

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

持続性 GIP/GLP-1 受容体作動薬

チルゼパチド注射液

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[®]マンジャロ[®]皮下注 15 mg アテオス[®]Mounjaro[®] 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	マンジャロ皮下注 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 マンジャロ皮下注 5 mg アテオス : 1 キット(0.5 mL) 中チルゼパチド 5 mg 含有 マンジャロ皮下注 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 マンジャロ皮下注 10 mg アテオス : 1 キット(0.5 mL) 中チルゼパチド 10 mg 含有 マンジャロ皮下注 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 マンジャロ皮下注 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: 2022 年 9 月 26 日 薬価基準収載年月日: 薬価基準未収載 販売開始年月日:
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: www.lillymedical.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 2022 年 9 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

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(<http://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か審査・検討している。2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「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	11
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の治療学的特性	1	2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 用法及び用量	11
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 臨床成績	15
6. RMPの概要	2		
II. 名称に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	68
1. 販売名	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	68
2. 一般名	3	2. 薬理作用	68
3. 構造式又は示性式	4		
4. 分子式及び分子量	4	VII. 薬物動態に関する項目	94
5. 化学名(命名法)又は本質	4	1. 血中濃度の推移	94
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	2. 薬物速度論的パラメータ	96
		3. 母集団(ポピュレーション)解析	97
III. 有効成分に関する項目	5	4. 吸収	98
1. 物理化学的性質	5	5. 分布	98
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	6. 代謝	99
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	7. 排泄	100
		8. トランスポーターに関する情報	100
IV. 製剤に関する項目	7	9. 透析等による除去率	100
1. 剤形	7	10. 特定の背景を有する患者	100
2. 製剤の組成	8	11. その他	104
3. 添付溶解液の組成及び容量	8		
4. 力価	8	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	105
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	1. 警告内容とその理由	105
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	2. 禁忌内容とその理由	105
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	105
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	105
9. 溶出性	9	5. 重要な基本的注意とその理由	106
10. 容器・包装	10	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	109
11. 別途提供される資材類	10	7. 相互作用	111
12. その他	10	8. 副作用	113
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響	117
		10. 過量投与	117

11. 適用上の注意	118
12. その他の注意	118
IX. 非臨床試験に関する項目	120
1. 薬理試験	120
2. 毒性試験	121
X. 管理的事項に関する項目	127
1. 規制区分	127
2. 有効期間	127
3. 包装状態での貯法	127
4. 取扱い上の注意	127
5. 患者向け資材	127
6. 同一成分・同効薬	127
7. 国際誕生年月日	127
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	128
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	128
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内 容	128
11. 再審査期間	128
12. 投薬期間制限に関する情報	128
13. 各種コード	128
14. 保険給付上の注意	129
XI. 文献	130
1. 引用文献	130
2. その他の参考文献	132
XII. 参考資料	133
1. 主な外国での発売状況	133
2. 海外における臨床支援情報	134
XIII. 備考	136
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	136
2. その他の関連資料	136

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
ALP	アルカリホスファターゼ
ANCOVA	共分散分析
ANOVA	分散分析
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
AUC _{τ}	1投与間隔における濃度-時間曲線下面積
BMI	body mass index
BSA	ウシ血清アルブミン
BUN	血清尿素窒素
cAMP	サイクリックアデノシン-リン酸
CCDS	企業中核データシート
CEC	臨床事象判定委員会
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
DIO	食餌誘発性肥満
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ4
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
ETD	治療効果差
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
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
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
MedDRA	ICH国際医薬用語集

略語	略語内容
mITT	modified intent-to-treat
MMRM	繰り返し測定値に関する混合効果モデル
NAFLD	非アルコール性脂肪性肝疾患
OGTT	経口ブドウ糖負荷試験
QTc	補正QT
QTcF	Fridericia法を用いた補正QT間隔
RMP	医薬品リスク管理計画書
SGLT2	ナトリウム・グルコース共役輸送体2
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
ULN	基準範囲上限
WHO	世界保健機関

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

マンジャロ[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、膵β細胞の受容体と結合することにより、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進させ^{2,3)}、空腹時及び食後グルコース濃度を低下させることにより、血糖コントロールを改善する。

チルゼパチドは 2022 年 5 月に米国、2022 年 6 月にアラブ首長国連邦で 2 型糖尿病を適応症として承認されている。

日本では、2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験[GPGO 試験(単独療法長期投与試験)及び GPGP 試験(併用療法長期投与試験)]並びに日本を含む国際共同第 III 相試験[GPGK 試験(単独療法試験)及び GPGI 試験(インスリン併用療法試験)]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、2022 年 9 月に「2 型糖尿病」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 週 1 回投与の持続性 GIP/GLP-1 受容体作動薬である。(「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」及び「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) 本剤の適用は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。(「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)
- (3) 日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験において、単独療法及び経口血糖降下薬との併用療法のいずれにおいても HbA1c を低下させた。(「V. 5. (4) 1) ①国内第 III 相実薬対照二重盲検比較試験:単独療法(GPGO 試験)(日本人データ)」及び「V. 5. (4) 2) 安全性試験 国内第 III 相非盲検長期(52 週間)安全性試験:併用療法(GPGP 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、食欲減退が報告されている。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

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料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	策定中	(「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料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知		

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

現在、RMP 策定中である。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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[®]

マンジャロ[®]皮下注 15 mg アテオス[®]

(2) 洋名

Mounjaro[®] 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)

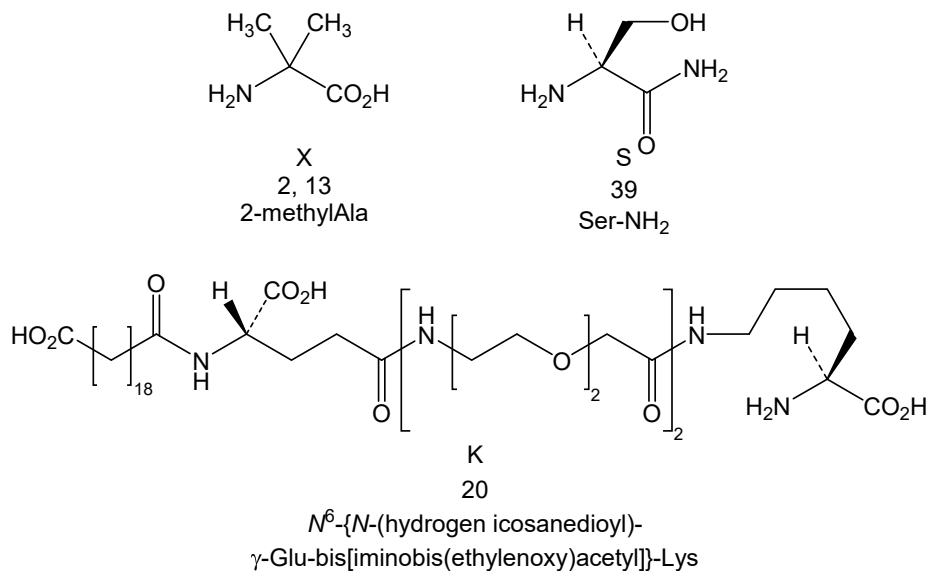
(3) ステム

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: C₂₂₅ H₃₄₈ N₄₈ O₆₈

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・h/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

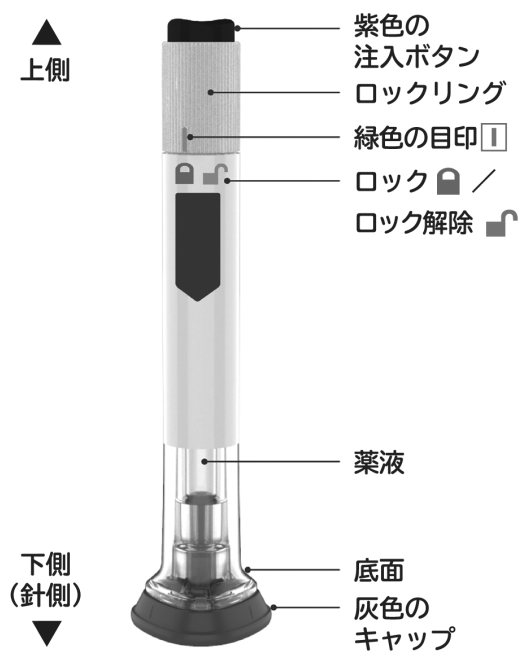
(1) 剤形の区別

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



(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	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	マンジャロ皮下注 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	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	マンジャロ皮下注 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 塩化ナトリウム 塩酸 水酸化ナトリウム			0.7 mg 4.1 mg 適量 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·h/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

保存条件*	保存形態	保存期間**	結果
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、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(物理化学的変化)

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

〈マンジャロ皮下注 2.5 mg アテオス〉

0.5 mL×2 キット

〈マンジャロ皮下注 5 mg アテオス〉

0.5 mL×2 キット

〈マンジャロ皮下注 7.5 mg アテオス〉

0.5 mL×2 キット

〈マンジャロ皮下注 10 mg アテオス〉

0.5 mL×2 キット

〈マンジャロ皮下注 12.5 mg アテオス〉

0.5 mL×2 キット

〈マンジャロ皮下注 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

2 型糖尿病

<効能又は効果の設定理由>

「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン(薬食審査発 0709 第 1 号 平成 22 年 7 月 9 日)」に準じて実施したチルゼパチドの 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験[GPGO 試験(単独療法長期投与試験)、GPGP 試験(併用療法長期投与試験)]及び日本を含む国際共同第 III 相試験[GPGK 試験(単独療法試験)、GPGI 試験(インスリン併用療法試験)]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、本剤の効能又は効果を「2 型糖尿病」と設定した。

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

本剤の適用は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。

<効能又は効果に関連する注意の解説>

食事療法、運動療法は糖尿病治療の基本である。

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 5 mg を維持用量とし、皮下注射する。ただし、週 1 回 2.5 mg から開始し、4 週間投与した後、週 1 回 5 mg に増量する。

なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週 1 回 5 mg で効果不十分な場合は、4 週間以上の間隔で 2.5 mg ずつ増量できる。ただし、最大用量は週 1 回 15 mg までとする。

(解説)

GPGO、GPGP、GPGK 及び GPGI 試験のいずれの試験でも、チルゼパチドは 5 mg、10 mg 及び 15 mg の 3 用量を維持用量として、週 1 回皮下投与した。開始用量は 2.5 mg とし、各維持用量まで 2.5 mg ずつ 4 週間隔で漸増する方法とした。

また、GPGO、GPGK 及び GPGI 試験では、治験期間中にチルゼパチドのあらかじめ規定された漸増以外の用量調整を許容しなかった。一方、非盲検試験である GPGP 試験では、患者に忍容できない胃腸関連の有害事象が認められ、それに対し事前に規定したすべての方法で対処した後にも持続している場合に限り、1 回のみ減量を許容した*。試験又は治験薬の投与を完了した患者の割合は、減量を許容した GPGP 試験と、許容していない他の 3 試験で差は認められなかった。

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

* 第Ⅲ相試験の用量漸増期間（投与 0～24 週時）では、胃腸関連の症状を軽減し、また忍容不能の胃腸関連有害事象が認められた患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。

- ・患者に対し、食事量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。
 - 各用量で最大 1 回の休薬を可とした（24 週間の用量漸増期間に最大 6 回の休薬が可能）。
 - 休薬後、患者が胃腸関連の症状を軽減するための薬剤を服用している場合は、チルゼパチドの投与を再開又は必要に応じて用量漸増する。
- ・チルゼパチドを減量する（チルゼパチド用量が非盲検である GPGP 試験でのみ可とした）。
 - 忍容可能な維持用量に減量してチルゼパチド投与を継続する。
 - ・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
 - ・用量が 2.5 mg 又は 5 mg の場合：投与中止
 - チルゼパチドの減量は、最初の 24 週間で 1 回のみ許容することとし、減量した患者では再度増量はしないこととした。
- ・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、2 型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（GPGO 及び GPGP 試験）並びに日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（GPGK 及び GPGI 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。

第Ⅲ相試験で用いた用法及び用量の設定根拠

GPGO、GPGP、GPGK 及び GPGI 試験でのチルゼパチドの用法及び用量は、早期の臨床試験で得られた有効性、安全性及び忍容性データ[2 型糖尿病患者及び健康被験者を対象とした海外第Ⅰ相試験（GPGA 試験）、2 型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（GPGC 試験）、2 型糖尿病患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（GPGB 及び GPGF 試験）]並びに GPGA、GPGB 及び GPGF 試験のデータを用いた曝露量-反応モデルに基づき設定した。これらの解析から、チルゼパチド 2.5 mg の低用量から開始し 4 週間隔で 2.5 mg ずつ漸増することで、胃腸関連有害事象に対する忍容性が向上することが予測された。また、日本人 2 型糖尿病患者で第Ⅲ相試験計画時、用量調整が必要となるような民族差が認められておらず、日本人 2 型糖尿病患者でも海外と同様の用法及び用量で第Ⅲ相試験を実施することは可能と考えたことから、国際共同第Ⅲ相試験である GPGK 及び GPGI 試験に参加するとともに、同様の用量漸増法を用いて、国内第Ⅲ相試験である GPGO 及び GPGP 試験を実施した。

国内第 III 相試験の結果

GPGO 試験では、主要評価項目である HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量について、多重性の調整のもとで、チルゼパチド 5 mg 群、10 mg 群及び 15 mg 群のデュラグルチド 0.75 mg 群に対する優越性が示された(いずれも $p < 0.001$)。最も用量の低いチルゼパチド 5 mg 群でもベースラインからの変化量は -2.37%であった[デュラグルチド 0.75 mg 群に対する差(95%信頼区間[CI]):-1.09%(-1.27、-0.90)]。また、HbA1c のベースラインからの低下量はチルゼパチドの用量が高いほど大きかった。

GPGP 試験では対照群は設定していないものの、投与 52 週時の HbA1c はチルゼパチド 5 mg 群、10 mg 群及び 15 mg 群でベースラインから低下した。最も用量の低い 5 mg 群でもベースラインからの変化量は -2.57%であった。また、HbA1c のベースラインからの低下量はチルゼパチドの用量が高いほど大きかった。他の評価項目も GPGO 試験の結果と一貫していた。

GPGO 及び GPGP 試験の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

GPGK 及び GPGI 試験の全体集団では、主要評価項目である HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量について、多重性の調整のもとで、チルゼパチド 5 mg 群、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 $p < 0.001$)。最も用量の低い 5 mg 群でもベースラインからの変化量は -1.87%[プラセボ群に対する差(95%CI):-1.91%(-2.18、-1.63)](GPGK 試験)及び-2.23%[プラセボ群に対する差(95%CI):-1.30%(-1.52、-1.07)](GPGI 試験)であった。

GPGK 及び GPGI 試験の安全性プロファイルはおおむね良好であった。

以上、国内第 III 相試験及び日本を含む国際共同第 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(GPGK 及び GPGI 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なかったこと、第 III 相試験の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 2 型糖尿病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

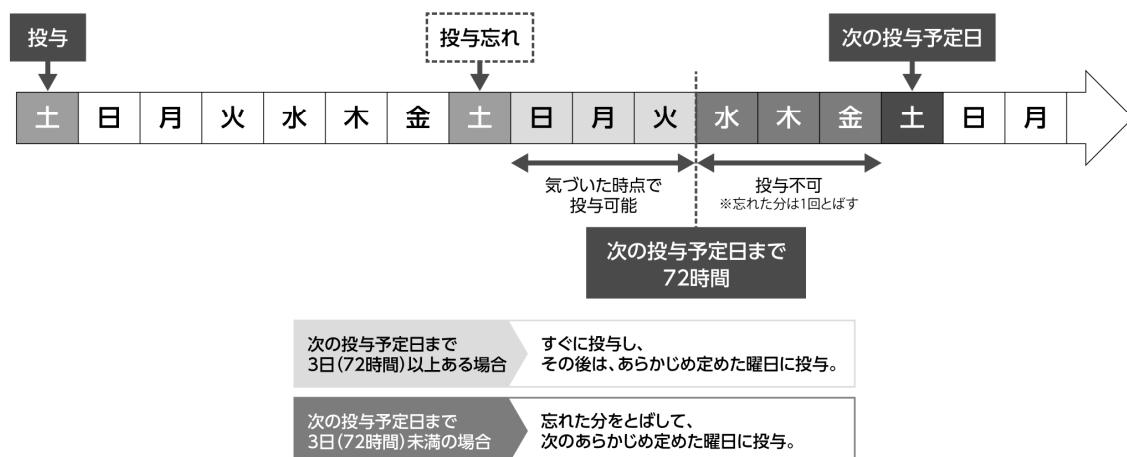
7. 用法及び用量に関連する注意

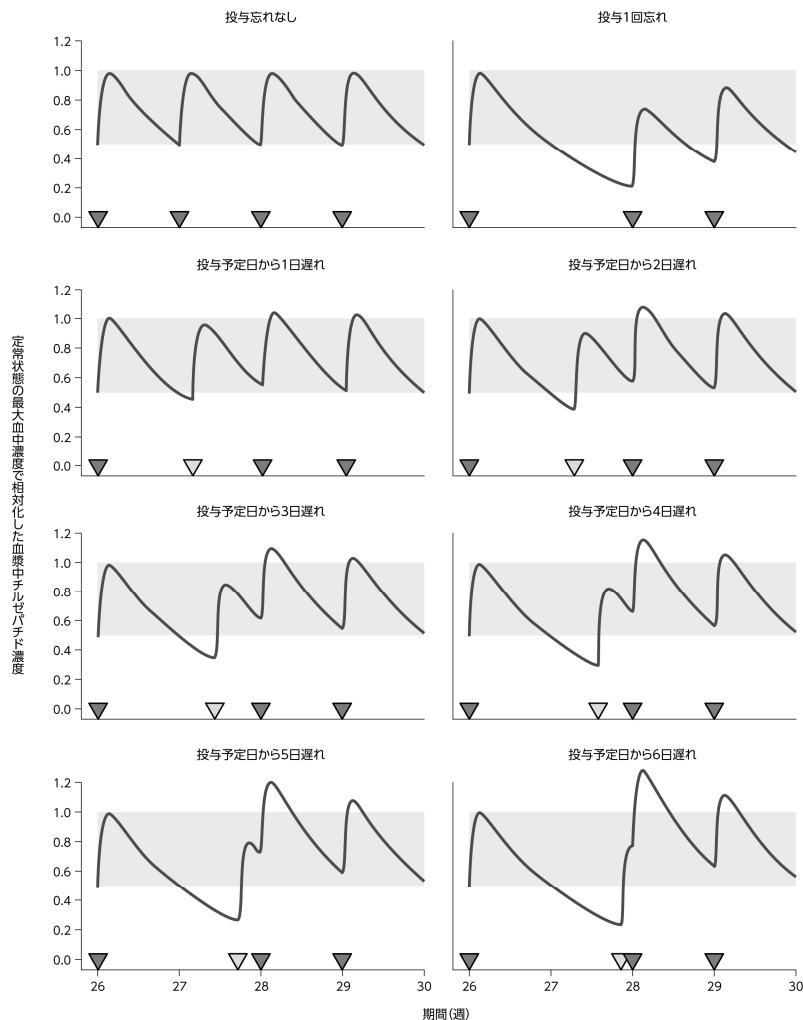
- 7.1 本剤は週 1 回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。
- 7.2 投与を忘れた場合は、次回投与までの期間が 3 日間(72 時間)以上であれば、気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。次回投与までの期間が 3 日間(72 時間)未満であれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。なお、週 1 回投与の曜日を変更する必要がある場合は、前回投与から少なくとも 3 日間(72 時間)以上間隔を空けること。
- 7.3 胃腸障害等の発現により忍容性が得られない患者では減量又は漸増の延期を考慮すること。
- 7.4 本剤投与による用量依存的な体重減少が認められているため、血糖コントロールだけでなく、体重減少にも注意し、本剤の増量の必要性を慎重に判断すること。[9.8 参照]

<用法及び用量に関連する注意の設定理由>

- 7.1 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)
- 7.2 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。

例) 毎週土曜日に投与している場合





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

7.3 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。

7.4 体重減少が用量依存的に多くなる傾向が認められることから、体重への影響も考慮の上で、増量の必要性を検討する旨の注意喚起を設定した。

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

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
国際共同 第III相試験	GPGK	III	2型糖尿病患者 478例(日本人・外国人) (日本人89例)	◎	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単独療法の有効性、安全性
	GPGI	III	2型糖尿病患者 475例(日本人・外国人) (日本人82例)	◎	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	インスリン グラルギン単剤又はインスリン グラルギン+メトホルミンと併用したときのプラセボを対照としたチルゼパチドの有効性、安全性
国内第III相 試験	GPGO	III	2型糖尿病患者 636例(日本人)	◎	多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検、並行群間試験	デュラグルチドを対照としたチルゼパチド単独療法の有効性、安全性
	GPGP	III	2型糖尿病患者 443例(日本人)	◎	多施設共同、無作為化、非盲検、長期投与、併用療法試験	経口血糖降下薬(SU薬、ビッグアナイド薬、 α -GI、チアゾリジン薬、グリニド薬又はSGLT2i)単剤と併用したときのチルゼパチドの有効性、安全性
海外生物薬 剤学試験	GPHI	I	BMIが低値及び高値の健康被験者 54例(外国人)	○	単施設、無作為化、非盲検、3シーケンス、3期間クロスオーバー試験	投与部位又はBMIがチルゼパチドの相対的バイオアベイラビリティに及ぼす影響
	GPGS	I	健康被験者 47例(外国人)	○	単施設、無作為化、非盲検、2シーケンス、2期クロスオーバー試験	オートインジェクター及びプレフィルドシリンジを用いてチルゼパチドを単回皮下投与したときの生物学的同等性
	GPGE	I	健康被験者 52例(外国人)	○	単施設、4パート試験 <u>パートA:</u> 無作為化、2期クロスオーバー試験 <u>パートB:</u> 固定用量、単群試験 <u>パートC:</u> 無作為化、プラセボ対照、被験者及び評価者盲検、4週間、用量漸増試験 <u>パートD:</u> 固定用量、単群試験	<u>パートA:</u> 溶液製剤及び凍結乾燥製剤を用いてチルゼパチドを単回皮下投与したときの生物学的同等性 <u>パートB:</u> 溶液製剤を持続静脈内投与したときのチルゼパチドの薬物動態 <u>パートC:</u> 溶液製剤を反復皮下投与したときのチルゼパチドの安全性、忍容性、薬物動態 <u>パートD:</u> 凍結乾燥製剤を単回静脈内ボラス投与したときのチルゼパチドの薬物動態
海外臨床 薬理試験	GPGA	I	<u>パートA及びB:</u> 健康被験者 89例(外国人) <u>パートC:</u> 2型糖尿病患者 53例(外国人)	○	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(チルゼパチド及びプラセボ)、非盲検(デュラグルチド)、3パート試験 <u>パートA:</u> コホート間用量漸増 <u>パートB:</u> 固定用量又は用量漸増 <u>パートC:</u> 固定用量又は用量漸増	チルゼパチド単回及び反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学

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
海外臨床 薬理試験 (続き)	GPGR	I	健康女性被験者 40例(外国人)	○	単施設、非盲検、2期、導入 期間を伴う固定シーケンス 試験	薬物相互作用： チルゼパチド単回投与の経 口避妊薬の薬物動態に対す る影響
	GPGG	I	腎機能正常又は 腎機能障害被験者 45例(外国人) ^b	○	多施設共同、非盲検、並行 群間、単回投与試験	チルゼパチドの薬物動態に 対する腎機能障害の影響
	GPGQ	I	肝機能正常又は 肝機能障害被験者 32例(外国人) ^b	○	多施設共同、非盲検、1期、 並行群間、単回投与試験	チルゼパチドの薬物動態に 対する肝機能障害の影響
	GPHX	I	健康男性被験者 6例(外国人)	○	単施設、非盲検試験	チルゼパチド単回投与時の ヒトマスバランス試験
	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
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
	GPGF	II	2型糖尿病患者 111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、用量漸増試験	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漸 増投与の有効性、安全性
海外第III相 試験	GPGI	III	2型糖尿病患者 1879例(外国人)	○	多施設共同、無作為化、実 薬対照、非盲検 ^{c,d} 、並行群 間試験	メトホルミンと併用したとき のセマグルチドを対照としたチ ルゼパチドの有効性、安全 性
	GPGH	III	2型糖尿病患者 1444例(外国人)	○	多施設共同、無作為化、非 盲検 ^c 、並行群間試験	メトホルミン単剤又はSGLT2i ＋メトホルミンと併用したとき のインスリン デグルデクを 対照としたチルゼパチドの有 効性、安全性
	GPGM	III	2型糖尿病患者 2002例(外国人)	○	多施設共同、無作為化、実 薬対照、非盲検 ^c 、並行群間 試験	経口血糖降下薬(メトホルミ ン、SGLT2i、SU薬)1～3種類 と併用したときのインスリン グラルギンを対照としたチル ゼパチドの有効性、安全性

SU薬：スルホニル尿素薬、 α -GI： α -グルコシダーゼ阻害薬、グリニド薬：速効型インスリン分泌促進薬、SGLT2i：ナトリウム・グルコース共役輸送体2阻害薬、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又は組み入れ例数を記載した。

b 腎機能又は肝機能障害被験者においては、2型糖尿病患者の組み入れを可能とした。

c チルゼパチドの用量については、治験依頼者は盲検状態にあった。

d チルゼパチドの用量については、被験者及び評価者は盲検状態にあった。

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) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

①単回及び反復投与試験[海外第1相試験(GPGA 試験)](外国人データ)^{4, 5)}

目的:外国人健康被験者及び2型糖尿病患者にチルゼパチドを単回及び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1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(チルゼパチド及びプラセボ)、非盲検(デュラグルチド)、3パート試験
対象	試験に組み入れられた被験者 146例 治験薬の投与を1回以上受けた被験者 142例 パートA及びB: 21歳以上70歳以下の健康被験者 89例(男性86例、女性3例) パートC: 21歳以上70歳以下の2型糖尿病患者 53例(男性28例、女性25例)
試験方法	健康被験者を対象としたコホート間用量漸増単回投与(パートA)及び4週間固定用量又は用量漸増反復投与(パートB)並びに2型糖尿病患者を対象とした4週間固定用量又は用量漸増反復投与(パートC)の3パートで構成された。パートBでは、GLP-1の薬理作用に関する薬力学の陽性対照としてデュラグルチドも評価した。 <投与方法・投与期間> パートA:チルゼパチド0.25、0.5、1.0、2.5、5.0、8.0 mg ^{注1)} 又はプラセボを単回皮下投与 パートB:チルゼパチド、プラセボ又はデュラグルチド1.5 mg ^{注2)} のいずれかを週1回4週間皮下投与 チルゼパチドは0.5、1.5又は4.5 mg固定用量 ^{注1)} を週1回4週間投与もしくは5/5/8/10 mg ^{注1)} の順に週1回用量漸増投与 パートC:チルゼパチド又はプラセボのいずれかを週1回4週間皮下投与 チルゼパチドは0.5 mg又は5 mg固定用量 ^{注1)} を週1回4週間投与もしくは5/5/10/10 mg又は5/5/10/15 mg ^{注1)} の順に週1回用量漸増投与
結果	<安全性> 試験に組み入れられた146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、健康被験者及び2型糖尿病患者ともに胃腸関連有害事象(悪心、嘔吐、下痢、食欲減退、腹部膨満)であり、その発現割合は用量依存的に増加した。 ・健康被験者にチルゼパチドを単回投与したとき胃腸関連有害事象の発現が増加し、5 mgが最大耐用量と考えられた。用量漸増法による反復投与では5 mgを超える用量で忍容性が認められた。 ・2型糖尿病患者に週1回4週間反復投与したとき、チルゼパチド5/5/10/10 mg漸増群ではどの用量でも忍容性が良好であり、チルゼパチド5/5/10/15 mg漸増群では最高用量の15 mgは忍容性は十分ではなかった。 ・治験薬との因果関係を問わない及び否定できない有害事象ともに、大部分は軽度であり、中等度の有害事象は少なく、高度の有害事象はみられなかった。 ・重篤な有害事象がデュラグルチド群の1例(第二度房室ブロック)に認められ、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。 ・試験中止に至った有害事象は、5例[食欲減退1例(パートB:チルゼパチド5/5/8/10 mg漸増群)、嘔吐1例(パートB:チルゼパチド5/5/8/10 mg漸増群)、上空性頻脈1例(パートC:チルゼパチド5 mg群)、下痢1例(パートC:チルゼパチド5/5/10/15 mg漸増群)、膵酵素増加1例(パートC:チルゼパチド5/5/10/15 mg漸増群)]に認められた。 ・本試験で死亡は認められなかった。 ・血漿中チルゼパチド濃度と補正QT(QTc)間隔延長との間に関連性は認められなかった。 ・チルゼパチド投与により、健康被験者及び2型糖尿病患者で心拍数の増加傾向が認められた。 <薬物動態> チルゼパチドを投与された健康被験者67例(パートA:42例、パートB:25例)及び2型糖尿病患者42例(パートC)から得られた血漿中チルゼパチド濃度をノンコンパートメント法で解析した。 ・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。 ・健康被験者にチルゼパチド0.25~8 mgを単回投与したときの最高用量と最低用量について用量で補正した曝露量(AUC及び C_{max})の幾何平均値の比は0.8~0.85であった。健康被験者にチルゼパチドを反復投与したときの用量で補正した曝露量(AUC及び C_{max})の幾何平均値の比は1.1~1.3であり、おおむね用量比例的な曝露量の増大が示唆された。 ・チルゼパチドを週1回4週間反復投与したときのAUC _τ に基づく累積係数は、健康被験者で1.8、2

