ゼップバウンド皮下注 2.5mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 5mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 7.5mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 10mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 12.5mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 15mg アテオス

2.5　臨床に関する概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価 1
2.5.1　製品開発の根拠 4
2.5.1.1　薬理学的分類及び適応症 4
2.5.1.2　肥満症の背景情報 5
2.5.1.2.1　肥満症の病態生理学及び疫学 5
2.5.1.2.2　肥満症の治療目標 6
2.5.1.2.3　既存の治療方法 7
2.5.1.2.4　アンメットメディカルニーズ 8
2.5.1.3　チルゼパチドを肥満症に対して開発する科学的背景 9
2.5.1.4　臨床開発の経緯 9
2.5.1.4.1　国際共同第 3 相試験に日本人が参加する妥当性 10
2.5.1.4.2　臨床データパッケージ 11
2.5.1.5　規制当局への相談 12
2.5.1.6　GCP の遵守及び臨床試験の適切性 12
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 16
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 17
2.5.3.1　薬物動態 17
2.5.3.2　作用機序及び薬理学 20
2.5.3.2.1　作用機序 20
2.5.3.2.2　薬力学 25
2.5.3.3　曝露量-反応関係 25
2.5.3.4　市販後の推奨用法及び用量 27
2.5.4　有効性の概括評価 28
2.5.4.1　有効性評価の概要 28
2.5.4.2　試験デザイン 28
2.5.4.2.1　対象集団 28
2.5.4.2.2　用法及び用量 29
2.5.4.2.2.1　投与期間 30
2.5.4.2.2.2　体重管理コンサルティング 30
2.5.4.3　有効性の統計手法 30
2.5.4.4　有効性の結果の要約 31
2.5.4.4.1　被験者集団 31
2.5.4.4.2　人口統計学的特性及び疾患特性 32
2.5.4.4.3　主な有効性の結果 33
2.5.4.4.3.1　体重 33
2.5.4.4.3.1.1　ベースラインからの体重の変化率 33
2.5.4.4.3.1.1.1　GPHZ 試験 33
2.5.4.4.3.1.1.2　GPHK 試験 34
2.5.4.4.3.1.1.3　GPHL 試験 34
2.5.4.4.3.2　体重減少目標値 5%、10%、15%、及び 20%を達成した被験者の割合 35
2.5.4.4.3.2.1　GPHZ 試験 35
2.5.4.4.3.2.2　GPHK 試験 35
2.5.4.4.3.2.3　GPHL 試験 36
2.5.4.4.3.3　部分集団解析 37
2.5.4.4.3.4　心血管代謝に関連する健康障害 37
2.5.4.4.3.4.1　GPHZ 試験 37
2.5.4.4.3.4.2　GPHK 試験 38
2.5.4.4.3.4.3　GPHL 試験 38
2.5.4.4.3.5　患者報告アウトカム 39

2.5.4.4.3.5.1　SF-36v2 acute 版身体機能領域（国民標準値に基づくスコア） 39
2.5.4.4.3.5.1.1　GPHZ 試験 40
2.5.4.4.3.5.1.2　GPHK 試験 40
2.5.4.4.3.5.1.3　GPHL 試験 40
2.5.4.4.3.5.2　IWQOL-Lite-CT 40
2.5.4.5　日本人集団及び全体集団の結果 40
2.5.4.6　有効性の結論 41
2.5.5　安全性の概括評価 43
2.5.5.1　安全性の解析 43
2.5.5.2　重要な安全性評価項目 43
2.5.5.2.1　曝露状況 43
2.5.5.2.2　有害事象 44
2.5.5.2.2.1　比較的よく見られる有害事象 44
2.5.5.2.2.2　死亡を含む重篤な有害事象 46
2.5.5.2.2.2.1　死亡 46
2.5.5.2.2.2.2　その他の重篤な有害事象 46
2.5.5.2.2.3　有害事象による治験薬の投与中止 47
2.5.5.2.3　注目すべき有害事象 48
2.5.5.2.3.1　胃腸関連有害事象 48
2.5.5.2.3.2　腎機能関連の安全性 49
2.5.5.2.3.3　肝機能関連の安全性 51
2.5.5.2.3.3.1　胆嚢障害 52
2.5.5.2.3.4　大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為 54
2.5.5.2.3.5　膵外分泌の安全性 56
2.5.5.2.3.6　心血管系の安全性 57
2.5.5.2.3.7　低血糖 61
2.5.5.2.3.8　甲状腺関連の安全性 62
2.5.5.2.3.9　過敏症反応及び注射部位反応関連事象 63
2.5.5.2.3.10　代謝性アシドーシス 64
2.5.5.2.3.11　レスキュー治療を必要とする高血糖 64
2.5.5.2.3.12　糖尿病網膜症 65
2.5.5.2.3.13　切断又は末梢血行再建 65
2.5.5.2.3.14　免疫原性 65
2.5.5.2.3.15　体組成の変化 66
2.5.5.2.4　日本人と全体集団の比較 67
2.5.5.3　安全性の結論 67
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 69
2.5.6.1　治療の背景 69
2.5.6.1.1　疾患又は症状 69
2.5.6.1.2　現行の治療 69
2.5.6.2　ベネフィット 70
2.5.6.3　リスク 73
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 76
2.5.6.5　目標とする効能又は効果 78
2.5.7　参考文献 81

2.5　臨床に関する概括評価

略語一覧

略語	定義
ABPM	24 時間自由行動下血圧測定（Ambulatory Blood Pressure Monitoring）
ACC	American College of Cardiology
ADA	抗薬物抗体（anti-drug antibody）
AI	オートインジェクター（autoinjector）
ALP	アルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
AS1-S	Placebo-Controlled Analysis Set
AS3-S	Pooled TZP Analysis Set
AUC	濃度 - 時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve）
AUC_{τ}	1 投与間隔における濃度 - 時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve during one dosing interval）
BMI	body mass index
BOLD fMRI	blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging
CEC	臨床評価項目判定委員会（clinical endpoint committee）
CI	信頼区間（confidence interval）
CIOMS	国際医学団体協議会（Council for International Organizations of Medical Science）
CL/F	見かけのクリアランス（apparent clearance）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum observed drug plasma concentration）
COVID-19	新型コロナウイルス感染症（Coronavirus Disease 2019）
C_{ss}	定常状態での平均血漿中濃度（average steady-state concentration）
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
CYP	シトクロム P450（cytochrome P450）
DIO	食餌誘発性肥満（diet-induced obese）
DXA	二重エネルギーX 線吸収測定法（dual-energy X-ray absorptiometry）
EAS	efficacy analysis set
eCRF	電子症例報告書（electronic case report form）
EC_{50}	50%効果濃度（50% effective concentration）
eGFR	推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate）
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice）
GIP	グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（glucose-dependent insulinotropic polypeptide）
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1（glucagon-like peptide-1）
HbA1c	ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c）
HDL	高比重リポ蛋白（high-density lipoprotein）
HFF	肝臓脂肪含有率（hepatic fat fraction）
HRQoL	健康関連クオリティ・オブ・ライフ（health-related quality of life）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use）
IGT	耐糖能異常（impaired glucose tolerance）
ISI	integrated summary of immunogenicity
IWQOL-Lite-CT	Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials Version
LDL	低比重リポ蛋白（low-density lipoprotein）

略語	定義
LOCF	last observation carried forward
MACE	主要な心血管系イベント（major adverse cardiovascular events）
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
mITT	modified intent-to-treat
MMRM	繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed model for repeated measures）
MTD	最大耐用量（maximum tolerated dose）
NAb	中和抗体（neutralizing antibody）
NAFLD	非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease）
OGTT	経口ブドウ糖負荷試験（oral glucose tolerance test）
PBPK	生理学的薬物速度論（physiologically based pharmacokinetic）
PD	薬力学（pharmacodynamic[s]）
*製剤B 注)	*製剤B 注)
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
PK	薬物動態（pharmacokinetic[s]）
PMDA	独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）
PopPK	母集団薬物動態（population pharmacokinetics）
popPK/PD	母集団薬物動態／薬力学解析（population pharmacokinetic[s]/pharmacodynamic[s]）
PRO	患者報告アウトカム（patient-reported outcome）
PT	基本語（preferred term）
SAT	皮下脂肪組織（subcutaneous adipose tissue）
SF-36v2	Short Form health survey-36 version 2
SLIM-TARGET	肥満症に対する効果的な治療戦略と健康障害の改善に資する減量数値目標を見出すための介入研究（Study of weight Loss Intervention to find effective strategy for obesity Management and the TARGET of weight loss amount for reducing health disorders）
sMMTT	標準混合食負荷試験（standardized mixed meal tolerance test）
SmPC	summary of product characteristics
SMQ	標準検索式（Standardized MedDRA Queries）
SMR	睡眠時代謝率（sleep metabolic rate）
sNDA	supplemental new drug application
SOC	器官別大分類（system organ class）
SU	スルホニル尿素（sulfonylurea）
$t_{1/2}$	消失半減期（half-life）
T2D	2 型糖尿病（type 2 diabetes）
TE-ADA	治験薬の投与開始後に発現したチルゼパチドに対する抗薬物抗体（treatment-emergent anti-drug antibody）
TEAE	treatment-emergent adverse event
t_{max}	最高濃度到達時間（time of maximum observed drug concentration）
UACR	尿中アルブミン／クレアチニン比（urine albumin-to-creatinine ratio）
ULN	基準範囲上限（upper limit of normal）
USPI	米国添付文書（United States package insert）
VAS	視覚的アナログ尺度（visual analog scale）
VAT	内臓脂肪組織（visceral adipose tissue）
Vd/F	見かけの分布容積（apparent volume of distribution）
VLDL	超低比重リポ蛋白（very low-density lipoprotein）
WHO	世界保健機関（World Health Organization）

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる

試験名一覧

本項で使用する試験名	正式な試験名
GPGB 試験	I8F-MC-GPGB 試験
GPGC 試験	I8F-JE-GPGC 試験
GPGT 試験	I8F-MC-GPGT 試験
GPGU 試験	I8F-MC-GPGU 試験
GPHG 試験	I8F-MC-GPHG 試験
GPHH 試験	I8F-MC-GPHH 試験
GPHK 試験	I8F-MC-GPHK 試験
GPHL 試験	I8F-MC-GPHL 試験
GPHM 試験	I8F-MC-GPHM 試験
GPHN 試験	I8F-MC-GPHN 試験
GPHU 試験	I8F-MC-GPHU 試験
GPHZ 試験	I8F-JE-GPHZ 試験

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類及び適応症

薬理学的分類

チルゼパチドは GIP 及び GLP-1 受容体作動薬であり、アルブミンに結合し半減期を延長する C20 脂肪酸を含むアミノ酸配列を有する。チルゼパチドは、内因性 GIP 及び GLP-1 の標的である GIP 及び GLP-1 受容体の両方に選択的に結合し、両受容体を活性化する。

エネルギーバランスと代謝に対する GIP 及び GLP-1 の既知の機能を表 2.5.1-1 に示す。

消化管ホルモンのインクレチンである GIP 及び GLP-1 は、食後に消化管の内分泌細胞から分泌される。GIP 及び GLP-1 は、インクレチン効果（インスリン分泌促進作用）に加えて、満腹感及び栄養素の代謝など、食物に対する生理的反応を促進する（Baggio and Drucker 2007）。GLP-1 受容体作動薬による GLP-1 受容体シグナル伝達の活性化は、脳の食欲抑制経路を活性化することにより食物摂取量と体重を減少させる（Andersen et al. 2018）。非臨床モデルで、GIP 受容体及び GLP-1 受容体の両方の活性化は、GLP-1 受容体選択的に活性化させた場合よりも優れた摂餌量及び体重の減少作用を示した。GIP 受容体は、GLP-1 受容体と同様にエネルギーバランスの調節に関与する脳の重要な領域に発現している。GIP 及び GLP-1 受容体の多くは、中枢神経系の異なる神経細胞集団で発現している（Adriaenssens et al. 2019、Costa et al. 2022）。また、食餌誘発性肥満マウスの食餌制限モデルにおいて、チルゼパチドは脂肪消費量を増加させた（第 2.6.2.2.2.5 項）。

T2D 患者を対象とした GPGT 試験では、チルゼパチド群でプラセボ群と比較して全体的な食欲、並びに食事及びカロリー摂取量が減少した（第 2.7.6.3 項）。GPGT 試験では GLP-1 受容体作動薬であるセマグルチド投与でも食事及びカロリー摂取量に対する同様の影響が認められたが、チルゼパチド群でより顕著な体重減少を示した。GPGT 試験の結果は、非臨床試験の結果と併せて、チルゼパチドが食事及びカロリー摂取量の減少以外の作用機序に基づき体重減少を促進している可能性を示している（Heise et al. 2022）。

結論として、チルゼパチドはインクレチン関連薬であり、GIP 受容体及び GLP-1 受容体の両方のアゴニストとして機能し、食事及びカロリー摂取量を減少させる。GIP と GLP-1 の既知の生理学と薬理学に基づき、両受容体へのシグナル伝達は、選択的 GLP-1 受容体作動薬以上に炭水化物及び脂質の代謝、並びに体重のコントロールを改善すると予想される（Coskun et al. 2018）。これは、T2D、及び肥満又は過体重に対する体重管理でのチルゼパチドの非臨床及び臨床研究の両方の結果により支持される。

表 2.5.1-1 エネルギーバランスと代謝に対する GIP 及び GLP-1 の既知の機能

作用部位	GLP-1	GIP
脳	食欲の低下、満腹感の増加	食欲の低下、吐き気の減少 [a]
脂肪細胞	該当なし	脂肪分解及び脂肪酸取り込みの両方の調節、インスリン感受性の増加
胃腸	消化管運動の低下、胃内容排出遅延	該当なし
膵臓（グルコース依存性の作用）		
β 細胞	インスリン合成の増加、グルコース依存性インスリン分泌の増加、β 細胞量の増加、高血糖状態下でのグルコース感受性の増加	
α 細胞	高血糖状態下でのグルカゴン分泌の減少	正常血糖又は低血糖状態でのグルカゴン分泌の増加

Abbreviations: GIP = glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GLP-1 = glucagon-like peptide-1; PYY = peptide tyrosine tyrosine.

[a] In the setting of nausea induced by satiety agents, such as GLP-1 receptor agonists and PYY analogs, or noxious stimuli, such as cisplatin.

Sources: Adriaenssens et al. 2019; Mroz et al. 2019; Borner et al. 2021; Min and Bain 2021; Zhang et al. 2021; Costa et al. 2022; Samms et al. 2022.

チルゼパチドの効能又は効果

チルゼパチドは、日本では 2022 年 9 月に T2D に対する治療薬として承認された（販売名：マンジャロ皮下注）（既提出申請資料［T2D］）。

今回、以下に示す肥満症診療ガイドライン 2016 に準じてチルゼパチドの肥満症患者を対象とした国内第 3 相試験（日本肥満学会 2016）、及び日本人を含む肥満又は過体重の被験者を対象とした国際共同第 3 相試験を実施し、チルゼパチドの肥満症に対する有効性及び安全性の結果から有用性が確認されたことから、肥満症を効能又は効果として開発したチルゼパチド（販売名：ゼップバウンド皮下注）の製造販売承認申請（以下、本承認申請）を行うこととした。

- 国内第 3 相試験
  - GPHZ 試験
- 国際共同第 3 相試験
  - GPHK 試験
  - GPHL 試験

2.5.1.2 肥満症の背景情報

2.5.1.2.1 肥満症の病態生理学及び疫学

肥満は世界的に急増している課題であり、肥満に関連する疾患の罹患率及び死亡率の増加に関連している（Sarma et al. 2021）。WHO は BMI が 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満を過体重、BMI が 30 kg/m^2 以上を肥満と定義している（WHO 2021）。全世界の 5 歳以上で過体重又は肥満の人口は、2020 年時点で約 26 億人（世界人口の 38%）と推計され、2035 年には 40 億人（世界人口の 51%）に達すると予想されている（World Obesity Federation 2023）。BMI が増加すると、心血管イベント、糖尿病、筋骨格系障害、及び一部の癌のリスクが上昇するため、WHO も「Global action plan on physical activity 2018‑2030: more active people for a healthier world」を促進している（WHO 2021）。近年では、肥満及び過体重が COVID-19 の重症化要因としても注目された。ま

た、肥満及び過体重人口の増加に伴い、経済にも影響があることが判明した。肥満及び過体重に関連する健康障害の治療費と経済活動への影響（欠勤、効率性の低下、早期退職又は死亡）を合算すると、2020 年には世界経済に 274 兆円の影響があったとされた。2035 年には、その影響が 560 兆円を超えると予測されている（1 米ドル=140 円として計算）（World Obesity Federation 2023）。

日本肥満学会による肥満症診療ガイドラインでは、BMI が 25 kg/m^2 以上を肥満、BMI が 35 kg/m^2 以上を高度肥満と定義し、以下のとおり分類している（日本肥満学会 2022）。

分類	**BMI**
肥満 1 度	25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満
肥満 2 度	30 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満
肥満 3 度	35 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 未満
肥満 4 度	40 kg/m^2 以上

さらに、治療の対象ではない「肥満」という身体状況と、治療すべきである疾患としての「肥満」を、以下のように明確に区別している（日本肥満学会 2022）。

- 肥満：脂肪が過剰に蓄積し、BMI 25 kg/m^2 以上のもの
- 肥満症：肥満に起因ないし関連する健康障害[1]を合併するか、その合併症が予測される場合で医学的に減量を必要とする病態

なお、日本人は欧米人と比較して軽度の肥満でも健康障害につながりやすいことが報告されている（Gill 2001、Kanazawa et al. 2005、Azuma et al. 2009）。

日本では、BMI が 25 kg/m^2 以上の「肥満」に該当する人口が 2800 万人であるとされている（厚生労働省 2020、総務省 2019）。そのうち、健康障害の合併や内臓脂肪蓄積もある「肥満症」に該当する人口は 2300 万人となる（日本総研 2021）。

2.5.1.2.2 肥満症の治療目標

ACC の治療ガイドラインでは、初期の目標として肥満又は過体重の患者に 5%から 10%の体重減少を推奨してきた（ACC 2014）。これらは主に、わずか 3%の体重減少によってコレステロール、血圧、及び血糖値などの心血管代謝の危険因子が改善したとの研究結果に基づき設定された（Goldstein 1992, Wing et al. 2011）。また、本ガイドラインは、ライフスタイルに基づくアプローチや既存の肥満治療薬で安全に達成できる減量目標を設定することも目的としていた。

しかし、最近では疾患の合併率が肥満度に応じて変化することが認められており、各患者の合併症のリスク及び/又は存在に合わせた減量目標の個別化が推奨されている（Garvey et al. 2016、Garvey 2022）。特定の患者には、心血管代謝の危険因子の大幅な改善など、追加の臨床的ベネフ

[1] 各定義は以下のとおり。
（1）耐糖能障害（T2D・耐糖能異常など）（2）脂質異常症（3）高血圧（4）高尿酸血症・痛風（5）冠動脈疾患（6）脳梗塞・一過性脳虚血発作（7）NAFLD（8）月経異常・女性不妊（9）閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群（10）運動器疾患（変形性関節症：膝関節・股関節・手指関節、変形性脊椎症）（11）肥満関連腎臓病

ィットが得られることが示されているため、10%以上、15%以上、又は 20%以上の減量が推奨される（Ryan and Yockey 2017）。NAFLD、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、及び心血管疾患など特定の体重関連併存疾患を予防又は改善するため、より高度な減量が必要になることもある（Garvey et al. 2016、Ryan and Yockey 2017）。これらのベネフィットに加え、減量・代謝改善手術（metabolic surgery）により 25%から 30%の体重減少を達成すると、心血管イベント及び癌による死亡リスクが低下することが示されている（Sjostrom et al. 2012、Schauer et al. 2012, 2017）。

体重管理ガイドラインによる治療目標の変化は、過去 20 年間での外科的処置や新規薬理学的治療の安全性向上など、治療環境の進歩を反映している。これらの治療法により、ガイドラインが推奨する高い減量目標を、臨床診療で達成する可能性が高まってきた。減量・代謝改善手術によって達成できる少なくとも 20%の減量が可能な薬物療法により、更に多くの患者が個別の治療目標を達成できる可能性があると考えられている（Garvey 2022）。

日本肥満学会では、減量目標を肥満症で 3%、高度肥満症で 5%から 10%にそれぞれ設定している。また、肥満症は体重（BMI）が大きいためではなく、肥満に関連する健康障害を合併しているために疾患と扱われる。したがって、肥満症の治療目的は、肥満に起因ないし関連する健康障害の予防及び改善である。肥満症患者に対する減量が複数の健康障害を改善すること、及び健康障害の改善に有効な減量目標を明らかにすることを目的として日本肥満学会主導で開始された SLIM-TARGET では、肥満症の強化治療群の減量目標を 7%以上に設定している（日本肥満学会 2022）。

2.5.1.2.3 既存の治療方法

肥満への介入に伴う減量により、複数の健康障害を改善できる。日本肥満学会による肥満症診療ガイドラインに従った肥満症治療には、食事療法、運動療法、行動療法、薬物療法、及び外科療法（減量・代謝改善手術）がある。

食事療法、運動療法、及び行動療法

肥満症では 3%以上の体重減少により、糖脂質代謝、肝機能や血圧などの健康障害の改善が期待できる（Muramoto et al. 2014）。肥満症と診断された患者はまず、食事・運動・行動療法からなる生活習慣の改善を 3～6 ヵ月を目途に試みる。このような生活習慣改善療法で、健康障害に改善が認められた場合、この治療法を継続する（日本肥満学会 2022）。

薬物療法

リバウンドなどを繰り返し、減量が確実に得られる見込みがない、又は減量によって健康障害が改善する見込みがあるにも関わらず減量が達成できず、健康障害の危険のため早急な減量が必要である、など生活習慣改善療法では改善効果が見られない場合、薬物療法を考慮する対象となる。更に適応基準（BMI が 25 kg/m^2 以上で内臓脂肪面積が 100 cm^2 以上かつ健康障害を 2 つ以上有する、又は BMI が 35 kg/m^2 以上で健康障害を 1 つ以上有する）に合致する場合、薬物療法の適応となる。薬物療法を併用する場合でも、非薬物療法を継続して行う必要がある（日本肥満学会 2022）。

肥満症治療薬は、体重、特に内臓脂肪を減らすことで肥満症の健康障害を改善又は予防し心血管疾患などの発症を抑制することを主たる目的として用いられる。現時点で日本では、要指導・一般用医薬品及び漢方薬を除き、サノレックス（一般名：マジンドール、処方可能期間 3 ヵ月以内等の制限あり、高度肥満症のみが対象）と GLP-1 受容体作動薬であるウゴービ（一般名：セマグルチド）が保険適応を受けている。

減量・代謝改善手術

近年、減量・代謝改善手術の整備が進み、術後早期からの代謝改善と種々の消化管ホルモンの変化などが期待される。高度肥満症は内科療法が極めて困難な疾患であり、高度肥満症に対しては食事療法、運動療法、行動療法、薬物療法を含む内科療法に加えて、減量・代謝改善手術が治療選択肢として国内外で推奨されている（日本肥満学会 2022）。

日本で保険収載された減量・代謝改善手術は腹腔鏡下スリーブ状胃切除術のみであり、6 ヵ月以上の内科的治療によっても十分な効果が得られない、BMI が 35 kg/m^2 以上で、糖尿病、高血圧、脂質異常症、又は睡眠時無呼吸症候群のうち 1 つ以上を合併した高度肥満症に対して適用される。2022 年の診療報酬改定では、6 ヵ月以上の内科的治療によっても十分な効果が得られない BMI が 32.0 から 34.9 kg/m^2 の肥満症及び HbA1c が 8.0%以上の糖尿病患者に対する算定が付加された（日本肥満学会 2022）。一方で減量・代謝改善手術には、一定の割合で合併症やリバウンドに対する再手術が行われることもある。

2.5.1.2.4　アンメットメディカルニーズ

肥満症、肥満、又は過体重は、長期的観点で健康に影響する危険因子である。肥満に関連する健康障害及び併存疾患の多くは世界の死亡原因の上位を占めており（WHO 2020）、米国では平均寿命の減少にも影響している（Arias et al. 2022）。肥満は、COVID-19 の重症化とも関連している。BMI が増加すると、心血管イベント、糖尿病、筋骨格系障害、一部の癌のリスクが上昇するが（第 2.5.1.2.1 項）、現在まで、集団レベルで肥満の急増を抑制する取り組みはほとんど成功しておらず、肥満の発生率は増加し続けている。肥満を有する多くの人は、肥満に関連する疾患の罹患率と死亡率を大幅に改善するために必要な程度の減量、例えば、減量・代謝改善手術後に達成される程度の減量には至っておらず、日本でも肥満症患者に対して同様の懸念がある。

日本では、これまで肥満症に対する有用な治療法が少なく、肥満症の診断や治療は積極的に行われてこなかった。また、肥満症に対する認知度が 58.3%（日本総研 2021）にとどまり、治療ができる疾患として認知されていないこと、肥満を有する人と医療者の治療に対する認識の差異が存在すること（Iwabu et al. 2021）、及び肥満症そのものよりも肥満に伴う健康障害の治療が優先されてきたことも、治療が積極的に行われてこなかった理由であると考えられる。

薬物療法の観点では、今後減量・代謝改善手術よりも広く利用可能な、安全で効果的な肥満症治療薬の開発が必要とされている（Wright and Aronne 2011）。海外では、中枢性食欲抑制薬（Contrave、Qsymia）、吸収阻害薬（Xenical）が FDA の承認を得て既に販売されている。また、GLP-1 受容体作動薬であるリラグルチド 3.0 mg（Saxenda、国内未承認用量）も 2014 年 12 月に FDA から抗肥満薬としての承認を受けた。これらいずれの薬剤も日本では未承認である。

日本では、これまで肥満症に対する有効な治療薬が少なかったため、肥満に関連する多くの健康障害を個別に治療せざるを得ない状況が続いていた。日本で要指導・一般用医薬品及び漢方薬を除き、肥満症を効能又は効果とする薬剤は長らく 1992 年に販売開始したサノレックスのみであった（サノレックス添付文書 2022）。サノレックスは BMI が 35 kg/m^2 以上の高度肥満症患者に適応が制限されており、効果が限定的である。GLP-1 受容体作動薬であるウゴービは、2023 年に承認を取得し薬価収載された。ウゴービは週 1 回皮下投与の注射剤であり（ウゴービ添付文書 2023）、投与により肥満に関連する健康障害を改善することを目標としている。しかし、薬物療法により臨床的に意義のある健康障害の改善を目指すためには、より高い減量目標の達成を必要とする患者も存在する。したがって、減量による健康障害も含めた改善を目標とする薬物療法の選択肢は未だに少ない。

一方、「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法（平成 30 年 12 月 14 日）」の第 12 条で、循環器病の発症に影響を及ぼす肥満その他の健康状態及び高血圧症、脂質異常症、糖尿病その他の疾病の予防等が推進されている。また、健康日本 21 に基づく生活習慣病及びその原因となる生活習慣などの改善の試みがなされているが、平成 30 年の中間評価報告（厚生科学審議会 2018）では、肥満症と関連するメタボリックシンドローム該当者や予備群の減少には至っていない。体重減少には生活習慣の改善が必要であるが、個人の努力で達成するのは容易ではなく、減量・代謝改善手術の適応も限られている。

したがって、現時点での肥満症治療の主体は、食事、運動療法の指導による生活習慣の改善に加え、併せもつ個々の健康障害の改善に限られている。適切な体重減少の達成による肥満に起因した健康障害を一挙に改善させる肥満症治療薬に対するニーズは高く、新たな治療薬の確立が期待されている。

2.5.1.3　チルゼパチドを肥満症に対して開発する科学的背景

週 1 回投与されるチルゼパチドの安全性及び有効性は、肥満症、肥満、又は過体重の様々な臨床的症状を呈する集団で、網羅的に実証されている。チルゼパチドを投与することで達成された平均体重減少量は、これまで減量・代謝改善手術によってのみ達成しえた平均体重減少量に近く、現在承認されている薬物治療での平均体重減少量を上回っている。多くの患者は、各々の併存疾患の改善を減量によって達成するため、このような更なる体重減少が必要となる可能性がある（Garvey et al. 2016）。

チルゼパチドは既存の GLP-1 受容体作動薬と同様の安全性プロファイルを有しつつ、日本人肥満症患者にとって、大幅かつ持続的な体重減少効果により、肥満に関連する健康障害、身体機能、及び HRQoL を改善するための治療選択肢となり得る。さらに、期待できる体重減少量が投与量により調整できることから、個々の患者のニーズに合わせて治療法を柔軟に選択することができる。

2.5.1.4　臨床開発の経緯

チルゼパチドは T2D 患者を対象とした臨床試験で血糖降下作用に加えて顕著な体重減少作用が認められており（既提出申請資料［T2D］第 2.5.6 項）、肥満症の改善に有効であることが期待されている。

