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

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1　背景及び概観 1
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 1
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 1

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

本医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請では、生物薬剤学に関する新たな情報はない。

2.7.1.1　背景及び概観

該当なし。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当なし。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.4　付録

該当なし。

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

2.7.2　臨床薬理試験

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.2　臨床薬理試験 1
2.7.2.1　背景及び概観 1
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 1
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 1
2.7.2.4　特別な試験 1

2.7.2　臨床薬理試験

本医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請では、臨床薬理学に関する新たな情報はない。

2.7.2.1　背景及び概観

該当なし。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

該当なし。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.2.4　特別な試験

該当なし。

2.7.2.5　付録

該当なし。

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

2.7.3　臨床的有効性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性 1
2.7.3.1　背景及び概観 1
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 1
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 1
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 1
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 1

2.7.3　臨床的有効性

試験名一覧

本項で使用する試験名	正式な試験名
GPHK 試験	I8F-MC-GPHK 試験

2.7.3.1　背景及び概観

第 2.5.4.1 項、第 2.5.4.2 項、第 2.5.4.3 項、及び第 2.5.4.4 項を参照のこと。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

第 2.5.4.5 項を参照のこと。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

第 2.5.4.5 項を参照のこと。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

第 2.5.4.2.2 項を参照のこと。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

チルゼパチドの効果の持続は、176 週時までの有効性を検討した GPHK 試験の結果に基づき評価した。

第 2.5.4.5 項に示す結果から、チルゼパチドの週 1 回投与で認められた有効性は 176 週間持続することが確認された。

2.7.3.6　付録

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

2.7.4　臨床的安全性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.4　臨床的安全性 1
2.7.4.1　医薬品への曝露 1
2.7.4.2　有害事象 1
2.7.4.3　臨床検査値の評価 1
2.7.4.4　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 1
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 1
2.7.4.6　市販後データ 1

2.7.4　臨床的安全性

試験名一覧

本項で使用する試験名	正式な試験名
GPHK 試験	I8F-MC-GPHK 試験

2.7.4.1　医薬品への曝露

第 2.5.5.1 項及び第 2.5.5.2 項を参照のこと。

2.7.4.2　有害事象

第 2.5.5.2 項を参照のこと。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

第 2.5.5.3 項を参照のこと。

2.7.4.4　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

第 2.5.5.2 項及び第 2.5.5.4 項を参照のこと。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

第 2.5.5.5 項を参照のこと。

2.7.4.6　市販後データ

第 2.5.5.6 項を参照のこと。

2.7.4.7　付録

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

2.7.5　参考文献

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.5　参考文献..... 1

2.7.5　参考文献

(1)　2.7.1 で引用した文献

なし

(2)　2.7.2 で引用した文献

なし

(3)　2.7.3 で引用した文献

なし

(4)　2.7.4 で引用した文献

なし

(5)　2.7.6 で引用した文献

なし

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

2.7.6　個々の試験のまとめ

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 1
2.7.6.1　臨床試験一覧 1
2.7.6.2　I8F-MC-GPHK 試験（評価資料[a]、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項） 4
2.7.6.2.1　試験計画 4
2.7.6.2.2　試験成績 10
2.7.6.2.3　結論 13

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　臨床試験一覧

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	対象被験者*	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
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									
評価資料 [a]	I8F-MC-GPHK 国際共同試験	5.3.5.1.1	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	TZP 5 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5 mg（4 週間） 維持用量：5 mg TZP 10 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5 mg、5 mg、7.5 mg（各 4 週間） 維持用量：10 mg TZP 15 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg（各 4 週間） 維持用量：15 mg プラセボ群 週 1 回皮下投与	全体 無作為化例数 [c]：1021 例 投与例数 [b,c]：1021 例 試験完了例数 [c]：671 例 TZP 5 mg 群 無作為化例数 [c]：245 例 投与例数 [b,c]：245 例 試験完了例数 [c]：171 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数 [c]：258 例 投与例数 [b,c]：258 例 試験完了例数 [c]：184 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数 [c]：252 例 投与例数 [b,c]：252 例 試験完了例数 [c]：183 例 プラセボ群 無作為化例数 [c]：266 例 投与例数 [b,c]：266 例 試験完了例数 [c]：133 例 日本人被験者 TZP 5 mg 群 無作為化例数 [c]：12 例 投与例数 [b,c]：12 例 試験完了例数 [c]：10 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数 [c]：10 例 投与例数 [b,c]：10 例	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	完了 完全な報告書

