

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

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

2.7.1	生物薬剤学試験及び関連する分析法.....	1
2.7.1.1	背景及び概観.....	3
2.7.1.1.1	製剤開発.....	4
2.7.1.1.1.1	臨床試験に使用した製剤.....	6
2.7.1.1.1.1.1	*製剤A.....	6
2.7.1.1.1.1.2	溶液製剤.....	7
2.7.1.1.1.1.3	各種製剤.....	7
2.7.1.1.2	注入器開発の概観.....	7
2.7.1.1.2.1	臨床試験及び██████████試験.....	7
2.7.1.1.2.1.1	*製剤C ^{注)}	7
2.7.1.1.2.1.2	オートインジェクター.....	8
2.7.1.1.3	生物製剤学試験の方法と根拠.....	8
2.7.1.1.4	分析法の概観.....	8
2.7.1.1.4.1	血漿中 tirzepatide 濃度測定に用いた生体試料分析法.....	9
2.7.1.1.4.2	ADA 分析法.....	9
2.7.1.1.4.3	NAb 分析法.....	10
2.7.1.1.5	In vitro 及び in vivo での製剤特性の概観.....	10
2.7.1.1.5.1	In vitro での製剤特性.....	10
2.7.1.1.5.2	In vivo での製剤特性.....	10
2.7.1.2	個々の試験結果の要約.....	10
2.7.1.2.1	GPGE 試験：Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of a Solution Formulation of Tirzepatide in Healthy Subjects.....	10
2.7.1.2.2	GPGS 試験：A Study to Compare the Pharmacokinetics of Tirzepatide Administered Subcutaneously by an Autoinjector versus *製剤C ^{注)} in Healthy Subjects.....	14
2.7.1.2.3	GPHI 試験：Effect of Injection Site on the Relative Bioavailability of a Single Dose of Tirzepatide in Subjects with Low and High Body Mass Indices.....	16
2.7.1.3	全試験を通しての結果の比較と解析.....	19

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

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

略語一覧

略語	定義
ACE	アフィニティーキャプチャー溶出 (affinity capture elution)
ADA	抗薬物抗体 (anti-drug antibody)
AI	オートインジェクター (autoinjector)
AUC	濃度 - 時間曲線下面積 (area under the concentration versus time curve)
AUC _{0-∞}	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 _{0-tlast}	0時間から最終定量可能時点 (t) までの濃度 - 時間曲線下面積 (area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration)
BMI	body mass index
cAMP	サイクリックアデノシン一リン酸 (3',5'-cyclic adenosine monophosphate)
CI	信頼区間 (confidence interval)
C _{max}	最高濃度 (maximum observed drug concentration)
DOE	実験計画法 (design of experiments)
ECL	電気化学発光法 (electrochemiluminescence)
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)
ISR	Incurred sample reanalysis
LC/MS	液体クロマトグラフ質量分析法 (liquid chromatography-mass spectrometry)
NAb	中和抗体 (neutralizing antibody)
PD	薬力学 (pharmacodynamic(s))
*製剤 ^{C注)}	*製剤 ^{C注)}
PK	薬物動態 (pharmacokinetic(s))
t _{1/2}	消失半減期 (half-life)
T2DM	2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus)
t _{max}	最高濃度到達時間 (time of maximum observed drug concentration)

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
G EGL	I8F-MC-G EGL
GPGM	I8F-MC-GPGM
GPGO	I8F-JE-GPGO
GPGP	I8F-JE-GPGP
GPGQ	I8F-MC-GPGQ
G PGR	I8F-MC-G PGR
G PGS	I8F-MC-G PGS
G PGT	I8F-MC-G PGT
G PHI	I8F-MC-G PHI
G PHX	I8F-MC-G PHX

2.7.1.1 背景及び概観

Tirzepatide 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り、投与方法は週 1 回皮下投与である。Tirzepatide は 39 個のアミノ酸残基から成る合成ペプチドで、その構造は GIP のアミノ酸配列をベースとしており、リンカーを介して C20 脂肪酸鎖が結合している (第 1.9 項)。Tirzepatide の分子量は約 4800 である。

Tirzepatide を皮下投与後の $t_{1/2}$ の平均値は約 5 日であり、週 1 回投与が可能である。臨床開発では 2 種類の製剤を使用した。初期の製剤は *製剤A であり、その後溶液製剤を開発した。

初めてヒトに投与した第 1 相試験、生物薬剤学試験、臨床薬理試験、及び第 2 相試験では、*製剤A ([] に充てん) を [] して [] で投与した (第 2.7.1.1.1 項)。一部の第 [] 相試験及び [] の第 [] 相試験では、*製剤C [] 又は AI を使用して溶液製剤を投与した。各試験で使用した製剤を表 2.7.1.1-2 に要約する。

*製剤C [] 及び AI (第 2.7.1.1.2 項) は [] を装着し、1 回投与量の tirzepatide を含有する。市販用製剤としては、tirzepatide 溶液 0.5 mL を充てんした AI のみを予定しており、*製剤C [] の市販予定はない。異なる用量の tirzepatide 投与には、薬液量は共通 (0.5 mL) で、濃度の異なる tirzepatide を充てんした AI を用いる。

絶対的バイオアベイラビリティ並びに投与製剤、投与部位及び注入器 (*製剤C [] 又は AI) が tirzepatide のバイオアベイラビリティに及ぼす影響を、健康被験者を対象とした生物薬剤学試験で評価した (表 2.7.1.1-1)。これらの試験の結果の概要を以下に示す (詳細は第 2.7.1.2 項参照)。

- *製剤A と溶液製剤で、PK、安全性、及び忍容性は類似していた。
- 健康被験者に *製剤A の tirzepatide 5 mg を腹部に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。
- 腹部、上腕、又は大腿という投与部位の違いは tirzepatide の曝露量に影響を与えなかったことから、tirzepatide はこれらのいずれの部位へも投与が可能であることが示された。
- *製剤C [] と AI での投与を比較したときの tirzepatide の PK は類似していた。

表 2.7.1.1-1 生物薬剤学試験の一覧

Trial Alias	Brief description of Study	Population	Dosing Regimen
I8F-MC-GPGE	PK, safety, and tolerability of the *製剤A compared to the solution formulation using a *製剤C注); IV administration to compute SC bioavailability	Healthy participants	Part A: Single SC 5 mg, solution versus *製剤A, crossover Part B: Single IV ~ 10 min infusion 0.5 mg Part C: Four SC doses QW 5 mg (Week 1), 5 mg (Week 2), 7.5 mg (Week 3) and 10 mg (Week 4) Part D: Single IV bolus 0.5 mg
I8F-MC-GPGS	PK of tirzepatide administered via a *製剤C注) compared to an autoinjector	Healthy participants	Single SC 5 mg, *製剤C注) versus autoinjector, crossover
I8F-MC-GPHI	Effect of injection site (abdomen, upper arm, thigh) on bioavailability.	Healthy participants with low and high BMI	Single SC 5 mg, abdomen versus thigh versus upper arm (3-way crossover)

Abbreviations: BMI = body mass index; IV = intravenous; PK = pharmacokinetics; QW = quaque week; SC = subcutaneous.

2.7.1.1.1 製剤開発

臨床開発では2種類の製剤を使用した(表 2.7.1.1-2)。第1相試験及び第2相試験では*製剤Aを使用した。その後、市販用製剤として溶液製剤を開発し、臨床試験にも使用した。物理化学的特性試験で両製剤の同等性/同質性を評価し、相対的バイオアベイラビリティ試験(GPGE試験)で両製剤が類似した薬物動態学的特性を示すことを確認した。臨床試験で使用したtirzepatide製剤の組成を表 2.7.1.1-3に示す。製剤の組成及び製造に関するさらなる情報を第 2.7.1.4.1項に示す。

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる

表 2.7.1.1-2 臨床試験に使用した tirzepatide 製剤及び形態の概要

Formulation Used	Presentation	Phase 1	Phase 2	Phase 3
*製剤A	██████████ ██████████ ██████████	I8F-MC-GPGA I8F-JE-GPGC I8F-MC-GPGE I8F-MC-GPGG I8F-MC-GPGT	I8F-MC-GPGB I8F-MC-GPGF	None
Solution Formulation	██████████ (10 mg/mL, 20 mg/mL, 30 mg/mL)	I8F-MC-GPGE	None	None
	*製剤C ^{注)} 0.5 mL Solution (5, 10, 15, 20, 25, and 30 mg/mL)	I8F-MC-GPGQ ^a I8F-MC-GPGR ^a I8F-MC-GPGS ^a	None	I8F-MC-GPGM
	Autoinjector 0.5 mL Solution (5, 10, 15, 20, 25, and 30 mg/mL)	I8F-MC-GPGS ^a I8F-MC-GPHI ^a	None	I8F-MC-GPGH I8F-MC-GPGI I8F-MC-GPGK I8F-MC-GPGL I8F-JE-GPGO I8F-JE-GPGP

^a Only █████ mg/mL solution used in these studies (████ mg dose)

表 2.7.1.1-3 臨床試験に使用した tirzepatide 製剤の組成

Ingredients		*製剤A	Solution		Rationale for Change
		Phases 1 and 2 Drug Product	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	Phase 3 and Commercial-Launch Drug Product	
Active Ingredient	Tirzepatide	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	2.5 mg/0.5 mL, 5 mg/0.5 mL, 7.5 mg/0.5 mL, 10 mg/0.5 mL, 12.5 mg/0.5 mL, and 15 mg/0.5 mL	Active ingredient, changed concentration to meet clinical dosing requirements
Buffer Components	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	N/A	To optimize product stability
	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
	Sodium phosphate dibasic heptahydrate	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	0.67 mg/0.5 mL (5 mM)	
Excipients	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	N/A	[REDACTED], not needed for solution formulation
	Sodium chloride	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	4.09 mg/0.5 mL (140 mM)	[REDACTED] agent, added to solution formulation for [REDACTED] and [REDACTED]
pH adjustment	HCl or NaOH	As needed to achieve pH [REDACTED]	As needed to achieve target pH	As needed to achieve target pH	No change
Solvent	Water for Injection	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	<i>q.s.</i> 0.5 mL	N/A

Abbreviations: N/A = not applicable; *q.s.* = quantity sufficient.

2.7.1.1.1.1 臨床試験に使用した製剤

2.7.1.1.1.1.1 *製剤A

プレフォーミュレーション研究及び早期臨床開発での処方設計検討に基づいて、*製剤Aを開発した (第 3.2.P.2 項)。*製剤A は、1 [REDACTED] 中に tirzepatide を [REDACTED] mg、添加物として [REDACTED] を含有した製剤である。安定性試験のデータによって、2~8°Cの長期間保存条件が裏付けられた。

実施医療機関で *製剤A を [REDACTED] 又は [REDACTED] で再溶解し、投与した。初期の臨床試験では、*製剤A を使用し、0.25~15 mg の用量範囲に対応させて適切な薬液量及び回数で投与した。

2.7.1.1.1.1.2 溶液製剤

プレフォーミュレーション研究、製剤開発経験、及び DOE 試験に基づいて、tirzepatide の溶液製剤を開発して最適化し、*製剤A から変更した。

DOE 試験では、tirzepatide の化学的及び物理的安定性に関する主要な配合パラメータを最適化し、重要な臨床試験及び市販用製剤の両方に適した溶液製剤を開発した。DOE 試験は tirzepatide 濃度、 、 、及び に注目して実施した。プレフォーミュレーション研究及び既知の情報に基づいて定められた tirzepatide 溶液製剤の最適条件を反映して、DOE 試験での検討範囲を選択した。

溶液製剤は、GPGE 試験で初めて臨床試験に使用した。この試験では、*製剤A から溶液製剤への変更が PK に及ぼす影響を評価するために、米国薬局方<797>「Pharmaceutical Compounding - Sterile Preparations」に従って実施医療機関で製剤を した。 した製剤は、10、20、及び 30 mg/mL の濃度の溶液として、 で施栓した の に入れて提供された。この状態で、2~8°C の冷蔵条件で、 時間安定であった。5~10 mg の用量範囲に対応するために本製剤を使用し、適切な薬液量及び回数で投与した。

溶液製剤は、2.5 mg/0.5 mL、5 mg/0.5 mL、7.5 mg/0.5 mL、10 mg/0.5 mL、12.5 mg/0.5 mL、及び 15 mg/0.5 mL の 6 種類の濃度で、皮下投与用に で施栓した mL 容量の ^{注)} に充てんして供給された。原薬濃度の異なった製剤を用意することで、製剤の濃度にかかわらず投薬容量を 0.5 mL に維持したまま、6 種類の用量の製剤を供給することができる。

2.7.1.1.1.1.3 各種製剤

該当なし

2.7.1.1.2 注入器開発の概観

*製剤B^{注)} から *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)。

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。原薬濃度の異なった製剤を用意することで、投薬容量を 0.5 mL に維持したまま、6 種類の用量の製剤を供給することができる。AI は、いずれの用量でも 1 回投与量の tirzepatide を含有する。*製剤C^{注)} 及び AI は、 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)。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 を目的とした追加の は 。

第 1 相 GPGS 試験で、健康被験者に tirzepatide 5 mg を *製剤C^{注)} 又は AI で投与したときの PK を比較した (第 2.7.1.2 項)。表 2.7.1.1-2 に示したとおり、 試験及び第 3 相試験 (試験を除く) でも、AI を使用した。

2.7.1.1.2.1 臨床試験及び 試験

2.7.1.1.2.1.1 *製剤C^{注)}

第 1 相試験 3 試験及び第 3 相試験 1 試験で使用した *製剤C^{注)} の注入器 (表 2.7.1.1-2) は、 に 及び がついた構成であった。 及び

は薬液に直接接触しないため、これらの構成部品に対する tirzepatide の を目的とした追加の は。

2.7.1.1.2.1.2 オートインジェクター

相対的バイオアベイラビリティ試験である GPGS 試験及び投与部位の PK に及ぼす影響を検討した GPPI 試験では、薬液充てんシリンジを AI に装着して tirzepatide を投与した。AI 投与機器の構成部品は薬液に直接接触しないため、これらの構成部品に対する tirzepatide の を目的とした追加の は実施しなかった。臨床試験用と市販用の AI では、及び に付いた のデザインが異なるが、それ以外に皮下投与を行う上でのデザインに重要な変更はなかった。

2.7.1.1.3 生物薬剤学試験の方法と根拠

臨床開発を通して、^{*製剤A} 又は溶液製剤を用い、tirzepatide を皮下投与又は静脈内投与した。^{*製剤A} と溶液製剤の相対的バイオアベイラビリティは、第1相 GPGE 試験で評価した(第2.7.1.2項)。表2.7.1.1-2に市販予定の溶液製剤を使用した第1相試験及び第3相試験の一覧を示す。

また、第1相の GPGQ、GPGR、GPGS、及び GPPI 試験、並びにすべての第3相試験では、製剤の投与には^{*製剤C(注)} 又は AI を使用した。^{*製剤C(注)} と AI の相対的バイオアベイラビリティは、第1相 GPGS 試験で評価した(第2.7.1.2項)。表2.7.1.1-2に AI を使用した第1相試験及び第3相試験の一覧を示す。

2.7.1.1.4 分析法の概観

血漿中 tirzepatide 濃度を測定するため、採取した PK 用試料を分析した。臨床開発を通して、同一の分析法を使用した(臨床薬理評価に使用した試験一覧を第2.7.2項表2.7.2.1-1に示す)。Tirzepatide (リンカー部分及びアシル側鎖を含むフルレングスのペプチド)を、バリデートされた LC/MS 法で測定した。本 LC/MS 法は社(米国)で開発され、バリデートされた。

血漿中 tirzepatide 濃度を測定するための分析法及び分析性能の詳細を第2.7.1.4.2項に示す。各試験で使用した血漿中 tirzepatide 濃度測定のための分析法及びその概要(手順、分析範囲、測定間の精度、測定間の真度、及び安定性評価など)を表2.7.1.4-1に示す。

分析法及びバリデーション報告書を第5.3.1.4項に添付する。

免疫原性の分析法とそのバリデーション、臨床試験データ、並びに免疫原性と tirzepatide の曝露量、有効性、及び安全性との関連性を含む包括的な要約を Integrated Summary of Immunogenicity (第5.3.5.3.4項)に示した。

Tirzepatide に対する ADA 及び NAb を測定するため、採取した免疫原性用試料を分析した。ADA 発現のスクリーニング及び確認のため、ACE-ECL をイーライリリー・アンド・カンパニーで開発した。ACE 分析法は、公表されている手法(Bourdage et al. 2007; Butterfield et al. 2010)に基づくものである。ADA 分析法の開発とバリデーション、ADA 発現のスクリーニングと確認、特異性、感度、陽性対照の選択、ADA 陽性の閾値の決定、及び耐薬剤性に関する詳細は、CTD 第5.3.1.4.7項 Method History Report: ADA に示した。ADA 分析法は完全にバリデートされ、臨床

試験で得た試料は [REDACTED] (米国) で分析された。Tirzepatide の GIP 受容体及び GLP-1 受容体の活性化に対する NAb を検出するために、2 種類の cell-based NAb 分析法をイーライリリー・アンド・カンパニーで開発した。NAb 分析法の開発とバリデーション、特異性、感度、陽性対照の選択、NAb 陽性の閾値の決定、及び耐薬剤性に関する詳細は、CTD 第 5.3.1.4.7 項 Method History Report: NAb に示した。NAb 分析法は完全にバリデートされ、臨床試験で得た試料は [REDACTED] で分析された。なお、これらの分析法は FDA の Guidance for Industry: Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins (FDA 2019) 及び Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins (EMA 2017) に準じてバリデートされた。

2.7.1.1.4.1 血漿中 tirzepatide 濃度測定に用いた生体試料分析法

すべての臨床試験で、フルバリデートされた LC/MS 法を用いて血漿中 tirzepatide 濃度を測定した (第 2.7.1.4.2 項参照)。最初に、96 穴プレートを用いて血漿中の tirzepatide をイムノアフィニティ抽出した。内標準物質には tirzepatide の安定同位体標識体である LSN3316897 を使用した。続けて、Heated Electrospray Ionization™ (HESI) 及び High Resolution Accurate Mass Monitoring (HRAM) を装着した Q Exactive 又は Q Exactive Plus quadrupole-orbitrap 質量分析計を用いて、2.00~500 ng/mL の標準曲線の範囲で tirzepatide 及び内標準物質を定量した。濃度はピーク面積比を用いて計算し、検量線の直線性は $1/x^2$ 重み付け線形回帰分析により決定した。バリデーション試験の測定間の真度 (%RE) は -0.5%~10.9% であり、測定間の精度 (%CV) は 4.5%~12.2% であった。測定間の真度及び測定間の精度は、事前に定義したすべての基準を満たした。各分析バッチには、検量線範囲を定めるための quality control サンプルを含めた。定量上限値 (500 ng/mL) 超の濃度であった血漿試料を、最大 100 倍まで希釈した。Tirzepatide のすべての臨床試験で ISR を実施し、ISR の 2/3 以上で差が 30% 以内であったため、分析法が ISR の基準を満たすことが確認された。

2.7.1.1.4.2 ADA 分析法

ACE-ECL の基本的な方法は、以下のとおりであった。(1) ADA と tirzepatide を含む可能性のある血清試料を酸処理して免疫複合体を乖離させた。(2) 酸処理した試料を、N 末端及び C 末端ビオチン標識 tirzepatide 類似体の混合物でコーティングしたプレート上で中和し、ADA を捕捉させた。(3) 遊離 tirzepatide を洗浄除去した後、酸処理によりプレートから ADA を乖離させた。(4) 2 つ目のプレート上で試料を中和させ、ADA を固定させた。(5) ストレプトアビジン-ルテニウムに結合した N 末端及び C 末端ビオチン標識 tirzepatide 類似体を反応させ、光生成の共反応物としてトリプロピルアミンバッファーを使用して、ECL (Meso Scale Discovery) で ADA を検出した。

この基本的な方法を Tier 1 (スクリーニング) で使用し、すべての試料を Tier 1 で評価した。Tier 2a (確認) では、Tier 1 のスクリーニングでカットポイント以上の結果であった試料を評価した。Tier 2a で ADA 陽性が確認された試料を、Tier 2b (内因性 GIP への交差反応性結合)、Tier 2c (内因性 GLP-1 への交差反応性結合)、Tier 3 (抗体価評価)、Tier 4a (tirzepatide の GIP 受容体活性化能に対する NAb) 及び Tier 4b (tirzepatide の GLP-1 受容体活性化能に対する NAb)

で評価した (NAb 分析法の概要は第 2.7.1.1.4.3 項参照)。Tier 2a、Tier 2b、Tier 2c 及び Tier 3 では、Tier 1 の基本的な分析法をわずかに変更して使用した。

2.7.1.1.4.3 NAb 分析法

Tirzepatide の GIP 受容体活性化に対する NAb を検出するための cell-based NAb 分析法 (Tier 4a) では、ヒト GIP 受容体及び cAMP 応答配列結合ルシフェラーゼ遺伝子が安定導入された HEK293 細胞を用いた。Tirzepatide 曝露により、GIP 受容体はアデニル酸シクラーゼを活性化し、cAMP を生成する。細胞溶解物中の cAMP が増加すると、ECL シグナルが減少する。このことから、tirzepatide 濃度の増加に比例して、GIP 受容体への結合を介して cAMP 産生が増加し、ECL シグナルが減少する。NAb は、一定濃度の tirzepatide の存在下での、ECL シグナルの増加によって検出した。

Tirzepatide の GLP-1 受容体活性化に対する NAb を検出するための cell-based NAb 分析法 (Tier 4b) では、ヒト GLP-1 受容体及び cAMP 応答配列結合ルシフェラーゼ遺伝子が安定導入された HEK293 細胞を用いた。Tier 4a と同様に、cAMP 産生を指標に Tier 4b で NAb を検出した。

2.7.1.1.5 In vitro 及び in vivo での製剤特性の概観

2.7.1.1.5.1 In vitro での製剤特性

該当なし

2.7.1.1.5.2 In vivo での製剤特性

該当なし

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

Tirzepatide のバイオアベイラビリティに影響を及ぼす可能性のある因子を、生物薬剤学試験 3 試験で評価した。これらの生物薬剤学試験の一覧を表 2.7.1.1-1 に示し、各試験の治験総括報告書を第 5.3 項に添付した。

2.7.1.2.1 GPGE 試験 : Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of a Solution Formulation of Tirzepatide in Healthy Subjects

GPGE 試験は、tirzepatide 溶液製剤のバイオアベイラビリティを評価した、52 例の外国人健康被験者を対象とした 4 パートで構成された単施設、第 1 相試験であった。GPGE 試験の 4 パート (パート A、B、C、及び D) を表 2.7.1.2-1 に要約する。

表 2.7.1.2-1 各パートの概要 (GPGE 試験)

	Design	Objective	Dosing	N	PK Sampling
Part A	Randomized, 2 period, 2-treatment, crossover study	To evaluate the PK of a single SC dose of tirzepatide, administered as solution formulation versus ^{*製剤A} in healthy participants.	5-mg SC dose as a solution formulation versus a ^{*製剤A} . The washout period between the 2 doses was at least 35 days.	20	For each period: predose and up to 37 days postdose
Part B	Fixed, single-arm study	To evaluate the PK of a single IV dose of tirzepatide, solution formulation, in healthy participants.	Single 0.5-mg IV ~10 minutes infusion	8	Predose and up to at least 70 days postdose
Part C	Randomized, placebo-controlled, 4-week titration study	To primarily evaluate the safety and tolerability of tirzepatide following multiple SC weekly doses of a solution formulation in healthy participants. Secondary objective was to evaluate the PK of tirzepatide, administered as a solution formulation.	Solution formulation SC at a dose of 5 mg on Days 1 (Week 1) and 8 (Week 2) 7.5 mg on Day 15 (Week 3), and 10 mg on Day 22 (Week 4).	16	For each of the 4 doses: predose and samples up to 72 hours postdose. An additional sample at 57 days after the first dose
Part D	Fixed, single-arm study	To evaluate the PK of a single bolus IV dose of tirzepatide, ^{*製剤A} , in healthy participants	Single 0.5-mg IV dose, bolus.	8	Predose, and up to at least 70 days postdose

Abbreviations: IV = intravenous; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous.

結果及び結論

パート A の結果、^{*製剤A} 又は溶液製剤の tirzepatide 5 mg を皮下投与したときの tirzepatide の PK は類似しており、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-t_{last}}$ 、及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は生物学的同等性の基準である 0.80 から 1.25 の範囲内であった (表 2.7.1.2-2)。両製剤の t_{max} に統計学的に有意な差はなかった (表 2.7.1.2-3)。

パート B の目的は、tirzepatide の絶対的バイオアベイラビリティを算出するための静脈内投与データを得ることであった。パート B では皮下投与を実施していないが、GPGA 試験で tirzepatide 0.5 mg を皮下投与したときの曝露量 (AUC 及び C_{max}) と比較して、パート B で静脈内投与したときの曝露量は 8 例すべての被験者で低く、絶対的バイオアベイラビリティを算出できなかった。曝露量が想定より小さくなったことは薬物の投与が不正確であったことに起因すると考えられるが、原因は詳細に調査したものの不明である。

パート B で絶対的バイオアベイラビリティを算出できなかったため、パート D を追加し、^{*製剤A} を静脈内ボラス投与したときの PK を評価し、tirzepatide の絶対的バイオアベイラビリティを算出した。パート D の静脈内ボラス投与したときのデータに基づく、パート A の ^{*製剤A} の 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 (第 2.7.6.4 項 表 2.7.6.4-3)。また、静脈内ボラス投与したときの $t_{1/2}$ は約 100 時間であり、皮下投与したときの $t_{1/2}$ (約 5 日) とおおむね同等であった。

パート C では、主要目的である tirzepatide 溶液製剤 5/5/7.5/10 mg (投与 1 週時及び 2 週時に 5 mg、3 週時に 7.5 mg、4 週時に 10 mg) を投与したときの安全性及び忍容性の評価に加え、tirzepatide 5、7.5、及び 10 mg を投与したときの PK も評価した。PK の結果は、^{*製剤A} を用いた第 1 相試験の結果と一貫していた (第 2.7.6.4 項 表 2.7.6.4-4)。なお、本パートの 7.5 及び 10 mg の用量は、第 3 相試験で最高用量 15 mg の投与に用いる濃度と同じ 30 mg/mL 溶液で投与された。

表 2.7.1.2-2 パート A : tirzepatide を皮下投与したときの PK パラメータの比較 (GPGE 試験)

Parameter	Treatment (5 mg Tirzepatide SC)	N	Geometric LS mean	Ratio of geometric LS mean (Solution : *製剤A)	90% CI for the ratio (Lower, Upper)
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	*製剤A solution	19 20	112737 108919	0.966	(0.943, 0.990)
AUC _{0-tlast} (ng.h/mL)	*製剤A solution	19 20	111539 107473	0.964	(0.940, 0.988)
C _{max} (ng/mL)	*製剤A solution	20 20	524 575	1.1	(1.03, 1.17)

Abbreviations: AUC_{0-∞} = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC_{0-tlast} = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous.

Model: Log(PK) = Treatment + Period + Sequence + Subject + Random Error, where Subject is fitted as a random effect

Note: One participant withdrew from the study prior to completing Period 2. This participant received tirzepatide 5 mg solution formulation in Period 1 and *製剤A in Period 2. All remaining 19 participants completed both periods of treatment per plan.

表 2.7.1.2-3 パート A : tirzepatide を皮下投与したときの t_{max} の比較 (GPGE 試験)

Parameter	Treatment (5 mg Tirzepatide SC)	N	Median	Median of differences (Solution - *製剤A)	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-value
t _{max} (h)	*製剤A solution	20 20	24.00 23.99	-0.001	(-3.95, 0.06)	0.7454

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects; SC = subcutaneous; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

t_{max} analyzed using a Wilcoxon rank sum test

2.7.1.2.2 GPGS 試験 : A Study to Compare the Pharmacokinetics of Tirzepatide Administered Subcutaneously by an Autoinjector versus ^{*製剤C注)} in Healthy Subjects

GPGS 試験は、AI 及び ^{*製剤C注)} を用いて tirzepatide を投与したときの PK を評価した、45 例の外国人健康被験者を対象とした非盲検、無作為化、2 期間、2 シークエンス、クロスオーバー、第 1 相試験であった。被験者は、2 種類のシークエンスのいずれかに無作為に割り付けられ、tirzepatide 5 mg/0.5 mL を、AI 及び ^{*製剤C注)} を用いて単回皮下投与した。Tirzepatide の投与は少なくとも 35 日の間隔を開けて実施した。投与前及び投与後 840 時間まで tirzepatide の PK 評価のための血液検体を採取した。AUC_{0-∞} と C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 90% CI が 0.80 から 1.25 に含まれている場合に、2 つの注入器使用時の PK が類似するとした。

結果及び結論

AI 又は ^{*製剤C注)} で tirzepatide 5 mg を投与したときの AUC_{0-∞} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は生物学的同等性の基準である 0.80 から 1.25 の範囲内であり (表 2.7.1.2-4)、PK が類似することが確認された (第 2.7.6.3 項 図 2.7.6.3-2)。両注入器で tirzepatide の t_{max} も類似していた。第 3 相試験ではいずれの注入器も使用されたが、市販用製剤としては AI の使用が予定されている (表 2.7.1.2-5)。

表 2.7.1.2-4 AI (1×0.5 ml) 及び *製剤C注(1×0.5 ml) で tirzepatide 5 mg を皮下投与したときの tirzepatide の PK パラメータの比較 (GPGS 試験)

Parameter	Treatment (5 mg tirzepatide SC)	n	Geometric least squares mean (90% CI)	Ratio of geometric least squares mean (AI: *製剤C注) (90% CI)
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	*製剤C注	42	103379 (98731, 108246)	0.979 (0.962, 0.997)
	AI	42	101220 (96669, 105986)	
C _{max} (ng/mL)	*製剤C注	44	557 (526, 591)	0.955 (0.905, 1.01)
	AI	42	532 (501, 565)	

Abbreviations: AI = autoinjector; AUC_{0-∞} = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; n = number of participants; PK = pharmacokinetics; *製剤C注; SC = subcutaneous.

Model: Log(PK) = Device + Sequence + Period + Subject(Sequence) + Random Error, where Subject(Sequence) is fitted as a random effect

Note: Two participants withdrew from the study prior to the AI period. These participants received tirzepatide 5 mg in the *製剤C注 Period and *製剤A n in Period 2. All remaining 42 participants completed both periods of treatment per plan.

表 2.7.1.2-5 AI (1×0.5 ml) 及び *製剤C注(1×0.5 ml) で tirzepatide 5 mg を皮下投与したときの tirzepatide の t_{max} の比較 (GPGS 試験)

Parameter	Treatment (5 mg tirzepatide SC)	n	Median (Min, Max)	Median of differences (AI- *製剤C注) (approximate 90% CI)	P-value
t _{max} (h)	*製剤C注	41	24.00 (8.00, 48.00)	0.00 (-4.00, 4.00)	0.5246
	AI	41	24.00 (8.00, 144.12)		

Abbreviations: AI = autoinjector; CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; n = number of observations; *製剤C注; SC = subcutaneous; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

Note: t_{max} is analyzed using the procedure PROC UNIVARIATE and p-values are reported from the Wilcoxon signed rank test.

2.7.1.2.3 GPHI 試験 : Effect of Injection Site on the Relative Bioavailability of a Single Dose of Tirzepatide in Subjects with Low and High Body Mass Indices

GPHI 試験は、大腿部及び上腕部に tirzepatide を投与したときの、腹部投与に対する相対的バイオアベイラビリティを評価した、54 例の外国人健康被験者を対象とした非盲検、3 期間、クロスオーバー、第 1 相試験であった。低 BMI 集団 (18.5 kg/m² 以上 27.0 kg/m² 以下、N=27) と高 BMI 集団 (27.1 kg/m² 以上 45.0 kg/m² 以下、N=27) を比較したときの tirzepatide のバイオアベイラビリティも評価した (第 2.7.2.2.2.4.1 項)。各 BMI 群の被験者は 3 つの投与部位シーケンスのうちのいずれかのシーケンスに無作為に組み入れ、それぞれのシーケンスの投与部位順に、上腕部 (Test 1)、大腿部 (Test 2)、及び腹部 (Reference) に AI で tirzepatide 5 mg を単回皮下投与した。薬物が完全に消失するための十分な時間を確保するため、各投与は少なくとも 35 日の間隔を開けて実施した。投与前及び投与後 840 時間まで tirzepatide の PK 評価のための血液検体を採取した。

結果及び結論

Tirzepatide 5 mg を投与したときの PK は、上腕部又は大腿部に投与したときと腹部に投与したときで類似していた。投与部位は、tirzepatide 5 mg を投与したときの曝露量に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった (表 2.7.1.2-6、第 2.7.6.2 項 図 2.7.6.2-2)。Tirzepatide 5 mg を単回皮下投与したときの全身曝露量 (AUC_{0-∞}及び C_{max}) について、腹部投与時に対する大腿部投与時及び上腕部投与時の最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は 0.8 から 1.25 の範囲内であり、投与部位間で統計学的に有意な差はなかった。

いずれの部位への投与でも、t_{max} の中央値は 24 時間であった (表 2.7.1.2-7)。大腿部投与時と腹部投与時の被験者内の t_{max} の差の中央値は 12 時間であり、大腿部投与時で遅く、順位和検定の結果、両投与部位で t_{max} の分布が異なることが示されたが (p=0.0013)、大腿部投与時と腹部投与時の t_{max} の 12 時間の差は、tirzepatide の臨床薬理試験全般で認められた t_{max} の範囲 (最小値～最大値 : 8~72 時間) 内であった。腹部投与時と上腕部投与時との間では t_{max} に差は認められなかった。

本試験のデータから、tirzepatide は腹部、上腕部、及び大腿部のいずれの部位でも、用量調整することなく皮下投与できることが示された。

表 2.7.1.2-6 投与部位別の血漿中 tirzepatide の PK パラメータの比較 (GPHI 試験)

Parameter	Injection site	N	Geometric least squares mean (90% CI)	Ratio of geometric least squares mean (Test : Reference) (90% CI)
AUC _{0-∞} (h.ng/mL)	Abdomen (Reference)	54	112139 (106557, 118014)	
	Thigh (Test 2)	53	106830 (101508, 112432)	0.953 (0.935, 0.970)
	Upper Arm (Test 1)	54	110963 (105439, 116776)	0.990 (0.972, 1.01)
C _{max} (ng/mL)	Abdomen (Reference)	54	603 (574, 634)	
	Thigh (Test 2)	53	520 (495, 547)	0.862 (0.818, 0.909)
	Upper Arm (Test 1)	54	556 (529, 584)	0.921 (0.874, 0.971)
AUC _{0-tlast} (h.ng/mL)	Abdomen (Reference)	54	110424 (104861, 116282)	
	Thigh (Test 2)	53	104718 (99438, 110278)	0.948 (0.931, 0.966)
	Upper Arm (Test 1)	54	109086 (103591, 114873)	0.988 (0.970, 1.01)

Abbreviations: AUC_{0-∞} = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC_{0-tlast} = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; N = number of observations; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous.

Notes: Model: Log(PK) = Injection Site + Period + Sequence + Subject(Sequence) + Random Error, where Subject(Sequence) was fitted as a random effect. AUC_{0-∞} and C_{max} are the primary endpoints. AUC_{0-tlast} was also analyzed as an exploratory parameter.

表 2.7.1.2-7 投与部位別の血漿中 tirzepatide の t_{max} の比較 (GPHI 試験)

Injection site	n	Median (Min, Max)	Median of differences (Test-Reference) (approximate 90% CI)	P-value
Abdomen (Reference)	54	24.00 (8.00, 48.00)		
Upper Arm (Test 1)	54	24.00 (8.00, 120.17)	0.00 (-4.00, 11.98)	0.6734
Abdomen (Reference)	53	24.00 (8.00, 48.00)		
Thigh (Test 2)	53	24.00 (8.00, 144.00)	12.00 (0.00, 12.00)	0.0013

Abbreviations: CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; n = number of observations; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.
 t_{max} was analyzed using the procedure PROC UNIVARIATE and p-values are reported from the Wilcoxon signed rank test

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

第1相 GPGS 試験で、AI 及び<sup>*製剤
C注)</sup>を用いて tirzepatide 5 mg を皮下投与したときの PK を評価した。第3相試験ではいずれの注入器も使用したが、市販用製剤としては AI の使用が予定されている。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、母集団薬物動態解析での共変量解析でも評価した。その結果、^{*製剤C注)}と 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。本解析の詳細については、Population PK/PD report (第 5.3.3.5.2 項) Section 9.1.1 を参照のこと。

【参考文献】

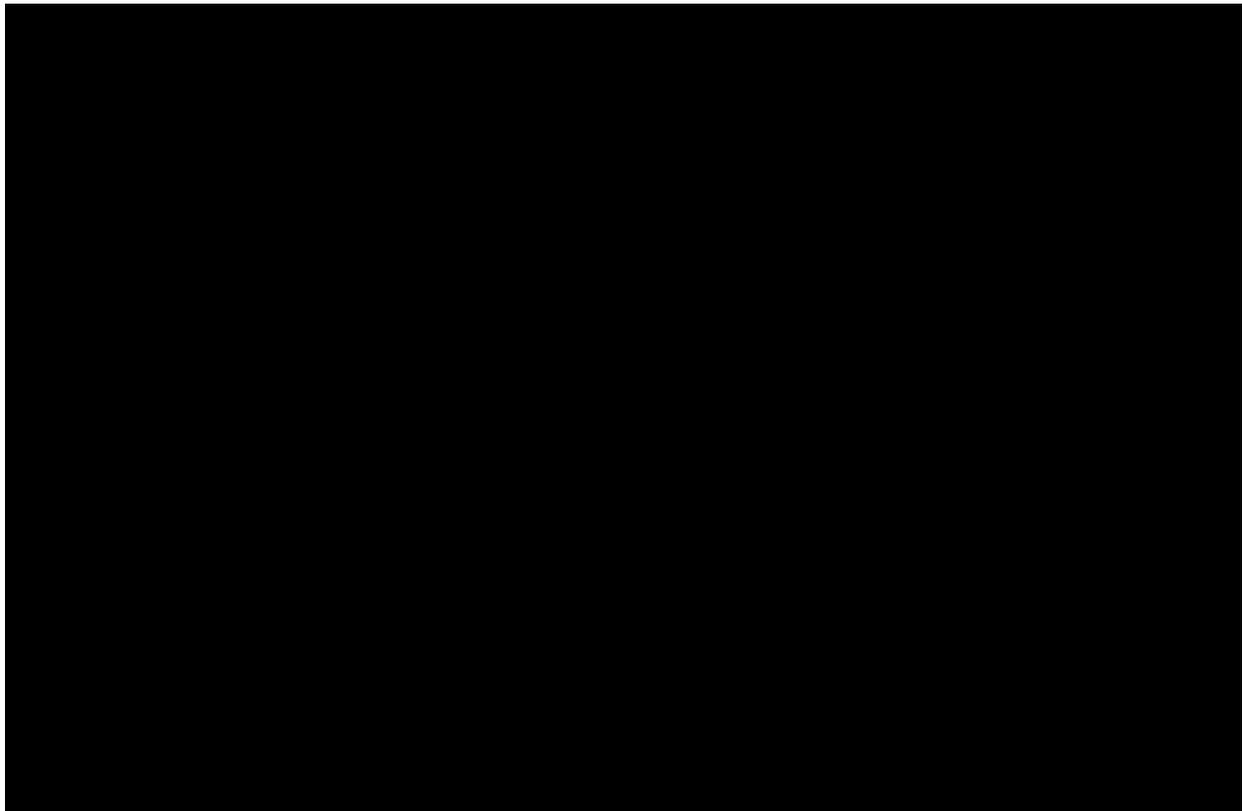
Bourdage JS, Cook CA, Farrington DL, et al. An Affinity Capture Elution (ACE) assay for detection of anti-drug antibody to monoclonal antibody therapeutics in the presence of high levels of drug. *J Immunol Methods*. 2007;327(1-2):10-17. doi: 10.1016/j.jim.2007.07.004

Butterfield AM, Chain JS, Ackermann BL, et al. Comparison of assay formats for drug-tolerant immunogenicity testing. *Bioanalysis*. 2010;2(12):1961-1969. doi: 10.4155/bio.10.136.

[EMA] European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins. 2017. Accessed March 14, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf

[FDA] United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Immunogenicity testing of therapeutic protein products – developing and validating assays for anti-drug antibody detection. 2019. Accessed March 14, 2022. <https://www.fda.gov/media/119788/download>

2.7.1.4 付録



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

2.7.2 臨床薬理試験

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.2	臨床薬理試験	1
2.7.2.1	背景及び概観	4
2.7.2.1.1	臨床薬理プログラムの目的	4
2.7.2.1.2	臨床薬理プログラムの結論	8
2.7.2.2	個々の試験結果の要約	16
2.7.2.2.1	ヒト生体試料を用いた in vitro 試験	16
2.7.2.2.1.1	タンパク結合	17
2.7.2.2.1.2	Tirzepatide が他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響	18
2.7.2.2.1.2.1	Tirzepatide のチトクローム P450 阻害作用	18
2.7.2.2.1.2.2	Tirzepatide のチトクローム P450 誘導作用	18
2.7.2.2.1.3	Tirzepatide のトランスポーター阻害作用	19
2.7.2.2.2	臨床薬理試験	22
2.7.2.2.2.1	日本人 T2DM 患者の薬物動態及び薬力学	22
2.7.2.2.2.1.1	GPGC 試験	22
2.7.2.2.2.1.2	GPGO 試験	28
2.7.2.2.2.2	外国人健康被験者及び T2DM 患者の薬物動態及び薬力学	33
2.7.2.2.2.2.1	GPGA 試験	33
2.7.2.2.2.3	体内動態及び代謝試験	37
2.7.2.2.2.3.1	GPHX 試験	37
2.7.2.2.2.4	内因性要因の影響	38
2.7.2.2.2.4.1	GPHI 試験	38
2.7.2.2.2.4.2	GPGG 試験	42
2.7.2.2.2.4.3	GPGQ 試験	46
2.7.2.2.2.5	他の薬剤の薬物動態及び薬力学に及ぼす tirzepatide の影響	49
2.7.2.2.2.5.1	GPGR 試験	49
2.7.2.2.2.6	Tirzepatide の薬力学的効果	51
2.7.2.2.2.6.1	GPGT 試験	51
2.7.2.2.3	母集団薬物動態／薬力学解析に使用した試験	57
2.7.2.3	全試験を通しての結果の比較と解析	61
2.7.2.3.1	健康被験者と T2DM 患者の薬物動態の比較	62
2.7.2.3.2	吸収	62
2.7.2.3.3	分布	63
2.7.2.3.4	代謝	63
2.7.2.3.5	排泄	64
2.7.2.3.6	用量比例性及び時間依存性	64
2.7.2.3.7	内因性要因が tirzepatide の薬物動態に及ぼす影響	65
2.7.2.3.7.1	疾患重症度	65
2.7.2.3.7.2	体重	65
2.7.2.3.7.3	年齢	66
2.7.2.3.7.4	小児患者	66
2.7.2.3.7.5	性別	66
2.7.2.3.7.6	人種/民族	66
2.7.2.3.7.7	腎機能障害	66
2.7.2.3.7.8	肝機能障害	67
2.7.2.3.7.9	遺伝子変異	67
2.7.2.3.8	外因性要因の影響	67
2.7.2.3.8.1	Tirzepatide の PK に他剤の併用が及ぼす影響	67
2.7.2.3.9	Tirzepatide が他剤の PK に及ぼす影響	68
2.7.2.3.9.1	Tirzepatide の胃内容排出遅延作用を介した薬物相互作用	68

2.7.2.3.9.2	代謝酵素を介した薬物相互作用	71
2.7.2.3.9.3	トランスポーターを介した薬物相互作用	71
2.7.2.3.10	薬力学的特性	72
2.7.2.3.11	曝露量-反応関係	72
2.7.2.3.11.1	有効性に関する曝露量-反応関係	72
2.7.2.3.11.2	安全性に関する曝露量-反応関係	78
2.7.2.3.12	国内外の被験者の薬物動態及び薬力学の比較	92
2.7.2.3.12.1	薬物動態	92
2.7.2.3.12.1.1	ノンコンパートメント解析で得られた PK パラメータ	92
2.7.2.3.12.1.2	血漿中 tirzepatide のトラフ濃度	93
2.7.2.3.12.1.3	母集団薬物動態解析	94
2.7.2.3.12.2	曝露量-反応関係	95
2.7.2.3.13	用法用量の設定根拠	100
2.7.2.3.13.1	維持用量及び用量漸増法	100
2.7.2.3.13.2	用法	105
2.7.2.3.13.3	投与部位	108
2.7.2.3.13.4	投与デバイス	108
2.7.2.4	特別な試験	108
2.7.2.4.1	免疫原性	108

2.7.2 臨床薬理試験

略語一覧

略語	定義
ADA	抗薬物抗体 (anti-drug antibody)
AI	オートインジェクター (autoinjector)
AUC	濃度 - 時間曲線下面積 (area under the concentration versus time curve)
AUC _{0-∞}	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 _{0-tlast}	0時間から最終定量可能時点 (t) までの濃度 - 時間曲線下面積 (area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration)
AUC _t	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)
BCRP	乳癌耐性タンパク質 (breast cancer resistance protein)
BMI	body mass index
cDI	clamp disposition index
CI	信頼区間 (confidence interval)
CLcr	クレアチニンクリアランス (creatinine clearance)
CL/F	見かけのクリアランス (apparent clearance)
C _{max}	最高濃度 (maximum observed drug concentration)
CYP	チトクローム P450 (cytochrome P450)
C _{ss}	定常状態での平均血漿中濃度 (average steady-state concentration)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CV	変動係数 (coefficient of variation)
DDI	薬物相互作用 (drug-drug interaction)
EC ₅₀	50%最大反応 (50% of maximal response)
eGFR	推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate)
ESRD	末期腎疾患 (end stage renal disease)
FDA	米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration)
FP	蛍光偏光 (florescence polarization)
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)
HEK	ヒト胎児腎 (human embryonic kidney)
HSA	ヒト血清アルブミン (human serum albumin)
IC ₅₀	50%最大阻害濃度 (half maximal inhibitory concentration)
ISR	インスリン分泌速度 (insulin secretion rate)
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 (liquid chromatography-tandem mass spectrometry)
MATE	multidrug and toxin extrusion protein
MDRD	modification of diet in renal disease
MHLW	厚生労働省 (Ministry of Health, Labour and Welfare)
MTD	最大耐用量 (maximum tolerated dose)
NOAEL	無毒性量 (no observable adverse effect level)
OAT	有機アニオン系輸送体 (organic anion transporter)

OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド (organic anion transporting polypeptide)
OCT	有機カチオントランスポーター (organic cation transporter)
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)}
P-gp	P糖タンパク質 (P-glycoprotein)
PK	薬物動態 (pharmacodynamic(s))
PopPK	母集団薬物動態 (population pharmacokinetics)
QTc	補正 QT (corrected QT)
QTcF	Fridericia 法を用いた補正 QT (QT interval using Fridericia's correction)
$t_{1/2}$	消失半減期 (half-life)
T2DM	2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus)
t_{max}	最高濃度到達時間 (time of maximum observed drug concentration)
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)
VAS	視覚的アナログ尺度 (visual analog scale)
Vd/F 又は V/F	見かけの分布容積 (apparent volume of distribution)
Vz	消失相の分布容積 (volume of distribution during the terminal phase)

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
GURL	I8F-MC-GURL
GPGM	I8F-MC-GPGM
GPGO	I8F-JE-GPGO
GPGP	I8F-JE-GPGP
GPGQ	I8F-MC-GPGQ
GAGR	I8F-MC-GAGR
GPGS	I8F-MC-GPGS
GPGT	I8F-MC-GPGT
GPHI	I8F-MC-GPHI
GPHX	I8F-MC-GPHX

2.7.2.1 背景及び概観

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り、投与方法は週 1 回皮下投与である。

GIP 及び GLP-1 の既知の生理学的及び薬理学的特性に基づくと、GIP 及び GLP-1 からのシグナル伝達を組み合わせることにより、T2DM 患者に炭水化物、脂質代謝、及び体重のコントロールの改善をもたらすと考えられており、これらが既存の選択的 GLP-1 受容体作動薬で認められている効果を超えることが期待されている。

2.7.2.1.1 臨床薬理プログラムの目的

臨床薬理プログラムの目的を以下に示す。

- 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の探索
- Tirzepatide が他剤の PK に及ぼす影響の評価
 - 経口避妊薬の PK に及ぼす影響
 - PBPK モデルを用いた、tirzepatide の胃内容排出遅延作用が経口併用薬（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、ノルゲステマト、シタグリプチン、及び S-ワルファリン）の PK に及ぼす影響の評価
- 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
- PD に関連する tirzepatide の作用機序の評価
 - 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
- 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）、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）、低血糖
- 安全性、忍容性、免疫原性、PK、及び PD 解析に基づく、開発段階及び市販後の推奨用量の検討

これらを、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（表 2.7.2.1-1）。

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。Tirzepatide の $t_{1/2}$ は約 5 日であり、週 1 回投与レジメンが支持された。臨床薬理試験では、0.5～15 mg の用量範囲で 4～28 週間の反復投与を行った。対象集団には、健康被験者 361 例、T2DM 患者 209 例が含まれた。

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（詳細は Population PK/PD report [第 5.3.3.5.2 項] を参照）。

一部の臨床薬理試験では、市販のデュラグルチド及びセマグルチドを対照薬として使用した。

臨床薬理試験、第 2 相試験、及び第 3 相試験の主要な結論を第 2.7.2.1.2 項に記載し、各試験の結果を第 2.7.2.2 項に記載する。なお、国内第 3 相 GPGO 試験補遺の PK 及び PD の結果も、第 2.7.2.2 項に記載する。

PopPK 解析及び用量設定に関する全試験を通しての結果の比較と解析を第 2.7.2.3 項に記載する。

いずれの試験でも安全性及び忍容性を評価しており、安全性データを各試験の第 2.7.6 項に記載する。

表 2.7.2.1-1 臨床薬理評価に使用した試験の概略

Study	Description	Population	SC Dosing Regimen
<i>PK and/or PD in Japanese Patients with T2DM</i>			
GPGC	Multiple-dose safety, PK, PD	Japanese T2DM (diet/exercise control or using single OAM [metformin or DPP-IV inhibitor])	Total dosing duration: 8 weeks TZP QW dose range: 2.5 to 15 mg [1] 2.5 mg (2 weeks), 5 mg (2 weeks), 10 mg (4 weeks) [2] 5 mg (2 weeks), 10 mg (4 weeks), 15 mg (2 weeks) [3] 5 mg for 8 weeks or Placebo
GPGO addendum	Multiple dose PK, PD	Japanese T2DM (diet / exercise control)	TZP QW: 5, 10, or 15 mg QW ^c for 52 weeks or Dulaglutide 0.75 mg QW for 52 weeks
<i>Healthy Participant PK, PD, and Tolerability</i>			
GPGA	Single- and multiple-dose safety, PK, and PD	Healthy participants	[A] SAD: 0.25, 0.5, 1, 2.5, 5.0, and 8 mg TZP or placebo [B] MAD total dosing duration 4 weeks TZP QW [1] 0.5 mg [2] 1.5 mg [3] 4.5 mg TZP QW dose escalation: [4] 5/5/8/10 mg each dose for 1 week or Dulaglutide: 1.5 mg QW or Placebo
<i>PK and/or PD in Patients with T2DM</i>			

Study	Description	Population	SC Dosing Regimen
GPGA	Multiple-dose safety, PK, and PD	T2DM [diet/exercise control or using single OAM (metformin or SU)]	Total dosing duration: 4 weeks TZP QW: [1] 0.5 mg [2] 5 mg TZP QW dose escalation: [3] 5/5/10/10 mg each dose for 1 week TZP QW dose escalation: [4] 5/5/10/15 mg each dose for 1 week or Placebo
Disposition and Metabolism Study			
GPHX	Disposition of radioactivity and PK	Healthy males	Single 2.9-mg dose ^a [¹⁴ C-TZP 100 µCi]
Effect of Injection Delivery Device on PK			
GPGS	Effect of injection device	Healthy Participants	Single 5-mg dose TZP delivered through *製剤 ^(C注) vs single-dose pen (autoinjector) (cross-over study)
Effect of Intrinsic Factors			
GPHI	Effect of BMI	Healthy participants; low and high BMI	Single 5 mg TZP
GPGG	Effect of renal impairment	Normal or impaired renal function	Single 5 mg TZP
GPGQ	Effect of hepatic impairment	Normal or impaired hepatic function	Single 5 mg TZP
Effect of tirzepatide on PK and/or PD of Other Drugs			
GPGR	Effect on combined OC	Healthy women eligible to use OC	Single 5 mg TZP
Mechanistic Pharmacodynamic Study			
GPGT	Effect on pancreatic α and β cell function and insulin sensitivity	T2DM [diet/exercise control and metformin ± 1 other OAM (SU or DPP-IV inhibitors or SGLT-2i or a-GI)]	Total dosing duration: 28 weeks Dose-escalation scheme: TZP QW: 2.5 mg (4 weeks), 5 mg (4 weeks), 7.5 mg (4 weeks), 10 mg (4 weeks), 12.5 mg (4 weeks), 15 mg (8 weeks) or Semaglutide 1 mg ^b or Placebo
Studies Providing Population PK/PD Information			

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる

Study	Description	Population	SC Dosing Regimen
GPGB	Phase 2	T2DM (diet/ exercise control ± metformin)	Total dosing duration: 26 weeks TZP QW dose range: 1 to 15 mg [1] 1 mg [2] 5 mg [3] 5 mg (2 weeks) and then 10 mg for remainder of study [4] 5 mg (2 weeks), 10 mg (4 weeks) and then 15 mg for remainder of study or Dulaglutide: 1.5 mg QW or Placebo
GPGF	Phase 2	T2DM (diet/ exercise control ± metformin)	Total dosing duration: 12 weeks TZP QW dose range: 2.5 to 15 mg [1] 2.5 mg (2 weeks), 5 mg (2 weeks), 10 mg (4 weeks), 15 mg (4 weeks) [2] 2.5 mg (4 weeks), 7.5 mg (4 weeks), 15 mg (4 weeks) [3] 4 mg (4 weeks), 8 mg (4 weeks), 12 mg (4 weeks) or Placebo
GPGH	Phase 3	T2DM (diet/ exercise control and metformin ± SGLT-2i)	TZP QW: 5, 10, and 15 mg QW ^c for 52 weeks or insulin degludec
GPGI	Phase 3	T2DM on metformin and insulin glargine	TZP QW: 5, 10, and 15 mg QW ^c for 40 weeks or placebo
GPGK	Phase 3	T2DM (diet/ exercise)	TZP QW: 5, 10, and 15 mg QW ^c for 40 weeks or placebo
GPGM	Phase 3	T2DM (diet/ exercise control and metformin)	TZP QW: 5, 10, and 15 mg QW ^c for 40 weeks or semaglutide 1 mg
GPGN	Phase 3	T2DM with increased CV risk; on 1 to 3 OAMs	TZP QW: 5, 10, and 15 mg QW ^c for up to 104 weeks or insulin glargine
GPGO	Phase 3	Japanese T2DM (diet/exercise)	TZP QW: 5, 10, or 15 mg QW ^c for 52 weeks or dulaglutide 0.75 mg QW for 52 weeks
GPGP	Phase 3	Japanese T2DM (diet/exercise and 1 OAM)	TZP QW: 5, 10, or 15 mg QW ^c for 52 weeks on background OAMs ^d

Abbreviations: a-GI = alpha-glycosidase inhibitors; CV = cardiovascular; BMI = body mass index; DPP-IV = dipeptidyl peptidase-4; MAD = multiple-ascending dose; OC = oral contraceptive; OAM = oral antihyperglycemic medication; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; QW = once weekly; SAD = single-ascending dose; SC = subcutaneous; SGLT-2i = sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor; SU = sulfonylurea; T2DM = type 2 diabetes mellitus; TZD = thiazolidinedione; TZP = tirzepatide administered SC.

- ^a Planned dose 4.1 mg; actual dose 2.9 mg; however, 100 μ Ci ¹⁴C was administered per plan.
- ^b Semaglutide dose-escalation scheme: Per Ozempic label, i.e., starting dose is 0.25 mg QW for 4 weeks, followed by an increase to 0.5 mg QW for the next 4 weeks, followed by an increase to 1 mg QW for the duration of the study.
- ^c Tirzepatide dose-escalation scheme for all Phase 3 studies: Starting dose is 2.5 mg QW for 4 weeks, followed by an increase to 5 mg QW, for the duration of the study in the 5-mg group. For the 10-mg group, the starting dose is 2.5 mg QW for 4 weeks, followed by dose increases of 2.5 mg every 4 weeks (2.5 to 5 mg to 7.5 to 10 mg) until the 10-mg dose is reached and maintained for the duration of the study. For the 15-mg group, the starting dose is 2.5 mg QW for 4 weeks, followed by dose increases of 2.5 mg every 4 weeks (2.5 to 5 mg to 7.5 to 10 mg to 12.5 to 15 mg) until the 15-mg dose is reached and maintained for the duration of the study.
- ^d OAMs: SUs, biguanides, a-Gis, TZD, glinides, or SGLT-2i's.

2.7.2.1.2 臨床薬理プログラムの結論

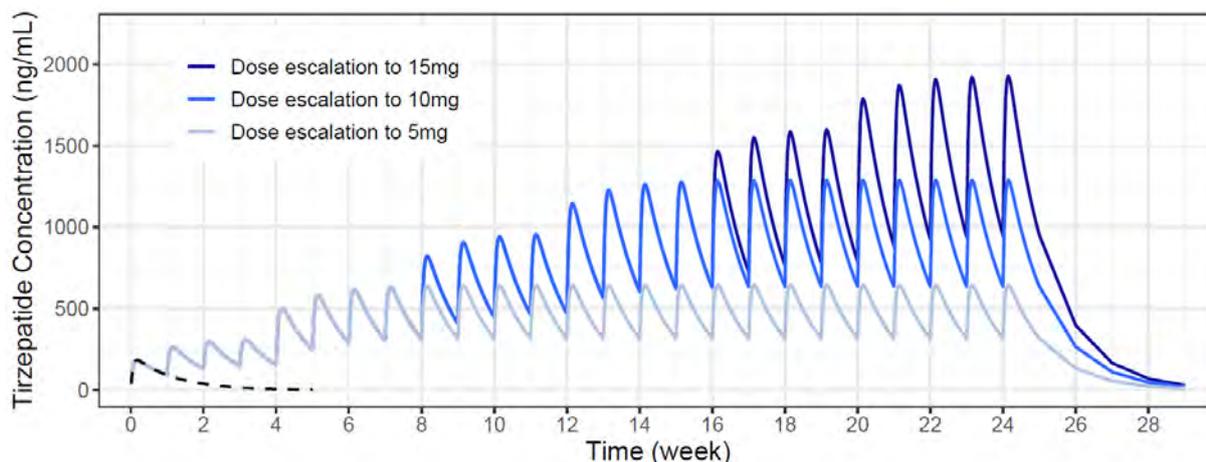
臨床薬理プログラムで得た主な知見を以下に示す。

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（第 2.7.2.3.1 項）。0.25~15 mg の用量範囲で、tirzepatide の用量線形性が確認された。T2DM 患者に tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg の維持用量を週1回反復投与したときの C_{ss} の平均値 (CV) は、それぞれ 495、998、及び 1480 ng/mL (22.2%~23.0%) であり、 C_{max} の平均値 (CV) は、それぞれ 664、1340、及び 1990 ng/mL (22.0%~22.8%) であった。PopPK モデルに基づく第3相試験で使用した用法用量での血漿中 tirzepatide 濃度-時間推移を図 2.7.2.1-1 に示した。

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（第 2.7.2.3.1 項）。



Note: Tirzepatide concentrations in a 90-kg individual were simulated using the tirzepatide population pharmacokinetic model. The solid lines denote concentrations following dose escalation up to 5, 10, or 15 mg. Dose escalation started with 2.5 mg and dose amount was increased by a 2.5-mg increment every 4 weeks. The dashed line denotes concentrations following a single 2.5-mg dose. Tirzepatide doses were administered once weekly. Tirzepatide limit of quantitation is 2 ng/mL.

図 2.7.2.1-1 PopPK モデルに基づく tirzepatide を単回投与又は週 1 回用量漸増反復投与したときの血漿中 tirzepatide 濃度-時間推移

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（GPGE 試験パート D、第 2.7.1.2 項）。

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の部位でも、用量調整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^{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 V_d/F は 10.3 L であった。Tirzepatide 0.5 mg を静脈内ボラス投与したときの V_z 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（第 2.7.2.3.3 項）。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。

代謝：

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

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる

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 (第 2.7.2.3.4 項)。

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 (第 2.7.2.3.5 項)。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。

Tirzepatide の主要な排泄経路は腎排泄であった。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 の未変化体は認められなかった。

2. 内因性要因が tirzepatide の PK に及ぼす影響

体重、年齢、性別、人種、民族、腎機能障害、又は肝機能障害は 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。
- 体重の影響を組み込んだ popPK モデルでは、人種 (日本人及び外国人の別) は有意な共変量ではなかった (第 2.7.2.3.12.1.3 項)。

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%~28%、 C_{max} では 21%~28%) の範囲内であった (図 2.7.2.5-1)。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。

3. 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、これらを介した薬物相互作用のリスクは低い。

4. 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。

[i] Tirzepatide と胃内容排出マーカーとしてのアセトアミノフェンとの併用 (GPGA 試験)

- ・ 健康被験者及び T2DM 患者で、tirzepatide 5 mg 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、タキフィラキシーが認められた。

[ii] Tirzepatide 5 mg 単回投与と経口避妊薬 (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) の併用

- ・ 経口避妊薬の AUC は、単独投与時と比べて tirzepatide 5 mg 単回皮下併用投与時では 16%~23% 減少した。
- ・ 経口避妊薬の C_{max} は、単独投与時と比べて tirzepatide 5 mg 単回皮下併用投与時では 55%~66% 低下した。
- ・ 経口避妊薬の t_{max} は、単独投与時と比べて tirzepatide 5 mg 単回皮下併用投与時では、2.5 時間~4.5 時間遅延した。

Tirzepatide 併用投与により経口避妊薬の C_{max} は低下したが、臨床上的の影響は限定的であると考えられている。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% であり、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 (第 2.7.2.3.9.1 項)。

[iii] 生理学的薬物速度論モデル

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 (第 2.7.2.3.9.1 項)。PBPK モデルによる予測に基づき、これらの経口併用薬の用量調整は必要ないことが示された。

5. 薬力学及び曝露量-反応解析

胃内容排出：

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 (第 2.7.2.3.9.1 項)。

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（第 2.7.2.2.2.1 項、GPGA 試験）。
 - i. 空腹時グルコース濃度：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。
 - ii. 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（図 2.7.2.2-9）。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。
 - iii. 経口ブドウ糖負荷試験：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で、プラセボと比較して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。
- PopPK/PD 解析から得られたモデル予測に基づくと、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 低下した（第 2.7.2.3.13.1 項）。
- PopPK/PD 解析に基づくと、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（第 2.7.2.3.11.1 項）。
- 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の用量反応曲線は、日本人と外国人で類似していた（第 2.7.2.3.12.2 項）。

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（第 2.7.2.2.2.1.1 項及び第 2.7.2.2.2.2.1 項、GPGC 試験及び GPGA 試験）。
- PopPK/PD 解析に基づくと、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（第 2.7.2.3.11.1 項）。
- 投与 52 週時のベースラインからの HbA1c 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（第 2.7.2.3.12.2 項）。

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（第 2.7.2.2.2.1.1 項及び第 2.7.2.2.2.2.1 項、GPGC 試験及び GPGA 試験）。

- PopPK/PD 解析に基づくと、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（第 2.7.2.3.11.1 項）。
- PopPK/PD 解析に基づくと、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（第 2.7.2.3.12.2 項）。

6. 作用機序

- 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の向上、グルカゴン分泌の抑制及び胃内容排出遅延作用により血糖値を低下させる。
- Tirzepatide 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。
- Tirzepatide は、プラセボ及びセマグルチドと比較して、インスリン感受性を有意に増加させた。
- Tirzepatide 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。
- 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 は、食後の血糖値の総 AUC_{0-240min} を有意に減少させた。
 - Tirzepatide は、プラセボ及びセマグルチドと比較して、食後のインスリンの総 AUC_{0-240min} 及び incremental AUC_{0-240min} を有意に減少させた。
 - Tirzepatide 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と比較して食後のグルカゴンの総 AUC_{0-240min} 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及びグルコース濃度が低かったことは、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（インスリン濃度の総 AUC_{0-240min} 及び incremental AUC_{0-240min} は GPGT 試験治験総括報告書 [第 5.3.4.2.1 項] 参照）。
- Tirzepatide は、プラセボと比較して、自由摂食試験での摂食量を減少させた。

7. 用量の妥当性

第 2 相試験の用量の妥当性：

第 2 相 GPGB 試験の用量は、以下の結果に基づき、tirzepatide 1 mg、5 mg、10 mg、及び 15 mg の週 1 回皮下投与と設定した。なお、tirzepatide 10 mg 及び 15 mg の用量は、段階的な用量漸増により達成した。

- i. 第 1 相 GPGA 試験で健康被験者及び T2DM 患者の安全性及び忍容性が確認された。
- ii. GPGB 試験における最大用量であった 15 mg での安全性マージンは、サル及びラットの 6 ヶ月毒性試験の NOAEL の約 1 倍であった。

- iii. GPGB 試験における最小用量であった 1 mg の用量は、PopPK/PD 解析に基づき選択した。Tirzepatide 1 mg 投与により得られる曝露量は、プラセボと比較して HbA1c の低下を示すと予測された。

第 2 相試験から得られた忍容性及び有効性データを曝露量-反応解析に用い、第 3 相試験でのベネフィット-リスクバランスを改善した tirzepatide の用量選択を可能にした。

第 3 相試験の維持用量及び用量漸増法の妥当性：

第 3 相試験では、維持用量を tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg とし、週 1 回皮下投与した。これらの維持用量と用量漸増法は、T2DM 患者を対象に実施した第 1 相及び第 2 相試験で得られた血糖コントロール及び体重に関する有効性、安全性、並びに胃腸障害に関する忍容性の結果とこれらのデータを使用した曝露量-反応解析に基づき設定した。用量漸増法は、週 1 回 2.5 mg から開始し、4 週間投与した後、4 週ごとに 2.5 mg ずつ増量し、維持用量である 5 mg、10 mg、及び 15 mg まで増量することとした。この緩やかな用量漸増法により、胃腸障害に関連する忍容性が向上すると考えられた。

最大推奨用量である 15 mg は、サル及びラットの 6 ヶ月毒性試験の NOAEL の 1.6~2.4 倍の曝露量を維持すると考えられる。

以上の用量及び漸増法により、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg のベネフィット・リスクを評価した。

市販後の推奨用法及び用量の妥当性：

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、tirzepatide を週 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。

- PopPK/PD 解析に基づく、日本人及び外国人 T2DM 患者に tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg の投与 52 週時に、ベースラインと比較して、空腹時グルコース濃度がそれぞれ-53.4、-61.0、及び-63.2 mg/dL、HbA1c がそれぞれ-2.21%、-2.52%、及び-2.62%、体重がそれぞれ-7.37%、-10.6%、及び-13.6%減少すると推定された。
- PopPK/PD 解析に基づく、ベースラインの HbA1c が 8.5%超の患者で、HbA1c 7%未満及び 5.7%未満を達成した患者の割合が用量依存的な増加を示し、それぞれ 85% (tirzepatide 5 mg) ~100% (tirzepatide 15 mg) 及び 20% (tirzepatide 5 mg) ~55% (tirzepatide 15 mg) であった。ベースラインの HbA1c が 8%未満又は 8%~8.5%の患者についても、同様の傾向であることが推定された (図 2.7.2.3-24)。
- 血漿中 tirzepatide 濃度と脈拍数との関連性を評価した結果、tirzepatide 週 1 回 15 mg の維持用量投与時に、全体集団で脈拍数が最大約 7 bpm 増加すると予測された。全体集団での回帰直線の傾きは、用量漸増の初期の数週間 (12 週まで) の方が、24 週以降と比較して大きかった。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。

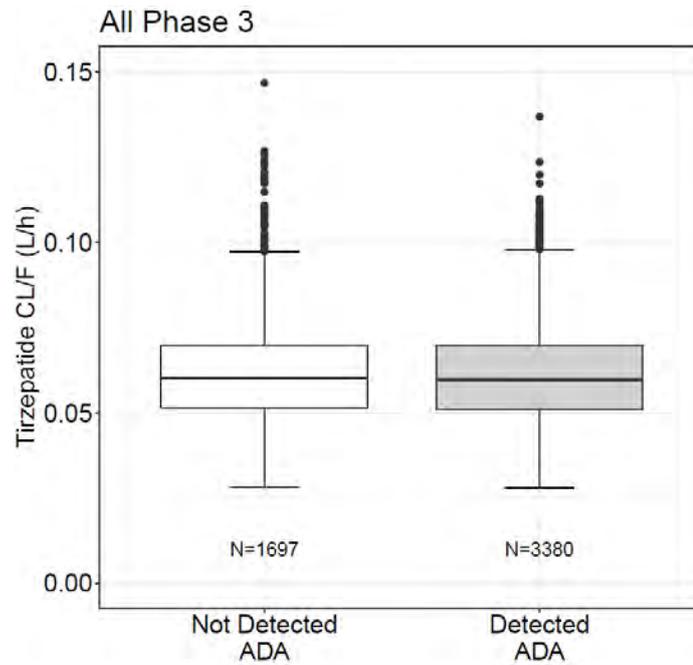
- 血漿中 tirzepatide 濃度の増加に伴って、収縮期血圧が最大 8 mmHg 低下すると予測された。拡張期血圧にもわずかな低下が認められた。
- いずれの維持用量でも、血漿中 tirzepatide 濃度とアミラーゼ値、リパーゼ値、及びカルシトニン値との間に意味のある関連性は認められなかった。
- 悪心、嘔吐、下痢に関する曝露量-反応解析の結果は、tirzepatide 投与を週 1 回 2.5 mg から開始し、4 週ごとに 2.5 mg ずつ維持用量である 5 mg、10 mg、及び 15 mg まで増量する緩やかな用量漸増法により胃腸障害関連有害事象が最小化されることを支持するものであった。
- 臨床試験で検討した tirzepatide のいずれの用量でも、QTcF の延長は認められず、血漿中 tirzepatide 濃度と QTcF 延長との関連性は認められなかった。
- PopPK モデルを用いた共変量解析の結果、患者の要因に基づく用量の調整は必要なかった。体重の影響を組み込んだ popPK モデルでは、人種（日本人及び外国人の別）は有意な共変量ではなかった。
- PopPK 解析で構築した最終モデルを用いて、投与忘れの影響をシミュレーションした結果、次回投与までの期間が 3 日間（72 時間）以上であれば、気づいた時点で直ちに投与することが適切と考えられた。また、次回投与までの期間が 3 日間（72 時間）未満であれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与する。いずれの場合も、患者はその後、通常の週 1 回の投薬スケジュールを再開する。また、週 1 回投与の曜日を変更する必要がある場合は、前回投与から少なくとも 3 日（72 時間）以上間隔を空けることが適切であると考えられた（第 2.7.2.3.13.2 項）。

以上より、tirzepatide の維持用量である 5 mg、10 mg、及び 15 mg はいずれも、週 1 回投与により日本人及び外国人 T2DM 患者の臨床上の適切なベネフィット・リスクプロファイルを有していると考えられる（第 2.5.6.4 項）。

8. 免疫原性

免疫原性及び ADA の抗体価が tirzepatide の PK に影響を及ぼす可能性を検討した。

- ADA 陽性例及び陰性例の tirzepatide の CL/F を視覚的に比較した結果、明らかな傾向は認められなかった（図 2.7.2.1-2）。
- ADA の抗体価と tirzepatide の PK との間に関連性は認められなかった（第 2.7.2.4.1 項）。
- 中和抗体と tirzepatide の PK との間に、関連性は認められなかった（第 2.7.2.4.1 項）。



Abbreviations: ADA = antidrug antibody; CL/F = apparent clearance; N= number of patients; popPK = population pharmacokinetics.

Note: Clearances are the post hoc estimates for each subject via popPK modeling. Solid circles denote individual values for each group; the top and bottom margins of the boxplot represent the 75th and 25th percentiles; the whiskers extend to $\pm 1.5x$ interquartile range.

図 2.7.2.1-2 第3相試験の ADA 発現状況別の tirzepatide の CL/F

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本項では表 2.7.2.1-1 に示した臨床試験の tirzepatide の PK 及び PD を要約する。

相対的バイオアベイラビリティを検討した GPGE 試験、GPGS 試験、及び GPHI 試験については、第 2.7.1 項に示す。

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

ヒト生体試料を用いた 6 つの in vitro 試験で、tirzepatide のタンパク結合及び tirzepatide が CYP 及びトランスポーターを阻害又は誘導する可能性を評価した。実施した in vitro 試験を表 2.7.2.2-1 に示す。

表 2.7.2.2-1 生体試料を用いた in vitro 試験

Brief Description of In Vitro Studies	Study ID
Plasma Protein Binding	
In vitro plasma protein binding of tirzepatide in rat, monkey, and human plasma	LY3298176-fu
In Vitro Studies to Identify Potential Drug Interactions	
In vitro interaction of tirzepatide with CYP3A, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6, and CYP1A2 in human hepatic microsomes	195111
In vitro evaluation of the effects of tirzepatide on cytochromes P450 in cultured human hepatocytes	193106
In vitro assessment of tirzepatide for MATE1 and MATE2-K inhibition potential	LY3298176 MATE1 and 2K Inh
In vitro assessment of tirzepatide for OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, and OAT3 inhibition potential	LY3298176-2020TP-SLC-Inh
In vitro assessment of tirzepatide for BCRP and P-gp inhibition potential	LY3298176-2020TP-BCRP-Pgp-In

Abbreviations: BCRP = breast cancer resistance protein; CYP = cytochrome P450 enzyme; fu = fraction unbound; Inh = inhibition; MATE = multidrug and toxin extrusion protein; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion-transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein; In = inhibition.

Note: LY3298176 = tirzepatide.

2.7.2.2.1.1 タンパク結合

[LY3298176-fu] In Vitro Plasma Protein Binding of Tirzepatide in Rat, Monkey, and Human Plasma

ラット、サル、及びヒト血漿中の tirzepatide の in vitro 血漿タンパク結合を、FP 法で検討した。非臨床試験の詳細は、第 2.6.4.4.2 項に示す。低分子化合物のタンパク結合の測定法である平衡透析法は tirzepatide に使用できなかったことから、FP 法を用いた。Tirzepatide の N 末端又は C 末端をフルオレセインで標識した構造類似体（蛍光標識 tirzepatide）を 0.05 μM の濃度に固定し、タンパク濃度を 0.01~250 μM の範囲とした HSA、ヒト α1 酸性糖タンパク質、及びヒト血漿とのタンパク結合を評価した。蛍光標識 tirzepatide はアルブミンに結合したが、 α1 酸性糖タンパク質には結合しなかった。このことから、蛍光標識 tirzepatide の血漿タンパク結合は、アルブミンによると考えられた。蛍光標識 tirzepatide の血漿タンパク結合は、アルブミンとの解離定数及び血漿中アルブミン濃度から計算したヒト血漿中 (n=6) の tirzepatide の非結合型分率から算出した (表 2.7.2.2-2)。Tirzepatide はヒト血漿中で高い結合性を示し、平均血漿タンパク結合率は 99.06%であった。

表 2.7.2.2-2 ヒト血漿中の N 末端を蛍光標識した tirzepatide のタンパク結合 (蛍光偏光法)

Human Plasma	K _d (μM)	Albumin Concentration (μM)	% Unbound	% Bound
1	6.89	561	1.21	98.79
2	5.03	591	0.84	99.16
3	3.92	561	0.70	99.30
4	4.97	606	0.81	99.19
5	7.93	576	1.36	98.64
6	4.60	636	0.72	99.28
n			6	6
Mean			0.94	99.06
SD			0.28	0.28

Abbreviations: K_d = dissociation constant; n = number of observations; SD = standard deviation.

2.7.2.2.1.2 Tirzepatide が他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響

2.7.2.2.1.2.1 Tirzepatide のチトクローム P450 阻害作用

■195111] In Vitro Interaction of LY3298176 with CYP3A, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 and CYP1A2 in Human Hepatic Microsomes

Tirzepatide の CYP3A、CYP2D6、CYP2C19、CYP2C9、CYP2C8、CYP2B6、及び CYP1A2 阻害作用を、ヒト肝ミクロソームを用いて評価した。0.1~100 μM の濃度の tirzepatide を各 CYP 分子種の代表的基質と 5 分間インキュベートし、代謝物を LC/MS/MS で測定した。なお、tirzepatide 100 μM の濃度は、tirzepatide を最大用量である週 1 回 15 mg の維持用量で投与したときの C_{max} である 0.324 μM の 309 倍の濃度である。Tirzepatide による CYP の阻害の程度はいずれも低かったことから、IC₅₀ の算出に至らず、阻害定数も決定できなかった。また、いずれの CYP に対しても、時間依存的な阻害 (NADPH 非依存) は認められなかった。

以上より、tirzepatide がこれらの CYP の阻害を介して、臨床的に重要な薬物相互作用を生じさせる可能性は低いと考えられた。

2.7.2.2.1.2.2 Tirzepatide のチトクローム P450 誘導作用

■193106] In Vitro Evaluation of the Effects of LY3298176 on Cytochromes P450 in Cultured Human Hepatocytes

Tirzepatide が CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、及び CYP3A5 を誘導する可能性を評価した。0.1~100 μM の tirzepatide の CYP 発現に及ぼす影響を、ヒト初代培養肝細胞 (n=3) で評価した。CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、及び CYP3A5 の mRNA の発現量を、定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応で評価した。また、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP3A4/5 の代謝活性を測定するため、各 CYP の代表的基質を LC/MS/MS で分析して評価した。CYP 誘導薬の陽性対照として以下の薬剤を使用した。

- オメプラゾール : CYP1A2 の誘導薬
- CITCO : CYP2B6 の誘導薬
- フェノバルビタール : CYP2B6 及び CYP3A5 (mRNA) の誘導薬

- Rosiglitazone : CYP3A4/5 の弱い誘導薬
- ピオグリタゾン : CYP3A4/5 の中程度の誘導薬
- リファンピン : CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP3A5 の中程度の誘導薬、CYP3A4 の強い誘導薬

この *in vitro* 試験では、mRNA 発現及び代謝活性の増加が 2 倍以上で、かつこれらに濃度依存性が認められ、さらに陽性対照では 20%以上の増加が認められたときに tirzepatide が誘導作用を持つと判断した（溶媒対照との比較）。これらの事前に規定した基準に従って評価した結果、tirzepatide は CYP1A2、CYP2B6、及び CYP2C19 の mRNA 及び代謝活性を誘導せず、CYP3A4 の mRNA 及び CYP3A4/5 の代謝活性を誘導しなかった。また、tirzepatide は、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、及び CYP3A5 の mRNA を誘導しなかった。

以上より、tirzepatide がこれらの CYP の誘導を介して臨床的に重要な薬物相互作用を生じさせる可能性は低いと考えられた。

2.7.2.2.1.3 Tirzepatide のトランスポーター阻害作用

Tirzepatide が薬物トランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、及び MATE2-K）を阻害する可能性を *in vitro* で評価した。Tirzepatide が *in vivo* でトランスポーターを阻害する可能性の評価は、静的薬物速度論モデルを用いて行った（MHLW 2018、FDA 2020c）。Tirzepatide の最大用量である週 1 回 15 mg 投与したときの臨床的に意味のある相互作用が生じる可能性を評価した。評価には、血漿中 tirzepatide の定常状態での非結合型の C_{max} を用いることとし、*in vitro* で最小濃度のアルブミン（0.1%）を用いた。Tirzepatide の血漿タンパク結合率である 99.06%に基づき（第 2.7.2.2.1.1 項）、タンパク結合率を 99%として血漿中 tirzepatide の非結合型 C_{max} を算出した。OATP1B1 及び OATP1B3 の評価では、血漿中 tirzepatide の非結合型及び総濃度の C_{max} を使い、*in vitro* ではそれぞれ最小濃度のアルブミン（0.1%）及び生理的濃度のアルブミン（4%）を用いた。Tirzepatide は皮下投与されるため、全身曝露のみを考慮し、門脈や腸への曝露は考慮しなかった。

[LY3298176 MATE1 and 2K Inh] **In Vitro Assessment of LY3298176 for MATE1 and MATE2-K Inhibition Potential**

Tirzepatide が薬物トランスポーターである MATE1 及び MATE2-K を阻害する可能性を評価した。最大 200 μ M の濃度の tirzepatide を、ヒト MATE1 又は MATE2-K トランスポーターを発現させた HEK 細胞に添加した。

Tirzepatide 存在下での、MATE1 及び MATE2-K の基質である[¹⁴C]-メトホルミンの細胞内への蓄積を、放射化学検出法を用いて評価した。Tirzepatide の非特異的結合の抑制のため、0.1% HSA（脂肪酸フリー）の存在下で評価を実施した。

最大 200 μ M までの濃度範囲では、tirzepatide は、MATE1 及び MATE2-K を阻害しなかった。このことから、tirzepatide が MATE1 又は MATE2-K 活性阻害を介して臨床的に重要な薬物相互作用を生じさせる可能性は低いと考えられた（表 2.7.2.2-3）。

表 2.7.2.2-3 In vitro で tirzepatide が MATE1 及び MATE2-K の阻害剤となる可能性並びに tirzepatide 週 1 回 15 mg 投与時の薬物相互作用の指標

Transporter	0.1% human serum albumin		
	IC ₅₀ (μM)	DDI Index ^a	>DDI Cutoff ^b
MATE1	NI	NA	No
MATE2-K	NI	NA	No

Abbreviations: C_{max} = maximum concentration (1560 ng/mL [0.324 μM] for a 15-mg weekly dose at steady state); C_{max,u} = maximum concentration unbound; DDI = drug-drug interaction; fup = fraction unbound in plasma (fup = 0.01); IC₅₀ = half-maximal inhibitory concentration; MATE = multidrug and toxin extrusion protein; NA = not applicable; NI = no inhibition; QW = once weekly.

^a C_{max,u}/IC₅₀ where C_{max,u} = C_{max} × fup.

^b DDI cutoff = 0.1 (FDA 2020), DDI cutoff = 0.02 (MHLW 2018).

