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

2.7.6　個々の試験のまとめ

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 1
2.7.6.1　臨床試験一覧 1
2.7.6.1.1　参考文献 19
2.7.6.2　I8F-MC-GPHI（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.1 項） 20
2.7.6.2.1　試験計画 20
2.7.6.2.2　試験成績 22
2.7.6.2.3　結論 28
2.7.6.3　I8F-MC-GPGS（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.2 項） 30
2.7.6.3.1　試験計画 30
2.7.6.3.2　試験成績 32
2.7.6.3.3　結論 37
2.7.6.4　I8F-MC-GPGE（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.3 項） 38
2.7.6.4.1　試験計画 38
2.7.6.4.2　試験成績 41
2.7.6.4.3　結論 57
2.7.6.5　I8F-MC-GPGR 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.2.2.1 項） 58
2.7.6.5.1　試験計画 58
2.7.6.5.2　試験成績 60
2.7.6.5.3　結論 69
2.7.6.6　I8F-MC-GPGA 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.1 項） 70
2.7.6.6.1　試験計画 70
2.7.6.6.2　試験成績 75
2.7.6.6.3　結論 84
2.7.6.7　I8F-MC-GPGG（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.3.1 項） 85
2.7.6.7.1　試験計画 85
2.7.6.7.2　試験成績 88
2.7.6.7.3　結論 96
2.7.6.8　I8F-MC-GPGQ（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.3.2 項） 97
2.7.6.8.1　試験計画 97
2.7.6.8.2　試験成績 100
2.7.6.8.3　結論 108
2.7.6.9　I8F-MC-GPHX 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.1.1 項） 109
2.7.6.9.1　試験計画 109
2.7.6.9.2　試験成績 113
2.7.6.9.3　結論 116
2.7.6.10　I8F-MC-GPGT 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.1 項） 117
2.7.6.10.1　試験計画 117
2.7.6.10.2　試験成績 121
2.7.6.10.3　結論 139
2.7.6.11　I8F-JE-GPGC 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.2 項） 140
2.7.6.11.1　試験計画 140
2.7.6.11.2　試験成績 142
2.7.6.11.3　結論 147
2.7.6.12　I8F-MC-GPGB 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項） 151
2.7.6.12.1　試験計画 151
2.7.6.12.2　試験成績 155
2.7.6.12.3　結論 168
2.7.6.13　I8F-MC-GPGF 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.2 項） 170
2.7.6.13.1　試験計画 170

2.7.6.13.2　試験成績 173
2.7.6.13.3　結論 179
2.7.6.14　I8F-MC-GPGK 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.3 項） 180
2.7.6.14.1　試験計画 180
2.7.6.14.2　試験成績 184
2.7.6.14.3　結論 200
2.7.6.15　I8F-MC-GPGL 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.4 項） 217
2.7.6.15.1　試験計画 217
2.7.6.15.2　試験成績 221
2.7.6.15.3　結論 238
2.7.6.16　I8F-MC-GPGH 試験（参考資料、添付資材番号：第 5.3.5.1.5 項） 253
2.7.6.16.1　試験計画 253
2.7.6.16.2　試験成績 257
2.7.6.16.3　結論 274
2.7.6.17　I8F-MC-GPGM 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.6 項） 287
2.7.6.17.1　試験計画 287
2.7.6.17.2　試験成績 292
2.7.6.17.3　結論 311
2.7.6.18　I8F-MC-GPGI 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.7 項） 359
2.7.6.18.1　試験計画 359
2.7.6.18.2　試験成績 364
2.7.6.18.3　結論 382
2.7.6.19　I8F-JE-GPGO 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.8 項） 409
2.7.6.19.1　試験計画 409
2.7.6.19.2　試験成績 413
2.7.6.19.3　結論 432
2.7.6.19.4　I8F-JE-GPGO 試験補遺 433
2.7.6.19.5　試験成績 435
2.7.6.19.6　結論 442
2.7.6.20　I8F-JE-GPGP 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.1 項） 471
2.7.6.20.1　試験計画 471
2.7.6.20.2　試験成績 475
2.7.6.20.3　結論 489

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　臨床試験一覧

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験報告書を 添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
生物薬剤学試験：バイオアベイラビリティ（BA）試験									
参考資料	I8F-MC-GPHI 海外試験	5.3.1.1.1	大腿部及び上腕部に TZP 5 mg を皮下投与したときの相対的バイオアベイラビリティを、腹部に皮下投与したときと比較して評価すること	第 1 相、単施設、無作為化、非盲検、3 シークエンス、3 期間クロスオーバー試験	上腕部（test 1） TZP 5 mg 単回皮下投与 大腿部（test 2） TZP 5 mg 単回皮下投与 腹部（reference） TZP 5 mg 単回皮下投与	全体 無作為化例数：54 例 投与例数 [a]：54 例 試験完了例数：53 例 低 BMI 集団 無作為化例数：27 例 投与例数 [a]：27 例 試験完了例数：26 例 高 BMI 集団 無作為化例数：27 例 投与例数 [a]：27 例 試験完了例数：27 例	健康被験者（男性又は女性） 低 BMI 集団 18.5 kg/m^2 以上 27.0 kg/m^2 以下 高 BMI 集団 27.1 kg/m^2 以上 45.0 kg/m^2 以下	3 期にわたり TZP 5 mg を単回皮下投与 各期の投与の間に 35 日以上の休薬期間	完了 完全な報告書
参考資料	I8F-MC-GPGS 海外試験	5.3.1.1.2	健康被験者にオートインジェクター（単回使用ペン）（test）及び *製剤C [注]（reference）で TZP を単回皮下投与したときの TZP の PK の類似性を比較すること	第 1 相、単施設、無作為化、非盲検、2 シークエンス、2 期クロスオーバー試験	オートインジェクター（単回使用ペン） TZP 5 mg 単回皮下投与 *製剤C [注] TZP 5 mg 単回皮下投与	無作為化例数：47 例 投与例数 [a]：45 例 試験完了例数：41 例	健康被験者（男性又は女性）	2 期にわたり TZP 5 mg を単回皮下投与 各期の投与の間に 35 日以上の休薬期間	完了 完全な報告書
参考資料	I8F-MC-GPGE 海外試験	5.3.1.1.3	パート A： 健康被験者に TZP 溶液製剤（test）を単回皮下投与したときの PK を *製剤A（reference）と比較して評価すること	第 1 相、単施設、4 パート試験 パート A： 無作為化、2 期クロスオーバー試験 パート B：	パート A： TZP 溶液製剤 5 mg 単回皮下投与 TZP *製剤A 5 mg 単回皮下投与 パート B：	全体 無作為化例数：52 例 投与例数 [a]：52 例 試験完了例数：48 例 パート A	健康被験者（男性又は女性）	パート A： 2 期にわたり TZP を単回皮下投与 各期の投与の間に 35 日以上の休薬期間	完了 完全な報告書

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験報告書を 添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
			パート B： 健康被験者に TZP 溶液製剤を持続静脈内投与したときの PK を評価すること パート C： 健康被験者に TZP 溶液製剤を週 1 回反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価すること パート D： 健康被験者に TZP *製剤A を単回静脈内ボーラス投与したときの PK を評価すること	固定用量、単群試験 パート C： 無作為化、プラセボ対照、被験者及び評価者盲検、4 週間、用量漸増試験 パート D： 固定用量、単群試験	TZP 溶液製剤 0.5 mg 持続静脈内投与 パート C： TZP 溶液製剤又はプラセボを週 1 回皮下投与 用量漸増：TZP 溶液製剤 5、5、7.5、10 mg（各 1 週間） 又は プラセボ パート D： TZP *製剤A 0.5 mg 単回静脈内ボーラス投与	投与例数[a]：20 例 試験完了例数：18 例 パート B 投与例数[a]：8 例 試験完了例数：7 例 パート C 投与例数[a]：16 例 試験完了例数：15 例 パート D 投与例数[a]：8 例 試験完了例数：8 例		パート B： 1 日 パート C： 4 週間 パート D： 1 日	
ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験：肝代謝及び薬物相互作用試験									
参考資料	I8F-MC-GPGR 海外試験	5.3.2.2.1	健康女性被験者に、TZP を単回皮下投与したときの TZP が経口避妊薬（配合剤）の PK に及ぼす影響を評価すること	第 1 相、単施設、非盲検、2 期、導入期間を伴う固定シークエンス試験	経口避妊薬（ノルゲスチメートとエチニルエストラジオールの配合剤） 1 日 1 回投与 28 日分のパケットを 3 セット実薬錠を 21 日間投与し、続けてプラセボ錠を 7 日間投与 TZP 5 mg 単回皮下投与	導入期間 組入れ例数：40 例 投与例数[a]：40 例 完了例数：38 例 投与期間 組入れ例数：38 例 投与例数[a]：28 例 試験完了例数：28 例	妊娠していない健康女性被験者	導入期間： 経口避妊薬を 28 日間 1 日 1 回投与 投与期間： 2 期にわたり経口避妊薬を 28 日間 1 日 1 回投与 2 期の 20 日目に TZP を単回投与	完了 完全な報告書
臨床薬物動態（PK）試験：健康被験者における PK 及び初期忍容性試験									
参考資料	I8F-MC-GPGA 海外試験	5.3.3.1.1	健康被験者及び T2DM 患者に TZP を単回及び反復皮下	第 1 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、被験者及び評価者	パート A： TZP 又はプラセボを単回皮下投与	全体 組入れ例数：146 例	パート A 及び B： 健康被験者（男性又は女性）	パート A： 1 日	完了 完全な報告

＊新薬承認情報提供時に置き換え

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験報告書を 添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
			投与したときの安全性及び忍容性を評価すること	盲検（TZP 及びプラセボ）、非盲検（デュラグルチド）、3 パート試験 パート A： コホート間用量漸増 パート B： 固定用量又は用量漸増 パート C： 固定用量又は用量漸増	TZP 0.25 mg TZP 0.5 mg（1 mg への用量漸増前に繰り返し） TZP 1 mg TZP 2.5 mg TZP 5 mg TZP 8 mg 又は プラセボ パート B： TZP、デュラグルチド又はプラセボを週 1 回反復皮下投与 TZP 0.5 mg TZP 1.5 mg TZP 4.5 mg 用量漸増：TZP 5、5、8、10 mg（各 1 週間） 又は デュラグルチド 1.5 mg 又は プラセボ パート C： TZP 又はプラセボを週 1 回反復皮下投与 TZP 0.5 mg TZP 5 mg 用量漸増：TZP 5、5、10、10 mg（各 1 週間） 用量漸増：TZP 5、5、10、15 mg（各 1 週間） 又は プラセボ	投与例数 [a] TZP：109 例 デュラグルチド：4 例 プラセボ：29 例 試験完了例数 TZP：103 例 デュラグルチド：4 例 プラセボ：29 例 パート A 無作為化例数：56 例 投与例数 [a]：56 例 試験完了例数：56 例 パート B 無作為化例数：33 例 投与例数 [a]：33 例 試験完了例数：30 例 パート C： 無作為化例数：53 例 投与例数 [a]：53 例 試験完了例数：50 例	パート C： T2DM 患者	パート B： 4 週間 パート C： 4 週間	書
臨床薬物動態（PK）試験：内因性要因を検討した PK 試験									
参考資料	I8F-MC-GPGG 海外試験	5.3.3.3.1	軽度、中等度、又は重度の腎機能障害も	第 1 相、多施設共同、非盲検、並行群間、単	TZP 5 mg 単回皮下投与	全体 組入れ例数：45 例	腎機能が正常な健康被験者（男性又	1 日	完了 完全な報告

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験報告書を 添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
			しくは末期腎疾患の被験者に、TZP 5 mg を単回皮下投与したときの TZP の PK パラメータを、腎機能が正常な被験者と比較すること	回投与試験		投与例数：45 例 試験完了例数：44 例 腎機能が正常な被験者群 組入れ例数：14 例 投与例数：14 例 試験完了例数：13 例 軽度腎機能障害群 組入れ例数：8 例 投与例数：8 例 試験完了例数：8 例 中等度腎機能障害群 組入れ例数：8 例 投与例数：8 例 試験完了例数：8 例 重度腎機能障害群 組入れ例数：7 例 投与例数：7 例 試験完了例数：7 例 末期腎疾患群 組入れ例数：8 例 投与例数：8 例 試験完了例数：8 例	は女性） 軽度、中等度、又は重度の腎機能障害もしくは末期腎疾患の被験者（T2DM 患者含む）（男性又は女性）		書
参考資料	I8F-MC-GPGQ 海外試験	5.3.3.3.2	軽度、中等度、及び重度の肝機能障害患者に、TZP を単回皮下投与したときの TZP の PK を肝機能が正常な被験者と比較すること	第 1 相、多施設共同、非盲検、1 期、並行群間、単回投与試験	TZP 5 mg 単回皮下投与	全体 組入れ例数：32 例 投与例数：32 例 試験完了例数：31 例 肝機能が正常な被験者群 組入れ例数：13 例	肝機能が正常な健康被験者（男性又は女性） Child-Pugh 分類に基づく、軽度、中等度、又は重度の肝機能障害の被験者（T2DM 患者含	1 日	完了 完全な報告書

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験報告書を 添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
						投与例数：13 例 試験完了例数：13 例 軽度肝機能障害群 組入れ例数：6 例 投与例数：6 例 試験完了例数：6 例 中等度肝機能障害群 組入れ例数：6 例 投与例数：6 例 試験完了例数：6 例 重度肝機能障害群 組入れ例数：7 例 投与例数：7 例 試験完了例数：6 例	む）		
臨床薬力学（PD）試験：健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験									
参考資料	I8F-MC-GPHX 海外試験	5.3.4.1.1	健康男性被験者に［^{14}C］-標識 TZP 約 4.1 mg（約 100 µCi）を単回皮下投与したときの放射能の PK を評価すること	第 1 相、単施設、非盲検試験	［^{14}C］-標識 TZP 約 4.1 mg（約 100 µCi） 単回皮下投与	組入れ例数：6 例 投与例数：6 例 試験完了例数：6 例	健康男性被験者	1 日	完了 完全な報告書
臨床薬力学（PD）試験：患者における PD 試験及び PK/PD 試験									
参考資料	I8F-MC-GPGT 海外試験	5.3.4.2.1	メトホルミン療法下の T2DM 患者に TZP 15 mg を用量漸増期間も含め 28 週間投与したときの総クランプ法による disposition index に及ぼす影響をプラセボと比較すること	第 1 相、多施設共同、無作為化、治験依頼者、被験者及び評価者盲検、並行群間、Mechanism of Action 試験	TZP 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5、10、12.5 mg（各 4 週間） 維持用量：15 mg セマグルチド 週 1 回皮下投与 用量漸増：0.25、0.5 mg（各 4 週間） 維持用量：1 mg	全体 無作為化例数：117 例 投与例数[a]：117 例 試験完了例数：108 例 TZP 無作為化例数：45 例 投与例数[a]：45 例	1 種類の経口血糖降下薬（メトホルミン以外）の併用又は非併用下で、食事療法及び運動療法に加えて安定した用量のメトホルミン療法を行っている T2DM 患者（男性又は女性）	28 週間	完了 完全な報告書

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験報告書を 添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
					プラセボ 週 1 回皮下投与	試験完了例数：41 例 セマグルチド 無作為化例数：44 例 投与例数[a]：44 例 試験完了例数：43 例 プラセボ 無作為化例数：28 例 投与例数[a]：28 例 試験完了例数：24 例			
評価資料	I8F-JE-GPGC 国内試験	5.3.4.2.2	日本人 T2DM 患者に TZP を反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を検討すること	第 1 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、被験者及び評価者盲検、並行群間、用量漸増反復投与試験	コホート 1： TZP 10 mg 又はプラセボの週 1 回皮下投与 用量漸増：TZP 2.5 及び 5 mg（各 2 週間）、10 mg（4 週間） 又は プラセボ コホート 2： TZP 15 mg 又はプラセボの週 1 回皮下投与 用量漸増：TZP 5 mg（2 週間）、10 mg（4 週間）、15 mg（2 週間） 又は プラセボ コホート 3： TZP 又はプラセボの週 1 回皮下投与 TZP 5 mg 又は	コホート 1 TZP 無作為化例数：12 例 投与例数[a]：12 例 試験完了例数：11 例 コホート 2 TZP 無作為化例数：16 例 投与例数[a]：16 例 試験完了例数：15 例 コホート 3 TZP 無作為化例数：11 例 投与例数[a]：11 例 試験完了例数：11 例	食事療法及び運動療法のみ、又は経口血糖降下薬（メトホルミン又は DPP-4 阻害薬）による単独療法を行っている日本人 T2DM 患者（男性又は女性）	8 週間	完了 完全な報告書

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験報告書を 添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
					プラセボ	プラセボ（コホート 1～3 の合計） 無作為化例数：9 例 投与例数[a]：9 例 試験完了例数：9 例			
有効性及び安全性試験：申請する適応症に関する比較対照試験									
参考資料	I8F-MC-GPGB 海外試験	5.3.5.1.1	食事療法及び運動療法のみ、又は食事療法及び運動療法に加えて安定した用量のメトホルミン単独療法で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者を対象に、HbA1c のベースラインからの変化量を指標として、TZP の週 1 回皮下投与による用量反応性をプラセボと比較して示すこと	第 2 相、多施設共同、無作為化、プラセボ及び実薬対照、二重盲検、並行群間試験	TZP 1 mg 群 週 1 回皮下投与 TZP 5 mg 群 週 1 回皮下投与 TZP 10 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：5 mg（2 週間） 維持用量：10 mg TZP 15 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：5 mg（2 週間）、10 mg（4 週間） 維持用量：15 mg デュラグルチド 1.5 mg 群 週 1 回皮下投与 プラセボ群 週 1 回皮下投与	全体 無作為化例数：318 例 投与例数[a]：316 例 試験完了例数：283 例 TZP 1 mg 群 無作為化例数：53 例 投与例数[a]：52 例 試験完了例数：44 例 TZP 5 mg 群 無作為化例数：55 例 投与例数[a]：55 例 試験完了例数：52 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数：52 例 投与例数[a]：51 例 試験完了例数：48 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数：53 例 投与例数[a]：53 例 試験完了例数：45	食事療法及び運動療法のみ、又は食事療法及び運動療法に加えて安定した用量のメトホルミン単独療法で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者（男性又は女性）	26 週間	完了 完全な報告書

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験報告書を 添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
						例 デュラグルチド 1.5 mg 群 無作為化例数：54 例 投与例数[a]：54 例 試験完了例数：49 例 プラセボ群 無作為化例数：51 例 投与例数[a]：51 例 試験完了例数：45 例			
参考資料	I8F-MC-GPGF 海外試験	5.3.5.1.2	食事療法及び運動療法のみ、又は食事療法及び運動療法に加えて安定した用量のメトホルミン単独療法で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者を対象に、HbA1c のベースラインから投与 3 ヵ月時までの低下量を指標として、少なくとも 1 つの TZP 用量漸増投与のプラセボ投与に対する優越性を示すこと	第 2 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、用量漸増試験	TZP 15 mg 群-1 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5 mg（各 2 週間）、10、15 mg（各 4 週間） TZP 15 mg 群-2 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、7.5、15 mg（各 4 週間） TZP 12 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：4、8、12 mg（各 4 週間） プラセボ群 週 1 回皮下投与	全体 無作為化例数：111 例 投与例数[a]：111 例 試験完了例数：104 例 TZP 15 mg 群-1 無作為化例数：28 例 投与例数[a]：28 例 試験完了例数：26 例 TZP 15 mg 群-2 無作為化例数：28 例 投与例数[a]：28 例 試験完了例数：27 例 TZP 12 mg 群 無作為化例数：29	食事療法及び運動療法のみ、又は食事療法及び運動療法に加えて安定した用量のメトホルミン単独療法で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者（男性又は女性）	12 週間	完了 完全な報告書

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験報告書を 添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
						例 投与例数[a]：29 例 試験完了例数：28 例 プラセボ群 無作為化例数：26 例 投与例数[a]：26 例 試験完了例数：23 例			
評価資料	I8F-MC-GPGK 国際共同試験	5.3.5.1.3	T2DM 患者を対象に、HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの平均変化量を指標として、TZP 5 mg、10 mg 又は 15 mg を週 1 回投与したときのプラセボ投与に対する優越性を示すこと	第 3 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	TZP 5 mg 群 週 1 回皮下投与 2.5 mg（4 週間） 維持用量：5 mg TZP 10 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5 mg（各 4 週間） 維持用量：10 mg TZP 15 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5、10、12.5 mg（各 4 週間） 維持用量：15 mg プラセボ群 週 1 回皮下投与	全体 無作為化例数：478 例 投与例数[a]：478 例 試験完了例数：428 例 TZP 5 mg 群 無作為化例数：121 例 投与例数[a]：121 例 試験完了例数：114 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数：121 例 投与例数[a]：121 例 試験完了例数：112 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数：121 例 投与例数[a]：121 例 試験完了例数：103 例	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、経口血糖降下薬の投与下にない T2DM 患者（男性又は女性）	40 週間	完了 完全な報告書

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験報告書を 添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
						プラセボ群 無作為化例数：115 例 投与例数[a]：115 例 試験完了例数：99 例			
参考資料	I8F-MC-GPGL 海外試験	5.3.5.1.4	T2DM 患者を対象に、HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの平均変化量を指標として、TZP 10 mg 又は 15 mg を週 1 回投与したときのセマグルチド 1 mg 週 1 回投与に対する非劣性を示すこと	第 3 相、多施設共同、無作為化、実薬対照、非盲検[b,c]、並行群間試験	TZP 5 mg 群 週 1 回皮下投与 2.5 mg（4 週間） 維持用量：5 mg TZP 10 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5 mg（各 4 週間） 維持用量：10 mg TZP 15 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5、10、12.5 mg（各 4 週間） 維持用量：15 mg セマグルチド 1 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：0.25、0.5 mg（各 4 週間） 維持用量：1 mg	全体 無作為化例数：1879 例 投与例数[a]：1878 例 試験完了例数：1783 例 TZP 5 mg 群 無作為化例数：471 例 投与例数[a]：470 例 試験完了例数：452 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数：469 例 投与例数[a]：469 例 試験完了例数：442 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数：470 例 投与例数[a]：470 例 試験完了例数：446 例 セマグルチド 1 mg 群 無作為化例数：469 例 投与例数[a]：469 例	メトホルミン単独療法で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者（男性又は女性）	40 週間	完了 完全な報告書

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験報告書を 添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
						試験完了例数：443 例			
参考資料	I8F-MC-GPGH 海外試験	5.3.5.1.5	T2DM 患者を対象に、HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの平均変化量を指標として、TZP 10 mg 又は 15 mg を週 1 回投与したときのインスリン デグルデク投与に対する非劣性を示すこと	第 3 相、多施設共同、無作為化、非盲検 [b]、並行群間試験	TZP 5 mg 群 週 1 回皮下投与 2.5 mg（4 週間） 維持用量：5 mg TZP 10 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5 mg（各 4 週間） 維持用量：10 mg TZP 15 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5、10、12.5 mg（各 4 週間） 維持用量：15 mg インスリン デグルデク群 1 日 1 回皮下投与 治験実施計画書で定義した Treat-to-Target アルゴリズムによる用量調整	全体 無作為化例数：1444 例 投与例数 [a]：1437 例 試験完了例数：1325 例 TZP 5 mg 群 無作為化例数：359 例 投与例数 [a]：358 例 試験完了例数：333 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数：361 例 投与例数 [a]：360 例 試験完了例数：321 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数：359 例 投与例数 [a]：359 例 試験完了例数：340 例 インスリン デグルデク群 無作為化例数：365 例 投与例数 [a]：360 例 試験完了例数：331 例	SGLT-2i 併用又は非併用下でのメトホルミン療法で血糖コントロールが不十分であり、インスリンによる治療歴がない T2DM 患者（男性又は女性）	52 週間	完了 完全な報告書
参考資料	I8F-MC-GPGH 補遺 1	同上	投与 52 週時の CGM での血糖値が正常範	同上	同上	全体 スクリーニング例	GPGH 試験に参加して補遺 1	同上	完了

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験報告書を 添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
	（CGM） 海外試験		囲（定義：71～140 mg/dL）である時間の割合を指標として、TZP 投与（TZP 10 mg＋15 mg 併合群）とインスリン デグルデク投与を比較すること			数：274 例 試験完了例数：222 例 <u>TZP 5 mg 群</u> スクリーニング例数：71 例 試験完了例数：56 例 <u>TZP 10 mg 群</u> スクリーニング例数：62 例 試験完了例数：48 例 <u>TZP 15 mg 群</u> スクリーニング例数：77 例 試験完了例数：69 例 <u>インスリン デグルデク群</u> スクリーニング例数：64 例 試験完了例数：49 例	（CGM）の同意説明文書に署名し、指示通りに約 7 日間の CGM 装着を 3 回行う意思のある患者		報告書補遺
参考資料	I8F-MC-GPGH 補遺 2 （MRI） 海外試験	同上	T2DM 患者を対象に、MRI のプロトン密度脂肪分画により計測した肝臓脂肪含有率のベースラインから投与 52 週時までの変化量を指標として、経口血糖降下薬併用下で、TZP 週 1 回投与（TZP 10 mg＋15 mg 併合	同上	同上	<u>全体</u> スクリーニング例数：432 例 試験完了例数：268 例 <u>TZP 5 mg 群</u> スクリーニング例数：105 例 試験完了例数：68 例	GPGH 試験に参加して補遺 2（MRI）の同意説明文書に署名した患者	同上	完了 報告書補遺

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験報告書を 添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
			群）とインスリン デグルデク投与の効果を比較すること			TZP 10 mg 群 スクリーニング例数：121 例 試験完了例数：68 例 TZP 15 mg 群 スクリーニング例数：99 例 試験完了例数：69 例 インスリン デグルデク群 スクリーニング例数：107 例 試験完了例数：63 例			
参考資料	I8F-MC-GPGM 海外試験	5.3.5.1.6	T2DM 患者を対象に、HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの平均変化量を指標として、TZP 10 mg 又は 15 mg を週 1 回投与したときのインスリン グラルギン投与に対する非劣性を示すこと	第 3 相、多施設共同、無作為化、実薬対照、非盲検[b]、並行群間試験	TZP 5 mg 群 週 1 回皮下投与 2.5 mg（4 週間） 維持用量：5 mg TZP 10 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5 mg（各 4 週間） 維持用量：10 mg TZP 15 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5、10、12.5 mg（各 4 週間） 維持用量：15 mg インスリン グラルギン群 1 日 1 回皮下投与 治験実施計画書で定義した Treat-to-Target アルゴリズムに	全体 無作為化例数：2002 例 投与例数[a]：1995 例 試験完了例数：1801 例 TZP 5 mg 群 無作為化例数：329 例 投与例数[a]：329 例 試験完了例数：294 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数：330 例 投与例数[a]：328 例 試験完了例数：312 例	心血管リスクが高く、1～3 種類の経口血糖降下薬（メトホルミン、SGLT-2i、SU 薬など）による治療で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者（男性又は女性）	最大 104 週間	完了 完全な報告書

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験報告書を 添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
					よる用量調整	TZP 15 mg 群 無作為化例数：338 例 投与例数[a]：338 例 試験完了例数：313 例 インスリン グラルギン群 無作為化例数：1005 例 投与例数[a]：1000 例 試験完了例数：882 例			
評価資料	I8F-MC-GPGI 国際共同試験	5.3.5.1.7	T2DM 患者を対象に、HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの平均変化量を指標として、メトホルミン併用又は非併用下での用量調整したインスリン グラルギンに加えて、TZP 10 mg 又は 15 mg を週 1 回投与したときのプラセボ投与に対する優越性を示すこと	第 3 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	TZP 5 mg 群 週 1 回皮下投与 2.5 mg（4 週間） 維持用量：5 mg TZP 10 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5 mg（各 4 週間） 維持用量：10 mg TZP 15 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5、10、12.5 mg（各 4 週間） 維持用量：15 mg プラセボ群 週 1 回皮下投与	全体 無作為化例数：475 例 投与例数[a]：475 例 試験完了例数：451 例 TZP 5 mg 群 無作為化例数：116 例 投与例数[a]：116 例 試験完了例数：109 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数：119 例 投与例数[a]：119 例 試験完了例数：115 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数：120 例 投与例数[a]：120 例	メトホルミン併用又は非併用下でのインスリン グラルギン 1 日 1 回投与で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者（男性又は女性）	40 週間	完了 完全な報告書

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験報告書を 添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
						試験完了例数：110 例 プラセボ群 無作為化例数：120 例 投与例数[a]：120 例 試験完了例数：117 例			
評価資料	I8F-JE-GPGO 国内試験	5.3.5.1.8	T2DM 患者を対象に、HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量を指標として、TZP 5 mg、10 mg 又は 15 mg を週 1 回投与したときのデュラグルチド 0.75 mg 投与に対する優越性を示すこと	第 3 相、多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検、並行群間試験	TZP 5 mg 群 週 1 回皮下投与 2.5 mg（4 週間） 維持用量：5 mg TZP 10 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5 mg（各 4 週間） 維持用量：10 mg TZP 15 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5、10、12.5 mg（各 4 週間） 維持用量：15 mg デュラグルチド 0.75 mg 群 週 1 回皮下投与	全体 無作為化例数：636 例 投与例数[a]：636 例 試験完了例数：615 例 TZP 5 mg 群 無作為化例数：159 例 投与例数[a]：159 例 試験完了例数：155 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数：158 例 投与例数[a]：158 例 試験完了例数：151 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数：160 例 投与例数[a]：160 例 試験完了例数：155 例 デュラグルチド 0.75 mg 群	食事療法及び運動療法のみ、又は経口血糖降下薬（チアゾリジン薬を除く）の単独療法で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者（男性又は女性）	52 週間	完了 完全な報告書

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験報告書を 添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
						無作為化例数：159 例 投与例数[a]：159 例 試験完了例数：154 例			
評価資料	I8F-JE-GPGO 補遺 国内試験	同上	日本人 T2DM 患者を対象に、市販製剤を用いて TZP を週 1 回投与したときの PK プロファイルを評価すること	同上	同上	全体 無作為化例数：48 例 投与例数[a]：48 例 試験完了例数：46 例 TZP 5 mg 群 無作為化例数：9 例 投与例数[a]：9 例 試験完了例数：9 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数：11 例 投与例数[a]：11 例 試験完了例数：10 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数：9 例 投与例数[a]：9 例 試験完了例数：9 例 デュラグルチド 0.75 mg 群 無作為化例数：19 例 投与例数[a]：19 例 試験完了例数：18 例	食事療法及び運動療法のみを実施している T2DM 患者（男性又は女性）	同上	完了 報告書補遺
有効性及び安全性試験：非対照試験									
評価資料	I8F-JE-GPGP	5.3.5.2.1	T2DM 患者を対象に、経口血糖降下薬	第 3 相、多施設共同、無作為化、非盲検、長	TZP 5 mg 群 週 1 回皮下投与	全体 無作為化例数：443	SU 薬、ビグアナイド薬、α-グルコシ	52 週間	完了

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験報告書を 添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
	国内試験		（SU 薬、ビグアナイド薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、グリニド薬、又は SGLT-2i）との併用療法として TZP を週 1 回 52 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価すること	期投与、併用療法試験	2.5 mg（4 週間） 維持用量：5 mg TZP 10 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5 mg（各 4 週間） 維持用量：10 mg TZP 15 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5、10、12.5 mg（各 4 週間） 維持用量：15 mg	例 投与例数[a]：443 例 試験完了例数：417 例 TZP 5 mg 群 無作為化例数：148 例 投与例数[a]：148 例 試験完了例数：145 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数：147 例 投与例数[a]：147 例 試験完了例数：139 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数：148 例 投与例数[a]：148 例 試験完了例数：133 例	ダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、グリニド薬、又は SGLT-2i の単独療法で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者（男性又は女性）		完全な報告書

BMI = body mass index、CGM = 持続血糖モニター、DPP-4 阻害薬 = ジペプチジルペプチダーゼ 4 阻害薬、HbA1c = ヘモグロビン A1c、MRI = 核磁気共鳴画像、PK = 薬物動態、PD = 薬力学、SGLT-2i = ナトリウム・グルコース共役輸送体 2 阻害薬、SU 薬 = スルホニル尿素薬、TZP = tirzepatide、T2DM = 2 型糖尿病
a 治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者数
b 治験依頼者盲検
c 被験者及び評価者盲検
* すべての試験は成人被験者を対象として実施した。

2.7.6.1.1　参考文献

［米国糖尿病学会］American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl. 1):S11–S24.

Aroda AR, Bailey TS, Cariou B, et al. Effect of adding insulin degludec to treatment in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and liraglutide: a double-blind randomized controlled trial (BEGIN: add to GLP-1 study). *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(7):663-670.

Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. The liver and portal hypertension. Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders;1964:50-64.

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.

Pan C, Gross JL,Yang W, et al. A multinational, randomized, open-label, treat-to-target trial comparing insulin degludec and insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs R D.* 2016;16(2):239-249.

Philis-Tsimikas A, Brod M, Niemeyer M, et al. Insulin degludec once-daily in type 2 diabetes: simple or step-wise titration (BEGIN: once simple use). *Adv Ther.* 2013;30(6):607-622.

Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60:646-654.

Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; 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.

Rubin DB. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys.* New York: John Wiley & Sons Inc.; 1987.

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.

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.

2.7.6.2　I8F-MC-GPHI（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.1 項）

標題

Effect of Injection Site on the Relative Bioavailability of a Single Dose of Tirzepatide（LY3298176）in Subjects with Low and High Body Mass Indices

2.7.6.2.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

2019 年 9 月 13 日（最初の被験者の来院日）～2020 年 4 月 3 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 1 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
＜薬物動態＞ 大腿部及び上腕部に tirzepatide 5 mg を皮下投与したときの相対的バイオアベイラビリティを、腹部に皮下投与したときと比較して評価すること	血漿中 tirzepatide の 0 時間から無限時間まで外挿した濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）及び最高濃度（C_{max}）
副次目的	
＜薬物動態＞ Body mass index（BMI）が異なる被験者に tirzepatide 5 mg を皮下投与したときの、相対的バイオアベイラビリティを評価すること	$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}
＜安全性＞ Tirzepatide 5 mg を皮下投与したときの、安全性及び忍容性を評価すること	有害事象の発現割合

試験デザイン

本試験（I8F-MC-GPHI［GPHI］試験）は、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った。被験者は投与前日の BMI に基づき低 BMI 集団（18.5 kg/m^2 以上 27.0 kg/m^2 以下）又は高 BMI 集団（27.1 kg/m^2 以上 45.0 kg/m^2 以下）に分類され、両集団の被験者数がほぼ同数になるように組み入れた。

被験者は、3 つの投与期間の各 1 日目に、以下に示す 3 ヵ所の注射部位のいずれか 1 ヵ所に tirzepatide 5 mg の単回皮下投与を受けた（図 2.7.6.2-1）。注射部位シークエンスは無作為に決定した。

- 上腕部（Test 1）
- 大腿部（Test 2）
- 腹部（Reference）

各被験者の試験期間は、スクリーニング期間を含めて、約 20 週間であった。各注射部位への投与の間に 35 日以上の休薬期間を設けた。

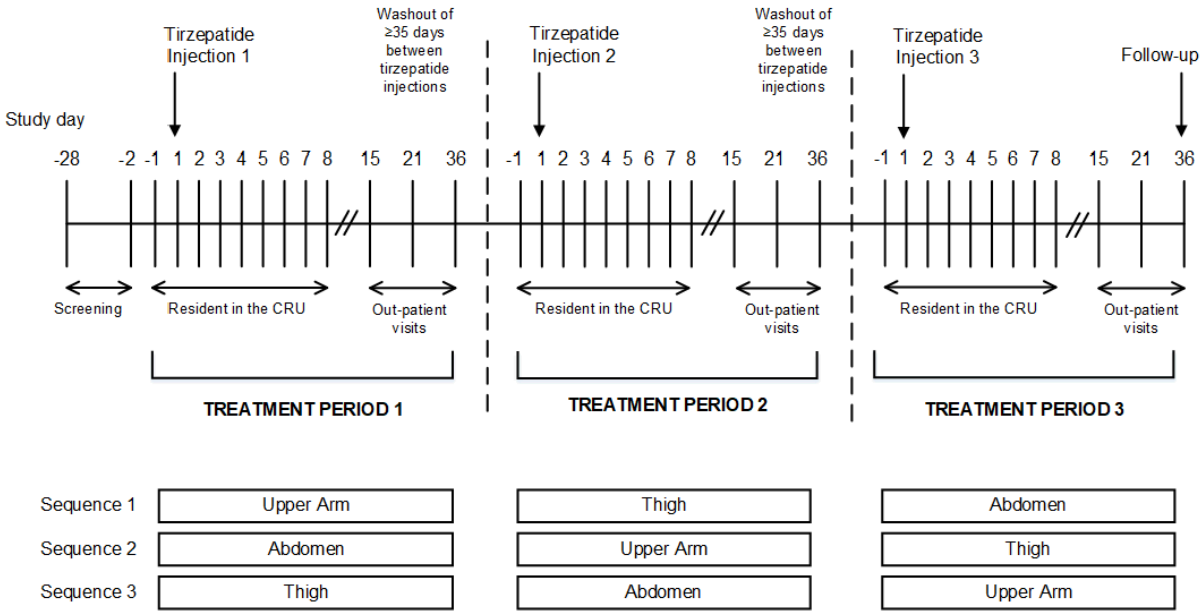


図 2.7.6.2-1　　試験デザイン（GPHI 試験）

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

各注射部位シークエンスのスケジュールに従い、上腕部、大腿部、及び腹部にオートインジェクターで tirzepatide 5 mg を合計 3 回単回皮下投与した。

被験者数

計画例数	登録例数として 54 例（試験完了例数を各シークエンス 12 例以上、計 36 例以上とするため）
無作為化	54 例
治験薬の投与例数	54 例
試験完了例数	53 例

主な選択基準

- 健康な、男性又は女性
- スクリーニングの時点で 18 歳以上 70 歳以下である者
- スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上 45.0 kg/m^2 以下である者

すべての選択除外基準を GPHI 試験治験総括報告書（第 5.3.1.1.1 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜薬物動態＞

主要評価項目として注射部位による薬物動態（PK）への影響を検討するために、異なる注射部位に tirzepatide を投与したときの PK パラメータを算出した。上腕部投与時及び大腿部投与時と

腹部投与時の差を評価するため、対数変換した C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$を、注射部位、投与期間、及びシークエンスを固定効果、シークエンス内の被験者を変量効果とした線形混合効果モデルで評価した。腹部投与時に対する上腕部投与時及び大腿部投与時の PK パラメータの差を逆対数変換して、最小二乗幾何平均値の比及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。90% CI が 0.80 から 1.25 の範囲内にあるとき、注射部位の影響はないと判断した。

副次評価項目として、上記のモデルに BMI 集団、及び BMI 集団－注射部位の交互作用の項目を追加して BMI の影響を評価した。シークエンス及び BMI 集団内の被験者を変量効果とした。

＜安全性＞

治験薬及び治験手順との因果関係が否定できない有害事象及びデバイスに対する苦情の一覧表を作成した。事象の発現割合が評価可能な場合は、安全性データの記述統計量を要約した。有害事象は MedDRA version 22.0 を用いて読み替えた。

有害事象、臨床検査値（アミラーゼ値、リパーゼ値、血糖値を含む）、及びバイタルサインを含む安全性パラメータを評価した。必要に応じて、安全性パラメータの一覧表を作成し、標準的な記述統計によって要約した。安全性モニタリングの目的で実施したことから、身体所見及び心電図の結果は示さなかった。

紅斑、硬結、疼痛、そう痒、及び浮腫の発現割合の一覧表を作成した。

2.7.6.2.2　試験成績

被験者集団

54 例が本試験に参加した。低 BMI 集団及び高 BMI 集団にそれぞれ 27 例が組み入れられた。54 例中、53 例が試験を完了した。

男性は 37 例、女性は 17 例であった。被験者の平均年齢（標準偏差［standard deviation：SD］）は 47.1（12.8）歳であった。

COVID-19 の影響により、8 例は実施医療機関での外来評価を実施できなかったが、電話及び遠隔的に評価を完了したことから、これらの被験者は試験を完了したとみなした。実施医療機関での外来評価を実施できなかった被験者では一部の PK 評価用の検体を採取できなかったが、PK の解釈に及ぼす影響は最小限と判断した。被験者集団の詳細は GPHI 試験治験総括報告書（第 5.3.1.1.1 項）Table 4.1.に示す。

薬物動態の結果

Tirzepatide の皮下投与を 1 回以上受けた 54 例全例を PK 解析対象集団に含めた。

＜注射部位による薬物動態への影響＞

Tirzepatide 5 mg を皮下投与したときの血漿中 tirzepatide 濃度推移は、上腕部投与時及び大腿部投与時と腹部投与時で類似していた（図 2.7.6.2-2）。腹部投与時に対する上腕部投与時及び大腿部投与時の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は、0.80 から 1.25 の範囲内であった（表 2.7.6.2-1）。

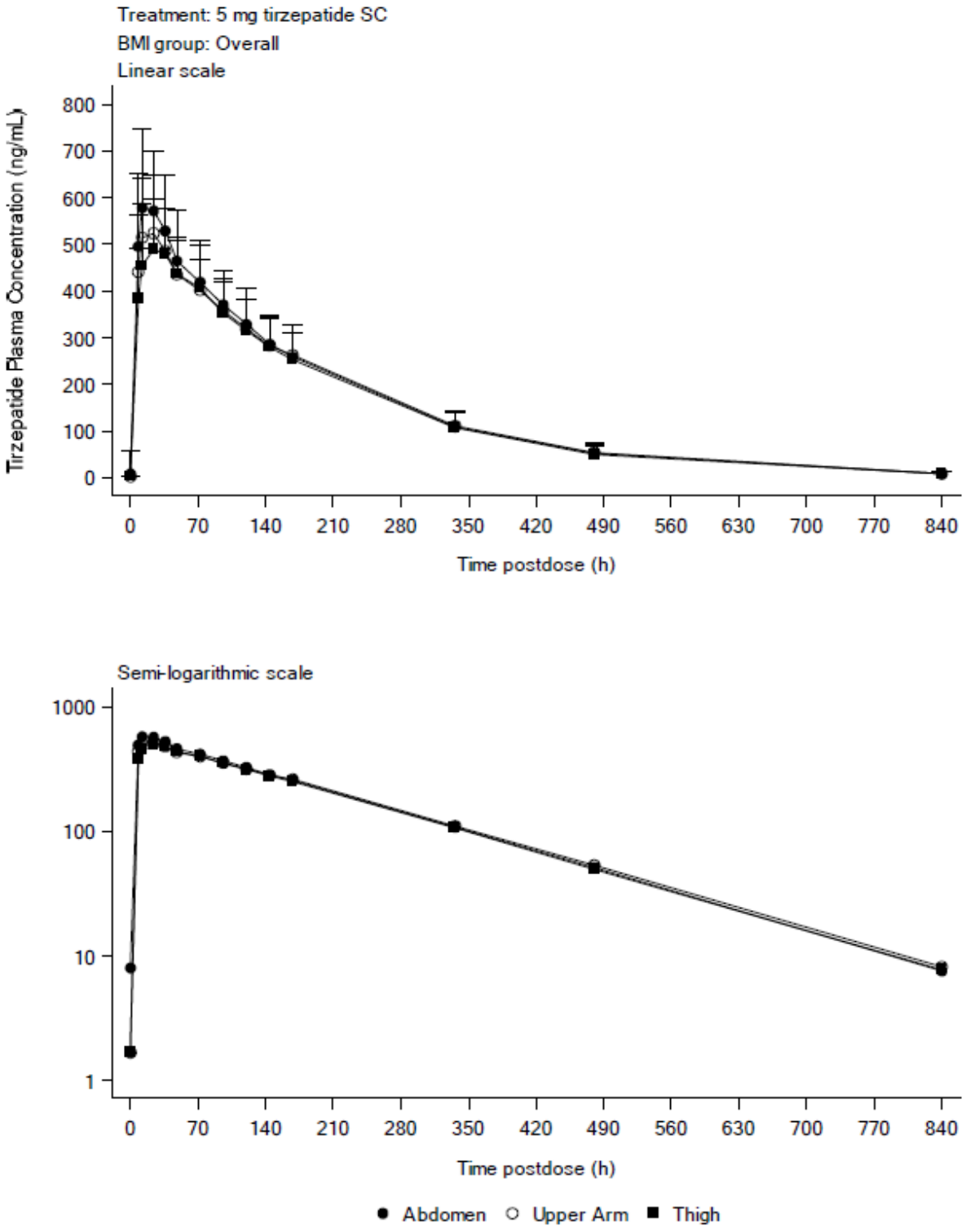


図 2.7.6.2-2　　注射部位別の血漿中 tirzepatide 濃度推移（GPHI 試験）
上図：線形目盛、下図：片対数目盛

表 2.7.6.2-1　注射部位別の血漿中 tirzepatide の PK パラメータの比較（GPHI 試験）

Treatment: 5 mg tirzepatide SC

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)
Cmax (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; Cmax = maximum observed drug concentration; n = number of observations; SC = subcutaneous
Model: Log(PK) = Injection Site + Period + Sequence + Subject(Sequence) + Random Error, where Subject(Sequence) was fitted as a random effect
AUC(0-∞) and Cmax are the primary endpoints. AUC(0-tlast) was also analyzed as an exploratory parameter.

Page 1 of 1

＜BMI による薬物動態への影響＞

注射部位を問わない全体での tirzepatide の $AUC_{0-\infty}$は、高 BMI 集団と比較して低 BMI 集団で高かった。$AUC_{0-\infty}$の最小二乗幾何平均値の比（低 BMI 集団／高 BMI 集団）は 1.23 であり、その 90% CI は 0.80 から 1.25 の範囲内に収まっていなかった。

注射部位を問わない全体での 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 集団で類似しており、最小二乗幾何平均値の比（低 BMI 集団／高 BMI 集団）の 90% CI はいずれも 0.80 から 1.25 の範囲内であった。しかし、腹部投与時の C_{max} は、高 BMI 集団と比較して低 BMI 集団で約 23% 高く、最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は 0.80 から 1.25 の範囲内に収まっていなかった。

高 BMI 集団の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は 3 つの注射部位投与時すべてで類似しており、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（上腕部／腹部、大腿部／腹部）の 90% CI は 0.80 から 1.25 の範囲内であった。低 BMI 集団の $AUC_{0-\infty}$は 3 つの注射部位投与時で類似しており、$AUC_{0-\infty}$の最小二乗幾何平均値の比（上腕部／腹部、大腿部／腹部）の 90% CI は 0.80 から 1.25 の範囲内であった。しかし、低 BMI 集団の C_{max} は、上腕部投与時及び大腿部投与時では腹部投与時に対しそれぞれ 16.5%及び 18.4%低く、最小二乗幾何平均値の比（上腕部／腹部、大腿部／腹部）の 90% CI はいずれの注射部位投与時でも 0.80 から 1.25 の範囲内に収まっていなかった。

＜その他の薬物動態の結果＞

最高濃度到達時間（t_{max}）の中央値は、いずれの注射部位でも 24 時間であった。被験者内での t_{max} の差の中央値は、大腿部投与時に腹部投与時より 12 時間遅く、順位和検定の結果、腹部及び大腿部の注射部位間で t_{max} の分布が異なることが示された（p=0.0013）。一方、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。

血漿中濃度は、C_{max} 到達後に一相性に低下し（図 2.7.6.2-2）、消失半減期の幾何平均値は 3 ヵ所の注射部位のいずれにおいても 127～129 時間の範囲であった。

安全性の結果

試験に組み入れられ、1 回以上 tirzepatide の皮下投与を受けた 54 例全例のデータを安全性の解析に含めた。

＜死亡及び重篤な有害事象＞

試験期間中に、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

試験の中止に至った有害事象は認められなかった。

＜比較的よく見られる有害事象＞

本試験では、有害事象が 45 例（83.3%）に 268 件認められ、そのうち tirzepatide との因果関係が否定できない有害事象が 43 例（79.6%）に 228 件認められた。Tirzepatide との因果関係が否定

できない有害事象の大部分（98%）は軽度であり、3 例 5 件に中等度の有害事象が認められ、高度の有害事象は認められなかった。対症療法を必要とする有害事象はなかった。

Tirzepatide との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、大腿部投与時に最も低い 45.3%であり、次いで、上腕部投与時の 57.4%、腹部投与時の 66.7%であったが、この発現割合の違いは臨床的な意味は持たないと考えられた。

本試験で認められた注射部位別の有害事象の概要を表 2.7.6.2-2 に示す。

表 2.7.6.2-2　Tirzepatide との因果関係を問わない及び因果関係を否定できない、注射部位別の有害事象の概要（GPHI 試験）

Treatment: 5 mg tirzepatide SC

	All causalities			Related to study treatment		
Injection site	Number of subjects [%] with adverse events	Number of adverse events and severity*		Number of subjects [%] with adverse events	Number of adverse events and severity*	
Abdomen (N=54)	38 [70.4%]	Mild	111	36 [66.7%]	Mild	97
		Moderate	3		Moderate	2
		Severe	0		Severe	0
		Total	114		Total	99
Upper Arm (N=54)	32 [59.3%]	Mild	86	31 [57.4%]	Mild	75
		Moderate	2		Moderate	2
		Severe	0		Severe	0
		Total	88		Total	77
Thigh (N=53)	27 [50.9%]	Mild	63	24 [45.3%]	Mild	51
		Moderate	3		Moderate	1
		Severe	0		Severe	0
		Total	66		Total	52
Overall (N=54)	45 [83.3%]	Mild	260	43 [79.6%]	Mild	223
		Moderate	8		Moderate	5
		Severe	0		Severe	0
		Total	268		Total	228

Abbreviations: SC = subcutaneous
* Only the maximum severity of each adverse event is reported

Page 1 of 1

Tirzepatide との因果関係が否定できない有害事象が認められた被験者の約 90%では、「胃腸障害」の器官別大分類に該当する有害事象を発現していた。報告された「胃腸障害」に該当する有害事象はすべて軽度であり、薬物療法による対症療法を必要としなかった。被験者の 10%以上で認められた tirzepatide との因果関係が否定できない有害事象を以下に示す。

- 悪心（48.1%）
- 消化不良（33.3%）
- 腹部膨満（33.3%）
- 頭痛（31.5%）
- 食欲減退（31.5%）
- 嘔吐（29.6%）
- おくび（13.0%）
- 便秘（11.1%）
- 下痢（11.1%）

本試験で発現した、治験薬との因果関係を否定できない注射部位別の有害事象（基本語）の発現割合及び例数を GPHI 試験治験総括報告書（第 5.3.1.1.1 項）Table GPHI.5.2.に示す。

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 集団とで同程度であった。本試験で認められた BMI 別の治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合及び例数を、GPHI 試験治験総括報告書（第 5.3.1.1.1 項）の Table 8.1.及び 8.2.に示す。

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

全体として、バイタルサイン、心電図、身体所見、及び注射部位の評価は、注射部位間及び BMI 集団間で類似しており、臨床的に意味のある所見は認められなかった。

2.7.6.2.3　結論

- Tirzepatide 5 mg を投与したときの曝露量（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）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おり、最小二乗幾何平均値の比の 90% CI が 0.80 から 1.25 の範囲内であった。
- 注射部位を問わない全体での tirzepatide の $AUC_{0-\infty}$は、高 BMI 集団と比較して低 BMI 集団で 23%高く、最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は 0.80 から 1.25 の範囲内に収まっていなかった。
- 腹部、上腕部、及び大腿部に tirzepatide 5 mg を単回皮下投与したときの忍容性はいずれも良好であった。
- Tirzepatide との因果関係が否定できない有害事象に注射部位別で臨床的に意味のある違いはないと考えられた。
- 発現割合の高かった有害事象は、GLP-1 受容体作動薬と同様に「胃腸障害」に該当する有害事象であり、tirzepatide との因果関係が否定できない有害事象が認められた被験者の約 90%で胃腸障害の有害事象が認められた。
- 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。

- 臨床検査（血糖値を含む）、バイタルサイン、及び注射部位評価に関して、臨床的に意味のある新たな安全性の所見は見られなかった。
- 本試験の結果は、3 ヵ所いずれの注射部位（腹部、上腕部、大腿部）に対しても tirzepatide の投与を支持するものであった。

2.7.6.3　I8F-MC-GPGS（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.2 項）

標題

A Study to Compare the Pharmacokinetics of Tirzepatide（LY3298176）Administered Subcutaneously by an Autoinjector versus *製剤C 注) in Healthy Subjects

2.7.6.3.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（シンガポール）

試験実施期間

2019 年■月■日（最初の被験者の登録日）～20■年■月■日（最後の被験者の治験終了日）

開発の相

第 1 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
＜薬物動態＞ 健康被験者にオートインジェクター（AI）（test）及び *製剤C 注)（reference）で tirzepatide をそれぞれ単回皮下投与したときの tirzepatide の薬物動態（PK）の類似性を比較すること	最高濃度（C_{max}）及び0時間から無限時間まで外挿した濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）
副次目的	
＜安全性＞ 健康被験者にAI及び*製剤C 注)でtirzepatideをそれぞれ単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を比較すること	有害事象の発現割合

試験デザイン

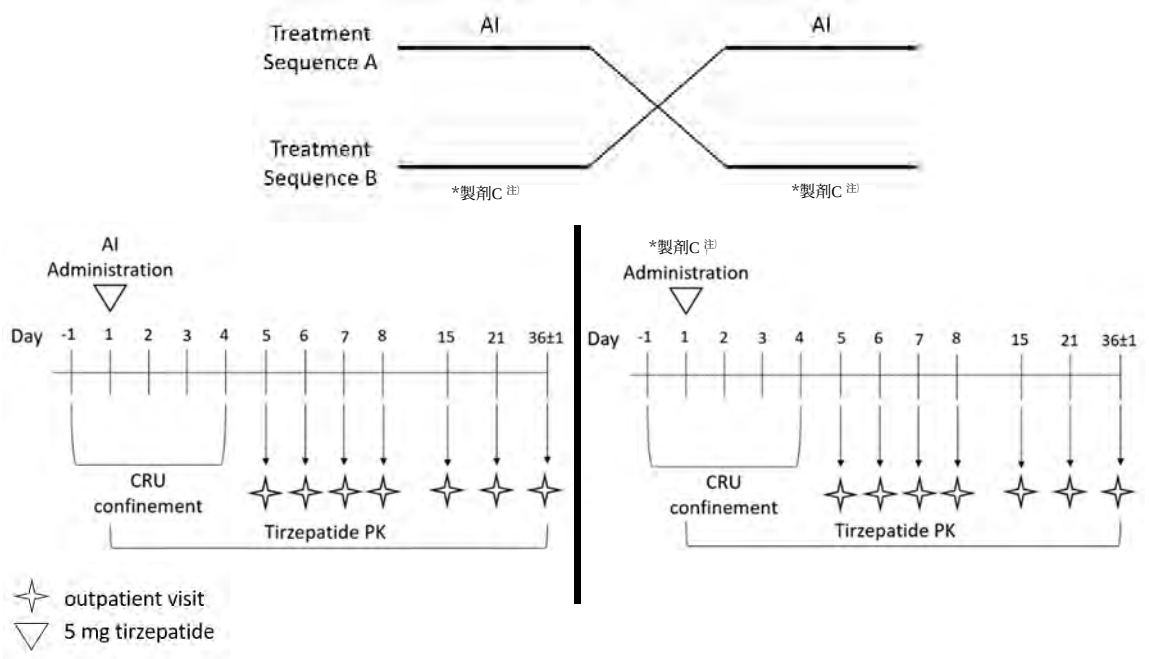
本試験（I8F-MC-GPGS［GPGS］試験）は、健康被験者を対象とした単施設、非盲検、無作為化、2 期間、2 シークエンス、クロスオーバー試験であった。

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た（図 2.7.6.3-1）。

- スクリーニング期間：治験薬投与 2～28 日前
- 投与期間 1 及び 2：各投与期間の 1～36 日目（tirzepatide の投与日［1 日目］を含む）
- 休薬期間：投与期間 1 及び 2 の tirzepatide の投与間で 35 日以上
- 事後検査：投与期間 2 の 36 日目（±1 日）（最終の事後検査来院日）

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



Abbreviation: AI = autoinjector; CRU = clinical research unit; *製剤C 注) ; PK = pharmacokinetics.

図 2.7.6.3-1　試験デザイン（GPGS 試験）

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

2 種類の注入器（AI 及び*製剤C 注)）でそれぞれ 1 回、計 2 回 tirzepatide 5 mg の溶液製剤を単回皮下投与した。2 種類の注射器を用いる順番は、無作為割り付けされた 2 種類のシークエンスによるものとした。治験薬の投与は座位又は臥位で、臍から約 5 cm 離れた下腹部（左下腹部又は右下腹部）に行った。

被験者数

計画例数	組入れ最大 48 例、完了約 36 例
無作為化例数	47 例
治験薬の投与例数（1 回以上）	45 例
試験完了例数	41 例

主な選択基準

- 21 歳以上 70 歳以下の、男性又は女性
- Body mass index（BMI）が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下である者
- 体重が 45 kg 以上である者

すべての選択除外基準を GPGS 試験治験総括報告書（第 5.3.1.1.2 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜薬物動態＞

*製剤C 注) での投与時に対する AI での投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の比を用いて 2 つの片側検定を実施した。許容域は 0.80 から 1.25 とした。PK パラメータを算出して相対的バイオアベイラビリティ

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる

を評価した。対数変換した C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$を、注入器、シークエンス、及び投与期間を固定効果、シークエンス内の被験者を変量効果とした線形混合効果モデルで解析した。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の注入器間の差を逆対数変換し、最小二乗幾何平均値の比及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。

最高濃度到達時間（t_{max}）は、ノンパラメトリック法で解析した。各注入器で投与したときの t_{max} の中央値、並びに中央値の差及びその 90% CI を算出した。Wilcoxon の符号付き順位検定による p 値を示した。

＜安全性＞

安全性パラメータの一覧表を作成し、記述統計量によって要約した。統計学的検定及び推定は実施しなかった。免疫原性では、治験薬の投与前から発現している抗薬物抗体（ADA）及び治験薬の投与開始後に発現した ADA（treatment-emergent ADA：TEADA）陽性の被験者数及びその割合の集計表を作成した。有害事象は MedDRA version 22.0 を用いて読み替えた。

2.7.6.3.2　試験成績

被験者集団

47 例が本試験に参加し、無作為に割り付けられた。45 例が治験薬の投与を受け、41 例が試験を完了した。

45 例の平均年齢（標準偏差［standard deviation：SD］）は 44.0（11.6）歳、男性の被験者数は 36 例（80.0%）、平均体重（SD）は 72.03（11.49）kg、平均 BMI（SD）は 25.13（3.08）kg/m^2 であった。被験者集団の詳細は GPGS 試験治験総括報告書（第 5.3.1.1.2 項）Table 6.1.に示す。

薬物動態の結果

AI で投与した 42 例及び $^{*製剤C}_{注}$ で投与した 44 例を薬物動態解析対象とした。

Tirzepatide 5 mg を単回皮下投与したときの曝露量（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} に基づく）は、AI での投与時と $^{*製剤C}_{注}$ での投与時で類似していた（表 2.7.6.3-1）。

$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（AI/$^{*製剤C}_{注}$）の 90% CI はそれぞれ 0.962 から 0.997 及び 0.905 から 1.01 であり、事前に規定した許容域である 0.80 から 1.25 に含まれた。Tirzepatide の t_{max} の中央値は両注入器とも同じ 24.0 時間であった（表 2.7.6.3-1）。

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる

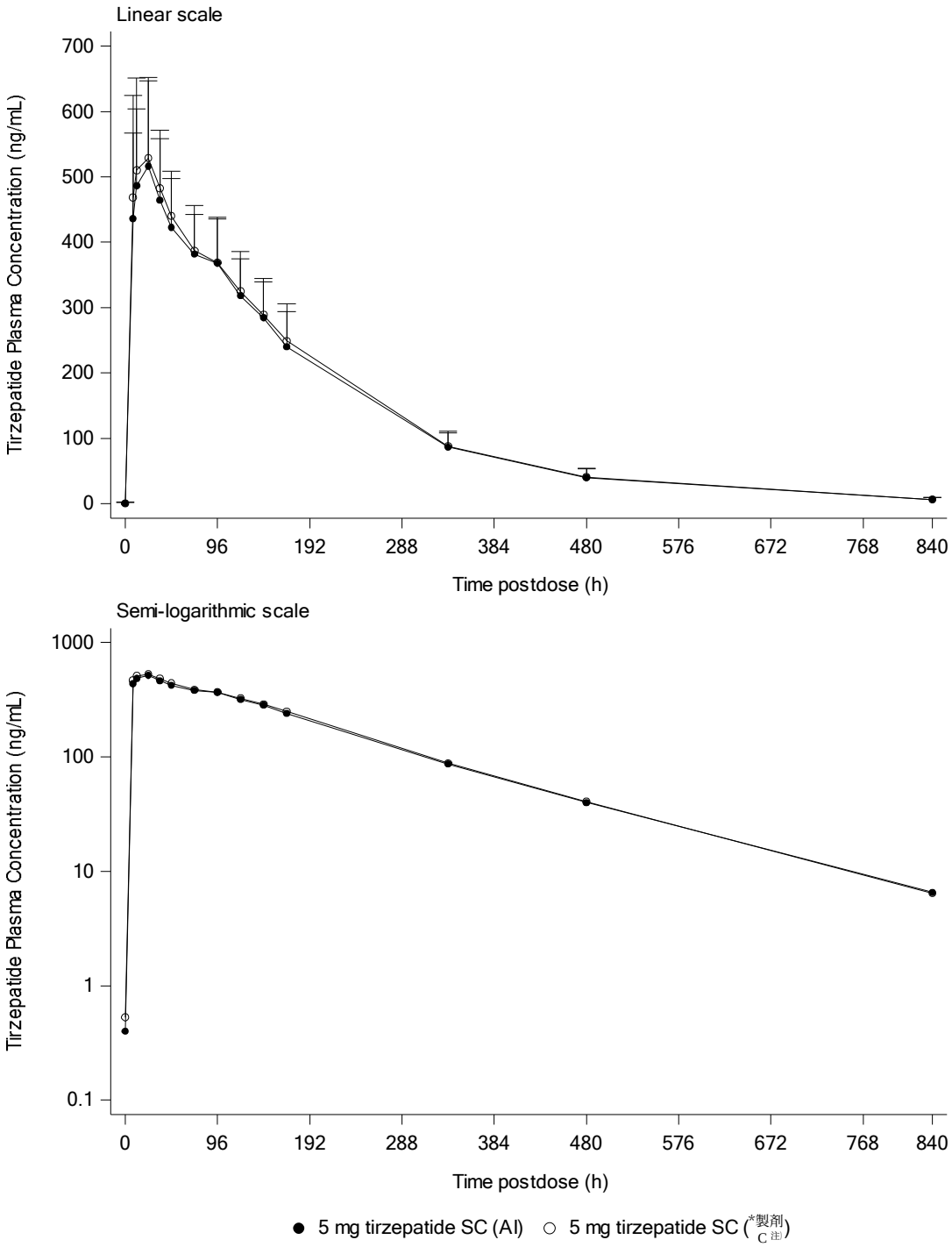


図 2.7.6.3-2　AI 及び*製剤C注)で tirzepatide 5 mg を単回皮下投与したときの
平均（+SD）血漿中 tirzepatide 濃度推移（GPGS 試験）
上図：線形目盛、下図：片対数目盛

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる

表 2.7.6.3-1　AI 及び*製剤C注で tirzepatide 5 mg を単回皮下投与したときの血漿中 tirzepatide の PK パラメータの比較（GPGS 試験）

Parameter	Treatment	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)	5 mg tirzepatide SC (*製剤C注)	42	103379 (98731, 108246)	
	5 mg tirzepatide SC (AI)	42	101220 (96669, 105986)	0.979 (0.962, 0.997)
Cmax (ng/mL)	5 mg tirzepatide SC (*製剤C注)	44	557 (526, 591)	
	5 mg tirzepatide SC (AI)	42	532 (501, 565)	0.955 (0.905, 1.01)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval;
Cmax = maximum observed drug concentration; n = number of observations
Model: Log(PK) = Device + Sequence + Period + Subject(Sequence) + Random Error, where Subject(Sequence) is fitted as a random effect

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

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of observations; tmax = time of maximum observed drug concentration
tmax is analyzed using the procedure PROC UNIVARIATE and p-values reported from the Wilcoxon signed rank test

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

安全性の結果

Tirzepatide の投与を受けた 45 例全例を安全性の解析に含めた。

＜死亡及び重篤な有害事象＞

本試験期間中に、死亡は認められなかった。

1 例（*製剤C注 での投与時）に重篤な有害事象が認められた。Tirzepatide 投与 2 日後に軽度のカテーテル留置部位静脈炎が認められ、約 3 日間持続した後、高度に悪化し、重篤と判断された。本被験者にカテーテルが留置されていたのは 12 時間未満（1 日目）であった。高度に悪化後、カテーテル留置部位静脈炎の治療として、被験者はアモキシシリン・クラブラン酸、クロキサシリン、及びセファゾリンの静脈内投与を受けた。黄色ブドウ球菌性菌血症への進行が確認された。高度と判断された 12 日後（18 日目）に、軽度に改善し、約 25 日後に消失した。このカテーテル留置部位静脈炎は tirzepatide との因果関係がないと治験担当医師により判断された。

本症例の詳細を、GPGS 試験治験総括報告書（第 5.3.1.1.2 項）の第 11.1 項 Narratives for Notable Subjects に示す。

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

3 例が以下に示す有害事象により試験を中止した。

- 重篤なカテーテル留置部位静脈炎：1 例（*製剤C注 での投与時）
- 複数回の軽度の嘔吐（同一被験者で計 3 回）：1 例（AI での投与時）
- 軽度の腰仙部神経根障害：1 例（*製剤C注 での投与時）

複数回の軽度の嘔吐の 1 例及び軽度の腰仙部神経根障害の 1 例の試験中止に至った有害事象は、治験担当医師により tirzepatide との因果関係が否定できないと判断された。

＜比較的よく見られる有害事象＞

Tirzepatide の投与を受けた 45 例のうち、44 例に有害事象が認められた。このうち 43 例に認められた有害事象は治験担当医師により tirzepatide との因果関係が否定できないと判断された。

本試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.6.3-2 に示す。

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる

表 2.7.6.3-2　有害事象の概要（GPGS 試験）

Treatment	All causalities: Number of subjects [%] with adverse events	All causalities: Number of adverse events and severity*		Related to study treatment: Number of subjects [%] with adverse events	Related to study treatment: Number of adverse events and severity*	
5 mg tirzepatide SC (AI)(N=42)	40 [95.2%]	Mild	180	38 [90.5%]	Mild	137
		Moderate	2		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	182		Total	137
5 mg tirzepatide SC (*製剤C注)(N=44)	42 [95.5%]	Mild	210	39 [88.6%]	Mild	149
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	1		Severe	0
		Total	211		Total	149
All(N=45)	44 [97.8%]	Mild	390	43 [95.6%]	Mild	286
		Moderate	2		Moderate	0
		Severe	1		Severe	0
		Total	393		Total	286

AI = Autoinjector; *製剤C注 ; N=Number of subjects
* Only the maximum severity of each adverse event is reported

Page 1 of 1

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

発現割合の高かった tirzepatide との因果関係が否定できない有害事象は、「胃腸障害」（腹部膨満 75.6%［34/45 例］、悪心 46.7%［21/45 例］、嘔吐 44.4%［20/45 例］）及び「代謝および栄養障害」（食欲減退 73.3%［33/45 例］）であり、これらはグルカゴン様ペプチド-1（glucagon-like peptide 1：GLP-1）の薬理作用と一致した。本試験で認められた一部の有害事象（顔面痛、腰仙部神経根障害）は、tirzepatide と関連がある典型的な有害事象と治験依頼者が考えるものではなかった。本試験で認められた tirzepatide との因果関係が否定できない有害事象（基本語）の発現例数及び件数を GPGS 試験治験総括報告書（第 5.3.1.1.2 項）の Table GPGS.8.2.に示す。

Tirzepatide との因果関係が否定できない有害事象は、いずれも軽度であった。注入器別の tirzepatide との因果関係が否定できない有害事象の発現割合（発現例数）は、AI での投与時で 90.5%（38 例）、*製剤C 注)での投与時で 88.6%（39 例）であり、有害事象プロファイルに注入器間で大きな違いは認められなかった。

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及び血糖モニタリングでは、臨床的に重要な安全性の新たな所見は認められなかった。また、重症低血糖事象も認められなかった。2 例（AI での投与時、*製剤C 注)での投与時で各 1 例）に注射部位反応が認められたが、いずれも臨床的に重要ではないと判断された。

AI で投与を受けた 42 例のうち 1 例は、TEADA 陽性であった。免疫原性と有害事象との間、及び免疫原性と tirzepatide の PK との間に関連性は見られなかった。

2.7.6.3.3　結論

- 健康被験者に AI 又は*製剤C 注)で tirzepatide 5 mg の溶液製剤を単回皮下投与したときの曝露量は注入器間で類似しており、AUC 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（AI/*製剤C 注)）の 90% CI がいずれも事前に設定した 0.80 から 1.25 の範囲内であった。
- AI 及び *製剤C 注) で tirzepatide 5 mg を投与したときの忍容性は良好であった。多くの有害事象が報告されたが、その大部分が軽度であった。胃腸関連有害事象が最も多く認められ、GLP-1 受容体作動薬に分類される他の薬剤の有害事象の傾向と一致していた。
- 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、注射部位反応、及び血糖モニタリングに関して、臨床的に重要な安全性の新たな所見は認められなかった。
- 患者が使用する注入器として、AI を用いることは可能であると考えた。

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる

2.7.6.4 I8F-MC-GPGE（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.3 項）

標題

Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of a Solution Formulation of Tirzepatide (LY3298176) in Healthy Subjects

2.7.6.4.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

2017 年 12 月 ■ 日（最初の被験者の登録日）～2018 年 12 月 27 日（最後の被験者の治験終了日）

開発の相

第 1 相

目的及び評価項目

	目的	評価項目
パート A	**主要目的** ＜薬物動態＞ 健康被験者に tirzepatide 溶液製剤（test）を単回皮下投与したときの薬物動態（PK）を *製剤A （reference）と比較して評価すること **副次目的** ＜安全性＞ 健康被験者に tirzepatide 溶液製剤を単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価すること	・ 血漿中 tirzepatide の、濃度 - 時間曲線下面積（AUC）及び最高濃度（C_{max}）を含む PK パラメータ ・ 有害事象 ・ 注射部位反応
パート B	**主要目的** ＜薬物動態＞ 健康被験者に tirzepatide 溶液製剤を持続静脈内投与したときの PK を評価すること **副次目的** ＜安全性＞ 健康被験者に tirzepatide 溶液製剤を持続静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価すること	・ AUC を含む PK パラメータ ・ 有害事象

＊新薬承認情報提供時に置き換え

	目的	評価項目
パート C	**主要目的** ＜安全性＞ 健康被験者に tirzepatide 溶液製剤を週 1 回反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価すること **副次目的** ＜薬物動態＞ 健康被験者に tirzepatide 溶液製剤を週 1 回反復皮下投与したときの PK を評価すること	・ 有害事象 ・ 注射部位反応 ・ AUC 及び C_{max} を含む PK パラメータ
パート D	**主要目的** ＜薬物動態＞ 健康被験者に tirzepatide *製剤A を単回静脈内ボーラス投与したときの PK を評価すること **副次目的** ＜安全性＞ 健康被験者に tirzepatide *製剤A を単回静脈内ボーラス投与したときの安全性及び忍容性を評価すること	・ AUC を含む PK パラメータ ・ 有害事象

試験デザイン

- 本試験（I8F-MC-GPGE［GPGE］試験）は、健康被験者を対象とした 4 パートで構成される単施設、第 1 相試験であった。

パート A	無作為化、2 期クロスオーバー試験であり、tirzepatide 溶液製剤 5 mg の相対的バイオアベイラビリティを、tirzepatide *製剤A と比較して評価した。
パート B	固定用量、単群試験であり、tirzepatide 溶液製剤 0.5 mg を持続静脈内投与したときの PK を評価した。
パート C	無作為化、被験者及び評価者盲検、プラセボ対照、4 週間、用量漸増試験であり、tirzepatide 溶液製剤を 10 mg までの各用量で週 1 回投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価した。
パート D	固定用量、単群試験であり、tirzepatide *製剤A 0.5 mg を単回静脈内ボーラス投与したときの PK を評価した。

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

	用量	投与方法	試験期間／投与回数
パート A	• Tirzepatide 溶液製剤： 5 mg（10 mg/mL～30 mg/mL） • Tirzepatide *製剤A ： 5 mg（[redacted]入り *製剤A として提供し、[redacted]内容物を注射用滅菌水で 2.5 mg/mL の濃度に調製した。）	皮下投与	137 日／ 単回投与（2 期、各期の投与の間に 35 日以上の休薬期間）
パート B	• Tirzepatide 溶液製剤：0.5 mg	持続静脈内投与	98 日／ 単回投与（10 分超）

	用量	投与方法	試験期間／投与回数
パート C	• Tirzepatide 溶液製剤：用量漸増法で週 1 回 4 週間投与した。 1 期 5 mg（10 mg/mL 溶液、0.5 mL） 2 期 5 mg（20 mg/mL 溶液、0.25 mL） 3 期 7.5 mg（30 mg/mL 溶液、0.25 mL） 4 期 10 mg（30 mg/mL 溶液、0.33 mL） • プラセボ：プラセボ	皮下投与	120 日／ 反復投与 Tirzepatide 又はプラセボを以下のスケジュールで投与した。 1 期：1 日目（投与 1 週時） 2 期：8 日目（投与 2 週時） 3 期：15 日目（投与 3 週時） 4 期：22 日目（投与 4 週時）
パート D	• Tirzepatide *製剤A ：0.5 mg	静脈内ボーラス投与	98 日／ 単回投与

被験者数

	パート A	パート B	パート C	パート D
計画例数	約 20 例	約 10 例	約 16 例	約 10 例
組入れ例数	20 例	8 例	16 例	8 例
治験薬の投与例数（1 回以上）	20 例	8 例	16 例	8 例
試験完了例数	18 例	7 例	15 例	8 例

主な選択基準

- 健康な、男性又は女性
- 年齢が 18～70 歳の者
- Body mass index（BMI）18.5 kg/m^2 超 32 kg/m^2 以下である者

すべての選択除外基準を GPGE 試験治験総括報告書（第 5.3.1.1.3 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜薬物動態＞

PK 解析対象集団は、治験薬が 1 回以上投与され、評価可能な PK データが得られたすべての被験者とした。Tirzepatide の PK パラメータはノンコンパートメント法で算出した。

パート A では、tirzepatide 溶液製剤を単回皮下投与したときの相対的バイオアベイラビリティを、tirzepatide *製剤A と比較して評価した。血漿中 tirzepatide の、0 時間から無限時間まで外挿した濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）、0 時間から最終定量可能時点（t_{last}）までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-tlast}$）、及び C_{max} について対数変換を行い、治療、投与期、及びシークエンスを固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。溶液製剤及び乾燥製剤の各パラメータの最小二乗平均値の差を逆対数変換し、最小二乗幾何平均値の比及び 90%信頼区間（CI）を算出した。血漿中 tirzepatide の最高濃度到達時間（t_{max}）もノンパラメトリック解析で同様に比較した。時期効果を Wilcoxon の順位和検定で評価した。差の中央値、90% CI、及び p 値を算出した。

本試験のパート B、C、及び D では、正式な統計解析を計画しなかった。

＜安全性＞

安全性の各パラメータを一覧にし、要約した。有害事象は MedDRA version 20.1 を用いて読み替えた。

2.7.6.4.2　試験成績

被験者集団

健康被験者 52 例（tirzepatide 投与：パート A 20 例、パート B 8 例、パート C 12 例、及びパート D 8 例、プラセボ投与：パート C 4 例）が参加した。内訳は男性 37 例及び女性 15 例、平均年齢（標準偏差［standard deviation：SD］）はパート A 43.2（13.0）歳、パート B 45.5（10.7）歳、パート C 44.7（10.7）歳、及びパート D 42.4（10.9）歳であった。

被験者集団の詳細は GPGE 試験治験総括報告書（第 5.3.1.1.3 項）Table GPGE.6.1 に示す。

薬物動態の結果

＜パート A＞

すべての被験者が、PK 解析及び統計解析に含まれた。

Tirzepatide 溶液製剤 5 mg を単回皮下投与したときの PK は、 *製剤A の PK と類似しており（図 2.7.6.4-1）、曝露量の比の 90% CI は、AUC 及び C_{max} ともに 0.80 から 1.25 の範囲内であった。また、溶液製剤及び *製剤A を投与したときの血漿中 tirzepatide の t_{max} の中央値は 23.99 時間及び 24.00 時間であり、その差は 0.001 時間で、統計学的に有意な差ではなかった（表 2.7.6.4-1）。消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均値は、溶液製剤及び *製剤A ともに 119 時間であった。この結果より、両製剤（第 1 相試験及び第 2 相試験で使用された *製剤A 及び以降の試験に使用された溶液製剤）それぞれから得られたデータの比較可能性を示すために必要な結果が得られた。

＜パート B＞

被験者 8 例はすべて PK 解析に含まれた。Tirzepatide 溶液製剤 0.5 mg を 10 分超かけて持続静脈内投与したときの tirzepatide の PK を評価することを目的とした。Tirzepatide 0.5 mg を持続静脈内投与したときの曝露量は、先に実施した I8F-MC-GPGA 試験（第 2.7.6.6 項及び第 5.3.3.1.1 項）で tirzepatide 0.5 mg を皮下投与したときの PK に基づいて推定した曝露量よりも、すべての被験者で低かった（表 2.7.6.4-2）。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、この不一致が起こった根本的な原因は、詳細に調査したものの不明である。

＜パート D＞

Tirzepatide の絶対的バイオアベイラビリティの推定のため、試験計画を変更し、パート D として tirzepatide を静脈内投与したときの PK データを追加評価した（表 2.7.6.4-3）。パート D の被験者 8 例はすべて、PK 解析に含まれた。パート B では tirzepatide を 10 分超かけて持続静脈内投与したが、パート D では tirzepatide を静脈内ボーラス投与した。また、パート B では tirzepatide 溶液製剤を使用したが、パート D では tirzepatide *製剤A を使用した。

Tirzepatide 0.5 mg を静脈内ボーラス投与したパート D の PK データに基づき算出した 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の平均値は、$AUC_{0-\infty}$で 80.9%であり、$AUC_{0-tlast}$では 89.8%であった。

＜パート C＞

パート C に組み入れられた 16 例の被験者のうち、tirzepatide 群 12 例が PK 解析に含まれた。PK 評価用サンプルは、初回の 5 mg 投与後（1 日目）、3 回目の 7.5 mg 投与後（15 日目）、及び 4 回目の 10 mg 投与後（22 日目）に採取した。

続く第 3 相試験では、 *製剤C 注) 又はオートインジェクターを使用し、5、10、又は 15 mg の維持用量の tirzepatide を投与していたため、パート C ではその試験の溶液濃度を考慮した tirzepatide で漸増投与を計画し、実施した。本試験のパート C で 5、7.5、及び 10 mg の tirzepatide を皮下投与したときの PK（図 2.7.6.4-2 及び表 2.7.6.4-4）は、先行する試験で見られた tirzepatide の PK と一貫性があることが確認された。

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる

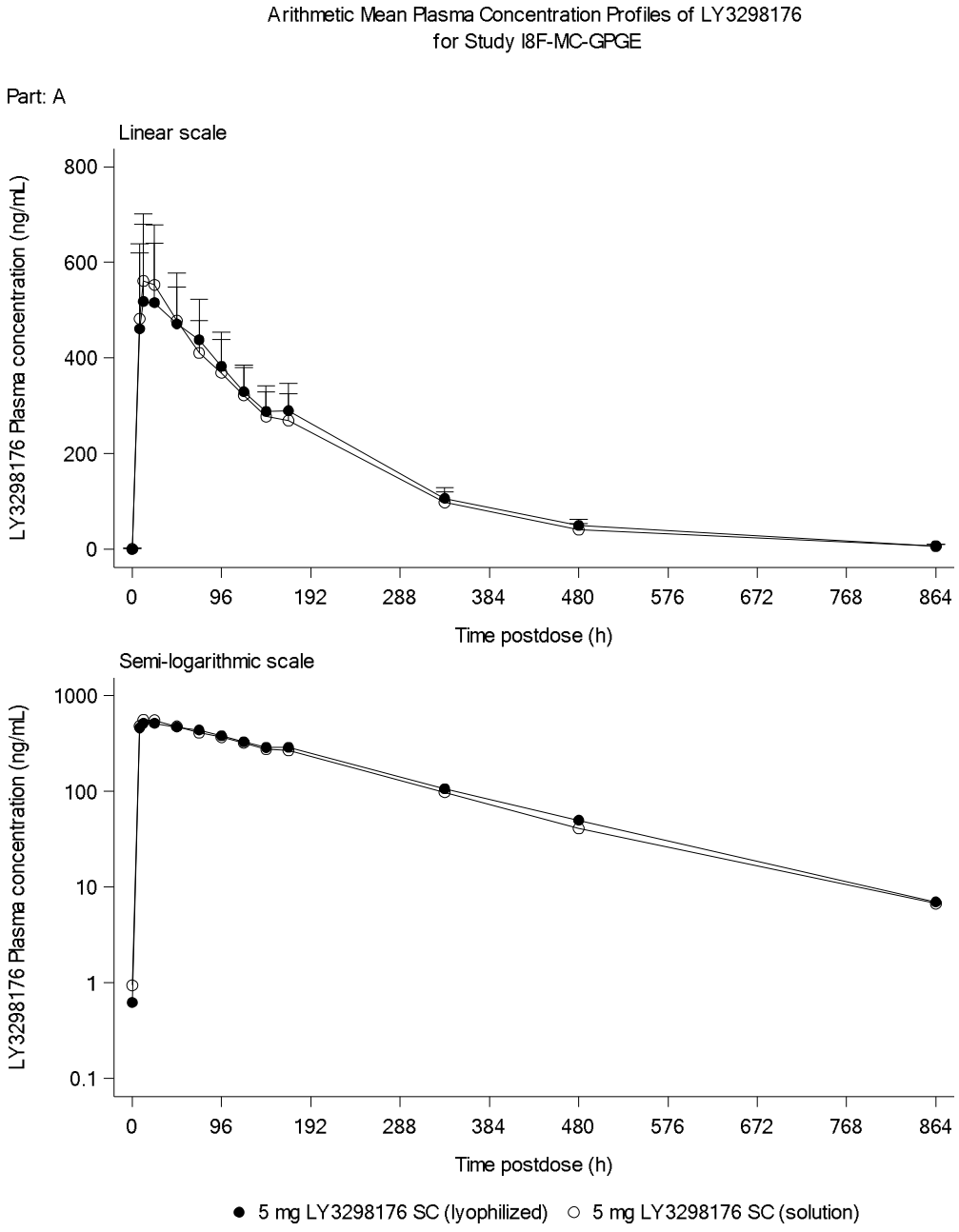


図 2.7.6.4-1　パート A：tirzepatide 溶液製剤及び　*製剤A　を皮下投与したときの平均血漿中 tirzepatide 濃度推移（GPGE 試験）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.4-1　パート A：tirzepatide 溶液製剤及び　*製剤A　を皮下投与したときの PK パラメータの比較（GPGE 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric least squares means	Ratio of geometric least squares means (Solution : *製剤A)	90% CI for the ratio (Lower, Upper)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	5 mg LY3298176 SC (*製剤A)	19	112737		
	5 mg LY3298176 SC (solution)	20	108919	0.966	(0.943, 0.990)
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	5 mg LY3298176 SC (*製剤A)	19	111539		
	5 mg LY3298176 SC (solution)	20	107473	0.964	(0.940, 0.988)
Cmax (ng/mL)	5 mg LY3298176 SC (*製剤A)	20	524		
	5 mg LY3298176 SC (solution)	20	575	1.10	(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; Cmax = maximum observed drug concentration;
N = number of subjects
Model: Log(PK) = Treatment + Period + Sequence + Subject + Random Error, where Subject is fitted as a random effect

Page 1 of 2

Parameter	Treatment	N	Median	Median of differences (Solution - *製剤A)	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-value
tmax (h)	5 mg LY3298176 SC (*製剤A)	20	24.00			
	5 mg LY3298176 SC (solution)	20	23.99	-0.001	(-3.95, 0.06)	0.7454

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects; tmax = time of maximum observed drug concentration
tmax analyzed using a Wilcoxon rank sum test

Page 2 of 2

表 2.7.6.4-2　パート B：tirzepatide 溶液製剤 0.5 mg を持続静脈内投与したときの PK パラメータ（GPGE 試験）

Part: B

Parameter	0.5 mg LY3298176 IV (N=8) Geometric mean (Geometric CV%)	n
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	5720 (29%)	8
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	6680 (26%)	8
%AUC(tlast-∞) (%)	14.0 (26%)	8
Cmax (ng/mL)	93.2 (43%)	8
tmax (h)#	0.50 (0.23-2.00)	8
t½ (h)~	129 (104-163)	8
CL (L/h)	0.0748 (26%)	8
Vss (L)	12.3 (36%)	8
Vz (L)	13.9 (37%)	8

Abbreviations: %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated: 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; CL = total body clearance of drug calculated after intravenous administration; administration; Cmax = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; n = number of observations; t½ = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis; tmax = time of maximum observed concentration; Vss = Volume of distribution at steady state following intravenous administration; Vz = volume of distribution during the terminal phase after intravenous administration;
Median (range)
~ Geometric mean (range)

Page 2 of 4

表 2.7.6.4-3　パート D：tirzepatide　*製剤A　0.5 mg を静脈内ボーラス投与したときの PK パラメータ（GPGE 試験）

Part: D

Parameter	0.5 mg LY3298176 bolus IV (N=8) Geometric mean (Geometric CV%)	n	F
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	12400 (15%)	8	0.898
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	14000 (16%)	8	0.809
%AUC(tlast-∞) (%)	10.6 (26%)	8	
Cmax (ng/mL)	206 (19%)	8	
tmax (h)#	0.17 (0.10-2.00)	8	
t½ (h)~	107 (82.1-126)	8	
CL (L/h)	0.0358 (16%)	8	
Vss (L)	5.18 (15%)	8	
Vz (L)	5.52 (18%)	8	

Abbreviations: %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated: 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; CL = total body clearance of drug calculated after intravenous administration; Cmax = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; F = Absolute bioavailability based upon geometric mean (Part A SC (　*製剤A　) vs Part D IV); n = number of observations; t½ = half-life associated with the terminal rate
constant in non-compartmental analysis; tmax = time of maximum observed concentration; Vss = volume of distribution at steady state following intravenous administration; Vz = volume of distribution during the terminal phase after intravenous administration
Median (range)
~ Geometric mean (range)

Page 4 of 4

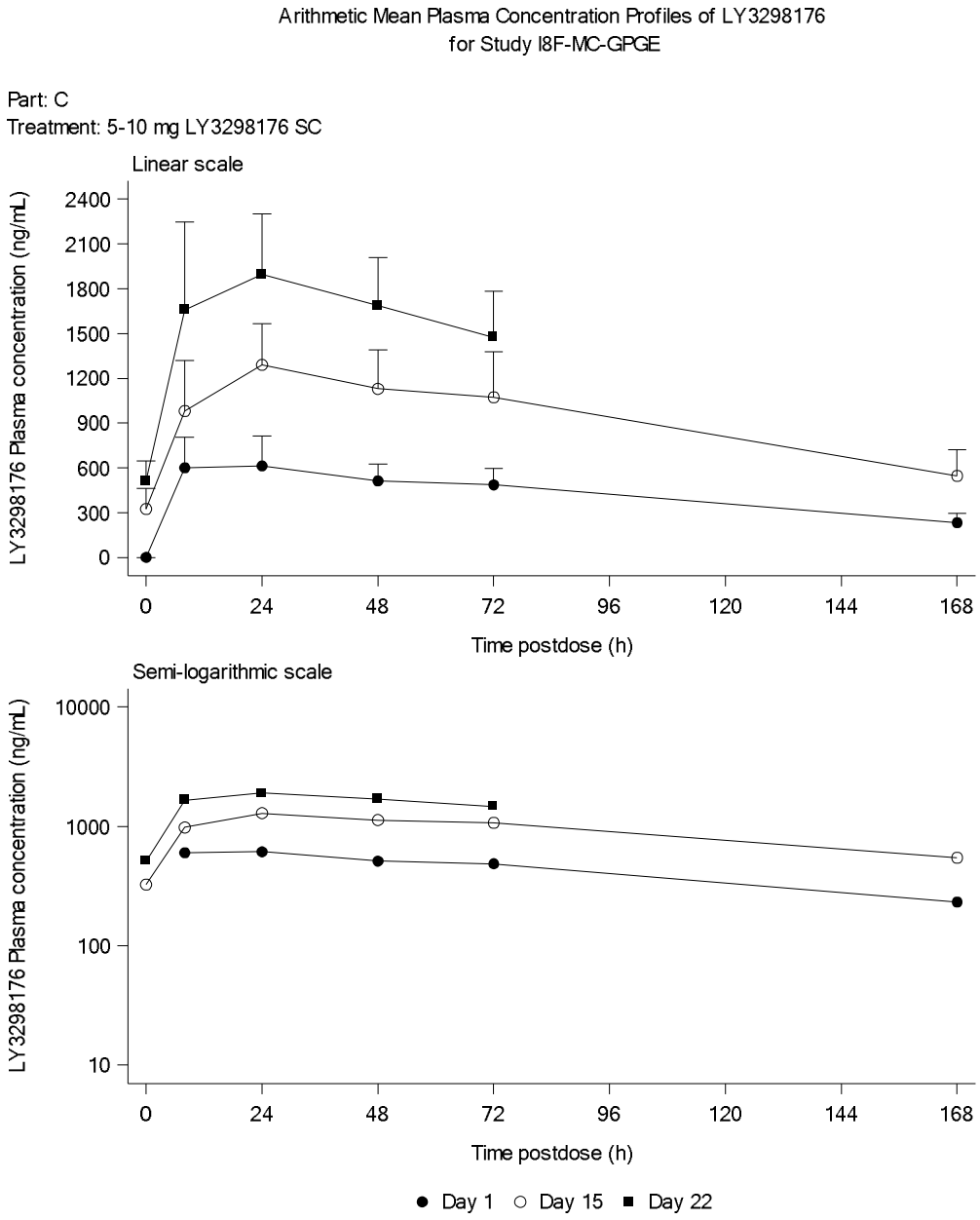


図 2.7.6.4-2　パート C：tirzepatide 溶液製剤を 10 mg までの各用量で週 1 回皮下投与したときの平均血漿中 tirzepatide 濃度推移（GPGE 試験）

表 2.7.6.4-4　パート C：tirzepatide 溶液製剤を 10 mg までの各用量で週 1 回皮下投与したとき PK パラメータ（GPGE 試験）

Parameter	5 mg LY3298176 SC (Day 1) (N=12) Geometric mean (Geometric CV%)	n	7.5 mg LY3298176 SC (Day 15) (N=12) Geometric mean (Geometric CV%)	n	10 mg LY3298176 SC (Day 22) (N=11) Geometric mean (Geometric CV%)	n
Cmax (ng/mL)	663 (23%)	12	1270 (24%)	12	1900 (24%)	11
tmax (h)[a]	24.00 (8.00-71.83)	12	24.00 (8.00-48.00)	12	24.18 (8.00-48.00)	11
AUC(0-τ) (ng.h/mL)	68900 (19%)	12	149000 (26%)	12	Not reported[b]	

Abbreviations: AUC($_{0-\tau}$) = area under the concentration versus time curve during one dosing interval; Cmax = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; n = number of observations; tmax = time of maximum observed concentration.

[a] median (range).

[b] not reported for 10 mg dose since serial samples were collected up to 72 hr post dose, and no sample collected at 168 hours post dose after 10 mg dose.

