

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018(2019 年更新版)に準拠して作成

肥満症治療剤 持続性 GIP/GLP-1 受容体作動薬
チルゼパチド注射液

ゼップバウンド®皮下注 2.5 mg アテオス®

ゼップバウンド®皮下注 5 mg アテオス®

ゼップバウンド®皮下注 7.5 mg アテオス®

ゼップバウンド®皮下注 10 mg アテオス®

ゼップバウンド®皮下注 12.5 mg アテオス®

ゼップバウンド®皮下注 15 mg アテオス®

Zepbound® Subcutaneous Injection ATEOS®

剤 形	注射剤
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規 格 ・ 含 量	ゼップバウンド皮下注 2.5 mg アテオス :1 キット(0.5 mL)中チルゼパチド 2.5 mg 含有 ゼップバウンド皮下注 5 mg アテオス :1 キット(0.5 mL)中チルゼパチド 5 mg 含有 ゼップバウンド皮下注 7.5 mg アテオス :1 キット(0.5 mL)中チルゼパチド 7.5 mg 含有 ゼップバウンド皮下注 10 mg アテオス :1 キット(0.5 mL)中チルゼパチド 10 mg 含有 ゼップバウンド皮下注 12.5 mg アテオス :1 キット(0.5 mL)中チルゼパチド 12.5 mg 含有 ゼップバウンド皮下注 15 mg アテオス :1 キット(0.5 mL)中チルゼパチド 15 mg 含有
一 般 名	和 名: チルゼパチド(JAN) 洋 名: Tirzepatide(JAN)
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日:2024 年 12 月 27 日 薬価基準収載年月日:2025 年 3 月 19 日 販 売 開 始 年 月 日:2025 年 4 月 11 日
製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元:日本イーライリリー株式会社 販 売 元:田辺三菱製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	日本イーライリリー株式会社 Lilly Answers リリーアンサーズ TEL 0120-360-605 医療関係者向けホームページ: medical.lilly.com/jp 田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL 0120-753-280 受付時間:9 時～17 時 30 分(土、日、祝日、会社休日を除く) 医療関係者向けホームページ: https://medical.mt-pharma.co.jp/

本 IF は 2025 年 4 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。1988 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。IF記載要領 2008 以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等

へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	13
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	13
2. 製品の治療学的特性	2	2. 効能又は効果に関連する注意	14
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 用法及び用量	14
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	4. 用法及び用量に関連する注意	17
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績	19
6. RMPの概要	4		
II. 名称に関する項目	5	VI. 薬効薬理に関する項目	71
1. 販売名	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	71
2. 一般名	5	2. 薬理作用	71
3. 構造式又は示性式	6		
4. 分子式及び分子量	6	VII. 薬物動態に関する項目	113
5. 化学名(命名法)又は本質	6	1. 血中濃度の推移	113
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	2. 薬物速度論的パラメータ	116
		3. 母集団(ポピュレーション)解析	117
III. 有効成分に関する項目	7	4. 吸収	118
1. 物理化学的性質	7	5. 分布	119
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	6. 代謝	119
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	7. 排泄	120
		8. トランスポーターに関する情報	120
IV. 製剤に関する項目	9	9. 透析等による除去率	121
1. 剤 形	9	10. 特定の背景を有する患者	121
2. 製剤の組成	10	11. その他	124
3. 添付溶解液の組成及び容量	10		
4. 力価	10	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	125
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	1. 警告内容とその理由	125
6. 製剤の各種条件下における安定性	11	2. 禁忌内容とその理由	125
7. 調製法及び溶解後の安定性	11	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	125
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	11	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	126
9. 溶出性	11	5. 重要な基本的注意とその理由	126
10. 容器・包装	12	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	128
11. 別途提供される資材類	12	7. 相互作用	131
12. その他	12	8. 副作用	132
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響	141
		10. 過量投与	142

11. 適用上の注意	142
12. その他の注意.....	142

IX. 非臨床試験に関する項目144

1. 薬理試験.....	144
2. 毒性試験.....	145

X. 管理的事項に関する項目151

1. 規制区分.....	151
2. 有効期間.....	151
3. 包装状態での貯法	151
4. 取扱い上の注意	151
5. 患者向け資材	151
6. 同一成分・同効薬	151
7. 国際誕生年月日	151
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収 載年月日、販売開始年月日	152
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容.....	152
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内 容	152
11. 再審査期間	152
12. 投薬期間制限に関する情報	152
13. 各種コード.....	153
14. 保険給付上の注意	153

XI. 文献.....157

1. 引用文献.....	157
2. その他の参考文献	159

XII. 参考資料160

1. 主な外国での発売状況	160
2. 海外における臨床支援情報.....	162

XIII. 備考.....165

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって の参考情報.....	165
2. その他の関連資料	165

略語表

略語	略語内容
[³⁵ S]GTP γ S	[³⁵ S]標識グアノシン5'-(γ -チオ)三リン酸
3X-HA	ヒトヘマグルチニン
ABPM	24時間自由行動下血圧測定
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	共分散分析
ANOVA	分散分析
AP	最後野
ARH	視床下部弓状核
AUC	濃度 - 時間曲線下面積
AUC _(0-tlast)	0時間から最終定量可能時点(t)までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC _(0-∞)	0時間から無限時間まで外挿した濃度 - 時間曲線下面積
BCRP	乳癌抵抗性タンパク質
BMI	body mass index
BSA	ウシ血清アルブミン
BUN	血清尿素窒素
cAMP	環状アデノシンーリン酸
CCDS	企業中核データシート
CEC	臨床事象判定委員会
c-Fos	神経活動マーカー
CI	信頼区間
C _{max}	最高濃度
COVID-19	新型コロナウイルス感染症
CR	食餌制限
CT	コンピュータ断層撮影
CTX	大脳皮質
CYP	シトクロムP450
DIO	食餌誘発性肥満
DG	歯状回
dP/dt _{max}	最大左室圧上昇速度
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ4
DXA	二重エネルギーX線吸収測定法
EAS	有効性解析対象集団
EC ₅₀	50%効果濃度
ED ₅₀	50%効果用量
EGFP	高感度緑色蛍光タンパク質
eGFR	推算糸球体濾過量
E _{max}	最大効果
EU	欧州連合
FCI	Food Craving Inventory
FCQ-S	Food Craving Questionnaire-State
FDA	米国食品医薬品局
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準

略語	略語内容
GIP	グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
GLP-2	グルカゴン様ペプチド-2
GTP	グアノシン三リン酸
GTT	グルコース負荷試験
HbA1c	ヘモグロビンA1c
HDL-C	高比重リポ蛋白コレステロール
hERG	ヒトether-à-go-go関連遺伝子
HSA	ヒト血清アルブミン
IC ₅₀	50%最大阻害濃度
IGT	耐糖能異常
INR	プロトロンビン時間の国際標準化比
ip	腹腔内投与
iv	静脈内投与
K _i	阻害定数
KO	ノックアウト
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LDL-C	低比重リポ蛋白コレステロール
LOCF	last observation carried forward
LPL	リポタンパクリパーゼ
MACE	主要な心血管系イベント
MATE	multidrug and toxin extrusion
ME	正中隆起
MedDRA	ICH国際医薬用語集
MDD	大うつ病性障害
mITT	modified intent-to-treat
MMRM	繰り返し測定値に関する混合効果モデル
MRI	磁気共鳴画像診断法
mRNA	messenger RNA
MTD	最大耐用量
NBF	中性緩衝ホルマリン
ND	測定せず
non-HDL-C	非高比重リポ蛋白コレステロール
NTS	孤束核
OAT	有機アニオントランスポーター
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	有機カチオントランスポーター
OGTT	経口ブドウ糖負荷試験
OV	終板脈管器官
PBS	リン酸緩衝食塩水
PCI	経皮的冠インターベンション
P-gp	P-糖タンパク質
PVH	視床下部室傍核
PopPK	母集団薬物動態

略語	略語内容
QTc	補正QT
QTcF	Fridericia法を用いた補正QT間隔
REML	制限付き最尤法
RER	呼吸交換比
RH	相対湿度
RMP	医薬品リスク管理計画書
SAT	皮下脂肪組織
SFO	脳弓下器官
SGLT2	ナトリウム・グルコース共役輸送体2
SF-36v2	Short Form health survey-36 version 2
SI	国際単位系
SOC	器官別大分類
SPA	シンチレーション近接アッセイ
SU薬	スルホニル尿素薬
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高濃度到達時間
TZP	チルゼパチド
ULN	基準範囲上限
VAS	視覚的アナログ尺度
VAT	内臓脂肪組織
WHO	世界保健機関

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゼップバウンド[一般名:チルゼパチド]は、米国イーライリリー・アンド・カンパニーにより創薬された、持続性のグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP)受容体及びグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)受容体の作動薬である。

チルゼパチドは 39 個のアミノ酸を含む合成ペプチドで、その構造は GIP のアミノ酸配列から設計されており、C20 脂肪酸側鎖を付加することで内因性アルブミンへの結合性を高めて消失半減期を延長する¹⁾。

チルゼパチドは中枢神経系において GIP 受容体及び GLP-1 受容体に作用することにより食欲を調節し、また、脂肪細胞の GIP 受容体に作用することにより脂質等の代謝を亢進させることで、体重減少作用を示すと考えられる。

チルゼパチドは 2023 年 11 月に米国、英国及びアラブ首長国連邦、2023 年 12 月に EU 及びサウジアラビアで肥満又は過体重に対する体重管理を適応症として承認された。

日本では、肥満症患者*を対象とした国内第 III 相試験(GPHZ 試験)並びに日本人を含む肥満又は過体重治験参加者*を対象とした国際共同第 III 相試験(GPHK 及び GPHL 試験)において、チルゼパチドの有効性及び安全性が確認されたことから、2024 年 12 月に以下の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

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/m² 以上であり、2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する
- ・BMI が 35 kg/m² 以上

また、日本では、同一有効成分の製剤として、マンジャロ®皮下注 2.5 mg アテオス®、マンジャロ®皮下注 5 mg アテオス®、マンジャロ®皮下注 7.5 mg アテオス®、マンジャロ®皮下注 10 mg アテオス®、マンジャロ®皮下注 12.5 mg アテオス®及びマンジャロ®皮下注 15 mg アテオス®が「2 型糖尿病」を効能又は効果として承認されている。

* GPHZ 試験: BMI が 27 kg/m² 以上で 2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する又は BMI が 35 kg/m² 以上で 1 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する肥満症患者[健康障害は、組み入れ基準では耐糖能異常(空腹時血糖 110~125 mg/dL 又は 75 g 経口ブドウ糖負荷試験の血糖 2 時間値 140~199 mg/dL)、脂質異常症(空腹時トリグリセリド 150 mg/dL 以上)又は非アルコール性脂肪性肝疾患(肝臓脂肪含有率 5%以上)とした。]

GPHK 試験: BMI が 27 kg/m² 以上で高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群若しくは心血管疾患のいずれかを有する治験参加者又は BMI が 30 kg/m² 以上の治験参加者

GPHL 試験: 2 型糖尿病を有する BMI が 27.0 kg/m² 以上の治験参加者

2. 製品の治療学的特性

- (1) 中枢神経系における食欲調節と、脂肪細胞における脂質等の代謝亢進により体重減少作用を示すと考えられる持続性 GIP/GLP-1 受容体作動薬である。(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) 本剤の適用にあたっては、あらかじめ肥満症治療の基本である食事療法・運動療法を行っても、十分な効果が得られない場合で、薬物治療の対象として適切と判断された患者のみを対象とすること。肥満に関連する健康障害は、臨床試験に組み入れられた患者背景を参考に判断すること。(「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)
- (3) 日本人肥満症患者*を対象とした国内第 III 相試験(GPHZ 試験)では、投与 72 週時における体重のベースラインからの変化率及び 5%以上の体重減少を達成した患者の割合において、プラセボ群に対する優越性が検証された(主要評価項目)。(「V. 5. (4) 1) ①国内第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験: GPHZ (SURMOUNT-J)試験(日本人データ)」の項参照)
- (4) 重大な副作用として、低血糖、急性膵炎、胆嚢炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸、アナフィラキシー、血管性浮腫があらわれることがある。主な副作用(発現頻度 5%以上)として、悪心、嘔吐、下痢、便秘、腹痛、消化不良、食欲減退などの消化器症状、注射部位反応(紅斑、そう痒感、疼痛、腫脹等)が報告されている。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

* GPHZ 試験: BMI が 27 kg/m^2 以上で 2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する又は BMI が 35 kg/m^2 以上で 1 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する肥満症患者[健康障害は、組み入れ基準では耐糖能異常(空腹時血糖 $110 \sim 125 \text{ mg/dL}$ 又は 75 g 経口ブドウ糖負荷試験の血糖 2 時間値 $140 \sim 199 \text{ mg/dL}$)、脂質異常症(空腹時トリグリセリド 150 mg/dL 以上)又は非アルコール性脂肪性肝疾患(肝臓脂肪含有率 5%以上)とした。]

3. 製品の製剤学的特性

- (1) イーライリリー・アンド・カンパニーにより開発された注入器(オートインジェクター)の内部に、1 回分(0.5 mL)の薬液が充填されたプレフィルドシリンジをあらかじめ装填したコンビネーション製品(キット製品)であり、投与時の薬剤調製が不要である。(「IV. 1. 剤形」の項参照)
- (2) 注入器(オートインジェクター)には、注射針(29 ゲージ針)付きのシリンジがあらかじめ装填されており、針の取り付けや取り外し、用量調整、空打ちをすることなく、ボタンを押すだけで自動的にチルゼパチドが投与でき、手技が簡便である。(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 適正使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成 されている資材	有	・医療従事者向け資材:ゼップバウンド®皮下注アテオス®に関する 適正使用のお願い (「XⅢ. 備考」の項参照) ・患者向け資材:ゼップバウンド®皮下注アテオス®を使用する患者 さんへ (「XⅢ. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	有	最適使用推進ガイドライン チルゼパチド(販売名:ゼップバウンド皮下注2.5 mgアテオス、同皮 下注5 mgアテオス、同皮下注7.5 mgアテオス、同皮下注10 mgアテ オス、同皮下注12.5 mgアテオス、同皮下注15 mgアテオス) (医薬薬審発0318第1号:令和7年3月18日) 厚生労働省(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品 情報検索ページ参照)
保険適用上の留意事項通知	有	肥満症の効能又は効果を有するチルゼパチド製剤に係る最適使 用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について(保医発0318 第3号:令和7年3月18日) 使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(保医発0318 第4号:令和7年3月18日)抜粋 (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要^{注)}

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・低血糖 ・胃腸障害	・急性膵炎 ・甲状腺 C 細胞腫瘍 ・膵癌 ・体重減少に関連する安全性（マンジャロ皮下注） ・心血管系リスクへの影響 ・糖尿病網膜症 ・急性胆道系疾患 ・インスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖 ・腸閉塞 ・アナフィラキシー、血管性浮腫	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		
↓ 上記に基づく安全性監視のための活動		↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動
医薬品安全性監視計画の概要		リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 ・自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告、臨床試験等より報告される有害事象の評価及び当局への報告		通常のリスク最小化活動 ・電子添文、取扱説明書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・特定使用成績調査（マンジャロ皮下注）		追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成及び提供（ゼップバウンド皮下注） ・患者向け資材の作成及び提供（ゼップバウンド皮下注）
有効性に関する調査・試験の計画の概要		
該当なし		

注) マンジャロ[®]皮下注アテオス[®]及びゼップバウンド[®]皮下注アテオス[®]に係る RMP

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

ゼップバウンド®皮下注 2.5 mg アテオス®

ゼップバウンド®皮下注 5 mg アテオス®

ゼップバウンド®皮下注 7.5 mg アテオス®

ゼップバウンド®皮下注 10 mg アテオス®

ゼップバウンド®皮下注 12.5 mg アテオス®

ゼップバウンド®皮下注 15 mg アテオス®

(2) 洋 名

Zepbound® Subcutaneous Injection ATEOS®

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和 名(命名法)

チルゼパチド(JAN)

(2) 洋 名(命名法)

Tirzepatide(JAN)

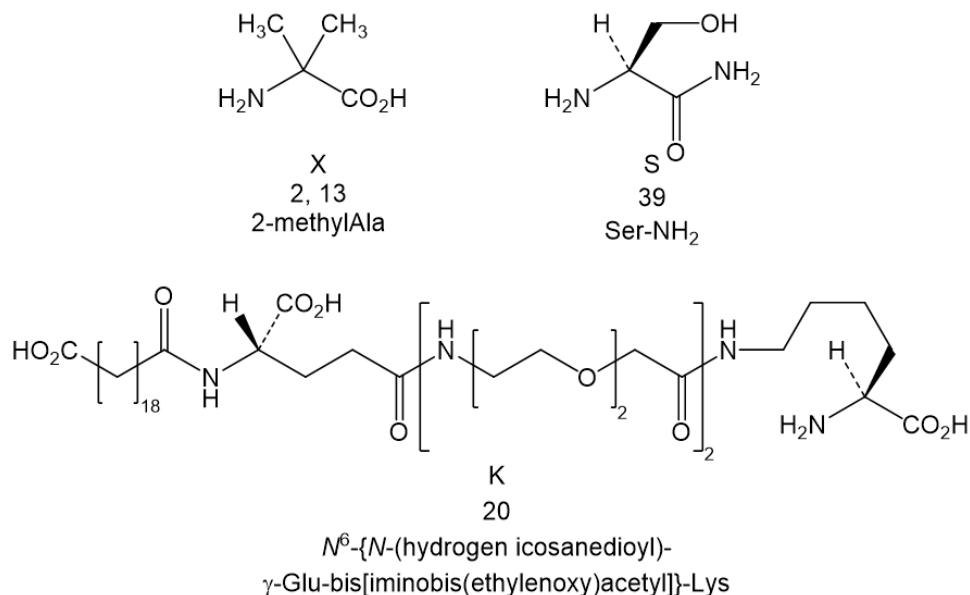
(3) ス テ ム

ペプチド及び糖ペプチド: -tide

3. 構造式又は示性式

構造式:

YXEGTFTSDY SIXLDKIAQK AFVQWLIAGG PSSGAPPPS



4. 分子式及び分子量

分子式: C₂₂₅H₃₄₈N₄₈O₆₈

分子量: 4813.45

5. 化学名(命名法)又は本質

本 質: チルゼパチドは、ヒトグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP)受容体及びヒトグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)受容体のアゴニストであり、2 及び 13 番目のアミノ酸残基は 2-methylAla、C 末端はアミド化された Ser である。さらに、1,20-イコサン二酸が 1 個の Glu 及び 2 個の 8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸で構成されるリンカーを介して 20 番目の Lys に結合している。チルゼパチドは 39 個のアミノ酸残基からなる合成ペプチドである。

Tirzepatide is an agonist of human glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors, whose amino acid residues at positions 2 and 13 are 2-methylAla, and the C-terminus is amidated Ser. A 1,20-icosanedioic acid is attached to Lys at position 20 via a linker which consists of a Glu and two 8-amino-3,6-dioxaoctanoic acids. Tirzepatide is a synthetic peptide consisting of 39 amino acid residues.

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号(治験成分記号): LY3298176

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末

(2) 溶解性

リン酸緩衝液(pH 7.0)に 120 mg/mL 以上

(3) 吸湿性

吸湿性を有する。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

等電点 : 3.6

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		-20°C	低密度ポリエチレン製容器 + アルミラミネート袋	24ヵ月	規格内
加速試験		5±3°C	低密度ポリエチレン製容器 + アルミラミネート袋	24ヵ月	規格内
苛 酷 試 験	温度	温度:25°C 湿度:60%RH	低密度ポリエチレン製容器 + アルミラミネート袋	6ヵ月	規格内
		40°C	ガラス容器	8週	類縁物質及び高分子 量種の増加が認めら れた
		60°C	ガラス容器	8週	類縁物質及び高分子 量種の増加が認めら れた
	温度／湿度	温度:40°C 湿度:75%RH	ガラス容器(開放)	8週	類縁物質及び高分子 量種の増加が認めら れた
	光安定性 試験	温度:15°C 曝光	ガラス容器	総照度: 120万 lux・hr 総近紫外放射 エネルギー: 200 W・hr/m ²	規格内

測定項目: 性状、類縁物質、高分子量種等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

液体クロマトグラフィー、ペプチドマップ、バイオアッセイ

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

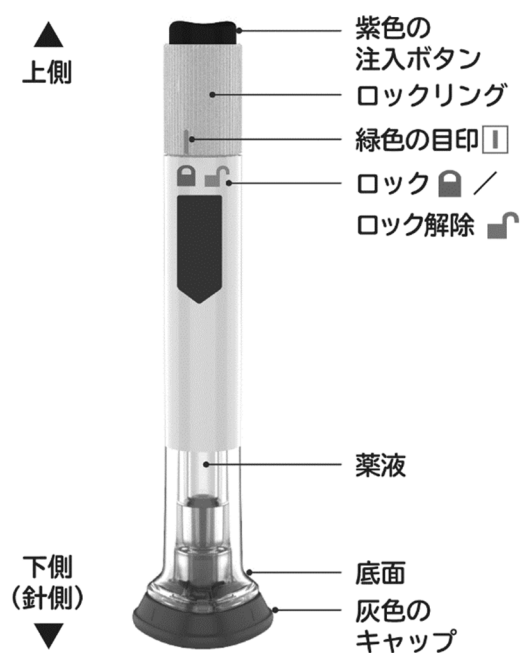
(1) 剤形の区別

本剤は注射剤で、固定注射針付きシリンジを注入器にセットしたコンビネーション製品(キット製品)である。

(2) 製剤の外観及び性状

無色～微黄色～微褐色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液

各部の名称



識別

調剤時には、取り間違えのないように製剤名や用量等ラベルを確認すること。

販売名	ゼップバウンド 皮下注 2.5 mg アテオス	ゼップバウンド 皮下注 5 mg アテオス	ゼップバウンド 皮下注 7.5 mg アテオス	ゼップバウンド 皮下注 10 mg アテオス	ゼップバウンド 皮下注 12.5 mg アテオス	ゼップバウンド 皮下注 15 mg アテオス
ラベルの色	灰色	紫色	緑色	ピンク色	青色	オレンジ色

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	ゼップバウンド 皮下注2.5 mg アテオス	ゼップバウンド 皮下注5 mg アテオス	ゼップバウンド 皮下注7.5 mg アテオス	ゼップバウンド 皮下注10 mg アテオス	ゼップバウンド 皮下注12.5 mg アテオス	ゼップバウンド 皮下注15 mg アテオス
pH	6.5～7.5					
浸透圧比 (生理食 塩液に対 する比)	約1					

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ゼップバウンド 皮下注2.5 mg アテオス	ゼップバウンド 皮下注5 mg アテオス	ゼップバウンド 皮下注7.5 mg アテオス	ゼップバウンド 皮下注10 mg アテオス	ゼップバウンド 皮下注12.5 mg アテオス	ゼップバウンド 皮下注15 mg アテオス
有効成分	1キット中 チルゼパチド 2.5 mg/0.5 mL	1キット中 チルゼパチド 5 mg/0.5 mL	1キット中 チルゼパチド 7.5 mg/0.5 mL	1キット中 チルゼパチド 10 mg/0.5 mL	1キット中 チルゼパチド 12.5 mg/0.5 mL	1キット中 チルゼパチド 15 mg/0.5 mL
添加剤	リン酸水素二ナトリウム七水和物 0.7 mg 塩化ナトリウム 4.1 mg 塩酸 適量 水酸化ナトリウム 適量					

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質、高分子量種等

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件*	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3°C	ガラス製シリンジ	24ヵ月	規格内
加速試験	温度: 30°C 湿度: 65%RH	ガラス製シリンジ	6ヵ月	含量及び純度の低下、並びに類縁物質の増加が認められた
光安定性試験	温度: 15°C 曝光	ガラス製シリンジ	総照度: 120万 lux・hr 総近紫外放射エネルギー: 200 W・hr/m ²	高分子量種の増加が認められた
		オートインジェクター製剤		規格内
		オートインジェクター製剤 (紙箱で梱包)		規格内

*安定性試験は特に記載がなければ遮光下で実施。

測定項目: 性状、類縁物質、高分子量種等

試験	保存条件*	保存形態	保存期間**	結果
使用時安定性試験	温度: 30°C 湿度: 65%RH	ガラス製シリンジ	30日間	規格内

*安定性試験は特に記載がなければ遮光下で実施。

**5±3°Cで23ヵ月間保存した検体を、この保存条件で30日間まで保存した。

測定項目: 性状、類縁物質、高分子量種等

2～8°C で遮光保存するとき、ゼップバウンド皮下注 2.5 mg アテオス、ゼップバウンド皮下注 5 mg アテオス、ゼップバウンド皮下注 7.5 mg アテオス、ゼップバウンド皮下注 10 mg アテオス、ゼップバウンド皮下注 12.5 mg アテオス及びゼップバウンド皮下注 15 mg アテオスの有効期間はいずれも24ヵ月と設定した。ただし、室温(30°C 以下)で遮光保存するときには、21 日以内に使用することとした。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

〈ゼップバウンド皮下注 2.5 mg アテオス〉

0.5 mL×2 キット

〈ゼップバウンド皮下注 5 mg アテオス〉

0.5 mL×2 キット

〈ゼップバウンド皮下注 7.5 mg アテオス〉

0.5 mL×2 キット

〈ゼップバウンド皮下注 10 mg アテオス〉

0.5 mL×2 キット

〈ゼップバウンド皮下注 12.5 mg アテオス〉

0.5 mL×2 キット

〈ゼップバウンド皮下注 15 mg アテオス〉

0.5 mL×2 キット

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

シリンジ : ガラス

プランジャー : ハロブチルゴム

注射針 : ステンレス鋼

注入器 : アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン (ABS)、ポリカーボネート (PC)

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

肥満症

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

- ・BMI が 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

<効能又は効果の設定理由>

「肥満症診療ガイドライン 2016」に準じて実施したチルゼパチドの肥満症患者*を対象とした国内第 III 相試験 (GPHZ 試験) 及び日本人を含む肥満又は過体重の治験参加者*を対象とした国際共同第 III 相試験 (GPHK 及び GPHL 試験) より得られたチルゼパチドの有効性及び安全性成績に基づき、PMDA との協議の結果決定した。

なお、2 型糖尿病を有しない肥満症患者*を対象とした GPHZ 試験で選択されている、耐糖能異常及び非アルコール性脂肪性肝疾患は、薬剤介入に一定の科学的及び臨床的意義はあると考えるものの現時点では薬剤介入の臨床的意義が診療ガイドライン等で確立している状況ではないことを考慮し、効能又は効果で規定する健康障害には含めていない。

高血圧は心血管リスク因子で、肥満症に合併する高血圧症の治療及び管理は重要であり、体重減少は降圧の主要な治療法である。評価資料として審査を受けた各試験 (GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験) に高血圧を合併する患者及び治験参加者が組み入れられており、各試験の結果に基づき、高血圧を効能又は効果で規定する健康障害に含めている。

脂質異常症については、評価資料として審査を受けた各試験の結果に基づき、脂質異常症を効能又は効果で規定する健康障害に含めている。

2 型糖尿病については、評価資料として審査を受けた 2 型糖尿病を有する肥満又は過体重の治験参加者*を対象とした GPHL 試験の減量と HbA1c の結果に基づき、2 型糖尿病を効能又は効果で規定する健康障害に含めている。

* GPHZ 試験: BMI が 27 kg/m^2 以上で 2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する又は BMI が 35 kg/m^2 以上で 1 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する肥満症患者 [健康障害は、組み入れ基準では耐糖能異常 (空腹時血糖 $110 \sim 125 \text{ mg/dL}$ 又は 75 g 経口ブドウ糖負荷試験の血糖 2 時間値 $140 \sim 199 \text{ mg/dL}$)、脂質異常症 (空腹時トリグリセリド 150 mg/dL 以上) 又は非アルコール性脂肪性肝疾患 (肝臓脂肪含有率 5% 以上) とした。]

GPHK 試験: BMI が 27 kg/m^2 以上で高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群若しくは心血管疾患のいずれかを有する治験参加者又は BMI が 30 kg/m^2 以上の治験参加者

GPHL 試験: 2 型糖尿病を有する BMI が 27.0 kg/m^2 以上の治験参加者

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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

<効能又は効果に関連する注意の解説>

食事療法、運動療法は肥満症治療の基本である。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には、チルゼパチドとして週 1 回 2.5 mg から開始し、4 週間の間隔で 2.5 mg ずつ増量し、週 1 回 10 mg を皮下注射する。

なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週 1 回 5 mg まで減量、又は 4 週間以上の間隔で 2.5 mg ずつ週 1 回 15 mg まで増量できる。



(解説)

国内第Ⅲ相試験(GPHZ 試験)並びに国際共同第Ⅲ相試験(GPHK 及び GPHL 試験)のいずれの試験でも、チルゼパチドの開始用量は 2.5 mg の週 1 回投与で、維持用量まで 4 週間隔で 2.5 mg ずつ漸増することとした。チルゼパチドの維持用量は、GPHZ 及び GPHL 試験では 10 mg 又は 15 mg の週 1 回投与とした。GPHK 試験では 5 mg、10 mg 又は 15 mg の週 1 回投与としたが、GPHZ 及び GPHL 試験と同じく、主要評価項目は 10 mg 及び 15 mg の 2 用量に対して設定した。GPHK 試験における因果関係を否定できない有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合を考慮し、患者の状況に応じて、チルゼパチドを 10 mg には増量せずに 5 mg での治療を継続することも可能とした。

また、いずれの試験でも胃腸関連の症状の軽減又は忍容不能の胃腸関連有害事象が認められた患者及び治験参加者に対処するため、患者及び治験参加者が過去 3 回の週 1 回投与を実施している場合は 1 回休薬することを可能とした*。

本剤はキット製剤であるので、希釈及び溶解はしないこと。本剤の取扱説明書に従い、注射部位(腹部、大

腿部又は上腕部)の皮下に投与すること。注射部位は毎回変更すること。

(「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照)

* GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験の全試験期間中、胃腸関連の症状の軽減又は忍容不能の胃腸関連有害事象が認められた患者及び治験参加者に対処するために、治験担当医師は以下の対応を行うこととした。

- ・食事を減らすこと及び満腹感を感じたら食事を止めることを患者及び治験参加者に指導する。
- ・対症療法薬(例:下痢止め、制吐薬)を処方する。
- ・チルゼパチドを休薬する。
 - 患者及び治験参加者が過去 3 回の週 1 回投与を実施している場合、1 回休薬することを可とした。
 - 再開時は、チルゼパチド単独又は対症療法薬と併用してもよい。
- ・休薬後も忍容できない胃腸症状が持続する場合、チルゼパチドを 1 段階低い維持用量に減量する。
 - 用量が 12.5 mg 又は 15 mg の場合: 10 mg に減量
 - 用量が 7.5 mg 又は 10 mg の場合: 5 mg に減量(GPHK 試験)又はプラセボに変更(GPHZ 及び GPHL 試験)
 - 用量が 2.5 mg 又は 5 mg の場合: プラセボに変更
- ・上記の対応を実施しても忍容不能な胃腸関連有害事象が継続した場合はチルゼパチド投与を中止する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、肥満症患者*を対象とした国内第Ⅲ相試験(GPHZ 試験)及び日本人を含む肥満又は過体重の治験参加者*を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(GPHK 及び GPHL 試験)より得られた有効性及び安全性成績に基づき設定した。

* GPHZ 試験: BMI が 27 kg/m^2 以上で 2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する又は BMI が 35 kg/m^2 以上で 1 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する肥満症患者[健康障害は、組み入れ基準では耐糖能異常(空腹時血糖 $110 \sim 125 \text{ mg/dL}$ 又は 75 g 経口ブドウ糖負荷試験の血糖 2 時間値 $140 \sim 199 \text{ mg/dL}$)、脂質異常症(空腹時トリグリセリド 150 mg/dL 以上)又は非アルコール性脂肪性肝疾患(肝臓脂肪含有率 5%以上)とした。]

GPHK 試験: BMI が 27 kg/m^2 以上で高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群若しくは心血管疾患のいずれかを有する治験参加者又は BMI が 30 kg/m^2 以上の治験参加者

GPHL 試験: 2 型糖尿病を有する BMI が 27.0 kg/m^2 以上の治験参加者

注)本剤の承認された効能・効果は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」の項参照。

第Ⅲ相試験で用いた用法及び用量の設定根拠

GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験では、チルゼパチドの維持用量は外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相試験(GPGB 試験)で得られた有効性及び安全性の結果に基づいて、チルゼパチド 2.5 mg の低用量から用量漸増する用法は、胃腸関連有害事象を軽減する目的で設定した。

チルゼパチドを 2.5 mg の低用量から用量漸増する投与は、外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅰ相及び

第Ⅱ相試験の安全性、有効性、胃腸関連の忍容性、及び曝露量 - 反応解析のデータに基づいて最適化し、2 型糖尿病を対象とした第Ⅲ相試験で、この用量漸増投与により胃腸関連有害事象が忍容であることが確認されている。また、肥満症患者を対象とした第Ⅲ相試験計画時、薬物動態は国内第Ⅰ相試験(GPGC 試験)と海外第Ⅰ相試験(GPGA 試験)を、体重減少は国内第Ⅰ相試験(GPGC 試験)と海外第Ⅱ相試験(GPGB 及び GPGF 試験)を比較し、いずれの結果においても、日本人及び外国人 2 型糖尿病患者の間に臨床的に意義のある違いは認められず、外国人 2 型糖尿病患者と比較して日本人 2 型糖尿病患者に特有の安全性の懸念は認められなかった。このことから、日本人肥満症患者を対象とした GPHZ 試験でも、10 mg 及び 15 mg の維持用量を選択するとともに、国際共同第Ⅲ相試験(GPHK 及び GPHL 試験)に外国人の肥満又は過体重を有する治験参加者と同じ用法及び用量で参加した。

国内第Ⅲ相試験の結果

GPHZ 試験では、主要評価項目である投与 72 週時における体重のベースラインからの変化率及び 5%以上の体重減少を達成した患者の割合について、第 1 種の過誤の確率の制御のもとで、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された(いずれも $p < 0.001$)。

2 用量のうち低用量のチルゼパチド 10 mg 群でも体重の変化率は -18.4% [プラセボ群との群間差 (95%信頼区間 [CI]): -16.1% (-18.7, -13.5)]、5%以上の体重減少達成割合は 94.9% (プラセボ群: 21.2%) であった。

安全性プロファイルはおおむね良好であった。

国際共同第Ⅲ相試験の結果

GPHK 及び GPHL 試験では、主要評価項目*である投与 72 週時における体重のベースラインからの変化率及び 5%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合について、第 1 種の過誤の確率の制御のもとで、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された(いずれも $p < 0.001$)。

低用量のチルゼパチド 10 mg 群でも体重の変化率は GPHK 試験で -21.9% [プラセボ群との群間差 (95%CI): -18.9% (-20.0, -17.8)]、GPHL 試験で -13.3% [プラセボ群との群間差 (95%CI): -10.3% (-11.7, -8.9)]、5%以上の体重減少達成割合は、GPHK 試験で 96.4% (プラセボ群: 34.1%)、GPHL 試験で 82.1% (プラセボ群: 33.6%) であった。

GPHK 及び GPHL 試験の安全性プロファイルはおおむね良好であった。

* GPHK 試験の主要評価項目はチルゼパチド 10 mg 及び 15 mg の 2 用量に対して設定した。

以上、国内第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の結果より、第Ⅲ相試験で用いた用法及び用量が臨床用量として適切であると判断した。また、国際共同第Ⅲ相試験(GPHK 及び GPHL 試験)の日本人集団の有効性は全体集団と一貫しており、日本人集団と全体集団の安全性プロファイルに臨床的に問題となるような重要な違いは認められず、日本人及び外国人の薬物動態は類似していたことから、第Ⅲ相試験で用いた用法及び用量を日本人肥満症患者にも適用することは妥当であると考えられた。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の用量調節に際しては、以下の点に留意すること。

- ・胃腸障害等の発現により忍容性が得られない患者では減量又は漸増の延期を考慮すること。
- ・患者の体重減少の程度や本剤に対する忍容性に応じて、週 1 回 5 mg で治療を継続することも考慮すること。

[17.1.2 参照]

7.2 本剤は週 1 回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。

7.3 投与を忘れた場合は、次回投与までの期間が 3 日間(72 時間)以上であれば、気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。次回投与までの期間が 3 日間(72 時間)未満であれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。なお、週 1 回投与の曜日を変更する必要がある場合は、前回投与から少なくとも 3 日間(72 時間)以上間隔を空けること。

<用法及び用量に関連する注意の設定理由>

7.1 ・胃腸障害が用量依存的に多くなる傾向が認められることから、胃腸障害への忍容性等も考慮の上で、増量や減量の必要性を検討する旨の注意喚起を設定した。

- ・国際共同第Ⅲ相試験(GPHK 試験)における因果関係を否定できない有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合を考慮し、患者の状況に応じて、チルゼパチドを 10 mg には増量せずに 5 mg での治療を継続することも可能とした。

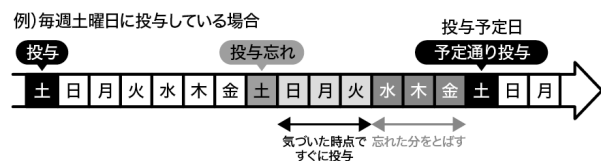
7.2 本剤は半減期が約 5～6 日であることから、本剤の薬物動態プロファイルに基づき週 1 回投与を設定した。
(「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

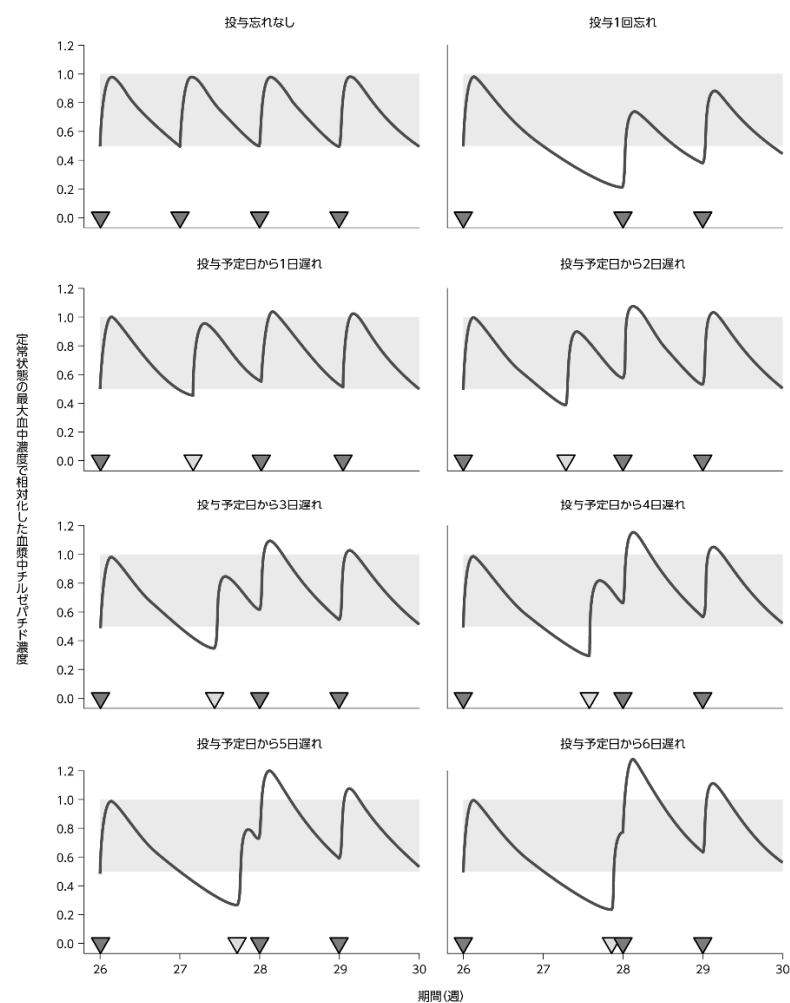
7.3 本剤と同じ有効成分(チルゼパチド)であるマンジャロ皮下注の承認申請時に実施した母集団薬物動態解析*で構築した最終モデルを用いて、投与忘れの影響をシミュレーションして検討した。

予定した投与日からの経過日数が 4 日間以内[すなわち、次回投与までの期間が 3 日間(72 時間)以上]の場合、気づいた時点で直ちに忘れた回のチルゼパチドを投与すると、次の予定された投与により一過性の血漿中チルゼパチド濃度の増加が認められるが、その程度は約 15%である。予定した投与日からの経過日数が 5 日間以上の場合、忘れた回のチルゼパチドを投与すると、その次の投与により、曝露量が約 20%以上増加する可能性がある。

* マンジャロ®皮下注アテオス®インタビューフォーム「Ⅶ. 3. 母集団(ポピュレーション)解析」の項参照。

- 次の投与日まで3日(72時間)以上ある場合は、**すぐに投与**する。その後は、あらかじめ定めた曜日に投与すること。
- 次の投与日まで3日(72時間)未満の場合は、**忘れた分をとばして**、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。





母集団薬物動態モデルから定常状態の血漿中チルゼパチド濃度をシミュレーションした。
 黒実線：中央値、濃い灰色▽：投与間隔が週1回の投与時間、薄い灰色▽：投与間隔が1週間超の投与時間、y軸：定常状態の最大血中濃度で相対化した血漿中チルゼパチド濃度、網掛け部：定常状態の最小濃度と最大濃度の間隔

図 投与間隔の血漿中チルゼパチド濃度への影響のシミュレーション

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

◎:評価資料 ○:参考資料

試験の種類	試験番号	試験の相	対象 ^{a, *} (日本人/外国人)	評価/ 参考	試験デザイン	概要
国内第Ⅲ相試験	GPHZ (SURMOUNT-J)	Ⅲ	BMI が 27 kg/m^2 以上で 2 つ以上の肥満に関連する健康障害 ^b を有する患者、又は BMI が 35 kg/m^2 以上で 1 つ以上の肥満に関連する健康障害 ^b を有する患者 225 例(日本人)	◎	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	プラセボを対照としたチルゼパチドの有効性、安全性、薬物動態
国際共同第Ⅲ相試験	GPHK (SURMOUNT-1)	Ⅲ	2 型糖尿病を有しない、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治験参加者 2517 例(日本人・外国人)	◎	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	プラセボを対照としたチルゼパチドの有効性、安全性、薬物動態
	GPHL (SURMOUNT-2)	Ⅲ	2 型糖尿病を有する、肥満又は過体重の治験参加者 912 例(日本人・外国人)	◎	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	プラセボを対照としたチルゼパチドの有効性、安全性、薬物動態
国内臨床薬理試験	GPGC	I	2 型糖尿病患者 48 例(日本人)	○	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、被験者及び評価者盲検、並行群間、用量漸増反復投与試験	プラセボを対照としたチルゼパチド反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学
海外臨床薬理試験	GPHU	I	2 型糖尿病を有する又は有しない、肥満又は過体重の患者 36 例(外国人)	○	非盲検、固定シーケンス試験	チルゼパチド反復投与時のアセトアミノフェンの薬物動態プロファイルを指標とした胃内容排出へのチルゼパチドの影響、薬力学、安全性、忍容性
	GPGT	I	2 型糖尿病患者 117 例(外国人)	○	多施設共同、無作為化、治験依頼者、被験者及び評価者盲検、並行群間試験	チルゼパチド反復投与時の薬力学、安全性、忍容性
	GPHG	I	2 型糖尿病患者 42 例(外国人)	○	単施設、無作為化、被験者及び評価者盲検、2 期間、クロスオーバー試験	プラセボを対照としたチルゼパチド反復投与時の低血糖誘発に対する血糖値調節ホルモンの分泌、低血糖からの回復、安全性、忍容性

試験の種類	試験番号	試験の相	対象 ^{*,a} (日本人/外国人)	評価/ 参考	試験デザイン	概要
	GPGU	I	2 型糖尿病を有しない肥満治験参加者 55 例(外国人)	○	単施設、無作為化、プラセボ対照、治験依頼者、評価者及び被験者盲検、並行群間試験	プラセボを対照としたチルゼパチド反復投与時の睡眠時代謝率に対する効果
	GPHH	I	2 型糖尿病を有しない、肥満又は過体重の治験参加者 114 例(外国人)	○	多施設共同、無作為化、プラセボ及びリラグルチド対照、部分盲検、並行群間試験	プラセボを対照としたチルゼパチド反復投与時のエネルギー摂取、中枢報酬系、食欲回路のパラメータに対する効果
海外第 II 相試験	GPGB	II	2 型糖尿病患者 318 例(外国人)	○	多施設共同、無作為化、プラセボ及び実薬対照、二重盲検、並行群間試験	食事療法及び運動療法のみ、又はメトホルミンと併用したときのチルゼパチド単独のプラセボを対照とした用量反応性
海外第 III 相試験	GPHM (SURMOUNT-3)	III	2 型糖尿病を有しない、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治験参加者 579 例(外国人)	○	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	12 週間の集中的な生活習慣改善プログラムによる導入期間後に 5%以上の体重減少を達成した治験参加者におけるプラセボを対照としたチルゼパチドの体重管理に対する有効性、安全性
	GPHN (SURMOUNT-4)	III	2 型糖尿病を有しない、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治験参加者 670 例(外国人)	○	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	36 週間のチルゼパチド非盲検導入期間後におけるプラセボを対照としたチルゼパチドの体重減少維持に対する有効性、安全性

BMI: body mass index

* すべての試験は成人を対象に実施した。

a 例数は無作為化例数を記載した。

b 組み入れ基準では、耐糖能異常(空腹時血糖 110~125 mg/dL 又は 75 g 経口ブドウ糖負荷試験の血糖 2 時間値 140~199 mg/dL)、脂質異常症(空腹トリグリセリド 150 mg/dL 以上)又は非アルコール性脂肪性肝疾患(肝臓脂肪含有率 5%以上)とした。

注) 本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

反復投与試験[国内第Ⅰ相試験(GPGC 試験)](日本人データ)^{2, 3)}

目的: 日本人 2 型糖尿病患者にチルゼパチドを反復皮下投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する。

試験デザイン	第Ⅰ相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、被験者及び評価者盲検、並行群間、用量漸増反復投与試験
対 象	20歳以上70歳以下の日本人2型糖尿病患者 ^{注)} 48例(男性47例、女性1例)
試 験 方 法	試験は、組み入れから最大28日間のスクリーニング期間、8週間の投与期間及び4週間の事後検査期間で構成された。患者は、3つの用量レジメンのチルゼパチド及びプラセボの4つの投与群のいずれかに無作為に割り付けられた。 ＜投与方法・投与期間＞ チルゼパチド又はプラセボは週1回、8週間反復皮下投与した。 ・チルゼパチド2.5/5/10 mg漸増群 2.5 mgから開始し2週間投与後、5 mgを2週間、続けて10 mgを4週間投与^{注)} ・チルゼパチド5/10/15 mg漸増群 5 mgから開始し2週間投与後、10 mgを4週間、続けて15 mgを2週間投与^{注)} ・チルゼパチド5 mg群 5 mgを8週間投与^{注)} ・プラセボ群 プラセボを8週間投与
結 果	＜安全性＞ 試験に組み入れられた48例全例を、安全性の解析に含めた。 ・発現割合の高かった有害事象は食欲減退及び胃腸関連有害事象であり、概して用量依存적であり、重症度は軽度であった。胃腸関連有害事象は、チルゼパチドの投与開始又は漸増の週に、より多く認められた。 ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象の大部分(98件中97件)は軽度であり、中等度の有害事象はチルゼパチド2.5/5/10 mg漸増群の1件(リパーゼ増加)のみであった。高度の有害事象は認められなかった。チルゼパチドの用量が高い群ほど、有害事象の発現割合は高かった。 ・治験薬投与中止に至った有害事象は、食欲減退1例(チルゼパチド5/10/15 mg漸増群)であった。 ・本試験では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。 ・プラセボ及びベースライン値で調整後のFridericia法を用いた補正QT間隔(QTcF)で、チルゼパチドの血漿中濃度に依存した統計学的に有意な減少が認められたが、最高濃度でも10 msecを超えなかった。心電図データ解析では治験薬との因果関係が否定できないQT延長は認められなかった。 ・血漿中チルゼパチド濃度の増加に伴い脈拍数及び心拍数が増加した。8週間投与後の脈拍数のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して、チルゼパチド2.5/5/10 mg漸増群、チルゼパチド5/10/15 mg漸増群及びチルゼパチド5 mg群でそれぞれ4.97、10.24及び7.65 bpm増加した。 ＜薬物動態＞ チルゼパチドを投与された39例の血漿中チルゼパチドの薬物動態パラメータをノンコンパートメント法で算出した。 ・血漿中チルゼパチドのt_{max}の中央値は投与後24～48時間、$t_{1/2}$の平均値は約5日であった。 ・チルゼパチド5 mgを週1回8週間反復投与したときの累積係数は約2であった。この累積係数は$t_{1/2}$に基づいて推定した値と同様であり、薬物動態の線形性が示唆された。 ＜薬力学＞ <u>血糖コントロール</u> ・チルゼパチド5 mg、10 mg及び15 mg投与により空腹時グルコース濃度はプラセボと比較して低下し、投与8週時の変化量のプラセボとの差の最小二乗平均値(95%CI)はそれぞれ-52.71 mg/dL (-69.57、-35.85)、-69.08 mg/dL (-85.85、-52.30)及び-68.92 mg/dL (-84.61、-53.23)であった。 ・HbA1cの投与8週時までの変化量は、プラセボ群と比較して、チルゼパチド群で統計学的に有意な低下が認められ、変化量の差の最小二乗平均値(95%CI)は最大でチルゼパチド5/10/15 mg漸増群の-1.57%(-1.92、-1.23)であった。

	体重 ・投与8週時の体重は、プラセボ群と比較して用量依存的に統計学的に有意に減少し、体重の変化量の差の最小二乗平均値(95%CI)は最大でチルゼパチド5/10/15 mg漸増群の-6.59 kg (-7.92、-5.26)であった。
--	---

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) 薬力学的試験

①反復投与試験[海外第Ⅰ相試験(GPHG 試験)](外国人データ)⁴⁾

目的:外国人 2 型糖尿病患者にチルゼパチド 15 mg を週 1 回投与したときの低血糖誘発時のグルカゴンの反応を評価する。

試験デザイン	第Ⅰ相、単施設、無作為化、被験者及び評価者盲検、2期間、クロスオーバー試験
対 象	食事療法及び運動療法、並びに安定した用量のメトホルミン療法を行っている外国人2型糖尿病患者 ^{注)} 42例
試 験 方 法	試験は、1週間のスクリーニング期間、1～4週間の導入期間、各12週間の投与期間、8～10週間の休薬期間及び最長4週間の後観察期間の5つの期間で構成された。 患者は導入期間の後、クロスオーバー法で2種類のシーケンスのいずれかに無作為に割り付けられた。 ・投与期間1:チルゼパチド週1回投与、投与期間2:プラセボ週1回投与 ・投与期間1:プラセボ週1回投与、投与期間2:チルゼパチド週1回投与 ＜投与方法・投与期間＞ チルゼパチド及びプラセボを週1回、腹部に皮下投与した。チルゼパチドは用量漸増投与(1～2週目:2.5 mg、3～4週目:5 mg、5～8週目:10 mg、9～12週目:15 mg)^{注)}した。
結 果	＜薬力学＞ <u>低血糖誘発に対するグルカゴンの反応の主要解析</u> 低血糖誘発時に、血漿グルコース値を100 mg/dL(5.5 mmol/L)から45 mg/dL(2.5 mmol/L)を目標値として低下させたときのグルカゴン濃度の平均変化量は、チルゼパチド群(33例)で18.07 pmol/L、プラセボ群(32例)で18.55 pmol/Lであり、チルゼパチド群とプラセボ群で統計学的有意差は認められなかった。 <u>低血糖誘発時及び低血糖から回復時のグルカゴンの反応に関する副次解析</u> ・血漿グルコース値を100 mg/dL(5.5 mmol/L)から63 mg/dL(3.5 mmol/L)に低下させたとき及び低血糖から回復したとき[72 mg/dL(4.0 mmol/L)]のグルカゴン濃度の変化量 低血糖誘発時に、血漿グルコース値を100 mg/dLから63 mg/dLに低下させたとき、及び72 mg/dLに回復したときのグルカゴン濃度の平均変化量は、チルゼパチド群(33例)でそれぞれ3.40 pmol/L及び9.38 pmol/L、プラセボ群(33例)でそれぞれ4.90 pmol/L及び10.27 pmol/Lであり、チルゼパチド群とプラセボ群で統計学的有意差は認められなかった。 ・目標血漿グルコース値プラトーに到達したとき及び低血糖誘発から回復したときのグルカゴン濃度の変化量 低血糖誘発時に、血漿グルコース値を63 mg/dLに低下させたときのグルカゴン濃度の平均変化量は、チルゼパチド群(33例)で-2.18 pmol/L、プラセボ群(33例)で-2.63 pmol/L、血漿グルコース値を45 mg/dLに低下させたときは、チルゼパチド群(33例)で12.48 pmol/L、プラセボ群(32例)で11.08 pmol/Lであり、いずれもチルゼパチド群とプラセボ群で統計学的有意差は認められなかった。 血漿グルコース値を100 mg/dLに低下させたときのグルカゴン濃度の平均変化量は、チルゼパチド群(33例)で-5.58、プラセボ群(33例)で-7.53であり、プラセボ群と比較してチルゼパチド群では統計学的に有意に小さかった。 低血糖誘発から血漿グルコース値が72 mg/dLに回復したときのグルカゴン濃度の平均変化量は、チルゼパチド群(33例)で3.80 pmol/L、プラセボ群(33例)で2.75 pmol/Lであり、チルゼパチド群とプラセボ群で統計学的有意差は認められなかった。

	<安全性> 試験に組み入れられ、治験薬の投与を1回以上受けた42例全例を、安全性の解析に含めた。 ・チルゼパチド群で比較的良好に見られた有害事象は、胃腸障害及び食欲減退であった。 ・チルゼパチド群で比較的良好に見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、胃腸障害及び食欲減退であった。 ・重篤な有害事象はチルゼパチド群の4例で4件認められた。認められた事象は、顔面麻痺、閉塞性肺炎、陰嚢膿瘍、及び椎間板突出であった。いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。 ・本試験では死亡は認められなかった。 ・試験中止に至った有害事象はチルゼパチド群で2例(閉塞性肺炎及び悪心が各1例)、プラセボ群で1例(冠動脈疾患)に認められた。チルゼパチド群の悪心は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。
--	--

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

②反復投与試験[海外第Ⅰ相試験(GPHH 試験)](外国人データ)

「VI. 2. (2) 3) ②ヒトにおける摂食抑制に対する影響[海外第Ⅰ相試験(GPHH 試験)](外国人データ)」の項参照

③反復投与試験[海外第Ⅰ相試験(GPGU 試験)](外国人データ)

「VI. 2. (2) 4) ④ヒトにおける脂肪代謝の制御に対する影響[海外第Ⅰ相試験(GPGU 試験)](外国人データ)」の項参照

④反復投与試験[海外第Ⅰ相試験(GPGT 試験)](外国人データ)

「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照

⑤反復投与試験[海外第Ⅰ相試験(GPHU 試験)](外国人データ)

「VI. 2. (2) 9) ③ヒト(肥満又は過体重患者)における胃内容排出に対する影響[海外第Ⅰ相試験(GPHU 試験)](外国人データ)」の項参照

3) QT/QTc評価試験

反復投与試験[国内第Ⅰ相試験(GPGC 試験)](日本人データ)

「V. 5. (2) 1) 反復投与試験[国内第Ⅰ相試験(GPGC 試験)](日本人データ)」の項参照

(3) 用量反応探索試験

海外第Ⅱ相用量反応試験(GPGB 試験)(外国人データ)⁵⁾

目的: 食事療法及び運動療法のみ又は食事療法及び運動療法に加えて安定した用量のメトホルミン単独療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、チルゼパチドの週1回皮下投与による用量反応性をプラセボと比較する。

試験デザイン	第Ⅱ相、多施設共同、無作為化、プラセボ及び実薬対照、二重盲検、並行群間試験
対象	食事療法及び運動療法のみ又は食事療法及び運動療法に加えて安定した用量のメトホルミン単独療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者 318例
主な選択基準	・18歳以上75歳以下の、男性又は妊娠していない女性 ・罹患期間が6ヵ月以上の2型糖尿病(WHOの分類に基づく)患者 ・スクリーニングのHbA1cが7.0%以上10.5%以下の患者 ・組み入れの3ヵ月以上前から、食事療法及び運動療法のみ又は食事療法及び運動療法に加えて安定した用量のメトホルミン単独療法(1000 mg/日以上)を受けている患者 ・BMIが23 kg/m²以上50 kg/m²以下の患者
主な除外基準	・1型糖尿病患者 ・組み入れの3ヵ月以内、スクリーニング及び導入期間中にメトホルミン以外の血糖降下薬の使用又は過去にGLP-1受容体作動薬の使用歴がある ・慢性もしくは急性の膵炎の既往歴あり ・慢性もしくは急性の肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患以外の他の肝疾患、基準範囲上限(ULN)の2.5倍を超えるALT値を有する ・推算糸球体濾過量(eGFR)<45 mL/min/1.73 m²
試験方法	試験は、約2週間のスクリーニング後の導入期間、26週間の投与期間、4週間の安全性の後観察期間の3つの期間で構成された。患者を以下の6つの投与群のいずれかに1:1:1:1:1:1の比で無作為に割り付けた。 <投与方法・投与期間> いずれの投与群も試験薬を週1回26週間皮下投与した。 ・チルゼパチド1 mg群:チルゼパチド1 mgを26週間投与^{注1)} ・チルゼパチド5 mg群:チルゼパチド5 mgを26週間投与^{注1)} ・チルゼパチド10 mg群:チルゼパチドを用量漸増レジメンで、5 mgから開始し2週間投与後、10 mgを24週間投与^{注1)} ・チルゼパチド15 mg群:チルゼパチドを用量漸増レジメンで、5 mgから開始し2週間投与後、10 mgを4週間投与し、その後15 mgを20週間投与^{注1)} ・プラセボ群:プラセボを26週間投与 ・デュラグルチド1.5 mg群:デュラグルチド1.5 mgを26週間投与^{注2)}
評価項目	<有効性> 主要評価項目:HbA1cのベースラインから投与26週時までの変化量 副次評価項目:平均体重のベースラインから投与12週時及び投与26週時までの変化量 等 <安全性> 有害事象、低血糖 等
解析方法	有効性解析はmodified intent-to-treat(mITT)解析対象集団を対象として実施した。mITT解析対象集団には、無作為割付後に試験薬の投与を1回以上受け、ベースライン後のデータが得られた、すべての患者を含めた。主要解析はmITT解析対象集団(レスキュー治療開始後のデータを除く)を対象とし、ベイズ流の用量反応モデルを用いて、HbA1cのベースラインからの変化量を解析した。有効性の主要評価項目及び副次評価項目では、制限付き最尤法による繰り返し測定値に関する混合効果モデル(MMRM)を用いて、ベースラインからすべての来院時点までの変化量を推定した。このモデルには固定効果として投与群、層別因子(ベースラインのHbA1cのカテゴリー、BMIのカテゴリー及びメトホルミン使用の有無)、来院時点及び来院時点 - 試験薬投与の交互作用を、共変量として従属変数のベースライン値を、変量効果として患者を含めた。連続変数であるHbA1cのベースライン値を共変量とするHbA1cの変化量の解析では、HbA1cの層別因子をモデルに含めなかった。MMRM解析は、mITT解析対象集団(試験薬の投与中止後又はレスキュー治療開始後のデータを除く)及びmITT解析対象集団(すべてのデータを含む)を対象として実施した。
結果	<解析対象> 有効性の解析は、mITT解析対象集団を対象として実施した。mITT解析対象集団には、無作為割付後に試験薬の投与を1回以上受け、ベースライン後のデータが得られた、すべての患者を含めた。

安全性の解析は、治験薬の投与を1回以上受けたすべての患者を含めた安全性解析対象集団316例(チルゼパチド1 mg群52例、チルゼパチド5 mg群55例、チルゼパチド10 mg群51例、チルゼパチド15 mg群53例、プラセボ群51例、デュラグルチド1.5 mg群54例)を対象として実施した。

<有効性>

主要評価項目: HbA1cのベースラインから投与26週時までの変化量

mITT解析対象集団(レスキュー治療開始後のデータを除く)を対象としたベイズ解析において、すべてのチルゼパチド群で投与26週時のHbA1cのベースラインからの低下量がプラセボ群と比較して大きく、用量反応性が認められ、主要目的は達成された。

また、mITT解析対象集団(治験薬の投与中止後又はレスキュー治療開始後のデータを除く)及びmITT解析対象集団(すべてのデータを含む)を対象としたMMRM解析では、HbA1cの投与26週時までの低下量は、プラセボ群と比較してすべてのチルゼパチド群で統計学的に有意に大きく(いずれも $p \leq 0.001$ 、MMRM)、デュラグルチド1.5 mg群と比較してチルゼパチド5 mg群、10 mg群及び15 mg群で統計学的に有意に大きかった(いずれも $p \leq 0.05$ 、MMRM)。

