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
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本イーライリリー株式会社にあります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

日本イーライリリー株式会社

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

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本イーライリリー株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 1

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

本承認申請は、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請であるため、起原又は発見の経緯については、既提出資料（2024 年 12 月 27 日承認）第 2.3、2.4 及び 2.5 項のとおりである。申請する効能又は効果に関する開発の経緯については、主に第 2.5 項に記載した。

表 1.5-1 に第 2 部での当該内容の記載場所を示す。また開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

表 1.5-1　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

第 1.5 項に記載する内容	第 2 部での記載場所	
起原又は発見の経緯	2.5.1	製品開発の根拠
臨床開発の経緯、臨床データパッケージ、治験相談	2.5.1.3 2.5.1.4	臨床開発の経緯 規制当局への相談
臨床試験の概略	2.5.2 2.5.3 2.5.4 2.5.5	生物薬剤学に関する概括評価 臨床薬理に関する概括評価 有効性の概括評価 安全性の概括評価
本剤の有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論

試験項目		20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年
臨床試験	第 3 相試験	[redacted]					

[redacted]

図 1.5-1　チルゼパチドの開発の経緯図

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

1.6　外国における使用状況等に関する資料

日本イーライリリー株式会社

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 1
1.6.1　外国における申請・承認状況 1
1.6.2　外国における添付文書 2

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における申請・承認状況

チルゼパチド製剤は、2022 年 5 月に米国で 2 型糖尿病に対して世界で最初に承認され、2026 年 3 月現在、欧米等主要国（米国、EU、英国、カナダ、及びオーストラリア）を含む 70 以上の国又は地域で承認を取得している。国内においては、2022 年 9 月に「2 型糖尿病」を効能又は効果として承認された（国内販売名：マンジャロ皮下注）。

また、チルゼパチド製剤は肥満又は過体重に対する体重管理を適応として、2023 年 11 月に米国で承認を取得している。2026 年 3 月現在、70 以上の国又は地域で承認を取得している。また、欧州を含む 50 以上の国又は地域で肥満症又は過体重の適応症において関連する健康障害として耐糖能異常が含まれている。国内においては、2024 年 12 月に

「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」

を効能又は効果として承認された（国内販売名：ゼップバウンド皮下注）。

さらに、チルゼパチド製剤は肥満を併存する中等症から重症の閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）に対して米国で 2024 年 12 月に承認を取得している。2026 年 3 月現在、OSA に関する効能又は効果で欧米を含む 20 以上の国又は地域で承認等されている。

1.6.2　外国における添付文書

本剤の米国における添付文書及び欧州における Summary of product characteristics（SmPC）の原文、並びに企業中核データシートの原文を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use ZEPBOUND safely and effectively. See full prescribing information for ZEPBOUND.

ZEPBOUND® (tirzepatide) Injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2022

WARNING: RISK OF THYROID C-CELL TUMORS
See full prescribing information for complete boxed warning.
- **In rats, tirzepatide causes thyroid C-cell tumors. It is unknown whether ZEPBOUND causes thyroid C-cell tumors, including medullary thyroid carcinoma (MTC), in humans as the human relevance of tirzepatide-induced rodent thyroid C-cell tumors has not been determined (5.1, 13.1).**
- **ZEPBOUND is contraindicated in patients with a personal or family history of MTC or in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2). Counsel patients regarding the potential risk of MTC and symptoms of thyroid tumors (4, 5.1).**

---------- RECENT MAJOR CHANGES ----------

Dosage and Administration (2.4)	01/2026
Warnings and Precautions	
Severe Gastrointestinal Adverse Reactions (5.2)	02/2026
Suicidal Behavior and Ideation (Removed)	02/2026
Never Share a ZEPBOUND KwikPen Between Patients (5.10)	01/2026

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------

ZEPBOUND is a glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist indicated in combination with a reduced-calorie diet and increased physical activity:

- to reduce excess body weight and maintain weight reduction long term in adults with obesity or adults with overweight in the presence of at least one weight-related comorbid condition. (1)
- to treat moderate to severe obstructive sleep apnea (OSA) in adults with obesity. (1)

Limitations of Use:

Coadministration with other tirzepatide-containing products or with any GLP-1 receptor agonist is not recommended. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

Recommended Dose Escalation Schedule

- The recommended starting dosage is 2.5 mg injected subcutaneously once weekly for 4 weeks. Increase the dosage in 2.5 mg increments after at least 4 weeks until recommended maintenance dosage is achieved. (2.1)
- Consider treatment response and tolerability when selecting the maintenance dosage. (2.1)

Recommended Maintenance and Maximum Dosage

- *Weight Reduction and Long-Term Maintenance:* 5 mg, 10 mg, or 15 mg injected subcutaneously once weekly. (2.2)
- *Obstructive Sleep Apnea:* 10 mg or 15 mg injected subcutaneously once weekly. (2.2)

Maximum Recommended Dosage: 15 mg injected subcutaneously once weekly. (2.2)

Administration Instructions

Refer to the Full Prescribing Information for additional important administration instructions about ZEPBOUND presentations. (2.4)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Injection: 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, or 15 mg per 0.5 mL in single-dose pen or single-dose vial (3)

Injection: 10 mg/2.4 mL (4.17 mg/mL) for four 2.5 mg/0.6 mL doses, 20 mg/2.4 mL (8.33 mg/mL) for four 5 mg/0.6 mL doses, 30 mg/2.4 mL (12.5 mg/mL) for four 7.5 mg/0.6 mL doses, 40 mg/2.4 mL (16.7 mg/mL) for four 10 mg/0.6 mL doses, 50 mg/2.4 mL (20.8 mg/mL) for four 12.5 mg/0.6 mL doses, or 60 mg/2.4 mL (25 mg/mL) for four 15 mg/0.6 mL doses in a multi-dose vial or single-patient-use KwikPen® (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------

- Personal or family history of medullary thyroid carcinoma or in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (4)
- Known serious hypersensitivity to tirzepatide or any of the excipients in ZEPBOUND (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- *Severe Gastrointestinal Adverse Reactions:* Use has been associated with gastrointestinal adverse reactions, sometimes severe. ZEPBOUND is not recommended in patients with severe gastroparesis. (5.2)
- *Acute Kidney Injury Due to Volume Depletion:* Monitor renal function in patients reporting adverse reactions that could lead to volume depletion. (5.3)
- *Acute Gallbladder Disease:* Has been reported in clinical trials. If cholecystitis is suspected, gallbladder studies and clinical follow-up are indicated. (5.4)
- *Acute Pancreatitis:* Has been observed in patients treated with GLP-1 receptor agonists, or ZEPBOUND. Discontinue if pancreatitis is suspected. (5.5)
- *Hypersensitivity Reactions:* Serious hypersensitivity reactions (e.g., anaphylaxis, angioedema) have been reported postmarketing with tirzepatide. If suspected, advise patients to promptly seek medical attention and discontinue ZEPBOUND. (5.6)
- *Hypoglycemia:* Concomitant use with insulin or an insulin secretagogue may increase the risk of hypoglycemia, including severe hypoglycemia. Reducing dose of insulin or insulin secretagogue may be necessary. Inform all patients of the risk of hypoglycemia and educate them on the signs and symptoms of hypoglycemia. (5.7)
- *Diabetic Retinopathy Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus:* Has not been studied in patients with non-proliferative diabetic retinopathy requiring acute therapy, proliferative diabetic retinopathy, or diabetic macular edema. Monitor patients with a history of diabetic retinopathy for progression. (5.8)
- *Pulmonary Aspiration During General Anesthesia or Deep Sedation:* Has been reported in patients receiving GLP-1 receptor agonists undergoing elective surgeries or procedures. Instruct patients to inform healthcare providers of any planned surgeries or procedures. (5.9)
- Never share a ZEPBOUND KwikPen between patients, even if the pen needle is changed. (5.10)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse reactions, reported in ≥5% of patients treated with ZEPBOUND are: nausea, diarrhea, vomiting, constipation, abdominal pain, dyspepsia, injection site reactions, fatigue, hypersensitivity reactions, eructation, hair loss, gastroesophageal reflux disease. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Eli Lilly and Company at 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

---------- DRUG INTERACTIONS ----------

ZEPBOUND delays gastric emptying and has the potential to impact the absorption of concomitantly administered oral medications. (7.2)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- *Pregnancy:* May cause fetal harm. When pregnancy is recognized, discontinue ZEPBOUND. (8.1)
- *Females of Reproductive Potential:* Advise females using oral contraceptives to switch to a non-oral contraceptive method, or add a barrier method of contraception for 4 weeks after initiation and for 4 weeks after each dose escalation. (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved Medication Guide.

Revised: 02/2026

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: RISK OF THYROID C-CELL TUMORS

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Recommended Dose Escalation Schedule
- 2.2 Recommended Maintenance and Maximum Dosage
- 2.3 Recommendations Regarding Missed Dose
- 2.4 Important Administration Instructions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Risk of Thyroid C-Cell Tumors
- 5.2 Severe Gastrointestinal Adverse Reactions
- 5.3 Acute Kidney Injury Due to Volume Depletion
- 5.4 Acute Gallbladder Disease
- 5.5 Acute Pancreatitis
- 5.6 Hypersensitivity Reactions
- 5.7 Hypoglycemia
- 5.8 Diabetic Retinopathy Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus
- 5.9 Pulmonary Aspiration During General Anesthesia or Deep Sedation
- 5.10 Never Share a ZEPBOUND KwikPen Between Patients

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Concomitant Use with Insulin or an Insulin Secretagogue (e.g., Sulfonylurea)
- 7.2 Oral Medications

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.6 Immunogenicity

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Weight Reduction and Long-Term Maintenance Studies in Adults with Obesity or Overweight
- 14.2 Obstructive Sleep Apnea Studies in Adults with Obesity

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: RISK OF THYROID C-CELL TUMORS

- **In rats, tirzepatide causes dose-dependent and treatment-duration-dependent thyroid C-cell tumors at clinically relevant exposures. It is unknown whether ZEPBOUND causes thyroid C-cell tumors, including medullary thyroid carcinoma (MTC), in humans as human relevance of tirzepatide-induced rodent thyroid C-cell tumors has not been determined *[see Warnings and Precautions (5.1) and Nonclinical Toxicology (13.1)]*.**
- **ZEPBOUND is contraindicated in patients with a personal or family history of MTC or in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2) *[see Contraindications (4)]*. Counsel patients regarding the potential risk for MTC with the use of ZEPBOUND and inform them of symptoms of thyroid tumors (e.g., a mass in the neck, dysphagia, dyspnea, persistent hoarseness). Routine monitoring of serum calcitonin or using thyroid ultrasound is of uncertain value for early detection of MTC in patients treated with ZEPBOUND *[see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.1)]*.**

1 INDICATIONS AND USAGE

ZEPBOUND® is indicated in combination with a reduced-calorie diet and increased physical activity:

- to reduce excess body weight and maintain weight reduction long term in adults with obesity or adults with overweight in the presence of at least one weight-related comorbid condition.
- to treat moderate to severe obstructive sleep apnea (OSA) in adults with obesity.

Limitations of Use

ZEPBOUND contains tirzepatide. Coadministration with other tirzepatide-containing products or with any glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist is not recommended.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dose Escalation Schedule

- The recommended starting dosage of ZEPBOUND for all indications is 2.5 mg injected subcutaneously once weekly for 4 weeks.
- The 2.5 mg dosage is for treatment initiation and is not approved as a maintenance dosage.
- Follow the dosage escalation below for all indications to reduce the risk of gastrointestinal adverse reactions *[see Warnings and Precautions (5.2) and Adverse Reactions (6.1)]*.
- After 4 weeks, increase the dosage to 5 mg injected subcutaneously once weekly. The dosage may be increased in 2.5 mg increments, after at least 4 weeks on the current dose *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
- Consider treatment response and tolerability when selecting the maintenance dosage. If patients do not tolerate a maintenance dosage, consider a lower maintenance dosage.

2.2 Recommended Maintenance and Maximum Dosage

Recommended Maintenance Dosage

Weight Reduction and Long-Term Maintenance

The recommended maintenance dosage is 5 mg, 10 mg, or 15 mg, injected subcutaneously once weekly.

OSA

The recommended maintenance dosage is 10 mg or 15 mg injected subcutaneously once weekly.

Maximum Recommended Dosage

The maximum dosage of ZEPBOUND for all indications is 15 mg injected subcutaneously once weekly.

2.3 Recommendations Regarding Missed Dose

- If a dose is missed, instruct patients to administer ZEPBOUND as soon as possible within 4 days (96 hours) after the missed dose. If more than 4 days have passed, skip the missed dose and administer the next dose on the regularly scheduled day. In each case, patients can then resume their regular once weekly dosing schedule.

- The day of weekly administration can be changed, if necessary, as long as the time between the two doses is at least 3 days (72 hours).

2.4 Important Administration Instructions

- Inform patients and their caregiver(s) which ZEPBOUND presentation (e.g., vial, prefilled single-dose pen, single-patient-use KwikPen) they will receive and ensure they receive training appropriate for that specific presentation. If the prescribed ZEPBOUND presentation changes, ensure patients and caregivers receive appropriate training and instruct them to consult the Instructions for Use for the newly prescribed presentation.
- Prior to initiation, train patients and their caregiver(s) on proper injection technique for the prescribed ZEPBOUND presentation *[see Instructions for Use]*. After training, a patient may self-inject ZEPBOUND if the healthcare provider determines that it can be properly administered, except for the following:
  - ZEPBOUND KwikPen is not recommended for self-administration by those who are visually impaired.
- Instruct patients using ZEPBOUND vials to use a syringe appropriate for dose administration (e.g., a 1 mL syringe capable of measuring a 0.5 mL or 0.6 mL dose) and always use a new syringe and needle for each injection.
- Inspect ZEPBOUND visually before use. It should appear clear and colorless to slightly yellow. Do not use ZEPBOUND if particulate matter or discoloration is seen.
- Administer ZEPBOUND in combination with a reduced-calorie diet and increased physical activity.
- Administer ZEPBOUND once weekly at any time of day, with or without meals.
- Inject ZEPBOUND subcutaneously in the abdomen, thigh, or another person should inject in the back of the upper arm.
- Rotate injection sites with each dose.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: Clear, colorless to slightly yellow solution in pre-filled single-dose pens, single-dose vials, multi-dose vials, or single-patient-use KwikPens, each available in the following strengths. The multi-dose vials and single-patient-use KwikPen each contain 4 doses:

Single-dose Pen or Vial
2.5 mg/0.5 mL
5 mg/0.5 mL
7.5 mg/0.5 mL
10 mg/0.5 mL
12.5 mg/0.5 mL
15 mg/0.5 mL

Multi-dose Vial (4 doses per vial)		
Dose per Injection	**Total Strength per Total Volume**	**Strength per mL**
2.5 mg/0.6 mL	10 mg/2.4 mL	4.17 mg/mL
5 mg/0.6 mL	20 mg/2.4 mL	8.33 mg/mL
7.5 mg/0.6 mL	30 mg/2.4 mL	12.5 mg/mL
10 mg/0.6 mL	40 mg/2.4 mL	16.7 mg/mL
12.5 mg/0.6 mL	50 mg/2.4 mL	20.8 mg/mL
15 mg/0.6 mL	60 mg/2.4 mL	25 mg/mL

Single-Patient-Use KwikPen (4 doses per KwikPen)		
Dose per Injection	**Total Strength per Total Volume**	**Strength per mL**
2.5 mg	10 mg/2.4 mL	4.17 mg/mL
5 mg	20 mg/2.4 mL	8.33 mg/mL

7.5 mg	30 mg/2.4 mL	12.5 mg/mL
10 mg	40 mg/2.4 mL	16.7 mg/mL
12.5 mg	50 mg/2.4 mL	20.8 mg/mL
15 mg	60 mg/2.4 mL	25 mg/mL

4 CONTRAINDICATIONS

ZEPBOUND is contraindicated in patients with:

- A personal or family history of MTC or in patients with MEN 2 *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Known serious hypersensitivity to tirzepatide or any of the excipients in ZEPBOUND. Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis and angioedema, have been reported with tirzepatide *[see Warnings and Precautions (5.6) and Adverse Reactions (6.2)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risk of Thyroid C-Cell Tumors

In rats, tirzepatide caused a dose-dependent and treatment-duration-dependent increase in the incidence of thyroid C-cell tumors (adenomas and carcinomas) in a 2-year study at clinically relevant plasma exposures *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*. It is unknown whether ZEPBOUND causes thyroid C-cell tumors, including MTC, in humans as human relevance of tirzepatide-induced rodent thyroid C-cell tumors has not been determined.

ZEPBOUND is contraindicated in patients with a personal or family history of MTC or in patients with MEN 2. Counsel patients regarding the potential risk for MTC with the use of ZEPBOUND and inform them of symptoms of thyroid tumors (e.g., a mass in the neck, dysphagia, dyspnea, persistent hoarseness).

Routine monitoring of serum calcitonin or using thyroid ultrasound is of uncertain value for early detection of MTC in patients treated with ZEPBOUND. Such monitoring may increase the risk of unnecessary procedures, due to the low test specificity for serum calcitonin and a high background incidence of thyroid disease. Significantly elevated serum calcitonin values may indicate MTC and patients with MTC usually have calcitonin values >50 ng/L. If serum calcitonin is measured and found to be elevated, the patient should be further evaluated. Patients with thyroid nodules noted on physical examination or neck imaging should also be further evaluated.

5.2 Severe Gastrointestinal Adverse Reactions

Use of ZEPBOUND has been associated with gastrointestinal adverse reactions, sometimes severe *[see Adverse Reactions (6)]*. In a pool of two ZEPBOUND clinical trials for weight reduction (Studies 1 and 2), severe gastrointestinal adverse reactions were reported more frequently among patients receiving ZEPBOUND (5 mg 1.7%, 10 mg 2.5%, 15 mg 3.1%) than placebo (1%). Similar rates of severe gastrointestinal adverse reactions were observed in ZEPBOUND clinical trials for weight reduction and in ZEPBOUND clinical trials for OSA. Severe gastrointestinal adverse reactions have also been reported postmarketing with GLP-1 receptor agonists.

ZEPBOUND is not recommended in patients with severe gastroparesis.

5.3 Acute Kidney Injury Due to Volume Depletion

There have been postmarketing reports of acute kidney injury, in some cases requiring hemodialysis, in patients treated with GLP-1 receptor agonists, or ZEPBOUND *[see Adverse Reactions (6.2)]*. The majority of the reported events occurred in patients who experienced gastrointestinal adverse reactions leading to dehydration such as nausea, vomiting, or diarrhea *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Monitor renal function in patients reporting adverse reactions to ZEPBOUND that could lead to volume depletion, especially during dosage initiation and escalation of ZEPBOUND.

5.4 Acute Gallbladder Disease

Treatment with ZEPBOUND and GLP-1 receptor agonists is associated with an increased occurrence of acute gallbladder disease.

In a pool of two ZEPBOUND clinical trials for weight reduction (Studies 1 and 2), cholelithiasis was reported in 1.1% of ZEPBOUND-treated patients and 1% of placebo-treated patients, cholecystitis was reported in 0.7% of ZEPBOUND-treated patients and 0.2% of placebo-treated patients, and cholecystectomy was reported in 0.2% of ZEPBOUND-treated

patients and no placebo-treated patients. Acute gallbladder events were associated with weight reduction. Similar rates of cholelithiasis were reported in ZEPBOUND clinical trials for weight reduction and in ZEPBOUND trials for OSA. If cholecystitis is suspected, gallbladder diagnostic studies and appropriate clinical follow-up are indicated.

5.5 Acute Pancreatitis

Acute pancreatitis, including fatal and non-fatal hemorrhagic or necrotizing pancreatitis, has been observed in patients treated with GLP-1 receptor agonists, or ZEPBOUND *[see Adverse Reactions (6)]*.

After initiation of ZEPBOUND, observe patients carefully for signs and symptoms of acute pancreatitis which may include persistent or severe abdominal pain (sometimes radiating to the back) and which may or may not be accompanied by nausea or vomiting. If pancreatitis is suspected, discontinue ZEPBOUND and initiate appropriate management.

5.6 Hypersensitivity Reactions

There have been postmarketing reports of serious hypersensitivity reactions (e.g., anaphylaxis, angioedema) in patients treated with tirzepatide. In a pool of two ZEPBOUND clinical studies for weight reduction (Studies 1 and 2), 0.1% of ZEPBOUND-treated patients had severe hypersensitivity reactions compared to no placebo-treated patients. Similar rates of severe hypersensitivity reactions were observed in ZEPBOUND clinical trials for weight reduction and in ZEPBOUND trials for OSA. If hypersensitivity reactions occur, advise patients to promptly seek medical attention and discontinue use of ZEPBOUND. Do not use in patients with a previous serious hypersensitivity reaction to tirzepatide or any of the excipients in ZEPBOUND *[see Contraindications (4) and Adverse Reactions (6.2)]*.

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis and angioedema, have been reported with GLP-1 receptor agonists. Use caution in patients with a history of angioedema or anaphylaxis with a GLP-1 receptor agonist because it is unknown whether such patients will be predisposed to these reactions with ZEPBOUND.

5.7 Hypoglycemia

ZEPBOUND lowers blood glucose and can cause hypoglycemia.

In a trial of patients with type 2 diabetes mellitus and BMI ≥27 kg/m^2 (Study 2), hypoglycemia (plasma glucose <54 mg/dL) was reported in 4.2% of ZEPBOUND-treated patients versus 1.3% of placebo-treated patients. In this trial, patients taking ZEPBOUND in combination with an insulin secretagogue (e.g., sulfonylurea) had increased risk of hypoglycemia (10.3%) compared to ZEPBOUND-treated patients not taking a sulfonylurea (2.1%). There is also increased risk of hypoglycemia in patients treated with tirzepatide in combination with insulin *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Hypoglycemia has also been associated with ZEPBOUND and GLP-1 receptor agonists in adults without type 2 diabetes mellitus *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Inform patients of the risk of hypoglycemia and educate them on the signs and symptoms of hypoglycemia. In patients with diabetes mellitus, monitor blood glucose prior to starting ZEPBOUND and during ZEPBOUND treatment. The risk of hypoglycemia may be lowered by a reduction in the dose of insulin or sulfonylurea (or other concomitantly administered insulin secretagogue).

5.8 Diabetic Retinopathy Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Rapid improvement in glucose control has been associated with a temporary worsening of diabetic retinopathy. Tirzepatide has not been studied in patients with non-proliferative diabetic retinopathy requiring acute therapy, proliferative diabetic retinopathy, or diabetic macular edema. Patients with a history of diabetic retinopathy should be monitored for progression of diabetic retinopathy.

5.9 Pulmonary Aspiration During General Anesthesia or Deep Sedation

ZEPBOUND delays gastric emptying *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*. There have been rare postmarketing reports of pulmonary aspiration in patients receiving GLP-1 receptor agonists undergoing elective surgeries or procedures requiring general anesthesia or deep sedation who had residual gastric contents despite reported adherence to preoperative fasting recommendations.

Available data are insufficient to inform recommendations to mitigate the risk of pulmonary aspiration during general anesthesia or deep sedation in patients taking ZEPBOUND, including whether modifying preoperative fasting recommendations or temporarily discontinuing ZEPBOUND could reduce the incidence of retained gastric contents. Instruct patients to inform healthcare providers prior to any planned surgeries or procedures if they are taking ZEPBOUND.

5.10 Never Share a ZEPBOUND KwikPen Between Patients

Never share ZEPBOUND KwikPen between patients, even if the pen needle is changed. Sharing poses a risk for transmission of blood-borne pathogens.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described below or elsewhere in the prescribing information:

- Risk of Thyroid C-cell Tumors *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Severe Gastrointestinal Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Acute Kidney Injury Due to Volume Depletion *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Acute Gallbladder Disease *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Acute Pancreatitis *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Hypoglycemia *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Diabetic Retinopathy Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Pulmonary Aspiration During General Anesthesia or Deep Sedation *[see Warnings and Precautions (5.9)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Adverse Reactions in Patients for Weight Reduction and Long-Term Maintenance

Pool of Placebo-Controlled Weight Reduction Trials in Adults with Obesity or Overweight, with or without Type 2 Diabetes (Study 1 and Study 2)

ZEPBOUND was evaluated for safety in a pool of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials that included 2,519 adult patients with obesity or overweight treated with ZEPBOUND for up to 72 weeks and a 4-week off drug follow-up period (Study 1 and Study 2) *[see Clinical Studies (14.1)]*. The mean age of patients was 47 years and 37% were male. The population was 72% White, 12% Asian, 8% Black or African American, and 7% American Indian or Alaska Native; 51% identified as Hispanic or Latino ethnicity. Baseline characteristics included an average BMI of 37.4 kg/m^2, 29% with a BMI ≥40 kg/m^2, 41% with hypertension, 37% with dyslipidemia, 25% with type 2 diabetes mellitus, 7% with obstructive sleep apnea, and 4% with cardiovascular disease.

Across both trials, 4.8%, 6.3%, and 6.7% of patients treated with 5 mg, 10 mg, and 15 mg of ZEPBOUND, respectively, permanently discontinued treatment as a result of adverse reactions compared to 3.4% of patients treated with placebo. The majority of patients who discontinued ZEPBOUND due to adverse reactions did so during the first few months of treatment due to gastrointestinal adverse reactions.

Common Adverse Reactions

Table 1 shows common adverse reactions associated with the use of ZEPBOUND in the pool of two placebo-controlled trials for weight reduction (Study 1 and Study 2). These adverse reactions occurred more commonly with ZEPBOUND than with placebo and occurred in at least 2% of patients treated with ZEPBOUND.

Table 1: Adverse Reactions (≥2% and Greater than Placebo) in ZEPBOUND-Treated Adults with Obesity or Overweight in Weight Reduction and Long-term Maintenance Trials (Study 1 and Study 2)

Adverse Reaction	Placebo (N=958) %	ZEPBOUND 5 mg (N=630) %	ZEPBOUND 10 mg (N=948) %	ZEPBOUND 15 mg (N=941) %
Nausea	8	25	29	28
Diarrhea[a]	8	19	21	23
Vomiting	2	8	11	13
Constipation[b]	5	17	14	11
Abdominal Pain[c]	5	9	9	10

Dyspepsia	4	9	9	10
Injection Site Reactions[d]	2	6	8	8
Fatigue[e]	3	5	6	7
Hypersensitivity Reactions	3	5	5	5
Eructation	1	4	5	5
Hair Loss	1	5	4	5
Gastroesophageal Reflux Disease	2	4	4	5
Flatulence	2	3	3	4
Abdominal Distension	2	3	3	4
Dizziness	2	4	5	4
Hypotension[f]	0	1	1	2

[a] Includes diarrhea, frequent bowel movements.

[b] Includes constipation, feces hard.

[c] Includes abdominal discomfort, abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, abdominal tenderness.

[d] Includes multiple related adverse event terms, such as injection site bruising, injection site erythema, injection site pruritus, injection site pain, injection site rash, injection site reaction.

[e] Includes asthenia, fatigue, lethargy, malaise.

[f] Includes blood pressure decreased, hypotension, orthostatic hypotension.

In a clinical trial for weight reduction that included an intensive lifestyle intervention lead-in period (Study 3), 287 patients were treated with ZEPBOUND for up to 72 weeks. In a randomized withdrawal trial (Study 4), 783 patients were treated with ZEPBOUND for up to 36 weeks, and 335 of these patients were treated for up to 88 weeks *[see Clinical Studies (14.1)]*. In Study 3, 10% of ZEPBOUND-treated patients and 2% of placebo-treated patients discontinued drug due to adverse reactions. In Study 4, 7% of patients discontinued ZEPBOUND treatment before randomized withdrawal at Week 36 due to adverse reactions. In Study 3 and Study 4, adverse reactions were similar to those reported in the two pooled ZEPBOUND clinical trials (Study 1 and Study 2).

Gastrointestinal Adverse Reactions

In a pool of Study 1 and 2, gastrointestinal adverse reactions occurred more frequently among patients receiving ZEPBOUND (5 mg 56%, 10 mg 56%, 15 mg 56%) than placebo (30%). More patients receiving ZEPBOUND 5 mg (1.9%), ZEPBOUND 10 mg (3.3%), and ZEPBOUND 15 mg (4.3%) discontinued treatment due to gastrointestinal adverse reactions than patients receiving placebo (0.5%). The majority of nausea, vomiting, and/or diarrhea events occurred during dose escalation and decreased over time.

Acute Pancreatitis

In clinical trials of tirzepatide for a different indication, 14 events of acute pancreatitis were confirmed by adjudication in 13 tirzepatide-treated patients (0.23 patients per 100 years of exposure) versus 3 events in 3 comparator-treated patients (0.11 patients per 100 years of exposure). In a pool of two ZEPBOUND clinical trials for weight reduction (Studies 1 and 2), 0.2% of ZEPBOUND-treated patients had acute pancreatitis confirmed by adjudication (0.14 patients per 100 years of exposure) versus 0.2% of placebo-treated patients (0.15 patients per 100 years of exposure). The exposure-adjusted incidence rate for treatment-emergent adjudication-confirmed pancreatitis in the pooled clinical studies for OSA (Studies 5 and 6) was 0.84 patients per 100 years for ZEPBOUND and 0 for placebo-treated patients.

Hypotension

In a pool of Study 1 and 2, hypotension occurred more frequently among patients taking ZEPBOUND (1.6%) than patients taking placebo (0.1%). Hypotension was more frequently seen in ZEPBOUND-treated patients on concomitant antihypertensive therapy (2.2%) compared to ZEPBOUND-treated patients not on antihypertensive therapy (1.2%). Hypotension also occurred in association with gastrointestinal adverse events and dehydration.

Hypersensitivity Reactions

In a pool of Study 1 and 2, immediate hypersensitivity reactions (within one day after drug administration) occurred in 2.1% of ZEPBOUND-treated patients compared to 0.4% of placebo-treated patients, while non-immediate hypersensitivity reactions occurred in 3.5% of ZEPBOUND-treated patients compared to 2.7% of placebo-treated patients. Among ZEPBOUND-treated patients, hypersensitivity reactions were more frequent in those with anti-tirzepatide antibodies

(6.2%) compared to those who did not develop anti-tirzepatide antibodies (3%) *[see Clinical Pharmacology (12.6)]*. The majority of the hypersensitivity reactions in trials were skin reactions (e.g., rash, itching).

Injection Site Reactions

In ZEPBOUND-treated patients in a pool of Study 1 and 2, injection site reactions were more frequent in those with anti-tirzepatide antibodies (11.3%) compared to those who did not develop anti-tirzepatide antibodies (1%) *[see Clinical Pharmacology (12.6)]*.

Hair Loss

Hair loss adverse reactions in ZEPBOUND-treated patients were associated with weight reduction. In a pool of Study 1 and 2, hair loss was reported more frequently in female than male patients in the ZEPBOUND (7.1% female versus 0.5% male) and placebo (1.3% female versus 0% male) treatment groups. No ZEPBOUND-treated patients and one placebo-treated patient discontinued study treatment due to hair loss.

Other Adverse Reactions

Acute Kidney Injury

In a pool of Study 1 and 2, acute kidney injury was reported in 0.5% of ZEPBOUND-treated patients compared to 0.2% of placebo-treated patients.

Acute Gallbladder Disease

In a pool of Study 1 and 2, cholelithiasis was reported in 1.1% of ZEPBOUND-treated patients and 1% of placebo-treated patients, cholecystitis was reported in 0.7% of ZEPBOUND-treated patients and 0.2% of placebo-treated patients, and cholecystectomy was reported in 0.2% of ZEPBOUND-treated patients and no placebo-treated patients.

Hypoglycemia

In Study 2, a trial of patients with type 2 diabetes mellitus and BMI ≥27 kg/m^2, hypoglycemia (plasma glucose <54 mg/dL) was reported in 4.2% of ZEPBOUND-treated patients versus 1.3% of placebo-treated patients.

In Study 1, a trial of ZEPBOUND in adults with obesity/overweight without type 2 diabetes mellitus, there was no systematic capturing of hypoglycemia, but plasma glucose <54 mg/dL was reported in 0.3% of ZEPBOUND-treated patients versus no placebo-treated patients.

Heart Rate Increase

In a pool of Study 1 and 2, treatment with ZEPBOUND resulted in a mean increase in heart rate of 1 to 3 beats per minute compared to no increase in placebo-treated patients.

Dysesthesia

In a pool of Study 1 and 2, dysesthesia occurred more frequently among patients receiving ZEPBOUND (5 mg 0.2%, 10 mg 0.2%, 15 mg 0.4%) than placebo (0.1%).

Dysgeusia

In a pool of Study 1 and 2, dysgeusia was reported by 0.4% of ZEPBOUND-treated patients and no placebo-treated patients.

Dry Mouth

In a pool of Study 1 and 2, dry mouth or dry throat was reported by 1% of ZEPBOUND-treated patients and 0.1% of placebo-treated patients.

Laboratory Abnormalities

Amylase and Lipase Increase

In a pool of Study 1 and 2, treatment with ZEPBOUND resulted in mean increases from baseline in serum pancreatic amylase concentrations of 20% to 25% and serum lipase concentrations of 28% to 35%, compared to mean increases from baseline in pancreatic amylase of 2.1% and serum lipase of 5.8% in placebo-treated patients. The clinical significance of elevations in amylase or lipase with ZEPBOUND is unknown in the absence of other signs and symptoms of pancreatitis.

Adverse Reactions in Patients with Obstructive Sleep Apnea

ZEPBOUND was evaluated in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trials (Study 5 and Study 6) that included a total of 467 adult patients with moderate to severe OSA and obesity *[see Clinical Studies (14.2)]*. Study 5 enrolled 234 patients who were unable or unwilling to use Positive Airway Pressure (PAP) therapy and Study 6 enrolled 235 patients who were on PAP therapy. The adverse reactions observed with ZEPBOUND 10 mg or 15 mg administered subcutaneously once weekly were similar to those reported in the two pooled placebo controlled clinical trials for weight reduction (Study 1 and Study 2).

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been reported during post-approval use of tirzepatide, the active ingredient in ZEPBOUND. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or to establish a causal relationship to drug exposure.

Gastrointestinal: acute pancreatitis, hemorrhagic and necrotizing pancreatitis sometimes resulting in death, ileus, intestinal obstruction, severe constipation including fecal impaction

Hypersensitivity: anaphylaxis, angioedema

Pulmonary: Pulmonary aspiration has occurred in patients receiving GLP-1 receptor agonists undergoing elective surgeries or procedures requiring general anesthesia or deep sedation.

Renal: acute renal failure or worsening of chronic renal failure, sometimes requiring hemodialysis

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Concomitant Use with Insulin or an Insulin Secretagogue (e.g., Sulfonylurea)

ZEPBOUND lowers blood glucose. When initiating ZEPBOUND, consider reducing the dose of concomitantly administered insulin or insulin secretagogues (e.g., sulfonylureas) to reduce the risk of hypoglycemia *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

7.2 Oral Medications

ZEPBOUND delays gastric emptying and thereby has the potential to impact the absorption of concomitantly administered oral medications. Caution should be exercised when oral medications are concomitantly administered with ZEPBOUND.

Monitor patients on oral medications dependent on threshold concentrations for efficacy and those with a narrow therapeutic index (e.g., warfarin) when concomitantly administered with ZEPBOUND.

Advise patients using oral hormonal contraceptives to switch to a non-oral contraceptive method, or add a barrier method of contraception for 4 weeks after initiation with ZEPBOUND and for 4 weeks after each dose escalation. Hormonal contraceptives that are not administered orally should not be affected *[see Use in Specific Populations (8.3) and Clinical Pharmacology (12.2, 12.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There will be a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to ZEPBOUND (tirzepatide) during pregnancy. Pregnant patients exposed to ZEPBOUND and healthcare providers are encouraged to contact Eli Lilly and Company at 1-800-LillyRx (1-800-545-5979).

Risk Summary

Weight loss offers no benefit to a pregnant patient and may cause fetal harm. Advise pregnant patients that weight loss is not recommended during pregnancy and to discontinue ZEPBOUND when a pregnancy is recognized *(see Clinical Considerations)*. Available data with tirzepatide in pregnant patients are insufficient to evaluate for a drug-related risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. Based on animal reproduction studies, there may be risks to the fetus from exposure to tirzepatide during pregnancy.

In pregnant rats administered tirzepatide during organogenesis, fetal growth reductions and fetal abnormalities occurred at clinical exposure in maternal rats based on AUC. In rabbits administered tirzepatide during organogenesis, fetal growth reductions were observed at clinically relevant exposures based on AUC. These adverse embryo/fetal effects in animals coincided with pharmacological effects on maternal weight and food consumption *(see Data)*.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is increased when compared to the general population. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

Appropriate weight gain based on pre-pregnancy weight is currently recommended for all pregnant patients, including those with obesity or overweight, due to the obligatory weight gain that occurs in maternal tissues during pregnancy.

Data

Animal Data

In pregnant rats given twice weekly subcutaneous doses of 0.02, 0.1, and 0.5 mg/kg tirzepatide [0.03-, 0.07-, and 0.5-fold the maximum recommended human dose (MRHD) of 15 mg once weekly based on AUC] during organogenesis, increased incidences of external, visceral, and skeletal malformations, increased incidences of visceral and skeletal developmental variations, and decreased fetal weights coincided with pharmacologically-mediated reductions in maternal body weights and food consumption at 0.5 mg/kg. In pregnant rabbits given once weekly subcutaneous doses of 0.01, 0.03, or 0.1 mg/kg tirzepatide (0.01-, 0.06-, and 0.2-fold the MRHD) during organogenesis, pharmacologically mediated effects on the gastrointestinal system resulting in maternal mortality or abortion in a few rabbits occurred at all dose levels. Reduced fetal weights associated with decreased maternal food consumption and body weights were observed at 0.1 mg/kg. In a pre- and post-natal study in rats administered subcutaneous doses of 0.02, 0.10, or 0.25 mg/kg tirzepatide twice weekly from implantation through lactation, F_1 pups from F_0 maternal rats given 0.25 mg/kg tirzepatide had statistically significant lower mean body weight when compared to controls from post-natal day 7 through post-natal day 126 for males and post-natal day 56 for females.

8.2 Lactation

Risk Summary

In a single-dose clinical lactation study, the concentration of tirzepatide in breast milk was found to be either undetectable or low compared to the maternal administered dose *(see Data)*. There are no available data on the effects of tirzepatide on the breastfed infant or on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ZEPBOUND and any potential adverse effects on the breastfed infant from ZEPBOUND or from the underlying maternal condition.

Data

Following subcutaneous administration of a single 5 mg dose to 11 healthy lactating adult females, the concentration of tirzepatide in breast milk was found to be undetectable (limit of detection in breast milk 4 ng/mL) in 164/171 samples assayed. The cumulative amount of tirzepatide detected in the remaining 7 breast milk samples over the 28-day sampling window was equivalent to less than 0.02% of the maternal administered dose, with the last measurable concentrations occurring 5 days post-dose. The AUC of tirzepatide in breast milk could not be calculated, due to insufficient quantifiable concentrations.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Use of ZEPBOUND may reduce the efficacy of oral hormonal contraceptives due to delayed gastric emptying. This delay is largest after the first dose and diminishes over time. Advise patients using oral hormonal contraceptives to switch to a non-oral contraceptive method, or add a barrier method of contraception for 4 weeks after initiation with ZEPBOUND and for 4 weeks after each dose escalation *[see Drug Interactions (7.2) and Clinical Pharmacology (12.2, 12.3)]*.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of ZEPBOUND have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

In a pool of two fixed dose ZEPBOUND clinical studies for weight reduction (Study 1 and Study 2), 226 (9%) ZEPBOUND-treated patients were 65 years of age or older, and 13 (0.5%) ZEPBOUND-treated patients were 75 years of age or older at baseline.

No overall differences in safety or effectiveness of ZEPBOUND have been observed between patients 65 years of age and older and younger adult patients.

ZEPBOUND clinical studies in OSA (Study 5 and Study 6) did not include sufficient numbers of patients age 65 years or older to determine whether they respond differently from younger adult patients. Other reported clinical experience with tirzepatide has not identified differences in responses between the elderly and younger patients.

8.6 Renal Impairment

No dosage adjustment of ZEPBOUND is recommended for patients with renal impairment. In subjects with renal impairment including end-stage renal disease (ESRD), no change in tirzepatide pharmacokinetics (PK) was observed *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Monitor renal function in patients reporting adverse reactions to ZEPBOUND that could lead to volume depletion *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

8.7 Hepatic Impairment

No dosage adjustment of ZEPBOUND is recommended for patients with hepatic impairment. In a clinical pharmacology study in subjects with varying degrees of hepatic impairment, no change in tirzepatide PK was observed *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

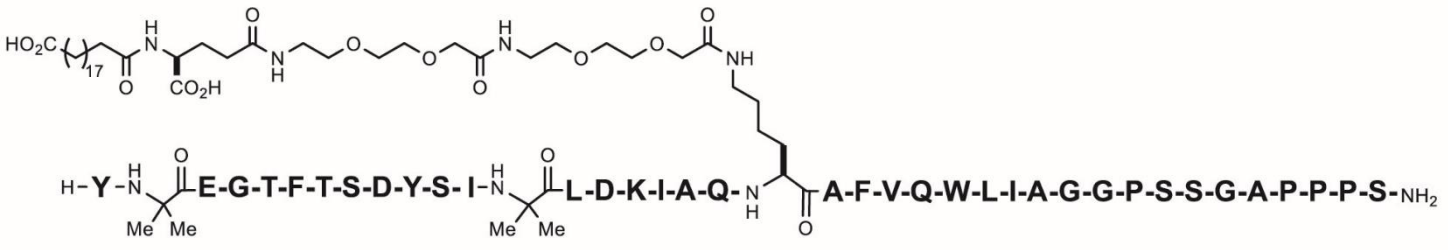
10 OVERDOSAGE

In the event of an overdosage, contact the Poison Help Line (1-800-222-1222) or a medical toxicologist for additional overdosage management recommendations. Appropriate supportive treatment should be initiated according to the patient's clinical signs and symptoms. A period of observation and treatment for these symptoms may be necessary, taking into account the half-life of tirzepatide of approximately 5 days.

11 DESCRIPTION

ZEPBOUND (tirzepatide) injection, for subcutaneous use, contains tirzepatide, a GIP receptor and GLP-1 receptor agonist. Tirzepatide is based on the GIP sequence and contains aminoisobutyric acid (Aib) in positions 2 and 13, a C-terminal amide, and Lys residue at position 20 that is attached to 1,20-eicosanedioic acid via a linker. The molecular weight is 4813.53 Da and the empirical formula is $C_{225}H_{348}N_{48}O_{68}$.

Structural formula:



ZEPBOUND is a clear, colorless to slightly yellow, sterile solution for subcutaneous use. Each single-dose pen or single-dose vial contains a 0.5 mL solution of 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, or 15 mg of tirzepatide and the following excipients: sodium chloride (4.1 mg), sodium phosphate dibasic heptahydrate (0.7 mg), and water for injection. Each multi-dose vial or single-patient-use KwikPen contains 2.4 mL of solution, which provides 4 doses of 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, or 15 mg of tirzepatide per 0.6 mL. Each dose contains the following excipients: benzyl alcohol (5.4 mg), glycerin (4.8 mg), phenol (1.08 mg), sodium chloride (1.05 mg), sodium phosphate dibasic heptahydrate (0.8 mg), and water for injection. Hydrochloric acid solution and/or sodium hydroxide solution may have been added to adjust the pH. ZEPBOUND has a pH of 6.5 to 7.5.

Each single-patient-use KwikPen contains additional volume to allow for device priming.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Tirzepatide is a GIP receptor and GLP-1 receptor agonist. It contains a C20 fatty diacid that enables albumin binding and prolongs the half-life. Tirzepatide selectively binds to and activates both the GIP and GLP-1 receptors, the targets for native GIP and GLP-1.

GLP-1 is a physiological regulator of appetite and caloric intake. Nonclinical studies suggest the addition of GIP may further contribute to the regulation of food intake.

Both GIP receptors and GLP-1 receptors are found in areas of the brain involved in appetite regulation. Animal studies show that tirzepatide distributes to and activates neurons in brain regions involved in regulation of appetite and food intake.

12.2 Pharmacodynamics

Tirzepatide lowers body weight with greater fat mass loss than lean mass loss.

Tirzepatide decreases calorie intake. The effects are likely mediated by affecting appetite.

Tirzepatide stimulates insulin secretion in a glucose-dependent manner and reduces glucagon secretion. Tirzepatide increases insulin sensitivity, as demonstrated in a hyperinsulinemic euglycemic clamp study in patients with type 2 diabetes mellitus after 28 weeks of treatment. These effects can lead to a reduction of blood glucose.

Tirzepatide delays gastric emptying. The delay is largest after the first dose and this effect diminishes over time.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of tirzepatide is similar between healthy subjects, patients with overweight or obesity, and patients with OSA and obesity. Steady-state plasma tirzepatide concentrations were achieved following 4 weeks of once weekly administration. Tirzepatide exposure increases in a dose-proportional manner.

Absorption

Following subcutaneous administration, the median time (range) to maximum plasma concentration of tirzepatide is 24 hours (8 to 72 hours). The mean absolute bioavailability of tirzepatide following subcutaneous administration is 80%. Similar exposure was achieved with subcutaneous administration of tirzepatide in the abdomen, thigh, or upper arm.

Distribution

The mean [coefficient of variation (CV)%] apparent steady-state volumes of distribution of tirzepatide following subcutaneous administration in patients with overweight or obesity and patients with OSA and obesity are approximately 9.7 L (29%) and 11.8 L (37%), respectively. Tirzepatide is highly bound to plasma albumin (99%).

Elimination

The apparent population mean clearance of tirzepatide in patients with overweight or obesity and patients with OSA and obesity is approximately 0.06 L/h (CV% ~ 20%). The elimination half-life is approximately 5-6 days in patients with overweight or obesity, and in patients with OSA and obesity.

Metabolism

Tirzepatide is metabolized by proteolytic cleavage of the peptide backbone, beta-oxidation of the C20 fatty diacid, and amide hydrolysis.

Excretion

The primary excretion routes of tirzepatide metabolites are via urine and feces. Intact tirzepatide is not observed in urine or feces.

Specific Populations

The intrinsic factors of age (18 to 84 years), sex, race (71% White, 11% Asian, 9% American Indian or Alaska Native, and 8% Black or African American), ethnicity, or body weight do not have a clinically relevant effect on the PK of tirzepatide.

Patients with Renal Impairment

Renal impairment does not impact the pharmacokinetics of tirzepatide. The pharmacokinetics of tirzepatide after a single 5 mg dose were evaluated in patients with different degrees of renal impairment (mild, moderate, severe, ESRD) compared with subjects with normal renal function. Data from clinical studies have also shown that renal impairment in patients with overweight or obesity does not impact the pharmacokinetics of tirzepatide *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Patients with Hepatic Impairment

Hepatic impairment does not impact the pharmacokinetics of tirzepatide. The pharmacokinetics of tirzepatide after a single 5 mg dose were evaluated in patients with different degrees of hepatic impairment (mild, moderate, severe) compared with subjects with normal hepatic function *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

Drug Interaction Studies

Potential for Tirzepatide to Influence the Pharmacokinetics of Other Drugs

In vitro studies have shown low potential for tirzepatide to inhibit or induce CYP enzymes, and to inhibit drug transporters.

ZEPBOUND delays gastric emptying and thereby has the potential to impact the absorption of concomitantly administered oral medications *[see Drug Interactions (7.2)]*.

The impact of tirzepatide on gastric emptying was greatest after a single dose of 5 mg and diminished after subsequent doses.

Following a first dose of tirzepatide 5 mg, acetaminophen maximum concentration (C_{max}) was reduced by 55%, and the median peak plasma concentration (t_{max}) occurred 1 hour later. After coadministration at Week 6 with tirzepatide 15 mg, there was no meaningful impact on acetaminophen C_{max} and t_{max}. Overall acetaminophen exposure (AUC_{0-24hr}) was not influenced.

Following administration of a combined oral contraceptive (0.035 mg ethinyl estradiol and 0.25 mg norgestimate) in the presence of a single dose of tirzepatide 5 mg, mean C_{max} of ethinyl estradiol, norgestimate, and norelgestromin was reduced by 59%, 66%, and 55%, while mean AUC was reduced by 20%, 21%, and 23%, respectively. A delay in t_{max} of 2.5 to 4.5 hours was observed.

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of anti-drug antibodies in the studies described below with the incidence of anti-drug antibodies in other studies.

The incidence of anti-drug antibodies (ADA) to ZEPBOUND was evaluated in adult patients with overweight or obesity or with OSA and obesity in clinical studies lasting 52 weeks or longer. Anti-tirzepatide antibodies were detected in 64.5% (1591/2467) of ZEPBOUND-treated patients in weight reduction clinical studies 1 and 2, and 60.6% (137/226) of ZEPBOUND-treated patients in OSA clinical studies *[see Clinical Studies (14)]*.

Of the ZEPBOUND-treated patients in weight reduction clinical studies 40% and 16.5% of patients developed antibodies that were cross-reactive to native GIP or native GLP-1, respectively.

Of the ZEPBOUND-treated patients in OSA clinical studies, 37.2% and 19.5% of patients developed antibodies that were cross reactive to native GIP and native GLP-1, respectively.

Neutralizing antibodies against tirzepatide activity on the GIP or GLP-1 receptors and against native GIP or GLP-1 were detected in 2.8% and 2.7% and 0.8% and 0.1% respectively, of ZEPBOUND-treated patients in weight reduction clinical studies.

No ZEPBOUND-treated patients in OSA studies developed neutralizing antibodies against tirzepatide activity on the GIP or GLP-1 receptors or against native GIP or native GLP-1.

No clinically significant effect of anti-tirzepatide antibodies on pharmacokinetics or effectiveness of ZEPBOUND has been identified. More ZEPBOUND-treated patients who developed anti-tirzepatide antibodies experienced hypersensitivity reactions or injection site reactions than those who did not develop these antibodies *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

A 2-year carcinogenicity study was conducted with tirzepatide in male and female rats at doses of 0.15, 0.50, and 1.5 mg/kg (0.1-, 0.4-, and 1-fold the MRHD of 15 mg once weekly based on AUC) administered by subcutaneous injection twice weekly. A statistically significant increase in thyroid C-cell adenomas was observed in male rats (≥0.5 mg/kg) and female rats (≥0.15 mg/kg), and a statistically significant increase in thyroid C-cell adenomas and carcinomas combined was observed in male and female rats at all doses examined. In a 6-month carcinogenicity study in rasH2 transgenic mice, tirzepatide at doses of 1, 3, and 10 mg/kg administered by subcutaneous injection twice weekly was not tumorigenic.

Tirzepatide was not genotoxic in a rat bone marrow micronucleus assay.

In fertility and early embryonic development studies, male and female rats were administered twice weekly subcutaneous doses of 0.5, 1.5, or 3 mg/kg (0.3-, 1-, and 2-fold and 0.3-, 0.9-, and 2-fold, respectively, the MRHD of 15 mg once weekly based on AUC). No effects of tirzepatide were observed on sperm morphology, mating, fertility, and conception. In female rats, an increase in the number of females with prolonged diestrus and a decrease in the mean number of corpora lutea resulting in a decrease in the mean number of implantation sites and viable embryos was observed at all dose levels. These effects were considered secondary to the pharmacological effects of tirzepatide on food consumption and body weight.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Weight Reduction and Long-Term Maintenance Studies in Adults with Obesity or Overweight

Weight Reduction in Adults with Obesity or Overweight, with or without Type 2 Diabetes Mellitus (Study 1 and Study 2)

Overview of Study 1 and Study 2

The efficacy of ZEPBOUND for weight reduction in conjunction with a reduced-calorie diet and increased physical activity was studied in two randomized, double-blind, placebo-controlled fixed-dosage trials (Study 1 and Study 2) in adults aged 18 years and older. In Studies 1 and 2, all patients received a standard lifestyle intervention which included instruction on a reduced-calorie diet (approximately 500 kcal/day deficit) and increased physical activity counseling (recommended minimum of 150 min/week) that began with the first dose of study medication or placebo and continued throughout the trial. Patients also received counseling on behavior modification strategies to adhere to diet and exercise recommendations. In both trials, weight reduction was assessed after 72 weeks of treatment (at least 52 weeks at maintenance dose).

Study 1 (NCT04184622) was a 72-week trial that enrolled 2,539 adult patients with obesity (BMI ≥30 kg/m^2), or with overweight (BMI 27 to <30 kg/m^2) and at least one weight-related comorbid condition, such as dyslipidemia, hypertension, obstructive sleep apnea, or cardiovascular disease; patients with type 2 diabetes mellitus were excluded. Patients were randomized in a 1:1:1:1 ratio to once weekly fixed dosage of ZEPBOUND 5 mg, ZEPBOUND 10 mg, ZEPBOUND 15 mg, or placebo, with an escalation period of up to 20 weeks followed by the maintenance period. At baseline, mean age was 45 years (range 18-84 years), 68% were female, 71% were White, 11% were Asian, 9% were American Indian/Alaska Native, and 8% were Black or African American. A total of 48% were Hispanic or Latino ethnicity. Mean baseline body weight was 104.8 kg and mean BMI was 38 kg/m^2. Baseline characteristics included 32% with hypertension, 30% with dyslipidemia, 8% with obstructive sleep apnea, and 3% with cardiovascular disease.

Study 2 (NCT04657003) was a 72-week trial that enrolled 938 adult patients with BMI ≥27 kg/m^2 and type 2 diabetes mellitus. Patients included in the trial had HbA1c 7-10% and were treated with either diet and exercise alone, or any oral anti-hyperglycemic agent except dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors or GLP-1 receptor agonists. Patients who were taking insulin or injectable GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus were excluded. Patients were randomized in a 1:1:1 ratio to once weekly fixed dosage of ZEPBOUND 10 mg, ZEPBOUND 15 mg, or placebo with an escalation period of up to 20 weeks followed by the maintenance period. At baseline, mean age was 54 years (range 18-85 years), 51% were female, 76% were White, 13% were Asian, and 8% were Black or African American. A total of 60% were Hispanic or Latino ethnicity. Mean baseline body weight was 100.7 kg and mean BMI was 36.1 kg/m^2. Baseline characteristics included 66% with hypertension, 61% with dyslipidemia, 8% with obstructive sleep apnea, and 10% with cardiovascular disease.

Results for Study 1 and Study 2

The proportions of patients who discontinued study drug in Study 1 were 14.3%, 16.4%, and 15.1% for the 5 mg, 10 mg, and 15 mg ZEPBOUND-treated groups, respectively, and 26.4% for the placebo-treated group. The proportions of patients who discontinued study drug in Study 2 were 9.3% and 13.8% for the 10 mg and 15 mg ZEPBOUND-treated groups, respectively, and 14.9% for the placebo-treated group.

For Studies 1 and 2, weight reduction was assessed after 72 weeks of treatment (at least 52 weeks at maintenance dose). In both studies, the primary efficacy parameters were mean percent change in body weight and the percentage of patients achieving ≥5% weight reduction from baseline to Week 72 (see Table 2).

After 72 weeks of treatment, ZEPBOUND resulted in a statistically significant reduction in body weight compared with placebo, and greater proportions of patients treated with ZEPBOUND 5 mg, 10 mg, and 15 mg achieved at least 5% weight reduction compared to placebo. Among patients treated with ZEPBOUND 10 mg and 15 mg, greater proportions of patients achieved at least 10%, 15%, and 20% weight reduction compared to placebo (see Table 2). A reduction in body weight was observed with ZEPBOUND irrespective of age, sex, race, ethnicity, baseline BMI, and glycemic status.

Table 2: Changes in Body Weight at Week 72 in Studies 1 and 2 in Patients with Obesity or Overweight

Intention-to-Treat (ITT) Population[a]	Study 1				Study 2		
	Placebo N = 643	**ZEPBOUND 5 mg N = 630**	**ZEPBOUND 10 mg N = 636**	**ZEPBOUND 15 mg N = 630**	**Placebo N = 315**	**ZEPBOUND 10 mg N = 312**	**ZEPBOUND 15 mg N = 311**
Body Weight							
Baseline mean (kg)	104.8	102.9	105.8	105.6	101.7	100.9	99.6
% Change from baseline[b]	-3.1	-15.0	-19.5	-20.9	-3.2	-12.8	-14.7
% Difference from placebo[b] (95% CI)		-11.9 (-13.4, -10.4)[d]	-16.4 (-17.9, -14.8)[d]	-17.8 (-19.3, -16.3)[d]		-9.6 (-11.1, -8.1)[d]	-11.6 (-13.0, -10.1)[d]
% of Patients losing ≥5% body weight	34.5	85.1	88.9	90.9	32.5	79.2	82.8
% Difference from placebo (95% CI)		50.3 (44.3, 56.2)[c,d]	54.6 (49.1, 60.0)[c,d]	56.4 (50.9, 62.0)[c,d]		46.8 (39.5, 54.1)[c,d]	50.4 (43.1, 57.8)[c,d]
% of Patients losing ≥10% body weight	18.8	68.5	78.1	83.5	9.5	60.5	64.8
% Difference from placebo (95% CI)		49.3 (43.6, 54.9)[c,e]	59.5 (54.2, 64.9)[c,d]	64.8 (59.6, 70.1)[c,d]		51.0 (44.4, 57.7)[c,d]	55.3 (48.6, 62.0)[c,d]
% of Patients losing ≥15% body weight	8.8	48.0	66.6	70.6	2.7	39.7	48.0
% Difference from placebo (95% CI)		38.7 (33.6, 43.7)[c,e]	58.1 (53.2, 63.0)[c,d]	62.0 (57.2, 66.8)[c,d]		37.0 (31.1, 42.9)[c,d]	45.4 (39.4, 51.4)[c,d]
% of Patients losing ≥20% body weight	3.1	30.0	50.1	56.7	1.0	21.5	30.8
% Difference from placebo (95% CI)		26.6 (22.4, 30.7)[c,e]	47.3 (42.7, 51.9)[c,d]	53.8 (49.3, 58.3)[c,d]		20.5 (15.7, 25.4)[c,d]	29.7 (24.3, 35.0)[c,d]

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; N = number of patients randomly assigned to study drug.

