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

2.5　臨床に関する概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価 1
2.5.1　製品開発の根拠 3
2.5.1.1　薬理学的分類及び効能・効果 3
2.5.1.2　肥満及び境界型糖尿病の背景情報 4
2.5.1.2.1　肥満及び境界型糖尿病の病態生理学及び疫学 4
2.5.1.2.2　境界型糖尿病の影響 5
2.5.1.2.3　既存の治療方法 5
2.5.1.2.4　アンメットメディカルニーズ 6
2.5.1.2.5　チルゼパチドを肥満症に伴う境界型糖尿病に対して開発する科学的背景 6
2.5.1.3　臨床開発の経緯 7
2.5.1.3.1　国際共同第 3 相試験に日本人が参加する妥当性 7
2.5.1.4　規制当局への相談 7
2.5.1.4.1　臨床データパッケージ 7
2.5.1.5　GCP の遵守及び臨床試験の適切性 8
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 10
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 11
2.5.4　有効性の概括評価 12
2.5.4.1　有効性評価の概要 12
2.5.4.2　試験デザイン 12
2.5.4.2.1　対象集団 13
2.5.4.2.2　用法及び用量 14
2.5.4.2.2.1　投与期間 15
2.5.4.2.2.2　体重管理コンサルティング 15
2.5.4.3　有効性の評価指標 15
2.5.4.4　有効性の統計手法 16
2.5.4.5　有効性の結果の要約 17
2.5.4.5.1　被験者集団 17
2.5.4.5.2　人口統計学的特性及び疾患特性 17
2.5.4.5.3　主な有効性の結果 18
2.5.4.5.3.1　体重 18
2.5.4.5.3.2　血糖コントロール 20
2.5.4.5.3.3　腹囲 25
2.5.4.5.3.4　脂質関連パラメータ 26
2.5.4.5.3.5　血圧 27
2.5.4.5.3.6　T2D 発症リスクの低減 27
2.5.4.5.3.7　193 週時の結果 30
2.5.4.5.3.7.1　体重 30
2.5.4.5.3.7.2　血糖コントロール 31
2.5.4.5.3.7.3　T2D 発症リスクの低減 31
2.5.4.5.3.7.4　血圧 35
2.5.4.5.4　日本人集団での有効性の結果 35
2.5.4.5.4.1　被験者集団 35
2.5.4.5.4.2　人口統計学的特性及び疾患特性 36
2.5.4.5.4.3　体重 36
2.5.4.5.4.4　血糖コントロール 36
2.5.4.5.4.5　T2D 発症リスクの低減 37
2.5.4.5.4.6　その他の有効性の結果 37
2.5.4.6　有効性の結論 37
2.5.5　安全性の概括評価 40

2.5.5.1　安全性の解析 40
2.5.5.2　重要な安全性評価項目 40
2.5.5.2.1　曝露状況 40
2.5.5.2.2　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 41
2.5.5.2.3　有害事象 41
2.5.5.2.3.1　比較的よく見られる有害事象 41
2.5.5.2.3.2　死亡を含む重篤な有害事象 47
2.5.5.2.3.3　死亡 47
2.5.5.2.3.4　その他の重篤な有害事象 50
2.5.5.2.3.5　有害事象による治験薬の投与中止 50
2.5.5.2.4　器官別又は症候群別有害事象の解析 50
2.5.5.2.5　個別有害事象の文章による説明 51
2.5.5.2.6　注目すべき有害事象 51
2.5.5.2.6.1　胃腸関連有害事象 51
2.5.5.2.6.2　脱水 52
2.5.5.2.6.3　腎機能関連の安全性 52
2.5.5.2.6.4　肝機能関連の安全性 53
2.5.5.2.6.4.1　胆嚢障害 54
2.5.5.2.6.5　大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為 54
2.5.5.2.6.6　膵外分泌の安全性 55
2.5.5.2.6.7　心血管系の安全性 55
2.5.5.2.6.8　悪性腫瘍 57
2.5.5.2.6.9　甲状腺関連の安全性 57
2.5.5.2.6.10　低血糖 57
2.5.5.2.6.11　過敏症反応及び注射部位反応関連事象 58
2.5.5.2.6.12　免疫原性 58
2.5.5.3　臨床検査値の評価 59
2.5.5.4　バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目 59
2.5.5.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 59
2.5.5.5.1　日本人と全体集団の比較 59
2.5.5.5.1.1　被験者の内訳 60
2.5.5.5.1.2　人口統計学的特性及びベースライン疾患特性 60
2.5.5.5.1.3　有害事象の要約 60
2.5.5.5.1.4　TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE 61
2.5.5.5.1.5　胃腸関連有害事象 61
2.5.5.5.1.6　バイタルサイン 61
2.5.5.5.1.7　日本人と全体集団の比較の結論 62
2.5.5.5.2　内因性要因 62
2.5.5.5.3　外因性要因 62
2.5.5.5.4　薬物相互作用 63
2.5.5.5.5　妊娠及び授乳時の使用 63
2.5.5.5.6　過量投与 63
2.5.5.5.7　薬物乱用 63
2.5.5.5.8　離脱症状及び反跳現象 63
2.5.5.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 64
2.5.5.6　市販後データ 64
2.5.5.7　安全性の結論 65
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 66
2.5.6.1　治療の背景 66
2.5.6.2　ベネフィット 66
2.5.6.3　リスク 67
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 68

2.5.7　参考文献..... 70

2.5　臨床に関する概括評価

略語一覧

略語	定義
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
BMI	body mass index
CEC	clinical endpoint committee
CI	信頼区間（confidence interval）
CIRCS	地域における循環器疾患のリスクに関する研究（Circulatory Risk in Communities Study）
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
COVID-19	新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019）
C-SSRS	コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale）
DPPOS	Diabetes Prevention Program Outcomes Study
EAS	efficacy analysis set
eGFR	推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate）
FAS	full analysis set
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準（good clinical practice）
GIP	グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（glucose-dependent insulinotropic polypeptide）
GLP-1	グルカゴン様ペプチド 1（glucagon-like peptide-1）
HbA1c	ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c）
HDL	高比重リポ蛋白（high-density lipoprotein）
HR	ハザード比（hazard ratio）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use）
MACE	主要な心血管イベント（major adverse cardiovascular event）
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
mITT	Modified intent-to-treat
MMRM	繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed effects model with repeated measurements）
NAFLD	非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease）
NASH	非アルコール性脂肪肝炎（non-alcoholic steatohepatitis）
OGTT	2 時間経口ブドウ糖負荷試験（oral glucose tolerance test）
OSA	閉塞性睡眠時無呼吸症（obstructive sleep apnea）
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
PK	薬物動態（pharmacokinetic[s]）
PMDA	独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）
PT	基本語（preferred term）
SmPC	summary of product characteristics
SMQ	MedDRA 標準検索式（standardized MedDRA queries）
SOC	器官別大分類（system organ class）
SS	safety analysis set
T2D	2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus）
TE-ADA	治験薬の投与開始後に発現したチルゼパチドに対する抗薬物抗体（treatment-emergent anti-drug antibody）

略語	定義
TEAE	treatment-emergent adverse event
UACR	尿中アルブミン／クレアチニン比（urine albumin/creatinine）
ULN	基準範囲上限（upper limit of normal）
USPI	米国添付文書（United States package insert）
WHO	世界保健機関（World Health Organization）

試験名一覧

本項で使用する試験名	正式な試験名	添付資料番号
GPHK 試験	I8F-MC-GPHK 試験	第 5.3.5.1.1 項

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類及び効能・効果

薬理学的分類

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

十分に検討された安全性プロファイルを有し、様々な心代謝性疾患に対するベネフィットをもたらす薬剤であることを示すため、チルゼパチドは様々な疾患に対しての開発が実施されている。2024 年 11 月 13 日時点で、完了した臨床試験及び進行中の臨床試験で約 29,000 例の被験者がチルゼパチドを投与された。2022 年 5 月の米国での初めてのチルゼパチドの承認以来、2024 年 10 月 31 日時点で、世界で約 7,318,500 人の患者がチルゼパチドを投与され、その曝露量は 4,337,300 人年である。

チルゼパチドは、T2D を有する被験者を対象とした一連の試験の結果、肥満及び過体重並びに肥満症を有する被験者を対象とした一連の試験の結果から、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある HbA1c 及び体重の減少を示した（Dahl et al. 2021; Frias et al. 2021; Ludvik et al. 2021; Rosenstock et al. 2021; Jastreboff et al. 2022; Kadowaki et al. 2022; Garvey et al. 2023; Inagaki et al. 2022; Wadden et al. 2023; Aronne et al. 2024; Kadowaki et al. 2025）。

チルゼパチドの効能又は効果

チルゼパチドは、日本では 2022 年 9 月に T2D に対する治療薬（販売名：マンジャロ皮下注）として、2024 年 12 月に肥満症に対する治療薬（販売名：ゼップバウンド皮下注）として承認された（既提出申請資料［T2D、肥満症］）。

現在の日本でのゼップバウンドの効能又は効果は以下のとおりである。

肥満症

ただし、高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。

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

既提出申請資料（肥満症）に記載したとおり、肥満又は過体重の被験者に対してチルゼパチドを 36 週間投与した後、臨床的に意味のある体重減少を達成した被験者で 52 週間チルゼパチドを継続、又はプラセボに切り替えた GPHN 試験では、チルゼパチドの投与中止後、体重の増加や心血管リスク因子である血糖コントロール、血圧、及び脂質関連パラメータの増悪傾向が認められた。この結果からチルゼパチドの継続投与は、減量体重の維持、体重増加に起因する肥満関連合併症のリスク低下に寄与すると考えられた。

この度、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 GPHK 試験で、無作為割付時に境界型糖尿病（耐糖能異常及び／又は空腹時血糖異常）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 T2D 発症リスクの低減が示された。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。

この結果から、チルゼパチド（販売名：ゼップバウンド皮下注）の効能又は効果で規定する、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）」とする医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）を行うこととした。

なお、糖尿病治療ガイドでは、糖尿病型にも正常型にも属さない血糖値を示す群を「境界型」と称し、これには食後血糖の高い「耐糖能異常」と空腹時血糖の高い「空腹時血糖異常」が含まれる（日本糖尿病学会 2024）。一方、肥満症診療ガイドラインでは、肥満に関連する健康障害の 1 つである「耐糖能障害（T2D、耐糖能異常等）」を糖代謝異常の名称として使用している（日本肥満学会 2022）。この「境界型」を「耐糖能異常等」と同義とみなし、本一変申請では、耐糖能異常と空腹時血糖異常を合わせて境界型糖尿病と称したが、効能又は効果の記載は肥満症治療ガイドラインに準じ「耐糖能障害（T2D、耐糖能異常等）」とした。

2.5.1.2　肥満及び境界型糖尿病の背景情報

2.5.1.2.1　肥満及び境界型糖尿病の病態生理学及び疫学

肥満は、海外では健康を損なう異常又は過剰な脂肪蓄積と定義される（WHO 2024）。日本では、治療の対象ではない「肥満」という身体状況と、治療すべきである疾患としての「肥満症」を明確に区別している（日本肥満学会 2022）。なお、日本人は欧米人と比較して軽度の肥満でも健康障害につながりやすいことが報告されている（Gill 2001、Kanazawa et al. 2005、Azuma et al. 2009）。WHO は、2022 年時点で、8 億 9000 万人以上の成人が肥満を患っており、成人人口の 16%を占めていると報告している（WHO 2024）。2023 年、世界肥満アトラスでは、BMI に基づいて 26 億人が肥満又は過体重であると推定された（World Obesity Federation 2023）。日本では、BMI が 25 kg/m^2 以上の「肥満」に該当する人口が 2800 万人であるとされている（厚生労働省 2020、総務省 2019）。そのうち、健康障害の合併や内臓脂肪蓄積もある「肥満症」に該当する人口は 2300 万人となる（日本総研 2021）。肥満は血糖異常と関連し、境界型糖尿病及び T2D を発症するリスクが高いことが知られている（Klein et al. 2022）。自己申告によると、境界型糖尿病の人の 80%以上が過体重又は肥満である（Liu et al. 2020）。

境界型糖尿病は、インスリン抵抗性と β 細胞機能低下・機能異常を特徴とし、正常血糖と糖尿病の中間の状態である（DeFronzo and Abdul-Ghani 2011）。大多数の境界型糖尿病の人では、インスリン抵抗性やβ細胞機能低下・機能異常の要因となる過剰な脂肪が蓄積している（Klein et al. 2022）。境界型糖尿病は、T2D を発症するリスクを生涯で 70%増加させ（Perreault et al. 2012）、

年換算の発症率は 5%から 10%である（Tabák et al. 2012）。現在、約 3 億 7400 万人が耐糖能異常の状態で生活していると推定されており、この数は 2045 年までに 5 億人を超えると予測されている（Saeedi et al. 2019）。日本では、境界型糖尿病の有病率を精緻に調査した疫学研究の結果はないが、境界型糖尿病が糖尿病予備群と近似すると仮定すると、平成 28 年「国民健康・栄養調査」の結果から糖尿病予備群（糖尿病の可能性を否定できない者）は約 1000 万人いると推計される（厚生労働省 2017）。

2.5.1.2.2　境界型糖尿病の影響

境界型糖尿病は T2D 発症だけでなく、心血管疾患、脳血管疾患、肝疾患、及び認知症のリスクや転帰となる状態である。

血糖値が正常化すると、T2D の発症リスクが約半分まで低くなることが示されており、1 年間の治療でも T2D 発症予防の効果は期待できる（Perreault 2012）。

境界型糖尿病自体が、微小血管疾患及び大血管疾患に関連する心血管疾患のリスク因子である（Schlesinger et al. 2022; White et al. 2022）。合計 129 試験、10,069,955 例を対象としたメタ解析の結果から、境界型糖尿病は心血管疾患のリスクを高めることが示された。境界型糖尿病が一般集団及び動脈硬化性心血管疾患患者で全死亡率及び心血管疾患のリスク増加と関連していること、境界型糖尿病のスクリーニングと適切な管理が心血管疾患の一次及び二次予防に寄与する可能性があることが報告されている（Cai 2020）。

舟形研究では耐糖能異常を有する集団は、正常な耐糖能を有する集団に比べて脳卒中のリスクが 1.5 倍高く、全血管疾患や冠動脈疾患のリスクも高いことが示された（Oizumi et al. 2008）。また、CIRCS 研究では、耐糖能異常を有する集団で総脳卒中、虚血性脳卒中及びラクナ梗塞のリスクが有意に高いことが示されている（Imano et al. 2018）。

日本でのメタボリックシンドロームの診断基準に基づく合併率は、75 g OGTT で確認された糖尿病型と耐糖能異常を合わせると NAFLD 及び NASH 患者でいずれも約 70%と報告されている。NAFLD・NASH の発症及び有病率には、T2D のみならず、耐糖能異常やインスリン抵抗性も関連すると考えられる（日本肝臓学会 2015）。また、NASH・NAFLD の肝線維化進行をみるスコアリング法の 1 つである NAFLD fibrosis score の計算式に「耐糖能異常/糖尿病（あり・なし）」が組み込まれていることからも、耐糖能異常の状態で既に NASH・NAFLD の重要なリスク因子であると考えられている（日本消化器学会・日本肝臓学会 2020）。

日本人を対象とした久山町研究では、正常な耐糖能を持つ集団と比較して、年齢及び性別で調整した認知症の発症率及びハザード比（HR）は、耐糖能異常の状態から有意に上昇することが報告されている（Ohara et al. 2011）。

2.5.1.2.3　既存の治療方法

現時点で、添付文書にある効能又は効果の記載で、肥満症の健康障害の 1 つとしての耐糖能異常を含む境界型糖尿病を減量により改善する、とした薬剤はない。

なお、耐糖能異常に対して使用できる治療薬としては日本で承認されているボグリボースがあるが、添付文書にある効能又は効果は「耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制」であり、適応の要件は以下のとおりである（ベイスン 電子添文, 2023）。

- 75 g OGTT による血糖確認が必要であること
- 食事療法・運動療法の効果不十分であること（3～6 ヵ月間行っても改善されない）
- 以下のいずれかを有していること
  - 高血圧症
  - 脂質異常症（高トリグリセリド血症、低 HDL コレステロール血症等）
  - 肥満（BMI 25 kg/m^2 以上）
  - 家族歴（2 親等以内の糖尿病家族歴）

2.5.1.2.4　アンメットメディカルニーズ

肥満は、境界型糖尿病状態から T2D への進行など、長期的観点で健康に影響する危険因子である。肥満に関連する健康障害及び併存疾患の多くは世界の死亡原因の上位を占めており（WHO 2024）、米国では平均寿命の減少にも影響している（Arias et al. 2022）。生活習慣改善、薬物療法、又は減量・代謝改善手術による体重減少は、境界型糖尿病から T2D への進行を抑制又は遅延させることができる。15%以上の体重減少が T2D の発症抑制のための臨床的に意味のある目標とされている（Lean et al. 2019; ADA 2025）。しかし、生活習慣の変化による体重減少の維持は多くの人にとって困難であり、体重が再び増加するにつれて体重減少によるベネフィットは失われていく。

肥満に対する治療のガイドラインでは、体重減少を促進するだけでなく、肥満患者の体重維持の促進や、健康アウトカムの改善のために、標準的な生活習慣改善の補助としての薬物療法の併用を検討すべきとしている（Toplak et al. 2015; Pedersen et al. 2022; 日本肥満学会 2022）。非臨床試験の結果から、生活習慣改善によるカロリー制限と比較して、薬剤による体重減少の方が代謝適応反応が少ないことが示唆されている（Coskun et al. 2020; Gabery et al. 2020）。これは、肥満を有する人で見られる脂肪量増加の制御に関連する神経-消化管ホルモン機構の破綻状態を薬理的に調整することで、脂肪量の増加を回避できることを示唆している。持続性 GLP-1 受容体作動薬を含む肥満症治療薬での治療を継続することにより、体重減少状態を維持することができる（Wadden et al. 2013; Rubino et al. 2021; Garvey et al. 2022）。

境界型糖尿病を有する肥満症の時点から積極的な対策を講じ、体重減少とその減少を維持することによって、境界型糖尿病を改善し、結果として T2D を含む長期的な健康障害を予防できる可能性がある。

2.5.1.2.5　チルゼパチドを肥満症に伴う境界型糖尿病に対して開発する科学的背景

チルゼパチドは、中枢神経系では GIP 受容体及び GLP-1 受容体に作用することで食欲を調節し、脂肪細胞では GIP 受容体に作用することで脂質等の代謝を亢進させ、臨床的に意味のある体重及び脂肪量の減少をもたらし、その結果インスリン感受性を増加させる。さらに、GIP 受容体及び GLP-1 受容体の両方の活性化作用は、体重依存的及び体重非依存的なメカニズムを介してイ

ンスリン感受性を高めることが示されており、肥満及び T2D を有する成人で、選択的 GLP-1 受容体作動薬と比較して、β 細胞機能及びインスリン感受性の有意に高い改善が認められている（Samms et al. 2021; Thomas et al. 2021; Heise et al. 2022; Mather et al. 2024）。T2D への進行では高血糖や脂質異常により生じる β 細胞機能の低下が主要な病態生理学的役割を果たしており、β 細胞機能の低下を抑制することが良好な血糖コントロールと糖尿病合併症の発症抑制につながることが示されている。T2D を対象とした GPGO 試験のサブ解析で、チルゼパチドはデュラグルチドに比して有意に β 細胞機能を改善することが示されている（Hamamoto et al. 2025）。

また、境界型糖尿病は心血管疾患のリスク因子である。久山町研究では、耐糖能正常者と比較して、心血管疾患発症のリスクが耐糖能異常では 1.9 倍、糖尿病では 3.0 倍であり（Fujishima et al. 1996）、心血管疾患による死亡リスクは耐糖能異常の時点から上昇していることから（日本糖尿病学会 2024）、大血管疾患をはじめとする合併症の発症及び進展のリスクとなる。

チルゼパチドは肥満の改善及び、GIP 受容体及び GLP-1 受容体の両方の活性化作用を通してインスリン感受性を増加し、境界型糖尿病を改善する。また、肥満及び境界型糖尿病はともに心血管疾患リスク因子であり、健康障害のより重篤な合併疾患と関連がある。チルゼパチドの減量効果により、将来の心血管疾患リスクを低減できる可能性は、境界型糖尿病に対する薬剤介入の重要な臨床的意義であると考える。