[LY3298176-2020TP-SLC-Inh] **In Vitro Assessment of LY3298176 for OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, and OAT3 Inhibition Potential**

Tirzepatide が薬物トランスポーターである OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3 を阻害する可能性を評価した。ヒト OCT2、OAT1、及び OAT3 を安定発現させた HEK 細胞並びにウイルスベクターによる遺伝子導入でヒト OATP1B1、OATP1B3、及び OCT1 を過剰発現させた HEK 細胞を用いた。OCT1、OCT2、OAT1、及び OAT3 では最大 200 μM、OATP1B1 及び OATP1B3 では最大 250 μM の濃度の tirzepatide がこれらのトランスポーターを阻害する可能性を評価した。

Tirzepatide 存在下での、各トランスポーターの放射能標識した基質の細胞内への蓄積を、放射化学検出法を用いて評価した。Tirzepatide の非特異的結合の抑制のため、0.1% HSA (脂肪酸フリー) 存在下で実施した。OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害は、生理的濃度のアルブミン (4% HSA、脂肪酸フリー) 存在下でも評価した。

- 最大 200 μM までの濃度範囲では、tirzepatide は、OCT1、OCT2、OAT1 及び OAT3 を阻害しなかった。
- 最初の試験では、最小濃度 (0.1%) のアルブミン存在下で、tirzepatide による OATP1B1 の阻害が認められたが、tirzepatide の非結合型 C_{max} を用いて算出した OATP1B1 の DDI 指数は、in vivo 阻害の可能性を示すカットオフ値を十分下回っていた (表 2.7.2.2-4)。その後の試験で、生理的濃度 (4%) のアルブミンの存在下では、tirzepatide の総濃度の C_{max} (0.324 μM) を大きく上回る最大 250 μM の tirzepatide で OATP1B1 の阻害は認められなかった (表 2.7.2.2-4)。総合すると、これらの in vitro データは、tirzepatide による OATP1B1 を介した in vivo での薬物相互作用のリスクが低いことを示している。
- 最初の試験では、最小濃度 (0.1%) のアルブミン存在下で、tirzepatide による OATP1B3 の阻害が認められたが、tirzepatide の非結合型 C_{max} を用いて算出した OATP1B3 の DDI 指数は、in vivo 阻害の可能性を示すカットオフ値を十分下回っていた (表 2.7.2.2-4)。その後の試験で、tirzepatide の OATP1B3 に対する IC₅₀ は、生理的濃度 (4%) のアルブミン存在下で、最小濃度 (0.1%) のアルブミン存在下と比較して大きかった (表 2.7.2.2-4)。Tirzepatide の総濃度の C_{max} を用いて算出した OATP1B3 の DDI 指数は、in vivo 阻害の可能性を示すカットオフ値を下回っていた (表 2.7.2.2-4)。総合すると、これらの in vitro デ

一タは、tirzepatide による OATP1B3 を介した in vivo での薬物相互作用のリスクが低いことを示している。

以上より、tirzepatide が OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、OATP1B1、又は OATP1B3 活性阻害を介して臨床的に重要な薬物相互作用を生じさせる可能性は低いと考えられた。

表 2.7.2.2-4 In vitro で tirzepatide が OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、及び OAT3 の阻害剤となる可能性並びに tirzepatide 週 1 回 15 mg 投与時の薬物相互作用の指標

0.1% human serum albumin			
Transporter	IC ₅₀ (μM)	DDI Index ^a	>DDI Cutoff ^b
OATP1B1	15.6	0.00021	No
OATP1B3	2.81	0.0012	No
OCT1	NI	NA	No
OCT2	NI	NA	No
OAT1	NI	NA	No
OAT3	NI	NA	No
4% human serum albumin			
Transporter	IC ₅₀ (μM)	DDI Index ^c	>DDI Cutoff ^b
OATP1B1	~6% inhibition ^d	NA	No
OATP1B3	129.65	0.0025	No

Abbreviations: C_{max} = maximum concentration (1560 ng/mL [0.324 μM] for a 15-mg weekly dose at steady state); C_{max,total} = maximum observed total drug concentration; C_{max,u} = maximum concentration unbound; DDI = drug-drug interaction; fup = fraction unbound in plasma (fup = 0.01); IC₅₀ = half-maximal inhibitory concentration; IC_{50,total} = half-maximal inhibitory total concentrations; NA = not applicable; NI = no inhibition; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion-transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; QW = once weekly.

^a C_{max,u}/IC₅₀ where C_{max,u} = C_{max} x fup.

^b DDI cutoff = 0.1.

^c C_{max,total}/IC_{50,total}.

^d At the highest concentration tested, 250 μM.

[LY3298176-2020TP-BCRP-Pgp-In] In Vitro Assessment of LY3298176 for Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) and P-Glycoprotein Inhibition Potential

Tirzepatide が薬物トランスポーターである BCRP 及び P-gp を阻害する可能性を評価した。ヒト BCRP を安定的に過剰発現させた Sf9 昆虫細胞又は遺伝子導入で MDR1 を過剰発現させた HEK 細胞から作成した反転膜小胞を用いて、tirzepatide の BCRP 及び P-gp 阻害作用を検討した。Tirzepatide 存在下での、BCRP の基質である [3H]-ロスバスタチン又は P-gp の基質である [3H]-ビンブラスチンの細胞内への蓄積を、放射化学検出法を用いて評価した。Tirzepatide の非特異的結合の抑制のため、0.1% HSA (脂肪酸フリー) 存在下で実施した。検討した最高濃度である 200 μM の tirzepatide による BCRP 及び P-gp の阻害割合は 50%以下であった (表 2.7.2.2-5)。このことから、tirzepatide が BCRP 又は P-gp 活性阻害を介して臨床的に重要な薬物相互作用を生じさせる可能性は低いと考えられた。

表 2.7.2.2-5 In vitro で tirzepatide が BCRP 及び P-gp の阻害剤となる可能性並びに tirzepatide 週 1 回 15 mg 投与時の薬物相互作用の指標

Transporter	0.1% human serum albumin		
	IC ₅₀ (μM)	DDI Index ^a	>DDI Cutoff ^b
P-gp	~ 50% inhibition ^c	NA	No
BCRP	~20% inhibition ^c	NA	No

Abbreviations: BCRP = breast cancer resistance protein; DDI = drug-drug interaction; C_{max} = maximum concentration (1560 ng/mL [0.324 μM] for a 15-mg weekly dose at steady state); C_{max,u} = maximum concentration unbound; fup = fraction unbound in plasma (fup = 0.01); NA = not applicable; P-gp = P-glycoprotein; QW = once weekly.

^a C_{max,u}/IC₅₀ where C_{max,u} = C_{max} x fup.

^b DDI cutoff = 0.1.

^c At the highest concentration tested, 200 μM.

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1 日本人 T2DM 患者の薬物動態及び薬力学

2.7.2.2.2.1.1 GPGC 試験

GPGC: A Multiple-Ascending Dose Study in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of LY3298176

GPGC 試験は、日本人 T2DM 患者を対象とした、第 1 相、多施設共同、被験者及び評価者盲検、プラセボ対照、無作為化、並行群間、8 週間、用量漸増反復投与試験であった。

本試験の目的は、日本人 T2DM 患者での tirzepatide の安全性、忍容性、PK、及び PD を評価することであった。

本試験には、年齢 31~70 歳の日本人 T2DM 患者 48 例（男性 47 例、女性 1 例）が組み入れられ、1 回以上プラセボ又は tirzepatide のいずれかの投与を受けた。Tirzepatide の投与群及び用量漸増法を以下に示す。詳細を GPGC 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.2 項）に示す。

- 5 mg 群 : 5 mg tirzepatide 1~8 週
- 2.5/5/10 mg 群 : 2.5 mg tirzepatide 1~2 週、5 mg 3~4 週、10 mg 5~8 週
- 5/10/15 mg 群 : 5 mg tirzepatide 1~2 週、10 mg 3~6 週、15 mg 7~8 週

結果及び結論

- 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り、概して用量依存的であり、重症度は軽度であった。胃腸関連有害事象は、tirzepatide の投与開始又は漸増の週に、より多く認められた。
- Tirzepatide の PK パラメータを表 2.7.2.2-6 及び表 2.7.2.2-7 に、血漿中 tirzepatide 濃度-時間推移を図 2.7.2.2-1 及び図 2.7.2.2-2 に示す
 - 血漿中 tirzepatide の t_{max} の中央値は、投与後 24~48 時間であった。
 - t_{1/2} の平均値は約 5 日であり、この結果は週 1 回の用法を支持するものであった。
- Tirzepatide 5 mg を週 1 回 8 週間反復投与したときの累積係数は約 2 であった。この累積係数は t_{1/2} に基づいて推定した値と同様であり、PK の線形性が示唆された。

- 日本人 T2DM 患者に tirzepatide を週 1 回投与したとき、空腹時及び食後グルコース濃度並びに HbA1c が低下し、体重が減少した (図 2.7.2.2-3 及び図 2.7.2.2-4)。
 - Tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 投与により空腹時グルコース濃度はプラセボと比較して低下し、投与 8 週時の変化量のプラセボとの差の最小二乗平均値 (95% CI) はそれぞれ -52.71 mg/dL (-69.57 から -35.85)、-69.08 mg/dL (-85.85 から -52.30)、及び -68.92 mg/dL (-84.61 から -53.23) であった。
 - 投与 8 週時のプラセボと比較した HbA1c の変化量の差の最小二乗平均値 (95% CI) は最大で -1.57% (-1.92 から -1.23、 $p < 0.0001 / 5/10/15$ mg 群) であり、体重の変化量の差の最小二乗平均値 (95% CI) は最大で -6.59 kg (-7.92 から -5.26、 $p < 0.0001 / 5/10/15$ mg 群) であった。

以上より、本試験の用量及び用量漸増法で投与した tirzepatide の安全性、忍容性、及び PK/PD プロファイルは、日本人 T2DM 患者に対する tirzepatide 週 1 回投与の開発を支持するものであった。本試験で得られた日本人 T2DM 患者の tirzepatide の PK/PD プロファイルは、先行した海外 GPGA 試験で得られた外国人 T2DM 患者の PK パラメータの結果と類似していると考えられた。

表 2.7.2.2-6 Tirzepatide の初回投与後の PK パラメータ (Week 1) (GPGC 試験)

LY3298176 Dose	Geometric Mean (Geometric CV%)		
	2.5/5/10 mg	5/10/15 mg	5 mg (QW)
N	12	16	11
AUC(0- τ) ^a (ng*h/mL)	26100 (27)	54400 (16)	48800 (16)
C _{max} (ng/mL)	215 (18)	442 (23)	364 (20)
t _{max} ^b (h)	35.99 (24.00, 72.00)	48.00 (24.00, 72.00)	48.00 (23.98, 72.00)

Abbreviations: AUC(0- τ) = area under the concentration versus time curve during 1 dosing interval;
C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of patients;
QW = once weekly; t_{max} = time of C_{max}.

2.5/5/10 refers to titrated doses over 8 weeks where 2.5 mg was given QW for 2 weeks followed by 5 mg for 2 weeks and 10 mg for 4 weeks.

5/10/15 refers to titrated doses over 8 weeks where 5 mg was given QW for 2 weeks followed by 10 mg for 4 weeks and 15 mg for 2 weeks.

^a τ = 168 h.

^b Median (minimum, maximum).

表 2.7.2.2-7 Tirzepatide の最終投与後の PK パラメータ (Week 8) (GPGC 試験)

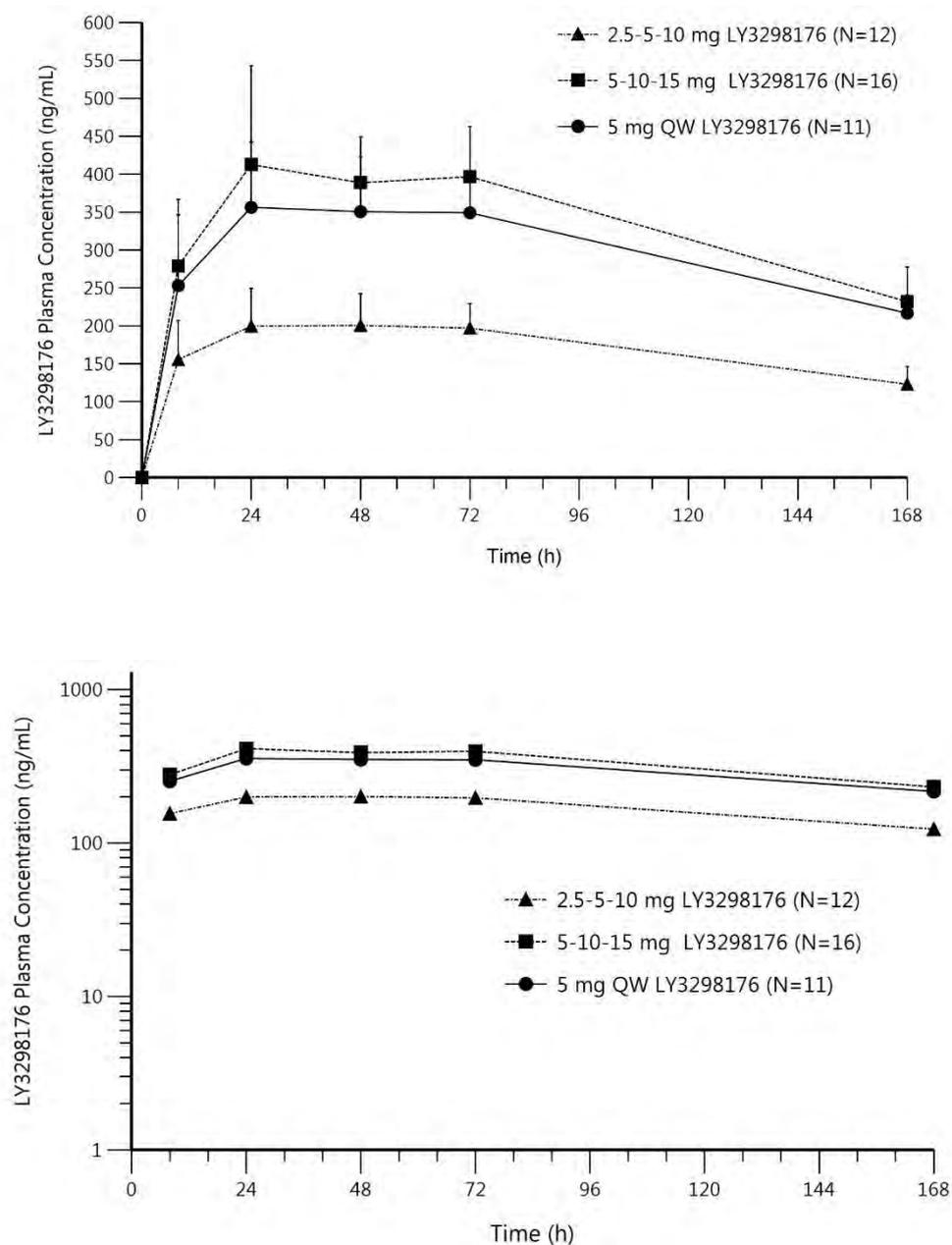
LY3298176 Dose	Geometric Mean (Geometric CV%)		
	2.5/5/10 mg	5/10/15 mg	5 mg (QW)
N	11 ^a	12 ^b	11
AUC(0- τ) ^c (ng*h/mL)	192000 (16)	285000 (15)	104000 (19)
C _{max} (ng/mL)	1520 (15)	2270 (17)	838 (22)
t _{max} ^d (h)	24.00 (24.00, 48.00)	48.00 (24.00, 48.05)	48.00 (23.83, 48.00)
t _{1/2} ^e (h)	135 (105, 186)	121 (94.4, 138)	127 (112, 144)
CL/F (L/h)	0.0311 (25)	0.0321 (17)	0.0288 (21)
V _z /F (L)	6.04 (14)	5.61 (13)	5.27 (15)
RA	-	-	2.12 (14)
Peak to trough	2.07 (19)	1.94 (21) ^f	2.14 (12)

Abbreviations: AE = adverse event; AUC(0- τ) = area under the concentration versus time curve during 1 dosing interval; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extra-vascular administration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of patients; Peak to trough = ratio of C_{max} to C_{min} (at 168 hours); QW = once weekly; RA = accumulation ratio; t_{1/2} = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis; t_{max} = time of C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration (Week 8 dose only).

2.5/5/10 refers to titrated doses over 8 weeks where 2.5 mg was given QW for 2 weeks followed by 5 mg for 2 weeks and 10 mg for 4 weeks.

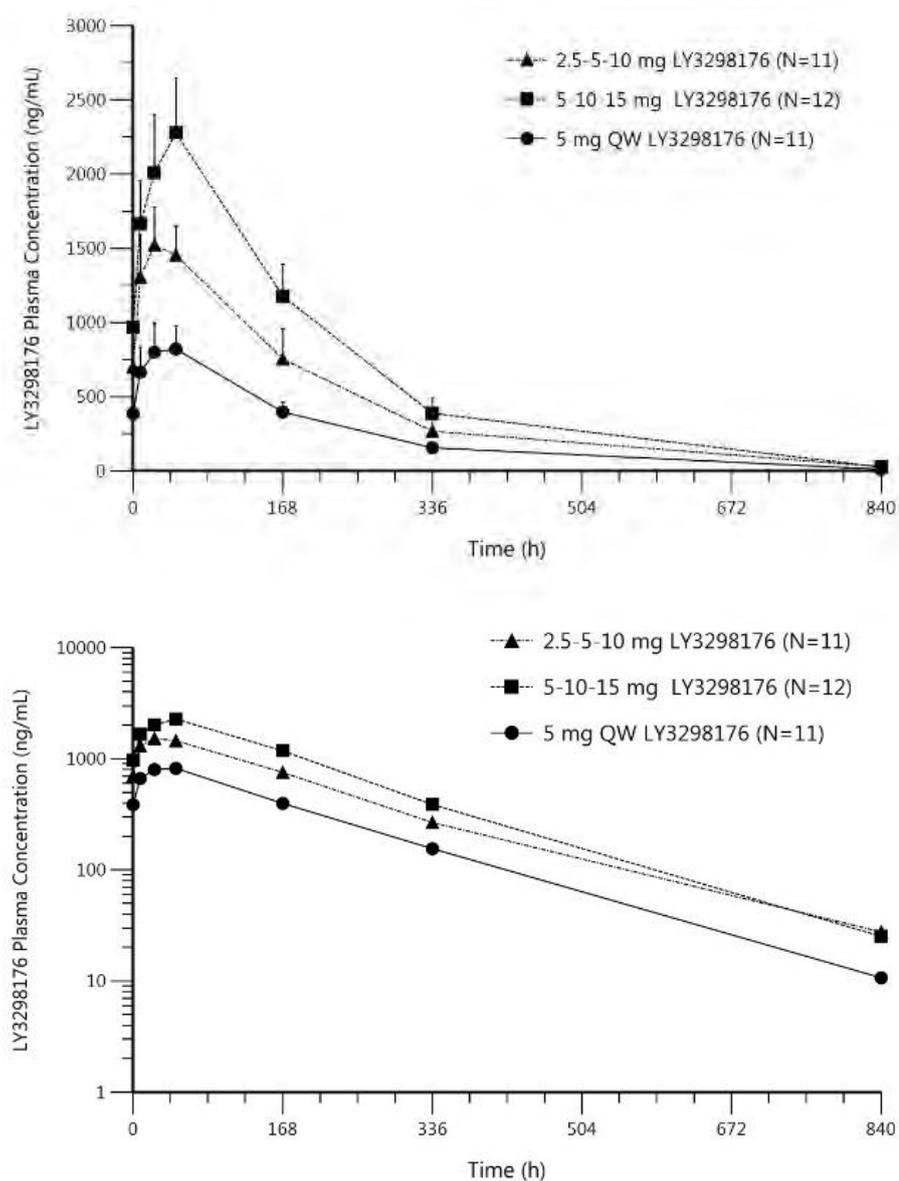
5/10/15 refers to titrated doses over 8 weeks where 5.0 mg was given QW for 2 weeks followed by 10 mg for 4 weeks and 15 mg for 2 weeks.

- a One patient in the 2.5/5/10 mg QW titration group discontinued after receiving 1 dose of LY3298176 (2.5 mg) due to patient decision (concern about study procedures/perceived risks).
- b One patient in the 5/10/15 mg QW titration group discontinued after receiving 4 doses of LY3298176 (5, 5, 10, 10 mg) due to an AE (decreased appetite). One patient skipped dosing on Day 43 due to an AE (not related to study treatment) and was not up-titrated to 15 mg. Two patients were not up-titrated to 15 mg by the investigator's decision considering the patients overall condition, including AEs.
- c τ = 168 h.
- d Median (minimum, maximum).
- e Geometric mean (minimum, maximum).
- f N = 10.



Abbreviations: QW = once weekly; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.
Note: Lower limit of quantitation is 2 ng/mL.

図 2.7.2.2-1 Tirzepatide 皮下投与後の平均 (+SD) 血漿中 tirzepatide 濃度推移 (Week 1)
Linear scale (上図) 及び Semi-log scale (下図) (GPGC 試験)



Abbreviations: N = number of patients; QW = once weekly; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.

Note: Lower limit of quantitation is 2 ng/mL.

図 2.7.2.2-2 Tirzepatide 皮下投与後の平均 (+SD) 血漿中 tirzepatide 濃度推移 (Week 8)
Linear scale (上図) 及び Semi-log scale (下図) (GPGC 試験)

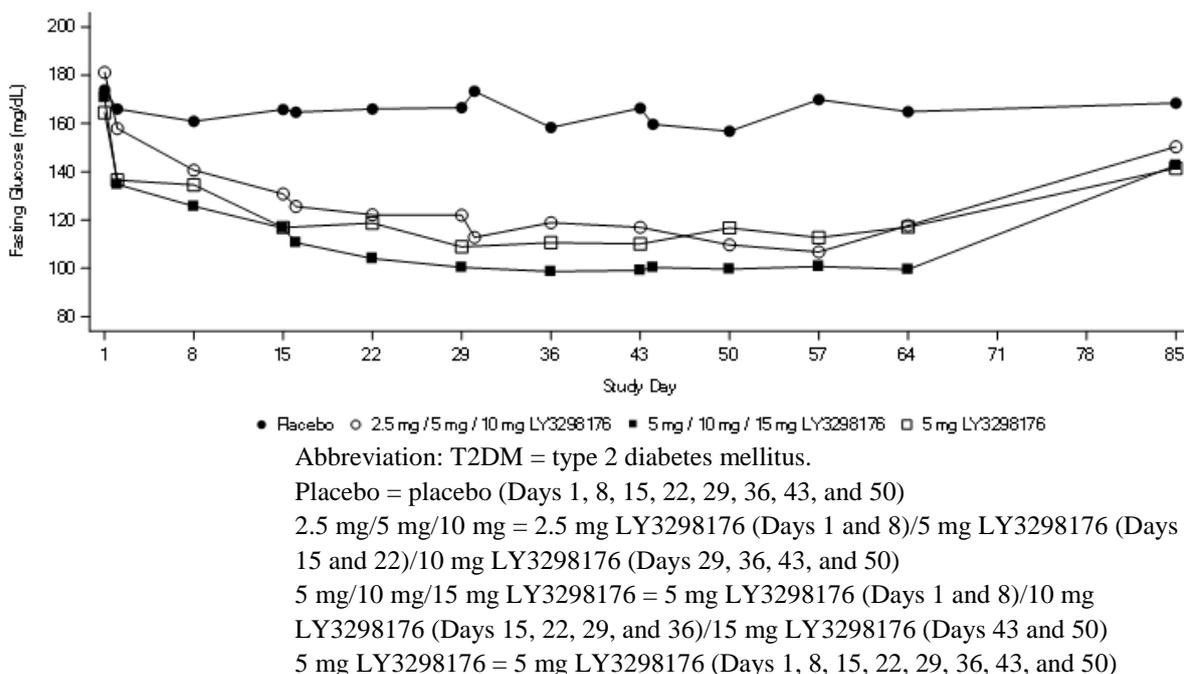
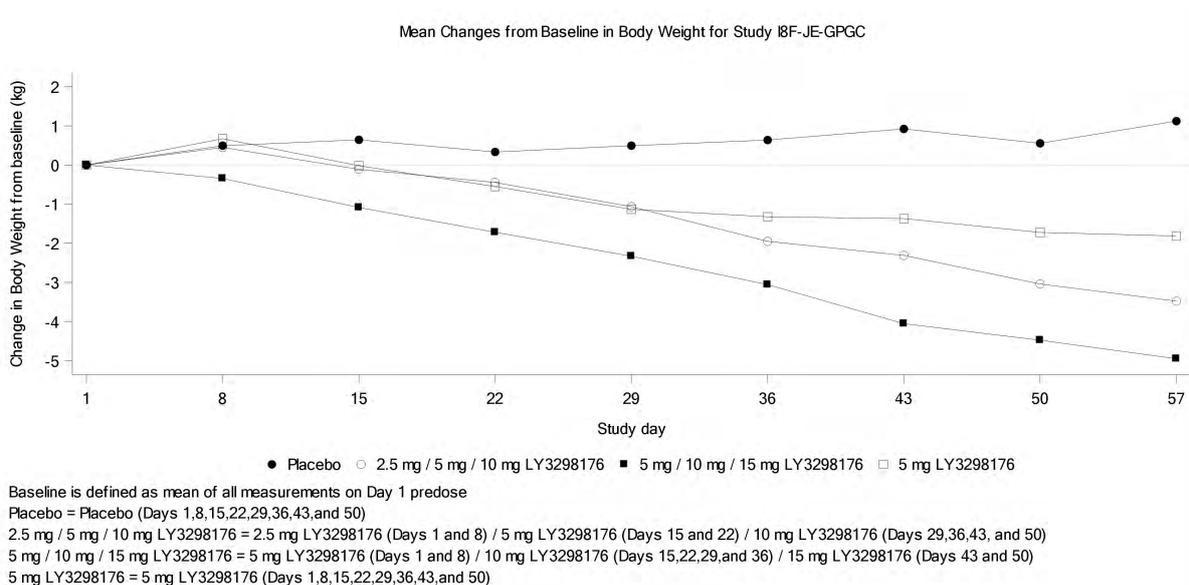


図 2.7.2.2-3 T2DM 患者に tirzepatide を週 1 回投与したときの平均空腹時グルコース濃度推移 (GPGC 試験)



Status of Program: Production

Program Location: [REDACTED]

Date/Time Report Produced: [REDACTED]

Page 1 of 1

図 2.7.2.2-4 Tirzepatide を週 1 回投与したときの体重のベースラインから平均変化量の推移 (GPGC 試験)

2.7.2.2.1.2 GPGO 試験

GPGO: A Phase 3 Study of Tirzepatide Monotherapy Compared to Dulaglutide 0.75 mg in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (Addendum)

GPGO 試験は、日本人 T2DM 患者を対象に、用量漸増法により tirzepatide 週 1 回 5 mg、10 mg、又は 15 mg の維持用量を投与したときの有効性及び安全性をデュラグルチド 0.75 mg 投与と比較した、52 週間の第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、実薬対照試験であった。本試験の補遺で、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。これらの結果を、臨床薬理試験として本項に報告する。GPGO 試験補遺には、GPGO 試験に参加した被験者のうち、年齢 40~72 歳の日本人 T2DM 患者 48 例（男性 41 例、女性 7 例）が組み入れられた。用量及び投与方法・投与期間は、GPGO 試験と同様であった。

詳細を GPGO 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.8 項）に示す。

結果及び結論

- Tirzepatide を単回及び反復投与したとき、いずれの用量でも t_{max} の中央値は約 24 時間であり（図 2.7.2.2-5 及び図 2.7.2.2-6）、 $t_{1/2}$ の幾何平均値は約 5~6 日であった（表 2.7.2.2-8 及び表 2.7.2.2-9）。
- Tirzepatide の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値は、おおむね用量比例的に増加した。
- 本試験で得た tirzepatide の PK の結果は、他試験から得られた tirzepatide の PK と一貫していた。
- 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も補遺で評価した。
 - 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_{0-6h} 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 群と比較して、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。

表 2.7.2.2-8 Tirzepatide の初回投与後の PK パラメータ (Week 0) (GPPO 試験)

	Geometric Mean (Geometric CV%)			
Tirzepatide Dose	2.5 mg			
Study group	TZP 5 mg	TZP 10 mg	TZP 15 mg	All
N	9	11	9	29
AUC _τ ^a (ng h/mL)	27700 (25)	26400 (18) ^b	26200 (16)	26700 (19) ^c
C _{max} (ng/mL)	219 (30)	221 (23)	222 (18)	221 (23)
t _{max} ^d (h)	23.63 (7.00 - 75.23)	25.55 (22.48 - 49.10)	24.00 (8.00 - 49.38)	24.57 (7.00 - 75.23)
t _{1/2} ^h (h)	135 (92.7 - 209) ^e	132 (93.2 - 175) ^e	119 (94.8 - 185) ^f	129 (92.7 - 209) ^g
CL/F (L/h)	0.0495 (25) ^e	0.0496 (26) ^e	0.0585 (22) ^f	0.0520 (25) ^g
V _z /F (L)	9.64 (39) ^e	9.47 (12) ^e	10.0 (20) ^f	9.69 (25) ^g

Abbreviations: AUC_τ = area under the concentration versus time curve during 1 dosing interval; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extra-vascular administration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of patients; PK = pharmacokinetics; t_{1/2} = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis; t_{max} = time of C_{max}; TZP = tirzepatide; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration.

- a τ = 168 h.
- b N = 10.
- c N = 28.
- d Median (minimum, maximum).
- e N = 6.
- f N = 5.
- g N = 17.
- h Geometric mean (minimum, maximum).

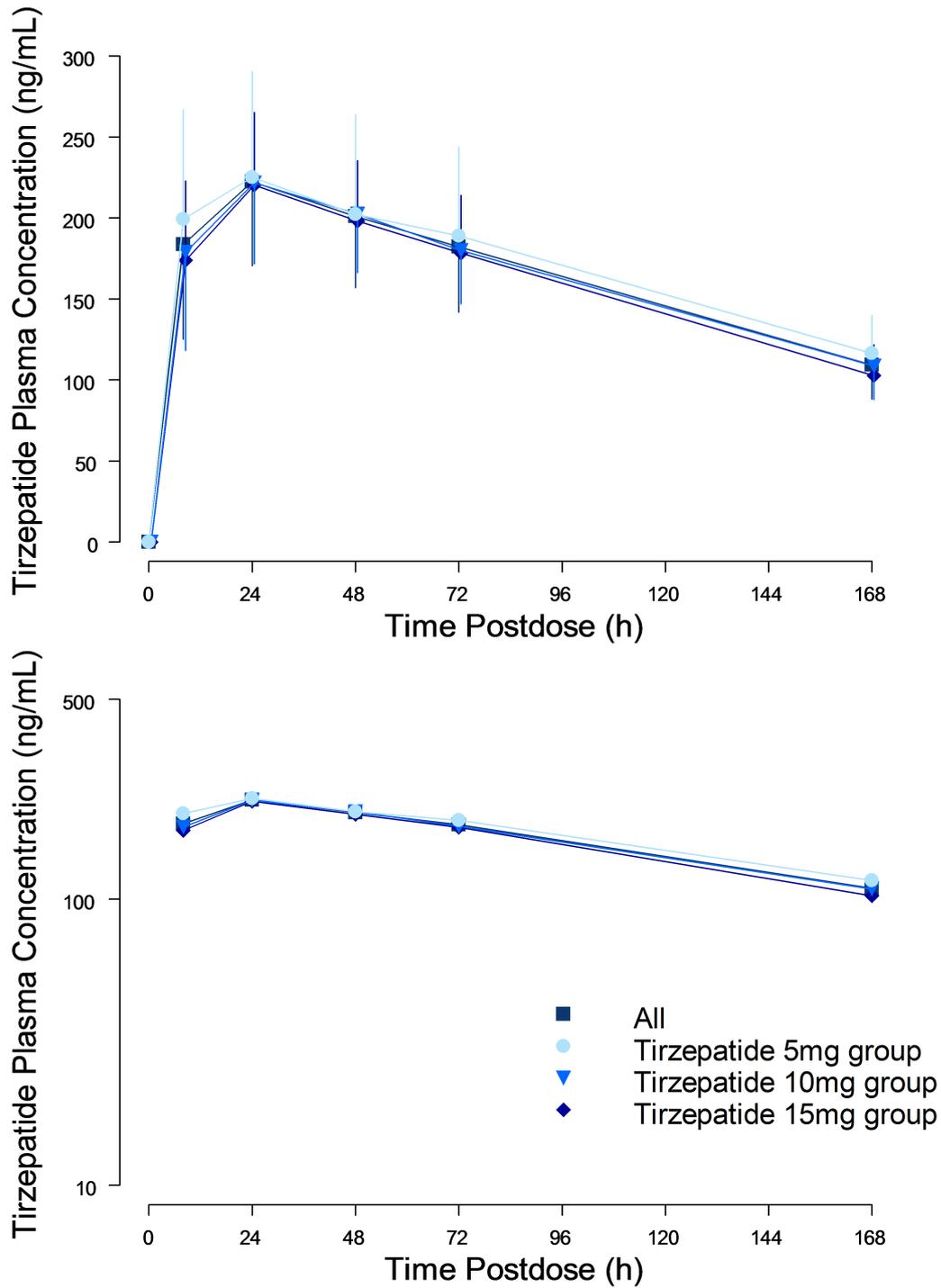
表 2.7.2.2-9 Tirzepatide の維持用量における定常状態での PK パラメータ (Week 32)
(GPGO 試験)

Study group	Geometric Mean (Geometric CV%)		
	TZP 5 mg	TZP 10 mg	TZP 15 mg
N	7	10 ^a	9
AUC _τ ^b (ng h/mL)	94800 (16) ^c	197000 (36)	288000 (21)
C _{max} (ng/mL)	835 (23)	1730 (46)	2370 (21)
t _{max} ^d (h)	24.63 (8.00 - 48.00)	23.57 (8.00 - 72.00)	24.08 (8.00 - 47.50)
t _{1/2} ^h (h)	146 (121 - 269) ^e	121 (104 - 156) ^f	122 (103 - 148) ^f
CL _{ss} /F (L/h)	0.0528 (16) ^f	0.0507 (36)	0.0502 (22) ^g
V _{z,ss} /F (L)	11.1 (51) ^e	9.47 (48) ^f	9.43 (19) ^f

Abbreviations: AUC_τ = area under the concentration versus time curve during 1 dosing interval;

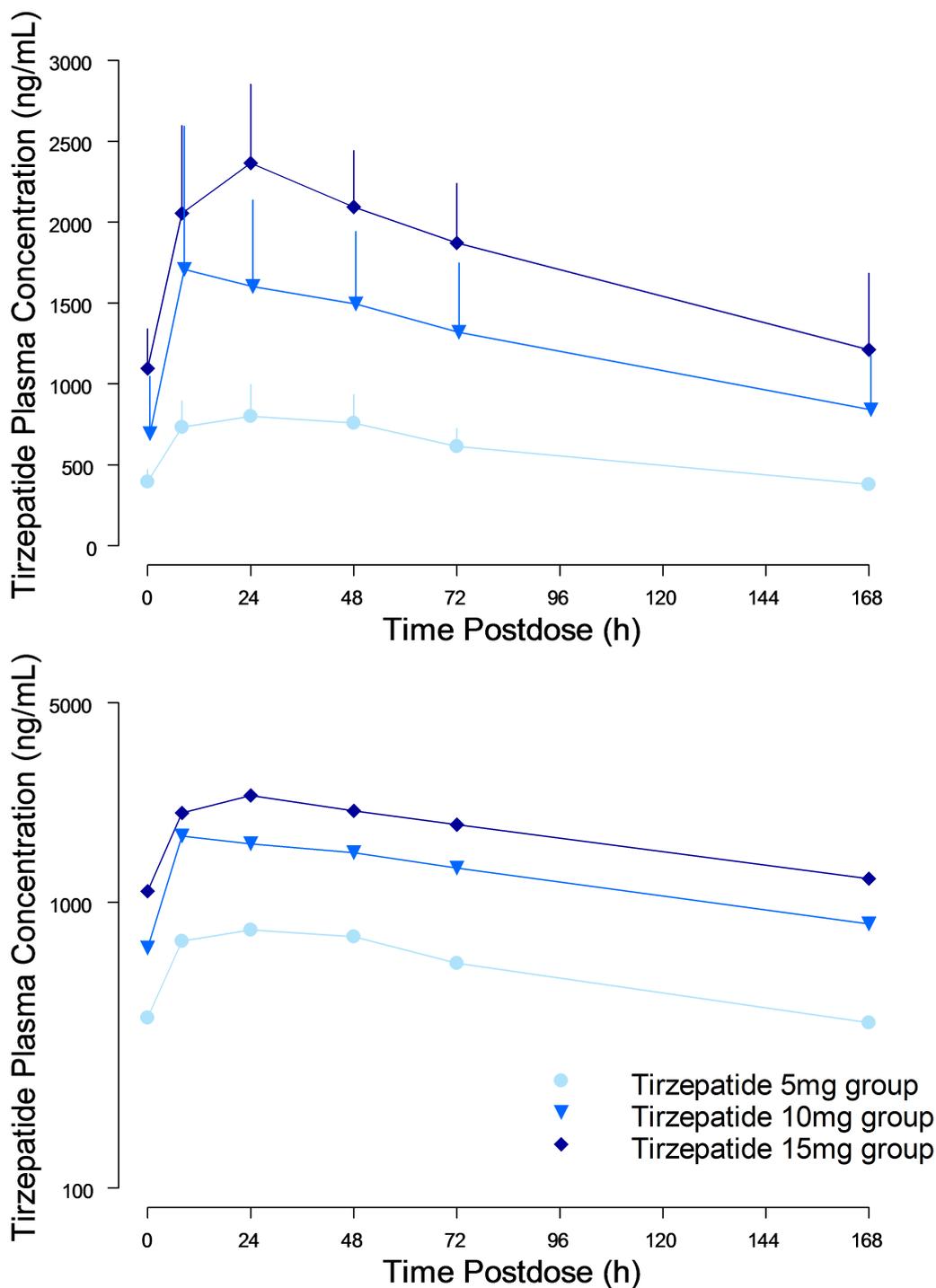
CL_{ss}/F = apparent total body clearance of drug calculated after extra-vascular administration at steady state;
C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of patients; PK = pharmacokinetics; t_{1/2} = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis;
t_{max} = time of C_{max}; TZP = tirzepatide; V_{z,ss}/F = apparent volume of distribution after extra-vascular administration at steady state during the terminal phase.

- a One patient <■■■■> had anomalously low tirzepatide plasma concentration. All PK parameters were excluded from the summary statistics. Summary statistics including this patient can be found in Listing of Compliance appendix.
- b τ = 168 h.
- c N = 6.
- d Median (minimum, maximum).
- e N = 5.
- f N = 6.
- g N = 7.
- h Geometric mean (minimum, maximum).



Abbreviations: h = hour; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.
Note: Lower limit of quantitation is 2 ng/mL.

図 2.7.2.2-5 Tirzepatide 2.5 mg 初回皮下投与後の平均 (+SD) 血漿中 tirzepatide 濃度推移 (Week 0) Linear scale (上図) 及び Semi-log scale (下図) (GPGO 試験)



Abbreviations: h = hour; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.
Note: Lower limit of quantitation is 2 ng/mL.

図 2.7.2.2-6 Tirzepatide 2.5 mg 皮下投与後の定常状態での平均 (+SD) 血漿中 tirzepatide 濃度推移 (Week 32)
Linear scale (上図) 及び Semi-log scale (下図) (GPGO 試験)

2.7.2.2.2.2 外国人健康被験者及び T2DM 患者の薬物動態及び薬力学

2.7.2.2.2.2.1 GPGA 試験

GPGA: A Single- and Multiple-Ascending Dose Study in Healthy Subjects to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of LY3298176 and Multiple Doses in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

GPGA 試験は、外国人健康被験者を対象としたコホート間用量漸増単回投与（パート A）及び 4 週間用量漸増反復投与（パート B）、並びに外国人 T2DM 患者を対象とした 4 週間用量漸増反復投与（パート C）の 3 パートで構成される、多施設共同、被験者及び評価者盲検、無作為化、プラセボ対照、第 1 相試験であった。パート B では、GLP-1 の薬理作用に関する PD の陽性対照としてデュラグルチドも評価した。本試験では、tirzepatide を皮下投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価した。

146 例が組み入れられ、142 例（健康被験者 89 例：パート A 及び B、T2DM 患者 53 例：パート C、21～68 歳）が 1 回以上プラセボ（29 例）、デュラグルチド 1.5 mg（4 例）、又は tirzepatide（109 例）の投与を受けた。各パートの tirzepatide の用量を以下に示す。詳細を GPGA 試験治験総括報告書（第 5.3.3.1.1 項）に示す。

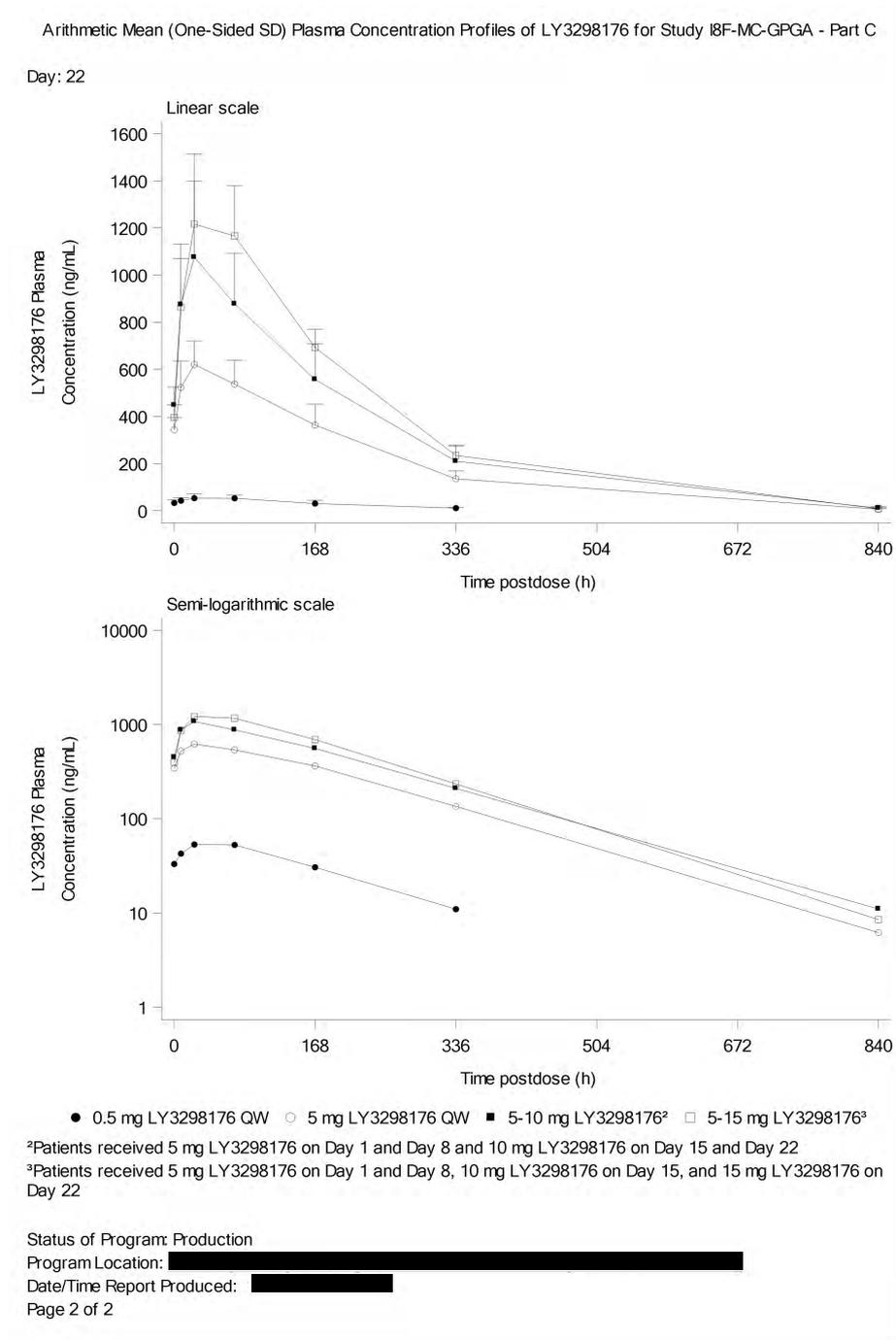
- パート A : 0.25～8 mg
- パート B : 0.5～4.5 mg 固定用量を週 1 回 4 週間投与又は 5/5/8/10 mg の順に週 1 回用量漸増投与
- パート C : 0.5 mg 又は 5 mg 固定用量を週 1 回 4 週間投与もしくは 5/5/10/10 mg 又は 5/5/10/15 mg の順に週 1 回用量漸増投与

結果及び結論

- 発現割合の高かった有害事象は、健康被験者及び T2DM 患者ともに胃腸関連有害事象（悪心、嘔吐、下痢、食欲減退、腹部膨満）であり、GLP-1 受容体作動薬のクラス作用と一貫していた。胃腸関連有害事象の発現割合は用量依存的に増加した。
- 健康被験者に tirzepatide を単回投与したとき胃腸関連有害事象の発現が増加し、5 mg が MTD と考えられた。用量漸増法による反復投与では 5 mg を超える用量で忍容性が認められた。
- 血漿中 tirzepatide 濃度と QTc 間隔延長との間に関連性は認められなかった。
- Tirzepatide 投与により、健康被験者及び T2DM 患者で心拍数の増加傾向が認められた。
- 血漿中 tirzepatide の t_{max} の中央値は、投与後 24～48 時間であった（図 2.7.2.2-7）。
- $t_{1/2}$ の幾何平均値は約 5 日であり、この結果は週 1 回の用法を支持するものであった。
- 健康被験者に tirzepatide 0.25～8 mg を単回投与したときの tirzepatide の PK 及び用量比例性を評価した。最高用量と最低用量について用量で補正した曝露量（AUC 及び C_{max} ）の幾何平均値の比は 0.8～0.85 であった。健康被験者に tirzepatide を反復投与したときの用量で補正した曝露量（AUC 及び C_{max} ）の幾何平均値の比は 1.1～1.3 であり、おおむね用量比例的な曝露量の増大を示唆した。

- Tirzepatide を週 1 回 4 週間反復投与したときの AUC_{τ} に基づく累積係数は、健康被験者で 1.8、T2DM 患者で 1.6 であった。この累積係数は $t_{1/2}$ に基づいて推定した値と同様であり、PK の線形性が示唆された。
- Tirzepatide の PK パラメータは、健康被験者と T2DM 患者で類似していた。
- Tirzepatide の高用量 (1.5 mg 以上、週 1 回) を投与したとき、アセトアミノフェンの AUC に影響することなく、 C_{max} の約 50% の低下と t_{max} の約 1 時間の遅延が認められ、tirzepatide による胃内容排出速度の低下が示唆された。
- 健康被験者及び T2DM 患者に tirzepatide を固定用量で週 1 回 4 週間反復投与すると、1 回目と比較して 4 回目の投与後に胃内容排出速度の低下が顕著ではなくなることが確認され、タキフィラキシーが認められた。
- 外国人 T2DM 患者に tirzepatide を週 1 回 4 週間投与したとき、空腹時及び食後グルコース濃度並びに HbA1c が低下し、体重が減少した (図 2.7.2.2-8 及び図 2.7.2.2-9)。
 - 投与 3 週時のプラセボ群と比較した tirzepatide 群の空腹時グルコース濃度の比の最小二乗平均値 (95% CI) は変化が最も大きい場合で 0.68 (0.56 から 0.83) であった。
 - 投与 4 週時のプラセボと比較した HbA1c のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (95% CI) は最大で -0.84% (-1.17 から -0.52) であり、体重減少の最小二乗平均値 (95% CI) は最大で -2.62 kg (-3.79 から -1.45) であった。

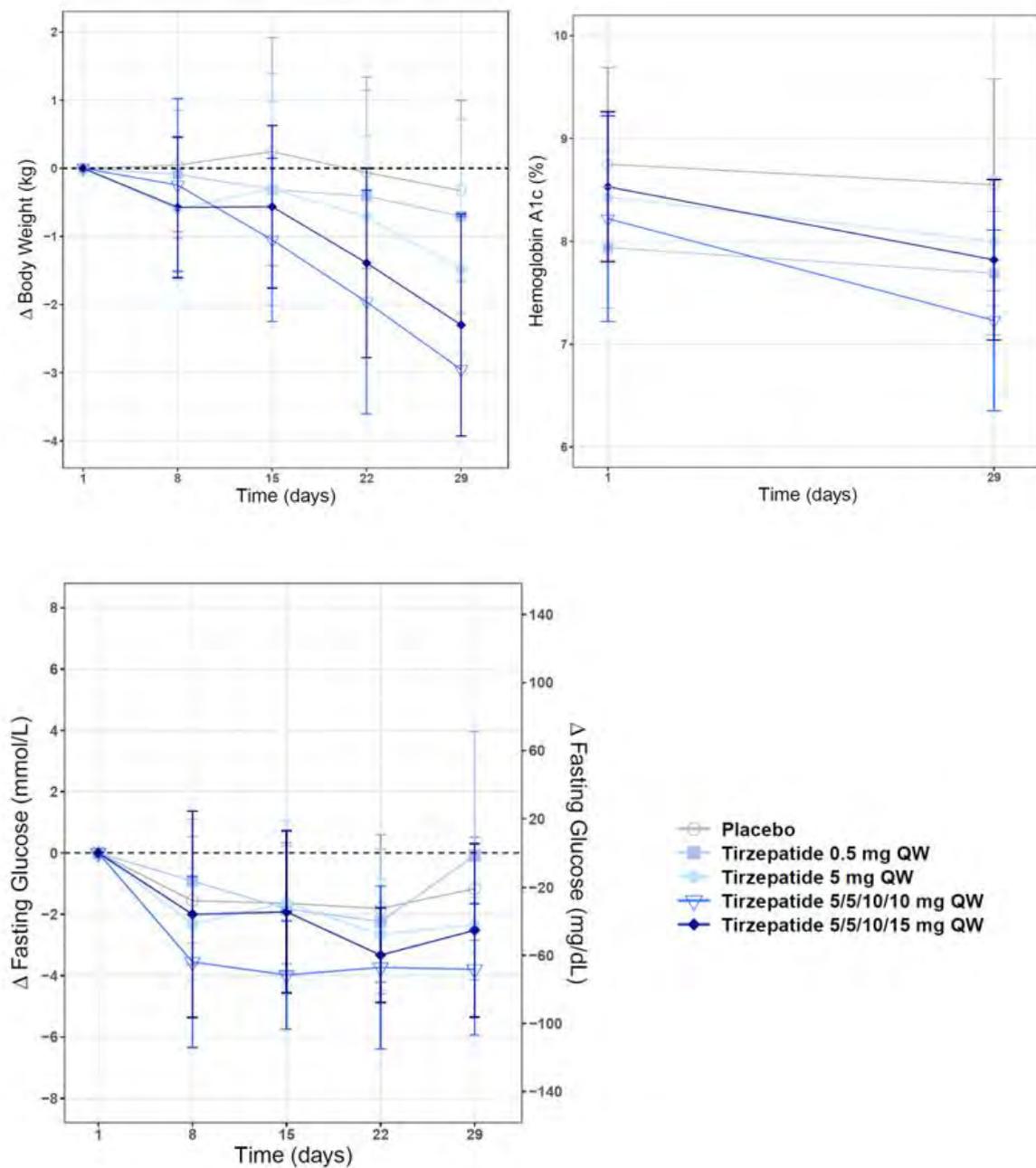
以上より、tirzepatide の投与は T2DM 患者での血糖コントロールを改善した。本試験の tirzepatide の安全性、忍容性、及び PK/PD プロファイルは、T2DM 患者での tirzepatide の開発を支持するものであった。



Abbreviations: QW = once weekly; SC = subcutaneous; SD = standard deviation;
T2DM = type 2 diabetes mellitus.

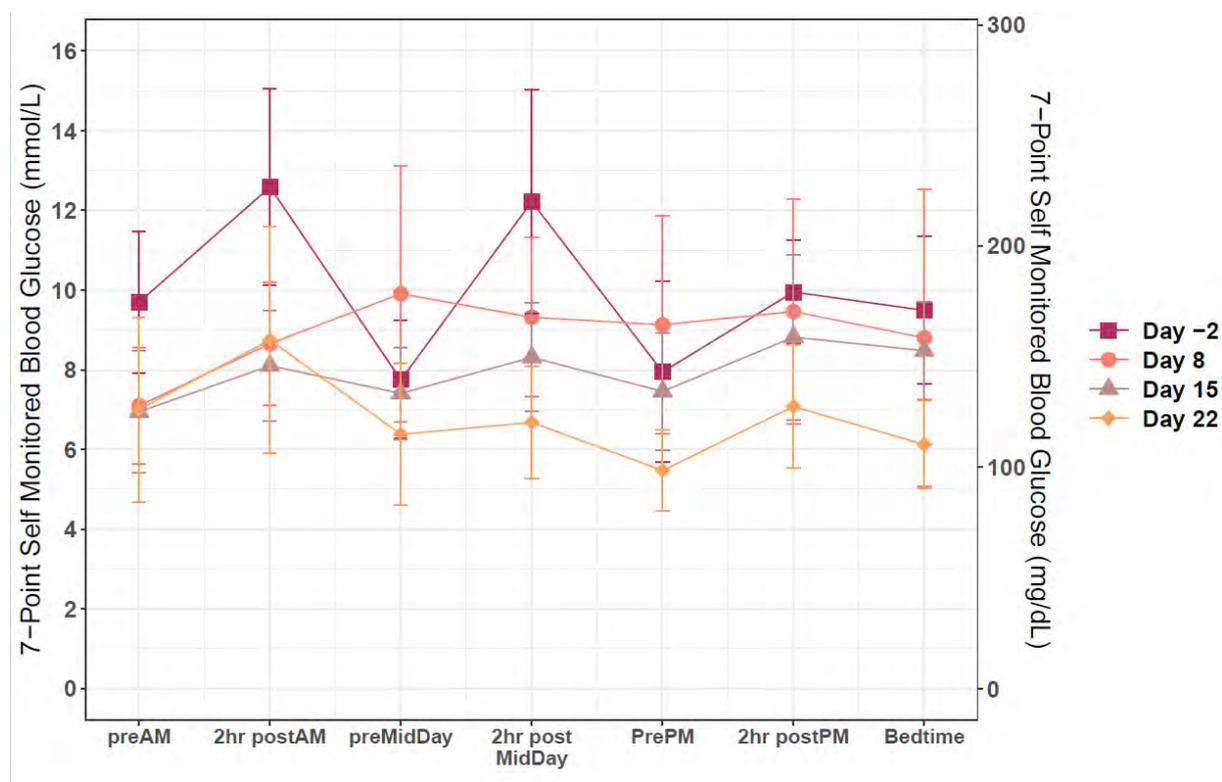
Note: Lower limit of quantitation is 2 ng/mL.

図 2.7.2.2-7 T2DM 患者に tirzepatide 反復皮下投与後の平均 (+SD) 血漿中 tirzepatide 濃度推移 (Day 22 [Week 4]) Linear scale (上図) 及び Semi-log scale (下図) (GPGA 試験)



Abbreviations: QW = once weekly; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

図 2.7.2.2-8 T2DM 患者の体重（上図左）、Hemoglobin A1c（上図右）及び空腹時グルコース濃度（下図左）のベースラインからの変化量（平均 [±SD]）（GPGA 試験）



Abbreviations: QW = once weekly; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

図 2.7.2.2-9 T2DM 患者に tirzepatide 週 1 回 5/5/10/15 mg 投与後の
7 ポイント血糖自己測定値 (平均 [±SD]) (GPGA 試験)

2.7.2.2.2.3 体内動態及び代謝試験

2.7.2.2.2.3.1 GPHX 試験

GPHX: Disposition of [¹⁴C]-Tirzepatide Following Subcutaneous Administration in Healthy Male Subjects

GPHX 試験は、外国人健康男性被験者を対象とした、単施設、単回投与、非盲検試験であり、約 100 μ Ci の [¹⁴C] - 標識 tirzepatide を含む約 2.9 mg (計画時約 4.1 mg) の tirzepatide を単回皮下投与したときの放射能の分布及び tirzepatide の PK を測定した。

本試験には、年齢 30~56 歳の健康男性被験者 6 例が組み入れられ、全員が試験を完了した。

本試験計画時の tirzepatide の用量は約 4.1 mg であったが、実際には約 2.9 mg の tirzepatide が投与された。約 2.9 mg でも計画されていた放射能線量である約 100 μ Ci は満たされており、tirzepatide の PK、代謝及び排泄を評価するためには十分と考えた。

被験者は投与後 14 日間 (15 日目) 実施医療機関に留まり、15 日目までに退院基準を満たさなかった場合は、事後検査のため、最大 7 回 48 時間の入院をすることとした。全血及び血漿中の総放射能並びに血漿中 tirzepatide の PK パラメータを評価するため、投与前及び投与後に経時的に採血した。別途、tirzepatide の代謝物評価のため、いくつかの時点で血液検体を採取した。Tirzepatide のマスバランスの評価及び代謝物の同定のため、経時的に尿及び糞便検体を採取し、放射能を測定した。事後検査の入院中にも、PK 及び放射能を測定するために尿及び糞便検体を

採取した。被験者は終了基準を満たした日又は 64 日目のいずれか早い日まで、規定の事後検査のために来院することとした。終了基準は尿中及び糞便中の総放射能が 1.0%未満とした。

詳細を GPHX 試験治験総括報告書 (第 5.3.4.1.1 項) に示す。

結果及び結論

- 全血中及び血漿中総放射能濃度は投与後 24 時間で最大に達し、その後 1 相性に低下した。血漿中及び全血中の $t_{1/2}$ の幾何平均値は類似しており、約 180 時間であった。
- 血漿中総放射能に対する全血中総放射能の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比は 0.500 であり、tirzepatide がその代謝物を含めてほとんど血球移行しないことが示唆された。
- Tirzepatide は代謝後に排泄され、尿中又は糞便中に未変化体の tirzepatide は認められなかった。
 - 血漿中で、tirzepatide 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。血漿中から、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を受けた M1 及び M3 (共溶出)、M4 並びに M13 の 4 つの微量代謝物が同定され、いずれも総循環血漿中放射能濃度の 5.7% 未満であった。血漿中の代謝物は、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により形成され、リンカー部分と C20 脂肪酸部分は保持されていた。
 - 尿から 6 つの代謝物が同定され、2 つの主要代謝物 (M5 及び M7) は投与量のそれぞれ 20.6% 及び 9.4% であり、4 つの微量代謝物 (M8、M11、M17、及び M18) はいずれも投与量の 3% 未満であった。
 - 糞便から 6 つの代謝物 (M12、M5、M19、M7、M11、及び M8) が同定され、それぞれ投与量の 6.8%、3.3%、2.9%、1.0%、0.6%、及び 0.5% であった。
 - 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及び C20 脂肪酸部分の β 酸化であり、M11、M12、M17、及び M19 はさらにリンカー部分のアミド加水分解による代謝を受けた。
- 投与後 336 時間まで継続的に採取したデータに基づくと、投与放射能に対する平均総放射能回収率は約 70% であった。腎排泄が投与放射能の主要な排泄経路であり、投与放射能に対する回収率は尿中で約 50%、糞便中で約 21% であった。
- 投与後 336 時間以降に採取したスパースサンプリングのデータを外挿した結果、総回収率は約 99% で、その内訳は尿中で約 66%、糞便中で約 33% と推定された。

2.7.2.2.2.4 内因性要因の影響

2.7.2.2.2.4.1 GPHI 試験

GPHI: Effect of injection site on the relative bioavailability of a single dose of tirzepatide in subjects with low and high body mass indices

GPHI 試験は、低 BMI 及び高 BMI の外国人健康被験者を対象とした非盲検、3 期間、3 シークエンス、無作為化、クロスオーバー試験であり、tirzepatide 5 mg を単回皮下投与したときの以下の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

- 腹部投与に対する上腕部又は大腿部投与の相対的バイオアベイラビリティ (結果を第 2.7.1.2 項に示す)
- 低 BMI 及び高 BMI の相対的バイオアベイラビリティ (結果を本項に示す)

本試験には、年齢 24~70 歳の男性 37 例及び女性 17 例の合計 54 例が参加し、低 BMI 集団 (18.5 kg/m² 以上 27.0 kg/m² 以下、平均 BMI=24.57 kg/m²) 及び高 BMI 集団 (27.1 kg/m² 以上 45.0 kg/m² 以下、平均 BMI=32.93 kg/m²) に 27 例ずつ組み入れられた。高 BMI 集団のうち、15 例が BMI 27.1 kg/m² 以上 35.0 kg/m² 以下であり、12 例が 35.0 kg/m² 超であった。低 BMI 集団の 1 例が、第 3 期の投与前日の尿薬物検査が陽性のため治験担当医師の判断により試験を中止した。

各 BMI 集団の被験者は、6 つの注射部位シーケンスのいずれかに無作為に割り付けられ、上腕部 (Test 1)、大腿部 (Test 2)、及び腹部 (Reference) に各 1 回の合計 3 回、tirzepatide 5 mg の単回皮下投与を受けた。各注射部位への投与の間に 35 日以上 of 休薬期間を設けた。すべての被験者が、各投与期に tirzepatide 5 mg の単回皮下投与を受けた。PK 評価用として、血漿中 tirzepatide 濃度を測定するための血液を採取した。主要 PK パラメータとして、血漿中 tirzepatide の AUC_{0-∞}及び C_{max} を評価した。

詳細を GPHI 試験治験総括報告書 (第 5.3.1.1.1 項) に示す。

結果及び結論

- BMI サブグループごとの平均血漿中 tirzepatide 濃度推移を図 2.7.2.2-10 に示した。
- 注射部位を問わない全体での tirzepatide の AUC_{0-∞}は、高 BMI 集団と比較して低 BMI 集団で 19%~25%高かった。
- 注射部位を問わない全体での tirzepatide の C_{max}は、低 BMI 集団と高 BMI 集団との間で類似していた。最小二乗幾何平均値の比 (低 BMI 集団/高 BMI 集団) は 1.11 であり、その 90% CI は 0.80 から 1.25 の範囲内であった。
- 上腕部投与時及び大腿部投与時の tirzepatide の C_{max}は低 BMI 集団と高 BMI 集団で類似していたが、腹部投与時の tirzepatide の C_{max}は、高 BMI 集団と比較して低 BMI 集団で約 23%高かった。
- BMI は tirzepatide の吸収及び排泄速度に影響を及ぼさず、注射部位を問わない全体での t_{max} の中央値及び t_{1/2} の平均値は、両 BMI 集団で類似していた (表 2.7.2.2-10)。
- Tirzepatide との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、低 BMI 集団と高 BMI 集団で同様であった (第 2.7.6.2 項)。

本試験結果及び PopPK/PD 解析結果 (第 2.7.2.3 項) より、tirzepatide は幅広い体重の患者に用量を調整することなく投与することが可能であると考えられた。

表 2.7.2.2-10 注射部位及び BMI サブグループごとの主要 PK パラメータ (GPHI 試験)

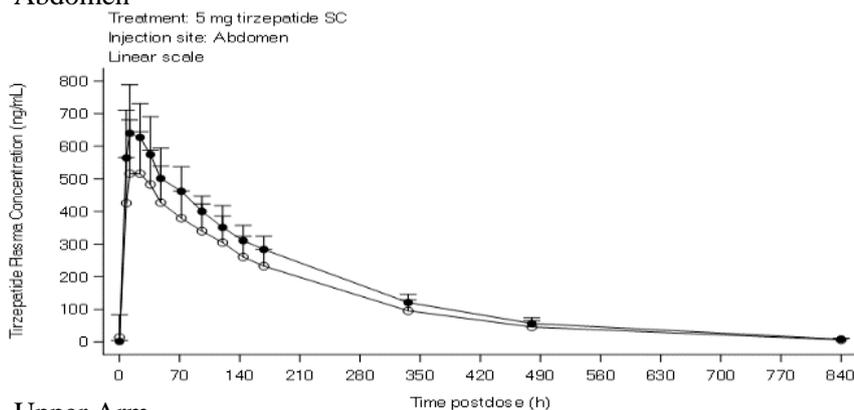
Parameter	Abdomen		Upper arm		Thigh	
	Geometric mean (Geometric CV%)		Geometric mean (Geometric CV%)		Geometric mean (Geometric CV%)	
	High BMI (n = 27)	Low BMI (n = 27)	High BMI (n = 27)	Low BMI (n = 27)	High BMI (n = 27)	Low BMI (n = 26)
AUC(0-t _{last}) (h·ng/mL)	98700 (27%)	123000 (14%)	99900 (24%)	119000 (14%)	93300 (24%)	117000 (15%)
AUC(0-480) (h·ng/mL)	92600 (25%)	115000 (14%)	93700 (22%)	110000 (13%)	88200 (21%)	109000 (14%)
AUC(0-∞) (h·ng/mL)	100000 (27%)	126000 (15%)	102000 (23%)	121000 (14%)	95400 (23%)	119000 (16%)
%AUC(t _{last} -∞) (%)	1.12 (67%)	1.24 (75%)	1.29 (71%)	1.44 (67%)	1.48 (97%)	1.38 (70%)
C _{max} (ng/mL)	544 (26%)	670 (19%)	553 (18%)	559 (27%)	495 (21%)	546 (20%)
t _{max} (h) ^a	24.00 (8.00-36.07)	24.00 (8.00-48.00)	24.00 (8.00-48.00)	24.00 (8.00-120.17)	24.00 (8.00-96.00)	24.03 (12.00-144.00)
t _{1/2} (h) ^b	125 (103-168)	132 (109-155)	127 (102-154)	131 (86.0-170)	125 (102-154)	130 (77.8-173)
CL/F (L/h)	0.0499 (27%)	0.0398 (15%)	0.0492 (23%)	0.0412 (14%)	0.0524 (23%)	0.0419 (16%)
V _z /F (L)	9.02 (21%)	7.56 (13%)	9.05 (18%)	7.82 (15%)	9.47 (18%)	7.84 (18%)
V _{ss} /F (L)	9.44 (22%)	7.79 (14%)	9.36 (16%)	8.59 (15%)	9.95 (17%)	8.53 (16%)

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-480) = AUC from time zero to 480 h, calculated due to a number of missing 840 h samples; AUC(0-t_{last}) = AUC from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; BMI = body mass index; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extravascular administration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; h = hour; N = number of subjects; n = number of observations; %AUC(t_{last}-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous; t_{1/2} = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; V_{ss}/F = apparent volume of distribution at steady state after extravascular administration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.

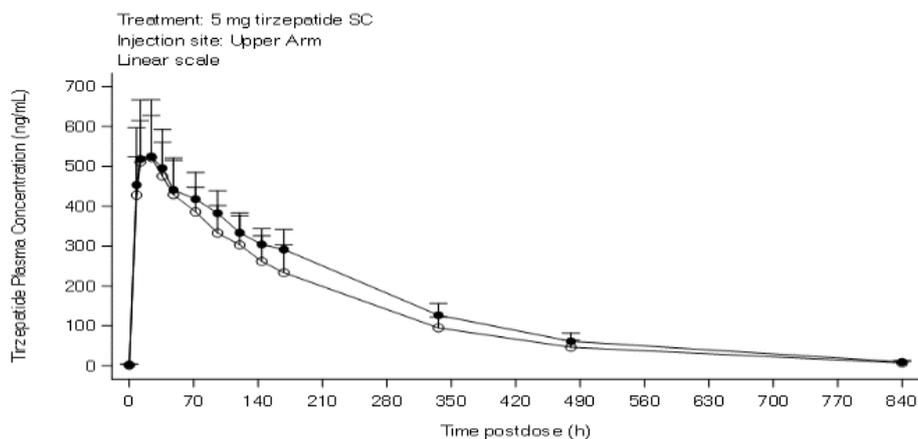
^a Median (minimum-maximum)

^b Geometric mean (minimum-maximum)

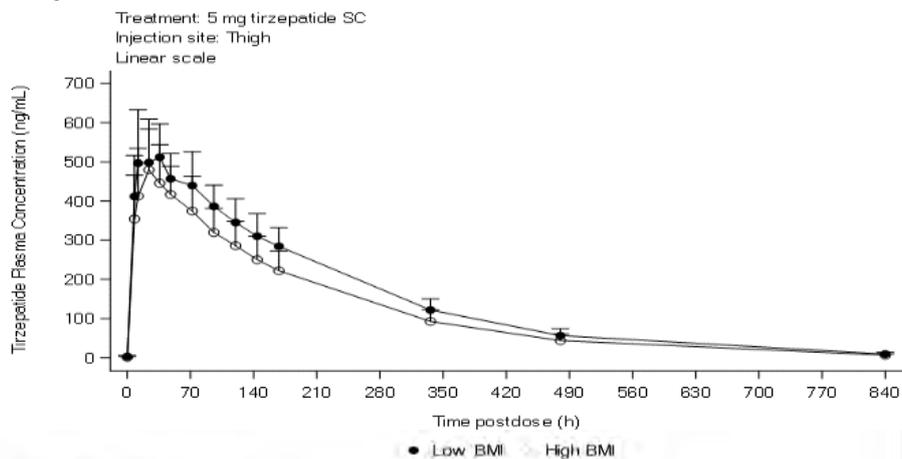
Abdomen



Upper Arm



Thigh



Status of Program: Production
Program Location: XXXXXXXXXX
Date/Time Report Produced: XXXXXXXXXX
Page 3 of 3

Abbreviations: BMI = body mass index; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.

図 2.7.2.2-10 BMI サブグループごとの tirzepatide の平均 (+SD) 血漿中 tirzepatide 濃度推移 (GPHI 試験)

2.7.2.2.4.2 GPGG 試験

GPGG: Pharmacokinetics of LY3298176 Following Administration to Subjects with Impaired Renal Function

GPGG 試験は、軽度、中等度、又は重度の腎機能障害もしくは ESRD の外国人被験者を対象とした並行群間、非盲検、多施設共同、単回投与、単一期間試験であった。腎機能障害被験者の tirzepatide の PK を腎機能が正常な被験者と比較した。

MDRD 簡易式で算出した投与前日の eGFR に基づいて、被験者を対照群及び腎機能障害群に組み入れた。正常腎機能及び腎機能障害の基準を以下に示す。

- 正常腎機能：90 mL/min/1.73m² 以上
- 軽度腎機能障害：60～89 mL/min/1.73m²
- 中等度腎機能障害：30～59 mL/min/1.73m²
- 重度腎機能障害：30 mL/min/1.73m² 未満、ただし透析を受けていない
- ESRD：透析を必要とする

以下の腎機能分類法も探索的に使用した。

- CKD-EPI 式で算出した eGFR
- Cockcroft-Gault 式で推定した CL_{Cr}

本試験には、年齢 40～84 歳の男性 30 例及び女性 15 例の合計 45 例が組み入れられた。そのうち、軽度腎機能障害被験者が 8 例、中等度腎機能障害被験者が 8 例、重度腎機能障害被験者が 7 例及び ESRD 被験者が 8 例であり、年齢、性別、及び体重でマッチングした腎機能が正常な被験者が 14 例であった。45 例のうち 6 例が T2DM 患者であった（軽度腎機能被験者 2 例、中等度腎機能被験者 1 例、重度腎機能被験者 2 例、ESRD 被験者 1 例）。

試験に参加した 45 例全例が治験薬の投与を受けた。腎機能が正常な被験者群の 1 例が、乱用薬物検査で陽性であったことから治験担当医師の判断で中止となり、この 1 例を除く 44 例が試験を完了した。

すべての被験者が tirzepatide 5 mg を単回皮下投与された。主要 PK パラメータとして、血漿中 tirzepatide の AUC_{0-∞}及び C_{max} を評価した。

詳細を GPGG 試験治験総括報告書（第 5.3.3.3.1 項）に示す。

結果及び結論

- Tirzepatide の曝露量 (AUC 及び C_{max}) 並びに t_{1/2} は、腎機能障害被験者と腎機能が正常な被験者群でおおむね類似していた (表 2.7.2.2-11)。腎機能障害群間で tirzepatide の t_{max} の中央値に有意な差はなかった (表 2.7.2.2-12)。しかし、重度腎機能障害被験者の t_{max} の中央値 (18 時間) は、腎機能が正常な被験者、軽度腎機能障害被験者、中等度腎機能障害被験者及び ESRD 被験者と比較して早い傾向があった。
- 腎機能が正常な被験者との比較で、軽度腎機能障害被験者、中等度腎機能障害被験者、又は重度腎機能障害被験者もしくは ESRD 被験者では、tirzepatide 5 mg を単回皮下投与したときの PK に臨床的に重要な差がないことが確認された (図 2.7.2.2-11)。

- CKD-EPI 式で算出した eGFR 又は Cockcroft-Gault 式で算出した CL_{cr} で分類した、腎機能障害群及び ESRD 群の PK パラメータは、MDRD 簡易式で算出した eGFR で分類した主解析の PK パラメータと類似しており、AUC、C_{max}、及び t_{1/2} に意味のある変化は認められなかった。
- 腎機能が正常な被験者及び様々な重症度の腎機能障害被験者に tirzepatide 5 mg を単回皮下投与したときの忍容性は良好であった。

以上より、腎機能障害は tirzepatide の PK に臨床的に重要な影響を与えず、腎機能障害患者及び透析を受けている患者で tirzepatide の PK に基づく用量調整は必要ないと考えられた。

表 2.7.2.2-11 Tirzepatide 5 mg 単回投与後の tirzepatide の PK パラメータに及ぼす腎機能の影響 (GPGG 試験)

Parameter	Renal Group	N	Geometric LS Mean	90% CI for Ratio (Lower, Upper)
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	Normal	13	80503	
	Mild RI	8	84247	1.05 (0.864, 1.27)
	Moderate RI	8	103955	1.29 (1.07, 1.56)
	Severe RI	6	83026	1.03 (0.836, 1.27)
	ESRD	8	93395	1.16 (0.958, 1.40)
C _{max} (ng/mL)	Normal	13	339	
	Mild RI	8	353	1.04 (0.836, 1.30)
	Moderate RI	8	369	1.09 (0.874, 1.36)
	Severe RI	6	417	1.23 (0.966, 1.56)
	ESRD	8	347	1.02 (0.821, 1.27)
Parameter	Renal Group	N	Geometric Mean	Geometric Mean CV%
t _{1/2} (hour)	Normal	14	121	94.4 – 145
	Mild RI	8	121	94.6 – 138
	Moderate RI	8	147	118 – 195
	Severe RI	7	117	105 – 128
	ESRD	8	151	124 – 206

Abbreviations: AUC_{0-∞} = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; ESRD = end stage renal disease; LS = least squares; N = number of observations; PK = pharmacokinetics; RI = renal impairment; t_{1/2} = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis.

Model: Log(PK) = Group + Random Error.

表 2.7.2.2-12 Tirzepatide 5 mg 単回投与後の tirzepatide の t_{max} に及ぼす腎機能の影響
(GPGG 試験)

Parameter	Group	n	Median	Median of difference (vs. Control)	Approximate 90% CI for difference (lower, upper)
t_{max} (hour)	Normal	13	48.00		
	Mild RI	8	48.00	0.00	(-24.00, 36.00)
	Moderate RI	8	60.00	0.00	(-23.50, 36.03)
	Severe RI	6	18.00	-24.00	(-72.00, 0.00)
	ESRD	8	48.00	0.00	(-24.25, 36.00)

Abbreviations: CI = confidence interval; ESRD = end stage renal disease; n = number of observations; RI = renal impairment; t_{max} = maximum observed drug concentration.

2.7.2.2.4.3 GPGQ 試験

GPGQ: A Single Dose Pharmacokinetic Study of Tirzepatide in Subjects with Varying Degrees of Hepatic Impairment

GPGQ 試験は、軽度、中等度、又は重度の肝機能障害を有する外国人被験者もしくは肝機能が正常な外国人被験者を対象とした tirzepatide の多施設共同、並行群間、単回投与、非盲検、単一期間試験であった。肝機能障害被験者の tirzepatide の PK を肝機能が正常な被験者と比較し、肝機能障害が tirzepatide の PK に与える影響を検討した。

本試験には、年齢 27~72 歳の男性 24 例及び女性 8 例の合計 32 例が組み入れられた。そのうち、肝機能が正常な被験者が 13 例、軽度肝機能障害被験者が 6 例、中等度肝機能障害被験者が 6 例、及び重度肝機能障害被験者が 7 例であった。32 例のうち軽度肝機能被験者 3 例が T2DM 患者であった。追跡不能となった重度肝機能障害被験者 1 例を除く 31 例が試験を完了した。

すべての被験者が tirzepatide 5 mg を単回皮下投与された。主要 PK パラメータとして、血漿中 tirzepatide の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} を評価した。

詳細を GPGQ 試験治験総括報告書 (第 5.3.3.3.2 項) に示す。

結果及び結論

- $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} に基づく tirzepatide の曝露量 (表 2.7.2.2-13) 並びに t_{max} (表 2.7.2.2-14) は、肝機能が正常な被験者群と肝機能障害群とで類似していた。肝機能が正常な被験者及び肝機能障害被験者の平均血漿中 tirzepatide 濃度推移を図 2.7.2.2-12 に示す。
- 統計解析の結果、肝機能が正常な被験者群に対する各肝機能障害群の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は 1 を含んでおり、差は認められなかった。
- Tirzepatide の曝露量と Child-Pugh スコアとの間に有意な関連性は認められなかった。
- 肝機能が正常な被験者及び様々な重症度の肝機能障害被験者に tirzepatide 5 mg を単回皮下投与したときの忍容性は良好であった。

以上より、肝機能障害は tirzepatide の PK に臨床的に重要な影響を与えず、肝機能障害患者で tirzepatide の PK に基づく用量調整は必要ないと考えられた。

表 2.7.2.2-13 Tirzepatide 5 mg 単回投与後の tirzepatide の PK パラメータに及ぼす
肝機能の影響 (GPGQ 試験)

Parameter	Hepatic Group	n	Geometric LS Mean	90% CI for Ratio (Lower, Upper)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	Normal	13	87520	
	Mild (CP-A)	6	94298	1.08 (0.879, 1.32)
	Moderate (CP-B)	6	84057	0.96 (0.79, 1.17)
	Severe (CP-C)	6	74551	0.852 (0.699, 1.04)
C _{max} (ng/mL)	Normal	13	525	
	Mild (CP-A)	6	481	0.916 (0.726, 1.16)
	Moderate (CP-B)	6	526	1.00 (0.802, 1.25)
	Severe (CP-C)	7	510	0.972 (0.784, 1.21)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; CP-A = Child-Pugh Class A; CP-B = Child-Pugh Class B; CP-C = Child-Pugh Class C; n = number of observations; LS = least squares; PK = pharmacokinetics.

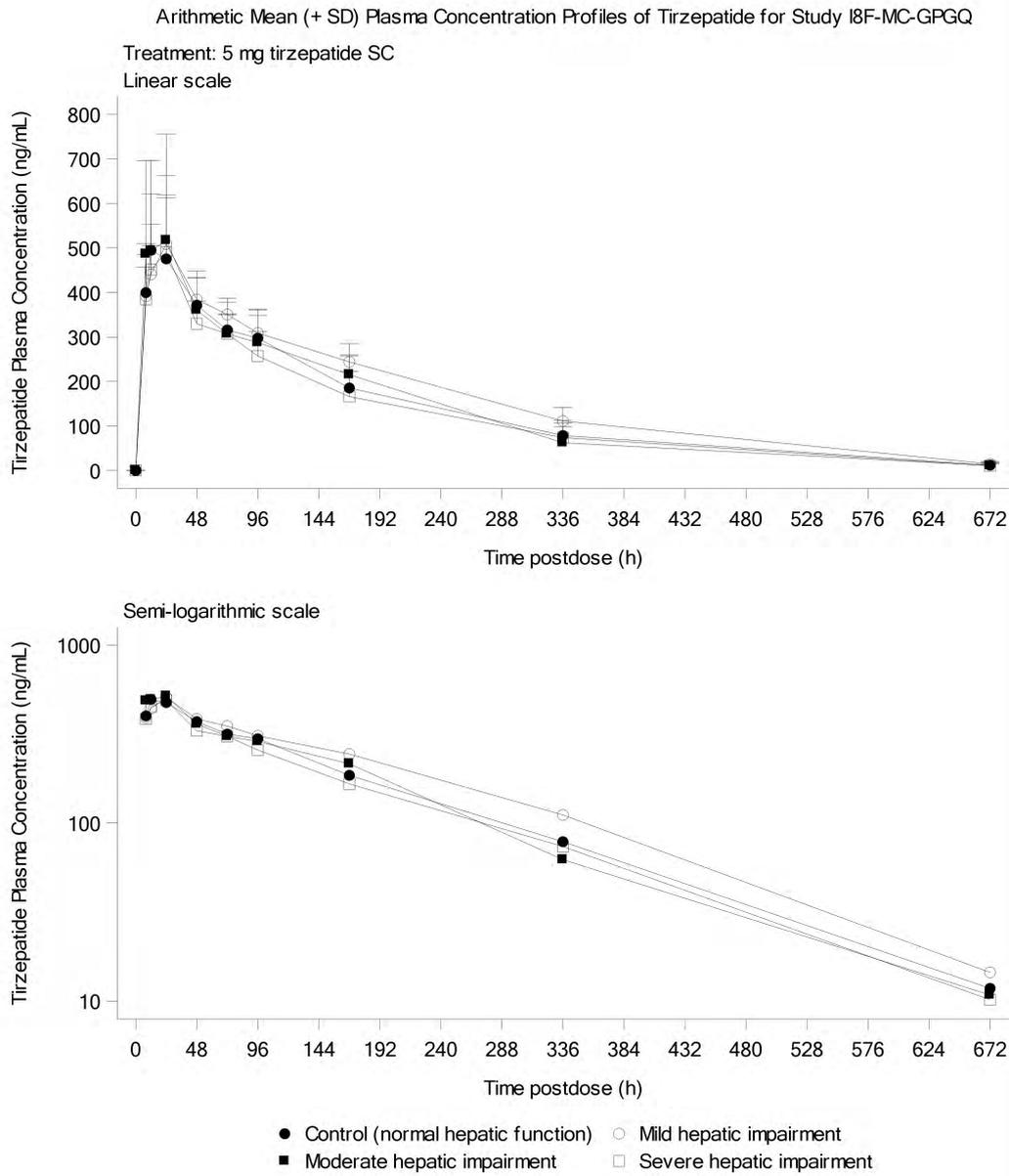
Model: Log(PK) = group + Body Weight + Random Error

表 2.7.2.2-14 Tirzepatide 5 mg 単回投与後の tirzepatide の t_{max} に及ぼす肝機能の影響
(GPGQ 試験)

Parameter	Group	n	Median	Median of Difference (vs Control)	Approximate 90% CI for Difference (Lower, Upper)
t _{max} (hour)	Normal	13	24.00	0.00	
	Mild (CP-A)	6	24.00	0.00	(-4.00, 12.00)
	Moderate (CP-B)	6	24.00	0.00	(-12.00, 12.00)
	Severe (CP-C)	6	24.00	0.00	(-11.83, 4.17)

Abbreviations: CI = confidence interval; CP-A = Child-Pugh Class A; CP-B = Child-Pugh Class B; CP-C = Child-Pugh Class C; n = number of observations; t_{max} = time of maximum observed concentration.