[a] The intention-to-treat population includes all randomly assigned patients. For Study 1 at Week 72, body weight was missing for 21.6%, 10.2%, 10.5%, and 9.4% of patients randomly assigned to placebo, ZEPBOUND 5 mg, 10 mg, and 15 mg, respectively. For Study 2 at Week 72, body weight was missing for 11.1%, 4.8%, and 8.4% of patients randomly assigned to placebo, ZEPBOUND 10 mg, and 15 mg, respectively. The missing values were imputed by a hybrid approach using retrieved dropouts from the same treatment group (if missing not due to COVID-19) or using all non-missing data assuming missing at random (for missing solely due to COVID-19).

[b] Least-squares mean from ANCOVA adjusted for baseline value and other stratification factors.

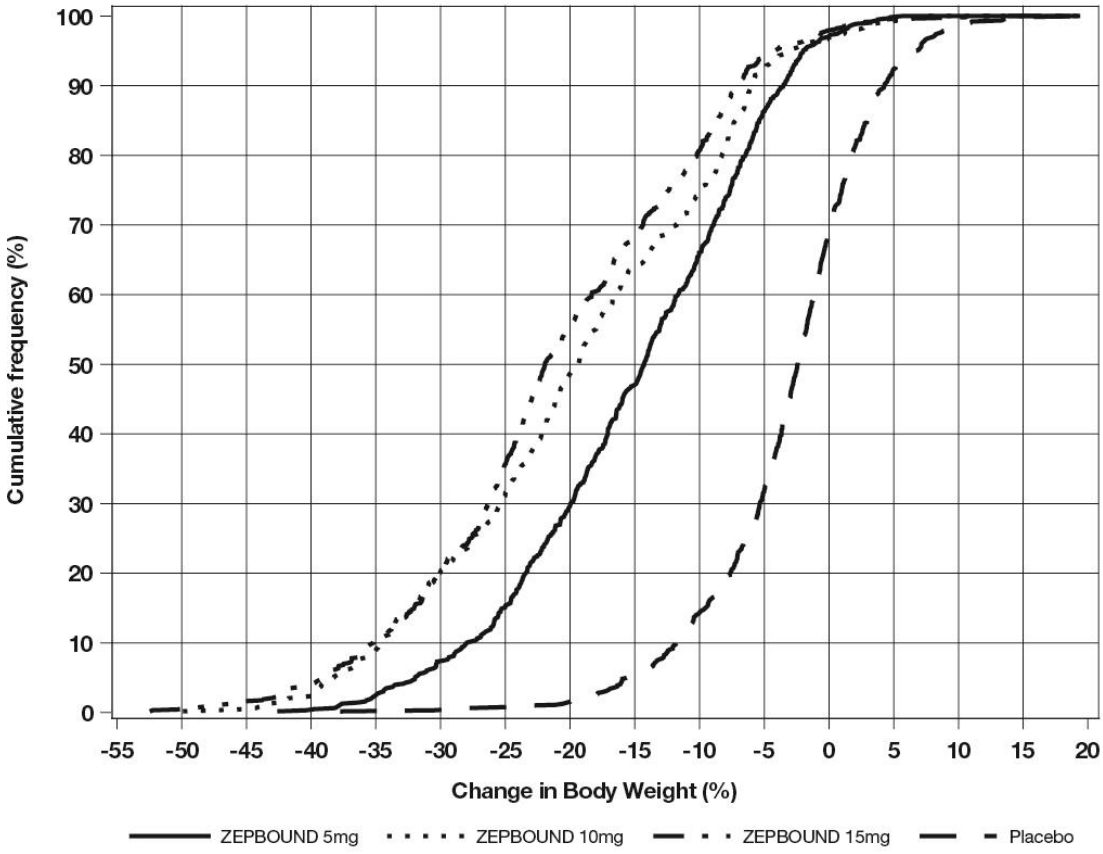
[c] Analyzed using logistic regression adjusted for baseline value.

[d] p-value<0.001 (unadjusted 2-sided) for superiority, controlled for type I error rate.

[e] Not controlled for type I error rate.

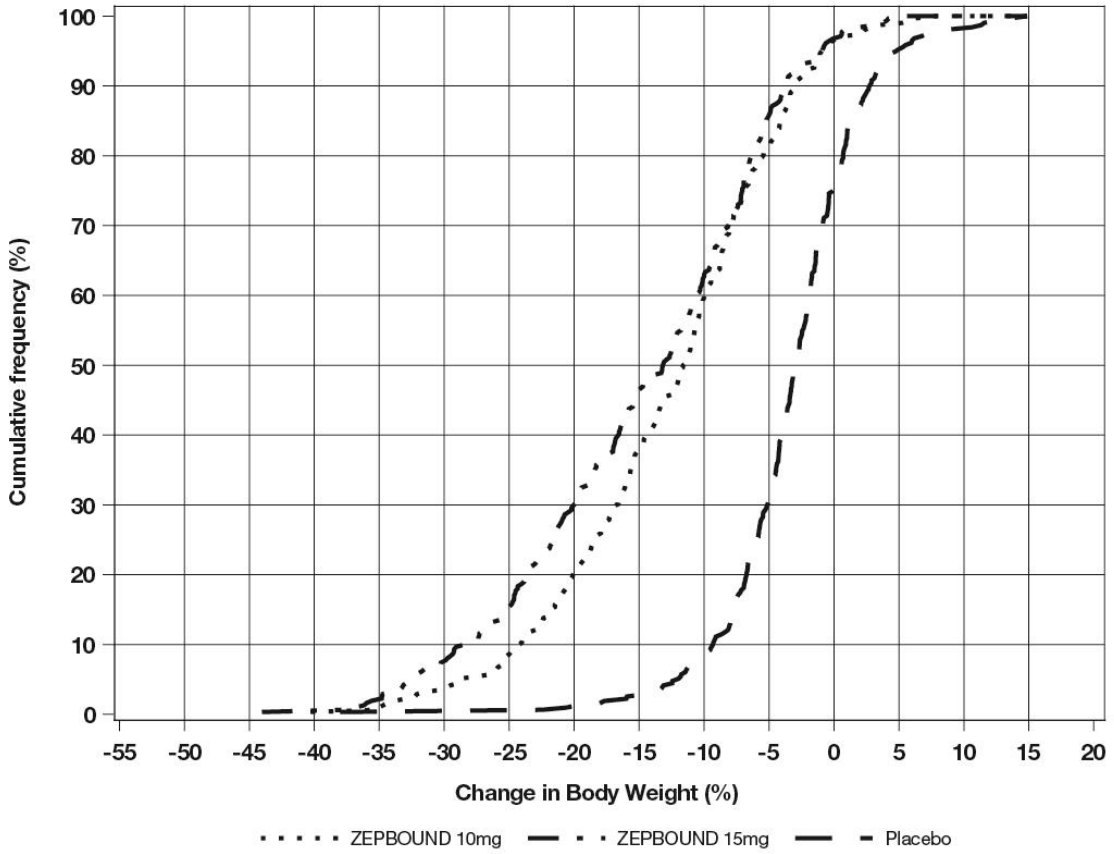
The cumulative frequency distributions of change in body weight are shown in Figure 1 for Study 1 and Figure 2 for Study 2. One way to interpret this figure is to select a change in body weight of interest on the horizontal axis and note the corresponding proportions of patients (vertical axis) in each treatment group who achieved at least that degree of weight reduction. For example, note that the vertical line arising from -10% in Figure 1 intersects the ZEPBOUND 15 mg and placebo curves at approximately 83.5%, and 18.8%, respectively, which correspond to the values shown in Table 2.

Figure 1: Changes in Body Weight (%) from Baseline to Week 72 in Study 1 in Patients with Obesity or Overweight (without Type 2 Diabetes)



Note: Based on average percent weight change of each randomized patient within each specific treatment arm from 100 imputed datasets including observed data and imputed data using hybrid approach for missing values.

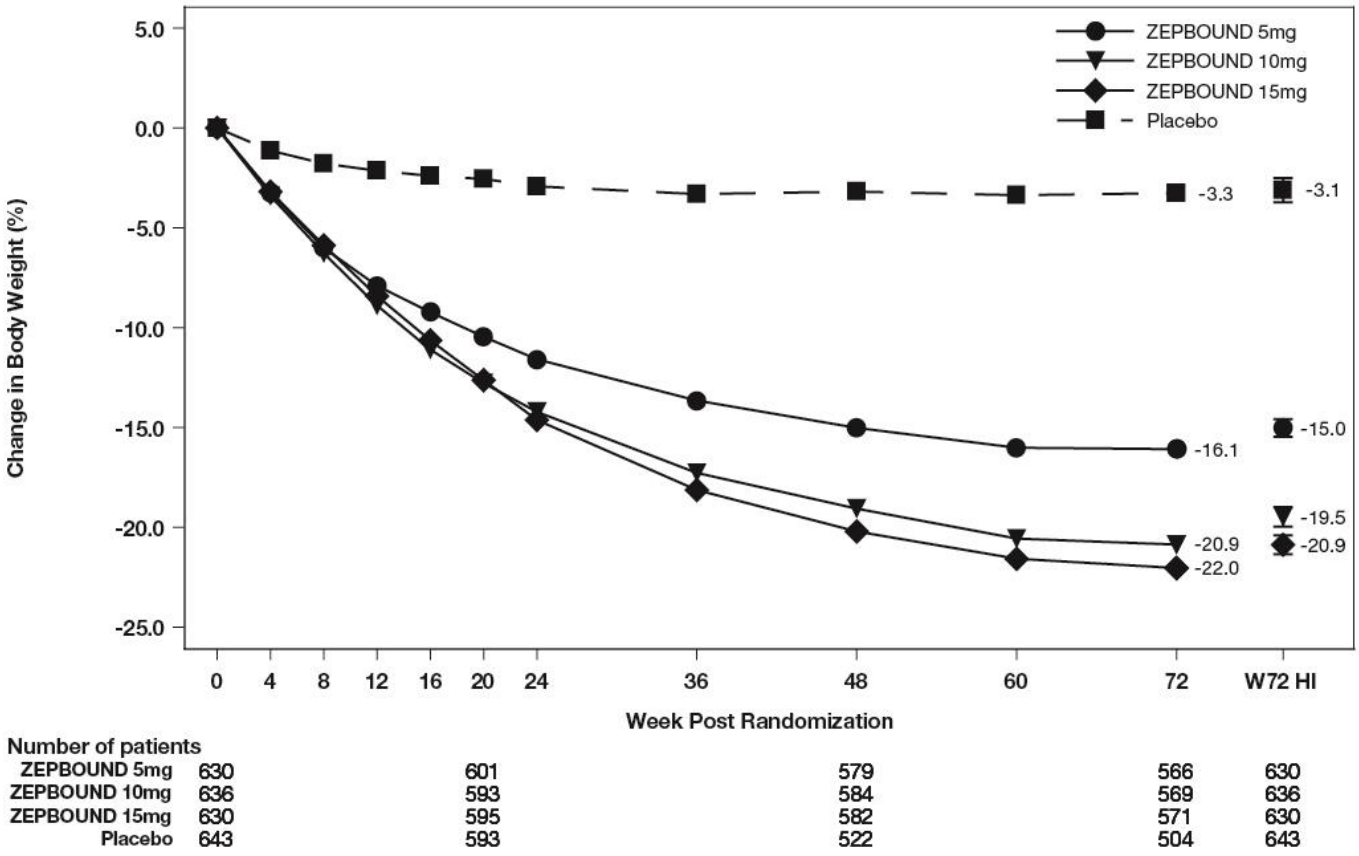
Figure 2: Changes in Body Weight (%) from Baseline to Week 72 in Study 2 in Patients with Obesity or Overweight and Type 2 Diabetes



Note: Based on average percent weight change of each randomized patient within each specific treatment arm from 100 imputed datasets including observed data and imputed data using hybrid approach for missing values.

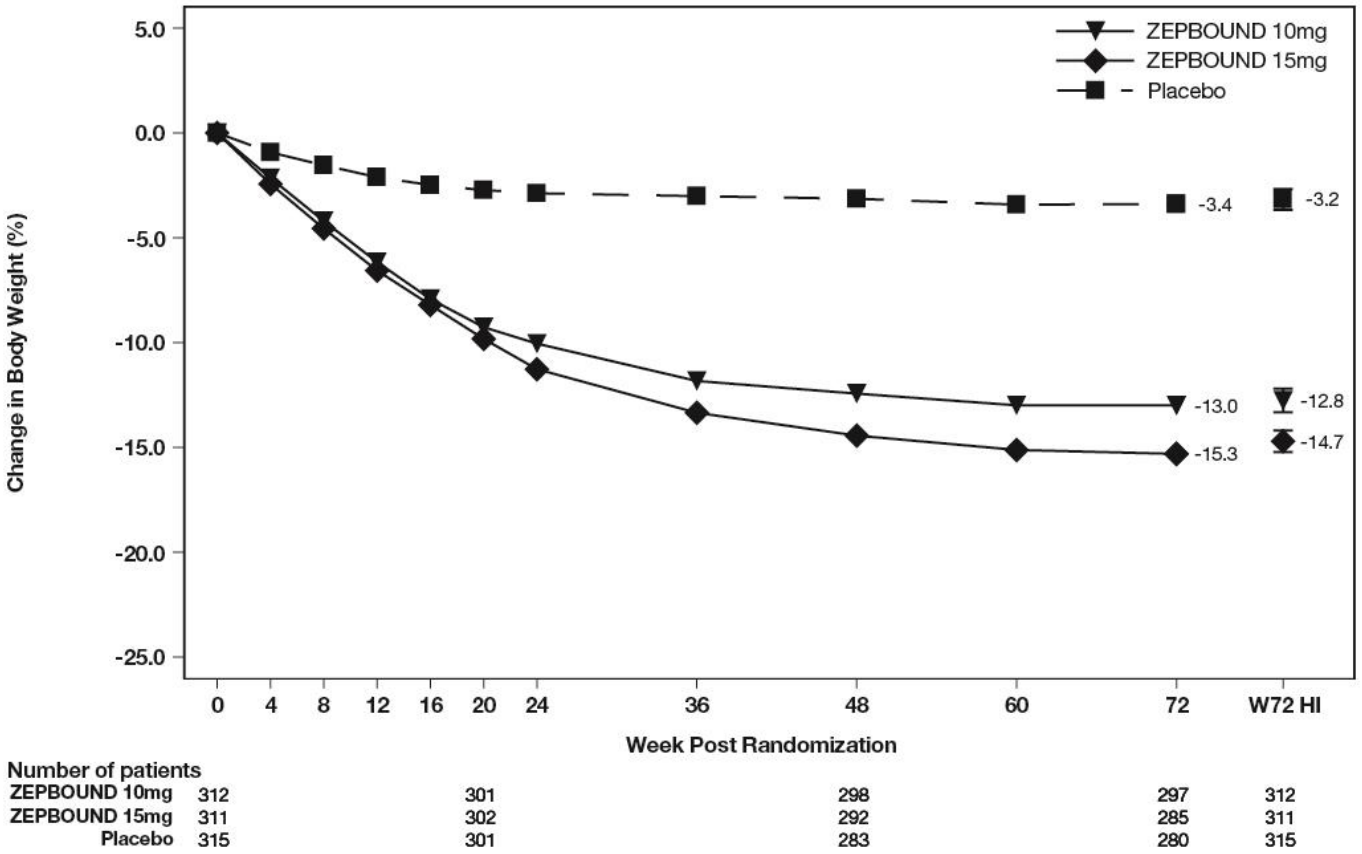
The time courses of weight reduction with ZEPBOUND and placebo from baseline through Week 72 are depicted in Figure 3 for Study 1 and Figure 4 for Study 2.

Figure 3: Change from Baseline (%) in Body Weight in Study 1 in Patients with Obesity or Overweight (without Type 2 Diabetes)



Note: Displayed results are from the Intent-to-Treat Population. (1) Observed mean value from Week 0 to Week 72, and (2) least-squares mean ± standard error at Week 72 hybrid imputation (HI).

Figure 4: Change from Baseline (%) in Body Weight in Study 2 in Patients with Obesity or Overweight and Type 2 Diabetes



Note: Displayed results are from the Intent-to-Treat Population. (1) Observed mean value from Week 0 to Week 72, and (2) least squares mean ± standard error at Week 72 hybrid imputation (HI).

Changes in waist circumference and cardiometabolic parameters with ZEPBOUND are shown in Table 3 for Study 1 and Study 2.

Table 3: Changes in Anthropometry and Cardiometabolic Parameters at Week 72 in Studies 1 and 2 in Patients with Obesity or Overweight

	Study 1				Study 2		
Intention-to-Treat (ITT) Population[a]	**Placebo N = 643**	**ZEPBOUND 5 mg N = 630**	**ZEPBOUND 10 mg N = 636**	**ZEPBOUND 15 mg N = 630**	**Placebo N = 315**	**ZEPBOUND 10 mg N = 312**	**ZEPBOUND 15 mg N = 311**
Waist Circumference (cm)							
Baseline mean	114.0	113.2	114.8	114.4	116.0	114.2	114.6
Change from baseline[b]	-4.0	-14.0	-17.7	-18.5	-3.3	-10.8	-13.1
Difference from placebo[b] (95% CI)		-10.1 (-11.6, -8.6)[e]	-13.8 (-15.2, -12.3)[d]	-14.5 (-15.9, -13.0)[d]		-7.4 (-9.0, -5.9)[d]	-9.8 (-11.2, -8.3)[d]
Systolic Blood Pressure (mmHg)							
Baseline mean	122.9	123.6	123.8	123.0	131.0	130.6	130.0
Change from baseline[b]	-1.0	-6.6	-7.7	-7.4	-1.2	-5.6	-7.1
Difference from placebo[b] (95% CI)		-5.6 (-7.2, -3.9)[e]	-6.7 (-8.4, -5.0)[e]	-6.4 (-8.0, -4.8)[e]		-4.4 (-6.7, -2.1)[e]	-5.9 (-8.3, -3.6)[e]

Diastolic Blood Pressure (mmHg)							
Baseline mean	79.6	79.3	79.9	79.3	79.4	80.2	79.7
Change from baseline[b]	-0.8	-4.9	-5.0	-4.5	-0.3	-2.1	-2.9
Difference from placebo[b] (95% CI)		-4.1 (-5.2, -3.0)[e]	-4.2 (-5.3, -3.0)[e]	-3.7 (-4.8, -2.7)[e]		-1.8 (-3.3, -0.4)[e]	-2.7 (-4.2, -1.2)[e]
Pulse Rate (beats per minute)							
Baseline mean	72.9	72.4	71.8	72.4	74.8	75.9	75.6
Change from baseline[f]	0.1	0.6	2.3	2.6	-0.5	0.6	1.0
Difference from placebo[f] (95% CI)		0.5 (-0.5, 1.5)[e]	2.2 (1.2, 3.2)[e]	2.5 (1.5, 3.4)[e]		1.2 (-0.1, 2.5)[e]	1.5 (0.2, 2.8)[e]
Total Cholesterol (mg/dL)							
Baseline mean[g]	187.5	187.1	190.6	187.5	174.9	173.9	167.0
% change from baseline[b]	-1.8	-3.8	-4.4	-6.3	2.8	-2.8	-1.0
Relative difference from placebo[b] (95% CI)		-2.1 (-4.5, 0.4)[c,e]	-2.7 (-5.1, -0.2)[c,e]	-4.6 (-6.8, -2.2)[c,e]		-5.5 (-8.7, -2.2)[c,e]	-3.8 (-7.1, -0.3)[c,e]
LDL Cholesterol (mg/dL)							
Baseline mean[g]	109.4	108.7	112.3	109.3	92.4	90.5	85.7
% change from baseline[b]	-1.7	-4.6	-5.6	-7.1	7.4	1.8	4.1
Relative difference from placebo[b] (95% CI)		-2.9 (-6.6, 0.9)[c,e]	-4.0 (-7.5, -0.5)[c,e]	-5.5 (-8.9, -2.0)[c,e]		-5.2 (-10.1, 0.1)[c,e]	-3.0 (-8.4, 2.6)[c,e]
HDL Cholesterol (mg/dL)							
Baseline mean[g]	46.6	47.6	47.6	47.6	42.7	43.8	42.2
% change from baseline[b]	-0.7	6.9	9.2	8.0	0.2	8.2	9.7
Relative difference from placebo[b] (95% CI)		7.7 (4.6, 10.8)[c,e]	9.9 (6.7, 13.2)[c,e]	8.7 (5.7, 11.8)[c,e]		8.0 (4.2, 11.8)[c,e]	9.5 (5.6, 13.5)[c,e]
Non-HDL Cholesterol (mg/dL)							
Baseline mean[g]	138.3	137.0	140.4	137.5	129.6	127.2	121.9
% change from baseline[b]	-2.3	-8.0	-9.4	-11.7	3.7	-6.6	-5.2
Relative difference from placebo[b] (95% CI)		-5.8 (-8.9, -2.6)[c,e]	-7.2 (-10.3, -4.1)[c,e]	-9.6 (-12.4, -6.6)[c,e]		-9.9 (-14.1, -5.6)[c,e]	-8.5 (-12.9, -4.0)[c,e]
Triglycerides (mg/dL)							
Baseline mean[g]	130.8	128.7	125.7	128.1	165.0	158.8	158.5
% change from baseline[b]	-5.6	-21.2	-23.8	-29.1	-3.3	-27.1	-27.3
Relative difference from placebo[b] (95% CI)		-16.5 (-21.2, -11.4)[c,e]	-19.3 (-23.9, -14.4)[c,e]	-24.9 (-29.1, -20.4)[c,e]		-24.6 (-30.0, -18.7)[c,e]	-24.8 (-30.3, -18.9)[c,e]
HbA1c (%)							
Baseline mean	5.6	5.6	5.5	5.6	8.0	8.0	8.1
Change from baseline[b]	-0.1	-0.4	-0.4	-0.4	-0.5	-2.1	-2.1
Difference from placebo[b] (95% CI)		-0.3 (-0.3, -0.2)[e]	-0.4 (-0.4, -0.3)[e]	-0.4 (-0.4, -0.3)[e]		-1.6 (-1.7, -1.4)[d]	-1.6 (-1.8, -1.4)[d]

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; N = number of patients randomly assigned to study drug.

[a] The intention-to-treat population includes all randomly assigned patients. The missing values were imputed by a hybrid approach using retrieved dropouts from the same treatment group (if missing not due to COVID-19) or using all non-missing data assuming missing at random (for missing solely due to COVID-19).

[b] Least-squares mean from ANCOVA adjusted for baseline value and other stratification factors.

[c] Analyzed using log-transformed data.

[d] p-value<0.001 (unadjusted 2-sided) for superiority, controlled for type I error rate.

[e] Not controlled for type I error rate.

[f] Least-squares mean from mixed model for repeated measures adjusted for baseline value and other stratification factors.

[g] Baseline value is the geometric mean.

Weight Reduction Following Intensive Lifestyle Intervention in Adults with Obesity or Overweight (Study 3)

Overview of Study 3

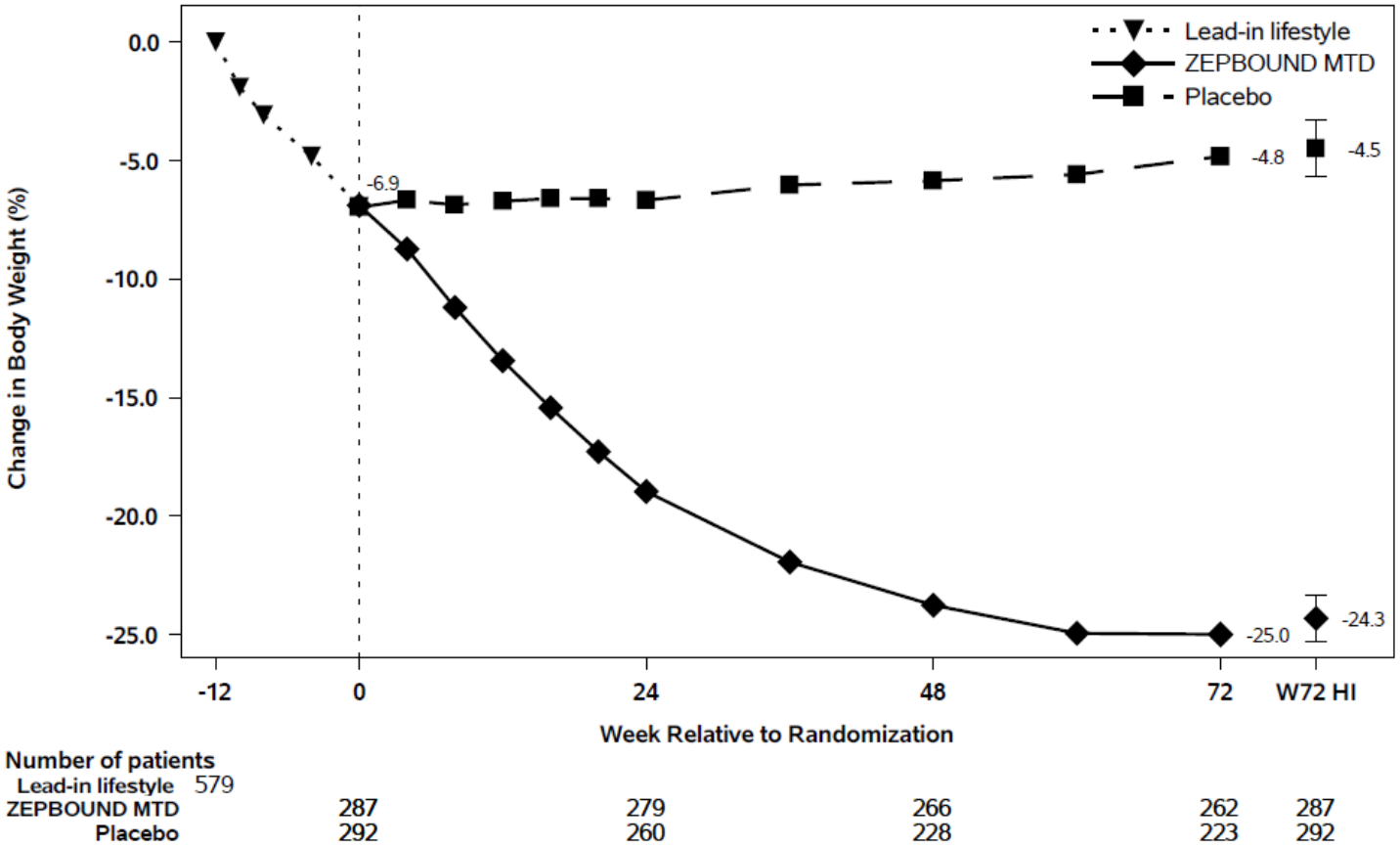
Study 3 (NCT04657016) was an 84-week trial with a 12-week intensive lifestyle intervention lead-in period (Week -12 to Week 0), followed by a 72-week randomized treatment period of ZEPBOUND versus placebo (Week 0 to Week 72) with a standard lifestyle intervention. Only patients who lost ≥5% body weight during the 12-week intensive lifestyle lead-in period entered the 72-week randomized treatment period. The trial initially enrolled 806 adult patients (aged 18 years and older) with obesity (BMI ≥30 kg/m^2), or with overweight (BMI 27 to <30 kg/m^2) and at least one weight-related comorbid condition, such as dyslipidemia, hypertension, obstructive sleep apnea, or cardiovascular disease; patients with type 2 diabetes mellitus were excluded. During the intensive lifestyle intervention lead-in period, lifestyle instruction was delivered 8 times over 12 weeks by a dietician or dietician-equivalent, with all patients receiving instruction to exercise for at least 150 minutes per week and to reduce their caloric intake to approximately 1,200 kcal/day (females) or 1,500 kcal/day (males). Patients also received counseling on behavior modification strategies to adhere to diet and exercise recommendations. At the end of the 12-week intensive lifestyle intervention lead-in period, 579 patients who achieved ≥5% weight reduction were randomized in a 1:1 ratio to ZEPBOUND or placebo for 72 weeks. ZEPBOUND dosages were escalated over a period of up to 20 weeks to a maximum tolerated dosage (MTD) of 10 mg or 15 mg subcutaneous once weekly. During the randomized treatment period, patients received a standard lifestyle instruction every 12 weeks on reduced-calorie diet (approximately 500 kcal/day deficit) and increased physical activity (recommended minimum of 150 min/week) that began with the first dose of ZEPBOUND or placebo and continued throughout the 72-week treatment period; behavior modification strategies were recommended as needed. Weight reduction was assessed after 72 weeks of treatment (at least 52 weeks at maintenance dose).

For the 579 patients who were randomized, mean body weight at enrollment prior to entering the 12-week lifestyle lead-in period (Week -12) was 109.5 kg and mean BMI was 38.6 kg/m^2. At randomization (Week 0), after the 12-week intensive lifestyle lead-in period, mean body weight was 101.9 kg and mean BMI was 35.9 kg/m^2. The mean age of patients randomized to treatment was 46 years (range 18-77 years), 63% were female, 86% were White, 11% were Black or African American, and 1% were Asian. A total of 54% were Hispanic or Latino ethnicity. Baseline characteristics for the 579 randomized patients included 34% with hypertension, 26% with dyslipidemia, 10% with obstructive sleep apnea, and 2% with cardiovascular disease.

Results for Study 3

At the end of the 12-week intensive lifestyle intervention lead-in, for patients who subsequently entered the randomized treatment period (n=579), the average body weight loss due to lifestyle was 6.9% (Week -12 to Week 0). Eighty-six percent (86%) of ZEPBOUND-treated patients had a maximum tolerated dosage of 15 mg weekly based on their final dose during the double-blind treatment period. The time course of weight reduction during the lead-in and from Week 0 to Week 72 with ZEPBOUND and placebo are depicted in Figure 5.

Figure 5: Change in Body Weight (%) After 12-Week Intensive Lifestyle Intervention Lead-In Followed by Randomized Treatment and a Standard Lifestyle Intervention (Study 3) in Patients with Obesity or Overweight



Note: Displayed results are from the randomized Population. (1) Observed mean value from Week -12 to Week 72, and (2) least squares mean ± standard error at Week 72 hybrid imputation (HI). Change from Week -12 is not a primary endpoint in Study 3.

The proportions of patients who discontinued study drug after randomization were 21.3% for the ZEPBOUND-treated group and 30.5% for the placebo-treated group.

For Study 3, the primary efficacy parameters were mean percent change in body weight from randomization (Week 0) to Week 72 and the percentage of patients achieving ≥5% weight reduction from randomization (Week 0) to Week 72. Amongst randomized patients who already lost ≥5% body weight during the 12-week intensive lifestyle lead-in period, subsequent treatment with ZEPBOUND resulted in a statistically significant reduction in body weight compared to placebo from randomization (Week 0) to Week 72. A greater proportion of patients treated with ZEPBOUND achieved at least 5%, 10%, 15%, and 20% weight reduction from Week 0 to Week 72 compared to placebo (see Table 4).

Table 4: Changes in Body Weight After 12-Week Intensive Lifestyle Intervention Lead-In Followed by Randomized Treatment and a Standard Lifestyle Intervention (Study 3) in Patients with Obesity or Overweight

	Study 3 N = 579[a]	
Body weight		
Mean (kg) at Week -12	109.5	
Intention-to-Treat (ITT) Population[a,b]	**Placebo N = 292**	**ZEPBOUND MTD (10 mg or 15 mg) N = 287**
Body Weight		
Mean (kg) at Week 0	101.3	102.5

% Change from randomization at Week 72[c]	2.5	-18.4
% Difference from placebo, at Week 72[c] (95% CI)		-20.8 (-23.2, -18.5)[e]
% of Patients losing ≥5% body weight	16.5	87.5
% Difference from placebo (95% CI)		71.1 (63.6, 78.5)[d,e]
% of Patients losing ≥10% body weight	8.9	76.7
% Difference from placebo (95% CI)		67.9 (60.7, 75.1)[d,e]
% of Patients losing ≥15% body weight	4.2	65.4
% Difference from placebo (95% CI)		61.3 (54.5, 68.1)[d,e]
% of Patients losing ≥20% body weight	2.2	44.7
% Difference from placebo (95% CI)		42.6 (36.0, 49.1)[d,e]

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; MTD = maximum tolerated dose; N = number of patients randomly assigned to study drug.

[a] The intent-to-treat population included only randomized patients with ≥5% weight loss at Week 0 after 12 weeks of intensive lifestyle intervention. During the 12-week lead-in period, 227 of 806 patients (28.2%) discontinued from the study. Of these 141 (17.5%) discontinued due to not achieving the randomization criteria of ≥5% weight reduction.

[b] The intent-to-treat population includes all randomly assigned patients. For Study 3 at Week 72, body weight was missing for 23.6% and 8.7% of patients randomly assigned to placebo and ZEPBOUND MTD (10 or 15 mg). The missing values were imputed by a hybrid approach using retrieved dropouts from the same treatment group (if missing not due to COVID-19) or using all non-missing data assuming missing at random (for missing solely due to COVID-19).

[c] Least-squares mean from ANCOVA adjusted for baseline value and other stratification factors.

[d] Analyzed using logistic regression adjusted for baseline value.

[e] p-value<0.001 (unadjusted 2-sided) for superiority, controlled for type I error rate.

Changes in waist circumference and cardiometabolic parameters are shown in Table 5.

Table 5: Changes in Anthropometry and Cardiometabolic Parameters After 12-Week Intensive Lifestyle Intervention Lead-In Followed by Randomized Treatment and a Standard Lifestyle Intervention (Study 3) in Patients with Obesity or Overweight

	All Randomized Patients N=579		**Placebo N=292**		**ZEPBOUND MTD (10 mg or 15 mg) N=287**		
Intention-to-Treat (ITT) Population[a]	**Baseline (Week -12)**	**Change from Week -12 to Week 0**	**Randomization (Week 0)**	**Change from Week 0 to Week 72**	**Randomization (Week 0)**	**Change from Week 0 to Week 72**	**Difference from placebo, Week 0 to Week 72 (95% CI)**
Waist circumference (cm)[h]	116.1	-6.7	109.6	0.2[b]	109.3	-14.6[b]	-14.8[b] (-17.2, -12.5)[d]
Systolic Blood Pressure (mmHg)[h]	126.2	-5.0	120.8	3.5[b]	121.7	-5.1[b]	-8.6[b] (-11.3, -6.0)[e]
Diastolic Blood Pressure (mmHg)[h]	81.7	-2.9	78.3	2.1[b]	79.3	-3.2[b]	-5.3[b] (-6.9, -3.7)[e]
Pulse Rate (beats per minute)[h]	73.0	-1.6	70.7	0.9[f]	72.2	2.7[f]	1.8[f] (0.3, 3.4)[e]
HbA1c (%)[h]	5.5	-0.1	5.4	0.0[b]	5.3	-0.4[b]	-0.4[b] (-0.5, -0.3)[e]

Total Cholesterol (mg/dL)[g,h]	190.2	-8.6	181.6	4.3	181.7	-2.4	-6.4[b] (-9.0, -3.6)[c,e]
LDL Cholesterol (mg/dL)[g,h]	111.6	-3.5	107.5	4.4	108.0	-5.6	-9.6[b] (-13.7, -5.4)[c,e]
HDL Cholesterol (mg/dL)[g,h]	48.4	-1.2	47.8	5.4	46.9	15.2	9.3[b] (4.5, 14.2)[c,e]
Non-HDL Cholesterol (mg/dL)[g,h]	139.2	-7.4	131.5	4.4	132.4	-8.8	-12.6[b] (-15.9, -9.3)[c,e]
Triglycerides (mg/dL)[g,h]	123.1	-19.8	108.8	2.1	111.7	-23.5	-25.1[b] (-30.9, -18.9)[c,e]

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; N = number of patients randomly assigned to study drug.

[a] The intent-to-treat population included all randomly assigned patients. The missing values were imputed by a hybrid approach using retrieved dropouts from the same treatment group (if missing not due to COVID-19) or using all non-missing data assuming missing at random (for missing solely due to COVID-19).

[b] Least-squares mean from ANCOVA adjusted for baseline value and other stratification factors.

[c] Analyzed using log-transformed data.

[d] p-value<0.001 (unadjusted 2-sided) for superiority, controlled for type I error rate.

[e] Not controlled for type I error rate.

[f] Least-squares mean from mixed model for repeated measures adjusted for baseline value and other stratification factors.

[g] Baseline and randomization values are the geometric mean.

[h] Observed means are shown for change from Week -12 to Week 0. Least-square means are shown for change from Week 0 to Week 72.

Weight Reduction Following Randomized Withdrawal in Adults with Obesity or Overweight (Study 4)

Overview of Study 4

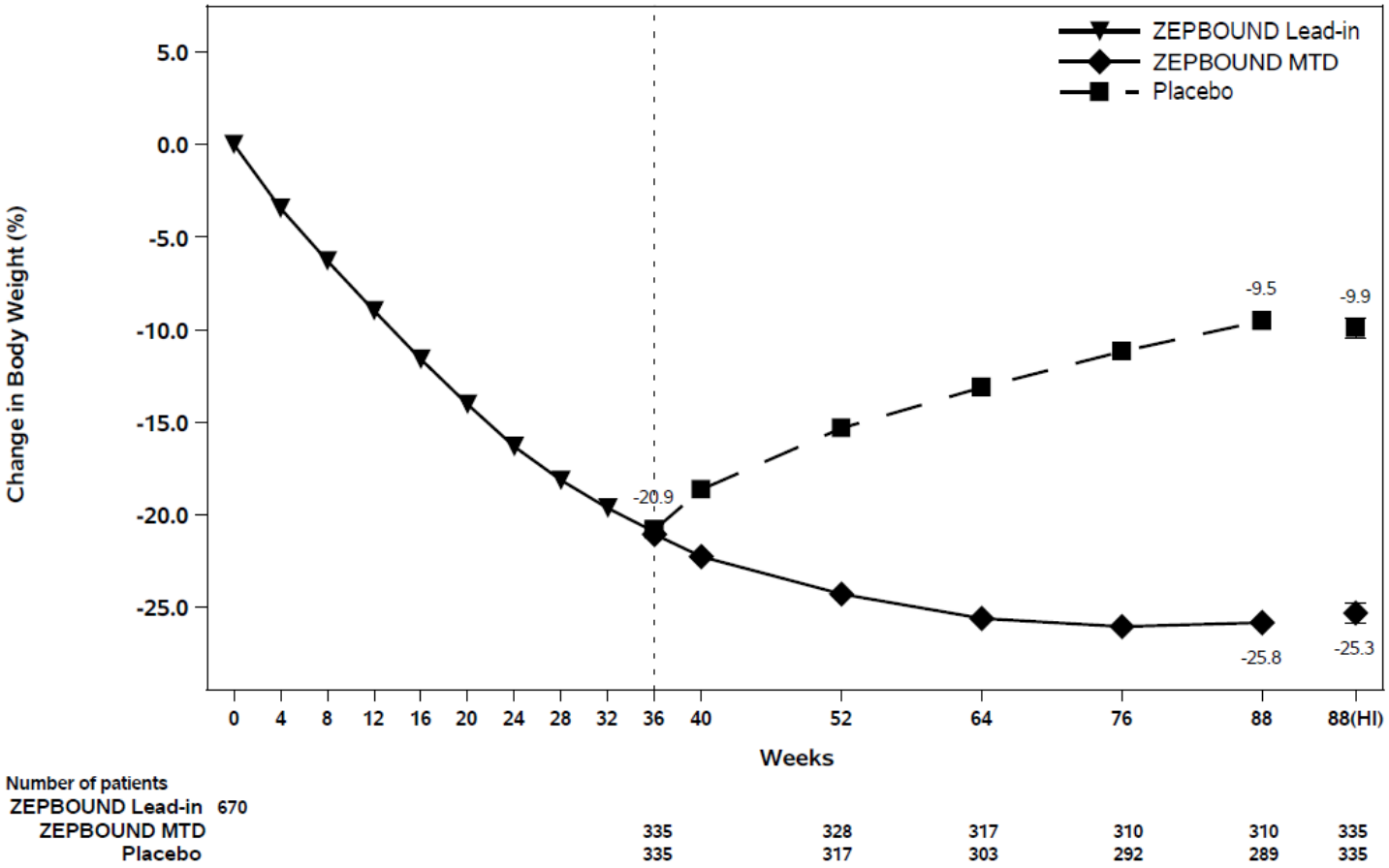
Study 4 (NCT04660643) was an 88-week randomized withdrawal trial in which all patients received open-label ZEPBOUND during a 36-week lead-in period, followed by randomization to either continue ZEPBOUND or switch to placebo for 52 weeks. The trial enrolled 783 adult patients (aged 18 years and older) with obesity (BMI ≥30 kg/m^2), or with overweight (BMI 27 to <30 kg/m^2) and at least one weight-related comorbid condition, such as dyslipidemia, hypertension, obstructive sleep apnea, or cardiovascular disease; patients with type 2 diabetes mellitus were excluded. All patients received a standard lifestyle intervention which included instruction on a reduced-calorie diet (approximately 500 kcal/day deficit) and increased physical activity counseling (recommended minimum of 150 min/week) that began with the first dose of ZEPBOUND, during the lead-in period, and continued throughout the trial. During the 36-week open-label ZEPBOUND lead-in period, ZEPBOUND dosages were escalated over a period of up to 20 weeks to an MTD of 10 mg or 15 mg subcutaneous once weekly. After the lead-in period, patients were randomized at Week 36 to continue ZEPBOUND or switch to placebo for 52 weeks.

Of the 783 patients who started ZEPBOUND at Week 0, 14.4% discontinued treatment before randomization at Week 36, and adverse events were the most common reason for discontinuation (6.8%). At Week 36, a total of 670 patients were randomized in a 1:1 ratio to ZEPBOUND MTD or placebo for 52 weeks. For the 670 randomized patients, at study entry (Week 0) mean body weight was 107.3 kg and mean BMI was 38.4 kg/m^2, and at randomization (Week 36, after the open-label ZEPBOUND lead-in period) mean body weight was 85.2 kg and mean BMI was 30.5 kg/m^2. Among the randomized patients, the mean age was 49 years (range 19-81 years), 71% were female, 80% were White, 11% were Black or African American, and 7% were Asian. A total of 44% were Hispanic or Latino ethnicity. Baseline characteristics for the 670 randomized patients included 35% with hypertension, 32% with dyslipidemia, 12% with obstructive sleep apnea, and 6% with cardiovascular disease.

Results for Study 4

At the end of the 36-week open-label ZEPBOUND lead-in period, of the 670 randomized patients, 93% were on ZEPBOUND MTD of 15 mg weekly and 7% were on MTD of 10 mg weekly. After open-label ZEPBOUND treatment, randomized patients (n=670) had an average body weight loss of 20.9% (Week 0 to Week 36). The time course of weight reduction from Week 0 through Week 88 is depicted in Figure 6.

Figure 6: Change in Body Weight (%) After 36-Week Open-Label Treatment Followed by Randomized Withdrawal (Study 4) in Patients with Obesity or Overweight



Note: Displayed results are from the randomized population. (1) Displayed results are observed mean value from Week 0 to Week 88 and (2) least squares mean ± standard error at Week 88 hybrid imputation (HI). Change from Week 0 was not a primary endpoint in Study 4.

The proportions of patients who discontinued study drug after randomization at Week 36 were 10.4% for the ZEPBOUND-treated group and 17.9% for the placebo-treated group.

For Study 4, the primary efficacy parameter was mean percent change in body weight from randomization (Week 36) to Week 88. After weight loss with ZEPBOUND treatment during the open-label lead-in period (Week 0 to Week 36), continued treatment with ZEPBOUND from randomization (Week 36) to Week 88 resulted in a statistically significant reduction in body weight compared with placebo (see Table 6).

Table 6: Changes in Body Weight After 36-Week Open-Label Treatment Followed by Randomized Withdrawal (Study 4) in Patients with Obesity or Overweight

	Study 4 N=670[a]	
Body weight		
Mean at Week 0 (kg)	107.3	
Intention-to-Treat (ITT) Population[a]	**Placebo N=335**	**ZEPBOUND (MTD 10 mg or 15 mg) N=335**
Body Weight		
Mean at Week 36 (kg)	85.8	84.6

% change from Week 36 at Week 88[b]	14.0	-5.5
% difference from placebo at Week 88 (95% CI)[b]		-19.4 (-21.2, -17.7)[c]

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; MTD = maximum tolerated dose; N = number of patients randomly assigned to study drug.

[a] The intent-to-treat population included all randomly assigned patients and did not include 113 patients who were enrolled but not randomized. At Week 88, body weight was missing for 13.7% and 7.5% of patients randomly assigned to placebo and ZEPBOUND MTD (10 or 15 mg), respectively. The missing values were imputed by a hybrid approach using retrieved dropouts from the same treatment group (if missing not due to COVID-19) or using all non-missing data assuming missing at random (for missing solely due to COVID-19).

[b] Least-squares mean from ANCOVA adjusted for baseline value and other stratification factors.

[c] p-value<0.001 (unadjusted 2-sided) for superiority, controlled for type I error rate.

Changes in waist circumference and cardiometabolic parameters in Study 4 are shown in Table 7.

Table 7: Mean Changes in Anthropometry and Cardiometabolic Parameters After 36-Week Open-Label Treatment Followed by Randomized Withdrawal (Study 4) in Patients with Obesity or Overweight

	All Randomized Patients N=670		Placebo N=335		ZEPBOUND MTD (10 mg or 15 mg) N=335		
Intention-to-Treat (ITT) Population[a]	Baseline (Week 0)	Change from Week 0 to Week 36	Randomization (Week 36)	Change from Week 36 to Week 88	Randomization (Week 36)	Change from Week 36 to Week 88	Difference from placebo, Week 36 to Week 88 (95% CI)
Waist circumference (cm)[h]	115.2	-17.8	98.2	7.8[b]	96.8	-4.3[b]	-12.1[b] (-13.5, -10.6)[d]
Systolic Blood Pressure (mmHg)[h]	126.1	-11.2	114.8	8.2[b]	115.0	2.0[b]	-6.2[b] (-8.2, -4.3)[e]
Diastolic Blood Pressure (mmHg)[h]	80.9	-5.1	76.2	3.2[b]	75.4	-0.7[b]	-3.8[b] (-5.2, -2.4)[e]
Pulse Rate (beats per minute)[h]	72.5	5.0	77.8	-5.2[f]	77.1	-2.1[f]	3.1[f] (1.9, 4.3)[e]
HbA1c (%)[h]	5.5	-0.5	5.0	0.3[b]	5.1	-0.0[b]	-0.3[b] (-0.3, -0.2)[e]
Total Cholesterol (mg/dL)[g,h]	188.3	-12.4	176.1	8.0	175.9	2.7	-4.9[b] (-7.4, -2.4)[c,e]
LDL Cholesterol (mg/dL)[g,h]	108.6	-1.9	107.6	3.2	105.9	-3.5	-6.5[b] (-10.0, -2.9)[c,e]
HDL Cholesterol (mg/dL)[g,h]	49.9	-2.7	47.3	14.8	47.7	18.7	3.4[b] (0.2, 6.6)[c,e]
Non-HDL Cholesterol (mg/dL)[g,h]	135.8	-9.8	126.3	5.1	126.0	-3.4	-8.1[b] (-11.3, -4.8)[c,e]
Triglycerides (mg/dL)[g,h]	121.4	-40.4	85.5	13.5	90.9	-4.8	-16.1[b] (-21.7, -10.0)[c,e]

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; N = number of patients randomly assigned to study drug.

[a] The intent-to-treat population included all randomly assigned patients. The missing values were imputed by a hybrid approach using retrieved dropouts from the same treatment group (if missing not due to COVID-19) or using all non-missing data assuming missing at random (for missing solely due to COVID-19).

[b] Least-squares mean from ANCOVA adjusted for baseline value and other stratification factors.

[c] Analyzed using log-transformed data.

[d] p-value<0.001 (unadjusted 2-sided) for superiority, controlled for type I error rate.

[e] Not controlled for type I error rate.

[f] Least-squares mean from mixed model for repeated measures adjusted for baseline value and other stratification factors.

[g] Baseline and randomization values are the geometric mean.

[h] Observed means are shown for change from Week 0 to Week 36. Least-square means are shown for change from Week 36 to Week 88.

14.2 Obstructive Sleep Apnea Studies in Adults with Obesity

Overview of Study 5 and Study 6

The efficacy of ZEPBOUND for moderate to severe obstructive sleep apnea (OSA) (apnea-hypopnea index [AHI] ≥15) in patients with obesity (BMI ≥30 kg/m^2) was evaluated in a master protocol clinical trial (NCT05412004) that included two randomized, double-blind, placebo-controlled trials (Study 5 and Study 6) of 52 weeks duration. The two trials enrolled a total of 469 adult patients.

In Studies 5 and 6, patients were randomized in a 1:1 ratio to receive ZEPBOUND or placebo for 52 weeks. ZEPBOUND dosages were escalated over a period of up to 20 weeks to maximum tolerated dosage (MTD) of 10 mg or 15 mg subcutaneous once weekly *[see Dosage and Administration (2.1, 2.2)]*. Patients with type 2 diabetes mellitus were excluded and all patients received instruction on a reduced-calorie diet and increased physical activity counseling throughout the study.

Study 5 enrolled 234 adult patients with moderate to severe OSA and obesity who were unable or unwilling to use Positive Airway Pressure (PAP) therapy. Patients had a mean age of 48 years (range: 20 to 76 years), 67% were male, 66% were White, 20% were Asian, 8% were American Indian/Alaska Native, and 6% were Black or African American. A total of 42% were Hispanic or Latino ethnicity.

Study 6 enrolled 235 adult patients with moderate to severe OSA and obesity who were on PAP therapy. Patients had a mean age of 52 years (range: 26 to 79 years), 72% were male, 73% were White, 14% were Asian, 8% were American Indian/Alaska Native, and 5% were Black or African American. A total of 32% were Hispanic or Latino ethnicity.

Table 8 describes the baseline disease characteristics of patients in Studies 5 and 6.

Table 8: Baseline Disease Characteristics of Patients with OSA and Obesity in Study 5 and Study 6

	Study 5 (N=234)	**Study 6 (N=235)**
Baseline AHI (events/hour), mean (SD)	51.5 (31)	49.5 (26.7)
Moderate OSA, %[a]	35.2	30.9
Severe OSA, %[b]	63.1	68.2
ESS Total, mean (SD)	10.5 (5.2)	10 (4.6)
Total Hypoxic Burden (% min/hour), mean (SD)	208.4 (189.1)	193 (174.6)
BMI (kg/m^2), mean (SD)	39.1 (7)	38.7 (6)
Pre-diabetes, %	65	56.6
Hypertension, %	75.6	77.4
Cardiac disorders, %	10.3	11.1
Dyslipidemia, %	80.8	83.8

Abbreviations: AHI = Apnea-Hypopnea Index; BMI = body-mass index; ESS = Epworth Sleepiness Score; OSA = obstructive sleep apnea; SD = standard deviation.

[a] Moderate OSA was defined as an AHI ≥15 – 30 events/hour on polysomnogram at baseline.

[b] Severe OSA was defined as an AHI ≥30 events/hour on polysomnogram at baseline.

Results for Study 5 and Study 6

The primary endpoint for Studies 5 and 6 was the change from baseline in the apnea-hypopnea index (AHI) at Week 52. Patients in Study 5 were unable or unwilling to use PAP therapy, and patients in Study 6 were on PAP therapy and instructed to suspend PAP for 7 days prior to assessment of the primary endpoint. The clinical studies for OSA did not evaluate the timing or appropriateness of PAP discontinuation in patients who were previously compliant with PAP therapy.

In Studies 5 and 6, treatment with ZEPBOUND for 52 weeks resulted in a statistically significant reduction in AHI compared with placebo, and greater proportions of patients treated with ZEPBOUND achieved remission or mild non-symptomatic OSA compared to placebo. Table 9 provides the efficacy results for Studies 5 and 6. A reduction in AHI was

observed with ZEPBOUND irrespective of age, sex, ethnicity, baseline BMI, or baseline OSA severity. In both Studies 5 and 6, patients treated with ZEPBOUND achieved a greater reduction in systolic blood pressure and high-sensitivity C-reactive protein levels compared to placebo.

Table 9: Changes in Apnea-Hypopnea Index (AHI), Hypoxic Burden, and Body Weight at Week 52 in Study 5 and Study 6

Modified Intent-to-Treat (mITT) Population[a]	Study 5		Study 6	
	Placebo N = 120	ZEPBOUND MTD (10 mg or 15 mg) N = 114	Placebo N = 114	ZEPBOUND MTD (10 mg or 15 mg) N = 119
AHI (events/hr)				
Baseline mean	50.1	52.9	53.1	46.1
Change from baseline[b]	-5.3	-25.3	-5.5	-29.3
Difference from placebo[b] (95% CI)	-20 (-25.8, -14.2)[e]		-23.8 (-29.6, -17.9)[e]	
% change in AHI				
% change from baseline[b]	-3	-50.7	-2.5	-58.7
% difference from placebo[b] (95% CI)	-47.7 (-65.8, -29.6)[e]		-56.2 (-73.7, -38.7)[e]	
% of patients with ≥50% reduction in AHI[d]	19	61.2	23.3	72.4
% difference from placebo (95% CI)	42.8 (30.8, 54.8)[e]		48.6 (36.6, 60.7)[e]	
Remission or mild non-symptomatic OSA				
% of Patients with AHI <5 or AHI 5-14 and ESS≤10[d]	15.9	42.2	14.3	50.2
% difference from placebo (95% CI)	28.7 (18.3, 39.2)[e]		33.2 (22.1, 44.3)[e]	
Sleep apnea-specific hypoxic burden (% min/h)				
Baseline mean[f]	137.8	153.6	142.1	132.2
Change from baseline[b]	-25.1	-95.2	-41.7	-103
Difference from placebo[b] (95% CI)	-70.1 (-90.9, -49.3)[c,e]		-61.3 (-84.7, -37.9)[c,e]	
Body weight (kg)				
Baseline mean	112.8	116.7	115.1	115.8
% change from baseline[b]	-1.6	-17.7	-2.3	-19.6
% difference from placebo[b] (95% CI)	-16.1 (-18, -14.2)[e]		-17.3 (-19.3, -15.3)[e]	

Abbreviations: AHI = Apnea-Hypopnea Index; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; ESS = Epworth Sleepiness Scale; h = hour; MTD = maximum tolerated dose; N = number of participants randomly assigned and received at least 1 dose of study drug.

[a] Analyses were based on the modified intent-to-treat population which was defined as randomly assigned participants who were exposed to at least 1 dose of study intervention; two participants in Study 6 were randomized but did not receive study drug.

[b] Least-squares mean from ANCOVA adjusted for baseline values and stratification factors, with multiple imputation for missing data at Week 52.

[c] Analyzed using log transformed data.