安全性の結果

本試験に組み入れられたすべての被験者 52 例（パート A 20 例、パート B 8 例、パート C 16 例、及びパート D 8 例）が安全性の解析に含まれた。

＜死亡及び重篤な有害事象＞

試験期間中、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

パート C の 1 例で 15 日目の tirzepatide 7.5 mg の皮下投与後に悪心が発現し、治験薬の投与及び試験を中止した。治験担当医師により、本事象は、重症度は軽度であり、tirzepatide との因果関係が否定できないと判断された。

＜比較的よく見られる有害事象＞

すべての有害事象は軽度であった。本試験で発現した有害事象の重症度別例数を表 2.7.6.4-5 に示す。

<u>パート A</u>

Tirzepatide　*製剤A　を投与した被験者の 50.0%（10/20 例）で、32 件の治験薬との因果関係を問わない有害事象が認められた。Tirzepatide 溶液製剤を投与した被験者の 25.0%（5/20 例）で、12 件の治験薬との因果関係を問わない有害事象が認められた。

Tirzepatide　*製剤A　及び溶液製剤のそれぞれの投与で発現割合の高かった有害事象は類似しており、注射部位反応（　*製剤A　：25.0%、溶液製剤：10.0%、以下同順）、悪心（20.0%、10.0%）、腹痛（10.0%、15.0%）、下痢（15.0%、5.0%）、及び食欲減退（5.0%、5.0%）であった。ほとんどの有害事象は治療なしに回復した。

<u>パート B</u>

有害事象は 8 例中 1 例に胃腸炎が認められたのみであった。

<u>パート C</u>

Tirzepatide 溶液製剤の用量漸増反復投与を受けた 16 例の被験者のうち 9 例で、37 件の有害事象が認められた。プラセボ、1 期 5 mg、2 期 5 mg、3 期 7.5 mg、及び 4 期 10 mg の投与後に認められた有害事象の割合（例数）はそれぞれ 25.0%（1/4 例）、33.3%（4/12 例）、16.7%（2/12 例）、50.0%（6/12 例）、及び 36.4%（4/11 例）であった。

発現割合の高かった有害事象は、悪心（25.0%、4/16 例）、頭痛（25.0%、4/16 例）、注射部位反応（25.0%、4/16 例）、腹痛（18.8%、3/16 例）、浮動性めまい（12.5%、2/16 例）、及び消化不良（12.5%、2/16 例）であった。

<u>パート D</u>

有害事象は 8 例中 3 例で 4 件認められ、内訳は嚥下障害、嚥下痛、歯痛、及び発疹が各 1 件（12.5%）であった。

パート A、B、C 及び D の注射部位反応が発現した被験者で、試験期間中に過敏症反応が発現した被験者はいなかった。すべての注射部位反応は軽度であった。

本試験で発現した、パート別の因果関係を問わない有害事象の発現割合及び例数及び因果関係を否定できない有害事象の発現割合及び例数を、それぞれ GPGE 試験治験総括報告書（第 5.3.1.1.3 項）Table GPGE.11.3 及び Table GPGE.8.2 に示す。

表 2.7.6.4-5　パート A、B、C、及び D での有害事象の要約（GPGE 試験）

Part: A

Treatment	Number of subjects	Number of subjects [%] with adverse events	Number of adverse events and severity*		Number of serious adverse events	Number of subjects discontinued due to adverse events
5 mg LY3298176 SC (　*製剤A　)	20	10 [50.0%]	Mild	32	0	0
			Moderate	0	0	0
			Severe	0	0	0
			Total	32	0	0
5 mg LY3298176 SC (solution)	20	5 [25.0%]	Mild	12	0	0
			Moderate	0	0	0
			Severe	0	0	0
			Total	12	0	0
All	20	10 [50.0%]	Mild	44	0	0
			Moderate	0	0	0
			Severe	0	0	0
			Total	44	0	0

* Only the maximum severity grade of each adverse event is reported

Page 1 of 5

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Part: B

Treatment	Number of subjects	Number of subjects [%] with adverse events	Number of adverse events and severity*		Number of serious adverse events	Number of subjects discontinued due to adverse events
0.5 mg LY3298176 IV	8	1 [12.5%]	Mild	1	0	0
			Moderate	0	0	0
			Severe	0	0	0
			Total	1	0	0

* Only the maximum severity grade of each adverse event is reported

Page 2 of 5

Part: C

Treatment	Number of subjects	Number of subjects [%] with adverse events	Number of adverse events and severity*		Number of serious adverse events	Number of subjects discontinued due to adverse events
Placebo SC	4	1 [25.0%]	Mild	1	0	0
			Moderate	0	0	0
			Severe	0	0	0
			Total	1	0	0
5 mg LY3298176 SC, First dose	12	4 [33.3%]	Mild	5	0	0
			Moderate	0	0	0
			Severe	0	0	0
			Total	5	0	0
5 mg LY3298176 SC, Second dose	12	2 [16.7%]	Mild	2	0	0
			Moderate	0	0	0
			Severe	0	0	0
			Total	2	0	0
7.5 mg LY3298176 SC	12	6 [50.0%]	Mild	18	0	1
			Moderate	0	0	0
			Severe	0	0	0
			Total	18	0	1

* Only the maximum severity grade of each adverse event is reported
Subjects receive 5 mg LY3298176 SC on Day 1 and Day 8, 7.5 mg LY3298176 SC on Day 15, and 10 mg LY3298176 SC Day 22

Part: C

Treatment	Number of subjects	Number of subjects [%] with adverse events	Number of adverse events and severity*		Number of serious adverse events	Number of subjects discontinued due to adverse events
10 mg LY3298176 SC	11	4 [36.4%]	Mild	11	0	0
			Moderate	0	0	0
			Severe	0	0	0
			Total	11	0	0
All	16	9 [56.3%]	Mild	37	0	1
			Moderate	0	0	0
			Severe	0	0	0
			Total	37	0	1

* Only the maximum severity grade of each adverse event is reported
Subjects receive 5 mg LY3298176 SC on Day 1 and Day 8, 7.5 mg LY3298176 SC on Day 15, and 10 mg LY3298176 SC Day 22

Part: D

Treatment	Number of subjects	Number of subjects [%] with adverse events	Number of adverse events and severity*		Number of serious adverse events	Number of subjects discontinued due to adverse events
0.5 mg LY3298176 bolus IV	8	3 [37.5%]	Mild	4	0	0
			Moderate	0	0	0
			Severe	0	0	0
			Total	4	0	0

* Only the maximum severity grade of each adverse event is reported

Page 5 of 5

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に意味のある変化は見られなかった。少数の被験者に脈拍数の増加が見られたが、すぐにベースライン値に戻り、臨床的に意味のある有害事象に至らなかった。

本試験の被験者に重症低血糖及び臨床的に意味のある低血糖は認められなかった。パート A 及び C の各 1 例に、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 ADA：TEADA）が認められたが、過敏症反応は認められなかった。パート B 及び D の被験者では、TEADA は認められなかった。

2.7.6.4.3　結論

- パート A で、tirzepatide 5 mg の溶液製剤と　*製剤A　の PK は類似していた。
- パート D の静脈内ボーラス投与データに基づく、tirzepatide　*製剤A　5 mg を単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの平均値は約 80%であった。
- 健康被験者を対象とした本試験では、試験期間中に臨床的に意味のある安全性及び忍容性に関する懸念事項は認められなかった。

2.7.6.5 I8F-MC-GPGR 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.2.2.1 項）

標題

Effect of Tirzepatide (LY3298176) on Oral Contraceptive Pharmacokinetics in Healthy Female Subjects

2.7.6.5.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

2020 年■月■日（最初の被験者の来院日）～2021 年 2 月■日（最後の被験者の完了日）

開発の相

第 1 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
＜薬物動態＞ 健康女性被験者に、tirzepatide を単回皮下投与したときの tirzepatide が経口避妊薬（配合剤）の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価すること	1 投与間隔における経口避妊薬の濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{τ}）、0 時間から最終定量可能時点（t_{last}）までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tlast}$）、最高濃度（C_{max}）
副次目的	
＜安全性＞ 健康女性被験者に経口避妊薬併用下で tirzepatide 単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価すること	有害事象の発現割合

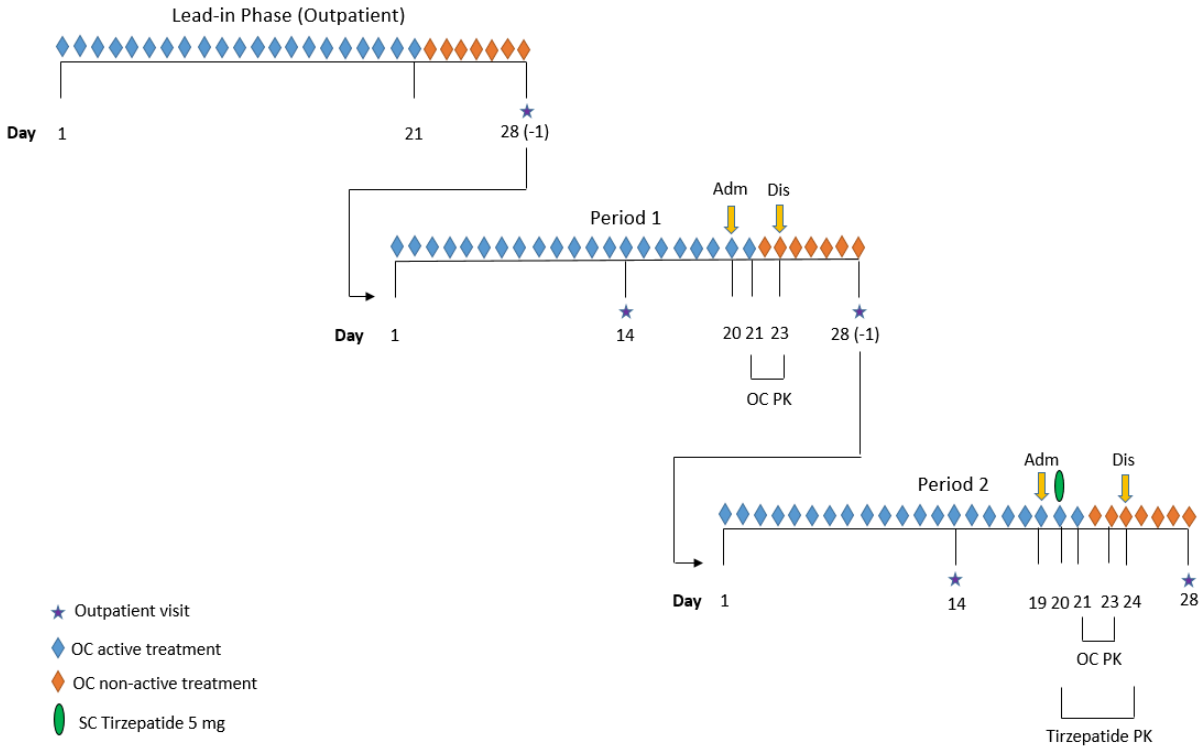
試験デザイン

本試験（I8F-MC-GPGR［GPGR］試験）は、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った。各被験者は導入期間に続いて 2 つの投与期に参加した（図 2.7.6.5-1）。

本試験は導入期間、第 1 期、及び第 2 期からなる：

- 導入期間及び第 1 期：各期の 1～28 日目に、経口避妊薬単独投与
- 第 2 期：
  - 1～19 日目及び 21～28 日目に、経口避妊薬単独投与
  - 20 日目に、経口避妊薬＋tirzepatide 5 mg 併用投与
- 各期間の経口避妊薬の構成
  - エチニルエストラジオール（ethinyl estradiol：EE）0.035 mg 及びノルゲスチメート（norgestimate：NGM）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

第 1 期及び第 2 期に経口避妊薬配合剤の各成分の PK を評価した。第 1 期では 21 日目に、tirzepatide 非併用下で経口避妊薬を投与したときの経口避妊薬の PK を評価した。第 2 期では 21 日目に、経口避妊薬＋tirzepatide 5 mg を併用投与したときの経口避妊薬の PK を評価した。EE 及び NGM は経口投与後すみやかに吸収される一方で、tirzepatide は最高濃度到達時間（t_{max}）が約 24 時間であることから、20 日目に tirzepatide を投与し、21 日目までに tirzepatide の曝露量がピークに到達するようにした。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対す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 の影響を検討することが可能であると考えた。



Abbreviations: Adm = admission to the clinical research unit; CRU = clinical research unit; Dis = discharge from the clinical research unit; OC = oral contraceptive; PK = pharmacokinetic

図 2.7.6.5-1　試験デザイン（GPGR 試験）

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

各被験者は導入期間、第 1 期、及び第 2 期のそれぞれ-1 日目に 21 日分の実薬（EE 0.035 mg 及び NGM 0.25 mg）と 7 日分のプラセボ錠からなる 28 日分の経口避妊薬のパケットを 1 つ受け取り、導入期間、第 1 期、及び第 2 期に経口避妊薬を 1 日 1 回投与された。更に各被験者は、第 2 期の 20 日目に　　*製剤C 注)　　で tirzepatide 5 mg の単回皮下投与を腹部に受けた。

各被験者の試験期間は、スクリーニング期間も含めて約 20 週であった。

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者数

計画例数	少なくとも 28 例が試験を完了するように約 42 例を組入れ
治験薬の投与例数	38 例
試験完了例数	28 例

主な選択基準

- 18 歳以上 45 歳以下の、妊娠可能な健康な女性
- スクリーニング時の Body mass index（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上である者

すべての選択除外基準を GPGR 試験治験総括報告書（第 5.3.2.2.1 項）治験実施計画書に示した。

解析方法

＜薬物動態＞

PK パラメータをノンコンパートメント法で算出した。

Tirzepatide が経口避妊薬の有効成分である NGM 及び EE、並びに NGM の活性代謝物であるノルエルゲストロミン（Norelgestromin：NGMN）の PK へ及ぼす影響を、経口避妊薬単独投与を対照投与、経口避妊薬＋tirzepatide 併用投与を試験投与として推定した。NGM、NGMN、及び EE の AUC_{τ}、$AUC_{0\text{-tlast}}$ 及び C_{max} を対数変換して、対応のある t 検定で解析した。対照投与と試験投与の差は、逆対数変換し、幾何平均値の比及びその 90%信頼区間（CI）で評価した。

＜安全性＞

有害事象は投与群別（全体含む）、重症度別、治験薬との因果関係別に要約した。有害事象の発現割合は投与群別、並びに MedDRA version 22.1 の器官別大分類（system organ class：SOC）及び基本語（preferred term：PT）別に要約した。

2.7.6.5.2　試験成績

被験者集団

40 例の被験者が本試験の導入期間に組み入れられ、少なくとも 1 回の経口避妊薬又は tirzepatide の投与を受けた。28 例が試験を完了し、治験実施計画書で規定したすべての経口避妊薬及び tirzepatide の投与を受けた。5 例が COVID-19 の検査で陽性になったことにより中止した。

試験を完了した 28 例のうち 1 例が、治験実施計画書で規定したすべての手順及び経口避妊薬の投与を受けたものの妊娠検査薬での陽性が報告され、経口避妊薬を投与されない最終の事後検査期間中に治験実施計画書の避妊要件を遵守しなかったと評価された。

治験薬の投与を中止した被験者の詳細は GPGR 試験治験総括報告書（第 5.3.2.2.1 項）Table GPGR.4.1 に示す。

健康女性被験者の平均年齢（標準偏差）は 33.6（7.6）歳であった。被験者集団の詳細は GPGR 試験治験総括報告書（第 5.3.2.2.1 項）Table GPGR.4.2 に示す。

薬物動態の結果

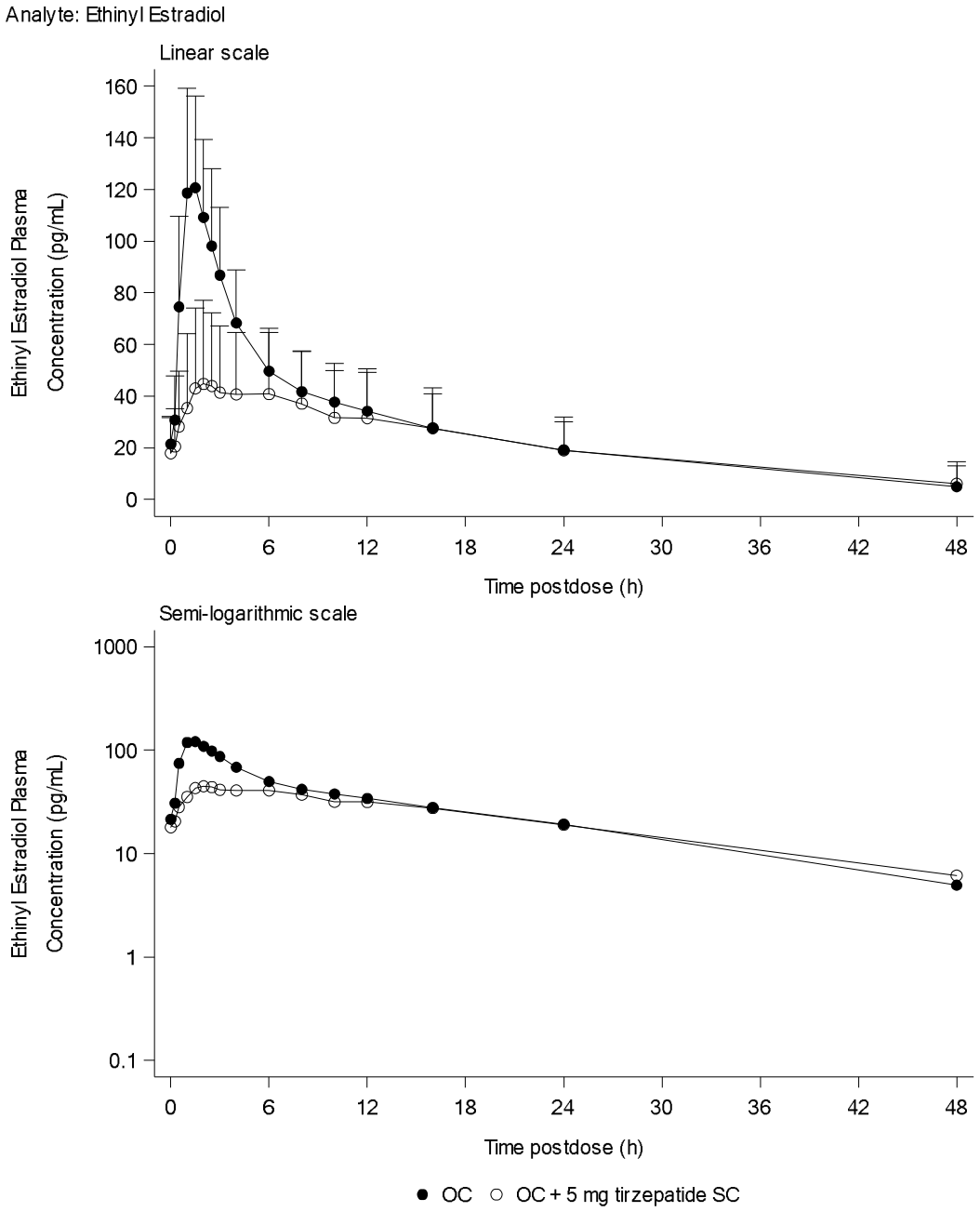
第 1 期を完了した 37 例のうち血漿中濃度の測定値が得られた 36 例で、経口避妊薬単独投与時の PK を評価した。また、第 2 期の間に治験薬の投与又は試験を中止した 9 例を除いた 28 例で、

経口避妊薬＋tirzepatide 5 mg 併用投与時の PK を評価した。上述の妊娠検査薬で陽性となった被験者は PK の評価対象に含まれた。

＜経口避妊薬の PK＞

エチニルエストラジオール

EE の C_{max} は、経口避妊薬単独投与時と比べて経口避妊薬＋tirzepatide 5 mg 併用投与時では 59%低下し、幾何平均値の比（90% CI）は 0.410（0.355, 0.473）であった。EE の t_{max} にも約 4 時間の遅延がみられ、差の中央値（90% CI）は 4.23（1.50, 6.50）であった。EE の AUC_{τ} 及び $AUC_{0\text{-tlast}}$ は、経口避妊薬単独投与時と比べて経口避妊薬＋tirzepatide 5 mg 併用投与時で約 20%低下し、幾何平均値の比（90% CI）はそれぞれ 0.788（0.730, 0.850）及び 0.800（0.722, 0.888）であった（図 2.7.6.5-2）。

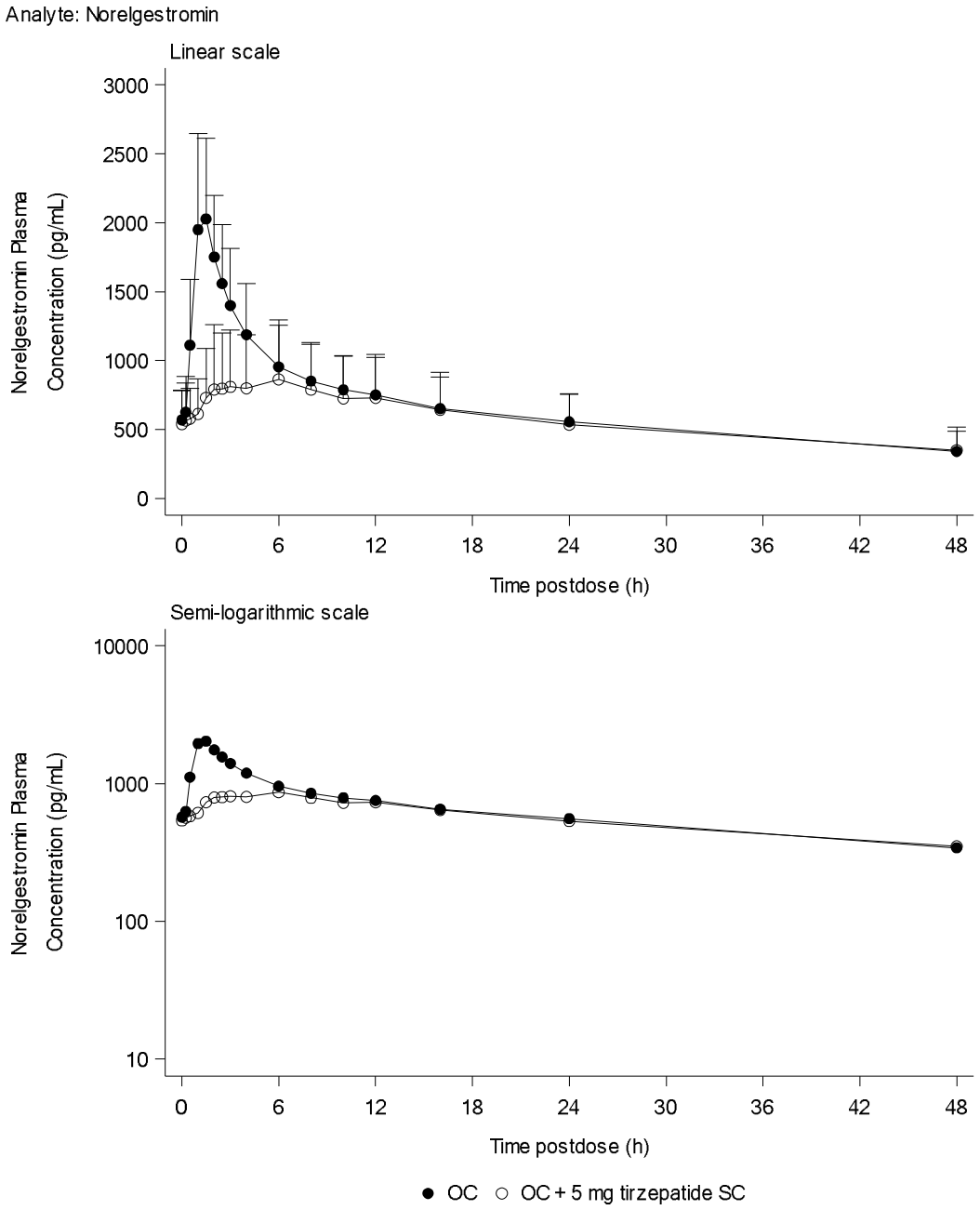


OC = oral contraceptive (21 days of active tablets [0.035 mg ethinyl estradiol and 0.25 mg norgestimate] and 7 days of non-active tablets); SC = subcutaneous

図 2.7.6.5-2　経口避妊薬（EE）の平均血漿中濃度推移（GPGR 試験）

ノルエルゲストロミン

NGMN の C_{max} は、経口避妊薬単独投与時と比べて経口避妊薬＋tirzepatide 5 mg 併用投与時では約 55%低下し、幾何平均値の比（90% CI）は 0.451（0.402, 0.505）であった。NGMN の t_{max} にも 4.5 時間の遅延がみられ、差の中央値（90% CI）は 4.50（1.50, 5.00）であった。NGMN の AUC_{τ} 及び $AUC_{0\text{-tlast}}$ は、経口避妊薬単独投与時と比べて経口避妊薬＋tirzepatide 5 mg 併用投与時で 16～23%低下し、幾何平均値の比（90% CI）はそれぞれ 0.775（0.712, 0.843）及び 0.838（0.771, 0.912）であった（図 2.7.6.5-3）。



OC = oral contraceptive (21 days of active tablets [0.035 mg ethinyl estradiol and 0.25 mg norgestimate] and 7 days of non-active tablets); SC = subcutaneous

図 2.7.6.5-3　経口避妊薬（NGMN）の平均血漿中濃度推移（GPGR 試験）

ノルゲスチメート

NGM の C_{max} は、経口避妊薬単独投与時と比べて経口避妊薬＋tirzepatide 5 mg 併用投与時では約 66%低下し、幾何平均値の比（90% CI）は 0.345（0.274, 0.436）であった。NGM の t_{max} にも 2.5 時間の遅延がみられ、差の中央値（90% CI）は 2.50（2.00, 4.50）であった。NGM の $AUC_{0\text{-}tlast}$ は、経口避妊薬単独投与時と比べて経口避妊薬＋tirzepatide 5 mg 併用投与時で約 20%低下し、幾何平均値の比（90% CI）は 0.792（0.614, 1.02）であった（図 2.7.6.5-4）。投与後の血漿中 NGM 濃度は概して 8 時間以内に検出限界以下となり、一方で代謝物である血漿中 NGMN 濃度が急速に上昇し、NGMN 濃度は NGM 濃度を大きく上回った。NGM の AUC_{τ} は、NGMN への代謝が急速であり NGM の完全な PK プロファイルが得られなかったため、算出しなかった。

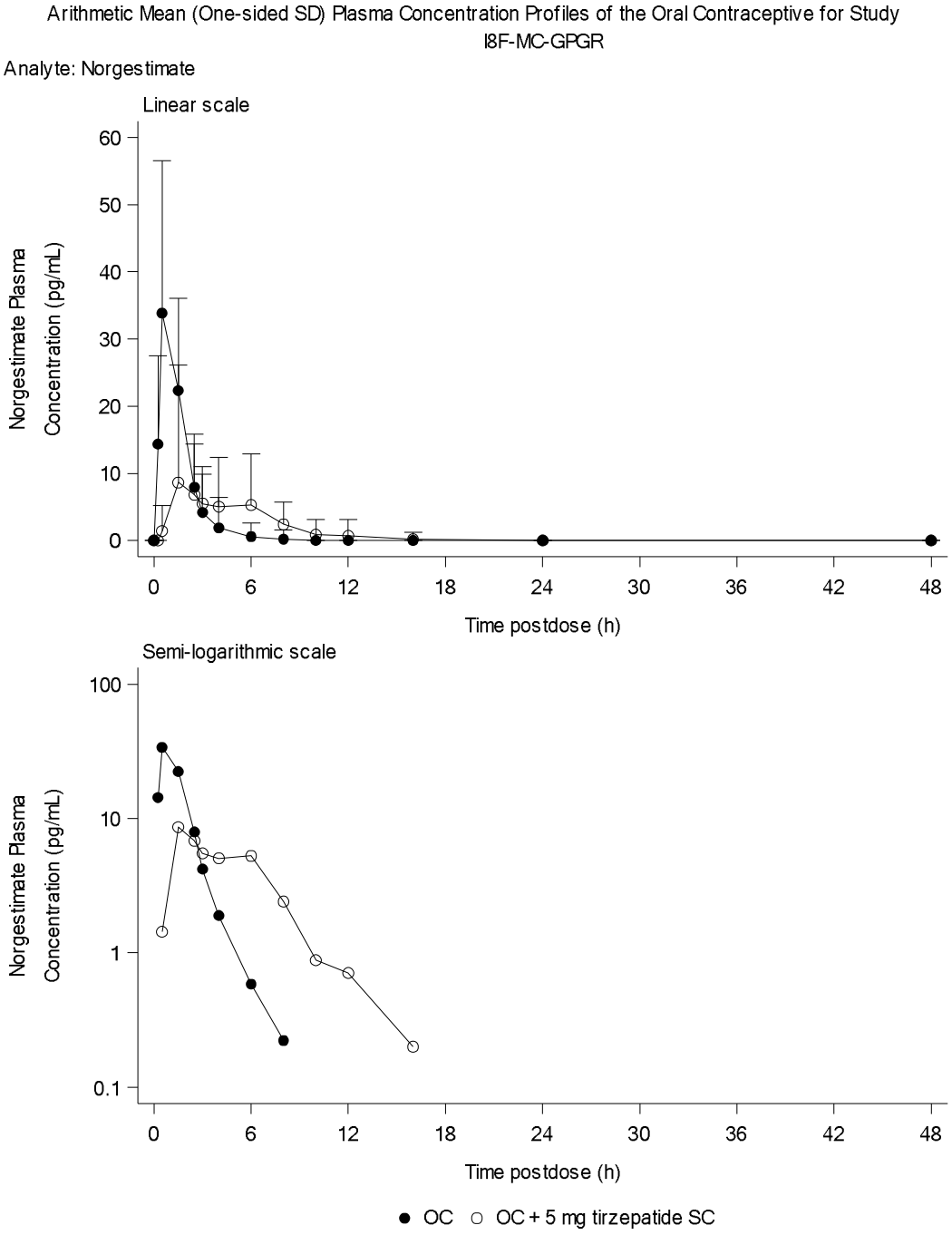


図 2.7.6.5-4　経口避妊薬（NGM）の平均血漿中濃度推移（GPGR 試験）

＜Tirzepatide の PK＞

Tirzepatide 5 mg を単回投与後の tirzepatide の $AUC_{0\text{-tlast}}$ 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 104,000 ng･h/mL 及び 707 ng/mL、t_{max} の中央値は 11.86 時間、$t_{1/2}$ は 118 時間であった。全体的に、本試験で得られた tirzepatide 5 mg を単回投与後の tirzepatide の PK のデータは、既知の tirzepatide の PK と同様であった。

安全性の結果

本試験に参加した 40 例全例を安全性の解析に含めた。

試験期間中、32 例（80.0%）に 129 件の有害事象が認められた。試験期間中に報告された大部分の有害事象は軽度であり、中等度の有害事象は採血手順に伴う失神の 1 件であった。

治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、28 例（70.0%）に 106 件認められ、すべて軽度であった。有害事象の概要を表 2.7.6.5-1 に示す。

表 2.7.6.5-1　有害事象の概要（GPGR 試験）

	All causalities			Related to study treatment		
Treatment	Number of subjects [%] with adverse events	Number of adverse events and severity*		Number of subjects [%] with adverse events	Number of adverse events and severity*	
OC (N=40)	28 [70.0%]	Mild	65	24 [60.0%]	Mild	56
		Moderate	1		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	66		Total	56
OC + 5 mg tirzepatide SC (N=28)	17 [60.7%]	Mild	63	15 [53.6%]	Mild	50
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	63		Total	50
Overall (N=40)	32 [80.0%]	Mild	128	28 [70.0%]	Mild	106
		Moderate	1		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	129		Total	106

* Adverse events with a change in severity were counted once within each treatment arm at the highest severity. If an AE increased in severity after tirzepatide dosing, the AE was counted again with the higher severity assigned to OC + 5 mg tirzepatide SC
AE = adverse event; OC = oral contraceptive (21 days of active tablets [0.035 mg ethinyl estradiol and 0.25 mg norgestimate] and 7 days of non-active tablets); N = number of subjects; SC = subcutaneous

＜死亡及び重篤な有害事象＞

本試験では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

6 例が有害事象により試験を中止した。6 例の有害事象の詳細を以下に示す。

- 3 例は症候性コロナウイルス感染の有害事象により試験を中止した
- 2 例は無症候性のコロナウイルス検査陽性の有害事象により試験を中止した
- 1 例はウイルス感染の有害事象により試験を中止した

これらのうち治験薬との関連ありと判断された有害事象はなかった。いずれの被験者も経口避妊薬単独投与時に有害事象が発現したため、tirzepatide の投与を受けずに試験を中止している。

試験の中止に至った被験者の詳細は GPGR 試験治験総括報告書（第 5.3.2.2.1 項）第 8.1 項に示す。

＜Tirzepatide と経口避妊薬の併用による有害事象への影響＞

有害事象の発現割合は、経口避妊薬単独投与時と経口避妊薬＋tirzepatide 5 mg 併用投与時で同程度であった。悪心、嘔吐、及び食欲減退の発現割合が、経口避妊薬単独投与時と比べて経口避妊薬＋tirzepatide 5 mg 併用投与時で高かった。

＜比較的よく見られる有害事象＞

全体で最も発現割合が高かった有害事象（SOC）は「胃腸障害」であった。最も発現割合が高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC）も「胃腸障害」であった。以下に最もよく見られた治験薬との因果関係が否定できない「胃腸障害」を示す。

- 悪心：14 例、35.0%
- 腹部不快感：6 例、15.0%
- 嘔吐：6 例、15.0%
- 腹痛：6 例、15.0%

治験薬との因果関係が否定できない「胃腸障害」（特に悪心及び嘔吐）の発現割合は、経口避妊薬単独投与時（11 例［27.5%］、16 件）と比べて経口避妊薬＋tirzepatide 5 mg 併用投与時（12 例［42.9%］、32 件）で高かった。

食欲減退を報告した被験者数は、経口避妊薬単独投与時と比べて経口避妊薬＋tirzepatide 5 mg 併用投与時に数値的に多かった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現件数は、経口避妊薬＋tirzepatide 5 mg の投与日である第 2 期の 20 日目に 34 件と最も多く、併用投与翌日である第 2 期の 21 日目に 6 件、併用投与翌々日である 22 日目に 5 件認められた。また、導入期間の 1 日目に 4 件、3 日目に 5 件、その他の治験薬投与期間では 1 日に最大 3 件の有害事象が認められた。

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

試験期間中、臨床的に重要な臨床検査、血液検査、及び尿検査パラメータの変化はみられなかった。全体として、治験薬投与期間中の臨床検査値の平均変化量は、経口避妊薬単独投与時と経口避妊薬＋tirzepatide 5 mg 併用投与時で同程度であった。

1 件の失神の有害事象及び 1 件の失神寸前の状態の有害事象を除き、バイタルサインに臨床的に重要な所見は認められなかった。全体として、バイタルサインの平均変化量は経口避妊薬単独投与時と経口避妊薬＋tirzepatide 5 mg 併用投与時で同程度であった。

心電図では臨床的に意味のある所見は認められなかった。

低血糖事象、注射部位反応、及び過敏症反応はいずれの被験者にも認められなかった。

2.7.6.5.3　結論

- 経口避妊薬の AUC は、経口避妊薬単独投与時と比べて経口避妊薬＋tirzepatide 5 mg 併用投与時では 16～23%減少した。
- 経口避妊薬の C_{max} は、経口避妊薬単独投与時と比べて経口避妊薬＋tirzepatide 5 mg 併用投与時では 55～66%減少した。
- 経口避妊薬単独投与時と比べて経口避妊薬＋tirzepatide 5 mg 併用投与時に、経口避妊薬の t_{max} に 2.5～4.5 時間の遅延がみられた。
- 健康女性被験者に tirzepatide と経口避妊薬を併用投与したときの忍容性はおおむね良好であった。
- 有害事象の発現割合は、経口避妊薬単独投与時と経口避妊薬＋tirzepatide 5 mg 併用投与時で同程度であった。悪心、嘔吐、及び食欲減退の発現割合が、経口避妊薬単独投与時と比べて経口避妊薬＋tirzepatide 5 mg 併用投与時で高かった。
- 試験期間中、臨床検査値、バイタルサイン測定値、及び心電図に臨床的に重要な変化はみられなかった。また、低血糖事象、注射部位反応、及び過敏症反応は報告されなかった。

2.7.6.6　I8F-MC-GPGA 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.1 項）

標題

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

2.7.6.6.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

2 施設（シンガポール及び米国）

試験実施期間

2016 年 5 月 11 日（最初の被験者の来院日）～2017 年 6 月 26 日（最後の被験者の来院日）

開発の相

第 1 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
＜安全性＞ 健康被験者及び 2 型糖尿病（T2DM）患者に tirzepatide を単回及び反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価すること	・ 有害事象 ・ 安全性のためのグルコース値モニタリング
副次目的	
＜薬物動態＞ 健康被験者及び T2DM 患者に tirzepatide を皮下投与したときの薬物動態（PK）を評価すること	血漿中 tirzepatide の最高濃度（C_{max}）、濃度－時間曲線下面積（AUC）、及び最高濃度到達時間（t_{max}）を含む PK パラメータ
＜薬力学＞ 健康被験者に tirzepatide を反復皮下投与したときの薬力学（PD）を評価すること	・ 血糖コントロール（空腹時グルコース値、経口ブドウ糖負荷試験［oral glucose tolerance test：OGTT］で得たグルコース値及びインスリン値） ・ アセトアミノフェンを用いた胃内容排出速度 ・ 体重 ・ 脂質 ・ アディポネクチン ・ 血中尿素窒素 ・ コルチゾール

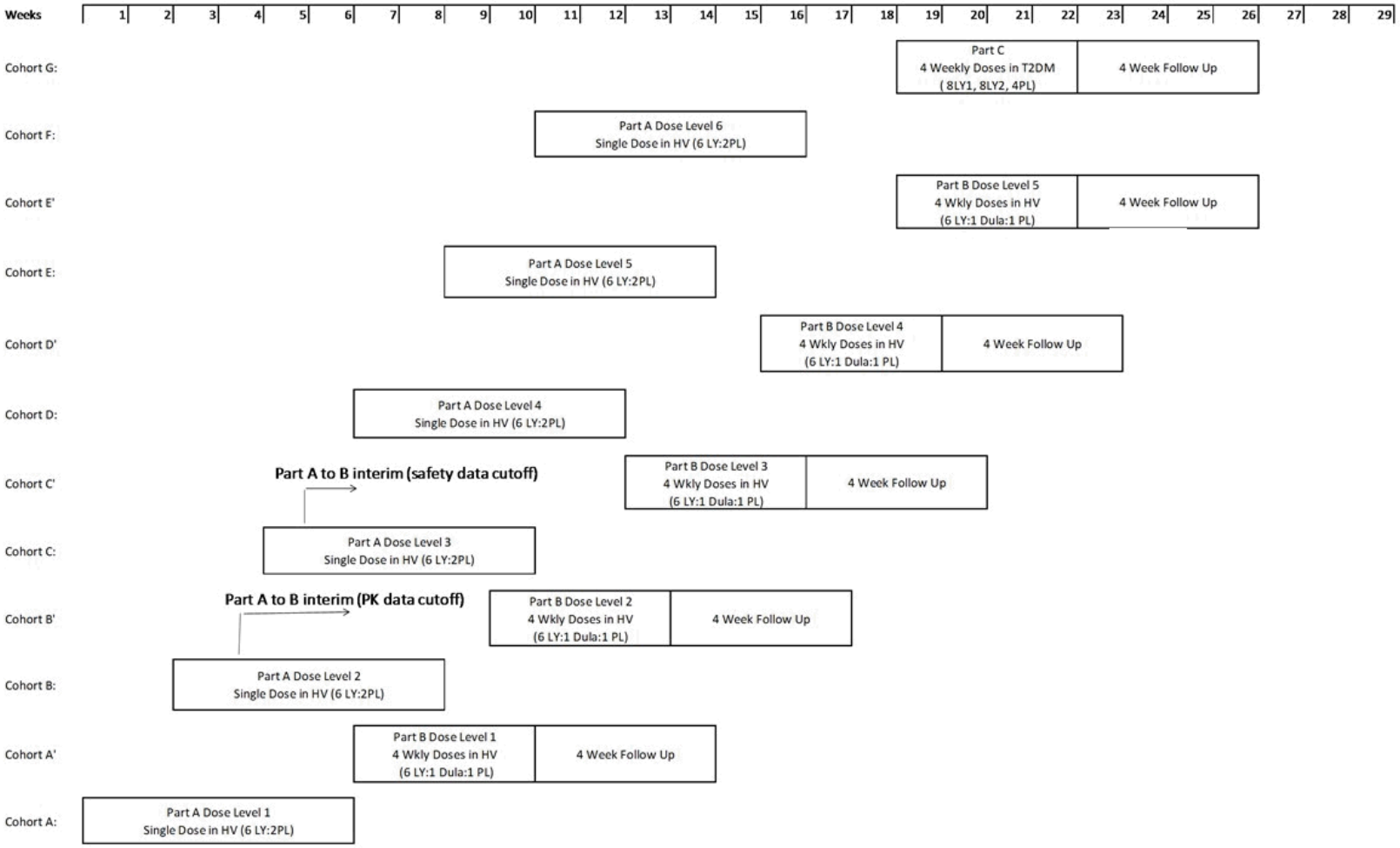
目的	評価項目
副次目的	
＜薬力学＞ T2DM 患者に tirzepatide を反復皮下投与したときの PD を評価すること	・　血糖コントロール（空腹時グルコース値、OGTT で得たグルコース値及びインスリン値、並びにヘモグロビン A1c［hemoglobin A1c：HbA1c］） ・　アセトアミノフェンを用いた胃内容排出速度 ・　体重 ・　脂質 ・　アディポネクチン ・　血中尿素窒素 ・　コルチゾール

試験デザイン

本試験（I8F-MC-GPGA［GPGA］試験）は、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 T2DM 患者を対象とした 4 週間反復投与（パート C）の 3 パートで構成される、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、第 1 相試験であった。Tirzepatide 及びプラセボは被験者及び評価者盲検、デュラグルチドは非盲検で投与された。

パート A	コホート間用量漸増／単回投与	健康被験者は、tirzepatide 又はプラセボのいずれかを単回投与されるように無作為に割り付けられた。 7 コホート（コホート A～G）で構成され、コホート間で tirzepatide の用量を変え、6 段階の用量レベルで 0.25、0.5、0.5、1、2.5、5、及び 8 mg の順に投与した。
パート B	固定用量又は用量漸増／反復投与	パート A（コホート間用量漸増）の 2 段階目の用量レベル（tirzepatide 0.5 mg）の 8 日目までの安全性及び PK データの評価、並びにパート A の 3 段階目の用量レベル（tirzepatide 1 mg）の 8 日目までの安全性を評価した後に、パート B を開始した。 健康被験者は、tirzepatide、プラセボ、又はデュラグルチドのいずれかを週 1 回 4 週間、固定用量又は用量漸増で皮下投与されるように無作為に割り付けられた。 各用量レベルで tirzepatide を投与した 5 例以上の被験者の投与開始から 15 日目までの安全性及び忍容性を評価した後に、次の用量へ漸増した。
パート C	固定用量又は用量漸増／反復投与	T2DM 患者は、tirzepatide 又はプラセボのいずれかを週 1 回 4 週間、固定用量又は用量漸増で皮下投与されるように無作為に割り付けられた。 用量は、パート B の安全性、忍容性、及び PD のデータに基づいて決定した。

試験デザインの概要を図 2.7.6.6-1 及び表 2.7.6.6-1 に示す。



Abbreviations: Dula = dulaglutide; HV = healthy volunteers; LY = tirzepatide; PK = pharmacokinetics; PL = placebo; T2DM = type 2 diabetes mellitus; Wkly = weekly.
試験中に、同用量の繰り返し及び／又はコホート追加が実施された。

図 2.7.6.6-1　　試験デザイン（GPGA 試験）

表 2.7.6.6-1　パート A、B、及び C の用量レジメン（GPGA 試験）

	Placebo	デュラグルチド (mg)	tirzepatide (mg)						
Part A Cohorts			A	B	C	D	E	F	G
Part A Dose	X	NA	0.25	0.5	0.5[a]	1.0	2.5	5.0	8.0
Part B Cohorts			A′	B′	C′	D′	-	-	-
Part B Dose	X	1.5 (QW)	0.5 (QW)	1.5 (QW)	4.5 (QW)	5/5/8/10[b]	-	-	-
Part C Cohorts			G′	H	I	J	-	-	-
Part C Dose	X	NA	5.0 (QW)	5/5/10/10[c]	5/5/10/15[d]	0.5 (QW)	-	-	-

Abbreviations: NA = not applicable; QW = once weekly.

[a] Cohort C was an unscheduled repeat to further investigate possible safety concerns prior to dose escalation to 1.0 mg tirzepatide.

[b] 5/5/8/10 refers to titrated doses over 4 weeks where 5 mg was given QW for 2 weeks followed by 8 mg on the third week and 10 mg on the fourth.

[c] 5/5/10/10 refers to titrated doses over 4 weeks where 5 mg was given QW for 2 weeks followed by 10 mg on the third and the fourth weeks.

[d] 5/5/10/15 refers to titrated doses over 4 weeks where 5 mg was given QW for 2 weeks followed by 10 mg on the third and 15 mg on the fourth weeks.

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

Tirzepatide は 5 mg 含有[redacted]を使用し、滅菌生理食塩液（用量 1 mg 以下の場合）又は注射用滅菌水（用量 1 mg 超の場合）で溶解して調製した。デュラグルチドは 1.5 mg/0.5 mL のシングルユースペンを使用した。プラセボは各用量の治験薬と同じ液量の生理食塩液を皮下投与した。

投与部位を腹壁の 4 ヵ所（右上腹部、左上腹部、右下腹部、左下腹部）の中で毎週変更して、治験薬を腹壁に皮下投与した。

各パートの投与期間の概要を以下に示す。

	スクリーニング期間	観察期間	追跡期間
パート A	組入れの最大 28 日前まで	15 日間 （単回投与）	4 週間 （初回投与後 29 日目及び 43 日目に来院）
パート B	組入れの最大 28 日前まで	4 週間 （週 1 回反復投与）	4 週間 （初回投与後 36 日目及び 57 日目に来院）
パート C	組入れの最大 28 日前まで	4 週間 （週 1 回反復投与）	4 週間 （初回投与後 36 日目及び 57 日目に来院）

被験者数

	tirzepatide	プラセボ	デュラグルチド	合計
計画例数	—	—	—	143 例（パート A 及び B の健康被験者） 55 例（パート C の T2DM 患者）
治験薬の投与例数（1 回以上）	109 例	29 例	4 例	142 例 56 例（パート A） 33 例（パート B） 53 例（パート C）
試験完了例数	103 例	29 例	4 例	136 例 56 例（パート A） 30 例（パート B） 50 例（パート C）

主な選択基準

- 男性又は女性の、健康被験者（パート A 及び B）並びに T2DM 患者（パート C）
- 年齢が 21 歳以上 70 歳以下の者
- Body Mass Index が 18.5 kg/m^2 超 40.0 kg/m^2 以下の者、T2DM 患者の場合は 25.0 kg/m^2 以上の患者
- T2DM 患者の場合はスクリーニング時の HbA1c が 7.0%以上 11.0%以下の患者、スクリーニング後にスルホニル尿素薬を 6 週間休薬した患者ではスクリーニング時の HbA1c が 7.0%以上 8.5%以下の患者
- 膵炎の既往がない者

すべての選択除外基準は GPGA 試験治験総括報告書（第 5.3.3.1.1 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜安全性＞

治験薬及び治験手順との因果関係が否定できないすべての有害事象の概要を示した。事象の発現割合が条件を満たす場合、安全性データは記述統計量を用いて要約した。有害事象は MedDRA version 18.1 を用いて読み替えた。

＜薬物動態＞

パート A 及び B（22 日目）の結果を用いて、PK パラメータの用量比例性を検討した。Tirzepatide の C_{max}、パート A での 0 時間から無限時間まで外挿した濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）、及びパート B での投与間隔における濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{τ}）を対数変換した。対数変換した用量を説明変数としたパワーモデルを用いて解析し、用量で補正した PK パラメータの幾何平均値の比及び 90%信頼区間（CI）を算出した。最高用量と最低用量について用量で補正した各 PK パラメータの幾何平均値の比を算出し、その比を用いて用量比例性を評価した。Tirzepatide の t_{max} は Kruskal-Wallis 検定で評価した。

パート A、B、及び C の PK パラメータを、記述統計量を用いて要約した。

＜薬力学＞

ベースライン値で補正したパラメータを含むすべての PD パラメータを要約し、投与群及び投与日別に表に示し、要約統計量を算出した。

OGTT で得たグルコース値及びインスリン値の AUC を台形法で算出した。アセトアミノフェンを使用して tirzepatide の胃内容排出速度を評価した。アセトアミノフェンの PK パラメータはノンコンパートメント法で算出した。主要な PK パラメータとして、アセトアミノフェンの C_{max}、AUC、及び t_{max} を算出した。アセトアミノフェンの t_{max} はノンパラメトリック法で解析した。

各パートでプラセボを投与された健康被験者及び T2DM 患者の PD パラメータを、最終的な解析のために用いた。各パラメータのベースラインからの変化及び絶対値を混合効果モデルで解析し、治療効果を評価した。主に各 tirzepatide 群とプラセボ群を比較評価した。

ベースライン値で補正したアセトアミノフェンの C_{max}（ベースライン値との比）を対数変換して tirzepatide とデュラグルチドの胃内容排出速度を比較した。治療、投与日数、及び治療と投与日数の交互作用を固定効果、被験者（T2DM 患者又は健康被験者）を変量効果、ベースライン値（投与前日）を共変量とした、繰り返し測定値に関する混合効果モデルを用いて解析した。最小二乗平均値及び 95% CI を算出した。

2.7.6.6.2　試験成績

被験者集団

146 例が登録され、4 例が治験薬の投与前に試験を中止し、142 例が 1 回以上治験薬の投与を受けた。136 例が試験を完了し、tirzepatide 群の 6 例が試験を中止した。中止理由は、有害事象 5 例及び同意撤回 1 例であった。

142 例のうち、89 例が健康被験者、53 例が T2DM 患者であった。パート A、B 及び C それぞれの平均年齢（標準偏差［standard deviation：SD］）は 39.4（10.3）、40.3（10.9）、及び 56.8（6.9）歳、女性は 3 例（5.4%）、0 例（0%）、及び 25 例（47.2%）であった。被験者集団の詳細は GPGA 試験治験総括報告書（第 5.3.3.1.1 項）Table GPGA.6.1.に示す。

安全性の結果

試験に組み入れられた 146 例全例を、安全性の解析に含めた。

＜死亡及び重篤な有害事象＞

試験期間中、死亡は認められなかった。

デュラグルチド群の 1 例に重篤な有害事象が認められた。デュラグルチド 1.5 mg を 4 回投与した後、断続的な第二度房室ブロックが認められ、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。この重篤な有害事象の詳細を GPGA 試験治験総括報告書（第 5.3.3.1.1 項）第 8.1 項及び第 11.1 項に示す。

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

5 例が有害事象により試験を中止した。その内訳を以下に示す。

- 食欲減退：1 例（パート B［健康被験者］の tirzepatide 5/5/8/10 mg 漸増群）

- 嘔吐：1 例（パート B［健康被験者］の tirzepatide 5/5/8/10 mg 漸増群）
- 上室性頻脈：1 例（パート C［T2DM 患者］の tirzepatide 5 mg 群）
- 下痢：1 例（パート C［T2DM 患者］の tirzepatide 5/5/10/15 mg 漸増群）
- 膵酵素増加：1 例（パート C［T2DM 患者］の tirzepatide 5/5/10/15 mg 漸増群）

試験の中止に至った有害事象の詳細を GPGA 試験治験総括報告書（第 5.3.3.1.1 項）第 8.2.項に示す。

＜比較的よく見られる有害事象＞

本試験で認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象の大部分は軽度であり、中等度の有害事象は少なく、高度の有害事象は見られなかった。本試験で認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象も同様に、大部分は軽度であり、中等度の有害事象は少なく、高度の有害事象は見られなかった（表 2.7.6.6-2、表 2.7.6.6-3、表 2.7.6.6-4）。ほとんどの有害事象が試験終了時には回復していた。

主な有害事象は、健康被験者及び T2DM 患者のいずれでも、胃腸関連有害事象（嘔吐、悪心、食欲減退、下痢、腹部膨満）であった。本試験のパート A、B、及び C で認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現件数及び例数を、GPGA 試験治験総括報告書（第 5.3.3.1.1 項）Table GPGA.8.2、Table GPGA.8.5 及び Table GPGA.8.8 に示す。また、本試験のパート A、B、及び C で認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現件数及び例数を、GPGA 試験治験総括報告書（第 5.3.3.1.1 項）Table GPGA.8.3、Table GPGA.8.6 及び Table GPGA.8.9 に示す。

パート A では、tirzepatide 単回投与での用量増加に伴い有害事象の発現件数が増加する傾向が認められた。パート A の最大用量である 8 mg では、胃腸関連有害事象全体の発現件数が増加し、中等度の有害事象が発現した（表 2.7.6.6-2）。そのため、tirzepatide を単回投与したときの最大耐用量は、パート A の試験デザインで 8 mg の次に大きい用量として設定していた 5 mg であると考えた。

パート B で tirzepatide を反復投与したとき、初回の治験薬投与後の胃腸関連有害事象の発現が多かった。Tirzepatide 8 mg は、パート A で単回投与したときは耐用量でないと判断されたが、パート B での用量漸増レジメンによる反復投与（tirzepatide 5/5/8/10 mg 漸増群）では忍容性が認められた（表 2.7.6.6-3）。

さらに、tirzepatide 15 mg を T2DM 患者に週 1 回 4 週間用量漸増レジメン（tirzepatide 5/5/10/15 mg 漸増群）で反復投与した結果（パート C）、胃腸関連有害事象の発現割合は最も高くなり、中等度の有害事象の発現件数も増加した。高度の有害事象は認められなかったが、本試験で使用した最大用量である tirzepatide 15 mg は、4 週間という短期間で用量漸増反復投与したときに、安全ではあったが忍容性は認められないと考えた（表 2.7.6.6-4）。

全体として、健康被験者及び T2DM 患者のいずれでも、tirzepatide の用量増加に伴い有害事象の発現件数が増加する傾向が認められたが、T2DM 患者は健康被験者と比較して tirzepatide に対して高い忍容性を示した。また、用量漸増反復投与では単回投与よりも高用量での投与が可能になることが示された。

表 2.7.6.6-2　パート A の有害事象の概要（GPGA 試験）

Treatment	Subjects [%] with Adverse Events (All Causalities)	Number and Severity of Adverse Events (All Causalities)		Subjects [%] with Adverse Events (Treatment Related)	Number and Severity of Adverse Events (Treatment Related)	
Placebo (N=14)	7 (50%)	Mild	17	3 (21.4%)	Mild	3
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	17		Total	3
0.25 mg LY3298176 (N=6)	4 (66.7%)	Mild	4	1 (16.7%)	Mild	1
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	4		Total	1
0.5 mg LY3298176 (N=12)	10 (83.3%)	Mild	26	3 (25%)	Mild	4
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	26		Total	4
1.0 mg LY3298176 (N=5)	3 (60.0%)	Mild	5	1 (20%)	Mild	1
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	5		Total	1
2.5 mg LY3298176 (N=6)	2 (33.3%)	Mild	3	1 (16.7%)	Mild	2
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	3		Total	2
5.0 mg LY3298176 (N=6)	6 (100.0%)	Mild	34	6 (100%)	Mild	23
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	34		Total	23
8.0 mg LY3298176 (N=7)	7 (100.0%)	Mild	27	7 (100%)	Mild	21
		Moderate	10		Moderate	10
		Severe	0		Severe	0
		Total	37		Total	31
Overall (N=56)	39 (69.6%)	Mild	116	22 (39.3%)	Mild	55
		Moderate	10		Moderate	10
		Severe	0		Severe	0
		Total	126		Total	65

Abbreviation: N = number of subjects.

表 2.7.6.6-3　パート B の有害事象の概要（GPGA 試験）

Treatment	Subjects [%] with Adverse Events (All Causalities)	Number and Severity of Adverse Events (All Causalities)		Subjects [%] with Adverse Events (Treatment-Related)	Number and Severity of Adverse Events (Treatment-Related)	
Placebo QW (N=4)	3 (75%)	Mild	15	2 (50%)	Mild	6
		Moderate	-		Moderate	-
		Severe	-		Severe	-
		Total	15		Total	6
1.5 mg Dulaglutide QW (N=4)	3 (75%)	Mild	11	2 (50%)	Mild	7
		Moderate	-		Moderate	-
		Severe	-		Severe	-
		Total	11		Total	7
0.5 mg LY3298176 QW (N=6)	6 (100%)	Mild	21	2 (33.3%)	Mild	5
		Moderate	-		Moderate	-
		Severe	-		Severe	-
		Total	21		Total	5
1.5 mg LY3298176 QW (N=6)	5 (83.3)	Mild	9	2 (33.3%)	Mild	4
		Moderate	-		Moderate	-
		Severe	-		Severe	-
		Total	9		Total	4
4.5 mg LY3298176 QW (N=6)	6 (100%)	Mild	28	6 (100.0%)	Mild	21
		Moderate	-		Moderate	-
		Severe	-		Severe	-
		Total	28		Total	21
5/5/8/10 mg LY3298176 (N=7)	6 (85.7%)	Mild	59	6 (85.7%)	Mild	54
		Moderate	-		Moderate	-
		Severe	-		Severe	-
		Total	59		Total	54
Overall (N=33)	29 (87.9%)	Mild	143	20 (60.6%)	Mild	97
		Moderate	-		Moderate	-
		Severe	-		Severe	-
		Total	143		Total	97

Abbreviations: N = number of subjects; QW = once weekly.

表 2.7.6.6-4 パート C の有害事象の概要（GPGA 試験）

Treatment	Subjects [%] with Adverse Events (All Causalities)	Number and Severity of Adverse Events (All Causalities)		Subjects [%] with Adverse Events (Treatment-Related)	Number and Severity of Adverse Events (Treatment-Related)	
Placebo QW (N=11)	3 (27.3%)	Mild	6	2 (18.2%)	Mild	3
		Moderate	-		Moderate	-
		Severe	-		Severe	-
		Total	6		Total	3
0.5 mg LY3298176 QW (N=9)	5 (55.6%)	Mild	15	3 (33.3%)	Mild	9
		Moderate	-		Moderate	-
		Severe	-		Severe	-
		Total	15		Total	9
5 mg LY3298176 QW (N=9)	7 (77.8%)	Mild	17	6 (66.7%)	Mild	11
		Moderate	-		Moderate	-
		Severe	-		Severe	-
		Total	17		Total	11
5/5/10/10 mg LY3298176 (N=12)	10 (83.3%)	Mild	54	9 (75.0%)	Mild	37
		Moderate	1		Moderate	1
		Severe	-		Severe	-
		Total	55		Total	38
5/5/10/15 mg LY3298176 (N=12)	11 (91.7%)	Mild	87	11 (91.7%)	Mild	77
		Moderate	9		Moderate	9
		Severe	-		Severe	-
		Total	96		Total	86
Overall (N=53)	36 (67.9%)	Mild	179	31 (58.5%)	Mild	137
		Moderate	10		Moderate	10
		Severe	-		Severe	-
		Total	189		Total	147

Abbreviation: QW = once weekly.

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

最低用量の tirzepatide 0.5 mg を投与された T2DM 患者で、プラセボと比較してベースラインから 0～72 時間（1 日目）までの収縮期血圧の時間平均変化量が増加し、拡張期血圧も上昇したが、臨床的に重要な変化ではないと考えられた。用量比例性の心拍数の増加が健康被験者及び T2DM 患者で認められた。心電図データ解析の結果、治験薬との因果関係が否定できない QT 延長は認められなかった。

試験期間中に重症低血糖は認められなかった。24 例 36 件（プラセボ 4 例 6 件、tirzepatide 群 20 例 30 件）の無症候性低血糖（血中グルコース値 63 mg/dL［3.5 mmol/L］以下、血漿中グルコース値 70 mg/dL［3.9 mmol/L］以下に相当）が認められた。また、tirzepatide 群 1 例で 1 件のグルコース値が確認できない症候性低血糖が認められた。なお、無症候性低血糖を発現した tirzepatide 群 1 例で 1 件の症候性低血糖が認められたが、この低血糖は有害事象としての報告基準を満たさなかったため、有害事象として報告されなかった。

4 例に治験薬の投与開始後に発現した抗薬物抗体が認められ、その内 2 例の抗薬物抗体の抗体価の最高値は 1：160 であった。抗薬物抗体の発現と、臨床的に重要な安全性の情報に関連は認められなかった。

7 例 9 件（プラセボ群 1 例 1 件、tirzepatide 群 6 例 8 件）に軽度の注射部位反応関連事象（注射部位疼痛、注射部位そう痒症、注射部位紅斑、注射部位腫脹）が認められたが、いずれも無治療で、多くが速やか（30 分未満）に回復した。

薬物動態及び薬力学の結果

＜薬物動態＞

本試験に組み入れられた健康被験者 67 例（パート A：42 例、パート B：25 例）及び T2DM 患者 42 例（パート C）から得られた血漿中 tirzepatide 濃度を用いて、ノンコンパートメント法で解析した。

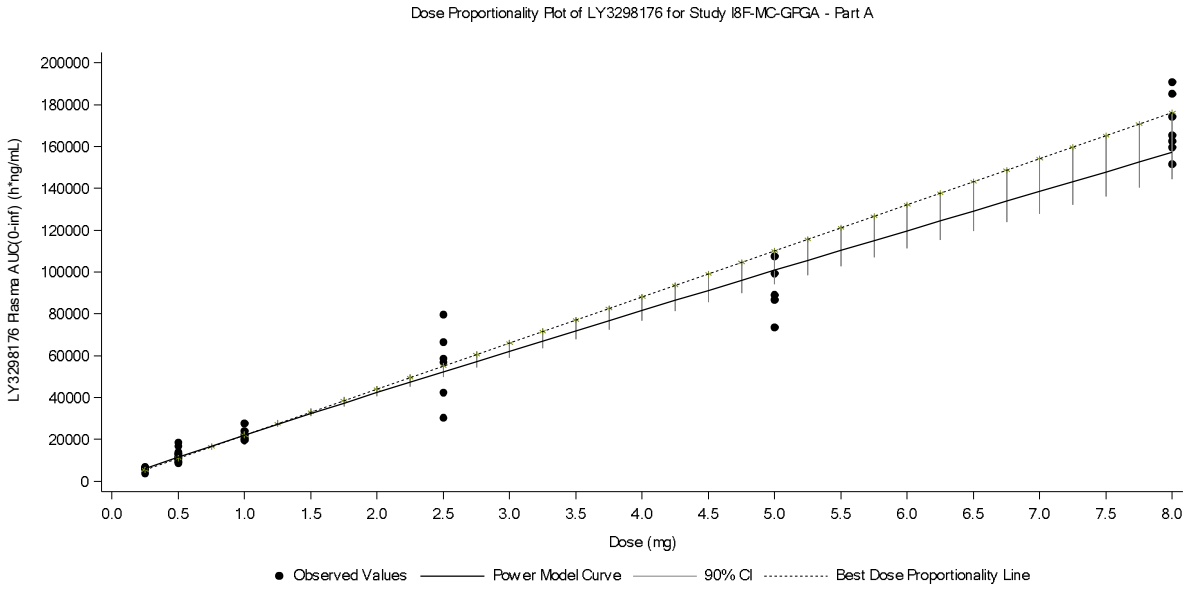
健康被験者に、tirzepatide 0.25～8 mg を単回投与、もしくは tirzepatide 0.5～4.5 mg（固定用量）又は tirzepatide 5/5/8/10 mg（用量漸増）を週 1 回 4 週間反復投与したときの血漿中 tirzepatide の t_{max} は 24～48 時間であった。$t_{1/2}$ の平均値は約 5 日であり、週 1 回投与の用法を支持する結果であった。

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。用量で補正した $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比はそれぞれ 0.826 及び 0.851 であり、用量比例の関係からわずかな乖離は認められたが、検討した用量範囲では臨床的に意味のある乖離ではないと考えられた（図 2.7.6.6-2）。C_{max}、0 時間から最終定量可能時点（t_{last}）までの濃度‐時間曲線下面積（$AUC_{0-tlast}$）、及び $AUC_{0-\infty}$の個体間変動は 30%以下であった。

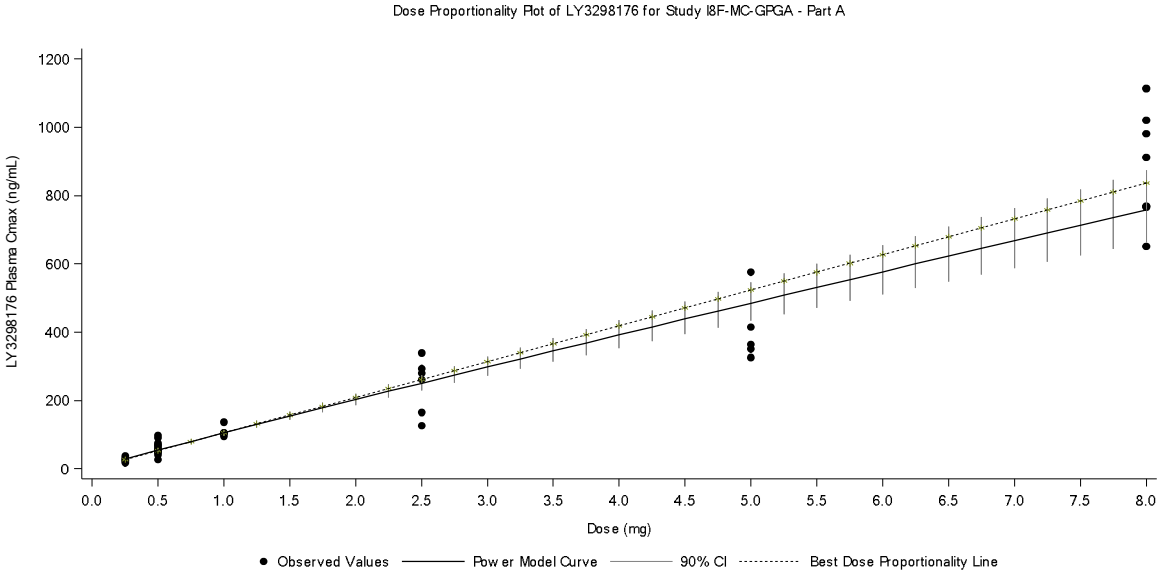
Tirzepatide を週 1 回 4 週間反復投与したときの累積性は、投与 1 回目と 4 回目の AUC_{τ} の比より、健康被験者で約 1.8 倍、T2DM 患者で約 1.59 倍と推定された。この累積係数は本試験のパート A（用量漸増単回投与）で得られた $t_{1/2}$ から推定した値と同様であったことから、PK が線形であること及び tirzepatide 反復投与時の薬物濃度が予測可能であることが示唆された。

健康被験者に tirzepatide を反復投与したときの曝露量（AUC 及び C_{max}）の増加の程度は、用量比を上回った。しかし、用量で補正した曝露量（AUC 及び C_{max}）の幾何平均値の比はそれぞれ約 1.1 及び約 1.3 であり、検討した用量範囲では臨床的に意味のある乖離ではないと考えられた。

T2DM 患者に tirzepatide を週 1 回 4 週間反復皮下投与したときの PK も健康被験者の PK と同様であり、t_{max} の中央値は 24～48 時間、$t_{1/2}$ の平均値は約 5 日であった。



Equation of power model: AUC(0-inf) (h*ng/mL) = (e^10.0)*(Dose^0.945)



Equation of power model: Cmax (ng/mL) = (e^4.65)*(Dose^0.953)

Abbreviations: $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration.

図 2.7.6.6-2　パート A：tirzepatide を単回皮下投与したときの用量比例性（$AUC_{0-\infty}$：上図、C_{max}：下図）（GPGA 試験）

＜薬力学＞

血糖コントロール

健康被験者及び T2DM 患者に tirzepatide の初回投与後にブドウ糖を経口投与したとき（OGTT）、グルコース値の AUC は tirzepatide の用量依存的に抑制され、tirzepatide の血糖コントロールの薬理効果が認められた。

T2DM 患者に tirzepatide を週 1 回 4 週間反復投与したとき、プラセボ投与に対する空腹時グルコース値の最小二乗幾何平均値の比（95% CI）は、tirzepatide 5/5/10/10 mg 漸増群 0.70（0.57, 0.86）及び tirzepatide 5/5/10/15 mg 漸増群 0.73（0.59, 0.91）であり、いずれの tirzepatide 漸増群でもプラセボ群と比較して空腹時グルコース値は統計学的に有意に低下した。

T2DM 患者に tirzepatide を週 1 回 4 週間反復投与したとき、プラセボ投与に対する HbA1c のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の差（95% CI）は、tirzepatide 5/5/10/10 mg 漸増群-0.84%（-1.17%, -0.52%）及び tirzepatide 5/5/10/15 mg 漸増群-0.58%（-0.92%, -0.24%）であり、いずれの tirzepatide 漸増群でもプラセボ群と比較して HbA1c のベースラインからの変化量は統計学的に有意に低下した。

OGTT の結果、tirzepatide による膵 β 細胞機能の改善により、グルコース値の上昇に伴ってインスリン分泌が促進され、グルコース値が低下することが示唆された。OGTT で得たベースライン値で補正したグルコースの 0 時間から 2 時間までの濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-2}）は、プラセボ群と比較して tirzepatide 0.5 mg 群を除いたすべての用量群で統計学的に有意に低かった。

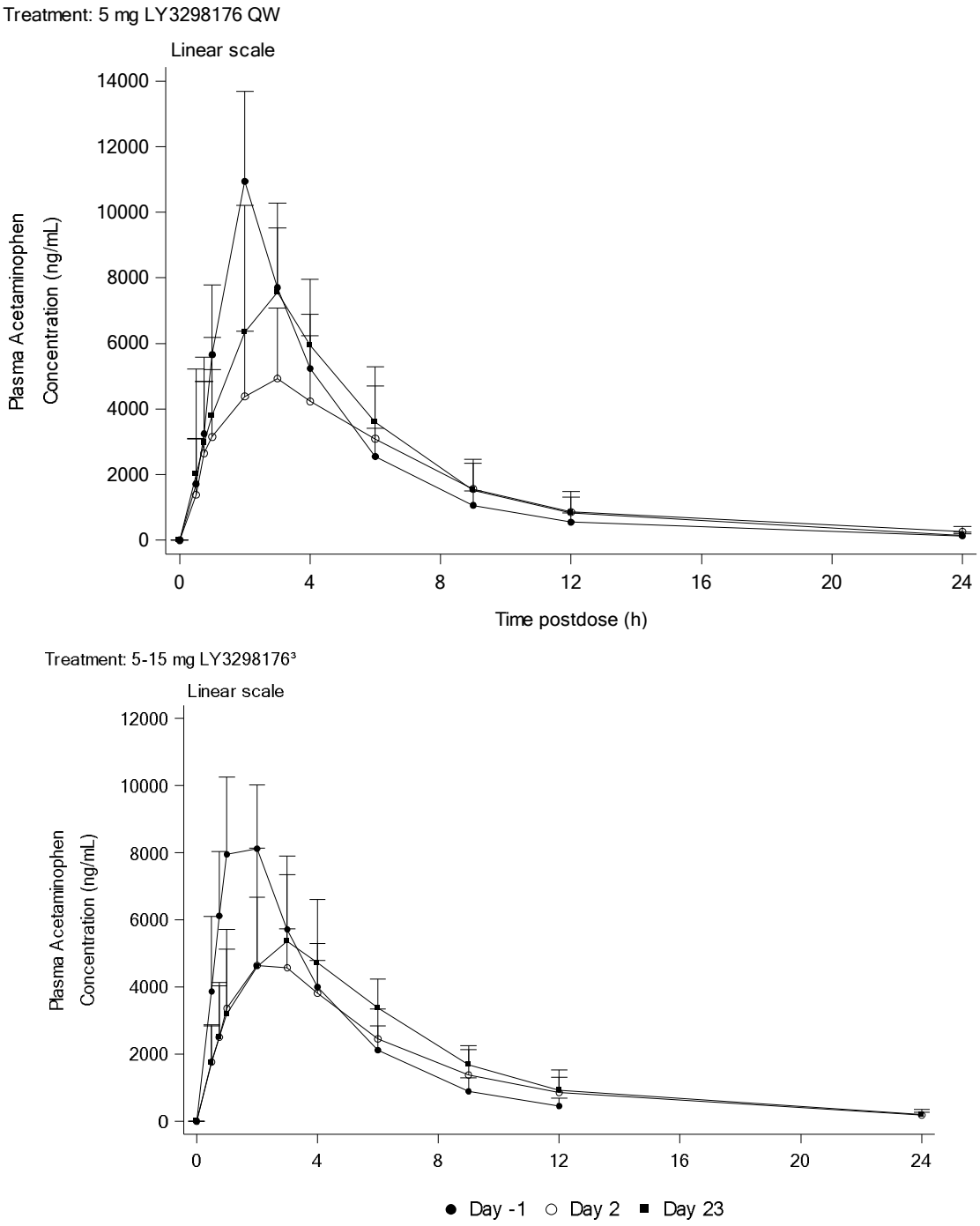
胃内容排出速度

健康被験者及び T2DM 患者に tirzepatide を 1.5 mg より高い用量で初回投与後に、平均アセトアミノフェン濃度推移から確認した胃内容排出速度が約 1 時間低下した。

健康被験者に tirzepatide 4.5 mg（固定用量）を週 1 回 4 週間反復投与したときは 4 回目の投与後に胃内容排出速度の低下がみられなかったが、tirzepatide 5/5/8/10 mg（用量漸増）を週 1 回 4 週間反復投与したときは、4 回目の投与後も胃内容排出速度の低下が幾分認められた。

T2DM 患者に tirzepatide 5 mg（固定用量）で週 1 回反復投与したとき、4 回目の投与後は、初回投与後よりも胃内容排出速度の低下が緩やかになった。一方、tirzepatide 5/5/10/10 mg 及び 5/5/10/15 mg（用量漸増）で週 1 回 4 週間反復投与したときは、投与量が高かったことから、4 回目の投与後も依然として胃内容排出速度の低下が見られた。

図 2.7.6.6-3 に T2DM 患者に tirzepatide 5 mg（固定用量）及び 5/5/10/15 mg（用量漸増）で投与したときのアセトアミノフェン濃度を示す。



Abbreviations: QW = once weekly; SD = standard deviation.
[3] Patients received 5 mg LY3298176 on Day 1 and Day 8, 10 mg LY3298176 on Day 15 and 15 mg LY3298176 on Day 22.

図 2.7.6.6-3　パート C：平均（+SD）血漿中アセトアミノフェン濃度推移（GPGA 試験）

体重

Tirzepatide を週 1 回 4 週間反復投与したとき、プラセボ群と比較して、すべての用量群で体重減少が認められた。T2DM 患者では、tirzepatide 5/5/10/10 mg 漸増群でプラセボ群と比較して最大

の 2.6 kg の体重減少が認められ、健康被験者では tirzepatide 4.5 mg 群でプラセボ群と比較して最大の 5.1 kg の体重減少が認められた。

2.7.6.6.3　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であり、GLP-1 受容体作動薬のクラス作用と一致した。また、胃腸関連有害事象の発現割合は用量依存的に増加した。T2DM 患者では健康被験者より有害事象の発現割合が低かった。高用量の tirzepatide では、単回投与よりも漸増投与で良好な忍容性を示した。
- 健康被験者に tirzepatide を単回投与したときの最大耐用量は 5 mg であった。
- 健康被験者に tirzepatide 4.5 mg までの用量（固定用量）又は tirzepatide 5/5/8/10 mg（用量漸増）を週 1 回 4 週間反復皮下投与したときの忍容性は良好であった。
- T2DM 患者に週 1 回 4 週間反復投与したとき、tirzepatide 5/5/10/10 mg 漸増群ではどの用量でも忍容性が良好であり、tirzepatide 5/5/10/15 mg 漸増群では最高用量の 15 mg は安全であったが忍容性は十分ではなかった。
- 収縮期血圧及び拡張期血圧に、臨床的に重要な変化は認められなかった。健康被験者及び T2DM 患者のいずれでも、tirzepatide の用量に比例した心拍数の増加が認められた。心電図データ解析の結果、tirzepatide と QT 延長との関連性は認められなかった。
- T2DM 患者に tirzepatide を週 1 回 4 週間皮下投与したとき、空腹時及び食後グルコース値の低下が認められた。
- T2DM 患者に tirzepatide を週 1 回 4 週間反復漸増投与（tirzepatide 5/5/10/10 mg 漸増群）したとき、HbA1c のベースラインからの変化量は-0.84%であり、プラセボと比較して統計学的に有意に低下した。
- 健康被験者及び T2DM 患者に tirzepatide を 4 週間投与したとき、 すべての用量群でプラセボと比較して体重減少が認められた。
- 健康被験者及び T2DM 患者で、tirzepatide を 1.5 mg より高い用量で初回投与後に胃内容排出速度が低下したが、固定用量で週 1 回 4 週間反復投与すると 4 回目の投与後の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た。T2DM 患者で、tirzepatide 5/5/10/10 及び 5/5/10/15 mg（用量漸増）で週 1 回 4 週間反復投与したときは、4 回目の投与後でも胃内容排出速度の低下が認められた。
- Tirzepatide の $t_{1/2}$ 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。

本試験の用量及び漸増法で投与した tirzepatide の安全性、忍容性、及び PK/PD プロファイルは、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。

2.7.6.7　I8F-MC-GPGG（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.3.1 項）

標題

Pharmacokinetics of Tirzepatide（LY3298176）Following Administration to Subjects with Impaired Renal Function

2.7.6.7.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

4 施設（米国）

試験実施期間

2018 年■月■日（最初の被験者の同意取得日）～2019 年 8 月 19 日（最後の被験者の治験終了日）

開発の相

第 1 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
＜薬物動態＞ 軽度、中等度、又は重度の腎機能障害もしくは末期腎疾患（end stage renal disease：ESRD）の被験者に、tirzepatide 5 mg を単回皮下投与したときの tirzepatide の薬物動態（PK）パラメータを、腎機能が正常な被験者と比較すること	血漿中 tirzepatide の、0 時間から無限時間まで外挿した濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）、0 時間から最終定量可能時点（t_{last}）までの濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0-tlast}$）、及び最高濃度（C_{max}）を含む、tirzepatide の PK パラメータ
副次目的	
＜安全性＞ 軽度、中等度、又は重度の腎機能障害もしくは ESRD の被験者に、tirzepatide 5 mg を単回皮下投与したときの tirzepatide の忍容性を評価し、腎機能が正常な被験者と比較すること	有害事象

試験デザイン

本試験（I8F-MC-GPGG［GPGG］試験）は、第 1 相、並行群間、非盲検、多施設共同、単回投与試験であり、軽度、中等度、又は重度の腎機能障害もしくは ESRD の被験者に、tirzepatide を単回皮下投与したときの tirzepatide の PK 及び忍容性を評価し、腎機能が正常な被験者と比較した。

被験者は、投与前日の推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）に基づく腎機能障害の重症度に従って、5 つのグループ（グループ 1～5）のいずれかに割り付けられた（表 2.7.6.7-1）。2 型糖尿病（type 2 Diabetes Mellitus：T2DM）患者は腎機能が正常な被験者群（グループ 1）には組み入れられなかったが、腎機能障害群（グループ 2～5）への組み入れは認められた。

グループ 1～4 の試験デザインを図 2.7.6.7-1、グループ 5 の試験デザインを図 2.7.6.7-2 に示す。

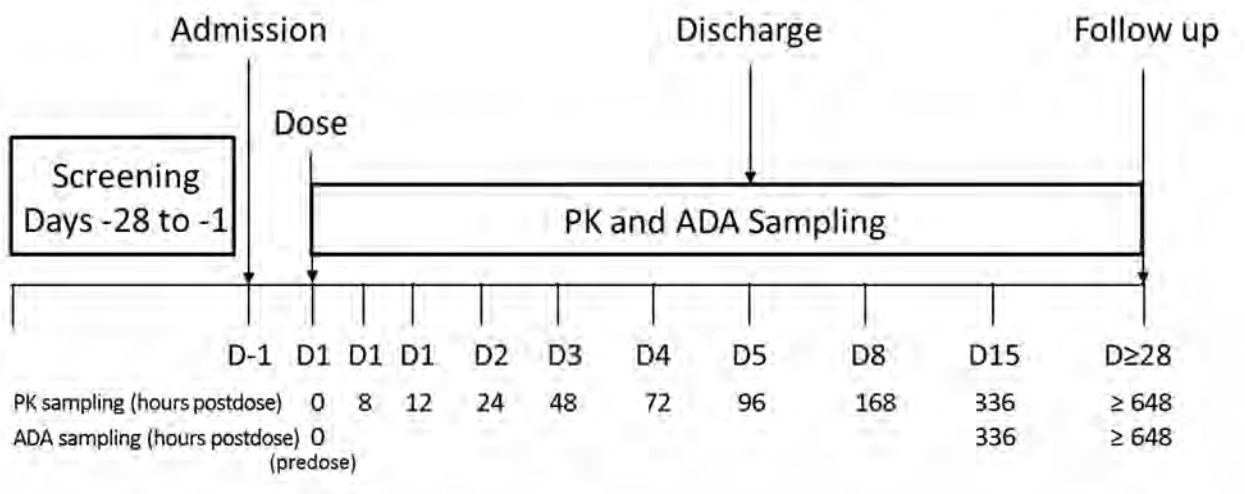
表 2.7.6.7-1　腎機能障害の重症度に基づき分類された被験者グループ（GPGG 試験）

	Classification	eGFR[a] (mL/min/1.73m^2)	CLcr[b] (mL/min)	Number of subjects enrolled
Group 1	Control (normal renal function)	≥90	≥90	14
Group 2	Mild renal impairment	60-89	60-89	8
Group 3	Moderate renal impairment	30-59	30-59	8
Group 4	Severe renal impairment	<30 and not requiring dialysis	<30 and not requiring dialysis	7
Group 5	End-stage renal disease	Requiring dialysis	Requiring dialysis	8

Abbreviations: CLcr = creatinine clearance; eGFR = estimated glomerular filtration rate

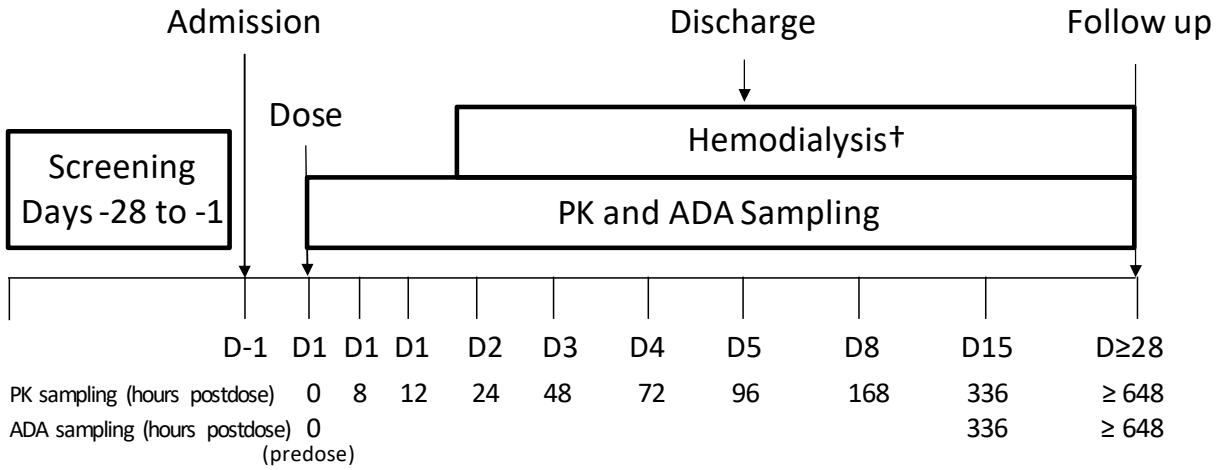
[a] Groups were classified by eGFR determined using the Modification of Diet in Renal Disease abbreviated equation for the primary analysis and additionally reclassified using eGFR calculated by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for an exploratory analysis.

[b] Groups were reclassified using CLcr determined by the Cockcroft-Gault equation for an exploratory analysis.



Abbreviations: ADA = anti-drug antibodies; D = Day; PK = pharmacokinetic.

図 2.7.6.7-1　試験デザイン（グループ 1～4）（GPGG 試験）



† The first postdose dialysis session should be scheduled to start at least 24 hours after administration of LY3298176. Subsequent dialysis sessions should be scheduled as clinically appropriate.

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; D = Day; PK = pharmacokinetic.

図 2.7.6.7-2　試験デザイン（グループ 5）（GPGG 試験）

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

Tirzepatide 5 mg を 1 日目に単回皮下投与した。

被験者数

計画例数	組入れ最大 58 例、完了約 48 例
治験薬の投与例数	45 例
試験完了例数	44 例

主な選択基準

- 18 歳以上 85 歳以下の、男性又は妊娠の可能性がない女性
- Body mass index（BMI）が 19.0 kg/m^2 以上 40.0 kg/m^2 以下である者
- 腎機能の程度に基づく追加の基準に合致する者

すべての選択除外基準を GPGG 試験治験総括報告書（第 5.3.3.3.1 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜薬物動態＞

Tirzepatide の PK パラメータはノンコンパートメント法で算出し、記述統計量を要約した。

血漿中 tirzepatide の C_{max} 及び濃度 - 時間曲線下面積（AUC）は、対数変換した値を用いて分散分析モデルで解析した。

主解析では、Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）簡易式で算出した eGFR に基づいて分類した各腎機能障害群の PK パラメータを、腎機能が正常な被験者群と比較して、最小二乗幾何平均値の比及び 90%信頼区間（CI）を推定した。

また、tirzepatide の PK パラメータと MDRD 簡易式又は Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD-EPI）式で算出した eGFR、もしくは tirzepatide の PK パラメータと Cockcroft-Gault 式で推定したクレアチニンクリアランス（CLcr）の連続変数を図示し、線形回帰直線を適用して PK パラメータと腎機能との関係を評価した。

さらに探索的解析として、Cockcroft-Gault 式で推定した CLcr 及び CKD-EPI 式で算出した eGFR で分類した腎機能障害群の PK パラメータで、主解析と同様の解析を実施した。血漿中 tirzepatide の最高濃度到達時間（t_{max}）は Wilcoxon 順位和検定を用いて解析した。

＜安全性＞

必要に応じて安全性パラメータの一覧表を作成し、記述統計量を要約した。有害事象は MedDRA version 20.1 を用いて読み替えた。

2.7.6.7.2　試験成績

被験者集団

45 例が本試験に参加した。内訳は男性 30 例及び女性 15 例、平均年齢（標準偏差［standard deviation：SD］）は 60.3（10.1）歳であった。年齢、体重、及び BMI の平均値は、腎機能が正常な被験者群及び腎機能障害群でおおむね同程度であった。

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。中止した被験者のデータは、安全性解析対象集団には含めたが、PK 解析対象集団からは除外した。被験者集団の詳細は GPGG 試験治験総括報告書（第 5.3.3.3.1 項）Table GPGG.6.1. に示す。

薬物動態の結果

本試験に組み入れられた 45 例のうち、43 例のデータを PK 解析に用いた。

Tirzepatide 5 mg を単回皮下投与したときの平均（+SD）血漿中 tirzepatide 濃度推移を図 2.7.6.7-3 に、腎機能分類ごとの PK パラメータの比較データを表 2.7.6.7-2 に示す。

Tirzepatide の曝露量（AUC、C_{max}）は、MDRD eGFR で分類した軽度、中等度、及び重度の腎機能障害被験者、並びに ESRD 被験者のすべての腎機能障害群で、腎機能が正常な被験者群と全体的に類似していた。血漿中 tirzepatide の消失半減期（$t_{1/2}$）（幾何平均値）もすべての腎機能障害群で腎機能が正常な被験者群と類似していた。対数変換した C_{max} 及び AUC を用いた解析の結果、腎機能が正常な被験者群とすべての腎機能障害群の C_{max}（幾何平均値）比、又は腎機能が正常な被験者群と軽度及び重度腎機能障害群、並びに ESRD 群間の AUC 比の 90% CI は 1 を含んでおり、差は認められなかった。しかし、中等度腎機能障害群では、腎機能が正常な被験者群と比較して $AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$（いずれも幾何平均値）がそれぞれ 25%及び 29%増加し、90% CI は 1 を含まなかった。

また、PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}）と eGFR（MDRD、CKD-EPI）又は CLcr の回帰分析により、tirzepatide の PK は腎機能と関連しないことが示された。

探索的解析として、CKD-EPI eGFR 又は CLcr で分類した腎機能障害群でも主解析と同様に腎機能が正常な被験者群と比較して PK に差がない傾向が全体として認められたが、CLcr で分類した軽度腎機能障害群では腎機能が正常な被験者群と比較して $AUC_{0\text{-}tlast}$ と $AUC_{0\text{-}\infty}$がそれぞれ 23%及び 24%増加し、90% CI は 1 を含まなかった。

これらの AUC の増加は統計学的に有意であるが、いずれも個体間変動の範囲として想定された約 30%に収まっていた。したがって、これらの増加は臨床的に重要な変化ではないと考えた。

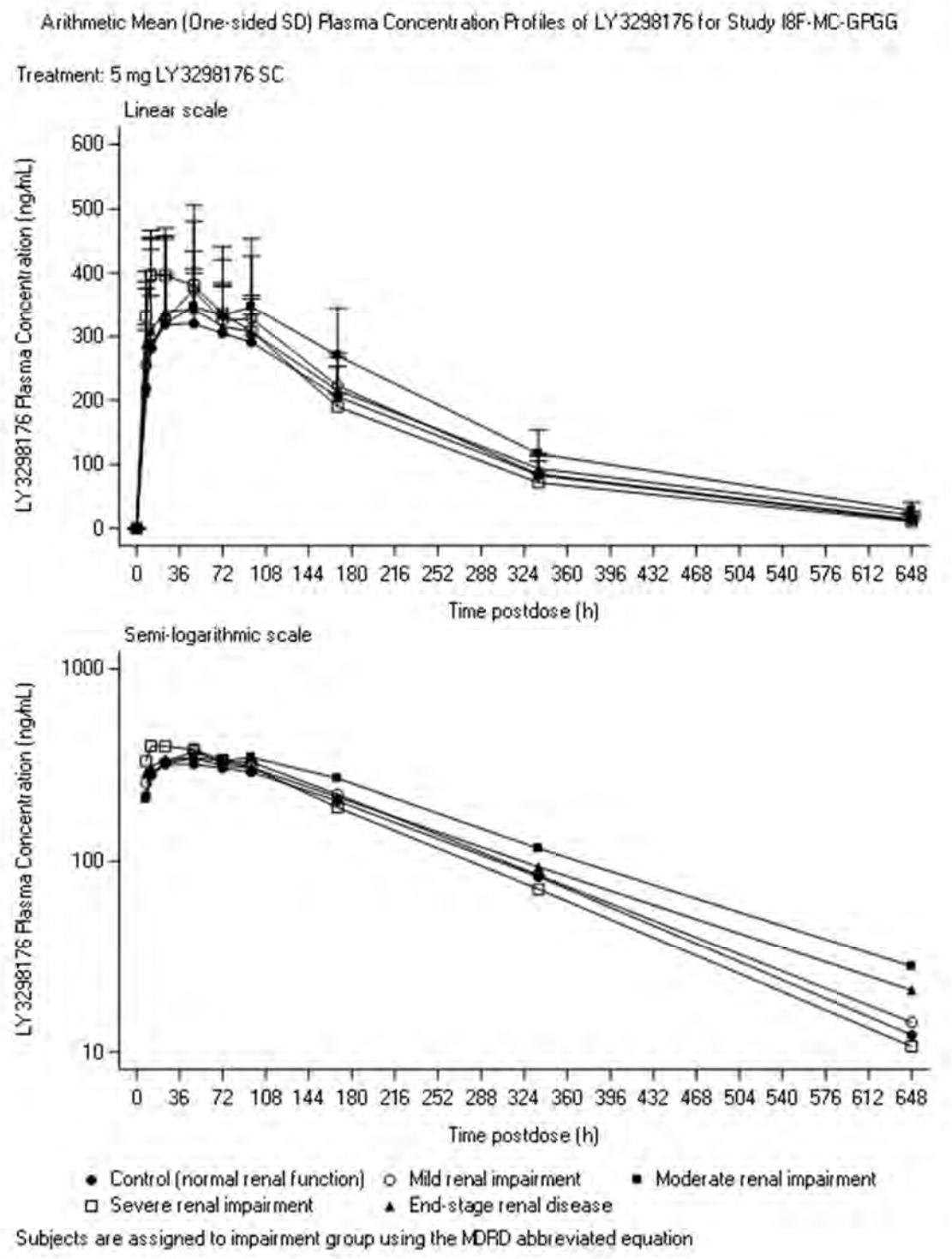


図 2.7.6.7-3　5 mg 単回皮下投与後の平均（+SD）血漿中 tirzepatide 濃度推移（GPGG 試験）

表 2.7.6.7-2 腎機能分類ごとの tirzepatide 5 mg 単回皮下投与後の PK パラメータの比較（GPGG 試験）

Renal function group assignment method: eGFR calculated using the MDRD abbreviated equation
Treatment: 5 mg LY3298176 SC

Parameter	Group	n	Geometric least squares mean	Ratio of geometric least squares mean (vs normal renal function)	90% CI for the ratio (Lower, Upper)
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	Normal renal function	13	78371		
	Mild renal impairment	8	81921	1.05	(0.865, 1.26)
	Moderate renal impairment	8	98293	1.25	(1.04, 1.52)
	Severe renal impairment	6	81212	1.04	(0.841, 1.28)
	End-stage renal disease	8	88484	1.13	(0.934, 1.36)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	Normal renal function	13	80503		
	Mild renal impairment	8	84247	1.05	(0.864, 1.27)
	Moderate renal impairment	8	103955	1.29	(1.07, 1.56)
	Severe renal impairment	6	83026	1.03	(0.836, 1.27)
	End-stage renal disease	8	93395	1.16	(0.958, 1.40)
Cmax (ng/mL)	Normal renal function	13	339		
	Mild renal impairment	8	353	1.04	(0.836, 1.30)
	Moderate renal impairment	8	369	1.09	(0.874, 1.36)
	Severe renal impairment	6	417	1.23	(0.966, 1.56)
	End-stage renal disease	8	347	1.02	(0.821, 1.27)

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; Cmax = maximum observed drug concentration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease; n = number of observations
Model: Log(PK) = Group + Random Error

Page 1 of 6

Renal function group assignment method: eGFR calculated using the MDRD abbreviated equation
Treatment: 5 mg LY3298176 SC

Parameter	Group	n	Median	Median of differences (vs normal renal function)	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-value
tmax (h)	Normal renal function	13	48.00			
	Mild renal impairment	8	48.00	0.00	(-24.00, 36.00)	0.6288
	Moderate renal impairment	8	60.00	0.00	(-23.50, 36.03)	0.6318
	Severe renal impairment	6	18.00	-24.00	(-72.00, 0.00)	0.1271
	End-stage renal disease	8	48.00	0.00	(-24.25, 36.00)	0.7956

Abbreviations: CI = confidence interval; eGFR = estimated glomerular filtration rate; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease; n = number of observations; tmax = time of maximum observed drug concentration
tmax was analyzed using the Wilcoxon rank sum test

安全性の結果

本試験に参加した 45 例全例を安全性の解析に含めた。Tirzepatide との因果関係を問わない有害事象の概要を表 2.7.6.7-3 に示す。

表 2.7.6.7-3　Tirzepatide との因果関係を問わない有害事象の概要（GPGG 試験）

Treatment: 5 mg LY3298176 SC

Treatment	Number of subjects	Number of subjects [%] with adverse events	Number of adverse events and severity*		Number of serious adverse events	Number of subjects discontinued due to adverse events
Control (normal renal function)	14	1 [7.1%]	Mild	1	0	0
			Moderate	0	0	0
			Severe	0	0	0
			Unknown	0	0	0
			Total	1	0	0
Mild renal impairment	8	4 [50.0%]	Mild	5	0	0
			Moderate	0	0	0
			Severe	0	0	0
			Unknown	0	0	0
			Total	5	0	0
Moderate renal impairment	8	3 [37.5%]	Mild	3	0	0
			Moderate	1	0	0
			Severe	0	0	0
			Unknown	0	0	0
			Total	4	0	0
Severe renal impairment	7	3 [42.9%]	Mild	4	0	0
			Moderate	1	0	0
			Severe	0	0	0
			Unknown	0	0	0
			Total	5	0	0

*Only the maximum severity of each adverse event is reported

Page 1 of 2

Treatment: 5 mg LY3298176 SC

Treatment	Number of subjects	Number of subjects [%] with adverse events	Number of adverse events and severity*		Number of serious adverse events	Number of subjects discontinued due to adverse events
End-stage renal disease	8	3 [37.5%]	Mild	2	0	0
			Moderate	1	0	0
			Severe	0	0	0
			Unknown	0	0	0
			Total	3	0	0
All	45	14 [31.1%]	Mild	15	0	0
			Moderate	3	0	0
			Severe	0	0	0
			Unknown	0	0	0
			Total	18	0	0

*Only the maximum severity of each adverse event is reported

Page 2 of 2

＜死亡及び重篤な有害事象＞

試験期間中に、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

試験中止に至った有害事象は認められなかった。

＜比較的よく見られる有害事象＞

治験薬の投与を受け安全性解析対象とした 45 例のうち 14 例で有害事象が発現し、そのうち 10 例で tirzepatide との因果関係が否定できない有害事象が認められた。腎機能障害群間で、tirzepatide の有害事象プロファイルに大きな違いは認められなかった。

Tirzepatide との因果関係が否定できない有害事象の重症度は、ESRD 群で報告された中等度の悪心 1 件以外は軽度であった。

因果関係が否定できない有害事象の各群の発現割合及び例数は以下の通りであった。

- 軽度腎機能障害群：37.5%（3/8 例）
- 中等度腎機能障害群：37.5%（3/8 例）
- 重度腎機能障害群：0%（0/7 例）
- ESRD 群：37.5%（3/8 例）
- 腎機能が正常な被験者群：7.1%（1/14 例）

Tirzepatide との因果関係が否定できない有害事象のうち、発現割合の高かった事象は胃腸関連有害事象であり、各群の発現割合及び例数は以下の通りであった。

- 軽度腎機能障害群：25.0%（2/8 例）
- 中等度腎機能障害群：25.0%（2/8 例）
- 重度腎機能障害群：0%（0/7 例）
- ESRD 群：37.5%（3/8 例）
- 腎機能が正常な被験者群：0%（0/14 例）

腎機能障害群の非 T2DM 患者と T2DM 患者間で、発現した有害事象に大きな違いは認められなかった。本治験に組み入れられた T2DM 患者 6 例のうち 2 例で認められた有害事象の詳細は、GPGG 試験治験総括報告書（第 5.3.3.3.1 項）第 8.3 項に示す。

本試験で認められた tirzepatide との因果関係が否定できない有害事象（基本語）の腎機能分類別の発現割合及び例数を GPGG 試験治験総括報告書（第 5.3.3.3.1 項）Table GPGG.8.3.に示す。

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

臨床検査評価、バイタルサイン、及び心電図に関する安全性上の懸念は認められなかった。重度腎機能障害被験者で低血糖事象 1 件が報告されたが、本被験者は食事と飲み物で自己治療し、すぐに回復した。注射部位反応は報告されなかった。Tirzepatide 5 mg の単回投与後 30 日まで、治験薬の投与開始後に発現した抗薬物抗体は検出されなかった。

2.7.6.7.3　結論

- 腎機能が正常な被験者との比較で、軽度、中等度、又は重度の腎機能障害もしくは ESRD の被験者では、tirzepatide 5 mg を単回皮下投与したときの PK に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが確認された。
- CKD-EPI 式で算出した eGFR 又は Cockcroft-Gault 式で算出した CLcr 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た傾向を示した。
- 本試験で、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。
- 腎機能障害が tirzepatide の PK に臨床的に重要な影響を与えないことから、腎機能障害患者及び透析を受けている患者で tirzepatide の用量調節は必要ないことが示唆された。

2.7.6.8　I8F-MC-GPGQ（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.3.2 項）

標題

A Single Dose Pharmacokinetic Study of Tirzepatide（LY3298176） in Subjects with Varying Degrees of Hepatic Impairment

2.7.6.8.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

3 施設（米国）

試験実施期間

2019 年 7 月 22 日（最初の被験者の登録日）～2020 年 9 月 22 日（最後の被験者の治験終了日）

開発の相

第 1 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
＜薬物動態＞ 軽度、中等度、又は重度の肝機能障害被験者に、tirzepatide を単回皮下投与したときの tirzepatide の薬物動態（PK）を、肝機能が正常な被験者と比較すること	血漿中 tirzepatide の、0 時間から無限時間まで外挿した濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）及び最高濃度（C_{max}）
副次目的	
＜安全性＞ 軽度、中等度、又は重度の肝機能障害被験者に、tirzepatide を単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価し、肝機能が正常な被験者と比較すること	有害事象の発現割合

試験デザイン

本試験（I8F-MC-GPGQ［GPGQ］試験）は、軽度、中等度、又は重度の肝機能障害被験者もしくは肝機能が正常な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、単一期間試験である。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。

被験者は登録前 28 日以内にスクリーニング検査を受け、投与前日に実施医療機関に入院し、一晩絶食した後、1 日目に tirzepatide 5 mg の単回皮下投与を受けた。被験者は 5 日目に退院し、8 日目と 15 日目に PK 評価用の採血及びその他の試験手順のために実施医療機関に来院した。被験者は、投与後 28 日以降にも、事後検査来院及び最後の PK 評価用の採血のため、実施医療機関へ来院した。各被験者の試験参加期間は、合計（スクリーニングから事後検査来院まで）で約 8 週間であった。

肝機能障害の重症度に基づき分類された被験者グループを表 2.7.6.8-1 に、分類に使用した Child-Pugh 分類の評価方法を表 2.7.6.8-2 に示す。

表 2.7.6.8-1　肝機能障害の重症度に基づき分類された被験者グループ
（GPGQ 試験）

	分類
グループ 1 （肝機能が正常な被験者群）	スクリーニング時の肝機能が臨床的に正常と判断され、病歴、身体所見、及びその他のスクリーニング手順によって評価された健康な男性又は女性
グループ 2 （軽度肝機能障害群）	Child-Pugh スコア A（mild）に分類される肝機能障害を有する被験者
グループ 3 （中等度肝機能障害群）	Child-Pugh スコア B（moderate）に分類される肝機能障害を有する被験者
グループ 4 （重度肝機能障害群）	Child-Pugh スコア C（severe）に分類される肝機能障害を有する被験者

表 2.7.6.8-2　Child-Pugh 分類の評価方法（GPGQ 試験）

Parameter	1 point	2 points	3 points
Serum Albumin (g/dL)	>3.5	2.8 to 3.5	<2.8
Total Bilirubin (mg/dL)	<2	2 to 3	>3
Prothrombin Time (sec. prolonged) or	<4	4 to 6	>6
Prothrombin Time INR	<1.7	1.7 to 2.3	>2.3
Ascites [a]	Absent	Slight	Moderate
Hepatic Encephalopathy [b]	None	1 or 2 Or current treatment with lactulose or neomycin or other antibiotics	3 or 4 Or continued encephalopathy while receiving treatment with lactulose and/or neomycin or other antibiotics

Child-Pugh A (mild): 5 or 6 points; Child-Pugh B (moderate): 7 to 9 points; Child-Pugh C (severe): 10 to 15 points. Adapted from Child and Turcotte (1964) and Pugh et al. (1973).
Abbreviations: INR = international normalized ratio.
[a] Absent: no detectable ascites.
Slight: no distension; ascites are only detectable by ultrasound examination.
Moderate: ascites causing moderate symmetrical distension of the abdomen.
[b] Grade 0: normal consciousness, personality, neurological examination, electroencephalogram.
Grade 1: restless, sleep disturbed, irritable/agitated, tremor, impaired handwriting, 5 cycles per second waves.
Grade 2: lethargic, time-disoriented, inappropriate, asterixis, ataxia, slow triphasic waves.
Grade 3: somnolent, stuporous, place-disoriented, hyperactive reflexes, rigidity, slower waves.
Grade 4: unrousable coma, no personality/behavior, decerebrate, slow 2 to 3 cycles per second delta activity.