2.5.1.3 臨床開発の経緯

2.5.1.3.1 国際共同第 3 相試験に日本人が参加する妥当性

既提出申請資料（肥満症）第 2.5.1.4.1 項参照のこと。

2.5.1.4 規制当局への相談

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

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

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

2.5.1.4.1 臨床データパッケージ

臨床データパッケージには GPHK 試験（193 週）の 1 試験を含めた（表 2.5.1-1）。

国際共同第 3 相試験である GPHK 試験では、T2D を有しない、肥満又は体重に関連する併存疾患を有する過体重の被験者を対象に、チルゼパチド 5、10、15 mg 又はプラセボを週 1 回、72 週間皮下投与し、有効性及び安全性をプラセボと比較して評価した。被験者のうち、無作為割付時に境界型糖尿病のある患者は、上記 72 週間投与後、長期の体重管理及び T2D への進行抑制を評価するため、チルゼパチド 5、10、15 mg 又はプラセボの投与を計 176 週間継続し、投与終了後

17 週間の後観察期間を含む合計 193 週間にわたって有効性及び安全性をプラセボと比較して評価した。

なお、1 施設で治験施設支援機関による GCP 違反が認められた。当該実施医療機関でスクリーニングを受けた被験者（以下、GCP 違反例）を除いた治験総括報告書補遺を、本承認申請の評価資料として用いた。

2.5.1.5　GCP の遵守及び臨床試験の適切性

本項に記載したすべての臨床試験は、以下の事項を遵守して実施した。

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

表 2.5.1-1　　臨床試験の一覧（評価試験）

治験実施 計画書番号	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象被験者*	投与期間
有効性及び安全性試験：申請する適応症に関する比較対照試験				
I8F-MC-GPHK[a] 国際共同試験	TZP 10 mg 又は 15 mg の週 1 回投与で 176 週時に以下の項目でプラセボと比較して優越性を示すこと • 体重の変化率 TZP の週 1 回投与（すべての用量を併合）で 176 週時及び 193 週時に以下の項目でプラセボと比較して優越性を示すこと • T2D への進行抑制	第 3 相、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験	T2D を有しない、肥満又は体重に関連する併存疾患を 1 つ以上有する過体重の被験者 （男性又は女性） （無作為化時に境界型糖尿病である）	176 週間

GCP = 医薬品の臨床試験の実施基準、TZP = チルゼパチド、T2D = 2 型糖尿病

a　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。

*成人被験者を対象として実施した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本一変申請では、生物薬剤学に関する新たな情報はない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

本一変申請では、臨床薬理学に関する新たな情報はない。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価の概要

本 2.5.4 項では、本一変申請で有効性の評価の中心とする GPHK 試験の試験デザインの特徴及び結果を要約する。

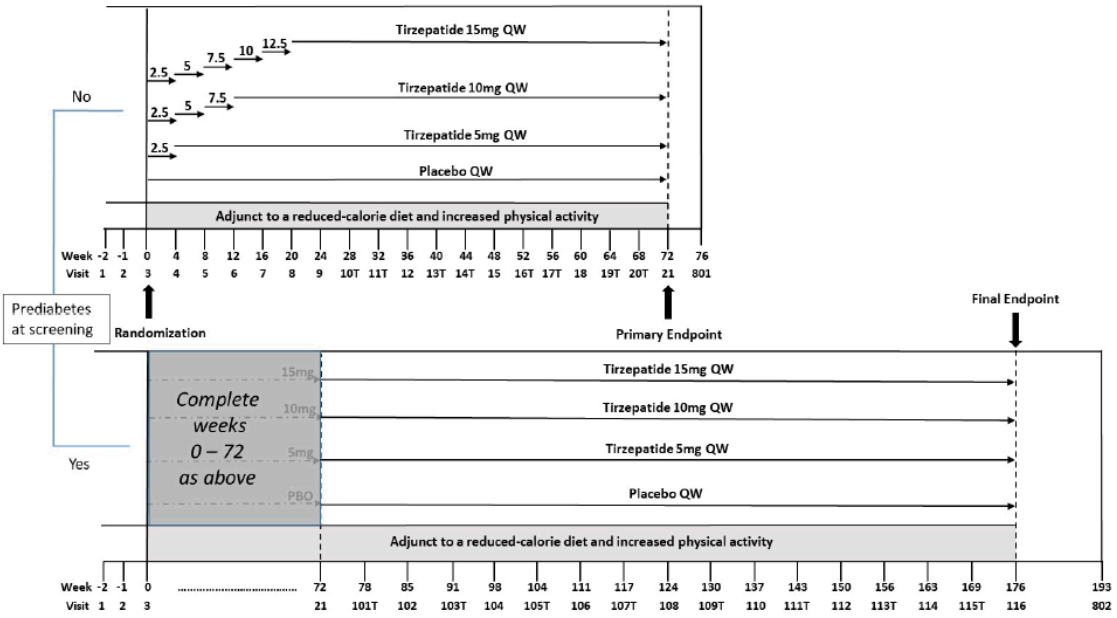
なお、1 施設で治験施設支援機関による GCP 違反が認められた。GCP 違反例を除いた治験総括報告書補遺を、本一変申請の評価資料として用いた（第 2.5.1.4.1 項）。

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

無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者には、体重の変化及び T2D への進行に対するチルゼパチドの長期的な影響を評価するため治験薬を計 176 週間投与し、その有効性及び安全性をプラセボ投与と比較して評価した。

2.5.4.2　試験デザイン

GPHK 試験の試験デザインを図 2.5.4-1 に、試験概要を表 2.5.4-1 に示す。



Abbreviations: QW = once weekly; T = telephone visit; T2DM = type 2 diabetes mellitus; Y/N = yes/no.

Note: All participants (regardless of prediabetes status [Y/N] at screening) were randomly assigned to 72 weeks of treatment to study the effects on body weight reduction. Participants with prediabetes continued for a total of 176 weeks of treatment to provide sufficient follow-up time to detect potential differences in progression to T2DM. The safety follow-up visit occurred after 4 weeks for participants who discontinued (or completed) the study within the first 72 weeks. Those who discontinued (or completed) the study after 72 weeks underwent safety follow-up after 17 weeks.

図 2.5.4-1　GPHK 試験の試験デザイン

表 2.5.4-1　　GPHK 試験（193 週時）の概要

	GPHK 試験（193 週時）
被験者数（無作為化例数［GCP 違反例を除く］、無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者）	1021 例
無作為割付比	1:1:1:1
投与群（mITT 集団、GCP 違反例を除く）[a]	プラセボ：266 例 チルゼパチド 5 mg：245 例 チルゼパチド 10 mg：258 例 チルゼパチド 15 mg：252 例
投与期間	176 週間
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験
対象被験者	T2D を有しない、肥満又は体重に関連した併存疾患を有する過体重の被験者のうち、無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者
併用血糖降下療法	なし

略語：GCP = 医薬品の臨床試験の実施の基準; mITT = modified intent-to-treat; T2D = 2 型糖尿病

a　チルゼパチド群の被験者は、チルゼパチド 2.5 mg の週 1 回 4 週間投与で開始し、その後、割り付けられた用量に達するまで 4 週ごとに 2.5 mg ずつ増量し、試験期間中は用量を維持した。

2.5.4.2.1　　対象集団

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

- 肥満（BMI が 30 kg/m^2 以上）
- 体重に関連する下記の併存疾患を一つ以上有する過体重（BMI が 27 kg/m^2 以上）
  - OSA
  - 高血圧
  - 脂質異常症
  - 心血管疾患

GPHK 試験での選択基準及び除外基準の詳細は以下に示した。

- GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺 Section 3.3.1

境界型糖尿病の分類基準

2 回のスクリーニング来院にわたり、以下の基準のうち 2 つ以上に該当した被験者を境界型糖尿病に分類した（ADA 2019）。

	境界型糖尿病
空腹時血糖値 OGTT 時の 0 分値、又は別途測定した値	100～125 mg/dL
2 時間血糖値 OGTT 時の 120 分値	140～199 mg/dL
HbA1c	5.7%～6.4%

略号：HbA1c = ヘモグロビン A1c、OGTT = 2 時間経口ブドウ糖負荷試験

GPHK 試験には、長期的な体重減少及び T2D 発症リスク低減に対するチルゼパチドの有効性及び安全性を評価するために、境界型糖尿病である肥満又は過体重の患者からなる広範かつ多様な治療の対象となる集団が含まれた。対象集団は以下を反映していた。

- 全ての肥満の重症度
- T2D 発症リスクが高い人口統計学的特性を有する集団及び民族集団
- 高血圧や脂質異常症などの重大な心血管リスク因子を持つ集団

2.5.4.2.2　用法及び用量

第 3 相試験で用いた用法及び用量の設定根拠

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（表 2.5.4-2）。これらの用量及び関連する用量漸増法は、T2D 患者を対象とした第 1 相及び第 2 相試験から得られた安全性、有効性（体重減少）、胃腸関連の忍容性、及び曝露量-反応モデルのデータに基づいて選択した（既提出申請資料［肥満症］）。

表 2.5.4-2　GPHK 試験での用量漸増法

投与群	投与時期					
	0～3 週時	4～7 週時	8～11 週時	12～15 週時	16～19 週時	20 週時～投与期間完了
チルゼパチド 5 mg	2.5 mg	**5 mg**	**5 mg**	**5 mg**	**5 mg**	**5 mg**
チルゼパチド 10 mg	2.5 mg	5 mg	7.5 mg	**10 mg**	**10 mg**	**10 mg**
チルゼパチド 15 mg	2.5 mg	5 mg	7.5 mg	10 mg	12.5 mg	**15 mg**

Note：太字と網掛けは各群の維持用量を示す。

申請用法及び用量の設定根拠

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（第 2.5.4 項及び第 2.5.5 項）。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。

これらの結果に基づき、申請用法及び用量（案）（第 1.8.3 項）を設定した。

2.5.4.2.2.1　投与期間

GPHK 試験では、無作為割付した全ての被験者に 72 週間（主要評価期間）治験薬を投与した。さらに、体重の変化及び T2D への進行に対するチルゼパチドの長期的な影響に関する追加情報を得るため、無作為割付時に境界型糖尿病であり、最初の 72 週間の治験薬投与を完了した被験者は、更に 104 週間の治験薬投与を実施した（投与期間は計 176 週間）。投与終了後 17 週間の安全性に関する後観察期間を設定し、試験期間は計 193 週間とした。

2.5.4.2.2.2　体重管理コンサルティング

GPHK 試験の被験者は、必要なエネルギー摂取量の算出、健康的でバランスのとれた食事、500 kcal/日のエネルギー減量、及び 150 分/週の運動に焦点を当てるために、栄養士又は同等の資格を有する専門家による食事のカウンセリングを受けた。

2.5.4.3　有効性の評価指標

全治験参加者を対象とした 72 週間の投与期間（主要評価期間）では、72 週時点の体重の平均変化率及び 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合という 2 つの主要評価項目を評価し、その治験総括報告書は既提出申請資料（肥満症）に含めた。

GPHK 試験の無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者での第 1 種の過誤を制御した、176 週時点での主な副次的評価項目は以下のとおりであった。

- 無作為割付時から 176 週時点までの体重の平均変化率（チルゼパチド 10 及び 15 mg 群）
- T2D 発症までの期間（チルゼパチド 5、10、及び 15 mg の用量併合群）
  - 176 週間の投与期間中
  - 安全性に関する後観察期間を含む全試験期間

本項で示す第 1 種の過誤を制御しないその他の評価項目には、以下のものがある。

- 176 週時点で正常血糖に移行した被験者の割合
- HbA1c の無作為割付時から 176 週時までの平均変化量
- 176 週時点で無作為割付時から 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合
- 体重の無作為割付時から 176 週時まで（チルゼパチド 5 mg 群）及び 193 週時まで（チルゼパチド 5、10、及び 15 mg 群）の平均変化率
- 血圧の無作為割付時から 176 週時までの平均変化量
- 脂質関連パラメータの無作為割付時から 176 週時までの平均変化率

その他の副次的評価項目及び探索的評価項目は、GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺に示す。GPHK 試験の 176 週時及び 193 週時の解析計画は、GPHK 試験統計解析計画書に示す。

2.5.4.4 有効性の統計手法

＜解析対象集団＞

解析対象集団又はデータセット	定義
無作為割付集団	いずれかの投与群に無作為割付された全被験者
mITT 集団	無作為割付され、治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者を、無作為割付された投与群と定義して解析した
EAS	治験薬投与中止（最終投与日 + 7 日）後のデータを除き、投与期間中に mITT 集団から得られたデータ
FAS	治験薬の投薬遵守状況にかかわらず、投与期間中に mITT 集団から得られたデータ
SS	治験薬の投薬遵守状況にかかわらず、投与期間中及び安全性に関する後観察期間中に mITT 集団から得られたデータ

盲検解除前に解析計画から以下の点を変更して解析を実施した。

- Safety Estimand を定義した。
- 176 週時及び 193 週時で追加の探索的解析を実施した。193 週時の解析では、SS を対象に Safety Estimand に基づく解析を実施した。また、193 週時の有効性解析では、176 週及び 193 週の両時点の評価を有する被験者を対象とした。

各 Estimand について、その他の解析の詳細を以下に示す。

- Treatment-regimen Estimand

  Treatment-regimen Estimand は、治験薬の投与遵守状況にかかわらず、無作為化割付時に境界型糖尿病であった被験者で、低カロリー食及び運動量増加に加え、投与されたチルゼパチドのプラセボに対する 176 週時点での平均治療効果とした。Treatment-regimen Estimand に基づく解析は FAS を対象に実施し、治験薬の投与遵守状況にかかわらず治験薬投与期間中の全てのデータを含めた。
- Efficacy Estimand

  Efficacy Estimand は、無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者が、予定された 176 週間の全投与期間にわたって無作為割付された投与を継続した場合の、低カロリー食及び運動量増加に加え、投与されたチルゼパチドのプラセボに対する 176 週時点での平均治療効果とした。Efficacy Estimand に基づく解析は EAS を対象に実施し、治験薬投与期間中の全てのデータを含めた。
- Safety Estimand

  Safety Estimand は、治験薬の投与遵守状況にかかわらず、無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者での、低カロリー食及び運動量増加に加え、投与されたチルゼパチドのプラセボに対する 193 週間の平均治療効果とした。Safety Estimand に基づく解析は SS を対象に実施し、治験薬の投与遵守状況にかかわらず治験薬投与期間中及び 17 週間の後観察期間中の全てのデータを含めた。

詳細は GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書に記載した。

なお、特に指定のない限り、本一変申請では、Efficacy Estimand の結果を主に提示する。

2.5.4.5　有効性の結果の要約

2.5.4.5.1　被験者集団

GPHK 試験に無作為割付された 2517 例（GCP 違反例を除く）のうち、1021 例（40.6%）が無作為割付時に境界型糖尿病であった。無作為割付された全ての被験者に治験薬を 1 回以上投与した。

表 2.5.4-3 に示すとおり、チルゼパチドのいずれの投与群でも、193 週間の試験期間を完了した被験者の割合はプラセボ群よりも高かった。

表 2.5.4-3　被験者の内訳（無作為割付集団［GCP 違反例を除く］、無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者）（GPHK 試験）

	Placebo (N=266)	**TZP 5 mg (N=245)**	**TZP 10 mg (N=258)**	**TZP 15 mg (N=252)**
	n (%)			
Completed study	133 (50.0)	171 (69.8)	184 (71.3)	183 (72.6)
Discontinued study	133 (50.0)	74 (30.2)	74 (28.7)	69 (27.4)
Completed on study treatment	128 (48.1)	170 (69.4)	183 (70.9)	176 (69.8)
Discontinued study treatment	138 (51.9)	75 (30.6)	75 (29.1)	76 (30.2)

Abbreviations: n = number of participants in the specified category; N = number of participants who were randomly assigned; TZP = tirzepatide.

Note: Participants with a non-missing body weight measurement at 176 weeks (Visit 116 or Visit 199) and a non-missing safety follow-up visit (Visit 802) were considered as completers; otherwise, were considered as non-completers.

Source: GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.1.

2.5.4.5.2　人口統計学的特性及び疾患特性

GPHK 試験の無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者の主要なベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性を表 2.5.4-4 に示す。ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は投与群間で同様であった。

表 2.5.4-4　主要なベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性（無作為割付集団［GCP 違反例を除く］、無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者）（GPHK 試験）

Attribute	**Placebo (N = 266)**	**TZP 5 mg (N = 245)**	**TZP 10 mg (N = 258)**	**TZP 15 mg (N = 252)**
Age (years), mean ± SD	47.7 ± 11.9	49.2 ± 12.1	47.1 ± 11.5	48.4 ± 11.7
Female, n (%)	169 (63.5)	159 (64.9)	167 (64.7)	161 (63.9)
Race, n (%)				
American Indian or Alaska Native	18 (6.8)	18 (7.3)	20 (7.8)	19 (7.5)
Asian	26 (9.8)	20 (8.2)	23 (8.9)	25 (9.9)
Black or African American	23 (8.6)	19 (7.8)	15 (5.8)	20 (7.9)
Multiple	5 (1.9)	5 (2.0)	1 (0.4)	2 (0.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
White	193 (72.6)	182 (74.3)	198 (76.7)	185 (73.4)
Ethnicity, n (%)				

Attribute	Placebo (N = 266)	TZP 5 mg (N = 245)	TZP 10 mg (N = 258)	TZP 15 mg (N = 252)
Hispanic or Latino	127 (47.7)	118 (48.2)	120 (46.5)	117 (46.4)
Not Hispanic or Latino	122 (45.9)	114 (46.5)	121 (46.9)	113 (44.8)
Not reported	17 (6.4)	13 (5.3)	17 (6.6)	22 (8.7)
Weight (kg), mean ± SD	107.36 ± 22.11	104.75 ± 21.86	109.25 ± 23.81	108.59 ± 25.49
BMI (kg/m^2), mean ± SD	39.18 ± 7.11	37.90 ± 6.61	39.14 ± 7.12	39.22 ± 7.44
BMI Categories, n (%)				
<30	10 (3.8)	12 (4.9)	12 (4.7)	14 (5.6)
≥30 to <35	76 (28.6)	82 (33.5)	76 (29.5)	68 (27.0)
≥35 to <40	72 (27.1)	74 (30.2)	66 (25.6)	75 (29.8)
≥40	108 (40.6)	77 (31.4)	104 (40.3)	95 (37.7)
Waist Circumference (cm), mean ± SD	117.19 ± 15.46	115.07 ± 14.57	117.59 ± 15.53	116.60 ± 16.76
HbA1c (%), mean ± SD	5.77 ± 0.33	5.78 ± 0.29	5.74 ± 0.33	5.76 ± 0.39
Fasting serum glucose (mg/dL), mean ± SD	101.36 ± 9.61	101.16 ± 9.06	101.85 ± 10.11	100.96 ± 9.55
Fasting insulin (mIU/L), mean ± SD	17.08 ± 10.50	16.08 ± 12.86	16.41 ± 16.23	16.51 ± 9.41
Systolic blood pressure (mmHg), mean ± SD	124.69 ± 12.76	126.92 ± 12.16	125.25 ± 13.19	125.40 ± 12.75
Diastolic blood pressure (mmHg), mean ± SD	80.74 ± 7.83	80.84 ± 7.98	80.37 ± 8.75	80.29 ± 8.11
Lipid levels (mg/dL), mean ± SD				
Total cholesterol	192.20 ± 40.00	190.80 ± 39.69	192.67 ± 37.13	189.87 ± 38.70
HDL cholesterol	46.05 ± 11.17	48.35 ± 11.93	48.20 ± 12.39	48.61 ± 12.78
LDL cholesterol	115.51 ± 34.66	112.99 ± 34.19	115.19 ± 32.01	111.06 ± 32.82
Triglycerides	155.98 ± 88.62	150.36 ± 81.26	149.23 ± 82.29	152.66 ± 77.46
Hypertension, n (%)	106 (39.8)	107 (43.7)	101 (39.1)	103 (40.9)
Dyslipidemia, n (%)	101 (38.0)	99 (40.4)	74 (28.7)	87 (34.5)

Abbreviations: BMI = body mass index; HbA1c = hemoglobin A1c; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; n = number of participants in the specified category; N = number of participants who were randomly assigned; SD = standard deviation; TZP = tirzepatide.

Sources: GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.5, Table GPHK.8.6, Table GPHK.8.7, and Table GPHK.8.8.