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

		ベースラインから 投与26週時まで の変化量(%) (vsプラセボ)	p値(vsプラセボ) 又は 80%信用区間
プラセボ	MMRM(すべてのデータを含む)	0.1(-)	-
	MMRM(治験薬の投与中止後又はレスキュー治療開始後のデータを除く)	0.1(-)	-
	ベイズ(治験薬の投与中止後又はレスキュー治療開始後のデータを除く)	-0.1(-) ^a	-
	ベイズ(レスキュー治療開始後のデータを除く)	-0.1(-) ^a	-
チルゼパチド 1 mg	MMRM(すべてのデータを含む)	-0.7(-0.8)	$p=0.001$
	MMRM(治験薬の投与中止後又はレスキュー治療開始後のデータを除く)	-0.7(-0.8)	$p<0.001$
	ベイズ(治験薬の投与中止後又はレスキュー治療開始後のデータを除く)	-0.9(-0.8)	(-0.95, -0.60)
	ベイズ(レスキュー治療開始後のデータを除く)	-1.1(-1) ^a	(-1.22, -0.79)
チルゼパチド 5 mg	MMRM(すべてのデータを含む)	-1.5(-1.6)	$p<0.001$
	MMRM(治験薬の投与中止後又はレスキュー治療開始後のデータを除く)	-1.6(-1.7)	$p<0.001$
	ベイズ(治験薬の投与中止後又はレスキュー治療開始後のデータを除く)	-1.8(-1.7)	(-1.95, -1.53)
	ベイズ(レスキュー治療開始後のデータを除く)	-1.7(-1.7) ^a	(-1.88, -1.46)
チルゼパチド 10 mg	MMRM(すべてのデータを含む)	-1.8(-1.9)	$p<0.001$
	MMRM(治験薬の投与中止後又はレスキュー治療開始後のデータを除く)	-2.0(-2.1)	$p<0.001$
	ベイズ(治験薬の投与中止後又はレスキュー治療開始後のデータを除く)	-2.2(-2.1)	(-2.28, -1.87)
	ベイズ(レスキュー治療開始後のデータを除く)	-1.9(-1.8) ^a	(-2.04, -1.61)
チルゼパチド 15 mg	MMRM(すべてのデータを含む)	-1.8(-1.9)	$p<0.001$
	MMRM(治験薬の投与中止後又はレスキュー治療開始後のデータを除く)	-2.4(-2.5)	$p<0.001$
	ベイズ(治験薬の投与中止後又はレスキュー治療開始後のデータを除く)	-2.3(-2.2)	(-2.42, -2.01)
	ベイズ(レスキュー治療開始後のデータを除く)	-1.9(-1.9) ^a	(-2.11, -1.67)

a 事後平均

	<u>副次評価項目：平均体重のベースラインから投与12週時及び投与26週時までの変化量</u> mITT解析対象集団（治験薬の投与中止後又はレスキュー治療開始後のデータを除く）及びmITT解析対象集団（すべてのデータを含む）を対象としたMMRM解析において、投与26週時の体重の減少量は、プラセボ群と比較してチルゼパチド5 mg群、10 mg群及び15 mg群で統計学的に有意に大きく（いずれも$p \leq 0.05$、MMRM）、デュラグルチド1.5 mg群と比較してチルゼパチド10 mg群及び15 mg群で統計学的に有意に大きかった（いずれも$p \leq 0.05$、MMRM）。 <安全性> <u>有害事象</u> ・有害事象が218例（69.0%）に認められた。このうちの大部分の患者[192例（88.1%）]に認められた有害事象は、軽度又は中等度であった。 ・発現割合が最も高かった器官別大分類（SOC）は「胃腸障害」であった。発現割合の高かった「胃腸障害」は、悪心、嘔吐及び下痢であった。チルゼパチド群では、悪心、嘔吐又は下痢を発現した患者の割合に用量反応性が認められた。悪心又は嘔吐を発現した患者の割合は、チルゼパチド1 mg群で5.8%、5 mg群で23.6%、10 mg群で27.5%及び15 mg群で52.8%、プラセボ群で5.9%、デュラグルチド1.5 mg群で29.6%であった。下痢を発現した患者の割合は、チルゼパチド1 mg群で13.5%、5 mg群で23.6%、10 mg群で23.5%及び15 mg群で32.1%、プラセボ群で3.9%、デュラグルチド1.5 mg群で16.7%であった。 ・治験薬投与中止に至った有害事象は31例（9.8%）に認められ、その割合はチルゼパチド1 mg群で2例（3.8%）、5 mg群で5例（9.1%）、10 mg群で3例（5.9%）及び15 mg群で13例（24.5%）、プラセボ群で2例（3.9%）、デュラグルチド1.5 mg群で6例（11.1%）であった。治験薬投与中止に至ったSOC「胃腸障害」の有害事象で特に発現割合の高かった事象は、下痢及び悪心（各4例）であった。 ・治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は、急性腎障害1例（チルゼパチド10 mg群）、小腸炎及び直腸周囲膿瘍1例（チルゼパチド15 mg群）であった。 ・死亡はプラセボ群で1例（肺腺癌）に認められた。 <u>低血糖</u> ・高度の低血糖事象が認められた患者はいなかった。血糖値54 mg/dL（3.0 mmol/L）未満の低血糖事象は、チルゼパチド5 mg群の1例（1.8%）、10 mg群の3例（5.9%）及び15 mg群の1例（1.9%）で発現した。血糖値70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の低血糖事象は、チルゼパチド1 mg群の1例（1.9%）、5 mg群の4例（7.3%）、10 mg群の5例（9.8%）及び15 mg群の4例（7.5%）、プラセボ群の2例（3.9%）、デュラグルチド1.5 mg群の2例（3.7%）で発現した。
--	---

注1) 本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

注2) デュラグルチドの承認された用法・用量は「通常、成人には、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mgを週に1回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて1.5mgを週に1回投与に増量できる。」である。

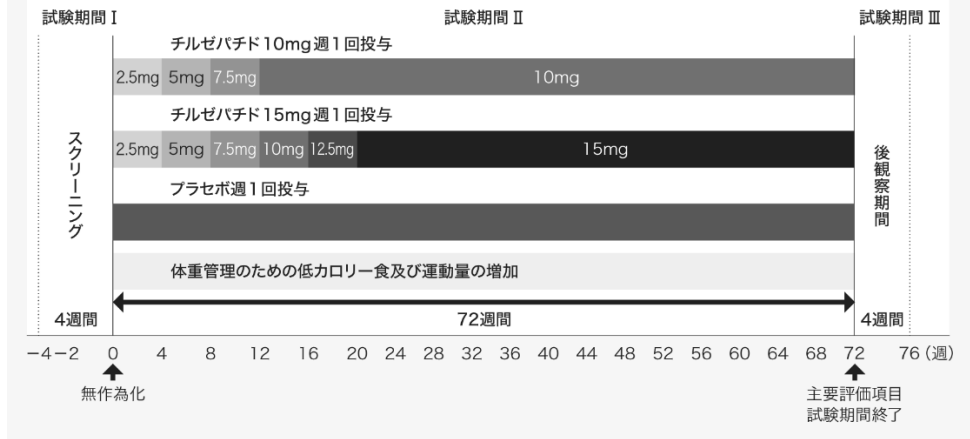
(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験:GPHZ(SURMOUNT-J)試験(日本人データ)⁶⁾

目的:チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg の週 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。

試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験
対 象	BMIが27 kg/m^2以上で2つ以上の肥満に関連する健康障害*を有する又はBMIが35 kg/m^2以上で1つ以上の肥満に関連する健康障害*を有する肥満症患者 225例^{**}。なお、糖尿病患者は除外された。 * 組み入れ基準では、耐糖能異常(空腹時血糖$110 \sim 125 \text{ mg/dL}$又は$75 \text{ g}$経口ブドウ糖負荷試験の血糖2時間値$140 \sim 199 \text{ mg/dL}$)、脂質異常症(空腹時トリグリセリド$150 \text{ mg/dL}$以上)又は非アルコール性脂肪性肝疾患(肝臓脂肪含有率5%以上)とした。 なお、肥満症診療ガイドラインで定義された肥満症の診断に必須の11の疾患を有する症例の割合は次のとおりであった。(1)耐糖能障害(2型糖尿病・耐糖能異常等):65.8%(耐糖能異常のみ)、(2)脂質異常症:89.3%、(3)高血圧:53.3%、(4)高尿酸血症・痛風:35.6%、(5)冠動脈疾患:2.2%、(6)脳梗塞:0%、(7)非アルコール性脂肪性肝疾患:98.2%、(8)月経異常・不妊:2.2%、(9)閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群:8.9%、(10)運動器疾患:8.0%、(11)肥満関連腎臓病:4.0% ^{**}組み入れられた患者における、65歳以上の症例の割合はチルゼパチド10 mg群で6.8%(5/73例)、チルゼパチド15 mg群で9.1%(7/77例)、プラセボ群で13.3%(10/75例)であり、75歳以上の症例の割合はチルゼパチド10 mg群で1.4%(1/73例)であった。
主な選択基準	・20歳以上 ・BMIが -27 kg/m^2以上35 kg/m^2未満であり、肥満に関連する健康障害を2つ以上有する - 又は -35 kg/m^2以上であり、肥満に関連する健康障害を1つ以上有する -肥満に関連する健康障害とは、スクリーニング時に以下の耐糖能異常、脂質異常症又は非アルコール性脂肪性肝疾患に該当する状態をいう -耐糖能異常:Visit2の0時間OGTTが110 mg/dL以上又は2時間OGTTが140 mg/dL以上に該当し、かつVisit1及びVisit2で糖尿病の診断基準を満たさない。本試験では「糖尿病診療ガイドライン2019」の「境界型」に該当する空腹時血糖値異常も含むよう耐糖能異常を定義する -脂質異常症:Visit1及びVisit2のスクリーニング時の空腹時トリグリセリドが150 mg/dL以上 -非アルコール性脂肪性肝疾患:Visit2の集中測定機関で測定したMRIプロトン密度脂肪率による肝臓脂肪含有率が5%以上 ・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回以上失敗している
主な除外基準	・「糖尿病診療ガイドライン2019」の基準に該当する糖尿病を有する -ケトアシドーシス又は高浸透圧状態／昏睡の既往歴がある -スクリーニング時の臨床検査値が糖尿病の診断基準に該当する[HbA1c(6.5%以上)、血糖値(空腹時血糖値又は0時間OGTTが126 mg/dL以上もしくは2時間OGTTが200 mg/dL以上)など] ・アルコール摂取量が、女性で1週間に7単位超(純アルコール140 g)、男性で1週間に10.5単位超(純アルコール210 g)である ・非アルコール性脂肪性肝疾患以外の急性又は慢性肝疾患のエビデンスを有する ・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る ・肥満に対して内視鏡又は機器を用いた治療を受ける予定がある、もしくは過去6ヵ月以内にそのような機器を抜去している ・スクリーニング時に集中測定機関で測定し、日本腎臓学会による係数を修正したChronic Kidney Disease-Epidemiology式で算出したeGFRが、$30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$未満の腎機能障害を有する ・臨床的に問題となる胃内容排出異常(重度の胃不全麻痺又は胃幽門閉塞など)を有する、又は胃腸の蠕動運動に直接作用する薬剤を常用している ・急性膵炎又は慢性膵炎の既往歴を有する ・スクリーニング時の甲状腺刺激ホルモン値が$0.4 \sim 6.0 \text{ } \mu\text{IU/mL}$の範囲外にある ・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る ・過去2年以内に活動性又は不安定なうつ病性障害(MDD)又はその他重度の精神疾患の既往歴を有する ・無作為割付前3ヵ月以内に、急性心筋梗塞、脳血管障害(脳卒中)、不安定狭心症、うっ血性心不全による入院、又はコントロール不良の高血圧などの心血管症状の既往歴を有する ・ニューヨーク心臓協会心機能分類Ⅳ度のうっ血性心不全を有する

	・Visit1時に集中測定機関で測定した血清カルシトニン濃度が35 ng/L以上である ・甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症候群2型の既往歴又は家族歴を有する ・無作為割付前3ヵ月以内に、体重の増加又は減少の要因となる薬剤投与もしくは治療を受けている
試験方法	試験は、4週間のスクリーニング、72週間の投与期間、4週間の安全性の後観察期間の3つの期間で構成された。患者をチルゼパチド10 mg群、15 mg群又はプラセボ群のいずれかに1:1:1の比で無作為に割り付けた。体重管理のための低カロリー食及び運動量の増加を併せて実施した。  ＜投与方法・投与期間＞ チルゼパチド10 mg、15 mg又はプラセボを週1回皮下投与した。チルゼパチド群はいずれの投与群でも最初の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、又は介護者が患者の上腕部に皮下投与とした。
評価項目	＜有効性＞ <u>主要評価項目 (co-primary endpoints) (第1種の過誤の確率を制御):</u> 投与72週時 ・体重のベースラインからの平均変化率 ・ベースラインから5%以上の体重減少を達成した患者の割合 <u>副次評価項目 (第1種の過誤の確率の制御対象外):</u> 投与72週時 ・肥満に関連する健康障害が改善した患者の割合 ・耐糖能異常の改善を達成した患者の割合* ・脂質異常症の改善を達成した患者の割合** ・非アルコール性脂肪性肝疾患の改善を達成した患者の割合*** ・肝臓脂肪含有率のベースラインからの平均変化率*** <u>その他の副次評価項目 (第1種の過誤の確率の制御対象外):</u> 投与72週時 ・収縮期血圧、拡張期血圧のベースラインからの平均変化量 ・ベースラインから7%、10%、15%、20%以上の体重減少を達成した患者の割合 ・BMIのベースラインからの平均変化量 ・内臓脂肪組織 (VAT)、皮下脂肪組織 (SAT) のベースラインからの平均変化率及びVAT/SAT比のベースラインからの平均変化量 ・腹囲のベースラインからの平均変化量 等 <u>探索的評価項目 (第1種の過誤の確率の制御対象外):</u> 投与72週時 ・空腹時インスリンのベースラインからの平均変化量 ・2時間OGTTグルコース値のベースラインからの平均変化量 等 ＜安全性＞ 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、低血糖 等 * スクリーニング時に耐糖能異常を有する患者のみ ** スクリーニング時に脂質異常症を有する患者のみ ***スクリーニング時にMRIにより非アルコール性脂肪性肝疾患と診断された患者のみ

解 析 計 画	<有効性> mITT解析対象集団[無作為化割り付けされ、治験薬の投与を1回以上受けたすべての患者から、医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)違反と判断された患者を除いた225例]を用いた。特に記載のない限り両側有意水準0.05として行い、CIは両側95%で算出した。 主要評価項目及び副次評価項目は、有効性Estimand*に基づく解析を実施した。有効性解析は、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解析対象集団から得られたデータを、画像診断(MRIやCT)では、治験薬投与中止(最終投与日+14日)後のデータを除き、投与期間中にmITT解析対象集団から得られたデータ[有効性解析対象集団(EAS)]を用いた。経時的な連続変数の解析ではMMRMを用い、投与群、来院時点、投与群と来院時点の交互作用、層別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。主要評価時点で目標値を達成した患者の割合の解析では、ロジスティック回帰分析を用い、欠測値は、該当する評価項目のMMRM解析から推定された値で補完した。目標値を達成した患者の割合の解析で該当する場合は、補完した数値をさらに二値化した。評価項目のスケジュールとしてベースライン後に1回のみ収集された結果については、特に断りのない限り、last observation carried forward(LOCF)アプローチを適用して評価項目の欠測値を補完した。 本試験では、以下の2つの仮説(H₁₀、H₁₅)を並行して両側有意水準0.025で検定するため、第1種の過誤は両側有意水準0.05に厳密に制御された。 ・H₁₀: チルゼパチド10 mg投与は「ベースラインから投与72週時点の体重の変化率」及び「投与72週時点の体重が5%以上減少した患者の割合」の両方でプラセボ投与に対して優越性を示す ・H₁₅: チルゼパチド15 mg投与は「ベースラインから投与72週時点の体重の変化率」及び「投与72週時点の体重が5%以上減少した患者の割合」の両方でプラセボ投与に対して優越性を示す 体重、腹囲、収縮期血圧、拡張期血圧は投与0、4、8、12、16、20、24、36、48、52、60、72週時に、HbA1cは投与0、12、24、36、48、52、60、72週時に、空腹時血糖値はスクリーニング時、投与24、52、72週時に、脂質は投与0、24、52、72週時に、肝臓脂肪含有率、VAT、SATはスクリーニング時、投与72週時に測定することが事前に規定されていた。 * 有効性Estimandは、治験薬投与中止後のデータを除く、無作為化割り付けされた患者での、低カロリー食及び運動量の増加に加えチルゼパチドを投与したときの、投与72週時点のプラセボに対する平均処置効果とした。 <安全性> 安全性評価は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解析対象集団から得られたデータに基づき実施した。治験薬の初回投与から安全性の後観察期間完了までに発現した有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び死亡の記述統計量を示した。有害事象はMedDRA version 26.0を用いて読み替えた。低血糖の発現割合の評価は、1時間以内に連続して発現した低血糖をすべて1件の事象とみなし、最も重症度が高かった事象を解析に用いた。重症低血糖の基準に合致した低血糖事象は重篤な有害事象として集計した。 ベースライン時の肥満に関連する健康障害の種類と合併する健康障害の数は、無作為化された全集団(GCP違反例を除く)を用い、肥満症診療ガイドライン2016の定義に基づいて集計した。
結 果	<解析対象> 有効性の評価はmITT解析対象集団、安全性の評価は安全性解析対象集団を対象として実施し、治験薬の投与を1回以上受けた225例(チルゼパチド10 mg群:73例、チルゼパチド15 mg群:77例、プラセボ群:75例)が含まれた。 <有効性> <u>主要評価項目</u> ・体重のベースラインからの平均変化率 投与72週時における体重のベースラインからの平均変化率は、チルゼパチド10 mg群で-18.4%、15 mg群で-22.6%、プラセボ群で-1.8%であり、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群に対する優越性が示された(いずれもp<0.001、MMRM、第1種の過誤の確率を制御した項目)。

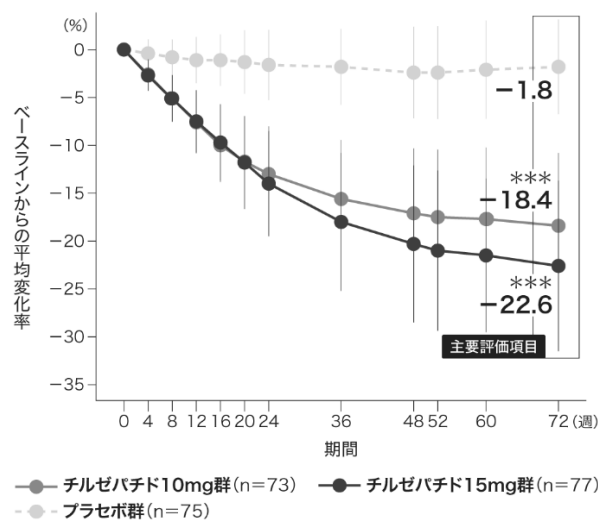
表 体重のベースラインから投与72週時までの変化率
[mITT解析対象集団、EAS(GCP違反例を除く)] (GPHZ試験)

	チルゼパチド10 mg (N=73)	チルゼパチド15 mg (N=77)	プラセボ (N=75)
ベースラインの体重(kg) ^{a)}	92.5±15.15 (71)	91.9±14.84 (76)	92.0±15.25 (75)
投与72週時の体重(kg) ^{a)}	76.3±16.07 (59)	71.9±14.70 (65)	90.5±16.01 (66)
投与72週時までの体重変化率(%) ^{a)}	-18.4±7.61 (59)	-22.6±8.90 (65)	-1.8±4.94 (66)
プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{b)}	-16.1*** [-18.7, -13.5]	-21.1*** [-23.6, -18.5]	-

a) 平均値±標準偏差(評価例数)

b) 最小二乗平均の差、MMRMによる推定値

*** p<0.001 vsプラセボ群(第1種の過誤の確率を制御した項目)



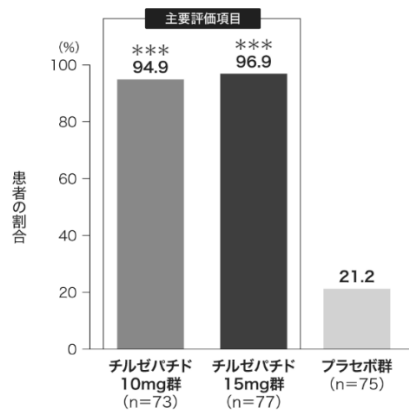
データは、平均値±標準偏差を示す。

*** p<0.001 vsプラセボ群(第1種の過誤の確率を制御した項目) [p値は、MMRM解析に基づく調整した平均値(LSM)の群間差に基づく]

図 体重のベースラインから投与72週時までの経時的な変化率
[mITT解析対象集団、EAS(GCP違反例を除く)] (GPHZ試験)

・ベースラインから5%以上の体重減少を達成した患者の割合

投与72週時にベースラインから5%以上の体重減少を達成した患者の割合(該当例数/評価例数)は、チルゼパチド10 mg群で56/59例(94.9%)、15 mg群で63/65例(96.9%)、プラセボ群で14/66例(21.2%)であり、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群に対する優越性が示された[プラセボ群とのオッズ比: 119.65(95%CI: 29.06, 492.67)、153.57(95%CI: 36.03, 654.53)、いずれもp<0.001、MMRMによる欠損値の代入を用いたロジスティック回帰分析、第1種の過誤の確率を制御した項目]。



データは%を示す(観測値に基づく値)。

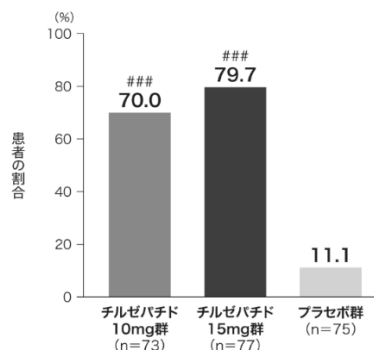
*** p<0.001 vsプラセボ群(第1種の過誤の確率を制御した項目)(p値は、MMRMによる欠損値の代入したデータを用いたロジスティック回帰分析を用いて解析)

図 投与72週時に5%以上の体重減少を達成した患者の割合
[mITT解析対象集団、EAS(GCP違反例を除く)](GPHZ試験)

副次評価項目

・肥満に関連する健康障害が改善*した患者**の割合

投与72週時に肥満に関連する健康障害の改善を達成した患者の割合(該当例数/評価例数)は、チルゼパチド10 mg群で42/60例(70.0%)、15 mg群で51/64例(79.7%)、プラセボ群で7/63例(11.1%)であり、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群と比較して有意に高かった(いずれもp<0.001、LOCFによる欠損値の代入を用いたロジスティック回帰分析、第1種の過誤の確率を制御していない項目)。



データは%を示す。

LOCFによる欠損値の代入を用いたロジスティック回帰分析を用いて解析

p<0.001 vsプラセボ群(第1種の過誤の確率を制御していない項目)

図 投与72週時に肥満に関連する健康障害の改善を達成した患者の割合
[mITT解析対象集団、EAS(GCP違反例を除く)](GPHZ試験)

*「肥満に関連する健康障害の改善」は以下のように定義した。

-耐糖能異常の改善(スクリーニング時に耐糖能異常を有していた患者のみ):

正常血糖値の範囲に回復(0時間OGTT110 mg/dL未満かつ2時間OGTT140 mg/dL未満)

-脂質異常症の改善[スクリーニング時に脂質異常症(トリグリセリド150 mg/dL以上)を有していた患者のみ]:

正常範囲に回復(トリグリセリド150 mg/dL未満)又はベースラインから30%以上低下

-非アルコール性脂肪性肝疾患の改善[スクリーニング時のMRIで非アルコール性脂肪性肝疾患(肝臓脂肪含有率5%以上)と診断された患者のみ]:

正常範囲に回復(肝臓脂肪含有率5%未満)又はベースラインから30%以上低下

**以下の基準に当てはまる患者を「肥満に関連する健康障害が改善した患者」と定義して評価した。

-ベースラインのBMIが27 kg/m²以上35 kg/m²未満の患者の場合:

肥満に関連する健康障害を1つ有する又は1つも有しない

-ベースラインのBMIが35 kg/m²以上の患者の場合: 肥満に関連する健康障害を1つも有しない

・耐糖能異常*の改善を達成した患者の割合

投与72週時に耐糖能異常の改善を達成した患者の割合は、チルゼパチド10 mg群で37/40例(92.50%)、15 mg群で45/46例(97.83%)、プラセボ群で14/50例(28.00%)であり、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群と比較して有意に高かった(いずれも $p<0.001$ 、LOCFによる欠損値の代入を用いたロジスティック回帰分析、第1種の過誤の確率を制御していない項目)。

* 0時間OGTT110 mg/dL以上126 mg/dL未満又は2時間OGTT140 mg/dL以上200 mg/dL未満

・脂質異常症の改善を達成した患者の割合*

投与72週時に脂質異常症の改善を達成した患者の割合は、チルゼパチド10 mg群で21/29例(72.41%)、15 mg群で30/37例(81.08%)、プラセボ群で9/36例(25.00%)であり、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群と比較して有意に高かった(いずれも $p<0.001$ 、LOCFによる欠損値の代入を用いたロジスティック回帰分析、第1種の過誤の確率を制御していない項目)。

* スクリーニング時に脂質異常症(トリグリセリド150 mg/dL以上)を有していた患者

・非アルコール性脂肪性肝疾患の改善を達成した患者の割合*

投与72週時に非アルコール性脂肪性肝疾患の改善を達成した患者の割合は、チルゼパチド10 mg群で41/59例(69.49%)、15 mg群で48/62例(77.42%)、プラセボ群で6/61例(9.84%)であり、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群と比較して有意に高かった(いずれも $p<0.001$ 、LOCFによる欠損値の代入を用いたロジスティック回帰分析、第1種の過誤の確率を制御していない項目)。

* スクリーニング時の肝臓脂肪含有率が5%以上の患者

・肝臓脂肪含有率のベースラインからの平均変化率

スクリーニング時に非アルコール性脂肪性肝疾患を有していた患者における、投与72週時の肝臓脂肪含有率のベースラインからの平均変化率は、チルゼパチド10 mg群で-63.9%、15 mg群で-69.9%、プラセボ群で-19.6%であり、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群と比較して有意に低下した(いずれも $p<0.001$ 、ANCOVA、第1種の過誤の確率を制御していない項目)。

表 肝臓脂肪含有率のベースラインから投与72週時までの変化率
[mITT解析対象集団、EAS(GCP違反例を除く)](GPHZ試験)

	チルゼパチド10 mg (N=71)	チルゼパチド15 mg (N=75)	プラセボ (N=73)
ベースライン(%) ^{a)}	18.8 (59)	17.1 (62)	15.2 (61)
投与72週時までの 変化率(%) ^{b)}	-63.9 (59)	-69.9 (62)	-19.6 (61)
プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{c)}	-44.4 ^{###} [-53.0, -35.7]	-50.4 ^{###} [-58.8, -41.9]	-

スクリーニング時にMRIにより非アルコール性脂肪性肝疾患と診断された患者の結果

a) 最小二乗平均値(評価例数)、ANOVAによる推定値

b) LOCFで欠測値を補完した。最小二乗平均値(評価例数)、ANCOVAによる推定値

c) LOCFで欠測値を補完した。最小二乗平均の差、ANCOVAによる推定値

$p<0.001$ vsプラセボ群(第1種の過誤の確率を制御していない項目)

その他の副次評価項目

・収縮期血圧、拡張期血圧のベースラインからの平均変化量

投与72週時の血圧関連パラメータのベースラインからの平均変化量は以下のとおりであった。

表 血圧関連パラメータのベースラインから投与72週時までの変化量

[mITT解析対象集団、EAS (GCP違反例を除く)] (GPHZ試験)

血圧関連パラメータ	チルゼパチド10 mg (N=73)	チルゼパチド15 mg (N=77)	プラセボ (N=75)
収縮期血圧 (mmHg)			
ベースライン ^{a)}	125.4±12.99 (71)	125.5±11.97 (76)	125.0±12.95 (75)
投与72週時までの変化量 ^{a)}	-11.4±13.37 (59)	-12.1±13.04 (65)	1.7±9.08 (66)
プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{b)}	-13.2 ^{###} [-17.0, -9.3]	-13.9 ^{###} [-17.7, -10.1]	-
拡張期血圧 (mmHg)			
ベースライン ^{a)}	79.3±9.05 (71)	79.7±8.28 (76)	80.0±9.65 (75)
投与72週時までの変化量 ^{a)}	-6.2±10.35 (59)	-6.3±8.80 (65)	0.3±8.25 (66)
プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{b)}	-6.3 ^{###} [-9.3, -3.4]	-6.8 ^{###} [-9.7, -3.9]	-

a) 平均値±標準偏差 (評価例数)

b) 最小二乗平均の差、MMRMによる推定値

p<0.001 vs プラセボ群 (第1種の過誤の確率を制御していない項目)

・ベースラインから7%、10%、15%、20%以上の体重減少を達成した患者の割合

投与72週時にベースラインから7%以上、10%以上、15%以上及び20%以上の体重減少を達成した患者の割合は、それぞれチルゼパチド10 mg群で54/59例 (91.5%)、52/59例 (88.1%)、40/59例 (67.8%) 及び26/59例 (44.1%)、15 mg群で62/65例 (95.4%)、60/65例 (92.3%)、54/65例 (83.1%) 及び43/65例 (66.2%)、プラセボ群で8/66例 (12.1%)、3/66例 (4.6%)、1/66例 (1.5%) 及び0/66例 (0.0%) であり、いずれにおいてもチルゼパチド群はプラセボ群と比較して有意に高かった (チルゼパチド10 mg群の20%以上体重減少達成割合以外: p<0.001、チルゼパチド10 mg群の20%以上体重減少達成割合: p<0.01、MMRMによる欠損値の代入を用いたロジスティック回帰分析、第1種の過誤の確率を制御していない項目)。

表 投与72週時に7%、10%、15%、20%以上の体重減少を達成した患者の割合

[mITT解析対象集団、EAS (GCP違反例を除く)] (GPHZ試験)

	チルゼパチド10 mg (N=73)	チルゼパチド15 mg (N=77)	プラセボ (N=75)
7%以上体重減少 達成割合	91.5 ^{###} (54/59)	95.4 ^{###} (62/65)	12.1 (8/66)
10%以上体重減少 達成割合	88.1 ^{###} (52/59)	92.3 ^{###} (60/65)	4.6 (3/66)
15%以上体重減少 達成割合	67.8 ^{###} (40/59)	83.1 ^{###} (54/65)	1.5 (1/66)
20%以上体重減少 達成割合	44.1 ^{##} (26/59)	66.2 ^{###} (43/65)	0.0 (0/66)

割合% (該当例数/評価例数) (観測値に基づく値)

p<0.01、### p<0.001 vs プラセボ群 (第1種の過誤の確率を制御していない項目) (p値は、MMRMによる欠損値の代入したデータを用いたロジスティック回帰分析を用いて解析)

・BMIのベースラインからの平均変化量

投与72週時のBMIのベースラインからの平均変化量は、チルゼパチド10 mg群 (59例) で-5.8 kg/m²、15 mg群 (65例) で-7.7 kg/m²、プラセボ群 (66例) で-0.6 kg/m²であり、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群と比較して有意に低下した (いずれもp<0.001、MMRM、第1種の過誤の確率を制御していない項目)。

・VAT、SATのベースラインからの平均変化率及びVAT/SAT比のベースラインからの平均変化量
投与72週時のVAT及びSATのベースラインからの平均変化率は、それぞれチルゼパチド10 mg群で-39.4%及び-32.2%、15 mg群で-44.5%及び-36.5%、プラセボ群で-3.4%及び-5.0%であり、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群と比較して有意に減少した(いずれも $p < 0.001$ 、ANCOVA、第1種の過誤の確率を制御していない項目)。

投与72週時のVAT/SAT比のベースラインからの平均変化量は、チルゼパチド10 mg群で-0.09、15 mg群で-0.08、プラセボ群で0.01であり、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群と比較して有意に減少した(いずれも $p < 0.001$ 、ANCOVA、第1種の過誤の確率を制御していない項目)。

表 ベースラインから投与72週時までのVAT、SATの変化率及びVAT/SAT比の変化量
[mITT解析対象集団、EAS(GCP違反例を除く)](GPHZ試験)

	チルゼパチド10 mg (N=73)	チルゼパチド15 mg (N=77)	プラセボ (N=75)
VAT (cm ²)			
ベースライン ^{a)}	232.4 (60)	236.3 (63)	237.0 (61)
投与72週時までの 変化率(%) ^{b)}	-39.4 (60)	-44.5 (63)	-3.4 (61)
プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{c)}	-36.1 ^{###} [-42.9, -29.3]	-41.1 ^{###} [-47.8, -34.4]	-
SAT (cm ²)			
ベースライン ^{a)}	307.5 (60)	313.4 (63)	323.9 (61)
投与72週時までの 変化率(%) ^{b)}	-32.2 (60)	-36.5 (63)	-5.0 (61)
プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{c)}	-27.2 ^{###} [-32.6, -21.9]	-31.5 ^{###} [-36.7, -26.2]	-
VAT/SAT比			
ベースライン ^{a)}	0.83 (60)	0.86 (63)	0.84 (61)
投与72週時までの変化量 ^{b)}	-0.09 (60)	-0.08 (63)	0.01 (61)
プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{c)}	-0.10 ^{###} [-0.16, -0.03]	-0.09 ^{###} [-0.15, -0.03]	-

a) 最小二乗平均値(評価例数)、ANOVAによる推定値

b) LOCFで欠測値を補完した。最小二乗平均値(評価例数)、ANCOVAによる推定値

c) LOCFで欠測値を補完した。最小二乗平均の差、ANCOVAによる推定値

$p < 0.001$ vs プラセボ群(第1種の過誤の確率を制御していない項目)

・腹囲のベースラインからの平均変化量

投与72週時の腹囲のベースラインからの平均変化量は、チルゼパチド10 mg群で-12.7 cm、15 mg群で-16.6 cm、プラセボ群で-1.3 cmであり、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群と比較して有意に減少した(いずれも $p < 0.001$ 、MMRM、第1種の過誤の確率を制御していない項目)。

表 腹囲のベースラインから投与72週時までの変化量
[mITT解析対象集団、EAS(GCP違反例を除く)] (GPHZ試験)

	チルゼパチド10 mg (N=73)	チルゼパチド15 mg (N=77)	プラセボ (N=75)
ベースライン (cm) ^{a)}	107.7 (71)	107.7 (76)	108.7 (75)
投与72週時までの変化量 (cm) ^{b)}	-12.7 (59)	-16.6 (65)	-1.3 (66)
プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{c)}	-11.4 ^{###} [-13.8, -9.0]	-15.3 ^{###} [-17.7, -13.0]	-

腹囲は臍位置で測定した。

a) 平均値(評価例数)

b) 最小二乗平均値(評価例数)、MMRMによる推定値

c) 最小二乗平均の差、MMRMによる推定値

$p < 0.001$ vs プラセボ群(第1種の過誤の確率を制御していない項目)

探索的評価項目

・空腹時インスリンのベースラインからの平均変化量

・2時間OGTTグルコース値のベースラインからの平均変化量

投与72週時の空腹時インスリン及び2時間OGTTグルコース値のベースラインからの平均変化量は以下のとおりであった。

表 空腹時インスリン及び2時間OGTTグルコース値の
ベースラインから投与72週時までの変化量
[mITT解析対象集団、EAS(GCP違反例を除く)] (GPHZ試験)

	チルゼパチド10 mg (N=73)	チルゼパチド15 mg (N=77)	プラセボ (N=75)
空腹時インスリン(mIU/L)			
ベースライン ^{a)}	11.36 ± 0.73 (67)	12.24 ± 0.76 (73)	9.87 ± 0.61 (73)
投与72週時までの変化量 ^{b)}	-5.84 ± 0.37 (57)	-6.43 ± 0.32 (61)	-1.47 ± 0.65 (64)
プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{c)}	-4.36 [-5.82, -2.90]	-4.96 [-6.37, -3.54]	-
2時間OGTTグルコース値(mg/dL)			
ベースライン ^{a)}	141.43 ± 3.63 (66)	143.52 ± 3.43 (74)	145.46 ± 3.48 (72)
投与72週時までの変化量 ^{b)}	-48.64 ± 3.80 (59)	-55.85 ± 3.60 (65)	0.39 ± 3.60 (66)
プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{c)}	-49.03 ^{###} [-59.36, -38.69]	-56.23 ^{###} [-66.28, -46.19]	-

a) 最小二乗平均±標準誤差(評価例数)、ANOVAによる推定値

b) 最小二乗平均±標準誤差(評価例数)、MMRMによる推定値

c) 最小二乗平均の差、MMRMによる推定値

$p < 0.001$ vs プラセボ群(第1種の過誤の確率を制御していない項目)

承認時に評価された項目(「治験実施計画書・統計解析計画書で事前に規定されていない解析」)

・HbA1c、空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量

投与72週時のHbA1c及び空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量は以下のとおりであった。

表 HbA1c及び空腹時血糖値のベースラインから投与72週時までの変化量

[mITT解析対象集団、EAS(GCP違反例を除く)](GPHZ試験)

	チルゼパチド10 mg (N=73)	チルゼパチド15 mg (N=77)	プラセボ (N=75)
HbA1c(%)			
ベースライン ^{a)}	5.65±0.34 (70)	5.67±0.35 (75)	5.66±0.32 (74)
投与72週時までの変化量 ^{a)}	-0.54±0.35 (59)	-0.61±0.29 (65)	0.01±0.27 (66)
プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{b)}	-0.56 ^{###} [-0.65, -0.48]	-0.63 ^{###} [-0.72, -0.55]	-
空腹時血糖値(mg/dL)			
ベースライン ^{a)}	96.13±9.14 (66)	97.55±10.94 (73)	97.20±9.85 (72)
投与72週時までの変化量 ^{a)}	-11.36±9.16 (59)	-9.84±10.27 (65)	3.08±11.40 (66)
プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{b)}	-14.57 ^{###} [-17.36, -11.77]	-13.15 ^{###} [-15.87, -10.42]	-

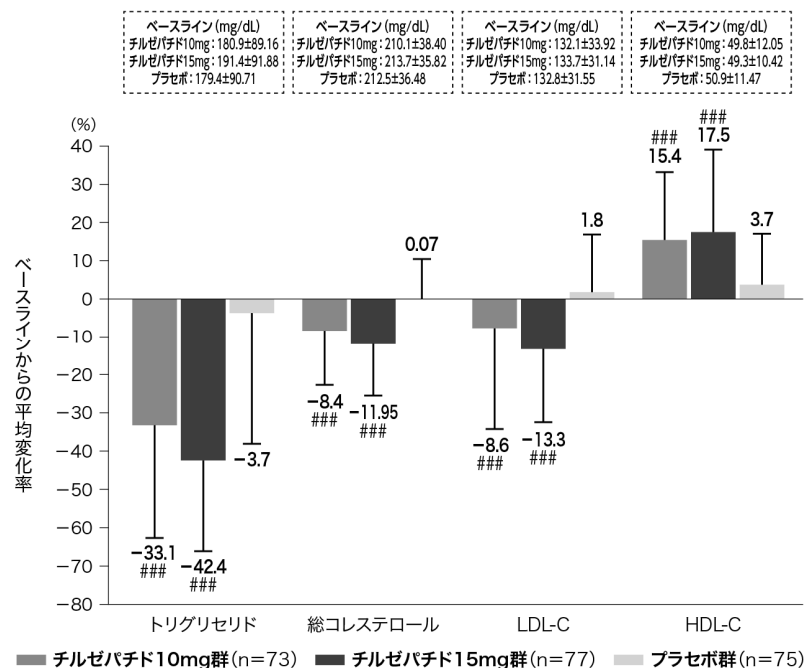
a) 平均値±標準偏差(評価例数)

b) 最小二乗平均の差、MMRMによる推定値

p<0.001 vsプラセボ群(第1種の過誤の確率を制御していない項目)

・脂質関連パラメータのベースラインからの平均変化率

投与72週時の脂質関連パラメータのベースラインからの平均変化率は以下のとおりであった。



HDL-C: 高比重リポ蛋白コレステロール、LDL-C: 低比重リポ蛋白コレステロール

データは平均値±標準偏差を示す。

p<0.001 vsプラセボ群(第1種の過誤の確率を制御していない項目)[p値は、MMRM解析に基づく調整した平均値(LSM)の群間差に基づく]

図 脂質関連パラメータのベースラインから投与72週時までの変化率

[mITT解析対象集団、EAS(GCP違反例を除く)](GPHZ試験)

<安全性>

・有害事象の発現割合

有害事象を発現した患者の割合は、チルゼパチド10 mg群61/73例(83.6%)、15 mg群66/77例(85.7%)、プラセボ群52/75例(69.3%)であった。

表 有害事象の概要[安全性解析対象集団(GCP違反例を除く)](GPHZ試験)

カテゴリー ^{a)}	チルゼパチド10 mg (N=73)	チルゼパチド15 mg (N=77)	プラセボ (N=75)
治療関連有害事象	61(83.6)	66(85.7)	52(69.3)
副作用 ^{b)}	41(56.2)	49(63.6)	8(10.7)
重篤な有害事象	8(11.0)	5(6.5)	5(6.7)
死亡	0	0	0
試験中止に至った有害事象	1(1.4)	0	3(4.0)
試験薬投与中止に至った有害事象	7(9.6)	8(10.4)	5(6.7)

a) 複数のカテゴリーに数えられる場合あり

発現例数(発現割合%)

b) 試験薬との因果関係が否定できない有害事象

・主な有害事象

全体で最も多く認められた有害事象はCOVID-19及び胃腸障害関連であった。COVID-19及び胃腸障害関連の有害事象は、いずれも重症度が軽度又は中等度であった。

主な試験薬との因果関係が否定できない有害事象(発現割合が10%以上)は、チルゼパチド10 mg群では悪心及び便秘 各10例(13.7%)及び食欲減退9例(12.3%)、15 mg群では便秘18例(23.4%)及び悪心17例(22.1%)であった。なお、チルゼパチド群で認められた主な試験薬との因果関係が否定できない有害事象について、プラセボ群では便秘2例(2.7%)及び食欲減退1例(1.3%)であり、悪心は認められなかった。

表 いずれかの投与群で発現割合が5%以上の有害事象

[安全性解析対象集団(GCP違反例を除く)](GPHZ試験)

	チルゼパチド10 mg (N=73)	チルゼパチド15 mg (N=77)	プラセボ (N=75)
COVID-19	16(21.9)	15(19.5)	13(17.3)
便秘	12(16.4)	21(27.3)	5(6.7)
発熱	10(13.7)	11(14.3)	11(14.7)
悪心	10(13.7)	18(23.4)	3(4.0)
下痢	9(12.3)	7(9.1)	3(4.0)
嘔吐	5(6.8)	9(11.7)	3(4.0)
食欲減退	9(12.3)	6(7.8)	1(1.3)
上咽頭炎	7(9.6)	1(1.3)	8(10.7)
背部痛	4(5.5)	3(3.9)	4(5.3)
腹部不快感	5(6.8)	4(5.2)	0
頭痛	2(2.7)	2(2.6)	5(6.7)
免疫反応	1(1.4)	4(5.2)	4(5.3)
注射部位反応	4(5.5)	4(5.2)	0
関節痛	1(1.4)	4(5.2)	1(1.3)

MedDRA/J ver26.0

発現例数(発現割合%)

・死亡及び重篤な有害事象

重篤な有害事象を発現した患者は18例であった。内訳は、チルゼパチド10 mg群8/73例[11.0%、裂孔原性網膜剥離、大腸ポリープ、COVID-19、胃腸炎、細菌性肺炎、前立腺癌、脳幹梗塞、脳梗塞(各1例)]、15 mg群5/77例[6.5%、虫垂炎、急性腎盂腎炎、子宮内膜腺癌、子宮癌、急性腎障害(各1例)]、プラセボ群5/75例[6.7%、急性心筋梗塞、頭位性回転性めまい、慢性中耳炎、食道癌、良性前立腺肥大症(各1例)]であった。試験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。

本試験で死亡は認められなかった。

・治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象を発現した患者は20例(8.9%)であった。内訳は、チルゼパチド10 mg群7/73例[9.6%、悪心、腹部不快感、消化不良、倦怠感、食欲減退、前立腺癌、脳幹梗塞(各1例)]、15 mg群8/77例[10.4%、悪心(4例)、便秘、好酸球数増加、子宮内膜腺癌、子宮癌(各1例)]、プラセボ群5/75例[6.7%、急性心筋梗塞、胸痛、全身性浮腫、腹部新生物、食道癌(各1例)]であった。本試験で最も発現割合が高かった治験薬投与中止に至った有害事象のSOCは「胃腸障害」であった。

・低血糖

本試験で重症低血糖は認められなかった。全体では、ベースラインから安全性の後観察期間までに血糖値54 mg/dL未満の低血糖は12例(5.3%)に14件認められた[チルゼパチド10 mg群4例(5.5%)に4件、15 mg群7例(9.1%)に9件、プラセボ群1例(1.3%)に1件]。いずれもOGTT中の糖負荷後に発現したものであり、無症候性であった。スクリーニング時に耐糖能異常を有していた集団では、血糖値54 mg/dL未満の低血糖は9例(6.3%)に10件認められた[チルゼパチド10 mg群3例(6.7%)に3件、15 mg群6例(12.5%)に7件]。

表 ベースラインから安全性の後観察期間までに認められた
血糖値54 mg/dL未満の低血糖又は重症低血糖
[安全性解析対象集団及びIGT集団(GCP違反例を除く)](GPHZ試験)

全体集団	チルゼパチド10 mg (N=73)	チルゼパチド15 mg (N=77)	プラセボ (N=75)
発現例数(%)	4(5.5)	7(9.1)	1(1.3)
IGT集団 ^{a)}	チルゼパチド10 mg (N=45)	チルゼパチド15 mg (N=48)	プラセボ (N=51)
発現例数(%)	3(6.7)	6(12.5)	0

IGT: 耐糖能異常

a) 0時間OGTT110 mg/dL以上126 mg/dL未満又は2時間OGTT140 mg/dL以上200 mg/dL未満

・胃腸関連有害事象

胃腸関連有害事象は、チルゼパチド10 mg群38例(52.1%)、15 mg群47例(61.0%)、プラセボ群21例(28.0%)に認められた。いずれかのチルゼパチド群で発現割合が5%超の胃腸関連有害事象は、便秘、悪心、下痢、嘔吐、腹部不快感であった。高度又は重篤な胃腸関連有害事象は、チルゼパチド10 mg群の1例に認められた大腸ポリープであり、重篤であるものの軽度と判断された。治験薬投与中止に至った胃腸関連有害事象は、チルゼパチド10 mg群3/73例[4.1%、悪心、腹部不快感、消化不良(各1例)]、15 mg群5/77例[6.5%、悪心(4例)、便秘(1例)]であり、プラセボ群では認められなかった。治験薬投与中止に至った胃腸関連有害事象の大部分が用量漸増期間に発現した。全体的に悪心、嘔吐、下痢、便秘は用量漸増期間に認められ、用量維持期間で定常状態に到達した後は低くなった。

表 SOC「胃腸障害」の有害事象の最悪重症度別の発現割合
[安全性解析対象集団(GCP違反例を除く)](GPHZ試験)

	チルゼパチド10 mg (N=73)	チルゼパチド15 mg (N=77)	プラセボ (N=75)
SOC「胃腸障害」	38(52.1)	47(61.0)	21(28.0)
軽度	35(47.9)	44(57.1)	19(25.3)
中等度	3(4.1)	3(3.9)	2(2.7)
高度	0	0	0

発現例数(発現割合%)

・腓外分泌

臨床事象判定委員会(CEC)の判定により腓炎と確定された症例はいなかった。

投与72週時の各チルゼパチド群の血清p-アミラーゼ値及び血清リパーゼ値のベースラインからの増加率は、プラセボ群と比較して大きかった。安全性に関する後観察期間の来院時における各チルゼパチド群の血清p-アミラーゼ値及び血清リパーゼ値は投与72週時より低下したものの、ベースライン値までは低下しなかった。

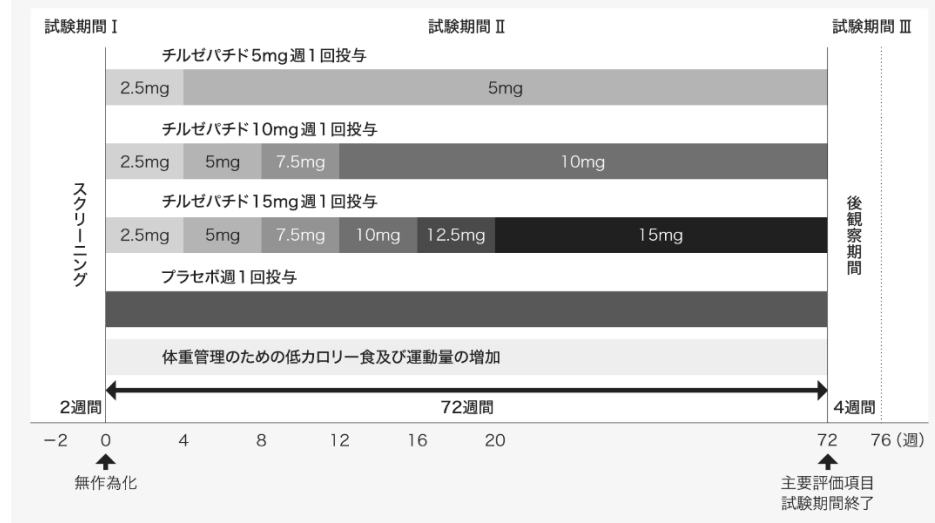
	・心血管系 主要な心血管系イベント(MACE)の有害事象は、チルゼパチド10 mg群の2/73例(2.7%)、プラセボ群の1/75例(1.3%)に認められ、いずれもCECの判定でMACEと確定された。内訳は、チルゼパチド10 mg群の2例がいずれも脳血管イベント(脳卒中)で、プラセボ群の1例が心筋梗塞及び冠動脈インターベンション[経皮的冠インターベンション(PCI)]であった。 不整脈及び心伝導障害関連の有害事象が認められた患者は3/73例(4.1%)であり、いずれもチルゼパチド10 mg群であった。内訳は、失神、第二度房室ブロック及び期外収縮(各1例)であった。高度又は重篤な不整脈又は心伝導障害の有害事象は認められなかった。 ・バイタルサイン及び心電図 投与72週時の脈拍数の平均変化量は、チルゼパチド10 mg群及び15 mg群でベースラインからそれぞれ2.7 bpm及び4.3 bpm増加した。投与72週時のプラセボ群に対する差は、チルゼパチド10 mg群及び15 mg群でそれぞれ3.8 bpm及び5.4 bpmであった。(収縮期血圧、拡張期血圧は<有効性>の項参照) ・過敏症反応 即時型過敏症反応(治験薬投与後24時間以内に発現)を発現した患者は、チルゼパチド10 mg群2例(2.7%)、15 mg群1例(1.3%)であった。重篤又は高度の即時型過敏症反応は認められなかった。 非即時型過敏症反応(治験薬投与後24時間以降に発現)を発現した患者は、チルゼパチド10 mg群2例(2.7%)、15 mg群6例(7.8%)、プラセボ群2例(2.7%)であった。高度又は重篤な非即時型過敏症反応はチルゼパチド15 mg群の1例(1.3%)に認められ、治験薬との因果関係なしと判断された。 ・抗チルゼパチド抗体 チルゼパチド群の146例が抗チルゼパチド抗体の評価可能例であった。このうち、ベースライン時に抗薬物抗体が検出された患者の割合は、全チルゼパチド群で12/146例(8.2%)であった。ベースライン時の抗体価の範囲は、1:10～1:1280(中央値は1:20)であった。治験薬の投与期間中、抗チルゼパチド抗体陽性例の割合は全チルゼパチド群で110/146例(75.3%)であった。投与開始後の抗体価の最大値の範囲は、1:20～1:20480(中央値は1:640)であった。
--	---

注)本剤の承認された効能・効果は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」の項参照。

②国際共同第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験:GPHK(SURMOUNT-1)試験⁷⁾

目的:チルゼパチド10 mg 及び 15 mg の週 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。

試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験
対象	BMIが27 kg/m ² 以上で高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群若しくは心血管疾患のいずれかを有する治験参加者又はBMIが30 kg/m ² 以上の治験参加者 2517例(日本人102例)。 なお、糖尿病患者は除外された。
主な選択基準	・18歳以上 ・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回以上失敗している ・BMIが30 kg/m²以上又はBMIが27 kg/m²以上かつ体重に関連する併存疾患を有する ※BMIが27 kg/m ² 以上30 kg/m ² 未満の治験参加者で許容した体重に関連する併存疾患には、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、高血圧、脂質異常症又は心血管疾患が含まれた。
主な除外基準	・1型糖尿病又は2型糖尿病の既往歴を有する ・無作為割付前3ヵ月以内に、体重の増加又は減少の要因となる薬剤投与もしくは治療を受けている ・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る ・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る ・慢性膵炎又は急性膵炎の既往歴を有する ・甲状腺腫瘍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 ・過去2年以内に重大な活動性の又は不安定なMDD、もしくはその他重度の精神疾患の既往歴を有する ・自殺企図の既往を有する
試験方法	試験は、2週間のスクリーニング、72週間の投与期間、4週間の安全性の後観察期間の3つの期間で構成された。治験参加者を、チルゼパチド5 mg群、10 mg群、15 mg群又はプラセボ群のいずれかに1:1:1:1の比で無作為に割り付けた。 体重管理のための低カロリー食及び運動量の増加を併せて実施した。



＜投与方法・投与期間＞

チルゼパチド5 mg、10 mg、15 mg又はプラセボを週1回皮下投与した。チルゼパチド群はいずれの投与群でも最初の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、又は介護者が治験参加者の上腕部に皮下投与とした。

評 價 項 目	
1	1. 計畫內容與目標之適切性
2	2. 計畫內容與目標之具體性
3	3. 計畫內容與目標之可測性
4	4. 計畫內容與目標之可達成性
5	5. 計畫內容與目標之可比較性
6	6. 計畫內容與目標之可溝通性
7	7. 計畫內容與目標之可評估性
8	8. 計畫內容與目標之可改進性
9	9. 計畫內容與目標之可持續性
10	10. 計畫內容與目標之可擴展性
11	11. 計畫內容與目標之可複製性
12	12. 計畫內容與目標之可轉移性
13	13. 計畫內容與目標之可整合性
14	14. 計畫內容與目標之可協調性
15	15. 計畫內容與目標之可合作性
16	16. 計畫內容與目標之可參與性
17	17. 計畫內容與目標之可激勵性
18	18. 計畫內容與目標之可約束性
19	19. 計畫內容與目標之可監督性
20	20. 計畫內容與目標之可考核性
21	21. 計畫內容與目標之可獎懲性
22	22. 計畫內容與目標之可激勵性
23	23. 計畫內容與目標之可約束性
24	24. 計畫內容與目標之可監督性
25	25. 計畫內容與目標之可考核性
26	26. 計畫內容與目標之可獎懲性
27	27. 計畫內容與目標之可激勵性
28	28. 計畫內容與目標之可約束性
29	29. 計畫內容與目標之可監督性
30	30. 計畫內容與目標之可考核性
31	31. 計畫內容與目標之可獎懲性
32	32. 計畫內容與目標之可激勵性
33	33. 計畫內容與目標之可約束性
34	34. 計畫內容與目標之可監督性
35	35. 計畫內容與目標之可考核性
36	36. 計畫內容與目標之可獎懲性
37	37. 計畫內容與目標之可激勵性
38	38. 計畫內容與目標之可約束性
39	39. 計畫內容與目標之可監督性
40	40. 計畫內容與目標之可考核性
41	41. 計畫內容與目標之可獎懲性
42	42. 計畫內容與目標之可激勵性
43	43. 計畫內容與目標之可約束性
44	44. 計畫內容與目標之可監督性
45	45. 計畫內容與目標之可考核性
46	46. 計畫內容與目標之可獎懲性
47	47. 計畫內容與目標之可激勵性
48	48. 計畫內容與目標之可約束性
49	49. 計畫內容與目標之可監督性
50	50. 計畫內容與目標之可考核性
51	51. 計畫內容與目標之可獎懲性
52	52. 計畫內容與目標之可激勵性
53	53. 計畫內容與目標之可約束性
54	54. 計畫內容與目標之可監督性
55	55. 計畫內容與目標之可考核性
56	56. 計畫內容與目標之可獎懲性
57	57. 計畫內容與目標之可激勵性
58	58. 計畫內容與目標之可約束性
59	59. 計畫內容與目標之可監督性
60	60. 計畫內容與目標之可考核性
61	61. 計畫內容與目標之可獎懲性
62	62. 計畫內容與目標之可激勵性
63	63. 計畫內容與目標之可約束性
64	64. 計畫內容與目標之可監督性
65	65. 計畫內容與目標之可考核性
66	66. 計畫內容與目標之可獎懲性
67	67. 計畫內容與目標之可激勵性
68	68. 計畫內容與目標之可約束性
69	69. 計畫內容與目標之可監督性
70	70. 計畫內容與目標之可考核性
71	71. 計畫內容與目標之可獎懲性
72	72. 計畫內容與目標之可激勵性
73	73. 計畫內容與目標之可約束性
74	74. 計畫內容與目標之可監督性
75	75. 計畫內容與目標之可考核性
76	76. 計畫內容與目標之可獎懲性
77	77. 計畫內容與目標之可激勵性
78	78. 計畫內容與目標之可約束性
79	79. 計畫內容與目標之可監督性
80	80. 計畫內容與目標之可考核性
81	81. 計畫內容與目標之可獎懲性
82	82. 計畫內容與目標之可激勵性
83	83. 計畫內容與目標之可約束性
84	84. 計畫內容與目標之可監督性
85	85. 計畫內容與目標之可考核性
86	86. 計畫內容與目標之可獎懲性
87	87. 計畫內容與目標之可激勵性
88	88. 計畫內容與目標之可約束性
89	89. 計畫內容與目標之可監督性
90	90. 計畫內容與目標之可考核性
91	91. 計畫內容與目標之可獎懲性
92	92. 計畫內容與目標之可激勵性
93	93. 計畫內容與目標之可約束性
94	94. 計畫內容與目標之可監督性
95	95. 計畫內容與目標之可考核性
96	96. 計畫內容與目標之可獎懲性
97	97. 計畫內容與目標之可激勵性
98	98. 計畫內容與目標之可約束性
99	99. 計畫內容與目標之可監督性
100	100. 計畫內容與目標之可考核性

＜有効性＞

主要評価項目 (co-primary endpoints) (第1種の過誤の確率を制御):

投与72週時、用量別解析:チルゼパチド10 mg及び15 mg

・体重のベースラインからの平均変化率

・ベースラインから5%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合

主な副次評価項目(第1種の過誤の確率を制御):

投与20週時、用量併合解析: チルゼパチド10 mg及び15 mg

・体重のベースラインからの平均変化量

投与72週時、用量別解析:チルゼパチド5 mg

・体重のベースラインからの平均変化率

・ベースラインから5%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合

投与72週時、用量別解析:チルゼパチド10 mg及び15 mg

・ベースラインから10%、15%、20%以上の体重減少を達成した試験参加者の割合

・腹囲のベースラインからの平均変化量

投与72週時、用量併合解析: チルゼパチド10 mg及び15 mg

・SF-36v2 acute版身体機能領域スコアのベースラインからの平均変化量

投与72週時、用量併合解析: チルゼパチド5 mg、10 mg及び15 mg

・トリグリセリド、non-HDLコレステロール、HDLコレステロールのベースラインからの平均変化率

・空腹時インスリンのベースラインからの平均変化量

・収縮期血圧のベースラインからの平均変化量

その他の副次評価項目（第1種の過誤の確率の制御対象外）:

投与72週時、用量別解析:チルゼパチド5 mg

・ベースラインから10%、15%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合

・腹囲のベースラインからの平均変化量

投与72週時、用量別解析:チルゼパチド5 mg、10 mg及び15 mg

・HbA1c、空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量

・BMIのベースラインからの平均変化量

・脂質関連パラメータのベースラインからの平均変化率 等

＜安全性＞

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、低血糖 等

	<二重エネルギーX線吸収測定法 (Dual-energy X-ray absorptiometry: DXA) 補遺> 補遺における評価項目 (第1種の過誤の確率の制御対象外): 投与72週時、用量併合解析: チルゼパチド5 mg、10 mg及び15 mg ・全身体脂肪量のベースラインからの平均変化率 ・全身除脂肪体重のベースラインからの平均変化率 等 <携帯型24時間自由行動下血圧測定もしくは血圧モニタリング (ambulatory blood pressure monitoring: ABPM) 補遺> 補遺における評価項目 (第1種の過誤の確率の制御対象外): 投与36週時、用量別解析: チルゼパチド5 mg、10 mg及び15 mg ・24時間平均収縮期血圧、24時間平均拡張期血圧、24時間平均脈拍数のベースラインからの平均変化量 等
解 析 計 画	<有効性> mITT解析対象集団 (無作為化割り付けされ、治験薬の投与を1回以上受けたすべての治験参加者から、GCP違反と判断された治験参加者を除いた2517例) を用いた。DXA補遺では、GPHK試験においてDXA測定に同意した治験参加者160例を対象とした。特に記載のない限り両側有意水準0.05として行い、CIは両側95%で算出した。 主要評価項目及び主な副次評価項目は、有効性Estimand*に基づく解析を実施した。有効性解析は、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解析対象集団から得られたデータ (EAS) を用いた。経時的な連続変数の解析ではMMRMを用い、投与群、来院時点、投与群と来院時点の交互作用、層別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。主要評価時点で目標値を達成した治験参加者の割合の解析では、ロジスティック回帰分析を用い、欠測値は、該当する評価項目のMMRM解析から推定された値で補完した。目標値を達成した治験参加者の割合の解析で該当する場合は、補完した数値をさらに二値化した。評価項目のスケジュールとしてベースライン後に1回のみ収集された結果については、特に断りのない限り、LOCFアプローチを適用して評価項目の欠測値を補完した。DXA補遺における評価項目の解析ではANCOVAを用い、投与群とベースライン測定値をモデルに含めた。すべての主要評価項目及び主な副次評価項目に対して、グラフィカル・アプローチを用いて全体で第1種の過誤が0.05になるよう制御した。体重、腹囲、収縮期血圧、拡張期血圧は投与0、4、8、12、16、20、24、36、48、60、72週時に、HbA1c、脂質のうちトリグリセリド、総コレステロールは投与0、12、24、36、48、60、72週時に、HDL-C、LDL-Cは投与0、24、72週時に、全身体脂肪量、全身除脂肪体重は投与0、72週時に測定することが事前に規定されていた。 * 有効性Estimandは、予定された72週間の全投与期間を通して無作為化割り付けされた投与を継続した治験参加者での低カロリー食及び運動量の増加に加え、チルゼパチドを投与したときの、投与72週時点のプラセボに対する平均処置効果とした。 <安全性> 安全性評価は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解析対象集団から得られたデータに基づき実施した。治験薬の初回投与から安全性の後観察期間完了までに発現した有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び死亡の記述統計量を示した。有害事象はMedDRA version 24.1を用いて読み替えた。低血糖の発現割合の評価は、1時間以内に連続して発現した低血糖をすべて1件の事象とみなし、最も重症度が高かった事象を解析に用いた。重症低血糖の基準に合致した低血糖事象は重篤な有害事象として集計した。
結 果	<解析対象> 有効性の評価はmITT解析対象集団、安全性の評価は安全性解析対象集団を対象として実施し、治験薬の投与を1回以上受けた2517例 [チルゼパチド5 mg群: 624例 (日本人24例)、チルゼパチド10 mg群: 628例 (日本人22例)、チルゼパチド15 mg群: 628例 (日本人29例)、プラセボ群: 637例 (日本人27例)] が含まれた。

<有効性>

主要評価項目

・体重のベースラインからの平均変化率(用量別解析: チルゼパチド10 mg及び15 mg)

投与72週時における体重のベースラインからの平均変化率は、チルゼパチド10 mg群で-21.9%、15 mg群で-22.9%、プラセボ群で-3.3%であり、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群に対して優越性を示した(いずれも $p < 0.001$ 、MMRM、第1種の過誤の確率を制御した項目)。

表 体重のベースラインから投与72週時までの変化率
[mITT解析対象集団、EAS(GCP違反例を除く)](GPHK試験)

	チルゼパチド 5 mg (N=624)	チルゼパチド 10 mg (N=628)	チルゼパチド 15 mg (N=628)	プラセボ (N=637)
ベースラインの 体重(kg) ^{a)}	103.2±20.68 (617)	106.2±23.29 (621)	105.6±22.96 (623)	104.9±21.45 (629)
投与72週時の 体重(kg) ^{a)}	86.0±20.58 (535)	83.2±23.35 (526)	81.8±21.87 (533)	101.5±22.77 (466)
投与72週時までの 体重変化率(%) ^{a)}	-16.5±9.13 (535)	-21.9±10.16 (526)	-22.9±10.16 (533)	-3.3±6.96 (466)
プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{b)}	-13.5*** [-14.6, -12.4]	-18.9*** [-20.0, -17.8]	-20.1*** [-21.2, -18.9]	-

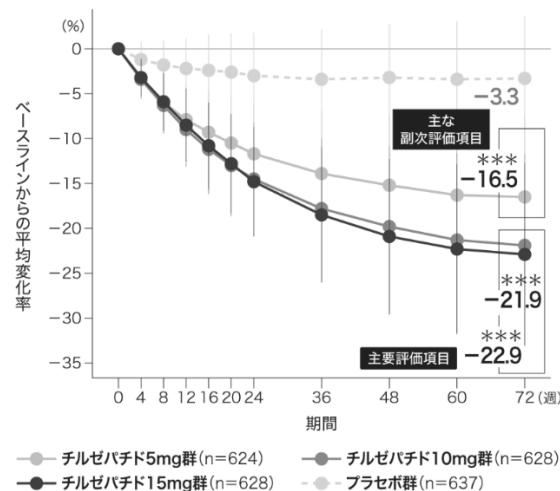
主要評価項目: チルゼパチド10 mg及び15 mg(用量別解析)