チルゼパチドの肥満又は過体重に対する体重管理での開発を目的として、FDA のガイダンス案及び EMA のガイダンス（FDA 2007、EMA 2016）に従って開発計画を立案し、T2D を有しない、肥満被験者（BMI 30 kg/m^2 以上）又は体重に関連した併存疾患を有する過体重（BMI 27 kg/m^2 以上）の被験者を対象とした国際共同第 3 相試験（GPHK 試験）が計画された。また、T2D を有する肥満被験者（BMI 30 kg/m^2 以上）又は体重に関連した併存疾患を有する過体重（BMI 27 kg/m^2 以上）の被験者を対象とした国際共同第 3 相試験の GPHL 試験、並びにその他海外第 3 相試験の GPHM 及び GPHN 試験の 3 試験が計画された。

日本では、肥満症診療ガイドライン（日本肥満学会 2016）に記載されている肥満症治療薬の適応・評価基準案に基づき、開発計画を立案し、肥満症診療ガイドラインで規定される肥満症患者を対象とした国内第 3 相試験（GPHZ 試験）を計画した。また、以下の国際共同第 3 相試験に参加することとした。

試験名	参加する目的
GPHK 試験	無作為化比較試験 2 試験のうちの 1 つとして、有効性評価の再現性を検証することを目的とする
GPHL 試験	耐糖能障害の一つである T2D を併存する肥満又は過体重の被験者に対するチルゼパチド投与時の有効性及び安全性を評価する

2.5.1.4.1 国際共同第 3 相試験に日本人が参加する妥当性

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

- 外因性民族的要因
  - 肥満症、肥満、又は過体重の診断基準はガイドラインにより異なるものの、肥満の疾患概念及び治療薬の評価方法などに明らかな民族差はないと考えられた。
- 内因性民族的要因
  - チルゼパチドの PK 及び体重の減少量を含む PD に、日本人及び外国人 T2D 患者の間で臨床的に意義のある差はないと考えられた（既提出申請資料［T2D］第 2.5.1.4.1 項）。
  - T2D 患者を対象とした国内第 1 相試験及び海外第 2 相試験の安全性データを確認した結果、日本人患者で特筆すべき安全性上の懸念はないと考えられた。GPHK 及び GPHL 試験の用法・用量は、T2D を対象とした第 3 相試験の用法・用量と同一であり、日本人肥満症患者を含む肥満又は過体重の被験者も、安全に GPHK 及び GPHL 試験に参画可能と考えた。

2.5.1.4.2 臨床データパッケージ

臨床データパッケージには、以下の臨床試験 12 試験を含めた。

- 臨床薬理試験 6 試験
- 第 2 相試験 1 試験
- 第 3 相試験 5 試験
  - 国内第 3 相試験 1 試験
  - 日本を含む国際共同第 3 相試験 2 試験
  - 海外第 3 相試験 2 試験

このうち、本承認申請では日本人の肥満症（GPHZ 試験）、及び肥満又は過体重（GPHK 試験、GPHL 試験）の被験者が参加した以下の 3 試験を評価資料とした。

- 有効性及び安全性を検証した第 3 相試験
  - 国内第 3 相試験：GPHZ 試験
  - 国際共同第 3 相試験：GPHK 試験、GPHL 試験

なお、GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験に参加した 1 施設で治験施設支援機関による GCP 違反が認められた。当該実施医療機関でスクリーニングを受けた被験者（以下、GCP 違反例）を除いた治験総括報告書補遺を、本承認申請の評価資料として用いた。また、当初、申請時に提出した治験総括報告書は参考資料とした。

GPHZ 試験

BMI が 27 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満で 2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する被験者、又は BMI が 35 kg/m^2 以上で 1 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する被験者を対象に、体重管理のための低カロリー食及び運動量の増加と併せてチルゼパチド 10 mg 及び 15 mg を週 1 回皮下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した。肥満に関連する健康障害は、IGT、高脂血症、及び NAFLD とした（各健康障害の GPHZ 試験での定義は第 2.7.3.1.1.2 項参照）。主要目的は、投与 72 週時点の体重の平均変化率及び 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合の両方について、チルゼパチド 10 mg 又は 15 mg の週 1 回投与がプラセボより優れていることを検証することであった。

本試験の目的、評価項目、選択・除外基準、治療期間、症例数は、肥満症診療ガイドライン 2016 で推奨される肥満症治療薬の適応、評価基準案に準じてデザインされ、肥満症診療ガイドライン 2022 にも準拠している。

GPHK 試験

T2D を有しない肥満又は体重に関連した併存疾患を有する過体重の被験者を対象に、チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 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と比較して評価した。主要目的は、投与 72 週時点の体重の平均変化率及び 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合の両方について、チルゼパチド 10 mg 又は 15 mg の週 1 回投与がプラセボより優れていることを検証することであった。

GPHL 試験

T2D を有する肥満又は過体重の被験者を対象に、チルゼパチド 10 mg 及び 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と比較して評価した。主要目的は、投与 72 週時点の体重の平均変化率及び 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合の両方について、チルゼパチド 10 mg 又は 15 mg の週 1 回投与がプラセボより優れていることを検証することであった。

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

2.5.1.5　規制当局への相談

チルゼパチドの肥満症患者を対象とした臨床開発の実施に関して、PMDA と以下の治験相談を実施した。

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

[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]等について助言を得た。

2.5.1.6　GCP の遵守及び臨床試験の適切性

本項に記載したすべての臨床試験は、以下の事項を遵守して実施した。なお、第 2.5.1.4.2 項に記載のとおり、GCP 違反例は解析から除外した。

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

表 2.5.1-2　臨床試験の一覧（評価資料）

治験実施 計画書番号	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象被験者*	投与期間
I8F-JE-GPHZ[b] 国内試験	肥満症を有する日本人被験者を対象に、TZP 10 mg 又は 15 mg の週 1 回投与で投与 72 週時に以下の項目でプラセボと比較して優越性を示すこと • 体重の変化率 • 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合	第 3 相、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験	BMI が 27 kg/m^2 以上で 2 つ以上の肥満に関連する健康障害 [a] を有する患者、又は BMI が 35 kg/m^2 以上で 1 つ以上の肥満に関連する健康障害 [a] を有する患者 （男性又は女性）	72 週間
I8F-MC-GPHK[b] 国際共同試験	TZP 10 mg 又は 15 mg の週 1 回投与で投与 72 週時に以下の項目でプラセボと比較して優越性を示すこと • 体重の変化率 • 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合	第 3 相、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験	T2D を有しない、肥満又は体重に関連する併存疾患を 1 つ以上有する過体重の被験者 （男性又は女性）	正常な血糖状態の被験者 72 週間 境界型糖尿病の被験者 176 週間
I8F-MC-GPHL[b] 国際共同試験	TZP 10 mg 又は 15 mg の週 1 回投与で投与 72 週時に以下の項目でプラセボと比較して優越性を示すこと • 体重の変化率 • 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合	第 3 相、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験	T2D を有する、肥満又は過体重の患者 （男性又は女性）	72 週間

BMI = body mass index、IGT = 耐糖能異常、OGTT = 経口ブドウ糖負荷試験、TZP = チルゼパチド、T2D = 2 型糖尿病

a　肥満に関連する健康障害は以下を指す。

- IGT：空腹時血糖値又は 0 時間 OGTT 110～125 mg/dL、もしくは 2 時間 OGTT 140～199 mg/dL であり、糖尿病の診断基準を満たさない。日本の糖尿病診療ガイドライン 2019（Araki et al. 2020）で「境界型」として記述される血糖範囲を IGT と定義する。
- 高脂血症：トリグリセリド 150 mg/dL 以上。
- 非アルコール性脂肪性肝疾患：肝臓脂肪含有率 5%以上。

b　GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験に参加した 1 施設で治験施設支援機関による GCP 違反が認められた。当該実施医療機関でスクリーニングを受けた被験者を除いた治験総括報告書補遺を、本承認申請の評価資料として用いた。また、当初、申請時に提出した治験総括報告書は参考資料とした。

*すべての試験は成人被験者を対象として実施した。

表 2.5.1-3　臨床試験の一覧（参考資料）

治験実施 計画書番号	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象被験者*	投与期間
I8F-MC-GPHU 海外試験	アセトアミノフェンの PK プロファイルを指標とした胃内容排出への TZP の影響を検討すること	第 1 相、非盲検、固定シークエンス試験	T2D を有する又は有しない、肥満又は過体重の被験者 （男性又は女性）	TZP 36 日間 アセトアミノフェン 37 日間
I8F-MC-GPGT 海外試験	メトホルミン療法下の T2D 患者に TZP 15 mg を用量漸増期間も含め 28 週間投与したときの総クランプ法による disposition index に及ぼす影響をプラセボと比較すること	第 1 相、多施設共同、無作為化、治験依頼者、被験者及び評価者盲検、並行群間、Mechanism of Action 試験	1 種類の経口血糖降下薬（メトホルミン以外）の併用又は非併用下で、食事療法及び運動療法に加えて安定した用量のメトホルミン療法を行っている T2D 患者（男性又は女性）	28 週間
I8F-JE-GPGC 国内試験	日本人 T2D 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、プラセボ対照、被験者及び評価者盲検、無作為化、並行群間、用量漸増反復投与試験	食事療法及び運動療法のみ、又は経口血糖降下薬（メトホルミン又は DPP-4 阻害薬）による単独療法を行っている日本人 T2D 患者 （男性又は女性）	8 週間
I8F-MC-GPHG 海外試験	T2D 患者に TZP を 12 週間投与したときの低血糖誘発時のグルカゴン反応を TZP 15 mg の週 1 回投与時とプラセボで比較すること	第 1 相、単施設、2 期間、被験者及び評価者盲検、無作為化、クロスオーバー、Mechanism of Action 試験	食事療法及び運動療法、並びに安定した用量のメトホルミン療法を行っている T2D 患者 （男性又は女性）	12 週間
I8F-MC-GPGU 海外試験	TZP を 18 週間（±1 週間）投与したときの睡眠時代謝率への効果をプラセボと比較すること	第 1 相、単施設、治験依頼者、評価者、及び被験者盲検、プラセボ対照、無作為化、並行群間、Mechanism of Action 試験	T2D を有しない肥満の被験者 （男性又は女性）	18 週間
I8F-MC-GPHH 海外試験	臨床診療で TZP 5 mg を投与したときの投与 3 週時のエネルギー摂取への効果をプラセボと比較すること	第 1 相、多施設共同、無作為化、部分盲検、プラセボ及びリラグルチド対照、並行群間、Mechanism of Action 試験	T2D を有しない、肥満又は過体重の被験者 （男性又は女性）	6 週間
I8F-MC-GPGB 海外試験	食事療法及び運動療法のみ、又は食事療法及び運動療法に加えて安定した用量のメトホルミン単独療法で血糖コントロールが不十分な T2D 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、二重盲検、並行群間、プラセボ及び実薬対照、無作為化試験	食事療法及び運動療法のみ、又は食事療法及び運動療法に加えて安定した用量のメトホルミン単独療法で血糖コントロールが不十分な T2D 患者 （男性又は女性）	26 週間
I8F-MC-GPHM 海外試験	TZP の最大耐用量が投与 72 週時に以下の項目でプラセボと比較して優越性を示すこと • 体重の変化率 • 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合	集中的な生活習慣改善プログラムによる 12 週間の導入期間後に 72 週間の投与期間を有する、第 3 相、多施設共同、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、無作為化試験	T2D を有しない、肥満、又は体重に関連する併存疾患を 1 つ以上有する過体重の被験者 （男性又は女性）	72 週間
I8F-MC-GPHN 海外試験	TZP の最大耐用量が無作為化（投与 36 週時）から投与 88 週時までの体重の変化率でプラセボと比較して優越性を示すこと	36 週間の非盲検 TZP 導入期間後に 52 週間の二重盲検投与期間を有する、第 3 相、多施設共同、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、無作為化 88 週間試験	T2D を有しない、肥満、又は体重に関連する併存疾患を 1 つ以上有する過体重の被験者 （男性又は女性）	88 週間

DPP-4 = ジペプチジルペプチダーゼ 4、HbA1c = ヘモグロビン A1c、PK = 薬物動態、TZP = チルゼパチド、T2D = 2 型糖尿病
*すべての試験は成人被験者を対象として実施した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

製剤

臨床開発では　*製剤A　　及び溶液製剤を使用した。

本承認申請では、既提出申請資料（T2D）第 2.5.2 項に記載した　*製剤A　　を、以下の試験で使用した。

試験の種類	試験名
第 1 相試験	GPGC 試験、GPGT 試験
第 2 相試験	GPGB 試験

本承認申請では、既提出申請資料（T2D）第 2.5.2 項に記載した溶液製剤（市販用製剤）を、既提出申請資料（T2D）提出時から追加した以下の試験で使用した。

試験の種類	試験名
第 1 相試験	GPGU 試験、GPHG 試験、GPHH 試験、GPHU 試験
第 3 相試験	GPHK 試験、GPHL 試験、GPHM 試験、GPHN 試験、GPHZ 試験

注入器

既提出申請資料（T2D）から追加された第 1 相試験では*製剤B注)を使用し、追加された第 3 相試験では AI を使用した。*製剤B注)及び AI の生物学的同等性は GPGS 試験で確認している（既提出申請資料［T2D］第 2.7.1.2.2 項）。

市販用製剤としては、チルゼパチド溶液 0.5 mL を充てんしたシリンジが装着された単回投与用の AI を用いる予定である。

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

チルゼパチドの初回申請時（T2D）以降、以下の臨床薬理試験 4 試験が完了した。

- 肥満の被験者を対象にチルゼパチドの胃内容排出への影響を評価する GPHU 試験
- T2D を有する被験者を対象に低血糖に対する調節反応を評価する GPHG 試験
- T2D を有しない肥満の被験者を対象にチルゼパチドのエネルギー消費、食欲及び食物摂取量、脂質代謝、並びに基質酸化率への効果を評価する GPGU 試験
- T2D を有しない肥満又は過体重の被験者を対象にチルゼパチドのエネルギー摂取、食欲、及び脳内報酬系への効果を評価する GPHH 試験

なお、GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験に参加した 1 施設で治験施設支援機関による GCP 違反が認められた。GCP 違反例を除いた治験総括報告書補遺を、本承認申請の評価資料として用いた（第 2.5.1.4.2 項）。

これまでのチルゼパチドの臨床薬理プログラムでは、複数の臨床薬理試験を通してチルゼパチド 0.25～15 mg の用量範囲で PK、PD、及び有効性／安全性に関する曝露量‐反応関係を検討した。0.25～8 mg の用量範囲で単回投与したとき、MTD は健康被験者で 5 mg であった。したがって、その後の反復投与の評価で 5 mg を超える用量には、段階的な用量漸増法で到達させることとした。チルゼパチドの $t_{1/2}$ は約 5 日であり、週 1 回の投与方法が支持された。また、臨床薬理試験では、0.5～15 mg の用量範囲で 4～28 週間の週 1 回反復投与を検討した。初回申請時（T2D）以降に完了した臨床薬理試験を含め、臨床薬理評価には被験者 889 例が含まれ、そのうち肥満又は過体重の被験者は 201 例、T2D を有する被験者は 341 例であった。

初回申請時（T2D）に構築した popPK/PD モデルを基本モデルとし、日本人及び外国人の肥満又は過体重の被験者を対象とした GPHK 試験の popPK/PD 解析を実施した（GPHK-popPK/PD モデル、GPHK-Population PK/PD report addendum［第 5.3.3.5.1 項］）。GPHK-popPK モデルを用いて予測した GPHL 試験の日本人及び外国人の肥満又は過体重の被験者での血漿中チルゼパチド濃度の予測推移と、GPHL 試験の血漿中チルゼパチド濃度の実測値を重ね合わせた結果、本 popPK モデルが GPHL 試験の血漿中チルゼパチド濃度の実測値を適切に記述することが示された。さらに、GPHK-popPK/PD モデルを用いて、日本人肥満症被験者を対象とした GPHZ 試験の PK 及び体重データを解析した（GPHK-Population PK/PD report Japan addendum 2、以下 Population PK/PD report Japan addendum 2［第 5.3.3.5.2 項］）。

2.5.3.1　薬物動態

日本人肥満症、及び GPHK 試験の日本人及び外国人の肥満又は過体重の被験者でのチルゼパチドの PK は、T2D 患者と類似していた。0.25～15 mg の用量範囲で、チルゼパチドの PK の用量線形性が確認された。反復投与時の累積係数は約 1.73 であり、単回投与時のデータからの予測と矛盾せず、チルゼパチドの PK は時間非依存性であることが示された。

吸収

チルゼパチドを皮下投与したときの t_{max} の中央値は、約 24 時間（最小値～最大値：8～72 時間）であった。健康被験者にチルゼパチド 5 mg を皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 80%であった。投与部位別の相対的バイオアベイラビリティを検討した結果、チルゼパチドは腹部、上腕部、及び大腿部のいずれの部位でも、用量調整することなく投与可能であることが示された。

分布

日本人肥満症被験者にチルゼパチドを反復投与したときの Vd/F の平均値は 8.7 L であった。GPHK 試験の日本人及び外国人の肥満又は過体重の被験者にチルゼパチドを反復投与したときの Vd/F の平均値は 9.7 L であった。ヒト血漿でのチルゼパチドのタンパク結合率は高く、平均値は 99.1%であった。

代謝

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

排泄

日本人肥満症被験者にチルゼパチドを反復投与したときの CL/F は 0.0524 L/hr であった。チルゼパチドの $t_{1/2}$ の平均値は 5.6 日であった。GPHK 試験の日本人及び外国人の肥満又は過体重の被験者にチルゼパチドを反復投与したときの CL/F は 0.0565 L/hr であった。チルゼパチドの $t_{1/2}$ の平均値は 5.7 日であった。血漿中チルゼパチド濃度は週 1 回 4 週間の投与で定常状態に到達した。

ヒトマスバランス試験の結果、投与放射能の約 70%が回収され、投与放射能の約 50%が尿中に、約 21%が糞便中に排泄された。

内因性要因がチルゼパチドの薬物動態に及ぼす影響

体重、年齢、性別、人種（アジア人、黒人、及び白人）、民族（ヒスパニック系及びヒスパニック系以外）、腎機能障害、又は肝機能障害はチルゼパチドの PK に用量調整を必要とする影響を及ぼさなかった。体重はチルゼパチドの PK に影響を及ぼす有意な共変量であり、体重が 1 kg 増加するごとにチルゼパチドの曝露量（AUC_{τ}）が 1.1%減少することが予測されたが、用量調整を必要とする影響ではないと考えられた。

これらの内因性要因のチルゼパチドの曝露量（AUC 及び C_{max}）への影響は、おおむね個体間変動の範囲内であった。曝露量 - 反応解析並びに各試験の安全性及び忍容性データより、これらの内因性要因のチルゼパチドの曝露量（AUC 及び C_{max}）への影響は、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

日本人肥満症被験者のチルゼパチドの C_{ss} は、GPHK 試験の外国人被験者と比較して 10%高く（表 2.7.2.3-2）、これは日本人肥満症被験者では外国人被験者と比較して体重の平均値が 13%低い（ベースラインの体重の平均値はそれぞれ 92.0 kg 及び 106 kg）ことに起因すると考えられる。日本人と外国人被験者での曝露量の差は体重差によるものと考えられ、チルゼパチドの PK の個体間変動の範囲内であったことから、日本人被験者での用量調整は不要と考えられる。

チルゼパチドの薬物動態に他剤の併用が及ぼす影響（外因性要因）

チルゼパチドは、一般的なタンパク質の異化経路によるペプチド骨格の分解、C20 脂肪酸部分の β 酸化、及びアミド加水分解により代謝される。チルゼパチドの代謝や PK に CYP 又はトランスポーターは関与しないため、チルゼパチドの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼす外因性要因は知られていない。したがって併用薬がチルゼパチドの PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

チルゼパチドが他剤の薬物動態に及ぼす影響

チルゼパチドによる薬物相互作用として、一般的な GLP-1 受容体作動薬に知られている胃内容排出遅延作用により、経口投与された併用薬の吸収量（AUC）以上に、吸収速度（C_{max} 及び t_{max}）に影響を及ぼすことが想定される。胃内容排出遅延作用はチルゼパチドの反復投与により、タキフィラキシー（経時的な作用の減弱）が認められたことから、チルゼパチドを長期的に投与したときは、経口併用薬の曝露量への影響は小さいと予想される。

胃内容排出遅延

チルゼパチドの胃内容排出遅延作用を、胃内容排出マーカーとしてアセトアミノフェンを用いて、併用経口投与した際の C_{max} の低下度を指標として以下の試験で検討した。

- 健康被験者及び T2D 患者を対象とした GPGA 試験（初回申請時［T2D］に提出）
- T2D を有する又は有しない、肥満又は過体重の被験者を対象とした GPHU 試験

GPGA 試験でのチルゼパチドの胃内容排出遅延作用は、その作用が最大となる以下 2 つの保守的な条件下で評価した。

- 用量漸増せずに投与可能な最大用量であるチルゼパチド 5 mg
- 5/5/10/15 mg の用量漸増法で 3～4 週間かけて最大用量 10 mg 及び 15 mg に到達させる、第 3 相試験の 13～21 週と比較して速やかな用量漸増法

その結果、チルゼパチドによる胃内容排出遅延作用は、5 mg を初回投与したとき（アセトアミノフェンの C_{max} が 46%低下）と、用量漸増法で 4 回目に 15 mg を投与したとき（アセトアミノフェンの C_{max} が 40%低下）で同様であった。

T2D の有無にかかわらず、肥満又は過体重の被験者（GPHU 試験）でも、アセトアミノフェンの PK プロファイルは、GPGA 試験（上述）と同様の影響を受けた。胃内容排出遅延作用のタキフィラキシーは、T2D を有する肥満又は過体重の被験者と比較して T2D を有しない肥満又は過体重の被験者でより早く認められた。

経口避妊薬

チルゼパチド 5 mg 単回投与による胃内容排出遅延作用が最大となる条件下で経口避妊薬（エチニルエストラジオール 0.035 mg 及びノルゲスチメート 0.25 mg）を併用したときの、経口避妊薬の PK に及ぼすチルゼパチドの影響を評価した（GPGR 試験）。

経口避妊薬単独投与時と比較してチルゼパチド 5 mg 併用投与下で、経口避妊薬の AUC は 16%～23%、C_{max} は 55%～66%低下し、t_{max} は 2.5～4.5 時間遅延した。

PBPK モデル

既提出申請資料（T2D）に記載したとおり、PBPK モデルを用いてチルゼパチドが経口併用薬の曝露量に及ぼす影響を検討した。

免疫原性及び薬物動態

免疫原性の分析法、臨床試験データ、並びに免疫原性とチルゼパチドの曝露量、有効性、及び安全性との関連性を含む包括的な要約を sNDA ISI（第 5.3.5.3.4 項）に示した。

免疫原性がチルゼパチドの PK に影響を及ぼす可能性を評価した。

ADA 陽性例と陰性例の血漿中チルゼパチド濃度の実測値を視覚的に比較した結果、血漿中チルゼパチド濃度は、ADA 陽性例と陰性例で同程度であった。また、ADA 陽性例と陰性例の PK の経時変化に明らかな傾向は認められなかった。GPHK-popPK 解析で、ADA の発現状況又は抗体価を共変量として検討した結果、ADA と CL/F との間に関連性は認められなかった。また、ADA の抗体価間で、チルゼパチドの CL/F に大きな差は認められなかった。NAb と血漿中チルゼパチド濃度との間に関連性は認められなかった。これらの所見は、既提出申請資料（T2D）で示された所見と同様であった。

2.5.3.2　作用機序及び薬理学

2.5.3.2.1　作用機序

GIP 及び GLP-1 受容体は、エネルギーバランスの調節に関与する脳の重要な領域に存在する。GIP 及び GLP-1 受容体の大部分は、重複しない個別の神経細胞集団に発現していることが研究で示されている（Costa et al. 2022）。非臨床試験では、脳内の GIP 及び GLP-1 受容体の活性化が食欲の中枢制御に重要であることが示されている（Turton et al. 1996、Adriaenssens et al. 2019、Nauck et al. 2021、Costa et al. 2022）。

チルゼパチドは複数の作用機序を介して体重を減少させ、体重コントロールを改善する。チルゼパチドは、中枢で制御されている食欲を低下させ、食物及びカロリー摂取量を減少させる。

カロリー制限や体重減少に対しては、体重減少量を制限し、時間の経過とともに体重が回復する調節反応が存在することが研究により示されている。カロリー制限又は体重減少に対する既知の生理学的反応として、「代謝適応」とも呼ばれるエネルギー消費量の減少がある（Leibel et al. 1995、Hall 2018）。

GPGT 試験

GPGT 試験では、T2D 患者を対象に体重及び体組成、食物及びカロリー摂取量、並びに食欲に対するチルゼパチドの効果を、プラセボ及び選択的 GLP-1 受容体作動薬であるセマグルチド 1 mg と比較した。本試験では、第 3 相試験と同じ用量漸増法でチルゼパチドを 15 mg まで漸増した。これらの結果を、本項に記載する。GPGT 試験では、膵臓の α 及び β 細胞機能並びにインスリン感受性についても比較しており、これらの結果は既提出申請資料（T2D）に示した。

体重及び体組成に対する効果

投与 28 週時の体重は、チルゼパチド群（−11.2 kg、p<0.001）及びセマグルチド群（−6.9 kg、p<0.001）ともにベースラインから統計学的に有意に減少し、プラセボ群では変化は認められなかった（0.0 kg、p=0.973）。早期の評価時点である投与 5 週時より、ベースラインからの体重の減少量に統計学的に有意な群間差が認められ、チルゼパチド群（−2.6 kg）とプラセボ群（−1.0 kg）との群間差（最小二乗平均値）は−1.5 kg（95% CI［−2.3、−0.8］、p<0.001）、セマグルチド群（−1.9 kg）との群間差は−0.7 kg（95% CI［−1.4、−0.1］、p=0.029）であった。これらの群間差は投与 28 週時まで持続し、チルゼパチド群とプラセボ群との群間差（最小二乗平均値）は−11.2 kg（95% CI［−14.0、−8.4］、p<0.001）、セマグルチド群との群間差は−4.3 kg（95% CI［−6.8、−1.9］、p<0.001）であった。

投与 28 週時、プラセボ群と比較してチルゼパチド群及びセマグルチド群でいずれも体脂肪量及び除脂肪量の減少率（主に体脂肪量の減少による）がより大きく、腹囲が減少した。これらの効果は、いずれもセマグルチド群と比較してチルゼパチド群でより大きく、群間差は以下のとおりであった。

- 体脂肪量：−12.1 kg、95% CI（−18.3、−5.9）、p=0.0002
- 除脂肪量：−1.4 kg、95% CI（−2.6、−0.1）、p=0.0290
- 腹囲：−5.6 cm、95% CI（−8.4、−2.7）、p=0.0002

食物及びカロリー摂取量に対する効果

チルゼパチド群は、ベースライン後のすべての評価時点でカロリー摂取量がベースラインから統計学的に有意に減少した（いずれも p<0.001）。投与 28 週時の自由摂食でのカロリー摂取量は、プラセボ群と比較してチルゼパチド群でより大きく減少し、群間差は統計学的に有意であった（−309.8 kcal、95% CI［−423.0、−196.6］、p<0.001）。また、投与 28 週時のカロリー摂取量は、セマグルチド群と比較してチルゼパチド群で数値的に大きく減少したが、群間差は統計学的に有意ではなかった（セマグルチド群の−278 kcal に対しチルゼパチド群−332 kcal、95% CI［−160.3、31.7］、p=0.187）。詳細は第 2.7.2.2.1.4 項「食物及びカロリー摂取量」を参照。

食欲に対する効果

食欲の全体スコアは、空腹感、満足感、予想食事量、及び満腹感の 4 項目の VAS 評価を用いて算出した。ベースライン時及び投与 28 週時の食欲の全体スコアを空腹時に測定した。

チルゼパチド群では、ベースライン後のすべての評価時点で空腹時の食欲がベースラインから統計学的に有意に低下（VAS の全体スコアが増加）した（いずれも p<0.0001）。投与 28 週時の空腹時の食欲は、プラセボ群と比較してチルゼパチド群でより大きく低下し、群間差は統計学的

に有意であった（15.0、95% CI［4.1、25.9］、p=0.0072）。セマグルチド群では、ベースライン後の各評価時点で空腹時の食欲がベースラインから統計学的に有意に低下したが、投与 28 週時ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった（9.7、95% CI［−1.1、20.6］、p=0.0787）。また、投与 28 週時の空腹時の食欲の変化量は、チルゼパチド群とセマグルチド群との間に統計学的に有意な差は認められなかった（5.3、95% CI［−4.0、14.6］、p=0.26）。

結論

チルゼパチドは、プラセボと比較して有意に食欲及びカロリー摂取量を減少させた。しかし、セマグルチドと比較してチルゼパチドで体重、体脂肪量、及び腹囲が有意に大きく減少したにもかかわらず、食欲及びカロリー摂取量に対する効果は両剤で類似していた。カロリー摂取量のみでは、チルゼパチドとセマグルチドとの間で認められた体重減少の差を十分に説明できず、チルゼパチドによる体重減少に関与する他の機序が存在する可能性がある。非臨床試験（Coskun et al. 2018）では、チルゼパチドはカロリー制限に伴って生じるエネルギー消費の代謝適応を減弱させるが、セマグルチドは減弱させないことが確認された。このことは、これら 2 つの薬剤がエネルギー消費に異なる影響を及ぼす可能性を示している。