2.5.4.5.3　主な有効性の結果

2.5.4.5.3.1　体重

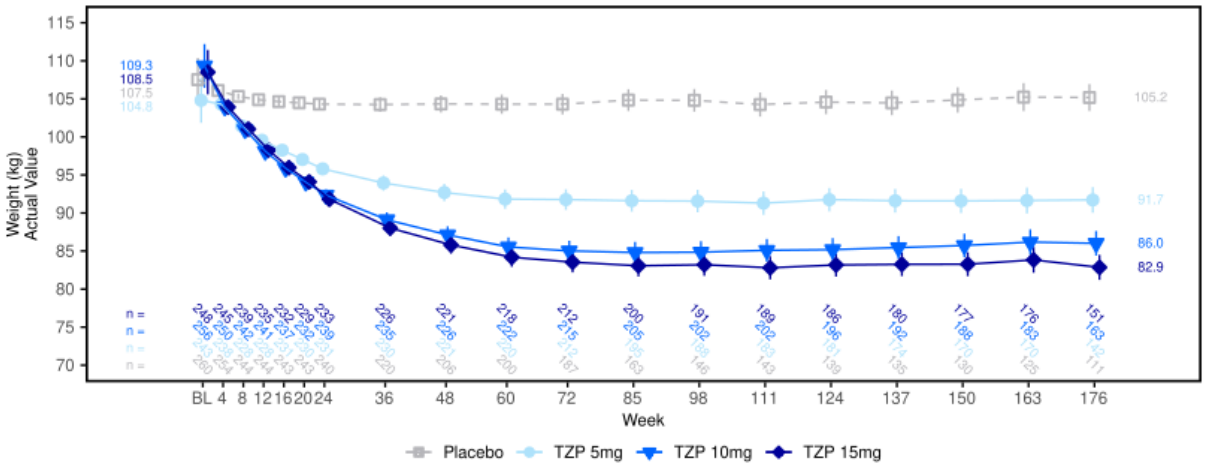
境界型糖尿病の患者にとって、体重減少はT2D発症リスクを大幅に低下させることができるため重要である。体重を減らすことで、インスリン感受性を改善し、血糖値を下げることができる。体重減少は、血圧の低下、脂質プロファイルの改善、心血管疾患リスクの低下にもつながる（Klein et al. 2022）。

臨床的に重要な大幅な体重減少は、肥満又は過体重の患者に対するチルゼパチドのベネフィットとして確立されている（Zepbound USPI, 2025; Mounjaro SmPC; マンジャロ電子添文, 2025; ゼップバウンド電子添文, 2025）。GPHK試験で無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者の176週時の結果から、チルゼパチド投与による体重減少は176週間にわたって維持され、このベネフィットが更に裏付けられた（図2.5.4-2）。

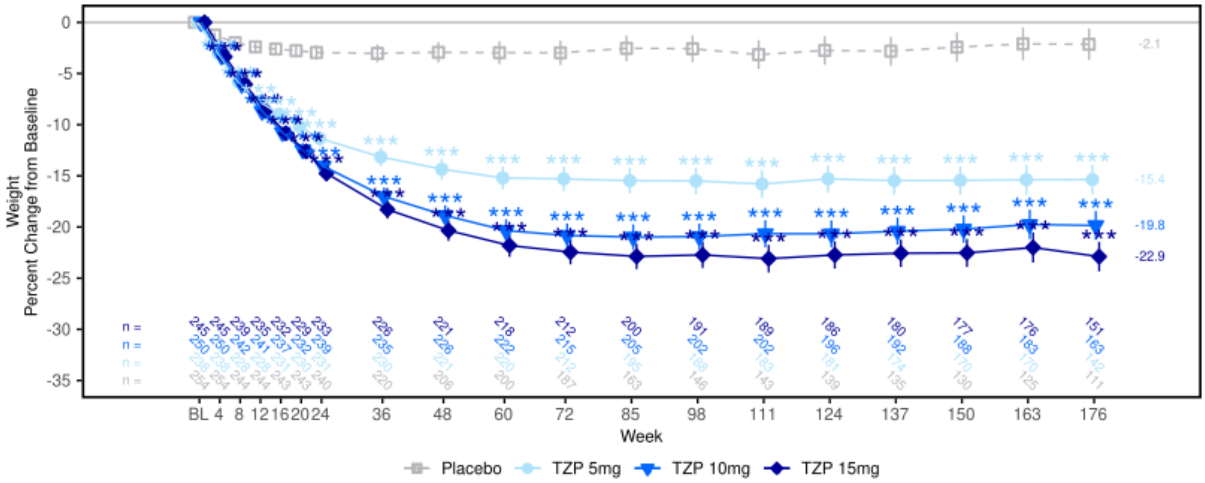
Efficacy Estimand に基づく解析の結果、チルゼパチド群での 176 週時の体重の平均変化率は-15.4%から-22.9%の範囲であり（図 2.5.4-2）、チルゼパチドが高用量であるほど、より大きな体重減少が認められた。

15%以上の体重減少の達成が、T2D を予防するための臨床的に意味のある目標として提案されている（Lean et al. 2019; ADA 2025）。Efficacy Estimand に基づく解析の結果、この目標値を達成した被験者の割合はチルゼパチド群で 45.27%から 81.05%であったのに対し、プラセボ群では 4.62%であった。体重減少の目標値を達成した被験者の割合の詳細は、GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.18 に示した。

Variable Analyzed: Actual Value of Weight (kg)



Variable Analyzed: Percent Change from Baseline of Weight (kg)



p-value vs. Placebo: ***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05. Results are presented in LSMean +/- 1.96 SE.
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; BL = baseline; LSMean = least squares mean; MMRM = mixed model repeated measures; SE = standard error; TZP = tirzepatide.
Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.
MMRM model for post-baseline measures: Variable = Week 0 (Visit 3) + Analysis Country + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time.
ANOVA model for baseline measures: Variable = Treatment.
Source: GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺 Figure GPHK.8.14.

図 2.5.4-2　　体重のベースラインから 176 週時までの平均値（上）及び平均変化率（下）の推移（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］、無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者）（GPHK 試験）

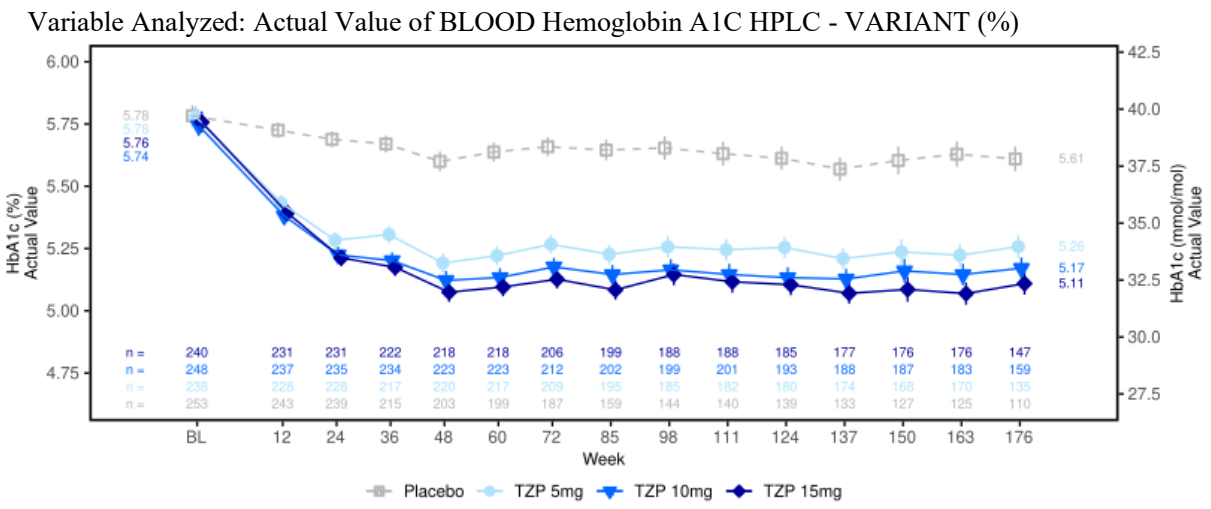
2.5.4.5.3.2　血糖コントロール

HbA1c

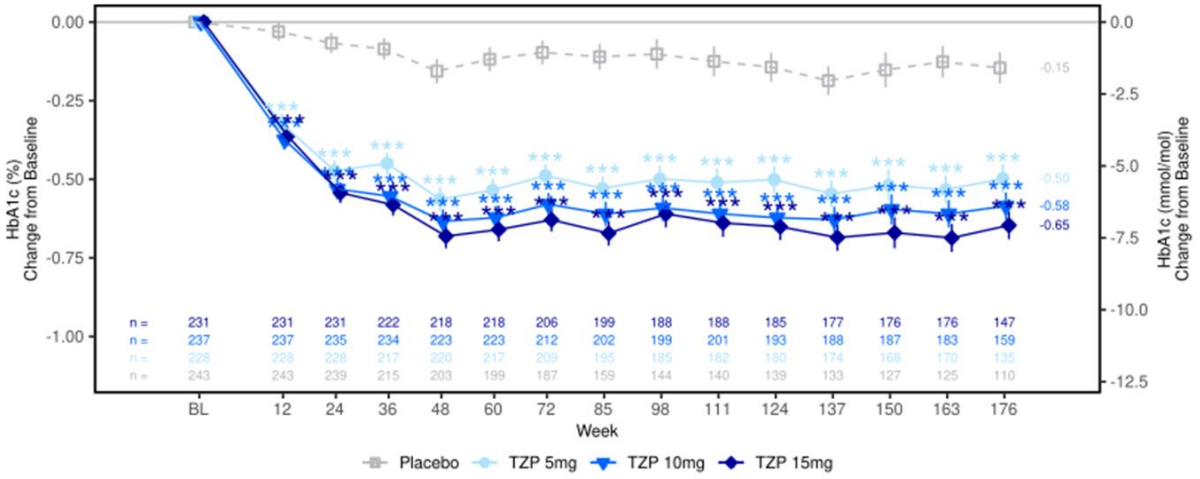
臨床的に重要な大幅な HbA1c の低下は、肥満又は過体重の患者に対するチルゼパチドのベネフィットとして確立されている（Zepbound USPI, 2025; Mounjaro SmPC; マンジャロ電子添文, 2025; ゼップバウンド電子添文, 2025）。境界型糖尿病の被験者を対象とした GPHK 試験の 176 週時の結果から、このベネフィットが更に裏付けられた。

GPHK 試験で無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者のベースライン時の HbA1c の平均値は 5.77%であった。全ての投与群で HbA1c は治験薬投与開始後に低下し、176 週間の全期間にわたりベースラインを下回った（図 2.5.4-3）。

チルゼパチド投与による HbA1c の低下は、176 週間にわたって維持された（図 2.5.4-3）。



Variable Analyzed: Change from Baseline of BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)



p-value vs. Placebo: ***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05. Results are presented in LSMean +/- 1.96 SE.

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; BL = baseline; HbA1c = hemoglobin A1c; LSMean = least squares mean; MMRM = mixed model repeated measures; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

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

MMRM model for post-baseline measures: Variable = Baseline + Analysis Country + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time.

ANOVA model for baseline measures: Variable = Treatment.

Source: GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺 Figure GPHK.8.23.

図 2.5.4-3　　HbA1c のベースラインから 176 週時までの平均値（上）及び平均変化量（下）の推移（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］、無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者）（GPHK 試験）

空腹時血糖値

Efficacy Estimand に基づく解析の結果、176 週時の空腹時血糖値の平均変化量は、チルゼパチド 5、10、及び 15 mg 群のいずれでも、プラセボ群と比較して統計学的に有意な低下を示した（表 2.5.4-5）。

表 2.5.4-5　　空腹時血糖値のベースラインから 176 週時までの平均変化量（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］、無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者）（GPHK 試験）

Parameters (mg/dL)	Placebo (N = 266)	TZP 5 mg (N = 245)	TZP 10 mg (N = 258)	TZP 15 mg (N = 252)
Efficacy Estimand[a]				
n	253	238	247	240
Baseline	101.52	101.24	101.93	101.07
Change from baseline at 176 weeks	-0.57	-11.03†††	-14.78†††	-14.44†††
Change difference from placebo at 176 weeks (95% CI)	N/A	-10.46### (-12.71, -8.20)	-14.21### (-16.41, -12.01)	-13.87### (-16.10, -11.64)

Abbreviations: CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of participants in the population with baseline and postbaseline value at the specified time point; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.

a　MMRM analysis.

Note: Shown are least-squares means.

†††p-Value <0.001 versus baseline.

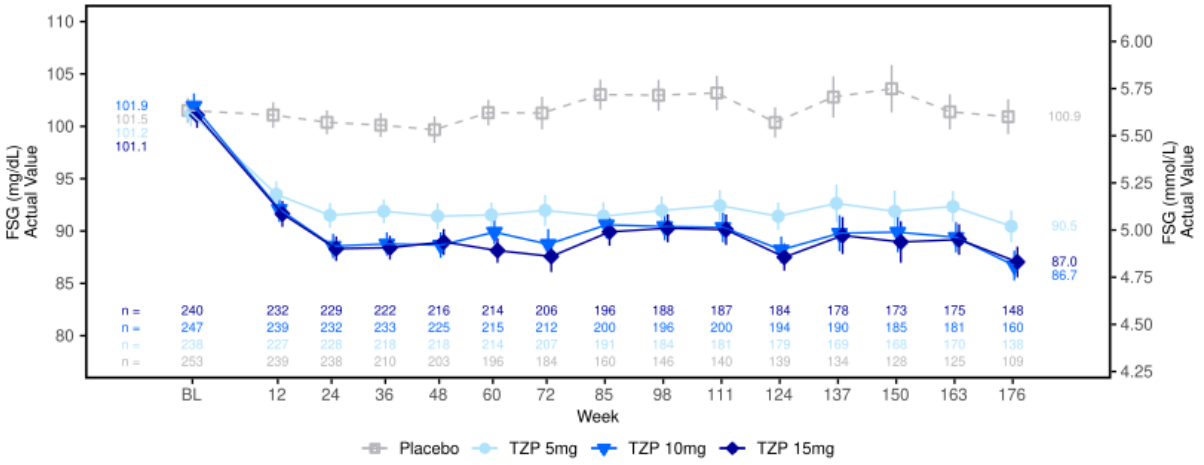
###p-Value <0.001 versus placebo.

Source: GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.38.

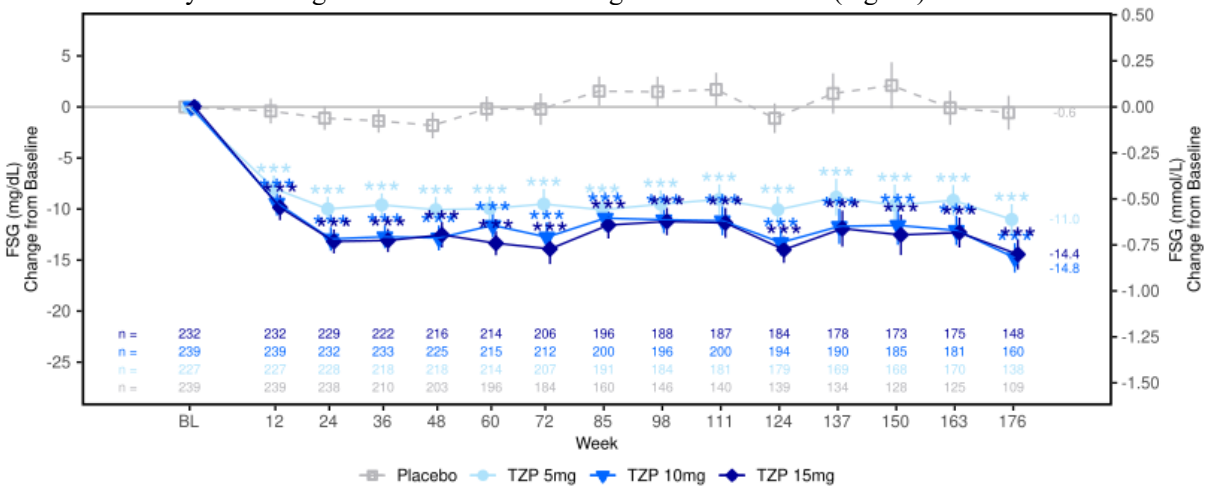
空腹時血糖値の推移

空腹時血糖値の平均値（実測値）及び平均変化量のベースラインから 176 週時点までの推移を図 2.5.4-4 に示す。Efficacy Estimand に基づく解析の結果、空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量は、チルゼパチド 5、10、及び 15 mg 群のいずれでも、12 週時から 176 週時までプラセボ群と比較して有意な低下を示した。

Variable Analyzed: Actual Value of Fasting SERUM Glucose (mg/dL)



Variable Analyzed: Change from Baseline of Fasting SERUM Glucose (mg/dL)



p-value vs. Placebo: ***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05. Results are presented in LSMean +/- 1.96 SE.
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; BL = baseline; FSG = fasting serum glucose; LSMean = least squares mean; MMRM = mixed model repeated measures; SE = standard error; TZP = tirzepatide.
Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.
MMRM model for post-baseline measures: Variable = Baseline + Analysis Country + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time.
ANOVA model for baseline measures: Variable = Treatment.
Source: GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺 Figure GPHK.8.24.

図 2.5.4-4　空腹時血糖値のベースラインから 176 週時までの平均値（上）及び平均変化量（下）の推移（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］、無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者）（GPHK 試験）

耐糖能の変化

ベースラインから 176 週時までの血糖状態の変化を表 2.5.4-6 に示す。被験者の血糖状態は、以下の基準の少なくとも 2 つに該当する場合、正常血糖に分類された。

- HbA1c が 5.7%未満
- 空腹時血糖値又は 2 時間 OGTT の 0 分値が 100 mg/dL 未満
- 2 時間 OGTT の 120 分値が 140 mg/dL 未満

176 週時に正常血糖であった被験者

無作為割付時に境界型糖尿病であった 1021 例のうち、以下の 875 例が 176 週時に正常血糖に回復していた。

- プラセボ群：162/266 例（60.9%）
- チルゼパチド 5、10、及び 15 mg の用量併合群：713/755 例（94.4%）

176 週時までに T2D が確定された被験者

無作為割付時に境界型糖尿病であった 1021 例のうち、以下の 42 例で 176 週時に T2D が確定していた。

- プラセボ群：33/266 例（12.4%）
- チルゼパチド 5、10、及び 15 mg の用量併合群：9/755 例（1.2%）

表 2.5.4-6　　血糖状態のベースラインから 176 週時までのシフトテーブル（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］、無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者）（GPHK 試験）

Treatment	Glycemic Status at Baseline	Glycemic Status at Week 176			
		Normoglycemia n(%)	Prediabetes n(%)	Confirmed T2DM n(%)	Total n(%)
Placebo (N=266)	Prediabetes	162 (60.9)	71 (26.7)	33 (12.4)	266 (100.0)
Pooled TZP 5/10/15 (N=755)	Prediabetes	713 (94.4)	33 (4.4)	9 (1.2)	755 (100.0)

Abbreviations: HbA1c = hemoglobin A1c; N = number of participants in the population in the specified treatment group; n = number of participants in the specified category; OGTT = 2-hour oral glucose tolerance test; TZP = tirzepatide; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

Note 1: Incident diabetes was confirmed by adjudication committee when any of the following occurred after randomization (American Diabetes Association 2019): 1. at least 2 of the following criteria was observed at the same visit, or 1 abnormal value was observed and subsequently confirmed: a. HbA1c >= 6.5% (48 mmol/mol), b. FG or 0-hour serum glucose from 2-hour OGTT >= 126 mg/dL (7.0 mmol/L), c. 2-hour glucose >= 200 mg/dL (11.1 mmol/L) by a 2-hour OGTT;
or 2. unequivocal hyperglycemia (random glucose >= 200 mg/dL) with signs or symptoms of hyperglycemia;
or 3. initiation of any medication for the treatment of diabetes.

Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]

2.5.4.5.3.3　腹囲

腹囲のベースラインから 176 週時までの平均変化量

Efficacy Estimand に基づく解析の結果、176 週時の腹囲の平均変化量は、チルゼパチド 5、10、及び 15 mg 群のいずれでも、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を示した（表 2.5.4-7）。

表 2.5.4-7　腹囲のベースラインから 176 週時までの平均変化量（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］、無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者）（GPHK 試験）

Parameters (cm)	Placebo (N = 266)	TZP 5 mg (N = 245)	TZP 10 mg (N = 258)	TZP 15 mg (N = 252)
Efficacy Estimand[a]				
n	259	242	256	248
Baseline	117.3	115.0	117.7	116.5
Change from baseline at 176 weeks	-2.5††	-12.9†††	-18.3†††	-20.0†††
Change difference from placebo at 176 weeks (95% CI)	N/A	-10.4### (-12.8, -8.1)	-15.8### (-18.1, -13.5)	-17.5### (-19.8, -15.2)

Abbreviations: CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of participants in the population with baseline and postbaseline value at the specified time point; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.

a　MMRM analysis.

Note: Shown are least-squares means.

††p-Value <0.01 versus baseline, †††p-Value <0.001 versus baseline.