	<p>型糖尿病患者で1.6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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・チルゼパチドの薬物動態パラメータは、健康被験者と2型糖尿病患者で類似していた。 <p><薬力学></p> <p><u>血糖コントロール</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・健康被験者及び2型糖尿病患者にチルゼパチドの初回投与後にブドウ糖を経口投与したとき(OGTT)、グルコース値のAUCはチルゼパチドの用量依存的に抑制され、チルゼパチドの血糖コントロールの薬理効果が認められた。 ・2型糖尿病患者にチルゼパチドを週1回4週間反復投与したとき、プラセボ投与に対する空腹時グルコース値の最小二乗幾何平均値の比(95%CI)は、チルゼパチド5/5/10/10 mg漸増群で0.70(0.57, 0.86)及びチルゼパチド5/5/10/15 mg漸増群で0.73(0.59, 0.91)であり、いずれのチルゼパチド漸増群でもプラセボ群と比較して空腹時グルコース値は統計学的に有意に低下した。 ・2型糖尿病患者にチルゼパチドを週1回4週間反復投与したとき、プラセボ投与に対するHbA1cのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の差(95%CI)は、チルゼパチド5/5/10/10 mg漸増群で-0.84%(-1.17, -0.52)及びチルゼパチド5/5/10/15 mg漸増群で-0.58%(-0.92, -0.24)であり、いずれのチルゼパチド漸増群でもプラセボ群と比較してHbA1cのベースラインからの変化量は統計学的に有意に低下した。 <p><u>体重</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・チルゼパチドを週1回4週間反復投与したとき、プラセボ群と比較して、すべての用量群で体重減少が認められた。2型糖尿病患者では、チルゼパチド5/5/10/10 mg漸増群でプラセボ群と比較して最大2.6 kgの体重減少が認められ、健康被験者ではチルゼパチド4.5 mg群でプラセボ群と比較して最大5.1 kgの体重減少が認められた。 <p><u>胃内容排出速度</u></p> <p>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)に投与して検討した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・健康被験者及び2型糖尿病患者にチルゼパチドを1.5 mgより高い用量で初回投与したとき、アセトアミノフェンのAUCに影響することなく、C_{max}の約50%の低下とt_{max}の約1時間の遅延が認められ、チルゼパチドによる胃内容排出速度の低下が示唆された。 ・チルゼパチドを固定用量(健康被験者:4.5 mg、2型糖尿病患者:5 mg)で週1回4週間反復投与すると、1回目と比較して4回目の投与後に胃内容排出速度の低下が顕著ではなくなることが確認され、タキフィラキシーが認められた。 <p>一方、2型糖尿病患者にチルゼパチドを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。</p> <p>(「VI. 2. (2) 6) ②ヒト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)</p>
--	---

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。」である。

②反復投与試験[国内第I相試験(GPGC試験)](日本人データ)^{6,7)}

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 48例(男性47例、女性1例)
試験方法	<p>試験は、組入れから最大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。</p> <p><投与方法・投与期間></p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・チルゼパチド2.5/5/10 mg漸増群

	<p>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)}</p> <ul style="list-style-type: none"> ・チルゼパチド5/10/15 mg漸増群 <p>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)}</p> <ul style="list-style-type: none"> ・チルゼパチド5 mg群 5 mgを8週間投与^{注)} ・プラセボ群 <p>プラセボを8週間投与</p>
結 果	<p><安全性></p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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、概して用量依存的であり、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(最小二乗平均値)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。 <p><薬物動態></p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <p><薬力学></p> <p><u>血糖コントロール</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <p><u>体重</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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)本剤の承認された用法・用量は「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[国内第Ⅲ相試験(GPGO 試験補遺)](日本人データ)⁸⁾

目的:日本人2型糖尿病患者にチルゼパチドを週1回投与したときの薬物動態及び薬力学を評価する。

試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検、並行群間試験
対象	GPGO試験に参加した患者のうち、補遺への参加に同意した年齢20~72歳の日本人2型糖尿病患者 48例(男性41例、女性7例)(「V. 5. (4) 1) ①国内第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験:単独療法(GPGO試験)(日本人データ)」の項参照)
試験方法	試験は、4週間(経口血糖降下薬の治療歴がない患者)又は10週間(経口血糖降下薬を8週間以上

	<p>ウォッシュアウトする患者)のスクリーニング及び導入期間、52週間の投与期間、治験薬の投与中止後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5 mg群、10 mg群、15 mg群又はデュラグルチド0.75 mg群のいずれかに1:1:1:1の比で無作為に割り付けた。</p> <p><投与方法・投与期間></p> <p>チルゼパチドは週1回、52週間皮下投与した。チルゼパチド5 mg群、10 mg群及び15 mg群のいずれでも初回投与量を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5 mg、10 mg又は15 mgとした。用量漸増期間は最大24週間であり、最も用量漸増期間が長いチルゼパチド15 mg群では、20週間かけてチルゼパチド15 mgまで増量した後に、維持用量を4週間投与して定常状態に到達させた。</p> <p>デュラグルチドは、0.75 mgを週1回、52週間皮下投与した。</p> <p>治験実施計画書で事前に規定された漸増以外の治験薬の用量調整は不可とした。</p>
結 果	<p><安全性></p> <p>「V. 5. (4) 1) ①国内第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験:単独療法(GPGO試験)(日本人データ)」の項参照</p> <p><薬物動態></p> <p>「VII. 1. (2) 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)」の項参照</p> <p><薬力学></p> <p><u>食後代謝パラメータ</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・食事負荷試験の結果、血糖値、インスリン値、グルカゴン値及びC-ペプチド値のAUC_{0-6h}のベースラインから投与32週時までの低下量は、デュラグルチド0.75 mg群と比較していずれのチルゼパチド群でも統計学的に有意に大きかった。 <p><u>食欲</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・チルゼパチド群及びデュラグルチド0.75 mg群で満腹感が増加し、チルゼパチド群で空腹感が減少したが、群間差は認められなかった。 <p><u>体組成</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・チルゼパチド10 mg群及び15 mg群で、52週目の体水分量、タンパク質量及び体脂肪量はベースラインから統計学的に有意に減少した。デュラグルチド0.75 mg群と比較してチルゼパチド15 mg群で投与52週目の体水分量のベースラインからの減少量に統計学的に有意な差が認められた。また、デュラグルチド0.75 mg群と比較して、チルゼパチド10 mg群及び15 mg群でタンパク質量及び体脂肪量のベースラインからの減少量に統計学的に有意な差が認められた。体水分量及び体脂肪量の減少が、体重減少の主な要因であった。

②単回及び反復投与試験[海外第Ⅰ相試験(GPGA試験)](外国人データ)

「V. 5. (2) 1) ①単回及び反復投与試験[海外第Ⅰ相試験(GPGA試験)](外国人データ)」の項参照

③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) ②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

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

3) QT/QTc評価試験

①単回及び反復投与試験[海外第Ⅰ相試験(GPGA試験)](外国人データ)

「V. 5. (2) 1) ①単回及び反復投与試験[海外第Ⅰ相試験(GPGA試験)](外国人データ)」の項参照

②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) ②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

1) 海外第II相用量反応試験(GPGB試験)(外国人データ)⁹⁾

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	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・1型糖尿病患者 ・組入れの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(NAFLD)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	<p>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。</p> <p><投与方法・投与期間></p> <p>いずれの投与群も試験薬を週1回26週間皮下投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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	<p><有効性></p> <p>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</p> <p>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</p> <p><安全性></p> <p>有害事象、低血糖 等</p>
解析方法	<p>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、無作為割り付け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。</p>
結果	<p><解析対象></p> <p>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、無作為割り付け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。</p>

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

	<p>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</p> <p>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）。</p> <p><安全性></p> <p>有害事象</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <p>低血糖</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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) 本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

2) 海外第Ⅱ相用量反応試験(GPGF 試験)(外国人データ)¹⁰⁾

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、少なくとも1つのチルゼパチド用量漸増レジメンのプラセボ投与に対する優越性を示す。

試験デザイン	第Ⅱ相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、用量漸増試験
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 111例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上75歳以下の、男性又は女性 ・スクリーニング前の罹患期間が6か月以上であり、2型糖尿病診断基準(米国糖尿病学会2017年版)に基づく2型糖尿病患者 ・スクリーニングのHbA1cが7.0%以上10.5%以下であり、組入れの3か月以上前から、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を受けている(速放性製剤又は徐放性製剤を1000 mg/日から米国の承認用量までの用量で投与されている)患者 ・BMIが23 kg/m²以上45 kg/m²以下の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・1型糖尿病患者 ・組入れの3か月以内、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12か月以内に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、NAFLD以外の他の肝疾患、ULNの2.5倍を超えるALT値を有する ・eGFR<45 mL/min/1.73 m²
試験方法	<p>試験は、約2週間のスクリーニング後の導入期間、12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4つの投与群のいずれかに1:1:1:1の比で無作為に割り付けた。いずれの投与群も治験薬を週1回12週間皮下投与した。チルゼパチド群はいずれも用量漸増レジメンであった。</p> <p><投与方法・投与期間></p> <ul style="list-style-type: none"> ・チルゼパチド12 mg群:チルゼパチド4 mg(4週間)→8 mg(4週間)→12 mg(4週間)^{注)} ・チルゼパチド15 mg群-1:チルゼパチド2.5 mg(2週間)→5 mg(2週間)→10 mg(4週間)→15 mg(4週間)^{注)} ・チルゼパチド15 mg群-2:チルゼパチド2.5 mg(4週間)→7.5 mg(4週間)→15 mg(4週間)^{注)} ・プラセボ群:プラセボを12週間投与
評価項目	<p><有効性></p> <p>主要評価項目:HbA1cのベースラインからの変化量 副次評価項目:体重のベースラインからの変化量 等</p> <p><安全性></p> <p>・有害事象、低血糖 等</p>
解析方法	<p>mITT解析対象集団には、無作為割り付け後に治験薬の投与を1回以上受けたすべての患者を含めた。主要評価項目の頑健性を評価するために、有効性解析はmITT解析対象集団の異なるデータセットであるmITT解析対象集団(すべてのデータを含む)及び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)という2つの集団を対象としてMMRM法を用いて実施した。</p>
結果	<p><解析対象></p> <p>有効性、安全性の解析には、無作為割り付け後に治験薬を少なくとも1回投与された111例(チルゼパチド12 mg群29例、チルゼパチド15 mg群-1 28例、チルゼパチド15 mg群-2 28例、プラセボ群26例)を対象として実施した。</p> <p><有効性></p> <p>主要評価項目:HbA1cのベースラインからの変化量 投与12週時のHbA1cは、3つのチルゼパチド群ではベースラインから1.7%~2.0%低下し、プラセボ群ではベースラインから0.2%上昇した。いずれのチルゼパチド群でも、HbA1cのベースラインからの低下量は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった(いずれもp<0.001、MMRM)。</p>

	<p>副次評価項目：体重のベースラインからの変化量</p> <p>体重は、3つのチルゼパチド群でベースラインから5.3～5.7 kg減少し、いずれも統計学的に有意な減少であった(いずれも$p < 0.001$、MMRM)。体重のベースラインからの減少量は、すべてのチルゼパチド群でプラセボ群(ベースラインから0.5 kgの減少)と比較して統計学的に有意に大きかった(いずれも$p < 0.001$、MMRM)。</p> <p><安全性></p> <p>有害事象</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象は79例(71.2%) [チルゼパチド12 mg群23例(79.3%)、チルゼパチド15 mg群-1 19例(67.9%)、チルゼパチド15 mg群-2 24例(85.7%)、プラセボ群13例(50.0%)]に認められた。 ・軽度から中等度の胃腸関連有害事象が最も多く認められた。 ・発現割合の高かった有害事象は、下痢[チルゼパチド12 mg群9例(31.0%)、チルゼパチド15 mg群-1 10例(35.7%)、チルゼパチド15 mg群-2 9例(32.1%)、プラセボ群2例(7.7%)]、悪心[チルゼパチド12 mg群7例(24.1%)、チルゼパチド15 mg群-1 11例(39.3%)、チルゼパチド15 mg群-2 10例(35.7%)、プラセボ群2例(7.7%)]、食欲減退[チルゼパチド12 mg群4例(13.8%)、チルゼパチド15 mg群-1 6例(21.4%)、チルゼパチド15 mg群-2 8例(28.6%)、プラセボ群0例]、嘔吐[チルゼパチド12 mg群5例(17.2%)、チルゼパチド15 mg群-1 5例(17.9%)、チルゼパチド15 mg群-2 5例(17.9%)、プラセボ群1例(3.8%)]、頭痛[チルゼパチド12 mg群2例(6.9%)、チルゼパチド15 mg群-1 6例(21.4%)、チルゼパチド15 mg群-2 5例(17.9%)、プラセボ群2例(7.7%)]であった。 ・悪心、嘔吐又は下痢の発現例数及び件数を、投与群ごと及び用量レベルごとに要約した結果より、これらの有害事象は初回のチルゼパチドの投与時に発現しやすいと考えられた。 ・初回投与量が4 mgのチルゼパチド12 mg群と、初回投与量が2.5 mgのチルゼパチド15 mg群-1及びチルゼパチド15 mg群-2での発現状況を比較した結果から、初回投与量が低いほど、悪心、嘔吐又は下痢の発現例数が減少する可能性が示唆された。 ・最大投与量(維持用量)までの漸増の幅が4 mgのチルゼパチド12 mg群と、漸増の幅が5 mgのチルゼパチド15 mg群-1又は7.5 mgのチルゼパチド15 mg群-2を比較した結果から、チルゼパチドによる胃腸関連有害事象を発現しやすい患者では、最大投与量(維持用量)までの漸増の幅が小さいほど、悪心、嘔吐又は下痢の発現例数が減少することも示唆された。 ・治験薬投与中止に至った有害事象は4例に認められ、プラセボ群で過敏症1例、チルゼパチド12 mg群で下痢1例及び心房細動(再発)1例、チルゼパチド15 mg群-1で下痢1例であった。 ・重篤な有害事象が1例2件(チルゼパチド12 mg群：下痢及び白血球数増加)に認められ、そのうち下痢は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。 ・本試験で死亡は認められなかった。 <p>低血糖</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重症低血糖は認められなかった。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15 mg群-2で1例のみ認められた。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12 mg群で2例(6.9%)、チルゼパチド15 mg群-1で5例(17.9%)、チルゼパチド15 mg群-2で5例(17.9%)に認められた。
--	--

注)本剤の承認された用法・用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験:単独療法(GPGO 試験)(日本人データ)^{11, 12)}

目的:チルゼパチド 5 mg、10 mg 又は 15 mg を週 1 回投与したときのデュラグルチド 0.75 mg 投与に対する優越性を示す。

試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検、並行群間試験
対象	食事・運動療法で血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者 636例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・20歳以上の、男性又は女性 ・WHOの分類に基づく2型糖尿病患者 ・経口血糖降下薬の治療歴がない(食事療法及び運動療法のみ)又はチアゾリジン薬以外の経口血糖降下薬の単独療法を受けており当該薬剤の投与を中止する意思がある患者。経口血糖降下薬の単独療法を受けている患者は、導入期間の来院(無作為割り付け2週間前の来院)の前に8週間以上のウォッシュアウト期間を終了しなければならない。 ・HbA1cが以下の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> -経口血糖降下薬の治療歴がない(食事療法及び運動療法のみ)患者では、スクリーニング来院時及び導入期間の来院時のHbA1cが7.0%以上10.0%以下 -経口血糖降下薬の単独療法を受けている患者では、スクリーニング来院時に6.5%以上9.0%以下、導入期間の来院時に7.0%以上10.0%以下 ・BMIが23 kg/m²以上の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・1型糖尿病患者 ・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、他の肝疾患、ULNの3倍を超えるALT値を有する(NAFLD患者はALT値がULNの3倍以下の場合、参加可能) ・eGFR<30 mL/min/1.73 m² ・注射による2型糖尿病の治療歴あり
試験方法	<p>試験は、4週間(経口血糖降下薬の治療歴がない患者)又は10週間(経口血糖降下薬を8週間以上ウォッシュアウトする患者)のスクリーニング及び導入期間、52週間の投与期間、試験薬の投与中止後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5 mg群、10 mg群、15 mg群又はデュラグルチド0.75 mg群のいずれかに1:1:1:1の比で無作為に割り付けた。</p> <p>The diagram illustrates the study timeline from week -4 to 56. It is divided into four main phases: <ul style="list-style-type: none"> スクリーニング及び導入期間* (Screening and Introduction Period): From week -4 to 0. Includes a 2-week washout period for oral hypoglycemic drug monotherapy (8 weeks for diet/exercise only). 投与期間 (Treatment Period): From week 0 to 52. Patients receive either 5mg, 10mg, or 15mg of tirzepatide, or 0.75mg of dulaglutide. 安全性の後観察期間 (Safety Follow-up Period): From week 52 to 56. フォローアップ (Follow-up): From week 56 onwards. </p> <p>※経口血糖降下薬の単独療法を受けている患者は、導入期間の来院(無作為割り付け2週間前の来院)の前に8週間以上のウォッシュアウト期間を終了していることとした。 注意:すべての試験薬は、単回使用ペンを用いて週1回皮下投与した</p>

	<p><投与方法・投与期間></p> <p>チルゼパチドは週1回、52週間皮下投与した。チルゼパチド5 mg群、10 mg群及び15 mg群のいずれでも初回投与量を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5 mg、10 mg又は15 mgとした。用量漸増期間は最大24週間であり、最も用量漸増期間が長いチルゼパチド15 mg群では、20週間かけてチルゼパチド15 mgまで増量した後に、維持用量を4週間投与して定常状態に到達させた。</p> <p>デュラグルチドは、0.75 mgを週1回、52週間皮下投与した。</p> <p>治験実施計画書で事前に規定された漸増以外の治験薬の用量調整は不可とした。</p>
評価項目	<p><有効性></p> <p>主要評価項目： HbA1cのベースラインからの平均変化量</p> <p>副次評価項目： ・体重のベースラインからの平均変化量 ・HbA1cが7.0%未満、6.5%以下又は5.7%未満になった患者の割合 ・空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量 ・7ポイント血糖自己測定値による血糖プロファイルのベースラインからの平均変化量 等</p> <p><安全性></p> <p>有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、低血糖 等</p>
解析計画	<p><有効性></p> <p>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。治験薬の誤投与が発生した場合も、無作為割り付けされた投与群として解析した)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。</p> <p>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。有効解析対象集団(EAS)は、mITT解析対象集団から血糖降下薬によるレスキュー治療開始後又は治験薬の最終投与後7日以降に投与中止したデータを除いた集団を用いた。本試験ではmITT解析対象集団全例がEASであった。経時的な連続変数の解析では、missing at randomの仮定の下で、制限付き最尤法によるMMRMを用いた。</p> <p>主要評価項目の欠測値は、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。主要評価項目及び副次評価項目のうち体重の平均変化量に対して、グラフィカル・アプローチを用いて多重性の調整を実施した。副次評価項目である投与52週時のHbA1cの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を用いた。</p> <p>* 有効性Estimandは、重症持続性高血糖に対するレスキュー治療を受けずに治験薬の投与を完了できたときの有効性である。</p> <p><安全性></p> <p>安全性評価は、治験薬の投与中止の有無又はレスキュー治療の開始の有無にかかわらず、得られたすべての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 23.1を用いて読み替えた。</p> <p>低血糖データは新たに血糖降下薬の投与を開始した時点で打ち切りとした。新たに血糖降下薬の投与を開始する理由が、治験薬の投与継続の有無にかかわらず重症持続性高血糖からのレスキューであっても、治験薬の投与中止後の血糖コントロールの維持であっても打ち切りとした。1時間以内に連続して発現した低血糖はすべて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。</p>
結果	<p><解析対象></p> <p>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636例(チルゼパチド5 mg群:159例、チルゼパチド10 mg群:158例、チルゼパチド15 mg群:160例、デュラグルチド0.75 mg群:159例)が含まれた。mITT解析対象集団の636例全例がEASに含まれた。</p>

<有効性>

主要評価項目

・HbA1cのベースラインからの平均変化量

投与52週時のHbA1cは、3つのチルゼパチド群でベースラインから2.37%~2.82%低下し、デュラグルチド0.75 mg群ではベースラインから1.29%低下した。HbA1cのベースラインから投与52週時までの低下量は、チルゼパチド5 mg群、10 mg群及び15 mg群でデュラグルチド0.75 mg群に対する優越性が示された(多重性の調整あり、いずれもp<0.001、MMRM)。

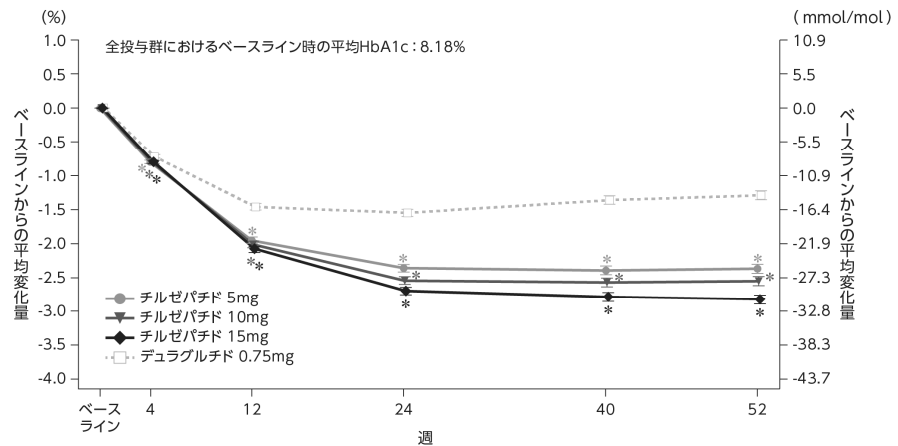
表 HbA1cのベースラインから投与52週時までの変化量
(mITT解析対象集団、EAS) (GPGO試験)

HbA1c (%)	チルゼパチド 5 mg (N=159)	チルゼパチド 10 mg (N=158)	チルゼパチド 15 mg (N=160)	デュラグルチド 0.75 mg (N=159)
ベースライン ^{a)}	8.17±0.88 (158)	8.20±0.86 (156)	8.20±0.89 (159)	8.15±0.86 (159)
投与52週時までの変化量 ^{b)}	-2.37±0.07 (142)	-2.55±0.07 (135)	-2.82±0.07 (134)	-1.29±0.07 (138)
群間差(チルゼパチド-デュラグルチド) ^{c)} [95%CI]	-1.09 [-1.27, -0.90]	-1.27 [-1.45, -1.08]	-1.53 [-1.71, -1.35]	-

a) 平均±標準偏差(EAS症例数)

b) 最小二乗平均±標準誤差(EAS症例数)、MMRMによる推定値

c) 最小二乗平均、MMRMによる推定値



データは、最小二乗平均±標準誤差を示す。

MMRMを用いて解析

* p<0.05 vsデュラグルチド0.75 mg群

図 HbA1cのベースラインから投与52週時までの変化量の経時推移
(mITT解析対象集団、EAS) (GPGO試験)

副次評価項目

・体重のベースラインからの平均変化量

投与52週時の体重は、3つのチルゼパチド群でベースラインから5.8～10.7 kg減少、デュラグルチド0.75 mg群で0.5 kg減少した。体重のベースラインから投与52週時までの減少量は、チルゼパチド5 mg群、10 mg群及び15 mg群でデュラグルチド0.75 mg群に対する優越性が示された(多重性の調整あり、いずれも $p < 0.001$ 、MMRM)。

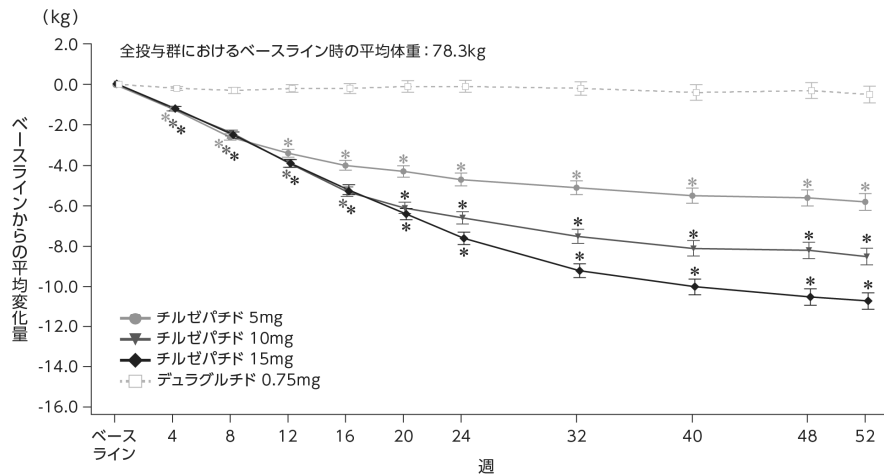
表 体重のベースラインから投与52週時までの変化量
(mITT解析対象集団、EAS) (GPGO試験)

体重(kg)	チルゼパチド 5 mg (N=159)	チルゼパチド 10 mg (N=158)	チルゼパチド 15 mg (N=160)	デュラグルチド 0.75 mg (N=159)
ベースライン ^{a)}	78.6±16.4 (158)	79.1±13.7 (156)	78.9±14.3 (159)	76.5±13.2 (159)
投与52週時までの変化量 ^{b)}	-5.8±0.41 (143)	-8.5±0.42 (135)	-10.7±0.41 (134)	-0.5±0.41 (138)
群間差(チルゼパチド-デュラグルチド) ^{c)} [95%CI]	-5.2 [-6.4, -4.1]	-7.9 [-9.1, -6.8]	-10.1 [-11.3, -9.0]	-

a) 平均±標準偏差(EAS症例数)

b) 最小二乗平均±標準誤差(EAS症例数)、MMRMによる推定値

c) 最小二乗平均、MMRMによる推定値



データは、最小二乗平均±標準誤差を示す。

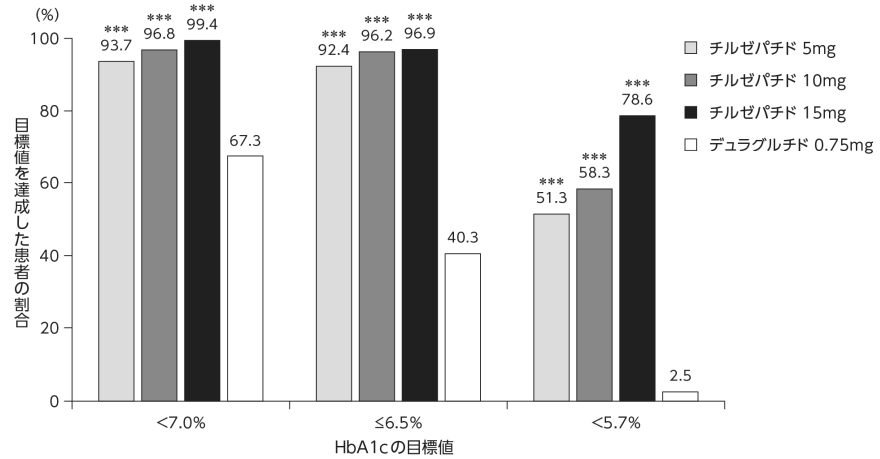
MMRMを用いて解析

* $p < 0.05$ vsデュラグルチド0.75 mg群

図 体重のベースラインから投与52週時までの変化量の経時推移
(mITT解析対象集団、EAS) (GPGO試験)

・HbA1cが7.0%未満、6.5%以下又は5.7%未満になった患者の割合

投与52週時にHbA1cが7.0%未満、6.5%以下又は5.7%未満になった患者の割合は、いずれのチルゼパチド群でもデュラグルチド0.75 mg群と比較して統計学的に有意に高かった(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)。