T_{max} is analyzed using the Wilcoxon rank sum test.



Status of Program: Production

Program Location: [REDACTED]

Date/Time Report Produced: [REDACTED]

Page 1 of 1

Abbreviations: SC = subcutaneous; SD = standard deviation.

図 2.7.2.2-12 肝機能が正常な被験者及び肝機能障害被験者の
平均 (+SD) 血漿中 tirzepatide 濃度推移
Linear scale (上図) 及び Semi-log scale (下図) (GPGQ 試験)

2.7.2.2.2.5 他の薬剤の薬物動態及び薬力学に及ぼす tirzepatide の影響

2.7.2.2.2.5.1 GPGR 試験

GPGR: **Effect of Tirzepatide on Oral Contraceptive Pharmacokinetics in Healthy Female Subjects**

GPGR 試験は、外国人健康女性被験者を対象とした単施設、非盲検、2期、導入期間を伴う固定シークエンス試験であり、経口避妊薬（配合剤）の PK に及ぼす tirzepatide の影響を評価した。以下の条件を満たす被験者を組み入れた。

- スクリーニング前に経口避妊薬を投与されている
- 経口避妊薬投薬歴がない場合、経口避妊薬の使用が可能

本試験は導入期間、第1期、及び第2期からなり、各期に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 を含有する実薬錠を21日間投与後、プラセボ錠を7日間投与した。

- 第1期：経口避妊薬単独投与
 - 21日目の経口避妊薬投与後48時間まで経口避妊薬の PK 評価用検体を採取
- 第2期：経口避妊薬及び tirzepatide 5 mg 併用投与
 - 20日目に tirzepatide 5 mg を単回皮下投与
 - 21日目に経口避妊薬投与。Tirzepatide の t_{max} が約24時間であることを考慮し、tirzepatide 投与24時間後に経口避妊薬を投与した。
 - 本デザインにより、tirzepatide の曝露量が最大となり胃内容排出遅延による影響が最大となるときの、経口避妊薬の PK に及ぼす tirzepatide 5 mg の影響を検討可能と考えた。
 - 経口避妊薬の PK 評価用検体を21日目の経口避妊薬投与後48時間まで採取

詳細を GPGR 試験治験総括報告書（第 5.3.2.2.1 項）に示す。また、安全性の結果の詳細は第 2.7.6.5 項を参照のこと。

結果及び結論

経口避妊薬の PK パラメータを表 2.7.2.2-15 及び表 2.7.2.2-16 に示した。

- 経口避妊薬の AUC は、単独投与時と比べて tirzepatide 5 mg 単回皮下併用投与時では 16% ~23%減少した。
- 経口避妊薬の C_{max} は、単独投与時と比べて tirzepatide 5 mg 単回皮下併用投与時では 55% ~66%減少した。
- 経口避妊薬の t_{max} は、単独投与時と比べて tirzepatide 5 mg 単回皮下併用投与時では 2.5~4.5 時間遅延した。

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（第 2.7.2.3.9.1 項）、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（詳細は第 2.7.2.3.9.1 項参照）。

表 2.7.2.2-15 経口避妊薬の PK パラメータの要約 (GPGR 試験)

Parameter	Ethinyl Estradiol		Norgestimate		Norelgestromin	
	Geometric mean (Geometric CV%) [N]		Geometric mean (Geometric CV%) [N]		Geometric mean (Geometric CV%) [N]	
	OC	OC+TZP	OC	OC+TZP	OC	OC+TZP
AUC(0-t _{last}) (pg.h/mL)	1050 (56%) [35]	912 (63%) [23]	46.6 (64%) [33]	51.2 (82%) [15]	29800 (29%) [35]	23800 (65%) [26]
AUC(0-τ) (pg.h/mL)	966 (40%) [35]	811 (41%) [21]	97.4 (45%) [11]	113 (65%) [4]	19900 (27%) [35]	14600 (67%) [26]
C _{max} (pg/mL)	119 (33%) [35]	49.6 (63%) [24]	31.9 (56%) [35]	13.0 (78%) [22]	2070 (27%) [35]	892 (74%) [26]
t _{max} (h) ^a	1.00 (0.50- 2.05) [35]	5.99 (1.00- 16.00) [24]	0.50 (0.25- 2.50) [35]	3.00 (0.48- 10.00) [22]	1.50 (1.00- 3.00) [35]	5.99 (0.25- 16.00) [26]
t _{1/2} (h) ^b	14.6 (4.36- 30.7) [35]	18.5 (8.83- 73.4) [21]	1.16 (0.562- 3.29) [11]	3.99 (1.64- 11.0) [4]	30.8 (12.2- 64.6) [35]	34.7 (11.7- 83.5) [24]
CL/F (L/h)	36.2 (40%) [35]	43.2 (41%) [21]	2570 (45%) [11]	2220 (65%) [4]	12.6 (27%) [35]	17.1 (67%) [26]
V _z /F (L)	762 (34%) [35]	1150 (72%) [21]	4290 (62%) [11]	12800 (52%) [4]	559 (41%) [35]	764 (63%) [24]

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-t_{last}) = AUC from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-τ) = AUC during 1 dosing interval; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extravascular administration; C_{max} = maximum observed drug concentration; EE = Ethinyl estradiol; h = hour; N = number of subjects; NGM = norgestimate; NGMN = norelgestromin; OC = oral contraceptive (21 days of active tablets [0.035 mg ethinyl estradiol and 0.25 mg norgestimate] and 7 days of nonactive tablets); PK = pharmacokinetics; t_{1/2} = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; TZP = tirzepatide; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.

^a Median (minimum-maximum).

^b Geometric mean (minimum-maximum).

Note: Combination OC consisting of NGM and EE was used in this study. NGM is rapidly and completely metabolized by first-pass (intestinal and/or hepatic) mechanisms to NGMN and norgestrel, which are the major active metabolites of NGM. Given the rapid metabolism of NGM to NGMN it was not possible to capture a complete PK profile for NGM leading to a lower N for PK parameters related to the terminal phase of NGM.

表 2.7.2.2-16 経口避妊薬の PK パラメータに及ぼす tirzepatide の影響 (GPGR 試験)

Parameter	Treatment	Ethinyl Estradiol			Norelgestromin		
		Geometric Mean (N)	Ratio of Geometric Means (OC+TZP: OC)	90% CI for Ratio (Lower, Upper)	Geometric Mean (N)	Ratio of Geometric Means (OC+TZP: OC)	90% CI for Ratio (Lower, Upper)
AUC(0- τ) (pg.h/mL)	OC + TZP	811 (21)	0.788	(0.730, 0.850)	16008 (25)	0.775	(0.712, 0.843)
	OC	1029 (21)			20659 (25)		
AUC(0- t_{last}) (pg.h/mL)	OC + TZP	912 (23)	0.800	(0.722, 0.888)	25994 (25)	0.838	(0.771, 0.912)
	OC	1139 (23)			31005 (25)		
C _{max} (pg/mL)	OC + TZP	49.6 (24)	0.410	(0.355, 0.473)	983 (25)	0.451	(0.402, 0.505)
	OC	121 (24)			2181 (25)		
Parameter	Treatment	Ethinyl Estradiol			Norelgestromin		
		Median (N)	Median of differences (OC + TZP - OC)	Approximate 90% CI for differences (Lower, Upper)	Median (N)	Median of differences (OC + TZP - OC)	Approximate 90% CI for differences (Lower, Upper)
t _{max} (hour)	OC + TZP	5.99 (24)	4.23	(1.50, 6.50)	6.00 (25)	4.50	(1.50, 5.00)
	OC	1.00 (24)			1.50 (25)		

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0- t_{last}) = AUC from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0- τ) = AUC during 1 dosing interval; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; N = number of subjects; OC = oral contraceptive (21 days of active tablets [0.035 mg ethinyl estradiol and 0.25 mg norgestimate] and 7 days of nonactive tablets); t_{max} = time of maximum observed drug concentration; TZP = tirzepatide 5 mg administered subcutaneously.

2.7.2.2.2.6 Tirzepatide の薬力学的効果

2.7.2.2.2.6.1 GPGT 試験

GPGT: The Effect of Tirzepatide on α and β Cell Function and Insulin Sensitivity in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

GPGT 試験は、食事療法及び運動療法並びにメトホルミンの安定した用量を投与された外国人 T2DM 患者 117 人を対象とした、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、並行群間試験であった。本試験では、第 3 相試験と同じ用量漸増法で tirzepatide を 15 mg まで漸増したときの、cDI¹に対する 28 週間投与後の影響をプラセボと比較した。また、本試験では、膵臓の α 及び β 細胞機能、インスリン感受性、グルコース及び脂質代謝、並びにエネルギーバランス（摂食量及びエネルギー消費量）の追加パラメータに対する tirzepatide の影響を、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 と比較した。

¹ cDI はインスリン分泌とインスリン感受性により示される指標である。cDI は、高血糖クランプ法で得た C-ペプチド濃度から求めたインスリン分泌速度の総 AUC_{0-120min} を、グルコースの総 AUC_{0-120min} で除し、高インスリン正常血糖クランプ法で得たインスリン感受性を示す M 値を乗じて算出した (Van Cauter et al. 1992; Sjaarda et al. 2012)。M 値はクランプ法の最後の 30 分間 (150 分から 180 分まで) のグルコース注入速度と、体重で除した非定血糖値に対する補正係数の差と定義される (DeFronzo et al. 1979)。

GPGT 試験の目的を以下に示す。

- 主目的：メトホルミン療法中の T2DM 患者に、tirzepatide 15 mg を投与したときの総 cDI に及ぼす影響をプラセボと比較すること
- 副次目的：Tirzepatide 15 mg を投与したときの以下の複数の指標（主要有効性評価項目を除く）に及ぼす影響を、プラセボ及びセマグルチド 1 mg と比較すること
 - cDI
 - 血糖コントロール
 - インスリン分泌
 - インスリン感受性
 - グルカゴン分泌
 - 食欲及び摂食量
- 探索的目的：Tirzepatide 15 mg を 28 週間投与したときの以下の複数の指標に及ぼす影響を、プラセボ及びセマグルチド 1 mg と比較すること
 - インスリン分泌のその他のパラメータ
 - 体重及び体組成
 - 食欲 (VAS) 及び摂食量
 - 安全性及び忍容性

本試験には、男性 86 例、女性 31 例の患者が組み入れられた。各群の人口統計学的特性及び臨床的特性はおおむね同様であった。詳細を GPGT 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.1 項）に示し、安全性結果の詳細を第 2.7.6.10 項に示す。

結果

- Tirzepatide 15 mg 群の cDI のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して有意に大きかった（差の推定値 [95% CI] : $1.92 \text{ pmol}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{L}\cdot\text{min}^{-2}\cdot\text{kg}^{-1}$ [1.59 から 2.24]、 $p<0.001$ ）。
- Tirzepatide 15 mg 群の cDI のベースラインからの変化量は、セマグルチド群と比較しても有意に大きかった（差の推定値 [95% CI] : $0.84 \text{ pmol}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{L}\cdot\text{min}^{-2}\cdot\text{kg}^{-1}$ [0.46 から 1.21]、 $p<0.001$ ）。
- Tirzepatide 投与による高血糖及び高インスリン正常血糖クランプ法による cDI の改善は、インスリン分泌及びインスリン感受性の両因子の改善に起因した。
 - Tirzepatide とプラセボの総 $\text{ISR}_{0-120\text{min}}$ のベースラインからの変化量の差の推定 (95% CI) は $381.23 \text{ pmol}/\text{min}/\text{m}^2$ (339.29 から 423.17、 $p<0.001$) であり、tirzepatide とセマグルチドの比較では $102.09 \text{ pmol}/\text{min}/\text{m}^2$ (51.84 から 152.33、 $p<0.001$) であった。第 1 相及び第 2 相 ISR の評価は、総 $\text{ISR}_{0-120\text{min}}$ の結果と一貫した。Tirzepatide は第 1 相及び第 2 相インスリン分泌速度をそれぞれベースラインから約 466% 及び 302% 上昇させた。プラセボでは第 1 相及び第 2 相インスリン分泌速度に変化は認められず ($p>0.05$)、セマグルチドではそれぞれ約 298% 及び 223% 上昇した。高血糖クランプ中のインスリン濃度を図 2.7.2.2-13 に示す。

- 全身インスリン感受性の指標である M 値のベースラインからの変化量の比較では、プラセボと比較して tirzepatide で有意に顕著な増加を示した (表 2.7.2.2-17)。Tirzepatide により M 値が約 63%増加した。プラセボでは M 値の増加は認められず ($p>0.05$)、セマグルチド 1 mg では約 35%増加した。ベースライン及び 28 週目の高インスリン正常血糖クランプ中のインスリン感受性 M 値を図 2.7.2.2-14 に示す。

表 2.7.2.2-17 高インスリン正常血糖クランプ中のインスリン感受性 M 値のベースラインから 28 週目の変化量の差 (GPGT 試験)

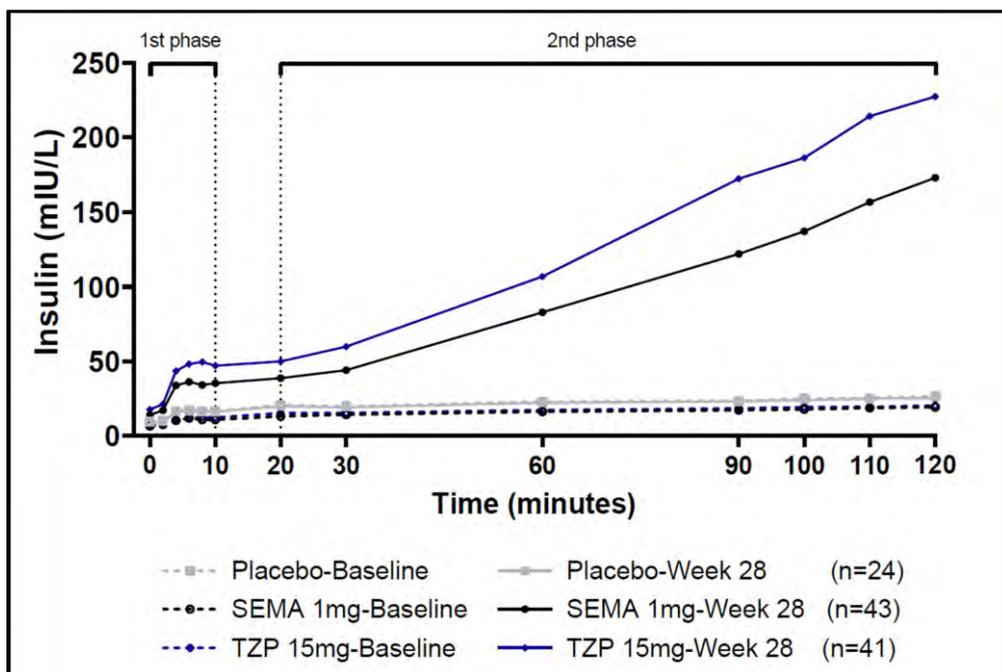
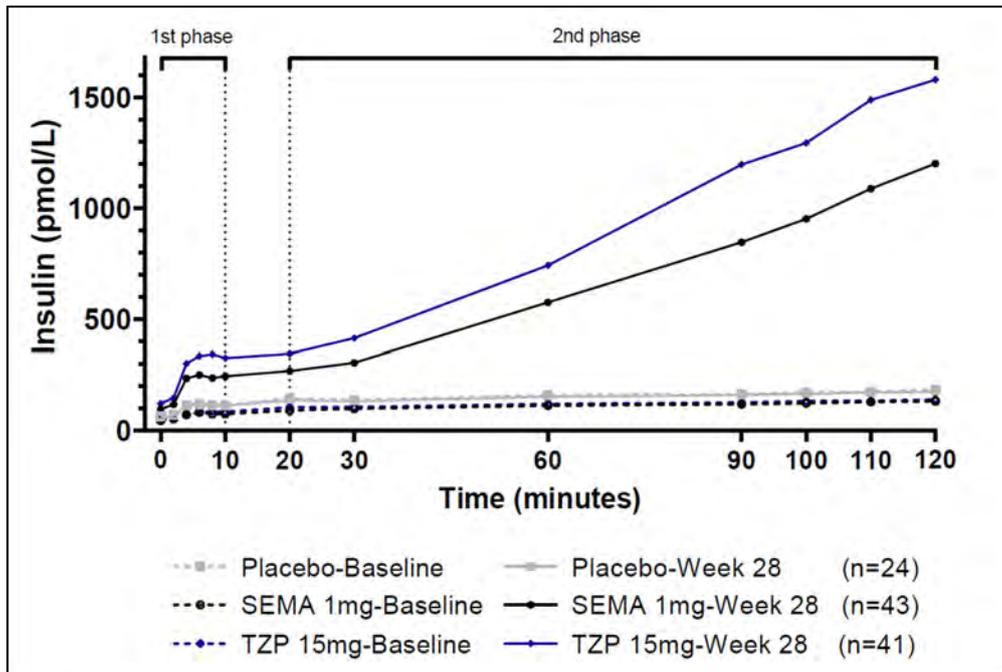
	LSMean Change Difference (95% CI for Difference) ^a		p-value ^a
	SI Units umol/min/kg [body weight]	Conventional Units mg/min/kg [body weight]	
TZP 15mg vs Placebo	19.8 (13.4, 26.1)	3.56 (2.42, 4.70)	<.001
TZP 15mg vs SEMA 1mg	8.5 (3.0, 14.0)	1.52 (0.53, 2.52)	0.003

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; SEMA = semaglutide; SI = International System of Units; TZP = tirzepatide.

^a ANCOVA model for endpoint measures: Change from baseline = Baseline + Treatment (Type III sum of squares).

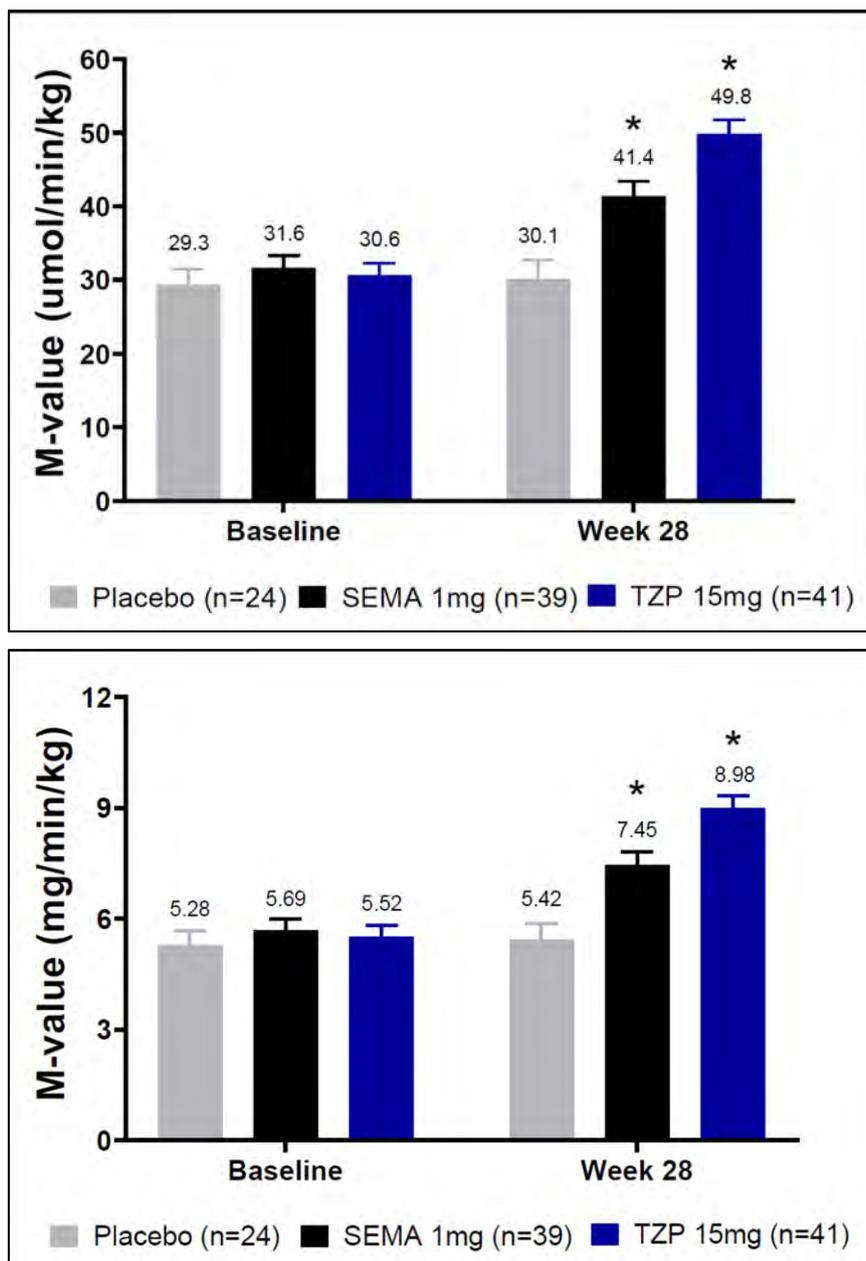
- 標準食を用いて実施した食事負荷試験で、以下の知見が得られた。
 - Tirzepatide は、プラセボ及びセマグルチドと比較してベースラインから投与 28 週時までの血糖値の $AUC_{0-240min}$ を有意に低下させた ($p<0.001$ 及び $p=0.006$)。Tirzepatide は、ベースラインから空腹時血糖値を約 39%、血糖値の総 $AUC_{0-240min}$ を約 41%減少させたが、プラセボではベースラインからの統計学的に有意な変化は認められず ($p>0.05$)、セマグルチドはベースラインから空腹時血糖値を約 32%、血糖値の総 $AUC_{0-240min}$ を約 34%減少させた。
 - Tirzepatide は、プラセボ及びセマグルチドと比較してベースラインから投与 28 週時までのインスリンの総 $AUC_{0-240min}$ 及び incremental $AUC_{0-240min}$ を有意に低下させた (総 $AUC_{0-240min}$: $p<0.001$ 及び $p=0.003$ 、incremental $AUC_{0-240min}$: $p<0.001$ 及び $p=0.001$)。Tirzepatide は、ベースラインから空腹時インスリン濃度を約 24%、インスリンの総 $AUC_{0-240min}$ を約 36%減少させたが、プラセボではベースラインからの統計学的に有意な変化は認められず ($p>0.05$)、セマグルチドはベースラインから空腹時インスリン濃度を約 17%、インスリンの総 $AUC_{0-240min}$ を約 14%減少させた。
 - Tirzepatide は、プラセボと比較してベースラインから投与 28 週時までの空腹時グルカゴン濃度を有意に減少させ ($p<0.001$)、プラセボ及びセマグルチドと比較して総 $AUC_{0-240min}$ を有意に減少させた ($p<0.001$ 及び $p=0.005$)。Tirzepatide は、ベースラインから空腹時グルカゴン濃度を約 28%、グルカゴンの総 $AUC_{0-240min}$ を約 43%減少させたが、プラセボではベースラインからの統計学的に有意な変化は認められず ($p>0.05$)、セマグルチドはベースラインから空腹時グルカゴン濃度を約 22%、グルカゴンの総 $AUC_{0-240min}$ を約 29%減少させた。

- Tirzepatide は、セマグルチドと比較して、インスリン濃度及び血糖値を有意に低下させた。セマグルチドとの比較結果は、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（インスリン濃度の総 $AUC_{0-240min}$ 及び incremental $AUC_{0-240min}$ は GPGT 試験治療総括報告書 [第 5.3.4.2.1 項] 参照）。
- Tirzepatide はプラセボ及びセマグルチドと比較してベースラインから体重を有意に減少させた。Tirzepatide との変化量の差はプラセボで -11.2 kg (95% CI [-14.0 から -8.4]、 $p < 0.001$)、セマグルチドで -4.3 kg (95% CI [-6.8 から -1.9]、 $p < 0.001$) であった。体重減少は、インスリン感受性の改善によるものと考えられる (Schenk et al. 2009、Wing et al. 1994)。
- Tirzepatide はプラセボ及びセマグルチドと比較して体脂肪量を有意に減少させた。Tirzepatide との変化量の差はプラセボで -9.6 kg (95% CI [-12.4 から -6.9]、 $p < 0.001$)、セマグルチドで -3.8 kg (95% CI [-6.2 から -1.4]、 $p = 0.002$) であった。
- Tirzepatide はプラセボと比較して自由摂食試験での摂食量を有意に減少させた (-309.8 kcal、95% CI [-423.0 から -196.6]、 $p < 0.001$)。セマグルチドと比較して、摂食量に有意な差はなかった (-64.3 kcal、95% CI [-160.3 から 31.7]、 $p = 0.187$)。



Abbreviations: n = number of subjects; SEMA = semaglutide; SI = International System of Units; TZP = tirzepatide.

図 2.7.2.2-13 ベースライン及び28週目の高血糖クランプ中の0~120分の平均インスリン濃度推移（上図：SI単位、下図：従来単位）



Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; ANOVA = analysis of variance; n = number of subjects; SEMA = semaglutide; SI = International System of Units; TZIP = tirzepatide.

Note: ANOVA for baseline. ANCOVA for Week 28.

Note: Displayed results are the least squares means \pm standard errors.

Note: *p-value<0.001 for ANCOVA on change from baseline to Week 28.

図 2.7.2.2-14 ベースライン及び28週目の高インスリン正常血糖クランプ中のインスリン感受性M値 (上図: SI単位、下図: 従来単位)

結論

本試験では、高インスリン正常血糖及び高血糖クランプ時に、tirzepatideによるインスリン感受性及びインスリン分泌の測定値が、それぞれプラセボ及びセマグルチドと比較して有意に改善することが示された。これらの効果は、試験期間中の血糖値の改善の程度にかかわらず、プラセ

ボ及びセマグルチドと比較して、tirzepatide 投与患者の経口食事負荷後のインスリン濃度が低下したことを説明できると考えられる。Tirzepatide と比較対照群（セマグルチド 1 mg 群、プラセボ群）の主な病態生理学的経路への影響の大きさの違いは、比較対照群と比較して tirzepatide の HbA1c の低下効果が大きいことと一貫している。また、tirzepatide 投与患者で認められた自由摂食試験での摂食量の減少はカロリー摂取量を減少させ、tirzepatide による体重減少に寄与している可能性がある。

2.7.2.2.3 母集団薬物動態／薬力学解析に使用した試験

PopPK 解析には、本申請に用いた以下の 19 試験すべてを使用した。

- 第 1 相生物薬剤学試験 3 試験
- 第 1 相臨床薬理試験 7 試験
- 第 2 相試験 2 試験
- 第 3 相試験 7 試験

第 2 相試験及び第 3 相試験の各試験の PK 及び PD の結果を表 2.7.2.2-18 及び表 2.7.2.2-19 に示し、PopPK 解析及び曝露量-反応解析の結果を第 2.7.2.3 項に示す。

表 2.7.2.2-18 PopPK/PD モデルに用いた第 2 相試験の概略

Phase 2 Study	Overview	Results and Conclusions
<p>GPGB: A Phase 2 Study of Once-Weekly LY3298176 Compared with Placebo and Dulaglutide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Multicenter, randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial • N=316 patients with T2DM • Evaluated safety, efficacy, and PK/PD of 4 dose levels of QW SC tirzepatide 1, 5, 10, and 15 mg compared with QW SC dulaglutide 1.5 mg and QW placebo for 26 weeks. • Sparse PK sampling: PK collected within time windows of 1 – 48 hours, 48 – 72 hours, and 96 – 168 hours postdose. Additional predose PK samples matched to immunogenicity samples were collected 	<p>Population PK model estimated mean half-life of tirzepatide to be 5.3 days. Body weight was identified to have significant influence on ka, CL/F, and V/F, leading to an inverse relationship between body weight and exposure. Presence of ADA was not shown to have any significant influence on tirzepatide PK. For further details, please refer to the Study GPGB CSR in Module 5. PK and PD data from Study GPGB were combined with GPGF and Phase 3 data to support population PK/PD analyses (Module 5.3 Population PK/PD report)</p>
<p>GPGF: A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Month Trial of LY3298176 versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Randomized, multicenter, placebo-controlled, double-blind, parallel-arm, titration study • N = 104 patients with T2DM • Measured the change in HbA1c at the end of 12-week treatment with tirzepatide compared with placebo. • Predose trough PK collection. 	<p>PK sampling at predose showed that tirzepatide exposures were in line with expectation based on Studies GPGA and GPGB. For further details, please refer to the Study GPGF CSR in Module 5. PK and PD data from Study GPGF were combined with Study GPGB and Phase 3 data to support population PK/PD analyses (Module 5.3 Population PK/PD report)</p>

Abbreviations: ADA = antidrug antibody; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extravascular administration; CSR = clinical study report; HbA1c = glycated hemoglobin; N = number of participants; ka = absorption rate; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; QW = once weekly; SC = subcutaneous; T2DM = type 2 diabetes mellitus; V/F = apparent volume of distribution.

表 2.7.2.2-19 PopPK/PD モデルに用いた第3相試験の概略

Phase 3 Study	Overview	Results and Conclusions
<p>GPGK: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Three Tirzepatide Doses versus Placebo in Patients with T2DM, Inadequately Controlled with Diet and Exercise Alone</p>	<ul style="list-style-type: none"> International, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 40-week, placebo-controlled. Evaluated efficacy and safety of 3 QW doses of tirzepatide (5, 10, and 15 mg) compared with placebo in patients with T2DM who had inadequate glycemic control with diet and exercise alone, had not been treated with any OAM during the 3 months prior to the start of the study, and were I to antihyperglycemic injectable therapy. Primary efficacy endpoint: Mean change from baseline in HbA1c at Week 40. Sparse PK sampling: PK collected within time windows of 1-24, 24-96, and 120-168 hours postdose. Additional predose PK samples matched to immunogenicity samples were collected 	<p>Percent of planned PK samples collected = 93%</p> <p>Adequate separation of exposures at 5, 10, and 15 mg. Exposure-response relationship noted for HbA1c and body weight. GI Aes higher (nausea/vomiting/diarrhea) during escalation phase, with low incidence after attaining steady-state conditions. For further details, please refer to the Study GPGK CSR in Module 5.</p>
<p>GPGL: A Phase 3, Randomized, Open-Label Trial Comparing Efficacy and Safety of Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly as Add-on Therapy to Metformin in Patients with T2DM</p>	<ul style="list-style-type: none"> International, multicenter, randomized, open-label (tirzepatide dose levels were blinded), parallel-group, 40-week, active-controlled study Assess the efficacy and safety of 3 QW doses of tirzepatide (5, 10, and 15 mg) compared with QW SC semaglutide (1 mg) in patients with T2DM who have inadequate glycemic control with metformin monotherapy (≥ 1500 mg/day) and had not been treated with any other OAMs during the 3 months prior to the start of the study. Primary efficacy endpoint: Mean change from baseline in HbA1c at Week 40. Predose PK samples collected to match immunogenicity samples. 	<p>Percentage of planned PK samples collected = 96%</p> <p>Adequate separation of exposures at 5, 10, and 15 mg. Exposure-response relationship noted for HbA1c and body weight. The percentage of patients reporting nausea, vomiting, or diarrhea was comparable between the tirzepatide 5 and 10 mg and semaglutide 1-mg treatment arms with slightly higher incidences at 15-mg group. GI AEs higher (nausea/vomiting/diarrhea) during escalation phase, with low incidence after attaining steady-state conditions. When all treatment arms were at steady-state tirzepatide exposures, the incidence of these TEAEs was <4% of patients in all tirzepatide groups and remained low till the end of treatment period. For further details, please refer to the Study GPGL CSR in Module 5.</p>

Phase 3 Study	Overview	Results and Conclusions
<p>GPGH: A Randomized, Phase 3, Open-Label Trial Comparing the Effect of LY3298176 versus Titrated Insulin Degludec on Glycemic Control in Patients with T2DM</p>	<ul style="list-style-type: none"> International, multicenter, randomized, open-label, parallel-group, 52-week, active comparator-controlled study Assess the efficacy and safety of 3 QW doses of tirzepatide (5, 10, 15 mg) compared with titrated insulin degludec in patients with T2DM I of insulin treatment who had inadequate glycemic control on stable doses of metformin with or without an SGLT-2i. Primary efficacy endpoint: Mean change from baseline in HbA1c at Week 52. <ul style="list-style-type: none"> Pre-dose PK samples collected to match immunogenicity samples. 	<p>Percentage of planned PK samples collected = 96%</p> <p>Adequate separation of exposures at 5, 10, and 15 mg. Exposure-response relationship noted for HbA1c and body weight. GI Aes higher (nausea/vomiting/diarrhea) during escalation phase, with low incidence after attaining steady-state conditions. When all treatment arms were at steady-state tirzepatide exposures, the incidence of these TEAEs was <6% of patients in all tirzepatide groups and remained low till the end of study. For further details, please refer to the Study GPGH CSR in Module 5.</p>
<p>GPGI: A Randomized, Phase 3, Double-Blind Trial Comparing the Effect of the Addition of Tirzepatide versus Placebo in Patients with T2DM Inadequately Controlled on Insulin Glargine with or without Metformin</p>	<ul style="list-style-type: none"> International, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 40-week, placebo-controlled study Assess safety and efficacy of 5, 10, or 15 mg tirzepatide, as compared with placebo in patients with T2DM as an add-on to titrated basal insulin glargine with or without metformin. Primary efficacy endpoint: Mean change from baseline in HbA1c at Week 40. <ul style="list-style-type: none"> Sparse PK sampling: PK collected within time windows of 1-24, 24-96, and 120-168 hours postdose. Additional predose PK samples matched to immunogenicity samples were collected. 	<p>Percentage of planned PK samples collected = 94%</p> <p>Adequate separation of exposures at 5, 10, and 15 mg. Exposure-response relationship noted for HbA1c and body weight. GI Aes higher (nausea/vomiting/diarrhea) during escalation phase, with low incidence after attaining steady-state conditions. When all treatment arms were at steady-state tirzepatide exposures, the incidence of these TEAEs was <5% of patients in all tirzepatide groups and remained low till the end of study. For further details, please refer to the Study GPGI CSR in Module 5.</p>
<p>GPGM: Efficacy and Safety of LY3298176 Once Weekly versus Insulin Glargine in Patients with T2DM and Increased Cardiovascular Risk</p>	<ul style="list-style-type: none"> Primary efficacy endpoint: Mean change from baseline in HbA1c at Week 52 To demonstrate that QW tirzepatide 10 and/or 15 mg is noninferior to insulin glargine for change from baseline in HbA1c at 52 weeks Sparse PK sampling: PK collected within time windows of 1-24, 24-96, and 120-168 hours postdose. Additional predose PK samples matched to immunogenicity samples were collected <ul style="list-style-type: none"> Samples planned to be collected from first 150 patients in each tirzepatide dose levels, and from all patients age ≥ 70 years and from all patients with severe renal impairment or end stage renal disease (i.e., eGFR <30 mL/min) 	<p>Percentage of planned PK samples collected = 94%.</p> <p>Adequate separation of exposures at 5, 10, and 15 mg. Exposure-response relationship noted for HbA1c and body weight. GI Aes higher (nausea/vomiting/diarrhea) during escalation phase, with low incidence after attaining steady-state conditions. When all treatment arms were at steady-state tirzepatide exposures, the incidence of these TEAEs was <9% of patients in all tirzepatide groups (decreased to <3% at Week 52) and remained low till the end of study. For further details, please refer to the Study GPGM CSR in Module 5.</p>

Phase 3 Study	Overview	Results and Conclusions
<p>GPGO: A Phase 3 Study of Tirzepatide Monotherapy Compared to Dulaglutide 0.75 mg in Patients with T2DM (SURPASS J-mono)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primary efficacy endpoint: Mean change from baseline in HbA1c at Week 52 • To demonstrate that QW tirzepatide 5 mg, and/or 10 mg, and/or 15 mg were superior to dulaglutide 0.75 mg in HbA1c change from baseline to 52 weeks in patients with T2DM who had discontinued OAM monotherapy or were OAM-naïve • Predose PK samples collected to match immunogenicity samples **PK addendum objective: • To evaluate PK profile of tirzepatide in Japanese patients with T2DM at the dose level of 5, 10, and 15 mg of tirzepatide at the first dose (Week 0) and steady state (Week 32) using the commercial formulation • Endpoint: AUC and C_{max} • Planned N: ~10 <ul style="list-style-type: none"> • PK time points: 0, 8, 24, 48, 72, and 168 h 	<p>Percentage of planned PK samples collected = 100%</p> <p>Adequate separation of exposures at 5, 10, and 15 mg. Exposure-response relationship noted for HbA1c and body weight. GI AEs higher (nausea/vomiting/diarrhea) during escalation phase, with low incidence after attaining steady-state conditions. When all treatment arms were at steady-state tirzepatide exposures, the incidence of these TEAEs was <8% of patients in all tirzepatide groups (decreased to <3% at Week 40) and remained low till the end of study.</p> <p><u>Addendum PK</u>: Geometric mean C_{max} and AUC(0-τ) of tirzepatide increased after multiple doses, and they appeared to increase dose proportionally as the tirzepatide dose increased. Median t_{max} was ~24 hours for all doses. Half-life was ~5 to 6 days.</p> <p>For further details, please refer to the Study GPGO CSR in Module 5.</p>
<p>GPGP: A Phase 3, Long-Term Safety Study of Tirzepatide in Combination with Monotherapy of Oral Antihyperglycemic Medications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Multicenter, randomized, 52-week, add-on treatment study • Assess the safety and efficacy of tirzepatide (5, 10, or 15 mg), in patients with T2DM taking therapeutic doses of various OAM; sulfonylureas, biguanides, alpha-glucosidase inhibitors, thiazolidinedione, glinides, SGLT-2i. • Primary efficacy endpoint: Mean change from baseline in HbA1c at Week 52 <ul style="list-style-type: none"> • Predose PK samples collected to match immunogenicity samples. 	<p>Percentage of planned PK samples collected = 98%.</p> <p>Adequate separation of exposures at 5, 10, and 15 mg. Exposure-response relationship noted for HbA1c and body weight. While tirzepatide concentrations increased during the dose escalation period up to steady-state exposures during the treatment period, the incidence of nausea, vomiting, diarrhea, and constipation within each tirzepatide arm decreased. When all treatment arms were at steady-state tirzepatide exposures (>24 weeks), the incidence of these TEAEs was low (<6% patients) in all tirzepatide groups and remained low till the end of study. For further details, please refer to the Study GPGP CSR in Module 5.</p>

Abbreviations: AE = adverse event; AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-τ) = AUC during 1 dosing interval; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extravascular administration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CSR = clinical study report; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GI = gastrointestinal; HbA1c = glycated hemoglobin; k_a = absorption rate; N = number of participants; OAM = oral antihyperglycemic medication; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; QW = once weekly; SGLT-2i = sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor; T2DM = type 2 diabetes mellitus; TEAE = treatment-emergent adverse event; t_{max} = time to C_{max}.

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では主に PopPK 解析及び曝露量-反応解析の結果と、国内外の被験者の PK 及び曝露量-反応関係の比較を説明する。PopPK 解析には、第 2.7.2.2.3 項に示した 19 試験から得られたデータ

を用いた。5802例の被験者から採血した39644試料の血漿中tirzepatide濃度データをデータセットに含めた。被験者背景を表2.7.2.5-1及び表2.7.2.5-2に示した。PopPKモデルは吸収速度定数、クリアランス及び中心コンパートメントの分布容積に対する個体間変動並びに比例残差モデルを含む1次吸収過程を伴う2-コンパートメントモデルで記述された。PopPK解析で推定したPopPKパラメータ(表2.7.2.5-3)は、各試験の結果とおおむね一致した。

2.7.2.3.1 健康被験者とT2DM患者の薬物動態の比較

健康被験者及びT2DM患者のPKをPopPK解析で評価した。健康被験者とT2DM患者とでtirzepatideのPKは類似していた。健康被験者及びT2DM患者の主要なpost-hoc PKパラメータを表2.7.2.3-1に要約する。

表 2.7.2.3-1 PopPK解析で推定したtirzepatideのpost-hoc PKパラメータ

PK Parameter	Geometric mean (CV%)		
	Non-T2DM (n= 307)	T2DM (n= 5495)	All (n= 5802)
Absorption rate (ka, 1/h)	0.0378 (23.7)	0.0366 (9.51)	0.0366 (10.7)
Apparent clearance (CL/F, L/h)	0.0489 (22.3)	0.0606 (23.1)	0.0599 (23.6)
Apparent volume of distribution (V _d /F, L)	7.94 (21.3)	10.3 (23.8)	10.1 (24.4)
Terminal half-life (t _{1/2} , days)	5.28 (12.7)	5.41 (18.1)	5.40 (17.8)
Accumulation ratio	1.67 (7.8)	1.70 (11.5)	1.70 (11.3)
5 mg average steady-state concentration (C _{ss} , ng/mL)	609 (22.3)	491 (23.1)	497 (23.6)
10 mg average steady-state concentration (C _{ss} , ng/mL)	1220 (22.3)	983 (23.1)	994 (23.6)
15 mg average steady-state concentration (C _{ss} , ng/mL)	1830 (22.3)	1470 (23.1)	1490 (23.6)

Abbreviations: CL/F = apparent total body clearance; C_{ss} = average steady-state concentration; CV = geometric coefficient of variation; non-T2DM = without T2DM; PK = pharmacokinetics; PopPK = population pharmacokinetics; t_{1/2} = half-life; T2DM = type 2 diabetes mellitus; V_d/F = apparent volume of distribution.

Average baseline body weight, non-T2DM = 80 kg, and T2DM = 90 kg.

2.7.2.3.2 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}の中央値は、投与量によらず24時間(最小値~最大値: 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。

腹部、大腿部、及び上腕部にtirzepatideを皮下投与したときの曝露量は類似したことから、tirzepatideは腹部、上腕部、及び大腿部のいずれの部位でも、用量調整することなく投与することができる。Tirzepatideの曝露量は、^{*}製剤_(注)と市販製剤用であるAIで皮下投与したときで類似していた。

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる

2.7.2.3.3 分布

PopPK 解析に基づく、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 (表 2.7.2.3-1)。Tirzepatide 0.5 mg を静脈内ボラス投与したときの Vz の平均値は 5.52 L であり (GPGE 試験)、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 のタンパク結合率は高く、平均値は 99.06% であった。主な結合タンパク質はアルブミンであった。

2.7.2.3.4 代謝

Tirzepatide は血漿中ではほとんどが未変化体として存在し、標識 tirzepatide を皮下投与後の総循環血漿中放射能濃度の約 80% を占めた。血漿中に、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により代謝される tirzepatide の 4 つの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。血漿中の代謝物は、タンパク質の異化経路によるペプチド骨格の分解により形成され、リンカー部分と C20 脂肪酸部分は保持されていた。ヒト血漿中の tirzepatide の代謝物は、毒性試験に使用したいずれの動物種でも認められた (第 2.6.4.5.2 項、表 2.6.4-15)。

Tirzepatide は代謝後に排泄される。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。ヒトでの tirzepatide の推定代謝経路を図 2.7.2.3-1 に示す。

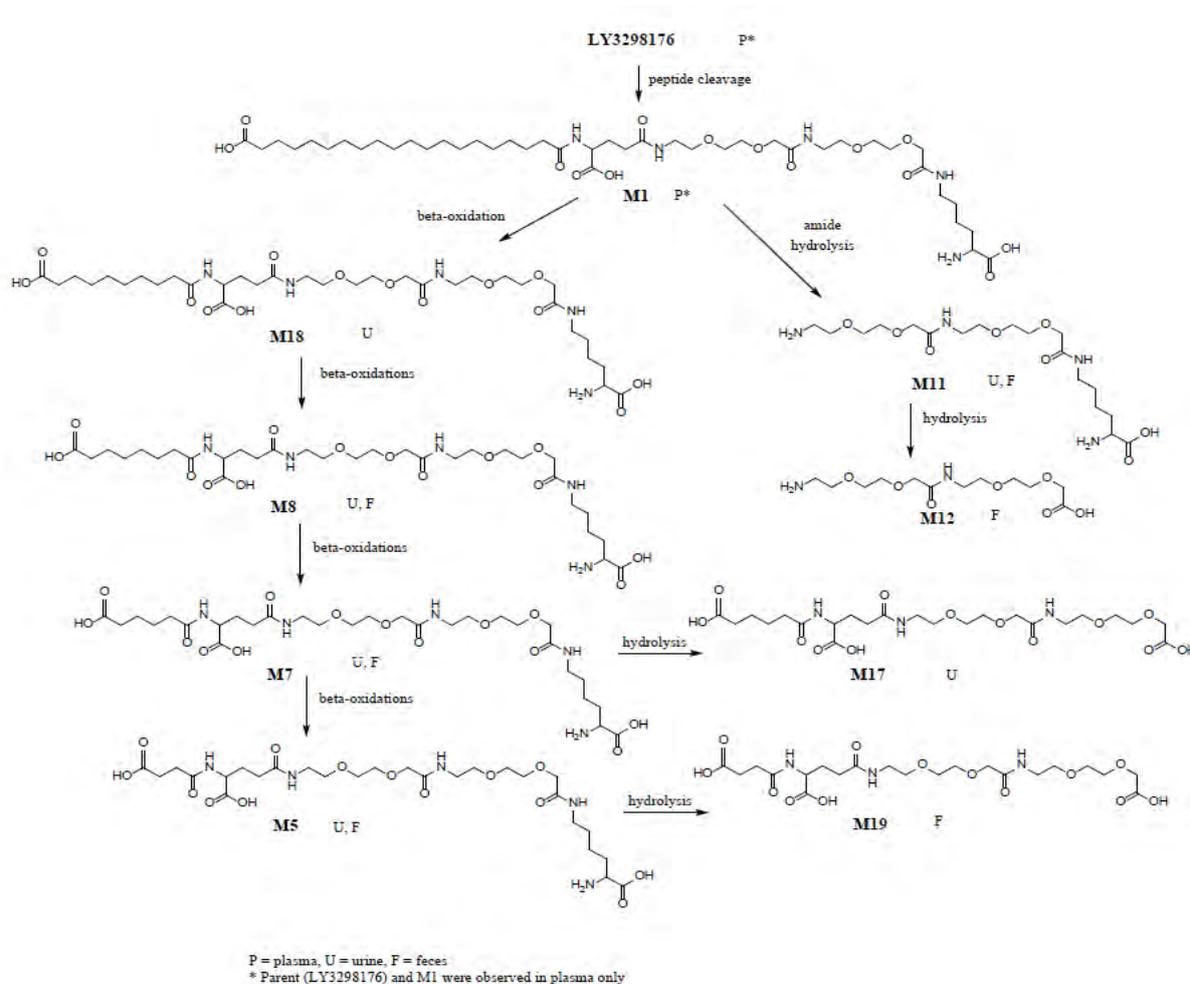


図 2.7.2.3-1 ヒトでの tirzepatide の推定代謝経路

2.7.2.3.5 排泄

PopPK 解析に基づく、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 (表 2.7.2.3-1)。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。

Tirzepatide の主要な排泄経路は、腎排泄であった。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、約 50% が尿中に、約 21% が糞便中に排泄された (GPHX 試験)。Tirzepatide は代謝後に排泄され、尿中又は糞便中に未変化体の tirzepatide は認められなかった。投与後 672 時間までの、尿中及び糞便中の微量代謝物は、それぞれ投与放射能の 34.8% 及び 15.1% を占めた。

2.7.2.3.6 用量比例性及び時間依存性

Tirzepatide の用量によりバイオアベイラビリティに有意な変化は認められず、0.25~15 mg の範囲で用量線形性が確認された。

Tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg を用量漸増法を用いて反復投与したときの定常状態での C_{max} はそれぞれ 664、1340、及び 1990 ng/mL であり、 C_{ss} はそれぞれ 495、998、及び

1480 ng/mLであった(表 2.7.2.5-4)。Tirzepatide を反復投与したときの C_{ss} に基づく累積係数は約 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。

2.7.2.3.7 内因性要因が tirzepatide の薬物動態に及ぼす影響

Tirzepatide の PK に及ぼす内因性要因の影響を、PopPK 解析で共変量探索を行って評価した (Population PK/PD report [第 5.3.3.5.2 項])。疾患重症度は、tirzepatide の PK に影響を及ぼさなかった。体重、年齢、性別、民族、人種、腎機能障害、又は肝機能障害が PK パラメータ (AUC 及び C_{max}) に及ぼす影響は、おおむね個体間変動の範囲内であり、これらの因子に基づく用量調整は不要と考えられた (図 2.7.2.5-1)。

2.7.2.3.7.1 疾患重症度

Tirzepatide の PK とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、ビリルビン、アルブミン、及び eGFR との間に関連性は認められなかった。

2.7.2.3.7.2 体重

体重は tirzepatide の PK の有意な共変量であった (図 2.7.2.3-2 及び図 2.7.2.3-3)。Tirzepatide の投与により体重が経時的に減少したことから、体重はベースライン値を共変量解析に用いるとともに、時間依存性共変量としても評価し、最終モデルには時間依存性共変量として組み込んだ。体重が 1 kg 増加するごとに、tirzepatide の曝露量 (AUC_T) が 1.1% 減少した。

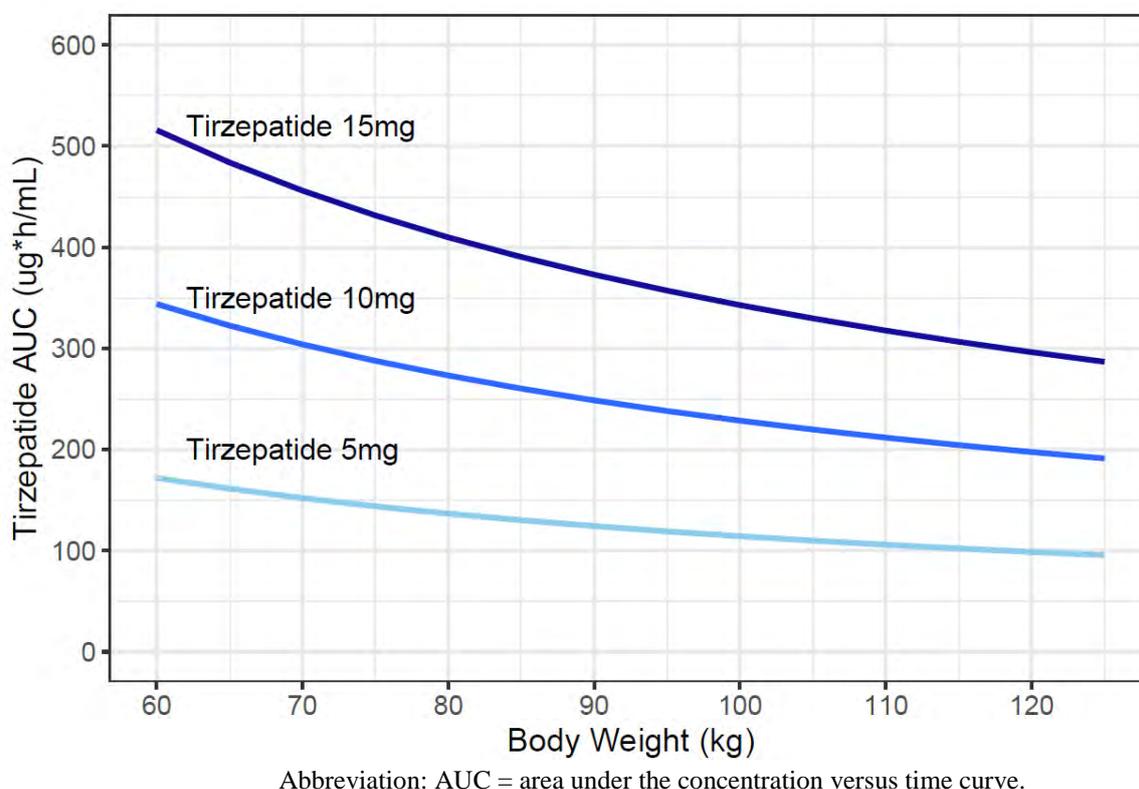


図 2.7.2.3-2 Tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 投与時の tirzepatide の AUC と体重の関係

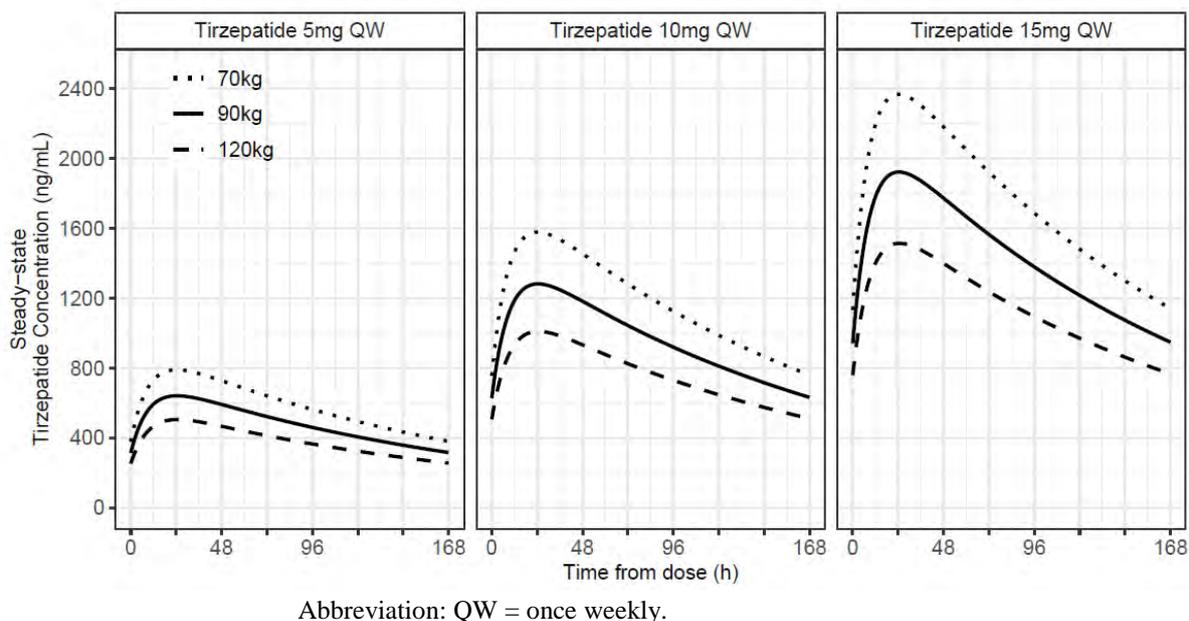


図 2.7.2.3-3 体重 70、90、又は 120 kg の被験者に tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 投与時の定常状態での血漿中 tirzepatide 濃度推移（モデル推定値）

2.7.2.3.7.3 年齢

年齢は tirzepatide の PK の有意な共変量ではなかった。PopPK 解析に含まれた被験者のうち、1427 例（25%）が 65～75 歳であり、214 例（4%）が 75 歳以上であった。

2.7.2.3.7.4 小児患者

小児患者を対象とした tirzepatide の試験は実施していない。

2.7.2.3.7.5 性別

性別を tirzepatide の PK の共変量として検討したが、体重の影響を組み込んだ popPK モデルでは、性別は有意な共変量ではなかった。

2.7.2.3.7.6 人種/民族

体重の影響を組み込んだ popPK モデルでは、人種（アジア人、黒人、及び白人の別）及び民族（ヒスパニック系及びヒスパニック系以外の別）は、tirzepatide の PK の有意な共変量ではなかった。日本人と外国人被験者の tirzepatide の PK の比較は第 2.7.2.3.12.1 項に示した。

2.7.2.3.7.7 腎機能障害

腎機能が正常な被験者、軽度、中等度、及び重度の腎機能障害被験者、並びに ESRD 被験者を対象に、tirzepatide 5 mg を単回投与したときの tirzepatide の PK を評価した。その結果、腎機能障害は tirzepatide の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された（第 2.7.2.2.4 項）。

PopPK 解析に含めた第 3 相 GPGM 試験には、重度の腎機能障害患者や ESRD 患者を含む幅広い eGFR 値を有する患者が組み入れられた (GPGM 試験治験総括報告書 [第 5.3.5.1.6 項])。このことから、PopPK モデルで eGFR を共変量として評価した。解析に含まれた被験者のベースラインの eGFR を表 2.7.2.3-2 に示す。ガイドライン (FDA 2020a) に従い、腎機能の tirzepatide PK に及ぼす影響を評価した。eGFR を CKD-EPI 式を用いて算出した (Levey et al. 2009)。解析は、体表面積で標準化した eGFR 値と個別化された eGFR 値 (標準化された GFR に個人の体表面積を乗じて 1.73 で割った値) を用いて実施した。

腎機能は tirzepatide の PK の有意な共変量ではなかった。

表 2.7.2.3-2 PopPK 解析に含まれた被験者のベースライン eGFR の要約

Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N (%)
>90	3504 (60)
60-90	1773 (31)
30-60	325 (6)
15-30	14 (<1)
<15	11 (<1)

Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate; N = number of subjects.

2.7.2.3.7.8 肝機能障害

Tirzepatide の代謝経路に基づく、肝機能障害が tirzepatide の PK に影響を及ぼすことはないと考えられる。一方、tirzepatide のペプチド骨格に結合している C20 脂肪酸部分はアルブミンと結合し、tirzepatide の t_{1/2} を延長させる。肝機能障害被験者では健康被験者と比較してアルブミン濃度が低いことから tirzepatide の PK に影響を及ぼす可能性が考えられる。

Tirzepatide 5 mg を単回投与したときの、肝機能が正常な被験者と軽度、中等度、及び重度の肝機能障害被験者の tirzepatide の PK を比較した。その結果、tirzepatide の AUC_{0-tlast}、AUC_{0-∞}、及び C_{max} は、肝機能が正常な被験者と肝機能障害被験者とでおおむね類似した (第 2.7.2.2.4 項)。

なお、ヒトのアルブミン濃度の正常範囲は約 3.5~5 g/dL (35~50 g/L) であり、tirzepatide の最高用量である 15 mg を投与したときの C_{ss} である約 1500 ng/mL (0.0015 mg/mL 又は 0.0015 g/L) を大きく上回る。肝機能障害、ネフローゼ症候群などのアルブミン濃度が低下する状態でも、アルブミンが tirzepatide の PK に直接影響を及ぼす濃度まで低下することはないと考えられる。

2.7.2.3.7.9 遺伝子変異

Tirzepatide の PK 及び PD に影響を及ぼす可能性のある遺伝子変異を示唆するデータはない。

2.7.2.3.8 外因性要因の影響

2.7.2.3.8.1 Tirzepatide の PK に他剤の併用が及ぼす影響

Tirzepatide 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により代謝される。Tirzepatide の代謝は、CYP、硫酸抱合又はグルクロン酸抱合が関与する経路を介さない。また、tirzepatide は、腎トランスポーター又は肝トラ

ンスポーターの基質ではない。したがって、代謝経路又はトランスポーターを介した薬物相互作用が生じるリスクは低い。

2.7.2.3.9 Tirzepatide が他剤の PK に及ぼす影響

2.7.2.3.9.1 Tirzepatide の胃内容排出遅延作用を介した薬物相互作用

GLP-1 誘導体は、その胃内容排出遅延作用によって経口投与される一部の併用薬の吸収に影響を及ぼし、吸収速度 (C_{max} 及び t_{max}) を変化させるが、全身曝露量 (AUC) に及ぼす影響は小さいことが示されている。これは、一般的な GLP-1 受容体作動薬の作用として知られている (Madsbad 2016)。

Tirzepatide の胃内容排出遅延作用は、GPGA 試験で健康被験者及び T2DM 患者を対象に検討した。胃内容排出の評価のために、アセトアミノフェンを代替マーカーとして使用した (Young 2005)。健康被験者では、tirzepatide を 0.5 mg、1.5 mg、及び 4.5 mg の固定用量並びに 5/5/8/10 mg (1 及び 2 週目に 5 mg、3 週目に 8 mg、4 週目に 10 mg) の用量漸増法で週 1 回 4 週間投与した。T2DM 患者では、tirzepatide を 0.5 mg 及び 5 mg の固定用量並びに 5/5/10/10 mg (1 及び 2 週目に 5 mg、3 及び 4 週目に 10 mg) 及び 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) の用量漸増法で週 1 回 4 週間投与した。アセトアミノフェンは、tirzepatide の初回投与前 (アセトアミノフェン単独投与、Day-1) 並びに tirzepatide の初回投与及び 4 回目投与の 24 時間後 (tirzepatide の t_{max} に相当) に投与した。

T2DM 患者での平均血漿中アセトアミノフェン濃度推移から、tirzepatide は低用量 (週 1 回 0.5 mg 投与) では初回 (単回)、反復投与の別によらず胃内容排出に影響しないことが示唆された。同様の傾向が、健康被験者でも認められ、週 1 回 0.5 mg 及び 1.5 mg 投与では、tirzepatide による胃内容排出への影響はみられなかった。Tirzepatide の高用量 (T2DM 患者では週 1 回 5 mg 投与以上) で胃内容排出の遅延が認められ、アセトアミノフェンの t_{max} が延長、 C_{max} が低下し、AUC への影響は認められなかった。この胃内容排出遅延作用は tirzepatide 5 mg 初回投与後に最も強く (C_{max} が約 50% 低下し、 t_{max} が 1 時間遅延)、tirzepatide の反復投与後には減弱し、タキフィラキシーが認められた (Urva et al. 2020)。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 週目に 15 mg を投与したときと同様であった。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。

Tirzepatide が胃内容排出遅延作用を介して経口併用薬の PK に及ぼす影響を、以下に説明する PK-PBPK モデルを用いて評価した。

まず、アセトアミノフェンの PopPK モデルを tirzepatide の popPK モデルとリンクし、胃から小腸コンパートメントへのアセトアミノフェンの移動を記述する胃内容排出の速度定数に対する tirzepatide の阻害効果を評価した (Populatoin PK/PD report [第 5.3.3.5.2 項])。

この胃内容排出遅延作用を PBPK モデルに組み込み、経口投与する併用薬剤の PK に及ぼす影響を評価した (LY3298176 PBPK GED [第 5.3.2.2.2 項])。この評価は、MHLW のガイダンス (MHLW 2020)、FDA のガイダンス (FDA 2020b)、及び EMA のガイダンス (EMA 2018) に基づいて実施した。

PBPK モデルの妥当性を、GPGA 試験で tirzepatide 投与時のアセトアミノフェンの曝露量の実測値を用いて検証した。

その後、PBPK モデルを用いて、tirzepatide 5 mg 単回投与及び最大 15 mg (5/5/10/15 mg の用量漸増法) 投与時の胃内容排出遅延作用を介した低分子経口併用薬の曝露量に及ぼす影響を予測した。経口併用薬として、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-ワルファリンを評価した。

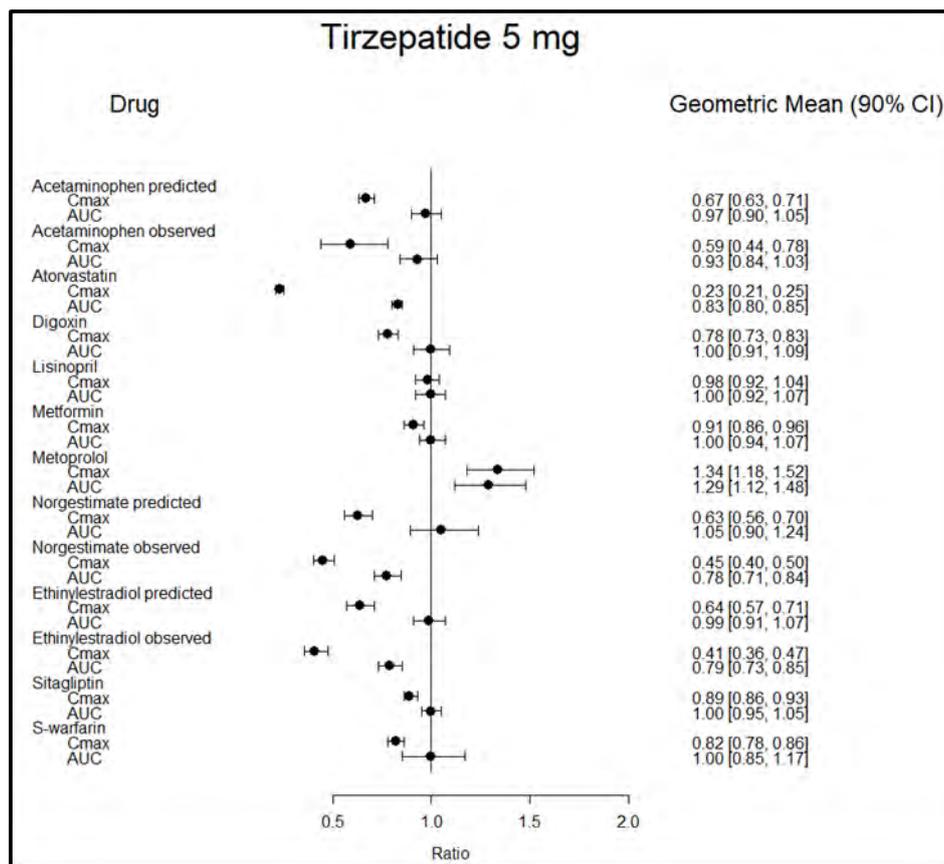
その結果、tirzepatide が経口併用薬の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

PBPK モデル及びこれらの解析結果の詳細は LY3298176 PBPK GED (第 5.3.2.2.2 項) に示す。

PBPK モデルで予測した、経口併用薬の単独投与時に対する tirzepatide 15 mg (5/5/10/15 mg の用量漸増法) との併用投与時の曝露量の比を表 2.7.2.3-3 に示す。個別に用量調整がなされるジゴキシン及びワルファリンを含め、AUC に基づく曝露量の比はおおむね 1 に近く、最大 15 mg の tirzepatide と併用投与するとき、併用薬の用量を調整する必要はないと考えられる。その他の経口併用薬の AUC の比は 0.88~1.18 の範囲内であり、各併用薬の PK のばらつきの範囲内と予想された。

また、健康女性被験者を対象として tirzepatide の経口避妊薬に及ぼす影響を評価した GPGR 試験の結果を、PBPK モデルから得られた予測値と比較した。GPGR 試験の結果、経口避妊薬を単独投与したときと比較して tirzepatide 5 mg と併用したとき、経口避妊薬の C_{max} は 55%~66%低下し、AUC は 16%~23%減少し、 t_{max} は 2.5~4.5 時間遅延した (第 2.7.2.2.5.1 項)。PBPK モデルで得られた予測値は、GPGR 試験で得られた実測値とおおむね類似していた (図 2.7.2.3-4)。

以上より、PBPK モデルは tirzepatide とアセトアミノフェン (GPGA 試験) 及び経口避妊薬 (GPGR 試験) との薬物相互作用を適切に予測できており、他の経口併用薬との薬物相互作用の予測結果は妥当であると考えられる。また、胃内容排出遅延はタキフィラキシーを示すことから、tirzepatide 2.5 mg を開始用量として段階的に漸増する臨床用量では、tirzepatide が経口避妊薬の PK に大きな影響を及ぼすとは考えにくい。



Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; CI = confidence intervals; C_{max} = maximum observed drug concentration.

Note: Administered combination oral contraceptive with ethinyl estradiol and norgestimate; measured ethinyl estradiol and norelgestromin in plasma.

図 2.7.2.3-4 Tirzepatide 5 mg 投与と併用又は単独で投与したときの併用薬の AUC 及び C_{max} 比の予測値と実測値の要約

表 2.7.2.3-3 週 1 回 5/5/10/15 mg 投与で速やかに漸増した tirzepatide 15 mg と併用又は単独で投与したときの併用薬の AUC 及び C_{max} 比 (予測値) の要約 (Week 4、Day 23)

	Geometric Mean AUC Ratio (90% CI)	Geometric Mean C _{max} Ratio (90% CI)
Digoxin (0 to 24 h)	1.00 (0.91 – 1.09)	0.85 (0.79 – 0.90)
Lisinopril (0 to 24 h)	1.00 (0.93 – 1.08)	0.99 (0.93 – 1.06)
Metformin (0 to 24 h)	1.00 (0.93 – 1.07)	0.95 (0.89 – 1.00)
Metoprolol (0 to 24 h)	1.18 (1.03 – 1.36)	1.22 (1.08 – 1.39)
Sitagliptin (0 to 24 h)	1.00 (0.95 – 1.05)	0.94 (0.9 – 0.98)
S-Warfarin (0 to inf)	1.00 (0.85 – 1.17)	0.88 (0.84 – 0.92)
Atorvastatin (0 to inf) ^a	0.88 (0.86 – 0.90)	0.34 (0.32 – 0.35)
Ethinylestradiol (0-24 h) ^b	1.00 (0.93 – 1.09)	0.86 (0.76 – 0.97)
Norelgestromin (0-24 h) ^b	1.00 (0.85 – 1.18)	0.89 (0.81 – 0.97)

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; inf = infinity.

^a Total atorvastatin-related active species.

^b Simulations with and without tirzepatide run under postprandial fasted state. The extent of interaction in prediction performed under postprandial fed state is similar to the fasted state.

2.7.2.3.9.2 代謝酵素を介した薬物相互作用

第 2.7.2.2.1.2.1 項及び第 2.7.2.2.1.2.2 項参照。

2.7.2.3.9.3 トランスポーターを介した薬物相互作用

Tirzepatide が薬物トランスポーター (P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、及び MATE2-K) を阻害する可能性を *in vitro* で評価した。結果を表 2.7.2.3-4 に示した。最大 200 µM までの濃度範囲では、tirzepatide は OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2-K、P-gp、及び BCRP を阻害せず、この濃度での阻害割合は 50% 以下であることから、IC₅₀ を算出しなかった。これらの試験の最高濃度は非結合型 tirzepatide の C_{max} (0.00324 µM) を十分に上回っており、これらのトランスポーターを介して *in vivo* で相互作用を示すリスクが低いことを示している。生理的濃度 (4%) のアルブミンの存在下では、最大 250 µM の tirzepatide で OATP1B1 の阻害は認められなかった。Tirzepatide の OATP1B3 に対する IC₅₀ は、生理的濃度 (4%) のアルブミンの存在下で、最小濃度 (0.1%) のアルブミン存在下と比較し大きかった。詳細は、第 2.7.2.2.1.3 項参照。

表 2.7.2.3-4 In vitro での tirzepatide のトランスポーター阻害及び
tirzepatide 週 1 回 15 mg 投与用量での薬物相互作用の指標

0.1% human serum albumin			
Transporter	IC ₅₀ (μM)	DDI Index ^a	>DDI Cutoff ^b
P-gp	~50% inhibition ^c	NA	No
BCRP	~20% inhibition ^c	NA	No
OATP1B1	15.6	0.00021	No
OATP1B3	2.81	0.0012	No
OCT1	NI	NA	No
OCT2	NI	NA	No
OAT1	NI	NA	No
OAT3	NI	NA	No
MATE1	NI	NA	No
MATE2-K	NI	NA	No
4% human serum albumin			
Transporter	IC ₅₀ (μM)	DDI Index ^d	>DDI Cutoff ^b
OATP1B1	~6% Inhibition ^e	NA	No
OATP1B3	129.65	0.0025	No

Abbreviations: BCRP = breast cancer resistance protein; C_{max} = maximum observed drug concentration (1560 ng/mL [0.324 μM] for a 15-mg weekly dose at steady state); C_{max,total} = maximum observed total drug concentration; C_{max,u} = maximum observed unbound drug concentration unbound; DDI = drug-drug interaction; fup = fraction unbound in plasma (fup = 0.01); IC₅₀ = half-maximal inhibitory concentration; IC_{50,total} = half-maximal inhibitory total concentrations; MATE = multidrug and toxin extrusion protein; NA = not applicable; NI = no inhibition; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion-transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein; QW = once weekly.

^a C_{max,u}/IC₅₀ where C_{max,u} = C_{max} x fup.

^b DDI cutoff = 0.1. (FDA 2020), MHLW DDI cutoff for MATE1 and MATE2-K = 0.02 (MHLW 2018).

^c At the highest concentration tested, 200 μM.

^d C_{max,total}/IC_{50,total}.

^e At the highest concentration tested, 250 μM.

2.7.2.3.10 薬力学的特性

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の向上、グルカゴン分泌の抑制、及び胃内容排出遅延作用により血糖値を低下させる。

2.7.2.3.11 曝露量-反応関係

第 3 相試験 7 試験（国際共同試験 5 試験及び国内試験 2 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-反応関係を評価した。

これらの解析の詳細は、Population PK/PD report（第 5.3.3.5.2 項）に記載する。

2.7.2.3.11.1 有効性に関する曝露量-反応関係

空腹時グルコース濃度及び HbA1c

空腹時グルコース濃度及び HbA1c を予測するモデル（空腹時グルコース濃度-HbA1c モデル）には、第 2 相試験 2 試験及び第 3 相試験 7 試験（投与期間の最長：104 週間）の 5562 例の被験者から得られた 50256 個の空腹時グルコース濃度及び 48481 個の HbA1c のデータを用いた

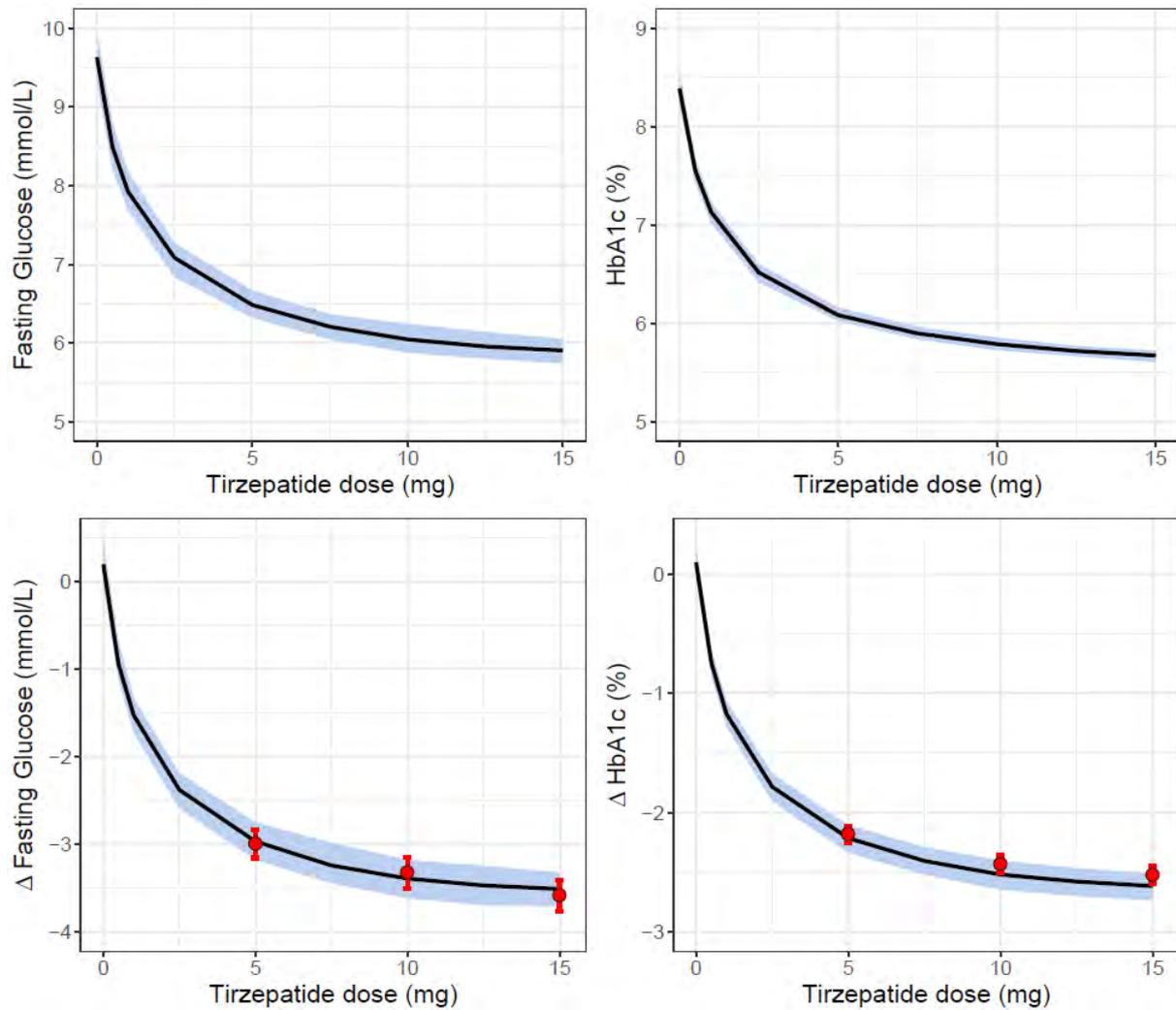
(表 2.7.2.5-5)。開発途中で構築した、T2DM 患者を対象とした第 2 相 GPGB 試験及び GPGF 試験を用いた空腹時グルコース濃度-HbA1c モデルで、第 3 相試験の空腹時グルコース濃度及び HbA1c の経時変化を適切に記述できたことから、共変量を組み込んでいない構造的に類似したベースモデルを、第 2 相試験及び第 3 相試験の併合データの解析に用いた。

HbA1c の経時的推移は、空腹時グルコース濃度により変化したことから、空腹時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曝露量-反応モデルを構築した。経時的な空腹時グルコース濃度推移は、オフセットコンパートメントをもつ疾患進行モデルで記述した。HbA1c の経時変化は、空腹時グルコース濃度に依存する間接反応モデルを用いて記述した。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。

このモデルで、tirzepatide 15 mg までの維持用量で HbA1c は 5.13% まで低下することが予測された。この値は前糖尿病や T2DM でない集団の HbA1c 値の正常値と考えられている。Tirzepatide 週 1 回 5 mg、10 mg、及び 15 mg の維持用量を投与したときの C_{ss} である 491~1470 ng/mL 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。

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 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 (詳細は Population PK/PD report [第 5.3.3.5.2 項] 参照)。他に有意な共変量は特定されなかった。

空腹時グルコース濃度-HbA1c モデルを用いて、投与 40 又は 52 週時の用量-反応関係を予測した (表 2.7.2.3-5 及び表 2.7.2.3-6)。空腹時グルコース濃度及び HbA1c の予測値は、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg のいずれでも用量及び曝露量に依存して低下した (図 2.7.2.3-5)。



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 2.7.2.3-5 モデルで予測した投与 52 週時の空腹時グルコース濃度（上図左）及び空腹時グルコース濃度のベースラインからの変化量（下図左）並びに HbA1c（上図右）及び HbA1c のベースラインからの変化量（下図右）と tirzepatide の用量との関係

表 2.7.2.3-5 Tirzepatide 週 1 回 5 mg、10 mg、又は 15 mg 投与 40 及び 52 週時のモデルで予測した空腹時グルコース濃度及びベースラインからの変化量の要約

Tirzepatide Dose (Once Weekly)	Median (90% CI)			
	Fasting Glucose (mmol/L)	Fasting Glucose (mg/dL)	Δ Fasting Glucose (mmol/L)	Δ Fasting Glucose (mg/dL)
Week 40				
Placebo	9.44 (9.17, 9.79)	170 (165, 176)	0.019 (-0.23, 0.26)	0.34 (4.12, 4.62)
5	6.39 (6.19, 6.55)	115 (111, 118)	-3.09 (-3.29, -2.88)	-55.6 (-59.3, -51.8)
10	5.96 (5.79, 6.16)	107 (104, 111)	-3.50 (-3.71, -3.28)	-63.0 (-66.8, -59.0)
15	5.81 (5.64, 5.96)	105 (102, 107)	-3.62 (-3.81, -3.43)	-65.1 (-68.6, -61.7)
Week 52				
Placebo	9.63 (9.34, 9.95)	173 (168, 179)	0.20 (-0.02, 0.45)	3.6 (-0.4, 8.1)
5	6.49 (6.32, 6.67)	117 (114, 120)	-2.97 (-3.18, -2.75)	-53.4 (-57.2, -49.5)
10	6.05 (5.88, 6.25)	109 (106, 112)	-3.39 (-3.62, -3.18)	-61.0 (-65.1, -57.2)
15	5.91 (5.74, 6.05)	106 (103, 109)	-3.51 (-3.71, -3.32)	-63.2 (-66.7, -59.8)

Abbreviations: CI = confidence interval; Δ = change from baseline.

Note: Simulation median baseline fasting glucose was 9.43 mmol/L and median baseline HbA1c was 8.30%.

表 2.7.2.3-6 Tirzepatide 週 1 回 5 mg、10 mg、又は 15 mg 投与 40 及び 52 週時のモデルで予測した HbA1c 及びベースラインからの変化量の要約

Tirzepatide Dose (Once Weekly)	Median (90% CI)			
	HbA1c (mmol/mol)	HbA1c (%)	Δ HbA1c (mmol/mol)	Δ HbA1c (%)
Week 40				
Placebo	66.8 (65.0, 68.4)	8.27 (8.10, 8.41)	-0.4 (-1.9, 0.7)	-0.04 (-0.17, 0.08)
5	42.2 (41.6, 43.1)	6.02 (5.95, 6.09)	-25.1 (-26.4, -23.7)	-2.29 (-2.41, -2.18)
10	39.0 (38.3, 39.8)	5.72 (5.66, 5.79)	-28.3 (-29.7, -26.8)	-2.59 (-2.71, -2.47)
15	37.8 (37.2, 38.4)	5.61 (5.56, 5.66)	-29.3 (-30.7, -28.0)	-2.68 (-2.79, -2.56)
Week 52				
Placebo	68.2 (66.4, 69.9)	8.39 (8.23, 8.55)	1.08 (-0.56, 2.22)	0.09 (-0.04, 0.21)
5	43.0 (42.4, 43.9)	6.09 (6.03, 6.16)	-24.3 (-25.5, -22.8)	-2.21 (-2.34, -2.11)
10	39.8 (39.1, 40.5)	5.79 (5.73, 5.86)	-27.6 (-29.0, -26.2)	-2.52 (-2.65, -2.40)
15	38.5 (37.8, 39.1)	5.68 (5.61, 5.72)	-28.6 (-30.0, -27.5)	-2.62 (-2.74, -2.51)

Abbreviations: CI = confidence interval; Δ = change from baseline; HbA1c = hemoglobin A1c.