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験報告書 を添付した 場所	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	対象被験者*	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
						試験完了例数[c]：7 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数[c]：16 例 投与例数[b,c]：16 例 試験完了例数[c]：12 例 プラセボ群 無作為化例数[c]：13 例 投与例数[b,c]：13 例 試験完了例数[c]：11 例			

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。

b　治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者数。

c　GCP 違反が認められた実施医療機関で無作為割付された被験者を除く。

*本試験は成人被験者を対象として実施した。

2.7.6.2　I8F-MC-GPHK 試験（評価資料[a]、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項）

標題

Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or are Overweight with Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-1)

2.7.6.2.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

118 施設（アルゼンチン、ブラジル、中国、インド、日本、メキシコ、ロシア連邦、台湾、及び米国）

試験実施期間

2019 年 12 月 4 日（最初の被験者の来院日）～2024 年 7 月 6 日（最後の被験者の来院日）

開発の相

第 3 相

目的、評価項目、及び解析方法

176 週時点及び 193 週時点での目的及び評価項目を以下に示す。

目的	評価項目
主な副次目的（第 1 種の過誤を制御する） 176 週時点、用量別解析	
体重について、チルゼパチド 10 及び／又は 15 mg 週 1 回投与がプラセボに対して優越性を示すことを検証する（無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者）。	体重の無作為割付時からの平均変化率（%）
主な副次目的（第 1 種の過誤を制御する） 176 週時点又は 193 週時点、用量併合解析	
以下の項目について、チルゼパチド週 1 回投与（全ての用量を併合）がプラセボに対して優越性を示すことを検証する（無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者）。 · 176 週時点での 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus：T2D）への進行抑制 · 193 週時点での T2D への進行抑制	· 176 週間の投与期間での T2D 発症までの期間 · 安全性に関する後観察期間を含む治験の全期間での T2D 発症までの期間

a　1 施設（施設番号 [redacted]）で治験施設支援機関による医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice：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。

目的	評価項目
その他の副次目的 **176 週時点、用量別解析**	
以下の項目について、チルゼパチド 5 mg 週 1 回投与がプラセボに対して優越性を示すことを検証する（無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者）。 · 体重 以下の項目について、チルゼパチド 5、10 及び／又は 15 mg 週 1 回投与がプラセボに対して優越性を示すことを検証する（無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者）。 · 体重	· 体重の無作為割付時からの平均変化率（%） · 無作為割付時から 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合
その他の副次目的 **176 週時点、用量併合解析**	
以下の項目について、チルゼパチド週 1 回投与（全ての用量を併合）がプラセボに対して優越性を示すことを検証する（無作為割付時に境界型糖尿病であった被験者）。 · 患者報告アウトカム	· Short-Form-36 Health Survey, version 2（SF-36v2）acute 版身体機能領域スコアの無作為割付時からの平均変化量 · Impact of Weight on Quality of Life-Lite-Clinical trials（IWQOL-Lite-CT）身体機能複合スコアの無作為割付時からの平均変化量

試験デザイン

本試験（I8F-MC-GPHK［GPHK］試験）は、プラセボ、チルゼパチド 5、10、又は 15 mg を週 1 回投与したときの長期的な体重減少に対する有効性及び安全性を検討する、第 3 相、無作為化、プラセボ対照、多施設共同、二重盲検試験であった。