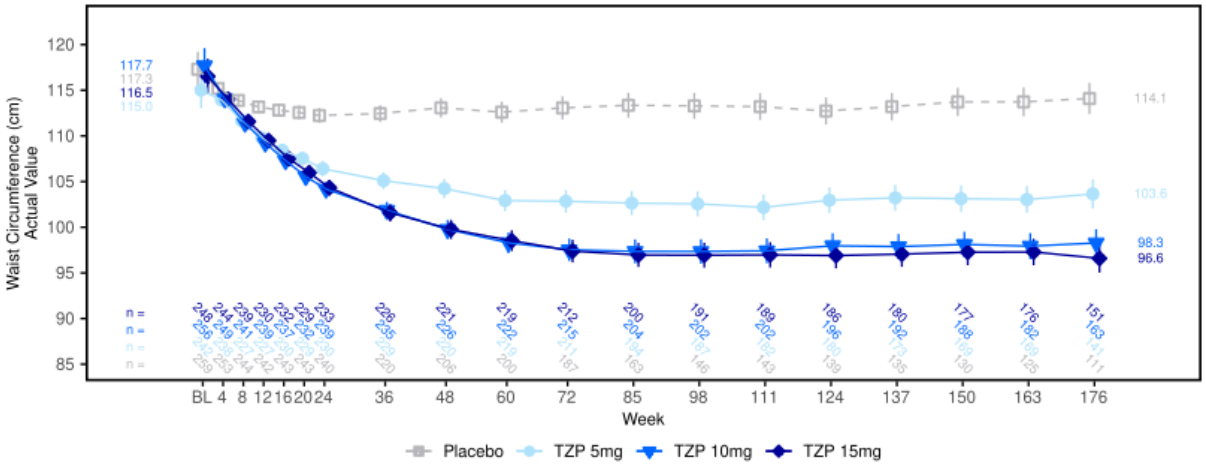
###p-Value <0.001 versus placebo.

Source: GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.29.

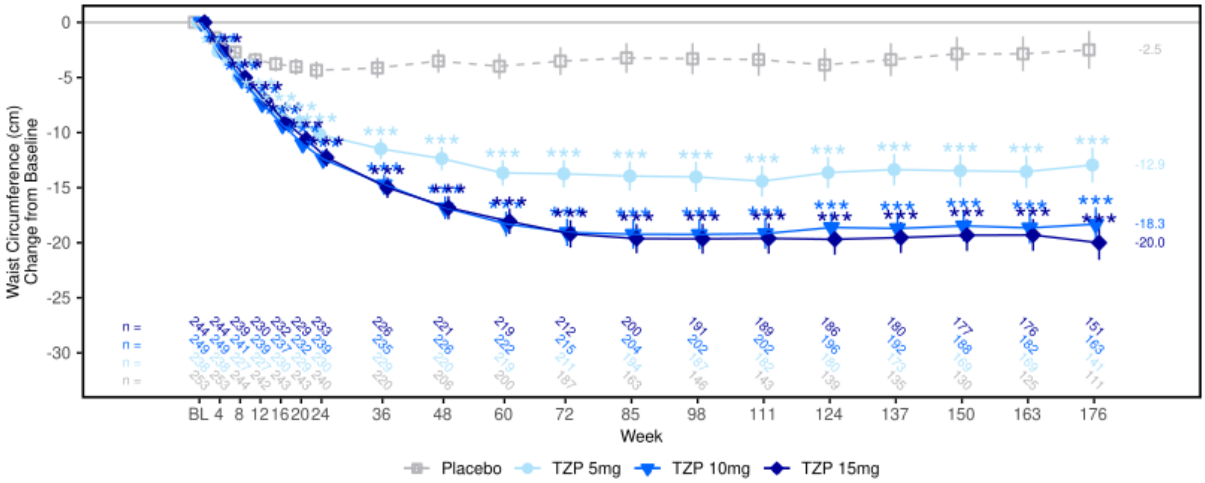
腹囲の平均変化量の推移

Efficacy Estimand に基づく解析の結果、腹囲のベースラインからの平均変化量は、チルゼパチド 5、10、及び 15 mg 群のいずれでも、プラセボと比較して 4 週時から 176 週時まで統計学的に有意な低下を示した。20 週時以降、チルゼパチド 10 及び 15 mg 群の曲線はチルゼパチド 5 mg 群から分離して推移した（図 2.5.4-5）。

Variable Analyzed: Actual Value of Waist Circumference (cm)



Variable Analyzed: Change from Baseline of Waist Circumference (cm)



p-value vs. Placebo: ***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05. Results are presented in LSMean +/- 1.96 SE.
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; BL = baseline; LSMean = least squares mean; MMRM = mixed model repeated measures; SE = standard error; TZP = tirzepatide.
Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.
MMRM model for post-baseline measures: Variable = Week 0 (Visit 3) + Analysis Country + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time.
ANOVA model for baseline measures: Variable = Treatment.
Source: GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺 Figure GPHK.8.21.

図 2.5.4-5　　腹囲のベースラインから 176 週時までの平均値（上）及び平均変化量（下）の推移（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］、無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者）（GPHK 試験）

2.5.4.5.3.4　脂質関連パラメータ

臨床的に重要な大幅な脂質関連パラメータの改善は、肥満又は過体重の患者に対するチルゼパチドのベネフィットとして十分に確立されている（Zepbound USPI, 2025; Mounjaro SmPC; マンジャロ電子添文, 2025、ゼップバウンド電子添文, 2025）。GPHK 試験で無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者の 176 週時点の結果から、このベネフィットが更に裏付けられた。

Efficacy Estimand に基づく解析の結果、無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者の脂質関連パラメータのベースラインから 176 週時までの平均変化率は以下のとおりであった。

Percent change from baseline of	Efficacy Estimand	
	Placebo	Pooled TZP (5/10/15 mg)
Triglycerides (mg/dL)	-4.12%	-32.38%
HDL cholesterol (mg/dL)	2.49%	14.15%
Non-HDL cholesterol (mg/dL)	0.75%	-13.00%

Abbreviations: HDL = high-density lipoprotein; MMRM = mixed model repeated measures; TZP = tirzepatide.
Note: Shown are estimated means from MMRM model.
Source: GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.35, Table GPHK.8.34.

なお、脂質に対するチルゼパチドの有益な効果は 176 週間にわたって持続した。

2.5.4.5.3.5　血圧

臨床的に重要な大幅な収縮期血圧及び拡張期血圧の低下は、肥満又は過体重の患者に対するチルゼパチドのベネフィットとして確立されている（Zepbound USPI, 2025; Mounjaro SmPC; マンジャロ電子添文, 2025、ゼップバウンド電子添文, 2025）。境界型糖尿病の被験者を対象とした GPHK 試験の 176 週時点の結果から、このベネフィットが更に裏付けられた。

Efficacy Estimand に基づく解析の結果、無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者のベースラインから 176 週時までの収縮期血圧及び拡張期血圧の平均変化量は以下のとおりであった。

	Efficacy Estimand	
	Placebo	**Pooled TZP (5/10/15 mg)**
SBP (mmHg)	1.0	-7.6
DBP (mmHg)	-1.8	-4.8

Abbreviations: DBP = diastolic blood pressure; SBP = systolic blood pressure; TZP = tirzepatide.
Note: Shown are least-squares means.
Source: GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.30.

なお、収縮期血圧及び拡張期血圧に対するチルゼパチドの有益な効果は 176 週間にわたって持続した（GPHK［193 週］治験総括報告書補遺 Figure GPHK.8.22）。

2.5.4.5.3.6　T2D 発症リスクの低減

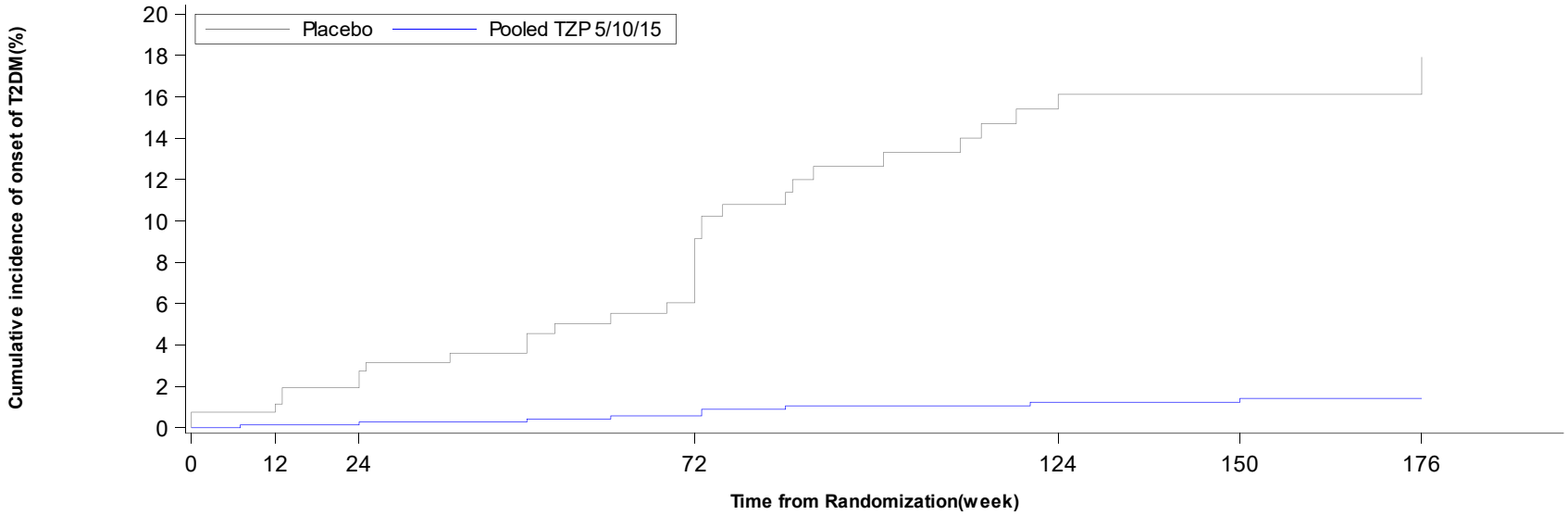
図 2.5.4-6 に示すとおり、Efficacy Estimand に基づく解析の結果、176 週時までにチルゼパチド群の 9 例（1.2%）が T2D を発症した（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.102）。チルゼパチドの用量ごとの内訳は以下のとおりであった。

- チルゼパチド 5 mg：4 例（1.6%）
- チルゼパチド 10 mg：5 例（1.9%）
- チルゼパチド 15 mg：0 例

プラセボ群では、176 週時までに 33 例（12.4%）が T2D を発症した。

HR は 0.06（95% CI：0.03～0.13、p<0.0001）であり、これはチルゼパチド投与により、確定された T2D 発症リスクがプラセボに対して 94%低下したことを意味する。

 # Participants: Placebo:266 Pooled TZP:755 **HR*a:** 0.063
 # Events: Placebo:33 Pooled TZP:9 **P-value*b:** <0.0001



#At Risk

Placebo	266	253	242	182	119	110	93
Pooled TZP 5/10/15	755	726	709	651	558	535	480

#Nos with Events

Placebo	2	3	7	20	31	31.	33
Pooled TZP 5/10/15	0	1	2	4	8	9	9.

Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; T2DM = Type 2 Diabetes Mellitus.
Time-to-onset of type 2 diabetes mellitus (in weeks) is date of randomization to adjudication committee confirmed date of incident diabetes, Participants without the event are censored.
*a Cox proportional hazards model contains country and sex as fixed effects and baseline fasting glucose (mmol/L) value as a covariate.
*b P-value 2-sided from the same Cox proportional hazards model for comparison with Tirzepatide vs Placebo (all doses combined).
Number with Events is the cumulative event number from Week 0.
If Time from Treatment Initiation to First Onset of Diabetes greater than 176 weeks, display as week 176.
Source: GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺 Figure GPHK.8.17.

図 2.5.4-6　　外部判定委員会により確定された T2D 発症までの期間の Kaplan-Meier プロット（無作為化割付時から 176 週時まで）（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］、無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者）（GPHK 試験）

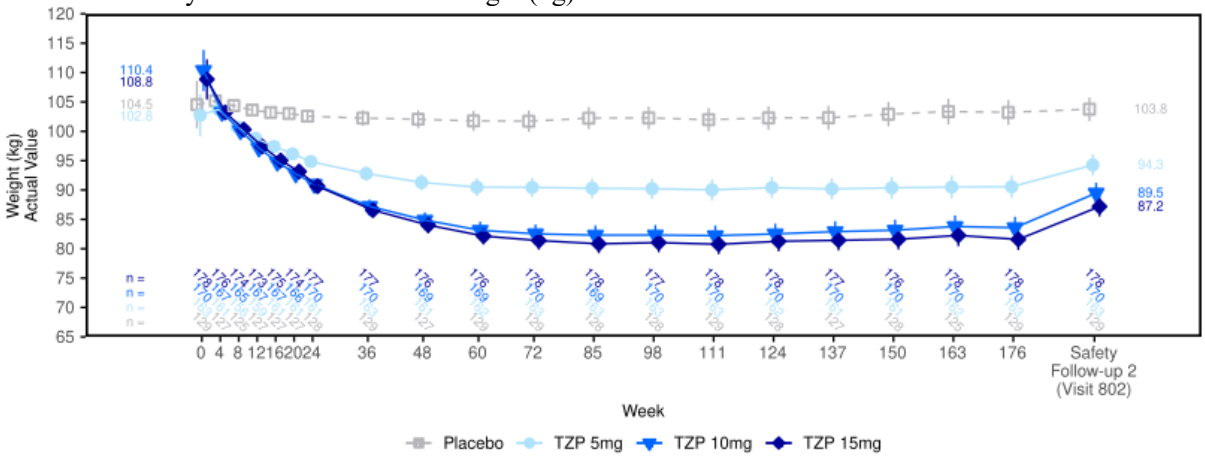
2.5.4.5.3.7　193 週時の結果

2.5.4.5.3.7.1　体重

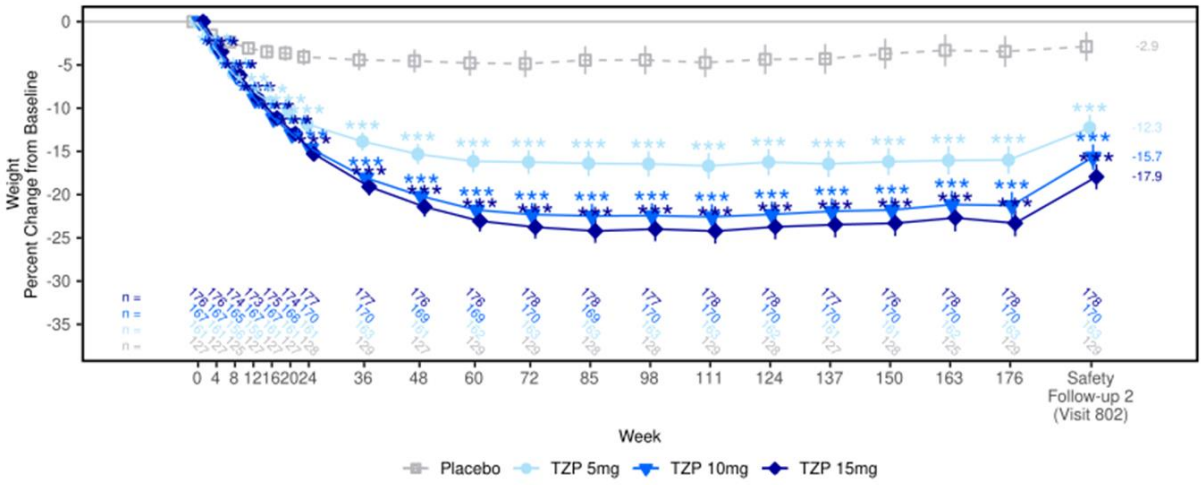
体重の平均変化率

17 週間の安全性に関する後観察期間中、全てのチルゼパチド群で 176 週時と比較して体重増加が認められ（図 2.5.4-7）、同期間の 8 件の新規の T2D 発症に影響した可能性がある。しかし、後観察終了時のチルゼパチド群の平均体重はベースラインと比較して統計学的に有意に低く、プラセボ群と比較しても統計学的に有意に低かった（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.40）。

Variable Analyzed: Actual Value of Weight (kg)



Variable Analyzed: Percent Change from Baseline of Weight (kg)



p-value vs. Placebo: ***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05. Results are presented in LSMean +/- 1.96 SE.
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; LSMean = least squares mean; MMRM = mixed model repeated measures; SE = standard error; TZP = tirzepatide.
Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.
Patients who had weight measurement at both weeks 176 and 193 were included for the analysis MMRM model for post-baseline measures: Variable = Week 0 (Visit 3) + Analysis Country + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time.
ANOVA model for baseline measures: Variable = Treatment.
Source: GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.40.

図 2.5.4-7　体重のベースラインから 193 週時までの平均値（上）及び平均変化率（下）の推移（mITT 集団、SS［GCP 違反例を除く］、無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者）（GPHK 試験）

2.5.4.5.3.7.2　血糖コントロール

HbA1c

17 週間の後観察期間終了時点で、全てのチルゼパチ群で 176 週時と比較して HbA1c 値が上昇した（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.44）。しかし、HbA1c の平均値はベースラインより低い値を維持しており、ベースラインと比較して統計学的に有意に低く、プラセボ群と比較しても統計学的に有意に低かった（表 2.5.4-8）。

表 2.5.4-8　HbA1c のベースラインから 193 週時までの平均変化量（mITT 集団、SS［GCP 違反例を除く］、無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者）（GPHK 試験）

Parameters (%)[a]	Placebo (N = 266)	TZP 5 mg (N = 245)	TZP 10 mg (N = 258)	TZP 15 mg (N = 252)
n	119	152	159	168
Baseline	5.75	5.78	5.73	5.72
Change from baseline at 193 weeks	-0.08††	-0.24†††	-0.34†††	-0.32†††
Change difference from placebo at 193 weeks (95% CI)	N/A	-0.16### (-0.24, -0.08)	-0.26### (-0.34, -0.19)	-0.25### (-0.32, -0.17)

Abbreviations: CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of participants in the population with baseline and postbaseline value at the specified time point; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.
a MMRM analysis.
Note: Shown are least-squares means. Participants who had value at both Weeks 176 and 193 were included in the analysis.
††p-Value <0.01, †††p-value <0.001 versus baseline.
###p-value <0.001 versus placebo.
Source: GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.44.

2.5.4.5.3.7.3　T2D 発症リスクの低減

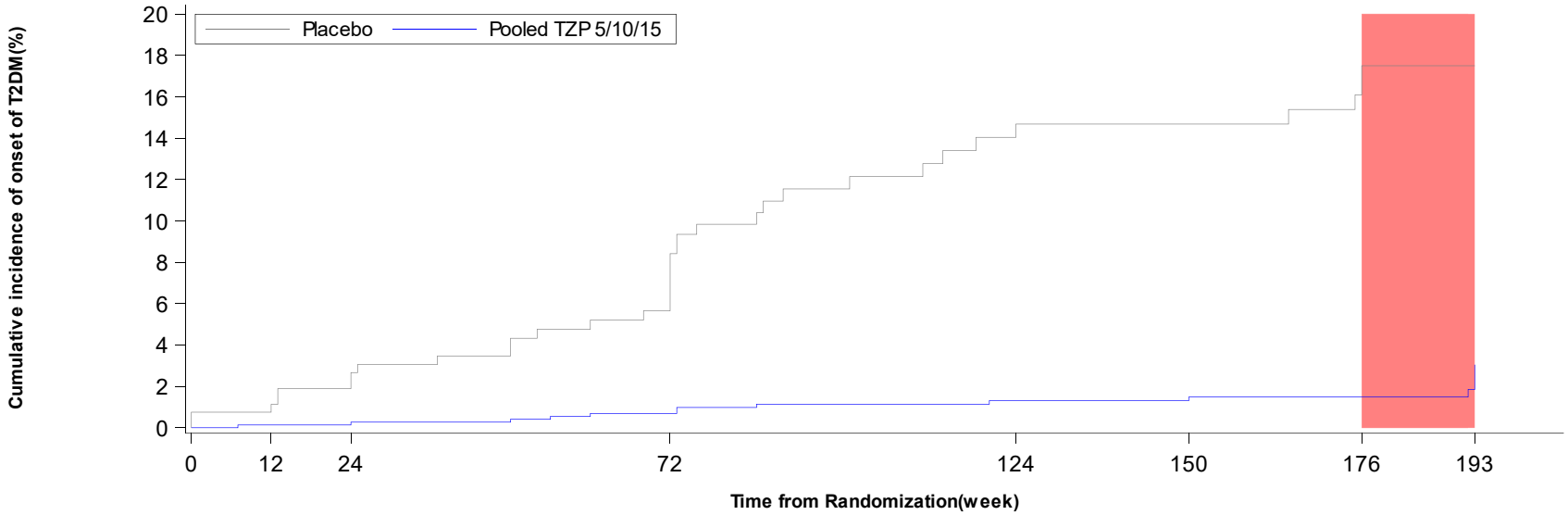
T2D 発症までの期間

17 週間の安全性に関する後観察期間終了後、チルゼパチド群の 8 例が新たに T2D を発症した。

図 2.5.4-8 に示すとおり、193 週時までの全期間でチルゼパチド群の 18 例（2.4%）が T2D を発症した。プラセボ群では、193 週時までに 35 例（13.2%）が T2D を発症した。

HR は 0.13（95% CI：0.07～0.23、p<0.0001）であり、これはチルゼパチド投与により、確定された T2D 発症リスクがプラセボに対して 87%低下したことを意味する。なお、この T2D 発症リスクの意味のある低下は、チルゼパチド投与終了後も 17 週間にわたりおおむね維持された（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.103）。

 # Participants: Placebo:266 Pooled TZP:755 **HR*a:** 0.127
 # Events: Placebo:35 Pooled TZP:18 **P-value*b:** <0.0001



#At Risk

Placebo	266	262	253	205	134	123	119	97
Pooled TZP 5/10/15	755	744	735	694	578	567	554	492

#Nos with Events

Placebo	2	3	7	20	31	31.	35	35.
Pooled TZP 5/10/15	0	1	2	5	9	10	10.	18

Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; T2DM = Type 2 Diabetes Mellitus.
Time-to-onset of type 2 diabetes mellitus (in weeks) is date of randomization to adjudication committee confirmed date of incident diabetes, Participants without the event are censored.
*a Cox proportional hazards model contains country and sex as fixed effects and baseline fasting glucose (mmol/L) value as a covariate.
*b P-value 2-sided from the same Cox proportional hazards model for comparison with Tirzepatide vs Placebo (all doses combined).
Number with Events is the cumulative event number from Week 0.
If Time from Treatment Initiation to First Onset of Diabetes greater than 193 weeks, display as week 193.
Source: GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺 Figure GPHK.8.18.