肝機能が正常な被験者並びに軽度及び中等度の肝機能障害被験者（グループ 1～3）への投与は同時に開始した。グループ 2（軽度肝機能障害群）の 6 例、グループ 3（中等度肝機能障害群）の 6 例、及びグループ 1（対照として適切にマッチングさせた、肝機能が正常な被験者群）の 13 例の安全性、忍容性、及び PK データを十分に検討した後に、グループ 4（重度肝機能障害群）の最初の被験者に投与した。試験デザインを図 2.7.6.8-1 に示す。

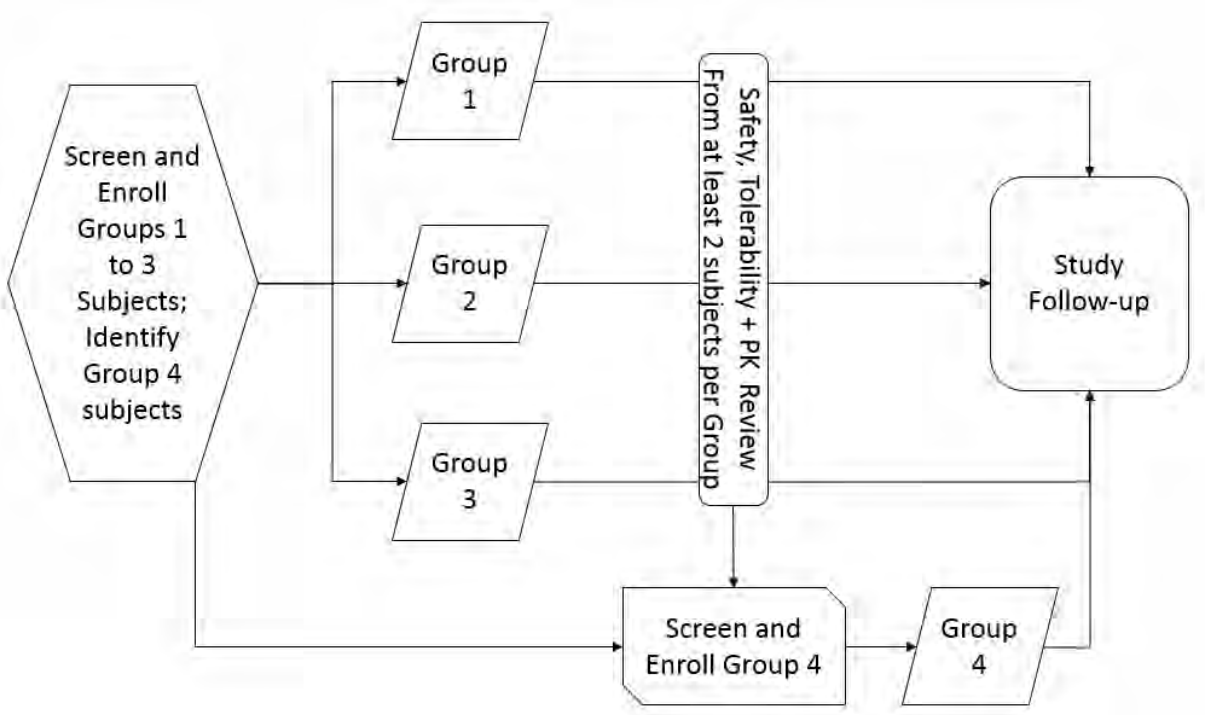


図 2.7.6.8-1　　試験デザイン（GPGQ 試験）

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

8 時間以上にわたって一晩絶食した後、1 日目の朝に、 *製剤C 注) で tirzepatide 5 mg を皮下投与した。

被験者数

計画例数	最大 30 例（肝機能が正常な被験者 6～12 例、及び各肝機能障害グループ最大 6 例）
治験薬の投与例数	32 例 • グループ 1：肝機能が正常な被験者 13 例（対照被験者） • グループ 2：軽度（Child Pugh A）肝機能障害被験者 6 例 • グループ 3：中等度（Child Pugh B）肝機能障害被験者 6 例 • グループ 4：重度（Child Pugh C）肝機能障害被験者 7 例
試験完了例数	31 例

主な選択基準

- 18 歳以上 85 歳以下の、男性又は妊娠していない女性
- Body mass index（BMI）が 19.0 kg/m^2 以上 40.0 kg/m^2 以下である者
- 肝機能の程度に基づく追加の基準に合致する者

グループ 2～4 の肝機能障害被験者は 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus：T2DM）患者でも組入れ可能とした。以下の条件の両方に当てはまる場合、T2DM 患者として分析をした。

- 組入れの 8 週間以上前から、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を受けている者
- スクリーニングのヘモグロビン A1c が 6.0%以上 11.0%以下の者

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる

すべての選択除外基準を GPGQ 試験治験総括報告書（第 5.3.3.3.2 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜薬物動態＞

ノンコンパートメント法で tirzepatide の PK パラメータを算出した。

主要な PK パラメータである $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の対数変換した値を用いて、肝機能障害の重症度に基づくグループを固定効果、体重を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルで解析した。各群の最小二乗幾何平均値、並びに肝機能が正常な被験者群に対する各肝機能障害群の最小二乗幾何平均値の比及びその 90%信頼区間（CI）を ANCOVA モデルで推定した。

＜安全性＞

すべての有害事象の一覧表を作成した。有害事象をグループ別、重症度別、及び治験薬との関連性別に要約した。有害事象の発現割合をグループ別、並びに MedDRA（version 22.0）の器官別大分類（system organ class：SOC）及び基本語（preferred term：PT）別に要約した。重篤な有害事象の一覧表を作成した。

免疫原性データの発現割合及び例数を一覧表で示した。ベースラインでの抗薬物抗体（ADA）及び治験薬の投与開始後に発現した ADA（treatment-emergent ADA：TEADA）陽性の被験者数及びその割合を示した。抗体の陽性（又は陰性）と臨床パラメータ（有害事象）との関連性を評価した。

2.7.6.8.2　試験成績

被験者集団

32 例が本試験に参加した。32 例の平均年齢（標準偏差［standard deviation：SD］）は 57.4（10.8）歳、男性の被験者数が 24 例、平均体重（SD）は 92.01（18.08）kg、平均 BMI（SD）は 30.10（4.14）kg/m^2 であった。グループ 2 の軽度肝機能障害群 6 例のうち 3 例は、T2DM 患者であった。重度肝機能障害群の 1 例が追跡不能となったため、その後 1 例の被験者を加えた。試験に参加した 32 例のうち、31 例が試験を完了した。

被験者集団の詳細は GPGQ 試験治験総括報告書（第 5.3.3.3.2 項）Table 4.1 に示す。

＜COVID-19 の影響＞

重度肝機能障害被験者 1 例及び肝機能が正常な被験者 5 例の登録が、COVID-19 による影響を受けた。登録は 20[redacted]年 3 月 25 日に中断し、＊同年　5 月 28 日に再開された。COVID-19 の世界的流行によるリスクが高まったため、重度肝機能障害被験者の登録は困難となり、結果として全体のタイムラインが遅れ、最後の被験者の最終来院が遅れた。本試験では、これ以外に COVID-19 による影響はなく、COVID-19 に関連する治験実施計画書からの逸脱はなかった。

薬物動態の結果

本試験に組み入れられた 32 例のうち、項目によって 32 例又は中止の 1 例を除く 31 例のデータを PK 解析に用いた。

$AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、及び C_{max} に基づく tirzepatide の曝露量は、肝機能が正常な被験者群と肝機能障害群でおおむね類似していた（図 2.7.6.8-2）。統計解析の結果、肝機能が正常な被験者群と各肝機能障害群との間で C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$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（表 2.7.6.8-3）。

$t_{1/2}$ の幾何平均値も肝機能が正常な被験者群と肝機能障害群の被験者間で類似しており、肝機能が正常な被験者群で 124 時間、軽度肝機能障害群で 131 時間、中等度肝機能障害群で 116 時間、及び重度肝機能障害群で 122 時間であり、肝機能障害の重症度に依存した変化は認められなかった。また、t_{max} の中央値はいずれの群も 24 時間であり、差は認められなかった（表 2.7.6.8-3）。

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ず、各 PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}\infty}$、見かけのクリアランス［CL/F］）の回帰直線の傾きの p 値は 0.1 超であった。同様に、tirzepatide の曝露量と血清アルブミン濃度、総ビリルビン濃度、又はプロトロンビン時間国際標準化比との間に有意な関連性は認められなかった。

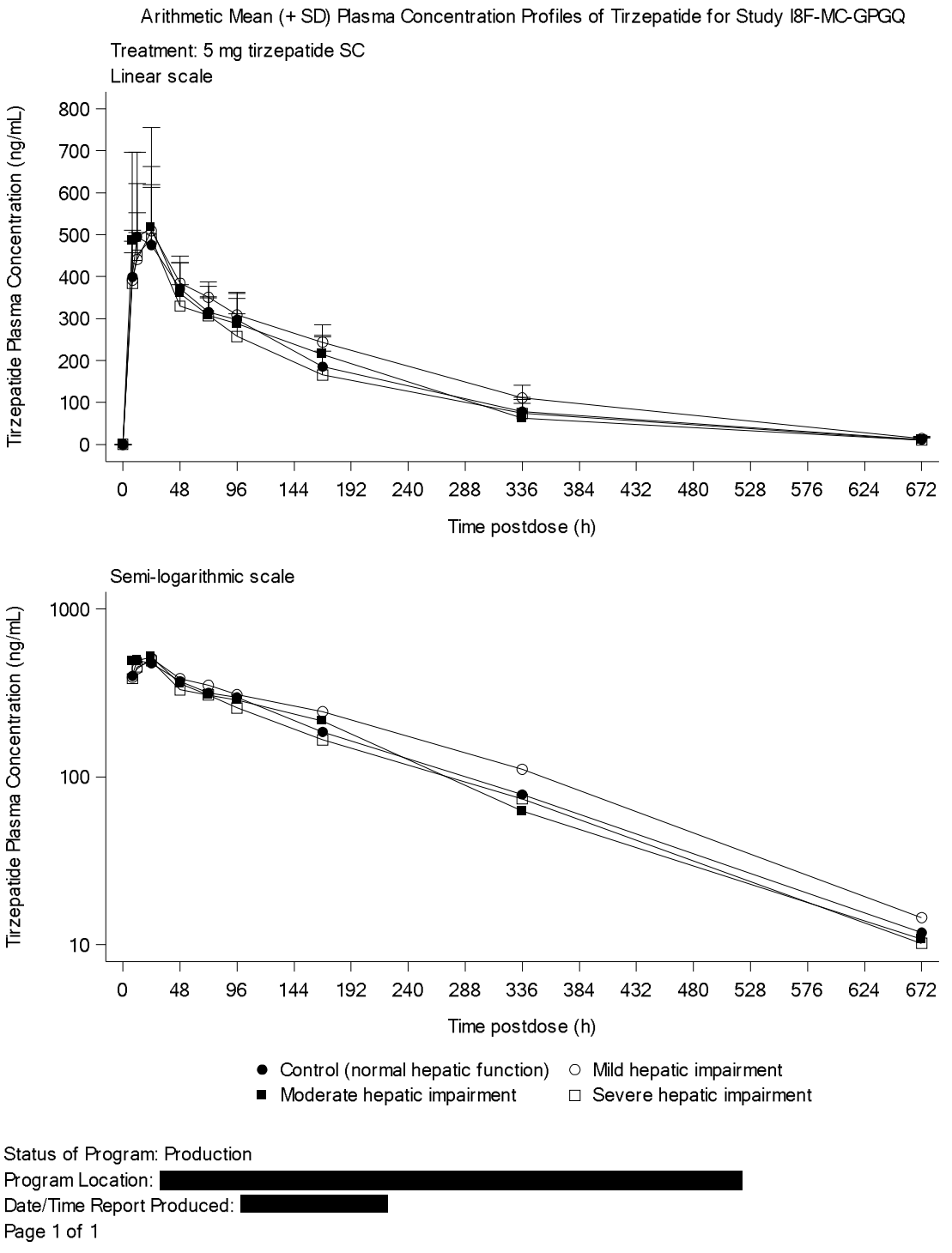


図 2.7.6.8-2　5 mg 単回皮下投与後の平均（+SD）血漿中 tirzepatide 濃度推移（GPGQ 試験）

表 2.7.6.8-3 肝機能分類ごとの tirzepatide 5 mg 単回皮下投与後の PK パラメータの比較（GPGQ 試験）

Treatment: 5 mg tirzepatide SC

Parameter	Group	n	Geometric least squares mean	Ratio of geometric least squares mean (vs control)	90% CI for the ratio (Lower, Upper)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	Control (normal hepatic function)	13	87520		
	Mild hepatic impairment	6	94298	1.08	(0.879, 1.32)
	Moderate hepatic impairment	6	84057	0.960	(0.790, 1.17)
	Severe hepatic impairment	6	74551	0.852	(0.699, 1.04)
Cmax (ng/mL)	Control (normal hepatic function)	13	525		
	Mild hepatic impairment	6	481	0.916	(0.726, 1.16)
	Moderate hepatic impairment	6	526	1.00	(0.802, 1.25)
	Severe hepatic impairment	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;
Cmax = maximum observed drug concentration; n = number of observations
Model: Log(PK) = Group + Body Weight + Random Error

Page 1 of 2

Treatment: 5 mg tirzepatide SC

Parameter	Group	n	Median	Median of differences (vs control)	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-value
tmax (h)	Control (normal hepatic function)	13	24.00			
	Mild hepatic impairment	6	24.00	0.00	(-4.00, 12.00)	0.5423
	Moderate hepatic impairment	6	24.00	0.00	(-12.00, 12.00)	0.9624
	Severe hepatic impairment	7	24.00	0.00	(-11.83, 4.17)	0.7694

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of observations; tmax = time of maximum observed drug concentration
tmax is analyzed using the Wilcoxon rank sum test

Page 2 of 2

安全性の結果

本試験に参加した 32 例全例を安全性の解析に含めた。

Tirzepatide との因果関係が否定できない有害事象及び因果関係を問わない有害事象の概要を表 2.7.6.8-4 に示す。

表 2.7.6.8-4　Tirzepatide との因果関係が否定できない有害事象及び因果関係を問わない有害事象の概要（GPGQ 試験）

Treatment: 5 mg tirzepatide SC

	All causalities			Related to study treatment		
Treatment	Number of subjects [%] with adverse events	Number of adverse events and severity*		Number of subjects [%] with adverse events	Number of adverse events and severity*	
Control (normal hepatic function) (N=13)	4 [30.8%]	Mild	7	3 [23.1%]	Mild	5
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	7		Total	5
Mild hepatic impairment (N=6)	2 [33.3%]	Mild	5	2 [33.3%]	Mild	4
		Moderate	3		Moderate	2
		Severe	0		Severe	0
		Total	8		Total	6
Moderate hepatic impairment (N=6)	2 [33.3%]	Mild	2	1 [16.7%]	Mild	1
		Moderate	1		Moderate	1
		Severe	0		Severe	0
		Total	3		Total	2

* Only the maximum severity of each adverse event is reported
N = Number of subjects studied; SC = Subcutaneous

Page 1 of 2

Treatment: 5 mg tirzepatide SC

Treatment	All causalities: Number of subjects [%] with adverse events	All causalities: Number of adverse events and severity*		Related to study treatment: Number of subjects [%] with adverse events	Related to study treatment: Number of adverse events and severity*	
Severe hepatic impairment (N=7)	2 [28.6%]	Mild	3	2 [28.6%]	Mild	3
		Moderate	3		Moderate	2
		Severe	1		Severe	1
		Total	7		Total	6
Overall (N=32)	10 [31.3%]	Mild	17	8 [25.0%]	Mild	13
		Moderate	7		Moderate	5
		Severe	1		Severe	1
		Total	25		Total	19

* Only the maximum severity of each adverse event is reported
N = Number of subjects studied; SC = Subcutaneous

Page 2 of 2

＜死亡及び重篤な有害事象＞

試験期間中に、死亡は認められなかった。

重度肝機能障害群の 1 例で重篤な有害事象（肝性脳症）が 1 件発現した。本被験者は、1 日目（tirzepatide 5 mg 投与の約 15 時間後）に悪心及び嘔吐を発現し、2 日間継続した。嘔吐が継続したため病院に搬送され、3 日目に入院した。尿路感染症を併発しており、尿培養検査により大腸菌及びクラブシエラ陽性が示された。治験担当医師は、肝性脳症（肝性脳症の悪化）は高度であり、tirzepatide との因果関係は否定できないが、因果関係があるとしても間接的であると判断した。本被験者では tirzepatide による悪心及び嘔吐が発現し、これに伴いラクツロースを摂取できなくなったことで肝性脳症の悪化が引き起こされたと考えられた。この重篤な有害事象の被験者の詳細は GPGQ 試験治験総括報告書（第 5.3.3.3.2 項）8.1 Narratives に示す。

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

試験中止に至った有害事象は認められなかった。

＜比較的よく見られる有害事象＞

Tirzepatide の投与を受けた 32 例のうち、10 例で 25 件の有害事象が認められた。そのうち 19 件は tirzepatide との因果関係が否定できない有害事象であった。

軽度（T2DM 患者を含む）、中等度、及び重度肝機能障害群、並びに肝機能が正常な被験者群で、tirzepatide の有害事象プロファイルに大きな違いは認められなかった。

大部分（25 件のうち 17 件）の有害事象は軽度であった。25 件のうち 7 件の有害事象は中等度であり、そのうち 5 件（悪心 2 件、嘔吐、消化不良及び腹部膨満各 1 件）は tirzepatide との因果関係が否定できない有害事象であった。

大部分の有害事象は、悪心及び嘔吐を含む SOC が「胃腸障害」の有害事象であった。T2DM 患者 3 例のうち、軽度肝機能障害群の 1 例は 5 件の有害事象（悪心、嘔吐、消化不良、インフルエンザ様疾患、低ナトリウム血症）を発現した。本試験で認められた tirzepatide との因果関係を問わない有害事象（PT）の肝機能分類別の発現例数及び発現件数を GPGQ 試験治験総括報告書（第 5.3.3.3.2 項）Table 5.2.に、tirzepatide との因果関係が否定できない有害事象（PT）の肝機能分類別の発現例数及び発現件数を GPGQ 試験治験総括報告書（第 5.3.3.3.2 項）Table 5.3.に示す。

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

本試験では、全体として、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、心電図及びその他の安全性項目では臨床的に意味のある所見は認められなかった。これらの安全性項目の結果は、すべての群で類似していた。一部の測定データは基準範囲外であったが、これらの所見はおおむね一過性であり、散発的に認められた。

本試験では注射部位反応及び過敏症反応は報告されなかった。肝機能が正常な被験者群で 1 件の低血糖（血中グルコース値：62 mg/dL）が報告されたが、本事象は無症候性であり、治療を必要としなかった。

重度肝機能障害群の 2 例はベースラインで ADA 陽性であり、抗体価はそれぞれ 1:20 及び 1:40 であった。ベースライン後では、ADA が評価可能な 31 例のうち 1 例（3.2%）が TEADA 陽性で

あった。この TEADA 陽性被験者は軽度肝機能障害群であり、治験薬投与により抗体産生が誘導され、抗体価は 1:40 であった。ADA に対する交差反応及び中和抗体は認められなかった。TEADA の発現と tirzepatide の PK パラメータとの間に関連性はないと考えられた。

2.7.6.8.3　結論

- $AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、及び C_{max} に基づく tirzepatide の曝露量は、肝機能が正常な被験者群と肝機能障害群とで障害の程度に関わらずおおむね類似した。
- 統計解析の結果、肝機能が正常な被験者群と各肝機能障害群との間で C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$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。
- 本試験で、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。
- 肝機能障害が tirzepatide の PK に臨床的に重要な影響を与えないことから、肝機能障害患者で tirzepatide の用量調節は必要ないと考えられた。

2.7.6.9 I8F-MC-GPHX 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.1.1 項）

標題

Disposition of [^{14}C]-Tirzepatide（LY3298176）Following Subcutaneous Administration in Healthy Male Participants

2.7.6.9.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（英国）

試験実施期間

2020 年 7 月 28 日（最初の被験者の登録日）～2020 年 10 月 ■日（最後の被験者の治験終了日）

開発の相

第 1 相

目的及び評価項目

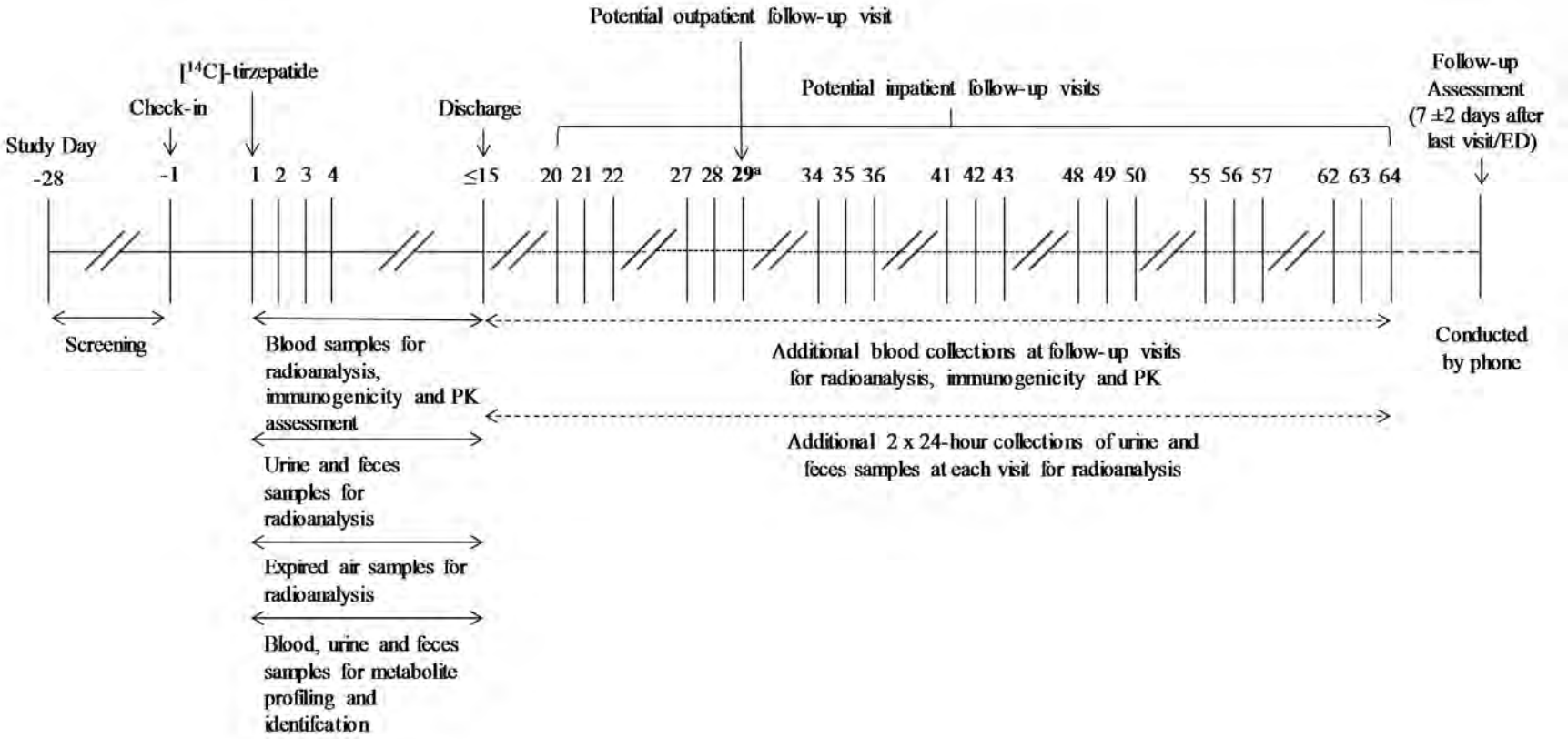
目的	評価項目
主要目的	
＜薬物動態＞ 健康男性被験者に［^{14}C］‐標識 tirzepatide 約 4.1 mg（約 100 μCi）を単回皮下投与したときの放射能の薬物動態を評価すること	投与放射能に対する尿中及び糞便中に排泄された総放射能の割合の経時推移
副次目的	
＜薬物動態＞ 血漿中の tirzepatide、並びに全血中及び血漿中総放射能濃度の薬物動態（PK）パラメータを評価すること	血漿中の tirzepatide、並びに全血中及び血漿中放射能の 0 時間から最終定量可能時点（t_{last}）までの濃度‐時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tlast}$）、0 時間から無限時間まで外挿した濃度‐時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$）、及び最高濃度（C_{max}）
＜薬物動態＞ 尿中、糞便中、及び呼気中の放射能の回収率に基づき tirzepatide のマスバランスを評価すること	尿中、糞便中、及び呼気中の総放射能回収率
＜薬物動態＞ 血漿中、尿中、及び糞便中の tirzepatide の代謝物を評価すること	代謝物の総数及び構造の同定
＜安全性＞ 健康男性被験者に tirzepatide を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価すること	有害事象の発現割合

試験デザイン

本試験（I8F-MC-GPHX［GPHX］試験）は健康男性被験者を対象とした非盲検試験であった。健康男性被験者に約 100 μCi の［^{14}C］‐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。［^{14}C］‐標識 tirzepatide の用量変更の理由は、治験薬の用量及び投与方法・投与期間の項を参照のこと。

少なくとも 4 例が試験を完了するよう、最初に 6 例に投与し、必要な場合は追加で 2 例に投与することとした。被験者は投与前日（-1 日目）に実施医療機関に入院し、1 日目に［^{14}C］ - 標識 tirzepatide の単回皮下投与を受けた（図 2.7.6.9-1）。被験者は投与後 14 日間（15 日目）、原則実施医療機関に留まり、投与前及び投与後に逐次的な血液、尿、及び糞便検体が採取された。特定の時点で呼気の空気検体も採取された。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。

各被験者の総試験期間（スクリーニングから事後検査まで）は、最長 101 日であった。



Abbreviations: ED = early discontinuation; PK = pharmacokinetic.

[a] Immunogenicity and PK samples were required from all participants on Day 29 (28 days postdose). Participants attending the Day 27 to 29 inpatient visit had these samples collected during the course of the visit. Participants not attending the Day 27 to 29 inpatient visit returned to the clinical research unit for a single outpatient visit on Day 29 for the collection of these samples.

図 2.7.6.9-1　試験デザイン（GPHX 試験）

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

被験者は約 100 μCi の［^{14}C］ - 標識 tirzepatide を含む約 2.9 mg（範囲：2.88～2.96 mg）の tirzepatide の単回皮下投与を受けた。供給元より受領した治験薬の濃度が低かったため、被験者に投与された tirzepatide の用量は治験実施計画書で規定した約 4.1 mg ではなく、約 2.9 mg（範囲：2.88～2.96 mg）となった。約 2.9 mg でも計画されていた放射能線量である約 100 μCi は満たされており、本投与量は本試験の目的を達成するのに十分と考えた。

被験者数

計画例数	少なくとも 4 例が試験を完了するよう、最初に 6 例に投与し、必要な場合は追加で 2 例に投与
治験薬の投与例数	6 例
試験完了例数	6 例

主な選択基準

- 30 歳以上 55 歳以下の、健康な男性
- スクリーニング時に Body mass index（BMI）が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下である者

すべての選択除外基準を GPHX 試験治験総括報告書（第 5.3.4.1.1 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜薬物動態＞

主要評価項目のために、尿中及び糞便中の総放射能回収率（% dose）を累積回収率 - 時間曲線で図示した。

副次評価項目のために、全血中及び血漿中総放射能濃度（ng equiv/mL）を要約した。全血中及び血漿中総放射能濃度を算術平均濃度 - 時間曲線及び被験者ごとの濃度 - 時間曲線で図示した。各測定時点での全血中総放射能と血漿中総放射能の比を算出した。

血漿中 tirzepatide 濃度の PK パラメータはノンコンパートメント法で算出した。血漿中 tirzepatide 濃度の血漿中の総放射能濃度に対する比を要約した。

Tirzepatide のマスバランスを評価するために、尿中、糞便中、及び呼気中の総放射能回収率（% dose）を要約した。また、尿中及び糞便中の総放射能の累積回収率を要約した。スパースサンプリングの採取時点の間の総放射能回収率及び累積回収率を外挿し、総回収率を推定した。

血漿、尿、及び糞便検体は、tirzepatide の代謝物の種類及び量を評価するためにも使用した。LC/radiodetection 及び LC/MS 法などの適切な方法を用いて代謝物を同定した。

＜安全性＞

すべての有害事象、重篤な有害事象、及び有害事象による試験中止を示した。有害事象を重症度別及び治験薬との関連性別に要約した。有害事象の発現割合を MedDRA version 23.0 の器官別大分類（system organ class：SOC）及び基本語（preferred term：PT）別に要約した。

2.7.6.9.2　試験成績

被験者集団

6 例が本試験に組み入れられ、治験薬の投与を受けた。すべての被験者が試験を完了した。被験者の平均年齢（標準偏差［standard deviation：SD］）は 41.0（10.4）歳であった。被験者集団の詳細は GPHX 試験治験総括報告書（第 5.3.4.1.1 項）Table GPHX.4.1 に示す。

薬物動態の結果

尿中、糞便中、及び呼気中の総放射能回収率、並びに全血中及び血漿中総放射能濃度を、5 例は 840 時間（35 日目）まで、1 例は 1008 時間（42 日目）まで測定した。終了基準を満たしたため、840 時間又は 1008 時間超の時点の分析は追加しなかった。

＜尿中及び糞便中排泄、並びにマスバランス＞

主要評価項目である尿中及び糞便中への放射能の排泄は、平均 1 日回収率が 0～24 時間でそれぞれ 1.87%及び 0.03%であり、72～96 時間では 4.11%及び 1.32%に上昇した。また、312～336 時間（13～14 日目）では 2.43%及び 1.62%であり、排泄は長期間持続した。816～840 時間（34～35 日目）でも、尿中及び糞便中に低濃度の放射能が検出された（平均値：0.17 ± 0.10%）（図 2.7.6.9-2）。

排泄された放射能の大部分（80%超）は投与後 480 時間以内に尿中及び糞便中のいずれかより回収された。

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。

呼気中からは放射能が検出されなかった。このことから、放射性標識位置が適切であったと考えられた。

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。

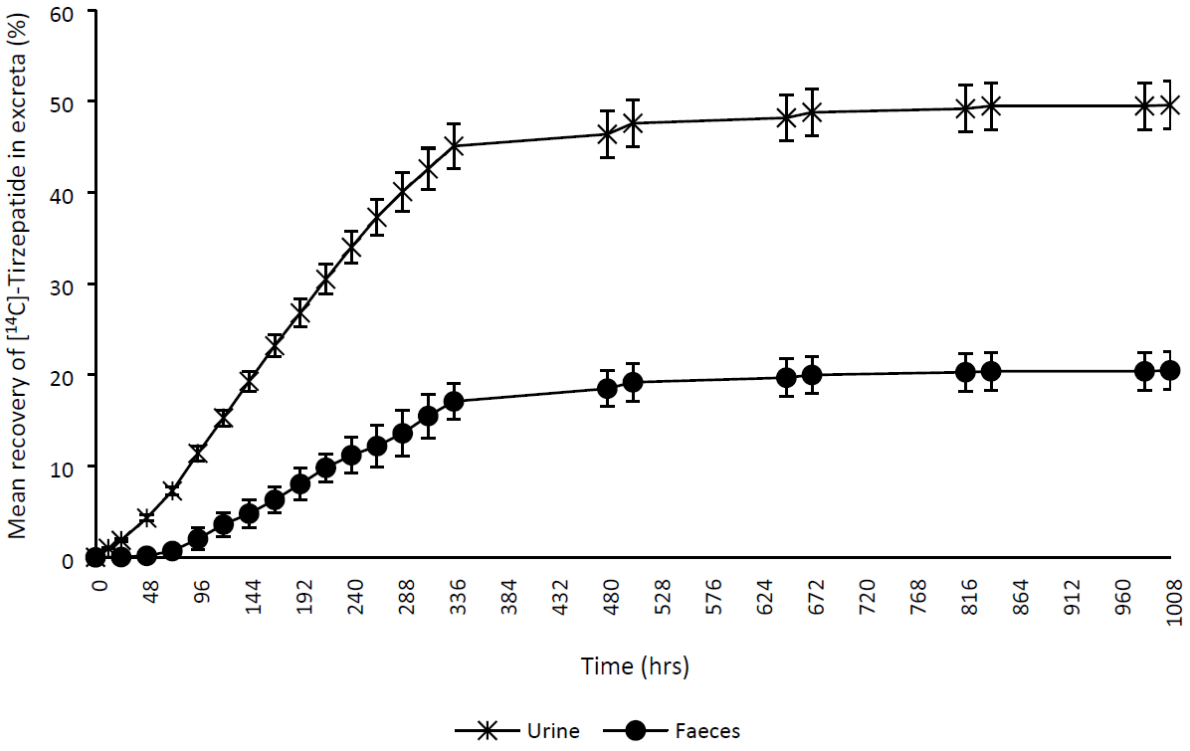


図 2.7.6.9-2　健康男性被験者に［14C］ - 標識 tirzepatide を単回皮下投与したときの尿中及び糞便中の総放射能の平均累積回収率の推移（GPHX 試験）

＜PK パラメータ＞

すべての被験者で最初の測定時点（投与後 8 時間）で全血中及び血漿中から放射能が検出され、最終の測定時点（35 日目）でも放射能が定量可能であり、放射能の排泄が長期間持続することが示唆された。全血中及び血漿中 tirzepatide 濃度及び総放射能濃度は、投与後 24 時間で最大に達した。

血漿中 tirzepatide 濃度の消失半減期（$t_{1/2}$）は約 128 時間、血漿中総放射能濃度の $t_{1/2}$ は約 178 時間であり、循環血漿中に tirzepatide より $t_{1/2}$ の長い代謝物が存在することが示唆された。

全血中総放射能の血漿中総放射能に対する $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比は 0.500 であった。このことは tirzepatide がその代謝物を含めてほとんど血球移行しないことを示唆している。

血漿中 tirzepatide 濃度及び血漿中総放射能濃度の $AUC_{0-\infty}$及び $AUC_{0-tlast}$ はおおむね同程度であり、循環血中では主に未変化体の tirzepatide として存在することが示唆された。

＜代謝物プロファイル＞

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。

血漿中から、ペプチド骨格のタンパク質分解を受けた 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。

尿から 6 つの代謝物が同定され、2 つの主要代謝物は投与量のそれぞれ 20.6%及び 9.4%、4 つの微量代謝物はいずれも投与量の 3%未満であった。

糞便から6つの代謝物が同定され、その合計は投与量の15.1%であった。

Tirzepatideは代謝後に排泄され、尿中又は糞便中に未変化体のtirzepatideはみられなかった。Tirzepatideの主要な代謝経路は、一般的なタンパク質の異化経路によるペプチド骨格の分解、C20脂肪酸部分のβ酸化、及びアミド加水分解であった。

安全性の結果

本試験に参加した6例全例を安全性の解析に含めた。

治験薬との因果関係を問わない有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の概要を表2.7.6.9-1に示す。

表2.7.6.9-1　有害事象の概要（GPHX試験）

Treatment: [^{14}C]-tirzepatide

All causalities			Related to study treatment		
Number of subjects [%] with adverse events	Number of adverse events and severity*		Number of subjects [%] with adverse events	Number of adverse events and severity*	
6 [100.0%]	Mild	12	6 [100.0%]	Mild	12
	Moderate	1		Moderate	0
	Severe	0		Severe	0
	Total	13		Total	12

* Only the maximum severity of each adverse event is reported

Page 1 of 1

＜死亡及び重篤な有害事象＞

試験期間中、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

試験中止に至った有害事象は認められなかった。

＜比較的よく見られる有害事象＞

6例（100%）に13件の有害事象が認められ、そのうち12件は治験薬との因果関係が否定できない有害事象であった。

1件（歯痛）を除くすべての有害事象は軽度であった（表2.7.6.9-1）。1件の歯痛の有害事象は、重症度が中等度となったが、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

全6例で食欲減退が報告され、1例では更に胃腸関連有害事象の悪心及び嘔吐がみられた。

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

臨床化学検査、血液検査、尿検査パラメータ、バイタルサイン測定値、及び血中グルコース濃度に臨床的に重要な変動は認められなかった。

本試験中に低血糖事象、注射部位反応、及び過敏症反応はいずれも認められなかった。

2.7.6.9.3　結論

- ［^{14}C］ - 標識 tirzepatide の排泄は長期間持続し、排泄された放射能の大部分は投与後 480 時間（20 日）以内に尿中及び糞便中のいずれかより回収された。
- Tirzepatide は腎排泄が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。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。
- 全血中及び血漿中 tirzepatide 濃度、並びに総放射能濃度は、投与後 24 時間で最大に達した。
- 血漿中 tirzepatide 濃度の $t_{1/2}$ は約 128 時間、血漿中総放射能濃度の $t_{1/2}$ は約 178 時間であり、循環血漿中の tirzepatide の代謝物の $t_{1/2}$ の方が長いことが示唆された。
- 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。
- Tirzepatide は代謝後に排泄され、尿中又は糞便中に未変化体の tirzepatide はみられなかった。Tirzepatide の主要な代謝経路は、一般的なタンパク質の異化経路によるペプチド骨格の分解、C20 脂肪酸部分の β 酸化、及びアミド加水分解であった。
- 健康男性被験者に［^{14}C］ - 標識 tirzepatide（約 2.9 mg）を単回投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.10　I8F-MC-GPGT 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.1 項）

標題

The Effect of Tirzepatide（LY3298176）on α and β cell Function and Insulin Sensitivity in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

2.7.6.10.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

2 施設（ドイツ）

試験実施期間

2019 年 6 月 28 日（最初の被験者の初回来院日）～2021 年 4 月 8 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 1 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
＜有効性＞ メトホルミン療法中の 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus：T2DM）患者に、tirzepatide 15 mg を用量漸増期も含め 28 週間投与したときの総クランプ法による disposition index（clamp disposition index：cDI）に及ぼす影響をプラセボと比較すること	• 総 cDI のベースラインからの変化
副次目的	
＜有効性＞ Tirzepatide 15 mg を 28 週間投与したときの複数の指標（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	＜インスリン分泌及びインスリン感受性の複合転帰＞ • 総 cDI のベースラインからの変化（tirzepatide とセマグルチドの比較） ＜血糖コントロール＞ • 食事負荷試験（meal tolerance test：MTT）による空腹時及び食後血糖値（総 0 分から 240 分までの濃度－時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}240min}$］及び incremental $AUC_{0\text{-}240min}$）のベースラインからの変化 • ヘモグロビン A1c（HbA1c）のベースラインからの変化 ＜インスリン分泌＞ • 高血糖クランプ法による第 1 相のインスリン分泌速度（first-phase insulin secretion rate：incremental $ISR_{0\text{-}8min}$）のベースラインからの変化

	• 高血糖クランプ法による第 2 相のインスリン分泌速度（second-phase insulin secretion rate：$ISR_{20\text{-}120min}$）のベースラインからの変化 • 高血糖クランプ法による総インスリン分泌速度（total insulin secretion rate：$ISR_{0\text{-}120min}$）のベースラインからの変化 • 高血糖クランプ法によるアルギニンに対するインスリン反応（incremental $insulinarginine_{0\text{-}10min}$ 及び incremental $insulinarginine_{0\text{-}30min}$）のベースラインからの変化 • 高血糖クランプ法による β 細胞グルコース感受性（glucose sensitivity：GS）のベースラインからの変化 • MTT 法による β 細胞 GS のベースラインからの変化 • MTT 法による一定グルコース濃度下のインスリン分泌速度（insulin secretion rate at fixed glucose concentration：ISR_g）のベースラインからの変化 ＜インスリン感受性＞ • 高インスリン正常血糖クランプ法による M 値のベースラインからの変化 ＜グルカゴン分泌＞ • MTT 法による空腹時及び食後グルカゴン濃度のベースラインからの変化（総 $AUC_{0\text{-}240min}$ 及び incremental $AUC_{0\text{-}240min}$） ＜摂食量＞ • 自由なビュッフェ形式での摂食量のベースラインからの変化
探索的目的	
＜安全性＞ 安全性及び忍容性	• 有害事象 • 臨床検査値に基づく安全性 • 低血糖事象の発現割合

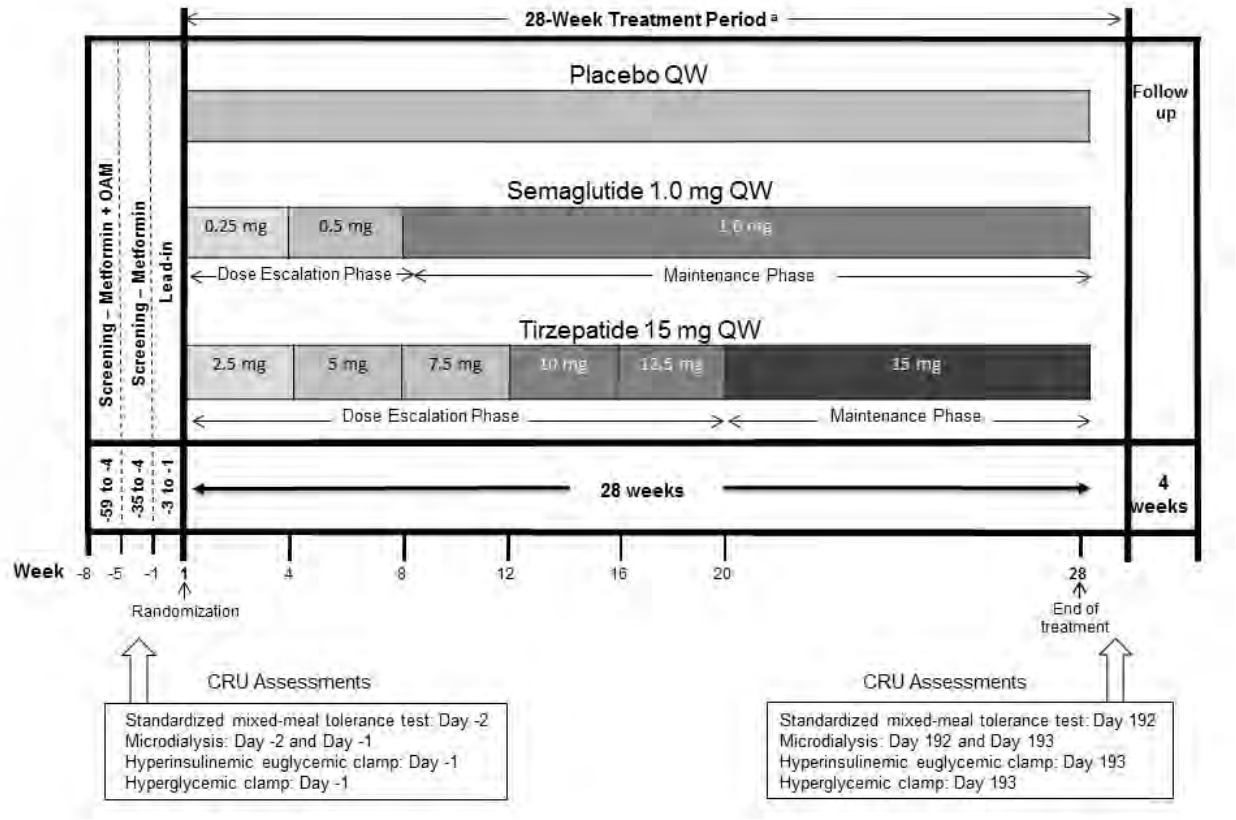
試験デザイン

本試験（I8F-MC-GPGT［GPGT］試験）は、T2DM 患者を対象とした、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。被験者は、tirzepatide 最大 15 mg、セマグルチド最大 1 mg、又はプラセボの週 1 回皮下投与を受けた。

本試験は以下の 3 つの期間で構成された（図 2.7.6.10-1）：

- スクリーニング及び導入期間：約 5～8 週間
- 投与期間：28 週間
- 安全性事後検査期間：4 週間

患者は、tirzepatide 15 mg 群、セマグルチド 1 mg 群、又はプラセボ群のいずれかに 3:3:2 の比で無作為に割り付けられた。スクリーニング及びウォッシュアウト後に、適格であったすべての患者が実施医療機関に入院し、無作為割付（1 日目）の前に必要なベースラインの処置を受けた。28 週間の投与期間終了の 4 週間後に、被験者の安全性を評価するための事後検査来院を実施した（図 2.7.6.10-1）。



Abbreviations: CRU = clinical research unit; OAM = oral antihyperglycemic medication; QW = once weekly.

[a] Patients who are being treated with other OAMs, in addition to metformin, should discontinue these other OAMs after their eligibility is established, and should complete a 4-week washout period. Once the 4-week washout period is completed, patients can be enrolled in the study. Screening for patients who need to undergo washout of an additional OAM may last from Day -59 to Day -4, inclusive. This period includes the required 4-week washout. Screening procedures may be performed before washout from Day -59 to Day -31.

図 2.7.6.10-1　試験デザイン（GPGT 試験）

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

本試験では、tirzepatide 15 mg とセマグルチド 1 mg 及びプラセボを比較した。治験薬はいずれも週 1 回皮下投与した。週 1 回の tirzepatide 投与を 2.5 mg で開始し（1 日目）、維持用量の 15 mg に達するまで 2.5 mg ずつ 4 週間間隔で漸増した。本試験の用量漸増法は tirzepatide の第 3 相試験

と同じであり、胃腸非忍容性のリスクを低減するように設計された。実薬対照薬であるセマグルチドの投与方法は、既承認の OZEMPIC®の添付文書に準拠した。

各被験者の試験期間は、スクリーニング期間を含めて約 40 週間であった。

被験者数

計画例数	少なくとも 99 例の評価可能な被験者が試験を完了するよう、117 例の患者を登録することとした。
無作為化例数及び治験薬の投与例数	117 例
試験完了例数	108 例

主な選択基準

スクリーニング時点で以下に該当する者

- 20 歳以上 74 歳以下の、男性又は女性
- 罹病期間が 6 ヵ月以上の T2DM 患者
- 安定した用量のメトホルミン療法を実施している患者
- Body mass index（BMI）が 25 kg/m^2 以上 45 kg/m^2 以下の患者

すべての選択除外基準は GPGT 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.1 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜有効性＞

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 ISR の総 0 分から 120 分までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}120min}$）を、グルコースの総 $AUC_{0\text{-}120min}$ 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（glucose infusion rate：GIR）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）。

cDI は、共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）モデルを用いて解析し、tirzepatide をプラセボ及びセマグルチドと比較した。従属変数である、対数変換した cDI のベースラインからの変化量は、最初にデータを対数変換し（すべての cDI 値が正の場合）、ベースラインからの変化量を算出した。独立変数には、因子として投与群を含め、また、対数変換したベースラインの cDI も含めた。推測統計量には、各投与群（tirzepatide、セマグルチド、プラセボ）の cDI の最小二乗平均値及び標準誤差、並びに投与群間の差の推定値及びその両側 95%信頼区間（CI）を含めた（original scale に換算）。Tirzepatide とプラセボの差の両側 95% CI の下限が 0 を超える場合、tirzepatide を投与したときの cDI の変化量はプラセボと比較して統計学的に有意に大きいと判断した。

感度解析として、対数変換していない original scale データの ANCOVA 解析、並びにベースラインからの変化量に対する Wilcoxon 符号付き順位検定及び順位変換したベースラインからの変化量に対する分散分析モデルを用いたノンパラメトリック法で解析した。HbA1c は、制限付き最

尤法（restricted maximum likelihood：REML）を用いた繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed effects model with repeated measurements：MMRM）で解析し、摂食量も同様の MMRM で解析した。

＜安全性＞

すべての有害事象の一覧表を作成し、有害事象を投与群別、重症度別、及び治験薬との因果関係別に要約した。すべての重篤な有害事象の一覧表を作成した。試験の中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧表を作成した。必要に応じて、特記すべき安全性のトピックに該当する有害事象又は注目すべき有害事象を発現した被験者の一覧表を作成又は要約した。低血糖事象を発現した被験者の一覧表を作成し、投与群別に要約した。バイタルサインは、計画された各来院での実測値及びベースラインからの変化量を記述統計で投与群別に要約した。バイタルサインの異常値の一覧表を作成した。

有害事象は MedDRA version 23.1 を用いて読み替えた。

2.7.6.10.2　試験成績

被験者集団

117 例が本試験に参加した。内訳は男性 86 例及び女性 31 例、平均年齢（標準偏差［standard deviation：SD］）は 61.9（6.9）歳であった。平均体重（SD）は 94.69（14.22）kg であり、BMI の平均値（SD）は 31.34（4.35）kg/m^2 であった。HbA1c の平均値（SD）は 7.80（0.63）%であり、T2DM の平均罹患期間（SD）は 11.35（6.20）年であった。ベースライン特性は、プラセボ群の体重及び BMI、並びにセマグルチド群の T2DM の罹病期間及び高齢者（65 歳以上）の人数で、他の群と数値的に差が見られたことを除けば、3 つの投与群間で類似していた。

被験者集団の詳細は GPGT 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.1 項）Table GPGT.4.3 に示す。

＜COVID-19 の影響＞

被験者 9 例の登録が新型コロナウイルス感染症（Coronavirus Disease 2019：COVID-19）による影響を受けた。治験実施計画書に基づき、これらの被験者では、登録再開後に再度スクリーニング検査を実施した。登録は 20■年 3 月 24 日に中断し、＊同年　5 月 14 日に再開された。本試験では、結果として全体のタイムラインが遅れたが、これ以外に COVID-19 による影響はなく、COVID-19 に関連する治験実施計画書からの逸脱はなかった。

有効性の結果

本試験に参加した 117 例のうち、15 例（tirzepatide 群：6 例、セマグルチド群：5 例、プラセボ群：4 例）は以下の理由によって、有効性の解析対象から除外された。

- 9 例（tirzepatide 群：4 例、セマグルチド群：1 例、プラセボ群：4 例）は、投与 28 週時の最終検査を実施せずに早期に中止したため、クランプ試験のデータが欠落した。
- セマグルチド群の 4 例は、ベースライン時に計画されていた高インスリン正常血糖クランプ法の手技を誤って実施したことにより、データが無効となった。

- Tirzepatide 群の 2 例は、cDI の算出に必要となる投与 28 週時の高血糖クランプ後のグルコースのデータが欠落した。

上記 15 例を除く 102 例を有効性解析対象集団とした。

被験者の集団の詳細は GPGT 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.1 項）第 4.1 項に示す。

＜主要評価項目＞

総 cDI のベースラインからの変化（プラセボ群との比較）

ベースライン時の cDI 値は、tirzepatide 群、セマグルチド群、及びプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.549）。投与 28 週時の cDI のベースラインからの変化量（推定された変化率）は、プラセボ群では 0 に近く（4.2%）、tirzepatide 群では 1.9（596.9%）であった。投与 28 週時の 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 tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった（推定された群間差［95% CI］：1.92［1.59、2.24］、p<0.001）（表 2.7.6.10-1）。

表 2.7.6.10-1 cDI 解析の要約（対数変換、ANCOVA モデルによる解析）（GPGT 試験）

Time Point Treatment	n	Geometric Mean (CV[%])	Mean (SD)	Estimate (SE)[a,b]	Within Treatment p-Value[a]	Between Treatment p-Value[b]
Actual Value of Clamp Disposition Index (pmol*m-2*L*min-2*kg-1 [body weight])						
Baseline						
Placebo	24	0.4 (51.30)	0.4 (0.19)	0.4 (0.04)		
SEMA 1 mg	39	0.3 (51.81)	0.4 (0.18)	0.3 (0.03)		
TZP 15 mg	39	0.3 (64.63)	0.4 (0.19)	0.3 (0.03)		0.549
Total	102	0.3 (56.53)	0.4 (0.19)			
Week 28						
Placebo	24	0.4 (47.16)	0.4 (0.17)	0.3 (0.03)		
SEMA 1 mg	39	1.4 (63.02)	1.7 (1.04)	1.4 (0.10)		
TZP 15 mg	39	2.2 (53.33)	2.5 (1.24)	2.3 (0.16)		
Percent Change from Baseline of Clamp Disposition Index (pmol*m-2*L*min-2*kg-1 [body weight])						
Week 28						
Placebo	24		5.7 (36.06)	4.23 (9.629)	0.655	
SEMA 1 mg	39		383.2 (212.80)	338.31 (31.631)	<.001	
TZP 15 mg	39		971.7 (2132.78)	596.85 (50.320)	<.001	
Pairwise Comparison			**Estimate Difference (SE)[a]**		**95% CI for Difference[a]**	**p-value[a]**
Change from Baseline of Clamp Disposition Index (pmol*m-2*L*min-2*kg-1 [body weight])						
Week 28						
SEMA 1 mg vs Placebo			1.08 (0.107)		(0.87, 1.29)	
TZP 15 mg vs Placebo			1.92 (0.166)		(1.59, 2.24)	
TZP 15 mg vs SEMA 1 mg			0.84 (0.192)		(0.46, 1.21)	
Percent Change from Baseline of Clamp Disposition Index (pmol*m-2*L*min-2*kg-1 [body weight])						
Week 28						
SEMA 1 mg vs Placebo			320.52 (49.362)		(233.13, 430.82)	<.001
TZP 15 mg vs Placebo			568.56 (78.557)		(429.51, 744.13)	<.001
TZP 15 mg vs SEMA 1 mg			58.99 (16.220)		(29.85, 94.66)	<.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; CV = coefficient of variation; n = number of patients in the population with baseline and postbaseline value at the specified time point; SD = standard deviation; SE = standard error; SEMA = semaglutide; TZP = tirzepatide.

[a] ANCOVA model for endpoint measures: log(Variable) = log(Baseline) + Treatment (Type III sum of squares).

[b] ANOVA model for baseline measures: log(Variable) = Treatment (Type III sum of squares).

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

Note 2: ANCOVA and ANOVA analyses on log-transformed data then converted back to original scale.

＜主な副次評価項目＞

総 cDI のベースラインからの変化（セマグルチド群との比較）

投与 28 週時の cDI のベースラインからの変化量（推定された変化率）は、セマグルチド群及び tirzepatide 群で、それぞれ 1.1（338.3%）及び 1.9（596.9%）であった。投与 28 週時の 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 tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった（推定された群間差［95% CI］：0.84［0.46、1.21］、p<0.001）（表 2.7.6.10-1）。

HbA1c のベースラインからの変化

ベースライン時の HbA1c は、3 つの投与群間で同程度であった。投与 28 週時の HbA1c のベースラインからの低下量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較していずれも tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。

投与 28 週時の HbA1c（%）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	-2.33（-2.58、-2.08）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	-0.41（-0.63、-0.19）	<0.001

高血糖クランプ法による incremental $ISR_{0\text{-}8min}$ のベースラインからの変化

ベースライン時の $ISR_{0\text{-}8min}$ は、セマグルチド群及び tirzepatide 群と比較してプラセボ群で高かった（p<0.05）。投与 28 週時の incremental $ISR_{0\text{-}8min}$ のベースラインからの増加量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較していずれも tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。

投与 28 週時の incremental $ISR_{0\text{-}8min}$（pmol/min/m^2）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	225.7（165.8、285.7）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	77.9（28.0、127.8）	0.003

高血糖クランプ法による $ISR_{20\text{-}120min}$ のベースラインからの変化

ベースライン時の $ISR_{20\text{-}120min}$ に 3 つの投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.211）。投与 28 週時の $ISR_{20\text{-}120min}$ のベースラインからの増加量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。

投与 28 週時の $ISR_{20\text{-}120min}$（pmol/min/m^2）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	411.69（366.99、456.39）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	110.43（56.81、164.05）	<0.001

高血糖クランプ法による $ISR_{0\text{-}120min}$ のベースラインからの変化

全試験期間での $ISR_{0\text{-}120min}$ から、投与 28 週時の β 細胞 ISR のベースラインからの増加量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較していずれも tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。

投与 28 週時の $ISR_{0\text{-}120min}$（pmol/min/m^2）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	381.23（339.29、423.17）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	102.09（51.84、152.33）	<0.001

高血糖クランプ法によるアルギニンに対するインスリン反応（incremental $insulinarginine_{0\text{-}10min}$ 及び incremental $insulinarginine_{0\text{-}30min}$）のベースラインからの変化

投与 28 週時のアルギニンに対する β 細胞反応は、プラセボ群と比較して tirzepatide 群でベースラインから統計学的に有意に改善した。Tirzepatide 群とセマグルチド群の間に統計学的に有意な差は認められなかった。投与 28 週時の incremental $insulinarginine_{0\text{-}10min}$（pmol/L）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	301.7（149.9、453.4）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	-76.6（-205.5、52.3）	0.241

投与 28 週時のアルギニンに対する β 細胞反応は、プラセボ群と比較して tirzepatide 群でベースラインから統計学的に有意に改善した。Tirzepatide 群とセマグルチド群の間に統計学的に有意な差は認められなかった。

投与 28 週時の incremental $insulinarginine_{0\text{-}30min}$（pmol/L）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	400.6（270.1、531.0）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	1.5（-110.8、113.7）	0.979

高血糖クランプ法による β 細胞 GS のベースラインからの変化

ベースライン時の高血糖クランプ法による β 細胞 GS は、セマグルチド群及び tirzepatide 群と比較してプラセボ群でわずかに高かった（$p>0.05$）。投与 28 週時の高血糖クランプ法による β 細胞 GS のベースラインからの増加量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較していずれも tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。

投与 28 週時の高血糖クランプ法による β 細胞 GS（pmol/min/m²/[mmol/L]）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	76.7（64.1、89.2）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	15.1（4.4、25.8）	0.006

高インスリン正常血糖クランプ法による M 値のベースラインからの変化

ベースライン時の高インスリン正常血糖クランプ法による M 値は、3 つの投与群間で同程度であった。投与 28 週時の高インスリン正常血糖クランプ法による M 値のベースラインからの増加量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較していずれも tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。

投与 28 週時の高インスリン正常血糖クランプ法による M 値（μmol/min/kg［体重］）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	19.8（13.4、26.1）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	8.5（3.0、14.0）	0.003

MTT 法による空腹時及び食後血糖値（総 $AUC_{0\text{-}240min}$ 及び incremental $AUC_{0\text{-}240min}$）のベースラインからの変化

MTT 法による血糖値を図 2.7.6.10-2 に示す。

ベースライン時の投与群間の空腹時血糖値に大きな違いは認められなかった。投与 28 週時の空腹時血糖値のベースラインからの低下量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。

投与 28 週時の空腹時血糖値（mmol/L）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	-2.61（-3.03、-2.19）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	-0.50（-0.85、-0.14）	0.006

ベースライン時の食後血糖値（総 $AUC_{0\text{-}240min}$）は各群で同程度であった（p>0.05）。投与 28 週時の食後血糖値（総 $AUC_{0\text{-}240min}$）の低下量は、プラセボ群と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった（p<0.001）。食後血糖値（総 $AUC_{0\text{-}240min}$）のベースラインから投与 28 週時までの低下量は、セマグルチド群と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった（p=0.002）。

投与 28 週時の MTT 法による食後血糖値（総 $AUC_{0\text{-}240min}$）（[mmol/L]*min）のベースラインからの変化量を以下に示す。

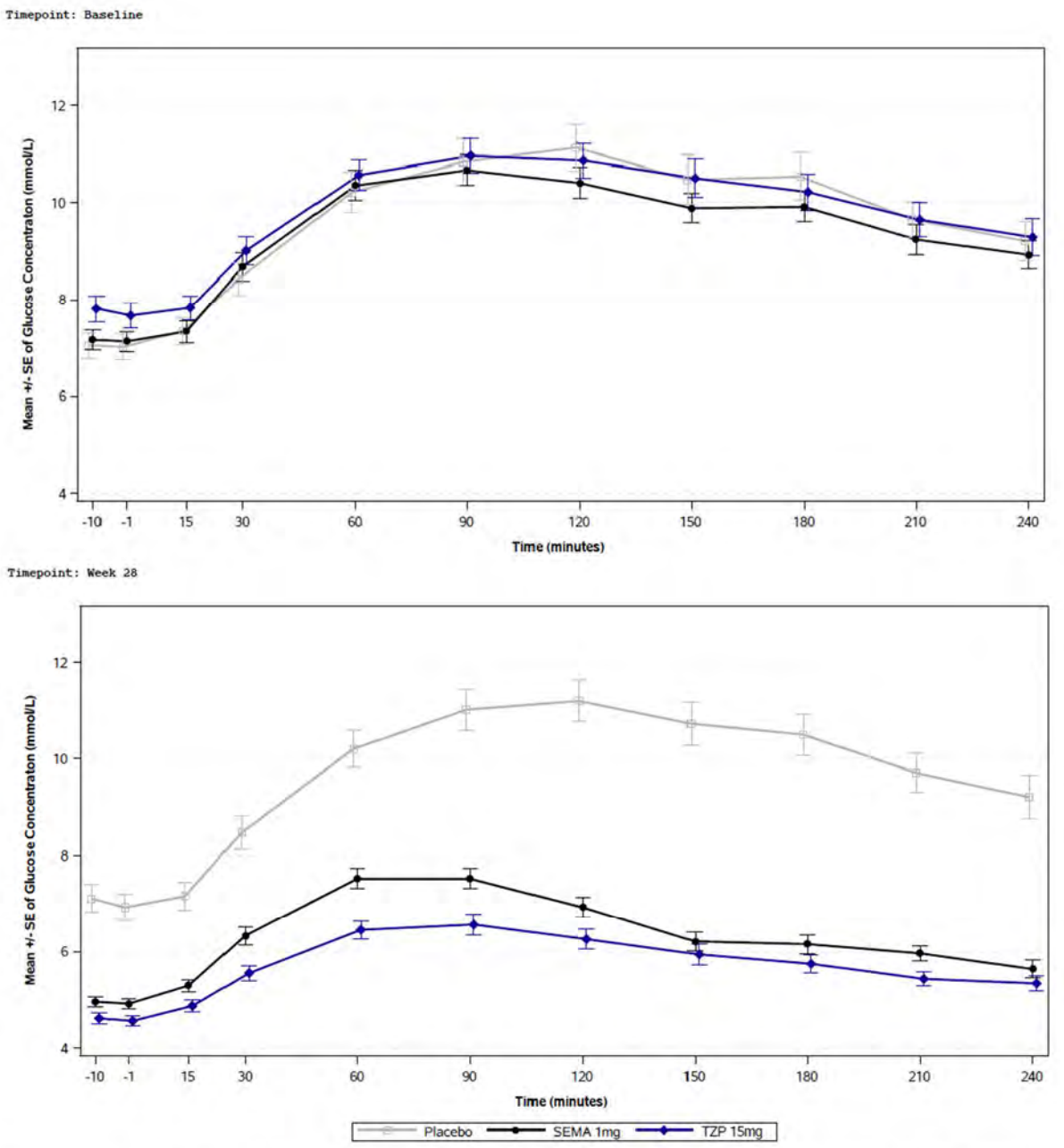
	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	-992.1（-1123.5、-860.8）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	-176.4（-288.3、-64.4）	0.002

ベースライン時の食後血糖値（incremental $AUC_{0\text{-}240min}$）は、プラセボ群と比較して tirzepatide 群でやや低く、両群間に統計学的に有意な差が認められたが、許容可能な程度に一致していた。

投与 28 週時の食後血糖値（incremental $AUC_{0\text{-}240min}$）はプラセボ群でベースラインから統計学的に有意に増加（悪化）したが（p=0.003）、tirzepatide 群及びセマグルチド群ではいずれもベースラインから統計学的に有意に低下（改善）した（p<0.001）。食後血糖値（incremental $AUC_{0\text{-}240min}$）のベースラインから投与 28 週時までの低下量は、セマグルチド群と比較して tirzepatide 群で数値的に大きかった（-51.3、95% CI［-114.5、11.9］、p=0.11）。

投与 28 週時の MTT 法による食後血糖値（incremental $AUC_{0\text{-}240min}$）（[mmol/L]*min）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	-373.7（-449.6、-297.8）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	-51.3（-114.5、11.9）	0.11



Abbreviations: mmol/L = millimole per liter; SE = standard error; SEMA = semaglutide; SI = International System of Units; sMMTT = standardized mixed-meal tolerance test; TZP = tirzepatide.

Note: Subjects with any non-missing baseline values and any non-missing post-baseline values of the response variable were included in the analysis.

図 2.7.6.10-2　MTT 法による血糖値（GPGT 試験）

<u>MTT 法による β 細胞 GS のベースラインからの変化</u>

ベースライン時の MTT 法による β 細胞 GS は、3 つの投与群間で同程度であった（$p>0.05$）。投与 28 週時の MTT 法による β 細胞 GS のベースラインからの増加量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較していずれも tirzepatide 群で数値的に大きかったが、統計学的に有意な差は認められなかった。

投与 28 週時の MTT 法による β 細胞 GS（pmol/min/m^2/[mmol/L]）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	13.5（-1.3、28.4）	0.074
Tirzepatide 群対セマグルチド群	1.4（-11.1、13.9）	0.822

MTT 法による ISRg のベースラインからの変化

投与 28 週時の MTT 法による一定グルコース濃度下の ISR のベースラインからの増加量は、プラセボ群と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。また、セマグルチド群と比較して tirzepatide 群で数値的に大きかったが、統計学的に有意な差は認められなかった。

投与 28 週時の MTT 法による一定グルコース濃度下（7.2 mmol/L）の ISR（pmol/min/m^2）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	153.0（114.1、192.0）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	27.0（-5.6、59.7）	0.103

MTT 法による空腹時及び食後インスリン（総 $AUC_{0\text{-}240min}$ 及び incremental $AUC_{0\text{-}240min}$）のベースラインからの変化

MTT 法によるインスリン値を図 2.7.6.10-3 に示す。

ベースライン時の空腹時インスリン値はプラセボ群と比較してセマグルチド群で低く、両群間に統計学的に有意な差が認められたが（p=0.031）、tirzepatide 群とプラセボ群及び tirzepatide 群とセマグルチド群では同程度であった。投与 28 週時の空腹時インスリン値は、プラセボ群ではベースラインから数値的に低下し、tirzepatide 群及びセマグルチド群では統計学的に有意に低下した（p<0.001）。投与 28 週時の空腹時インスリン値のベースラインからの低下量は、プラセボ群と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった（p=0.002）。また、セマグルチド群と比較して tirzepatide 群で数値的に大きかったが、統計学的に有意な差は認められなかった（-4.2、95% CI［-12.0、3.5］、p=0.282）。

投与 28 週時の空腹時インスリン値（pmol/L）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	-14.5（-23.9、-5.2）	0.002
Tirzepatide 群対セマグルチド群	-4.2（-12.0、3.5）	0.282

ベースライン時の食後インスリン値（総 $AUC_{0\text{-}240min}$）は、tirzepatide 群及びセマグルチド群と比較してプラセボ群で統計学的に有意に高かった（tirzepatide 群との比較：p=0.006、セマグルチド群との比較：p=0.014）。なお、tirzepatide 群及びセマグルチド群は同程度であった。投与 28 週時の食後インスリン値（総 $AUC_{0\text{-}240min}$）はすべての投与群でベースラインから低下し、tirzepatide 群及びセマグルチド群では統計学的に有意な低下が認められた（tirzepatide 群：p<0.001、セマグルチド群：p=0.007、プラセボ群：p=0.741）。投与 28 週時の食後インスリン値（総 $AUC_{0\text{-}}$

$_{240min}$）の低下率は、tirzepatide 群で約 36%、セマグルチド群で約 14%であった。食後インスリン値（総 $AUC_{0-240min}$）のベースラインから投与 28 週時までの低下量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。

投与 28 週時の MTT 法による食後インスリン値（総 $AUC_{0-240min}$）（[pmol/L]*min）のベースラインからの変化量を以下に示す。

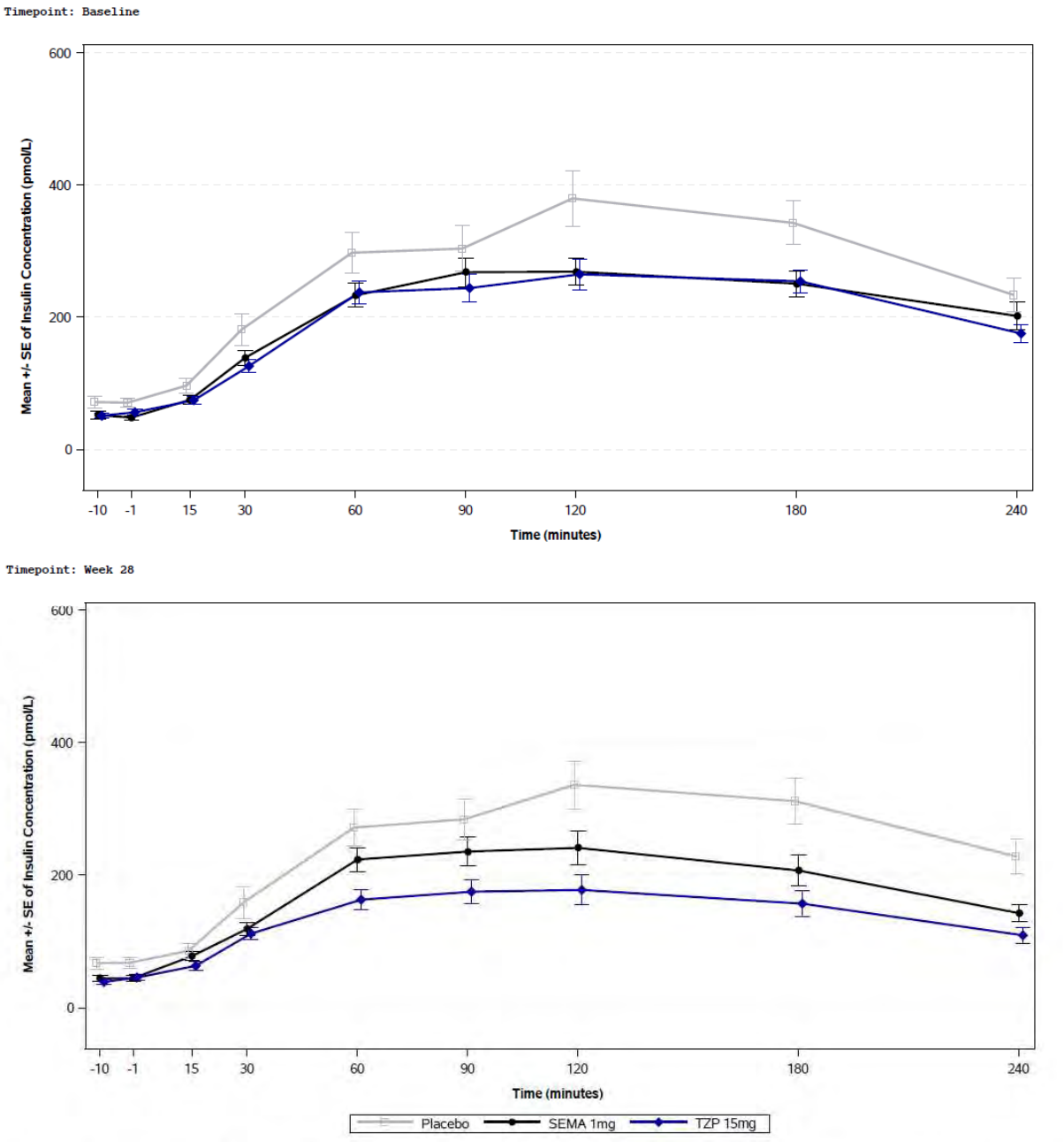
	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	-18773.9（-28452.5、-9095.3）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	-12264.9（-20263.2、-4266.7）	0.003

incremental $AUC_{0-240min}$ の上昇幅で評価したインスリン分泌増加でも、総 $AUC_{0-240min}$ と同様の結果が認められた。ベースライン時の食後インスリン値（incremental $AUC_{0-240min}$）は、tirzepatide 群及びセマグルチド群と比較してプラセボ群で統計学的に有意に高かった（tirzepatide 群との比較：p=0.005、セマグルチド群との比較：p=0.018）。なお、tirzepatide 群及びセマグルチド群では同程度であった（p>0.05）

投与 28 週時の食後インスリン値（incremental $AUC_{0-240min}$）はプラセボ群ではベースラインから数値的に低下し、tirzepatide 群及びセマグルチド群では統計学的に有意に低下した（tirzepatide 群：p<0.001、セマグルチド群：p=0.036、プラセボ群：p=0.654）。投与 28 週時の食後インスリン値（incremental $AUC_{0-240min}$）の低下率は、tirzepatide 群で約 41%、セマグルチド群で約 13%であった。食後インスリン値（incremental $AUC_{0-240min}$）のベースラインから投与 28 週時までの低下量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。

投与 28 週時の MTT 法による食後インスリン値（incremental $AUC_{0-240min}$）（[pmol/L]*min）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	-15610.1（-24221.8、-6998.3）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	-11845.1（-18952.7、-4737.6）	0.001



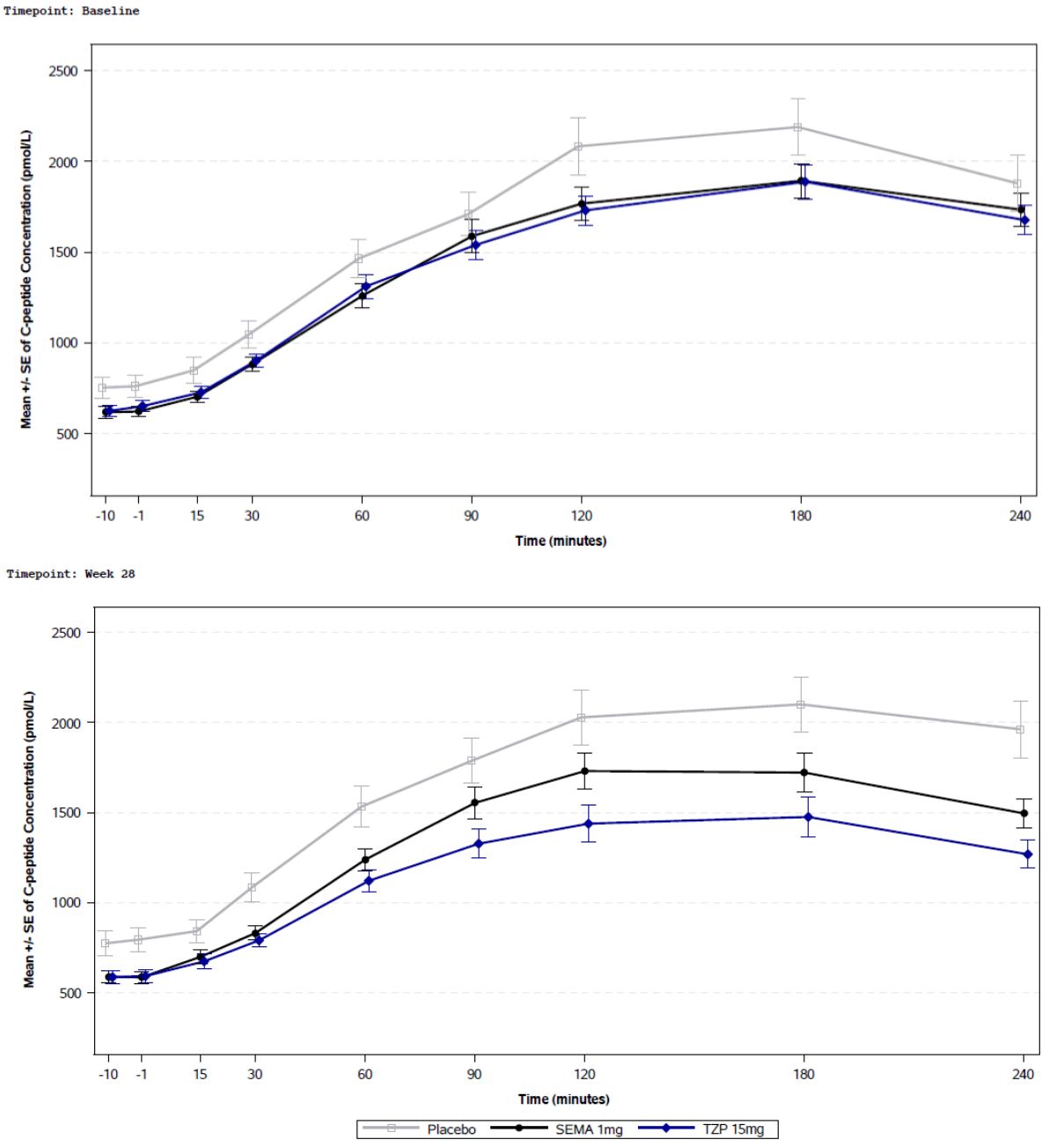
Abbreviations: pmol/L = picomole per liter; SE = standard error; SEMA = semaglutide; SI = International System of Units; sMMTT = standardized mixed-meal tolerance test; TZP = tirzepatide.

Note: Subjects with any non-missing baseline values and any non-missing post-baseline values of the response variable were included in the analysis.

図 2.7.6.10-3　MTT 法によるインスリン値（GPGT 試験）

MTT 法による C ペプチド値の変化

ベースライン時の MTT 法による空腹時 C ペプチド値にはわずかに群間差が認められたが、食後の上昇幅は同程度であった（図 2.7.6.10-4）。投与 28 週時にも空腹時 C ペプチド値の群間差が認められたが、投与 28 週時では投与群別に異なる上昇幅が認められ（図 2.7.6.10-4）、総 C ペプチド値の上昇幅の低下が薬剤投与によって誘導されたことを示している。



Abbreviations: pmol/L = picomole per liter; SE = standard error; SEMA = semaglutide; sMMTT = standardized mixed-meal tolerance test; SI = International System of Units; TZP = tirzepatide.

Note: Subjects with any non-missing baseline values and any non-missing post-baseline values of the response variable were included in the analysis.

図 2.7.6.10-4　MTT 法による C ペプチド値（GPGT 試験）

MTT 法による空腹時及び食後グルカゴン濃度のベースラインからの変化量（総 $AUC_{0\text{-}240min}$ 及び incremental $AUC_{0\text{-}240min}$）

投与 28 週時の MTT 法による空腹時グルカゴン濃度のベースラインからの低下量は、プラセボ群と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。また、セマグルチド群と比較して tirzepatide 群で数値的に大きかった。

投与 28 週時の MTT 法による空腹時グルカゴン濃度（pmol/L）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	-4.5（-6.3、-2.6）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	-0.8（-2.4、0.7）	0.277

投与 28 週時の MTT 法による食後グルカゴン濃度（総 $AUC_{0\text{-}240min}$）のベースラインからの低下量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。

投与 28 週時の MTT 法による食後グルカゴン濃度（総 $AUC_{0\text{-}240min}$）（[pmol/L]*min）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	-1787.5（-2249.0、-1325.9）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	-552（-935.8、-168.2）	0.005

投与 28 週時の MTT 法による食後グルカゴン濃度（incremental $AUC_{0\text{-}240min}$）のベースラインからの低下量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。

投与 28 週時の MTT 法による食後グルカゴン濃度（incremental $AUC_{0\text{-}240min}$）（[pmol/L]*min）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	-637.7（-925.2、-350.2）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	-341.6（-585.2、-97.9）	0.006

自由なビュッフェ形式での摂食量のベースラインからの変化

ベースライン時の摂食量は、3 つの投与群間で同程度であった。投与 28 週時の摂食量のベースラインからの低下量は、プラセボ群と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。摂食量のベースラインからの低下量は、セマグルチド群と比較して tirzepatide 群で数値的に大きかったが、統計学的に有意な差は認められなかった。

投与 28 週時の摂食量（kcal）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	-309.8（-423.0、-196.6）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	-64.3（-160.3、31.7）	0.187

安全性の結果

本試験に参加した 117 例全例を安全性の解析に含めた。

試験期間中に報告されたすべての有害事象の発現割合は、tirzepatide 群（95.6%［43 例］）及びセマグルチド群（97.7%［43 例］）で類似していた。有害事象はプラセボ群（78.6%［22 例］）

と比較して、tirzepatide 群及びセマグルチド群で多く認められた。有害事象の重症度は、プラセボ群で認められた高度の有害事象 1 件を除いてすべて軽度又は中等度であった（表 2.7.6.10-2）。

表 2.7.6.10-2　治験薬との因果関係を問わない有害事象の概要（GPGT 試験）

Treatment arm	Number of patients [%] with adverse events	Severity	Number of adverse events[a] [number of patients with adverse events] (percentage of patients with adverse events)		
			Overall	Serious	Leading to discontinuation
TZP 15 mg (N=45)	43 [95.6]	Mild	191 [42] (93.3)	0 [0] (0.0)	0 [0] (0.0)
		Moderate	42 [22] (48.9)	1 [1] (2.2)	1 [1] (2.2)
		Severe	0 [0] (0.0)	0 [0] (0.0)	0 [0] (0.0)
		Total	233 [43] (95.6)	1 [1] (2.2)	1 [1] (2.2)
SEMA 1 mg (N=44)	43 [97.7]	Mild	235 [42] (95.5)	0 [0] (0.0)	0 [0] (0.0)
		Moderate	40 [19] (43.2)	0 [0] (0.0)	0 [0] (0.0)
		Severe	0 [0] (0.0)	0 [0] (0.0)	0 [0] (0.0)
		Total	275 [43] (97.7)	0 [0] (0.0)	0 [0] (0.0)
Placebo (N=28)	22 [78.6]	Mild	93 [20] (71.4)	0 [0] (0.0)	0 [0] (0.0)
		Moderate	14 [10] (35.7)	1 [1] (3.6)	2 [2] (7.1)
		Severe	1 [1] (3.6)	1 [1] (3.6)	1 [1] (3.6)
		Total	108 [22] (78.6)	2 [2] (7.1)	3 [3] (10.7)
Overall (N=117)	108 [92.3]	Mild	519 [104] (88.9)	0 [0] (0.0)	0 [0] (0.0)
		Moderate	96 [51] (43.6)	2 [2] (1.7)	3 [3] (2.6)
		Severe	1 [1] (0.9)	1 [1] (0.9)	1 [1] (0.9)
		Total	616 [108] (92.3)	3 [3] (2.6)	4 [4] (3.4)

Abbreviations: N = number of patients; SEMA = semaglutide; TZP = tirzepatide.

[a] Only the maximum severity of each adverse event is reported.

＜死亡及び重篤な有害事象＞

試験期間中に死亡は認められなかった。

重篤な有害事象が 3 件認められた（tirzepatide 群 1 例、プラセボ群 2 例）。各被験者の詳細を表 2.7.6.10-3 に示す。

表 2.7.6.10-3　重篤な有害事象の詳細（GPGT 試験）

Last treatment prior to SAE	Study Day at Onset[a]	MedDRA preferred term	Severity	Event relationship	Action taken with study treatment
Placebo	13	Subacute pancreatitis（亜急性膵炎）	Moderate	Study treatment	Drug withdrawn
Placebo	29	Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞）	Severe	Study treatment, Other Medical Condition	Drug withdrawn
TZP 12.5 mg	118	Ureterolithiasis（尿管結石症）	Moderate	Other Medical Condition	Not applicable

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; TZP = tirzepatide.

[a] Derived based on the first dose of study drug administered on Day 1.

MedDRA version 23.1

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

4 例（tirzepatide 群 1 例、プラセボ群 3 例）が有害事象により試験を中止した。

1 日目に tirzepatide の初回投与を受けた 6[redacted]歳の[redacted]は、5 日目に中等度の下痢が発現した。加えて、おくび、悪心、嘔吐、背部痛、上咽頭炎、便秘、及び頭痛が発現し、34 日目に試験を中止した。

有害事象により試験を中止した他の 3 例はプラセボ群の被験者であり、このうち 2 例では重篤な有害事象が認められた（表 2.7.6.10-3）。残りの 1 例は 4[redacted]歳[redacted]であり、141 日目（投与 21 週時）に中等度の HbA1c 高値が認められ、170 日目に試験を中止した。

治験薬の投与中止に至った被験者の詳細は GPGT 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.1 項）第 8.1. 項に示す。

＜比較的よく見られる有害事象＞

比較的よく見られた有害事象は、悪心、下痢、消化不良、おくび、便秘、上腹部痛、及び腹部膨満を含む胃腸関連有害事象、並びに食欲減退であった。本試験で 10 例超に認められた有害事象の概要を表 2.7.6.10-4 に示す。

表 2.7.6.10-4　本試験で 10 例超に認められた有害事象の概要（GPGT 試験）

MedDRA preferred term		Number of adverse events[a] [number of patients with adverse events] (percentage of patients with adverse events)		
		Placebo (N=28)	SEMA 1 mg (N=44)	TZP 15 mg (N=45)
食欲減退	Decreased appetite	7 [7] (25.0)	34 [31] (70.5)	29 [27] (60.0)
注射部位血腫	Injection site haematoma	20 [12] (42.9)	21 [12] (27.3)	21 [12] (26.7)
悪心	Nausea	8 [7] (25.0)	22 [13] (29.5)	22 [11] (24.4)
下痢	Diarrhoea	8 [6] (21.4)	17 [13] (29.5)	10 [9] (20.0)
早期満腹	Early satiety	6 [6] (21.4)	12 [12] (27.3)	16 [16] (35.6)
消化不良	Dyspepsia	3 [2] (7.1)	23 [14] (31.8)	3 [3] (6.7)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	3 [3] (10.7)	14 [8] (18.2)	8 [7] (15.6)
頭痛	Headache	5 [5] (17.9)	11 [7] (15.9)	5 [4] (8.9)
疲労	Fatigue	2 [2] (7.1)	11 [10] (22.7)	6 [5] (11.1)
おくび	Eructation	0	8 [8] (18.2)	9 [8] (17.8)
便秘	Constipation	0	10 [8] (18.2)	6 [6] (13.3)
上腹部痛	Abdominal pain upper	3 [3] (10.7)	6 [4] (9.1)	5 [5] (11.1)
腹部膨満	Abdominal distension	1 [1] (3.6)	5 [5] (11.4)	5 [5] (11.1)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of patients with adverse event; N = number of patients who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; SEMA = semaglutide; TZP = tirzepatide.

[a] Adverse events with a change of severity are counted only 1 time at the highest severity.

MedDRA version 23.1

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

低血糖

重症低血糖又は重篤な低血糖は報告されなかった。最も発現割合の高かった低血糖事象はレベル 1（血糖値が 70 mg/dL 以下かつ 54 mg/dL 以上）であり、いずれも無症候性であった。Tirzepatide 群の 3 例（6.7%）で臨床的に重要な低血糖 6 件（レベル 2：血糖値が 54 mg/dL 未満）が認められ、このうち 1 件は症候性であった。セマグルチド群では臨床的に重要な低血糖は 1 例のみに認められた。

重症持続性高血糖

重症持続性高血糖は認められなかった。しかし、プラセボ群の 1 例が HbA1c 高値のため試験を中止した。

膵関連の安全性

プラセボ群の 1 例で中等度の亜急性膵炎の報告があり、後に臨床事象判定委員会によっても同様に評価された。入院を要することから亜急性膵炎は重篤と判断された。本被験者は軽度の膵仮性嚢胞も合併した。

甲状腺関連の安全性

試験期間中に甲状腺悪性腫瘍又は C 細胞過形成の発現は認められなかった。

心血管系の安全性

試験期間中にプラセボ群 1 例で急性心筋梗塞（非 ST 上昇）の報告があり、外部判定委員会によっても同様に評価された。本被験者では、2 件の経皮的冠動脈形成術を受けていたことが外部判定委員会による評価で確認された。

バイタルサイン及び心電図

2 例で心伝導障害の可能性のある有害事象が認められた。セマグルチド群の 1 例は中等度の動悸を発現した。プラセボ群の 1 例は失神を発現したが、治験薬の投与後に発現した事象ではなかった。

糖尿病性網膜症の合併症

セマグルチド群の 1 例で軽度の霧視、tirzepatide 群の 1 例で軽度の視力障害の発現が認められ、糖尿病網膜症の合併症を示唆する徴候とされたが、いずれの被験者でも網膜症とは診断されなかった。

肝胆道系障害

プラセボ群の 1 例で、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の軽度の増加が認められた。超音波検査にて脂肪肝及び胆嚢腫大が認められた。

胃腸関連有害事象

上述のプラセボ群 1 例の亜急性膵炎 1 件を除き、重篤又は高度の胃腸関連有害事象は認められなかった。

腎機能関連の安全性

試験期間中に急性の腎機能関連事象は認められなかった。

代謝性アシドーシス

試験期間中に代謝性アシドーシス事象は認められなかった。

切断及び末梢血行再建術

試験期間中に切断及び末梢血行再建の有害事象は認められなかった。

大うつ病性障害及び自殺念慮

セマグルチド群の 1 例で中等度のうつ病が認められた。Tirzepatide 群の 1 例で軽度の抑うつ気分が認められた。

アレルギー及び過敏症反応

プラセボ群の 1 例で軽度の標的状発疹が認められた。本事象は治験薬との因果関係なしと判断され、投与中止には至らなかった。

注射部位反応

専用電子症例報告書に基づく注射部位反応関連事象の発現割合は低く（3 例［2.6%］、7 件）、tirzepatide 群及びセマグルチド群間で同程度であり、プラセボ群では認められなかった。

2.7.6.10.3　結論

本試験では、セマグルチド群及びプラセボ群と比較して、tirzepatide 群でインスリン感受性及びインスリン分泌の値の顕著な改善が示された。インスリン分泌の顕著な低下を伴う経口負荷試験での血糖コントロールの改善はHbA1c の状況と体重減少（主に脂肪量減少による）に関連して生じ、tirzepatide 群及びセマグルチド群で認められたが、tirzepatide 群でより顕著であった。

本試験で確認された tirzepatide の安全性は、開発プログラムの他試験で認められた安全性と一貫していた。

2.7.6.11　I8F-JE-GPGC 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.2 項）

標題

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

2.7.6.11.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

2 施設（日本）

試験実施期間

2017 年 11 月 15 日（最初の被験者の登録日）～2018 年■月■日（最後の被験者の治験終了日）

開発の相

第 1 相

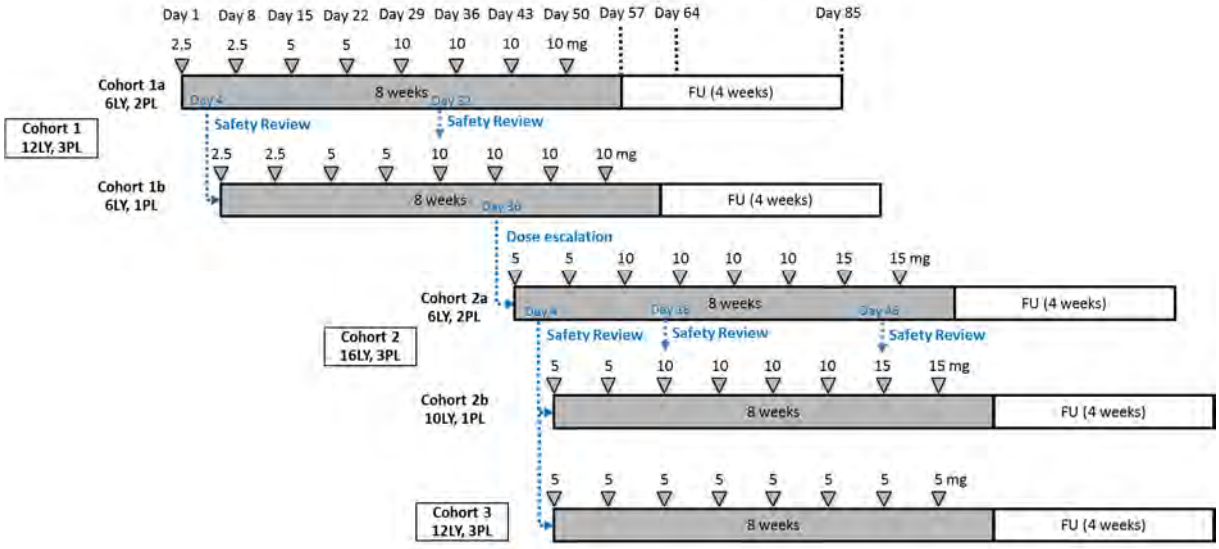
目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
＜安全性＞ 日本人 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus：T2DM）患者に tirzepatide を反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を検討すること	有害事象
副次目的	
＜薬物動態＞ 日本人 T2DM 患者に tirzepatide を反復皮下投与したときの薬物動態（PK）を評価すること	血漿中 tirzepatide の濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高濃度（C_{max}）
＜薬力学＞ 日本人 T2DM 患者に tirzepatide を反復皮下投与したときの薬力学（PD）を評価すること	空腹時血漿グルコース値

試験デザイン

本試験（I8F-JE-GPGC［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、用量漸増反復投与試験であった。

本試験は 3 つのコホートで構成された。組入れから最大 28 日間のスクリーニング期間、8 週間の投与期間（tirzepatide 又はプラセボの週 1 回皮下投与を受けた）、及び 4 週間の事後検査期間で構成された（図 2.7.6.11-1）。被験者は、3 つの用量レジメンの tirzepatide 及びプラセボの 4 つの投与群のいずれかに無作為に割り付けられた。



Abbreviations: LY = tirzepatide; PL = placebo; FU = follow-up.

図 2.7.6.11-1　GPGC 試験の試験デザイン

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

本試験では、tirzepatide を週 1 回皮下投与し、プラセボと比較した。各コホートの治験薬の用量を以下に示す。

コホート 1	Tirzepatide 2.5/5/10 mg 漸増群	Tirzepatide を用量漸増レジメンで、2.5 mg から開始し 2 週間投与後、5 mg を 2 週間、続けて 10 mg を 4 週間投与した
	プラセボ群	Tirzepatide 2.5/5/10 mg 漸増群と液量を一致させたプラセボ（生理食塩液）を 8 週間投与
コホート 2	Tirzepatide 5/10/15 mg 漸増群	Tirzepatide を用量漸増レジメンで、5 mg から開始し 2 週間投与後、10 mg を 4 週間、続けて 15 mg を 2 週間投与した
	プラセボ群	Tirzepatide 5/10/15 mg 漸増群との液量を一致させたプラセボ（生理食塩液）を 8 週間投与
コホート 3	Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 5 mg を 8 週間投与
	プラセボ群	Tirzepatide 5 mg 群と液量を一致させたプラセボ（生理食塩液）を 8 週間投与

治験薬は腹壁の皮下組織に注射投与した。注射部位は、腹壁上の 4 つの部位（左右上腹部、左右下腹部）の間で毎週変更した。

被験者数

	Tirzepatide	プラセボ	合計
計画例数	—	—	49 例
無作為化例数	39 例	9 例	48 例
治験薬の投与例数（1 回以上）	39 例	9 例	48 例
試験完了例数	37 例	9 例	46 例

主な選択基準

- 男性又は女性の日本人 T2DM 患者
- スクリーニング時点で、20 歳以上 70 歳以下である患者

- スクリーニング時の Body Mass Index（BMI）が 20.0 kg/m2 以上 35.0 kg/m2 以下である患者
- 組入れの 1 年以上前に T2DM と診断されていて、食事療法及び運動療法のみ行っている、又は経口血糖降下薬（メトホルミン又は DPP-4 阻害薬［オマリグリプチン、トレラグリプチン、リナグリプチンを除く］）による単独療法を行っており、3 ヵ月以上状態が安定している患者。ただし、経口血糖降下薬は治験薬投与 28 日以上前に中止していなければならない。

すべての選択除外基準は GPGC 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.2 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜安全性＞

治験薬及び治験手順との因果関係が否定できないすべての有害事象を一覧表に示した。有害事象は MedDRA version 20.0 を用いて読み替えた。

＜薬物動態＞

ノンコンパートメント法で tirzepatide の PK パラメータを算出し、記述統計量を要約した。主要な PK パラメータとして、血漿中 tirzepatide の C_{max}、AUC、及び最高濃度到達時間（t_{max}）を算出した。また、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス、及び見かけの分布容積などのその他のパラメータも算出した。

＜薬力学＞

ベースライン値で補正したパラメータを含むすべての PD パラメータを投与群及び投与日別に要約した。空腹時血漿グルコース値及びインスリン値に対する tirzepatide の影響を、投与群ごとに探索的に評価した。経口ブドウ糖負荷試験（oral glucose tolerance test：OGTT）で得た血清グルコース値及びインスリン値の 0 時間から 2 時間までの AUC（AUC_{0-2}）を台形法で算出した。その他のパラメータと同様に、AUC_{0-2} 及び各被験者の特定の測定時点での tirzepatide 濃度の実測値も、ベースライン値に基づいて補正した。ベースライン値には、分析するパラメータに応じて投与前日又は 1 日目の濃度を用いた。食事開始時の血清グルコース値及びインスリン値で補正した AUC（AUC_{0-2}）を incremental AUC（$iAUC_{0-2}$）として求めた。

2.7.6.11.2　試験成績

被験者集団

48 例の日本人 T2DM 患者が無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた。投与群別の例数を以下に示す。

- Tirzepatide 2.5/5/10 mg 漸増群（コホート 1）：12 例
- Tirzepatide 5/10/15 mg 漸増群（コホート 2）：16 例
- Tirzepatide 5 mg 群（コホート 3）：11 例
- プラセボ群：9 例

Tirzepatide 2.5/5/10 mg 漸増群（コホート 1）及び tirzepatide 5/10/15 mg 漸増群（コホート 2）の各 1 例が試験を中止し、46 例が試験を完了した。

本試験に参加した 48 例のベースライン特性は投与群間でおおむね類似していた。男性 47 例及び女性 1 例であり、平均年齢（標準偏差［standard deviation：SD］）は 57.4（8.8）歳であった。組入れ時の T2DM の平均罹患期間（SD）は 8.5（4.4）年、ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c：HbA1c）の平均値（SD）は 8.0（0.8）%、平均体重（SD）は 72.3（10.4）kg、BMI の平均値（SD）は 25.4（3.2）kg/m^2 であった。被験者集団の詳細は GPGC 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.2 項）Table GPGC.6.1 に示す。

安全性の結果

試験に組み入れられ、治験薬の投与を 1 回以上受けた 48 例全例を、安全性の解析に含めた。

＜死亡及び重篤な有害事象＞

本試験では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

2 例が試験を中止した。そのうちの 1 例（tirzepatide 5/10/15 mg 漸増群）は有害事象の食欲減退によるものであった。もう 1 例（tirzepatide 2.5/5/10 mg 漸増群）は被験者の意思によるものであり、有害事象が原因ではなかった。投与中止には至らなかったが、tirzepatide 5/10/15 mg 漸増群（コホート 2）の 3 例は有害事象が原因で漸増レジメンに準拠しなかった。1 例は胃腸炎のため 43 日目の tirzepatide 投与は実施しなかった。その後、tirzepatide 15 mg に増量せず、10 mg の用量で投与を継続した。残りの 2 例は、有害事象（1 例は食欲減退、腹部不快感、及び体重減少、もう 1 例は食欲減退）を含む被験者の全身状態を考慮し、治験担当医師の判断に基づき 43 日目に tirzepatide を 15 mg に増量せず、10 mg の用量で投与を継続した。

＜比較的よく見られる有害事象＞

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の大部分（98 件中 97 件）は軽度であり、中等度の有害事象は tirzepatide 2.5/5/10 mg 漸増群の 1 件（リパーゼ増加）のみであった。高度の有害事象は見られなかった。Tirzepatide の用量が高い群ほど、有害事象の発現割合は高かった（表 2.7.6.11-1）。

表 2.7.6.11-1 投与群及び重症度別の有害事象の概要（GPGC 試験）

Treatment	Patients [%] with Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities)	Number and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities)[a]		Patients [%] with Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment-Related)	Number and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment-Related)	
Placebo QW (N=9)	4 [44.4]	Mild	8	1 [11.1]	Mild	4
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	8		Total	4
2.5/5/10 mg LY3298176 QW (N=12)	11 [91.7]	Mild	35	10 [83.3]	Mild	26
		Moderate	1		Moderate	1
		Severe	0		Severe	0
		Total	36		Total	27
5/10/15 mg LY3298176 QW (N=16)	15 [93.8]	Mild	48	15 [93.8]	Mild	35
		Moderate	1		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	49		Total	35
5 mg LY3298176 QW (N=11)	6 [54.5]	Mild	33	6 [54.5]	Mild	32
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	33		Total	32
Overall (N=48)	36 [75.0]	Mild	124	32 [66.7]	Mild	97
		Moderate	2		Moderate	1
		Severe	0		Severe	0
		Total	126		Total	98

Abbreviations: N = number of patients; QW = once weekly.
a Only the maximum severity of each adverse event is reported.