主な副次評価項目: チルゼパチド5 mg(用量別解析)

a) 平均値±標準偏差(評価例数)

b) 最小二乗平均の差、MMRMによる推定値

*** $p < 0.001$ vs プラセボ群(第1種の過誤の確率を制御した項目)



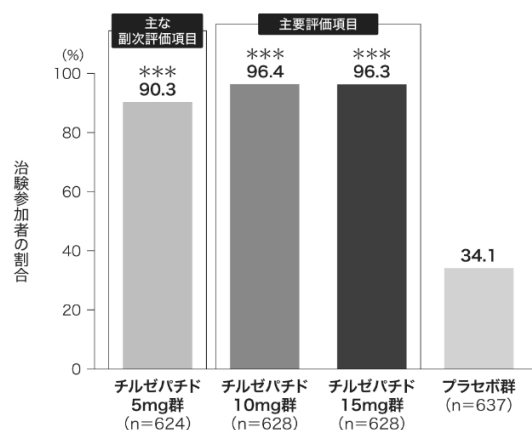
データは、平均値±標準偏差を示す。

*** $p < 0.001$ vs プラセボ群(第1種の過誤の確率を制御した項目)[p値は、MMRM解析に基づく調整した平均値(LSM)の群間差に基づく]

図 体重のベースラインから投与72週時までの経時的な変化率
[mITT解析対象集団、EAS(GCP違反例を除く)](GPHK試験)

・ベースラインから5%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合(用量別解析: チルゼパチド10 mg及び15 mg)

投与72週時にベースラインから5%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合(該当例数/評価例数)は、チルゼパチド10 mg群で507/526例(96.4%)、15 mg群で513/533例(96.3%)、プラセボ群で159/466例(34.1%)であり、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群に対して優越性を示した[プラセボ群とのオッズ比: 74.84(95%CI: 47.39, 118.17)、74.08(95%CI: 46.97, 116.82)、いずれも $p < 0.001$ 、MMRMによる欠損値の代入を用いたロジスティック回帰分析、第1種の過誤の確率を制御した項目]。



データは%を示す(観測値に基づく値)。

主要評価項目:チルゼパチド10 mg及び15 mg(用量別解析)

主な副次評価項目:チルゼパチド5 mg(用量別解析)

*** $p < 0.001$ vs プラセボ群(第1種の過誤の確率を制御した項目)(p 値は、MMRMによる欠損値の代入したデータを用いたロジスティック回帰分析を用いて解析)

図 投与72週時に5%以上の体重減少を達成した試験参加者の割合
[mITT解析対象集団、EAS(GCP違反例を除く)](GPHK試験)

主な副次評価項目

・体重のベースラインからの平均変化量(用量併合解析:チルゼパチド10 mg及び15 mg)

投与20週時における体重のベースラインからの平均変化量は、チルゼパチド10 mg及び15 mg併合群(1145例)で-13.2 kg、プラセボ群(578例)で-2.6 kgであり、チルゼパチド併合群でプラセボ群に対して優越性を示した($p < 0.001$ 、MMRM、第1種の過誤の確率を制御した項目)。

・体重のベースラインからの平均変化率(用量別解析:チルゼパチド5 mg)

投与72週時における体重のベースラインからの平均変化率は、チルゼパチド5 mg群で-16.5%、プラセボ群で-3.3%であり、チルゼパチド5 mg群でプラセボ群に対して優越性を示した($p < 0.001$ 、MMRM、第1種の過誤の確率を制御した項目)。

・ベースラインから5%以上の体重減少を達成した試験参加者の割合(用量別解析:チルゼパチド5 mg)

投与72週時にベースラインから5%以上の体重減少を達成した試験参加者の割合(該当例数/評価例数)は、チルゼパチド5 mg群で483/535例(90.3%)、プラセボ群で159/466例(34.1%)であり、チルゼパチド5 mg群でプラセボ群に対して優越性を示した[プラセボ群とのオッズ比:23.41(95%CI:17.00, 32.23)、 $p < 0.001$ 、MMRMによる欠損値の代入を用いたロジスティック回帰分析、第1種の過誤の確率を制御した項目]。

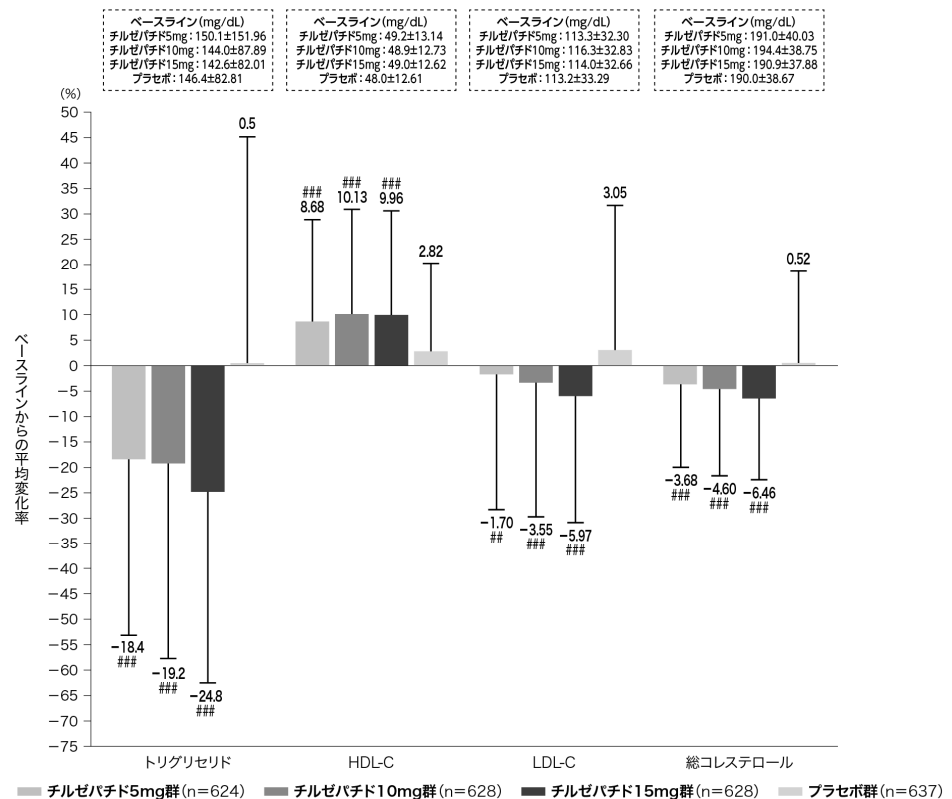
・ベースラインから10%、15%、20%以上の体重減少を達成した試験参加者の割合(用量別解析:チルゼパチド10 mg及び15 mg)

投与72週時にベースラインから10%、15%及び20%以上の体重減少を達成した試験参加者の割合は、それぞれチルゼパチド10 mg群で453/526例(86.1%)、391/526例(74.3%)及び299/526例(56.8%)、15 mg群で481/533例(90.2%)、417/533例(78.2%)及び341/533例(64.0%)、プラセボ群で81/466例(17.4%)、34/466例(7.3%)及び7/466例(1.5%)であり、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群に対して優越性を示した(いずれも $p < 0.001$ 、MMRMによる欠損値の代入を用いたロジスティック回帰分析、第1種の過誤の確率を制御した項目)。

表 投与72週時に10%、15%、20%、25%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合 [mITT解析対象集団、EAS(GCP違反例を除く)](GPHK試験) <table> <tr> <th></th><th>チルゼパチド 5 mg (N=624)</th><th>チルゼパチド 10 mg (N=628)</th><th>チルゼパチド 15 mg (N=628)</th><th>プラセボ (N=637)</th></tr> <tr> <td>10%以上体重減少 達成割合</td><td>75.0^{###} (401/535)</td><td>86.1^{***} (453/526)</td><td>90.2^{***} (481/533)</td><td>17.4 (81/466)</td></tr> <tr> <td>15%以上体重減少 達成割合</td><td>53.5^{###} (286/535)</td><td>74.3^{***} (391/526)</td><td>78.2^{***} (417/533)</td><td>7.3 (34/466)</td></tr> <tr> <td>20%以上体重減少 達成割合</td><td>34.0^{###} (182/535)</td><td>56.8^{***} (299/526)</td><td>64.0^{***} (341/533)</td><td>1.5 (7/466)</td></tr> <tr> <td>25%以上体重減少 達成割合</td><td>17.8^{###} (95/535)</td><td>36.9^{###} (194/526)</td><td>41.3^{###} (220/533)</td><td>0.4 (2/466)</td></tr> </table> 割合%(該当例数/評価例数)(観測値に基づく値) 主な副次評価項目: 10%、15%、20%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合(チルゼパチド10 mg及び15 mg)(用量別解析) その他の副次評価項目: 10%、15%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合(チルゼパチド5 mg)(用量別解析) 探索的評価項目: 25%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合(チルゼパチド5 mg、10 mg及び15 mg)(用量別解析) 承認時に評価された項目(「治験実施計画書・統計解析計画書で事前に規定されていない解析」): 20%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合(チルゼパチド5 mg)(用量別解析) *** p<0.001 vsプラセボ群(第1種の過誤の確率を制御した項目)(p値は、MMRMによる欠損値の代入したデータを用いたロジスティック回帰分析を用いて解析) ### p<0.001 vsプラセボ群(第1種の過誤の確率を制御していない項目)(p値は、MMRMによる欠損値の代入したデータを用いたロジスティック回帰分析を用いて解析) ・腹囲のベースラインからの平均変化量(用量別解析:チルゼパチド10 mg及び15 mg) 投与72週時の腹囲のベースラインからの平均変化量は、チルゼパチド10 mg群で-19.5 cm、15 mg群で-20.0 cm、プラセボ群で-3.5 cmであり、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群に対して優越性を示した(いずれもp<0.001、MMRM、第1種の過誤の確率を制御した項目)。 表 腹囲のベースラインから投与72週時までの変化量 [mITT解析対象集団、EAS(GCP違反例を除く)](GPHK試験) <table> <tr> <th></th><th>チルゼパチド 5 mg (N=624)</th><th>チルゼパチド 10 mg (N=628)</th><th>チルゼパチド 15 mg (N=628)</th><th>プラセボ (N=637)</th></tr> <tr> <td>ベースライン(cm)^{a)}</td><td>113.3 (616)</td><td>115.0 (621)</td><td>114.4 (623)</td><td>114.1 (628)</td></tr> <tr> <td>投与72週時までの変化量(cm)^{b)}</td><td>-14.6 (534)</td><td>-19.5 (525)</td><td>-20.0 (533)</td><td>-3.5 (466)</td></tr> <tr> <td>プラセボ群との群間差 [95%CI]^{c)}</td><td>-11.2^{###} (-12.3, -10.0)</td><td>-16.1^{***} (-17.2, -14.9)</td><td>-16.5^{***} (-17.7, -15.4)</td><td>-</td></tr> </table> 腹囲は肋骨下端と腸骨稜の上端の midpoint の高さで測定した。 主な副次評価項目:チルゼパチド10 mg及び15 mg(用量別解析) その他の副次評価項目:チルゼパチド5 mg(用量別解析) a) 最小二乗平均値(評価例数)、ANOVAによる推定値 b) 最小二乗平均値(評価例数)、MMRMによる推定値 c) 最小二乗平均の差、MMRMによる推定値 *** p<0.001 vsプラセボ群(第1種の過誤の確率を制御した項目) ### p<0.001 vsプラセボ群(第1種の過誤の確率を制御していない項目) ・SF-36v2 acute版身体機能領域スコアのベースラインからの平均変化量(用量併合解析:チルゼパチド10 mg及び15 mg) 投与72週時のSF-36v2 acute版身体機能領域スコアのベースラインからの平均変化量は、チルゼパチド10 mg及び15 mg併合群(1071例)で4.1、プラセボ群(477例)で1.8であり、チルゼパチド併合群でプラセボ群に対して優越性を示した(p<0.001、LOCFによる欠損値の代入を用いたANCOVA、第1種の過誤の確率を制御した項目)。						チルゼパチド 5 mg (N=624)	チルゼパチド 10 mg (N=628)	チルゼパチド 15 mg (N=628)	プラセボ (N=637)	10%以上体重減少 達成割合	75.0 ^{###} (401/535)	86.1 ^{***} (453/526)	90.2 ^{***} (481/533)	17.4 (81/466)	15%以上体重減少 達成割合	53.5 ^{###} (286/535)	74.3 ^{***} (391/526)	78.2 ^{***} (417/533)	7.3 (34/466)	20%以上体重減少 達成割合	34.0 ^{###} (182/535)	56.8 ^{***} (299/526)	64.0 ^{***} (341/533)	1.5 (7/466)	25%以上体重減少 達成割合	17.8 ^{###} (95/535)	36.9 ^{###} (194/526)	41.3 ^{###} (220/533)	0.4 (2/466)		チルゼパチド 5 mg (N=624)	チルゼパチド 10 mg (N=628)	チルゼパチド 15 mg (N=628)	プラセボ (N=637)	ベースライン(cm) ^{a)}	113.3 (616)	115.0 (621)	114.4 (623)	114.1 (628)	投与72週時までの変化量(cm) ^{b)}	-14.6 (534)	-19.5 (525)	-20.0 (533)	-3.5 (466)	プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{c)}	-11.2 ^{###} (-12.3, -10.0)	-16.1 ^{***} (-17.2, -14.9)	-16.5 ^{***} (-17.7, -15.4)	-
	チルゼパチド 5 mg (N=624)	チルゼパチド 10 mg (N=628)	チルゼパチド 15 mg (N=628)	プラセボ (N=637)																																													
10%以上体重減少 達成割合	75.0 ^{###} (401/535)	86.1 ^{***} (453/526)	90.2 ^{***} (481/533)	17.4 (81/466)																																													
15%以上体重減少 達成割合	53.5 ^{###} (286/535)	74.3 ^{***} (391/526)	78.2 ^{***} (417/533)	7.3 (34/466)																																													
20%以上体重減少 達成割合	34.0 ^{###} (182/535)	56.8 ^{***} (299/526)	64.0 ^{***} (341/533)	1.5 (7/466)																																													
25%以上体重減少 達成割合	17.8 ^{###} (95/535)	36.9 ^{###} (194/526)	41.3 ^{###} (220/533)	0.4 (2/466)																																													
	チルゼパチド 5 mg (N=624)	チルゼパチド 10 mg (N=628)	チルゼパチド 15 mg (N=628)	プラセボ (N=637)																																													
ベースライン(cm) ^{a)}	113.3 (616)	115.0 (621)	114.4 (623)	114.1 (628)																																													
投与72週時までの変化量(cm) ^{b)}	-14.6 (534)	-19.5 (525)	-20.0 (533)	-3.5 (466)																																													
プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{c)}	-11.2 ^{###} (-12.3, -10.0)	-16.1 ^{***} (-17.2, -14.9)	-16.5 ^{***} (-17.7, -15.4)	-																																													

・トリグリセリド、non-HDLコレステロール、HDLコレステロールのベースラインからの平均変化率(用量併合解析:チルゼパチド5 mg、10 mg及び15 mg) 投与72週時のベースラインからの平均変化率は、トリグリセリドのチルゼパチド5 mg、10 mg及び15 mg併合群(1555例)で-27.6%、プラセボ群(457例)で-6.4%、non-HDLコレステロールのチルゼパチド併合群(1551例)で-11.24%、プラセボ群(458例)で-1.84%、HDLコレステロールのチルゼパチド併合群(1552例)で7.92%、プラセボ群(458例)で0.27%であり、いずれのチルゼパチド併合群でもプラセボ群に対して優越性を示した(いずれも$p<0.001$、MMRM、第1種の過誤の確率を制御した項目)。 ・空腹時インスリンのベースラインからの平均変化量(用量併合解析:チルゼパチド5 mg、10 mg及び15 mg) 投与72週時の空腹時インスリンのベースラインからの平均変化量は、チルゼパチド5 mg、10 mg及び15 mg併合群(1502例)で-5.52 mIU/L、プラセボ群(428例)で-1.14 mIU/Lであり、チルゼパチド併合群でプラセボ群に対して優越性を示した($p<0.001$、MMRM、第1種の過誤の確率を制御した項目)。 ・収縮期血圧のベースラインからの平均変化量(用量併合解析:チルゼパチド5 mg、10 mg及び15 mg) 投与72週時の収縮期血圧のベースラインからの平均変化量は、チルゼパチド5 mg、10 mg及び15 mg併合群(1594例)で-8.0 mmHg、プラセボ群(466例)で-1.2 mmHgであり、チルゼパチド併合群でプラセボ群に対して優越性を示した($p<0.001$、MMRM、第1種の過誤の確率を制御した項目)。 <u>その他の副次評価項目</u> ・HbA1c、空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量(用量別解析:チルゼパチド5 mg、10 mg及び15 mg) 投与72週時のHbA1c、空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量は以下のとおりであった。 表 HbA1c、空腹時血糖値のベースラインから投与72週時までの変化量 [mITT解析対象集団、EAS(GCP違反例を除く)](GPHK試験) <table><tr><th></th><th>チルゼパチド 5 mg (N=624)</th><th>チルゼパチド 10 mg (N=628)</th><th>チルゼパチド 15 mg (N=628)</th><th>プラセボ (N=637)</th></tr><tr><td>HbA1c(%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>ベースライン^{a)}</td><td>5.56±0.36 (602)</td><td>5.55±0.37 (600)</td><td>5.55±0.41 (606)</td><td>5.57±0.38 (606)</td></tr><tr><td>投与72週時までの 変化量^{a)}</td><td>-0.41±0.30 (527)</td><td>-0.49±0.32 (516)</td><td>-0.51±0.36 (524)</td><td>-0.08±0.30 (459)</td></tr><tr><td>プラセボ群との 群間差[95%CI]^{b)}</td><td>-0.33^{###} [-0.36, -0.30]</td><td>-0.42^{###} [-0.45, -0.38]</td><td>-0.44^{###} [-0.48, -0.41]</td><td>-</td></tr><tr><td>空腹時血糖値(mg/dL)</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>ベースライン^{a)}</td><td>95.34±9.84 (603)</td><td>95.58±10.77 (599)</td><td>95.18±10.27 (606)</td><td>95.77±9.57 (606)</td></tr><tr><td>投与72週時までの 変化量^{a)}</td><td>-7.70±13.47 (524)</td><td>-9.98±12.02 (517)</td><td>-10.40±12.63 (521)</td><td>0.66±13.50 (457)</td></tr><tr><td>プラセボ群との 群間差[95%CI]^{b)}</td><td>-8.59^{###} [-9.98, -7.19]</td><td>-10.61^{###} [-12.01, -9.22]</td><td>-11.43^{###} [-12.82, -10.03]</td><td>-</td></tr></table> a) 平均値±標準偏差(評価例数) b) 最小二乗平均の差、MMRMによる推定値 ### $p<0.001$ vsプラセボ群(第1種の過誤の確率を制御していない項目) ・BMIのベースラインからの平均変化量(用量別解析:チルゼパチド5 mg、10 mg及び15 mg) 投与72週時のBMIのベースラインからの平均変化量は、チルゼパチド5 mg群(535例)で-6.0 kg/m²、10 mg群(526例)で-8.1 kg/m²、15 mg群(533例)で-8.6 kg/m²、プラセボ群(466例)で-0.9 kg/m²であり、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群と比較して有意に低下した(いずれも$p<0.001$、MMRM、第1種の過誤の確率を制御していない項目)。						チルゼパチド 5 mg (N=624)	チルゼパチド 10 mg (N=628)	チルゼパチド 15 mg (N=628)	プラセボ (N=637)	HbA1c(%)					ベースライン ^{a)}	5.56±0.36 (602)	5.55±0.37 (600)	5.55±0.41 (606)	5.57±0.38 (606)	投与72週時までの 変化量 ^{a)}	-0.41±0.30 (527)	-0.49±0.32 (516)	-0.51±0.36 (524)	-0.08±0.30 (459)	プラセボ群との 群間差[95%CI] ^{b)}	-0.33 ^{###} [-0.36, -0.30]	-0.42 ^{###} [-0.45, -0.38]	-0.44 ^{###} [-0.48, -0.41]	-	空腹時血糖値(mg/dL)					ベースライン ^{a)}	95.34±9.84 (603)	95.58±10.77 (599)	95.18±10.27 (606)	95.77±9.57 (606)	投与72週時までの 変化量 ^{a)}	-7.70±13.47 (524)	-9.98±12.02 (517)	-10.40±12.63 (521)	0.66±13.50 (457)	プラセボ群との 群間差[95%CI] ^{b)}	-8.59 ^{###} [-9.98, -7.19]	-10.61 ^{###} [-12.01, -9.22]	-11.43 ^{###} [-12.82, -10.03]	-
	チルゼパチド 5 mg (N=624)	チルゼパチド 10 mg (N=628)	チルゼパチド 15 mg (N=628)	プラセボ (N=637)																																													
HbA1c(%)																																																	
ベースライン ^{a)}	5.56±0.36 (602)	5.55±0.37 (600)	5.55±0.41 (606)	5.57±0.38 (606)																																													
投与72週時までの 変化量 ^{a)}	-0.41±0.30 (527)	-0.49±0.32 (516)	-0.51±0.36 (524)	-0.08±0.30 (459)																																													
プラセボ群との 群間差[95%CI] ^{b)}	-0.33 ^{###} [-0.36, -0.30]	-0.42 ^{###} [-0.45, -0.38]	-0.44 ^{###} [-0.48, -0.41]	-																																													
空腹時血糖値(mg/dL)																																																	
ベースライン ^{a)}	95.34±9.84 (603)	95.58±10.77 (599)	95.18±10.27 (606)	95.77±9.57 (606)																																													
投与72週時までの 変化量 ^{a)}	-7.70±13.47 (524)	-9.98±12.02 (517)	-10.40±12.63 (521)	0.66±13.50 (457)																																													
プラセボ群との 群間差[95%CI] ^{b)}	-8.59 ^{###} [-9.98, -7.19]	-10.61 ^{###} [-12.01, -9.22]	-11.43 ^{###} [-12.82, -10.03]	-																																													

・脂質関連パラメータのベースラインからの平均変化率(用量別解析:チルゼパチド5 mg、10 mg及び15 mg)
 投与72週時の脂質関連パラメータのベースラインからの平均変化率は以下のとおりであった。



HDL-C: 高比重リポ蛋白コレステロール、LDL-C: 低比重リポ蛋白コレステロール

データは平均値±標準偏差を示す。

p<0.01、### p<0.001 vsプラセボ群(第1種の過誤の確率を制御していない項目)[p値は、MMRM解析に基づく調整した平均値(LSM)の群間差に基づく]

図 脂質関連パラメータのベースラインから投与72週時までの変化率
 [mITT解析対象集団、EAS(GCP違反例を除く)](GPHK試験)

承認時に評価された項目（「治験実施計画書・統計解析計画書で事前に規定されていない解析」）

・空腹時インスリンのベースラインからの平均変化量（用量別解析：チルゼパチド5 mg、10 mg及び15 mg）

・収縮期血圧、拡張期血圧のベースラインからの平均変化量（用量別解析：チルゼパチド5 mg、10 mg及び15 mg）

投与72週時の空腹時インスリン、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は以下のとおりであった。

表 空腹時インスリン、収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインから投与72週時までの変化量
[mITT解析対象集団、EAS(GCP違反例を除く)] (GPHK試験)

血糖関連 パラメータ	チルゼパチド 5 mg (N=624)	チルゼパチド 10 mg (N=628)	チルゼパチド 15 mg (N=628)	プラセボ (N=637)
空腹時インスリン (mIU/L)				
ベースライン ^{a)}	11.47±0.28 (590)	11.64±0.28 (585)	12.05±0.29 (590)	11.99±0.29 (584)
投与72週時までの 変化量 ^{b)}	-4.93±0.18 (509)	-5.75±0.16 (497)	-5.85±0.16 (496)	-1.14±0.31 (428)
プラセボ群との 群間差[95%CI] ^{c)}	-3.80 [-4.50, -3.09]	-4.61 [-5.29, -3.93]	-4.71 [-5.39, -4.03]	-
血圧関連 パラメータ	チルゼパチド 5 mg (N=624)	チルゼパチド 10 mg (N=628)	チルゼパチド 15 mg (N=628)	プラセボ (N=637)
収縮期血圧 (mmHg)				
ベースライン ^{d)}	123.6±12.52 (618)	123.8±12.86 (621)	122.9±12.91 (623)	122.7±12.60 (628)
投与72週時までの 変化量 ^{d)}	-7.5±12.85 (535)	-9.1±12.98 (526)	-8.0±13.03 (533)	-1.1±11.70 (466)
プラセボ群との 群間差[95%CI] ^{c)}	-6.2 ^{###} [-7.5, -4.9]	-7.7 ^{###} [-9.0, -6.3]	-6.8 ^{###} [-8.1, -5.5]	-
拡張期血圧 (mmHg)				
ベースライン ^{d)}	79.2±8.17 (618)	79.9±8.32 (621)	79.3±8.21 (623)	79.5±7.91 (628)
投与72週時までの 変化量 ^{d)}	-5.2±8.76 (535)	-6.0±8.82 (526)	-4.7±9.23 (533)	-1.2±8.23 (466)
プラセボ群との 群間差[95%CI] ^{c)}	-4.3 ^{###} [-5.3, -3.4]	-4.8 ^{###} [-5.7, -3.8]	-3.7 ^{###} [-4.7, -2.8]	-

a) 最小二乗平均±標準誤差（評価例数）、ANOVAによる推定値

b) 最小二乗平均±標準誤差（評価例数）、MMRMによる推定値

c) 最小二乗平均の差、MMRMによる推定値

d) 平均値±標準偏差（評価例数）

p<0.001 vs プラセボ群（第1種の過誤の確率を制御していない項目）

<安全性>

・有害事象の発現割合

有害事象を発現した治験参加者の割合は、チルゼパチド5 mg群505/624例(80.9%)、10 mg群514/628例(81.8%)、15 mg群495/628例(78.8%)、プラセボ群458/637例(71.9%)であった。

表 有害事象の概要[安全性解析対象集団(GCP違反例を除く)](GPHK試験)

カテゴリー ^{a)}	チルゼパチド 5 mg (N=624)	チルゼパチド 10 mg (N=628)	チルゼパチド 15 mg (N=628)	プラセボ (N=637)
治療関連有害事象	505(80.9)	514(81.8)	495(78.8)	458(71.9)
副作用 ^{b)}	347(55.6)	391(62.3)	384(61.1)	194(30.5)
重篤な有害事象	39(6.3)	42(6.7)	32(5.1)	44(6.9)
死亡	4(0.6)	1(0.2)	1(0.2)	4(0.6)
試験中止に至った有害事象	14(2.2)	16(2.5)	21(3.3)	16(2.5)
治験薬投与中止に至った有害事象	28(4.5)	44(7.0)	40(6.4)	20(3.1)

a) 複数のカテゴリーに数えられる場合あり

発現例数(発現割合%)

b) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

・主な有害事象

発現割合が5%以上の有害事象の大部分(13事象中7事象)は胃腸障害関連であった。最も多く認められた胃腸障害関連の有害事象は悪心、下痢及び便秘であった。これらの有害事象は一過性の症状であり、重症度は多くが軽度から中等度、発現時期は主に用量漸増期間であった。悪心及び下痢に次いで3番目に多く認められた有害事象はCOVID-19であり、胃腸障害以外で最も多く認められた有害事象であった。

主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象(発現割合が10%以上)は、チルゼパチド5 mg群では悪心131例(21.0%)、下痢96例(15.4%)及び便秘84例(13.5%)、10 mg群では悪心193例(30.7%)、下痢112例(17.8%)、便秘88例(14.0%)、食欲減退69例(11.0%)及び嘔吐63例(10.0%)、15 mg群では悪心179例(28.5%)、下痢120例(19.1%)、嘔吐67例(10.7%)及び便秘63例(10.0%)であった。なお、チルゼパチド群で認められた主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象について、プラセボ群では悪心51例(8.0%)、下痢36例(5.7%)、便秘26例(4.1%)、食欲減退19例(3.0%)及び嘔吐5例(0.8%)であった。

表 いずれかの投与群で発現割合が5%以上の有害事象

[安全性解析対象集団(GCP違反例を除く)](GPHK試験)

	チルゼパチド 5 mg (N=624)	チルゼパチド 10 mg (N=628)	チルゼパチド 15 mg (N=628)	プラセボ (N=637)
悪心	154(24.7)	210(33.4)	195(31.1)	61(9.6)
下痢	118(18.9)	134(21.3)	144(22.9)	46(7.2)
COVID-19	94(15.1)	98(15.6)	82(13.1)	90(14.1)
便秘	104(16.7)	109(17.4)	74(11.8)	37(5.8)
消化不良	56(9.0)	61(9.7)	70(11.1)	26(4.1)
嘔吐	52(8.3)	68(10.8)	77(12.3)	11(1.7)
食欲減退	59(9.5)	73(11.6)	54(8.6)	21(3.3)
頭痛	41(6.6)	43(6.8)	41(6.5)	42(6.6)
腹痛	31(5.0)	33(5.3)	31(4.9)	21(3.3)
脱毛症	32(5.1)	31(4.9)	36(5.7)	6(0.9)
浮動性めまい	26(4.2)	35(5.6)	26(4.1)	15(2.4)
おくび	24(3.8)	33(5.3)	35(5.6)	4(0.6)
注射部位反応	18(2.9)	36(5.7)	29(4.6)	2(0.3)

MedDRA/J ver24.1

発現例数(発現割合%)

・死亡及び重篤な有害事象

重篤な有害事象は157例で報告され、内訳は、チルゼパチド5 mg群39/624例(6.3%)、10 mg群42/628例(6.7%)、15 mg群32/628例(5.1%)、プラセボ群44/637例(6.9%)であった。重篤な有害事象を発生した157例のうち、34例(1.4%)はCOVID-19関連の事象であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、全チルゼパチド群で肝不全1件(転帰:死亡)、神経性過食症1件(転帰:未回復)、胆石症3件、嘔吐、自殺企図及び大腸炎 各2件、麻痺性イレウス、急性膵炎、潰瘍性大腸炎、慢性胆嚢炎、胆嚢炎、慢性胃炎、膵炎及び急性胆嚢炎 各1件(転帰:回復)、プラセボ群で腎癌1件(転帰:回復/後遺症あり)、閉塞性膵炎及び胆石症 各1件(転帰:回復)であった。

全体で10例の死亡が報告され、内訳は、チルゼパチド5 mg群4/624例[0.6%、肝不全、COVID-19肺炎、急性呼吸窮迫症候群(肺炎/COVID-19)、高度の多発性外傷]、10 mg群1/628例(0.2%、殺人)、15 mg群1/628例(0.2%、COVID-19陽性)、プラセボ群4/637例(0.6%、肺塞栓症、急性心不全、サブイレウス、虚血性脳卒中)であった。死亡に至ったこれらの事象は、チルゼパチド5 mg群の肝不全の1例を除き、治験担当医師によって治験薬との因果関係なしと判断された。

表 いずれかの投与群で2例以上に認められた重篤な有害事象
[安全性解析対象集団(GCP違反例を除く)](GPHK試験)

	チルゼパチド 5 mg (N=624)	チルゼパチド 10 mg (N=628)	チルゼパチド 15 mg (N=628)	プラセボ (N=637)
胆石症	3(0.5)	4(0.6)	3(0.5)	3(0.5)
慢性胆嚢炎	0	1(0.2)	1(0.2)	3(0.5)
急性胆嚢炎	1(0.2)	2(0.3)	1(0.2)	0
胆嚢炎	1(0.2)	2(0.3)	0	0
COVID-19肺炎	6(1.0)	3(0.5)	3(0.5)	4(0.6)
COVID-19	1(0.2)	6(1.0)	1(0.2)	6(0.9)
虫垂炎	4(0.6)	0	2(0.3)	3(0.5)
肺炎	3(0.5)	0	0	0
変形性関節症	0	1(0.2)	0	2(0.3)
急性腎障害	2(0.3)	1(0.2)	0	1(0.2)
肺塞栓症	0	1(0.2)	0	3(0.5)
高血圧	0	0	0	2(0.3)

MedDRA/J ver24.1

発現例数(発現割合%)

・治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、チルゼパチド5 mg群28/624例(4.5%)、10 mg群44/628例(7.0%)、15 mg群40/628例(6.4%)、プラセボ群20/637例(3.1%)であった。最も多く治験薬投与中止に至った有害事象が認められたSOCは「胃腸障害」であった。

表 いずれかの投与群で2例以上に認められた治験薬投与中止に至った有害事象
[安全性解析対象集団(GCP違反例を除く)](GPHK試験)

	チルゼパチド 5 mg (N=624)	チルゼパチド 10 mg (N=628)	チルゼパチド 15 mg (N=628)	プラセボ (N=637)
悪心	5(0.8)	6(1.0)	12(1.9)	2(0.3)
下痢	2(0.3)	5(0.8)	3(0.5)	0
腹痛	0	2(0.3)	3(0.5)	0
胃食道逆流性疾患	1(0.2)	1(0.2)	2(0.3)	0
嘔吐	0	4(0.6)	0	0
便秘	1(0.2)	2(0.3)	0	0
胃腸障害	0	2(0.3)	1(0.2)	0
腹部膨満	0	2(0.3)	0	0
鼓腸	0	0	2(0.3)	0
COVID-19肺炎	2(0.3)	0	0	1(0.2)
血中カルシウム増加	0	2(0.3)	0	0
肺塞栓症	0	0	0	2(0.3)
発疹	0	2(0.3)	0	0

MedDRA/J ver24.1

発現例数(発現割合%)

	・低血糖 全体で30例(1.2%)の治験参加者が、ベースラインから安全性の後観察期間までに重症低血糖又は血糖値54 mg/dL未満の低血糖を発現した。低血糖の発現割合は、チルゼパチド5 mg群9/624例(1.4%)、10 mg群10/628例(1.6%)、15 mg群10/628例(1.6%)、プラセボ群1/637例(0.2%)であった。低血糖の有害事象のほとんどは無症候性であった。症候性の低血糖はチルゼパチド5 mg群1例、10 mg群3例、15 mg群1例であった。プラセボ群では症候性の低血糖は認められなかった。チルゼパチド5 mg群の1例は、重症低血糖を発現した。治験参加者は急性肝不全を含む多臓器不全を発現し、転帰は死亡であった。 ・胃腸関連有害事象 胃腸関連有害事象は、チルゼパチド5 mg群346/624例(55.4%)、10 mg群382/628例(60.8%)、15 mg群371/628例(59.1%)、プラセボ群193/637例(30.3%)に認められた。いずれかのチルゼパチド群で発現割合が5%超の胃腸関連有害事象は、悪心、下痢、便秘、消化不良、嘔吐、腹痛、おくびであった。高度又は重篤な胃腸関連有害事象は59例(2.3%)に認められた[チルゼパチド5 mg群11例(1.8%)、10 mg群20例(3.2%)、15 mg群21例(3.3%)、プラセボ群7例(1.1%)]。治験薬投与中止に至った有害事象132例のうち66例は胃腸関連有害事象であった[チルゼパチド5 mg群11例(1.8%)、10 mg群26例(4.1%)、15 mg群26例(4.1%)、プラセボ群3例(0.5%)]。胃腸障害に代表される悪心、嘔吐、下痢の初回発現時期は大部分が用量漸増期であった。チルゼパチド群はプラセボ群と比較して早期の発現が認められた。 ・膵外分泌 CECの判定により、4例4件の有害事象が膵炎と確定された(各投与群各1例)。報告された事象は、閉塞性膵炎、急性膵炎、上腹部痛及び膵炎であった。いずれも急性であり、重症度は軽度又は中等度であった。 投与72週時及び安全性の後観察期間における、血清p-アミラーゼ値のベースラインからの平均変化量は、チルゼパチド5 mg群4.4 IU/L、10 mg群5.0 IU/L、15 mg群4.6 IU/L、プラセボ群0.6 IU/Lであった。血清リパーゼ値のベースラインからの平均変化量はチルゼパチド5 mg群8.4 IU/L、10 mg群10.2 IU/L、15 mg群10.0 IU/L、プラセボ群1.6 IU/Lであった。 ベースライン後の血清p-アミラーゼ値及び血清リパーゼ値はチルゼパチド群で増加したが、平均値はすべての投与群で基準値内であった。 ・心血管系 CECの判定により、12例16件がMACEと確定された[チルゼパチド5 mg群4例(0.6%)、10 mg群3例(0.5%)、15 mg群0例、プラセボ群5例(0.8%)]。 不整脈及び心伝導障害関連の有害事象が全体で86例(3.4%)に認められた[チルゼパチド5 mg群23例(3.7%)、10 mg群19例(3.0%)、15 mg群21例(3.3%)、プラセボ群23例(3.6%)]。 全体で4例(0.2%)に1件以上の高度又は重篤な不整脈及び心伝導障害の有害事象(心房細動2例、意識消失1例、失神1例)が認められた。このうちプラセボ群の1例は重篤であった。 ・バイタルサイン及び心電図 投与72週時の脈拍数のベースラインからの変化量は、チルゼパチド5 mg群(621例)で0.6 bpm、10 mg群(623例)で2.6 bpm、15 mg群(625例)で2.5 bpm、プラセボ群(634例)で-0.3 bpmであった。(収縮期血圧、拡張期血圧は<有効性>の項参照) ・過敏症反応 即時型過敏症反応(治験薬投与後24時間以内に発現)を発現した治験参加者は49例(1.9%)であった。チルゼパチド10 mg群の1例(0.04%)に高度の即時型過敏症反応が認められた(発現当日に回復、本試験の治験薬投与を完了)。重篤な即時型過敏症反応は認められなかった。 非即時型過敏症反応(治験薬投与後24時間以降に発現)を発現した治験参加者は85例(3.4%)であった。チルゼパチド10 mg群及び15 mg群の各1例(計2例、0.08%)で高度の非即時型過敏症反応が認められた。重篤な非即時型過敏症反応は認められなかった。 ・抗チルゼパチド抗体 ベースライン時には、プラセボ群を含む評価可能例2467例のうち176例(7.13%)が抗チルゼパチド抗体陽性であった。治験薬投与期間中には、チルゼパチド群の評価可能例1842例のうち1216例(66.0%)が抗チルゼパチド抗体陽性であった。
--	--

<DXA補遺>

無作為化された2517例のうち、255例がDXA補遺に登録された。

補遺における評価項目

・全身体脂肪量のベースラインからの平均変化率(用量併合解析: チルゼパチド5 mg、10 mg及び15 mg)

投与72週時における全身体脂肪量のベースラインからの平均変化率は、チルゼパチド5 mg、10 mg及び15 mg併合群で-33.9%、プラセボ群で-8.2%であり、チルゼパチド併合群はプラセボ群と比較して有意に大きかった($p<0.001$ 、LOCFによる欠損値の代入を用いたANCOVA、第1種の過誤の確率を制御していない項目)。

表 全身体脂肪量のベースラインから投与72週時までの変化率
[mITT解析対象集団、EAS(GCP違反例は含まれない)、DXA補遺](GPHK試験)

	チルゼパチド 5 mg/10 mg/15 mg併合 (N=124)	プラセボ (N=36)
ベースライン(kg) ^{a)}	46.6	49.4
投与72週時までの変化率(%) ^{a)}	-33.9	-8.2
プラセボ群との群間差[95%CI] ^{a)}	-25.7 ^{###} [-31.4, -20.0]	-

a) 最小二乗平均値、ANCOVAによる推定値、欠損値をLOCFで補完、群間差は最小二乗平均の差。

$p<0.001$ vsプラセボ群(第1種の過誤の確率を制御していない項目)

・全身除脂肪体重のベースラインからの平均変化率(用量併合解析: チルゼパチド5 mg、10 mg及び15 mg)

投与72週時における全身除脂肪体重のベースラインからの平均変化率は、チルゼパチド5 mg、10 mg及び15 mg併合群で-10.9%、プラセボ群で-2.6%であり、チルゼパチド併合群はプラセボ群と比較して有意に大きく、群間差の推定値は-8.3%であった($p<0.001$ 、LOCFによる欠損値の代入を用いたANCOVA、第1種の過誤の確率を制御していない項目)。

<ABPM補遺> 無作為化された2517例のうち、586例がABPM補遺に登録された。 補遺における評価項目 ・24時間平均収縮期血圧、24時間平均拡張期血圧、24時間平均脈拍数のベースラインからの平均変化量(用量別解析:チルゼパチド5 mg、10 mg及び15 mg) 投与36週時の24時間平均収縮期血圧、24時間平均拡張期血圧及び24時間平均脈拍数のベースラインからの平均変化量は以下のとおりであった。 表 24時間血圧及び脈拍数のベースラインから投与36週時までの変化量 [安全性解析対象集団(GCP違反例を除く)、ABPM補遺](GPHK試験) <table> <tr> <th></th><th>チルゼパチド 5 mg (N=111)</th><th>チルゼパチド 10 mg (N=119)</th><th>チルゼパチド 15 mg (N=122)</th><th>プラセボ (N=128)</th></tr> <tr> <td colspan="5">24時間平均収縮期血圧(mmHg)</td></tr> <tr> <td>ベースライン^{a)}</td><td>125.7</td><td>124.5</td><td>124.4</td><td>123.6</td></tr> <tr> <td>投与36週時までの 変化量^{a)}</td><td>-5.8</td><td>-9.0</td><td>-6.1</td><td>1.8</td></tr> <tr> <td>プラセボ群との群間差 [95%CI]^{b)}</td><td>-7.7^{###} [-10.4, -5.0]</td><td>-10.8^{###} [-13.5, -8.2]</td><td>-8.0^{###} [-10.6, -5.3]</td><td>-</td></tr> <tr> <td colspan="5">24時間平均拡張期血圧(mmHg)</td></tr> <tr> <td>ベースライン^{a)}</td><td>72.7</td><td>71.5</td><td>72.4</td><td>71.2</td></tr> <tr> <td>投与36週時までの 変化量^{a)}</td><td>-1.6</td><td>-2.5</td><td>0.1</td><td>0.5</td></tr> <tr> <td>プラセボ群との群間差 [95%CI]^{b)}</td><td>-2.1[#] [-3.8, -0.5]</td><td>-3.0^{###} [-4.6, -1.4]</td><td>-0.4 [-2.0, 1.2]</td><td>-</td></tr> <tr> <td colspan="5">24時間平均脈拍数(bpm)</td></tr> <tr> <td>ベースライン^{a)}</td><td>77.9</td><td>77.4</td><td>78.0</td><td>76.8</td></tr> <tr> <td>投与36週時までの 変化量^{a)}</td><td>0.2</td><td>0.5</td><td>3.5</td><td>-1.8</td></tr> <tr> <td>プラセボ群との群間差 [95%CI]^{b)}</td><td>2.1[#] [0.2, 3.9]</td><td>2.3[#] [0.5, 4.1]</td><td>5.4^{###} [3.6, 7.2]</td><td>-</td></tr> </table> a) 最小二乗平均値 b) 最小二乗平均の差 # p<0.05, ### p<0.001 vs プラセボ群(第1種の過誤の確率を制御していない項目)						チルゼパチド 5 mg (N=111)	チルゼパチド 10 mg (N=119)	チルゼパチド 15 mg (N=122)	プラセボ (N=128)	24時間平均収縮期血圧(mmHg)					ベースライン ^{a)}	125.7	124.5	124.4	123.6	投与36週時までの 変化量 ^{a)}	-5.8	-9.0	-6.1	1.8	プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{b)}	-7.7 ^{###} [-10.4, -5.0]	-10.8 ^{###} [-13.5, -8.2]	-8.0 ^{###} [-10.6, -5.3]	-	24時間平均拡張期血圧(mmHg)					ベースライン ^{a)}	72.7	71.5	72.4	71.2	投与36週時までの 変化量 ^{a)}	-1.6	-2.5	0.1	0.5	プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{b)}	-2.1 [#] [-3.8, -0.5]	-3.0 ^{###} [-4.6, -1.4]	-0.4 [-2.0, 1.2]	-	24時間平均脈拍数(bpm)					ベースライン ^{a)}	77.9	77.4	78.0	76.8	投与36週時までの 変化量 ^{a)}	0.2	0.5	3.5	-1.8	プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{b)}	2.1 [#] [0.2, 3.9]	2.3 [#] [0.5, 4.1]	5.4 ^{###} [3.6, 7.2]	-
	チルゼパチド 5 mg (N=111)	チルゼパチド 10 mg (N=119)	チルゼパチド 15 mg (N=122)	プラセボ (N=128)																																																																	
24時間平均収縮期血圧(mmHg)																																																																					
ベースライン ^{a)}	125.7	124.5	124.4	123.6																																																																	
投与36週時までの 変化量 ^{a)}	-5.8	-9.0	-6.1	1.8																																																																	
プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{b)}	-7.7 ^{###} [-10.4, -5.0]	-10.8 ^{###} [-13.5, -8.2]	-8.0 ^{###} [-10.6, -5.3]	-																																																																	
24時間平均拡張期血圧(mmHg)																																																																					
ベースライン ^{a)}	72.7	71.5	72.4	71.2																																																																	
投与36週時までの 変化量 ^{a)}	-1.6	-2.5	0.1	0.5																																																																	
プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{b)}	-2.1 [#] [-3.8, -0.5]	-3.0 ^{###} [-4.6, -1.4]	-0.4 [-2.0, 1.2]	-																																																																	
24時間平均脈拍数(bpm)																																																																					
ベースライン ^{a)}	77.9	77.4	78.0	76.8																																																																	
投与36週時までの 変化量 ^{a)}	0.2	0.5	3.5	-1.8																																																																	
プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{b)}	2.1 [#] [0.2, 3.9]	2.3 [#] [0.5, 4.1]	5.4 ^{###} [3.6, 7.2]	-																																																																	

注) 本剤の承認された効能・効果は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」の項参照。

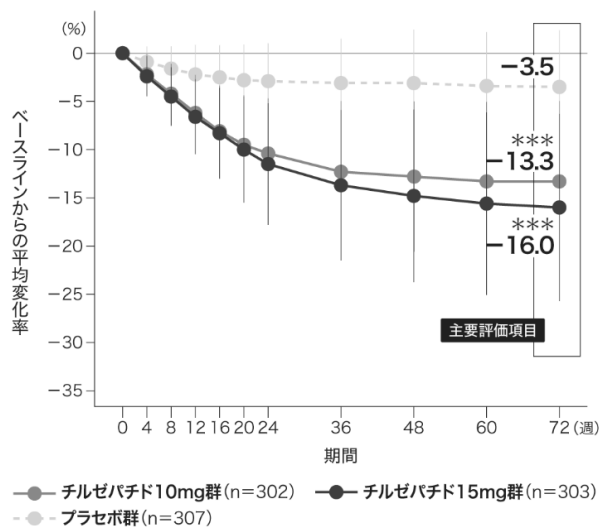
③国際共同第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験: GPHL(SURMOUNT-2)試験⁸⁾

目的:チルゼパチド10 mg 及び 15 mg の週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。

試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験
対象	2型糖尿病を有するBMIが27.0 kg/m ² 以上の治験参加者 912例(日本人41例)
主な選択基準	・18歳以上 ・自己報告で、体重を減少させるための食事の取り組みに1回以上失敗している ・2型糖尿病と診断されており、スクリーニング前3ヵ月間一定した治療(食事療法/運動療法のみ又はDPP-4阻害薬又はGLP-1受容体作動薬を除く経口血糖降下薬で治療していてもよい)を受けており、スクリーニング時にHbA1cが7%以上10%以下 ・BMIが27 kg/m²以上
主な除外基準	・1型糖尿病を有する ・無作為割付前3ヵ月以内に、体重の増加又は減少の要因となる薬剤投与もしくは治療を受けている ・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る ・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る ・慢性膵炎又は急性膵炎の既往歴を有する ・甲状腺腫瘍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 ・過去2年以内に重大な活動性又は不安定なMDD、もしくはその他重度の精神疾患の既往歴を有する ・自殺企図の既往を有する

試験方法	試験は、3週間のスクリーニング、72週間の投与期間、4週間の安全性の後観察期間の3つの期間で構成された。治験参加者を、チルゼパチド10 mg群、15 mg群又はプラセボ群に1:1:1の比で無作為に割り付けた。体重管理のための低カロリー食及び運動量の増加を併せて実施した。  ＜投与方法・投与期間＞ チルゼパチド10 mg、15 mg又はプラセボを週1回皮下投与した。チルゼパチド群はいずれの投与群でも最初の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、又は介護者が治験参加者の上腕部に皮下投与とした。
評価項目	＜有効性＞ <u>主要評価項目 (co-primary endpoints) (第1種の過誤の確率を制御):</u> 投与72週時、用量別解析 ・体重のベースラインからの平均変化率 ・ベースラインから5%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合 <u>主な副次評価項目 (第1種の過誤の確率を制御):</u> 投与72週時、用量別解析 ・ベースラインから10%、15%、20%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合 ・腹囲のベースラインからの平均変化量 ・HbA1cが7%未満、6.5%以下、5.7%未満を達成した治験参加者の割合 ・HbA1cのベースラインからの平均変化量 ・空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量 投与72週時、用量併合解析 ・収縮期血圧のベースラインからの平均変化量 ・トリグリセリド、HDLコレステロール、non-HDLコレステロールのベースラインからの平均変化率 <u>その他の副次評価項目 (第1種の過誤の確率の制御対象外):</u> 投与72週時、用量別解析 ・BMIのベースラインからの平均変化量 等 ＜安全性＞ 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、低血糖 等
解析計画	＜有効性＞ mITT解析対象集団（無作為化割り付けされ、治験薬の投与を1回以上受けたすべての治験参加者から、GCP違反と判断された治験参加者を除いた912例）を用いた。特に記載のない限り両側有意水準0.05として行い、CIは両側95%で算出した。 主要評価項目及び主な副次評価項目は、有効性Estimand*に基づく解析を実施した。有効性解析は、血糖値に関する評価項目については血糖降下薬のレスキュー治療開始後又は治験薬投与中止（最終投与日＋7日）後のデータを除き、投与期間中にmITT解析対象集団から得られたデータを、他の評価項目については治験薬投与中止（最終投与日＋7日）後のデータを除き、投与期間中にmITT解析対象集団から得られたデータ(EAS)を用いた。 経時的な連続変数の解析ではMMRMを用い、投与群、来院時点、投与群と来院時点の交互作用、層別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。主要評価時点で目標値を達成した治験参加者の割合の解析では、ロジスティック回帰分析を用い、欠測値は、該当する評価項

	目のMMRM解析から推定された値で補完した。目標値を達成した治験参加者の割合の解析で該当する場合は、補完した数値をさらに二値化した。すべての主要評価項目及び主な副次評価項目に対して、グラフィカル・アプローチを用いて全体で第1種の過誤が0.05になるよう制御した。体重、腹囲、収縮期血圧、拡張期血圧は投与0、4、8、12、16、20、24、36、48、60、72週時に、HbA1cは投与0、12、24、36、48、60、72週時に、空腹時血糖値は投与0、12、24、36、48、60、72週時に、脂質は投与0、24、72週時に測定することが事前に規定されていた。 * 有効性Estimandは、予定された72週間の全投与期間を通して無作為化割り付けされた投与を継続した治験参加者での低カロリー食及び運動量の増加に加えチルゼパチドを投与したときの、投与72週時点のプラセボに対する平均処置効果(血糖値に関する評価項目及び血糖値以外の評価項目)とした。また、血糖値に関する評価項目については、血糖降下薬のレスキュー治療が使用されなかった治験参加者での平均処置効果を加えた。 <安全性> 安全性評価は治験薬の投薬遵守状況又は血糖降下薬のレスキュー治療開始にかかわらず、投与期間中及び安全性に関する後観察期間中にmITT解析対象集団から得られたデータに基づき実施した。治験薬の初回投与から安全性の後観察期間完了までに発現した有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び死亡の記述統計量を示した。有害事象はMedDRA version 25.1を用いて読み替えた。低血糖の発現割合の評価は、1時間以内に連続して発現した低血糖をすべて1件の事象とみなし、最も重症度が高かった事象を解析に用いた。重症低血糖の基準に合致した低血糖事象は重篤な有害事象として集計した。																				
結 果	<解析対象> 有効性の評価はmITT解析対象集団、安全性の評価は安全性解析対象集団を対象として実施し、治験薬の投与を1回以上受けた912例[チルゼパチド10 mg群:302例(日本人14例)、チルゼパチド15 mg群:303例(日本人14例)、プラセボ群:307例(日本人13例)]が含まれた。 <有効性> <u>主要評価項目</u> ・体重のベースラインからの平均変化率(用量別解析) 投与72週時における体重のベースラインからの平均変化率は、チルゼパチド10 mg群で-13.3%、15 mg群で-16.0%、プラセボ群で-3.5%であり、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群に対して優越性を示した(いずれも$p<0.001$、MMRM、第1種の過誤の確率を制御した項目)。 表 体重のベースラインから投与72週時までの変化率 [mITT解析対象集団、EAS(GCP違反例を除く)](GPHL試験) <table><tr><th></th><th>チルゼパチド10 mg (N=302)</th><th>チルゼパチド15 mg (N=303)</th><th>プラセボ (N=307)</th></tr><tr><td>ベースラインの体重(kg)^{a)}</td><td>101.7±20.84 (299)</td><td>99.8±20.10 (301)</td><td>102.1±22.27 (303)</td></tr><tr><td>投与72週時の体重(kg)^{a)}</td><td>88.5±20.36 (274)</td><td>84.1±19.51 (259)</td><td>97.3±22.49 (256)</td></tr><tr><td>投与72週時までの体重変化率(%)^{a)}</td><td>-13.3±8.38 (274)</td><td>-16.0±9.70 (259)</td><td>-3.5±5.87 (256)</td></tr><tr><td>プラセボ群との群間差 [95%CI]^{b)}</td><td>-10.3*** [-11.7, -8.9]</td><td>-12.4*** [-13.8, -11.1]</td><td>-</td></tr></table> a) 平均値±標準偏差(評価例数) b) 最小二乗平均の差、MMRMによる推定値 *** $p<0.001$ vsプラセボ群(第1種の過誤の確率を制御した項目)		チルゼパチド10 mg (N=302)	チルゼパチド15 mg (N=303)	プラセボ (N=307)	ベースラインの体重(kg) ^{a)}	101.7±20.84 (299)	99.8±20.10 (301)	102.1±22.27 (303)	投与72週時の体重(kg) ^{a)}	88.5±20.36 (274)	84.1±19.51 (259)	97.3±22.49 (256)	投与72週時までの体重変化率(%) ^{a)}	-13.3±8.38 (274)	-16.0±9.70 (259)	-3.5±5.87 (256)	プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{b)}	-10.3*** [-11.7, -8.9]	-12.4*** [-13.8, -11.1]	-
	チルゼパチド10 mg (N=302)	チルゼパチド15 mg (N=303)	プラセボ (N=307)																		
ベースラインの体重(kg) ^{a)}	101.7±20.84 (299)	99.8±20.10 (301)	102.1±22.27 (303)																		
投与72週時の体重(kg) ^{a)}	88.5±20.36 (274)	84.1±19.51 (259)	97.3±22.49 (256)																		
投与72週時までの体重変化率(%) ^{a)}	-13.3±8.38 (274)	-16.0±9.70 (259)	-3.5±5.87 (256)																		
プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{b)}	-10.3*** [-11.7, -8.9]	-12.4*** [-13.8, -11.1]	-																		



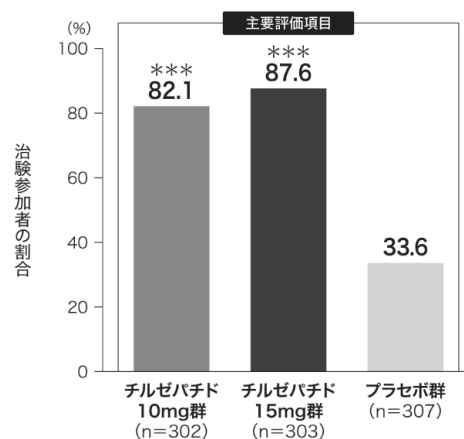
データは、平均値±標準偏差を示す。

*** $p < 0.001$ vs プラセボ群 (第1種の過誤の確率を制御した項目) [p値は、MMRM解析に基づく調整した平均値 (LSM) の群間差に基づく]

図 体重のベースラインから投与72週時までの経時的な変化率
[mITT解析対象集団、EAS (GCP違反例を除く)] (GPHL試験)

・ベースラインから5%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合 (用量別解析)

投与72週時にベースラインから5%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合 (該当例数/評価例数) は、チルゼパチド 10 mg 群で 225/274 例 (82.1%)、15 mg 群で 227/259 例 (87.6%)、プラセボ群で 86/256 例 (33.6%) であり、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群に対して優越性を示した [プラセボ群とのオッズ比: 11.03 (95%CI: 7.42, 16.39)、14.92 (95%CI: 9.80, 22.71)、いずれも $p < 0.001$ 、MMRMによる欠損値の代入を用いたロジスティック回帰分析、第1種の過誤の確率を制御した項目]。



データは%を示す (観測値に基づく値)。

*** $p < 0.001$ vs プラセボ群 (第1種の過誤の確率を制御した項目) (p値は、MMRMによる欠損値の代入したデータを用いたロジスティック回帰分析を用いて解析)

図 投与72週時に5%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合
[mITT解析対象集団、EAS (GCP違反例を除く)] (GPHL試験)

主な副次評価項目

・ベースラインから10%、15%、20%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合（用量別解析）
投与72週時にベースラインから10%以上、15%以上及び20%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合は、それぞれチルゼパチド10 mg群で173/274例（63.1%）、113/274例（41.2%）及び60/274例（21.9%）、15 mg群で184/259例（71.0%）、140/259例（54.1%）及び89/259例（34.4%）、プラセボ群で26/256例（10.2%）、8/256例（3.1%）及び3/256例（1.2%）であり、いずれにおいてもチルゼパチド群でプラセボ群に対して優越性を示した（いずれも $p < 0.001$ 、MMRMによる欠損値の代入を用いたロジスティック回帰分析、第1種の過誤の確率を制御した項目）。

表 投与72週時に10%、15%、20%、25%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合
[mITT解析対象集団、EAS(GCP違反例を除く)] (GPHL試験)

	チルゼパチド10 mg (N=302)	チルゼパチド15 mg (N=303)	プラセボ (N=307)
10%以上体重減少 達成割合	63.1*** (173/274)	71.0*** (184/259)	10.2 (26/256)
15%以上体重減少 達成割合	41.2*** (113/274)	54.1*** (140/259)	3.1 (8/256)
20%以上体重減少 達成割合	21.9*** (60/274)	34.4*** (89/259)	1.2 (3/256)
25%以上体重減少 達成割合	8.8### (24/274)	17.4### (45/259)	0.4 (1/256)

割合% (該当例数/評価例数) (観測値に基づく値)

主な副次評価項目：10%、15%、20%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合

探索的評価項目：25%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合

*** $p < 0.001$ vs プラセボ群 (第1種の過誤の確率を制御した項目) (p値は、MMRMによる欠損値の代入したデータを用いたロジスティック回帰分析を用いて解析)

$p < 0.001$ vs プラセボ群 (第1種の過誤の確率を制御していない項目) (p値は、MMRMによる欠損値の代入したデータを用いたロジスティック回帰分析を用いて解析)

・腹囲のベースラインからの平均変化量（用量別解析）

投与72週時の腹囲のベースラインからの平均変化量は、チルゼパチド10 mg群で-11.4 cm、15 mg群で-13.9 cm、プラセボ群で-3.5 cmであり、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群に対して優越性を示した（いずれも $p < 0.001$ 、MMRM、第1種の過誤の確率を制御した項目）。

表 腹囲のベースラインから投与72週時までの変化量
[mITT解析対象集団、EAS(GCP違反例を除く)] (GPHL試験)

	チルゼパチド10 mg (N=302)	チルゼパチド15 mg (N=303)	プラセボ (N=307)
ベースライン (cm) ^{a)}	114.8 (299)	114.9 (301)	116.4 (303)
投与72週時までの変化量 (cm) ^{b)}	-11.4 (274)	-13.9 (259)	-3.5 (256)
プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{c)}	-7.8*** [-9.3, -6.4]	-10.4*** [-11.8, -9.0]	-

腹囲は肋骨下端と腸骨稜の上端の midpoint の高さで測定した。

a) 最小二乗平均値 (評価例数)、ANOVAによる推定値

b) 最小二乗平均値 (評価例数)、MMRMによる推定値

c) 最小二乗平均の差、MMRMによる推定値

*** $p < 0.001$ vs プラセボ群 (第1種の過誤の確率を制御した項目)

・HbA1cが7%未満、6.5%以下、5.7%未満を達成した治験参加者の割合（用量別解析）

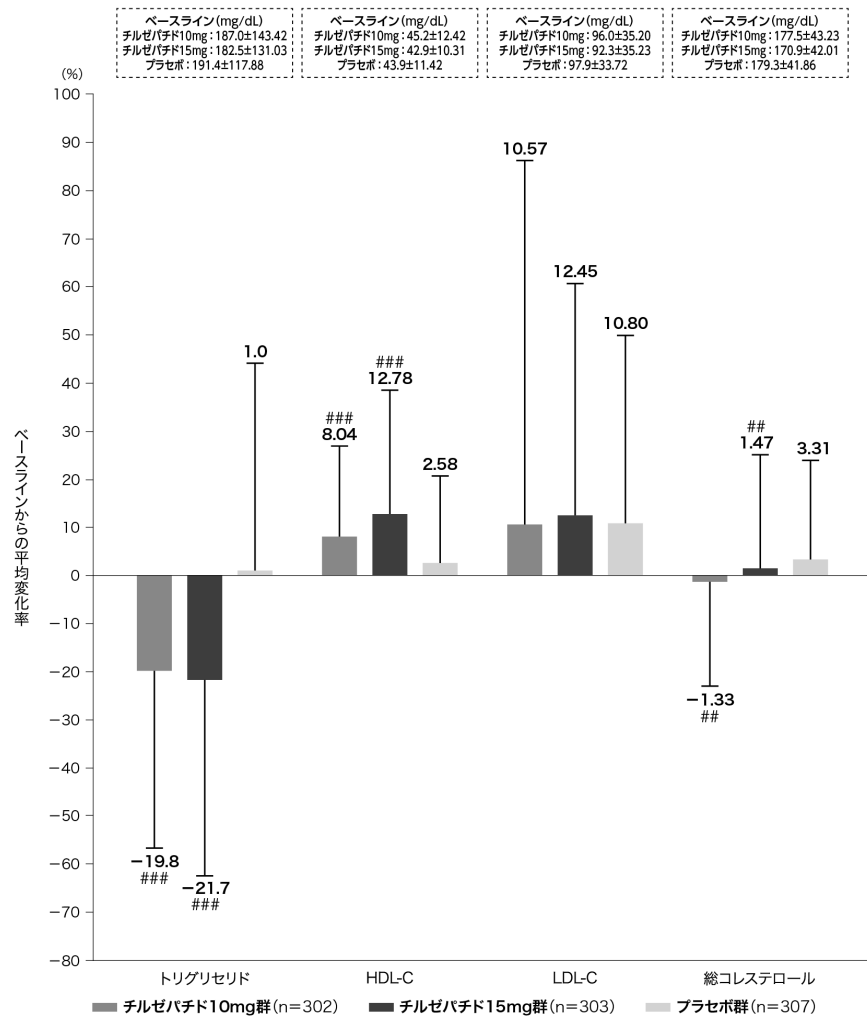
投与72週時にHbA1cが7%未満、6.5%以下、5.7%未満を達成した治験参加者の割合は、それぞれチルゼパチド10 mg群で264/291例（90.72%）、246/291例（84.54%）、149/291例（51.20%）、15 mg群で265/293例（90.44%）、253/293例（86.35%）、161/293例（54.95%）、プラセボ群で83/282例（29.43%）、44/282例（15.60%）、8/282例（2.84%）であり、いずれにおいてもチルゼパチド群でプラセボ群と比較して優越性を示した（いずれも $p < 0.001$ 、MMRM、第1種の過誤の確率を制御した項目）。