GPGU 試験

GPGU 試験では、肥満の外国人被験者を対象に、チルゼパチド 15 mg を週 1 回投与したときのエネルギー消費量、食物摂取量、脂質及び炭水化物代謝、インスリン感受性、並びに体重が約 10%減少後のエネルギーバランスに対する効果をプラセボと比較した。GPGU 試験に関する詳細は第 2.7.2.2.1.5 項及び GPGU 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.5 項）を参照。

睡眠時代謝率

エネルギー消費量の主な尺度である SMR は、食物摂取量又は活動量の影響を受けないため、再現性がある。代謝適応の結果、肥満被験者の低エネルギー食摂取後に SMR が減少することが知られている（Ravussin et al. 1985、van Dale et al. 1990）。GPGU 試験で体組成（除脂肪量及び体脂肪量）の変化量で調整後に SMR の変化が認められなかったことから、チルゼパチドが代謝適応に対して観察可能な影響を及ぼさないことが示唆された。

基質酸化率

基質酸化率は、呼吸商（総酸素消費量に対する総二酸化炭素生成量の比）により評価した。1.0 に近い呼吸商は炭水化物代謝に関連し、0.7 に近い呼吸商は脂質代謝に関連する。投与 18 週時の 24 時間呼吸商は、プラセボ群と比較してチルゼパチドでベースラインから大きく減少し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった。24 時間呼吸商が 0.8 未満（脂肪酸化が発生している場合）の期間は、プラセボ群と比較してチルゼパチド群でベースラインから大きく延長し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であり、チルゼパチドにより脂肪利用が増加したことが示された。

食欲及び食物摂取量

チルゼパチドにより、カロリー摂取量及び食欲が減少した。

投与 18 週時の空腹時及び sMMTT 各評価時点の全体の食欲スコア（満足感、空腹感、満腹感、予想食事量）は、プラセボ群と比較してチルゼパチド群でベースラインから大きく変化し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であり、チルゼパチドにより食欲が減少したことが示された。投与 18 週時の sMMTT 各評価時点の空腹感及び予想食事量スコアは、いずれもプラセボ群と比較してチルゼパチド群でベースラインから大きく減少し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった。投与 18 週時の sMMTT 開始 120 分及び 240 分時点の満腹感スコアは、プラセボ群と比較してチルゼパチド群でベースラインからより大きく増加し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった。

チルゼパチド群のレトロスペクティブな全体の食欲スコアは、本試験を通してベースラインを上回り、食欲の減少を示した。レトロスペクティブな空腹感及び予想食事量の平均スコアは、プラセボ群と比較してチルゼパチド 15 mg 群でベースラインから大きく減少し、投与 1 週目以降の多くの時点で群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった。また、レトロスペクティブな満腹感の平均スコアは、プラセボ群と比較してチルゼパチド 15 mg 群でベースラインから増加し、投与 3～18 週時（投与 8 週時及び 12～14 週時を除く）の群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった。

投与 18 週時の自由摂取食物試験中の昼食、夕食、及び昼食と夕食の合計の食物及びカロリー摂取量は、プラセボ群と比較してチルゼパチド群でベースラインからより大きく減少し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった（いずれも $p<0.0001$）。食物及びカロリー総摂取量減少の結果は、三大栄養素である炭水化物、タンパク質、及び脂質それぞれの摂取量（g）及びカロリー摂取量（kcal）が統計学的に有意に減少したことを示している。

投与 18 週時の除脂肪量、体脂肪量、及び体脂肪率は、いずれもプラセボ群と比較してチルゼパチド群でベースラインからより大きく減少し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった。チルゼパチド 15 mg 群で減少した体重の大部分は体脂肪であった。

結論

チルゼパチドにより、食物及びカロリー摂取量、食欲（満腹感の増加及び空腹感の減少を伴う）、予想食事量スコア、食物に対する欲求、及び食物の嗜好性が減少した。さらに、チルゼパチドにより、脂肪利用率が増加したことが示された（第 2.7.2.2.1.5 項）。全体として、チルゼパチドは体重減少及び長期的な体重維持のために有益なエネルギーバランスをもたらした。

GPHH 試験

GPHH 試験では、肥満又は過体重の外国人被験者を対象に、チルゼパチド 5 mg 及び 10 mg を週 1 回投与したときの自由食物摂取試験中のカロリー摂取量に対する効果、及び BOLD fMRI を用いた中枢報酬系及び食欲に関連する脳領域のパラメータに対する効果をプラセボと比較した。GPHH 試験に関する詳細は第 2.7.2.2.1.6 項及び GPHH 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.6 項）を参照。

自由食物摂取試験中のカロリー摂取量

投与 3 週時及び 6 週時のカロリー摂取量は、チルゼパチド群でベースラインから統計学的に有意に減少した。プラセボ群との比較でも、カロリー摂取量はチルゼパチド群でより大きく減少し、群間差は統計学的に有意であった（投与 3 週時の群間差：−534.11 kcal、95% CI［−668.20、−400.2］、p<0.0001、及び投与 6 週時の群間差：−686.03 kcal、95% CI［−830.71、−541.35］、p<0.0001）。

空腹時の中枢報酬系及び食欲のパラメータ

食物以外を見たときと比較して高脂質高糖質の食物を見たときの投与 3 週時の BOLD fMRI シグナルのベースラインからの減少量は、以下の脳領域でプラセボ群と比較してチルゼパチド群で大きく、群間差（最小二乗平均値）はいずれも統計学的に有意であった。

- 内側前頭回
- 帯状回
- 海馬
- 眼窩前頭皮質

行動性食欲評価

行動食欲評価中、チルゼパチドにより、プラセボと比較して、投与 3 週時及び 6 週時に以下の改善が認められた。

- 投与 3 週時の Food Craving Inventory の全体スコア並びに高脂質、甘い食物、炭水化物及びデンプン、ファーストフード脂質のサブスコアは、プラセボ群と比較してチルゼパチド群でベースラインからより大きく減少し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった。投与 6 週時の Food Craving Inventory の全体スコア並びに果物及び野菜を除くすべてのサブスコアは、プラセボ群と比較してチルゼパチド群でベースラインからより大きく減少し、群間差は統計学的に有意であった。このことから、高脂質、甘い食物、炭水化物及びデンプン、並びにファーストフード脂質に対する欲求が減少したことが示された。
- 投与 3 週時及び 6 週時の Food Craving Questionnaire-State の全体スコアは、プラセボ群と比較してチルゼパチド群でベースラインからより大きく減少し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であり（p<0.0001）、瞬間的な食物に対する欲求の強さが減少したことが示された。
- 投与 3 週時及び 6 週時の脱抑制及び空腹感スコアは、プラセボ群と比較してチルゼパチド群でベースラインからより大きく減少し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった（いずれも p<0.0001）。このことから、過食傾向が小さくなり、空腹感への感受性が低くなったことが示された。
- 投与 3 週時及び 6 週時の食影響、食刺激、食享受、及び総合スコアは、いずれもプラセボ群と比較してチルゼパチド群でベースラインからより大きく減少し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった（いずれも p<0.0001）。このことから、食物が近くにある状況で嗜好性の高い食物に対する食欲が減少し、食物が豊富な環境下で食欲をよりコントロール可能になったことが示された。

結論

全体として、チルゼパチドにより、食物摂取量、食欲、食物に対する欲求、摂食意欲が減少し、摂食行動に関連する特定の脳領域で高脂質高糖質の食物に対する活性化が減少した（第2.7.2.2.1.6 項）。

2.5.3.2.2　薬力学

体重に対する作用

チルゼパチドは食物摂取量を減少させ、カロリー摂取量の減少を介して体重を減少させる。

グルコース感受性及びインスリン分泌に対する作用

チルゼパチドは膵 β 細胞のグルコース感受性を亢進させる。第一相及び第二相のインスリン分泌を増加及びグルカゴン濃度を低下させる。これらの作用はいずれもグルコース依存性である。

胃内容排出遅延作用

チルゼパチドは胃内容排出を遅延させ、食後の糖吸収を遅らせることで、食後血糖の低下に有益な効果をもたらす可能性がある。遅延作用は、初回投与後に最大となり、反復投与で経時的に減弱する。

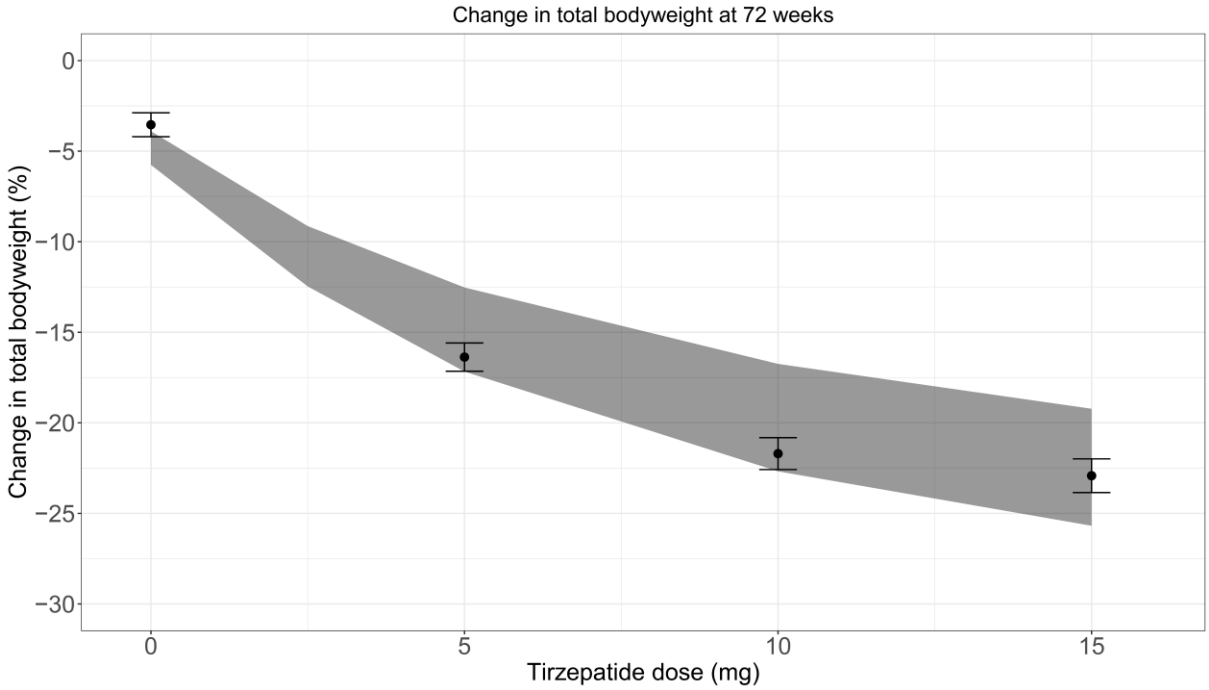
脂質代謝に対する作用

GPGT 試験の結果より、チルゼパチドは脂質代謝を改善した（第 2.7.2 項）。

2.5.3.3　曝露量 - 反応関係

GPHK 試験でのチルゼパチドの PK と体重減少に関する曝露量 - 反応関係を検討した（GPHK-Population PK/PD Report Addendum［第 5.3.3.5.1 項］）。チルゼパチドの体重減少に及ぼす影響を評価するために、除脂肪量及び体脂肪量を従属変数とした。個々の被験者の除脂肪量及び体脂肪量を、被験者ごとに体重、身長、及び性別を用いて計算した（Janmahasatian et al. 2005）。曝露量-体重モデルに含めた除脂肪量及び体脂肪量の合計から体重の予測値を得たところ、体重の実測値とほぼ一致した。肥満又は過体重の被験者を対象に、逐次解析で体重減少に対するチルゼパチドの効果を評価した。チルゼパチドの体重減少に及ぼす影響の時間的遅れを記述するために、間接反応モデルを用いた。最大効果モデルが最も良く曝露量 - 反応関係を記述した。PopPK/PD モデルを用いて、投与 72 週時の曝露量 - 反応関係を予測した。

モデルによる体重の予測値から、チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg の週 1 回投与で明らかに用量反応関係が示された（図 2.5.3-1）。体重の経時推移を確認するために実施したシミュレーションで、経時的な体重減少が示され、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg では、投与 72 週時まで体重減少の効果が持続した。

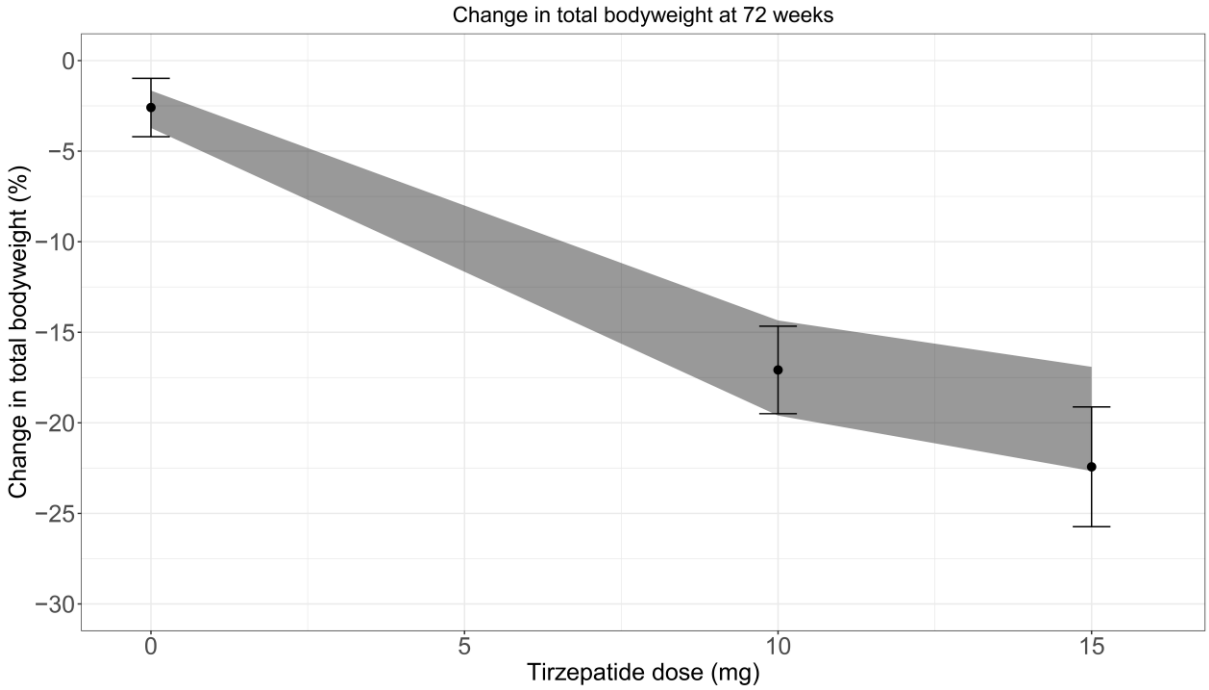


The shaded area is the 95% confidence interval of model predictions. The points and error bars are the observed mean and 95% confidence interval, respectively.

図 2.5.3-1　　モデルで予測した T2D を有しない日本人及び外国人肥満又は過体重の被験者での投与 72 週時のチルゼパチドの用量と体重の変化率との関係（GCP 違反例を除く）（GPHK-Population PK/PD report addendum）

GPHL 試験で、T2D を有する肥満又は過体重の被験者にチルゼパチド 10 mg 及び 15 mg を週 1 回投与したとき、体重減少に対する明らかな用量反応関係が示された（GPHL 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.4 項］Figure GPHL.8.39）。GPHL 試験で認められた体重に関する曝露量 - 反応関係は、既提出申請資料［T2D］第 2.7.2.3.12.2 項で確認された結果と同様であった。

GPHZ 試験の、投与 72 週時の曝露量 - 反応関係を予測した。モデルによる体重の予測値から、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg の週 1 回投与で明らかに用量反応関係が示された（図 2.5.3-2）。体重の経時推移を確認するために実施したシミュレーションで、経時的な体重減少が示され、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg では、投与 72 週時まで体重減少の効果が持続した。



The shaded area is the 95% confidence interval of model predictions. The points and error bars are the observed mean and 95% confidence interval, respectively.

図 2.5.3-2　　モデルで予測した T2D を有しない日本人肥満症被験者での投与 72 週時のチルゼパチドの用量と体重の変化率との関係（GCP 違反例を除く）（Population PK/PD report Japan addendum 2）

2.5.3.4　　市販後の推奨用法及び用量

上述の臨床試験から得られた安全性及び有効性の結果、並びに曝露量 - 反応解析の結果より、チルゼパチドを週 1 回 2.5 mg 投与から開始し、4 週ごとに 2.5 mg ずつ増量し、10 mg 及び 15 mg まで増量する段階的な用量漸増法が支持された。

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

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価の概要

本2.5.4項では、本申請で有効性の評価の中心とする以下3試験の試験デザインの特徴及び結果を要約する。

GPHZ、GPHK、及びGPHL試験に参加した1施設で治験施設支援機関によるGCP違反が認められた。GCP違反例を除いた治験総括報告書補遺を、本承認申請の評価資料として用いた（第2.5.1.4.2項）。

試験デザイン	GPHZ試験 （国内第3相試験）	GPHK試験 （国際共同第3相試験）	GPHL試験 （国際共同第3相試験）
対象被験者	T2Dを有しない、日本肥満学会の定義に基づく日本人肥満症被験者	T2Dを有しない、肥満又は体重に関連した併存疾患を有する過体重の被験者	T2Dを有する、肥満又は過体重の被験者
対照薬	プラセボ		
無作為化割付比	1:1:1 （TZP 10 mg: TZP 15 mg: プラセボ）	1:1:1:1 （TZP 5 mg: TZP 10 mg: TZP 15 mg: プラセボ）	1:1:1 （TZP 10 mg: TZP 15 mg: プラセボ）
投与期間	72週間	72週間 [a]	72週間
主要評価項目	• 体重の平均変化率 • 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合		
盲検化	二重盲検		
被験者数（GCP違反であった被験者を除く）	225例	2517例 [a]	912例
実施地域	日本	アルゼンチン、ブラジル、中国、インド、日本、メキシコ、ロシア、台湾、及び米国	アルゼンチン、ブラジル、インド、日本、ロシア、台湾、及び米国

略語：T2D = 2型糖尿病; TZP = チルゼパチド.
a GPHK試験は完了した主要投与期間での情報を示す。

2.5.4.2 試験デザイン

試験デザインの概要は第2.5.4.1項及び第2.7.3.1.1.1項参照。

2.5.4.2.1 対象集団

GPHZ試験は、T2Dを有する患者を不適格とし、以下の肥満症被験者を対象とした。

- BMIが27 kg/m^{2}以上35 kg/m^{2}未満で、2つ以上の肥満に関連する健康障害を有する
- BMIが35 kg/m^{2}以上で、1つ以上の肥満に関連する健康障害を有する

肥満に関連する健康障害は以下の3つとした。

	定義
IGT	空腹時血糖値又は0時間OGTT 110～125 mg/dL、もしくは2時間OGTT 140～199 mg/dLであり、糖尿病の診断基準を満たさない。日本の糖尿病診療ガイドライン2019（Araki et al. 2020）で「境界型」として記述される血糖範囲をIGTと定義する。

高脂血症	トリグリセリド 150 mg/dL 以上。
NAFLD	HFF 5%以上。

GPHK 試験は、T2D を有する患者を不適格とし、以下の基準の 1 つに合致する被験者を対象とした。

- BMI 30 kg/m^2 以上と定義した肥満
- BMI 27 kg/m^2 以上と定義した過体重で、少なくとも 1 つの体重に関連する併存疾患（閉塞性睡眠時無呼吸、高血圧症、脂質異常症、又は心血管疾患）がある

GPHL 試験は、BMI 27 kg/m^2 以上であり、T2D と診断された被験者を対象とした。

2.5.4.2.2　用法及び用量

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験でのチルゼパチドの開始用量は 2.5 mg の週 1 回投与であり、維持用量まで 4 週間隔で 2.5 mg ずつ漸増することとした。チルゼパチドの維持用量は、GPHK 試験では 5 mg、10 mg、又は 15 mg の週 1 回投与とし、GPHZ 及び GPHL 試験では 10 mg 又は 15 mg の週 1 回投与とした（表 2.5.4-1）。

第 3 相試験で用いた用法及び用量の設定根拠

チルゼパチドの開始用量、維持用量、及び用量漸増法は、T2D を対象とした第 1 相及び第 2 相試験から得られた以下のデータに基づいて選択した。

- 安全性
- 有効性（体重減少）
- 胃腸関連の忍容性
- 曝露量 - 反応モデル

開始用量を 2.5 mg とし、各維持用量まで 2.5 mg ずつ 4 週間間隔で漸増する用量漸増法は、胃腸関連有害事象を最小限に抑えることを意図している。

推奨用法及び用量の設定根拠

本承認申請の最大用量 15 mg は、T2D を効能又は効果として医薬品製造販売承認された最大用量と同じである。GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験の結果、10 mg 及び 15 mg の有効性と良好な安全性プロファイルが示され、良好なベネフィット・リスクプロファイルが認められたことから、10 mg 及び 15 mg はいずれも臨床用量として適切と判断し、維持用量としては 10 mg が適切と判断した。

表 2.5.4-1　　GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験での用量漸増法

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

略語：TZP = チルゼパチド
a　TZP 5 mg は GPHK 試験の維持用量であり、GPHZ 及び GPHL 試験の維持用量ではない。
Note：太字と網掛けは各群の維持用量を示す。

2.5.4.2.2.1　投与期間

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験での投与期間は 72 週間であり、用量漸増期間は最長で 20 週間であった（表 2.5.4-1）。そのため、各用量群での投与期間は、チルゼパチド 15 mg 群では 52 週間、チルゼパチド 10 mg 群では 60 週間、チルゼパチド 5 mg 群では 68 週間で評価した。維持用量での投与期間は、チルゼパチドの安全性及び有効性、並びに各維持用量でのチルゼパチドのベネフィット及びリスクプロファイル評価に適切であった。

2.5.4.2.2.2　体重管理コンサルティング

GPHZ 試験の被験者は生活習慣管理に関するカウンセリングを受けた。食事及び運動に関するカウンセリングは、食事療法士又は同等の資格を有する者が実施し、肥満症診療ガイドラインに基づき、個人に合わせたエネルギー必要量の算出及び食事構成と運動量を変える方法が含まれた。

GPHK 及び GPHL 試験の被験者は、必要なエネルギー摂取量の算出、健康的なバランスのとれた食事、500 kcal/日のカロリー減算、及び 150 分/週の運動に焦点をあてるために、栄養士又は同等の資格を有する専門家による生活習慣のカウンセリングを受けた。

2.5.4.3　有効性の統計手法

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

有効性評価項目の評価には、Efficacy Estimand 及び Treatment-regimen Estimand に基づく解析を実施した。本 2.5.4 項では、主に Efficacy Estimand に基づく解析の結果を示す。本承認申請では Treatment-regimen Estimand に基づく解析の結果は補足的な位置づけとし、各試験の治験総括報告書に示す。

Efficacy Estimand での有効性の主要評価項目、主な副次評価項目、及び他の有効性評価項目は、表 2.7.3.1-3 で定義した有効性解析対象集団で実施した。Efficacy Estimand に基づく経時的な連続変数の解析には、missing at random の仮定の下で、制限付き最尤推定法による MMRM を用いた。主要評価時点で目標値を達成した被験者の割合の解析では、ロジスティック回帰を用いた。欠測値は、該当する評価項目の MMRM 解析から推定された値で補完した。目標値を達成した被験者の割合を解析する場合は、補完した数値を二値化した。評価項目のスケジュールとしてベースラ

イン後に 1 回のみ収集された結果については、特に断りのない限り、LOCF アプローチを適用して評価項目の欠測値を補完した。

多重性の調整

GPHZ 試験は、以下の 2 つの仮説を並行して両側有意水準 0.025 で検定するため、第 1 種の過誤は両側有意水準 0.05 に強い意味で制御された。

- H_{10}：チルゼパチド 10 mg 投与は「無作為化から投与 72 週時までの体重の変化率」及び「投与 72 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合」の両方でプラセボ投与に対して優越性を示す
- H_{15}：チルゼパチド 15 mg 投与は「無作為化から投与 72 週時までの体重の変化率」及び「投与 72 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合」の両方でプラセボ投与に対して優越性を示す

体重の変化率及び 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合の両方の統計学的検定が有意である場合にのみ、2 つの仮説のそれぞれについての優越性が検証されることになるため、これら 2 つの検定では多重性の調整は計画されなかった。

GPHK 及び GPHL 試験は、主要目的及び主な副次目的を評価するために第 1 種の過誤の確率を制御した。すべての主要評価項目及び主な副次評価項目で、全体的な第 1 種の過誤の確率を 0.05 に制御するために、両側 p 値を用いて仮説を検証した（図 2.7.3.1-1、図 2.7.3.1-2）。

2.5.4.4　有効性の結果の要約

2.5.4.4.1　被験者集団

GPHZ 試験では 225 例、GPHK 試験では 2517 例、GPHL 試験では 912 例が無作為割り付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けた。

体重管理に対する薬物治療の試験では中止例が多く、治験薬投与群の試験完了被験者は約 50%～70%であることが報告されているが（Greenway et al. 2010、Gadde et al. 2011、Allison et al. 2012、Apovian et al. 2013、Pi-Sunyer et al. 2015）、いずれの試験でも、概して試験又は治験薬の投与を完了した被験者の割合は高かった（表 2.5.4-2）。試験を完了した被験者の割合は、いずれの試験でもチルゼパチド群で高く、治験薬投与を完了した被験者の割合は、GPHK 及び GPHL 試験ではチルゼパチド群で高かった。

チルゼパチド群での試験中止の主な理由は、いずれの試験でも同意撤回であった。また、チルゼパチド群での治験薬投与中止の主な理由は、GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験は有害事象であった。プラセボ群での試験中止の主な理由及び治験薬投与中止の主な理由は、GPHZ 試験では有害事象であり、GPHK 及び GPHL 試験では同意撤回であった。

表 2.5.4-2　　被験者の内訳（無作為割付集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験）

GPHZ 試験				
	Placebo (N=75)	**TZP 5 mg[a] N/A**	**TZP 10 mg (N=73)**	**TZP 15 mg (N=77)**
	n (%)			
Completed study on study drug	67 (89.3)	N/A	60 (82.2)	65 (84.4)
Completed study	70 (93.3)	N/A	69 (94.5)	76 (98.7)
GPHK 試験				
	Placebo (N=637)	**TZP 5 mg[a] (N=624)**	**TZP 10 mg (N=628)**	**TZP 15 mg (N=628)**
	n (%)			
Completed primary study period on study drug	468 (73.5)	536 (85.9)	526 (83.8)	533 (84.9)
Completed primary study period	489 (76.8)	555 (88.9)	555 (88.4)	564 (89.8)
GPHL 試験				
	Placebo (N=307)	**TZP 5 mg[a] N/A**	**TZP 10 mg (N=302)**	**TZP 15 mg (N=303)**
	n (%)			
Completed study on study drug	260 (84.7)	N/A	275 (91.1)	262 (86.5)
Completed study	273 (88.9)	N/A	286 (94.7)	275 (90.8)

Abbreviations: n = number of participants within category; N = number of participants randomized; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.

a　Applies to GPHK study only

2.5.4.4.2　人口統計学的特性及び疾患特性

本承認申請で有効性の主要な評価対象とした 3 試験の対象集団は、GPHZ 試験では日本肥満学会による肥満症診療ガイドラインの定義に基づく肥満症、GPHK 及び GPHL 試験では肥満又は過体重を有し、実臨床でチルゼパチドによる治療の対象となり得る多様な健康障害の特性を持つ被験者集団であった。GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験でのベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性を表 2.5.4-3 に示す。

GPHZ 及び GPHK 試験は T2D を有しない被験者を対象とした。GPHL 試験は T2D を有する被験者を対象とし、T2D の平均罹患期間は 8.58 年であった。心血管代謝特性は、試験間で違いが見られたが、その違いは T2D の有無、脂質異常症などの健康障害を有する割合、併用療法の異なり、及び年齢などの患者背景の違いからと推察される。

ベースラインの体重は、GPHZ 試験は他 2 試験よりも軽く、腹囲は小さかった。BMI は GPHZ 試験及び GPHL 試験の被験者で GPHK 試験の被験者よりも低値であり、併用療法に用いた薬剤の種類に違いが見られた。

GPHZ 試験では、肥満症診療ガイドライン 2022 に記載されている、肥満症の診断に必要な 11 の健康障害のうち、脳梗塞を除く健康障害を持つ被験者が組み入れられていた（第 2.7.3.2.1.1.2 項）。

表 2.5.4-3　　主要なベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性（無作為割付集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験）

	GPHZ 試験 (N=225)	**GPHK 試験 (N=2517)**	**GPHL 試験 (N=912)**
Female, n (%)	92 (40.9)	1705 (67.7)	471 (51.6)
Age	50.8 ± 10.7	44.8 ± 12.5	54.3 ± 10.7
Age Category, n (%)			
≥65 years	22 (9.8)	149 (5.9)	162 (17.8)
≥75 years	1 (0.4)	8 (0.3)	13 (1.4)
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	0 (0)	231 (9.2)	0 (0)
Asian	225 (100.0)	254 (10.1)	99 (10.09)
Black or African American[a]	0 (0)	201 (8.0)	77 (8.4)
Multiple	0 (0)	30 (1.2)	23 (2.5)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0 (0)	9 (0.4)	3 (0.3)
White	0 (0)	1792 (71.2)	710 (77.9)
Ethnicity, Hispanic or Latino[a]	N/A	1214 (48.2)	561 (61.5)
BMI (kg/m^2)	33.50 ± 4.43	38.04 ± 6.81	36.24 ± 6.60
BMI Category, n (%)			
<30 kg/m^2	64 (28.4)	132 (5.2)	146 (16.0)
≥30 to <35 kg/m^2	84 (37.3)	867 (34.4)	305 (33.4)
≥35 to <40 kg/m^2	58 (25.8)	715 (28.4)	248 (27.2)
≥40 kg/m^2	19 (8.4)	803 (31.9)	213 (23.4)
HbA1c (%)	5.66 ± 0.33	5.56 ± 0.379	8.02 ± 0.90
Duration of T2DM	N/A[b]	N/A[b]	8.58 ± 6.54
Hypertension, n (%)	120 (53.3)	805 (32.0)	607 (66.6)
Dyslipidemia, n (%)	201 (89.3)	743 (29.5)	558 (61.2)
Participants taking SU at baseline, n (%)	N/A	N/A	248 (27.2)

Abbreviations: BMI = body mass index; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; N = number of randomized participants; n = number of participants in the specified category; N/A = not applicable; T2DM = type 2 diabetes mellitus; SU = sulfonylurea.

a　In the US, where obesity disproportionately affects Black and Hispanic or Latino people, the study population was representative of US demographics, with 14.2% Black and 26.6% Hispanic or Latino participants in GPHK study and 17.5% Black and 40.9% Hispanic or Latino participants in GPHL study.

b　GPHZ study and GPHK study excluded participants with T2DM.