本試験は以下の期間で構成された（図 2.7.6.2-1）。

- スクリーニング期間：2 週間
- 治験薬投与期間：176 週間（72 週間の主要な治験薬投与期間及び無作為割付時に境界型糖尿病である被験者に対する 104 週間の追加投与期間）
- 安全性に関する後観察期間：17 週間

全ての組入れ基準を満たした被験者を、Visit 3 で投与群の一つに無作為に割り付けた。各投与群への割付はコンピュータが生成した無作為割付表に則り、ウェブ自動応答システム（interactive web-response system：IWRS）を用いて行った。本試験では、被験者をチルゼパチド 5、10、15 mg、又はプラセボに 1:1:1:1 の比で無作為に割り付けた。無作為化では、境界型糖尿病の有無、国、及び性別で層別化した。

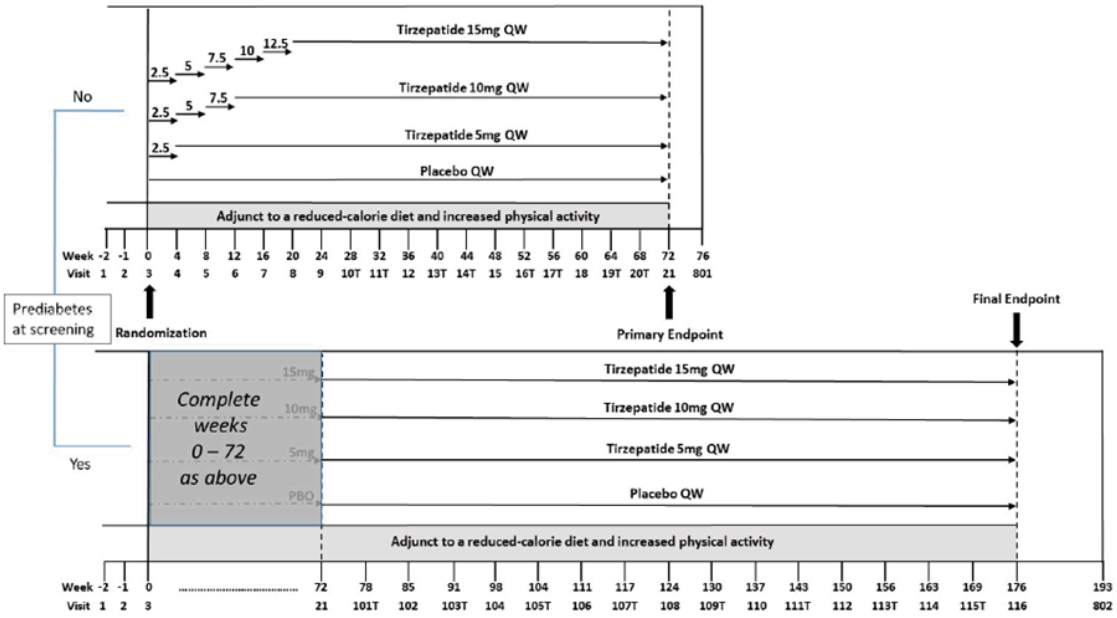


図 2.7.6.2-1　　試験デザイン（GPHK 試験）

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

治験薬は、オートインジェクターを用いてチルゼパチド 5、10、15 mg、又は対応するプラセボを週 1 回皮下投与した。チルゼパチドに割り付けられた被験者の初回投与量は 2.5 mg とした。最初の 4 週間は初回投与量の 2.5 mg で週 1 回投与し、その後割り付けられた用量に到達するまで 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ漸増した。用量漸増期間は最長 20 週であった。

投与方法は、自己投与で腹部又は大腿部に、又は介護者が被験者の上腕部に皮下投与とした。

被験者数

- 計画例数（193 週間の治験期間）：1440 例
- 無作為化例数（193 週間の治験期間）[b]：1021 例
- 治験薬の投与完了例数（193 週間の治験期間）[b]：657 例
- 試験完了例数（193 週間の治験期間）[b]：671 例