発現割合の高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、食欲減退及び胃腸関連有害事象（腹部膨満、嘔吐、便秘、下痢、腹部不快感、悪心、及び消化不良）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。すべての胃腸関連有害事象は試験終了までに回復した。本試験で認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の概要を、それぞれ付録表 2.7.6.11-1 及び付録表 2.7.6.11-2 に示す。

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

脈拍数及び心拍数以外のバイタルサイン、並びに心電図パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。血漿中 tirzepatide 濃度の増加に伴い脈拍数及び心拍数が増加した。8 週間投与後の脈拍数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群と比較して、tirzepatide 2.5/5/10 mg 漸増群、tirzepatide 5/10/15 mg 漸増群、及び tirzepatide 5 mg でそれぞれ 4.97、10.24、及び 7.65 bpm 増加した。これらは GLP-1 受容体作動薬のクラス作用と考えられた。

プラセボ及びベースライン値で調整後の Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QT interval using Fridericia’s correction：QTcF）で、tirzepatide の血漿中濃度に依存した統計学的に有意な減少が認

められたが（p<0.0001）、最高濃度でも 10 msec を超えなかった。心拍数に濃度依存的な増加が認められた（p<0.0001）。心電図データ解析では治験薬との因果関係が否定できない QT 延長は認められなかった。

重症低血糖及び夜間低血糖の報告はなかった。低血糖事象はすべて無治療又は炭水化物の経口摂取による自己治療で回復した。

生化学的検査値、血液学的検査値、及び尿検査値のいずれにも、治験薬及び治験薬の用量に関連する傾向は認められなかった。

被験者 1 例に治験薬との因果関係を否定できないリパーゼ値の一過性の上昇（基準範囲上限［upper limit of normal : ULN］の 5 倍を超える、中等度の有害事象）及びアミラーゼ値の一過性の上昇（ULN の 2 倍未満、軽度の有害事象）が認められたが、膵炎を示唆する症状は認められなかった。リパーゼ値及びアミラーゼ値は治療せずに翌日には基準範囲内に戻った。

注射部位反応及び過敏症反応の報告はなかった。

薬物動態及び薬力学の結果

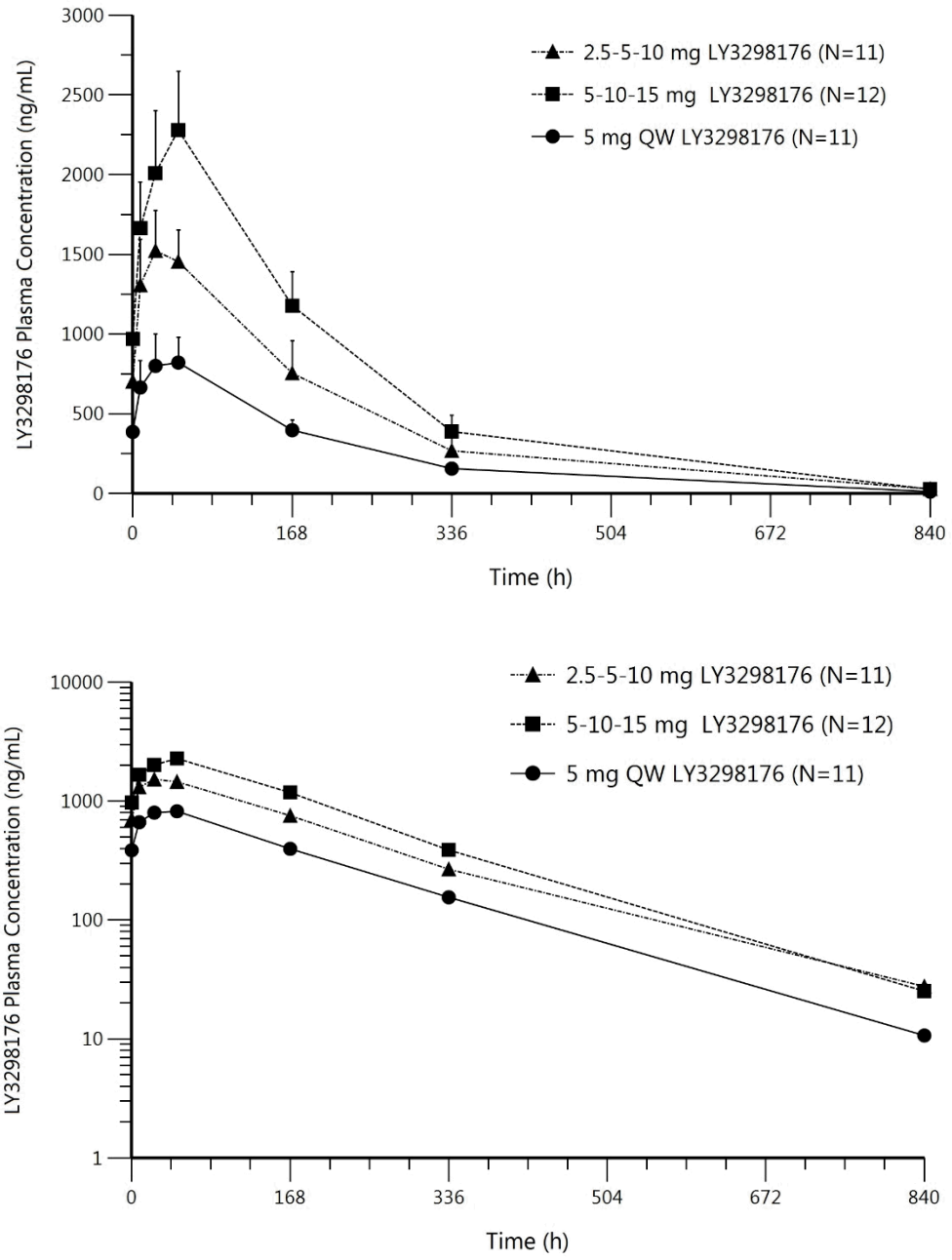
＜薬物動態＞

本試験に組み入れられた日本人 T2DM 患者 39 例の血漿中 tirzepatide の PK パラメータをノンコンパートメント法で算出した。

日本人 T2DM 患者に tirzepatide 2.5/5/10 mg（漸増）、tirzepatide 5/10/15 mg（漸増）、又は tirzepatide 5 mg（固定用量）を週 1 回 8 週間反復投与したときの血漿中 tirzepatide 濃度を図 2.7.6.11-2 に示す。t_{max} の中央値は 24～48 時間であり、$t_{1/2}$ の平均値は約 5 日であった。

日本人 T2DM 患者に tirzepatide 5 mg を週 1 回 8 週間反復投与したときの tirzepatide の累積係数は約 2 と推定された。

日本人 T2DM 患者の tirzepatide の PK パラメータは、全体として外国人 T2DM 患者の PK パラメータ（I8F-MC-GPGA 試験）と類似していると考えられた。



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

図 2.7.6.11-2　50 日目（8 週目）の最終皮下投与後の平均（+SD）血漿中 tirzepatide 濃度推移（GPGC 試験）

＜薬力学＞

血糖コントロール

15 日目から 57 日目（投与 8 週時）のベースラインからの空腹時グルコース値の低下量は、プラセボ群と比較してすべての tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。

2 日目から 57 日目の空腹時インスリン値の変化量は、プラセボ群と比較して tirzepatide 5 mg 群で大きかった。しかし、tirzepatide 2.5/5/10 mg 漸増群及び tirzepatide 5/10/15 mg 漸増群では、明らかな上昇傾向は認められなかった。

OGTT で 51 日目（投与 8 週時）のグルコース値の AUC_{0-2} 及び $iAUC_{0-2}$ は、プラセボ群と比較して tirzepatide 各群で統計学的に有意に低かった。

OGTT で 51 日目（投与 8 週時）のインスリン値は、プラセボ群と比較して tirzepatide 各群で上昇する傾向が示唆された。しかし、インスリン値の AUC_{0-2} 及び $iAUC_{0-2}$ に用量反応性はなく、インスリン値の AUC_{0-2} のプラセボ群との差は統計学的に有意ではなかった。

7 ポイント血糖自己測定（self-monitored plasma glucose：SMPG）による tirzepatide 各群のグルコース値のベースラインからの低下量は、15 日目から 57 日目の 7 ポイント SMPG の全ての時点でプラセボ群より大きく、食前と比較して食後で大きかった。

29 日目の HbA1c のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して、tirzepatide 各群で用量依存的な低下が認められた。HbA1c の 57 日目（投与 8 週時）までの変化量は、プラセボ群と比較して、tirzepatide 2.5/5/10 mg 漸増群、tirzepatide 5/10/15 mg 漸増群、及び tirzepatide 5 mg 群で、それぞれ 1.3、1.6、及び 1.1%の統計学的に有意な低下が認められた。

体重

Tirzepatide を 8 週間投与したとき、すべての tirzepatide 群で用量依存的に体重が減少した。57 日目（投与 8 週時）までの体重の変化量は、プラセボと比較して、tirzepatide 2.5/5/10 mg 漸増群、tirzepatide 5/10/15 mg 漸増群、及び tirzepatide 5 mg 群でそれぞれ 5.04、6.59、及び 3.39 kg の統計学的に有意な低下が認められた。

脂質

Tirzepatide 各群の低比重リポ蛋白（low-density lipoprotein：LDL）コレステロール、高比重リポ蛋白（high-density lipoprotein：HDL）コレステロール、及び総コレステロールは、プラセボ群と比較して、顕著な違いはなかった。一方、tirzepatide 群のトリグリセリドの 51 日目（投与 8 週時）までの変化量には、プラセボ群と比較して、用量に依存した低下傾向が認められた。Tirzepatide 各群で、1 日目の投与前と比較して 29 日目（投与 5 週時）及び 51 日目（投与 8 週時）に、用量に依存してトリグリセリドの低下傾向が認められた。トリグリセリドは 20%～30%低下し、ベースラインのトリグリセリドが高値の被験者でより顕著な低下が認められた。

2.7.6.11.3　結論

＜安全性及び忍容性＞

- 本試験で日本人 T2DM 患者に投与したすべての用量（週 1 回 8 週間投与、最大用量は tirzepatide 5/10/15 mg 漸増群の 15 mg）で、tirzepatide の忍容性は良好であった。
- 発現割合の高かった有害事象は食欲減退及び胃腸関連有害事象であり、これは GLP-1 受容体作動薬のクラス作用と考えられた。
- 収縮期血圧又は拡張期血圧に臨床的に重要な変化は認められなかった。用量依存的な脈拍数及び心拍数の増加が認められ、これは GLP-1 受容体作動薬のクラス作用と考えられた。

- 心電図データの解析で、治験薬に関連する QTcF 延長は認められなかった。
- 生化学的検査値、血液学的検査値、及び尿検査値には、tirzepatide による明らかな変化の傾向は認められなかった。
- 高度の低血糖事象は認められなかった。5 例 8 件の低血糖事象が認められたが、いずれも無治療又は炭水化物の経口摂取による自己治療で回復した。
- 注射部位反応及び過敏症反応は認められなかった。

＜薬物動態及び薬力学＞

- 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 日であった。
- 投与 8 週時の HbA1c は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（-1.1%～-1.6%）。
- OGTT で投与 8 週時のグルコース値（AUC_{0-2}）は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した（-250～-287 mg･h/dL）。
- 7 ポイント SMPG では、食前及び食後のグルコース値の低下が認められた。
- 投与 8 週時の体重は、プラセボ群と比較して用量依存的に統計学的に有意な減少を示した。
- LDL、HDL、及び総コレステロールのいずれにも臨床的に重要な変化は認められなかった。トリグリセリドは tirzepatide の用量に依存した低下傾向を示した。

本試験の用量及び漸増法で投与した 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。

2.7.6.12　I8F-MC-GPGB 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項）

標題

A Phase 2 Study of Once-Weekly Tirzepatide (LY3298176) Compared with Placebo and Dulaglutide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

2.7.6.12.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

47 施設（ポーランド、プエルトリコ、スロバキア、及び米国）

試験実施期間

2017 年■月 ■■日（最初の被験者の登録日）～2018 年■月 ■■日（最後の被験者の治験終了日）

開発の相

第 2 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
＜有効性＞ 食事療法及び運動療法のみ、又は食事療法及び運動療法に加えて安定した用量のメトホルミン単独療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus：T2DM）患者を対象として、ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c：HbA1c）のベースラインから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 26 週時までの変化量

副次目的	
＜有効性＞ 有効性の副次評価項目に tirzepatide 投与が及ぼす影響を、デュラグルチド投与及びプラセボ投与と比較して示すこと	・ 平均体重のベースラインから投与 12 週時及び投与 26 週時までの変化量 ・ 投与 26 週時に体重が 5%以上減少した被験者の割合 ・ HbA1c のベースラインから投与 12 週時までの変化量 ・ 投与 26 週時に体重が 10%以上減少した被験者の割合 ・ HbA1c が 6.5%以下になった被験者の割合、及び 7.0%未満になった被験者の割合 ・ 空腹時血糖値のベースラインから投与 12 週時及び投与 26 週時までの変化量 ・ 高比重リポ蛋白コレステロール（high-density lipoprotein cholesterol：HDL-C）、総コレステロール、トリグリセリド、及び低比重リポ蛋白コレステロール（low-density lipoprotein cholesterol：LDL-C）のベースラインから投与 26 週時までの変化量 ・ 腹囲のベースラインから投与 12 週時及び投与 26 週時までの変化量
＜安全性＞ 忍容性及び安全性を、tirzepatide 投与時とプラセボ投与時、デュラグルチド投与時とプラセボ投与時、及び tirzepatide 投与時とデュラグルチド投与時でそれぞれ比較すること。忍容性及び安全性の評価には、胃腸関連有害事象、低血糖、過敏症反応、及び膵臓関連事象の発現状況を含む。	有害事象及び血糖値データ
＜安全性＞ 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 ADA：TEADA）を評価すること	Tirzepatide に対する ADA の発現例数
＜薬物動態及び薬力学＞ Tirzepatide の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）、並びに tirzepatide の PK 及び PD に影響を及ぼす可能性のある患者因子を評価すること	母集団 PK/PD 解析
＜薬物動態及び薬力学＞ Tirzepatide の用量及び曝露量と主要な有効性及び安全性との関連性を評価すること	用量／曝露 - 反応解析

試験デザイン

本試験（I8F-MC-GPGB［GPGB］試験）は、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（1000 mg／日以上、組入れ前 3 ヵ月以上）で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者を対象とし、4 用量の tirzepatide の週 1 回投与の安全性、有効性、及び PK/PD を、デュラグルチド 1.5 mg 週 1 回投与又はプラセボ週 1 回投与と比較して評価するためにデザインされた 26 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ及び実薬対照、第 2 相試験であった。

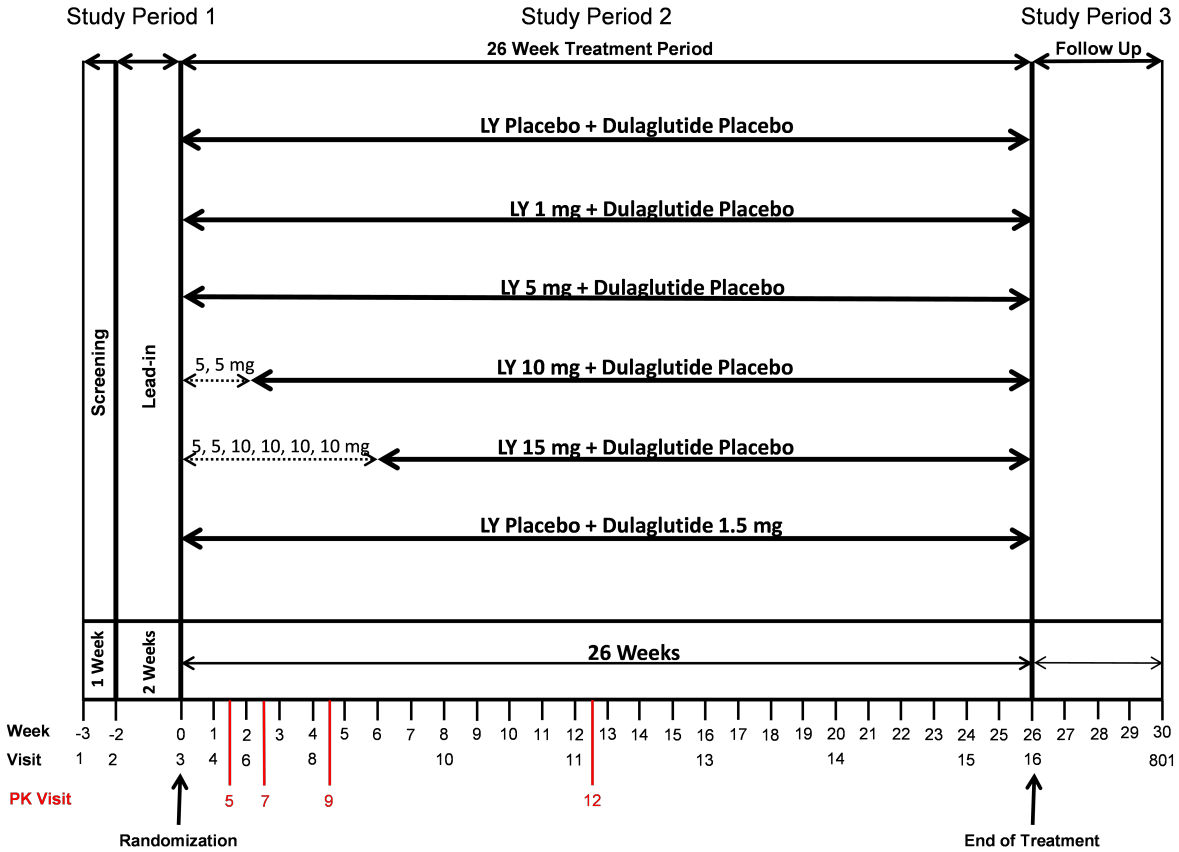
本試験は、以下の 3 つの期間で構成された（図 2.7.6.12-1）。

- スクリーニング後の導入期間：約 2 週間

- 投与期間：26 週間
- 安全性の後観察期間：4 週間

被験者を、ウェブ自動応答システムを用いて、以下の 6 つの投与群のいずれかに 1：1：1：1：1：1 の比で無作為に割り付けた。割付けの層別因子には、ベースラインの HbA1c のカテゴリー（8.5%未満、8.5%以上）、body mass index（BMI）のカテゴリー（30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）、及びメトホルミン使用の有無を用いた。

- Tirzepatide 1 mg 群
- Tirzepatide 5 mg 群
- Tirzepatide 10 mg 群
- Tirzepatide 15 mg 群
- プラセボ群
- デュラグルチド 1.5 mg 群



Abbreviations: LY = tirzepatide; PK = pharmacokinetics.

図 2.7.6.12-1　試験デザイン（GPGB 試験）

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

いずれの投与群も治験薬を週 1 回皮下投与した。各群の治験薬の用量と投与期間を以下に示す。

Tirzepatide 1 mg 群	Tirzepatide 1 mg を 26 週間投与した
Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 5 mg を 26 週間投与した
Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide を用量漸増レジメンで、5 mg から開始し 2 週間投与後、10 mg を 24 週間投与した
Tirzepatide 15 mg 群	Tirzepatide を用量漸増レジメンで、5 mg から開始し 2 週間投与後、10 mg を 4 週間投与し、その後 15 mg を 20 週間投与した
プラセボ群	プラセボを 26 週間投与した
デュラグルチド 1.5 mg 群	デュラグルチド 1.5 mg 群を 26 週間投与した

被験者数

	Tirzepatide 1 mg 群	Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群	プラセボ群	デュラグルチド 1.5 mg 群	合計
計画例数	約 50 例	約 50 例	約 50 例	約 50 例	約 50 例	約 50 例	約 300 例
無作為化例数	53 例	55 例	52 例	53 例	51 例	54 例	318 例
治験薬の投与例数（1 回以上）	52 例	55 例	51 例	53 例	51 例	54 例	316 例
試験完了例数	44 例	52 例	48 例	45 例	45 例	49 例	283 例

主な選択基準

- 18 歳以上 75 歳以下の、男性又は妊娠していない女性
- 罹患期間が 6 ヵ月以上の T2DM（世界保健機関［WHO］の分類に基づく）患者
- スクリーニングの HbA1c が 7.0%以上 10.5%以下の患者
- 組入れの 3 ヵ月以上前から、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を受けている患者
- BMI が 23 kg/m^2 以上 50 kg/m^2 以下の患者

すべての選択除外基準は GPGB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜解析対象集団＞

有効性解析は modified intent-to-treat（mITT）解析対象集団を対象として実施した。mITT 解析対象集団には、無作為割付け後に治験薬の投与を 1 回以上受け、ベースライン後のデータが得られた、すべての被験者を含めた。

HbA1c 及び体重の解析は、治験実施計画書に適合した解析対象集団も対象として実施した。

安全性データの解析は、安全性解析対象集団を対象として実施した。安全性解析対象集団には、無作為割付け後に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。

＜有効性＞

主要解析は mITT 解析対象集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）を対象とし、ベイズ流の用量反応モデルを用いて、HbA1c のベースラインからの変化量を解析した。さらに、mITT 解析対象集団（治験薬の投与中止後又はレスキュー治療開始後のデータを除く）を対象とした解析も、ベイズ流の用量反応モデルを用いて実施した。また、体重のベースラインからの変化量の解析も、これら 2 つの集団を対象とし、ベイズ流の用量反応モデルを用いて実施した。

有効性の主要評価項目及び副次評価項目では、制限付き最尤法（restricted maximum likelihood：REML）による繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed effects model with repeated measurements：MMRM）を用いて、ベースラインからすべての来院時点までの変化量を推定した。このモデルには固定効果として投与群、層別因子（ベースラインの HbA1c のカテゴリー、BMI のカテゴリー、及びメトホルミン使用の有無）、来院時点、及び来院時点 - 治験薬投与の交互作用を、共変量として従属変数のベースライン値を、変量効果として被験者を含めた。連続変数である HbA1c のベースライン値を共変量とする HbA1c の変化量の解析では、HbA1c の層別因子をモデルに含めなかった。最終観測値の代入（last-observation-carried-forward：LOCF）法を用いた共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）も実施した。MMRM 及び ANCOVA 解析は、mITT 解析対象集団（治験薬の投与中止後又はレスキュー治療開始後のデータを除く）及び mITT 解析対象集団（すべてのデータを含む）を対象として実施した。

HbA1c 及び体重の目標値を達成した被験者の割合は、経時的ロジスティック回帰分析で解析した。

＜安全性＞

安全性パラメータには、有害事象、重篤な有害事象、及び有害事象による治験薬の投与中止の発現割合、低血糖の発現割合及び発現率、ADA、バイタルサイン、心電図、並びに臨床検査パラメータを含めた。有害事象は MedDRA version 21.0 を用いて読み替えた。

安全性のカテゴリーデータ（有害事象及び低血糖事象の発現割合など）は、一覧表及び要約表を作成した。低血糖データの解析では、レスキュー治療開始後のデータを除外した。バイタルサイン、心電図、及び一部の臨床検査パラメータの解析では、有効性解析と同様の MMRM 解析を用いた。

＜薬物動態／薬力学＞

非線形混合効果モデル及び共変量の検討により、母集団 PK/PD 解析を行った。Tirzepatide 用量又は濃度と、忍容性（胃腸関連有害事象［悪心、嘔吐、及び下痢］など）、安全性（Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔［QT interval using Fridericia’s correction：QTcF］及び心拍数など）、及び有効性（血糖値、HbA1c、及び体重など）との関連性を解析した。

2.7.6.12.2　試験成績

被験者集団

スクリーニングを受けた 555 例のうち、318 例がいずれかの投与群に無作為割付けされた。このうち 2 例が治験薬の投与前に試験を中止し、316 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。無作為

割付けされた 318 例のうち 283 例（89%）が、安全性の後観察期間を含めて試験を完了した。35 例（11%）が試験を中止し、そのうち 6 例は安全性の後観察期間中に試験を中止した。試験を中止した被験者数に投与群間で大きな違いはなかった。試験の中止又は完了を問わず、全体で 58 例（18.2%）が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与を中止した被験者数は、tirzepatide 15 mg 群で 18 例（34%）であり、他の投与群と比較して統計学的に有意に多かった（p=0.037）。

mITT 解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性は投与群間でおおむね類似していた。被験者の平均年齢（SD）は 57（8.5）歳であり、53.2%が男性であった。被験者の大部分は白人（80.6%）であり、白人被験者の 50.5%がヒスパニック又はラテン系であった。HbA1c の平均値（SD）は 8.1（1.0）%であり、T2DM の平均罹患期間（SD）は 8.5（6.2）年であった。平均体重（SD）は 91.5（20.9）kg であり、BMI の平均値（SD）は 32.6（5.8）kg/m^2 であった。

被験者集団の詳細は GPGB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Figure GPGB.10.1 及び APP 20 Demographics に示す。

有効性の結果

提示した解析結果は、すべて mITT 解析対象集団を対象としたものである。

＜主要評価項目＞

主要目的は、HbA1c のベースラインからの変化量を指標とし、mITT 解析対象集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）を対象としたベイズ解析で、tirzepatide の週 1 回皮下投与の用量反応性をプラセボと比較して示すことであった。すべての tirzepatide 群で投与 26 週時の HbA1c のベースラインからの低下量がプラセボ群と比較して大きく、用量反応性が認められ、主要目的は達成された （表 2.7.6.12-1）。

優越性マージン-0.8%として、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群はプラセボ群に対する優越性を示した。また、これらの tirzepatide 群はデュラグルチド 1.5 mg 群に対する非劣性も示した。Tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群では、デュラグルチド 1.5 mg 群との比較で 80%信用区間の上限はいずれも-0.3%未満であり、デュラグルチド 1.5 mg 群と比較して HbA1c の低下量が大きかったことが示された。

MMRM 解析の結果も同様であり、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群で、デュラグルチド 1.5 mg 群と比較して、HbA1c の低下量に統計学的に有意な差が認められた。mITT 解析対象集団（治験薬の投与中止後又はレスキュー治療開始後のデータを除く）を対象とした MMRM 解析では、投与 26 週時の tirzepatide 15 mg 群で最大の HbA1c 低下が認められた。mITT 解析対象集団（すべてのデータを含む）を対象とした MMRM 解析では、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群で同程度の HbA1c 低下が認められたが、このことは tirzepatide 10 mg 群と比較して 15 mg 群で治験薬の投与を中止した被験者の割合が高かったことにより説明できる。

表 2.7.6.12-1 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 低下量の解析データセットごとの結果（mITT 解析対象集団）（GPGB 試験）

		HbA1c (%) CFB at 26 wks (vs. pbo)	HbA1c p-value (vs. pbo) or CS[a]
Placebo	MMRM analyses (all data)	0.1 (-)	-
	MMRM analyses (on treatment without rescue)	0.1 (-)	-
	Bayesian analyses (on treatment without rescue)	-0.1 (-)[b]	
	Bayesian analyses (without rescue)	-0.1 (-)[b]	-
LY 1 mg	MMRM analyses (all data)	-0.7 (-0.8)	p=.001
	MMRM analyses (on treatment without rescue)	-0.7 (-0.8)	p<.001
	Bayesian analyses (on treatment without rescue)	-0.9 (-0.8)	(-0.95, -0.60)
	Bayesian analyses (without rescue)	-1.1 (-1)[b]	(-1.22, -0.79)
LY 5 mg	MMRM analyses (all data)	-1.5 (-1.6)	p<.001
	MMRM analyses (on treatment without rescue)	-1.6 (-1.7)	p<.001
	Bayesian analyses (on treatment without rescue)	-1.8 (-1.7)	(-1.95, -1.53)
	Bayesian analyses (without rescue)	-1.7 (-1.7)[b]	(-1.88, -1.46)
LY 10 mg	MMRM analyses (all data)	-1.8 (-1.9)	p<.001
	MMRM analyses (on treatment without rescue)	-2.0 (-2.1)	p<.001
	Bayesian analyses (on treatment without rescue)	-2.2 (-2.1)	(-2.28, -1.87)
	Bayesian analyses (without rescue)	-1.9 (-1.8)[b]	(-2.04, -1.61)
LY 15 mg	MMRM analyses (all data)	-1.8 (-1.9)	p<.001
	MMRM analyses (on treatment without rescue)	-2.4 (-2.5)	p<.001
	Bayesian analyses (on treatment without rescue)	-2.3 (-2.2)	(-2.42, -2.01)
	Bayesian analysis (without rescue)	-1.9 (-1.9)[b]	(-2.11, -1.67)

Abbreviations: CFB = change from baseline; CS = 80% credible set; HbA1c = hemoglobin A1c; LY = tirzepatide; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed-model repeated measures; pbo = placebo; wks = weeks.

[a] 80% credible set.

[b] Posterior mean and posterior mean CFB difference from placebo for HbA1c.

＜副次評価項目＞

血糖コントロール、体重及び腹囲

以下の副次評価項目を、各 tirzepatide 群とデュラグルチド 1.5 mg 群又はプラセボ群の間で比較した。

- 投与 12 週時及び 26 週時の HbA1c
- 投与 12 週時及び 26 週時の体重
- 投与 12 週時及び 26 週時の空腹時血糖値
- 投与 26 週時の腹囲

いずれの tirzepatide 群でも、デュラグルチド 1.5 mg 群と同様に、すべての評価項目でベースラインからの変化量（低下又は減少）が、プラセボ群と比較して大きかった。Tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群では、すべての評価項目でベースラインからの変化量（低下又は減少）が、いずれの評価時点でも、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、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群では、すべての評価項目でベースラインからの変化量（低下又は減少）が、いずれの評価時点でも、デュラグルチド 1.5 mg 群と比較して統計学的に有意に大きかった（表 2.7.6.12-2）。

HbA1c 及び体重の目標値を達成した被験者の割合は、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群で、プラセボ群及びデュラグルチド 1.5 mg 群それぞれと比較して統計学的に有意に高かった。Tirzepatide 5 mg 群の HbA1c が 6.5%以下になった被験者の割合及び 7.0%未満になった被験者の割合は、プラセボ群及びデュラグルチド 1.5 mg 群と比較して統計学的に有意に高かった。Tirzepatide 5 mg 群の体重が 5%以上減少した被験者の割合は、プラセボ群及びデュラグルチド 1.5 mg 群それぞれと比較して統計学的に有意に高かったが、体重が 10%以上減少した被験者の割合は、これら 2 群に対する統計学的な有意差が認められなかった（表 2.7.6.12-3）。

表 2.7.6.12-2　HbA1c、体重、空腹時血糖、及び腹囲の MMRM 解析の概要（mITT 解析対象集団）（GPGB 試験）

	HbA1c (%) CFB		Body Weight (kg) CFB		Fasting Glucose (mg/dL) CFB		Waist Circ. (cm) CFB
	12 weeks	26 weeks	12 weeks	26 weeks	12 weeks	26 weeks	26 weeks
Placebo							
mITT all data	-0.1	0.1	-1.0	-0.5	1.2	10.6	--
mITT on treatment without rescue	-0.1	0.1	-0.9	-0.4	1.6	15.5[a]	-1.3
LY 1 mg							
mITT all data	-0.9[a,b,c]	-0.7[a,b]	-0.7	-0.9	-9.3	-7.2[bc]	--
mITT on treatment without rescue	-0.9[a,b,c]	-0.7[a,b]	-0.7[c]	-0.9	-9.9	-6.8[b]	-2.1[a]
LY 5 mg							
mITT all data	-1.7[a,b,c]	-1.5[a,b,c]	-3.8[a,b,c]	-4.7[a,b]	-41.0[a,b,c]	-39.1[a,b]	--
mITT on treatment without rescue	-1.7[a,b,c]	-1.6[a,b,c]	-4.0[a,b,c]	-4.8[a,b]	-43.1[a,b,c]	-40.7[a,b,c]	-5.1[a,b,c]
LY 10 mg							
mITT all data	-2.0[a,b,c]	-1.8[a,b,c]	-6.4[a,b,c]	-8.4[a,b,c]	-56.2[a,b,c]	-55.7[a,b,c]	--
mITT on treatment without rescue	-2.0[a,b,c]	-2.0[a,b,c]	-6.4[a,b,c]	-8.7[a,b,c]	-56.3[a,b,c]	-60.7[a,b,c]	-7.4[a,b,c]
LY 15 mg							
mITT all data	-1.8[a,b,c]	-1.8[a,b,c]	-6.4[a,b,c]	-9.0[a,b,c]	-48.9[a,b,c]	-45.7[a,b,c]	--
mITT on treatment without rescue	-2.1[a,b,c]	-2.4[a,b,c]	-7.7[a,b,c]	-11.3[a,b,c]	-63.6[a,b,c]	-57.5[a,b,c]	-10.2[a,b,c]
Dula 1.5 mg							
mITT all data	-1.2[a,b]	-1.1[a,b]	-2.0[a]	-2.6[a]	-24.5[a,b]	-24.8[a,b]	--
mITT on treatment without rescue	-1.2[a,b]	-1.1[a,b]	-2.1[a]	-2.7[a,b]	-22.7[a,b]	-21.2[a,b]	-2.5[a]

Abbreviations: CFB = change from baseline; Circ. = circumference; Dula = dulaglutide; HbA1c = hemoglobin A1c; LY = tirzepatide; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed-model repeated measures.

[a] Significantly different from baseline, p≤.05.

[b] Significantly different from placebo, p≤.05.

[c] Significantly different from dulaglutide 1.5 mg, p≤.05.

表 2.7.6.12-3　投与 26 週時に HbA1c 及び体重の目標値を達成した被験者の割合（mITT 解析対象集団）（GPGB 試験）

	HbA1c (%) n/N (%)		Body Weight (kg) CFB n/N (%)	
	<7%	**≤6.5%**	**≥5%**	**≥10%**
Placebo				
mITT on treatment	6/41 (14.6)	1/41 (2.4)	0/41	0/41
LY 1 mg				
mITT on treatment	16/44 (36.4)[a,b]	7/44 (15.9)[a,b]	7/44 (15.9)	3/44 (6.8)
LY 5 mg				
mITT on treatment	33/47 (70.2)[a,b]	30/47 (63.8)[a,b]	24/48 (50.0)[a,b]	8/48 (16.7)
LY 10 mg				
mITT on treatment	40/43 (93)[a,b]	37/43 (86.0)[a,b]	34/44 (77.3)[a,b]	20/44 (45.5)[a,b]
LY 15 mg				
mITT on treatment	31/35 (88.6)[a,b]	28/35 (80.0)[a,b]	30/35 (85.7)[a,b]	19/35 (54.3)[a,b]
Dula 1.5 mg				
mITT on treatment	27/47 (57.4)[a]	20/47 (42.6)[a]	12/47 (25.5)[a]	5/47 (10.6)

Abbreviations: CFB = change from baseline; Dula = dulaglutide; HbA1c = hemoglobin A1c; LY = tirzepatide; mITT = modified intent-to-treat; N = number of overall patients; n = number of patients in category.

[a] Significantly different from placebo, p≤.05.

[b] Significantly different from dulaglutide 1.5 mg, p≤.05.

脂質

投与 26 週時のトリグリセリドは、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群で、ベースラインから統計学的に有意に低下した。また、投与 26 週時の総コレステロールは、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群で、ベースラインから統計学的に有意に低下した。Tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群のトリグリセリド及び総コレステロールの低下量は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きく、用量反応性が認められた。さらに tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群のトリグリセリドの低下量は、デュラグルチド 1.5 mg 群と比較して統計学的に有意に大きかった。

投与 26 週時の HDL-C のベースラインからの低下量に、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

mITT 解析対象集団（治験薬の投与中止後又はレスキュー治療開始後のデータを除く）を対象とした解析の結果、投与 26 週時の LDL-C のベースラインからの低下量は、tirzepatide 15 mg 群及びデュラグルチド 1.5 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。

薬物動態及び薬力学の結果

母集団 PK 解析より得られた tirzepatide の PK パラメータの推定値は以下のとおりであった。

- 半減期の平均値は 5.3 日であり、見かけのクリアランス（CL/F）は 0.0683 L/hr、見かけの分布容積（V/F）は 12.6 L であった。
- Tirzepatide の曝露量は用量に比例して増加した。
- 体重のみが、吸収速度定数、CL/F、及び V/F に対する共変量として統計学的に有意であった。体重 1 kg の増加につき tirzepatide の曝露量は 0.9%減少した。

- ADA の状態（陽性又は陰性）及び抗体価（範囲：0～1:5120）は tirzepatide の PK に重要な影響を及ぼさなかった。

また、用量反応データに基づく母集団 PK/PD 解析結果より、tirzepatide（用量 1～15 mg）の空腹時血糖、HbA1c、及び体重減少に関する曝露 - 反応関係の把握が可能になった。

安全性の結果

治験薬の投与を 1 回以上受けた、tirzepatide 1 mg 群 52 例、tirzepatide 5 mg 群 55 例、tirzepatide 10 mg 群 51 例、tirzepatide 15 mg 群 53 例、プラセボ群 51 例、及びデュラグルチド 1.5 mg 群 54 例が安全性解析対象集団に含まれた。

本試験の投与期間及び安全性の後観察期間に認められた有害事象の概要を表 2.7.6.12-4 に示した。

表 2.7.6.12-4　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（GPGB 試験）

Number of Subjects*a	Placebo (N=51)	LY 1mg (N=52)	LY 5mg (N=55)	LY 10mg (N=51)	LY 15mg (N=53)	Dula 1.5mg (N=54)	Total (N=316)	P-value *d*e
Deaths*b	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	.323*e
Serious Adverse Events	2 (3.9)	2 (3.8)	1 (1.8)	3 (5.9)	2 (3.8)	3 (5.6)	13 (4.1)	.903*e
Discontinuations from Study due to an Adverse Event or Death	1 (2.0)	1 (1.9)	0	1 (2.0)	2 (3.8)	2 (3.7)	7 (2.2)	.789*e
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	2 (3.9)	2 (3.8)	5 (9.1)	3 (5.9)	13 (24.5)	6 (11.1)	31 (9.8)	.003*d
Treatment-emergent Adverse Events	27 (52.9)	26 (50.0)	40 (72.7)	40 (78.4)	45 (84.9)	40 (74.1)	218 (69.0)	<.001*d
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	8 (15.7)	13 (25.0)	22 (40.0)	27 (52.9)	36 (67.9)	23 (42.6)	129 (40.8)	<.001*d

Abbreviations: N = number of subjects in Safety population;n = number of subjects with treatment period adverse event;
Dula 1.5mg = dulaglutide 1.5mg once weekly;
LY 1mg = LY3298176 1mg once weekly;
LY 5mg = LY3298176 5mg once weekly;
LY 10mg = Titration dose group of LY3298176 once weekly with highest dose of 10mg;
LY 15mg = Titration dose group of LY3298176 once weekly with highest dose of 15mg.

*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d - p-values are from Chi-square test.
*e - p-values are from Fisher's exact test.

＜死亡及び重篤な有害事象＞

本試験では 1 例の死亡が認められた。この被験者はプラセボ群であり、治験薬の最終投与後に死亡した。死因は肺腺癌であった。

投与期間及び安全性の後観察期間に、13 例（全体の 4.1%、内訳は tirzepatide 群 8 例［3.8%］、プラセボ群 2 例［3.9%］、デュラグルチド群 3 例［5.6%］）で合計 23 件の重篤な有害事象が認められた（表 2.7.6.12-4）。全体で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎及び胆嚢炎（各 2 例）のみであった。最も多く重篤な有害事象が認められた器官別大分類（System Organ Class：SOC）は、「感染症および寄生虫症」（4 例）及び「胃腸障害」（3 例）であった。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は、tirzepatide 10 mg 群の 1 例で発現した急性腎障害、並びに tirzepatide 15 mg 群の 1 例で発現した小腸炎及び直腸周囲膿瘍であった。

死亡例の詳細を GPGB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Section 12.3.1 に、投与群別の重篤な有害事象の基本語（preferred term：PT）及び発現例数を GPGB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table GPGB.12.7 に、重篤な有害事象の一覧を GPGB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Listing APP.23.8 に示す。

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

7 例（2.2%）が有害事象により試験を中止した。有害事象による試験中止の例数に投与群間で大きな違いはなかった。

31 例（9.8%）が有害事象により治験薬の投与を中止した（表 2.7.6.12-4）。有害事象による治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、他の投与群と比較して tirzepatide 15 mg 群で高かった。治験薬の投与中止に至った SOC「胃腸障害」の有害事象で特に発現割合の高かった事象は、下痢及び悪心（各 4 例）であった。

＜比較的よく見られる有害事象＞

本試験では、218 例（69.0%）に有害事象が認められた。このうちの大部分の被験者（192 例［88.1%］）で認められた有害事象は、軽度又は中等度であった。

全体の発現割合が 5%以上である又はプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた有害事象を表 2.7.6.12-5 に示す。

悪心、下痢、嘔吐、食欲減退、及び消化不良の発現割合には、全体で投与群間に統計学的に有意な差が認められた。この差は、各 tirzepatide 群及びデュラグルチド 1.5 mg 群でプラセボ群と比較してこれらの事象の発現割合が高かったことに起因している。また、下痢及び食欲減退は tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でデュラグルチド 1.5 mg 群より発現割合が高かった。

投与 26 週時までの発現割合が最も高かった SOC は「胃腸障害」であった。発現割合の高かった「胃腸障害」は、悪心（20.3%）、嘔吐（10.8%）、及び下痢（19.0%）であった。これらの事象は、tirzepatide 群及びデュラグルチド 1.5 mg 群でプラセボ群より発現割合が高かった。Tirzepatide 群では、悪心、嘔吐、又は下痢を発現した被験者の割合に用量反応性が認められた。

悪心又は嘔吐を発現した被験者の割合は、tirzepatide 5 mg 群及び 10 mg 群ではデュラグルチド 1.5 mg 群と同程度であり、tirzepatide 15 mg 群で最も発現割合が高かった。投与群ごとの悪心又は嘔吐の発現割合を以下に示す。

- Tirzepatide 1 mg 群：5.8%
- Tirzepatide 5 mg 群：23.6%
- Tirzepatide 10 mg 群：27.5%
- Tirzepatide 15 mg 群：52.8%
- プラセボ群：5.9%
- デュラグルチド 1.5 mg 群：29.6%

下痢を発現した被験者の割合は、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でおおむね用量反応性が認められ、一貫してデュラグルチド 1.5 mg 群より高かった。投与群ごとの下痢の発現割合を以下に示す。

- Tirzepatide 1 mg 群：13.5%
- Tirzepatide 5 mg 群：23.6%
- Tirzepatide 10 mg 群：23.5%
- Tirzepatide 15 mg 群：32.1%
- プラセボ群：3.9%
- デュラグルチド 1.5 mg 群：16.7%

Tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群で認められた悪心、下痢、及び嘔吐の大部分は、用量漸増期間に発現し、重症度は軽度から中等度で、一過性の事象であった。高度の「胃腸障害」が認められた被験者はほとんどいなかった。

本試験で認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象（PT）及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象（PT）の発現例数及び割合を、GPGB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table GPGB.14.83 及び Table GPGB.14.84 に示す。

表 2.7.6.12-5　全体の発現割合が 5%以上、又はプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた有害事象
（安全性解析対象集団）（GPGB 試験）

Preferred Term		Placebo (N=51)	LY 1 mg (N=52)	LY 5 mg (N=55)	LY 10 mg (N=51)	LY 15 mg (N=53)	Dula 1.5 mg (N=54)	Total (N=316)	p-Value
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	Overall[a]
悪心	Nausea	3 (5.9)	2 (3.8)	11 (20.0)	11 (21.6)	21 (39.6)	16 (29.6)	64 (20.3)	<0.001
下痢	Diarrhoea	2 (3.9)	7 (13.5)	13 (23.6)	12 (23.5)	17 (32.1)	9 (16.7)	60 (19.0)	0.003
食欲減退	Decreased Appetite	1 (2.0)	2 (3.8)	11 (20.0)	13 (25.5)	10 (18.9)	3 (5.6)	40 (12.7)	<0.001
嘔吐	Vomiting	1 (2.0)	2 (3.8)	4 (7.3)	8 (15.7)	14 (26.4)	5 (9.3)	34 (10.8)	<.001
上咽頭炎	Nasopharyngitis	2 (3.9)	1 (1.9)	3 (5.5)	2 (3.9)	3 (5.7)	6 (11.1)	17 (5.4)	0.483
浮動性めまい	Dizziness	2 (3.9)	4 (7.7)	2 (3.6)	2 (3.9)	5 (9.4)	1 (1.9)	16 (5.1)	0.528
消化不良	Dyspepsia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	6 (11.8)	2 (3.8)	2 (3.7)	11 (3.5)	0.016

Abbreviations: Dula = dulaglutide; LY = tirzepatide; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with events meeting specified criteria.

[a] P-Values for overall treatment effect were computed using Fisher’s exact test.

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

低血糖

全体として、ベースライン後から投与 26 週時までに血糖値 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の低血糖事象が発現した被験者数は 18 例であった。これら 18 例の内訳及び投与群ごとの割合を以下に示す。

- Tirzepatide 1 mg 群：1/52 例（1.9%）
- Tirzepatide 5 mg 群：4/55 例（7.3%）
- Tirzepatide 10 mg 群：5/51 例（9.8%）
- Tirzepatide 15 mg 群：4/53 例（7.5%）
- プラセボ群：2/51 例（3.9%）
- デュラグルチド 1.5 mg 群：2/54 例（3.7%）

血糖値 54 mg/dL（3.0 mmol/L）未満の低血糖事象は、tirzepatide 5 mg 群の 1 例（1.8%）、10 mg 群の 3 例（5.9%）、及び 15 mg 群の 1 例（1.9%）で発現した。高度の低血糖事象が認められた被験者はいなかった。

膵関連の安全性

Tirzepatide 5 mg 群の 2 例が膵炎と診断された。1 例は 2 回目の治験薬投与後に上腹部症状、及び基準範囲上限（upper limit of normal：ULN）の 3 倍以上のリパーゼ値上昇に基づき膵炎と診断された。コンピュータ断層撮影（CT）スキャンでの膵臓の形態は正常であった。もう 1 例は、治験薬の投与中止から 1.5 ヵ月後に重篤な有害事象の膵炎を発現した。その約 1 ヵ月後、この被験者は 2 回目の重篤な有害事象の膵炎を発現した。いずれの事象も症状及び CT スキャンでの陽性に基づく診断であり、本被験者はすべての規定の来院時点で膵酵素の上昇は認められなかった。

アミラーゼ値及びリパーゼ値の中央値は、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群、並びにデュラグルチド 1.5 mg 群でプラセボ群と比較して高かったが、すべて基準範囲内であった。プラセボ群の 1 例で、ULN の 3 倍以上のアミラーゼ値上昇が認められた。本試験中に ULN の 3 倍以上のリパーゼ値上昇は全体で 19 例（プラセボ群：2 例、tirzepatide 1 mg 群：2 例、tirzepatide 5 mg 群：5 例、tirzepatide 10 mg 群：4 例、tirzepatide 15 mg 群：2 例、デュラグルチド 1.5 mg 群：4 例）に認められた。上述の膵炎の例を除いて、これらのリパーゼ値上昇は無症状であり、膵炎又はその他の有害事象との関連はなかった。Tirzepatide が膵酵素に及ぼした影響は、インクレチン関連の血糖降下薬で既知の影響と一貫していた。

心血管系の安全性

重篤な心血管系イベントが 4 例で 8 件報告された。

- Tirzepatide 1 mg 群：1 例 3 件（冠動脈閉塞、トルサード　ド　ポアント、及び心室細動）
- Tirzepatide 5 mg 群：0 例
- Tirzepatide 10 mg 群：1 例 1 件（腸間膜静脈血栓症）
- Tirzepatide 15 mg 群：1 例 3 件（進行性高血圧、一過性脳虚血発作、及び椎骨脳底動脈不全）
- プラセボ群：0 例

- デュラグルチド 1.5 mg 群：1 例 1 件（冠動脈疾患）

これらの事象はいずれも死亡に至らなかった。

甲状腺関連の安全性

本試験中に C 細胞過形成、甲状腺髄様癌、及び甲状腺新生物は報告されなかった。無症状のカルシトニン値のベースラインからの増加が、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群及び 15 mg 群、並びにデュラグルチド 1.5 mg 群で認められたが、投与群間に違いはなく、最大値が 35 ng/L 以上であった被験者はいなかった。

アレルギー及び過敏症反応、並びに注射部位反応

有害事象の過敏症（PT）は 3 例に認められた。2 例がプラセボ群、1 例が tirzepatide 15 mg 群であった。これらの過敏症はいずれも治験薬の投与中止に至らず、すべて 1 週間以内に回復した。

注射部位反応は 17 例で 37 件報告された。最も多く認められた注射部位反応は内出血（27 件）であった。

バイタルサイン

収縮期血圧及び拡張期血圧は、各 tirzepatide 群及びデュラグルチド 1.5 mg 群でベースラインからわずかに低下し、プラセボ群ではベースラインからわずかに上昇していた。

脈拍数は、各 tirzepatide 群及びデュラグルチド 1.5 mg 群でベースラインから増加し、大部分の投与群で投与 8 週時にピークに達した。その後、脈拍数は減少したがベースラインまで戻るには至らなかった。安全性解析対象集団（治験薬の投与中止後又はレスキュー治療開始後のデータを除く）では、投与 8 週時の脈拍数は、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群でベースラインから統計学的に有意に増加した。また、投与 8 週時までの増加量は、tirzepatide 10 mg 群及び 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。また、投与 26 週時でも、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群の脈拍数はベースラインより統計学的に有意に増加していたが、プラセボ群と比較すると増加量に統計学的な有意差は認められなかった。安全性の後観察期間では、脈拍数はさらに減少した。

心電図

QTcF、PR 間隔、及び QRS 間隔は、tirzepatide 群とデュラグルチド 1.5 mg 群又はプラセボ群の間で臨床的に重要な違いは認められなかった。

心電図では、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、15 mg 群、及びデュラグルチド 1.5 mg 群で心拍数が用量依存的に増加した。これらの増加は、ベースライン後の心電図データを最初に確認した投与 8 週時に、既に顕著であった。心拍数の投与 8 週時までの増加量は、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きく、tirzepatide 15 mg 群でデュラグルチド 1.5 mg 群と比較して統計学的に有意に大きかった（安全性解析対象集団［治験薬の投与中止後又はレスキュー治療開始後のデータを除く］）。投与 12 週時までの心拍数の増加量は、tirzepatide 15 mg 群で、プラセボ群及びデュラグルチド 1.5 mg 群と比較して統計学的に有意に大きかったが、tirzepatide 5 mg 群及び 10 mg 群、並びにデュラグルチド 1.5 mg 群では、プラセボ群と比較して統

計学的に有意な差はなかった。投与 26 週時までの心拍数の増加量は、tirzepatide 15 mg 群ではデュラグルチド 1.5 mg 群と比較して統計学的に有意な差が継続していたが、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差はなかった。安全性の後観察期間では、心拍数は減少した。

抗薬物抗体

Tirzepatide 投与を受け、tirzepatide に対する ADA が評価可能な被験者（209 例）のうち 12.9%（27 例）がベースラインで ADA 陽性であり、40.7%（85 例）が治験薬投与後に TEADA 陽性であった。この 85 例中 75 例が低抗体価（67%：1:20～1:80、21%：1:160～1:320）であり、残り 10 例（11.8%）の抗体価は 1:640～1:1280 であった。抗体価のより高い ADA 陽性被験者数の増加は、おおむね用量依存的であった。用量増加に伴う tirzepatide に対する ADA 抗体価の上昇は、高用量では tirzepatide の曝露量が大きいことに関連する可能性があるが、注射回数が多いこととの関連も考えられる。Tirzepatide に対する ADA の発現は、tirzepatide の安全性、有効性、及び PK に影響を及ぼさないと考えられた。中和抗体の測定法のバリデーションが完了していないことから、in vitro での中和活性は評価していない。

2.7.6.12.3　結論

- 本試験で用いた用量範囲（1～15 mg）の tirzepatide 群では、HbA1c の投与 26 週時までの低下量は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きく、用量反応性が認められた。また、tirzepatide 5～15 mg の投与で認められた HbA1c の低下量は、デュラグルチド 1.5 mg 群と比較して統計学的に有意に大きかった。
- Tirzepatide 群では、投与 26 週時の体重の減少量はプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きく、用量反応性が認められた。また、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群では、投与 26 週時の体重の減少量はデュラグルチド 1.5 mg 群と比較して統計学的に有意に大きかった。
- Tirzepatide の安全性プロファイルはデュラグルチド 1.5 mg 投与とおおむね類似しており、インクレチン関連の血糖降下薬の安全性プロファイルと一貫していた。Tirzepatide 群で発現割合の高かった有害事象は胃腸関連有害事象であった。悪心又は嘔吐の発現割合は、tirzepatide 5 mg 群及び 10 mg 群ではデュラグルチド 1.5 mg 群と同程度であり、tirzepatide 15 mg 群ではデュラグルチド 1.5 mg 群より高かった。下痢の発現割合は、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でデュラグルチド 1.5 mg 群より高かった。胃腸関連有害事象の大部分は重症度が軽度又は中等度であった。これらの忍容性プロファイルは、tirzepatide 5 mg 群では規定用量（用量漸増期間なし）での投与期間に観察され、10 mg 群及び 15 mg 群では短期間の用量漸増期間（それぞれ 2 週間及び 6 週間）に観察された。
- Tirzepatide の投与を受けた被験者の約 40%が TEADA を発現した。ADA の発現による tirzepatide の曝露量への影響は認められなかった。また、ADA 陽性被験者及び ADA 陰性被験者での HbA1c のベースラインからの変化量の解析で示されたように、tirzepatide の血糖値降下作用にも影響は認められなかった。さらに、ADA と過敏症関連事象の関連も認められなかった。
- インクレチン関連の血糖降下薬に関連する安全性の評価項目を含め、その他の臨床的に重要な安全性の所見は認められなかった。

本試験で認められた tirzepatide の安全性及び有効性プロファイルは、T2DM 患者に対する治療薬としての tirzepatide の今後の開発を支持するものであった。

2.7.6.13　I8F-MC-GPGF 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.2 項）

標題

A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Month Trial of Tirzepatide (LY3298176) versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

2.7.6.13.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

13 施設（米国）

試験実施期間

2017 年 ■月■日（最初の被験者の登録日）～2018 年 4 月 24 日（最後の被験者の治験終了日）

開発の相

第 2 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
＜有効性＞ 食事療法及び運動療法のみ、又は食事療法及び運動療法に加えて安定した用量のメトホルミン単独療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus：T2DM）患者を対象に、ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c：HbA1c）のベースラインから投与 3 ヵ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の変化量
副次目的	
＜有効性＞ 各 tirzepatide 用量漸増レジメンの投与 3 ヵ月時の有効性の副次評価項目を、プラセボ投与時と比較すること	・ HbA1c が 7.0%未満になった被験者の割合 ・ 空腹時血糖値（中央測定機関）のベースラインからの変化量 ・ 体重のベースラインからの変化量 ・ 腹囲のベースラインからの変化量
＜安全性＞ 各 tirzepatide 用量漸増レジメンの投与 3 ヵ月時の安全性の副次評価項目を、プラセボ投与時と比較すること	・ 有害事象及び重篤な有害事象 ・ 悪心、嘔吐及び下痢の発現割合 ・ 治験薬の投与中止に至った有害事象 ・ 低血糖の発現割合 ・ Tirzepatide に対する抗薬物抗体（ADA）の発現割合
＜薬物動態＞ Tirzepatide の薬物動態（PK）を評価すること	・ 血漿中 tirzepatide 濃度

試験デザイン

本試験（I8F-MC-GPGF［GPGF］試験）は、食事療法及び運動療法のみ、又は食事療法及び運動療法に加えて安定した用量のメトホルミン単独療法で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者を対象とする、無作為化、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、第 2 相漸増試験であった。

本試験は、以下の 3 つの期間で構成された（図 2.7.6.13-1）。

- スクリーニング後の導入期間：約 2 週間
- 投与期間：12 週間
- 安全性の後観察期間：4 週間

被験者を、投与期間の開始時に、ウェブ自動応答システムを用いて、以下の 4 つの投与群のいずれかに 1：1：1：1 の比で割り付けた。割付けの層別因子には、ベースラインの HbA1c のカテゴリー（8.5%未満、8.5%以上）、body mass index（BMI）のカテゴリー（30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）、及びメトホルミン使用の有無を用いた。

- Tirzepatide 12 mg 群（用量漸増レジメン：4 mg［4 週間］、8 mg［4 週間］、12 mg［4 週間］）
- Tirzepatide 15 mg 群-1（用量漸増レジメン：2.5 mg［2 週間］、5 mg［2 週間］、10 mg［4 週間］、15 mg［4 週間］）
- Tirzepatide 15 mg 群-2（用量漸増レジメン：2.5 mg［4 週間］、7.5 mg［4 週間］、15 mg［4 週間］）
- プラセボ群

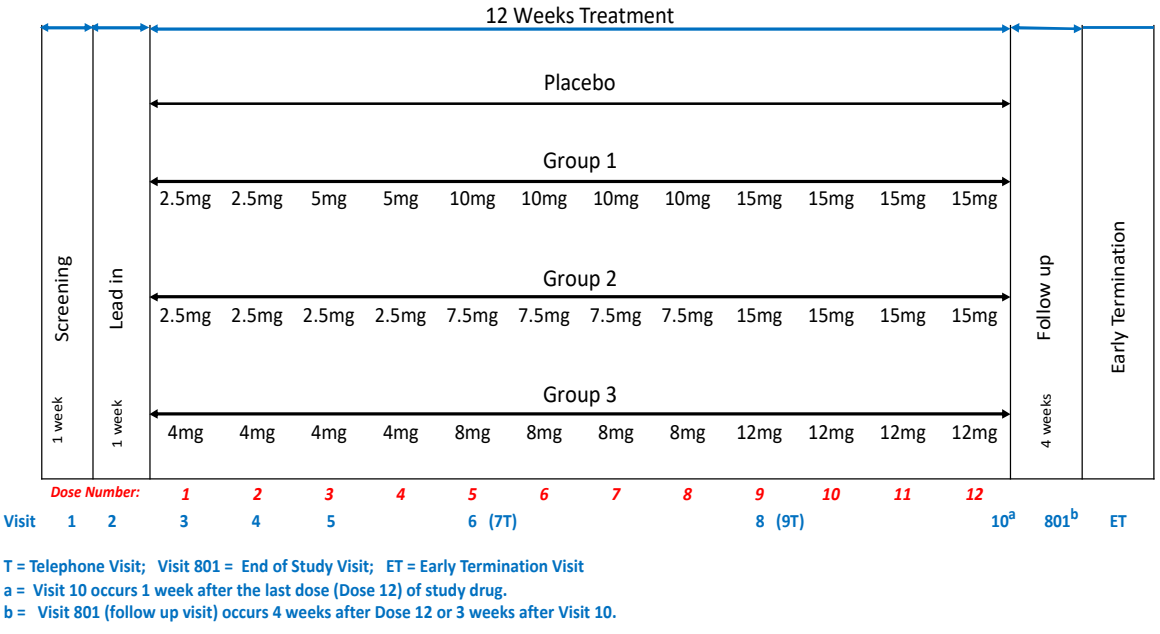


図 2.7.6.13-1　試験デザイン（GPGF 試験）

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

各 tirzepatide 群では、tirzepatide を 3 種類の用量漸増レジメンのいずれかで 3 ヵ月間投与した。治験薬の投与スケジュール及び用量を図 2.7.6.13-1 に示す。

Tirzepatide は 1 [redacted] 中に tirzepatide 5 mg を含有する [redacted]*製剤A として提供された。プラセボは tirzepatide と外観上識別不能な [redacted] 製剤であった。治験薬は週 1 回皮下投与し、2 回以上同時に注射する場合は腹部の 4 つの部位（左右上腹部及び左右下腹部）の異なる位置に注射した。最大投与量（12 mg 又は 15 mg）を投与するときは、3 回同時に注射した。

被験者数

	Tirzepatide 12 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群-1	Tirzepatide 15 mg 群-2	プラセボ群	合計
計画完了例数	約 20 例	約 20 例	約 20 例	約 20 例	約 80 例
無作為化例数	29 例	28 例	28 例	26 例	111 例
治験薬の投与例数（1 回以上）	合計 85 例			26 例	111 例
試験完了例数	28 例	26 例	27 例	23 例	104 例

主な選択基準

- 18 歳以上 75 歳以下の、男性又は女性
- スクリーニング前の罹患期間が 6 ヵ月以上であり、T2DM 診断基準（米国糖尿病学会 2017 年版）に基づく T2DM 患者
- スクリーニングの HbA1c が 7.0%以上 10.5%以下であり、組入れの 3 ヵ月以上前から、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を受けている（速放性製剤又は徐放性製剤を 1000 mg／日から米国の承認用量までの用量で投与されている）患者
- BMI が 23 kg/m^2 以上 45 kg/m^2 以下の患者

すべての選択除外基準は GPGF 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜有効性＞

有効性の解析は modified intent-to-treat（mITT）解析対象集団を対象として実施した。mITT 解析対象集団には、無作為割付け後に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。なお、治験実施計画書では mITT 解析対象集団を「無作為割付け後に治験薬の投与を 1 回以上受け、ベースライン後のデータが得られた被験者」と規定したが、安全性解析対象集団と同一の定義とするために、統計解析計画書第[redacted]版で mITT 解析対象集団の定義を変更した。主要評価項目の頑健性を評価するために、有効性解析は mITT 解析対象集団の異なるデータセットである mITT 解析対象集団（すべてのデータを含む）及び mITT 解析対象集団（治験薬の投与中止後又はレスキュー治療開始後のデータを除く）という 2 つの集団を対象として実施した。

＜安全性＞

安全性の解析は安全性解析対象集団を対象として実施した。安全性解析対象集団には、無作為割付け後に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。有害事象は MedDRA version 20.1 を用いて読み替えた。

＜薬物動態／薬力学＞

非線形混合効果モデル及び共変量の検討により、母集団 PK/PD 解析を行った。Tirzepatide 用量又は濃度と、忍容性（胃腸関連有害事象［悪心、嘔吐、及び下痢］など）、安全性（Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔［QTcF］及び心拍数など）、及び有効性（血糖値、HbA1c、及び体重など）との関連性を解析した。これらの解析結果は、別途作成する母集団 PK/PD 解析報告書に示す。

2.7.6.13.2　試験成績

被験者集団

スクリーニングを受けた 198 例のうち、111 例がいずれかの投与群に無作為割付けされ、治験薬を投与された。このうち 104 例（93.7%）が試験を完了した。16 例（14.4%）が治験薬の投与を中止した（プラセボ群：6 例［23.1%］、tirzepatide 12 mg 群：2 例［6.9%］、tirzepatide 15 mg 群-1：6 例［21.4%］、tirzepatide 15 mg 群-2：2 例［7.1%］）。主な中止理由は、有害事象、同意撤回、及び治験実施計画書からの逸脱（各 3 例［2.7%］）であった。

無作為割付けされた 111 例のベースライン特性は投与群間で類似していた。平均年齢（標準偏差［standard deviation：SD］）は 57.4（9.1）歳で、66 例（59.5%）が男性であった。HbA1c の平均値（SD）は 8.4（1.1）%、平均体重（SD）は 89.0（18.9）kg、BMI の平均値（SD）は 31.9（5.1）kg/m^2 であった。

被験者集団の詳細は GPGF 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Figure GPGF.10.1 及び APP 20 Demographics に示す。

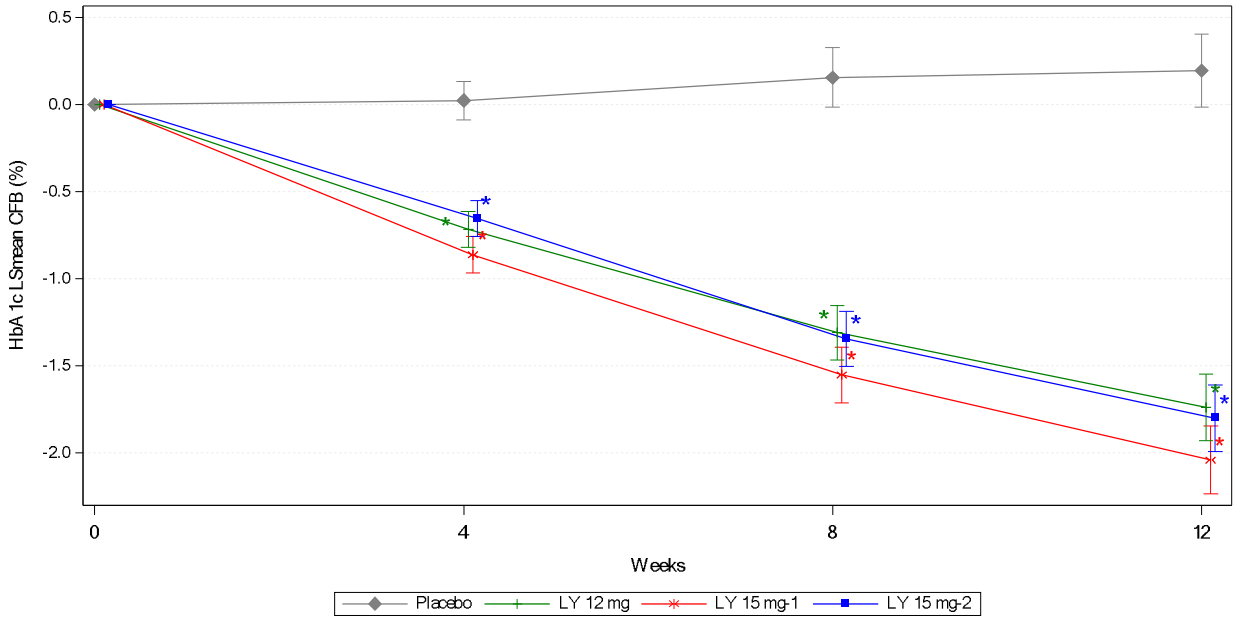
有効性の結果

有効性評価は mITT 解析対象集団を対象とした。治験薬を 1 回以上投与された 111 例が mITT 解析対象集団に含まれた。

＜主要評価項目＞

投与 12 週時の HbA1c は、3 つの tirzepatide 群ではベースラインから 1.7%～2.0%低下し、プラセボ群ではベースラインから 0.2%上昇した。いずれの tirzepatide 群でも、HbA1c のベースラインからの低下量は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（いずれも $p<0.001$）（図 2.7.6.13-2）。

Plot of Change from Baseline in HbA1c(%) over Time **Page 1 of 1**
MMRM LSMeans +/-SE by Treatment and Visit
Modified Intent-to-Treat Population - Excluding Data after Study Drug Discontinuation or Rescue Drug Initiation **PDPM**
I8F-MC-GPGF



Abbreviations: LY 12 mg = Titration dose group of LY3298176 once weekly with sequence of 4mg x 4, 8mg x 4, 12mg x 4; LY 15 mg-1 = Titration dose group of LY3298176 once weekly with sequence of 2.5mg x 2, 5mg x 2, 10mg x 4, 15mg x 4; LY 15 mg-2 = Titration dose group of LY3298176 once weekly with sequence of 2.5mg x 4, 7.5mg x 4, 15mg x 4; CFB = Change from Baseline; SE = Standard Error.
Note 1: If comparison vs placebo <0.05, then marked with p-value*.
Note 2: LSmean values based on MMRM model, the model includes strata baseline BMI category, metformin use (yes, no), treatment, visit, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, baseline HbA1c as a covariate and patient as a random effect. The dependent variable is the post baseline change from baseline value for HbA1c.

図 2.7.6.13-2　HbA1c のベースラインからの変化量
（mITT 解析対象集団［治験薬の投与中止後又はレスキュー治療開始後のデータを除く］、MMRM 解析）
（GPGF 試験）

＜副次評価項目＞

副次評価項目である投与 12 週時に HbA1c が 7.0%未満になった被験者の割合は、3 つの tirzepatide 群で 74.1%～87.0%であり、すべての tirzepatide 群でプラセボ群（10.0%）と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。また、HbA1c のより低い基準である 6.5%以下になった被験者の割合（投与 12 週時）は、3 つの tirzepatide 群で 52.2%～65.4%であり、すべての tirzepatide 群でプラセボ群（0%）と比較して統計学的に有意に高かった（tirzepatide 12 mg 群：p=0.001、tirzepatide 15 mg 群-1：p=0.003、tirzepatide 15 mg 群-2：p=0.001）。

空腹時血糖値は、3 つの tirzepatide 群でベースラインから 60.7～74.2 mg/dL 低下し、いずれも統計学的に有意な低下であった（いずれも p<0.001）。また、空腹時血糖値のベースラインからの低下量は、すべての tirzepatide 群でプラセボ群（-12.3 mg/dL）と比較して統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）。

体重は、3 つの tirzepatide 群でベースラインから 5.3～5.7 kg 減少し、いずれも統計学的に有意な減少であった（いずれも p<0.001）。体重のベースラインからの減少量は、すべての tirzepatide 群でプラセボ群（-0.5 kg）と比較して統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）。また、体重が 5%以上減少した被験者の割合は、すべての tirzepatide 群で 50%を超えていた。

腹囲は、3 つの tirzepatide 群でベースラインから 4.8～4.9 cm 減少し、いずれも統計学的に有意な減少であった（いずれも p<0.001）。しかし、腹囲のベースラインからの減少量には、いずれの tirzepatide 群でもプラセボ群（-2.5 cm）と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。

安全性の結果

安全性の解析は、安全性解析対象集団の 111 例を対象とした。

本試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.6.13-1 に示す。

表 2.7.6.13-1　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（GPGF 試験）

Number of Subjects*a	Placebo (N=26) n(%)	LY 12 mg (N=29) n(%)	LY 15 mg-1 (N=28) n(%)	LY 15 mg-2 (N=28) n(%)	Total (N=111) n(%)	P-value *d*e
Deaths*b	0	0	0	0	0	
Serious Adverse Events	0	1 (3.4)	0	0	1 (0.9)	>.999*e
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	0	0	0	0	0	
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	1 (3.8)	1 (3.4)	1 (3.6)	0	3 (2.7)	.898*e
Treatment-emergent Adverse Events	13 (50.0)	23 (79.3)	19 (67.9)	24 (85.7)	79 (71.2)	.022*d
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	5 (19.2)	15 (51.7)	17 (60.7)	21 (75.0)	58 (52.3)	<.001*d

Abbreviations: N = number of subjects in Safety population;n = number of subjects with treatment period adverse event;
LY 12mg = Titration dose group of LY3298176 once weekly with sequence of 4mg x 4, 8mg x 4, 12mg x 4;
LY 15mg-1 = Titration dose group of LY3298176 once weekly with sequence of 2.5mg x 2, 5mg x 2, 10mg x 4, 15mg x 4;
LY 15mg-2 = Titration dose group of LY3298176 once weekly with sequence of 2.5mg x 4, 7.5mg x 4, 15mg x 4;

*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d - p-values are from Chi-square test.
*e - p-values are from Fisher's exact test.

＜死亡及び重篤な有害事象＞

本試験で死亡は認められなかった。

Tirzepatide 12 mg 群の 1 例で 2 件の重篤な有害事象（下痢及び白血球数増加）が発現した。本被験者は、8 日目（2 回目の治験薬投与［治験薬の投与中止のため最終投与］後）に下痢を発現し、14 日目に持続的な下痢のため入院して治療後に回復したが、17 日目に入院時には認められなかった白血球数増加が確認され入院延長となった。原因が不明のため白血球数増加に対する治療はしなかったが、その後、正常値よりも高い値であるものの白血球数の低下の兆しが確認されたため退院し、回復と報告された。治験担当医師により、下痢は治験薬との因果関係が否定できない事象であり、白血球数増加は治験薬との因果関係がない事象であると判断された。この重篤な有害事象の詳細を GPGF 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Section 12.3.2、Table APP.23.1 及び Patient Narratives に示す。

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

試験の中止に至った有害事象は認められなかった。

4 例が以下に示す有害事象により治験薬の投与を中止した。

過敏症	プラセボ群	18 日目（2 回目の治験薬投与の 3 日後）に発現
下痢	Tirzepatide 12 mg 群	前項で記載した重篤な有害事象の 1 例と同一被験者
下痢	Tirzepatide 15 mg 群-1	29 日目（5 回目の治験薬投与後）に発現
心房細動（再発）	Tirzepatide 12 mg 群	57 日目（9 回目の治験薬投与後）に発現

これらの治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれも回復が確認された。

治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細を GPGF 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Section 12.2.2、Table APP.23.2 及び Patient Narratives に示す。

＜比較的よく見られる有害事象＞

有害事象の発現割合は、tirzepatide 群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.6.13-1）。

軽度から中等度の胃腸関連有害事象が最も多く認められた。本試験で発現割合の高かった有害事象は、下痢及び悪心（各 27.0%）、食欲減退（16.2%）、嘔吐（14.4%）、並びに頭痛（13.5%）であった。本試験の投与期間に認められた、いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象（基本語）の発現割合及び例数を表 2.7.6.13-2 に示す。

悪心、嘔吐、又は下痢の発現例数及び件数を、投与群ごと及び用量レベルごとに要約した結果より、これらの有害事象は初回の tirzepatide の投与時に発現しやすいと考えられた。また、初回投与量が 4 mg の tirzepatide 12 mg 群と、初回投与量が 2.5 mg の tirzepatide 15 mg 群-1 及び tirzepatide 15 mg 群-2 での発現状況を比較した結果から、初回投与量が低いほど、悪心、嘔吐、又は下痢の発現例数が減少する可能性が示唆された。さらに、最大投与量（維持用量）までの漸増の幅が 4 mg の tirzepatide 12 mg 群と、漸増の幅が 5 mg の tirzepatide 15 mg 群-1 又は 7.5 mg の tirzepatide 15 mg 群-2 を比較した結果から、tirzepatide による胃腸関連有害事象を発現しやすい患者では、最大投与量（維持用量）までの漸増の幅が小さいほど、悪心、嘔吐、又は下痢の発現例数が減少することも示唆された。

表 2.7.6.13-2　いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象（安全性解析対象集団）（GPGF 試験）

Preferred Term		Placebo (N=26) n (%)	LY 12 mg (N=29) n (%)	LY 15 mg-1 (N=28) n (%)	LY 15 mg-2 (N=28) n (%)	p-Value[a] Overall
悪心	Nausea	2 (7.7)	7 (24.1)	11 (39.3)	10 (35.7)	0.032
下痢	Diarrhea	2 (7.7)	9 (31.0)	10 (35.7)	9 (32.1)	0.059
食欲減退	Decreased appetite	0	4 (13.8)	6 (21.4)	8 (28.6)	0.016
嘔吐	Vomiting	1 (3.8)	5 (17.2)	5 (17.9)	5 (17.9)	0.322
頭痛	Headache	2 (7.7)	2 (6.9)	6 (21.4)	5 (17.9)	0.331
消化不良	Dyspepsia	0	5 (17.2)	3 (10.7)	3 (10.7)	0.181
便秘	Constipation	0	1 (3.4)	3 (10.7)	5 (17.9)	0.067
腹痛	Abdominal Pain	1 (3.8)	1 (3.4)	5 (17.9)	1 (3.6)	0.167
浮動性めまい	Dizziness	2 (7.7)	0	1 (3.6)	3 (10.7)	0.264

Abbreviations: LY = tirzepatide; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events.
LY 12 mg = Titration dose group of tirzepatide once weekly of 4 mg x 4, 8 mg x 4, 12 mg x 4;
LY 15 mg-1 = Titration dose group of tirzepatide once weekly of 2.5 mg x 2, 5 mg x 2, 10 mg x 4, 15 mg x 4;
LY 15 mg-2 = Titration dose group of tirzepatide once weekly of 2.5 mg x 4, 7.5 mg x 4, 15 mg x 4.
[a] p-values for overall treatment effects were computed using Fishers Exact Test.

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

重症低血糖は認められなかった。重症低血糖以外の低血糖では、血糖値 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の低血糖が投与期間に 12 例で発現し（tirzepatide 12 mg 群：2 例［6.9%］、tirzepatide 15 mg 群-1：5 例［17.9%］、tirzepatide 15 mg 群-2：5 例［17.9%］）、血糖値 54 mg/dL（3.0 mmol/L）未満の低血糖が 1 例（tirzepatide 15 mg 群-2）のみで認められた。

膵炎、胆嚢炎、及び胆石症は認められなかった。

最も発現割合の高かった注射部位反応は内出血であった。

トリグリセリドはいずれの tirzepatide 群でも投与 12 週時にベースラインから低下した。このベースラインからの低下は tirzepatide 12 mg 群及び 15 mg 群-2 では統計学的に有意であった（tirzepatide 12 mg 群：p=0.011、tirzepatide 15 mg 群-2：p=0.004）。その他の安全性の臨床検査結果（肝機能、腎機能、甲状腺機能、及び血液学的パラメータ）に、プラセボ群と比較して臨床的に重要な変化は認められなかった。

収縮期血圧及び拡張期血圧は、tirzepatide 群のいずれでもプラセボ群と比較して大きな違いは認められなかった。本試験の投与期間中の脈拍数は、tirzepatide 群では増加し、プラセボ群では減少した。脈拍数のベースラインから投与 12 週時までの変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群で-2 bpm であり、tirzepatide 群とプラセボ群の差は tirzepatide 12 mg 群で 3.2 bpm、15 mg 群-1 で 4.9 bpm、及び 15 mg 群-2 で 8.0 bpm であった。安全性の後観察期間では、tirzepatide 群の脈拍数はベースライン以下に減少した。心電図パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。

Tirzepatide に対する ADA が評価可能な被験者の 26.2%で、治験薬の投与開始後に発現した tirzepatide に対する ADA が認められた。認められた ADA はすべて低抗体価（≤1:320）であり、被験者の安全性に影響はなかった。

2.7.6.13.3　結論

本試験の有効性の結果から、tirzepatide の確かな血糖降下作用及び体重減少作用が示された。また本試験では、12 mg 及び 15 mg を最大投与量（維持用量）とした 3 種類の tirzepatide 漸増投与が、胃腸関連有害事象に対する忍容性に及ぼす影響を評価することも重要な目的であった。本試験の結果から、開始用量を低くし、最大投与量（維持用量）までの漸増の幅を小さくした tirzepatide 投与が、胃腸関連有害事象の発現割合を低下させ、さらに重要なこととして、tirzepatide 投与へのアドヒアランスの向上につながることが示唆された。

本試験の結果は、tirzepatide の第 3 相試験で用いる最終的な用量及び用量漸増レジメンの選択根拠となった。

2.7.6.14 I8F-MC-GPGK 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.3 項）

標題

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Three Tirzepatide (LY3298176) Doses versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes, Inadequately Controlled with Diet and Exercise Alone

2.7.6.14.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

52 施設（インド、日本、メキシコ、及び米国）

試験実施期間

2019 年 6 月 3 日（最初の被験者の登録日）～2020 年 10 月 28 日（最後の被験者の治験終了日）

開発の相

第 3 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
＜有効性＞ ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c：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の平均変化量
主な副次目的 **（第 1 種の過誤を制御する*）**	
＜有効性＞ 右記の有効性の主な副次評価項目を指標として、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回、40 週間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	・ 体重のベースラインからの平均変化量 HbA1c が 7.0%未満になった被験者の割合 ・ HbA1c が 5.7%未満になった被験者の割合 ・ 空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量
その他の副次目的 **（第 1 種の過誤の制御対象外）**	
＜有効性＞ 右記のその他の有効性の副次評価項目を指標として、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回、40 週間投与したときの有効性をプラセボ投与と比較すること	・ HbA1c が 6.5%以下になった被験者の割合 ・ 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の変化量 ・ 体重が 5%以上、10%以上、又は 15%以上減少した被験者の割合
＜安全性＞ Tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回投与したときの安全性をプラセボ投与と比較すること	・ 有害事象 ・ 有害事象による治験薬の投与中止 ・ 臨床事象判定委員会（clinical events committee：CEC）による膵関連有害事象の判定 ・ 血清カルシトニン値

	・ アレルギー及び過敏症反応の発現割合 ・ 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 ADA：TEADA）の発現割合 ・ 収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のベースラインからの変化量 ・ 低血糖症状の発現 ・ 重症持続性高血糖に対するレスキュー治療開始までの期間
＜薬物動態＞ Tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回投与したときの tirzepatide の薬物動態（PK）、並びに tirzepatide の曝露量と安全性、忍容性、及び有効性との関連性を評価すること	・ 母集団 PK／薬力学（PD）解析パラメータ

*第一種の過誤の制御：日本以外の国の承認申請を考慮し、主要評価項目及びすべての主な副次評価項目で多重性の調整を実施した。日本の承認申請のためには、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した医薬品[redacted]相談での合意結果に基づき、別の多重性の調整方法を実施した（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[redacted]版 Appendix 1）。

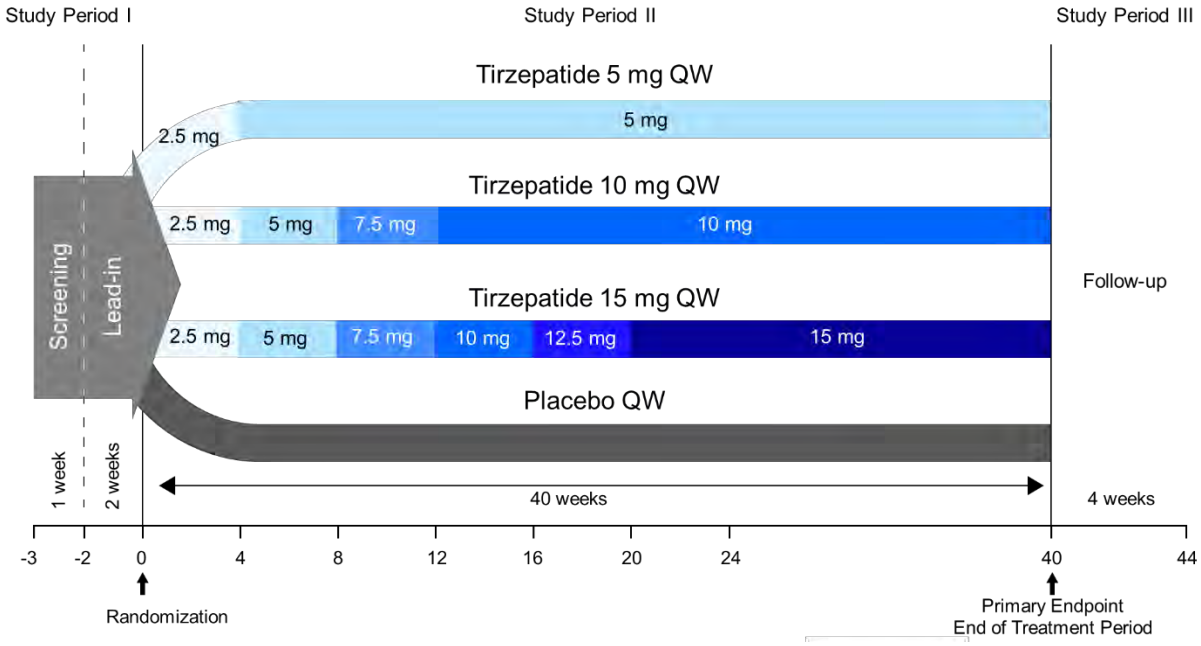
試験デザイン

本試験（I8F-MC-GPGK［GPGK］試験）は、食事療法及び運動療法のみで血糖コントロールが不十分であり、糖尿病治療として注射療法の使用歴がなく、試験開始前 3 ヵ月以内に経口血糖降下薬の投与を受けていない 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus：T2DM）患者を対象とし、3 用量の tirzepatide（5 mg、10 mg、又は 15 mg）を週 1 回投与したときの有効性及び安全性をプラセボ投与と比較して評価するためにデザインされた、40 週間の第 3 相、国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験であった。

本試験は、以下の 3 つの期間で構成された（図 2.7.6.14-1）。

- スクリーニング及び導入期間：3 週間
- 投与期間：40 週間
- 安全性の後観察期間：4 週間

被験者を、tirzepatide 5 mg 群、tirzepatide 10 mg 群、tirzepatide 15 mg 群、又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1：1 の比で無作為に割り付けた。割付けの層別因子には、実施国（インド、日本、メキシコ、米国）、ベースラインの HbA1c（8.5%以下、8.5%超）、及び経口血糖降下薬による治療歴の有無を用いた。



Abbreviations: QW = once-weekly.

図 2.7.6.14-1　試験デザイン（GPGK 試験）

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

Tirzepatide は、単回使用ペンを用いて週 1 回皮下投与した。Tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群のいずれでも初回投与量を 2.5 mg とし、維持用量に達するまで 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ増量した。Tirzepatide の維持用量を 5 mg、10 mg、又は 15 mg とした。治験薬の投与期間は 40 週間であり、そのうち用量漸増期間は最大 24 週間であった。用量漸増期間では、20 週間かけて最大で tirzepatide 15 mg まで増量した後に、維持用量を 4 週間投与して定常状態に到達させた（図 2.7.6.14-1）。

プラセボは、単回使用ペンを用いて週 1 回皮下投与した。

治験実施計画書で事前に規定された漸増以外の治験薬の用量調整は不可とした。

被験者数

	Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群	プラセボ群	合計
計画例数	118 例	118 例	118 例	118 例	472 例
無作為化例数	121 例	121 例	121 例	115 例	478 例
治験薬の投与完了例数	110 例	109 例	95 例	98 例	412 例
試験完了例数	114 例	112 例	103 例	99 例	428 例

主な選択基準

- 18 歳以上の、男性又は女性
- 世界保健機構（WHO）の分類又は実施国で適用されている診断基準に基づく T2DM 患者
- 食事療法及び運動療法のみを実施し、糖尿病治療として注射療法の使用歴がなく、スクリーニング来院の 3 ヵ月前から経口血糖降下薬の投与を受けていない患者
- スクリーニングの HbA1c が 7.0%以上 9.5%以下の患者

- スクリーニング来院の 3 ヵ月前から体重が安定しており、変動が 5%以内の患者
- Body mass index（BMI）が 23 kg/m2 以上の患者
- 試験期間中に、糖尿病治療のための食事療法及び運動療法の他には、体重減少を目的とした食事療法又は運動療法プログラムを新たに開始しないことに同意した患者

すべての選択除外基準は GPGK 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜有効性＞

有効性解析は modified intent-to-treat（mITT）解析対象集団を対象として実施した。mITT 解析対象集団には、無作為割付け後に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。主要評価項目である HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量の解析で、各用量の tirzepatide を週 1 回投与したときの有効性をプラセボ投与と比較する上で、2 つの estimand を設定した。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。Treatment-regimen Estimand は、治験薬の投与遵守状況又は重症持続性高血糖に対するレスキュー治療開始の有無にかかわらない有効性である。

米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）及び他の規制当局への承認申請の可能性を考慮し、有効性の主要解析に Treatment-regimen Estimand を用いた。Treatment-regimen Estimand に基づく解析では、HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量の解析に、共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）モデルを用いた。共変量として、投与群、実施国、経口血糖降下薬による治療歴の有無、及びベースラインの HbA1c を含めた。ANCOVA は、投与 40 週時の最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）を対象として実施した。FAS には、治験薬の投与中止の有無又はレスキュー治療開始の有無にかかわらず、得られたすべての HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量のデータを含めた。

Treatment-regimen Estimand に基づく有効性解析では、投与 40 週時に HbA1c の欠測値がある被験者のデータは、その被験者と同一投与群で、治験薬の投与中止後に評価された、投与 40 週時の HbA1c データがある被験者（retrieved dropout）から得られた観測値に基づいて補完することとした。解析は多重代入法を用いて実施し、多重代入法での統計的推定は Rubin（1987）の手法により行った。

日本での承認申請では、有効性の主要解析に Efficacy Estimand を用いた。主要解析には、有効性解析対象集団（Efficacy Analysis Set：EAS）を用いた。EAS は、レスキュー治療の開始前及び治験薬の投与中止前に収集したデータで構成された。HbA1c のベースラインからの変化量を経時的に評価した解析モデルには、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed model for repeated measure：MMRM）を用いた。固定効果として投与群、来院時点、来院時点 - 投与群の交互作用、実施国、及び経口血糖降下薬による治療歴の有無を、共変量としてベースラインの HbA1c を、変量効果として被験者を含めた。被験者内変動のモデルには無構造共分散構造を用いた。

2 つの estimand に対する 2 つの有効性の主要評価は目的が異なるため、それぞれ両側有意水準 0.05 で実施した。

Efficacy Estimand 及び Treatment-regimen Estimand に基づく主要評価項目及び主な副次評価項目の解析には、グラフィカル・アプローチによる多重検定法を用いて、各 estimand の第 1 種の過誤

の確率を両側有意水準 0.05 に制御した。日本以外の国の承認申請を考慮し、主要評価項目及びすべての主な副次評価項目を対象として多重性の調整を実施した。なお、日本での承認申請では、主要評価項目である HbA1c のベースラインからの変化量及び副次評価項目の 1 つである体重のベースラインからの変化量のみを対象として多重性の調整を実施した（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[redacted]版 Appendix 1）。

＜安全性＞

安全性評価は、治験薬の投与中止の有無、又はレスキュー治療の開始の有無にかかわらず、安全性の後観察期間完了までに得られたすべてのデータに基づき実施した。治験薬の初回投与から安全性の後観察期間完了までに発現した有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び死亡の記述統計量を示した。有害事象は MedDRA version 23.1 を用いて読み替えた。

投与群ごとに有害事象の発現例数及び発現割合を算出し、Fisher の直接確率検定を用いて投与群間で比較した。臨床検査パラメータの連続データは来院時点ごとの記述統計量を算出し、各来院時点での統計学的な投与群間の比較には MMRM 解析を用いた。

注目すべき有害事象の解析を含む詳細は、統計解析計画書第[redacted]版を参照のこと。

＜薬物動態＞

血漿中 tirzepatide 濃度を測定し、記述統計量を用いて要約した。血漿中 tirzepatide 濃度を、ADA の状態（陽性又は陰性）別に比較した。本試験のデータを用いた母集団 PK 解析の方法及び結果の詳細、並びに有効性又は安全性に関する曝露量 - 反応解析の方法及び結果の詳細は、別途母集団 PK/PD 解析の最終報告書に示す。

2.7.6.14.2　試験成績

被験者集団

計 478 例が無作為割り付けされ、全例が治験薬の投与を 1 回以上受けて mITT 集団に含まれた。このうち日本人被験者は 89 例（tirzepatide 5 mg 群：23 例、tirzepatide 10 mg 群：22 例、tirzepatide 15mg 群：23 例、プラセボ群：21 例）であった。

全体で主要評価時点（投与 40 週時）より前に 40 例（8.4%）が、主要評価時点以降に 10 例（2.1%）が試験を中止した。試験を中止した 50 例のうち 43 例（9.0%）が有害事象以外の理由であった。有害事象以外の主な中止理由は同意撤回であり、その要因には新型コロナウイルス感染症（Coronavirus Disease 2019：COVID-19）の世界的流行、家族の問題、及び仕事の問題が含まれた。試験を中止した 50 例のうち 7 例（1.5%）が有害事象により試験を中止した。

全体として、mITT 解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性は投与群間で類似していた。女性が 48.3%であり、平均年齢（標準偏差［standard deviation：SD］）は 54.1（11.9）歳であった。白人が 35.6%、アジア人が 35.1%、米国先住民又はアラスカ先住民が 24.7%、並びに黒人又はアフリカ系米国人が 4.6%であった。平均体重（SD）は 85.9（19.8）kg であり、BMI の平均値（SD）は 31.9（6.6）kg/m^2 であった。HbA1c の平均値（SD）は 7.94（0.87）%であり、T2DM の平均罹患期間（SD）は 4.7（5.4）年であった。

被験者集団の詳細は GPGK 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Figure GPGK.4.1、Table GPGK.4.5、及び Table GPGK.4.6 に示す。

＜曝露＞

治験薬の曝露期間は、治験薬の初回投与から最終投与の 7 日目までとして推定した。試験期間中の平均曝露期間（週）及び総曝露期間（人年）は以下のとおりであった。

- Tirzepatide 5 mg 群：37.8 週、87.7 人年
- Tirzepatide 10 mg 群：37.4 週、86.7 人年
- Tirzepatide 15 mg 群：35.0 週、81.3 人年
- プラセボ群：36.1 週、79.6 人年

Tirzepatide 15 mg 群及びプラセボ群の曝露期間は他の投与群と比較して短く、これら 2 つの投与群で治験薬の投与を中止した被験者の割合が高かったことを反映していた（tirzepatide 15 mg 群：26 例［21.5%］、プラセボ群：17 例［14.8%］、tirzepatide 10 mg 群：12 例［9.9%］、tirzepatide 5 mg 群：11 例［9.1%］）。

有効性の結果

有効性評価は mITT 解析対象集団を対象とした。治験薬を 1 回以上投与された 478 例が mITT 解析対象集団に含まれた。mITT 解析対象集団のうち 3 例は、誤登録のため治験薬の投与を中止し、EAS 及び FAS から除外された。このため、475 例が EAS 及び FAS に含まれた。

Treatment-regimen Estimand に基づく解析の結果は、日本での承認申請では補足的な位置づけのため、GPGK 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）に示した。

＜多重性の調整の結果＞

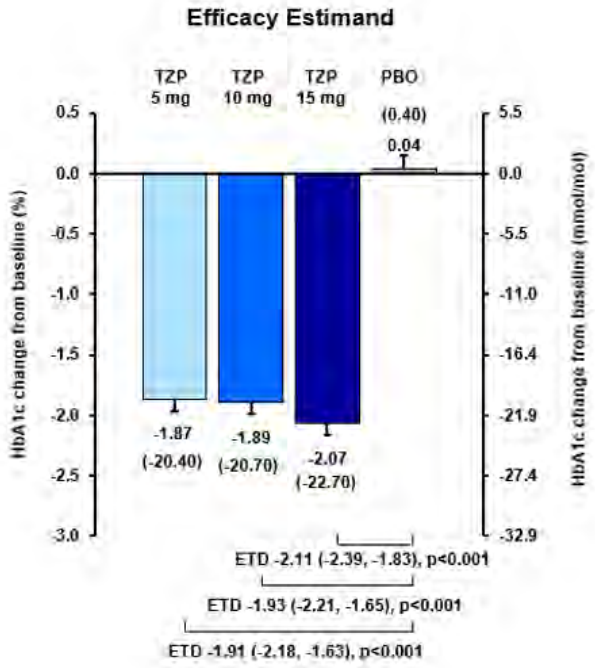
Efficacy Estimand に基づく主要評価項目及び主な副次評価項目の解析では、多重性の調整の結果、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群のプラセボ群に対する優越性が認められた。

日本での承認申請では、主要評価項目である HbA1c のベースラインからの変化量、及び主な副次評価項目の 1 つである体重のベースラインからの変化量を対象に多重性の調整を実施した（Efficacy Estimand に基づく解析）。これらの評価項目のいずれでも tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群のプラセボ群に対する優越性が認められた（GPGK 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.3 項］Stat methods appendix）。

＜主要評価項目＞

<u>HbA1c のベースラインからの変化量</u>

投与 40 週時の HbA1c は、3 つの tirzepatide 群でベースラインから 1.87%～2.07%低下し、プラセボ群ではベースラインから 0.04%上昇した。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 群、10 mg 群、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（いずれも $p<0.001$）（図 2.7.6.14-2）。



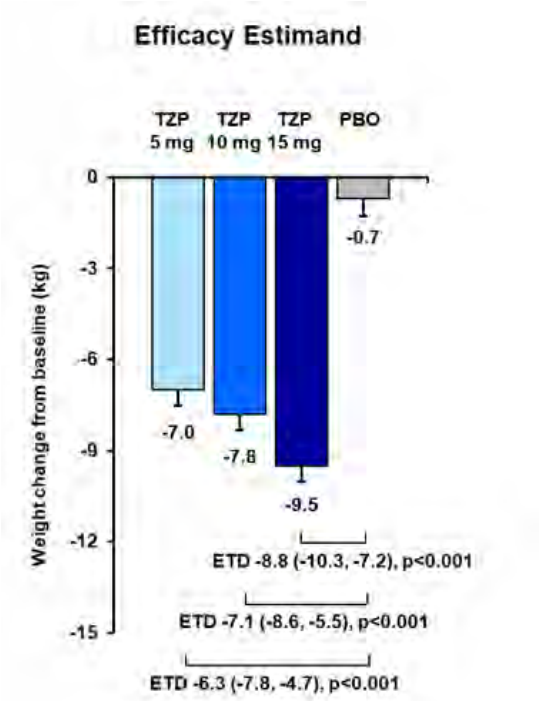
Abbreviations: CI = confidence interval; EAS = efficacy analysis set; ETD = estimated treatment difference; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; PBO = placebo; TZP = tirzepatide.
Note: MMRM analysis.
Note: Shown are the least-squares means ± standard errors.
Note: Values in parentheses are in mmol/mol.
Note: ETD is presented in % as LSMeans (95% CI).

図 2.7.6.14-2　HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量
（mITT 解析対象集団、EAS）（GPGK 試験）

＜主な副次評価項目＞

体重のベースラインからの変化量

体重は 3 つの tirzepatide 群でベースラインから 7.0～9.5 kg 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、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でプラセボ群（-0.7 kg）と比較して統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）（図 2.7.6.14-3）。

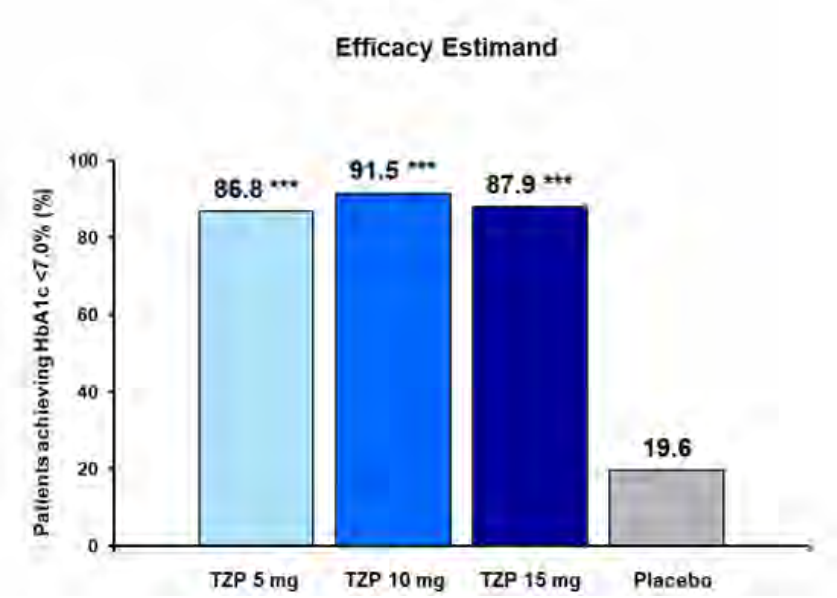


Abbreviations: CI = confidence interval; EAS = efficacy analysis set; ETD = estimated treatment difference; LSMeans = least square means; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; PBO = placebo; TZP = tirzepatide.
Note: MMRM analysis.
Note: Shown are the least-squares means ± standard errors.
Note: ETD is presented in kg as LSMeans (95% CI).

図 2.7.6.14-3　体重のベースラインから投与 40 週時までの変化量
（mITT 解析対象集団、EAS）（GPGK 試験）

HbA1c が 7.0%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は 3 つの tirzepatide 群で 86.8%～91.5%であり、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でプラセボ群（19.6%）と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）（図 2.7.6.14-4）。

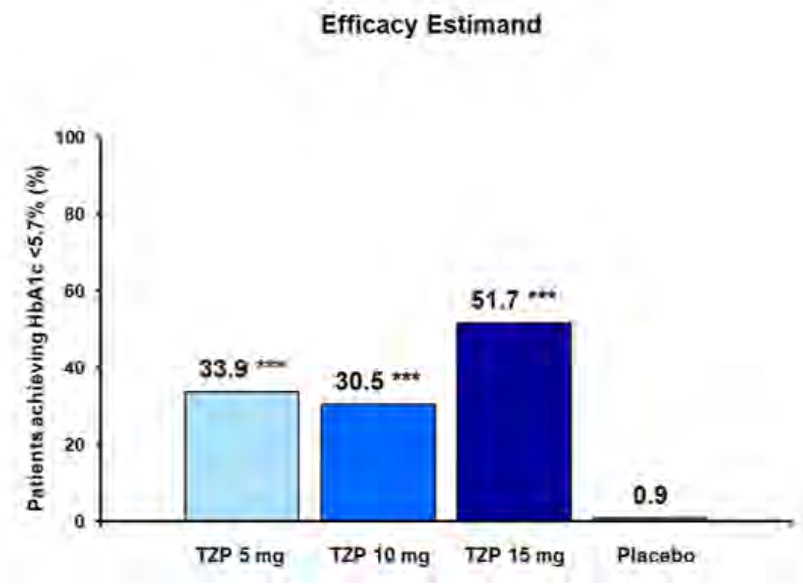


Abbreviations: EAS = efficacy analysis set; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; TZP = tirzepatide.
Note: Logistic regression with missing value imputed by MMRM analysis.
*** p-value <0.001 versus placebo.