表 投与72週時にHbA1c7%未満、6.5%以下、5.7%未満を達成した治験参加者の割合 [mITT解析対象集団、EAS(GCP違反例を除く)](GPHL試験) <table> <tr> <th></th><th>チルゼパチド10 mg (N=302)</th><th>チルゼパチド15 mg (N=303)</th><th>プラセボ (N=307)</th></tr> <tr> <td>HbA1c7%未満達成割合^{a)}</td><td>90.72*** (264/291)</td><td>90.44*** (265/293)</td><td>29.43 (83/282)</td></tr> <tr> <td>HbA1c6.5%以下達成割合^{a)}</td><td>84.54*** (246/291)</td><td>86.35*** (253/293)</td><td>15.60 (44/282)</td></tr> <tr> <td>HbA1c5.7%未満達成割合^{a)}</td><td>51.20*** (149/291)</td><td>54.95*** (161/293)</td><td>2.84 (8/282)</td></tr> </table> 割合%(該当例数/評価例数) a) MMRMによる欠測値の補完後の割合 *** p<0.001 vsプラセボ群(第1種の過誤の確率を制御した項目) ・HbA1cのベースラインからの平均変化量(用量別解析) 投与72週時のHbA1cのベースラインからの平均変化量は、チルゼパチド10 mg群で-2.22%、15 mg群で-2.29%、プラセボ群で-0.59%であり、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群に対して優越性を示した(いずれもp<0.001、MMRM、第1種の過誤の確率を制御した項目)。 表 HbA1cのベースラインから投与72週時までの変化量 [mITT解析対象集団、EAS(GCP違反例を除く)](GPHL試験) <table> <tr> <th></th><th>チルゼパチド10 mg (N=302)</th><th>チルゼパチド15 mg (N=303)</th><th>プラセボ (N=307)</th></tr> <tr> <td>ベースライン(%)^{a)}</td><td>8.02±0.83 (291)</td><td>8.07±1.00 (293)</td><td>7.96±0.84 (282)</td></tr> <tr> <td>投与72週時までの変化量 (%)^{a)}</td><td>-2.22±1.00 (265)</td><td>-2.29±1.12 (249)</td><td>-0.59±1.04 (165)</td></tr> <tr> <td>プラセボ群との群間差 [95%CI]^{b)}</td><td>-1.97*** [-2.14, -1.79]</td><td>-2.03*** [-2.21, -1.85]</td><td>-</td></tr> </table> a) 平均値±標準偏差(評価例数) b) 最小二乗平均の差、MMRMによる推定値 *** p<0.001 vsプラセボ群(第1種の過誤の確率を制御した項目) ・空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量(用量別解析) 投与72週時の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10 mg群で-50.24 mg/dL、15 mg群で-53.22 mg/dL、プラセボ群で-9.34 mg/dLであり、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群に対して優越性を示した(p<0.001、MMRM、第1種の過誤の確率を制御した項目)。 表 空腹時血糖値のベースラインから投与72週時までの変化量 [mITT解析対象集団、EAS(GCP違反例を除く)](GPHL試験) <table> <tr> <th></th><th>チルゼパチド10 mg (N=302)</th><th>チルゼパチド15 mg (N=303)</th><th>プラセボ (N=307)</th></tr> <tr> <td>ベースライン(mg/dL)^{a)}</td><td>158.23±42.52 (290)</td><td>161.87±50.20 (293)</td><td>157.41±45.61 (282)</td></tr> <tr> <td>投与72週時までの変化量 (mg/dL)^{a)}</td><td>-50.24±44.36 (264)</td><td>-53.22±44.93 (250)</td><td>-9.34±39.89 (162)</td></tr> <tr> <td>プラセボ群との群間差 [95%CI]^{b)}</td><td>-46.95*** [-52.93, -40.98]</td><td>-49.04*** [-55.05, -43.03]</td><td>-</td></tr> </table> a) 平均値±標準偏差(評価例数) b) 最小二乗平均の差、MMRMによる推定値 *** p<0.001 vsプラセボ群(第1種の過誤の確率を制御した項目) ・収縮期血圧のベースラインからの平均変化量(用量併合解析) 投与72週時の収縮期血圧のベースラインからの平均変化量は、チルゼパチド10 mg及び15 mg併合群(533例)で-7.1 mmHg、プラセボ群(256例)で-0.9 mmHgであり、チルゼパチド併合群でプラセボ群に対して優越性を示した(p<0.001、MMRM、第1種の過誤の確率を制御した項目)。					チルゼパチド10 mg (N=302)	チルゼパチド15 mg (N=303)	プラセボ (N=307)	HbA1c7%未満達成割合 ^{a)}	90.72*** (264/291)	90.44*** (265/293)	29.43 (83/282)	HbA1c6.5%以下達成割合 ^{a)}	84.54*** (246/291)	86.35*** (253/293)	15.60 (44/282)	HbA1c5.7%未満達成割合 ^{a)}	51.20*** (149/291)	54.95*** (161/293)	2.84 (8/282)		チルゼパチド10 mg (N=302)	チルゼパチド15 mg (N=303)	プラセボ (N=307)	ベースライン(%) ^{a)}	8.02±0.83 (291)	8.07±1.00 (293)	7.96±0.84 (282)	投与72週時までの変化量 (%) ^{a)}	-2.22±1.00 (265)	-2.29±1.12 (249)	-0.59±1.04 (165)	プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{b)}	-1.97*** [-2.14, -1.79]	-2.03*** [-2.21, -1.85]	-		チルゼパチド10 mg (N=302)	チルゼパチド15 mg (N=303)	プラセボ (N=307)	ベースライン(mg/dL) ^{a)}	158.23±42.52 (290)	161.87±50.20 (293)	157.41±45.61 (282)	投与72週時までの変化量 (mg/dL) ^{a)}	-50.24±44.36 (264)	-53.22±44.93 (250)	-9.34±39.89 (162)	プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{b)}	-46.95*** [-52.93, -40.98]	-49.04*** [-55.05, -43.03]	-
	チルゼパチド10 mg (N=302)	チルゼパチド15 mg (N=303)	プラセボ (N=307)																																																
HbA1c7%未満達成割合 ^{a)}	90.72*** (264/291)	90.44*** (265/293)	29.43 (83/282)																																																
HbA1c6.5%以下達成割合 ^{a)}	84.54*** (246/291)	86.35*** (253/293)	15.60 (44/282)																																																
HbA1c5.7%未満達成割合 ^{a)}	51.20*** (149/291)	54.95*** (161/293)	2.84 (8/282)																																																
	チルゼパチド10 mg (N=302)	チルゼパチド15 mg (N=303)	プラセボ (N=307)																																																
ベースライン(%) ^{a)}	8.02±0.83 (291)	8.07±1.00 (293)	7.96±0.84 (282)																																																
投与72週時までの変化量 (%) ^{a)}	-2.22±1.00 (265)	-2.29±1.12 (249)	-0.59±1.04 (165)																																																
プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{b)}	-1.97*** [-2.14, -1.79]	-2.03*** [-2.21, -1.85]	-																																																
	チルゼパチド10 mg (N=302)	チルゼパチド15 mg (N=303)	プラセボ (N=307)																																																
ベースライン(mg/dL) ^{a)}	158.23±42.52 (290)	161.87±50.20 (293)	157.41±45.61 (282)																																																
投与72週時までの変化量 (mg/dL) ^{a)}	-50.24±44.36 (264)	-53.22±44.93 (250)	-9.34±39.89 (162)																																																
プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{b)}	-46.95*** [-52.93, -40.98]	-49.04*** [-55.05, -43.03]	-																																																

・トリグリセリド、HDLコレステロール、non-HDLコレステロールのベースラインからの平均変化率(用量併合解析) 投与72週時のベースラインからの平均変化率は、トリグリセリドのチルゼパチド10 mg及び15 mg併合群(529例)で-28.6%、プラセボ群(255例)で-5.8%、HDLコレステロールのチルゼパチド併合群(529例)で8.08%、プラセボ群(255例)で1.06%、non-HDLコレステロールのチルゼパチド併合群(529例)で-6.54%、プラセボ群(255例)で2.38%であり、いずれのチルゼパチド併合群でもプラセボ群に対して優越性を示した(いずれも$p<0.001$、MMRM、第1種の過誤の確率を制御した項目)。 <u>その他の副次評価項目</u> ・BMIのベースラインからの平均変化量(用量別解析) 投与72週時のBMIのベースラインからの平均変化量は、チルゼパチド10 mg群(274例)で-5.0 kg/m²、15 mg群(259例)で-5.7 kg/m²、プラセボ群(256例)で-1.2 kg/m²であり、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群と比較して有意に低下した(いずれも$p<0.001$、MMRM、第1種の過誤の確率を制御していない項目)。 <u>承認時に評価された項目(「治験実施計画書・統計解析計画書で事前に規定されていない解析」)</u> ・収縮期血圧、拡張期血圧のベースラインからの平均変化量(用量別解析) 投与72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は以下のとおりであった。			
表 収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインから投与72週時までの変化量 [mITT解析対象集団、EAS(GCP違反例を除く)](GPHL試験)			
	チルゼパチド10 mg (N=302)	チルゼパチド15 mg (N=303)	プラセボ (N=307)
収縮期血圧(mmHg)			
ベースライン ^{a)}	130.6±12.19 (299)	130.2±12.23 (301)	131.3±11.77 (303)
投与72週時までの変化量 ^{a)}	-6.0±14.55 (274)	-7.9±13.25 (259)	-1.2±13.65 (256)
プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{b)}	-5.3 ^{###} [-7.3, -3.2]	-7.2 ^{###} [-9.3, -5.1]	-
拡張期血圧(mmHg)			
ベースライン ^{a)}	80.1±8.14 (299)	79.8±8.67 (301)	79.5±8.39 (303)
投与72週時までの変化量 ^{a)}	-2.4±8.67 (274)	-2.9±9.78 (259)	-0.2±7.75 (256)
プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{b)}	-2.1 ^{###} [-3.4, -0.9]	-2.8 ^{###} [-4.0, -1.5]	-
a) 平均値±標準偏差(評価例数) b) 最小二乗平均の差、MMRMによる推定値 ### $p<0.001$ vsプラセボ群(第1種の過誤の確率を制御していない項目)			

・脂質関連パラメータのベースラインからの平均変化率(用量別解析)

投与72週時の脂質関連パラメータのベースラインからの平均変化率は以下のとおりであった。



HDL-C: 高比重リポ蛋白コレステロール、LDL-C: 低比重リポ蛋白コレステロール
データは平均値±標準偏差を示す。

p<0.01、### p<0.001 vs プラセボ群(第1種の過誤の確率を制御していない項目) [p値は、MMRM解析に基づく調整した平均値(LSM)の群間差に基づく]

図 脂質関連パラメータのベースラインから投与72週時までの変化率
[mITT解析対象集団、EAS(GCP違反例を除く)] (GPHL試験)

<安全性>

・有害事象の発現割合

有害事象を発現した試験参加者の割合は、チルゼパチド10 mg群232/302例(76.8%)、15 mg群216/303例(71.3%)、プラセボ群232/307例(75.6%)であった。

表 有害事象の概要[安全性解析対象集団(GCP違反例を除く)](GPHL試験)

カテゴリー ^{a)}	チルゼパチド10 mg (N=302)	チルゼパチド15 mg (N=303)	プラセボ (N=307)
治療関連有害事象	232(76.8)	216(71.3)	232(75.6)
副作用 ^{b)}	147(48.7)	143(47.2)	83(27.0)
重篤な有害事象	17(5.6)	26(8.6)	23(7.5)
死亡	2(0.7)	0	0
試験中止に至った有害事象	3(1.0)	5(1.7)	5(1.6)
試験薬投与中止に至った有害事象	12(4.0)	22(7.3)	12(3.9)

a) 複数のカテゴリーに数えられる場合あり

発現例数(発現割合%)

b) 試験薬との因果関係が否定できない有害事象

・主な有害事象

最も多く認められた有害事象は胃腸障害関連であった。大部分の胃腸障害関連の有害事象は、一過性で、重症度が軽度又は中等度であり、用量漸増期間中に初回の発現が認められた。下痢及び悪心に次いで3番目に多く認められた有害事象はCOVID-19であり、胃腸障害以外で最も多く認められた有害事象であった。なお、プラセボ群ではCOVID-19に次いで高血糖の発現割合が高かった。主な試験薬との因果関係が否定できない有害事象(発現割合が10%以上)はチルゼパチド10 mg群では悪心53例(17.5%)及び下痢45例(14.9%)、15 mg群では悪心59例(19.5%)、下痢52例(17.2%)及び嘔吐34例(11.2%)であった。なお、チルゼパチド群で認められた主な試験薬との因果関係が否定できない有害事象について、プラセボ群では下痢21例(6.8%)、悪心16例(5.2%)及び嘔吐8例(2.6%)であった。

表 いずれかの投与群で発現割合が5%以上の有害事象

[安全性解析対象集団(GCP違反例を除く)](GPHL試験)

	チルゼパチド10 mg (N=302)	チルゼパチド15 mg (N=303)	プラセボ (N=307)
下痢	59(19.5)	65(21.5)	27(8.8)
悪心	60(19.9)	65(21.5)	20(6.5)
COVID-19	52(17.2)	33(10.9)	52(16.9)
嘔吐	32(10.6)	39(12.9)	10(3.3)
食欲減退	29(9.6)	30(9.9)	7(2.3)
便秘	24(7.9)	27(8.9)	12(3.9)
高血糖	6(2.0)	4(1.3)	44(14.3)
消化不良	22(7.3)	22(7.3)	9(2.9)
上気道感染	10(3.3)	12(4.0)	21(6.8)
腹痛	12(4.0)	22(7.3)	7(2.3)
おくび	19(6.3)	13(4.3)	2(0.7)
上咽頭炎	8(2.6)	9(3.0)	17(5.5)
浮動性めまい	17(5.6)	8(2.6)	5(1.6)

MedDRA/J ver25.1

発現例数(発現割合%)

・死亡及び重篤な有害事象

重篤な有害事象は66例で報告され、内訳は、チルゼパチド10 mg群17/302例[5.6%、急性腎障害(3例)、胃腸炎(2例)、不安定狭心症、心房細動、心房粗動、心肺停止、心室性期外収縮、絞扼性膣径ヘルニア、急性胆嚢炎、胆道仙痛、COVID-19、四肢外傷性切断、フューム吸引性呼吸障害、血管偽動脈瘤、脱水、低ナトリウム血症、一過性脳虚血発作、出血性卒中、腎結石症、腺筋症、低血圧、末梢静脈疾患(各1例)]、15 mg群26/303例[8.6%、急性膵炎、急性胆嚢炎、胆石症、蜂巣炎、虚血性脳卒中(各2例)、不安定狭心症、心不全、冠動脈閉塞、心室性不整脈、上部消化管出血、下痢、内臓ヘルニア、嘔吐、非心臓性胸痛、虫垂炎、鎖骨骨折、大腿骨骨折、シャント血栓症、腱断裂、脱水、低ナトリウム血症、前立腺癌、結腸腺癌、子宮内膜癌、胃新生物、血腫(各1例)]、プラセボ群23/307例[7.5%、急性胆嚢炎、COVID-19肺炎(各2例)、貧血、急性心筋梗塞、うっ血性心不

全、冠動脈疾患、上部消化管出血、出血性腸憩室、閉塞性膵炎、発熱、胆石症、穿孔性虫垂炎、壊疽、骨髄炎、足関節部骨折、処置後血尿、変形性関節症、脊椎すべり症、結腸腺癌、結腸癌、浸潤性乳癌、白血病、マントル細胞リンパ腫、一過性脳虚血発作、急性腎障害、膀胱結石、糖尿病性足病変(各1例)]であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、全チルゼパチド群で低ナトリウム血症1件(転帰:回復/後遺症あり)、急性腎障害、心室性期外収縮、鎖骨骨折、嘔吐、下痢、急性胆嚢炎 各1件(転帰:回復)、脱水1件(転帰:軽快)、プラセボ群で閉塞性膵炎、急性胆嚢炎、出血性腸憩室、うっ血性心不全 各1件(転帰:回復)であった。

チルゼパチド10 mg群で2例の死亡(フェューム吸引性呼吸障害、心肺停止)が報告された。チルゼパチド15 mg群及びプラセボ群では、死亡した治験参加者はいなかった。いずれの死亡も治験担当医師によって治験薬との因果関係なしと判断された。

・治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象(死亡を含む)の発現割合は、チルゼパチド10 mg群12/302例(4.0%)、15 mg群22/303例(7.3%)、プラセボ群12/307例(3.9%)であった。最も多く治験薬投与中止に至った有害事象が認められたSOCは「胃腸障害」であった。

表 いずれかの投与群で2例以上に認められた治験薬投与中止に至った有害事象
[安全性解析対象集団(GCP違反例を除く)](GPHL試験)

	チルゼパチド10 mg (N=302)	チルゼパチド15 mg (N=303)	プラセボ (N=307)
下痢	0	5(1.7)	0
悪心	1(0.3)	3(1.0)	0
嘔吐	2(0.7)	0	0
血中カルシウム増加	2(0.7)	0	0

MedDRA/J ver25.1

発現例数(発現割合%)

・低血糖

本試験で重症低血糖はいずれの投与群でも認められなかった。全体で30例(3.3%)の治験参加者で、ベースラインから安全性の後観察期間までに血糖値54 mg/dL未満の低血糖が認められた*。内訳は、チルゼパチド10 mg群11/302例(3.6%)、15 mg群15/303例(5.0%)、プラセボ群4/307例(1.3%)であった。スルホニル尿素薬(SU薬)を併用し、血糖値54 mg/dL未満の低血糖を発現した治験参加者の割合は、チルゼパチド10 mg群7/76例(9.21%)、15 mg群9/78例(11.54%)、プラセボ群3/94例(3.19%)であった。SU薬を併用せず、血糖値54 mg/dL未満の低血糖を発現した治験参加者の割合は、チルゼパチド10 mg群4/226例(1.77%)、15 mg群6/225例(2.67%)、プラセボ群1/213例(0.47%)であった。ベースライン時にSU薬を併用した治験参加者では、SU薬を併用しなかった治験参加者と比較して、血糖値54 mg/dL未満の低血糖が認められた治験参加者の割合が各チルゼパチド群及びプラセボ群で高かった。

* 新たな血糖降下薬投与開始後に認められた低血糖時を除く。

・胃腸関連有害事象

胃腸関連有害事象は、チルゼパチド10 mg群137/302例(45.4%)、15 mg群145/303例(47.9%)、プラセボ群87/307例(28.3%)に認められた。いずれかのチルゼパチド群で発現割合が5%超のSOC「胃腸障害」の事象は、下痢、悪心、嘔吐、便秘、消化不良、腹痛、腹部膨満、おくびであった。高度又は重篤な胃腸関連有害事象は19例(2.1%)に認められ、このうち9例[チルゼパチド10 mg群1例(0.3%)、15 mg群5例(1.7%)、プラセボ群3例(1.0%)]で10件の重篤な胃腸関連有害事象が認められた。治験薬投与中止に至った有害事象が認められた46例(5.0%)のうち18例(2.0%)はSOC「胃腸障害」であった[チルゼパチド10 mg群3例(1.0%)、15 mg群13例(4.3%)、プラセボ群2例(0.7%)]。悪心、嘔吐、下痢の初回発現時期は大部分が用量漸増期であった。チルゼパチド群はプラセボ群と比較して早期の発現が認められた。

・膵外分泌

CECの判定により、3例3件が膵炎と確定された[チルゼパチド15 mg群2例(いずれも急性膵炎)、プラセボ群1例(閉塞性膵炎)]。膵炎と判定された有害事象はいずれも急性であり、重症度は軽度であった。

投与72週時の各チルゼパチド群の血清p-アミラーゼ値及び血清リパーゼ値の平均値はいずれも基準値付近であった。

	安全性に関する後観察期間の各チルゼパチド群の血清p-アミラーゼ値及び血清リパーゼ値は、投与72週時より低下したが、ベースライン及びプラセボ群と比較して高かった。例外として、安全性に関する後観察期間のチルゼパチド10 mg群の血清リパーゼ値のベースラインからの変化量は、プラセボ群と差が認められなかった。 ・心血管系 CECの判定により、11例がMACEと確定された[チルゼパチド10 mg群4例(1.3%)、15 mg群3例(1.0%)、プラセボ群4例(1.3%)]。 不整脈及び心伝導障害関連の有害事象が認められた治験参加者は全体で46例(5.0%)であった[チルゼパチド10 mg群18例(6.0%)、15 mg群12例(4.0%)、プラセボ群16例(5.2%)]。全体で6例(0.7%)に1件以上の高度又は重篤な不整脈又は心伝導障害が認められた。このうちチルゼパチド群の4例で1件以上の重篤な事象が認められた[チルゼパチド10 mg群3例(心肺停止、心房粗動及び心房細動、心室性期外収縮 各1例)、15 mg群1例(心室性不整脈)]。 ・バイタルサイン及び心電図 投与72週時の脈拍数のベースラインからの変化量は、チルゼパチド10 mg群(302例)で0.4 bpm、15 mg群(301例)で0.8 bpm、プラセボ群(306例)で-0.5 bpmであった。(収縮期血圧、拡張期血圧は<有効性>の項参照) ・過敏症反応 即時型過敏症反応(治験薬投与後24時間以内に発現)を発現した治験参加者は全体で9例(1.0%)であった[チルゼパチド10 mg群4例(1.3%)、15 mg群3例(1.0%)、プラセボ群2例(0.7%)]。重篤又は高度の即時型過敏症反応は認められなかった。 非即時型過敏症反応(治験薬投与後24時間以降に発現)を発現した治験参加者は全体で24例(2.6%)であった[チルゼパチド10 mg群6例(2.0%)、15 mg群7例(2.3%)、プラセボ群11例(3.6%)]。重篤又は高度の非即時型過敏症反応は認められなかった。 ・抗チルゼパチド抗体 チルゼパチドの投与を受け、投与開始後に発現した抗チルゼパチド抗体の評価が可能であった治験参加者は591例であった。抗チルゼパチド抗体が陽性であった治験参加者は354例(59.9%)であった。ベースライン時に抗薬物抗体が陽性であった治験参加者は65例(11.0%)であった。
--	--

注)本剤の承認された効能・効果は「V. 1. 効能又は効果」の項参照。

④海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験:GPHM(SURMOUNT-3)試験⁹⁾

目的:チルゼパチドのMTD(10 mg及び15 mg)の週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。

試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験
対象	肥満(BMIが30 kg/m ² 以上)又は体重に関連する併存疾患を1つ以上有する過体重(BMIが27 kg/m ² 以上)の治験参加者 579例。なお、糖尿病患者は除外された。
主な選択基準	・18歳以上 ・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回以上失敗している ・BMIが30 kg/m²以上又はBMIが27 kg/m²以上かつ体重に関連する併存疾患を有する ※体重に関連する併存疾患には、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、高血圧、脂質異常症又は心血管疾患が含まれた。
主な除外基準	・1型糖尿病又は2型糖尿病の既往歴を有する ・無作為割付前3ヵ月以内に、体重の増加又は減少の要因となる薬剤投与もしくは治療を受けている ・自己報告により、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る ・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る ・慢性膵炎又は急性膵炎の既往歴を有する ・甲状腺腫瘍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 ・過去2年以内に重大な活動性又は不安定なMDD、もしくはその他重度の精神疾患の既往歴を有する ・自殺企図の既往を有する

試験方法	試験は、2週間のスクリーニング、12週間の生活習慣改善を実施する導入期間、導入期間に5%以上の体重減少を達成したすべての治験参加者を対象とした72週間の投与期間、4週間の安全性の後観察期間の4つの期間で構成された。生活習慣改善を実施する導入期間に5%以上の体重減少を達成した治験参加者を、導入期間の終了時にチルゼパチド最大耐用量(MTD)群又はプラセボ群に1:1の比で無作為に割り付けた。 体重管理のための低カロリー食及び運動量の増加を併せて実施した。  試験スケジュール図は、時間軸（週）に沿って試験の各段階を示しています。スクリーニング（-14から-12週）は2週間です。導入期間（-12から0週）は12週間です。投与期間（0から72週）は72週間です。後観察期間（72から76週）は4週間です。スクリーニングと導入期間には、女性1200kcal/日、男性1500kcal/日の食事制限と運動量の増加が実施されます。導入期間の終了時（0週）に、チルゼパチドMTD（10mg又は15mg）週1回投与とプラセボ週1回投与の2つの群に分かれます。MTD群は、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、12.5mgの用量で4週間ごとに2.5mgずつ漸増し、72週でMTD（10mg又は15mg）に到達します。プラセボ群は、72週までプラセボを投与します。両群ともに、体重管理のための低カロリー食及び運動量の増加を実施します。主要評価項目の試験期間終了は72週です。 ＜投与方法・投与期間＞ チルゼパチドのMTD（10 mg又は15 mg）又はプラセボを週1回皮下投与した。チルゼパチドに割り付けられた治験参加者の初回投与量は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MTD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、又は介護者が治験参加者の上腕部に皮下投与とした。
評価項目	＜有効性＞ <u>主要評価項目（第1種の過誤の確率を制御）:</u> 投与72週時 ・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治験参加者の割合 <u>主な副次評価項目（第1種の過誤の確率を制御）:</u> 投与72週時 ・12週間の導入期間中の体重減少を80%以上維持した治験参加者の割合 ・無作為割付時から10%、15%、20%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合 ・腹囲の無作為割付時からの平均変化量 ＜安全性＞ 有害事象 等
解析計画	＜有効性＞ mITT解析対象集団（無作為化割り付けられ、治験薬の投与を1回以上受けたすべての治験参加者579例）を用いた。主要評価項目及び主な副次評価項目のすべての項目で、第1種の過誤の確率を両側有意水準0.05に適切に制御するため、両側p値を用いて解析した。 主要評価項目及び主な副次評価項目は、有効性Estimand*に基づく解析を実施した。有効性解析は、治験薬投与中止（最終投与日＋7日）後のデータを除き、二重盲検投与期間中にmITT解析対象集団から得られたデータ(EAS)を用いた。経時的な連続変数の解析ではMMRMを用い、Kenward-Roger法で分母の自由度を推定した。主要評価時点で目標閾値を達成した治験参加者の割合の解析では、連続した結果を二値化した後に、ロジスティック回帰分析を用いた。欠測値は、該当する評価項目のMMRM解析から推定された値で補完した。体重及び腹囲は投与0、4、8、12、16、20、24、36、48、60、72週時に測定することが事前に規定されていた。 * 有効性Estimandは、無作為割付された治験参加者が、予定された72週間の全投与期間を通して投与を継続できたときの、無作為割付された治験参加者での投与72週時点のチルゼパチドMTDのプラセボに対する平均処置効果とした。

	<安全性> 安全性評価は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解析対象集団から得られたデータに基づき実施した。治験薬の初回投与から安全性の後観察期間完了までに発現した有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び死亡の記述統計量を示した。有害事象はMedDRA version 26.0を用いて読み替えた。低血糖の発現割合の評価は、1時間以内に連続して発現した低血糖をすべて1件の事象とみなし、最も重症度が高かった事象を解析に用いた。												
結 果	<解析対象> 有効性の評価はmITT解析対象集団、安全性の評価は安全性解析対象集団を対象として実施し、治験薬の投与を1回以上受けた579例（チルゼパチドMTD群：287例、プラセボ群：292例）が含まれた。 <有効性> <u>主要評価項目</u> ・体重の無作為割付時からの平均変化率 投与72週時における体重の無作為割付時からの平均変化率は、チルゼパチドMTD群-21.1%、プラセボ群3.3%であり、チルゼパチドMTD群でプラセボ群に対する優越性が示された（$p<0.001$、MMRM、第1種の過誤の確率を制御した項目）。 ・無作為割付時から5%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合 投与72週時に無作為割付時から5%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合は、チルゼパチドMTD群で268/284例（94.4%）、プラセボ群で31/291例（10.7%）であり、チルゼパチドMTD群でプラセボ群に対する優越性が示された（$p<0.001$、MMRMによる欠損値の代入を用いたロジスティック回帰分析、第1種の過誤の確率を制御した項目）。 <u>主な副次評価項目</u> ・12週間の導入期間中の体重減少を80%以上維持した治験参加者の割合 投与72週時で、12週間の導入期間中に達成した体重減少を80%以上維持した治験参加者の割合は、チルゼパチドMTD群で280/284例（98.6%）、プラセボ群で110/291例（37.8%）であり、チルゼパチドMTD群でプラセボ群に対する優越性が示された（$p<0.001$、MMRMによる欠損値の代入を用いたロジスティック回帰分析、第1種の過誤の確率を制御した項目）。 ・無作為割付時から10%、15%、20%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合 投与72週時で、10%以上、15%以上及び20%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合は、チルゼパチドMTD群でそれぞれ250/284例（88.0%）、210/284例（73.9%）及び156/284例（54.9%）、プラセボ群でそれぞれ14/291例（4.8%）、6/291例（2.1%）及び3/291例（1.0%）であった。いずれにおいてもチルゼパチドMTD群でプラセボ群に対する優越性が示された（いずれも$p<0.001$、MMRMによる欠損値の代入を用いたロジスティック回帰分析、第1種の過誤の確率を制御した項目）。 表 投与72週時に10%、15%、20%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合 (mITT解析対象集団、EAS) (GPHM試験) <table><tr><th></th><th>チルゼパチドMTD (N=287)</th><th>プラセボ (N=292)</th></tr><tr><td>10%以上体重減少達成割合^{a)}</td><td>88.0*** (250/284)</td><td>4.8 (14/291)</td></tr><tr><td>15%以上体重減少達成割合^{a)}</td><td>73.9*** (210/284)</td><td>2.1 (6/291)</td></tr><tr><td>20%以上体重減少達成割合^{a)}</td><td>54.9*** (156/284)</td><td>1.0 (3/291)</td></tr></table> 割合% (該当例数/評価例数) a) MMRMによる欠損値の補完後の割合 *** $p<0.001$ vsプラセボ群 (第1種の過誤の確率を制御した項目) ・腹囲の無作為割付時からの平均変化量 投与72週時の腹囲の無作為割付時からの平均変化量は、チルゼパチドMTD群で-16.8 cm、プラセボ群で1.1 cmであり、チルゼパチドMTD群でプラセボ群に対する優越性が示された（$p<0.001$、MMRM、第1種の過誤の確率を制御した項目）。		チルゼパチドMTD (N=287)	プラセボ (N=292)	10%以上体重減少達成割合 ^{a)}	88.0*** (250/284)	4.8 (14/291)	15%以上体重減少達成割合 ^{a)}	73.9*** (210/284)	2.1 (6/291)	20%以上体重減少達成割合 ^{a)}	54.9*** (156/284)	1.0 (3/291)
	チルゼパチドMTD (N=287)	プラセボ (N=292)											
10%以上体重減少達成割合 ^{a)}	88.0*** (250/284)	4.8 (14/291)											
15%以上体重減少達成割合 ^{a)}	73.9*** (210/284)	2.1 (6/291)											
20%以上体重減少達成割合 ^{a)}	54.9*** (156/284)	1.0 (3/291)											

<安全性>

・有害事象の発現割合

72週間の投与期間の有害事象の発現割合は、チルゼパチドMTD群250例(87.1%)、プラセボ群224例(76.7%)であった。ほとんどが軽度から中等度の重症度であった。

表 有害事象の概要(安全性解析対象集団)(GPHM試験)

カテゴリー ^{a)}	チルゼパチドMTD (N=287)	プラセボ (N=292)
治療関連有害事象	250(87.1)	224(76.7)
副作用 ^{b)}	207(72.1)	93(31.8)
重篤な有害事象	17(5.9)	14(4.8)
死亡	1(0.3)	1(0.3)
試験中止に至った有害事象	5(1.7)	3(1.0)
治験薬投与中止に至った有害事象	30(10.5)	6(2.1)

a) 複数のカテゴリーに数えられる場合あり

発現例数(発現割合%)

b) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

・主な有害事象

発現割合が5%以上の有害事象の大部分は胃腸障害関連及びCOVID-19であった。最も多く認められた胃腸障害関連有害事象は悪心、下痢及び便秘であった。

表 いずれかの投与群で発現割合が5%以上の有害事象
(安全性解析対象集団)(GPHM試験)

	チルゼパチドMTD (N=287)	プラセボ (N=292)
悪心	114(39.7)	41(14.0)
COVID-19	66(23.0)	74(25.3)
下痢	89(31.0)	27(9.2)
便秘	66(23.0)	20(6.8)
嘔吐	52(18.1)	4(1.4)
頭痛	27(9.4)	22(7.5)
上気道感染	25(8.7)	21(7.2)
食欲減退	27(9.4)	12(4.1)
腹痛	30(10.5)	7(2.4)
インフルエンザ	12(4.2)	25(8.6)
消化不良	27(9.4)	9(3.1)
注射部位反応	32(11.1)	3(1.0)
背部痛	17(5.9)	15(5.1)
疲労	20(7.0)	9(3.1)
不安	9(3.1)	19(6.5)
鼓腸	19(6.6)	8(2.7)
浮動性めまい	20(7.0)	6(2.1)
胃食道逆流性疾患	19(6.6)	7(2.4)
尿路感染	11(3.8)	15(5.1)
脱毛症	20(7.0)	4(1.4)
関節痛	7(2.4)	15(5.1)
副鼻腔炎	6(2.1)	16(5.5)
おくび	16(5.6)	3(1.0)

MedDRA/J ver26.0

発現例数(発現割合%)

・死亡及び重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は、チルゼパチドMTD群17例(5.9%)、プラセボ群14例(4.8%)であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、チルゼパチドMTD群で小腸閉塞、肺炎、急性腎障害、血便排泄 各1件(転帰:回復)、プラセボ群で急性肺炎、胃排出不全 各1件(転帰:回復)であった。

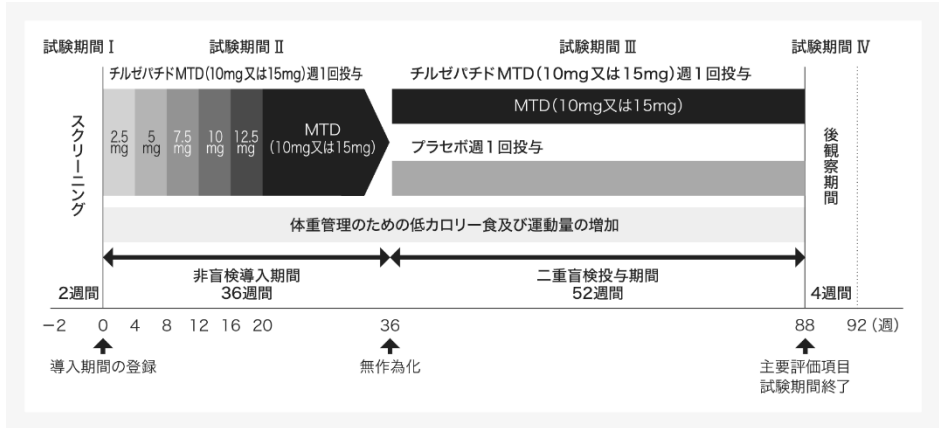
死亡はチルゼパチドMTD群1例(0.3%、急性心筋梗塞)、プラセボ群1例(0.3%、心筋梗塞)で報告された。死亡に至ったこれらの事象は72週間の投与期間中に発現した。いずれの死亡も治験担当医師

	によって治験薬との因果関係なしと判断された。 ・治験薬投与中止に至った有害事象 治験薬投与中止に至った有害事象（死亡を含む）の発現割合は、チルゼパチドMTD群30例（10.5%）、プラセボ群6例（2.1%）であった。最も多く治験薬投与中止に至った有害事象が認められたSOCは「胃腸障害」であった。
--	--

注）本剤の承認された効能・効果は「V. 1. 効能又は効果」の項参照。

⑤海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験：GPHN（SURMOUNT-4）試験¹⁰⁾

目的：チルゼパチドのMTD（10 mg 及び 15 mg）の週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。

試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験
対象	肥満（BMIが30 kg/m ² 以上）又は体重に関連する併存疾患を1つ以上有する過体重（BMIが27 kg/m ² 以上）の治験参加者 670例。なお、糖尿病患者は除外された。
主な選択基準	・18歳以上 ・自己申告で、体重を減少させるための食事の取り組みに1回以上失敗している ・BMIが30 kg/m²以上の者又はBMIが27 kg/m²以上で1つ以上の体重に関連する併存疾患を有する者 ※体重に関連する併存疾患には、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、高血圧、脂質異常症及び心血管疾患を含む。
主な除外基準	・1型糖尿病又は2型糖尿病を有する ・スクリーニング前3ヵ月以内に、体重の増加又は減少の要因となる薬剤投与もしくは治療を受けている ・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る ・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る ・慢性膵炎又は急性膵炎の既往歴を有する ・甲状腺腫瘍又は多発性内分泌腺腫2型の既往歴又は家族歴を有する ・過去2年以内に重大な活動性又は不安定なMDD、もしくはその他重度の精神疾患の既往歴を有する ・自殺企図の既往を有する
試験方法	試験は、2週間のスクリーニング、36週間のチルゼパチドを非盲検投与した導入期間（20週間の用量漸増期間を含む）、52週間の二重盲検プラセボ対照投与期間、4週間の安全性の後観察期間の4つの期間で構成された。治験参加者を、非盲検導入期間（チルゼパチド投与）の終了時に、チルゼパチドMTD群又はプラセボ群に1：1の比で無作為に割り付けた。 体重管理のための低カロリー食及び運動量の増加を併せて実施した。  ＜投与方法・投与期間＞ チルゼパチド10 mg、15 mg又はプラセボを週1回皮下投与した。非盲検導入期間（チルゼパチド投与）では、チルゼパチドの初回投与量は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MTDに到達するまで4週間ごとに2.5 mgずつ漸増した。 投与方法は、自己投与で腹部又は大腿部に、又は介護者が治験参加者の上腕部に皮下投与とした。

評価項目	<有効性> <u>主要評価項目(第1種の過誤の確率を制御):</u> 投与88週時 ・体重の無作為割付時(投与36週時)からの平均変化率 <u>主な副次評価項目(第1種の過誤の確率を制御):</u> 投与88週時 ・体重の無作為割付時(投与36週時)からの平均変化量 ・腹囲の無作為割付時(投与36週時)からの平均変化量 ・36週間の非盲検導入期間(チルゼパチド投与)中の体重減少を80%以上維持した治験参加者の割合 ・ベースラインから5%、10%、15%、20%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合 投与64週時 ・体重の無作為割付時(投与36週時)からの平均変化率 ・ベースラインから体重が5%以上減少した治験参加者が、52週間の二重盲検投与期間中にベースライン体重の95%超に戻るまでの期間 <安全性> 有害事象 等
解析計画	<有効性> mITT解析対象集団(無作為化割り付けされ、治験薬の投与を1回以上受けたすべての治験参加者670例)を用いた。主要評価項目及び主な副次評価項目のすべての項目で、第1種の過誤の確率を両側有意水準0.05に適切に制御するため、両側p値を用いて解析した。 主要評価項目及び主な副次評価項目は、有効性Estimand*に基づく解析を実施した。有効性解析は、治験薬投与中止(最終投与日+7日)後のデータを除き、二重盲検投与期間中にmITT解析対象集団から得られたデータ(EAS)を用いた。経時的な連続変数の解析ではMMRMを用い、Kenward-Roger法で分母の自由度を推定した。主要評価時点で目標閾値を達成した治験参加者の割合の解析では、連続した結果を二値化した後に、ロジスティック回帰分析を用いた。欠測値は、該当する評価項目のMMRM解析から推定された値で補完した。体重及び腹囲は投与0、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、52、64、76、88週時に測定することが事前に規定されていた。 * 有効性Estimandは、無作為割付された治験参加者が、予定された88週間の投与期間を通して割り当てられた投与を継続できたときの、プラセボに対するチルゼパチドの投与88週時点の平均処置効果とした。 <安全性> 安全性評価は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解析対象集団から得られたデータに基づき実施した。治験薬の初回投与から安全性の後観察期間完了までに発現した有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び死亡の記述統計量を示した。有害事象はMedDRA version 26.0を用いて読み替えた。低血糖の発現割合の評価は、1時間以内に連続して発現した低血糖をすべて1件の事象とみなし、最も重症度が高かった事象を解析に用いた。
結果	<解析対象> 有効性の評価はmITT解析対象集団を対象として実施した。670例(チルゼパチドMTD群335例、プラセボ群335例)が含まれた。 安全性の評価は、非盲検導入期間(チルゼパチド投与)では、試験に組み入れられたすべての治験参加者783例を対象とした。二重盲検投与期間では、治験薬の遵守状況にかかわらず、治験薬を1回以上投与され、投与期間及び後観察期間でデータが得られた治験参加者を含めた、安全性解析対象集団を対象として実施し、670例(チルゼパチドMTD群335例、プラセボ群335例)が含まれた。 <有効性> <u>主要評価項目</u> ・体重の無作為割付時(投与36週時)からの平均変化率 投与88週時における体重の無作為割付時(投与36週時)からの平均変化率は、チルゼパチドMTD群-6.7%、プラセボ群14.8%であり、チルゼパチドMTD群でプラセボ群に対する優越性が示された($p<0.001$、MMRM、第1種の過誤の確率を制御した項目)。

主な副次評価項目 ・体重の無作為割付時(投与36週時)からの平均変化量 投与88週時の体重の無作為割付時(投与36週時)からの平均変化量は、チルゼパチドMTD群で-5.7 kg、プラセボ群で11.9 kgであり、チルゼパチドMTD群でプラセボ群に対する優越性が示された(p<0.001、MMRM、第1種の過誤の確率を制御した項目)。 ・腹囲の無作為割付時(投与36週時)からの平均変化量 投与88週時の腹囲の無作為割付時(投与36週時)からの平均変化量は、チルゼパチドMTD群で-4.6 cm、プラセボ群で8.3 cmであり、チルゼパチドMTD群でプラセボ群に対する優越性が示された(p<0.001、MMRM、第1種の過誤の確率を制御した項目)。 ・36週間の非盲検導入期間(チルゼパチド投与)中の体重減少を80%以上維持した治験参加者の割合 36週間の非盲検導入期間中に減少した体重の80%以上を維持した治験参加者の割合は、チルゼパチドMTD群で310/332例(93.4%)、プラセボ群で44/326例(13.5%)であり、チルゼパチドMTD群でプラセボ群に対する優越性が示された(p<0.001、MMRMによる欠損値の代入を用いたロジスティック回帰分析、第1種の過誤の確率を制御した項目)。 ・ベースラインから5%、10%、15%、20%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合 ベースラインから投与88週時まで5%以上、10%以上、15%以上及び20%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合は、チルゼパチドMTD群でそれぞれ327/332例(98.5%)、312/332例(94.0%)、289/332例(87.1%)及び241/332例(72.6%)、プラセボ群でそれぞれ227/329例(69.0%)、146/329例(44.4%)、79/329例(24.0%)及び38/329例(11.6%)であり、いずれにおいてもチルゼパチドMTD群でプラセボ群に対する優越性が示された(いずれもp<0.001、MMRMによる欠損値の代入を用いたロジスティック回帰分析、第1種の過誤の確率を制御した項目)。 表 投与88週時に5%、10%、15%、20%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合 (mITT解析対象集団、EAS)(GPHN試験) <table><tr><th></th><th>チルゼパチドMTD (N=335)</th><th>プラセボ (N=335)</th></tr><tr><td>5%以上体重減少達成割合^{a)}</td><td>98.5*** (327/332)</td><td>69.0 (227/329)</td></tr><tr><td>10%以上体重減少達成割合^{a)}</td><td>94.0*** (312/332)</td><td>44.4 (146/329)</td></tr><tr><td>15%以上体重減少達成割合^{a)}</td><td>87.1*** (289/332)</td><td>24.0 (79/329)</td></tr><tr><td>20%以上体重減少達成割合^{a)}</td><td>72.6*** (241/332)</td><td>11.6 (38/329)</td></tr></table> 割合%(該当例数/評価例数) a) MMRMによる欠測値の補完後の割合 *** p<0.001 vsプラセボ群(第1種の過誤の確率を制御した項目) ・体重の無作為割付時(投与36週時)からの平均変化率 投与64週時の体重の無作為割付時(投与36週時)からの平均変化率は、チルゼパチドMTD群で-6.0%、プラセボ群で9.9%であり、チルゼパチドMTD群でプラセボ群に対する優越性が示された(p<0.001、MMRM、第1種の過誤の確率を制御した項目)。 ・ベースラインから体重が5%以上減少した治験参加者が、52週間の二重盲検投与期間中にベースライン体重の95%超に戻るまでの期間 体重がベースライン時の95%超に初めて戻るまでの期間で評価した体重再増加リスクの減少では、チルゼパチドMTD群はプラセボ群と比較して優越性を示した[ハザード比: 0.013(95%CI: 0.004, 0.046)、p<0.001、非層別ログランク検定、第1種の過誤の確率を制御した項目]。				チルゼパチドMTD (N=335)	プラセボ (N=335)	5%以上体重減少達成割合 ^{a)}	98.5*** (327/332)	69.0 (227/329)	10%以上体重減少達成割合 ^{a)}	94.0*** (312/332)	44.4 (146/329)	15%以上体重減少達成割合 ^{a)}	87.1*** (289/332)	24.0 (79/329)	20%以上体重減少達成割合 ^{a)}	72.6*** (241/332)	11.6 (38/329)
	チルゼパチドMTD (N=335)	プラセボ (N=335)															
5%以上体重減少達成割合 ^{a)}	98.5*** (327/332)	69.0 (227/329)															
10%以上体重減少達成割合 ^{a)}	94.0*** (312/332)	44.4 (146/329)															
15%以上体重減少達成割合 ^{a)}	87.1*** (289/332)	24.0 (79/329)															
20%以上体重減少達成割合 ^{a)}	72.6*** (241/332)	11.6 (38/329)															

<安全性>

・有害事象の発現割合

有害事象の発現割合は、非盲検導入期間(チルゼパチド投与)が634例(81.0%)、二重盲検投与期間がチルゼパチドMTD群202例(60.3%)、プラセボ群187例(55.8%)であった。

表 有害事象の概要(組み入れ集団及び無作為化集団)(GPHN試験)

カテゴリー ^{a)}	非盲検導入期間 (N=783)	二重盲検投与期間 及び安全性の後観察期間	
		チルゼパチドMTD (N=335)	プラセボ (N=335)
治療関連有害事象	634 (81.0)	202 (60.3)	187 (55.8)
副作用 ^{b)}	534 (68.2)	88 (26.3)	35 (10.4)
重篤な有害事象	16 (2.0)	10 (3.0)	10 (3.0)
死亡	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.3)
試験中止に至った有害事象	51 (6.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
治験薬投与中止に至った有害事象	55 (7.0)	6 (1.8)	3 (0.9)

a) 複数のカテゴリーに数えられる場合あり

発現例数(発現割合%)

b) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

・主な有害事象

チルゼパチド投与後に最も多く認められた有害事象は胃腸関連有害事象であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。胃腸関連有害事象の多くは、非盲検導入期間(チルゼパチド投与)に発現した。

非盲検導入期間(チルゼパチド投与)

非盲検導入期間に比較的好く認められた有害事象は、悪心、下痢、便秘及び嘔吐であった。

二重盲検投与期間及び安全性の後観察期間

二重盲検投与期間及び安全性の後観察期間に最もよく認められた有害事象はCOVID-19であり、胃腸関連有害事象以外で最も多く認められた有害事象であった。

表 いずれかの投与群で発現割合が5%以上の有害事象
(組み入れ集団及び無作為化集団)(GPHN試験)

	非盲検導入期間 (N=783)	二重盲検投与期間 及び安全性の後観察期間	
		チルゼパチドMTD (N=335)	プラセボ (N=335)
悪心	278 (35.5)	27 (8.1)	9 (2.7)
下痢	165 (21.1)	36 (10.7)	16 (4.8)
便秘	162 (20.7)	12 (3.6)	8 (2.4)
嘔吐	128 (16.3)	19 (5.7)	4 (1.2)
COVID-19	83 (10.6)	47 (14.0)	50 (14.9)
食欲減退	74 (9.5)	7 (2.1)	4 (1.2)
胃食道逆流性疾患	69 (8.8)	4 (1.2)	1 (0.3)
注射部位反応	64 (8.2)	7 (2.1)	2 (0.6)
消化不良	63 (8.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
頭痛	56 (7.2)	5 (1.5)	10 (3.0)
疲労	53 (6.8)	9 (2.7)	2 (0.6)
腹痛	48 (6.1)	11 (3.3)	6 (1.8)
脱毛症	40 (5.1)	13 (3.9)	5 (1.5)
上気道感染	26 (3.3)	8 (2.4)	18 (5.4)

MedDRA/J ver26.0

発現例数(発現割合%)

	・死亡及び重篤な有害事象 重篤な有害事象は36例で報告され、内訳は、非盲検導入期間(チルゼパチド投与)で16例(2.0%)であり、二重盲検投与期間のチルゼパチドMTD群で10例(3.0%)、プラセボ群で10例(3.0%)であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、非盲検導入期間(チルゼパチド投与)で精神状態変化1件(転帰:回復/後遺症あり)、栄養障害1件(転帰:軽快)、プラセボ群で急性胆嚢炎1件(転帰:回復)であった。 死亡は3例で報告され、内訳は、非盲検導入期間(チルゼパチド投与)がCOVID-19肺炎1例であり、二重盲検投与期間のチルゼパチドMTD群がうつ血性心不全1例、プラセボ群が結腸腺癌1例であった。いずれも重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象として報告された。いずれの死亡も治験担当医師によって治験薬との因果関係なしと判断された。 ・治験薬投与中止に至った有害事象 有害事象により治験薬投与を中止した64例のうち、55例(86%)は非盲検導入期間(チルゼパチド投与)に発現した。
--	--

注)本剤の承認された効能・効果は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」の項参照。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

<参考>

腎機能障害患者及び肝機能障害患者における薬物動態については、「Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

持続性 GLP-1 (glucagon-like peptide-1) 受容体作動薬

一般名: デュラグルチド(遺伝子組換え)、セマグルチド(遺伝子組換え)、エキセナチド、
リラグルチド(遺伝子組換え)、リキシセナチド

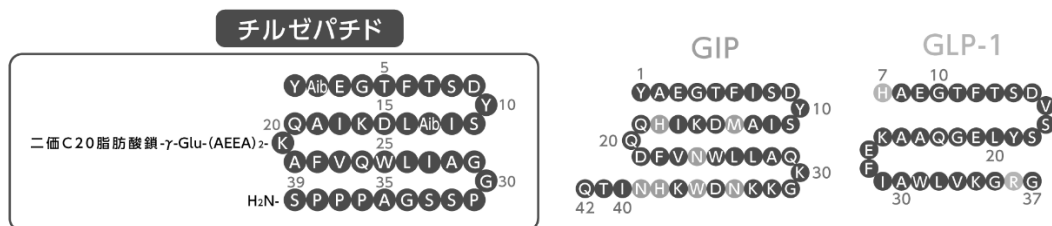
注意: 関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

チルゼパチドは GIP 受容体及び GLP-1 受容体のアゴニストである。チルゼパチドは中枢神経系において GIP 受容体及び GLP-1 受容体に作用することにより食欲を調節し、また、脂肪細胞の GIP 受容体に作用することにより脂質等の代謝を亢進させることで、体重減少作用を示すと考えられる。

チルゼパチドは C20 脂肪酸側鎖を含む 39 個のアミノ酸からなるペプチドであり、内因性アルブミンと結合して消失半減期が延長することにより作用が持続する^{1, 11)}。



Coskun T, et al.: Mol Metab. 2018; 18: 3-14

Novikoff A, et al.: Mol Metab. 2021; 49: 101181 より改変

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) GIP 受容体及び GLP-1 受容体に対する作用

①マウス、ラット、サル及びヒト GIP 受容体及び GLP-1 受容体に対する結合親和性 (*in vitro*)¹²⁾

目的

ヒト、サル、ラット及びマウスの GIP 受容体及び GLP-1 受容体に対する結合親和性を評価する。

方法

クローン化ヒト、サル、ラット又はマウス GIP 受容体又は GLP-1 受容体を過剰発現する HEK-293 細胞から調製した細胞膜を用いて、チルゼパチド及び天然型リガンド[ヒト GIP (1-42) COOH 及びヒト GLP-1 (7-37) COOH]について、^[125]I 標識放射性リガンドの受容体結合に対するチルゼパチドの競合的阻害作用をシンチレーション近接アッセイ (SPA) 法により評価し、 K_i 値を算出した。チルゼパチドは長鎖脂肪酸構造を有するためアルブミンへの結合性が高く、アルブミン結合により標的受容体への結合が減少することから、0.1%脂肪酸不含ウシ血清アルブミン (BSA) の存在下及び非存在下 (BSA の代わりに 0.1%バントラシンを添加) の両条件下で結合親和性を測定した。

結果

BSA 非存在下でのサル及びヒト GIP 受容体に対するチルゼパチドの結合親和性は、天然型 GIP と同程度であった。BSA 非存在下でのラット及びマウス GLP-1 受容体に対するチルゼパチドの結合親和性は天然型 GLP-1 と同程度であったが、サル及びヒト GLP-1 受容体に対する結合親和性は天然型 GLP-1 の 1/3~1/4 であった。チルゼパチドの長鎖脂肪酸構造の存在から予測されたように、GIP 受容体及び GLP-1 受容体に対するチルゼパチドの結合親和性は BSA 存在下で低下した。

表 GIP 受容体に対する結合親和性

ペプチド	ヒトGIP 受容体	サルGIP 受容体	ラットGIP 受容体	マウスGIP 受容体
BSA非存在下 (0.1%バントラシン存在下) でのGIP 受容体に対する結合親和性、 K_i (nM) (標準誤差、n)				
ヒトGIP (1-42) COOH	0.85 (0.03, 3)	0.67 (0.21, 3)	—	—
チルゼパチド	0.37 (0.04, 3)	0.32 (0.05, 3)	—	—
0.1%BSA存在下でのGIP 受容体に対する結合親和性、 K_i (nM) (標準誤差、n)				
ヒトGIP (1-42) COOH	0.072 (0.008, 6)	0.018 (0.003, 6)	0.431 (0.070, 7)	0.296 (0.067, 7)
チルゼパチド	4.02 (0.37, 6)	1.48 (0.38, 6)	386 (69, 7)	646 (138, 7)

n: 実験回数

表 GLP-1 受容体に対する結合親和性

ペプチド	ヒトGLP-1 受容体	サルGLP-1 受容体	ラットGLP-1 受容体	マウスGLP-1 受容体
BSA非存在下 (0.1%バントラシン存在下) でのGLP-1 受容体に対する結合親和性、 K_i (nM) (標準誤差、n)				
ヒトGLP-1 (7-37) COOH	0.92 (0.12, 7)	1.22 (0.14, 3)	1.34 (0.34, 3)	1.49 (0.44, 3)
チルゼパチド	2.88 (0.31, 5)	5.08 (0.41, 4)	1.40 (0.37, 4)	0.84 (0.06, 4)
0.1%BSA存在下でのGLP-1 受容体に対する結合親和性、 K_i (nM) (標準誤差、n)				
ヒトGLP-1 (7-37) COOH	1.04 (0.23, 7)	0.97 (0.19, 7)	1.07 (0.14, 7)	1.65 (0.26, 7)
チルゼパチド	378 (52, 7)	391 (60, 7)	129 (13, 7)	88.4 (5.2, 7)

n: 実験回数

②ヒト GIP 受容体及び GLP-1 受容体に対する結合親和性 (*in vitro*)¹³⁾

目的

ヒト GIP 受容体及びヒト GLP-1 受容体に対する結合親和性を評価する。

方法

クローン化ヒト GIP 受容体及びヒト GLP-1 受容体を発現する HEK-293 細胞から調製した細胞膜を用いて、チルゼパチド及び天然型リガンド[ヒト GIP (1-42)NH₂ 及びヒト GLP-1 (7-36)NH₂]について、^[125]標識放射性リガンドの受容体結合に対する競合的阻害作用を SPA 法により評価し、K_i 値を算出した。

結果

アルブミン非存在下において、ヒト GIP 受容体に対するチルゼパチド及び天然型ヒト GIP の K_i 値はそれぞれ 0.163 及び 0.203 nM であり、ヒト GLP-1 受容体に対するチルゼパチド及び天然型ヒト GLP-1 の K_i 値はそれぞれ 2.94 及び 0.655 nM であった。チルゼパチドは GIP 受容体及び GLP-1 受容体の両方に結合し、GIP 受容体に対する結合親和性がより強かった。

表 アルブミン非存在下 (0.1%バシトラシン存在下)でのGIP 受容体及びGLP-1 受容体に対する結合親和性

ペプチド	ヒトGIP 受容体	ヒトGLP-1 受容体
	K _i (nM)、 標準誤差 (n)	K _i (nM)、 標準誤差 (n)
ヒトGIP (1-42)NH ₂	0.203、 0.033 (12)	ND
ヒトGLP-1 (7-36)NH ₂	ND	0.655、 0.055 (12)
チルゼパチド	0.163、 0.029 (6)	2.94、 0.33 (6)

n:実験回数、ND:測定せず

③ヒト GIP 受容体及び GLP-1 受容体に対するアゴニスト活性並びにグルカゴン受容体及びグルカゴン様ペプチド-2 (GLP-2) 受容体に対する選択性 (cAMP アッセイ) (*in vitro*)¹⁴⁾

目的

ヒト GIP 受容体、ヒト GLP-1 受容体、ヒトグルカゴン受容体及びヒト GLP-2 受容体の機能的活性化の効力及びアルブミン結合による効力の変化を評価する。

方法

ヒト GIP 受容体又はヒト GLP-1 受容体をそれぞれ低、中及び高密度で発現する HEK-293 細胞並びにヒトグルカゴン受容体を低密度で発現する HEK-293 細胞を用いて、チルゼパチド及び天然型リガンド[ヒト GIP (1-42)NH₂、ヒト GLP-1 (7-36)NH₂ 及びヒトグルカゴン]による受容体の機能的活性化を、細胞内 cAMP 濃度を指標に評価した。アッセイは 1.0%ヒト血清アルブミン (HSA) 存在下及び非存在下で行い、アルブミン結合によるチルゼパチドの効力の変化を評価した。また、ヒト GLP-2 受容体を発現する HEK-293 細胞を用いて、チルゼパチドの GLP-2 受容体に対する機能的活性も評価した。

結果

チルゼパチドは HSA 非存在下で、ヒト GIP 受容体を低、中及び高発現する HEK-293 細胞において、天然型ヒト GIP と同程度の効力で受容体を活性化した。ヒト GLP-1 受容体を低、中及び高発現する

HEK-293 細胞において、チルゼパチドによる受容体活性化の効力は天然型ヒト GLP-1 よりも弱かった。1.0% HSA 存在下で、チルゼパチドは HSA に結合し、その結果ヒト GIP 受容体及びヒト GLP-1 受容体に対するチルゼパチドの見かけの効力 (EC_{50} 値) は、HSA 非存在下と比較してそれぞれ 1/26 及び 1/81 に減弱した。

ヒトグルカゴン受容体を低発現する HEK-293 細胞において、HSA 非存在下での受容体活性化の効力 (EC_{50} 値) は、天然型ヒトグルカゴンで 1.95 nM であり、チルゼパチドはほとんど活性を示さなかった (10 回の測定のうち、7 回は正確な EC_{50} 値の測定ができず、3 回の測定の EC_{50} 値の平均値は 2350 nM であった)。

ヒト GLP-2 受容体を発現する HEK-293 細胞において、ヒト GLP-2 受容体に対するチルゼパチドの EC_{50} 値は 249 nM であり、この効力は天然型 GLP-2 [ヒト GLP-2 (1-33) OH] の効力 [EC_{50} 値: 0.0114 nM] の 1/21800 であった。

表 アルブミン非存在下 (0.1% ウシカゼイン存在下) での GIP 受容体及び GLP-1 受容体に対するアゴニスト活性の効力 (EC_{50} 値) (cAMP アッセイ)

ペプチド	低発現		中発現		高発現	
	GIP 受容体 EC_{50} (nM)、 標準誤差 (n)	GLP-1 受容体 EC_{50} (nM)、 標準誤差 (n)	GIP 受容体 EC_{50} (nM)、 標準誤差 (n)	GLP-1 受容体 EC_{50} (nM)、 標準誤差 (n)	GIP 受容体 EC_{50} (nM)、 標準誤差 (n)	GLP-1 受容体 EC_{50} (nM)、 標準誤差 (n)
ヒト GIP (1-42)NH ₂	0.888、 0.114 (49)	ND	0.0461、 0.0084 (12)	ND	0.00224、 0.00040 (6)	ND
ヒト GLP-1 (7-36)NH ₂	ND	0.366、 0.032 (57)	ND	0.0721、 0.0061 (24)	ND	0.00624、 0.00056 (14)
チルゼパチド	1.01、 0.15 (23)	6.54、 0.71 (22)	0.0536、 0.0157 (8)	1.38、 0.19 (11)	0.00196、 0.00019 (2)	0.132、 0.006 (9)

n: 実験回数、ND: 測定せず

④ ヒト GIP 受容体及び GLP-1 受容体に対するアゴニスト活性 ($[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{S}$ 結合アッセイ*) (*in vitro*)^{15, 16)}

目的

ヒト GIP 受容体及びヒト GLP-1 受容体に対する機能的活性化の効力及び最大効果を評価する。なお、 $[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{S}$ 結合アッセイは、受容体と共役した G タンパク質へのグアニンヌクレオチド結合を直接測定するため、完全アゴニストと部分アゴニストを識別可能な評価系とされている。

方法

ヒト GIP 受容体又はヒト GLP-1 受容体を発現する HEK-293 細胞から調製した細胞膜を用いて、これらの受容体に対するチルゼパチド及び天然型リガンド [ヒト GIP (1-42)NH₂ 及びヒト GLP-1 (7-36)NH₂] による機能的活性化の効力及び最大効果を、G タンパク質共役受容体の刺激性 G タンパク質サブユニット Gs α への GTP の動員を指標にした $[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{S}$ 結合アッセイ*により評価した。

結果

チルゼパチドの GIP 受容体に対する機能的活性化の効力及び最大効果は、天然型 GIP と同程度であった。チルゼパチドの GLP-1 受容体に対する機能的活性化の効力は天然型 GLP-1 と同程度で

あったが、最大効果(E_{max})は天然型 GLP-1 の約 50%であった。したがって、チルゼパチドは GLP-1 受容体の強力な部分アゴニストであり、GIP 受容体の強力な完全アゴニストであることが示された。