図 2.5.4-8　　外部判定委員会により確定された T2D 発症までの期間の Kaplan-Meier プロット（無作為化割付時から 193 週時まで）（mITT 集団、SS［GCP 違反例を除く］、無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者）（GPHK 試験）

2.5.4.5.3.7.4　　血圧

17 週間の安全性に関する後観察期間後、チルゼパチドの用量併合群では 176 週時点と比較して収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇が認められたが、ベースラインと比較して統計学的に有意に低く、プラセボ群との比較でも統計学的に有意に低かった（表 2.5.4-9）。

表 2.5.4-9　　193 週時の収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの平均変化量（mITT 集団、SS［GCP 違反例を除く］、無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者）（GPHK 試験）

Parameter (mmHg)[a]	Placebo (N =266)	Pooled TZP 5/10/15 mg (N = 755)
SBP		
n	129	512
Baseline	124.9	126.4
Change from baseline at 193 weeks	0.9	-2.7†††
Change difference from placebo at 193 weeks (95% CI)	N/A	-3.6## (-6.0, -1.2)
DBP		
n	129	512
Baseline	80.1	80.5
Change from baseline at 193 weeks	-1.3	-3.2†††
Change difference from placebo at 193 weeks (95% CI)	N/A	-1.9# (-3.4, -0.3)

Abbreviations: CI = confidence interval; DBP = diastolic blood pressure; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of participants in the population with baseline and postbaseline value at the specified time point; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; SBP = systolic blood pressure; TZP = tirzepatide.

a　MMRM analysis.

Note: Shown are least-squares means. Participants who had value at both Weeks 176 and 193 were included in the analysis.

†††p-Value <0.001 versus baseline.

#p-Value <0.05, ##p-Value <0.01 versus placebo.

Source: GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.43.

2.5.4.5.4　　日本人集団での有効性の結果

GPHK 試験は日本人を含む国際共同試験であった。本項では、日本人集団の有効性の結果及び全体集団との一貫性について述べる。全体集団との一貫性の評価には主な有効性評価項目の結果を用いた。GPHK 試験（193 週時）の日本人集団での有効性評価項目の詳細な結果は第 2.7.3.6 項に示す。

2.5.4.5.4.1　　被験者集団

GPHK 試験では、51 例（チルゼパチド 5 mg 群 12 例、10 mg 群 10 例、15 mg 群 16 例、プラセボ群 13 例）の境界型糖尿病の日本人被験者が無作為割り付けされ、全ての被験者が治験薬を 1 回以上投与された。13 例（チルゼパチド 5 mg 群 2 例、10 mg 群 3 例、15 mg 群 6 例、プラセボ群 2 例）が治験薬の投与を中止し、中止の理由は有害事象、同意の撤回の順に多かった（表 2.7.3.6-1）。

2.5.4.5.4.2　人口統計学的特性及び疾患特性

日本人集団の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は投与群間で同様であった（表 2.7.3.6-2 及び表 2.7.3.6-3）。

全体集団（表 2.5.4-4）と日本人集団では、性別、体重、腹囲、及び BMI に異なる傾向が認められたが、有効性の結果の一貫性を評価する上で問題となる違いではないと考えられた。

2.5.4.5.4.3　体重

日本人集団の Efficacy Estimand に基づく解析の結果、チルゼパチド群での 176 週時点の体重の平均変化率は-12.1%から-24.8%の範囲であり（表 2.7.3.6-5）、チルゼパチドが高用量であるほど、より大きな体重減少が認められた。

日本人集団の Efficacy Estimand に基づく解析の結果、176 週時点で 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合はチルゼパチド群で 33.33%から 81.25%であったのに対し、プラセボ群では 7.69%であった（表 2.7.3.6-6）。

いずれも全体集団（第 2.5.4.5.3.1 項）と同様の傾向を示した。

2.5.4.5.4.4　血糖コントロール

HbA1c

GPHK 試験で無作為割付時に境界型糖尿病であった日本人被験者のベースライン時の HbA1c の平均値は 5.75%であった。日本人集団の Efficacy Estimand に基づく解析の結果、日本人集団の全てのチルゼパチド群で HbA1c は治験薬投与開始後に低下し、176 週間の全期間にわたりベースラインを下回った（表 2.7.3.6-8）。

日本人集団の 176 週時点の HbA1c の平均値（平均変化量）は以下のとおりであった。

- プラセボ群：5.71%（-0.04）
- チルゼパチド 5 mg 群：5.27%（-0.49）
- チルゼパチド 10 mg 群：5.27%（-0.49）
- チルゼパチド 15 mg 群：4.96%（-0.80）

チルゼパチド投与による HbA1c の低下は、176 週間にわたって維持され、全体集団（第 2.5.4.5.3.2 項）と同様の傾向を示した。

空腹時血糖値

日本人集団の 176 週時の空腹時血糖値の平均値（平均変化量）は、以下のとおりであった。

- プラセボ群：104.01（2.79）
- チルゼパチド 5 mg 群：93.44（-7.78）
- チルゼパチド 10 mg 群：89.09（-12.13）
- チルゼパチド 15 mg 群：83.88（-17.33）

空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量は、チルゼパチド 5、10、及び 15 mg 群のいずれでも、12 週時から 176 週時までプラセボ群より大きく（表 2.7.3.6-9）、全体集団（第 2.5.4.5.3.2 項）と同様の傾向を示した。

2.5.4.5.4.5 T2D 発症リスクの低減

日本人集団の Efficacy Estimand に基づく解析の結果、176 週時までにチルゼパチド群では新たな T2D 発症は認められず、プラセボ群の 1 例（7.7%）が T2D を発症した（表 2.7.3.6-13）。

17 週間の安全性に関する後観察期間終了後、日本人集団のチルゼパチド群の 1 例（2.6%）が新たに T2D を発症し、プラセボ群では新たな T2D 発症は認められなかった（表 2.7.3.6-14）。

いずれの結果も解釈に限界はあるものの、全体集団（第 2.5.4.5.3.6 項及び第 2.5.4.5.3.7.3 項）と同様の傾向を示した。

2.5.4.5.4.6 その他の有効性の結果

その他の日本人集団での有効性の結果は以下に示した。

有効性の評価項目	GPHK 試験（193 週）
体重（変化量）	表 2.7.3.6-4
BMI	表 2.7.3.6-7
腹囲	表 2.7.3.6-10
脂質関連パラメータ	表 2.7.3.6-11
収縮期血圧及び拡張期血圧	表 2.7.3.6-12

2.5.4.6 有効性の結論

チルゼパチドは、血糖管理、体重管理、及び中等症から重症の OSA の治療に有効であることが知られている（Mounjaro USPI, 2024; Zepbound USPI, 2025; Mounjaro SmPC; マンジャロ電子添文, 2025; ゼップバウンド電子添文, 2025）。GPHK 試験で無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者のデータから、チルゼパチドは体重減少の維持に対しても有力な治療薬となりうるという実質的なエビデンスが示された（表 2.5.4-10）。GPHK 試験の 176 週時点では、無作為割付時に境界型糖尿病であったチルゼパチド群の被験者で以下の結果が認められた。

- ベースラインから 22.9%の体重減少（チルゼパチド 15 mg 群）
- 45.27%から 81.05%の被験者が 15%以上の体重減少を達成

176 週時点で、新規に T2D を発症した患者は少なく、T2D に進行した被験者の割合はチルゼパチド群で 1.2%であったのに対し、プラセボ群では 12.4%であった。また、176 週時点で正常血糖に回復した被験者の割合は、チルゼパチド群で 94.4%であったのに対し、プラセボ群では 60.9%であった。

日本人集団でも体重、血糖コントロール、T2D 発症リスクの低減のいずれでもプラセボ群と比較してチルゼパチド群で良好な結果が得られており、全体集団と同様の傾向が認められた。GPHK 試験の結果を日本人の有効性の評価に用いることは可能と判断した。

境界型糖尿病を有する肥満又は過体重の患者で、チルゼパチドを合計約 3.5 年間継続投与することにより、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 T2D 発症リスクの低減が示された。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ことから、境界型糖尿病を有する日本人の肥満症患者に対しても有用な治療法となる可能性を示している。

表 2.5.4-10　有効性の結果の要約（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］、無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者）（GPHK 試験）

	Placebo N = 266	**Pooled TZP N = 755**	**TZP 5 mg N = 245**	**TZP 10 mg N = 258**	**TZP 15 mg N = 252**
Body Weight Reduction: Week 176 (Section 2.5.4.5.3.1)					
LS mean percent change from baseline at Week 176	-2.1	-	-15.4	-19.8	-22.9
LS mean percent change difference from placebo at Week 176 (95% CI)	N/A	-	-13.2### (-15.4, -11.1)	-17.7*** (-19.8, -15.6)	-20.8*** (-22.9, -18.6)
Delay in Developing T2DM: Week 176 (Section 2.5.4.5.3.6)					
Number of participants who developed T2DM, n (%)	33 (12.4)	9 (1.2)	4 (1.6)	5 (1.9)	0
Hazard ratio (95% CI)	N/A	0.06*** (0.03, 0.13)	-	-	-
HbA1c Reduction: Week 176 (Section 2.5.4.5.3.2)					
LS mean change from baseline at Week 176	-0.15	-	-0.50	-0.58	-0.65
LS mean change difference from placebo at Week 176 (95% CI)	N/A	-	-0.35### (-0.42, -0.28)	-0.44### (-0.50, -0.37)	-0.50### (-0.57, -0.43)

Abbreviations: CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; LS = least squares; n = number of participants in the specified category, N = number of participants in the analysis population; N/A = not applicable; T2DM = type 2 diabetes mellitus; TZP = tirzepatide.

###p-Value <0.001 versus placebo, not controlled for type 1 error.

***p-Value <0.001 versus placebo, controlled for type 1 error.

Sources: GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.17, Table GPHK.8.36, Table GPHK.8.102.

2.5.5　安全性の概括評価

本 2.5.5 項では、肥満又は過体重の日本人被験者が参加した国際共同第 3 相試験 1 試験（GPHK 試験）を中心に示した。

なお、1 施設で治験施設支援機関による GCP 違反が認められた。GCP 違反例を除いた治験総括報告書補遺を、本一変申請の評価資料として用いた（第 2.5.1.4.1 項）。

GCP 違反例を除外することにより失われる以下の重要な安全性情報については、必要に応じ、各該当項で除外後の結果に併記した。

- 死亡
- 重篤な有害事象

2.5.5.1　安全性の解析

解析対象集団及びデータセット、並びに Estimand の詳細は第 2.5.4.4 項を参照のこと。

ほかに指定しない限り、安全性は mITT 集団（無作為割付され、治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者）を用いて評価した。ベースラインは、Visit 1 から Visit 3 までに得られた最後の非欠測値と定義した。ほかに指定しない限り、安全性の評価項目は、治験薬の投薬遵守状況の有無に関わらずチルゼパチドの複数の用量とプラセボの安全性を比較する Estimand に基づいて解析した。したがって、安全性の解析は、SS を用いて実施した。特に断りのない限り、安全性評価は、治験薬の投与中止の前後を問わず、治験薬投与中止後 17 週間の安全性の後観察期間終了までに得られた全ての利用可能なデータに基づいて実施した。チルゼパチドを投与された被験者では、治験薬の投与期間は、治験薬の初回投与日から治験薬の最終投与後 7 日目までと定義した。

有害事象は、電子症例報告書に記載された用語から MedDRA version 27.0 に従って分類し、PT 及び SOC を報告した。投与群ごとに有害事象の発現例数及び発現割合を算出し、Fisher の直接確率計算を用いて投与群間で比較した。

TEAE、重篤な有害事象、及び有害事象による投与中止が認められた被験者の割合を投与群ごとに要約した。

試験開始から数週間は用量漸増期間であることから（第 2.7.6.2.1 項「治験薬の用量及び投与方法・投与期間」）、有害事象が発現した時点の実際のチルゼパチドの用量は、割り付けられた維持用量より低い場合もあった。

注目すべき有害事象の評価方法及び解析方法は、既提出申請資料（肥満症）から変更ない場合、既提出申請資料（肥満症）第 2.7.4.4.2 項の各事象の冒頭に示す。

安全性評価計画及び解析方法の詳細は、GPHK 試験統計解析計画書に示す。

2.5.5.2　重要な安全性評価項目

2.5.5.2.1　曝露状況

ベースライン時に境界型糖尿病であった肥満又は過体重の被験者 755 例がチルゼパチド群に無作為割り付けされ、1 回以上投与された（チルゼパチド 5 mg 群 245 例、10 mg 群 258 例、15 mg 群 252 例）。総曝露期間はチルゼパチド 5 mg 群で 680.89 人年、10 mg 群で 717.08 人年、15 mg 群で

692.07 人年であった。このうち、チルゼパチドの投与期間が 176 週以上であった被験者はチルゼパチド 5 mg 群で 146 例、10 mg 群で 162 例、15 mg 群で 150 例であった。プラセボを 1 回以上投与された被験者は 266 例（総曝露期間：597.37 人年）であった（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.1、Table GPHK.8.100）。

チルゼパチドを投与された被験者数及び投与期間を踏まえると、チルゼパチドの臨床開発プログラムでのチルゼパチド曝露量は、肥満症（耐糖能障害）の一変申請として適切であると考える（ICH 1994）。

2.5.5.2.2　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

ベースライン時の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は、投与群間で均衡していた（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.5、Table GPHK.8.6、Table GPHK.8.7）。被験者の平均年齢は 48.1 歳、BMI の平均値は 38.87 kg/m^2、平均体重は 107.51 kg であった。BMI が 30.0 kg/m^2 以上の被験者は 95.3%、HbA1c の平均値は 5.76%、空腹時血糖値の平均値は 101.34 mg/dL であった。

2.5.5.2.3　有害事象

193 週間の投与によるチルゼパチドの有害事象プロファイルは、肥満又は過体重の成人（T2D の有無に関わらず）及び T2D の成人で立証されている安全性プロファイルと一貫していた（Mounjaro USPI, 2024; Zepbound USPI, 2025; Mounjaro SmPC; マンジャロ電子添文, 2025; ゼップバウンド電子添文, 2025）。

2.5.5.2.3.1　比較的よく見られる有害事象

TEAE の発現割合は各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.5.5-1）。

表 2.5.5-1　　有害事象の概要（mITT 集団、SS［GCP 違反例を除く］、無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者）（GPHK 試験）

	Placebo (N=266)		TZP 5mg (N=245)		TZP 10mg (N=258)		TZP 15mg (N=252)		p-values Pairwise*d		
Number of Subjects*a	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Placebo vs TZP 5mg	Placebo vs TZP 10mg	Placebo vs TZP 15mg
Deaths*b	3	(1.1)	2	(0.8)	2	(0.8)	2	(0.8)	>.999	>.999	>.999
Serious Adverse Events	31	(11.7)	31	(12.7)	36	(14.0)	34	(13.5)	0.787	0.436	0.596
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	11	(4.1)	11	(4.5)	13	(5.0)	19	(7.5)	>.999	0.679	0.131
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	15	(5.6)	17	(6.9)	23	(8.9)	30	(11.9)	0.587	0.178	0.013
Treatment-emergent Adverse Events	219	(82.3)	208	(84.9)	227	(88.0)	218	(86.5)	0.474	0.085	0.226
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	97	(36.5)	136	(55.5)	168	(65.1)	159	(63.1)	<.001	<.001	<.001

Abbreviations: Abbreviations: N = number of participants in the analysis population; n = number of participants with at least one adverse event per event type; TZP = tirzepatide.
*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d - p-values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's exact test.
Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]

COVID-19 を除いた、各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった TEAE の大多数は、胃腸関連事象（悪心、下痢、及び便秘）であった。また、食欲減退の発現割合は、各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.5.5-2）。

全ての投与群で計 50 例（チルゼパチド群 17 例、プラセボ群 33 例）に 2 型糖尿病（PT）が発現した。

表 2.5.5-2　　いずれかの投与群で 5.0%以上に発現した TEAE の発現例数及び発現割合
（mITT 集団、SS［GCP 違反例を除く］、無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者）（GPHK 試験）

治験薬との因果関係を問わない

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=266)	TZP 5mg (N=245)	TZP 10mg (N=258)	TZP 15mg (N=252)
有害事象発現例数（%）	Patients with any TEAE	219 (82.3)	208 (84.9)	227 (88.0)	218 (86.5)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	99 (37.2)	138 (56.3)	169 (65.5)	171 (67.9)
悪心	Nausea	32 (12.0)	59 (24.1)	85 (32.9)	80 (31.7)
下痢	Diarrhoea	27 (10.2)	49 (20.0)	75 (29.1)	64 (25.4)
便秘	Constipation	22 (8.3)	45 (18.4)	57 (22.1)	40 (15.9)
嘔吐	Vomiting	4 (1.5)	19 (7.8)	28 (10.9)	36 (14.3)
消化不良	Dyspepsia	14 (5.3)	19 (7.8)	29 (11.2)	35 (13.9)
おくび	Eructation	2 (0.8)	5 (2.0)	16 (6.2)	17 (6.7)
鼓腸	Flatulence	9 (3.4)	9 (3.7)	9 (3.5)	14 (5.6)
腹痛	Abdominal pain	9 (3.4)	18 (7.3)	16 (6.2)	13 (5.2)
上腹部痛	Abdominal pain upper	9 (3.4)	12 (4.9)	19 (7.4)	10 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	35 (13.2)	51 (20.8)	61 (23.6)	65 (25.8)
疲労	Fatigue	5 (1.9)	8 (3.3)	13 (5.0)	8 (3.2)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	128 (48.1)	133 (54.3)	138 (53.5)	117 (46.4)
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	62 (23.3)	72 (29.4)	79 (30.6)	67 (26.6)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	16 (6.0)	16 (6.5)	19 (7.4)	20 (7.9)
尿路感染	Urinary tract infection	15 (5.6)	10 (4.1)	19 (7.4)	18 (7.1)
インフルエンザ	Influenza	17 (6.4)	14 (5.7)	6 (2.3)	9 (3.6)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=266)	TZP 5mg (N=245)	TZP 10mg (N=258)	TZP 15mg (N=252)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	59 (22.2)	51 (20.8)	60 (23.3)	46 (18.3)
食欲減退	Decreased appetite	9 (3.4)	26 (10.6)	35 (13.6)	27 (10.7)
２型糖尿病	Type 2 diabetes mellitus	33 (12.4)	6 (2.4)	8 (3.1)	3 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	54 (20.3)	57 (23.3)	57 (22.1)	56 (22.2)
関節痛	Arthralgia	16 (6.0)	19 (7.8)	15 (5.8)	16 (6.3)
背部痛	Back pain	13 (4.9)	17 (6.9)	20 (7.8)	16 (6.3)
神経系障害	Nervous system disorders	58 (21.8)	53 (21.6)	61 (23.6)	44 (17.5)
頭痛	Headache	26 (9.8)	21 (8.6)	26 (10.1)	19 (7.5)
浮動性めまい	Dizziness	10 (3.8)	12 (4.9)	19 (7.4)	9 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	25 (9.4)	26 (10.6)	30 (11.6)	44 (17.5)
脱毛症	Alopecia	3 (1.1)	14 (5.7)	12 (4.7)	19 (7.5)

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP=tirzepatide.