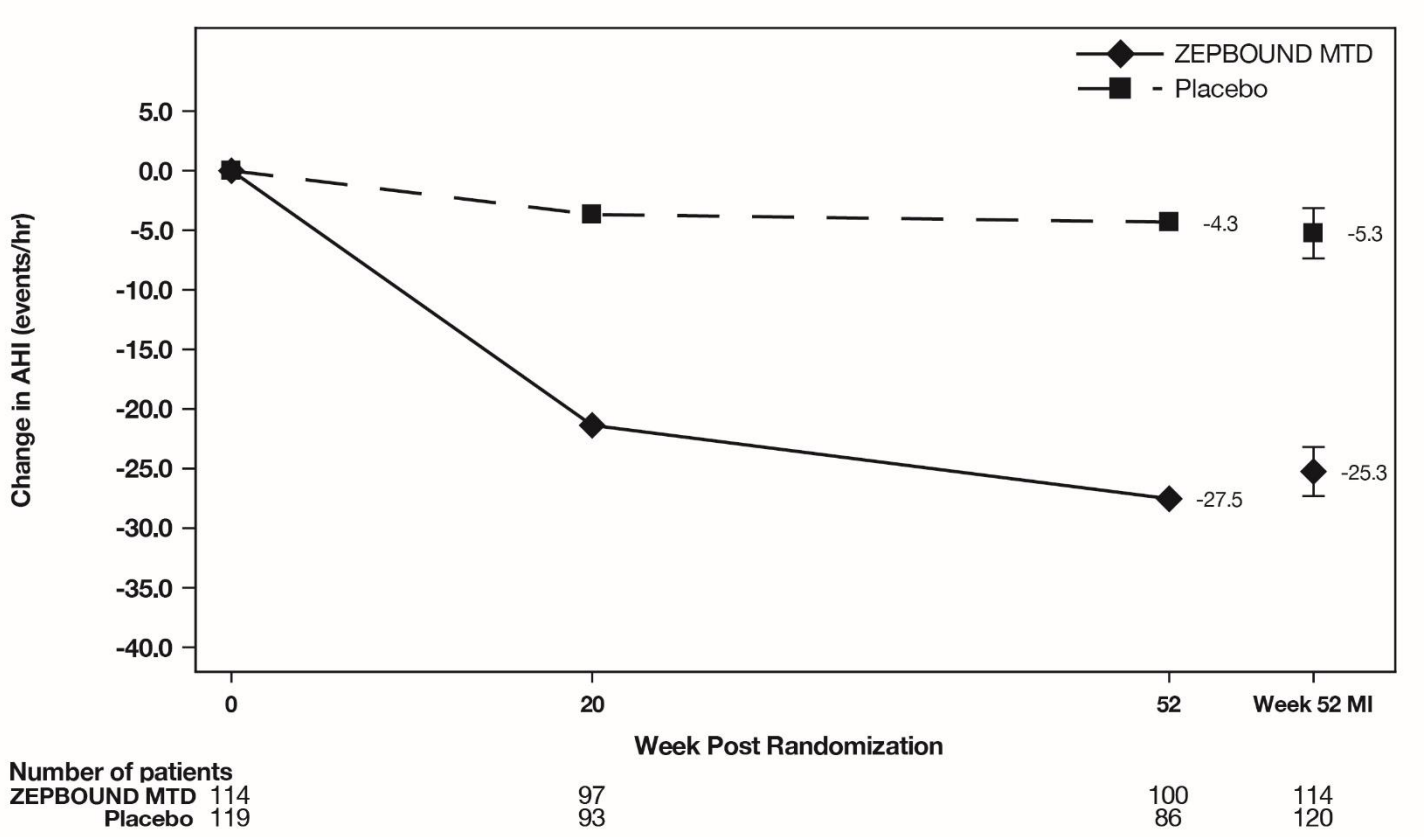
[d] Calculated by combining proportion of participants achieving target in imputed datasets.

[e] p-value <0.001 (unadjusted 2-sided) for superiority, controlled for multiplicity.

[f] Baseline value is the geometric mean.

The time course of change in AHI with ZEPBOUND and placebo from baseline through Week 52 are shown in Figure 7 for Study 5. Similar results were demonstrated for Study 6.

Figure 7: Change from Baseline in Apnea-Hypopnea Index (AHI) Through Week 52 (Study 5)



Abbreviations: AHI = Apnea-Hypopnea Index; ANCOVA = analysis of covariance; MI = multiple imputation; MTD = maximum tolerated dose.

Note: Displayed results are from modified Intent-to-Treat Population. (1) Observed mean value from Week 0 through Week 52, and (2) least squares mean ± standard error at Week 52 from ANCOVA adjusted for baseline values and stratification factors, with multiple imputation of missing data.

Sleep-Related Impairment

In OSA clinical studies (Study 5 and Study 6), ZEPBOUND-treated patients showed improvement in sleep-related impairment compared to those who received placebo. Sleep-related impairment was assessed using the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System® (PROMIS) Short Form Sleep-Related Impairment 8a.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

ZEPBOUND (tirzepatide) is a clear, colorless to slightly yellow solution available in cartons containing 4 pre-filled single-dose pens, 1 single-dose vial, 4 single-dose vials, 1 multi-dose vial, or 1 single-patient-use KwikPen as follows:

Single-Dose Vial and Prefilled Pen			
Strength	**4 pack Single-dose Pen NDC**	**1 pack Single-dose Vial NDC**	**4 pack Single-dose Vial NDC**
2.5 mg/0.5 mL	0002-2506-80	0002-0152-01	0002-0152-04
5 mg/0.5 mL	0002-2495-80	0002-0243-01	0002-0243-04
7.5 mg/0.5 mL	0002-2484-80	0002-1214-01	0002-1214-04
10 mg/0.5 mL	0002-2471-80	0002-1340-01	0002-1340-04

12.5 mg/0.5 mL	0002-2460-80	0002-1423-01	0002-1423-04
15 mg/0.5 mL	0002-2457-80	0002-2002-01	0002-2002-04

Multi-Dose Vial		
Doses per Vial	**Strength**	**1 pack Multi-Dose Vial NDC**
4 doses of 2.5 mg/0.6 mL	10 mg/2.4 mL (4.17 mg/mL)	0002-6052-11
4 doses of 5 mg/0.6 mL	20 mg/2.4 mL (8.33 mg/mL)	0002-6103-11
4 doses of 7.5 mg/0.6 mL	30 mg/2.4 mL (12.5 mg/mL)	0002-6210-11
4 doses of 10 mg/0.6 mL	40 mg/2.4 mL (16.7 mg/mL)	0002-6304-11
4 doses of 12.5 mg/0.6 mL	50 mg/2.4 mL (20.8 mg/mL)	0002-6523-11
4 doses of 15 mg/0.6 mL	60 mg/2.4 mL (25 mg/mL)	0002-6612-11

Single-Patient-Use KwikPen (with four weekly doses)		
Doses per KwikPen	**Strength**	**1 pack Single-Patient-Use KwikPen NDC**
4 doses of 2.5 mg	10 mg/2.4 mL (4.17 mg/mL)	0002-3566-11
4 doses of 5 mg	20 mg/2.4 mL (8.33 mg/mL)	0002-3555-11
4 doses of 7.5 mg	30 mg/2.4 mL (12.5 mg/mL)	0002-3544-11
4 doses of 10 mg	40 mg/2.4 mL (16.7 mg/mL)	0002-3533-11
4 doses of 12.5 mg	50 mg/2.4 mL (20.8 mg/mL)	0002-3522-11
4 doses of 15 mg	60 mg/2.4 mL (25 mg/mL)	0002-3511-11

16.2 Storage and Handling

- Do not freeze ZEPBOUND. Do not use ZEPBOUND if frozen.
- Protect ZEPBOUND from heat and light.
- Store ZEPBOUND in the original carton to protect from light.

ZEPBOUND Single-dose Pen and Single-dose Vial

- Store ZEPBOUND single-dose pen and single-dose vial in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F).
- If needed, each single-dose pen or single-dose vial can be stored unrefrigerated at temperatures not to exceed 30°C (86°F) for up to 21 days. If single-dose pen or single-dose vial is stored at room temperature, it should not be returned to the refrigerator.
- Discard single-dose pen and single-dose vial if not used within 21 days after removing from the refrigerator.

ZEPBOUND Multi-dose Vial or Single-Patient-Use KwikPen

Unopened vial or single-patient-use KwikPen:

- Store unopened multi-dose vial or single-patient-use KwikPen in the refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). The unopened multi-dose vial or single-patient-use KwikPen can be used until the expiration date on the label if kept in the refrigerator.
- If stored at room temperature [up to 30°C (86°F)], throw away unopened multi-dose vial or single-patient-use KwikPen after 30 days.

After vial or single-patient-use KwikPen has been opened:

- Store opened (in-use) multi-dose vial or single-patient-use KwikPen in the original carton in the refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) or at room temperature [up to 30°C (86°F)].
- Throw away opened multi-dose vial or single-patient-use KwikPen after a total of 30 days at room temperature, 30 days after first use, or after taking 4 weekly doses, even if there is medicine left in it.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling *(Medication Guide and Instructions for Use)*.

Risk of Thyroid C-Cell Tumors

Inform patients that ZEPBOUND causes thyroid C-cell tumors in rats and that the human relevance of this finding has not been determined. Counsel patients to report symptoms of thyroid tumors (e.g., a lump in the neck, persistent hoarseness, dysphagia, or dyspnea) to their healthcare provider *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]*.

Severe Gastrointestinal Adverse Reactions

Inform patients of the potential risk of severe gastrointestinal adverse reactions. Instruct patients to contact their healthcare provider if they have severe or persistent gastrointestinal symptoms *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Acute Kidney Injury Due to Volume Depletion

Inform patients of the potential risk of acute kidney injury due to dehydration associated with gastrointestinal adverse reactions. Advise patients to take precautions to avoid fluid depletion. Inform patients of the signs and symptoms of acute kidney injury and instruct them to promptly report any of these signs or symptoms or persistent (or extended) nausea, vomiting, and diarrhea to their healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Acute Gallbladder Disease

Inform patients of the risk of acute gallbladder disease. Instruct patients to contact their healthcare provider for appropriate clinical follow-up if gallbladder disease is suspected *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Acute Pancreatitis

Inform patients of the potential risk for acute pancreatitis and its symptoms: severe abdominal pain that may radiate to the back, and which may or may not be accompanied by nausea or vomiting. Instruct patients to discontinue ZEPBOUND promptly and contact their healthcare provider if pancreatitis is suspected *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Hypersensitivity Reactions

Inform patients that serious hypersensitivity reactions have been reported with use of tirzepatide. Advise patients on the symptoms of hypersensitivity reactions and instruct them to stop taking ZEPBOUND and seek medical advice promptly if such symptoms occur *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Hypoglycemia

Inform patients of the risk of hypoglycemia and educate patients on the signs and symptoms of hypoglycemia. Advise patients on insulin or insulin secretagogue therapy that they may have an increased risk of hypoglycemia when using ZEPBOUND and to report signs and/or symptoms of hypoglycemia to their healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Diabetic Retinopathy Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Inform patients with type 2 diabetes mellitus to contact their healthcare provider if changes in vision are experienced during treatment with ZEPBOUND *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Pulmonary Aspiration During General Anesthesia or Deep Sedation

Inform patients that ZEPBOUND may cause their stomach to empty more slowly which may lead to complications with anesthesia or deep sedation during planned surgeries or procedures. Instruct patients to inform healthcare providers prior to any planned surgeries or procedures if they are taking ZEPBOUND *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

Never Share a ZEPBOUND KwikPen Between Patients

Advise patients that they must never share a ZEPBOUND KwikPen with another person, even if the pen needle is changed, because doing so carries a risk for transmission of blood-borne pathogens *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

Pregnancy

Advise a pregnant patient of the potential risk to a fetus. Advise patients to inform their healthcare provider if they are pregnant or intend to become pregnant during treatment with ZEPBOUND. Advise patients that there will be a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to ZEPBOUND during pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Contraception

Use of ZEPBOUND may reduce the efficacy of oral hormonal contraceptives. Advise patients using oral hormonal contraceptives to switch to a non-oral contraceptive method, or add a barrier method of contraception for 4 weeks after initiation with ZEPBOUND and for 4 weeks after each dose escalation *[see Drug Interactions (7.2), Use in Specific Populations (8.3), and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Administration

Instruct patients how to prepare and administer the correct dose of ZEPBOUND and assess their ability to inject subcutaneously to ensure the proper administration of ZEPBOUND. Instruct patients using ZEPBOUND vials to always use a new syringe and needle for each injection. Use a syringe appropriate for dose administration (e.g., a 1 mL syringe capable of measuring a 0.5 mL or 0.6 mL dose). Inform patients and their caregiver(s) which ZEPBOUND presentation (e.g., vial, prefilled single-dose pen, single-patient-use KwikPen) they will receive and ensure they receive training appropriate for that specific presentation. If the prescribed ZEPBOUND presentation changes, ensure patients and caregivers receive appropriate training and instruct them to consult the Instructions for Use for the newly prescribed presentation. Advise caregivers that ZEPBOUND KwikPen is not recommended for self-administration by those with visual impairment unless their healthcare provider determines the patient can properly administer *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Missed Doses

Inform patients if a dose is missed, it should be administered as soon as possible within 4 days after the missed dose. If more than 4 days have passed, the missed dose should be skipped and the next dose should be administered on the regularly scheduled day. In each case, inform patients to resume their regular once weekly dosing schedule *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Marketed by: Lilly USA, LLC, Indianapolis, IN 46285, USA

Copyright © 2023, 2026, Eli Lilly and Company. All rights reserved.

Pat.: www.lilly.com/patents

ZEP-0013-USPI-20260225

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Mounjaro 2.5 mg solution for injection in pre-filled pen
Mounjaro 5 mg solution for injection in pre-filled pen
Mounjaro 7.5 mg solution for injection in pre-filled pen
Mounjaro 10 mg solution for injection in pre-filled pen
Mounjaro 12.5 mg solution for injection in pre-filled pen
Mounjaro 15 mg solution for injection in pre-filled pen
Mounjaro 2.5 mg solution for injection in vial
Mounjaro 5 mg solution for injection in vial
Mounjaro 7.5 mg solution for injection in vial
Mounjaro 10 mg solution for injection in vial
Mounjaro 12.5 mg solution for injection in vial
Mounjaro 15 mg solution for injection in vial
Mounjaro 2.5 mg/dose KwikPen solution for injection in pre-filled pen
Mounjaro 5 mg/dose KwikPen solution for injection in pre-filled pen
Mounjaro 7.5 mg/dose KwikPen solution for injection in pre-filled pen
Mounjaro 10 mg/dose KwikPen solution for injection in pre-filled pen
Mounjaro 12.5 mg/dose KwikPen solution for injection in pre-filled pen
Mounjaro 15 mg/dose KwikPen solution for injection in pre-filled pen

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Pre-filled pen, single-dose

Mounjaro 2.5 mg solution for injection in pre-filled pen
Each pre-filled pen contains 2.5 mg of tirzepatide in 0.5 ml solution (5 mg/ml).

Mounjaro 5 mg solution for injection in pre-filled pen
Each pre-filled pen contains 5 mg of tirzepatide in 0.5 ml solution (10 mg/ml).

Mounjaro 7.5 mg solution for injection in pre-filled pen
Each pre-filled pen contains 7.5 mg of tirzepatide in 0.5 ml solution (15 mg/ml).

Mounjaro 10 mg solution for injection in pre-filled pen
Each pre-filled pen contains 10 mg of tirzepatide in 0.5 ml solution (20 mg/ml).

Mounjaro 12.5 mg solution for injection in pre-filled pen
Each pre-filled pen contains 12.5 mg of tirzepatide in 0.5 ml solution (25 mg/ml).

Mounjaro 15 mg solution for injection in pre-filled pen
Each pre-filled pen contains 15 mg of tirzepatide in 0.5 ml solution (30 mg/ml).

Vial, single-dose

Mounjaro 2.5 mg solution for injection in vial
Each vial contains 2.5 mg of tirzepatide in 0.5 ml solution (5 mg/ml).

Mounjaro 5 mg solution for injection in vial
Each vial contains 5 mg of tirzepatide in 0.5 ml solution (10 mg/ml).

Mounjaro 7.5 mg solution for injection in vial
Each vial contains 7.5 mg of tirzepatide in 0.5 ml solution (15 mg/ml).

Mounjaro 10 mg solution for injection in vial
Each vial contains 10 mg of tirzepatide in 0.5 ml solution (20 mg/ml).

Mounjaro 12.5 mg solution for injection in vial
Each vial contains 12.5 mg of tirzepatide in 0.5 ml solution (25 mg/ml).

Mounjaro 15 mg solution for injection in vial
Each vial contains 15 mg of tirzepatide in 0.5 ml solution (30 mg/ml).

Pre-filled pen (KwikPen), multi-dose

Mounjaro 2.5 mg/dose KwikPen solution for injection in pre-filled pen
Each dose contains 2.5 mg of tirzepatide in 0.6 ml solution. Each multi-dose pre-filled pen contains 10 mg of tirzepatide in 2.4 ml (4.17 mg/ml). Each pen delivers 4 doses of 2.5 mg.

Mounjaro 5 mg/dose KwikPen solution for injection in pre-filled pen
Each dose contains 5 mg of tirzepatide in 0.6 ml solution. Each multi-dose pre-filled pen contains 20 mg of tirzepatide in 2.4 ml (8.33 mg/ml). Each pen delivers 4 doses of 5 mg.

Mounjaro 7.5 mg/dose KwikPen solution for injection in pre-filled pen
Each dose contains 7.5 mg of tirzepatide in 0.6 ml solution. Each multi-dose pre-filled pen contains 30 mg of tirzepatide in 2.4 ml (12.5 mg/ml). Each pen delivers 4 doses of 7.5 mg.

Mounjaro 10 mg/dose KwikPen solution for injection in pre-filled pen
Each dose contains 10 mg of tirzepatide in 0.6 ml solution. Each multi-dose pre-filled pen contains 40 mg of tirzepatide in 2.4 ml (16.7 mg/ml). Each pen delivers 4 doses of 10 mg.

Mounjaro 12.5 mg/dose KwikPen solution for injection in pre-filled pen
Each dose contains 12.5 mg of tirzepatide in 0.6 ml solution. Each multi-dose pre-filled pen contains 50 mg of tirzepatide in 2.4 ml (20.8 mg/ml). Each pen delivers 4 doses of 12.5 mg.

Mounjaro 15 mg/dose KwikPen solution for injection in pre-filled pen
Each dose contains 15 mg of tirzepatide in 0.6 ml solution. Each multi-dose pre-filled pen contains 60 mg of tirzepatide in 2.4 ml (25 mg/ml). Each pen delivers 4 doses of 15 mg.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).

Clear, colourless to slightly yellow solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Type 2 diabetes mellitus

Mounjaro is indicated for the treatment of adults, adolescents and children aged 10 years and above with insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise

- as monotherapy when metformin is considered inappropriate due to intolerance or contraindications
- in addition to other medicinal products for the treatment of diabetes.

For study results with respect to combinations, effects on glycaemic control and the populations studied, see sections 4.4, 4.5 and 5.1.

Weight management

Mounjaro is indicated as an adjunct to a reduced-calorie diet and increased physical activity for weight management, including weight loss and weight maintenance, in adults with an initial Body Mass Index (BMI) of

- ≥ 30 kg/m^2 (obesity) or
- ≥ 27 kg/m^2 to < 30 kg/m^2 (overweight) in the presence of at least one weight-related comorbid condition (e.g., hypertension, dyslipidaemia, obstructive sleep apnoea, cardiovascular disease, prediabetes, or type 2 diabetes mellitus).

For trial results with respect to obstructive sleep apnoea (OSA) and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), see section 5.1.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The starting dose of tirzepatide is 2.5 mg once weekly. After 4 weeks, the dose should be increased to 5 mg once weekly. If needed, dose increases can be made in 2.5 mg increments after a minimum of 4 weeks on the current dose.

Adults

The recommended maintenance doses are 5 mg, 10 mg and 15 mg.

The maximum dose is 15 mg once weekly.

Paediatric population aged 10 years and above (treatment of type 2 diabetes mellitus)

The recommended maintenance doses are 5 mg and 10 mg.

The maximum dose is 10 mg once weekly.

Combination therapy

When tirzepatide is added to existing metformin and/or sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT2i) therapy, the current dose of metformin and/or SGLT2i can be continued.

When tirzepatide is added to existing therapy of a sulphonylurea and/or insulin, a reduction in the dose of sulphonylurea or insulin may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia. Blood glucose self-monitoring is necessary to adjust the dose of sulphonylurea and insulin. A stepwise approach to insulin reduction is recommended (see sections 4.4 and 4.8).

Missed doses

If a dose is missed, it should be administered as soon as possible within 4 days after the missed dose. If more than 4 days have passed, skip the missed dose and administer the next dose on the regularly scheduled day. In each case, patients can then resume their regular once weekly dosing schedule.

Changing the dosing schedule

The day of weekly administration can be changed, if necessary, as long as the time between two doses is at least 3 days.

Special populations

Elderly, gender, race, ethnicity or body weight
No dose adjustment is needed based on age, gender, race, ethnicity or body weight (see sections 5.1 and 5.2). Only very limited data are available from patients aged ≥ 85 years.

Renal impairment
No dose adjustment is required for patients with renal impairment including end stage renal disease (ESRD). Experience with the use of tirzepatide in patients with severe renal impairment and ESRD is limited. Caution should be exercised when treating these patients with tirzepatide (see section 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment is required for patients with hepatic impairment. Experience with the use of tirzepatide in patients with severe hepatic impairment is limited. Caution should be exercised when treating these patients with tirzepatide (see section 5.2).

Paediatric population
No dose adjustment is needed based on age, gender, race, ethnicity or body weight in children and adolescents aged 10 to less than 18 years treated for type 2 diabetes mellitus. No data are available for children and adolescents with type 2 diabetes mellitus with a body weight < 50 kg or BMI below the 85th percentile at treatment initiation. In children weighing < 60 kg, caution is advised when escalating to the 10 mg dose, since safety data are limited.

The safety and efficacy of tirzepatide have not been established in children aged less than 10 years for treatment of type 2 diabetes mellitus and in children and adolescents aged less than 18 years for weight management.

Method of administration

Mounjaro is to be injected subcutaneously in the abdomen, thigh or another person should inject in the back of the upper arm.

The dose can be administered at any time of day, with or without meals.

Injection sites should be rotated with each dose. If a patient also injects insulin, they should inject Mounjaro into a different injection site.

Patients and caregivers should be advised to carefully read the instructions for use included with the package leaflet before administering the medicinal product. In paediatric patients, a caregiver may give injections or a patient may self-inject if a healthcare provider determines that it is appropriate.

Before using Mounjaro KwikPen, the instructions for use must be read carefully.

Vial

Patients and their caregivers should be trained in subcutaneous injection technique before administering Mounjaro.

For further information before administration see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Acute pancreatitis

Tirzepatide has not been studied in patients with a history of pancreatitis, and should be used with caution in these patients.

Acute pancreatitis has been reported in patients treated with tirzepatide.

Patients should be informed of the symptoms of acute pancreatitis. If pancreatitis is suspected, tirzepatide should be discontinued. If the diagnosis of pancreatitis is confirmed, tirzepatide should not be restarted. In the absence of other signs and symptoms of acute pancreatitis, elevations in pancreatic enzymes alone are not predictive of acute pancreatitis (see section 4.8).

Hypoglycaemia

Patients receiving tirzepatide in combination with an insulin secretagogue (for example, a sulphonylurea) or insulin may have an increased risk of hypoglycaemia. The risk of hypoglycaemia may be lowered by a reduction in the dose of the insulin secretagogue or insulin (see sections 4.2 and 4.8).

Gastrointestinal effects

Tirzepatide has been associated with gastrointestinal adverse reactions, which include nausea, vomiting, and diarrhoea (see section 4.8). These adverse reactions may lead to dehydration, which could lead to a deterioration in renal function including acute renal failure. Patients treated with tirzepatide should be advised of the potential risk of dehydration, due to the gastrointestinal adverse reactions and take precautions to avoid fluid depletion and electrolyte disturbances. This should particularly be considered in the elderly, who may be more susceptible to such complications.

Severe gastrointestinal disease

Tirzepatide has not been studied in patients with severe gastrointestinal disease, including severe gastroparesis, and should be used with caution in these patients.

Diabetic retinopathy

Tirzepatide has not been studied in patients with non-proliferative diabetic retinopathy requiring acute therapy, proliferative diabetic retinopathy or diabetic macular oedema, and should be used with caution in these patients with appropriate monitoring.

Aspiration in association with general anaesthesia or deep sedation

Cases of pulmonary aspiration have been reported in patients receiving GLP-1 receptor agonists undergoing general anaesthesia or deep sedation. Therefore, the increased risk of residual gastric content due to delayed gastric emptying (see section 4.8) should be considered prior to performing procedures with general anaesthesia or deep sedation.

Sodium content

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

Benzyl alcohol

This medicinal product contains 5.4 mg benzyl alcohol in each 0.6 ml dose of Mounjaro KwikPen.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Tirzepatide delays gastric emptying and thereby has the potential to impact the rate of absorption of concomitantly administered oral medicinal products. This effect, resulting in decreased C_{max} and a delayed t_{max}, is most pronounced at the time of tirzepatide treatment initiation.

Based on the results from a study with paracetamol, which was used as a model medicinal product to evaluate the effect of tirzepatide on gastric emptying, no dose adjustments are expected to be required for most concomitantly administered oral medicinal products. However, it is recommended to monitor patients on oral medicinal products with a narrow therapeutic index (e.g., warfarin, digoxin), especially at initiation of tirzepatide treatment and following dose increase. The risk of delayed effect should also be considered for oral medicinal products for which a rapid onset of effect is of importance.

Paracetamol

Following a 5 mg single dose of tirzepatide, the maximum plasma concentration (C_{max}) of paracetamol was reduced by 50 %, and the median (t_{max}) was delayed by 1 hour. The effect of tirzepatide on the oral absorption of paracetamol is dose and time dependent. At low doses (0.5 and 1.5 mg), there was only a minor change in paracetamol exposure. After four consecutive weekly doses of tirzepatide (5/5/8/10 mg), no effect on the paracetamol C_{max} and t_{max} was observed. The overall exposure (AUC) was not influenced. No dose adjustment of paracetamol is necessary when administered with tirzepatide.

Oral contraceptives

Administration of a combination oral contraceptive (0.035 mg ethinyl estradiol plus 0.25 mg norgestimate, a prodrug of norelgestromin) in the presence of a single dose of tirzepatide (5 mg) resulted in a reduction of oral contraceptive C_{max} and area under the curve (AUC). Ethinyl estradiol C_{max} was reduced by 59 % and AUC by 20 % with a delay in t_{max} of 4 hours. Norelgestromin C_{max} was reduced by 55 % and AUC by 23 % with a delay in t_{max} of 4.5 hours. Norgestimate C_{max} was reduced by 66 %, and AUC by 20 % with a delay in t_{max} of 2.5 hours. This reduction in exposure after a single dose of tirzepatide is not considered clinically relevant. No dose adjustment of oral contraceptives is required.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential are recommended to use contraception when treated with tirzepatide.

Pregnancy

There are no or a limited amount of data from the use of tirzepatide in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Tirzepatide is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception. If a patient wishes to

become pregnant, or pregnancy occurs, tirzepatide should be discontinued. Tirzepatide should be discontinued at least 1 month before a planned pregnancy due to the long half-life (see section 5.2).

Breast-feeding

Following a single 5 mg dose, the concentration of tirzepatide in breast milk was found to be undetectable to very low compared to plasma concentrations. As tirzepatide is an amino acid sequence, any low amount present in breast milk is expected to be degraded and not orally absorbed as intact drug by the breastfed infant. It is not known whether the reduced maternal food intake caused by tirzepatide affects composition or nutrient content of the breast milk. Overall, tirzepatide could be considered for use during breast-feeding.
Fertility

The effect of tirzepatide on fertility in humans is unknown.

Animal studies with tirzepatide did not indicate direct harmful effects with respect to fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Tirzepatide has no or negligible influence on the ability to drive or use machines. When tirzepatide is used in combination with a sulphonylurea or insulin, patients should be advised to take precautions to avoid hypoglycaemia while driving and using machines (see section 4.4).

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

In 13 completed phase 3 studies, 8 522 adult patients were exposed to tirzepatide alone or in combination with other glucose lowering medicinal products. The most frequently reported adverse reactions were gastrointestinal disorders and these were mostly mild or moderate in severity. The incidence of nausea, diarrhoea and vomiting was higher during the dose escalation period and decreased over time (see sections 4.2, and 4.4).

Tabulated list of adverse reactions

The following related adverse reactions from clinical studies are listed below by system organ class and in order of decreasing incidence (very common: ≥ 1/10; common: ≥ 1/100 to < 1/10; uncommon: ≥ 1/1 000 to < 1/100; rare: ≥ 1/10 000 to < 1/1 000; very rare: < 1/10 000). Within each incidence grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing frequency.

Table 1. Adverse reactions

System organ class	Very common	Common	Uncommon	Rare
Immune system disorders		Hypersensitivity reactions		Anaphylactic reaction[#], Angioedema[#]
Metabolism and nutrition disorders	Hypoglycaemia[1]* when used with sulphonylurea or insulin	Hypoglycaemia[1]* when used with metformin and SGLT2i, Decreased appetite[1]	Hypoglycaemia[1]* when used with metformin[6], Weight decreased[1]	
Nervous system disorders		Dizziness[2]	Dysgeusia, Dysaesthesia	
Vascular disorders		Hypotension[2]		

Gastrointestinal disorders	Nausea, Diarrhoea, Vomiting[3], Abdominal pain[3], Constipation[4]	Dyspepsia, Abdominal distention, Eructation, Flatulence, Gastroesophageal reflux disease	Cholelithiasis, Cholecystitis, Acute pancreatitis, Delayed gastric emptying	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Hair loss[2]		
General disorders and administration site conditions		Fatigue[†], Injection site reactions	Injection site pain	
Investigations		Heart rate increased, Lipase increased, Amylase increased, Blood calcitonin increased[5]		

[#]From post-marketing reports
*****Hypoglycaemia defined below.
[†]Fatigue includes the terms fatigue, asthenia, malaise, and lethargy.
[1] Adverse reaction that only applies to patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).
[2] Adverse reaction that mainly applies to patients with overweight or obesity, with or without T2DM.
[3] Frequency was very common in weight management, OSA, HFpEF and paediatric T2DM trials, and common in adult T2DM trials.
[4] Frequency was very common in weight management, OSA and HFpEF trials, and common in adult and paediatric T2DM trials.
[5] Frequency was common in weight management and HFpEF trials, uncommon in adult T2DM and OSA trials, and very rare in the paediatric T2DM trial.
[6] Frequency was common in the paediatric T2DM trial.

Description of selected adverse reactions

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions have been reported with tirzepatide in pooled adult T2DM placebo-controlled trials, pooled placebo-controlled weight management trials, pooled placebo-controlled OSA trials, and the placebo-controlled HFpEF trial, sometimes severe (e.g., urticaria, eczema, rash, dermatitis). Hypersensitivity reactions were reported in 3.2 %, 5.0 %, 3.0 %, and 4.7 % of tirzepatide-treated patients, respectively, compared to 1.7 %, 3.8 %, 2.1 %, and 3.5 % of placebo-treated patients, respectively.

Cases of anaphylactic reaction and angioedema have been rarely reported with marketed use of tirzepatide.

Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus

Type 2 diabetes studies in adults
Clinically significant hypoglycaemia (blood glucose < 3.0 mmol/L (< 54 mg/dL)) or severe hypoglycaemia (requiring the assistance of another person) occurred in 10 to 14 % (0.14 to 0.16 events/patient year) of patients when tirzepatide was added to sulphonylurea and in 14 to 19 % (0.43 to 0.64 events/patient year) of patients when tirzepatide was added to basal insulin.

The rate of clinically significant hypoglycaemia when tirzepatide was used as monotherapy or when added to other oral antidiabetic medicinal products was up to 0.04 events/patient year (see table 1 and sections 4.2, 4.4 and 5.1).

In phase 3 clinical studies, 10 (0.2 %) patients reported 12 episodes of severe hypoglycaemia. Of these 10 patients, 5 (0.1 %) were on a background of insulin glargine or sulphonylurea who reported 1 episode each.

Weight management study
In a placebo-controlled weight management phase 3 trial in patients with T2DM, hypoglycaemia (blood glucose < 3.0 mmol/L (< 54 mg/dL)) was reported in 4.2 % of tirzepatide-treated patients versus 1.3 % of placebo-treated patients. In this trial, patients taking tirzepatide in combination with an insulin secretagogue (e.g., sulfonylurea) had a higher incidence of hypoglycaemia (10.3 %) compared to tirzepatide-treated patients not taking a sulfonylurea (2.1 %). No severe hypoglycaemia episodes were reported.

Gastrointestinal adverse reactions

In pooled adult placebo-controlled T2DM phase 3 studies, gastrointestinal disorders were dose-dependently increased for tirzepatide 5 mg (37.1 %), 10 mg (39.6 %) and 15 mg (43.6 %) compared with placebo (20.4 %). Nausea occurred in 12.2 %, 15.4 % and 18.3 % versus 4.3 % and diarrhoea in 11.8 %, 13.3 % and 16.2 % versus 8.9 % for tirzepatide 5 mg, 10 mg and 15 mg versus placebo. Gastrointestinal adverse reactions were mostly mild (74 %) or moderate (23.3 %) in severity. The incidence of nausea, vomiting, and diarrhoea was higher during the dose escalation period and decreased over time.

More patients in the tirzepatide 5 mg (3.0 %), 10 mg (5.4 %) and 15 mg (6.6 %) groups compared to the placebo group (0.4 %) discontinued permanently due to the gastrointestinal event.

In a placebo-controlled weight management phase 3 study in patients without T2DM, gastrointestinal disorders were increased for tirzepatide 5 mg (55.6 %), 10 mg (60.8 %) and 15 mg (59.2 %) compared with placebo (30.3 %). Nausea occurred in 24.6 %, 33.3 % and 31.0 % versus 9.5 % and diarrhoea in 18.7 %, 21.2 % and 23.0 % versus 7.3 % for tirzepatide 5 mg, 10 mg and 15 mg respectively versus placebo. Gastrointestinal adverse reactions were mostly mild (60.8 %) or moderate (34.6 %) in severity. The incidence of nausea, vomiting, and diarrhoea was higher during the dose escalation period and decreased over time.

More patients in the tirzepatide 5 mg (1.9 %), 10 mg (4.4 %) and 15 mg (4.1 %) groups compared to the placebo group (0.5 %) discontinued study treatment permanently due to the gastrointestinal event.

Gallbladder-related events

In pooled placebo-controlled weight management phase 3 studies, the overall incidence of cholecystitis and cholecystitis acute was 0.6 % and 0.2 % for tirzepatide- and placebo-treated patients, respectively.

In pooled placebo-controlled weight management phase 3 studies, in pooled placebo-controlled OSA phase 3 studies, and in a placebo-controlled HFpEF phase 3 study, acute gallbladder disease was reported in 2.0 %, 0.9 %, and 4.4 % of tirzepatide-treated patients, respectively, and in 1.6 %, 0.9 %, and 2.7 % of placebo-treated patients, respectively.

In the weight management phase 3 studies, acute gallbladder events were positively associated with weight reduction.

Immunogenicity

In phase 3 clinical studies, a total of 9 094 tirzepatide-treated patients were assessed for anti-drug antibodies (ADA). Across these studies, 45.1-65.1 % developed treatment-emergent (TE) ADA during the on-treatment period. In 29.8-51.3 % of the assessed patients, TE ADA were persistent (that is TE ADA present for a period of 16 weeks or greater). Up to 3 % and 2.3 % had neutralising antibodies against tirzepatide activity on the glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-

like peptide-1 (GLP-1) receptors, respectively and up to 1.2 % and 0.4 % had neutralising antibodies against native GIP and native GLP-1, respectively.

There was no evidence of an altered pharmacokinetic profile or an impact on efficacy of tirzepatide associated with the development of ADA or neutralising antibodies.

Heart rate

In pooled placebo-controlled T2DM phase 3 studies in adult patients, treatment with tirzepatide resulted in a maximum mean increase in heart rate of 3 to 5 beats per minute across doses. The maximum mean increase in heart rate in placebo-treated patients was 1 beat per minute.

The percentage of patients who had a change of baseline heart rate of > 20 bpm for 2 or more consecutive visits was 2.1 %, 3.8 % and 2.9 %, for tirzepatide 5 mg, 10 mg and 15 mg, respectively, compared with 2.1 % for placebo.

Small mean increases in PR interval were observed with tirzepatide when compared to placebo (mean increase of 1.4 to 3.2 msec and mean decrease of 1.4 msec respectively). No difference in arrhythmia and cardiac conduction disorder treatment emergent events were observed between tirzepatide 5 mg, 10 mg, 15 mg and placebo (3.8 %, 2.1 %, 3.7 % and 3 % respectively).

In pooled placebo-controlled weight management phase 3 studies, in pooled placebo-controlled OSA phase 3 studies, and in a placebo-controlled HFpEF phase 3 study, treatment with tirzepatide resulted in a mean increase in heart rate of 3, 2 and 3 beats per minute, respectively. There was a mean increase in heart rate of <1, <1 and 1 beat per minute, respectively, in placebo-treated patients

In a placebo-controlled weight management study in patients without T2DM, the percentage of patients who had a change in baseline heart rate of > 20 bpm for 2 or more consecutive visits was 2.4 %, 4.9 % and 6.3 %, for tirzepatide 5 mg, 10 mg and 15 mg, respectively, compared with 1.2 % for placebo. Small mean increases in PR interval were observed with tirzepatide and placebo (mean increase of 0.3 to 1.4 msec and of 0.5 msec respectively). No difference in arrhythmia and cardiac conduction disorder treatment emergent events were observed between tirzepatide 5 mg, 10 mg, 15 mg and placebo (3.7 %, 3.3 %, 3.3 % and 3.6 % respectively).

Injection site reactions

In pooled placebo-controlled T2DM phase 3 studies in adult patients, in pooled placebo-controlled weight management phase 3 studies, in pooled placebo-controlled OSA phase 3 studies, and in a placebo-controlled HFpEF phase 3 study, injection site reactions were increased for tirzepatide (3.2 %, 8.0 %, 8.2 %, and 6.0 %, respectively) compared with placebo (0.4 %, 1.8 %, 2.6 %, and 1.6 %, respectively).

Overall, in phase 3 studies, the most common signs and symptoms of injection site reactions were erythema and pruritus. The maximum severity of injection site reactions for patients was mild (91 %) or moderate (9 %). No injection site reactions were serious.

Pancreatic enzymes

In pooled placebo-controlled T2DM phase 3 studies, treatment in adult patients with tirzepatide resulted in mean increases from baseline in pancreatic amylase of 33 % to 38 % and lipase of 31 % to 42 % across doses. Placebo treated patients had an increase from baseline in amylase of 4 % and no changes were observed in lipase.

In pooled placebo-controlled weight management phase 3 studies, in pooled placebo-controlled OSA phase 3 studies, and in a placebo-controlled HFpEF phase 3 study, treatment with tirzepatide resulted in mean increases from baseline in pancreatic amylase of 23 %, 25 %, and 28 %, respectively, and

lipase of 34 %, 39 %, and 32 %, respectively. Placebo treated patients had an increase from baseline in amylase of 2 %, 1 %, and 4 %, respectively, and in lipase of 6 %, 4 %, and 1 %, respectively.

Paediatric Population

The safety and immunogenicity profiles in children and adolescents aged 10 to less than 18 years with T2DM treated with tirzepatide 5 mg and 10 mg once-weekly were consistent with those described above for adult patients with T2DM with the exception of a higher frequency of vomiting, abdominal pain, and hypoglycaemia when added to metformin alone.

No severe hypoglycaemic episodes occurred during the paediatric T2DM trial. During the placebo-controlled phase, clinically significant hypoglycaemia (blood glucose < 3.0 mmol/L (< 54 mg/dL)) occurred in 28.6 % (1.98 events/patient year) of patients treated with tirzepatide and in 10.0 % (0.35 events/patient year) of patients treated with placebo, when added to basal insulin with or without metformin. The rate was 9.1 % (0.28 events/patient year) and 4.2 % (0.07 events/patient year) for tirzepatide- and placebo-treated patients, respectively, when added to metformin alone.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In the event of overdose, appropriate supportive treatment should be initiated according to the patient's clinical signs and symptoms. Patients may experience gastrointestinal adverse reactions including nausea. There is no specific antidote for overdose of tirzepatide. A prolonged period of observation and treatment of these symptoms may be necessary, taking into account the half-life of tirzepatide (approximately 5 days).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs used in diabetes, blood glucose lowering drugs, excl. insulins, ATC code: A10BX16

Mechanism of action

Tirzepatide is a long acting GIP and GLP-1 receptor agonist, highly selective to human GIP and GLP-1 receptors. Tirzepatide has high affinity to both the GIP and GLP-1 receptors. The activity of tirzepatide on the GIP receptor is similar to native GIP hormone. The activity of tirzepatide on the GLP-1 receptor is lower compared to native GLP-1 hormone. Both receptors are present on the pancreatic α and β endocrine cells, heart, vasculature, immune cells (leukocytes), gut and kidney. GIP receptors are also present on adipocytes.

In addition, both GIP and GLP-1 receptors are expressed in the areas of the brain important to appetite regulation. Animal studies show that tirzepatide distributes to and activates neurons in brain regions involved in regulation of appetite and food intake. Animal studies show that tirzepatide can modulate fat utilization through the GIP receptor. In human adipocytes cultured in vitro, tirzepatide acts on GIP receptors to regulate glucose uptake and modulate lipid uptake and lipolysis.

Glycaemic control

Tirzepatide improves glycaemic control by lowering fasting and postprandial glucose concentrations in patients with type 2 diabetes through several mechanisms.

Appetite regulation and energy metabolism

Tirzepatide lowers body weight and body fat mass. The body weight reduction is mostly due to reduced fat mass. The mechanisms associated with body weight and body fat mass reduction involve decreased food intake through the regulation of appetite. Clinical studies show that tirzepatide reduces energy intake and appetite by increasing feelings of satiety and fullness, and decreasing feelings of hunger. Tirzepatide also reduces the intensity of food cravings and preferences for high sugar and high fat foods. Tirzepatide modulates fat utilisation.

Pharmacodynamic effects

Insulin secretion

Tirzepatide increases pancreatic β-cell glucose sensitivity. It enhances first- and second-phase insulin secretion in a glucose dependent manner.

In a hyperglycaemic clamp study in adult patients with type 2 diabetes, tirzepatide was compared to placebo and the selective GLP-1 receptor agonist semaglutide 1 mg for insulin secretion. Tirzepatide 15 mg enhanced the first and second-phase insulin secretion rate by 466 % and 302 % from baseline, respectively. There was no change in first- and second-phase insulin secretion rate for placebo.

Insulin sensitivity

Tirzepatide improves insulin sensitivity.

In adults, tirzepatide 15 mg improved whole body insulin sensitivity by 63 %, as measured by M-value, a measure of glucose tissue uptake using hyperinsulinemic euglycaemic clamp. The M-value was unchanged for placebo.

Tirzepatide lowers body weight in patients with obesity and overweight, and in patients with type 2 diabetes (irrespective of body weight), which may contribute to improvement in insulin sensitivity.

Glucagon concentration

Tirzepatide reduced the fasting and postprandial glucagon concentrations in a glucose dependent manner. In adults, tirzepatide 15 mg reduced fasting glucagon concentration by 28 % and glucagon AUC after a mixed meal by 43 %, compared with no change for placebo.

Gastric emptying

Tirzepatide delays gastric emptying which may slow post meal glucose absorption and can lead to a beneficial effect on postprandial glycaemia. Tirzepatide induced delay in gastric emptying diminishes over time.

Effect on cardiac structure

In a cardiac magnetic resonance imaging substudy in patients with HFpEF and obesity, a reduction in left ventricular (LV) mass and paracardial fat was observed with tirzepatide treatment.

Clinical efficacy and safety

Type 2 diabetes mellitus in adults

The safety and efficacy of tirzepatide were evaluated in five global randomised, controlled, phase 3 studies (SURPASS 1-5) assessing glycaemic control as the primary objective. The studies involved 6 263 treated patients with type 2 diabetes (4 199 treated with tirzepatide). The secondary objectives included body weight, percentage of patients achieving weight reduction targets, fasting serum glucose (FSG) and percentage of patients reaching target HbA1c. All five phase 3 studies assessed tirzepatide 5 mg, 10 mg and 15 mg. All patients treated with tirzepatide started with 2.5 mg for 4 weeks. Then the dose of tirzepatide was increased by 2.5 mg every 4 weeks until they reached their assigned dose.

Across all studies, treatment with tirzepatide demonstrated sustained, statistically significant and clinically meaningful reductions from baseline in HbA1c as the primary objective compared to either placebo or active control treatment (semaglutide, insulin degludec and insulin glargine) for up to 1 year. In 1 study these effects were sustained for up to 2 years. Statistically significant and clinically meaningful reductions from baseline in body weight were also demonstrated. Results from the phase 3 studies are presented below based on the on-treatment data without rescue therapy in the modified intent-to-treat (mITT) population consisting of all randomly assigned patients who were exposed to at least 1 dose of study treatment, excluding patients discontinuing study treatment due to inadvertent enrolment.

SURPASS-1 – Monotherapy

In a 40 week double-blind placebo-controlled study, 478 patients with inadequate glycaemic control with diet and exercise, were randomised to tirzepatide 5 mg, 10 mg or 15 mg once weekly or placebo. Patients had a mean age of 54 years and 52 % were men. At baseline the patients had a mean duration of diabetes of 5 years and the mean BMI was 32 kg/m^2.

Table 2. SURPASS-1: Results at week 40

		Tirzepatide 5 mg	Tirzepatide 10 mg	Tirzepatide 15 mg	Placebo
mITT population (n)		121	121	120	113
HbA_{1c} (%)	Baseline (mean)	7.97	7.88	7.88	8.08
	Change from baseline	-1.87##	-1.89##	-2.07##	+0.04
	Difference from placebo [95 % CI]	-1.91** [-2.18, -1.63]	-1.93** [-2.21, -1.65]	-2.11** [-2.39, -1.83]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Baseline (mean)	63.6	62.6	62.6	64.8
	Change from baseline	-20.4##	-20.7##	-22.7##	+0.4
	Difference from placebo [95 % CI]	-20.8** [-23.9, -17.8]	-21.1** [-24.1, -18.0]	-23.1** [-26.2, -20.0]	-
Patients (%) achieving HbA_{1c}	< 7 %	86.8**	91.5**	87.9**	19.6
	≤ 6.5 %	81.8††	81.4††	86.2††	9.8
	< 5.7 %	33.9**	30.5**	51.7**	0.9
FSG (mmol/L)	Baseline (mean)	8.5	8.5	8.6	8.6
	Change from baseline	-2.4##	-2.6##	-2.7##	+0.7#
	Difference from placebo [95 % CI]	-3.13** [-3.71, -2.56]	-3.26** [-3.84, -2.69]	-3.45** [-4.04, -2.86]	-
FSG (mg/dL)	Baseline (mean)	153.7	152.6	154.6	155.2
	Change from baseline	-43.6##	-45.9##	-49.3##	+12.9#
	Difference from placebo [95 % CI]	-56.5** [-66.8, -46.1]	-58.8** [-69.2, -48.4]	-62.1** [-72.7, -51.5]	-
Body weight (kg)	Baseline (mean)	87.0	85.7	85.9	84.4
	Change from baseline	-7.0##	-7.8##	-9.5##	-0.7
	Difference from placebo [95 % CI]	-6.3** [-7.8, -4.7]	-7.1** [-8.6, -5.5]	-8.8** [-10.3, -7.2]	-
Patients (%) achieving weight loss	≥ 5 %	66.9††	78.0††	76.7††	14.3
	≥ 10 %	30.6††	39.8††	47.4††	0.9
	≥ 15 %	13.2†	17.0†	26.7†	0.0

*p < 0.05, ** p < 0.001 for superiority, adjusted for multiplicity.
†p < 0.05, ††p < 0.001 compared to placebo, not adjusted for multiplicity.
#p < 0.05, ## p < 0.001 compared to baseline, not adjusted for multiplicity.

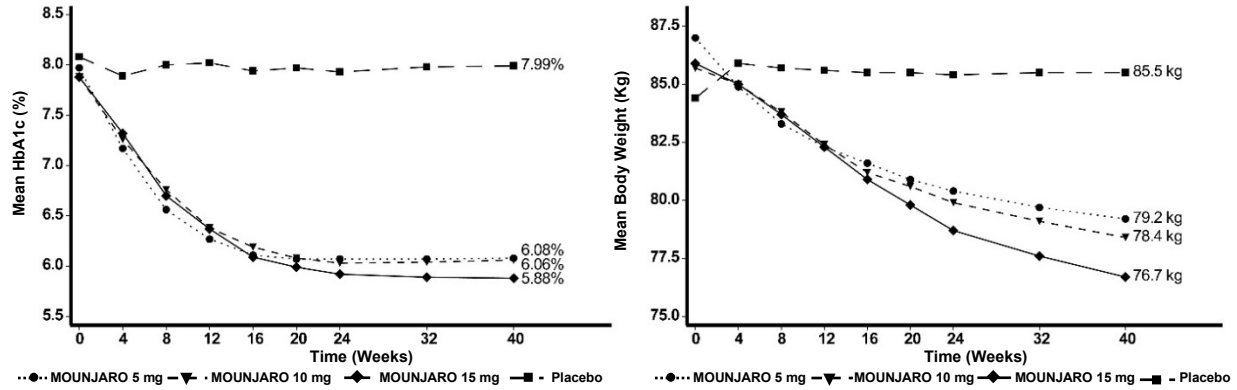


Figure 1. Mean HbA_{1c} (%) and mean body weight (kg) from baseline to week 40

SURPASS-2 – Combination therapy with metformin

In a 40 week active-controlled open-label study, (double-blind with respect to tirzepatide dose assignment) 1879 patients were randomised to tirzepatide 5 mg, 10 mg or 15 mg once weekly or

semaglutide 1 mg once weekly, all in combination with metformin. Patients had a mean age of 57 years and 47 % were men. At baseline the patients had a mean duration of diabetes of 9 years and the mean BMI was 34 kg/m^2.

Table 3. SURPASS-2: Results at week 40

		Tirzepatide 5 mg	Tirzepatide 10 mg	Tirzepatide 15 mg	Semaglutide 1 mg
mITT population (n)		470	469	469	468
HbA_{1c} (%)	Baseline (mean)	8.33	8.31	8.25	8.24
	Change from baseline	-2.09$^{\#\#}$	-2.37$^{\#\#}$	-2.46$^{\#\#}$	-1.86$^{\#\#}$
	Difference from semaglutide [95 % CI]	-0.23** [-0.36, -0.10]	-0.51** [-0.64, -0.38]	-0.60** [-0.73, -0.47]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Baseline (mean)	67.5	67.3	66.7	66.6
	Change from baseline	-22.8$^{\#\#}$	-25.9$^{\#\#}$	-26.9$^{\#\#}$	-20.3$^{\#\#}$
	Difference from semaglutide [95 % CI]	-2.5** [-3.9, -1.1]	-5.6** [-7.0, -4.1]	-6.6** [-8.0, -5.1]	N/A
Patients (%) achieving HbA_{1c}	< 7 %	85.5*	88.9**	92.2**	81.1
	≤ 6.5 %	74.0†	82.1††	87.1††	66.2
	< 5.7 %	29.3††	44.7**	50.9**	19.7
FSG (mmol/L)	Baseline (mean)	9.67	9.69	9.56	9.49
	Change from baseline	-3.11$^{\#\#}$	-3.42$^{\#\#}$	-3.52$^{\#\#}$	-2.70$^{\#\#}$
	Difference from semaglutide [95 % CI]	-0.41† [-0.65, -0.16]	-0.72†† [-0.97, -0.48]	-0.82†† [-1.06, -0.57]	-
FSG (mg/dL)	Baseline (mean)	174.2	174.6	172.3	170.9
	Change from baseline	-56.0$^{\#\#}$	-61.6$^{\#\#}$	-63.4$^{\#\#}$	-48.6$^{\#\#}$
	Difference from semaglutide [95 % CI]	-7.3† [-11.7, -3.0]	-13.0†† [-17.4, -8.6]	-14.7†† [-19.1, -10.3]	-
Body weight (kg)	Baseline (mean)	92.6	94.9	93.9	93.8
	Change from baseline	-7.8$^{\#\#}$	-10.3$^{\#\#}$	-12.4$^{\#\#}$	-6.2$^{\#\#}$
	Difference from semaglutide [95 % CI]	-1.7** [-2.6, -0.7]	-4.1** [-5.0, -3.2]	-6.2** [-7.1, -5.3]	-
Patients (%) achieving weight loss	≥ 5 %	68.6†	82.4††	86.2††	58.4
	≥ 10 %	35.8††	52.9††	64.9††	25.3
	≥ 15 %	15.2†	27.7††	39.9††	8.7

$^{*}p < 0.05$, ** $p < 0.001$ for superiority, adjusted for multiplicity.

$^{\dagger}p < 0.05$, $^{\dagger\dagger}p < 0.001$ compared to semaglutide 1 mg, not adjusted for multiplicity.

$^{\#}p < 0.05$, $^{\#\#}p < 0.001$ compared to baseline, not adjusted for multiplicity.

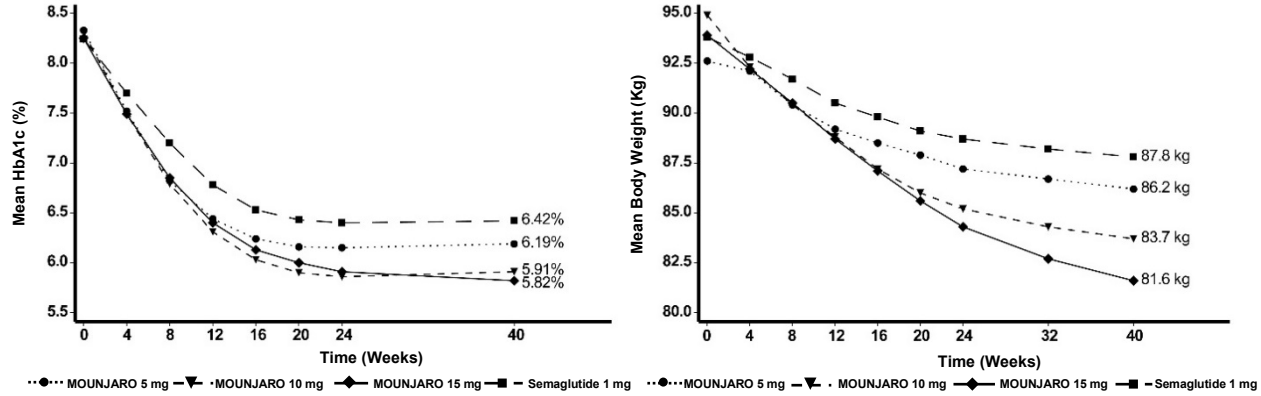


Figure 2. Mean HbA_{1c} (%) and mean body weight (kg) from baseline to week 40

SURPASS-3 – Combination therapy with metformin, with or without SGLT2i

In a 52 week active-controlled open-label study, 1 444 patients were randomised to tirzepatide 5 mg, 10 mg or 15 mg once weekly or insulin degludec, all in combination with metformin with or without a SGLT2i. 32 % of patients were using SGLT2i at baseline. At baseline the patients had a mean duration of diabetes of 8 years, a mean BMI of 34 kg/m^2, a mean age of 57 years and 56 % were men.

Patients treated with insulin degludec started at a dose of 10 U/day which was adjusted using an algorithm for a target fasting blood glucose of < 5 mmol/L. The mean dose of insulin degludec at week 52 was 49 units/day.

Table 4. SURPASS-3: Results at week 52

		Tirzepatide 5 mg	Tirzepatide 10 mg	Tirzepatide 15 mg	Titrated insulin degludec
mITT population (n)		358	360	358	359
HbA_{1c} (%)	Baseline (mean)	8.17	8.19	8.21	8.13
	Change from baseline	-1.93##	-2.20##	-2.37##	-1.34##
	Difference from insulin degludec [95 % CI]	-0.59** [-0.73, -0.45]	-0.86** [-1.00, -0.72]	-1.04** [-1.17, -0.90]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Baseline (mean)	65.8	66.0	66.3	65.4
	Change from baseline	-21.1##	-24.0##	-26.0##	-14.6##
	Difference from insulin degludec [95 % CI]	-6.4** [-7.9, -4.9]	-9.4** [-10.9, -7.9]	-11.3** [-12.8, -9.8]	-
Patients (%) achieving HbA_{1c}	< 7 %	82.4**	89.7**	92.6**	61.3
	≤ 6.5 %	71.4††	80.3††	85.3††	44.4
	< 5.7 %	25.8††	38.6††	48.4††	5.4
FSG (mmol/L)	Baseline (mean)	9.54	9.48	9.35	9.24
	Change from baseline	-2.68##	-3.04##	-3.29##	-3.09##
	Difference from insulin degludec [95 % CI]	0.41† [0.14, 0.69]	0.05 [-0.24, 0.33]	-0.20 [-0.48, 0.08]	-
FSG (mg/dL)	Baseline (mean)	171.8	170.7	168.4	166.4
	Change from baseline	-48.2##	-54.8##	-59.2##	-55.7##
	Difference from insulin degludec [95 % CI]	7.5† [2.4, 12.5]	0.8 [-4.3, 5.9]	-3.6 [-8.7, 1.5]	-
Body weight (kg)	Baseline (mean)	94.5	94.3	94.9	94.2
	Change from baseline	-7.5##	-10.7##	-12.9##	+2.3##
	Difference from insulin degludec [95 % CI]	-9.8** [-10.8, -8.8]	-13.0** [-14.0, -11.9]	-15.2** [-16.2, -14.2]	-
Patients (%) achieving weight loss	≥ 5 %	66.0††	83.7††	87.8††	6.3
	≥ 10 %	37.4††	55.7††	69.4††	2.9
	≥ 15 %	12.5††	28.3††	42.5††	0.0

*p < 0.05, **p < 0.001 for superiority, adjusted for multiplicity.
†p < 0.05, ††p < 0.001 compared to insulin degludec, not adjusted for multiplicity.
#p < 0.05, ## p < 0.001 compared to baseline, not adjusted for multiplicity.