<u>被験者数設定根拠</u>

被験者数の決定は、チルゼパチド 10 及び 15 mg のプラセボに対する優越性の評価を、それぞれ両側有意水準 0.025 として 2 標本 t 検定により並行して実施することを想定した。また、統計学的検出力の算出については、共通の標準偏差（standard deviation：SD）が 10%、及び脱落率が 25%として、72 週時における体重の無作為割付時からの平均変化率（%）が、チルゼパチド 10 及び／又は 15 mg でプラセボと比較して 11%以上の差があると仮定した。上記の仮定のもと、2400 例を 1:1:1:1 の比でチルゼパチド 5（600 例）、10（600 例）、15 mg（600 例）、及びプラセボ（600

b　GCP 違反が認められた実施医療機関で無作為割付された 11 例を除く

例）に無作為割付することにより、プラセボに対するチルゼパチド 10 及び／又は 15 mg の優越性を示す検出力が 90%以上となる。

72 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合について、選択した被験者数及び無作為化の比率により、プラセボ群の 25%及びチルゼパチド群の 90%が目標を達成し、脱落率を 25%と仮定して、両側有意水準を 0.025 とし、Fisher の直接確率計算により並行して検討した場合に、プラセボに対するチルゼパチド 10 及び／又は 15 mg の優越性を示す検出力も 90%を超える。

また、無作為割付した集団の約 60%が境界型糖尿病であると仮定し、この被験者数により、試験組入れ時に境界型糖尿病であった被験者における糖尿病発症の遅延について、プラセボに対するチルゼパチド（全ての用量を併合）の優越性を示す検出力も 90%超となる。これは以下の仮定に基づく：チルゼパチドに無作為割付された被験者の 1.6%（年間の発生率 0.54%に相当）、及びプラセボに無作為割付された被験者の 6%（年間の発生率 2.1%に相当）が 3 年の期間中に糖尿病に進行する。同期間中に被験者の 49%が脱落する（年間の脱落率 22%に相当）。検定は両側有意水準 0.05 で実施する。

主な選択基準及び除外基準

無作為割付時に境界型糖尿病と診断された被験者を 193 週間の本試験に含めた。

以下の基準を満たす場合、組入れ対象とした。

- 18 歳以上
- Body mass index（BMI）が 30 kg/m^2 以上、又は 27 kg/m^2 以上で過去に体重に関連する下記の併存疾患のうち一つ以上の診断を受けていた者
  - 閉塞性睡眠時無呼吸
  - 高血圧
  - 脂質異常症
  - 心血管疾患
- 自己報告により、体重を減少させるための食事の取り組みに 1 回以上失敗していた者

以下のいずれかの基準に該当した場合、組入れ対象から除外した。

- 1 型糖尿病（type 1 diabetes mellitus：T1D）又は T2D の既往歴を有する者
- スクリーニング期間に、以下を一つ以上含む糖尿病と診断される臨床検査結果を有する者：ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c：HbA1c）が 6.5%以上（48 mmol/mol 以上）、空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上（7.0 mmol/L 以上）、随時血糖値又は 2 時間経口ブドウ糖負荷試験での 2 時間血糖値が 200 mg/dL 以上（11.1 mmol/L 以上）
- 無作為割付前 3 ヵ月以内に、体重を増加又は減少させる可能性がある薬剤又は治療法を用いた治療を受けていた、もしくは多嚢胞性卵巣症候群又は糖尿病予防のための処方であるかにかかわらず、メトホルミン又はその他の血糖降下薬を用いた治療を受けていた者
- 自己報告で、スクリーニング前 3 ヵ月以内に体重が 5 kg を超えて変化していた者
- 他の内分泌疾患により肥満が誘発されている、もしくは単一遺伝子の異常又は症候性の肥満と診断されていた者

- 慢性膵炎又は急性膵炎の既往歴を有する者
- 甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腺腫症 2 型の既往歴又は家族歴を有する者
- 過去 2 年以内に重大な活動性の、又は不安定な大うつ病性障害（major depressive disorder：MDD）、もしくはその他重度の精神疾患の既往歴を有する者
- 自殺企図の既往を有する者