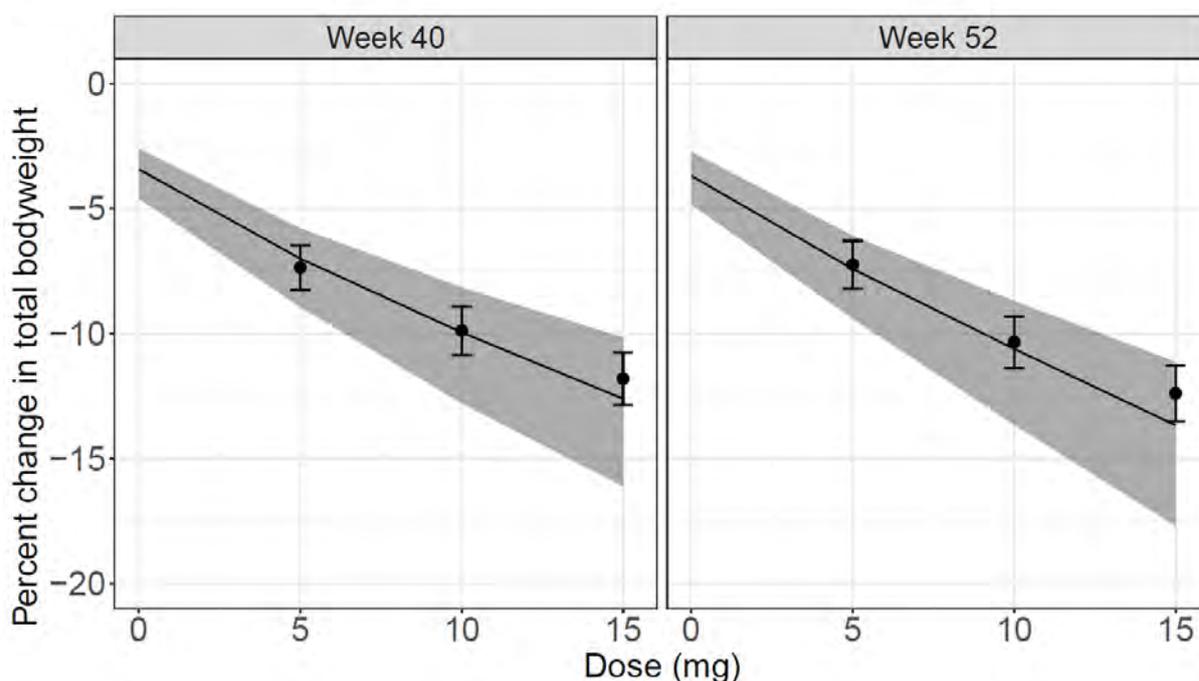
Note: Simulation median baseline fasting glucose was 9.43 mmol/L and median baseline HbA1c was 8.30%.

体重

曝露量-体重モデルには、第 2 相試験 2 試験及び第 3 相試験 7 試験（投与期間の最長：104 週間）の 5607 例の被験者から得られた 128638 個の体重データを用いた。Tirzepatide の体重減少に及ぼす影響の時間遅れを記述するために、間接反応モデルを用いた。線形モデルが最も良く曝露量-反応関係を記述した。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。

共変量解析の結果、性別はベースラインの除脂肪量及び体脂肪量に対する有意な共変量であり、最終モデルに組み込まれた。女性のベースラインの除脂肪量は男性より 29% 低く、ベースラインの体脂肪量は男性より 26% 高かった。また、人種（日本人と外国人の別）も有意な共変量であり、日本人患者のベースラインの除脂肪量及び体脂肪量は外国人と比較して、それぞれ 11% 及び 29% 低いと推定された。

曝露量-体重モデルを用いて、投与 40 又は 52 週時の曝露量-反応関係を予測した。体重の予測値は、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg で明らかな用量-曝露量-反応関係（図 2.7.2.3-6 及び表 2.7.2.3-7）が示された。



The continuous line is the median prediction. The shaded area is the 95% confidence interval. The points and error bars are the observed mean and 95% confidence interval, respectively.

図 2.7.2.3-6 モデルで予測した体重の変化率と tirzepatide の用量との関係

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、体重減少を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は、体重の変化率に対して意味のある影響を与えなかった。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 週 1 回皮下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（図 2.7.2.3-7 及び図 2.7.2.3-8）。

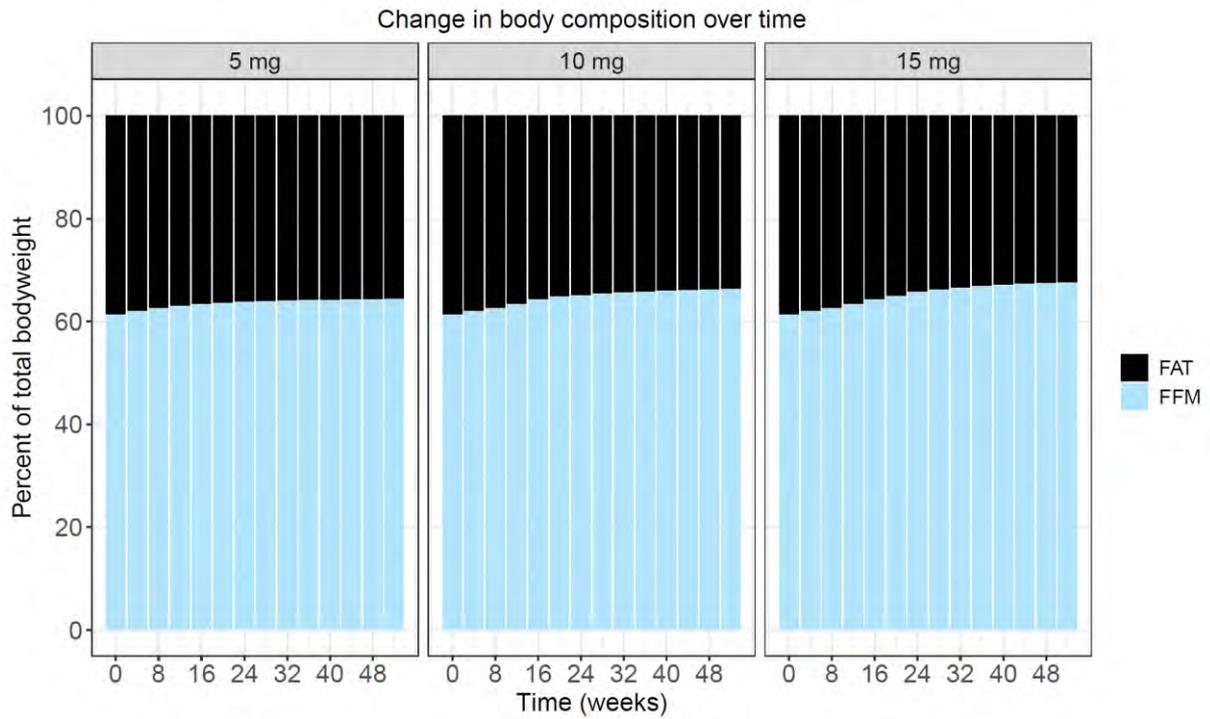


図 2.7.2.3-7 Tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg 投与後の典型的な体組成の経時変化

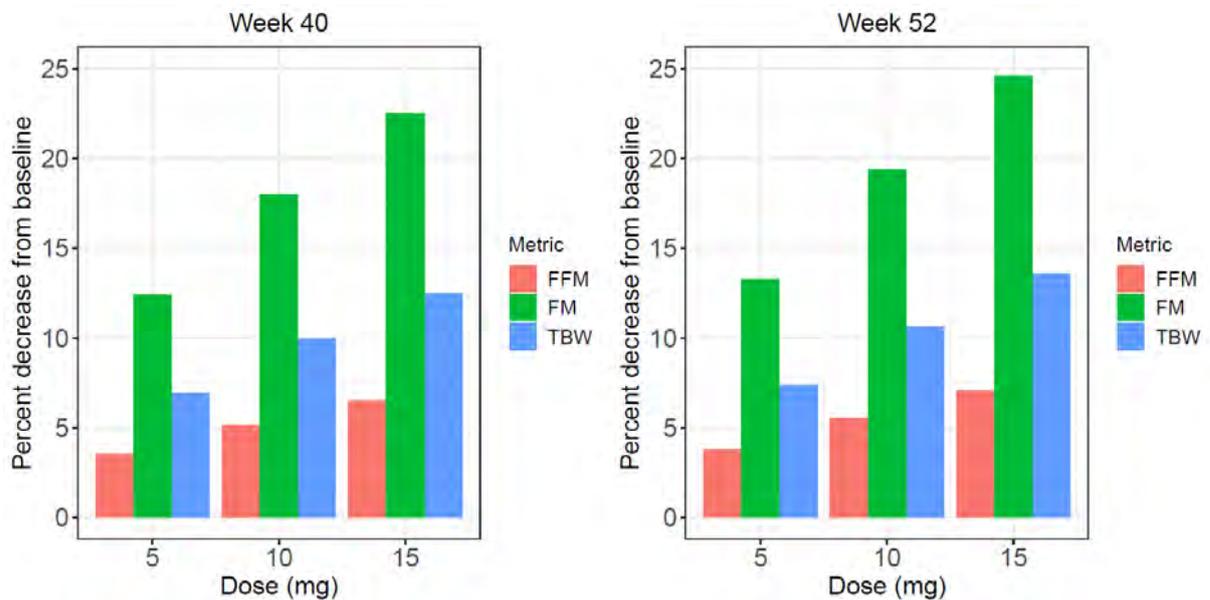


図 2.7.2.3-8 Tirzepatide 投与 40 又は 52 週時のモデルで予測した体重の変化

表 2.7.2.3-7 Tirzepatide 投与 40 又は 52 週時のモデルで予測した体重の変化

Weight loss measure (% change from baseline)	40 weeks Median (90% prediction interval)			52 weeks Median (90% prediction interval)		
	5 mg	10 mg	15 mg	5 mg	10 mg	15 mg
Total body weight	-6.92 (-20.7, 0.945)	-9.94 (-33.4, -0.549)	-12.5 (-40.3, -1.38)	-7.37 (-21.3, 1.04)	-10.6 (-35.7, -0.644)	-13.6 (-42.1, -1.62)
Fat-free mass	-3.54 (-10.8, 0.314)	-5.14 (-19.4, -0.258)	-6.52 (-25.8, -0.717)	-3.79 (-11.2, 0.341)	-5.54 (-21.0, -0.312)	-7.03 (-27.2, -0.886)
Fat mass	-12.4 (-36.2, 2.00)	-18.0 (-57.8, -0.715)	-22.5 (-66.5, -2.67)	-13.3 (-37.2, 2.13)	-19.4 (-59.3, -0.956)	-24.6 (-68.2, -3.04)

2.7.2.3.11.2 安全性に関する曝露量-反応関係

忍容性

悪心、嘔吐、下痢

離散時間マルコフモデルを用いて、悪心、嘔吐、及び下痢に関し、重症度間の移行確率を推定し、この確率に対する tirzepatide の効果及び共変量の影響を評価した。投与ごとに、各患者の体重を更新することにより、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。悪心及び嘔吐のデータは一つの統合モデルで解析し、下痢のデータは別に解析した。

共変量解析の結果、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、悪心及び嘔吐に関す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、及び下痢に関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。また、軽度の嘔吐の発現確率も外国人患者と比べて日本人患者で低かった。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（詳細は Population PK/PD report [第 5.3.3.5.2 項] 参照）。

これらの有意な共変量について、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。

曝露量-反応解析の結果、第 3 相試験で緩やかな用量漸増法を採用したことで、第 2 相 GPGB 試験の 10 mg 及び 15 mg の維持用量の投与で認められた胃腸関連有害事象の発現の緩和が示唆された。第 3 相試験の週 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、これらの事象は時間経過とともに減少し、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 週以降にはそれぞれの有害事象の有病割合の中央値は 10% 未満と予測された（図 2.7.2.3-25）。なお、悪心、嘔吐、及び下痢の曝露-反応解析の詳細は、Population PK/PD report（第 5.3.3.5.2 項）に記載する。

安全性

第3相試験データを用い、血漿中 tirzepatide 濃度と安全性エンドポイントの絶対値及びベースラインからの変化量との関連性を線形回帰分析で評価した。低血糖の発現については、post-hoc PK パラメータから得た曝露量との関連性を視覚的に評価した。

血漿中 tirzepatide 濃度と安全性エンドポイントとの関連性の経時変化を探索するため、データが利用可能であった投与 12、24、40~42、及び 52 週時点を評価した。

脈拍数又は心拍数

血漿中 tirzepatide 濃度の実測値と、測定日を一致させたバイタルサインで測定した脈拍数又は ECG で測定した心拍数との関連性を評価した (表 2.7.2.3-8、図 2.7.2.3-9、及び図 2.7.2.3-10)。詳細は Population PK/PD report (第 5.3.3.5.2 項) に記載する。

Tirzepatide 投与後、脈拍数が増加した。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 週目までに回帰直線の傾きは小さくなった。Tirzepatide 週 1 回 15 mg の維持用量投与時の C_{ss} (1440 ng/mL) でのベースラインからの脈拍数の変化量の予測値は、5.6~7.4 bpm であった。

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。

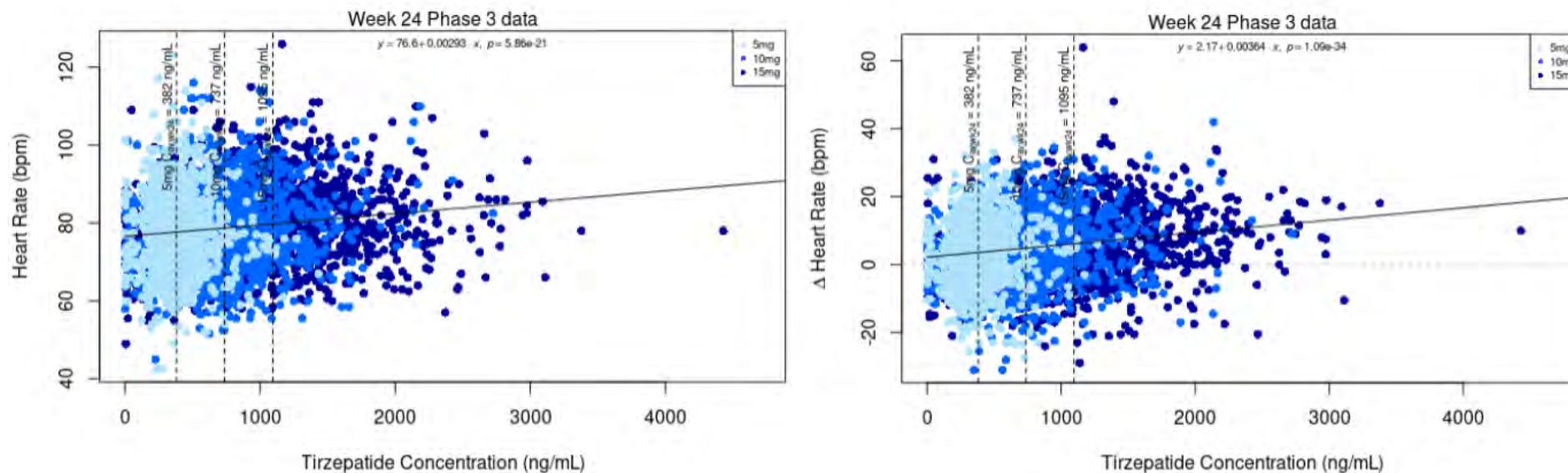
GLP-1 受容体作動薬でも心拍数の増加は認められているが (Lorenz et al. 2017)、GLP-1 受容体作動薬は、複数の長期投与試験で心血管系のアウトカムに対し良い作用が示されている (Marso et al. 2016a; b)。

表 2.7.2.3-8 第3相試験の併合データを用いた血漿中 tirzepatide 濃度の実測値と脈拍数又は心拍数との線形回帰パラメータ並びに 15 mg の維持用量で予測される平均脈拍数又は心拍数

Heart Rate Measurement	Study Week	Number of Data Pairs	Intercept (bpm)	Slope (bpm/[ng/mL])	p-Value	Prediction at C _{ss} ^a (15 mg)	Prediction at C _{max} ^a (15 mg)
Absolute							
Vital signs	12	4294	76.8	0.00329	p<0.001	81.5	83.1
	24	4268	76.6	0.00293	p<0.001	80.8	82.2
	40	4608	75.5	0.00282	p<0.001	79.6	80.9
	52	2197	75.3	0.00318	p<0.001	79.9	81.4
ECG	40	3857	72.1	0.00347	p<0.001	77.1	78.8
	52	2162	72.4	0.00294	p<0.001	76.6	78.0
Change from Baseline							
Vital signs	12	4294	1.45	0.00604	p<0.001	10.1	13.0
	24	4268	2.17	0.00364	p<0.001	7.4	9.2
	40	4608	1.32	0.00297	p<0.001	5.6	7.0
	52	2197	0.508	0.00421	p<0.001	6.6	8.6
ECG	40	3741	1.65	0.00377	p<0.001	7.1	8.9
	52	2100	1.70	0.00408	p<0.001	7.6	9.5

Abbreviations: bpm = beats per minute; C_{max} = maximum observed drug concentration; C_{ss} = average steady-state concentration; ECG = electrocardiogram; QW = once weekly.

^a The model-predicted steady-state concentrations following tirzepatide 15 mg QW in a 90-kg individual were C_{ss}=1440 ng/mL and C_{max}=1920 ng/mL (Module 5.3 Population PK/PD report, Table 10.3).



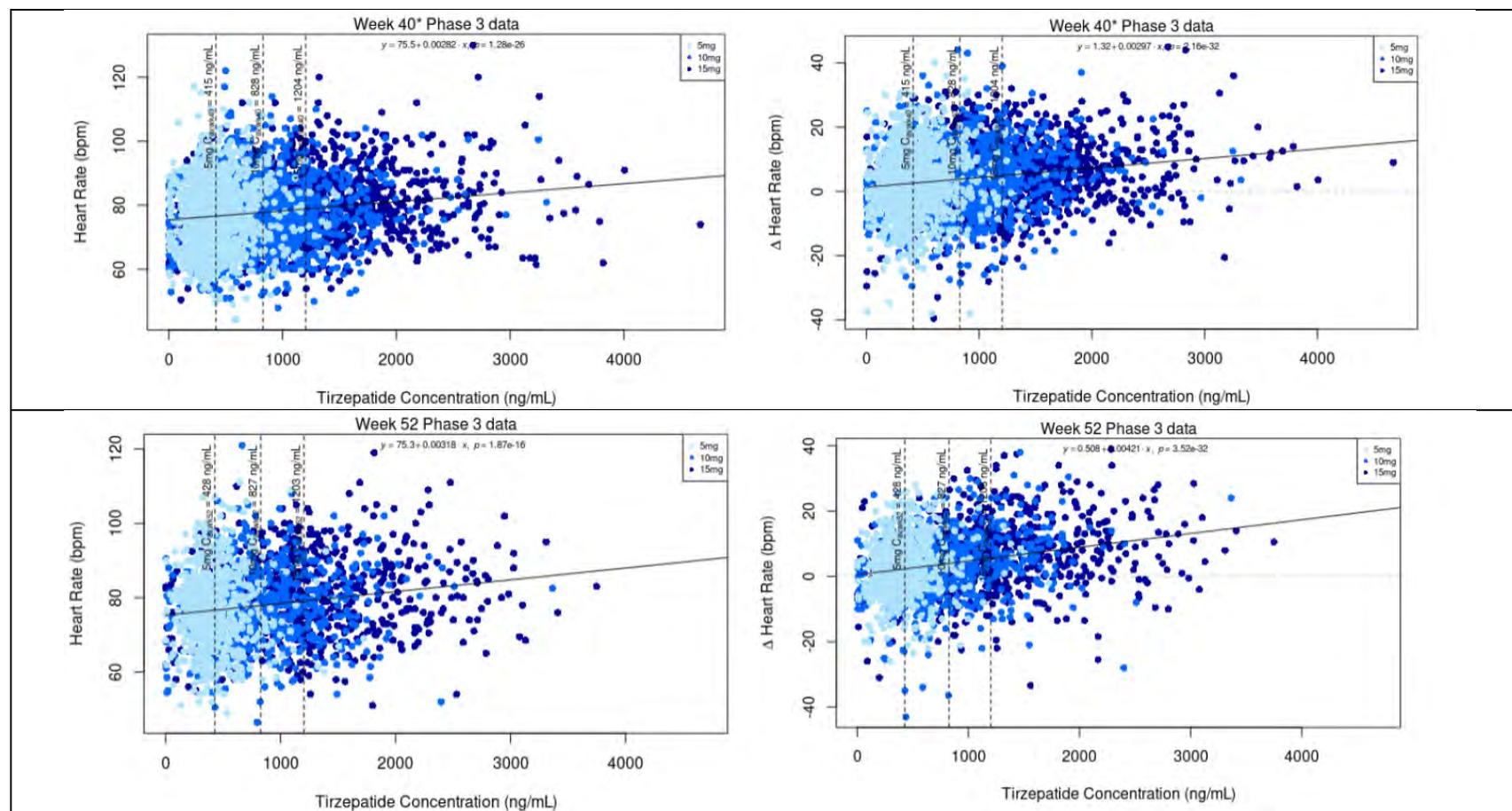
Abbreviations: Cav,ss = average steady-state tirzepatide concentration; Δ = change from baseline.

Note: Vertical dashed lines denote average tirzepatide concentration for each treatment arm (5, 10, or 15 mg) at the study week in the plot.

Horizontal dashed lines denote reference value of 0. The solid line is a linear regression. The slope, intercept, and p-value of the linear regression analyses are listed in Module 5.3 Population PK/PD report, Table 9.10.

Pulse rate measured with vital signs is plotted for heart rate on the Y-axis.

図 2.7.2.3-9 Tirzepatide 投与 24 週時の血漿中 tirzepatide 濃度の実測値と脈拍数 (バイタルサイン) との関連性
絶対値 (左) 及びベースラインからの変化量 (右)



Abbreviations: $C_{av,ss}$ = average steady-state tirzepatide concentration; Δ = change from baseline.

Note: Vertical dashed lines denote average tirzepatide concentration for each treatment arm (5, 10, or 15 mg) at the study week in the plot.

Horizontal dashed lines denote reference value of 0. The solid line is a linear regression. The slope, intercept, and p-value of the linear regression analyses are listed in Module 5.3 Population PK/PD report, Table 9.10.

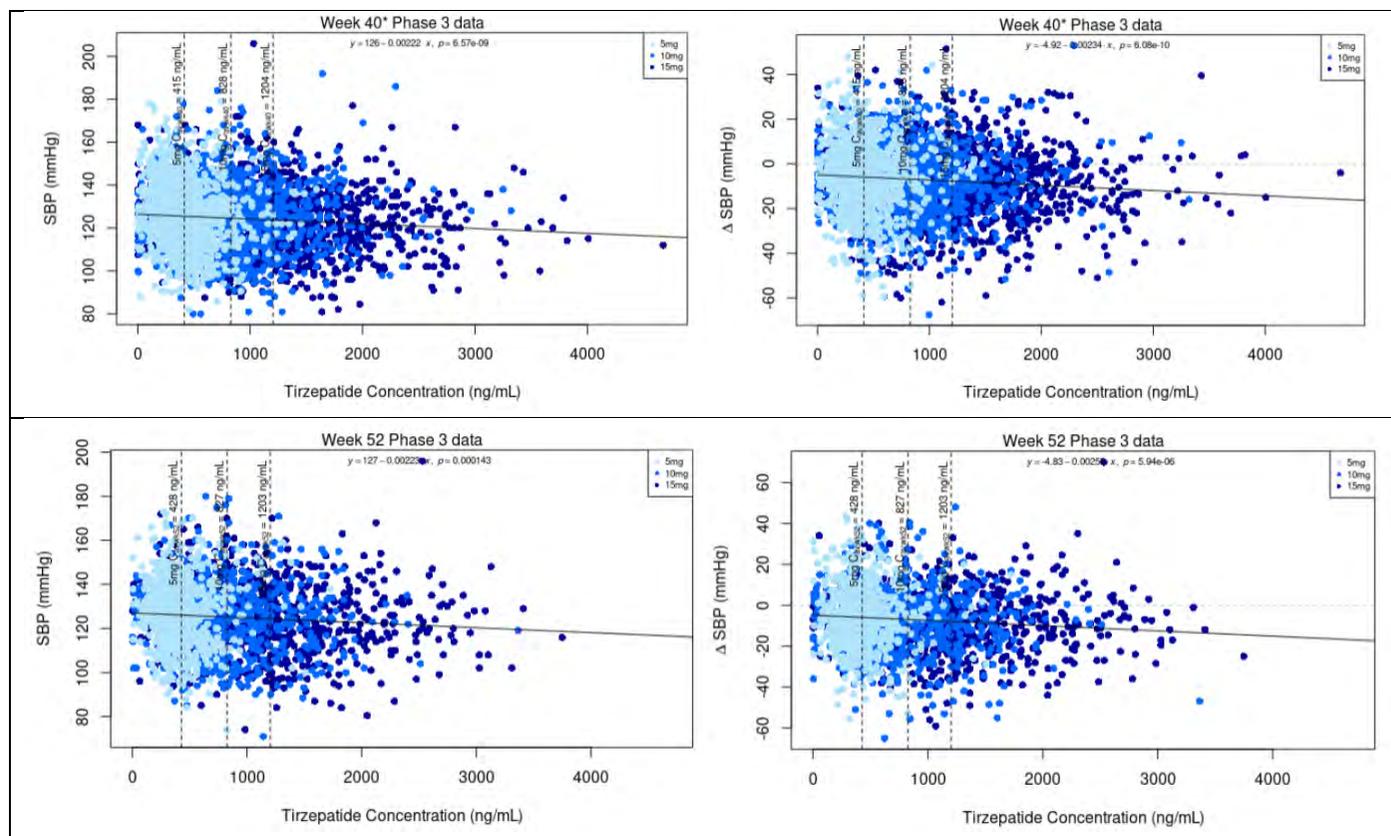
Pulse rate measured with vital signs is plotted for heart rate on the Y-axis.

図 2.7.2.3-10 Tirzepatide 投与 40 (上図) 及び 52 週時 (下図) の血漿中 tirzepatide 濃度の実測値と脈拍数 (バイタルサイン) との関連性
絶対値 (左) 及びベースラインからの変化量 (右)

血圧

収縮期血圧

血漿中 tirzepatide 濃度の実測値と、測定日を一致させた収縮期血圧（絶対値又はベースラインからの変化量）との関連性を評価した結果、統計学的に有意な負の関連性を示した（図 2.7.2.3-11）。収縮期血圧は血漿中 tirzepatide 濃度の増加に伴い最大約 8 mmHg 低下すると予測された。



Abbreviations: Cav,ss = average steady-state tirzepatide concentration; Conc = tirzepatide concentration; Δ = change from baseline; SBP = systolic blood pressure.
Note: Vertical dashed lines denote average tirzepatide concentration for each treatment arm (5, 10, or 15 mg) at the study week in the plot. Horizontal dashed lines denote reference value of 0. The solid line is a linear regression.

Number of data pairs: Absolute; 4636 (Week 40) and 2209 (Week 52); Number of data pairs: Δ ; 1379 (Week 40) and 670 (Week 52)

Top left: Week 40 SBP = $126 - 0.00222 \cdot \text{Conc}$ ($p < 0.001$); Top right: Week 40 Δ SBP = $-4.92 - 0.00234 \cdot \text{Conc}$ ($p < 0.001$); Bottom left: Week 52 SBP = $127 - 0.00223 \cdot \text{Conc}$ ($p < 0.001$); Bottom right: Week 52 Δ SBP = $-4.83 - 0.0025 \cdot \text{Conc}$ ($p < 0.001$).

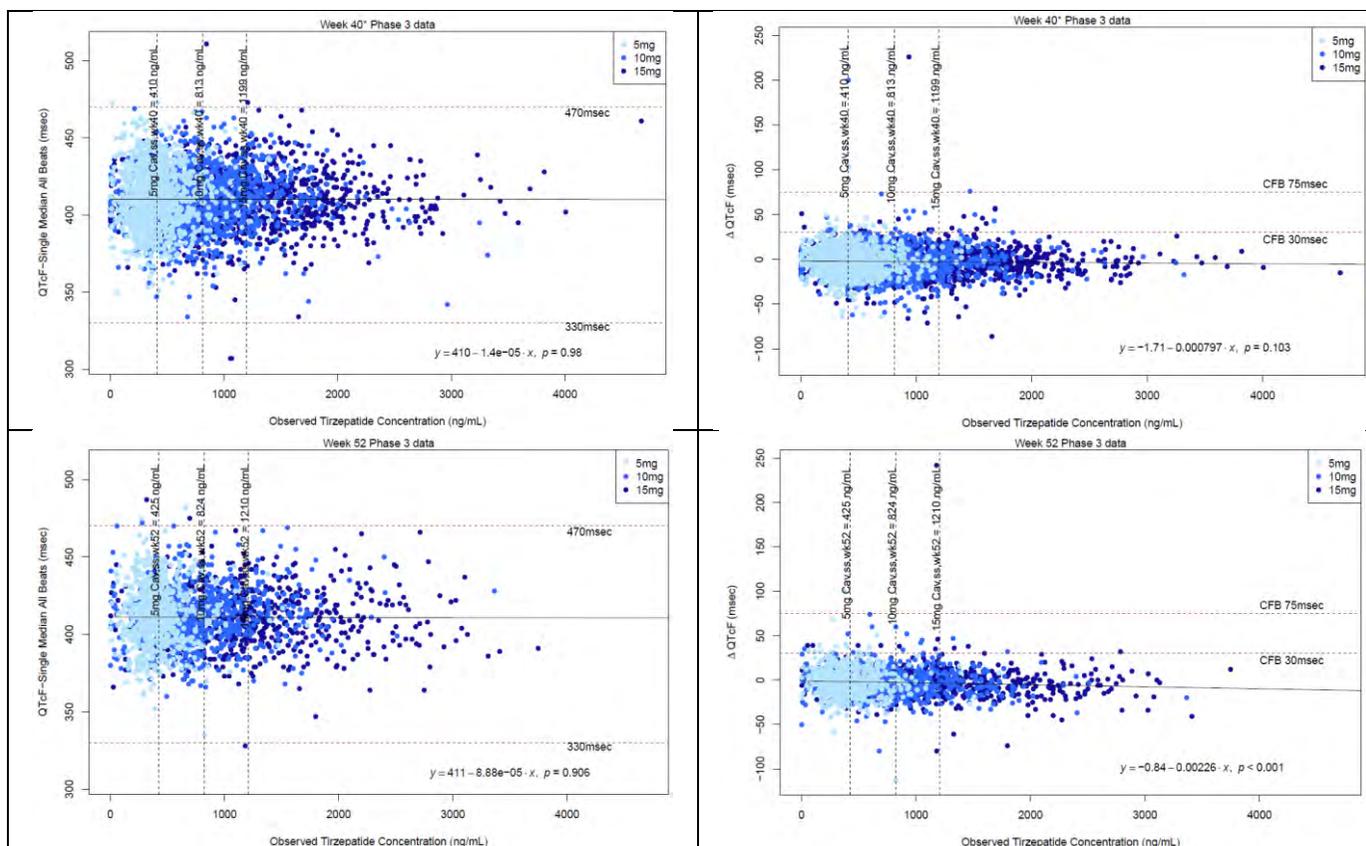
図 2.7.2.3-11 Tirzepatide 投与 40 (上図) 及び 52 週時 (下図) の血漿中 tirzepatide 濃度の実測値と収縮期血圧との関連性
絶対値 (左) 及びベースラインからの変化量 (右)

拡張期血圧

血漿中 tirzepatide 濃度の実測値と、測定日を一致させた拡張期血圧との関連性を評価した結果、負の傾きが推定されたが、統計学的に有意ではなかった (Population PK/PD report [第 5.3.3.5.2 項])。

QTcF

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 (図 2.7.2.3-12)。QTcF 間隔は臨床的に問題とならない範囲内にあり、tirzepatide 曝露による QTcF 間隔の延長は認められなかった。



Abbreviations: $C_{av,ss}$ = average steady-state tirzepatide concentration; CFB = change from baseline; Conc = tirzepatide concentration; Δ = change from baseline; QTcF = QT interval corrected using Fridericia's formula; wk = Week.

Note: Vertical dashed lines denote average tirzepatide concentration for each treatment arm (5, 10, or 15 mg) at the study week in the plot. Horizontal dashed lines denote reference values. The solid line is a linear regression.

Number of QTcF/Conc data pairs 3566 (Week 40) and 1991 (Week 52); Number of Δ QTcF/Conc data pairs 3396 (Week 40) and 1902 (Week 52)

Top left: Week 40 QTcF = $410 - 0.000014 \cdot \text{Conc}$ ($p=0.980$); Top right: Week 40 Δ QTcF = $-1.71 - 0.000797 \cdot \text{Conc}$ ($p=0.103$);

Bottom left: Week 52 QTcF = $411 - 0.000089 \cdot \text{Conc}$ ($p=0.906$); Bottom right: Week 52 Δ QTcF = $-0.84 - 0.00226 \cdot \text{Conc}$ ($p < 0.001$).

図 2.7.2.3-12 Tirzepatide 投与 40 (上図) 及び 52 週時 (下図) の血漿中 tirzepatide 濃度の実測値と QTcF との関連性
絶対値 (左) 及びベースラインからの変化量 (右)

PR 間隔

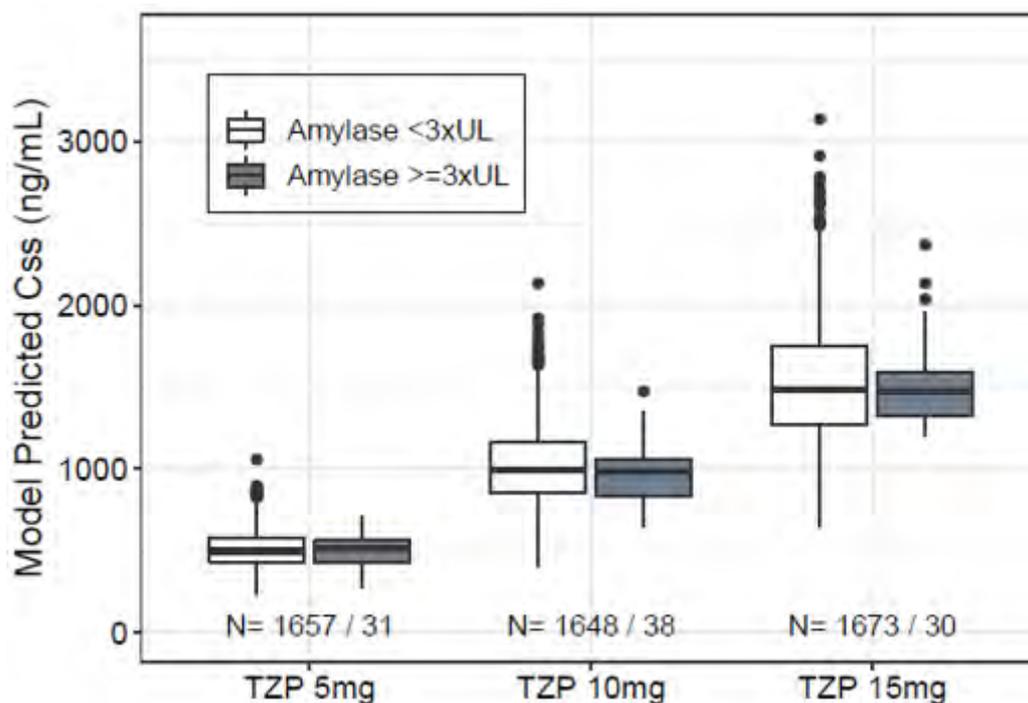
血漿中 tirzepatide 濃度の実測値と PR 間隔との関連性を評価した結果、正の関連性が認められたが、統計学的に有意ではなかった (Population PK/PD report [第 5.3.3.5.2 項])。

アミラーゼ値、リパーゼ値、カルシトニン値

第 3 相試験で得られたアミラーゼ値、リパーゼ値、及びカルシトニン値の大部分は正常値上限の 3 倍未満であった。血漿中 tirzepatide 濃度の実測値とこれらの測定値との関連性を評価した図を Population PK/PD report (第 5.3.3.5.2 項) に示す。

要約すると、血漿中 tirzepatide 濃度とアミラーゼ値 (絶対値及びベースラインからの変化量) との関連性の解析では、統計学的に有意な正の傾きがみられた。同様に、血漿中 tirzepatide 濃度とリパーゼ値 (絶対値及びベースラインからの変化量) との関連性の解析でも、統計学的に有意な正の傾きがみられた (投与 40 及び 52 週時)。血漿中 tirzepatide 濃度とカルシトニンの絶対値との関連性の解析では、負の傾きが得られたが、統計学的に有意ではなかった。血漿中 tirzepatide 濃度とカルシトニンのベースラインからの変化量との関連性の解析では、投与 40 週時にのみ有意な正の傾きがみられた (詳細は Population PK/PD report [第 5.3.3.5.2 項])。

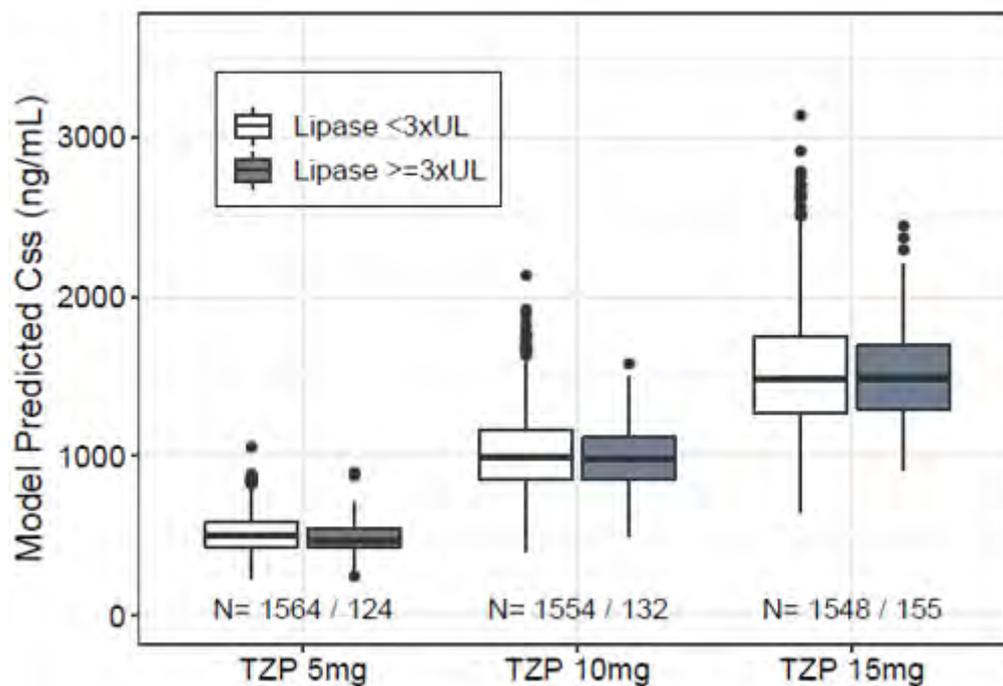
アミラーゼ値、リパーゼ値、及びカルシトニン値が正常値上限の 3 倍以上の患者と許容範囲内 (正常値上限の 3 倍未満) の患者の tirzepatide 週 1 回 5 mg、10 mg、及び 15 mg の維持用量を投与したときの post-hoc PK パラメータを視覚的に比較した結果、意味のある差はなかった (図 2.7.2.3-13、図 2.7.2.3-14、及び図 2.7.2.3-15)。



Abbreviations: 3xUL = 3 times the upper limit of normal range; C_{ss} = average steady-state concentrations; N = number of participants; TZP = tirzepatide; ULN = upper limit of normal (53 U/L).

Note: Solid circles denote individual values for each dose; the top and bottom margins of the boxplot represent the 75th and 25th percentiles; the whiskers extend to ±1.5x interquartile range.

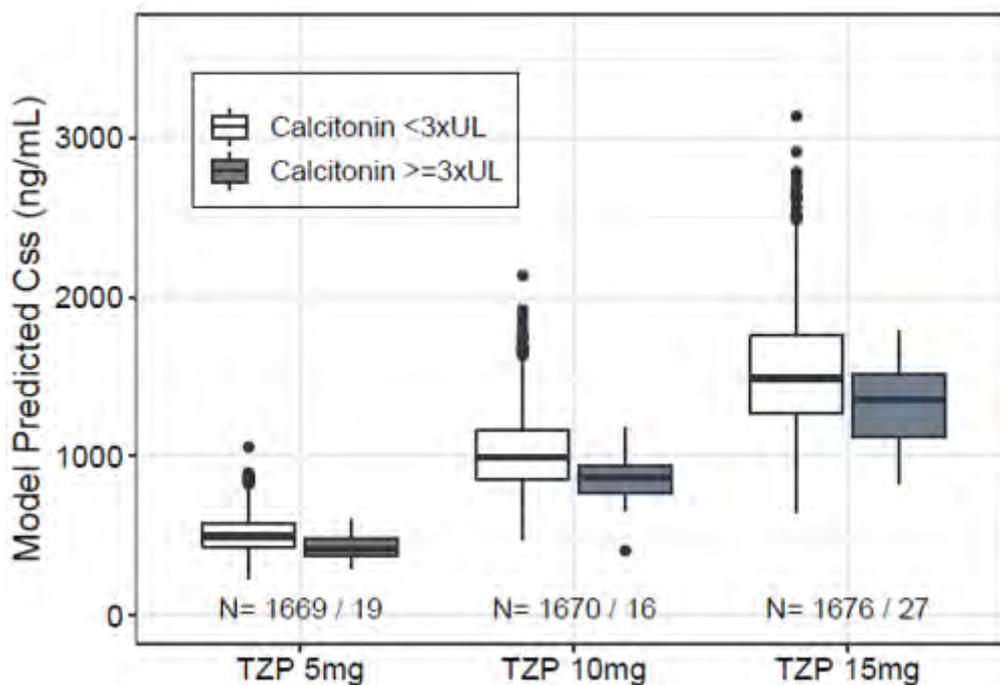
図 2.7.2.3-13 アミラーゼ値（正常値上限の3倍未満又は3倍以上）ごとのモデルで推定した定常状態での平均血漿中 tirzepatide 濃度



Abbreviations: 3xULN = 3 times the upper limit of normal range; C_{ss} = average steady-state concentration; N = number of participants; TZP = tirzepatide. ULN = upper limit of normal (63 U/L).

Note: Solid circles denote individual values for each dose; the top and bottom margins of the boxplot represent the 75th and 25th percentiles; the whiskers extend to ±1.5x interquartile range.

図 2.7.2.3-14 リパーゼ値（正常値上限の3倍未満又は3倍以上）ごとのモデルで推定した定常状態での平均血漿中 tirzepatide 濃度

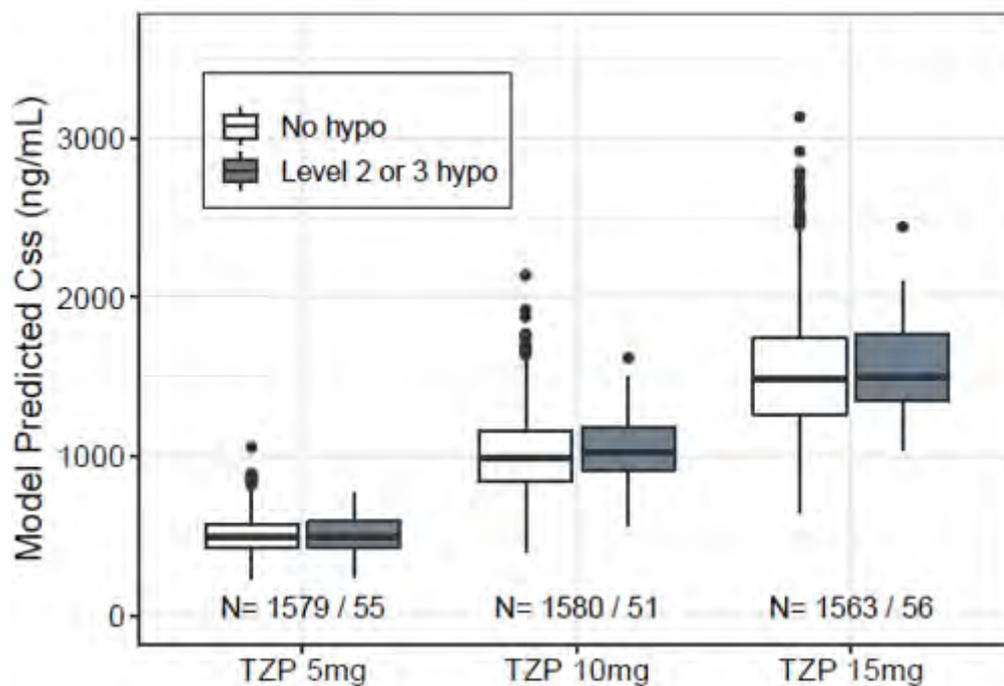


Abbreviations: 3xULN = 3 times the upper limit of normal; C_{ss} = average steady-state concentration; N = number of participants; TZP = tirzepatide; ULN = upper limit of normal; ULN (female) = 1.463 pmol/L; ULN (male) = 2.458 pmol/L.
Note: Solid circles denote individual values for each dose; the top and bottom margins of the boxplot represent the 75th and 25th percentiles; the whiskers extend to ±1.5x interquartile range.

図 2.7.2.3-15 カルシトニン値（正常値上限の3倍未満又は3倍以上）ごとのモデルで推定した定常状態での平均血漿中 tirzepatide 濃度

低血糖

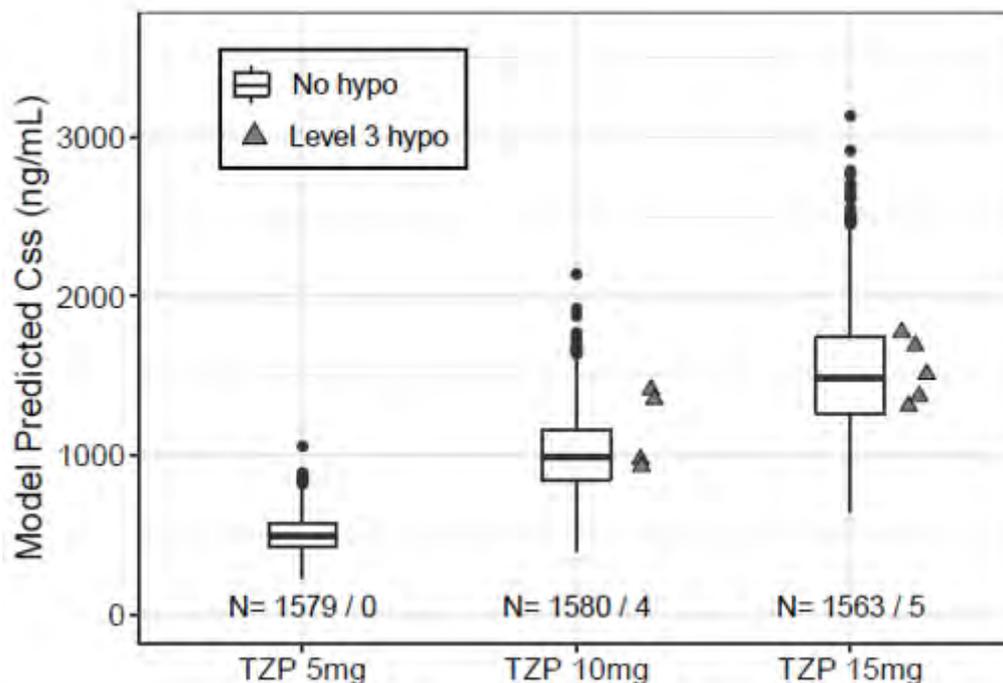
レベル 2 又は 3 の低血糖患者と低血糖を有さない患者の tirzepatide 週 1 回 5 mg、10 mg、及び 15 mg の維持用量を投与したときの post-hoc PK パラメータを視覚的に比較した結果、レベル 2 又は 3 の低血糖患者の PK パラメータは、低血糖を有さない患者と類似していた（図 2.7.2.3-16 及び図 2.7.2.3-17）。



Abbreviations: C_{ss} = average steady-state concentration; hypo = hypoglycemia; N = number of participants; TZIP = tirzepatide.

Note: Solid circles denote individual values for each dose; the top and bottom margins of the boxplot represent the 75th and 25th percentiles; the whiskers extend to $\pm 1.5x$ interquartile range.

図 2.7.2.3-16 低血糖（レベル 2 又は 3）の有無ごとのモデルで推定した定常状態での平均血漿中 tirzepatide 濃度



Abbreviations: C_{ss} = average steady-state concentration; hypo = hypoglycemia; N = number of participants; TZP = tirzepatide.

Note: Solid circles and triangles denote individual values for each dose; the top and bottom margins of the boxplot represent the 75th and 25th percentiles; the whiskers extend to $\pm 1.5x$ interquartile range.

図 2.7.2.3-17 低血糖（レベル 3）の有無ごとのモデルで推定した定常状態での平均血漿中 tirzepatide 濃度

2.7.2.3.12 国内外の被験者の薬物動態及び薬力学の比較

2.7.2.3.12.1 薬物動態

2.7.2.3.12.1.1 ノンコンパートメント解析で得られた PK パラメータ

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 試験パート C で、tirzepatide 5 mg を皮下投与したときの C_{max} 及び AUC₀₋₁₆₈ の分布を図 2.7.2.3-18 に示す。単回投与後に関しては、C_{max} 及び AUC₀₋₁₆₈ は日本人と外国人 T2DM 患者で類似していた。反復投与後の C_{max} 及び AUC₀₋₁₆₈ に関しては、日本人 T2DM 患者でわずかに高値を示す傾向が認められたが、これらの試験から得られた PD、安全性、及び忍容性の結果から、日本人 T2DM 患者で用量調整を要する差ではないと考えた。

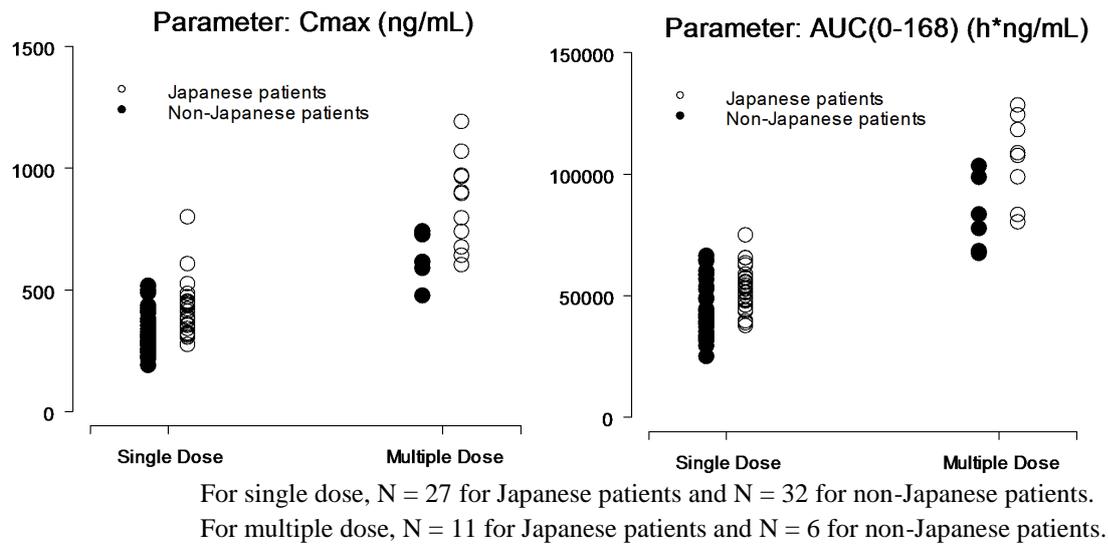
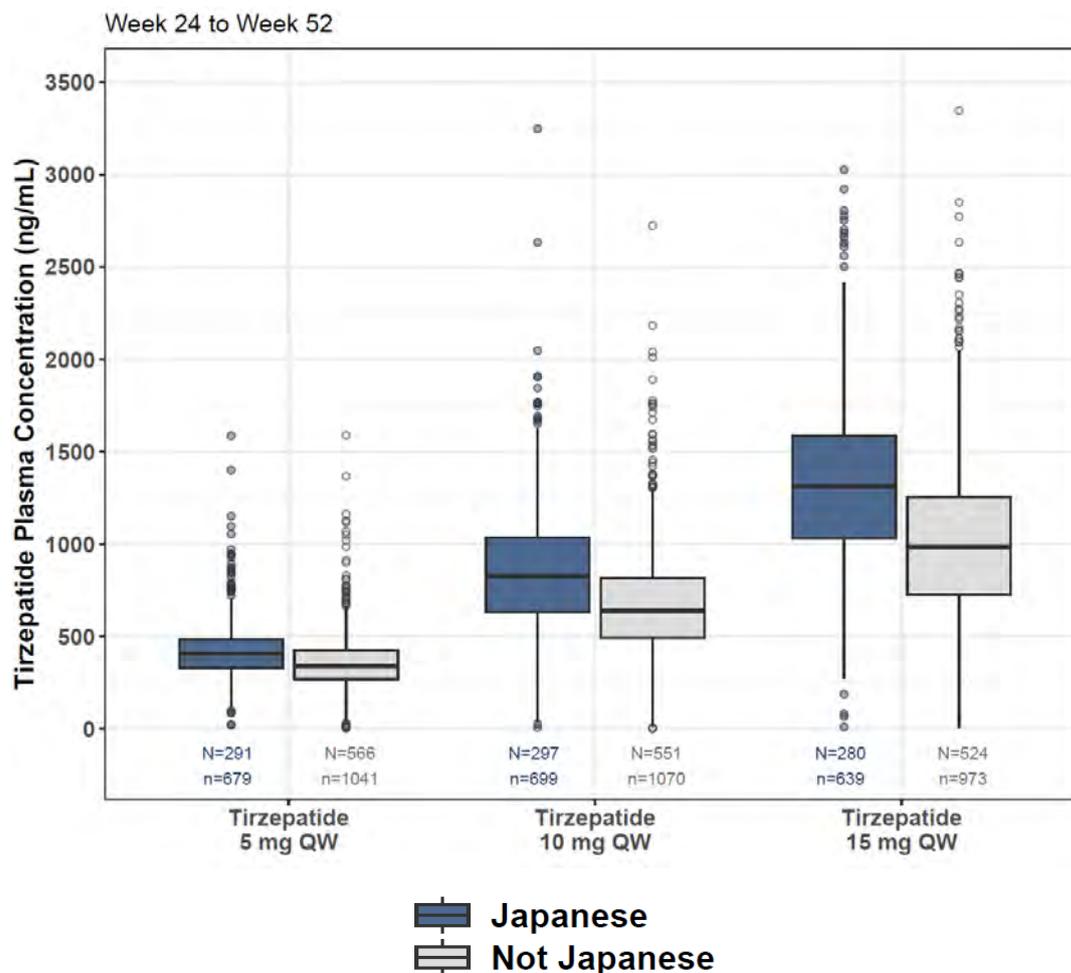


図 2.7.2.3-18 日本人及び外国人患者に tirzepatide 5 mg を単回及び反復皮下投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-168} の比較（反復投与：日本人患者に関しては 8 回目投与時、外国人患者に関しては 4 回目投与時）

2.7.2.3.12.1.2 血漿中 tirzepatide のトラフ濃度

第 3 相 GPGH、GPGI、GPGK、GPGI、及び GPGM 試験の外国人 T2DM 患者と第 3 相 GPGI、GPGK、GPGM、GPGO、及び GPGP 試験の日本人 T2DM 患者の、定常状態での血漿中 tirzepatide のトラフ濃度を評価した（図 2.7.2.3-19）。血漿中 tirzepatide のトラフ濃度の中央値は、外国人患者と比較して日本人患者でわずかに高かったが、分布は大きく重なっており、日本人 T2DM 患者と外国人 T2DM 患者の PK は類似していると考えられた。



Abbreviations: N = number of patients; n = number of observations; QW = once weekly.

Note: Participants with missing substrate information are not included in the boxplots. Boxplots include records from the Phase 3 studies collected from 144 to 192 hours from the last dose administered. Solid circles denote individual values for each group; the top and bottom margins of the boxplot represent the 75th and 25th percentiles; the whiskers extend to $\pm 1.5x$ interquartile range.

図 2.7.2.3-19 第 3 相試験の日本人及び外国人患者の定常状態での血漿中 tirzepatide の
トラフ濃度の実測値

2.7.2.3.12.1.3 母集団薬物動態解析

第 2.7.2.3.1 項に示した PopPK 解析には、1086 例の日本人 T2DM 患者から得られた 7193 試料の血漿中 tirzepatide 濃度データが含まれた。本解析に含まれた外国人集団と日本人集団における被験者背景を表 2.7.2.5-6 に示す。外国人患者と比較して日本人患者は体重及び BMI が低かった。PopPK 解析に基づく、体重は tirzepatide の CL/F 及び V/F の有意な共変量であり、体重 1 kg の変化により曝露量が 1.1% 変化する (第 2.7.2.3.7.2 項)。日本人患者では、tirzepatide の C_{ss} は 5 mg、10 mg、及び 15 mg のすべての維持用量で外国人と比較して 17% 高く (表 2.7.2.3-9)、これは日本人患者では外国人患者と比較して体重の平均値が 14 kg 低い (それぞれ 78 及び 92 kg) ことに起因すると考えられる。t_{1/2} の平均値に外国人と日本人で大きな差は認められなかった。

体重の影響を組み込んだ popPK モデルでは、人種（日本人及び外国人の別）は有意な共変量ではなかった。

以上より、日本人と外国人患者での曝露量差は体重差によるものと考えられ、tirzepatide の PK の個体間変動の範囲内であったことから、日本人患者での用量調整は必要ないと考えられる。

表 2.7.2.3-9 PopPK 解析で推定した日本人及び外国人 T2DM 患者の post-hoc PK パラメータ

Parameter	Geometric mean (CV%)	
	Japanese (n=1086)	Non-Japanese (n=4716)
Baseline body weight (kg) ^a	77.9 (19.6)	92.1 (22.2)
Absorption rate (ka, 1/h)	0.0376 (9.72)	0.0366 (11.0)
Apparent clearance (CL/F, L/h)	0.0525 (20.7)	0.0617 (23.2)
Apparent volume of distribution (Vd/F, L)	9.42 (21.2)	10.3 (24.7)
Half-life (t _{1/2} , days)	5.70 (17.3)	5.34 (17.7)
Accumulation Ratio	1.75 (11.2)	1.68 (11.2)
5 mg average steady-state concentration (C _{ss} , ng/mL)	566 (20.7)	482 (23.2)
10 mg average steady-state concentration (C _{ss} , ng/mL)	1130 (20.7)	965 (23.2)
15 mg average steady-state concentration (C _{ss} , ng/mL)	1700 (20.7)	1450 (23.2)

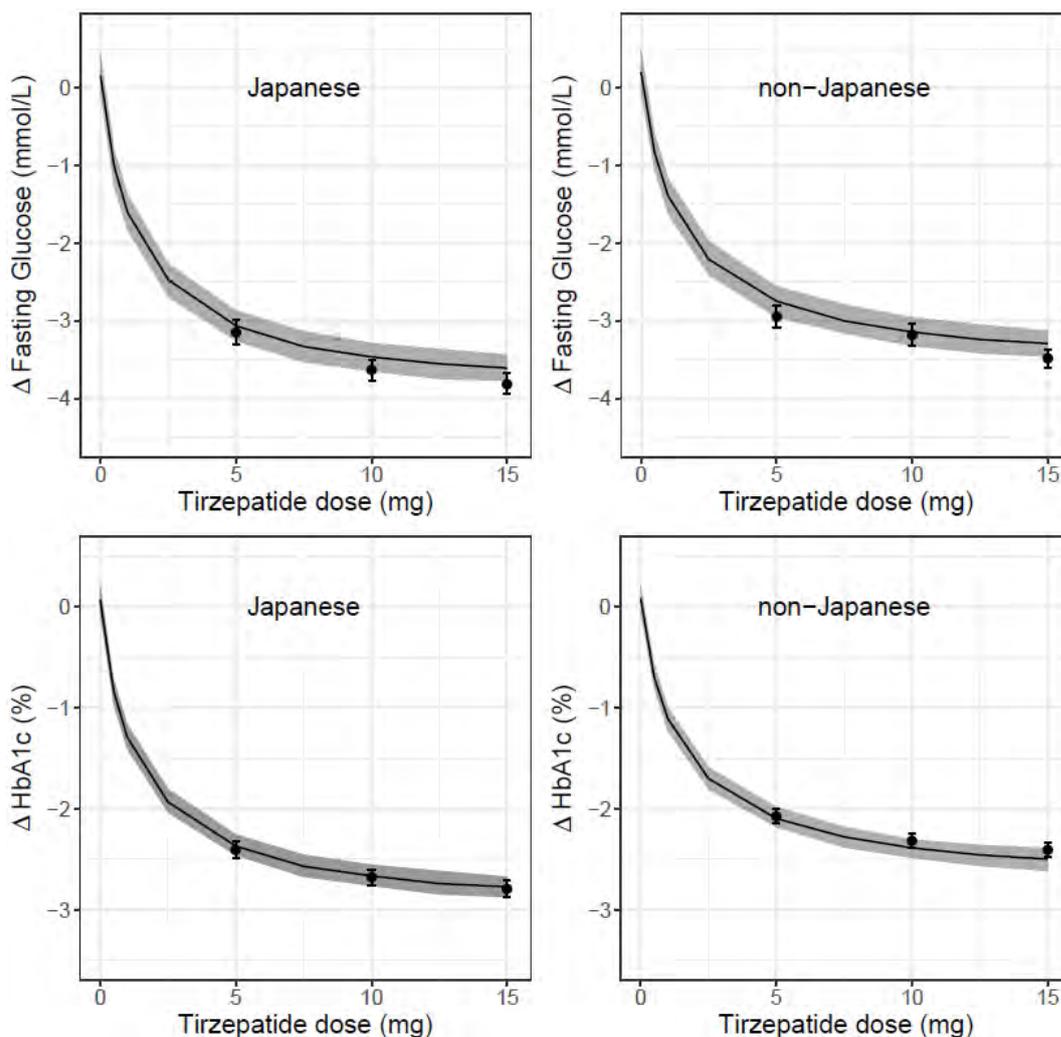
Abbreviations: CV = coefficient of variation; PK = pharmacokinetics.

^a Baseline body weight was reported as arithmetic mean (CV%).

2.7.2.3.12.2 曝露量-反応関係

空腹時グルコース濃度及び HbA1c

日本人 T2DM 患者 919 例から 52 週間にわたって収集された合計 5418 個の空腹時グルコース濃度と 5414 個の HbA1c が空腹時グルコース濃度-HbA1c 解析に含まれた（第 2.7.2.3.11.1 項）。空腹時グルコース濃度-HbA1c 解析で構築した最終モデルを使用して、日本人及び外国人 T2DM 患者でのプラセボ対照第 3 相試験の用法用量における空腹時グルコース濃度及び HbA1c の経時推移のシミュレーションを実施した。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及び HbA1c の変化量について、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群すべてで、モデル予測値は、日本人外国人の別なく第 3 相試験の観測値をほぼ正確に再現しており、日本人及び外国人での用量反応曲線は類似していた（図 2.7.2.3-20）。



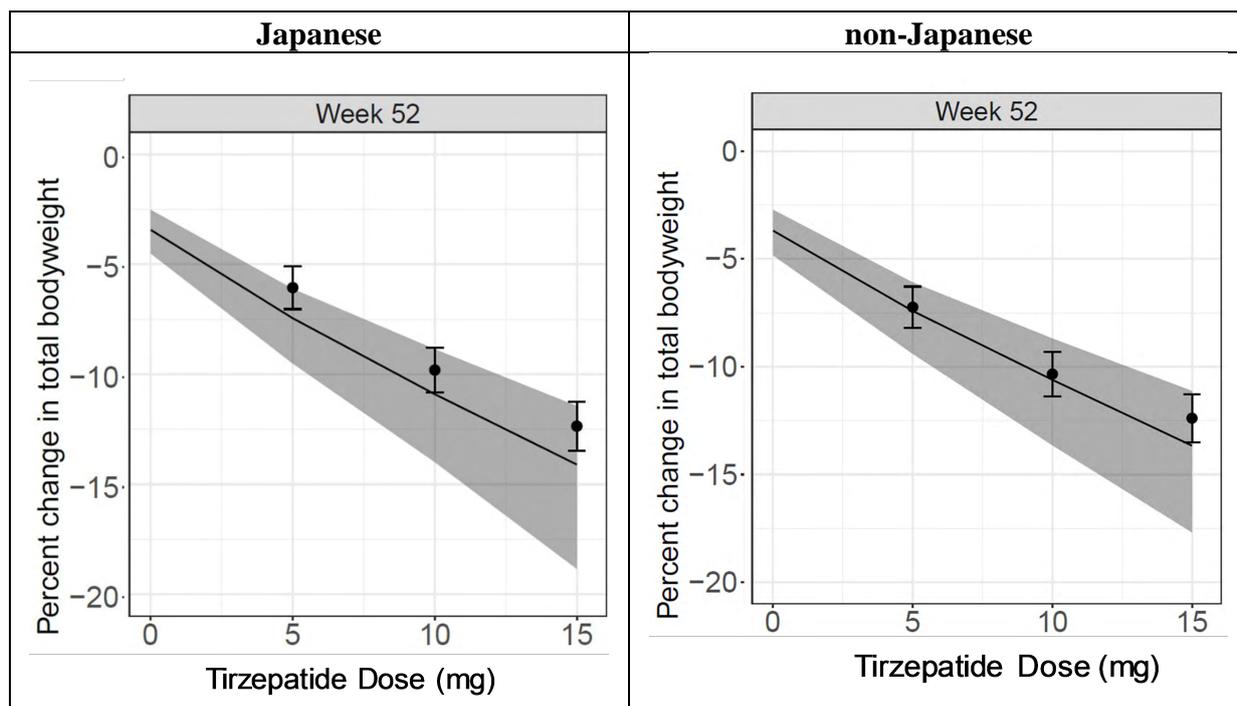
Abbreviations: Δ = change from baseline; HbA1c = hemoglobin A1c.

Note: The simulation median was denoted by black lines and the shaded areas denote the 90% confidence interval. Circles and error bars denote the mean and 95% confidence interval of the observed Phase 3 data for Japanese and non-Japanese.

図 2.7.2.3-20 モデルで予測した投与 52 週時の日本人患者（左）及び外国人患者（右）でのベースラインからの空腹時グルコース濃度（上）及び HbA1c（下）の変化量と tirzepatide の用量との関係

体重

日本人 T2DM 患者 919 例から 52 週間にわたって収集された合計 10739 個の体重の測定値が曝露量-体重解析に含まれた（第 2.7.2.3.11.1 項）。曝露量-体重解析で構築した最終モデルを使用して、日本人及び外国人患者のプラセボ対照試験のシミュレーションを実施した。Tirzepatide により用量依存的な体重減少が認められ、高用量ほど体重減少作用が大きかった。モデルより予測した用量反応関係は、第 3 相試験結果での観測値を日本人外国人の別なくほぼ再現しており、日本人患者における体重減少率は外国人患者と同程度であった（図 2.7.2.3-21）。



Note: The continuous line and shaded area are the simulated median and 95% confidence interval, respectively. Points and error bars denote the mean and 95% confidence interval of the observed Phase 3 data for Japanese and non-Japanese

図 2.7.2.3-21 モデルで予測した投与 52 週時の日本人患者（左）及び外国人患者（右）でのベースラインからの体重の変化率と tirzepatide の用量のモデル予測

脈拍数又は心拍数

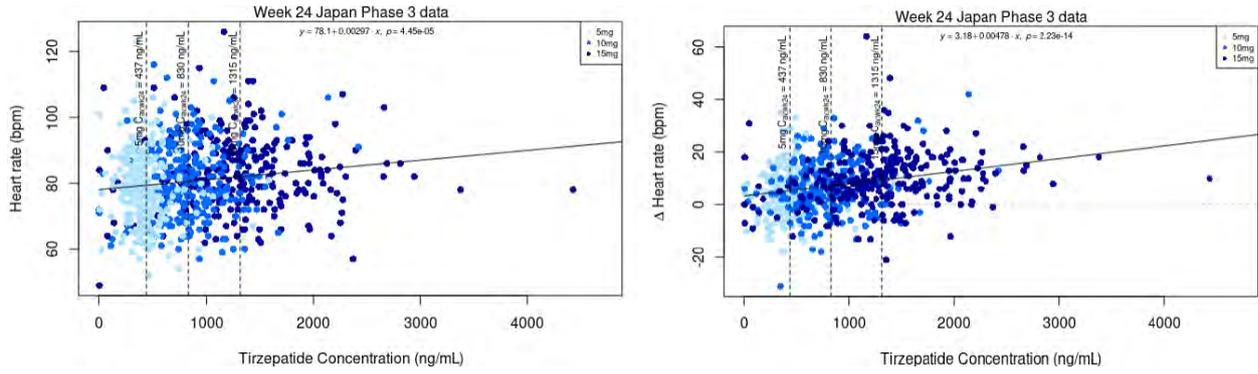
国内第 3 相 GPGO 試験及び GPGP 試験の脈拍数又は心拍数データ（全集団のデータの 20% 未満）を用いて、第 2.7.2.3.11.2 項と同じ方法で、線形回帰分析を用いて血漿中 tirzepatide 濃度と脈拍数又は心拍数との関連性を評価した（表 2.7.2.3-10、図 2.7.2.3-22、及び図 2.7.2.3-23）。全体集団での血漿中 tirzepatide 濃度と心拍数との関連性の解析と同様に、tirzepatide 投与後、脈拍数が増加した。回帰直線の傾きは、試験初期の投与 12 週時までの方が、試験後期（24、40、又は 52 週）と比較して、大きかった。Tirzepatide 週 1 回 15 mg の維持用量投与時の C_{ss} (1700 ng/mL) でのベースラインからの脈拍数の変化量の予測値は、9.8~11.3 bpm であった。

表 2.7.2.3-10 国内第3相試験データを用いた血漿中 tirzepatide 濃度と脈拍数又は心拍数との
関連性の解析における回帰直線のパラメータ

Heart Rate Measurement	Study Week	Number of Data Pairs	Intercept (bpm)	Slope (bpm/[ng/mL])	p-value	Prediction at C _{ss} ^a (15 mg)
Absolute						
Vital signs	12	790	79.2	0.00173	0.282	82.1
	24	780	78.1	0.00297	p<0.001	83.1
	40	724	77.9	0.00267	p<0.001	82.4
	52	752	76.6	0.00323	p<0.001	82.1
ECG	12	784	73.5	0.00249	0.133	77.7
	40	718	73.0	0.00261	p<0.001	77.4
	52	748	72.2	0.00278	p<0.001	76.9
Change from Baseline						
Vital signs	12	790	3.31	0.00656	p<0.001	14.5
	24	780	3.18	0.00478	p<0.001	11.3
	40	724	3.42	0.00378	p<0.001	9.8
	52	752	1.42	0.00509	p<0.001	10.1
ECG	12	775	4.39	0.00565	p<0.001	14.0
	40	710	4.33	0.00357	p<0.001	10.4
	52	739	3.39	0.00412	p<0.001	10.4

Abbreviations: C_{ss} = average steady-state concentration; ECG = electrocardiogram; QW = once weekly.

^a The model-predicted steady-state concentration following tirzepatide 15 mg QW in Japanese was C_{ss}=1700 ng/mL (Population PK/PD report, Table 10.8).

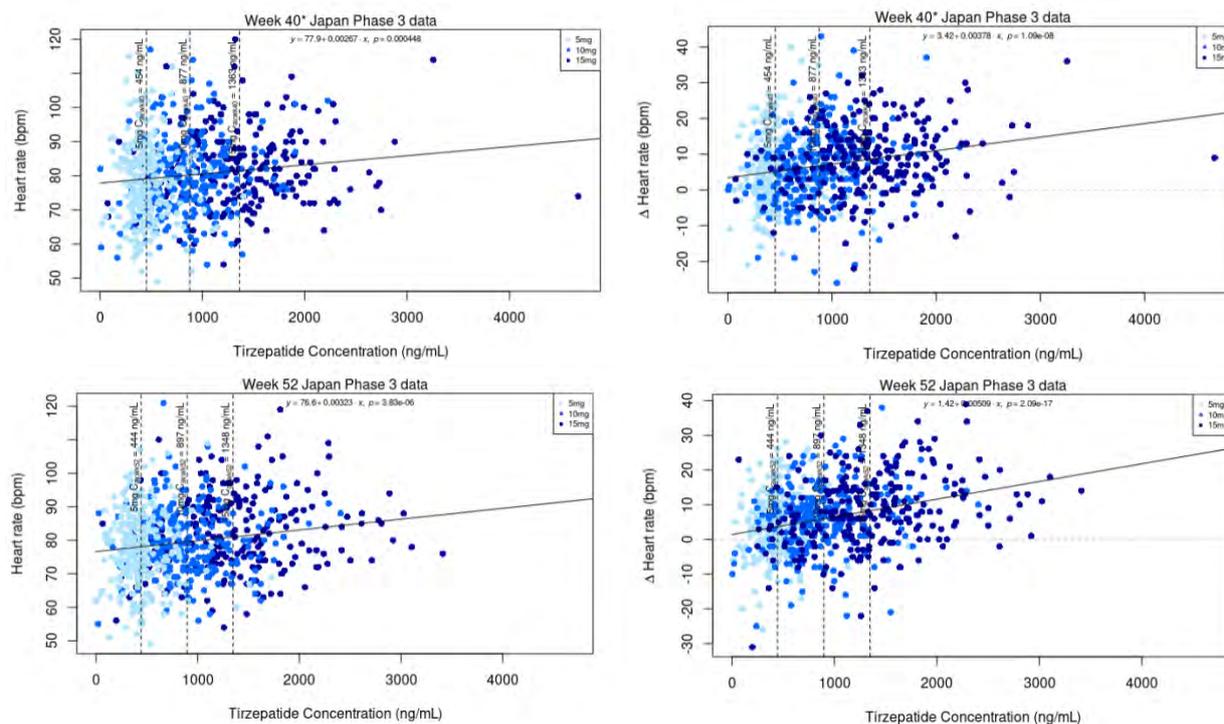


Abbreviation: Δ = change from baseline.

Note: Vertical dashed lines denote average tirzepatide concentration for each treatment arm (5, 10, or 15 mg) at the study week in the plot. Horizontal dashed lines denote reference value of 0. The solid line is a linear regression. The slope, intercept, and p-value of the linear regression analyses are listed in in Module 5.3 Population PK/PD report, Table 10.9.

Pulse rate measured with vital signs is plotted for heart rate on the Y-axis.

図 2.7.2.3-22 Tirzepatide 投与 24 週時の血漿中 tirzepatide 濃度の実測値と
脈拍数（バイタルサイン）との関連性
絶対値（左）及びベースラインからの変化量（右）



Abbreviation: Δ = change from baseline.

Note: Vertical dashed lines denote average tirzepatide concentration for each treatment arm (5, 10, or 15 mg) at the study week in the plot. Horizontal dashed lines denote reference value of 0. The solid line is a linear regression. The slope, intercept, and p-value of the linear regression analyses are listed in in Module 5.3 Population PK/PD report, Table 10.9.

Pulse rate measured with vital signs is plotted for heart rate on the Y-axis.

図 2.7.2.3-23 投与 40 週目（上段）及び 52 週目（下段）での血漿中 tirzepatide 濃度と脈拍数（バイタルサイン）との関連性
絶対値（左）及びベースラインからの変化量（右）

2.7.2.3.13 用法用量の設定根拠

第 1 相 GPGA 試験及び GPGC 試験と第 2 相 GPGB 及び GPGF 試験の目的は、tirzepatide の広い用量範囲を検討し、有効性、忍容性、及び安全性の観点から第 3 相試験で使用する用量及び用量漸増法を探索することであった。第 3 相試験から得られたデータは、曝露量-反応解析に用い、最適なベネフィット-リスクプロファイルが得られる市販用量を選択した。本項では、維持用量及び漸増法を支持する PK 及び PD データを要約した。

2.7.2.3.13.1 維持用量及び用量漸増法

第 2 相試験の維持用量及び用量漸増法

ヒト初回投与試験であった第 1 相 GPGA 試験では、外国人健康被験者に tirzepatide 0.25 mg から 8 mg をコホート間用量漸増単回投与した。また、外国人健康被験者を対象に tirzepatide を週 1 回 4 週間反復投与し、10 mg の用量は速やかな用量漸増法で評価した。15 mg 週 1 回投与までの用量は、外国人 T2DM 患者を対象とした 4 週間の速やかな用量漸増法によって達成した（第

2.7.2.2.2.2 項)。本試験の安全性及び忍容性データに基づき、第 2 相試験の用量及び用量漸増法を決定した。

第 2 相 GPGB 試験では、tirzepatide 1 mg、5 mg、10 mg、及び 15 mg を 26 週間投与した。Tirzepatide 10 mg 及び 15 mg の用量は、段階的な用量漸増により達成した。Tirzepatide 10 mg 群では、5 mg を開始用量として、2 週間投与したのちに 10 mg に移行した。Tirzepatide 15 mg 群では、5 mg を開始用量として、2 週間投与し、10 mg を 4 週間投与したのち、第 7 週目に 15 mg に移行した。

GPGB 試験における最大用量であった 15 mg での安全性マージンは、サル及びラットの 6 ヶ月毒性試験の NOAEL の約 1 倍であった。

GPGB 試験における最小用量であった 1 mg の用量は、PopPK/PD 解析に基づき選択した。Tirzepatide 1 mg 投与により得られる曝露量は、プラセボと比較して HbA1c の低下を示す一方で、陽性対照であったデュラグルチド 1.5 mg と比較して低い有効性を与えるという予測に基づき選択した。

GPGB 試験では、5～15 mg の用量範囲で HbA1c 及び体重がそれぞれ最大 2.4%及び 11.3 kg 低下し、期待される有効性が認められた。一方で、胃腸関連有害事象による治験の中止が認められ、10 mg 及び 15 mg の用量に到達する用量漸増法は最適ではなかったことが示唆された。このことから、12 週間の GPGB 試験を追加で実施し、2.5 mg の低用量を開始用量とし、12 週間で 12 mg 又は 15 mg に到達する用量漸増法を検討した。

これらの 2 つの第 2 相試験から得られた忍容性及び有効性データは、曝露量-反応解析に用い、第 3 相試験でのベネフィット-リスクバランスを改善した tirzepatide の用量選択を可能にした。

第 3 相試験の維持用量及び用量漸増法

第 3 相試験では、維持用量を tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg とし、週 1 回皮下投与した。

これらの維持用量と用量漸増法は、T2DM 患者を対象に実施した第 1 相及び第 2 相試験で得られた血糖コントロール並びに体重に関する有効性、安全性、及び胃腸障害に関する忍容性の結果とこれらのデータを使用した曝露量-反応解析に基づき設定した。第 3 相試験で用いた用量漸増法の検討の詳細については、第 5.3.3.5.1 項に示した。

用量漸増法は、週 1 回 2.5 mg から開始し、4 週間投与した後、4 週ごとに 2.5 mg ずつ増量し、維持用量である 5 mg、10 mg、及び 15 mg まで増量することとした。

この緩やかな用量漸増法により、胃腸障害に関連する忍容性が向上すると考えられた。

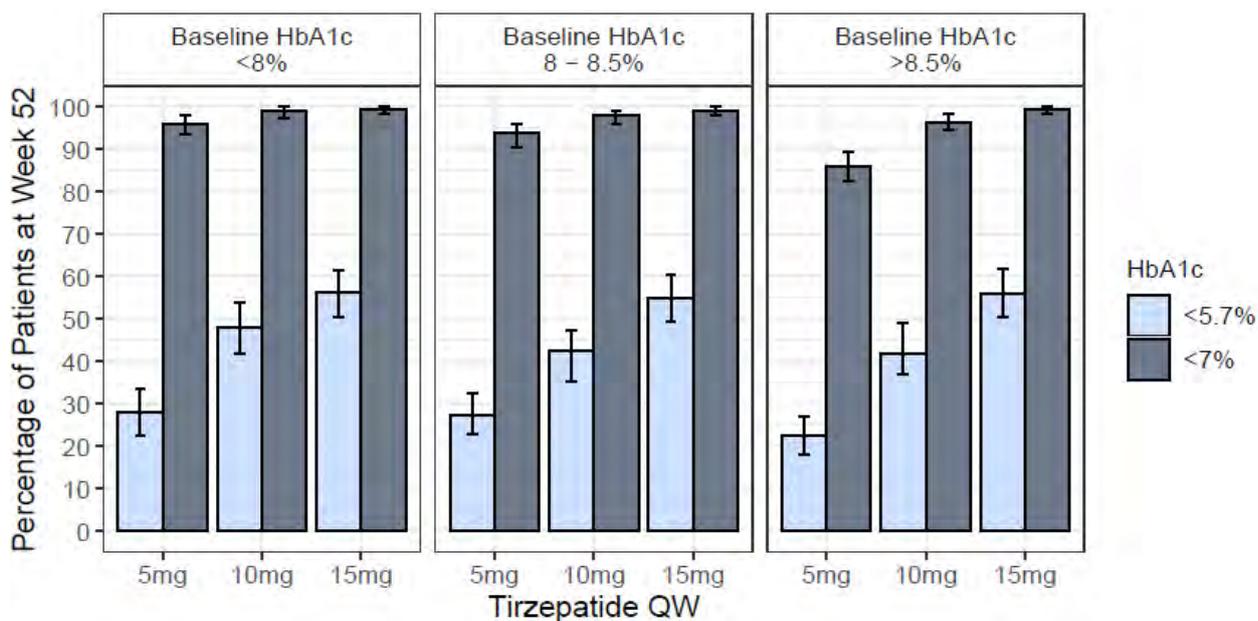
市販後の維持用量及び用量漸増法

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。

有効性

- T2DM 患者を対象とした第 3 相試験から得られた efficacy estimand に基づく、ベースラインから主要評価項目までの有効性の指標の平均変化量は、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群及び 15 mg 群でそれぞれ以下のとおりであった：
 - 空腹時グルコース濃度：-43.6～-61.4 mg/dL、-45.9～-71.2 mg/dL、-49.3～-74.4 mg/dL
 - HbA1c：-1.87～-2.57%、-1.89～-2.98%、-2.07～-3.02%
 - 体重：-3.8～-7.8 kg、-7.5～-10.7 kg、-9.5～-12.9 kg
- 曝露量-反応解析に基づく、T2DM 患者に tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg の投与 52 週時に、評価項目の変化量又は変化率は、それぞれ以下のとおりであり、顕著な減少が予測された：
 - 空腹時グルコース濃度（ベースライン：170 mg/dL）：-53.4、-61.0、-63.2 mg/dL
 - HbA1c（ベースライン：8.3%）：-2.21%、-2.52%、-2.62%
 - 体重（ベースライン：95.7 kg）：-7.37%、-10.6%、-13.6%
- 第 3 相試験では、投与 40 週目又は 52 週目の主要評価時点で血糖値の正常化（HbA1c 5.7%未満）を達成した被験者の割合は各 tirzepatide 群で以下のとおりであった。
 - 5 mg 群：23.0%～51.3%
 - 10 mg 群：30.5%～67.1%
 - 15 mg 群：43.1%～78.6%

空腹時グルコース濃度-HbA1c モデルに基づく、ベースライン HbA1c が 8.5%超の患者で、HbA1c 7%未満及び 5.7%未満を達成した患者の割合が用量依存的な増加を示し、それぞれ 85% (tirzepatide 5 mg) ～100% (tirzepatide 15 mg) 及び 20% (tirzepatide 5 mg) ～55% (tirzepatide 15 mg) であった。ベースライン HbA1c が 8%未満又は 8%～8.5%の患者についても、同様の傾向であることが推定された (図 2.7.2.3-24)。



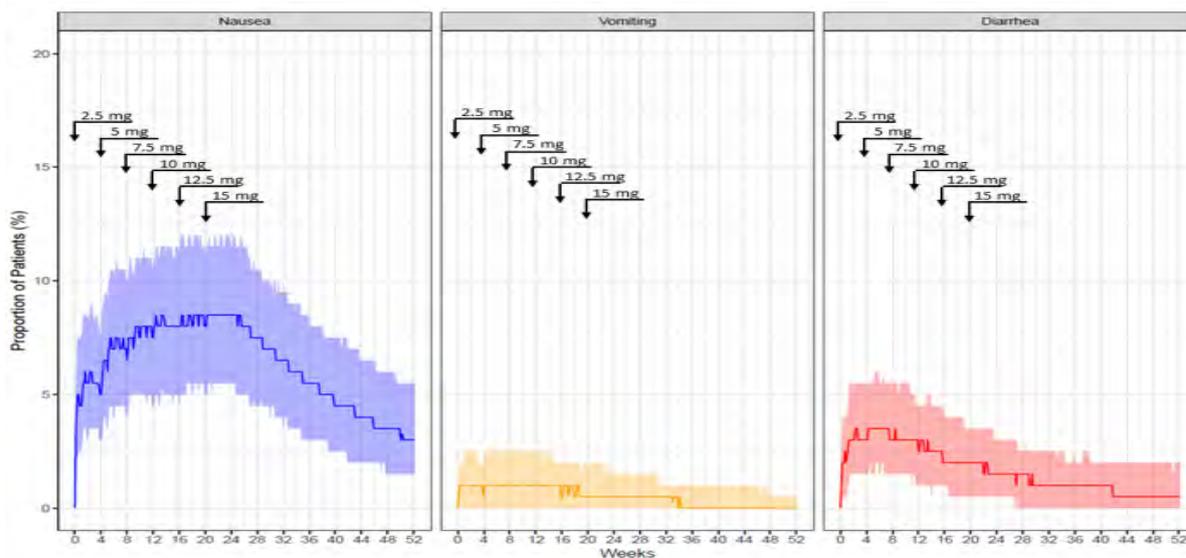
Abbreviations: HbA1c = hemoglobin A1c; QW = once weekly.