Note: Presented are mean ± standard deviation, except where noted.

2.5.4.4.3　主な有効性の結果

2.5.4.4.3.1　体重

2.5.4.4.3.1.1　ベースラインからの体重の変化率

2.5.4.4.3.1.1.1　GPHZ 試験

いずれのチルゼパチド群でも統計学的及び臨床的に意味のある体重減少を示した。主要評価項目のベースラインから投与 72 週時までの体重の平均変化率では、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群と比較して優越性を示した（図 2.5.4-1）。

体重の平均変化率は、投与 72 週時のチルゼパチド 10 mg 群では-17.8%、15 mg 群では-22.7%であった。

体重変化率の経時変化

チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群は、プラセボ群と比較してベースラインからの平均変化率において投与 4 週時以降投与 72 週時まで統計学的に有意な体重減少を示した（図 2.7.3.5-1）。

チルゼパチド 15 mg 群でのベースラインから投与 72 週時までの体重減少は、チルゼパチド 10 mg 群よりも数値的に大きかった。

2.5.4.4.3.1.1.2　GPHK 試験

すべてのチルゼパチド群で臨床的に意味のある体重減少を示した。

ベースラインから投与 72 週時までの体重減少率はプラセボに対する優越性を示し、チルゼパチドの 10 mg 群及び 15 mg 群では主要目的、5 mg 群では主な副次目的を達成した（図 2.5.4-1）。体重の平均変化率は、投与 72 週時のチルゼパチド 5 mg 群では-16.0%、10 mg 群では-21.4%、15 mg 群では-22.5%であり、高用量群で体重の減少率はより大きかった。

体重変化率の経時変化

チルゼパチドによる安定した体重減少は 72 週間持続した（図 2.7.3.5-2）。

GPHK 試験では、チルゼパチド群は平均体重をベースライン後早期から有意に減少させ、投与開始後の最初の評価時点である投与 4 週時からプラセボ群との違いが認められた。

チルゼパチド 5 mg 群での体重の減少傾向は、投与 60 週時まで持続し、投与 72 週時まで安定した。チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群では、体重の減少傾向は落ち着いたものの体重減少は主要評価である投与 72 週時まで持続した。

2.5.4.4.3.1.1.3　GPHL 試験

いずれのチルゼパチド群でも臨床的に意味のある体重減少を示した。

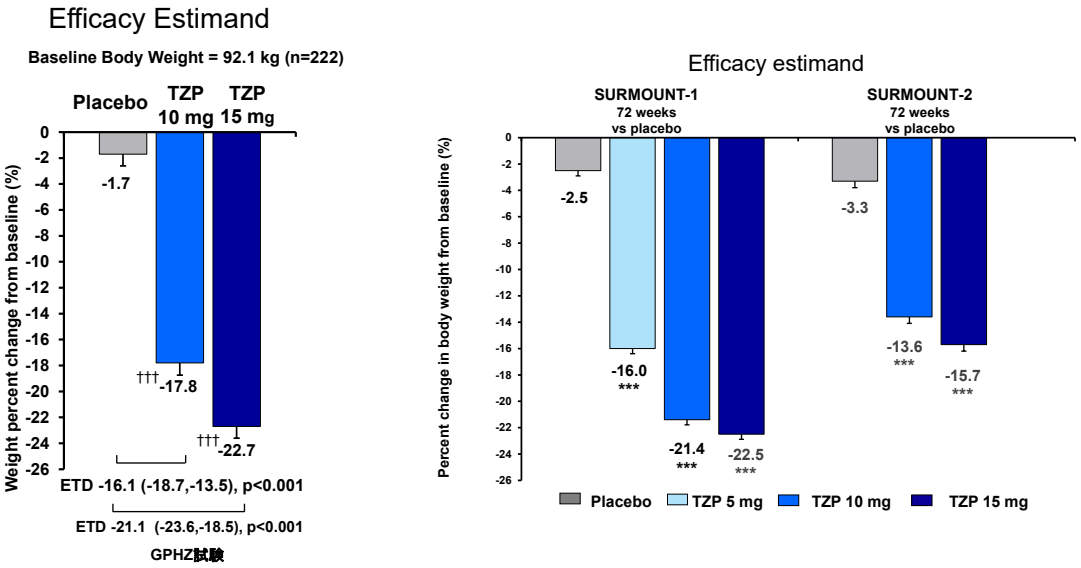
ベースラインから投与 72 週時までの体重減少率は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群ではプラセボ群と比較して優越性を示し、主要目的を達成した（図 2.5.4-1）。体重の平均変化率は、投与 72 週時のチルゼパチド 10 mg 群では-13. 6%、チルゼパチド 15 mg 群では-15.7%であった。

体重変化率の経時変化

チルゼパチドによる安定した体重の減少傾向は 72 週間持続した（図 2.7.3.5-3）。

GPHL 試験では、チルゼパチド群は平均体重をベースライン後早期から有意に減少させ、投与開始後の最初の評価時点である投与 4 週時からプラセボ群との違いが認められた。

チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群では、体重の減少傾向は落ち着いたものの体重減少は主要評価である投与 72 週時まで持続した。



Abbreviations: ETD = estimated treatment difference; SURMOUNT-1 = GPHK study; SURMOUNT-2 = GPHL study; TZP = tirzepatide; vs = versus.
Note: Shown are the least squares means ± standard errors.
†††p-Value <0.001 versus baseline.
***p-Value <0.001 versus placebo, controlled for type 1 error.

図 2.5.4-1　　ベースラインから投与 72 週までの体重の変化率（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）
（GPHZ 試験、GPHK 試験、GPHL 試験）

2.5.4.4.3.2　体重減少目標値 5%、10%、15%、及び 20%を達成した被験者の割合

5%以上の体重減少は、心血管代謝性疾患の改善に基づく臨床的に意味のある効果の目標値と考えられる（Ryan and Yockey 2017）。10%、15%、及び 20%以上の体重減少は、追加の臨床的ベネフィット（Kolotkin and Andersen 2017、Ryan and Yockey 2017）をもたらし、体重関連合併症の改善に必要となる可能性があり（Garvey et al. 2016、Garvey 2022）、臨床診療での治療目標であることが多い。

2.5.4.4.3.2.1　GPHZ 試験

主要評価項目のベースラインから投与 72 週時までに 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合では、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群と比較して優越性を示した（図 2.5.4-2）。

副次評価項目である投与 72 週時に 10%、15%、及び 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.3.2-4）。

2.5.4.4.3.2.2　GPHK 試験

すべてのチルゼパチド群で、事前に規定したすべての体重減少の目標値を達成した被験者の割合は高かった（図 2.5.4-2）。

ベースラインから投与 72 週時まで 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合では、すべてのチルゼパチド群で、プラセボ群と比較して優越性を示し、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群での主要目的及び 5 mg 群での主な副次目的が達成された（表 2.7.3.2-23）。

また、すべてのチルゼパチド群では、プラセボ群と比較して、10%、15%、及び 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合が有意に高かった（チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群の主な副次目的）。

10%、15%、及び 20%以上の体重減少が達成された被験者の割合は、高用量群になるにしたがい、数値的に高くなった。

2.5.4.4.3.2.3　GPHL 試験

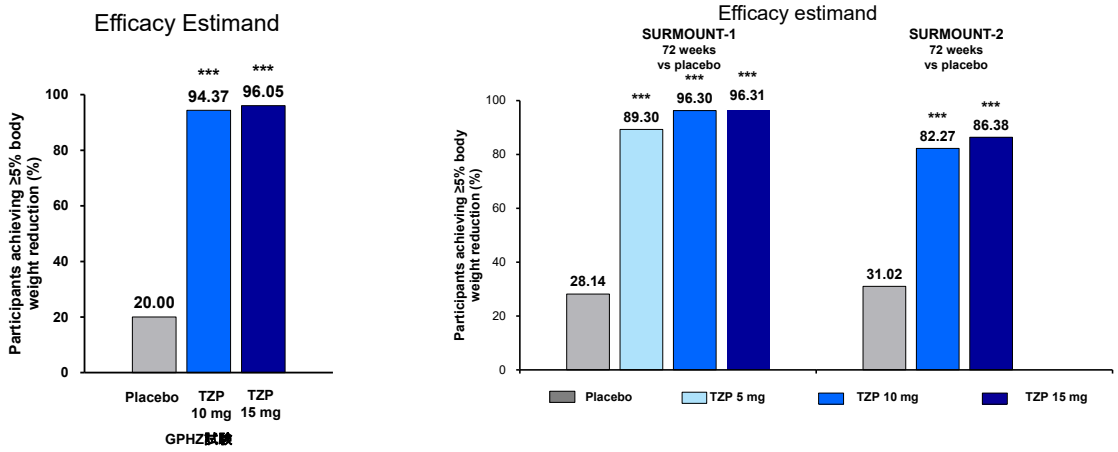
チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群では、事前に規定したすべての体重減少の目標値を達成した被験者の割合が高かった（図 2.5.4-2）。

ベースラインから投与 72 週時まで 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合では、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群は、プラセボ群と比較して優越性を示し、主要目的が達成された。

また、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群では、プラセボ群と比較して、10%、15%、及び 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合が有意に高かった（主な副次目的）（表 2.7.3.2-32）。

チルゼパチド 15 mg 群では、10 mg 群と比較して、5%、10%、15%、及び 20%以上の体重減少が達成された被験者の割合は数値的に高かった。

GPHL 試験で体重減少率及び体重減少の目標値を達成した被験者の割合は、GPHK 試験と比べて低かった。T2D を有する、肥満又は過体重の被験者を対象とした公表された試験では、体重管理に対するインクレチンをベースとした治療に反応して、T2D を有しない被験者と比較して体重減少が少ないことが報告されていること（Davies et al. 2015、Pi-Sunyer et al. 2015、Davies et al. 2021、Wilding et al. 2021）から、T2D の有無による被験者間の体重減少の違いが予想された。GPHL 試験で認められた体重減少は、T2D の改善に加えて複数の健康障害を改善する可能性が示唆されるレベルであることからも臨床的に意味があると考えられる。



Abbreviations: SURMOUNT-1 = GPHK study; SURMOUNT-2 = GPHL study; TZP = tirzepatide; vs = versus.
***p-Value <0.001 versus placebo, controlled for type 1 error.

図 2.5.4-2　　投与 72 週時点で体重減少目標値 5%以上を達成した被験者の割合（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験、GPHK 試験、GPHL 試験）

2.5.4.4.3.3　部分集団解析

体重に対する有効性の転帰に影響を及ぼすと考えられる、人口統計学的特性及び疾患特性、並びにベースライン時の他の内因性及び外因性要因を評価した。

GPHZ 試験では、チルゼパチド投与により、年齢、性別、ベースラインの BMI を含む様々な部分集団で一貫して良好な体重減少が示された（第 2.7.3.3.3.1 項）。

GPHK 及び GPHL 試験では、チルゼパチド投与により、年齢、性別、人種、民族、ベースラインの BMI、ベースラインの血糖状態（GPHK 試験では正常血糖又は境界型糖尿病、GPHL 試験では HbA1c カテゴリー）、及び無作為化時に使用していた血糖降下薬の種類（GPHL 試験のみ）を含む様々な部分集団で一貫して良好な体重減少が示された（第 2.7.3.3.3 項）。

2.5.4.4.3.4　心血管代謝に関連する健康障害

メタボリックシンドロームは、T2D 及び心血管疾患の発症を直接促進すると考えられる代謝危険因子のある集団の説明に使用される。メタボリックシンドロームの診断基準については議論が続いているが、メタボリックシンドロームの構成要素は中心性肥満、脂質異常症、高血圧症、インスリン抵抗性であることが合意されている（Vasudevan and Ballantyne 2005）。

2.5.4.4.3.4.1　GPHZ 試験

投与 72 週時点で、肥満に関連する健康障害が改善した被験者の割合は、チルゼパチド 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高かった。

肥満に関連する健康障害が改善した被験者の定義は、第 2.7.3.1.2 項を参照のこと。

投与 72 週時点で IGT、高脂血症、及び NAFLD の改善を達成した被験者の割合は、いずれもチルゼパチド 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高かった（表 2.7.3.2-5、表 2.7.3.2-6、及び表 2.7.3.2-7）。

ベースラインから投与 72 週時の VAT、SAT、及び VAT/SAT 比の平均変化量は、チルゼパチド 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（表 2.7.3.2-8）。腹囲の変化量も、チルゼパチド 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（表 2.7.3.2-9）。

HFF の評価は、スクリーニング時に NAFLD を有する被験者で実施した。HFF は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して投与 72 週時に統計学的に有意に低下した（表 2.7.3.2-13）。

空腹時インスリン、HbA1c、空腹時血糖値の評価は、スクリーニング時に IGT を有する被験者で実施した。いずれの項目でも、ベースラインから投与 72 週時の変化量は、チルゼパチド 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（表 2.7.3.2-10、表 2.7.3.2-11、及び表 2.7.3.2-12）。

脂質関連パラメータの評価は、スクリーニング時に高脂血症を有する被験者で実施した。トリグリセリド、non-HDL コレステロール、VLDL コレステロール、LDL コレステロール、総コレステロール、及び遊離脂肪酸は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でプラセボ群と比較してベースラインから投与 72 週時の平均変化率が統計学的に有意に低下し、HDL コレステロールは統計学的に有意に上昇した（図 2.7.3.2-2）。

ベースラインから投与 72 週時の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均変化量は、チルゼパチド 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低下した（表 2.7.3.2-14 及び表 2.7.3.2-15）。

尿酸値の変化量は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して投与 72 週時に統計学的に有意に減少し（表 2.7.3.2-18）、eGFR の平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して投与 72 週時に数値的に増加した（表 2.7.3.2-20）。また、投与 72 週時点での UACR の変化量は、増加したプラセボ群と比較してチルゼパチド 15 mg では統計学的に有意に減少した（表 2.7.3.2-19）。

2.5.4.4.3.4.2　GPHK 試験

チルゼパチド投与による体重減少に伴い、すべての心血管代謝に関連するパラメータに臨床的に意味のある改善が認められた。脂質関連パラメータ（トリグリセリド、HDL コレステロール、non-HDL コレステロール）及び収縮期血圧の平均変化量は、チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg の用量併合群で、プラセボ群と比較して優越性を示した。腹囲の平均変化量は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群のいずれでもプラセボ群と比較して優越性を示した。チルゼパチド 5 mg 群でもプラセボ群と比較して、腹囲の平均変化量は統計学的に有意に大きかった。HbA1c の低下量はチルゼパチド 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。

HbA1c の低下に加えて、ベースライン時に境界型糖尿病を有し、投与 72 週時に正常血糖に回復した被験者はチルゼパチド群で 95.2%、プラセボ群で 62.0%であった（第 2.7.3.2.1.2.4.5 項）。空腹時インスリンの平均変化量は、チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg の用量併合群で、プラセボ群と比較して優越性を示した（チルゼパチド併合群-46.8%、プラセボ群-9.7%）（表 2.7.3.2-27）。また、チルゼパチド 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群は、プラセボ群と比較して空腹時血糖値の統計学的に有意な低下を示した（表 2.7.3.2-29）。

全体として、これらの結果は、より長期の合併症のリスクと関連することが知られている心血管代謝性疾患に対するチルゼパチドの意味のある効果を示している。

2.5.4.4.3.4.3　GPHL 試験

チルゼパチド投与による体重減少に伴い、心血管代謝に関連するパラメータに臨床的に意味のある改善が認められた。チルゼパチドの 10 mg 群及び 15 mg 群で、プラセボと比較して HbA1c、腹囲、及び空腹時血糖値の平均変化量で優越性を示した。チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg の用量

併合群では、脂質関連パラメータ（トリグリセリド、HDLコレステロール、non-HDLコレステロール）及び収縮期血圧で、プラセボ群と比較して優越性を示した。

HbA1cの低下に加えて、投与72週時にチルゼパチド群でHbA1cが7%未満、6.5%以下、5.7%未満を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較して優越性を示した（表2.7.3.2-33）。

- HbA1cが7%未満（チルゼパチド15 mg群90.44%、プラセボ群29.43%）
- HbA1cが6.5%以下（チルゼパチド15 mg群86.35%、プラセボ群15.60%）
- HbA1cが5.7%未満（チルゼパチド15 mg群54.95%、プラセボ群2.84%）

チルゼパチド10 mg群及び15 mg群では、プラセボ群と比較して投与72週時で空腹時血糖値の平均変化量で優越性を示した（10 mg群-49.79 mg/dL、15 mg群-51.87 mg/dL、プラセボ群-2.83 mg/dL）（表2.7.3.2-34）。

チルゼパチド10 mg群及び15 mg群では、プラセボ群と比較して投与72週時で空腹時インスリンの統計学的に有意な低下を示した（10 mg群-29.82%、15 mg群-37.96%、プラセボ群-15.92%）（第2.7.3.2.1.3.4.2項）。

全体として、これらの結果は、より長期の合併症のリスクと関連することが知られている心血管代謝性疾患に対するチルゼパチドの意味のある効果を示している。

2.5.4.4.3.5　患者報告アウトカム

肥満及び過体重は身体機能及び日常生活活動に最も重要な影響があり HRQoL に悪影響を与える（Accardi et al. 2017）。チルゼパチドでの体重管理計画として、SF-36v2 及び IWQOL-Lite-CT の 2 つの PRO で HRQoL を評価した。SF-36v2 は主要な測定項目であり、IWQOL-Lite-CT は確認的な測定項目であった。GPHK 試験では SF-36v2 acute 版身体機能領域スコアの平均変化量は第 1 種の過誤の確率を制御した。

2.5.4.4.3.5.1　SF-36v2 acute 版身体機能領域（国民標準値に基づくスコア）

SF-36 v2 acute版（想起期間が過去1週間）は、以下のHRQoLの8領域を評価するようデザインされた、36項目からなる包括的な患者実施型の質問票である。

- 身体機能
- 日常役割機能（身体）
- 体の痛み
- 全体的健康感
- 活力
- 社会生活機能
- 日常役割機能（精神）
- 心の健康

身体的側面のコンポーネントサマリースコア及び精神的側面のコンポーネントサマリースコアもSF-36 v2に基づいている。

2.5.4.4.3.5.1.1　GPHZ 試験

SF-36v2 acute 版身体機能領域スコアのベースラインから投与 72 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 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。

2.5.4.4.3.5.1.2　GPHK 試験

身体機能領域では、典型的な日中に完了する活動を、被験者の健康がどのように制限するかを評価する。SF-36v2 acute 版身体機能領域スコアは主な副次評価項目で第 1 種の過誤の確率を制御した。SF-36v2 acute 版身体機能領域スコアのベースラインからの平均変化量は、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg の用量併合群でプラセボ群と比較して優越性を示した（第 2.7.3.2.1.2.4.6 項）。

2.5.4.4.3.5.1.3　GPHL 試験

GPHL 試験では、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群は、プラセボ群と比較して SF-36v2 acute 版身体機能領域、全体的健康感領域、及び身体的側面のコンポーネントサマリースコアの統計学的に有意な改善を示した。チルゼパチド 15 mg 群では、プラセボ群と比較して体の痛み、活力、及び社会生活機能領域スコアで統計学的に有意な改善を示した（第 2.7.3.2.1.3.4.6 項）。

2.5.4.4.3.5.2　IWQOL-Lite-CT

IWQOL-Lite-CT は、肥満の臨床試験に使用される肥満特異的 PRO 尺度である。

GPHZ 試験では、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群は、プラセボ群と比較して、投与 72 週時の IWQOL-Lite-CT の総スコア、身体機能複合スコア、身体複合スコア、及び心理社会複合スコアを統計学的に有意に改善した（第 2.7.3.2.1.1.4.10 項）。

GPHK 及び GPHL 試験では、すべての用量群でプラセボ群と比較して、HRQoL 及び機能の総スコア、身体領域、及び心理社会領域のすべてのスコアで統計学的に有意に大きく改善した。

以上から、T2D の有無にかかわらず、肥満又は過体重の被験者では、チルゼパチド投与により、SF-36v2 acute 版及び IWQOL-Lite-CT で評価した精神的及び身体的健康のベースラインからの改善が示された。

2.5.4.5　日本人集団及び全体集団の結果

GPHK 及び GPHL 試験では、全体集団と日本人集団で、人口統計学的特性及びベースライン疾患特性のうち性別、体重、及び肥満症の罹病期間に異なる傾向が認められたが、有効性の結果の一貫性を評価する上で問題となる違いではないと考えられた。

日本人集団で、体重、腹囲、脂質関連パラメータ、血糖コントロール項目のいずれでもプラセボ群と比較して各チルゼパチド群で良好な結果が得られており、全体集団と同様の傾向が確認された。

以上より、GPHK 及び GPHL 試験の結果を日本人の有効性の評価に用いることは可能と判断した。

2.5.4.6　有効性の結論

治療目的の患者集団を代表する肥満症、肥満、又は過体重の様々な臨床的症状を呈する被験者集団に対して、チルゼパチドは以下に示す有効性のすべての評価項目で、明確かつ一貫性があり、臨床的に意味のある改善を示した。

- 体重の変化率
- 臨床目標を反映した体重減少の目標値を達成した被験者の割合
- 肥満に関連する健康障害が改善した被験者の割合（GPHZ 試験）
- 腹囲、脂質関連パラメータ、血圧、HbA1c、及び空腹時インスリンを含む心血管代謝リスク因子
- HRQoL

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験では、検討したすべてのチルゼパチド用量で、体重減少率はプラセボと比較して大きかった。チルゼパチド群では、既承認の体重管理の治療薬では観察されなかった体重減少を達成した。T2D を有しない被験者では、減量・代謝改善手術を受けた患者での平均体重減少値に近い結果を示した。抗肥満療法の効果が低いことが知られている T2D を有する被験者では、チルゼパチドは、体重増加を引き起こすことが知られている血糖降下薬と併用した場合でも、頑健で一貫した体重減少を示した。いずれの試験でも、これらの効果は 72 週間持続した。

チルゼパチド投与により、T2D を有する被験者を組み入れていない GPHZ 試験及び GPHK 試験ではそれぞれ被験者の 95.2%及び 94.0%、また、T2D 被験者を組み入れた GPHL 試験では被験者の 84.3%が、5%以上の体重減少を達成した。5%以上の体重減少は心血管代謝性疾患の改善に基づく臨床的に意味のある有効性の目標値と考えられている（Ryan and Yockey 2017）。T2D の有無にかかわらず、チルゼパチドが投与されたいずれの投与群においても、プラセボと比較して 10%、15%、及び 20%以上のより高い体重減少を達成した。より高いレベルの体重減少は、臨床診療で望まれる治療目標であることが多い。これらは追加の臨床的ベネフィットをもたらし、肥満に関連する合併症の改善に必要とされる可能性がある（Garvey 2022）。

GPHZ 及び GPHK 試験では、ベースライン時に境界型糖尿病を有し、投与 72 週時に正常血糖に回復した被験者はチルゼパチド群で 88.2%（GPHZ 試験）、95.2%（GPHK 試験）、プラセボ群で 27.5%（GPHZ 試験）、62.0%（GPHK 試験）であった。GPHL 試験の被験者では、HbA1c が 7.0%未満、6.5%以下、及び 5.7%未満を達成した被験者の割合は、いずれのチルゼパチド群でも、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。チルゼパチド 10 mg 又は 15 mg を投与された被験者のほぼ半数が、HbA1c が 5.7%未満の正常血糖に達した。

GPHZ 試験では、投与 72 週時点で、肥満に関連する健康障害（IGT、高脂血症、及び NAFLD）が改善した被験者の割合は、チルゼパチド 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高かった。投与 72 週時での脂質関連パラメータ（スクリーニング時に高脂血症を有する被験者）及び HFF（スクリーニング時に NAFLD を有する被験者）は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して投与 72 週時に統計学的に有意に低下した。また、肥満症

の診断に必要な健康障害として肥満症診療ガイドラインに規定されたその他の肥満に関連する健康障害パラメータでも、臨床的に意味のある改善が認められた。

これらの結果は、長期合併症のリスクと関連することが知られる心血管代謝性疾患の様々な測定項目でのチルゼパチドの意味のある効果を示す。

チルゼパチド投与による体重減少は、SF-36v2 acute 版及び IWQOL-Lite-CT で評価した患者報告での精神的及び身体的健康の諸側面の改善を伴っていた。

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験では、各用量群内に減量目標値を達成した被験者が確認されるなど、チルゼパチドに対する反応は様々であった。臨床診療では、より高い減量目標を必要とする健康障害を有する肥満症患者にとって、チルゼパチド 15 mg 投与が有用となる可能性が考えられる。忍容性などの観点から低い用量を必要とする患者もいることが予想される。そのため、チルゼパチドの異なる用量が利用可能であれば、患者中心の治療アプローチの観点で、医療従事者は個々の患者の必要性に応じてチルゼパチドの投与量を調整することが可能となる（Garvey et al. 2016、ADA 2022）。

2.5.5　安全性の概括評価

本 2.5.5 項では、日本肥満学会の定義に基づく日本人肥満症患者が参加した国内第 3 相試験 1 試験（GPHZ 試験）の結果、及び肥満又は過体重の日本人被験者が参加した国際共同第 3 相試験 2 試験（GPHK 及び GPHL 試験）を併合した結果（以下、GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）を中心に示した。

なお、GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験に参加した 1 施設で治験施設支援機関による GCP 違反が認められた。GCP 違反例を除いた治験総括報告書補遺を、本承認申請の評価資料として用いた（第 2.5.1.4.2 項）。

2.5.5.1　安全性の解析

安全性の評価には、TEAE、重篤な有害事象、死亡等の通常の安全性評価項目を用いた。また、これらに加え、GLP-1 受容体作動薬での安全性評価項目、対象疾患又は対象患者集団で重要な安全性パラメータ、その他の注目すべき安全性項目についても詳細に評価した。

有害事象及びその他の安全性評価項目の結果は、無作為割付された投与群ごとに記載した。試験開始から数週間は用量漸増期間であることから（第 2.7.4.1.1.2.1.2 項）、有害事象が発現した時点の実際のチルゼパチドの用量は、割り付けられた維持用量より低い場合もあった。

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験のデザインの詳細は第 2.7.4.1.1.2.1 項に、GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）の詳細は第 2.7.4.1.1.2.2 項に示した。

なお、GPHL 試験はチルゼパチド 5 mg 群を有していないため、GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）のチルゼパチド 5 mg 群は GPHK 試験のみの結果であることに、留意が必要である。

2.5.5.2　重要な安全性評価項目

2.5.5.2.1　曝露状況

チルゼパチド及びプラセボの被験者への曝露は、臨床診療で予想されるような幅広い疾患重症度、併存疾患、及び合併症を有する試験集団を対象としたチルゼパチドの安全性プロファイルを把握するのに、十分であった。

チルゼパチドを投与された被験者数及び投与期間を踏まえると、チルゼパチドの臨床開発プログラムでのチルゼパチド曝露量は、肥満症の製造販売承認申請として適切であると考える（ICH 1994）。

GPHZ 試験

225 例の肥満症患者がいずれかの投与群に無作為割付され、治験薬を 1 回以上投与された（チルゼパチド 10 mg 群：73 例、チルゼパチド 15 mg 群：77 例、プラセボ群：75 例）。総曝露期間はチルゼパチド 10 mg 群で 89.45 人年、チルゼパチド 15 mg 群で 99.08 人年であった。このうち、チルゼパチドの投与期間が 52 週以上であった被験者はチルゼパチド 10 mg 群で 61 例、チルゼパチド 15 mg 群で 72 例、72 週以上であった被験者はチルゼパチド 10 mg 群で 53 例、チルゼパチド 15 mg 群で 54 例であった。プラセボ群は 75 例（97.72 人年）であった。