図 2.7.6.14-4　投与 40 週時に HbA1c が 7.0%未満になった被験者の割合
（mITT 解析対象集団、EAS）（GPGK 試験）

HbA1c が 5.7%未満になった被験者の割合

HbA1c のより低い基準である 5.7%未満になった被験者の割合（投与 40 週時）は 3 つの tirzepatide 群で 30.5%～51.7%であり、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でプラセボ群（0.9%）と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）（図 2.7.6.14-5）。

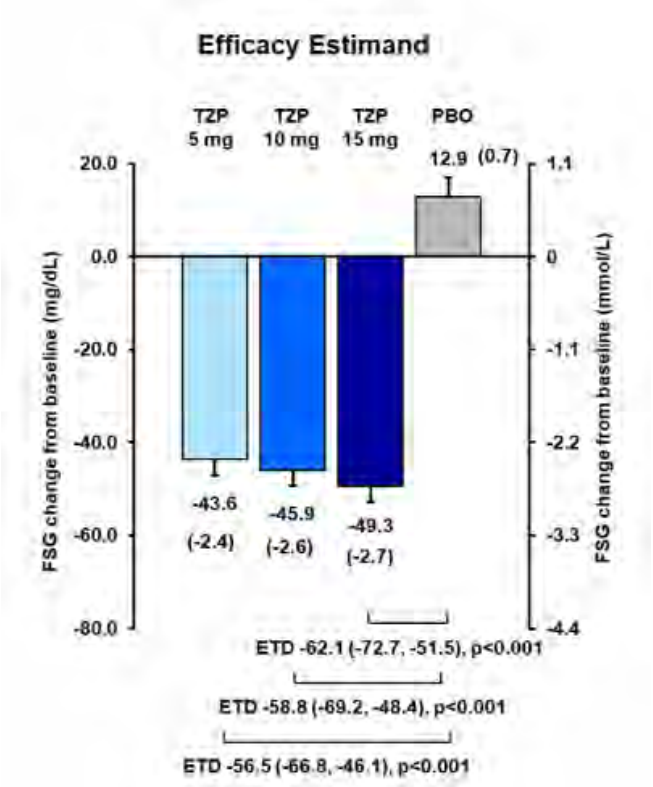


Abbreviations: EAS = efficacy analysis set; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; TZP = tirzepatide.
Note: Logistic regression with missing value imputed by MMRM analysis.
*** p-value <0.001 versus placebo.

図 2.7.6.14-5　投与 40 週時に HbA1c が 5.7%未満になった被験者の割合
（mITT 解析対象集団、EAS）（GPGK 試験）

空腹時血糖値のベースラインからの変化量

投与 40 週時の空腹時血糖値は 3 つの tirzepatide 群でベースラインから 43.6～49.3 mg/dL 低下した。また、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、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でプラセボ群（ベースラインから 12.9 mg/dL の増加）と比較して統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）（図 2.7.6.14-6）。



Abbreviations: CI = confidence interval; EAS = efficacy analysis set; ETD = estimated treatment difference; FSG = fasting serum glucose; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; PBO = placebo; TZP = tirzepatide.
Note: MMRM analysis.
Note: Shown are the least-squares means ± standard errors.
Note: Values in parentheses are in mmol/L.
Note: ETD is presented in mg/dL as LSMeans (95% CI).

図 2.7.6.14-6　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
（mITT 解析対象集団、EAS）（GPGK 試験）

＜その他の副次評価項目＞

HbA1c が 6.5%以下に到達した被験者の割合

投与 40 週時に HbA1c が 6.5%以下になった被験者の割合は、tirzepatide 群で最大 86.2%、プラセボ群で 9.8%であった。

投与 40 週時に HbA1c が 6.5%以下になった被験者の割合は、すべての tirzepatide 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。

7 ポイント血糖自己測定値

7 ポイント血糖自己測定値は、1 日 3 回の食事の直前及び食後 2 時間、並びに就寝前の血糖値からなる。血糖自己測定値の 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、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群のいずれ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。すべての tirzepatide 群で、投与 40 週時の血糖自

己測定値の 7 ポイントすべて、食前、及び食後の 1 日平均は、いずれも食後 2 時間血糖値の正常範囲内（140 mg/dL 未満）であった。

7 ポイントのすべてで、血糖自己測定値による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 群、10 mg 群、及び 15 mg 群のいずれ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、7 ポイントすべてで、各 tirzepatide 群とプラセボ群のベースラインから投与 40 週時までの低下量の差は 3 つの tirzepatide 群で類似していた。Tirzepatide 群のベースラインから投与 40 週時までの低下量は、すべての食前血糖値（-42.3～-47.9 mg/dL）及び食後血糖値（-60.0～-69.5 mg/dL）で、プラセボ群（食前血糖値：-2.6～-9.2 mg/dL、食後血糖値：-10.3～-12.7 mg/dL）と比較して統計学的に有意に大きく、また臨床的に意義のある低下であった。いずれの tirzepatide 群でも、投与 40 週時の血糖自己測定値の平均は、7 ポイントすべてで食後 2 時間血糖値の正常範囲内（140 mg/dL 未満）であった。

5%以上、10%以上、又は 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合

3 つの tirzepatide 群のいずれでも、投与 40 週時に体重がベースラインから 5%以上、10%以上、又は 15%以上減少した被験者の割合は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。

体重がベースラインから各割合以上減少した被験者の割合は以下のとおりであった。

	Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群	プラセボ群
体重がベースラインから 15%以上減少した被験者の割合	13.2%	17.0%	26.7%	0.0%
体重がベースラインから 10%以上減少した被験者の割合	30.6%	39.8%	47.4%	0.9%
体重がベースラインから 5%以上減少した被験者の割合	66.9%	78.0%	76.7%	14.3%

安全性の結果

本試験に組み入れられ、治験薬の投与を 1 回以上受けた 478 例全例を安全性の解析に含めた。

有害事象の発現割合は投与群間で類似していた（表 2.7.6.14-2）。有害事象を発現した 317 例では、有害事象の重症度が軽度又は中等度であった被験者が大部分であり（tirzepatide 群：89.2%～95.1%、プラセボ群：71.1%）、高度であった被験者（tirzepatide 群：4.9%～10.8%、プラセボ群：28.9%）と比較して多かった。本試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.6.14-1 に示す。

表 2.7.6.14-1　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（GPGK 試験）

Overview of Adverse Events　　Page 1 of 1
Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set
I8F-MC-GPGK　　PDPM

	TZP 5mg (N=121)		TZP 10mg (N=121)		TZP 15mg (N=121)		Placebo (N=115)		Total (N=478)		p-values			
												Pairwise*e		
Event Type*a	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Overall*d	TZP 5mg vs. Placebo	TZP 10mg vs. Placebo	TZP 15mg vs. Placebo
Deaths*b	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	0.241	0.487	0.487	0.487
Serious Adverse Events	5	(4.1)	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(2.6)	11	(2.3)	0.349	0.723	0.677	0.359
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	1	(0.8)	3	(2.5)	1	(0.8)	2	(1.7)	7	(1.5)	0.682	0.614	>.999	0.614
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	4	(3.3)	6	(5.0)	8	(6.6)	3	(2.6)	21	(4.4)	0.475	>.999	0.501	0.217
Treatment-emergent Adverse Events	83	(68.6)	81	(66.9)	77	(63.6)	76	(66.1)	317	(66.3)	0.881	0.781	0.891	0.785
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	41	(33.9)	56	(46.3)	50	(41.3)	27	(23.5)	174	(36.4)	0.002	0.086	<.001	0.004

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type;
TZP = tirzepatide - = not calculable.

*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d - p-value for overall treatment effect were computed using Fisher's exact test.
*e - p-values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's exact test.

＜死亡及び重篤な有害事象＞

プラセボ群の 1 例で死亡が報告され、死因は急性心筋梗塞であった。本事象は治験薬との因果関係なしと判断され、外部判定委員会はこの死亡を心突然死と判定した。

この死亡例の詳細を GPGK 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Section 5.2.1.2、Table GPGK.8.92、及び Patient Narratives に示す。

本試験中に重篤な有害事象は 11 例（2.3%）で 13 件報告され、このうち 8 例 10 件が tirzepatide 群（腺癌、虚血性大腸炎、腎結石症、末梢動脈閉塞性疾患、クロストリジウム・ディフィシレ感染、肺炎、筋骨格系胸痛［各 1 例］、呼吸不全、失神、及び上室性頻脈［1 例 3 件］）、3 例がプラセボ群（急性心筋梗塞、心不全、胆管細胞癌［各 1 例］）であった。

Tirzepatide 5 mg 群の腺癌及び腎結石症の各 1 件、並びにプラセボ群の胆管細胞癌及び転帰死亡の急性心筋梗塞の各 1 件を除いた、7 例 9 件の重篤な有害事象は回復した。

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を付録表 2.7.6.14-3 に示す。

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

治験薬の投与中止に至った有害事象は 21 例（4.4%）に認められ、このうち 18 例が tirzepatide 群、3 例がプラセボ群であった。

全体として治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は胃腸関連有害事象であった。治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った胃腸関連有害事象の発現例数は、いずれも tirzepatide 15 mg 群で他の投与群と比較して多かった。Tirzepatide 群で最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は胃腸関連有害事象であり、胃腸障害、下痢、悪心、腹部不快感、消化不良、及び虚血性大腸炎が含まれた。

治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細を GPGK 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Section 5.2.1.4 及び Patient Narratives に示す。

＜比較的よく見られる有害事象＞

いずれかの tirzepatide 群で発現割合が 5%以上の有害事象は主に胃腸関連有害事象であり、悪心、下痢、消化不良、便秘、及び嘔吐が含まれた（表 2.7.6.14-2）。

本試験で認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合を、それぞれ付録表 2.7.6.14-1 及び付録表 2.7.6.14-2 に示す。

表 2.7.6.14-2 いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象（安全性解析対象集団）（GPGK 試験）

Preferred Term by Decreasing Frequency[a]		n (%)			
		TZP 5 mg (N=121)	TZP 10 mg (N=121)	TZP 15 mg (N=121)	Placebo (N=115)
Patients with ≥1 TEAE		83 (68.6)	81 (66.9)	77 (63.6)	76 (66.1)
悪心	Nausea	14 (11.6)	16 (13.2)	22 (18.2)	7 (6.1)
下痢	Diarrhoea	14 (11.6)	17 (14.0)	14 (11.6)	9 (7.8)
高血糖	Hyperglycaemia	4 (3.3)	5 (4.1)	3 (2.5)	31 (27.0)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	7 (5.8)	8 (6.6)	8 (6.6)	10 (8.7)
消化不良	Dyspepsia	11 (9.1)	8 (6.6)	7 (5.8)	4 (3.5)
食欲減退	Decreased appetite	5 (4.1)	8 (6.6)	10 (8.3)	1 (0.9)
頭痛	Headache	5 (4.1)	4 (3.3)	5 (4.1)	9 (7.8)
便秘	Constipation	7 (5.8)	6 (5.0)	8 (6.6)	1 (0.9)
嘔吐	Vomiting	4 (3.3)	3 (2.5)	7 (5.8)	2 (1.7)
インフルエンザ	Influenza	7 (5.8)	3 (2.5)	0	2 (1.7)

Abbreviations: n = number of patients in the specified category; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

[a] Patients may be counted in more than one event category.

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

低血糖

本試験中に重症低血糖を発現した被験者はいなかった。血糖値 54 mg/dL（3.0 mmol/L）未満の低血糖は tirzepatide 群では認められず、プラセボ群の 1 例で 3 件認められた。いずれの事象も食事による自己治療で対処した。

重症持続性高血糖

37 例（7.7%）が、治験実施計画書で事前に規定された空腹時血糖値又は HbAlc の閾値により定義される重症持続性高血糖のためにレスキュー治療を受けた。レスキュー治療を受けた被験者の大部分はプラセボ群であった。これら 37 例の内訳及び投与群ごとの割合を以下に示す。

- tirzepatide 5 mg 群：2/121 例（1.7%）
- tirzepatide 10 mg 群：4/121 例（3.3%）
- tirzepatide 15 mg 群：2/121 例（1.7%）
- プラセボ群：29/115 例（25.2%）

膵外分泌の安全性

膵炎の疑いがある事象が 3 例（tirzepatide 5 mg 群：2 例、tirzepatide 10 mg 群：1 例）に認められたが、いずれの事象も CEC により急性膵炎ではないと判定された。

p-アミラーゼ値及びリパーゼ値の平均値は、tirzepatide 群でプラセボ群と比較して高く、安全性の後観察期間の完了時点ではベースラインに近づく傾向が認められた。本試験中に p-アミラーゼ値のベースライン後の最大値が基準範囲上限（upper limit of normal：ULN）の 5 倍を超えた被験者はいなかった。

リパーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍超 10 倍以下であった被験者は 5 例であり、全例が tirzepatide 群であった。5 例中 2 例が CEC の判定対象となり、膵炎でないことが確定された。また、5 例中 1 例を除く全例に、その後の評価でリパーゼ値の低下が認められた。リパーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍超であった被験者は 2 例であり、いずれも tirzepatide 群であった。2 例中 1 例は、安全性の後観察期間の来院で ULN の 10 倍超のリパーゼ値が報告された。もう 1 例は、ULN の 10 倍超のリパーゼ値が報告されて 11 日後の再評価で基準範囲内に戻った。

甲状腺関連の安全性

本試験中に、甲状腺髄様癌を含む甲状腺悪性腫瘍又は C 細胞過形成の有害事象は認められなかった。カルシトニン値のベースラインからの変化量に、臨床的に重要な変化は認められなかった。ベースライン後にカルシトニン値 50 ng/L 超が認められた被験者はいなかった。Tirzepatide 5 mg 群の 1 例が、治験実施計画書で事前に規定されたカルシトニン増加の基準に該当したために治験薬の投与を中止した。その後の甲状腺超音波検査の結果は正常であり、再測定したカルシトニン値は正常値であった。

悪性腫瘍

本試験中に、悪性腫瘍は 2 例に発現した。Tirzepatide 5 mg 群の 1 例が、投与期間の完了後、安全性の後観察期間中（296 日目）に重篤な有害事象の腺癌（報告語：膵腺房細胞癌）と診断された。また、プラセボ群の 1 例で重篤な有害事象の胆管細胞癌が認められた。本被験者は 194 日目に症状を発現して、196 日目に胆管細胞癌と診断され、225 日目に治験担当医師の判断により治験薬の投与を中止し、256 日目に試験を中止した。

心血管系の安全性

外部判定委員会により、プラセボ群の 2 例が主要な心血管系イベント（major adverse cardiovascular event：MACE）と判定された。このうち 1 例は急性心筋梗塞により死亡した。もう 1 例は心不全のため入院し、退院後に治験薬の投与を再開した。また、本試験中に、不整脈が 4 例に 5 件認められた。このうち 3 例は tirzepatide 群（重篤かつ高度の失神及び中等度の上室性頻脈 1 例、軽度の頻脈 2 例）、1 例はプラセボ群（軽度及び中等度の心室性期外収縮）であった。心伝導障害の有害事象は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図

Tirzepatide 群ではプラセボ群と比較して、脈拍数の平均値に一過性の増加（2～4 bpm）が報告され、この増加はグルカゴン様ペプチド-1（glucagon-like peptide 1：GLP-1）受容体作動薬の既知の効果である心拍数の増加と一貫していた。バイタルサインでの脈拍数の変化と同様の傾向が、心電図での心拍数でも確認された。また、収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインから投与 40 週時までの低下量は、tirzepatide 群でプラセボ群と比較して大きかった。Tirzepatide 群とプラセボ群の低下量の差は、収縮期血圧で-2.7～-3.1 mmHg、拡張期血圧で-1.5～-2.1 mmHg であった。心電図のベースラインの PR 間隔の平均値に投与群間で大きな差は認められなかった。ベースライ

ンの QRS 間隔及び Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QT interval using Fridericia's correction：QTcF）の平均値は、tirzepatide 5 mg 群でプラセボ群と比較してわずかに延長していた。投与 40 週時の QRS 間隔及び QTcF の平均値はベースラインから減少した。投与 40 週時の PR 間隔の平均値は、プラセボ群では減少したが、tirzepatide 群ではベースラインから 1.7～5.5 msec 増加していた。

糖尿病網膜症の合併症

本試験中に糖尿病網膜症の合併症の新たな発現又は増悪が報告された被験者はいなかった。

肝胆道系障害

本試験中に肝胆道系障害の有害事象が 6 例に認められ、いずれも高度ではなかった。その内訳は、tirzepatide 5 mg 群で 2 例（中等度の胆石症、軽度の胆嚢切除）、tirzepatide 10 mg 群で 1 例（軽度の肝酵素上昇）、tirzepatide 15 mg 群で 1 例（中等度の自己免疫性肝炎）、及びプラセボ群で 2 例（軽度の肝機能検査値上昇、軽度の肝損傷）であった。中等度の胆石症及び軽度の胆嚢切除は、急性胆嚢疾患としても分類された。これらの有害事象はいずれも治験薬の投与の中断に至らなかった。本試験中に、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸トランスフェラーゼ（AST）、及びアルカリホスファターゼ（ALP）の平均値は、いずれの投与群でもベースラインから減少した。これらの肝機能パラメータの平均値のベースラインからの減少率は、tirzepatide 群でプラセボ群と比較して大きかった。総ビリルビン値及び直接ビリルビン値は、すべての投与群でおおむね変化が認められなかった。ALT 値のベースライン後の最大値が ULN の 3 倍以上 5 倍未満であった被験者は 4 例（tirzepatide 群 2 例、プラセボ群 2 例）、ALT 値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍以上 10 倍未満であった被験者は 2 例（tirzepatide 群 1 例、プラセボ群 1 例）であった。ULN の 10 倍以上の ALT 値が報告された被験者はいなかった。また、Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった。

胃腸関連有害事象

本試験中に、計 168 例（35.1%）に胃腸関連有害事象が認められた。最も多く認められた胃腸関連有害事象は悪心、下痢、消化不良、便秘、及び嘔吐であり、これらの有害事象の発現割合は tirzepatide 群（38.0～41.3%）でプラセボ群（19.1%）より高かった。また、いずれの投与群でもこれらの有害事象の大部分が軽度（tirzepatide 群：27.3%～31.4%、プラセボ群：13.9%）又は中等度（tirzepatide 群：9.1%～11.6%、プラセボ群：5.2%）であった。高度の有害事象は tirzepatide 5 mg 群の 2 例（0.4%）に認められた。このうち 1 例は高度の嘔吐、悪心、及び下痢を発現し、もう 1 例は高度の虚血性大腸炎を発現した。

嘔吐、悪心、又は下痢の発現までの期間は tirzepatide 群でプラセボ群より早かった。

Tirzepatide 群での嘔吐、悪心、又は下痢の持続期間の中央値は、悪心が 2～3 日、嘔吐が 1～2 日、下痢が 2～4 日であった。

腎機能関連の安全性

本試験中に、tirzepatide 5 mg 群の 1 例が軽度の腎機能障害を発現した。いずれの投与群でも、Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD-EPI）の等式を用いて推定した推算糸球体

濾過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）のベースラインから投与 40 週時及び安全性の後観察期間までの減少量は-5.5～-2.4 mL/分/1.73m^2 であり、すべての投与群で類似していた。尿中アルブミン／クレアチニン比（urine albumin/creatinine ratio：UACR）のベースラインからの減少率は、tirzepatide 5 mg 群及び 10 mg 群でプラセボ群と比較して大きかった。安全性の後観察期間の完了時には、UACR はベースラインに近づく傾向が認められた。Tirzepatide 10 mg 群の 1 例で、ベースライン後の eGFR の最小値が 30 mL/分/1.73m^2 未満であった。ベースラインの UACR が 30 mg/gCr 未満又は 30 mg/gCr 以上 300 mg/gCr 以下のカテゴリーでベースライン後に 300 mg/gCr 超に推移した被験者は、tirzepatide 群で 4 例認められ、プラセボ群では認められなかった。本試験中、これら 4 例全例で腎機能（eGFR）は基準範囲内に維持され、腎臓関連有害事象は認められなかった。

脱水

本試験中に脱水関連の有害事象は認められなかった。

代謝性アシドーシス

本試験中に代謝性アシドーシスの有害事象は認められなかった。

切断及び末梢血行再建

本試験中に切断の有害事象は認められなかった。

本試験中に tirzepatide 5 mg 群の 1 例が、tirzepatide の初回投与の 170 日目に中等度の末梢動脈塞栓の有害事象を発現し、その 17 日後に右大腿動脈―脛骨動脈バイパス手術を受けた。初回投与の 190 日目に末梢動脈塞栓の重篤な有害事象は回復したと診断された。治験担当医師により、本有害事象は治験薬との因果関係なしと判断され、退院した。この症例の詳細は GPGK 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Patient Narratives に示す。

大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為

本試験中に、tirzeoatide 10 mg 群及びプラセボ群の各 1 例が、それぞれ tirzepatide の初回投与の 174 日目及び 56 日目にうつ病及び大うつ病性障害を発現し、抗うつ薬を追加及び開始した。精密検査や増悪原因は報告されなかった。いずれの被験者も 86 日後及び 43 日後に回復し、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

アレルギー及び過敏症反応

本試験中に、過敏症反応の有害事象が 7 例に 7 件認められた。このうち 6 件は軽度であり、1 件は中等度であった。いずれの過敏症反応も治験薬の投与中止に至らなかった。即時型の過敏症反応は、tirzepatide 15 mg 群で軽度の蕁麻疹が 1 件認められた。非即時型の過敏症反応は 6 件認められ、その内訳は tirzepatide 5 mg 群で中等度の皮膚炎が 1 件及び軽度のアレルギー性鼻炎が 2 件、tirzepatide 10 mg 群で軽度のアトピー性皮膚炎及び軽度の発疹が各 1 件、並びにプラセボ群で軽度の湿疹が 1 件であった。

注射部位反応関連事象

本試験中に、事前に規定した MedDRA 検索式に基づく注射部位反応関連事象（以下、注射部位反応関連事象［MedDRA］）は、11 例に 52 件認められた。このうち 51 件は軽度であり、1 件は中等度であった。注射部位反応関連事象（MedDRA）はすべて tirzepatide 群で認められ、発現件数は tirzepatide 10 mg 群（4 例 31 件）で、tirzepatide 5 mg 群（4 例 6 件）及び tirzepatide 15 mg 群（3 例 15 件）と比較して多かった。いずれの注射部位反応関連事象（MedDRA）も治験薬の投与中止に至らなかった。

専用電子症例報告書（electronic case report form：eCRF）に基づく注射部位反応関連事象の発現時期では、治験薬の投与後 24 時間以降 14 日間以内が最も発現割合が高かった（65.4%）。

抗薬物抗体

Tirzepatide 群の 351 例が TEADA 評価可能例であった。このうち、tirzepatide 群の 174 例（49.6%）が TEADA 陽性であった。

全体として、ADA が検出された検体の PK は ADA が検出されなかった検体と類似していた。

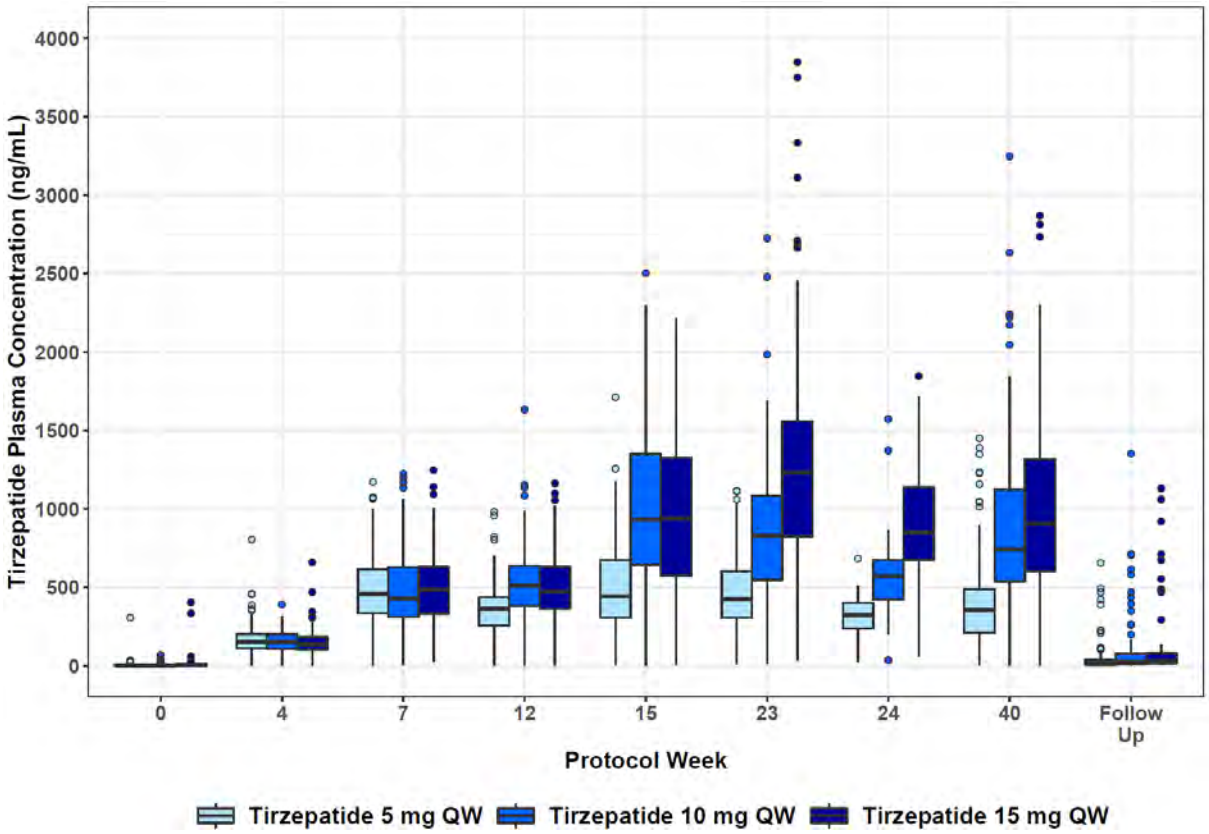
TEADA 陽性例で認められた有効性は、TEADA 陰性例と類似していた。HbAlc の低下を図示して比較した結果、TEADA の状態（陽性又は陰性）に関連する明白なパターンは認められなかった。高抗体価（≥1:5120）の ADA が認められた 3 例で、HbAlc 低下作用を指標とした有効性の欠如は認められなかった。

薬物動態及び薬力学の結果

＜薬物動態＞

Tirzepatide 群の 359 例から得られた評価可能な 2831 検体の血漿中 tirzepatide 濃度を測定した。投与 0、7、15、23、及び 40 週時の治験薬投与後に PK 検体を採取した。また、免疫原性検体を採取した時点（投与 0、4、12、24、及び 40 週時並びに安全性の後観察期間の来院）で、治験薬投与前に PK 検体を採取した。

いずれの投与群でも血漿中 Tirzepatide 濃度は、用量漸増に伴い上昇し、維持用量での定常状態に達するまで一貫して上昇した（図 2.7.6.14-7）。定常状態に達した投与 24 週時以降では、血漿中 tirzepatide 濃度の中央値は、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群で用量増加に伴い増加した。視覚的な評価では、ADA の発現の有無で、血漿中 tirzepatide 濃度に明らかな差は認められなかった。



Abbreviations: QW = once-weekly.
Note: The middle line in each boxplot represents the median; the top and bottom margins of the boxplot represent the 75th and 25th percentiles. The whiskers extend to ±1.5 x interquartile range. Solid circles denote individual tirzepatide plasma concentration.

図 2.7.6.14-7　Tirzepatide の血漿中濃度（GPGK 試験）

＜薬物動態／薬力学＞

Tirzepatide の 5～15 mg 週 1 回投与で得られた曝露量の範囲内で、HbA1c 及び体重減少に関して明らかな曝露量 - 反応関係が示された。Tirzepatide 群では、プラセボ群と比較して、悪心、嘔吐、及び下痢の発現割合が高かった。投与期間中の血漿中 tirzepatide 濃度は、用量漸増に伴い上昇し、維持用量での定常状態に達するまで一貫して上昇したが、すべての tirzepatide 群で胃腸関連有害事象の発現割合は低下した。すべての tirzepatide 群で血漿中 tirzepatide 濃度が維持用量での定常状態に達した投与 24 週時以降では、胃腸関連有害事象の発現割合は低く、投与期間を通じて一定であった。

COVID-19 の影響の概要

本試験は、COVID-19 の世界的流行下で実施された。試験の実施可能性、データの完全性、及び患者の安全性を維持する目的で、実施国の規制で許容された場合に、柔軟に対応するための実施ガイドラインが制定され、治験実施計画書が改訂された。以下の軽減措置を実施した。

- 遠隔医療システム（電話、ビデオ会議）を介したリモート来院を実施した。
- 来院日程の許容範囲を広げた。

- 主要評価項目の評価のための来院を延長した被験者を対象として、追加の治験薬を提供した。
- 治験薬及びその他の補助的な供給品の戸外での授受、又は被験者への直接輸送を許容した。
- 患者日誌のレビュープロセス又はレビュー時点を変更した。
- 臨床検査の検体採取及び解析を変更した。
- PK 検体の採取来院について柔軟に対応した。

COVID-19 に関連する混乱の発生にもかかわらず、本試験では、患者の安全性並びに ICH、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、及び医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）の求める基準は維持され、COVID-19 の世界的流行によるデータの欠測は最小限に抑えられて、主要目的及び主な副次目的はすべて達成された。治験依頼者は、COVID-19 の世界的流行は本試験の有効性及び安全性の結果に影響を及ぼさなかったと結論づけた。

2.7.6.14.3　結論

Tirzepatide の単剤療法は、低血糖の発現リスクを増加させずに、血糖コントロールの改善及び体重減少を指標として、プラセボ投与に対する優越性を示した。これらの結果から、GLP-1 受容体作動薬に類似した胃腸関連有害事象に対する忍容性プロファイルが認められたことを併せると、tirzepatide は、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な T2DM 患者に対して、許容可能な安全性プロファイルを有しており、有効な治療法の選択肢となることが示された。

2.7.6.15　I8F-MC-GPGL 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.4 項）

標題

A Phase 3, Randomized, Open-Label Trial Comparing Efficacy and Safety of Tirzepatide (LY3298176) versus Semaglutide Once Weekly as Add-on Therapy to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes

2.7.6.15.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

127 施設（アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、カナダ、イスラエル、メキシコ、イギリス、及び米国）

試験実施期間

2019 年 7 月 30 日（最初の被験者の来院日）～2021 年 2 月 15 日（最後の被験者の来院日）

開発の相

第 3 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
＜有効性＞ ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c：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の平均変化量
主な副次目的 **（第 1 種の過誤を制御する）**	
＜有効性＞ 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 を週 1 回、40 週間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の平均変化量
＜有効性＞ 右記の有効性の主な副次評価項目を指標として、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回、40 週間投与したときのセマグルチド 1 mg 週 1 回投与に対する優越性を示すこと	・　HbA1c のベースラインからの平均変化量 ・　体重のベースラインからの平均変化量 ・　HbA1c が 7.0%未満になった被験者の割合
＜有効性＞ 右記の有効性の主な副次評価項目を指標として、tirzepatide 10 mg 又は 15 mg を週 1 回、40 週間投与したときのセマグルチド 1 mg 週 1 回投与に対する優越性を示すこと	・　HbA1c が 5.7%未満になった被験者の割合
その他の副次目的 **（第 1 種の過誤の制御対象外）**	
＜有効性＞ 右記のその他の有効性の副次評価項目を指標として、tirzepatide 5 mg を週 1 回、40 週間投与したときのセマグルチド 1 mg 週 1 回投与に対する	・　HbA1c が 5.7%未満になった被験者の割合

優越性を示すこと	
＜有効性＞ 右記のその他の有効性の副次評価項目を指標として、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回、40 週間投与したときの有効性をセマグルチド 1 mg 週 1 回投与と比較すること	・ HbA1c が 6.5%以下になった被験者の割合 ・ 空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量 ・ 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の平均変化量 ・ 体重が 5%以上、10%以上、又は 15%以上減少した被験者の割合 ・ 患者報告アウトカム ・ 糖尿病治療満足度質問表（Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire：DTSQ） ・ Impact of Weight on Self-Perception（IW-SP） ・ Ability to Perform Physical Activities of Daily Living（APPADL）
＜安全性＞ 安全性の後観察期間の完了時までの tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回投与したときの安全性をセマグルチド 1 mg 週 1 回投与と比較すること	・ 有害事象 ・ 有害事象による治験薬の投与中止 ・ 臨床事象判定委員会（clinical events committee：CEC）による膵関連有害事象の判定 ・ 血清カルシトニン値 ・ アレルギー及び過敏症反応の発現割合 ・ 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 ADA：TEADA）の発現割合 ・ 収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のベースラインからの平均変化量 ・ 低血糖症状の発現 ・ 重症持続性高血糖に対するレスキュー治療を開始した被験者の割合

試験デザイン

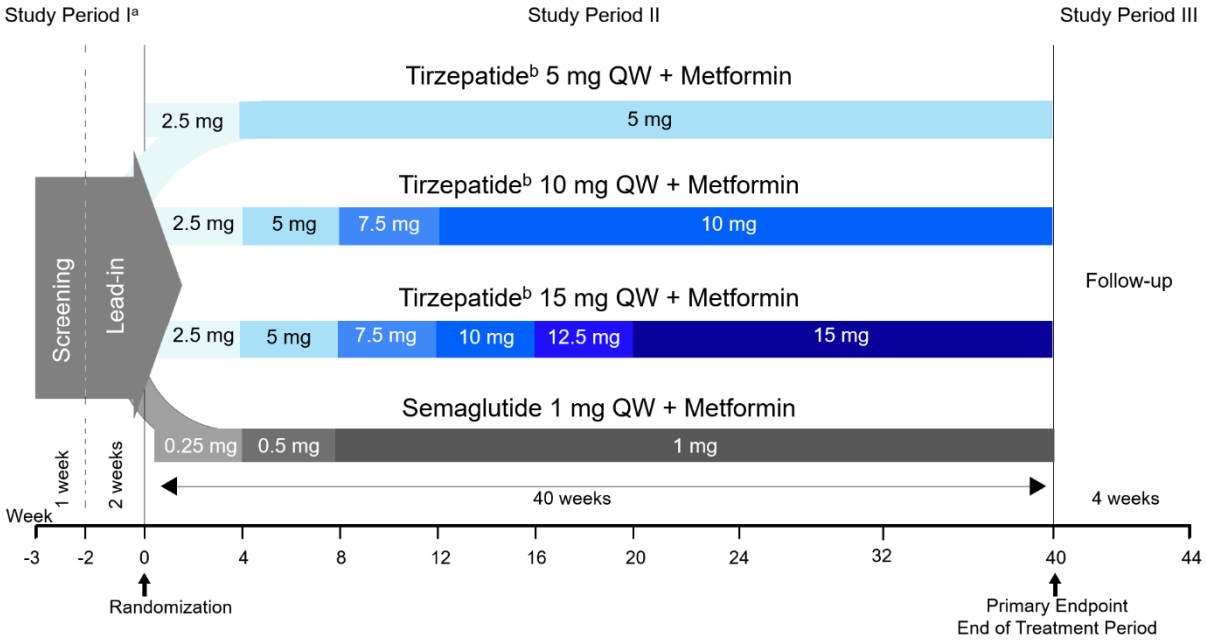
本試験（I8F-MC-GPGL［GPGL］試験）は、1500 mg／日以上のメトホルミン単独療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus：T2DM）患者を対象として、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回投与したときの有効性及び安全性を、セマグルチド 1 mg 週 1 回皮下投与と比較して評価するためにデザインされた、40 週間の第 3 相、多施設共同、無作為化、非盲検、4 群、並行群間、実薬対照試験であった。

本試験は、以下の 3 つの期間で構成された（図 2.7.6.15-1）。

- スクリーニング及び導入期間：3 週間
- 投与期間：40 週間
- 安全性の後観察期間：4 週間

被験者を、tirzepatide 5 mg 群、tirzepatide 10 mg 群、tirzepatide 15 mg 群、又はセマグルチド 1 mg 群のいずれかに 1：1：1：1 の比で無作為に割り付けた。割付けの層別因子には、実施国（アル

ゼンチン、オーストラリア、ブラジル、カナダ、イスラエル、メキシコ、イギリス、米国）及びベースラインの HbA1c（8.5%以下、8.5%超）を用いた。



Abbreviation: QW = once weekly.

[a] Stable dose of metformin ≥1500 mg/day for at least 3 months prior to Visit 1 and during the screening/lead-in period.

[b] All tirzepatide doses were double-blinded.

図 2.7.6.15-1　試験デザイン（GPGL 試験）

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

Tirzepatide は、単回使用ペンを用いて週 1 回皮下投与した。Tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群のいずれでも初回投与量を 2.5 mg とし、維持用量に達するまで 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ増量した。Tirzepatide の維持用量を 5 mg、10 mg、又は 15 mg とした。治験薬の投与期間は 40 週間であり、そのうち用量漸増期間は最大 24 週間であった。最も用量漸増期間が長い tirzepatide 15 mg 群では、20 週間かけて tirzepatide 15 mg まで増量した後に、維持用量を 4 週間投与して定常状態に到達させた（図 2.7.6.15-1）。

セマグルチド 1 mg は、単回使用ペンを用いて週 1 回皮下投与した。セマグルチドの初回投与量を 0.25 mg とし、維持用量 1 mg に達するまで 4 週間ごとに倍量に増量した。

治験実施計画書で事前に規定された漸増以外の治験薬の用量調整は不可とした。

被験者数

	Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群	セマグルチド 1 mg 群	合計
計画例数	468 例	468 例	468 例	468 例	1872 例
無作為化例数	471 例	469 例	470 例	469 例	1879 例
治験薬の投与完了	431 例	411 例	408 例	428 例	1678 例

例数					
試験完了例数	452 例	422 例	446 例	443 例	1783 例

主な選択基準

- 世界保健機構（WHO）の分類又は実施国で適用されている診断基準に基づく T2DM 患者
- 18 歳以上の、男性又は女性
- スクリーニングの HbA1c が 7.0%以上 10.5%以下の患者
- スクリーニング来院の 3 ヵ月前から無作為割付け日までの期間、糖尿病治療として安定した用量のメトホルミン療法（1500 mg／日以上）を受けている患者
- スクリーニング来院の 3 ヵ月前から体重が安定しており、試験期間中に、糖尿病治療としての生活習慣改善及び食事療法以外に、体重減少を目的とした体系的な食事又は運動プログラムを開始しないことに同意した患者
- スクリーニングの body mass index（BMI）が 25 kg/m^2 以上の患者

すべての選択除外基準は GPGL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.4 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜有効性＞

有効性解析は modified intent-to-treat（mITT）解析対象集団を対象として実施した。mITT 解析対象集団には、無作為割付け後に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。主要評価項目である HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量の解析で、各用量の tirzepatide を週 1 回投与したときの有効性をセマグルチド投与と比較する上で、2 つの estimand を設定した。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。Treatment-regimen Estimand は、治験薬の投与遵守状況又は重症持続性高血糖に対するレスキュー治療開始の有無にかかわらない有効性である。

米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）及び他の規制当局への承認申請の可能性を考慮し、有効性の主要解析に Treatment-regimen Estimand を用いた。Treatment-regimen Estimand に基づく解析では、HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量の解析に、共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）モデルを用いた。共変量として、投与群、実施国、及びベースラインの HbA1c を含めた。ANCOVA は、投与 40 週時の最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）を対象として実施した。FAS には、治験薬の投与中止の有無又はレスキュー治療開始の有無にかかわらず、得られたすべての HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量のデータを含めた。

Treatment-regimen Estimand に基づく有効性解析では、投与 40 週時に HbA1c の欠測値がある被験者のデータは、その被験者と同一投与群で、治験薬の投与中止後、レスキュー治療を開始後、又はその両方の、投与 40 週時の HbA1c データがある被験者（retrieved dropout）から得られた観測値に基づいて補完することとした。解析は多重代入法を用いて実施し、多重代入法での統計的推定は Rubin (1987)の手法により行った。

日本での承認申請では、有効性の主要解析に Efficacy Estimand を用いた。主要解析は、有効性解析対象集団（Efficacy Analysis Set：EAS）を対象として実施した。EAS は、レスキュー治療の開始前及び治験薬の投与中止前に収集したデータで構成された。HbA1c のベースラインからの変

化量を経時的に評価した解析モデルには、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed model for repeated measure：MMRM）を用いた。固定効果として投与群、来院時点、来院時点 - 投与群の交互作用、及び実施国を、共変量としてベースラインの HbA1c を含めた。被験者内変動のモデルには無構造共分散構造を用いた。

HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量を指標とした tirzepatide のセマグルチドに対する非劣性の評価には、非劣性マージン 0.3%を用いた。

2 つの estimand に対する 2 つの有効性の主要評価は目的が異なるため、それぞれ両側有意水準 0.05 で実施し、2 つの estimand 間では第 1 種の過誤の確率の調整は行わなかった。

各 estimand 内で、主な副次評価項目の解析方法、並びに主要評価項目及び主な副次的評価項目の評価で試験全体の第 1 種の過誤の確率を両側有意水準 0.05 に適切に制御するための方法を GPGL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.4 項）Figure GPGL.3.2 に、解析の詳細を統計解析計画書第[redacted]版に示した。

＜安全性＞

安全性評価は、治験薬の投与中止の有無、又はレスキュー治療の開始の有無にかかわらず、得られたすべてのデータに基づき実施した。治験薬の初回投与から安全性の後観察期間完了までに発現した有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び死亡の記述統計量を示した。有害事象は MedDRA version 23.1 を用いて読み替えた。

投与群ごとに有害事象の発現例数及び発現割合を算出し、Fisher の直接確率検定を用いて投与群間で比較した。臨床検査パラメータの連続データは来院時点ごとの記述統計量を算出し、各来院時点での統計学的な投与群間の比較には MMRM 解析を用いた。

注目すべき有害事象の解析を含む詳細は、GPGL 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.4 項］統計解析計画書第[redacted]版を参照のこと。

2.7.6.15.2　試験成績

被験者集団

無作為化された 1879 例のうち、1878 例が治験薬の投与を 1 回以上受けて mITT 集団に含まれた。1783 例（94.9%）が試験を完了し、1678 例（89.3%）が治験薬の投与を完了した。

全体で 200 例（10.6%）（tirzepatide 5 mg 群：39 例［8.3%］、tirzepatide 10 mg 群：58 例［12.4%］、tirzepatide 15 mg 群：62 例［13.2%］、セマグルチド 1 mg 群：41 例［8.7%］）が治験薬の投与を中止した。すべての投与群を通じて、最も多く認められた治験薬の投与中止理由は有害事象であった。

全体として、mITT 解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性は投与群間で類似していた。女性が 53.0%であり、平均年齢（標準偏差［standard deviation：SD］）は 56.6（10.4）歳であった。白人が 82.6%、アジア人が 1.3%、米国先住民又はアラスカ先住民が 11.1%、黒人又はアフリカ系米国人が 4.2%、混血が 0.6%、並びにハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系が 0.2%であった。平均体重（SD）は 93.7（21.9）kg であり、BMI の平均値（SD）は 34.2（6.9）kg/m^2 であった。HbA1c の平均値（SD）は 8.28（1.03）%であり、T2DM の平均罹患期間（SD）は 8.62（6.5）年であった。

被験者集団の詳細は GPGL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.4 項）Figure GPGL.4.1、Table GPGL.4.4、及び Table GPGL.4.5 に示す。

＜曝露＞

治験薬の曝露期間は、治験薬の初回投与から最終投与の 7 日目までとして推定した。試験期間中の平均曝露期間（週）及び総曝露期間（人年）は以下のとおりであった。

- Tirzepatide 5 mg 群：37.7 週、339.4 人年
- Tirzepatide 10 mg 群：36.9 週、331.3 人年
- Tirzepatide 15 mg 群：36.9 週、332.3 人年
- セマグルチド 1 mg 群：37.5 週、336.9 人年

有効性の結果

有効性評価は mITT 解析対象集団を対象とした。mITT 解析対象集団 1878 例のうち、2 例は誤登録のため治験薬の投与を中止し、EAS 及び FAS から除外された。このため、1876 例が EAS 及び FAS に含まれた。各群の EAS 及び FAS の症例数は以下のとおりであった。

	Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群	セマグルチド 1 mg 群	合計
mITT 解析対象集団	470 例	469 例	470 例	469 例	1878 例
EAS	470 例	469 例	469 例	468 例	1876 例
FAS	470 例	469 例	469 例	468 例	1876 例

日本での承認申請では、評価資料の Treatment-regimen Estimand に基づく解析の結果を補足的な位置づけとした。本試験の Treatment-regimen Estimand に基づく解析結果も同様の位置づけとし、GPGL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.4 項）に示した。

＜多重性の調整の結果＞

Efficacy Estimand に基づく主要評価項目の解析では、多重性の調整の結果、以下の結果が得られた。

- HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量では、tirzepatide 10 mg 及び 15 mg 投与のセマグルチド 1 mg 投与に対する非劣性が示された。

Efficacy Estimand に基づく主な副次評価項目の解析では、多重性の調整の結果、以下の結果が得られた。

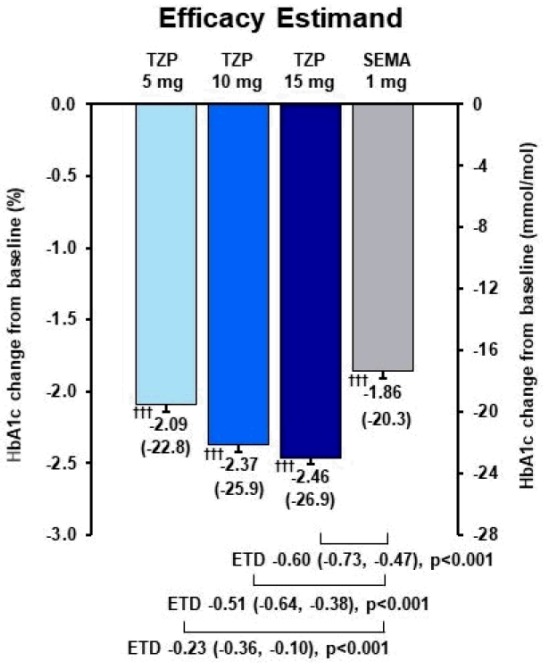
- HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量では、tirzepatide 5 mg 投与のセマグルチド 1 mg 投与に対する非劣性が示された。
- 以下の副次評価項目では、tirzepatide 5 mg、10 mg 及び 15 mg 投与のセマグルチド 1 mg 投与に対する優越性が示された。
  - 体重のベースラインから投与 40 週時までの平均変化量
  - HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの平均変化量

- 投与 40 週時に HbA1c が 7.0%未満になった被験者の割合及び 5.7%未満になった被験者の割合では、tirzepatide 5 mg、10 mg 及び 15 mg 投与のセマグルチド 1 mg 投与に対する優越性が示された。

＜主要評価項目＞

HbA1c のベースラインからの変化量（tirzepatide 10 mg 及び 15 mg の非劣性）

投与 40 週時の HbA1c は、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群でベースラインからそれぞれ 2.37%及び 2.46%低下し、セマグルチド 1 mg 群でベースラインから 1.86%低下した（図 2.7.6.15-2）。HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの低下量では、tirzepatide 10 mg 又は 15 mg 投与のセマグルチド 1 mg 投与に対する非劣性が示された。



Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; ETD = estimated treatment difference HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; mITT = modified intent-to-treat; SEMA = semaglutide; TZP = tirzepatide.
Note: Mixed model repeated measures analysis.
Note: Shown are the least-squares means ± standard errors.
Note: Values in parentheses are mmol/mol.
Note: ETD is presented in % as LSMeans (95% CI). ETD p-values refer to tirzepatide versus semaglutide
††† p<0.001 versus baseline

図 2.7.6.15-2　HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量
（mITT 解析対象集団、EAS）（GPGL 試験）

＜主な副次評価項目＞

HbA1c のベースラインからの変化量（tirzepatide 5 mg の非劣性、並びに tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg の優越性）

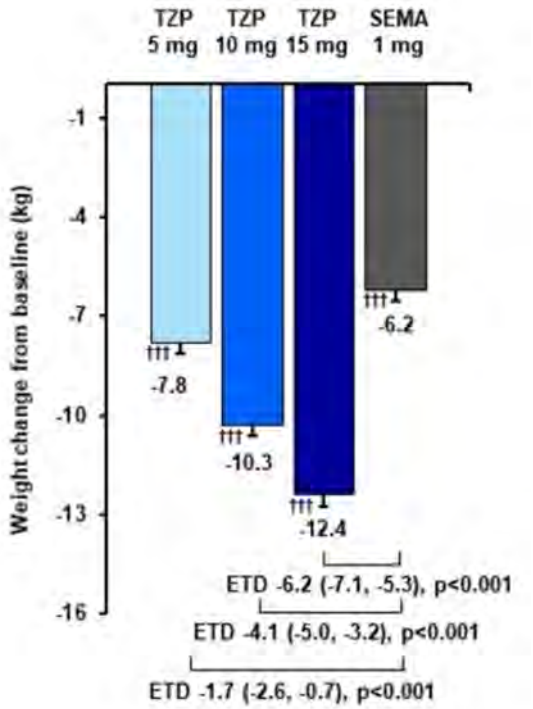
投与 40 週時の HbA1c は、tirzepatide 5 mg 群でベースラインから 2.09%低下した（図 2.7.6.15-2）。HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの低下量では、tirzepatide 5 mg 群のセマグルチド 1 mg

群に対する非劣性が示された。また、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 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でセマグルチド 1 mg 群と比較して統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）（図 2.7.6.15-2）。

Tirzepatide の用量が高いほど、HbA1c のベースラインからの低下量は数値的に大きかった。

体重のベースラインからの変化量

体重は 3 つの tirzepatide 群でベースラインから 7.8～12.4 kg 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、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でセマグルチド 1 mg 群（ベースラインから 6.2 kg の減少）と比較して統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）（図 2.7.6.15-3）。

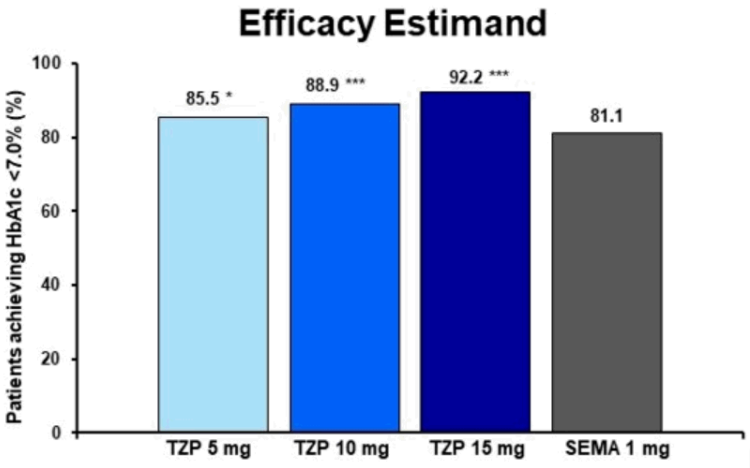


Abbreviations: mITT = modified intent-to-treat; SEMA = semaglutide; TZP = tirzepatide.
Note: Mixed model repeated measures analysis.
Note: Shown are the least-squares means ± standard errors.
Note: ETD is presented in kg as LSMeans (95% CI). ETD p-values refer to tirzepatide versus semaglutide
††† p<0.001 versus baseline

図 2.7.6.15-3　体重のベースラインから投与 40 週時までの変化量
（mITT 解析対象集団、EAS）（GPGL 試験）

HbA1c が 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は 3 つの tirzepatide 群で 85.5%～92.2%であり、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でセマグルチド 1 mg 群（81.1%）と比較して統計学的に有意に高かった（tirzepatide 5 mg 群：p<0.05、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群：p<0.001）（図 2.7.6.15-4）。



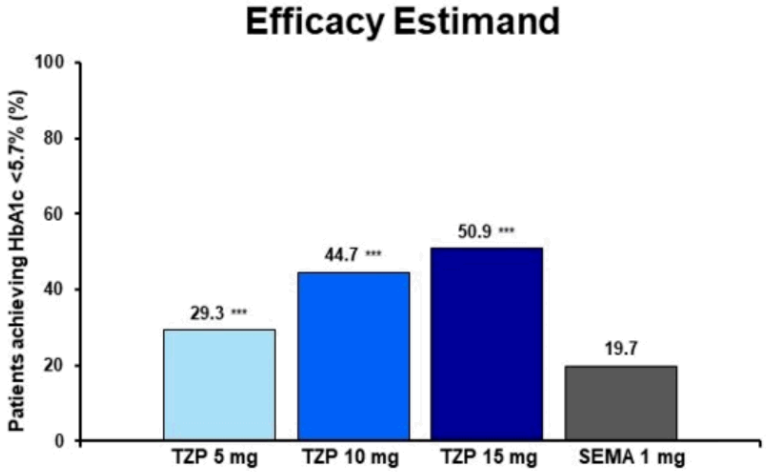
Abbreviations: HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; mITT = modified intent-to-treat; SEMA = semaglutide; TZP = tirzepatide.
Note: Percentages presented are based on average number of subjects achieving target in imputed data.
*p-value <0.05, ***p-value <0.001 versus semaglutide 1 mg

図 2.7.6.15-4　投与 40 週時に HbA1c が 7.0%未満になった被験者の割合
（mITT 解析対象集団、EAS）（GPGL 試験）

HbA1c が 5.7%未満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は、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群では主な副次評価項目、tirzepatide 5 mg 群ではその他の副次評価項目であった。

投与 40 週時に HbA1c が 7.0%未満になった被験者の割合は 3 つの tirzepatide 群で 29.3%～50.9%であり、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でセマグルチド 1 mg 群（19.7%）と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）（図 2.7.6.15-5）。



Abbreviations: HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; mITT = modified intent-to-treat; SEMA = semaglutide; TZP = tirzepatide.
Note: Percentages presented are based on average number of subjects achieving target in imputed data.
*** p-value <0.001 versus semaglutide 1 mg

図 2.7.6.15-5　投与 40 週時に HbA1c が 5.7%未満になった被験者の割合（mITT 解析対象集団、EAS）（GPGL 試験）

＜その他の副次評価項目＞

HbA1c が 6.5%以下に到達した被験者の割合

投与 40 週時に HbA1c が 6.5%未満になった被験者の割合は 3 つの tirzepatide 群で 74.0%～87.1%であり、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でセマグルチド 1 mg 群（66.2%）と比較して統計学的に有意に高かった（tirzepatide 5 mg 群：p=0.023、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群：p<0.001）。

空腹時血糖値のベースラインからの変化量

ベースラインの空腹時血糖値は、すべての tirzepatide 群及びセマグルチド 1 mg 群で類似していた。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、3 つの tirzepatide 群で 56.0～63.4 mg/dL であり、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でセマグルチド 1 mg 群（ベースラインから 48.6 mg/dL の減少）と比較して統計学的に有意に大きかった（tirzepatide 5 mg 群：p=0.001、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群：p<0.001）。

すべての投与群で投与 40 週時の空腹時血糖値はベースラインから統計学的に有意に低下した（いずれも p<0.001）。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数値的に大きかった。

7 ポイント血糖自己測定値

7 ポイント血糖自己測定値は、1 日 3 回の食事の直前及び食後 2 時間、並びに就寝前の血糖値からなる。ベースラインの血糖自己測定値の 7 ポイントすべて、食前、及び食後 2 時間の 1 日平均は、すべての投与群間で類似していた。血糖自己測定値の 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、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群のいずれでもセマグルチド 1 mg 群と比較して統計学的に有意に大きかった。

詳細は GPGL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.4 項）Figure GPGL.5.14 及び Table GPGL.5.6 に示す。

5%以上、10%以上、又は 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合

3 つの tirzepatide 群のいずれでも、投与 40 週時に体重がベースラインから 5%以上、10%以上、又は 15%以上減少した被験者の割合は、セマグルチド 1 mg 群と比較して統計学的に有意に高かった。

体重がベースラインから各割合以上減少した被験者の割合は以下のとおりであった。

	Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群	セマグルチド 1 mg 群
体重がベースラインから 15%以上減少した被験者の割合	15.2%	27.7%	39.9%	8.7%
体重がベースラインから 10%以上減少した被験者の割合	35.8%	52.9%	64.9%	25.3%
体重がベースラインから 5%以上減少した被験者の割合	68.6%	82.4%	86.2%	58.4%

患者報告アウトカム

投与 40 週時の DTSQ の「治療満足度の合計スコア」及び「最近、血糖値が望ましくないほど低いと感じた」の 2 項目のスコアは、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でセマグルチド 1 mg 群と類似していた。Tirzepatide 15 mg 群では、「最近、血糖値が望ましくないほど高いと感じた」の項目のスコアが、セマグルチド 1 mg 群と比較して統計的に有意に低かった（良好であった）。

投与 40 週時の IW-SP の実際の合計スコア及び変換後の全体スコアは、3 つの tirzepatide 群及びセマグルチド 1 mg 群でベースラインから統計学的に有意に改善しており、自己認識の改善が示唆された。また、投与 40 週時の IW-SP の実際の合計スコア及び変換後の全体スコアは、tirzepatide 15 mg 群でセマグルチド 1 mg 群との間で統計学的に有意な差が認められた。Tirzepatide 5 mg 群及び 10 mg 群では、セマグルチド 1 mg 群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。

投与 40 週時の APPADL の実際の合計スコア及び変換後の全体スコアは、3 つの tirzepatide 群及びセマグルチド 1 mg 群でベースラインから統計学的に有意に改善しており、日常生活動作の改善が示唆された。また、投与 40 週時の APPADL の実際の合計スコア及び変換後の全体スコアのベースラインからの変化量は、tirzepatide 15 mg 群でセマグルチド 1 mg 群との間で統計学的に有意な差が認められた。Tirzepatide 5 mg 群及び 10 mg 群では、セマグルチド 1 mg 群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。

安全性の結果

本試験に組み入れられ、治験薬の投与を 1 回以上受けた 1878 例全例を、安全性の解析に含めた。

有害事象の発現割合は tirzepatide 群とセマグルチド 1 mg 群で類似していた。全体として 66.3%の被験者で有害事象が認められ、その大部分は軽度（29.8%）又は中等度（29.6%）であった。高度の有害事象は主に器官別大分類（System Organ Class：SOC）の「胃腸障害」及び「代謝及び栄養障害」であった。いずれの SOC でも、高度の有害事象の発現割合は tirzepatide 群とセマグルチド 1 mg 群で類似していた。

本試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.6.15-1 及び表 2.7.6.15-2 に示す。

表 2.7.6.15-1　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（GPGL 試験）

Overview of Adverse Events **Page 1 of 1**
Modified Intent-to-Treat Population - Safety Analysis Set
I8F-MC-GPGL **PDPM**

	TZP 5mg (N=470)		TZP 10mg (N=469)		TZP 15mg (N=470)		SEMA 1mg (N=469)		Total (N=1878)		p-values			
												Pairwise*e		
Event Type*a	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Overall*d	TZP 5mg vs. SEMA 1mg	TZP 10mg vs. SEMA 1mg	TZP 15mg vs. SEMA 1mg
Deaths*b	4	(0.9)	4	(0.9)	4	(0.9)	1	(0.2)	13	(0.7)	0.539	0.374	0.374	0.374
Serious Adverse Events	33	(7.0)	25	(5.3)	27	(5.7)	13	(2.8)	98	(5.2)	0.021	0.004	0.067	0.034
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	5	(1.1)	8	(1.7)	5	(1.1)	4	(0.9)	22	(1.2)	0.713	>.999	0.385	>.999
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	28	(6.0)	40	(8.5)	40	(8.5)	19	(4.1)	127	(6.8)	0.012	0.231	0.007	0.007
Treatment-emergent Adverse Events	299	(63.6)	322	(68.7)	324	(68.9)	301	(64.2)	1246	(66.3)	0.166	0.892	0.167	0.128
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	188	(40.0)	221	(47.1)	225	(47.9)	194	(41.4)	828	(44.1)	0.028	0.690	0.087	0.049

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type; SEMA = semaglutide; TZP = tirzepatide; - = not calculable.

***a - Subjects may be counted in more than one category.**
***b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.**
***c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.**
***d - p-value for overall treatment effect were computed using Fisher's exact test.**
***e - p-values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's exact test.**

表 2.7.6.15-2　有害事象の重症度の概要（安全性解析対象集団）（GPGL 試験）

Maximum Severity	n (%)					Overall P-Values[a]
	TZP 5 mg (N=470)	TZP 10 mg (N=469)	TZP 15 mg (N=470)	SEMA 1 mg (N=469)	Total (N=1878)	
Patients with ≥1 TEAE	299 (63.6)	322 (68.7)	324 (68.9)	301 (64.2)	1246 (66.3)	-
Mild	130 (27.7)	155 (33.0)	129 (27.4)	146 (31.1)	560 (29.8)	-
Moderate	129 (27.4)	138 (29.4)	159 (33.8)	130 (27.7)	556 (29.6)	-
Severe	40 (8.5)	29 (6.2)	36 (7.7)	25 (5.3)	130 (6.9)	0.213

Abbreviations: n = number of patients in the specified category; mITT = modified intent-to-treat; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; SEMA = semaglutide; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

[a] The overall p-value was computed using Fisher's Exact test.

Source: Table GPGL.8.102 and Table GPGL.8.103

＜死亡及び重篤な有害事象＞

本試験中に、13 例が死亡した（tirzepatide 5 mg 群：4 例、tirzepatide 10 mg 群：4 例、tirzepatide 15 mg 群：4 例、セマグルチド 1 mg 群：1 例）。いずれの死亡も治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。これらの死亡のうち 6 例は新型コロナウイルス感染症（Coronavirus Disease 2019：COVID-19）感染と関連があった。このうち 1 例は、重篤な有害事象である心肺停止と報告されたが、COVID-19 の検査の結果が陽性であり、感染による死亡と判断された。外部判定委員会により、死亡例のうち 5 例は心血管死と確定され、2 例は死因不明と判断された。

死亡した被験者の一覧を付録表 2.7.6.15-1 に示す。また、死亡した被験者の詳細を GPGL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.4 項）Section 5.2.1.2、Table GPGL.5.26、Table GPGL.8.105 及び AE Listing APP.23 に示す。

本試験中に、1878 例中 98 例（5.2%）で重篤な有害事象が報告された。

- Tirzepatide 5 mg 群：33/470 例（7.0%）
- Tirzepatide 10 mg 群：25/469 例（5.3%）
- Tirzepatide 15 mg 群：27/470 例（5.7%）
- セマグルチド 1 mg 群：13/469 例（2.8%）

重篤な有害事象が最も多く報告された SOC は「感染症及び寄生虫症」であり、COVID-19 肺炎はすべての投与群で認められた。

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を付録表 2.7.6.15-2 に示す。また、重篤な有害事象の詳細を GPGL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.4 項）Section 5.2.1.3、Table GPGL.8.106、及び AE Listing APP.23 に示す。

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

本試験中に、1878 例中 127 例（6.8%）で治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。

- Tirzepatide 5 mg 群：28/470 例（6.0%）
- Tirzepatide 10 mg 群：40/469 例（8.5%）

- Tirzepatide 15 mg 群：40/470 例（8.5%）
- セマグルチド 1 mg 群：19/469 例（4.1%）

いずれの投与群でも、治験薬の投与中止に至った主な有害事象は、悪心、下痢、及び嘔吐であった。

＜比較的よく見られる有害事象＞

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象は悪心、嘔吐、下痢、消化不良、便秘、食欲減退及び腹痛であり、主に胃腸関連有害事象であった（表 2.7.6.15-3）。

本試験で認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現例数及び発現割合を GPGL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.4 項）Table GPGL.8.102 に示す。

表 2.7.6.15-3　いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象（安全性解析対象集団）（GPGL 試験）

Preferred Term		n (%)			
		TZP 5 mg (N=470)	TZP 10 mg (N=469)	TZP 15 mg (N=470)	SEMA 1 mg (N=469)
Patients with ≥1 TEAE		299 (63.6)	322 (68.7)	324 (68.9)	301 (64.2)
悪心	Nausea	82 (17.4)	90 (19.2)	104 (22.1)	84 (17.9)
下痢	Diarrhoea	62 (13.2)	77 (16.4)	65 (13.8)	54 (11.5)
嘔吐	Vomiting	27 (5.7)	40 (8.5)	46 (9.8)	39 (8.3)
消化不良	Dyspepsia	34 (7.2)	29 (6.2)	43 (9.1)	31 (6.6)
食欲減退	Decreased appetite	35 (7.4)	34 (7.2)	42 (8.9)	25 (5.3)
便秘	Constipation	32 (6.8)	21 (4.5)	21 (4.5)	27 (5.8)
腹痛	Abdominal pain	14 (3.0)	21 (4.5)	24 (5.1)	24 (5.1)

Abbreviations: n = number of patients in the specified category; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; SEMA = semaglutide; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

<u>低血糖</u>

本試験中に、重症低血糖は 2 例で認められた。Tirzepatide 5 mg 群で 1 例（投与 154 日目）及び tirzepatide 15 mg 群で 1 例（投与 152 日目）であり、いずれの被験者も回復して治験薬の投与及び試験を完了した。

血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖の発現例数及び発現割合は以下のとおりであった。

- Tirzepatide 5 mg 群：4 例（0.9%）
- Tirzepatide 10 mg 群：1 例（0.2%）
- Tirzepatide 15 mg 群：8 例（1.7%）
- セマグルチド 1 mg 群：2 例（0.4%）

重症持続性高血糖

32 例（1.7%）が、治験実施計画書で事前に規定された空腹時血糖値又は HbAlc の閾値により定義される重症持続性高血糖のためにレスキュー治療を受けた。

- Tirzepatide 5 mg 群：7 例（1.5%）
- Tirzepatide 10 mg 群：6 例（1.3%）
- Tirzepatide 15 mg 群：6 例（1.3%）
- セマグルチド 1 mg 群：13 例（2.8%）

膵外分泌の安全性

膵炎の疑いがある事象が 24 例（1.3%）に認められ、CEC に報告された。

- Tirzepatide 5 mg 群：1 例（0.2%）
- Tirzepatide 10 mg 群：7 例（1.5%）
- Tirzepatide 15 mg 群：9 例（1.9%）
- セマグルチド 1 mg 群：7 例（1.5%）

このうち 7 例（tirzepatide 10 mg 群：2 例、tirzepatide 15 mg 群：2 例、セマグルチド 1 mg 群：3 例）が CEC により急性膵炎と判定された。

p-アミラーゼ値及びリパーゼ値のベースライン後の平均値は、投与 40 週時にはすべての投与群で上昇しており、ベースラインからの変化率は tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群でセマグルチド 1 mg 群と比較して大きかった。安全性の後観察期間の完了時点では、p-アミラーゼ値及びリパーゼ値はすべての投与群で低下の傾向が認められたが、すべての投与群で依然としてベースラインより高かった。

本試験中に p-アミラーゼ値のベースライン後の最大値が基準範囲上限（upper limit of normal：ULN）の 10 倍を超えた被験者はいなかった。p-アミラーゼ値及びリパーゼ値のベースライン後の最大値がいずれも ULN の 5 倍超 10 倍以下であった被験者は 6 例（tirzepatide 5 mg 群：1 例、tirzepatide 10 mg 群：3 例、セマグルチド 1 mg 群：2 例）であった。この 6 例のうち 3 例（tirzepatide 5 mg 群：1 例、tirzepatide 10 mg 群：1 例、セマグルチド 1 mg 群：1 例）は無症状で、治験薬の投与及び試験を完了した。残りの 3 例は、急性膵炎と判定された tirzepatide 10 mg 群の 2 例及び無症状のセマグルチド 1 mg 群の 1 例であり、膵酵素の上昇により治験薬の投与を中止した。

リパーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍を超えた被験者は 12 例（tirzepatide 5 mg 群：2 例、tirzepatide 10 mg 群：4 例、tirzepatide 15 mg 群：3 例、セマグルチド 1 mg 群：3 例）であった。この 12 例のうち 10 例は治験薬の投与及び試験を完了した。残りの 2 例はいずれも tirzepatide 10 mg 群であり、1 例は急性膵炎と判定されて膵炎の有害事象により治験薬の投与を中止し、他の 1 例は治験担当医師の判断により治験薬の投与を中止した。

甲状腺関連の安全性

本試験中に、甲状腺髄様癌を含む甲状腺悪性腫瘍又は C 細胞過形成の有害事象は認められなかった。

Tirzepatide 10 mg 群の 3 例で、カルシトニン値のベースライン後の最大値が 35 ng/L 超 50 ng/L 以下であった。これら 3 例のうち、1 例は血中カルシトニン増加の有害事象により治験薬の投与を中止した。本被験者の画像検査結果及び甲状腺の身体的所見はいずれも正常であった。

Tirzepatide 5 mg 群の 1 例及び tirzepatide 15 mg 群の 1 例の計 2 例で、カルシトニン値のベースライン後の最大値が 50 ng/L 超 100 ng/L 以下であり、いずれの被験者も血中カルシトニン増加の有害事象により治験薬の投与を中止した。この 2 例のうち、tirzepatide 5 mg 群の 1 例は画像検査結果及び甲状腺検査の所見が正常であり、tirzepatide 15 mg 群の 1 例は画像検査でコロイド結節性甲状腺腫が認められた。

また、tirzepatide 15 mg 群の別の 1 例でカルシトニン値のベースライン後の最大値が 100 ng/L 超であったが、5 日後の再検査では 1.5 ng/L であり、偽高値であったことが確認された。本被験者は治験薬の投与を継続し、カルシトニン値増加又は甲状腺障害に関連する有害事象は認められなかった。

悪性腫瘍

本試験中に、14 例（0.7%）が悪性腫瘍の有害事象を発現した。

- Tirzepatide 5 mg 群：7 例（1.5%）
- Tirzepatide 10 mg 群：3 例（0.6%）
- Tirzepatide 15 mg 群：1 例（0.2%）
- セマグルチド 1 mg 群：3 例（0.6%）

発現した悪性腫瘍の種類に、投与群による傾向は認められなかった。

心血管系の安全性

外部判定委員会により、14 例（0.7%）が主要な心血管系イベント（major adverse cardiovascular event：MACE）と判定された。

- Tirzepatide 5 mg 群：6 例（1.3%）
- Tirzepatide 10 mg 群：2 例（0.4%）
- Tirzepatide 15 mg 群：5 例（1.1%）
- セマグルチド 1 mg 群：1 例（0.2%）

これら 14 例のうち 13 例が、心血管系イベントの既往歴、冠動脈疾患、高血圧、高脂血症、若しくは喫煙習慣又は喫煙歴を含む危険因子を本試験に参加する前から有していた。14 例のうち 7 例は、外部判定委員会により 5 例（tirzepatide 5 mg 群：1 例、tirzepatide 10 mg 群：1 例、tirzepatide 15 mg 群：3 例）が心血管死、2 例（tirzepatide 5 mg 群：1 例、tirzepatide 10 mg 群：1 例）が原因不明の死亡と判断された。残り 7 例のうち 5 例が治験薬の投与及び試験を完了し、セマグルチド 1 mg 群の 1 例は MACE（脳血管イベント）の発現後に追跡不能となり、tirzepatide 15 mg 群の 1 例は心筋梗塞により治験薬の投与及び試験を中止した。

本試験中に、46 例（2.4%）が、事前に定義された MedDRA 検索式に基づく不整脈又は心伝導障害の有害事象を発現し、このうち最も多く認められた事象は失神であった。46 例のうち 7 例（tirzepatide 5 mg 群：2 例、tirzepatide 10 mg 群：2 例、tirzepatide 15 mg 群：2 例、セマグルチド 1 mg 群：1 例）の事象が高度又は重篤と判断された。これら 7 例の経過の要約を以下に示す。

- 重篤な失神が tirzepatide 群の 2 例に認められた。Tirzepatide 10 mg 群の 1 例は、重篤な失神により入院したが、回復して治験薬の投与を継続した。Tirzepatide 15 mg 群の 1 例は重篤な失神を発現し、治験担当医師により「失神の危険因子及び重大な病因なし」と報告され、回復して治験薬の投与を継続した。
- 重篤な心房細動が tirzepatide 5 mg 群の 1 例に認められた。本被験者は、慢性閉塞性肺疾患、高血圧、及び軽度の心房細動の既往歴があった。本被験者は 81 日目に心房細動の悪化により入院したが、回復して治験薬の投与を継続した。
- 重篤な心室性頻脈がセマグルチド 1 mg 群の 1 例に認められた。本被験者は、高脂血症、心雑音、及び心室性期外収縮の既往歴があった。本被験者は、33 日目に軽度の左脚ブロック、111 日目に入院を要する重篤な心室性頻脈を発現した。左脚ブロック及び心室性頻脈は回復し、本被験者は治験薬の投与を継続した。
- 突然死又は心停止が tirzepatide 群の 3 例に認められた。3 例全例が MACE（いずれも心血管死）と判定された。

上述の 7 例の詳細を GPGL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.4 項）Patient Narratives に示す。

<u>バイタルサイン及び心電図</u>

投与 40 週時の脈拍数は、すべての tirzepatide 群（2.2～2.6 bpm）及びセマグルチド 1 mg 群（2.5 bpm）で一過性の増加が報告された。バイタルサインでの脈拍数の変化と同様の傾向が、心電図での心拍数でも確認された。

収縮期血圧のベースラインから投与 40 週時及び安全性の後観察期間までの低下量は、tirzepatide 10 mg 群（投与 40 週時：-5.3 mmHg、安全性の後観察期間：-3.4 mmHg）及び 15 mg 群（投与 40 週時：-6.5 mmHg、安全性の後観察期間：-4.5 mmHg）でセマグルチド 1 mg 群（投与 40 週時：-3.6 mmHg、安全性の後観察期間：-1.6 mmHg）と比較して大きかった。拡張期血圧のベースラインから投与 40 週時及び安全性の後観察期間までの低下量は、tirzepatide 10 mg 群（投与 40 週時：-2.5 mmHg、安全性の後観察期間：-2.6 mmHg）及び 15 mg 群（投与 40 週時：-2.9 mmHg、安全性の後観察期間：-3.3 mmHg）でセマグルチド 1 mg 群（投与 40 週時：-1.0 mmHg、安全性の後観察期間：-0.6 mmHg）と比較して大きかった。

心電図でのベースラインの心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、及び Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QT interval using Fridericia's correction：QTcF）の平均値に、投与群間で違いはなかった。すべての心電図パラメータで、ベースラインから投与 40 週時までの変化量は投与群を通じて小さかった。安全性の後観察期間でも、すべての心電図パラメータで、ベースラインからの変化量は投与群を通じて小さかった。

<u>糖尿病網膜症の合併症</u>

本試験中に、糖尿病網膜症の合併症の可能性のある有害事象が 12 例（0.6%）に認められた。

- Tirzepatide 5 mg 群：5 例（1.1%）
- Tirzepatide 10 mg 群：3 例（0.6%）
- Tirzepatide 15 mg 群：2 例（0.4%）
- セマグルチド 1 mg 群：2 例（0.4%）

糖尿病網膜症の合併症の可能性のある重篤な有害事象は、tirzepatide 5 mg 群の 1 例に認められた。本被験者は 198 日目に重篤な網膜静脈閉塞を発現した。本被験者はベースライン時に糖尿病網膜症又は黄斑浮腫は認められなかったが、安全性の後観察期間の散瞳眼底検査で広範囲の網膜出血が認められた。

本試験中に、網膜症用 eCRF の記録に基づく眼底検査結果の増悪が 4 例（tirzepatide 5 mg 群：2 例、tirzepatide 10 mg 群：2 例）に認められた。この 4 例のうち tirzepatide 5 mg 群の 2 例及び tirzepatide 10 mg 群の 1 例は治験薬の投与及び試験を完了し、残りの tirzepatide 10 mg 群の 1 例は治験実施計画書で事前に規定した血中カルシトニン増加の基準に該当したため治験薬の投与を中止した。

肝胆道系障害

本試験中に、51 例（2.7%）が肝胆道系障害の有害事象を発現した。

- Tirzepatide 5 mg 群：12 例（2.6%）
- Tirzepatide 10 mg 群：15 例（3.2%）
- Tirzepatide 15 mg 群：14 例（3.0%）
- セマグルチド 1 mg 群：10 例（2.1%）

これら 51 例のうち 6 例（tirzepatide 5 mg 群：1 例、tirzepatide 10 mg 群：2 例、tirzepatide 15 mg 群：2 例、セマグルチド 1 mg 群：1 例）が高度又は重篤な肝胆道系障害の有害事象を発現し、いずれも胆嚢関連の事象（急性胆嚢炎、胆石症、胆道仙痛、胆嚢切除）であった。この 6 例のうち tirzepatide 群の 5 例はいずれも治験薬の投与及び試験を完了し、セマグルチド 1 mg 群の 1 例は腹痛の有害事象により治験薬の投与を中止した。

血清中のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸トランスフェラーゼ（AST）、及びアルカリホスファターゼ（ALP）のベースラインから投与 40 週時までの低下率は、tirzepatide 10 mg 群及び tirzepatide 15 mg 群でセマグルチド 1 mg 群と比較して大きかったが、ベースラインから安全性の後観察期間までの低下率は投与群間で類似していた（GPGL 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.4 項］Table GPGL.5.49）。

ALT 値のベースライン後の最大値が ULN の 3 倍以上 5 倍未満であった被験者は 10 例（tirzepatide 5 mg 群：5 例、tirzepatide 10 mg 群：1 例、tirzepatide 15 mg 群：1 例、セマグルチド 1 mg 群：3 例）であった。この 10 例のうち 9 例が治験薬の投与及び試験を完了し、tirzepatide 15 mg 群の 1 例が食欲減退の有害事象により治験薬の投与を中止した。

ALT 値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍以上 10 倍未満であった被験者は 6 例（tirzepatide 5 mg 群：1 例、tirzepatide 10 mg 群：1 例、tirzepatide 15 mg 群：4 例）であった。この 6 例のうち 5 例が治験薬の投与及び試験を完了し、tirzepatide 15 mg 群の 1 例が肝機能検査値上昇の有害事象により治験薬の投与を中止した。AST 値のベースライン後の最大値が ULN の 3 倍以上 10 倍未満であった被験者は 11 例であり、この 11 例のうち 8 例は ALT 値のベースライン後の最大値が ULN の 3 倍以上 10 倍未満であった。ALT 値又は AST 値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍以上であった被験者はいなかった。

ALP 値のベースライン後の最大値が ULN の 2 倍以上であった被験者は 6 例（tirzepatide 5 mg 群：3 例、tirzepatide 10 mg 群：2 例、tirzepatide 15 mg 群：1 例）であった。この 6 例のうち 5 例が

治験薬の投与及び試験を完了し、tirzepatide 10 mg 群の 1 例は末期腎疾患の重篤な有害事象により死亡した。死亡した被験者はベースラインの ALP 値（118 IU/L）が高値であり、ALT 値（12 IU/L）及び AST 値（12 IU/L）はいずれも正常であった。本被験者の重篤な有害事象の発現前の ALP 値は 283 IU/L、ALT 値は 22 IU/L、AST 値は 37 IU/L であった。

総ビリルビン値及び直接ビリルビン値のベースラインから投与 40 週時までの変化量は、4 つの投与群のいずれでも小さかった（GPGL 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.4 項］Table GPGL.5.49）。総ビリルビン値の最大値を ALT 値及び AST 値の最大値と関連付けて評価した結果、本試験中に肝毒性の指標となる Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった。

胃腸関連有害事象

本試験中に、808 例（43.0%）が胃腸関連有害事象を発現した。

- Tirzepatide 5 mg 群：188 例（40.0%）
- Tirzepatide 10 mg 群：216 例（46.1%）
- Tirzepatide 15 mg 群：211 例（44.9%）
- セマグルチド 1 mg 群：193 例（41.2%）

すべての投与群を通じて、最も多く認められた胃腸関連有害事象は悪心、下痢、消化不良、便秘、及び嘔吐であった。

高度の胃腸関連有害事象は 25 例（tirzepatide 5 mg 群：9 例、tirzepatide 10 mg 群：9 例、tirzepatide 15 mg 群：4 例、セマグルチド 1 mg 群：3 例）で報告された。治験薬の投与を中止した 127 例のうち、68 例（tirzepatide 5 mg 群：13 例、tirzepatide 10 mg 群：20 例、tirzepatide 15 mg 群：20 例、セマグルチド 1 mg 群：15 例）は胃腸関連有害事象による中止であり、悪心により中止した被験者（tirzepatide 5 mg 群：6 例、tirzepatide 10 mg 群：7 例、tirzepatide 15 mg 群：4 例、セマグルチド 1 mg 群：4 例）が最も多かった。

悪心、嘔吐、又は下痢の発現までの期間は tirzepatide 群とセマグルチド 1 mg 群で類似しており、各投与群の用量漸増期間中に発現した。

腎機能関連の安全性

本試験中に、16 例（0.9%）が腎臓関連有害事象を発現した。

- Tirzepatide 5 mg 群：1 例（0.2%）
- Tirzepatide 10 mg 群：2 例（0.4%）
- Tirzepatide 15 mg 群：10 例（2.1%）
- セマグルチド 1 mg 群：3 例（0.6%）

これらのうち 2 例（tirzepatide 10 mg 群：1 例、tirzepatide 15 mg 群：1 例）が、本試験中に高度又は重篤な腎臓関連有害事象を発現した。この 2 例のうち、tirzepatide 10 mg 群の 1 例は末期腎疾患、ネフローゼ症候群、微小病変糸球体腎炎、及び門脈血栓症により死亡した。本被験者の推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）は、スクリーニング時に 59 mL/分/1.73m^2 未満であったが、82 日目には 33 mL/分/1.73m^2 であった。109 日目、本被験者は高度の蜂巣炎を発現し、同日、末期腎疾患と診断された。蜂巣炎及び末期腎疾患の重篤な有害事象が診断された後、本被験者は治験薬の投与を中止した。125 日目、本被験者は門脈血栓症、急性腎障害、

及び水分過負荷と診断され、174 日目に死亡した。Tirzepatide 15 mg 群の 1 例は、重篤な有害事象の絞扼性臍ヘルニア及び中等度の嘔吐に続いて急性腎障害を発現した。治験担当医師は、この急性腎障害を、絞扼性臍ヘルニアに随伴した嘔吐による脱水に起因する可能性が高いと報告した。

eGFR（Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration［CKD-EPI］）のベースラインから投与 40 週時及び安全性の後観察期間までの低下量は小さく、tirzepatide 群とセマグルチド 1 mg 群の間で明白な違いは認められなかった。また、尿中アルブミン／クレアチニン比（urine albumin/creatinine ratio：UACR）のベースラインから投与 40 週時及び安全性の後観察期間までの変化量も小さく、tirzepatide 群とセマグルチド 1 mg 群の間で差は認められなかった（GPGL 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.4 項］Table GPGL.5.63.及び Table GPGL.5.64.）。

ベースライン後の eGFR の最小値が 30 mL/分/1.73m^2 未満であった被験者は 6 例（tirzepatide 10 mg 群：1 例、tirzepatide 15 mg 群：5 例）であった。このうち 3 例で腎機能関連の有害事象が報告された（tirzepatide 10 mg 群：血中クレアチニン増加 1 例 1 件、tirzepatide 15 mg 群：腎機能障害 2 例 2 件）。ベースライン後の eGFR の最小値が 30 mL/分/1.73m^2 以上 45 mL/分/1.73m^2 未満であった被験者は 25 例（tirzepatide 5 mg 群：8 例、tirzepatide 10 mg 群：6 例、tirzepatide 15 mg 群：4 例、セマグルチド 1 mg 群：7 例）であった。この 25 例のうち 2 例が腎臓関連有害事象により治験薬の投与を中止し、その内訳は tirzepatide 5 mg 群の 1 例（中等度の慢性腎疾患）及び tirzepatide 10 mg 群の 1 例（高度の末期腎疾患）で、末期腎疾患の被験者は上述の死亡例である。

ベースライン後の UACR の最大値が、顕性アルブミン尿の指標である 300 mg/gCr 超であった被験者は、全体で 76 例であった。この 76 例のうち 28 例（tirzepatide 5 mg 群：15 例、tirzepatide 10 mg 群：23 例、tirzepatide 15 mg 群：22 例、セマグルチド 1 mg 群：16 例）は、ベースラインの UACR の最大値が 30 mg/gCr 未満又は 30 mg/gCr 以上 300 mg/gCr 以下であった。

脱水

本試験中に 5 例（0.3%）が脱水を発現し、その内訳は tirzepatide 5 mg 群の 1 例（中等度）、tirzepatide 10 mg 群の 1 例（中等度）、tirzepatide 15 mg 群の 1 例（軽度）、及びセマグルチド 1 mg 群の 2 例（中等度、高度）であった。このうち tirzepatide 15 mg 群の 1 例の脱水は重篤な有害事象であった。

脱水の発現前に、tirzepatide 5 mg 群の 1 例はステージ 3 の慢性腎臓病、tirzepatide 10 mg 群の 1 例は軽度の下痢及び嘔吐、tirzepatide 15 mg 群の 1 例は軽度の下痢を発現した。セマグルチド 1 mg 群では、1 例が中等度の脱水関連の有害事象の発現前に中等度の悪心を発現し、もう 1 例は高度の脱水関連の有害事象の発現前に高度の嘔吐を発現した。

代謝性アシドーシス

本試験中に、糖尿病性ケトアシドーシスを含む代謝性アシドーシスは認められなかった。

切断及び末梢血行再建術

Tirzepatide 5 mg 群の 1 例及び tirzepatide 15 mg 群の 1 例で、切断の有害事象が報告された。Tirzepatide 15 mg 群の 1 例は、家庭内の事故により第 4 指の切断に至った。Tirzepatide 5 mg 群の 1 例は、蜂巣炎及び糖尿病性潰瘍の既往歴があり、高度の骨髄炎のために足指切断に至った。切断の有害事象はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。また、セマグ

ルチド 1 mg 群の 1 例が、高度の末梢血管障害を発現し、右の腸骨大腿動脈内膜剥離術を受けた。これら 3 例全例が治験薬の投与及び試験を完了した。

大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為

本試験中に、19 例（1.0%）に大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為が認められた。

- Tirzepatide 5 mg 群：4 例（0.9%）
- Tirzepatide 10 mg 群：3 例（0.6%）
- Tirzepatide 15 mg 群：9 例（1.9%）
- セマグルチド 1 mg 群：3 例（0.6%）

3 例（tirzepatide 5 mg 群：1 例、tirzepatide 15 mg 群：1 例、セマグルチド 1 mg 群：1 例）に自殺企図が報告された。2 例に精神疾患の既往歴（心的外傷後ストレス障害、うつ病）があった。残り 1 例は、自殺企図が認められたとき、大うつ病性障害の治療を積極的に求めていた。19 例に認められた大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為は、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断され、これらの事象が認められた被験者はすべて治験薬の投与及び試験を完了した。

アレルギー及び過敏症反応

12 例（0.6%）が即時型の過敏症反応の可能性のある有害事象（治験薬の投与後 24 時間以内に発現）を発現した。

- Tirzepatide 5 mg 群：1 例（0.2%）
- Tirzepatide 10 mg 群：5 例（1.1%）
- Tirzepatide 15 mg 群：4 例（0.9%）
- セマグルチド 1 mg 群：2 例（0.4%）

いずれの過敏症反応も重篤でも高度でもなかった。Tirzepatide 15 mg 群の 1 例が、過敏症反応のため 64 日目に治験薬の投与を中止した。

30 例（1.6%）が非即時型の過敏症反応の可能性がある有害事象（治験薬の投与 24 時間以降に発現）を発現した。

- Tirzepatide 5 mg 群：8 例（1.7%）
- Tirzepatide 10 mg 群：8 例（1.7%）
- Tirzepatide 15 mg 群：4 例（0.9%）
- セマグルチド 1 mg 群：10 例（2.1%）

Tirzepatide 5 mg 群の 1 例が、非即時型の過敏症反応として高度のアレルギー性鼻炎を発現した。本事象は治験薬の最終投与から 49 日目（安全性の後観察期間中）に発現し、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと報告された。その他の非即時型の過敏症反応の可能性がある有害事象は、すべて軽度又は中等度であった。

注射部位反応関連事象

本試験中に、事前に規定した MedDRA 検索式に基づく注射部位反応関連事象（以下、注射部位反応関連事象［MedDRA］）が 44 例（2.3%）で発現した。注射部位反応関連事象（MedDRA）

の PT は、大部分（31 例）が注射部位反応であった。注射部位反応関連事象（MedDRA）の発現割合は、tirzepatide 群（5 mg 群：9 例、tirzepatide 10 mg 群：13 例、tirzepatide 15 mg 群：21 例）でセマグルチド 1 mg 群（1 例）と比較して高かった。高度又は重篤な注射部位反応関連事象（MedDRA）は認められなかった。Tirzepatide 10 mg 群の 2 例及び tirzepatide 15 mg 群の 1 例が注射部位反応関連事象（MedDRA）により治験薬の投与を中止した。

抗薬物抗体

治験実施計画書で規定した治験薬の投与期間中に、tirzepatide 群の 1393 例が TEADA 評価可能例（98.9%）であった。この 1393 例中 704 例（50.5%）が TEADA 陽性、689 例（49.5%）が TEADA 陰性であった。また、TEADA 評価可能例のうち 156 例（8.4%）がベースライン時に ADA 陽性であった。全体として、TEADA 陽性例の tirzepatide 濃度は TEADA 陰性例と類似しており、TEADA 陽性例での有効性は TEADA 陰性例と類似していた。HbAlc の低下を図示して比較した結果、TEADA の状態（陽性又は陰性）に関連する明白なパターンは認められなかった。高抗体価（≥1:5120）の ADA が認められた 20 例で、HbAlc 低下作用を指標とした有効性の欠如は認められなかった。

COVID-19 の影響の概要

本試験は、COVID-19 の世界的流行下で実施された。試験の実施可能性、データの完全性、及び患者の安全性を維持する目的で、実施国の規制で許容された場合に、柔軟に対応するための実施ガイドラインが制定され、治験実施計画書が改訂された。以下の軽減措置を実施した。

- 遠隔医療システム（電話、ビデオ会議）を介したリモート来院を実施した。
- 訪問診療による診察を実施した。
- 来院日程の許容範囲を広げた。
- 主要評価項目の評価のための来院日程の許容範囲を広げた被験者を対象として、追加の治験薬を提供した。
- 治験薬及びその他の補助的な供給品の戸外での授受、又は被験者への直接輸送を許容した。
- 患者日誌のレビュープロセス又はレビュー時点を変更した。
- 臨床検査の検体採取及び分析手順を緩和した。

COVID-19 に関連する混乱の発生にもかかわらず、本試験では、患者の安全性並びに ICH、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、及び医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）の求める基準は維持され、COVID-19 の世界的流行によるデータの欠測は最小限に抑えられて、主要目的及び主な副次目的はすべて達成された。治験依頼者は、COVID-19 の世界的流行は本試験の有効性及び安全性の結果に影響を及ぼさなかったと結論づけた。

2.7.6.15.3 結論

Tirzepatide は、3 用量すべてで、HbA1c の変化量でセマグルチド 1 mg 投与に対する非劣性（主要目的）及び優越性を示した。また、tirzepatide は 3 用量すべてで、体重減少でセマグルチド 1 mg 投与に対する優越性を示した。投与 40 週時に HbA1c が 7.0%未満になった被験者の割合は tirzepatide 15 mg 群が最大で 92.2%、HbA1c が 5.7%未満になった被験者の割合は tirzepatide 15 mg

群が最大で 50.9%であった。重症低血糖又は血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖の発現割合は、tirzepatide 群で 0.9%～1.7%及びセマグルチド 1 mg 群で 0.4%であった。

これらの結果から、胃腸関連有害事象に対する忍容性プロファイルがセマグルチド 1 mg 投与と一貫していることを併せると、tirzepatide は T2DM 患者に対して良好なベネフィット - リスクプロファイルを有しており、有効な治療法の選択肢となることが示された。

2.7.6.16　I8F-MC-GPGH 試験（参考資料、添付資材番号：第 5.3.5.1.5 項）

標題

A Randomized, Phase 3, Open-Label Trial Comparing the Effect of Tirzepatide (LY3298176) versus Titrated Insulin Degludec on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes

2.7.6.16.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

121 施設（アルゼンチン、オーストリア、ギリシャ、ハンガリー、イタリア、ポーランド、ルーマニア、韓国、スペイン、台湾、ウクライナ、及び米国）

試験実施期間

2019 年 4 月 1 日（最初の被験者の来院日）～2021 年 1 月 4 日（最後の被験者の来院日）

開発の相

第 3 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
＜有効性＞ ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c：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の平均変化量
主な副次目的 **（第 1 種の過誤を制御する）**	
＜有効性＞ 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 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の平均変化量
＜有効性＞ 右記の有効性の主な副次評価項目を指標として、tirzepatide 5 mg、10 mg 又は 15 mg を週 1 回 52 週間投与したときのインスリン デグルデク投与に対する優越性を示すこと	・ HbA1c のベースラインからの平均変化量 ・ 体重のベースラインからの平均変化量 ・ HbA1c が 7.0%未満になった被験者の割合
その他の副次目的 **（第 1 種の過誤の制御対象外）**	
＜有効性＞ 右記の有効性のその他の副次評価項目を指標として、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回、52 週間投与したときのインスリン デグルデク投与に対する優越性を示すこと	・ 空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量 ・ HbA1c が 6.5%以下又は 5.7%未満になった被験者の割合 ・ 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の平均変化量 ・ 体重が 5%以上、10%以上、又は 15%以上減

	少した被験者の割合
＜有効性＞ 右記の有効性のその他の副次評価項目を指標として、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回、52 週間投与したときの有効性をインスリン デグルデク投与と比較すること	・　患者報告アウトカム ・　糖尿病治療満足度質問表（Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire：DTSQ） ・　Impact of Weight on Self-Perception（IW-SP） ・　Ability to Perform Physical Activities of Daily Living（APPADL）
＜安全性＞ 右記の安全性の評価項目を指標として、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回、52 週間投与したときの安全性をインスリン デグルデク投与と比較すること	・　有害事象 ・　有害事象による治験薬の投与中止 ・　臨床事象判定委員会（clinical events committee：CEC）による膵関連有害事象の判定 ・　血清カルシトニン値 ・　アレルギー及び過敏症反応の発現割合 ・　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 ADA：TEADA）の発現割合 ・　収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のベースラインからの平均変化量 ・　低血糖症状の発現 ・　重症持続性高血糖に対するレスキュー治療を開始した被験者の割合

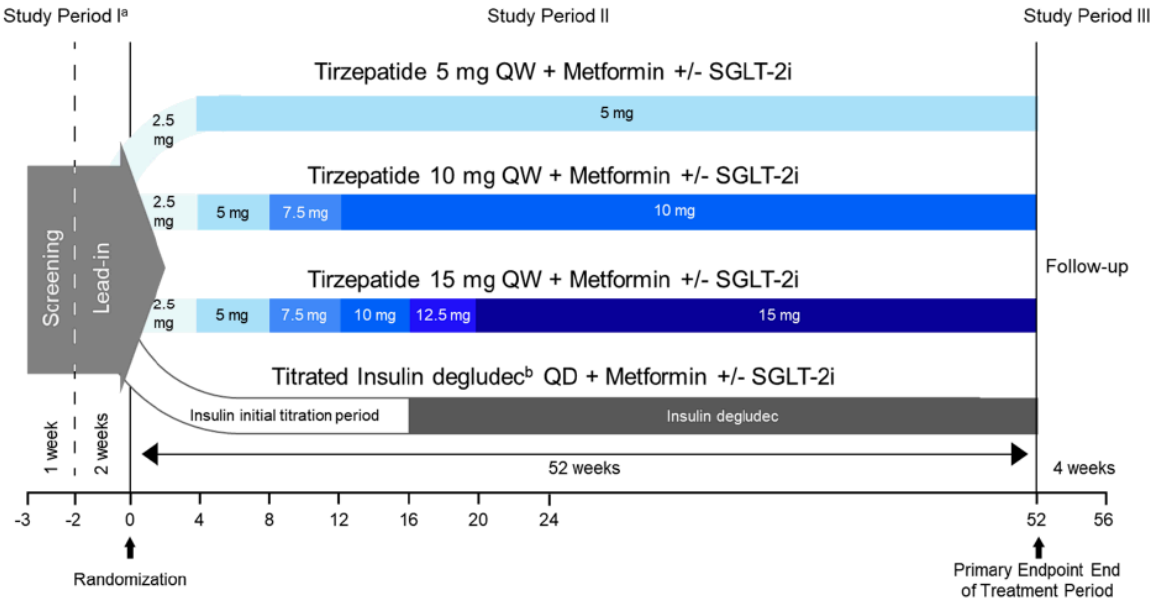
試験デザイン

本試験（I8F-MC-GPGH［GPGH］試験）は、インスリン治療歴がなく、ナトリウム・グルコース共役輸送体 2（sodium-glucose cotransporter type 2：SGLT-2）阻害薬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トロールが不十分な 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus：T2DM）患者を対象として、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回投与したときの有効性及び安全性を、用量調整したインスリン デグルデク投与と比較して評価するためにデザインされた、52 週間の第 3 相、多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間、実薬対照試験であった。

本試験は、以下の 3 つの期間で構成された（図 2.7.6.16-1）。

- スクリーニング及び導入期間：3 週間
- 投与期間：52 週間
- 安全性の後観察期間：治験薬の投与中止後 4 週間

被験者を、tirzepatide 5 mg 群、tirzepatide 10 mg 群、tirzepatide 15 mg 群、又はインスリン デグルデク群のいずれかに 1：1：1：1 の比で無作為に割り付けた。割付けの層別因子には、ベースラインの HbA1c（8.5%以下、8.5%超）、実施国（アルゼンチン、オーストリア、ギリシャ、ハンガリー、イタリア、ポーランド、ルーマニア、韓国、スペイン、台湾、ウクライナ、米国）、及び併用経口血糖降下薬（メトホルミン単独療法、SGLT-2 阻害薬＋メトホルミン併用療法）を用いた。



Abbreviations: FBG = fasting blood glucose; QD = once daily; QW = once weekly; SGLT-2i = sodium glucose co transporter 2 inhibitor; TTT = treat-to-target.

a Stable doses of metformin (≥1500 mg/day) ± SGLT-2i for ≥ 3 months prior to Visit 1 and during the screening/lead-in period.

b The starting dose of insulin degludec was 10 IU/day ideally at bedtime, titrated to an FBG <90 mg/dL, following a TTT algorithm.