Note: Bar height denotes the simulation median and error bars denote the 90% confidence interval.

図 2.7.2.3-24 Tirzepatide の用量及びベースラインの HbA1c で層別化した tirzepatide 投与 52 週目の HbA1c 5.7%未満又は 7.0%未満の割合のモデル予測値

安全性及び忍容性

- 血漿中 tirzepatide 濃度と脈拍数との関連性を評価した結果、tirzepatide 週 1 回 15 mg の維持用量投与時に、全体集団で最大約 7 bpm の脈拍数の増加が認められた。全体集団での回帰直線の傾きは、用量漸増の初期の数週間（12 週まで）の方が、24 週以降と比較して大きかった。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。
- 血漿中 tirzepatide 濃度の増加に伴って、最大 8 mmHg の収縮期血圧の減少が認められ、拡張期血圧のわずかな減少が認められた。
- いずれの維持用量でも、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との間に意味のある関連性は認められなかった。
- 第 3 相試験結果を用いた曝露量-反応解析に基づくと、悪心、嘔吐、又は下痢の 1 日あたりの有病割合の中央値は、10%未満であり（図 2.7.2.3-25）52 週間をとおしての発現割合は 25%未満であった。



Note: Solid lines denote the simulation median and the shaded areas denote the 90% confidence interval.

図 2.7.2.3-25 第 3 相試験で使用した用量漸増法での悪心（左）、嘔吐（中央）、下痢（右）の有病割合

- 第 2 相試験と比較し、緩やかな用量漸増法を使用した第 3 相試験では、悪心、嘔吐、下痢の発現割合と重症度の両方が軽減された（第 2.7.4.4.2.1 項）。
- 悪心、嘔吐、下痢に関する曝露量-反応解析の結果は、tirzepatide 投与を週 1 回 2.5 mg から開始し、4 週ごとに 2.5 mg ずつ維持用量である 5 mg、10 mg、及び 15 mg まで増量する緩やかな用量漸増法により、胃腸障害関連有害事象が最小化されることを支持するものであった。
- 共変量解析の結果、患者の内因性要因に基づく用量調整の必要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。

以上より、日本人及び外国人 T2DM 患者で、tirzepatide の 5 mg、10 mg、及び 15 mg のすべての用量は、血糖値及び体重減少に関する有効性を示しており、15 mg までの忍容性及び安全性が確認されている。さらに、胃腸障害関連の有害事象データは、週 1 回 2.5 mg を 4 週間投与し、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 に到達する段階的な用量漸増法を支持すると考える。このように、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg のすべての維持用量は、T2DM の治療に期待されるベネフィット-リスクプロファイルを与えることから、市販後の日本人 T2DM 患者への推奨用量として提案する。

2.7.2.3.13.2 用法

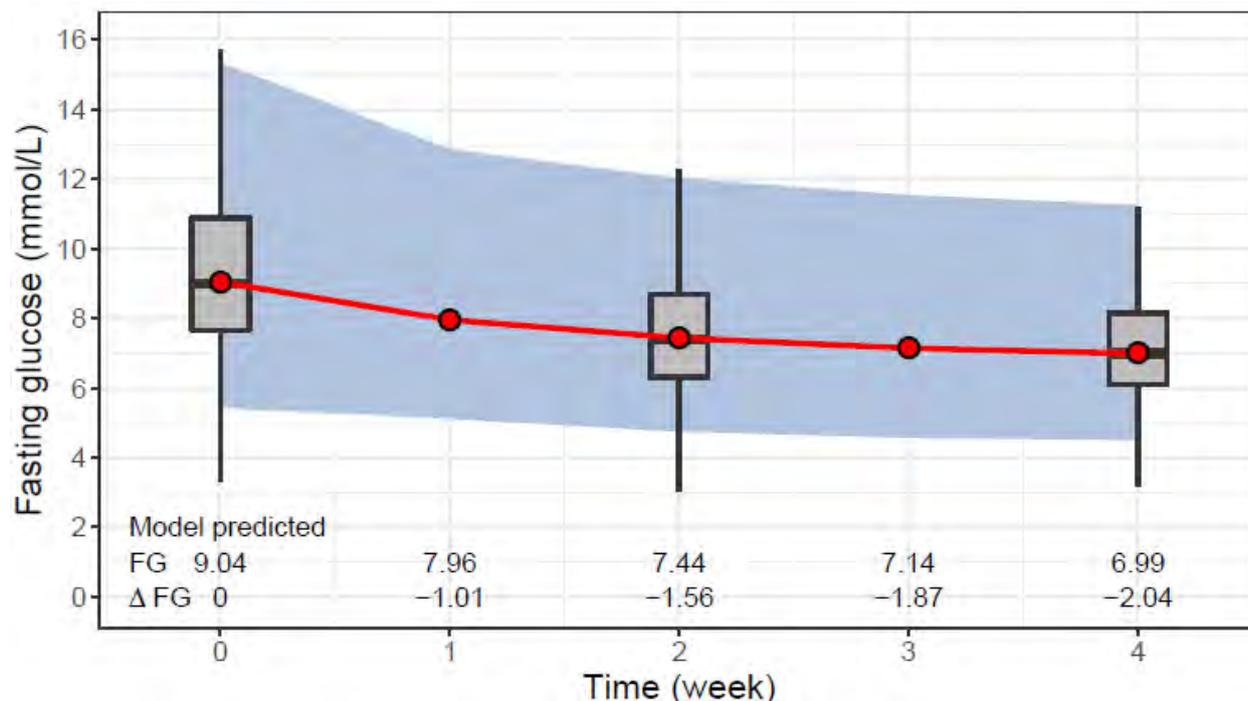
週1回投与

Tirzepatide を皮下投与後の終末相の $t_{1/2}$ は約 5 日であり、週 1 回投与が支持される。 t_{max} の中央値 (最小値～最大値) は、投与量によらず投与後約 24 時間 (8～72 時間) で、投与 4 週目に定常状態に到達する。週 1 回の tirzepatide 投与により血糖及び体重減少が認められ、この有効性は週 1 回投与の全期間にわたって維持された。

開始用量

空腹時グルコース濃度-HbA1c モデルを用いたシミュレーションに基づくと、tirzepatide 2.5 mg 投与により、投与 1 週間以内に空腹時グルコース濃度への影響が認められ、週 1 回の tirzepatide 2.5 mg 投与 4 週間以内に血糖値が有意に改善されることが示唆された。空腹時グルコース濃度のベースライン値 (9.04 mmol/L) からの変化量の中央値の予測値は、tirzepatide 2.5 mg 単回投与後に -1.00 mmol/L (-18 mg/dL) であり、4 週間後には -2.00 mmol/L (-36 mg/dL) と倍増した (図 2.7.2.3-26)。

このことから、tirzepatide 2.5 mg は、最小の維持用量である 5 mg に到達するための開始用量であるものの、5 mg の維持用量到達以前にも、tirzepatide による治療を開始後 1 ヶ月以内に血糖減少効果を期待できると考えられた。



Abbreviations: Δ = change from baseline; FG = fasting glucose; HbA1c = hemoglobin A1c; QW = once weekly.

Note: The top and bottom margins of the boxes represent the 75th and 25th percentiles and the whiskers extend to $\pm 1.5x$ interquartile range of Phase 3 observed data. Red circles and line denote FG-HbA1c model- (Module 5.3 Population PK/PD report, Section 9.2.1) predicted median FG, and shaded area denotes the 90th prediction interval. Numbers at bottom of the plot are the model-predicted median FG (mmol/L) and Δ FG (mmol/L) at baseline, 1, 2, 3, and 4 weeks with tirzepatide 2.5 mg QW administered at Weeks 0, 1, 2, and 3.

図 2.7.2.3-26 Tirzepatide 週 1 回 2.5 mg 投与期間中 1 ヶ月間の空腹時グルコース濃度のモデル予測値及び実測値

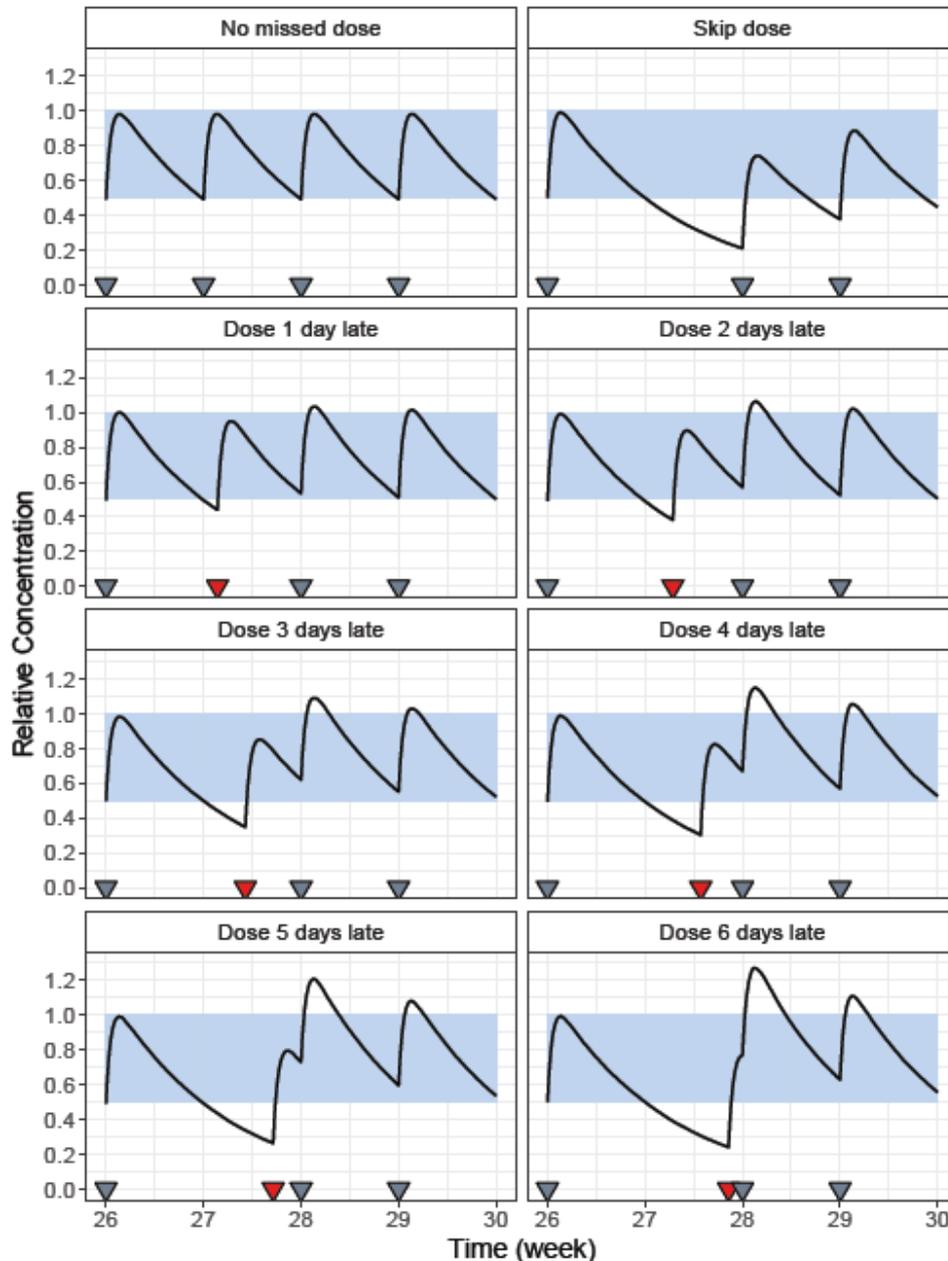
投与忘れ

PopPK 解析で構築した最終モデルを用いて、投与忘れの影響をシミュレーションした結果を図 2.7.2.3-27 に示す。

予定した投与日からの経過日数が 4 日間以内（すなわち、次回投与までの期間が 3 日間 [72 時間] 以上）の場合、気づいた時点で直ちに忘れた回の tirzepatide を投与すると、次の予定された投与により一過性の血漿中 tirzepatide 濃度の増加が認められるが、その程度は約 15% である。予定した投与日からの経過日数が 5 日間以上の場合、忘れた回の tirzepatide を投与すると、その次の投与により、曝露量が約 20% 以上増加する可能性がある。

このことから、投与を忘れた場合は次回投与までの期間が 3 日間（72 時間）以上であれば、気づいた時点で直ちに投与する。また、次回投与までの期間が 3 日間（72 時間）未満であれば忘れた回は投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与することが適切であると考えられた。いずれの場合も、患者はその後、通常の週 1 回の投薬スケジュールを再開する。また、週 1 回投

与の曜日を変更する必要がある場合は、前回投与から少なくとも 3 日間 (72 時間) 以上間隔を空けることが適切であると考えられた。



Abbreviation: PK = pharmacokinetics.

Note: Simulation of steady-state tirzepatide PK was performed with the tirzepatide population PK model. Solid black lines denote the simulation median, gray triangles denote once weekly tirzepatide dosing interval, red triangles denote tirzepatide dosing time beyond 1 week after a dose. The y-axis is tirzepatide concentration relative to the maximum concentration of the PK profile. The shaded area denotes the interval between minimum and maximum concentration of the steady state PK profile.

図 2.7.2.3-27 投与間隔の血漿中 tirzepatide 濃度への影響のシミュレーション

2.7.2.3.13.3 投与部位

第3相試験では、投与部位データを取得しなかった。異なる投与部位（上腕、腹部、大腿）に tirzepatide を投与したときの PK は、第1相 GPHI 試験で評価した（第2.7.1.2.3項）。

GPHI 試験で、tirzepatide 5 mg を投与したときの PK は、上腕部又は大腿部に投与したときと腹部に投与したときで類似していた。投与部位は、tirzepatide 5 mg を投与したときの全身曝露量（ $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} ）に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。Tirzepatide 5 mg を単回皮下投与したときの全身曝露量（ $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} ）について、腹部投与時に対する大腿部投与時及び上腕部投与時の最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は 0.8 から 1.25 の範囲内であり、投与部位間で統計学的に有意な差はなかった。

いずれの部位への投与でも、 t_{max} の中央値は 24 時間であった。大腿部投与時と腹部投与時の被験者内の t_{max} の差の中央値は 12 時間であり、大腿部投与時で遅く、順位和検定の結果、両投与部位で t_{max} の分布が異なることが示されたが（ $p=0.0013$ ）、大腿部投与時と腹部投与時の t_{max} の 12 時間の差は、tirzepatide の臨床薬理試験全般で認められた t_{max} の範囲（8～72 時間）内であった。腹部投与時と上腕部投与時との間では t_{max} に差は認められなかった。

本試験のデータから、tirzepatide は腹部、上腕部、及び大腿部のいずれの部位でも、用量調整することなく皮下投与できることが示された。

2.7.2.3.13.4 投与デバイス

第1相 GPGS 試験で、AI 及び ^{*製剤}_{C注} を用いて tirzepatide 5 mg を皮下投与したときの PK を評価した。第3相試験ではいずれの注入器も使用されたが、市販用製剤としては AI の使用が予定されている。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} と AI で PK に統計学的及び臨床的に意義のある PK の差は認められなかった。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

免疫原性の分析法、臨床試験データ、並びに免疫原性と tirzepatide の曝露量、有効性、及び安全性との関連性を含む包括的な要約を Integrated Summary of Immunogenicity（第5.3.5.3.4項）に示した。

概して、臨床試験で認められた TEADA は、tirzepatide の良好なベネフィット・リスクバランスに影響を与えなかった。

以下に、主な所見を要約する。

TEADA の発現割合

7つの第3相試験で、tirzepatide 投与例 2570 例（51.1%）が、投与期間中に TEADA を発現した（表 2.7.4.4-96）。TEADA の評価可能例のうち、1.9%又は 2.1%が GIP 受容体又は GLP-1 受容体に対する中和抗体を有し、0.9%又は 0.4%がそれぞれ内因性 GIP 又は内因性 GLP-1 に対する交差

注) 申請製剤と処方とは同じで容器のみ異なる

反応を有する中和抗体を発現した。TEADA 患者の最大抗体価は 1:20 から 1:81920 の範囲（中央値 1 : 160）であった。

ADA の PK への影響

血漿中 tirzepatide 濃度に対する抗体価又は中和抗体の影響は認められなかった。

- ADA 陽性例と ADA 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、ADA 陽性例と ADA 陰性例で同程度であり、また、ADA 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（図 2.7.2.4-1）。
- ADA の発現状況又は抗体価を共変量として検討した結果、ADA 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（図 2.7.2.4-2）。
- 中和抗体と血漿中 tirzepatide 濃度との間に関連性は認められなかった（図 2.7.2.4-3）。

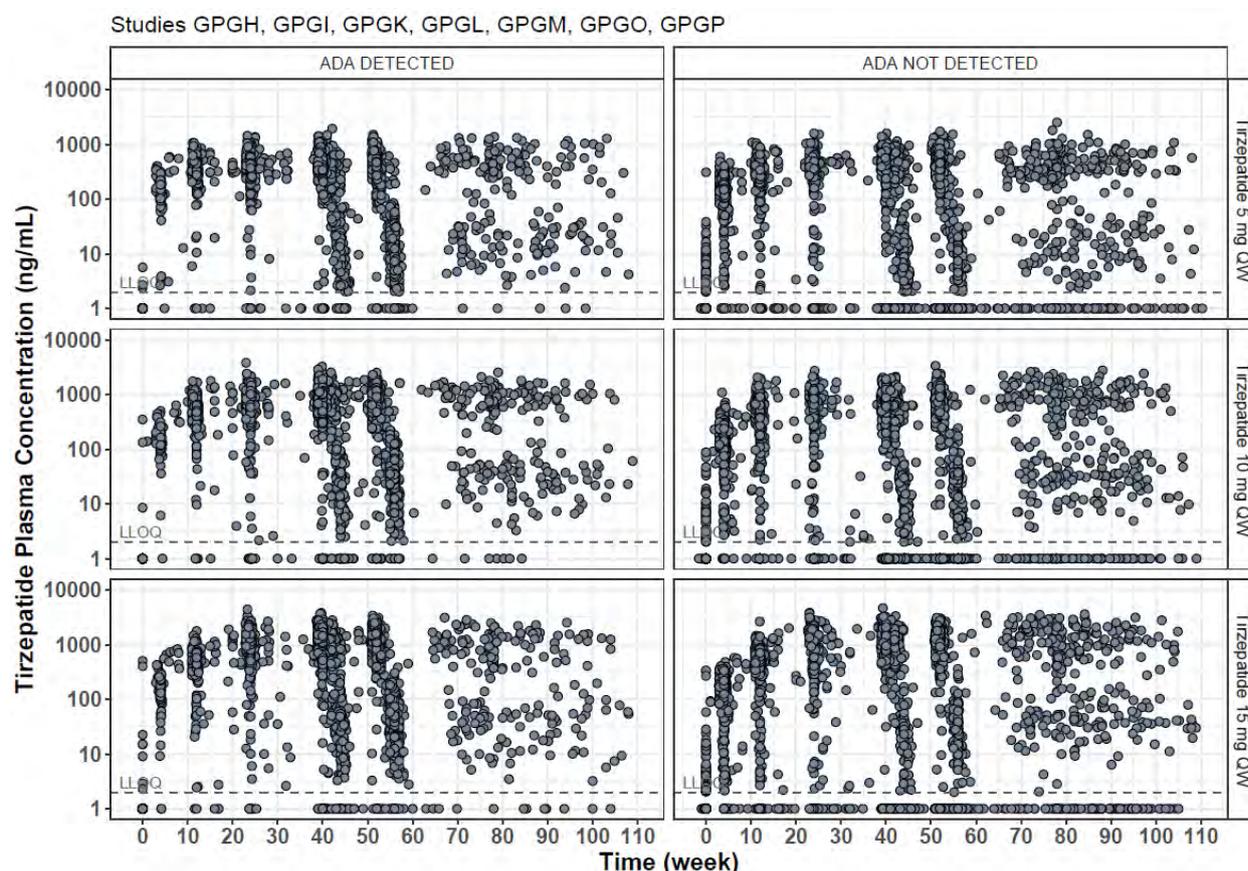
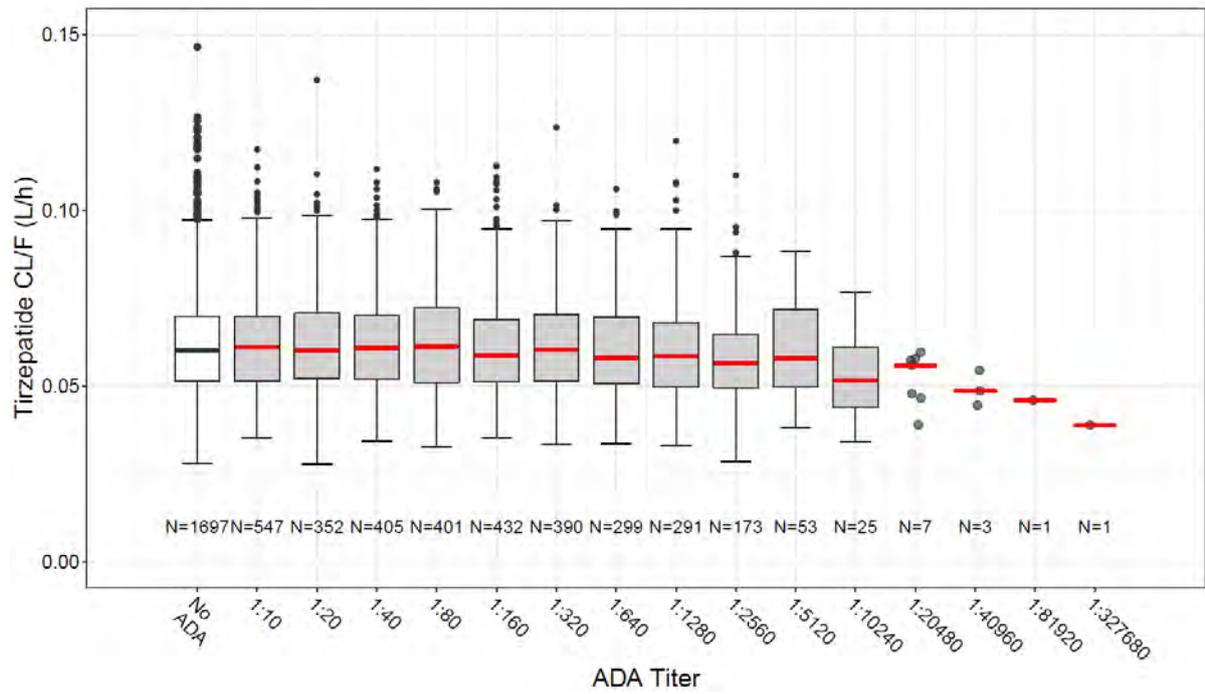


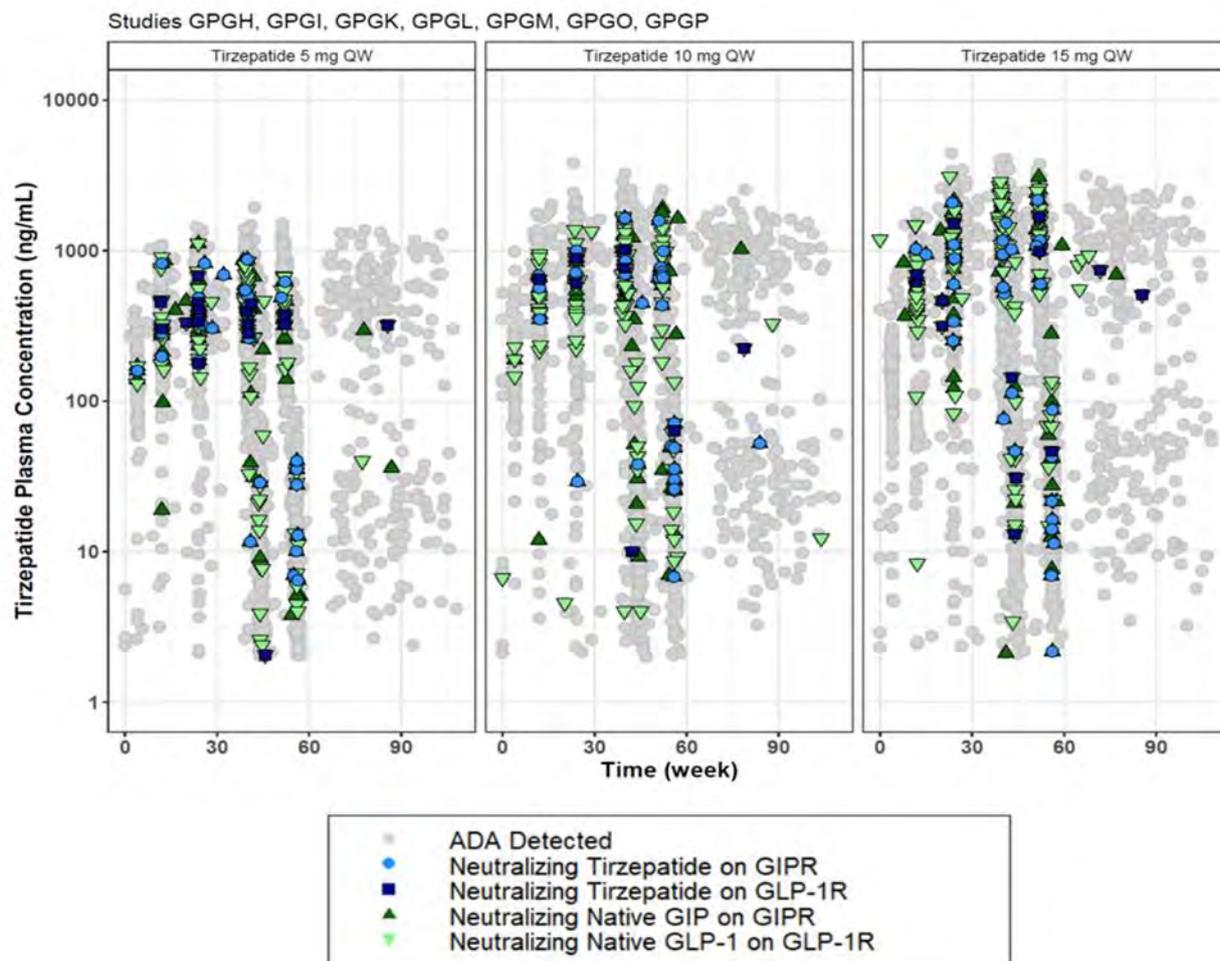
図 2.7.2.4-1 第 3 相試験で認められた ADA 陽性例（左図）及び ADA 陰性例（右図）の血漿中 tirzepatide 濃度の比較



Abbreviations: ADA = antidrug antibody; N= number of patients; PK = pharmacokinetics.

Note: Clearances are the post hoc estimates for each subject via population PK modeling. Solid circles denote individual values for each group; the top and bottom margins of the boxplot represent the 75th and 25th percentiles; the whiskers extend to $\pm 1.5x$ interquartile range.

図 2.7.2.4-2 第 3 相試験で認められた tirzepatide の抗体価別の CL/F



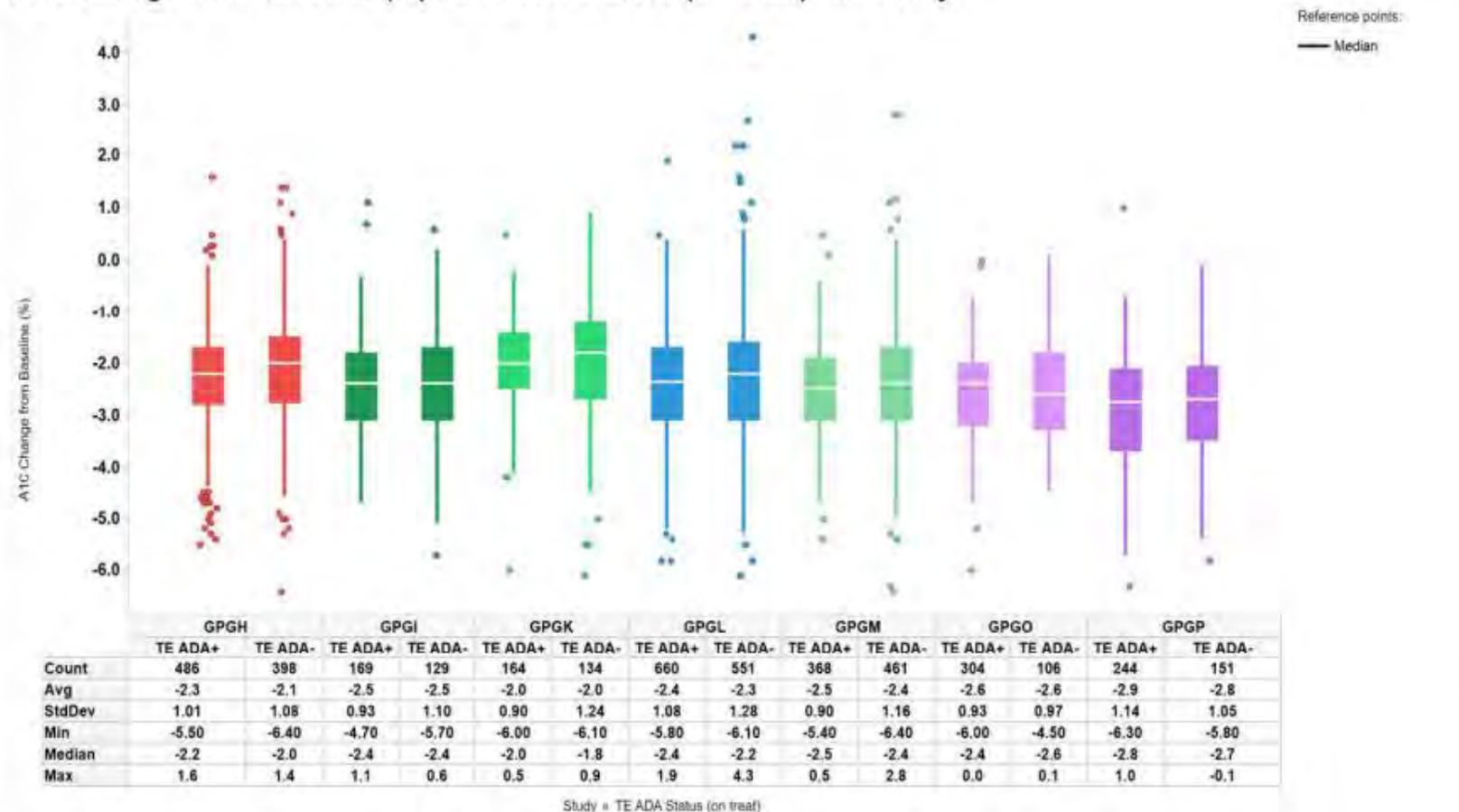
Abbreviations: ADA = antidrug antibody; GIP = glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GIPR = glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor; GLP-1 = glucagon-like peptide-1; GLP-1R = glucagon-like peptide-1 receptor; QW = once weekly.

図 2.7.2.4-3 第 3 相試験で認められた中和抗体発現例と非発現例の
血漿中 tirzepatide 濃度の比較

TEADA の有効性への影響

ベースラインからの HbA1c の変化量の比較では、抗体価が 1:5120 以上の患者、もしくは GIP 受容体又は GLP-1 受容体の tirzepatide に対する中和抗体を有する患者について、TEADA の発現状況別で明らかなパターンは示されず、ADA も中和抗体も tirzepatide の有効性に大きな影響をもたらさないことが示唆された (図 2.7.2.4-4、図 2.7.2.4-5、及び表 2.7.2.4-1)。

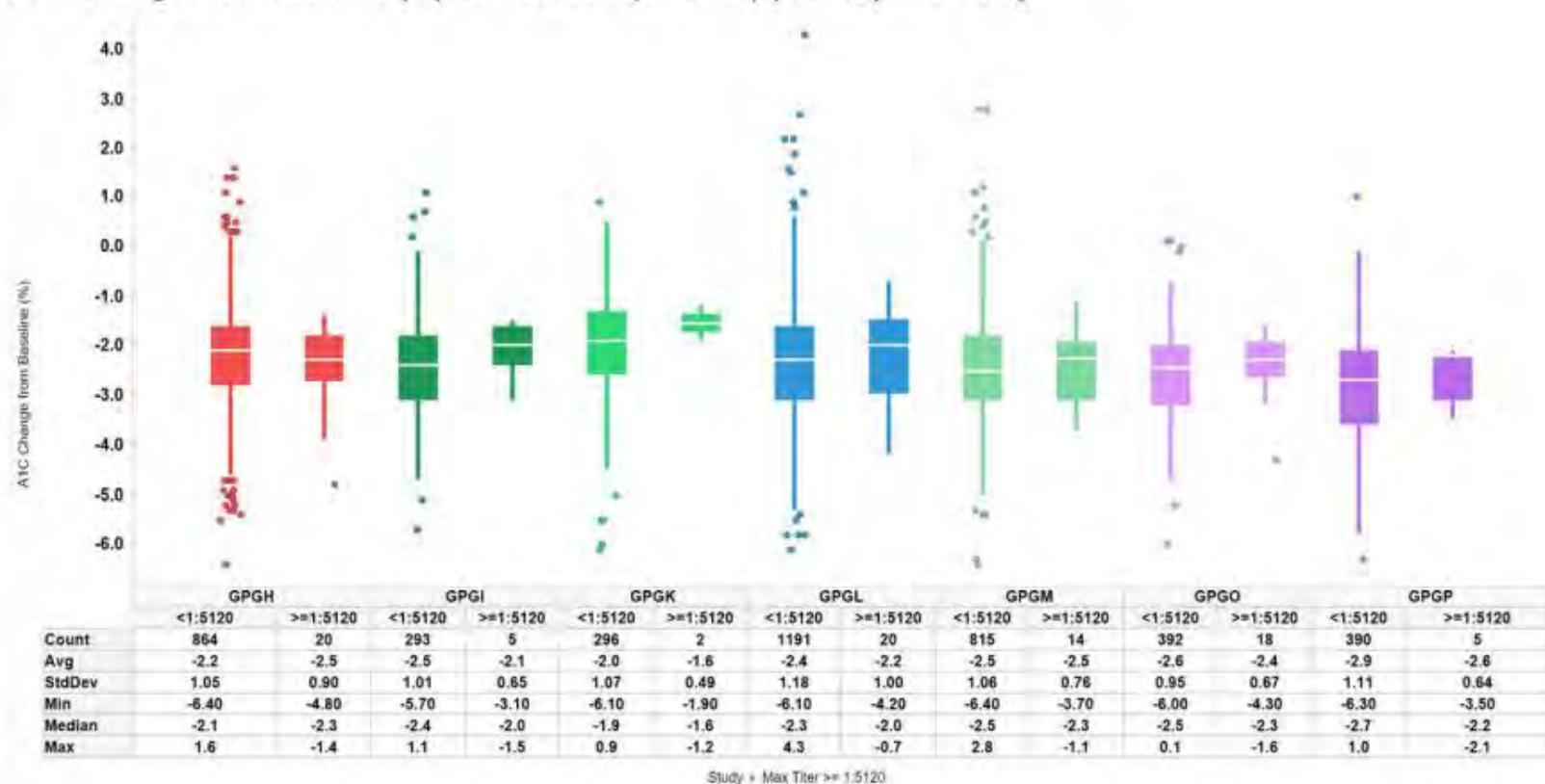
A1C change from baseline (%) vs TE ADA status (on treat): TZP Only



Abbreviations: Avg = average; A1C = glycated hemoglobin (HbA1c); Max = maximum; Min = minimum; StdDev = standard deviation; TE ADA = treatment-emergent antidrug antibody; TZP = tirzepatide.

図 2.7.2.4-4 Tirzepatide 投与患者での TEADA 発現状況別のベースラインからの HbA1c の変化量

A1C change from baseline (%) vs max titer (on treat) (1:5120): TZP Only



Abbreviations: ADA = antidrug antibody; Avg = average; A1C = glycated hemoglobin (HbA1c); Max = maximum; Min = minimum; StdDev = standard deviation; TZP = tirzepatide.

図 2.7.2.4-5 Tirzepatide 投与患者での抗体価別 (1:5120 未満対 1:5120 以上) のベースラインからの HbA1c の変化量

表 2.7.2.4-1 GIP 受容体又は GLP-1 受容体の tirzepatide に対する中和抗体の発現状況別のベースラインからの HbA1c の変化量

Statistic	GPGH			GPGI			GPGK			GPG L			GPGM			GPGO			GPGP		
	TE ADA	TE ADA+		TE ADA	TE ADA+		TE ADA	TE ADA+		TE ADA	TE ADA+		TE ADA	TE ADA+		TE ADA	TE ADA+		TE ADA	TE ADA+	
		NAb	NAb		NAb																
	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
		TZP	TZP																		
		GIPR	GLP-1R																		
N	398	12	11	129	2	5	134	4	1	551	21	20	461	16	26	106	23	25	151	9	11
Mean	-2.1	-2.3	-2.4	-2.5	-2.2	-3.2	-2.0	-1.4	-1.9	-2.3	-2.5	-2.1	-2.4	-2.4	-2.2	-2.6	-2.7	-2.6	-2.8	-3.8	-2.9
SD	1.08	0.58	0.67	1.10	0.28	1.17	1.24	0.98	-	1.28	1.48	0.89	1.16	0.74	0.87	0.97	0.90	0.82	1.05	0.62	1.42
Min	-6.40	-3.30	-3.50	-5.70	-2.40	-4.50	-6.10	-2.70	-1.90	-6.10	-4.60	-3.60	-6.40	-4.00	-4.70	-4.50	-4.70	-4.70	-5.80	-5.00	-5.70
Median	-2.0	-2.3	-2.2	-2.4	-2.2	-3.6	-1.8	-1.3	-1.9	-2.2	-2.9	-2.2	-2.4	-2.3	-2.1	-2.6	-2.5	-2.4	-2.7	-3.5	-2.2
Max	1.4	-1.2	-1.5	0.6	-2.0	-1.4	0.9	-0.4	-1.9	4.3	1.9	-0.4	2.8	-1.1	-0.6	0.1	-1.5	-1.5	-0.1	-3.1	-1.0

Abbreviations: GIPR = glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor; GLP-1R = glucagon-like peptide-1 receptor; HbA1c = glycated hemoglobin; Max = maximum; Mean = arithmetic mean; Min = minimum; N = number of patients; NAb = neutralizing antibody; SD = standard deviation; TE ADA = treatment-emergent antidrug antibody; TZP = tirzepatide.

TEADA の安全性への影響

過敏症反応を発現した TEADA 陽性例 (106 例、2.07%) 及び TEADA 陰性例 (73 例、1.43%) の割合は類似していた。一方、注射部位反応を発現した被験者数は TEADA 陰性例 (18 例、0.35%) よりも TEADA 陽性例 (119 例、2.32%) で多かったが、大部分は ADA の発現状況や抗体価に関係なく回復した。さらに、過敏症反応又は注射部位反応を発現した TEADA 陽性例の大多数は、重症度が軽度又は中等度であった。第 2.7.4.4.2.13 項では、安全性併合解析での TEADA 陽性の発現割合、並びに TEADA 陽性又は陰性別の過敏症反応及び注射部位反応の有害事象の発現割合を要約した。

【参考文献】

- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;237(3):E214-E223.
- [EMA] European Medicines Agency. Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-reporting-physiologically-based-pharmacokinetic-pbpb-modelling-simulation_en.pdf. Published 13 December 2018. Accessed August 18, 2021
- [FDA] Food and Drug Administration. Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired renal function — study design, data analysis, and impact on dosing. Available at: <https://www.fda.gov/media/78573/download>. Published September 2020a. Accessed August 17, 2021.
- [FDA] Food and Drug Administration. Draft guidance for industry: the use of physiologically based pharmacokinetic analyses — biopharmaceutics applications for oral drug product development, manufacturing changes, and controls. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-physiologically-based-pharmacokinetic-analyses-biopharmaceutics-applications-oral-drug-product>. Published September 2020b. Accessed August 17, 2021.
- [FDA] Food and Drug Administration. In Vitro Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry. January 2020c. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/vitro-drug-interaction-studies-cytochrome-p450-enzyme-and-transporter-mediated-drug-interactions>. Accessed September 10, 2021.
- Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S. et al. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(10):1051-1065. <https://doi.org/10.2165/00003088-200544100-00004>
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2011;155(6):408. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-6-201109200-00024>]. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-612. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>.
- 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. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0490-6>
- Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(4):317-332. <https://doi.org/10.1111/dom.12596>
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016a;375(19):1834-1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016b;375(4):311-322. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1603827>
- [MHLW] 厚生労働省医薬・生活衛生局. 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (薬生審査発 0723 第 6 号) 平成 30 年 7 月 23 日. Available at: <https://www.pmda.go.jp/files/000225191.pdf>. Accessed September 10, 2021.
- [MHLW] 厚生労働省医薬・生活衛生局. 生理学的薬物速度論モデルの解析報告書に関するガイドライン (薬生審査発 1221 第 1 号) 令和 2 年 12 月 21 日. Available at: <https://www.pmda.go.jp/files/000238191.pdf>. Accessed September 10, 2021.
- Schenk S, Harber MP, Shrivastava CR, et al. Improved insulin sensitivity after weight loss and exercise training is mediated by a reduction in plasma fatty acid mobilization, not enhanced oxidative capacity. *J Physiol.* 2009;587(Pt 20):4949-4961. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.175489>

Sjaarda, LG, Bacha F, Lee S, et al. Oral disposition index in obese youth from normal to prediabetes to diabetes: relationship to clamp disposition index. *J Pediatr.* 2012;161(1):51-57.

Urva S, Coskun T, Loghin C, et al. The novel dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide transiently delays gastric emptying similarly to selective long-acting GLP-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(10):1886-1891. <https://doi.org/10.1111/dom.14110>.

van Cauter E, Mestrez F, Sturis J, Polonsky KS. Estimation of insulin secretion rates from C-peptide levels: comparison of individual and standard kinetic parameters for C-peptide clearance. *Diabetes.* 1992;41(3):368-377.

Wing RR, Blair EH, Bononi P, et al. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care.* 1994;17(1):30-36. <https://doi.org/10.2337/diacare.17.1.30>

Xulane® [package insert]. Morgantown, WV: Mylan Pharmaceuticals Inc.; 2021.

Young A. Inhibition of gastric emptying. *Adv Pharmacol.* 2005;52:99-121. [https://doi.org/10.1016/s1054-3589\(05\)52006-4](https://doi.org/10.1016/s1054-3589(05)52006-4)

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

2.7.3 臨床的有効性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.3	臨床的有効性.....	1
2.7.3.1	背景及び概観.....	3
2.7.3.1.1	有効性評価に用いた試験.....	3
2.7.3.1.2	試験デザイン.....	9
2.7.3.1.2.1	対象集団.....	9
2.7.3.1.2.1.1	主な選択基準.....	9
2.7.3.1.2.1.2	主な除外基準.....	10
2.7.3.1.2.2	試験で用いた用法及び用量.....	10
2.7.3.1.3	有効性の主な評価項目.....	11
2.7.3.1.3.1	HbA1c.....	11
2.7.3.1.3.2	血糖値.....	12
2.7.3.1.3.2.1	空腹時血糖値.....	12
2.7.3.1.3.2.2	血糖自己測定値.....	12
2.7.3.1.3.3	体重.....	12
2.7.3.1.4	有効性の統計手法.....	13
2.7.3.1.4.1	有効性の解析対象集団.....	13
2.7.3.1.4.2	有効性の解析方法.....	13
2.7.3.1.4.2.1	主要評価項目及び主な副次評価項目の解析.....	14
2.7.3.1.4.2.2	多重性の調整.....	14
2.7.3.1.4.3	症例数の設定根拠.....	18
2.7.3.1.4.3.1	国際共同第3相試験の日本人症例数の設定根拠.....	18
2.7.3.1.5	COVID-19 世界的流行への対応及び影響.....	18
2.7.3.2	個々の試験結果の要約.....	20
2.7.3.2.1	GPGO 試験.....	20
2.7.3.2.2	GPGP 試験.....	33
2.7.3.2.3	GPGK 試験.....	44
2.7.3.2.4	GPGI 試験.....	57
2.7.3.3	全試験を通しての結果の比較と解析.....	72
2.7.3.3.1	試験対象集団.....	72
2.7.3.3.1.1	人口統計学的特性及び疾患特性.....	72
2.7.3.3.2	全有効性試験の結果の比較検討.....	75
2.7.3.3.2.1	HbA1c.....	75
2.7.3.3.2.2	空腹時血糖値.....	78
2.7.3.3.2.3	7ポイント血糖自己測定値.....	79
2.7.3.3.2.4	体重.....	79
2.7.3.3.2.5	脂質.....	82
2.7.3.3.3	部分集団における結果の比較.....	83
2.7.3.3.3.1	日本人集団の結果.....	85
2.7.3.3.3.1.1	被験者の内訳.....	85
2.7.3.3.3.1.2	人口統計学的特性及びベースライン疾患特性.....	91
2.7.3.3.3.1.3	有効性の結果.....	96
2.7.3.3.3.1.3.1	HbA1c.....	96
2.7.3.3.3.1.3.2	空腹時血糖値.....	99
2.7.3.3.3.1.3.3	体重.....	99
2.7.3.3.3.1.3.4	インスリン使用量 (GPGI 試験のみ).....	102
2.7.3.3.3.1.4	日本人集団及び全体集団から得られた結果の一貫性についての検討.....	103
2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....	104
2.7.3.4.1	推奨用法・用量.....	104
2.7.3.4.2	推奨用法及び用量の設定根拠.....	104

2.7.3.4.2.1	第3相試験の用法及び用量の設定根拠	104
2.7.3.4.2.2	推奨用法及び用量の設定根拠となる結果	105
2.7.3.5	効果の持続、耐薬性	108

2.7.3 臨床の有効性

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)
ANCOVA	共分散分析 (analysis of covariance)
BMI	body mass index
CI	信頼区間 (confidence interval)
COVID-19	新型コロナウイルス感染症 (Coronavirus Disease 2019)
DTSQ	糖尿病治療満足度質問表 (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire)
EAS	有効性解析対象集団 (efficacy analysis set)
eGFR	推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate)
EMA	欧州医薬品庁 (European Medicines Agency)
EQ-5D-5L	European Quality of Life – 5 Dimensions 5 Level
FAS	最大の解析対象集団 (full analysis set)
FDA	米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration)
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 insulintropic 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)
IDF	国際糖尿病連合 (International Diabetes Federation)
LDL	低比重リポ蛋白 (low-density lipoprotein)
mITT	modified intent-to-treat
MACE-3	心筋梗塞、脳卒中、又は心血管死 (myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes)
MMRM	繰り返し測定値に関する混合効果モデル (mixed model repeated measures)
PD	薬力学 (pharmacodynamic)
PK	薬物動態 (pharmacokinetic)
PMDA	独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)
SGLT-2	ナトリウム・グルコース共役輸送体 2 (sodium-glucose cotransporter type 2)
SU 薬	スルホニル尿素薬 (sulfonylurea)
VAS	視覚的アナログ尺度 (visual analog scale)
VLDL	超低比重リポ蛋白 (very-low-density lipoprotein)
T2DM	2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus)
WHO	世界保健機関 (World Health Organization)

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
GPGF	I8F-MC-GPGF
GPGH	I8F-MC-GPGH
GPGI	I8F-MC-GPGI
GPGK	I8F-MC-GPGK
GURL	I8F-MC-GURL
GPGM	I8F-MC-GPGM
GPGN	I8F-MC-GPGN
GPGO	I8F-JE-GPGO
GPGP	I8F-JE-GPGP

2.7.3.1 背景及び概観

Tirzepatide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り、投与方法は週 1 回皮下投与である。

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた試験

本製造販売承認申請（以下、本申請）では、以下に示す国内第 3 相試験 2 試験（GPGO 及び GPGP 試験）及び日本人が参加した国際共同第 3 相試験 2 試験（GPGK 及び GPGI 試験）を中心として、T2DM 患者に tirzepatide を投与したときの有効性を評価した。

これらの試験ではすべての tirzepatide 群で 2.5 mg からの漸増法を用いているが（第 2.7.3.1.2.2 項）、特に断りのない限り、文中に示す用量は維持用量を示している。

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、HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの平均変化量を主要評価項目として、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。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、以下のいずれかとした。

- 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

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 ヶ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、HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの平均変化量を主要評価項目として、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。

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、HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの平均変化量を主要評価項目として、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。

上記 4 試験の主な試験デザインを表 2.7.3.1-1 に示す。

本申請では海外第 2 相試験 2 試験 (GPGB 及び GPGF 試験) 及び海外第 3 相試験 3 試験 (GPGL、GPGH、及び GPGM 試験) を参考資料とし、本 2.7.3 項にはこれらの試験の結果を含めなかった。参考資料とした 5 試験の主な試験デザインを表 2.7.3.1-2 に示す。

各試験の試験デザインの詳細及び結果は第 2.7.6 項に記述した。

表 2.7.3.1-1 国内及び国際共同第3相試験の一覧 (評価資料)

	I8F-JE-GPGO	I8F-JE-GPGP	I8F-MC-GPGK	I8F-MC-GPGI
開発の相	国内第3相	国内第3相	国際共同第3相	国際共同第3相
被験者数 (無作為化例数)	636例	443例	478例 (日本人 89例)	475例 (日本人 82例)
投与群 (mITT 集団) ^a	TZP 5 mg 群 : 159例 TZP 10 mg 群 : 158例 TZP 15 mg 群 : 160例 デュラグルチド 0.75 mg 群 : 159例	TZP 5 mg 群 : 148例 TZP 10 mg 群 : 147例 TZP 15 mg 群 : 148例	TZP 5 mg 群 : 121例 TZP 10 mg 群 : 121例 TZP 15 mg 群 : 121例 プラセボ群 : 115例	TZP 5 mg 群 : 116例 TZP 10 mg 群 : 119例 TZP 15 mg 群 : 120例 プラセボ群 : 120例
主要目的	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、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示すこと	有害事象の発現割合を指標として、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、又は SGLT-2 阻害薬の併用下で、tirzepatide 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	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、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示すこと	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、用量調整したインスリン グラルギンに加えて tirzepatide 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
投与期間 ^b	52 週間	52 週間	40 週間	40 週間
試験デザイン	第3相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、実薬対照試験	第3相、多施設共同、無作為化、長期投与、併用療法試験	第3相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験	第3相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験
対象患者	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 ^c の単独療法で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者	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	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 ヶ月以内に経口血糖降下薬の投与を受けていない T2DM 患者	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
併用療法	なし	以下の経口血糖降下薬 1 剤 ^d ● 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 メトホルミン併用又は非併用下

HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c、mITT = modified intent-to-treat、SGLT-2 = ナトリウム・グルコース共役輸送体 2、SU = スルホニル尿素、T2DM = 2 型糖尿病、TZP = tirzepatide

- a Tirzepatide の開始用量を 2.5 mg として週 1 回 4 週間投与後、維持用量に到達するまで 4 週間隔で 2.5 mg ずつ増量した。GPGP 試験では、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群の被験者に忍容できない胃腸障害が認められ、持続する場合に限り、減量を許容した。
- b COVID-19 世界的流行の影響は、第 2.7.3.1.5 項に示した。
- c 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。
- d GPGP 試験では、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg への無作為割付は、併用する経口血糖降下薬の種類で層別化した。

表 2.7.3.1-2 海外第 2 相及び第 3 相試験の一覧 (参考資料)

	I8F-MC-GPGB	I8F-MC-GPGF	I8F-MC-GPGL	I8F-MC-GPGH	I8F-MC-GPGM
開発の相	第 2 相	第 2 相	第 3 相	第 3 相	第 3 相
被験者数 (無作為化例数)	318 例	111 例	1879 例	1444 例	2002 例
投与群 (mITT 集団)	TZP 1 mg 群 ^a : 52 例 TZP 5 mg 群 ^b : 55 例 TZP 10 mg 群 ^a : 51 例 TZP 15 mg 群 ^b : 53 例 プラセボ群: 51 例 デュラグルチド 1.5 mg 群: 54 例	TZP 12 mg 群 ^c : 29 例 TZP 15 mg 群-1 ^d : 28 例 TZP 15 mg 群-2 ^e : 28 例 プラセボ群: 26 例	TZP 5 mg 群 ^f : 470 例 TZP 10 mg 群 ^f : 469 例 TZP 15 mg 群 ^f : 470 例 セマグルチド 1 mg 群 ^g : 469 例	TZP 5 mg 群 ^f : 358 例 TZP 10 mg 群 ^f : 360 例 TZP 15 mg 群 ^f : 359 例 インスリン デグルデク 群 ^h : 360 例	TZP 5 mg 群 ^f : 329 例 TZP 10 mg 群 ^f : 328 例 TZP 15 mg 群 ^f : 338 例 インスリン グラルギン 群 ⁱ : 1000 例
主要目的	HbA1c のベースラインから 投与 26 週時までの変化量を 指標として、tirzepatide 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	HbA1c のベースラインから 投与 3 カ月時の低下量を指標 として、少なくとも 1 つの tirzepatide 用量漸増レジメン のプラセボ投与に対する優越 性を示すこと	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、tirzepatide 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	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、tirzepatide 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	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、tirzepatide 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
試験デザイン	第 2 相、多施設共同、無作為 化、二重盲検、並行群間、プ ラセボ及び実薬対照試験	第 2 相、多施設共同、無作為 化、二重盲検、並行群間、プ ラセボ対照試験	第 3 相、多施設共同、無作為 化、非盲検、並行群間、実薬 対照試験	第 3 相、多施設共同、無作為 化、非盲検、並行群間、実薬 対照試験	第 3 相、多施設共同、無作為 化、非盲検、並行群間、実薬 対照試験
対象患者	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 ロールが不十分な T2DM 患 者	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 ロールが不十分な T2DM 患 者	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	SGLT2 阻害薬の併用又は非 併用下での安定した用量のメ トホルミン療法で血糖コン ロールが不十分な T2DM 患 者	心血管系リスクが高く、1~3 種類の経口血糖降下薬 (メト ホルミン、SGLT2 阻害薬、 SU 薬) による治療を受けて いる T2DM 患者
投与期間	26 週間	12 週間	40 週間 ^j	52 週間 ^j	104 週間 ^{jk}

mITT = modified intent-to-treat、SGLT-2 = ナトリウム・グルコース共役輸送体 2、SU = スルホニル尿素、T2DM = 2 型糖尿病、TZP = tirzepatide

- a Tirzepatide の開始用量を 5 mg として週 1 回 2 週間投与後、10 mg を維持用量として週 1 回投与した。
- b Tirzepatide の開始用量を 5 mg として週 1 回 2 週間投与、10 mg を 4 週間投与後、15 mg を維持用量として週 1 回投与した。
- c Tirzepatide の開始用量を 4 mg として週 1 回 4 週間投与、8 mg を 4 週間投与後、12 mg を維持用量として週 1 回投与した。
- d Tirzepatide の開始用量を 2.5 mg として週 1 回 2 週間投与、5 mg を 2 週間投与、10 mg を 4 週間投与後、15 mg を維持用量として週 1 回投与した。
- e Tirzepatide の開始用量を 2.5 mg として週 1 回 4 週間投与、7.5 mg を 4 週間投与後、15 mg を維持用量として週 1 回投与した。

- f Tirzepatide の開始用量を 2.5 mg として週 1 回 4 週間投与後、維持用量に到達するまで 4 週間隔で 2.5 mg ずつ増量した。GPGH 試験及び GPGM 試験では、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群の被験者に忍容できない胃腸障害が認められ、持続する場合に限り、用量漸増期間に 1 回のみ減量を許容した。
- g セマグルチドの開始用量を 0.25 mg として週 1 回 4 週間投与、0.5 mg を 4 週間投与後、1 mg を維持用量として週 1 回投与した。
- h インスリン デグルデクの開始用量は 10 IU/日とし、Treat-to-Target アルゴリズムに基づき空腹時血糖値が 90 mg/dL 未満になるまで漸増した。投与は就寝前を理想とした。
- i インスリン グラルギンの開始用量は 10 IU/日とし、Treat-to-Target アルゴリズムに基づき空腹時血糖値が 100 mg/dL 未満になるまで漸増した。投与は就寝前を理想とした。
- j COVID-19 世界的流行の影響は、各試験の第 2.7.6 項に示した。
- k GPGM 試験では、主要評価項目は投与 52 週時に評価するが、心血管系リスクを評価するため、投与期間は投与 104 週時までとした。

なお、本申請時点で、日本人被験者が参加している T2DM 患者を対象とした国際共同第 3 相試験として以下に概要を示す GPGN 試験が実施中である。GPGN 試験は、本申請の臨床データパッケージに含めていない。

GPGN 試験

心血管リスクが高い T2DM 患者を対象に、MACE-3 の複合評価項目のいずれかが最初に発現するまでの期間を指標として、標準治療の併用下で、tirzepatide 15 mg までの忍容可能な最大維持用量 (5 mg、10 mg、又は 15 mg) を週 1 回投与したときの有効性をデュラグルチド 1.5 mg 週 1 回投与と比較して評価する、第 3 相、イベント・ドリブン、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間試験である。

本試験は、少なくとも 1615 例の被験者で、複合主要評価項目である MACE-3 のうち 1 つ以上の事象の発現が臨床事象判定委員会により判定されるまで継続することとした。

2.7.3.1.2 試験デザイン

本項では、本申請で有効性の評価の中心とする 4 試験 (GPGO、GPGP、GPGK、及び GPGI 試験) の試験デザインの特徴を要約する。

2.7.3.1.2.1 対象集団

2.7.3.1.2.1.1 主な選択基準

各試験の主な選択基準を以下に示す。

GPGO 及び GPGP 試験は、日本人の T2DM 患者を対象とした。

	18F-JE-GPGO	18F-JE-GPGP	18F-MC-GPGK	18F-MC-GPGI
糖尿病の診断・分類	WHO 分類に基づく T2DM	WHO 分類に基づく T2DM	WHO 分類又は各国で適用されている診断基準に基づく T2DM	WHO 分類又は各国で適用されている診断基準に基づく T2DM
糖尿病治療状況	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患者 (経口血糖降下薬は Visit 2 の 8 週間前からウォッシュアウト)	以下に示す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患者 <ul style="list-style-type: none"> • 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 	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、Visit 1 の 3 ヶ月前から経口血糖降下薬の投与を受けていない患者	メトホルミン併用又は非併用下でのインスリン グラulin 1 日 1 回投与で血糖コントロールが不十分な患者
年齢	20 歳以上	20 歳以上	18 歳以上又は各国の規制に従い同意説明文書に署名できる年齢のいずれか高い方	18 歳以上又は各国の規制に従い同意説明文書に署名できる年齢のいずれか高い方
HbA1c	• Visit 1 時に食事療法及び運動療	Visit 1 時に 7.0%以上 11.0%未満	Visit 1 時に 7.0%以上 9.5%以下	Visit 1 時に 7.0%以上 10.5%以下

	18F-JE-GPGO	18F-JE-GPGP	18F-MC-GPGK	18F-MC-GPGI
	法のみ実施している患者では、Visit 1 及び Visit 2 時に 7.0%以上 10.0%以下 <ul style="list-style-type: none"> Visit 1 時に経口血糖降下薬の単独療法を受けている患者では、Visit 1 時に 6.5%以上 9.0%以下、Visit 2 時に 7.0%以上 10.0%以下 			
BMI	23 kg/m ² 以上	23 kg/m ² 以上	23 kg/m ² 以上	23 kg/m ² 以上

Visit 1 : スクリーニング来院

Visit 2 : 導入期間の来院 (無作為割付け 2 週間前の来院)

2.7.3.1.2.1.2 主な除外基準

GPGO、GPGP、GPGK、及び GPGI 試験では、有効性及び安全性評価に影響を与える、又は予後不良のリスクが高い既往歴及び併存疾患を有する患者を試験の対象から除外した。

2.7.3.1.2.2 試験で用いた用法及び用量

Tirzepatide

第 3 相試験で用いた用法及び用量の設定根拠は第 2.7.3.4.2.1 項に示した。

GPGO、GPGP、GPGK、及び GPGI 試験では、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg の 3 用量を維持用量として、週 1 回皮下投与した。なお、以下の表のように、tirzepatide の開始用量は 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。

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 週時~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 及び GPGP 試験の主要評価時点は投与 52 週時、GPGK 及び GPGI 試験の主要評価時点は投与 40 週時であり、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。この期間は、各維持用量での血糖及び体重コントロールに対する効果及びベネフィット・リスクプロファイルを十分評価できる期間と考えられた。

二重盲検試験である 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、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 項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。

プラセボ

GPGK 及び GPGI 試験では、プラセボは週 1 回皮下投与した。

デュラグルチド

GPGO 試験では、デュラグルチドは 0.75 mg を週 1 回皮下投与した。

2.7.3.1.3 有効性の主な評価項目

2.7.3.1.3.1 HbA1c

HbA1c を主要評価項目とした根拠

長期安全性の検討を主要目的とした GPGP 試験を除く 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とした。

HbA1c は、糖尿病患者の過去 1~2 ヶ月間の平均血糖値を反映する指標で、1 人の患者での値のバラツキが少なく、血糖コントロール状態の最も重要な指標である (日本糖尿病学会 2020)。「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)、並びに FDA 及び EMA のガイドラインでは、血糖コントロールの評価を目的として、HbA1c を測定することが推奨されている (FDA 2008、EMA 2018)。

HbA1c の目標値の根拠

日本糖尿病学会 (日本糖尿病学会 2020)、ADA (ADA 2021a)、及び IDF (IDF 2012) は、血糖コントロールの目標値として HbA1c 7.0%未満を推奨している。一方、AACE/ACE (Garber et al. 2020) は、HbA1c 6.5%以下を推奨している。したがって、GPGO、GPGP、GPGK、及び GPGI 試験の副次評価項目では、HbA1c が 7.0%未満及び 6.5%以下になった被験者の割合を評価した。

また、ADA (ADA 2021b) は、糖尿病予備軍 (prediabetes) の定義の一つとして HbA1c 5.7%~6.4%と規定しているため、正常な血糖コントロール指標として HbA1c が 5.7%未満になった被験者の割合も評価した。

各試験の主要評価項目及び副次評価項目 (HbA1c) を以下に示す。

評価項目	試験
主要評価項目	
HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの平均変化量	GPGO 試験
HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの平均変化量	GPGK 及び GPGI 試験
副次評価項目 (HbA1c)	
HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの平均変化量	GPGP 試験*
投与 52 週時に HbA1c が 7.0%未満になった被験者の割合	GPGO 及び GPGP 試験
投与 52 週時に HbA1c が 6.5%以下になった被験者の割合	
投与 52 週時に HbA1c が 5.7%未満になった被験者の割合	
投与 40 週時に HbA1c が 7.0%未満になった被験者の割合	GPGK 及び GPGI 試験
投与 40 週時に HbA1c が 6.5%以下になった被験者の割合	
投与 40 週時に HbA1c が 5.7%未満になった被験者の割合	

*GPGP 試験の主要評価項目は投与 52 週時の有害事象の発現割合であった。

2.7.3.1.3.2 血糖値

2.7.3.1.3.2.1 空腹時血糖値

HbA1c では日常の細かい血糖値の変動を把握することが難しい。一方、空腹時血糖値は安定した血糖コントロール指標であり（日本糖尿病学会 2020）、血糖降下薬の臨床評価の重要な指標である。

各試験の副次評価項目（空腹時血糖値）を以下に示す。

評価項目	試験
副次評価項目（空腹時血糖値）	
空腹時血糖値のベースラインから投与 52 週時までの平均変化量	GPGO 及び GPGP 試験
空腹時血糖値のベースラインから投与 40 週時までの平均変化量	GPGK 及び GPGI 試験

2.7.3.1.3.2.2 血糖自己測定値

空腹時血糖値のみでなく、食後血糖値を含め 1 日を通じて血糖をコントロールすることが糖尿病合併症の発症又は進展を阻止する上で重要であることはよく知られている（日本糖尿病学会 2019）。一般的には毎食前及び毎食後 2 時間の 6 ポイント（場合によっては就寝前も含めて 7 ポイント）の測定で血糖日内変動の特徴を捉えることが可能である（日本糖尿病学会 2020）。

各試験の副次評価項目（血糖自己測定値）を以下に示す。

評価項目	試験
副次評価項目（血糖自己測定値）	
7 ポイント血糖自己測定値による血糖プロファイルのベースラインから投与 52 週時までの平均変化量	GPGO 及び GPGP 試験
7 ポイント血糖自己測定値による血糖プロファイルのベースラインから投与 40 週時までの平均変化量	GPGK 及び GPGI 試験

GPGO、GPGP、GPGK、及び GPGI 試験のいずれでも、血糖自己測定値は 7 ポイント（毎食前、毎食後 2 時間、就寝前）で測定した。

2.7.3.1.3.3 体重

糖尿病患者は、体重を適切にコントロールすることが推奨されているが（日本糖尿病学会 2020）、SU 薬、チアゾリジン薬などの経口血糖降下薬を服用している患者又はインスリン療法を行っている患者では、しばしば体重増加が認められ、この体重増加が血糖コントロールの悪化の原因となる可能性がある。また、体重増加に伴う内臓脂肪の蓄積は、心血管系疾患発症の危険因子であり、特に肥満の糖尿病患者での体重コントロールは重要となる（日本糖尿病学会 2019）。

体重コントロールの目標は、65 歳未満で BMI 22 kg/m²、65 歳以上で BMI 22~25 kg/m² が推奨されている（日本糖尿病学会 2020）。

各試験の副次評価項目（体重）を以下に示す。

評価項目	試験
副次評価項目（体重）	
体重のベースラインから投与 52 週時までの平均変化量	GPGO 及び GPGP 試験
投与 52 週時に体重がベースラインから 5%以上減少した被験者の割合	
投与 52 週時に体重がベースラインから 10%以上減少した被験者の割合	
投与 52 週時に体重がベースラインから 15%以上減少した被験者の割合	

体重のベースラインから投与 40 週時までの平均変化量	GPGK 及び GPGI 試験
投与 40 週時に体重がベースラインから 5%以上減少した被験者の割合	
投与 40 週時に体重がベースラインから 10%以上減少した被験者の割合	
投与 40 週時に体重がベースラインから 15%以上減少した被験者の割合	

2.7.3.1.4 有効性の統計手法

GPGO、GPGP、GPGK、及び GPGI 試験の統計手法の特徴を要約する。詳細は、以下の各試験の統計解析計画書に示した。

- GPGO 試験治験総括報告書 (第 5.3.5.1.8 項) 統計解析計画書第■版
- GPGP 試験治験総括報告書 (第 5.3.5.2.1 項) 統計解析計画書第■版
- GPGK 試験治験総括報告書 (第 5.3.5.1.3 項) 統計解析計画書第■版
- GPGI 試験治験総括報告書 (第 5.3.5.1.7 項) 統計解析計画書第■版

2.7.3.1.4.1 有効性の解析対象集団

有効性の評価には、特に断りのない限り、mITT 集団を用いた。各試験の解析対象集団とその定義を以下の表に示す。

集団	定義
GPGO、GPGK、及び GPGI 試験	
無作為割付集団	いずれかの投与群に無作為割付けされたすべての被験者。
mITT 集団	無作為割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。治験薬の誤投与が発生した場合も、無作為割付けされた投与群として解析した。
EAS	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、第 II 期 (投与期間) に mITT 集団から得られたデータ。 GPGK 及び GPGI 試験では、選択除外基準に抵触しているにもかかわらず誤って登録された誤登録による治験薬の投与中止例も mITT 集団から除いた。
FAS	治験薬の投薬遵守状況及び血糖降下薬によるレスキュー治療開始の有無にかかわらず、第 II 期 (投与期間) に mITT 集団から得られたデータ。 GPGK 及び GPGI 試験では、誤登録による治験薬の投与中止例も mITT 集団から除いた。
GPGP 試験	
無作為割付集団	いずれかの投与群に無作為割付けされたすべての被験者。
mITT 集団	無作為割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。
EAS	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、第 II 期 (投与期間) に mITT 集団から得られたデータ。治験薬の減量は、投与中止とみなさないこととした。治験薬の誤投与が発生した場合も、無作為割付けされた投与群として解析した。

2.7.3.1.4.2 有効性の解析方法

GPGO、GPGP、GPGK、及び GPGI 試験では基礎治療、治験薬の投与期間、被験者の特性、及び対照薬は試験間で異なることや、個々の試験で有効性の主要目的及び主な副次目的を評価するための検出力は十分であることから、有効性の併合解析は行わず、個々の試験結果に基づき有効性を評価した。

治験薬の有効性は、無作為割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。

なお、GPGP 試験は有効性を主要評価項目としておらず、対照群も設定していないため（第 2.7.3.1.1 項）、群間比較を実施していない。そのため、GPGP 試験では、各群の推定値の算出にのみ以下に示す方法を用いた。

2.7.3.1.4.2.1 主要評価項目及び主な副次評価項目の解析

主要評価項目及び主な副次評価項目は、GPGO、GPGK 及び GPGI 試験では Efficacy Estimand 及び Treatment-regimen Estimand に基づく解析を実施した。

本 2.7.3 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 の解析には EAS を用いた。

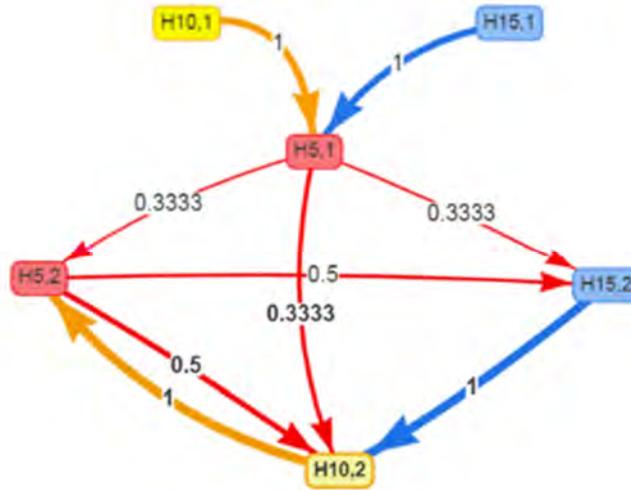
Efficacy Estimand に基づく経時的な連続変数の解析では、missing at random の仮定の下で、制限付き最尤法による MMRM を用いた。

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。主要評価項目の欠測値は、該当する評価項目の MMRM 解析から推定された値で補完した。

2.7.3.1.4.2.2 多重性の調整

GPGO 試験

主要目的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。GPGO 試験のグラフィカル・アプローチを図 2.7.3.1-1 に示す。矢線上の数値は、検定が有意だった場合に、次の検定に配分する有意水準の割合を示す。



青色 : tirzepatide 15 mg に関わる仮説
 黄色 : tirzepatide 10 mg に関わる仮説
 赤色 : tirzepatide 5 mg に関わる仮説

図 2.7.3.1-1 グラフィカル・アプローチ (GPGO 試験)

主要評価項目である HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの平均変化量の解析では、第 1 種の過誤の確率の制御下で、以下の仮説を検討した。

- H_{5,1} : tirzepatide 5 mg 投与はデュラグルチド 0.75 mg 投与に対して優越性を示す
- H_{10,1} : tirzepatide 10 mg 投与はデュラグルチド 0.75 mg 投与に対して優越性を示す
- H_{15,1} : tirzepatide 15 mg 投与はデュラグルチド 0.75 mg 投与に対して優越性を示す

副次評価項目の一つである体重のベースラインから投与 52 週時までの平均変化量の解析では、第 1 種の過誤の確率の制御下で、以下の仮説を検討した。

- H_{5,2} : tirzepatide 5 mg 投与はデュラグルチド 0.75 mg 投与に対して優越性を示す
- H_{10,2} : tirzepatide 10 mg 投与はデュラグルチド 0.75 mg 投与に対して優越性を示す
- H_{15,2} : tirzepatide 15 mg 投与はデュラグルチド 0.75 mg 投与に対して優越性を示す

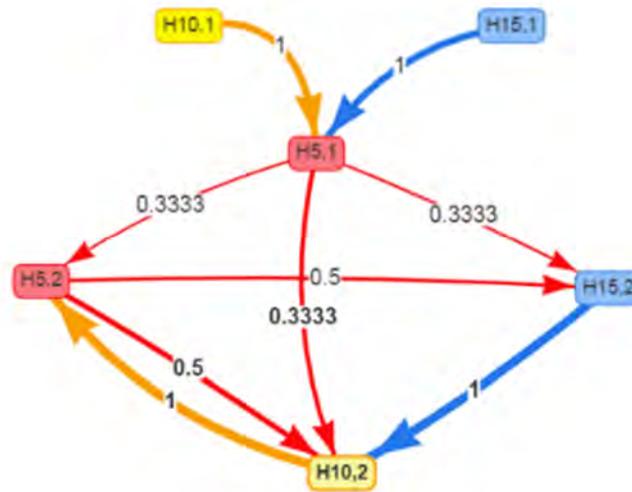
H_{10,1} 及び H_{15,1} では、それぞれ有意水準を 0.025 とし最初に検定した。

GPGK 試験

GPGK 試験では、HbA1c のベースラインからの変化量についての検定を先に実施するという PMDA からの要求に基づき、FDA への承認申請に用いた方法と異なる多重性の調整方法を用いた。本 2.7.3 項では、本申請に用いた多重性の調整方法及び結果を示す。なお、FDA への承認申請に用いた多重性の調整方法及び結果は、GPGK 試験統計解析計画書及び治験総括報告書に示した。

本申請では、主要目的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。GPGK 試験のグラフィカル・アプローチを

図 2.7.3.1-2 に示す。矢線上の数値は、検定が有意だった場合に、次の検定に配分する有意水準の割合を示す。



青色：tirzepatide 15 mg に関わる仮説
黄色：tirzepatide 10 mg に関わる仮説
赤色：tirzepatide 5 mg に関わる仮説

図 2.7.3.1-2 グラフィカル・アプローチ (GPGK 試験)

主要評価項目である HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの平均変化量の解析では、第 1 種の過誤の確率の制御下で、以下の仮説を検討した。

- H_{5,1}：tirzepatide 5 mg 投与はプラセボ投与に対して優越性を示す
- H_{10,1}：tirzepatide 10 mg 投与はプラセボ投与に対して優越性を示す
- H_{15,1}：tirzepatide 15 mg 投与はプラセボ投与に対して優越性を示す

副次評価項目の一つである体重のベースラインから投与 40 週時までの平均変化量の解析では、第 1 種の過誤の確率の制御下で、以下の仮説を検討した。

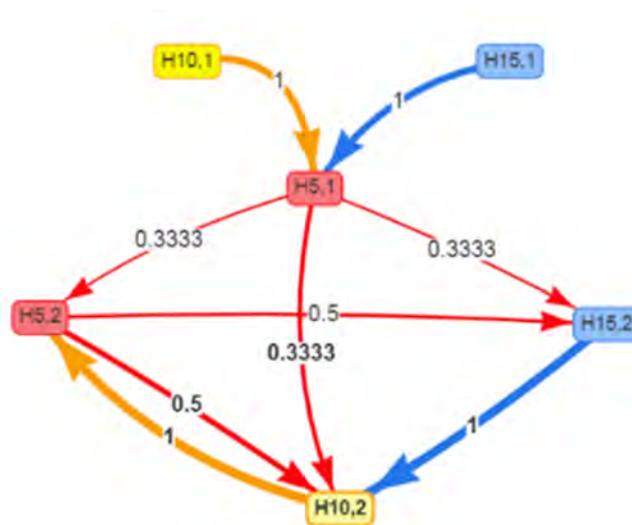
- H_{5,2}：tirzepatide 5 mg 投与はプラセボ投与に対して優越性を示す
- H_{10,2}：tirzepatide 10 mg 投与はプラセボ投与に対して優越性を示す
- H_{15,2}：tirzepatide 15 mg 投与はプラセボ投与に対して優越性を示す

H_{10,1} 及び H_{15,1} では、それぞれ有意水準を 0.025 とし最初を検定した。

GPGI 試験

GPGI 試験では、HbA1c のベースラインからの変化量についての検定を先に実施するという PMDA からの要求に基づき、FDA への承認申請に用いた方法と異なる多重性の調整方法を用いた。本 2.7.3 項では、本申請に用いた多重性の調整方法及び結果を示す。なお、FDA への承認申請に用いた多重性の調整方法は、GPGI 試験統計解析計画書及び治験総括報告書に示した。

本申請では、主要目的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。GPGI 試験のグラフィカル・アプローチを図 2.7.3.1-3 に示す。矢線上の数値は、検定が有意だった場合に、次の検定に配分する有意水準の割合を示す。



青色：tirzepatide 15 mg に関わる仮説
黄色：tirzepatide 10 mg に関わる仮説
赤色：tirzepatide 5 mg に関わる仮説

図 2.7.3.1-3 グラフィカル・アプローチ (GPGI 試験)

主要評価項目である HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの平均変化量の解析では、第1種の過誤の確率の制御下で、以下の仮説を検討した。

- $H_{5,1}$ ：tirzepatide 5 mg 投与はプラセボ投与に対して優越性を示す
- $H_{10,1}$ ：tirzepatide 10 mg 投与はプラセボ投与に対して優越性を示す
- $H_{15,1}$ ：tirzepatide 15 mg 投与はプラセボ投与に対して優越性を示す

副次評価項目の一つである体重のベースラインから投与 40 週時までの平均変化量の解析では、第1種の過誤の確率の制御下で、以下の仮説を検討した。

- $H_{5,2}$ ：tirzepatide 5 mg 投与はプラセボ投与に対して優越性を示す
- $H_{10,2}$ ：tirzepatide 10 mg 投与はプラセボ投与に対して優越性を示す
- $H_{15,2}$ ：tirzepatide 15 mg 投与はプラセボ投与に対して優越性を示す

$H_{10,1}$ 及び $H_{15,1}$ では、それぞれ有意水準を 0.025 として最初に検定した。

GPGP 試験

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。

2.7.3.1.4.3 症例数の設定根拠

症例数の設定根拠は、各試験の治験実施計画書に示した。

- GPGO 試験治験総括報告書 (第 5.3.5.1.8 項) 治験実施計画書
- GPGP 試験治験総括報告書 (第 5.3.5.2.1 項) 治験実施計画書
- GPGK 試験治験総括報告書 (第 5.3.5.1.3 項) 治験実施計画書
- GPGI 試験治験総括報告書 (第 5.3.5.1.7 項) 治験実施計画書

2.7.3.1.4.3.1 国際共同第 3 相試験の日本人症例数の設定根拠

GPGK 及び GPGI 試験

日本人症例数は、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(厚生労働省 2007)の方法 1 に基づき、有効性の主要評価項目に関する日本人集団と全体集団での一貫性の検討に必要な被験者数を設定した。

全体集団で投与 40 週時にプラセボ群に対する優越性が検証されている条件の下で、日本人集団の完了例が GPGK 試験で 65 例 (各 tirzepatide 群 17 例、プラセボ群 14 例)、GPGI 試験で 60 例 (各投与群 15 例) の場合、日本人集団で一貫性が保証される確率が 80%となる。投与 40 週時の脱落率を全体集団と同様と仮定し、日本人の割付け例として約 84 例 (各群 21 例) を確保することとした。

2.7.3.1.5 COVID-19 世界的流行への対応及び影響

COVID-19 の世界的流行をもたらしたウイルスである重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 により世界中で規制が数多く設けられ、被験者の来院の手段や来院の意思に影響を及ぼす可能性があった。これらの影響を最小限にするための対応を実施した。

GPGO、GPGP、GPGK 及び GPGI 試験では、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有効性の結果への重大な影響はなかった。実施した対応及び結果への影響の要約は各試験の第 2.7.6 項を、詳細は治験総括報告書を参照のこと。

表 2.7.3.1-3 COVID-19 による試験又は治験薬の投与中止が認められた被験者の割合 (無作為割付集団)

	n (%)			
	Study GPGO (N=636)	Study GPGP (N=443)	Study GPGK (N=478)	Study GPGI (N=475)
Discontinued Study due to COVID-19	3 (0.5)	0	8 (1.7)	2 (0.4)
Discontinued Study Drug due to COVID-19	1 (0.2)	0	5 (1.0)	2 (0.4)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; n = number of patients in the specified category; N = number of patients who were randomized.