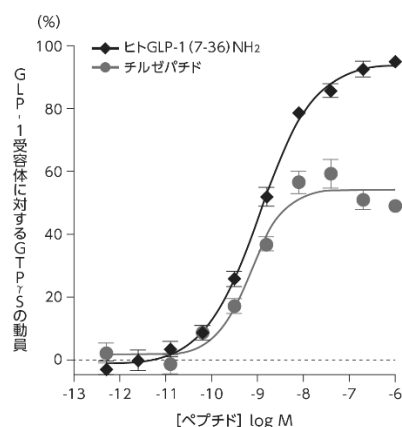
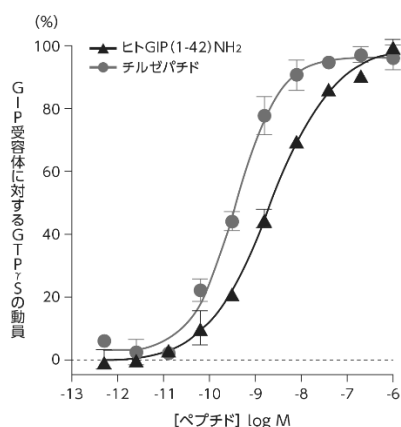
* [35 S]標識グアノシン 5'-(γ -チオ)三リン酸結合アッセイ

表 ヒトGIP 受容体及びGLP-1 受容体に対するチルゼパチドのアゴニスト活性の効力(EC_{50} 値)及び最大効果(E_{max})([35 S]GTP γ S結合アッセイ)

リガンド	GIP 受容体		GLP-1 受容体	
	EC_{50} (nM) ^{a)} (標準誤差、N)	E_{max} (%) (標準誤差、N)	EC_{50} (nM) ^{a)} (標準誤差、N)	E_{max} (%) (標準誤差、N)
ヒトGIP (1-42)NH ₂	1.43 (0.18、27)	95.1 (3.2、27)	ND	ND
ヒトGLP-1 (7-36)NH ₂	ND	ND	1.63 (0.21、26)	95.2 (2.2、26)
チルゼパチド	0.379 (0.070、3)	95.7 (0.5、3)	0.617 (0.190、3)	51.0 (5.2、3)

N: 実験回数、ND: 測定せず

a) EC_{50} 値: 幾何平均値をナノモル濃度で示し、括弧内に標準誤差及びNを示す。



データは、3回の独立した実験の平均値±標準誤差を示す。

Willard FS, et al.: JCI Insight. 2020; 5(17): e140532. doi: 10.1172/jci.insight.140532より改変
(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

図 ヒトGIP受容体及びGLP-1受容体に対するチルゼパチドのGTP γ Sの動員作用([35 S]GTP γ S結合アッセイ)

⑤ヒト GIP 受容体及び GLP-1 受容体における β -アレスチン-2 動員誘発作用 (*in vitro*)^{16、17)}

目的

ヒト GIP 受容体及びヒト GLP-1 受容体における β -アレスチン-2 動員誘発作用を評価する。

方法

クローン化ヒト GIP 受容体又はヒト GLP-1 受容体並びに β -アレスチン-2 を発現するチャイニーズハムスター卵巣-K1 細胞を用いて、ヒト GIP 受容体及びヒト GLP-1 受容体におけるチルゼパチド及び天然型リガンド[ヒト GIP (1-42)OH 及びヒト GLP-1 (7-36)NH₂]の β -アレスチン-2 動員誘発作用をアルブミン非存在下で評価した。

結果

ヒト GIP 受容体において、チルゼパチドによる β -アレスチン-2 動員の効力は、ヒト GIP (1-42)OH と

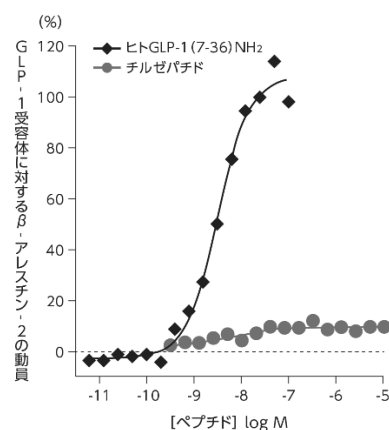
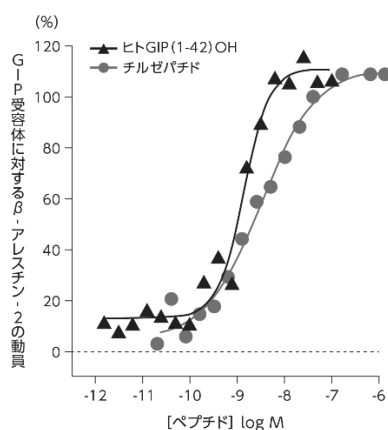
同程度であったが、ヒト GLP-1 受容体では、チルゼパチドはヒト GLP-1 (7-36)NH₂とは異なり、 β -アレスチン-2 の動員を誘発しなかった。

表 ヒトGIP 受容体及びGLP-1 受容体における β -アレスチン-2の動員に対する
チルゼパチドの効力 (EC₅₀値) 及び最大効果 (E_{max})

リガンド	GIP 受容体		GLP-1 受容体	
	EC ₅₀ (nM) (標準誤差、N)	E _{max} (%) (標準偏差、N)	EC ₅₀ (nM) (標準誤差、N)	E _{max} (%) (標準偏差、N)
ヒトGIP (1-42)OH	1.5 (0.5, 6)	118 (11, 6)	ND	ND
ヒトGLP-1 (7-36)NH ₂	ND	ND	3.3 (0.7, 14)	117 (8, 14)
チルゼパチド	2.3 (0.6, 7)	100 (13, 7)	>10500 (ND, 5)	ND (ND, 5)

N: 実験回数, ND: 測定せず

EC₅₀値は幾何平均値、E_{max}値は算術平均値を示す。



Willard FS, et al.: JCI Insight. 2020; 5(17): e140532. doi: 10.1172/jci.insight.140532より改変
(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

図 ヒトGIP受容体及びGLP-1受容体に対するチルゼパチドの β -アレスチン-2動員作用

⑥ヒト GIP 受容体及び GLP-1 受容体に対する受容体内在化刺激作用 (*in vitro*)^{16, 18)}

目的

ヒト GIP 受容体及びヒト GLP-1 受容体の内在化刺激作用を評価する。

方法

3X-HA*¹ 及び EGFP*² で標識したヒト GIP 受容体又は GLP-1 受容体を安定的に発現させた HEK-293 細胞を用いて、アルブミン非存在下でチルゼパチド及び天然型リガンドで処理したときの細胞表面の受容体発現の変化を免疫蛍光染色で評価することにより、チルゼパチド及び天然型リガンドによる受容体内在化刺激作用を評価した。

*¹ ヒトヘマグルチニン、*² 高感度緑色蛍光タンパク質

結果

チルゼパチドの GIP 受容体に対する内在化刺激作用の効力 (EC₅₀ 値) 及び最大効果 (E_{max}) は天然型 GIP と同程度であり、GLP-1 受容体に対する内在化刺激作用の効力及び最大効果は天然型 GLP-1

より弱かった。

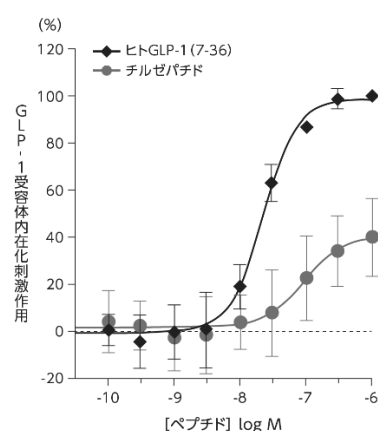
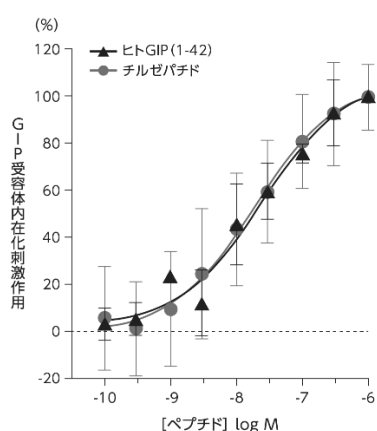
表 ヒトGIP 受容体及びGLP-1 受容体に対するチルゼパチドの受容体内在化刺激作用

GIP 受容体	EC ₅₀ (nM) ^{a)} (標準誤差、N)	E _{max} (%) ^{b)} (標準誤差、N)
チルゼパチド	18.1 (5.7, 3)	102.7 (10.4, 3)
ヒトGIP (1-42)	18.2 (9.7, 3)	102.7 (5.9, 3)
GLP-1 受容体	EC ₅₀ (nM) ^{a)} (標準誤差、N)	E _{max} (%) ^{b)} (標準誤差、N)
チルゼパチド	101.9 (29.8, 3)	43.6 (7.9, 3)
ヒトGLP-1 (7-36)	22.2 (1.86, 3)	98.9 (0.8, 3)

N=反復実験回数

a) EC₅₀値は3回の反復実験の幾何平均値±標準誤差で示す。

b) E_{max}値は3回の反復実験の算術平均値±標準誤差で示す。



Willard FS, et al.: JCI Insight. 2020; 5(17): e140532. doi: 10.1172/jci.insight.140532より改変
(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

図 ヒトGIP受容体及びGLP-1受容体に対するチルゼパチドの受容体内在化刺激作用

⑦ヒト脂肪細胞における GIP 受容体活性化作用及び脂肪分解作用 (*in vitro*)¹⁹⁾

目的

内因性 GIP 受容体を発現するヒト脂肪細胞 (GLP-1 受容体は発現していない) を用いて、アルブミン非存在下でのチルゼパチドによる GIP 受容体アゴニスト活性及び脂肪分解作用を評価し、その効力を天然型ヒト GIP と比較する。

方法

単離された培養ヒト前駆脂肪細胞を成熟脂肪細胞に分化させ、分化した脂肪細胞をアルブミン非存在下で、種々の濃度のチルゼパチド又は天然型ヒト GIP で処理した後、細胞内 cAMP 濃度及び培養上清中のグリセロール濃度を測定した。本試験で使用した分化ヒト脂肪細胞は内因性 GIP 受容体を発現し、天然型 GIP 処理による GIP 受容体の活性化 (cAMP 産生) 及び脂肪分解の誘導 (遊離脂肪酸産生) が確認されている。

結果

チルゼパチドは、分化ヒト脂肪細胞における cAMP 産生及び脂肪分解を促進し、その効力は天然型ヒト GIP と比較してそれぞれ 45 倍及び 20 倍高かった。

表 ヒト脂肪細胞におけるcAMP産生に対するチルゼパチド及びヒトGIP の効力 (EC₅₀値)

	実験1 EC ₅₀ (M)	実験2 EC ₅₀ (M)	実験3 EC ₅₀ (M)	平均EC ₅₀ ^{a)} (標準誤差、n=3)
チルゼパチド	4.546E-11	2.56E-11	1.44E-09	1.19E-10(1.5E-10)
ヒトGIP	3.002E-09	4.27E-09	1.21E-08	5.37E-09(2.24E-09)

n=実験回数

a) EC₅₀値は幾何平均値で示し、括弧内に標準誤差を示す。

表 ヒト脂肪細胞の脂質分解に対するチルゼパチド及びヒトGIP の効力 (EC₅₀値)

	実験1 EC ₅₀ (M)	実験2 EC ₅₀ (M)	実験3 EC ₅₀ (M)	平均EC ₅₀ ^{a)} (標準誤差、n=3)
チルゼパチド	2.04E-11	1.16E-11	6.93E-12	1.18E-11(3.7E-12)
ヒトGIP	1.79E-10	9.05E-10	8.57E-11	2.4E-10(1.7E-10)

n=実験回数

a) EC₅₀値は幾何平均値で示し、括弧内に標準誤差を示す。

⑧ヒト及びマウス脂肪組織の脂肪細胞への結合 (*in vitro*)²⁰⁾

目的

GIP 受容体はヒト及びマウスの脂肪組織の脂肪細胞表面に発現している。本試験では、チルゼパチドが脂肪組織中の脂肪細胞に結合するかを検討する。

方法

蛍光標識トレーサー分子[TZP-AF647(Alexa Fluor-647 により蛍光標識したチルゼパチドアナログペプチド) 10-100 nM]を作製し、ヒト又はマウスから採取した脂肪組織をこのトレーサーとともに 60 分間インキュベートした後、固定し、脂肪細胞、核及び血管をそれぞれ標識する Bodipy、Hoechst 33342 及びイソレクチン B4 で染色した。染色後、共焦点顕微鏡を用いて画像を取得し、3D 画像を生成した。

結果

TZP-AF647 は血管に沿って、脂肪細胞表面に検出されたことから、チルゼパチドが脂肪組織の脂肪細胞に結合することが示された。

⑨分化したヒト脂肪細胞における GIP 受容体活性化作用 (*in vitro*)²¹⁾

目的

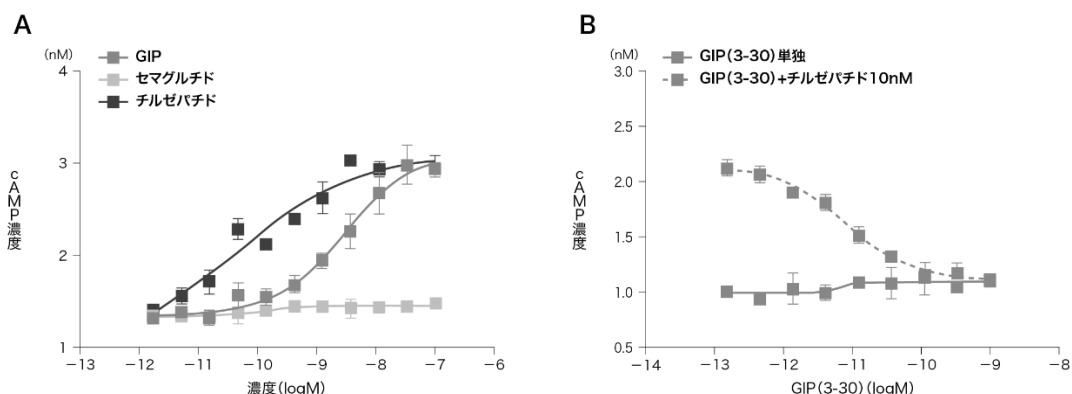
チルゼパチドによる受容体の活性化を評価するため、分化したヒト脂肪細胞をチルゼパチドで処理したときの細胞内 cAMP 濃度を評価する。

方法

分化したヒト脂肪細胞をチルゼパチド、天然型 GIP 又は GLP-1 受容体アゴニストのセマグルチドで 15 分間処理した後、細胞内 cAMP 濃度を測定した。また、細胞内 cAMP 濃度に対するチルゼパチドの作用について、GIP 受容体への特異性を評価するため、チルゼパチド 10 nM に GIP 受容体アンタゴニストである GIP(3-30)を併用して同様に処理したときの cAMP 濃度の変化を評価した。

結果

チルゼパチド及び天然型 GIP で処理したときには用量依存的に cAMP は増加したが、セマグルチドで処理したときに cAMP 濃度の増加は認められなかった(下図 A)。さらに、チルゼパチドによる cAMP の増加は、GIP(3-30)の併用によって完全に阻害された(下図 B)。



cAMP=環状アデノシンリン酸。
分化ヒト脂肪細胞を(A)天然型GIP、セマグルチド又はチルゼパチドで処理、及び(B)チルゼパチドとGIP受容体アンタゴニスト[GIP(3-30)]を併用処理したときの細胞内cAMP濃度。データは3回の独立した実験の平均値±標準誤差を示す。

図 ヒト脂肪細胞モデルにおけるcAMP産生

2) 体重減少作用

食餌誘発性肥満(DIO)マウスの摂食行動への影響(1回摂餌量及び摂餌回数に対する作用)(*in vivo*)²²⁾

目的

DIOマウスにチルゼパチドを投与し、摂食パターン(1日の摂餌回数及び1回の摂餌当たりの摂餌量)に対する作用を評価する。

方法

雄の C57BL/6 DIO マウス(22 週齢)に媒体(40 mM Tris pH8.0)又はチルゼパチド 1、3、10 及び 30 nmol/kg を 1 日 1 回 19 日間皮下投与した。投与期間中、BioDAQ 摂食モニタリングシステムを用いて摂食パターンのパラメータ(摂餌回数及び 1 回の食餌当たりの摂餌量)を連続的に記録し、薬剤投与後 24 時間ごとに各パラメータの平均値を算出した。薬剤は、パラメータ測定開始の約 1 時間前に投与した。1 日の摂餌量は、24 時間の合計摂餌量とした。累積摂餌量及び累積体重変化量(%)も記録した。

結果

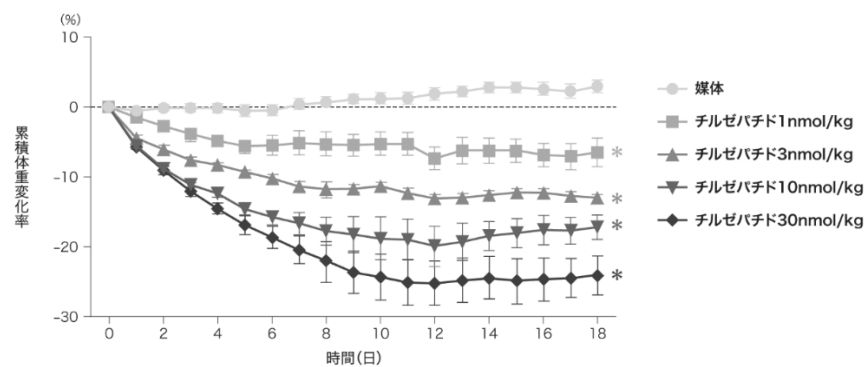
チルゼパチドは投与 19 日目までに、用量依存的に累積体重変化率及び累積摂餌量を減少させた(いずれも $p < 0.05$ 、二元配置反復測定 ANOVA 後 Dunnett 検定)。投与期間中、チルゼパチドの投与により、媒体投与群と比較して、3、10 及び 30 nmol/kg 群で摂餌回数が有意に減少し[$p < 0.05$ 、混合効果モデル(REML)分析後 Dunnett 検定]、10 及び 30 nmol/kg 群で 1 回の摂餌当たりの摂餌量が有意に減少した[$p < 0.05$ 、REML 分析後 Dunnett 検定]。

表 投与19日目の累積体重変化率及び累積摂餌量

パラメータ	平均値(±標準誤差)				
	0 nmol/kg	1 nmol/kg	3 nmol/kg	10 nmol/kg	30 nmol/kg
累積体重変化率(%)	2.95 (±0.88)	-6.53* (±2.09)	-12.99* (±0.52)	-17.24* (±1.74)	-24.13* (±2.83)
累積摂餌量(g)	41.56 (±1.08)	33.86* (±2.64)	29.20* (±1.34)	24.32* (±1.45)	19.43* (±1.54)

媒体(n=8/群)又はチルゼパチド(n=6/群)を1日1回19日間皮下投与したときの、19日目の累積体重変化率(%)及び累積摂餌量(g)を算出した。

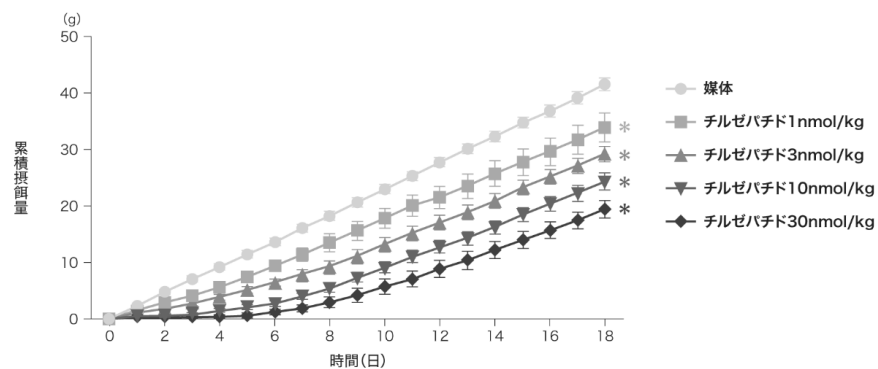
* $p < 0.05$ (二元配置反復測定 ANOVA 後 Dunnett 検定による媒体投与群との比較)。



媒体(n=8/群)又はチルゼパチド(n=6/群)を1日1回19日間皮下投与し、投与日ごとに投与開始日と比較した累積体重変化率(%)を算出した。データは平均値±標準誤差で示す。

* $p < 0.05$ (二元配置反復測定ANOVA後Dunnett検定による媒体投与群との比較)。

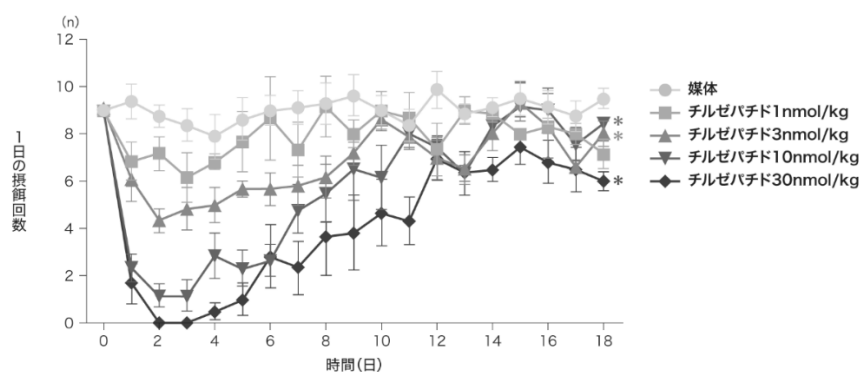
図 チルゼパチド投与後の体重の変化



媒体(n=8/群)又はチルゼパチド(n=6/群)を1日1回19日間皮下投与し、投与19日までの累積摂餌量を算出した。データは平均値±標準誤差で示す。

* $p < 0.05$ (二元配置反復測定ANOVA後Dunnett検定による媒体投与群との比較)。

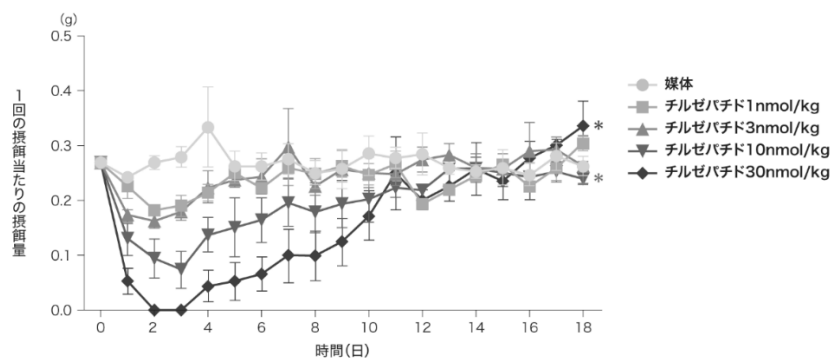
図 チルゼパチド投与後の累積摂餌量



0.02 gの摂餌を1単位とし、これが600秒未満の間隔で連続して生じたものを1回の摂餌と定義した。媒体(n=8/群)又はチルゼパチド(n=6/群)を1日1回19日間皮下投与し、投与期間中24時間ごとに摂餌回数を計測した。データは平均値±標準誤差で示す。

* $p < 0.05$ (REML分析後Dunnett検定による媒体投与群との比較)。

図 チルゼパチド投与後の1日摂餌回数の変化



0.02 gの摂餌を1単位とし、これが600秒未満の間隔で連続して生じたものを1回の摂餌と定義し、1回の摂餌当たりの摂餌量(Meal size)を算出した。媒体(n=8/群)又はチルゼパチド(n=6/群)を1日1回19日間皮下投与し、投与期間中24時間ごとにMeal sizeの平均値を算出した。データは平均値±標準誤差で示す。

* p<0.05 (REML分析後Dunnett検定による媒体投与群との比較)。

図 チルゼパチド投与後の1回摂餌量の変化

3) 食欲の調節

①主要栄養素嗜好性に対する作用 (*in vivo*)²³⁾

目的

嗜好性食物の摂取及び特定の主要栄養素への嗜好性に対するチルゼパチドの作用を検討する。またチルゼパチド投与による選択摂取への効果が GLP-1 受容体の関与によるものかを、GLP-1 受容体ノックアウトマウスを用いて評価する。

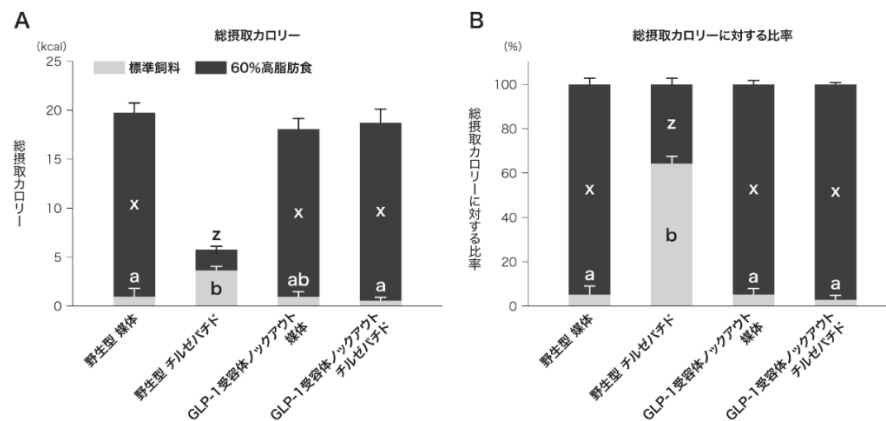
方法

雄の野生型マウス及び GLP-1 受容体ノックアウトマウスを用い、標準飼料(低脂肪食)及び 60%高脂肪食(脂質由来カロリーが 60%)を 5 日間自由選択摂取させ、摂餌量を毎日測定した。試験期間中、マウスに媒体(40 mM Tris pH8.0, 0.01% Tween20)又はチルゼパチド(3 nmol/kg)を 1 日 1 回皮下投与した。

結果

野生型マウスにチルゼパチドを投与したとき、総摂取カロリーが減少し、総摂取カロリーに対する高脂肪食の比率が低下し、標準飼料の比率が増加した。

GLP-1 受容体ノックアウトマウスでは、摂取カロリーの減少や嗜好性の変化は認められなかったことから、GIP 受容体シグナル伝達は摂食嗜好性に影響を及ぼさないことが示唆された。



標準飼料及び60%高脂肪食の1日の摂取量を(A)総摂取カロリー及び(B)総摂取カロリーに対する比率で示す。データは1群4~6例の平均値±標準誤差で示す。飼料の種類ごとに、投与群間で比較した結果をab(標準飼料)又はxz(高脂肪食)で示す。共通の文字を持たないバーは有意差あり。
 $p < 0.05$ 、一元配置ANOVA後Tukeyの検定による多重比較。

図 高脂肪食嗜好性に対するチルゼパチドの作用

②ヒトにおける摂食抑制に対する影響[海外第I相試験(GPHH試験)](外国人データ)²⁴⁾

糖尿病を有しない肥満又は過体重治療参加者^{注)}にチルゼパチド 5 mg を週 1 回 3 週間投与、さらにチルゼパチド 10 mg を週 1 回 4 週目以降 6 週まで投与したときの行動性食欲評価のパラメータをプラセボ投与と比較した。

空腹時及び食後の食欲視覚的アナログ尺度(VAS)

自由食事摂取検査の前後で食欲感の主観的評価を VAS で実施した。

ベースラインから投与 3 週時の食欲低下を示す空腹時の食欲全体スコアの平均増加量は、プラセボ群と比較してチルゼパチド群(5 mg 週 1 回投与)で統計学的に有意に大きかった($p < 0.0001$ 、MMRM)。食後の食欲全体スコアの平均変化量は、プラセボ群とチルゼパチド群(5 mg 週 1 回投与)で統計学的な有意差はなかった。

ベースラインから投与 6 週時の空腹時の食欲全体スコアの平均増加量は、プラセボ群と比較しチルゼパチド群(10 mg 週 1 回投与)で統計学的に有意に大きかった($p < 0.0001$ 、MMRM)。

空腹時のレトロスペクティブな食欲 VAS

導入期、投与 3 週時及び投与 6 週時に、過去 1 週間の平均評価を VAS で実施した。

ベースラインから投与 3 週時の食欲低下を示す空腹時のレトロスペクティブな食欲全体スコアの平均増加量は、プラセボ群と比較してチルゼパチド群(5 mg 週 1 回投与)で統計学的に有意に大きかった($p < 0.0001$ 、MMRM)。

ベースラインから投与 6 週時の空腹時のレトロスペクティブな食欲全体スコアの平均増加量は、プラセボ群と比較してチルゼパチド群(10 mg 週 1 回投与)で統計学的に有意に大きかった($p < 0.0001$ 、MMRM)。

空腹時の Food Craving Inventory (FCI)

ベースラインから投与 3 週時の高脂肪、菓子、炭水化物及びデンプン並びにファストフード脂質への欲求低下を示す FCI 全体スコア、並びに果物及び野菜以外のすべてのサブスコアの平均減少量は、プラセボ群と比較してチルゼパチド群(5 mg 週 1 回投与)で統計学的に有意に大きかった($p < 0.005$ 、MMRM)。

ベースラインから投与 6 週時の FCI 全体スコア、並びに果物及び野菜以外のすべてのサブスコアの平均減少量は、プラセボ群と比較してチルゼパチド群(10 mg 週 1 回投与)で統計学的に有意に大きかった(いずれも $p < 0.0001$ 、MMRM)。

空腹時の Food Craving Questionnaire-State (FCQ-S)

ベースラインから投与 3 週時の瞬間的な食物欲求の強度低下を示す全 FCQ-S スコアの平均減少量は、プラセボ群と比較してチルゼパチド群(5 mg 週 1 回投与)で統計学的に有意に大きかった($p < 0.0001$ 、MMRM)。

ベースラインから投与 6 週時の全 FCQ-S スコアの平均減少量は、プラセボ群と比較してチルゼパチド群(10 mg 週 1 回投与)で統計学的に有意に大きかった($p < 0.0001$ 、MMRM)。

空腹時の eating inventory

ベースラインから投与 3 週時の脱抑制及び空腹感覚スコアの平均減少量は、プラセボ群と比較してチルゼパチド群(5 mg 週 1 回投与)で統計学的に有意に大きかった(いずれも $p < 0.0001$ 、MMRM)。これは、過食傾向が少なく空腹感への感受性が低いことを示す。また、認知意図及び摂食制限能力を反映した食事制限スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群とチルゼパチド群(5 mg 週 1 回投与)で統計学的な有意差はなかった。

ベースラインから投与 6 週時の脱抑制及び空腹感覚スコアの平均減少量は、プラセボ群と比較してチルゼパチド群(10 mg 週 1 回投与)で統計学的に有意に大きかった(いずれも $p < 0.0001$ 、MMRM)。

Power of food スケール

ベースラインから投与 3 週時の食影響、食刺激、食享受及び総合スコアの平均減少量は、プラセボ群と比較してチルゼパチド群(5 mg 週 1 回投与)で統計学的に有意に大きかった(いずれも $p < 0.0001$ 、MMRM)。これは、食物が近くにある状況で嗜好性の高い食物に対する食欲低下及び食物が豊富な環境下で強い食欲コントロールを示す。

ベースラインから投与 6 週時の食影響、食刺激、食享受及び総合スコアの平均減少量は、プラセボ群と比較してチルゼパチド群(10 mg 週 1 回投与)で統計学的に有意に大きかった(いずれも $p < 0.0001$ 、MMRM)。

注) 本剤の承認された効能・効果は「V. 1. 効能又は効果」の項参照。

4) 脂肪代謝の調節

①分化したヒト脂肪細胞における脂質取込み及び排出への影響 (*in vitro*)²¹⁾

目的

チルゼパチドが脂肪細胞への脂質取込みに影響を及ぼすかを検討するため、リポタンパクリパーゼ (LPL)*活性及び脂肪酸の取込みに対する作用を評価する。また、チルゼパチドが脂肪細胞からの脂質排出を制御するかをより明らかにするために、インスリンの存在下又は非存在下でチルゼパチドの脂肪分解作用を評価する。

方法

LPL 活性は、分化したヒト脂肪細胞をチルゼパチド、天然型 GIP 又はインスリンで 5 時間処理した後、LPL 活性を測定した²⁵⁾。脂肪細胞への脂肪酸取込みは、分化したヒト脂肪細胞をチルゼパチド、天然型 GIP 又はインスリンで 30 分間処理した後、蛍光標識した脂肪酸とともにインキュベートし、細胞内への脂肪酸取込み量として蛍光強度を測定した。

脂肪分解では、分化したヒト脂肪細胞を天然型 GIP、チルゼパチド又はインスリンで 3 時間処理し、細胞から排出された培養液中のグリセロールを脂肪分解活性の指標として測定した。また GIP 又はチルゼパチドをインスリンと併用で処理したときの脂肪分解活性も測定した。

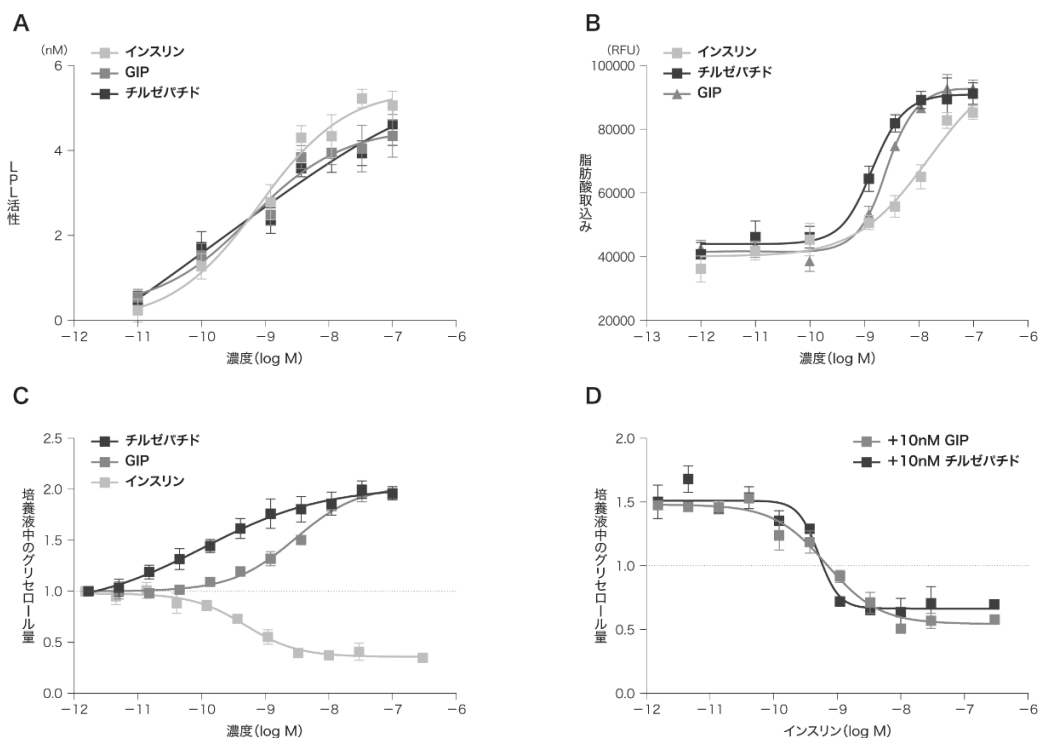
結果

チルゼパチド、天然型 GIP 及びインスリンはいずれも LPL 活性を濃度依存的に上昇させた(下図 A)。これより、チルゼパチドが脂肪組織でのリポタンパク由来トリグリセリドの細胞外加水分解を促進することが示唆された。

チルゼパチド、天然型 GIP 及びインスリンはいずれも脂肪細胞への脂肪酸取込みを促進した(下図 B)。これより、チルゼパチドを含む GIP 受容体アゴニストは、食事由来脂質の脂肪細胞への取込みを促進することが示唆された。

チルゼパチド及び GIP はともに脂肪分解を促進したが、インスリンは脂肪分解を抑制した(下図 C)。分化したヒト脂肪細胞を一定濃度のチルゼパチド又は GIP と漸増濃度のインスリンで処理したとき、GIP 又はチルゼパチドによる脂肪分解促進作用は、インスリン処理によって完全に抑制された(下図 D)。

* リポタンパクトリグリセリドを細胞外で加水分解する酵素である。この反応は食事由来トリグリセリドを貯蔵のために脂肪細胞へ取り込む際の重要な過程であることから、LPL 活性は、トリグリセリドの細胞内への取込みの主要なメディエーターとされている。



LPL=リポタンパクリパーゼ。
分化したヒト脂肪細胞を、インスリン、天然型GIP又はチルゼパチドをそれぞれ単独処理した後、(A)培養液中のLPL活性、(B)細胞への蛍光標識脂肪酸取り込み及び(C)培養液中のグリセロール量を測定した。天然型GIP又はチルゼパチドをインスリンと併用で処理したときの培養液中のグリセロール量を測定した(D)。データは、独立した3回の実験の平均値±標準誤差を示す。

図 ヒト脂肪組織での脂質代謝に対する作用

②食餌制限モデルでの脂肪消費量及びエネルギー消費量に対する作用 (*in vivo*)²⁶⁾

目的

DIO マウスの食餌制限(CR)モデルを用いて、チルゼパチド及び GLP-1 受容体アゴニストのセマグルチドによる代謝への影響を検討するため、エネルギー消費量及び脂肪消費量に対する作用を評価する。

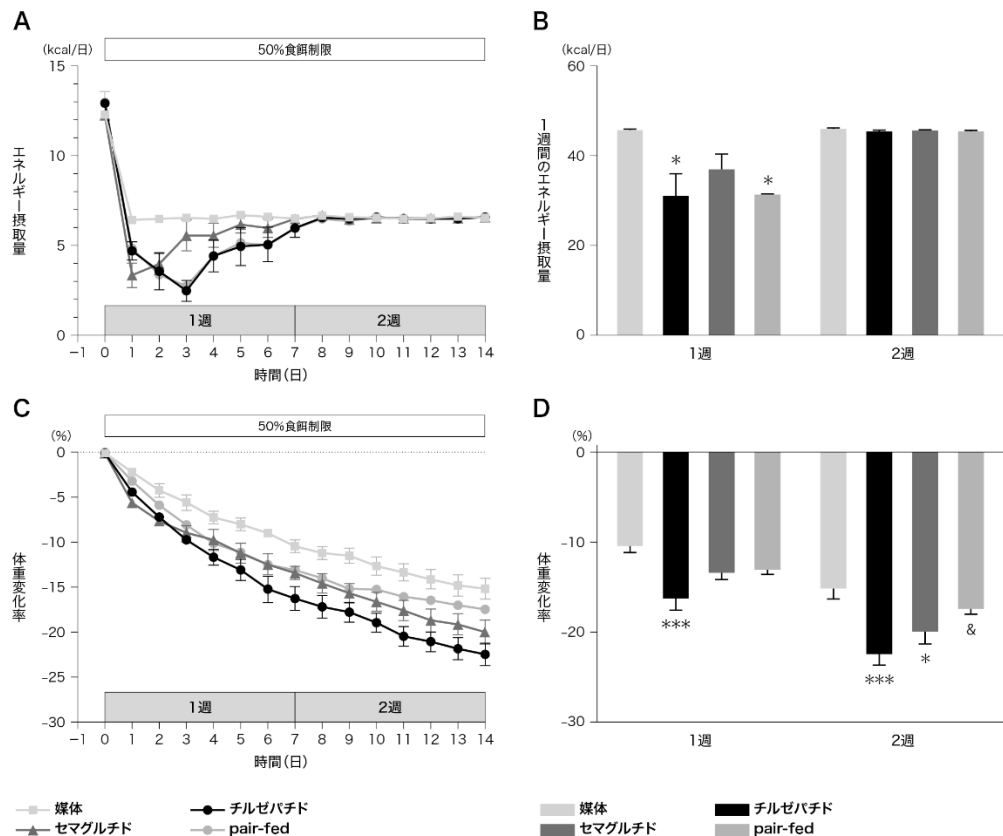
方法

C57BL/6 DIO マウス(7~8 ヶ月齢)の CR モデルでは、マウスを計画摂食下に置き、自由摂食時に得られた 1 日摂餌量(約 3 g=12.75 kcal)と同量の餌を与える条件下で、間接熱量測定チャンバーを用いて 1 週間モニタリングした後、50%CR(約 1.5 g)に切り替えた。CR 開始と同日から、媒体(40 mM Tris pH8.0)、チルゼパチド(3 nmol/kg)又はセマグルチド(3 nmol/kg)を 1 日 1 回 14 日間皮下投与した。また、給餌量をチルゼパチド投与群の摂餌量と同量に調整した pair-fed 群も設けた。投与期間中、体重及び摂餌量(エネルギー摂取量)を毎日測定した。また O₂消費量及び CO₂産生量を継続的に測定し、これらの値から呼吸交換比(respiratory exchange ratio: RER)及びエネルギー消費量を算出した。

さらに追加試験として、チルゼパチド(3 nmol/kg)と長時間作用型 GIP 受容体アンタゴニスト(1000 nmol/kg)を併用投与し、同様のパラメータを評価した。

結果

チルゼパチド投与群では、セマグルチド投与群、pair-fed 群及び媒体投与群と比較して、CR 中の体重減少が最も顕著であった(14 日間投与終了時の体重変化率はそれぞれ $22.4 \pm 1.3\%$ 、 $19.9 \pm 1.3\%$ 、 $17.0 \pm 0.7\%$ 及び $15.2 \pm 1.2\%$)。CR 中のエネルギー消費量は、媒体投与群、セマグルチド投与群及び pair-fed 群で減少した(代謝適応)。一方、チルゼパチド投与群のエネルギー消費量は CR 開始前と同程度に維持され、媒体投与群及び pair-fed 群と比較して有意に高かった(いずれも $p < 0.05$ 、一元配置 ANOVA 後 Tukey 検定)。これより、代謝適応が抑制されたことが示唆された。さらに、チルゼパチド投与群では、CR 中の脂肪消費量が媒体投与群と比較して有意に高く(30%以上増加、 $p < 0.05$ 、一元配置 ANOVA 後 Tukey 検定)、pair-fed 群との比較でも統計学的有意差が認められた($p < 0.05$ 、一元配置 ANOVA 後 Turkey 検定)。

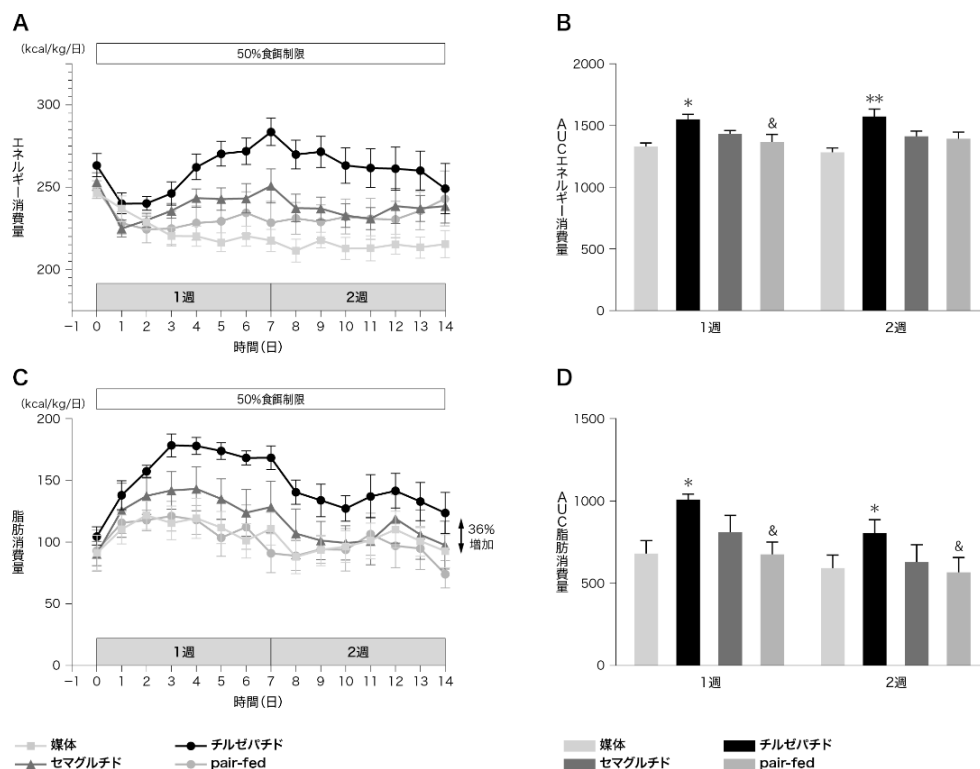


DIO=食餌誘発性肥満。

媒体、チルゼパチド(3 nmol/kg)又はセマグルチド(3 nmol/kg)を食餌制限開始日から14日間、1日1回皮下投与したときの、1日当たり(A)又は週ごと(B)の摂餌量、及び1日当たり(C)又は週ごと(D)の体重変化率を示す。pair-fed群では、給餌量をチルゼパチド投与群の摂餌量と同じに調整した。データは1群6例の平均値±標準誤差で示す。

* $p < 0.05$ 、*** $p < 0.001$ (一元配置ANOVA後Tukey検定による媒体投与群との比較)、& $p < 0.05$ (一元配置ANOVA後Tukey検定によるチルゼパチド投与群との比較)。

図 DIOマウスの食餌制限モデルでの摂餌量及び体重変化率



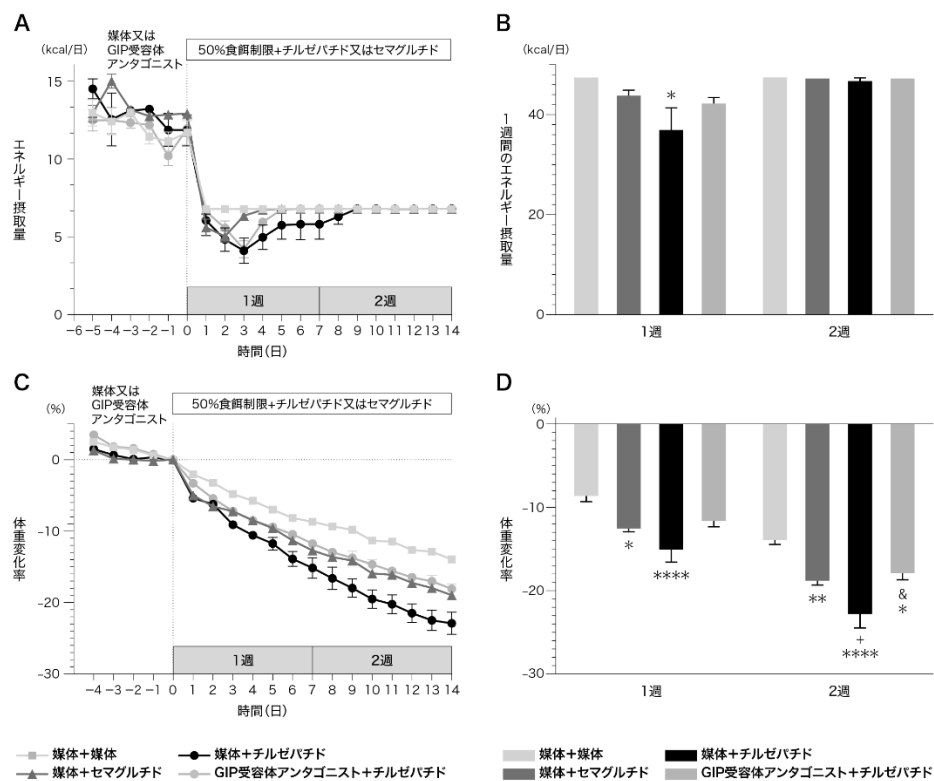
AUC=濃度-時間曲線下面積、DIO=食餌誘発性肥満。

媒体、チルゼパチド(3 nmol/kg)又はセマグルチド(3 nmol/kg)を食餌制限開始日から14日間、1日1回皮下投与したときの、1日当たり(A、C)又は週ごと(B、D)のエネルギー消費量及び脂肪消費量を測定した。pair-fed群では、摂餌量をチルゼパチド投与群と同じに調整した。データは1群5~6例の平均値±標準誤差で示す。

* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ (一元配置ANOVA後Tukey検定による媒体投与群との比較)、& $p < 0.05$ (一元配置ANOVA後Tukey検定によるチルゼパチド投与群との比較)。

図 DIOマウスにおける食餌制限中のエネルギー消費量及び脂肪消費量に対するチルゼパチド及びセマグルチドの作用

チルゼパチド投与による体重、摂餌量(エネルギー摂取量)及びエネルギー消費量への作用は、GIP受容体アンタゴニストの併用投与により、セマグルチド投与群と同程度まで抑制された。また、チルゼパチド投与による脂肪消費量の増加も、GIP受容体アンタゴニストの併用投与によって抑制された。

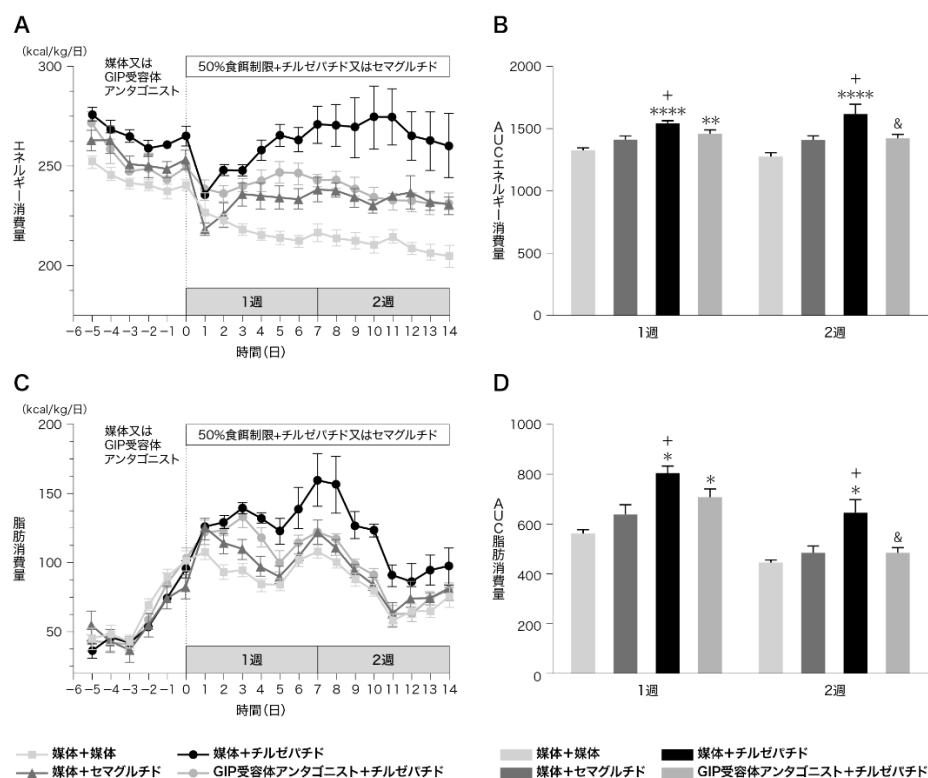


AUC=濃度-時間曲線下面積、DIO=食餌誘発性肥満。

チルゼパチド(3 nmol/kg)及びセマグルチド(3 nmol/kg)は食餌制限開始日から、媒体及びGIP受容体アンタゴニスト(1000 nmol/kg)は食餌制限開始4日前から投与を開始し、1日1回皮下投与したときの、1日当たり又は週ごとのエネルギー摂取量(A、B)並びに体重変化(C、D)を測定した。データは1群6例の平均値±標準誤差で示す。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.0001$ (一元配置ANOVA後Tukey検定による媒体投与群との比較)、+ $p < 0.05$ (一元配置ANOVA後Tukey検定によるセマグルチド群との比較)、& $p < 0.05$ (一元配置ANOVA後Tukey検定によるチルゼパチド投与群との比較)。

図 DIOマウスにおける食餌制限中のチルゼパチドによる
 摂取量(エネルギー摂取量)及び体重減少作用に対するGIP受容体アンタゴニストの拮抗作用



AUC=濃度-時間曲線下面積、DIO=食餌誘発性肥満。
 チルゼパチド(3 nmol/kg)及びセマグルチド(3 nmol/kg)は食餌制限開始日から、媒体及びGIP受容体アンタゴニスト(1000 nmol/kg)は食餌制限開始4日前から投与を開始し、1日1回皮下投与したときの、1日当たり(A、B)又は週ごと(B、D)のエネルギー消費量及び脂肪消費量を測定した。データは1群4~6例の平均値±標準誤差で示す。
 * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001(一元配置ANOVA後Tukey検定による媒体投与群との比較)、+ p<0.05(一元配置ANOVA後Tukey検定によるセマグルチド群との比較)、& p<0.05(一元配置ANOVA後Tukey検定によるチルゼパチド投与群との比較)。

図 DIOマウスにおける食餌制限中のチルゼパチドによる
 エネルギー消費量増加及び脂肪消費量増加に対するGIP受容体アンタゴニストの拮抗作用

③分化したヒト脂肪細胞におけるグルコース取込みに対する影響(*in vitro*)²¹⁾

目的

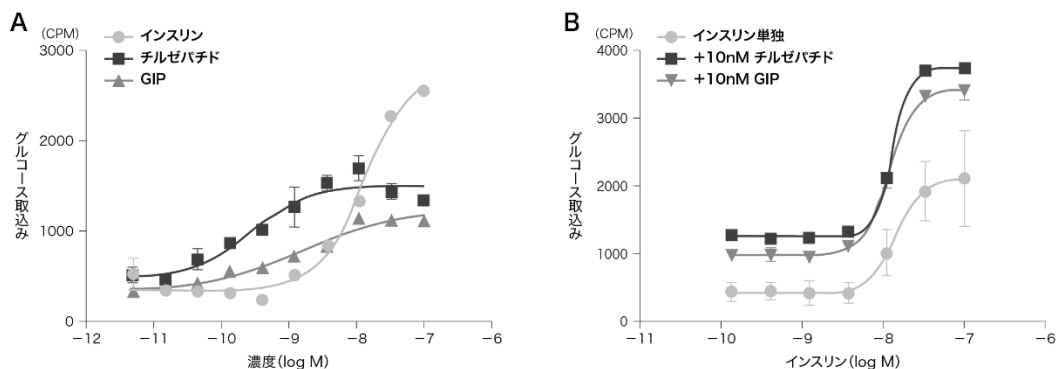
脂肪組織へのグルコース取込みは、脂肪細胞の重要な機能の1つである。チルゼパチドによるGIP受容体活性化が脂肪細胞へのグルコース取込みに影響を及ぼすかを検討する。

方法

分化したヒト脂肪細胞をインスリン、天然型GIP又はチルゼパチドで2時間処理した後、¹⁴C-グルコースとともに1時間インキュベートし、細胞への¹⁴C-グルコースの取込みを測定した。

結果

インスリン、天然型GIP及びチルゼパチドを単独で処理したとき、脂肪細胞へのグルコース取込みが濃度依存的に増加し、最大作用が最も高かったのはインスリンであった。チルゼパチド及び天然型GIPをインスリンと併用したとき、いずれもインスリン単独で処理したときと比較してグルコース取込みが顕著に増加した。これはヒト脂肪細胞に対するインスリン感受性促進作用に一致していた。



分化したヒト脂肪細胞を(A)インスリン、天然型GIP又はチルゼパチドで処理、及び(B)インスリンとチルゼパチド又は天然型GIPで併用処理したときの細胞内の¹⁴C-グルコース量(CPM)を測定した。データは2~3回の独立した実験の平均値±標準誤差を示す。

図 ヒト脂肪細胞組織でのグルコース取込み促進作用

④ヒトにおける脂肪代謝の制御に対する影響[海外第Ⅰ相試験(GPGU 試験)](外国人データ)²⁷⁾

2型糖尿病を有しない外国人肥満治療参加者^{注)}にチルゼパチド 15 mg を週 1 回 18 週間投与(用量漸増期間を含む)*したときの脂肪酸化率をプラセボ投与と比較した。

その結果、脂肪酸化率のベースラインから投与 18 週時までの最小二乗平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群(21 例)で 12.83 g/日、プラセボ群(24 例)で-1.64 g/日であり、チルゼパチド 15 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に増加した($p < 0.001$, ANCOVA)。

* 2.5 mg 週 1 回 2 週間、5 mg 週 1 回 2 週間、10 mg 週 1 回 4 週間、15 mg 週 1 回約 10 週間投与^{注)}

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

5) 血糖降下作用

①マウスを用いた腹腔内投与グルコース負荷試験(ipGTT) (*in vivo*)^{1, 28)}

目的

GIP 受容体及び GLP-1 受容体におけるチルゼパチドの *in vivo* での機能的活性を ipGTT における血糖コントロール改善作用により評価する。

方法

一晩絶食させた雄の野生型、GIP 受容体ノックアウト(KO)又は GLP-1 受容体 KO マウスにグルコースを 2 g/kg の用量で腹腔内投与し、グルコース負荷後 0~120 分の血糖値を測定した。

a)野生型マウスへの単独投与

野生型 C57BL/6 系マウス($n=7\sim8$ /群)に、チルゼパチドを 0.01~100 nmol/kg の用量で、グルコース負荷の 17~18 時間前に皮下投与した。

b) GIP 受容体 KO 又は GLP-1 受容体 KO マウスへの単独投与

GIP 受容体 KO ($GIPr^{-/-}$) 又は GLP-1 受容体 KO ($GLP-1r^{-/-}$) マウス(各 $n=5$ /群)に、チルゼパチド又は GLP-1 受容体アゴニストであるセマグルチドをグルコース負荷の 17~18 時間前に 30 nmol/kg の用量で皮下投与、DPP-4 耐性 GIP アナログである[d-Ala²]GIP をグルコース負荷の 1 時間前に 30 nmol/kg の用量で皮下投与した。

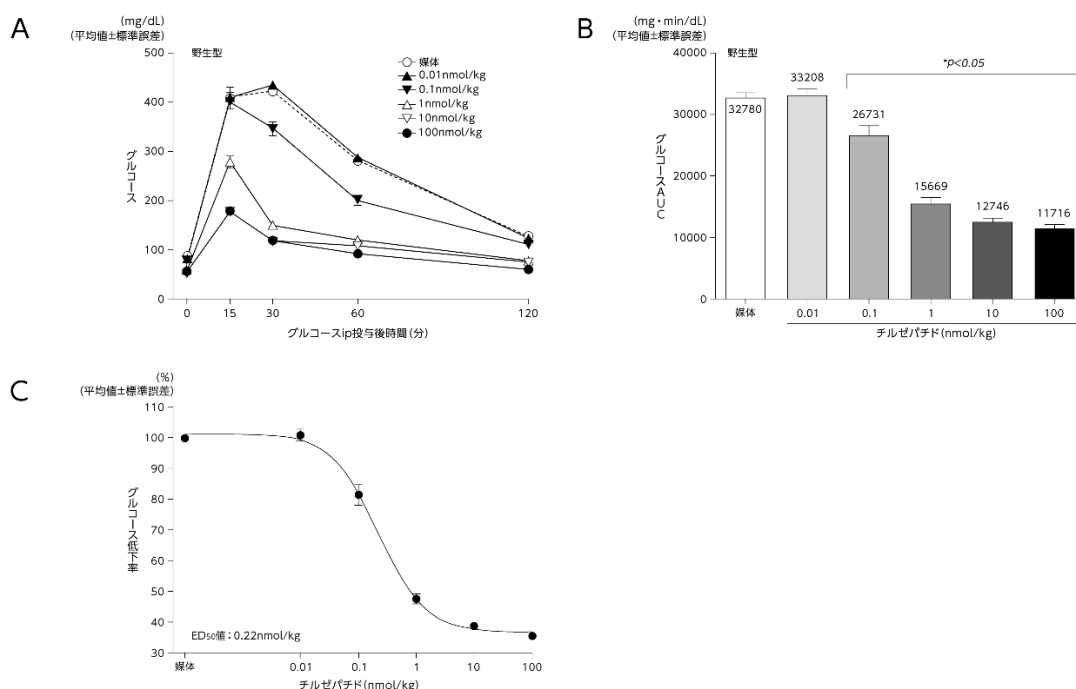
c) 野生型マウスへの併用投与

野生型 C57BL/6 系マウス (n=6/群) に、チルゼパチド (グルコース負荷の 17~18 時間前に 30 nmol/kg の用量で皮下投与) 又はセマグルチド (グルコース負荷の 17~18 時間前に 30 nmol/kg の用量で皮下投与) を単独又は GLP-1 受容体アンタゴニストである Jant-4 (グルコース負荷の 1 時間前に 1000 nmol/kg の用量で腹腔内投与) との併用で皮下投与した。

結果

a) 野生型マウスへの単独投与

野生型マウスを用いた ipGTT において、チルゼパチドは単独投与により血糖コントロールを改善し、0.01、0.1、1、10 及び 100 nmol/kg の用量で用量依存的に血糖値一時間曲線下面積 (グルコース AUC) を低下させた。0.1、1、10 及び 100 nmol/kg の用量で媒体群と比較して統計学的有意差が認められ [p<0.05、一元配置 ANOVA 及び Dunnett の事後検定]、ED₅₀ 値は 0.22 nmol/kg であった。



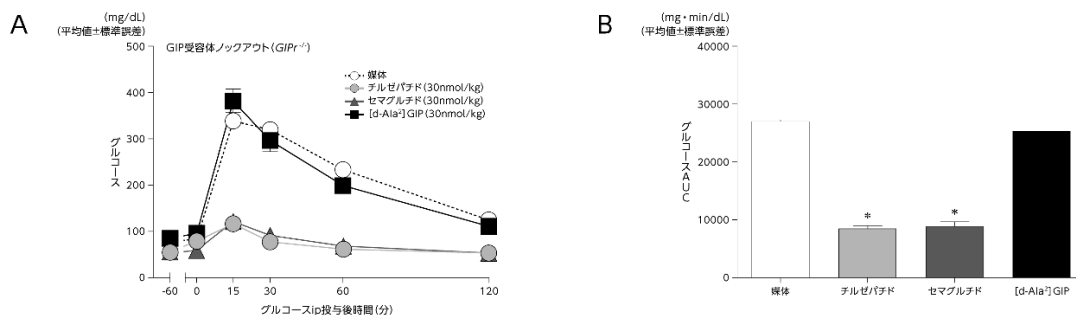
グルコース負荷後0~120分の血糖値を測定し(A)、グルコースAUCの解析を行った(B)。媒体投与群のグルコースAUCに対する比率(%)から用量反応曲線を作成し、ED₅₀を算出した(C)。データは1群7~8例の平均値±標準誤差で示す。

* p<0.05 (一元配置ANOVA及びDunnettの事後検定による媒体群との比較)。

図 野生型マウスを用いたipGTTにおけるチルゼパチドの血糖コントロール改善作用

b) GIP 受容体 KO 又は GLP-1 受容体 KO マウスへの単独投与

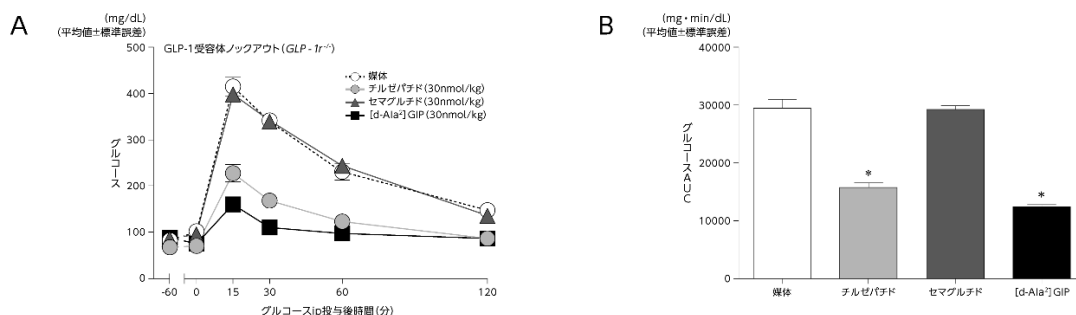
GIP 受容体 KO (*GIPr*^{-/-}) マウスを用いた ipGTT において、チルゼパチドは単独投与により血糖コントロールを改善した。30 nmol/kg の用量で皮下投与したときの作用はセマグルチドと同程度であり、媒体群と比較して統計学的有意なグルコース AUC の低下がみられた (p<0.05、一元配置 ANOVA 及び Dunnett の事後検定)。 $[d\text{-Ala}^2]\text{GIP}$ を GIP 受容体 KO (*GIPr*^{-/-}) マウスに 30 nmol/kg の用量で投与したとき血糖コントロールの改善は認められなかった。