データは%を示す。

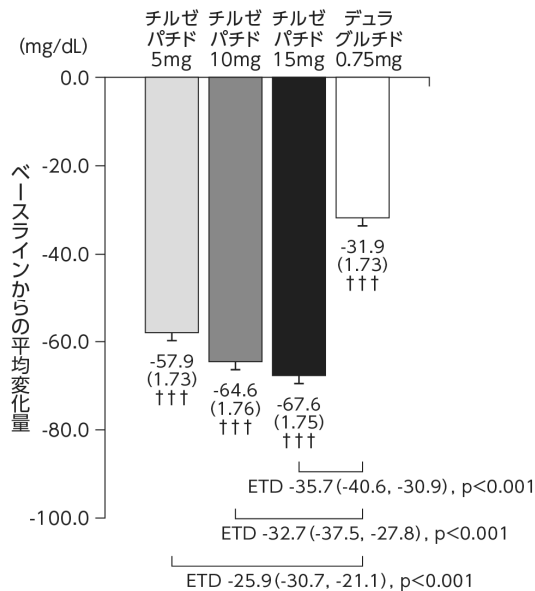
MMRMによる欠損値の代入を用いたロジスティック回帰分析を用いて解析

*** $p < 0.001$ vsデュラグルチド0.75 mg群

図 投与52週時にHbA1cの目標値を達成した患者の割合 (mITT解析対象集団、EAS) (GPGO試験)

・空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量

投与52週時の空腹時血糖値は、いずれのチルゼパチド群でもベースラインから統計学的に有意に低下した(いずれも $p < 0.001$ 、MMRM)。空腹時血糖値のベースラインから投与52週時までの低下量は、いずれのチルゼパチド群でもデュラグルチド0.75 mg群と比較して統計学的に有意に大きかった(いずれも $p < 0.001$ 、MMRM)。



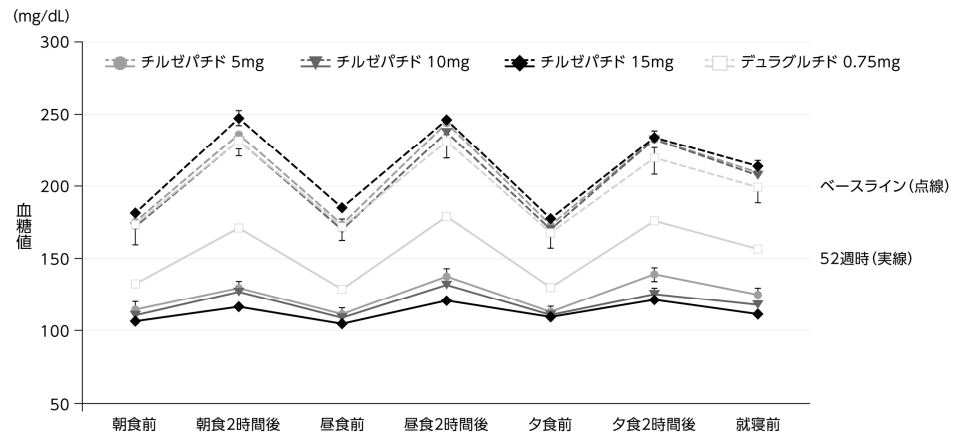
データは最小二乗平均±標準誤差、治療効果差(ETD)は最小二乗平均(95%CI)でmg/dLを示す。

MMRMを用いて解析

††† $p < 0.001$ vsベースライン

図 空腹時血糖値のベースラインから投与52週時までの変化量 (mITT解析対象集団、EAS) (GPGO試験)

・7ポイント血糖自己測定値による血糖プロファイルのベースラインからの平均変化量
 7ポイント血糖自己測定値は、1日3回の食事の直前及び食後2時間、並びに就寝前の血糖値からなる。血糖自己測定値の7ポイントすべて、食前及び食後2時間の1日平均のベースラインから投与52週時までの低下量は、いずれのチルゼパチド群でもデュラグルチド0.75 mg群と比較して統計学的に有意に大きかった(いずれも $p < 0.0001$ 、MMRM)。



データは、最小二乗平均±標準誤差を示す。
 ANCOVAを用いて解析

図 ベースライン及び投与52週時の7ポイント血糖自己測定値
 (mITT解析対象集団、EAS)(GPGO試験)

<安全性>

・有害事象の発現割合

有害事象は509/636例(80.0%)に認められた。いずれの投与群でも、大部分の患者で認められた有害事象は軽度又は中等度であった。

表 有害事象の概要(安全性解析対象集団)(GPGO試験)

カテゴリー ^{a)}	チルゼパチド 5 mg (N=159)	チルゼパチド 10 mg (N=158)	チルゼパチド 15 mg (N=160)	デュラグルチド 0.75 mg (N=159)
治療関連有害事象	131(82.4)	121(76.6)	134(83.8)	123(77.4)
副作用 ^{b)}	84(52.8)	82(51.9)	97(60.6)	59(37.1)
重篤な有害事象	8(5.0)	10(6.3)	7(4.4)	14(8.8)
死亡	0	0	0	0
試験中止に至った有害事象	1(0.6)	1(0.6)	2(1.3)	4(2.5)
治験薬投与中止に至った有害事象	12(7.5)	16(10.1)	16(10.0)	9(5.7)

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) 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

いずれかの投与群で発現割合が5%以上の有害事象のうち、最も多く認められた有害事象は胃腸関連有害事象(悪心、便秘、下痢、嘔吐、腹部不快感及び消化不良)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群では便秘22例(13.8%)、食欲減退22例(13.8%)、悪心19例(11.9%)及び下痢16例(10.1%)、チルゼパチド10 mg群では悪心31例(19.6%)、便秘26例(16.5%)及び食欲減退19例(12.0%)、チルゼパチド15 mg群では食欲減退34例(21.3%)、悪心31例(19.4%)及び便秘19例(11.9%)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、デュラグルチド0.75 mg群では便秘14例(8.8%)、悪心11例(6.9%)、下痢6例(3.8%)、食欲減退7例(4.4%)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)(GPGO試験)

	チルゼパチド 5 mg (N=159)	チルゼパチド 10 mg (N=158)	チルゼパチド 15 mg (N=160)	デュラグルチド 0.75 mg (N=159)
上咽頭炎	29(18.2)	25(15.8)	22(13.8)	26(16.4)
悪心	19(11.9)	31(19.6)	32(20.0)	12(7.5)
便秘	24(15.1)	28(17.7)	22(13.8)	17(10.7)
食欲減退	22(13.8)	21(13.3)	35(21.9)	7(4.4)
下痢	27(17.0)	14(8.9)	18(11.3)	11(6.9)
嘔吐	13(8.2)	8(5.1)	19(11.9)	2(1.3)
腹部不快感	10(6.3)	11(7.0)	16(10.0)	4(2.5)
リパーゼ増加	12(7.5)	7(4.4)	10(6.3)	5(3.1)
背部痛	8(5.0)	5(3.2)	9(5.6)	7(4.4)
消化不良	9(5.7)	8(5.1)	10(6.3)	2(1.3)
注射部位反応	2(1.3)	5(3.2)	9(5.6)	12(7.5)
胃腸炎	10(6.3)	2(1.3)	8(5.0)	4(2.5)
頭痛	8(5.0)	8(5.1)	2(1.3)	6(3.8)
アミラーゼ増加	8(5.0)	3(1.9)	5(3.1)	1(0.6)
高血糖	1(0.6)	0	1(0.6)	9(5.7)

MedDRA/J ver23.1

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39例(6.1%)(チルゼパチド群:25例、デュラグルチド0.75 mg群:14例)に51件報告された。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、急性胆管炎1例(チルゼパチド10 mg群、発現時投与量7.5 mg、転帰:回復)、皮膚筋炎1例(デュラグルチド0.75 mg群、転帰:回復)であった。本試験で死亡は認められなかった。

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)(GPGO試験)

	チルゼパチド 5 mg (N=159)	チルゼパチド 10 mg (N=158)	チルゼパチド 15 mg (N=160)	デュラグルチド 0.75 mg (N=159)
前立腺癌 ^{a)}	0	2(1.7)	0	1(0.9)
COVID-19肺炎	0	0	0	2(1.3)

MedDRA/J ver23.1

発現例数(発現割合%)

a) 分母は男性の特有の疾患のため調整済

・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は53例(8.3%)に認められた。

表 治験薬投与中止に至った有害事象(安全性解析対象集団)(GPGO試験)

	チルゼパチド 5 mg (N=159)	チルゼパチド 10 mg (N=158)	チルゼパチド 15 mg (N=160)	デュラグルチド 0.75 mg (N=159)
治験薬投与中止に至った有害事象	12(7.5)	16(10.1)	16(10.0)	9(5.7)
胃腸障害	7(4.4)	4(2.5)	11(6.9)	1(0.6)
悪心	2(1.3)	1(0.6)	5(3.1)	0
下痢	1(0.6)	1(0.6)	0	1(0.6)
嘔吐	1(0.6)	1(0.6)	1(0.6)	0
腹部不快感	0	0	2(1.3)	0
消化不良	1(0.6)	0	1(0.6)	0
腹痛	0	1(0.6)	0	0
便秘	1(0.6)	0	0	0
心窩部不快感	1(0.6)	0	0	0
出血性胃潰瘍	0	0	1(0.6)	0
胃腸障害	0	0	1(0.6)	0
代謝および栄養障害	2(1.3)	3(1.9)	4(2.5)	0
食欲減退	2(1.3)	3(1.9)	4(2.5)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1(0.6)	3(1.9)	0	2(1.3)
前立腺癌 ^{a)}	0	2(1.7)	0	1(0.9)
小脳橋角部腫瘍	0	1(0.6)	0	0
肺の悪性新生物	0	0	0	1(0.6)
腎細胞癌	1(0.6)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2(1.3)	0	1(0.6)
注射部位過敏反応	0	0	0	1(0.6)
注射部位反応	0	1(0.6)	0	0
倦怠感	0	1(0.6)	0	0
神経系障害	1(0.6)	1(0.6)	0	1(0.6)
多系統萎縮症	0	0	0	1(0.6)
錯感覚	0	1(0.6)	0	0
味覚障害	1(0.6)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1(0.6)	1(0.6)	0	1(0.6)
皮膚筋炎	0	0	0	1(0.6)
発疹	0	1(0.6)	0	0
蕁麻疹	1(0.6)	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	2(1.3)
異型肺炎	0	0	0	1(0.6)
COVID-19肺炎	0	0	0	1(0.6)
臨床検査	0	0	1(0.6)	1(0.6)
リパーゼ増加	0	0	0	1(0.6)
体重減少	0	0	1(0.6)	0
心臓障害	0	1(0.6)	0	0
急性心筋梗塞	0	1(0.6)	0	0
肝胆道系障害	0	1(0.6)	0	0
急性胆管炎	0	1(0.6)	0	0

MedDRA/J ver23.1

発現例数(発現割合%)

a) 分母は男性の特有の疾患のため調整済

・低血糖

本試験中に重症低血糖は認められなかった。ベースラインから安全性の後観察期間までの間で、血糖値54 mg/dL未満の低血糖はチルゼパチド15 mg群の2例(1.3%)に2件認められ、血糖値70 mg/dL以下の低血糖は計12例[チルゼパチド10 mg群:3例(1.9%)、チルゼパチド15 mg群:8例(5.0%)、デュラグルチド0.75 mg群:1例(0.6%)]に認められた。

表 本試験で認められた低血糖(安全性解析対象集団)(GPGO試験)

	チルゼパチド 5 mg (N=159)	チルゼパチド 10 mg (N=158)	チルゼパチド 15 mg (N=160)	デュラグルチド 0.75 mg (N=159)
低血糖				
血糖値≤70 mg/dL	0	3(1.9)	8(5.0)	1(0.6)
血糖値<54 mg/dL	0	0	2(1.3)	0
重症低血糖	0	0	0	0

MedDRA/J ver23.1

発現例数(発現割合%)

・胃腸関連有害事象

胃腸関連有害事象が293例(46.1%)に認められ、発現割合はチルゼパチド群で48.1%~53.8%、デュラグルチド0.75 mg群で31.4%であった。最も多く認められた胃腸関連有害事象は、悪心、便秘、下痢、嘔吐、腹部不快感及び消化不良であり、胃腸関連有害事象のほとんどは軽度であった。悪心、嘔吐、下痢及び便秘の持続期間の中央値は、3日(範囲:2~36日)であった。「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照)

表 試験期間全体での悪心、嘔吐、下痢及び便秘の最悪重症度別の発現割合(安全性解析対象集団)(GPGO試験)

	チルゼパチド 5 mg (N=159)	チルゼパチド 10 mg (N=158)	チルゼパチド 15 mg (N=160)	デュラグルチド 0.75 mg (N=159)
悪心	11.9	19.6	20.0	7.6
軽度	10.7	19.0	20.0	6.9
中等度	1.3	0.0	0.0	0.6
高度	0.0	0.6	0.0	0.0
嘔吐	8.2	5.1	11.9	1.3
軽度	8.2	5.1	10.6	1.3
中等度	0.0	0.0	1.3	0.0
高度	0.0	0.0	0.0	0.0
下痢	17.0	8.9	11.3	6.9
軽度	14.5	8.9	11.3	6.9
中等度	2.5	0.0	0.0	0.0
高度	0.0	0.0	0.0	0.0
便秘	15.1	17.7	13.8	10.7
軽度	15.1	17.1	13.8	10.1
中等度	0.0	0.6	0.0	0.6
高度	0.0	0.0	0.0	0.0

MedDRA/J ver23.1

発現割合%

・膵外分泌

膵関連有害事象が11件報告され、すべてが無症候性であった。このうち、チルゼパチド15 mg群の1例で報告された1件は、臨床事象判定委員会(CEC)により急性膵炎と確定された。投与52週時の血清p-アミラーゼ値及び血清リパーゼ値の平均値は、3つのチルゼパチド群で類似しており、いずれもデュラグルチド0.75 mg群より高かった。安全性の後観察期間の完了時には、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ベースラインに向かって戻り始める傾向が認められた。

・心血管系

不整脈又は心伝導障害の有害事象が12例に16件発現した。これらはいずれも軽度であり、重篤な事象はなかった。このうち、治験薬との因果関係ありと判断された事象は、3例[チルゼパチド5 mg群:1例(心拍数増加)、チルゼパチド10 mg群:1例(心拍数増加)、チルゼパチド15 mg群:1例(頻脈)]であった。

・バイタルサイン及び心電図

収縮期血圧が90 mmHg以下かつベースラインから20 mmHg以上の低下が認められた患者の割合は、チルゼパチド5 mg群で3例(1.9%)、10 mg群で5例(3.2%)、15 mg群で8例(5.0%)、デュラグルチド0.75 mg群では認められなかった。投与52週時の収縮期血圧、拡張期血圧、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 収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数のベースラインから投与52週時までの変化量
(安全性解析対象集団)(GPGO試験)

	チルゼパチド 5 mg (N=159)	チルゼパチド 10 mg (N=158)	チルゼパチド 15 mg (N=160)	デュラグルチド 0.75 mg (N=159)
収縮期血圧				
ベースライン(mmHg)	130.2±1.14	130.0±1.15	132.2±1.14	130.6±1.14
投与52週時までの変化量(mmHg)	-6.5±0.98	-8.8±0.99	-11.0±0.98	-1.4±0.98
拡張期血圧				
ベースライン(mmHg)	82.4±0.79	82.6±0.79	83.9±0.79	82.1±0.79
投与52週時までの変化量(mmHg)	-3.2±0.66	-4.0±0.66	-5.6±0.66	0.1±0.66
脈拍数				
ベースライン(bpm)	72.8±0.82	72.9±0.82	72.8±0.82	73.0±0.82
投与52週時までの変化量(bpm)	3.3±0.64	4.6±0.64	7.5±0.63	2.4±0.63

データは、最小二乗平均±標準誤差を示す。

・過敏症反応

即時型の過敏症反応(治験薬の投与後24時間以内に発現)を発現した患者は、チルゼパチド5 mg群で5例(3.1%)、10 mg群で3例(1.9%)及び15 mg群で6例(3.8%)、デュラグルチド0.75 mg群で4例(2.5%)であった。高度又は重篤な即時型の過敏症反応は認められなかった。

非即時型の過敏症反応(治験薬の投与24時間以降に発現)を発現した患者は、チルゼパチド5 mg群で10例(6.3%)、10 mg群で11例(7.0%)及び15 mg群で12例(7.5%)、デュラグルチド0.75 mg群で8例(5.0%)であった。チルゼパチド群では、高度又は重篤な非即時型の過敏症反応を発現した患者はいなかった。デュラグルチド0.75 mg群の1例に高度の非即時型の過敏症反応が発現した。本事象は治験薬との因果関係はないと判断された。

・抗チルゼパチド抗体

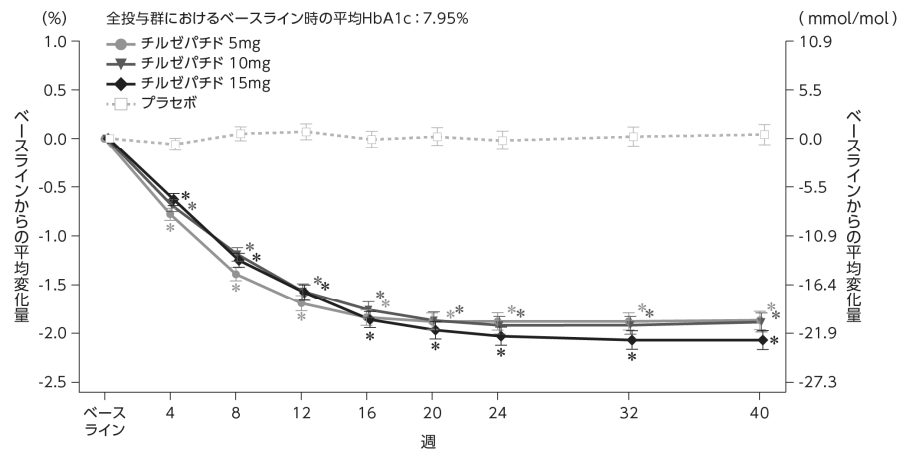
ベースライン時に評価可能例635例のうち40例(6.3%)が抗薬物抗体陽性であった。ベースラインの抗体価の範囲は1:10~1:160であった(中央値は1:20)。また、チルゼパチド群において、治験薬の投与期間中の抗チルゼパチド抗体評価可能例476例のうち322例(67.6%)が抗チルゼパチド抗体陽性であった。チルゼパチドを投与され、抗チルゼパチド抗体陽性であった患者の投与開始後の抗体価の最大値の範囲は、1:20~1:81920(中央値は1:320)であった。

②国際共同第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験：単独療法(GPGK 試験) (日本人及び外国人データ)^{13, 14)}

目的：チルゼパチド 5 mg、10 mg 又は 15 mg を週 1 回投与したときのプラセボ投与に対する優越性を示す。

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	食事・運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者 478例(日本人89例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上の、男性又は女性 ・WHOの分類又は実施国で適用されている診断基準に基づく2型糖尿病患者 ・食事療法及び運動療法のみを実施し、糖尿病治療として注射療法の使用歴がなく、スクリーニング来院の3か月前から経口血糖降下薬の投与を受けていない患者 ・スクリーニングのHbA1cが7.0%以上9.5%以下の患者 ・BMIが23 kg/m^2以上の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・1型糖尿病患者 ・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、NAFLD以外の他の肝疾患、ULNの3倍を超えるALT値を有する(NAFLD患者はALT値がULNの3倍以下の場合、参加可能) ・eGFR$<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ・注射による糖尿病の治療歴あり
試験方法	<p>試験は、3週間のスクリーニング及び導入期間、40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。</p> <p>スクリーニング及び導入期間 投与期間 安全性の後観察期間</p> <p>チルゼパチド 5mg 週1回投与 チルゼパチド 10mg 週1回投与 チルゼパチド 15mg 週1回投与 プラセボ 週1回投与</p> <p>2.5 mg 5mg 7.5mg 10mg 12.5mg 15mg</p> <p>1週間 2週間 40週間 4週間</p> <p>スクリーニング 導入期間</p> <p>無作為化 主要評価項目試験期間終了</p> <p>フォローアップ</p> <p>＜投与方法・投与期間＞ チルゼパチド又はプラセボを週1回、40週間皮下投与した。チルゼパチド5 mg群、10 mg群及び15 mg群のいずれでも初回投与量を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5 mg、10 mg又は15 mgとした。用量漸増期間は最大24週間であり、最も用量漸増期間が長いチルゼパチド15 mg群では、20週間かけてチルゼパチド15 mgまで増量した後に、維持用量を4週間投与して定常状態に到達させた。 治験実施計画書で事前に規定された漸増以外の治験薬の用量調整は不可とした。</p>
評価項目	<p>＜有効性＞ 主要評価項目： HbA1cのベースラインからの平均変化量* 副次評価項目(第1種の過誤の制御)： ・体重のベースラインからの平均変化量* ・HbA1cが7.0%未満又は5.7%未満になった患者の割合 ・空腹時血糖値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種の過誤の制御対象外)： ・HbA1cが6.5%以下になった患者の割合 ・7ポイント血糖自己測定値による血糖プロファイルのベースラインからの平均変化量 等 * 日本の承認申請において第1種の過誤の制御をした項目</p> <p>＜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</p>

<p>解析計画</p>	<p><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。治験薬の誤投与が発生した場合も、無作為割り付けされた投与群として解析した)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*及び治療方針Estimand**に基づく解析を実施した。日本での承認申請では、有効性の主解析に有効性Estimand*を用いた。有効性Estimand*の解析対象であるEASは、mITT解析対象集団から血糖降下薬によるレスキュー治療開始後又は治験薬の最終投与後7日以降に投与中止したデータを除いた集団を用いた。また、選択除外基準に抵触しているにもかかわらず誤って登録された誤登録による治験薬の投与中止例もmITT解析対象集団から除いた。経時的な連続変数の解析では、missing at randomの仮定の下で、制限付き最尤法によるMMRMを用いた。 主要評価項目の欠測値は、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。主要評価項目及び副次評価項目のうち体重の平均変化量に対して、グラフィカル・アプローチを用いて、多重性の調整を実施した。副次評価項目である投与40週時のHbA1cの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を用いた。 * 有効性Estimandは、重症持続性高血糖に対するレスキュー治療を受けずに治験薬の投与を完了できたときの有効性である。 **治療方針Estimandは、治験薬の投与遵守状況又は重症持続性高血糖に対するレスキュー治療の開始の有無にかかわらず有効性である。</p> <p><安全性> 安全性評価は、治験薬の投与中止の有無又はレスキュー治療の開始の有無にかかわらず、得られたすべての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 23.1を用いて読み替えた。 低血糖データは新たに血糖降下薬の投与を開始した時点で打ち切りとした。新たに血糖降下薬の投与を開始する理由が、治験薬の投与継続の有無にかかわらず重症持続性高血糖からのレスキューであっても、治験薬の投与中止後の血糖コントロールの維持であっても打ち切りとした。1時間以内に連続して発現した低血糖はすべて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。</p>																				
<p>結果</p>	<p><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478例(日本人89例)[チルゼパチド5 mg群:121例(23例)、チルゼパチド10 mg群:121例(22例)、チルゼパチド15 mg群:121例(23例)、プラセボ群:115例(21例)]が含まれた。mITT解析対象集団のうち3例(チルゼパチド15 mg群:1例、プラセボ群:2例)は、誤登録のため治験薬の投与を中止したため、475例がEASに含まれた。</p> <p><有効性> <u>主要評価項目</u> ・HbA1cのベースラインからの平均変化量 投与40週時のHbA1cは、3つのチルゼパチド群でベースラインから1.87%~2.07%低下し、プラセボ群ではベースラインから0.04%上昇した。HbA1cのベースラインから投与40週時までの低下量は、チルゼパチド5 mg群、10 mg群及び15 mg群でプラセボ群に対する優越性が示された(多重性の調整あり、いずれもp<0.001、MMRM)。</p> <p style="text-align: center;">表 HbA1cのベースラインから投与40週時までの変化量 (mITT解析対象集団、EAS)(GPGK試験)</p> <table border="1" data-bbox="435 1648 1437 1966"> <thead> <tr> <th>HbA1c(%)</th> <th>チルゼパチド 5 mg (N=121)</th> <th>チルゼパチド 10 mg (N=121)</th> <th>チルゼパチド 15 mg (N=120)</th> <th>プラセボ (N=113)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン^{a)}</td> <td>7.97±0.84 (121)</td> <td>7.88±0.77 (118)</td> <td>7.88±1.03 (116)</td> <td>8.08±0.80 (112)</td> </tr> <tr> <td>投与40週時までの変化量^{b)}</td> <td>-1.87±0.09 (108)</td> <td>-1.89±0.10 (105)</td> <td>-2.07±0.10 (92)</td> <td>0.04±0.11 (70)</td> </tr> <tr> <td>群間差(チルゼパチド-プラセボ)^{c)} [95%CI]</td> <td>-1.91 [-2.18, -1.63]</td> <td>-1.93 [-2.21, -1.65]</td> <td>-2.11 [-2.39, -1.83]</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 平均±標準偏差(EAS症例数) b) 最小二乗平均±標準誤差(EAS症例数)、MMRMによる推定値 c) 最小二乗平均、MMRMによる推定値</p>	HbA1c(%)	チルゼパチド 5 mg (N=121)	チルゼパチド 10 mg (N=121)	チルゼパチド 15 mg (N=120)	プラセボ (N=113)	ベースライン ^{a)}	7.97±0.84 (121)	7.88±0.77 (118)	7.88±1.03 (116)	8.08±0.80 (112)	投与40週時までの変化量 ^{b)}	-1.87±0.09 (108)	-1.89±0.10 (105)	-2.07±0.10 (92)	0.04±0.11 (70)	群間差(チルゼパチド-プラセボ) ^{c)} [95%CI]	-1.91 [-2.18, -1.63]	-1.93 [-2.21, -1.65]	-2.11 [-2.39, -1.83]	-
HbA1c(%)	チルゼパチド 5 mg (N=121)	チルゼパチド 10 mg (N=121)	チルゼパチド 15 mg (N=120)	プラセボ (N=113)																	
ベースライン ^{a)}	7.97±0.84 (121)	7.88±0.77 (118)	7.88±1.03 (116)	8.08±0.80 (112)																	
投与40週時までの変化量 ^{b)}	-1.87±0.09 (108)	-1.89±0.10 (105)	-2.07±0.10 (92)	0.04±0.11 (70)																	
群間差(チルゼパチド-プラセボ) ^{c)} [95%CI]	-1.91 [-2.18, -1.63]	-1.93 [-2.21, -1.65]	-2.11 [-2.39, -1.83]	-																	



データは、最小二乗平均±標準誤差を示す。

MMRMを用いて解析

* p<0.05 vs プラセボ群

図 HbA1cのベースラインから投与40週時までの変化量の経時推移
(mITT解析対象集団、EAS) (GPGK試験)

副次評価項目

・体重のベースラインからの平均変化量

投与40週時の体重は、3つのチルゼパチド群でベースラインから7.0~9.5 kg減少、プラセボ群で0.7 kg減少した。体重のベースラインから投与40週時までの減少量は、チルゼパチド5 mg群、10 mg群及び15 mg群でプラセボ群に対する優越性が示された(多重性の調整あり、いずれもp<0.001、MMRM)。

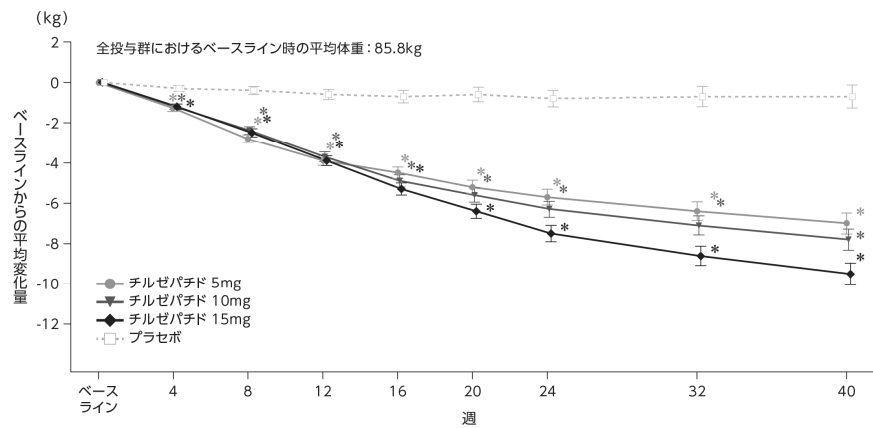
表 体重のベースラインから投与40週時までの変化量
(mITT解析対象集団、EAS) (GPGK試験)