図 2.7.6.16-1　試験デザイン（GPGH 試験）

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

Tirzepatide は、単回使用ペンを用いて週 1 回皮下投与した。Tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群のいずれでも初回投与量を 2.5 mg とし、維持用量に達するまで 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ増量し、tirzepatide の維持用量をそれぞれ 5 mg、10 mg、又は 15 mg とした。治験薬の投与期間は 52 週間であり、そのうち用量漸増期間は最大で 24 週間であった。最も用量漸増期間が長い tirzepatide 15 mg 群では、20 週間かけて tirzepatide 15 mg まで増量した後に、維持用量を 4 週間投与して定常状態に到達させた（図 2.7.6.16-1）。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 tirzepatide の減量を許容した。

インスリン デグルデクはプレフィルドペンを用いて 1 日 1 回皮下投与した。インスリン デグルデクの開始用量は 10 IU/日とした。Treat-to-Target アルゴリズムに基づき、直近 3 回の血糖自己測定値の中央値が空腹時血糖値の目標値 90 mg/dL 未満になるまで、インスリン デグルデクの用量を週 1 回調整した（Philis Tsimikas et al. 2013、Aroda et al. 2016、Pan et al. 2016）。

被験者数

	Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群	インスリン デグルデク群	合計
計画例数	355 例	355 例	355 例	355 例	1420 例
無作為化例数	359 例	361 例	359 例	365 例	1444 例
治験薬の投与完了例数	316 例	294 例	300 例	320 例	1230 例
試験完了例数	333 例	321 例	340 例	331 例	1325 例

主な選択基準

- 世界保健機関（WHO）分類又は実施国で適用されている診断基準に基づく T2DM 患者
- 18 歳以上の、男性又は女性
- 下記の治療目的を除き、インスリン治療歴がない患者
  - 妊娠糖尿病
  - 急性疾患などの緊急時、入院又は待機的手術での使用歴（14 日以内）
- スクリーニング来院の 3 ヵ月前から、メトホルミン単独療法又は SGLT-2 阻害薬＋メトホルミン併用療法を実施している患者
- スクリーニングの HbA1c が 7.0%以上 10.5%以下の患者
- スクリーニング来院の 3 ヵ月前から体重が安定している患者
- スクリーニングの body mass index（BMI）が 25 kg/m^2 以上の患者
- 試験期間中、糖尿病治療としての生活習慣改善及び食事療法以外に、体重減少を目的とした体系的な食事又は運動プログラムを開始しないことに同意した患者

すべての選択除外基準は GPGH 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.5 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜有効性＞

有効性の評価は modified intent-to-treat（mITT）解析対象集団を対象として実施した。mITT 解析対象集団には、無作為割付け後に治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者を含めた。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、各用量の tirzepatide を週 1 回投与したときの有効性をインスリン デグルデク投与と比較する上で、2 つの estimand を設定した。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。Treatment-regimen Estimand は、治験薬の投与遵守状況又は重症持続性高血糖に対するレスキュー治療の有無にかかわらない有効性である。米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）及び他の規制当局への承認申請の可能性を考慮して、有効性の主要解析に Treatment-regimen Estimand を用いた。Treatment-regimen Estimand に基づく解析では、HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量の解析に、共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）モデルを用いた。共変量として、投与群、実施国、ベースラインの併用経口血糖降下薬（メトホルミン単独療法、又は SGLT-2 阻害薬＋メトホルミン併用療法）、及びベースラインの HbA1c を含めた。ANCOVA は、投与 52 週時の最大の解析対象集団（full analysis set：FAS）を対象として実施した。FAS には、治験薬の投与中止の有無又はレスキュー治療開始の有無にかかわらず、得られたすべての HbA1c のベースラインから投与 52

週時までの変化量のデータを含めた。Treatment-regimen Estimand に基づく有効性解析では、投与 52 週時に HbA1c の欠測値がある被験者のデータは、その被験者と同一投与群で、治験薬の投与中止後、レスキュー治療を開始後、又はその両方の、投与 52 週時の HbA1c データがある被験者（retrieved dropout）から得られた観測値に基づいて補完することとした。解析は多重代入法を用い、多重代入法での統計的推定は Rubin（1987）に提唱された手法により行った。

日本での承認申請では、有効性の主要解析に Efficacy Estimand を用いた。主要解析は、有効性解析対象集団（Efficacy Analysis Set：EAS）を対象として実施した。EAS は、レスキュー治療の開始前及び治験薬の投与中止前に収集したデータで構成された。HbA1c のベースラインからの変化量を経時的に評価した解析モデルには、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed model for repeated measure：MMRM）を用いた。固定効果として投与群、来院時点、来院時点 - 投与群の交互作用、実施国、及びベースラインの併用経口血糖降下薬（メトホルミン単独療法、又は SGLT-2 阻害薬＋メトホルミン併用療法）を、共変量としてベースラインの HbA1c を含めた。被験者内変動のモデルには無構造共分散構造を用いた。HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量を指標とした tirzepatide のインスリン デグルデクに対する非劣性の評価には、非劣性マージン 0.3%を用いた。

2 つの estimand に対する 2 つの有効性の主要評価は目的が異なるため、それぞれ両側有意水準 0.05 で実施し、2 つの estimand 間では第 1 種の過誤の確率の調整は行わなかった。主要評価項目及び主な副次評価項目の解析には、グラフィカル・アプローチによる多重検定法を用いて、各 estimand の第 1 種の過誤の確率を両側有意水準 0.05 に制御した（GPGH 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.5 項］Figure GPGH.3.2）。主な副次評価項目の解析方法、並びに主要評価項目及び主な副次的評価項目の評価で試験全体の第 1 種の過誤の確率を両側有意水準 0.05 に適切に制御するための方法を含む解析の詳細を、GPGH 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.5 項）統計解析計画書に示した。

＜安全性＞

安全性評価は、治験薬の投与中止の有無、又はレスキュー治療の開始の有無にかかわらず、得られたすべてのデータに基づき実施した。治験薬の初回投与から安全性の後観察期間完了までに発現した有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び死亡の記述統計量を示した。投与群ごとに有害事象の発現例数及び発現割合を算出し、Fisher の直接確率検定を用いて投与群間で比較した。有害事象は MedDRA version 23.1 を用いて読み替えた。

臨床検査パラメータの連続データは来院時点ごとの記述統計量を算出し、各来院時点での統計学的な投与群間の比較には MMRM 解析を用いた。特定の安全性解析では、他の血糖降下薬（レスキュー治療など）の投与開始後のデータを除外することとした。注目すべき有害事象の解析を含む詳細は、GPGH 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.5 項）統計解析計画書を参照のこと。

2.7.6.16.2　試験成績

被験者集団

1444 例が無作為割り付けされ、このうち 1437 例が治験薬の投与を 1 回以上受けて mITT 集団に含まれた。無作為割り付けされた 1444 例のうち、1325 例（91.8%）が試験を完了し、1230 例

（85.2%）が治験薬の投与を完了した。計 207 例（14.3%）が治験薬の投与を中止し、中止した被験者の割合は tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群で高かった。全体として、治験薬の投与中止理由は、主に同意撤回又は追跡不能であった。有害事象以外の治験薬の投与中止理由に投与群間で意味のある差又は傾向は認められなかった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は、インスリン デグルデク群と比較して tirzepatide 群で多く、その差は主に胃腸障害有害事象の発現例数の差によるものであった。

全体として、mITT 解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性は投与群間で類似していた。女性が 44.2%であり、平均年齢（標準偏差［standard deviation：SD］）は 57.4（10.0）歳であった。白人が 91.0%、アジア人が 5.3%、黒人又はアフリカ系米国人が 3.1%、米国先住民又はアラスカ先住民が 0.3%、並びにハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系が 0.3%であった。平均体重（SD）は 94.3（20.1）kg であり、BMI の平均値（SD）は 33.5（6.1）kg/m^2 であった。HbA1c の平均値（SD）は 8.17（0.91）%であり、T2DM の平均罹患期間（SD）は 8.4（6.2）年であった。ベースライン時には、458 例（31.9%）が SGLT-2 阻害薬＋メトホルミン併用療法を実施していた。

被験者集団の詳細は GPGH 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.5 項）Figure GPGH.4.1、Table GPGH.4.3、及び Table GPGH.4.4.に示す。

＜曝露＞

Tirzepatide の曝露期間は、tirzepatide の初回投与から最終投与の 7 日目までとして推定した。インスリン デグルデクの曝露期間は、インスリン デグルデクの初回投与から最終投与の 1 日目までとして推定した。試験期間中の平均曝露期間（週）及び総曝露期間（人年）は以下のとおりであった。

- Tirzepatide 5 mg 群：48.0 週、329.1 人年
- Tirzepatide 10 mg 群：45.7 週、315.3 人年
- Tirzepatide 15 mg 群：46.8 週、321.9 人年
- インスリン デグルデク群：47.8 週、330.1 人年

mITT 解析対象集団の曝露期間は投与群間で類似しており、総曝露期間（人年）の累積も類似していた。

有効性の結果

有効性評価は mITT 解析対象集団を対象とした。mITT 解析対象集団 1437 例のうち、2 例は誤登録のため治験薬の投与を中止し、EAS 及び FAS から除外された。このため、1435 例が EAS 及び FAS に含まれた。各群の EAS 及び FAS の症例数は以下のとおりであった。

	Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群	インスリン デグルデク群	合計
mITT	358 例	360 例	359 例	360 例	1437 例
EAS	358 例	360 例	358 例	359 例	1435 例
FAS	358 例	360 例	358 例	359 例	1435 例

日本での承認申請では、評価資料の Treatment-regimen Estimand に基づく解析結果を補足的な位置づけとした。本試験の Treatment-regimen Estimand に基づく解析結果も同様の位置づけとし、GPGH 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.5 項）に示した。

＜多重性の調整の結果＞

Efficacy Estimand に基づく主要評価項目の解析では、多重性の調整の結果、以下の結果が得られた。

- HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量では、tirzepatide 10 mg 及び 15 mg 投与のインスリン デグルデク投与に対する非劣性が示された。

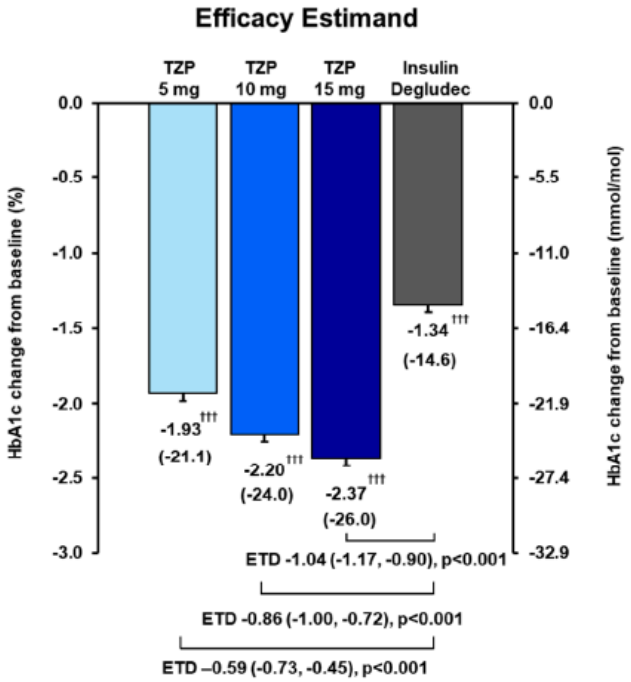
Efficacy Estimand に基づく主な副次評価項目の解析では、多重性の調整の結果、以下の結果が得られた。

- HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量では、tirzepatide 5 mg 投与のインスリン デグルデク投与に対する非劣性が示された。
- 以下の副次評価項目では、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 投与のインスリン デグルデク投与に対する優越性が示された。
  - 体重のベースラインから投与 52 週時までの変化量
  - HbA1c のベースラインからの投与 52 週時までの変化量
  - 投与 52 週時に HbA1c が 7.0%未満になった被験者の割合

＜主要評価項目＞

HbA1c のベースラインからの変化量（tirzepatide 10 mg 及び 15 mg の非劣性）

投与 52 週時の HbA1c は、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群でベースラインからそれぞれ 2.20%及び 2.37%低下し、インスリン デグルデク群でベースラインから 1.34%低下した（図 2.7.6.16-2）。HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの低下量では、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群のインスリン デグルデク群に対する非劣性が示された。



Abbreviations: ETD = estimated treatment difference; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; mITT = modified intent-to-treat; TZP = tirzepatide.
Note: mixed model repeated measures analysis.
Note: Shown are the least-squares means ± standard errors.
Note: Values in parentheses are in mmol/mol.
Note: ETD is presented in % as LSMeans (95% CI). ETD p-values refer to tirzepatide versus insulin degludec
††† p-value <0.001 versus baseline.

図 2.7.6.16-2　HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量
（mITT 解析対象集団、EAS）（GPGH 試験）

＜主な副次評価項目＞

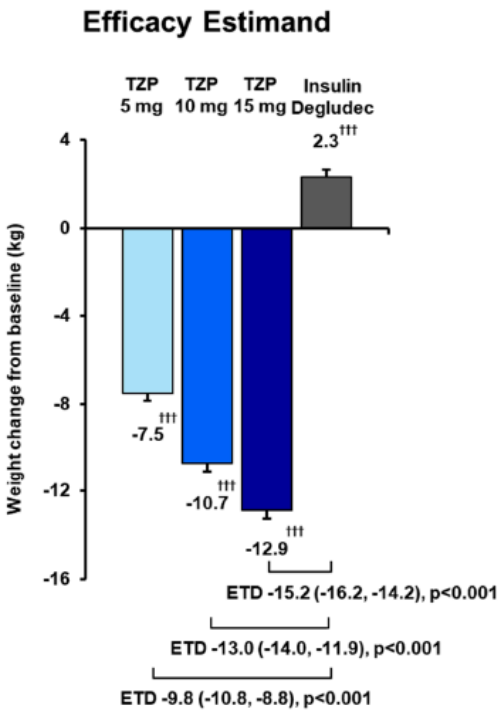
HbA1c のベースラインからの変化量（tirzepatide 5 mg の非劣性、並びに tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg の優越性）

投与 52 週時の HbA1c は、tirzepatide 5 mg 群でベースラインから 1.93%低下した（図 2.7.6.16-2）。HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの低下量では、tirzepatide 5 mg 群のインスリン デグルデク群に対する非劣性が示された。また、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 群でインスリン デグルデク群と比較して統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）（図 2.7.6.16-2）。

Tirzepatide の用量が高いほど、HbA1c のベースラインからの低下量は数値的に大きかった。

体重のベースラインからの変化量

投与 52 週時の体重は、3 つの tirzepatide 群でベースラインから 7.5～12.9 kg 減少した。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 群でインスリン デグルデク群（ベースラインから 2.3 kg の増加）と比較して統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）（図 2.7.6.16-3）。

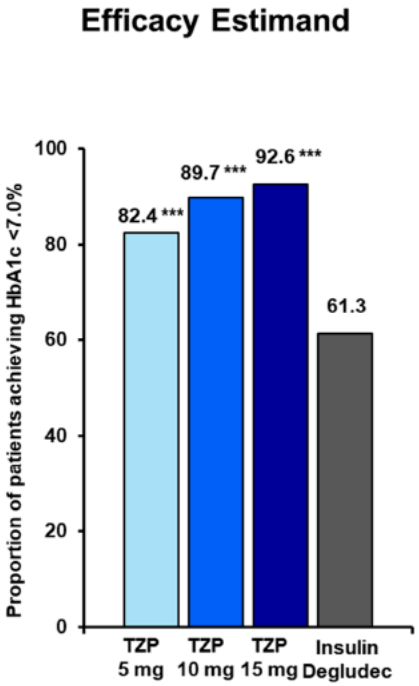


Abbreviations: ETD = estimated treatment difference; mITT = modified intent-to-treat; TZP = tirzepatide.
Note: mixed model repeated measures analysis.
Note: Shown are the least-squares means ± standard errors.
Note: ETD is presented in % as LSMeans (95% CI). ETD p-values refer to tirzepatide versus insulin degludec
††† p-value <0.001 versus baseline.

図 2.7.6.16-3　体重のベースラインから投与 52 週時までの変化量
（mITT 解析対象集団、EAS）（GPGH 試験）

HbA1c が 7.0%未満になった被験者の割合

投与 52 週時に HbA1c が 7.0%未満になった被験者の割合は 3 つの tirzepatide 群で 82.4%～92.6%であり、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でインスリン デグルデク群（61.3%）と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）（図 2.7.6.16-4）。



Abbreviations: HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; TZP = tirzepatide.
Note: logistic regression with missing value imputed by MMRM analysis.
***p-Value <0.001 versus insulin degludec

図 2.7.6.16-4　投与 52 週時に HbA1c が 7.0%未満になった被験者の割合
（mITT 解析対象集団、EAS）（GPGH 試験）

＜その他の副次評価項目＞

空腹時血糖値のベースラインからの変化量

ベースラインの空腹時血糖値はすべての tirzepatide 群及びインスリン デグルデク群で類似していた。投与 52 週時の空腹時血糖値はすべての投与群でベースラインから統計学的に有意に低下した。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 10 mg 群及び 15 mg 群でそれぞれ 54.8 及び 59.2 mg/dL であり、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群のいずれでもインスリン デグルデク群（55.7 mg/dL）との間に統計学的に有意な差は認められなかった。一方、tirzepatide 5 mg 群では、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 48.2 mg/dL であり、インスリン デグルデク群と比較して統計学的に有意に小さかった（p<0.01）。

HbA1c が 6.5%以下又は 5.7%未満に到達した被験者の割合

投与 52 週時に HbA1c が 6.5%以下になった被験者の割合は 3 つの tirzepatide 群で 71.4%～85.3%であり、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でインスリン デグルデク群（44.4%）と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。

投与 52 週時に HbA1c が 5.7%未満になった被験者の割合は 3 つの tirzepatide 群で 25.8%～48.4%であり、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でインスリン デグルデク群（5.4%）と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。

7ポイント血糖自己測定値

7ポイント血糖自己測定値は、1日3回の食事の直前及び食後2時間、並びに就寝前の血糖値からなる。ベースラインの血糖自己測定値の7ポイントすべて、食前、及び食後2時間の1日平均は、すべての投与群間で類似していた。血糖自己測定値の7ポイントすべて及び食後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、tirzepatide 5 mg群、10 mg群、及び15 mg群のいずれでもインスリン デグルデク群と比較して統計学的に有意に大きかった。また、血糖自己測定値の食前の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、tirzepatide 10 mg群及び15 mg群でインスリン デグルデク群と比較して統計学的に有意に大きかった。すべてのtirzepatide群で、投与52週時の血糖自己測定値の7ポイントすべて、食前、及び食後2時間の1日平均は、いずれも140 mg/dL未満であった。インスリン デグルデク群では、投与52週時の7ポイントすべて及び食前の1日平均は140 mg/dL未満であった。

5%以上、10%以上、又は15%以上の体重減少を達成した被験者の割合

3つのtirzepatide群のいずれでも、投与52週時に体重がベースラインから5%以上、10%以上、又は15%以上減少した被験者の割合は、インスリン デグルデク群と比較して統計学的に有意に高かった。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。

体重がベースラインから各割合以上減少した被験者の割合は以下のとおりであった。

	Tirzepatide 5 mg群	Tirzepatide 10 mg群	Tirzepatide 15 mg群	インスリン デグルデク群
体重がベースラインから15%以上減少した被験者の割合	12.5%	28.3%	42.5%	0.0%
体重がベースラインから10%以上減少した被験者の割合	37.4%	55.7%	69.4%	2.9%
体重がベースラインから5%以上減少した被験者の割合	66.0%	83.7%	87.8%	6.3%

患者報告アウトカム

DTSQ スコアでは、糖尿病治療に対する被験者の満足度、並びに被験者の認識する高血糖及び低血糖の発現頻度を評価した。治療満足度の項目では、スコアが高いほど満足度が高いことを示し、高血糖及び低血糖の発現頻度の項目では、スコアが高いほど発現頻度が高いことを示す。ベースラインの「治療満足度の合計スコア」及び「最近、血糖値が望ましくないほど低いと感じた」の2項目のスコアは、いずれのtirzepatide群でもインスリン デグルデク群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。ベースラインの「最近、血糖値が望ましくないほど高いと感じた」のスコアは、tirzepatide 10 mg及び15 mg群ではインスリン デグルデク群との間に統計学的に有意な差は認められなかったが、tirzepatide 5 mg群ではインスリン デグルデク群と比較して統計学的に有意に高かった。投与52週時の「治療満足度の合計スコア」は、いずれのtirzepatide群でもインスリン デグルデク群と比較して統計学的に有意に高かった（治療満足度が高かった）。投与52週時の「最近、血糖値が望ましくないほど高いと感じた」のスコアは、tirzepatide 15 mg群でインスリン デグルデク群と比較して統計学的に有意に低かった。また、投与52週時の「最近、血糖値が望ましくないほど低いと感じた」のスコアは、tirzepatide 5 mg群でインスリン デグルデク群と比較して統計学的に有意に低かった。

IW-SP のスコアでは、「被験者の体重がどのぐらいの頻度で自分の容姿の満足度に影響を与えるのか」及び「人前に出たときどのぐらいの頻度で恥ずかしくなるか」を評価した。スコアが高いほど自己認識が高いことを示す。ベースラインの IW-SP の実際の合計スコア及び変換後の全体スコアは、3 つの tirzepatide 群でインスリン デグルデク群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。IW-SP の実際の合計スコア及び変換後の全体スコアは、3 つの tirzepatide 群で投与 52 週時にベースラインから統計学的に有意に改善しており、自己認識の改善が示唆された。インスリン デグルデク群では、IW-SP の実際の合計スコア及び変換後の全体スコアは、ベースラインと投与 52 週時との間で統計学的に有意な差は認められなかった。IW-SP の実際の合計スコア及び変換後の全体スコアのベースラインから投与 52 週時までの変化量は、3 つの tirzepatide 群でインスリン デグルデク群と比較して統計学的に有意に大きかった。

APPADL のスコアでは、被験者にとって正常な日常生活に欠かせないとみなされる特定の活動（歩行、起立、階段昇降など）に従事することがどの程度難しいのかを評価した。スコアが高いほど、日常生活の動作を行う能力が高いことを示している。ベースラインの APPADL の実際の合計スコア及び変換後の全体スコアは、3 つの tirzepatide 群でインスリン デグルデク群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。APPADL の実際の合計スコア及び変換後の全体スコアのベースラインから投与 52 週時までの変化量は、インスリン デグルデク群と比較して 3 つの tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。

安全性の結果

本試験に組み入れられ、治験薬の投与を 1 回以上受けた 1437 例全例を、安全性解析対象集団として安全性の解析に含めた。有害事象の発現割合は、tirzepatide 5 mg、10 mg 群、及び 15 mg でそれぞれ 61.2%、68.9%、及び 73.3%であり、インスリン デグルデク群の 53.6%よりも高かった。いずれの投与群でも、大部分の被験者は軽度又は中等度の有害事象を発現した（tirzepatide 群：85.8%～89.4%、インスリン デグルデク群：90.7%）。

本試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.6.16-1 に示す。

表 2.7.6.16-1　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（GPGH 試験）

Overview of Adverse Events　　Page 1 of 1
Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set　　[redacted]
I8F-MC-GPGH　　PDPM

Event Type*a	TZP 5mg (N=358) n	(%)	TZP 10mg (N=360) n	(%)	TZP 15mg (N=359) n	(%)	Insulin Degludec (N=360) n	(%)	Total (N=1437) n	(%)	p-values Overall*d	Pairwise*e TZP 5mg vs. Insulin Degludec	Pairwise*e TZP 10mg vs. Insulin Degludec	Pairwise*e TZP 15mg vs. Insulin Degludec
Deaths*b	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)	5	(0.3)	>.999	>.999	>.999	>.999
Serious Adverse Events	29	(8.1)	20	(5.6)	26	(7.2)	22	(6.1)	97	(6.8)	0.533	0.313	0.874	0.554
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	6	(1.7)	9	(2.5)	4	(1.1)	2	(0.6)	21	(1.5)	0.159	0.176	0.063	0.451
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	25	(7.0)	37	(10.3)	39	(10.9)	5	(1.4)	106	(7.4)	<.001	<.001	<.001	<.001
Treatment-emergent Adverse Events	219	(61.2)	248	(68.9)	263	(73.3)	193	(53.6)	923	(64.2)	<.001	0.042	<.001	<.001
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	118	(33.0)	170	(47.2)	195	(54.3)	25	(6.9)	508	(35.4)	<.001	<.001	<.001	<.001

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type;
TZP = Tirzepatide - = not calculable.

*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d - p-value for overall treatment effect were computed using Fisher's exact test.
*e - p-values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's exact test.

＜死亡及び重篤な有害事象＞

本試験では 5 例が死亡した。いずれの死亡も治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

- Tirzepatide 5 mg 群：1 例（肝転移及び胃新生物発現後の心停止）
- Tirzepatide 10 mg 群：2 例（新型コロナウイルス感染症［Coronavirus Disease 2019：COVID-19］による肺炎 1 例、心肺停止 1 例）
- Tirzepatide 15 mg 群：1 例（自殺）
- インスリン デグルデク群：1 例（多臓器不全症候群及び敗血症性ショックによる感染）

死亡した被験者の一覧を付録表 2.7.6.16-1 に示す。また、死亡した被験者の詳細を GPGH 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.5 項）Section 5.2.1.2、Table GPGH.8.108、及び AE Listing APP.23 に示す。

本試験中に、1437 例中 97 例（6.8%）で重篤な有害事象が報告された。

- Tirzepatide 5 mg 群：29/358 例（8.1%）
- Tirzepatide 10 mg 群：20/360 例（5.6%）
- Tirzepatide 15 mg 群：26/359 例（7.2%）
- インスリン デグルデク群：22/360 例（6.1%）

最も多く重篤な有害事象が認められた器官別大分類（System Organ Class：SOC）は「感染症および寄生虫症」であり（重篤な有害事象が認められた 97 例のうち 24 例）、COVID-19 の世界的流行に伴う事象も含まれた。SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合は投与群間で類似していた。SOC「胃腸障害」の重篤な有害事象は、tirzepatide 5 mg 群で 5 例（1.4%）及び tirzepatide 10 mg 群で 6 例（1.7%）に認められた。一方、tirzepatide 15 mg 群及びインスリン デグルデク群では、SOC「胃腸障害」の重篤な有害事象は認められなかった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は以下のとおりであった。

- 肺炎
  - Tirzepatide 15 mg 群：2/359 例（0.6%）
  - インスリン デグルデク群：2/360 例（0.6%）
- 急性心筋梗塞
  - Tirzepatide 5 mg 群：2/358 例（0.6%）
  - インスリン デグルデク群：2/360 例（0.6%）
- 一過性脳虚血発作
  - Tirzepatide 5 mg 群：2/358 例（0.6%）
- 非心臓性胸痛
  - Tirzepatide 5 mg 群：2/358 例（0.6%）

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を付録表 2.7.6.16-2 に示す。また、重篤な有害事象の詳細を GPGH 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.5 項）Section 5.2.1.3、Table GPGH.5.23、Table GPGH.8.109、及び AE Listing APP.23 に示す。

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの tirzepatide 群でもインスリン デグルデク群と比較して高かった（tirzepatide 5 mg 群：7.0%、tirzepatide 10 mg 群：10.3%、tirzepatide 15 mg 群：10.9%、インスリン デグルデク群：1.4%）。

治験薬の投与中止に至った有害事象が最も多く認められた SOC は「胃腸障害」であった。いずれかの投与群で発現割合が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象を以下に示す。

	Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群	インスリン デグルデク群	合計
悪心	3 (0.8%)	7 (1.9%)	9 (2.5%)	1 (0.3%)	20 (1.4%)
嘔吐	3 (0.8%)	6 (1.7%)	3 (0.8%)	0	12 (0.8%)
下痢	4 (1.1%)	1 (0.3%)	3 (0.8%)	0	8 (0.6%)
体重減少	1 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (1.1%)	0	6 (0.4%)
食欲減退	1 (0.3%)	4 (1.1%)	1 (0.3%)	0	6 (0.4%)

＜比較的よく見られる有害事象＞

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象のうち、tirzepatide 群で最も多く認められた事象は悪心及び下痢を含む胃腸関連有害事象であった。インスリン デグルデク群で最も多く認められた事象は上咽頭炎及び高血圧であった（表 2.7.6.16-2）。

本試験で認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現例数及び発現割合を、GPGH 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.5 項）Table GPGH.8.104 に示す。

表 2.7.6.16-2　いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象（安全性解析対象集団）（GPGH 試験）

Most common (≥5%) TEAEs Preferred Term[a]		n (%)			
		TZP 5 mg (N=358)	TZP 10 mg (N=360)	TZP 15 mg (N=359)	Insulin Degludec (N=360)
Patients with ≥1 TEAE		219 (61.2)	248 (68.9)	263 (73.3)	193 (53.6)
悪心	Nausea	41 (11.5)	81 (22.5)	85 (23.7)	6 (1.7)
下痢	Diarrhoea	55 (15.4)	60 (16.7)	56 (15.6)	14 (3.9)
食欲減退	Decreased appetite	22 (6.1)	37 (10.3)	43 (12.0)	2 (0.6)
嘔吐	Vomiting	21 (5.9)	34 (9.4)	36 (10.0)	4 (1.1)
消化不良	Dyspepsia	15 (4.2)	32 (8.9)	18 (5.0)	0
リパーゼ増加	Lipase increased	21 (5.9)	16 (4.4)	20 (5.6)	7 (1.9)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	11 (3.1)	14 (3.9)	15 (4.2)	22 (6.1)
腹痛	Abdominal pain	7 (2.0)	17 (4.7)	23 (6.4)	4 (1.1)
高血圧	Hypertension	11 (3.1)	7 (1.9)	11 (3.1)	21 (5.8)

Abbreviations: n = number of patients in the specified category; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

[a] Patients may be counted in more than 1 event category.

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

低血糖

本試験中に重症低血糖は tirzepatide 15 mg 群の 1 例に発現した。事象発現前（投与 14 日目）に中等度の食欲減退があり、投与 22 日目に治験薬の最終投与（2.5 mg/週）を受けた。投与 28 日目に浮動性めまいを 2 回発現したが、血糖値は測定せず、食事は何も摂らなかった。同日、失神を発現し、重症低血糖による意識消失と診断された。介助が必要な状態であり、食事（飴）を摂取後に低血糖による意識消失から回復し、その他の処置は不要であった。

臨床的に重要な低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）又は重症低血糖を発現した被験者の内訳を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：5 例（1.4%）
- Tirzepatide 10 mg 群：4 例（1.1%）
- Tirzepatide 15 mg 群：8 例（2.2%）
- インスリン デグルデク群：26 例（7.3%）

臨床的に重要な低血糖又は重症低血糖を発現した被験者数は、いずれの tirzepatide 群でもインスリン デグルデク群と比較して少なかった。

重症持続性高血糖

治験実施計画書で事前に規定された空腹時血糖値又は HbAlc の閾値により定義される重症持続性高血糖のためにレスキュー治療を受けた被験者の内訳を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：4 例（1.1%）
- Tirzepatide 10 mg 群：4 例（1.1%）
- Tirzepatide 15 mg 群：6 例（1.7%）
- インスリン デグルデク群：2 例（0.6%）

重症持続性高血糖のためにレスキュー治療を受けた被験者の割合は、投与群間で類似していた。

膵外分泌の安全性

膵炎の疑いがある事象が 12 例（tirzepatide 5 mg 群：3 例、tirzepatide 10 mg 群：4 例、tirzepatide 15 mg 群：4 例、インスリン デグルデク群：1 例）に認められたが、CEC により急性膵炎と判定された事象はなかった。

Tirzepatide 群では、投与 52 週時の p-アミラーゼ値及びリパーゼ値の平均値は、それぞれベースラインから 30.0%～36.8%及び 27.7%～34.6%上昇した。本試験中に p-アミラーゼ値のベースライン後の最大値が基準範囲上限（upper limit of normal：ULN）の 5 倍超 10 倍以下であった被験者は、全体で 5 例であった。p-アミラーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍を超えた被験者はいなかった。リパーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍超 10 倍以下であった被験者は全体で 29 例であり、そのうち 26 例が tirzepatide 群であった。リパーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍を超えた被験者は 11 例であり、全例が tirzepatide 群であった。

甲状腺関連の安全性

本試験中に、甲状腺髄様癌を含む甲状腺悪性腫瘍又は C 細胞過形成の有害事象は認められなかった。

Tirzepatide 群の 3 例（各 tirzepatide 群 1 例）が、血中カルシトニン上昇により治験薬の投与を中止した。これら 3 例のうち 1 例では、カルシトニン値のベースライン後の最大値が 50 ng/L 超であった。治験薬の投与中止後、これら 3 例のカルシトニン値は低下し、甲状腺関連の有害事象も認められなかった。その他にカルシトニン値のベースライン後の最大値が 50 ng/L を超えた被験者はいなかった。

悪性腫瘍

本試験中に、12 例（0.8%）に少なくとも 1 件の悪性腫瘍が発現し、このうち 5 例では 2 件以上の悪性腫瘍が発現した。

- Tirzepatide 5 mg 群：3 例（0.8%）
- Tirzepatide 10 mg 群：5 例（1.4%）
- Tirzepatide 15 mg 群：3 例（0.8%）
- インスリン デグルデク群：1 例（0.3%）

報告された悪性腫瘍と投与群との間に明らかな関連はみられなかった。

心血管系の安全性

外部判定委員会により、計 25 件が主要な心血管系イベント（major adverse cardiovascular event：MACE）と判定された。そのうち、外部判定委員会により心血管死、非致死的心筋梗塞、脳卒中、又は不安定狭心症による入院（death due to cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina：MACE-4）と判定された 10 件の内訳を以下に示す。

- 心筋梗塞：6 件
  - Tirzepatide 5 mg 群：2 件
  - Tirzepatide 10 mg 群：1 件
  - Tirzepatide 15 mg 群：1 件
  - インスリン デグルデク群：2 件
- 脳血管障害：1 件（インスリンデグルデク群）
- 心突然死：2 件（いずれも tirzepatide 10 mg 群）
- 不安定狭心症による入院：1 件（tirzepatide 5 mg 群）

本試験中に、計 50 例が不整脈又は心伝導障害の有害事象を発現した。このうち 6 例に発現した事象は重篤又は高度と判断された。

- Tirzepatide 5 mg 群：3 例
- Tirzepatide 10 mg 群：1 例
- Tirzepatide 15 mg 群：1 例
- インスリン デグルデク群：1 例

バイタルサイン及び心電図

脈拍数の一過性の増加は tirzepatide 群（0.7～2.7 bpm）及びインスリン デグルデク群（0.6 bpm）で認められた。バイタルサインでの脈拍数の変化と同様の傾向が、心電図での心拍数でも確認された。Tirzepatide 群では収縮期血圧（-5.4～-7.1 mmHg）及び拡張期血圧（-1.9～-2.5 mmHg）が低下したが、インスリン デグルデク群では低下が認められなかった（収縮期血圧：0.5 mmHg、拡張期血圧：0.4 mmHg）。

心電図でのベースラインの PR 間隔は、インスリン デグルデク群と比較して tirzepatide 5 mg 群で長かったが、心拍数、QRS 間隔、及び Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QT interval using Fridericia's correction：QTcF）の平均値に、投与群間で差はなかった。投与 52 週時では、すべての心電図パラメータは基準範囲内であった。

糖尿病網膜症の合併症

糖尿病網膜症の合併症の可能性がある有害事象は、MedDRA 検索式を用いて特定された。本試験中に、計 8 例が糖尿病網膜症の合併症の可能性のある有害事象を発現した。

- Tirzepatide 5 mg 群：3 例（0.8%）
- Tirzepatide 10 mg 群：1 例（0.3%）
- Tirzepatide 15 mg 群：2 例（0.6%）
- インスリン デグルデク群：2 例（0.6%）

Tirzepatide 10 mg 群の 1 例は 2 件の網膜剥離を発現し、いずれも重篤と判断された。

網膜症の悪化の可能性のある有害事象を発現した場合、安全性の後観察期間に散瞳眼底検査を実施した。本試験中に、糖尿病網膜症の悪化は 3 例（tirzepatide 5 mg 群：2 例、tirzepatide 15 mg 群：1 例）に認められた。

肝胆道系障害

本試験中に、計 36 例に肝胆道系障害の有害事象が認められ、発現割合は投与群間で類似していた。

- Tirzepatide 5 mg 群：11 例（3.1%）
- Tirzepatide 10 mg 群：8 例（2.2%）
- Tirzepatide 15 mg 群：10 例（2.8%）
- インスリン デグルデク群：7 例（1.9%）

36 例中、tirzepatide 群の 4 例で胆石症が認められた。胆汁うっ滞は 3 例（tirzepatide 15 mg 群：2 例、インスリン デグルデク群：1 例）に認められた。胆嚢切除（tirzepatide 10 mg 群）、胆嚢炎（tirzepatide 15 mg 群）、慢性胆嚢炎（tirzepatide 10 mg 群）、高ビリルビン血症（tirzepatide 5 mg 群）、及び悪性胆管閉塞（tirzepatide 10 mg 群）は各 1 例に認められた。肝胆道系障害の有害事象のうち、6 例は重篤又は高度（tirzepatide 5 mg 群：1 例、tirzepatide 10 mg 群：2 例、tirzepatide 15 mg 群：2 例、インスリン デグルデク群：1 例）と判断された。

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値のベースライン後の最大値が ULN の 3 倍以上 5 倍未満であった被験者は 12 例（0.8%）であった。

- Tirzepatide 5 mg 群：3 例（0.8%）

- Tirzepatide 10 mg 群：4 例（1.1%）
- Tirzepatide 15 mg 群：2 例（0.6%）
- インスリン デグルデク群：3 例（0.8%）

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値のベースライン後の最大値が ULN の 3 倍以上 5 倍未満であった被験者は 5 例（0.3%）であった。

- Tirzepatide 5 mg 群：2 例（0.6%）
- Tirzepatide 10 mg 群：3 例（0.8%）

Tirzepatide 15 mg 群の 1 例で、本試験中に ALT 値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍以上 10 倍未満、後観察期間中に AST 値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍以上であった。この 1 例以外に ALT 値又は AST 値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍以上であった被験者はいなかった。Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった。

胃腸関連有害事象

本試験中に、計 480 例（33.4%）に胃腸関連有害事象が認められた。

- Tirzepatide 5 mg 群：121 例（33.8%）
- Tirzepatide 10 mg 群：154 例（42.8%）
- Tirzepatide 15 mg 群：173 例（48.2%）
- インスリン デグルデク群：32 例（8.9%）

最も多く認められた胃腸関連有害事象は、悪心、下痢、嘔吐、消化不良、及び腹痛であり、これらの有害事象はインスリン デグルデク群と比較して tirzepatide 群で多く報告された。高度の胃腸関連有害事象は tirzepatide 群の 29 例（2.0%）に認められた。胃腸関連有害事象の重症度が軽度又は中等度であった被験者の割合（1 件以上の胃腸関連有害事象を発現した被験者数を分母とした）は、以下のとおりであった。

- Tirzepatide 5 mg 群：90.9%
- Tirzepatide 10 mg 群：92.9%
- Tirzepatide 15 mg 群：96.0%
- インスリン デグルデク群：100%

全 tirzepatide 群及びインスリン デグルデク群の胃腸関連有害事象の持続期間の中央値は、悪心が 3～5 日及び 3.5 日、嘔吐が 1～3 日及び 1 日、及び下痢が 3 日及び 6 日であった。有害事象により治験薬の投与を中止した 106 例中 52 例では、SOC「胃腸障害」の有害事象が治験薬の投与中止の原因であり、1 例を除くすべての被験者が tirzepatide 群であった。

腎機能関連の安全性

本試験中に、計 19 例（1.3%）が 1 件以上の腎機能障害を発現した。

- Tirzepatide 5 mg 群：8 例（2.2%）
- Tirzepatide 10 mg 群：3 例（0.8%）
- Tirzepatide 15 mg 群：3 例（0.8%）
- インスリン デグルデク群：5 例（1.4%）

重篤な有害事象である急性腎障害は、インスリン デグルデク群の 1 例に認められた。Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD-EPI）の等式を用いて推定した推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）のベースラインから投与 52 週時までの変化量は、全体で-4.6 から-5.9 mL/min/1.73m2 の範囲であった。全体で 10 例がベースライン後の eGFR 値の最小値が 30 mL/min/1.73m2 未満であった。

投与 52 週時及び安全性の後観察期間の尿中アルブミン／クレアチニン比（urine albumin/creatinine ratio：UACR）の平均値は、投与群間でおおむね類似していた。Tirzepatide 15 mg 群では、投与 52 週時の UACR はベースラインから低下し、インスリン デグルデク群では安全性の後観察期間の UACR はベースラインから上昇した。ベースライン後の UACR の最大値が 300 mg/gCr 超であった被験者は計 65 例であった。このうち 32 例はベースラインの UACR の最大値が 30 mg/gCr 未満又は 30 mg/gCr 以上 300 mg/gCr 以下であった。

- Tirzepatide 5 mg 群：9 例（2.5%）
- Tirzepatide 10 mg 群：4 例（1.1%）
- Tirzepatide 15 mg 群：7 例（1.9%）
- インスリン デグルデク群：12 例（3.3%）

代謝性アシドーシス

本試験中、代謝性アシドーシス（ケトン尿）が tirzepatide 15 mg 群の 1 例に認められた。

切断及び末梢血行再建術

本試験中、計 6 例に切断が認められた。

- Tirzepatide 5 mg 群：2 例（0.6%）
- Tirzepatide 10 mg 群：1 例（0.3%）
- Tirzepatide 15 mg 群：1 例（0.3%）
- インスリン デグルデク群：2 例（0.6%）

大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為

本試験中、計 10 例（0.7%）に大うつ病性障害、自殺念慮、及び自殺行為が認められた。

- Tirzepatide 15 mg 群：7 例（1.9%）
- インスリン デグルデク群：3 例（0.8%）

これら 10 例のうち、7 例（tirzepatide 15 mg 群：5 例、インスリン デグルデク群：2 例）にうつ病、1 例（tirzepatide 15 mg 群）に大うつ病、1 例（tirzepatide 15 mg 群）に希死念慮を有するうつ病、1 例（インスリン デグルデク群）に自殺企図が認められた。

アレルギー及び過敏症反応

即時型の過敏症反応の可能性がある事象（治験薬の投与後 24 時間以内に発現）を発現した被験者の内訳を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：4 例（1.1%）
- Tirzepatide 10 mg 群：3 例（0.8%）
- Tirzepatide 15 mg 群：2 例（0.6%）

- インスリン デグルデク群：2 例（0.6%）

即時型の過敏症反応の可能性がある事象を発現した被験者数は、投与群間で類似していた。

非即時型の過敏症反応の可能性がある事象（治験薬の投与 24 時間以降に発現）を発現した被験者の内訳を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：7 例（2.0%）
- Tirzepatide 10 mg 群：10 例（2.8%）
- Tirzepatide 15 mg 群：7 例（1.9%）
- インスリン デグルデク群：4 例（1.1%）

非即時型の過敏症反応の可能性がある事象を発現した被験者数は、tirzepatide 群間で類似していた。重篤又は高度の過敏症反応はなかった。

注射部位反応関連事象

本試験中に、事前に規定した MedDRA 検索式に基づく注射部位反応関連事象は、21 例（1.5%）に発現した。インスリン デグルデク群の 1 例は注射部位紅斑により治験薬の投与を中止した。

- Tirzepatide 5 mg 群：1 例（0.3%）
- Tirzepatide 10 mg 群：6 例（1.7%）
- Tirzepatide 15 mg 群：8 例（2.2%）
- インスリン デグルデク群：6 例（1.7%）

専用電子症例報告書（electronic case report form：eCRF）に基づく注射部位反応関連事象（以下、注射部位反応関連事象［eCRF］）を 6 件以上発現した被験者は 3 例であった。注射部位反応関連事象（eCRF）の発現割合は、治験薬の投与後 24 時間超から 14 日以内（35.1%）又は治験薬の投与後 30 分以内（31.6%）に最も高かった。

抗薬物抗体

治験実施計画書で規定した治験薬の投与期間中に、tirzepatide 群の 1062 例が TEADA 評価可能例であった。この 1062 例中 536 例（50.5%）が TEADA 陽性であった。全体として、TEADA 陽性例の薬物動態は TEADA 陰性例と類似していた。また、TEADA 陽性例での有効性は TEADA 陰性例と類似していた。

COVID-19 の影響の概要

本試験は、COVID-19 の世界的流行下で実施された。試験の実施可能性、データの完全性、及び患者の安全性を維持する目的で、柔軟に対応するための実施ガイドラインが制定され、治験実施計画書が改訂された。以下の軽減措置を実施した。

- 遠隔医療システム（電話、ビデオ会議）を介したリモート来院を実施した。
- 訪問診療による診察を実施した。
- 来院日程の許容範囲を広げた。
- 主要評価項目の評価のための来院日程の許容範囲を広げた被験者を対象として、追加の治験薬を提供した。

- 治験薬及びその他の補助的な供給品の戸外での授受、又は被験者への直接輸送を許容した。
- 患者日誌のレビュープロセス又はレビュー時点を変更した。
- 臨床検査の検体採取及び分析手順を緩和した。

COVID-19 に関連する混乱の発生にもかかわらず、本試験では、患者の安全性並びに ICH、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、及び医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）の求める基準は維持され、COVID-19 の世界的流行によるデータの欠測は最小限に抑えられて、主要目的及び主な副次目的はすべて達成された。治験依頼者は、COVID-19 の世界的流行は本試験の有効性及び安全性の結果に影響を及ぼさなかったと結論づけた。

2.7.6.16.3　結論

Tirzepatide 10 mg 及び 15 mg 投与は、HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量で、インスリン デグルデク投与に対する非劣性を示し、本試験の主要目的は達成された。また、HbA1c 及び体重のベースラインから投与 52 週時までの変化量では、すべての tirzepatide 群でインスリン デグルデク群に対する優越性を示した。Tirzepatide 群では、投与 52 週時に HbA1c が 7.0%未満になった被験者の割合は最大 92.6%であった。

重症低血糖又は臨床的に重要な低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）の発現割合は、tirzepatide 群で 1.1%～2.2%、インスリン デグルデク群で 7.3%であった。また、その他の安全性の結果から、グルカゴン様ペプチド-1（glucagon-like peptide 1：GLP-1）受容体作動薬で知られている胃腸関連有害事象に類似した忍容性プロファイルが、tirzepatide でも認められたと考えた。

これらの結果を併せると、tirzepatide は血糖コントロールが不十分な T2DM 患者に対して許容可能な安全性プロファイルを有しており、有効な治療法の選択肢となることが示された。

2.7.6.17　I8F-MC-GPGM 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.6 項）

標題

Efficacy and Safety of Tirzepatide (LY3298176) Once Weekly versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk

2.7.6.17.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

187 施設（アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、カナダ、ギリシャ、イスラエル、メキシコ、ポーランド、ルーマニア、ロシア、スロバキア、スペイン、台湾、及び米国）

試験実施期間

2018 年 11 月 20 日（最初の被験者の来院日）～2021 年 4 月 22 日（最後の被験者の来院日）

開発の相

第 3 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
＜有効性＞ ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c：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	・ HbA1c のベースラインからの平均変化量
主な副次目的 **（第 1 種の過誤を制御する）**	
＜有効性＞ 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 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	・ HbA1c のベースラインからの平均変化量
＜有効性＞ 右記の有効性の主な副次評価項目を指標として、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回 52 週間投与したときのインスリン グラルギン投与に対する優越性を示すこと	・ HbA1c のベースラインからの平均変化量 ・ 体重のベースラインからの平均変化量 ・ HbA1c が 7.0%未満になった被験者の割合
その他の副次目的 **（第 1 種の過誤の制御対象外）**	
＜有効性＞ 右記の有効性のその他の副次評価項目を指標として、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回、52 週間投与したときのインスリン グラルギン投与に対する優越性を示すこと	・ 空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量 ・ HbA1c が 6.5%以下又は 5.7%未満になった被験者の割合 ・ 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の平均変化量 ・ 体重が 5%以上、10%以上、又は 15%以上減少した被験者の割合

＜安全性＞ 右記の安全性の評価項目を指標として、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回投与したときの、投与 52 週後及び安全性の後観察期間の完了時までの安全性をインスリン グラルギン投与と比較すること	・ 有害事象 ・ 有害事象による治験薬の投与中止 ・ 外部判定委員会による死亡及び非致死的な主要な心血管系イベントの判定 ・ 臨床事象判定委員会（clinical events committee：CEC）による膵関連有害事象の判定 ・ 甲状腺髄様癌及び血清カルシトニン値 ・ 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 ADA：TEADA）の発現割合及び全身性過敏症反応の発現割合 ・ 収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のベースラインからの平均変化量 ・ 低血糖症状の発現 重症持続性高血糖に対するレスキュー治療を開始した被験者の割合
＜薬物動態＞ Tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回投与したときの tirzepatide の薬物動態（PK）、並びに tirzepatide の曝露量と安全性、忍容性、及び有効性との関連性を評価すること	・ 母集団 PK／薬力学（PD）解析パラメータ

試験デザイン

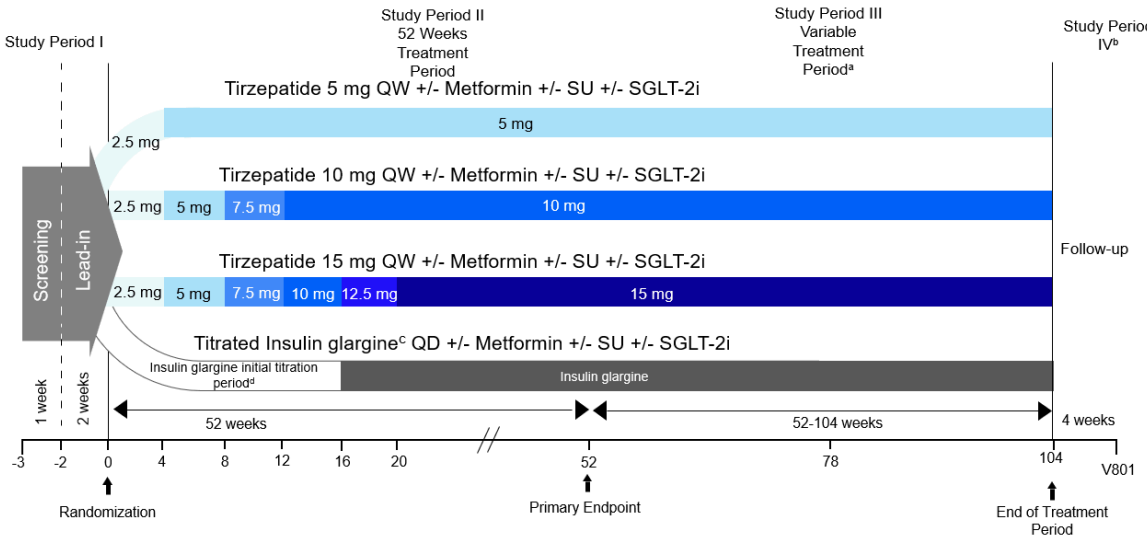
本試験（I8F-MC-GPGM［GPGM］試験）は、心血管系リスクが高く、1～3 種類の経口血糖降下薬（メトホルミン、ナトリウム・グルコース共役輸送体 2［sodium-glucose cotransporter type 2：SGLT-2］阻害薬、スルホニル尿素［sulfonylurea：SU］薬）の安定した用量による投与で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus：T2DM）患者を対象とし、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回投与したときの有効性及び安全性を、インスリン グラルギン投与と比較して評価するためにデザインされた、第 3 相、多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間試験であった。

本試験は、以下の 4 つの期間で構成された（図 2.7.6.17-1）。

- スクリーニング及び導入期間：2 週間
- 投与期間：52 週間
- 主要評価時点以降の投与期間：投与 52 週後から最大 104 週後まで
- 安全性の後観察期間：4 週間

投与 104 週時又は試験全体の終了のためのすべての基準が満たされるまで、主要評価時点以降の投与期間として治験薬の投与を継続することとした。そのため、最初の被験者の治験薬の曝露期間は最後の被験者よりも長かった。

被験者を、tirzepatide 5 mg 群、tirzepatide 10 mg 群、tirzepatide 15 mg 群、又はインスリン グラルギン群のいずれかに 1：1：1：3 の比で無作為に割り付けた。割付けの層別因子には、実施国、ベースラインの HbA1c（8.5%以下、8.5%超）、及び SGLT-2 阻害薬の使用の有無を用いた。



Abbreviations: FBG = fasting blood glucose; QD = once daily; QW = once weekly; SGLT-2i = sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor; SU = sulfonylurea; TTT = treat-to-target.

a Patients were on study drug for at least 52 weeks and will receive no more than 104 weeks of treatment.

b All patients performed a Visit 801 four weeks after their last treatment visit.

c The starting dose of insulin glargine was 10 IU/day at bedtime, titrated to an FBG <100 mg/dL, following a TTT algorithm (Riddle et al. 2003).

d Patients titrated insulin glargine dose in a weekly manner and made the dose decision with the investigator for the first 8 weeks (phone or clinic visit). From Weeks 8 to 16, patients continued the titration by a phone consultation or clinic visit every other week, with 3 weeks between Visits 13 (Week 12) and 14 (Week 15).

Note: // indicates the x-axis is not shown to scale from 20 to 52 weeks.

図 2.7.6.17-1　試験デザイン（GPGM 試験）

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

Tirzepatide は、 *製剤C 注) を用いて週 1 回皮下投与した。Tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群のいずれでも初回投与量を 2.5 mg とし、維持用量に達するまで 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ増量した。Tirzepatide の維持用量を 5 mg、10 mg、又は 15 mg とした。用量漸増期間は最大 24 週間であった。最も用量漸増期間が長い tirzepatide 15 mg 群では、20 週間かけて tirzepatide 15 mg まで増量した後に、維持用量を 4 週間投与して定常状態に到達させた（図 2.7.6.17-1）。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、それが持続する場合に限り、用量漸増期間に 1 回のみ tirzepatide の減量を許容した。

インスリン グラルギンはプレフィルドペンを用いて 1 日 1 回皮下投与した。インスリン グラルギンの開始用量は 10 IU/日とした。Treat-to-Target アルゴリズムに基づき、直近 3 回の血糖自己測定値の中央値が空腹時血糖値の目標値 100 mg/dL 未満になるまで、インスリン グラルギンの用量を週 1 回調整した（Riddle et al. 2003）。

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる

被験者数

	Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群	インスリン グラルギン群	合計
計画例数	313 例	313 例	313 例	939 例	1878 例
無作為化例数	329 例	330 例	338 例	1005 例	2002 例
治験薬の投与完了例数	278 例	284 例	283 例	861 例	1706 例
試験完了例数	294 例	312 例	313 例	882 例	1801 例

主な選択基準

- 世界保健機関（WHO）の分類又は実施国で適用されている診断基準に基づく T2DM 患者
- 18 歳以上の、男性又は女性
- スクリーニング来院の 3 ヵ月前から、1～3 種類の経口血糖降下薬（メトホルミン、SGLT-2 阻害薬、SU 薬）の安定した用量による投与を受けている患者
- スクリーニングの HbA1c が 7.5%以上 10.5%以下の患者
- 心血管系イベントの発現リスクが高い（以下に定義するリスクを 1 つ以上有する）患者
  - 冠動脈性心疾患
  - 末梢動脈疾患
  - 脳血管疾患（脳卒中又は一過性脳虚血発作［50 歳以上の場合］）
  - 慢性腎臓病（50 歳以上の場合）
  - うっ血性心不全（50 歳以上の場合）
- スクリーニング来院の 3 ヵ月前から体重が安定している患者
- スクリーニングの body mass index（BMI）が 25 kg/m^2 以上の患者
- 試験期間中に、糖尿病治療としての生活習慣改善及び食事療法以外に、体重減少を目的とした体系的な食事又は運動プログラムを開始しないことに同意した患者

すべての選択除外基準は GPGM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.6 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜有効性＞

有効性解析は modified intent-to-treat（mITT）解析対象集団を対象として実施した。mITT 解析対象集団には、無作為割付け後に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。主要評価項目である HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量の解析で、各用量の tirzepatide を週 1 回投与したときの有効性をインスリン グラルギン投与と比較する上で、2 つの estimand を設定した。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。Treatment-regimen Estimand は、治験薬の投与遵守状況又は重症持続性高血糖に対するレスキュー治療開始の有無にかかわらない有効性である。

米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）への承認申請を考慮し、有効性の主要解析に Treatment-regimen Estimand を用いた。Treatment-regimen Estimand に基づく解析では、HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量の解析に、共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）モデルを用いた。共変量として、投与群、実施国、SGLT-2 阻害薬の使用の有無、及びベースラインの HbA1c を含めた。ANCOVA は、投与 52 週時の最大の解析対象集団

（Full Analysis Set：FAS）を対象として実施した。FAS には、治験薬の投与中止の有無又はレスキュー治療開始の有無にかかわらず、得られたすべての HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量のデータを含めた。

Treatment-regimen Estimand に基づく有効性解析では、投与 52 週時に HbA1c の欠測値がある被験者のデータは、その被験者と同一投与群で、治験薬の投与中止後に評価された、投与 52 週時の HbA1c データがある被験者（retrieved dropout）から得られた観測値に基づいて補完することとした。解析は多重代入法を用い、多重代入法での統計的推定は Rubin（1987）に提唱された手法により行った。

日本での承認申請では、有効性の主要解析に Efficacy Estimand を用いた。主要解析は、有効性解析対象集団（Efficacy Analysis Set：EAS）を対象として実施した。EAS は、レスキュー治療の開始前及び治験薬の投与中止前に収集したデータで構成された。HbA1c のベースラインからの変化量を経時的に評価した解析モデルには、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed model for repeated measure：MMRM）を用いた。固定効果として投与群、来院時点、来院時点 - 投与群の交互作用、実施国、及び SGLT-2 阻害薬の使用の有無を、共変量としてベースラインの HbA1c を含めた。被験者内変動のモデルには無構造共分散構造を用いた。HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量を指標とした tirzepatide のインスリン グラリギンに対する非劣性の評価には、非劣性マージン 0.3%を用いた。

2 つの estimand に対する 2 つの有効性の主要評価は目的が異なるため、それぞれ両側有意水準 0.05 で実施し、2 つの estimand 間では第 1 種の過誤の確率の調整は行わなかった（GPGM 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.6 項］Figure GPGM.3.2）。主な副次評価項目の解析方法、並びに主要評価項目及び主な副次評価項目の評価で試験全体の第 1 種の過誤の確率を両側有意水準 0.05 に適切に制御するための解析の詳細を、GPGM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.6 項）統計解析計画書第[redacted]版に示した。

＜安全性＞

特に断りのない限り、安全性評価は治験薬の投与遵守状況又はレスキュー治療開始の有無にかかわらず実施した。安全性の解析は安全性解析対象集団を対象として実施した。有害事象、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡、及びその他の心血管系イベントの記述統計量を示した。有害事象は MedDRA version 23.1 を用いて読み替えた。

投与群ごとに有害事象の発現例数及び発現割合を算出し、Fisher の直接確率検定を用いて投与群間で比較した。臨床検査パラメータの連続データは来院時点ごとの記述統計量を算出し、各来院時点での統計学的な投与群間の比較には MMRM 解析を用いた。特定の安全性解析（例：低血糖）では、レスキュー治療開始後のデータを除外することとした。

注目すべき有害事象の解析を含む詳細は、GPGM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.6 項）統計解析計画書第[redacted]版を参照のこと。

＜薬物動態＞

Tirzepatide 投与後の血漿中 tirzepatide 濃度推移を評価するため、tirzepatide 群の被験者から、治験実施計画書で規定された来院日及び試験中止時に血液検体を採取した。Tirzepatide 濃度はバリデートされた液体クロマトグラフィー質量分析（LC/MS）法で測定した。母集団 PK 解析のモデルの構築、パラメータ推定、変動の推定、及び共変量のスクリーニングの詳細は、別途母集団 PK/PD 解析の報告書に示す。

2.7.6.17.2　試験成績

被験者集団

2002 例が無作為割り付けされ、このうち 1995 例が治験薬の投与を 1 回以上受けて、mITT 集団に含まれた。無作為割り付けされた 2002 例のうち、1801 例（90.0%）が試験を完了し、1706 例（85.2%）が治験薬の投与を完了した。計 176 例（8.8%）が主要評価時点（投与 52 週時）より前に治験薬の投与を中止し、289 例（14.4%）がいずれかの時点で治験薬の投与を中止した。主要評価時点より前に治験薬の投与を中止した被験者の割合は tirzepatide 群（9.4%～10.9%）でインスリン グラルギン群（7.2%）と比較して高かった。いずれかの時点で治験薬の投与を中止した被験者で、最も多く認められた治験薬の投与中止理由は、有害事象、死亡、及び同意撤回であった。同意撤回の主な理由には、個人的な理由、転居、及び仕事上の理由が含まれた。有害事象以外の治験薬の投与中止理由に投与群間で意味のある差又は傾向は認められなかった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は、インスリン グラルギン群と比較して tirzepatide 群で多く、その差は主に胃腸障害有害事象の発現例数によるものであった。

全体として、人口統計学的及びベースライン特性は投与群間で類似していた。女性が 37.5%であり、平均年齢（標準偏差［standard deviation：SD］）は 63.6（8.6）歳であった。白人が 81.8%、米国先住民又はアラスカ先住民が 8.7%、黒人又はアフリカ系米国人が 3.7%、アジア人が 3.5%、混血が 2.2%、並びにハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系が 0.2%であった。平均体重（SD）は 90.3（18.66）kg であり、BMI の平均値（SD）は 32.6（5.54）kg/m^2 であった。HbA1c の平均値（SD）は 8.52（0.88）%であり、T2DM の平均罹患期間（SD）は 11.8（7.51）年であった。ベースライン時には、1893 例（94.9%）がメトホルミン、1086 例（54.4%）が SU 薬、501 例（25.1%）が SGLT-2 阻害薬を使用していた。

被験者集団の詳細は GPGM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.6 項）Figure GPGM.4.1、Table GPGM.4.6、及び Table GPGM.4.7 に示す。

＜曝露＞

Tirzepatide の曝露期間は、tirzepatide の初回投与から最終投与の 7 日目までとして推定した。インスリン グラルギンの曝露期間は、インスリン グラルギンの初回投与から最終投与の 1 日目までとして推定した。試験期間中の平均曝露期間（週）及び総曝露期間（人年）は以下のとおりであり、mITT 解析対象集団の曝露期間及び総曝露期間は投与群間で類似していた。

- Tirzepatide 5 mg 群：73.2 週、461.8 人年
- Tirzepatide 10 mg 群：74.7 週、469.8 人年
- Tirzepatide 15 mg 群：72.9 週、471.9 人年

- インスリン グラルギン群：74.9 週、1434.8 人年

有効性の結果

有効性評価は mITT 解析対象集団を対象とした。mITT 解析対象集団 1995 例のうち 6 例は誤登録のため治験薬の投与を中止し、EAS 及び FAS から除外された。このため、1989 例が EAS 及び FAS に含まれた。各群の EAS 及び FAS の症例数は以下のとおりであった。

	Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群	インスリン グラルギン群	合計
mITT 解析対象集団	329 例	328 例	338 例	1000 例	1995 例
EAS	328 例	326 例	337 例	998 例	1989 例
FAS	328 例	326 例	337 例	998 例	1989 例

日本での承認申請では、評価資料の Treatment-regimen Estimand に基づく解析の結果を補足的な位置づけとした。本試験の Treatment-regimen Estimand に基づく解析結果も同様の位置づけとし、GPGM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.6 項）に示した。

＜多重性の調整の結果＞

投与 52 週時の Efficacy Estimand に基づく主要評価項目の解析では、多重性の調整の結果、以下の結果が得られた。

- HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量では、tirzepatide 10 mg 及び 15 mg 投与のインスリン グラルギン投与に対する非劣性が示された。

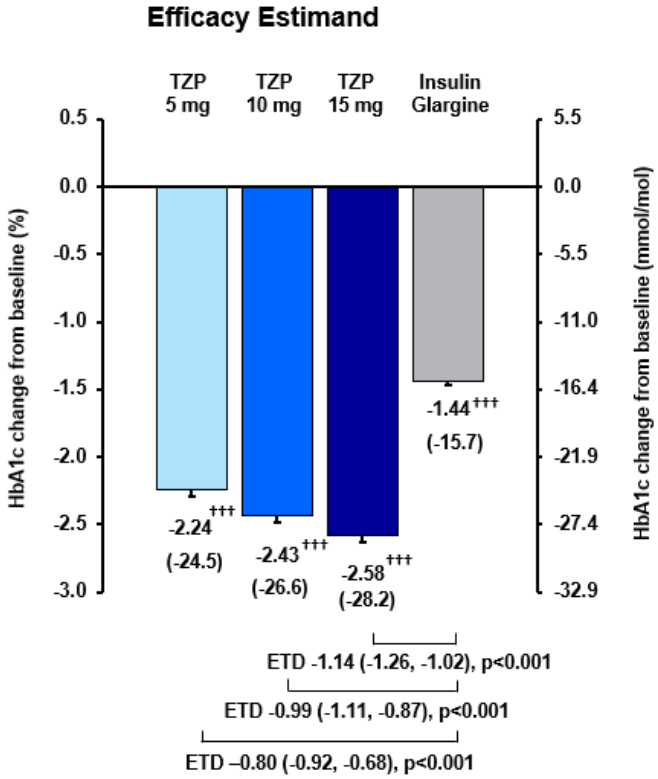
投与 52 週時の Efficacy Estimand に基づく主な副次評価項目の解析では、多重性の調整の結果、以下の結果が得られた。

- HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量では、tirzepatide 5 mg 投与のインスリン グラルギン投与に対する非劣性が示された。
- 以下の副次評価項目では、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 投与のインスリン グラルギン投与に対する優越性が示された。
  - ・体重のベースラインから投与 52 週時までの変化量
  - ・HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量
  - ・投与 52 週時に HbA1c が 7.0%未満になった被験者の割合

＜主要評価項目＞

<u>HbA1c のベースラインからの変化量（tirzepatide 10 mg 及び 15 mg の非劣性）</u>

ベースライン時の HbA1c は、tirzepatide 群とインスリン グラルギン群で類似していた。投与 52 週時の HbA1c は、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群でベースラインからそれぞれ 2.43%及び 2.58%低下し、インスリン グラルギン群でベースラインから 1.44%低下した（図 2.7.6.17-2）。HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの低下量では、tirzepatide 10 mg 及び 15 mg 投与のインスリン グラルギン群に対する非劣性が示された。



Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; ETD = estimated treatment difference; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; mITT = modified intent-to-treat; TZP = tirzepatide.
Note: mixed model repeated measures analysis.
Note: Shown are the least-squares means ± standard errors.
Note: ETD is presented in % as LSMeans (95% CI). ETD p-values refer to tirzepatide versus insulin glargine.
Note: Values in parentheses are in mmol/mol.
†††p<0.001 versus baseline.

図 2.7.6.17-2　HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量
（mITT 解析対象集団、EAS）（GPGM 試験）

＜主な副次評価項目＞

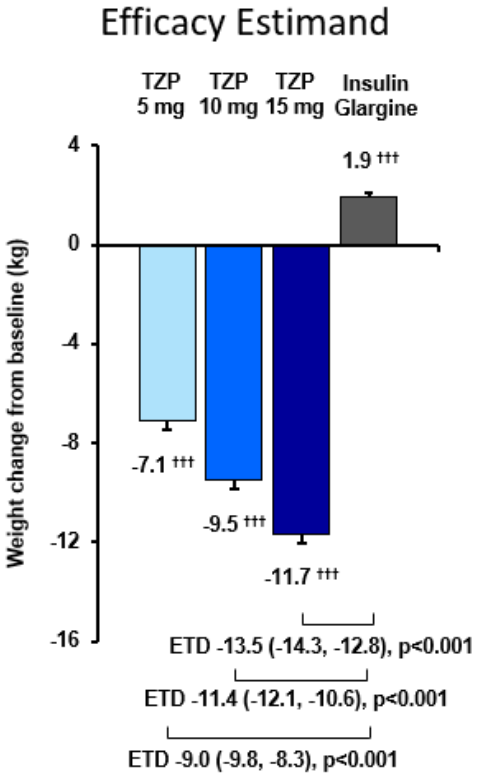
HbA1c のベースラインからの変化量（tirzepatide 5 mg の非劣性、並びに tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg の優越性）

投与 52 週時の HbA1c は、tirzepatide 5 mg 群でベースラインから 2.24%低下した（図 2.7.6.17-2）。HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの低下量では、tirzepatide 5 mg 群のインスリン グラルギン群に対する非劣性が示された。また、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 群でインスリン グラルギン群と比較して統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）（図 2.7.6.17-2）。

Tirzepatide の用量が高いほど、HbA1c のベースラインからの低下量は数値的に大きかった。

体重のベースラインからの変化量

投与 52 週時の体重は、3 つの tirzepatide 群でベースラインから 7.1～11.7 kg 減少し、インスリン グラルギン群ではベースラインから 1.9 kg 増加した。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 群でインスリン グラルギン群と比較して統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）（図 2.7.6.17-3）。

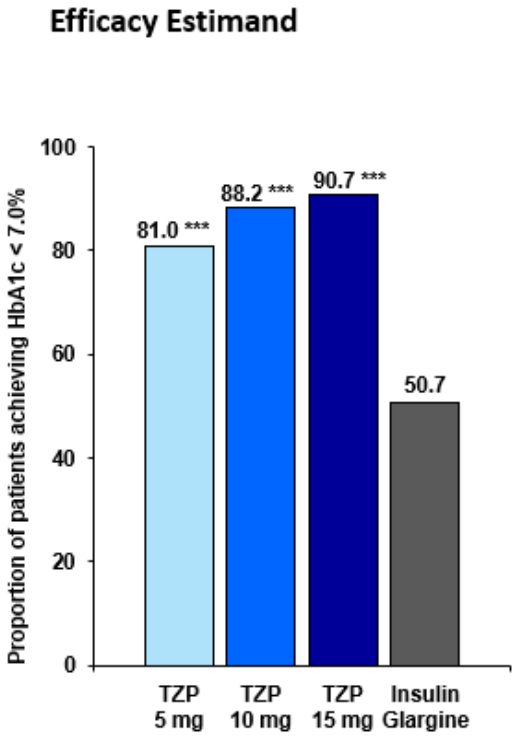


Abbreviations: ETD = estimated treatment difference; mITT = modified intent-to-treat; TZP = tirzepatide.
Notes: mixed model repeated measures analysis. Shown are the least-squares means ± standard errors.
Notes: ETD is presented in kg as LSMeans (95% CI). ETD p-values refer to tirzepatide versus insulin glargine.
†††p<0.001 versus baseline.

図 2.7.6.17-3　体重のベースラインから投与 52 週時までの変化量
（mITT 解析対象集団、EAS）（GPGM 試験）

HbA1c が 7.0%未満になった被験者の割合

投与 52 週時に HbA1c が 7.0%未満になった被験者の割合は 3 つの tirzepatide 群で 81.0%～90.7%であり、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でインスリン グラルギン群（50.7%）と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）（図 2.7.6.17-4）。



Abbreviations: HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; TZP = tirzepatide.
Note: logistic regression with missing value imputed by MMRM analysis.
***p<0.001 versus insulin glargine.

図 2.7.6.17-4　投与 52 週時に HbA1c が 7.0%未満になった被験者の割合
（mITT 解析対象集団、EAS）（GPGM 試験）

＜その他の副次評価項目＞

空腹時血糖値のベースラインからの変化量

ベースラインの空腹時血糖値は tirzepatide 群とインスリン グラルギン群で類似していた。投与 52 週時の空腹時血糖値はすべての投与群でベースラインから統計学的に有意に低下した。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 15 mg 群で 59.3 mg/dL であり、インスリン グラルギン群（ベースラインから 51.4 mg/dL の低下）と比較して統計学的に有意に大きかった（p<0.001）。一方、tirzepatide 5 mg 群及び 10 mg 群では、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それぞれ 50.4 及び 54.9 mg/dL であり、インスリン グラルギン群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。

HbA1c が 6.5%以下又は 5.7%未満に到達した被験者の割合

投与 52 週時に HbA1c が 6.5%以下になった被験者の割合は 3 つの tirzepatide 群で 66.0%～81.1%であり、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でインスリン グラルギン群（31.7%）と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。

投与 52 週時に HbA1c が 5.7%未満になった被験者の割合は 3 つの tirzepatide 群で 23.0%～43.1%であり、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でインスリン グラルギン群（3.4%）と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。

7 ポイント血糖自己測定値

7 ポイント血糖自己測定値は、1 日 3 回の食事の直前及び食後 2 時間、並びに就寝前の血糖値からなる。ベースラインの血糖自己測定値の 7 ポイントすべて、食前、及び食後 2 時間の 1 日平均は、すべての投与群間で類似していた。血糖自己測定値の 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、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群のいずれでもインスリン グラルギン群と比較して統計学的に有意に大きかった。すべての tirzepatide 群で、投与 52 週時の血糖自己測定値の 7 ポイントすべての 1 日平均は、いずれも 140 mg/dL 未満であった。インスリン グラルギン群では、投与 52 週時の食前の 1 日平均のみ 140 mg/dL 未満であった。

5%以上、10%以上、又は 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合

3 つの tirzepatide 群のいずれでも、投与 52 週時に体重がベースラインから 5%以上、10%以上、又は 15%以上減少した被験者の割合は、インスリン グラルギン群と比較して統計学的に有意に高かった。

体重がベースラインから各割合以上減少した被験者の割合は以下のとおりであり、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。

	Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群	インスリン グラルギン 群
体重がベースラインから 15%以上減少した被験者の割合	13.8%	24.0%	36.5%	0.5%
体重がベースラインから 10%以上減少した被験者の割合	35.9%	53.0%	65.6%	1.5%
体重がベースラインから 5%以上減少した被験者の割合	62.9%	77.6%	85.3%	8.0%

安全性の結果

本試験に組み入れられ、治験薬の投与を 1 回以上受けた 1995 例全例（tirzepatide 5 mg 群：329 例、tirzepatide 10 mg 群：328 例、tirzepatide 15 mg 群：338 例、インスリン グラルギン群：1000 例）を、安全性解析対象集団として安全性の解析に含めた。

以降の安全性の項目は、主要評価時点以降の投与期間及び安全性の後観察期間を含む、試験期間全体の結果を示す。投与 52 週時までの安全性の結果は GPGM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.6 項）に示す。

有害事象の発現割合は、tirzepatide 5 mg 群で 70.5%、tirzepatide 10 mg 群で 73.5%、tirzepatide 15 mg 群で 76.6%であり、インスリン グラルギン群の 67.9%よりも高かった。いずれの投与群で

も、有害事象を発現した 1411 例では、有害事象の重症度が軽度又は中等度であった被験者が大部分であった（tirzepatide 群：80.1%～82.2%、インスリン グラルギン群：76.9%）。

主要評価時点以降の投与期間及び安全性の後観察期間を含む、試験期間全体の有害事象の概要を表 2.7.6.17-1 に示す。

表 2.7.6.17-1　有害事象の概要（安全性解析対象集団、主要評価時点以降の投与期間及び安全性の後観察期間を含む試験期間全体）（GPGM 試験）

Overview of Adverse Events　　Page 1 of 1
Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set
I8F-MC-GPGM　　PDPM

	TZP 5mg (N=329)		TZP 10mg (N=328)		TZP 15mg (N=338)		Insulin Glargine (N=1000)		Total (N=1995)		p-values			
												Pairwise*e		
Event Type*a	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Overall*d	TZP 5mg vs. Insulin Glargine	TZP 10mg vs. Insulin Glargine	TZP 15mg vs. Insulin Glargine
Deaths*b	15	(4.6)	2	(0.6)	8	(2.4)	35	(3.5)	60	(3.0)	0.006	0.404	0.003	0.374
Serious Adverse Events	48	(14.6)	54	(16.5)	41	(12.1)	193	(19.3)	336	(16.8)	0.012	0.058	0.288	0.003
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	19	(5.8)	6	(1.8)	8	(2.4)	45	(4.5)	78	(3.9)	0.017	0.373	0.030	0.105
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	37	(11.2)	28	(8.5)	36	(10.7)	54	(5.4)	155	(7.8)	<.001	<.001	0.047	0.002
Treatment-emergent Adverse Events	232	(70.5)	241	(73.5)	259	(76.6)	679	(67.9)	1411	(70.7)	0.013	0.412	0.063	0.002
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	108	(32.8)	151	(46.0)	175	(51.8)	75	(7.5)	509	(25.5)	<.001	<.001	<.001	<.001

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type; TZP = Tirzepatide - = not calculable.

*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d - pfor overall treatment effect were computed using Fisher's exact test.
*e - p-values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's exact test.

＜死亡及び重篤な有害事象＞

本試験では 60 例が死亡した。その内訳は、全 tirzepatide 群で 25 例（2.5%）（tirzepatide 5 mg 群：15 例［4.6%］、tirzepatide 10 mg 群：2 例［0.6%］、tirzepatide 15 mg 群：8 例［2.4%］）、インスリン グラルギン群で 35 例（3.5%）であった。全 tirzepatide 群とインスリン グラルギン群のハザード比（95%信頼区間［CI］）は 0.70（0.42, 1.17）であった。いずれの死亡も治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。すべての死亡例は外部判定委員会により判定された。外部判定委員会の判定による死亡の原因は以下のとおりであった。

Adjudicated Cause of Death	n (%)				
	TZP 5 mg (N=329)	TZP 10 mg (N=328)	TZP 15 mg (N=338)	All TZP (N=995)	Insulin Glargine (N=1000)
All Death	**15 (4.6)**	**2 (0.6)**	**8 (2.4)**	**25 (2.5)**	**35 (3.5)**
CV Death	4 (1.2)	0	2 (0.6)	6 (0.6)	9 (0.9)
Undetermined Death	6 (1.8)	1 (0.3)	3 (0.9)	10 (1.0)	12 (1.2)
Non-CV Death	5 (1.5)	1 (0.3)	3 (0.9)	9 (0.9)	14 (1.4)

Abbreviations: CV = cardiovascular; n = number of patients in the specified category; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; TZP = tirzepatide.

新型コロナウイルス感染症（Coronavirus Disease 2019：COVID-19）が原因とされた死亡の内訳を以下に示す。

- 死因不明（Undetermined Death：外部判定委員会で死因の判定に十分でない）：3 例（Tirzepatide 5 mg 群：1 例、インスリン グラルギン群：2 例）
- 心血管死以外（Non-CV death）：12 例（tirzepatide 5 mg 群：2 例、tirzepatide 10 mg 群：1 例、tirzepatide 15 mg 群：2 例、インスリン グラルギン群：7 例）

死亡した被験者の一覧を付録表 2.7.6.17-1 に示す。また、死亡した被験者の詳細を GPGM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.6 項）Section 5.2.1.2、Table GPGM.5.37、及び AE Listing APP.23 に示す。

本試験中に、1995 例中 336 例（16.8%）で重篤な有害事象が報告された。

- Tirzepatide 5 mg 群：48/329 例（14.6%）
- Tirzepatide 10 mg 群：54/328 例（16.5%）
- Tirzepatide 15 mg 群：41/338 例（12.1%）
- インスリン グラルギン群：193/1000 例（19.3%）

10 例（0.5%）以上の被験者に認められた重篤な有害事象の要約（安全性解析対象集団）を基本語（Preferred Term：PT）の発現割合が高い順に以下に示す。

Serious Adverse Event Preferred Term		n (%)				
		TZP 5 mg (N=329)	TZP 10 mg (N=328)	TZP 15 mg (N=338)	Insulin Glargine (N=1000)	Total (N=1995)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	3 (0.9)	7 (2.1)	3 (0.9)	18 (1.8)	31 (1.6)
COVID-19 肺炎	COVID-19 pneumonia	2 (0.6)	6 (1.8)	3 (0.9)	15 (1.5)	26 (1.3)
冠動脈疾患	Coronary artery disease	5 (1.5)	4 (1.2)	2 (0.6)	15 (1.5)	26 (1.3)
COVID-19	COVID-19	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	10 (1.0)	16 (0.8)
低血糖	Hypoglycemia	1 (0.3)	0	3 (0.9)	12 (1.2)	16 (0.8)
肺炎	Pneumonia	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	10 (1.0)	14 (0.7)
虚血性脳卒中	Ischemic stroke	2 (0.6)	4 (1.2)	1 (0.3)	6 (0.6)	13 (0.7)
不安定狭心症	Angina unstable	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	6 (0.6)	10 (0.5)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; n = number of patients in the specified category; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; TZP = tirzepatide.

重篤な有害事象が最も多く報告された器官別大分類（System Organ Class：SOC）は「心臓障害」であり、その発現割合はすべての投与群で類似していた。

SOC「胃腸障害」の重篤な有害事象が認められた被験者は、tirzepatide 5 mg 群（1.2%）及び 10 mg 群（1.5%）で、15 mg 群（0%）及びインスリン グラルギン群（0.6%）と比較して多かった。PT 別の重篤な有害事象の発現割合と投与群との関係に明らかな傾向は認められなかった。

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を付録表 2.7.6.17-2 に示す。また、重篤な有害事象の詳細を GPGM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.6 項）Section 5.2.1.3、Table GPGM.5.39、Table GPGM.8.127、及び AE Listing APP.23 に示す。

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの tirzepatide 群（8.5%～11.2%）でもインスリン グラルギン群（5.4%）と比較して高かった。Tirzepatide 群で治験薬の投与中止に至った有害事象が最も多く認められた SOC は「胃腸障害」であった。最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、下痢、嘔吐、及び悪心であった。

＜比較的よく見られる有害事象＞

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象のうち、tirzepatide 群で最も多く認められた SOC は「胃腸障害」であった。インスリン グラルギン群で最も多く認められた事象は SOC「感染症および寄生虫症」の上咽頭炎及び COVID-19 であった。

有害事象を発現した 1411 例では、有害事象の重症度が軽度又は中等度であった被験者が大部分であった（tirzepatide 群：80.1%～82.2%、インスリン グラルギン群：76.9%）。

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

<u>低血糖</u>

本試験中に、重症低血糖は tirzepatide 5 mg 群の 1 例、tirzepatide 15 mg 群の 3 例、及びインスリン グラルギン群の 11 例に発現した。

臨床的に重要な低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）又は重症低血糖を発現した被験者の割合を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：29 例（8.8%）
- Tirzepatide 10 mg 群：20 例（6.1%）
- Tirzepatide 15 mg 群：27 例（8.0%）
- インスリン グラルギン群：191 例（19.1%）

臨床的に重要な低血糖又は重症低血糖を発現した被験者の割合は、いずれの tirzepatide 群でもインスリン グラルギン群と比較して低かった。

ベースライン時に SU 薬を使用していた被験者は 1086 例であった。このうちベースライン後のいずれかの時点で血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖が認められた被験者は、tirzepatide 群で 67 例及びインスリン グラルギン群で 116 例であった（表 2.7.6.17-2）。

ベースライン時に SU 薬を使用していなかった被験者は 909 例であった。このうちベースライン後のいずれかの時点で血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖が認められた被験者は、tirzepatide 群で 9 例及びインスリン グラルギン群で 75 例であった（表 2.7.6.17-2）。

Tirzepatide との併用療法として使用した経口血糖降下薬（1～3 種類の経口血糖降下薬［メトホルミン、SGLT-2 阻害薬、SU 薬］）の種類に関わらず血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖の発現割合は、いずれの tirzepatide 群でもインスリン グラルギン群と比較して低かった。

表 2.7.6.17-2　血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖を発現した被験者の割合及び発現率の要約及び解析（新たに血糖降下薬の投与を開始した後に発現した低血糖を除く）（安全性解析対象集団）（GPGM 試験）

Postbaseline Incidence and Rate of Hypoglycemia with Blood Glucose <54 mg/dL or Severe Hypoglycemia in Patients with and without SU	TZP 5 mg (N=329)	TZP 10 mg (N=328)	TZP 15 mg (N=338)	Insulin Glargine (N=1000)
Patients on Sulfonylurea at Baseline				
Number of patients on SU	189	181	179	537
Postbaseline (Including Safety FU)				
Incidence				
n (%)	26 (13.76)	18 (9.94)	23 (12.85)	116 (21.60)
Number of episodes	43	41	46	335
Rate per Year				
Group mean (SE)	0.13 (0.030)	0.13 (0.038)	0.16 (0.045)	0.47 (0.068)
Relative rate for TZP/ Insulin glargine (95% CI)	0.28*** (0.17, 0.46)	0.28*** (0.16, 0.52)	0.34*** (0.18, 0.62)	N/A
Patients Not on Sulfonylurea at Baseline				
Number of patients not on SU	140	147	159	463
Postbaseline (Including Safety FU)				
Incidence				
n (%)	3 (2.14)	2 (1.36)	4 (2.52)	75 (16.20)
Number of episodes	3	2	9	157
Rate per Year				
Group mean (SE)	0.01 (0.008)	0.01 (0.006)	0.04 (0.021)	0.23 (0.032)
Relative rate for TZP/ Insulin glargine (95% CI)	0.06*** (0.02, 0.19)	0.04*** (0.01, 0.14)	0.16** (0.05, 0.51)	N/A

Abbreviations: CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat; n = number of patients with hypoglycemia; N = number of patients in the population with baseline and postbaseline values at the specified time point; N/A = not applicable; SE = standard error; SU = sulfonylurea; TZP = tirzepatide.
**p<0.01, ***p<0.001 versus insulin glargine.

重症持続性高血糖

治験実施計画書で事前に規定された、空腹時血糖値又は HbAlc の閾値により定義される重症持続性高血糖のためにレスキュー治療を受けた被験者の内訳を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：1 例（0.3%）
- Tirzepatide 10 mg 群：1 例（0.3%）
- Tirzepatide 15 mg 群：3 例（0.9%）
- インスリン グラルギン群：5 例（0.5%）

重症持続性高血糖のためにレスキュー治療を受けた被験者の割合は、投与群間で類似していた。

膵外分泌の安全性

膵炎の疑いがある事象が 13 例に認められ、このうち 7 例が CEC により急性膵炎と判定された。各群の内訳を以下に示す。

	Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群	インスリン グラルギン群
膵炎の疑い	5 例（1.5%）	3 例（0.9%）	1 例（0.3%）	4 例（0.4%）
CEC による急性膵炎の判定	3 例（0.9%）	2 例（0.6%）	1 例（0.3%）	1 例（0.1%）

Tirzepatide 群では、p-アミラーゼ値及びリパーゼ値の平均値が上昇する傾向があった。

本試験中に p-アミラーゼ値のベースライン後の最大値が基準範囲上限（upper limit of normal：ULN）の 5 倍超 10 倍以下であった被験者は、全体で 12 例（tirzepatide 5 mg 群：2 例［0.6%］、tirzepatide 10 mg 群：3 例［0.9%］、tirzepatide 15 mg 群：3 例［0.9%］、インスリン グラルギン群：4 例［0.4%］）であった。p-アミラーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍を超えた被験者はいなかった。

リパーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍超 10 倍以下であった被験者は全体で 51 例（tirzepatide 5 mg 群：8 例［2.4%］、tirzepatide 10 mg 群：18 例［5.5%］、tirzepatide 15 mg 群：11 例［3.3%］、インスリン グラルギン群：14 例［1.4%］）であった。リパーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍を超えた被験者は 13 例（tirzepatide 5 mg 群：2 例［0.6%］、tirzepatide 10 mg 群：3 例［0.9%］、tirzepatide 15 mg 群：4 例［1.2%］、インスリン グラルギン群：4 例［0.4%］）であった。

甲状腺関連の安全性

本試験中に、甲状腺髄様癌を含む甲状腺悪性腫瘍又は C 細胞過形成の有害事象は認められなかった。甲状腺腫瘤が 5 例（tirzepatide 10 mg 群：2 例、インスリン グラルギン群：3 例）で報告された。

カルシトニン値がベースライン時の 35 ng/L 以下から、ベースライン後に 35 ng/L 超 50 ng/L 以下に増加した被験者は、4 例（tirzepatide 5 mg 群：2 例、インスリン グラルギン群：2 例）であった。カルシトニン値のベースライン後の最大値が 50 ng/L 超 100 ng/L 以下となった被験者は、3 例（tirzepatide 15 mg 群：2 例、インスリン グラルギン群：1 例）であった。カルシトニン値が 100 ng/L を超えた被験者はいなかった。

血中カルシトニン上昇により、tirzepatide 10 mg 群の 1 例が治験薬の投与を中止した。

悪性腫瘍

本試験中に、38 例（1.9%）が悪性腫瘍の有害事象を発現した。

- Tirzepatide 5 mg 群：5 例（1.5%）
- Tirzepatide 10 mg 群：5 例（1.5%）
- Tirzepatide 15 mg 群：9 例（2.7%）
- インスリン グラルギン群：19 例（1.9%）

悪性腫瘍の有害事象に、投与群による傾向は認められなかった。悪性腫瘍で最も多く認められた有害事象は基底細胞癌（5 件）、次いで前立腺癌（4 件）であった。

本試験中に、悪性腫瘍による死亡が 4 例に認められた。いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。

- Tirzepatide 5 mg 群：1 例（膵癌）
- Tirzepatide 10 mg 群：0 例
- Tirzepatide 15 mg 群：1 例（原発不明の悪性新生物）
- インスリン グラルギン群：2 例（肺腺癌、肺の悪性腫瘍）

心血管系の安全性

外部判定委員会により、計 109 例が心血管死、非致死的心筋梗塞、脳卒中、又は不安定狭心症による入院（death due to CV causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina：MACE-4）と判定された。この 109 例のうち、全 tirzepatide 群が 47 例（4.7%）、インスリン グラルギン群が 62 例（6.2%）であり、ハザード比（95% CI）は 0.74（0.51, 1.08）であった。判定された MACE-4 の内訳を以下に示す。

- 心血管死（不明も含む）
  - 全 tirzepatide 群：16 例（1.6%）
  - インスリン グラルギン群：21 例（2.1%）
- 心筋梗塞
  - 全 tirzepatide 群：19 例（1.9%）
  - インスリン グラルギン群：26 例（2.6%）
- 不安定狭心症による入院
  - 全 tirzepatide 群：4 例（0.4%）
  - インスリン グラルギン群：8 例（0.8%）
- 脳卒中
  - 全 tirzepatide 群：11 例（1.1%）
  - インスリン グラルギン群：13 例（1.3%）

本試験中に計 102 例（5.1%）が不整脈又は心伝導障害の有害事象を発現した。このうち 26 例に発現した 28 件の不整脈は重篤又は高度と判断された。

- Tirzepatide 5 mg 群：6 件（1.8%）
- Tirzepatide 10 mg 群：7 件（2.1%）
- Tirzepatide 15 mg 群：4 件（1.2%）
- インスリン グラルギン群：11 件（1.1%）

バイタルサイン及び心電図

脈拍数の増加量は、いずれの tirzepatide 群でも投与 24 週時までに最大となり、その値は tirzepatide 5 mg 群で 4.4 bpm、tirzepatide 10 mg 群で 5.4 bpm、tirzepatide 15 mg 群で 5.3 bpm であった。インスリン グラルギン群では、投与 24 週後に脈拍数の増加が認められ、その程度は最小限であった。バイタルサインでの脈拍数の変化と同様の傾向が、心電図での心拍数でも確認された。安全性の後観察期間では、脈拍数は tirzepatide 5 mg 群でベースラインまで減少し、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群でベースラインを下回る値まで減少した。インスリン グラルギン群では、治験薬の投与中止後に脈拍数に変化は認められなかった。

収縮期血圧のベースラインからの最大低下量は、tirzepatide 5 mg 群で 7 mmHg、tirzepatide 10 mg 群で 7.6 mmHg、tirzepatide 15 mg 群で 8.5 mmHg であり、いずれも投与 28 週時までに最大となった。インスリン グラルギン群では、収縮期血圧のベースラインからの最大低下量は、投与 12 週時及び 16 週時の 1.5 mmHg であった。これらの収縮期血圧のベースラインからの低下量は、小幅に変動しながら減少又は横ばいに推移した。いずれの投与群でも安全性の後観察期間に収縮期血圧はベースラインに戻った。

糖尿病網膜症の合併症

糖尿病網膜症の合併症の可能性がある有害事象は、MedDRA 検索式を用いて特定された。本試験中に、糖尿病網膜症の合併症の可能性のある有害事象が計 29 例（1.5%）に認められた。

- Tirzepatide 5 mg 群：5 例（1.5%）
- Tirzepatide 10 mg 群：5 例（1.5%）
- Tirzepatide 15 mg 群：4 例（1.2%）
- インスリン グラルギン群：15 例（1.5%）

上記の被験者のうち 5 例に糖尿病網膜症の悪化が、4 例に黄斑浮腫が認められた。

糖尿病網膜症の合併症の可能性のある有害事象に投与群間の違い又はその他の傾向は認められなかった。

網膜症の悪化が疑われる有害事象が臨床的に示唆された場合、散瞳眼底検査の追跡調査を実施することとした。散瞳眼底検査の結果、本試験中に糖尿病網膜症の悪化は 5 例に認められた。

- Tirzepatide 5 mg 群：1 例
- Tirzepatide 10 mg 群：1 例
- インスリン グラルギン群：3 例

上記の糖尿病網膜症の悪化 5 例には、糖尿病網膜症又は黄斑浮腫の有害事象が認められた 9 例のうち 3 例が含まれた。糖尿病網膜症又は黄斑浮腫の有害事象が認められた 9 例のうち 6 例は、電子症例報告書（electronic case report form：eCRF）に眼底検査の結果の記録がなく、糖尿病網膜症の合併症は報告されなかった。

肝胆道系障害

本試験中に、81 例が肝胆道系障害の有害事象を発現した。

- Tirzepatide 5 mg 群：13 例（4.0%）
- Tirzepatide 10 mg 群：16 例（4.9%）
- Tirzepatide 15 mg 群：13 例（3.8%）
- インスリン グラルギン群：39 例（3.9%）

最も多く認められた肝胆道系障害の有害事象は、脂肪肝（24 例［1.2%］）であった。肝胆道系障害の有害事象の大部分が軽度又は中等度であった。肝胆道系障害の有害事象の発現割合は tirzepatide 群とインスリン グラルギン群で類似していた。

総ビリルビン値の最大値をアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の最大値と関連付けて評価した結果、本試験中に肝毒性の指標となる Hy’s law の基準に該当した被験者はいなかった。

胃腸関連有害事象

本試験中に、胃腸関連有害事象を発現した被験者はインスリン グラルギン群と比較して tirzepatide 群で多く報告された。本試験中に、胃腸関連有害事象が認められた被験者の内訳を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：108 例（32.8%）
- Tirzepatide 10 mg 群：138 例（42.1%）
- Tirzepatide 15 mg 群：180 例（53.3%）
- インスリン グラルギン群：146 例（14.6%）

最も多く認められた胃腸関連有害事象は、下痢、悪心、嘔吐、消化不良、及び腹痛であった。

高度の胃腸関連有害事象は各 tirzepatide 群で 9 例（2.7%）及びインスリン グラルギン群で 4 例（0.4%）に認められた。重篤な胃腸関連有害事象は 15 例（tirzepatide 5 mg 群：4 例、tirzepatide 10 mg 群：5 例、tirzepatide 15 mg 群：0 例、インスリン グラルギン群：6 例）に認められた。重篤な有害事象が認められた tirzepatide 群の 9 例の内訳は、5 例が膵炎に関連する事象、1 例が十二指腸潰瘍及び胃潰瘍、3 例が胃ポリープ、胃炎、及び鼠径ヘルニア各 1 件を発現した。Tirzepatide 群では悪心、嘔吐、又は下痢の重篤な有害事象は認められなかった。

胃腸関連有害事象の重症度が軽度又は中等度であった被験者の割合は、以下のとおりであった。

- Tirzepatide 5 mg 群：91.7%
- Tirzepatide 10 mg 群：93.5%
- Tirzepatide 15 mg 群：95.0%
- インスリン グラルギン群：97.3%

下痢、悪心、又は嘔吐を発現した被験者の割合及び件数は、インスリン グラルギン群と比較して tirzepatide 群で多く報告された。いずれの tirzepatide 群でも、下痢、悪心、又は嘔吐の持続期間の中央値は、6 日以内であった。

有害事象により治験薬の投与を中止した 155 例のうち 45 例が SOC「胃腸障害」の有害事象により治験薬の投与を中止し、その全例が tirzepatide 群であった。

腎機能関連の安全性

本試験中に、計 63 例（3.2%）が腎機能障害を発現した。

- Tirzepatide 5 mg 群：13 例（4.0%）
- Tirzepatide 10 mg 群：10 例（3.0%）
- Tirzepatide 15 mg 群：5 例（1.5%）
- インスリン グラルギン群：35 例（3.5%）

12 例に重篤な腎機能障害が認められた（tirzepatide 5 mg 群：2 例、tirzepatide 10 mg 群：2 例、tirzepatide 15 mg 群：0 例、インスリン グラルギン群：8 例）。Tirzepatide 群の 3 例（tirzepatide 5 mg 群：2 例、tirzepatide 10 mg 群：1 例）に急性腎障害が、tirzepatide 群の 1 例に腎不全が認められた。

ベースライン時に顕性アルブミン尿を有していた 2 例が SOC「腎および尿路障害」により治験薬の投与を中止した（tirzepatide 15 mg 群：1 例、インスリン グラルギン群：1 例）。

推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）（Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration［CKD-EPI］）のベースラインから投与52週時までの低下量は、インスリン グラルギン群と比較して tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群で小さかった（tirzepatide 5 mg 群：-1.7 mL/min/1.73 m^2、tirzepatide 10 mg 群：-2.3 mL/min/1.73 m^2、tirzepatide 15 mg群：-3.4 mL/min/1.73 m^2、インスリン グラルギン群：-3.8 mL/min/1.73 m^2）。

ベースラインの eGFR の最小値が 30 mL/min/1.73m^2 以上であった被験者のうち、ベースライン後の eGFR の最小値が 30 mL/min/1.73m^2 未満になった被験者は 55 例であった。

- Tirzepatide 5 mg群：8例（2.4%）
- Tirzepatide 10 mg群：7例（2.1%）
- Tirzepatide 15 mg群：8例（2.4%）
- インスリン グラルギン群：32例（3.2%）

尿中アルブミン／クレアチニン比（urine albumin/creatinine ratio：UACR）の平均値は、投与群間でおおむね類似していた。

ベースラインのUACRが300 mg/gCr以下であった被験者のうち、ベースライン後に300 mg/gCr超となった被験者は111例であった。

- Tirzepatide 5 mg群：17例（5.2%）
- Tirzepatide 10 mg群：14例（4.3%）
- Tirzepatide 15 mg群：10例（3.0%）
- インスリン グラルギン群：70例（7.0%）

<u>脱水</u>

本試験中に、脱水関連の有害事象が10例に認められた。

- Tirzepatide 5 mg群：3例（0.9%）
- Tirzepatide 10 mg群：1例（0.3%）
- Tirzepatide 15 mg群：2例（0.6%）
- インスリン グラルギン群：4例（0.4%）

脱水関連の有害事象のうち2件（軽度、中等度）は同時に下痢が認められた。いずれの被験者もインスリン グラルギン群であった。

<u>代謝性アシドーシス</u>

本試験中に、代謝性アシドーシスが3例に認められた。その内訳は、tirzepatide 10 mg群で1例（ケトアシドーシス、代謝性アシドーシス）、インスリン グラルギン群で2例（乳酸アシドーシス）であった。

<u>切断及び末梢血行再建術</u>

本試験中に、すべての投与群で計8例に切断の有害事象が認められた。

- Tirzepatide 5 mg群：1例
- Tirzepatide 10 mg群：1例
- Tirzepatide 15 mg群：1例
- インスリン グラルギン群：5例

この 8 例以外で 3 例の足指切断（非重篤）が特定された（tirzepatide 5 mg 群：1 例、tirzepatide 10 mg 群：1 例、インスリン グラルギン群：1 例）。

本試験中に、すべての投与群で計 7 例に末梢血行再建が認められた。

- Tirzepatide 5 mg 群：1 例
- Tirzepatide 10 mg 群：2 例
- Tirzepatide 15 mg 群：2 例
- インスリン グラルギン群：2 例

大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為

本試験中に、大うつ病性障害、自殺念慮、及び自殺行為が計 19 例（1.0%）に認められた。

- Tirzepatide 5 mg 群：5 例（1.5%）
- Tirzepatide 15 mg 群：2 例（0.6%）
- インスリン グラルギン群：12 例（1.2%）

大うつ病性障害、自殺念慮、及び自殺行為が認められた被験者で重篤又は高度と判断された被験者はいなかった。

アレルギー及び過敏症反応

即時型の過敏症反応の可能性がある有害事象（治験薬の投与後 24 時間以内に発現）を発現した被験者の内訳を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：4 例（1.2%）
- Tirzepatide 10 mg 群：2 例（0.6%）
- Tirzepatide 15 mg 群：2 例（0.6%）
- インスリン グラルギン群：7 例（0.7%）

即時型の過敏症反応の可能性がある有害事象を発現した被験者の割合はすべての投与群で低かった。重篤又は高度の即時型の過敏症反応は認められなかった。

非即時型の過敏症反応の可能性がある有害事象（治験薬の投与 24 時間以降に発現）を発現した被験者の内訳を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：8 例（2.4%）
- Tirzepatide 10 mg 群：8 例（2.4%）
- Tirzepatide 15 mg 群：13 例（3.8%）
- インスリン グラルギン群：19 例（1.9%）

非即時型の過敏症反応の可能性がある有害事象を発現した被験者の割合は tirzepatide 群間で類似していたが、インスリン グラルギン群と比較して tirzepatide 群でわずかに高かった。1 件の重篤な非即時型の過敏症反応として皮膚壊死（PT）が tirzepatide 5 mg 群で認められた。

注射部位反応関連事象

本試験中に、事前に規定した MedDRA 検索式に基づく注射部位反応関連事象（以下、注射部位反応関連事象［MedDRA］）は、33 例（1.7%）に発現した。

- Tirzepatide 5 mg 群：5 例（1.5%）
- Tirzepatide 10 mg 群：9 例（2.7%）
- Tirzepatide 15 mg 群：3 例（0.9%）
- インスリン グラルギン群：16 例（1.6%）

インスリン グラルギン群の 1 例で 5 件超の専用 eCRF に基づく注射部位反応関連事象（以下、注射部位反応関連事象［eCRF］）が発現したが、いずれの tirzepatide 群でも 5 件超の注射部位反応関連事象（eCRF）を発現した被験者はいなかった。Tirzepatide 群での注射部位反応関連事象（eCRF）の発現割合は、治験薬の投与後 24 時間以降 14 日以内に最も高かった。

抗薬物抗体

治験実施計画書で規定した治験薬の投与期間中に、tirzepatide 群の 956 例の被験者が TEADA 評価可能例であった。この 956 例中 399 例（41.7%）が TEADA 陽性であった。全体として、TEADA 陽性例での PK は、TEADA 陰性例と類似していた。また、TEADA 陽性例での有効性は、TEADA 陰性例と類似していた。

過敏症反応又は注射部位反応関連事象（MedDRA）の有害事象を発現した tirzepatide 群 47 例のうち 23 例が、治験実施計画書で規定した治験薬の投与期間中に TEADA 陽性となった。この 23 例に発現した過敏症反応又は注射部位反応関連事象（MedDRA）は非重篤であり、これらの事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。HbAlc のベースラインからの低下量を図示して比較した結果、TEADA の状態（陽性又は陰性）に関連する明白なパターンは認められなかった。高抗体価（≥1:5120）の ADA が認められた 14 例で、HbAlc 低下作用を指標とした有効性の欠如は認められなかった。

腎機能障害を有する被験者での安全性

本試験では慢性腎臓病患者の組入れを可能とし、eGFR 又は腎機能に関連する除外基準は設定していなかった。腎機能障害（ベースラインの eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満又は UACR が 300 mg/gCr）を有していた 440 例のうち 331 例（75.2%）が有害事象を発現し、90 例（20.5%）が重篤な有害事象を発現した。重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、安全性解析対象集団（腎機能障害の被験者を含む）と比較して腎機能障害の被験者で高かった。腎機能障害の被験者では、重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、tirzepatide 群と比較してインスリン グラルギン群で高く、3 つの tirzepatide 群間で用量反応性は認められなかった。

腎機能障害の被験者で最も多く認められた有害事象は胃腸関連有害事象であり、全体集団の結果と一貫していた。腎機能障害の被験者で最も多く認められた重篤な有害事象は心血管系イベントであった。治験薬投与期間及び安全性の後観察期間に血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖が認められた被験者の割合は、腎機能障害の被験者と安全性解析対象集団で類似していた。

薬物動態及び薬力学の結果

薬物動態

いずれの投与群でも、血漿中 tirzepatide 濃度は、用量漸増に伴い上昇し、維持用量での定常状態に達するまで一貫して上昇した。維持用量到達後、定常状態に達した投与 24 週時以降では、

血漿中 tirzepatide 濃度の中央値は、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群で用量増加に伴い増加した。

薬力学

投与 52 週時に tirzepatide の 5～15 mg 週 1 回投与で得られた曝露量の範囲内で、HbA1c 及び体重減少に関して明らかな曝露量 - 反応関係が示された。Tirzepatide 群では、インスリン グラルギン群と比較して、悪心、嘔吐、及び下痢の発現割合が高かった。血漿中 tirzepatide 濃度は、用量漸増に伴い上昇し、維持用量での定常状態に達するまで上昇したが、すべての tirzepatide 群で悪心、嘔吐、及び下痢の発現割合は、用量漸増期間中におおむね低下した。すべての tirzepatide 群で血漿中 tirzepatide 濃度が維持用量での定常状態に達した投与 24 週時以降では、これらの有害事象の発現割合は低く（9%未満）、投与 52 週時までに 3%未満に低下し、投与終了時まで低く維持された。

COVID-19 の影響の概要

本試験は、COVID-19 の世界的流行下で実施された。試験の実施可能性、データの完全性、及び患者の安全性を維持する目的で、柔軟に対応するための実施ガイドラインが制定され、治験実施計画書が改訂された。以下の軽減措置を実施した。

- 遠隔医療システム（電話、ビデオ会議）を介したリモート来院を実施した。
- 訪問診療による診察を実施した。
- 来院日程の許容範囲を広げた。
- 治験薬及びその他の補助的な供給品の戸外での授受、又は被験者への直接輸送を許容した。
- 患者日誌のレビュープロセス又はレビュー時点を変更した。
- 臨床検査の検体採取及び分析手順を緩和した。
- PK 検体の採取来院について柔軟に対応した。

COVID-19 に関連する混乱の発生にもかかわらず、本試験では、患者の安全性並びに ICH、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、及び医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）の求める基準は維持され、COVID-19 の世界的流行によるデータの欠測は最小限に抑えられて、主要目的及び主な副次目的はすべて達成された。治験依頼者は、COVID-19 の世界的流行は本試験の有効性及び安全性の結果に影響を及ぼさなかったと結論づけた。

2.7.6.17.3　結論

Tirzepatide 10 mg 及び 15 mg 投与は、HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量で、インスリン グラルギン投与に対する非劣性を示し、本試験の主要目的は達成された。また、HbA1c 及び体重のベースラインから投与 52 週時までの変化量では、すべての tirzepatide 群でインスリン グラルギン群に対する優越性を示した。Tirzepatide 群では、投与 52 週時に HbA1c が 7.0%未満になった被験者の割合は 81.0%～90.7%であった。重症低血糖又は臨床的に重要な低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）が認められた被験者の割合は、tirzepatide 群で 6.1%～8.8%、インスリン グラルギン群で 19.1%であった。Tirzepatide 群で低血糖が認められた被験者の大部分は SU 薬を併

用していた。インスリン グラルギン群と比較して、tirzepatide 群での MACE-4 の発現割合の上昇は見られなかった。

これらの結果から、グルカゴン様ペプチド-1（glucagon-like peptide 1：GLP-1）受容体作動薬に類似した胃腸関連有害事象に対する忍容性プロファイルが認められたことを併せると、tirzepatide は T2DM 患者に対して許容可能な安全性プロファイルを有しており、有効な治療法の選択肢となることが示された。

2.7.6.18　I8F-MC-GPGI 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.7 項）

標題

A Randomised, Phase 3, Double-blind Trial Comparing the Effect of the Addition of Tirzepatide (LY3298176) versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Insulin Glargine with or without Metformin

2.7.6.18.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

45 施設（チェコ共和国、ドイツ、日本、ポーランド、スロバキア、スペイン、及び米国［プエルトリコを含む］）

試験実施期間

2019 年 8 月 30 日（最初の被験者の来院日）～2021 年 1 月 13 日（最後の被験者の来院日）

開発の相

第 3 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
＜有効性＞ ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c：HbA1c）のベースラインから投与 40 週時までの平均変化量を指標として、メトホルミン併用又は非併用下での用量調整したインスリン グラルギンに加えて、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	・　HbA1c のベースラインからの平均変化量
主な副次目的 **（第 1 種の過誤を制御する*）**	
＜有効性＞ HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの平均変化量を指標として、メトホルミン併用又は非併用下での用量調整したインスリン グラルギンに加えて、tirzepatide 5 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の平均変化量
＜有効性＞ 右記の有効性の主な副次評価項目を指標として、メトホルミン併用又は非併用下での用量調整したインスリン グラルギンに加えて、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回、40 週間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	・　体重のベースラインからの平均変化量 ・　HbA1c が 7.0%未満になった被験者の割合 ・　空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量

＜有効性＞ 右記の有効性の主な副次評価項目を指標として、メトホルミン併用又は非併用下での用量調整したインスリン グラルギンに加えて、tirzepatide 10 mg 又は 15 mg を週 1 回、40 週間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 が 5.7%未満になった被験者の割合
その他の副次目的 （第 1 種の過誤の制御対象外）	
＜有効性＞ 右記の有効性のその他の副次評価項目を指標として、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回、40 週間投与したときの有効性をプラセボ投与と比較すること	・ HbA1c が 6.5%以下になった被験者の割合 ・ 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の平均変化量 ・ 体重が 5%以上、10%以上、又は 15%以上減少した被験者の割合 ・ 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の変化量
＜有効性＞ 右記のその他の有効性の副次評価項目を指標として、tirzepatide 5 mg を週 1 回、40 週間投与したときの有効性をプラセボ投与と比較すること	・ HbA1c が 5.7%未満になった被験者の割合
＜安全性＞ 安全性の後観察期間終了までの、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回投与したときの安全性をプラセボ投与と比較すること	・ 有害事象 ・ 有害事象による治験薬の投与中止 ・ 臨床事象判定委員会（clinical events committee：CEC）による膵臓関連有害事象の判定 ・ 血清カルシトニン値 ・ アレルギー及び過敏症反応の発現割合 ・ 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 ADA：TEADA）の発現割合 ・ 収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のベースラインからの変化量 ・ 低血糖症状の発現 ・ 重症持続性高血糖に対するレスキュー治療を開始した被験者の割合
＜薬物動態＞ Tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回投与したときの tirzepatide の薬物動態（PK）、並びに tirzepatide の曝露量と安全性、忍容性、及び有効性との関連性を評価すること	・ 母集団 PK／薬力学（PD）解析パラメータ

*第一種の過誤の制御：日本以外の国の承認申請を考慮し、主要評価項目及びすべての主な副次評価項目で多重性の調整を実施した。日本の承認申請のためには、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した医薬品[redacted]相談での合意結果に基づき、HbA1c のベースラインからの変化量及び体重のベースラインからの変化量のみを対象に多重性の調整を実施した（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[redacted]版 Appendix 2）。

試験デザイン

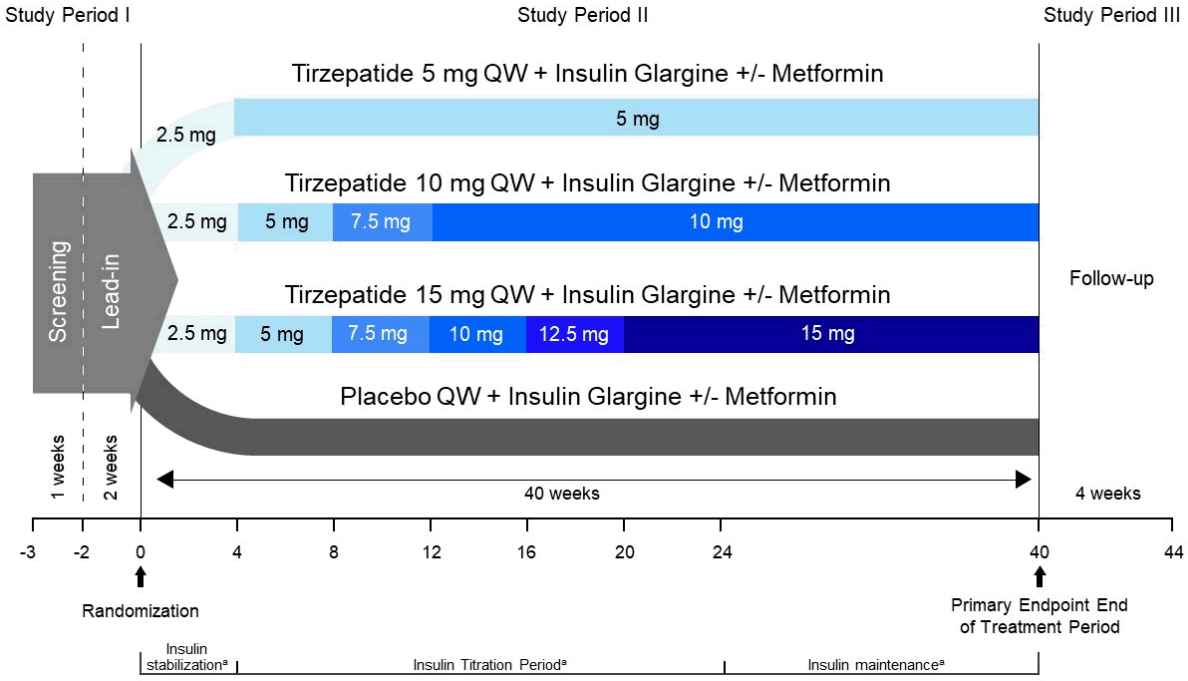
本試験（I8F-MC-GPGI［GPGI］試験）は、2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus：T2DM）患者を対象とし、メトホルミン併用又は非併用下での用量調整したインスリン グラルギンに加えて、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回投与したときの有効性及び安全性をプラセボ投与と

比較して評価するためにデザインされた、40 週間の第 3 相、国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験であった。

本試験は、以下の 3 つの期間で構成された（図 2.7.6.18-1）。

- スクリーニング及び導入期間：3 週間
- 投与期間：40 週間
- 安全性の後観察期間：治験薬の投与中止後 4 週間

被験者を、tirzepatide 5 mg 群、tirzepatide 10 mg 群、tirzepatide 15 mg 群、又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1：1 の比で無作為に割り付けた。割付けの層別因子には、実施国（米国、日本、チェコ共和国、ドイツ、スロバキア、スペイン、ポーランド）、ベースラインの HbA1c（8.0%以下、8.0%超）、及びメトホルミン使用の有無を用いた。



Abbreviations: QW = once-weekly.

a Insulin Stabilization Period = first 4 weeks after randomization, with restricted insulin dose adjustments. Insulin Titration Period = Weeks 4 to 40 (end of treatment/end of study), with unrestricted insulin dose adjustments. Maintenance Period = Weeks 24 to 40 (end of treatment/end of study), the period when insulin glargine dose was expected to be stable.