全ての選択除外基準は GPHK 試験治験実施計画書に示す。

解析方法

＜解析対象集団＞

解析対象集団又はデータセット	定義
試験参加被験者	同意取得した全被験者
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
Modified intent-to-treat（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
安全性解析対象集団	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（mITT 集団と同じ）
Efficacy Analysis Set（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
Full Analysis Set（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
Safety Analysis Set（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 [a] に mITT 集団から得られたデータ

a　無作為化時点で境界型糖尿病であり、72 週間の投与期間に続けて 2 年間の追加投与期間に移行した被験者については、安全性に関する後観察期間は設けなかった。

＜統計に関する全般的考察＞

ほかに指定しない限り、治療効果に関する全ての検定は、両側有意水準 0.05 で実施し、信頼区間（confidence interval：CI）は両側 95%で算出した。統計の要約及び解析においてデータは無作為割付された投与群として解析した。

ほかに指定しない限り、有効性及び安全性は、mITT 集団を用いて評価した。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かか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。

連続変数である評価項目の要約統計量には、症例数、平均値、SD、中央値、最小値、及び最大値を含めた。経時的に評価した連続変数である測定値に関して投与群間の比較をするための解析モデルは、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed model for repeated measures：MMRM）であり、投与群、来院、投与群と来院の交互作用、層別化因子を固定効果とし、共変量としてベースライン測定値を含めた。

＜有効性解析＞

主な副次目的の有効性評価では、Treatment-regimen Estimand、Efficacy Estimand、及び Safety Estimand を含む、関連する 2 つの推定値を用いて解析した。

Treatment-regimen Estimand

Treatment-regimen Estimand は、治験薬の投薬遵守状況を問わず、無作為割付された時点で境界型糖尿病であった被験者での低カロリー食及び身体活動量の増加に加え、176 週時点のチルゼパチドのプラセボに対する平均治療効果とした。

Efficacy Estimand

Efficacy Estimand は、予定された 176 週間の全投与期間を通して無作為割付され投与を継続した場合における、無作為割付された時点で境界型糖尿病であった被験者での低カロリー食及び身体活動量の増加に加え、176 週時点のチルゼパチドのプラセボに対する平均治療効果とした。

Safety Estimand

Safety Estimand は、治験薬の投薬遵守状況を問わず、無作為割付された時点で境界型糖尿病であった被験者での低カロリー食及び身体活動量の増加に加え、193 週時点のチルゼパチドのプラセボに対する平均治療効果とした。

各 Estimand に関連して有効性の主な副次目的を評価するための第 1 種の過誤の制御の手順を GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺 Figure GPHK.3.2 に示す。3 つの Estimand は目的が異なるため、Efficacy Estimand、Treatment-regimen Estimand、及び Safety Estimand に関する解析についての第 1 種の過誤の確率の調整は行わなかった。

詳細は、GPHK 試験（72 週時）治験総括報告書補遺（既提出資料［肥満症］第 5.3.5.1.3 項）Section 3.7.1、GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書補遺 Section 3.7.1、及び GPHK 試験統計解析計画書に示す。

＜安全性解析＞

有害事象は、電子症例報告書（electronic case report form：eCRF）に記載された用語から MedDRA version 27.0 に従って分類し、基本語（preferred term：PT）及び器官別大分類（system organ class：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。

Treatment-emergent adverse event（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。

本試験では、以下の有害事象を注目すべき有害事象（AE of special interest：AESI）と定義した。

- 重症低血糖

- 主要心血管イベント（委員会／専門家により判定された）：心血管系疾患による死亡、非致死的心筋梗塞（myocardial infarction：MI）、非致死的脳卒中、心不全による入院などであるが、これに限らない
- 治験薬の投与開始後に発現した上室性不整脈及び心伝導障害
- 肝胆道系疾患：胆石疝痛、胆嚢炎、その他の胆嚢疾患を含む
- 高度の胃腸関連有害事象
- 急性の腎臓関連有害事象
- MDD／自殺行動及び自殺念慮
- 膵炎（委員会／専門家が判定）
- C 細胞過形成及び甲状腺悪性腫瘍
- アレルギー／過敏症反応（注射部位反応及び抗薬物抗体［anti-drug antibody：ADA］の産生を含む）