*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=97(Placebo), N=86(TZP 5mg), N=91(TZP 10mg), N=91(TZP 15mg).
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=169(Placebo), N=159(TZP 5mg), N=167(TZP 10mg), N=161(TZP 15mg).
事象名：MedDRA/J ver27.0

Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]
Execution Date: 20[redacted]

治験薬との因果関係が否定できない

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=266)	TZP 5mg (N=245)	TZP 10mg (N=258)	TZP 15mg (N=252)
有害事象発現例数（%）	Patients with any TEAE	97 (36.5)	136 (55.5)	168 (65.1)	159 (63.1)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	69 (25.9)	113 (46.1)	141 (54.7)	138 (54.8)
悪心	Nausea	26 (9.8)	48 (19.6)	76 (29.5)	70 (27.8)
下痢	Diarrhoea	19 (7.1)	34 (13.9)	60 (23.3)	48 (19.0)
便秘	Constipation	18 (6.8)	33 (13.5)	41 (15.9)	33 (13.1)
消化不良	Dyspepsia	10 (3.8)	17 (6.9)	25 (9.7)	30 (11.9)
嘔吐	Vomiting	0 (0.0)	12 (4.9)	23 (8.9)	29 (11.5)
おくび	Eructation	2 (0.8)	5 (2.0)	15 (5.8)	16 (6.3)
上腹部痛	Abdominal pain upper	1 (0.4)	8 (3.3)	18 (7.0)	5 (2.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	7 (2.6)	29 (11.8)	35 (13.6)	23 (9.1)
食欲減退	Decreased appetite	7 (2.6)	25 (10.2)	32 (12.4)	22 (8.7)

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP=tirzepatide.
因果関係の判定基準：「なし」、「あり」の２段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。因果関係の評価が欠損の事象は、因果関係が否定できない事象に含めなかった。
*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=97(Placebo), N=86(TZP 5mg), N=91(TZP 10mg), N=91(TZP 15mg).
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=169(Placebo), N=159(TZP 5mg), N=167(TZP 10mg), N=161(TZP 15mg).
事象名：MedDRA/J ver27.0

Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]
Execution Date: 20[redacted]

GPHK 試験での発現時期別の TEAE の発現状況は、COVID-19 を除きいずれの投与群でも、試験開始から 6 ヵ月までの TEAE の発現割合が他の時期と比較して高かった（表 2.7.4.7-1）。

TEAE を発現した被験者の最悪重症度の大多数は、軽度又は中等度であった（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.50）。

2.5.5.2.3.2　死亡を含む重篤な有害事象

2.5.5.2.3.3　死亡

GPHK 試験では、9 例に死亡が認められた（表 2.5.5-1、表 2.5.5-3）。

- チルゼパチド 5 mg 群：2 例（0.8%）
- チルゼパチド 10 mg 群：2 例（0.8%）
- チルゼパチド 15 mg 群：2 例（0.8%）
- プラセボ群：3 例（1.1%）

チルゼパチド群の被験者に認められた死因に、一定の傾向は認められなかった。

なお、除外した GCP 違反例 11 例（ベースライン時に境界型糖尿病を有する被験者）のうち、試験期間中に死亡した被験者は 1 例であった。この 1 例はチルゼパチド 10 mg 群の被験者で、脳卒中疑い（PT：脳血管発作）による死亡が認められた。治験薬との因果関係は否定された。詳細は既提出申請資料（肥満症）第 2.7.4.5.1.5.1 項を参照のこと。

心血管系リスクの評価では、チルゼパチドが心血管系のリスク増加と関連しないとの結論に至った（第 2.5.5.2.6.7 項）。

表 2.5.5-3　死亡例一覧（mITT 集団、SS［GCP 違反例を除く］、無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者）（GPHK 試験）

投与群	症例番号	年齢/性別/人種/国	発現時期/発現時投与	有害事象 Preferred Term（基本語）	発現日（発現までの日数）	消失日（消失までの日数）	TEAE	因果関係	重症度	重篤性（カテゴリ）	処置	転帰
TZP 5mg	[redacted]	4[redacted]/F/[redacted]/USA	Week 0 to Week 72/5mg	Hepatic failure（肝不全）	20[redacted]（315）	20[redacted]（318）	Y	Y	SEVERE	DE,LT,DA,HO	DW	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/M/[redacted]/MEX	Week 0 to Week 72/5mg	COVID-19 pneumonia（ＣＯＶＩＤ－１９肺炎）	20[redacted]（59）	20[redacted]（94）	Y	N	SEVERE	DE,LT,HO	DNC	FATAL
TZP 10mg	[redacted]	3[redacted]/M/[redacted]/USA	Week 0 to Week 72/10mg	Homicide（殺人）	20[redacted]（260）	20[redacted]（260）	Y	N	SEVERE	DE	NA	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/M/[redacted]/ARG	Week 72 to Week 176/10mg	Multiple injuries（多発性外傷）	20[redacted]（873）	20[redacted]（873）	Y	N	SEVERE	DE	DW	FATAL
TZP 15mg	[redacted]	6[redacted]/M/[redacted]/USA	Week 0 to Week 72/7.5mg	SARS-CoV-2 test positive（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性）	20[redacted]（69）	20[redacted]（96）	Y	N	SEVERE	DE,HO	DW	FATAL
	[redacted]	3[redacted]/M/[redacted]/MEX	Week 72 to Week 176/10mg	Gun shot wound（銃創）	20[redacted]（1088）	20[redacted]（1088）	Y	N	SEVERE	DE,LT,DA	NA	FATAL
Placebo	[redacted]	4[redacted]/M/[redacted]/RUS	Week 0 to Week 72/-	Pulmonary embolism（肺塞栓症）	20[redacted]（312）	20[redacted]（312）	Y	N	SEVERE	DE,HO	NA	FATAL
	[redacted]	5[redacted]/M/[redacted]/RUS	Week 0 to Week 72/-	Cardiac failure acute（急性心不全）	20[redacted]（182）	20[redacted]（183）	Y	N	SEVERE	DE	NA	FATAL
	[redacted]	7[redacted]/F/[redacted]/ARG	Week 0 to Week 72/-	Ischaemic stroke（虚血性脳卒中）	20[redacted]（471）	20[redacted]（480）	Y	N	SEVERE	DE,LT,HO	DNC	FATAL

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP=Tirzepatide
人種は、American Indian or Alaska Native (AI), Black or African American (BL) 及び White (WH)の略語で示した。
発現時投与は、発現時以前の最終投与量を示し、プラセボ投与もしくは投与前に発現した事象の場合には"-"で示した。
発現/消失までの日数は、盲検投与期間の投与開始日を１日目として起算した。
重篤性のカテゴリは、death (DE), life-threatening (LT), disability or permanent damage (DA), hospitalization, initial or prolonged (HO)の略語で示した。

処置は、dose not changed (DNC), drug withdrawn (DW), not applicable (NA)の略語で示した。
事象名：MedDRA/J ver27.0

Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]
Execution Date: 20[redacted]

2.5.5.2.3.4　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、以下のとおりであった。

- チルゼパチド 5 mg 群：31 例（12.7%）
- チルゼパチド 10 mg 群：36 例（14.0%）
- チルゼパチド 15 mg 群：34 例（13.5%）
- プラセボ群：31 例（11.7%）

重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群（11.7%）と比較して各チルゼパチド群（12.7%～14.0%）で高かった。

なお、除外した GCP 違反例 11 例（ベースライン時に境界型糖尿病を有する被験者）のうち、重篤な有害事象を発現した被験者は 3 例であった。

重篤な有害事象の要約は GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.52 に示す。

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧は付録表 2.7.6.2-3 に示す。

2.5.5.2.3.5　有害事象による治験薬の投与中止

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table 8.111）。

- チルゼパチド 5 mg 群：17 例（6.9%）
- チルゼパチド 10 mg 群：23 例（8.9%）
- チルゼパチド 15 mg 群：30 例（11.9%）
- プラセボ群：15 例（5.6%）

チルゼパチド群で発現割合の高かった治験薬の投与中止に至った有害事象（SOC）は、「胃腸障害」であった。SOC「胃腸障害」のうち、2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は以下のとおりであった。

- 悪心
- 下痢
- 便秘
- 腹痛
- 消化不良
- 胃腸障害
- 急性膵炎
- 鼓腸

2.5.5.2.4　器官別又は症候群別有害事象の解析

GPHK 試験の有害事象は SOC 及び PT 別に要約し、付録表 2.7.6.2-1 に示した。

2.5.5.2.5　個別有害事象の文章による説明

以下の有害事象を発現した被験者の経過は、Patient Narrative に示した。

- 死亡
- 重篤な有害事象
- 治験薬の投与中止に至った有害事象
- 妊娠

2.5.5.2.6　注目すべき有害事象

疾患背景や作用機序等のチルゼパチド全般に関わる情報、並びに注目すべき有害事象の評価方法及び解析方法は、既提出申請資料（肥満症）第 2.5.5.2 項又は第 2.7.4.4.2 項を参照のこと。

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

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

本 2.5.5 項では、チルゼパチドの安全かつ効果的な使用の推進に必要と考えられる項目に焦点を当てている。

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

2.5.5.2.6.1　胃腸関連有害事象

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

- 悪心
- 下痢
- 便秘
- 消化不良
- 嘔吐

チルゼパチド群で報告された胃腸関連の TEAE の重症度は、大多数が軽度又は中等度であった（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.50）。

悪心、嘔吐、及び下痢を統合した発現割合はチルゼパチドの用量漸増期間に高く、割り付けられた維持用量での定常状態に達した後（すなわち、割り付けられた維持用量に到達後 4 週間以降）、低下した（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.57, Figure GPHK.8.26）

32 例（3.1%）で高度又は重篤な胃腸関連の TEAE が認められた（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.112）。これらの TEAE が認められた被験者の割合は、プラセボ群（1.9%）と比較してチルゼパチド群（3.6%）で高かった。高度又は重篤な胃腸関連の TEAE が認められた 32 例のうち、25 例（チルゼパチド 5 mg 群 4 例、10 mg 群 11 例、15 mg 群 6 例、プラセボ群 4 例）では主要評価期間（72 週時まで）に、7 例（チルゼパチド 5 mg 群 2 例、10 mg 群 4 例、プラセボ群 1 例）では 72 週時から 176 週時の間にこれらの TEAE を発現した。チルゼパチド群の被験者では、これらの TEAE が認められた被験者の割合は、チルゼパチド 5 mg 群及び 15 mg 群（各 2.4%）と比較して、チルゼパチド 10 mg 群（5.8%）で高かった。

胃腸関連有害事象はチルゼパチド群で最も発現割合の高い TEAE であり、重症度は大多数が軽度又は中等度であった。これらの結果は、チルゼパチドの既知の安全性プロファイルと一貫していた。

2.5.5.2.6.2　脱水

全体で、脱水の TEAE が 7 例に認められた（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.48 ）。

- チルゼパチド 5 mg 群：1 例（0.4%）
- チルゼパチド 10 mg 群：2 例（0.8%）
- チルゼパチド 15 mg 群：2 例（0.8%）
- プラセボ群：2 例（0.8%）

重篤な脱水は認められなかった。いずれの脱水の TEAE も治験薬との因果関係なしと判断された（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書 Table GPHK.5.80）。

2.5.5.2.6.3　腎機能関連の安全性

腎臓関連の TEAE

腎臓関連の TEAE が認められた被験者はチルゼパチド群及びプラセボ群で同程度であり（チルゼパチド 5 mg 群 3 例［1.2%］、10 mg 群 3 例［1.2%］、15 mg 群 4 例［1.6%］、プラセボ群 3 例［1.1%］）、発現割合は全体的に低かった（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.128）。

高度又は重篤な腎臓関連の TEAE は、チルゼパチド群の 5 例（0.7%）に認められた（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.129）。このうち 4 件（チルゼパチド 5 mg 群 2 件、10 mg 群 1 件、15 mg 群 1 件）は主要評価期間（72 週時まで）に、1 件（チルゼパチド 15 mg 群）は 72 週時から 176 週時の間に発現した。

急性腎不全の TEAE は、チルゼパチド群でプラセボ群と比較して発現割合が高かったものの、急性腎不全の発現割合は全体的に低かった（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺

Table GPHK.8.128）。これらの結果は、チルゼパチドの既知の安全性プロファイルと一貫していた。

腎機能（eGFR 及び尿中アルブミン／クレアチニン比）

eGFR（CKD-EPI）のベースライン時から投与開始後の最小値のシフトテーブルを GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺 Table GPHK. 8.130 に示す。

全投与群で投与開始後の eGFR の最小値が 30 mL/min/1.73m^2 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満であった被験者は 15 例（1.5%）であった。このうち、13 例はベースライン時の eGFR の最小値が 45 mL/min/1.73m^2 以上であった。

全投与群で投与開始後の eGFR の最小値が 30 mL/min/1.73m^2 未満であった被験者は 4 例（0.4%）であった。これら全ての被験者でベースライン時の eGFR の最小値が 30 mL/min/1.73m^2 以上であった。

UACR のベースライン時から投与開始後の最大値のシフトテーブルを GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺 Table 8.131 に示す。

全投与群で投与開始後の UACR の最大値が顕性アルブミン尿の指標である 300 mg/g 超であった被験者は、全体で 18 例（1.8%）であった。ベースライン時のカテゴリー（UACR の最大値 300 mg/g 以下）から 300 mg/g 超にカテゴリーが推移した被験者は、プラセボ群 2 例（0.8%）、チルゼパチド 5 mg 群 3 例（1.2%）、10 mg 群 3 例（1.2%）、及び 15 mg 群 3 例（1.2%）であった。

2.5.5.2.6.4　肝機能関連の安全性

肝胆道系障害の TEAE

肝胆道系障害の TEAE が認められた被験者の割合は、チルゼパチド群とプラセボ群で同程度であった（チルゼパチド 5 mg 群 11 例［4.5%］、10 mg 群 10 例［3.9%］、15 mg 群 14 例［5.6%］、プラセボ群 9 例［3.4%］）（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.113）。

高度又は重篤な肝胆道系障害の TEAE が認められた被験者は 3 例（0.3%）であり、いずれもチルゼパチド群であった（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.114）。このうちチルゼパチド 5 mg 群の 1 例に認められた肝不全は重篤な有害事象であり、主要評価期間（72 週時まで）に発現した。

肝機能

176 週時の ALT 値及び AST 値は、各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して低下した（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.58）。これらの平均値は、72 週時の数値と同程度であった。

薬物誘発性肝毒性の Hy’s Law の基準に該当した被験者はいなかった（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Figure GPHK.8.28 及び Figure GPHK.8.29）。

これらの結果は、チルゼパチドの既知の安全性プロファイルと一貫していた。

2.5.5.2.6.4.1　胆嚢障害

胆嚢障害関連の TEAE は以下の被験者に認められた（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.115）。

- チルゼパチド 5 mg 群：8 例（3.3%）
- チルゼパチド 10 mg 群：14 例（5.4%）
- チルゼパチド 15 mg 群：13 例（5.2%）
- プラセボ群：7 例（2.6%）

発現割合が最も高い胆嚢障害関連の TEAE は、胆石症（チルゼパチド 5 mg 群 5 例［2.0%］、10 mg 群 8 例［3.1%］、15 mg 群 9 例［3.6%］、プラセボ群 5 例［1.9%］）であった（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.115）。

高度又は重篤な胆嚢障害関連の TEAE は、チルゼパチド群 22 例（2.9%）及びプラセボ群 2 例（0.8%）に認められた（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.116）。これらの TEAE は、チルゼパチド群の 13 例（チルゼパチド 5 mg 群 2 例、10 mg 群 6 例、15 mg 群 5 例）では主要評価期間（72 週時まで）に、10 例（チルゼパチド 5 mg 群 1 例、10 mg 群 5 例、15 mg 群 4 例）では 72 週時から 176 週時の間に発現した。詳細は Patient Narrative を参照のこと。

2.5.5.2.6.5　大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為

大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為関連の TEAE の発現割合は、チルゼパチド群と比較してプラセボ群で数値的に高かった（チルゼパチド 5 mg 群 7 例［2.9%］、10 mg 群 12 例［4.7%］、15 mg 群 7 例［2.8%］、プラセボ群 14 例［5.3%］）（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.123）。

チルゼパチド 10 mg 群の 1 例は、主要評価期間（72 週時まで）に混合性不安抑うつを伴う適応障害の重篤な有害事象を発現した。

試験期間中に C-SSRS で 1 回でも「はい」と回答し、自殺念慮又は自殺行動が認められた被験者の割合は、チルゼパチド群及びプラセボ群で同程度であった（チルゼパチド 5 mg 群 2 例［0.8%］、10 mg 群 2 例［0.8%］、15 mg 群 2 例［0.8%］、プラセボ群 3 例［1.1%］）（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.125）。

PHQ-9 合計スコアに基づくうつ状態が、ベースラインから試験期間中に新たに発現又は悪化した被験者の割合は以下のとおりであり、チルゼパチド群でプラセボ群と比較して数値的に低かった（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.126）。

Outcome of Interest	Placebo	TZP 5 mg	TZP 10 mg	TZP 15 mg
Increase from no or mild depression to moderate, moderately severe, or severe depression	33/235 例（14.0%）	24/226 例（10.6%）	20/235 例（8.5%）	22/230 例（9.6%）
Increase from mild or moderate depression to moderately severe or severe depression	11/91 例（12.1%）	5/72 例（6.9%）	5/78 例（6.4%）	4/77 例（5.2%）

TZP = tirzepatide

臨床試験のデータ、対象集団のベースラインのリスク、インクレチン関連薬の治療で既知のメカニズムに基づくと、チルゼパチドは大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為との関連性は明らかになっていない。本集団での所見はインクレチン関連薬の所見と一貫している（Wegovy SmPC; Wegovy USPI 2024; ウゴービ電子添文, 2025）。

2.5.5.2.6.6　膵外分泌の安全性

膵炎

CEC の判定により膵炎と確定された事象は以下のとおりであった（4 例、計 4 件）（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.63）。

- チルゼパチド 5 mg 群：2 例（0.8%）
- チルゼパチド 10 mg 群：1 例（0.4%）
- プラセボ群：1 例（0.4%）

このうち、主要評価期間（72 週時まで）に発現した事象が 3 件（チルゼパチド 5 mg 群、10 mg 群、プラセボ群それぞれ 1 件）、72 週時から 176 週時までに発現した事象が 1 件（チルゼパチド 5 mg 群）であった。いずれの被験者も急性膵炎を発現したと確定され、重症度は軽度又は中等度であった。

これらの結果は、チルゼパチドの既知の安全性プロファイルと一貫していた。

膵酵素

膵酵素（p-アミラーゼ及びリパーゼ）のベースラインから投与開始後の最大値の要約を GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.119 に示す。

投与開始後の p-アミラーゼ値の最大値が ULN の 10 倍超であった被験者はチルゼパチド 5 mg 群の 1 例（0.41%）であった。

投与開始後のリパーゼ値の最大値が ULN の 10 倍超であった被験者はチルゼパチド 5 mg 群の 1 例（0.41%）であった。

膵酵素（p-アミラーゼ及びリパーゼ）の経時的推移を GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺 Figure GPHK.8.6 に示す。

p-アミラーゼ値及びリパーゼ値は、0～12 週時に上昇した。その後、残りの投与期間はチルゼパチド 10 mg 群を除く全ての投与群でほぼ一定となり、チルゼパチド 10 mg 群では 124 週時まで上昇した。安全性の後観察期間では 176 週時より p-アミラーゼ値及びリパーゼ値が低下したが、ベースライン値に戻らなかった。

p-アミラーゼ値及びリパーゼ値の平均値は、全て基準範囲内であった。

2.5.5.2.6.7　心血管系の安全性

脈拍

脈拍数の平均値は全てのチルゼパチド群で用量漸増期間に最大に達し、その後はベースライン値に向かって徐々に低下した。176 週時では、全てのチルゼパチド群の脈拍数はベースライン値

と同程度であった（176 週時の脈拍数の平均変化量：チルゼパチド 5 mg 群 0.0 bpm、10 mg 群 0.8 bpm、15 mg 群 1.2 bpm）（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.87）。安全性の後観察期間では、脈拍数の平均値は全てのチルゼパチド群でベースライン値を下回った（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.87 及び Figure GPHK.8.31）。プラセボ群では、脈拍数の平均値は 176 週時と 193 週時の両方でベースライン値と同程度であった。

血圧

収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は、全てのチルゼパチド群の被験者で、プラセボ群と比較してベースライン時から 176 週時までに低下した。安全性の後観察期間には、収縮期血圧及び拡張期血圧が全てのチルゼパチド群で増加したが、いずれもベースラインを下回った。プラセボ群では収縮期血圧及び拡張期血圧は安定していた（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.87 及び Figure GPHK.8.31）。

不整脈及び心伝導障害の TEAE

不整脈又は心伝導障害の TEAE が認められた被験者の割合は、以下のとおりであった（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.67）。