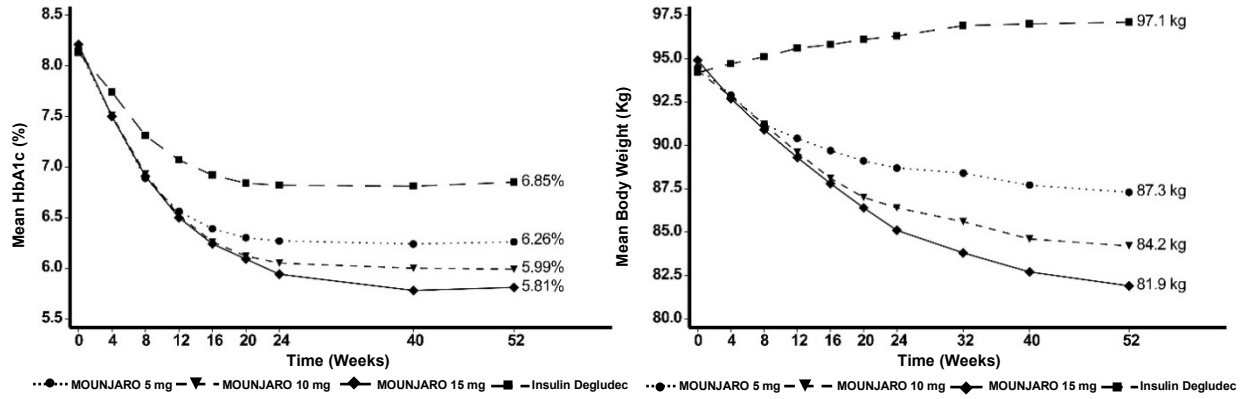


Figure 3. Mean HbA_{1c} (%) and mean body weight (kg) from baseline to week 52

Continuous glucose monitoring (CGM)
A subset of patients (N = 243) participated in an evaluation of the 24 hour glucose profiles captured with blinded CGM. At 52 weeks, patients treated with tirzepatide (10 mg and 15 mg pooled) spent significantly more time with glucose values in the euglycaemic range defined as 71 to 140 mg/dL (3.9

to 7.8 mmol/L) compared to patients treated with insulin degludec, with 73 % and 48 % of the 24 hour period in range, respectively.

SURPASS-4 – Combination therapy with 1-3 oral antidiabetic medicinal products: metformin, sulphonylureas or SGLT2i

In an active-controlled open-label study of up to 104 weeks (primary endpoint at 52 weeks), 2 002 patients with type 2 diabetes and increased cardiovascular risk were randomised to tirzepatide 5 mg, 10 mg or 15 mg once weekly or insulin glargine once daily on a background of metformin (95 %) and/or sulphonylureas (54 %) and/or SGLT2i (25 %). At baseline the patients had a mean duration of diabetes of 12 years, a mean BMI of 33 kg/m^2, a mean age of 64 years and 63 % were men. Patients treated with insulin glargine started at a dose of 10 U/day which was adjusted using an algorithm with a fasting blood glucose target of < 5.6 mmol/L. The mean dose of insulin glargine at week 52 was 44 units/day.

Table 5. SURPASS-4: Results at week 52

		Tirzepatide 5 mg	Tirzepatide 10 mg	Tirzepatide 15 mg	Titrated insulin glargine
mITT population (n)		328	326	337	998
52 weeks					
HbA_{1c} (%)	Baseline (mean)	8.52	8.60	8.52	8.51
	Change from baseline	-2.24$^{\#\#}$	-2.43$^{\#\#}$	-2.58$^{\#\#}$	-1.44$^{\#\#}$
	Difference from insulin glargine [95 % CI]	-0.80** [-0.92, -0.68]	-0.99** [-1.11, -0.87]	-1.14** [-1.26, -1.02]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Baseline (mean)	69.6	70.5	69.6	69.5
	Change from baseline	-24.5$^{\#\#}$	-26.6$^{\#\#}$	-28.2$^{\#\#}$	-15.7$^{\#\#}$
	Difference from insulin glargine [95 % CI]	-8.8** [-10.1, -7.4]	-10.9** [-12.3, -9.6]	-12.5** [-13.8, -11.2]	-
Patients (%) achieving HbA_{1c}	< 7 %	81.0**	88.2**	90.7**	50.7
	≤ 6.5 %	66.0††	76.0††	81.1††	31.7
	< 5.7 %	23.0††	32.7††	43.1††	3.4
FSG (mmol/L)	Baseline (mean)	9.57	9.75	9.67	9.37
	Change from baseline	-2.80$^{\#\#}$	-3.06$^{\#\#}$	-3.29$^{\#\#}$	-2.84$^{\#\#}$
	Difference from insulin glargine [95 % CI]	0.04 [-0.22, 0.30]	-0.21 [-0.48, 0.05]	-0.44†† [-0.71, -0.18]	-
FSG (mg/dL)	Baseline (mean)	172.3	175.7	174.2	168.7
	Change from baseline	-50.4$^{\#\#}$	-54.9$^{\#\#}$	-59.3$^{\#\#}$	-51.4$^{\#\#}$
	Difference from insulin glargine [95 % CI]	1.0 [-3.7, 5.7]	-3.6 [-8.2, 1.1]	-8.0†† [-12.6, -3.4]	-
Body weight (kg)	Baseline (mean)	90.3	90.7	90.0	90.3
	Change from baseline	-7.1$^{\#\#}$	-9.5$^{\#\#}$	-11.7$^{\#\#}$	+1.9$^{\#\#}$
	Difference from insulin glargine [95 % CI]	-9.0** [-9.8, -8.3]	-11.4** [-12.1, -10.6]	-13.5** [-14.3, -12.8]	-
Patients (%) achieving weight loss	≥ 5 %	62.9††	77.6††	85.3††	8.0
	≥ 10 %	35.9††	53.0††	65.6††	1.5
	≥ 15 %	13.8††	24.0††	36.5††	0.5

* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ for superiority, adjusted for multiplicity.
$^{\dagger}p < 0.05$, $^{\dagger\dagger}p < 0.001$ compared to insulin glargine, not adjusted for multiplicity.
$^{\#}p < 0.05$, $^{\#\#}p < 0.001$ compared to baseline, not adjusted for multiplicity.

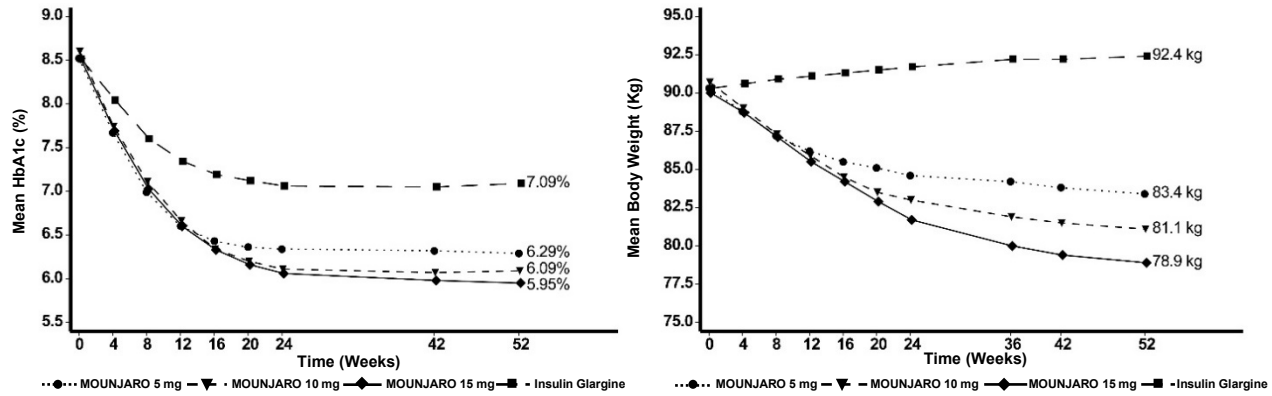


Figure 4. Mean HbA_{1c} (%) and mean body weight (kg) from baseline to week 52

SURPASS-5 – Combination therapy with titrated basal insulin, with or without metformin

In a 40 week double-blind placebo-controlled study, 475 patients with inadequate glycaemic control using insulin glargine with or without metformin were randomised to tirzepatide 5 mg, 10 mg or

15 mg once weekly or placebo. Insulin glargine doses were adjusted utilizing an algorithm with a fasting blood glucose target of < 5.6 mmol/L. At baseline the patients had a mean duration of diabetes of 13 years, a mean BMI of 33 kg/m^2, a mean age of 61 years and 56 % were men. The overall estimated median dose of insulin glargine at baseline was 34 units/day. The median dose of insulin glargine at week 40 was 38, 36, 29 and 59 units/day for tirzepatide 5 mg, 10 mg, 15 mg and placebo respectively.

Table 6. SURPASS-5: Results at week 40

		Tirzepatide 5 mg	Tirzepatide 10 mg	Tirzepatide 15 mg	Placebo
mITT population (n)		116	118	118	119
HbA_{1c} (%)	Baseline (mean)	8.29	8.34	8.22	8.39
	Change from baseline	-2.23$^{\#\#}$	-2.59$^{\#\#}$	-2.59$^{\#\#}$	-0.93$^{\#\#}$
	Difference from placebo [95 % CI]	-1.30** [-1.52, -1.07]	-1.66** [-1.88, -1.43]	-1.65** [-1.88, -1.43]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Baseline (mean)	67.1	67.7	66.4	68.2
	Change from baseline	-24.4$^{\#\#}$	-28.3$^{\#\#}$	-28.3$^{\#\#}$	-10.2$^{\#\#}$
	Difference from placebo [95 % CI]	-14.2** [-16.6, -11.7]	-18.1** [-20.6, -15.7]	-18.1** [-20.5, -15.6]	-
Patients (%) achieving HbA_{1c}	< 7 %	93.0**	97.4**	94.0**	33.9
	≤ 6.5 %	80.0††	94.7††	92.3††	17.0
	< 5.7 %	26.1††	47.8††	62.4††	2.5
FSG (mmol/L)	Baseline (mean)	9.00	9.04	8.91	9.13
	Change from baseline	-3.41$^{\#\#}$	-3.77$^{\#\#}$	-3.76$^{\#\#}$	-2.16$^{\#\#}$
	Difference from placebo [95 % CI]	-1.25** [-1.64, -0.86]	-1.61** [-2.00, -1.22]	-1.60** [-1.99, -1.20]	-
FSG (mg/dL)	Baseline (mean)	162.2	162.9	160.4	164.4
	Change from baseline	-61.4$^{\#\#}$	-67.9$^{\#\#}$	-67.7$^{\#\#}$	-38.9$^{\#\#}$
	Difference from placebo [95 % CI]	-22.5** [-29.5, -15.4]	-29.0** [-36.0, -22.0]	-28.8** [-35.9, -21.6]	-
Body weight (kg)	Baseline (mean)	95.5	95.4	96.2	94.1
	Change from baseline	-6.2$^{\#\#}$	-8.2$^{\#\#}$	-10.9$^{\#\#}$	+1.7$^{\#}$
	Difference from placebo [95 % CI]	-7.8** [-9.4, -6.3]	-9.9** [-11.5, -8.3]	-12.6** [-14.2, -11.0]	-
Patients (%) achieving weight loss	≥ 5 %	53.9††	64.6††	84.6††	5.9
	≥ 10 %	22.6††	46.9††	51.3††	0.9
	≥ 15 %	7.0†	26.6†	31.6††	0.0

$^{*}p < 0.05$, ** $p < 0.001$ for superiority, adjusted for multiplicity.

$^{\dagger}p < 0.05$, $^{\dagger\dagger}p < 0.001$ compared to placebo, not adjusted for multiplicity.

$^{\#}p < 0.05$, $^{\#\#}p < 0.001$ compared to baseline, not adjusted for multiplicity.

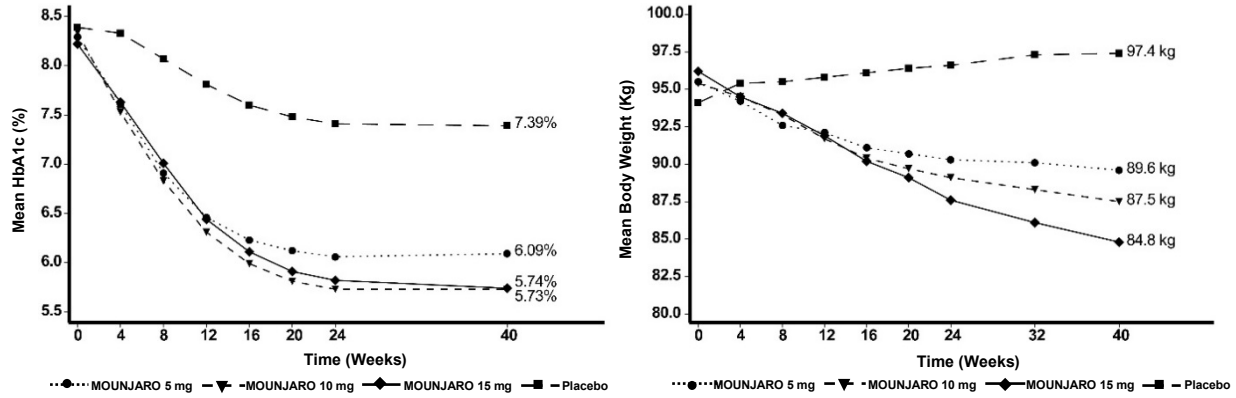


Figure 5. Mean HbA_{1c} (%) and mean body weight (kg) from baseline to week 40

Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents aged 10 to less than 18 years

The safety and efficacy of tirzepatide 5 mg and 10 mg once weekly was evaluated in 99 patients aged 10 to below 18 years with type 2 diabetes on metformin (68.7 %) or basal insulin (8.1 %), or both (23.2 %), in a 30-week double-blind, placebo-controlled phase 3 study, followed by a 22-week open-label extension (SURPASS-PEDS). In the open-label period, all participants on placebo were switched to tirzepatide at a maintenance dose of 5 mg while participants randomized to tirzepatide continued their treatment at the same dose of 5 or 10 mg.

At baseline, patients had a mean age of 14.7 years and 61 % were female. The mean duration of type 2 diabetes was 2.4 years. All participants had overweight or obesity, since a BMI above the 85th percentile of the general age and gender-matched population for the country or region was an inclusion criterion. At 30 weeks, tirzepatide 5 mg and 10 mg, both pooled and individually, were superior to placebo in lowering HbA1c, FSG and BMI. Glycaemic efficacy was sustained and BMI reductions continued through Week 52.

Table 7. SURPASS-PEDS: Results at week 30

		Tirzepatide 5 mg	Tirzepatide 10 mg	Tirzepatide Pooled	Placebo
mITT population (n)		32	33	65	34
HbA_{1c} (%)	Baseline (mean)	8.22	7.92	8.07	8.02
	Change from baseline	-2.16	-2.30	-2.23	0.049
	Difference from placebo [95 % CI]	-2.21** [-2.89, -1.53]	-2.35** [-3.03, -1.66]	-2.28** [-2.87, -1.69]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Baseline (mean)	66.3	63.1	64.7	64.2
	Change from baseline	-23.6	-25.1	-24.4	0.53
	Difference from placebo [95 % CI]	-24.2** [-31.6, -16.8]	-25.6** [-33.1, -18.2]	-24.9** [-31.4, -18.4]	-
Patients (%) achieving HbA_{1c}	< 7 %	84.2	91.5	87.9	34.3
	≤ 6.5 %	70.8**	86.1**	78.6**	27.8
	< 5.7 %	46.9	59.6	53.4	14.4
BMI (kg/m^2)	Baseline (mean)	33.9	37.3	35.6	34.7
	Change (%) from baseline	-7.4	-11.2	-9.3	-0.4
	Difference (%) from placebo [95 % CI]	-7.0** [-10.48, -3.60]	-10.8** [-14.25, -7.39]	-8.9** [-11.91, -5.95]	-

*p < 0.05, ** p < 0.001 for superiority, adjusted for multiplicity.

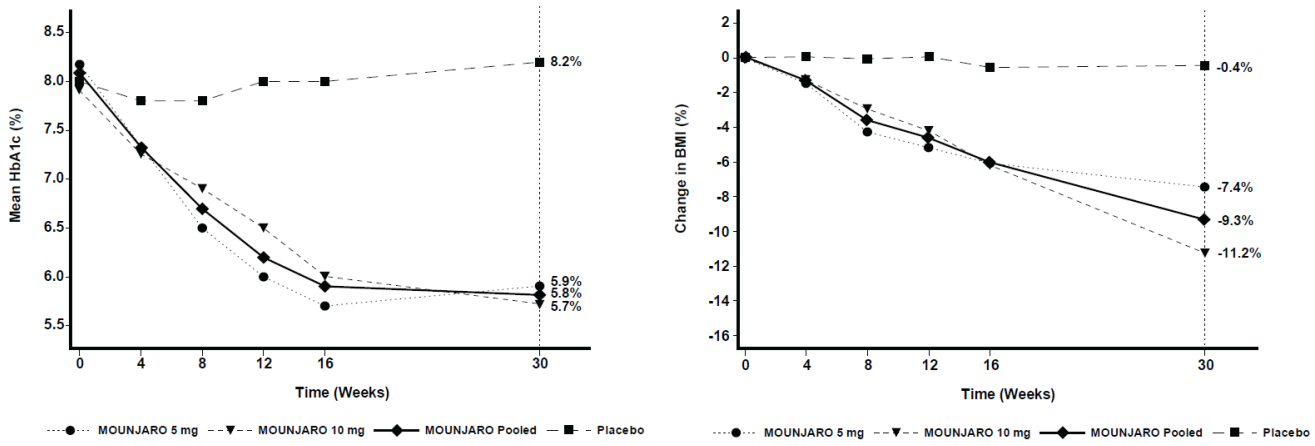


Figure 6. Mean HbA_{1c} (%) and change in BMI (%) from baseline to week 30

Weight management

The efficacy and safety of tirzepatide for weight management, in combination with a reduced calorie intake and increased physical activity, in patients with obesity (BMI ≥ 30 kg/m^2), or overweight (BMI ≥ 27 kg/m^2 to < 30 kg/m^2) and at least one weight-related comorbidity (such as treated or untreated dyslipidaemia, hypertension, obstructive sleep apnoea, or cardiovascular disease), and with prediabetes or normoglycaemia, but without type 2 diabetes mellitus, were evaluated in three randomised double-blinded, placebo-controlled phase 3 studies (SURMOUNT-1, SURMOUNT-3, SURMOUNT-4). A total of 3 900 adult patients (2 518 randomised to tirzepatide) were included in these studies.

Treatment with tirzepatide demonstrated clinically meaningful and sustained weight reduction compared with placebo. Furthermore, a higher percentage of patients achieved ≥ 5 %, ≥ 10 %, ≥ 15 % and ≥ 20 % weight loss with tirzepatide compared with placebo.

The efficacy and safety of tirzepatide for weight management in patients with type 2 diabetes were evaluated in a randomised double-blinded, placebo-controlled phase 3 study (SURMOUNT-2), and in a subpopulation of patients with BMI ≥ 27 kg/m^2 in five randomised phase 3 studies (SURPASS-1 to -5). A total of 6 330 patients with BMI ≥ 27 kg/m^2 (4 249 randomised to treatment with tirzepatide) were included in these studies. In SURMOUNT-2 treatment with tirzepatide demonstrated clinically meaningful and sustained weight reduction compared with placebo. Furthermore, a higher percentage of patients achieved ≥ 5 %, ≥ 10 %, ≥ 15 % and ≥ 20 % weight loss with tirzepatide compared with placebo. Subgroup analyses of patients with obesity or overweight in the SURPASS studies (amounting to 86 % of the overall SURPASS-1 to -5 population) showed sustained weight reduction, and a higher percentage of patients achieving weight reduction targets compared to active comparator/placebo.

In all SURMOUNT studies, the same tirzepatide dose escalation scheme was used as in the SURPASS programme (starting with 2.5 mg for 4 weeks, followed by increases in 2.5 mg increments every 4 weeks until the assigned dose was reached).

SURMOUNT-1

In a 72 week double-blind placebo-controlled study, 2 539 adult patients with obesity (BMI ≥ 30 kg/m^2) or with overweight (BMI ≥ 27 kg/m^2 to < 30 kg/m^2) and at least one weight-related comorbid condition, were randomised to tirzepatide 5 mg, 10 mg or 15 mg once weekly or placebo. All patients were counselled on a reduced-calorie diet and increased physical activity throughout the trial. At baseline, patients had a mean age of 45 years, 67.5 % were women and 40.6 % of patients had prediabetes. Mean BMI at baseline was 38 kg/m^2.

Table 8. SURMOUNT-1: Results at week 72

	Tirzepatide 5 mg	**Tirzepatide 10 mg**	**Tirzepatide 15 mg**	**Placebo**
mITT population (n)	630	636	630	643
Body weight				
Baseline (kg)	102.9	105.9	105.5	104.8
Change (%) from baseline	-16.0††	-21.4††	-22.5††	-2.4
Difference (%) from placebo [95 % CI]	-13.5** [-14.6, -12.5]	-18.9** [-20.0, -17.8]	-20.1** [-21.2, -19.0]	-
Change (kg) from baseline	-16.1††	-22.2††	-23.6††	-2.4††
Difference (kg) from placebo [95 % CI]	-13.8## [-15.0, -12.6]	-19.8## [-21.0, -18.6]	-21.2## [-22.4, -20.0]	-
Patients (%) achieving body weight reduction				
≥ 5 %	89.4**	96.2**	96.3**	27.9
≥ 10 %	73.4##	85.9**	90.1**	13.5
≥ 15 %	50.2##	73.6**	78.2**	6.0
≥ 20 %	31.6##	55.5**	62.9**	1.3
Waist circumference (cm)				
Baseline	113.2	114.9	114.4	114.0
Change from baseline	-14.6††	-19.4††	-19.9††	-3.4††
Difference from placebo [95 % CI]	-11.2## [-12.3, -10.0]	-16.0** [-17.2, -14.9]	-16.5** [-17.7, -15.4]	-

††p < 0.001 versus baseline.
**p < 0.001 versus placebo, adjusted for multiplicity.
##p < 0.001 versus placebo, not adjusted for multiplicity.

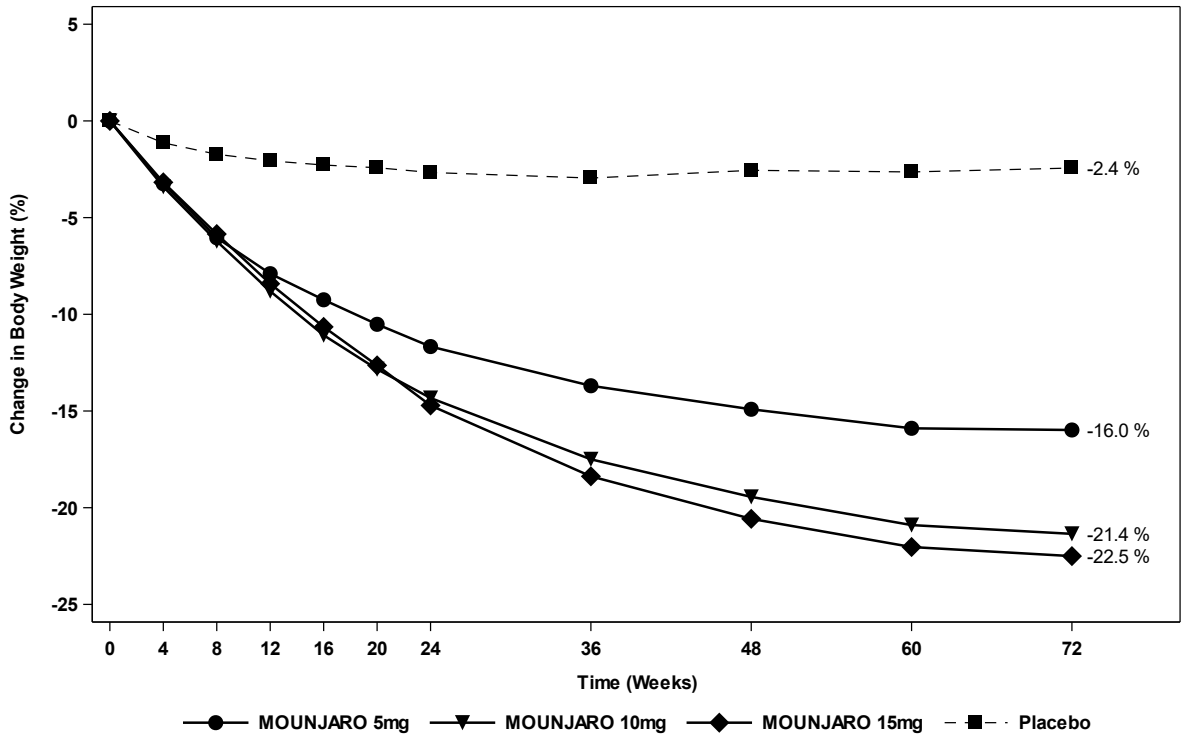


Figure 7. Mean change in body weight (%) from baseline to week 72

In SURMOUNT-1, pooled doses of tirzepatide 5 mg, 10 mg, and 15 mg led to a significant improvement compared to placebo in systolic blood pressure (-8.1 mmHg vs. -1.3 mmHg), triglycerides (-27.6 % vs. -6.3 %), non-HDL-C (-11.3 % vs. -1.8 %), HDL-C (7.9 % vs. 0.3 %), and fasting insulin (-46.9 % vs. -9.7 %).

Patients with prediabetes at baseline continued for up to 176 weeks of treatment to evaluate long term effects on body weight and onset of adjudication-confirmed type 2 diabetes mellitus.

Table 9. SURMOUNT-1: Results at week 176 (patients with prediabetes at baseline)

	Tirzepatide 5 mg	**Tirzepatide 10 mg**	**Tirzepatide 15 mg**	**Placebo**
mITT population (n)	247	262	253	270
Body weight				
Baseline (kg)	104.6	108.9	108.5	107.4
Change (%) from baseline	-15.4††	-19.9††	-22.9††	-2.1†
Difference (%) from placebo [95 % CI]	-13.2## [-15.3, -11.1]	-17.7** [-19.8, -15.7]	-20.7** [-22.8, -18.6]	-
Change (kg) from baseline	-15.7††	-21.4††	-24.6††	-2.3†
Difference (kg) from placebo [95 % CI]	-13.4## [-15.9, -11.0]	-19.1## [-21.5, -16.7]	-22.3## [-24.7, -19.9]	-

†p < 0.05, ††p < 0.001 versus baseline.
**p < 0.001 versus placebo, adjusted for multiplicity.
##p < 0.001 versus placebo, not adjusted for multiplicity.

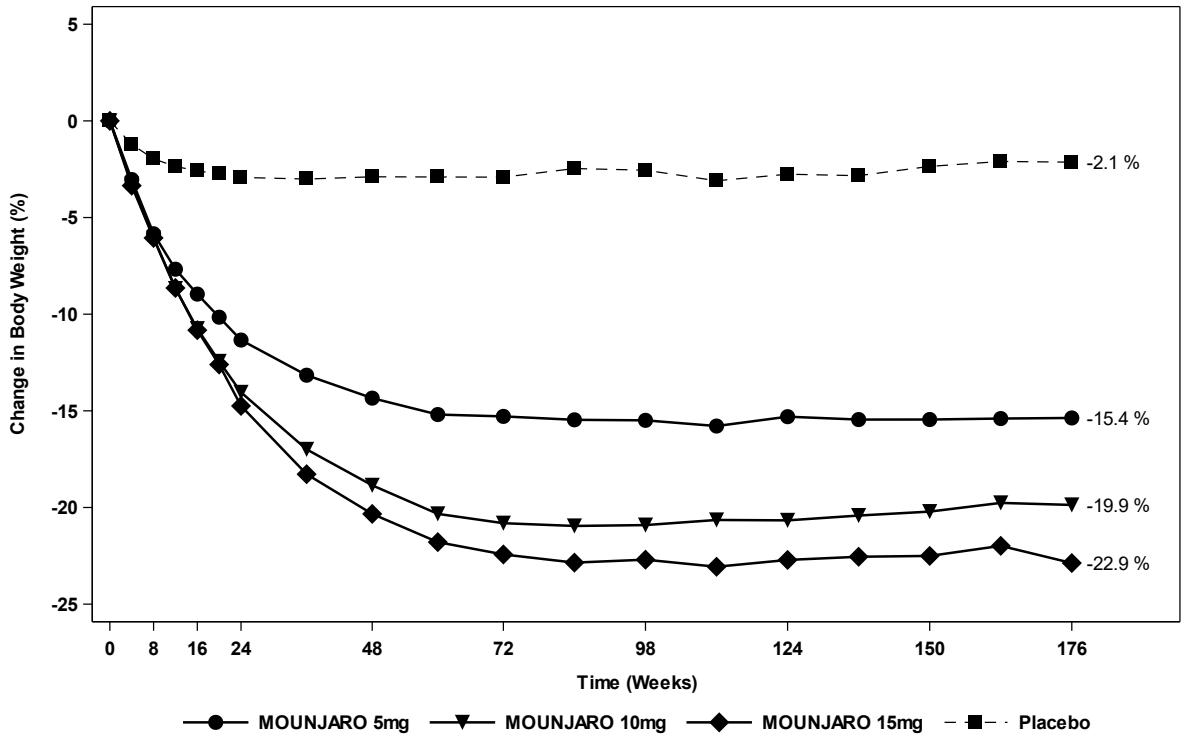


Figure 8. Mean change in body weight (%) from baseline to week 176 (patients with prediabetes at baseline)

Among the patients in SURMOUNT-1 with prediabetes at baseline (N = 1032), 95.3 % of patients treated with tirzepatide reverted to normoglycaemia at week 72, as compared with 61.9 % of patients in the placebo group. At the end of 176 weeks, 94.5 % of patients treated with tirzepatide reverted to normoglycaemia, as compared with 60.4 % of patients in the placebo group, and 1.2% of patients treated with tirzepatide progressed to type 2 diabetes mellitus, as compared with 12.6% of patients in the placebo group.

SURMOUNT-2

In a 72 week double-blind placebo-controlled study, 938 adult patients with obesity (BMI ≥ 30 kg/m^2) or with overweight (BMI ≥ 27 kg/m^2 to < 30 kg/m^2) and type 2 diabetes, were randomised to tirzepatide 10 mg or 15 mg once weekly or placebo. Patients included in the trial had HbA1c 7-10 % and were treated with either diet and exercise alone, or with one or more oral anti-hyperglycaemic agent . All patients were counselled on a reduced calorie diet and increased physical activity throughout the trial. Patients had a mean age of 54 years and 51 % were women. Mean BMI at baseline was 36.1 kg/m^2.

Table 10. SURMOUNT-2: Results at week 72

	Tirzepatide 10 mg	Tirzepatide 15 mg	Placebo
mITT population (n)	312	311	315
Body weight			
Baseline (kg)	101.1	99.5	101.7
Change (%) from baseline	-13.4††	-15.7††	-3.3††
Difference (%) from placebo [95 % CI]	-10.1** [-11.5, -8.8]	-12.4** [-13.7, -11.0]	-
Change (kg) from baseline	-13.5††	-15.6††	-3.2
Difference (kg) from placebo [95 % CI]	-10.3## [-11.7, -8.8]	-12.4## [-13.8,-11.0]	-
Patients (%) achieving body weight reduction			
≥ 5 %	81.6**	86.4**	30.5
≥ 10 %	63.4**	69.6**	8.7
≥ 15 %	41.4**	51.8**	2.6
≥ 20 %	23.0**	34.0**	1.0
Waist circumference (cm)			
Baseline	114.3	114.6	116.1
Change from baseline	-11.2††	-13.8††	-3.4††
Difference from placebo [95 % CI]	-7.8** [-9.2, -6.4]	-10.4** [-11.8, -8.9]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)			
Baseline	64.1	64.7	63.4
Change from baseline	-23.4††	-24.3††	-1.8†
Difference from placebo [95 % CI]	-21.6** [-23.5, -19.6]	-22.5** [-24.4, -20.6]	-
HbA_{1c} (%)			
Baseline	8.0	8.1	8.0
Change from baseline	-2.1††	-2.2††	-0.2†
Difference from placebo [95 % CI]	-2.0** [-2.2, -1.8]	-2.1** [-2.2, -1.9]	-
Patients (%) achieving HbA1c			
< 7 %	90.0**	90.7**	29.3
≤ 6.5 %	84.1**	86.7**	15.5
< 5.7 %	50.2**	55.3**	2.8
FSG (mmol/L)			
Baseline	8.8	9.0	8.7
Change from baseline	-2.7††	-2.9††	-0.1
Difference from placebo [95 % CI]	-2.6** [-2.9, -2.3]	-2.7** [-3.1, -2.4]	-
FSG (mg/dL)			
Baseline	157.8	161.5	156.7
Change from baseline	-49.2††	-51.7††	-2.4
Difference from placebo [95 % CI]	-46.8** [-52.7, -40.9]	-49.3** [-55.2, -43.3]	-

†p< 0.05 versus baseline
††p < 0.001 versus baseline.
**p < 0.001 versus placebo, adjusted for multiplicity.
##p < 0.001 versus placebo, not adjusted for multiplicity.

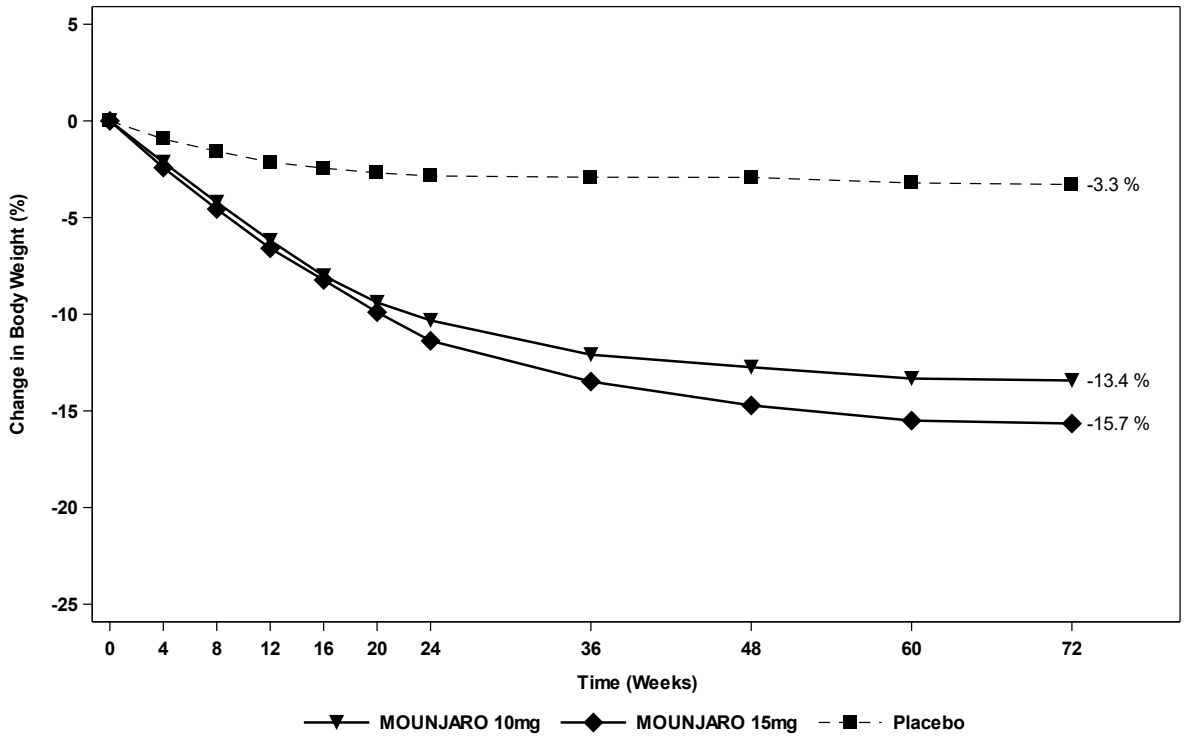


Figure 9. Mean change in body weight (%) from baseline to week 72

In SURMOUNT-2, pooled doses of tirzepatide 10 mg and 15 mg led to a significant improvement compared to placebo in systolic blood pressure (-7.2 mmHg vs. -1.0 mmHg), triglycerides (-28.6 % vs. -5.8 %), non-HDL-C (-6.6 % vs. 2.3 %), and HDL-C (8.2 % vs. 1.1 %).

SURMOUNT-3

In an 84 week study, 806 adult patients with obesity (BMI ≥ 30 kg/m^2) or with overweight (BMI ≥ 27 kg/m^2 to < 30 kg/m^2) and at least one weight related comorbid condition, entered a 12 week intensive lifestyle intervention lead-in period consisting of a low calorie diet (1 200-1 500 kcal/day), increased physical activity and frequent behavioural counselling. At the end of the 12 week lead-in period, 579 patients who achieved ≥ 5.0 % weight reduction were randomised to tirzepatide maximum tolerated dose (MTD) of 10 mg or 15 mg once weekly or to placebo, for 72 weeks (double-blind phase). Patients were on a reduced-calorie diet and increased physical activity throughout the double-blind phase of the study. At randomisation patients had a mean age of 46 years and 63 % were women. Mean BMI at randomisation was 35.9 kg/m^2.

Table 11. SURMOUNT-3: Results at week 72

	Tirzepatide MTD	**Placebo**
mITT population (n)	287	292
Body weight		
Baseline[1] (kg)	102.3	101.3
Change (%) from baseline[1]	-21.1[††]	3.3[††]
Difference (%) from placebo [95 % CI]	-24.5[**] [-26.1, -22.8]	-
Change (kg) from baseline[1]	-21.5[††]	3.5[††]
Difference (kg) from placebo [95 % CI]	-25.0[##] [-26.9, -23.2]	-
Patients (%) achieving body weight reduction		
≥ 5 %	94.4[**]	10.7
≥ 10 %	88.0[**]	4.8
≥ 15 %	73.9[**]	2.1
≥ 20 %	54.9[**]	1.0
Patients (%) who maintain ≥80% of the body weight lost during the 12-week lead-in period	98.6[**]	37.8
Waist circumference (cm)		
Baseline[1]	109.2	109.6
Change from baseline[1]	-16.8[††]	1.1
Difference from placebo [95 % CI]	-17.9[**] [-19.5, -16.3]	-

[1]Randomisation (Week 0)
[††]$p < 0.001$ versus baseline[1].
[**]$p < 0.001$ versus placebo, adjusted for multiplicity.
[##]$p < 0.001$ versus placebo, not adjusted for multiplicity.

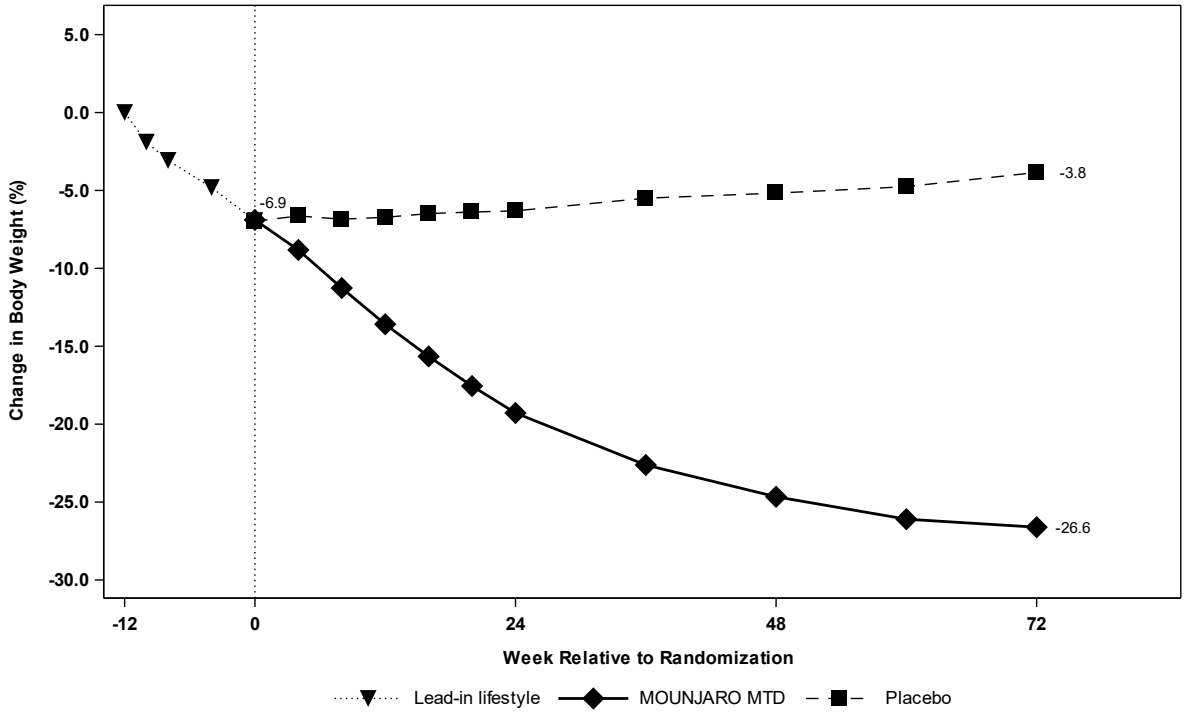


Figure 10. Mean change in body weight (%) from Week -12 to week 72

SURMOUNT-4

In an 88 week study, 783 adult patients with obesity (BMI ≥ 30 kg/m^2) or with overweight (BMI ≥ 27 kg/m^2 to < 30 kg/m^2) and at least one weight related comorbid condition, were enrolled in a 36 week open label tirzepatide lead-in phase. At the start of lead-in period, the enrolled patients had a mean body weight of 107.0 kg and a mean BMI of 38.3 kg/m^2. At the end of the lead-in period, 670 patients who achieved tirzepatide MTD of 10 mg or 15 mg dose were randomised to continue treatment with tirzepatide once weekly or to switch to placebo for 52 weeks (double-blind phase). Patients were counselled on a reduced calorie diet and increased physical activity throughout the trial. At randomisation (week 36), patients had a mean age of 49 years and 71 % were women. Mean body weight at randomisation was 85.2 kg and mean BMI was 30.5 kg/m^2.

Patients who continued treatment with tirzepatide for an additional 52 weeks (up to 88 weeks in total) maintained and experienced further weigh loss after the initial weight reduction achieved during the 36 week lead-in phase. The weight reduction was superior and clinically meaningful compared to the placebo group, in which a substantial regain of body weight lost during the lead-in phase was observed (see Table 12 and Figure 11). Nevertheless, the observed mean body weight for placebo-treated patients was lower at week 88 than at the start of the lead-in phase (see Figure 11).

Table 12. SURMOUNT-4: Results at week 88

	Tirzepatide MTD	**Placebo**
mITT population (n) only patients at Week 36	335	335
Body weight		
Weight (kg) at Week 0 (baseline)	106.7	107.8
Weight (kg) at Week 36 (randomisation)	84.5	85.9
Change (%) from Week 36 at Week 88	-6.7††	14.8††
Difference (%) from placebo at Week 88 [95 % CI]	-21.4** [-22.9, -20.0]	-
Change (kg) from Week 36 at Week 88	-5.7††	11.9††
Difference (kg) from placebo at Week 88 [95 % CI]	-17.6## [-18.8, -16.4]	-
Patients (%) achieving body weight reduction from Week 0 to Week 88		
≥ 5 %	98.5**	69.0
≥ 10 %	94.0**	44.4
≥ 15 %	87. 1**	24.0
≥ 20 %	72.6**	11.6
Patients (%) who maintain ≥80% of the body weight lost during the 36-week lead-in period at Week 88	93.4**	13.5
Waist circumference (cm)		
Baseline (Week 0)	114.9	115.6
Randomisation (Week 36)	96.7	98.2
Change from randomisation (Week 36)	-4.6††	8.3††
Difference from placebo [95 % CI]	-12.9** [-14.1, -11.7]	-

††p < 0.001 versus baseline.
**p < 0.001 versus placebo, adjusted for multiplicity.
##p < 0.001 versus placebo, not adjusted for multiplicity.

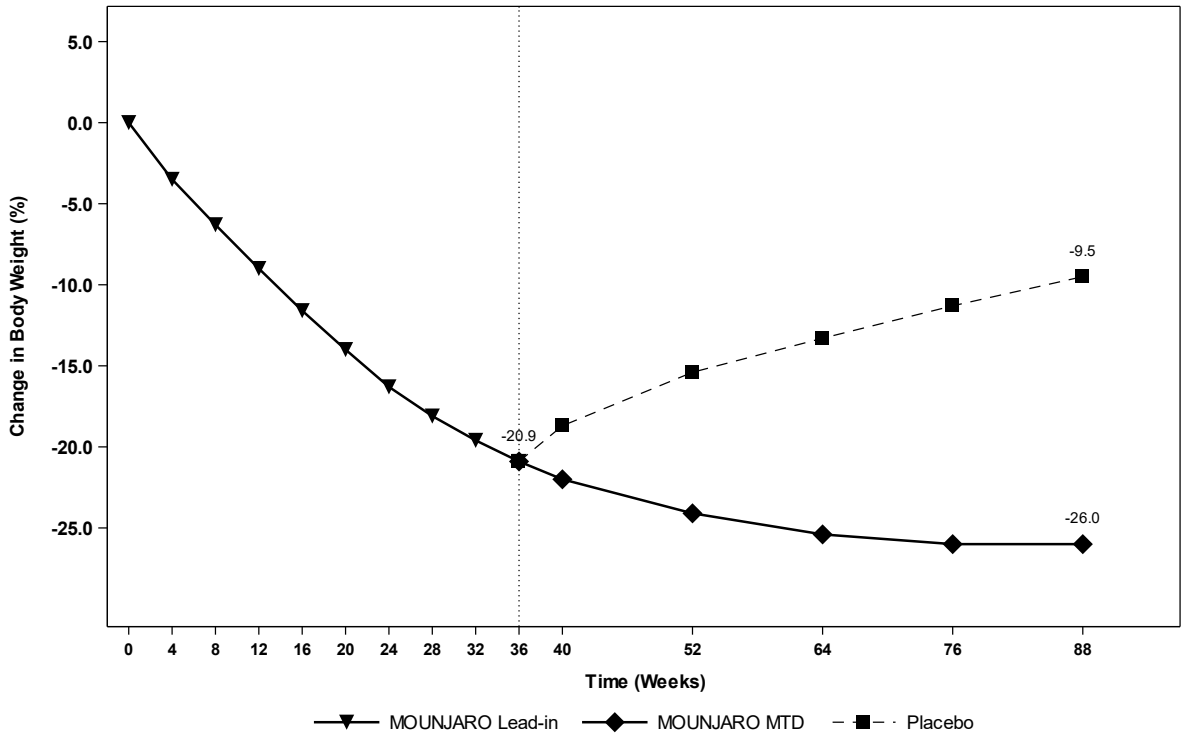


Figure 11. Mean change in body weight (%) from baseline (Week 0) to week 88

Risk of weight regain to > 95 % of study baseline (Week 0) weight at week 88
Time to event analysis showed that continued tirzepatide treatment during the double-blind period reduced the risk of returning to greater than 95 % body weight observed at Week 0, for those who had already lost at least 5 % since week 0 by approximately 99 % compared with placebo (hazard ratio, 0.013 [95 % CI, 0.004 to 0.046]; $p < 0.001$).

SURMOUNT-5

In a 72-week study, 751 adult patients with obesity (BMI ≥30 kg/m^2) or overweight (BMI ≥27 kg/m^2 to < 30 kg/m^2) with at least 1 weight-related comorbid condition were randomised to tirzepatide 15 mg or semaglutide 2.4 mg once weekly. When patients did not tolerate this dose, the dose was reduced to tirzepatide 10 mg or semaglutide 1.7 mg once weekly. Patients were counselled on a reduced calorie diet and increased physical activity throughout the trial. Participants had a mean age of 44.7 years and a mean BMI of 39.4 kg/m^2. Overall, 64.7 % were female.

Treatment with tirzepatide for 72 weeks resulted in a superior and clinically meaningful reduction in body weight compared to semaglutide. The percent change from baseline at week 72 (primary endpoint) was -21.6 % for tirzepatide and -15.4 % for semaglutide (difference from semaglutide: -6.2 %; 95 % CI [-7.8, -4.6]; $p<0.001$). Tirzepatide also achieved superiority compared with semaglutide for the key secondary endpoints, i.e. proportion of patients achieving ≥10 %, ≥15 %, ≥20 %, and ≥25 % body weight reduction at week 72 as well as reduction of waist circumference at week 72.

Effect on body composition

Changes in body composition were evaluated in a sub-study in SURMOUNT-1 using dual energy X-ray absorptiometry (DEXA). The results of the DEXA assessment showed that treatment with tirzepatide was accompanied by greater reduction in fat mass than in lean body mass leading to an improvement in body composition compared to placebo after 72 weeks. Furthermore, this reduction in

total fat mass was accompanied by a reduction in visceral fat. These results suggest that most of the total weight loss was attributable to a reduction in fat tissue, including visceral fat.

Improvement in physical functioning

Patients with obesity or overweight without diabetes who received tirzepatide showed small improvements in health-related quality of life, including physical functioning. The improvements were greater in the tirzepatide-treated patients than in those who received placebo. Health-related quality of life was assessed using the generic questionnaire Short Form-36v2 Health Survey Acute, Version (SF-36v2).

Obstructive sleep apnoea

The efficacy and safety of tirzepatide for the treatment of moderate to severe (AHI>15) obstructive sleep apnoea (OSA), in combination with diet and exercise, in patients with obesity were evaluated in two randomized double-blinded, placebo-controlled phase 3 studies (SURMOUNT-OSA Study 1 and Study 2). A total of 469 adult patients with moderate to severe OSA and obesity (234 randomised to treatment with tirzepatide) were included in these studies. Patients with T2DM were excluded. Study 1 enrolled patients unable or unwilling to use Positive Airway Pressure (PAP) therapy. Study 2 enrolled patients on PAP therapy. Study 2 does not allow any conclusion about a potentially added benefit of tirzepatide on top of PAP therapy, since PAP use was suspended 7 days prior to endpoint measurement. All patients were treated with the maximum tolerated dose (MTD; 10 mg or 15 mg) of tirzepatide or placebo, once weekly for 52 weeks.

In both studies, treatment with tirzepatide demonstrated statistically significant and clinically meaningful reduction in the apnoea-hypopnoea index (AHI) compared with placebo (see Table 13). Among tirzepatide treated patients, greater proportion of patients achieved at least 50 % AHI reduction compared to placebo.

SURMOUNT-OSA, Study 1 and Study 2

In two 52 week double-blind placebo-controlled studies, 469 adult patients with moderate to severe OSA and obesity, were randomised to tirzepatide MTD of 10 mg or 15 mg once weekly, or to placebo, once weekly. In Study 1 patients had a mean age of 48 years, 33 % were female, 35 % had moderate OSA, 63 % had severe OSA, 65 % had pre-diabetes, 76 % had hypertension, 10 % had cardiac disorders, and 81 % had dyslipidemia. Patients had a mean Epworth Sleepiness Scale (ESS) of 10.5. In Study 2 patients had a mean age of 52 years, 28 % were female, 31 % had moderate OSA, 68 % had severe OSA, 57 % had pre-diabetes, 77 % had hypertension, 11 % had cardiac disorders, and 84 % had dyslipidemia. Patients had a mean ESS of 10.0.

Table 13. SURMOUNT-OSA, Study 1 and Study 2: Results at week 52

	OSA Study 1		**OSA Study 2**	
	Tirzepatide MTD	**Placebo**	**Tirzepatide MTD**	**Placebo**
mITT population (n)	114	120	119	114
AHI (events/hr)				
Baseline mean	54.3	50.9	45.8	53.1
Change from baseline	-27.4††	-4.8†	-30.4††	-6.0†
Difference from placebo [95 % CI]	-22.5** [-28.7, -16.4]	-	-24.4** [-30.3, -18.6]	-
% Change in AHI				
% Change from baseline	-55.0††	-5.0	-62.8††	-6.4
% Difference from placebo [95% CI]	-49.9** [-62.8, -37.0]	-	-56.4** [-70.7, -42.2]	-

Patients (%) achieving reduction in AHI				
≥50%	62.3	19.2	74.3	22.9
% Difference from placebo [95% CI]	43.6** [31.1, 56.2]	-	50.8** [38.6, 62.9]	-
Sleep apnoea-specific hypoxic burden (% min/h)[a]				
Baseline geometric mean	156.6	148.2	129.9	139.1
Change from baseline	-103.1††	-21.1	-103.0††	-40.7†
Difference from placebo [95% CI]	-82.0** [-107.0, -57.1]	-	-62.4** [-87.1, -37.6]	-
Body weight (kg)				
Baseline mean	117.0	112.7	115.8	115.0
% Change from baseline	-18.1††	-1.3	-20.1††	-2.3†
% Difference from placebo [95% CI]	-16.8** [-18.8, -14.7]	-	-17.8** [-19.9, -15.7]	-
Systolic Blood Pressure (mmHg) [b]				
Baseline mean	128.2	130.3	130.7	130.5
Change from baseline	-9.6††	-1.7	-7.6††	-3.3†
Difference from placebo [95% CI]	-7.9** [-11.0, -4.9]	-	-4.3* [-7.3, -1.2]	-
hsCRP (mg/L) [a]				
Baseline geometric mean	3.6	3.8	3.0	2.7
Change from baseline	-1.6††	-0.8†	-1.4††	-0.3
Difference from placebo [95% CI]	-0.8* [-1.4, -0.3]	-	-1.1** [-1.7, -0.5]	-

† $p < 0.05$, †† $p < 0.001$ versus baseline.
* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ versus placebo, adjusted for multiplicity.
[a] Analysed using log transformed data.
[b] Blood pressure was assessed at Week 48 because PAP withdrawal at Week 52 may confound blood pressure assessment.

Heart failure with preserved ejection fraction

The efficacy and safety of tirzepatide for the treatment of chronic heart failure (New York Heart Association [NYHA] II-IV) with left ventricular ejection fraction ≥50% were evaluated in a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 study (SUMMIT) including 731 adults with obesity (364 randomized to tirzepatide treatment). The dual primary endpoints were the composite of adjudication-confirmed cardiovascular death or heart failure events, analyzed as time to first event, and the change from baseline to week 52 in the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score (KCCQ-CSS). Patients were treated with the MTD up to 15 mg of tirzepatide or placebo, once weekly, and followed for a median duration of 104 weeks.

Patients had a mean age of 65.2 years, 21.0 % were 75 years of age or older, and 53.8 % were women. At randomization, 72.5 % of patients were classified as NYHA Class II, 27.5 % as Class III/IV, and 48.2 % had T2DM. Mean BMI at baseline was 38.2 kg/m^2, and median eGFR was 62.0 mL/min/1.73 m^2. Baseline heart failure therapy included renin-angiotensin-system inhibitors (80.4 %), diuretics (73.6 %), beta blockers (69.5 %), mineralocorticoid receptor antagonists (35.0 %), and 17.2 % used SGLT2i.

Tirzepatide demonstrated superiority compared with placebo in reducing the risk of worsening heart failure assessed as the composite of cardiovascular death or heart failure event, defined as heart failure hospitalization, urgent heart failure visits, or oral diuretic intensification for worsening heart failure (see Figure 12 and Table 14).

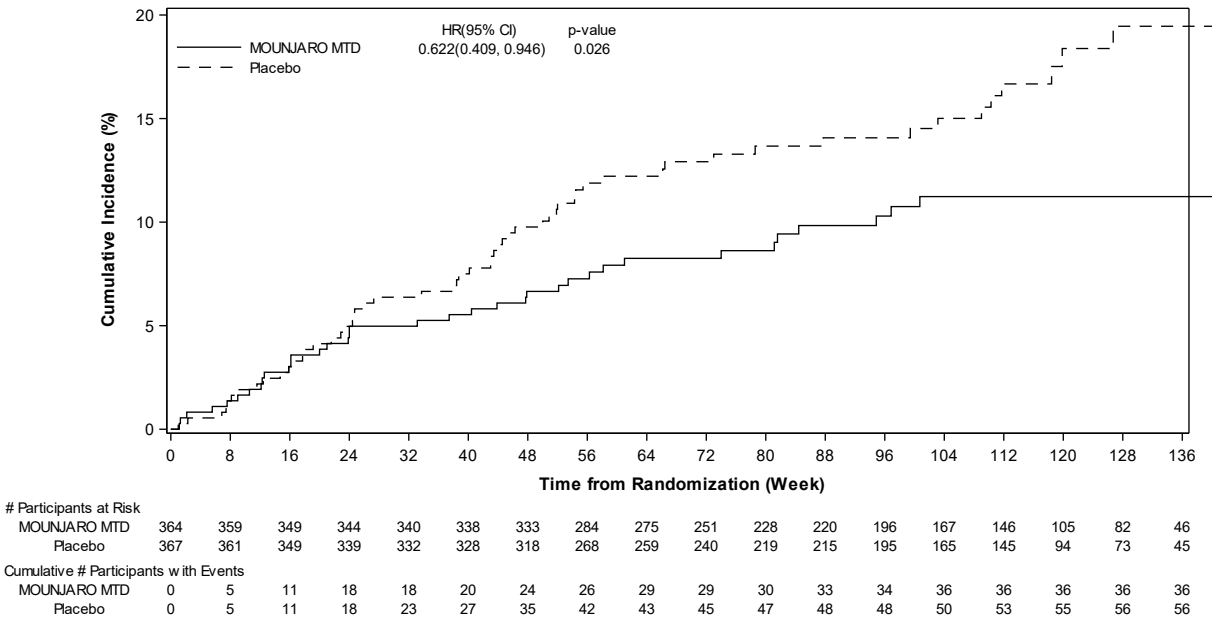


Figure 12: Time-to-first event analysis for the composite of adjudication-confirmed cardiovascular death or heart failure events over a median follow up of 104 weeks

Table 14. SUMMIT: The composite and its components over a median follow up of 104 weeks

	Tirzepatide MTD	**Placebo**
ITT population (n)	364	367
Composite of adjudication-confirmed cardiovascular death or heart failure event[a], n (%)	36 (9.9)	56 (15.3)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)	0.62 (0.41, 0.95)	-
p-value for superiority	0.026	-
Cardiovascular death, n (%)	10 (2.7)	5 (1.4)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)	1.99 (0.68, 5.81)	-
Heart failure event[a], n (%)	29 (8.0)	52 (14.2)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)	0.54 (0.34, 0.85)	-
Hospitalization for heart failure, n (%)	12 (3.3)	26 (7.1)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)	0.44 (0.22, 0.87)	-
Urgent visit for heart failure, n (%)	5 (1.4)	12 (3.3)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)	0.41 (0.14, 1.16)	-
ODI for worsening heart failure, n (%)	17 (4.7)	21 (5.7)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)	0.80 (0.42, 1.52)	-

[a] Heart failure events were defined as heart failure hospitalization, urgent visit for heart failure or oral diuretic intensification (ODI) for worsening heart failure.
Based on time-to-first event analysis for all randomized patients regardless of adherence to the study drug; a patient may be counted in multiple components.