体重(kg)	チルゼパチド 5 mg (N=121)	チルゼパチド 10 mg (N=121)	チルゼパチド 15 mg (N=120)	プラセボ (N=113)
ベースライン ^{a)}	87.0±21.2 (121)	85.7±18.9 (118)	85.9±18.5 (116)	84.4±20.1 (112)
投与40週時までの変化量 ^{b)}	-7.0±0.52 (108)	-7.8±0.53 (104)	-9.5±0.54 (93)	-0.7±0.57 (70)
群間差(チルゼパチド-プラセボ) ^{c)} [95%CI]	-6.3 [-7.8, -4.7]	-7.1 [-8.6, -5.5]	-8.8 [-10.3, -7.2]	-

a) 平均±標準偏差 (EAS症例数)

b) 最小二乗平均±標準誤差 (EAS症例数)、MMRMによる推定値

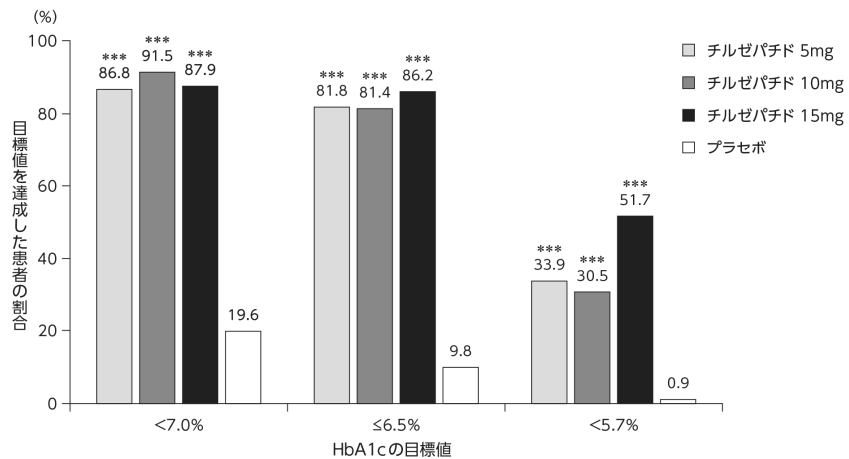
c) 最小二乗平均、MMRMによる推定値



データは、最小二乗平均±標準誤差を示す。
MMRMを用いて解析
* p<0.05 vsプラセボ群

図 体重のベースラインから投与40週時までの変化量の経時推移
(mITT解析対象集団、EAS) (GPGK試験)

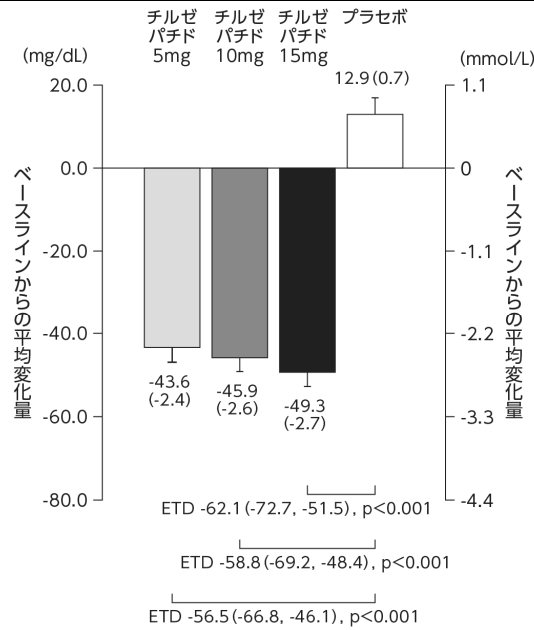
・HbA1cが7.0%未満、6.5%以下又は5.7%未満になった患者の割合
投与40週時にHbA1cが7.0%未満、6.5%以下又は5.7%未満になった患者の割合は、チルゼパチド5 mg群、10 mg群及び15 mg群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった(いずれもp<0.0001、MMRMによる欠損値の代入を用いたロジスティック回帰分析)。



データは%を示す。
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を用いて解析
*** p<0.0001 vsプラセボ群

図 投与40週時にHbA1cの目標値を達成した患者の割合
(mITT解析対象集団、EAS) (GPGK試験)

・空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量
投与40週時の空腹時血糖値は、3つのチルゼパチド群でベースラインから43.6~49.3 mg/dL低下した。また、空腹時血糖値のベースラインから投与40週時までの低下量は、チルゼパチド5 mg群、10 mg群及び15 mg群でプラセボ群(ベースラインから12.9 mg/dLの増加)と比較して統計学的に有意に大きかった(いずれもp<0.001、MMRM)。



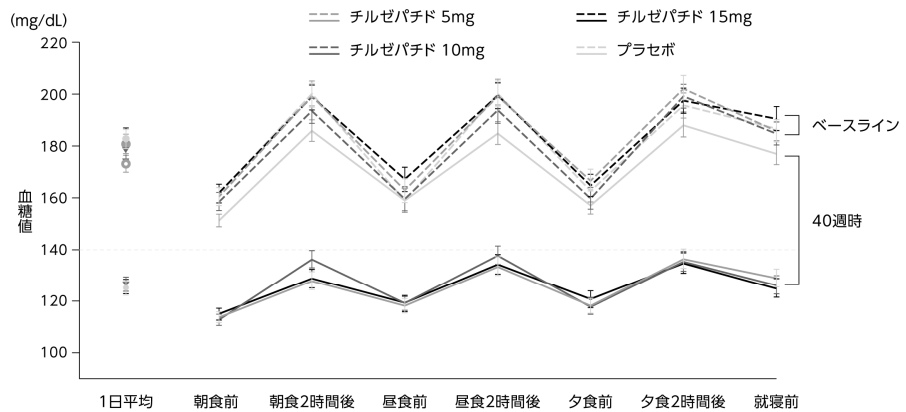
データは最小二乗平均±標準誤差、治療効果差 (ETD) は最小二乗平均 (95%CI) で mg/dL、mmol/L は括弧内に示す。

MMRMを用いて解析

図 空腹時血糖値のベースラインから投与40週時までの変化量 (mITT解析対象集団、EAS) (GPGK試験)

・7ポイント血糖自己測定値による血糖プロファイルのベースラインからの平均変化量

7ポイント血糖自己測定値は、1日3回の食事の直前及び食後2時間、並びに就寝前の血糖値からなる。血糖自己測定値の7ポイントすべて、食前及び食後2時間の1日平均のベースラインから投与40週時までの低下量は、チルゼパチド5 mg群、10 mg群及び15 mg群のいずれでもプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった (いずれも p < 0.0001、MMRM)。



データは、最小二乗平均±標準誤差を示す。

MMRMを用いて解析

点線で示している140 mg/dLは、75 g OGTT負荷後2時間血糖値で正常型と判定される上限。

図 ベースライン及び投与40週時の7ポイント血糖自己測定値 (mITT解析対象集団、EAS) (GPGK試験)

<安全性>

・有害事象の発現割合

有害事象は317/478例 (66.3%) に認められた。有害事象の重症度が軽度又は中等度であった患者が大部分でチルゼパチド群89.2%~95.1%、プラセボ群71.1%であり、高度であった患者はチルゼパチド群4.9%~10.8%、プラセボ群28.9%であった。

表 有害事象の概要(安全性解析対象集団)(GPGK試験)

カテゴリー ^{a)}	チルゼパチド 5 mg (N=121)	チルゼパチド 10 mg (N=121)	チルゼパチド 15 mg (N=121)	プラセボ (N=115)
治療関連有害事象	83(68.6)	81(66.9)	77(63.6)	76(66.1)
副作用 ^{b)}	41(33.9)	56(46.3)	50(41.3)	27(23.5)
重篤な有害事象	5(4.1)	2(1.7)	1(0.8)	3(2.6)
死亡	0	0	0	1(0.9)
試験中止に至った有害事象	1(0.8)	3(2.5)	1(0.8)	2(1.7)
治験薬投与中止に至った有害事象	4(3.3)	6(5.0)	8(6.6)	3(2.6)

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

いずれかのチルゼパチド群で発現割合が5%以上の有害事象は、主に胃腸関連有害事象であり、悪心、下痢、消化不良、便秘及び嘔吐が含まれた。

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13例(10.7%)、チルゼパチド10 mg群では悪心15例(12.4%)及び下痢14例(11.6%)、チルゼパチド15 mg群では悪心21例(17.4%)及び下痢13例(10.7%)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6例(5.2%)及び下痢6例(5.2%)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)(GPGK試験)

	チルゼパチド 5 mg (N=121)	チルゼパチド 10 mg (N=121)	チルゼパチド 15 mg (N=121)	プラセボ (N=115)
悪心	14(11.6)	16(13.2)	22(18.2)	7(6.1)
下痢	14(11.6)	17(14.0)	14(11.6)	9(7.8)
高血糖	4(3.3)	5(4.1)	3(2.5)	31(27.0)
上咽頭炎	7(5.8)	8(6.6)	8(6.6)	10(8.7)
消化不良	11(9.1)	8(6.6)	7(5.8)	4(3.5)
食欲減退	5(4.1)	8(6.6)	10(8.3)	1(0.9)
頭痛	5(4.1)	4(3.3)	5(4.1)	9(7.8)
便秘	7(5.8)	6(5.0)	8(6.6)	1(0.9)
嘔吐	4(3.3)	3(2.5)	7(5.8)	2(1.7)
インフルエンザ	7(5.8)	3(2.5)	0	2(1.7)

MedDRA/J ver23.1

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11例(2.3%)(チルゼパチド群:8例、プラセボ:3例)に13件報告され、このうち8例10件がチルゼパチド群[腺癌、虚血性大腸炎、腎結石症、末梢動脈閉塞性疾患、クロストリジウム・ディフィシル感染、肺炎、筋骨格系胸痛(各1例)、呼吸不全・失神・上室性頻脈(1例3件)]、3例がプラセボ群[急性心筋梗塞、心不全、胆管細胞癌(各1例)]であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない事象は、虚血性大腸炎1例(チルゼパチド5 mg群、発現時投与量5 mg、日本人、転帰:回復)であった。

死亡はプラセボ群の1例に報告され、死因は急性心筋梗塞であった。本事象は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は21例(4.4%)に認められた。全体として治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、最も多く認められた事象は胃腸関連有害事象であった。

表 治験薬投与中止に至った有害事象(安全性解析対象集団)(GPGK試験)

	チルゼパチド 5 mg (N=121)	チルゼパチド 10 mg (N=121)	チルゼパチド 15 mg (N=121)	プラセボ (N=115)
治験薬投与中止に至った有害事象	4(3.3)	6(5.0)	8(6.6)	3(2.6)
心臓障害	0	0	0	1(0.9)
急性心筋梗塞	0	0	0	1(0.9)
眼障害	0	0	0	1(0.9)
霧視	0	0	0	1(0.9)
胃腸障害	3(2.5)	6(5.0)	8(6.6)	1(0.9)
胃腸障害	1(0.8)	2(1.7)	2(1.7)	0
下痢	0	2(1.7)	2(1.7)	0
悪心	0	2(1.7)	1(0.8)	1(0.9)
腹部不快感	0	0	2(1.7)	0
消化不良	1(0.8)	0	1(0.8)	0
虚血性大腸炎	1(0.8)	0	0	0
臨床検査	1(0.8)	0	0	0
血中カルシウム増加	1(0.8)	0	0	0

MedDRA/J ver23.1

発現例数(発現割合%)

・低血糖

重症低血糖を発現した患者はいなかった。血糖値54 mg/dL未満の低血糖はチルゼパチド群では認められず、プラセボ群の1例(0.9%)に3件認められた。血糖値70 mg/dL以下の低血糖は、チルゼパチド5 mg群で7例(5.8%)、10 mg群で10例(8.4%)及び15 mg群で10例(8.3%)、プラセボ群で1例(0.9%)に認められた。

・胃腸関連有害事象

胃腸関連有害事象が168例(35.1%)に認められ、最も多く認められた胃腸関連有害事象は悪心、下痢、消化不良、便秘及び嘔吐であり、これらの有害事象の発現割合はチルゼパチド群で38.0%~41.3%、プラセボ群で19.1%であった。これらの有害事象の大部分が軽度(チルゼパチド群:27.3%~31.4%、プラセボ群:13.9%)又は中等度(チルゼパチド群:9.1%~11.6%、プラセボ群:5.2%)で、高度の有害事象はチルゼパチド5 mg群の2例(0.4%)に認められた。嘔吐、悪心又は下痢の発現までの期間はチルゼパチド群でプラセボ群より早く、持続期間の中央値はチルゼパチド群で悪心が2~3日、嘔吐が1~2日、下痢が2~4日であった。

・膵外分泌

膵炎の疑いがある事象が3例(チルゼパチド5 mg群:2例、チルゼパチド10 mg群:1例)に認められたが、いずれの事象も臨床事象判定委員会(CEC)により急性膵炎ではないと判定された。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増加したが、安全性の後観察期間の完了時点ではベースラインに近づく傾向が認められた。

・心血管系

不整脈が4例に5件認められ、このうち3例はチルゼパチド群(重篤かつ高度の失神及び中等度の上室性頻脈1例、軽度の頻脈2例)、1例はプラセボ群(軽度及び中等度の心室性期外収縮)であった。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40週時の収縮期血圧、拡張期血圧、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 収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数のベースラインから投与40週時までの変化量
(安全性解析対象集団)(GPGK試験)

	チルゼパチド 5 mg (N=121)	チルゼパチド 10 mg (N=121)	チルゼパチド 15 mg (N=121)	プラセボ (N=115)
収縮期血圧				
ベースライン(mmHg)	128.2±1.27	127.4±1.28	126.6±1.28	127.8±1.30
投与40週時までの変化量 (mmHg)	-4.7±1.05	-5.2±1.06	-4.7±1.08	-2.0±1.11
拡張期血圧				
ベースライン(mmHg)	79.9±0.80	78.4±0.80	79.2±0.80	79.7±0.82
投与40週時までの変化量 (mmHg)	-2.9±0.71	-3.1±0.72	-3.4±0.74	-1.4±0.76
脈拍数				
ベースライン(bpm)	72.7±0.85	73.0±0.86	74.4±0.86	74.9±0.87
投与40週時までの変化量 (bpm)	0.8±0.73	2.2±0.74	1.3±0.75	1.2±0.77

データは、最小二乗平均±標準誤差を示す。

・過敏症反応

即時型の過敏症反応(治験薬の投与後24時間以内に発現)は、チルゼパチド15 mg群で軽度の蕁麻疹が1件認められた。非即時型の過敏症反応(治験薬の投与24時間以降に発現)は6件認められ、その内訳はチルゼパチド5 mg群で中等度の皮膚炎が1件及び軽度のアレルギー性鼻炎が2件、チルゼパチド10 mg群で軽度のアトピー性皮膚炎及び軽度の発疹が各1件、並びにプラセボ群で軽度の湿疹が1件であった。

・抗チルゼパチド抗体

ベースライン時に評価可能例464例のうち41例(8.8%)が抗薬物抗体陽性であった。ベースラインの抗体価の範囲は1:10~1:640であった(中央値は1:40)。また、チルゼパチド群において、治験薬の投与期間中の抗チルゼパチド抗体評価可能例351例のうち174例(49.6%)が抗チルゼパチド抗体陽性であった。チルゼパチドを投与され、抗チルゼパチド抗体陽性であった患者の投与開始後の抗体価の最大値の範囲は、1:20~1:40960(中央値は1:160)であった。

③国際共同第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験:基礎インスリンとの併用療法(GPGI 試験)(日本人及び外国人データ)^{15, 16)}

目的:メトホルミン併用又は非併用下での用量調整したインスリン グラルギンに加えて、チルゼパチド5 mg、10 mg 又は 15 mg を週 1 回投与したときのプラセボ投与に対する優越性を示す。

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	インスリン グラルギンの単独療法又はインスリン グラルギンとメトホルミンとの併用療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者 475例(日本人82例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上の、男性又は女性 ・WHOの分類又は実施国で適用されている診断基準に基づく2型糖尿病患者 ・糖尿病治療として、メトホルミン併用又は非併用下でインスリン グラルギン(100 単位/mL)の1日1回投与を受けている患者 ・スクリーニング来院の3か月前から、メトホルミン併用又は非併用下で安定した用量のインスリン グラルギン(0.25 単位/kg/日超又は20 単位/日超)の1日1回投与を受けている患者 ・スクリーニングのHbA1cが7.0%以上10.5%以下の患者 ・無作為割り付け及び試験薬の初回投与の来院時に、前週に収集した血糖自己測定値データに基づき、Treat-to-Targetアルゴリズムに従ってインスリン グラルギンの用量をさらに増量する必要がある患者 ・BMIが23 kg/m²以上の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・1型糖尿病患者 ・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、NAFLD以外の他の肝疾患、ULNの3倍を超えるALT値を有する(NAFLD患者はALT値がULNの3倍以下の場合、参加可能) ・eGFR<30 mL/min/1.73 m²(メトホルミンを服用している患者はeGFR<45 mL/min/1.73 m²)
試験方法	<p>試験は、3週間のスクリーニング及び導入期間、40週間の投与期間、治験薬の投与中止後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。</p> <p>※インスリン安定化期間:無作為化後最初の4週間、インスリン投与量の調節を制限した。 インスリン調節期間:投与4週時から40週時(投与終了時/試験期間終了時)、インスリン投与量の調節を制限しなかった。 インスリン維持期間:投与24週時から40週時(投与終了時/試験期間終了時)、インスリン グラルギン投与量の安定が期待された期間。</p> <p><投与方法・投与期間> メトホルミン併用又は非併用下で、用量調整したインスリン グラルギンに加えて、チルゼパチド又はプラセボを週1回、40週間皮下投与した。チルゼパチド5 mg群、10 mg群及び15 mg群のいずれでも初回投与量を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5 mg、10 mg又は15 mgとした。用量漸増期間は最大24週間であり、最も用量漸増期間が長いチルゼパチド15 mg群では、20週間かけてチルゼパチド15 mgまで増量した後に、維持用量を4週間投与して定常状態に到達させた。</p>

治験実施計画書で事前に規定された漸増以外のチルゼパチドの用量調整は不可とした。
 インスリン グラルギンは、治験実施計画書で規定されたTreat-to-Targetアルゴリズムを用いて、空腹時血糖値の目標値である100 mg/dL未満に到達するまで患者ごとに調整した。低血糖が認められた場合も、Treat-to-Targetアルゴリズムを用いて、インスリン グラルギンの用量を調整した。

表 インスリン グラルギンのTreat-to-Targetアルゴリズム

空腹時血糖値の中央値 ^{a)}		インスリン グラルギンの調整用量	
mg/dL	mmol/L	インスリン グラルギンの投与量が20 単位未満の場合	インスリン グラルギンの投与量が20 単位以上の場合
≤70	≤3.9	-1~-2 単位 ^{b, c)}	-2~-4 単位 ^{b, c)}
71~100	4.0~5.5	調整不要	調整不要
101~119	5.6~6.6	+1 単位	+2 単位
120~139	6.7~7.7	+2 単位	+4 単位
140~179	7.8~9.9	+3 単位	+6 単位
≥180	≥10.0	+4 単位	+8 単位

a) 直近3回の血糖自己測定値に基づく。

b) 下記の状況でも、用量を1~2 単位又は2~4 単位減量する。

・評価期間中の1日のいずれかの時点で、非重症低血糖が複数回記録された場合

・評価期間中に、重症低血糖の基準(治療に第三者の援助を必要とする事象)を満たすエピソード又は血糖自己測定値が54 mg/dL未満(3.0 mmol/L未満)となるエピソードが1回以上記録された場合

c) 記録された低血糖症状が1回のみで、血糖自己測定値が54 mg/dL以上(3.0 mmol/L以上)かつ70 mg/dL以下(3.9 mmol/L以下)の場合は、インスリン グラルギン用量の変更は行わない。

評価項目

<有効性>

主要評価項目:

HbA1cのベースラインからの平均変化量(チルゼパチド10 mg群及び15 mg群)*

副次評価項目(第1種の過誤の制御):

・HbA1cのベースラインからの平均変化量(チルゼパチド5 mg群)*

・体重のベースラインからの平均変化量*

・HbA1cが7.0%未満又は5.7%未満になった患者の割合

・空腹時血糖値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種の過誤の制御対象外):

・HbA1cが6.5%以下になった患者の割合

・7ポイント血糖自己測定値による血糖プロファイルのベースラインからの平均変化量

・インスリン グラルギンの1日平均使用量のベースラインからの変化量 等

* 日本の承認申請において第1種の過誤の制御をした項目。

<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患者。治験薬の誤投与が発生した場合も、無作為割り付けされた投与群として解析した)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。

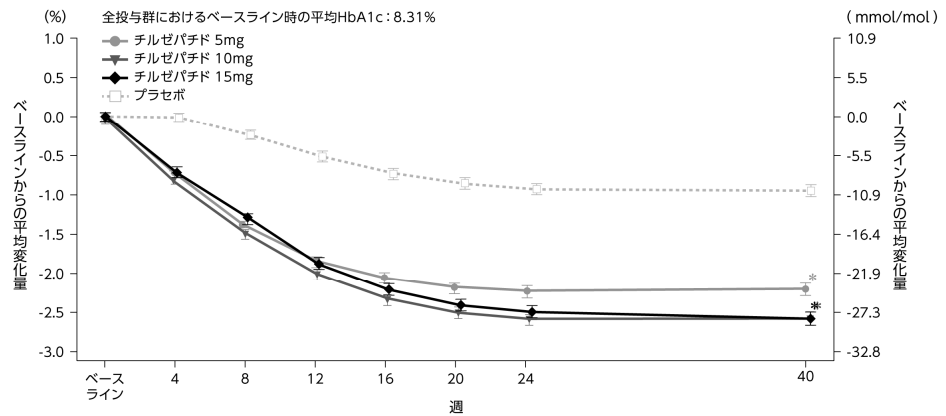
主要評価項目及び主な副次評価項目は、有効性Estimand*及び治療方針Estimand**に基づく解析を実施した。日本での承認申請では、有効性の主解析に有効性Estimand*を用いた。有効性Estimand*の解析対象であるEASは、mITT解析対象集団から血糖降下薬によるレスキュー治療開始後又は治験薬の最終投与後7日以降に投与中止したデータを除いた集団を用いた。また、選択除外基準に抵触しているにもかかわらず誤って登録された誤登録による治験薬の投与中止例もmITT解析対象集団から除いた。経時的な連続変数の解析では、missing at randomの仮定の下で、制限付き最尤法によるMMRMを用いた。

主要評価項目の欠測値は、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。主要評価項目及び副次評価項目のうち体重の平均変化量に対して、グラフィカル・アプローチを用いて多重性の調整を実施した。副次評価項目である投与40週時のHbA1cの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を用いた。

* 有効性Estimandは、重症持続性高血糖に対するレスキュー治療を受けずに治験薬の投与を完了できたときの有効性である。

**治療方針Estimandは、治験薬の投与遵守状況又は重症持続性高血糖に対するレスキュー治療の開始の有無にかかわらず有効性である。

	<p><安全性> 安全性評価は、治験薬の投与中止の有無又はレスキュー治療の開始の有無にかかわらず、得られたすべての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 23.1を用いて読み替えた。 低血糖データは新たに血糖降下薬の投与を開始した時点で打ち切りとした。新たに血糖降下薬の投与を開始する理由が、治験薬の投与継続の有無にかかわらず重症持続性高血糖からのレスキューであっても、治験薬の投与中止後の血糖コントロールの維持であっても打ち切りとした。1時間以内に連続して発現した低血糖はすべて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。</p>																				
結 果	<p><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475例(日本人82例)[チルゼパチド5 mg群:116例(19例)、チルゼパチド10 mg群:119例(21例)、チルゼパチド15 mg群:120例(20例)、プラセボ群:120例(22例)]が含まれた。mITT解析対象集団のうち4例(チルゼパチド10 mg群:1例、チルゼパチド15 mg群:2例、プラセボ群:1例)は、誤登録のため治験薬の投与を中止したため、471例がEASに含まれた。</p> <p><有効性> <u>主要評価項目</u> ・HbA1cのベースラインからの平均変化量(チルゼパチド10 mg群及び15 mg群) 投与40週時のHbA1cは、ベースラインからチルゼパチド10 mg群及び15 mg群でいずれも2.59%低下、プラセボ群で0.93%低下した。HbA1cのベースラインから投与40週時までの低下量は、チルゼパチド10 mg群及び15 mg群でプラセボ群に対する優越性が示された(多重性の調整あり、いずれも$p<0.001$、MMRM)。</p> <p><u>副次評価項目</u> ・HbA1cのベースラインからの平均変化量(チルゼパチド5 mg群) 投与40週時のHbA1cは、ベースラインからチルゼパチド5 mg群で2.23%低下し、プラセボ群で0.93%低下した。HbA1cのベースラインから投与40週時までの低下量は、チルゼパチド5 mg群でプラセボ群に対する優越性が示された(多重性の調整あり、$p<0.001$、MMRM)。</p> <p>表 HbA1cのベースラインから投与40週時までの変化量(mITT解析対象集団、EAS)(GPGI試験)</p> <table border="1" data-bbox="438 1220 1428 1534"> <thead> <tr> <th>HbA1c(%)</th> <th>チルゼパチド 5 mg (N=116)</th> <th>チルゼパチド 10 mg (N=118)</th> <th>チルゼパチド 15 mg (N=118)</th> <th>プラセボ (N=119)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン^{a)}</td> <td>8.29±0.88 (115)</td> <td>8.34±0.82 (113)</td> <td>8.22±0.85 (117)</td> <td>8.39±0.83 (118)</td> </tr> <tr> <td>投与40週時までの変化量^{b)}</td> <td>-2.23±0.08 (105)</td> <td>-2.59±0.08 (105)</td> <td>-2.59±0.08 (97)</td> <td>-0.93±0.08 (111)</td> </tr> <tr> <td>群間差(チルゼパチド-プラセボ)^{c)} [95%CI]</td> <td>-1.30 [-1.52, -1.07]</td> <td>-1.66 [-1.88, -1.43]</td> <td>-1.65 [-1.88, -1.43]</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 平均±標準偏差(EAS症例数) b) 最小二乗平均±標準誤差(EAS症例数)、MMRMによる推定値 c) 最小二乗平均、MMRMによる推定値</p>	HbA1c(%)	チルゼパチド 5 mg (N=116)	チルゼパチド 10 mg (N=118)	チルゼパチド 15 mg (N=118)	プラセボ (N=119)	ベースライン ^{a)}	8.29±0.88 (115)	8.34±0.82 (113)	8.22±0.85 (117)	8.39±0.83 (118)	投与40週時までの変化量 ^{b)}	-2.23±0.08 (105)	-2.59±0.08 (105)	-2.59±0.08 (97)	-0.93±0.08 (111)	群間差(チルゼパチド-プラセボ) ^{c)} [95%CI]	-1.30 [-1.52, -1.07]	-1.66 [-1.88, -1.43]	-1.65 [-1.88, -1.43]	-
HbA1c(%)	チルゼパチド 5 mg (N=116)	チルゼパチド 10 mg (N=118)	チルゼパチド 15 mg (N=118)	プラセボ (N=119)																	
ベースライン ^{a)}	8.29±0.88 (115)	8.34±0.82 (113)	8.22±0.85 (117)	8.39±0.83 (118)																	
投与40週時までの変化量 ^{b)}	-2.23±0.08 (105)	-2.59±0.08 (105)	-2.59±0.08 (97)	-0.93±0.08 (111)																	
群間差(チルゼパチド-プラセボ) ^{c)} [95%CI]	-1.30 [-1.52, -1.07]	-1.66 [-1.88, -1.43]	-1.65 [-1.88, -1.43]	-																	



データは、最小二乗平均±標準誤差を示す。

MMRMを用いて解析

* p<0.05 vsプラセボ群

図 HbA1cのベースラインから投与40週時までの変化量の経時推移 (mITT解析対象集団、EAS) (GPGI試験)

副次評価項目

・体重のベースラインからの平均変化量

投与40週時の体重は、3つのチルゼパチド群でベースラインから6.2~10.9 kg減少し、プラセボ群で1.7 kg増加した。体重のベースラインから投与40週時までの減少量は、チルゼパチド5 mg群、10 mg群及び15 mg群でプラセボ群に対する優越性が示された(多重性の調整あり、いずれもp<0.001、MMRM)。

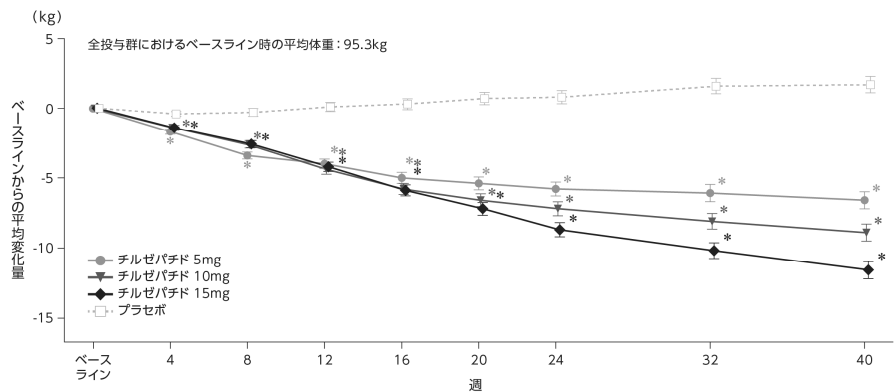
表 体重のベースラインから投与40週時までの変化量 (mITT解析対象集団、EAS) (GPGI試験)