- チルゼパチド 5 mg 群：17 例（6.9%）
- チルゼパチド 10 mg 群：12 例（4.7%）
- チルゼパチド 15 mg 群：14 例（5.6%）
- プラセボ群：11 例（4.1%）

高度又は重篤な不整脈又は心伝導障害の TEAE が認められた被験者は 10 例であった（チルゼパチド 5 mg 群 3 例［1.2%］、10 mg 群 3 例［1.2%］、15 mg 群 3 例［1.2%］、プラセボ群 1 例［0.4%］）（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.122）。このうち 4 件（チルゼパチド 10 mg 群 1 件、15 mg 群 2 件、プラセボ群 1 件）は主要評価期間（72 週時まで）に、6 件（チルゼパチド 5 mg 群 3 件、10 mg 群 2 件、15 mg 群 1 件）は 72 週時から 176 週時の間に発現した。

チルゼパチド群とプラセボ群ではいくつかの数値的な差が認められたが、全体的な結果はチルゼパチドの既知の安全性プロファイルと一貫していた。

主要な心血管イベント（MACE）

いずれの試験でも、CEC が MACE を判定した。

CEC による MACE と確定された事象を有する被験者の割合は、以下のとおりであった（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.121）。

- チルゼパチド 5 mg 群：2 例（0.8%）
- チルゼパチド 10 mg 群：5 例（1.9%）
- チルゼパチド 15 mg 群：2 例（0.8%）
- プラセボ群：7 例（2.6%）

このうち 8 例（チルゼパチド 5 mg 群 2 例、10 mg 群 2 例、プラセボ群 4 例）は主要評価期間（72 週時まで）に、8 例（チルゼパチド 10 mg 群 3 例、15 mg 群 2 例、プラセボ群 3 例）は 72 週時から 176 週時の間に MACE と確定された事象を発現した。

この結果は、既提出申請資料（T2D）第 2.7.4.4.2.9.6 項に示した、チルゼパチドの心血管メタ解析でチルゼパチドが心血管系のリスク増加と関連しないという結果（Sattar et al. 2022）を支持するものであった。

2.5.5.2.6.8　悪性腫瘍

全体で 22 例（2.1%）の被験者に悪性腫瘍の TEAE が認められた（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.132）。このうち 14 例（チルゼパチド 5 mg 群 4 例、10 mg 群 2 例、15 mg 群 3 例、プラセボ群 5 例）で重篤な悪性腫瘍が認められ、発現割合は各チルゼパチド群とプラセボ群で同程度であった（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書 Table GPHK.8.53）。

2.5.5.2.6.9　甲状腺関連の安全性

チルゼパチド 15 mg 群の 2 例（0.8%）及びプラセボ群 1 例（0.4%）に甲状腺腫瘍の TEAE が認められた。このうち 2 件（チルゼパチド 15 mg 群 1 件、プラセボ群 1 件）は主要評価期間（72 週時まで）に、1 件（チルゼパチド 15 mg 群）は 72 週時から 176 週時の間に発現した。これらはいずれも甲状腺乳頭癌であり、プラセボ群の 1 例で重篤と判断された（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.133）。本試験期間中に甲状腺髄様癌の報告はなかった。

カルシトニン

カルシトニン値のベースラインから 176 週時点及び安全性に関する後観察期間の来院時の変化量を GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.73 及び Figure GPHK.8.30 に示す。

ベースラインから 72 週時点のカルシトニン値の変化率は、プラセボ群と比較して、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群で高かった。

安全性に関する後観察期間のカルシトニン値は、以下のとおりであった。

- チルゼパチド 5 mg 群でベースライン以下に減少
- チルゼパチド 10 mg 群及びプラセボ群でベースライン以上に増加
- チルゼパチド 15 mg 群でベースラインと同程度

治験薬投与期間外で変化が維持されなかったため、チルゼパチド群の被験者でのカルシトニン値の増加率に臨床的な意義はないと考えられた。

血清カルシトニン値の変化は臨床的に重要ではなく、過去のチルゼパチド臨床試験での所見と一貫していた。

2.5.5.2.6.10　低血糖

血糖値 54 mg/dL（3.0 mmol/L）未満の低血糖事象は、ベースラインから安全性に関する後観察期間までに 19 例（1.9%）に認められた（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table

GPHK.8.71）。症候性の低血糖は 3 例（0.3%）に認められ、いずれもチルゼパチド群の被験者であった。試験期間を通して、重症低血糖は報告されなかった。

全ての低血糖がチルゼパチド群で発現したが、大多数は無症候性であり、自発報告ではなく予定された臨床検査の結果に基づいていた。これらの所見は、チルゼパチドの既知の安全性プロファイルと一貫していた。

2.5.5.2.6.11　過敏症反応及び注射部位反応関連事象

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

- 即時型の過敏症反応（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.138）
  - チルゼパチド 5 mg 群：2.4%
  - チルゼパチド 10 mg 群：3.9%
  - チルゼパチド 15 mg 群：3.6%
  - プラセボ群：1.1%

- 非即時型の過敏症反応（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.140）
  - チルゼパチド 5 mg 群：4.9%
  - チルゼパチド 10 mg 群：5.4%
  - チルゼパチド 15 mg 群：6.7%
  - プラセボ群：3.8%

高度の即時型及び非即時型の過敏症反応がチルゼパチド群でそれぞれ 1 例（0.1%）及び 2 例（0.2%）に認められ（チルゼパチド 10 mg 群 2 例、15 mg 群 1 例）、プラセボ群では認められなかった。全ての高度な過敏症反応は 72 週時より前に発現した。これらの所見は、チルゼパチドの既知の安全性プロファイルと一貫していた。

注射部位反応関連事象（MedDRA）の発現割合は、チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった（チルゼパチド 5 mg 群 14 例［5.7%］、10 mg 群 28 例［10.9%］、15 mg 群 25 例［9.9%］、プラセボ群 3 例［1.1%］）（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.135）。

全ての注射部位反応の重症度は軽度又は中等度であり、これらの所見は、チルゼパチドの既知の安全性プロファイルと一貫していた。

2.5.5.2.6.12　免疫原性

GPHK 試験治験実施計画書で規定した治験薬投与期間中の過敏症反応の発現割合は、TE-ADA 陰性被験者（5.1%［12/234 例］）と比較して、TE-ADA 陽性被験者（8.9%［45/507 例］）で高かった（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.93）。TE-ADA 陽性被験者に認められた事象の重症度は軽度から中等度であった。重篤又は高度な過敏症反応は、TE-ADA 陽性被験者では認められなかった。

GPHK 試験治験実施計画書で規定した治験薬投与期間中の注射部位反応の発現割合は、TE-ADA 陰性被験者（0.9%［2/234 例］）と比較して、TE-ADA 陽性被験者（12.6%［64/507 例］）で高かった（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.94）。事象の重症度は、いずれも軽度から中等度であった。重篤又は高度な注射部位反応は認められなかった。

これらの所見は、チルゼパチドの既知の安全性プロファイルと一貫していた。

2.5.5.3　臨床検査値の評価

GPHK 試験治験実施計画書で規定した時点で、臨床検査として血液学的検査、生化学検査、尿検査、及びその他の検査（抗チルゼパチド抗体など）を実施した。臨床検査値の基準範囲は、以下を参照のこと。

- GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書 Appendix 24（第 5.3.7.4.1 項）

注目すべき有害事象に関連する臨床検査パラメータ

注目すべき有害事象に関連する臨床検査パラメータの結果は、以下の各項を参照のこと。

- 腎機能関連の安全性：UACR 及び eGFR（第 2.5.5.2.6.3 項）
- 肝機能関連の安全性：ALT 値、AST 値、総ビリルビン値（第 2.5.5.2.6.4 項）
- 膵外分泌の安全性：p-アミラーゼ値及びリパーゼ値（第 2.5.5.2.6.6 項）
- 甲状腺関連の安全性：カルシトニン値（第 2.5.5.2.6.9 項）
- 免疫原性：抗チルゼパチド抗体（第 2.5.5.2.6.12 項）

2.5.5.4　バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目

体重、腹囲、及び血圧の結果は、GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺に示した。バイタルサイン（血圧、脈拍数）は、心血管系の安全性の一部として評価した（第 2.5.5.2.6.7 項）。

2.5.5.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.5.1　日本人と全体集団の比較

国際共同治験である GPHK 試験には無作為化時に境界型糖尿病である日本人が 51 例（チルゼパチド 5 mg 群 12 例、10 mg 群 10 例、15 mg 群 16 例、プラセボ群 13 例）組み入れられたため、本項では全体集団と日本人集団の主な安全性の比較結果を検討した。

第 2.5.5.5.1 項では、主に日本人集団の結果を述べる。

GPHK 試験（193 週時）の日本人集団の安全性の結果の詳細は、第 2.7.4.7 項及び第 2.7.6.2 項の付録表に示す。

GPHK 試験（193 週時）の有害事象の発現状況を以下の各表に示す。

		GPHK 試験（193 週時）
Overview of Adverse Events	日本人集団	表 2.7.4.7-2
	全体集団	GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書 Table GPHK.5.37

		GPHK 試験（193 週時）
Summary of Serious Adverse Events	日本人集団	表 2.7.4.7-3
	全体集団	GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書 Table GPHK.8.52
Summary of Discontinuation of Study Treatment Due to Adverse Events or Deaths	日本人集団	表 2.7.4.7-4
	全体集団	GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書 Table GPHK.5.45
TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE	日本人集団	付録表 2.7.6.2-2
	全体集団	付録表 2.7.6.2-1
Summary and Analysis of Vital Sign Parameters	日本人集団	表 2.7.4.7-5
	全体集団	GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書 Table GPHK.5.96

2.5.5.5.1.1　被験者の内訳

第 2.5.4.5.1 項を参照のこと。

2.5.5.5.1.2　人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

第 2.5.4.5.2 項を参照のこと。

2.5.5.5.1.3　有害事象の要約

日本人集団での GPHK 試験の TEAE の発現割合は以下のとおりであった。

- チルゼパチド 5 mg 群：9 例（75.0%）
- チルゼパチド 10 mg 群：8 例（80.0%）
- チルゼパチド 15 mg 群：13 例（81.3%）
- プラセボ群：10 例（76.9%）

日本人集団では、死亡は認められなかった。

日本人集団で重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、以下のとおりであった。

- チルゼパチド 5 mg 群：1 例（8.3%）
- チルゼパチド 10 mg 群：1 例（10.0%）
- チルゼパチド 15 mg 群：1 例（6.3%）
- プラセボ群：2 例（15.4%）

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった。

- チルゼパチド 5 mg 群：1 例（8.3%）
- チルゼパチド 10 mg 群：2 例（20.0%）

- チルゼパチド 15 mg 群：3 例（18.8%）
- プラセボ群：0 例

全体として、日本人集団と全体集団の間で特筆すべき違いは認められなかった（第 2.5.5.2.3 項）。

2.5.5.5.1.4　TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE

日本人集団で治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、各チルゼパチド群でプラセボ群より高かった。

- チルゼパチド 5 mg 群：5 例（41.7%）
- チルゼパチド 10 mg 群：6 例（60.0%）
- チルゼパチド 15 mg 群：7 例（43.8%）
- プラセボ群：2 例（15.4%）

日本人集団で、複数の被験者に認められた TEAE のうち最も発現割合の高い事象は、チルゼパチド 10 mg 群の便秘（3 例［30.0%］）であった。

全体として、日本人集団と全体集団の間で特筆すべき違いは認められなかった（第 2.5.5.2.3.1 項）。

2.5.5.5.1.5　胃腸関連有害事象

SOC「胃腸障害」の TEAE の発現割合は、各チルゼパチド群でプラセボ群より高かった。

- チルゼパチド 5 mg 群：3 例（25.0%）
- チルゼパチド 10 mg 群：4 例（40.0%）
- チルゼパチド 15 mg 群：8 例（50.0%）
- プラセボ群：2 例（15.4%）

日本人集団と全体集団の間で特筆すべき違いは認められなかった（第 2.5.5.2.6.1 項）。

なお、SOC「胃腸障害」のうち、日本人集団では便秘の発現割合が最も高かった（付録表 2.7.6.2-2）

2.5.5.5.1.6　バイタルサイン

日本人集団では、176 週時の脈拍数は、プラセボ群と比較し以下のとおりであった。

- チルゼパチド 5 mg 群：+4.0 bpm
- チルゼパチド 10 mg 群：+4.2 bpm
- チルゼパチド 15 mg 群：+5.2 bpm

日本人集団での脈拍数の増加量は、全体集団と比較して数値的に大きかった（第 2.5.5.2.6.7 項）ものの、安全性の後観察期間では、日本人集団の脈拍数の平均値は全てのチルゼパチド群でベースライン値を下回った。

日本人集団での 176 週時の収縮期血圧及び拡張期血圧は、プラセボ群と比較して以下のとおりであった。

- 収縮期血圧
  - チルゼパチド 5 mg 群：-8.7 mmHg
  - チルゼパチド 10 mg 群：-11.7 mmHg
  - チルゼパチド 15 mg 群：-7.6 mmHg

- 拡張期血圧
  - チルゼパチド 5 mg 群：-3.3 mmHg
  - チルゼパチド 10 mg 群：-6.6 mmHg
  - チルゼパチド 15 mg 群：-3.1 mmHg

日本人被験者での収縮期血圧及び拡張期血圧の低下は、全体集団と同様の傾向であった（第 2.5.5.2.6.7 項）。

2.5.5.5.1.7　日本人と全体集団の比較の結論

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

これらの結果から、GPHK 試験の結果を、日本人集団の安全性評価に外挿することは妥当であると判断した。

2.5.5.5.2　内因性要因

安全性の解析では、部分集団の解析は実施しなかった。

2.5.5.5.3　外因性要因

安全性の解析では、部分集団の解析は実施しなかった。

2.5.5.5.4　薬物相互作用

チルゼパチドの薬物相互作用は、既提出申請資料（肥満症）第 2.7.4.5.5 項及び既提出申請資料（T2D）第 2.7.2.2.2.5.1 項を参照のこと。

2.5.5.5.5　妊娠及び授乳時の使用

妊娠前又は妊娠中の母体曝露を報告した被験者は以下のとおりである。

- チルゼパチド 5 mg 群：3 例
- チルゼパチド 10 mg 群：1 例
- チルゼパチド 15 群：4 例
- プラセボ群：4 例

妊娠前又は妊娠中の母体曝露を報告した 12 例の妊娠の転帰は以下のとおりであった。

- 胎児合併症のない満期出産：2 例（チルゼパチド 15 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例）
- 早産：1 例（チルゼパチド 5 mg 群）
- 中絶：4 例（チルゼパチド 10 mg 群 1 例、15 mg 群 1 例、プラセボ群 2 例）
- 自然流産：3 例（プラセボ群 1 例、チルゼパチド 5 mg 群 1 例、15 mg 群 1 例）
- 不明又は追跡不能：2 例（チルゼパチド 5 mg 群 1 例、15 mg 群 1 例）

また、1 例がパートナーの妊娠中にチルゼパチドへの父性曝露を報告し、胎児の転帰は正常であった。

2.5.5.5.6　過量投与

72 時間未満の期間内に 15 mg を超えるチルゼパチドを投与した場合を過量投与と定義した。6 例がチルゼパチドの過量投与の定義を満たした（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.143）。

これらの被験者が 72 時間以内に受けた総投与量は 17.5 mg から 20 mg の範囲であった。全ての事象の重症度は軽度から中等度であり、重篤と判断された事象はなかった。過量投与と同時に報告されたその他の有害事象は報告されなかった。

2.5.5.5.7　薬物乱用

SMQ を用いて特定した薬物乱用に関連する可能性のある TEAE は、チルゼパチド 5 mg 群の 1 例で報告された（GPHK 試験［193 週時］治験総括報告書補遺 Table GPHK.8.144）。

2.5.5.5.8　離脱症状及び反跳現象

SMQ「薬物離脱」を用いて、離脱症状及び反跳現象と関連する可能性がある有害事象を評価した。離脱症状及び反跳現象と関連する可能性がある有害事象は認められなかった。

2.5.5.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作を行う能力、並びに精神機能に及ぼすチルゼパチドの影響を特別に探索する試験は実施しなかった。報告された TEAE に基づき、チルゼパチドは、自動車運転及び機械操作を行う能力に影響を及ぼさないと予想された。

被験者の自動車運転及び機械操作を行う能力への影響を示唆する以下の用語に関して、結果は以下のとおりであった。

- 浮動性めまい：チルゼパチド 5 mg 群 4.9%、10 mg 群 7.4%、15 mg 群 3.6%、プラセボ群 3.8%
- 疲労：チルゼパチド 5 mg 群 3.3%、10 mg 群 5.0%、15 mg 群 3.2%、プラセボ群 1.9%
- 無力症：チルゼパチド 5 mg 群 2.0%、10 mg 群 3.5%、15 mg 群 4.0%、プラセボ群 1.9%
- 回転性めまい：チルゼパチド 5 mg 群 1.2%、10 mg 群 1.2%、15 mg 群 1.6%、プラセボ群 1.5%
- 倦怠感：チルゼパチド 5 mg 群 0.8%、10 mg 群 0.4%、15 mg 群 1.2%、プラセボ群 0.8%
- 失神：チルゼパチド 5 mg 群 1.6%、10 mg 群 0.8%、15 mg 群 0.8%、プラセボ群 1.1%
- 傾眠：チルゼパチド 5 mg 群 0.4%、10 mg 群 0.4%、15 mg 群 0.8%、プラセボ群 0.4%
- 交通事故：チルゼパチド 5 mg 群 0%、10 mg 群 0.4%、15 mg 群 0%、プラセボ群 0.4%
- 体位性めまい：チルゼパチド 5 mg 群 0%、10 mg 群 0.4%、15 mg 群 0.8%、プラセボ群 0%
- 嗜眠：チルゼパチド 5 mg 群 0.8%、10 mg 群 0%、15 mg 群 0.4%、プラセボ群 0%
- 低血糖：チルゼパチド 5 mg 群 0%、10 mg 群 0%、15 mg 群 0%、プラセボ群 0%
- 注意力障害：チルゼパチド 5 mg 群 0%、10 mg 群 0%、15 mg 群 0%、プラセボ群 0.4%
- 譫妄：チルゼパチド 5 mg 群 0%、10 mg 群 0%、15 mg 群 0%、プラセボ群 0%

いずれの TEAE も発現割合が低く、チルゼパチドが被験者の自動車運転及び機械操作を行う能力に悪影響を与えることを示唆するシグナルは検出されなかった。

2.5.5.6　市販後データ

本一変申請にあたって、市販後に得られたデータを総合的に評価し、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、国内安全性定期報告、市販直後調査、及び企業中核データシートの記載を検討した。

肥満患者で確立されたチルゼパチドの良好なベネフィット・リスクバランスは維持されていることが確認された。

詳細は、以下の利用可能な最新の定期的安全性最新報告‐定期的ベネフィット・リスク評価報告及び国内安全性定期報告を参照のこと。

- 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■年■月■日～20■年■月■日）（第 5.3.6.1 項）
- 第 4 回国内安全性定期報告（調査期間：20■年■月■日～20■年■月■日）（第 5.3.6.2 項）

2.5.5.7　安全性の結論

65.7%の被験者が試験を完了した。

- チルゼパチド群：69.8%～72.6%
- プラセボ群：50.0%

64.3%の被験者が治験薬の投与を完了した。

- チルゼパチド群：69.4%～70.9%
- プラセボ群：48.1%

チルゼパチド群及びプラセボ群で、最も多かった治験薬投与の中止理由は同意撤回（チルゼパチド群：10.3%、プラセボ群：27.4%）であった。

最も多かった治験薬投与の中止に至った有害事象は、胃腸関連有害事象であった。胃腸障害（SOC）により治験薬投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群（2 例［0.8%］）と比較して、チルゼパチド群（35 例［4.6%］）で高かった。

全体的に、チルゼパチドを投与したときの忍容性は良好であり、予期しない安全性の所見は認められなかった。全投与群で 9 例の死亡が報告され、投与群間で不均衡は認められなかった。9 例の死亡症例のうち、8 例は主要評価期間中に報告された。

TEAE の発現割合はチルゼパチド群で 84.9%～88.0%、プラセボ群で 82.3%であった。COVID-19 を除いた、チルゼパチド群で比較的よく見られた有害事象は、胃腸関連事象（悪心、下痢、及び便秘）であり、重症度は多くが軽度から中等度であった。悪心及び下痢のほとんどが一過性の症状であり、発現時期は主に用量漸増期間であった。

チルゼパチド群の被験者では、注目すべき安全性項目に関して新たな安全性シグナルは特定されなかった。

脈拍数に対するチルゼパチドの影響は、肥満の治療に対するインクレチン関連薬の効果と一貫していた。注目すべきは、全てのチルゼパチド群の 176 週時の脈拍数はベースライン値と同程度であった。