表 2.7.3.1-4 COVID-19による主要評価時点のHbA1c又は体重の欠測が認められた
被験者の割合 (mITT 集団)

	n (%)			
	Study GPGO (N=636)	Study GPGP (N=443)	Study GPGK (N=478)	Study GPGI (N=475)
Patients with Following Measures Missing at Primary Endpoint Due to COVID-19 Pandemic				
HbA1c	3 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (0.2)
Body Weight	3 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (0.2)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; ; mITT = modifies intent-to-treat; n = number of patients in the specified category; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug.

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

GPGO、GPGK、及び GPGI 試験の HbA1c 及び体重のベースラインからの変化量の解析では、それぞれの試験で実施した多重性の調整に基づき tirzepatide 群の対照群に対する優越性を検証した (第 2.7.3.1.4.2.1 項)。その他の評価項目の解析では、多重性の調整を実施しなかった。

GPGP 試験では、有効性評価項目の投与群間比較を行わなかった。

2.7.3.2.1 GPGO 試験

GPGO 試験の試験デザインは表 2.7.3.1-1 及び第 2.7.6.19 項に示した。

被験者の内訳

無作為割り付けされた 636 例が治験薬の投与を 1 回以上受け、mITT 集団に含まれた。このうち 615 例 (96.7%) が試験を完了し、560 例 (88.1%) が治験薬の投与を完了した (表 2.7.3.2-1)。mITT 集団の 636 例全例が EAS に含まれた。

表 2.7.3.2-1 被験者の内訳 (無作為割付集団) (GPGO 試験)

Patient Disposition	n (%)				
	TZP 5 mg N=159	TZP 10 mg N=158	TZP 15 mg N=160	Dula 0.75 mg N=159	Total N=636
Completed Study	155 (97.5)	151 (95.6)	155 (96.9)	154 (96.9)	615 (96.7)
Completed Treatment	144 (90.6)	135 (85.4)	136 (85.0)	145 (91.2)	560 (88.1)
Discontinued from Study Drug	15 (9.4)	23 (14.6)	24 (15.0)	14 (8.8)	76 (11.9)
Discontinued from Study Prior to Primary Endpoint Visit	4 (2.5)	7 (4.4)	5 (3.1)	5 (3.1)	21 (3.3)
Discontinued from Study at or After Primary Endpoint Visit	0	0	0	0	0

Abbreviations: Dula = dulaglutide; N = number of patients in population; n = number of patients in the specified category; TZP = tirzepatide.

試験の中止

主要評価時点 (投与 52 週時) より前、及び主要評価時点以降の試験の中止理由を表 2.7.3.2-2 に示す。

表 2.7.3.2-2 試験の中止理由 (無作為割付集団) (GPGO 試験)

Patient Disposition	n (%)				
	TZP 5 mg N=159	TZP 10 mg N=158	TZP 15 mg N=160	Dula 0.75 mg N=159	Total N=636
Completed Study	155 (97.5)	151 (95.6)	155 (96.9)	154 (96.9)	615 (96.7)
Discontinued from Study Prior to Primary Endpoint Visit	4 (2.5)	7 (4.4)	5 (3.1)	5 (3.1)	21 (3.3)
Adverse Event	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	4 (2.5)	8 (1.3)
Lost to Follow Up	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)

Patient Disposition	n (%)				
	TZP 5 mg N=159	TZP 10 mg N=158	TZP 15 mg N=160	Dula 0.75 mg N=159	Total N=636
Physician Decision	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
Withdrawal by Subject	2 (1.3)	5 (3.2)	3 (1.9)	0	10 (1.6)
Other	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
Discontinued from Study at or After Primary Endpoint Visit	0	0	0	0	0

Abbreviations: Dula = dulaglutide; N = number of patients in population; n = number of patients in the specified category; TZP = tirzepatide.

治験薬の投与中止

治験薬の投与中止理由を表 2.7.3.2-3 に示す。

表 2.7.3.2-3 治験薬の投与中止理由（無作為割付集団）（GPGO 試験）

Patient Disposition	n (%)				
	TZP 5 mg N=159	TZP 10 mg N=158	TZP 15 mg N=160	Dula 0.75 mg N=159	Total N=636
Completed Treatment	144 (90.6)	135 (85.4)	136 (85.0)	145 (91.2)	560 (88.1)
Without rescue medication	143 (89.9)	135 (85.4)	135 (84.4)	137 (86.2)	550 (86.5)
With rescue medication	1 (0.6)	0	1 (0.6)	8 (5.0)	10 (1.6)
Discontinued from Study Drug	15 (9.4)	23 (14.6)	24 (15.0)	14 (8.8)	76 (11.9)
Adverse Event	12 (7.5)	16 (10.1)	16 (10.0)	9 (5.7)	53 (8.3)
Lost to Follow Up	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
Physician Decision	0	4 (2.5)	1 (0.6)	0	5 (0.8)
Protocol Deviation	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (1.3)	4 (0.6)
Withdrawal by Subject	1 (0.6)	3 (1.9)	6 (3.8)	2 (1.3)	12 (1.9)
Other	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)

Abbreviations: Dula = dulaglutide; N = number of patients in population; n = number of patients in the specified category; TZP = tirzepatide.

人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は投与群間で均衡していた（表 2.7.3.2-4）。

表 2.7.3.2-4 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性（無作為割付集団）（GPGO 試験）

Parameter	TZP 5-mg	TZP 10-mg	TZP 15-mg	Dula 0.75 mg	Total
N	159	158	160	159	636
Sex, Male, n (%)	113 (71.1)	119 (75.3)	132 (82.5)	117 (73.6)	481 (75.6)
Age (years)	56.8 ± 10.1	56.2 ± 10.3	56.0 ± 10.7	57.5 ± 10.2	56.6 ± 10.3
HbA1c (%)	8.18 ± 0.88	8.19 ± 0.86	8.19 ± 0.89	8.15 ± 0.86	8.18 ± 0.87
FSG (mg/dL)	166.6 ± 35.1	165.4 ± 36.3	172.8 ± 48.1	163.3 ± 32.8	167.0 ± 38.6
BMI (kg/m²)	28.6 ± 5.4	28.0 ± 4.1	28.1 ± 4.4	27.8 ± 3.7	28.1 ± 4.4
Weight (kg)	78.5 ± 16.3	78.9 ± 13.7	78.9 ± 14.3	76.5 ± 13.2	78.2 ± 14.5
Duration of T2DM	5.5 ± 4.4	6.0 ± 5.0	6.0 ± 5.4	6.3 ± 5.9	5.9 ± 5.2

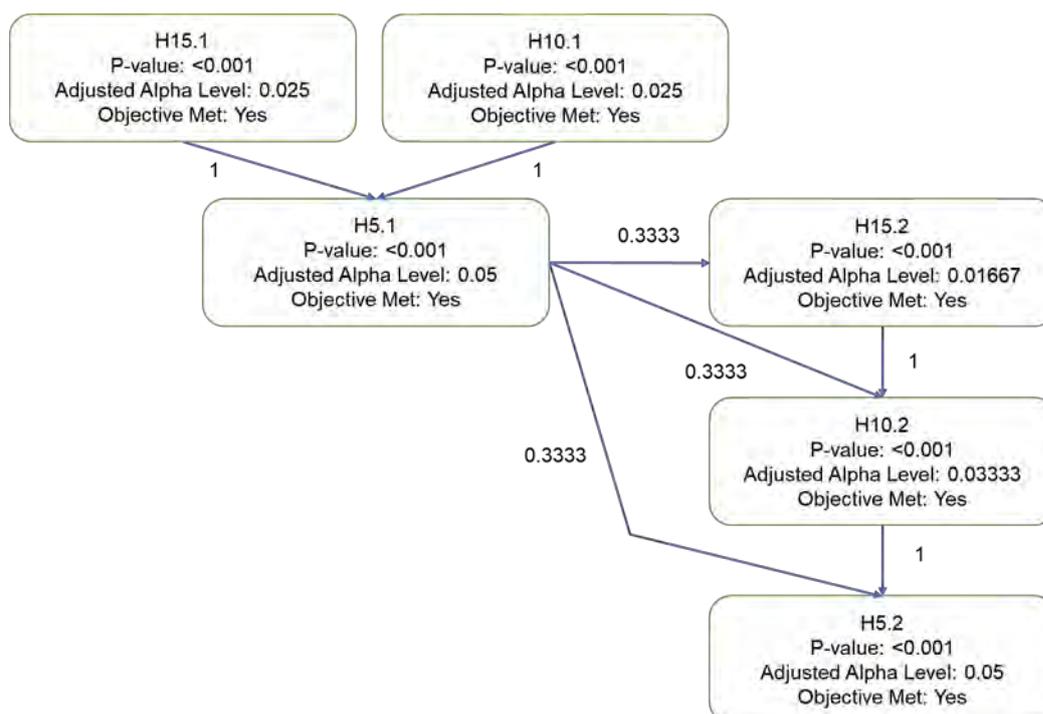
Parameter	TZP 5-mg	TZP 10-mg	TZP 15-mg	Dula 0.75 mg	Total
N	159	158	160	159	636
(years)					
Washout of antidiabetic medication, yes, n (%)	63 (39.6)	64 (40.5)	64 (40.0)	61 (38.4)	252 (39.6)
SBP (mmHg)	130.2 ± 12.7	130.0 ± 15.6	132.2 ± 13.8	130.6 ± 15.4	130.8 ± 14.4
DBP (mmHg)	82.4 ± 9.7	82.6 ± 10.0	83.9 ± 10.0	82.1 ± 10.2	82.8 ± 9.9

Abbreviations: BMI = body mass index; DBP = diastolic blood pressure; Dula = dulaglutide; FSG = fasting serum glucose; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; N = number of patients in population; n = number of patients in the specified category; OAM = oral antihyperglycemic medication; SBP = systolic blood pressure; SD = standard deviation; TZP = tirzepatide; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

Note: unless otherwise noted, data presented are means ± standard deviations.

グラフィカル・アプローチを用いた第一種の過誤を調整した検定の結果

HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量及び体重のベースラインから投与 52 週時までの変化量の解析では、多重性の調整の結果、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群のデュラグルチド 0.75 mg 群に対する優越性が示された (図 2.7.3.2-1)。



Note: Numbers on arrow lines indicate fraction of type 1 error rate carried over to the next test.

- H5.1 : tirzepatide 5 mg 投与はデュラグルチド 0.75 mg 投与に対して優越性を示す
- H10.1 : tirzepatide 10 mg 投与はデュラグルチド 0.75 mg 投与に対して優越性を示す
- H15.1 : tirzepatide 15 mg 投与はデュラグルチド 0.75 mg 投与に対して優越性を示す
- H5.2 : tirzepatide 5 mg 投与はデュラグルチド 0.75 mg 投与に対して優越性を示す
- H10.2 : tirzepatide 10 mg 投与はデュラグルチド 0.75 mg 投与に対して優越性を示す
- H15.2 : tirzepatide 15 mg 投与はデュラグルチド 0.75 mg 投与に対して優越性を示す

図 2.7.3.2-1 グラフィカル・アプローチを用いた第一種の過誤を調整した検定の結果
(mITT 集団、EAS) (GPGO 試験)

HbA1cの結果

HbA1cのベースラインから投与52週時までの低下量は、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び15 mg群でデュラグルチド0.75 mg群と比較して統計学的に有意に大きかった(表2.7.3.2-5)。

投与52週時にHbA1cが7.0%未満、6.5%以下、又は5.7%未満になった被験者の割合は、いずれのtirzepatide群でもデュラグルチド0.75 mg群と比較して統計学的に有意に高かった(表2.7.3.2-5)。HbA1cの各目標値を達成した被験者の割合は、tirzepatide 15 mg群で最も高かった。

表2.7.3.2-5 HbA1cのベースラインから投与52週時までの変化量及びHbA1cの目標値を達成した被験者の割合(mITT集団、EAS)(GPGO試験)

	TZP 5-mg N=159	TZP 10-mg N=158	TZP 15-mg N=160	Dula 0.75 mg N=159
HbA1c (%)				
Efficacy Estimanda				
Baseline → Week 52	8.17 → 5.81	8.20 → 5.63	8.20 → 5.37	8.15 → 6.90
Change from baseline at Week 52	-2.37†††	-2.55†††	-2.82†††	-1.29†††
Difference from dulaglutide 0.75 mg (95% CI)	-1.09*** (-1.27, -0.90)	-1.27*** (-1.45, -1.08)	-1.53*** (-1.71, -1.35)	NA
Percentage of patients with HbA1c <7.0% at Week 52 (%)				
Efficacy Estimand^b	93.7###	96.8###	99.4###	67.3
Percentage of patients with HbA1c ≤6.5% at Week 52 (%)				
Efficacy Estimand^b	92.4###	96.2###	96.9###	40.3
Percentage of patients with HbA1c <5.7% at Week 52 (%)				
Efficacy Estimand^b	51.3###	58.3###	78.6###	2.5

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; Dula = dulaglutide; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; MAR = missing at random; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; NA = not applicable; TZP = tirzepatide.

a. Shown are the least-squares means; MMRM analysis assuming MAR; ANOVA used at baseline.

b. Logistic regression with imputation of missing data at the primary endpoint visit using MMRM analysis.

*** p-value <0.001 versus dulaglutide 0.75 mg subject to type 1 error rate control.

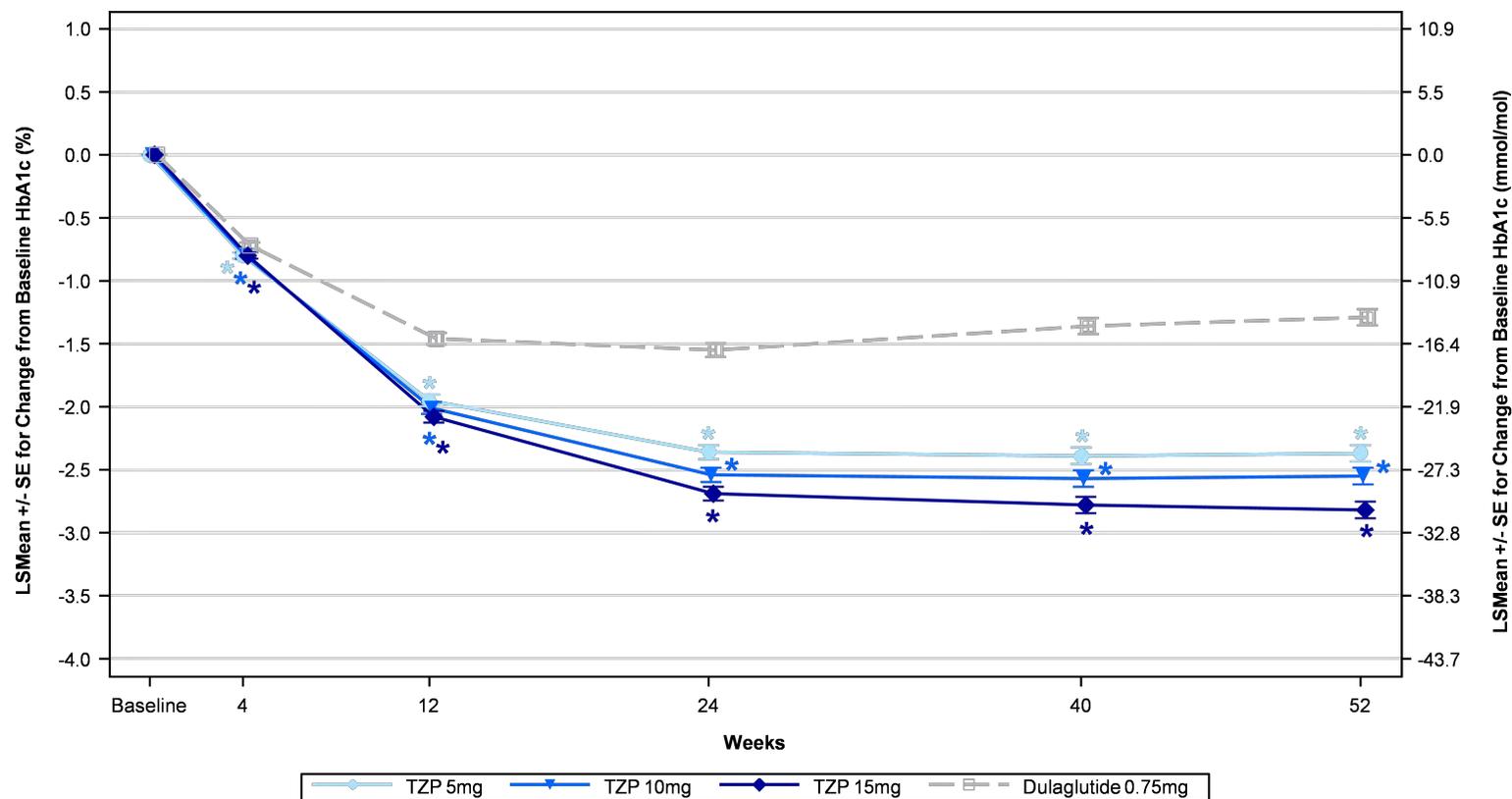
nominal p-value <0.001 versus dulaglutide 0.75 mg, not included in graphical testing procedure.

††† p-value <0.001 versus baseline.

HbA1cの変化量の経時推移

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(図2.7.3.2-2)。

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。



Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; BMI = Body mass index; HbA1c = hemoglobin A1c; LS Means = least squares means; MMRM = mixed model repeated measures; SE = standard error; TZIP = tirzepatide.

Note 1: Only patients with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: Baseline measures are LSMeans +/- SE from ANOVA model: Variable = Treatment (Type III sum of squares).

Note 3: Post-baseline measures are LSMeans +/- SE from MMRM model: Variable = Baseline + Baseline BMI Group (<25 or >=25 kg/m²) + Washout of Antidiabetic Medication + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.

* p-value <0.05 versus dulaglutide 0.75 mg.

図 2.7.3.2-2 HbA1cのベースラインからの変化量の経時推移 (mITT 集団、EAS) (GPGO 試験)

血糖値の結果

空腹時血糖値

空腹時血糖値のベースラインから投与 52 週時までの低下量は、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群でデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して統計学的に有意に大きかった (表 2.7.3.2-6)。

空腹時血糖値の変化量の経時推移

空腹時血糖値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く、この傾向は投与 52 週時まで維持された (図 2.7.3.2-3)。

7 ポイント血糖自己測定値

被験者は、血糖自己測定を、以下の 7 ポイントで実施した。

- 朝食前、昼食前、夕食前
- 朝食、昼食、夕食の開始約 2 時間後
- 就寝前

血糖自己測定値による血糖値の 7 ポイントすべて、食前、及び食後 2 時間の 1 日平均のベースラインから投与 52 週時までの低下量は、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 (表 2.7.3.2-6)。

血糖自己測定値のベースラインから投与 52 週時までの低下量は、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 群と比較して統計学的に有意に大きかった (GPGO 試験治験総括報告書 [第 5.3.5.1.8 項] Table GPGO.5.6)。投与 52 週時の血糖自己測定値による食後血糖値の平均は、いずれの tirzepatide 群でも、毎食後のポイントで食後 2 時間血糖値の基準範囲内 (<140 mg/dL) であった (図 2.7.3.2-4)。

表 2.7.3.2-6 空腹時血糖値及び 7 ポイント血糖自己測定値による血糖プロファイルのベースラインから投与 52 週時までの変化量 (mITT 集団、EAS) (GPGO 試験)

	TZP 5-mg N=159	TZP 10-mg N=158	TZP 15-mg N=160	Dula 0.75 mg N=159
FSG (mg/dL)				
Efficacy Estimand^a				
Baseline → Week 52	166.6 → 109.2	165.6 → 102.5	173.0 → 99.5	163.3 → 135.2
Change from baseline at Week 52	-57.9 ^{†††}	-64.6 ^{†††}	-67.6 ^{†††}	-31.9 ^{†††}
Difference from dulaglutide 0.75 mg (95% CI)	-25.9 ^{###} (-30.7, -21.1)	-32.7 ^{###} (-37.5, -27.8)	-35.7 ^{###} (-40.6, -30.9)	NA
Daily Mean 7-Point SMBG (mg/mL)				
Efficacy Estimand^a				
Overall daily mean				
Baseline → Week 52	206.4 → 124.2	203.6 → 119.0	212.6 → 112.7	199.3 → 153.5
Change from baseline at Week 52	-81.3 ^{†††}	-86.5 ^{†††}	-92.8 ^{†††}	-52.0 ^{†††}
Difference from dulaglutide 0.75 mg (95% CI)	-29.3 ^{###} (-34.1, -24.5)	-34.5 ^{###} (-39.4, -29.6)	-40.8 ^{###} (-45.7, -35.9)	N/A

	TZP 5-mg N=159	TZP 10-mg N=158	TZP 15-mg N=160	Dula 0.75 mg N=159
Premeal daily mean				
Baseline → Week 52	173.7 → 112.6	171.1 → 110.2	181.4 → 106.7	170.4 → 130.6
Change from baseline at Week 52	-61.5 ^{†††}	-63.9 ^{†††}	-67.5 ^{†††}	-43.6 ^{†††}
Difference from dulaglutide 0.75 mg (95% CI)	-18.0 ^{###} (-22.1, -13.8)	-20.4 ^{###} (-24.5, -16.2)	-23.9 ^{###} (-28.1, -19.8)	N/A
2-hour postmeal daily mean				
Baseline → Week 52	238.5 → 135.6	234.5 → 128.3	243.0 → 119.1	228.0 → 175.1
Change from baseline at Week 52	-100.4 ^{†††}	-107.7 ^{†††}	-116.9 ^{†††}	-60.9 ^{†††}
Difference from dulaglutide 0.75 mg (95% CI)	-39.5 ^{###} (-45.7, -33.3)	-46.8 ^{###} (-53.1, -40.5)	-56.0 ^{###} (-62.3, -49.7)	N/A

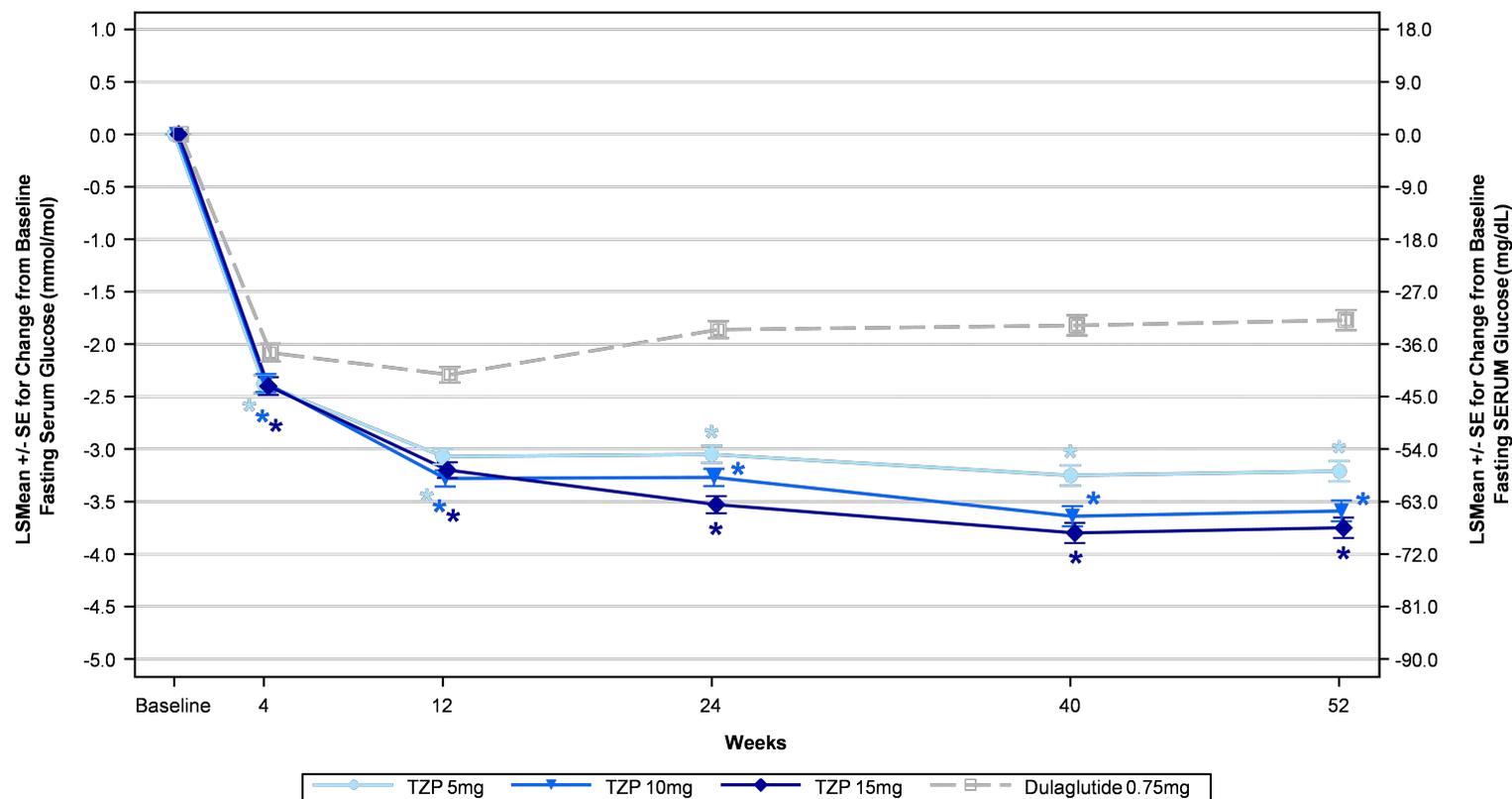
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; Dula = dulaglutide; MAR = missing at random; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; SMBG = self-monitored blood glucose; TZP = tirzepatide.

Note: Shown are the least-squares means.

a. MMRM analysis assuming MAR; ANOVA used at baseline.

nominal p-value <0.001 versus dulaglutide 0.75 mg, not included in graphical testing procedure.

††† p-value <0.001 versus baseline.



Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; BMI = body mass index; HbA1c = hemoglobin A1c; LS Means = least squares means; MMRM = mixed model repeated measures; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

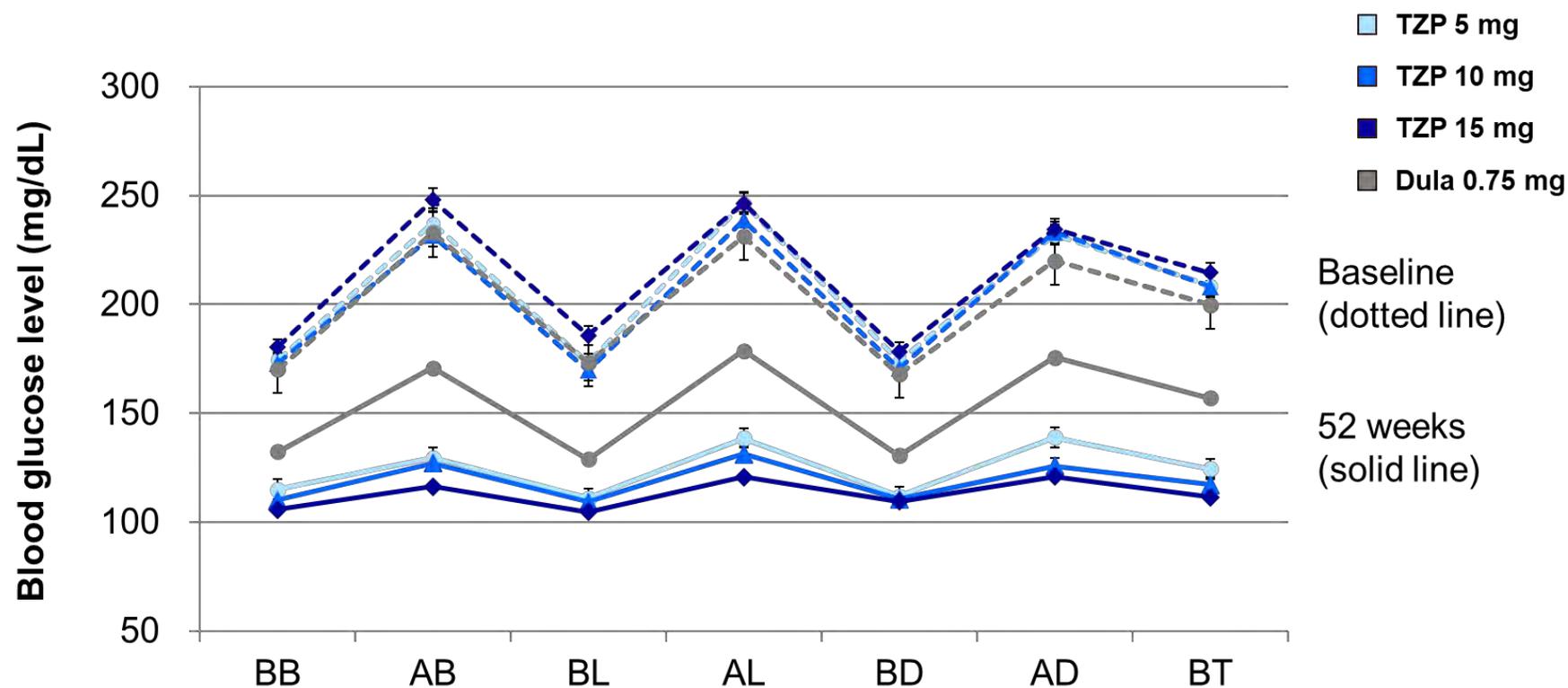
Note 1: Only patients with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: Baseline measures are LSMeans +/- SE from ANOVA model: Variable = Treatment (Type III sum of squares).

Note 3: Post-baseline measures are LSMeans +/- SE from MMRM model: Variable = Baseline + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Baseline BMI Group (<25 or >=25 kg/m²) + Washout of Antidiabetic Medication + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.

* p-value <0.05 versus dulaglutide 0.75 mg.

図 2.7.3.2-3 空腹時血糖値のベースラインからの変化量の経時推移 (mITT 集団、EAS) (GPGO 試験)



Abbreviations: AB = after breakfast; AD = after dinner; AL = after lunch; ANCOVA = analysis of covariance; BB = before breakfast; BD = before dinner; BL = before lunch;

Dula = dulaglutide; mITT = modified intent-to-treat; SMBG = self-monitored blood glucose; TZP = tirzepatide.

Note: ANCOVA analysis.

Note: Shown are least-squares mean values \pm standard errors.

図 2.7.3.2-4 ベースライン及び投与 52 週時の 7 ポイント血糖自己測定値 (mITT 集団、EAS) (GPGO 試験)

体重の結果

体重のベースラインから投与 52 週時までの減少量は、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群でデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して統計学的に有意に大きかった (表 2.7.3.2-7)。

投与 52 週時に体重がベースラインから 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 群と比較して統計学的に有意に高かった (表 2.7.3.2-7)。Tirzepatide の用量が高いほど、体重減少の各目標値を達成した被験者の割合は高かった。

表 2.7.3.2-7 体重のベースラインから投与 52 週時までの変化量及び体重減少の目標値を達成した被験者の割合 (mITT 集団、EAS) (GPGO 試験)

	TZP 5-mg N=159	TZP 10-mg N=158	TZP 15-mg N=160	Dula 0.75 mg N=159
Body Weight (kg)				
Efficacy Estimand^a				
Baseline → Week 52	78.6 → 73.0	79.1 → 70.3	78.9 → 68.1	76.5 → 78.2
Change from baseline at Week 52	-5.8 ^{†††}	-8.5 ^{†††}	-10.7 ^{†††}	-0.5
Difference from dulaglutide 0.75 mg (95% CI)	-5.2 ^{***} (-6.4, -4.1)	-7.9 ^{***} (-9.1, -6.8)	-10.1 ^{***} (-11.3, -9.0)	NA
Percentage of patients with Weight Loss ≥5% at Week 52 (%)				
Efficacy Estimand^b	60.8 ^{###}	82.1 ^{###}	89.3 ^{###}	10.7
Percentage of patients with Weight Loss ≥10% at Week 52 (%)				
Efficacy Estimand^b	34.2 ^{###}	50.0 ^{###}	66.7 ^{###}	3.1
Percentage of patients with Weight Loss ≥15% at Week 52 (%)				
Efficacy Estimand^b	16.5 ^{###}	25.6 ^{###}	44.7 ^{###}	0.6

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; Dula = dulaglutide; LS = least-squares; MAR = missing at random; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; TZP = tirzepatide.

a. Shown are the least-squares means; MMRM analysis assuming MAR; ANOVA used at baseline.

b. Logistic regression with imputation of missing data at the primary endpoint visit using MMRM analysis.

*** p-value <0.001 versus dulaglutide 0.75 mg subject to type 1 error rate control.

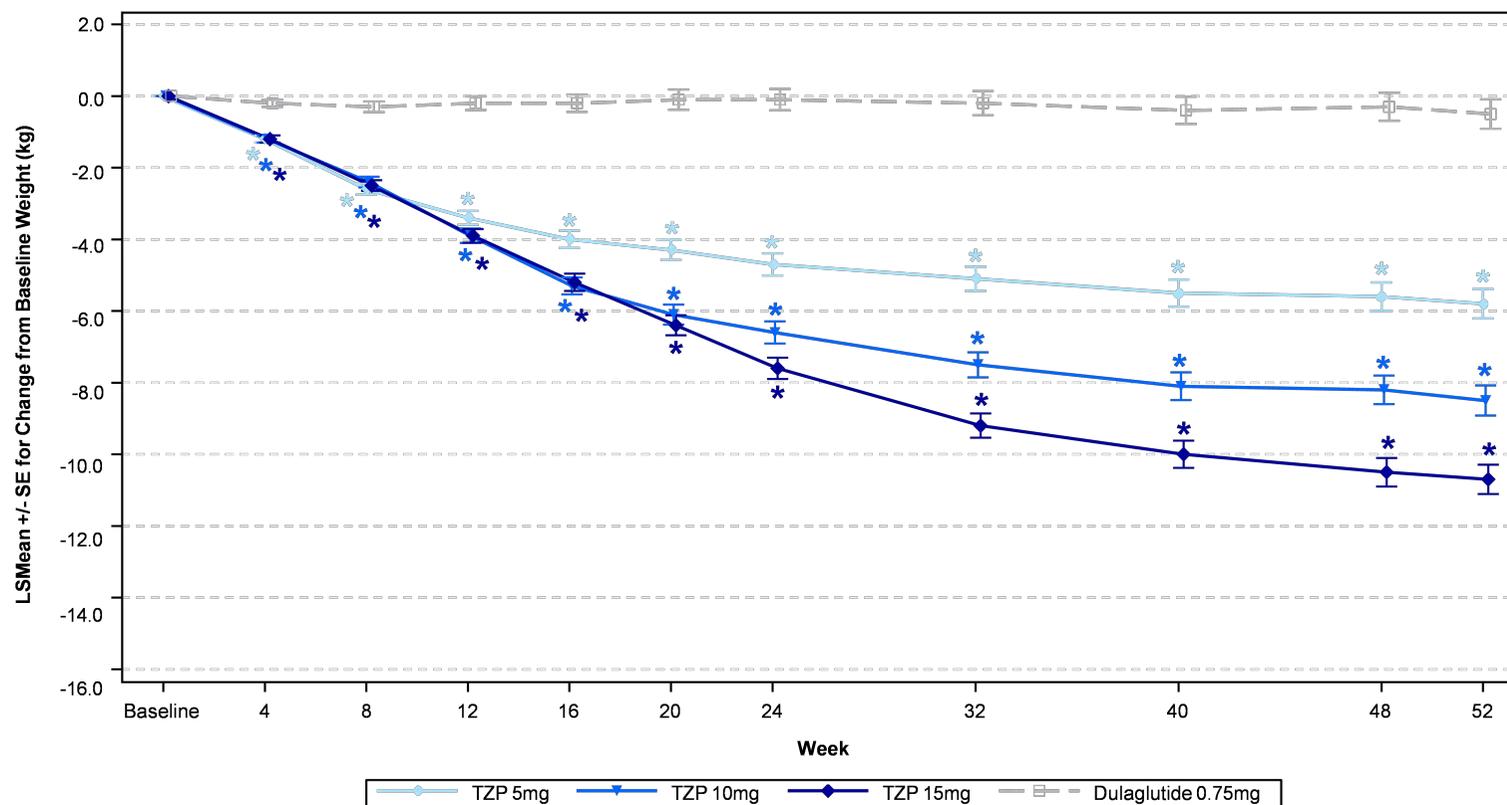
nominal p-value <0.001 versus dulaglutide 0.75 mg, not included in graphical testing procedure.

††† p-value <0.001 versus baseline.

体重の変化量の経時推移

体重のベースラインからの減少量は、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 (図 2.7.3.2-5)。

体重は投与 52 週時まで継続して減少した。体重のベースラインからの減少量は、投与 12 週時まで tirzepatide 群間で類似しており、それ以降では tirzepatide 群間で差が見られるようになった。投与 12 週時以降では、tirzepatide の用量が高いほど体重のベースラインからの減少量は大きかった。



Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; HbA1c = hemoglobin A1c; LS Means = least squares means; MMRM = mixed model repeated measures; SE = standard error; TZIP = tirzepatide.

Note 1: Only patients with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: Post-baseline measures are LSMeans +/- SE from MMRM model: Variable = Baseline + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Washout of Antidiabetic Medication + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.

* p-value <0.05 versus dulaglutide 0.75 mg.

図 2.7.3.2-5 体重のベースラインからの変化量の経時推移 (mITT 集団、EAS) (GPGO 試験)

脂質パラメータの結果

中性脂肪、総コレステロール、LDL コレステロール、及び VLDL コレステロールは、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群でベースラインと比較して投与 52 週時に統計学的に有意に低下し、HDL コレステロールはベースラインと比較して投与 52 週時に統計学的に有意に上昇した。

中性脂肪、総コレステロール、LDL コレステロール、及び VLDL コレステロールのベースラインから投与 52 週時までの低下率は、いずれの tirzepatide 群でもデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して統計学的に有意に大きかった。また、HDL コレステロールのベースラインから投与 52 週時までの上昇率は、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 (表 2.7.3.2-8)。

表 2.7.3.2-8 脂質パラメータのベースラインから投与 52 週時までの変化量
(mITT 集団、EAS) (GPGO 試験)

Parameter	TZP 5 mg (N=159)	TZP 10 mg (N=158)	TZP 15 mg (N=160)	Dula 0.75 mg (N=159)
Triglycerides				
Baseline (mg/dL)	150.9	153.5	145.5	138.2
Change from baseline at 52 weeks (mg/dL)	-39.8	-48.1	-55.3	-12.1
Percent change from baseline at 52 weeks (%)	-27.1 ^{†††}	-32.8 ^{†††}	-37.7 ^{†††}	-8.2 ^{††}
Percent change difference from dulaglutide at 52 weeks (%) (95% CI)	-20.6 ^{###} (-27.5, -13.0)	-26.7 ^{###} (-33.2, -19.7)	-32.1 ^{###} (-38.0, -25.6)	N/A
Total cholesterol				
Baseline (mg/dL)	194.9	191.0	186.9	190.8
Change from baseline at 52 weeks (mg/dL)	-19.2	-22.0	-29.3	-7.2
Percent change from baseline at 52 weeks (%)	-10.04 ^{†††}	-11.55 ^{†††}	-15.35 ^{†††}	-3.76 ^{†††}
Percent change difference from dulaglutide at 52 weeks (%) (95% CI)	-6.53 ^{###} (-9.35, -3.62)	-8.10 ^{###} (-10.90, -5.21)	-12.04 ^{###} (-14.71, -9.28)	N/A
HDL-C				
Baseline (mg/dL)	51.3	50.3	48.7	50.8
Change from baseline at 52 weeks (mg/dL)	1.9	2.7	2.9	0.0
Percent change from baseline at 52 weeks (%)	3.78 ^{††}	5.39 ^{†††}	5.86 ^{†††}	0.03
Percent change difference from dulaglutide at 52 weeks (%) (95% CI)	3.74 [#] (0.42, 7.17)	5.35 ^{##} (1.94, 8.87)	5.82 ^{###} (2.41, 9.35)	N/A
LDL-C				
Baseline (mg/dL)	107.8	103.9	103.2	107.5
Change from baseline at 52 weeks (mg/dL)	-12.7	-13.5	-20.3	-5.1
Percent change from baseline at 52 weeks (%)	-12.0 ^{†††}	-12.8 ^{†††}	-19.3 ^{†††}	-4.8 [†]
Percent change difference from dulaglutide at 52 weeks (%) (95% CI)	-7.6 ^{##} (-12.4, -2.5)	-8.4 ^{##} (-13.2, -3.3)	-15.2 ^{###} (-19.6, -10.5)	N/A

Parameter	TZP 5 mg (N=159)	TZP 10 mg (N=158)	TZP 15 mg (N=160)	Dula 0.75 mg (N=159)
VLDL-C				
Baseline (mg/dL)	30.2	30.7	29.1	27.6
Change from baseline at 52 weeks (mg/dL)	-7.9	-9.6	-11.0	-2.3
Percent change from baseline at 52 weeks (%)	-27.0†††	-32.7†††	-37.6†††	-8.0†
Percent change difference from dulaglutide at 52 weeks (%) (95% CI)	-20.6### (-27.5, -13.1)	-26.8### (-33.2, -19.8)	-32.2### (-38.2, -25.7)	N/A

Abbreviations: CI = confidence interval; Dula = dulaglutide; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide; VLDL-C = very-low-density lipoproteins cholesterol.

Note: MMRM analysis.

Note: Shown are the estimated means values.

#nominal p-value <0.05, ##nominal p-value <0.01, ###nominal p-value <0.001 versus dulaglutide 0.75 mg, not included in graphical testing procedure.

† p-value <0.05, †† p-value <0.01, ††† p-value <0.001 versus baseline.

患者報告アウトカムの結果

EQ-5D-5L

EQ-5D-5L 健康状態スコアは、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群のいずれの群でもベースラインから有意な改善が認められなかった（表 2.7.3.2-9）。健康状態の自己評価を視覚的に記録する EQ VAS スコアは、いずれの tirzepatide 群でも投与 52 週時にベースラインから統計学的に有意に改善した。EQ VAS 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 群との間に統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.3.2-9）。

表 2.7.3.2-9 EQ-5D-5L VAS スコア及び健康状態スコアのベースラインから投与 52 週時までの変化量 (mITT 集団、EAS) (GPGO 試験)

Parameters	TZP 5 mg (N=159)	TZP 10 mg (N=158)	TZP 15 mg (N=160)	Dula 0.75 mg (N=159)
EQ-5D-5L Index (Japan)				
Baseline	0.95	0.95	0.96	0.96
Change from baseline at 52 weeks ^a	0.01	0.01	0.00	-0.01
Change difference from dulaglutide (95% CI) at 52 weeks ^a	0.02# (0.00, 0.03)	0.02# (0.00, 0.03)	0.00 (-0.01, 0.02)	N/A
EQ VAS				
Baseline	79.2	80.4	81.0	80.2
Change from baseline at 52 weeks ^a	3.2†††	3.7†††	1.9†	2.0†
Change difference from dulaglutide (95% CI) at 52 weeks ^a	1.2 (-1.2, 3.6)	1.7 (-0.7, 4.1)	-0.1 (-2.5, 2.3)	N/A

Abbreviations: CI = confidence interval; Dula = dulaglutide; mITT = modified intent-to-treat; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; MMRM = mixed model repeated measure; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide; VAS = visual analog scale.

a. MMRM analysis.

Note: Shown are the least-squares means.

p<0.05, ## p<0.01, ### p<0.001 versus dulaglutide 0.75 mg.

† p-value <0.05, †† p-value <0.001 versus baseline.

DTSQ

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)。

表 2.7.3.2-10 DTSQスコアのベースラインから投与52週時までの変化量 (mITT 集団、EAS)
(GPGO 試験)

Parameters	TZP 5 mg (N=159)	TZP 10 mg (N=158)	TZP 15 mg (N=160)	Dula 0.75 mg (N=159)
How often have you felt that your blood sugars have been unacceptably high recently (score)				
Baseline	2.9	3.0	3.0	2.9
Change from baseline at 52 weeks ^a	-1.7	-1.8	-2.3	-0.6
Change difference from dulaglutide (95% CI) at 52 weeks ^a	-1.17### (-1.52, -0.82)	-1.21### (-1.57, -0.86)	-1.68### (-2.03, -1.32)	N/A
How often have you felt that your blood sugars have been unacceptably low recently (score)				
Baseline	0.6	0.4	0.6	0.5
Change from baseline at 52 weeks ^a	-1.1	-0.9	-0.9	-0.8
Change difference from dulaglutide (95% CI) at 52 weeks ^a	-0.22 (-0.57, 0.14)	-0.01 (-0.37, 0.35)	-0.10 (-0.46, 0.26)	N/A
Total score of treatment satisfaction				
Baseline	23.4	23.6	23.5	23.9
Change from baseline at 52 weeks ^a	11.5	12.1	12.3	8.9
Change difference from dulaglutide (95% CI) at 52 weeks ^a	2.55### (1.16, 3.93)	3.16### (1.75, 4.56)	3.38### (1.98, 4.78)	N/A

Abbreviations: CI = confidence interval; DTSQ = diabetes treatment satisfaction questionnaire; Dula = dulaglutide; mITT = modified intent-to-treat; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; MMRM = mixed model repeated measure; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.

a. MMRM analysis.

Note: Shown are the least-squares means.

p<0.001 versus dulaglutide 0.75 mg.

2.7.3.2.2 GPGP 試験

GPGP 試験の試験デザインは表 2.7.3.1-1 及び第 2.7.6.20 項に示した。

本項では、GPGP 試験の tirzepatide 用量別の結果を示す。併用した経口血糖降下薬別の結果は GPGP 試験治験総括報告書 (第 5.3.5.2.1 項) に記載した。

被験者の内訳

無作為割り付けされた 443 例が治験薬の投与を 1 回以上受け、mITT 集団に含まれた。このうち 417 例 (94.1%) が試験を完了し、398 例 (89.8%) が治験薬の投与を完了した (表 2.7.3.2-11)。mITT 集団の 443 例全例が EAS に含まれた。

表 2.7.3.2-11 被験者の内訳 (無作為割付集団) (GPGP 試験)

Patient Disposition	n (%)			
	TZP 5 mg N=148	TZP 10 mg N=147	TZP 15 mg N=148	Total N=443
Completed Study	145 (98.0)	139 (94.6)	133 (89.9)	417 (94.1)
Completed Treatment	137 (92.6)	136 (92.5)	125 (84.5)	398 (89.8)
Discontinued from Study Drug	11 (7.4)	11 (7.5)	23 (15.5)	45 (10.2)
Discontinued from Study Prior to Primary Endpoint Visit	3 (2.0)	8 (5.4)	15 (10.1)	26 (5.9)
Discontinued from Study at or After Primary Endpoint Visit	0	0	0	0

Abbreviations: N = number of patients in population; n = number of patients in the specified category; TZP = tirzepatide.

試験の中止

主要評価時点 (投与 52 週時) より前、及び主要評価時点以降の試験の中止理由を表 2.7.3.2-12 に示す。

表 2.7.3.2-12 試験の中止理由 (無作為割付集団) (GPGP 試験)

Patient Disposition	n (%)			
	TZP 5 mg N=148	TZP 10 mg N=147	TZP 15 mg N=148	Total N=443
Completed Study	145 (98.0)	139 (94.6)	133 (89.9)	417 (94.1)
Discontinued from Study Prior to Primary Endpoint Visit	3 (2.0)	8 (5.4)	15 (10.1)	26 (5.9)
Adverse Event	2 (1.4)	5 (3.4)	11 (7.4)	18 (4.1)
Withdrawal by Subject	1 (0.7)	3 (2.0)	4 (2.7)	8 (1.8)
Discontinued from Study at or After Primary Endpoint Visit	0	0	0	0

Abbreviations: N = number of patients in population; n = number of patients in the specified category; TZP = tirzepatide.

治験薬の投与中止

治験薬の投与中止理由を表 2.7.3.2-13 に示す。

表 2.7.3.2-13 治験薬の投与中止理由 (無作為割付集団) (GPGP 試験)

Patient Disposition	n (%)			
	TZP 5 mg N=148	TZP 10 mg N=147	TZP 15 mg N=148	Total N=443
Completed Treatment	137 (92.6)	136 (92.5)	125 (84.5)	398 (89.8)
Without rescue medication	137 (92.6)	136 (92.5)	125 (84.5)	398 (89.8)

Patient Disposition	n (%)			
	TZP 5 mg N=148	TZP 10 mg N=147	TZP 15 mg N=148	Total N=443
With rescue medication	0	0	0	0
Discontinued from Study Drug	11 (7.4)	11 (7.5)	23 (15.5)	45 (10.2)
Adverse Event	8 (5.4)	8 (5.4)	17 (11.5)	33 (7.4)
Physician Decision	2 (1.4)	0	0	2 (0.5)
Protocol Deviation	0	0	2 (1.4)	2 (0.5)
Withdrawal by Subject	1 (0.7)	3 (2.0)	4 (2.7)	8 (1.8)

Abbreviations: N = number of patients in population; n = number of patients in the specified category; TZP = tirzepatide.

人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は tirzepatide 群間で均衡していた (表 2.7.3.2-14)。

表 2.7.3.2-14 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性 (mITT 集団) (GPGP 試験)

Parameter	TZP 5-mg	TZP 10-mg	TZP 15-mg	Total
N	148	147	148	443
Sex, Male, n (%)	119 (80.4)	113 (76.9)	104 (70.3)	336 (75.8)
Age (years)	57.7 ± 11.0	56.9 ± 11.2	56.5 ± 10.4	57.0 ± 10.8
HbA1c (%)	8.53 ± 1.15	8.56 ± 1.05	8.59 ± 1.09	8.56 ± 1.09
FSG (mg/dL)	173.83 ± 45.14	175.38 ± 43.19	173.64 ± 45.64	174.28 ± 44.58
BMI (kg/m²)	27.69 ± 4.31	27.60 ± 4.03	28.42 ± 5.88	27.90 ± 4.81
Weight (kg)	77.65 ± 14.81	76.58 ± 14.76	78.29 ± 18.38	77.51 ± 16.06
Duration of T2DM (years)	9.50 ± 6.22	9.67 ± 6.27	10.21 ± 6.41	9.79 ± 6.29
Prior Use of OAM, yes, n (%)	148 (100.0)	147 (100.0)	148 (100.0)	443 (100.0)
SBP (mmHg)	130.47 ± 13.93	130.33 ± 13.43	128.86 ± 14.10	129.88 ± 13.81
DBP (mmHg)	79.98 ± 9.97	80.10 ± 10.02	79.41 ± 10.52	79.83 ± 10.16

Abbreviations: BMI = body mass index; DBP = diastolic blood pressure; FSG = fasting serum glucose; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; N = number of patients in population; n = number of patients in the specified category; OAM = oral antihyperglycemic medication; SBP = systolic blood pressure; TZP = tirzepatide.

Note: unless otherwise noted, data presented are means ± standard deviations.

HbA1c の結果

HbA1c は、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群で投与 52 週時にベースラインから臨床的に意味のある低下を示した (表 2.7.3.2-15)。Tirzepatide の用量が高いほど、HbA1c のベースラインからの低下量は大きかった。

ほとんどの被験者が投与 52 週時に HbA1c 7.0%未満を達成した。Tirzepatide 10 mg 及び 15 mg 群では、60%以上の被験者が投与 52 週時に HbA1c 5.7%未満を達成した (表 2.7.3.2-15)。

表 2.7.3.2-15 HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量及び HbA1c の目標値を達成した被験者の割合 (mITT 集団、EAS) (GPGP 試験)

	TZP 5 mg N=148	TZP 10 mg N=147	TZP 15 mg N=148
HbA1c (%)			
Efficacy Estimand^a			
Baseline → Week 52	8.53 → 6.00	8.58 → 5.58	8.56 → 5.55
Change from baseline at Week 52	-2.57	-2.98	-3.02
Percentage of patients with HbA1c <7.0% at Week 52 (%)			
Efficacy Estimand^b	92.57	97.95	96.55
Percentage of patients with HbA1c ≤6.5% at Week 52 (%)			
Efficacy Estimand^b	87.16	93.15	91.72
Percentage of patients with HbA1c <5.7% at Week 52 (%)			
Efficacy Estimand^b	37.16	67.12	71.03

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; HbA1c = glycosylated hemoglobin; MAR = missing at random; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; TZP = tirzepatide.

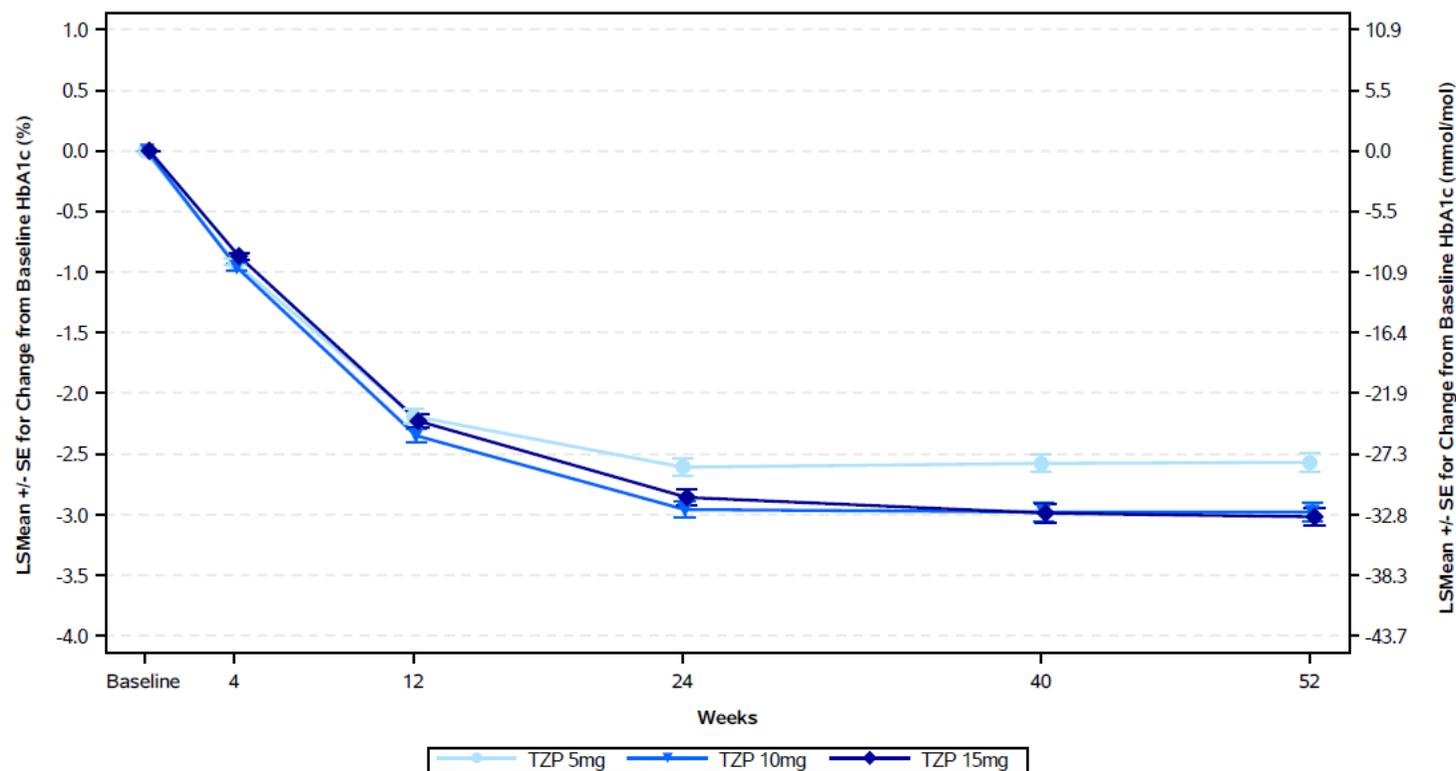
- Shown are the least-squares means; MMRM analysis assuming MAR: ANOVA used at baseline.
- Missing data at the primary endpoint visit were imputed by using MMRM analysis.

HbA1c の変化量の経時推移

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 2.7.3.2-6)。

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。

Subgroup: All OAM



Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; HbA1c = hemoglobin A1c; LS Means = least squares means; MMRM = mixed model repeated measures; OAM = oral antidiabetic medication; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

Note 1: Only patients with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: Post-baseline measures are LSMeans +/- SE from MMRM model: Variable = Baseline + OAM Group 1 + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.

図 2.7.3.2-6 HbA1cのベースラインからの変化量の経時推移 (mITT 集団、EAS) (GPGP 試験)

血糖値の結果

空腹時血糖値

空腹時血糖値は、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群で投与 52 週時にベースラインから臨床的に意味のある低下を示した (表 2.7.3.2-16)。Tirzepatide の用量が高いほど、空腹時血糖値のベースラインからの低下量は大きかった。

空腹時血糖値の変化量の経時推移

いずれの tirzepatide 群でも投与 4 週時から空腹時血糖値の低下が認められた (図 2.7.3.2-7)。

空腹時血糖値のベースラインからの低下量は、tirzepatide 5 mg 群では投与 12 週時、tirzepatide 10 mg 及び 15 mg 群では投与 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。

7 ポイント血糖自己測定値

被験者は、血糖自己測定を、以下の 7 ポイントで実施した。

- 朝食前、昼食前、夕食前
- 朝食、昼食、夕食の開始約 2 時間後
- 就寝前

血糖自己測定値による血糖値の 7 ポイントすべて、食前、及び食後 2 時間の 1 日平均は、いずれの tirzepatide 群でも投与 52 週時にベースラインから低下した (表 2.7.3.2-16)。

血糖自己測定値は、7 ポイントすべてで、いずれの tirzepatide 群でも投与 52 週時にベースラインから低下した (GPGP 試験治験総括報告書 [第 5.3.5.2.1 項] Table GPGP.5.3)。Tirzepatide 群を通じて、血糖自己測定値のベースラインから投与 52 週時までの低下量は、朝食後 2 時間と昼食後 2 時間で類似しており、夕食後 2 時間及び就寝時で朝食後及び昼食後 2 時間と比較して小さかった。Tirzepatide 10 mg 及び 15 mg 群では、投与 52 週時の血糖自己測定値による食後血糖値の平均は、毎食後のポイントで食後 2 時間血糖値の基準範囲内 (<140 mg/dL) であった (図 2.7.3.2-8)。

表 2.7.3.2-16 空腹時血糖値及び 7 ポイント血糖自己測定値による血糖プロファイルのベースラインから投与 52 週時までの変化量 (mITT 集団、EAS) (GPGP 試験)

	TZP 5 mg N=148	TZP 10 mg N=147	TZP 15 mg N=148
FSG (mg/dL)			
Efficacy Estimand^a			
Baseline → Week 52	173.8 → 115.9	175.8 → 103.2	173.1 → 100.0
Change from baseline at Week 52	-58.6	-71.2	-74.4
Daily Mean 7-Point SMBG (mg/mL)			
Efficacy Estimand^a			
Overall daily mean			
Baseline → Week 52	211.3 → 132.4	215.3 → 118.3	210.7 → 116.2
Change from baseline at Week 52	-80.0	-94.1	-96.3
Premeal daily mean			

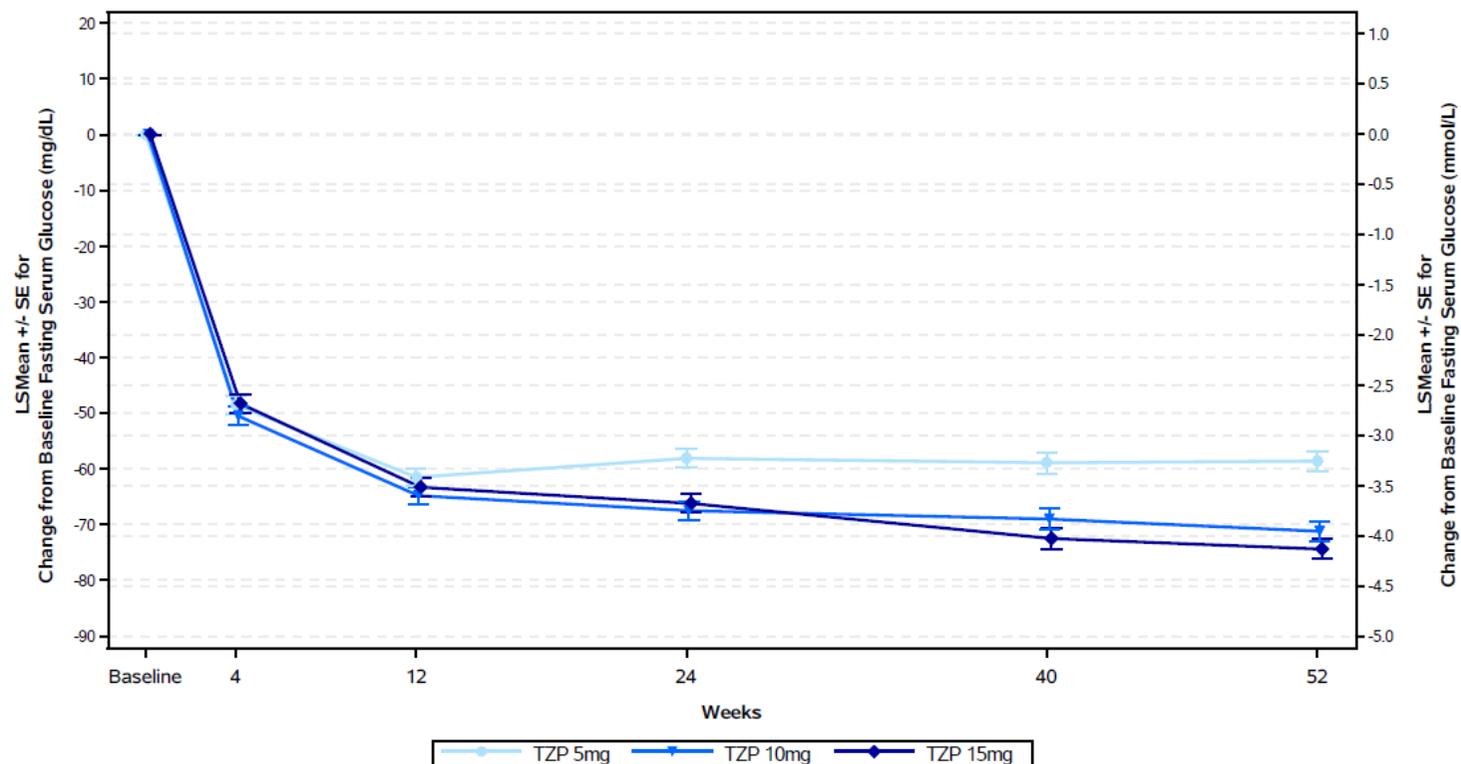
	TZP 5 mg N=148	TZP 10 mg N=147	TZP 15 mg N=148
Baseline → Week 52	179.8 → 117.3	181.4 → 107.2	178.9 → 106.7
Change from baseline at Week 52	-62.7	-72.8	-73.3
2-hour postmeal daily mean			
Baseline → Week 52	240.3 → 147.5	246.6 → 130.0	240.9 → 126.2
Change from baseline at Week 52	-95.2	-112.7	-116.5

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; MAR = missing at random; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; SMBG = self-monitored blood glucose; TZP = tirzepatide.

Note: Shown are the least-squares means.

a. MMRM analysis assuming MAR; ANOVA used at baseline.

Subgroup: All OAM



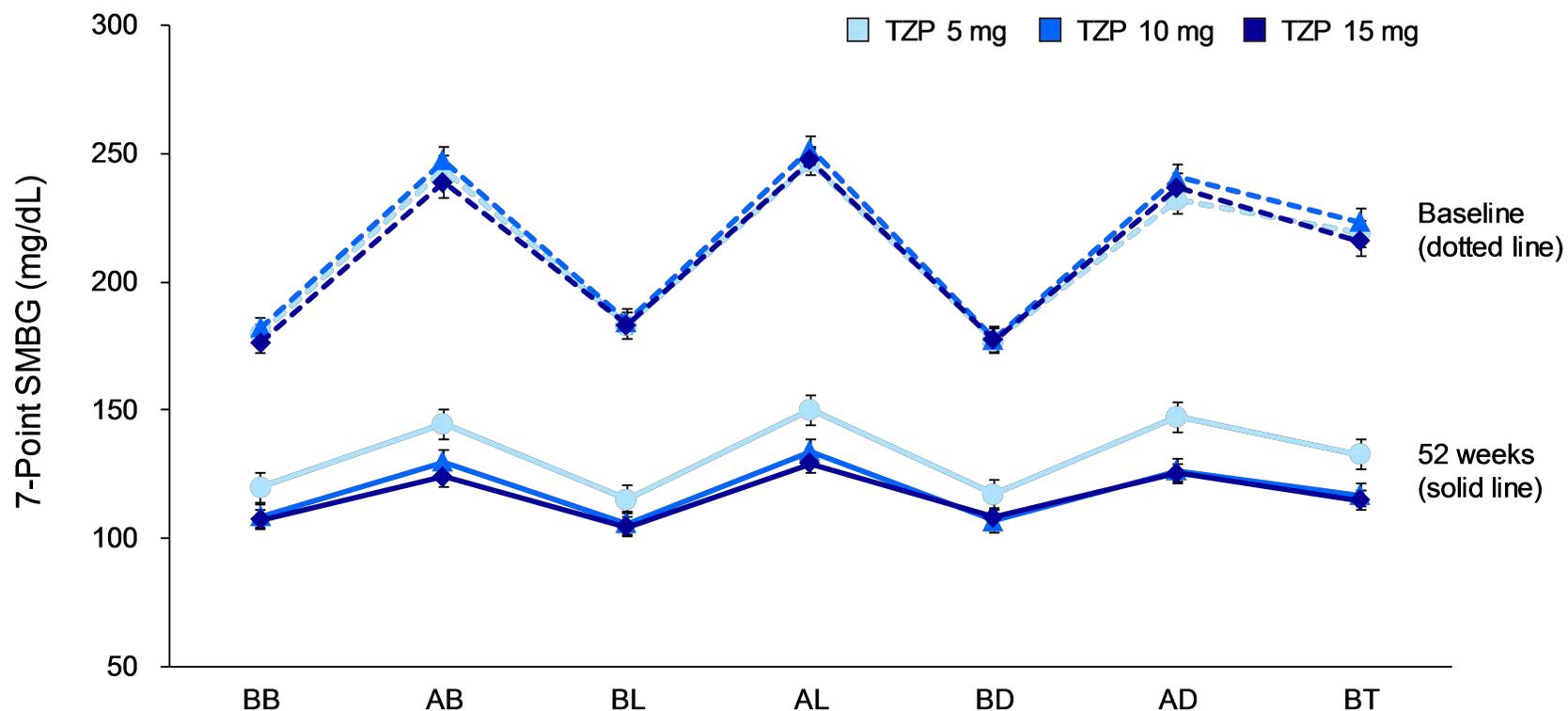
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; LSMean = least squares means; MMRM = mixed model repeated measures; OAM = oral antidiabetic medication; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

Note 1: Only patients with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: Baseline measures are LSMeans +/- SE from ANOVA model: Variable = Treatment (Type III sum of squares).

Note 3: Post-baseline measures are LSMeans +/- SE from MMRM model: Variable = Baseline + OAM Group 1 + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.

図 2.7.3.2-7 空腹時血糖値のベースラインからの変化量の経時推移 (mITT 集団、EAS) (GPGP 試験)



Abbreviations: AB = after breakfast; AD = after dinner; AL = after lunch; BB = before breakfast; BD = before dinner; BL = before lunch; BT = bedtime; LSmean = least-squares mean; SE = standard error; SMBG = self-monitored blood glucose; TZP = tirzepatide.

Note: The conversion factor between mmol/L and mg/dL is 0.0555.

Note 2: Shown are LSmean ± SE.

図 2.7.3.2-8 ベースライン及び投与 52 週時の 7 ポイント血糖自己測定値 (mITT 集団、EAS) (GPGP 試験)

体重の結果

体重は、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群で投与 52 週時にベースラインから低下した (表 2.7.3.2-17)。

Tirzepatide の用量が高いほど、投与 52 週時に体重がベースラインから 5%、10%、及び 15%以上減少した被験者の割合は高かった (表 2.7.3.2-17)。

表 2.7.3.2-17 体重のベースラインから投与 52 週時までの変化量及び体重減少の目標値を達成した被験者の割合 (mITT 集団、EAS) (GPGP 試験)

	TZP 5 mg N=148	TZP 10 mg N=147	TZP 15 mg N=148
Body Weight (kg)			
Efficacy Estimand^a			
Baseline → Week 52	77.7 → 74.1	76.6 → 70.4	78.1 → 67.7
Change from baseline at Week 52	-3.8	-7.5	-10.2
Percentage of patients with Weight Loss ≥5% at Week 52 (%)			
Efficacy Estimand^b	43.92	70.55	84.14
Percentage of patients with Weight Loss ≥10% at Week 52 (%)			
Efficacy Estimand^b	19.59	47.95	63.45
Percentage of patients with Weight Loss ≥15% at Week 52 (%)			
Efficacy Estimand^b	6.76	28.77	40.69

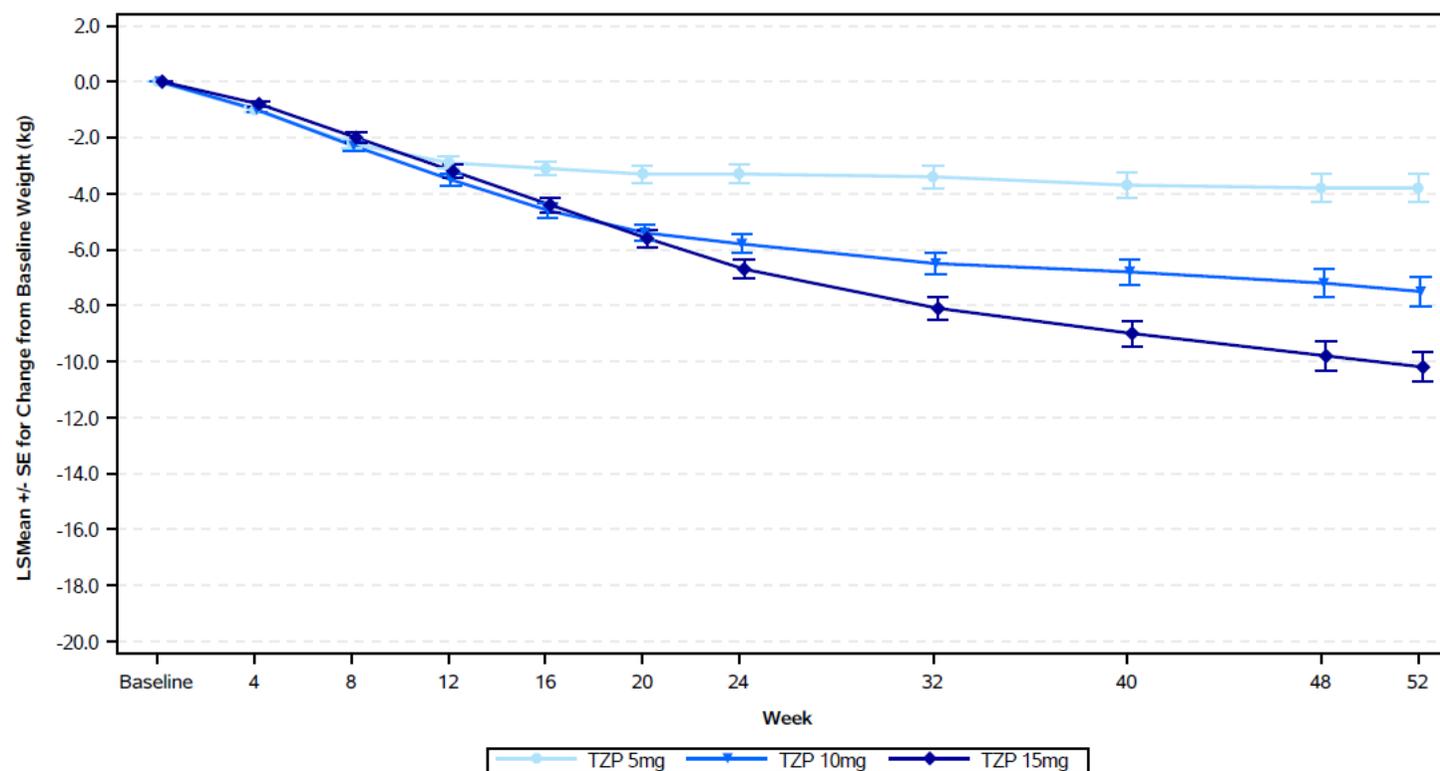
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; MAR = missing at random; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; TZP = tirzepatide.

- Shown are the least-squares means; MMRM analysis assuming MAR; ANOVA used at baseline.
- Missing data at the primary endpoint visit were imputed by using MMRM analysis.

体重の変化量の経時推移

体重のベースラインからの減少量は、投与 12 週時までは tirzepatide 群間で類似しており、それ以降では tirzepatide 5 mg 群と比較して 10 mg 及び 15 mg 群で大きかった。Tirzepatide 10 mg 及び 15 mg 群での減少量は、投与 12 週時以降投与 20 週時までは類似しており、投与 20 週時以降では tirzepatide 10 mg 群と比較して 15 mg 群で大きかった。(図 2.7.3.2-9)。

Subgroup: All OAM



Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; LSMean = least squares mean; MMRM = mixed model repeated measures; OAM = oral antihyperglycemic medication; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

Note 1: Only patients with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: Post-baseline measures are LSMeans +/- SE from MMRM model: Variable = Baseline + OAM Group 1 + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.

図 2.7.3.2-9 体重のベースラインからの変化量の経時推移 (mITT 集団、EAS) (GPGP 試験)

脂質パラメータの結果

中性脂肪、総コレステロール、LDL コレステロール、及び VLDL コレステロールは、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群で投与 52 週時にベースラインから低下した。また、HDL コレステロールは、いずれの tirzepatide 群でも投与 52 週時にベースラインから上昇した (表 2.7.3.2-18)。いずれの脂質パラメータでも、ベースラインから投与 52 週時までの変化率は、tirzepatide 15 mg 群で最も数値的に大きかった。

表 2.7.3.2-18 脂質パラメータのベースラインから投与 52 週時までの変化量 (mITT 集団、EAS)
(GPGP 試験)

Parameters	TZP 5 mg (N=148)	TZP 10 mg (N=147)	TZP 15 mg (N=148)
Triglycerides			
Baseline (mg/dL)	133.4	135.3	142.0
Change from baseline at 52 weeks (mg/dL)	-30.0	-42.6	-51.1
Percent change from baseline at 52 weeks (%)	-21.9	-31.1	-37.4
Total cholesterol			
Baseline (mg/dL)	181.0	181.7	187.5
Change from baseline at 52 weeks (mg/dL)	-20.4	-24.5	-26.7
Percent change from baseline at 52 weeks (%)	-11.1	-13.4	-14.6
HDL-C			
Baseline (mg/dL)	51.2	51.2	52.4
Change from baseline at 52 weeks (mg/dL)	0.4	1.3	2.6
Percent change from baseline at 52 weeks (%)	0.85	2.43	5.11
LDL-C			
Baseline (mg/dL)	96.9	96.4	100.1
Change from baseline at 52 weeks (mg/dL)	-13.3	-14.7	-17.6
Percent change from baseline at 52 weeks (%)	-13.6	-15.1	-18.0
VLDL-C			
Baseline (mg/dL)	26.7	27.0	28.4
Change from baseline at 52 weeks (mg/dL)	-5.9	-8.5	-10.2
Percent change from baseline at 52 weeks (%)	-21.8	-31.0	-37.3

Abbreviations: HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; TZP = tirzepatide; VLDL-C = very-low-density lipoproteins cholesterol.

Note: MMRM analysis.

Note: Shown are the estimated means values.

2.7.3.2.3 GPGK 試験

GPGK 試験の試験デザインは表 2.7.3.1-1 及び第 2.7.6.14 項に示した。

被験者の内訳

無作為割り付けされた 478 例が治験薬の投与を 1 回以上受け、mITT 集団に含まれた。このうち 428 例 (89.5%) が試験を完了し、412 例 (86.2%) が治験薬の投与を完了した (表 2.7.3.2-19)。mITT 集団のうち 3 例 (tirzepatide 15 mg 群 : 1 例、プラセボ群 : 2 例) は誤登録のため治験薬の投与を中止し、EAS 及び FAS のいずれにも含まれなかった。

表 2.7.3.2-19 被験者の内訳（無作為割付集団）（GPGK 試験）

Patient Disposition	n (%)				
	TZP 5 mg N=121	TZP 10 mg N=121	TZP 15 mg N=121	Placebo N=115	Total N=478
Completed Study	114 (94.2)	112 (92.6)	103 (85.1)	99 (86.1)	428 (89.5)
Completed Treatment	110 (90.9)	109 (90.1)	95 (78.5)	98 (85.2)	412 (86.2)
Discontinued from Study Drug	11 (9.1)	12 (9.9)	26 (21.5)	17 (14.8)	66 (13.8)
Discontinued from Study prior to Primary Endpoint Visit	6 (5.0)	7 (5.8)	15 (12.4)	12 (10.4)	40 (8.4)
Discontinued from Study at or after Primary Endpoint Visit	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (2.5)	4 (3.5)	10 (2.1)

Abbreviations: n = number of patients in the specified category; N = number of patients in population; TZP = tirzepatide.

試験の中止

主要評価時点（投与 40 週時）より前、及び主要評価時点以降の試験の中止理由を表 2.7.3.2-20 に示す。

表 2.7.3.2-20 試験の中止理由（無作為割付集団）（GPGK 試験）

Patient Disposition	n (%)				
	TZP 5 mg N=121	TZP 10 mg N=121	TZP 15 mg N=121	Placebo N=115	Total N=478
Completed Study	114 (94.2)	112 (92.6)	103 (85.1)	99 (86.1)	428 (89.5)
Discontinued from Study prior to Primary Endpoint Visit	6 (5.0)	7 (5.8)	15 (12.4)	12 (10.4)	40 (8.4)
Adverse Event	1 (0.8)	3 (2.5)	1 (0.8)	1 (0.9)	6 (1.3)
Lost to Follow up	2 (1.7)	1 (0.8)	2 (1.7)	4 (3.5)	9 (1.9)
Physician Decision	0	1 (0.8)	0	2 (1.7)	3 (0.6)
Protocol Deviation	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)	2 (0.4)
Withdrawal by Subject	2 (1.7)	2 (1.7)	12 (9.9)	4 (3.5)	20 (4.2)
Discontinued from Study at or after Primary Endpoint Visit	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (2.5)	4 (3.5)	10 (2.1)
Death	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
Lost to Follow up	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.9)	4 (0.8)
Withdrawal by Subject	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.7)	4 (0.8)
Other	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)

Abbreviations: n = number of patients in the specified category; N = number of patients in population; TZP = tirzepatide.

治験薬の投与中止

治験薬の投与中止理由を表 2.7.3.2-21 に示す。

表 2.7.3.2-21 治験薬の投与中止理由（無作為割付集団）（GPGK 試験）

Patient Disposition	n (%)				
	TZP 5 mg N=121	TZP 10 mg N=121	TZP 15 mg N=121	Placebo N=115	Total N=478
Completed Treatment	110 (90.9)	109 (90.1)	95 (78.5)	98 (85.2)	412 (86.2)
Without rescue medication	108 (89.3)	105 (86.8)	92 (76.0)	70 (60.9)	375 (78.5)
With rescue medication	2 (1.7)	4 (3.3)	3 (2.5)	28 (24.3)	37 (7.7)
Discontinued from Study Drug	11 (9.1)	12 (9.9)	26 (21.5)	17 (14.8)	66 (13.8)
Adverse Event	4 (3.3)	6 (5.0)	8 (6.6)	2 (1.7)	20 (4.2)
Death	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
Failure to Meet Randomization Criteria	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
Lost to Follow up	3 (2.5)	1 (0.8)	2 (1.7)	4 (3.5)	10 (2.1)
Physician Decision	0	2 (1.7)	3 (2.5)	4 (3.5)	9 (1.9)
Protocol Deviation	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)	2 (0.4)
Withdrawal by Subject	2 (1.7)	3 (2.5)	11 (9.1)	5 (4.3)	21 (4.4)
Other	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	2 (0.4)

Abbreviations: n = number of patients in the specified category; N = number of patients in population; TZP = tirzepatide.