体重(kg)	チルゼパチド 5 mg (N=116)	チルゼパチド 10 mg (N=118)	チルゼパチド 15 mg (N=118)	プラセボ (N=119)
ベースライン ^{a)}	95.5±19.6 (115)	95.4±22.1 (113)	96.2±22.7 (117)	94.1±21.9 (118)
投与40週時までの変化量 ^{b)}	-6.2±0.58 (105)	-8.2±0.58 (105)	-10.9±0.59 (97)	1.7±0.57 (110)
群間差(チルゼパチド-プラセボ) ^{c)} [95%CI]	-7.8 [-9.4, -6.3]	-9.9 [-11.5, -8.3]	-12.6 [-14.2, -11.0]	-

a) 平均±標準偏差 (EAS症例数)

b) 最小二乗平均±標準誤差 (EAS症例数)、MMRMによる推定値

c) 最小二乗平均、MMRMによる推定値



データは、最小二乗平均±標準誤差を示す。

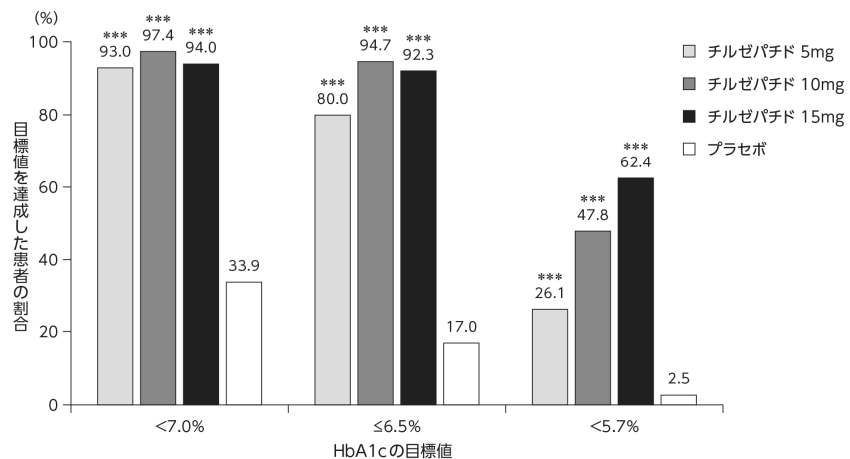
MMRMを用いて解析

* p<0.05 vsプラセボ群

図 体重のベースラインから投与40週時までの変化量の経時推移 (mITT解析対象集団、EAS) (GPGI試験)

・HbA1cが7.0%未満、6.5%以下又は5.7%未満になった患者の割合

投与40週時にHbA1cが7.0%未満、6.5%以下又は5.7%未満になった患者の割合は、チルゼパチド5 mg群、10 mg群及び15 mg群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった(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)。



データは%を示す。

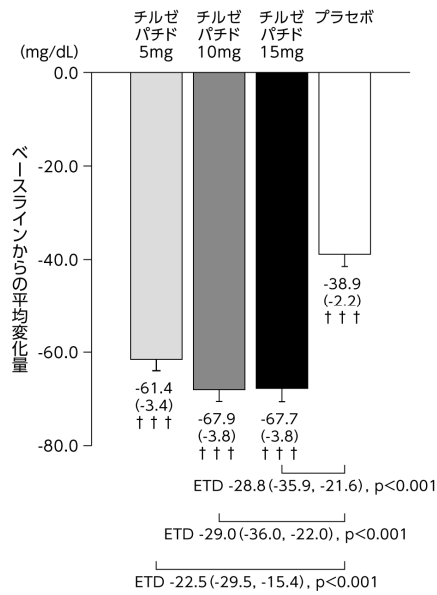
MMRMによる欠損値の代入を用いたロジスティック回帰分析を用いて解析

*** p<0.001 vsプラセボ群

図 投与40週時にHbA1cの目標値を達成した患者の割合 (mITT解析対象集団、EAS) (GPGI試験)

・空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量

投与40週時の空腹時血糖値は、3つのチルゼパチド群でベースラインから61.4~67.9 mg/dL低下した。また、空腹時血糖値のベースラインから投与40週時までの低下量は、チルゼパチド5 mg群、10 mg群及び15 mg群でプラセボ群(ベースラインから38.9 mg/dLの低下)と比較して統計学的に有意に大きかった(いずれもp<0.001、MMRM)。



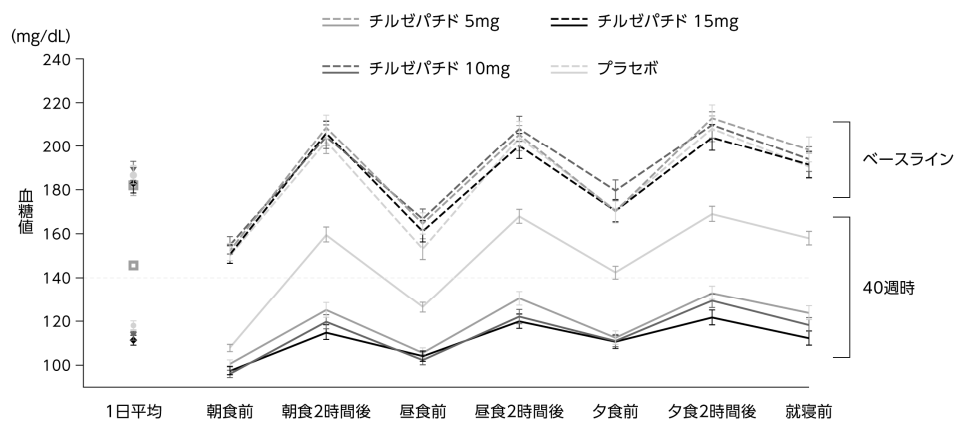
データは最小二乗平均±標準誤差、治療効果差 (ETD) は最小二乗平均 (95%CI) でmg/dL、mmol/Lは括弧内に示す。

MMRMを用いて解析

††† p<0.001 vsベースライン

図 空腹時血糖値のベースラインから投与40週時までの変化量 (miTT解析対象集団、EAS) (GPGI試験)

・7ポイント血糖自己測定値による血糖プロファイルのベースラインからの平均変化量
 7ポイント血糖自己測定値は、1日3回の食事の直前及び食後2時間、並びに就寝前の血糖値からなる。血糖自己測定値の7ポイントすべて、食前及び食後2時間の1日平均のベースラインから投与40週時までの低下量は、チルゼパチド5 mg群、10 mg群及び15 mg群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった(いずれもp<0.001、MMRM)。



データは、最小二乗平均±標準誤差を示す。

ANCOVAを用いて解析

点線で示している140 mg/dLは、75 g OGTT負荷後2時間血糖値で正常型と判定される上限。

図 ベースライン及び投与40週時の7ポイント血糖自己測定値 (miTT解析対象集団、EAS) (GPGI試験)

・インスリン グラルギンの1日平均使用量のベースラインからの変化量
 インスリン グラルギンの1日平均使用量のベースラインから投与40週時までの変化量は、3つのチルゼパチド群で-3.8 単位/日~4.4 単位/日であり、プラセボ群の25.1 単位/日と比較して統計学的に有意に低かった(いずれも $p < 0.001$ 、MMRM)。

表 インスリン グラルギンの1日平均使用量のベースラインから投与40週時までの変化量
 (mITT解析対象集団、EAS) (GPGI試験)

	チルゼパチド 5 mg (N=116)	チルゼパチド 10 mg (N=118)	チルゼパチド 15 mg (N=118)	プラセボ (N=119)
ベースライン→投与 40週時(単位/日) ^{a)}	34.3→37.6	32.0→35.7	35.0→29.4	32.9→58.8
投与40週時までの 変化量(単位/日) ^{b)}	4.4	2.7	-3.8	25.1
投与40週時までの 変化率(%) ^{b)}	13.0	8.1	-11.4	75.0
群間差(チルゼパチド -プラセボ)(%) ^{b)} [95%CI]	-35.4*** [-46.0, -22.8]	-38.2*** [-48.3, -26.1]	-49.3*** [-57.7, -39.4]	-

a) 幾何平均

b) 最小二乗平均、対数変換したデータでMMRMを用いて解析

*** $p < 0.001$ vs プラセボ群

<安全性>

・有害事象の発現割合

有害事象は341/475例(71.8%)に認められた。投与群にかかわらず、発現した有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。

表 有害事象の概要(安全性解析対象集団) (GPGI試験)

カテゴリー ^{a)}	チルゼパチド 5 mg (N=116)	チルゼパチド 10 mg (N=119)	チルゼパチド 15 mg (N=120)	プラセボ (N=120)
治療関連有害事象	85 (73.3)	81 (68.1)	94 (78.3)	81 (67.5)
副作用 ^{b)}	43 (37.1)	46 (38.7)	63 (52.5)	17 (14.2)
重篤な有害事象	9 (7.8)	13 (10.9)	9 (7.5)	10 (8.3)
死亡	0	0	0	0
試験中止に至った有害事象	3 (2.6)	0	2 (1.7)	0
治験薬投与中止に至った 有害事象	7 (6.0)	10 (8.4)	13 (10.8)	3 (2.5)

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

いずれかの投与群で発現割合が5%以上の有害事象のうち、チルゼパチド群で最も多く認められた事象は胃腸関連有害事象であった。3つのチルゼパチド群のいずれでも、最も多く認められた胃腸関連有害事象は下痢、悪心、嘔吐、消化不良及び便秘であった。

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15例(12.9%)及び下痢12例(10.3%)、チルゼパチド10 mg群では悪心21例(17.6%)及び食欲減退15例(12.6%)、チルゼパチド15 mg群では悪心21例(17.5%)、下痢20例(16.7%)、食欲減退17例(14.2%)及び嘔吐15例(12.5%)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、プラセボ群では下痢5例(4.2%)及び食欲減退2例(1.7%)であり、悪心及び嘔吐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)(GPGI試験)

	チルゼパチド 5 mg (N=116)	チルゼパチド 10 mg (N=119)	チルゼパチド 15 mg (N=120)	プラセボ (N=120)
下痢	14(12.1)	15(12.6)	25(20.8)	12(10.0)
上咽頭炎	18(15.5)	8(6.7)	15(12.5)	23(19.2)
悪心	15(12.9)	21(17.6)	22(18.3)	3(2.5)
食欲減退	8(6.9)	15(12.6)	17(14.2)	2(1.7)
嘔吐	8(6.9)	9(7.6)	15(12.5)	3(2.5)
消化不良	8(6.9)	10(8.4)	6(5.0)	2(1.7)
便秘	7(6.0)	8(6.7)	8(6.7)	2(1.7)
背部痛	6(5.2)	6(5.0)	4(3.3)	7(5.8)
高血糖	2(1.7)	0	1(0.8)	16(13.3)
おくび	6(5.2)	4(3.4)	7(5.8)	1(0.8)
リパーゼ増加	4(3.4)	2(1.7)	10(8.3)	2(1.7)
鼓腸	3(2.6)	6(5.0)	7(5.8)	0
関節痛	6(5.2)	4(3.4)	3(2.5)	2(1.7)
高血圧	3(2.6)	3(2.5)	1(0.8)	7(5.8)

MedDRA/J ver23.1

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41例(8.6%)(チルゼパチド群:31例、プラセボ群:10例)に56件報告された。最も多く重篤な有害事象が認められたSOCは「心臓障害」であり、チルゼパチド5 mg群で3例、10 mg群で2例及び15 mg群で3例、プラセボ群で2例に認められた。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、無力症1例(チルゼパチド5 mg群、発現時投与量5 mg、外国人、転帰:回復)、低血糖1例(チルゼパチド10 mg群、発現時投与量5 mg、外国人、転帰:回復)であった。本試験で死亡は認められなかった。

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)(GPGI試験)

	チルゼパチド 5 mg (N=116)	チルゼパチド 10 mg (N=119)	チルゼパチド 15 mg (N=120)	プラセボ (N=120)
心不全	3(2.6)	1(0.8)	0	0
冠動脈疾患	0	0	2(1.7)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	2(1.7)	0

MedDRA/J ver23.1

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は33例(6.9%)に認められた。

表 治験薬投与中止に至った有害事象(安全性解析対象集団)(GPGI試験)

	チルゼパチド 5 mg (N=116)	チルゼパチド 10 mg (N=119)	チルゼパチド 15 mg (N=120)	プラセボ (N=120)
治験薬投与中止に至った有害事象	7(6.0)	10(8.4)	13(10.8)	3(2.5)
胃腸障害	4(3.4)	7(5.9)	8(6.7)	0
悪心	1(0.9)	2(1.7)	4(3.3)	0
嘔吐	1(0.9)	2(1.7)	2(1.7)	0
下痢	1(0.9)	1(0.8)	1(0.8)	0
消化不良	1(0.9)	1(0.8)	0	0
上腹部痛	0	1(0.8)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1(0.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1(0.8)	1(0.8)	0
倦怠感	0	1(0.8)	1(0.8)	0
感染症および寄生虫症	0	0	2(1.7)	1(0.8)
消化管感染	0	0	2(1.7)	0
COVID-19肺炎	0	0	0	1(0.8)
臨床検査	1(0.9)	0	0	1(0.8)
血中ブドウ糖変動	0	0	0	1(0.8)
リパーゼ増加	1(0.9)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1(0.8)	2(1.7)	0
食欲減退	0	1(0.8)	2(1.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1(0.8)	0	0
サルコペニア	0	1(0.8)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	2(1.7)	0	0	1(0.8)
乳頭状腎細胞癌	1(0.9)	0	0	0
腎新生物	1(0.9)	0	0	0
移行上皮癌	0	0	0	1(0.8)

MedDRA/J ver23.1

発現例数(発現割合%)

・低血糖

重症低血糖は、チルゼパチド10 mg群で2例(1.7%)及び15 mg群で1例(0.8%)に報告された。血糖値54 mg/dL未満の低血糖は、チルゼパチド5 mg群で18例(15.5%)、10 mg群で23例(19.3%)及び15 mg群で17例(14.2%)、プラセボ群で15例(12.5%)に報告された。血糖値70 mg/dL以下の低血糖は、チルゼパチド5 mg群で70例(60.3%)、10 mg群で75例(63.0%)及び15 mg群で72例(60.0%)、プラセボ群で73例(60.8%)に報告された。

・胃腸関連有害事象

胃腸関連有害事象は168例(35.4%)に認められ、最も多く認められた胃腸関連有害事象は下痢、悪心、嘔吐、消化不良、便秘、おくび及び鼓腸であった。これらの有害事象の大部分はチルゼパチドの用量漸増期間中に発現し、各チルゼパチド群がそれぞれの維持用量に到達した後は、これらの有害事象の発現割合は一定であった。

・膵外分泌

チルゼパチド10 mg群の1例が血清p-アミラーゼ値及び血清リパーゼ値の上昇のため急性膵炎と報告されたが、臨床事象判定委員会(CEC)により急性膵炎と判定された事象は認められなかった。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増加した。安全性の後観察期間の血清p-アミラーゼ値及び血清リパーゼ値の平均値は低くなったが、ベースラインに近づく傾向は認められなかった。

・心血管系

不整脈又は心伝導障害の有害事象はチルゼパチド群で計26例(5.5%) [チルゼパチド5 mg群:8例(6.9%)、チルゼパチド10 mg群:3例(2.5%)、チルゼパチド15 mg群:9例(7.5%)]及びプラセボ群で6例(5.0%)に1件以上発現した。このうち3例に発現した4件の事象が高度又は重篤と判断され、その内訳はチルゼパチド5 mg群の1例(重篤な心房細動)及びプラセボ群の2例(重篤な失神及び高度の徐脈1例2件、重篤な頻脈1例)であった。不整脈又は心伝導障害に関連する有害事象は、いずれも投与群間で類似していた。

・バイタルサイン及び心電図

投与40週時の収縮期血圧、拡張期血圧、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 収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数のベースラインから投与40週時までの変化量
(安全性解析対象集団)(GPGI試験)

	チルゼパチド 5 mg (N=116)	チルゼパチド 10 mg (N=119)	チルゼパチド 15 mg (N=120)	プラセボ (N=120)
収縮期血圧				
ベースライン(mmHg)	136.9±1.46	138.2±1.44	136.8±1.43	139.8±1.43
投与40週時までの変化量 (mmHg)	-6.1±1.24	-8.3±1.21	-12.6±1.23	-1.7±1.21
拡張期血圧				
ベースライン(mmHg)	79.2±1.00	80.8±0.99	80.1±0.98	82.6±0.98
投与40週時までの変化量 (mmHg)	-2.0±0.73	-3.3±0.72	-4.5±0.73	-2.1±0.71
脈拍数				
ベースライン(bpm)	75.3±1.04	74.5±1.03	75.6±1.02	75.3±1.02
投与40週時までの変化量 (bpm)	1.3±0.83	3.5±0.81	5.6±0.82	-0.8±0.81

データは、最小二乗平均±標準誤差を示す。

・過敏症反応

即時型の過敏症反応の可能性のある有害事象(治験薬の投与後24時間以内に発現)を発現した患者は、チルゼパチド5 mg群で2例(1.7%)及び15 mg群で1例(0.8%)、プラセボ群で1例(0.8%)であった。非即時型の過敏症反応の可能性のある事象(治験薬の投与24時間後以降に発現)を発現した患者は、チルゼパチド5 mg群で6例(5.2%)、10 mg群で3例(2.5%)及び15 mg群で5例(4.2%)、プラセボ群で2例(1.7%)であった。いずれの過敏症反応も重篤又は高度ではなく、治験薬の投与中止にも至らなかった。

・抗チルゼパチド抗体

ベースライン時に評価可能例459例のうち36例(7.8%)が抗薬物抗体陽性であった。ベースラインの抗体価の範囲は1:10~1:160であった(中央値は1:20)。また、チルゼパチド群において、治験薬の投与期間中の抗チルゼパチド抗体評価可能例344例のうち178例(51.7%)が抗チルゼパチド抗体陽性であった。チルゼパチドを投与され、抗チルゼパチド抗体陽性であった患者の投与開始後の抗体価の最大値の範囲は、1:20~1:10240(中央値は1:320)であった。

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相非盲検長期(52週間)安全性試験:併用療法(GPGP試験)(日本人データ)^{17, 18)}

目的:2型糖尿病患者を対象に、SU薬、ビッグアナイド薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、グリニド薬又はSGLT2阻害薬の併用下で、テルゼパチドを週1回、52週間投与したときの安全性、忍容性及び有効性を評価する。

試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、非盲検、長期投与、併用療法試験
対象	経口血糖降下薬の単独療法で血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者 443例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・20歳以上の、男性又は女性 ・WHOの分類に基づく2型糖尿病患者 ・スクリーニング来院の3か月以上前からSU薬(グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド)、ビッグアナイド薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、グリニド薬又はSGLT2阻害薬の単独療法を受けており、スクリーニング来院の8週以上前から規定された用量を投与されている患者 ・スクリーニングのHbA1cが7.0%以上11.0%未満の患者 ・BMIが23 kg/m²以上の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・1型糖尿病患者 ・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、他の肝疾患、ULNの3倍を超えるALT値を有する(NAFLD患者はALT値がULNの3倍以下の場合、参加可能) ・eGFR<30 mL/min/1.73 m²(ビッグアナイド薬及びSGLT2阻害薬を服用している患者はeGFR<45 mL/min/1.73 m²) ・スクリーニング来院の3か月以内に注射による2型糖尿病の治療歴あり
試験方法	<p>試験は、4週間のスクリーニング及び導入期間、52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、併用する経口血糖降下薬の種類ごとにテルゼパチド5 mg群、10 mg群又は15 mg群のいずれかに1:1:1の比で無作為に割り付けた。</p> <p>スクリーニング及び導入期間: 経口血糖降下薬 (SU薬、ビッグアナイド薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、グリニド薬又はSGLT2阻害薬) を2週間(1/2週間)スクリーニングし、2週間(1/2週間)導入期間を経て、0週から52週までの投与期間に入る。52週間投与期間終了後、4週間の安全性の後観察期間に入る。</p> <p>投与期間: 52週間。5mg群: 2.5mgから5mgへ増量。10mg群: 2.5mgから7.5mgへ増量。15mg群: 2.5mgから12.5mgへ増量。各群とも4週間で目標用量に達する。</p> <p>安全性の後観察期間: 4週間。52週間投与期間終了後、4週間フォローアップ。</p>
評価項目	<p><安全性></p> <p>主要評価項目: 有害事象</p> <p>副次評価項目: 試験薬投与中止に至った有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、低血糖 等</p>

	<p><有効性> 副次評価項目: ・HbA1cのベースラインからの平均変化量 ・体重のベースラインからの平均変化量 ・HbA1cが7.0%未満、6.5%以下又は5.7%未満になった患者の割合 ・空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量 ・7ポイント血糖自己測定値による血糖プロファイルのベースラインからの平均変化量 等</p>																												
解析計画	<p><安全性> 安全性評価は、治験薬の投与中止の有無又はレスキュー治療の開始の有無にかかわらず、得られたすべての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。また、併用した血糖降下薬の種類別の有害事象発現割合及び低血糖発現割合は事前に規定したサブグループで解析を実施した。有害事象はMedDRA version 23.1を用いて読み替えた。低血糖データは新たに血糖降下薬の投与を開始した時点で打ち切りとした。新たに血糖降下薬の投与を開始する理由が、治験薬の投与継続の有無にかかわらず重症持続性高血糖からのレスキューであっても、治験薬の投与中止後の血糖コントロールの維持であっても打ち切りとした。1時間以内に連続して発現した低血糖はすべて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。</p> <p><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)を用いた。主な副次評価項目は、有効性Estimand*に基づく解析を実施した。EASは、mITT解析対象集団から血糖降下薬によるレスキュー治療開始後又は治験薬の最終投与後7日以降に投与中止したデータを除いた集団を用いた。本試験ではmITT解析対象集団全例がEASであった。経時的な連続変数の解析では、missing at randomの仮定の下で、制限付き最尤法によるMMRMを用いた。副次評価項目である投与52週時のHbA1cの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。チルゼパチド用量別の解析にMMRM、共分散分析(ANCOVA)又は負の二項回帰モデルを用いた場合、共変量として経口血糖降下薬の種類を含めた。経口血糖降下薬の種類別の解析にMMRM、ANCOVA又は負の二項回帰モデルを用いた場合、共変量として経口血糖降下薬の種類を含めなかった。 * 有効性Estimandは、重症持続性高血糖に対するレスキュー治療を受けずに治験薬の投与を完了できたときの有効性である。</p>																												
結果	<p><解析対象> 安全性の評価は安全性解析対象集団、有効性の評価はmITT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443例(チルゼパチド5 mg群:148例、チルゼパチド10 mg群:147例、チルゼパチド15 mg群:148例)が含まれた。mITT解析対象集団の443例全例がEASに含まれた。</p> <p><安全性> <u>主要評価項目</u> ・有害事象の発現割合 有害事象は343/443例(77.4%)に認められた。有害事象の大部分は重症度が軽度(67.7%)又は中等度(7.2%)であった。</p> <p style="text-align: center;">表 有害事象の概要(安全性解析対象集団)(GPGP試験)</p> <table border="1" data-bbox="435 1653 1433 1937"> <thead> <tr> <th>カテゴリー^{a)}</th> <th>チルゼパチド5 mg (N=148)</th> <th>チルゼパチド10 mg (N=147)</th> <th>チルゼパチド15 mg (N=148)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>治療関連有害事象</td> <td>109 (73.6)</td> <td>109 (74.1)</td> <td>125 (84.5)</td> </tr> <tr> <td>副作用^{b)}</td> <td>64 (43.2)</td> <td>77 (52.4)</td> <td>94 (63.5)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>2 (1.4)</td> <td>11 (7.5)</td> <td>11 (7.4)</td> </tr> <tr> <td>死亡</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>試験中止に至った有害事象</td> <td>2 (1.4)</td> <td>5 (3.4)</td> <td>11 (7.4)</td> </tr> <tr> <td>治験薬投与中止に至った有害事象</td> <td>8 (5.4)</td> <td>8 (5.4)</td> <td>17 (11.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 複数のカテゴリーに数えられる場合あり b) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象</p> <p style="text-align: right;">発現例数(発現割合)</p>	カテゴリー ^{a)}	チルゼパチド5 mg (N=148)	チルゼパチド10 mg (N=147)	チルゼパチド15 mg (N=148)	治療関連有害事象	109 (73.6)	109 (74.1)	125 (84.5)	副作用 ^{b)}	64 (43.2)	77 (52.4)	94 (63.5)	重篤な有害事象	2 (1.4)	11 (7.5)	11 (7.4)	死亡	0	0	0	試験中止に至った有害事象	2 (1.4)	5 (3.4)	11 (7.4)	治験薬投与中止に至った有害事象	8 (5.4)	8 (5.4)	17 (11.5)
カテゴリー ^{a)}	チルゼパチド5 mg (N=148)	チルゼパチド10 mg (N=147)	チルゼパチド15 mg (N=148)																										
治療関連有害事象	109 (73.6)	109 (74.1)	125 (84.5)																										
副作用 ^{b)}	64 (43.2)	77 (52.4)	94 (63.5)																										
重篤な有害事象	2 (1.4)	11 (7.5)	11 (7.4)																										
死亡	0	0	0																										
試験中止に至った有害事象	2 (1.4)	5 (3.4)	11 (7.4)																										
治験薬投与中止に至った有害事象	8 (5.4)	8 (5.4)	17 (11.5)																										

表 経口血糖降下薬の種類別の有害事象の概要(安全性解析対象集団)(GPGP試験)

カテゴリー ^{a)}	SU薬 (N=129)	ビグアナ イド薬 (N=62)	a-GI (N=64)	チアゾリ ジン薬 (N=63)	グリニド薬 (N=62)	SGLT2 阻害薬 (N=63)
治療関連有害事象	102(79.1)	49(79.0)	51(79.7)	37(58.7)	53(85.5)	51(81.0)
副作用 ^{b)}	73(56.6)	34(54.8)	35(54.7)	24(38.1)	33(53.2)	36(57.1)
重篤な有害事象	5(3.9)	3(4.8)	8(12.5)	1(1.6)	5(8.1)	2(3.2)
死亡	0	0	0	0	0	0
試験中止に至った 有害事象	4(3.1)	5(8.1)	6(9.4)	0	2(3.2)	1(1.6)
治験薬投与中止に 至った有害事象	6(4.7)	7(11.3)	12(18.8)	3(4.8)	3(4.8)	2(3.2)

a-GI: α -グルコシダーゼ阻害薬

発現例数(発現割合%)

a) 複数のカテゴリーに数えられる場合あり

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

全体で発現割合が5%以上の有害事象は以下のとおりであり、ほとんどがSOC「胃腸障害」に含まれた。

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7%以上)は、チルゼパチド5 mg群では悪心13例(8.8%)、便秘11例(7.4%)及び食欲減退11例(7.4%)、チルゼパチド10 mg群では悪心19例(12.9%)、便秘18例(12.2%)、下痢16例(10.9%)及び食欲減退15例(10.2%)、チルゼパチド15 mg群では悪心38例(25.7%)、便秘21例(14.2%)、食欲減退18例(12.2%)、嘔吐14例(9.5%)及び下痢12例(8.1%)であった。

表 全体で発現割合が5%以上の有害事象(安全性解析対象集団)(GPGP試験)

カテゴリー ^{a)}	チルゼパチド 5 mg (N=148)	チルゼパチド 10 mg (N=147)	チルゼパチド 15 mg (N=148)	合計 (N=443)
上咽頭炎	28(18.9)	20(13.6)	27(18.2)	75(16.9)
悪心	14(9.5)	20(13.6)	40(27.0)	74(16.7)
便秘	12(8.1)	20(13.6)	22(14.9)	54(12.2)
下痢	11(7.4)	20(13.6)	20(13.5)	51(11.5)
食欲減退	11(7.4)	15(10.2)	18(12.2)	44(9.9)
嘔吐	4(2.7)	11(7.5)	15(10.1)	30(6.8)
腹部不快感	9(6.1)	7(4.8)	8(5.4)	24(5.4)

MedDRA/J ver23.1

発現例数(発現割合%)

a) 複数のカテゴリーに数えられる場合あり

表 経口血糖降下薬の種類別の全体で発現割合が5%以上の有害事象
(安全性解析対象集団)(GPGP試験)