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

肥満を有する又は過体重の被験者 2485 例がチルゼパチド群に無作為割付され、1 回以上投与され（チルゼパチド 5 mg 群：624 例、チルゼパチド 10 mg 群：930 例、チルゼパチド 15 mg 群：931 例）、総曝露期間は 3162.4 人年であった。このうち、チルゼパチドの投与期間が 52 週以上であった被験者は 2208 例、72 週以上であった被験者は 1902 例であった。プラセボ群は 944 例（1137.0 人年）であった。

2.5.5.2.2　有害事象

全体的なチルゼパチドの有害事象プロファイルは、チルゼパチドの既知の安全性プロファイル、及び現在市販されているインクレチン関連薬での対象患者集団の肥満又は過体重に対する体重管理で立証されている安全性プロファイルと一貫していた（Davies et al. 2015、Pi-Sunyer et al. 2015、Davies et al. 2021、Wilding et al. 2021）。

2.5.5.2.2.1　比較的よく見られる有害事象

GPHZ 試験

TEAE の発現割合は各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった。

- チルゼパチド 10 mg 群：83.6%
- チルゼパチド 15 mg 群：85.7%
- プラセボ群：69.3%

各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった TEAE の大多数は、胃腸関連の事象であった（表 2.5.5.2-1）。

TEAE を発現した被験者の最悪重症度の大多数は、軽度であった。いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE で重症度が高度の TEAE はなかった。

表 2.5.5.2-1　いずれかの群で 5%以上の被験者で発現した有害事象（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

基本語	Preferred term	n (%)		
		Placebo (N=75)	TZP 10 mg (N=73)	TZP 15 mg (N=77)
COVID-19	COVID-19	13 (17.3)	16 (21.9)	15 (19.5)
便秘	Constipation	5 (6.7)	12 (16.4)	21 (27.3)
発熱	Pyrexia	11 (14.7)	10 (13.7)	11 (14.3)
悪心	Nausea	3 (4.0)	10 (13.7)	18 (23.4)
下痢	Diarrhoea	3 (4.0)	9 (12.3)	7 (9.1)
嘔吐	Vomiting	3 (4.0)	5 (6.8)	9 (11.7)
食欲減退	Decreased appetite	1 (1.3)	9 (12.3)	6 (7.8)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	8 (10.7)	7 (9.6)	1 (1.3)
背部痛	Back pain	4 (5.3)	4 (5.5)	3 (3.9)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0	5 (6.8)	4 (5.2)
頭痛	Headache	5 (6.7)	2 (2.7)	2 (2.6)
免疫反応	Immunisation	4 (5.3)	1 (1.4)	4 (5.2)

基本語	Preferred term	n (%)		
		Placebo (N=75)	TZP 10 mg (N=73)	TZP 15 mg (N=77)
	reaction			
注射部位反応	Injection site reaction	0	4 (5.5)	4 (5.2)
関節痛	Arthralgia	1 (1.3)	1 (1.4)	4 (5.2)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TZP = tirzepatide.
事象名：MedDRA/J ver26.0

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

TEAE の発現割合は全チルゼパチド群で、プラセボ群と比較して高かった。

- 全チルゼパチド群：1962 例（79.0%）
  - チルゼパチド 5 mg 群：505 例（80.9%）
  - チルゼパチド 10 mg 群：746 例（80.2%）
  - チルゼパチド 15 mg 群：711 例（76.4%）
- プラセボ群：690 例（73.1%）

最も発現割合が高かった TEAE（発現割合 5%以上）の大多数は、胃腸関連の事象であった。発現割合が高かった TEAE のうち、胃腸関連の事象、脱毛症、浮動性めまいは全チルゼパチド群で高く、高血糖の発現割合はプラセボ群で高かった（表 2.5.5.2-2）。

TEAE を発現した被験者の最悪重症度の大多数は、軽度又は中等度であった。全チルゼパチド群で最も多く認められた高度の TEAE は、悪心（0.76%）、嘔吐（0.64%）、及び下痢（0.56%）であった。残りの高度の TEAE は発現割合が 0.5%未満であった。

表 2.5.5.2-2 いずれかの群で 5%以上の被験者で発現した有害事象（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

基本語	Preferred term	n (%)				
		Placebo (N=944)	TZP 5 mg[a] (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP_ALL (N=2485)
悪心	Nausea	81 (8.58)	154 (24.68)	270 (29.03)	260 (27.93)	684 (27.53)
下痢	Diarrhoea	73 (7.73)	118 (18.91)	193 (20.75)	209 (22.45)	520 (20.93)
COVID-19	COVID-19	142 (15.04)	94 (15.06)	150 (16.13)	115 (12.35)	359 (14.45)
便秘	Constipation	49 (5.19)	104 (16.67)	133 (14.30)	101 (10.85)	338 (13.60)
嘔吐	Vomiting	21 (2.22)	52 (8.33)	100 (10.75)	116 (12.46)	268 (10.78)
食欲減退	Decreased appetite	28 (2.97)	59 (9.46)	102 (10.97)	84 (9.02)	245 (9.86)
消化不良	Dyspepsia	35 (3.71)	56 (8.97)	83 (8.92)	92 (9.88)	231 (9.30)
頭痛	Headache	51 (5.40)	41 (6.57)	58 (6.24)	56 (6.02)	155 (6.24)
腹痛	Abdominal pain	28 (2.97)	31 (4.97)	45 (4.84)	53 (5.69)	129 (5.19)
おくび	Eructation	6 (0.64)	24 (3.85)	52 (5.59)	48 (5.16)	124 (4.99)
脱毛症	Alopecia	8 (0.85)	32 (5.13)	40 (4.30)	45 (4.83)	117 (4.71)

基本語	Preferred term	n (%)				
		Placebo (N=944)	TZP 5 mg[a] (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP_ALL (N=2485)
浮動性めまい	Dizziness	20 (2.12)	26 (4.17)	52 (5.59)	34 (3.65)	112 (4.51)
高血糖	Hyperglycaemia	48 (5.08)	1 (0.16)	6 (0.65)	4 (0.43)	11 (0.44)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of participants in treatment group; n = number of participants with at least 1 treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

a　The TZP 5 mg group is only from GPHK study.

事象名：MedDRA/J ver25.1

部分集団解析

全体として、部分集団別の TEAE の発現割合に臨床的に意味のある差は認められなかった（第 2.7.4.5.3 項及び第 2.7.4.5.4 項）。

2.5.5.2.2.2　死亡を含む重篤な有害事象

2.5.5.2.2.2.1　死亡

GPHZ 試験

死亡は認められなかった。

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

12 例に死亡が認められた。

- 全チルゼパチド群：8 例（0.32%）（GPHK 試験 6 例［0.32%］、GPHL 試験 2 例［0.33%］）
- プラセボ群：4 例（0.42%）（すべて GPHK 試験）

チルゼパチド群の被験者に認められた死因に、一定の傾向は認められなかった。8 例中、2 例以上に認められた死因は、COVID-19（3 例）及び外傷（2 例）であった（第 2.7.4.2.1.4.2 項及び第 2.7.4.2.1.4.3 項）。

心血管系リスクの評価では、チルゼパチドが心血管系のリスク増加と関連しないとの結論に至った（第 2.5.5.2.3.6 項）。

2.5.5.2.2.2.2　その他の重篤な有害事象

GPHZ 試験

重篤な有害事象を発現した被験者は 18 例であった。

- チルゼパチド 10 mg 群：8 例（11.0%）
- チルゼパチド 15 mg 群：5 例（6.5%）
- プラセボ群：5 例（6.7%）

最も発現割合の高かった重篤な有害事象（SOC）は「感染症および寄生虫症」であった。また、有害事象（PT）はいずれも 1 例での発現であり、いずれの投与群でも発現事象に特定の傾向は認められなかった（第 2.7.4.2.1.5.1 項）。

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、以下のとおりであった。

- 全チルゼパチド群：156 例（6.28%）
  - チルゼパチド 5 mg 群：39 例（6.25%）
  - チルゼパチド 10 mg 群：59 例（6.34%）
  - チルゼパチド 15 mg 群：58 例（6.23%）
- プラセボ群：67 例（7.10%）

最も発現割合の高かった重篤な有害事象（SOC）は「感染症および寄生虫症」で、多くは COVID-19 関連の有害事象（PT）に由来した（第 2.7.4.2.1.5.2 項）。

2.5.5.2.2.3　有害事象による治験薬の投与中止

GPHZ 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった。

- チルゼパチド 10 mg 群：7 例（9.6%）
- チルゼパチド 15 mg 群：8 例（10.4%）
- プラセボ群：5 例（6.7%）

チルゼパチド群で発現割合の高かった治験薬の投与中止に至った有害事象（SOC）は、「胃腸障害」であった（表 2.7.4.2-11）。SOC「胃腸障害」のうち、2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は悪心であった。

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較して全チルゼパチド群で高かった。

- 全チルゼパチド群：146 例（5.88%）
  - チルゼパチド 5 mg 群：28 例（4.49%）
  - チルゼパチド 10 mg 群：56 例（6.02%）
  - チルゼパチド 15 mg 群：62 例（6.66%）
- プラセボ群：32 例（3.39%）

チルゼパチド群で最も発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象（SOC）は、「胃腸障害」であった（表 2.7.4.2-12）。SOC「胃腸障害」のうち、発現割合が高かった（全チルゼパチド群で 0.2%超に発現）治験薬の投与中止に至った有害事象は以下のとおりであった。

- 悪心
- 下痢
- 腹痛
- 嘔吐

これらの結果はインクレチン関連薬による肥満又は過体重の治療で認められた結果と一貫している（Davies et al. 2015、Pi-Sunyer et al. 2015、Davies et al. 2021、Wilding et al. 2021）。胃腸関連有害事象については第 2.5.5.2.3.1 項で詳述する。

2.5.5.2.3　注目すべき有害事象

チルゼパチドの肥満又は過体重に対する体重管理開発プログラムでは、以下に基づいて注目すべき有害事象を選択し、注意深くモニタリングした。

- チルゼパチドの既知の安全性プロファイル、及び現在市販されているインクレチン関連薬での対象集団の肥満又は過体重に対する体重管理の治療で立証されている安全性プロファイル
- チルゼパチドの作用機序
- 体重減少並びに肥満又は過体重の集団に関連する既知の安全性リスク

第 2.5.5 項では、チルゼパチドの安全かつ効果的な使用の推進に必要と考えられる項目に焦点を当てている。注目すべき有害事象のすべての結果は第 2.7.4.4.2 項に示した。

注目すべき有害事象として、肥満症、肥満又は過体重を有する被験者でのチルゼパチドの安全性上の特徴は、チルゼパチドの既知の安全性プロファイル、及び現在市販されているインクレチン関連薬での肥満又は過体重に対する体重管理の治療で立証されている安全性プロファイルと一貫していた。

2.5.5.2.3.1　胃腸関連有害事象

GPHZ 試験

チルゼパチド群での主な胃腸関連の TEAE（いずれかのチルゼパチド群で発現割合が 5%超）は以下のとおりであった。

- 便秘
- 悪心
- 下痢
- 嘔吐
- 腹部不快感

チルゼパチド群で報告された胃腸関連の TEAE の重症度は、軽度又は中等度であった（表 2.7.4.4-5）。各チルゼパチド群で、悪心、嘔吐、下痢、及び便秘を統合した発現割合は、チルゼパチドの用量漸増期間に最も高く、維持用量期間に低下した（図 2.7.4.4-1）。

脱水関連の TEAE は、認められなかった。

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

主な胃腸関連の TEAE（全チルゼパチド群で発現割合が 10%超）は以下のとおりであった。

- 悪心
- 下痢
- 便秘
- 嘔吐

全チルゼパチド群で報告された胃腸関連の TEAE の重症度は、大多数が軽度又は中等度であった（表 2.7.4.4-6）。各チルゼパチド群で、悪心、嘔吐、及び下痢の発現割合は、チルゼパチドの用量漸増期間に最も高くなり、割り付けられた維持用量での定常状態に達した後（割り付けられた維持用量に到達後 4 週間以降）経時的に低下した（図 2.7.4.4-4、図 2.7.4.4-5）。

全チルゼパチド群（0.52%）での脱水関連の TEAE の発現割合は低かった。脱水関連の TEAE が認められた被験者の約半数は胃腸関連の TEAE と時間的な関連性がなく、数例は他のリスクファクター（急性感染症及び既存の腎臓病など）を有していた。

要約

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験の結果から、チルゼパチドは、低用量（2.5 mg）から開始し 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ漸増することで、肥満症、もしくは肥満又は過体重に対する体重管理の適応で承認済みの GLP-1 受容体作動薬（Saxenda SmPC［国内未承認］、Wegovy SmPC、Wegovy USPI 2023、Saxenda USPI 2023［国内未承認］、ウゴービ添付文書 2023）と同様のプロファイルを示すことが裏付けられた。

2.5.5.2.3.2　腎機能関連の安全性

多数の研究により、肥満と慢性腎臓病の各種評価項目との関連性が示されている（Kovesdy et al. 2017）。

GLP-1 受容体作動薬を投与した患者では急性腎障害が発現し、慢性腎不全が悪化したという市販後の報告がある。報告された事象の大多数は、悪心、嘔吐、又は下痢を経験した被験者で発現しており、体液量減少につながっていた（Wegovy USPI 2023、Ozempic USPI 2023、Trulicity USPI 2022）。そのため、GPHK 及び GPHL 試験では eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満の患者、GPHZ 試験では日本腎臓学会による係数修正式を用いて算出した eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満の患者を除外した。

腎臓関連の TEAE

GPHZ 試験

腎臓関連の TEAE が認められた被験者はいずれもチルゼパチド 15 mg 群（2 例、2.6%）であった。このうち 1 例に高度又は重篤な腎臓関連の TEAE（急性腎障害）が発現した。

GPHK 及びGPHL 試験（Pooled 解析）

腎臓関連の TEAE が認められた肥満又は過体重の被験者の割合は全チルゼパチド群（18 例、0.72%）でプラセボ群（6 例、0.64%）であり、全体的な発現割合は低かった。このうち、高度又は重篤な腎臓関連の TEAE が認められた被験者は合計 11 例であった。

- 全チルゼパチド群：9 例（0.36%）
  - チルゼパチド 5 mg 群：2 例（0.32%）
  - チルゼパチド 10 mg 群：5 例（0.54%）
  - チルゼパチド 15 mg 群：2 例（0.21%）
- プラセボ群：2 例（0.21%）

腎機能（eGFR 及び尿中アルブミン／クレアチニン比）

GPHZ 試験

投与開始後の eGFR の最小値が 45 mL/min/1.73m^2 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満であった被験者は 55 例（24.4%）であった。このうち、15 例はベースライン時の eGFR の最小値が 60 mL/min/1.73m^2 以上であった。

投与開始後の eGFR の最小値が 30 mL/min/1.73m^2 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満であった被験者は 2 例（0.9%）であった。このうち、1 例はベースライン時の eGFR の最小値が 45 mL/min/1.73m^2 以上であった。

投与開始後の eGFR の最小値が 30 mL/min/1.73m^2 未満であった被験者はいなかった。

投与開始後の UACR の最大値が顕性アルブミン尿の指標である 300 mg/g 超であった被験者は全体で 10 例（4.4%）であった。ベースライン時のカテゴリー（UACR の最大値 300 mg/g 以下）から 300 mg/g 超にカテゴリーが推移した被験者は、プラセボ群 3 例（4.0%）、チルゼパチド 10 mg 群 1 例（1.4%）及び 15 mg 群 1 例（1.3%）であった。

GPHK 及びGPHL 試験（Pooled 解析）

投与開始後にベースライン時から eGFR の低いカテゴリーに推移した被験者の割合（全チルゼパチド群 22.8%、及びプラセボ群 19.9%）及び高いカテゴリーに推移した被験者の割合（全チルゼパチド群 3.3%、及びプラセボ群 3.6%）は投与群間で類似していた（表 2.7.4.4-23）。

投与開始後にベースライン時から UACR の高いカテゴリーに推移した被験者の割合は全チルゼパチド群（6.8%）でプラセボ群（10.4%）と比較して数値的に低く、低いカテゴリーに推移した被験者の割合は全チルゼパチド群（7.4%）でプラセボ群（4.8%）と比較して数値的に高かった（表 2.7.4.4-25）。

要約

チルゼパチド投与は腎機能に悪影響を及ぼさず、GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）の結果から、プラセボ群と比較してアルブミン尿を低下させることが示された。腎臓関連の TEAE の全体的な発現割合は低かった。

2.5.5.2.3.3　肝機能関連の安全性

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験では、以下のいずれかに該当する患者を除外した。

- 急性又は慢性肝炎
- NAFLD 以外の肝疾患の徴候及び症状を有する
- ALT 値が ULN の 3 倍超
- ALP 値が ULN の 1.5 倍超
- 総ビリルビン値が ULN の 1.2 倍超（ジルベール症候群を除く）

肝胆道系障害の TEAE

GPHZ 試験

肝胆道系障害の TEAE が認められた被験者の割合は各チルゼパチド群とプラセボ群で同程度であった（チルゼパチド 10 mg 群 2 例［2.7%］、15 mg 群 1 例［1.3%］、及びプラセボ群 1 例［1.3%］）。

高度又は重篤な肝胆道系障害の TEAE は認められなかった。薬物誘発性肝毒性の Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった（第 2.7.4.4.2.4.2.1 項及び第 2.7.4.4.2.4.4.1 項）。

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

肝胆道系障害の TEAE が認められた被験者の割合は全チルゼパチド群（1.93%、48 例）とプラセボ群（2.12%、20 例）で同程度であった。

高度又は重篤な肝胆道系障害の TEAE が認められた被験者は 6 例であり、このうち重篤な事象は肝不全の 1 例で、残りの 5 例は高度で非重篤な事象であった（第 2.7.4.4.2.4.2.2 項）。

- 全チルゼパチド群：6 例（0.24%）
  - チルゼパチド 5 mg 群：2 例（0.32%）
  - チルゼパチド 10 mg 群：4 例（0.43%）
  - チルゼパチド 15 mg 群：0 例（0%）
- プラセボ群 0 例

いずれも薬物誘発性肝毒性の Hy's Law の基準には該当しなかった。

肝機能

GPHZ 試験

血清中の ALT 値及び AST 値は、いずれの投与群でも投与 72 週時にベースラインから低下し、その低下量は各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して大きかった。

投与開始後の ALT 値及び AST 値が ULN の 3 倍以上に推移した被験者は 3 例及び 2 例（ALT 値：チルゼパチド 10 mg 群、15 mg 群、及びプラセボ群各 1 例、AST 値：チルゼパチド 15 mg 群及びプラセボ群各 1 例）であった。

薬物誘発性肝毒性の Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった（第 2.7.4.4.2.4.4.1 項）。

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

投与 72 週時の ALT 及び AST の平均値は各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して低下した。

投与開始後の ALT 値及び AST 値が ULN の 3 倍以上である被験者の割合は全チルゼパチド群とプラセボ群で同程度であった（ALT 値：全チルゼパチド群 1.3%、及びプラセボ群 1.4%、AST 値：全チルゼパチド群 0.9%、及びプラセボ群 0.5%）。

GPHK 試験では、血清トランスアミナーゼ及び総ビリルビン値がそれぞれ ULN の 3 倍超及び 2 倍超に増加した被験者はチルゼパチド群全体で 3 例であり、GPHL 試験では該当する被験者はいなかった。これら 3 例はすべて肝機能検査値上昇の原因となる疾患を有しており、薬物誘発性肝毒性の Hy's Law の基準には該当しなかった（第 2.7.4.4.2.4.4.2 項）。

要約

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験の結果からは、肝臓に対する有害な影響又は薬物誘発性肝毒性とチルゼパチドとの関連性は示されなかった。

2.5.5.2.3.3.1　胆嚢障害

BMI の増加により胆嚢障害のリスクが増加することが多くの疫学研究で示されている。肥満を有する人は BMI カテゴリーに応じて胆嚢障害のリスクが 2〜7 倍増加することが報告されている（Aune et al. 2015）。また、減量・代謝改善手術又は減量食による急激な体重減少により、胆石形成や既存の胆石への症状誘発の可能性が増加する（Manatsathit et al. 2016、Stokes and Lammert 2021）。

GLP-1 受容体作動薬による胆石症及び胆嚢炎を含む胆石関連障害が報告されている（Pi-Sunyer et al. 2015、Woronow et al. 2022）。無作為化臨床試験のメタ解析及びシステマティックレビューでは、GLP-1 受容体作動薬に無作為割付された被験者での胆石症及び胆嚢炎の発現割合はそれぞれ 0.85%及び 0.61%であり、プラセボ群（0.68%及び 0.46%）と同程度であった（He et al. 2022）。これらの所見の一部は、肥満を有する人の多くが無症候性の胆石症を有し、インクレチン関連薬での治療に関連する胃腸症状の検査時に胆石症が検出されるという検出バイアスが原因である可能性が考えられる。

胆嚢障害関連の TEAE

GPHZ 試験

チルゼパチド 15 mg 群の 1 例（1.3%）に胆嚢障害関連の TEAE である胆石症が認められた。高度又は重篤な胆嚢障害関連の TEAE は認められなかった。

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

胆嚢障害関連の TEAE は全チルゼパチド群の 1.97%、プラセボ群の 1.69%に認められた。発現割合が高い胆嚢障害関連の TEAE は、以下のとおりであった。

- 胆石症（全チルゼパチド群 1.09%、及びプラセボ群 1.06%）
- 急性胆嚢炎（全チルゼパチド群 0.40%、及びプラセボ群 0.21%）
- 胆嚢炎（全チルゼパチド群 0.28%、及びプラセボ群 0%）

胆嚢炎（PT）と急性胆嚢炎（PT）を合計した「胆嚢炎」の発現割合は全チルゼパチド群 0.68%、及びプラセボ群 0.21%であった。

高度又は重篤な胆嚢障害関連の TEAE は、全チルゼパチド群 28 例（1.13%）及びプラセボ群 8 例（0.85%）に認められた。このうち、全チルゼパチド群の 25 例は重篤な事象であった。全チルゼパチド群で発現割合が高い高度又は重篤な胆嚢障害関連の TEAE は、以下のとおりであった。

- 胆石症
  - 全チルゼパチド群：15 例（0.60%）
    - ✧ チルゼパチド 5 mg 群：3 例（0.48%）
    - ✧ チルゼパチド 10 mg 群：6 例（0.65%）
    - ✧ チルゼパチド 15 mg 群：6 例（0.64%）
  - プラセボ群：4 例（0.42%）
- 急性胆嚢炎
  - 全チルゼパチド群：8 例（0.32%）
    - ✧ チルゼパチド 5 mg 群：1 例（0.16%）
    - ✧ チルゼパチド 10 mg 群：4 例（0.43%）
    - ✧ チルゼパチド 15 mg 群：3 例（0.32%）
  - プラセボ群：2 例（0.21%）
- 胆嚢炎
  - 全チルゼパチド群：3 例（0.12%）
    - ✧ チルゼパチド 5 mg 群：1 例（0.16%）
    - ✧ チルゼパチド 10 mg 群：2 例（0.22%）
    - ✧ チルゼパチド 15 mg 群：0 例（0%）
  - プラセボ群：0 例（0%）

最大体重減少カテゴリー別に胆嚢障害関連の TEAE をさらに評価したところ、チルゼパチド群の体重減少が大きい被験者で、胆嚢障害関連の TEAE の発現割合がより増加したが、全体的な胆嚢障害関連の TEAE の発現割合は少なかった（表 2.7.4.4-36）。

要約

GPHZ 試験では胆嚢障害関連の TEAE として胆石症がチルゼパチド 15 mg 群の 1 例に認められた。GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では、胆嚢障害関連の TEAE の発現割合は投与群間で同程度であり、体重減少と一貫した関連性があった。胆石症の発現割合は投与群間で同程度であった。胆嚢炎及び急性胆嚢炎の発現割合は低かった。高度又は重篤な胆嚢障害関連の TEAE は GPHZ 試験では認められず、GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では、いずれの投与群でも発現割合は低く、最も発現割合の高い高度又は重篤な胆嚢障害関連の TEAE は、全チルゼパチド群では胆石症、急性胆嚢炎、及び胆嚢炎であった。

全体的な胆嚢関連の安全性に関する所見は、チルゼパチドの既知の安全性プロファイルと一貫していた。

2.5.5.2.3.4　大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為

肥満又は過体重を有する人（Luppino et al. 2010）及び T2D を有する患者（Holt et al. 2014）ではうつ病のリスクが増加する。そのため、GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験では、大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為も評価した。

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験では、被験者のメンタルヘルス上の特徴を明らかにするため、既往歴又は合併症の評価、及び有害事象の収集に加え、C-SSRS 及び PHQ-9 による評価もベースライン時及び試験期間中に実施した。いずれの試験でも、重度又は不安定な精神疾患を有する患者、自殺企図の既往を有する患者を除外した（第 2.7.4.4.2.5 項）。

うつ病に関するベースライン特性

GPHZ 試験

SOC「精神障害」の既往歴又は合併症を有していた被験者は 5.8%であった。発現割合の高い事象は、不眠症（3.1%）及び睡眠障害（0.9%）であった。

また、PHQ-9 合計スコアより、ベースライン時に認められたうつ病は以下のとおりであった。

- 軽度のうつ病
  - チルゼパチド 10 mg 群：24.7%
  - チルゼパチド 15 mg 群：13.0%
  - プラセボ群：21.3%
- 中等度のうつ病
  - チルゼパチド 10 mg 群：1.4%
  - チルゼパチド 15 mg 群：5.2%
  - プラセボ群：4.0%

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

ベースライン時に SOC「精神障害」が 18.5%に認められた。これらのうち、発現割合の高い事象は、不安（7.8%）及びうつ病（6.9%）であった。また、PHQ-9 合計スコアより、ベースライン時に軽度のうつ病が 24.0%、中等度のうつ病が 8.3%の被験者に認められた。

大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為の TEAE

GPHZ 試験

いずれの投与群でも大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行動関連の TEAE は認められなかった。

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為関連の TEAE の発現割合は全チルゼパチド群（1.89%、47 例）とプラセボ群（2.65%、25 例）で同程度であった。SMQ「自殺／自傷」に含まれる事象は全チルゼパチド群（0.08%、2 例）とプラセボ群（0.11%、1 例）で同程度であった。GPHK 試験のチルゼパチド群 2 例に自殺企図が認められた。いずれの被験者にもメンタルヘルス上の診断及び明らかな要因があった。GPHL 試験では自殺企図は認められなかった。

高度又は重篤な大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為関連の TEAE の発現割合は以下のとおりであり、チルゼパチド群で認められた高度又は重篤な事象は、いずれも社会的ストレス又はうつ病、心的外傷後ストレス障害、及び不安などの既存の精神的健康問題の影響が示唆された（第 2.7.4.4.2.5.1.2 項）。

- 全チルゼパチド群：0.20%（5 例）
  - チルゼパチド 5 mg 群：0.16%（1 例）
  - チルゼパチド 10 mg 群：0.22%（2 例）
  - チルゼパチド 15 mg 群：0.21%（2 例）
- プラセボ群：0.11%（1 例）

C-SSRS 及び PHQ-9

GPHZ 試験

試験期間中に C-SSRS の自殺念慮のパートで「はい」と回答した被験者は、プラセボ群の 1 例であった。C-SSRS の自殺行動のパートで「はい」と回答した被験者はいなかった。

PHQ-9 合計スコアのカテゴリーがベースラインから悪化した被験者の割合は、チルゼパチド 10 mg 群（16.7%）及びチルゼパチド 15 mg 群（20.8%）で同程度であり、プラセボ群（12.0%）と比較して高かった。PHQ-9 合計スコアのカテゴリーがベースラインから改善した被験者の割合は、チルゼパチド 10 mg 群（8.3%）、チルゼパチド 15 mg 群（7.8%）、及びプラセボ群（6.7%）で類似していた。

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

試験期間中に C-SSRS で 1 回でも「はい」と回答し、自殺念慮又は自殺行動が認められた被験者の割合は、全チルゼパチド群（0.6%、14 例）及びプラセボ群（0.7%、7 例）で同程度であった。これらの被験者の全例が C-SSRS の自殺念慮のパートで「はい」と回答し、C-SSRS の自殺行動のパートで「はい」と回答したのは、チルゼパチド群の 2 例であった。

PHQ-9 合計スコアに基づくうつ状態が、ベースラインから試験期間中に新たに発現又は悪化した被験者の割合は、全チルゼパチド群（17.7%、433/2445 例）でプラセボ群（21.8%、201/922 例）と比較して数値的に低かった。一方、試験期間中にうつ病が改善した被験者の割合は、全チルゼパチド群（18.0%、441/2445 例）でプラセボ群（13.9%、128/922 例）と比較して数値的に高かった。

要約

ベースラインで、既往歴又は合併症の評価に基づくうつ病及びうつ病様の症状、及び PHQ-9 合計スコアで評価したうつ病及びうつ病様の症状は多くみられた。

SMQ「うつ病」及び「自殺／自傷」の TEAE は GPHZ 試験では認められず、GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では、発現割合はチルゼパチド群とプラセボ群で同程度であった。

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）で認められた高度又は重篤な TEAE の発現割合は、全チルゼパチド群 0.20%（5 例）、及びプラセボ群 0.11%（1 例）であった。いずれの事象も既存の精神的健康問題の影響が示唆された。