図 2.7.6.18-1　試験デザイン（GPGI 試験）

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

Tirzepatide は、単回使用ペンを用いて週 1 回皮下投与した。Tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群のいずれでも初回投与量を 2.5 mg とし、維持用量に達するまで 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ増量した。Tirzepatide の維持用量を 5 mg、10 mg、又は 15 mg とした。治験薬の投与期間は 40 週間であり、そのうち用量漸増期間は最大 24 週間であった。用量漸増期間では、20 週間かけて最大で tirzepatide 15 mg まで増量した後に、維持用量を 4 週間投与して定常状態に到達させた

（図 2.7.6.18-1）。

プラセボは、単回使用ペンを用いて週 1 回皮下投与した。

治験実施計画書で事前に規定された漸増以外の治験薬（tirzepatide）の用量調整は不可とした。

インスリン グラルギンは、治験実施計画書で規定された Treat-to-Target（TTT）アルゴリズムを用いて、空腹時血糖値の目標値である 100 mg/dL 未満に到達するまで被験者ごとに調整した。

被験者数

	Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群	プラセボ群	合計
計画例数	118 例	118 例	118 例	118 例	472 例
無作為化例数	116 例	119 例	120 例	120 例	475 例
治験薬の投与完了例数	105 例	105 例	98 例	116 例	424 例
試験完了例数	109 例	115 例	110 例	117 例	451 例

主な選択基準

- 糖尿病治療として、メトホルミン併用又は非併用下でインスリン グラルギン（100 IU/mL）の 1 日 1 回投与を受けている T2DM 患者
- 18 歳以上の、男性又は女性
- スクリーニング来院の 3 ヵ月前から、メトホルミン併用又は非併用下で安定した用量のインスリン グラルギン（0.25 U/kg/日超又は 20 U/日超）の 1 日 1 回投与を受けている T2DM 患者
- スクリーニングの HbA1c が 7.0%以上 10.5%以下の患者
- Body mass index（BMI）が 23 kg/m^2 以上の患者
- 無作為割付け及び治験薬の初回投与の来院時に、前週に収集した血糖自己測定値データに基づき、TTT アルゴリズムに従ってインスリン グラルギンの用量をさらに増量する必要がある患者

すべての選択除外基準は GPGI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.7 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜有効性＞

有効性の評価は modified intent-to-treat（mITT）解析対象集団を対象として実施した。mITT 解析対象集団には、無作為割付け後に治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者を含めた。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、各用量の tirzepatide を週 1 回投与したときの有効性をプラセボ投与と比較する上で、2 つの estimand を設定した。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。Treatment-regimen Estimand は、治験薬の投与遵守状況又は重症持続性高血糖に対するレスキュー治療の有無にかかわらない有効性である。

米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）及び他の規制当局への承認申請の可能性を考慮して、有効性の主要解析に Treatment-regimen Estimand を用いた。Treatment-regimen Estimand に基づく解析では、HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量の解析に、共

分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）モデルを用いた。共変量として、投与群、実施国、メトホルミン使用の有無、及びベースラインの HbA1c を含めた。ANCOVA は、投与 40 週時の最大の解析対象集団（full analysis set：FAS）を対象として実施した。FAS には、治験薬の投与中止の有無又はレスキュー治療開始の有無にかかわらず、得られたすべての HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量のデータを含めた。

Treatment-regimen Estimand に基づく有効性解析では、投与 40 週時に HbA1c の欠測値がある被験者のデータは、その被験者と同一投与群で、治験薬の投与中止後に評価された、投与 40 週時の HbA1c データがある被験者（retrieved dropout）から得られた観測値に基づいて補完することとした。解析は多重代入法（プラセボ多重代入法）を用いて実施し、多重代入法での統計的推定は Rubin（1987）に提唱された手法により行った。

日本での承認申請では、有効性の主要解析に Efficacy Estimand を用いた。主要解析は、有効性解析対象集団（Efficacy Analysis Set：EAS）を対象として実施した。EAS は、レスキュー治療の開始前及び治験薬の投与中止前に収集したデータで構成された。HbA1c のベースラインからの変化量を経時的に評価した解析モデルには、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed model for repeated measure：MMRM）を用いた。共変量として投与群、来院時点、来院時点 - 投与群の交互作用、実施国、メトホルミン使用の有無、及びベースラインの HbA1c を含めた。被験者内変動のモデルには無構造共分散構造を用いた。

2 つの estimand に対する 2 つの有効性の主要評価は目的が異なるため、それぞれ両側有意水準 0.05 で実施した。主な副次評価項目の解析方法、並びに主要評価項目及び主な副次的評価項目の評価で試験全体の第 1 種の過誤の確率を両側有意水準 0.05 に適切に制御するための方法を含む解析の詳細を、統計解析計画書に示した。

主要評価項目及び主な副次評価項目の解析には、グラフィカル・アプローチによる多重検定法を用いて、各 estimand の第 1 種の過誤の確率を両側有意水準 0.05 に制御した。日本以外の国での承認申請を考慮し、主要評価項目及びすべての主な副次評価項目を対象として多重性の調整を実施した。なお、日本での承認申請では、主要評価項目である HbA1c のベースラインからの変化量及び副次評価項目の 1 つである体重のベースラインからの変化量のみを対象として多重性の調整を実施した（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[redacted]版 Appendix 2）。

＜安全性＞

安全性評価は、治験薬の投与中止の有無、又はレスキュー治療の開始の有無にかかわらず、得られたすべてのデータに基づき実施した。治験薬の初回投与から安全性の後観察期間完了までに発現した有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び死亡の記述統計量を示した。有害事象は MedDRA version 23.1 を用いて読み替えた。

投与群ごとに有害事象の発現例数及び発現割合を算出し、Fisher の直接確率検定を用いて投与群間で比較した。臨床検査パラメータの連続データは来院時点ごとの記述統計量を算出し、各来院時点での統計学的な投与群間の比較には MMRM 解析を用いた。

注目すべき有害事象の解析を含む詳細は、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[redacted]版 6.13 項を参照のこと。

＜薬物動態＞

血漿中 tirzepatide 濃度を測定し、記述統計量を要約した。血漿中 tirzepatide 濃度を、ADA の状態（陽性又は陰性）別に比較した。また、母集団 PK/PD パラメータに基づき、tirzepatide の曝露量と安全性、忍容性及び有効性との関連性を評価した。本試験のデータを用いた母集団 PK 解析の方法及び結果の詳細、並びに有効性又は安全性に関する曝露量 - 反応解析の方法及び結果の詳細は、別途母集団 PK/PD 解析の最終報告書に示す。

2.7.6.18.2　試験成績

被験者集団

計 475 例が無作為割り付けされ、全例が治験薬の投与を 1 回以上受けて mITT 集団に含まれた。このうち日本人被験者は 82 例（tirzepatide 5 mg 群：19 例、tirzepatide 10 mg 群：21 例、tirzepatide 15mg 群：20 例、プラセボ群：22 例）であった。

全体で主要評価時点（投与 40 週）より前に 23 例（4.8%）が、主要評価時点で 1 例（0.2%）が試験を中止した。24 例の内訳は、tirzepatide 5 mg 群 7 例、10 mg 群 4 例、15 mg10 例、及びプラセボ群 3 例であった。試験を中止した 24 例のうち、19 例が有害事象以外の理由で試験を中止した。有害事象以外の理由で試験を中止した被験者の主な中止理由は同意撤回で、試験を中止した 24 例のうち 14 例（2.9%）であり、その割合は tirzepatide 15 mg 群が最も高かった。また、有害事象が中止理由であった被験者は 5 例（1.1%）であり、すべて tirzepatide 群であった。

全体として、mITT 解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性は投与群間で類似していた。女性が 44.4%であり、平均年齢（標準偏差［standard deviation：SD］）は 60.6（9.9）歳であった。白人が 80.0%、アジア人が 17.9%、黒人又はアフリカ系米国人が 1.3%、米国先住民又はアラスカ先住民が 0.4%、並びに混血が 0.4%であった。平均体重（SD）は 95.2（21.6）kg であり、BMI の平均値（SD）は 33.4（6.1）kg/m^2 であった。HbA1c の平均値（SD）は 8.31（0.85）%であり、T2DM の平均罹患期間（SD）は 13.3（7.3）年であった。インスリン グラルギンの 1 日平均使用量（SD）は 37.6（22.7）IU［0.4 IU/kg］であった。

被験者集団の詳細は GPGI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.7 項）Figure GPGI.4.1、Table GPGI.4.4、及び Table GPGI.4.5 に示す。

＜曝露＞

治験薬の曝露期間は、治験薬の初回投与から最終投与の 7 日目までとして推定した。試験期間中の平均曝露期間（週）及び総曝露期間（人年）は以下のとおりであった。

- Tirzepatide 5 mg 群：37.6 週、83.6 人年
- Tirzepatide 10 mg 群：36.7 週、83.7 人年
- Tirzepatide 15 mg 群：35.1 週、80.6 人年
- プラセボ群：39.1 週、90.0 人年

有効性の結果

有効性評価は mITT 解析対象集団を対象とした。mITT 解析対象集団 475 例のうち 4 例は、誤登録のため治験薬の投与を中止し、EAS 及び FAS から除外された。このため、471 例が EAS 及び FAS に含まれた。各群の EAS 及び FAS の症例数は以下のとおりであった。

	Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群	プラセボ群	合計
mITT 解析対象集団	116 例	119 例	120 例	120 例	475 例
EAS	116 例	118 例	118 例	119 例	471 例
FAS	116 例	118 例	118 例	119 例	471 例

Treatment-regimen Estimand に基づく解析の結果は、日本での承認申請では補足的な位置づけのため、GPGI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.7 項）に示した。

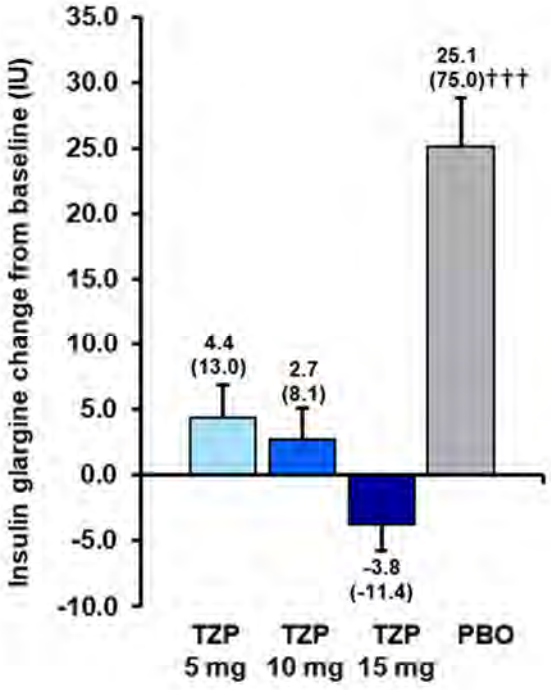
＜多重性の調整の結果＞

Efficacy Estimand に基づく主要評価項目及び主な副次評価項目の解析では、多重性の調整の結果、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群のプラセボ群に対する優越性が認められた。

日本での承認申請では、主要評価項目である HbA1c のベースラインからの変化量及び主な副次評価項目の 1 つである体重のベースラインからの変化量を対象に多重性の調整を実施した（Efficacy Estimand に基づく解析）。これらの評価項目のいずれでも tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群のプラセボ群に対する優越性が認められた（GPGI 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.7 項］Stat methods appendix）。

＜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の変化量＞

ベースラインのインスリン グラルギンの 1 日平均使用量は、tirzepatide 群とプラセボ群で類似していた。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、3 つの tirzepatide 群で-11.4%～13.0%であり（図 2.7.6.18-2）、いずれの tirzepatide 群でもプラセボ群（75.0%）との間に統計学的に有意な差が認められた（いずれも $p<0.001$）（GPGI 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.7 項］Table GPGI.8.44.）。



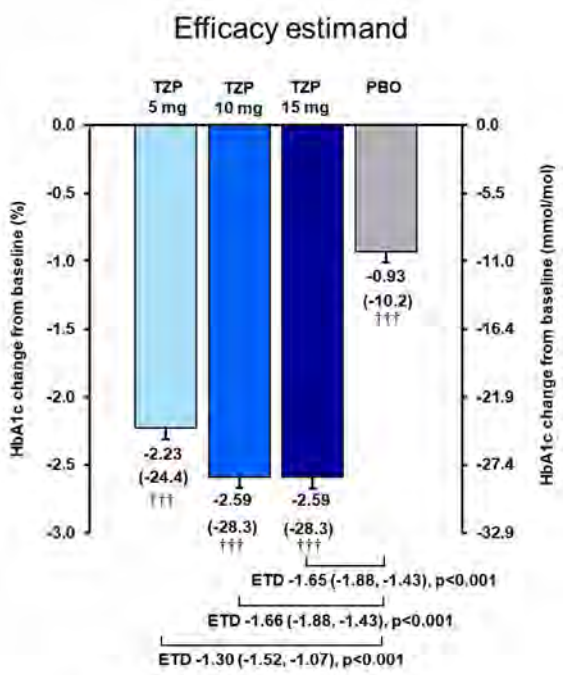
Abbreviations: mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; PBO = placebo; TZP = tirzepatide.
Note: MMRM analysis on log transformed data.
Note: Percent change from baseline is shown in parentheses.
†† p-value <0.01 †††p-value <0.001 versus baseline.

図 2.7.6.18-2　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 週時までの変化量及び変化率（mITT 解析対象集団、EAS）（GPGI 試験）

＜主要評価項目＞

HbA1c のベースラインからの変化量（tirzepatide 10 mg 及び 15 mg）

投与 40 週時の HbA1c は、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群でベースラインからいずれも 2.59%低下し、プラセボ群でベースラインから 0.93%低下した。HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの低下量は、tirzepatide 10 mg 群及び 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（いずれも p<0.001）（図 2.7.6.18-3）。



Abbreviations: CI = confidence interval; ETD = estimated treatment differences; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; LSMeans = least square means; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; PBO = placebo; TZP = tirzepatide.
Note: MMRM analysis.
Note: Shown are the least-squares means ± standard errors.
Note: Values in parentheses are in mmol/mol.
Note: ETD is presented in % as LSMeans (95% CI).
††† p-value <0.001 versus baseline.

図 2.7.6.18-3　HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量
（mITT 解析対象集団、EAS）（GPGI 試験）

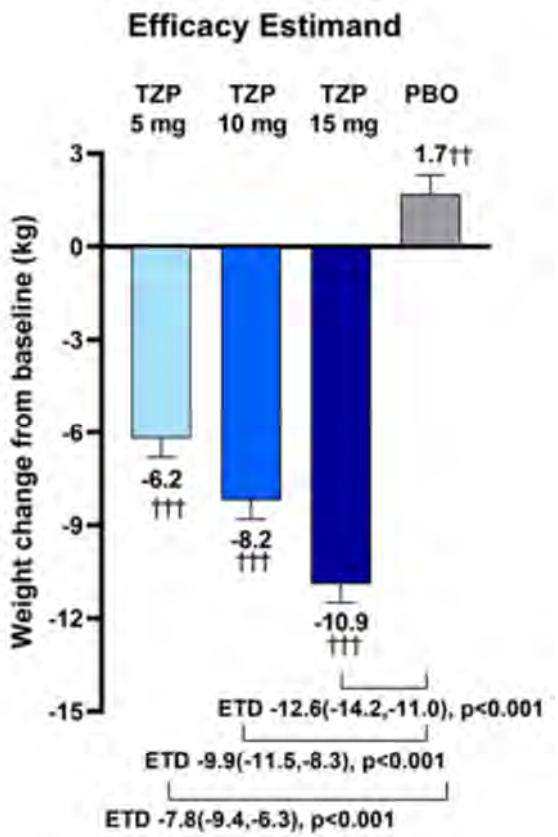
＜主な副次評価項目＞

HbA1c のベースラインからの変化量（tirzepatide 5 mg）

投与 40 週時の HbA1c は、tirzepatide 5 mg 群でベースラインから 2.23%低下し、プラセボ群でベースラインから 0.93%低下した。tirzepatide 5 mg 群の HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの低下量は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（p<0.001）（図 2.7.6.18-3）。

体重のベースラインからの変化量

体重は 3 つの tirzepatide 群でベースラインから 6.2～10.9 kg 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、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でプラセボ群（ベースラインから 1.7 kg の増加）と比較して統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）（図 2.7.6.18-4）。

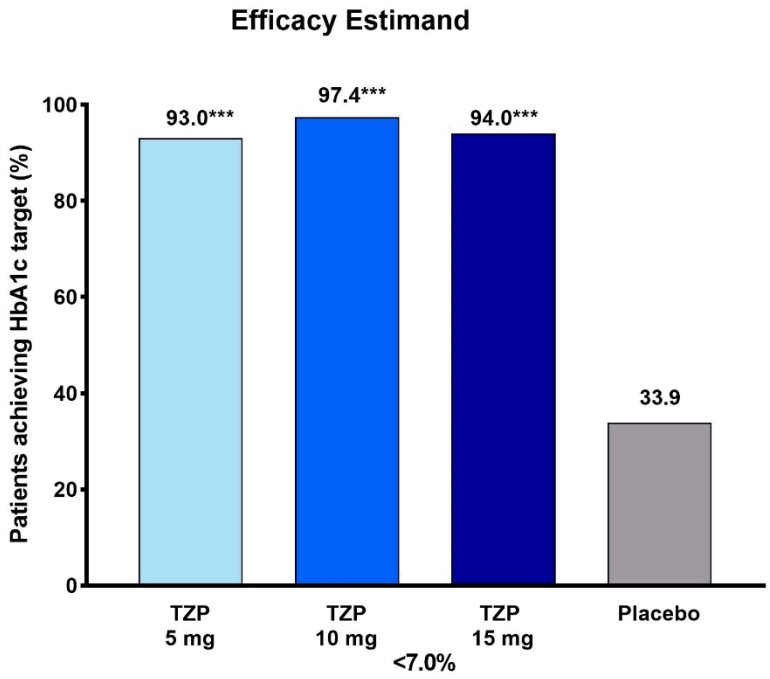


Abbreviations: CI = confidence interval; ETD = estimated treatment difference; LSMeans = least square means; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; PBO = placebo; TZP = tirzepatide.
Note: MMRM analysis.
Note: Shown are the least-squares means ± standard errors.
Note: ETD is presented in kg as LSMeans (95% CI).
†p-value <0.01; †† p-value <0.005; †††p-value <0.001 versus baseline.

図 2.7.6.18-4　体重のベースラインから投与 40 週時までの変化量
（mITT 解析対象集団、EAS）（GPGI 試験）

HbA1c が 7.0%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は 3 つの tirzepatide 群で 93.0%～97.4%であり、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でプラセボ群（33.9%）と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）（図 2.7.6.18-5）。



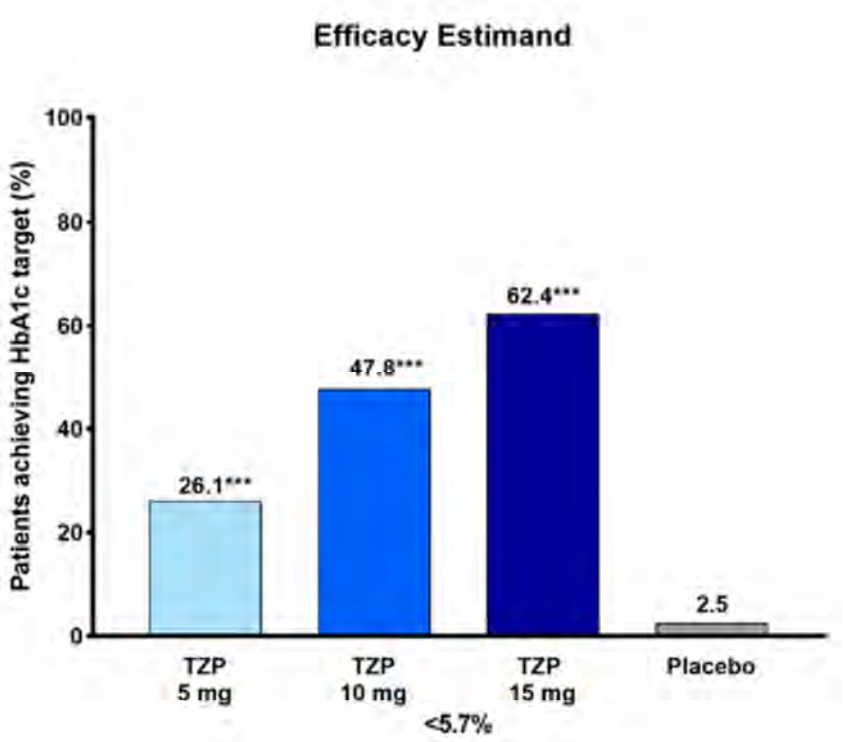
Abbreviations: HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; TZP = tirzepatide.
Note: Logistic regression with missing value imputed by MMRM analysis.
*** p-value <0.001 versus placebo.

図 2.7.6.18-5　投与 40 週時に HbA1c が 7.0%未満になった被験者の割合
（mITT 解析対象集団、EAS）（GPGI 試験）

HbA1c が 5.7%未満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は、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群では主な副次評価項目、tirzepatide 5 mg 群ではその他の副次評価項目であった。

投与 40 週時に HbA1c が 5.7%未満になった被験者の割合は、3 つの tirzepatide 群で 26.1～62.4%であり、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でプラセボ群（2.5%）と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）（図 2.7.6.18-6）。

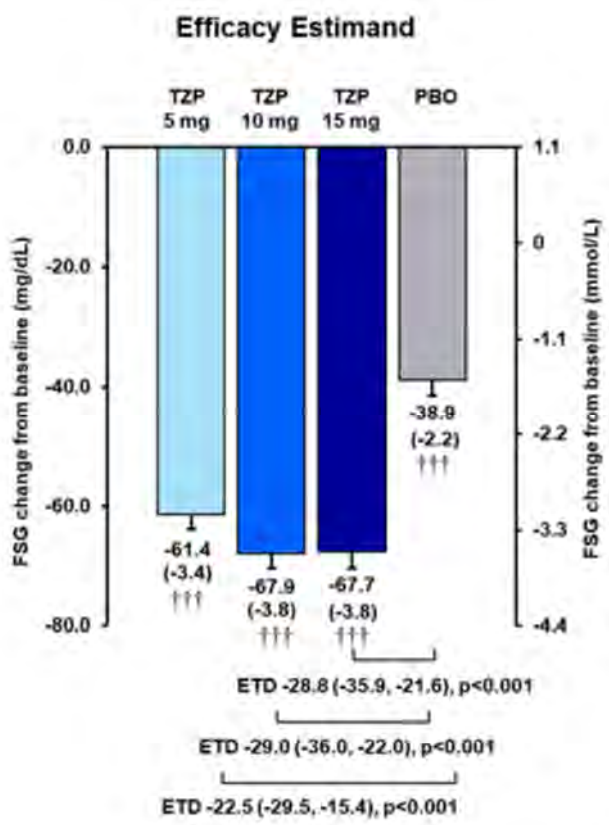


Abbreviations: HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; TZP = tirzepatide.
Note: Logistic regression with missing value imputed by MMRM analysis.
*** p-value <0.001 versus placebo.

図 2.7.6.18-6　投与 40 週時に HbA1c が 5.7%未満になった被験者の割合
（mITT 解析対象集団、EAS）（GPGI 試験）

空腹時血糖値のベースラインからの変化量

投与 40 週時の空腹時血糖値は 3 つの tirzepatide 群でベースラインから 61.4～67.9 mg/dL 低下した。また、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、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でプラセボ群（-38.9 mg/dL）と比較して統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）（図 2.7.6.18-7）。



Abbreviations: CI = confidence interval; ETD = estimated treatment difference; FSG = fasting serum glucose; LSMeans = least square means; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; PBO = placebo; TZP = tirzepatide.
Note: MMRM analysis.
Note: Shown are the least-squares means ± standard errors.
Note: ETD is presented in mg/dL as LSMeans (95% CI).
Note: mmol/L value is presented in parentheses.
††† p-value <0.001 versus baseline.

図 2.7.6.18-7　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
（mITT 解析対象集団、EAS）（GPGI 試験）

＜その他の副次評価項目＞

HbA1c が 6.5%以下に到達した被験者の割合

投与 40 週時に HbA1c が 6.5%以下になった被験者の割合は 3 つの tirzepatide 群で 80.0%～94.7%であり、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でプラセボ群（17.0%）と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。

7 ポイント血糖自己測定値

7 ポイント血糖自己測定値は、1 日 3 回の食事の直前及び食後 2 時間、並びに就寝前の血糖値からなる。ベースラインの血糖自己測定値の 7 ポイントすべて、食前、及び食後 2 時間の 1 日平均は、すべての投与群間で類似していた。血糖自己測定値の 7 ポイントすべて、食前、及び食後の 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、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群のいずれ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、各 tirzepatide 群

とプラセボ群のベースラインから投与 40 週時までの低下量の差は、7 ポイントすべてで最大 34.3 mg/dL、食前で最大 22.1 mg/dL、及び食後で最大 46.9 mg/dL であった。

ベースラインの血糖自己測定値は、7 ポイントのいずれでも投与群間で類似していた。7 ポイントのすべてで、血糖自己測定値による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 群、10 mg 群、及び 15 mg 群のいずれ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。

5%以上、10%以上、又は 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合

3 つの tirzepatide 群のいずれでも、投与 40 週時に体重がベースラインから 5%以上、10%以上、又は 15%以上減少した被験者の割合は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。

体重がベースラインから各割合以上減少した被験者の割合は以下のとおりであった。

	Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群	プラセボ群
体重がベースラインから 15%以上減少した被験者の割合	7.0%	26.6%	31.6%	0.0%
体重がベースラインから 10%以上減少した被験者の割合	22.6%	46.9%	51.3%	0.9%
体重がベースラインから 5%以上減少した被験者の割合	53.9%	64.6%	84.6%	5.9%

安全性の結果

本試験に組み入れられ治験薬の投与を 1 回以上受けた 475 例全例を、安全性解析対象集団として安全性の解析に含めた。

有害事象の発現割合は投与群間で類似していた。投与群に関わらず、発現した有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。本試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.6.18-1 に示す。

表 2.7.6.18-1　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（GPGI 試験）

Overview of Adverse Events　　Page 1 of 1
Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set　　[redacted]
I8F-MC-GPGI　　PDPM

	TZP 5mg (N=116)		TZP 10mg (N=119)		TZP 15mg (N=120)		Placebo (N=120)		Total (N=475)		p-values			
												Pairwise*e		
Event Type*a	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Overall*d	TZP 5mg vs. Placebo	TZP 10mg vs. Placebo	TZP 15mg vs. Placebo
Deaths*b	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-
Serious Adverse Events	9	(7.8)	13	(10.9)	9	(7.5)	10	(8.3)	41	(8.6)	0.784	>.999	0.519	>.999
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	3	(2.6)	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	5	(1.1)	0.088	0.117	-	0.498
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	7	(6.0)	10	(8.4)	13	(10.8)	3	(2.5)	33	(6.9)	0.058	0.210	0.050	0.017
Treatment-emergent Adverse Events	85	(73.3)	81	(68.1)	94	(78.3)	81	(67.5)	341	(71.8)	0.204	0.393	>.999	0.081
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	43	(37.1)	46	(38.7)	63	(52.5)	17	(14.2)	169	(35.6)	<.001	<.001	<.001	<.001

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type;
TZP = tirzepatide; - = not calculable.

*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d - p-value for overall treatment effect were computed using Fisher's exact test.
*e - p-values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's exact test.

＜死亡及び重篤な有害事象＞

本試験で死亡は認められなかった。

本試験中に、重篤な有害事象は 475 例中 41 例（8.6%）で 56 件報告された。重篤な有害事象は、いずれの器官別大分類（System Organ Class：SOC）でも投与群間で類似していた。

最も多く重篤な有害事象が認められた SOC は「心臓障害」（41 例中 10 例）であり、このうち 2 例以上に認められた PT は心不全、急性心筋梗塞、及び冠動脈疾患であった。SOC「心臓障害」の重篤な有害事象は、tirzepatide 5 mg 群で 3 例、tirzepatide 10 mg 群で 2 例、tirzepatide 15 mg 群で 3 例、及びプラセボ群で 2 例に認められた。

Tirzepatide 5 mg 群の 2 件（腎新生物、乳頭状腎細胞癌）、tirzepatide 10 mg 群の 2 件（呼吸困難、末梢動脈閉塞性疾患）、tirzepatide 15 mg 群の 2 件（尿路結石、慢性閉塞性肺疾患）及び転帰不明となった 2 件（冠動脈疾患、起立不耐性）、並びにプラセボ群の 2 件（大動脈狭窄、腹部ヘルニア）を除き、46 件の重篤な有害事象は軽快又は回復した。転帰が未回復又は不明であった重篤な有害事象は、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を付録表 2.7.6.18-3 に示す。また、重篤な有害事象の詳細を GPGI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.7 項）Section 5.2.1.3、Table GPGI.8.115、Table GPGI.8.116、及び Patient Narratives に示す。

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、tirzepatide 群でプラセボ群と比較して多かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：7/116 例（6.0%）
- Tirzepatide 10 mg 群：10/119 例（8.4%）
- Tirzepatide 15 mg 群：13/120 例（10.8%）
- プラセボ群：3/120 例（2.5%）

いずれかの投与群で発現割合が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、悪心、嘔吐、食欲減退、及び消化管感染であった。全体として、tirzepatide 群とプラセボ群で発現割合に違いが認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、SOC「胃腸障害」であった。治験薬の投与中止に至った SOC「胃腸障害」の有害事象の発現割合を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：4/116 例（3.4%）
- Tirzepatide 10 mg 群：7/119 例（5.9%）
- Tirzepatide 15 mg 群：8/120 例（6.7%）
- プラセボ群：0/120 例（0%）

治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細を GPGI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.7 項）Patient Narratives に示す。

＜比較的よく見られる有害事象＞

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象のうち、tirzepatide 群で最も多く認められた事象は胃腸関連有害事象であった。3 つの tirzepatide 群のいずれでも、最も多く認められた胃腸関連有害事象は下痢、悪心、嘔吐、消化不良、及び便秘であった（表 2.7.6.18-2）。すべての

tirzepatide 群で、胃腸関連有害事象以外で最も多く認められた有害事象は上咽頭炎及び食欲減退であった。プラセボ群では、最も多く認められた有害事象は上咽頭炎、高血糖、及び下痢であった。

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象のうち、重症度が高度であった事象の発現割合は tirzepatide 群を通じて低く、いずれの事象もすべての tirzepatide 群で 1%未満であった。

本試験で認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合を、それぞれ付録表 2.7.6.18-1 及び付録表 2.7.6.18-2 に示す。

表 2.7.6.18-2　いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象（安全性解析対象集団）（GPGI 試験）

Most common (≥5%) TEAEs Preferred Term[a]		n (%)			
		TZP 5 mg (N=116)	TZP 10 mg (N=119)	TZP 15 mg (N=120)	Placebo (N=120)
Patients with ≥1 TEAE		85 (73.3)	81 (68.1)	94 (78.3)	81 (67.5)
下痢	Diarrhoea	14 (12.1)	15 (12.6)	25 (20.8)	12 (10.0)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	18 (15.5)	8 (6.7)	15 (12.5)	23 (19.2)
悪心	Nausea	15 (12.9)	21 (17.6)	22 (18.3)	3 (2.5)
食欲減退	Decreased appetite	8 (6.9)	15 (12.6)	17 (14.2)	2 (1.7)
嘔吐	Vomiting	8 (6.9)	9 (7.6)	15 (12.5)	3 (2.5)
消化不良	Dyspepsia	8 (6.9)	10 (8.4)	6 (5.0)	2 (1.7)
便秘	Constipation	7 (6.0)	8 (6.7)	8 (6.7)	2 (1.7)
背部痛	Back pain	6 (5.2)	6 (5.0)	4 (3.3)	7 (5.8)
高血糖	Hyperglycaemia	2 (1.7)	0	1 (0.8)	16 (13.3)
おくび	Eructation	6 (5.2)	4 (3.4)	7 (5.8)	1 (0.8)
リパーゼ増加	Lipase increased	4 (3.4)	2 (1.7)	10 (8.3)	2 (1.7)
鼓腸	Flatulence	3 (2.6)	6 (5.0)	7 (5.8)	0
関節痛	Arthralgia	6 (5.2)	4 (3.4)	3 (2.5)	2 (1.7)
高血圧	Hypertension	3 (2.6)	3 (2.5)	1 (0.8)	7 (5.8)

Abbreviations: n = number of patients in the specified category; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.
a Patients may be counted in more than one event category.

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

低血糖

本試験中の血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖の発現割合は、投与群間で類似していた。血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖の発現例数、発現割合、曝露人年当たりの発現件数、及び tirzepatide 群のプラセボ群に対する相対比率を以下に示す。

	Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群	プラセボ群
発現例数（%）	18/116 例（15.52%）	23/119 例（19.33%）	17/120 例（14.17%）	15/120 例（12.50%）
発現件数／曝露人年	0.49	0.66	0.38	0.51
プラセボ群に対する相対比率（95%信頼区間）	0.96（0.46, 2.02）	1.29（0.61, 2.73）	0.75（0.36, 1.59）	―

本試験中に、3 例で 3 件の重症低血糖が発現した。その内訳は以下のとおりである。いずれの症例も、砂糖を含む飲料の摂取又はグルコース静脈投与により回復した。

- Tirzepatide 10 mg 群の 1 例：204 日目に重症低血糖が発現した。ベースライン時に[redacted] U/日であったインスリン グラルギンの一日使用量を重症低血糖の発現前に[redacted] U/日まで増量していたこと、及び重症低血糖の発現前に昼食を摂取していなかったことが報告されている。
- Tirzepatide 10 mg 群の 1 例：tirzepatide 漸増期間中、tirzepatide 5 mg の 2 回目の投与の翌日である 37 日目（インスリン グラルギンを[redacted]U/日で投与している）に重症低血糖が発現した。
- Tirzepatide 15 mg 群の 1 例：tirzepatide 漸増期間中に発現した下痢の有害事象により治験薬の投与を中止していた。重症低血糖は tirzepatide の最終投与 155 日後（インスリン グラルギンを[redacted]U/日で投与をしている）の就寝中に発現した。

重症持続性高血糖

7 例が、治験実施計画書で事前に規定された空腹時血糖値又は HbAlc の閾値により定義される重症持続性高血糖のためにレスキュー治療を受けた。レスキュー治療を受けた被験者の大部分はプラセボ群であった。この 7 例の内訳を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：1 例
- Tirzepatide 10 mg 群：0 例
- Tirzepatide 15 mg 群：1 例
- プラセボ群：5 例

膵外分泌の安全性

Tirzepatide 10 mg 群の 1 例が p-アミラーゼ値及びリパーゼ値の上昇のため急性膵炎と報告されたが、CEC により急性膵炎と判定された事象は認められなかった。p-アミラーゼ値及びリパーゼ値の平均値は、tirzepatide 群でプラセボ群と比較して高かった。安全性の後観察期間の p-アミラーゼ値及びリパーゼ値の平均値は低くなったが、ベースラインに近づく傾向は認められなかった。

本試験中に p-アミラーゼ値のベースライン後の最大値が基準範囲上限（upper limit of normal：ULN）の 5 倍を超えた被験者はいなかった。リパーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍を超えた被験者はいなかった。リパーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍超 10 倍以下であった被験者は、tirzepatide 群の 6 例であった。この 6 例のうち 4 例は治験薬の投与及び試験を完了した。残りの 2 例のうち 1 例は、リパーゼ値が上昇する前に、消化不良により治験薬を中止した。もう 1 例は、リパーゼ値上昇により治験薬を中止した。

甲状腺関連の安全性

本試験中に、甲状腺髄様癌を含む甲状腺悪性腫瘍又は C 細胞過形成の有害事象は認められなかった。Tirzepatide 群でのベースライン後のカルシトニン値は、得られたデータの約 97%が 20 ng/L 以下であった。

Tirzepatide 群の 1 例で、ベースライン後に 50 ng/L 超のカルシトニン値（52.6 ng/L）が認められた。この値はベースライン値（28.8 ng/L）の 50%を超える増加であったことから、本被験者は治

験薬の投与を中止したが、治験実施計画書の規定に従い試験を完了した。甲状腺の専門医又は内分泌科医による後観察は実施されなかった。

悪性腫瘍

本試験中に、計 5 例に 5 件の悪性腫瘍が発現した。その内訳は、tirzepatide 5 mg 群の 2 例（腎新生物［報告語：右腎腫瘍］及び乳頭状腎細胞癌）、tirzepatide 10 mg 群の 1 例（子宮癌［報告語：再発性子宮癌］）、及びプラセボ群の 2 例（基底細胞癌［報告語：右鼻翼基底細胞癌］、移行上皮癌［報告語：浸潤性尿路上皮癌、高悪性度］）であった。

これら 5 例のうち 4 例は試験を完了した。腎新生物が認められた 1 例は試験を中止した。

心血管系の安全性

外部判定委員会により、9 例 11 件が主要な心血管系イベント（major adverse cardiovascular event：MACE）と判定された（tirzepatide 5 mg 群：3 例、tirzepatide 10 mg 群：3 例、tirzepatide 15 mg 群：2 例、プラセボ群：1 例）。

本試験中に、tirzepatide 群で計 26 例（5.5%）（tirzepatide 5 mg 群：8 例［6.9%］、tirzepatide 10 mg 群：3 例［2.5%］、tirzepatide 15 mg 群：9 例［7.5%］）及びプラセボ群で 6 例（5.0%）が、1 件以上の不整脈又は心伝導障害の有害事象を発現した。このうち 3 例に発現した 4 件の事象が高度又は重篤と判断され、その内訳は tirzepatide 5 mg 群の 1 例（重篤な心房細動）及びプラセボ群の 2 例（重篤な失神及び高度の徐脈の 1 例 2 件、重篤な頻脈 1 例）であった。不整脈又は心伝導障害に関連する有害事象は、いずれも投与群間で類似していた。

バイタルサイン及び心電図

脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインの平均値は、tirzepatide 5 mg 群の拡張期血圧がプラセボ群と比較して統計学的に有意に低かったことを除いて、投与群間で類似していた。

本試験中、脈拍数はすべての tirzepatide 群でベースラインから増加した。脈拍数のベースラインから投与 40 週時までの変化量は、tirzepatide 5 mg 群で 1.3 bpm、tirzepatide 10 mg 群で 3.5 bpm、及び tirzepatide 15 mg 群で 5.6 bpm であり、プラセボ群では-0.8 bpm であった。プラセボ群では、脈拍数の平均値は本試験期間を通してほぼ変化がなかった。すべての tirzepatide 群で、脈拍数は速やかに増加し、tirzepatide 5 mg 群では投与 8 週時、tirzepatide 10 mg 群及び tirzepatide 15 mg 群では投与 16 週時に最大値に達した。安全性の後観察期間では、いずれの tirzepatide 群でも脈拍数はベースラインを下回った。バイタルサインでの脈拍数の変化と同様の傾向が、心電図での心拍数でも確認された。

収縮期血圧のベースラインから投与 40 週時までの減少量は、tirzepatide 群（tirzepatide 5 mg 群：6.1 mmHg、tirzepatide 10 mg 群：8.3 mmHg、tirzepatide 15 mg 群：12.6 mmHg）でプラセボ群（1.7 mmHg）と比較して大きかった。安全性の後観察期間までに、すべての tirzepatide 群で収縮期血圧がベースラインに近づき始める傾向が認められた。投与 40 週時の拡張期血圧は、すべての tirzepatide 群でベースラインから 2～4.5 mmHg 低下した。拡張期血圧のベースラインから投与 40 週時までの減少量は、tirzepatide 5 mg 群、tirzepatide 10 mg 群、tirzepatide 15 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 2.0、3.3、4.5、及び 2.1 mmHg であった。

心電図でのベースラインの心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、及び Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QT interval using Fridericia's correction：QTcF）の平均値に、投与群間で統計学的に有意な差はなかった。心拍数のベースラインから投与 40 週時までの変化量は、3 つの tirzepatide 群でプラセボ群と比較して大きかった。

糖尿病網膜症の合併症

本試験中に、安全性の後観察期間の眼底検査及び網膜症用電子症例報告書（electronic case report form：eCRF）の記録に基づく眼底検査結果の増悪が 2 例（tirzepatide 5 mg 群：1 例、プラセボ群：1 例）に認められた。

Tirzepatide 5 mg 群の 1 例は無作為化時点で両眼に軽度の黄斑浮腫疑いを有していたため誤登録と判断されたが、治験薬の投与及び試験を継続した。規定された安全性の後観察期間の眼底検査で両眼の黄斑浮腫及び両眼の非増殖性糖尿病網膜症の増悪が認められた。本被験者は治験薬の投与及び試験を完了した。

糖尿病網膜症の合併症の可能性のある有害事象は、事前に定義された MedDRA 検索式を用いて特定された。プラセボ群の 1 例は、本試験中に糖尿病網膜症の合併症の可能性のある有害事象を発現した。報告された有害事象は霧視であった。本被験者は治験薬の投与及び試験を完了した。

肝胆道系障害

肝胆道系障害は、事前に定義された MedDRA 検索式を用いて特定された。本試験中に肝胆道系障害の有害事象が 9 例に 11 件認められ、いずれも重篤又は高度ではなかった。その内訳は、tirzepatide 5 mg 群で 5 例 6 件、tirzepatide 10 mg 群で 2 例 3 件、tirzepatide 15 mg 群で 1 例 1 件、及びプラセボ群で 1 例 1 件であった。これら 11 件のうち 2 件は急性胆嚢疾患である胆石症及び胆道仙痛であり、いずれも中等度であった。これら 11 件の有害事象は、いずれも治験薬の投与中止に至らなかった。

Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった。

胃腸関連有害事象

本試験中に、計 168 例（35.4%）（tirzepatide 5 mg 群：42 例［36.2%］、tirzepatide 10 mg 群：45 例［37.8%］、tirzepatide 15 mg 群：55 例［45.8%］、プラセボ群：26 例［21.7%］）に胃腸関連有害事象が認められた。最も多く認められた胃腸関連有害事象は下痢、悪心、嘔吐、消化不良、便秘、おくび、及び鼓腸であり、これらの有害事象は tirzepatide 群でプラセボ群より多く報告された。これらの有害事象の大部分は tirzepatide の用量漸増期間中に発現し、各 tirzepatide 群がそれぞれの維持用量に到達した後は、これらの有害事象の発現割合は一定であった。

SOC「胃腸障害」の重篤な有害事象が 3 件報告された（プラセボ群：腹部ヘルニア及び膵臓障害各 1 件、tirzepatide 5 mg 群：糞塊 1 件）。胃腸障害関連事象の大部分は重症度が軽度又は中等度（tirzepatide 5 mg 群：95.2%、tirzepatide 10 mg 群：97.8%、tirzepatide 15 mg 群：94.5%、プラセボ群：92.3%）であった。高度の胃腸関連有害事象は tirzepatide 群の 5 例（tirzepatide 5 mg 群：1 例、tirzepatide 10 mg 群：1 例、tirzepatide 15 mg 群：3 例）及びプラセボ群の 2 例に認められた。

腎機能関連の安全性

腎機能障害は、事前に定義された MedDRA 検索式を用いて特定された。本試験中に、8 例（tirzepatide 5 mg 群：5 例、tirzepatide 10 mg 群：1 例、tirzepatide 15 mg 群：1 例、プラセボ群：1 例）が 1 件以上の腎機能障害を発現したが、いずれも高度ではなかった。Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD-EPI）の等式を用いて推定した推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）のベースラインから投与 40 週時までの減少量は、すべての投与群で小さく、臨床的に意味のある減少量とは判断されなかった。投与 40 週時の尿中アルブミン／クレアチニン比（urine albumin/creatinine ratio：UACR）の平均値は、tirzepatide 10 mg 群及び tirzepatide 15 mg 群ではベースラインから減少し、プラセボ群ではベースラインから増加した。

Tirzepatide 5 mg 群及び tirzepatide 10 mg 群の各 1 例で、ベースライン後の eGFR の最小値が 30 mL/分/1.73m^2 未満であった。いずれの被験者も治験薬の投与及び試験を完了した。

ベースラインの UACR の最大値が 300 mg/gCr 以下で、ベースライン後の UACR の最大値が 300 mg/gCr 超であった被験者は、tirzepatide 群で 3 例及びプラセボ群で 2 例であった。Tirzepatide 群の 3 例は治験薬の投与及び試験を完了した。これら 5 例全例で腎機能（eGFR）は基準範囲内に維持され、腎臓関連有害事象は認めらなかった。

脱水

本試験中に脱水関連の有害事象は認められなかった。

代謝性アシドーシス

本試験中に代謝性アシドーシスの有害事象は認められなかった。

切断及び末梢血行再建術

Tirzepatide 10 mg 群の 1 例で四肢外傷性切断が報告された。また、tirzepatide 10 mg 群及び tirzepatide 15 mg 群の各 1 例で末梢血管障害が報告され、tirzepatide 10 mg 群の 1 例は治験薬投与及び試験を完了し、tirzepatide 15 mg 群の 1 例は倦怠感のために治験薬投与を中止した後に末梢血管障害を発現した。

大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為

本試験中に、合計 3 例で 3 件の大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為が認められた。その内訳は、tirzepatide 5 mg 群で中等度のうつ病が 1 例 1 件、並びに tirzepatide 15 mg 群で中等度のうつ病が 1 例 1 件及び軽度の抑うつ気分が 1 例 1 件であった。これらの有害事象はいずれも非重篤であり、治験薬の投与変更に至らなかった。抑うつ気分は治験薬との因果関係ありと判断された。この 3 例中 2 例は治験薬の投与及び試験を完了した。Tirzepatide 15 mg 群の 1 例は、嘔吐の有害事象のために治験薬の投与を中止した。

アレルギー及び過敏症反応

4 例が即時型の過敏症反応の可能性のある有害事象（治験薬の投与後 24 時間以内に発現）を 1 件以上発現した（tirzepatide 5 mg 群：2 例、tirzepatide 15 mg 群：1 例、プラセボ群：1 例）。また、

計 16 例が非即時型の過敏症反応の可能性がある事象（治験薬の投与 24 時間後以降に発現）を 1 件以上発現した（tirzepatide 5 mg群：6例［5.2%］、tirzepatide 10 mg群：3例［2.5%］、tirzepatide 15 mg群：5例［4.2%］、プラセボ群：2例［1.7%］）。いずれの過敏症反応も重篤又は高度ではなく、治験薬の投与中止にも至らなかった。

注射部位反応関連事象

事前に規定した MedDRA 検索式に基づく注射部位反応関連事象（以下、注射部位反応関連事象［MedDRA］）は 13 例に 163 件認められ、その内訳は tirzepatide 5 mg 群で 3 例（2.6%）、tirzepatide 10 mg 群で 2 例（1.7%）、tirzepatide 15 mg 群で 7 例（5.8%）、及びプラセボ群で 1 例（0.8%）であった。注射部位反応関連事象（MedDRA）で最も多く認められた PT は、注射部位反応（8 例）であった。報告された注射部位反応関連事象（MedDRA）に、重篤又は高度の有害事象はなく、治験薬の投与中止に至った有害事象もなかった。

専用 eCRF に基づく注射部位反応関連事象の発現時期では、治験薬の投与後 6 時間以降 24 時間以内が最も発現割合が高かった（74.1%）。

抗薬物抗体

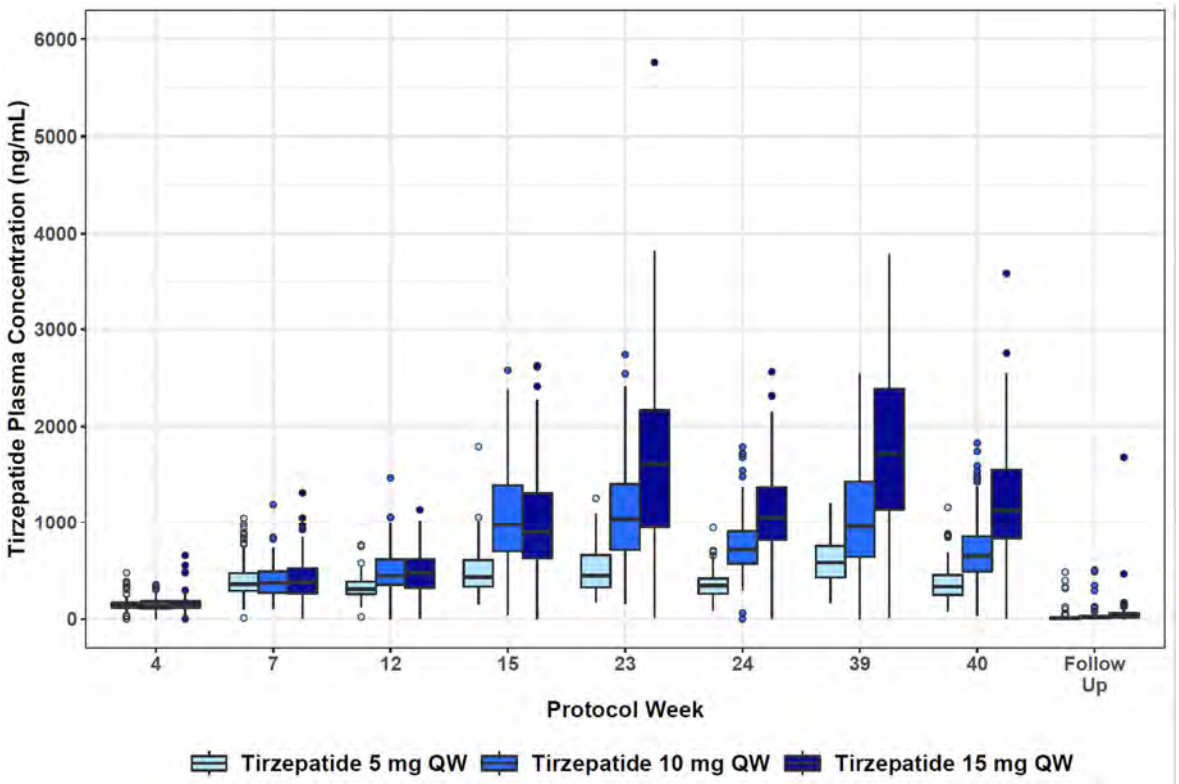
治験実施計画書で規定した治験薬の投与期間中に、tirzepatide 群の 344 例が TEADA 評価可能例（96.9%）であった。この 344 例中 178 例（51.7%）が TEADA 陽性、166 例（48.3%）が TEADA 陰性であった。また、TEADA 評価可能例（プラセボ群を含む）のうち 36 例（7.8%）がベースライン時に ADA 陽性であった。全体として、TEADA 陽性例の PK は TEADA 陰性例と類似しており、TEADA 陽性例での有効性は TEADA 陰性例と類似していた。

薬物動態及び薬力学の結果

＜薬物動態＞

Tirzepatide 群の 350 例から得られた評価可能な 2842 検体の血漿中 tirzepatide 濃度を測定した。投与 7、15、23、及び 39 週時の治験薬投与後、又は試験中止来院時に PK 検体を採取した。また、免疫原性検体の採取時点（投与 0、4、12、24、及び 40 週時、又は試験中止来院時、並びに安全性の後観察期間の来院）で、治験薬投与前に PK 検体を採取した。

いずれの投与群でも、血漿中 tirzepatide 濃度は、用量漸増に伴い上昇し、維持用量での定常状態に達するまで一貫して上昇した（図 2.7.6.18-8）。維持用量に到達後、定常状態に達した投与 24 週時以降では、血漿中 tirzepatide 濃度の中央値は、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群で用量増加に伴い増加した。視覚的な評価では、ADA の発現の有無で、血漿中 tirzepatide 濃度に明らかな差は認められなかった。



Abbreviation: QW = once-weekly.
Note: The middle line in each boxplot represents the median; the top and bottom margins of the boxplot represent the 75th and 25th percentiles. The whiskers extend to ±1.5 x interquartile range. Solid circles denote individual tirzepatide plasma concentration.

図 2.7.6.18-8　Tirzepatide の血漿中濃度（GPGI 試験）

＜薬物動態／薬力学＞

Tirzepatide の 5～15 mg 週 1 回投与で得られた曝露量の範囲内で、HbA1c 及び体重減少に関して明らかな曝露量 - 反応関係が示された。Tirzepatide 群では、プラセボ群と比較して、悪心、嘔吐、及び下痢の発現割合が高かった。投与期間中の血漿中 tirzepatide 濃度は、用量漸増に伴い上昇し、維持用量での定常状態に達するまで一貫して上昇したが、すべての tirzepatide 群で胃腸関連有害事象の発現割合はおおむね低下した。すべての tirzepatide 群で血漿中 tirzepatide 濃度が維持用量での定常状態に達した投与 24 週時以降では、これらの有害事象の発現割合は 5%未満であり、投与期間を通じて一定であった。

COVID-19 の影響の概要

本試験は、新型コロナウイルス感染症（Coronavirus Disease 2019：COVID-19）の世界的流行下で実施された。試験の実施可能性、データの完全性、及び患者の安全性を維持する目的で、柔軟に対応するための実施ガイドラインが制定され、治験実施計画書が改訂された。以下の軽減措置を実施した。

- 遠隔医療システム（電話、ビデオ会議）を介したリモート来院を実施した。
- 訪問診療による診察を実施した。
- 来院日程の許容範囲を広げた。

- 主要評価項目の評価のための来院日程の許容範囲を広げた被験者を対象として、追加の治験薬を提供した。
- 治験薬及びその他の補助的な供給品の戸外での授受、又は被験者への直接輸送を許容した。
- 患者日誌のレビュープロセス又はレビュー時点を変更した。
- 臨床検査の検体採取及び分析手順を緩和した。
- PK 検体の採取来院について柔軟に対応した。

COVID-19 に関連する混乱の発生にもかかわらず、本試験では、患者の安全性並びに ICH、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、及び医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）の求める基準は維持され、COVID-19 の世界的流行によるデータの欠測は最小限に抑えられて、主要目的及び主な副次目的はすべて達成された。治験依頼者は、COVID-19 の世界的流行は本試験の有効性及び安全性の結果に影響を及ぼさなかったと結論づけた。

2.7.6.18.3　結論

Tirzepatide は、用量調整したインスリン基礎療法の併用下で、血糖コントロールの改善及び体重減少を指標として、プラセボ投与に対する優越性を示した。重症低血糖又は臨床的に重要な低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）の発現リスクは、投与群間で類似していた。これらの結果から、グルカゴン様ペプチド-1（glucagon-like peptide 1：GLP-1）受容体作動薬に類似した安全性プロファイルが認められたことを併せると、tirzepatide は T2DM 患者に対して許容可能な安全性プロファイルを有しており、有効な治療法の選択肢となることが示された。

2.7.6.19　I8F-JE-GPGO 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.8 項）

標題

A Phase 3 Study of Tirzepatide (LY3298176) Monotherapy Compared to Dulaglutide 0.75 mg in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

2.7.6.19.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

46 施設（日本）

試験実施期間

2019 年 5 月 7 日（最初の被験者の来院日）～2021 年 3 月 31 日（最後の被験者の治験終了日）

開発の相

第 3 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
＜有効性＞ ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c：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	・ HbA1c のベースラインからの平均変化量
副次目的	
＜有効性＞ 右記の有効性の副次評価項目を指標として、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回、52 週間投与したときの有効性をデュラグルチド 0.75 mg 投与と比較すること	・ 体重のベースラインからの平均変化量 ・ HbA1c のベースラインからの平均変化量 ・ 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 ・ 空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量 ・ 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の平均変化量 ・ 体重が 5%以上、10%以上、又は 15%以上減少した被験者の割合 ・ 空腹時インスリン値、空腹時 C-ペプチド値、及び HOMA-2（Updated Homeostasis Model Assessment 指数）のベースラインからの平均変化量
＜安全性＞ Tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回、52 週間投与したときの安全性をデュラグルチド 0.75 mg 投与と比較すること	・ 有害事象の発現割合 ・ 有害事象による治験薬の投与中止 ・ 外部判定委員会による死亡及び非致死的な主要な心血管系イベントの判定 ・ 臨床事象判定委員会（clinical events committee：CEC）による膵臓関連有害事象の判定

	· 血清カルシトニン値 · アレルギー及び過敏症反応の発現割合 · 注射部位反応の発現割合 · 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 ADA：TEADA）の発現割合 · 収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のベースラインからの変化量 · 低血糖症状の発現 · 重症持続性高血糖に対するレスキュー治療開始までの時間

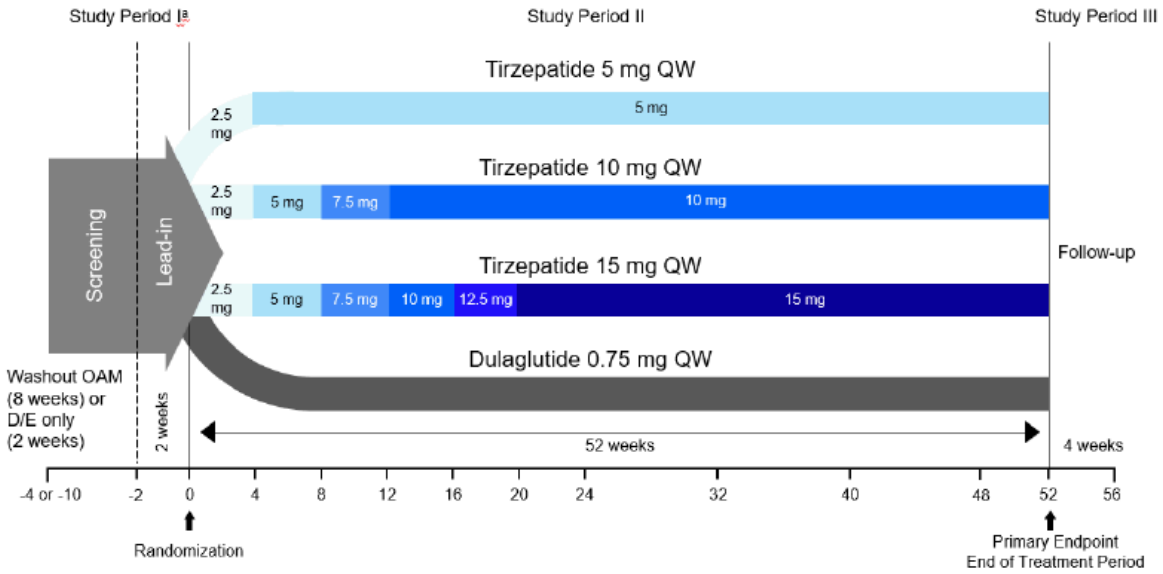
試験デザイン

本試験（I8F-JE-GPGO［GPGO］試験）は、経口血糖降下薬の単独療法を中止した又は経口血糖降下薬による治療歴がない 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus：T2DM）患者を対象とし、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回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 投与と比較して評価するためにデザインされた、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。

本試験は、以下の 3 つの期間で構成された（図 2.7.6.19-1）。

- スクリーニング及び導入期間：4 週間（経口血糖降下薬の治療歴がない患者）又は 10 週間（経口血糖降下薬を 8 週間以上ウォッシュアウトする患者）
- 投与期間：52 週間
- 安全性の後観察期間：治験薬の投与中止後 4 週間

被験者を、tirzepatide 5 mg 群、tirzepatide 10 mg 群、tirzepatide 15 mg 群、又はデュラグルチド 0.75 mg 群のいずれかに 1：1：1：1 の比で無作為に割り付けた。割付けの層別因子には、ベースラインの HbA1c（8.5%以下、8.5%超）、ベースラインの body mass index（BMI）（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上）、及び経口血糖降下薬のウォッシュアウトの有無を用いた。



Abbreviations: D/E = diet and exercise therapy; OAM = oral antihyperglycemic medication; QW = once weekly.
a　At least 8-weeks or more OAM monotherapy washout was completed prior to Visit 2.
Note: All doses were administered QW subcutaneously using single-use pens.

図 2.7.6.19-1　試験デザイン（GPGO 試験）

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

Tirzepatide は、単回使用ペンを用いて週 1 回皮下投与した。Tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群のいずれでも初回投与量を 2.5 mg とし、維持用量に達するまで 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ増量した。Tirzepatide の維持用量を 5 mg、10 mg、又は 15 mg とした。治験薬の投与期間は 52 週間であり、そのうち用量漸増期間は最大 24 週間であった。最も用量漸増期間が長い tirzepatide 15 mg 群では、20 週間かけて tirzepatide 15 mg まで増量した後に、維持用量を 4 週間投与して定常状態に到達させた（図 2.7.6.19-1）。

デュラグルチドは、単回使用ペンを用いて週 1 回皮下投与した。

治験実施計画書で事前に規定された漸増以外の治験薬の用量調整は不可とした。

被験者数

	Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群	Dulaglutide 0.75 mg 群	合計
計画例数	159 例	159 例	159 例	159 例	636 例
無作為化例数	159 例	158 例	160 例	159 例	636 例
治験薬の投与完了例数	144 例	135 例	136 例	145 例	560 例
試験完了例数	155 例	151 例	155 例	154 例	615 例

主な選択基準

- 世界保健機関（WHO）分類に基づく T2DM 患者
- 20 歳以上の、男性又は女性

- 経口血糖降下薬の治療歴がない（食事療法及び運動療法のみ）、又はチアゾリジン薬以外の経口血糖降下薬の単独療法を受けており当該薬剤の投与を中止する意思がある患者。経口血糖降下薬の単独療法を受けている患者は、導入期間の来院（無作為割付け 2 週間前の来院）の前に 8 週間以上のウォッシュアウト期間を終了しなければならない。
- HbA1c が以下の基準を満たす患者
  - 経口血糖降下薬の治療歴がない（食事療法及び運動療法のみ）患者では、スクリーニング来院時及び導入期間の来院時の HbA1c が 7.0%以上 10.0%以下
  - 経口血糖降下薬の単独療法を受けている患者では、スクリーニング来院時に 6.5%以上 9.0%以下、導入期間の来院時に 7.0%以上 10.0%以下
- スクリーニング来院の 3 ヵ月前から体重が安定（±5%）している患者
- スクリーニングの BMI が 23 kg/m^2 以上の患者
- 試験期間中、糖尿病治療としての生活習慣改善及び食事療法以外に、体重減少を目的とした体系的な食事又は運動プログラムを開始しないことに同意した患者

すべての選択除外基準は GPGO 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.8 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜有効性＞

有効性の評価は modified intent-to-treat（mITT）解析対象集団を対象として実施した。mITT 解析対象集団には、無作為割付け後に治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者を含めた。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を、tirzepatide 群とデュラグルチド 0.75 mg 群で比較した解析では、Efficacy Estimand を用いた。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。

主要解析には Efficacy Estimand を用い、有効性解析対象集団（Efficacy Analysis Set：EAS）を対象として実施した。EAS は、レスキュー治療の開始前及び治験薬の投与中止前に収集したデータで構成された。HbA1c のベースラインからの変化量を経時的に評価した解析モデルには、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed model for repeated measure：MMRM）を用いた。固定効果として投与群、来院時点、来院時点 - 投与群の交互作用、ベースラインの BMI（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上）、及び経口血糖降下薬のウォッシュアウトの有無を、共変量としてベースラインの HbA1c を含めた。被験者内変動のモデルには無構造共分散構造を用いた。

Treatment-regimen Estimand を用いて、有効性の主要解析の頑健性を評価した。Treatment-regimen Estimand に基づく解析では、HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量の解析に、共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）モデルを用いた。共変量として、投与群、ベースラインの BMI（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上）、経口血糖降下薬のウォッシュアウトの有無、及びベースラインの HbA1c を含めた。ANCOVA は、投与 52 週時の最大の解析対象集団（full analysis set：FAS）を対象として実施した。FAS には、治験薬の投与中止の有無又はレスキュー治療開始の有無にかかわらず、得られたすべての HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量のデータを含めた。

Treatment-regimen Estimand に基づく有効性解析では、投与 52 週時に欠測値がある被験者のデータは、その被験者と同一投与群で、治験薬投与の中止後又はレスキュー治療開始後に評価された、投与 52 週時の有効性評価データがある被験者から得られた観測値に基づいて補完した（retrieved dropouts）。解析は多重代入法を用いて実施し、多重代入法での欠測値の統計的推定は Rubin（1987）に提唱された手法により行った。

他に断りのない限り、すべての有効性評価は両側有意水準 0.05 で検定し、信頼区間（CI）は両側 95%で算出した。HbA1c 及び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、試験全体の第 1 種の過誤の確率を両側有意水準 0.05 に制御した上で、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 投与がデュラグルチド 0.75 mg 投与に対して優越性を示す仮説を検討した。2 つの estimand 間では第 1 種の過誤の確率の制御は行わなかった。第 1 種の過誤の確率を両側有意水準 0.05 に適切に制御するための方法、並びにその他の統計手法及びその詳細を GPGO 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.8 項）統計解析計画書に示した。

＜安全性＞

安全性評価は、治験薬の投与中止の有無、又はレスキュー治療の開始の有無にかかわらず、得られたすべてのデータに基づき実施した。治験薬の初回投与から安全性の後観察期間完了までに発現した有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び死亡の記述統計量を示した。有害事象は MedDRA version 23.1 を用いて読み替えた。

投与群ごとに有害事象の発現例数及び発現割合を算出し、Fisher の直接確率検定を用いて投与群間で比較した。臨床検査パラメータの連続データは来院時点ごとの記述統計量を算出し、各来院時点での統計学的な投与群間の比較には MMRM 解析を用いた。特定の安全性解析（低血糖など）では、レスキュー治療実施中のデータ又は治験薬の投与中止後に許容される他の血糖降下薬の投与開始後のデータを除外した。

注目すべき有害事象の解析を含む詳細は、GPGO 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.8 項）統計解析計画書を参照のこと。

＜薬物動態＞

Tirzepatide 投与後の血漿中 tirzepatide 濃度推移を評価するため、tirzepatide 群の被験者から、治験実施計画書で規定された来院日及び試験中止時に血液検体を採取した。Tirzepatide 濃度はバリデートされた液体クロマトグラフィー質量分析（LC/MS）法で測定した。母集団薬物動態（PK）解析のモデルの構築、パラメータ推定、変動の推定、及び共変量のスクリーニングの詳細は、別途母集団 PK/薬力学（PD）解析の報告書に示す。

2.7.6.19.2　試験成績

被験者集団

計 636 例が無作為割り付けされ、全例が治験薬の投与を 1 回以上受けて mITT 集団に含まれた。このうち、615 例（96.7%）が試験を完了した。試験を完了した被験者の割合は、tirzepatide 5 mg 群で 97.5%、10 mg 群で 95.6%、15 mg 群で 96.9%、及びデュラグルチド 0.75 mg 群で 96.9%であり、投与群間で類似していた。主要評価時点（投与 52 週時）より前に 21 例（3.3%）が試験を中

止した。試験の中止理由は、主に同意撤回（1.6%）及び有害事象（1.3%）であった。その他の中止理由は、医師判断、追跡不能、及びその他であった。主要評価時点以降に試験を中止した被験者はいなかった。

治験薬の投与を中止した被験者の割合は、tirzepatide 5 mg 群（15 例［9.4%］）及びデュラグルチド 0.75 mg 群（14 例［8.8%］）と比較し、tirzepatide 10 mg 群（23 例［14.6%］）及び 15 mg 群（24 例［15.0%］）で高かった。

mITT 解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性は、投与群間で類似していた。男性が 70%超であり、平均年齢（標準偏差［standard deviation：SD］）は 56.6（10.3）歳であった。全例が日本人であった。平均体重（SD）は 78.2（14.5）kg であり、BMI の平均値（SD）は 28.1（4.4）kg/m^2 であった。HbA1c の平均値（SD）は 8.18（0.87）%であり、T2DM の平均罹患期間（SD）は 5.9（5.2）年であった。

被験者集団の詳細は GPGO 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.8 項）Table GPGO.4.4.及び Table GPGO.4.5.に示す。

＜曝露＞

治験薬の曝露期間は、治験薬の初回投与から最終投与の 7 日目までとして推定した。試験期間中の平均曝露期間（週）及び総曝露期間（人年）は以下のとおりであった。

- Tirzepatide 5 mg 群：48.2 週、146.8 人年
- Tirzepatide 10 mg 群：47.0 週、142.2 人年
- Tirzepatide 15 mg 群：47.4 週、145.5 人年
- デュラグルチド 0.75 mg 群：49.4 週、150.6 人年

有効性の結果

有効性評価は mITT 解析対象集団を対象とした。mITT 解析対象集団の 636 例全例が EAS 及び FAS に含まれた。

Treatment-regimen Estimand に基づく解析の結果は、補足的な位置づけのため、GPGO 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.8 項）に示した。

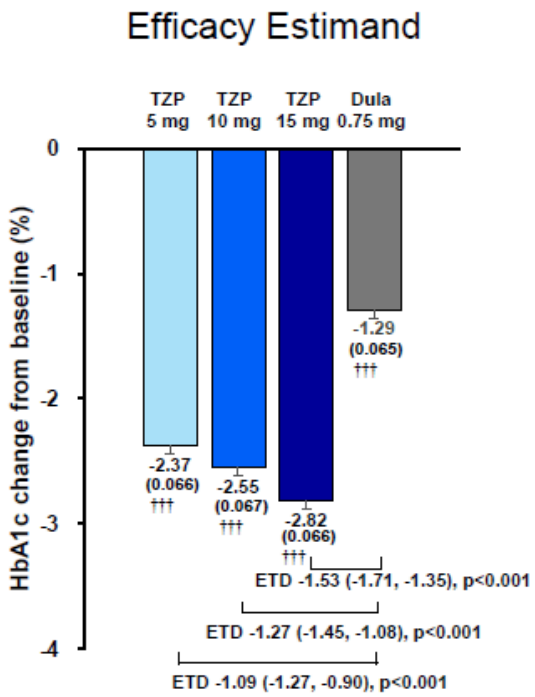
＜多重性の調整の結果＞

Efficacy Estimand に基づく HbA1c 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、いずれの tirzepatide 群でもデュラグルチド 0.75 mg 群に対する優越性が認められた。

＜主要評価項目＞

<u>HbA1c のベースラインからの変化量</u>

投与 52 週時の HbA1c は、3 つの tirzepatide 群でベースラインから 2.37%～2.82%低下し、デュラグルチド 0.75 mg 群ではベースラインから 1.29%低下した。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 群、10 mg 群、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（いずれも $p<0.001$）（図 2.7.6.19-2）。



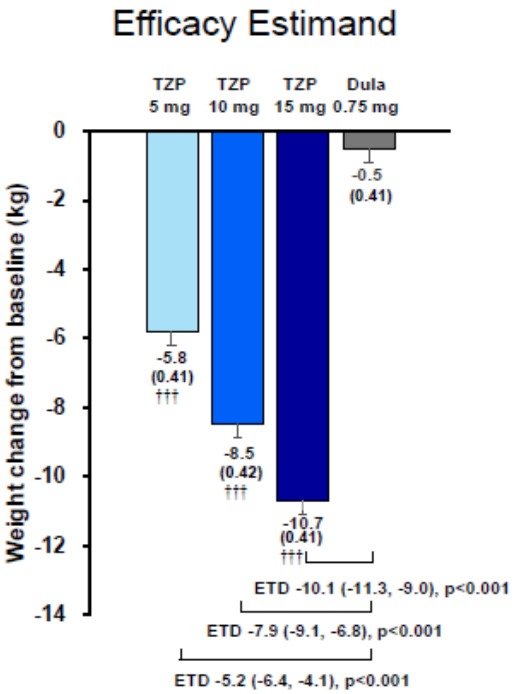
Abbreviations: CI = confidence interval; Dula = Dulaglutide; ETD = estimated treatment difference; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed-model repeated measures; TZP = tirzepatide.
Note: Shown are the least-squares means ± standard errors.
Note: MMRM analysis.
Note: ETD is presented in % as least-squares means (95% CI).
†††p<0.001 versus baseline.

図 2.7.6.19-2　HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量
（mITT 解析対象集団、EAS）（GPGO 試験）

＜副次評価項目＞

体重のベースラインからの変化量

投与 52 週時の体重は、3 つの tirzepatide 群でベースラインから 5.8～10.7 kg 減少した。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 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でデュラグルチド 0.75 mg 群（ベースラインから 0.5 kg の減少）と比較して統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）（図 2.7.6.19-3）。

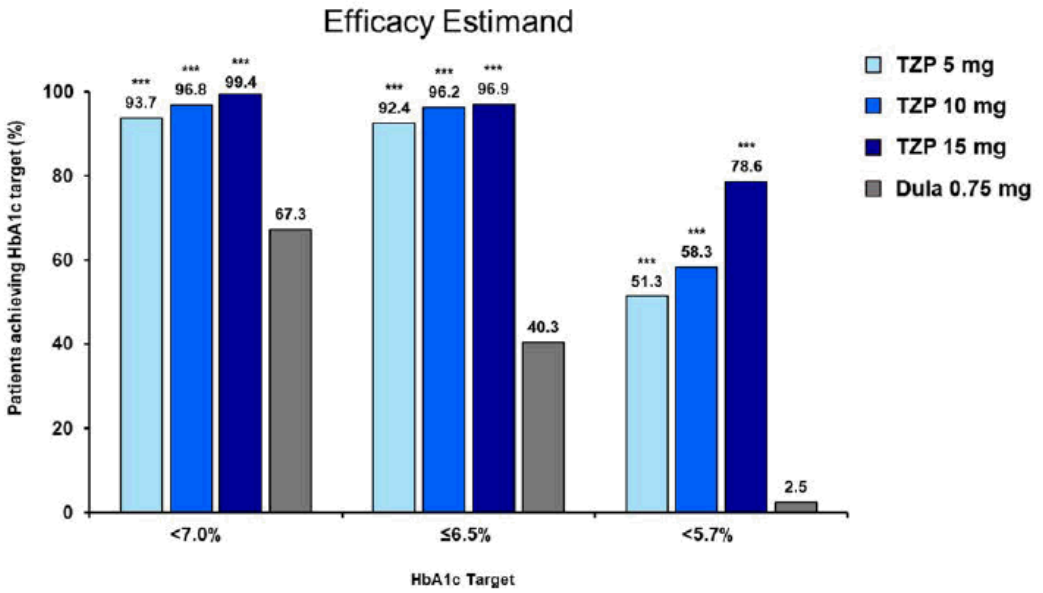


Abbreviations: CI = confidence interval; Dula = dulaglutide; ETD = estimated treatment difference; mITT = modified intent-totreat; MMRM = mixed-model repeated measures; TZP = tirzepatide.
Note: MMRM analysis.
Note: Shown are the least-squares means ± standard errors.
Note: ETD is presented in kg as least-squares means (95% CI).
†††p<0.001 versus baseline.

図 2.7.6.19-3　体重のベースラインから投与 52 週時までの変化量
（mITT 解析対象集団、EAS）（GPGO 試験）

<u>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</u>

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（図 2.7.6.19-4）。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。

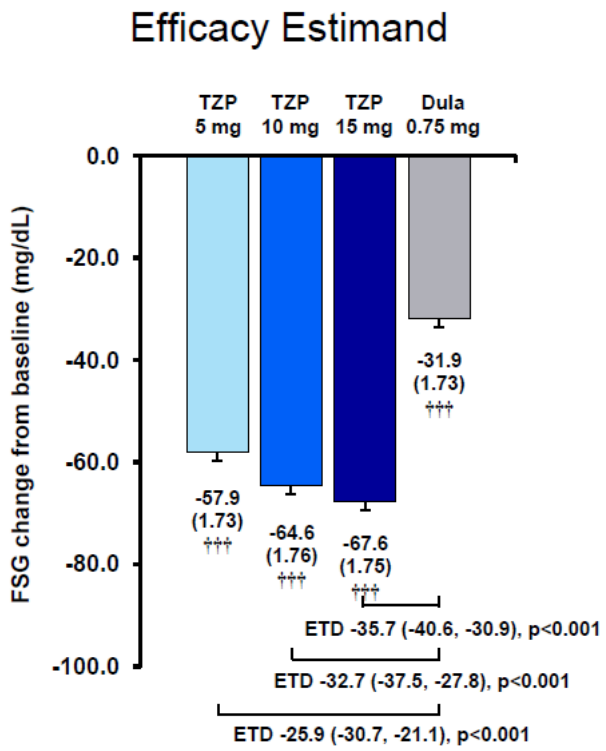


Abbreviations: Dula = dulaglutide; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed-model repeated measures; TZP = tirzepatide.
Note: Logistic regression with missing value imputed by MMRM analysis.
Note: Presented are percentages.
***p<0.001 versus dulaglutide 0.75 mg.

図 2.7.6.19-4　投与 52 週時に HbA1c の目標値を達成した被験者の割合
（mITT 解析対象集団、EAS）（GPGO 試験）

空腹時血糖値のベースラインからの変化量

投与 52 週時の空腹時血糖値は、いずれの tirzepatide 群でもベースラインから統計学的に有意に低下した（いずれも p<0.001）。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、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（いずれも p<0.001）（図 2.7.6.19-5）。



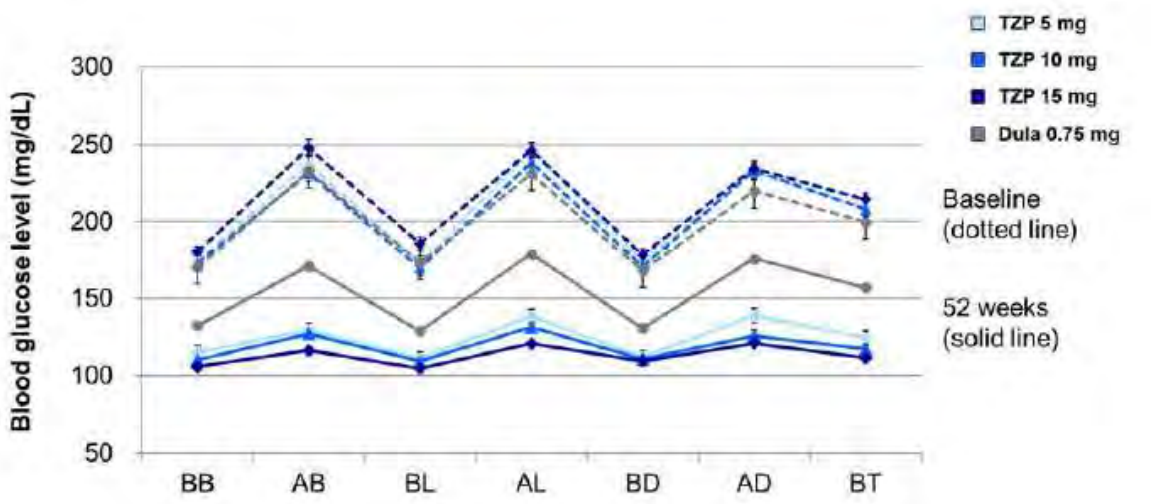
Abbreviations: Dula = dulaglutide; ETD = estimated treatment difference; FSG = fasting serum glucose; mITT = modified intent-to-treat; TZP = tirzepatide.
Note: Mixed-model repeated measures analysis.
Note: Shown are the least-squares means ± standard errors.
Note: ETD is presented in mg/dL as least-squares means (95% CI).
†††p<0.001 versus baseline.

図 2.7.6.19-5　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（mITT 解析対象集団、EAS）（GPGO 試験）

7 ポイント血糖自己測定値

7 ポイント血糖自己測定値は、1 日 3 回の食事の直前及び食後 2 時間、並びに就寝前の血糖値からなる。ベースラインの血糖自己測定値の 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 群及び 10 mg 群ではデュラグルチド 0.75 mg 群と類似しており、tirzepatide 15 mg 群ではデュラグルチド 0.75 mg 群よりも高かった（図 2.7.6.19-6）。

血糖自己測定値の 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。

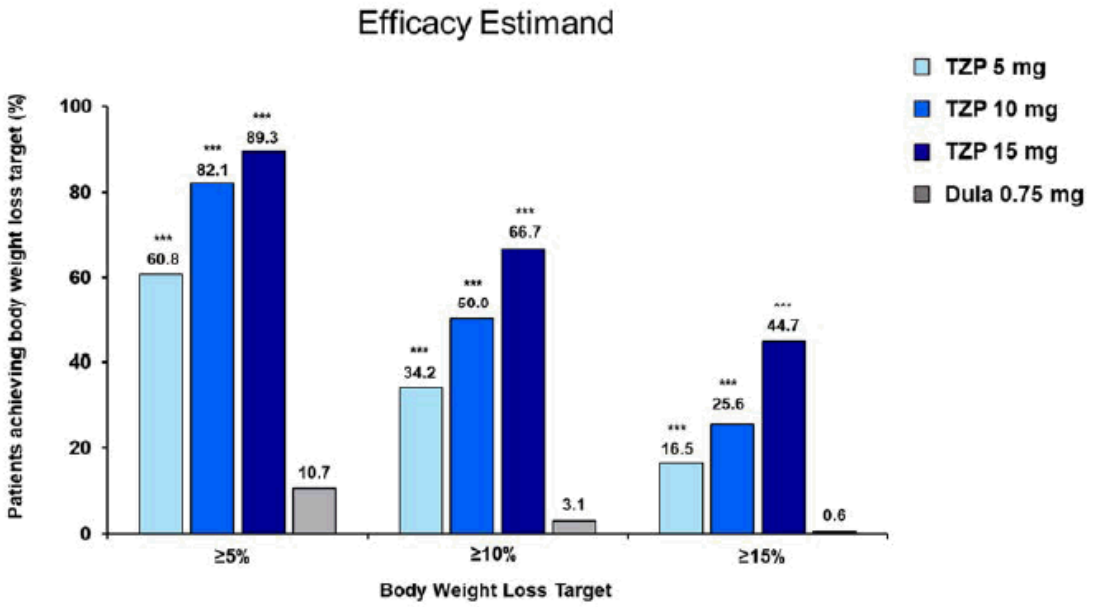


AB = after breakfast; AD = after dinner; AL = after lunch; ANCOVA = analysis of covariance; BB = before breakfast; BD = before dinner; BL = before lunch; BT = bedtime; Dula = dulaglutide; mITT = modified intent-to-treat; SMBG = self-monitored blood glucose; TZP = tirzepatide.
Note: ANCOVA analysis.
Note: Shown are least-squares mean values ± standard errors.

図 2.7.6.19-6　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 解析対象集団、EAS）（GPGO 試験）

5%以上、10%以上及び 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合

投与 52 週時に体重がベースラインから 5%以上、10%以上、又は 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。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（図 2.7.6.19-7）。



Abbreviations: Dula = Dulaglutide; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; TZP = tirzepatide.
Note: Logistic regression with missing value at 52 weeks imputed by MMRM model.
Note: Data presented are percentages based on imputed data.
***p<0.001 versus dulaglutide 0.75 mg.

図 2.7.6.19-7　投与 52 週時に体重の目標値を達成した被験者の割合
（mITT 解析対象集団、EAS）（GPGO 試験）

<u>空腹時インスリン値、空腹時 C-ペプチド値、HOMA-2 の平均変化量</u>

糖代謝及び β 細胞機能の指標である HOMA-S（インスリン）、HOMA-S（C-ペプチド）、HOMA-B（インスリン）、HOMA-B（C-ペプチド）、空腹時インスリン値、及び空腹時 C-ペプチド値は、ベースラインではいずれの tirzepatide 群でもデュラグルチド 0.75 mg 群と意味のある差は認められなかった。

空腹時インスリン値又は空腹時 C-ペプチド値から算出した HOMA-S（インスリン感受性の指標）及び HOMA-B（β 細胞機能の指標）のベースラインから投与 52 週時の上昇率は、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く、インスリン感受性及び β 細胞機能の大きな改善が認められた（表 2.7.6.19-1）。

空腹時インスリン値及び空腹時 C-ペプチド値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（表 2.7.6.19-1）。

表 2.7.6.19-1　糖代謝及び β 細胞機能の指標のベースラインから投与 52 週時までの変化量（mITT 解析対象集団、EAS）（GPGO 試験）

Parameter	TZP 5 mg (N=159)	TZP 10 mg (N=158)	TZP 15 mg (N=160)	Dulaglutide 0.75 mg (N=159)
HOMA2-%S (insulin)				
Baseline	67.9	67.6	65.5	70.8
Change from baseline at 52 weeks	14.5	21.6	25.7	-5.4
Percent change difference from baseline at 52 weeks (%)	21.3†††	31.8†††	37.9†††	-8.0
Percent change difference from dulaglutide 0.75 mg at 52 weeks (%) (95% CI)	31.8*** (17.8, 47.6)	43.2*** (27.6, 60.8)	49.9*** (33.6, 68.0)	N/A
HOMA2-%S (C-peptide)				
Baseline	61.8	62.2	60.0	61.2
Change from baseline at 52 weeks	21.7	27.7	30.6	5.2
Percent change difference from baseline at 52 weeks (%)	35.4†††	45.2†††	49.9†††	8.4
Percent change difference from dulaglutide 0.75 mg (%) (95% CI)	24.8*** (14.7, 35.9)	33.9*** (22.9, 45.9)	38.2*** (26.9, 50.5)	N/A
HOMA2-%B (insulin)				
Baseline	36.1	36.9	35.8	37.2
Change from baseline at 52 weeks	38.5	43.0	46.3	22.4
Percent change difference from baseline at 52 weeks (%)	105.4†††	117.7†††	126.8†††	61.3†††
Percent change difference from dulaglutide 0.75 mg at 52 weeks (%) (95% CI)	27.3*** (17.6, 37.8)	34.9*** (24.5, 46.3)	40.6*** (29.8, 52.3)	N/A
HOMA2-%B (C-peptide)				
Baseline	38.8	39.4	38.3	41.2
Change from baseline at 52 weeks	35.5	40.3	44.1	17.5
Percent change difference from baseline at 52 weeks (%)	90.0†††	102.3†††	111.8†††	44.4†††
Percent change difference from dulaglutide 0.75 mg at 52 weeks (%) (95% CI)	31.6*** (23.2, 40.6)	40.1*** (31.1, 49.8)	46.7*** (37.3, 56.7)	N/A
Fasting C-peptide (µg/L)				
Baseline	1.81	1.83	1.86	1.85
Change from baseline at 52 weeks	-0.25	-0.39	-0.37	0.01
Percent change difference from baseline at 52 weeks (%)	-13.76†††	-21.11†††	-20.32†††	0.53
Percent change difference from dulaglutide 0.75 mg at 52 weeks (%) (95% CI)	-14.22*** (-20.71, -7.19)	-21.52*** (-27.51, -15.05)	-20.74*** (-26.75, -14.24)	N/A
Fasting Insulin (pmol/L)				
Baseline	9.75	9.22	9.84	9.43
Change from baseline at 52 weeks	-1.07	-1.87	-2.00	-1.40
Percent change difference from baseline at 52 weeks (%)	-11.2††	-19.6†††	-20.9†††	14.6††

Parameter	TZP 5 mg (N=159)	TZP 10 mg (N=158)	TZP 15 mg (N=160)	Dulaglutide 0.75 mg (N=159)
Percent change difference from dulaglutide 0.75 mg at 52 weeks (%) (95% CI)	-22.6*** (-31.5, -12.5)	-29.8*** (-38.0, -20.6)	-31.0*** (-39.0, -22.0)	N/A

Abbreviations: CI = confidence interval; 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 on log-transformed data then converted back to original scale.
Note: Shown are the estimated means.
††p<0.01, †††p<0.001 versus baseline.
***p<0.001 versus dulaglutide 0.75 mg.