AESI の要約及び解析は投与群ごとに示した。AESI の解析の詳細は 統計解析計画書に示した。

＜薬物動態＞

薬物動態（pharmacokinetics：PK）検体は投与 8、16 及び 36 週時点の治験薬投与後に採取した。また、免疫原性の検体採取日（投与 0、4、12、24、48、72、98、124、150、及び 176 週時点、並びに安全性の後観察期間の来院）には、治験薬投与前に PK 検体を採取した。検体採取のスケジュールは GPHK 試験治験実施計画書及び治験実施計画書補遺で詳述した。

2.7.6.2.2　試験成績

被験者集団

人口統計学的及びベースライン特性は、投与群間で類似していた。年齢の平均値は 48.1 歳、BMI の平均値は 38.87 kg/m^2、体重の平均値は 107.51 kg であった。95.3%の被験者は BMI が 30.0 kg/m^2 以上であり、64.3%の被験者は女性であった。HbA1c の平均値は 5.76%、血清中の空腹時血糖の平均値は 101.34 mg/dL であった。

治験薬の曝露状況

176 週間の治験薬投与期間の平均曝露期間は、チルゼパチド群で 143.30～145.02 週間であり、チルゼパチド群間で同様であった。また、平均曝露期間はプラセボ群（117.18 週間）と比較してチルゼパチド群でより長かった。

有効性の結果

主な副次目的

Treatment-regimen Estimand、Efficacy Estimand、及び Safety Estimand を用いて、第 1 種の過誤確率を制御した主な副次目的のいずれも、チルゼパチド群がプラセボ群に対して優越性を示した。

体重のベースラインからの変化率

Treatment-regimen Estimand 及び Efficacy Estimand を用いた、ベースラインから投与 176 週時点までの体重の平均変化率は、チルゼパチド 10 及び 15 mg 群がプラセボ群に対して優越性を示した。

表 2.7.6.2-1　176 週時点の体重のベースラインからの変化率（mITT 集団、FAS、EAS［GCP 違反例を除く］、無作為割付時に境界型糖尿病を有する被験者）（GPHK 試験）

Parameters	Placebo (N = 266)	TZP 10 mg (N = 258)	TZP 15 mg (N = 252)
Treatment-Regimen Estimand[a]			
n	266	258	252
Baseline (kg)	107.4	109.3	108.6
Percent change from baseline at 176 weeks	-1.48	-18.87†††	-19.62†††
Percent change difference from placebo at 176 weeks (95% CI)	N/A	-17.39*** (-23.66, -11.13)	-18.14*** (-22.48, -13.80)
Efficacy Estimand[b]			
n	260	256	248
Baseline (kg)	107.5	109.3	108.5
Percent change from baseline at 176 weeks	-2.1††	-19.8†††	-22.9†††
Percent change difference from placebo at 176 weeks (95% CI)	N/A	-17.7*** (-19.8, -15.6)	-20.8*** (-22.9, -18.6)

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of participants in the population with baseline value (for treatment-regimen estimand); number of participants in the population with baseline and at least 1 postbaseline value (for efficacy estimand);
N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.

a ANCOVA with hybrid imputations for missing body weight at 176 weeks.

b 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 for superiority.