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では、試験期間中に C-SSRS により自殺念慮又は自殺行動と評価された被験者の割合はチルゼパチド群及びプラセボ群で同程度であった。PHQ-9 合計スコアに基づく、うつ状態が改善した被験者の割合は、GPHZ 試験ではチルゼパチド群はプラセボ群と類似しており、GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）ではチルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった。また、うつ状態が新たに発現又は悪化した被験者の割合は、GPHZ 試験ではチルゼパチド群でプラセボ群と比較して高く、GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）ではチルゼパチド群でプラセボ群と比較して低かった。

肥満を有する集団、特に体重減少を経験した集団はうつ病及び自殺のリスクを有することが知られている。例として、減量・代謝改善手術は、年齢、性別、及び BMI を対応させた対象集団と比較して自傷や自殺企図と関連している（Castaneda et al. 2019）。

臨床試験のデータ、対象集団のベースラインのリスク、インクレチン関連薬の治療で既知のメカニズムに基づくと、チルゼパチドは大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為との関連性は明らかになっていない。本集団での所見はインクレチン関連薬の所見と一貫している（Saxenda SmPC［国内未承認］、Wegovy SmPC、Wegovy USPI 2023、Saxenda USPI 2023［国内未承認］、ウゴービ添付文書 2023）。

2.5.5.2.3.5　膵外分泌の安全性

GLP-1 受容体作動薬では、急性膵炎が報告されている（Suarez et al. 2014、Azoulay 2015、Thomsen et al. 2015）。FDA 及び EMA はインクレチン関連薬と膵炎又は膵癌との因果関係について結論に至っていないが、いずれの規制当局も、GLP-1 受容体作動薬の使用に関連する膵臓関連有害事象の調査を継続している（Egan et al. 2014）。したがって、膵臓関連の安全性は、開発中の注目すべき安全性のトピックであった。チルゼパチドの臨床試験では、慢性又は急性膵炎の既往歴を有する患者を除外した。

膵炎

GPHZ 試験

チルゼパチド 15 mg 群の 1 例が、治験担当医師により膵炎と報告され CEC の判定対象となったが、CEC の判定により膵炎と確定されなかった。

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

CEC の判定により膵炎と確定された事象は、全チルゼパチド群 5 例（0.20%）、及びプラセボ群 2 例（0.21%）で、いずれの被験者も急性膵炎を 1 件発現したと確定された。慢性膵炎又は不明（急性膵炎か慢性膵炎か決定不能）の症例はなく、高度、又は重症で急を要する症例もなかった。曝露量で調整した発現率（例/100 人年）は、全チルゼパチド群 0.14 例/100 人年、プラセボ群 0.16 例/100 人年であった。

膵酵素

GPHZ 試験

投与開始後の p-アミラーゼ値の最大値が ULN の 3 倍超 5 倍以下であった被験者は、チルゼパ

チド 15 mg 群の 1 例であった。投与開始後のリパーゼ値の最大値が 3 倍超 5 倍以下であった被験者、並びに p-アミラーゼ値及びリパーゼ値の最大値が ULN の 5 倍超の被験者はいなかった。

p-アミラーゼ値及びリパーゼ値は、チルゼパチド群では用量漸増期間に上昇し、その後残りの投与期間はほぼ一定となり、4 週間の安全性の後観察期間では投与 72 週時より p-アミラーゼ値及びリパーゼ値が低下したが、ベースライン値に戻らなかった。

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

チルゼパチドは p-アミラーゼ値及びリパーゼ値の上昇に関連していた。p-アミラーゼ値及びリパーゼ値が ULN の 3 倍超であった被験者の割合は、全チルゼパチド群でそれぞれ 1.37%及び 1.53%、プラセボ群でそれぞれ 0.85%及び 0.95%であった。

p-アミラーゼ値及びリパーゼ値は、用量漸増期間に上昇し、その後投与 72 週時までほぼ一定となり、4 週間の安全性の後観察期間では低下した。p-アミラーゼ値及びリパーゼ値の平均値は、すべて基準範囲内であった。

複数の GLP-1 受容体作動薬を用いた研究で示されているとおり（Nauck et al. 2017、Steinberg et al. 2017）、チルゼパチドの臨床プログラムでは膵酵素レベルの上昇のみでは膵炎発症を示唆する根拠とはならなかった。

膵癌

GPHZ 試験では、膵癌は認められなかった。

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では、GPHK 試験のプラセボ群 1 例に膵癌（PT：遠隔転移を伴う膵癌）が認められた。

要約

全体として、CEC で確定された膵炎の発現割合及び曝露量で調整した発現率から、プラセボと比較してチルゼパチドによる膵炎発現リスクの増加は示唆されなかった。

チルゼパチドを投与された被験者に、膵癌は認められなかった。

2.5.5.2.3.6　心血管系の安全性

心拍数の増加は GLP-1 受容体作動薬の既知のクラスエフェクトであるが、通常血圧は変化がないか、軽度の減少がみられる（Lorenz et al. 2017）。心拍数の増加は経時的に減少する（Sun et al. 2015、Marso et al. 2016a、Marso et al. 2016b、Holman et al. 2017、Lorenz et al. 2017）。長期の心血管系イベント発現を評価した試験では、GLP-1 受容体作動薬と T2D 患者での MACE リスク減少に関連がみられた（Drucker 2018）。GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験では、心拍数の増加リスク及び他の心血管系の事象を評価するために、以下の指標を用いた。

- バイタルサイン
- ABPM 補遺（GPHK 試験）
- 心電図
- 不整脈及び心伝導障害
- MACE

既提出申請資料（T2D）第 2.7.4.4.2.9.6 項に示した心血管メタ解析の結果より、プラセボ投与と比較してチルゼパチド投与は以下のリスク増加と関連しないことが示された。

- MACE-4 の発現
  - 心血管系又は原因不明の死亡
  - 心筋梗塞
  - 脳卒中
  - 不安定狭心症による入院

脈拍

GPHZ 試験

脈拍数の平均値はすべてのチルゼパチド群で用量漸増期間に最大に達した（ベースラインから投与 72 週時までの平均増加量の最大値：チルゼパチド 10 mg 群 7.0 bpm、チルゼパチド 15 mg 群 8.1 bpm）。投与 72 週時では、脈拍数の平均変化量はチルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でそれぞれベースラインから 2.7 bpm 及び 4.3 bpm 増加し、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった。投与 72 週時のプラセボ群に対する差は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でそれぞれ 3.8 bpm 及び 5.4 bpm であった。安全性の後観察期間では、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でそれぞれベースラインから 3.2 bpm 及び 4.4 bpm 減少した。

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

脈拍数の平均値はすべてのチルゼパチド群で用量漸増期間に最大に達し（ベースラインから投与 72 週時までの平均増加量の最大値：チルゼパチド 5 mg 群 2.7 bpm、チルゼパチド 10 mg 群 4.9 bpm、チルゼパチド 15 mg 群 4.4 bpm）、試験期間を通して最大値から徐々に減少した。投与 72 週時のプラセボ群に対する差は、各チルゼパチド群で 0.6～2.1 bpm であった。安全性の後観察期間の脈拍数の平均値は、各チルゼパチド群でプラセボ群及びベースラインよりも約 2～3 bpm 減少した。

血圧

第 2.5.4.4.3.4 項に記載のとおり、プラセボと比較してチルゼパチドのすべての用量で血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧）低下との関連が認められた。血圧低下は過体重又は肥満の被験者には有益であると予想されているが、この集団のうちインクレチン関連薬により治療した患者で低血圧関連事象が認められている。そのため、血圧の異常低下による悪影響を評価するために、以下の 2 つのクラスターを使用して解析を実施した。

- 「低血圧」クラスター
  - 低血圧、起立性低血圧、及び血圧低下の TEAE
  - 低血圧に関連する可能性がある症状に関する用語（失神、失神寸前の状態、体位性めまい）
- 「低血圧（狭域）」クラスター
  - 低血圧、起立性低血圧、及び血圧低下の TEAE

GPHZ 試験

「低血圧」クラスター及び「低血圧（狭域）」クラスターの発現割合は、チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった。

- 「低血圧」クラスター
  - チルゼパチド 10 mg 群：5 例（6.8%）
  - チルゼパチド 15 mg 群：2 例（2.6%）
  - プラセボ群：0 例（0%）
- 「低血圧（狭域）」クラスター
  - チルゼパチド 10 mg 群：4 例（5.5%）
  - チルゼパチド 15 mg 群：1 例（1.3%）
  - プラセボ群：0 例（0%）

低血圧関連の TEAE の重症度はすべて軽度であった。高度又は重篤な「低血圧」クラスターは認められなかった。

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

「低血圧」クラスターは全チルゼパチド群 62 例（2.49%）及びプラセボ群 10 例（1.06%）、「低血圧（狭域）」クラスターは全チルゼパチド群 36 例（1.45%）及びプラセボ群 1 例（0.11%）であり、いずれも全チルゼパチド群でプラセボ群と比較して多かった。「低血圧」クラスターでの全チルゼパチド群とプラセボ群の差は主に PT「低血圧」により生じていた（第 2.7.4.4.2.7.3.2 項）。「低血圧」クラスター及び「低血圧（狭域）」クラスターのいずれでも、低血圧関連の TEAE の大多数は重症度が軽度又は中等度であった。

全チルゼパチド群では、低血圧関連の TEAE の発現割合は、降圧剤を服用していない被験者で 1.04%、降圧剤を服用している被験者で 2.10%であった。

高度又は重篤な「低血圧」クラスターは 7 例（全チルゼパチド群：6 例［0.24%］、及びプラセボ群：1 例［0.11%］）に認められ、発現割合は低かった。全チルゼパチド群の 6 例のうち、GPHK 及び GPHL 試験の被験者はそれぞれ 4 例及び 2 例であった。すべての高度又は重篤な低血圧関連事象は消失した（第 2.7.4.4.2.7.3.2 項）。

24 時間自由行動下血圧測定（ABPM）（GPHK 試験）

GPHK 試験 ABPM 補遺の結果は、本項に記載した脈拍及び血圧に対する効果と一貫していた。投与 36 週時の 24 時間脈拍数のベースラインからの平均変化量は、チルゼパチド 5 mg 群及び 10 mg 群ではベースラインと同程度（それぞれ 0.2 bpm 及び 0.5 bpm）であり、チルゼパチド 15 mg 群では 3.5 bpm 増加した。

T2D を有しない集団を対象とした GPHK 試験 ABPM 補遺では、既提出申請資料（T2D）での T2D を有する被験者の脈拍の所見と比較して、新たな安全性シグナルは認められず、通常の方法で測定された脈拍と結果が一貫していた。

不整脈及び心伝導障害の TEAE

GPHZ 試験

不整脈又は心伝導障害の TEAE が認められた被験者は 3 例（4.1%）であり、すべてチルゼパチド 10 mg 群であった。内訳は、失神、第二度房室ブロック、及び期外収縮各 1 例であった。

高度又は重篤な不整脈又は心伝導障害の TEAE は認められなかった。

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

不整脈又は心伝導障害の TEAE が認められた被験者の割合は、全チルゼパチド群 3.74%（93 例）とプラセボ群 4.13%（39 例）で類似していた。

このうち、高度又は重篤な不整脈又は心伝導障害の TEAE が認められた被験者は 10 例であり、発現割合は全チルゼパチド群とプラセボ群で類似していた。

- 全チルゼパチド群：8 例（0.32%）
  - チルゼパチド 5 mg 群：0 例（0%）
  - チルゼパチド 10 mg 群：5 例（0.54%）
  - チルゼパチド 15 mg 群：3 例（0.32%）
- プラセボ群：2 例（0.21%）

主要な心血管イベント（MACE）

いずれの試験でも、CEC が MACE を判定した。

GPHZ 試験

治験担当医師により報告された MACE は、プラセボ群の 1 例（1.3%）及びチルゼパチド 10 mg 群の 2 例（2.7%）であった。これらの事象は CEC により MACE と確定された。

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

MACE と確定された事象を有する被験者の割合は、全チルゼパチド群で 0.56%、プラセボ群で 0.95%であった。この結果は、既提出申請資料（T2D）で提示した、チルゼパチドの心血管メタ解析でチルゼパチドが心血管系のリスク増加と関連しないという結果（Sattar et al. 2022）を支持するものであった。

要約

これらの結果に基づき、肥満症、肥満、又は過体重の被験者でのチルゼパチドの心血管系の安全性プロファイル（脈拍数の評価を含む）は、チルゼパチドの既知の安全性プロファイル、及び現在市販されているインクレチン関連薬での肥満症、もしくは肥満又は過体重に対する体重管理の治療で立証されている安全性プロファイル（Saxenda SmPC［国内未承認］、Wegovy SmPC、Wegovy USPI 2023、Saxenda USPI 2023［国内未承認］、ウゴービ添付文書 2023）と一貫していることが示された。

進行中の T2D 患者での心血管系イベント評価試験（SURPASS-CVOT）、並びに T2D を有しない肥満又は過体重の被験者での罹患病率及び死亡率に関するイベント評価試験（SURMOUNT-

MMO）から、チルゼパチドの心血管系の安全性プロファイルについて潜在的なベネフィットの評価を含め追加情報を入手予定である。

2.5.5.2.3.7　　低血糖

低血糖のリスクは T2D を有しない患者と有する患者で異なると予想されるため、集団別に低血糖の評価を実施することが重要である。

GPHZ 試験（T2D を有しない肥満症患者対象）

GPHZ 試験では、血糖自己測定器による体系的な低血糖の検出は行われなかった。GPHZ 試験では、治験担当医師は低血糖に関連するとみなされた症状（同時に血糖値を確認済み又は未確認の場合いずれも）の自発報告に低血糖の eCRF を用いることとした。しかし、症状に関わらず、試験来院時に採取された検体に基づく血糖値の低下の報告に、治験担当医師が低血糖の eCRF を使用した可能性があった。

無作為化後に報告された重症低血糖はなかった。

ベースラインから安全性の後観察期間までに血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖は、プラセボ群 1 例（1.33%）1 件、チルゼパチド 10 mg 群 4 例（5.48%）4 件、及びチルゼパチド 15 mg 群 7 例（9.09%）9 件に認められた。IGT 集団（スクリーニング時に IGT を有していた集団）では、ベースラインから安全性の後観察期間までに血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖は、プラセボ群 0 例（0%）0 件、チルゼパチド 10 mg 群 3 例（6.67%）3 件、及びチルゼパチド 15 mg 群 6 例（12.50%）7 件に認められた。

いずれの集団でも、血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖の発現割合は、チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.4.4-61）。血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖は、すべて OGTT のための来院日で発現しており、無症候性で、OGTT 中に起こっていた（表 2.7.4.4-62）。

GPHK 試験（T2D を有しない、肥満又は過体重の被験者対象）

GPHK 試験では、血糖自己測定器による体系的な低血糖の検出は行われなかった。GPHK 試験では、治験担当医師は低血糖に関連するとみなされた症状（同時に血糖値を確認済み又は未確認の場合いずれも）の自発報告に低血糖の eCRF を用いることとした。しかし、症状に関わらず、試験来院時に採取された検体に基づく血糖値の低下の報告に、治験担当医師が低血糖の eCRF を使用した可能性があった。

チルゼパチドが投与された 1 例（0.05%）に重症低血糖 1 件が認められた。本事象は入院時に発現し、本被験者は急性肝不全を含む多臓器不全により死亡した（第 2.7.4.2.1.4.2 項）。

臨床的に意味のある低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満又は重症低血糖）が認められた被験者の割合は低いものの、全チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった（全チルゼパチド群 1.54%、及びプラセボ群 0.16%）。低血糖の大多数は無症候性であり、自発報告ではなく計画された臨床検査（OGTT）中に起こっていた。

GPHL 試験（T2D を有する、肥満又は過体重の被験者対象）

GPHL 試験では、重症低血糖は認められなかった。

臨床的に意味のある低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）が認められた被験者の割合は全チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった（チルゼパチド 10 mg 群 11 例［3.64%］、15 mg 群 15 例［4.95%］、全チルゼパチド群 26 例［4.30%］、及びプラセボ群 4 例［1.30%］）が、曝露期間で調整した発現率は同程度であった（チルゼパチド 10 mg 群：0.04 件/年、チルゼパチド 15 mg 群：0.06 件/年、及びプラセボ群：0.09 件/年）。

SU 薬を併用した被験者では、SU を併用しなかった被験者と比較して、臨床的に意味のある低血糖が認められた被験者の割合及び発現率が各チルゼパチド群及びプラセボ群で高かった。

- ベースライン時に SU 薬を併用した被験者
  - チルゼパチド 10 mg 群：9.21%、0.09 件/年
  - チルゼパチド 15 mg 群：11.54%、0.16 件/年
  - プラセボ群：3.19%、0.31 件/年
- ベースライン時に SU 薬を併用しなかった被験者
  - チルゼパチド 10 mg 群：1.77%、0.03 件/年
  - チルゼパチド 15 mg 群：2.67%、0.02 件/年
  - プラセボ群：0.47%、0.00 件/年

要約

T2D を有する肥満又は過体重の被験者にチルゼパチドを投与した時の臨床的に意味のある低血糖の発現リスクは、チルゼパチドの T2D 患者での既知の安全性プロファイルと一貫している。臨床的に意味のある低血糖の発現リスクは、チルゼパチドと SU 薬を併用した被験者で高かった。T2D を有しない被験者では、血糖自己測定器による体系的な低血糖の検出は行われなかった。この集団で認められた低血糖の大多数は無症候性であり、計画された OGTT 中に起こっていた。なお、同様の傾向は、他の GLP-1 受容体作動薬の、T2D を有しない、肥満又は過体重の被験者を対象とした臨床試験でも認められた（Pi-Sunyer et al. 2015）。

2.5.5.2.3.8　甲状腺関連の安全性

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

現在までに GLP-1 受容体作動薬とヒトでの甲状腺 C 細胞腫瘍発生の関連性を裏付けるデータはないが、長期作用型の GLP-1 受容体作動薬の添付文書に記載された禁忌に従い、チルゼパチドの臨床試験プログラムでは本人又は家族が甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腺腫症 2 型の既往歴を有する患者は組入れ対象から除外した。

甲状腺髄様癌及び甲状腺 C 細胞過形成

GPHZ 試験

甲状腺髄様癌及び C 細胞過形成の TEAE は認められなかった。

GPHK 及びGPHL 試験（Pooled 解析）

甲状腺乳頭癌が 2 例認められたが、甲状腺髄様癌及び C 細胞過形成は認められなかった。

カルシトニン

C 細胞の過形成及び腫瘍の発現を示唆する徴候としてカルシトニン増加をモニタリングした。

GPHZ 試験

投与開始後のカルシトニンの最大値が 20 ng/L 超となった被験者はいなかった。

GPHK 及びGPHL 試験（Pooled 解析）

投与開始後にカルシトニン値が 50%以上上昇し、絶対値が 35 ng/L 以上であった被験者は全チルゼパチド群 5 例、及びプラセボ群 4 例であった。全チルゼパチド群 5 例のうち、4 例はベースラインのカルシトニン値が高値であり、1 例以外のすべての被験者は安全性の後観察期間又は最終の臨床検査時にカルシトニン値が回復した。ベースライン時のカルシトニン値が正常範囲内であった 1 例では、9 日後に再測定されたカルシトニン値が正常範囲内であった。

要約

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験の結果より、チルゼパチド投与により肥満症、肥満、又は過体重の被験者で甲状腺髄様癌及び C 細胞過形成の発現リスクが増加するというエビデンスは認められなかった。これらの試験は短期間であるため、チルゼパチドによる甲状腺悪性腫瘍に関する最終的な結論は得られていない。

2.5.5.2.3.9　過敏症反応及び注射部位反応関連事象

GPHZ 試験

治験薬の投与 24 時間以内に発現した即時型の過敏症反応は、チルゼパチド 10 mg 群の 2 例（2.7%）及びチルゼパチド 15 mg 群の 1 例（1.3%）に認められた。治験薬の投与 24 時間後に発現した非即時型の過敏症反応は、チルゼパチド 15 mg 群（6 例、7.8%）でチルゼパチド 10 mg 群（2 例、2.7%）及びプラセボ群（2 例、2.7%）と比較して高かった。いずれも、大多数が皮膚に関する事象であった。

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。治験薬の投与 24 時間後に発現した高度又は重篤な非即時型の過敏症反応として、アナフィラキシーショックがチルゼパチド 15 mg 群の 1 例（1.3%）に認められた。本事象は鯖に対するアナフィラキシー反応であり、治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判断された。

また、注射部位反応関連事象の発現割合は、チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった（チルゼパチド 10 mg 群 8.2%、チルゼパチド 15 mg 群 9.1%、及びプラセボ群 0%）。

高度又は重篤な注射部位反応関連事象及び治験薬の投与中心に至った注射部位反応関連事象は認められなかった。

GPHK 及びGPHL 試験（Pooled 解析）

過敏症反応の発現割合は全チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かったが、過敏症反応の発現割合は全体的に低かった。

- 即時型の過敏症反応
  - 全チルゼパチド群：2.17%
    - チルゼパチド 5 mg 群：1.76%
    - チルゼパチド 10 mg 群：2.47%
    - チルゼパチド 15 mg 群：2.15%
  - プラセボ群：0.42%
- 非即時型の過敏症反応
  - 全チルゼパチド群：3.38%
    - チルゼパチド 5 mg 群：3.53%
    - チルゼパチド 10 mg 群：3.01%
    - チルゼパチド 15 mg 群：3.65%
  - プラセボ群：2.65%

大多数は皮膚に関する事象で、重症度は軽度又は中等度であった。高度の即時型及び非即時型の過敏症反応が全チルゼパチド群でそれぞれ 1 例（0.04%）及び 2 例（0.08%）に認められ（チルゼパチド 10 mg 群 2 例及び 15 mg 群 1 例）、プラセボ群では認められなかった。

また、注射部位反応関連事象の発現割合は、全チルゼパチド群（7.73%）でプラセボ群（1.80%）と比較して高かった。

すべての注射部位反応関連事象の重症度は軽度又は中等度であり、チルゼパチドの投与を中止した被験者はほとんどいなかった。

2.5.5.2.3.10　代謝性アシドーシス

GPHZ 及び GPHK 試験は T2D を有する被験者を対象としなかったため、T2D を有する被験者に特有の注目すべき有害事象は、GPHL 試験で発現した事象に基づき評価した。

GPHL 試験では、代謝性アシドーシスは認められなかった。そのため、本結果から、チルゼパチドと代謝性アシドーシスの発現の関連性は示唆されなかった。

2.5.5.2.3.11　レスキュー治療を必要とする高血糖

GPHZ 及び GPHK 試験は T2D を有する被験者を対象としなかったため、T2D を有する被験者に特有の注目すべき有害事象は、GPHL 試験で発現した事象に基づき評価した。

GPHL 試験では、持続性高血糖によりレスキュー治療を受けた被験者はチルゼパチド群 2.6%（チルゼパチド 10 mg 群 2.6%、15 mg 群 2.6%）及びプラセボ群 32.2%で、各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して低く、チルゼパチドと持続性高血糖の関連性は示唆されていない。

2.5.5.2.3.12　糖尿病網膜症

GPHZ 及び GPHK 試験は T2D を有する被験者を対象としなかったため、T2D を有する被験者に特有の注目すべき有害事象は、GPHL 試験で発現した事象に基づき評価した。

糖尿病網膜症の可能性がある事象に関する MedDRA PT に基づくカスタマイズされた検索を実施した（第 2.7.4.4.2.16.2 項）。GPHL 試験での糖尿病網膜症の可能性がある TEAE は、チルゼパチド群の 7 例（1.2%）（チルゼパチド 10 mg 群 5 例［1.7%］、15 mg 群 2 例［0.7%］）及びプラセボ群の 2 例（0.7%）に認められた。重篤な事象は認められなかった。

また、眼底検査結果の悪化がチルゼパチド群の 5 例（0.8%）（チルゼパチド 10 mg 群 4 例［1.3%］、15 mg 群 1 例［0.3%］）及びプラセボ群の 2 例（0.7%）に認められた。

この結果はチルゼパチド及び他の GLP-1 受容体作動薬を投与した時の眼底検査の結果及びチルゼパチドの既知の安全性プロファイルと一貫している。全体として、これらの結果は、試験集団にチルゼパチドを投与することで網膜症の増悪のリスクが増加することを示すものではなかった。糖尿病網膜症の進行に対するチルゼパチドの影響をさらに評価するため、SURPASS-CVOT 試験補遺が進行中である。

2.5.5.2.3.13　切断又は末梢血行再建

GPHZ 及び GPHK 試験は T2D を有する被験者を対象としなかったため、T2D を有する被験者に特有の注目すべき有害事象は、GPHL 試験で発現した事象に基づき評価した。

T2D を有する被験者では、末梢動脈疾患及び末梢神経障害の発現リスクが増加するため、下肢血行再建及び切断の発現リスクが高くなる。GPHL 試験では、切断又は末梢血行再建の TEAE がチルゼパチド群の計 4 例（0.66%）（チルゼパチド 10 mg 群 2 例［0.66%］、15 mg 群 2 例［0.66%］）及びプラセボ群の 3 例（0.98%）に認められた。7 例のうち 2 例は末梢血管疾患を合併していた。チルゼパチド 10 mg 群の 1 例の切断は事故（四肢外傷性切断）によるものであり、残り 2 例（事故以外の切断）及び 1 例（末梢血行再建）の発現率は、それぞれ 0.26 件/100 人年及び 0.13 件/100 人年であった。

発現割合が低いこと、また発現した被験者のほとんどは末梢血管疾患を合併していたことから、チルゼパチドと切断及び末梢血行再建の関連は示唆されていない。GPHL 試験のチルゼパチド群での切断及び末梢血行再建の発現率は、チルゼパチドの既知の安全性プロファイルと一貫している。

2.5.5.2.3.14　免疫原性

タンパク質又はペプチドを含む医薬品同様（Mounjaro SmPC、Wegovy SmPC、Wegovy USPI 2023、Mounjaro USPI 2023）、チルゼパチドを投与された被験者では、TE-ADA の発現を含む免疫反応が起きる可能性がある。

GPHZ 試験

チルゼパチド群の 146 例が TE-ADA 評価可能例であった。

治験実施計画書で規定した治験薬の投与期間中、TE-ADA 陽性例の割合はチルゼパチド 10 mg 群 75.7%（53 例）、15 mg 群 75.0%（57 例）、及び全チルゼパチド群 75.3%（110 例）であった。投与開始後の抗体価の最大値の範囲は、1:20 から 1:20480（中央値は 1:640）であった。

過敏症反応を発現した 12 例のうち、8 例（チルゼパチド 10 mg 群 3 例及び 15 mg 群 5 例）が TE-ADA 陽性であった。過敏症反応の発現割合は、TE-ADA 陽性被験者及び TE-ADA 陰性被験者で同様であった。

注射部位反応関連事象を発現した 13 例のうち、12 例（チルゼパチド 10 mg 群 6 例及び 15 mg 群 6 例）が TE-ADA 陽性であった。注射部位反応関連事象の発現割合は、TE-ADA 陰性被験者と比較して TE-ADA 陽性被験者で高かった。

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

ADA 評価可能例では、治験実施計画書で規定した治験薬の投与期間中、TE-ADA 陽性例の割合は全チルゼパチド群で 64.5%（1570 例）であった（表 2.7.4.4-79）。2.8%（67/2410 例）及び 2.7%（64/2410 例）がそれぞれ GIP 受容体及び GLP-1 受容体へのチルゼパチド活性に対する中和抗体を保有しており、0.8%（19/2410 例）及び 0.1%（2/2410 例）がそれぞれ内因性 GIP 及び内因性 GLP-1 に対する中和抗体への交差反応性を有していた（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISI.6.2）。投与開始後の抗体価の最大値の範囲は、1:20 から 1:20480（中央値は 1:320）であった。

過敏症反応又は注射部位反応関連事象が認められたチルゼパチド群の被験者の割合は、TE-ADA 陽性被験者で TE-ADA 陰性被験者と比較して高かった。

- 過敏症反応：TE-ADA 陽性被験者 6.1%、TE-ADA 陰性被験者 2.9%
- 注射部位反応関連事象：TE-ADA 陽性被験者 11.5%、TE-ADA 陰性被験者 1.0%

ADA の発現又は抗体価と、個々の過敏症反応及び注射部位反応関連事象の発現又は消失の間に、時間的関連性を示す傾向は認められなかった。

2.5.5.2.3.15　体組成の変化

一般的に、肥満は体脂肪過剰と同様に、体重に対する除脂肪体重の増加とも関連している。意図的に体重減少をすると、体脂肪及び除脂肪体重も減少すると予想される（Wadström et al. 2000、Jendle et al. 2009、Cava et al. 2017）。しかし、筋肉を含む除脂肪体重の過剰な減少は、サルコペニアのリスクを増加させ、個人の可動性に影響し、転倒リスクを増加させ、日常生活活動の実行能力を低下させる可能性がある（Cava et al. 2017、Barazzoni et al. 2018）。このことから、短期間で大幅な体重減少が見られる場合、体脂肪量の減少とともに十分な除脂肪量を保持することがすべての集団で重要である（Kulovitz et al. 2014）。