グルコース負荷後0～120分の血糖値を測定し(A)、グルコースAUCの解析を行った(B)。データは1群5例の平均値±標準誤差で示す。* p<0.05(一元配置ANOVA及びDunnettの事後検定による媒体群との比較)。

図 GLP受容体非存在下でのipGTTにおけるチルゼパチドの血糖コントロール改善作用

GLP-1 受容体 KO (GLP-1^{-/-}) マウスを用いた ipGTT において、チルゼパチドは単独投与により血糖コントロールを改善した。30 nmol/kg の用量で皮下投与したときの作用は[d-Ala²]GIP と同程度であり、媒体群と比較して統計学的有意差が認められた(p<0.05、一元配置 ANOVA 及び Dunnett の事後検定)。セマグルチドを GLP-1 受容体 KO (GLP-1^{-/-}) マウスに 30 nmol/kg の用量で投与したとき血糖コントロールの改善は認められなかった。

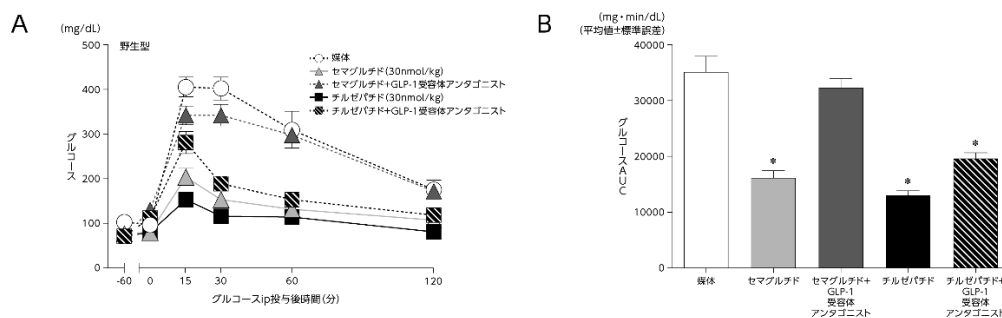


グルコース負荷後0～120分の血糖値を測定し(A)、グルコースAUCの解析を行った(B)。データは1群5例の平均値±標準誤差で示す。* p<0.05(一元配置ANOVA及びDunnettの事後検定による媒体群との比較)。

図 GLP-1受容体非存在下でのipGTTにおけるチルゼパチドの血糖コントロール改善作用

c) 野生型マウスへの併用投与

野生型マウスを用いた ipGTT において、チルゼパチド又はセマグルチドと Jant-4 の併用投与により、チルゼパチドの作用にはわずかな影響しか認められなかった。



グルコース負荷後0～120分の血糖値を測定し(A)、グルコースAUCの解析を行った(B)。データは1群6例の平均値±標準誤差で示す。* p<0.05(一元配置ANOVA及びDunnettの事後検定による媒体群との比較)。

図 GLP-1受容体アンタゴニスト存在下のipGTTにおけるチルゼパチドの血糖コントロール改善作用

以上より、チルゼパチドは GIP 受容体及び GLP-1 受容体の両方にアゴニストとして作用することにより血糖コントロールを改善することが示された。

②ヒトにおける血糖値に対する影響[海外第1相試験(GPGT 試験)](外国人データ)^{29, 30)}

外国人 2 型糖尿病患者^{注 1)}117 例を対象に、チルゼパチド(45 例)、セマグルチド(44 例)又はプラセボ(28 例)を週 1 回、28 週間反復皮下投与したときの空腹時血糖値及び食後血糖値を標準食を用いて実施した食事負荷試験により比較した。標準食は、患者の体重から計算した 1 日の総エネルギー摂取量の約 35%(食事内容:炭水化物 45%、脂肪 40%、タンパク質 15%)の食事であった。チルゼパチドは初回投与量を 2.5 mg とし、維持用量に達するまで 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ増量し、維持用量を 15 mg とした。セマグルチドは初回投与量を 0.25 mg とし、4 週間投与し、0.5 mg を 4 週間投与後、1 mg を維持用量として投与した^{注 2)}。

その結果、空腹時血糖値及び食後血糖値の総 AUC_(0-240 min)のベースラインから投与 28 週時までの低下量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較してチルゼパチド群で統計学的に有意に大きかった(空腹時血糖値 $p<0.001$ 及び $p=0.006$ 、食後血糖値 $p<0.001$ 及び $p=0.002$ 、ANCOVA)。

チルゼパチド群は、ベースラインから空腹時血糖値を約 39%、血糖値の総 AUC_(0-240 min)を約 41%減少させたが、プラセボ群ではベースラインからの統計学的に有意な変化は認められず、セマグルチド群はベースラインから空腹時血糖値を約 32%、血糖値の総 AUC_(0-240 min)を約 34%減少させた。

注1)本剤の承認された効能・効果は「V. 1. 効能又は効果」の項参照。

注2)セマグルチド注射剤の承認された用法・用量は「通常、成人には、セマグルチド(遺伝子組換え)として週1回 0.5 mgを維持用量とし、皮下注射する。ただし、週1回0.25 mgから開始し、4週間投与した後、週1回0.5 mgに増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週1回0.5 mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、週1回1.0 mgまで増量することができる。」である。

6) グルコース応答性インスリン分泌

①ラット及びマウス膵島におけるインスリン分泌刺激作用(*in vitro*)³¹⁾

目的

野生型のラット及びマウスの膵島を用いてグルコース依存性インスリン分泌作用に関するチルゼパチドの効力を測定する。また、GIP 受容体 KO 及び GLP-1 受容体 KO マウスの膵島を用いて GIP 受容体又は GLP-1 受容体いずれか一方のみが存在する条件下で、グルコース依存性インスリン分泌作用に関するチルゼパチドの効力を測定し、GIP 及び GLP-1 受容体作動薬であるチルゼパチドの特性を評価する。

方法

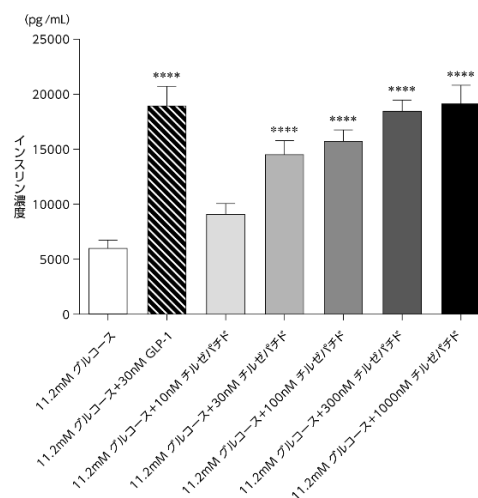
Sprague Dawley ラット並びに野生型、GIP 受容体 KO 又は GLP-1 受容体 KO マウスから単離した膵島を 0.1%BSA、2.8~11.2 mM のグルコース及び種々の濃度(3~1000 nM)のチルゼパチドの存在下でインキュベートした。陽性対照として GIP 又は GLP-1(7-36)アミドを使用した。ラット検体中のインスリン濃度は、電気化学発光法インスリンアッセイにより測定した。マウス検体中のインスリン濃度は、

市販のアッセイキットを用いて測定した。

結果

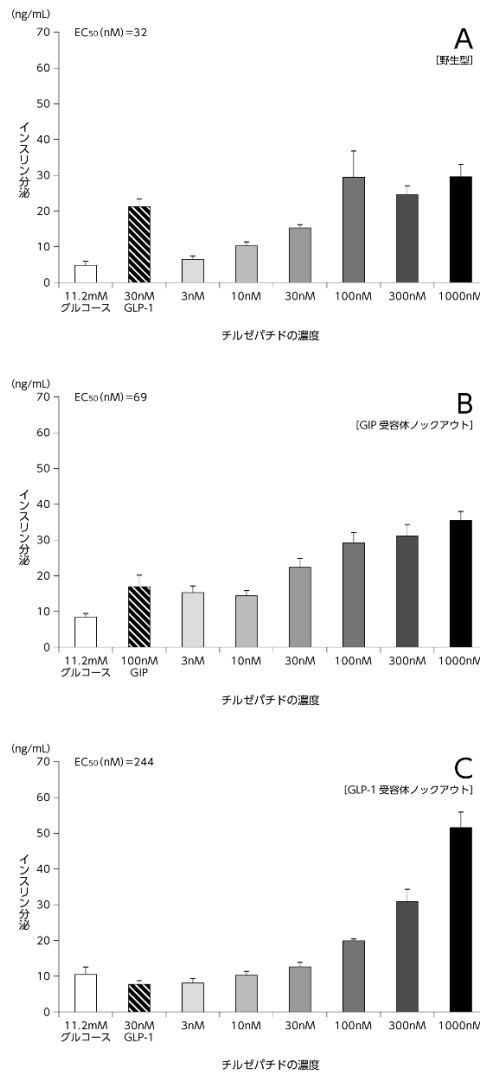
チルゼパチドは野生型ラット膵島からのインスリン分泌を促進し、その EC_{50} 値は 15.5 ± 7.0 nM (平均値 $\pm$ 標準誤差、 $n=3$) であった。野生型、GIP 受容体 KO 又は GLP-1 受容体 KO マウスから摘出した初代培養膵島を 11.2 mM グルコース及び種々の濃度のチルゼパチドで処理したとき、チルゼパチドはインスリン分泌を濃度依存的に促進し、 EC_{50} 値はそれぞれ 32、69 及び 244 nM であった。

以上より、チルゼパチドはげっ歯類の摘出膵島においてインスリン分泌を強力に促進し、GIP 受容体又は GLP-1 受容体のうち一方しか発現していない場合でもインスリン分泌促進作用は維持されることが示された。



**** $p < 0.001$ (11.2 mM グルコース単独処理群との比較)。Brown-Forsythe 及び Welch ANOVA 検定並びに Dunnett 検定。結果は3回の独立した実験のうち1回の結果であり、6 well/dose の平均値 $\pm$ 標準誤差を示す。

図 野生型ラット膵島におけるチルゼパチドのインスリン分泌促進作用



野生型マウス膵島(A)、GIP受容体KOマウス膵島(B)及びGLP-1受容体KOマウス膵島(C)からのインスリン分泌に対するチルゼパチドの刺激作用。独立した実験を1回実施した。値は6 well/doseの平均値±標準偏差を示す。

図 野生型、GIP受容体KO又はGLP-1受容体KOマウスの膵島におけるチルゼパチドのインスリン分泌促進作用

②ラットを用いた静脈内投与グルコース負荷試験(ivGTT) (*in vivo*)³²⁾

目的

ラットを用いた ivGTT で、チルゼパチドを単回皮下投与したときのインスリン分泌促進作用を評価する。

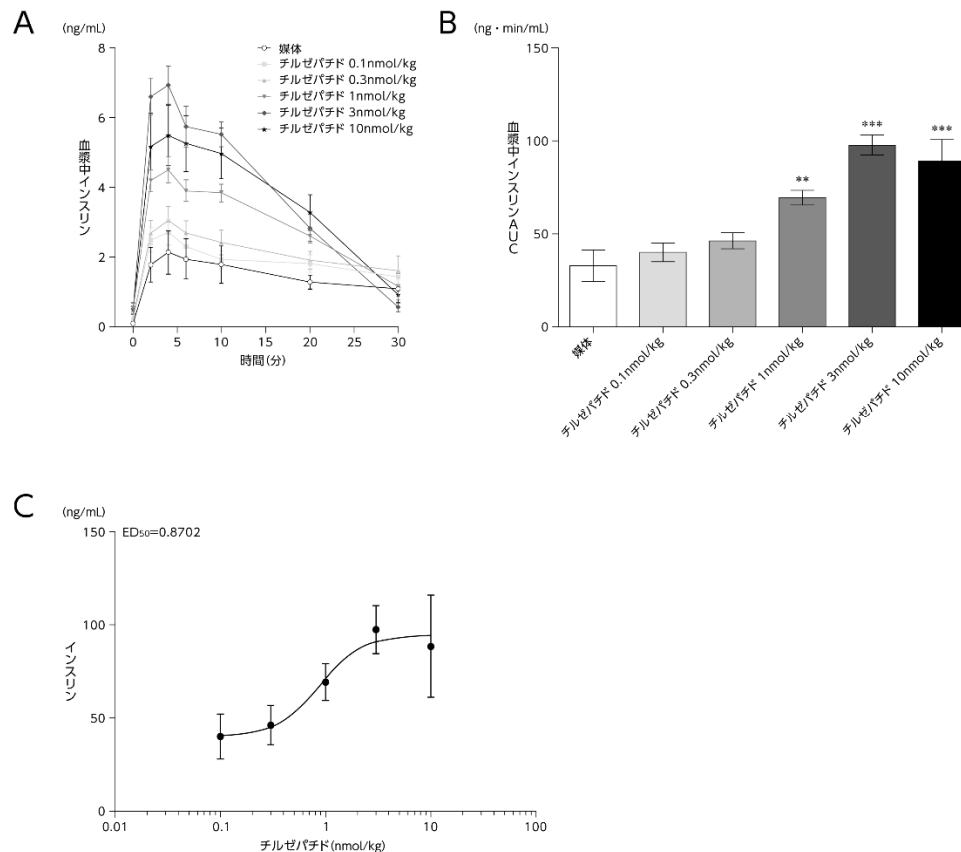
方法

一晩絶食した雄 Wistar ラット(n=5/群)にグルコースを 0.5 mg/kg の用量で静脈内投与し、グルコース負荷後 0~30 分の血漿中インスリン濃度を測定した。チルゼパチドはグルコース負荷の 16 時間前に、0.1、0.3、1、3 及び 10 nmol/kg の用量で単回皮下投与した。

結果

チルゼパチド投与により、グルコース静脈内投与後のインスリン分泌が用量依存的に増加した。血漿中インスリン AUC(グルコース負荷後 0~30 分後までの AUC)の増加はチルゼパチド 3 nmol/kg 投与

時に最大となり($97.6 \pm 5.4 \text{ ng} \cdot \text{min/mL}$)、媒体群($32.7 \pm 8.5 \text{ ng} \cdot \text{min/mL}$)と比較して $198 \pm 17\%$ 増加した。血漿中インスリン AUC 増加の ED_{50} 値は 0.87 nmol/kg であった。



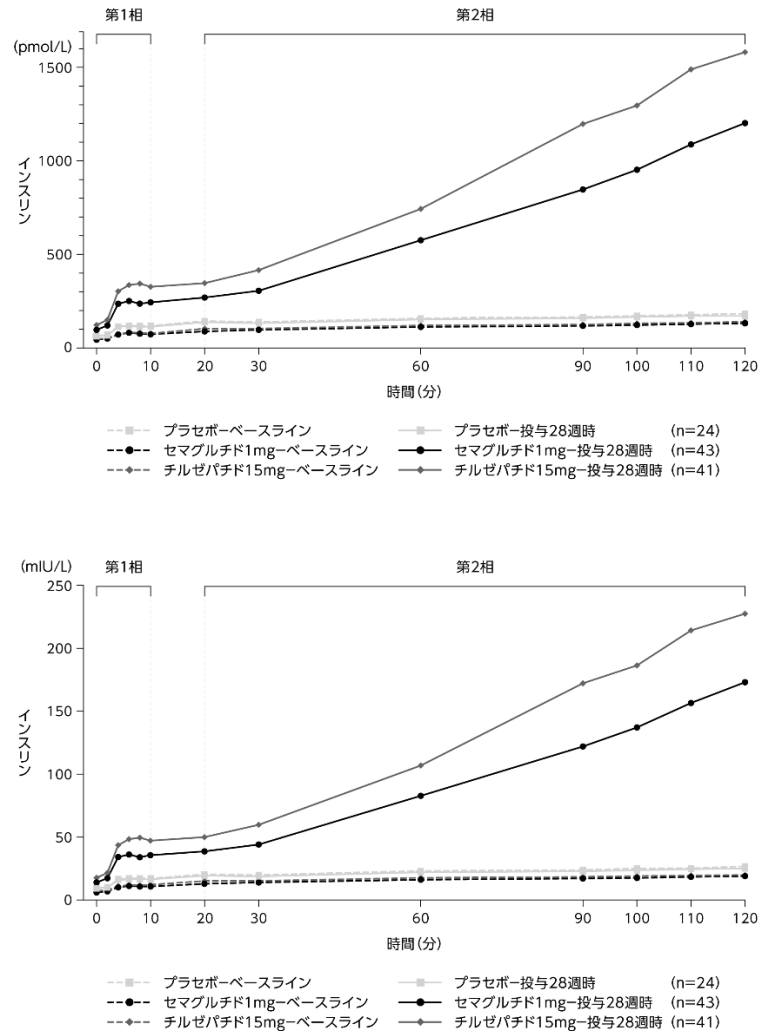
グルコース負荷後0～30分の血漿中インスリン濃度を測定し(A)、血漿中インスリンAUCの解析を行った(B)。用量反応曲線を作成し、 ED_{50} を算出した(C)。データは1群5例の平均値±標準誤差を示す。** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ (一元配置ANOVA及びDunnett検定による媒体群との比較)。

図 正常ラットを用いたivGTTにおけるチルゼパチドのインスリン分泌促進作用

③ヒトにおける第1相及び第2相インスリン分泌に対する影響[海外第1相試験(GPGT試験)](外国人データ)^{29, 30)}

外国人2型糖尿病患者^{注1)}117例を対象に、チルゼパチド(45例)、セマグルチド(44例)又はプラセボ(28例)を週1回、28週間反復皮下投与したときの高血糖クランプ法によるインスリン分泌速度を比較した。標準食は、患者の体重から計算した1日の総エネルギー摂取量の約35%(食事内容:炭水化物45%、脂肪40%、タンパク質15%)の食事であった。チルゼパチドは初回投与量を2.5 mgとし、維持用量に達するまで4週間ごとに2.5 mgずつ増量し、維持用量を15 mgとした。セマグルチドは初回投与量を0.25 mgとして4週間投与し、0.5 mgを4週間投与後、1 mgを維持用量として投与した^{注2)}。その結果、第1相(グルコース投与直後から8分後)及び第2相(グルコース投与20分後から120分後)及び全体的(グルコース投与直後から120分後)なグルコース依存性インスリン分泌速度の投与28週時のベースラインからの増加量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較して、チルゼパチド群で有意に大きかった($p < 0.001$ 、第1相チルゼパチド群対セマグルチド群のみ $p = 0.003$ 、ANCOVA)。チルゼパチド群は第1相及び第2相インスリン分泌速度をそれぞれベースラインから約466%及び

302%上昇させた。プラセボ群では第1相及び第2相インスリン分泌速度に変化は認められず、セマグルチド群ではそれぞれ約298%及び223%上昇した。



n: 患者数、SI: 国際単位系

図 ベースライン及び28週目の高血糖クランプ中の0～120分の平均インスリン濃度推移
(上図: SI単位、下図: 従来単位)

注1) 本剤の承認された効能・効果は「V. 1. 効能又は効果」の項参照。

注2) セマグルチド注射剤の承認された用法・用量は「通常、成人には、セマグルチド(遺伝子組換え)として週1回0.5 mgを維持用量とし、皮下注射する。ただし、週1回0.25 mgから開始し、4週間投与した後、週1回0.5 mgに増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週1回0.5 mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、週1回1.0 mgまで増量することができる。」である。

7) グルカゴン分泌

ヒトにおけるグルカゴン分泌に対する影響[海外第Ⅰ相試験(GPGT 試験)](外国人データ)^{29, 30)}

外国人 2 型糖尿病患者^{注 1)}117 例を対象に、チルゼパチド(45 例)、セマグルチド(44 例)又はプラセボ(28 例)を週 1 回、28 週間反復皮下投与したときの空腹時グルカゴン濃度及び食後グルカゴン濃度を標準食を用いて実施した食事負荷試験により比較した。標準食は、患者の体重から計算した 1 日の総エネルギー摂取量の約 35%(食事内容:炭水化物 45%、脂肪 40%、タンパク質 15%)の食事であった。チルゼパチドは初回投与量を 2.5 mg とし、維持用量に達するまで 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ増量し、維持用量を 15 mg とした。セマグルチドは初回投与量を 0.25 mg とし、4 週間投与し、0.5 mg を 4 週間投与後、1 mg を維持用量として投与した^{注 2)}。

その結果、チルゼパチド群はプラセボ群と比較してベースラインから投与 28 週時までの空腹時グルカゴン濃度を有意に減少させ($p<0.001$ 、ANCOVA)、プラセボ群及びセマグルチド群と比較して食後グルカゴン濃度[総 AUC_(0-240 min)]を有意に減少させた($p<0.001$ 及び $p=0.005$ 、ANCOVA)。チルゼパチド群は、ベースラインから空腹時グルカゴン濃度を約 28%、食後グルカゴン濃度[総 AUC_(0-240 min)]を約 43%減少させたが、プラセボ群ではベースラインからの統計学的に有意な変化は認められず、セマグルチド群はベースラインから空腹時グルカゴン濃度を約 22%、食後グルカゴン濃度[総 AUC_(0-240 min)]を約 29%減少させた。

注1)本剤の承認された効能・効果は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」の項参照。

注2)セマグルチド注射剤の承認された用法・用量は「通常、成人には、セマグルチド(遺伝子組換え)として週1回 0.5 mgを維持用量とし、皮下注射する。ただし、週1回0.25 mgから開始し、4週間投与した後、週1回0.5 mgに増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週1回0.5 mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、週1回1.0 mgまで増量することができる。」である。

8) インスリン感受性

①インスリン抵抗性ラットを用いた高インスリン正常血糖クランプ試験(*in vivo*)³³⁾

目的

DIO ラットをインスリン抵抗性モデルとして、全身及び組織内インスリン感受性に対するチルゼパチドの作用を、全身グルコース利用率の変化を示すグルコース注入速度、インスリンによる内因性グルコース産生、組織へのグルコース取込み及び血漿中トリグリセリドを指標として、高インスリン正常血糖クランプ法により評価する。

方法

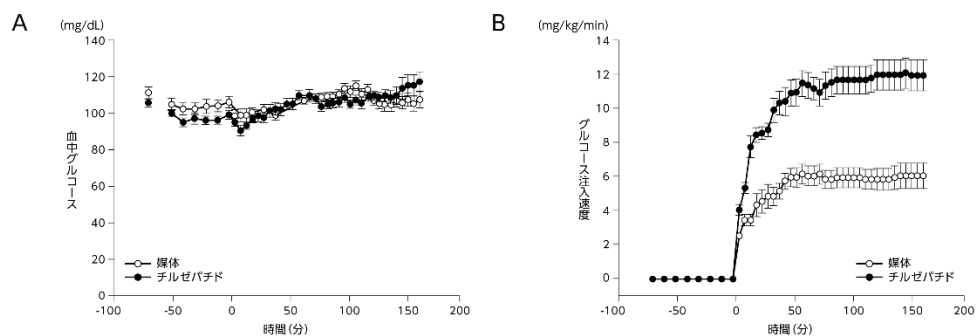
Long Evans 系 DIO ラット($n=10$ /群)に、チルゼパチド(10 nmol/kg)を 1 日 1 回 14 日間反復皮下投与後、高インスリン正常血糖クランプ試験を実施した。動物は投与 13 日目から一晩絶食させた。正常血糖クランプ継続下で、血中グルコース濃度が定常状態にある条件下での組織へのグルコース取込み量を測定するため、クランプ試験(2 時間)終了時に、2-[1-¹⁴C]-デオキシグルコースを動脈内ボーラス投与し、経時的に血液を採取して血液中の ¹⁴C の消失速度を測定した。クランプ終了後に動物を屠殺して組織(ヒラメ筋、足底筋、精巣上体脂肪組織及び皮下脂肪組織)を採取し、組織中の

2-[1-¹⁴C]-デオキシグルコースリン酸を定量し、グルコースの取込み量を算出した。

結果

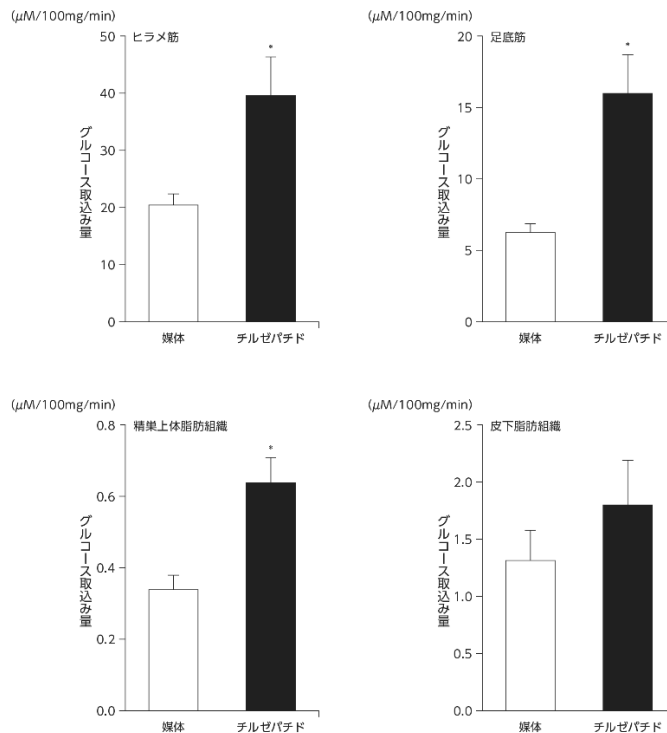
チルゼパチドを反復投与したとき、媒体群と比較してグルコース注入速度が増加した。クランプ試験の後半 30 分間における平均グルコース注入速度は、媒体群 (5.87 ± 0.54 mg/kg/min) に対しチルゼパチド群 (11.67 ± 0.77 mg/kg/min) で統計学的に有意な増加 ($p < 0.05$ 、改変 Kruskal-Wallis 検定及び Dunnett の事後検定) が認められ、インスリン感受性が改善したことが示された。クランプ開始前のインスリンによる内因性グルコース産生のベースライン値は、媒体群とチルゼパチド群で同程度であり、クランプ試験中はチルゼパチド群で媒体群より低値である傾向が認められたことから、インスリン依存性内因性グルコース産生抑制の程度がより大きいことが示された。筋肉及び脂肪組織へのグルコース取込みは、チルゼパチド群で増加した。血漿中トリグリセリド値は、チルゼパチド群ではクランプ開始前及びクランプ期間中ともに媒体群より有意に低値 ($p < 0.05$ 、改変 Kruskal-Wallis 検定及び Dunnett の事後検定) を示し、クランプ期間中のインスリンによる血漿中トリグリセリド低下作用に改善が認められた。

以上より、DIO ラットにチルゼパチドを投与すると全身インスリン感受性が改善することが示された。



データは1群10例の平均値±標準誤差で示す。

図 食餌誘発性肥満Long Evansラット(インスリン抵抗性ラットモデル)を用いた高インスリン正常血糖クランプ試験における血中グルコース濃度(A)及びグルコース注入速度(B)



データは1群10例の平均値±標準誤差で示す。* $p < 0.05$: 改変Kruskal-Wallis検定及びDunnettの事後検定による媒体群との比較。

図 食餌誘発性肥満Long Evansラット(インスリン抵抗性ラットモデル)を用いた高インスリン正常血糖クランプ試験における組織へのグルコース取込み量

②インスリン抵抗性マウスを用いた高インスリン正常血糖クランプ試験 (*in vivo*)³³⁾

目的

DIO マウスをインスリン抵抗性モデルとして、全身及び組織内インスリン感受性に対するチルゼパチドの作用を高インスリン正常血糖クランプ法により評価する。さらに、チルゼパチドによるインスリン感受性改善作用が体重に依存した変化であるかどうかを検証する。

方法

雄の C57BL/6 系 DIO マウス ($n=14 \sim 15$ /群) に、チルゼパチド又はセマグルチドを 1 日 1 回 14 日間反復皮下投与後、高インスリン正常血糖クランプ試験を実施した。チルゼパチドを 3 nmol/kg 投与時のインスリン感受性に対する影響を、セマグルチドを同程度の体重減少が得られる用量 (10 nmol/kg) で投与したときと比較した。また、1 日当たりの摂餌量をチルゼパチド 3 nmol/kg 群と同じに調整した pair-fed 群を設けた。

結果

DIO マウスを用いた高インスリン正常血糖クランプ試験において、チルゼパチドは全身インスリン感受性を改善した。薬剤を 1 日 1 回 14 日間反復皮下投与した結果、チルゼパチド群、セマグルチド群及び pair-fed 群の体重減少に差は認められなかった。14 日間の投与終了後に実施した高インスリン正常血糖クランプ試験において、体重減少が同程度であったにもかかわらず、チルゼパチドは、セマグルチド群及び pair-fed 群と比較し有意に全身グルコース利用率の変化を示すグルコース注入速度を増加させた (いずれも $p < 0.05$ 、改変 Kruskal-Wallis 検定及び Bonferroni の多重比較検定)。

以上より、DIO マウスにチルゼパチドを投与すると全身インスリン感受性が改善することが示された。さらに、チルゼパチドは体重減少が同程度の pair-fed 群及びセマグルチド群と比較して高いインスリン感受性改善作用を示したことから、チルゼパチドのインスリン感受性改善作用には、体重に非依存的な機序が寄与している可能性が示唆された。

③インスリン抵抗性マウスを用いたインスリン感受性改善の作用機序の検討 (*in vivo*)³³⁾

目的

DIO マウスをインスリン抵抗性モデルとして、インスリン抵抗性のバイオマーカーとされる、血漿中及び褐色脂肪組織中の分岐鎖アミノ酸及び関連代謝物の濃度を測定し、チルゼパチド投与の影響を評価する。

方法

DIO マウス (n=6/群) に、チルゼパチド 3 nmol/kg 又は 10 nmol/kg を 1 日 1 回 14 日間反復皮下投与したときの血漿中及び褐色脂肪組織中の分岐鎖アミノ酸 (イソロイシン、ロイシン、バリン)、グルタミン酸及び分岐鎖ケト酸 (ケトイソロイシン、ケトロイシン、ケトバリン) の濃度を測定した (血漿検体数: n=5、褐色脂肪組織検体数: n=6)。

結果

チルゼパチド 10 nmol/kg 群では血漿中の分岐鎖アミノ酸並びに異化産物であるグルタミン酸及びケトロイシン濃度が媒体群と比較して統計学的有意に低下した (未調整 $p \leq 0.05$ 、一元配置 ANOVA)。また褐色脂肪組織中では分岐鎖アミノ酸異化の最初の産物であるグルタミン酸の有意な上昇 (未調整 $p \leq 0.05$ 、一元配置 ANOVA) も認められたことから、分岐鎖アミノ酸異化経路が組織内で活性化していることが示された。チルゼパチド 3 nmol/kg 群における血漿中分岐鎖アミノ酸及び関連代謝物濃度は媒体群より低かったが、統計学的有意な低下が認められたのはイソロイシン及びバリンのみであった (未調整 $p \leq 0.05$ 、一元配置 ANOVA)。

以上より、チルゼパチドの全身インスリン感受性改善作用の機序として、褐色脂肪組織における分岐鎖アミノ酸の異化経路の活性化が少なくとも部分的に寄与している可能性が示された。

表 血漿中及び褐色脂肪組織中の分岐鎖アミノ酸、グルタミン酸及び分岐鎖ケト酸濃度に対するチルゼパチドの作用

代謝物	血漿		褐色脂肪組織	
	3 nmol/kg	10 nmol/kg	3 nmol/kg	10 nmol/kg
グルタミン酸	1.00	0.75*	4.05*	2.81*
イソロイシン	0.74*	0.70*	1.90*	1.93*
ロイシン	0.80 ($p=0.07$)	0.77*	1.87*	1.90*
バリン	0.77*	0.76*	1.78*	1.83*
ケトイソロイシン	0.71	0.67	n.a.	n.a.
ケトロイシン	0.75	0.66*	n.a.	n.a.
ケトバリン	n.d.	n.d.	n.a.	n.a.

n.a.=該当なし (褐色脂肪組織内分岐鎖ケト酸は検体の量が不十分であったため測定しなかった)、n.d.=検出されず。データは媒体群に対する倍数変化で表す。*未調整 $p \leq 0.05$ (一元配置 ANOVA による媒体群との比較)。媒体群とチルゼパチド群ともに、血漿検体数 (n=5) 及び褐色脂肪組織検体数 (n=6)。

④肥満マウスにおける体重減少作用 (*in vivo*)^{1, 34)}

目的

肥満マウスの体重及び摂餌量に対するチルゼパチドの作用を検討する。

方法

a) チルゼパチド、セマグルチド又は持続性 GIP 受容体アゴニストの 15 日間反復投与

雄 C57BL/6 系 DIO マウス (n=5~6/群) にチルゼパチド (10、30 又は 100 nmol/kg)、GLP-1 受容体アゴニストであるセマグルチド (10、30 又は 100 nmol/kg) 又は持続性 GIP 受容体アゴニスト (10、30 又は 100 nmol/kg) を 3 日に 1 回の頻度で 15 日間反復皮下投与し、体重への影響及び用量相関性を評価した。さらに、脂肪量、血漿中コレステロール値及び肝臓組織中のトリグリセリドを測定した。

b) チルゼパチド又はセマグルチドの 22 日間反復投与

雄 C57BL/6 系 DIO マウス (n=5~6/群) にチルゼパチド (10 nmol/kg) 又はセマグルチド (30 nmol/kg) を 3 日に 1 回の頻度で 22 日間反復皮下投与し、体重、摂餌量及びエネルギー消費量への影響を評価した。

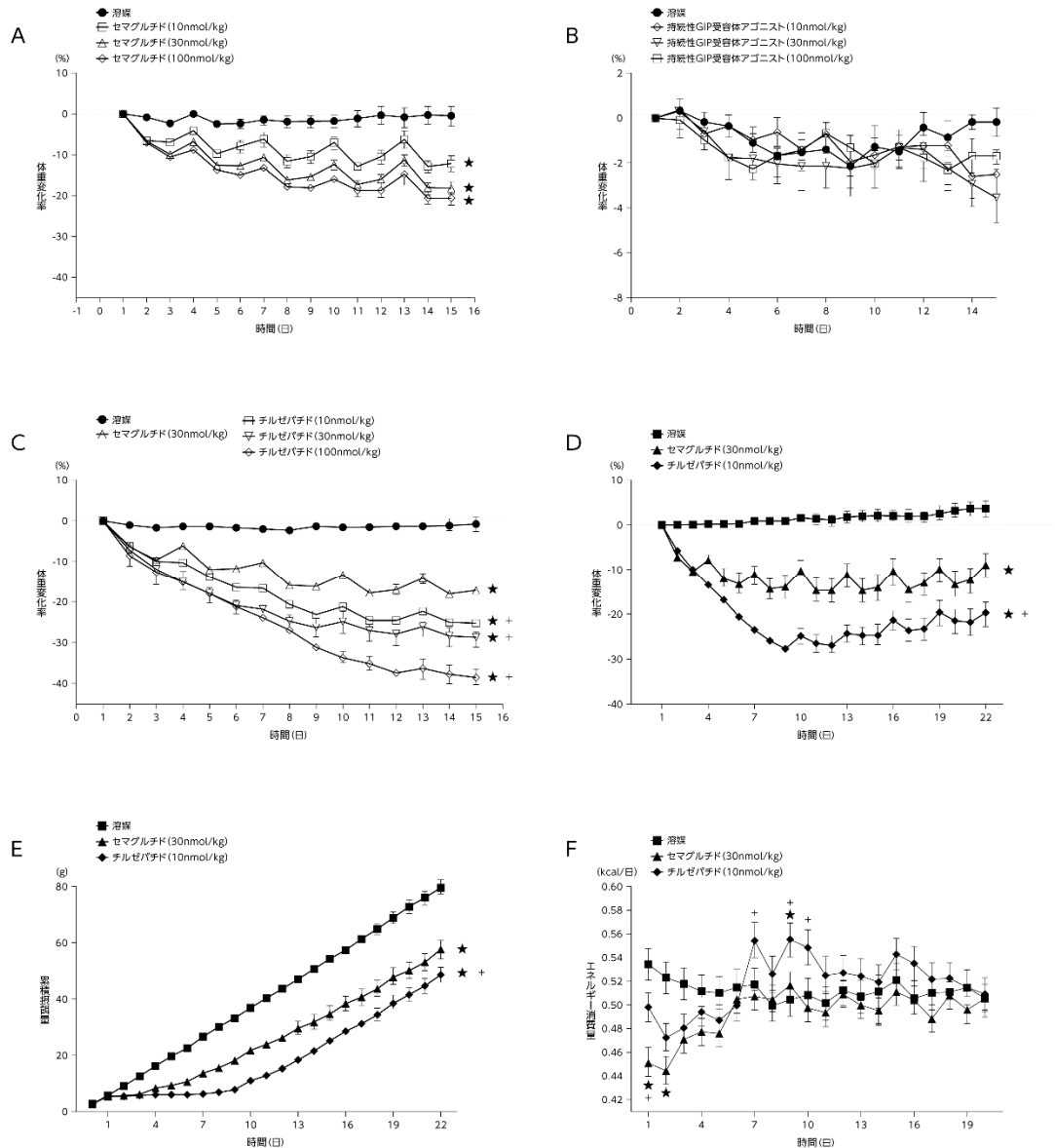
結果

a) チルゼパチド、セマグルチド又は持続性 GIP 受容体アゴニストの 15 日間反復投与

チルゼパチド (10、30 又は 100 nmol/kg) 群では、用量依存性的かつ媒体群と比較して統計学的有意な体重減少が認められ ($p<0.05$ 、一元配置反復測定 ANOVA)、ED₅₀ 値は 5 nmol/kg であった。体重減少は主に脂肪量の減少によるものであった。また血漿中総コレステロール値及び肝臓組織中トリグリセリド量が用量依存的に減少した (それぞれ媒体群と比較して最大 50%超及び 65%超の減少)。セマグルチド群では主に脂肪量の減少による体重減少が用量関連性に認められ、その効果は 30 nmol/kg で最大に達した。体重減少はすべてのチルゼパチド (10、30 又は 100 nmol/kg) 群でセマグルチド 30 nmol/kg 群との比較で統計学的有意差が認められた ($p<0.05$ 、一元配置反復測定 ANOVA)。持続性 GIP 受容体アゴニスト投与群では、体重及び体組成への影響は認められなかったが、検討したすべての用量で空腹時血中グルコース濃度が低下した。

b) チルゼパチド又はセマグルチドの 22 日間反復投与

チルゼパチド 10 nmol/kg 群では、投与開始後 7~10 日間の間に、持続的に摂餌量の減少が認められ、その結果としてより多くの脂肪の酸化が生じたと考えられた。またチルゼパチド 10 nmol/kg 群では投与 7 日目以降に、媒体群と比較して統計学的に有意なエネルギー消費量の増加が認められ ($p<0.05$ 、ANCOVA)、観察期間後半の持続的な体重減少に寄与していたと考えられる。セマグルチド 30 nmol/kg 群ではエネルギー消費量の増加は認められなかった。



DIOマウスの試験開始時の体重は約45 gであった。パネルA-C: DIOマウスにセマグルチド(A)、持続性GIP受容体アゴニスト(B)又はチルゼパチド(C)を3日に1回の頻度で15日間皮下投与したときの体重変化率。パネルD-F: チルゼパチド(D)又はセマグルチド(E)を3日に1回の頻度で22日間皮下投与したときの体重変化率(D)、累積摂餌量(E)及びエネルギー消費量(F)。

体重及び摂餌量は $p < 0.05$ [一元配置反復測定ANOVAによる媒体群(*)又はセマグルチド群(+)との比較]。エネルギー消費量のデータは、各群について体重で調整した最小二乗平均値の経時的変化で示す。 $p < 0.05$ [ANCOVAによる媒体群(*)又はセマグルチド群(+)との比較]。

データは1群5~6例の平均値±標準誤差で示す。

図 肥満マウスの体重、摂餌量及びエネルギー消費量への影響

⑤ヒトにおけるインスリン感受性に対する影響[海外第I相試験(GPGT試験)](外国人データ)^{29, 30)}

外国人2型糖尿病患者^{注1)}117例を対象に、チルゼパチド(45例)、セマグルチド(44例)又はプラセボ(28例)を週1回、28週間反復皮下投与したときの高インスリン正常血糖クランプ法によるM値(全身のインスリン感受性の指標)を比較した。標準食は、患者の体重から計算した1日の総エネルギー摂取量の約35%(食事内容:炭水化物45%、脂肪40%、タンパク質15%)の食事であった。チルゼパチドは初回投与量を2.5 mgとし、維持用量に達するまで4週間ごとに2.5 mgずつ増量し、維持用量を

15 mg とした。セマグルチドは初回投与量を 0.25 mg として 4 週間投与し、0.5 mg を 4 週間投与後、1 mg を維持用量として投与した^{注2)}。

その結果、M 値の投与 28 週時のベースラインからの増加量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較していずれもチルゼパチド群で統計学的に有意に大きかった ($p < 0.001$ 及び $p = 0.003$, ANCOVA)。チルゼパチド群では M 値が約 63%増加した。プラセボ群では M 値の増加は認められず、セマグルチド群では約 35%増加した。

注1)本剤の承認された効能・効果は「V. 1. 効能又は効果」の項参照。

注2)セマグルチド注射剤の承認された用法・用量は「通常、成人には、セマグルチド(遺伝子組換え)として週1回 0.5 mgを維持用量とし、皮下注射する。ただし、週1回0.25 mgから開始し、4週間投与した後、週1回0.5 mgに増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週1回0.5 mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、週1回1.0 mgまで増量することができる。」である。

9) 胃内容排出への影響

①肥満マウスを用いたチルゼパチド単回及び反復投与による胃内容排出への影響 (*in vivo*)^{35, 36)}

目的

胃内容排出に対するチルゼパチド単回投与時の作用及び用量反応性を検討する。また、チルゼパチド、GLP-1 受容体アゴニストであるセマグルチド及び持続性 GIP 受容体アゴニストを単独又は併用投与時の胃内容排出に対する作用を検討する。さらに、チルゼパチドを反復投与したときの胃内容排出への影響も評価する。

方法

C57BL/6 系 DIO マウスを約 16 時間絶食後に半流動食 0.5 mL (0.5 g)を強制経口投与した。半流動食投与後は、食物が希釈されるのを防ぐために絶水させた。半流動食投与 2 時間後にマウスを安楽殺し、幽門部及び噴門部を結紮して胃を摘出し、重量を測定した。続いて胃内容物を洗浄除去して再び重量を測定し、洗浄前との重量差を胃内残存食物量とし、胃内容排出率(投与食物量に対する胃内残存食物量の比率)を算出した。

a)チルゼパチドの単回投与

DIO マウス ($n=4 \sim 5$ /群)に、チルゼパチドを半流動食投与の 4 時間前に 3、10、30 又は 100 nmol/kg の用量で単回皮下投与した。

b)チルゼパチド、セマグルチド又は GIP 受容体アゴニストの単独及び併用投与

DIO マウス ($n=5$ /群)に、半流動食投与の約 16 時間前に、媒体 (40 mM Tris-HCl 緩衝液、pH8.0)、セマグルチド (0.3、1、3、10、30 又は 100 nmol/kg)、チルゼパチド (0.3、1、3、10 又は 30 nmol/kg) 又は持続性 GIP 受容体アゴニスト (30、100、300、1000 又は 3000 nmol/kg)を単独で用量漸増皮下投与又は持続性 GIP 受容体アゴニスト (30、100、300 又は 1000 nmol/kg)を有効用量のセマグルチド (10 nmol/kg)と併用で用量漸増皮下投与した。

c)チルゼパチド又はセマグルチドの反復投与

DIO マウス ($n=5$ /群)に、チルゼパチド (1、3 及び 10 nmol/kg) 又はセマグルチド (1、3 及び

10 nmol/kg)を1日1回14日間反復皮下投与した後、約16時間絶食後に半流動食を投与し、胃内容排出率を評価した。

結果

a) チルゼパチドの単回投与

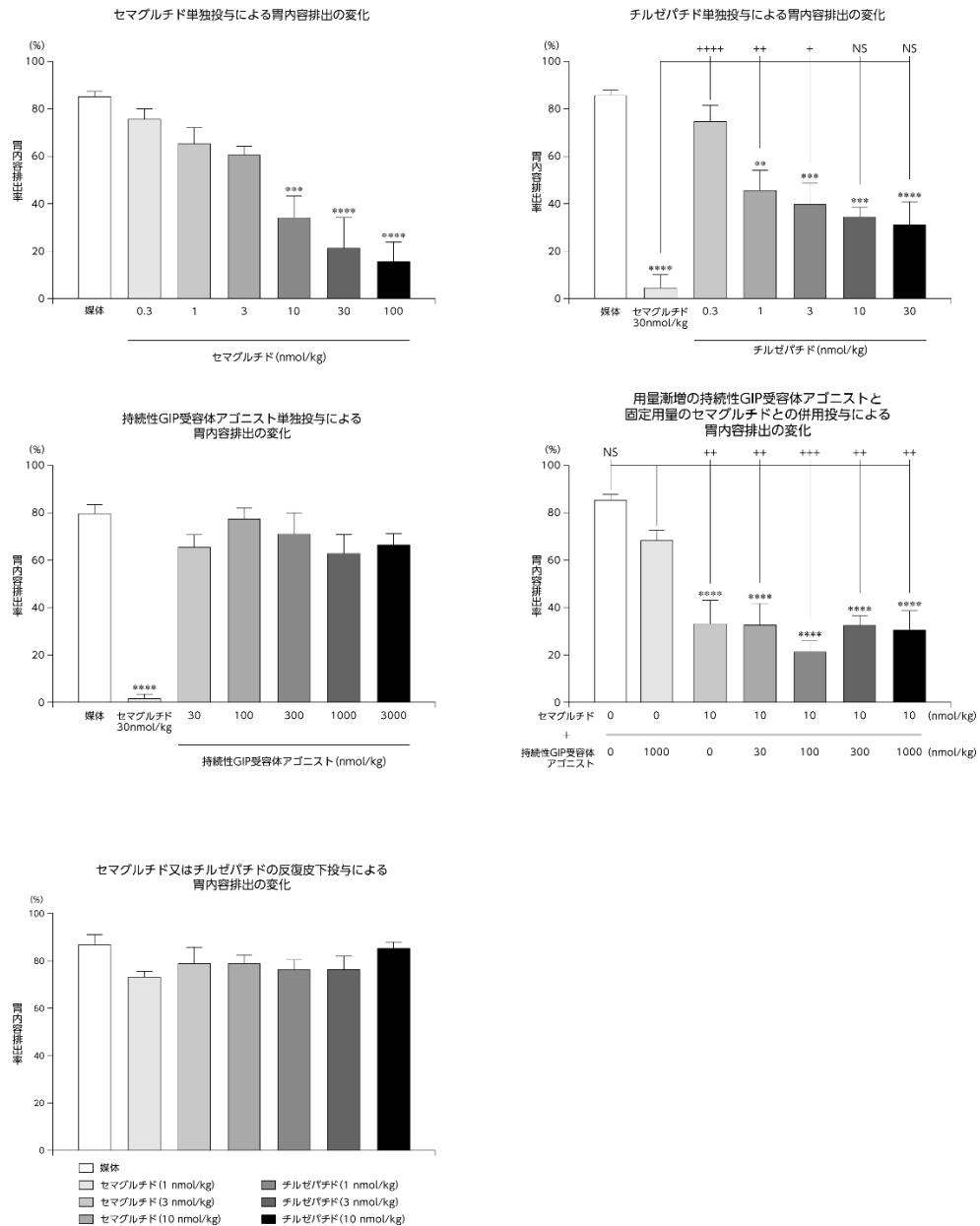
チルゼパチドは10 nmol/kg以上の用量で媒体群と比較して統計学的有意に胃内容排出を抑制($p < 0.05$ 、一元配置ANOVA及びDunnett検定)し、胃内容排出率は10 nmol/kgで最大となった。

b) チルゼパチド、セマグルチド又はGIP受容体アゴニストの単独及び併用投与

セマグルチド単独投与及びチルゼパチド単独投与により胃内容排出が抑制されたが、持続性GIP受容体アゴニストの単独投与による胃内容排出への影響は認められなかった。持続性GIP受容体アゴニストと固定用量のセマグルチドを併用投与したとき、セマグルチドによる胃内容排出抑制に対する更なる影響は認められなかったことから、GLP-1が胃内容排出抑制の主な誘発因子であることが示された。

c) チルゼパチド又はセマグルチドの反復投与

セマグルチド又はチルゼパチドの反復投与による胃内容排出の抑制は認められず、単回投与で認められた胃内容排出抑制作用が反復投与により消失することが確認され、マウスにおいて胃内容排出に対する作用にタキフィラキシーが生じることが示された。



NS: 有意差なし

データは1群5例の平均値±標準誤差で示す。

+ $p < 0.05$, ++ $p \leq 0.01$, +++ $p \leq 0.001$ 及び ++++ $p \leq 0.0001$ (セマグルチドとの比較), ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$ 及び

**** $p \leq 0.0001$ (媒体との比較)。一元配置ANOVA及びDunnett検定。

図 肥満マウスの胃内容排泄に対するGIP及びGLP-1の作用

②ヒト(健康被験者又は2型糖尿病患者)における胃内容排出に対する影響[海外第I相試験(GPGA試験)](外国人データ)^{35, 37)}

外国人健康被験者 25 例を対象に、チルゼパチドを 0.5 mg、1.5 mg 及び 4.5 mg^{注)}の固定用量並びに 5/5/8/10 mg(1 及び 2 週目に 5 mg、3 週目に 8 mg、4 週目に 10 mg)^{注)}の用量漸増法で週 1 回 4 週間投与した。また、外国人 2 型糖尿病患者 42 例を対象に、チルゼパチドを 0.5 mg 及び 5 mg^{注)}の固定用量並びに 5/5/10/10 mg(1 及び 2 週目に 5 mg、3 及び 4 週目に 10 mg)^{注)}及び 5/5/10/15 mg(1 及び 2 週目に 5 mg、3 週目に 10 mg、4 週目に 15 mg)^{注)}の用量漸増法で週 1 回 4 週間投与した。

胃内容排出への影響を評価するための代替マーカーとしてアセトアミノフェンを、チルゼパチドの初回投与前(アセトアミノフェン単独投与、Day-1)並びにチルゼパチドの初回投与及び4回目投与の24時間後(チルゼパチドの t_{max} に相当)に投与した。

その結果、平均血漿中アセトアミノフェン濃度推移から、チルゼパチドは低用量(健康被験者では週1回0.5 mg及び1.5 mg投与、2型糖尿病患者では週1回0.5 mg投与)では初回(単回)、反復投与の別によらず胃内容排出に影響しないことが示唆された。チルゼパチドを高用量(健康被験者では週1回4.5 mg及び5 mg投与、2型糖尿病患者では週1回5 mg投与)で初回(単回)投与したとき、胃内容排出の遅延が認められ、アセトアミノフェンの t_{max} が延長、 C_{max} が低下したが、AUCへの影響は認められなかった。チルゼパチド5 mg初回(単回)投与後では、 C_{max} が約50%低下し、 t_{max} が1時間遅延した。

健康被験者にチルゼパチド4.5 mg(固定用量)を週1回4週間反復投与したときは、4回目の投与後に胃内容排出速度の低下がみられずタキフィラキシーが認められたが、チルゼパチド5/5/8/10 mgの順に週1回用量漸増投与したときは、4回目の投与後も胃内容排出速度の低下が認められた。

2型糖尿病患者にチルゼパチド5 mg(固定用量)を週1回4週間反復投与したとき、4回目の投与後は、初回投与後よりも胃内容排出速度の低下が緩やかになりタキフィラキシーが認められた。一方、チルゼパチド5/5/10/10 mg及び5/5/10/15 mgの順に週1回用量漸増投与したときは、投与量が高かったことから、4回目の投与後も依然として胃内容排出速度の低下がみられた。

表 外国人2型糖尿病患者におけるアセトアミノフェンの薬物動態パラメータに及ぼすチルゼパチドの影響

併用薬	チルゼパチド投与量	チルゼパチド投与	例数	併用薬に対する影響		
				C_{max} 比 [95%CI]	AUC _(0-tlast) 比 [95%CI]	t_{max} 差(hr) [95%CI]
アセトアミノフェン 1 g	0.5 mg	1回目	9/11	1.10 [0.83, 1.45]	1.11 [0.88, 1.39]	0.00 [-1.00, 1.00]
		4回目	9/11	1.15 [0.87, 1.52]	1.09 [0.87, 1.37]	-0.17 [-1.00, 1.00]
	5 mg	1回目	8/11	0.50 [0.37, 0.66]	0.75 [0.59, 0.95]	1.00 [0.00, 2.25]
		4回目	6/11	0.92 [0.67, 1.26]	1.05 [0.82, 1.36]	0.83 [-1.00, 2.00]
	10 mg ^{注1)}	4回目	11/11	0.64 [0.49, 0.83]	1.04 [0.84, 1.29]	1.00 [0.00, 2.00]
	15 mg ^{注2)}	4回目	10/11	0.60 [0.46, 0.79]	1.07 [0.86, 1.33]	1.00 [1.00, 2.00]

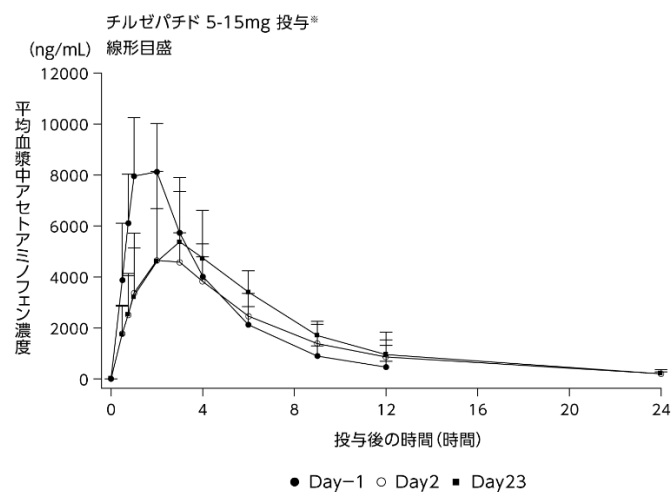
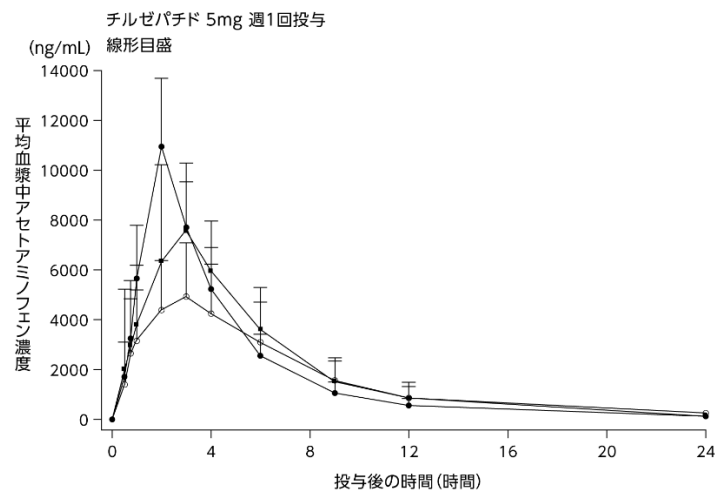
例数: チルゼパチド併用投与時/チルゼパチド非投与時

C_{max} 比及びAUC_(0-tlast)比: プラセボ群に対するチルゼパチド群の最小二乗幾何平均値の比

t_{max} 差: プラセボ群に対するチルゼパチド群の中央値の差

注1) チルゼパチド5、5、10、10 mgの順に週1回投与

注2) チルゼパチド5、5、10、15 mgの順に週1回投与



※チルゼパチドは、Day1及びDay8に5 mg、Day15に10 mg、Day22に15 mgを投与した。

図 2型糖尿病患者にチルゼパチド5 mg(固定用量)及び5/5/10/15 mg(用量漸増)で投与したときの平均(+標準偏差)血漿中アセトアミノフェン濃度推移(GPGA試験パートC)

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

③ヒト(肥満又は過体重患者)における胃内容排出に対する影響[海外第Ⅰ相試験(GPHU 試験)](外国人データ)³⁸⁾

2 型糖尿病を有しない肥満又は過体重患者^{注)}、及び 2 型糖尿病を有する肥満又は過体重患者^{注)}を対象に、チルゼパチドを週 1 回 6 週間皮下投与した(1 及び 8 日目に 5 mg、15、22 及び 29 日目に 10 mg、36 日目に 15 mg)^{注)}。

胃内容排出への影響を評価するための代替マーカーとしてアセトアミノフェンを、チルゼパチドの初回投与前(アセトアミノフェン単独投与、Day-1)、チルゼパチドの初回投与及び 6 回目投与のいずれも 24 時間後に経口投与した。

その結果、2 型糖尿病を有しない患者及び 2 型糖尿病を有する患者の全体で、2 日目にチルゼパチ

ド 5 mg の存在下でアセトアミノフェンを投与したときのアセトアミノフェンの C_{max} は、アセトアミノフェン単独投与時と比較して約 55%低下した。また 37 日目にチルゼパチド 15 mg の存在下でアセトアミノフェンを投与したときには、アセトアミノフェン単独投与時と比較して約 32%低下した。これより、チルゼパチド投与により胃内容排出が遅延し、胃内容排出遅延作用はチルゼパチド投与回数とともに減弱していることが示唆された。

2 日目にチルゼパチド 5 mg の存在下でアセトアミノフェンを投与したときのアセトアミノフェンの全体曝露量である $AUC_{(0-tlast)}$ 及び $AUC_{(0-24)}$ は、アセトアミノフェン単独投与時と比較して約 12%～14%減少した [$AUC_{(0-tlast)}$ の最小二乗幾何平均の比 (90%CI) : 0.881 (0.803, 0.967)、 $AUC_{(0-24)}$ の最小二乗幾何平均の比 (90%CI) : 0.859 (0.784, 0.941)]。37 日目にチルゼパチド 15 mg の存在下でアセトアミノフェンを投与したときのアセトアミノフェンの $AUC_{(0-tlast)}$ 及び $AUC_{(0-24)}$ は、アセトアミノフェン単独投与時と比較してそれぞれ 16%及び 10%増加した [$AUC_{(0-tlast)}$ の最小二乗幾何平均の比 (90%CI) : 1.16 (1.05, 1.28)、 $AUC_{(0-24)}$ の最小二乗幾何平均の比 (90%CI) : 1.10 (0.998, 1.21)]。

アセトアミノフェンの t_{max} は、アセトアミノフェン単独投与時と比較して、チルゼパチド 5 mg の存在下で 1.00 時間、チルゼパチド 15 mg の存在下で 0.50 時間延長した。これより、チルゼパチドの反復投与により胃内容排出の遅延が示唆された。チルゼパチドによるアセトアミノフェンの t_{max} の延長から推定した胃内容排出の遅延作用は、チルゼパチドの 6 回目の投与となる高用量の 15 mg で初回 5 mg 投与時より低下しており、チルゼパチド投与回数とともに減弱していることが示唆された。

2 日目にチルゼパチド 5 mg の存在下でアセトアミノフェンを投与したときのアセトアミノフェンの C_{max} は、アセトアミノフェン単独投与時と比較して、2 型糖尿病を有しない患者及び 2 型糖尿病を有する患者で同程度に低下した。2 型糖尿病を有する患者に対する 2 型糖尿病を有しない患者の C_{max} の最小二乗幾何平均の比 (90%CI) は 1.03 (0.796, 1.34) であった。37 日目にチルゼパチド 15 mg の存在下でアセトアミノフェンを投与したときの C_{max} は、アセトアミノフェン単独投与時と比較して、2 型糖尿病を有する患者では 2 型糖尿病を有しない患者より大きく低下した。2 型糖尿病を有する患者に対する 2 型糖尿病を有しない患者の C_{max} の最小二乗幾何平均の比 (90%CI) は 1.40 (1.06, 1.85) であった。2 型糖尿病を有する患者に対する 2 型糖尿病を有しない患者の $AUC_{(0-tlast)}$ の最小二乗幾何平均の比 (90%CI) は、チルゼパチド 5 mg (2 日目) 投与下で 1.02 (0.842, 1.23)、チルゼパチド 15 mg (37 日目) 投与下で 1.14 (0.934, 1.40) であった。 t_{max} は 2 型糖尿病を有しない患者及び 2 型糖尿病を有する患者で同程度に延長した。

表 BMIが27 kg/m²以上の患者におけるアセトアミノフェンの薬物動態パラメータに及ぼす
チルゼパチドの影響

併用薬	チルゼパチド 投与量	チルゼパチド 投与	例数	併用薬に対する影響		
				C _{max} 比 [90%CI]	AUC _(0-tlast) 比 [90%CI]	t _{max} 差 (hr) [90%CI]
2型糖尿病を有するBMIが27 kg/m ² 以上の患者にチルゼパチドを週1回反復投与						
アセトアミノ フェン1 g ^{注1)}	5 mg	1回目	18/18	0.44 [0.36, 0.53]	0.88 [0.77, 1.00]	0.25 [0.00, 2.28]
	15 mg ^{注2)}	6回目	15/18	0.57 [0.47, 0.70]	1.08 [0.94, 1.25]	0.50 [0.25, 1.25]
BMIが27 kg/m ² 以上の患者(糖尿病患者を除く)にチルゼパチドを週1回反復投与						
アセトアミノ フェン1 g ^{注1)}	5 mg	1回目	18/18	0.45 [0.38, 0.55]	0.89 [0.78, 1.01]	1.50 [0.25, 2.50]
	15 mg ^{注2)}	6回目	15/18	0.80 [0.66, 0.98]	1.23 [1.07, 1.42]	0.50 [0.00, 1.00]