Tirzepatide treatment resulted in a statistically significant improvement in heart failure symptoms and physical limitations compared with placebo, as assessed by the KCCQ-CSS. Treatment with tirzepatide also significantly improved exercise capacity compared with placebo, as assessed by the 6-minute walk distance (6MWD) (see Table 15).

Table 15. SUMMIT: Results at week 52

	Tirzepatide MTD	Placebo
ITT population (n)	364	367
KCCQ-CSS (points)		
Baseline mean	54.2	53.0
LS mean change from baseline	24.8	15.0
Difference from placebo [95% CI]	9.8** [7.1, 12.5]	-
Patients (%) experiencing meaningful change[1]	56.6##	38.7
6MWD (metres)		
Baseline mean	309.4	303.9
LS mean change from baseline	38.2	7.9
Difference from placebo [95% CI]	30.3** [20.3, 40.3]	-
Patients (%) experiencing meaningful change[2]	59.9##	30.4
Body Weight (kg)		
Baseline mean	103.1	103.3
LS mean % change from baseline	-15.7	-2.2
% Difference from placebo [95% CI]	-13.5** [-14.6, -12.4]	-
hsCRP (mg/L)		
Baseline mean	5.5	5.6
% Change from baseline	-43.4	-3.5
% Difference from placebo [95% CI]	-41.4** [-49.5, -31.9]	-

** $p < 0.001$ versus placebo, adjusted for multiplicity.
$p < 0.001$ versus placebo, not adjusted for multiplicity.
[1] Meaningful within patient change threshold of ≥20 points improvement.
[2] Meaningful within patient change threshold of ≥25 metres improvement.

Cardiovascular evaluation

Cardiovascular (CV) risk was assessed via a meta-analysis of patients with at least one adjudication confirmed major adverse cardiovascular event (MACE). The composite endpoint of MACE-4 included CV death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or hospitalisation for unstable angina.

In a primary meta-analysis of phase 2 and 3 registration studies in patients with type 2 diabetes, a total of 116 patients (tirzepatide: 60 [n = 4 410]; all comparators: 56 [n = 2 169]) experienced at least one adjudication confirmed MACE-4: The results showed that tirzepatide was not associated with excess risk for CV events compared with pooled comparators (HR: 0.81; CI: 0.52 to 1.26).

An additional analysis was conducted specifically for the SURPASS-4 study that enrolled patients with established CV disease. A total of 109 patients (tirzepatide: 47 [n = 995]; insulin glargine: 62 [n = 1 000]) experienced at least one adjudication confirmed MACE-4: The results showed that tirzepatide was not associated with excess risk for CV events compared with insulin glargine (HR: 0.74; CI: 0.51 to 1.08).

In 3 placebo-controlled weight management phase 3 studies (SURMOUNT 1-3), a total of 27 participants experienced at least one adjudication confirmed MACE (TZP: 17 (n = 2 806); placebo: 10 (n = 1 250)); the event rate was similar across placebo and tirzepatide.

Blood pressure
In the placebo-controlled phase 3 studies in adult patients with T2DM, treatment with tirzepatide resulted in a mean decrease in systolic and diastolic blood pressure of 6 to 9 mmHg and 3 to 4 mmHg, respectively. There was a mean decrease in systolic and diastolic blood pressure of 2 mmHg each in placebo treated patients.

In 3 placebo-controlled weight management phase 3 studies (SURMOUNT 1-3), treatment with tirzepatide resulted in a mean decrease in systolic and diastolic blood pressure of 7 mmHg and 4 mmHg, respectively. There was a mean decrease in systolic and diastolic blood pressure of < 1 mmHg each in placebo treated patients.

In two placebo-controlled OSA phase 3 studies with pooled safety analysis, treatment with tirzepatide resulted in a mean decrease in systolic and diastolic blood pressure of 9.0 mmHg and 3.8 mmHg, respectively, at Week 52. There was a mean decrease in systolic and diastolic blood pressure of 2.5 mmHg and 1.0 mmHg, respectively, in placebo treated patients at Week 52.

In a placebo-controlled HFpEF phase 3 study, treatment with tirzepatide resulted in a mean decrease in systolic and diastolic blood pressure of 4 mmHg and 1 mmHg, respectively. Mean changes in systolic and diastolic blood pressure were <1 mmHg in placebo-treated patients.

Other information

Fasting serum glucose

Across SURPASS-1 to -5 trials, treatment with tirzepatide resulted in significant reductions from baseline in FSG (changes from baseline to primary end point were -2.4 mmol/L to -3.8 mmol/L). Significant reductions from baseline in FSG could be observed as early as 2 weeks. Further improvement in FSG was seen through to 42 weeks then was sustained through the longest study duration of 104 weeks.

Postprandial glucose

Across SURPASS-1 to -5 trials, treatment with tirzepatide resulted in significant reductions in mean 2 hour post prandial glucose (mean of 3 main meals of the day) from baseline (changes from baseline to primary end point were -3.35 mmol/L to -4.85 mmol/L).

Triglycerides

Across SURPASS-1 to -5 trials, tirzepatide 5 mg, 10 mg and 15 mg resulted in reduction in serum triglyceride of 15-19 %, 18-27 % and 21-25 % respectively.

In the 40 week trial versus semaglutide 1 mg, tirzepatide 5 mg, 10 mg and 15 mg resulted in 19 %, 24 % and 25 % reduction in serum triglycerides levels respectively compared to 12 % reduction with semaglutide 1 mg.

In the 72 week placebo-controlled phase 3 study in patients with obesity or overweight without T2DM (SURMOUNT-1), treatment with tirzepatide 5 mg, 10 mg, and 15 mg resulted in 24 %, 27 % and 31 % reduction in serum triglyceride levels respectively compared to 6 % reduction with placebo.

In the 72 week placebo-controlled phase 3 study in patients with obesity or overweight with T2DM (SURMOUNT-2), treatment with tirzepatide 10 mg and 15 mg resulted in 27 % and 31 % reduction in serum triglyceride levels respectively compared to 6 % reduction with placebo.

Proportion of patients reaching HbA1c < 5.7 % without clinically significant hypoglycaemia

In the 4 studies where tirzepatide was not combined with basal insulin (SURPASS-1 to -4), 93.6 % to 100 % of patients who achieved a normal glycaemia of HbA1c < 5.7 % (≤ 39 mmol/mol), at the primary endpoint visit with tirzepatide treatment did so without clinically significant hypoglycaemia. In Study SURPASS-5, 85.9 % of patients treated with tirzepatide who reached HbA1c < 5.7 % (≤ 39 mmol/mol) did so without clinically significant hypoglycaemia.

Special populations

The efficacy of tirzepatide for the treatment of T2DM was not impacted by age, gender, race, ethnicity, region, or by baseline BMI, HbA1c, diabetes duration and level of renal function impairment.

The efficacy of tirzepatide for weight management was not impacted by age, gender, race, ethnicity, region, baseline BMI, and presence or absence of prediabetes.

The efficacy of tirzepatide for the treatment of moderate to severe OSA in patients with obesity was not impacted by age, sex, ethnicity, baseline BMI, or baseline OSA severity.

The efficacy of tirzepatide for the treatment of HFpEF in patients with obesity was not impacted by age, gender, race, ethnicity, region, or by baseline BMI, NYHA class, NT-proBNP levels, renal function, use of SGLT2i, and presence or absence of T2DM.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Mounjaro in one or more subsets of the paediatric population for the treatment of type 2 diabetes mellitus and for weight management (see section 4.2, 4.8 and 5.1 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Tirzepatide consists of 39-amino acids and has a C20 fatty diacid moiety attached, which enables albumin binding and prolongs half-life.

Absorption

Maximum concentration of tirzepatide is reached 8 to 72 hours post dose. Steady state exposure is achieved following 4 weeks of once weekly administration. Tirzepatide exposure increases in a dose proportional manner.

Similar exposure was achieved with subcutaneous administration of tirzepatide in the abdomen, thigh, or upper arm.

Absolute bioavailability of subcutaneous tirzepatide was 80 %.

Distribution

The mean apparent steady-state volume of distribution of tirzepatide following subcutaneous administration in patients with type 2 diabetes is approximately 10.3 L, and 9.7 L in patients with obesity.

Tirzepatide is highly bound to plasma albumin (99 %).

Biotransformation

Tirzepatide is metabolised by proteolytic cleavage of the peptide backbone, beta-oxidation of the C20 fatty diacid moiety and amide hydrolysis.

Elimination

The apparent population mean clearance of tirzepatide is approximately 0.06 L/h with an elimination half-life of approximately 5 days, enabling once weekly administration.

Tirzepatide is eliminated by metabolism. The primary excretion routes of tirzepatide metabolites are via urine and faeces. Intact tirzepatide is not observed in urine or faeces.

Special populations

Age, gender, race, ethnicity, body weight

Age, gender, race, ethnicity, or body weight do not have a clinically relevant effect on the pharmacokinetics (PK) of tirzepatide. Based on a population PK analysis, the exposure of tirzepatide increases with decreasing body weight; however, the effect of body weight on the PK of tirzepatide does not appear to be clinically relevant.

Renal impairment

Renal impairment does not impact the PK of tirzepatide. The PK of tirzepatide after a single 5 mg dose was evaluated in patients with different degrees of renal impairment (mild, moderate, severe, ESRD) compared with subjects with normal renal function and no clinically relevant differences were observed. This was also shown for patients with both type 2 diabetes mellitus and renal impairment based on data from clinical studies.

Hepatic impairment

Hepatic impairment does not impact the PK of tirzepatide. The PK of tirzepatide after a single 5 mg dose was evaluated in patients with different degrees of hepatic impairment (mild, moderate, severe) compared with subjects with normal hepatic function and no clinically relevant differences were observed.

Paediatric population

The exposure in paediatric patients aged 10 to below 18 years with T2DM treated with tirzepatide 5 mg and 10 mg was comparable to that observed at recommended doses in the adult population.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazards for humans based on conventional studies of safety pharmacology or repeat-dose toxicity or genotoxicity.

A 2-year carcinogenicity study was conducted with tirzepatide in male and female rats at doses of 0.15, 0.50, and 1.5 mg/kg (0.12, 0.36, and 1.02-fold the maximum recommended human dose (MRHD) based on AUC) administered by subcutaneous injection twice weekly. Tirzepatide caused an increase in thyroid C-cell tumours (adenomas and carcinomas) at all doses compared to controls. The human relevance of these findings is unknown.

In a 6-month carcinogenicity study in rasH2 transgenic mice, tirzepatide at doses of 1, 3, and 10 mg/kg administered by subcutaneous injection twice weekly did not produce increased incidences of thyroid C-cell hyperplasia or neoplasia at any dose.

Animal studies with tirzepatide did not indicate direct harmful effects with respect to fertility.

In juvenile rats, tirzepatide caused delayed sexual maturation in both males and females which was secondary to pharmacological effects on body weight. Findings did not suggest any specific risk for use in the paediatric population.

In animal reproduction studies, tirzepatide caused foetal growth reductions and foetal abnormalities at exposures below the MRHD based on AUC. An increased incidence of external, visceral, and skeletal malformations and visceral and skeletal developmental variations were observed in rats. Foetal growth reductions were observed in rats and rabbits. All developmental effects occurred at maternally toxic doses.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Pre-filled pen, single-dose; vial, single-dose

Disodium hydrogen phosphate heptahydrate (E339)
Sodium chloride
Concentrated hydrochloric acid (for pH adjustment)
Sodium hydroxide (for pH adjustment)
Water for injections

Pre-filled pen (KwikPen), multi-dose

Disodium hydrogen phosphate heptahydrate (E339)
Benzyl alcohol (E1519)
Glycerol
Phenol
Sodium chloride
Concentrated hydrochloric acid (for pH adjustment)
Sodium hydroxide (for pH adjustment)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

Pre-filled pen, single-dose; vial, single-dose

Before use
2 years

Mounjaro may be stored unrefrigerated for up to 21 cumulative days at a temperature below 30 ºC and then the pre-filled pen or vial must be discarded.

Pre-filled pen (KwikPen), multi-dose

Before use
2 years

After first use
30 days. Store unrefrigerated at room temperature below 30 ºC. The pre-filled KwikPen must be discarded 30 days after first use.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 ºC – 8 ºC).
Do not freeze.

Pre-filled pen, single-dose; vial, single-dose

Store in original package in order to protect from light.

Pre-filled pen (KwikPen), multi-dose

For storage conditions after first use of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Pre-filled pen, single-dose

Glass syringe encased in a disposable pre-filled pen.

The pre-filled pen has a hidden needle, which will automatically insert into the skin when the injection button is pressed.
Each pre-filled pen contains 0.5 ml of solution.

Pack sizes of 2 pre-filled pens, 4 pre-filled pens and multipack containing 12 (3 packs of 4) pre-filled pens. Not all pack sizes may be marketed.

Vial, single-dose

Clear glass vial with a sealed stopper.
Each vial contains 0.5 ml of solution.
Pack sizes of 1 vial, 4 vials, 12 vials, multipack containing 4 (4 packs of 1) vials or multipack containing 12 (12 packs of 1) vials. Not all pack sizes may be marketed.

Pre-filled pen (KwikPen), multi-dose

Clear glass cartridge encased in a multi-dose pre-filled pen.

Each pre-filled KwikPen contains 2.4 ml of solution for injection (4 doses of 0.6 ml). Each pen has excess volume for priming. However, attempting to inject any leftover medicinal product will result in an incomplete dose even though the pen still has medicinal product left in it. Needles are not included.

Pack sizes of 1 and 3 pre-filled KwikPens. Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Instructions for use

Inspect Mounjaro visually before use and discard for particulate matter or discolouration.
Mounjaro that has been frozen must not be used.

Pre-filled pen, single-dose
The pre-filled pen is for single-use only.

The instructions for using the pen, included with the package leaflet, must be followed carefully.

Vial, single-dose
The vial is for single-use only.

The instructions in the package leaflet for how to inject Mounjaro from a vial must be followed carefully.

Pre-filled pen (KwikPen), multi-dose
The pre-filled KwikPen is for multiple doses. Each KwikPen contains 4 doses. Dispose of the pen after 4 weekly doses.

The instructions for using the KwikPen, included with the package leaflet, must be followed carefully.

A small amount of Mounjaro solution for injection may remain in the KwikPen after all 4 doses have been correctly given. Patients should be instructed not to try to use the remaining Mounjaro solution for injection, but to properly discard the KwikPen.

Disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, The Netherlands.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/22/1685/001
EU/1/22/1685/002
EU/1/22/1685/003
EU/1/22/1685/004
EU/1/22/1685/005
EU/1/22/1685/006
EU/1/22/1685/007
EU/1/22/1685/008
EU/1/22/1685/009
EU/1/22/1685/010
EU/1/22/1685/011
EU/1/22/1685/012
EU/1/22/1685/013
EU/1/22/1685/014
EU/1/22/1685/015
EU/1/22/1685/016
EU/1/22/1685/017
EU/1/22/1685/018
EU/1/22/1685/019
EU/1/22/1685/020
EU/1/22/1685/021
EU/1/22/1685/022
EU/1/22/1685/023
EU/1/22/1685/024
EU/1/22/1685/025
EU/1/22/1685/026
EU/1/22/1685/027
EU/1/22/1685/028
EU/1/22/1685/029
EU/1/22/1685/030
EU/1/22/1685/031
EU/1/22/1685/032
EU/1/22/1685/033
EU/1/22/1685/034
EU/1/22/1685/035
EU/1/22/1685/036
EU/1/22/1685/037
EU/1/22/1685/038
EU/1/22/1685/039
EU/1/22/1685/040
EU/1/22/1685/041
EU/1/22/1685/042
EU/1/22/1685/043
EU/1/22/1685/044
EU/1/22/1685/045
EU/1/22/1685/046
EU/1/22/1685/047
EU/1/22/1685/048
EU/1/22/1685/049
EU/1/22/1685/050
EU/1/22/1685/051
EU/1/22/1685/052
EU/1/22/1685/053
EU/1/22/1685/054
EU/1/22/1685/055

EU/1/22/1685/056
EU/1/22/1685/057
EU/1/22/1685/058
EU/1/22/1685/059
EU/1/22/1685/060

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 15 September 2022

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu

Tirzepatide: Core Data Sheet

2頁目から最終頁までは非公表のため削除

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

1.7　同種同効品一覧表

日本イーライリリー株式会社

目次

1.7　同種同効品一覧表..... 1

最新の添付文書を参照すること

1.7　同種同効品一覧表

チルゼパチド（以下、本剤）は、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：GIP）受容体及びグルカゴン様ペプチド-1（glucagon-likepeptide-1：GLP-1）受容体の両方に結合するアゴニストである。現時点で、肥満症を適応とする GIP/GLP-1 受容体作動薬として承認されている他の薬剤はないため、本剤の同種同効品として、現在承認されている GLP-1 受容体作動薬である「ウゴービ皮下注 0.25mg ペン 1.0 MD、同皮下注 0.5mg ペン 2.0 MD、同皮下注 1.0mg ペン 4.0 MD、同皮下注 1.7mg ペン 6.8 MD、及び同皮下注 2.4mg ペン 9.6 MD」、並びに「ウゴービ皮下注 0.25mg SD、同皮下注 0.5mg SD、同皮下注 1.0mg SD、同皮下注 1.7mg SD、及び同皮下注 2.4mg SD」、また、薬理作用は異なるが、高度肥満症に対する治療薬である「サノレックス錠 0.5mg」を表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	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	ウゴービ皮下注 0.25mg ペン 1.0 MD ウゴービ皮下注 0.5mg ペン 2.0 MD ウゴービ皮下注 1.0mg ペン 4.0 MD ウゴービ皮下注 1.7mg ペン 6.8 MD ウゴービ皮下注 2.4mg ペン 9.6 MD	ウゴービ皮下注 0.25mg SD ウゴービ皮下注 0.5mg SD ウゴービ皮下注 1.0mg SD ウゴービ皮下注 1.7mg SD ウゴービ皮下注 2.4mg SD	サノレックス錠 0.5mg
一般名	チルゼパチド	セマグルチド（遺伝子組換え）	セマグルチド（遺伝子組換え）	マジンドール
会社名	日本イーライリリー株式会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	富士フイルム富山化学株式会社
効能又は効果	肥満症 ただし、高血圧、脂質異常症又は耐糖能障害（2 型糖尿病、耐糖能異常等）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 27kg/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 35kg/m^2 以上	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 27kg/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 35kg/m^2 以上	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 27kg/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 35kg/m^2 以上	あらかじめ適用した食事療法及び運動療法の効果が不十分な高度肥満症（肥満度が+70%以上又は BMI が 35 以上）における食事療法及び運動療法の補助
添付文書改訂日	-	2025 年 11 月改訂	2025 年 11 月改訂	2024 年 8 月改訂

**2025 年 11 月改訂（第 3 版）
*2025 年 7 月改訂（第 2 版）

貯　　法：凍結を避け、2～8℃に保存
有効期間：36 ヵ月

日本標準商品分類番号	872499

	承認番号	販売開始
0.25mg	30700AMX00001000	2025 年 7 月
0.5mg	30700AMX00002000	
1.0mg	30700AMX00003000	
1.7mg	30700AMX00004000	
2.4mg	30700AMX00005000	

肥満症治療剤 持続性 GLP-1 受容体作動薬
セマグルチド（遺伝子組換え）

ウゴービ®皮下注 0.25mgペン 1.0MD
ウゴービ®皮下注 0.5mgペン 2.0MD
ウゴービ®皮下注 1.0mgペン 4.0MD
ウゴービ®皮下注 1.7mgペン 6.8MD
ウゴービ®皮下注 2.4mgペン 9.6MD

Wegovy® Subcutaneous Injection MD

劇薬
処方箋医薬品[注)]

最適使用推進ガイドライン対象品目

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者［インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。］
2.3 2 型糖尿病を有する患者における重症感染症、手術等の緊急の場合［インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。］

3. 組成・性状
3.1 組成
1 筒

製剤		ウゴービ皮下注 MD				
		0.25mg	0.5mg	1.0mg	1.7mg	2.4mg
容量	1 筒	1.5mL	1.5mL	3mL	3mL	3mL
有効成分	セマグルチド（遺伝子組換え）	1.02mg	2.01mg	4.02mg	6.81mg	9.60mg
添加剤	リン酸水素二ナトリウム二水和物	2.13mg	2.13mg	4.26mg	4.26mg	4.26mg
	プロピレングリコール	21.0mg	21.0mg	42.0mg	42.0mg	42.0mg
	フェノール	8.25mg	8.25mg	16.5mg	16.5mg	16.5mg
	水酸化ナトリウム	適量				
	塩酸	適量				

本剤は出芽酵母を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

製剤	ウゴービ皮下注 MD				
	0.25mg	0.5mg	1.0mg	1.7mg	2.4mg
形態	4 回投与分の薬液を含有するカートリッジをセットした投与量固定、複数回使用のコンビネーション製品				
識別（カラー帯の色）	ライトグリーン	ディープピンク	ブラウン	クールブルー	チャコールグレー
剤形・性状	注射剤 無色～ほぼ無色の液である。				
pH	7.10～7.70				
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約 1				

4. 効能又は効果
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 27kg/m² 以上であり、2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する
・ BMI が 35kg/m² 以上

5. 効能又は効果に関連する注意
本剤の適用にあたっては、あらかじめ肥満症治療の基本である食事療法・運動療法を行っても、十分な効果が得られない場合で、薬物治療の対象として適切と判断された患者のみを対象とすること。肥満に関連する健康障害は、臨床試験に組み入れられた患者背景を参考に判断すること。［17.1.1 参照］

6. 用法及び用量
通常、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として 0.25mg から投与を開始し、週 1 回皮下注射する。その後は 4 週間の間隔で、週 1 回 0.5mg、1.0mg、1.7mg 及び 2.4mg の順に増量し、以降は 2.4mg を週 1 回皮下注射する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤は週 1 回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。
7.2 胃腸障害等の発現により忍容性が得られない場合は減量又は漸増の延期を検討すること。
7.3 投与を忘れた場合は、次回投与までの期間が 2 日間（48 時間）以上であれば、気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。次回投与までの期間が 2 日間（48 時間）未満であれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。なお、週 1 回投与の定めた曜日を変更する必要がある場合は、前回投与から少なくとも 3 日間（72 時間）以上間隔を空けること。

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤投与中は食事療法・運動療法を継続すること。定期的に体重、血糖、血圧、脂質等を確認し、3～4 ヵ月間投与しても改善傾向が認められない場合には、本剤の投与を中止すること。その後も定期的に体重、血糖、血圧、脂質等を確認して患者の状態を十分に観察し、効果が不十分な場合には本剤の投与中止を検討すること。
8.2 本剤は持続性製剤であり、本剤中止後も効果が持続する可能性があるため、副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。［16.1.1 参照］
8.3 急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。［9.1.1、11.1.2 参照］

8.4 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。[9.1.1、11.1.2 参照]

8.5 下痢、嘔吐から脱水を続発し、急性腎障害に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。

8.6 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。[15.2 参照]

8.7 胆石症、胆嚢炎、胆管炎又は胆汁うっ滞性黄疸が発現するおそれがあるので、腹痛等の腹部症状がみられた場合には、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、適切に対応すること。[11.1.3 参照]

8.8 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
・投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

8.9 本剤は血糖降下作用を有するが、インスリンの代替薬ではない。2 型糖尿病を有する患者に対する本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。インスリン依存状態の患者で、インスリンから GLP-1 受容体作動薬に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。

8.10 本剤の使用にあたっては、患者に対し、低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。[9.1.3、11.1.1 参照]

8.11 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.1 参照]

8.12 急激な血糖コントロールの改善に伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪があらわれることがあるので、注意すること。

8.13 本剤はセマグルチド（遺伝子組換え）を含有しているため、オゼンピック等他のセマグルチド（遺伝子組換え）含有製剤あるいはその他の GLP-1 受容体作動薬等の GLP-1 受容体に対するアゴニスト作用を有する薬剤と併用しないこと。

8.14 本剤と DPP-4 阻害剤はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。2 型糖尿病を有する患者において両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

8.15 2 型糖尿病を有する患者において 1.0mg を超えるセマグルチド（遺伝子組換え）皮下投与製剤とインスリン製剤との併用における有効性及び安全性は検討されていない。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 膵炎の既往歴のある患者

[8.3、8.4、11.1.2 参照]

9.1.2 重度胃不全麻痺等、重度の胃腸障害のある患者

十分な使用経験がなく、胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態

・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
・激しい筋肉運動
・過度のアルコール摂取者

[8.10、11.1.1 参照]

＊ 9.1.4 腹部手術の既往又はイレウスの既往のある患者

腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。[11.1.4 参照]

9.4 生殖能を有する者

2 ヵ月以内に妊娠を予定する女性では本剤の投与を中止すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦、妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないこと。動物試験において、臨床用量に相当する又は下回る用量（最大臨床用量での AUC 比較においてラットで約 0.1 倍、ウサギで約 0.1 倍、サルで約 1.1～1.7 倍）で、胎児毒性（ラット：胚生存率の減少、胚発育の抑制、骨格及び血管異常の発生頻度増加[1]、ウサギ：早期妊娠損失、骨格異常及び内臓異常の発生頻度増加[2]、サル：早期妊娠損失、外表異常及び骨格異常の発生頻度増加[3] [4]）が認められている。これらの所見は母動物の体重減少を伴うものであった。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
ラットで乳汁中への移行が報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。[16.6.3 参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害剤 SGLT2 阻害剤 インスリン製剤 等 [11.1.1 参照]	低血糖症の発現に注意すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、定期的な血糖測定を行い、必要に応じ、これらの薬剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖（頻度不明）

脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、視覚異常等の低血糖症状があらわれることがある。また、2 型糖尿病患者においてインスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用時に重篤な低血糖症状があらわれ意識消失を来す例も報告されている。
低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。また、患者の状態に応じて、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を減量するなど適切な処置を行うこと。[8.10、8.11、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.4 参照]

11.1.2 急性膵炎（0.1%）

嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合は、再投与は行わないこと。[8.3、8.4、9.1.1 参照]

11.1.3 胆嚢炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸（いずれも頻度不明）

[8.7 参照]

＊ 11.1.4 イレウス（頻度不明）

腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.4 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	0.5～1%未満	頻度不明
感染症		胃腸炎		
代謝及び栄養障害	食欲減退			
* 神経系障害	頭痛	浮動性めまい、味覚不全		異常感覚
眼障害				糖尿病網膜症
心臓障害				心拍数増加[注1]
胃腸障害	悪心、下痢、嘔吐、便秘、消化不良、おくび、腹痛、腹部膨満	腹部不快感、胃食道逆流性疾患、鼓腸、胃炎、胃酸過多、口内乾燥	胃腸障害	胃排出遅延
肝胆道系障害				胆石症
全身障害及び投与部位状態		注射部位反応、疲労、無力症、早期満腹	倦怠感	
皮膚及び皮下組織障害		脱毛症		
精神障害			不眠症	
臨床検査[注2]			リパーゼ増加	アミラーゼ増加

注1：心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
注2：これらの臨床検査値の変動に関連した症状は認められなかった。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

注入器の破損又は異常がないこと、薬液が無色澄明で浮遊物がないことを確認した上で使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与時

(1) 本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。本剤はA型専用注射針との適合性の確認をペンニードルプラスで行っている。
(2) 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れが認められた場合には、新しい注射針に取り替えること。
(3) 1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

14.2.2 投与部位

皮下注射は、腹部、大腿、上腕に行う。注射箇所は毎回変更し、少なくとも前回の注射箇所より2～3cm離すこと。

14.2.3 投与経路

静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

14.2.4 その他

(1) 本剤は他の製剤との混合により、成分が分解するおそれがあるため、本剤と他の製剤を混合しないこと。
(2) 注射後は必ず注射針を外すこと。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。
針を付けたままにすると、液漏れや針詰まりにより正常に注射できないおそれがある。また、薬剤の濃度変化や感染症の原因となることがある。
(3) カートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット[5]及びマウス[6]における2年間がん原性試験において、臨床用量を下回る用量（最大臨床用量でのAUC比較においてラットでは定量下限未満のため算出できず、マウスで約0.5倍）で、甲状腺C細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められたとの報告がある。
甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。［8.6参照］

16. 薬物動態

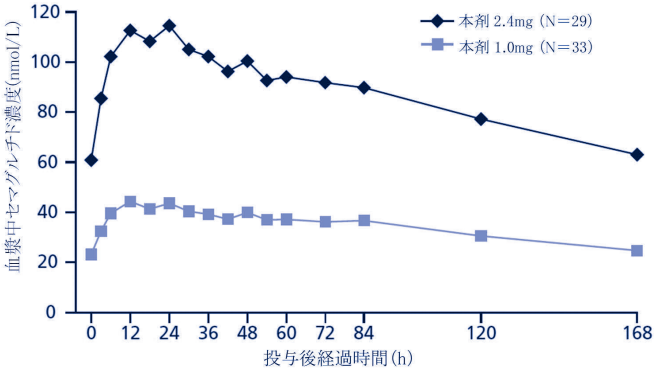
16.1 血中濃度

16.1.1 肥満者における薬物動態プロファイル

肥満者を対象に本剤を週1回、21週間反復皮下投与後の薬物動態プロファイルを検討した。本剤は、週1回0.25mgで投与を開始し、4週間間隔で0.5mg、1.0mg、1.7mg及び2.4mgへ増量した。定常状態における本剤1.0mg及び2.4mg投与時の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す[7]（外国人データ）。［8.2参照］

用量	N	$AUC_{0\text{-}168h}$ (nmol・h/L)	C_{max} (nmol/L)	t_{max}[注] (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_{ss}/F (L)
1.0mg	33	5783 (20.7)	46.8 (29.1)	18 (6-42)	—	0.042 (20.7)	—
2.4mg	29	14698 (22.6)	119 (26.3)	24 (3-48)	155 (9.8)	0.040 (22.6)	9.8 (23.4)

幾何平均（変動係数%）
CL/F：見かけの総クリアランス、V_{ss}/F：見かけの分布容積
注）中央値（最小値-最大値）



16.1.2 生物学的同等性

健康被験者28例を対象に、セマグルチド（遺伝子組換え）の濃度が異なる、2種類の複数回使用の製剤（濃度1.0 mg/mL及び濃度0.68 mg/mL）を用い、それぞれ0.25 mgを単回皮下投与したときの生物学的同等性を検討した。濃度1.0 mg/mLの製剤に対する濃度0.68 mg/mLの製剤（本剤）の曝露量の幾何平均値の比の点推定値及び90%信頼区間は、濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高血中濃度（C_{max}）でそれぞれ1.02［1.01；1.04］及び1.02［1.00；1.04］であり、両製剤は生物学的に同等であることが確認された（外国人データ）[8]。

16.2 吸収

外国人健康成人10例に本剤0.5mgを単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、89%であった[9]。
肥満症等の被験者2366例（日本人408例）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、本剤を異なる投与部位（腹部、大腿部及び上腕部）に投与したとき、腹部への投与に対する大腿部及び上腕部への投与での定常状態の本剤曝露量の比の推定値及び90%信頼区間は、0.99［0.96；1.01］及び0.99［0.95；1.03］であった。

16.3 分布

本剤の血漿中のアルブミンに対する *in vitro* 結合率は99%超であった[10) 11)]。

16.4 代謝

^{3}Hでラベル化した本剤0.5mgを外国人健康男性被験者7例に単回皮下投与した結果、本剤はペプチド骨格のタンパク質分解及び脂肪酸側鎖のβ酸化により代謝されると推定された[12)]。
本剤は、CYP分子種に対して臨床上問題となる誘導（CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4/5）あるいは阻害作用（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4/5）を示さなかった[13) 14)]（外国人データ、*in vitro*試験）。

16.5 排泄

^{3}Hでラベル化した本剤0.5mgを外国人健康男性被験者7例に単回皮下投与した結果、最大56日までの総投与放射能に対する尿中及び糞中の放射能排泄率は53.0%及び18.6%であった。総投与放射能のうち、本剤未変化体の尿中放射能排泄率は3.12%であった[12)]。
また、本剤は、ヒトトランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3及びOCT2）に対して臨床上問題となる阻害作用を示さなかった[15)]（外国人データ、*in vitro*試験）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害被験者における薬物動態

腎機能障害の程度の異なる被験者（クレアチニンクリアランス（Ccr）による分類）における本剤 0.5mg 単回皮下投与後の薬物動態を、腎機能が正常な被験者（Ccr 80mL/min 超）と比較検討した結果を以下に示す[10]（外国人データ）。

腎機能	AUC_{0-inf}	C_{max}
	比の推定値［95%信頼区間］	比の推定値［90%信頼区間］
軽度/正常（軽度：Ccr 50 超～80mL/min）	0.99［0.85；1.16］	0.90［0.73；1.11］
中等度/正常（中等度：Ccr 30 超～50mL/min）	1.07［0.91；1.27］	0.79［0.64；0.99］
重度/正常（重度：Ccr 30mL/min 以下）	1.13［0.97；1.32］	0.86［0.70；1.06］
末期/正常（末期：血液透析を必要とする被験者）	1.10［0.94；1.28］	0.82［0.66；1.01］

被験者数：正常 14 例、軽度 10 例、中等度 11 例、重度 10 例、末期 9 例
注：比の推定値及び 95%信頼区間又は 90%信頼区間は、年齢、性別及び体重で調整した事後解析に基づく。

肥満症等の被験者 2366 例（日本人 408 例）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、腎機能が正常な被験者に対する軽度腎機能障害を有する被験者及び中等度腎機能障害を有する被験者の定常状態の本剤曝露量の比の推定値及び 90%信頼区間は、1.04［1.02；1.06］及び 1.07［1.02；1.11］であった。

16.6.2 肝機能障害被験者における薬物動態

肝機能障害の程度の異なる被験者（Child-Pugh scores に基づく分類）における本剤 0.5mg 単回皮下投与後の薬物動態を、肝機能が正常な被験者と比較検討した結果を以下に示す[11]（外国人データ）。

肝機能	AUC_{0-inf}	C_{max}
	比の推定値［90%信頼区間］	比の推定値［90%信頼区間］
軽度/正常（軽度：Child-Pugh 分類 A）	0.95［0.77；1.16］	0.99［0.80；1.23］
中等度/正常（中等度：Child-Pugh 分類 B）	1.02［0.93；1.12］	1.02［0.88；1.18］
重度/正常（重度：Child-Pugh 分類 C）	0.97［0.84；1.12］	1.15［0.89；1.48］

被験者数：正常 18 例、軽度 8 例、中等度 10 例、重度 7 例
注：比の推定値及び 90%信頼区間は、年齢、性別及び体重で調整した。

16.6.3 高齢者における薬物動態

肥満症等の被験者 2366 例（日本人 408 例）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、18 歳以上～65 歳未満の被験者に対する 65 歳以上～75 歳未満及び 75 歳以上の被験者の定常状態の本剤曝露量の比の推定値及び 90%信頼区間は、0.98［0.96；1.01］及び 0.96［0.89；1.02］であった。［9.8 参照］

16.7 薬物相互作用

本剤 1.0mg 又は 2.4mg の定常状態において、メトホルミン、ワルファリン、ジゴキシン、アトルバスタチン、経口避妊薬及びアセトアミノフェンを併用投与したときの薬物動態の結果を以下に示す[16)～19)]（外国人データ）。

経口薬	用量[a] mg		対象	N	AUC[b]比[c]［90%信頼区間］[e]	C_{max} 比[c]［90%信頼区間］[e]	t_{max} 差[d]［90%信頼区間］
	併用薬	本剤					
メトホルミン	500	1.0	健康被験者	22	1.03［0.96；1.11］	0.90［0.83；0.98］	0.50［-0.38；1.25］
S-ワルファリン	25	1.0	健康被験者	22	1.05［0.99；1.11］	0.91［0.85；0.98］	2.00［1.25；2.75］
R-ワルファリン	25	1.0	健康被験者	22	1.04［0.98；1.10］	0.93［0.87；1.00］	1.75［0.88；2.50］
ジゴキシン	0.5	1.0	健康被験者	26	1.02［0.97；1.08］	0.93［0.84；1.03］	0.25［0.00；0.25］
アトルバスタチン	40	1.0	健康被験者	26	1.02［0.93；1.12］	0.62［0.47；0.82］	1.75［1.00；2.50］
エチニルエストラジオール	0.03	1.0	2 型糖尿病	37	1.11［1.06；1.15］	1.04［0.98；1.10］	0.50［0.00；0.50］
レボノルゲストレル	0.15	1.0	2 型糖尿病	40	1.20［1.15；1.26］	1.05［0.99；1.12］	0.50［0.25；0.75］
パラセタモール（アセトアミノフェン）	1500	1.0	肥満被験者	28	0.94［0.88；1.01］	0.77［0.67；0.88］	0.25［0.13；0.25］
パラセタモール（アセトアミノフェン）	1500	2.4	肥満被験者	35	1.08［1.02；1.14］	0.94［0.82；1.07］	0.00［0.00；0.02］

注：a. 本剤：開始用量は 0.25mg。1.0mg の維持用量へは、0.25mg を 4 回、0.5mg を 4 回投与した後に増量し、2.4mg の維持用量へは 0.25mg を 4 回、0.5mg を 4 回、1.0mg を 4 回、1.7mg を 4 回投与した後に増量した。薬物相互作用は本剤 1.0mg を 4 回投与した後又は 2.4mg を 4 回投与した後に評価した。
併用薬：ワルファリン、ジゴキシン、アトルバスタチン及びパラセタモールは単回投与、メトホルミン（1 日 2 回、3.5 日）、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル（いずれも 1 日 1 回、8 日）は反復投与。
b. AUC_{0-12h}：メトホルミン、AUC_{0-168}：S-及び R-ワルファリン、AUC_{0-120h}：ジゴキシン、AUC_{0-72h}：アトルバスタチン、AUC_{0-24h}：エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル、AUC_{0-5h}：パラセタモール
c. 併用薬の血中濃度に基づく薬物動態パラメータの本剤非併用時に対する本剤併用時の比
d. 中央値の差（h）（本剤併用時-本剤非併用時）（事後解析）
e. パラセタモールについては 95%信頼区間

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 プラセボ対照二重盲検比較試験（高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病を有する肥満症患者、国際共同第 III 相試験）

高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病を有し、かつ BMI が 27.0kg/m^{2}以上で高血圧、脂質異常症もしくは 2 型糖尿病も含めて 2 つ以上の肥満に関連する健康障害[注1)]を有する又は BMI が 35.0kg/m^{2}以上の肥満症患者 401 例を対象に無作為割り付けを行い、本剤 2.4mg、本剤 1.7mg 又はプラセボを週 1 回、68 週間皮下投与した（本剤 2.4mg：199 例（日本人：179 例）、本剤 1.7mg：101 例（日本人：92 例）、プラセボ：101 例（日本人：89 例））。なお、2 型糖尿病患者については、糖尿病網膜症又は黄斑症の状態が不安定となる可能性があると判断された患者は除外された。試験期間中、被験者は食事のカロリー制限及び身体活動の増加を並行して行った。

注 1）肥満症診療ガイドライン 2016 で定義される肥満症の診断基準に必須の 11 の疾患とされ、組み入れられた被験者の割合は次のとおり。（1）耐糖能障害（2 型糖尿病・耐糖能異常など）：2 型糖尿病 24.7%、2 型糖尿病以外 41.6%、（2）脂質異常症：86.3%、（3）高血圧：74.6%、（4）高尿酸血症・痛風：35.2%、（5）冠動脈疾患：2.5%、（6）脳梗塞：1.5%、（7）非アルコール性脂肪性肝疾患：44.6%、（8）月経異常・不妊：2.5%、（9）閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群：10.0%、（10）運動器疾患：10.2%、（11）肥満関連腎臓病：0.2%

本剤は、週 1 回 0.25mg で投与を開始し、本剤 1.7mg 群では 4 週間ごとに段階的に 0.5mg、1.0mg、1.7mg へ、本剤 2.4mg 群では 4 週間ごとに段階的に 0.5mg、1.0mg、1.7mg、2.4mg へ増量した。
主要評価項目であるベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合に関して、プラセボに対する本剤 2.4mg の優越性が示された（p＜0.0001、下表参照）。

	本剤 1.7mg 群（101 例）	本剤 2.4mg 群（199 例）	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群（101 例）
ﾍﾞｰｽﾗｲﾝの体重(kg)	86.1±11.9（101例）	86.9±16.5（199例）	90.2±15.1（101例）
投与 68 週時の体重(kg)	77.8±13.9（98例）	75.1±17.0（193例）	88.6±15.5（100例）
投与 68 週時までの体重変化率(%)	-9.9±7.8（98例）	-13.4±8.6（193例）	-1.9±5.9（100例）
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群との群間差[a)]［95%信頼区間］	-7.52［-9.62；-5.43］	-11.06［-12.88；-9.24］	-
5%以上体重減少達成割合[b)]	72.4（71/98）	82.9（160/193）	21.0（21/100）
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群とのｵｯｽﾞ比[c)]［95%信頼区間］	11.08［5.53；22.22］	21.72［11.27；41.86］	-

平均値±標準偏差（評価例数）、割合%（該当例数/評価例数）
a）多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により算出
b）投与 68 週時にベースラインから 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合
c）多重補完法を用いて欠測値を補完後、ロジスティック回帰により算出

体重に関するその他の評価項目、血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目の結果を下表に示す。

体重に関するその他の評価項目

投与 68 週時	本剤 1.7mg 群（101 例）	本剤 2.4mg 群（199 例）	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群（101 例）
10%以上体重減少達成割合[a)]	41.8（41/98）	60.6（117/193）	5.0（5/100）
15%以上体重減少達成割合[b)]	24.5（24/98）	40.9（79/193）	3.0（3/100）

割合%（該当例数/評価例数）
a）ベースラインから 10%以上の体重減少を達成した被験者の割合
b）ベースラインから 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合

血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目

		本剤 1.7mg 群（101 例）	本剤 2.4mg 群（199 例）	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群（101 例）
HbA1c (%)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	6.4±1.1（101例）	6.4±1.2（199例）	6.4±1.1（101例）
	投与 68 週時までの変化量	-0.9±0.8（98例）	-1.0±1.0（193例）	0.0±0.8（100例）
空腹時血糖 (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	111.7±26.2（101例）	111.2±27.2（199例）	112.7±29.5（100例）
	投与 68 週時までの変化量	-18.3±21.9（97例）	-19.3±22.6（192例）	1.7±26.1（98例）
収縮期血圧 (mmHg)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	135±13（101例）	133±14（199例）	133±14（101例）
	投与 68 週時までの変化量	-12±13（98例）	-11±15（193例）	-5±15（100例）
拡張期血圧 (mmHg)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	85±10（101例）	83±11（199例）	86±12（101例）
	投与 68 週時までの変化量	-5±10（98例）	-5±10（193例）	-3±9（100例）
総ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	207.1±39.9（101例）	200.4±35.6（199例）	206.2±36.4（101例）
	投与 68 週時までの変化率(%)	-6.0±16.1（98例）	-7.8±12.3（193例）	1.2±12.2（100例）

		本剤 1.7mg 群 (101 例)	本剤 2.4mg 群 (199 例)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群 (101 例)
LDL ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	124.89±33.53 (101例)	120.60±31.77 (199例)	126.96±31.50 (101例)
	投与 68 週時 までの変化率(%)	-7.1±28.8 (98例)	-11.8±20.3 (193例)	-2.8±18.5 (99例)
HDL ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	51.7±12.3 (101例)	52.2±12.3 (199例)	49.8±10.9 (101例)
	投与 68 週時 までの変化率(%)	8.0±18.3 (98例)	9.5±15.9 (193例)	7.1±13.2 (100例)
ﾄﾘｸﾞﾘｾﾘﾄﾞ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	163.65±120.06 (101例)	140.83±68.20 (199例)	154.70±108.98 (101例)
	投与 68 週時 までの変化率(%)	-12.2±54.7 (98例)	-13.6±39.0 (193例)	13.3±42.4 (99例)

平均値±標準偏差（評価例数）

副作用は、本剤 2.4mg 群 108 例（54.3%）、本剤 1.7mg 群 68 例（68.0%）、プラセボ群 20 例（19.8%）で報告された。主な副作用（発現した被験者の割合 5%以上）は、本剤 2.4mg 群では便秘 24.1%、悪心 15.6%、下痢 13.1%、嘔吐 7.5%、食欲減退 6.5%、腹部不快感 6.0%、本剤 1.7mg 群では下痢 19.0%、便秘 18.0%、悪心 15.0%、腹部不快感 9.0%、嘔吐 8.0%、腹部膨満 7.0%、消化不良 6.0%、食欲減退 5.0%であった。プラセボ群では、発現した被験者の割合が 5%以上の副作用は認められなかった。2 型糖尿病を有さない被験者では低血糖に関する有害事象は報告されなかった。2 型糖尿病を有する被験者では重大な又は血糖値確定（56mg/dL 未満）症候性低血糖[注2)]は報告されなかった[20)]。[5.、11.1.1 参照]

注 2）重大な低血糖（米国糖尿病学会分類による）又は低血糖症状を伴う血糖値（血漿）が 56mg/dL 未満の低血糖。

17.1.2 プラセボ対照二重盲検比較試験（国際共同第 III 相試験）

BMI が 27.0kg/m^2 以上で高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群もしくは心血管系疾患を有する又は BMI が 30.0kg/m^2 以上の被験者 1961 例を対象に無作為割り付けを行い、本剤 2.4mg 又はプラセボを週 1 回、68 週間皮下投与した（本剤 2.4mg：1306 例（日本人：67 例）、プラセボ：655 例（日本人：33 例））。試験期間中、被験者は食事のカロリー制限及び身体活動の増加を並行して行った。

本剤は、週 1 回 0.25mg で投与を開始し、4 週間ごとに段階的に 0.5mg、1.0mg、1.7mg、2.4mg へ増量した。

主要評価項目であるベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合に関して、プラセボに対する本剤 2.4mg の優越性が示された（p＜0.0001、下表参照）。

	本剤 2.4mg 群 (1306 例)	プラセボ群 (655 例)
ﾍﾞｰｽﾗｲﾝの体重(kg)	105.4±22.1 (1306 例)	105.2±21.5 (655 例)
投与 68 週時の体重(kg)	89.0±22.7 (1212 例)	101.9±22.0 (577 例)
投与 68 週時までの 体重変化率(%)	-15.6±10.1 (1212 例)	-2.8±6.5 (577 例)
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群との群間差 a) [95%信頼区間]	-12.44 [-13.37；-11.51]	-
5%以上体重減少達成割合 b)	86.4 (1047/1212)	31.5 (182/577)
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群とのｵｯｽﾞ比 c) [95%信頼区間]	11.22 [8.88；14.19]	-

平均値±標準偏差（評価例数）、割合%（該当例数/評価例数）

a）多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により算出

b）投与 68 週時にベースラインから 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合

c）多重補完法を用いて欠測値を補完後、ロジスティック回帰により算出

体重に関するその他の評価項目、血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目の結果を下表に示す。

体重に関するその他の評価項目

投与 68 週時	本剤 2.4mg 群 (1306 例)	プラセボ群 (655 例)
10%以上体重減少達成割合 a)	69.1 (838/1212)	12.0 (69/577)
15%以上体重減少達成割合 b)	50.5 (612/1212)	4.9 (28/577)

割合%（該当例数/評価例数）

a）ベースラインから 10%以上の体重減少を達成した被験者の割合

b）ベースラインから 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合

血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目

		本剤 2.4mg 群 (1306 例)	プラセボ群 (655 例)
HbA1c (%)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	5.7±0.3 (1306 例)	5.7±0.3 (655 例)
	投与 68 週時 までの変化量	-0.5±0.3 (1197 例)	-0.2±0.3 (563 例)
空腹時血糖 (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	95.4±10.7 (1291 例)	94.7±10.5 (649 例)
	投与 68 週時 までの変化量	-9.2±10.9 (1175 例)	-0.4±12.7 (557 例)
収縮期血圧 (mmHg)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	126±14 (1306 例)	127±14 (655 例)
	投与 68 週時 までの変化量	-7±14 (1210 例)	-1±13 (574 例)
拡張期血圧 (mmHg)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	80±10 (1306 例)	80±10 (655 例)
	投与 68 週時 までの変化量	-3±9 (1210 例)	-1±9 (574 例)
総ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	193.4±38.7 (1301 例)	195.8±39.0 (649 例)
	投与 68 週時 までの変化率(%)	-2.6±14.8 (1196 例)	1.3±15.0 (561 例)
LDL ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	115.30±33.23 (1300 例)	117.14±33.33 (648 例)
	投与 68 週時 までの変化率(%)	0.0±28.1 (1192 例)	4.4±25.9 (558 例)
HDL ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	51.0±13.2 (1300 例)	51.0±12.7 (648 例)
	投与 68 週時 までの変化率(%)	6.6±17.2 (1192 例)	3.0±15.5 (558 例)
ﾄﾘｸﾞﾘｾﾘﾄﾞ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	140.99±80.54 (1300 例)	146.36±131.68 (649 例)
	投与 68 週時 までの変化率(%)	-17.5±32.1 (1194 例)	-2.8±33.9 (561 例)

平均値±標準偏差（評価例数）

副作用は、本剤 2.4mg 群 926 例（70.9%）、プラセボ群 295 例（45.0%）で報告された。主な副作用（発現した被験者の割合 5%以上）は、本剤 2.4mg 群では悪心 42.1%、下痢 27.5%、嘔吐 21.7%、便秘 19.8%、消化不良 9.4%、食欲減退 9.2%、おくび 8.3%、腹痛 8.0%、上腹部痛 7.9%、腹部膨満 6.6%、頭痛 6.6%、プラセボ群では悪心 15.3%、下痢 12.5%、便秘 7.5%、嘔吐 5.0%であった。

低血糖に関する有害事象は、本剤 2.4mg 群で 8 例（0.6%）15 件、プラセボ群で 5 例（0.8%）7 件報告された[21)]。[11.1.1 参照]

17.1.3 プラセボ対照二重盲検比較試験（国際共同第 III 相試験）

2 型糖尿病を有する BMI が 27.0kg/m^2 以上の被験者 1210 例を対象に無作為割り付けを行い、本剤 2.4mg、本剤 1.0mg 又はプラセボを週 1 回、68 週間皮下投与した（本剤 2.4mg：404 例（日本人：42 例）、本剤 1.0mg：403 例（日本人：36 例）、プラセボ：403 例（日本人：47 例））。なお、糖尿病網膜症又は黄斑症の状態が不安定となる可能性があると判断された患者は除外された。試験期間中、被験者は食事のカロリー制限及び身体活動の増加を並行して行った。

本剤は、週 1 回 0.25mg で投与を開始し、本剤 1.0mg 群では 4 週間ごとに段階的に 0.5mg、1.0mg へ、本剤 2.4mg 群では 4 週間ごとに段階的に 0.5mg、1.0mg、1.7mg、2.4mg へ増量した。

主要評価項目であるベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合に関して、プラセボに対する本剤 2.4mg の優越性が示された（p＜0.0001、下表参照）。

	本剤 1.0mg 群 (403 例)	本剤 2.4mg 群 (404 例)	プラセボ群 (403 例)
ﾍﾞｰｽﾗｲﾝの体重(kg)	99.0±21.1 (403 例)	99.9±22.5 (404 例)	100.5±20.9 (403 例)
投与 68 週時の体重(kg)	92.3±20.7 (380例)	89.6±21.0 (388 例)	96.8±20.3 (376 例)
投与 68 週時までの 体重変化率(%)	-7.2±6.6 (380 例)	-9.9±8.0 (388 例)	-3.3±5.5 (376 例)
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群との群間差 a) [95%信頼区間]	-	-6.21 [-7.28;-5.15]	-
本剤 1.0mg 群との群間差 a) [95%信頼区間]	-	-2.65 [-3.66;-1.64]	-
5%以上体重減少達成割合 b)	57.1 (217/380)	68.8 (267/388)	28.5 (107/376)
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群とのｵｯｽﾞ比 c) [95%信頼区間]	-	4.88 [3.58;6.64]	-
本剤 1.0mg 群とのｵｯｽﾞ比 c) [95%信頼区間]	-	1.62 [1.21;2.18]	-

平均値±標準偏差（評価例数）、割合%（該当例数/評価例数）
a) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により算出
b) 投与 68 週時にベースラインから 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合
c) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、ロジスティック回帰により算出

体重に関するその他の評価項目、血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目の結果を下表に示す。

体重に関するその他の評価項目

投与 68 週時	本剤 1.0mg 群 (403 例)	本剤 2.4mg 群 (404 例)	プラセボ群 (403 例)
10%以上体重減少達成割合 a)	28.7 (109/380)	45.6 (177/388)	8.2 (31/376)
15%以上体重減少達成割合 b)	13.7 (52/380)	25.8 (100/388)	3.2 (12/376)

割合%（該当例数/評価例数）
a) ベースラインから 10%以上の体重減少を達成した被験者の割合
b) ベースラインから 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合

血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目

		本剤 1.0mg 群 (403 例)	本剤 2.4mg 群 (404 例)	プラセボ群 (403 例)
HbA1c (%)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	8.1±0.8 (403 例)	8.1±0.8 (404 例)	8.1±0.8 (403 例)
	投与 68 週時 までの変化量	-1.5±1.1 (376 例)	-1.7±1.2 (381 例)	-0.3±1.3 (374 例)
空腹時血糖 (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	155.7±41.5 (395 例)	152.7±40.9 (396 例)	157.9±42.1 (400 例)
	投与 68 週時 までの変化量	-36.5±45.1 (367 例)	-37.9±45.9 (375 例)	-2.3±53.1 (370 例)
収縮期血圧 (mmHg)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	130±14 (403 例)	130±13 (404 例)	130±13 (403 例)
	投与 68 週時 までの変化量	-3±15 (379 例)	-4±14 (387 例)	0±15 (376 例)
拡張期血圧 (mmHg)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	80±9 (403 例)	80±9 (404 例)	80±9 (403 例)
	投与 68 週時 までの変化量	-1±9 (379 例)	-2±9 (387 例)	-1±9 (376 例)
総ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	177.0±42.5 (399 例)	175.1±38.8 (402 例)	175.4±40.8 (402 例)
	投与 68 週時までの変化率(%)	-1.2±19.6 (372 例)	0.2±18.4 (380 例)	1.8±19.0 (373 例)
LDL ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	96.60±35.90 (399 例)	95.87±33.23 (402 例)	95.87±33.35 (402 例)
	投与 68 週時までの変化率(%)	11.2±170.1 (372 例)	4.8±32.5 (376 例)	4.5±28.5 (369 例)
HDL ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	44.2±10.9 (399 例)	46.0±10.8 (402 例)	45.1±11.4 (402 例)
	投与 68 週時までの変化率(%)	7.1±18.2 (372 例)	8.2±17.0 (375 例)	5.1±16.3 (369 例)
ﾄﾘｸﾞﾘｾﾘﾄﾞ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	196.74±136.93 (399 例)	177.67±111.72 (402 例)	181.70±105.21 (402 例)
	投与 68 週時までの変化率(%)	-12.3±35.6 (372 例)	-14.0±40.5 (380 例)	1.7±57.3 (373 例)