そのため、GPHK 試験のサブグループを、DXA を用いた体組成変化の評価（DXA 補遺）に組み入れた。160 例が治験薬の投与を 1 回以上受け、ベースライン及び投与開始後の有効な DXA 測定結果を有していた。

全身体脂肪量のベースラインからの減少率は、チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg の用量併合群（-33.9%）でプラセボ群（-8.2%）と比較して統計学的に有意に大きく、群間差の推定値は-25.7%であった。全身除脂肪体重のベースラインからの減少率はチルゼパチドの用量併合群（-10.9%）でプラセボ群（-2.6%）と比較して有意に大きく、群間差の推定値は-8.3%であった。

72 週時点の全身除脂肪体重に対する全身体脂肪量比はチルゼパチド群（ベースライン時 0.93 から 72 週時 0.70）でプラセボ群（ベースライン時 0.95 から 72 週時 0.88）と比較して減少した。

DXA 補遺で認められた全身除脂肪体重の減少率に対する全身体脂肪量の減少率の割合は、肥満の治療法である生活習慣改善及び減量・代謝改善手術（Pownall et al. 2016）の結果と一致している。

2.5.5.2.4　日本人と全体集団の比較

日本人が組み入れられた国際共同第 3 相試験である GPHK 及び GPHL 試験で、TEAE、重篤な有害事象、胃腸関連有害事象、及びバイタルサインを日本人集団と全体集団で比較した結果、脈拍数の増加を除き、いずれの試験でも日本人集団と全体集団で安全性の結果に大きな違いはなかった。日本人集団で、全体集団と比較して脈拍数は増加したものの、脈拍数の増加に関連する不整脈などの有害事象の顕著な発現は認められなかった。また、いずれの試験でも、日本人集団のみで発現割合が顕著に高く、かつ臨床的に問題となる事象は認められなかった。日本人集団に特異的な安全性上の懸念は認められなかった。

これらの結果から、GPHK 及び GPHL 試験の Pooled 解析の結果を、日本人集団の安全性評価に用いることは可能であると判断した。

2.5.5.3　安全性の結論

臨床診療での投与が予想される患者集団を対象に、GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験に基づきチルゼパチドの安全性を広く検討した。これらの試験には、T2D を有する及び T2D を有しない、肥満症、肥満又は過体重の被験者が含まれた。

GPHZ 試験では、T2D を有しない肥満症被験者 150 例がチルゼパチドを投与された。GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では、T2D を有する及び T2D を有しない、肥満又は過体重の被験者計 2485 例がチルゼパチドを投与され、総曝露期間は 3162.4 人年であった。これら安全性データベースはチルゼパチドの安全性の頑健な評価に十分であると判断された。稀な有害事象及び長期安全性は、継続中の臨床試験及び市販後の医薬品安全監視活動でさらに評価される予定である。

全般的に、成人の肥満又は過体重に対する体重管理のための低カロリー食及び身体活動の増強に対する補助としてのチルゼパチドの安全性プロファイルは、T2D を有する成人でのチルゼパチドの既知の安全性プロファイルと一貫していた。

GLP-1 受容体作動薬と同様に、チルゼパチドでは悪心及び下痢が全体で最も多く認められた有害事象であり、最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象でもあった。悪心、嘔吐、及び下痢（GPHZ 試験では悪心、嘔吐、下痢及び便秘）の発現割合はチルゼパチドの用量漸増期間で高く、維持用量に達した後（すなわち、割り付けられた維持用量に到達後 4 週間以降）は低下した。この結果は、チルゼパチドを 2.5 mg の低用量から開始し、その後 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ緩やかに用量漸増することで、胃腸関連有害事象の忍容性が改善することを支持していた。

チルゼパチドの臨床開発プログラムでは、急性又は慢性膵炎の可能性がある症例を特定して CEC により判定する頑健なプロセスを用いた。GPHZ 試験では、CEC により膵炎と確定された事象は認められなかった。GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では、CEC により確定された急性膵炎の曝露量で調整した発現率は低く（全チルゼパチド群 0.14 例/100 人年、プラセボ群 0.16 例

/100 人年）、プラセボと比較してチルゼパチド投与による膵炎発現リスクの増加は示唆されなかった。チルゼパチド群では、膵酵素の平均値がベースラインから増加した。他の急性膵炎の症状及び徴候を伴わない膵酵素レベルの上昇は急性膵炎の前兆ではなかった。

GPHZ 試験では、いずれの投与群でも膵癌は認められなかった。GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では、チルゼパチドを投与された被験者に膵癌は認められなかった。

GPHZ 試験では、甲状腺髄様癌及び C 細胞過形成は認められなかった。GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では、甲状腺髄様癌及び甲状腺 C 細胞過形成は認められず、投与開始後にカルシトニン値が 50%以上上昇し、絶対値が 35 ng/L 以上であったチルゼパチド群の被験者の評価では、C 細胞悪性腫瘍の発現リスクの増加は示唆されなかった。

その他の注目すべき有害事象での所見は、肥満症、並びに肥満又は過体重に対する体重管理の適応で承認済みの GLP-1 受容体作動薬での所見と同様であった（Saxenda SmPC［国内未承認］、Wegovy SmPC、Wegovy USPI 2023、Saxenda USPI 2023［国内未承認］、ウゴービ添付文書 2023）。

得られたエビデンスは、特定の集団で特定の安全性の配慮が必要であることを裏付けるものではなく、推奨された用法及び用量を、以下の項目に基づいて調整する必要性は認められなかった。

- 年齢
- 性別
- 人種
- 民族
- 体重
- 肝機能障害
- 腎機能障害

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

肥満は、脂肪が異常又は過剰に蓄積し、健康に対してリスクとなりうる状態と定義され（WHO 2021）、エネルギーバランスを制御する正常なメカニズムの乱れによって引き起こされる慢性進行性疾患である。他の慢性代謝性疾患と同様に、これらの障害は遺伝的、発達的、環境的、及び／又は行動的要因に関連している可能性があり、より大きな社会政治的及び文化的背景の影響を受ける可能性がある（Srivastava and Apovian 2018、Kahan and Mehrzad 2020）。

肥満は世界的に急増している課題であり、肥満に関連する疾患の罹患率と死亡率の増加に関連している（Sarma et al. 2021）。WHO は BMI が 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満を過体重、BMI が 30 kg/m^2 以上を肥満と定義している（WHO 2021）。全世界の 5 歳以上で、過体重又は肥満の人口は、2020 年時点で約 26 億人（世界人口の 38%）と推計され、2035 年には 40 億人（世界人口の 51%）に達すると予想されている（World Obesity Federation 2023）。日本では、BMI が 25 kg/m^2 以上の「肥満」に該当する人口が 2800 万人であるとされている（厚生労働省 2020、総務省 2019）。そのうち、健康障害の合併や内臓脂肪蓄積もある「肥満症」に該当する人口は 2300 万人となる（日本総研 2021）。

BMI が増加すると、心血管イベント、糖尿病、筋骨格系障害、一部の癌のリスクが上昇するため、WHO も「Global action plan on physical activity 2018‑2030: more active people for a healthier world」を促進している（WHO 2021）。肥満は日常生活及び生活の質に大きな影響を与え（Poon et al. 2022）、うつ病、不安、及び自殺傾向の増加とも関連している（Luppino et al. 2010、Dutton et al. 2013、Wagner et al. 2013）。近年では、肥満及び過体重が COVID-19 の重症化要因としても注目された。

2.5.6.1.2　現行の治療

既存の治療法では、肥満症、肥満、又は過体重の患者に対するアンメットニーズが満たされていない。肥満症、肥満、又は過体重の患者は、生活習慣改善療法のみでは継続的な減量を達成できないことがしばしばある。生活習慣改善療法により 1 年で 10%の体重減少を達成する患者は一部のみであり（Wing and Hill 2001）、1 年維持できた場合もそれ以後、大多数の患者の体重が徐々に元に戻る（Knowler et al. 2009）。さらに、肥満に関連する健康障害の改善と心血管死亡率の減少には、生活習慣改善療法のみで達成される体重減少を超えた減量がしばしば必要とされる（Wing et al. 2011）。

生活習慣改善療法では改善効果が見られない場合、薬物療法を考慮する対象となる。しかし、これまでは肥満症に対する有効な治療薬が少なかったため、肥満に関連する多くの健康障害を個別に治療せざるを得ない状況が続いていた。現時点で日本では、要指導・一般用医薬品及び漢方薬を除き、サノレックスとウゴービが保険適応を受けているが、薬物療法により臨床的に意義のある健康障害の改善を目指すためには、より高い減量目標の達成を必要とする患者も存在するため、減量による健康障害も含めた改善を目標とする薬物療法の選択肢は未だに少ない。

減量・代謝改善手術は、一部の肥満症又は肥満の患者にとって、大幅かつ持続的な体重減少に効果的な選択肢である。しかし、減量・代謝改善手術の適応範囲は限られており、一定の割合で合併症やリバウンドに対する再手術が行われることもある（第 2.5.1.2.3 項）。

チルゼパチドは、GLP-1 受容体作動薬と同様の安全性プロファイルを有し、減量・代謝改善手術で実現される程度の減量を達成できる可能性があり、肥満症、肥満、又は過体重の患者に対する薬物治療のアンメットメディカルニーズを満たす可能性がある。

2.5.6.2　ベネフィット

肥満症診療ガイドラインの基本的概念として、肥満症治療薬には減量により肥満に起因する複数の健康障害を改善することが求められている。肥満症治療薬の適応及び評価基準に基づき評価し、認められた以下の効果は、チルゼパチド投与によるベネフィットとなり得る。

- 肥満症の治療に必要な体重減少効果
- 肥満に関連する複数の健康障害の改善効果

体重減少

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験でのチルゼパチドの主なベネフィットは、心血管代謝パラメータの改善を伴う、臨床的に意味のある体重減少であった。GPHZ、GPHK、及びGPHL 試験で、主要評価項目である体重のベースラインからの変化率及び 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群と比較して優越性を示した（第 2.5.4.4.3.1.1 項、第 2.5.4.4.3.2 項）。いずれの試験でも、各チルゼパチド群で平均体重はベースライン後早期から減少し、投与 72 週時まで持続した。

T2D の有無にかかわらず、すべてのチルゼパチド群でプラセボ群と比較して、10%及び 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合が有意に高かった。さらに、少なくとも 20%の体重減少を達成した被験者の割合は、GPHZ 試験のチルゼパチド 10 mg 群で約 3 分の 1 及び 15 mg 群で約 3 分の 2、GPHK 試験のチルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群で約 2 分の 1、並びに GPHL 試験のチルゼパチド 15 mg 群で約 3 分の 1 であった。この結果は、現在利用可能な薬物療法よりも複数の健康障害の改善に求められる高い減量目標値を達成した（図 2.7.3.3-3）。この体重減少は、T2D を有しない被験者にとって、減量・代謝改善手術により達成できる減量の程度に近づくものである。

肥満に関連する複数の健康障害の改善

GPHZ 試験の投与 72 週時点で、肥満に関連する健康障害[1]が改善した被験者の割合は、チルゼパチド 10 mg 群（70.00%）及び 15 mg 群（79.69%）でプラセボ群（11.11%）と比較して統計学的に有意に高かった。投与 72 週時点で IGT、高脂血症、及び NAFLD の改善を達成した被験者の割合は、いずれもチルゼパチド 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高かった（第 2.5.4.4.3.4.1 項）。

[1] 各定義は以下のとおり（第 2.7.3.1.1.2 項）。
- IGT：空腹時血糖値又は 0 時間 OGTT 110～125 mg/dL、もしくは 2 時間 OGTT 140～199 mg/dL であり、糖尿病の診断基準を満たさない。日本の糖尿病診療ガイドライン 2019（Araki et al. 2020）で「境界型」として記述される血糖範囲を IGT と定義する。
- 高脂血症：トリグリセリド 150 mg/dL 以上。
- NAFLD：HFF 5%以上。

健康障害の合併及び進展のリスクとなる内臓脂肪の指標である腹囲、内臓脂肪面積の変化を評価する VAT も、臨床的に意味のある改善が認められた（第 2.7.3.2.1.1.4.3 項、第 2.7.3.2.1.1.4.4 項）。

GPHZ 試験では、肥満症の診断に必要な健康障害として肥満症診療ガイドラインに規定されたその他の肥満に関連する健康障害パラメータでも、臨床的に意味のある改善が認められた（第 2.7.3.2.1.1.4 項）。

- 血糖及び HbA1c
- 空腹時インスリン
- 脂質関連パラメータ
- HFF
- 血圧
- 尿酸
- UACR
- eGFR

GPHK 及び GPHL 試験では、チルゼパチドによる体重減少に伴い、腹囲及び以下を含む心血管代謝に関連するパラメータに臨床的に意味のある改善が認められた（第 2.5.4.4.3.4.2 項、第 2.5.4.4.3.4.3 項）。

- 血糖及び HbA1c
- 空腹時インスリン
- 脂質関連パラメータ
- 血圧

GPHK 試験では、1021 例がベースライン時に境界型糖尿病であった。このうち、投与 72 週時に正常血糖に回復した被験者は、チルゼパチド群で 95.2%、プラセボ群 62.0%であった（第 2.5.4.4.3.4.2 項）。

GPHL 試験のチルゼパチド群では、HbA1c が臨床的に意味のある減少を示した。さらに、HbA1c が 7.0%未満、6.5%以下、5.7%未満を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較して臨床的に有意に大きかった（第 2.5.4.4.3.4.3 項）。このことは、本集団の体重減少に加えて重要なベネフィットとなる。

その他のベネフィット：チルゼパチドによる体重管理

GPHM 試験

GPHM 試験では、T2D を有しない、肥満（BMI が 30 kg/m^2 以上）又は過体重（BMI が 27 kg/m^2 以上）で体重に関連する併存疾患を 1 つ以上有し、集中的な生活習慣改善プログラムを実施する 12 週間の導入期間後に 5.0%以上の体重減少を達成した被験者を対象に、チルゼパチド MTD（10 mg 又は 15 mg を週 1 回）を皮下投与したときの体重管理に対する効果をプラセボと比較し評価した。

集中的な生活習慣改善を実施する 12 週間の導入期間後、チルゼパチド MTD 群は、プラセボ群と比較して持続的な体重減少を示した。また、チルゼパチド MTD 群はプラセボ群と比較して、腹囲、血圧、空腹時インスリン、及び脂質関連パラメータの改善を示した（第 2.7.3.2.2.1 項）。

本試験でのチルゼパチドの安全性プロファイルは、T2D を有する患者及び肥満を有する患者を対象とした他の第 3 相試験で得られた結果と一致しており、肥満又は過体重に対する体重管理に対するインクレチン製剤の結果と類似していた（第 2.7.4.5.2.1 項）。

このことから、集中的な生活習慣介入で体重減少した被験者にチルゼパチドの MTD を 72 週間投与することで、重要な追加の体重減少、並びに関連する心血管代謝リスク因子及び HRQoL の改善を安全に達成できることが示唆された。

GPHN 試験

GPHN 試験では、T2D を有しない、肥満（BMI が 30 kg/m^2 以上）又は体重に関連した併存疾患を 1 つ以上有する過体重（BMI が 27 kg/m^2 以上）の被験者を対象に、チルゼパチドを非盲検下で全例に週 1 回皮下投与した 36 週間の導入期間後、チルゼパチド MTD（10 mg 又は 15 mg を週 1 回）の体重減少維持に対する効果をプラセボ（36 週以降からチルゼパチド投与中止）と比較し評価した。

チルゼパチドを 36 週間投与した肥満又は過体重の被験者に対して、継続投与したチルゼパチド MTD 群では、プラセボ群と比較して、持続的な体重減少を達成した。また、チルゼパチド MTD 群ではプラセボ群と比較して、心血管代謝リスク因子及び患者報告アウトカムの改善を示した（第 2.7.3.2.2.2 項）。

肥満又は過体重を有する被験者でのチルゼパチドの安全性プロファイルは、チルゼパチドを非盲検投与した 36 週間の導入期間、並びに二重盲検期間のチルゼパチド MTD 群及びプラセボ群のいずれも、肥満を有する被験者でのチルゼパチド及び GLP-1 受容体作動薬の安全性プロファイルと類似していた（第 2.7.4.5.2.2 項）。

このことから、36 週間のチルゼパチド導入投与期間中に臨床的に意味のある体重減少を達成した被験者に、チルゼパチドの MTD を合計 88 週間持続投与することで、プラセボに切り換えた被験者と比較して更なる体重減少、並びに関連する心血管代謝リスク因子及び HRQoL が改善することが示唆された。また、プラセボに切り換えた被験者の結果との比較は、体重の増加を防ぐためにチルゼパチドによる継続的な治療が必要であることを強調するものである。

ベネフィットに関連するエビデンスの強さ

国内第 3 相 GPHZ 試験の被験者は、日本肥満学会による肥満症診療ガイドラインの定義に基づく肥満症に該当した。また、国際共同第 3 相 GPHK 試験（T2D を有しない）及び GPHL 試験（T2D を有する）の被験者はいずれも肥満又は過体重に該当し、更に様々な併存疾患を有していた。したがって、本承認申請で有効性の主要な評価対象とした 3 試験の対象集団は、実臨床でチルゼパチドによる治療の対象となり得る多様な健康障害の特性を持つ被験者集団であった。

いずれの試験でも概して試験又は治験薬の投与を完了した被験者の割合は高く（表 2.5.4-2）、主要評価時点での欠損値は少なかったため、各試験の目的を十分評価できると考えた。

チルゼパチドの主なベネフィットは、身体的側面のコンポーネントサマリースコア及び精神的側面のコンポーネントサマリースコア（SF-36v2 及び IWQOL-Lite-CT）の改善からも一貫して示された。これらの健康的側面は患者にとって重要であり、肥満と関連していることが示されている（Poon et al. 2022）。さらに、PGIS-身体機能評価でベースライン時に身体機能に制限のある被験者の部分集団では、身体機能の大きな改善が認められた。

ベネフィットに関連するエビデンスの限界と不確実性

- 18 歳未満の患者のデータはない。

2.5.6.3　リスク

臨床診療での投与が予想される患者集団を対象に、GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験に基づきチルゼパチドの安全性を広く検討した。これらの試験には、T2D を有する及び T2D を有しない、肥満症、肥満、又は過体重の被験者が含まれた。

全般的に、GPHZ 試験、並びに GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）で実証された安全性プロファイルは、以下と類似又は一貫していた。

- 肥満又は過体重に対する体重管理に対して承認されたインクレチン関連薬で既知の安全性プロファイル
- T2D を有する成人でのチルゼパチドの既知の安全性プロファイル

チルゼパチドの既知の安全性プロファイルと現在市販されているインクレチン関連薬での対象患者集団の肥満又は過体重に対する体重管理に対する治療法、チルゼパチドの作用機序、並びに肥満症及び肥満又は過体重の被験者に関連する安全性のリスクに基づき、主要なリスクを決定する際には主に以下を含む多くの安全性事項を検討した。

- 胃腸関連有害事象
- 胆嚢障害
- 大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為
- 膵外分泌の安全性
- 心血管系の安全性
- 甲状腺関連の安全性
- 過敏症反応及び注射部位反応関連事象

重篤性、予測可能性、予防可能性、可逆性、及び個々の患者と公衆衛生への影響の観点から、チルゼパチドのベネフィット・リスクバランスに影響を与える可能性が高いリスクとして、急性膵炎が挙げられる。また、チルゼパチドの投与中止に至った有害事象として多かった胃腸障害、非臨床試験の所見や GLP-1 受容体作動薬の添付文書で注意喚起されている甲状腺 C 細胞腫瘍、及び肥満を有する人や、肥満外科手術又は減量食による急激な体重減少によりリスクが増加すると言われている胆嚢障害について、以下で詳述する。

急性膵炎

急性膵炎は、他のインクレチン関連薬でも認められること、突然発症し急速に重症化して迅速な介入が必要になる可能性があることから、医薬品リスク管理計画書では「重要な潜在的リスク」に設定されている。

GPHZ 試験では、CEC により膵炎と確定された事象は認められなかった。GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では、CEC により確定された急性膵炎の曝露量で調整した発現率は低く（全チルゼパチド群 0.14 例/100 人年、プラセボ群 0.16 例/100 人年）、プラセボと比較してチルゼパチド投与による膵炎発現リスクの上昇は示唆されなかった。慢性膵炎又は不明（決定不能）の症例はなく、高度、又は重症で急を要する症例もなかった。急性膵炎の発現リスクは、ウゴービの米国の添付文書では 0.2 例/100 人年と報告されており、GLP-1 受容体作動薬で報告されたものと同程度であった。

チルゼパチド群では膵酵素レベルのベースラインからの上昇が認められたが、急性膵炎の他の徴候や症状を伴わない膵酵素の上昇は急性膵炎の前兆ではなかった。

胃腸関連有害事象

チルゼパチドの臨床試験で発現割合が高い有害事象の大多数は、SOC「胃腸障害」であった。これらの事象は、用量漸増期間中に発現割合が高く、重症度はほとんどが軽度から中等度であった。治験薬の投与中止に至った胃腸関連有害事象は GPHZ 試験のチルゼパチド群で 4.1%（10 mg 群）及び 6.5%（15 mg 群）であり、GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）の全チルゼパチド群で 5%未満であった。

GPHZ 試験では、脱水関連の TEAE は認められなかった。GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では、全チルゼパチド群（0.52%）での脱水関連の TEAE の発現割合は低く、3 例で重篤な脱水関連の TEAE が発現した。脱水関連の TEAE が認められた被験者の約半数は胃腸関連の TEAE と時間的な関連性がなく、数例は他のリスクファクター（急性感染症及び既存の腎臓病など）を有していた。

臨床試験では、段階的な用量漸増、食事指導、用量変更、及び対症療法としての薬物療法を実施することで、胃腸障害を効果的に管理可能であった。実臨床下でも、これらの緩和策を適用できる可能性がある。さらに、GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験で治験実施計画書に基づき実施した用量の漸増とは対照的に、胃腸関連有害事象の起こり得る合併症を最小限に抑制するため、実臨床下では個々の患者ニーズと忍容性に基づいて用量を漸増し、維持用量を設定することができる。急性腎不全を含む腎機能の低下を引き起こす可能性のある脱水症状の発現割合は臨床試験では低かったものの、実臨床下では依然として発現する可能性がある。

甲状腺 C 細胞腫瘍

甲状腺 C 細胞腫瘍は、発がん性試験でチルゼパチド及び持続性 GLP-1 受容体作動薬を用いたげっ歯類で観察された事象に基づき、医薬品リスク管理計画での重要な潜在的リスクとした。

GPHZ 試験、GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では、甲状腺髄様癌及び C 細胞過形成の TEAE は認められなかった。他の GLP-1 受容体作動薬でも、これまでにげっ歯類で観察された影響がヒトにも認められるという臨床データはない。したがって、GLP-1 受容体作動薬全体の臨床

データを考慮すると、現時点では、甲状腺 C 細胞疾患の原因がチルゼパチドとするエビデンスは乏しい。

胆嚢障害

T2D を対象とした臨床試験で、チルゼパチド投与による急性胆道系疾患のリスク上昇は示されていないが、GLP-1 受容体作動薬の胆嚢収縮抑制作用等の薬理機序から、胆石形成が促進され、胆嚢炎や胆管炎等の急性胆道系疾患が引き起こされる可能性があること、及び GLP-1 受容体作動薬で市販後に急性胆道系疾患関連の副作用報告があることから、重要な潜在的リスクに設定されている。

GPHZ 試験では胆石症がチルゼパチド 15 mg 群の 1 例に認められた。GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では、胆嚢障害関連の TEAE は全チルゼパチド群の 1.97%、プラセボ群の 1.69%に認められ、胆石症の発現割合は投与群間で同程度であり（全チルゼパチド群：1.09%、プラセボ群：1.06%）、胆嚢炎及び急性胆嚢炎の発現割合は低かった（全チルゼパチド群［0.68%］、プラセボ群［0.21%］）。

高度又は重篤な胆嚢障害関連の TEAE は GPHZ 試験では認められず、GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では、全チルゼパチド群の 1.13%、プラセボ群の 0.85%に認められ、最も発現割合の高い高度又は重篤な胆嚢障害関連の TEAE は、全チルゼパチド群では胆石症、急性胆嚢炎、及び胆嚢炎であった。

リスクに関連するエビデンスの強さ

肥満症、肥満又は過体重に対する体重管理でのチルゼパチドの安全性プロファイルの評価には、GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験に参加したチルゼパチド群の 2635 例のデータを用いた。総曝露期間は GPHZ 試験のチルゼパチド 10 mg 群で 89.45 人年、チルゼパチド 15 mg 群で 99.08 人年であり、GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では 3162.4 人年であった。このことから、チルゼパチドへの曝露は十分であると考える。

被験者は、主要評価時点まで治験薬の投与を継続できるかどうかにかかわらず、試験を継続することが奨励された。その結果、試験を完了した被験者の割合は高かった（表 2.5.4-2）。

リスクに関連するエビデンスの限界と不確実性

治験実施計画書の除外基準に該当するため、以下の患者に関するデータはない。

- 急性又は慢性膵炎の既往を有する
- 臨床的に問題となる胃排出異常（例：重度の糖尿病性胃不全麻痺又は胃幽門閉塞）を有する
- 重大な活動性又は不安定な大うつ病性障害、又はその他の重度の精神障害の既往を有する

実施した臨床試験の期間を考慮すると、悪性腫瘍などの潜伏期間の長い事象の特定には限界がある。

妊娠中又は授乳中の女性は臨床試験から除外された。一部の女性は臨床試験実施中に妊娠したが（第 2.7.4.5.6 項）、この集団に関するデータは限られている。

リスク管理

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

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

全世界の 5 歳以上で、過体重又は肥満の人口は、2020 年時点で約 26 億人（世界人口の 38%）と推計され、2035 年には 40 億人（世界人口の 51%）に達すると予想されている（World Obesity Federation 2023）。5%以上の体重減少は心血管代謝性疾患の改善に基づく臨床的に意味のある有効性の目標値と考えられている（ACC 2014）。臨床診療では、治療目標として、より高いレベルの体重減少が望まれることがある。肥満症に合併する特定の健康障害の改善を目的として、様々な減量目標が推奨されている（Garvey et al. 2016）。この目標は、例えば境界型糖尿病で 10%、T2D、脂質異常症、又は高血圧で 5～15%、多嚢胞性卵巣症候群で 5～15%以上、睡眠時無呼吸症候群で 7～11%以上、逆流性食道炎又は変形性関節症で 10%以上、脂肪肝で 5%以上、脂肪性肝炎で 10～40%とされる。これらは追加の臨床的ベネフィットをもたらし（Ryan and Yockey 2017）、肥満に関連する合併症の改善に必要とされる可能性がある（Garvey et al. 2016）。

肥満を有する多くの人は、肥満に関連する疾患の罹患率と死亡率を大幅に改善するために必要な程度の減量、例えば、減量・代謝改善手術後に達成される程度の減量には至っておらず、日本でも肥満症患者に対して同様の懸念がある。適切な体重減少の達成による肥満に起因した健康障害を一挙に改善させる肥満症治療薬に対するニーズは高く、新たな治療薬の確立が期待されている。

チルゼパチドによる新規作用機序の有用性

チルゼパチドはインクレチン関連薬であり、GIP 受容体及び GLP-1 受容体の両方でアゴニストとして機能し、食事及びカロリー摂取量を減少させる。GIP と GLP-1 の既知の生理学と薬理学に基づき、両受容体へのシグナル伝達は、選択的 GLP-1 受容体作動薬以上に炭水化物及び脂質代謝、並びに体重のコントロールを改善すると予想される（Coskun et al. 2018）。

これまで、GIP は脂肪細胞の活性に関連する肥満因子として報告されていたが、生理学的レベルを超える GIP 濃度に関する GIP 受容体拮抗作用の可能性は、依然として議論の余地がある（Samms et al. 2021、Campbell 2021）。

一方で、チルゼパチドは GIP を介して脂肪細胞へ影響することが非臨床試験で認められており、ヒト脂肪細胞で脂肪分解を促進し（第 2.6.2.2.1.2 項）、DIO マウスモデルで fat utilization を増加させ、その作用は GIP 受容体アンタゴニストにより抑制されたと報告されている（第 2.6.2.2.2.5 項）。

非臨床の in vivo 実験の結果（第 2.6.2.2.2 項）から得られた GIP 受容体の末梢性の脂肪組織での脂質調節によるエネルギーバランスへの影響、中枢性の食欲制御及び制吐作用、及び非臨床 in vitro 試験による EC_{50} から推測できる GIP の生理学的レベル（Yamane et al. 2012）を超える薬理学

的なチルゼパチドのフリー体薬物濃度域が、生体の GIP 受容体結合部位で達成できていると推定される。

既存の GLP-1 受容体作動薬と比較した有用性

既存の GLP-1 受容体作動薬との直接比較試験は完了しておらず、解釈に限界があるものの、公表されている臨床試験の結果を参考とした場合、チルゼパチドでは既存の GLP-1 受容体作動薬と比較して、日本肥満学会が肥満症治療薬に求める臨床的に意味のある内臓脂肪の減少や複数の健康障害の改善が期待できる高い体重低下効果が認められた（Wilding et al. 2021、Davies et al. 2021、Kadowaki et al. 2022、le Roux et al. 2023）。