例数:チルゼパチド併用投与時/チルゼパチド非投与時

C_{max}比及びAUC_(0-tlast)比:プラセボ群に対するチルゼパチド群の最小二乗幾何平均値の比

t_{max}差:プラセボ群に対するチルゼパチド群の中央値の差

注1)アセトアミノフェンは、チルゼパチド初回投与24時間後及びチルゼパチド6回目投与24時間後に投与された

注2)チルゼパチド5、5、10、10、10、15 mgの順に週1回投与

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

10) 脳内分布及び神経細胞の活性化作用

①マウスにおけるチルゼパチド蛍光標識体の脳内分布 (*in vivo*)³⁹⁾

目的

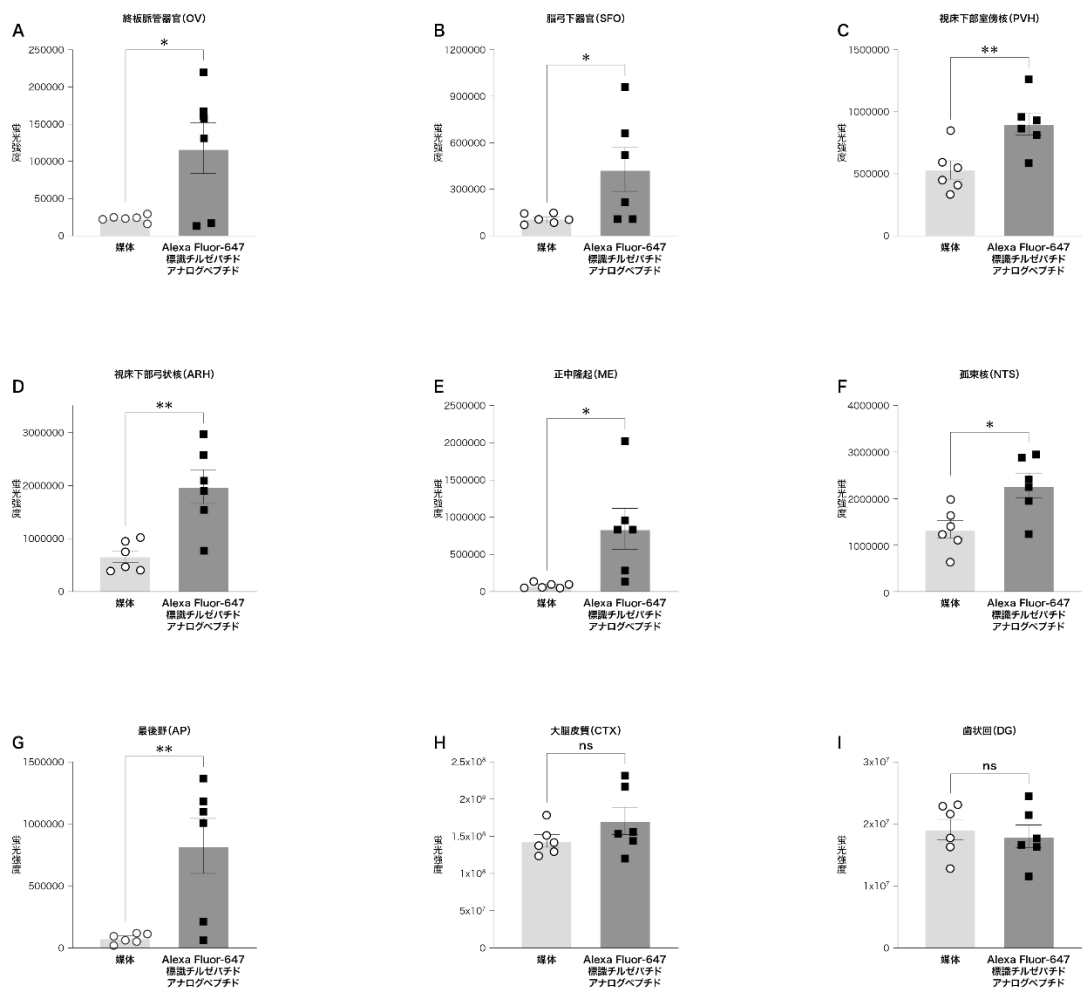
脳でのチルゼパチドの作用を明らかにするため、Alexa Fluor-647 で標識したチルゼパチドアナログペプチド(TZP-AF647)をマウスに皮下投与したときの脳での分布を評価する。

方法

雄の C57BL/6 マウス(6 例/群、9-10 週齢)に媒体(40 mM Tris pH8.0、0.02%ポリソルベート 80)又は TZP-AF647(30 nmol/kg)を単回皮下投与した。投与 2 時間後、麻酔下でリン酸緩衝食塩水(PBS)及び 10%中性緩衝ホルマリン(NBF)で還流した後、脳を採取し、室温で一晩 10%NBF 中で固定した。標本作成後、脳全体の画像(倍率 1.26 倍)並びに自家蛍光(560 nm)及び TZP-AF647 の蛍光シグナル(647 nm)を測定した。各個体の脳のサブ領域ごとに蛍光強度を定量し、その群平均値を脳の 3D 画像と重ね合わせた。

結果

媒体投与群の脳には明らかな 647 nm の蛍光シグナルは検出されなかったが、TZP-AF647 投与群の脳では、脳室周囲領域で 647 nm の蛍光シグナルが認められ、TZP-AF647 投与群で媒体投与群と比較して蛍光強度が増加した。脳のサブ領域ごとの蛍光強度測定において、脳室周囲領域の複数のサブ領域では、媒体投与群と比較して TZP-AF647 投与群で蛍光強度が統計学的有意に増加した[終板脈管器官(OV)、脳弓下器官(SFO)、正中隆起(ME)及び孤束核(NTS):p<0.05、視床下部室傍核(PVH)、視床下部弓状核(ARH)及び最後野(AP):p<0.01、いずれも Dunnett 検定]。大脳皮質(CTX)や歯状回(DG)など他の脳領域では蛍光強度の有意な増加は認められなかった。



A: 終板脈管器官 (OV)、B: 脳弓下器官 (SFO)、C: 視床下部室傍核 (PVH)、D: 視床下部弓状核 (ARH)、E: 正中隆起 (ME)、F: 孤束核 (NTS)、G: 最後野 (AP)、H: 大脳皮質 (CTX)、I: 歯状回 (DG) での蛍光強度を平均値±標準誤差 (n=6/群) で示す。

* p<0.05, ** p<0.01, ns: 有意差なし (Dunnett検定による媒体投与群との比較)。

図 脳領域ごとのTFP-AF647による蛍光強度

②マウス脳での神経活動マーカー(c-Fos)活性化作用 (*in vivo*)⁴⁰⁾

目的

チルゼパチドをマウスに皮下投与したときの c-Fos シグナルを脳全体で評価する。

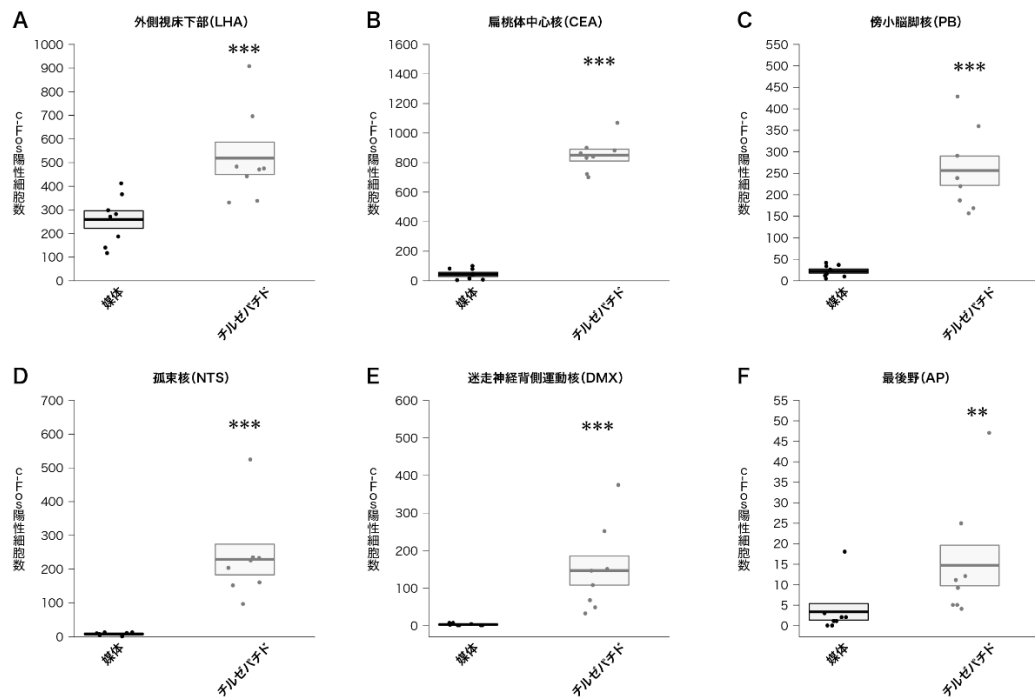
方法

雄の C57BL/6 マウス (8 例/群、9-10 週齢) は、投与 4 日前に体重に基づき媒体 (40 mM Tris pH8.0、0.02%ポリソルベート 80) 投与群又はチルゼパチド投与群に割り付けた。すべての動物に、投与 4 日前から 1 日前まで媒体を模擬投与したのち、投与日に媒体又はチルゼパチド (30 nmol/kg) を単回皮下投与した。投与 2 時間後、麻酔下で PBS 及び 10%NBF で還流した後、脳を採取し、室温で一晩 10%NBF 中で固定した。c-Fos の全脳免疫組織化学標識及び光シート顕微鏡検査を実施し^{41、42)}、各脳領域の c-Fos 標識陽性細胞数を計測した。

結果

チルゼパチド投与群の脳では、媒体投与群と比較して c-Fos 発現の増加が認められた (p<0.05、Dunnett 検定)。広範囲の脳領域にわたって、チルゼパチド投与群では媒体投与群と比較して c-Fos

陽性細胞数が有意に増加した〔外側視床下部(LHA) $p<0.001$ 、扁桃体中心核(CEA) $p<0.001$ 、傍小脳脚核(PB) $p<0.001$ 、孤束核(NTS) $p<0.001$ 、迷走神経背側運動核(DMX) $p<0.001$ 、最後野(AP) $p<0.01$ 、Dunnett 検定〕。c-Fos 陽性細胞数が増加した以下の脳領域は、食欲や体重調節に関与することが知られた領域であった⁴²⁾。



A: 外側視床下部(LHA)、B: 扁桃体中心核(CEA)、C: 傍小脳脚核(PB)、D: 孤束核(NTS)、E: 迷走神経背側運動核(DMX)、F: 最後野(AP)のc-Fos陽性細胞数を平均値±標準誤差(n=8/群)で示す。
** $p<0.01$ 、*** $p<0.001$ (Dunnett検定による媒体投与群との比較)。

図 マウスの各脳領域でのチルゼパチドによるc-Fos発現誘導作用

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 2 型糖尿病患者における反復投与試験〔国内第 III 相試験 (GPGO 試験補遺)〕(日本人データ)⁴³⁾

日本人 2 型糖尿病患者 29 例にチルゼパチド 5 mg、10 mg 又は 15 mg を週 1 回皮下投与(いずれの用量においても週 1 回 2.5 mg で投与を開始し、以後 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ増量)したとき、初回及び 32 週目投与後の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度の推移は以下のとおりであった。

いずれの用量でもチルゼパチドを初回及び 32 週目投与後の $t_{\max}$ の中央値は約 24 時間、 $t_{1/2}$ の幾何平均値は約 5~6 日であり、 $C_{\max}$ 及び $AUC_{(0-168hr)}$ の幾何平均値はおおむね用量比例的に増加した。

表 日本人2型糖尿病患者における初回(2.5 mg)及び32週目(各維持用量)投与後の
血漿中チルゼパチドの薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	$t_{\max}$ (hr) ^{注1)}	$t_{1/2}$ (hr) ^{注2)}	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{(0-168hr)}$ (ng・hr/mL)	CL/F (L/hr)	V_z/F (L)
2.5 mg (N=29)	24.57 (7.00-75.23)	129 (92.7-209) ^{注3)}	221 (23)	26700 (19) ^{注4)}	0.0520 (25) ^{注3)}	9.69 (25) ^{注3)}
5 mg (N=7)	24.63 (8.00-48.00)	146 (121-269) ^{注5)}	835 (23)	94800 (16) ^{注6)}	0.0528 (16) ^{注6)}	11.1 (51) ^{注5)}
10 mg (N=10)	23.57 (8.00-72.00)	121 (104-156) ^{注6)}	1730 (46)	197000 (36)	0.0507 (36)	9.47 (48) ^{注6)}
15 mg (N=9)	24.08 (8.00-47.50)	122 (103-148) ^{注6)}	2370 (21)	288000 (21)	0.0502 (22) ^{注7)}	9.43 (19) ^{注6)}

CL/F: 見かけのクリアランス、 V_z/F : 見かけの分布容積

幾何平均値(幾何変動係数%)

注1) 中央値(範囲)、注2) 幾何平均値(範囲)、注3) N=17、注4) N=28、注5) N=5、注6) N=6、注7) N=7

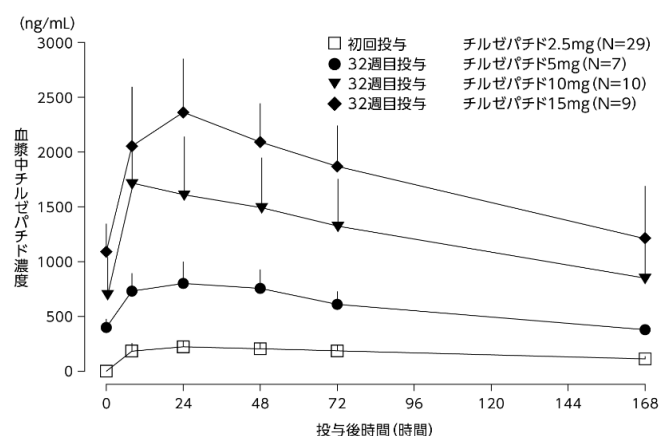


図 日本人2型糖尿病患者の初回(2.5 mg)及び32週目(各維持用量)投与後の血漿中チルゼパチド濃度(算術平均値+標準偏差)

注)本剤の承認された効能・効果は「V. 1. 効能又は効果」の項参照。

2) 肥満症患者における反復投与[母集団薬物動態(GPHZ-PopPK)解析](日本人データ)⁴⁴⁾

GPHZ 試験より得られた 149 例にチルゼパチド 10 mg 及び 15 mg を週 1 回皮下投与(いずれの用量においても週 1 回 2.5 mg で投与を開始し、以後 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ増量)したデータを、GPHK-PopPK モデルを用いて解析した結果、日本人肥満症患者*の定常状態での薬物動態パラメータの推定値は以下のとおりであった。(「VII. 3. 母集団(ポピュレーション)解析」の項参照)

表 日本人肥満症患者*に反復投与したときの血漿中チルゼパチドの薬物動態パラメータの推定値

投与量 (例数)	体重 (kg) ^{注1)}	C _{max} (ng/mL) ^{注2)}	AUC _(0-168 hr) (ng・hr/mL) ^{注2)}
10 mg (N=72)	92 (15)	1540 (17)	190000 (18)
15 mg (N=77)	92 (15)	2310 (14)	288000 (17)

注1)算術平均値(標準偏差)

注2)幾何平均値(幾何変動係数%)

* BMI が 27 kg/m² 以上で 2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する又は BMI が 35 kg/m² 以上で 1 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する肥満症患者[健康障害は、組み入れ基準では耐糖能異常(空腹時血糖 110～125 mg/dL 又は 75 g 経口ブドウ糖負荷試験の血糖 2 時間値 140～199 mg/dL)、脂質異常症(空腹時トリグリセリド 150 mg/dL 以上)又は非アルコール性脂肪性肝疾患(肝臓脂肪含有率 5%以上)とした。]

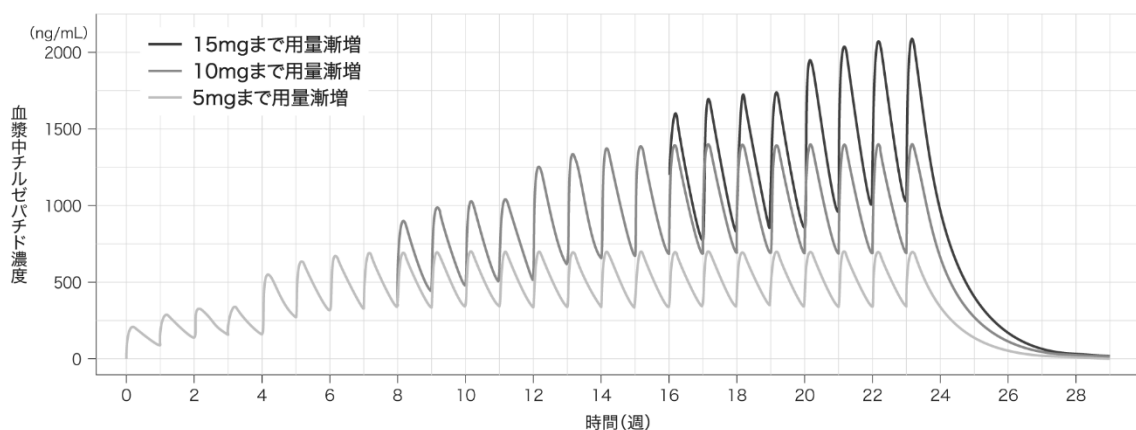
注)本剤の承認された効能・効果は「V. 1. 効能又は効果」の項参照。

3) 肥満又は過体重治験参加者における反復投与[母集団薬物動態(GPHK-PopPK)解析](外国人及び日本人データ)⁴⁵⁾

GPHK 試験において、外国人及び日本人の、肥満又は過体重治験参加者*にチルゼパチド 5 mg、10 mg

及び 15 mg を週 1 回皮下投与(いずれの用量においても週 1 回 2.5 mg で投与を開始し、以後 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ増量)したとき、GPHK-PopPK モデルに基づく血漿中濃度推移は以下のとおりであった。チルゼパチド 5 mg、10 mg 又は 15 mg 群の定常状態での血漿中濃度の幾何平均値は、それぞれ 527、1050 及び 1580 ng/mL(変動係数はいずれも 20.9%)、反復投与による累積係数は約 1.8 倍であった。

* BMI が 27 kg/m² 以上で高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群若しくは心血管疾患のいずれかを有する治験参加者又は BMI が 30 kg/m² 以上の治験参加者



体重105 kgの治験参加者における血漿中チルゼパチド濃度のシミュレーション

実線: チルゼパチド 5 mg、10 mg 又は 15 mg までの用量漸増後の血漿中チルゼパチド濃度

図 GPHK-PopPKモデルに基づくチルゼパチドを週1回用量漸増反復投与したときの
血漿中チルゼパチド濃度-時間推移

注) 本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 経口避妊薬に対する影響[海外第 I 相試験 (GPGR 試験)] (外国人データ)⁴⁶⁾

外国人健康女性被験者 40 例を対象に、導入期、第 1 期及び第 2 期の各期に、経口避妊薬を 1 日 1 回 28 日間経口投与し、さらに第 2 期の Day20 にチルゼパチド 5 mg^{注)}を単回皮下投与した。なお、経口避妊薬は、エチニルエストラジオール 0.035 mg 及びノルゲステメート 0.25 mg(国内未承認)を含有する実薬錠を 21 日間投与後、プラセボ錠を 7 日間投与した。第 1 期の 21 日目にチルゼパチド非併用下、第 2 期の 21 日目にチルゼパチド併用下での経口避妊薬の有効成分であるエチニルエストラジオール及びノルゲステメート、並びにノルゲステメートの活性代謝物であるノルエルゲストロミンの薬物動態を、第 1 期を完了し血漿中濃度の測定値が得られた 36 例を対象に評価した。

経口避妊薬単独投与時と比べてチルゼパチド 5 mg 単回皮下併用投与時で、経口避妊薬の AUC_(0-τ) は 16%~23%減少、C_{max} は 55%~66%減少し、t_{max} は 2.5~4.5 時間の遅延がみられた。

(「Ⅵ. 2. (2) 9」胃内容排出への影響」及び「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

表 外国人健康成人女性における経口避妊薬の薬物動態パラメータに及ぼすチルゼパチドの影響

併用薬	チルゼパチド 投与量	チルゼパチド 投与	例数	併用薬に対する影響		
				C _{max} 比 [90%CI]	AUC _(0-τ) 比 [90%CI]	t _{max} 差(hr) [90%CI]
ノルエルゲストロミン ^{注1)}	5 mg	単回	25/25	0.45 [0.40, 0.51]	0.78 [0.71, 0.84]	4.50 [1.50, 5.00]
エチニルエストラジオール			24/24	0.41 [0.36, 0.47]	0.79 ^{注2)} [0.73, 0.85]	4.23 [1.50, 6.50]

経口避妊薬: ノルゲステメート0.25 mg(国内未承認)、エチニルエストラジオール0.035 mg

例数: チルゼパチド併用投与時/チルゼパチド非投与時

C_{max}比及びAUC_(0-τ)比: プラセボ群に対するチルゼパチド群の最小二乗幾何平均値の比

t_{max}差: プラセボ群に対するチルゼパチド群の中央値の差

注1) ノルゲステメートの活性代謝物

注2) 例数: 21/21

注) 本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) アセトアミノフェンに対する影響

①海外第Ⅰ相試験(GPGA 試験)(外国人データ)

「Ⅵ. 2. (2) 9」②ヒト(健康被験者又は2型糖尿病患者)における胃内容排出に対する影響[海外第Ⅰ相試験(GPGA 試験)](外国人データ)」の項参照

②海外第Ⅰ相試験(GPHU 試験)(外国人データ)

「Ⅵ. 2. (2) 9」③ヒト(肥満又は過体重患者)における胃内容排出に対する影響[海外第Ⅰ相試験(GPHU 試験)](外国人データ)」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ^{44, 45)}

(1) 解析方法

母集団薬物動態モデルより解析した。GPHK-PopPK モデルは、吸収速度定数、クリアランス及び中心コンパートメントの分布容積に対する個体間変動並びに比例残差モデルを含む1次吸収過程を伴う2-コンパートメントモデルで記述された。(「Ⅶ. 3. 母集団(ポピュレーション)解析」の項参照)

(2) 吸収速度定数

GPHK-PopPK 解析*に基づく、肥満又は過体重治験参加者**の吸収速度定数の幾何平均値は0.0318 hr⁻¹であった。

GPHZ-PopPK 解析*に基づく、日本人肥満症患者**の吸収速度定数の幾何平均値は0.0315 hr⁻¹であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

GPHK-PopPK 解析*に基づく、肥満又は過体重治験参加者**の見かけのクリアランスの幾何平均値は 0.0565 L/hr であった。

GPHZ-PopPK 解析*に基づく、日本人肥満症患者**の見かけのクリアランスの幾何平均値は 0.0524 L/hr であった。

(5) 分布容積

GPHK-PopPK 解析*に基づく、肥満又は過体重治験参加者**の見かけの分布容積の幾何平均値は 9.7 L であった。

GPHZ-PopPK 解析*に基づく、日本人肥満症患者**の見かけの分布容積の幾何平均値は 8.70 L であった。

(6) その他

該当資料なし

* GPHK-PopPK 解析、GPHZ-PopPK 解析は「Ⅶ. 3. 母集団(ポピュレーション)解析」の項参照。

** GPHK 試験: BMI が 27 kg/m^2 以上で高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群若しくは心血管疾患のいずれかを有する治験参加者又は BMI が 30 kg/m^2 以上の治験参加者

GPHZ 試験: BMI が 27 kg/m^2 以上で 2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する又は BMI が 35 kg/m^2 以上で 1 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する肥満症患者[健康障害は、組み入れ基準では耐糖能異常(空腹時血糖 $110 \sim 125 \text{ mg/dL}$ 又は 75 g 経口ブドウ糖負荷試験の血糖 2 時間値 $140 \sim 199 \text{ mg/dL}$)、脂質異常症(空腹トリグリセリド 150 mg/dL 以上)又は非アルコール性脂肪性肝疾患(肝臓脂肪含有率 5% 以上)とした。]

注) 本剤の承認された効能・効果は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」の項参照。

3. 母集団(ポピュレーション)解析^{44, 45)}

(1) 解析方法

1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより解析した。

(2) パラメータ変動要因

第 III 相試験(GPHK 試験)より得られた、外国人及び日本人の 2 型糖尿病を有しない、肥満又は過体重の治験参加者*1864 例(65 歳以上 114 例、65 歳未満 1750 例)から採血した 14196 検体の血漿中チルゼパチド濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った(GPHK-PopPK モデル)。GPHZ-PopPK 解析では、GPHK-PopPK モデルを用いて、第 III 相試験(GPHZ 試験)の日本人肥満症患者*149 例から得られた 823 検体の血漿中チルゼパチド濃度データを解析した。

GPHK-PopPK モデルで共変量探索を行って評価した結果、年齢、性別、人種/民族、腎機能障害又は肝機能障害による影響は認められず、体重のみが見かけのクリアランス及び見かけの分布容積に対する統計学

的に有意な共変量として特定された。

GPHK-PopPK モデルに基づくと、体重 1 kg の変化により曝露量が 1.1% 変化する。日本人肥満症患者のチルゼパチドの定常状態での平均血漿中濃度は、GPHK 試験の外国人治験参加者と比較して 10% 高く、これは日本人患者では外国人治験参加者と比較して体重の平均値が 13% 低い（ベースラインの体重の平均値はそれぞれ 92.0 及び 106 kg）ことに起因すると考えられる。日本人患者と外国人治験参加者での曝露量の差は体重差によるものと考えられ、チルゼパチドの薬物動態の個体間変動の範囲内であったことから、日本人患者での用量調節は不要と考えられる。

* GPHK 試験: BMI が 27 kg/m^2 以上で高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群若しくは心血管疾患のいずれかを有する治験参加者又は BMI が 30 kg/m^2 以上の治験参加者

GPHZ 試験: BMI が 27 kg/m^2 以上で 2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する又は BMI が 35 kg/m^2 以上で 1 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する肥満症患者〔健康障害は、組み入れ基準では耐糖能異常（空腹時血糖 $110 \sim 125 \text{ mg/dL}$ 又は 75 g 経口ブドウ糖負荷試験の血糖 2 時間値 $140 \sim 199 \text{ mg/dL}$ ）、脂質異常症（空腹時トリグリセリド 150 mg/dL 以上）又は非アルコール性脂肪性肝疾患（肝臓脂肪含有率 5% 以上）とした。〕

注) 本剤の承認された効能・効果は「V. 1. 効能又は効果」の項参照。

4. 吸収

（日本人及び外国人データ）⁴⁷⁾

外国人健康被験者、外国人及び日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 I 相試験を通して、チルゼパチドを単回及び反復皮下投与したときの $t_{\max}$ の中央値（最小値～最大値）は、投与量によらず約 24 時間（8～72 時間）であった。週 1 回の投与では 4 週目投与後に曝露量が定常状態に到達した。曝露量は用量比例的に増加した。

投与部位（腹部、上腕部及び大腿部）に対する相対的バイオアベイラビリティ（外国人データ）⁴⁸⁾

外国人健康被験者 54 例に 3 つの異なる投与部位（腹部、上腕部及び大腿部）にチルゼパチド 5 mg ^{注)} を単回皮下投与したときの薬物動態は類似しており、投与部位は曝露量に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。チルゼパチド 5 mg を単回皮下投与したときの腹部投与に対する上腕部及び大腿部投与での $AUC_{(0-\infty)}$ の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は 0.99 [0.97, 1.01] 及び 0.95 [0.94, 0.97]、 $C_{\max}$ の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は 0.92 [0.87, 0.97] 及び 0.86 [0.82, 0.91] であり、全身曝露量 [$AUC_{(0-\infty)}$ 及び $C_{\max}$] について投与部位間で統計学的に有意な差はなかった。

絶対的バイオアベイラビリティ（外国人データ）⁴⁹⁾

外国人健康被験者 20 例に、チルゼパチド 5 mg ^{注)} を単回皮下投与したとき及びチルゼパチド 0.5 mg を単回静脈内投与^{注)}した薬物動態データ (N=8) に基づき算出した絶対的バイオアベイラビリティは約 80% であった。

注) 本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性⁵⁰⁾

ヒトにおける該当資料なし

<参考>

雄 Long Evans ラット(有色)に $[^{14}\text{C}]$ 標識チルゼパチドを 3 mg/kg の用量で単回皮下投与したとき、チルゼパチド又はチルゼパチド由来放射能が脳内で検出され、その薬物動態パラメータは $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 7045 ng·eq·hr/g、 C_{max} 105 ng·eq/g、 t_{max} 12 時間、 $t_{1/2}$ 28.8 時間であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性⁵⁰⁾

ヒトにおける該当資料なし

<参考>

雄 Long Evans ラット(有色)に $[^{14}\text{C}]$ 標識チルゼパチドを 3 mg/kg の用量で単回皮下投与したときの組織中放射能濃度は、皮下投与部位で最も高く、次いで腎臓、盲腸、膀胱、椎間靭帯、動脈壁、肺、肝臓の順であった。組織中最高放射能濃度は投与後 12～48 時間に認められた。多くの組織では、組織中放射能濃度は最高値に達した後、経時的に減少し、投与後 336 時間までに定量下限未満となったが、投与部位、動脈壁及び椎間靭帯では投与後 672 時間まで放射能濃度が測定可能であった。

(6) 血漿蛋白結合率⁵¹⁾

(*in vitro*)

チルゼパチドのヒト血漿タンパク結合率は 99.06%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

チルゼパチドの主要な代謝経路は、一般的なタンパク質の異化経路によるペプチド骨格の分解、C20 脂肪酸部分の β 酸化及びアミド加水分解であった。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率^{52, 53)}

(*in vitro*)

チルゼパチドの各 CYP 分子種に対する阻害作用を、ヒト肝ミクロソームを用いて、0.1~100 μ M のチルゼパチドを CYP3A、CYP2D6、CYP2C19、CYP2C9、CYP2C8、CYP2B6 及び CYP1A2 の代表的基質とインキュベートし、代謝物を液体クロマトグラフィータンデム質量分析法(LC/MS/MS)で測定して評価した。

また、チルゼパチドが各 CYP 分子種を誘導する可能性を、ヒト初代培養肝細胞(n=3)を用いて、0.1~100 μ M のチルゼパチド存在下における CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5 の mRNA の発現量を、定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応で測定して評価した。さらに、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP3A4/5 の代謝活性を測定するため、各 CYP の代表的基質を LC/MS/MS で分析して評価した。

その結果、チルゼパチドは CYP 分子種(CYP3A、CYP2D6、CYP2C19、CYP2C9、CYP2C8、CYP2B6 及び CYP1A2)の阻害あるいは CYP 分子種(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5)の誘導を介して、臨床的に重要な薬物相互作用を生じさせる可能性は低いと考えられた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄⁵⁴⁾

(外国人データ)

チルゼパチドの主要な排泄経路は、腎排泄であった。外国人健康男性被験者 6 例を対象としたヒトマスバランス試験の結果、投与後 336 時間までに、投与放射能の約 70%が回収され、約 50%が尿中に、約 21%が糞便中に排泄された。チルゼパチドは代謝後に排泄され、尿中又は糞便中に未変化体のチルゼパチドは認められなかった。投与後 672 時間までの尿中及び糞便中の微量代謝物は、それぞれ投与放射能の 34.8%及び 15.1%を占めた。投与後 336 時間以降に採取したスパスサンプリングのデータを外挿した結果、総回収率は約 99%で、その内訳は尿中で約 66%、糞便中で約 33%と推定された。

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

8. トランスポーターに関する情報⁵⁵⁾

(*in vitro*)

チルゼパチドは薬物トランスポーター(P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K)活性阻害を介して、臨床的に重要な薬物相互作用を生じさせる可能性は低いと考えられた。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者での薬物動態[海外第Ⅰ相試験(GPGG 試験)](外国人データ)^{56, 57)}

腎機能正常被験者($\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 14 例、軽度腎機能障害患者($60 \leq \text{eGFR} \leq 89 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 8 例、中等度腎機能障害患者($30 \leq \text{eGFR} \leq 59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 8 例、重度腎機能障害患者($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 7 例及び末期腎疾患患者(3 ヶ月以上血液透析を受けている) 8 例を対象に、チルゼパチド 5 mg^{注)}を単回皮下投与したときのチルゼパチドの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。チルゼパチドの曝露量(AUC 及び C_{max})並びに $t_{1/2}$ は、腎機能障害患者群と腎機能正常被験者群でおおむね類似していた。腎機能障害患者群間でチルゼパチドの t_{max} の中央値に有意な差はなかった。しかし、重度腎機能障害患者の t_{max} の中央値(18 時間)は、腎機能正常被験者、軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者及び末期腎疾患患者と比較して早い傾向があった。また、対数変換した C_{max} 及び AUC を用いた解析の結果、腎機能正常被験者群とすべての腎機能障害患者群の C_{max} (幾何平均値)比、又は腎機能正常被験者群と軽度及び重度腎機能障害患者群、並びに末期腎疾患患者群間の AUC 比の 90%CI は 1 を含んでおり、差は認められなかった。しかし、中等度腎機能障害患者群では、腎機能正常被験者群と比較して $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 及び $\text{AUC}_{(0-\text{last})}$ (いずれも幾何平均値)がそれぞれ 25%及び 29%増加し、90%CI は 1 を含まなかった。これらの AUC の増加は統計学的に有意であるが、いずれも個体間変動(約 30%)の範囲に収まっていた。

表 チルゼパチド 5 mg 単回投与後のチルゼパチドの薬物動態パラメータに及ぼす腎機能の影響

パラメータ	腎機能障害の程度	例数	最小二乗幾何平均値	腎機能正常被験者に対する比 (90%CI)
$\text{AUC}_{(0-\infty)}$ (ng・hr/mL)	正常	13	80503	—
	軽度	8	84247	1.05 (0.86, 1.27)
	中等度	8	103955	1.29 (1.07, 1.56)
	重度	6	83026	1.03 (0.84, 1.27)
	末期	8	93395	1.16 (0.96, 1.40)
C_{max} (ng/mL)	正常	13	339	—
	軽度	8	353	1.04 (0.84, 1.30)
	中等度	8	369	1.09 (0.87, 1.36)
	重度	6	417	1.23 (0.97, 1.56)
	末期	8	347	1.02 (0.82, 1.27)
パラメータ	腎機能障害の程度	例数	幾何平均値	変動係数(%)
$t_{1/2}$ (hr)	正常	14	121	94.4–145
	軽度	8	121	94.6–138
	中等度	8	147	118–195
	重度	7	117	105–128
	末期	8	151	124–206

表 チルゼパチド5 mg単回投与後のチルゼパチドの $t_{\max}$ に及ぼす腎機能の影響

パラメータ	腎機能障害の程度	例数	中央値	腎機能正常被験者との差の中央値	90%CI
$t_{\max}$ (hr)	正常	13	48.00	—	—
	軽度	8	48.00	0.00	(-24.00, 36.00)
	中等度	8	60.00	0.00	(-23.50, 36.03)
	重度	6	18.00	-24.00	(-72.00, 0.00)
	末期	8	48.00	0.00	(-24.25, 36.00)

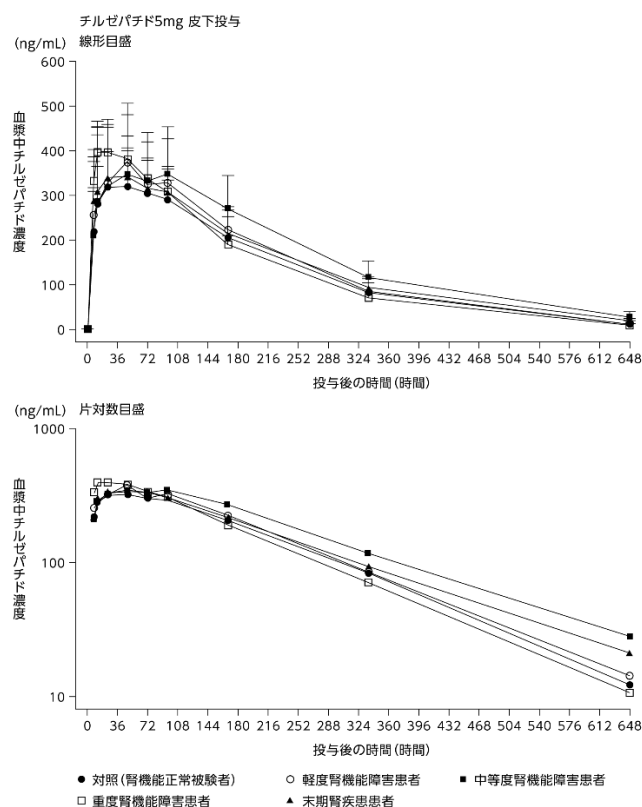


図 腎機能正常被験者及び腎機能障害患者の平均(+標準偏差)血漿中チルゼパチド濃度推移
線形目盛(上図)及び片対数目盛(下図)

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(2) 肝機能障害患者での薬物動態[海外第I相試験(GPGQ 試験)](外国人データ)^{58, 59)}

肝機能正常被験者 13 例、軽度肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 A)6 例、中等度肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 B)6 例、重度肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 C)7 例を対象に、チルゼパチド 5 mg^{注)}を単回皮下投与したときのチルゼパチドの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

$AUC_{(0-\infty)}$ 及び $C_{\max}$ に基づくチルゼパチドの曝露量並びに $t_{\max}$ は、肝機能正常被験者群と肝機能障害患者群とで類似していた。統計解析の結果、肝機能正常被験者群に対する各肝機能障害患者群の $C_{\max}$ 及び $AUC_{(0-\infty)}$ の最小二乗幾何平均値の比の 90%CI は 1 を含んでおり、差は認められなかった。チルゼパチドの曝露量と Child-Pugh スコアとの間に有意な関連性は認められなかった。

表 チルゼパチド5 mg単回投与後のチルゼパチドの薬物動態パラメータに及ぼす肝機能の影響

パラメータ	肝機能障害の程度	例数	最小二乗幾何平均値	肝機能正常被験者に対する比 (90%CI)
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng・hr/mL)	正常	13	87520	—
	軽度	6	94298	1.08 (0.88, 1.32)
	中等度	6	84057	0.96 (0.79, 1.17)
	重度	6	74551	0.85 (0.70, 1.04)
C_{max} (ng/mL)	正常	13	525	—
	軽度	6	481	0.92 (0.73, 1.16)
	中等度	6	526	1.00 (0.80, 1.25)
	重度	7	510	0.97 (0.78, 1.21)

表 チルゼパチド5 mg単回投与後のチルゼパチドの t_{max} に及ぼす肝機能の影響

パラメータ	肝機能障害の程度	例数	中央値	肝機能正常被験者 との差の中央値	90%CI
t_{max} (hr)	正常	13	24.00	—	—
	軽度	6	24.00	0.00	(-4.00, 12.00)
	中等度	6	24.00	0.00	(-12.00, 12.00)
	重度	6	24.00	0.00	(-11.83, 4.17)

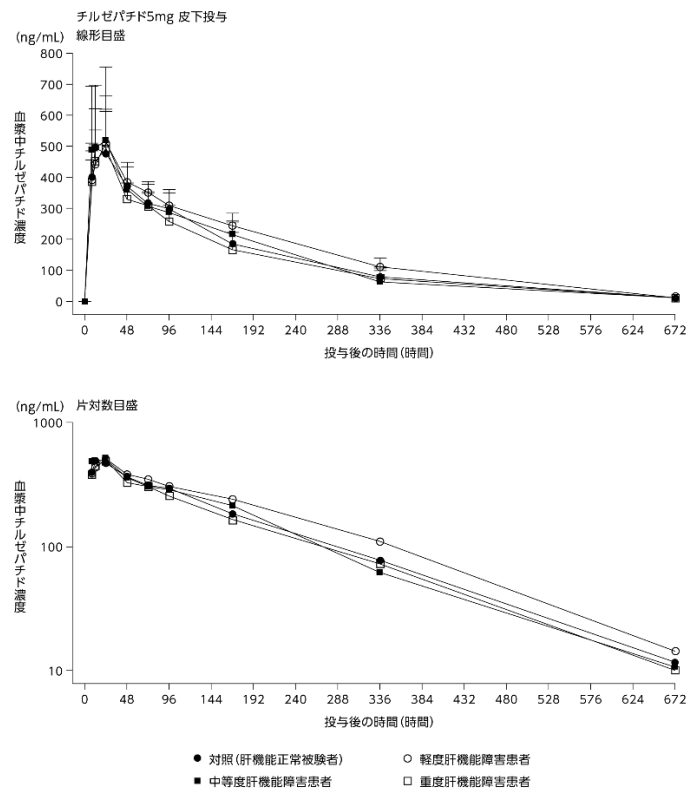


図 肝機能正常被験者及び肝機能障害患者の平均(+標準偏差)血漿中チルゼパチド濃度推移
線形目盛(上図)及び片対数目盛(下図)

注) 本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(3) 高齢者での薬物動態[母集団薬物動態(GPHK-PopPK)モデル](日本人及び外国人データ)⁴⁵⁾

第Ⅲ相試験(GPHK試験)より得られた1864例(65歳以上114例、65歳未満1750例)を対象としたGPHK-PopPK解析の結果、年齢はチルゼパチドの見かけのクリアランス及び見かけの分布容積の有意な共変量ではなかった。GPHK-PopPK解析に含まれた試験参加者のうち、109例(6%)が65～75歳であり、5例(1%未満)が75歳以上であった。(「Ⅶ. 3. 母集団(ポピュレーション)解析」の項参照)

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者[インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。]

2.3 2 型糖尿病を有する患者における重症感染症、手術等の緊急の場合[インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。]

(解説)

- 2.1 本剤の成分に対する過敏症の既往歴がある患者に本剤を再投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が十分考えられるため、このような患者には本剤の投与を避けること。
- 2.2 本剤の効能又は効果は肥満症^{注)}であるが、2 型糖尿病を有する肥満症患者に使用されることも考えられるため、本剤と同じ有効成分(チルゼパチド)であるマンジャロ皮下注及び GLP-1 受容体作動薬と同様の禁忌を設定すべきと考えた。これらの患者はインスリン製剤による治療が必須であり、企業中核データシート(CCDS)及び GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。
- 2.3 本剤の効能又は効果は肥満症^{注)}であるが、2 型糖尿病を有する肥満症患者に使用されることも考えられるため、マンジャロ皮下注及び GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。一般に、感染、手術、外傷などのストレスは、交感神経の緊張やインスリン拮抗ホルモン分泌増加を介して血糖値を上昇させると考えられている⁶⁰⁾。そのためインスリン必要量が増加し、GLP-1 受容体作動薬を含むインスリン以外の薬剤では、十分な血糖コントロールが期待できずに代謝性アシドーシスを惹起する可能性があるため、こまめな血糖チェックをしながら病態に応じてインスリン投与にて血糖コントロールすることが適切と考えられる⁶¹⁾。

注)本剤の承認された効能・効果は以下である。

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/m² 以上であり、2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する

・BMI が[§] 35 kg/m² 以上

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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

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

8.3 急性膵炎が発現することがあるので、急性膵炎の初期症状(嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等)があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。[9.1.2、11.1.2 参照]

8.4 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、慎重に対応すること。[9.1.2、11.1.2 参照]

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

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

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

8.8 血圧低下がみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

8.9 本剤の自己注射にあたっては、患者に十分な教育訓練を実施した後、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもと実施すること。また、器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

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

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

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

8.13 急激な血糖コントロールの改善に伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪があらわれることがあるので、注意すること。[9.1.4 参照]

8.14 本剤はチルゼパチドを含有しているため、マンジャロ等他のチルゼパチド含有製剤あるいはその他の GLP-1 受容体作動薬等の GLP-1 受容体に対するアゴニスト作用を有する薬剤と併用しないこと。

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

(解説)

- 8.1 食事、運動、行動療法等の生活習慣改善療法は肥満症治療の基本であり、薬物療法実施時にも生活習慣改善療法は必須である。本剤投与時には定期的に体重、血糖、血圧、脂質等を確認し、薬効発現の有無を確認すること。本剤投与による十分な効果が得られない場合には投与中止も含めて適切な対応を行うこと。
- 8.2 本剤は持続性製剤であり、本剤の投与中止後も効果が持続する可能性があるため、血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。
- 日本人 2 型糖尿病患者 29 例を対象に、本剤週 1 回 2.5 mg を開始用量とし、その後 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ増量して、5 mg、10 mg 及び 15 mg 投与したときの血漿中チルゼパチドの半減期は、約 5～6 日であった⁴³⁾。また、母集団薬物動態解析 (GPHK-PopPK 解析) の結果、本剤を反復投与したときの累積係数は約 1.8 であった。(「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)
- 8.3 臨床試験において、急性膵炎の報告がある。急性膵炎が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。患者には、急性膵炎に特徴的な症状(上腹部の急性腹痛発作や圧痛、嘔吐を伴うような持続的な激しい腹痛等)を説明し、症状がみられた場合は使用を中止し、医師の診断を受けるよう指導すること。(「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」及び「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)
- 8.4 臨床試験において、悪心、嘔吐、下痢、便秘等の本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現が報告されている。このような胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性もありうることから、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、慎重に対応すること。(「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」及び「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)
- 8.5 臨床試験において、下痢、嘔吐等の胃腸障害の発現が報告されている。下痢、嘔吐から脱水を続発し、急性腎障害に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。また、下痢、嘔吐等で食事がとれないような状態が持続し、脱水状態が懸念される場合は、十分な水分摂取を行い、速やかに医師に相談するよう患者及びその家族に指導すること。
- 8.6 ラットを用いた 2 年間がん原性試験において、本剤群で用量依存的な甲状腺 C 細胞腫瘍の発生の増加が認められている。ヒトでの報告は認められていないものの、本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。(「Ⅷ. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」及び「Ⅸ. 2. (4) がん原性試験」の項参照)
- 8.7 臨床試験において、胆石症等の胆嚢関連有害事象が報告されている。腹痛等の腹部症状がみられた場合には、胆石症、胆嚢炎、胆管炎又は胆汁うっ滞性黄疸の可能性もありうることから、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、適切に対応すること。
- 8.8 臨床試験において、血圧低下、低血圧が報告されている。血圧低下がみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。国内第Ⅲ相試験 (GPHZ 試験) において、収縮期血圧が 90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上低下した症例が認められている。
- 8.9 自己注射に対する基本的注意として設定した。本剤を患者が自己注射するにあたっては、患者が自己注射方法を十分に理解し、実施することが必要である。また、注入器の安全な廃棄方法の指導も必要である。

自己注射に関する留意点を以下に示す。

- ・投与法について十分な教育訓練を実施した後、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
- ・注入器の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
- ・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

8.10 本剤は血糖降下作用を有するが、インスリンの代替薬ではない。

一部の GLP-1 受容体作動薬において、インスリン依存状態の患者（1 型糖尿病患者、インスリン治療が不可欠な 2 型糖尿病患者等）で、インスリン製剤から GLP-1 受容体作動薬に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現したとの報告があるため、インスリン依存状態の患者では、インスリン製剤から本剤への切り替えを行わないこと。本剤の投与に際しては、患者が糖尿病を合併している場合、インスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。

インスリン依存状態とは、インスリンが絶対的に欠乏し、生命維持の為にインスリン治療が不可欠な状態のことをいう。インスリン分泌能の目安である、空腹時血中 C ペプチド値が 0.6 ng/mL 未満、24 時間尿中 C ペプチド排泄量が 20 μ g/日以下であれば、インスリン依存状態と考えられている⁶²⁾。ただし、C ペプチドは腎機能の低下により、みかけ上高値に出ることもあり鑑別が難しい場合がある。2 型糖尿病を有する患者に対する本剤の投与に際しては、患者の合併症や糖尿病治療歴を確認し総合的に判断すること。

8.11 患者に対して、低血糖症状及びその対処方法について十分に説明し、低血糖症状が認められた場合、糖質を含む食品や砂糖を摂取するなどの適切な処置を行うこと。（「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」及び「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.12 低血糖により集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣、昏睡等を起こすことがあるため、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.13 一般に急激な血糖コントロールの改善に伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪があらわれることがあるため、患者の状態に注意すること。（「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

8.14 他のチルゼパチド含有製剤あるいはその他の GLP-1 受容体作動薬等の GLP-1 受容体に対するアゴニスト作用を有する薬剤との併用は過量投与のリスクにつながることから本注意を設定した。

8.15 本剤と DPP-4 阻害剤はいずれも GLP-1 受容体及び GIP 受容体を介した血糖降下作用を有しているが、2 型糖尿病を有する患者において両剤を併用した臨床試験は実施されておらず、有効性及び安全性が確認されていないため、DPP-4 阻害剤とは併用しないこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者

胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。

9.1.2 膵炎の既往歴のある患者

[8.3、8.4、11.1.2 参照]

9.1.3 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態

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

[8.11、11.1.1 参照]

9.1.4 増殖糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、急性期治療を要する非増殖糖尿病網膜症を合併する患者又はこれらの既往歴のある患者

[8.13 参照]

(解説)

9.1.1 重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者での検討は行われていないが、臨床試験において、悪心、嘔吐、下痢、便秘等の本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現が報告されているため、重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者には、これらの症状が悪化するおそれがあることを考慮して患者の状態をよく観察すること。

9.1.2 膵炎の既往歴のある患者での検討は行われていないが、臨床試験において膵炎の報告がある。GLP-1 受容体作動薬においても、急性膵炎の発現が報告されている。膵炎の既往歴のある患者においては、膵炎が発現するリスクが高まる可能性があるため、患者の状態をよく観察すること。(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

9.1.3 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全

脳下垂体機能不全になると、血糖上昇作用や催糖尿病作用を有する下垂体分泌ホルモンの分泌不全や欠乏を引き起こして、糖新生が減少し、そこにインスリン感受性の亢進も加わり、低血糖を来することが知られている。また、副腎皮質ホルモンであるコルチゾールは、糖新生を促進してグルカゴン分泌を刺激したり、グルカゴンやアドレナリンによるグリコーゲン分解作用を促進する。つまり、副腎機能不全になると糖新生やグリコーゲン分解の低下等が生じ、低血糖が起こりうることが考えられている。

- ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
- 飢餓状態、不規則な食事摂取状態の患者においては、低血糖を生じやすくなる。

- ・激しい筋肉運動

運動すると、通常、骨格筋のインスリン感受性が増加する。また、運動による骨格筋の血流増加とそれに伴うインスリン及びグルコースの組織への到達量の増大により、運動強度の増加とともにブドウ糖の利用も増加する。

- ・過度のアルコール摂取

アルコールを摂取すると肝での糖新生が抑制されて、低血糖が増悪するおそれがある。

(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

9.1.4 2 型糖尿病を有する、肥満又は過体重治験参加者*を対象とした国際共同第 III 相試験 (GPHL 試験) では、増殖糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、急性期治療を要する非増殖糖尿病網膜症を合併する治験参加者又はこれらの既往歴のある治験参加者での検討は行われていないが、糖尿病網膜症又は糖尿病網膜症の合併症の可能性がある有害事象が報告されており、血糖コントロールの急激な改善により糖尿病網膜症が悪

化する可能性があるため、患者の状態をよく観察すること。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

* BMI が 27.0 kg/m^2 以上の治験参加者

(2) 腎機能障害患者
設定されていない

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

（解説）

本剤の血中の消失期間（半減期の 5 倍の期間）を考慮し、最終投与後の避妊期間を 1 ヶ月と設定した。（「Ⅶ. 1. 血中濃度の推移」、「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」及び「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないこと。

生殖発生毒性試験において、妊娠ラットに本剤を投与した場合、臨床最大用量でヒトに投与したときの本剤の曝露量を下回る用量（臨床最大用量での $C_{\max}$ 比較において 0.64 倍、AUC 比較において 0.22 倍）で、胎児毒性（骨格奇形、内臓奇形等）が認められた。これらの所見は母動物の摂餌量の低値及び体重の低値を伴うものであった⁶³⁾。[9.4 参照]

（解説）

妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、これらの患者における本剤の安全性は確立していないことから設定した。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、妊娠ラットにチルゼパチド（0、0.02、0.1、0.5 mg/kg）を妊娠 6、10、13、17 日目に皮下投与した結果、母動物毒性（体重・体重増加量・摂餌量の低値）がみられた 0.5 mg/kg 群で胎児の体重低下、外表、内臓及び骨格奇形並びに内臓及び骨格変異の発現頻度増加が認められた。大半の外表、内臓及び骨格奇形の発現頻度は試験実施施設の背景対照データ範囲内であったが、0.5 mg/kg 群で変化が認められた胎児の数は明らかに増加していたことから、これらの奇形はチルゼパチドに関連した変化と考えられた。（「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。

(解説)

授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、授乳婦における安全性は確立していないことから設定した。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。授乳中の女性に投与する場合には、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者背景を参考にすること。[17.1.1 参照]

(解説)

本剤投与による用量依存的な体重減少が認められていること及び一般に高齢者では生理機能が低下していることから、高齢者に対する一般的注意として設定した。

母集団薬物動態解析(GPHK-PopPK 解析)で共変量探索を行って評価した結果、年齢はチルゼパチドの見かけのクリアランス及び見かけの分布容積の有意な共変量ではなかった。GPHK-PopPK 解析の治験参加者のうち、109 例(6%)が 65～75 歳であり、5 例(1%未満)が 75 歳以上であった⁴⁵⁾。

また、国内第Ⅲ相試験(GPHZ 試験)に組み入れられた患者において、65 歳以上の症例の割合はチルゼパチド 10 mg 群で 6.8%(5/73 例)、チルゼパチド 15 mg 群で 9.1%(7/77 例)、プラセボ群で 13.3%(10/75 例)であり、75 歳以上の症例の割合はチルゼパチド 10 mg 群で 1.4%(1/73 例)であった。〔「Ⅶ. 3. 母集団(ポピュレーション)解析」及び「Ⅶ. 10. (3) 高齢者での薬物動態[母集団薬物動態(GPHK-PopPK)モデル](日本人及び外国人データ)」の項参照〕

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α -グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 インスリン製剤 SGLT2阻害剤等 [11.1.1参照]	低血糖の発現に注意すること。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合、低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。
経口避妊薬 [16.7参照]	特に投与開始初期又は漸増後初期では併用する経口避妊薬の効果を減弱させるおそれがある。	本剤の胃内容物排出遅延作用による。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	GLP-1受容体作動薬との併用によりワルファリンの t_{max} が遅延したとの報告があり、エキセナチドで出血を伴うINR増加が報告されている。	本剤の胃内容物排出遅延作用による。

(解説)

糖尿病用薬

GIP/GLP-1 受容体作動薬は、血糖値依存的にインスリン分泌促進作用を示すことから、単独投与において低血糖の発現割合は低いが、特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤との併用により、血糖降下作用が増強され、低血糖の発現リスクを増加させる可能性があるため、十分注意すること。

(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

経口避妊薬

薬物相互作用試験において、本剤との併用により、経口避妊薬の曝露量の低下が認められていることから設定した。(「Ⅵ. 2. (2) 9) ②ヒト(健康被験者又は2型糖尿病患者)における胃内容物排出に対する影響[海外第Ⅰ相試験(GPGA試験)](外国人データ)」及び「Ⅶ. 1. (4) 1) 経口避妊薬に対する影響[海外第Ⅰ相試験(GPGR試験)](外国人データ)」の項参照)

クマリン系薬剤

ワルファリンに関して、本剤とワルファリンとの併用経験が限られていることから、既存のGLP-1受容体作動薬でのワルファリンとの併用に関する使用上の注意を参考に設定した。GLP-1受容体作動薬であるエキセナチドで出血を伴うプロトロンビン時間の国際標準化比(INR)の増加が報告されている。(「Ⅵ. 2. (2) 9) ②ヒト(健康被験者又は2型糖尿病患者)における胃内容物排出に対する影響[海外第Ⅰ相試験(GPGA試験)](外国人データ)」の項参照)

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖(頻度不明)

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

低血糖症状が認められた場合は、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。[8.11、8.12、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.3 参照]

11.1.2 急性膵炎(0.1%未満)

嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等の異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合は、再投与は行わないこと。[8.3、8.4、9.1.2 参照]

11.1.3 胆嚢炎(頻度不明)、胆管炎(0.1%未満)、胆汁うっ滞性黄疸(頻度不明)

[8.7 参照]

11.1.4 アナフィラキシー、血管性浮腫(いずれも頻度不明)

(解説)

11.1.1 本剤の投与により、低血糖症状(脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、視覚異常等)があらわれることがある。

国際共同第Ⅲ相試験(GPHK 試験)では本剤が投与された 1880 例のうち、重症低血糖の有害事象が認められたのは 1 例(0.05%)であった。国内第Ⅲ相試験(GPHZ 試験)及び国際共同第Ⅲ相試験(GPHL 試験)では重症低血糖は報告されなかった。第Ⅲ相試験の本剤投与群における、臨床的に意味のある低血糖(血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖)の発現割合及び発現率(1 年あたりに調整)は、GPHZ 試験では、全体で 5.48%~9.09%及び 0.039~0.081 件/年、スクリーニング時に耐糖能異常を有していた集団で 6.67%~12.50%及び 0.047~0.101 件/年であった。GPHK 試験では、1.44%~1.59%及び 0.012~0.015 件/年であった。GPHL 試験では、ベースライン時に SU 薬を併用した集団で 9.21%~11.54%及び 0.085~0.162 件/年、SU 薬を併用しなかった集団で 1.77%~2.67%及び 0.022~0.025 件/年であった。

低血糖症状が認められた場合には、本剤あるいは併用しているインスリン製剤、経口血糖降下薬を一時的に中止するか、あるいは減量するなど慎重に投与し、糖質を含む食品(α -グルコシダーゼ阻害剤併用時はブドウ糖)を摂取するなど適切な処置を行うこと。〔Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由〕、〔Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者〕、〔Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由〕及び〔Ⅴ. 5. 臨床成績〕の項参照)

11.1.2 臨床試験において急性膵炎の報告があり、注意喚起が必要な事象であることから設定した。〔Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由〕及び〔Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者〕の項参照)

11.1.3 臨床試験において胆嚢炎等の胆嚢関連有害事象が報告されている。

また、GLP-1 受容体作動薬にて報告があり、注意喚起が必要な事象であることから設定した。

11.1.4 市販後の副作用発現状況から CCDS に副作用として追加されたことから設定した。なお本邦における臨床試験においてはアナフィラキシー及び血管性浮腫は認められていない。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

副作用分類	5%以上	1～5%未満	1%未満
循環器			心拍数増加 ^注 、低血圧、血圧低下
消化器	悪心、嘔吐、下痢、便秘、腹痛、消化不良、食欲減退	腹部膨満、胃食道逆流性疾患、おくび、鼓腸	
肝胆道			胆石症
眼			糖尿病網膜症
注射部位	注射部位反応（紅斑、そう痒感、疼痛、腫脹等）		
免疫系			過敏症（湿疹、発疹、そう痒性皮疹等）
精神神経系			味覚不全、異常感覚
臨床検査			膵アミラーゼ増加、リパーゼ増加、体重減少
その他		疲労、浮動性めまい、脱毛症	

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

(解説)

臨床試験の結果から本剤投与との間に関連性があると判断された事象を CCDS に基づき副作用として設定した。なお、事象の頻度は、日本人の肥満症患者*を対象とした国内第 III 相試験(GPHZ 試験)、日本人を含む肥満又は過体重治験参加者*を対象とした国際共同第 III 相試験(GPHK 及び GPHL 試験)の 3 つの評価試験における頻度に基づき算出した。臨床試験における胃腸関連有害事象発現時の対処法については「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項の解説を参照すること。下痢、嘔吐又は食欲不振で食事がとれないような状態が持続し、脱水状態が懸念される場合は、十分な水分摂取を行い、速やかに医師に相談するよう患者及びその家族に指導すること。

* GPHZ 試験: BMI が 27 kg/m^2 以上で 2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する又は BMI が 35 kg/m^2 以上で 1 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する肥満症患者[健康障害は、組み入れ基準では耐糖能異常(空腹時血糖 $110 \sim 125 \text{ mg/dL}$ 又は 75 g 経口ブドウ糖負荷試験の血糖 2 時間値 $140 \sim 199 \text{ mg/dL}$)、脂質異常症(空腹時トリグリセリド 150 mg/dL 以上)又は非アルコール性脂肪性肝疾患(肝臓脂肪含有率 5%以上)とした。]

GPHK 試験: BMI が 27 kg/m^2 以上で高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群若しくは心血管疾患のいずれかを有する治験参加者又は BMI が 30 kg/m^2 以上の治験参加者

GPHL 試験: 2 型糖尿病を有する BMI が 27.0 kg/m^2 以上の治験参加者

注) 本剤の承認された効能・効果は「V. 1. 効能又は効果」の項参照。

悪心、嘔吐、下痢及び便秘の初回発現までの時間

国内第Ⅲ相試験(GPHZ試験)の悪心、嘔吐、下痢及び便秘の初回発現までの時間のプロットを以下に示す。

悪心、嘔吐、下痢及び便秘は、用量漸増期間に主に初回発現した。割り付けられた維持用量での定常状態に達した後(維持用量到達後4週間以降)では、初回発現は少なかった。

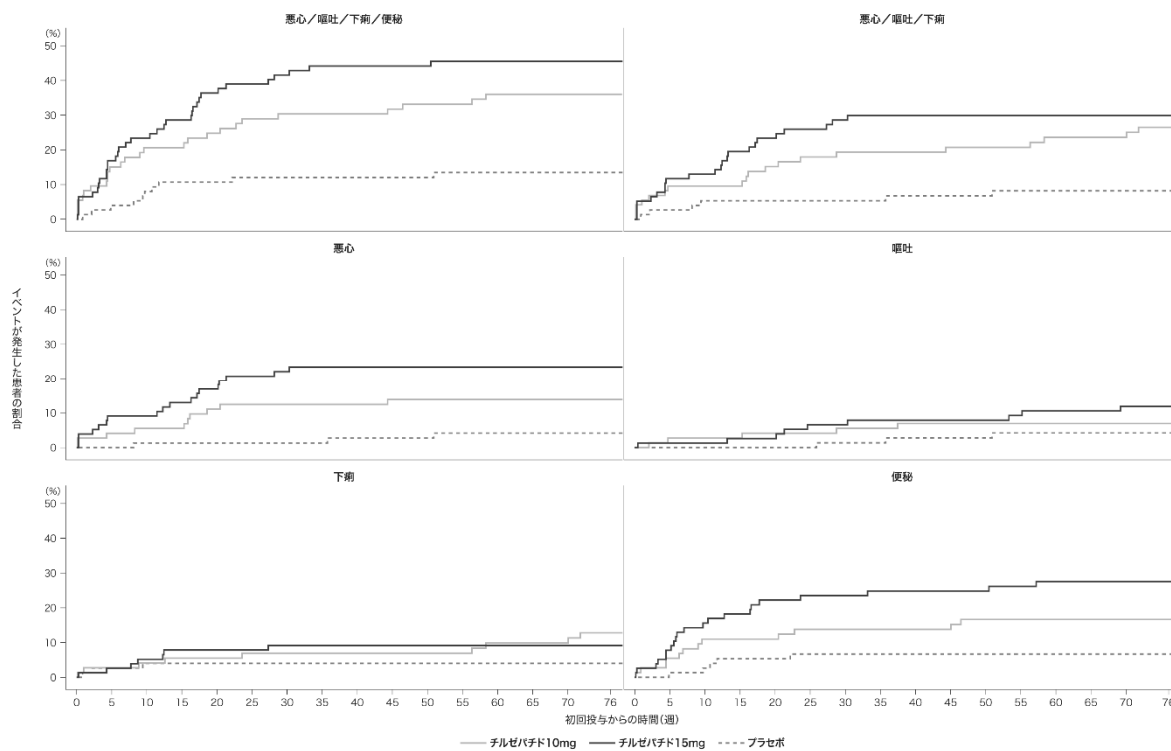


図 悪心、嘔吐、下痢及び便秘の初回発現までの時間(安全性解析対象集団)(GPHZ試験)