安全性の結果

本試験に組み入れられ、治験薬の投与を 1 回以上受けた 636 例全例を、安全性解析対象集団として安全性の解析に含めた。有害事象の発現割合は、tirzepatide 群（76.6%～83.8%）とデュラグルチド 0.75 mg 群（77.4%）で類似していた。いずれの投与群でも、大部分の被験者で認められた有害事象は軽度又は中等度であった。有害事象の重症度が高度であった被験者の割合は、tirzepatide 群（0.6%～3.2%）と比較してデュラグルチド 0.75 mg 群（6.9%）で高かった。

本試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.6.19-2 に示す。

表 2.7.6.19-2　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（GPGO 試験）

	TZP 5mg (N=159)		TZP 10mg (N=158)		TZP 15mg (N=160)		Dulaglutide 0.75mg (N=159)		Total (N=636)		p-values			
												Pairwise*e		
Event Type*a	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Overall*d	Trt A vs. Trt D	Trt B vs. Trt D	Trt C vs. Trt D
Deaths*b	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-
Serious Adverse Events	8	(5.0)	10	(6.3)	7	(4.4)	14	(8.8)	39	(6.1)	0.375	0.269	0.525	0.120
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(1.3)	4	(2.5)	8	(1.3)	0.507	0.371	0.371	0.448
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	12	(7.5)	16	(10.1)	16	(10.0)	9	(5.7)	53	(8.3)	0.401	0.653	0.151	0.211
Treatment-emergent Adverse Events	131	(82.4)	121	(76.6)	134	(83.8)	123	(77.4)	509	(80.0)	0.279	0.328	0.894	0.159
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	84	(52.8)	82	(51.9)	97	(60.6)	59	(37.1)	322	(50.6)	<.001	0.007	0.009	<.001

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type; TZP = tirzepatide; - = not calculable.

*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d - p-value for overall treatment effect were computed using Fisher's exact test.
*e - p-values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's exact test.

＜死亡及び重篤な有害事象＞

本試験で死亡は認められなかった。

本試験中に、重篤な有害事象は 39 例（6.1%）（tirzepatide 群：25 例、デュラグルチド 0.75 mg 群：14 例）で 51 件報告された。重篤な有害事象の発現割合は、tirzepatide 群で 4.4%～6.3%、デュラグルチド 0.75 mg 群で 8.8%であった。これら 51 件の重篤な有害事象のうち、17 件は高度であった。本試験中に 2 例以上で重篤な有害事象が認められた基本語（preferred term：PT）は、前立腺癌、不安定狭心症、COVID-19 肺炎、大腸腺腫、胃腸炎、及び心筋梗塞であった。

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を付録表 2.7.6.19-3、GPGO 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.8 項）Table GPGO.5.19、及び Table GPGO.8.80 に示す。

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

試験中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも低く（0.6%～2.5%）、投与群間で類似していた。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は投与群間で類似していた（5.7%～10.1%）。

Tirzepatide 群及びデュラグルチド 0.75 mg 群で最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の器官別大分類（System Organ Class：SOC）は「胃腸障害」及び「代謝および栄養障害」であり、悪心、下痢、嘔吐、腹部不快感、消化不良、腹痛、便秘、心窩部不快感、出血性胃潰瘍、胃腸障害、及び食欲減退が含まれていた。

＜比較的よく見られる有害事象＞

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象は、投与群間で一貫していた。いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象のうち、最も多く認められた事象は胃腸関連有害事象（悪心、便秘、下痢、嘔吐、腹部不快感、及び消化不良）であった。胃腸関連有害事象以外では、上咽頭炎、胃腸炎、リパーゼ増加、アミラーゼ増加、背部痛、注射部位反応、頭痛、食欲減退、及び高血糖が多く認められた（表 2.7.6.19-3）。

本試験で認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合を、それぞれ付録表 2.7.6.19-1 及び付録表 2.7.6.19-2 に示す。

表 2.7.6.19-3　いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象（安全性解析対象集団）（GPGO 試験）

Preferred Term		TZP 5mg (N=159)		TZP 10mg (N=158)		TZP 15mg (N=160)		Dulaglutide 0.75mg (N=159)		Total (N=636)		p-values			
													Pairwise*b		
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Overall*a	Trt A vs. Trt D	Trt B vs. Trt D	Trt C vs. Trt D
Subjects >=1 TEAE		131	(82.4)	121	(76.6)	134	(83.8)	123	(77.4)	509	(80.0)	0.279	0.328	0.894	0.159
上咽頭炎	Nasopharyngitis	29	(18.2)	25	(15.8)	22	(13.8)	26	(16.4)	102	(16.0)	0.761	0.767	1.000	0.535
悪心	Nausea	19	(11.9)	31	(19.6)	32	(20.0)	12	(7.5)	94	(14.8)	0.002	0.256	0.002	0.002
便秘	Constipation	24	(15.1)	28	(17.7)	22	(13.8)	17	(10.7)	91	(14.3)	0.345	0.315	0.079	0.495
食欲減退	Decreased appetite	22	(13.8)	21	(13.3)	35	(21.9)	7	(4.4)	85	(13.4)	<.001	0.006	0.006	<.001
下痢	Diarrhoea	27	(17.0)	14	(8.9)	18	(11.3)	11	(6.9)	70	(11.0)	0.031	0.009	0.540	0.242
嘔吐	Vomiting	13	(8.2)	8	(5.1)	19	(11.9)	2	(1.3)	42	(6.6)	<.001	0.006	0.061	<.001
腹部不快感	Abdominal discomfort	10	(6.3)	11	(7.0)	16	(10.0)	4	(2.5)	41	(6.4)	0.046	0.170	0.069	0.009
リパーゼ増加	Lipase increased	12	(7.5)	7	(4.4)	10	(6.3)	5	(3.1)	34	(5.3)	0.311	0.133	0.573	0.290
背部痛	Back pain	8	(5.0)	5	(3.2)	9	(5.6)	7	(4.4)	29	(4.6)	0.782	1.000	0.770	0.799
消化不良	Dyspepsia	9	(5.7)	8	(5.1)	10	(6.3)	2	(1.3)	29	(4.6)	0.087	0.061	0.061	0.035
注射部位反応	Injection site reaction	2	(1.3)	5	(3.2)	9	(5.6)	12	(7.5)	28	(4.4)	0.030	0.011	0.133	0.508

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; NA = not applicable; TEAE = treatment-emergent adverse event; Trt = treatment; TZP = tirzepatide; Trt A=TZP 5mg;Trt B=TZP 10mg;Trt C=TZP 15mg;Trt D=Dulaglutide 0.75mg.

*a - p value for overall treatment effect were computed using Fisher's Exact test.
*b - p value for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.
MedDRA Version 23.1
Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events Occurring in >= 5% of Subjects
MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency
Modified Intent-to-Treat–Safety Analysis Set
I8F-JE-GPGO

	Preferred Term	TZP 5mg (N=159) n	(%)	TZP 10mg (N=158) n	(%)	TZP 15mg (N=160) n	(%)	Dulaglutide 0.75mg (N=159) n	(%)	Total (N=636) n	(%)	p-values Overall*a	Pairwise*b Trt A vs. Trt D	Trt B vs. Trt D	Trt C vs. Trt D
胃腸炎	Gastroenteritis	10	(6.3)	2	(1.3)	8	(5.0)	4	(2.5)	24	(3.8)	0.078	0.170	0.685	0.378
頭痛	Headache	8	(5.0)	8	(5.1)	2	(1.3)	6	(3.8)	24	(3.8)	0.194	0.786	0.598	0.173
アミラーゼ増加	Amylase increased	8	(5.0)	3	(1.9)	5	(3.1)	1	(0.6)	17	(2.7)	0.083	0.036	0.371	0.214
高血糖	Hyperglycaemia	1	(0.6)	0		1	(0.6)	9	(5.7)	11	(1.7)	<.001	0.020	0.003	0.010

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; NA = not applicable; TEAE = treatment-emergent adverse event; Trt = treatment; TZP = tirzepatide; Trt A=TZP 5mg;Trt B=TZP 10mg;Trt C=TZP 15mg;Trt D=Dulaglutide 0.75mg.

***a - p value for overall treatment effect were computed using Fisher's Exact test.**
***b - p value for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.**
MedDRA Version 23.1
Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

低血糖

本試験中に重症低血糖は認められなかった。

ベースラインから安全性の後観察期間までの間で、血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖が tirzepatide 15 mg 群の 2 例に 2 件認められた。ベースラインから安全性の後観察期間までの間で、血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖が計 12 例（tirzepatide 10 mg 群：3 例、tirzepatide 15 mg 群：8 例、デュラグルチド 0.75 mg 群：1 例）で認められた。

重症持続性高血糖

本試験中に、11 例（1.7%）が重症持続性高血糖のためにレスキュー治療を受けた。

- Tirzepatide 5 mg 群：1 例（0.6%）
- Tirzepatide 10 mg 群：0 例
- Tirzepatide 15 mg 群：1 例（0.6%）
- デュラグルチド 0.75 mg 群：9 例（5.7%）

レスキュー治療として最も多く使用された血糖降下薬はメトホルミン（6 例［0.9%］）であった。

膵外分泌の安全性

膵炎の疑いがある事象が治験担当医師から 11 件報告されたが、いずれも症候性ではなかった。この 11 件のうち、tirzepatide 15 mg 群の 1 件が CEC により急性膵炎と判定された。

計 34 例に無症候性のリパーゼ増加、17 例に無症候性のアミラーゼ増加、及び 9 例に無症候性の膵酵素増加が認められたが、膵炎と診断された被験者はいなかった。

Tirzepatide 群の投与 52 週時の p-アミラーゼ値及びリパーゼ値の平均値は、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して高かったが、いずれも基準範囲内であり、安全性の後観察期間完了時にベースラインに近づく傾向がみられた。

p-アミラーゼ値のベースライン後の最大値が基準範囲上限（upper limit of normal：ULN）の 3 倍超 5 倍以下であった被験者は 3 例であり、いずれも tirzepatide 群（tirzepatide 5 mg 群：1 例、tirzepatide 15 mg 群：2 例）であった。p-アミラーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍超 10 倍以下であった被験者は、tirzepatide 15 mg 群の 1 例だけであった。

リパーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 3 倍超 5 倍以下であった被験者は 25 例であり、このうち 20 例が tirzepatide 群であった。リパーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍超 10 倍以下であった被験者は 15 例であり、このうち 13 例が tirzepatide 群（tirzepatide 5 mg 群：7 例［4.4%］、tirzepatide 10 mg 群：4 例［2.5%］、tirzepatide 15 mg 群：2 例［1.3%］）であった。

リパーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍超であった被験者は tirzepatide 15 mg 群の 2 例であったが、いずれも無症候性であった。

甲状腺関連の安全性

本試験中に、甲状腺悪性腫瘍、C 細胞過形成、又は新生物の有害事象は認められなかった。ベースライン後のカルシトニン値はすべての被験者で 20 ng/L 以下であった。

悪性腫瘍

本試験中に、計 7 例（1.1%）に 8 件の悪性腫瘍が発現した。

- Tirzepatide 5 mg 群：2 例
- Tirzepatide 10 mg 群：3 例
- デュラグルチド 0.75 mg 群：2 例

8 件はいずれも治験薬との因果関係なしと判断された。

心血管系の安全性

本試験中、ベースラインから安全性の後観察期間までに、主要な心血管系イベント（major adverse cardiovascular event：MACE）は 8 例に 12 件認められ、このうち 6 例 8 件が外部判定委員会により MACE と判定された。この 6 例の内訳を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：1 例（経皮的冠インターベンション）
- Tirzepatide 10 mg 群：3 例（急性心筋梗塞、不安定狭心症、脳梗塞）
- デュラグルチド 0.75 mg 群：2 例（不安定狭心症、心不全）

本試験中、計 12 例が 16 件の不整脈又は心伝導障害の有害事象を発現した。これらはいずれも軽度であり、重篤な事象はなかった。治験薬との因果関係ありと判断された事象は、この 12 例のうち 3 例（tirzepatide 5 mg 群：1 例［心拍数増加］、tirzepatide 10 mg 群：1 例［心拍数増加］、tirzepatide 15 mg 群：1 例［頻脈］）であった。

バイタルサイン及び心電図

投与 52 週時の脈拍数は、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でベースラインからそれぞれ 3.3、4.6、及び 7.5 bpm 増加し、その増加量はデュラグルチド 0.75 mg 群（2.4 bpm の増加）と比較して大きかった。Tirzepatide の用量が大きいほど、脈拍数の増加量は大きかった。収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインから投与 52 週時までの変化量は、デュラグルチド 0.75 mg 群（収縮期血圧：-1.4 mmHg、拡張期血圧：0.1 mmHg）と比較して tirzepatide 群（収縮期血圧：-6.5～-11.0 mmHg、拡張期血圧：-3.2～-5.6 mmHg）で大きかった。

バイタルサインのベースラインから安全性の後観察期間までの変化量はいずれの投与群でも小さかった。

糖尿病網膜症の合併症

本試験中に、糖尿病網膜症の合併症の増悪は tirzepatide 15 mg 群の 3 例（1.9%）及びデュラグルチド 0.75 mg 群の 1 例（0.6%）に認められた。本事象の発現日は投与 177 日目から 376 日目であった。

本試験中に、計 4 例（tirzepatide 15 mg 群：3 例、デュラグルチド 0.75 mg 群：1 例）が糖尿病網膜症の合併症の可能性のある有害事象を発現した。この 4 例のうち tirzepatide 15 mg 群の 3 例では、ベースラインの眼底検査結果は正常であった。残りのデュラグルチド 0.75 mg 群の 1 例は、ベースライン時に軽度の糖尿病網膜症を有しており、本試験中に中等度に増悪した。

肝胆道系障害

本試験中に、計 12 例（1.9%）に肝胆道系障害の有害事象が認められた。

- Tirzepatide 5 mg 群：2 例（1.3%）
- Tirzepatide 10 mg 群：3 例（1.9%）
- Tirzepatide 15 mg 群：5 例（3.1%）
- デュラグルチド 0.75 mg 群：2 例（1.3%）

2 件の肝胆道系障害の有害事象を除き、すべての事象は軽度であり、高度の事象はなかった。肝胆道系障害の重篤な有害事象は 2 例に 3 件（tirzepatide 5 mg 群：1 例［胆石症］、tirzepatide 10 mg 群：1 例［急性胆管炎、胆管炎］）認められた。

投与 52 週時のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、及びアルカリホスファターゼのベースラインからの低下率は、デュラグルチド 0.75 mg 群（それぞれ-0.9%、2.21%、及び-7.00%）と比較して tirzepatide 群（それぞれ-26.2%～-32.4%、-14.04%～-17.87%、及び-14.14%～-15.81%）で大きかった。これらの肝酵素値は、ほとんどの投与群で安全性の後観察期間完了時にはベースラインに近づく傾向にあったが、ベースラインから安全性の後観察期間までの低下率は、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して tirzepatide 群で依然大きかった。

肝酵素上昇のカテゴリ別の内訳を以下に示す。

- ALT 値のベースライン後の最大値が ULN の 3 倍以上 5 倍未満であった被験者：4 例（各投与群から 1 例）
- ALT 値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍以上 10 倍未満、及び 10 倍以上の被験者：0 例
- AST 値のベースライン後の最大値が ULN の 3 倍以上 5 倍未満、5 倍以上 10 倍未満、及び 10 倍以上の被験者：0 例

本試験中に、Hy’s law の基準に該当した被験者はいなかった。

胃腸関連有害事象

本試験中に、胃腸関連有害事象が計 293 例（46.1%）に認められ、発現割合はデュラグルチド 0.75 mg 群（31.4%）と比較して tirzepatide 群（48.1%～53.8%）で高かった。最も多く認められた胃腸関連有害事象は、悪心、便秘、下痢、嘔吐、腹部不快感、及び消化不良でった。胃腸関連有害事象のほとんどは軽度であり、重篤な事象は 6 例に認められた。計 23 例（tirzepatide 群：22 例、デュラグルチド 0.75 mg 群：1 例）が胃腸関連有害事象により治験薬の投与を中止した。

悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の初回発現の時期は、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して tirzepatide 群で早かった。全体として、悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の初回発現が認められた被験者の累積割合は、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して tirzepatide 群で高かった。

悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の持続期間の中央値は、3 日（範囲：2～36 日）であった。

脱水

Tirzepatide 15 mg 群の 1 例に脱水が発現した。本事象は軽度であり、治験薬との因果関係はないと判断された。

腎機能関連の安全性

本試験中に、デュラグルチド 0.75 mg 群の 1 例が腎機能障害を発現した。

ベースラインの推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）（日本人向けの Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration［CKD-EPI］）の平均値に、tirzepatide 群とデュラグルチド 0.75 mg 群で大きな差はなかった。eGFR（CKD-EPI）の平均値のベースラインから投与 52 週時までの減少量は小さく、各 tirzepatide 群とデュラグルチド 0.75 mg 群で臨床的に意味のある違いは認められなかった

尿中アルブミン／クレアチニン比（urine albumin/creatinine ratio：UACR）のベースラインから投与 52 週時までの減少率は、tirzepatide 10 mg 群（-33.1%）及び 15 mg 群（-30.7%）ではデュラグルチド 0.75 mg 群（-11.5%）と比較して統計学的に有意に大きく（いずれも $p<0.05$）、tirzepatide 5 mg 群（-19.7%）ではデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して数値的に大きかった。UACR のベースラインからの安全性の後観察期間までの減少率は、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群で統計学的に有意に大きかった。

ベースライン後の UACR の最大値が、微量アルブミン尿を示す 30 mg/gCr 以上 300 mg/gCr 以下であった被験者は 152 例（23.9%）であった。ベースライン後の eGFR の最小値が 30 mL/分/1.73m^2 であった被験者はいなかった。ベースライン後の UACR の最大値が、顕性アルブミン尿を示す 300 mg/gCr 超の被験者は 19 例（3%）であった。

代謝性アシドーシス

本試験中に代謝性アシドーシスの有害事象は認められなかった。

切断及び末梢血行再建

本試験中に切断及び末梢血行再建の有害事象は認められなかった。

大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為

本試験中に、tirzepatide 5 mg 群の 2 例に抑うつ気分が認められた。いずれの事象も軽度及び非重篤であり、治験薬との因果関係ありと判断された。

アレルギー及び過敏症反応

即時型の過敏症反応を発現した被験者数は、tirzepatide 群とデュラグルチド 0.75 mg 群で類似していた。即時型の過敏症反応（治験薬の投与後 24 時間以内に発現）を発現した被験者の内訳を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：5 例（3.1%）
- Tirzepatide 10 mg 群：3 例（1.9%）
- Tirzepatide 15 mg 群：6 例（3.8%）
- デュラグルチド 0.75 mg 群：4 例（2.5%）

本試験中に、高度又は重篤な即時型の過敏症反応は認められなかった。

非即時型の過敏症反応を発現した被験者数は、tirzepatide 群とデュラグルチド 0.75 mg 群で類似していた。非即時型の過敏症反応（治験薬の投与 24 時間以降に発現）を発現した被験者の内訳を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：10 例（6.3%）
- Tirzepatide 10 mg 群：11 例（7.0%）
- Tirzepatide 15 mg 群：12 例（7.5%）
- デュラグルチド 0.75 mg 群：8 例（5.0%）

Tirzepatide 群では、高度又は重篤な非即時型の過敏症反応を発現した被験者はいなかった。デュラグルチド 0.75 mg 群の 1 例に高度の非即時型の過敏症反応が発現した。本被験者は投与 174 日目にショックを発現した。同日、重篤な有害事象として異型肺炎及び心不全が報告された。ショック、異型肺炎、及び心不全は投与 199 日目に回復し、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

注射部位反応関連事象

注目すべき有害事象と定義され、事前に規定した MedDRA 検索式に基づく注射部位反応関連事象（以下、注射部位反応関連事象［MedDRA］）のうち、高度又は重篤な事象はいずれもなかった。2 例（tirzepatide 10 mg 群：1 例、デュラグルチド 0.75 mg 群：1 例）が注射部位反応関連事象（MedDRA）により治験薬の投与を中止した。本試験中に、計 44 例に 515 件の専用電子症例報告書（electronic case report form：eCRF）に基づく注射部位反応関連事象（以下、注射部位反応関連事象［eCRF］）が発現し、ほとんどが軽度であった。事象の件数は、デュラグルチド 0.75 mg 群（174 件）及び tirzepatide 15 mg 群（170 件）で多かった。

抗薬物抗体

治験実施計画書で規定した治験薬の投与期間中に、tirzepatide 群の 476 例が TEADA 評価可能例であった。このうち、322 例（67.6%）が TEADA 陽性であった。

42 例が過敏症反応を発現し、28 例が注射部位反応関連事象（MedDRA）を発現した。このうち、それぞれ 34 例及び 26 例が TEADA 陽性であり、当該事象は治験実施計画書で規定した治験薬の投与期間中に発現した。過敏症反応又は注射部位反応関連事象（MedDRA）のいずれも、高度又は重篤な事象は認められなかった。3 例がそれぞれ発疹、蕁麻疹、及び注射部位反応により治験薬の投与を中止した。

HbAlc の低下を図示して比較した結果、TEADA の状態（陽性又は陰性）に関連する明白なパターンは認められなかった。高抗体価（≥1:5120）の ADA が認められた 18 例で、HbAlc 低下作用を指標とした有効性の欠如は認められなかった。

薬物動態及び薬力学の結果

Tirzepatide 群の 476 例から得られた評価可能な 2700 検体の血漿中 tirzepatide 濃度を測定した。このうち、2247 検体は投与期間中の来院時の治験薬投与前に採取し、405 検体は安全性の後観察期間（投与期間終了 4 週間後）に採取した。

いずれの投与群でも血漿中 tirzepatide 濃度は、用量漸増に伴い上昇し、維持用量での定常状態に達するまで一貫して上昇した。維持用量到達後、定常状態に達した投与 24 週時以降では、血漿中 tirzepatide 濃度の中央値は、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群で用量増加に伴い増加した。

Tirzepatide の 5～15 mg 週 1 回投与で得られた曝露量の範囲内で、HbA1c 及び体重減少に関して明らかな曝露量 - 反応関係が示された。投与期間中の血漿中 tirzepatide 濃度は用量漸増に伴い上昇し、維持用量での定常状態に達するまで上昇したが、すべての tirzepatide 群で悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の発現割合は、開始用量 2.5 mg 又は 5 mg の投与期間中に最も高く、それ以降は低下した。これらの有害事象の発現割合は、すべての tirzepatide 群で血漿中 tirzepatide 濃度が維持用量での定常状態に達した投与 24 週時より後では 8%未満、40 週時では 3%未満であり、その後も投与期間を通じて低く維持された。

COVID-19 の影響の概要

本試験は、新型コロナウイルス感染症（Coronavirus Disease 2019：COVID-19）の世界的流行下で実施された。試験の実施可能性、データの完全性、及び患者の安全性を維持する目的で、柔軟に対応するための実施ガイドラインが制定された。被験者が実施医療機関に来院できない又は来院する意思がない場合に、以下の軽減措置を可能とした。

- 遠隔医療システム（電話、ビデオ会議）を介したリモート来院を実施した。
- 治験薬及び補助的な供給品の戸外での授受、又は被験者への直接輸送を許容した。
- 患者日誌のレビュープロセス又はレビュー時点を変更した。
- 臨床検査の検体採取を変更した。

COVID-19 に関連する混乱の発生にもかかわらず、本試験では、患者の安全性並びに ICH、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、及び医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）の求める基準は維持され、COVID-19 の世界的流行によるデータの欠測は最小限に抑えられて、主要目的及び副次目的はすべて達成された。治験依頼者は、COVID-19 の世界的流行は本試験の有効性及び安全性の結果に影響を及ぼさなかったと結論づけた。

2.7.6.19.3　結論

HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量では、いずれの tirzepatide 群でもデュラグルチド 0.75 mg 群に対する優越性を示したことから、本試験の主要目的は達成された。また、いずれの tirzepatide 群でもすべての副次評価項目で有効性が示された。これらの結果より、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 投与は、臨床的に意味のある血糖コントロールの改善を示すと考えられた。

また、tirzepatide 投与により、半数以上の被験者で重症低血糖又は臨床的に重要な低血糖の発現リスクが上昇することなく血糖値はほぼ正常化し、体重は減少した。これらの結果から、tirzepatide の単独療法は、日本人 T2DM 患者に対して許容可能な安全性プロファイルを有しており、有効な治療法の選択肢となることが示された。

2.7.6.19.4　I8F-JE-GPGO 試験補遺

実施医療機関数及び実施国

3 施設（日本）

試験実施期間

2019 年 5 月 7 日（最初の被験者の来院日）～2021 年 3 月 31 日（最後の被験者の治験終了日）

開発の相

第 3 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
＜薬物動態＞ 日本人 T2DM 患者に市販予定製剤を用いて tirzepatide を週 1 回投与したときの PK を評価すること	血漿中 tirzepatide の濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高濃度（C_{max}）
探索的目的	
＜薬力学＞ 右記の探索的評価項目を指標として、投与 32 週時の試験食摂取後の PD プロファイル及び食欲に tirzepatide の週 1 回投与が及ぼす効果を、デュラグルチド 0.75 mg 投与と比較すること	・ 血糖値、インスリン値、C-ペプチド値、グルカゴン値、及びトリグリセリド値の $AUC_{(0\text{-}6h)}$のベースラインからの平均変化量 ・ 視覚的アナログ尺度（visual analog scale：VAS）での食欲（満腹感、空腹感）のベースラインからの変化量
＜薬力学＞ 右記の探索的評価項目を指標として、投与 32 週時で持続血糖モニターにより測定した血糖値の日内変動に tirzepatide の週 1 回投与が及ぼす効果を、デュラグルチド 0.75 mg 投与と比較すること	・ 1 日平均血糖値（mg/dL） ・ 血糖値 70 mg/dL 未満の時間（分） ・ 血糖値 70～180 mg/dL の時間（分） ・ 血糖値 180 mg/dL 超の時間（分） ・ 日内標準偏差（mg/dL） ・ 1 日平均血糖変動幅（mean amplitude of glycemic excursion：MAGE）（mg/dL）
＜薬力学＞ 右記の探索的評価項目を指標として、投与 12、32、及び 52 週時で測定した体組成に tirzepatide の週 1 回投与が及ぼす効果を、デュラグルチド 0.75 mg 投与と比較すること	・ 体水分量（L）、タンパク質量（kg）、ミネラル量（kg）、体脂肪量（kg）、及び体重（kg）のベースラインからの変化量

試験デザイン

本試験補遺では、PK 及び PD、試験食摂取後の食欲、持続血糖モニターを用いて測定した血糖値の日内変動、並びに体組成を評価した。

PK 評価のために、PK 検体を投与 0 週時及び 32 週時の投与前、並びに投与後 8、24、48、72、及び 168 時間後に採取した。PD 評価のために、投与-1 週時（投与 0 週時の 7 日前）及び投与 32 週時に食事負荷試験を実施した。血液検体は、試験食摂取開始後 0（食前）、30、60、90、120、180、240、300 及び 360 分の時点で採取した。食欲の評価も、試験食摂取開始後 0（食前）、60、120、180、240、300 及び 360 分の時点で行った。投与 32 週時の試験食摂取開始前に治験薬を投

与した。持続血糖モニターは、投与 0 週時及び投与 32 週時の-7 日目に開始し、7 日目に終了した。体組成は投与 0、12、32、及び 52 週時に評価した。個体内変動を最小限に抑えるために、各時点で同一の条件下で体組成を測定できるようあらゆる努力を行うこととした。

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

治験薬の用量及び投与方法、並びに投与期間は GPGO 試験と同様であった。

被験者数

	Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群	Dulaglutide 0.75 mg 群	合計
計画例数	12 例	12 例	12 例	12 例	48 例
無作為化例数	9 例	11 例	9 例	19 例	48 例
治験薬の投与完了例数	7 例	9 例	9 例	18 例	43 例

主な選択基準

GPGO 試験の選択基準及び除外基準に加え、試験期間中も食事療法を継続するよう被験者を指導した。食事負荷試験のために、被験者は試験食摂取前 10 時間以上、絶食しなければならないこととした。

解析方法

＜薬物動態＞

ノンコンパートメント法で tirzepatide の PK パラメータを算出した。PK パラメータとして、血漿中 tirzepatide の C_{max}、AUC、及び最高濃度到達時間（t_{max}）を算出した。また、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス、及び見かけの分布容積などのその他のパラメータも算出した。

＜薬力学＞

薬力学的解析は、治験薬の投与を 1 回以上受け、PD が評価可能なすべての被験者から得られたデータを用いて実施した。PD パラメータのベースラインから投与 32 週時までの変化量は、投与群、ベースラインの BMI（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上）、経口血糖降下薬のウォッシュアウトの有無、及び従属変数のベースライン値（投与-1 週時［投与 0 週時の 7 日前］）を共変量とし、ANCOVA モデルを用いて解析した。ベースラインからの変化量では、このモデルから算出した最小二乗平均値、標準誤差（SE）及び 95% CI を投与群ごとに示した。群間比較の解析では、群間差の最小二乗平均値及びその 95% CI、並びに p 値で示した。両側有意水準 0.05 で、統計的検定を実施した。多重性の調整は行わなかった。

食欲評価結果の解析は、試験食摂取後の満腹感及び空腹感を VAS により評価投与群ごと、及び試験食摂取後の時間ごとに要約し、tirzepatide の各用量とデュラグルチド 0.75 mg の比較を行った。

持続血糖モニターデータの解析は、投与 0 週時及び 32 週時の-6 日目から 6 日目に測定した持続血糖モニターデータを用いて日毎の血糖変動パラメータを算出し、さらに、投与群ごとに要約した。Tirzepatide の各用量とデュラグルチド 0.75 mg の比較を行うため cLDA（constrained longitudinal data analysis）モデルによる解析を実施した。

体組成の解析は、体水分量、タンパク質量、ミネラル量、及び体脂肪量のデータを収集し、体重は体水分量、タンパク質量、ミネラル量、及び体脂肪量の 4 項目の合計から算出した。各体組成パラメータのベースラインからの変化量を要約し、tirzepatide の各用量とデュラグルチド 0.75 mg の比較を行うため MMRM による解析を行った。

2.7.6.19.5　試験成績

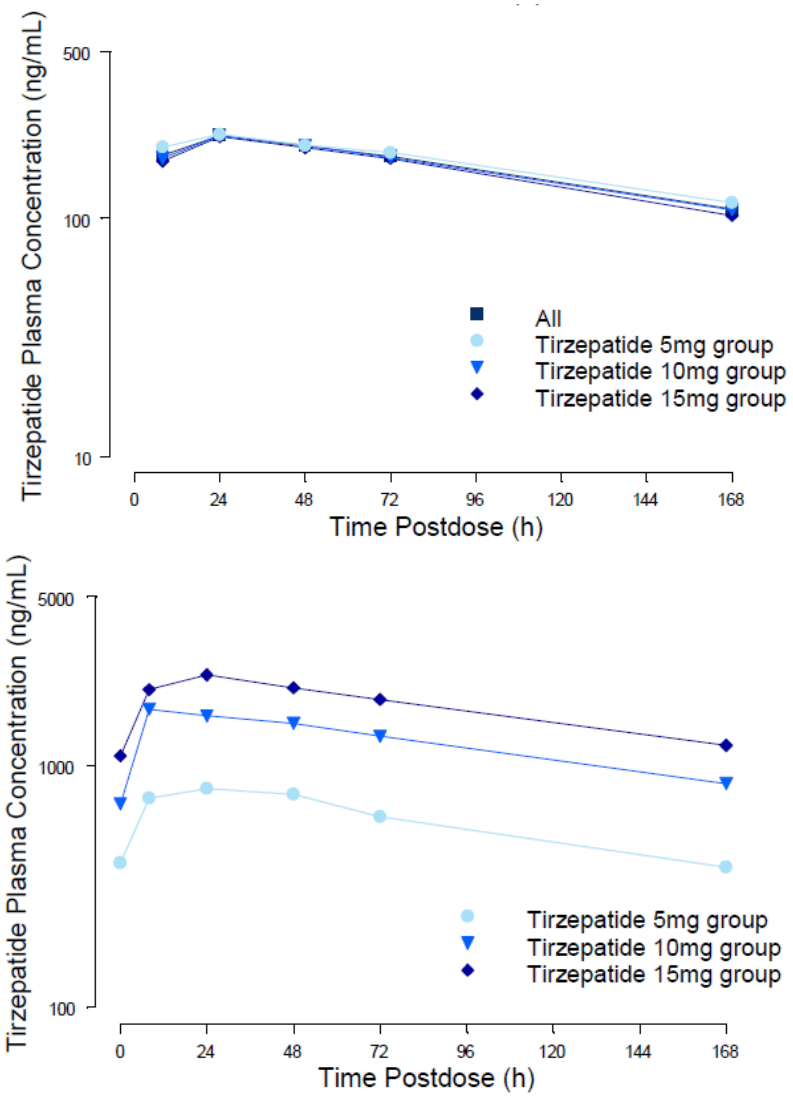
被験者集団

計 48 例が本補遺の対象となった。全体として、GPGO 試験の補遺に参加した被験者の平均年齢（SD）は 58.6（7.5）歳であった。25%超が 65 歳以上であり、全例が 75 歳未満であった。全例が日本人で、日本に居住しており、男性が 80%超であった。本補遺に参加した被験者の HbA1c の平均値（SD）は 8.2（0.85）%であり、T2DM の平均罹患期間（SD）は 6（6.3）年であった。BMI の平均値（SD）は 27.5（3.5）kg/m^2 であった。

薬物動態の結果

血漿中 tirzepatide の C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値は、反復投与後に上昇し、おおむね用量比例的に増加した（図 2.7.6.19-8）。

Tirzepatide の単回及び反復投与後、t_{max} の中央値はいずれの投与群でも約 24 時間であった。Tirzepatide の半減期は約 5～6 日であった（表 2.7.6.19-4）。



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

図 2.7.6.19-8　Tirzepatide を投与したときの投与 0 週時（上）及び投与 32 週時（下）の平均血漿中 tirzepatide 濃度推移（GPGO 試験補遺）

表 2.7.6.19-4　Tirzepatide の PK パラメータ（投与 0 週時及び 32 週時）（GPGO 試験補遺）

Week 0	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**
AUCτ[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)[e]	135 (92.7 - 209)[f]	132 (93.2 - 175)[f]	119 (94.8 - 185)[g]	129 (92.7 - 209)[h]
CL/F (L/h)	0.0495 (25)[f]	0.0496 (26)[f]	0.0585 (22)[g]	0.0520 (25)[h]
Vz/F (L)	9.64 (39)[f]	9.47 (12)[f]	10.0 (20)[g]	9.69 (25)[h]

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

Week 32	Geometric Mean (Geometric CV%)		
Study group	**TZP 5 mg**	**TZP 10 mg**	**TZP 15 mg**
N	**7**	**10[a]**	**9**
AUCτ[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)[e]	146 (121 - 269)[f]	121 (104 - 156)[g]	122 (103 - 148)[g]
CLss/F (L/h)	0.0528 (16)[g]	0.0507 (36)	0.0502 (22)[h]
Vz,ss/F (L)	11.1 (51)[f]	9.47 (48)[g]	9.43 (19)[g]

Abbreviations: AUCτ = area under the concentration versus time curve during 1 dosing interval; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extra-vascular administration; CLss/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 = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis; t_{max} = time of Cmax; TZP = tirzepatide; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration; Vz,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] Geometric Mean (minimum, maximum). [f] N = 5. [g] N = 6. [h] N = 7.

薬力学の結果

＜食事負荷試験の結果＞

試験食摂取後の薬力学プロファイル

ベースラインの血糖値、グルカゴン値、C-ペプチド値、及びトリグリセリド値に投与群間で差は認められなかった。

投与 32 週時の血糖値及びグルカゴン値の $AUC_{(0\text{-}6h)}$は、いずれの tirzepatide 群でもベースラインから統計学的に有意に低下した。投与 32 週時のインスリン値及び C-ペプチド値の $AUC_{(0\text{-}6h)}$は、デュラグルチド 0.75 mg 群でベースラインから統計学的に有意に上昇した。血糖値、インスリン

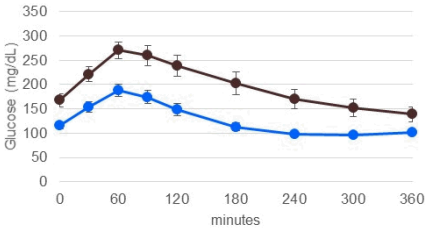
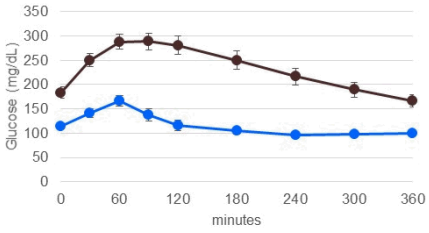
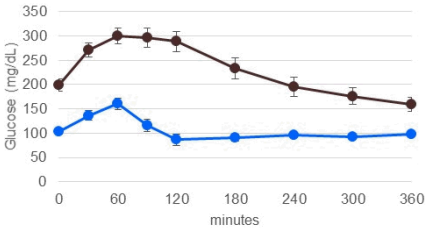
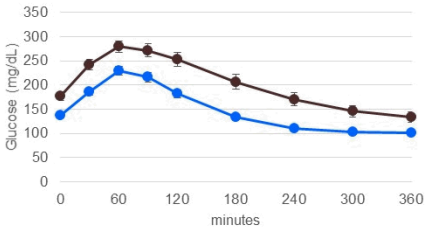
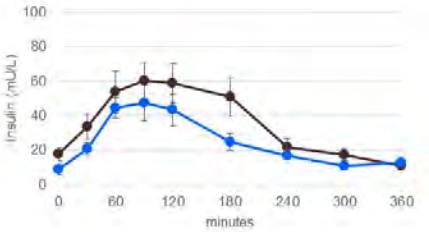
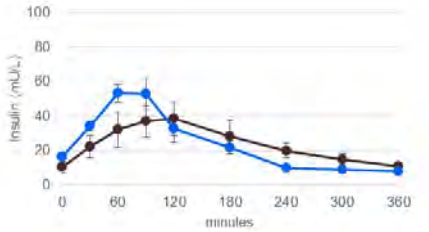
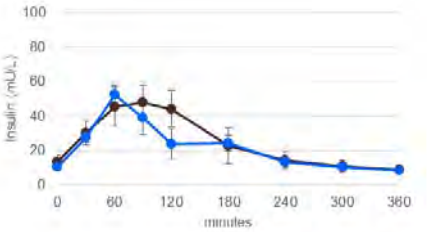
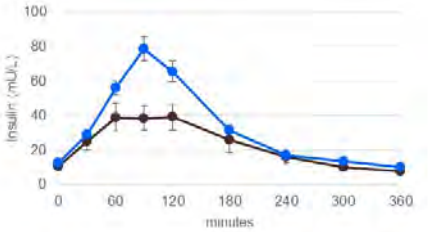
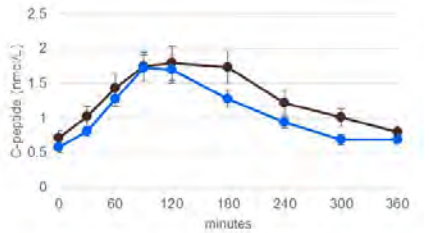
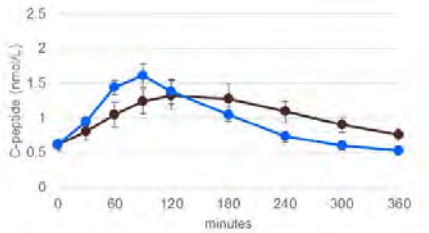
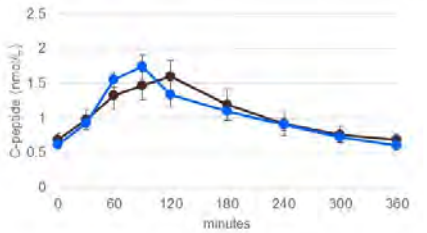
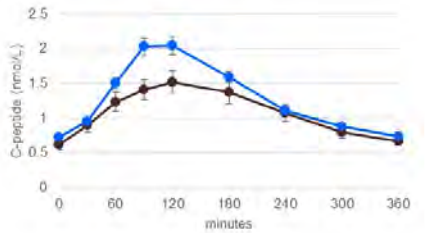
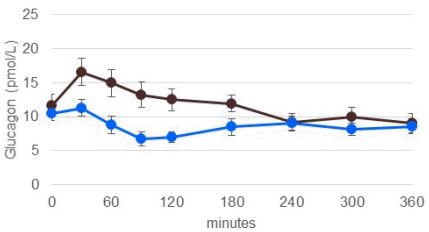
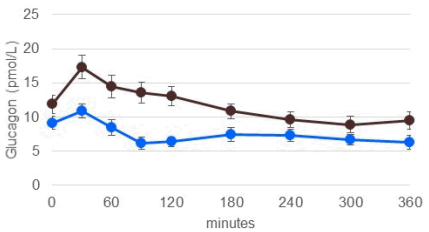
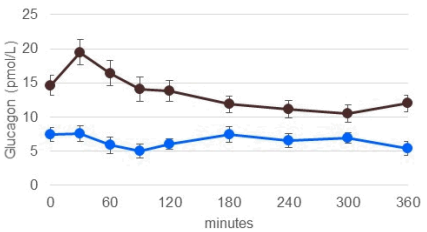
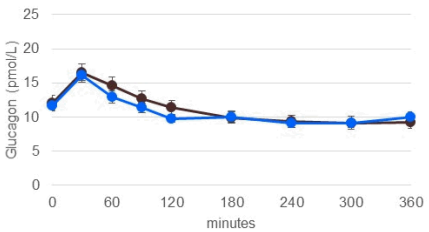
値、C-ペプチド値、及びグルカゴン値の $AUC_{(0\text{-}6h)}$のベースラインから投与 32 週時までの低下量は、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較していずれの tirzepatide 群でも統計学的に有意に大きかった。

トリグリセリド値の $AUC_{(0\text{-}6h)}$のベースラインから投与 32 週時までの低下量は、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して tirzepatide 5 mg 群及び 15 mg 群では統計学的に有意に大きかった。

試験食摂取後の食欲

投与 32 週時の満腹感のスコアは、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上昇した。しかし、満腹感のスコアの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。投与 32 週時の空腹感のスコアは、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群でベースラインから統計学的に有意に低下した。空腹感のスコアのベースラインから投与 32 週時までの変化量に、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。

食事負荷試験の結果を図 2.7.6.19-9 に示す。

Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群	Dulaglutide 0.75 mg 群
			
			
			
			

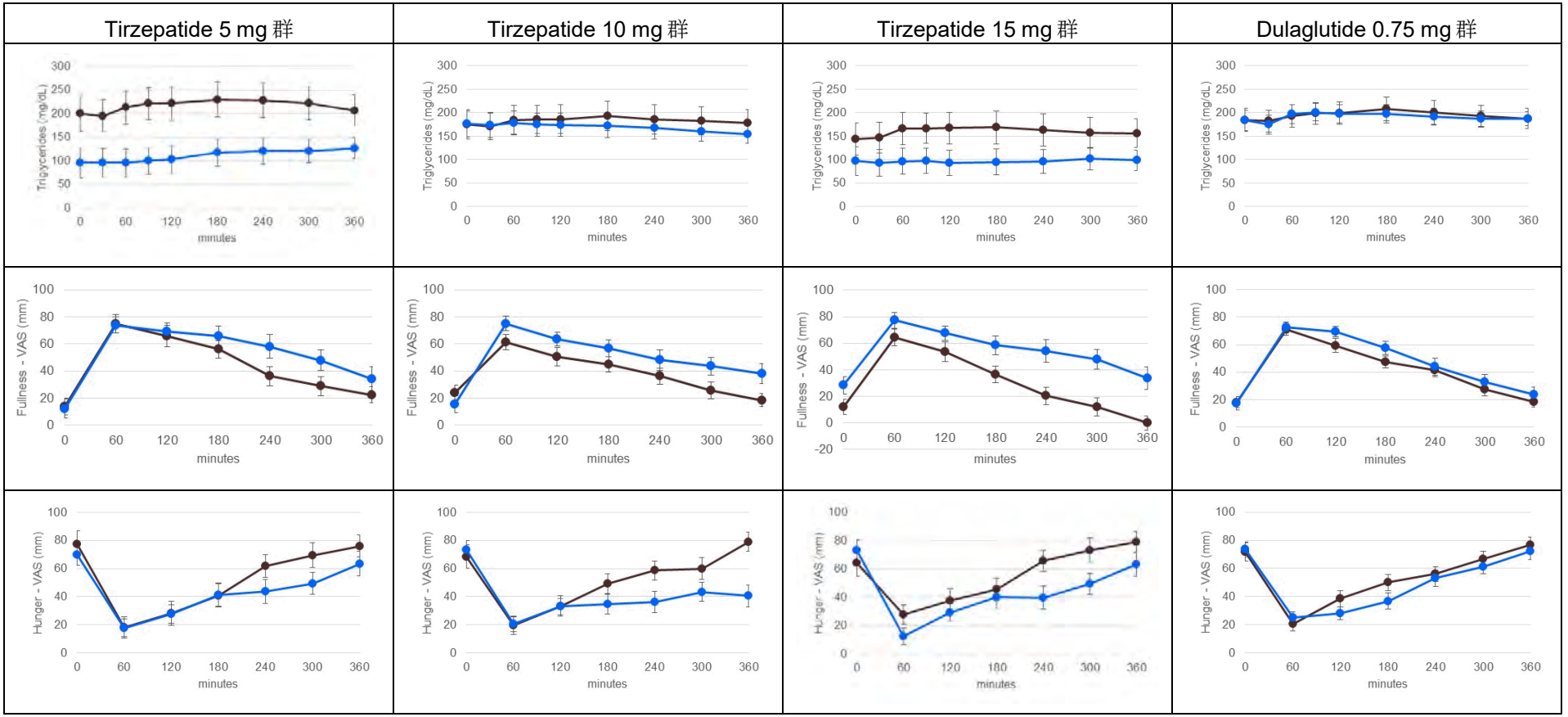


図 2.7.6.19-9　試験食摂取後 360 分間の食後代謝パラメータ及び食欲（黒：ベースライン、青：投与 32 週時）（GPGO 試験補遺）

＜持続血糖モニターの結果＞

投与32週時の血糖値70～180 mg/dLの時間は、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、いずれのtirzepatide 群でもデュラグルチド 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（表 2.7.6.19-5）。

持続血糖モニターで測定した1日平均血糖値及び日内標準偏差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tirzepatide 5 mg群、10 mg群、及び15 mg群で統計学的に有意に大きかった。

持続血糖モニターで測定したMAGEのベースラインから投与32週時までの減少量は、デュラグルチド0.75 mg群と比較してtirzepatide 10 mg群及び15 mg群で統計学的に有意に大きかった。

表 2.7.6.19-5　持続血糖モニターで測定したパラメータのベースラインから投与 32 週時までの変化量（mITT 集団、EAS）（GPGO 試験補遺）

Parameter	% of time Duration (min)			
	TZP 5 mg (N=9)	**TZP 10 mg (N=11)**	**TZP 15 mg (N=9)**	**Dulaglutide 0.75 mg (N=19)**
Glucose Values in Hypoglycemic Range <70 mg/dL for 24-hour period				
Baseline	0.08	0.00	0.00	0.00
	1.11	0.00	0.00	0.00
Change from baseline at 32 weeks	10.05†	6.07	12.26††	4.20
	144.72†	87.37	176.48††	60.42
Change difference from dulaglutide (95% CI) at 32 weeks	5.85 (-5.52, 17.23)	1.87 (-7.83, 11.57)	8.06 (-2.51, 18.63)	N/A
	84.30 (-79.49, 248.09)	26.95 (-112.77, 166.67)	116.06 (-36.21, 268.33)	
Glucose Values within Target Range 70 to 180 mg/dL for 24-hour period				
Baseline	53.62	37.37	27.85	46.77
	772.15	538.10	401.07	673.50
Change from baseline at 32 weeks	44.37†††	49.29†††	40.47†††	44.69†††
	638.98†††	709.81†††	582.81†††	643.50†††
Change difference from dulaglutide (95% CI) at 32 weeks	-0.31 (-11.89, 11.27)	4.60 (-5.97, 15.18)	-4.21 (-16.04, 7.61)	N/A
	-4.52 (-171.28, 162.24)	66.31 (-85.92, 218.54)	-60.69 (-230.93, 109.55)	
Glucose Values in Hyperglycemia Range >180 mg/dL for 24-hour period				
Baseline	46.30	62.63	72.15	53.23
	666.74	901.90	1038.93	766.50
Change from baseline at 32 weeks	-53.15†††	-54.44†††	-55.03†††	-46.36†††
	-765.34†††	-783.91†††	-792.49†††	-667.56†††
Change difference from dulaglutide (95% CI) at 32 weeks	-6.79* (-12.43, -1.15)	-8.08** (-13.27, -2.89)	-8.68** (-14.47, -2.88)	N/A
	-97.78* (-178.99, -16.57)	-116.35** (-191.12, -41.58)	-124.93** (-208.29, -41.57)	

Abbreviations: CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat; N = number of patients who participated in the addendum; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.

Note: Constrained Longitudinal Data Analysis Model.
Note: Presented are least squares means.
†p<0.05, ††p<0.01, †††p<0.001 versus baseline.
*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 versus dulaglutide 0.75 mg.

＜体組成の結果＞

投与 52 週時の体重は、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群でベースラインから統計学的に有意に減少し、その減少量はデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群で統計学的に有意に大きかった。投与 52 週時の体水分量、タンパク質量、及び体脂肪量は、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群でベースラインから統計学的に有意に減少した。体水分量のベースラインから投与 52 週時までの減少量は、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して tirzepatide 15 mg 群で統計学的に有意に大きかった。また、タンパク質量及び体脂肪量のベースラインから投与 52 週時までの減少量は、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群で統計学的に有意に大きかった。

Tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群での投与 52 週時の体重の減少は、主に体水分量及び体脂肪量の減少によるものであった。

2.7.6.19.6　結論

血漿中 tirzepatide の C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値は、反復投与後に上昇し、おおむね用量比例的に増加した。Tirzepatide の単回及び反復投与後、t_{max} の中央値はいずれの投与群でも約 24 時間であり、半減期は約 5～6 日であった。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。

本試験補遺では、探索的目的として、tirzepatide 週 1 回投与が、食後代謝パラメータ、食欲、血糖値の日内変動、及び体組成に与える影響をデュラグルチド 0.75 mg 投与と比較した。

食事負荷試験の結果、投与 32 週時の試験食摂取後の血糖値の $AUC_{(0\text{-}6h)}$は、いずれの tirzepatide 群でもベースラインから統計学的に有意に低下した。また、血糖値、インスリン値、C-ペプチド値、及びグルカゴン値の $AUC_{(0\text{-}6h)}$のベースラインから投与 32 週時までの低下量は、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較していずれの tirzepatide 群でも統計学的に有意に大きかった。

持続血糖モニターの結果、いずれの投与群でも、投与 32 週時の血糖値が 70～180 mg/dL であった時間（分）はベースラインから統計学的に有意に延長した。しかし、血糖値のベースラインから投与 32 週時までの変化量では、いずれの tirzepatide 群でもデュラグルチド 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、投与 52 週時の体重は、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群でベースラインから統計学的に有意に減少した。体水分量のベースラインから投与 52 週時までの減少量は、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して tirzepatide 15 mg 群で統計学的に有意に大きかった。また、タンパク質量及び体脂肪量のベースラインから投与 52 週時までの減少量は、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群で統計学的に有意に大きかった。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。

2.7.6.20　I8F-JE-GPGP 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.1 項）

標題

A Phase 3, Long-Term Safety Study of Tirzepatide（LY3298176）in Combination with Monotherapy of Oral Antihyperglycemic Medications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

2.7.6.20.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

34 施設（日本）

試験実施期間

2019 年 3 月 30 日（最初の被験者の来院日）～2021 年 2 月 16 日（最後の被験者の来院日）

開発の相

第 3 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
＜安全性＞ 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus：T2DM）患者を対象に、有害事象の発現割合を指標として、スルホニル尿素（sulfonylurea：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、又はナトリウム・グルコース共役輸送体 2（sodium-glucose cotransporter type 2：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	・　有害事象の発現割合
主な副次目的	
＜安全性＞ T2DM 患者を対象に、右記の安全性の評価項目を指標として、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	・　有害事象による治験薬の投与中止 ・　外部判定委員会による死亡及び非致死的な主要な心血管系イベントの判定 ・　臨床事象判定委員会（clinical events committee：CEC）による膵関連有害事象の判定 ・　血清カルシトニン値 ・　アレルギー及び過敏症反応の発現割合 ・　注射部位反応の発現割合 ・　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 ADA：TEADA）の発現割合 ・　収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のベースラインからの変化量 ・　低血糖症状の発現 ・　重症持続性高血糖に対するレスキュー治療開始までの時間

＜有効性＞ T2DM 患者を対象に、右記の有効性の評価項目を指標として、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有効性を評価すること	・ ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c：HbA1c）の平均変化量 ・ HbA1c が 7%未満、6.5%以下、又は 5.7%未満になった被験者の割合 ・ 空腹時血糖値の平均変化量 ・ 7 ポイント血糖自己測定値による血糖プロファイルの平均変化量 ・ 体重の平均変化量 ・ 体重が 5%以上、10%以上、又は 15%以上減少した被験者の割合 ・ 空腹時インスリン値の平均変化量 ・ 空腹時 C-ペプチド値の平均変化量 ・ HOMA-2 指数の平均変化量

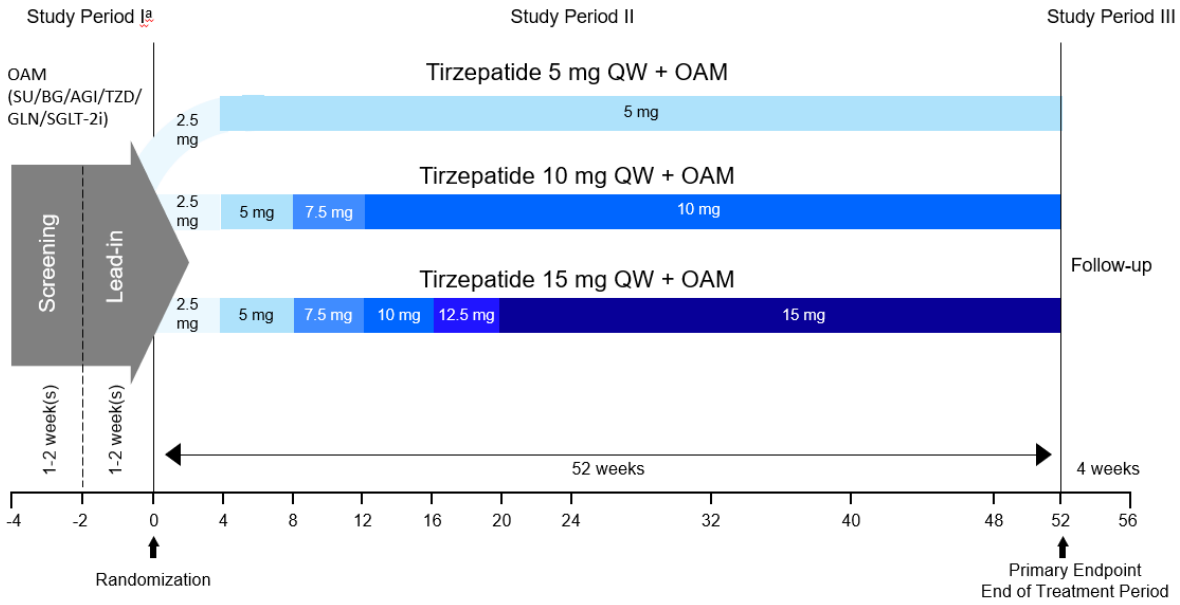
試験デザイン

本試験（I8F-JE-GPGP［GPGP］試験）は、T2DM 患者を対象とし、様々な経口血糖降下薬（SU 薬、ビグアナイド薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、グリニド薬、SGLT-2 阻害薬）の併用下で、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回投与したときの安全性及び有効性を評価するためにデザインされた、52 週間の第 3 相、多施設共同、無作為化、非盲検、併用療法試験であった。

本試験は、以下の 3 つの期間で構成された（図 2.7.6.20-1）。

- スクリーニング及び導入期間：4 週間（スクリーニング期間、導入期間：各 2 週間）
- 投与期間：52 週間
- 安全性の後観察期間：4 週間

被験者を、併用する経口血糖降下薬の種類ごとに tirzepatide 5 mg 群、tirzepatide 10 mg 群、又は tirzepatide 15 mg 群のいずれかに 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。



Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanide; GLN = glinide; OAM = oral antihyperglycemic medication; SC = subcutaneous; QW = once weekly; SGLT-2i = sodium glucose cotransporter type 2 inhibitor, SU = sulfonylureas, TZD = thiazolidinedione.
[a] Screening and lead-in period
Note: All doses were administered QW SC using single-use pens.
Patients who had been taking each OAM monotherapy were randomized to tirzepatide (5-, 10-, or 15-mg arm).

図 2.7.6.20-1　試験デザイン（GPGP 試験）

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

3 用量の tirzepatide（5 mg、10 mg、又は 15 mg）のいずれかを週 1 回皮下投与した。Tirzepatide の投与期間中に併用した経口血糖降下薬（SU 薬、ビグアナイド薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、グリニド薬、SGLT-2 阻害薬）は、低血糖の発現により用量調整が必要になった場合を除き、一定の投与量を維持した。

治験薬の投与には用量漸増法を用いた（図 2.7.6.20-1）。各群の用量漸増レジメンを以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：tirzepatide の開始用量を 2.5 mg として週 1 回 4 週間投与後、5 mg を維持用量として週 1 回投与
- Tirzepatide 10 mg 群：tirzepatide の開始用量を 2.5 mg として週 1 回 4 週間投与後、4 週間隔で 2.5 mg ずつ増量し（5、7.5、10 mg［週 1 回投与］）、10 mg を維持用量として週 1 回投与
- Tirzepatide 15 mg 群：tirzepatide の開始用量を 2.5 mg として週 1 回 4 週間投与後、4 週間隔で 2.5 mg ずつ増量し（5、7.5、10、12.5、15 mg［週 1 回投与］）、15 mg を維持用量として週 1 回投与

試験期間中の tirzepatide の用量調整は、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。

被験者数

	Tirzepatide 5 mg	Tirzepatide 10 mg	Tirzepatide 15 mg	合計
計画例数	SU 薬との併用例数：126 例 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 阻害薬との併用例数：各 63 例			441
無作為化例数	148	147	148	443
治験薬の投与例数	148	147	148	443
治験薬の投与完了例数	137	136	125	398
試験完了例数	145	139	133	417

主な選択基準

- 20 歳以上の、男性又は女性
- スクリーニング来院の 3 ヵ月以上前から SU 薬（グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド）、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 阻害薬の単独療法を受けており、スクリーニング来院の 8 週以上前から GPGP 試験治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）治験実施計画書 APP.4 で規定された用量を投与されている T2DM 患者
- スクリーニングの HbA1c が 7.0%以上 11.0%未満の患者
- スクリーニング来院の 3 ヵ月前から体重が安定（± 5%）している患者
- スクリーニングの body mass index（BMI）が 23 kg/m^2 以上の患者
- 試験期間中、糖尿病治療としての生活習慣改善及び食事療法以外に体重減少を目的とした体系的な食事又は運動プログラムを開始しないことに同意した患者

すべての選択除外基準は GPGP 試験治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜安全性＞

安全性の評価は、治験薬の投与中止の有無、又はレスキュー治療の開始の有無にかかわらず、得られたすべてのデータに基づき実施した。治験薬の初回投与から安全性の後観察期間完了までに発現した有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び死亡の記述統計量を示した。有害事象は MedDRA version 23.1 を用いて読み替えた。投与群ごとに有害事象の発現例数及び発現割合を算出し、Fisher の直接確率検定を用いて投与群間で比較した。臨床検査パラメータの連続データは来院時点ごとの記述統計量を算出した。特定の安全性解析（低血糖など）では、レスキュー治療開始後のデータ、又は治験薬の投与中止後に許容された他の血糖降下薬の投与開始後のデータを除外した。

注目すべき有害事象の解析を含む詳細は、GPGP 試験治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）統計解析計画書を参照のこと。

＜有効性＞

有効性解析は modified intent-to-treat（mITT）解析対象集団を対象として実施した。mITT 解析対象集団には、無作為割付け後に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。有効

性の評価は Efficacy Estimand を用いた。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 に基づく解析では、有効性解析対象集団（Efficacy Analysis Set：EAS）を対象とした。EAS はレスキュー治療の開始前及び治験薬の投与中止前に収集したデータで構成された。

HbA1c のベースラインからの変化量を経時的に評価した解析モデルには、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed model for repeated measures：MMRM）を用いた。固定効果として投与群、来院時点、及び来院時点 - 投与群の交互作用を、共変量としてベースラインの HbA1c を含めた。被験者内変動のモデルには無構造共分散構造を用いた。

Tirzepatide の用量別（併用した経口血糖降下薬の種類は問わない）及び併用した経口血糖降下薬の種類別に、有効性、患者報告アウトカム、及び安全性の解析を実施した。Tirzepatide 用量別の解析に MMRM、共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）、又は負の二項回帰モデルを用いた場合、共変量として経口血糖降下薬の種類を含めた。経口血糖降下薬の種類別の解析に MMRM、ANCOVA、又は負の二項回帰モデルを用いた場合、共変量として経口血糖降下薬の種類を含めなかった。

2.7.6.20.2　試験成績

被験者集団

計 484 例を試験に組み入れ、そのうちの 443 例が無作為割り付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けて mITT 解析対象集団に含まれた。無作為化された被験者全例が治験薬の投与を 1 回以上受けたため、無作為割付集団と mITT 解析対象集団は同一集団となった。

全体で 417 例（94.1%）の被験者が試験を完了し、398 例（89.8%）が治験薬の投与を完了した。レスキュー治療を受けた被験者はいなかった。治験薬の投与を完了した被験者の割合及び試験を完了した被験者の割合は、tirzepatide 5 mg 群（92.6%及び 98.0%）及び tirzepatide 10 mg 群（92.5%及び 94.6%）で類似しており、tirzepatide 15 mg 群（84.5%及び 89.9%）ではわずかに低かった。経口血糖降下薬の種類別では、治験薬の投与を完了した被験者の割合及び試験を完了した被験者の割合は、α-グルコシダーゼ阻害薬（75.0%及び 85.9%）でわずかに低かったことを除き、その他の経口血糖降下薬の種類間で類似していた（88.7～95.2%及び 91.9%～98.4%）。全体として、治験薬の投与中止理由は、有害事象（7.4%）が最も多く、次いで同意撤回（1.8%）であった。

無作為割付集団の人口統計学的及びベースライン特性は tirzepatide 群間で均衡しており、また経口血糖降下薬の種類間でも類似していた。男性が 75.8%であり、平均年齢（標準偏差［standard deviation：SD］）は 57.0（10.8）歳であった。すべての被験者は日本人であった。平均体重（SD）は 77.5（16.1） kg であり、BMI の平均値（SD）は 27.9（4.8）kg/m^2 であった。HbA1c の平均値（SD）は 8.6（1.1）%であり、T2DM の平均罹患期間（SD）は 9.8（6.3）年であった。

投与群別の被験者集団の詳細は GPGP 試験治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Figure GPGP.4.1、Table GPGP.4.5 及び 4.7 に示す。経口血糖降下薬の種類別の被験者集団の詳細は GPGP 試験治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Figure GPGP.4.2、Table GPGP. 4.6 及び 4.8.に示す。

＜曝露＞

治験薬の曝露期間は、治験薬の初回投与から最終投与の 7 日目までとして推定した。試験期間中の平均曝露期間（週）及び総曝露期間（人年）は以下のとおりであった。

- Tirzepatide 5 mg 群：49.2 週、139.4 人年
- Tirzepatide 10 mg 群：49.7 週、140.0 人年
- Tirzepatide 15 mg 群：46.2 週、130.9 人年

治験薬の平均曝露期間は、tirzepatide 群間で類似しており、また経口血糖降下薬の種類間でも類似していた。

安全性の結果

本試験に組み入れられ、治験薬の投与を 1 回以上受けた 443 例全例を、安全性解析対象集団として安全性の解析に含めた。

全体として 77.4%の被験者で有害事象が認められ、5.4%の被験者で重篤な有害事象が認められた（表 2.7.6.20-1、表 2.7.6.20-2）。有害事象の大部分は重症度が軽度（67.7%）又は中等度（7.2%）であった（表 2.7.6.20-3、表 2.7.6.20-4）。

Tirzepatide 群別では、有害事象の発現割合は tirzepatide 15 mg 群で最も高く、tirzepatide 5 mg 群と tirzepatide 10 mg 群で類似していた。重篤な有害事象の発現割合は tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群で類似しており、tirzepatide 5 mg 群で低かった（表 2.7.6.20-1）。

経口血糖降下薬の種類別では、有害事象の発現割合はグリニド薬で最も高く、重篤な有害事象の発現割合は α-グルコシダーゼ阻害薬で最も高かった（表 2.7.6.20-2）。

本試験で認められた tirzepatide 群別及び経口血糖降下薬の種類別の有害事象の概要を、それぞれ表 2.7.6.20-1 及び表 2.7.6.20-2 に示す。また、重症度別の有害事象の概要を、tirzepatide 群別に表 2.7.6.20-3、経口血糖降下薬の種類別に表 2.7.6.20-4 に示す。

表 2.7.6.20-1　Tirzepatide 群別の有害事象の概要（安全性解析対象集団）（GPGP 試験）

	TZP 5mg (N=148)		TZP 10mg (N=147)		TZP 15mg (N=148)		Total (N=443)		p-value
Event Type*a	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Overall*d
Deaths*b	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	-
Serious Adverse Events	2	(1.4)	11	(7.5)	11	(7.4)	24	(5.4)	0.017
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	2	(1.4)	5	(3.4)	11	(7.4)	18	(4.1)	0.031
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	8	(5.4)	8	(5.4)	17	(11.5)	33	(7.4)	0.098
Treatment-emergent Adverse Events	109	(73.6)	109	(74.1)	125	(84.5)	343	(77.4)	0.039
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	64	(43.2)	77	(52.4)	94	(63.5)	235	(53.0)	0.002

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type; OAM = oral antihyperglycemic medication; TZP = tirzepatide; - = not calculable.

*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d - p-value for overall treatment effect were computed using Fisher's exact test.

表 2.7.6.20-2　経口血糖降下薬の種類別の有害事象の概要（安全性解析対象集団）（GPGP 試験）

Category[a]	OAM n (%)						
	SU (N=129)	Biguanides (N=62)	a-GI (N=64)	TZD (N=63)	Glinides (N=62)	SGLT-2i (N=63)	All (N=443)
Deaths[b]	0	0	0	0	0	0	0
SAEs	5 (3.9)	3 (4.8)	8 (12.5)	1 (1.6)	5 (8.1)	2 (3.2)	24 (5.4)
Discontinuations from study due to an AE	4 (3.1)	5 (8.1)	6 (9.4)	0	2 (3.2)	1 (1.6)	18 (4.1)
Discontinuations from study drug due to an AE	6 (4.7)	7 (11.3)	12 (18.8)	3 (4.8)	3 (4.8)	2 (3.2)	33 (7.4)
TEAEs	102 (79.1)	49 (79.0)	51 (79.7)	37 (58.7)	53 (85.5)	51 (81.0)	343 (77.4)

Abbreviations: AE = adverse event; a-GI = alpha-glucosidase inhibitor; n = number of patients in the specified category; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; OAM = oral antihyperglycemic medication; SAE = serious adverse event; SGLT-2i = sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors; SU = sulfonylureas; TEAEs = treatment-emergent adverse events; TZD = thiazolidinedione.

[a] Patients may be counted in more than one category.

[b] Deaths are also included as SAEs and discontinuations due to AEs.

表 2.7.6.20-3 重症度別の有害事象の概要（tirzepatide 群別）（安全性解析対象集団）（GPGP 試験）

	Treatment Arm n (%)			
	TZP 5 mg (N=148)	TZP 10 mg (N=147)	TZP 15 mg (N=148)	Total (N=443)
Patients with ≥1 TEAE				
Mild	101 (68.2)	95 (64.6)	104 (70.3)	300 (67.7)
Moderate	7 (4.7)	10 (6.8)	15 (10.1)	32 (7.2)
Severe	1 (0.7)	4 (2.7)	6 (4.1)	11 (2.5)

Abbreviations: n = number of patients in the specified category; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

表 2.7.6.20-4 重症度別の有害事象の概要（経口血糖降下薬の種類別）（安全性解析対象集団）

	OAM n (%)						
	SU (N=129)	Biguanides (N=62)	a-GI (N=64)	TZD (N=63)	Glinides (N=62)	SGLT-2i (N=63)	All (N=443)
Patients with ≥1 TEAE							
Mild	93 (72.1)	41 (66.1)	38 (59.4)	32 (50.8)	48 (77.4)	48 (76.2)	300 (67.7)
Moderate	6 (4.7)	5 (8.1)	10 (15.6)	5 (7.9)	4 (6.5)	2 (3.2)	32 (7.2)
Severe	3 (2.3)	3 (4.8)	3 (4.7)	0	1 (1.6)	1 (1.6)	11 (2.5)

Abbreviations: a-GI = alpha-glucosidase inhibitor; n = number of patients in the specified category; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; OAM = oral antihyperglycemic medication; SGLT-2i = sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor; SU = sulfonylurea; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZD = thiazolidinedione.

＜死亡及び重篤な有害事象＞

本試験で死亡は認められなかった。

本試験中に、重篤な有害事象は 24 例（5.4%）に 28 件報告された。このうち、8 件が高度であった。重篤な有害事象が認められた被験者の大部分が tirzepatide 10 mg 群又は 15 mg 群であった。

本試験で認められた重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を付録表 2.7.6.20-3 に示す。また、本試験で認められた重篤な有害事象の詳細を GPGP 試験治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Section 5.2.1.4 項、Table GPGP.5.18、及び Table GPGP.8.66、並びに 04.Body Narratives に示す。

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

治験薬の投与中止に至った有害事象は 33 例（7.4%）に認められ、発現割合は tirzepatide 5 mg 群及び 10 mg 群（5.4%）で等しく、tirzepatide 15 mg 群（11.5%）で最も高かった（表 2.7.6.20-1）。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、α-グルコシダーゼ阻害薬で他の経口血糖降下薬と比較して高かったことを除き、経口血糖降下薬の種類間で類似していた（表 2.7.6.20-2）。

33 例のうち、最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は胃腸関連事象（10 例）であり、その内訳は悪心（7 例）、腹部膨満（2 例）、及び潰瘍性大腸炎（1 例）であった。治験薬の投与中止に至った胃腸関連事象の発現割合は、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群で同様であっ

た。胃腸関連事象により治験薬の投与を中止した被験者の半数はα-グルコシダーゼ阻害薬を併用していた。治験薬の投与中止に至った有害事象の大部分は軽度であった。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は 6 件発現し、その内訳は膀胱乳頭腫、潰瘍性大腸炎、結腸癌、糖尿病性壊疽、顔面麻痺、及び腎新生物であった。

試験中止に至った有害事象は 18 例（4.1%）に認められた（表 2.7.6.20-1、表 2.7.6.20-2）。試験中止に至った有害事象の発現割合は、α-グルコシダーゼ阻害薬を投与している被験者で最も高かった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細を GPGP 試験治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）04.Body Narratives に示す。

＜比較的よく見られる有害事象＞

全体で発現割合が 5%以上の有害事象（安全性解析対象集団）は以下の通りであった。

Preferred Term[a]		Treatment Arm n (%)			
		TZP 5 mg (N=148)	TZP 10 mg (N=147)	TZP 15 mg (N=148)	Total (N=443)
Patients with ≥1 TEAE		109 (73.6)	109 (74.1)	125 (84.5)	343 (77.4)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	28 (18.9)	20 (13.6)	27 (18.2)	75 (16.9)
悪心	Nausea	14 (9.5)	20 (13.6)	40 (27.0)	74 (16.7)
便秘	Constipation	12 (8.1)	20 (13.6)	22 (14.9)	54 (12.2)
下痢	Diarrhea	11 (7.4)	20 (13.6)	20 (13.5)	51 (11.5)
食欲減退	Decreased appetite	11 (7.4)	15 (10.2)	18 (12.2)	44 (9.9)
嘔吐	Vomiting	4 (2.7)	11 (7.5)	15 (10.1)	30 (6.8)
腹部不快感	Abdominal discomfort	9 (6.1)	7 (4.8)	8 (5.4)	24 (5.4)

Abbreviations: n = number of patients in the specified category; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.
[a] Patients may be counted in more than one preferred term.

発現割合が最も高かった有害事象は、上咽頭炎（75/443 例［16.9%］）及び悪心（74/443 例［16.7%］）であった。本試験で認められた上咽頭炎及び悪心は、いずれも大部分が軽度（上咽頭炎：74/75 例、悪心：68/74 例）であり、高度は認められなかった。

全体で発現割合が 5%以上の有害事象のほとんどが器官別大分類（System Organ Class：SOC）「胃腸障害」に含まれた。SOC「胃腸障害」に含まれる有害事象では、いずれの tirzepatide 群でも、悪心が最も発現割合が高かった。同様に、経口血糖降下薬の種類別では、SGLT-2 阻害薬を除くすべての経口血糖降下薬で、悪心が最も発現割合が高かった。SGLT-2 阻害薬でも便秘に次いで悪心の発現割合は高かった。

本試験で認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合を、それぞれ付録表 2.7.6.20-1 及び付録表 2.7.6.20-2 に示す。

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

<u>低血糖</u>

本試験では重症低血糖を発現した被験者はいなかった。

血糖値54 mg/dL未満の低血糖は、新たに血糖降下薬の投与を開始した後に発現した低血糖を除くと、ベースラインから安全性の後観察期間までの間に5例（1.1%）に5件認められた。

- Tirzepatide 5 mgとSU薬の併用：1例（0.7%）
- Tirzepatide 10 mgとグリニド薬の併用：1例（0.7%）
- Tirzepatide 15 mgとSU薬の併用：3例（2.0%）

血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖は、ベースラインから安全性の後観察期間までの間に 42 例（9.5%）に認められた。血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖の発現割合、発現例数及び年間発現率はtirzepatide群間で類似していた。

経口血糖降下薬の種類別では、SU薬及びグリニド薬で低血糖の発現割合が高かった。

重症持続性高血糖

本試験中にレスキュー治療を必要とする重症持続性高血糖を発現した被験者はいなかった。

膵外分泌の安全性

本試験中に治験担当医師より以下の7件の無症候性の膵関連有害事象が報告されたが、CECにより急性膵炎と判定された事象はなかった。

- Tirzepatide 15 mg群：2件（SU薬：1件、ビグアナイド薬：1件）
- Tirzepatide 10 mg群：5件（SU薬：3件、ビグアナイド薬：1件、チアゾリジン薬：1件）

リパーゼ

ベースラインの血清中のリパーゼ値の平均値は、tirzepatide 群間で類似していた（31.5～32.9 IU/L）。リパーゼ値のベースラインから投与 52 週時までの変化量は、tirzepatide 15 mg 群で最も大きかった（tirzepatide 5 mg 群：33.0%、tirzepatide 10 mg 群：37.0%、tirzepatide 15 mg 群：53.6%）。リパーゼ値のベースラインから安全性の後観察期間の来院時までの変化量は、いずれの tirzepatide 群でもベースラインから投与 52 週時までの変化量と比較して小さかった（12.5%～20.3%）。リパーゼ増加は 17 例に認められた（tirzepatide 5 mg 群：4 例、tirzepatide 10 mg 群：4 例、tirzepatide 15 mg 群：9 例）。リパーゼ増加が認められた場合も大部分が一過性であり、膵炎と診断された被験者はいなかった。

リパーゼ値のベースラインからの変化量は、経口血糖降下薬の種類間で違いが認められた。リパーゼ値のベースラインから安全性の後観察期間の来院時までの変化量は、いずれの種類の経口血糖降下薬でもベースラインから投与52週時までの変化量と比較して小さかった。

リパーゼ値のベースライン後の最大値が基準範囲上限の10倍を超えた被験者は2例であった。1例はtirzepatide 5 mg群（SGLT-2阻害薬併用）の被験者であり、軽度のリパーゼ増加を発現した。本事象は一過性であり、症状はなかった。残りの1例はtirzepatide 10 mg群（SU薬併用）の被験者であり、軽度のリパーゼ増加を発現した。本被験者のリパーゼ値はベースラインで既に高く、リパーゼ増加は一過性ではなく、症状が認められなかった。

p-アミラーゼ

ベースラインの血清 p-アミラーゼ値のベースラインの平均値は、tirzepatide 群間で類似していた。いずれの tirzepatide 群でも、p-アミラーゼ値は投与 12 週時まで上昇し、その後投与 52 週時まで一定となり、安全性の後観察期間の来院時までに減少したが、ベースラインの値までは戻らなかった。

ベースラインの p-アミラーゼ値の平均値は、経口血糖降下薬の種類間で類似していた。いずれの経口血糖降下薬でも p-アミラーゼ値の平均値は投与 12 週時まで上昇したが、ビグアナイド薬ではその後さらに投与 52 週時まで上昇し、安全性の後観察期間の来院時までに減少する推移が認められた。p-アミラーゼ値のベースラインから投与 52 週時までの変化量は、経口血糖降下薬の種類間で違いが認められた。また、p-アミラーゼ値のベースラインから安全性の後観察期間の来院時までの変化量は、いずれの種類の経口血糖降下薬でもベースラインから投与 52 週時までの変化量と比較して小さかった。

甲状腺関連の安全性

本試験中に、甲状腺髄様癌を含む甲状腺悪性腫瘍又は C 細胞過形成の有害事象は認められなかった。

1 例を除き、カルシトニン値のベースライン後の最大値は 20 ng/L 以下を維持していた。Tirzepatide 5 mg 群（SGLT-2 阻害薬併用）の 1 例は、カルシトニン値がベースライン時の 20 ng/L 以下から、ベースライン後に 20 ng/L 超 35 ng/L 以下に増加した。ベースライン後にカルシトニン値 35 ng/L 超となった被験者はいなかった。

悪性腫瘍

本試験中に、悪性腫瘍は 5 例に発現し、そのうち 4 例が tirzepatide 15 mg 群であった。詳細を以下に示す。

TZP Treatment arm	OAM	Event (preferred term)	Severity	Serious (Y/N)	Related to study drug (Y/N)
15 mg	SU	Bladder cancer（膀胱癌）	Mild	Y	Y
15 mg	a-GI	Renal neoplasm（腎新生物）	Moderate	N	N
		Renal neoplasm（腎新生物）	Moderate	Y	N
15 mg	a-GI	Colon Cancer（結腸癌）	Moderate	Y*	N
15 mg	TZD	Basal cell carcinoma（基底細胞癌）	Moderate	Y**	N
5 mg	glinides	Neoplasm skin（皮膚の新生物）	Mild	N	N

Abbreviations: a-GI = alpha-glucosidase inhibitor; OAM = oral antihyperglycemic medication; SU = sulfonylureas; TZD = thiazolidinedione; TZP = tirzepatide
*Study drug withdrawn
**Study drug interrupted

心血管系の安全性

ベースラインから安全性の後観察期間までに、冠動脈インターベンションの報告が 1 件あった。本事象は、狭心症の増悪に伴い冠動脈バイパス術が施され、外部判定委員会により主要な心血管

系イベントと判定された。本被験者は 8■歳の■■で、Tirzepatide 15 mg 群に無作為割り付けされ、経口血糖降下薬として α-グルコシダーゼ阻害薬を併用していた。18 日目に狭心症（非重篤）が認められたが 55 日目まで回復せず、狭心症の治療のために入院し、重篤な有害事象と判定された。75 日目に冠動脈バイパスを受け、86 日目に回復した。これらの事象の重症度はすべて中等度であり、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

本試験中に、計 10 例に 12 件の不整脈又は心伝導障害が認められた。Tirzepatide 5 mg 群で 2 例、tirzepatide 10 mg 群で 4 例、tirzepatide 15 mg 群で 4 例であった。12 件中 10 件が軽度であり、中等度及び高度はいずれも 1 件であった。重篤な有害事象は 1 件であった。重篤な有害事象の被験者は、6■歳の■■で、tirzepatide 10 mg 群に無作為割り付けされ、経口血糖降下薬としてビグアナイド薬を併用していた。281 日目に軽度の右脚ブロックが発現し、363 日目に回復した。Tirzepatide 10 mg の最終投与は 358 日目であった。364 日目に完全房室ブロック（重篤な有害事象）が発現し、治験担当医師により高度と判断された。366 日目に被験者は入院し、ペースメーカーの処置を受け、報告時点で改善していた。詳細は GPGP 試験治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）04.Body Narratives に示す。

<u>バイタルサイン</u>

ベースラインの脈拍数、収縮期血圧、及び拡張期血圧の平均値は、各 tirzepatide 群で類似していた。いずれの tirzepatide 群でも、ベースラインから投与 52 週時までの脈拍数の上昇（4.0～8.3 bpm）が認められた。投与 52 週時の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値はいずれの投与群でもベースラインから低下した。

<u>糖尿病性網膜症の合併症</u>

ベースライン後の眼底検査結果の増悪が 5 例に認められた。ベースラインから眼底検査結果の増悪までの期間は 86～381 日とばらつきが大きかった。

- Tirzepatide 5 mg 群、SU 薬：1 例
- Tirzepatide 10 mg 群、α-グルコシダーゼ阻害薬：1 例
- Tirzepatide 10 mg 群、チアゾリジン薬：1 例
- Tirzepatide 10 mg 群、SGLT-2 阻害薬：1 例
- Tirzepatide 15 mg 群、α-グルコシダーゼ阻害薬：1 例

糖尿病網膜症の合併症の可能性のある有害事象は、MedDRA 検索式を用いて特定された。本試験中に、糖尿病網膜症の合併症の可能性のある有害事象が 4 例に 5 件発現した。

糖尿病網膜症

- Tirzepatide 10 mg 群、α-グルコシダーゼ阻害薬：1 例
- Tirzepatide 15 mg 群、α-グルコシダーゼ阻害薬：1 例*
- Tirzepatide 10 mg 群、チアゾリジン薬：1 例
- Tirzepatide 10 mg 群、SGLT-2 阻害薬：1 例

黄斑症

- Tirzepatide 15 mg 群、α-グルコシダーゼ阻害薬：1 例*

* 同一症例

肝胆道系障害

全体で肝胆道系障害が 12 例に認められた。その内訳は、tirzepatide 5 mg 群で 3 例、tirzepatide 10 mg 群で 3 例、tirzepatide 15 mg 群で 6 例であった。重症度は 1 件を除きすべてが軽度であり、大部分が治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。チアゾリジン薬では、肝胆道系障害の報告はなかった。その他の経口血糖降下薬の種類では、肝胆道系障害の発現割合は類似していた（各群 2～3 例）。

ベースラインの血清中のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）、総ビリルビン値、及び直接ビリルビン値の平均値は、tirzepatide 群間で類似しており、また経口血糖降下薬の種類間でも類似していた。投与 52 週時の ALT、AST、及び ALP の平均値は、すべての tirzepatide 群及び大部分の種類の経口血糖降下薬で、ベースラインから減少した。これらの肝機能パラメータでは、ベースラインから安全性の後観察期間までの変化率は、ベースラインから投与 52 週時までの変化率と比較して小さかった。総ビリルビン値及び直接ビリルビン値のベースラインからの変化率は、ALT、AST、及び ALP と同様の傾向であった。しかし、総ビリルビン値のベースラインからの変化率は、直接ビリルビン値と比較して小さかった。

本試験中に肝毒性の指標となる Hy’s law の基準に該当した被験者はいなかった。

胃腸関連有害事象

本試験中に、計 210 例（47.4%）に胃腸関連有害事象が認められた。胃腸関連有害事象の発現割合は、tirzepatide 群別では tirzepatide 15 mg 群で最も高く、経口血糖降下薬の種類別では SGLT-2 阻害薬で最も高かった。胃腸関連有害事象のうち、最も発現割合が高かった事象は悪心、便秘、下痢、嘔吐、及び腹部不快感であり、有害事象全体での最も発現割合が高かった事象と一致していた。胃腸関連有害事象の大部分は軽度であり、主に用量漸増期間中に発現した。

腎機能関連の安全性

腎機能障害は 2 例（0.5%）に認められた。

1 例は、6[redacted]歳の[redacted]で、tirzepatide 5 mg に無作為割り付けされ、ビグアナイド薬を併用していた。57 日目に中等度の腎機能障害が発現した。本被験者は合併症として糖尿病性腎症が報告されていた。本事象により治験薬の投与を中止した。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。本事象の転帰は未回復であった。

もう 1 例は、5[redacted]歳の[redacted]で、tirzepatide 15 mg に無作為割り付けされ、SU 薬を併用していた。軽度の腎機能障害が発現したが、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断され、治験薬の用量は変更されなかった。本事象の転帰は未回復であった。

脱水

2 例で脱水関連の有害事象が認められた。

- Tirzepatide 5 mg 群、SU 薬：1 例

- Tirzepatide 15 mg 群、SGLT-2 阻害薬：1 例

脱水関連の有害事象は 2 例とも軽度で、治験担当医師により治験薬又は治験手順との因果関係なしと判断され、回復した。

代謝性アシドーシス

本試験中に代謝性アシドーシスの有害事象は認められなかった。

切断及び末梢血行再建術

本試験中に切断の有害事象は認められなかった。また、末梢血行再建術の報告はなかった。

大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為

2 例がうつ病と診断された。1 例は、7[redacted]歳の[redacted]で、tirzepatide 15 mg に無作為化割り付けされ、チアゾリジン薬を併用していた。86 日目にうつ病と診断された。本事象は軽度であり、治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された。Tirzepatide は 10 mg に減量された。うつ病は 141 日目に回復した。もう 1 例は、5[redacted]歳の[redacted]で、tirzepatide 15 mg に無作為化割り付けされ、SGLT-2 阻害薬を併用していた。370 日目に抑うつ気分を伴う適応障害と診断された。本事象は中等度と判断され、本被験者は軽快した。治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

アレルギー及び過敏症反応

即時型の過敏症反応（治験薬の投与後 24 時間以内に発現）は 6 例（1.4%）で認められた。その内訳は、tirzepatide 5 mg 群で 3 例、tirzepatide 10 mg 群で 2 例、tirzepatide 15 mg 群で 1 例であった。経口血糖降下薬の種類別では、SGLT-2 阻害薬で 3 例、α-グルコシダーゼ阻害薬、グリニド薬、及び SU 薬で各 1 例であり、大きな違いは認められなかった。いずれの即時型の過敏症反応も重篤な有害事象ではなかった。報告された即時型の過敏症反応の事象名（基本語）に関しても、tirzepatide 群間で臨床的に違いは認められなかった。

非即時型の過敏症反応の可能性がある事象（治験薬の投与 24 時間以降に発現）は 16 例（3.6%）で認められた。その内訳は、tirzepatide 5 mg 群で 5 例、tirzepatide 10 mg 群で 3 例、tirzepatide 15 mg 群で 8 例であった。重症度が高度の非即時型の過敏症反応は、湿疹が tirzepatide 15 mg 群（SU 薬を併用）の 1 例に認められた。非即時型の過敏症反応のいずれの基本語でも、tirzepatide 群間及び経口血糖降下薬の種類間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

注射部位反応関連事象

専用電子症例報告書（electronic case report form：eCRF）に基づく注射部位反応関連事象（以下、注射部位反応関連事象［eCRF］）は、14 例（3.2%）に 117 件認められた。その内訳は、tirzepatide 15 mg 群で 74 件、tirzepatide 10 mg 群で 26 件、tirzepatide 5 mg 群で 17 件であった。いずれの注射部位反応関連事象（eCRF）も軽度かつ非重篤であり、治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された。注射部位反応関連事象（eCRF）により治験薬を中止した被験者はいなかった。

抗薬物抗体

全体として、443 例が TEADA 評価可能例であった。この 443 例中 30 例（6.8%）がベースライン時に ADA 陽性であった。

ベースラインの ADA 抗体価の範囲（中央値）は、1:10～1:1280（1:40）であった。

ベースライン後では、治験実施計画書で規定した治験薬の投与期間中に、tirzepatide を投与された 443 例が TEADA 評価可能例であった。この 443 例中 257 例（58.0%）が TEADA 陽性であった。TEADA 陽性例の内訳は以下のとおりであった。

- 薬剤誘発型：241 例（54.4%）
- 薬剤増強型：16 例（3.6%）

Tirzepatide を投与された TEADA 陽性例の最大抗体価の範囲（中央値）は 1:20～1:20480（1:160）であった。また、TEADA 陽性例での有効性は、TEADA 陰性例と類似していた。

有効性の結果

有効性評価は治験薬を 1 回以上投与された mITT 解析対象集団である 443 例を対象とした。また、mITT 集団の 443 例全例が EAS に含まれた。

HbA1c のベースラインからの変化量

HbA1c は、いずれの tirzepatide 群でも投与 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、tirzepatide の用量が高いほどベースラインから大きく低下した。

HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量の最小二乗平均値（標準誤差［standard error：SE］）を以下に示す。

Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群
-2.57 (0.075) %	-2.98 (0.075) %	-3.02 (0.077) %

HbA1c の投与 52 週時までの経時推移は、経口血糖降下薬の種類間で類似していた。

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

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以下のとおりであった。

	Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群
HbA1c <7.0%	92.6%	98.0%	96.6%
HbA1c ≤6.5%	87.2%	93.2%	91.7%
HbA1c <5.7%	37.2%	67.1%	71.0%

投与 52 週時に HbA1c が 7.0%未満になった被験者の割合及び 6.5%以下になった被験者の割合は、経口血糖降下薬の種類間で類似していた。全体として、投与 52 週時に HbA1c が 5.7%未満になった被験者の割合は、大部分の種類の経口血糖降下薬で類似していたが、グリニド薬及び SGLT-2 阻害薬で低かった。

空腹時血糖値のベースラインからの変化量

ベースラインの空腹時血糖値は、tirzepatide 群間で類似していた。投与 52 週時の空腹時血糖値はベースラインから臨床的に意味のある低下を示し、tirzepatide の用量が高いほどベースラインから大きく低下した。空腹時血糖値のベースラインから投与 52 週時までの変化量の最小二乗平均値（SE）は以下のとおりであった。

Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群
-58.6 (1.75) mg/dL	-71.2 (1.75) mg/dL	-74.4 (1.81) mg/dL

経口血糖降下薬の種類別では、空腹時血糖値のベースラインから投与 52 週時までの変化量は、SGLT-2 阻害薬で最も小さかった。

7 ポイント血糖自己測定値

7 ポイント血糖自己測定値は、1 日 3 回の食事の直前及び食後 2 時間、並びに就寝前の血糖値からなる。ベースラインの血糖自己測定値は、7 ポイントのいずれでも tirzepatide 群間で類似していた。血糖自己測定値による血糖値は、tirzepatide の用量が高いほど（tirzepatide 10 mg 及び 15 mg）、ベースラインから投与 52 週時までの低下量が大きかった。

体重のベースラインからの変化量

ベースラインの体重は、tirzepatide 群間及び経口血糖降下薬の種類間で類似していた。体重のベースラインから投与 52 週時まで変化量の最小二乗平均値（SE）及び変化率の最小二乗平均値（SE）は以下のとおりであった。

Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群
-3.8 (0.51) kg -5.1 (0.62) %	-7.5 (0.51) kg -10.1 (0.61) %	-10.2 (0.52) kg -13.2 (0.63) %

5%以上、10%以上、又は 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合

Tirzepatide の用量が高いほど、投与 52 週時に体重が 5%以上、10%以上、又は 15%以上減少した被験者の割合は高かった。投与 52 週時に体重が 5%以上、10%以上、又は 15%以上減少した被験者の割合は以下のとおりであった。

	Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群
体重がベースラインから 5%以上減少した被験者の割合	43.9%	70.6%	84.1%
体重がベースラインから 10%以上減少した被験者の割合	19.6%	48.0%	63.5%
体重がベースラインから 15%以上減少した被験者の割合	6.8%	28.8%	40.7%

経口血糖降下薬の種類別では、体重が 5%以上、10%以上、又は 15%以上減少した被験者の割合は、ビグアナイド薬で最も高かった。

空腹時インスリン、空腹時 C-ペプチド及び HOMA-2 指数の平均変化量

糖代謝及び膵 β 細胞機能の評価に用いたパラメータのいずれでも、ベースラインの平均値は tirzepatide 群間で類似していた。これらのパラメータのベースラインから投与 52 週時までの変化量は、空腹時インスリン値を除き、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群で tirzepatide 5 mg と比較して

大きかった。また、各パラメータのベースラインから投与 52 週時までの変化量は、経口血糖降下薬の種類間で類似していた。空腹時インスリン、空腹時 C-ペプチド、HOMA-2%S（インスリン）、HOMA-2%S（C-ペプチド）、HOMA-2%B（インスリン）及びHOMA-2%B（C-ペプチド）のベースラインから投与 52 週時までの変化量の推定値（SE）は、以下のとおりであった。

	Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群
空腹時インスリン	6.2 (2.68) pmol/L	-4.8 (2.21) pmol/L	-7.7 (2.16) pmol/L
空腹時 C-ペプチド	-0.12 (0.04) µg/L	-0.28 (0.04) µg/L	-0.34 (0.04) µg/L
HOMA2-%S（インスリン）	-0.1 (3.37)	16.7 (4.23)	24.1 (4.66)
HOMA2-%S（C-ペプチド）	15.2 (2.49)	29.1 (2.93)	31.8 (3.14)
HOMA2-%B（インスリン）	39.7 (2.16)	44.9 (2.40)	49.2 (2.60)
HOMA2-%B（C-ペプチド）	33.7 (1.81)	42.3 (2.05)	47.3 (2.27)

薬物動態及び薬力学の結果

Tirzepatide 群の 443 例から得られた評価可能な 2508 検体の血漿中 tirzepatide 濃度を測定した。このうち、2099 検体は投与期間中の来院時の治験薬投与前に採取し、397 検体は安全性の後観察期間（投与期間終了 4 週間後）に採取した。

いずれの投与群でも血漿中 tirzepatide 濃度は、用量漸増に伴い上昇し、維持用量での定常状態に達するまで一貫して上昇した。維持用量到達後、定常状態に達した投与 24 週時以降では、血漿中 tirzepatide 濃度の中央値は、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群で用量増加に伴い増加した。

Tirzepatide の 5～15 mg 週 1 回投与で得られた曝露量の範囲内で、HbA1c 及び体重減少に関して明らかな曝露量 - 反応関係が示された。投与期間中の血漿中 tirzepatide 濃度は用量漸増に伴い上昇し、維持用量での定常状態に達するまで上昇したが、すべての tirzepatide 群で悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の発現割合は、開始用量 2.5 mg の投与期間中に最も高く、それ以降は低下した。すべての tirzepatide 群で血漿中 tirzepatide 濃度が維持用量での定常状態に達した投与 24 週より後では、これらの有害事象の発現割合は 6%未満であり、投与期間を通じて一定であった。

COVID-19 の影響の概要

本試験は、新型コロナウイルス感染症（Coronavirus Disease 2019：COVID-19）の世界的流行下で実施された。試験の実施可能性、データの完全性、及び患者の安全性を維持する目的で、実施国の規制で許容された場合に、柔軟に対応するための実施ガイドラインが制定され、以下の軽減措置を実施した。

- 遠隔医療システム（電話、ビデオ会議）を介したリモート来院を実施した。
- 治験薬及びその他の補助的な供給品の戸外での授受、又は被験者への直接輸送を許容した。
- 患者日誌のレビュープロセス又はレビュー時点を変更した。
- 臨床検査の検体採取を変更した。

COVID-19 に関連する混乱の発生にもかかわらず、本試験では、患者の安全性並びに ICH、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、及び医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準

（GLP）の求める基準は維持され、COVID-19 の世界的流行によるデータの欠測は最小限に抑えられて、主要目的及び副次目的はすべて達成された。治験依頼者は、COVID-19 の世界的流行は本試験の有効性及び安全性の結果に影響を及ぼさなかったと結論づけた。

2.7.6.20.3　結論

有効性の結論

日本人 T2DM 患者を対象とした tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg と単剤の経口血糖降下薬との併用療法は、HbA1c、空腹時血糖値、HbA1c の目標値を達成した被験者の割合、及び体重減少を指標として、臨床的に意味のある改善を示した。

HbA1c は、Tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群でベースラインから約 3%低下し、臨床的に意味のある低下が示された。いずれの tirzepatide 群でも、大部分の被験者は HbA1c が 7%未満になった。また、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群の半数を超える被験者は HbA1c が 5.7%未満になった。

7 ポイント血糖自己測定値での食事の直前及び食後 2 時間の血糖値では、すべての tirzepatide 群で臨床的に意味のある低下が認められた。

Tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群では、約半数の被験者で体重が 10%以上減少した。また、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群では、約 3 分の 1 の被験者で体重が 15%以上減少した。

安全性の結論

全体として、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg と単剤の経口血糖降下薬との併用療法で、経口血糖降下薬の種類に関わらず日本人 T2DM 患者での良好な忍容性が示された。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 7.4%（33/443）であり、α-グルコシダーゼ阻害薬で最も高かった。

Tirzepatide の忍容性はグルカゴン様ペプチド-1（glucagon-like peptide 1：GLP-1）受容体作動薬の結果と一貫しており、新たなシグナルは特定されなかった。最も発現割合が高かった有害事象は胃腸関連有害事象で、重症度は軽度又は中等度であり、主に用量漸増期間に発現した。重症低血糖は認められず、臨床的に重要な低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）の発現割合は 1.1%（5／443 例）であった。膵外分泌の安全性では、治験薬投与開始後に膵酵素の平均値が上昇したが、CEC により膵炎と判定された事象は認められなかった。本試験で脈拍数の平均値は 4.0～8.3 bpm 上昇した。

結論

結論として、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg は、重症低血糖又は臨床的に重要な低血糖のリスクを上昇させることなく、臨床的に意味のある血糖コントロールの改善及び体重減少を示した。これらの結果から、tirzepatide は単剤の経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分な日本人 T2DM 患者に対して許容可能な安全性プロファイルを有しており、有効な治療法の選択肢となることが示された。