人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は投与群間で均衡していた（表 2.7.3.2-22）。

表 2.7.3.2-22 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性（無作為割付集団）（GPGK 試験）

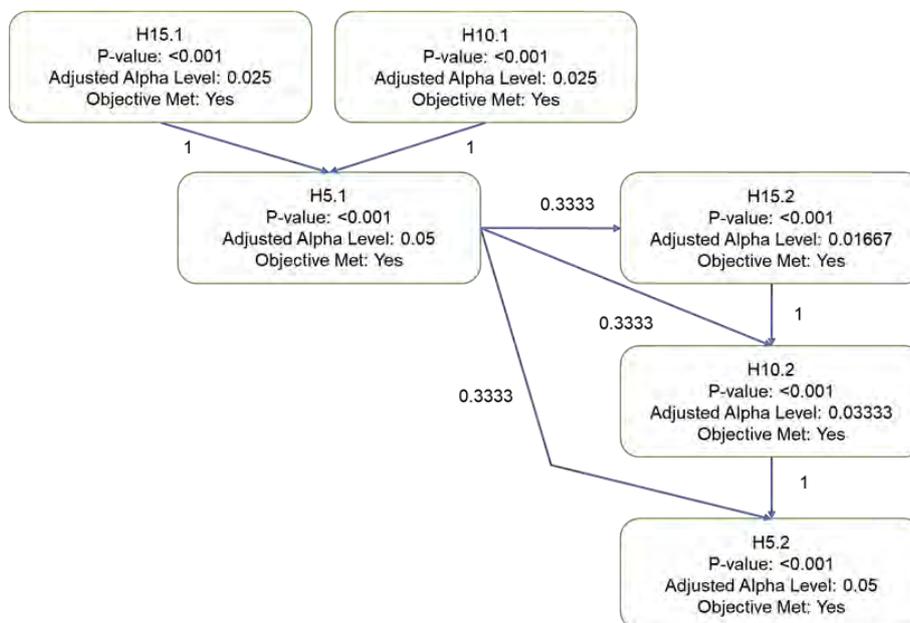
Parameter	TZP 5-mg	TZP 10-mg	TZP 15-mg	Placebo	Total
N	121	121	121	115	478
Sex, Male, n (%)	56 (46.3)	72 (59.5)	63 (52.1)	56 (48.7)	247 (51.7)
Age (years)	54.1 ± 11.9	55.8 ± 10.4	52.9 ± 12.3	53.6 ± 12.8	54.1 ± 11.9
HbA1c (%)	7.97 ± 0.84	7.90 ± 0.78	7.85 ± 1.02	8.05 ± 0.80	7.94 ± 0.87
FSG (mg/dL)	153.7 ± 37.3	152.6 ± 41.7	153.3 ± 40.4	154.8 ± 40.3	153.6 ± 39.8
BMI (kg/m²)	32.2 ± 7.0	32.2 ± 7.6	31.5 ± 5.5	31.7 ± 6.1	31.9 ± 6.6
Weight (kg)	87.0 ± 21.2	86.2 ± 19.5	85.4 ± 18.5	84.8 ± 20.0	85.9 ± 19.8
Duration of T2DM (years)	4.6 ± 5.1	4.9 ± 5.6	4.8 ± 5.0	4.5 ± 5.9	4.7 ± 5.4
Prior Use of OAM, yes, n (%)	55 (45.5)	53 (43.8)	56 (46.3)	55 (47.8)	219 (45.8)
SBP (mm Hg)	128.2 ± 15.7	127.8 ± 12.7	126.8 ± 13.8	127.8 ± 14.2	127.6 ± 14.1
DBP (mm Hg)	79.9 ± 9.0	78.7 ± 8.2	79.2 ± 8.8	79.7 ± 9.3	79.4 ± 8.8

Abbreviations: BMI = body mass index; DBP = diastolic blood pressure; FSG = fasting serum glucose; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; n = number of patients in the specified category; N = number of patients in population; OAM = oral antihyperglycemic medication; SBP = systolic blood pressure ;T2DM = type 2 diabetes mellitus; TZP = tirzepatide.

Note: unless otherwise noted, data presented are means ± standard deviations.

グラフィカル・アプローチを用いた第一種の過誤を調整した検定の結果

HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量及び体重のベースラインから投与 40 週時までの変化量の解析では、多重性の調整の結果、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された（図 2.7.3.2-10、GPGK 試験治験総括報告書 [第 5.3.5.1.3 項] APP13 Stat methods Japan）。



Note: Numbers on arrow lines indicate fraction of type 1 error rate carried over to the next test.

- H5.1 : tirzepatide 5 mg 投与はプラセボ投与に対して優越性を示す
- H10.1 : tirzepatide 10 mg 投与はプラセボ投与に対して優越性を示す
- H15.1 : tirzepatide 15 mg 投与はプラセボ投与に対して優越性を示す
- H5.2 : tirzepatide 5 mg 投与はプラセボ投与に対して優越性を示す
- H10.2 : tirzepatide 10 mg 投与はプラセボ投与に対して優越性を示す
- H15.2 : tirzepatide 15 mg 投与はプラセボ投与に対して優越性を示す

図 2.7.3.2-10 グラフィカル・アプローチを用いた第一種の過誤を調整した検定の結果（mITT 集団、EAS）（GPGK 試験）

HbA1c の結果

HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの低下量は、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（表 2.7.3.2-23）。

投与 40 週時に HbA1c が 7.0%未満、6.5%以下、又は 5.7%未満になった被験者の割合は、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に高かった（表 2.7.3.2-23）。

表 2.7.3.2-23 HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量及び HbA1c の目標値を達成した被験者の割合 (mITT 集団、EAS) (GPGK 試験)

	TZP 5 mg N=121	TZP 10 mg N=121	TZP 15 mg N=120	Placebo N=113
HbA1c (%)				
Efficacy Estimand^a				
Baseline → Week 40	7.97 → 6.08	7.88 → 6.06	7.88 → 5.88	8.08 → 7.99
Change from baseline at Week 40	-1.87 ^{†††}	-1.89 ^{†††}	-2.07 ^{†††}	0.04
Difference from placebo (95% CI)	-1.91 ^{***} (-2.18, -1.63)	-1.93 ^{***} (-2.21, -1.65)	-2.11 ^{***} (-2.39, -1.83)	NA
Percentage of patients with HbA1c <7.0% at Week 40 (%)				
Efficacy Estimand^b	86.8 ^{###}	91.5 ^{###}	87.9 ^{###}	19.6
Percentage of patients with HbA1c ≤6.5% at Week 40 (%)				
Efficacy Estimand^b	81.8 ^{###}	81.4 ^{###}	86.2 ^{###}	9.8
Percentage of patients with HbA1c <5.7% at Week 40 (%)				
Efficacy Estimand^b	33.9 ^{###}	30.5 ^{###}	51.7 ^{###}	0.9

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; MAR = missing at random; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug, excluding patients who discontinued study drug due to inadvertent enrollment; NA = not applicable; TZP = tirzepatide.

a. Shown are the least-squares means; MMRM analysis assuming MAR; ANOVA used at baseline.

b. Logistic regression with imputation of missing data at the primary endpoint visit using MMRM analysis.

*** p-value <0.001 versus placebo subject to type 1 error rate control.

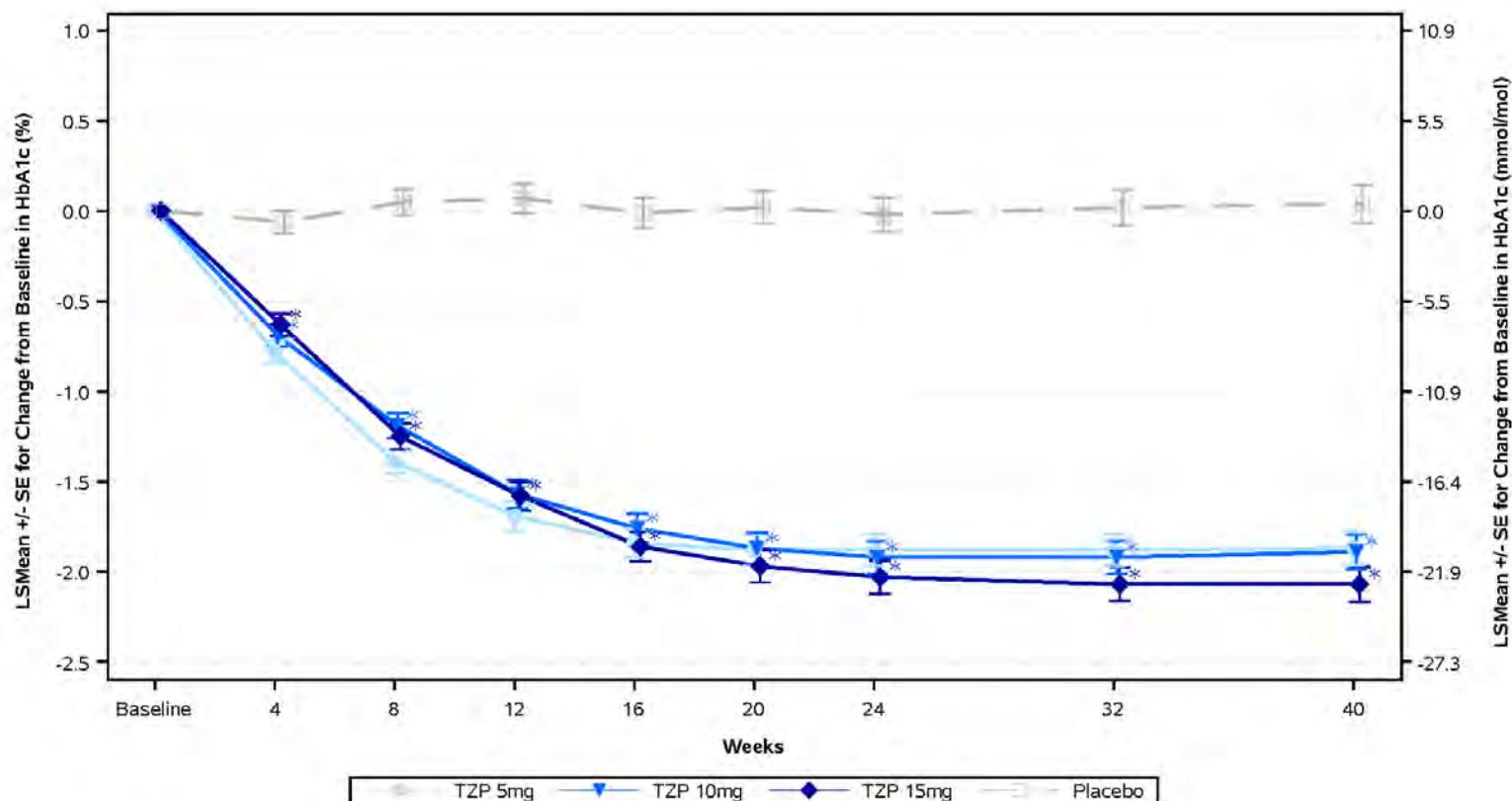
Nominal p-value <0.001 versus placebo, not included in graphical testing procedure.

††† p-value <0.001 versus baseline.

HbA1c の変化量の経時推移

HbA1c のベースラインからの低下量は、いずれの tirzepatide 群でもプラセボ群と比較して投与 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 (図 2.7.3.2-11)。

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 40 週時まで維持された。



Abbreviations: HbA1c= hemoglobin A1c; LSMean = least squares mean; MMRM = mixed model repeated measures; OAM = oral antidiabetic medication; TZP = tirzepatide.
 Note 1: Post-baseline measures are from MMRM model: Variable = Baseline + Pooled Country + Prior Use of OAM (Yes, No) + Treatment + Visit + Treatment*Visit (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.
 Note 2: * - P-value for TZP versus Placebo comparison less than 0.05.

図 2.7.3.2-11 HbA1cのベースラインからの変化量の経時推移 (mITT 集団、EAS) (GPGK 試験)

血糖値の結果

空腹時血糖値

空腹時血糖値のベースラインから投与 40 週時までの低下量は、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった (表 2.7.3.2-24)。

空腹時血糖値の変化量の経時推移

空腹時血糖値のベースラインからの低下量は、いずれの tirzepatide 群でもプラセボ群と比較して投与 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 (図 2.7.3.2-12)。

空腹時血糖値のベースラインからの低下量は、いずれの tirzepatide 群でもプラセボ群と比較して投与 12 週時におおむね最大になり、投与 40 週時まで維持された。

7 ポイント血糖自己測定値

被験者は、血糖自己測定を、以下の 7 ポイントで実施した。

- 朝食前、昼食前、夕食前
- 朝食、昼食、夕食の開始約 2 時間後
- 就寝前

血糖自己測定値による血糖値の 7 ポイントすべて、食前、及び食後 2 時間の 1 日平均のベースラインから投与 40 週時までの低下量は、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に大きかった (表 2.7.3.2-24)。

血糖自己測定値のベースラインから投与 40 週時までの低下量は、7 ポイントすべてで、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に大きかった (GPGK 試験治験総括報告書 [第 5.3.5.1.3 項] Table GPGK.5.5)。投与 40 週時の血糖自己測定値による血糖値の平均は、いずれの tirzepatide 群でもプラセボ群と比較して 1 日を通して低い値で維持された (図 2.7.3.2-13)。

表 2.7.3.2-24 空腹時血糖値及び 7 ポイント血糖自己測定値による血糖プロファイルのベースラインから投与 40 週時までの変化量 (mITT 集団、EAS) (GPGK 試験)

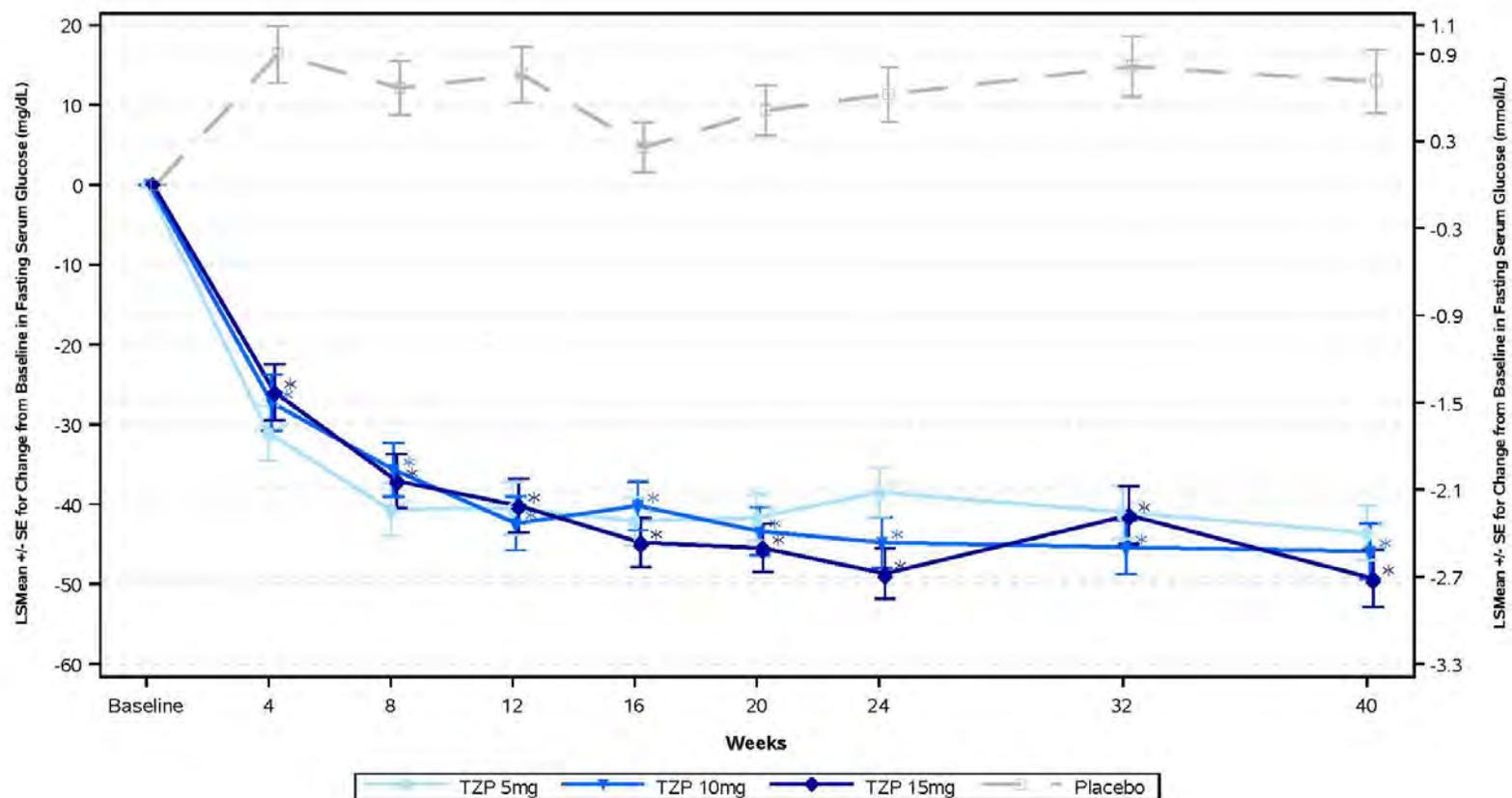
	TZP 5 mg N=121	TZP 10 mg N=121	TZP 15 mg N=120	Placebo N=113
FSG (mg/dL)				
Efficacy Estimand^a				
Baseline → Week 40	153.7 → 110.5	152.6 → 108.1	154.6 → 104.8	155.2 → 166.9
Change from baseline at Week 40	-43.6 ^{†††}	-45.9 ^{†††}	-49.3 ^{†††}	12.9 ^{††}
Difference from placebo (95% CI)	-56.5 ^{###} (-66.8, -46.1)	-58.8 ^{###} (-69.2, -48.4)	-62.1 ^{###} (-72.7, -51.5)	N/A
Daily Mean 7-Point SMBG (mg/mL)				
Efficacy Estimand^a				
Overall daily mean				
Baseline → Week 40	182.9 → 125.3	178.6 → 126.7	183.2 → 125.6	180.9 → 173.4
Change from baseline at Week 40	-55.7 ^{†††}	-54.3 ^{†††}	-55.4 ^{†††}	-7.6 [†]

	TZP 5 mg N=121	TZP 10 mg N=121	TZP 15 mg N=120	Placebo N=113
Difference from placebo (95% CI)	-48.1### (-56.5, -39.7)	-46.7### (-55.1, -38.3)	-47.8### (-56.4, -39.2)	N/A
Premeal daily mean				
Baseline → Week 40	163.6 → 116.8	159.4 → 116.8	165.1 → 118.4	161.2 → 156.8
Change from baseline at Week 40	-45.3†††	-45.3†††	-43.6†††	-5.3
Difference from placebo (95% CI)	-40.0### (-47.1, -32.8)	-40.0### (-47.2, -32.8)	-38.4### (-45.7, -31.0)	N/A
2-Hour postmeal daily mean				
Baseline → Week 40	200.7 → 132.6	195.6 → 136.7	198.7 → 132.9	198.7 → 187.1
Change from baseline at Week 40	-65.3†††	-61.3†††	-65.0†††	-10.8††
Difference from placebo (95% CI)	-54.5### (-64.6, -44.4)	-50.5### (-60.6, -40.3)	-54.2### (-64.6, -43.9)	N/A

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; MAR = missing at random; FSG = fasting serum glucose; MMRM = mixed model repeated measures; mITT = modified intent-to-treat; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug, excluding patients who discontinued study drug due to inadvertent enrollment; SMBG = self-monitored blood glucose; TZP = tirzepatide.

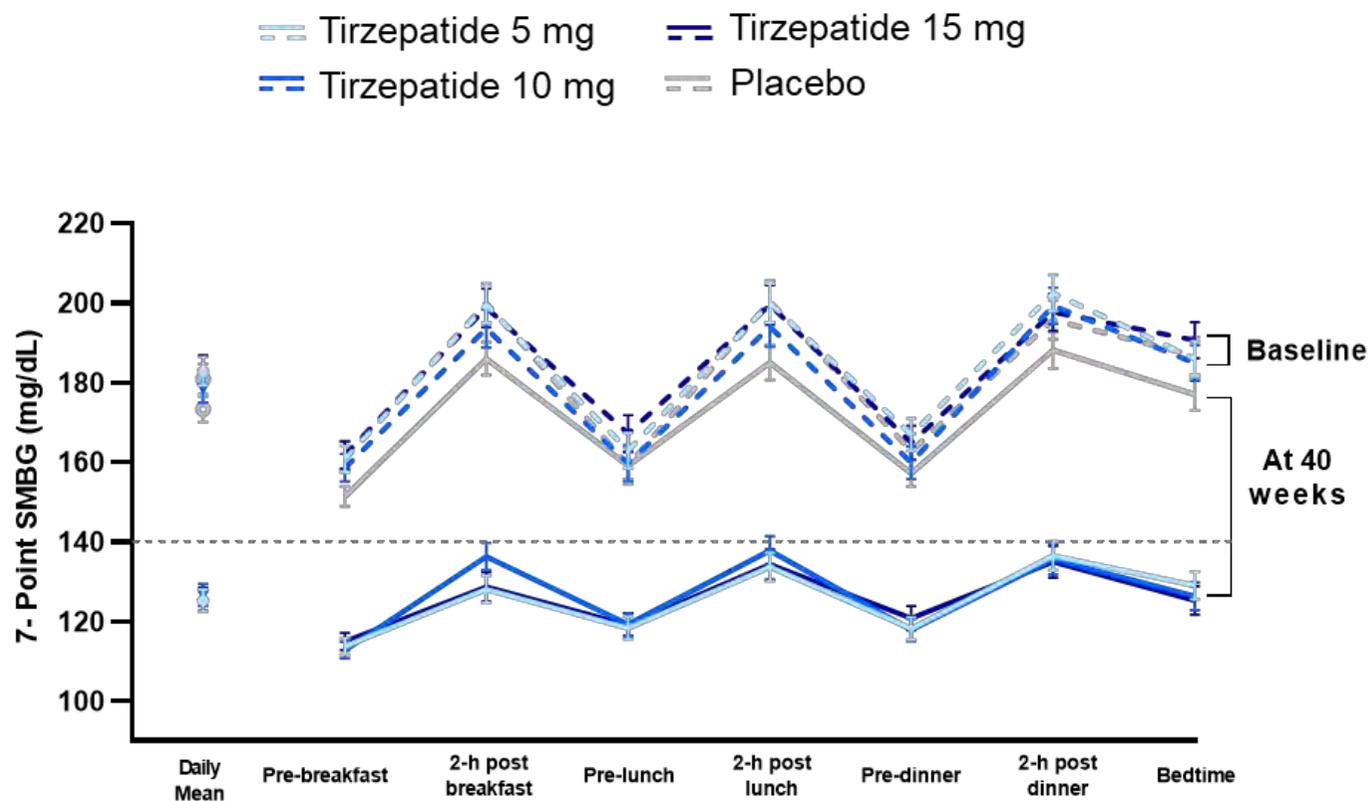
a. Note: Shown are the least-squares means. MMRM analysis assuming MAR; ANOVA used at baseline.
##Nominal p-values <0.01, ###nominal p-values <0.001 versus placebo, not included in graphical testing procedure.

†p-value <0.05, ††p-value <0.01, †††p-value <0.001 versus baseline.



Abbreviations: HbA1c= hemoglobin A1c; LSMeans = least squares means; MMRM = mixed model repeated measures; OAM = oral antidiabetic medication; TZP = tirzepatide.
 Note 1: Post-baseline measures are from MMRM model: Variable = Baseline + Pooled Country + Prior Use of OAM (Yes, No) + Treatment + Visit + Treatment*Visit (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.
 Note 2: * - P-value for TZP versus Placebo comparison less than 0.05.

図 2.7.3.2-12 空腹時血糖値のベースラインからの変化量の経時推移 (mITT 集団、EAS) (GPGK 試験)



Abbreviations: mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; SMBG = self-monitored blood glucose; TZP = tirzepatide.

Note: MMRM analysis.

Note: Shown are least-squares mean values \pm standard errors.

Note: 点線で示している 140 mg/dL は、75 g OGTT 負荷後 2 時間血糖値で正常型と判定される上限。

図 2.7.3.2-13 ベースライン及び投与 40 週時の 7 ポイント血糖自己測定値 (mITT 集団、EAS) (GPGK 試験)

体重の結果

体重のベースラインから投与 40 週時までの減少量は、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった (表 2.7.3.2-25)。

投与 40 週時に体重がベースラインから 5%、10%、及び 15%以上減少した被験者の割合は、いずれの tirzepatide 群でもプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった (表 2.7.3.2-25)。

表 2.7.3.2-25 体重のベースラインから投与 40 週時までの変化量及び体重減少の目標値を達成した被験者の割合 (mITT 集団、EAS) (GPGK 試験)

	TZP 5 mg N=121	TZP 10 mg N=121	TZP 15 mg N=120	Placebo N=113
Body Weight (kg)				
Efficacy Estimand^a				
Baseline → Week 40	87.0 → 79.2	85.7 → 78.4	85.9 → 76.7	84.4 → 85.5
Change from baseline at Week 40	-7.0 ^{†††}	-7.8 ^{†††}	-9.5 ^{†††}	-0.7
Difference from placebo (95% CI)	-6.3 ^{***} (-7.8, -4.7)	-7.1 ^{***} (-8.6, -5.5)	-8.8 ^{***} (-10.3, -7.2)	NA
Percentage of patients with Weight Loss ≥5% at Week 40 (%)				
Efficacy Estimand^b	66.94 ^{###}	77.97 ^{###}	76.72 ^{###}	14.29
Percentage of patients with Weight Loss ≥10% at Week 40 (%)				
Efficacy Estimand^b	30.58 ^{###}	39.83 ^{###}	47.41 ^{###}	0.89
Percentage of patients with Weight Loss ≥15% at Week 40 (%)				
Efficacy Estimand^b	13.22 [#]	16.95 ^{##}	26.72 ^{##}	0.00

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; MAR = missing at random; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug, excluding patients who discontinued study drug due to inadvertent enrollment; NA = not applicable; TZP = tirzepatide.

a. Shown are the least-squares means; MMRM analysis assuming MAR; ANOVA used at baseline.

b. Logistic regression with imputation of missing data at the primary endpoint visit using MMRM analysis.

*** p-value <0.001 versus placebo subject to type 1 error rate control.

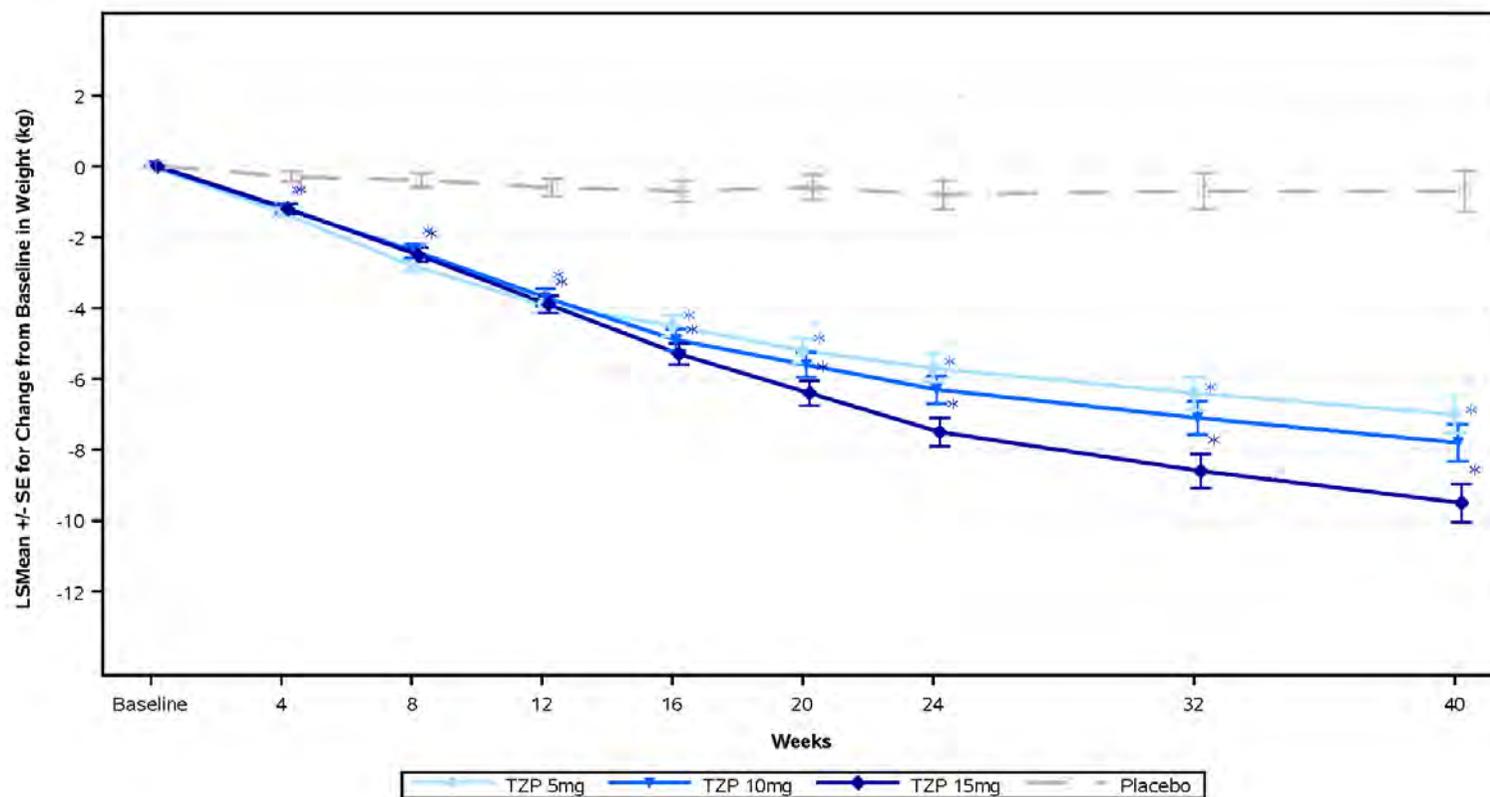
Nominal p-value <0.05, ## nominal p-value <0.01, ### nominal p-value <0.001 versus placebo, not included in graphical testing procedure.

††† p-value <0.001 versus baseline.

体重の変化量の経時推移

体重のベースラインからの減少量は、いずれの tirzepatide 群でもプラセボ群と比較して投与 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 (図 2.7.3.2-14)。

体重は投与 40 週時まで継続して減少した。体重のベースラインからの減少量は、投与 12 週時まで tirzepatide 群間で類似していたが、それ以降で分岐した。投与 40 週時の体重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。



Abbreviations: HbA1c = hemoglobin A1c; LSmean = least squares means; MMRM = mixed model repeated measures; OAM = oral antidiabetic medication; TZP = tirzepatide.
 Note 1: Post-baseline measures are LSmean values from MMRM model: Variable = Baseline + Pooled Country + Prior use of OAM (Yes, No) + Baseline HbA1c group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of Squares). Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.
 Note 2: * - P-value for TZP versus Placebo comparison less than 0.05.

図 2.7.3.2-14 体重のベースラインからの変化量の経時推移 (mITT 集団、EAS) (GPGK 試験)

脂質パラメータの結果

中性脂肪、総コレステロール、LDL コレステロール、及び VLDL コレステロールは、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群でベースラインと比較して投与 40 週時に統計学的に有意に低下し、HDL コレステロールはベースラインと比較して投与 40 週時に統計学的に有意に上昇した。

中性脂肪、総コレステロール、及び VLDL コレステロールのベースラインから投与 40 週時までの低下率は、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に大きかった。また、HDL コレステロールのベースラインから投与 40 週時までの上昇率は、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に大きかった。LDL コレステロールのベースラインから投与 40 週時までの低下率は、tirzepatide 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった (表 2.7.3.2-26)。

表 2.7.3.2-26 脂質パラメータのベースラインから投与 40 週時までの変化量 (mITT 集団、EAS)
(GPGK 試験)

Parameters	TZP 5 mg (N=121)	TZP 10 mg (N=121)	TZP 15 mg (N=120)	Placebo (N=113)
Triglycerides				
Baseline → Week 40 (mg/dL)	154.2 → 123.3	149.0 → 123.8	149.4 → 119.5	152.4 → 158.5
Change from baseline at 40 weeks (mg/dL)	-28.0	-27.6	-31.8	7.1
Percent change from baseline at 40 weeks (%)	-18.5†††	-18.2†††	-21.0†††	4.7
Placebo-adjusted percent change at 40 weeks (%) (95% CI)	-22.2### (-30.5, -12.8)	-21.9### (-30.3, -12.4)	-24.6### (-32.8, -15.3)	N/A
Total cholesterol				
Baseline → Week 40 (mg/dL)	181.2 → 171.2	180.4 → 169.6	184.1 → 165.8	177.5 → 179.7
Change from baseline at 40 weeks (mg/dL)	-9.9	-11.5	-15.2	-1.4
Percent change from baseline at 40 weeks (%)	-5.5†††	-6.3†††	-8.4†††	-0.8
Placebo-adjusted percent change at 40 weeks (%) (95% CI)	-4.8# (-9.0, -0.3)	-5.6# (-9.9, -1.2)	-7.7### (-11.9, -3.3)	N/A
HDL-C				
Baseline → Week 40 (mg/dL)	42.7 → 45.1	43.4 → 44.4	42.5 → 46.2	43.0 → 41.4
Change from baseline at 40 weeks (mg/dL)	2.1	1.4	3.2	-1.6
Percent change from baseline at 40 weeks (%)	4.8††	3.2†	7.5†††	-3.8†
Placebo-adjusted percent change at 40 weeks (%) (95% CI)	9.0### (4.2, 14.0)	7.3## (2.6, 12.2)	11.7### (6.8, 16.9)	N/A
LDL-C				
Baseline → Week 40 (mg/dL)	101.3 → 94.7	101.4 → 93.8	104.9 → 88.9	97.4 → 99.8
Change from baseline at 40 weeks (mg/dL)	-6.7	-7.7	-12.6	-1.7
Percent change from baseline at 40 weeks (%)	-6.7††	-7.6††	-12.4†††	-1.6
Placebo-adjusted percent change at 40 weeks (%) (95% CI)	-5.1 (-11.9, 2.2)	-6.0 (-12.8, 1.3)	-11.0†† (-17.5, -4.0)	N/A
VLDL-C				
Baseline → Week 40 (mg/dL)	30.5 → 24.5	29.6 → 24.7	29.4 → 24.1	30.3 → 31.3
Change from baseline at 40 weeks (mg/dL)	-5.5	-5.2	-5.9	1.3
Percent change from baseline at 40 weeks (%)	-18.3†††	-17.5†††	-19.8†††	4.3

Parameters	TZP 5 mg (N=121)	TZP 10 mg (N=121)	TZP 15 mg (N=120)	Placebo (N=113)
Placebo-adjusted percent change at 40 weeks (%) (95% CI)	-21.7### (-30.0, -12.4)	-20.9### (-29.3, -11.5)	-23.1### (-31.4, -13.7)	N/A

Abbreviations: CI = confidence interval; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug, excluding patients who discontinued study drug due to inadvertent enrollment; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide; VLDL-C = very-low-density lipoprotein cholesterol.

Note: MMRM analysis on log-transformed data then converted back to original scale.

Note: Shown are the estimated means.

#Nominal p-value <0.05, ##nominal p-value <0.01, ###nominal p-value <0.001 versus placebo, not included in graphical testing procedure.

† p-value <0.05, †† p-value <0.01, ††† p-value <0.001 versus baseline.

2.7.3.2.4 GPGI 試験

GPGI 試験の試験デザインは表 2.7.3.1-1 及び第 2.7.6.18 項に示した。

被験者の内訳

無作為割付けされた 475 例が治験薬の投与を 1 回以上受け、mITT 集団に含まれた。このうち 451 例 (94.9%) が試験を完了し、424 例 (89.3%) が治験薬の投与を完了した (表 2.7.3.2-27)。mITT 集団のうち 4 例 (tirzepatide 10 mg 群 : 1 例、tirzepatide 15 mg 群 : 2 例、プラセボ群 : 1 例) は誤登録のため治験薬の投与を中止し、EAS 及び FAS のいずれにも含まれなかった。

表 2.7.3.2-27 被験者の内訳 (無作為割付集団) (GPGI 試験)

Patient Disposition	n (%)				
	TZP 5 mg N=116	TZP 10 mg N=119	TZP 15 mg N=120	Placebo N=120	Total N=475
Completed Study	109 (94.0)	115 (96.6)	110 (91.7)	117 (97.5)	451 (94.9)
Completed Treatment	105 (90.5)	105 (88.2)	98 (81.7)	116 (96.7)	424 (89.3)
Discontinued from Study Drug	11 (9.5)	14 (11.8)	22 (18.3)	4 (3.3)	51 (10.7)
Discontinued from Study prior to Primary Endpoint Visit	7 (6.0)	4 (3.4)	10 (8.3)	2 (1.7)	23 (4.8)
Discontinued from Study at or after Primary Endpoint Visit	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)

Abbreviations: n = number of patients in the specified category; N = number of patients in population; TZP = tirzepatide.

試験の中止

主要評価時点 (投与 40 週時) より前、及び主要評価時点以降の試験の中止理由を表 2.7.3.2-28 に示す。

表 2.7.3.2-28 試験の中止理由（無作為割付集団）（GPGI 試験）

Patient Disposition	n (%)				
	TZP 5 mg N=116	TZP 10 mg N=119	TZP 15 mg N=120	Placebo N=120	Total N=475
Completed Study	109 (94.0)	115 (96.6)	110 (91.7)	117 (97.5)	451 (94.9)
Discontinued from Study prior to Primary Endpoint Visit	7 (6.0)	4 (3.4)	10 (8.3)	2 (1.7)	23 (4.8)
Adverse Event	3 (2.6)	0	2 (1.7)	0	5 (1.1)
Lost to Follow up	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
Other	0	0	0	0	0
Physician Decision	0	0	0	0	0
Protocol Deviation	0	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)	4 (0.8)
Withdrawal by Subject	4 (3.4)	3 (2.5)	5 (4.2)	1 (0.8)	13 (2.7)
Discontinued from Study at or after Primary Endpoint Visit	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
Adverse Event	0	0	0	0	0
Lost to Follow up	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
Physician Decision	0	0	0	0	0
Protocol Deviation	0	0	0	0	0
Withdrawal by Subject	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)

Abbreviations: n = number of patients in the specified category; N = number of patients in population; TZP = tirzepatide.

治験薬の投与中止

治験薬の投与中止理由を表 2.7.3.2-29 に示す。

表 2.7.3.2-29 治験薬の投与中止理由（無作為割付集団）（GPGI 試験）

Patient Disposition	n (%)				
	TZP 5 mg N=116	TZP 10 mg N=119	TZP 15 mg N=120	Placebo N=120	Total N=475
Completed Treatment	105 (90.5)	105 (88.2)	98 (81.7)	116 (96.7)	424 (89.3)
Without rescue medication	105 (90.5)	105 (88.2)	97 (80.8)	111 (92.5)	418 (88.8)
With rescue medication	0	0	1 (0.8)	5 (4.2)	6 (1.3)
Discontinued from Study Drug	11 (9.5)	14 (11.8)	22 (18.3)	4 (3.3)	51 (10.7)
Adverse Event	7 (6.0)	10 (8.4)	13 (10.8)	3 (2.5)	33 (6.9)
Lost to Follow up	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
Other	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
Physician Decision	0	0	0	0	0
Protocol Deviation	0	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)	4 (0.8)
Withdrawal by Subject	4 (3.4)	3 (2.5)	5 (4.2)	0	12 (2.5)

Abbreviations: n = number of patients in the specified category; N = number of patients in population; TZP = tirzepatide.

人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は投与群間で均衡していた (表 2.7.3.2-30)。

表 2.7.3.2-30 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性 (無作為割付集団) (GPGI 試験)

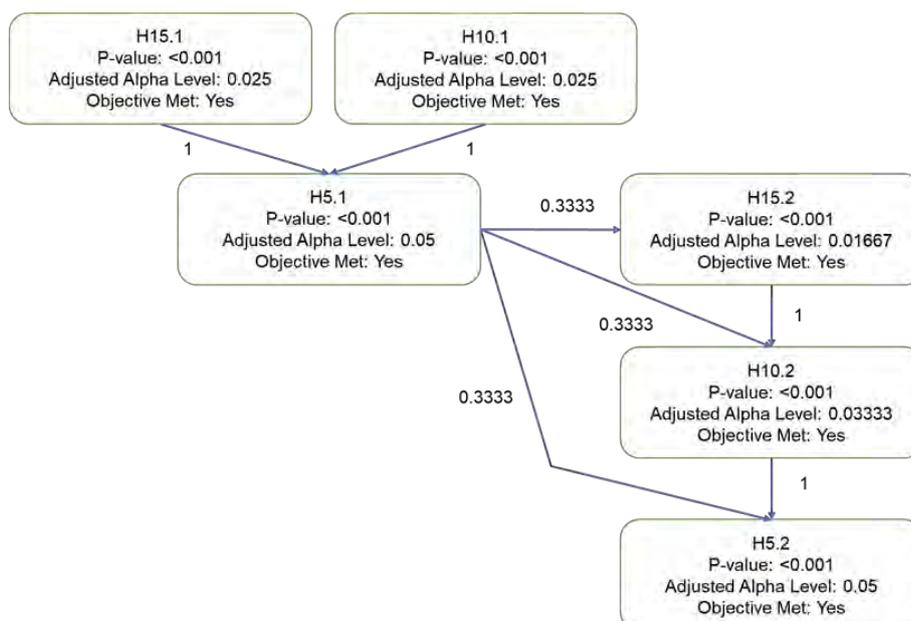
Parameter	TZP 5-mg	TZP 10-mg	TZP 15-mg	Placebo	Total
N	116	119	120	120	475
Sex, Male, n (%)	61 (52.6)	72 (60.5)	65 (54.2)	66 (55.0)	264 (55.6)
Age (years)	61.5 ± 9.8	60.4 ± 10.2	60.5 ± 9.9	60.0 ± 9.6	60.6 ± 9.9
HbA1c (%)	8.30 ± 0.88	8.36 ± 0.83	8.23 ± 0.86	8.37 ± 0.84	8.31 ± 0.85
FSG (mg/dL)	162.9 ± 53.9	162.3 ± 52.0	160.3 ± 54.2	164.1 ± 45.0	162.4 ± 51.3
BMI (kg/m²)	33.6 ± 5.9	33.4 ± 6.2	33.4 ± 5.9	33.2 ± 6.3	33.4 ± 6.1
Weight (kg)	95.8 ± 19.8	94.5 ± 22.2	96.3 ± 22.8	94.1 ± 21.8	95.2 ± 21.6
Duration of T2DM (years)	14.1 ± 8.1	12.6 ± 6.2	13.7 ± 7.5	12.9 ± 7.4	13.3 ± 7.3
Dose of insulin glargine (U)	39.1 ± 25.4	34.7 ± 15.4	40.5 ± 29.1	36.3 ± 18.0	37.6 ± 22.7
Dose of insulin glargine (U/kg/day)	0.41 ± 0.27	0.38 ± 0.17	0.43 ± 0.28	0.39 ± 0.16	0.40 ± 0.23
Metformin use, n (%)	99 (85.3)	99 (83.2)	97 (80.8)	99 (82.5)	394 (82.9)
Metformin Dose (mg/day)	2018.2 ± 396.8	2276.8 ± 416.4	2045.9 ± 391.8	2050.5 ± 411.2	2047.8 ± 403.2
SBP (mm Hg)	136.9 ± 16.2	138.1 ± 15.3	136.8 ± 16.4	139.8 ± 14.8	137.9 ± 15.7
DBP (mm Hg)	79.2 ± 11.5	80.8 ± 10.4	80.1 ± 10.8	82.6 ± 10.2	80.7 ± 10.8

Abbreviations: BMI = body mass index; DBP = diastolic blood pressure; FSG = fasting serum glucose; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; N = number of patients in population; n = number of patients in the specified category; SBP = systolic blood pressure; T2DM = type 2 diabetes mellitus; TZP = tirzepatide.

Note: unless otherwise noted, data presented are means ± standard deviations.

グラフィカル・アプローチを用いた第一種の過誤を調整した検定の結果

HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量及び体重のベースラインから投与 40 週時までの変化量の解析では、多重性の調整の結果、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された (図 2.7.3.2-15、GPGI 試験治験総括報告書 [第 5.3.5.1.7 項] APP 13 Stat methods Japan)。



Note: Numbers on arrow lines indicate fraction of type 1 error rate carried over to the next test.

- H5.1 : tirzepatide 5 mg 投与はプラセボ投与に対して優越性を示す
- H10.1 : tirzepatide 10 mg 投与はプラセボ投与に対して優越性を示す
- H15.1 : tirzepatide 15 mg 投与はプラセボ投与に対して優越性を示す
- H5.2 : tirzepatide 5 mg 投与はプラセボ投与に対して優越性を示す
- H10.2 : tirzepatide 10 mg 投与はプラセボ投与に対して優越性を示す
- H15.2 : tirzepatide 15 mg 投与はプラセボ投与に対して優越性を示す

図 2.7.3.2-15 グラフィカル・アプローチを用いた第一種の過誤を調整した検定の結果 (mITT 集団、EAS) (GPGI 試験)

HbA1c の結果

HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの低下量は、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった (表 2.7.3.2-31)。

投与 40 週時に HbA1c が 7.0%未満、6.5%以下、又は 5.7%未満になった被験者の割合は、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に高かった (表 2.7.3.2-31)。

表 2.7.3.2-31 HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量及び HbA1c の目標値を達成した被験者の割合 (mITT 集団、EAS) (GPGI 試験)

	TZP 5 mg (N=116)	TZP 10 mg (N=118)	TZP 15 mg (N=118)	Placebo (N=119)
HbA1c (%)				
Efficacy Estimand^a				
Baseline → Week 40	8.29 → 6.09	8.34 → 5.73	8.22 → 5.74	8.39 → 7.39
Change from baseline at Week 40	-2.23 ^{†††}	-2.59 ^{†††}	-2.59 ^{†††}	-0.93 ^{†††}
Difference from placebo (95% CI)	-1.30 ^{***} (-1.52, -1.07)	-1.66 ^{***} (-1.88, -1.43)	-1.65 ^{***} (-1.88, -1.43)	N/A
Percentage of patients with HbA1c <7.0% at Week 40 (%)				
Efficacy Estimand^b	93.0 ^{###}	97.4 ^{###}	94.0 ^{###}	33.9

	TZP 5 mg (N=116)	TZP 10 mg (N=118)	TZP 15 mg (N=118)	Placebo (N=119)
Percentage of patients with HbA1c ≤6.5% at Week 40 (%)				
Efficacy Estimand^b	80.0 ^{###}	94.7 ^{###}	92.3 ^{###}	17.0
Percentage of patients with HbA1c <5.7% at Week 40 (%)				
Efficacy Estimand^b	26.1 ^{###}	47.8 ^{###}	62.4 ^{###}	2.5

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; MAR = missing at random; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug, excluding patients who discontinued study drug due to inadvertent enrollment; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.

a. Shown are the least-squares means; MMRM analysis assuming MAR; ANOVA used at baseline.

b. Logistic regression with imputation of missing data at the primary endpoint visit using MMRM analysis.

*** p-value <0.001 versus placebo subject to type 1 error rate control.

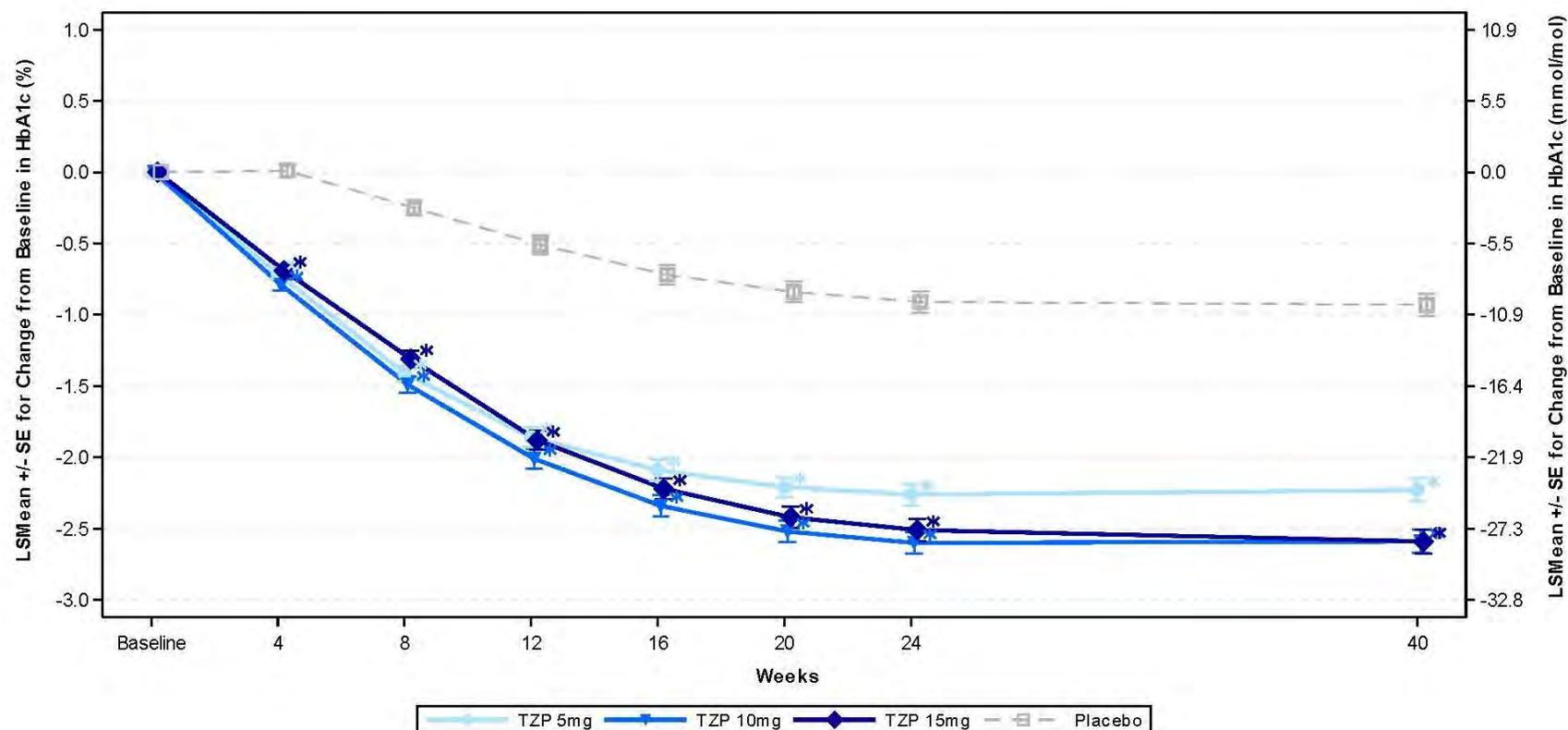
Nominal p-value <0.001 versus placebo, not included in graphical testing procedure.

††† p-value <0.001 versus baseline.

HbA1c の変化量の経時推移

HbA1c は、いずれの tirzepatide 群でもすべての評価時点でベースラインから低下した (図 2.7.3.2-16)。治験実施計画書に規定に基づき、投与開始から 4 週間はインスリン グラルギンの用量調整が不可であったため、投与 4 週時より前にプラセボ群で意味のある反応はないことが予測された。しかし、投与 8 週時以降のすべての評価時点で、HbA1c のベースラインからの低下量は、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に大きかった。

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 40 週時まで維持された。



Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; HbA1c= hemoglobin A1c; LSMean = least squares mean; MMRM = mixed model repeated measures; TZP = tirzepatide.

Note 1: MMRM for post-baseline measures: Variable = Baseline + Baseline Metformin Use (Yes, No) + Pooled Country + Treatment + Visit + Treatment*Visit (Type III sum of squares), Variance-Covariance structure = Unstructured.

Note 2: * - P-value for TZP versus Placebo comparison less than 0.05.

図 2.7.3.2-16 HbA1c のベースラインからの変化量の経時推移 (mITT 集団、EAS) (GPGI 試験)

血糖値の結果

空腹時血糖値

空腹時血糖値のベースラインから投与 40 週時までの低下量は、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった (表 2.7.3.2-32)。

試験期間中、インスリン グラルギンの用量は、空腹時血糖値が 100 mg/dL 未満になるように調整した。投与 40 週時に空腹時血糖値 100 mg/dL 未満を達成した被験者の割合は以下のとおりであり、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に高かった (GPGI 試験治験総括報告書 [第 5.3.5.1.7 項] Table GPGI.8.50)。

- Tirzepatide 5 mg 群 : 54.8%
- Tirzepatide 10 mg 群 : 61.1%
- Tirzepatide 15 mg 群 : 64.1%
- プラセボ群 : 29.1%

空腹時血糖値の変化量の経時推移

空腹時血糖値のベースラインからの低下量は、いずれの tirzepatide 群でもプラセボ群と比較して投与 2 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 (図 2.7.3.2-17)。

各評価時点での空腹時血糖値のベースラインからの低下量は、tirzepatide 群間で類似していた。プラセボ群での空腹時血糖値は、投与 4 週時までは平坦であったがインスリン用量調整期間である投与 4 から 40 週時にかけて低下した。試験デザイン及びインスリン グラルギンの用量調整方法を反映し、空腹時血糖値の低下は主に投与 24 週時以前に認められた。投与 24 から 40 週時 (インスリン維持期間) では、空腹時血糖値のベースラインからの変化量は小さかった。

7 ポイント血糖自己測定値

被験者は、血糖自己測定を、以下の 7 ポイントで実施した。

- 朝食前、昼食前、夕食前
- 朝食、昼食、夕食の開始約 2 時間後
- 就寝前

血糖自己測定値による血糖値の 7 ポイントすべて、食前、及び食後 2 時間の 1 日平均のベースラインから投与 40 週時までの低下量は、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に大きかった (表 2.7.3.2-32)。

血糖自己測定値のベースラインから投与 40 週時までの低下量は、7 ポイントすべてで、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に大きかった (GPGI 試験治験総括報告書 [第 5.3.5.1.7 項] Table GPGI.5.5)。投与 40 週時の血糖自己測定値による血糖値の平均は、いずれの tirzepatide 群でもプラセボ群と比較して 1 日を通して低い値で維持された (図 2.7.3.2-18)。

表 2.7.3.2-32 空腹時血糖値及び7ポイント血糖自己測定値による血糖プロファイルのベースラインから投与40週時までの変化量 (mITT 集団、EAS) (GPGI 試験)

	TZP 5 mg (N=116)	TZP 10 mg (N=118)	TZP 15 mg (N=118)	Placebo (N=119)
FSG (mg/dL)				
Efficacy Estimanda^a				
Baseline → Week 40	162.2 → 101.5	162.9 → 94.9	160.4 → 95.1	164.4 → 123.9
Change from baseline at Week 40	-61.4 ^{†††}	-67.9 ^{†††}	-67.7 ^{†††}	-38.9 ^{†††}
Difference from placebo (95% CI)	-22.5 ^{###} (-29.5, -15.4)	-29.0 ^{###} (-36.0, -22.0)	-28.8 ^{###} (-35.9, -21.6)	N/A
Daily Average 7-Point SMBG Daily Mean (mg/mL)				
Efficacy Estimanda^a				
Overall daily mean				
Baseline → Week 40	186.6 → 118.0	188.7 → 113.4	183.0 → 111.4	182.0 → 145.7
Change from baseline at Week 40	-67.1 ^{†††}	-71.7 ^{†††}	-73.7 ^{†††}	-39.4 ^{†††}
Difference from placebo (95% CI)	-27.7 ^{###} (-33.5, -22.0)	-32.3 ^{###} (-38.1, -26.6)	-34.3 ^{###} (-40.1, -28.5)	N/A
Premeal daily mean				
Baseline → Week 40	162.2 → 106.3	167.0 → 103.2	161.0 → 104.1	158.4 → 125.3
Change from baseline at Week 40	-55.8 ^{†††}	-58.9 ^{†††}	-58.1 ^{†††}	-36.8 ^{†††}
Difference from placebo (95% CI)	-19.0 ^{###} (-24.0, -14.0)	-22.1 ^{###} (-27.2, -17.1)	-21.2 ^{###} (-26.3, -16.1)	N/A
2-Hour postmeal daily mean				
Baseline → Week 40	209.2 → 129.6	207.4 → 123.9	203.3 → 118.8	204.9 → 165.7
Change from baseline at Week 40	-76.7 ^{†††}	-82.3 ^{†††}	-87.4 ^{†††}	-40.5 ^{†††}
Difference from placebo (95% CI)	-36.2 ^{###} (-43.6, -28.7)	-41.8 ^{###} (-49.2, -34.4)	-46.9 ^{###} (-54.4, -39.5)	N/A

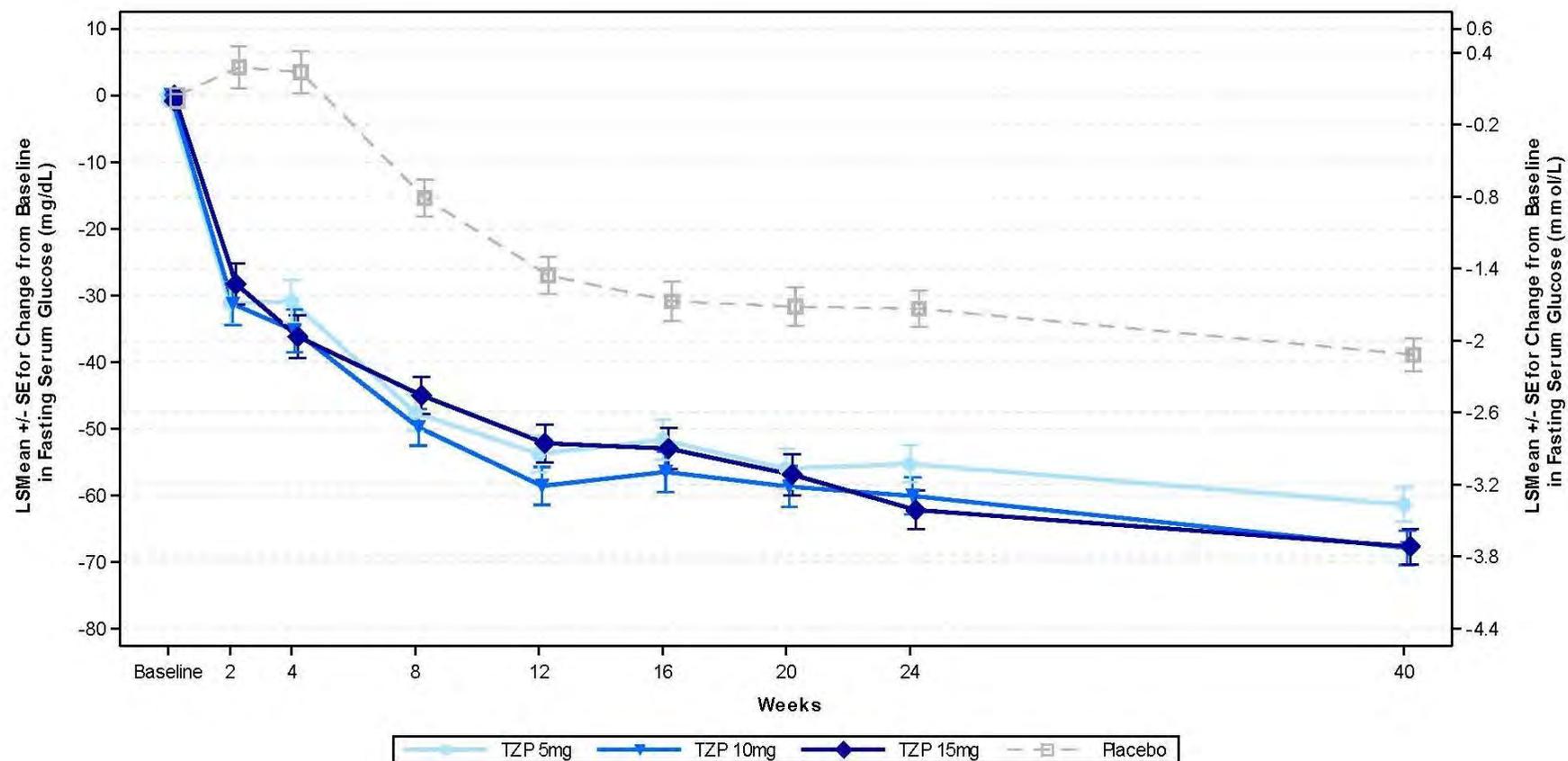
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; FSG = fasting serum glucose; MAR = missing at random; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug, excluding patients who discontinued study drug due to inadvertent enrollment; N/A = not applicable; SMBG = self-monitored blood glucose; TZP = tirzepatide.

Note: Shown are the least-squares means.

a. MMRM analysis assuming MAR; ANOVA used at baseline.

Nominal p-value <0.001 versus placebo, not included in graphical testing procedure.

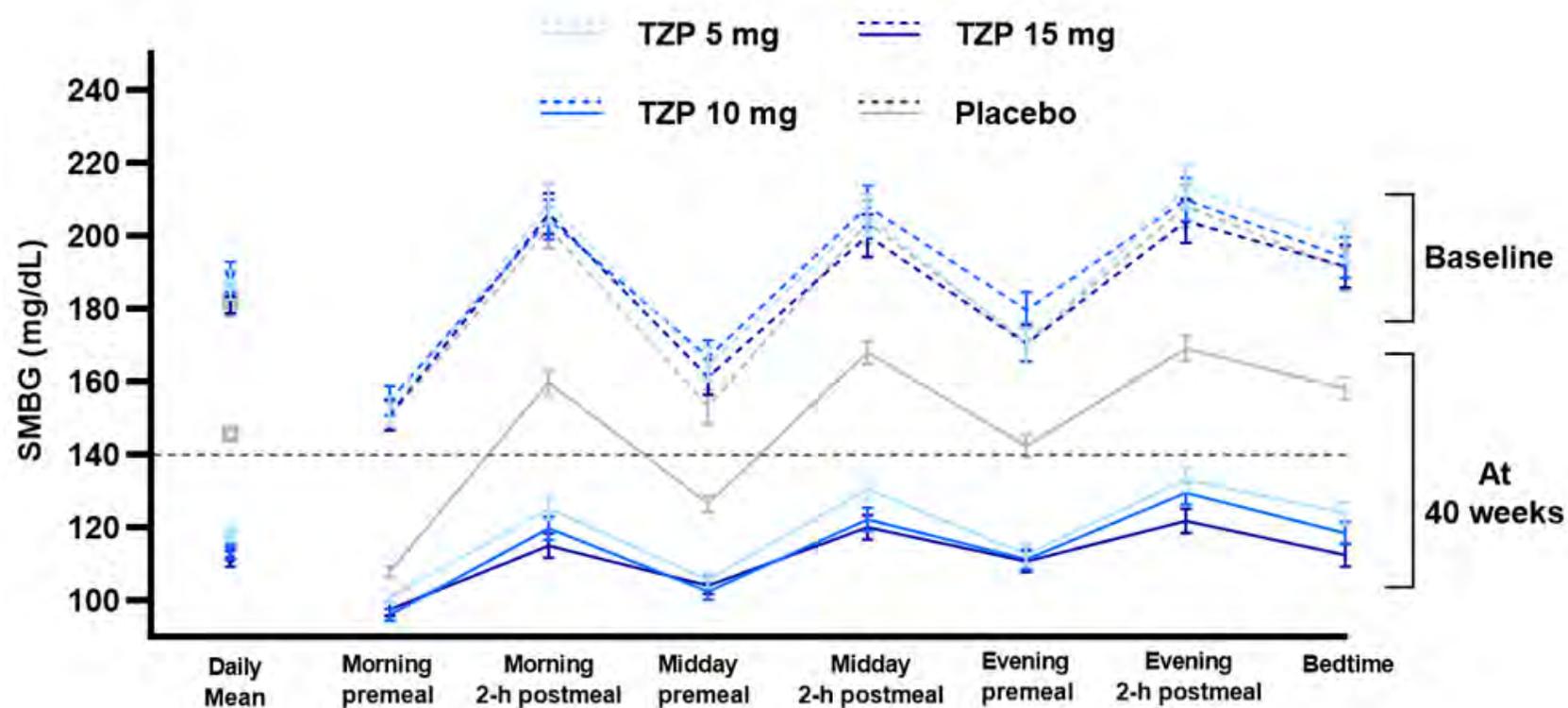
††† p-value <0.001 versus baseline.



Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; FSG = fasting serum glucose; HbA1c = hemoglobin A1c; LS Mean = least squares mean; MMRM = mixed model repeated measures; SE = standard error; TZP = tirzepatide;

Note: MMRM model for post-baseline measures: Variable = Baseline + Pooled Country + Baseline HbA1c Group (<= 8.0%, >8.0%) + Baseline Metformin Use (Yes, No) + Treatment + Visit + Treatment*Visit (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure = Unstructure

図 2.7.3.2-17 空腹時血糖値のベースラインからの変化量の経時推移 (mITT 集団、EAS) (GPGI 試験)



Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; mITT = modified intent-to-treat; SMBG = self-monitored blood glucose; TZP = tirzepatide.

Note: ANCOVA analysis.

Note: Shown are least-squares mean values \pm standard errors.

Note: 点線で示している 140 mg/dL は、75 g OGTT 負荷後 2 時間血糖値で正常型と判定される上限。

図 2.7.3.2-18 ベースライン及び投与 40 週時の 7 ポイント血糖自己測定値 (mITT 集団、EAS) (GPGI 試験)

体重の結果

体重のベースラインから投与 40 週時までの減少量は、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。プラセボ群では、体重はベースラインから増加した (表 2.7.3.2-33)。

投与 40 週時に体重がベースラインから 5%、10%、及び 15%以上減少した被験者の割合は、いずれの tirzepatide 群でもプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった (表 2.7.3.2-33)。

表 2.7.3.2-33 体重のベースラインから投与 40 週時までの変化量及び体重減少の目標値を達成した被験者の割合 (mITT 集団、EAS) (GPGI 試験)

	TZP 5 mg (N=116)	TZP 10 mg (N=118)	TZP 15 mg (N=118)	Placebo (N=119)
Body Weight (kg)				
Efficacy Estimand^a				
Baseline → Week 40	95.5 → 89.6	95.4 → 87.5	96.2 → 84.8	94.1 → 97.4
Change from baseline at Week 40	-6.2 ^{†††}	-8.2 ^{†††}	-10.9 ^{†††}	1.7 ^{††}
Difference from placebo (95% CI)	-7.8 ^{***} (-9.4, -6.3)	-9.9 ^{***} (-11.5, -8.3)	-12.6 ^{***} (-14.2, -11.0)	N/A
Percentage of patients with Weight Loss ≥5% at Week 40 (%)				
Efficacy Estimand^b	53.9 ^{###}	64.6 ^{###}	84.6 ^{###}	5.9
Percentage of patients with Weight Loss ≥10% at Week 40 (%)				
Efficacy Estimand^b	22.6 ^{###}	46.9 ^{###}	51.3 ^{###}	0.9
Percentage of patients with Weight Loss ≥15% at Week 40 (%)				
Efficacy Estimand^b	7.0 [#]	26.6 ^{##}	31.6 ^{###}	0.0

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; MAR = missing at random; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug, excluding patients who discontinued study drug due to inadvertent enrollment; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.

a. Shown are the least-squares means; MMRM analysis assuming MAR; ANOVA used at baseline.

b. Logistic regression with imputation of missing data at the primary endpoint visit using MMRM analysis.

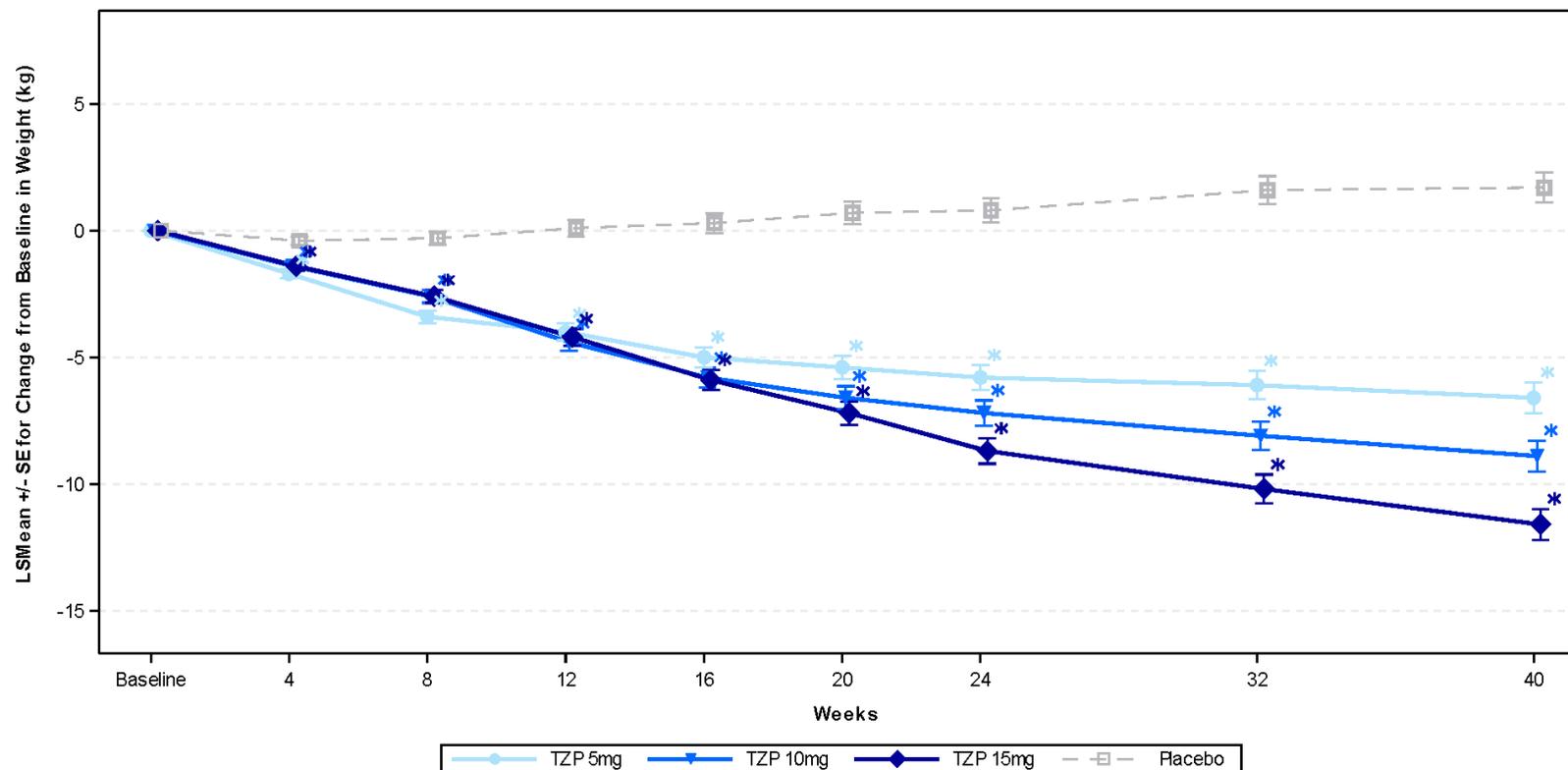
*** p-value <0.001 versus placebo subject to type 1 error rate control.

Nominal p-value <0.05, ## nominal p-value <0.01, ### nominal p-value <0.001 versus placebo, not included in graphical testing procedure.

†† p-value <0.01, ††† p-value <0.001 versus baseline.

体重の変化量の経時推移

体重のベースラインからの減少量は、いずれの tirzepatide 群でもプラセボ群と比較して投与 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 (図 2.7.3.2-19)。体重のベースラインからの変化量の経時推移曲線では、tirzepatide 10 mg 及び 15 mg 群の曲線は、投与 16 週時以降に tirzepatide 5 mg 群から分岐した。また、tirzepatide 15 mg 群の曲線は、投与 20 週時以降に tirzepatide 10 mg 群から分岐した。体重は投与 40 週時まで継続して減少した。



Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; HbA1c= hemoglobin A1c; LSMean = least squares mean; MMRM = mixed model repeated measures; TZP = tirzepatide.

Note 1: MMRM model for post-baseline measures: Change in Weight = Baseline Weight + Pooled Country + Baseline HbA1c Group ($\leq 8.0\%$, $>8.0\%$) + Baseline Metformin Use (Yes, No) + Treatment + Visit + Treatment*Visit (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure = Unstructured.

Note 2: * - P-value for TZP versus Placebo comparison less than 0.05.

図 2.7.3-19 体重のベースラインからの変化量の経時推移 (mITT 集団、EAS) (GPGI 試験)

脂質パラメータの結果

中性脂肪、総コレステロール、LDL コレステロール、及び VLDL コレステロールは、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群でベースラインと比較して投与 40 週時に統計学的に有意に低下した。HDL コレステロールは、ベースラインと比較して投与 40 週に統計学的に有意な変化は認められなかった。

中性脂肪、総コレステロール、LDL コレステロール、及び VLDL コレステロールのベースラインから投与 40 週時までの低下率は、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に大きかった。HDL コレステロールのベースラインから投与 40 週時までの変化率は、いずれの tirzepatide 群でもプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった (表 2.7.3.2-34)。

表 2.7.3.2-34 脂質パラメータのベースラインから投与 40 週時までの変化量 (mITT 集団、EAS)
(GPGI 試験)

Parameter	TZP 5 mg (N=116)	TZP 10 mg (N=118)	TZP 15 mg (N=118)	Placebo (N=119)
Triglycerides				
Baseline → Week 40 (mg/dL)	153.5 → 122.3	144.0 → 116.4	138.3 → 108.3	141.4 → 134.5
Change from baseline at 40 weeks (mg/dL)	-22.0	-27.9	-35.9	-9.8
Percent change from baseline at 40 weeks (%)	-15.2 ^{†††}	-19.3 ^{†††}	-24.9 ^{†††}	-6.8 [†]
Placebo-adjusted percent change from placebo at 40 weeks (%) (95% CI)	-9.07 [#] (-17.23, -0.12)	-13.48 ^{##} (-21.23, -4.97)	-19.43 ^{###} (-26.80, -11.33)	N/A
Total cholesterol				
Baseline → Week 40 (mg/dL)	167.1 → 151.6	166.3 → 149.1	163.4 → 144.7	167.7 → 165.6
Change from baseline at 40 weeks (mg/dL)	-14.6	-17.1	-21.5	-0.6
Percent change from baseline at 40 weeks (%)	-8.8 ^{†††}	-10.3 ^{†††}	-12.9 ^{†††}	-0.4
Placebo-adjusted percent change from placebo at 40 weeks (%) (95% CI)	-8.43 ^{###} (-12.28, -4.42)	-9.93 ^{###} (-13.71, -5.98)	-12.61 ^{###} (-16.36, -8.70)	N/A
HDL-C				
Baseline → Week 40 (mg/dL)	44.1 → 45.8	45.2 → 45.7	45.5 → 45.3	44.8 → 45.6
Change from baseline at 40 weeks (mg/dL)	0.9	0.8	0.4	0.8
Percent change from baseline at 40 weeks (%)	2.1	1.8	0.9	1.7
Placebo-adjusted percent change from placebo at 40 weeks (%) (95% CI)	0.37 (-3.63, 4.54)	0.09 (-3.90, 4.24)	-0.80 (-4.83, 3.41)	N/A
LDL-C				
Baseline → Week 40 (mg/dL)	83.6 → 77.6	85.7 → 74.3	83.9 → 72.0	87.5 → 87.6
Change from baseline at 40 weeks (mg/dL)	-7.6	-10.9	-13.2	2.4
Percent change from baseline at 40 weeks (%)	-8.9 ^{†††}	-12.8 ^{†††}	-15.5 ^{†††}	2.8
Placebo-adjusted percent change from placebo at 40 weeks (%) (95% CI)	-11.44 ^{##} (-17.63, -4.79)	-15.23 ^{###} (-21.15, -8.87)	-17.83 ^{###} (-23.70, -11.50)	N/A

Parameter	TZP 5 mg (N=116)	TZP 10 mg (N=118)	TZP 15 mg (N=118)	Placebo (N=119)
(95% CI)				
VLDL-C				
Baseline → Week 40 (mg/dL)	30.5 → 24.2	28.6 → 23.2	27.2 → 21.6	27.7 → 26.9
Change from baseline at 40 weeks (mg/dL)	-4.3	-5.3	-6.9	-1.6
Percent change from baseline at 40 weeks (%)	-15.1†††	-18.7†††	-24.1†††	-5.5
Placebo-adjusted percent change from placebo at 40 weeks (%) (95% CI)	-10.15# (-18.11, -1.42)	-13.96## (-21.56, -5.62)	-19.70### (-26.96, -11.72)	N/A

Abbreviations: CI = confidence interval; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug, excluding patients who discontinued study drug due to inadvertent enrollment; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide; VLDL-C = very-low-density lipoproteins cholesterol.

Note: ANOVA analysis on log-transformed data then converted back to original scale.

Note: Data shown are estimated means.

Nominal p-value <0.05, ## nominal p-value <0.01, ### nominal p-value <0.001 versus placebo, not included in graphical testing procedure.

† p-value <0.05, ††† p-value <0.001 versus baseline.

インスリン グラルギンの使用量

無作為に割り付けられた治療を適切に比較するため、併用するインスリン グラルギンの用量は Treat-to-Target アルゴリズムを用いて調整した (Riddle et al. 2003)。インスリン グラルギンの用量は、空腹時血糖値が 100 mg/dL 未満になるように調整した。

インスリン グラルギンのベースラインの 1 日平均使用量は、各 tirzepatide 群及びプラセボ群で類似していた (表 2.7.3.2-35)。

インスリン グラルギンの 1 日平均使用量のベースラインから投与 40 週時までの増加率は、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に小さかった (表 2.7.3.2-35)。また、tirzepatide 15 mg 群では、投与 40 週時のインスリン グラルギンの 1 日平均使用量はベースラインから減少した。

表 2.7.3.2-35 インスリン グラルギンの 1 日平均使用量のベースラインから投与 40 週時までの変化量 (mITT 集団、EAS) (GPGI 試験)

Parameter	TZP 5 mg (N=116)	TZP 10 mg (N=118)	TZP 15 mg (N=118)	Placebo (N=119)
IU/day				
Baseline → Week 40	34.3 → 37.6	32.0 → 35.7	35.0 → 29.4	32.9 → 58.8
Change from baseline at 40 weeks	4.4	2.7	-3.8	25.1
Percent change from baseline at 40 weeks (%)	13.0	8.1	-11.4	75.0†††
Placebo-adjusted percent change at 40 weeks (%) (95% CI)	-35.4### (-46.0, -22.8)	-38.2### (-48.3, -26.1)	-49.3### (-57.7, -39.4)	N/A
IU/kg/day				
Baseline → Week 40	0.37 → 0.43	0.35 → 0.43	0.37 → 0.36	0.36 → 0.62
Change from baseline at 40 weeks	0.08	0.07	0	0.26
Percent change from baseline at 40 weeks	20.9††	19.0††	0	72.3†††

Parameter	TZP 5 mg (N=116)	TZP 10 mg (N=118)	TZP 15 mg (N=118)	Placebo (N=119)
weeks (%)				
Placebo-adjusted percent change at 40 weeks (%) (95% CI)	-29.8### (-41.1, -16.4)	-31.0### (-42.1, -17.7)	-42.0### (-51.4, -30.7)	N/A

Abbreviations: CI = confidence interval; IU = International Units; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug, excluding patients who discontinued study drug due to inadvertent enrollment; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.

Note: MMRM analysis with log transformation.

Note: Shown are the estimated means.

Nominal p-values <0.001 versus placebo, not included in graphical testing procedure.

†† p-value <0.01, ††† p-value <0.001 versus baseline.

Note: Shown are the estimated means.

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性及び疾患特性

国際共同第3相試験の実施地域

日本人が参加した国際共同第3相試験は GPGK 及び GPGI 試験である。GPGK 試験は 4 カ国 4 地域で、GPGI 試験は 8 カ国 3 地域で実施された (表 2.7.3.3-1)。

表 2.7.3.3-1 国際共同第3相試験の実施地域 (無作為割付集団) (GPGK 試験、GPGI 試験)

Region	n (%)	
	GPGK	GPGI
All Randomized Population, N	478	475
North America	152 (31.8)	46 (9.7)
Central/South America and Mexico	164 (34.3)	-
Asia (excluding Japan)	73 (15.3)	-
Japan	89 (18.6)	82 (17.3)
EU/United Kingdom/Ukraine	-	347 (73.1)
Rest of World	-	-

Abbreviations: n = number of patients in the specified category; N = number of patients who were randomized.

人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

本申請で有効性の主要な評価対象とした 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。以下に、各試験の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性の特徴を示す。

- 第 2.7.3.1.2.1.1 項に示したとおり、HbA1c の選択基準の上限は試験により異なっていた。
- GPGO 及び GPGP 試験に参加した被験者は、GPGK 及び GPGI 試験と比較して男性の割合が高く、体重及び BMI が低かった (表 2.7.3.3-2)。
- GPGO 及び GPGK 試験に参加した被験者は、GPGP 及び GPGI 試験と比較して糖尿病の罹病期間が短く、ベースラインの HbA1c が低かった (表 2.7.3.3-3)。
- GPGI 試験に参加した被験者は、他の試験と比較して年齢が高く、糖尿病の罹病期間が長かった (表 2.7.3.3-2、表 2.7.3.3-3)。

人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は、各試験内の投与群間でおおむね均衡していた。

表 2.7.3.3-2 人口統計学的特性（無作為割付集団）（GPGO 試験、GPGP 試験、GPGK 試験、GPGI 試験）

	Study GPGO N=636	Study GPGP N=443	Study GPGK N=478	Study GPGI N=475
Sex, n (%)				
Male	481 (75.6)	336 (75.8)	247 (51.7)	264 (55.6)
Female	155 (24.4)	107 (24.2)	231 (48.3)	211 (44.4)
Age (years)				
Mean ± SD	56.6 ± 10.3	57.0 ± 10.8	54.1 ± 11.9	60.6 ± 9.9
Median	56.0	57.0	54.5	61.0
Min; Max	24; 86	21; 83	18; 88	27; 83
Age Group 1, n (%)				
<65 years	478 (75.2)	328 (74.0)	373 (78.0)	283 (59.6)
≥65 years	158 (24.8)	115 (26.0)	105 (22.0)	192 (40.4)
Age Group 2, n (%)				
<75 years	619 (97.3)	422 (95.3)	468 (97.9)	451 (94.9)
≥75 years	17 (2.7)	21 (4.7)	10 (2.1)	24 (5.1)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic/Latino	NA	NA	207 (43.3)	22 (4.6)
Not Hispanic/Latino	NA	NA	184 (38.5)	380 (80.0)
Not Reported	NA	NA	87 (18.2)	73 (15.4)
Race, n (%)				
White	0	0	170 (35.6)	380 (80.0)
Asian	636 (100.0)	443 (100.0)	168 (35.1)	85 (17.9)
American Indian or Alaska Native	0	0	118 (24.7)	2 (0.4)
Black or African American	0	0	22 (4.6)	6 (1.3)
Multiple	0	0	0	2 (0.4)
Country n (%)				
India	0	0	73 (15.3)	0
Japan	636 (100.0)	443 (100.0)	89 (18.6)	82 (17.3)
Mexico	0	0	164 (34.3)	0
United States	0	0	152 (31.8)	46 (9.7)
Czech Republic	0	0	0	94 (19.8)
Germany	0	0	0	129 (27.2)
Poland	0	0	0	36 (7.6)
Slovakia	0	0	0	31 (6.5)
Spain	0	0	0	57 (12.0)
Weight (kg)				
Mean ± SD	78.2 ± 14.45	77.5 ± 16.06	85.9 ± 19.77	95.2 ± 21.64
Median	75.6	74.7	82.9	93.5
Min; Max	48.3; 158.6	48.6; 187.5	44.6; 175.0	43.1; 198.0
BMI (kg/m²)				
Mean ± SD	28.1 ± 4.44	27.9 ± 4.81	31.9 ± 6.59	33.4 ± 6.06
Median	27.0	26.6	30.4	32.8
Min; Max	22.0; 56.7	22.3; 60.5	21.6; 68.3	22.7; 55.2
BMI Group, n (%)				
<30 kg/m ²	467 (73.4)	335 (75.6)	224 (46.9)	152 (32.0)
≥30 to <35 kg/m ²	117 (18.4)	74 (16.7)	123 (25.7)	143 (30.1)
≥35 kg/m ²	52 (8.2)	34 (7.7)	131 (27.4)	180 (37.9)

Abbreviations: BMI = body mass index; Max = maximum; Min = minimum; n = number of patients in category; NA = not applicable; N = number of patients who were randomized; SD = standard deviation.