T2D 発症までの期間

176 週間の治験薬投与期間で確定診断された T2D の発症リスクは、チルゼパチド 5、10、及び 15 mg の用量併合群で、プラセボ群に対して 93%（Treatment-regimen Estimand）及び 94%（Efficacy Estimand）低下した。

Safety Estimand を用いた、17 週間の安全性に関する後観察期間後の T2D の発症リスクは、チルゼパチド 5、10、及び 15 mg の用量併合群でプラセボ群に対して 87%減少した。

安全性の結果

本試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.6.2-2 に示す。

表 2.7.6.2-2　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を有する被験者）（GPHK 試験）

Category[a]	n (%)			
	Placebo (N = 266)	TZP 5 mg (N = 245)	TZP 10 mg (N = 258)	TZP 15 mg (N = 252)
Deaths	3 (1.1)	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)
SAEs	31 (11.7)	31 (12.7)	36 (14.0)	34 (13.5)
Discontinuation from Study Treatment due to an AE	15 (5.6)	17 (6.9)	23 (8.9)	30 (11.9)
Discontinuation from study due to an AE	11 (4.1)	11 (4.5)	13 (5.0)	19 (7.5)
TEAEs	219 (82.3)	208 (84.9)	227 (88.0)	218 (86.5)

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants with at least one adverse event per event type; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.
[a] Participants may be counted in more than 1 category.

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）を除いた、チルゼパチド群で比較的よく見られる有害事象は、胃腸障害関連（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であった。

4 件の有害事象が膵炎と確定され、チルゼパチド 5 mg 群で 2 件、チルゼパチド 10 mg 群及びプラセボ群で各 1 件報告された。重症度が高度と判断された事象はなかった。胆石症の TEAE はチルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群で数値的に多く認められた。チルゼパチド群の 5 例（0.7%）で 1 件以上の重篤又は高度な腎機能関連の有害事象が認められ、プラセボ群では認められなかった。甲状腺髄様癌は報告されなかった。

本試験で認められた有害事象の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.2-1（全体集団）及び付録表 2.7.6.2-2（日本人集団）に示す。

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を付録表 2.7.6.2-3 に示す。重篤な有害事象の詳細を GPHK 試験（193 週時）治験総括報告書 Table GPHK.8.53 及び Patient Narrative に示す。

薬物動態の結果

72 週時の視覚的な評価では、ADA の発現の有無で、血漿中チルゼパチド濃度に明らかな差は認められなかった（既提出資料［肥満症］第 2.7.6.10.2 項）。

193 週までの PK の結果は、72 週までの主要な治験薬投与期間の結果と一貫していた。

免疫原性の結果

Treatment-emergent ADA（TE-ADA）を評価可能な 999 例（プラセボ群も含む）のうち、ベースライン時に 75 例（7.5%）が ADA 陽性であった。治験実施計画書で規定した治験薬投与期間中に、チルゼパチド群の 741 例が治験薬の投与開始後に発現したチルゼパチドに対する TE-ADA を評価可能であった。このうち 507 例（68.4%）が TE-ADA 陽性であった。

2.7.6.2.3　結論

チルゼパチドはグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド受容体及びグルカゴン様ペプチド-1 受容体の両方に対してアゴニスト作用を持つ。チルゼパチド群では 176 週時の Treatment-regimen Estimand 及び Efficacy Estimand、並びに 193 週時の Safety Estimand のいずれでも、全ての主な副次目的を達成した。境界型糖尿病及び肥満症又は過体重患者を対象に、ベースラインから 176 週時までの体重の平均変化率、並びに 176 週間及び 193 週間（17 週間の治験薬投与期間外を含む）の T2D 発症遅延は、チルゼパチド群がプラセボ群に対して優越性を示した。チルゼパチド群に無作為割り付けされた被験者では、約 20%の体重減少を達成し（チルゼパチド 15 mg 群）、176 週間の治験薬投与期間を通して維持した。また、T2D の発症リスクは 93%低下（ハザード比：0.07）した。新たな安全性シグナルは特定されず、193 週の治験期間でのチルゼパチドの安全性及び忍容性プロファイルは、72 週時の主要な治験薬投与期間の結果及びグルカゴン様ペプチド-1 受容体作動薬の結果と一貫していた。

2.7.6.2.4　付録