平均値±標準偏差（評価例数）

副作用は、本剤 2.4mg 群 257 例(63.8%)、本剤 1.0mg 群 222 例(55.2%)、プラセボ群 129 例（32.1%）で報告された。主な副作用（発現した被験者の割合 5%以上）は、本剤 2.4mg 群では悪心 33.3%、嘔吐 19.1%、下痢 16.9%、便秘 13.9%、食欲減退 9.4%、消化不良 5.7%、腹部膨満 5.5%、本剤 1.0mg 群では悪心 31.8%、下痢 17.9%、嘔吐 12.2%、便秘 10.0%、食欲減退 7.0%、消化不良 5.5%、プラセボ群では下痢 7.7%、悪心 6.7%であった。
重大な低血糖は、本剤 2.4mg 群で 1 件報告された。重大な又は血糖値確定（56mg/dL 未満）症候性低血糖は、本剤 2.4mg 群で 23 例（5.7%）51 件、本剤 1.0mg 群で 22 例（5.5%）29 件、プラセボ群で 12 例（3.0%）18 件報告された[22)]。[11.1.1 参照]

17.1.4 プラセボ対照二重盲検比較試験（国際共同第 III 相試験）

心血管系疾患（心筋梗塞、脳卒中又は末梢動脈疾患）の既往[注1)]を有し、BMI が 27.0kg/m^2 以上かつ 45 歳以上の被験者 17604 例[注2)]を本剤 2.4mg 群又はプラセボ群に無作為割り付けし（本剤 2.4mg：8803 例（日本人：177 例）、プラセボ：8801 例（日本人：180 例））、本剤 2.4mg 又はプラセボを投与するイベント主導型試験を実施した。なお、1 型糖尿病又は 2 型糖尿病の既往歴がある患者は除外された。
注 1）11906 例（67.6%）が心筋梗塞の既往のみ、3134 例（17.8%）が脳卒中の既往のみ、777 例（4.4%）が末梢動脈疾患のみ、及び 1437 例（8.2%）が 2 つ以上の心血管系疾患の既往を有していた。
注 2）ベースライン時において高血圧を合併していた患者は 14392 例（81.8%）、脂質異常症を合併していた患者は 5157 例（29.3%）であった。

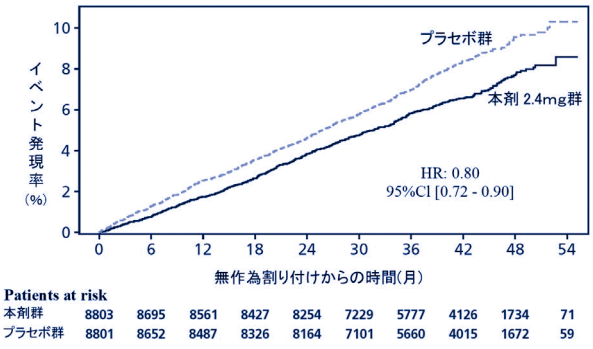
試験期間中、食事・運動療法や、各国のガイドラインに従った薬物療法等の心血管系疾患に対する治療が並行して行われた。本剤は週 1 回 0.24mg[注3)]で投与を開始し、4 週間ごとに段階的に 0.5mg、1.0mg、1.7mg、2.4mg へ増量した。
注 3)本邦で承認された用法・用量の初回投与量は 0.25mg である。

試験期間（in-trial 観察期間）の中央値は 41.8 ヵ月であった。主要評価項目である無作為割り付けから主要な心血管系事象（心血管死、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中のいずれか）の最初の発現までの時間について、プラセボに対する本剤 2.4mg の優越性が示された（p＜0.0001、片側有意水準 0.02281、下表及び下図参照）。

	本剤 2.4mg 群 (8803 例)	プラセボ群 (8801 例)	ハザード比 [95%信頼区間]
	イベント数（/100 人・年）		
主要評価項目			
主要な心血管系事象 a)	569（2.0）	701（2.5）	0.80［0.72；0.90］
主要な心血管系事象の構成要素			
心血管死	223（0.8）	262（0.9）	0.85［0.71；1.01］
非致死性心筋梗塞 a)	234（0.8）	322（1.1）	0.72［0.61；0.85］
非致死性脳卒中 a)	154（0.5）	165（0.6）	0.93［0.74；1.15］

in-trial 観察期間のデータ。各評価項目の無作為割り付けから発現までの時間に対するハザード比及び信頼区間は、治療を固定効果とする Cox 比例ハザードモデルにより推定した。該当するイベントを発現しなかった被験者は、in-trial 観察期間終了時点で打ち切りとした。主要評価項目については、片側 p 値を Cox 比例ハザードモデルによるスコア検定により算出し、中間解析と主解析の片側有意水準をα消費関数を用いて調整し、試験全体の第一種の過誤確率を 2.5%に制御した。
a) in-trial 観察期間中における初回の発現を集計対象とした。

累積発現率プロットー無作為割り付けから主要な心血管系事象の発現までの時間



体重に関する評価項目の結果を下表に示す。

	本剤 2.4mg 群 (8803 例)	プラセボ群 (8801 例)
ﾍﾞｰｽﾗｲﾝの体重(kg)	96.5±17.5 (8803 例)	96.8±17.8 (8801 例)
投与 104 週時の体重(kg)	87.4±17.7 (7474 例)	95.5±18.1 (7378 例)
投与 104 週時までの 体重変化率(%)	-9.4±8.6 (7474 例)	-0.9±6.1 (7378 例)

平均値±標準偏差（評価例数）

重篤な副作用は、本剤2.4mg群で253例（2.87%）、プラセボ群で214例（2.43%）に認められた。主な重篤な副作用（発現した被験者の割合0.15%以上）は、本剤2.4mg群では胆石症 0.18%、急性胆嚢炎0.15%、下痢0.15%、プラセボ群では急性胆嚢炎0.18%であった。また、重篤な低血糖は、本剤2.4mg群で3例3件、プラセボ群で1例1件に認められた。
なお、本試験では、すべての重篤な有害事象、及び事前規定した特定の有害事象（治験薬の投与中止に至った有害事象、COVID-19に関連する有害事象、特定の注目すべき有害事象、イベント判定の対象となる事象及び妊娠に関連する有害事象）のみを収集した[23]。［11.1.1参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

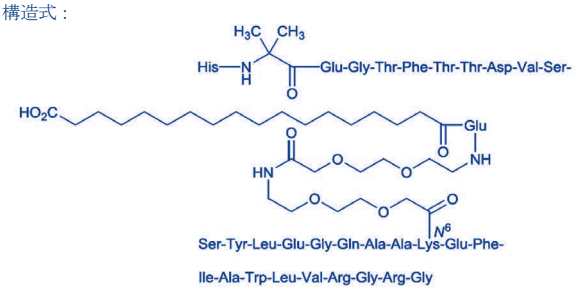
本剤はヒトGLP-1アナログであり、内因性GLP-1が標的とするGLP-1受容体と選択的に結合し、cAMP放出量を増加させるGLP-1受容体作動薬として作用する。
本剤はアルブミンと結合して代謝による分解の遅延及び腎クリアランスの低下を示すと考えられており、またアミノ酸置換によりDPP-4による分解に対して抵抗性を示すことにより、作用が持続する。

18.2 薬理作用

非臨床試験から、本剤はGLP-1受容体を介して食事摂取の恒常的調節に関与する脳領域である視床下部及び脳幹に直接作用するものと考えられる。また、中隔、視床及び扁桃体を含む脳領域における直接的及び間接的作用を介して、報酬系にも作用する可能性もある[24]。
食餌誘発性肥満モデル（マウス及びラット）に本剤をそれぞれ投与した結果、溶媒群に比較して体重及び摂餌量の減少が認められた[24]。
過体重又は肥満の外国人被験者において、本剤2.4mg（週1回投与）を68週間投与した結果、プラセボ群に比較して本剤群で体重の減少が認められ、脂肪量の減少が除脂肪体重の減少よりも大きかった[21]。
また、肥満の外国人被験者において、本剤2.4mg（週1回投与）を20週間投与した結果、自由裁量の食事時のエネルギー摂取量がプラセボ群に比較して35%低下した[19]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：セマグルチド（遺伝子組換え） （JAN）
Semaglutide (Genetical Recombination) (JAN)
分子式：$C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$
分子量：4113.58
構造式：



本質記載：セマグルチドは、遺伝子組換えヒトグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）類縁体であり、ヒトGLP-1の7～37番目のアミノ酸に相当し、2番目のAla及び28番目のLysは、それぞれ2-アミノ-2-メチルプロパン酸及びArgに置換され、1,18-オクタデカン二酸が1個のGlu及び2個の8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸で構成されるリンカーを介して20番目のLysに結合している。セマグルチドは、31個のアミノ酸残基からなる修飾ペプチドである。

20. 取扱い上の注意

使用開始後は遮光にて室温（冷蔵庫（2～8℃）も含む）に保管し、6週間以内に使用すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈0.25mg〉
1.5mL×2本
〈0.5mg〉
1.5mL×2本
〈1.0mg〉
3.0mL×2本
〈1.7mg〉
3.0mL×2本
〈2.4mg〉
3.0mL×2本

23. 主要文献

1) 社内資料：ラットを用いた受胎能及びEFD試験（2018年3月23日承認, CTD2.6.6.6.1）
2) 社内資料：ウサギを用いたEFD試験（2018年3月23日承認, CTD2.6.6.6.2）
3) 社内資料：カニクイザルを用いたEFD試験（2018年3月23日承認, CTD2.6.6.6.3）
4) 社内資料：カニクイザルを用いたEFD及びPPND試験（2018年3月23日承認, CTD2.6.6.6.3）
5) 社内資料：ラットを用いた104週間反復皮下投与がん原性試験（2018年3月23日承認, CTD2.6.6.5）
6) 社内資料：マウスを用いた104週間反復皮下投与がん原性試験（2018年3月23日承認, CTD2.6.6.5）
7) 社内資料:第1相臨床試験（NN9536-4590）（2023年3月27日承認, CTD 2.7.6.1）
8) 社内資料:第1相臨床試験（NN9536-4649）（2025年1月15日承認, CTD 2.7.6.1）
9) 社内資料:第1相臨床試験（NN9535-3687）（2018年3月23日承認, CTD2.7.2.3）
10) Marbury T.C., et al.：Clin Pharmacokinet. 2017；56（11）：1381-90
11) Jensen L., et al.：Diabetes Obes Metab. 2018；20（4）：998-1005
12) Jensen L., et al.：Eur J Pharm Sci；2017；104：31-41
13) 社内資料：酵素誘導（2018年3月23日承認, CTD2.6.4.7）
14) 社内資料：酵素阻害（2018年3月23日承認, CTD2.6.4.7）
15) 社内資料：トランスポーター阻害（2018年3月23日承認, CTD2.6.4.7）
16) Kapitza C., et al.：J Clin Pharmacol. 2015；55（5）：497-504
17) Hausner H., et al.：Clin Pharmacokinet. 2017；56（11）：1391-401
18) Blundell J., et al.：Diabetes Obes Metab. 2017；19（9）：1242-51
19) Friedrichsen M., et al.：Diabetes Obes Metab. 2021；23(3)：754-62
20) 社内資料：第3相臨床試験（NN9536-4382）（2023年3月27日承認, CTD2.7.3, CTD2.7.4）
21) Wilding JPH., et al.：N Engl J Med. 2021；384：989-1002
22) Davies M., et al.：Lancet. 2021；397(10278)：971-84
23) 社内資料：第3相臨床試験（EX9536-4388）
24) Gabery S., et al.：JCI insight. 2020；5(6) e133429. https://doi.org/10.1172/jci.insight.133429.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
Tel 0120-180363（フリーダイアル）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内2－1－1
www.novonordisk.co.jp

**26.2 プロモーション提携

住友ファーマ株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

ウゴービ®、Wegovy®及びペンニードル®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。

**2025年11月改訂（第5版）
*2025年 7月改訂（第4版）

貯　　法：凍結を避け、2～8℃に保存
有効期間：24ヵ月

日本標準商品分類番号	872499

	承認番号	販売開始
0.25mg	30500AMX00105000	2024年2月
0.5mg	30500AMX00106000	
1.0mg	30500AMX00107000	
1.7mg	30500AMX00108000	
2.4mg	30500AMX00109000	

肥満症治療剤 持続性GLP-1受容体作動薬
セマグルチド（遺伝子組換え）

ウゴービ®皮下注0.25mg SD
ウゴービ®皮下注0.5mg SD
ウゴービ®皮下注1.0mg SD
ウゴービ®皮下注1.7mg SD
ウゴービ®皮下注2.4mg SD

劇薬
処方箋医薬品注）

最適使用推進ガイドライン対象品目

Wegovy® Subcutaneous Injection SD

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者［インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。］
2.3 2型糖尿病を有する患者における重症感染症、手術等の緊急の場合［インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。］

3. 組成・性状
3.1 組成
1筒

製剤		ウゴービ皮下注 SD				
		0.25mg	0.5mg	1.0mg	1.7mg	2.4mg
容量	1筒	0.5mL	0.5mL	0.5mL	0.75mL	0.75mL
有効成分	セマグルチド（遺伝子組換え）	0.25mg	0.5mg	1.0mg	1.7mg	2.4mg
添加剤	リン酸水素二ナトリウム二水和物	0.71mg	0.71mg	0.71mg	1.07mg	1.07mg
	塩化ナトリウム	4.13mg	4.13mg	4.13mg	6.19mg	6.19mg
	水酸化ナトリウム	適量				
	塩酸	適量				

本剤は出芽酵母を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

製剤	ウゴービ皮下注 SD				
	0.25mg	0.5mg	1.0mg	1.7mg	2.4mg
形態	固定注射針付きシリンジを注入器にセットした単回使用のコンビネーション製品				
識別（カラー帯の色）	ライトグリーン	ディープピンク	ブラウン	クールブルー	チャコールグレー
剤形・性状	注射剤 無色～ほぼ無色の液である。				
pH	7.10～7.70				
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1				

4. 効能又は効果
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27kg/m²以上であり、2つ以上の肥満に関連する健康障害を有する**
- **BMIが35kg/m²以上**

5. 効能又は効果に関連する注意
本剤の適用にあたっては、あらかじめ肥満症治療の基本である食事療法・運動療法を行っても、十分な効果が得られない場合で、薬物治療の対象として適切と判断された患者のみを対象とすること。肥満に関連する健康障害は、臨床試験に組み入れられた患者背景を参考に判断すること。［17.1.1参照］

6. 用法及び用量
通常、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として0.25mgから投与を開始し、週1回皮下注射する。その後は4週間の間隔で、週1回0.5mg、1.0mg、1.7mg及び2.4mgの順に増量し、以降は2.4mgを週1回皮下注射する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤は週1回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。
7.2 胃腸障害等の発現により忍容性が得られない場合は減量又は漸増の延期を検討すること。
7.3 投与を忘れた場合は、次回投与までの期間が2日間（48時間）以上であれば、気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。次回投与までの期間が2日間（48時間）未満であれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。なお、週1回投与の定めた曜日を変更する必要がある場合は、前回投与から少なくとも3日間（72時間）以上間隔を空けること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与中は食事療法・運動療法を継続すること。定期的に体重、血糖、血圧、脂質等を確認し、3～4ヵ月間投与しても改善傾向が認められない場合には、本剤の投与を中止すること。その後も定期的に体重、血糖、血圧、脂質等を確認して患者の状態を十分に観察し、効果が不十分な場合には本剤の投与中止を検討すること。

8.2 本剤は持続性製剤であり、本剤中止後も効果が持続する可能性があるため、副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。［16.1参照］

8.3 急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。［9.1.1、11.1.2参照］

8.4 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。［9.1.1、11.1.2参照］

8.5 下痢、嘔吐から脱水を続発し、急性腎障害に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。

8.6 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。［15.2参照］

8.7 胆石症、胆嚢炎、胆管炎又は胆汁うっ滞性黄疸が発現するおそれがあるので、腹痛等の腹部症状がみられた場合には、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、適切に対応すること。［11.1.3参照］

8.8 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。

・投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。

・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

8.9 本剤は血糖降下作用を有するが、インスリンの代替薬ではない。2型糖尿病を有する患者に対する本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。インスリン依存状態の患者で、インスリンからGLP-1受容体作動薬に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。

8.10 本剤の使用にあたっては、患者に対し、低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。［9.1.3、11.1.1参照］

8.11 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。［11.1.1参照］

8.12 急激な血糖コントロールの改善に伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪があらわれることがあるので、注意すること。

8.13 本剤はセマグルチド（遺伝子組換え）を含有しているため、オゼンピック等他のセマグルチド（遺伝子組換え）含有製剤あるいはその他のGLP-1受容体作動薬等のGLP-1受容体に対するアゴニスト作用を有する薬剤と併用しないこと。

8.14 本剤とDPP-4阻害剤はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。2型糖尿病を有する患者において両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

8.15 2型糖尿病を有する患者において1.0mgを超えるセマグルチド（遺伝子組換え）皮下投与製剤とインスリン製剤との併用における有効性及び安全性は検討されていない。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 膵炎の既往歴のある患者

［8.3、8.4、11.1.2参照］

9.1.2 重度胃不全麻痺等、重度の胃腸障害のある患者

十分な使用経験がなく、胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態

・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全

・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態

・激しい筋肉運動

・過度のアルコール摂取者

［8.10、11.1.1参照］

＊9.1.4 腹部手術の既往又はイレウスの既往のある患者

腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。［11.1.4 参照］

9.4 生殖能を有する者

2ヵ月以内に妊娠を予定する女性では本剤の投与を中止すること。［9.5参照］

9.5 妊婦

妊婦、妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないこと。動物試験において、臨床用量に相当する又は下回る用量（最大臨床用量でのAUC比較においてラットで約0.1倍、ウサギで約0.1倍、サルで約1.1～1.7倍）で、胎児毒性（ラット：胚生存率の減少、胚発育の抑制、骨格及び血管異常の発生頻度増加[1]、ウサギ：早期妊娠損失、骨格異常及び内臓異常の発生頻度増加[2]、サル：早期妊娠損失、外表異常及び骨格異常の発生頻度増加[3,4]）が認められている。これらの所見は母動物の体重減少を伴うものであった。［9.4参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

ラットで乳汁中への移行が報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。［16.6.3参照］

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 SGLT2阻害剤 インスリン製剤 等 ［11.1.1参照］	低血糖症の発現に注意すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、定期的な血糖測定を行い、必要に応じ、これらの薬剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖（頻度不明）

脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、視覚異常等の低血糖症状があらわれることがある。また、2 型糖尿病患者においてインスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用時に重篤な低血糖症状があらわれ意識消失を来す例も報告されている。

低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。また、患者の状態に応じて、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を減量するなど適切な処置を行うこと。［8.10、8.11、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.4 参照］

11.1.2 急性膵炎（0.1%）

嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合は、再投与は行わないこと。［8.3、8.4、9.1.1 参照］

11.1.3 胆嚢炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸（いずれも頻度不明）

［8.7 参照］

*11.1.4 イレウス（頻度不明）

腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［9.1.4 参照］

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	0.5～1%未満	頻度不明
感染症		胃腸炎		
代謝及び栄養障害	食欲減退			
* 神経系障害	頭痛	浮動性めまい、味覚不全		異常感覚
眼障害				糖尿病網膜症
心臓障害				心拍数増加[注1]
胃腸障害	悪心、下痢、嘔吐、便秘、消化不良、おくび、腹痛、腹部膨満	腹部不快感、胃食道逆流性疾患、鼓腸、胃炎、胃酸過多、口内乾燥	胃腸障害	胃排出遅延
肝胆道系障害				胆石症
全身障害及び投与部位状態		注射部位反応、疲労、無力症、早期満腹	倦怠感	
皮膚及び皮下組織障害		脱毛症		
精神障害			不眠症	
臨床検査[注2]			リパーゼ増加	アミラーゼ増加

注 1：心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注 2：これらの臨床検査値の変動に関連した症状は認められなかった。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

注入器の破損又は異常がないこと、薬液が無色澄明で浮遊物がないことを確認した上で使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与部位

皮下注射は、腹部、大腿、上腕に行う。注射箇所は毎回変更し、少なくとも前回の注射箇所より 2～3cm 離すこと。

14.2.2 投与経路

静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

14.2.3 その他

(1) 本剤は単回使用の製剤である。

(2) 本剤は他の製剤との混合により、成分が分解するおそれがあるため、本剤と他の製剤を混合しないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット[5]及びマウス[6]における 2 年間がん原性試験において、臨床用量を下回る用量（最大臨床用量での AUC 比較においてラットでは定量下限未満のため算出できず、マウスで約 0.5 倍）で、甲状腺 C 細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められたとの報告がある。

甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。［8.6 参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

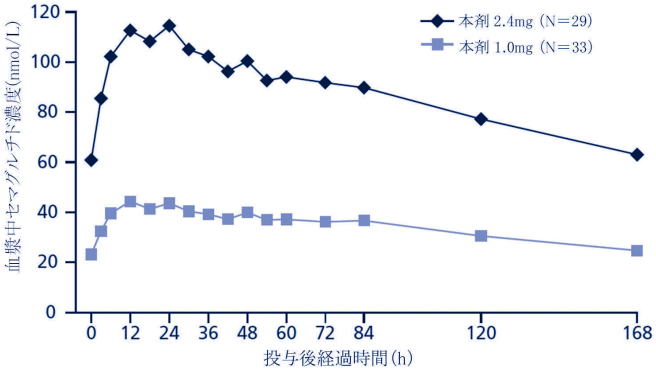
肥満者を対象に本剤を週 1 回、21 週間反復皮下投与後の薬物動態プロファイルを検討した。本剤は、週 1 回 0.25mg で投与を開始し、4 週間間隔で 0.5mg、1.0mg、1.7mg 及び 2.4mg へ増量した。定常状態における本剤 1.0mg 及び 2.4mg 投与時の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す[7]（外国人データ）。［8.2 参照］

用量	N	$AUC_{0\text{-}168h}$ (nmol・h/L)	C_{max} (nmol/L)	t_{max}[注] (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_{ss}/F (L)
1.0mg	33	5783 (20.7)	46.8 (29.1)	18 (6-42)	—	0.042 (20.7)	—
2.4mg	29	14698 (22.6)	119 (26.3)	24 (3-48)	155 (9.8)	0.040 (22.6)	9.8 (23.4)

幾何平均（変動係数%）

CL/F：見かけの総クリアランス、V_{ss}/F：見かけの分布容積

注）中央値（最小値-最大値）



16.2 吸収

外国人健康成人 10 例に本剤 0.5mg を単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、89%であった[8]。

肥満症等の被験者 2366 例（日本人 408 例）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、本剤を異なる投与部位（腹部、大腿部及び上腕部）に投与したとき、腹部への投与に対する大腿部及び上腕部への投与での定常状態の本剤曝露量の比の推定値及び 90%信頼区間は、0.99［0.96；1.01］及び 0.99［0.95；1.03］であった。

16.3 分布

本剤の血漿中のアルブミンに対する *in vitro* 結合率は 99%超であった[9) 10)]。

16.4 代謝

^{3}H でラベル化した本剤 0.5mg を外国人健康男性被験者 7 例に単回皮下投与した結果、本剤はペプチド骨格のタンパク質分解及び脂肪酸側鎖の β 酸化により代謝されると推定された[11)]。

本剤は、CYP 分子種に対して臨床上問題となる誘導（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5）あるいは阻害作用（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）を示さなかった[12) 13)]（外国人データ、*in vitro* 試験）。

16.5 排泄

^{3}H でラベル化した本剤 0.5mg を外国人健康男性被験者 7 例に単回皮下投与した結果、最大 56 日までの総投与放射能に対する尿中及び糞中の放射能排泄率は 53.0%及び 18.6%であった。総投与放射能のうち、本剤未変化体の尿中放射能排泄率は 3.12%であった[11)]。

また、本剤は、ヒトトランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2）に対して臨床上問題となる阻害作用を示さなかった[14)]（外国人データ、*in vitro* 試験）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害被験者における薬物動態

腎機能障害の程度の異なる被験者（クレアチニンクリアランス（Ccr）による分類）における本剤 0.5mg 単回皮下投与後の薬物動態を、腎機能が正常な被験者（Ccr 80mL/min 超）と比較検討した結果を以下に示す[9]（外国人データ）。

腎機能	AUC_{0-inf}	C_{max}
	比の推定値［95%信頼区間］	比の推定値［90%信頼区間］
軽度/正常（軽度：Ccr 50 超～80mL/min）	0.99［0.85；1.16］	0.90［0.73；1.11］
中等度/正常（中等度：Ccr 30 超～50mL/min）	1.07［0.91；1.27］	0.79［0.64；0.99］
重度/正常（重度：Ccr 30mL/min 以下）	1.13［0.97；1.32］	0.86［0.70；1.06］
末期/正常（末期：血液透析を必要とする被験者）	1.10［0.94；1.28］	0.82［0.66；1.01］

被験者数：正常 14 例、軽度 10 例、中等度 11 例、重度 10 例、末期 9 例
注：比の推定値及び 95%信頼区間又は 90%信頼区間は、年齢、性別及び体重で調整した事後解析に基づく。

肥満症等の被験者 2366 例（日本人 408 例）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、腎機能が正常な被験者に対する軽度腎機能障害を有する被験者及び中等度腎機能障害を有する被験者の定常状態の本剤曝露量の比の推定値及び 90%信頼区間は、1.04［1.02；1.06］及び 1.07［1.02；1.11］であった。

16.6.2 肝機能障害被験者における薬物動態

肝機能障害の程度の異なる被験者（Child-Pugh scores に基づく分類）における本剤 0.5mg 単回皮下投与後の薬物動態を、肝機能が正常な被験者と比較検討した結果を以下に示す[10]（外国人データ）。

肝機能	AUC_{0-inf}	C_{max}
	比の推定値［90%信頼区間］	比の推定値［90%信頼区間］
軽度/正常（軽度：Child-Pugh 分類 A）	0.95［0.77；1.16］	0.99［0.80；1.23］
中等度/正常（中等度：Child-Pugh 分類 B）	1.02［0.93；1.12］	1.02［0.88；1.18］
重度/正常（重度：Child-Pugh 分類 C）	0.97［0.84；1.12］	1.15［0.89；1.48］

被験者数：正常 18 例、軽度 8 例、中等度 10 例、重度 7 例
注：比の推定値及び 90%信頼区間は、年齢、性別及び体重で調整した。

16.6.3 高齢者における薬物動態

肥満症等の被験者 2366 例（日本人 408 例）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、18 歳以上～65 歳未満の被験者に対する 65 歳以上～75 歳未満及び 75 歳以上の被験者の定常状態の本剤曝露量の比の推定値及び 90%信頼区間は、0.98［0.96；1.01］及び 0.96［0.89；1.02］であった。［9.8 参照］

16.7 薬物相互作用

本剤 1.0mg 又は 2.4mg の定常状態において、メトホルミン、ワルファリン、ジゴキシン、アトルバスタチン、経口避妊薬及びアセトアミノフェンを併用投与したときの薬物動態の結果を以下に示す[15)～18)]（外国人データ）。

経口薬	用量[a] mg		対象	N	AUC[b]比[c] ［90%信頼区間］[e]	C_{max} 比[c] ［90%信頼区間］[e]	t_{max} 差[d] ［90%信頼区間］
	併用薬	本剤					
ﾒﾄﾎﾙﾐﾝ	500	1.0	健康被験者	22	1.03［0.96；1.11］	0.90［0.83；0.98］	0.50［-0.38；1.25］
S-ﾜﾙﾌｧﾘﾝ	25		健康被験者	22	1.05［0.99；1.11］	0.91［0.85；0.98］	2.00［1.25；2.75］
R-ﾜﾙﾌｧﾘﾝ	25		健康被験者	22	1.04［0.98；1.10］	0.93［0.87；1.00］	1.75［0.88；2.50］
ｼﾞｺﾞｷｼﾝ	0.5		健康被験者	26	1.02［0.97；1.08］	0.93［0.84；1.03］	0.25［0.00；0.25］
ｱﾄﾙﾊﾞｽﾀﾁﾝ	40		健康被験者	26	1.02［0.93；1.12］	0.62［0.47；0.82］	1.75［1.00；2.50］
ｴﾁﾆﾙｴｽﾄﾗｼﾞｵｰﾙ	0.03		2 型糖尿病	37	1.11［1.06；1.15］	1.04［0.98；1.10］	0.50［0.00；0.50］
ﾚﾎﾞﾉﾙｹﾞｽﾄﾚﾙ	0.15		2 型糖尿病	40	1.20［1.15；1.26］	1.05［0.99；1.12］	0.50［0.25；0.75］
ﾊﾟﾗｾﾀﾓｰﾙ（ｱｾﾄｱﾐﾉﾌｪﾝ）	1500	1.0	肥満被験者	28	0.94［0.88；1.01］	0.77［0.67；0.88］	0.25［0.13；0.25］
	1500	2.4	肥満被験者	35	1.08［1.02；1.14］	0.94［0.82；1.07］	0.00［0.00；0.02］

注：a. 本剤：開始用量は 0.25mg。1.0mg の維持用量へは、0.25mg を 4 回、0.5mg を 4 回投与した後に増量し、2.4mg の維持用量へは 0.25mg を 4 回、0.5mg を 4 回、1.0mg を 4 回、1.7mg を 4 回投与した後に増量した。薬物相互作用は本剤 1.0mg を 4 回投与した後又は 2.4mg を 4 回投与した後に評価した。
併用薬：ﾜﾙﾌｧﾘﾝ、ｼﾞｺﾞｷｼﾝ、ｱﾄﾙﾊﾞｽﾀﾁﾝ及びﾊﾟﾗｾﾀﾓｰﾙは単回投与、ﾒﾄﾎﾙﾐﾝ（1 日 2 回、3.5 日）、ｴﾁﾆﾙｴｽﾄﾗｼﾞｵｰﾙ及びﾚﾎﾞﾉﾙｹﾞｽﾄﾚﾙ（いずれも 1 日 1 回、8 日）は反復投与。
b. AUC_{0-12h}：ﾒﾄﾎﾙﾐﾝ、AUC_{0-168}：S-及び R-ﾜﾙﾌｧﾘﾝ、AUC_{0-120h}：ｼﾞｺﾞｷｼﾝ、AUC_{0-72h}：ｱﾄﾙﾊﾞｽﾀﾁﾝ、AUC_{0-24h}：ｴﾁﾆﾙｴｽﾄﾗｼﾞｵｰﾙ及びﾚﾎﾞﾉﾙｹﾞｽﾄﾚﾙ、AUC_{0-5h}：ﾊﾟﾗｾﾀﾓｰﾙ
c. 併用薬の血中濃度に基づく薬物動態パラメータの本剤非併用時に対する本剤併用時の比
d. 中央値の差（h）（本剤併用時-本剤非併用時）（事後解析）
e. ﾊﾟﾗｾﾀﾓｰﾙについては 95%信頼区間

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 プラセボ対照二重盲検比較試験（高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病を有する肥満症患者、国際共同第 III 相試験）

高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病を有し、かつ BMI が 27.0kg/m^2 以上で高血圧、脂質異常症もしくは 2 型糖尿病も含めて 2 つ以上の肥満に関連する健康障害[注 1)]を有する又は BMI が 35.0kg/m^2 以上の肥満症患者 401 例を対象に無作為割り付けを行い、本剤 2.4mg、本剤 1.7mg 又はプラセボを週 1 回、68 週間皮下投与した（本剤 2.4mg：199 例（日本人：179 例）、本剤 1.7mg：101 例（日本人：92 例）、プラセボ：101 例（日本人：89 例））。なお、2 型糖尿病患者については、糖尿病網膜症又は黄斑症の状態が不安定となる可能性があると判断された患者は除外された。試験期間中、被験者は食事のカロリー制限及び身体活動の増加を並行して行った。

注 1）肥満症診療ガイドライン 2016 で定義される肥満症の診断基準に必須の 11 の疾患とされ、組み入れられた被験者の割合は次のとおり。（1）耐糖能障害（2 型糖尿病・耐糖能異常など）：2 型糖尿病 24.7%、2 型糖尿病以外 41.6%、（2）脂質異常症：86.3%、（3）高血圧：74.6%、（4）高尿酸血症・痛風：35.2%、（5）冠動脈疾患：2.5%、（6）脳梗塞：1.5%、（7）非アルコール性脂肪性肝疾患：44.6%、（8）月経異常・不妊：2.5%、（9）閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群：10.0%、（10）運動器疾患：10.2%、（11）肥満関連腎臓病：0.2%

本剤は、週 1 回 0.25mg で投与を開始し、本剤 1.7mg 群では 4 週間ごとに段階的に 0.5mg、1.0mg、1.7mg へ、本剤 2.4mg 群では 4 週間ごとに段階的に 0.5mg、1.0mg、1.7mg、2.4mg へ増量した。
主要評価項目であるベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合に関して、プラセボに対する本剤 2.4mg の優越性が示された（p＜0.0001、下表参照）。

	本剤 1.7mg 群（101 例）	本剤 2.4mg 群（199 例）	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群（101 例）
ﾍﾞｰｽﾗｲﾝの体重(kg)	86.1±11.9（101例）	86.9±16.5（199例）	90.2±15.1（101例）
投与 68 週時の体重(kg)	77.8±13.9（98例）	75.1±17.0（193例）	88.6±15.5（100例）
投与 68 週時までの体重変化率(%)	-9.9±7.8（98例）	-13.4±8.6（193例）	-1.9±5.9（100例）
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群との群間差[a)] ［95%信頼区間］	-7.52［-9.62；-5.43］	-11.06［-12.88；-9.24］	-
5%以上体重減少達成割合[b)]	72.4（71/98）	82.9（160/193）	21.0（21/100）
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群とのｵｯｽﾞ比[c)] ［95%信頼区間］	11.08［5.53；22.22］	21.72［11.27；41.86］	-

平均値±標準偏差（評価例数）、割合%（該当例数/評価例数）
a）多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により算出
b）投与 68 週時にベースラインから 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合
c）多重補完法を用いて欠測値を補完後、ロジスティック回帰により算出

体重に関するその他の評価項目、血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目の結果を下表に示す。

体重に関するその他の評価項目

投与 68 週時	本剤 1.7mg 群（101 例）	本剤 2.4mg 群（199 例）	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群（101 例）
10%以上体重減少達成割合[a)]	41.8（41/98）	60.6（117/193）	5.0（5/100）
15%以上体重減少達成割合[b)]	24.5（24/98）	40.9（79/193）	3.0（3/100）

割合%（該当例数/評価例数）
a）ベースラインから 10%以上の体重減少を達成した被験者の割合
b）ベースラインから 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合

血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目

		本剤 1.7mg 群（101 例）	本剤 2.4mg 群（199 例）	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群（101 例）
HbA1c (%)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	6.4±1.1（101例）	6.4±1.2（199例）	6.4±1.1（101例）
	投与 68 週時までの変化量	-0.9±0.8（98例）	-1.0±1.0（193例）	0.0±0.8（100例）
空腹時血糖 (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	111.7±26.2（101例）	111.2±27.2（199例）	112.7±29.5（100例）
	投与 68 週時までの変化量	-18.3±21.9（97例）	-19.3±22.6（192例）	1.7±26.1（98例）
収縮期血圧 (mmHg)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	135±13（101例）	133±14（199例）	133±14（101例）
	投与 68 週時までの変化量	-12±13（98例）	-11±15（193例）	-5±15（100例）
拡張期血圧 (mmHg)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	85±10（101例）	83±11（199例）	86±12（101例）
	投与 68 週時までの変化量	-5±10（98例）	-5±10（193例）	-3±9（100例）

		本剤 1.7mg 群 (101 例)	本剤 2.4mg 群 (199 例)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群 (101 例)
総ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	207.1±39.9 (101例)	200.4±35.6 (199例)	206.2±36.4 (101例)
	投与 68 週時 までの変化率(%)	-6.0±16.1 (98例)	-7.8±12.3 (193例)	1.2±12.2 (100例)
LDL ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	124.89±33.53 (101例)	120.60±31.77 (199例)	126.96±31.50 (101例)
	投与 68 週時 までの変化率(%)	-7.1±28.8 (98例)	-11.8±20.3 (193例)	-2.8±18.5 (99例)
HDL ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	51.7±12.3 (101例)	52.2±12.3 (199例)	49.8±10.9 (101例)
	投与 68 週時 までの変化率(%)	8.0±18.3 (98例)	9.5±15.9 (193例)	7.1±13.2 (100例)
ﾄﾘｸﾞﾘｾﾘﾄﾞ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	163.65±120.06 (101例)	140.83±68.20 (199例)	154.70±108.98 (101例)
	投与 68 週時 までの変化率(%)	-12.2±54.7 (98例)	-13.6±39.0 (193例)	13.3±42.4 (99例)

平均値±標準偏差（評価例数）

副作用は、本剤 2.4mg 群 108 例（54.3%）、本剤 1.7mg 群 68 例（68.0%）、プラセボ群 20 例（19.8%）で報告された。主な副作用（発現した被験者の割合 5%以上）は、本剤 2.4mg 群では便秘 24.1%、悪心 15.6%、下痢 13.1%、嘔吐 7.5%、食欲減退 6.5%、腹部不快感 6.0%、本剤 1.7mg 群では下痢 19.0%、便秘 18.0%、悪心 15.0%、腹部不快感 9.0%、嘔吐 8.0%、腹部膨満 7.0%、消化不良 6.0%、食欲減退 5.0%であった。プラセボ群では、発現した被験者の割合が 5%以上の副作用は認められなかった。2 型糖尿病を有さない被験者では低血糖に関する有害事象は報告されなかった。2 型糖尿病を有する被験者では重大な又は血糖値確定（56mg/dL 未満）症候性低血糖[注2)]は報告されなかった[19)]。[5.、11.1.1 参照]

注 2) 重大な低血糖（米国糖尿病学会分類による）又は低血糖症状を伴う血糖値（血漿）が 56mg/dL 未満の低血糖。

17.1.2 プラセボ対照二重盲検比較試験（国際共同第 III 相試験）

BMI が 27.0kg/m^2 以上で高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群もしくは心血管系疾患を有する又は BMI が 30.0kg/m^2 以上の被験者 1961 例を対象に無作為割り付けを行い、本剤 2.4mg 又はプラセボを週 1 回、68 週間皮下投与した（本剤 2.4mg：1306 例（日本人：67 例）、プラセボ：655 例（日本人：33 例））。試験期間中、被験者は食事のカロリー制限及び身体活動の増加を並行して行った。

本剤は、週 1 回 0.25mg で投与を開始し、4 週間ごとに段階的に 0.5mg、1.0mg、1.7mg、2.4mg へ増量した。

主要評価項目であるベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合に関して、プラセボに対する本剤 2.4mg の優越性が示された（p＜0.0001、下表参照）。

	本剤 2.4mg 群 (1306 例)	プラセボ群 (655 例)
ﾍﾞｰｽﾗｲﾝの体重(kg)	105.4±22.1 (1306 例)	105.2±21.5 (655 例)
投与 68 週時の体重(kg)	89.0±22.7 (1212 例)	101.9±22.0 (577 例)
投与 68 週時までの 体重変化率(%)	-15.6±10.1 (1212 例)	-2.8±6.5 (577 例)
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群との群間差 a) [95%信頼区間]	-12.44 [-13.37；-11.51]	-
5%以上体重減少達成割合 b)	86.4 (1047/1212)	31.5 (182/577)
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群とのｵｯｽﾞ比 c) [95%信頼区間]	11.22 [8.88；14.19]	-

平均値±標準偏差（評価例数）、割合%（該当例数/評価例数）
a) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により算出
b) 投与 68 週時にベースラインから 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合
c) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、ロジスティック回帰により算出

体重に関するその他の評価項目、血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目の結果を下表に示す。

体重に関するその他の評価項目

投与 68 週時	本剤 2.4mg 群 (1306 例)	プラセボ群 (655 例)
10%以上体重減少達成割合 a)	69.1 (838/1212)	12.0 (69/577)
15%以上体重減少達成割合 b)	50.5 (612/1212)	4.9 (28/577)

割合%（該当例数/評価例数）
a) ベースラインから 10%以上の体重減少を達成した被験者の割合
b) ベースラインから 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合

血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目

		本剤 2.4mg 群 (1306 例)	プラセボ群 (655 例)
HbA1c (%)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	5.7±0.3 (1306 例)	5.7±0.3 (655 例)
	投与 68 週時 までの変化量	-0.5±0.3 (1197 例)	-0.2±0.3 (563 例)
空腹時血糖 (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	95.4±10.7 (1291 例)	94.7±10.5 (649 例)
	投与 68 週時 までの変化量	-9.2±10.9 (1175 例)	-0.4±12.7 (557 例)
収縮期血圧 (mmHg)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	126±14 (1306 例)	127±14 (655 例)
	投与 68 週時 までの変化量	-7±14 (1210 例)	-1±13 (574 例)
拡張期血圧 (mmHg)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	80±10 (1306 例)	80±10 (655 例)
	投与 68 週時 までの変化量	-3±9 (1210 例)	-1±9 (574 例)
ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	193.4±38.7 (1301 例)	195.8±39.0 (649 例)
	投与 68 週時 までの変化率(%)	-2.6±14.8 (1196 例)	1.3±15.0 (561 例)
LDL ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	115.30±33.23 (1300 例)	117.14±33.33 (648 例)
	投与 68 週時 までの変化率(%)	0.0±28.1 (1192 例)	4.4±25.9 (558 例)
HDL ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	51.0±13.2 (1300 例)	51.0±12.7 (648 例)
	投与 68 週時 までの変化率(%)	6.6±17.2 (1192 例)	3.0±15.5 (558 例)
ﾄﾘｸﾞﾘｾﾘﾄﾞ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	140.99±80.54 (1300 例)	146.36±131.68 (649 例)
	投与 68 週時 までの変化率(%)	-17.5±32.1 (1194 例)	-2.8±33.9 (561 例)

平均値±標準偏差（評価例数）

副作用は、本剤 2.4mg 群 926 例（70.9%）、プラセボ群 295 例（45.0%）で報告された。主な副作用（発現した被験者の割合 5%以上）は、本剤 2.4mg 群では悪心 42.1%、下痢 27.5%、嘔吐 21.7%、便秘 19.8%、消化不良 9.4%、食欲減退 9.2%、おくび 8.3%、腹痛 8.0%、上腹部痛 7.9%、腹部膨満 6.6%、頭痛 6.6%、プラセボ群では悪心 15.3%、下痢 12.5%、便秘 7.5%、嘔吐 5.0%であった。

低血糖に関する有害事象は、本剤 2.4mg 群で 8 例（0.6%）15 件、プラセボ群で 5 例（0.8%）7 件報告された[20)]。[11.1.1 参照]

17.1.3 プラセボ対照二重盲検比較試験（国際共同第 III 相試験）

2 型糖尿病を有する BMI が 27.0kg/m^2 以上の被験者 1210 例を対象に無作為割り付けを行い、本剤 2.4mg、本剤 1.0mg 又はプラセボを週 1 回、68 週間皮下投与した（本剤 2.4mg：404 例（日本人：42 例）、本剤 1.0mg：403 例（日本人：36 例）、プラセボ：403 例（日本人：47 例））。なお、糖尿病網膜症又は黄斑症の状態が不安定となる可能性があると判断された患者は除外された。試験期間中、被験者は食事のカロリー制限及び身体活動の増加を並行して行った。

本剤は、週 1 回 0.25mg で投与を開始し、本剤 1.0mg 群では 4 週間ごとに段階的に 0.5mg、1.0mg へ、本剤 2.4mg 群では 4 週間ごとに段階的に 0.5mg、1.0mg、1.7mg、2.4mg へ増量した。

主要評価項目であるベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合に関して、プラセボに対する本剤 2.4mg の優越性が示された（p＜0.0001、下表参照）。

	本剤 1.0mg 群 (403 例)	本剤 2.4mg 群 (404 例)	プラセボ群 (403 例)
ﾍﾞｰｽﾗｲﾝの体重(kg)	99.0±21.1 (403 例)	99.9±22.5 (404 例)	100.5±20.9 (403 例)
投与 68 週時の体重(kg)	92.3±20.7 (380例)	89.6±21.0 (388 例)	96.8±20.3 (376 例)
投与 68 週時までの 体重変化率(%)	-7.2±6.6 (380 例)	-9.9±8.0 (388 例)	-3.3±5.5 (376 例)
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群との群間差 a) [95%信頼区間]	-	-6.21 [-7.28;-5.15]	-
本剤 1.0mg 群との群間差 a) [95%信頼区間]	-	-2.65 [-3.66;-1.64]	-
5%以上体重減少達成割合 b)	57.1 (217/380)	68.8 (267/388)	28.5 (107/376)
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群とのｵｯｽﾞ比 c) [95%信頼区間]	-	4.88 [3.58;6.64]	-
本剤 1.0mg 群とのｵｯｽﾞ比 c) [95%信頼区間]	-	1.62 [1.21;2.18]	-

平均値±標準偏差（評価例数）、割合%（該当例数/評価例数）
a) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により算出
b) 投与 68 週時にベースラインから 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合
c) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、ロジスティック回帰により算出

体重に関するその他の評価項目、血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目の結果を下表に示す。

体重に関するその他の評価項目

投与 68 週時	本剤 1.0mg 群 (403 例)	本剤 2.4mg 群 (404 例)	プラセボ群 (403 例)
10%以上体重減少達成割合 a)	28.7 (109/380)	45.6 (177/388)	8.2 (31/376)
15%以上体重減少達成割合 b)	13.7 (52/380)	25.8 (100/388)	3.2 (12/376)

割合% (該当例数/評価例数)
a) ベースラインから 10%以上の体重減少を達成した被験者の割合
b) ベースラインから 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合

血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目

		本剤 1.0mg 群 (403 例)	本剤 2.4mg 群 (404 例)	プラセボ群 (403 例)
HbA1c (%)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	8.1±0.8 (403 例)	8.1±0.8 (404 例)	8.1±0.8 (403 例)
	投与 68 週時 までの変化量	-1.5±1.1 (376 例)	-1.7±1.2 (381 例)	-0.3±1.3 (374 例)
空腹時血糖 (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	155.7±41.5 (395 例)	152.7±40.9 (396 例)	157.9±42.1 (400 例)
	投与 68 週時 までの変化量	-36.5±45.1 (367 例)	-37.9±45.9 (375 例)	-2.3±53.1 (370 例)
収縮期血圧 (mmHg)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	130±14 (403 例)	130±13 (404 例)	130±13 (403 例)
	投与 68 週時 までの変化量	-3±15 (379 例)	-4±14 (387 例)	0±15 (376 例)
拡張期血圧 (mmHg)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	80±9 (403 例)	80±9 (404 例)	80±9 (403 例)
	投与 68 週時 までの変化量	-1±9 (379 例)	-2±9 (387 例)	-1±9 (376 例)
総ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	177.0±42.5 (399 例)	175.1±38.8 (402 例)	175.4±40.8 (402 例)
	投与 68 週時までの変化率(%)	-1.2±19.6 (372 例)	0.2±18.4 (380 例)	1.8±19.0 (373 例)
LDL ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	96.60±35.90 (399 例)	95.87±33.23 (402 例)	95.87±33.35 (402 例)
	投与 68 週時までの変化率(%)	11.2±170.1 (372 例)	4.8±32.5 (376 例)	4.5±28.5 (369 例)
HDL ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	44.2±10.9 (399 例)	46.0±10.8 (402 例)	45.1±11.4 (402 例)
	投与 68 週時までの変化率(%)	7.1±18.2 (372 例)	8.2±17.0 (375 例)	5.1±16.3 (369 例)
ﾄﾘｸﾞﾘｾﾘﾄﾞ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	196.74±136.93 (399 例)	177.67±111.72 (402 例)	181.70±105.21 (402 例)
	投与 68 週時までの変化率(%)	-12.3±35.6 (372 例)	-14.0±40.5 (380 例)	1.7±57.3 (373 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

副作用は、本剤 2.4mg 群 257 例(63.8%)、本剤 1.0mg 群 222 例(55.2%)、プラセボ群 129 例 (32.1%) で報告された。主な副作用 (発現した被験者の割合 5%以上) は、本剤 2.4mg 群では悪心 33.3%、嘔吐 19.1%、下痢 16.9%、便秘 13.9%、食欲減退 9.4%、消化不良 5.7%、腹部膨満 5.5%、本剤 1.0mg 群では悪心 31.8%、下痢 17.9%、嘔吐 12.2%、便秘 10.0%、食欲減退 7.0%、消化不良 5.5%、プラセボ群では下痢 7.7%、悪心 6.7%であった。
重大な低血糖は、本剤 2.4mg 群で 1 件報告された。重大な又は血糖値確定 (56mg/dL 未満) 症候性低血糖は、本剤 2.4mg 群で 23 例 (5.7%) 51 件、本剤 1.0mg 群で 22 例 (5.5%) 29 件、プラセボ群で 12 例 (3.0%) 18 件報告された [21]。[11.1.1 参照]

17.1.4 プラセボ対照二重盲検比較試験 (国際共同第 III 相試験)

心血管系疾患 (心筋梗塞、脳卒中又は末梢動脈疾患) の既往[注1)]を有し、BMI が 27.0kg/m^2 以上かつ 45 歳以上の被験者 17604 例[注2)]を本剤 2.4mg 群又はプラセボ群に無作為割り付けし (本剤 2.4mg : 8803 例 (日本人 : 177 例) 、プラセボ : 8801 例 (日本人 : 180 例)) 、本剤 2.4mg 又はプラセボを投与するイベント主導型試験を実施した。なお、1 型糖尿病又は 2 型糖尿病の既往歴がある患者は除外された。

注 1) 11906 例 (67.6%) が心筋梗塞の既往のみ、3134 例 (17.8%) が脳卒中の既往のみ、777 例 (4.4%) が末梢動脈疾患のみ、及び 1437 例 (8.2%) が 2 つ以上の心血管系疾患の既往を有していた。
注 2) ベースライン時において高血圧を合併していた患者は 14392 例 (81.8%) 、脂質異常症を合併していた患者は 5157 例 (29.3%) であった。

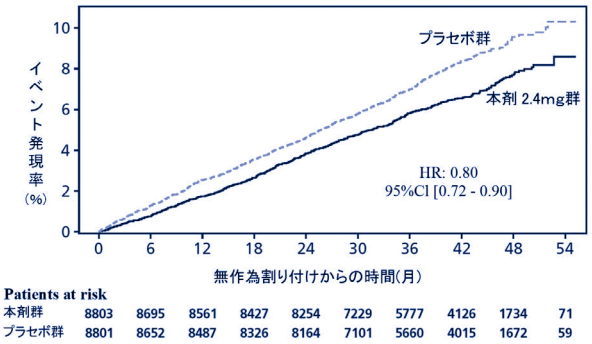
試験期間中、食事・運動療法や、各国のガイドラインに従った薬物療法等の心血管系疾患に対する治療が並行して行われた。本剤は週 1 回 0.24mg[注3)]で投与を開始し、4 週間ごとに段階的に 0.5mg、1.0mg、1.7mg、2.4mg へ増量した。
注 3) 本邦で承認された用法・用量の初回投与量は 0.25mg である。

試験期間 (in-trial 観察期間) の中央値は 41.8 ヵ月であった。主要評価項目である無作為割り付けから主要な心血管系事象 (心血管死、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中のいずれか) の最初の発現までの時間について、プラセボに対する本剤 2.4mg の優越性が示された (p＜0.0001、片側有意水準 0.02281、下表及び下図参照) 。

	本剤 2.4mg 群 (8803 例)	プラセボ群 (8801 例)	ハザード比 [95%信頼区間]
	イベント数 (/100 人・年)		
主要評価項目			
主要な心血管系事象 a)	569 (2.0)	701 (2.5)	0.80 [0.72; 0.90]
主要な心血管系事象の構成要素			
心血管死	223 (0.8)	262 (0.9)	0.85 [0.71; 1.01]
非致死性心筋梗塞 a)	234 (0.8)	322 (1.1)	0.72 [0.61; 0.85]
非致死性脳卒中 a)	154 (0.5)	165 (0.6)	0.93 [0.74; 1.15]

in-trial 観察期間のデータ。各評価項目の無作為割り付けから発現までの時間に対するハザード比及び信頼区間は、治療を固定効果とする Cox 比例ハザードモデルにより推定した。該当するイベントを発現しなかった被験者は、in-trial 観察期間終了時点で打ち切りとした。主要評価項目については、片側 p 値を Cox 比例ハザードモデルによるスコア検定により算出し、中間解析と主解析の片側有意水準をα消費関数を用いて調整し、試験全体の第一種の過誤確率を 2.5%に制御した。
a) in-trial 観察期間中における初回の発現を集計対象とした。

累積発現率プロットー無作為割り付けから主要な心血管系事象の発現までの時間



Patients at risk

本剤群	8803	8695	8561	8427	8254	7229	5777	4126	1734	71
プラセボ群	8801	8652	8487	8326	8164	7101	5660	4015	1672	59

体重に関する評価項目の結果を下表に示す。

	本剤 2.4mg 群 (8803 例)	プラセボ群 (8801 例)
ﾍﾞｰｽﾗｲﾝの体重(kg)	96.5±17.5 (8803 例)	96.8±17.8 (8801 例)
投与 104 週時の体重(kg)	87.4±17.7 (7474 例)	95.5±18.1 (7378 例)
投与 104 週時までの 体重変化率(%)	-9.4±8.6 (7474 例)	-0.9±6.1 (7378 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

重篤な副作用は、本剤 2.4mg 群で 253 例(2.87%)、プラセボ群で 214 例(2.43%)に認められた。主な重篤な副作用(発現した被験者の割合 0.15%以上)は、本剤 2.4mg 群では胆石症 0.18%、急性胆嚢炎 0.15%、下痢 0.15%、プラセボ群では急性胆嚢炎 0.18%であった。また、重篤な低血糖は、本剤 2.4mg 群で 3 例 3 件、プラセボ群で 1 例 1 件に認められた。
なお、本試験では、すべての重篤な有害事象、及び事前規定した特定の有害事象(治験薬の投与中止に至った有害事象、COVID-19 に関連する有害事象、特定の注目すべき有害事象、イベント判定の対象となる事象及び妊娠に関連する有害事象)のみを収集した [22]。[11.1.1 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤はヒト GLP-1 アナログであり、内因性 GLP-1 が標的とする GLP-1 受容体と選択的に結合し、cAMP 放出量を増加させる GLP-1 受容体作動薬として作用する。

本剤はアルブミンと結合して代謝による分解の遅延及び腎クリアランスの低下を示すと考えられており、またアミノ酸置換により DPP-4 による分解に対して抵抗性を示すことにより、作用が持続する。

18.2 薬理作用

非臨床試験から、本剤は GLP-1 受容体を介して食事摂取の恒常的調節に関与する脳領域である視床下部及び脳幹に直接作用するものと考えられる。また、中隔、視床及び扁桃体を含む脳領域における直接的及び間接的作用を介して、報酬系にも作用する可能性もある[23)]。

食餌誘発性肥満モデル（マウス及びラット）に本剤をそれぞれ投与した結果、溶媒群に比較して体重及び摂餌量の減少が認められた[23)]。

過体重又は肥満の外国人被験者において、本剤 2.4mg（週 1 回投与）を 68 週間投与した結果、プラセボ群に比較して本剤群で体重の減少が認められ、脂肪量の減少が除脂肪体重の減少よりも大きかった[20)]。

また、肥満の外国人被験者において、本剤 2.4mg（週 1 回投与）を 20 週間投与した結果、自由裁量の食事時のエネルギー摂取量がプラセボ群に比較して 35%低下した[18)]。

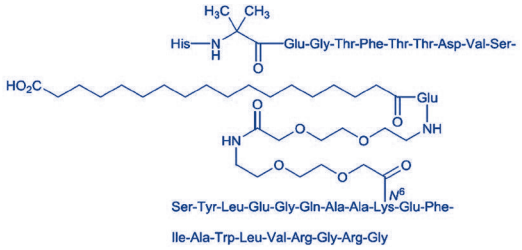
19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：セマグルチド（遺伝子組換え）　　（JAN）
Semaglutide (Genetical Recombination)（JAN）

分子式：$C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$

分子量：4113.58

構造式：



本質記載：セマグルチドは、遺伝子組換えヒトグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）類縁体であり、ヒト GLP-1 の 7～37 番目のアミノ酸に相当し、2 番目の Ala 及び 28 番目の Lys は、それぞれ 2-アミノ-2-メチルプロパン酸及び Arg に置換され、1,18-オクタデカン二酸が 1 個の Glu 及び 2 個の 8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸で構成されるリンカーを介して 20 番目の Lys に結合している。セマグルチドは、31 個のアミノ酸残基からなる修飾ペプチドである。

20. 取扱い上の注意

個装箱等により遮光し、凍結を避け、冷蔵庫（2～8℃）に保管すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈0.25mg〉
0.5mL×2 本
〈0.5mg〉
0.5mL×2 本
〈1.0mg〉
0.5mL×2 本
〈1.7mg〉
0.75mL×2 本
〈2.4mg〉
0.75mL×2 本