全体として、176 週時の ALT 値及び AST 値は、各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して低下した。

膵酵素は全てのチルゼパチド群で増加したものの、基準範囲内であった。急性膵炎の発現割合は増加しなかった。CEC の判定により膵炎と確定された膵炎は 4 例に認められ、チルゼパチド群とプラセボ群間で不均衡はなかった。

チルゼパチド群の被験者でのカルシトニン値の増加率に臨床的な意義はないと考えられた。本試験期間中に甲状腺髄様癌の報告はなかった。

全体として、GPHK 試験の長期安全性の結果は、承認済みのチルゼパチドの既知の安全性プロファイル（Mounjaro SmPC; Mounjaro USPI, 2024; Zepbound USPI, 2025; マンジャロ電子添文, 2025; ゼップバウンド電子添文, 2025）及びインクレチン関連薬での対象患者集団の肥満症の治療で立証されている安全性プロファイルと一貫していた（Wegovy SmPC; Wegovy USPI, 2024; Zepbound USPI, 2025）。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

疾患又は症状

第 2.5.1.2.1 項及び第 2.5.1.2.2 項参照のこと。

現行の治療

第 2.5.1.2.3 項参照のこと。

2.5.6.2　ベネフィット

GPHK 試験でのチルゼパチドの重要なベネフィットは、境界型糖尿病を有する肥満又は過体重の被験者での、3 年以上にわたる体重減少の維持である。GPHK 試験で無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者での Efficacy Estimand の結果、チルゼパチドを投与された被験者での 176 週時のベースラインからの体重の平均変化率は-15.4%から-22.9%であり、代謝性疾患に対するさらなる治療効果が示された（第 2.5.4.5.3.1 項）。チルゼパチドを投与され、176 週時点で 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合は 45.27%から 81.05%であった。15%以上の体重減少は境界型糖尿病を有する肥満又は過体重の被験者で T2D の発症リスク低減のための臨床的に意味のある目標値である（Lean et al. 2019; ADA 2025）。

GPHK 試験で認められた 3 年以上にわたる体重減少の維持は、これまでチルゼパチドでの薬物介入の無作為化比較試験で実証された期間を上回っていた。

DPPOS 研究の結果から、正常血糖への回復は糖尿病の発症リスクを 56%低下させること、境界型糖尿病状態の遷延が最も糖尿病の発症リスクが高いことが示された（Perreault et al. 2012）。無作為割付時に境界型糖尿病であった 1021 例のうち、チルゼパチド用量併合群の 713/755 例（94.4%）及びプラセボ群の 162/266 例（60.9%）が 176 週時に正常血糖に回復していた。176 週時点でチルゼパチド群の 9 例（1.2%）で T2D が発症したのに対し、プラセボ群では 33 例（12.4%）で T2D を発症し、HR は 0.06 であった（第 2.5.4.5.3.6 項）。

GPHK 試験で無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者のベースライン時の HbA1c の平均値は 5.77%であった。全ての投与群で HbA1c は低下し、176 週間の投与期間全体を通じてベースラインを下回ったままであった（第 2.5.4.5.3.2 項）。チルゼパチドは境界型糖尿病であった被験者の HbA1c を低下させ、Efficacy Estimand の結果、チルゼパチドを投与された被験者での 176 週時点の平均変化量は-0.50%から-0.65%であった（プラセボ群 -0.15%）。この低下は用量依存的であり、用量が高いほど HbA1c の低下が大きくなり、この効果は 176 週間の治験期間を通じて維持された。

肥満、特に内臓脂肪型肥満は、インスリン抵抗性を背景に糖代謝を悪化させる。日本人成人では軽度の肥満から耐糖能異常などの代謝異常のリスクが高まる。今回の結果は、減量による境界型糖尿病の改善として臨床的意義のある結果と考えられる。

ベネフィットに関連するエビデンスの強さ

GPHK 試験（193 週間）は、質が高く、厳密な方法で実施された試験である。本試験は二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験で、主な副次的評価項目に対する検出力が十分であり、第 1 種の過誤の増大を避けるために多重性を適切に調整した。無作為化は、境界型糖尿病の有無、国、及び性別で層別化した。GPHK 試験では、無作為化時に境界型糖尿病であった被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は投与群間でおおむねバランスが取れていた。GPHK 試験の試験期間は長く（193 週間又は 3.7 年）、比較的多くの境界型糖尿病を有する肥満又は過体重の被験者が参加しており（1021 例）、この集団でのチルゼパチドの安全性及び有効性の両方に関する広範なデータが得られた。

境界型糖尿病を有する被験者での GPHK 試験の結果、チルゼパチドの体重、血糖エンドポイント、及び心血管代謝パラメータに対する一貫した有効性という頑健な治療効果が示された（Zepbound USPI, 2025; Mounjaro SmPC）。

ベネフィットに関連するエビデンスの限界と不確実性

GPHK 試験では、無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者のうち、チルゼパチド群の約 30%、プラセボ群の約 50%が 193 週間にわたる試験期間中に試験を中止した。肥満を対象とした試験の完了率は近年改善しているが、GPHK 試験で試験を中止した被験者の割合は、同様のデザイン及び期間の T2D 発症リスク低減の試験と同程度であった（le Roux et al. 2017; Torgerson et al. 2004）。

2.5.6.3　リスク

全体的なベネフィット・リスク評価に最も重要なチルゼパチドの主なリスクは急性膵炎である。急性膵炎は、他のインクレチン関連薬でも認められること、突然発症し急速に重症化して迅速な治療介入が必要になる可能性があることから医薬品リスク管理計画書では「重要な潜在的リスク」に設定されている。重篤な事象が発生する可能性を考えると、このリスクはベネフィット・リスクバランスに最も大きな影響を与える可能性がある。

GPHK 試験の無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者では、4 例で計 4 件の事象が CEC の判定により膵炎と確定された。

- チルゼパチド 5 mg 群：2 例
- チルゼパチド 10 mg 群：1 例
- チルゼパチド 15 mg 群：0 例
- プラセボ群：1 例

いずれの被験者も急性膵炎を発現したと確定され、重症度は軽度又は中等度であった。

リスクに関連するエビデンスの強さ

GPHK 試験には、臨床診療での投与が予想される境界型糖尿病を有する肥満又は過体重の集団を組み入れた。GPHK 試験はこれまででチルゼパチド投与期間が最も長い試験であった。チルゼ

パチドの安全性及び忍容性プロファイルは、チルゼパチドを投与された 755 例の被験者で評価され、曝露期間は 2090 人年であった。

以下を含む多くの安全性事項について、包括的なレビューが完了した（第 2.5.5 項）。

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

GPHK 試験の無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者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。

リスクに関連するエビデンスの限界と不確実性

妊娠中又は授乳中の女性患者を含む特殊な集団は臨床試験から除外された。したがって、これらの集団における有効性及び安全性は評価されていない。

発現頻度の低い事象や発現までの期間の長い事象に対するチルゼパチドの長期安全性について、市販後は通常の医薬品安全性監視活動により引き続き評価する。チルゼパチドのリスク及び対処方法は、添付文書などの適正使用資材に記載し、医療関係者及び患者に対して注意喚起を行う。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

2022 年時点で、8 億 9000 万人以上の成人が肥満を患っており、成人人口の 16%を占めている（WHO 2024）。肥満は境界型糖尿病の発症リスクを増加させる。世界中で約 3 億 7400 万人が境界型糖尿病を有しており、この数字は 2045 年までに 5 億人を超えると予測されている（Saeedi et al. 2019）。体重管理によって境界型糖尿病状態を効果的に管理することで、T2D への進行を予防又は遅らせることができる。15%以上の体重減少を達成し維持することは、T2D を予防するための臨床的に意味のある目標であることが示唆されている（Lean et al. 2019, ADA 2025）。しかし、生活習慣の変化による体重減少の維持は多くの人にとって困難であり、体重が再び増加するにつれて体重減少によるベネフィットは失われていく。

肥満、特に内臓脂肪型肥満は、インスリン抵抗性を背景に糖代謝を悪化させる。日本人成人では軽度の肥満から耐糖能異常などの代謝異常のリスクが高まる。肥満を伴う T2D ではインスリン抵抗性がその主病態を成すことが多い。GLP-1 受容体作動薬は食欲抑制作用や消化管運動抑制作用があり、体重の低下作用が認められることからも肥満症治療薬として減量による複数の健康障害の改善が期待されている（日本肥満学会 2022）。

3 年以上の投与で、チルゼパチドは臨床的に意味のある大幅な体重減少を維持した。GPHK 試験で認められた 3 年以上にわたる持続的な体重減少は、これまでどの薬剤の無作為化比較試験でも実証されておらず、現在利用可能な他の治療薬とは異なっている。また、チルゼパチドの長期

投与により、プラセボと比較して、境界型糖尿病を有する肥満又は過体重の被験者が正常血糖に回復し、T2D を発症するリスクが低下した。

本一変申請で提案する対象集団は、肥満に伴う耐糖能異常及び空腹時血糖異常を含む境界型糖尿病を有する集団であり、チルゼパチドの 72 週までの長期曝露に対するベネフィット・リスクは、この対象とする集団を含む肥満又は過体重で肥満に関連する併存疾患を有する集団で既に確立されている（既提出申請資料［肥満症］参照）。チルゼパチドへの曝露及びそれに付随するリスクは、既存の適応症で既に検討されている。境界型糖尿病を有する被験者にチルゼパチドを投与した際の、193 週間にわたる安全性及び忍容性プロファイルは、他のインクレチン関連薬とおおむね一貫しており、胃腸関連事象が最も一般的な有害事象であった。急性膵炎については、CEC によって判定が確定された例数は少なく、確定された事象も重症度は軽度又は中等度と判定された。新たに提案する対象集団での、ベネフィットを上回るチルゼパチドの曝露による新たなリスクは予想されていない。

全体として、チルゼパチドは、境界型糖尿病を有する肥満又は過体重の被験者からなる集団で、体重減少を維持し、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 T2D の発症リスク低減という境界型糖尿病の実質的かつ臨床的に意味のある改善を体重減少の維持によりもたらし、また T2D 及び肥満症の治療薬として承認されているインクレチン関連薬と同様の安全性プロファイルを有することが示された。

チルゼパチドの主要及び副次的なベネフィットは、全ての安全性事象の包括的な評価に基づくリスクを上回る。この良好なベネフィット・リスクプロファイルは、チルゼパチド（販売名：ゼップバウンド皮下注）の効能又は効果で規定する、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）」とする本一変申請を支持するものである。本一変申請では、耐糖能異常と空腹時血糖異常を合わせて境界型糖尿病と称した。境界型糖尿病を、肥満に関連する健康障害の 1 つである「耐糖能障害（T2D、耐糖能異常等）」の「耐糖能異常等」と同義とみなしたことから、本一変申請での効能又は効果の記載は肥満症診療ガイドラインに準じた（第 2.5.1.1 項）。

2.5.7　参考文献

[ADA] American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42(suppl_1):S13-S28. https://doi.org/10.2337/dc19-S002

[ADA] American Diabetes Association Professional Practice Committee 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: standards of care in diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl 1):S167-S180. https://doi.org/10.2337/dc25-S008

Arias E, Tejada-Vera B, Kochanek KD. Provisional life expectancy estimates for 2021. *Vital Statistics Rapid Release.* Report Number 23. August 2022. Accessed April 8, 2025. https://www.cdc.gov/nchs/data/vsrr/vsrr023.pdf

Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, et al.; SURMOUNT-4 Investigators. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: the SURMOUNT-4 randomized clinical trial. *JAMA*. 2024;331(1):38-48. https://doi.org/10.1001/jama.2023.24945

Azuma K, Kadowaki T, Cetinel C, et al. Higher liver fat content among Japanese in Japan compared with non-Hispanic whites in the United States. *Metabolism*. 2009;58(8):1200-1207. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.03.021

Cai X, Zhang Y, Li M, et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ*. 2020 Jul 15;370:m2297. https://doi.org/10.1136/bmj.m2297

Coskun T, Rowell WC, O'Farrell LS et al. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor agonist, interrupts metabolic adaptation to dietary restriction [abstract]. Diabetologia. 2020;63(suppl 1):1-485. Abstract 116. https://doi.org/10.1007/s00125-020-05221-5

Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. 80-LB: Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor agonist, is effective and safe when added to basal insulin for treatment of type 2 diabetes (SURPASS-5). *Diabetes*. 2021;70(suppl 1):80_LB. https://doi.org/10.2337/db21-80-LB

DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol.* 2011;108(3 suppl):3B-24B. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.03.013

Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al.; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-515. https://doi.org/10.1056/nejmoa2107519

Fujishima M, Kiyohara Y, Kato I, et al. Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. *Diabetes*. 1996;45(Suppl 3):S14-6. https://doi.org/10.2337/diab.45.3.s14

Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ, et al. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. *JCI Insight*. 2020;5(6):e133429. https://doi.org/10.1172/jci.insight.133429

Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al.; STEP 5 Study Group. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*. 2022;28(10):2083-2091. https://doi.org/10.1038/s41591-022-02026-4

Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al.; SURMOUNT-2 investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a

double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10402):613-626. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01200-X

Gill TP. Cardiovascular risk in the Asia–Pacific region from a nutrition and metabolic point of view: abdominal obesity. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2001;10(2):85-89. https://doi.org/10.1111/j.1440-6047.2001.00231.x

Hamamoto Y, Oura T, Hirase T. Insulin Sensitivity and Beta-Cell Function Following Tirzepatide in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A SURPASS J-mono Analysis. *Diabetes Ther.* 2025;16(4):717-729. https://doi.org/10.1007/s13300-025-01704-z

Heise T, Mari A, DeVries JH, et al. Effects of subcutaneous tirzepatide versus placebo or semaglutide on pancreatic islet function and insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-arm, phase 1 clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(6):418-429. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00085-7

[ICH] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline. The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions. E1. Step 4. Published October 27, 1994. Accessed April 30, 2025. https://database.ich.org/sites/default/files/E1_Guideline.pdf

Imano H, Iso H, Kitamura A, et al. Nonfasting Glucose and Incident Stroke and Its Types - The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Circ J*. 2018;82(6):1598-1604. https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0950

Inagaki N, Takeuchi M, Oura T, et al. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(9):623-633. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00188-7

Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al.; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-216. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038

Kadowaki T, Chin R, Ozeki A, et al. Safety and efficacy of tirzepatide as an add-on to single oral antihyperglycaemic medication in patients with type 2 diabetes in Japan (SURPASS J-combo): a multicentre, randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(9):634-644. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00187-5

Kadowaki T, Kiyosue A, Shingaki T, et al. Efficacy and safety of once-weekly tirzepatide in Japanese patients with obesity disease (SURMOUNT-J): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025:S2213-8587(24)00377-2. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00377-2

Kanazawa M, Yoshiike N, Osaka T, et al. Criteria and classification of obesity in Japan and Asia-Oceania. *World Rev Nutr Diet*. 2005;94:1-12. https://doi:10.1159/000088200

Klein S, Gastaldelli A, Yki-Järvinen H, et al. Why does obesity cause diabetes? *Cell Metab.* 2022;34(1):11-20. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.12.012

le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 Years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017;389(10077):1399-1409. http://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7

Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):344-355. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30068-3

Liu C, Foti K, Grams ME, et al. Trends in self-reported prediabetes and metformin use in the USA: NHANES 2005-2014. *J Gen Intern Med*. 2020;35(1):95-101. https://doi.org/10.1007/s11606-019-05398-5

Ludvik B, Giorgino F, Jodar E, et al. 78-LB: Efficacy and safety of tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor agonist, compared with insulin degludec in patients with type 2 diabetes (SURPASS 3). *Diabetes*. 2021;70(suppl_1):78_LB. https://doi.org/10.2337/db21-78-LB

Mather KJ, Mari A, Heise T, et al. Effects of tirzepatide vs semaglutide on β-cell function, insulin sensitivity, and glucose control during a meal test. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(12):3046-3054. https://doi.org/10.1210/clinem/dgae319

Mounjaro [SmPC (summary of product characteristics)]. Utrecht, The Netherlands: Eli Lilly Nederland B.V.

Mounjaro [USPI (package insert)]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; 2024.

Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology*. 2011;77(12):1126-1134. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822f0435

Oizumi T, Daimon M, Jimbu Y, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for stroke in a Japanese sample--the Funagata study. *Metabolism*. 2008;57(3):333-338. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.10.007

Pedersen SD, Manjoo P, Wharton S. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: pharmacotherapy for obesity management. Version 2. Published October 21, 2022. Accessed April 10, 2025. https://obesitycanada.ca/guidelines/pharmacotherapy

Perreault L, Pan Q, Mather KJ, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2012;379(9833):2243-2251. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60525-X

Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10295):143-155. https://doi.org/10.1016/s0140- 6736(21)01324-6

Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al.; STEP 4 Investigators. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(14):1414-1425. https://doi.org/10.1001/jama.2021.3224

Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al.; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843

Samms RJ, Christe ME, Collins KA, et al. GIPR agonism mediates weight-independent insulin sensitization by tirzepatide in obese mice. *J Clin Invest.* 2021;131(12):e146353. https://doi.org/10.1172/JCI146353

Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med*. 2022;28(3):591-598. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01707-4

Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresko J. et al. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Diabetologia.* 2022;65(2):275-285. https://doi.org/10.1007/s00125-021-05592-3

Tabák AG, Herder C, Rathmann W, et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279-2290. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60283-9

Thomas MK, Nikooienejad A, Bray R, et al. Dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide improves beta-cell function and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):388-396. https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa863

Toplak H, Woodward E, Yumuk V, et al. 2014 EASO Position statement on the use of anti-obesity drugs. *Obes Facts*. 2015;8(3):166-174. https://doi.org/10.1159/000430801

Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004;27:155-161. https://doi.org/10.2337/diacare.27.1.155

Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al.; NN8022-1923 Investigators. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond*). 2013;37(11):1443-1451. https://doi.org/10.1038/ijo.2013.120

Wadden TA, Chao AM, Machineni S, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med*. 2023;29(11):2909-2918. https://doi.org/10.1038/s41591-023-02597-w

Wegovy [SmPC (summary of product characteristics)]. Bagsvaerd, Denmark: Novo Nordisk A/S.

Wegovy [USPI (US package insert)]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk Inc.; 2024.

White NH, Pan Q, Knowler WC, et al.; Diabetes Prevention Program Outcome Study (DPPOS) Research Group. Risk factors for the development of retinopathy in prediabetes and type 2 diabetes: the Diabetes Prevention Program experience. *Diabetes Care.* 2022;45(11):2653-2661. https://doi.org/10.2337/dc22-0860

[WHO] World Health Organization. Obesity and overweight. Published March 01, 2024. Accessed April 07, 2025. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

[WHO] World Health Organization. The top 10 causes of death. Published August 07, 2024. Accessed April 08, 2025. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death

World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2023. Published March 2023. Accessed April 15, 2025. https://data.worldobesity.org/publications/WOF-Obesity-Atlas-V5.pdf

Zepbound [USPI (US package insert)]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; 2025

ウゴービ[電子添文]. ノボ ノルディスクファーマ株式会社; 2025; 3. Accessed April 11, 2025. https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/620023_2499418G5023_1_03

株式会社日本総合研究所リサーチ・コンサルティング部門. 効果的な保健医療の実施に対する提言―肥満症を対象とした考察. November 26, 2021.

厚生労働省.　第 2 部　身体状況調査の結果 令和元年国民健康・栄養調査報告. 2020 年 12 月. Accessed April 22, 2025. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/eiyou/r1-houkoku_00002.html

厚生労働省健康局健康課. 平成 28 年国民健康・栄養調査報告. 2017. Accessed March 28, 2025. https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189.html

ゼップバウンド[電子添文]. 日本イーライリリー株式会社; 2025; 2. Accessed April 11, 2025. https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530471_2499422G7022_1_02

総務省統計局. 人口推計. 2019 年（令和元年）10 月 1 日現在. Accessed April 22, 2025. https://www.stat.go.jp/data/jinsui/2019np/index.html#a05k01-a

日本肝臓学会 2015. NASH・NAFLD の診療ガイド 2015. 東京: 文光堂; 2015

日本消化器学会・日本肝臓学会. NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2020. Accessed April 22, 2025. https://www.jsge.or.jp/committees/guideline/guideline/pdf/nafldnash2020_2_re.pdf

日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド 2024. 東京: 文光堂; 2024

日本肥満学会. 肥満症診療ガイドライン 2022. Accessed March 24, 2025. http://www.jasso.or.jp/contents/magazine/journal.html

ベイスン[電子添文]. 武田テバ薬品株式会社; 2023; 2. Accessed March 27, 2025. https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/400061_3969004F3023_2_05

マンジャロ[電子添文]. 日本イーライリリー株式会社; 2025; 7. Accessed April 11, 2025. https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530471_2499422G1024_1_07