チルゼパチドによる体重減少作用には、食欲及びカロリー摂取量の低下が関与していると考えられる。肥満又は過体重被験者を対象とした GPHH 試験では、カロリー摂取量のベースラインからの変化量及び食欲は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した（第 2.7.2.2.1.6 項）。また、肥満被験者を対象とした GPGU 試験では、脂質酸化率の平均変化量は、チルゼパチド群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に増加した（第 2.7.2.2.1.5 項）。チルゼパチドが脂肪組織からの脂肪分解を促進し、更にエネルギー消費での脂肪の利用割合を増加させたことが、チルゼパチド投与による顕著な体重低下作用と関連しており、そのメカニズムに GIP 受容体アゴニスト作用が関与していると考えられる。

第 3 相試験に基づくベネフィット・リスク評価

チルゼパチドは、体重減少に対する優れた有効性を実証し、長期的な心血管代謝リスク因子に関連するさまざまな指標に意義のある影響を与えた。GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験で、体重のベースラインからの変化率と 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群と比較して優越性を示した。T2D の有無にかかわらず、すべてのチルゼパチド群では、プラセボ群と比較して、10%、15%以上の体重減少を達成した被験者の割合が有意に高かった。さらに、チルゼパチド群で少なくとも 20%の体重減少を達成した被験者の割合は GPHZ 試験のチルゼパチド 10 mg 群で約 3 分の 1 及び 15 mg 群で約 3 分の 2、GPHK 試験のチルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群で約 2 分の 1、並びに GPHL 試験のチルゼパチド 15 mg 群で約 3 分の 1 であり、高い減量目標値を達成した。また、T2D を有する GPHL 試験のチルゼパチド群では、HbA1c が臨床的に意味のある減少を示した。このことは、肥満症に合併する特定の健康障害の改善を目的として推奨されている様々な減量目標に基づき（Garvey et al. 2016）、肥満症に合併する特定の健康障害を複数改善できることを示唆している。

チルゼパチドの安全性及び忍容性のプロファイルは、目標とする効能又は効果に該当する患者集団を対象に、チルゼパチドを最大 72 週間投与し検討した。これまでに得られている GLP-1 受容体作動薬のデータから予想されたように、チルゼパチドの臨床試験で発現割合が高い有害事象の大多数は、胃腸関連有害事象であった。CEC で確定された急性膵炎の症例は少なく、プラセボ群とチルゼパチド群で同程度であった。類薬の GLP-1 受容体作動薬による急性膵炎のリスクは医療現場では良く知られており、現在 T2D で行っている医薬品安全性監視活動を通じての情報収集、及び添付文書などでの注意喚起を引き続き行うことで管理可能であると考える。

このように、チルゼパチドは、肥満症、肥満、又は過体重の様々な臨床的症状を呈する被験者集団に対して、臨床的に意味のある体重減少をもたらし、肥満症の治療に対して承認されているインクレチン関連薬と同様の安全性プロファイルを有していることが示された。主要及び副次的なベネフィットが、すべての安全性事象の包括的な評価に基づくリスクを上回ることから、チルゼパチドは日本人肥満症患者にとって意味のある治療選択肢となり得る。

チルゼパチド投与による GIP 及び GLP-1 受容体の活性化に伴う血糖降下作用に加え、チルゼパチドの顕著な体重減少作用は、異所性脂肪の中でも特に内臓脂肪の減少による将来の健康障害発症リスクの低下に加え、肝臓での過剰なリポタンパク産生、トリグリセリドを多く含むリポタンパクの代謝改善による NAFLD を含む肝疾患の改善、循環器系疾患の発症に大きな影響を及ぼす糖尿病、高血圧症、脂質異常症など、さらには体重や異所性脂肪の増加に伴い悪化、進展する変形性膝関節症や閉塞性睡眠時無呼吸症など肥満症に関連する健康障害の改善に有効であることが期待される（日本肥満学会 2022）。

2.5.6.5　目標とする効能又は効果

申請時の目標とする効能又は効果は、以下のとおりである。

- 肥満症
    - ただし、耐糖能障害（2 型糖尿病、耐糖能異常等）、脂質異常症又は非アルコール性脂肪性肝疾患のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。
        - BMI が 27 kg/m^2 以上であり、2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する
        - BMI が 35 kg/m^2 以上

本効能又は効果でのチルゼパチドの投与は、以下の理由により適切と考えている。

肥満症診療ガイドラインに規定される 11 の健康障害は、内臓脂肪蓄積に起因あるいは関連する疾患として選定されており、減量による内臓脂肪の減少によって複数の疾患が一挙に改善するというエビデンスに基づいている（日本肥満学会 2022）。

肥満症の薬物治療では、体重減少により複数の健康障害を一挙に解決することが求められる。特に肥満に起因する糖尿病、脂質異常症、高血圧、NAFLD、及び高尿酸血症などの疾患を個々別々に治療するのではなく、減量によってそれらを一挙に改善させることを推奨するものである。

肥満症診療ガイドラインの肥満症治療薬の適応及び評価基準では、体重減少作用を主要評価項目としたうえで、副次評価項目として肥満に起因する合併症の改善率（検査値など）、又は合併症を有する患者数の減少など、肥満に関連する健康障害を改善することが重要視されている。

GPHZ 試験では、チルゼパチドの主要評価項目である体重減少効果と共に、副次評価項目で体重減少による健康障害の改善効果を明確に評価するために、チルゼパチドによる第 2 相試験の結果に基づき IGT、高脂血症、及び NAFLD の 3 疾患に絞った組み入れ基準と改善効果の評価を採用した。このことは、肥満症診療ガイドラインの肥満症治療薬の概念、特に日本では副次評価項目を重要視しており、健康障害を有する患者数の減少を副次評価項目として検証する点に適合している。被験者の登録時に、肥満に関連する健康障害の併存状況を eCRF で収集した。ベースライン時には、肥満症の診断に必要な 11 の健康障害のうち、10 種類の健康障害を持つ被験者が組

み入れられていた。高血圧、高尿酸血症、肥満腎臓病などは、その改善状況を検査値により評価できる。一方で、11 の健康障害の一つである脳梗塞・一過性脳虚血発作の既往歴を有する被験者は、試験実施時の除外基準及び疾患の特異性の観点から試験に登録されなかったが、病因が近似している心血管系疾患を併存する被験者、又は脳血管系疾患のリスク因子となる一部の健康障害（IGT、高血圧、脂質異常症など）を有する被験者が登録されている。減量によりその予防や病態改善が期待できるというエビデンスが一定程度以上蓄積されているものを診断に必要な健康障害として定義していることからも、GPHZ 試験で広く十分に肥満症の健康障害を有する被験者を評価できると考える。

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験で、主要評価項目である体重のベースラインからの変化率及び 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してチルゼパチド群で優越性を示した。また、GPHZ 試験で肥満に関連する健康障害（IGT、高脂血症、及び NAFLD）が改善した被験者の割合はプラセボ群と比較してチルゼパチド群で統計学的に有意に高く、チルゼパチド投与による健康障害の改善が認められた。

さらに、GPHZ 試験では高血圧、高尿酸血症、腎臓病などの肥満に関連する複数の健康障害が、臨床検査値などの客観的指標に基づいて改善したことが確認された。加えて、将来的に健康障害の合併リスクとなる内臓脂肪蓄積にも影響を与えうる点が明らかとなった。これらのエビデンスは、日本肥満学会が肥満症治療薬に求める、安全に減量を加速させることにより肥満に起因する複数の健康障害の改善と肥満症治療における他剤併用の抑制と一貫するもので、チルゼパチドが肥満症治療、特に 11 の健康障害の改善に広く有効であることを支持するものと考えられた。

類薬であるウゴービは、日本肥満学会のガイドラインに則り、PMDA と相談の結果に基づき治験を実施し、肥満症を効能又は効果として承認された日本初の GLP-1 受容体作動薬である。肥満症診療ガイドラインに規定された、肥満症又は高度肥満症の患者に対する薬物療法に必要な健康障害の種類及び併存数を考慮して、組み入れ基準の高血圧、脂質異常症、及び T2D の 3 疾患のいずれかが肥満症に関連する健康障害として含まれており、その改善効果を臨床検査値で示している。GPHZ 試験では、肥満症診療ガイドラインの基準案に記載されている副次評価項目をより重要視して、選択基準である 3 つの健康障害に対するチルゼパチドの効果を精緻に確認した。したがって、チルゼパチドもウゴービの効能又は効果、及びチルゼパチドで実施したこれまでの臨床試験の肥満に関連する健康障害を持つ患者背景、及び客観的指標による健康障害の改善効果を踏まえ、組み入れ基準の 3 疾患である耐糖能障害、脂質異常症、及び NAFLD のいずれかを併存していれば、2 つ目の健康障害の種類は肥満症診療ガイドラインに規定されたその他の健康障害から選択するという同様の効能又は効果が肥満症診療ガイドラインに基づき適切と考える。

一方、チルゼパチドの投与対象として適切な効能又は効果で規定する健康障害について PMDA と協議し、以下のとおり効能又は効果を再検討した。

「肥満」はメタボリックドミノの上流に位置し、糖尿病や脂質異常症をはじめとした代謝性疾患や、それらを基盤として発症する冠動脈疾患や脳血管疾患等の肥満に関連する健康障害の発症及び進展を助長させる因子となる。効能又は効果で規定する健康障害は、薬剤の有効性及び安全性プロファイルに応じて選定することが科学的に適切と考える。一方で、肥満症自体に薬剤介入することの臨床的意義を明確にする必要があるとも考える。したがって、IGT 及び NAFLD は、

薬剤介入に一定の科学的及び臨床的意義はあると考えるものの、現時点では薬剤介入の臨床的意義が診療ガイドライン等で確立している状況ではないことを考慮し、効能又は効果で規定する健康障害には含めないこととする。

高血圧について、GPHZ 試験では 53.3%、GPHK 試験では 32.0%、GPHL 試験では 66.6%の高血圧を有する被験者が組み入れられており、すべての試験でプラセボ群と比較してチルゼパチド群で収縮期血圧及び拡張期血圧の改善が認められた。高血圧は心血管系疾患の代表的な危険因子で、生命予後や健康寿命を保つために肥満症に合併する高血圧症の治療及び管理は重要であり、体重減少は降圧の主要な治療法であることから、高血圧を効能又は効果で規定する健康障害に含めることは適切と考える。

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験には一定の割合で脂質異常症を有する被験者が組み入れられており、試験ごとに各脂質パラメータで改善傾向が認められたことから、脂質異常症を効能又は効果で規定する健康障害に含めることは適切と考える。また、GPHL 試験では T2D を有する肥満の被験者に対するチルゼパチド投与により、臨床的に意味のある減量と HbA1c の減少を示したことから、T2D を効能又は効果で規定する健康障害に含めることは適切と考える。

以上より、チルゼパチドの投与対象として目標とする効能又は効果は以下のとおりとする。

- 肥満症
    - ただし、高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。
        - BMI が 27 kg/m^2 以上であり、2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する
        - BMI が 35 kg/m^2 以上

本効能又は効果により、肥満症で苦しむより多くの患者に治療機会が提供され、市販後に臨床現場での混乱が少なくなると考える。

2.5.7　参考文献

参考文献	文献添付の有無
[ACC] American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Obesity Expert Panel. Executive summary: guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society published by the Obesity Society and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Based on a systematic review from the Obesity Expert Panel, 2013. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(suppl 2):S5-S39. https://doi.org/10.1002/oby.20821	有
Accardi R, Delle Fave A, Ronchi S, et al. The role of quality of life instruments in obesity management: review. *Bariatr Surg Pract Patient Care.* 2017;12(4):145-152. https://doi.org/10.1089/bari.2017.0015	有
[ADA] American Diabetes Association. 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2022;45(suppl 1):S113-S124. https://doi.org/10.2337/dc22-S008	有
Adriaenssens AE, Biggs EK, Darwish T, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor-expressing cells in the hypothalamus regulate food intake. *Cell Metab.* 2019;30(5):987-996. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.07.013	有
Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized, controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(2):330-342. https://doi.org/10.1038/oby.2011.330	有
Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(7):390-403. https://doi.org/10.1038/s41574-018-0016-2	有
Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(5):935-943. https://doi.org/10.1002/oby.20309	有
Araki E, Goto A, Kondo T, et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2019. *J Diabetes Investig.* 2020;11(4):1020-1076. https://doi.org/10.1111/jdi.13306	有
Arias E, Tejada-Vera B, Kochanek KD, Ahmad FB. Provisional life expectancy estimates for 2021. *Vital Statistics Rapid Release.* Report Number 23. August 2022. Accessed October 18, 2022. https://www.cdc.gov/nchs/data/vsrr/vsrr023.pdf	有
Aune D, Norat T, Vatten LJ. Body mass index, abdominal fatness and the risk of gallbladder disease. *Eur J Epidemiol.* 2015;30(9):1009-1019. https://doi.org/10.1007/s10654-015-0081-y	有
Azoulay L. Incretin-based drugs and adverse pancreatic events: almost a decade later and uncertainty remains. *Diabetes Care.* 2015;38(6):951-953. https://doi.org/10.2337/dc15-0347	有
Azuma K, Kadowaki T, Cetinel C, et al. Higher liver fat content among Japanese in Japan compared with non-Hispanic whites in the United States. *Metabolism.* 2009;58(8):1200-1207. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.03.021	有
Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007;132(6):2131-2157. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.054	有
Barazzoni R, Bischoff S, Boirie Y, et al. Sarcopenic obesity: time to meet the challenge. *Obes Facts.* 2018;11(4):294-305. https://doi.org/10.1159/000490361	有
Borner T, Geisler CE, Fortin SM, et al. GIP receptor agonism attenuates GLP-1 receptor agonist–induced nausea and emesis in preclinical models. *Diabetes.* 2021;70(11):2545-2553. https://doi.org/10.2337/db21-0459	有
Campbell JE. Targeting the GIPR for obesity: To agonize or antagonize? Potential mechanisms. *Mol Metab.* 2021;46:101139. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101139	有
Castaneda D, Popov VB, Wander P, Thompson CC. Risk of suicide and self-harm is increased after bariatric surgery-a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg.* 2019;29(1):322-333. https://doi.org/10.1007/s11695-018-3493-4	有
Cava E, Yeat NC, Mittendorfer B. Preserving healthy muscle during weight loss. *Adv Nutr.* 2017;8(3):511-519. https://doi.org/10.3945/an.116.014506	有
Coskun T, Sloop KW, Loghin C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of	有

参考文献	文献添付の有無
concept. *Mol Metab.* 2018;18:3-14. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.09.009	
Costa A, Ai M, Nunn N, et al. Anorectic and aversive effects of GLP-1 receptor agonism are mediated by brainstem cholecystokinin neurons, and modulated by GIP receptor activation. *Mol Metab.* 2022;55:101407. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101407	有
Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(7):687-699. https://doi.org/10.1001/jama.2015.9676	有
Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10278):971-984. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00213-0	有
Drucker DJ. The ascending GLP-1 road from clinical safety to reduction of cardiovascular complications. *Diabetes.* 2018;67(9):1710-1719. https://doi.org/10.2337/dbi18-0008	有
Dutton GR, Bodell LP, Smith AR, Joiner TE. Examination of the relationship between obesity and suicidal ideation. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(9):1282-1286. https://doi.org/10.1038/ijo.2012.224	有
Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs - FDA and EMA assessment. *N Engl J Med.* 2014;370(9):794-797. https://doi.org/10.1056/NEJMp1314078	有
[EMA] European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management. 2016. Published June 23, 2016. Accessed October 07, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-medicinal-products-used-weight-management-revision-1_en.pdf	無
[FDA] United States Food and Drug Administration. Guidance for industry. Developing products for weight management. Draft guidance. Rev.1. Published February 2007. Accessed November 06, 2023. https://www.fda.gov/media/71252/download	無
Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377(9774):1341-1352. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60205-5	有
Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al.; Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract.* 2016;22(Suppl 3):1-203. https://doi.org/10.4158/EP161365.GL	有
Garvey WT. New horizons. A new paradigm for treating to target with second-generation obesity medications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(4):e1339-e1347. https://doi.org/10.1210/clinem/dgab848	有
Gill TP. Cardiovascular risk in the Asia–Pacific region from a nutrition and metabolic point of view: abdominal obesity. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2001;10(2):85-89. https://doi.org/10.1111/j.1440-6047.2001.00231.x	有
Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1992;16(6):397-415.	有
Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al.; COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376(9741):595-605. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60888-4	有
Hall KD. Metabolic adaptations to weight loss. *Obesity (Silver Spring).* 2018;26(5):790-791. https://doi.org/10.1002/oby.22189	有
He L, Wang J, Ping F, et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonist use with risk of gallbladder and biliary diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med.* 2022;182(5):513-519. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0338	有
Heise T, De Vries H, Coskun T, et al. 338-OR: Tirzepatide reduces appetite, energy intake, and fat mass in people with T2D [abstract]. *Diabetes.* 2022;71(suppl 1):338-OR.	有

参考文献	文献添付の有無
https://doi.org/10.2337/db22-338-OR	
Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1228-1239. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612917	有
Holt RIG, de Groot M, Golden SH. Diabetes and depression. *Curr Diab Rep.* 2014;14(6):491. https://doi.org/10.1007/s11892-014-0491-3	有
[ICH] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline. The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions. E1. Step 4. Published October 27, 1994. Accessed December 21, 2023. https://database.ich.org/sites/default/files/E1_Guideline.pdf	無
Iwabu M, Yamauchi T, Shimomura I, et al. Perceptions, attitudes and barriers to obesity management: Japanese data from the ACTION-IO study. *J Diabetes Investig.* 2021;12(5):845-858. https://doi.org/10.1111/jdi.13427	有
Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, et al. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(10):1051-1065. https://doi.org/10.2165/00003088-200544100-00004	有
Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, et al.; LEAD-2 and LEAD-3 Study Groups. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(12):1163-1172. https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01158.x	有
Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, et al. Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(3):193-206. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00008-0	有
Kahan LG, Mehrzad R. Chapter 10 - Environmental factors related to the obesity epidemic. In: Mehrzad R, editor. *Obesity.* Elsevier; 2020:p 117-139. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818839-2.00010-7	有
Kanazawa M, Yoshiike N, Osaka T, et al. Criteria and classification of obesity in Japan and Asia-Oceania. *World Rev Nutr Diet.* 2005;94:1-12.	有
Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009;374(9702):1677-1686. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61457-4	有
Kolotkin RL, Andersen JR. A systematic review of reviews: exploring the relationship between obesity, weight loss and health-related quality of life. *Clin Obes.* 2017;7(5):273-289. https://doi.org/10.1111/cob.12203	有
Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C; World Kidney Day Steering Committee. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Am J Nephrol.* 2017;45(3):283-291. https://doi.org/10.1159/000458467	有
Kulovitz MG, Kolkmeyer D, Conn CA, et al. Medical weight loss versus bariatric surgery: does method affect body composition and weight maintenance after 15% reduction in body weight? *Nutrition.* 2014;30(1):49-54. https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.06.008	有
le Roux CW, Hankosky ER, Wang D, et al. Tirzepatide 10 and 15 mg compared with semaglutide 2.4 mg for the treatment of obesity: An indirect treatment comparison. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(9):2626-2633. https://doi.org/10.1111/dom.15148	有
Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med.* 1995;332(10):621-628. https://doi.org/10.1056/NEJM199503093321001	有
Lorenz M, Lawson F, Owens D, et al. Differential effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on heart rate. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):6. https://doi.org/10.1186/s12933-016-0490-6	有
Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(3):220-229.	有

参考文献	文献添付の有無
https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.2	
Manatsathit W, Leelasinjaroen P, Al-Hamid H, et al. The incidence of cholelithiasis after sleeve gastrectomy and its association with weight loss: A two-centre retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2016;30:13-18. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.03.060	有
Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016a;375(19):1834-1844. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141	有
Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016b;375(4):311-322. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827	有
Min T, Bain SC. The role of tirzepatide, dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in the management of type 2 diabetes: the SURPASS clinical trials. *Diabetes Ther.* 2021;12(1):143-157. https://doi.org/10.1007/s13300-020-00981-0	有
Mounjaro [package insert]. Indianapolis, Indiana: Eli Lilly and Company; 2023. Accessed December 5, 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215866Orig1s002s006lbl.pdf	無
Mounjaro [summary of product characteristics]. Utrecht, The Netherlands: Eli Lilly Nederland B.V. Accessed December 5, 2023. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220915156773/anx_156773_en.pdf	無
Mroz PA, Finan B, Gelfanov V, et al. Optimized GIP analogs promote body weight lowering in mice through GIPR agonism not antagonism. *Mol Metab.* 2019;20:51-62. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.12.001	有
Muramoto A, Matsushita M, Kato A, et al. Three percent weight reduction is the minimum requirement to improve health hazards in obese and overweight people in Japan. *Obes Res Clin Pract.* 2014;8(5):e466-e475. https://doi.org/10.1016/j.orcp.2013.10.003	有
Nauck MA, Frossard J-L, Barkin JS, et al. Assessment of pancreas safety in the development program of once-weekly GLP-1 receptor agonist dulaglutide. *Diabetes Care.* 2017;40(5):647-654. https://doi.org/10.2337/dc16-0984	有
Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(Suppl 3):5-29. https://doi.org/10.1111/dom.14496	有
Ozempic [package insert]. Plainsboro, New Jersey. Novo Nordisk A/S; 2023. Accessed December 5, 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/209637s020s021lbl.pdf	無
Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med.* 2015;373(1):11-22. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892	有
Poon JL, Marshall C, Johnson C, et al. A qualitative study to examine meaningful change in physical function associated with weight-loss [published online July 22, 2022]. *Qual Life Res.* https://doi.org/10.1007/s11136-022-03191-2	有
Pownall HJ, Schwartz AV, Bray GA, et al.; Look AHEAD Research Group. Changes in regional body composition over 8 years in a randomized lifestyle trial: the look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(9):1899-1905. https://doi.org/10.1002/oby.21577	有
Ravussin E, Burnand B, Schutz Y, Jéquier E. Energy expenditure before and during energy restriction in obese patients. *Am J Clin Nutr.* 1985;41(4):753-759. https://doi.org/10.1093/ajcn/41.4.753	有
Ryan DH, Yockey SR. Weight loss and improvement in comorbidity: differences at 5%, 10%, 15%, and over. *Curr Obes Rep.* 2017;6(2):187-194. https://doi.org/10.1007/s13679-017-0262-y	有
Samms RJ, Sloop KW, Gribble FM, et al. GIPR Function in the Central Nervous System: Implications and Novel Perspectives for GIP-Based Therapies in Treating Metabolic Disorders. *Diabetes.* 2021;70(9):1938-1944. https://doi.org/10.2337/dbi21-0002	有
Samms RJ, Cosgrove R, Snider BM, et al. GIPR agonism inhibits PYY-induced nausea-like behavior. *Diabetes.* 2022;71(7):1410-1423. https://doi.org/10.2337/db21-0848	有

参考文献	文献添付の有無
Sarma S, Sockalingam S, Dash S. Obesity as a multisystem disease: trends in obesity rates and obesity-related complications. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(Suppl 1):3-16. https://doi.org/10.1111/dom.14290	有
Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med.* 2022;28(3):591-598. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01707-4	有
Saxenda [package insert]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk, Inc.; 2023. Accessed December 5, 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/206321s016lbl.pdf	無
Saxenda [summary of product characteristics]. Bagsvaerd, Denmark: Novo Nordisk A/S. Accessed December 5, 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_en.pdf	無
Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(17):1567-1576. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200225	有
Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al.; STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes - 5-year outcomes. *N Engl J Med.* 2017;376(7):641-651. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600869	有
Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA.* 2012;307(1):56-65. https://doi.org/10.1001/jama.2011.1914	有
Srivastava G, Apovian C. Current pharmacotherapy for obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(1):12-24. https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.122	有
Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani MLM, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Amylase, lipase, and acute pancreatitis in people with type 2 diabetes treated with liraglutide: results from the LEADER randomized trial. *Diabetes Care.* 2017;40(7):966-972. https://doi.org/10.2337/dc16-2747	有
Stokes CS, Lammert F. Excess body weight and gallstone disease. *Visc Med.* 2021;37(4):254-260. https://doi.org/10.1159/000516418	有
Suarez EA, Koro CE, Christian JB, et al. Incretin-mimetic therapies and pancreatic disease: a review of observational data. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(12):2471-2481. https://doi.org/10.1185/03007995.2014.960515	有
Sun F, Wu S, Guo S, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;110(1):26-37. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.07.015	有
Thomsen RW, Pedersen L, Møller N, et al. Incretin-based therapy and risk of acute pancreatitis: a nationwide population-based case-control study. *Diabetes Care.* 2015;38(6):1089-1098. https://doi.org/10.2337/dc13-2983	有
Trulicity [package insert]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; 2022. Accessed December 5, 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125469s051lbl.pdf	無
Turton MD, O'Shea D, Gunn I, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature.* 1996;379(6560):69-72. https://doi.org/10.1038/379069a0	有
van Dale D, Beckers E, Schoffelen PFM, et al. Changes in sleeping metabolic rate and glucose induced thermogenesis during a diet or a diet/exercise treatment. *Nutr Res.* 1990;10(6):615-626. https://doi.org/10.1016/S0271-5317(05)80507-X	有
Vasudevan AR, Ballantyne CM. Cardiometabolic risk assessment: an approach to the prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Clin Cornerstone.* 2005;7(2-3):7-16. https://doi.org/10.1016/S1098-3597(05)80063-8	有
Wadström C, Backman L, Forsberg AM, et al. Body composition and muscle constituents during weight loss: studies in obese patients following gastroplasty. *Obes Surg.* 2000;10(3):203-213. https://doi.org/10.1381/096089200321643313	有
Wagner B, Klinitzke G, Brähler E, Kersting A. Extreme obesity is associated with suicidal behavior and suicide attempts in adults: results of a population-based representative sample. *Depress Anxiety.* 2013;30(10):975-981. https://doi.org/10.1002/da.22105	有
Wegovy [package insert]. Bagsvaerd, Denmark: Novo Nordisk A/S; 2023. Accessed	無

参考文献	文献添付の有無
December 5, 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215256s007lbl.pdf	
Wegovy [summary of product characteristics]. Bagsvaerd, Denmark: Novo Nordisk A/S. Accessed December 13, 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_en.pdf	無
[WHO] World Health Organization. Obesity and overweight. Published June 09, 2021. Accessed November 21, 2023. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight	無
[WHO] World Health Organization. The top 10 causes of death. Published December 09, 2020. Accessed November 21, 2023. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death	無
Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al.; STEP 1 Study Group. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med.* 2021;384(11):989-1002. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183	有
Wing RR, Hill JO. Successful weight loss maintenance. *Annu. Rev Nutr.* 2001;21:323-341. https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.21.1.323	有
Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al.; Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(7):1481-1486. https://doi.org/10.2337/dc10-2415	有
World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2023. Published March 2023. Accessed November 09, 2023. https://data.worldobesity.org/publications/WOF-Obesity-Atlas-V5.pdf	無
Woronow D, Chamberlain C, Niak A, et al. Acute cholecystitis associated with the use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists reported to the US Food and Drug Administration. *JAMA Intern Med.* 2022;182(10):1104-1106. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.3810	有
Wright SM, Aronne LJ. Obesity in 2010: the future of obesity medicine: where do we go from here?. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(2):69-70. https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.231	有
Yamane S, Harada N, Hamasaki A, et al. Effects of glucose and meal ingestion on incretin secretion in Japanese subjects with normal glucose tolerance. *J Diabetes Investig.* 2012;3(1):80-85. https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2011.00143.x	有
Zhang Q, Delessa CT, Augustin R, et al. The glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) regulates body weight and food intake via CNS-GIPR signaling. *Cell Metab.* 2021;33(4):833-844. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.01.015	有
サノレックス[添付文書]. 富士フイルム富山化学株式会社; 2022; 1. Available at: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/400022_1190008F1020_4_03. Accessed December 12, 2023.	無
ウゴービ[添付文書]. ノボノルディスクファーマ株式会社; 2023; 2. Available at: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/620023_2499418G5023_1_01. Accessed December 5, 2023.	無
株式会社日本総合研究所リサーチ・コンサルティング部門. 効果的な保健医療の実施に対する提言―肥満症を対象とした考察. November 26, 2021.	有
厚生科学審議会地域保健健康増進栄養部会. 平成 30 年 9 月「健康日本２１（第二次）」中間評価報告書. 2018. Available at: https://www.mhlw.go.jp/content/000378318.pdf. Accessed December 5, 2023.	無
厚生省. 医薬審第 672 号. 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について. 1998. Available at: https://www.pmda.go.jp/files/000156571.pdf. Accessed December 5, 2023.	無
厚生労働省.　第 2 部　身体状況調査の結果 令和元年国民健康・栄養調査報告. 2020 年 12 月. www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/eiyou/r1-houkoku_00002.html. Accessed July 18, 2023.	無
総務省統計局. 人口推計. 2019 年（令和元年）10 月 1 日現在. https://www.stat.go.jp/data/jinsui/2019np/index.html#a05k01-a. Accessed December 5, 2023.	無

参考文献	文献添付の有無
日本肥満学会. 肥満症診療ガイドライン 2022. Available at: http://www.jasso.or.jp/contents/magazine/journal.html. Accessed November 22, 2023.	無
日本肥満学会. 肥満症診療ガイドライン 2016. 東京: ライフサイエンス出版; 2016.	無