23. 主要文献

1) 社内資料：ラットを用いた受胎能及び EFD 試験（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.6.6.1）
2) 社内資料：ウサギを用いた EFD 試験（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.6.6.2）
3) 社内資料：カニクイザルを用いた EFD 試験（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.6.6.3）
4) 社内資料：カニクイザルを用いた EFD 及び PPND 試験（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.6.6.3）
5) 社内資料：ラットを用いた 104 週間反復皮下投与がん原性試験（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.6.5）
6) 社内資料：マウスを用いた 104 週間反復皮下投与がん原性試験（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.6.5）
7) 社内資料:第 1 相臨床試験（NN9536-4590）（2023 年 3 月 27 日承認, CTD 2.7.6.1）
8) 社内資料:第 1 相臨床試験（NN9535-3687）（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.7.2.3）
9) Marbury T.C., et al.：Clin Pharmacokinet. 2017；56（11）：1381-90
10) Jensen L., et al.：Diabetes Obes Metab. 2018；20（4）：998-1005
11) Jensen L., et al.：Eur J Pharm Sci；2017；104：31-41
12) 社内資料：酵素誘導（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.4.7）
13) 社内資料：酵素阻害（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.4.7）
14) 社内資料：トランスポーター阻害（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.4.7）
15) Kapitza C., et al.：J Clin Pharmacol. 2015；55（5）：497-504
16) Hausner H., et al.：Clin Pharmacokinet. 2017；56（11）：1391-401
17) Blundell J., et al.：Diabetes Obes Metab. 2017；19（9）：1242-51
18) Friedrichsen M., et al.：Diabetes Obes Metab. 2021；23(3)：754-62
19) 社内資料：第 3 相臨床試験（NN9536-4382）（2023 年 3 月 27 日承認, CTD2.7.3, CTD2.7.4）
20) Wilding JPH., et al.：N Engl J Med. 2021；384：989-1002
21) Davies M., et al.：Lancet. 2021；397(10278)：971-84
22) 社内資料：第 3 相臨床試験（EX9536-4388）
23) Gabery S., et al.：JCI insight. 2020；5(6) e133429. https://doi.org/10.1172/jci.insight.133429.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社　ノボケア相談室
〒100-0005　東京都千代田区丸の内 2-1-1
Tel 0120-180363（フリーダイアル）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内 2－1－1
www.novonordisk.co.jp

**26.2 プロモーション提携

住友ファーマ株式会社
大阪市中央区道修町 2-6-8

ウゴービ®及び Wegovy®は Novo Nordisk A/S の登録商標です。

＊2024年8月改訂（第2版）
2022年8月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
87119

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

承認番号	20400AMY00230000
販売開始	1992年9月

食欲抑制剤
マジンドール錠

サノレックス®錠0.5mg
Sanorex® Tablets

劇薬
向精神薬（第三種向精神薬）
習慣性医薬品[注1)]
処方箋医薬品[注2)]

注1）注意－習慣性あり
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 本剤の主要な薬理学的特性はアンフェタミン類と類似しており、本剤を投与する際は、依存性について留意すること。また、海外においては食欲抑制剤の多くで数週間以内に薬物耐性がみられるとの報告がある。[11.1.1参照]

1.2 本剤の適用にあたっては、使用上の注意に留意し、用法及び用量、効能又は効果を厳守すること。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 閉塞隅角緑内障の患者［眼圧が上昇するおそれがある。］
2.3 重症の心障害のある患者［症状が悪化するおそれがある。］
2.4 重症の膵障害のある患者［インスリン分泌抑制作用を有する。］
2.5 重症の腎・肝障害のある患者［9.2.1、9.3.1参照］
2.6 重症高血圧症の患者［カテコラミンの昇圧作用を増強する。］
2.7 脳血管障害のある患者［症状が悪化するおそれがある。］
2.8 不安・抑うつ・異常興奮状態の患者及び統合失調症等の精神障害のある患者［症状が悪化するおそれがある。］
2.9 薬物・アルコール乱用歴のある患者［一般に依存性、乱用が起こりやすいと考えられる。］
＊2.10 MAO阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩及びサフィナミドメシル酸塩）投与中又は投与中止後2週間以内の患者［10.1参照］
2.11 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.12 小児［9.7参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	サノレックス錠0.5mg
有効成分	1錠中マジンドール0.50mg
添加剤	ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、乳糖水和物

3.2 製剤の性状

販売名	サノレックス錠0.5mg		
色・剤形	白色の素錠		
外形			
識別コード	LG		
大きさ（約）	直径：5.0mm　厚さ：2.0mm　質量：0.055g		

4．効能又は効果

あらかじめ適用した食事療法及び運動療法の効果が不十分な高度肥満症（肥満度が+70%以上又はBMIが35以上）における食事療法及び運動療法の補助

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 肥満症治療の基本である食事療法及び運動療法をあらかじめ適用し、その効果が不十分な高度肥満症患者にのみ、本剤の使用を考慮すること。
5.2 本剤は肥満度が+70%以上又はBMIが35以上の高度肥満症であることを確認した上で適用を考慮すること。
肥満度（%）＝（実体重 - 標準体重）／標準体重×100
BMI（Body Mass Index）＝ 体重（kg）／身長（m）^{2}
5.3 内分泌性肥満、遺伝性肥満、視床下部性肥満等の症候性（二次性）肥満患者においては、原疾患の治療を優先させること。

6．用法及び用量

本剤は肥満度が+70%以上又はBMIが35以上の高度肥満症患者に対して、食事療法及び運動療法の補助療法として用いる。
通常、成人には、マジンドールとして0.5mg（1錠）を1日1回昼食前に経口投与する。1日最高投与量はマジンドールとして1.5mg（3錠）までとし、2～3回に分けて食前に経口投与するが、できる限り最小有効量を用いること。
投与期間はできる限り短期間とし、3ヵ月を限度とする。なお、1ヵ月以内に効果のみられない場合は投与を中止すること。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤投与中に肺高血圧症があらわれたとの報告があり、また、海外で、食欲抑制剤の長期投与により肺高血圧症の発症の危険性が増加するとの報告があるので、本剤を3ヵ月を超えて投与しないこと。[11.1.2参照]
7.2 本剤は、睡眠障害を引き起こすことがあるので夕刻の投与は避けること。

8．重要な基本的注意

8.1 急激な減量による心血管系の合併症のリスクを避けるため本剤投与中は体重の推移に注意すること。
8.2 食事量、体重の推移、食生活等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量について注意すること。
8.3 本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 糖尿病の患者
インスリン、経口糖尿病剤の必要量が変化することがある。[10.2参照]

9.1.2 精神病の既往歴のある患者
症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 てんかん又はその既往歴のある患者
本剤の副作用で痙攣が報告されており、発作を誘発するおそれがある。

9.1.4 開放隅角緑内障の患者
眼圧が上昇するおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重症の腎障害のある患者
投与しないこと。排泄が遅延するおそれがある。[2.5参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重症の肝障害のある患者
投与しないこと。代謝又は排泄が遅延するおそれがある。[2.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で母獣に毒性のあらわれる大量投与により胎児毒性（体重増加の抑制、出生率の低下等）が報告されている。[2.11参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

投与しないこと。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[2.12参照]

9.8 高齢者

市販後調査で収集した安全性解析対象症例において、高齢者における副作用発現症例率は、65歳未満の症例に比べて高い傾向が認められている。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
＊MAO阻害剤 セレギリン塩酸塩（エフピー） ラサギリンメシル酸塩（アジレクト） サフィナミドメシル酸塩（エクフィナ） [2.10参照]	高血圧クリーゼを起こすことがあるので、MAO阻害剤投与中又はMAO阻害剤投与中止後2週間は、本剤を投与しないこと。	本剤は、交感神経刺激作用を有し、MAO阻害剤の作用を増強すると考えられる。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
昇圧アミン アドレナリン ノルアドレナリン等	昇圧アミンの作用を増強することがあるので、観察を十分に行うこと。	本剤は神経終末におけるカテコラミンの再吸収を抑制するため、昇圧アミンの作用を増強する。
グアネチジン系薬剤 グアネチジン ベタニジン ラウオルフィア製剤 レセルピン等 クロニジン メチルドパ	降圧効果を減弱することがある。	本剤は、交感神経刺激作用を有するため、グアネチジン系薬剤、ラウオルフィア製剤、クロニジン、メチルドパの交感神経遮断作用に拮抗する。
インスリン 経口糖尿病剤 [9.1.1参照]	インスリン、経口糖尿病剤の必要量が変化することがある。	インスリン分泌抑制作用が認められること、また肥満の改善により、インスリン、経口糖尿病剤の必要量が変化するため。
アルコール（飲酒）	めまい、眠気等の副作用が増強されるおそれがある。	併用により、中枢神経系の刺激が増強されるため。
ハロゲン系吸入麻酔剤 ハロタン等	不整脈等を引き起こすおそれがある。	本剤の交感神経刺激の効果により、ハロゲン系吸入麻酔剤の心筋の感受性を高めるため。
中枢神経刺激剤 アマンタジン等	幻覚、睡眠障害等の副作用が増強されるおそれがあるので、用量に注意すること。	いずれも中枢神経刺激作用を有するため。
甲状腺ホルモン	本剤の中枢神経刺激作用を増強するおそれがある。	甲状腺ホルモンが、カテコラミンのレセプターの感受性を増大すると考えられているため。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 依存性（頻度不明）

本剤の主要な薬理学的特性はアンフェタミン類と類似しており、サルでの静脈内薬物自己摂取試験においては摂取頻度の増加がみられ、精神依存の形成が認められている。

イヌでの22ヵ月間経口投与による慢性毒性試験においては幻覚様異常行動がみられている。

この点に関し、ヒトにおける長期投与による依存性・精神症状の発現は明確ではないが、本剤を投与する際は、依存性について留意すること。アンフェタミンをはじめとする中枢興奮剤は耐性及び精神依存を形成することが知られている。[1.1参照]

11.1.2 肺高血圧症（頻度不明）

労作性呼吸困難、胸痛、失神等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[7.1参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上[注)]	0.1%～5%未満[注)]	0.1%未満[注)]	頻度不明
精神神経系	口渇感	睡眠障害、頭痛、脱力感、めまい、けん怠感、いらいら感、眠気、ふらつき	—	神経過敏、激越、抑うつ、精神障害、振戦、幻覚、知覚異常、不安、痙攣
消化器	便秘	悪心・嘔吐、胃部不快感、腹部膨満感、腹痛、下痢	—	—
循環器	—	動悸	—	頻脈、胸痛、血圧上昇、脳卒中、狭心症、心筋梗塞、不整脈、心不全、心停止、顔面潮紅
過敏症	—	発疹	—	そう痒感
肝臓	—	AST、ALTの上昇	—	—
泌尿器	—	排尿困難	頻尿	—
その他	—	口中苦味感、発汗、性欲減退、脱毛、さむけ	咽頭不快感、月経異常	—

注）臨床試験と承認後の市販後調査を合算した発現頻度

13. 過量投与

13.1 症状

悪心、嘔吐、頭痛、頻脈、不整脈、呼吸困難、排尿障害、興奮、痙攣発作、昏睡

13.2 処置

興奮及び痙攣発作が認められる場合には、短時間作用型バルビツール酸誘導体又はベンゾジアゼピン系薬剤を投与する。

14. 適用上の注意

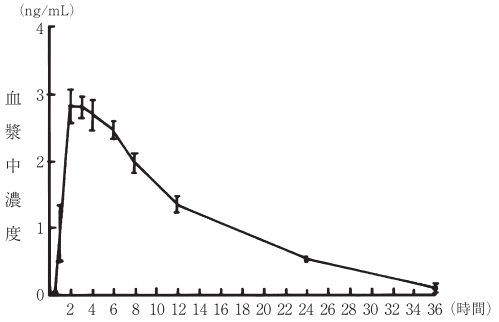
14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人にマジンドール2mgを1回経口投与[注)]し、マジンドール未変化体の血漿中濃度を検討した。最高血漿中濃度は投与2時間後に得られ、その値は約2.81ng/mLであった。また、血漿中半減期は約9時間であった。



健康成人にマジンドール2mgを経口投与[注]後の平均血漿中濃度の推移（n=12、mean±S.E.）

16.5 排泄

健康成人にマジンドール2mgを1回経口投与[注]し、マジンドール未変化体の尿中排泄量を検討した。尿中排泄は投与後72時間でほぼ終了し、未変化体の総排泄量は投与量の約4.5%であった。

注）本剤の用法及び用量は、通常、1日1回0.5mgで、1日最高投与量は1.5mgである。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

二重盲検比較試験を含む本剤の臨床試験成績の概要は次のとおりである。高度肥満症患者（BMIが35以上）44例中における本剤の臨床効果判定は、食欲抑制効果及び体重減少効果等を調査して行った。全般改善度は中等度改善以上で43.2%（19/44例）、軽度改善以上で75.0%（33/44例）であった。また、プラセボを対照とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が確認された[1)~8)]。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、主として視床下部にある食欲中枢に作用し、摂食行動を抑制する。マジンドールは摂食調節中枢であるVMH及び視床下部外側野（LHA）への直接作用[9) 10)]及び神経終末におけるモノアミン（ノルアドレナリン、ドパミン、セロトニン）の再吸収抑制[11)~13)]を介した機序により、摂取エネルギー抑制（摂食抑制、消化吸収抑制）[14)~19)]及び消費エネルギー促進（グルコース利用、熱産生促進）[20)~22)]をもたらし、更に肥満時にみられる代謝変動を改善[16) 17) 19)]することにより肥満症を是正するものと考えられる。

18.2 摂食行動に対する作用

1回及び1日摂餌量の減少、食事後食事間間隔の延長及び体重減少が認められる（ラット）[14) 15)]。また、肥満動物モデルである視床下部腹内側核（VMH）破壊ラットにおいて正常ラットに対して影響を及ぼさない用量で摂餌量及び体重減少が認められる[16) 17)]。

18.3 消化吸収に対する作用

唾液（イヌ）及び胃酸分泌（ラット）の抑制が認められる[18)]。また、肥満動物モデルであるgoldthioglucose（GTG）投与マウスにおいて増大した小腸の絨毛表面積縮小及び消化酵素（スクラーゼ、エステラーゼ）活性の低下が認められる[19)]。

18.4 グルコース利用促進

骨格筋等へのグルコースの取り込み促進が認められ、組織におけるグルコース利用の増加が示唆されている（ラット）[20)]。

18.5 熱産生促進

ラット及び肥満型糖尿病モデルであるYellow KKマウスにおいて褐色脂肪組織（BAT）のミトコンドリア蛋白含量及びBAT熱産生能の指標であるguanosine 5'-diphosphate（GDP）結合能の増加等、BATの活性化が示唆されている[21) 22)]。

18.6 肥満時の代謝変動に対する作用

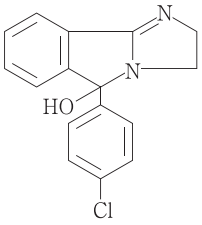
肥満時に認められる肝及び血中の脂質（コレステロール、中性脂肪、リン脂質、遊離脂肪酸等）、血中インスリン、脂肪組織重量、脂肪細胞容積等の増加を抑制する（VMH破壊ラット[16) 17)]、GTG投与マウス[19)]）。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：マジンドール（Mazindol）

化学名：(±)-5-(*p*-Chlorophenyl)-2,5-dihydro-3*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindol-5-ol

構造式：



分子式：$C_{16}H_{13}ClN_2O$

分子量：284.74

性　状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。酢酸（100）に溶けやすく、メタノール、エタノール（95）、クロロホルム又は*N*,*N*-ジメチルホルムアミドに溶けにくく、アセトン又はジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水又はヘキサンにはほとんど溶けない。

融　点：177～184℃（分解）

22．包装

100錠［10錠（PTP）×10］

23．主要文献

1）熊原雄一ほか：臨床評価．1985；13（2）：419-459
2）熊原雄一ほか：臨床評価．1985；13（2）：461-515
3）鬼原　彰：医学と薬学．1985；13（3）：607-615
4）阿部祐五ほか：臨牀と研究．1985；62（8）：2709-2716
5）井上修二：医学と薬学．1985；13（4）：837-845
6）谷口　中ほか：医学と薬学．1985；13（5）：1209-1213
7）藤岡滋典ほか：基礎と臨床．1985；19（9）：4767-4773
8）生山祥一郎ほか：Prog.Med．1985；5（4）：1242-1252
9）Minami,T.et al.：Brain Res.Bull．1985；15（1）：29-31
10）Sikdar,S.K.et al.：Brain Res.Bull．1985；15（1）：33-38
11）Engstrom,R.G,et al.：Arch.Int.Pharmacodyn．1975；214（2）：308-321
12）Heikkila,R.E.：Life Sci．1981；28（17）：1867-1873
13）Shimizu,N.et al.：Physiol.Behav．1991；49（1）：131-134
14）永井克也ほか：日薬理誌．1984；83（2）：133-145
15）藤本一眞ほか：日薬理誌．1984；83（5）：425-432
16）井上修二ほか：日薬理誌．1984；83（5）：441-449
17）宇佐美勝ほか：日薬理誌．1985；85（4）：297-303
18）白石武昌：日薬理誌．1984；83（2）：159-172
19）大南宏治ほか：日薬理誌．1984；83（2）：123-132
20）Nagai,K.et al.：Eur.J.Pharmacol．1994；260（1）：29-37
21）Wyllie,M.G.et al.：Int.J.Obes．1984；8（Suppl.1）：85-92
22）吉田俊秀ほか：第15回日本肥満学会記録．1994；111-113

24．文献請求先及び問い合わせ先

富士フイルム富山化学株式会社　製品情報センター
電話番号　0120-502-620
〒104-0031　東京都中央区京橋2-14-1　兼松ビル

25．保険給付上の注意

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、投薬期間は1回14日間分を限度とされている。

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

FUJIFILM　富士フイルム富山化学株式会社
〒104-0031　東京都中央区京橋2-14-1　兼松ビル

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

1.8　添付文書（案）

日本イーライリリー株式会社

目次

1.8　添付文書（案）..... 1
1.8.1　添付文書（案）..... 1
1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠..... 10
1.8.2.1　効能又は効果（案）..... 10
1.8.2.2　設定根拠..... 10
1.8.3　用法及び用量（案）並びにその設定根拠..... 10
1.8.3.1　用法及び用量（案）..... 10
1.8.3.2　設定根拠..... 10
1.8.3.2.1　用法及び用量（案）の設定根拠..... 10
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠..... 12

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

ゼップバウンド皮下注 2.5mg アテオス、同 5mg アテオス、同 7.5mg アテオス、同 10mg アテオス、同 12.5mg アテオス及び同 15mg アテオスの添付文書（案）を以下に示す。

**202X 年 XX 月改訂（第 X 版、効能変更）
*2025 年 12 月改訂（第 4 版）

日本標準商品分類番号
87 2499

肥満症治療剤　持続性 GIP/GLP-1 受容体作動薬
チルゼパチド注射液

貯　　法:2～8℃で保存
有効期間:24 ヵ月

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®

Zepbound® Subcutaneous Injection ATEOS®

最適使用推進ガイドライン対象品目

劇薬
処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	2.5mg	5mg	7.5mg	10mg	12.5mg	15mg
承認番号	30600AMX00288	30600AMX00289	30600AMX00290	30600AMX00291	30600AMX00292	30600AMX00293
販売開始	2025 年 4 月					

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者［インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。］
2.3 2 型糖尿病を有する患者における重症感染症、手術等の緊急の場合［インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。］

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ゼップバウンド皮下注 2.5mg アテオス	1 キット中チルゼパチド 2.5mg	リン酸水素二ナトリウム七水和物 0.7mg 塩化ナトリウム 4.1mg 塩酸 適量 水酸化ナトリウム 適量
ゼップバウンド皮下注 5mg アテオス	1 キット中チルゼパチド 5mg	
ゼップバウンド皮下注 7.5mg アテオス	1 キット中チルゼパチド 7.5mg	
ゼップバウンド皮下注 10mg アテオス	1 キット中チルゼパチド 10mg	
ゼップバウンド皮下注 12.5mg アテオス	1 キット中チルゼパチド 12.5mg	
ゼップバウンド皮下注 15mg アテオス	1 キット中チルゼパチド 15mg	

3.2 製剤の性状

販売名	形態	性状・剤形	pH	浸透圧比（生理食塩液に対する比）
ゼップバウンド皮下注 2.5mg アテオス	固定注射針付きシリンジを注入器にセットしたコンビネーション製品（キット製品）	無色～微黄色～微褐色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液（注射剤）	6.5～7.5	約 1
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				

**4. 効能又は効果
肥満症
ただし、高血圧、脂質異常症又は耐糖能障害（2 型糖尿病、耐糖能異常等）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 27kg/m² 以上であり、2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する
・BMI が 35kg/m² 以上

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤の適用にあたっては、あらかじめ肥満症治療の基本である食事療法・運動療法を行っても、十分な効果が得られない場合で、薬物治療の対象として適切と判断された患者のみを対象とすること。肥満に関連する健康障害は、臨床試験に組み入れられた患者背景を参考に判断すること。［17.1.1 参照］
**5.2 耐糖能異常等を有するものの、高血圧及び脂質異常症のいずれも有さない患者に対して本剤を投与する場合には、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において対象とされた患者背景並びに本剤の有効性及び安全性について十分理解した上で、本疾患の診断及び治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで使用すること。その際には、以下の①～③のうち 2 つ以上に該当又は糖尿病型に該当することを確認した上で、かつ最新の診療ガイドライン等も参考に、糖代謝関連検査等から 2 型糖尿病の発症リスクが高いと考えられる患者に対して適用すること。［17.1.2 参照］
①空腹時血糖値が 100～125mg/dL
②75g 経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）における 2 時間値が 140～199mg/dL
③HbA1c が 5.7%～6.4%

6. 用法及び用量
通常、成人には、チルゼパチドとして週 1 回 2.5mg から開始し、4 週間の間隔で 2.5mg ずつ増量し、週 1 回 10mg を皮下注射する。
なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週 1 回 5mg まで減量、又は 4 週間以上の間隔で 2.5mg ずつ週 1 回 15mg まで増量できる。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤の用量調節に際しては、以下の点に留意すること。
・胃腸障害等の発現により忍容性が得られない患者では減量又は漸増の延期を考慮すること。
・患者の体重減少の程度や本剤に対する忍容性に応じて、週 1 回 5mg で治療を継続することも考慮すること。［17.1.2 参照］
7.2 本剤は週 1 回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。
7.3 投与を忘れた場合は、次回投与までの期間が 3 日間（72 時間）以上であれば、気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。次回投与までの期間が 3 日間（72 時間）未満であれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与

すること。なお、週 1 回投与の曜日を変更する必要がある場合は、前回投与から少なくとも 3 日間（72 時間）以上間隔を空けること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与中は食事療法・運動療法を継続すること。定期的に体重、血糖、血圧、脂質等を確認し、本剤を3～4ヵ月間投与しても改善傾向が認められない場合には、本剤の投与を中止すること。本剤を3～4ヵ月間投与して改善傾向が認められた場合、その後も定期的に体重、血糖、血圧、脂質等を確認して患者の状態を十分に観察し、効果が不十分な場合には本剤の投与中止を検討すること。

8.2 本剤は持続性製剤であり、本剤中止後も効果が持続する可能性があるため、血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。［16.1 参照］

8.3 急性膵炎が発現することがあるので、急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。［9.1.2、11.1.2 参照］

8.4 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、慎重に対応すること。［9.1.2、11.1.2 参照］

8.5 下痢、嘔吐から脱水を続発し、急性腎障害に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。

8.6 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。［15.2 参照］

8.7 胆石症、胆嚢炎、胆管炎又は胆汁うっ滞性黄疸が発現するおそれがあるので、腹痛等の腹部症状がみられた場合には、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、適切に対応すること。［11.1.3 参照］

8.8 血圧低下がみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

8.9 本剤の自己注射にあたっては、患者に十分な教育訓練を実施した後、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもと実施すること。また、器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

8.10 本剤は血糖降下作用を有するが、インスリンの代替薬ではない。2 型糖尿病を有する患者に対する本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。インスリン依存状態の患者で、インスリンから GLP-1 受容体作動薬に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。

8.11 本剤の使用にあたっては、患者に対し、低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。［9.1.3、11.1.1 参照］

8.12 低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。［11.1.1 参照］

8.13 急激な血糖コントロールの改善に伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪があらわれることがあるので、注意すること。［9.1.4 参照］

8.14 本剤はチルゼパチドを含有しているため、マンジャロ等他のチルゼパチド含有製剤あるいはその他の GLP-1 受容体作動薬等の GLP-1 受容体に対するアゴニスト作用を有する薬剤と併用しないこと。

8.15 本剤と DPP-4 阻害剤はいずれも GLP-1 受容体及び GIP 受容体を介した血糖降下作用を有している。2 型糖尿病を有する患者において両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者

胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。

9.1.2 膵炎の既往歴のある患者

［8.3、8.4、11.1.2 参照］

9.1.3 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態

・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
・激しい筋肉運動
・過度のアルコール摂取

［8.11、11.1.1 参照］

9.1.4 増殖糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、急性期治療を要する非増殖糖尿病網膜症を合併する患者又はこれらの既往歴のある患者

［8.13 参照］

9.1.5 腹部手術の既往又はイレウスの既往のある患者

腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。［11.1.5 参照］

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないこと。

生殖発生毒性試験において、妊娠ラットに本剤を投与した場合、臨床最大用量でヒトに投与したときの本剤の曝露量を下回る用量（臨床最大用量での C_{max} 比較において 0.64 倍、AUC 比較において 0.22 倍）で、胎児毒性（骨格奇形、内臓奇形等）が認められた。これらの所見は母動物の摂餌量の低値及び体重の低値を伴うものであった[1)]。［9.4 参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することがある。本剤投与によるヒトの哺乳中の児への影響は不明である。［16.3.2 参照］

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者背景を参考にすること。［17.1.1 参照］

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 インスリン製剤 SGLT2阻害剤等 ［11.1.1 参照］	低血糖の発現に注意すること。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合、低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。
経口避妊薬 ［16.7参照］	特に投与開始初期又は漸増後初期では併用する経口避妊薬の効果を減弱させるおそれがある。	本剤の胃内容物排出遅延作用による。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	GLP-1受容体作動薬との併用によりワルファリンのt_{max}が遅延したとの報告があり、エキセナチドで出血を伴うINR増加が報告されている。	本剤の胃内容物排出遅延作用による。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖（頻度不明）

低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、視覚異常等）があらわれることがある。また、2 型糖尿病患者においてインスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用時に重篤な低血糖症状があらわれ意識消失を来す例も報告されている。
低血糖症状が認められた場合は、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。［8.11、8.12、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.3 参照］

11.1.2 急性膵炎（0.1%未満）
嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等の異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合は、再投与は行わないこと。［8.3、8.4、9.1.2 参照］

11.1.3 胆嚢炎（頻度不明）、**胆管炎**（0.1%未満）、**胆汁うっ滞性黄疸**（頻度不明）
［8.7 参照］

11.1.4 アナフィラキシー、血管性浮腫（いずれも頻度不明）

11.1.5 イレウス（頻度不明）
腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［9.1.5 参照］

11.2 その他の副作用

副作用分類	5%以上	1～5%未満	1%未満
循環器			心拍数増加[注)]、低血圧、血圧低下
消化器	悪心、嘔吐、下痢、便秘、腹痛、消化不良、食欲減退	腹部膨満、胃食道逆流性疾患、おくび、鼓腸	
肝胆道			胆石症
眼			糖尿病網膜症
注射部位	注射部位反応（紅斑、そう痒感、疼痛、腫脹等）		
免疫系			過敏症（湿疹、発疹、そう痒性皮疹等）
精神神経系			味覚不全、異常感覚
臨床検査			膵アミラーゼ増加、リパーゼ増加、体重減少
その他		疲労、浮動性めまい、脱毛症	

注）心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意
注入器の破損又は異常がないこと、薬液の変色や浮遊物がないことを確認すること。

14.2 薬剤投与時の注意
皮下注射は、腹部、大腿部又は上腕部に行う。同じ部位の中で注射する場合、毎回注射する場所を変更すること。静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報
国内外の第 III 相試験 5 試験（3704 例）において、抗薬物抗体が評価可能な 3596 例のうち、抗チルゼパチド抗体が 65.5%（2357 例）に発現した。また、交差抗体及び中和抗体が評価可能な 3573 例のうち、内因性 GIP 又は GLP-1 に対する交差抗体はそれぞれ 42.8%（1531 例）及び 18.7%（668 例）に、内因性 GIP 又は GLP-1 に対する中和抗体はそれぞれ 0.8%（28 例）及び 0.1%（3 例）に、チルゼパチドの GIP 受容体又は GLP-1 受容体の活性化に対する中和抗体はそれぞれ 2.4%（85 例）及び 2.2%（78 例）に発現した。

15.2 非臨床試験に基づく情報
雌雄ラットを用いた 2 年間がん原性試験において、本剤を 0.15、0.50 及び 1.5mg/kg の用量（それぞれ臨床最大用量をヒトに皮下投与した際の AUC の 0.11、0.31 及び 0.88 倍の AUC をもたらす用量）で週 2 回皮下投与したところ、対照群と比較して、甲状腺 C 細胞腫瘍（腺腫及び癌）の発生頻度の増加がすべての用量でみられた。rasH2 トランスジェニックマウスを用いた 6 ヵ月間がん原性試験において、本剤を 1、3 及び 10mg/kg の用量で週 2 回皮下投与したところ、甲状腺 C 細胞の過形成あるいは腫瘍の発生頻度に増加は認められなかった [1)]。甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する本剤の安全性は確立していない。［8.6 参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度
日本人 2 型糖尿病患者 29 例に本剤 5mg、10mg 又は 15mg を週 1 回皮下投与（いずれの用量においても週 1 回 2.5mg で投与を開始し、以後 4 週間ごとに 2.5mg ずつ増量）したとき、32 週目投与後の薬物動態を評価した。本剤 32 週目投与後の t_{max} の中央値は約 24 時間、半減期（$t_{1/2}$）は約 5～6 日であり、C_{max} 及び $AUC_{(0-168hr)}$ の幾何平均値は概ね用量比例的に増加した。［8.2 参照］
薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す [2)]。

表 1）血漿中チルゼパチドの薬物動態パラメータ

投与量（例数）	t_{max} (hr)[a)]	$t_{1/2}$ (hr)[b)]	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-168hr)}$ (ng・hr/mL)	CL/F (L/hr)	V_z/F (L)
5mg (N=7)	24.63 (8.00-48.00)	146 (121-269)[c)]	835 (23)	94800 (16)[d)]	0.0528 (16)[d)]	11.1 (51)[c)]
10mg (N=10)	23.57 (8.00-72.00)	121 (104-156)[d)]	1730 (46)	197000 (36)	0.0507 (36)	9.47 (48)[d)]
15mg (N=9)	24.08 (8.00-47.50)	122 (103-148)[d)]	2370 (21)	288000 (21)	0.0502 (22)[e)]	9.43 (19)[d)]

CL/F:見かけのクリアランス、V_z/F:見かけの分布容積
幾何平均値（幾何変動係数%）
a）中央値（範囲）
b）幾何平均値（範囲）
c）N=5
d）N=6
e）N=7

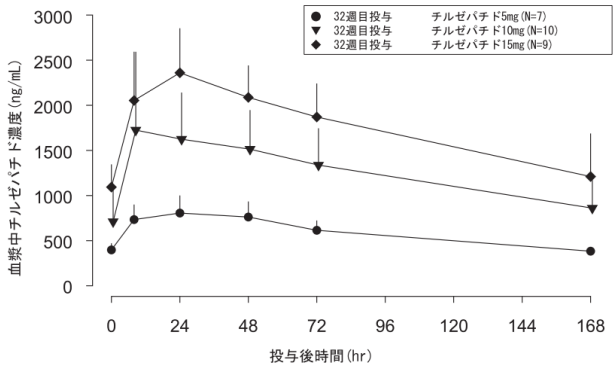


図 1）日本人 2 型糖尿病患者の血漿中チルゼパチド濃度（算術平均値+標準偏差）

第 III 相国内試験（I8F-JE-GPHZ 試験）より得られた 149 例を対象とした母集団薬物動態解析の結果、日本人肥満症患者の定常状態での薬物動態パラメータの推定値は表 2 のとおりであった [3)]。
表 2）血漿中チルゼパチドの薬物動態パラメータの推定値

投与量（例数）	体重 (kg)[a)]	C_{max} (ng/mL)[b)]	$AUC_{(0-168hr)}$ (ng・hr/mL)[b)]
10mg (N=72)	92 (15)	1540 (17)	190000 (18)
15mg (N=77)	92 (15)	2310 (14)	288000 (17)

a）算術平均値（標準偏差）
b）幾何平均値（幾何変動係数%）

16.2 吸収
健康成人 54 例に 3 つの異なる投与部位（腹部、上腕部及び大腿部）に本剤 5mg を単回皮下投与したとき、腹部投与に対する上腕部及び大腿部投与での $AUC_{(0-\infty)}$ の最小二乗幾何平均値の比［90%信頼区間］は、0.99［0.97,1.01］及び 0.95［0.94,0.97］であった [4)]（外国人データ）。健康成人 20 例に本剤 5mg を単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの推定値は 80%であった [5)]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合

本剤は主に血漿アルブミンと強く結合（結合率:99.06%）する[6]。

16.3.2 乳汁中への移行

授乳中の健康な女性 11 例に本剤 5mg を単回皮下投与したとき、3 例で乳汁中にチルゼパチドが検出され、乳汁中濃度範囲は 4.6～7.2ng/mL であった。［9.6 参照］

16.4 代謝

本剤の代謝経路は、一般的なタンパク質の異化経路によるペプチド骨格の分解、C20 脂肪酸部分のβ酸化及びアミド加水分解である。

16.5 排泄

本剤は代謝され主に尿中及び糞便中に排泄される。未変化体は尿中及び糞便中には認められなかった[7]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能正常被験者（eGFR≧90mL/min/1.73m^2）14 例、軽度腎機能障害患者（eGFR:60～89mL/min/1.73m^2）8 例、中等度腎機能障害患者（eGFR:30～59mL/min/1.73m^2）8 例、重度腎機能障害患者（eGFR＜30mL/min/1.73m^2）7 例及び末期腎疾患患者（3 ヵ月以上血液透析を受けている）8 例に本剤 5mg を単回皮下投与した試験において、腎機能正常被験者に対する軽度、中等度、重度腎機能障害患者及び末期腎疾患患者の本剤の $AUC_{(0-\infty)}$ の最小二乗幾何平均値の比［90%信頼区間］は、それぞれ 1.05［0.86,1.27］、1.29［1.07,1.56］、1.03［0.84,1.27］及び 1.16［0.96,1.40］であった。また、C_{max} の最小二乗幾何平均値の比［90%信頼区間］は、それぞれ 1.04［0.84,1.30］、1.09［0.87,1.36］、1.23［0.97,1.56］及び 1.02［0.82,1.27］であった[8]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能正常被験者 13 例、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）6 例、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）6 例、重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）7 例に本剤 5mg を単回皮下投与した試験において、肝機能正常被験者に対する軽度、中等度及び重度肝機能障害患者の本剤の $AUC_{(0-\infty)}$ の最小二乗幾何平均値の比［90%信頼区間］は、それぞれ 1.08［0.88,1.32］、0.96［0.79,1.17］及び 0.85［0.70,1.04］であった。また、C_{max} の最小二乗幾何平均値の比［90%信頼区間］は、それぞれ 0.92［0.73,1.16］、1.00［0.80,1.25］及び 0.97［0.78,1.21］であった[9]（外国人データ）。

16.6.3 高齢者

第 III 相国際共同試験（I8F-MC-GPHK 試験）より得られた 1864 例（65 歳以上:114 例、65 歳未満:1750 例）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、年齢はチルゼパチドの見かけのクリアランス及び見かけの分布容積の有意な共変量ではなかった[10]。

16.7 薬物相互作用

本剤と経口避妊薬又はアセトアミノフェンを併用した薬物相互作用試験の結果を表 3 に示す[11),12)]（外国人データ）。［10.2 参照］

表 3）本剤と経口避妊薬又はアセトアミノフェンを併用した薬物相互作用試験の結果

併用薬	本剤投与量	本剤投与	例数	併用薬に対する影響		
				C_{max}比［90%信頼区間］	AUC比［90%信頼区間］	t_{max}差(hr)［90%信頼区間］
健康成人女性に本剤を単回投与						
経口避妊薬[a)]						
ノルエルゲストロミン[b)]	5mg	単回	25/25	0.45［0.40,0.51］	0.78［0.71,0.84］	4.50［1.50,5.00］
エチニルエストラジオール			24/24	0.41［0.36,0.47］	0.79[c)]［0.73,0.85］	4.23［1.50,6.50］
2型糖尿病を有するBMIが27kg/m^{2}以上の患者に本剤を週1回反復投与						
アセトアミノフェン1g[d)]	5mg	1回目	18/18	0.44［0.36,0.53］	0.88［0.77,1.00］	0.25［0.00,2.28］
	15mg[e)]	6回目	15/18	0.57［0.47,0.70］	1.08［0.94,1.25］	0.50［0.25,1.25］
BMIが27kg/m^{2}以上の患者(糖尿病患者を除く)に本剤を週1回反復投与						
アセトアミノフェン1g[d)]	5mg	1回目	18/18	0.45［0.38,0.55］	0.89［0.78,1.01］	1.50［0.25,2.50］
	15mg[e)]	6回目	15/18	0.80［0.66,0.98］	1.23［1.07,1.42］	0.50［0.00,1.00］

例数:本剤併用投与時/本剤非投与時

AUC:経口避妊薬は $AUC_{(0-\tau)}$、アセトアミノフェンは $AUC_{(0-last)}$

C_{max} 比及び AUC 比:プラセボ群に対する本剤群の最小二乗幾何平均値の比

t_{max} 差:プラセボ群に対する本剤群の中央値の差

a）ノルゲスチメート 0.25mg（国内未承認）、エチニルエストラジオール 0.035mg

b）ノルゲスチメートの活性代謝物

c）例数:21/21

d）アセトアミノフェンは、本剤初回投与 24 時間後及び本剤 6 回目投与 24 時間後に投与された

e）本剤 5、5、10、10、10、15mg の順に週 1 回投与

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 プラセボ対照二重盲検比較試験（第 III 相国内試験:I8F-JE-GPHZ 試験、jRCT2031210044）

BMI が 27kg/m^2 以上で 2 つ以上の肥満に関連する健康障害[注 1)]を有する又は BMI が 35kg/m^2 以上で 1 つ以上の肥満に関連する健康障害[注 1)]を有する肥満症患者 225 例[注 2),注 3)]を対象に、二重盲検下で本剤 10mg、15mg 又はプラセボを週 1 回、72 週間皮下投与した（本剤 10mg 群:73 例、本剤 15mg 群:77 例、プラセボ群:75 例）。なお、糖尿病患者は除外された。本剤は、いずれの用量においても週 1 回 2.5mg で投与を開始し、以後 4 週間ごとに 2.5mg ずつ増量した。試験期間中、被験者は食事のカロリー制限及び身体活動の増加を併せて行った。

注 1）組み入れ基準では、耐糖能異常（空腹時血糖 110～125mg/dL 又は OGTT の血糖 2 時間値 140～199mg/dL）、高トリグリセリド血症（空腹時トリグリセリド 150mg/dL 以上）又は非アルコール性脂肪性肝疾患（肝臓脂肪含有率 5%以上）とした。

注 2）組み入れられた被験者において、肥満症診療ガイドラインで定義された肥満症の診断に必須の 11 の疾患を有する症例の割合は次のとおりであった。（1）耐糖能障害（2 型糖尿病・耐糖能異常等）:65.8%（耐糖能異常のみ）、（2）脂質異常症:89.3%、（3）高血圧:53.3%、（4）高尿酸血症・痛風:35.6%、（5）冠動脈疾患:2.2%、（6）脳梗塞:0%、（7）非アルコール性脂肪性肝疾患:98.2%、（8）月経異常・不妊:2.2%、（9）閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群:8.9%、（10）運動器疾患:8.0%、（11）肥満関連腎臓病:4.0%

注 3）組み入れられた被験者において、65 歳以上の症例の割合はプラセボ群で 13.3%（10/75 例）、本剤 10mg 群で 6.8%（5/73 例）、本剤 15mg 群で 9.1%（7/77 例）であり、75 歳以上の症例の割合は本剤 10mg 群で 1.4%（1/73 例）であった。

主要評価項目（co-primary endpoints）であるベースラインから投与 72 週時までの体重変化率及び投与 72 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合のいずれについても、本剤 10mg 及び本剤 15mg のプラセボに対する優越性が検証された（$p<0.001$）[13)]。

表 1）ベースラインから投与 72 週時までの体重変化率及び投与 72 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合

	本剤 10mg 群（73 例）	本剤 15mg 群（77 例）	プラセボ群（75 例）
ベースラインの体重(kg)	92.5±15.15（71 例）	91.9±14.84（76 例）	92.0±15.25（75 例）
投与 72 週時の体重(kg)	76.3±16.07（59 例）	71.9±14.70（65 例）	90.5±16.01（66 例）
投与 72 週時の体重変化率(%)	-18.4±7.61（59 例）	-22.6±8.90（65 例）	-1.8±4.94（66 例）
プラセボ群との群間差[a)]［95%信頼区間］	-16.1[c)]［-18.7,-13.5］	-21.1[c)]［-23.6,-18.5］	-
5%以上体重減少達成割合(%)	94.9（56/59）	96.9（63/65）	21.2（14/66）
プラセボ群とのオッズ比[b)]［95%信頼区間］	119.65[c)]［29.06,492.67］	153.57[c)]［36.03,654.53］	-

平均値±標準偏差（評価例数）又は割合%（該当例数/評価例数）、群間差は最小二乗平均の差［95%信頼区間］、-:該当なし

a）投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの体重、スクリーニング時の耐糖能異常の有無、スクリーニング時の高トリグリセリド血症の有無、スクリーニング時の非アルコール性脂肪性肝疾患の有無及び性別を説明変数とし、被験者内誤差に無構造を仮定した mixed-effects model for repeated measures（MMRM）により算出。

b）a）の MMRM により算出された体重変化率の予測値を用いて欠測値を補完後、投与群、ベースラインの体重、スクリーニング時の耐糖能異常の有無、スクリーニング時の高トリグリセリド血症の有無、スクリーニング時の非アルコール性脂肪性肝疾患の有無及び性別を説明変数とする Firth 補正を用いたロジスティック回帰により算出。

c）本剤 10mg 群とプラセボ群の比較及び本剤 15mg 群とプラセボ群の比較にそれぞれ両側有意水準 2.5%が用いられた。

主な副次評価項目の結果を下表に示す。

表 2）投与 72 週時に 10%、15%又は 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合

	本剤 10mg 群（73 例）	本剤 15mg 群（77 例）	プラセボ群（75 例）
10%以上	88.1(52/59)	92.3(60/65)	4.6(3/66)
15%以上	67.8(40/59)	83.1(54/65)	1.5(1/66)
20%以上	44.1(26/59)	66.2(43/65)	0.0(0/66)

割合%（該当例数/評価例数）

表 3）血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目

		本剤 10mg 群 (73 例)	本剤 15mg 群 (77 例)	プラセボ群 (75 例)
HbA1c(%)	ベースライン	5.65±0.34 (70 例)	5.67±0.35 (75 例)	5.66±0.32 (74 例)
	投与 72 週時の変化量	-0.54±0.35 (59 例)	-0.61±0.29 (65 例)	0.01±0.27 (66 例)
空腹時血糖(mg/dL)	ベースライン	96.13±9.14 (66 例)	97.55±10.94 (73 例)	97.20±9.85 (72 例)
	投与 72 週時の変化量	-11.36±9.16 (59 例)	-9.84±10.27 (65 例)	3.08±11.40 (66 例)
収縮期血圧(mmHg)	ベースライン	125.4±12.99 (71 例)	125.5±11.97 (76 例)	125.0±12.95 (75 例)
	投与 72 週時の変化量	-11.4±13.37 (59 例)	-12.1±13.04 (65 例)	1.7±9.08 (66 例)
拡張期血圧(mmHg)	ベースライン	79.3±9.05 (71 例)	79.7±8.28 (76 例)	80.0±9.65 (75 例)
	投与 72 週時の変化量	-6.2±10.35 (59 例)	-6.3±8.80 (65 例)	0.3±8.25 (66 例)
総コレステロール(mg/dL)	ベースライン	210.1±38.40 (66 例)	213.7±35.82 (73 例)	212.5±36.48 (72 例)
	投与 72 週時の変化率(%)	-8.40±14.27 (59 例)	-11.95±13.54 (65 例)	0.07±10.44 (66 例)
LDL コレステロール(mg/dL)	ベースライン	132.1±33.92 (66 例)	133.7±31.14 (73 例)	132.8±31.55 (72 例)
	投与 72 週時の変化率(%)	-8.6±26.52 (59 例)	-13.3±19.14 (65 例)	1.8±15.05 (66 例)
HDL コレステロール(mg/dL)	ベースライン	49.8±12.05 (66 例)	49.3±10.42 (73 例)	50.9±11.47 (72 例)
	投与 72 週時の変化率(%)	15.4±17.77 (59 例)	17.5±21.55 (65 例)	3.7±12.34 (66 例)
空腹時トリグリセリド(mg/dL)	ベースライン	180.9±89.16 (66 例)	191.4±91.88 (73 例)	179.4±90.71 (72 例)
	投与 72 週時の変化率(%)	-33.1±29.43 (59 例)	-42.4±23.73 (65 例)	-3.7±34.40 (66 例)

平均値±標準偏差（評価例数）

副作用発現割合は、本剤 10mg 群で 56.2%（41/73 例）、本剤 15mg 群で 63.6%（49/77 例）及びプラセボ群で 10.7%（8/75 例）であった。主な副作用は本剤 10mg 群では悪心 13.7%（10/73 例）、便秘 13.7%（10/73 例）及び食欲減退 12.3%（9/73 例）、本剤 15mg 群では便秘 23.4%（18/77 例）及び悪心 22.1%（17/77 例）であった。なお、プラセボ群における便秘、食欲減退及び悪心の発現割合は、それぞれ 2.7%（2/75 例）、1.3%（1/75 例）及び 0%（0/75 例）であった。
血糖値 54mg/dL 未満の低血糖は、本剤 10mg 群で 5.5%（4/73 例）、本剤 15mg 群で 9.1%（7/77 例）及びプラセボ群で 1.3%（1/75 例）認められ、重症低血糖は認められなかった。［5.1、9.8、11.1.1 参照］

17.1.2 プラセボ対照二重盲検比較試験（第 III 相国際共同試験：I8F-MC-GPHK 試験、jRCT2080224976）

(1) 投与 72 週時（主要評価時）

BMI が 27kg/m² 以上で高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群若しくは心血管疾患のいずれかを有する被験者又は BMI が 30kg/m² 以上の被験者 2517 例を対象に、二重盲検下で本剤 5mg、10mg、15mg 又はプラセボを週 1 回、72 週間皮下投与した（本剤 5mg 群：624 例（日本人：24 例）、本剤 10mg 群：628 例（日本人：22 例）、本剤 15mg 群：628 例（日本人：29 例）、プラセボ群：637 例（日本人：27 例））。なお、糖尿病患者は除外された。本剤は、いずれの用量においても週 1 回 2.5mg で投与を開始し、以後 4 週間ごとに 2.5mg ずつ増量した。試験期間中、被験者は食事のカロリー制限及び身体活動の増加を併せて行った。
主要評価項目（co-primary endpoints）であるベースラインから投与 72 週時までの体重変化率及び投与 72 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合のいずれについても、本剤 10mg 及び本剤 15mg のプラセボに対する優越性が検証された（$p<0.001$）[14]。

表 4）ベースラインから投与 72 週時までの体重変化率及び投与 72 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合

	本剤 5mg 群 (624 例)	本剤 10mg 群 (628 例)	本剤 15mg 群 (628 例)	プラセボ群 (637 例)
ベースラインの体重(kg)	103.2± 20.68 (617 例)	106.2± 23.29 (621 例)	105.6± 22.96 (623 例)	104.9± 21.45 (629 例)
投与 72 週時の体重(kg)	86.0± 20.58 (535 例)	83.2± 23.35 (526 例)	81.8± 21.87 (533 例)	101.5± 22.77 (466 例)
投与 72 週時の体重変化率(%)	-16.5± 9.13 (535 例)	-21.9± 10.16 (526 例)	-22.9± 10.16 (533 例)	-3.3± 6.96 (466 例)
プラセボ群との群間差 a) ［95%信頼区間］	-13.5 ［-14.6,-12.4］	-18.9 c) ［-20.0,-17.8］	-20.1 c) ［-21.2,-18.9］	-
5%以上体重減少達成割合(%)	90.3 (483/535)	96.4 (507/526)	96.3 (513/533)	34.1 (159/466)
プラセボ群とのオッズ比 b) ［95%信頼区間］	23.41 ［17.00,32.23］	74.84 c) ［47.39,118.17］	74.08 c) ［46.97,116.82］	-

平均値±標準偏差（評価例数）又は割合%（該当例数/評価例数）、群間差は最小二乗平均の差［95%信頼区間］、-:該当なし
a）投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの体重、無作為化時の前糖尿病状態の有無、地域及び性別を説明変数とし、被験者内誤差に無構造を仮定した MMRM により算出。
b）a）の MMRM により算出された体重変化率の予測値を用いて欠測値を補完後、投与群、ベースラインの体重、無作為化時の前糖尿病状態の有無、地域及び性別を説明変数とする Firth 補正を用いたロジスティック回帰により算出。
c）本剤 10mg 群とプラセボ群の比較及び本剤 15mg 群とプラセボ群の比較にそれぞれ両側有意水準 2.5%が用いられた。

主な副次評価項目の結果を下表に示す。
表 5）投与 72 週時に 10%、15%、20%又は 25%以上の体重減少を達成した被験者の割合

	本剤 5mg 群 (624 例)	本剤 10mg 群 (628 例)	本剤 15mg 群 (628 例)	プラセボ群 (637 例)
10%以上	75.0 (401/535)	86.1 (453/526)	90.2 (481/533)	17.4 (81/466)
15%以上	53.5 (286/535)	74.3 (391/526)	78.2 (417/533)	7.3 (34/466)
20%以上	34.0 (182/535)	56.8 (299/526)	64.0 (341/533)	1.5 (7/466)
25%以上	17.8 (95/535)	36.9 (194/526)	41.3 (220/533)	0.4 (2/466)

割合%（該当例数/評価例数）

表 6）血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目

		本剤 5mg 群 (624 例)	本剤 10mg 群 (628 例)	本剤 15mg 群 (628 例)	プラセボ群 (637 例)
HbA1c(%)	ベースライン	5.56± 0.36 (602 例)	5.55± 0.37 (600 例)	5.55± 0.41 (606 例)	5.57± 0.38 (606 例)
	投与 72 週時の変化量	-0.41± 0.30 (527 例)	-0.49± 0.32 (516 例)	-0.51± 0.36 (524 例)	-0.08± 0.30 (459 例)
空腹時血糖 (mg/dL)	ベースライン	95.34± 9.84 (603 例)	95.58± 10.77 (599 例)	95.18± 10.27 (606 例)	95.77± 9.57 (606 例)
	投与 72 週時の変化量	-7.70± 13.47 (524 例)	-9.98± 12.02 (517 例)	-10.40± 12.63 (521 例)	0.66± 13.50 (457 例)
収縮期血圧 (mmHg)	ベースライン	123.6± 12.52 (618 例)	123.8± 12.86 (621 例)	122.9± 12.91(623 例)	122.7± 12.60 (628 例)
	投与 72 週時の変化量	-7.5± 12.85 (535 例)	-9.1± 12.98 (526 例)	-8.0± 13.03 (533 例)	-1.1± 11.70 (466 例)
拡張期血圧 (mmHg)	ベースライン	79.2± 8.17 (618 例)	79.9± 8.32 (621 例)	79.3± 8.21 (623 例)	79.5± 7.91 (628 例)
	投与 72 週時の変化量	-5.2± 8.76 (535 例)	-6.0± 8.82 (526 例)	-4.7± 9.23 (533 例)	-1.2± 8.23 (466 例)
総コレステロール (mg/dL)	ベースライン	191.0± 40.03 (603 例)	194.4± 38.75 (599 例)	190.9± 37.88 (606 例)	190.0± 38.67 (606 例)
	投与 72 週時の変化率 (%)	-3.68± 16.31 (523 例)	-4.60± 17.05 (517 例)	-6.46± 15.96 (520 例)	0.52± 18.09 (458 例)
LDL コレステロール (mg/dL)	ベースライン	113.3± 32.30 (584 例)	116.3± 32.83 (574 例)	114.0± 32.66 (582 例)	113.2± 33.29 (573 例)
	投与 72 週時の変化率 (%)	-1.70± 26.60 (514 例)	-3.55± 26.37 (511 例)	-5.97± 24.89 (515 例)	3.05± 28.63 (456 例)
HDL コレステロール (mg/dL)	ベースライン	49.2± 13.14 (589 例)	48.9± 12.73 (577 例)	49.0± 12.62 (584 例)	48.0± 12.61 (576 例)
	投与 72 週時の変化率 (%)	8.68± 20.19 (518 例)	10.13± 20.77 (515 例)	9.96± 20.65 (519 例)	2.82± 17.42 (458 例)
空腹時トリグリセリド (mg/dL)	ベースライン	150.1± 151.96 (603 例)	144.0± 87.89 (599 例)	142.6± 82.01 (606 例)	146.4± 82.81 (606 例)
	投与 72 週時までの変化率(%)	-18.4± 34.76 (522 例)	-19.2± 38.52 (515 例)	-24.8± 37.73 (518 例)	0.5± 44.65 (457 例)

平均値±標準偏差（評価例数）

副作用発現割合は、本剤 5mg 群で 55.6%（347/624 例）、本剤 10mg 群で 62.3%（391/628 例）、本剤 15mg 群で 61.1%（384/628 例）及びプラセボ群で 30.5%（194/637 例）であった。主な副作用は本剤 5mg 群では悪心 21.0%（131/624 例）、下痢 15.4%（96/624 例）及び便秘 13.5%（84/624 例）、本剤 10mg 群では悪心 30.7%（193/628 例）、下痢 17.8%（112/628 例）、便秘 14.0%（88/628 例）、食欲減退 11.0%（69/628 例）及び嘔吐 10.0%（63/628 例）、本剤 15mg 群では悪心 28.5%（179/628 例）、下痢 19.1%（120/628 例）、嘔吐 10.7%（67/628 例）及び便秘 10.0%（63/628 例）であった。なお、プラセボ群における悪心、下痢、便秘、食欲減退及び嘔吐の発現割合は、それぞれ 8.0%（51/637 例）、5.7%（36/637 例）、4.1%（26/637 例）、3.0%（19/637 例）及び 0.8%（5/637 例）であった。
血糖値 54mg/dL 未満の低血糖（重症低血糖を含む）は、本剤 5mg 群で 1.4%（9/624 例）、本剤 10mg で 1.6%（10/628 例）、本剤 15mg 群で 1.6%（10/628 例）及びプラセボ群で 0.2%（1/637 例）認められ、そのうち重症低血糖は本剤 5mg 群の 1 例で認められた。

**(2) 投与 176 週時

第 III 相国際共同試験（I8F-MC-GPHK 試験）に無作為割り付けされた 2517 例の全体集団のうち、無作為化時に前糖尿病状態[注 4)]を有する被験者（前糖尿病状態の集団）1021 例には、主要評価期の 72 週間の投与後、さらに二重盲検下で主要評価期と同一の用量（本剤 5mg、10mg、15mg 又はプラセボ）を週 1 回、104 週間（計 176 週間）皮下投与した（本剤 5mg 群:245 例（日本人:12 例）、本剤 10mg 群:258 例（日本人:10 例）、本剤 15mg 群:252 例（日本人:16 例）又はプラセボ群:266 例（日本人:13 例））。試験期間中、被験者は食事のカロリー制限及び身体活動の増加を併せて行った。

注 4）前糖尿病状態の定義は、スクリーニング期（Visit 1:空腹時血糖値及び HbA1c、Visit 2:OGTT 0 分値及び 120 分値）に測定された空腹時血糖値、OGTT 0 分値及び 120 分値、並びに HbA1c のうち、少なくとも 2 回の検査で以下の基準を満たし、かつ 1 型及び 2 型糖尿病ではない場合とされた。
（1）空腹時血糖値、OGTT 0 分値:100～125mg/dL、（2）OGTT 120 分値:140～199mg/dL、（3）HbA1c:5.7%～6.4%

前糖尿病状態の集団における主な有効性の結果を以下に示す[15)]。

表 7）ベースラインから投与 176 週時までの体重の変化率

	本剤 5mg 群 (245 例)	本剤 10mg 群 (258 例)	本剤 15mg 群 (252 例)	プラセボ群 (266 例)
ベースラインの体重(kg)	104.8± 21.93 (243 例)	109.3± 23.88 (256 例)	108.5± 25.53 (248 例)	107.5± 22.30 (260 例)
投与 176 週時の体重(kg)	86.4± 21.13 (142 例)	87.1± 24.38 (163 例)	82.1± 23.42 (151 例)	100.9± 21.51 (111 例)
投与 176 週時の体重変化率(%)	-16.4± 9.16 (142 例)	-21.1± 11.33 (163 例)	-24.4± 11.27 (151 例)	-4.2± 8.36 (111 例)
プラセボ群との群間差[a)] [95%信頼区間]	-13.2 [-15.4, -11.1]	-17.7 [-19.8, -15.6]	-20.8 [-22.9, -18.6]	-