国際共同第 III 相試験 (GPHK 及び GPHL 試験) の Pooled 解析における、悪心、嘔吐及び下痢の初回発現までの時間のプロットを以下に示す。

悪心、嘔吐及び下痢の初回発現までの時間は、本剤の投与開始後 4 週間以内が最も多かった。

割り付けられた維持用量での定常状態に達した後 (維持用量到達後 4 週間以降) では、初回発現は少なかった。

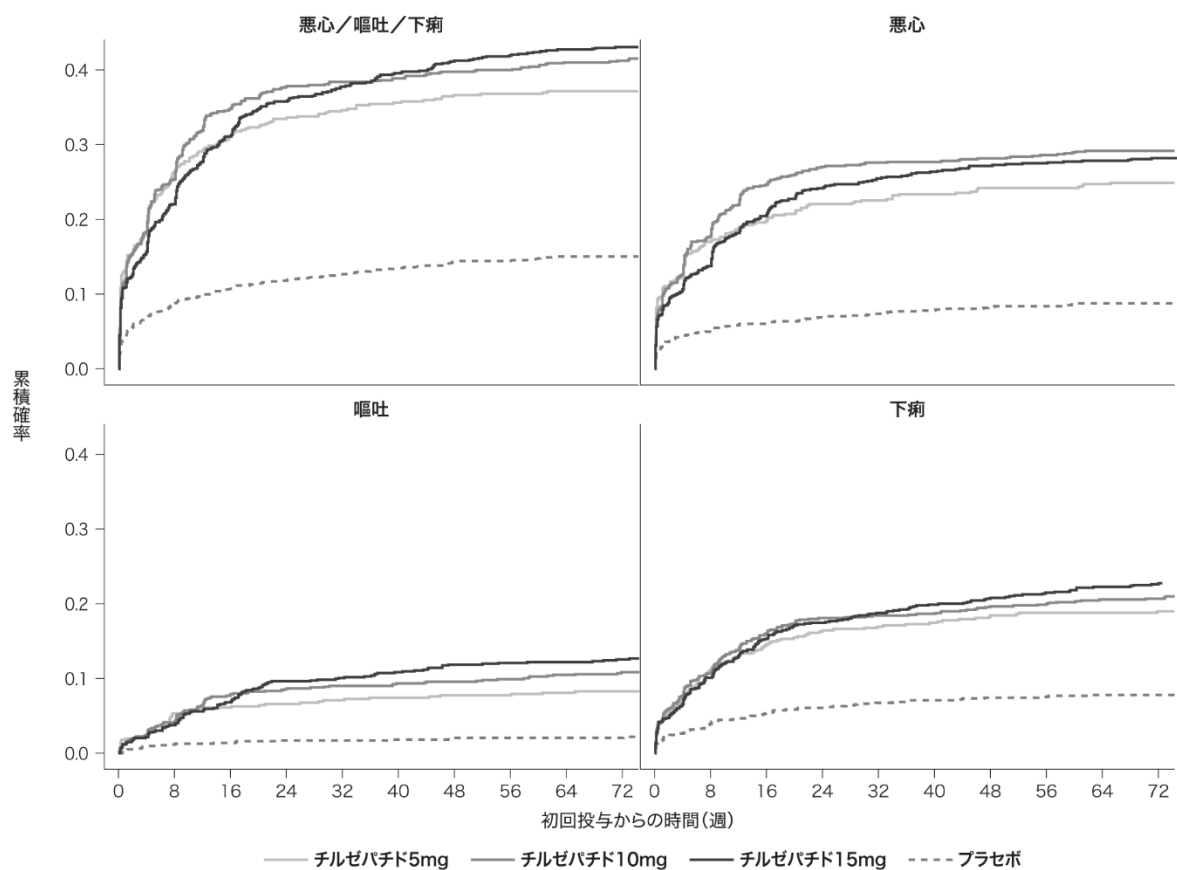


図 悪心、嘔吐及び下痢の初回発現までの時間 (安全性解析対象集団) [GPHK及びGPHL試験(Pooled解析)]

副作用一覧表

日本人の肥満症患者*を対象とした国内第Ⅲ相試験(GPHZ 試験)、日本人を含む肥満又は過体重治験参加者*を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(GPHK 及び GPHL 試験)の3つの評価試験の併合解析結果を以下に示す。

* GPHZ 試験: BMI が 27 kg/m^2 以上で2つ以上の肥満に関連する健康障害を有する又は BMI が 35 kg/m^2 以上で1つ以上の肥満に関連する健康障害を有する肥満症患者[健康障害は、組み入れ基準では耐糖能異常(空腹時血糖 $110 \sim 125 \text{ mg/dL}$ 又は 75 g 経口ブドウ糖負荷試験の血糖 2 時間値 $140 \sim 199 \text{ mg/dL}$)、脂質異常症(空腹時トリグリセリド 150 mg/dL 以上)又は非アルコール性脂肪性肝疾患(肝臓脂肪含有率 5%以上)とした。]

GPHK 試験: BMI が 27 kg/m^2 以上で高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群若しくは心血管疾患のいずれかを有する治験参加者又は BMI が 30 kg/m^2 以上の治験参加者

GPHL 試験: 2 型糖尿病を有する BMI が 27.0 kg/m^2 以上の治験参加者

注) 本剤の承認された効能・効果は「V. 1. 効能又は効果」の項参照。

表 第Ⅲ相試験(GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験)にて報告された副作用一覧

器官別大分類 基本語	チルゼパチド5 mg (N=624)	チルゼパチド10 mg (N=1003)	チルゼパチド15 mg (N=1008)	全チルゼパチド (N=2635)
副作用発現例数(%)	347 (55.6)	579 (57.7)	576 (57.1)	1502 (57.0)
胃腸障害	293 (47.0)	485 (48.4)	489 (48.5)	1267 (48.1)
悪心	131 (21.0)	256 (25.5)	255 (25.3)	642 (24.4)
下痢	96 (15.4)	163 (16.3)	178 (17.7)	437 (16.6)
便秘	84 (13.5)	118 (11.8)	99 (9.8)	301 (11.4)
嘔吐	42 (6.7)	91 (9.1)	108 (10.7)	241 (9.1)
消化不良	49 (7.9)	72 (7.2)	84 (8.3)	205 (7.8)
おくび	24 (3.8)	49 (4.9)	47 (4.7)	120 (4.6)
腹痛	22 (3.5)	40 (4.0)	45 (4.5)	107 (4.1)
腹部膨満	20 (3.2)	30 (3.0)	40 (4.0)	90 (3.4)
鼓腸	18 (2.9)	28 (2.8)	33 (3.3)	79 (3.0)
胃食道逆流性疾患	18 (2.9)	25 (2.5)	31 (3.1)	74 (2.8)
上腹部痛	13 (2.1)	31 (3.1)	20 (2.0)	64 (2.4)
腹部不快感	10 (1.6)	14 (1.4)	21 (2.1)	45 (1.7)
胃炎	8 (1.3)	10 (1.0)	8 (0.8)	26 (1.0)
口内乾燥	3 (0.5)	8 (0.8)	3 (0.3)	14 (0.5)
胃腸障害	1 (0.2)	5 (0.5)	6 (0.6)	12 (0.5)
胃酸過多	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.3)	6 (0.2)
軟便	3 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.2)
下腹部痛	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.2)
排便回数増加	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.1)
呼気臭	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
大腸炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)
消化管運動低下	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)
胃腸の炎症	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
消化管運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
レッチング	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
腹部圧痛	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
便通不規則	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
便習慣変化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
慢性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)

器官別大分類 基本語	チルゼパチド5 mg (N=624)	チルゼパチド10 mg (N=1003)	チルゼパチド15 mg (N=1008)	全チルゼパチド (N=2635)
潰瘍性大腸炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
糖尿病性胃不全麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
十二指腸潰瘍	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
細菌叢異常	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
硬便	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
胃腸音異常	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
血便排泄	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
痔核	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
麻痺性イレウス	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
胃排出不全	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
腸閉塞	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
食道痙攣	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
食道炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
急性膵炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
脂肪便	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
臍ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	66 (10.6)	134 (13.4)	125 (12.4)	325 (12.3)
注射部位反応	17 (2.7)	48 (4.8)	39 (3.9)	104 (3.9)
早期満腹	19 (3.0)	24 (2.4)	15 (1.5)	58 (2.2)
注射部位紅斑	5 (0.8)	12 (1.2)	20 (2.0)	37 (1.4)
疲労	5 (0.8)	14 (1.4)	16 (1.6)	35 (1.3)
無力症	6 (1.0)	15 (1.5)	13 (1.3)	34 (1.3)
注射部位そう痒感	4 (0.6)	7 (0.7)	17 (1.7)	28 (1.1)
注射部位発疹	1 (0.2)	6 (0.6)	5 (0.5)	12 (0.5)
倦怠感	3 (0.5)	5 (0.5)	4 (0.4)	12 (0.5)
注射部位疼痛	5 (0.8)	4 (0.4)	2 (0.2)	11 (0.4)
注射部位内出血	1 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.3)	7 (0.3)
注射部位過敏反応	1 (0.2)	4 (0.4)	2 (0.2)	7 (0.3)
注射部位血腫	1 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)	5 (0.2)
疼痛	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	5 (0.2)
適用部位反応	1 (0.2)	3 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.2)
薬物不耐性	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)
冷感	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)
注射部位出血	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.1)
注射部位刺激感	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
発熱	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)
口渇	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
悪寒	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
疾患	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
注射部位浮腫	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
注射部位腫脹	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
適用部位過敏反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
適用部位発疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
胸痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
空腹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
注射部位硬結	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
注射部位炎症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
注射部位知覚異常	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
腫瘍	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
穿刺部位反応	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
口渇感減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
血管穿刺部位紅斑	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
代謝および栄養障害	59 (9.5)	113 (11.3)	80 (7.9)	252 (9.6)
食欲減退	55 (8.8)	106 (10.6)	79 (7.8)	240 (9.1)
脱水	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.3)	4 (0.2)
高アミラーゼ血症	3 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.2)
高リパーゼ血症	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.1)

器官別大分類 基本語	チルゼパチド5 mg (N=624)	チルゼパチド10 mg (N=1003)	チルゼパチド15 mg (N=1008)	全チルゼパチド (N=2635)
食欲亢進	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
食物不耐性	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
低カリウム血症	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
多飲症	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
異常体重減少	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
食物嫌悪	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
痛風	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
血液量減少症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
代謝性アシドーシス	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
乏渴感症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
神経系障害	40 (6.4)	57 (5.7)	52 (5.2)	149 (5.7)
頭痛	21 (3.4)	25 (2.5)	28 (2.8)	74 (2.8)
浮動性めまい	13 (2.1)	22 (2.2)	17 (1.7)	52 (2.0)
傾眠	2 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.3)	7 (0.3)
味覚不全	0 (0.0)	5 (0.5)	1 (0.1)	6 (0.2)
片頭痛	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.2)
嗜眠	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.1)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
異常感覚	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
錯感覚	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
失神	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
味覚障害	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
異痛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
灼熱感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
緊張性頭痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
振戦	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
臨床検査	16 (2.6)	52 (5.2)	34 (3.4)	102 (3.9)
アミラーゼ増加	1 (0.2)	16 (1.6)	5 (0.5)	22 (0.8)
リパーゼ増加	2 (0.3)	13 (1.3)	5 (0.5)	20 (0.8)
血中カルシトニン増加	5 (0.8)	10 (1.0)	2 (0.2)	17 (0.6)
腓骨酵素増加	0 (0.0)	9 (0.9)	2 (0.2)	11 (0.4)
血中重炭酸塩減少	2 (0.3)	3 (0.3)	5 (0.5)	10 (0.4)
体重減少	0 (0.0)	3 (0.3)	6 (0.6)	9 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	5 (0.2)
胃内pH低下	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
心電図PR短縮	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
血圧低下	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
心電図異常QRS群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
心電図QT延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
好酸球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
肝機能検査値上昇	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	21 (3.4)	28 (2.8)	29 (2.9)	78 (3.0)
脱毛症	8 (1.3)	11 (1.1)	10 (1.0)	29 (1.1)
そう痒症	5 (0.8)	5 (0.5)	7 (0.7)	17 (0.6)
紅斑	5 (0.8)	2 (0.2)	3 (0.3)	10 (0.4)

器官別大分類 基本語	チルゼパチド5 mg (N=624)	チルゼパチド10 mg (N=1003)	チルゼパチド15 mg (N=1008)	全チルゼパチド (N=2635)
発疹	1 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)	6 (0.2)
蕁麻疹	2 (0.3)	4 (0.4)	0 (0.0)	6 (0.2)
ざ瘡	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.1)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
皮膚炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)
皮膚乾燥	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)
丘疹性皮膚疹	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)
セルライト	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
冷汗	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
湿疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
過角化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
網状皮斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
丘疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
紅斑性皮膚疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
敏感肌	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
丘疹状蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	14 (2.2)	10 (1.0)	8 (0.8)	32 (1.2)
過量投与	12 (1.9)	10 (1.0)	7 (0.7)	29 (1.1)
挫傷	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
鎖骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	5 (0.8)	8 (0.8)	18 (1.8)	31 (1.2)
筋肉痛	3 (0.5)	2 (0.2)	6 (0.6)	11 (0.4)
背部痛	2 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	5 (0.2)
筋痙攣	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.3)	4 (0.2)
四肢痛	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.3)	4 (0.2)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	3 (0.1)
頸部痛	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
骨粗鬆症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
変形性脊椎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
精神障害	8 (1.3)	8 (0.8)	7 (0.7)	23 (0.9)
不眠症	5 (0.8)	2 (0.2)	4 (0.4)	11 (0.4)
うつ病	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)
抑うつ気分	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
初期不眠症	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
歯ぎしり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
神経性過食症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
易刺激性	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
リビドー減退	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
睡眠障害	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
自殺企図	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
血管障害	4 (0.6)	8 (0.8)	4 (0.4)	16 (0.6)
起立性低血圧	3 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.2)	7 (0.3)
低血圧	1 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)	6 (0.2)
ほてり	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
高血圧	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
肝胆道系障害	4 (0.6)	5 (0.5)	6 (0.6)	15 (0.6)
胆石症	3 (0.5)	3 (0.3)	1 (0.1)	7 (0.3)
急性胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
黄疸	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
慢性胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
肝不全	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
免疫系障害	3 (0.5)	7 (0.7)	5 (0.5)	15 (0.6)
過敏症	3 (0.5)	7 (0.7)	5 (0.5)	15 (0.6)

器官別大分類 基本語	チルゼパチド5 mg (N=624)	チルゼパチド10 mg (N=1003)	チルゼパチド15 mg (N=1008)	全チルゼパチド (N=2635)
心臓障害	4 (0.6)	4 (0.4)	5 (0.5)	13 (0.5)
動悸	4 (0.6)	2 (0.2)	1 (0.1)	7 (0.3)
頻脈	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (0.6)	4 (0.4)	4 (0.4)	12 (0.5)
しゃっくり	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)	5 (0.2)
呼吸困難	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.2)
高粘稠性上気道分泌物	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
くしゃみ	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
声帯萎縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (0.3)	4 (0.4)	4 (0.4)	10 (0.4)
胃腸炎	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.2)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
上気道感染	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)
憩室炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
眼感染	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
インフルエンザ	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
扁桃炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腎および尿路障害	1 (0.2)	4 (0.4)	2 (0.2)	7 (0.3)
急性腎障害	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)
腎結石症	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
夜間頻尿	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
頻尿	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
生殖系および乳房障害	3 (0.5)	3 (0.3)	1 (0.1)	7 (0.3)
無月経 ^{*b}	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
亀頭包皮炎 ^{*a}	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
月経困難症 ^{*b}	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
過少月経 ^{*b}	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
不規則月経 ^{*b}	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
卵巣嚢胞 ^{*b}	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
膣出血 ^{*b}	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	4 (0.2)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
赤血球増加症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
血小板増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
耳および迷路障害	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
回転性めまい	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
突発性難聴	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
甲状腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
乳房形成	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)

MedDRA/J ver26.0

*a: 男性特異的な事象に対する分母: N=201(チルゼパチド5 mg)、N=394(チルゼパチド10 mg)、N=394(チルゼパチド15 mg)、N=989(全チルゼパチド)

*b: 女性特異的な事象に対する分母: N=423(チルゼパチド5 mg)、N=609(チルゼパチド10 mg)、N=614(チルゼパチド15 mg)、N=1646(全チルゼパチド)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

注入器の破損又は異常がないこと、薬液の変色や浮遊物がないことを確認すること。

14.2 薬剤投与時の注意

皮下注射は、腹部、大腿部又は上腕部に行う。同じ部位の中で注射する場合、毎回注射する場所を変更すること。静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

(解説)

14.1 投与前に目視により本剤の品質に異常がないか確認することを記載した。

14.2 皮下注射を行う部位は、皮下脂肪の多い腹部、大腿部又は上腕部が適切である。注射場所は毎回変更すること。本剤の静脈内又は筋肉内投与での安全性又は有効性は確立していないため、静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

健康被験者を対象とした海外臨床試験(GPHI 試験)において、腹部に皮下投与したときに対する大腿部及び上腕部に皮下投与したときの本剤 5 mg の相対的バイオアベイラビリティを評価した結果、本剤の曝露量に対する投与部位の影響は認められなかった。したがって、用量を調整することなく、3 つの部位(腹部、大腿部及び上腕部)への投与が可能と考えられた⁴⁸⁾。(「Ⅶ. 4. 吸収」の項参照)

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の第Ⅲ相試験5試験(3704例)において、抗薬物抗体が評価可能な3596例のうち、抗チルゼパチド抗体が65.5%(2357例)に発現した。また、交差抗体及び中和抗体が評価可能な3573例のうち、内因性GIP又はGLP-1に対する交差抗体はそれぞれ42.8%(1531例)及び18.7%(668例)に、内因性GIP又はGLP-1に対する中和抗体はそれぞれ0.8%(28例)及び0.1%(3例)に、チルゼパチドのGIP受容体又はGLP-1受容体の活性化に対する中和抗体はそれぞれ2.4%(85例)及び2.2%(78例)に発現した。

(解説)

国内外の第Ⅲ相試験5試験(3704例)において、抗薬物抗体が評価可能な3596例のうち、抗チルゼパチド抗体が65.5%(2357例)に発現した。また、交差抗体及び中和抗体が評価可能な3573例のうち、内因性GIP又はGLP-1に対する交差抗体はそれぞれ42.8%(1531例)及び18.7%(668例)に、内因性GIP又はGLP-1に対する中和抗体はそれぞれ0.8%(28例)及び0.1%(3例)に、チルゼパチドのGIP受容体又はGLP-1受容体の活性化に対する中和抗体はそれぞれ2.4%(85例)及び2.2%(78例)に発現した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

雌雄ラットを用いた 2 年間がん原性試験において、本剤を 0.15、0.50 及び 1.5 mg/kg の用量（それぞれ臨床最大用量をヒトに皮下投与した際の AUC の 0.11、0.31 及び 0.88 倍の AUC をもたらす用量）で週 2 回皮下投与したところ、対照群と比較して、甲状腺 C 細胞腫瘍（腺腫及び癌）の発生頻度の増加がすべての用量でみられた。rasH2 トランスジェニックマウスを用いた 6 カ月間がん原性試験において、本剤を 1、3 及び 10 mg/kg の用量で週 2 回皮下投与したところ、甲状腺 C 細胞の過形成あるいは腫瘍の発生頻度に増加は認められなかった⁶³⁾。甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する本剤の安全性は確立していない。[8.6 参照]

（解説）

がん原性試験の結果に基づき設定した。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅸ. 2. (4) がん原性試験」の項参照）

また、甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者を対象とした本剤の臨床試験は実施されていないことから設定した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁶⁴⁾

In vitro hERG(ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子)試験、サルを用いた単回投与心血管系安全性薬理試験並びに安全性薬理評価(心血管系、中枢神経系及び呼吸系)を組み込んだ反復投与毒性試験を実施した。

試験項目	動物種/系統 性別及び動物数	投与期間/ 投与経路	投与量 (mg/kg) 又は濃度	結果
心血管系				
hERGチャネル 電流	hERGチャネル発現 ヒトHEK293細胞株 (n=3/群)	<i>in vitro</i>	0、30、 300 μ M	検討した最高濃度 (300 μ M)での阻害率が 50%を超えなかったため、IC ₅₀ 値は算出できなかった。
心拍数、 dP/dt _{max} 、 血圧、脈圧、 心電図	カニクイザル (雄6/群)	単回皮下投与	0、0.05、 0.15	・ ≥ 0.05 mg/kg: 心拍数増加、 dP/dt _{max} 減少 ・0.15 mg/kg: 拡張期及び平 均血圧の上昇、脈圧低下
心拍数、 心電図	カニクイザル (雌雄各3/群)	週1回 1ヵ月間 反復皮下投与	0、0.05、 0.15、0.5	≥ 0.15 mg/kg: 心拍数増加(雄 のみ)
	カニクイザル (0、0.5 mg/kg: 雌雄各7/群、 0.05、0.15 mg/kg: 雌雄各4/群)	週1回 6ヵ月間 反復皮下投与	0、0.05、 0.15、0.5	≥ 0.15 mg/kg: 心拍数増加
中枢神経系				
神経学的所見、 体温	カニクイザル 雌雄各3/群	週1回 1ヵ月間 反復皮下投与	0、0.05、 0.15、0.5	影響なし
呼吸系				
呼吸数、 定性的呼吸評価	カニクイザル 雌雄各3/群	週1回 1ヵ月間 反復皮下投与	0、0.05、 0.15、0.5	影響なし

dP/dt_{max}: 最大左室圧上昇速度

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験⁶⁵⁾

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施していないが、マウス、ラット及びサルを用いた反復皮下投与毒性試験の初回投与時の結果から、チルゼパチドの急性毒性を評価した。死亡及び急性毒性の兆候は認められず、皮下投与によるチルゼパチドの概略の致死量はそれぞれマウスで 30 mg/kg 超、ラットで 3 mg/kg 超及びサルで 0.5 mg/kg 超であった。

表 反復投与毒性試験における初回投与時の成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)
雌雄マウス(野生型rasH2)	皮下	0、1、3、30	なし	>30
雌雄ラット(CD)	皮下	0、0.5、1.5、3	なし	>3
雌雄カニクイザル	皮下	0、0.05、0.15、0.5	なし	>0.5

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びサルを用いた最長 6 ヶ月間の反復皮下投与毒性試験を実施した。主な変化は、チルゼパチドの薬理作用に起因した体重増加量、体重及び摂餌量の低値及びその二次的影響と考えられる変化であった。また、ラットを用いた 6 ヶ月間反復投与毒性試験並びにサルを用いた 1 ヶ月間及び 6 ヶ月間反復投与毒性試験において膵臓に対する影響として腺房細胞のチモーゲン顆粒の減少、びまん性萎縮等が認められたが、認められた膵臓の所見は既存の GLP-1 受容体作動薬で認められている所見と一致しており、当該所見は GLP-1 受容体を介した体重及び摂餌量への影響による二次的な変化であると考えられた。

ラット及びサルに 6 ヶ月間反復皮下投与したときの無毒性量(ラット:3 mg/kg、サル:0.5 mg/kg)における C_{max} (ラット:6.28 $\mu\text{g/mL}$ 、サル:4.39 $\mu\text{g/mL}$) 及び AUC(ラット:279.5 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、サル:336.5 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) は、臨床最大用量(15 mg)投与時の推定曝露量と比較して、 C_{max} では 3.16 倍(ラット)及び 2.20 倍(サル)、AUC では 1.70 倍(ラット)及び 1.17 倍(サル)であった。

表 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)
雌雄ラット (CD)	皮下	1ヵ月 (2回/週)	0、0.15、 0.5、1.5	≥ 0.15 : 体重・体重増加量・摂餌量の低値、赤血球パラメータ(赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値)の低値(雌)、血中総タンパク・血中アルブミン濃度の低値(雄)、血中ALP活性の高値(雄)、絶対網状赤血球の低値(雌)、心臓・肝臓・脾臓重量の低値 ≥ 0.5 : 血清総タンパク・血中アルブミン濃度の低値(雌)、血中グロブリン濃度の低値(雄)、血中ALP活性の高値(雌)、血中カルシウム濃度の低値 1.5: 尿量の高値(雄)、尿比重の低値(雄)	1.5 ^{a)}
雌雄ラット (CD)	皮下	6ヵ月 (2回/週) + 休薬4ヵ月	0、0.5、 1.5、3	≥ 0.5 : 体重・摂餌量の低値、絶対網状赤血球の低値、血中アミラーゼ活性の低値(雌)、血中総タンパク・コレステロール値・トリグリセリド濃度の低値、カルシウム濃度の低値(雌)、血中グルコース濃度の低値(雄)、血中BUNの上昇(雌)、膵臓の腺房細胞のチモーゲン枯渇・びまん性萎縮(雌)・膵島線維化の発現頻度の低値(雄)・膵島内/	3 ^{b)}

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)
				脾臓近傍の色素の発現頻度の低値(雄)、皮膚・皮下組織の脂肪細胞萎縮、大腿骨骨髓の脂肪細胞の減少(雌) ≥ 1.5: 血中アミラーゼ活性の低値(雄)、脾臓のびまん性萎縮(雄)、脾臓の髄外造血の発現頻度の低値 3: 円背位、大腿骨骨髓の脂肪細胞の減少(雄)、心筋症の発現頻度低値(雌)、肝臓・腎臓・脳・脾臓・精巣上体・前立腺・心臓・胸腺・卵巣・副腎・甲状腺・上皮小体・下垂体重量の低値 回復性: あり(脾臓の萎縮を除く)	
雌雄 カニクイザル	皮下	1ヵ月 (1回/週)	0、0.05、 0.15、0.5	≥ 0.05: 摂餌量の低値(雌)、心臓・皮膚・皮下組織の脂肪細胞萎縮(雌) ≥ 0.15: 体重の低値、脾臓のチモーゲン顆粒の減少(雌)、大腿骨骨髓の脂肪組織萎縮(雌)、摂餌量の低値(雄)、心拍数の増加傾向(雄)、心臓・皮膚・皮下組織の脂肪細胞萎縮(雄) 0.5: 消瘦(雌)、脱水(雌)、大腿骨骨髓の脂肪組織萎縮(雄)、脾臓のチモーゲン顆粒の減少(雄)	0.15 ^{c)}
雌雄 カニクイザル	皮下	6ヵ月 (1回/週) + 休薬4ヵ月	0、0.05、 0.15、0.5	≥ 0.05: 体重・体重増加量の低値(雄)、尿量増加(雄) ≥ 0.15: 摂餌量の低値(雌)、脱水、心拍数増加、QT間隔の変化 0.5: 体重増加量の低値(雌)、摂餌量の低値(雄)、脾臓のチモーゲン顆粒の減少(雌) 回復性: あり^{d)}	0.5 ^{b)}

a) 各用量群で認められた所見はいずれもチルゼパチドの薬理作用に起因すると考えられる所見であり、関連する病理学的所見が認められない軽度な変化であったことから毒性学的意義は低いと判断した。

b) 各用量群で認められた所見はいずれもチルゼパチドの薬理作用に起因すると考えられる所見であり、軽度な変化であったことから毒性学的意義は低いと判断した。

c) 0.15 mg/kg以下の群で認められた所見はいずれもチルゼパチドの薬理作用に起因すると考えられる所見であり、軽度な変化であったことから毒性学的意義は低いと判断した。

d) 投与終了時の剖検で毒性所見が認められなかったことから、休薬期間終了時の剖検は不要と判断され、休薬期間中の評価は、体重、摂餌量、一般状態観察及びトキシコキネティクスのみとした。

(3) 遺伝毒性試験

ラット骨髓を用いた小核試験においてチルゼパチドは遺伝毒性を示さなかった。

表 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	用量(mg/kg)	試験成績
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いる 小核試験	雄ラット(SD)骨髓	0、0.75、1.5、3(皮下、単回)	陰性

(4) がん原性試験

マウスを用いた 26 週間及びラットを用いた 2 年間がん原性試験を実施した。その結果、ラットにおいて甲状腺 C 細胞過形成及び腫瘍(甲状腺 C 細胞腺腫又は甲状腺 C 細胞癌)の発生頻度の増加が認められた。当該所見は、他の持続性 GLP-1 受容体作動薬のラットがん原性試験において甲状腺で認められた所見と一致しており、甲状腺 C 細胞腫瘍に関して既存の GLP-1 受容体作動薬と比較して追加的な懸念を示す所見は認められなかった。

マウス及びラットの非発がん量(マウス: 10 mg/kg、ラット: 0.15 mg/kg 未満)における C_{max} (マウス: 49.4 $\mu\text{g/mL}$ 、ラット: 0.37 $\mu\text{g/mL}$ 未満)及び AUC(マウス: 1520 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、ラット: 17.6 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 未満)は、臨床最大用量を投与したときの推定曝露量と比較して、 C_{max} では 24.8 倍(マウス)及び 0.19 倍未満(ラット)、AUC では 9.24 倍(マウス)及び 0.11 倍(ラット)であった。

表 がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変		性	用量 (mg/kg)				非発がん量 (mg/kg)
						0	1	3	10	
					匹	25	25	25	25	
雌雄マウス (Tg-rasH2)	皮下	26週 (2回/週)	腫瘍性病変		雌雄	特記所見なし				10
			非腫瘍性病変		雌雄	肝細胞グリコーゲンの減少、皮膚・皮下組織・皮下注射部位の脂肪組織萎縮、胸腺のアポトーシス増加、黄体の減少、子宮の萎縮、顎下腺分泌管枯渇				
雌雄ラット (SD)	皮下	104週 (2回/週)	主な病変		性	用量 (mg/kg)				<0.15
						0	0.15	0.5	1.5	
					匹	60	60	60	60	
			腫瘍性病変	甲状腺:C細胞腺腫	雄	6	19	29	38	
					雌	4	19	30	31	
				甲状腺:C細胞癌	雄	0	4	8	2	
					雌	1	3	2	6	
				甲状腺:C細胞腺腫及びC細胞癌	雄	6	20	33	39	
					雌	5	20	30	34	
			非腫瘍性病変	甲状腺:限局性C細胞過形成	雄	10	20	26	39	
					雌	7	23	28	32	
			その他の非腫瘍性病変		雌雄	副腎球状帯のびまん性肥大・過形成、皮膚・皮下組織の脂肪組織萎縮				

(5) 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、並びに幼若ラットを用いた毒性試験を実施した。

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、雌の体重の低値が認められた用量において性周期及び発情間期の延長、黄体数・着床数及びそれに伴う生存胚数の低値が認められ、生殖能及び初期胚発生に対する無毒性量は 0.5 mg/kg 未満であった。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では 0.5 mg/kg の用量で胎児体重の低値並びに奇形及び変異（主要血管及び骨格変異）の発現頻度増加が認められたことから胚・胎児発生に対する無毒性量は 0.1 mg/kg であった。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、すべての用量で母動物の死亡、流産等が認められていたことから、母動物毒性に関する無毒性量は 0.1 mg/kg 未満であった。また、同試験において 0.1 mg/kg の用量で胎児体重の低値が認められていたことから、胚・胎児発生毒性に関する無毒性量は 0.03 mg/kg であった。

ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する無毒性量（ラット：0.1 mg/kg、ウサギ：0.03 mg/kg）における C_{max} （ラット：0.174 $\mu\text{g/mL}$ 、ウサギ：0.159 $\mu\text{g/mL}$ ）及び AUC（ラット：4.01 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、ウサギ：14.7 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ）は、臨床最大用量を投与したときの推定曝露量と比較して、 C_{max} では 0.09 倍（ラット）及び 0.08 倍（ウサギ）、AUC では 0.03 倍（ラット）及び 0.05 倍（ウサギ）であった。

幼若ラットを用いた毒性試験では、幼若動物に特異的な毒性は認められなかった。

表 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)
受胎能 及び着 床ま での 初期 胚発 生試 験	雄ラット (CD)	皮下	交配前4週 ～交配期間 5週 (2回/週)	0、0.5、 1.5、3	≥ 0.5 : 体重・体重増加量・摂餌量の低値 ≥ 1.5 : 脳・精巣上体の重量低値	親動物（一般 毒性）： < 0.5 親動物（生殖 能）：3
	雌ラット (CD)	皮下	交配前2週 ～妊娠6日 (2回/週)	0、0.5、 1.5、3	≥ 0.5 : 体重・体重増加量・摂餌量の低値、鼻 周辺の赤色物質の付着、性周期・発情間期 の延長、黄体数・着床数・生存胚数の低値 3: 糞排泄の減少	親動物（一般 毒性）： < 0.5 親動物（生殖 能）： < 0.5
胚・胎児 発生 試験	雌ラット (CD)	皮下	妊娠6～17日 (2回/週)	0、0.02、 0.1、0.5	母動物： ≥ 0.02 : 体重・体重増加量・摂餌量の低値 ^{a)} ≥ 0.1 : 糞排泄の減少 0.5: 妊娠子宮重量の低値 胎児： 0.02: 内臓奇形（内臓逆位、心室中隔欠損、 肺の小葉発育不全）、大静脈位置異常 ^{b)} 0.5: 体重の低値、外表奇形（全身浮腫、吻様 鼻、小口症、無眼球）、内臓奇形（内臓逆位、 重複大動脈、心室中隔欠損、肺の小葉発育 不全）、骨格奇形（肋骨・肋軟骨の異常、四 肢骨弯曲）、主要血管変異（右頸動脈・右鎖 骨下動脈・左頸動脈の走行異常）、骨格変異 （第5及び／又は第6胸骨分節未骨化、第1、 2、3及び／又は第4胸骨分節未骨化、第13 肋骨・頭蓋骨・椎弓の骨化不全、舌骨未骨 化）	母動物（一般 毒性）：0.02 ^{a)} 胚・胎児発生 ：0.1 ^{b)}

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)
胚・胎児発生試験 (続き)	雌ウサギ (NZW)	皮下	妊娠7～14日 (1回/週)	0、0.01、 0.03、0.1	母動物： 死亡：0.01（3/22例）、0.03（2/22例）、0.1 （3/22例） 0.01：十二指腸内の菲薄化領域及び／又は 白色領域並びに空腸、盲腸及び／又は回腸 の膨満、十二指腸の壊死・潰瘍形成・穿孔 ^{c)} ≥0.01：摂餌量の低値、胃の壊死・炎症・潰瘍 形成 ≥0.03：糞排泄の減少、軟便、体表面上の褐色物質 0.1：体重の低値、十二指腸内の菲薄化領域 及び／又は白色領域並びに空腸、盲腸及び ／又は回腸の膨満、十二指腸の壊死・潰瘍 形成・穿孔 胎児： 0.1：体重の低値	母動物（一般 毒性）：＜0.01 胚・胎児発生 ：0.03 ^{c)}
出生前 及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (CD)	皮下	母動物： 妊娠6～20日 (1回/3～4日) 分娩後 4～18日 (1回/3～4日)	0、0.02、 0.1、0.25	母動物： ≥0.02：蒼白便 ≥0.1：消瘦、糞排泄の減少、体重・体重増加 量・摂餌量の低値 F1出生児： ≥0.1：体重・体重増加量の低値、精巣重量の 低値 0.25：精巣・精巣上体重量の低値	親動物（一般 毒性）：0.1 ^{d)} F1出生児の 発生：0.1

a) 0.02 mg/kg群で認められた体重・体重増加量及び摂餌量の低値は程度が低かったため毒性学的意義は低いと判断した。

b) 0.02 mg/kg群で認められた胚・胎児所見は用量依存的な関連性が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断した。

c) 0.01 mg/kg群で認められた変化は用量依存的な関連性が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断した。

d) 0.1 mg/kg群で認められた変化は程度が低かったため毒性学的意義は低いと判断した。

表 幼若動物を用いた試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)
幼若雌雄ラット (SD)	皮下	出生後 21～84日 (1回/3日) ＋ 休薬18日	0、0.15、0.5、1.5	≥0.15：体重・体重増加量・摂餌量の低値、皮膚の脂肪組織の萎縮 ≥0.5：亀頭包皮分離・腔開口の到達遅延、心臓・精囊腺・凝固腺・腎臓・肝臓の重量低値、脳・精巣上体の重量高値 回復性：あり	0.15 ^{a)}

検査項目：一般状態、体重、体重変化、摂餌量、性成熟、行動評価（自発運動量、驚愕反応並びに水迷路課題の遂行能）、性周期、生殖能（交配、受胎能、交尾及び妊娠）、精子検査、臨床検査（血液学的検査、血液凝固検査及び血清生化学的検査）、剖検、器官重量及び病理組織学的検査等

a) 0.15 mg/kg群で認められた体重・体重増加量及び摂餌量の低値は程度が低かったため毒性変化ではないと判断した。皮膚の脂肪組織の萎縮は皮膚の機能を損なうものではなく、またチルゼパドに関連した皮膚所見は認められなかったことから毒性学的意義は低いと判断した。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されておらず、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験、マウス及びラットを用いたがん原性試験、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験等においてチルゼパチドの局所刺激性を評価した。いずれの試験においても注射部位においてチルゼパチド投与に起因する局所注射部位反応は認められなかったことから、チルゼパチド皮下投与時に局所刺激性は示さないと判断した。

(7) その他の特殊毒性

不純物の毒性試験

原薬及び製剤中に認められた不純物について、ラット及びサルを用いた 6 ヶ月間反復投与毒性試験での評価に加えて、通常の前薬ロットより不純物を多く含むロットを用いたラット 2 週間反復皮下投与毒性試験を実施した結果、不純物特異的な毒性は認められなかった。

表 不純物の安全性確認試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)
雌雄 ラット(SD)	皮下	2週 (2回/週)	0、3	チルゼパチドに関連する所見を除き、不純物に起因する所見は認められなかった。	—
雌雄 ラット(SD)	皮下	2週 (2回/週)	0、3	チルゼパチドに関連する所見を除き、不純物に起因する所見は認められなかった。	—

上記2試験では、それぞれ不純物含量が異なるロットを用いて実施した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤:ゼップバウンド®皮下注 2.5 mg アテオス®

ゼップバウンド®皮下注 5 mg アテオス®

ゼップバウンド®皮下注 7.5 mg アテオス®

ゼップバウンド®皮下注 10 mg アテオス®

ゼップバウンド®皮下注 12.5 mg アテオス®

ゼップバウンド®皮下注 15 mg アテオス®

劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分:チルゼパチド

劇薬

2. 有効期間

24 ヶ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。凍結した場合は、使用しないこと。

20.2 室温で保存する場合は、30℃を超えない場所で外箱から出さずに保存し、21 日以内に使用すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:あり

くすりのしおり:あり

その他患者向け資材:ゼップバウンド®皮下注アテオス®を使用する患者さんへ(追加のリスク最小化活動として作成されている資材)、ゼップバウンドによる治療を始められる方へ

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」及び「X Ⅲ. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2022 年 5 月 13 日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ゼップバウンド [®] 皮下注 2.5 mgアテオス [®]	2024年12月27日	30600AMX00288	2025年3月19日	2025年4月11日
ゼップバウンド [®] 皮下注 5 mgアテオス [®]	2024年12月27日	30600AMX00289	2025年3月19日	2025年4月11日
ゼップバウンド [®] 皮下注 7.5 mgアテオス [®]	2024年12月27日	30600AMX00290	2025年3月19日	2025年4月11日
ゼップバウンド [®] 皮下注 10 mgアテオス [®]	2024年12月27日	30600AMX00291	2025年3月19日	2025年4月11日
ゼップバウンド [®] 皮下注 12.5 mgアテオス [®]	2024年12月27日	30600AMX00292	2025年3月19日	2025年4月11日
ゼップバウンド [®] 皮下注 15 mgアテオス [®]	2024年12月27日	30600AMX00293	2025年3月19日	2025年4月11日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

2024 年 12 月 27 日～2030 年 9 月 25 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号(平成 18 年 3 月 6 日付)に基づき、2026 年 3 月末日までは、投薬は 1 回 14 日分を限度とされている。

最適使用推進ガイドライン

チルゼパチド(販売名:ゼップバウンド皮下注 2.5 mg アテオス、同皮下注 5 mg アテオス、同皮下注 7.5 mg アテオス、同皮下注 10 mg アテオス、同皮下注 12.5 mg アテオス、同皮下注 15 mg アテオス)では、日本人を対象とした臨床試験において、本剤の 72 週間を超える使用経験はないことから、本剤の投与は最大 72 週間とすることとされている。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ゼップバウンド®皮下注 2.5 mgアテオス®	2499422G7022	2499422G7022	1298604010101	622986001
ゼップバウンド®皮下注 5 mgアテオス®	2499422G8029	2499422G8029	1298611010101	622986101
ゼップバウンド®皮下注 7.5 mgアテオス®	2499422G9025	2499422G9025	1298628010101	622986201
ゼップバウンド®皮下注 10 mgアテオス®	2499422P1024	2499422P1024	1298635010101	622986301
ゼップバウンド®皮下注 12.5 mgアテオス®	2499422P2020	2499422P2020	1298642010101	622986401
ゼップバウンド®皮下注 15 mgアテオス®	2499422P3027	2499422P3027	1298659010101	622986501

14. 保険給付上の注意

肥満症の効能又は効果を有するチルゼパチド製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について(保医発 0318 第 3 号:令和 7 年 3 月 18 日)

(1)ゼップバウンド皮下注 2.5 mg アテオス、同皮下注 5 mg アテオス、同皮下注 7.5 mg アテオス、同皮下注 10 mg アテオス、同皮下注 12.5 mg アテオス、同皮下注 15 mg アテオスについては、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。

(2)本製剤の効能又は効果は、

「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/m² 以上であり、2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する
- ・BMI が 35 kg/m² 以上」

とされているので、使用にあたっては十分留意すること。

(3)本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

①次に掲げる標榜診療科名のうち該当するもの(「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものをすべて記載)

ア 内科

イ 循環器内科

ウ 内分泌内科

エ 代謝内科

オ 糖尿病内科

- ②次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件カ」から「施設要件サ」までのうち該当するものを記載）及び「施設要件キ」、「施設要件ケ」又は「施設要件サ」に該当する場合は、連携施設名及び所在地
- カ 日本循環器学会の専門医を有する自施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
 - キ 日本循環器学会の専門医を有する連携施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
 - ク 日本糖尿病学会の専門医を有する自施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
 - ケ 日本糖尿病学会の専門医を有する連携施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
 - コ 日本内分泌学会の専門医を有する自施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
 - サ 日本内分泌学会の専門医を有する連携施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
- ③次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件シ」から「施設要件セ」までのうち該当するものを記載）
- シ 日本循環器学会の教育研修施設
 - ス 日本糖尿病学会の教育研修施設
 - セ 日本内分泌学会の教育研修施設
- ④常勤の管理栄養士の免許証番号
- ⑤次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載）
- ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病並びに肥満症の診療に5年以上の臨床研修を有していること。
 - イ 医師免許取得後、満7年以上の臨床経験を有し、そのうち5年以上は高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病並びに肥満症の臨床研修を行っていること。
- ⑥次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ウ」から「医師要件オ」までのうち該当するものをすべて記載）
- ウ 日本循環器学会の専門医
 - エ 日本糖尿病学会の専門医
 - オ 日本内分泌学会の専門医
- ⑦次に掲げる患者の要件のうち、該当するもの（「患者要件ア」～「患者要件ウ」までのうち該当するものをすべて記載）
- ア 高血圧
 - イ 脂質異常症
 - ウ 2型糖尿病
- ⑧次に掲げる患者の要件のうち、該当するもの（「患者要件エ」又は「患者要件オ」と記載）
- エ BMIが $27\text{kg}/\text{m}^2$ 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
 - オ BMIが $35\text{kg}/\text{m}^2$ 以上

⑨ (3)⑧の「患者要件エ」に該当する場合は、次に掲げる肥満に関連する健康障害のうち、該当するもの(「患者要件カ」～「患者要件タ」までのうち該当するものをすべて記載)

カ 耐糖能障害(2型糖尿病・耐糖能異常など)

キ 脂質異常症

ク 高血圧

ケ 高尿酸血症・痛風

コ 冠動脈疾患

サ 脳梗塞

シ 非アルコール性脂肪性肝疾患

ス 月経異常・不妊

セ 閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群

ソ 運動器疾患

タ 肥満関連腎臓病

⑩食事療法・運動療法に係る治療計画を作成した年月日

⑪ (3)⑩の治療計画に基づく食事療法において、管理栄養士による栄養指導を少なくとも 6 か月以上受けたことがわかるすべての年月日

⑫合併している高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病に対して投与中のすべての医薬品名

⑬本製剤による治療計画(72 週以内に投与を中止する計画であること)を作成した年月日

(4)本製剤の継続投与に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

①本製剤投与中、管理栄養士による栄養指導を受けた直近の年月日

②本製剤の初回投与から起算して、何週目の投与であるか

③次に掲げるすべての項目の直近の測定値及び測定年月日並びに改善傾向が認められた旨

ア 体重

イ 血糖

ウ 血圧

エ 脂質

(5)本製剤の中止後に肥満症の悪化が認められ、本製剤の初回投与開始時と同様に、本剤を投与する施設において適切な治療計画に基づく食事療法・運動療法を実施しても、本製剤の再投与が必要と判断された場合は、再投与の開始日に次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。また、再投与後の継続投与に当たっては、(4)に対応すること。

①本製剤の投与を中止した年月日

②本製剤の中止後に改めて食事療法・運動療法に係る治療計画を作成した年月日

③ (5)②の治療計画に基づく食事療法において、管理栄養士による栄養指導を少なくとも 6 か月以上受けたことがわかるすべての年月日

④ (5)②の治療計画に基づく食事療法・運動療法を 6 か月間行う前に、やむを得ず本製剤の投与を再開する場合はその理由

⑤改めて本製剤による治療計画(72 週以内に投与を中止する計画であること)を作成した年月日

使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(保医発 0318 第 4 号: 令和 7 年 3 月 18 日)抜粋

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

- ①本製剤はグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド受容体アゴニスト及びグルカゴン様ペプチド-1 受容体アゴニストであり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法(平成 20 年厚生労働省告示第 59 号)別表第一医科診療報酬点数表(以下「医科点数表」という。)区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ②本製剤は注入器一体型のキットであるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算は算定できないものであること。

XI. 文献

1. 引用文献

	PMID	文献請求番号
1) Coskun T, et al.: Mol Metab. 2018; 18: 3-14	(30473097)	(HMN30750)
2) 社内資料:日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 I 相試験 (I8F-MC-GPGC 試験) (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.11)		
3) Furihata K, et al.: Diabetes Obes Metab. 2022; 24(2): 239-246	(34647404)	(HMN30769)
4) 社内資料:2 型糖尿病患者を対象とした第 I 相試験 (I8F-MC-GPHG 試験) (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6.5)		
5) 社内資料:外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第 II 相試験 (I8F-MC-GPGB 試験) (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.12)		
6) 社内資料:肥満症患者を対象とした第 III 相国内試験 (I8F-JE-GPHZ 試験) (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6.9)		
7) 社内資料:BMI が 27 kg/m^2 以上の患者 (糖尿病患者を除く) を対象とした第 III 相国際共同試験 (I8F-MC-GPHK 試験) (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6.10)		
8) 社内資料:2 型糖尿病を有する BMI が 27 kg/m^2 以上の患者を対象とした第 III 相国際共同試験 (I8F-MC-GPHL 試験) (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6.11)		
9) 社内資料:BMI が 27 kg/m^2 以上の外国人患者 (糖尿病患者を除く) を対象とした海外第 III 相試験 (I8F-MC-GPHM 試験) (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6.12)		
10) 社内資料:BMI が 27 kg/m^2 以上の外国人患者 (糖尿病患者を除く) を対象とした海外第 III 相試験 (I8F-MC-GPHN 試験) (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6.13)		
11) Novikoff A, et al.: Mol Metab. 2021; 49: 101181	(33556643)	(HMN30764)
12) 社内資料:マウス、ラット、サル及びヒト GIP 受容体及び GLP-1 受容体に対する結合親和性 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1.1)		
13) 社内資料:ヒト GIP 受容体及び GLP-1 受容体に対する結合親和性 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1.2)		
14) 社内資料:ヒト GIP 受容体及び GLP-1 受容体に対するアゴニスト活性並びにグルカゴン受容体及び GLP-2 受容体に対する選択性 (cAMP アッセイ) (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1.3)		
15) 社内資料:ヒト GIP 受容体及び GLP-1 受容体に対するアゴニスト活性 ($[^{35}\text{S}]$ GTP γ S 結合アッセイ) (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1.4)		
16) Willard FS, et al.: JCI Insight. 2020; 5(17): e140532	(32730231)	(HMN30766)
17) 社内資料:ヒト GIP 受容体及び GLP-1 受容体における β -アレスチン-2 動員誘発作用 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1.5)		
18) 社内資料:ヒト GIP 受容体及び GLP-1 受容体に対する受容体内在化刺激作用 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1.6)		
19) 社内資料:ヒト脂肪細胞における GIP 受容体活性化作用及び脂肪分解作用 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1.8)		
20) 社内資料:ヒト及びマウス脂肪組織の脂肪細胞への結合 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.2.2.1.1)		
21) 社内資料:ヒト脂肪細胞モデルでの GIP 受容体活性化作用並びにグルコース及び脂質代謝調節作用 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.2.2.1.2)		

22)	社内資料:食餌誘発性肥満マウスの摂食行動への影響(1回摂餌量及び摂餌回数に対する作用)(2024年12月27日承認、CTD2.6.2.2.2.3)		
23)	Geisler CE, et al.: Diabetes Obes Metab. 2023; 25(1): 56-67	(36054312)	(HMN30784)
24)	社内資料:チルゼパチドの薬理試験(I8F-MC-GPHH試験)(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.1.6, 2.7.6.7)		
25)	Basu D, et al.: J Lipid Res. 2011; 52(4): 826-832	(21270098)	(HMN30833)
26)	社内資料:食餌制限モデルでの脂肪消費量及びエネルギー消費量に対する作用(2024年12月27日承認、CTD2.6.2.2.2.5)		
27)	社内資料:チルゼパチドの薬理試験(I8F-MC-GPGU試験)(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.1.5, 2.7.6.6)		
28)	社内資料:マウスを用いた腹腔内投与グルコース負荷試験(ipGTT)(2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2.2.1)		
29)	Heise T, et al.: Lancet Diabetes Endocrinol. 2022; 10(6): 418-429	(35468322)	(HMN30755)
30)	社内資料:外国人2型糖尿病患者を対象とした第I相試験(I8F-MC-GPGT試験)(2022年9月26日承認、CTD2.7.6.10, 2.7.2.2.2.6.1)		
31)	社内資料:ラット及びマウス膵島におけるインスリン分泌刺激作用(2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2.1.7)		
32)	社内資料:ラットを用いた静脈内投与グルコース負荷試験(ivGTT)(2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2.2.2)		
33)	社内資料:インスリン抵抗性ラット及びマウスを用いた高インスリン正常血糖クランプ試験(2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2.2.3)		
34)	社内資料:肥満マウスにおける体重減少作用(2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2.2.5)		
35)	Urva S, et al.: Diabetes Obes Metab. 2020; 22(10): 1886-1891	(32519795)	(HMN30757)
36)	社内資料:胃内容排出への影響(2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2.2.4)		
37)	社内資料:外国人健康被験者及び2型糖尿病患者の薬物動態及び薬力学(I8F-MC-GPGA試験)(2022年9月26日承認、CTD2.7.6.6)		
38)	社内資料:アセトアミノフェンを用いた胃内容排出に対する影響を評価した試験(I8F-MC-GPHU試験)(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.1.2, 2.7.6.2)		
39)	社内資料:マウスにおけるチルゼパチド蛍光標識体の脳内分布(2024年12月27日承認、CTD2.6.2.2.2.1)		
40)	社内資料:マウス脳でのc-Fos活性化作用(2024年12月27日承認、CTD2.6.2.2.2.2)		
41)	Perens J, et al.: Neuroinformatics. 2021; 19(3): 433-446	(33063286)	(HMN30834)
42)	Hansen HH, et al.: Mol Metab. 2021; 47: 101171	(33529728)	(HMN30835)
43)	社内資料:日本人2型糖尿病患者の薬物動態(2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2.2.1.2)		
44)	社内資料:母集団薬物動態解析補遺(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.7.2.1, 2.7.6.9)		
45)	社内資料:母集団薬物動態解析(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.1, 2.7.2.3.3)		
46)	社内資料:経口避妊薬との薬物相互作用試験(I8F-MC-GPGR試験)(2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2.2.5.1)		
47)	社内資料:チルゼパチドの吸収(2022年9月26日承認、CTD2.7.2.1.2, 2.7.2.3.2)		

- 48) 社内資料:投与部位の影響を評価した試験(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.1.2.3)
- 49) 社内資料:絶対的バイオアベイラビリティを評価した試験(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.1.2.1)
- 50) 社内資料:組織分布(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.4.4.1)
- 51) 社内資料:血漿蛋白結合(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.1.1)
- 52) 社内資料:チトクローム P450 阻害作用(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.1.2.1)
- 53) 社内資料:チトクローム P450 誘導作用(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.1.2.2)
- 54) 社内資料:マスバランス試験(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.3.1)
- 55) 社内資料:トランスポーター阻害作用(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.1.3)
- 56) 社内資料:腎機能障害患者における薬物動態試験(I8F-MC-GPGG 試験)(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.7)
- 57) Urva S, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2021; 60(8): 1049-1059 (33778934) (HMN30770)
- 58) 社内資料:肝機能障害患者における薬物動態試験(I8F-MC-GPGQ 試験)(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.8)
- 59) Urva S, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2022; 61(7): 1057-1067 (35674880) (HMN30756)
- 60) 小林正 編集, インスリン療法マニュアル第 4 版, 2008; 106-109 (HMN18061)
- 61) 日本糖尿病学会 編・著, 糖尿病専門医研修ガイドブック(改訂第 6 版), 2014; 361-364 (HMN30471)
- 62) 日本糖尿病学会 編・著, 糖尿病治療ガイド 2022-2023, 2022; 14-21
- 63) 社内資料:チルゼパチドの毒性試験(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6)
- 64) 社内資料:安全性薬理試験(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.4)
- 65) 社内資料:毒性試験の概要文(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

肥満症

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

・BMI が 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

6. 用法及び用量

通常、成人には、チルゼパチドとして週 1 回 2.5 mg から開始し、4 週間の間隔で 2.5 mg ずつ増量し、週 1 回 10 mg を皮下注射する。

なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週 1 回 5 mg まで減量、又は 4 週間以上の間隔で 2.5 mg ずつ週 1 回 15 mg まで増量できる。

外国における発売状況 (2025年4月時点)

国名	米国
販売名	ZEPBOUND
会社名	Eli Lilly and Company
承認年	2023年
剤形	注射剤
含量	[プレフィルドペン] 1本当たり、注射液 0.5 mL (チルゼパチド 2.5 mg)を含む。 1本当たり、注射液 0.5 mL (チルゼパチド 5 mg)を含む。 1本当たり、注射液 0.5 mL (チルゼパチド 7.5 mg)を含む。 1本当たり、注射液 0.5 mL (チルゼパチド 10 mg)を含む。 1本当たり、注射液 0.5 mL (チルゼパチド 12.5 mg)を含む。 1本当たり、注射液 0.5 mL (チルゼパチド 15 mg)を含む。
効能又は効果	本剤は、体重管理のための低カロリー食及び運動量の増加との併用で以下が適用される。 ・肥満症又は少なくとも1つの体重関連の併存疾患を有する過体重の成人において、過剰な体重を減少させ、体重減少を長期的に維持する。 ・成人の肥満症における中等度から重度の閉塞性睡眠時無呼吸症(OSA)の治療。
用法及び用量	推奨開始用量は、いずれの適応症においても 2.5 mg 週1回で、4週間皮下注射を行う。 2.5 mg の投与量は治療開始用量であり、維持用量としては承認されていない。胃腸の副作用のリスクを軽減するため、いずれの適応症においても以下の用量漸増に従うこと。4週間後、 5 mg 週1回に増量する。同じ投与量で少なくとも4週間投与した後に 2.5 mg ずつ増量する。治療効果と忍容性を考慮して維持用量を選択する。維持用量で忍容性が認められない場合は減量を考慮する。 推奨維持用量は、体重減少の長期的維持で 5 mg 、 10 mg 又は 15 mg を、OSAで 10 mg 又は 15 mg を週1回皮下注射である。最大投与用量は、いずれの適応症においても週1回 15 mg である。 食事に関係なく1日のいつの時点でも投与してよい。本剤は腹部、大腿部又は上腕部に皮下注射する。

国名	欧州
販売名	Mounjaro
会社名	Eli Lilly Nederland B.V.
承認年	2型糖尿病:2022年、体重管理:2023年
剤形	注射剤
含量	[プレフィルドペン] 1本当たり、注射液0.5 mL(チルゼパチド 2.5 mg)を含む。 1本当たり、注射液0.5 mL(チルゼパチド 5 mg)を含む。 1本当たり、注射液0.5 mL(チルゼパチド 7.5 mg)を含む。 1本当たり、注射液0.5 mL(チルゼパチド 10 mg)を含む。 1本当たり、注射液0.5 mL(チルゼパチド 12.5 mg)を含む。 1本当たり、注射液0.5 mL(チルゼパチド 15 mg)を含む。 [バイアル] 1バイアル当たり、注射液0.5 mL(チルゼパチド 2.5 mg)を含む。 1バイアル当たり、注射液0.5 mL(チルゼパチド 5 mg)を含む。 1バイアル当たり、注射液0.5 mL(チルゼパチド 7.5 mg)を含む。 1バイアル当たり、注射液0.5 mL(チルゼパチド 10 mg)を含む。 1バイアル当たり、注射液0.5 mL(チルゼパチド 12.5 mg)を含む。 1バイアル当たり、注射液0.5 mL(チルゼパチド 15 mg)を含む。 [プレフィルドペンKwikPen] 1本当たり、注射液0.6 mL(チルゼパチド 2.5 mg)を含む。 1本当たり、注射液0.6 mL(チルゼパチド 5 mg)を含む。 1本当たり、注射液0.6 mL(チルゼパチド 7.5 mg)を含む。 1本当たり、注射液0.6 mL(チルゼパチド 10 mg)を含む。 1本当たり、注射液0.6 mL(チルゼパチド 12.5 mg)を含む。 1本当たり、注射液0.6 mL(チルゼパチド 15 mg)を含む。
効能又は効果	2型糖尿病 本剤は、成人2型糖尿病患者の血糖コントロールの改善を目的に、食事及び運動療法の補助療法として使用する。 [単剤療法] メトホルミンに対する不耐性又は禁忌に該当するためメトホルミンの使用が不適切であると考えられる患者に使用する。 [併用療法] 血糖降下薬と併用して使用する。 体重管理 本剤は、BMIが以下に該当する成人において、体重減少及び体重維持を含む、体重管理のための低カロリー食及び運動量の増加の補助として適用される。 ・30 kg/m²以上(肥満) ・27 kg/m²以上30 kg/m²未満(過体重)で、体重に関連する併存疾患(高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症、心血管疾患、2型糖尿病等)を少なくとも1つ有する。
用法及び用量	本剤の開始用量は2.5 mg週1回である。4週間後、5 mg週1回に増量する。必要に応じて、同じ投与量で少なくとも4週間投与した後2.5 mg増量する。推奨維持用量は5 mg、10 mg及び15 mg週1回である。最大投与量は、週1回15 mgである。 本剤は腹部、大腿部又は上腕部に皮下注射する。食事に関係なく1日のいつの時点でも投与してよい。

2. 海外における臨床支援情報

＜妊婦等への投与に関する情報＞

本邦の添付文書「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないこと。

生殖発生毒性試験において、妊娠ラットに本剤を投与した場合、臨床最大用量でヒトに投与したときの本剤の曝露量を下回る用量（臨床最大用量での C_{max} 比較において0.64倍、AUC比較において0.22倍）で、胎児毒性（骨格奇形、内臓奇形等）が認められた。これらの所見は母動物の摂餌量の低値及び体重の低値を伴うものであった⁶³⁾。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。

また、オーストラリア分類は以下のとおりである。なお、FDA（米国添付文書）では、2015年6月30日をもって、これまで使用してきたFDA 胎児危険度分類（A/B/C/D/×の表記：旧カテゴリー）の表記を終了した。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D (2024年8月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

FDA(米国添付文書)における妊娠・授乳の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2025年2月)	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.1 Pregnancy <u>Pregnancy Exposure Registry</u> There will be a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to ZEPBOUND (tirzepatide) during pregnancy. Pregnant patients exposed to ZEPBOUND and healthcare providers are encouraged to contact Eli Lilly and Company at 1-800-LillyRx (1-800-545-5979). <u>Risk Summary</u> Weight loss offers no benefit to a pregnant patient and may cause fetal harm. Advise pregnant patients that weight loss is not recommended during pregnancy and to discontinue ZEPBOUND when a pregnancy is recognized (<i>see Clinical Considerations</i>). Available data with tirzepatide in pregnant patients are insufficient to evaluate for a drug-related risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. Based on animal reproduction studies, there may be risks to the fetus from exposure to tirzepatide during pregnancy. In pregnant rats administered tirzepatide during organogenesis, fetal growth reductions and fetal abnormalities occurred at clinical exposure in maternal rats based on AUC. In rabbits administered tirzepatide during organogenesis, fetal growth reductions were observed at clinically relevant exposures based on AUC. These adverse embryo/fetal effects in animals coincided with pharmacological effects on maternal weight and food consumption (<i>see Data</i>). The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is increased when compared to the general population. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. <u>Clinical Considerations</u> <i>Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk</i> Appropriate weight gain based on pre-pregnancy weight is currently recommended for all pregnant patients, including those with obesity or overweight, due to the obligatory weight gain that occurs in maternal tissues during pregnancy. <u>Data</u> <i>Animal Data</i> In pregnant rats given twice weekly subcutaneous doses of 0.02, 0.1, and 0.5 mg/kg tirzepatide [0.03-, 0.07-, and 0.5-fold the maximum recommended human dose (MRHD) of 15 mg once weekly based on AUC] during organogenesis, increased incidences of external, visceral, and skeletal malformations, increased incidences of visceral and skeletal developmental variations, and decreased fetal weights coincided with pharmacologically-mediated reductions in maternal body weights and food consumption at 0.5 mg/kg. In pregnant rabbits given once weekly subcutaneous doses of 0.01, 0.03, or 0.1 mg/kg tirzepatide (0.01-, 0.06-, and 0.2-fold the MRHD) during organogenesis, pharmacologically mediated effects on the gastrointestinal system resulting in maternal mortality or abortion in a few rabbits occurred at all dose levels. Reduced fetal weights associated with decreased maternal food consumption and body weights were observed at 0.1 mg/kg. In a pre- and post-natal study in rats administered subcutaneous doses of 0.02, 0.10, or 0.25 mg/kg tirzepatide twice weekly from implantation through lactation, F₁ pups from F₀ maternal rats given 0.25 mg/kg tirzepatide had statistically significant lower mean body weight when compared to controls from post-natal day 7 through post-natal day 126 for males and post-natal day 56 for females. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of tirzepatide or its metabolites in animal or human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ZEPBOUND and any potential adverse effects on the breastfed infant from ZEPBOUND or from the underlying maternal condition. 8.3 Females and Males of Reproductive Potential <u>Contraception</u> Use of ZEPBOUND may reduce the efficacy of oral hormonal contraceptives due to delayed gastric emptying. This delay is largest after the first dose and diminishes over time. Advise patients using oral

	hormonal contraceptives to switch to a non-oral contraceptive method, or add a barrier method of contraception, for 4 weeks after initiation with ZEPBOUND and for 4 weeks after each dose escalation.
--	--

<小児等への投与に関する情報>

本邦における小児等への投与に関する記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2025年2月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of ZEPBOUND have not been established in pediatric patients.
欧州の添付文書 (2025年3月)	4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> <i>Special populations</i> <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of tirzepatide in children aged less than 18 years have not yet been established. No data are available.

欧州の添付文書(2025/4/2 アクセス)

<https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_en.pdf>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

日本イーライリリー 医療関係者向けウェブサイト: medical.lilly.com/jp

田辺三菱製薬株式会社 製品情報ホームページ: <https://medical.mt-pharma.co.jp/di/product/zep/>

最新の添付文書、インタビューフォームの他、添付文書改訂のお知らせ、製剤写真、追加のリスク最小化活動として作成されている資材(医療従事者向け資材:ゼップバウンド®皮下注アテオス®に関する適正使用のお願い、患者向け資材:ゼップバウンド®皮下注アテオス®を使用する患者さんへ)や製品 Q&Aなどを掲載

〔資料請求先及び問い合わせ先〕

製造販売元

日本イーライリリー株式会社 Lilly Answers リリーアンサーズ

〒651-0086 神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号

TEL:0120-360-605(医療関係者向け)

medical.lilly.com/jp

販売元

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター

〒541-8505 大阪市中央区道修町 3-2-10

TEL:0120-753-280(医療関係者向け)