表 2.7.3.3-3 ベースライン疾患特性（無作為割付集団）（GPGO 試験、GPGP 試験、GPGK 試験、GPGI 試験）

	Study GPGO N=636	Study GPGP N=443	Study GPGK N=478	Study GPGI N=475
Duration of Diabetes (years)				
Mean ± SD	5.9 ± 5.2	9.8 ± 6.3	4.7 ± 5.4	13.3 ± 7.3
Median	4.8	8.6	2.8	11.93
Min; Max	0.1; 35.4	0.3; 33.0	0.0; 32.8	0.6; 39.7
Duration of Diabetes Group, n (%)				
≤5 years	332 (52.2)	109 (24.6)	323 (67.6)	58 (12.2)
>5 to ≤10 years	203 (31.9)	154 (34.8)	89 (18.6)	111 (23.4)
>10 years	101 (15.9)	180 (40.6)	66 (13.8)	306 (64.4)
Antihyperglycemic Treatment, n (%)				
No OAM	636 (100.0)	0	478 (100.0)	0
1 OAM	0	443 (100.0)	0	0
Insulin	0	0	0	81 (17.1)
Insulin ± metformin	0	0	0	394 (82.9)
HbA1c (%)				
Mean ± SD	8.18 ± 0.87	8.56 ± 1.09	7.94 ± 0.87	8.31 ± 0.85
Median	7.95	8.40	7.80	8.20
Min; Max	6.7; 11.0	6.7; 11.6	5.2; 11.5	6.3; 11.0
HbA1c (%) Group, n (%)				
≤8.5%	433 (68.1)	244 (55.1)	378 (79.1)	N/A ^a
>8.5%	203 (31.9)	199 (44.9)	100 (20.9)	N/A ^a
FSG (mg/dL)				
Mean ± SD	167.0 ± 38.62	174.3 ± 44.58	153.6 ± 39.83	162.4 ± 51.27
Median	160.0	164.0	147.9	151.3
Min; Max	98.0; 462.0	75.0; 328.0	52.2; 329.7	46.0; 505.0
eGFR CKD-EPI (mL/min/1.73 m²)				
Mean ± SD	78.1 ± 11.95	78.7 ± 12.58	94.1 ± 19.70	85.5 ± 17.78
Median	79.0	80.0	96.0	87.0
Min; Max	33.0; 120.0	36.0; 120.0	43.0; 144.0	35.0; 140.0
eGFR category, n (%)				
<60 mL/min/1.73 m ²	44 (6.9) ^b	40 (9.0) ^b	28 (5.9)	47 (9.9)
≥60 mL/min/1.73 m ²	592 (93.1) ^b	403 (91.0) ^b	450 (94.1)	428 (90.1)

Abbreviations: CKD-EPI = Chronic Kidney Disease-Epidemiology; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FSG = fasting serum glucose; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; Max = maximum; Min = minimum; n = number of patients in category; N = number of patients who were randomized; OAM = oral antihyperglycemic medication; SD = standard deviation.

a Study GPGI analyzed HbA1c group by the categories ≤8.0% (n = 201 [42.4%]) and >8.0% (n = 273 [57.6%]).

b Study GPGO and GPGP analyzed eGFR by the categories ≥30 to <60 mL/min/1.73 m² and ≥60 mL/min/1.73 m².

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

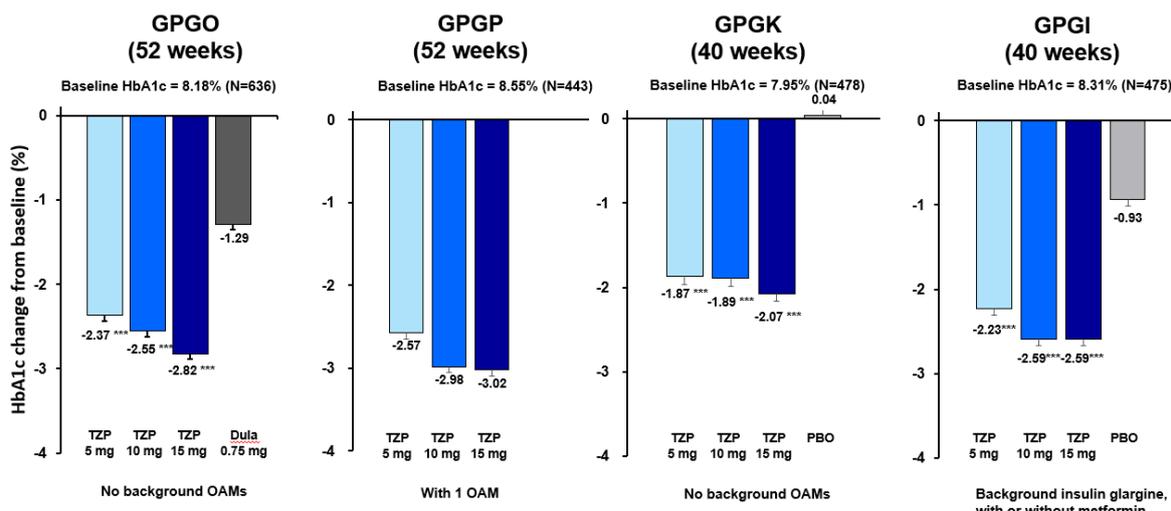
2.7.3.3.2.1 HbA1c

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2.7.3.3-1）。HbA1c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。

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.

*** p-value <0.001 versus placebo (GPGK and GPGI) or active comparator (dulaglutide 0.75 mg for GPGO)

図 2.7.3.3-1 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）

HbA1cの変化量の経時推移

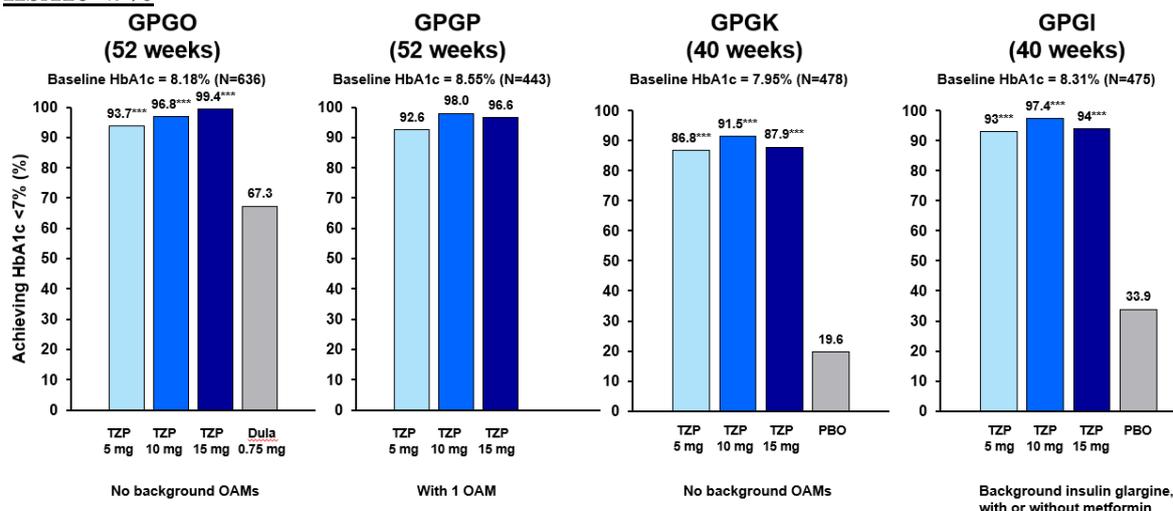
GPGO、GPGP、GPGK、及びGPGI試験では、HbA1cはいずれのtirzepatide群でもベースラインと比較して投与4週時から低下した（図2.7.3.2-2、図2.7.3.2-6、図2.7.3.2-11、図2.7.3.2-16）。

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。

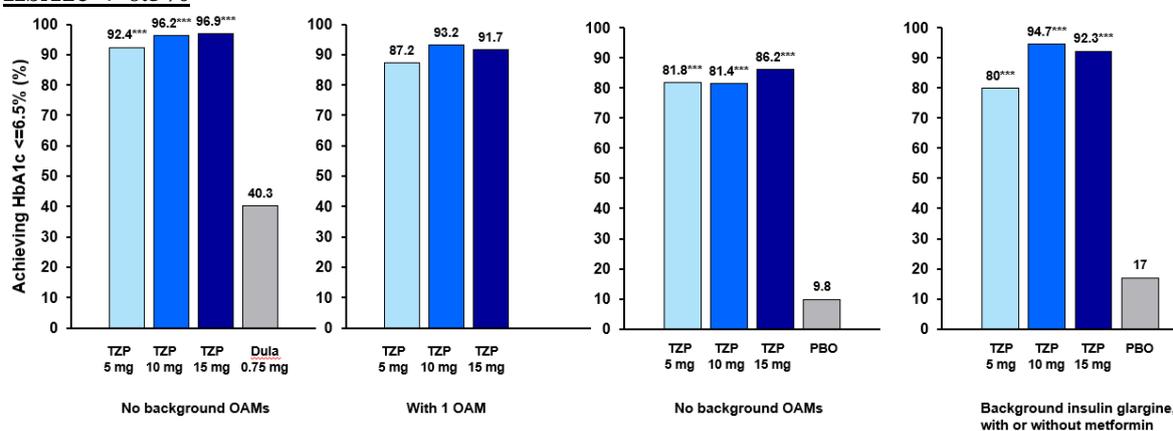
HbA1c の目標値を達成した被験者の割合

GPGO、GPGK、及び GPGI 試験では、主要評価時点で 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高かった (図 2.7.3.3-2)。GPGP 試験では、tirzepatide 群で投与 52 週時に HbA1c の各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。

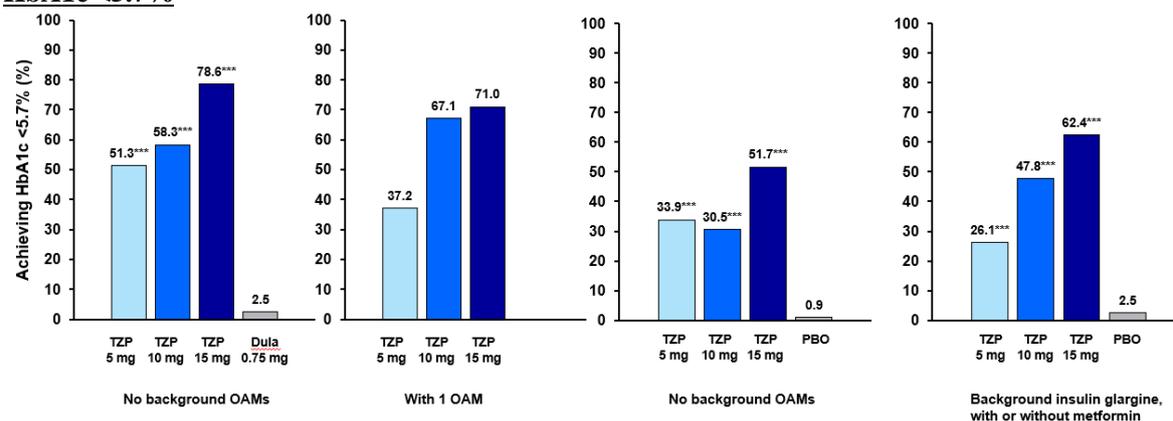
HbA1c <7%



HbA1c ≤6.5%



HbA1c <5.7%



Abbreviations: Dula = dulaglutide; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; mITT = modified intent to treat; OAM = oral antihyperglycemic medication; PBO = placebo; TZP = tirzepatide.

Note: Efficacy Estimand: mITT population (efficacy analysis set).

*** p-value <0.001 versus placebo (GPGK and GPGI) or active comparator (dulaglutide 0.75 mg for GPGO).

図 2.7.3.3-2 HbA1c の目標値を達成した被験者の割合 (mITT 集団、EAS) (GPGO 試験、GPGP 試験、GPGK 試験、GPGI 試験)

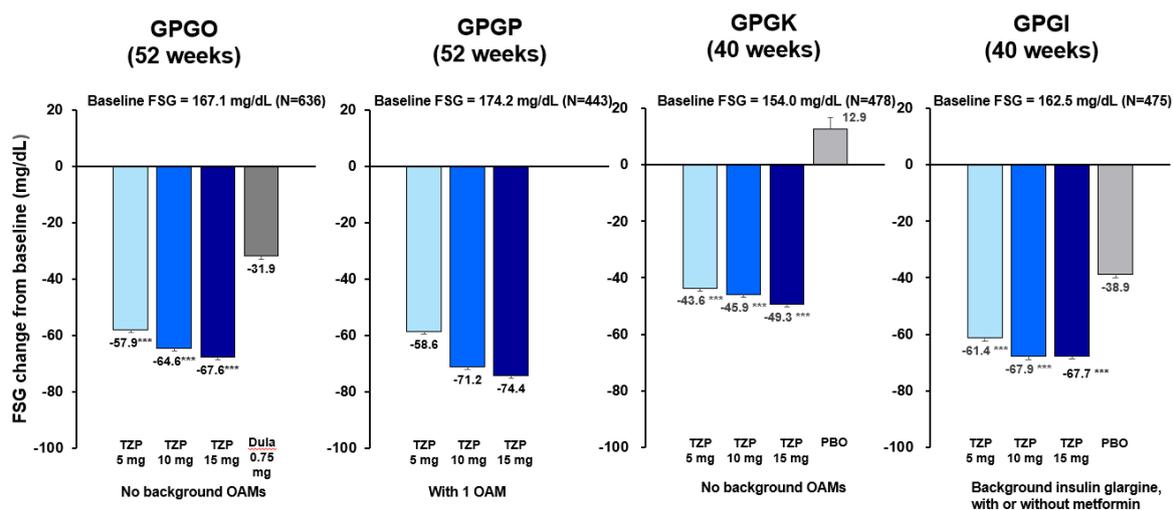
2.7.3.3.2.2 空腹時血糖値

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。

空腹時血糖値のベースラインからの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：-43.6 mg/dL（GPGK 試験、投与 40 週時）から-61.4 mg/dL（GPGI 試験、投与 40 週時）
- Tirzepatide 10 mg 群：-45.9 mg/dL（GPGK 試験、投与 40 週時）から-71.2 mg/dL（GPGP 試験、投与 52 週時）
- Tirzepatide 15 mg 群：-49.3 mg/dL（GPGK 試験、投与 40 週時）から-74.4 mg/dL（GPGP 試験、投与 52 週時）



Abbreviations: Dula = dulaglutide; FSG = fasting serum glucose; 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.

*** p-value <0.001 versus placebo (GPGK and GPGI) or active comparator (dulaglutide 0.75 mg for GPGO)

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（mITT 集団、EAS）
（GPGO 試験、GPGP 試験、GPGK 試験、GPGI 試験）

空腹時血糖値の変化量の経時推移

GPGO、GP GP、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 週時まで認められ、その後主要評価時点まで維持された。

2.7.3.3.2.3 7ポイント血糖自己測定値

GPGO、GP GP、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、食前、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、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。

主要評価時点での血糖自己測定値による食後血糖値の平均は、GPGP 試験の tirzepatide 5 mg 群を除き、いずれの試験の tirzepatide 群でも毎食後のポイントで食後 2 時間血糖値の基準範囲内 (<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、図 2.7.3.2-18)。

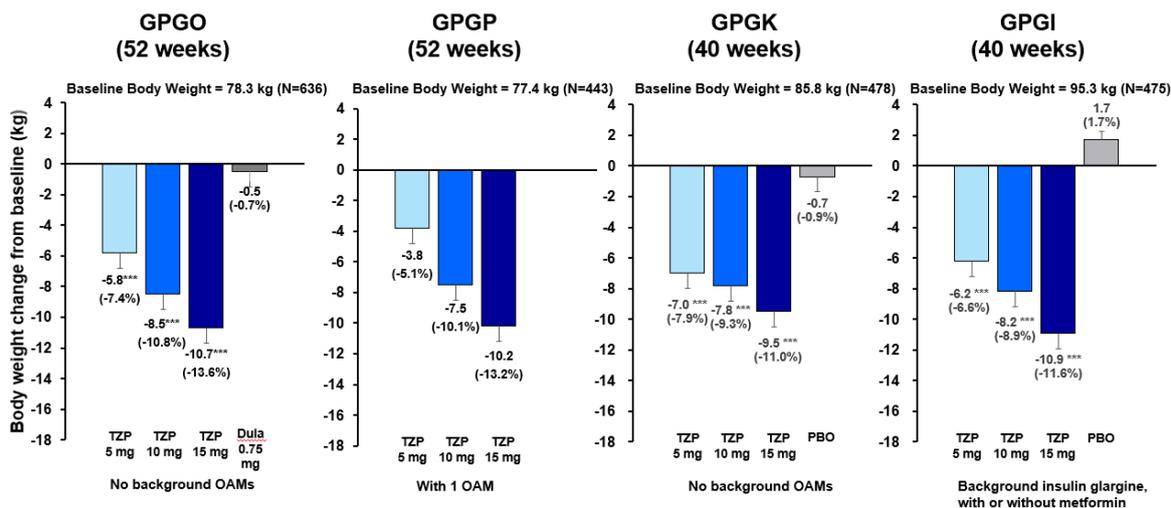
2.7.3.3.2.4 体重

体重のベースラインからの変化量

GPGO、GP GP、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 2.7.3.3-4)。体重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。

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.

*** p-value <0.001 versus placebo (GPGK and GPGI) or active comparator (dulaglutide 0.75 mg for GPGO)

図 2.7.3.3-4 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)

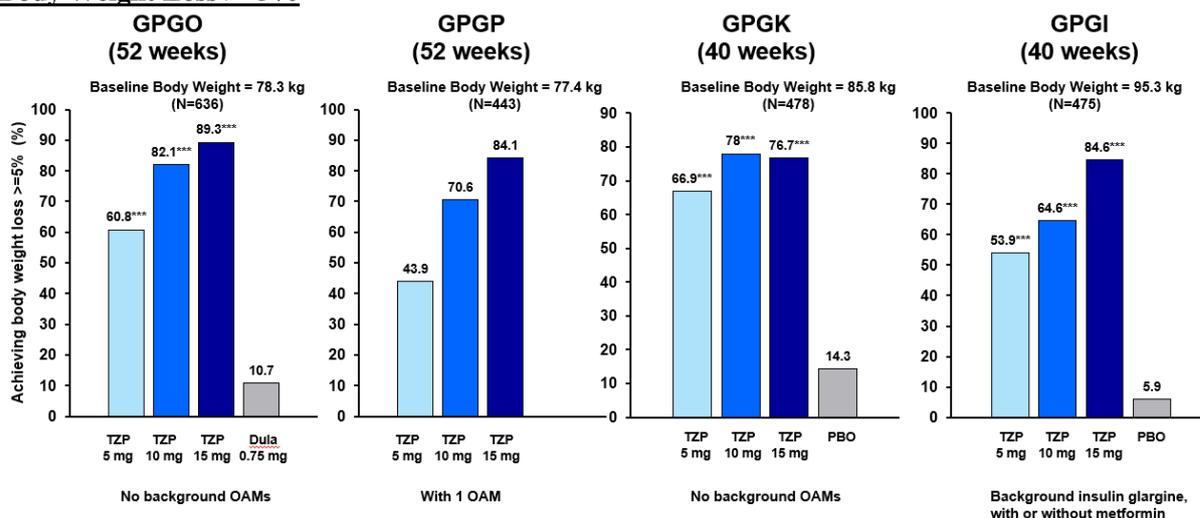
体重の変化量の経時推移

GPGO、GPGP、GPGK、及び GPGI 試験では、いずれの tirzepatide 群でも体重はベースラインと比較して投与 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 (図 2.7.3.2-5、図 2.7.3.2-9、図 2.7.3.2-14、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。

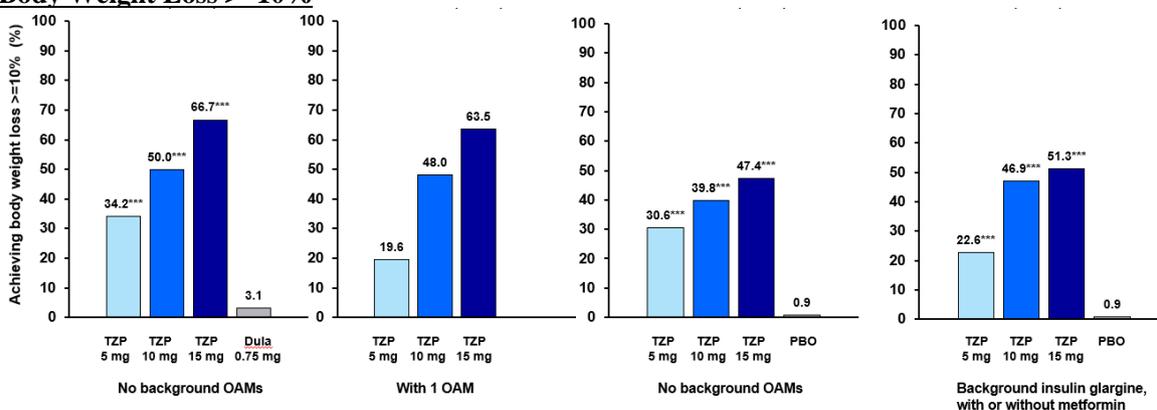
体重減少の目標値を達成した被験者の割合

GPGO、GPGK、及び GPGI 試験では、主要評価時点で体重がベースラインから 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高かった (図 2.7.3.3-5)。GPGP 試験では、tirzepatide 群で投与 52 週時に体重減少の各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。

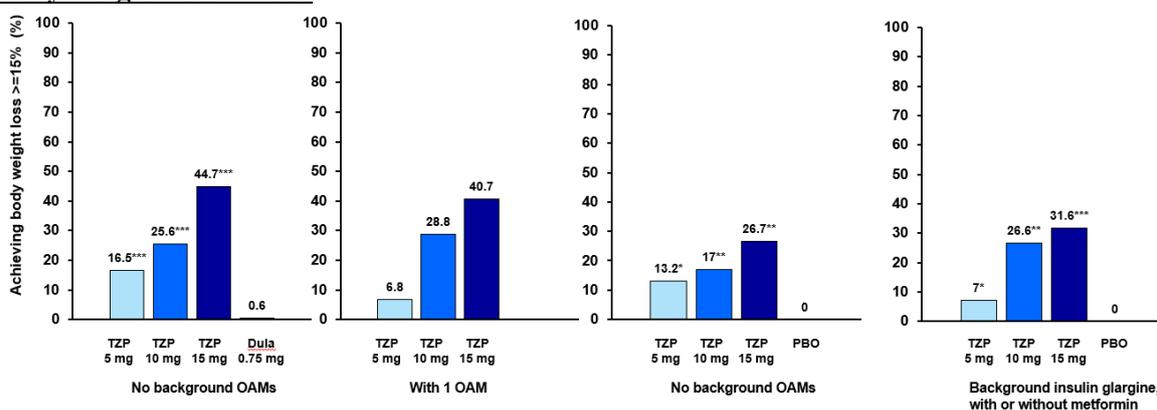
Body Weight Loss $\geq 5\%$



Body Weight Loss $\geq 10\%$



Body Weight Loss $\geq 15\%$



Abbreviations: Dula = dulaglutide; mITT = modified intent to treat; OAM = oral antihyperglycemic medication; PBO = placebo; TZP = tirzepatide.

Note: Efficacy Estimand: mITT population (efficacy analysis set).

*p-values <0.05, **p-value <0.01, *** p-value <0.001 versus placebo (GPGK and GPGI) or active comparator. (dulaglutide 0.75 mg for GPGO)

図 2.7.3.3-5 体重減少の目標値を達成した被験者の割合 (mITT 集団、EAS) (GPGO 試験、GPGP 試験、GPGK 試験、GPGI 試験)

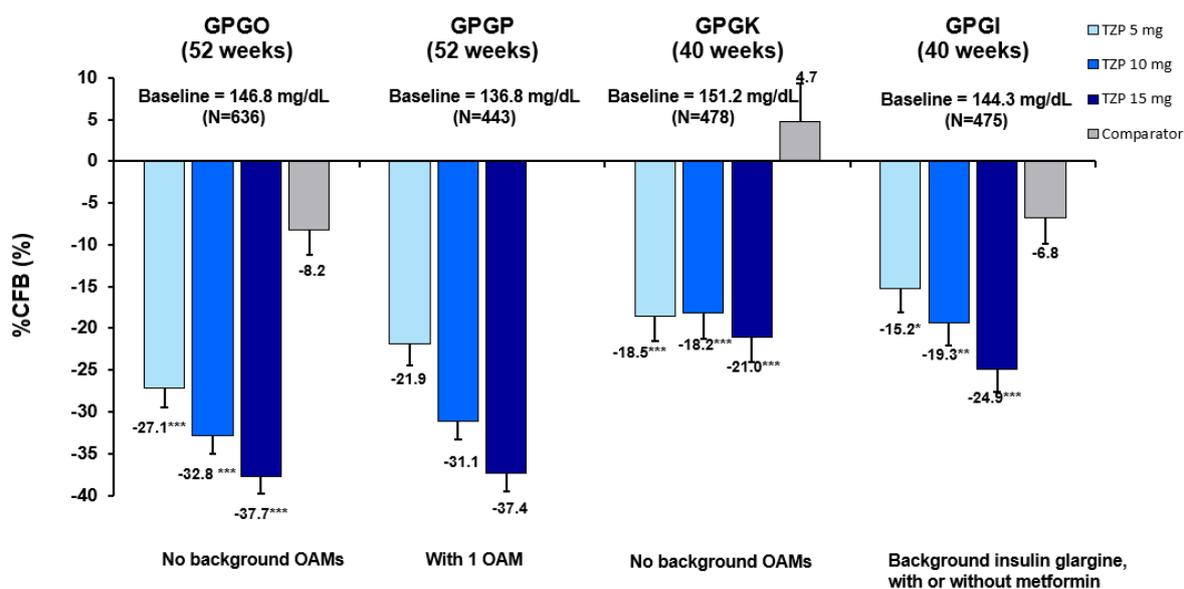
2.7.3.3.2.5 脂質

GPGO、GPGP、GPGK、及び GPGI 試験では、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 コレステロールは、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群でベースラインから低下、HDL コレステロールは上昇した（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（図 2.7.3.3-6）。

中性脂肪のベースラインからの主要評価時点までの変化率の範囲は、以下のとおりであった。

- Tirzepatide 5 mg 群：-15.2%（GPGI 試験、投与 40 週時）から-27.1%（GPGO 試験、投与 52 週時）
- Tirzepatide 10 mg 群：-18.2%（GPGK 試験、投与 40 週時）から-32.8%（GPGO 試験、投与 52 週時）
- Tirzepatide 15 mg 群：-21.0%（GPGK 試験、投与 40 週時）から-37.7%（GPGO 試験、投与 52 週時）



Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CFB = change from baseline; mITT = modified intent to treat; MMRM = mixed model repeated measures; OAM = oral antihyperglycemic medication; TZP = tirzepatide.

Note: Efficacy Estimand: log-transformed MMRM analysis for GPGO, GPGP and GPGK, log-transformed ANCOVA analysis for GPGI. mITT population (efficacy analysis set). Data presented are estimated means. *p-values <0.05, **p-value <0.01, *** p-value <0.001 versus placebo (GPGK and GPGI) or active comparator (dulaglutide 0.75 mg for GPGO)

図 2.7.3.3-6 中性脂肪のベースラインから主要評価時点までの変化率（mITT 集団、EAS）
（GPGO 試験、GPGP 試験、GPGK 試験、GPGI 試験）

総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、VLDL コレステロールのベースラインから主要評価時点までの変化率は、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 に示した。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

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。投与群一部分集団の交互作用の検定では有意水準を 0.1 とした。

本項では、対照群が設定されている GPGO、GPGK、及び GPGI 試験の 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、mITT 集団を対象とした部分集団解析結果を示す。体重のベースラインから主要評価時点までの変化量に関する部分集団解析は、各試験の治験総括報告書に示した。

HbA1c のベースラインからの変化量を検討した部分集団は、以下のとおりであった。

	GPGO 試験	GPGK 試験	GPGI 試験
性別	男性 女性	男性 女性	男性 女性
年齢区分 1	65 歳未満 65 歳以上	65 歳未満 65 歳以上	65 歳未満 65 歳以上
年齢区分 2	75 歳未満 75 歳以上	75 歳未満 75 歳以上	75 歳未満 75 歳以上
人種	-	アメリカンインディアン 又はアラスカ先住民 アジア人 白人	アジア人 白人
民族	-	ヒスパニック系又はラテン系 それ以外	ヒスパニック系又はラテン系 それ以外
腎機能	eGFR 60 mL/min/1.73m ² 未満 eGFR 60 mL/min/1.73m ² 以上	eGFR 60 mL/min/1.73m ² 未満 eGFR 60 mL/min/1.73m ² 以上	eGFR 60 mL/min/1.73m ² 未満 eGFR 60 mL/min/1.73m ² 以上
組入れの国又は地域	-	米国 米国以外	米国 日本 EU
糖尿病罹病期間 1	中央値未満 中央値以上	中央値未満 中央値以上	中央値未満 中央値以上
糖尿病罹病期間 2	-	5 年以下 5 年超 10 年以下 10 年超	5 年以下 5 年超 10 年以下 10 年超
ベースラインの BMI 1	25 kg/m ² 未満 25 kg/m ² 以上	-	-
ベースラインの BMI 2	27 kg/m ² 未満 27 kg/m ² 以上	27 kg/m ² 未満 27 kg/m ² 以上	27 kg/m ² 未満 27 kg/m ² 以上
ベースラインの BMI 3	-	30 kg/m ² 未満 30 kg/m ² 以上 35 kg/m ² 未満 35 kg/m ² 以上	30 kg/m ² 未満 30 kg/m ² 以上 35 kg/m ² 未満 35 kg/m ² 以上
ベースラインの HbA1c	8.5% 以下 8.5% 超	8.5% 以下 8.5% 超	8.0% 以下 8.0% 超
投与前の経口血糖降下薬の使用	-	Yes No	-
ベースラインのメトホルミンの使用	-	-	Yes No

	GPGO 試験	GPGK 試験	GPGI 試験
血糖降下薬のウォッシュアウト	Yes No	-	-

部分集団解析の結果として、以下に、投与群との統計学的に有意な交互作用が認められた試験及び部分集団を示す。

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なかった。また、交互作用が認められた部分集団でも、主要評価時点の HbA1c の低下量は対照群に対してすべての tirzepatide 群で統計学的に有意に大きく、tirzepatide は部分集団にかかわらず有効性が認められた。

年齢

GPGK 及び GPGO 試験では、投与群－年齢（65 歳以上、65 歳未満）の交互作用は統計学的に有意であった（それぞれ $p=0.006$ 及び $p=0.019$ ）（図 2.7.3.6-1、図 2.7.3.6-8）。

GPGO 及び GPGK 試験では、HbA1c のベースラインからの変化量での各 tirzepatide 群と対照群の差は、65 歳未満の部分集団で 65 歳以上の部分集団と比較して大きかった。また、HbA1c のベースラインからの変化量は、いずれの部分集団でも対照群に対してすべての tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった（GPGO 試験治験総括報告書 [第 5.3.5.1.8 項] Table GPGO.8.58、GPGK 試験治験総括報告書 [第 5.3.5.1.3 項] Table GPGK.8.59）。

民族

GPGK 試験では、投与群－民族（ヒスパニック系又はラテン系、それ以外）の交互作用は統計学的に有意であった（ $p=0.028$ ）（図 2.7.3.6-2）。

HbA1c のベースラインからの変化量での各 tirzepatide 群と対照群の差は、それ以外の部分集団でヒスパニック系又はラテン系の部分集団と比較して大きかった。また、HbA1c のベースラインからの変化量は、いずれの部分集団でもプラセボ群に対してすべての tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった（GPGK 試験治験総括報告書 [第 5.3.5.1.3 項] Table GPGK.8.63）。

腎機能

GPGI 試験では、投与群－腎機能（eGFR 60 mL/min/1.73m² 未満、eGFR 60 mL/min/1.73m² 以上）の交互作用は統計学的に有意であった（ $p=0.066$ ）（図 2.7.3.6-5）。

HbA1c のベースラインからの変化量での各 tirzepatide 群と対照群の差は、eGFR 60 mL/min/1.73m² 未満の部分集団で、eGFR 60 mL/min/1.73m² 以上の部分集団と比較して大きかった。また、HbA1c のベースラインからの変化量は、いずれの部分集団でもプラセボ群に対してすべての tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった（GPGI 試験治験総括報告書 [第 5.3.5.1.7 項] Table GPGI.8.87）。

糖尿病罹病期間

GPGK 試験では、投与群－糖尿病罹病期間（中央値以上、中央値未満）の交互作用は統計学的に有意であった（ $p=0.080$ ）（図 2.7.3.6-3）。

HbA1c のベースラインからの変化量での各 tirzepatide 群と対照群の差は、糖尿病罹病期間が中央値未満の部分集団で、中央値以上の部分集団と比較して大きかった。また、HbA1c のベースラインからの変化量は、いずれの部分集団でもプラセボ群に対してすべての tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった (GPGK 試験治験総括報告書 [第 5.3.5.1.3 項] Table GPGK.8.69)。

ベースラインの HbA1c

GPGK 及び GPGO 試験では、投与群ベースラインの HbA1c (8.5%以下、8.5%超) の交互作用は統計学的に有意であった (それぞれ $p=0.083$ 及び $p<0.001$) (図 2.7.3.6-4、図 2.7.3.6-8)。GPGI 試験では、投与群ベースラインの HbA1c (8.0%以下、8.0%超) の交互作用は統計学的に有意であった ($p<0.001$) (図 2.7.3.6-6)。

HbA1c のベースラインからの変化量での各 tirzepatide 群と対照群の差は、いずれの試験でも、8.5%超 (GPGI 試験では 8.0%超) の部分集団で、8.5%以下 (GPGI 試験では 8.0%以下) の部分集団と比較して大きかった。また、HbA1c のベースラインからの変化量は、いずれの部分集団でも対照群に対してすべての tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった (GPGK 試験治験総括報告書 [第 5.3.5.1.3 項] Table GPGK.8.73、GPGI 試験治験総括報告書 [第 5.3.5.1.7 項] Table GPGI.8.85、GPGO 試験治験総括報告書 [第 5.3.5.1.8 項] Table GPGO.8.62)。

ベースラインのメトホルミンの使用

GPGI 試験では、投与群ベースラインのメトホルミンの使用 (有り、無し) の交互作用は統計学的に有意であった ($p=0.030$) (図 2.7.3.6-7)。

HbA1c のベースラインからの変化量での各 tirzepatide 群と対照群の差は、ベースラインのメトホルミンの使用が無しの部分集団で有りの部分集団と比較して大きかった。また、HbA1c のベースラインからの変化量は、いずれの部分集団でもプラセボ群に対してすべての tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった (GPGI 試験治験総括報告書 [第 5.3.5.1.7 項] Table GPGI.8.93)。

2.7.3.3.3.1 日本人集団の結果

GPGK 及び GPGI 試験は日本人を含む国際共同試験として実施した。

本項では GPGK 及び GPGI 試験の全体集団の結果を日本人集団の有効性の評価に用いることが可能であるか検討するため、これらの試験の主な有効性評価項目の結果について、全体集団と日本人集団での一貫性を評価した。

GPGK 及び GPGI 試験の日本人集団の有効性の結果の詳細は、Analyses for Japanese population (Study GPGK and GPGI) (第 5.3.5.3.6 項) に示した。

2.7.3.3.3.1.1 被験者の内訳

GPGK 試験

89 例の日本人が無作為割り付けされ、全例に治験薬を 1 回以上投与し、84 例 (94.4%) が試験を完了した (表 2.7.3.3-4)。治験薬の投与を中止した被験者は 15 例 (16.9%) で、割合は全体集団 (13.8%) と同程度であった。主な中止理由は有害事象が 9 例 (10.1%)、治験担当医師の判断が 4 例 (4.5%) であった。

GPGI 試験

82 例の日本人が無作為割り付けされ、全例に治験薬を 1 回以上投与し、79 例 (96.3%) が試験を完了した (表 2.7.3.3-5)。治験薬の投与を中止した被験者は 7 例 (8.5%) で、割合は全体集団 (10.7%) と同程度であった。中止理由は有害事象が 5 例 (6.1%)、同意撤回が 2 例 (2.4%) であった。

表 2.7.3.3-4 日本人集団及び全体集団での被験者の内訳（無作為割付集団）（GPGK 試験）

Patient Disposition	Japanese					Overall				
	n (%)					n (%)				
	TZP 5 mg N=23	TZP 10 mg N=22	TZP 15 mg N=23	Placebo N=21	Total N=89	TZP 5 mg N=121	TZP 10 mg N=121	TZP 15 mg N=121	Placebo N=115	Total N=478
Completed Study	22 (95.7)	22 (100.0)	21 (91.3)	19 (90.5)	84 (94.4)	114 (94.2)	112 (92.6)	103 (85.1)	99 (86.1)	428 (89.5)
Completed Treatment	20 (87.0)	20 (90.9)	16 (69.6)	18 (85.7)	74 (83.1)	110 (90.9)	109 (90.1)	95 (78.5)	98 (85.2)	412 (86.2)
Discontinued from Study Drug	3 (13.0)	2 (9.1)	7 (30.4)	3 (14.3)	15 (16.9)	11 (9.1)	12 (9.9)	26 (21.5)	17 (14.8)	66 (13.8)
Adverse Event	3 (13.0)	2 (9.1)	4 (17.4)	0	9 (10.1)	4 (3.3)	6 (5.0)	8 (6.6)	2 (1.7)	20 (4.2)
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
Failure to Meet Randomization Criteria	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
Lost to Follow Up	0	0	0	0	0	3 (2.5)	1 (0.8)	2 (1.7)	4 (3.5)	10 (2.1)
Physician Decision	0	0	2 (8.7)	2 (9.5)	4 (4.5)	0	2 (1.7)	3 (2.5)	4 (3.5)	9 (1.9)
Protocol Deviation	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)	2 (0.4)
Withdrawal by Subject	0	0	1 (4.3)	1 (4.8)	2 (2.2)	2 (1.7)	3 (2.5)	11 (9.1)	5 (4.3)	21 (4.4)
Other	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	2 (0.4)
Discontinued from Study Prior to Primary Endpoint Visit	1 (4.3)	0	2 (8.7)	2 (9.5)	5 (5.6)	6 (5.0)	7 (5.8)	15 (12.4)	12 (10.4)	40 (8.4)
Adverse Event	0	0	0	0	0	1 (0.8)	3 (2.5)	1 (0.8)	1 (0.9)	6 (1.3)
Lost to Follow Up	0	0	0	0	0	2 (1.7)	1 (0.8)	2 (1.7)	4 (3.5)	9 (1.9)
Physician Decision	0	0	0	1 (4.8)	1 (1.1)	0	1 (0.8)	0	2 (1.7)	3 (0.6)
Protocol Deviation	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)	2 (0.4)
Withdrawal by Subject	1 (4.3)	0	2 (8.7)	1 (4.8)	4 (4.5)	2 (1.7)	2 (1.7)	12 (9.9)	4 (3.5)	20 (4.2)
Discontinued from Study at or After Primary Endpoint Visit	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (2.5)	4 (3.5)	10 (2.1)
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
Lost to Follow Up	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.9)	4 (0.8)

Patient Disposition	Japanese					Overall				
	n (%)					n (%)				
	TZP 5 mg N=23	TZP 10 mg N=22	TZP 15 mg N=23	Placebo N=21	Total N=89	TZP 5 mg N=121	TZP 10 mg N=121	TZP 15 mg N=121	Placebo N=115	Total N=478
Withdrawal by Subject	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.7)	4 (0.8)
Other	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)

Abbreviations: N = number of patients in population; n = number of patients in the specified category; TZP = tirzepatide.

表 2.7.3.3-5 日本人集団及び全体集団での被験者の内訳（無作為割付集団）（GPGI 試験）

Patient Disposition	Japanese					Overall				
	n (%)					n (%)				
	TZP 5 mg N=19	TZP 10 mg N=21	TZP 15 mg N=20	Placebo N=22	Total N=82	TZP 5 mg N=116	TZP 10 mg N=119	TZP 15 mg N=120	Placebo N=120	Total N=475
Completed Study	18 (94.7)	20 (95.2)	19 (95.0)	22 (100.0)	79 (96.3)	109 (94.0)	115 (96.6)	110 (91.7)	117 (97.5)	451 (94.9)
Completed Treatment	18 (94.7)	18 (85.7)	17 (85.0)	22 (100.0)	75 (91.5)	105 (90.5)	105 (88.2)	98 (81.7)	116 (96.7)	424 (89.3)
Discontinued from Study Drug	1 (5.3)	3 (14.3)	3 (15.0)	0	7 (8.5)	11 (9.5)	14 (11.8)	22 (18.3)	4 (3.3)	51 (10.7)
Adverse Event	1 (5.3)	2 (9.5)	2 (10.0)	0	5 (6.1)	7 (6.0)	10 (8.4)	13 (10.8)	3 (2.5)	33 (6.9)
Lost to Follow Up	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
Other	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
Physician Decision	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Protocol Deviation	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)	4 (0.8)
Withdrawal by Subject	0	1 (4.8)	1 (5.0)	0	2 (2.4)	4 (3.4)	3 (2.5)	5 (4.2)	0	12 (2.5)
Discontinued from Study Prior to Primary Endpoint Visit	1 (5.3)	1 (4.8)	1 (5.0)	0	3 (3.7)	7 (6.0)	4 (3.4)	10 (8.3)	2 (1.7)	23 (4.8)
Adverse Event	0	0	1 (5.0)	0	1 (1.2)	3 (2.6)	0	2 (1.7)	0	5 (1.1)
Lost to Follow Up	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
Other	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Physician Decision	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Protocol Deviation	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)	4 (0.8)
Withdrawal by Subject	1 (5.3)	1 (4.8)	0	0	2 (2.4)	4 (3.4)	3 (2.5)	5 (4.2)	1 (0.8)	13 (2.7)
Discontinued from Study at or After Primary Endpoint Visit	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
Adverse Event	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lost to Follow Up	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Physician Decision	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Protocol Deviation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Patient Disposition	Japanese					Overall				
	n (%)					n (%)				
	TZP 5 mg N=19	TZP 10 mg N=21	TZP 15 mg N=20	Placebo N=22	Total N=82	TZP 5 mg N=116	TZP 10 mg N=119	TZP 15 mg N=120	Placebo N=120	Total N=475
Withdrawal by Subject	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)

Abbreviations: N = number of patients in population; n = number of patients in the specified category; TZP = tirzepatide.

2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

GPGK 試験

日本人集団の人口統計学特性及びベースライン疾患特性は、以下の項目で全体集団と異なる傾向が認められたものの、全体的に全体集団と大きな違いは認められなかった（表 2.7.3.3-6）。

- 体重及び BMI の平均値が日本人集団で低い
- 男性の割合が日本人集団で高い

GPGI 試験

日本人集団の人口統計学特性及びベースライン疾患特性は、以下の項目で全体集団と異なる傾向が認められたものの、全体的に全体集団と大きな違いは認められなかった（表 2.7.3.3-7）。

- 体重及び BMI の平均値が日本人集団で低い
- 男性の割合が日本人集団で高い

表 2.7.3.3-6 日本人集団及び全体集団での人口統計学的特性及びベースライン疾患特性（無作為割付集団）（GPGK 試験）

	Japanese					Overall				
	TZP 5 mg N=23	TZP 10 mg N=22	TZP 15 mg N=23	Placebo N=21	Total N=89	TZP 5 mg N=121	TZP 10 mg N=121	TZP 15 mg N=121	Placebo N=115	Total N=478
Age (years)										
Mean (SD)	61.3 (8.4)	56.8 (10.4)	59.7 (12.8)	56.9 (14.2)	58.7 (11.6)	54.1 (11.9)	55.8 (10.4)	52.9 (12.3)	53.6 (12.8)	54.1 (11.9)
Age Group 1, n (%)										
<65 years	15 (65.2)	17 (77.3)	13 (56.5)	15 (71.4)	60 (67.4)	94 (77.7)	91 (75.2)	99 (81.8)	89 (77.4)	373 (78.0)
≥65 years	8 (34.8)	5 (22.7)	10 (43.5)	6 (28.6)	29 (32.6)	27 (22.3)	30 (24.8)	22 (18.2)	26 (22.6)	105 (22.0)
HbA1c (%)										
Mean (SD)	7.79 (0.82)	8.08 (0.75)	7.57 (0.64)	8.00 (0.69)	7.85 (0.75)	7.97 (0.84)	7.90 (0.78)	7.85 (1.02)	8.05 (0.80)	7.94 (0.87)
FSG (mg/dL)										
Mean (SD)	151.96 (19.92)	160.09 (36.85)	143.70 (24.24)	167.38 (34.91)	155.47 (30.43)	153.69 (37.28)	152.63 (41.72)	153.28 (40.40)	154.79 (40.26)	153.58 (39.83)
Weight (kg)										
Mean (SD)	78.17 (16.75)	78.84 (12.10)	74.35 (15.13)	74.29 (14.64)	76.43 (14.68)	87.02 (21.15)	86.23 (19.50)	85.37 (18.51)	84.77 (20.01)	85.86 (19.77)
eGFR (mL/min/1.73m²)										
Mean (SD)	73.17 (10.86)	76.36 (13.39)	75.48 (11.58)	75.76 (13.82)	75.17 (12.27)	94.71 (20.59)	92.08 (18.20)	96.17 (19.74)	93.38 (20.22)	94.10 (19.70)
Sex, n (%)										
Male	17 (73.9)	20 (90.9)	16 (69.6)	15 (71.4)	68 (76.4)	56 (46.3)	72 (59.5)	63 (52.1)	56 (48.7)	247 (51.7)
Female	6 (26.1)	2 (9.1)	7 (30.4)	6 (28.6)	21 (23.6)	65 (53.7)	49 (40.5)	58 (47.9)	59 (51.3)	231 (48.3)
BMI (kg/m²)										
Mean (SD)	28.260 (4.108)	27.578 (3.117)	27.207 (3.225)	27.863 (4.533)	27.726 (3.737)	32.171 (6.979)	32.176 (7.649)	31.505 (5.479)	31.716 (6.065)	31.894 (6.588)
BMI Group 1, n (%)										
<27 kg/m ²	11 (47.8)	8 (36.4)	13 (56.5)	12 (57.1)	44 (49.4)	24 (19.8)	27 (22.3)	26 (21.5)	30 (26.1)	107 (22.4)
≥27 kg/m ²	12 (52.2)	14 (63.6)	10 (43.5)	9 (42.9)	45 (50.6)	97 (80.2)	94 (77.7)	95 (78.5)	85 (73.9)	371 (77.6)
BMI Group 2, n (%)										
<30 kg/m ²	16 (69.6)	18 (81.8)	18 (78.3)	18 (85.7)	70 (78.7)	58 (47.9)	62 (51.2)	52 (43.0)	52 (45.2)	224 (46.9)
30 to <35 kg/m ²	6 (26.1)	4 (18.2)	5 (21.7)	0	15 (16.9)	30 (24.8)	24 (19.8)	40 (33.1)	29 (25.2)	123 (25.7)
≥35 kg/m ²	1 (4.3)	0	0	3 (14.3)	4 (4.5)	33 (27.3)	35 (28.9)	29 (24.0)	34 (29.6)	131 (27.4)
Duration of Diabetes (yrs)										

	Japanese					Overall				
	TZP 5 mg N=23	TZP 10 mg N=22	TZP 15 mg N=23	Placebo N=21	Total N=89	TZP 5 mg N=121	TZP 10 mg N=121	TZP 15 mg N=121	Placebo N=115	Total N=478
Mean (SD)	5.1556 (3.9604)	6.3629 (4.8768)	5.0200 (3.9558)	6.6991 (6.5702)	5.7832 (4.8846)	4.5595 (5.0841)	4.8983 (5.6121)	4.7958 (4.9926)	4.5162 (5.8687)	4.6947 (5.3809)
Duration of Diabetes Group, n (%)										
≤5 years	14 (60.9)	11 (50.0)	14 (60.9)	12 (57.1)	51 (57.3)	82 (67.8)	78 (64.5)	79 (65.3)	84 (73.0)	323 (67.6)
>5 to ≤10 years	5 (21.7)	7 (31.8)	7 (30.4)	4 (19.0)	23 (25.8)	21 (17.4)	27 (22.3)	25 (20.7)	16 (13.9)	89 (18.6)
>10 years	4 (17.4)	4 (18.2)	2 (8.7)	5 (23.8)	15 (16.9)	18 (14.9)	16 (13.2)	17 (14.0)	15 (13.0)	66 (13.8)

eGFR = estimated glomerular filtration rate; FSG = fasting serum glucose; N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; SD = standard deviation; TZP = tirzepatide; yrs = years

表 2.7.3.3-7 日本人集団及び全体集団での人口統計学的特性及びベースライン疾患特性（無作為割付集団）（GPGI 試験）

	Japanese					Overall				
	TZP 5 mg N=19	TZP 10 mg N=21	TZP 15 mg N=20	Placebo N=22	Total N=82	TZP 5 mg N=116	TZP 10 mg N=119	TZP 15 mg N=120	Placebo N=120	Total N=475
Age (years)										
Mean (SD)	57.3 (8.6)	61.3 (10.7)	58.7 (9.3)	56.6 (9.8)	58.5 (9.6)	61.5 (9.8)	60.4 (10.2)	60.5 (9.9)	60.0 (9.6)	60.6 (9.9)
Age Group 1, n (%)										
<65 years	14 (73.7)	10 (47.6)	14 (70.0)	17 (77.3)	55 (67.1)	62 (53.4)	70 (58.8)	71 (59.2)	80 (66.7)	283 (59.6)
≥65 years	5 (26.3)	11 (52.4)	6 (30.0)	5 (22.7)	27 (32.9)	54 (46.6)	49 (41.2)	49 (40.8)	40 (33.3)	192 (40.4)
HbA1c (%)										
Mean (SD)	8.63 (0.85)	8.51 (0.78)	8.32 (0.71)	8.35 (0.73)	8.45 (0.76)	8.30 (0.88)	8.36 (0.83)	8.23 (0.86)	8.37 (0.84)	8.31 (0.85)
FSG (mg/dL)										
Mean (SD)	164.21 (41.61)	160.05 (54.24)	140.95 (37.70)	158.00 (42.14)	155.80 (44.52)	162.93 (53.93)	162.29 (52.04)	160.27 (54.23)	164.13 (44.95)	162.40 (51.27)
Weight (kg)										
Mean (SD)	80.71 (15.33)	76.33 (17.91)	73.77 (13.03)	74.71 (10.76)	76.29 (14.42)	95.79 (19.81)	94.52 (22.19)	96.32 (22.75)	94.05 (21.83)	95.17 (21.64)
eGFR (mL/min/1.73m²)										
Mean (SD)	81.21 (9.99)	78.19 (11.05)	77.30 (12.70)	78.00 (14.07)	78.62 (11.99)	86.07 (18.05)	87.05 (18.15)	84.12 (17.17)	84.68 (17.83)	85.47 (17.78)
Sex, n (%)										
Male	14 (73.7)	15 (71.4)	12 (60.0)	16 (72.7)	57 (69.5)	61 (52.6)	72 (60.5)	65 (54.2)	66 (55.0)	264 (55.6)
Female	5 (26.3)	6 (28.6)	8 (40.0)	6 (27.3)	25 (30.5)	55 (47.4)	47 (39.5)	55 (45.8)	54 (45.0)	211 (44.4)
BMI (kg/m²)										
Mean (SD)	29.88 (5.06)	27.94 (4.87)	27.74 (4.16)	27.35 (4.30)	28.18 (4.62)	33.59 (5.94)	33.35 (6.22)	33.37 (5.88)	33.23 (6.26)	33.38 (6.06)
BMI Group 1, n (%)										
<27 kg/m ²	5 (26.3)	10 (47.6)	11 (55.0)	12 (54.5)	38 (46.3)	11 (9.5)	19 (16.0)	17 (14.2)	21 (17.5)	68 (14.3)
≥27 kg/m ²	14 (73.7)	11 (52.4)	9 (45.0)	10 (45.5)	44 (53.7)	105 (90.5)	100 (84.0)	103 (85.8)	99 (82.5)	407 (85.7)
BMI Group 2, n (%)										
<30 kg/m ²	12 (63.2)	16 (76.2)	16 (80.0)	19 (86.4)	63 (76.8)	36 (31.0)	38 (31.9)	36 (30.0)	42 (35.0)	152 (32.0)
30 to <35 kg/m ²	4 (21.1)	3 (14.3)	2 (10.0)	2 (9.1)	11 (13.4)	38 (32.8)	35 (29.4)	38 (31.7)	32 (26.7)	143 (30.1)
≥35 kg/m ²	3 (15.8)	2 (9.5)	2 (10.0)	1 (4.5)	8 (9.8)	42 (36.2)	46 (38.7)	46 (38.3)	46 (38.3)	180 (37.9)
Duration of Diabetes (yrs)										
Mean (SD)	12.68 (5.34)	15.29 (5.36)	15.47 (7.73)	14.86 (5.30)	14.61 (5.99)	14.11 (8.08)	12.59 (6.16)	13.65 (7.50)	12.87 (7.39)	13.30 (7.31)

	Japanese					Overall				
	TZP 5 mg N=19	TZP 10 mg N=21	TZP 15 mg N=20	Placebo N=22	Total N=82	TZP 5 mg N=116	TZP 10 mg N=119	TZP 15 mg N=120	Placebo N=120	Total N=475
Duration of Diabetes Group, n (%)										
≤5 years	1 (5.3)	2 (9.5)	2 (10.0)	0	5 (6.1)	16 (13.8)	9 (7.6)	13 (10.8)	20 (16.7)	58 (12.2)
>5 to ≤10 years	5 (26.3)	1 (4.8)	3 (15.0)	4 (18.2)	13 (15.9)	18 (15.5)	37 (31.1)	30 (25.0)	26 (21.7)	111 (23.4)
>10 years	13 (68.4)	18 (85.7)	15 (75.0)	18 (81.8)	64 (78.0)	82 (70.7)	73 (61.3)	77 (64.2)	74 (61.7)	306 (64.4)

eGFR = estimated glomerular filtration rate; FSG = fasting serum glucose; N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; SD = standard deviation; TZP = tirzepatide; yrs = years

2.7.3.3.1.3 有効性の結果

日本人集団と全体集団の比較には、Efficacy Estimand の結果を用いた。

2.7.3.3.1.3.1 HbA1c

HbA1c のベースラインからの変化量

GPGK 試験

日本人集団では、HbA1c は tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群で投与 40 週時にベースラインから低下した。HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量は、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に大きかった (表 2.7.3.3-8)。また、tirzepatide 群の HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量は、全体集団と比較して日本人集団で大きく、いずれの集団でも臨床的に意味のあるものであった。

GPGI 試験

日本人集団では、HbA1c は tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群で投与 40 週時にベースラインから低下した。HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量は、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に大きかった (表 2.7.3.3-9)。また、tirzepatide 群の HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量は、全体集団と比較して日本人集団で大きく、いずれの集団でも臨床的に意味のあるものであった。

表 2.7.3.3-8 日本人集団及び全体集団での HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量 (mITT 集団、EAS) (GPGK 試験)

	Treatment	Baseline, LSM (SE)	Week 40, LSM (SE)	Change from Baseline, LSM (SE) ^a	Difference vs placebo LSM [95%CI] ^a	p-value ^a
Japanese	TZP 5 mg	7.79 (0.152) (n=23)	5.80 (0.167) (n=20)	-2.05 (0.167) (n=20)	-2.45 [-2.94,-1.96]	<0.001
	TZP 10 mg	8.08 (0.156) (n=22)	5.60 (0.169) (n=20)	-2.25 (0.169) (n=20)	-2.65 [-3.14,-2.16]	<0.001
	TZP 15 mg	7.57 (0.152) (n=23)	5.65 (0.173) (n=16)	-2.20 (0.173) (n=16)	-2.60 [-3.10,-2.10]	<0.001
	Placebo	8.00 (0.159) (n=21)	8.25 (0.181) (n=14)	0.40 (0.181) (n=14)	—	—
Overall	TZP 5 mg	7.97 (0.078) (n=121)	6.08 (0.094) (n=108)	-1.87 (0.094) (n=108)	-1.91 [-2.18,-1.63]	<0.001
	TZP 10 mg	7.88 (0.079) (n=118)	6.06 (0.096) (n=105)	-1.89 (0.096) (n=105)	-1.93 [-2.21,-1.65]	<0.001
	TZP 15 mg	7.88 (0.080) (n=116)	5.88 (0.098) (n=92)	-2.07 (0.098) (n=92)	-2.11 [-2.39,-1.83]	<0.001
	Placebo	8.08 (0.082) (n=112)	7.99 (0.105) (n=70)	0.04 (0.105) (n=70)	—	—

CI = confidence interval; EAS = efficacy analysis set; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; LSM = least squares mean; mITT = modified intention-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; n = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; OAM = oral antihyperglycemic medication; SE = standard error; TZP = tirzepatide

- a. MMRM model for post-baseline measures: Variable = Baseline + Pooled Country + Prior Use of OAM (Yes, No) + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Actual Value) = Unstructured. Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured. Pooled Country term was excluded from the model for Japanese subpopulation analyses.

表 2.7.3.3-9 日本人集団及び全体集団での HbA1c のベースラインからの投与 40 週時までの変化量 (mITT 集団、EAS) (GPGI 試験)

	Treatment	Baseline, LSM (SE)	Week 40, LSM (SE)	Change from Baseline, LSM (SE) ^a	Difference vs placebo LSM [95%CI] ^a	p-value ^a
Japanese	TZP 5 mg	8.63 (0.176) (n=19)	5.70 (0.153) (n=18)	-2.77 (0.153) (n=18)	-1.56 [-1.98,-1.15]	<0.001
	TZP 10 mg	8.51 (0.167) (n=21)	5.60 (0.147) (n=18)	-2.87 (0.147) (n=18)	-1.66 [-2.07,-1.26]	<0.001
	TZP 15 mg	8.32 (0.172) (n=20)	5.42 (0.150) (n=17)	-3.05 (0.150) (n=17)	-1.84 [-2.25,-1.43]	<0.001
	Placebo	8.35 (0.164) (n=22)	7.26 (0.139) (n=22)	-1.21 (0.139) (n=22)	—	—
Overall	TZP 5 mg	8.29 (0.079) (n=115)	6.09 (0.081) (n=105)	-2.23 (0.081) (n=105)	-1.30 [-1.52,-1.07]	<0.001
	TZP 10 mg	8.34 (0.079) (n=113)	5.73 (0.081) (n=105)	-2.59 (0.081) (n=105)	-1.66 [-1.88,-1.43]	<0.001
	TZP 15 mg	8.22 (0.078) (n=117)	5.74 (0.083) (n=97)	-2.59 (0.083) (n=97)	-1.65 [-1.88,-1.43]	<0.001
	Placebo	8.39 (0.078) (n=118)	7.39 (0.079) (n=111)	-0.93 (0.079) (n=111)	—	—

CI = confidence interval; EAS = efficacy analysis set; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; LSM = least squares mean; mITT = modified intention-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; n = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; SE = standard error; TZP = tirzepatide

a. MMRM model for post-baseline measures: Variable = Baseline + Baseline Metformin Use (Yes, No) + Pooled Country + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Actual Value) = Unstructured. Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured. Pooled Country term was excluded from the model for Japanese subpopulation analyses.

HbA1c の目標値を達成した被験者の割合

GPGK 試験

日本人集団では、投与 40 週時に HbA1c が 7.0%未満、6.5%以下、及び 5.7%未満になった被験者の割合は、いずれの tirzepatide 群でもプラセボ群と比較して高かった (表 2.7.3.3-10)。また、tirzepatide 群で HbA1c の目標値を達成した被験者の割合は、いずれの目標値でも全体集団と比較して日本人集団で高かった。

GPGI 試験

日本人集団では、投与 40 週時に HbA1c が 7.0%未満、6.5%以下、及び 5.7%未満になった被験者の割合は、いずれの tirzepatide 群でもプラセボ群と比較して高かった (表 2.7.3.3-11)。また、tirzepatide 群で HbA1c の目標値を達成した被験者の割合は、いずれの目標値でも全体集団と比較して日本人集団で高かった。

2.7.3.3.1.3.2 空腹時血糖値

GPGK 試験

日本人集団では、空腹時血糖値は tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群で投与 40 週時にベースラインから低下した。空腹時血糖値のベースラインから投与 40 週時までの低下量は、いずれの tirzepatide 群でもプラセボ群と比較して大きかった (表 2.7.3.3-10)。また、tirzepatide 群の空腹時血糖値のベースラインから投与 40 週時までの変化量は全体集団と比較して日本人集団で大きく、いずれの集団でも臨床的に意味のあるものであった。

GPGI 試験

日本人集団では、空腹時血糖値は tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群で投与 40 週時にベースラインから低下した。空腹時血糖値のベースラインから投与 40 週時までの低下量は、いずれの tirzepatide 群でもプラセボ群と比較して大きかった (表 2.7.3.3-11)。また、tirzepatide 群の空腹時血糖値のベースラインから投与 40 週時までの変化量は、全体集団と日本人集団で類似していた。

2.7.3.3.1.3.3 体重

体重のベースラインからの変化量

GPGK 試験

日本人集団では、体重は tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群で投与 40 週時にベースラインから減少した。体重のベースラインから投与 40 週時までの減少量は、いずれの tirzepatide 群でもプラセボ群と比較して大きかった (表 2.7.3.3-10)。また、体重のベースラインから投与 40 週時までの変化量は、全体集団と日本人集団で類似していた。

GPGI 試験

日本人集団では、体重は tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群で投与 40 週時にベースラインから減少した。体重のベースラインから投与 40 週時までの減少量は、いずれの tirzepatide 群でも

プラセボ群と比較して大きかった (表 2.7.3.3-11)。また、体重のベースラインから投与 40 週時までの変化量は、全体集団と日本人集団で類似していた。

体重減少の目標値を達成した被験者の割合

GPGK 試験

日本人集団では、投与 40 週時に体重がベースラインから 5%以上、10%以上、及び 15%以上減少した被験者の割合は、いずれの tirzepatide 群でもプラセボ群と比較して高かった (表 2.7.3.3-10)。また、体重減少の目標値を達成した被験者の割合は、いずれの目標値でも日本人集団と全体集団で類似していた。

GPGI 試験

日本人集団では、投与 40 週時に体重がベースラインから 5%以上、10%以上、及び 15%以上減少した被験者の割合は、いずれの tirzepatide 群でもプラセボ群と比較して高かった (表 2.7.3.3-11)。また、体重減少の目標値を達成した被験者の割合は、いずれの目標値でも日本人集団と全体集団で類似していた。

表 2.7.3.3-10 日本人集団及び全体集団での副次評価項目の結果 (mITT 集団、EAS) (GPGK 試験)

Japanese	TZP 5 mg N=23	TZP 10 mg N=22	TZP 15 mg N=23	Placebo N=21
HbA1c target^a				
<7.0%, n (%)	23 (100.00)	22 (100.00)	23 (100.00)	3 (14.29)
≤6.5%, n (%)	22 (95.65)	21 (95.45)	23 (100.00)	1 (4.76)
<5.7%, n (%)	9 (39.13)	9 (40.91)	15 (65.22)	0 (0.00)
FSG (mg/dL)^b				
Change from baseline, LSM (SE)	-52.6 (4.59)	-54.9 (4.64)	-55.0 (4.97)	14.0 (5.18)
Weight (kg) ^b				
Change from baseline, LSM (SE)	-8.0 (1.07)	-7.0 (1.08)	-8.7 (1.13)	-1.7 (1.18)
Weight target^a				
≥5%, n (%)	17 (73.91)	17 (77.27)	17 (73.91)	5 (23.81)
≥10%, n (%)	11 (47.83)	6 (27.27)	14 (60.87)	1 (4.76)
≥15%, n (%)	5 (21.74)	4 (18.18)	9 (39.13)	0 (0.00)
Overall				
	TZP 5 mg N=121	TZP 10 mg N=121	TZP 15 mg N=120	Placebo N=113
HbA1c target^a				
<7.0%, n (%)	105 (86.78)	108 (91.53)	102 (87.93)	22 (19.64)
≤6.5%, n (%)	99 (81.82)	96 (81.36)	100 (86.21)	11 (9.82)
<5.7%, n (%)	41 (33.88)	36 (30.51)	60 (51.72)	1 (0.89)
FSG (mg/dL)^b				
Change from baseline, LSM (SE)	-43.6 (3.40)	-45.9 (3.45)	-49.3 (3.62)	12.9 (4.00)
Weight (kg)^b				
Change from baseline, LSM (SE)	-7.0 (0.52)	-7.8 (0.53)	-9.5 (0.54)	-0.7 (0.57)
Weight target^a				
≥5%, n (%)	81 (66.94)	92 (77.97)	89 (76.72)	16 (14.29)

≥10%, n (%)	37 (30.58)	47 (39.83)	55 (47.41)	1 (0.89)
≥15%, n (%)	16 (13.22)	20 (16.95)	31 (26.72)	0 (0.00)

EAS = efficacy analysis set; LSM = least-squares mean; MAR = missing at random; mITT = modified intention-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; n = number of subjects achieving target in imputed data; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug, excluding patients who discontinued study drug due to inadvertent enrollment; SE = standard error; TZP = tirzepatide

^a Logistic regression with imputation of missing data at the primary endpoint visit using MMRM analysis.

^b MMRM analysis assuming MAR

表 2.7.3.3-11 日本人集団及び全体集団での副次評価項目の結果 (mITT 集団、EAS) (GPGI 試験)

Japanese	TZP 5 mg N=19	TZP 10 mg N=21	TZP 15 mg N=20	Placebo N=22
HbA1c target^a				
<7.0%, n (%)	18 (94.74)	21 (100.00)	20 (100.00)	8 (36.36)
≤6.5%, n (%)	17 (89.47)	21 (100.00)	20 (100.00)	5 (22.73)
<5.7%, n (%)	10 (52.63)	11 (52.38)	15 (75.00)	0 (0.00)
FSG (mg/dL)^b				
Change from baseline, LSM (SE)	-61.2 (4.41)	-59.2 (4.34)	-68.2 (4.52)	-46.0 (3.99)
Weight (kg)^b				
Change from baseline, LSM (SE)	-7.0 (1.31)	-8.0 (1.25)	-9.4 (1.29)	1.5 (1.20)
Weight target^a				
≥5%, n (%)	10 (52.63)	16 (76.19)	18 (90.00)	0 (0.00)
≥10%, n (%)	7 (36.84)	11 (52.38)	12 (60.00)	0 (0.00)
≥15%, n (%)	5 (26.32)	8 (38.10)	8 (40.00)	0 (0.00)
Overall	TZP 5 mg N=116	TZP 10 mg N=118	TZP 15 mg N=118	Placebo N=119
HbA1c target^a				
<7.0%, n (%)	107 (93.04)	110 (97.35)	110 (94.02)	40 (33.90)
≤6.5%, n (%)	92 (80.00)	107 (94.69)	108 (92.31)	20 (16.95)
<5.7%, n (%)	30 (26.09)	54 (47.79)	73 (62.39)	3 (2.54)
FSG (mg/dL)^b				
Change from baseline, LSM (SE)	-61.4 (2.55)	-67.9 (2.55)	-67.7 (2.64)	-38.9 (2.49)
Weight (kg)^b				
Change from baseline, LSM (SE)	-6.2 (0.58)	-8.2 (0.58)	-10.9 (0.59)	1.7 (0.57)
Weight target^a				
≥5%, n (%)	62 (53.91)	73 (64.60)	99 (84.62)	7 (5.93)
≥10%, n (%)	26 (22.61)	53 (46.90)	60 (51.28)	1 (0.85)
≥15%, n (%)	8 (6.96)	30 (26.55)	37 (31.62)	0.00

EAS = efficacy analysis set; LSM = least-squares mean; MAR = missing at random; mITT = modified intention-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; n = number of subjects achieving target in imputed data; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug, excluding patients who discontinued study drug due to inadvertent enrollment ; SE = standard error; TZP = tirzepatide

^a Logistic regression with imputation of missing data at the primary endpoint visit using MMRM analysis.

^b MMRM analysis assuming MAR

2.7.3.3.3.1.3.4 インスリン使用量 (GPGI 試験のみ)

ベースライン

日本人集団では、ベースラインでのインスリン グラルギンの 1 日平均使用量は、tirzepatide 群及びプラセボ群で同様であった (表 2.7.3.3-12)。ベースラインでのインスリン グラルギンの 1 日平均使用量は、全体集団と比較して日本人集団で少なかったが、これは体格の違いによるものと考えられる (第 2.7.3.3.3.1.2 項)。

投与 40 週時

日本人集団では、インスリン グラルギンの 1 日平均使用量のベースラインから投与 40 週時までの増加率は、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に小さかった (表 2.7.3.3-12)。インスリン グラルギンの 1 日平均使用量は、tirzepatide 5 mg 群では若干増加したが、tirzepatide 10 mg 及び 15 mg 群では投与 40 週時にベースラインから減少した。

インスリン グラルギンの 1 日平均使用量のベースラインから投与 40 週時までの変化率は、tirzepatide 10 mg 群の日本人集団で減少した一方で全体集団では増加したが、tirzepatide 5 mg 及び 15 mg 群では全体集団と日本人集団とでおおむね同様であった。

体重 1 kg あたりのインスリン使用量は全体集団と日本人集団とで大きな違いはなく、GPGI 試験の全体集団の有効性の結果を日本人集団の評価に用いることは問題ないと考えられた。

表 2.7.3.3-12 日本人集団及び全体集団でのインスリン グラルギンの 1 日平均使用量のベースラインから投与 40 週時までの変化量 (mITT 集団、EAS) (GPGI 試験)

Parameter	TZP 5 mg	TZP 10 mg	TZP 15 mg	Placebo
Japanese	N=19	N=21	N=20	N=22
IU/day				
Baseline → Week 40	25.6 → 28.2	27.5 → 22.6	23.2 → 22.8	26.7 → 46.0
Change from baseline at 40 weeks	2.3	-3.2	-2.8	20.1
Percent change from baseline at 40 weeks (%)	9.1	-12.4	-11.0	78.0†††
Percent change difference from placebo at 40 weeks (%), Estimate (95% CI)	-38.7### (-52.5, -20.9)	-50.8### (-61.7, -36.8)	-50.0### (-61.2, -35.5)	—
IU/kg/day				
Baseline → Week 40	0.32 → 0.41	0.37 → 0.34	0.32 → 0.35	0.36 → 0.60
Change from baseline at 40 weeks	0.07	-0.01	0.00	0.26
Percent change from baseline at 40 weeks (%)	19.8	-2.4	1.1	75.3†††
Percent change difference from placebo at 40 weeks (%), Estimate (95% CI)	-31.7# (-49.1, -8.3)	-44.3### (-58.2, -25.9)	-42.3### (-56.9, -22.8)	—
Overall	N=116	N=118	N=118	N=119
IU/day				
Baseline → Week 40	34.3 → 37.6	32.0 → 35.7	35.0 → 29.4	32.9 → 58.8
Change from baseline at	4.4	2.7	-3.8	25.1

Parameter	TZP 5 mg	TZP 10 mg	TZP 15 mg	Placebo
40 weeks				
Percent change from baseline at 40 weeks (%)	13.0	8.1	-11.4	75.0 ^{†††}
Placebo-adjusted percent change at 40 weeks (%) (95% CI)	-35.4 ^{###} (-46.0, -22.8)	-38.2 ^{###} (-48.3, -26.1)	-49.3 ^{###} (-57.7, -39.4)	N/A
IU/kg/day				
Baseline → Week 40	0.37 → 0.43	0.35 → 0.43	0.37 → 0.36	0.36 → 0.62
Change from baseline at 40 weeks	0.08	0.07	0.00	0.26
Percent change from baseline at 40 weeks (%)	20.9 ^{††}	19.0 ^{††}	0.0	72.3 ^{†††}
Placebo-adjusted percent change at 40 weeks (%) (95% CI)	-29.8 ^{###} (-41.1, -16.4)	-31.0 ^{###} (-42.1, -17.7)	-42.0 ^{###} (-51.4, -30.7)	N/A

CI = confidence interval; EAS = efficacy analysis set; mITT = modified intention-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug, excluding patients who discontinued study drug due to inadvertent enrollment; TZP = tirzepatide

Note: MMRM analysis

Note: Shown are the estimated means.

nominal p-value <0.05, ### nominal p-values <0.001 versus placebo, not included in graphical testing procedure.

†† p-value <0.01, ††† p-value <0.001 versus baseline.

2.7.3.3.3.1.4 日本人集団及び全体集団から得られた結果の一貫性についての検討

日本人が参加した GPGK 及び GPGI 試験では、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、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。

以上のことから、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。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 推奨用法・用量

T2DM 患者に対する tirzepatide の用法及び用量 (案) を以下のとおりとした。

<用法及び用量案>

通常、成人には、チルゼパチドとして週1回5 mgを維持用量とし、皮下注射する。ただし、週1回2.5 mgから開始し、4週間投与した後、週1回5 mgに増量する。

なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週1回5 mgで効果不十分な場合は、4週間以上の間隔で2.5 mgずつ増量できる。ただし、最大用量は週1回15 mgまでとする。

2.7.3.4.2 推奨用法及び用量の設定根拠

2.7.3.4.2.1 第3相試験の用法及び用量の設定根拠

第3相試験として実施された 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。

- 早期の臨床試験で得られた T2DM 患者での有効性、安全性及び忍容性 (胃腸関連有害事象 [悪心、嘔吐、下痢]) 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 (GPGA 試験 [第2.7.6.6項])
 - T2DM 患者を対象とした国内第1相試験 (GPGC 試験 [第2.7.6.11項])
 - T2DM 患者を対象とした海外第2相試験 (GPGB 試験 [第2.7.6.12項]、GPGF 試験 [第2.7.6.13項])、
- 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)

詳細を以下に示す。

GPGA、GPGB、及び GPGF 試験では、第3相試験で使用される最大用量である tirzepatide 15 mg までの用量を検討した。その結果、これらの試験で、tirzepatide 15 mg までの有効性及び安全性が確認された。また、GPGB 及び GPGF 試験を併合した有効性に関する曝露量-反応解析では、第3相試験で使用する予定の tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg の維持用量すべてで HbA1c の低下及び体重の減少が予測され、これらの用量の妥当性が示された (表2.7.3.6-1)。

GPGB 試験では、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg の維持用量でデュラグルチド 1.5 mg (国内未承認) を上回る HbA1c の低下及び体重の減少が認められたものの、tirzepatide 15 mg ではデュラグルチド 1.5 mg に比べて悪心、嘔吐、及び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、胃腸関連有害事象を十分に抑えられるものではないと考えられた。一方、表2.7.3.4-2に示す用量漸増法を採用した GPGF 試験の結果から、GPGB 試験との直接的な比較には限界があるものの、漸増幅を小さくし、漸増までの期間を長くすることで、忍容性が向上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-反応解析に基づき、胃腸障害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。したがって、GPGK 及び GPGI 試験ではこの用量漸増法を採用した。

また、日本人 T2DM 患者では、第3相試験計画時、以下のとおり用量調整が必要となるような民族差が認められていなかった。

- 糖尿病の診断基準及び治療指針に日本と欧米で顕著な差はなかった
- Tirzepatide を皮下投与したときの PK 及び PD に日本人及び外国人 T2DM 患者の間で顕著な違いは認められなかった
- 国内第1相試験である GPGC 試験で、tirzepatide 15 mg までの安全性及び忍容性が確認され、外国人 T2DM 患者と比較して日本人 T2DM 患者に特有の安全性の懸念は認められなかった (第 2.7.6.11 項)

以上より、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、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。

表 2.7.3.4-1 GPGB 試験で用いた tirzepatide の用量漸増法

投与群	投与時期		
	投与 0~1 週時	投与 2~5 週時	投与 6 週時~投与期間完了
Tirzepatide 1 mg 群	1 mg	1 mg	1 mg
Tirzepatide 5 mg 群	5 mg	5 mg	5 mg
Tirzepatide 10 mg 群	5 mg	10 mg	10 mg
Tirzepatide 15 mg 群	5 mg	10 mg	15 mg

Note : 網掛けは、各群の維持用量を示している。

表 2.7.3.4-2 GPGF 試験で用いた tirzepatide の用量漸増法

投与群	投与時期			
	投与 0~1 週時	投与 2~3 週時	投与 4~7 週時	投与 8 週時~投与期間完了
Tirzepatide 15 mg-1 群	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg
Tirzepatide 15 mg-2 群	2.5 mg	2.5 mg	7.5 mg	15 mg
Tirzepatide 12 mg 群	4 mg	4 mg	8 mg	12 mg

Note : 網掛けは、各群の維持用量を示している。

2.7.3.4.2.2 推奨用法及び用量の設定根拠となる結果

GPGO、GPGP、GPGK、及び GPGI 試験の結果、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg の有効性並びに良好な安全性プロファイルが示され、良好なベネフィット・リスクプロファイルが認められたことから、第3相試験で用いた用法及び用量が臨床用量として適切であると判断した。この用法及び用量が推奨されることは、曝露量-反応解析の結果からも裏付けられた (第 2.7.2.3.13 項)。推奨用法及び用量の設定根拠となる結果を、有効性を中心に以下に要約する。

国内第3相試験の結果

GPGO 試験では、主要評価項目である HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量について、多重性の調整のもとで、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群のデュラグルチド 0.75 mg 群に対する優越性が示された (いずれも $p < 0.001$ 、第 2.7.3.2.1 項)。最も用量の低い tirzepatide 5 mg 群でも -2.37% と臨床的に意味のあるベースラインからの低下が認められた (デュラグルチド 0.75 mg 群に対する差 [95% CI] : -1.09% [-1.27, -0.90])。また、HbA1c のベースラインからの低下量は tirzepatide の用量が高いほど大きかった。

体重のベースラインから投与 52 週時までの変化量についても、多重性の調整のもとで、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群のデュラグルチド 0.75 mg 群に対する優越性が示された (いずれも $p < 0.001$ 、第 2.7.3.2.1 項)。その他、以下に示す副次評価項目でもデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群で統計学的な有意差が認められた。また、tirzepatide の用量が高いほど、以下の変化量又は割合が大きかった。

- HbA1c の目標値を達成した被験者の割合 (第 2.7.3.3.2.1 項)
- 空腹時血糖値のベースラインから投与 52 週時までの変化量 (第 2.7.3.3.2.2 項)
- 体重の目標値を達成した被験者の割合 (第 2.7.3.3.2.4 項)

GPGP 試験では対照群は設定していないものの、投与 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。最も用量の低い 5 mg 群でも -2.57% と臨床的に意味のあるベースラインからの低下が認められた。また、HbA1c のベースラインからの低下量は tirzepatide の用量が高いほど大きかった。他の評価項目も GPGO 試験の結果と一貫していた。

GPGO 及び GPGP 試験の安全性プロファイルはおおむね良好であった (第 2.7.6.19 項及び第 2.7.6.20 項)。

国際共同第3相試験の結果

GPGK 及び GPGI 試験の全体集団では、主要評価項目である HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量について、多重性の調整のもとで、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された (いずれも $p < 0.001$ 、第 2.7.3.2.3 項及び第 2.7.3.2.4 項)。最も用量の低い 5 mg 群でも -1.87% (プラセボ群に対する差 [95% CI] : -1.91% [-2.18, -1.63]) (GPGK 試験) 及び -2.23% (プラセボ群に対する差 [95% CI] : -1.30% [-1.52, -1.07]) (GPGI 試験) と臨床的に意味のあるベースラインからの低下が認められた。

体重のベースラインから投与 40 週時までの変化量についても、多重性の調整のもとで、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された (いずれも $p < 0.001$ 、第 2.7.3.2.3 項及び第 2.7.3.2.4 項)。その他、以下に示す副次評価項目でもプラセボ群と比較して tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群で統計学的な有意差が認められた。

- HbA1c の目標値を達成した被験者の割合 (第 2.7.3.3.2.1 項)
- 空腹時血糖値のベースラインから投与 40 週時までの変化量 (第 2.7.3.3.2.2 項)
- 体重の目標値を達成した被験者の割合 (第 2.7.3.3.2.4 項)

GPGK 及び GPGI 試験の安全性プロファイルはおおむね良好であった (第 2.7.6.14 項及び第 2.7.6.18 項)。

また、GPGK 及び GPGI 試験の日本人集団の有効性は全体集団と一貫しており (第 2.7.3.3.3.1.4 項)、日本人集団と全体集団の安全性プロファイルに臨床的に問題となるような重要な違いは認められなかった (第 2.7.4.5.1.4.7 項) こと、第 3 相試験の日本人及び外国人の PK は類似していた (第 2.7.2.3.12 項) ことから、第 3 相試験で用いた用法及び用量を日本人 T2DM 患者にも適用することは妥当であると考えられた。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

Tirzepatide の効果の持続は、投与 52 週時までの有効性及び安全性を検討した GPGO 及び GPGP 試験の結果に基づき評価した。

GPGO 及び GPGP 試験の結果から、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。

長期の血糖コントロール

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)。

【参考文献】

- [ADA] American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021a;44(Suppl 1):S73-S84.
- [ADA] American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021b;44(Suppl 1):S15-S33.
- [EMA] European Medicines Agency. 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 Sep 9 2021.
- [FDA] Food and Drug Administration Guidance for industry. Diabetes mellitus: developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention. Draft guidance. 2008. Withdrawn in 2020; no longer available.
- 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 management algorithm – 2020 executive summary. *Endocr Pract*. 2020;26(1):107-139.
- [IDF] International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force. 2012. Global guideline for Type 2 diabetes. Available at: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/79-global-guideline-for-type-2-diabetes>. Accessed Sep 9, 2021.
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, on behalf of the Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3080-3086.
- 厚生労働省. 薬食審査発第 0928010 号. 国際共同治験に関する基本的考え方について. 2007. Available at: <https://www.pmda.go.jp/files/000157000.pdf>. Accessed Sep 9, 2021.
- 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 Sep 9, 2021.
- 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド 2020-2021. 東京: 文光堂; 2020.
- 日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン 2019. Available at: http://www.jds.or.jp/modules/publication/index.php?content_id=4. Accessed Sep 9, 2021.