平均値±標準偏差（評価例数）、群間差は最小二乗平均の差［95%信頼区間］、－:該当なし

a）投与群、評価時点、国又は地域、性別、ベースラインの体重、投与群と評価時点の交互作用を説明変数とし、被験者内誤差に無構造を用いた MMRM により算出。

表 8）投与 176 週時に 5%、10%、15%、20%又は 25%以上の体重減少を達成した被験者の割合

	本剤 5mg 群 (245 例)	本剤 10mg 群 (258 例)	本剤 15mg 群 (252 例)	プラセボ群 (266 例)
5%以上	92.3 (131/142)	93.3 (152/163)	95.4 (144/151)	36.9 (41/111)
10%以上	76.1 (108/142)	84.0 (137/163)	92.1 (139/151)	17.1 (19/111)
15%以上	52.8 (75/142)	69.9 (114/163)	82.8 (125/151)	9.0 (10/111)
20%以上	33.1 (47/142)	54.6 (89/163)	68.9 (104/151)	5.4 (6/111)
25%以上	18.3 (26/142)	38.7 (63/163)	47.7 (72/151)	3.6 (4/111)

割合%（該当例数/評価例数）

表 9）2 型糖尿病の発症割合[a)]

評価項目	本剤群併合 (755 例)	プラセボ群 (266 例)
投与 176 週時点での 2 型糖尿病発症割合[b)]	1.2(9)	12.4(33)
投与 176 週間における 2 型糖尿病発症のプラセボ群に対するハザード比[c)] [95%信頼区間]	0.06[d)] [0.03, 0.13]	-

－:算出なし

a）無作為化後、以下のいずれか 1 つのイベントが確認された場合を糖尿病が発症したと定義した。
・徴候又は症状を伴う明確な高血糖が認められた場合（随時血糖値が 200mg/dL 以上）
・同一の来院に以下の①～③のいずれか 2 つが認められる、又は 1 つの異常値が認められ、その後確定される（①HbA1c が 6.5%以上、②空腹時血糖値又は OGTT 0 分値が 126mg/dL 以上、③OGTT 120 分値が 200mg/dL 以上）
・糖尿病治療薬の開始
b）割合%（該当例数）
c）国又は地域、性別、ベースラインの空腹時血糖を説明変数とする Cox 比例ハザードモデルにより算出。
d）p<0.0001。グラフィカルアプローチによる多重性調整を事前に規定し、上位及び並列するすべての仮説が棄却されたことによる有意水準の再分配に基づき、当該評価で有意水準の上限は両側 5%。

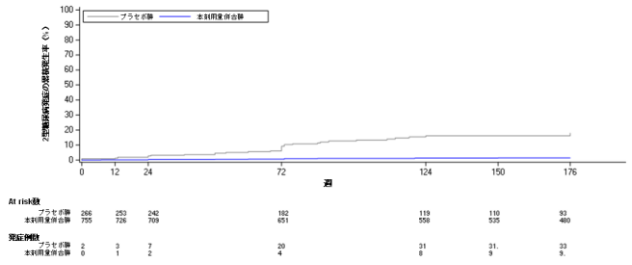


図 1）2 型糖尿病発症までの時間の Kaplan-Meier 曲線（本剤群併合及びプラセボ群）
2 型糖尿病発症までの時間（週）は、無作為化日から判定委員会により確認された糖尿病発症日までとする。イベントが発生しなかった治験参加者は打ち切りとする。発症例数は、0 週からの累積数である。

表 10）投与 176 週時点における正常血糖、前糖尿病状態、2 型糖尿病の治験参加者の割合

	本剤 5mg 群 (245 例)	本剤 10mg 群 (258 例)	本剤 15mg 群 (252 例)	プラセボ群 (266 例)
正常血糖 a)	91.8(225)	94.2(243)	97.2(245)	60.9(162)
前糖尿病状態 b)	6.5(16)	3.9(10)	2.8(7)	26.7(71)
2 型糖尿病	1.6(4)	1.9(5)	0.0(0)	12.4(33)

割合%（該当例数）
a) （1）空腹時血糖値又は OGTT 0 分値が 100mg/dL 未満、（2）OGTT 120 分値が 140mg/dL 未満、（3）HbA1c が 5.7%未満のうち少なくとも 2 つを満たす場合
b）注 4 と同様

副作用発現割合は、本剤 5mg 群で 55.5%（136/245 例）、本剤 10mg 群で 65.1%（168/258 例）、本剤 15mg 群で 63.1%（159/252 例）及びプラセボ群で 36.5%（97/266 例）であった。主な副作用は本剤 5mg 群では悪心 19.6%（48/245 例）、下痢 13.9%（34/245 例）、便秘 13.5%（33/245 例）及び食欲減退 10.2%（25/245 例）、本剤 10mg 群では悪心 29.5%（76/258 例）、下痢 23.3%（60/258 例）、便秘 15.9%（41/258 例）及び食欲減退 12.4%（32/258 例）、本剤 15mg 群では悪心 27.8%（70/252 例）、下痢 19.0%（48/252 例）、便秘 13.1%（33/252 例）、消化不良 11.9%（30/252 例）及び嘔吐 11.5%（29/252 例）であった。なお、プラセボ群における悪心、下痢、便秘、消化不良、食欲減退、嘔吐の発現割合は、それぞれ 9.8%（26/266 例）、7.1%（19/266 例）、6.8%（18/266 例）、3.8%（10/266 例）、2.6%（7/266 例）及び 0.0%（0/266 例）であった。［5.2、7.1、11.1.1 参照］

17.1.3 プラセボ対照二重盲検比較試験（第 III 相国際共同試験：I8F-MC-GPHL 試験、jRCT2031200440）

2 型糖尿病を有する BMI が 27.0kg/m^2 以上の被験者 912 例を対象に、二重盲検下で本剤 10mg、15mg 又はプラセボを週 1 回、72 週間皮下投与した（本剤 10mg 群:302 例（日本人:14 例）、本剤 15mg 群:303 例（日本人:14 例）、プラセボ群:307 例（日本人:13 例））。本剤は、いずれの用量においても週 1 回 2.5mg で投与を開始し、以後 4 週間ごとに 2.5mg ずつ増量した。試験期間中、被験者は食事のカロリー制限及び身体活動の増加を併せて行った。
主要評価項目（co-primary endpoints）であるベースラインから投与 72 週時までの体重変化率及び投与 72 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合のいずれについても、本剤 10mg 及び本剤 15mg のプラセボに対する優越性が検証された（p<0.001）[16]。

表 11）ベースラインから投与 72 週時までの体重変化率及び投与 72 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合

	本剤 10mg 群 (302 例)	本剤 15mg 群 (303 例)	プラセボ群 (307 例)
ベースラインの体重(kg)	101.7±20.84 (299 例)	99.8±20.10 (301 例)	102.1±22.27 (303 例)
投与 72 週時の体重(kg)	88.5±20.36 (274 例)	84.1±19.51 (259 例)	97.3±22.49 (256 例)
投与 72 週時の体重変化率(%)	-13.3±8.38 (274 例)	-16.0±9.70 (259 例)	-3.5±5.87 (256 例)
プラセボ群との群間差 a) [95%信頼区間]	-10.3 c) [-11.7,-8.9]	-12.4 c) [-13.8,-11.1]	-
5%以上体重減少達成割合(%)	82.1 (225/274)	87.6 (227/259)	33.6 (86/256)
プラセボ群とのオッズ比 b) [95%信頼区間]	11.03 c) [7.42,16.39]	14.92 c) [9.80,22.71]	-

平均値±標準偏差（評価例数）又は割合%（該当例数/評価例数）、群間差は最小二乗平均の差［95%信頼区間］、-:該当なし
a）投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの体重、無作為化時に使用していた血糖降下薬の種類、地域及び性別を説明変数とし、被験者内誤差に無構造を仮定した MMRM により算出。
b）a）の MMRM により算出された体重変化率の予測値を用いて欠測値を補完後、投与群、ベースラインの体重、無作為化時に使用していた血糖降下薬の種類、地域及び性別を説明変数とする Firth 補正を用いたロジスティック回帰により算出。
c）本剤 10mg 群とプラセボ群の比較及び本剤 15mg 群とプラセボ群の比較にそれぞれ両側有意水準 2.5%が用いられた。

主な副次評価項目の結果を下表に示す。

表 12）投与 72 週時に 10%、15%、20%又は 25%以上の体重減少を達成した被験者の割合

	本剤 10mg 群 (302 例)	本剤 15mg 群 (303 例)	プラセボ群 (307 例)
10%以上	63.1(173/274)	71.0(184/259)	10.2(26/256)
15%以上	41.2(113/274)	54.1(140/259)	3.1(8/256)
20%以上	21.9(60/274)	34.4(89/259)	1.2(3/256)
25%以上	8.8(24/274)	17.4(45/259)	0.4(1/256)

割合%（該当例数/評価例数）

表 13）血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目

		本剤 10mg 群 (302 例)	本剤 15mg 群 (303 例)	プラセボ群 (307 例)
HbA1c(%)	ベースライン	8.02±0.83 (291 例)	8.07±1.00 (293 例)	7.96±0.84 (282 例)
	投与 72 週時の変化量	-2.22±1.00 (265 例)	-2.29±1.12 (249 例)	-0.59±1.04 (165 例)
空腹時血糖(mg/dL)	ベースライン	158.23±42.52 (290 例)	161.87±50.20 (293 例)	157.41±45.61 (282 例)
	投与 72 週時の変化量	-50.24±44.36 (264 例)	-53.22±44.93 (250 例)	-9.34±39.89 (162 例)
収縮期血圧(mmHg)	ベースライン	130.6±12.19 (299 例)	130.2±12.23 (301 例)	131.3±11.77 (303 例)
	投与 72 週時の変化量	-6.0±14.55 (274 例)	-7.9±13.25 (259 例)	-1.2±13.65 (256 例)
拡張期血圧(mmHg)	ベースライン	80.1±8.14 (299 例)	79.8±8.67 (301 例)	79.5±8.39 (303 例)
	投与 72 週時の変化量	-2.4±8.67 (274 例)	-2.9±9.78 (259 例)	-0.2±7.75 (256 例)
総コレステロール(mg/dL)	ベースライン	177.5±43.23 (286 例)	170.9±42.01 (286 例)	179.3±41.86 (284 例)
	投与 72 週時の変化率(%)	-1.33±21.65 (272 例)	1.47±23.73 (257 例)	3.31±20.73 (255 例)
LDL コレステロール(mg/dL)	ベースライン	96.0±35.20 (286 例)	92.3±35.23 (286 例)	97.9±33.72 (284 例)
	投与 72 週時の変化率(%)	10.57±75.67 (272 例)	12.45±48.15 (256 例)	10.80±39.07 (255 例)
HDL コレステロール(mg/dL)	ベースライン	45.2±12.42 (286 例)	42.9±10.31 (286 例)	43.9±11.42 (284 例)
	投与 72 週時の変化率(%)	8.04±18.96 (272 例)	12.78±25.76 (257 例)	2.58±18.24 (255 例)
空腹時トリグリセリド(mg/dL)	ベースライン	187.0±143.42 (286 例)	182.5±131.03 (286 例)	191.4±117.88 (284 例)
	投与 72 週時の変化率(%)	-19.8±36.77 (272 例)	-21.7±40.79 (257 例)	1.0±43.14 (255 例)

平均値±標準偏差（評価例数）

副作用発現割合は、本剤 10mg 群で 48.7%（147/302 例）、本剤 15mg 群で 47.2%（143/303 例）及びプラセボ群で 27.0%（83/307 例）であった。主な副作用は本剤 10mg 群では悪心 17.5%（53/302 例）及び下痢 14.9%（45/302 例）、本剤 15mg 群では悪心 19.5%（59/303 例）、下痢 17.2%（52/303 例）及び嘔吐 11.2%（34/303 例）であった。なお、プラセボ群における下痢、悪心及び嘔吐の発現割合は、それぞれ 6.8%（21/307 例）、5.2%（16/307 例）及び 2.6%（8/307 例）であった。
血糖値 54mg/dL 未満の低血糖は、本剤 10mg 群で 3.6%（11/302 例）、本剤 15mg で 5.0%（15/303 例）及びプラセボ群で 1.3%（4/307 例）認められ、重症低血糖は認められなかった。［11.1.1 参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は GIP 受容体及び GLP-1 受容体のアゴニストである。本剤は中枢神経系において GIP 受容体及び GLP-1 受容体に作用することにより食欲を調節し、また、脂肪細胞の GIP 受容体に作用することにより脂質等の代謝を亢進させることで、体重減少作用を示すと考えられる。
本剤は C20 脂肪酸側鎖を含む 39 個のアミノ酸からなるペプチドであり、内因性アルブミンと結合して消失半減期が延長することにより作用が持続する。

18.2 薬理作用

18.2.1 GIP 受容体及び GLP-1 受容体アゴニスト活性
本剤は、*in vitro* 試験において、GIP 受容体及び GLP-1 受容体に結合して活性化し、いずれの受容体に対しても細胞内 cAMP を増加させるアゴニスト活性を示した[17]。
18.2.2 体重減少作用
食餌誘発性肥満マウスに本剤を反復投与した結果、溶媒群と比較して体重が低値を示した[17]。
BMI が 27kg/m^{2}以上の被験者に対して、本剤 5mg、10mg 又は 15mg を週 1 回 72 週間投与した結果、プラセボ群と比較して本剤群で体重減少の程度が大きく、脂肪量の減少が除脂肪体重の減少よりも大きかった[14]。
18.2.3 食欲の調節
食餌誘発性肥満マウスに本剤を反復投与した結果、溶媒群と比較して摂餌量が低値を示した[17]。また、本剤は、マウスの高脂肪食への嗜好性を低下させ、総摂取カロリーを減少させた[18]。
18.2.4 脂肪代謝の調節
ヒト脂肪細胞を用いた *in vitro* 試験において、本剤は、リポタンパクリパーゼ活性を上昇させ、脂肪酸の細胞内への取り込み及び脂肪分解を促進した[18]。また、食餌誘発性肥満マウスに対して食餌制限後に本剤を投与した結果、エネルギー消費量及び脂肪消費量が溶媒群と比較して大きかった[18]。
****18.2.5 インスリン感受性**
2 型糖尿病患者に本剤を投与した結果、全身のインスリン感受性の指標である M 値のベースラインからの変化量はプラセボと比較して増加した[19]（外国人データ）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

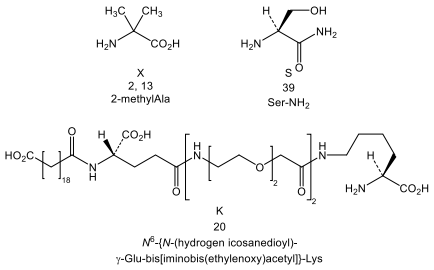
一般的名称： チルゼパチド（Tirzepatide）〔JAN〕

分子式： $C_{225}H_{348}N_{48}O_{68}$

分子量： 4813.45

性状： 白色の粉末である。

化学構造式： YXEGTFTSDY SIXLDKIAQK AFVQWLIAGG PSSGAPPPS



本質： チルゼパチドは、ヒトグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（GIP）受容体及びヒトグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体のアゴニストであり、2 及び 13 番目のアミノ酸残基は 2-methylAla、C 末端はアミド化された Ser である。さらに、1,20-イコサン二酸が 1 個の Glu 及び 2 個の 8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸で構成されるリンカーを介して 20 番目の Lys に結合している。チルゼパチドは 39 個のアミノ酸残基からなる合成ペプチドである。

20. 取扱い上の注意
20.1 凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。凍結した場合は、使用しないこと。
20.2 室温で保存する場合は、30℃を超えない場所で外箱から出さずに保存し、21 日以内に使用すること。

21. 承認条件
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装
〈ゼップバウンド皮下注 2.5mg アテオス〉
0.5mL×2 キット
〈ゼップバウンド皮下注 5mg アテオス〉
0.5mL×2 キット
〈ゼップバウンド皮下注 7.5mg アテオス〉
0.5mL×2 キット
〈ゼップバウンド皮下注 10mg アテオス〉
0.5mL×2 キット
〈ゼップバウンド皮下注 12.5mg アテオス〉
0.5mL×2 キット
〈ゼップバウンド皮下注 15mg アテオス〉
0.5mL×2 キット

23. 主要文献
1)社内資料：チルゼパチドの毒性試験(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6)
2)社内資料： 日本人 2 型糖尿病患者の薬物動態(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.2.1.2)
3)社内資料：母集団薬物動態解析補遺(2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.2.3.7.2.1)
4)社内資料： 投与部位の影響を評価した試験(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.1.2.3)
5)社内資料：絶対的バイオアベイラビリティを評価した試験(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.1.2.1)
6)社内資料：血漿蛋白結合(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.1.1)
7)社内資料：マスバランス試験(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.2.3.1)
8)Urva S, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2021; 60(8): 1049-1059
9)Urva S, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2022; 61(7): 1057-1067
10)社内資料： 母集団薬物動態解析(2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.2.3.1-2.7.2.3.3)
11)社内資料： 経口避妊薬との薬物相互作用試験(I8F-MC-GPGR 試験)(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.2.5.1)
12)社内資料： アセトアミノフェンを用いた胃内容排出に対する影響を評価した試験(I8F-MC-GPHU 試験)(2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6.2)
13)社内資料： 肥満症患者を対象とした第 III 相国内試験(I8F-JE-GPHZ 試験)(2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6.9)
14)社内資料：BMI が 27kg/m^{2}以上の患者（糖尿病患者を除く）を対象とした第 III 相国際共同試験(I8F-MC-GPHK 試験)(2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6.10)
**15)社内資料：BMI が 27kg/m^{2}以上の患者（糖尿病患者を除く）を対象とした第 III 相国際共同試験(I8F-MC-GPHK 試験、投与 176 週時)
16)社内資料：2 型糖尿病を有する BMI が 27kg/m^{2}以上の患者を対象とした第 III 相国際共同試験(I8F-MC-GPHL 試験)(2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6.11)
17)社内資料：チルゼパチドの薬理試験(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2)
18)社内資料：チルゼパチドの薬理試験(2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.2)
**19)Heise T, et al.: Lancet Diabetes Endocrinol. 2022; 10: 418-429

*24. 文献請求先及び問い合わせ先
日本イーライリリー株式会社 医薬情報問合せ窓口
〒651-0086 神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号
TEL:0120-360-605（医療関係者向け）
medical.lilly.com/jp

田辺ファーマ株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町 3-2-10
TEL:0120-753-280（医療関係者向け）

25. 保険給付上の注意
本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）に基づき、2026 年 3 月末日までは、投薬は 1 回 14 日分を限度とされている。

26. 製造販売業者等
26.1 製造販売元
日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

***26.2 販売元**
田辺ファーマ株式会社
大阪市中央区道修町 3-2-10

Ⓡ:登録商標
ZEP-I001(RX)

1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　効能又は効果（案）

肥満症
ただし、高血圧、脂質異常症又は耐糖能障害（2 型糖尿病、耐糖能異常等）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

下線部：追加

1.8.2.2　設定根拠

既提出申請資料（肥満症）に含めた第 3 相国際共同試験である I8F-MC-GPHK（GPHK）試験で、無作為割付時に境界型糖尿病のある肥満又は過体重の被験者の集団に対して、主要評価期間（72 週間）終了後、176 週時まで治験薬を継続投与した試験成績が得られた。本試験の結果から、チルゼパチド 72 週間投与後さらに 2 年間（合計約 3.5 年間）の継続投与により、体重減少の維持、血糖コントロール、血圧、及び脂質関連パラメータ改善の維持、並びに 2 型糖尿病発症リスクの低減が示された。I8F-MC-GPHN 試験で示されたチルゼパチド投与中止による体重増加及び心血管リスク因子の悪化に対し、GPHK 試験での 3.5 年間のチルゼパチドの継続投与は、長期的に忍容性を保持しながら患者の心血管疾患発症リスクの軽減に寄与することが明らかになった。また、GPHK 試験で実証された安全性プロファイルは、チルゼパチドの確立された安全性プロファイルとおおむね一貫していた。

この結果から、肥満に関連する健康障害を、「2 型糖尿病」から「耐糖能障害（2 型糖尿病、耐糖能異常等）」とし、第 1.8.2.1 項の効能又は効果（案）を設定した。

1.8.3　用法及び用量（案）並びにその設定根拠

1.8.3.1　用法及び用量（案）

通常、成人には、チルゼパチドとして週 1 回 2.5 mg から開始し、4 週間の間隔で 2.5 mg ずつ増量し、週 1 回 10 mg を皮下注射する。
なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週 1 回 5 mg まで減量、又は 4 週間以上の間隔で 2.5 mg ずつ週 1 回 15 mg まで増量できる。

（変更なし）

1.8.3.2　設定根拠

1.8.3.2.1　用法及び用量（案）の設定根拠

本申請用法及び用量（案）は、国際共同第 3 相試験（GPHK 試験）の 176 週時のチルゼパチドの有効性及び安全性成績に基づき設定した。

GPHK 試験では、チルゼパチド 2.5 mg 週 1 回の低用量から投与を開始し、5、10 又は 15 mg に到達するまで 4 週間ごとに漸増した。

GPHK 試験の 176 週時の有効性及び安全性の結果から、GPHK 試験で用いた用法及び用量が、境界型糖尿病を有する肥満又は過体重の患者に対して適切であることが裏付けられた。

なお、日本人集団と全体集団で有効性、安全性の結果が一貫しており、PK が類似していたことから、第 3 相試験で用いた用法及び用量を、境界型糖尿病を有する日本人肥満症患者に適用することは妥当である。

以上より、第 1.8.3.1 項の用法及び用量（案）を設定した。

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）は、本剤の臨床試験結果、企業中核データシート［Company Core Data Sheet（CCDS）］、医薬品リスク管理計画書（案）及び国内で承認されているグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬及びマンジャロの使用上の注意を踏まえて設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者［インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。］ 2.3 2 型糖尿病を有する患者における重症感染症、手術等の緊急の場合［インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。］	2.1 CCDS 及び GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。 2.2 本剤は肥満症治療を適応としているが、2 型糖尿病を有する肥満症患者に本剤の血糖降下作用を目的として使用されることも考えられる。そのため、マンジャロ及び GLP-1 受容体作動薬と同様の禁忌を設定すべきと考えた。これらの患者はインスリン製剤による治療が必須であり、CCDS 及び GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。 2.3 2.2 と同様に、これらの状態にある 2 型糖尿病を有する患者ではインスリン製剤による血糖管理が必要であるため、マンジャロ及び GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 本剤の適用にあたっては、あらかじめ肥満症治療の基本である食事療法・運動療法を行っても、十分な効果が得られない場合で、薬物治療の対象として適切と判断された患者のみを対象とすること。肥満に関連する健康障害は、臨床試験に組み入れられた患者背景を参考に判断すること。［17.1.1 参照］	肥満症治療における基本的な考え方及び臨床試験に組み入れられた患者背景に基づき設定した。
5.2 耐糖能異常等を有するものの、高血圧及び脂質異常症のいずれも有さない患者に対して本剤を投与する場合には、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において対象とされた患者背景並びに本剤の有効性及び安全性について十分理解した上で、本疾患の診断及び治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで使用すること。その際には、以下の①～③のうち 2 つ以上に該当又は糖尿病型に該当することを確認した上で、かつ最新の診療ガイドライン等も参考に、糖代謝関連検査等から 2 型糖尿病の発症リスクが高いと考えられる患者に対して適用すること。［17.1.2 参照］ ①空腹時血糖値が 100～125mg/dL ②75g 経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）における 2 時間値が 140～199mg/dL ③HbA1c が 5.7%～6.4%	本剤の投与対象となる患者集団のうち、耐糖能異常を有する患者に関して、臨床試験に組み入れられた患者背景を踏まえ設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 本剤の用量調節に際しては、以下の点に留意すること。 ・胃腸障害等の発現により忍容性が得られない患者では減量又は漸増の延期を考慮すること。 ・患者の体重減少の程度や本剤に対する忍容性に応じて、週 1 回 5mg で治療を継続することも考慮すること。［17.1.2 参照］	・胃腸障害が用量依存的に多くなる傾向が認められることから、胃腸障害への忍容性を考慮の上で、増量や減量の必要性を検討する旨の注意喚起を設定した。 ・肥満症患者を対象とした臨床試験結果より、本剤 5mg での治療継続も可能となるよう設定した（2024 年 12 月 27 日承認、CTD1.8.3.2.2 項参照）。
7.2 本剤は週 1 回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。	本剤は週 1 回投与の薬剤であることから、本剤の薬物動態プロファイルに基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
7.3 投与を忘れた場合は、次回投与までの期間が 3 日間（72 時間）以上であれば、気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。次回投与までの期間が 3 日間（72 時間）未満であれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。なお、週 1 回投与の曜日を変更する必要がある場合は、前回投与から少なくとも 3 日間（72 時間）以上間隔を空けること。	投与を忘れた場合の注意について、母集団 PK 解析で構築した最終モデルを用いて、投与忘れの影響をシミュレーションして検討し、設定した（2024 年 12 月 27 日承認、CTD 1.8.3.2.2 項参照）。
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤投与中は食事療法・運動療法を継続すること。定期的に体重、血糖、血圧、脂質等を確認し、本剤を 3～4 ヵ月間投与しても改善傾向が認められない場合には、本剤の投与を中止すること。本剤を 3～4 ヵ月間投与して改善傾向が認められた場合、その後も定期的に体重、血糖、血圧、脂質等を確認して患者の状態を十分に観察し、効果が不十分な場合には本剤の投与中止を検討すること。	肥満症治療に対する基本的な考え方に基づき設定した。
8.2 本剤は持続性製剤であり、本剤中止後も効果が持続する可能性があるため、血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。［16.1 参照］	本剤は持続性 GIP/GLP-1 受容体作動薬であり、本剤の投与中止後もその効果が持続する可能性があることから、マンジャロ及び GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。
8.3 急性膵炎が発現することがあるので、急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。［9.1.2、11.1.2 参照］	CCDS 及びマンジャロ及び GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。
8.4 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、慎重に対応すること。［9.1.2、11.1.2 参照］	CCDS 及びマンジャロ及び GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。
8.5 下痢、嘔吐から脱水を続発し、急性腎障害に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。	CCDS 及びマンジャロ及び GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。
8.6 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。［15.2 参照］	マンジャロ及び GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。
8.7 胆石症、胆嚢炎、胆管炎又は胆汁うっ滞性黄疸が発現するおそれがあるので、腹痛等の腹部症状がみられた場合には、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、適切に対応すること。［11.1.3 参照］	マンジャロ及び GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。
8.8 血圧低下がみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	CCDS 及びマンジャロの使用上の注意を参考に設定した。
8.9 本剤の自己注射にあたっては、患者に十分な教育訓練を実施した後、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもと実施すること。また、器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。	自己注射に対する基本的注意として設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
8.10 本剤は血糖降下作用を有するが、インスリンの代替薬ではない。2 型糖尿病を有する患者に対する本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。インスリン依存状態の患者で、インスリンから GLP-1 受容体作動薬に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。	マンジャロ及びGLP-1受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。
8.11 本剤の使用にあたっては、患者に対し、低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。［9.1.3、11.1.1 参照］	マンジャロ及びGLP-1受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。
8.12 低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。［11.1.1 参照］	マンジャロ及びGLP-1受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。
8.13 急激な血糖コントロールの改善に伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪があらわれることがあるので、注意すること。［9.1.4 参照］	マンジャロ及びGLP-1受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。
8.14 本剤はチルゼパチドを含有しているため、マンジャロ等他のチルゼパチド含有製剤あるいはその他の GLP-1 受容体作動薬等の GLP-1 受容体に対するアゴニスト作用を有する薬剤と併用しないこと。	GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。
8.15 本剤と DPP-4 阻害剤はいずれも GLP-1 受容体及び GIP 受容体を介した血糖降下作用を有している。2 型糖尿病を有する患者において両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。	マンジャロ及びGLP-1受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者** 胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。	これらの患者を対象とした臨床試験は実施しておらず慎重に投与する必要があることから、CCDS に基づき設定した。
9.1.2 膵炎の既往歴のある患者 ［8.3、8.4、11.1.2 参照］	これらの患者を対象とした臨床試験は実施しておらず慎重に投与する必要があることから、CCDS に基づき設定した。
9.1.3 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態 ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態 ・激しい筋肉運動 ・過度のアルコール摂取 ［8.11、11.1.1 参照］	マンジャロ及びGLP-1受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。
9.1.4 増殖糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、急性期治療を要する非増殖糖尿病網膜症を合併する患者又はこれらの既往歴のある患者 ［8.13 参照］	マンジャロ及びGLP-1受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。
9.1.5 腹部手術の既往又はイレウスの既往のある患者 腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。［11.1.5 参照］	厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知（令和 7 年 7 月 30 日付け医薬安発 0730 第 1 号）に基づき、追加した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5参照］</td><td>「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和5年2月16日付け薬生薬審発0216第1号、薬生安発0216第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医薬安全対策課長連名通知）に基づき、設定した。</td></tr>
<tr><td>9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないこと。
生殖発生毒性試験において、妊娠ラットに本剤を投与した場合、臨床最大用量でヒトに投与したときの本剤の曝露量を下回る用量（臨床最大用量での C_{max} 比較において0.64倍、AUC比較において0.22倍）で、胎児毒性（骨格奇形、内臓奇形等）が認められた。これらの所見は母動物の摂餌量の低値及び体重の低値を伴うものであった。［9.4参照］</td><td>妊娠又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、これらの患者における本剤の安全性は確立していないため、CCDS及びGLP-1受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することがある。本剤投与によるヒトの哺乳中の児への影響は不明である。［16.3.2参照］</td><td>本剤のヒト乳汁中への移行及びヒトの哺乳中の児への影響について、CCDSに基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>9.7 小児等
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。</td><td>18歳未満の小児における有効性及び安全性は確立していないため、CCDSに基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者背景を参考にすること。［17.1.1参照］</td><td>マンジャロ及びGLP-1受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>糖尿病用薬
ビグアナイド系薬剤
スルホニルウレア剤
速効型インスリン分泌促進剤
α-グルコシダーゼ阻害剤
チアゾリジン系薬剤
DPP-4阻害剤
インスリン製剤
SGLT2阻害剤
等
［11.1.1参照］</td><td>低血糖の発現に注意すること。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合、低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。</td><td>血糖降下作用が増強される。</td></tr>
</table></td><td>糖尿病用薬に関して、CCDS及びマンジャロ及びGLP-1受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。
経口避妊薬に関して、本剤との薬物相互作用試験で、本剤との併用により、経口避妊薬の曝露量の低下が認められていることから設定した。
ワルファリンに関して、本剤とワルファリンとの併用経験が限られていることから、既存のGLP-1受容体作動薬でのワルファリンとの併用に関する使用上の注意を参考に設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
<table><tr><td>経口避妊薬 [16.7参照]</td><td>特に投与開始初期又は漸増後初期では併用する経口避妊薬の効果を減弱させるおそれがある。</td><td>本剤の胃内容物排出遅延作用による。</td></tr><tr><td>クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム</td><td>GLP-1 受容体作動薬との併用によりワルファリンの t_{max} が遅延したとの報告があり、エキセナチドで出血を伴う INR 増加が報告されている。</td><td>本剤の胃内容物排出遅延作用による。</td></tr></table>	
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 **11.1 重大な副作用** **11.1.1 低血糖**（頻度不明） 低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、視覚異常等）があらわれることがある。また、2 型糖尿病患者においてインスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用時に重篤な低血糖症状があらわれ意識消失を来す例も報告されている。 低血糖症状が認められた場合は、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。［8.11、8.12、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.3 参照］	CCDS 及びマンジャロ及び GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。
11.1.2 急性膵炎（0.1%未満） 嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等の異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合は、再投与は行わないこと。［8.3、8.4、9.1.2 参照］	マンジャロ及びGLP-1受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。
11.1.3 胆嚢炎（頻度不明）、**胆管炎**（0.1%未満）、**胆汁うっ滞性黄疸**（頻度不明） ［8.7 参照］	マンジャロ及びGLP-1受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。
11.1.4 アナフィラキシー、血管性浮腫（いずれも頻度不明）	マンジャロ及びGLP-1受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。
11.1.5 イレウス（頻度不明） 腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［9.1.5 参照］	厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知（令和 7 年 7 月 30 日付け医薬安発 0730 第 1 号）に基づき、追加した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

11.2 その他の副作用

副作用分類	5%以上	1～5%未満	1%未満
循環器			心拍数増加[注)]、低血圧、血圧低下
消化器	悪心、嘔吐、下痢、便秘、腹痛、消化不良、食欲減退	腹部膨満、胃食道逆流性疾患、おくび、鼓腸	
肝胆道			胆石症
眼			糖尿病網膜症
注射部位	注射部位反応(紅斑、そう痒感、疼痛、腫脹等)		
免疫系			過敏症(湿疹、発疹、そう痒性皮疹等)
精神神経系			味覚不全、異常感覚
臨床検査			膵アミラーゼ増加、リパーゼ増加、体重減少
その他		疲労、浮動性めまい、脱毛症	

注）心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

</td><td>マンジャロの使用上の注意及び臨床試験の結果から本剤投与との間に関連性があると判断された事象をCCDSに基づき副作用として設定した。
なお、事象の頻度は肥満症患者を対象とした3種の評価試験（GPHZ試験、GPHK試験及びGPHL試験）及び閉塞性睡眠時無呼吸症患者を対象とした2種の評価試験（GPI1試験及びGPI2試験）における頻度に基づき算出した。</td></tr>
<tr><td>

14. 適用上の注意
14.1 薬剤投与前の注意
注入器の破損又は異常がないこと、薬液の変色や浮遊物がないことを確認すること。

</td><td>投与前に目視により本剤の品質に異常がないか確認することを記載した。</td></tr>
<tr><td>

14.2 薬剤投与時の注意
皮下注射は、腹部、大腿部又は上腕部に行う。同じ部位の中で注射する場合、毎回注射する場所を変更すること。静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

</td><td>CCDS及びマンジャロ及びGLP-1受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
15. その他の注意 **15.1 臨床使用に基づく情報** 国内外の第 III 相試験 5 試験（3704 例）において、抗薬物抗体が評価可能な 3596 例のうち、抗チルゼパチド抗体が 65.5%（2357 例）に発現した。また、交差抗体及び中和抗体が評価可能な 3573 例のうち、内因性 GIP 又は GLP-1 に対する交差抗体はそれぞれ 42.8%（1531 例）及び 18.7%（668 例）に、内因性 GIP 又は GLP-1 に対する中和抗体はそれぞれ 0.8%（28 例）及び 0.1%（3 例）に、チルゼパチドの GIP 受容体又は GLP-1 受容体の活性化に対する中和抗体はそれぞれ 2.4%（85 例）及び 2.2%（78 例）に発現した。	肥満症患者を対象とした 5 つの第 3 相臨床試験の結果について、CCDS に基づき設定した。
15.2 非臨床試験に基づく情報 雌雄ラットを用いた 2 年間がん原性試験において、本剤を 0.15、0.50 及び 1.5mg/kg の用量（それぞれ臨床最大用量をヒトに皮下投与した際の AUC の 0.11、0.31 及び 0.88 倍の AUC をもたらす用量）で週 2 回皮下投与したところ、対照群と比較して、甲状腺 C 細胞腫瘍（腺腫及び癌）の発生頻度の増加がすべての用量でみられた。rasH2 トランスジェニックマウスを用いた 6 ヵ月間がん原性試験において、本剤を 1、3 及び 10mg/kg の用量で週 2 回皮下投与したところ、甲状腺 C 細胞の過形成あるいは腫瘍の発生頻度に増加は認められなかった。甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する本剤の安全性は確立していない。［8.6 参照］	CCDS 及びマンジャロ及び GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。 これらの患者を対象とした本剤の臨床試験は実施されていないことから設定した。

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

1.9　一般名称に係る文書

日本イーライリリー株式会社

薬生薬審発 0601 第１号
令 和 ３ 年 ６ 月 １ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

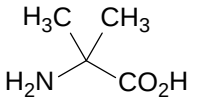
（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

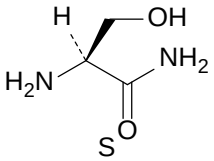
（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　302-4-B10
JAN（日本名）：チルゼパチド
JAN（英　名）：Tirzepatide

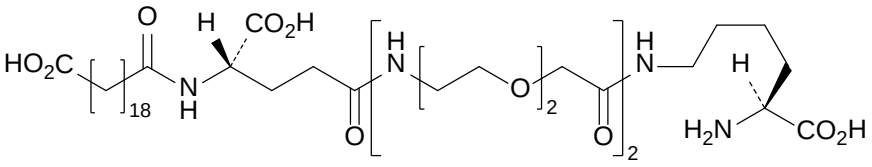
YXEGTFTSDY SIXLDKIAQK AFVQWLIAGG PSSGAPPPS



X
2, 13
2-methylAla



39
Ser-NH2



K
20
*N*6-{*N*-(hydrogen icosanedioyl)-
γ-Glu-bis[iminobis(ethylenoxy)acetyl]}-Lys

$C_{225}H_{348}N_{48}O_{68}$

チルゼパチドは，ヒトグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（GIP）受容体及びヒトグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体のアゴニストであり，2 及び 13 番目のアミノ酸残基は 2-methylAla，C 末端はアミド化された Ser である．さらに，1,20-イコサン二酸が 1 個の Glu 及び 2 個の 8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸で構成されるリンカーを介して 20 番目の Lys に結合している．チルゼパチドは 39 個のアミノ酸残基からなる合成ペプチドである．

Tirzepatide is an agonist of human glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors, whose amino acid residues at positions 2 and 13 are 2-methylAla, and the C-terminus is amidated Ser. A 1,20-icosanedioic acid is attached to Lys at position 20 via a linker which consists of a Glu and two 8-amino-3,6-dioxaoctanoic acids. Tirzepatide is a synthetic peptide consisting of 39 amino acid residues.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

Pre-publication copy

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 63
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 63
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 63
(WHO Drug Information, Vol. 24, No. 1, 2010)

p.62	*suprimáse*	*insertese*
	iodine (^{124}I) girentuximab	iodo (^{124}I) girentuximab

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 81
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 81
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 81
(WHO Drug Information, Vol. 33, No. 1, 2019)

p.123 **tirzepatidum**

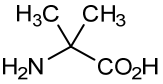
tirzepatide	*replace the structure by the following one*
tirzépatide	*remplacer la structure par la suivante*
tirzepatida	*sustitúyase la estructura por la siguiente*

Sequence / Séquence / Secuencia

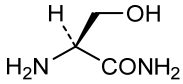
YXEGTFTSDY SIXLDKIAQK AFVQWLIAGG PSSGAPPPS 39

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados

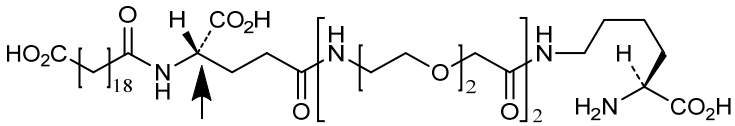
X (2 , 13)
2-methylalanine (Aib)



S (39)
L-serinamide



K (20): N^6-{*N*-(hydrogen icosanedioyl)-γ-Glu-bis[iminobis(ethylenoxy)acetyl]}-Lysine



Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 83
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 83
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 83
(WHO Drug Information, Vol. 34, No. 1, 2020)

p.34 **betibeglogenum autotemcelum #**

betibeglogene autotemcel	*replace the description by the following one*
bétibéglogène autotemcel	*remplacer la description par la suivante*
betibeglogén autotemcel	*sustitúyase la descripción por la siguiente*

autologous CD34+ hematopoietic stem cells **obtained from mobilised peripheral blood of patients with beta-thalassemia**, transduced *ex vivo* with *betibeglogene darolentivec (116)(78),* a self-inactivating human immunodeficiency virus-1 (HIV-1)-derived lentiviral vector encoding a T87Q-mutated form of the human hemoglobin subunit beta (HBB, beta-globin) gene under the control of a human β-globin promoter and a 3' β-globin enhancer.

cellules souches hématopoïétiques CD34+ autologues **obtenues à partir de sang périphérique mobilisé de patients atteints de bêta-thalassémie,** transduites *ex vivo*

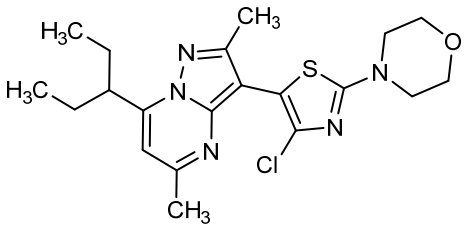
tildacerfontum

tildacerfont　3-[4-chloro-2-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl]-2,5-dimethyl-7-(pentan-3-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine

tildacerfont　3-[4-chloro-2-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl]-2,5-diméthyl-7-(pentan-3-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine

tildacerfont　3-[4-cloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]-2,5-dimetil-7-(pentan-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina

$C_{20}H_{26}ClN_5OS$



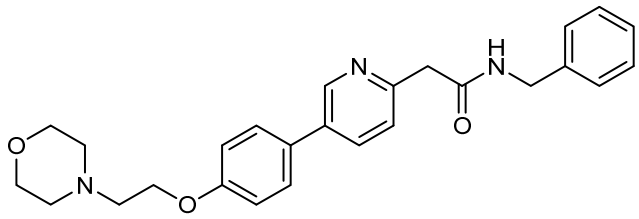
tirbanibulinum

tirbanibulin　*N*-benzyl-2-(5-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl}pyridin-2-yl)acetamide

tirbanibuline　*N*-benzyl-2-(5-{4-[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]phényl}pyridin-2-yl)acetamide

tirbanibulina　*N*-bencil-2-(5-{4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}piridin-2-il)acetamida

$C_{26}H_{29}N_3O_3$



tirzepatidum

tirzepatide　L-tyrosyl-2-methylalanyl-L-α-glutamylglycyl-L-threonyl-L-phenylalanyl-L-threonyl-L-seryl-L-α-aspartyl-L-tyrosyl-L-seryl-L-isoleucyl-2-methylalanyl-L-leucyl-L-α-aspartyl-L-lysyl-L-isoleucyl-L-alanyl-L-glutaminyl-*N*^{6}-[(22*S*)-22,42-dicarboxy-10,19,24-trioxo-3,6,12,15-tetraoxa-9,18,23-triazadotetracontan-1-oyl]-L-lysyl-L-alanyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-glutaminyl-L-tryptophyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-alanylglycylglycyl-L-prolyl-L-seryl-L-serylglycyl-L-alanyl-L-prolyl-L-prolyl-L-prolyl-L-serinamide

tirzépatide　L-tyrosyl-2-méthylalanyl-L-α-glutamylglycyl-L-thréonyl-L-phénylalanyl-L-thréonyl-L-séryl-L-α-aspartyl-L-tyrosyl-L-séryl-L-isoleucyl-2-méthylalanyl-L-leucyl-L-α-aspartyl-L-lysyl-L-isoleucyl-L-alanyl-L-glutaminyl-*N*^{6}-[(22*S*)-22,42-dicarboxy-10,19,24-trioxo-3,6,12,15-tétraoxa-9,18,23-triazadotétracontan-1-oyl]-L-lysyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-valyl-L-glutaminyl-L-tryptophyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-alanylglycylglycyl-L-prolyl-L-séryl-L-sérylglycyl-L-alanyl-L-prolyl-L-prolyl-L-prolyl-L-sérinamide

WHO Drug Information, Vol. 33, No. 1, 2019　Recommended INN: List 81

tirzepatida

L-tirosil-2-metilalanil-L-α-glutamilglicil-L-treonil-L-fenilalanil-L-treonil-L-seril-L-α-aspartil-L-tirosil-L-seril-L-isoleucil-2-metilalanil-L-leucil-L-α-aspartil-L-lisil-L-isoleucil-L-alanil-L-glutaminil-N^6-[(22*S*)-22,42-dicarboxi-10,19,24-trioxo-3,6,12,15-tetraoxa-9,18,23-triazadotetracontan-1-oil]-L-lisil-L-alanil-L-fenilalanil-L-valil-L-glutaminil-L-triptofil-L-leucil-L-isoleucil-L-alanilglicilglicil-L-prolil-L-seril-L-serilglicil-L-alanil-L-prolil-L-prolil-L-prolil-L-serinamida

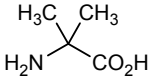
$C_{225}H_{348}N_{48}O_{68}$

Sequence / Séquence / Secuencia

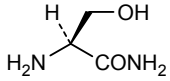
YXEGTFTSDY SIXLDKIAQK AFVQWLIAGG PSSGAPPPS 39

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados

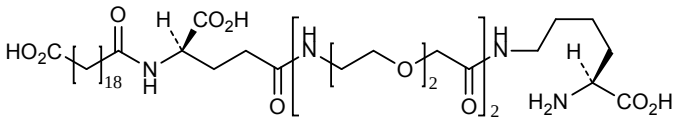
X (2 , 13) 2-methylalanine (Aib)



S (39) L-serinamide



K (20) N^6-{*N*-(hydrogen icosanedioyl)-γ-Glu-bis[iminobis(ethylenoxy)acetyl]}-Lysine



tofersenum

tofersen

all-P-ambo-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)adenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)guanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)guanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyluridine

tofersen

tout-P-ambo-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)adénylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)guanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)guanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyluridine

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

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

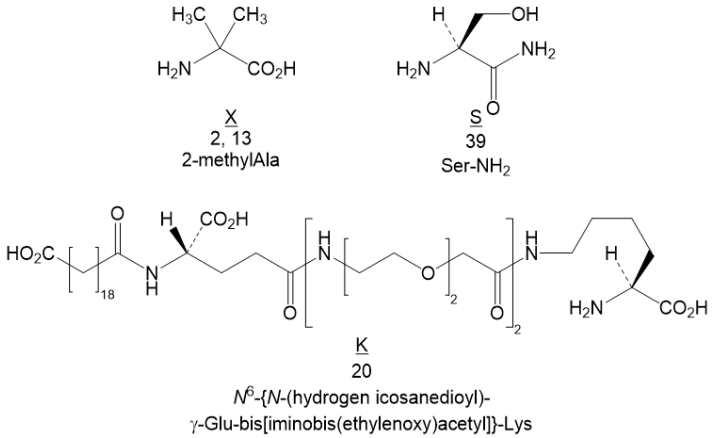
日本イーライリリー株式会社

目次

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 1

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

化学名・別名	チルゼパチド及びその製剤
構造式	YXEGTFTSDY SIXLDKIAQK AFVQWLIAGG PSSGAPPPS 
効能・効果	2 型糖尿病 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
用法・用量	〈2 型糖尿病〉 通常、成人には、チルゼパチドとして週 1 回 5 mg を維持用量とし、皮下注射する。ただし、週 1 回 2.5 mg から開始し、4 週間投与した後、週 1 回 5 mg に増量する。 なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週 1 回 5 mg で効果不十分な場合は、4 週間以上の間隔で 2.5 mg ずつ増量できる。ただし、最大用量は週 1 回 15 mg までとする。 〈肥満症〉 通常、成人には、チルゼパチドとして週 1 回 2.5 mg から開始し、4 週間の間隔で 2.5 mg ずつ増量し、週 1 回 10 mg を皮下注射する。 なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週 1 回 5 mg まで減量、又は 4 週間以上の間隔で 2.5 mg ずつ週 1 回 15 mg まで増量できる。
劇薬等の指定	劇薬、処方箋医薬品
市販名及び有効成分・分量	原体：チルゼパチド 製剤： マンジャロ皮下注 2.5mg アテオス（1 キット中チルゼパチド 2.5 mg 含有）

<table>
<tr><td></td><td>マンジャロ皮下注 5mg アテオス（1 キット中チルゼパチド 5 mg 含有）
マンジャロ皮下注 7.5mg アテオス（1 キット中チルゼパチド 7.5 mg 含有）
マンジャロ皮下注 10mg アテオス（1 キット中チルゼパチド 10 mg 含有）
マンジャロ皮下注 12.5mg アテオス（1 キット中チルゼパチド 12.5 mg 含有）
マンジャロ皮下注 15mg アテオス（1 キット中チルゼパチド 15 mg 含有）
ゼップバウンド皮下注 2.5mg アテオス（1 キット中チルゼパチド 2.5 mg 含有）
ゼップバウンド皮下注 5mg アテオス（1 キット中チルゼパチド 5 mg 含有）
ゼップバウンド皮下注 7.5mg アテオス（1 キット中チルゼパチド 7.5 mg 含有）
ゼップバウンド皮下注 10mg アテオス（1 キット中チルゼパチド 10 mg 含有）
ゼップバウンド皮下注 12.5mg アテオス（1 キット中チルゼパチド 12.5 mg 含有）
ゼップバウンド皮下注 15mg アテオス（1 キット中チルゼパチド 15 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量（mg/kg）</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>♂♀</td><td>皮下</td><td>>30[a]</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>♂♀</td><td>皮下</td><td>>3[b]</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>♂♀</td><td>皮下</td><td>>0.5[c]</td></tr>
</table>
[a]：4 週間反復投与毒性試験の初回投与後の所見に基づき推定。
[b]：6 カ月反復投与毒性試験の初回投与後の所見に基づき推定。
[c]：6 カ月反復投与毒性試験の初回投与後の所見に基づき推定。

反復投与（皮下投与）
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与量 (mg/kg)</th><th>NOAEL (mg/kg)</th><th>特記すべき異常所見</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>4 週</td><td>1, 3, 30</td><td>30</td><td>≧1：体重↓、削痩(3 mg/kg 除く)、赤血球数↓(雌)、ヘモグロビン↓(雌)、ヘマトクリット↓(雌)、グルコース↓(雄)、尿素窒素↑(雄)、卵巣黄体数↓、子宮及び子宮頸部；萎縮、膣；上皮萎縮、副腎；皮質 X 帯の退縮及び空胞変性↓(雌)、顎下腺；顆粒管分泌枯渇(雌)、肝：グリコーゲン↓(雄)、肝重量↓(雄)
≧3：アルブミン↑(雄)、膵臓；腺房細胞におけるチモーゲン顆粒↓(雄)</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>1 カ月</td><td>0.15, 0.5, 1.5</td><td>1.5</td><td>≧0.15：体重↓、摂餌量↓、赤血球数↓(雌)、ヘモグロビン↓(雌)、ヘマトクリット↓(雌)、総タンパク↓(雄)、アルブミン↓(雄)、ALP↑(雄)
≧0.5：総タンパク↓(雌)、アルブミン↓(雌)、ALP↑(雌)、Ca↓、グロブリン↓(雄)
1.5：尿量↑(雄)、尿比重↓(雄)</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>6 カ月</td><td>0.5, 1.5, 3</td><td>3</td><td>≧0.5：体重↓、摂餌量↓、網状赤血球数↓、アミラーゼ↓(雌)、総タンパク↓、アルブミン↓、グロブリン↓、総コレステロール↓、トリグリセリド↓、Ca↓(雌)、膵臓；腺房細胞におけるチモーゲン枯渇/びまん性萎縮(雌)/膵島線維化↓(雄)/膵島色素↓(雄)、皮膚／皮下組織；脂肪細胞萎縮、大腿骨骨髄；脂肪細胞↓</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	(雌) ≧1.5：アミラーゼ↓(雄)、膵臓；びまん性萎縮(雄)、脾臓；髄外造血↓、副腎；皮質空胞化↓(雄)、心臓；心筋症↓(雄) 3：円背位、大腿骨骨髄；脂肪細胞↓(雄)、心臓；心筋症↓(雌) サル　1ヵ月　0.05, 0.15, 0.5　0.15　≧0.05：摂餌量↓(雌)、心臓；脂肪組織委縮(雌)、皮膚/皮下組織；脂肪組織委縮(雌) ≧0.15：体重↓、摂餌量↓(雄)、心拍数↑(雄)、膵臓；腺房細胞におけるチモーゲン顆粒↓(雌)、大腿骨骨髄；脂肪組織委縮(雌)、心臓；脂肪組織委縮(雄)、皮膚/皮下組織；脂肪組織委縮(雄) 0.5：削痩(雌)、膵臓；腺房細胞におけるチモーゲン顆粒↓(雄)、大腿骨骨髄；脂肪組織委縮(雄) サル　6ヵ月　0.05, 0.15, 0.5　0.5　≧0.05：体重増加量↓(雄)、尿量↑(雄) ≧0.15：摂餌量↓(雌)、脱水、心拍数↑ 0.5：体重増加量↓(雌)、摂餌量↓(雄)、膵臓；チモーゲン顆粒↓(雌) 略語：↑＝増加、↓減少、ALP＝アルカリフォスファターゼ、Ca＝カルシウム、NOAEL＝無毒性量。
副作用	2型糖尿病患者を対象とした国内第3相試験及び日本を含む国際共同第3相試験において、本剤を投与した1638例中（日本人症例1048例を含む）797例（48.7%）に因果関係を否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。 副作用の種類　例数（発現割合） 悪心　257（15.7%） 食欲減退　182（11.1%） 下痢　154（9.4%） 便秘　152（9.3%） 嘔吐　99（6.0%） 臨床検査値異常の種類　例数（発現割合） リパーゼ増加　51（3.1%） 体重減少　28（1.7%） アミラーゼ増加　26（1.6%） 心拍数増加　11（0.7%） 膵酵素増加　6（0.4%） 肥満症患者を対象とした国内第3相試験及び日本を含む国際共同第3相試験において、本剤を投与した2635例中（日本人症例253例を含む）1502例（57.0%）に因果関係を否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。 副作用の種類　例数（発現割合） 悪心　642（24.4%） 下痢　437（16.6%） 便秘　301（11.4%） 嘔吐　241（9.1%） 食欲減退　240（9.1%） 臨床検査値異常の種類　例数（発現割合） アミラーゼ増加　22（0.8%） リパーゼ増加　20（0.7%） 血中カルシトニン増加　17（0.6%） 膵酵素増加　11（0.4%） 血中重炭酸塩減少　10（0.4%）

会社	日本イーライリリー株式会社 製剤：輸入

表 1.10-2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>肥満症
ただし、高血圧、脂質異常症又は耐糖能障害（2 型糖尿病、耐糖能異常等）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
下線部：追加</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td></td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>2 型糖尿病を有しない、肥満又は体重に関連した併存疾患を有する過体重の患者を対象とした日本を含む国際共同第 3 相試験で、無作為割付時に境界型糖尿病を有する被験者において、193 週時点で、本剤を投与した 755 例中（日本人症例 38 例を含む）463 例（61.3%）に因果関係を否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数（発現割合）</th></tr>
<tr><td>悪心</td><td>194（25.7%）</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>142（18.8%）</td></tr>
<tr><td>便秘</td><td>107（14.2%）</td></tr>
<tr><td>食欲減退</td><td>79（10.5%）</td></tr>
<tr><td>消化不良</td><td>72（9.5%）</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th>臨床検査値異常の種類</th><th>例数（発現割合）</th></tr>
<tr><td>血中カルシトニン増加</td><td>7（0.9%）</td></tr>
<tr><td>アミラーゼ増加</td><td>6（0.8%）</td></tr>
<tr><td>リパーゼ増加</td><td>6（0.8%）</td></tr>
<tr><td>体重増加</td><td>4（0.5%）</td></tr>
<tr><td>体重減少</td><td>3（0.4%）</td></tr>
<tr><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>3（0.4%）</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td></td></tr>
</table>

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

1.12　添付資料一覧

日本イーライリリー株式会社

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書
5.2　全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.2	全臨床試験一覧表	–	–	–	–	–	–	–

5.3　臨床試験報告書
5.3.1　生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.1.1	治験総括報告書：I8F-MC-GPHK Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or are Overweight with Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-1)	－	2019年12月～2024年7月	アルゼンチン、日本、他	国内外	－	評価資料*	有
*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、本医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請の評価資料として用いた。								

5.3.5.2　非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.5.4　その他の試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.6.1	第5回定期的安全性最新報告 - 定期的ベネフィット・リスク評価報告（調査期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	－	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	－	－	無
5.3.6.2	第4回安全性定期報告（調査期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	－	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	－	無

5.3.7　患者データー覧表及び症例記録

5.3.7.1　症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.1.1	症例一覧表 I8F-MC-GPHK試験	－	－	－	国内外	－	評価資料	無

5.3.7.2　有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.2.1	有害事象発現症例一覧表 I8F-MC-GPHK試験	－	－	－	国内外	－	評価資料	無

5.3.7.3　重篤な有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間(報告書承認年月)	試験実施場所	報種類(国内、国外)	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.3.1	重篤な有害事象発現症例一覧表 I8F-MC-GPHK試験	-	-	-	国内外	-	評価資料	無

5.3.7.4　臨床検査値異常症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間(報告書承認年月)	試験実施場所	報種類(国内、国外)	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.4.1	臨床検査値異常症例一覧表 I8F-MC-GPHK試験	-	-	-	国内外	-	評価資料	無

5.3.7.5　臨床検査値変動図

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間(報告書承認年月)	試験実施場所	報種類(国内、国外)	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間(報告書承認年月)	試験実施場所	報種類(国内、国外)	掲載誌	参考文献	申請電子データの提出有無
モジュール2.5で引用した文献を添付した。								

提出すべき資料がない項目リスト

[redacted]