カテゴリー ^{a)}	SU薬 (N=129)	ビグアナ イド薬 (N=62)	a-GI (N=64)	チアゾリ ジン薬 (N=63)	グリニド薬 (N=62)	SGLT2 阻害薬 (N=63)	合計 (N=443)
上咽頭炎	23(17.8)	8(12.9)	11(17.2)	9(14.3)	11(17.7)	13(20.6)	75(16.9)
悪心	18(14.0)	9(14.5)	15(23.4)	7(11.1)	14(22.6)	11(17.5)	74(16.7)
便秘	17(13.2)	4(6.5)	9(14.1)	5(7.9)	7(11.3)	12(19.0)	54(12.2)
下痢	16(12.4)	8(12.9)	5(7.8)	5(7.9)	9(14.5)	8(12.7)	51(11.5)
食欲減退	9(7.0)	9(14.5)	7(10.9)	5(7.9)	7(11.3)	7(11.1)	44(9.9)
嘔吐	9(7.0)	6(9.7)	4(6.3)	3(4.8)	4(6.5)	4(6.3)	30(6.8)
腹部不快感	12(9.3)	3(4.8)	3(4.7)	2(3.2)	3(4.8)	1(1.6)	24(5.4)

a-GI: α -グルコシダーゼ阻害薬

発現例数(発現割合%)

a) 複数のカテゴリーに数えられる場合あり

・死亡及び重篤な有害事象

重篤な有害事象は24例(5.4%)に28件報告された。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は白内障3例(チルゼパチド10 mg群2例、チルゼパチド15 mg群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、膀胱癌1例(チルゼパチド15 mg群、発現時投与量5 mg、併用薬:SU薬、転帰:回復)、胆石症1例(チルゼパチド10 mg群、発現時投与量10 mg、併用薬: α -グルコシダーゼ阻害薬、転帰:回復)であった。本試験で死亡は認められなかった。

副次評価項目

・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は33例(7.4%)に認められた。

表 治験薬投与中止に至った有害事象(安全性解析対象集団)(GPGP試験)

	チルゼパチド5 mg (N=148)	チルゼパチド10 mg (N=147)	チルゼパチド15 mg (N=148)
治験薬投与中止に至った有害事象	8(5.4)	8(5.4)	17(11.5)
胃腸障害	2(1.4)	4(2.7)	4(2.7)
悪心	1(0.7)	3(2.0)	3(2.0)
腹部膨満	1(0.7)	1(0.7)	0
潰瘍性大腸炎	0	0	1(0.7)
代謝および栄養障害	3(2.0)	2(1.4)	2(1.4)
食欲減退	3(2.0)	2(1.4)	2(1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(0.7)	0	4(2.7)
倦怠感	0	0	3(2.0)
疲労	1(0.7)	0	1(0.7)
臨床検査	0	1(0.7)	2(1.4)
体重減少	0	1(0.7)	1(0.7)
肝酵素上昇	0	0	1(0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	0	1(0.7)	2(1.4)
膀胱乳頭腫	0	1(0.7)	0
結腸癌	0	0	1(0.7)
腎新生物	0	0	1(0.7)
皮膚および皮下組織障害	1(0.7)	0	1(0.7)
湿疹	0	0	1(0.7)
発疹	1(0.7)	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	1(0.7)
糖尿病性壊疽	0	0	1(0.7)
神経系障害	0	0	1(0.7)
顔面麻痺	0	0	1(0.7)
腎および尿路障害	1(0.7)	0	0
腎機能障害	1(0.7)	0	0

MedDRA/J ver23.1

発現例数(発現割合%)

・低血糖

本試験中に重症低血糖は認められなかった。血糖値54 mg/dL未満の低血糖は、新たに血糖降下薬の投与を開始した後に発現した低血糖を除くと、ベースラインから安全性の後観察期間までの間に5例(1.1%)に5件認められた。血糖値70 mg/dL以下の低血糖は、ベースラインから安全性の後観察期間までの間に42例(9.5%)に認められた。

表 チルゼパチド群別の低血糖(安全性解析対象集団)(GPGP試験)

	チルゼパチド5 mg (N=148)	チルゼパチド10 mg (N=147)	チルゼパチド15 mg (N=148)
低血糖			
血糖値≤70 mg/dL	15(10.1)	10(6.8)	17(11.5)
血糖値<54 mg/dL	1(0.7)	1(0.7)	3(2.0)
重症低血糖	0	0	0

MedDRA/J ver23.1

発現例数(発現割合%)

表 経口血糖降下薬の種類別の低血糖(安全性解析対象集団)(GPGP試験)

	SU薬 (N=129)	ビグアナ イド薬 (N=62)	a-GI (N=64)	チアゾリ ジン薬 (N=63)	グリニド薬 (N=62)	SGLT2 阻害薬 (N=63)
低血糖						
血糖値<70 mg/dL	27(20.9)	2(3.2)	0	1(1.6)	11(17.7)	1(1.6)
血糖値<54 mg/dL	4(3.0)	0	0	0	1(1.6)	0
重症低血糖	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J ver23.1

発現例数(発現割合%)

a-GI: α-グルコシダーゼ阻害薬

・胃腸関連有害事象

胃腸関連有害事象は210例(47.4%)に認められ、最も多く認められた胃腸関連有害事象は悪心、便秘、下痢、嘔吐及び腹部不快感であった。胃腸関連有害事象の大部分は軽度であり、主に用量漸増期間中に発現した。(「Ⅷ. 8. (2) その他の副作用」の項参照)

表 試験期間全体での悪心、嘔吐、下痢及び便秘の最悪重症度別の発現割合(安全性解析対象集団)(GPGP試験)

	チルゼパチド5 mg (N=148)	チルゼパチド10 mg (N=147)	チルゼパチド15 mg (N=148)
悪心	14(9.5)	20(13.6)	40(27.0)
軽度	13(8.8)	17(11.6)	38(25.7)
中等度	1(0.7)	3(2.0)	2(1.4)
高度	0	0	0
嘔吐	4(2.7)	11(7.5)	15(10.1)
軽度	4(2.7)	10(6.8)	15(10.1)
中等度	0	1(0.7)	0
高度	0	0	0
下痢	11(7.4)	20(13.6)	20(13.5)
軽度	11(7.4)	20(13.6)	18(12.2)
中等度	0	0	2(1.4)
高度	0	0	0
便秘	12(8.1)	20(13.6)	22(14.9)
軽度	12(8.1)	19(12.9)	22(14.9)
中等度	0	1(0.7)	0
高度	0	0	0

MedDRA/J ver23.1

発現例数(発現割合%)

・膵外分泌

膵関連有害事象は7件報告され、すべてが無症候性で、臨床事象判定委員会(CEC)により急性膵炎と確定された事象はなかった。これら7件のうち2件はチルゼパチド15 mg群(SU薬群:1件、ビグアナイド薬群:1件)、5件はチルゼパチド10 mg群(SU薬群:3件、ビグアナイド薬群:1件、チアゾリジン薬群:1件)で報告された。

血清p-アミラーゼ値は投与12週時まで上昇した後、投与52週時まで一定となった。安全性の後観察期間の来院では低下したものの、ベースライン時のレベルには戻らなかった。血清リパーゼ値のベースラインから安全性の後観察期間の来院時までの平均変化量は、投与52週時までと比較して小さかった。

・心血管系

不整脈又は心伝導障害の有害事象は10例に12件発現した。重症度は大部分が軽度(12件中10件)で、中等度が1例、高度が1例であった。チルゼパチド10 mg群に割り付けられ、ビグアナイド薬を併用した1例に重症度が高度で、重篤な完全房室ブロックが認められた。本事象は治験薬との因果関係が否定された。

・バイタルサイン及び心電図

投与52週時の収縮期血圧、拡張期血圧、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 収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数のベースラインから投与52週時までの変化量
(安全性解析対象集団)(GPGP試験)

	チルゼパチド5 mg (N=148)	チルゼパチド10 mg (N=147)	チルゼパチド15 mg (N=148)
収縮期血圧			
ベースライン(mmHg)	130.5±1.14	130.3±1.14	128.9±1.14
投与52週時までの変化量 (mmHg)	-5.1±0.93	-10.2±0.95	-8.7±0.96
拡張期血圧			
ベースライン(mmHg)	80.0±0.84	80.1±0.84	79.4±0.84
投与52週時までの変化量 (mmHg)	-2.7±0.65	-3.6±0.66	-3.4±0.67
脈拍数			
ベースライン(bpm)	73.4±0.87	73.3±0.88	73.2±0.87
投与52週時までの変化量 (bpm)	4.0±0.71	6.3±0.73	8.3±0.74

データは、最小二乗平均±標準誤差を示す。

・過敏症反応

即時型の過敏症反応(治験薬の投与後24時間以内に発現)は6例(1.4%)に認められた。その内訳は、チルゼパチド5 mg群に3例、10 mg群に2例及び15 mg群に1例であった。経口血糖降下薬の種類別では、SGLT2阻害薬に3例、α-グルコシダーゼ阻害薬、グリニド薬及びSU薬に各1例であった。いずれの即時型の過敏症反応も重篤な有害事象ではなかった。

非即時型の過敏症反応の可能性のある事象(治験薬の投与24時間以降に発現)は16例(3.6%)に認められた。その内訳は、チルゼパチド5 mg群に5例、10 mg群に3例及び15 mg群に8例であった。重症度が高度の非即時型の過敏症反応は、湿疹がチルゼパチド15 mg群(SU薬を併用)の1例に認められた。

・抗チルゼパチド抗体

ベースライン時に評価可能例443例のうち30例(6.8%)が抗薬物抗体陽性であった。ベースラインの抗体価の範囲は1:10~1:1280であった(中央値は1:40)。また、治験薬の投与期間中の抗チルゼパチド抗体評価可能例443例のうち257例(58.0%)が抗チルゼパチド抗体陽性であった。チルゼパチドを投与され、抗チルゼパチド抗体陽性であった患者の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1:160)であった。

<有効性>

副次評価項目

・HbA1cのベースラインからの平均変化量

HbA1cは、チルゼパチドの用量が高いほどベースラインから大きく低下した。

表 HbA1cのベースラインから投与52週時までのチルゼパチド用量別の変化量
(mITT解析対象集団、EAS)(GPGP試験)

HbA1c(%)	チルゼパチド5 mg (N=148)	チルゼパチド10 mg (N=147)	チルゼパチド15 mg (N=148)
ベースライン ^{a)}	8.53±1.15 (148)	8.58±1.05 (146)	8.56±1.08 (145)
投与52週時までの 変化量 ^{b)}	-2.57±0.08 (137)	-2.98±0.08 (134)	-3.02±0.08 (125)

a) 平均±標準偏差(EAS症例数)

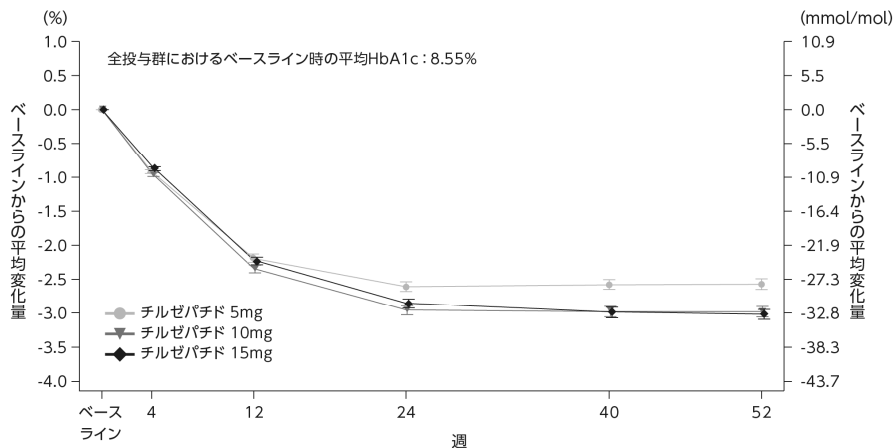
b) 最小二乗平均±標準誤差(EAS症例数)、MMRMIによる推定値

表 HbA1cのベースラインから投与52週時までの併用した経口血糖降下薬別の変化量
(mITT解析対象集団、EAS) (GPGP試験)

HbA1c(%)	ベースライン ^{a)} (N=443)	投与52週時までの変化量 ^{b)}		
		チルゼパチド 5 mg (N=148)	チルゼパチド 10 mg (N=147)	チルゼパチド 15 mg (N=148)
SU薬	8.69±1.05 (127)	-2.74±0.13 (42)	-2.95±0.13 (41)	-3.29±0.14 (38)
ビグアナイド薬	8.44±0.96 (62)	-2.59±0.20 (19)	-3.02±0.19 (19)	-3.03±0.22 (16)
α-グルコシダーゼ阻害薬	8.55±1.31 (64)	-2.31±0.22 (18)	-2.94±0.22 (16)	-3.00±0.23 (14)
チアゾリジン薬	8.37±1.08 (61)	-2.53±0.14 (19)	-2.93±0.14 (18)	-2.76±0.14 (20)
グリニド薬	8.83±1.23 (62)	-2.66±0.24 (18)	-3.32±0.24 (20)	-3.23±0.24 (18)
SGLT2阻害薬	8.30±0.82 (63)	-2.31±0.19 (21)	-2.76±0.19 (20)	-2.66±0.19 (19)

a) 全投与群の平均±標準偏差 (EAS症例数)

b) 最小二乗平均±標準誤差 (EAS症例数)、MMRMによる推定値



データは、最小二乗平均±標準誤差を示す。

MMRMを用いて解析

図 HbA1cのベースラインから投与52週時までの変化量の経時推移
(mITT解析対象集団、EAS) (GPGP試験)

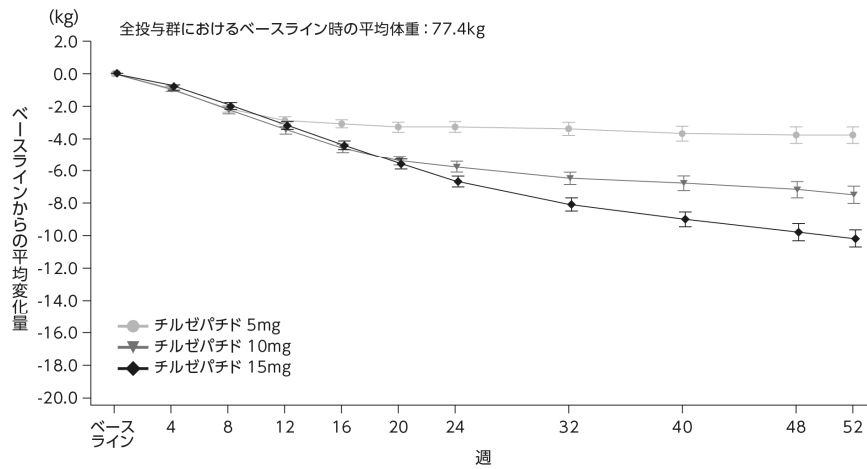
・体重のベースラインからの平均変化量
 ベースラインの体重は、チルゼパチド群間及び経口血糖降下薬の種類間で類似していた。体重のベースラインから投与52週時までの変化量は以下のとおりであった。

表 体重のベースラインから投与52週時までの変化量(mITT解析対象集団、EAS) (GPGP試験)

体重 (kg)	ベースライン ^{a)} (N=443)	投与52週時までの変化量 ^{b)}		
		チルゼパチド 5 mg (N=148)	チルゼパチド 10 mg (N=147)	チルゼパチド 15 mg (N=148)
SU薬	78.1±16.4 (127)	-3.8±0.9 (42)	-6.5±0.9 (41)	-8.5±1.0 (38)
ビグアナイド薬	77.0±14.1 (62)	-4.4±1.3 (19)	-11.2±1.3 (19)	-13.6±1.4 (16)
α-グルコシダーゼ 阻害薬	73.6±11.8 (64)	-3.7±1.2 (18)	-8.9±1.2 (16)	-8.0±1.3 (14)
チアゾリジン薬	79.9±17.9 (61)	-2.1±1.5 (19)	-6.4±1.5 (19)	-11.2±1.5 (20)
グリニド薬	75.7±13.8 (62)	-4.2±1.3 (18)	-6.5±1.3 (20)	-9.7±1.3 (18)
SGLT2阻害薬	79.8±20.5 (63)	-4.3±1.3 (21)	-6.4±1.3 (20)	-11.6±1.3 (19)

a) 全投与群の平均±標準偏差 (EAS症例数)

b) 最小二乗平均±標準誤差 (EAS症例数)、MMRMによる推定値



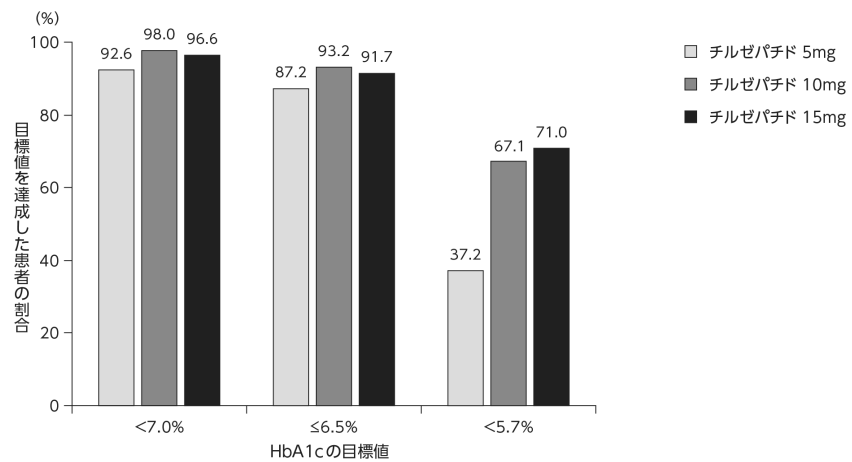
データは、最小二乗平均±標準誤差を示す。

MMRMを用いて解析

図 体重のベースラインから投与52週時までの変化量の経時推移
 (mITT解析対象集団、EAS) (GPGP試験)

・HbA1cが7.0%未満、6.5%以下又は5.7%未満になった患者の割合

投与52週時にHbA1cが7.0%未満、6.5%以下又は5.7%未満になった患者の割合は、以下のとおりであった。



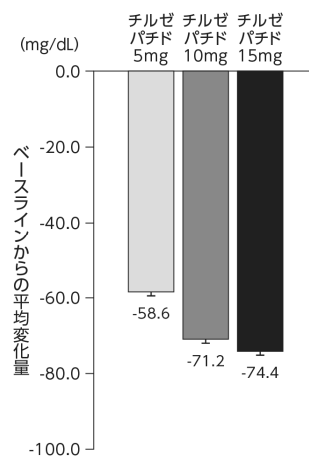
データは%を示す。

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を用いて解析

図 投与52週時にHbA1cの目標値を達成した患者の割合 (mITT解析対象集団、EAS) (GPGP試験)

・空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量

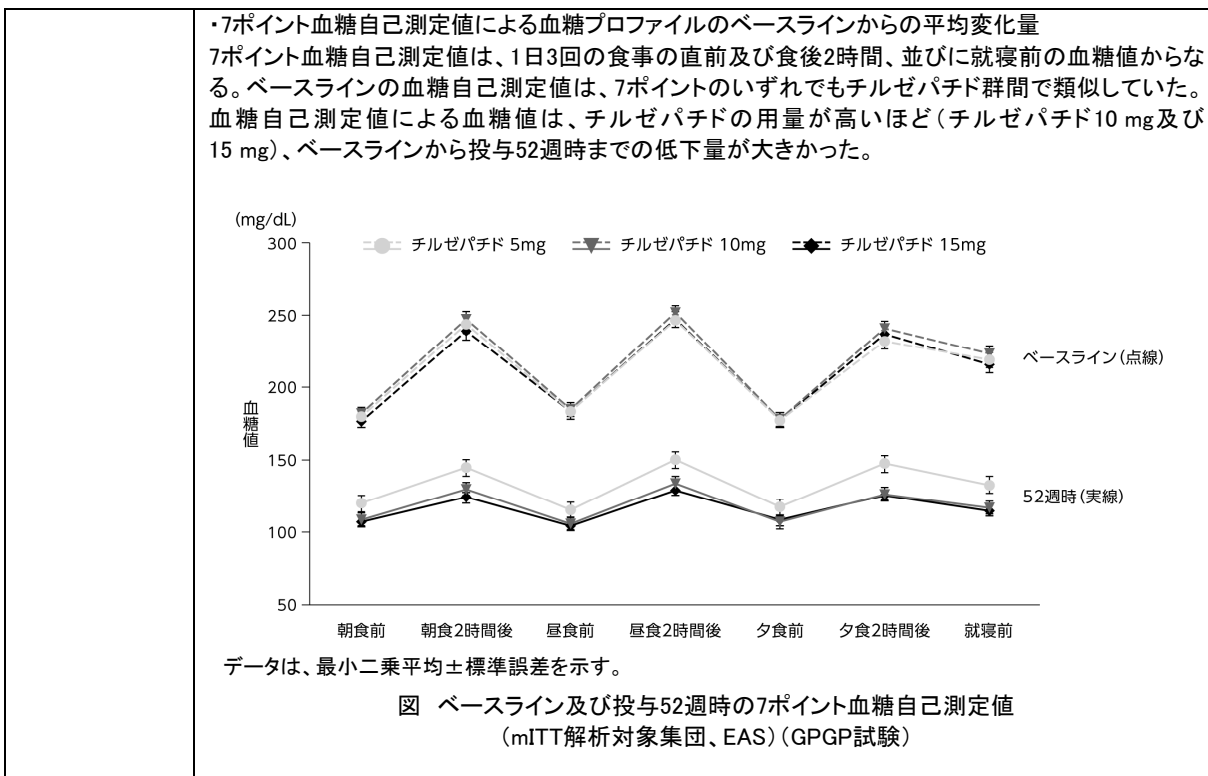
投与52週時の空腹時血糖値は、チルゼパチドの用量が高いほどベースラインから大きく低下した (-74.4~-58.6 mg/dL)。



データは最小二乗平均±標準誤差を示す。

MMRMを用いて解析

図 空腹時血糖値のベースラインから投与52週時までの変化量 (mITT解析対象集団、EAS) (GPGP試験)



グリニド薬:速効型インスリン分泌促進薬

(5) 患者・病態別試験

1) 腎機能障害がチルゼパチドの薬物動態に及ぼす影響を評価する試験[海外第 I 相試験(GPGG 試験)] (外国人データ)^{19, 20)}

目的:軽度、中等度又は重度の腎機能障害もしくは末期腎疾患の被験者に、チルゼパチド 5 mg 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を、腎機能が正常な被験者と比較する。

試験デザイン	第 I 相、多施設共同、非盲検、並行群間、単回投与試験
対象	年齢40～84歳の45例(男性30例、女性15例) そのうち、Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) のeGFRによる重症度に基づき分類された被験者は以下のとおりである。 ・腎機能正常被験者(90 mL/min/1.73 m ² 以上): 14例(2型糖尿病患者を含まない) ・軽度腎機能障害患者(60～89 mL/min/1.73 m ²): 8例(2型糖尿病患者2例含む) ・中等度腎機能障害患者(30～59 mL/min/1.73 m ²): 8例(2型糖尿病患者1例含む) ・重度腎機能障害患者(30 mL/min/1.73 m ² 未満、ただし透析を受けていない): 7例(2型糖尿病患者2例含む) ・末期腎疾患患者(透析を必要とする): 8例(2型糖尿病患者1例含む)
試験方法	被験者は、投与前日のeGFRに基づく腎機能障害の重症度に従って、5つのグループ(軽度、中等度又は重度の腎機能障害患者、末期腎疾患患者、腎機能正常被験者)のいずれかに割り付けられ、すべての被験者にチルゼパチド5 mgを単回皮下投与した。 末期腎疾患患者では、チルゼパチド投与後の最初の透析は、チルゼパチド投与から少なくとも24時間後に開始した。
結果	<解析対象> 試験に参加した45例全例が治験薬の投与を受けた。腎機能正常被験者の1例が、治験担当医師の判断で中止となった。中止した被験者のデータは、安全性解析対象集団には含めたが、薬物動態解析対象集団からは除外した。 <薬物動態> 「VII. 10. (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)」の項参照

	<p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象は14/45例(31.1%)に18件発現し、そのうち因果関係が否定できない有害事象が10例(軽度腎機能障害患者群3例、中等度腎機能障害患者群3例、重度腎機能障害患者群0例、末期腎疾患患者群3例、腎機能正常被験者群1例)認められた。 ・因果関係が否定できない有害事象の重症度は、末期腎疾患患者群で報告された中等度の悪心1件以外は軽度であった。 ・因果関係が否定できない有害事象のうち、発現割合の高かった事象は胃腸関連有害事象であった。 ・腎機能障害患者群間で、チルゼパチドの有害事象プロファイルに大きな違いは認められなかった。 ・腎機能障害患者群の非2型糖尿病患者と2型糖尿病患者間で、発現した有害事象に大きな違いは認められなかった。 ・死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。
--	---

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) 肝機能障害がチルゼパチドの薬物動態に及ぼす影響を評価する試験[海外第 I 相試験(GPGQ 試験)] (外国人データ)^{21, 22)}

目的:軽度、中等度又は重度の肝機能障害被験者に、チルゼパチド 5 mg を単回皮下投与したときのチルゼパチドの薬物動態を、肝機能が正常な被験者と比較する。

試験デザイン	第 I 相、多施設共同、非盲検、1期、並行群間、単回投与試験
対象	<p>年齢27～72歳の32例(男性24例、女性8例)</p> <p>そのうち、肝機能障害の重症度に基づき分類された被験者は以下のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肝機能正常被験者:13例(2型糖尿病患者を含まない) ・軽度肝機能障害患者(Child-Pugh分類A):6例(2型糖尿病患者3例含む) ・中等度肝機能障害患者(Child-Pugh分類B):6例(2型糖尿病患者を含まない) ・重度肝機能障害患者(Child-Pugh分類C):7例(2型糖尿病患者を含まない)
試験方法	被験者は、肝機能障害の重症度に従って、4つのグループ(軽度、中等度又は重度の肝機能障害患者、肝機能正常被験者)のいずれかに割り付けられ、8時間以上にわたって一晩絶食した後、1日目の朝、すべての被験者にチルゼパチド5 mgを単回皮下投与した。
結果	<p><解析対象></p> <p>薬物動態の解析は、項目によって本試験に参加した32例全例又は中止1例(重度肝機能障害患者1例)を除く31例のデータを用いた。安全性の解析は、32例全例を含めた。</p> <p><薬物動態></p> <p>「VII. 10. (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)」の項参照</p> <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象は10/32例(31.3%)に25件発現し、そのうち因果関係が否定できない有害事象が8例(軽度肝機能障害患者群2例、中等度肝機能障害患者群1例、重度肝機能障害患者群2例、肝機能正常被験者群3例)に19件認められた。 ・大部分(25件のうち17件)の有害事象は軽度であった。25件のうち7件の有害事象は中等度であり、そのうち5件(悪心2件、嘔吐、消化不良及び腹部膨満各1件)はチルゼパチドとの因果関係が否定できない有害事象であった。 ・大部分の有害事象は、悪心及び嘔吐を含むSOCが「胃腸障害」の有害事象であった。2型糖尿病患者3例のうち、軽度肝機能障害患者群の1例は5件の有害事象(悪心、嘔吐、消化不良、インフルエンザ様疾患、低ナトリウム血症)を発現した。 ・軽度(2型糖尿病患者を含む)、中等度及び重度肝機能障害患者群、並びに肝機能正常被験者群で、チルゼパチドの有害事象プロファイルに大きな違いは認められなかった。 ・重篤な有害事象(肝性脳症)が重度肝機能障害患者群で1例1件発現した。治験担当医師は、肝性脳症(肝性脳症の悪化)は高度であり、チルゼパチドとの因果関係は否定できないが、因果関係があるとしても間接的であると判断した。 ・死亡、試験中止に至った有害事象は認められなかった。

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。

(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

策定中

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

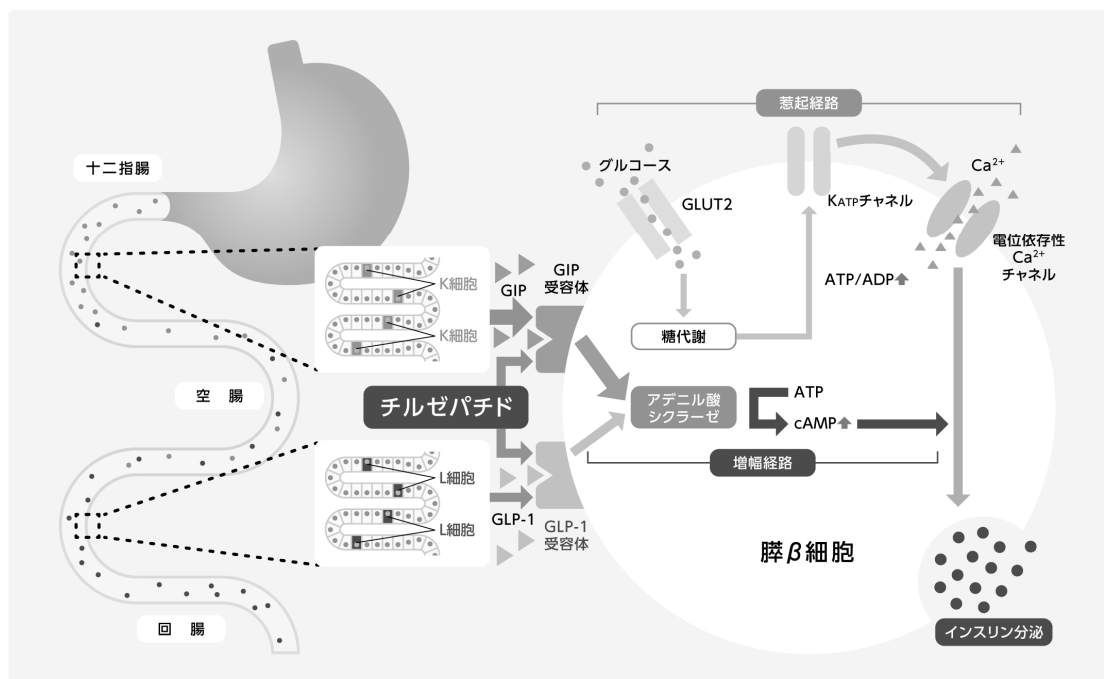
一般名: デュラグルチド(遺伝子組換え)、セマグルチド(遺伝子組換え)、エキセナチド、
リラグルチド(遺伝子組換え)、リキシセナチド

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

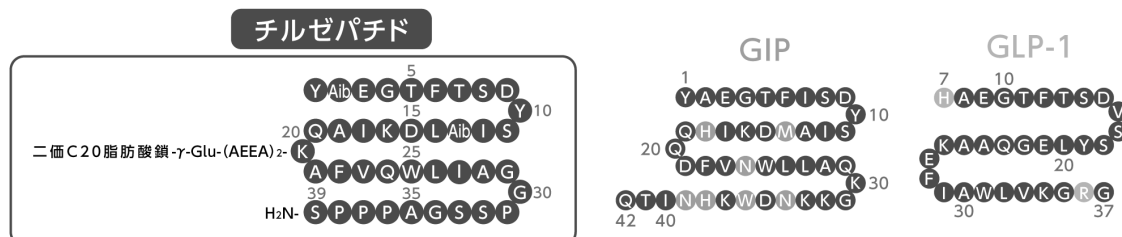
(1) 作用部位・作用機序

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り、両受容体に結合して活性化することで、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進させる^{1, 2, 23)}。



Nauck MA, et al. Diabetes. 2019; 68(5): 897-900 より改変

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, 24)}。



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*)²⁵⁾

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、^[125I]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*)²⁶⁾

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*)²⁷⁾

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($[^{35}S]$ GTP γ S 結合アッセイ*) (*in vitro*)^{28, 29)}

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、 $[^{35}S]$ GTP γ 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 $[^{35}S]$ GTP γ 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。

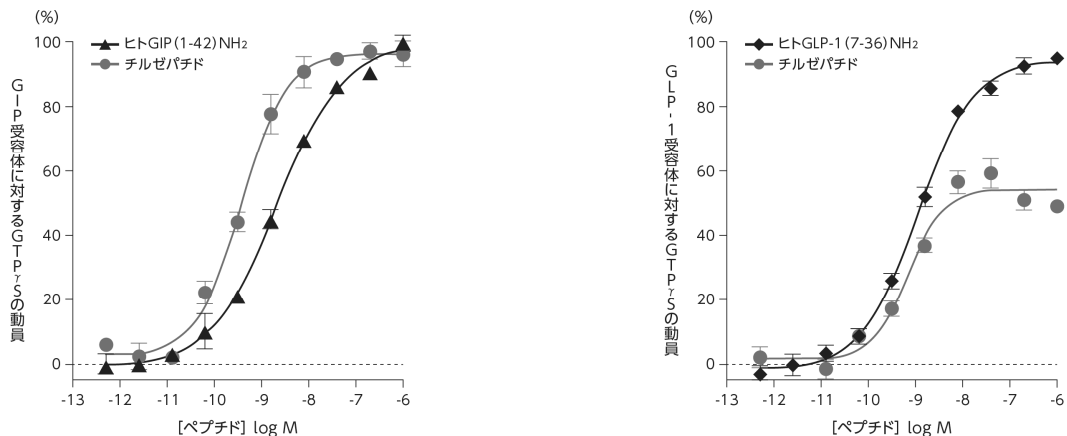
* [35 S]標識グアノシン 5'-(γ -チオ)三リン酸結合アッセイ

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*)^{29,30)}

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 -

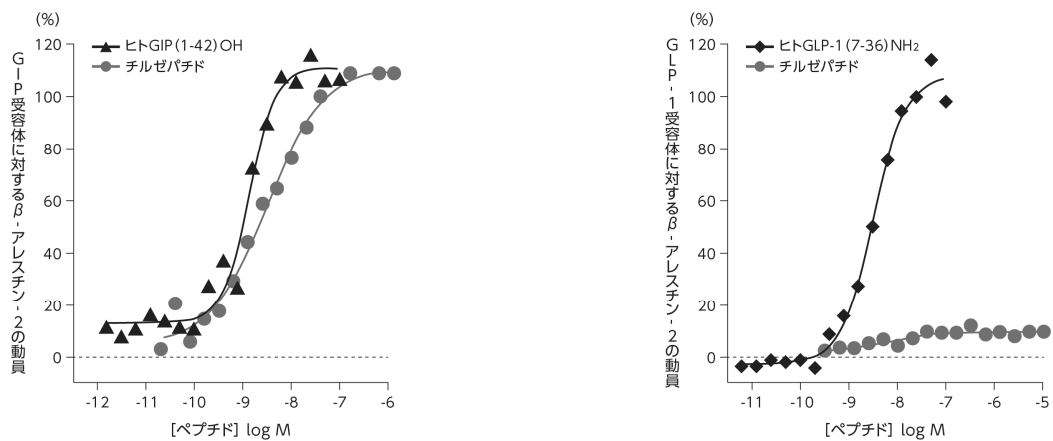
アレスチン-2 の動員を誘発しなかった。

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 (EC_{50} 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

EC_{50} 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*)^{29, 31)}

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 (EC_{50} 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。

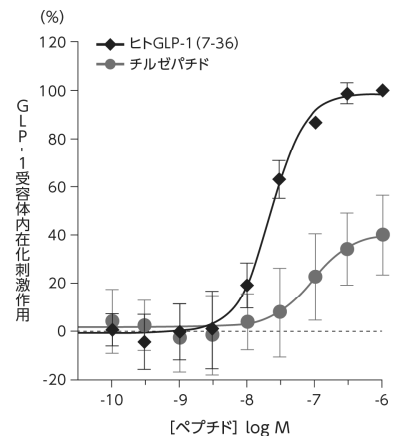
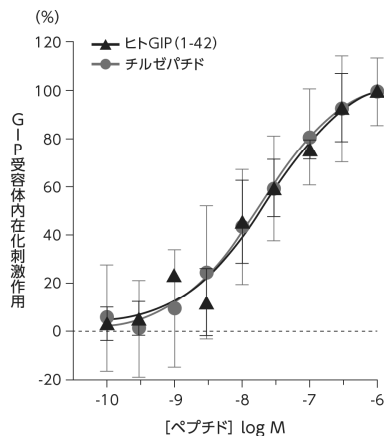
表 ヒトGIP 受容体及びGLP-1 受容体に対するチルゼパチドの受容体内在化刺激作用

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*)³²⁾

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。

2) 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, 33)}

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=7~8/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、ジペプチジルペプチダーゼ 4(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

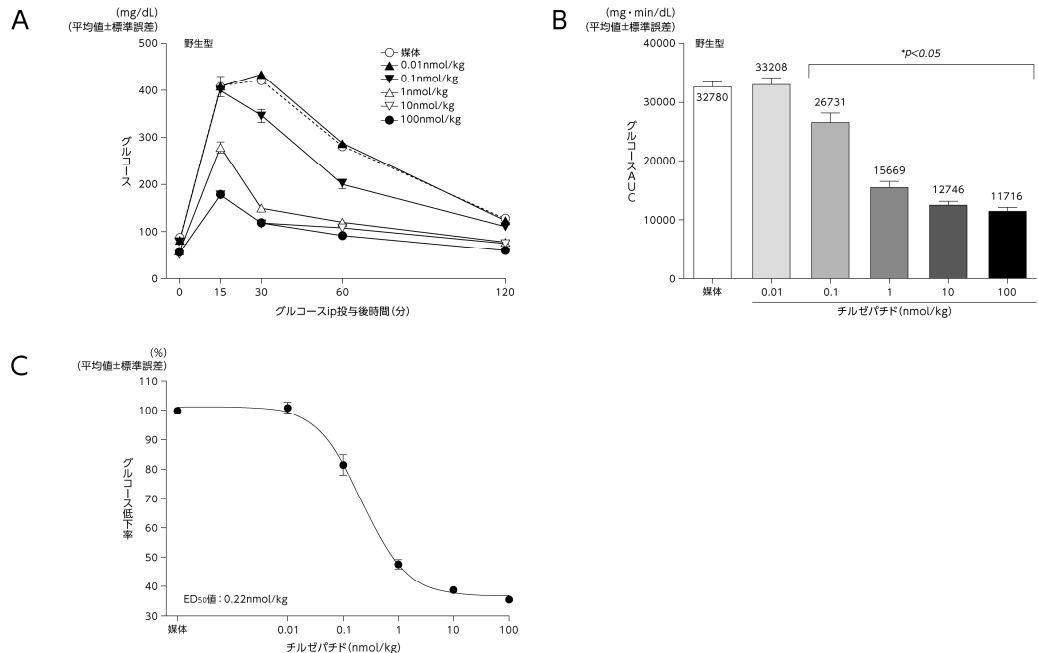
野生型 C57BL/6 系マウス(n=6/群)に、チルゼパチド(グルコース負荷の 17~18 時間前に 30 nmol/kg の用量で皮下投与)又はセマグルチド(グルコース負荷の 17~18 時間前に 30 nmol/kg の用量で皮下投与)を単独又は GLP-1 受容体アンタゴニストである Jant-4(グルコース負荷の 1 時間前に 1000 nmol/kg の用量で腹腔内投与)との併用で皮下投与した。

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-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、一元配置分散分析[ANOVA]及びDunnettの事後検定)、ED₅₀値は0.22 nmol/kgであった。



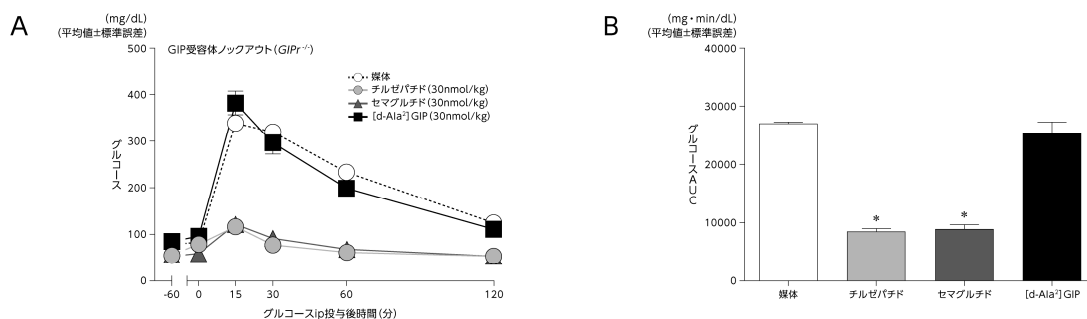
グルコース負荷後0~120分の血糖値を測定し(A)、グルコースAUCの解析を行った(B)。媒体投与群のグルコースAUCに対する比率(%)から用量反応曲線を作成し、ED₅₀を算出した(C)。データは1群7~8例の平均値±標準誤差で示す。

* 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

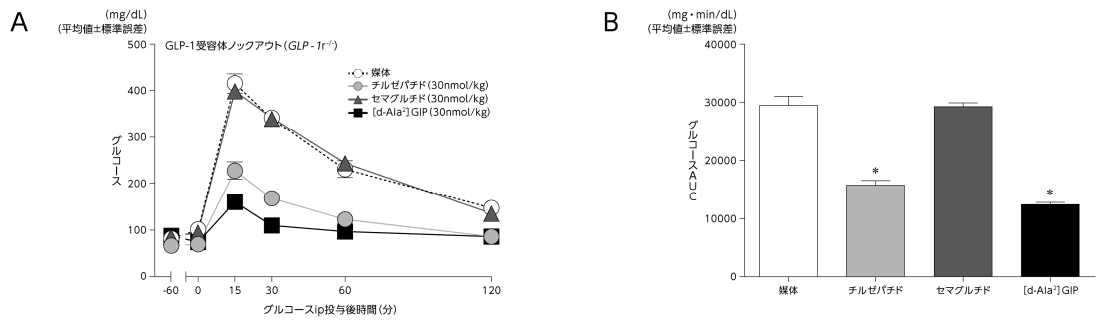
GIP 受容体 KO (*GIPr*^{-/-}) マウスを用いた ipGTT において、チルゼパチドは単独投与により血糖コントロールを改善した。30 nmol/kg の用量で皮下投与したときの作用はセマグルチドと同程度であり、媒体群と比較して統計学的有意なグルコース AUC の低下がみられた(p<0.05、一元配置 ANOVA 及び Dunnett の事後検定)。*[d-Ala²]*GIP を GIP 受容体 KO (*GIPr*^{-/-}) マウスに 30 nmol/kg の用量で投与したとき血糖コントロールの改善は認められなかった。



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 GIP 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 ($GLP-1r^{-/-}$) 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 ($GLP-1r^{-/-}$) 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。

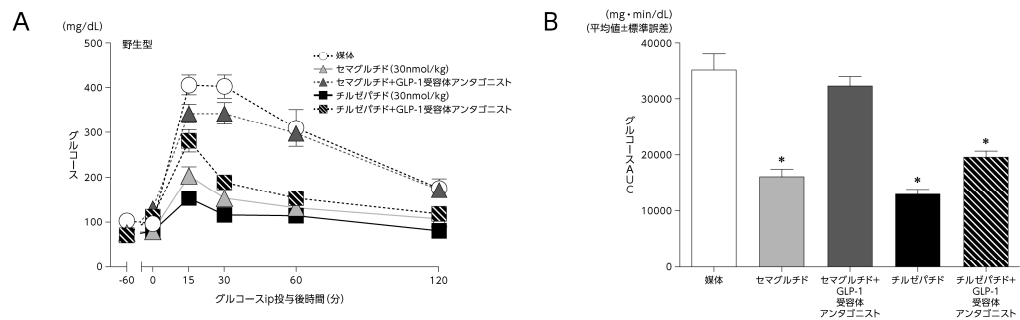


グルコース負荷後0~120分の血糖値を測定し(A)、グルコースAUCの解析を行った(B)。データは1群5例の平均値±標準誤差で示す。* $p < 0.05$ (一元配置ANOVA及びDunnettの事後検定による媒体群との比較)。

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 I 相試験 (GPGT 試験)] (外国人データ)^{3, 34)}

外国人 2 型糖尿病患者 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)}。

その結果、空腹時血糖値及び食後血糖値の総 $AUC_{0-240min}$ 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 $AUC_{0-240min}$ 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 $AUC_{0-240min}$ を約 34% 減少させた。

注)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。

3) 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*)³⁵⁾

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。

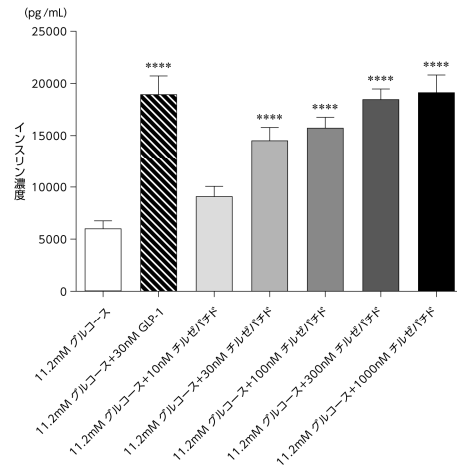
方法

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

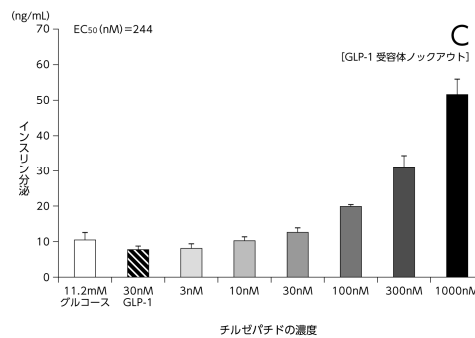
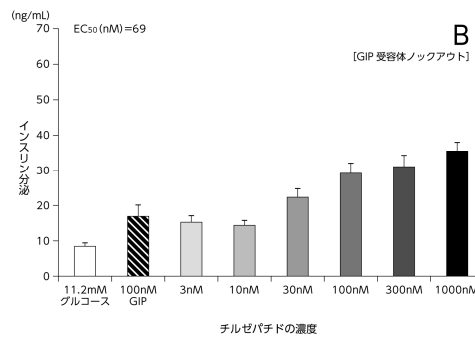
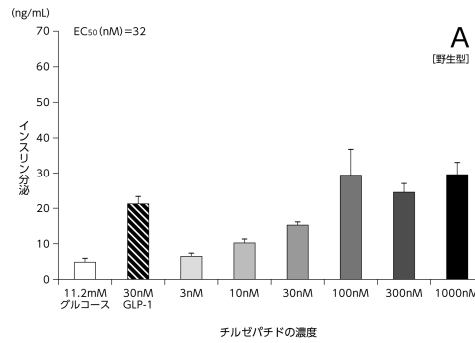
チルゼパチドは野生型ラット膵島からのインスリン分泌を促進し、その EC_{50} 値は 15.5 ± 7.0 nM(平均値 ± 標準誤差、 $n=3$)であった。野生型、GIP 受容体 KO 又は GLP-1 受容体 KO マウスから抽出した初代培養膵島を 11.2 mM グルコース及び種々の濃度のチルゼパチドで処理したとき、チルゼパチドはインスリン分泌を濃度依存的に促進し、 EC_{50} 値はそれぞれ 32、69 及び 244 nM であった。

以上より、チルゼパチドはげっ歯類の抽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±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6well/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*)³⁶⁾

目的

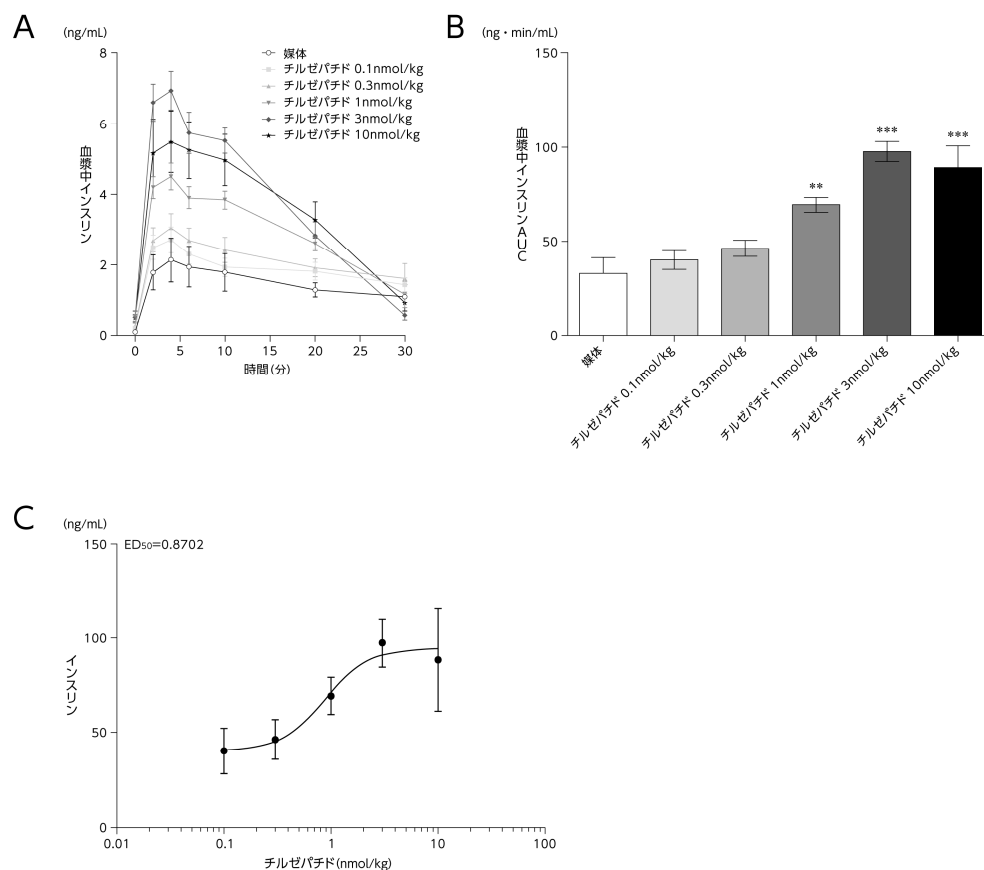
ラットを用いたivGTTで、チルゼパチドを単回皮下投与したときのインスリン分泌促進作用を評価する。

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±5.4 ng・min/mL)、媒体群(32.7±8.5 ng・min/mL)と比較して 198±17%増加した。血漿中インスリン AUC 増加の ED₅₀ 値は 0.87 nmol/kg であった。

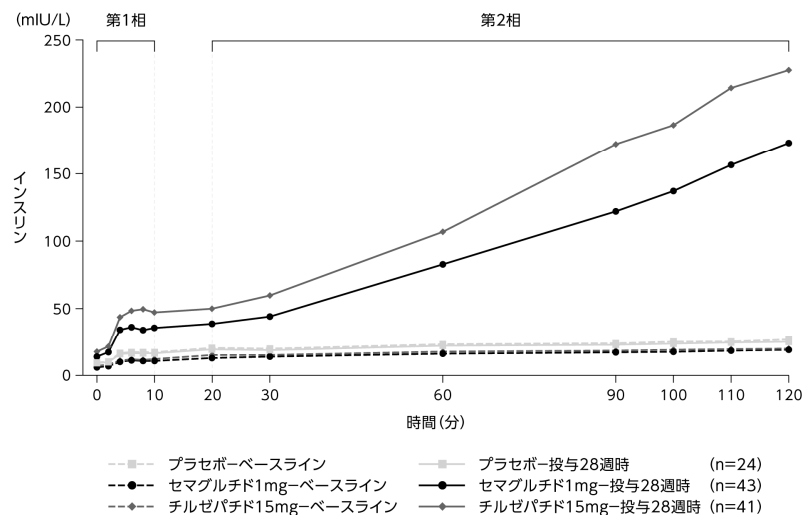
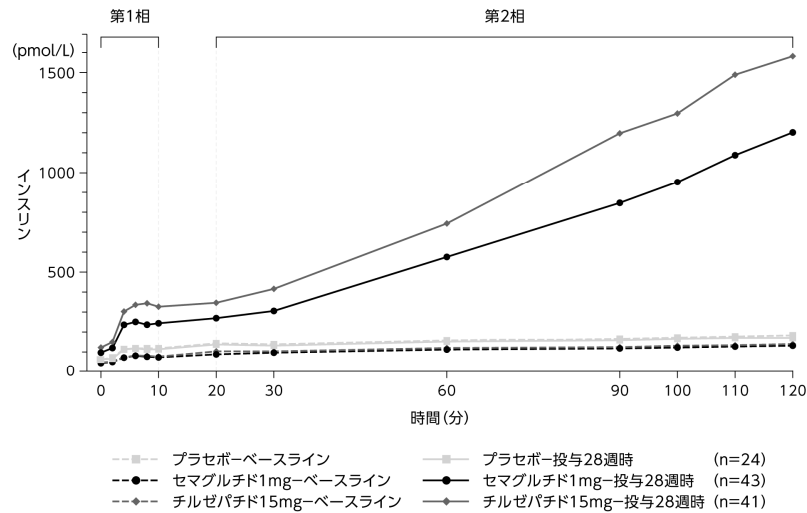


グルコース負荷後0~30分の血漿中インスリン濃度を測定し(A)、血漿中インスリンAUCの解析を行った(B)。用量反応曲線を作成し、ED₅₀を算出した(C)。データは1群5例の平均値±標準誤差を示す。** p<0.01、*** p<0.001(一元配置ANOVA及びDunnett検定による媒体群との比較)。

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 I 相試験(GPGT 試験)](外国人データ)^{3, 34)}

外国人 2 型糖尿病患者 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、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)}。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) 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。

4) 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)^{3, 34)}

外国人2型糖尿病患者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)}。

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 $AUC_{0-240min}$) 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 $AUC_{0-240min}$) 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 $AUC_{0-240min}$) を約 29% 減少させた。

注) 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。

5) 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*)³⁷⁾

目的

食餌誘発性肥満 (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

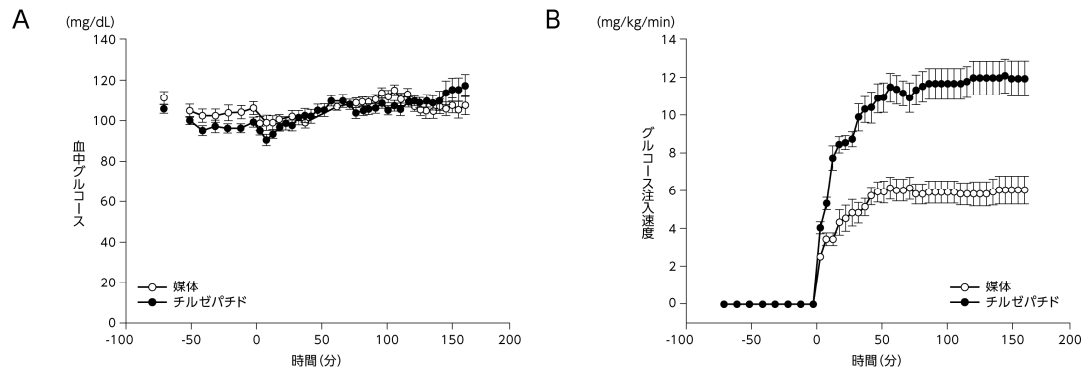
Long Evans 系 DIO ラット ($n = 10$ /群) に、チルゼパチド (10 nmol/kg) を 1 日 1 回 14 日間反復皮下投与後、高インスリン正常血糖クランプ試験を実施した。動物は投与 13 日目から一晩絶食させた。正常血糖クランプ継続下で、血中グルコース濃度が定常状態にある条件下での組織へのグルコース取込み量を測定するため、クランプ試験 (2 時間) 終了時に、2-[1- ^{14}C]-デオキシグルコースを動脈内ボラス投与し、経時的に血液を採取して血液中の ^{14}C の消失速度を測定した。クランプ終了後に動物を屠殺して組織 (ヒラメ筋、足底筋、精巣上体脂肪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

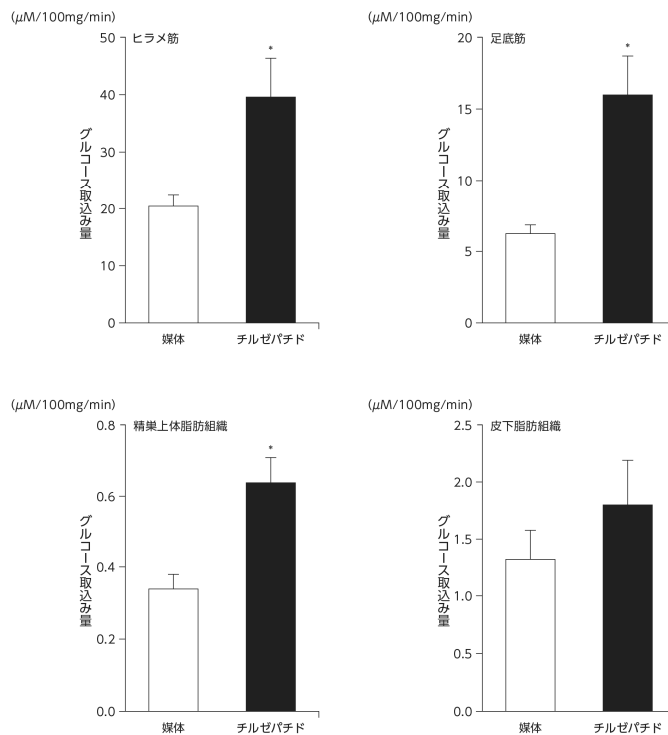
が認められた。

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*)³⁷⁾

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=14~15/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*)³⁷⁾

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, 38)}

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。

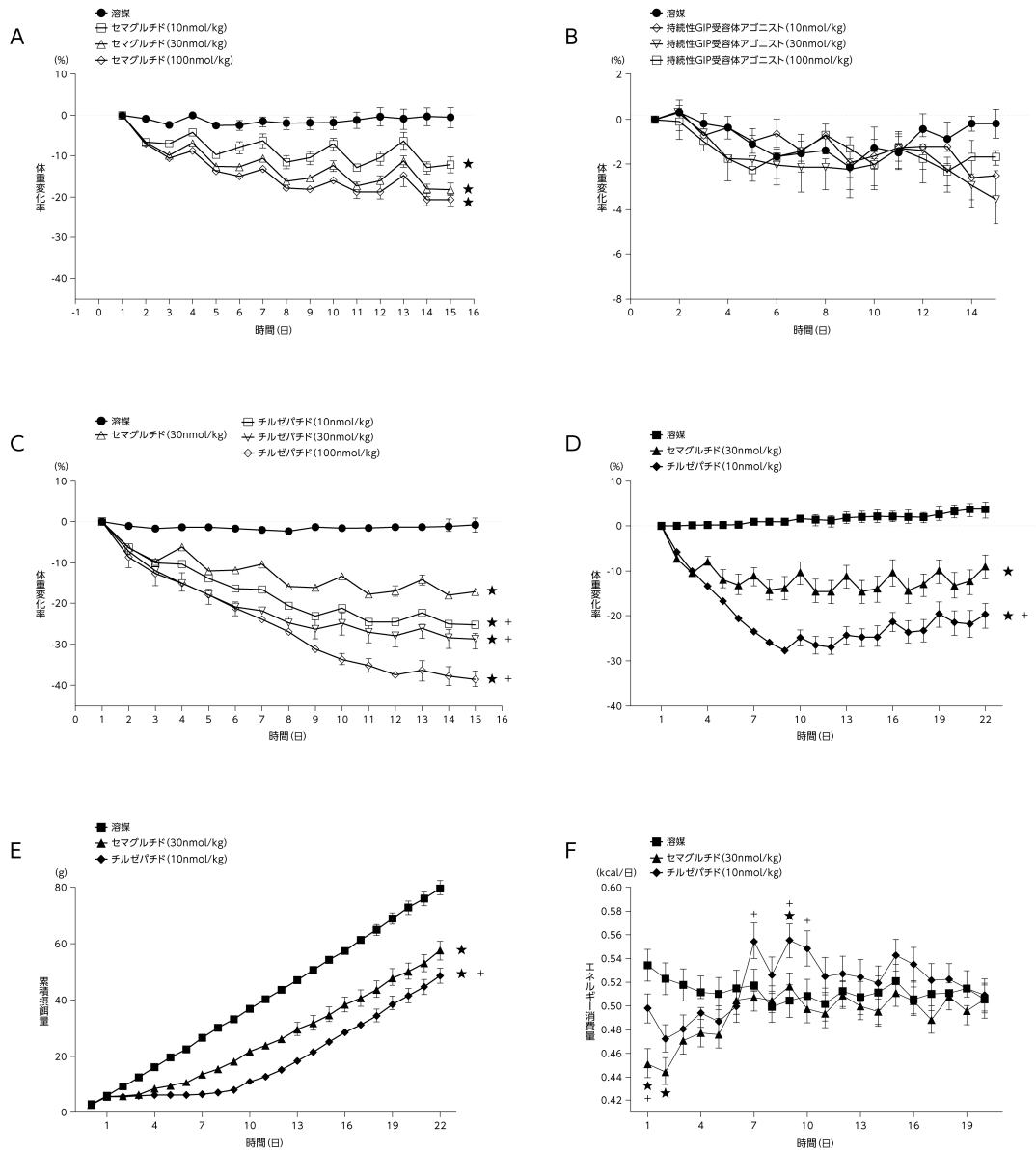
結果

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 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45g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)又はテルゼパチド(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: テルゼパチド(◆)又はセマグルチド(▲)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1相試験(GPGT 試験)](外国人データ)^{3, 34)}

外国人 2 型糖尿病患者 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)}。

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)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) 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*)^{5, 39)}

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=4~5/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

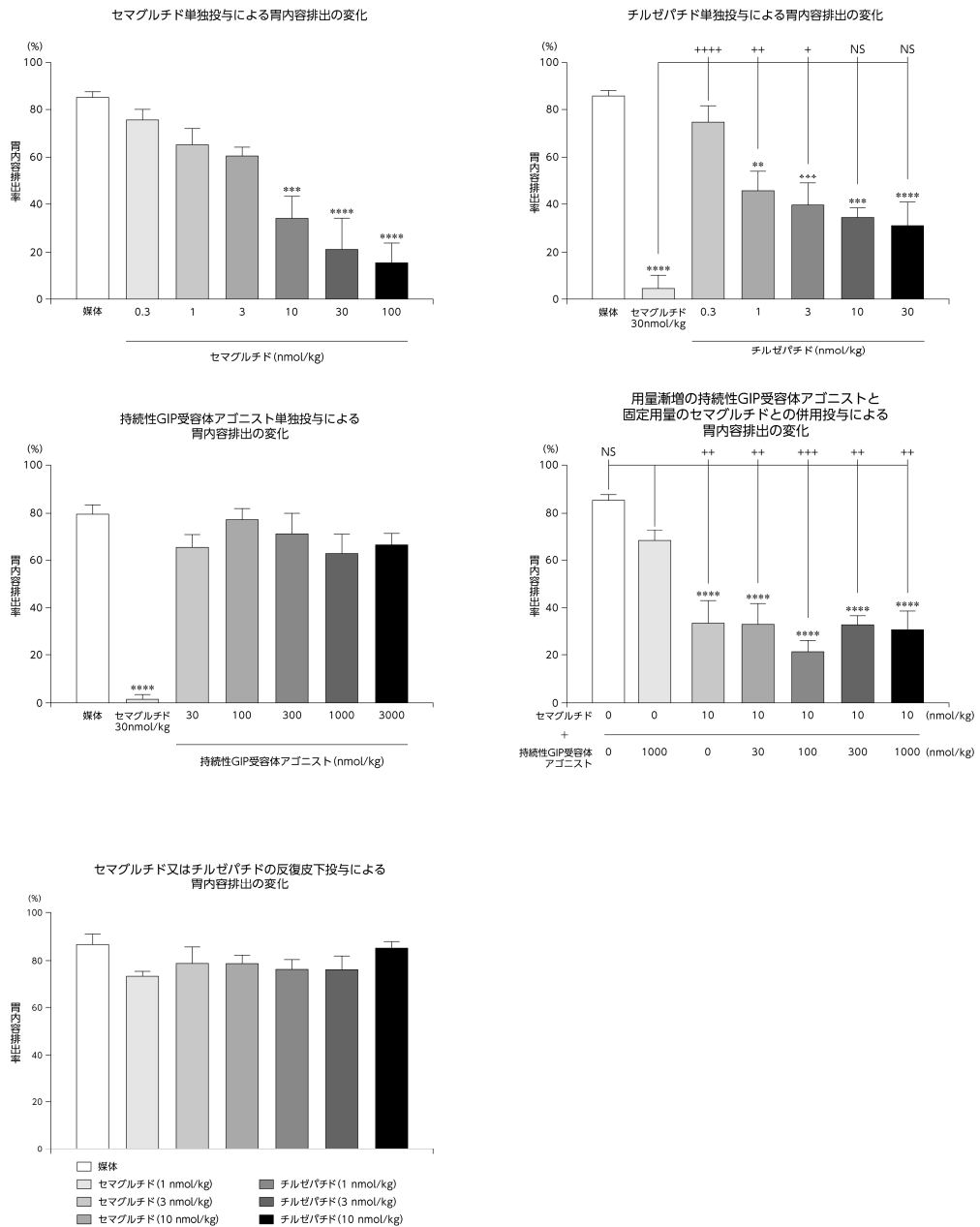
チルゼパチドは 10 nmol/kg 以上の用量で媒体群と比較して統計学的有意に胃内容排出を抑制 ($p < 0.05$ 、一元配置 ANOVA 及び Dunnett 検定) し、胃内容排出率は 10 nmol/kg で最大となった。

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<0.01, +++ p<0.001 及び++++ p<0.0001 (セマグルチドとの比較)、** p<0.01, *** p<0.001 及び**** p<0.0001 (媒体との比較)。一元配置ANOVA及びDunnnett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 ヒトにおける胃内容排出に対する影響[海外第1相試験(GPGA 試験)](外国人データ)^{4,5)}

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。(「V. 5. (2) 1

①単回及び反復投与試験[海外第I相試験(GPGA試験)](外国人データ)の項参照)

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-t_{last}} 比 [95%CI]	t_{max} 差(h) [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]	0.0 [-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]

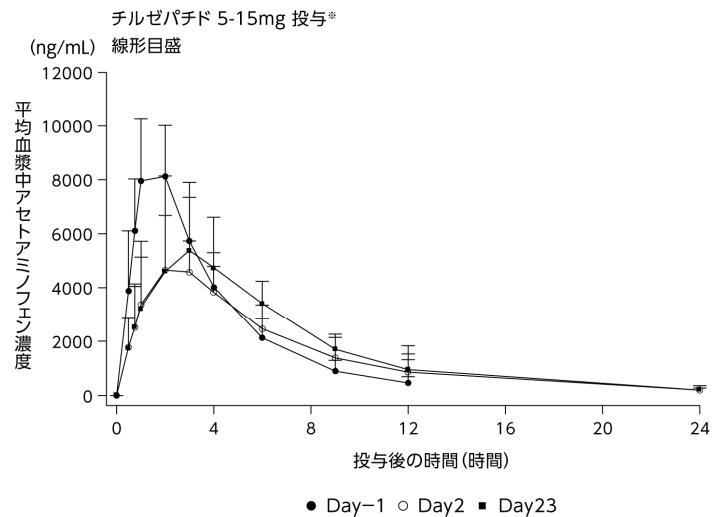
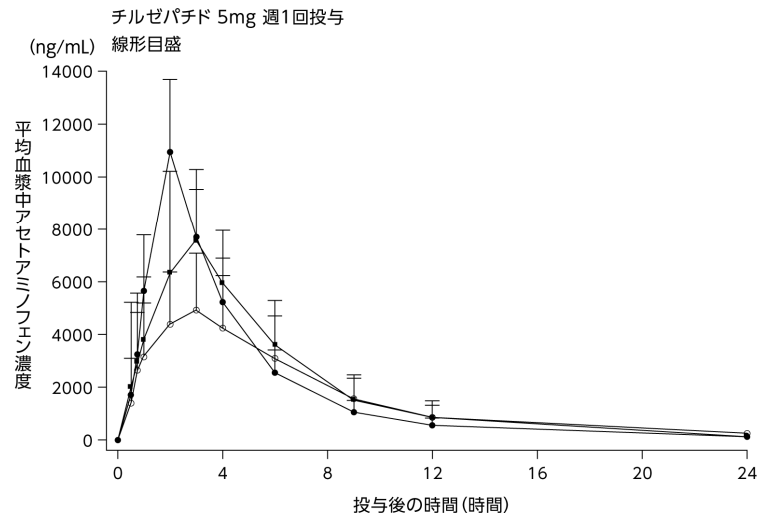
例数:チルゼパチド併用投与時/チルゼパチド非投与時

C_{max} 比及びAUC_{0- t_{last}} 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) 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)⁴⁰⁾

日本人2型糖尿病患者29例にチルゼパチド5mg、10mg又は15mgを週1回皮下投与(いずれの用量においても週1回2.5mgで投与を開始し、以後4週間ごとに2.5mgずつ増量)したとき、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_{0-168} 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(2.5mg)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} (h) ^{注1)}	$t_{1/2}$ (h) ^{注2)}	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-168} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	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

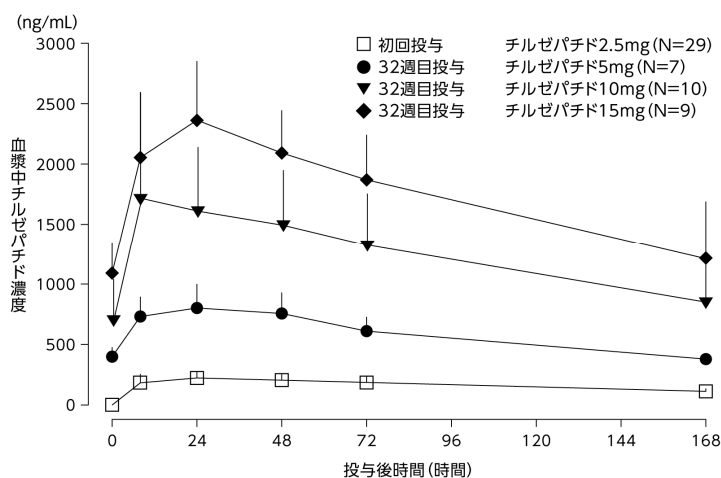


図 日本人2型糖尿病患者の初回(2.5mg)及び32週目(各維持用量)投与後の血漿中チルゼパチド濃度推移(平均値+標準偏差)

2) 2型糖尿病患者における反復投与〔国内第I相試験(GPGC試験)〕(日本人データ)⁷⁾

日本人2型糖尿病患者11例にチルゼパチド5mgの固定用量^{注)}を週1回、8週間皮下投与したときの投与1回目及び8回目における薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

表 日本人2型糖尿病患者における投与1回目及び8回目の血漿中チルゼパチドの薬物動態パラメータ

投与量	チルゼパチド投与	例数	t_{max} (h) ^{注1)}	$t_{1/2}$ (h) ^{注2)}	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-168} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
5 mg	1回目	11	48.00 (23.98-72.00)	-	364 (20)	48800 (16)	-	-
	8回目	11	48.00 (23.83-48.00)	127 (112-144)	838 (22)	104000 (19)	0.029 (21)	5.27 (15)

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)

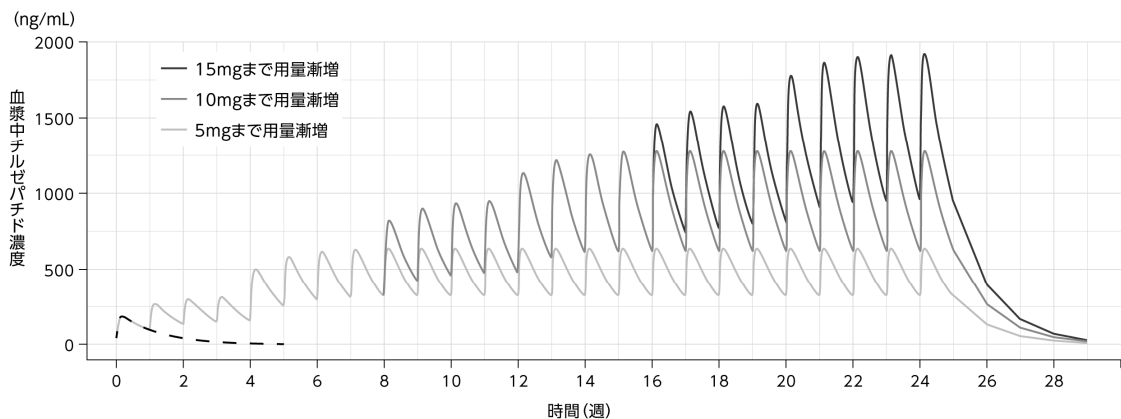
注2) 幾何平均値(範囲)

注) 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) 2型糖尿病患者における単回及び反復投与(母集団薬物動態モデル)(日本人及び外国人データ)⁴¹⁾

日本人及び外国人2型糖尿病患者にチルゼパチド5mg、10mg又は15mgを週1回皮下投与(いずれの用量においても週1回2.5mgで投与を開始し、以後4週間ごとに2.5mgずつ増量)したとき、母集団薬物動態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5mg、10mg又は15mg群の定常状態での血漿中濃度の平均値(変動係数)は、それぞれ495、998及び1480ng/mL(22.2%~23.0%)であり、 C_{max} の平均値(変動係数)は、それぞれ664、1340及び1990ng/mL(22.0%~22.8%)であった。チルゼパチドを反復投与したときの累積係数は約1.7で、単回投与データに基づく予測と一致した。



体重90kgの患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5mg、10mg又は15mgまでの用量漸増後の血漿中チルゼパチド濃度

破線: チルゼパチド2.5mg単回投与後の血漿中チルゼパチド濃度

図 母集団薬物動態モデルに基づくチルゼパチドを単回投与又は週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

(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1相試験(GPGR試験)](外国人データ)⁴²⁾

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5mg^{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0.035mg及びノルゲステメート0.25mg(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5mg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) 6) 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(h) [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0.25mg(国内未承認)、エチニルエストラジオール0.035mg

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[海外第1相試験(GPGA試験)](外国人データ)

「VI. 2. (2) 6) ②ヒトにおける胃内容排出に対する影響[海外第1相試験(GPGA試験)](外国人データ)」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ⁴³⁾

(1) 解析方法

母集団薬物動態モデルより解析した。母集団薬物動態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

母集団薬物動態解析に基づく2型糖尿病患者の吸収速度定数の幾何平均値は、0.0366 h⁻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

母集団薬物動態解析に基づく 2 型糖尿病患者の見かけのクリアランスの幾何平均値は、0.0606 L/h であった。

(5) 分布容積

母集団薬物動態解析に基づく 2 型糖尿病患者の見かけの分布容積の幾何平均値は、10.3 L であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析⁴³⁾

(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 I 相生物薬剤学試験 3 試験(GPHI、GPGS、GPGE 試験)、第 I 相臨床薬理試験 7 試験(GPGR、GPGA、GPGG、GPGQ、GPHX、GPGT、GPGC 試験)、第 II 相試験 2 試験(GPGB、GPGF 試験)及び第 III 相試験 7 試験(GPGK、GPGL、GPGH、GPGI、GPGM、GPGO、GPGP 試験)の合計 19 試験から得られた外国人健康被験者、外国人及び日本人 2 型糖尿病患者 5802 例から採血した 39644 試料(そのうち日本人 2 型糖尿病患者 1086 例から得られた 7193 試料を含む)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。

母集団薬物動態解析に基づくと、体重はチルゼパチドの見かけのクリアランス及び分布容積の有意な共変量であり、体重 1 kg の変化により曝露量が 1.1%変化する。日本人患者では、チルゼパチドの定常状態での平均血漿中濃度はチルゼパチド 5 mg、10 mg 及び 15 mg のすべての維持用量で外国人と比較して 17%高く、これは日本人患者では外国人患者と比較して体重の平均値が 14 kg 低い(それぞれ 78 及び 92 kg)ことに起因すると思われる。 $t_{1/2}$ の平均値に外国人と日本人で大きな差は認められなかった。体重の影響を組み込んだ母集団薬物動態モデルでは、人種(日本人及び外国人の別)は有意な共変量ではなかった。

以上より、日本人患者と外国人患者での曝露量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整は必要ないと考えられる。

4. 吸収

(日本人及び外国人データ)⁴⁴⁾

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)⁴⁵⁾

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)⁴⁶⁾

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⁴⁷⁾

(ラット)

雄 Long Evans ラット(有色)に¹⁴C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 $AUC_{0-\infty}$ 7045 ng·eq·h/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⁴⁷⁾

(ラット)

雄 Long Evans ラット(有色)に¹⁴C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⁴⁸⁾

(*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^{49, 50)}

(*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⁵¹⁾

(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⁵²⁾

(*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)^{19、20)}

腎機能正常被験者(eGFR \geq 90 mL/min/1.73 m²) 14 例、軽度腎機能障害患者(60 \leq eGFR \leq 89 mL/min/1.73 m²) 8 例、中等度腎機能障害患者(30 \leq eGFR \leq 59 mL/min/1.73 m²) 8 例、重度腎機能障害患者(eGFR $<$ 30 mL/min/1.73 m²) 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 AUC_{0-tlast} 及び AUC_{0-∞} (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。(「V. 5. (5) 1) 腎機能障害がチルゼパチドの薬物動態に及ぼす影響を評価する試験[海外第 I 相試験(GPGG 試験)](外国人データ)」の項参照)

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)
AUC _{0-∞} (ng・h/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} (h)	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} (h)	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)

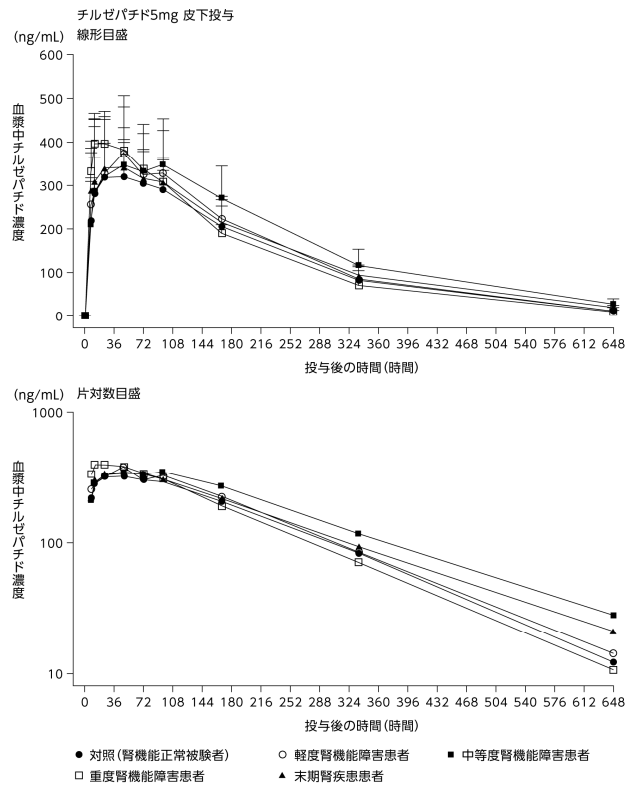


図 腎機能正常被験者及び腎機能障害患者の平均(+標準偏差)血漿中チルゼパチド濃度推移線形目盛(上図)及び片対数目盛(下図)

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)^{21, 22)}

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-∞}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-∞}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。(「V. 5. (5) 2) 肝機能障害がチルゼパチドの薬物動態に及ぼす影響を評価する試験[海外第I相試験(GPGQ試験)](外国人データ)」の項参照)

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-∞} (ng・h/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} (h)	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)

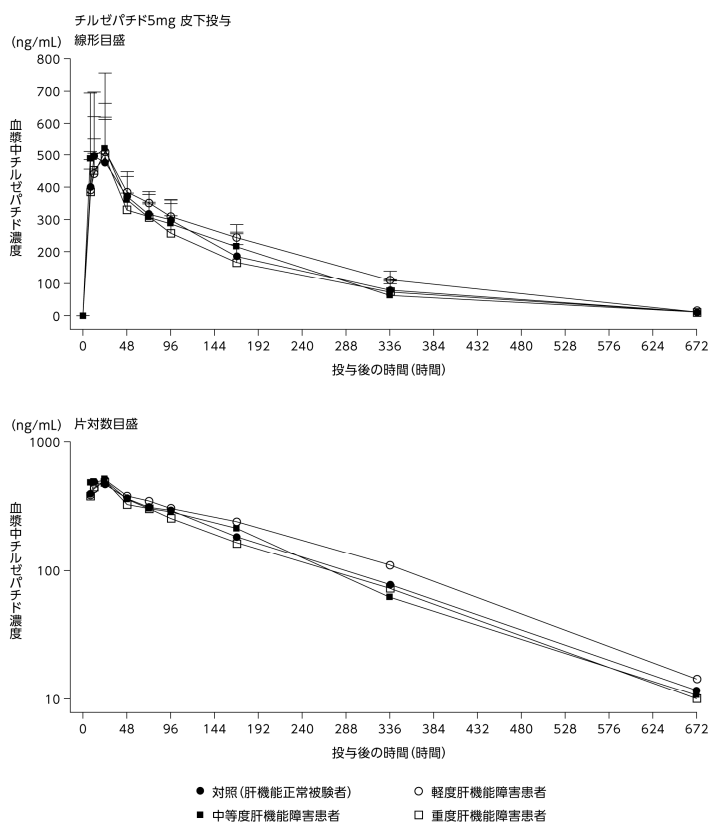


図 肝機能正常被験者及び肝機能障害患者の平均(+標準偏差)血漿中チルゼパチド濃度推移
線形目盛(上図)及び片対数目盛(下図)

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(母集団薬物動態モデル)(日本人及び外国人データ)⁴³⁾

国内外の臨床試験 19 試験より得られた 5802 例(日本人 1086 例)を対象とした母集団薬物動態解析の結果、65 歳未満と 65 歳以上の患者の薬物動態の間に大きな違いは認められないものと推定された。母集団薬物動態解析に含まれた被験者のうち、1427 例(25%)が 65~75 歳であり、214 例(4%)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 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 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者に対しては、インスリン製剤による速やかな治療が必須となるため、このような患者には本剤の投与を避けること。

2.3 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⁵³⁾。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⁵⁴⁾。

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 本剤はインスリンの代替薬ではない。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。

8.2 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確認し、3～4 ヶ月間投与して効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。

8.3 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]

8.4 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]

8.5 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]

8.6 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]

8.7 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]

8.8 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]

8.9 過度の体重減少がみられた場合は、本剤の減量又は投与中止を考慮すること。投与開始時の Body Mass Index(BMI)が 23 kg/m² 未満の患者での本剤の有効性及び安全性は検討されていない。[9.8 参照]

8.10 胆嚢炎、胆石症等の急性胆道系疾患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。

8.11 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]

8.12 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。

8.13 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。[17.1.2 参照]

8.14 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。

8.15 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。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 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。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⁵⁵⁾。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。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。

- 8.2 本剤投与時には、HbA1c 値を含む血糖、尿糖検査を定期的実施して、薬効発現の有無を確認すること。3~4 ヶ月間投与しても効果不十分な場合は、他の治療薬への切り替えを検討すること。

<国内第 III 相試験(単独療法:GPGO 試験)>

食事・運動療法で血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者 636 例を対象に無作為割り付けを行い、二重盲検下で本剤 5 mg、10 mg、15 mg 又はデュラグルチド 0.75 mg を週 1 回、52 週間投与した結果、HbA1c のベースラインからの低下量は、いずれの本剤群でもデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して投与 4 週時以降のすべての評価時点で統計学的に有意に大きかった($p < 0.05$, MMRM)。なお、本剤は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。(「V. 5. (4) 1) ①国内第 III 相実薬対照二重盲検比較試験:単独療法(GPGO 試験)(日本人データ)」の項参照)

<国内第 III 相試験(併用療法:GPGP 試験)>

経口血糖降下薬の単独療法で血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者 443 例を対象に無作為割り付けを行い、経口血糖降下薬単剤(SU 薬、ビッグアナイド薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、速効型インスリン分泌促進薬又は SGLT2 阻害薬のいずれか)の併用下で本剤 5 mg、10 mg 又は 15 mg を週 1 回、52 週間投与した結果、HbA1c はいずれの本剤群でもベースラインと比較して投与 4 週時から低下した。HbA1c のベースラインからの低下量は、いずれの本剤群でも投与 24 週時におおむね最大になり、投与 52 週時まで維持された。なお、本剤は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。(「V. 5. (4) 2) 安全性試験 国内第 III 相非盲検長期(52 週間)安全性試験:併用療法(GPGP 試験)(日本人データ)」の項参照)

- 8.3 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。

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 の維持用量を投与した国内第 III 相試験(GPGO 試験補遺)では、いずれの用量でも血漿中チルゼパチドの半減期は約 5~6 日であった⁴⁰⁾。また、母集団薬物動態解析の結果、本剤を反復投与したときの累積係数は約 1.7 であった⁴¹⁾。(「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

- 8.4 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)

- 8.5 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)

- 8.6 国内及び海外の臨床試験において、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)

- 8.7 国内及び海外の臨床試験において、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)
- 8.8 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)
- 8.9 本剤の臨床試験では BMI が 23 kg/m² 未満の患者は除外されていたことから設定した。また、本剤投与中に過度の体重減少が認められた患者に対して漫然と投与が継続されないよう、本剤の減量又は投与継続可否に関して注意喚起を設定した。(「Ⅷ. 6. (8) 高齢者」の項参照)
- 8.10 国内及び海外の臨床試験において、胆石症等の急性胆道系疾患の発現が報告されている。腹痛等の腹部症状がみられた場合には、急性胆道系疾患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。
- 8.11 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)
- 8.12 国内及び海外の臨床試験において、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(シックデイ)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。
- 8.13 国内第 III 相試験(単独療法:GPGO 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。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。(「Ⅴ. 5. (4) 1) ①国内第 III 相実薬対照二重盲検比較試験:単独療法(GPGO 試験)(日本人データ)」の項参照)
- 8.14 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。
- ・投与方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。
- 8.15 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、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

使用経験がなく、胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。

9.1.2 膵炎の既往歴のある患者

[8.6、8.7、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

[8.4、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

[8.11 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、国内及び海外の臨床試験において、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 膵炎の既往のある患者での検討は行われていないが、国内及び海外の臨床試験において、膵炎の報告がある。2 型糖尿病患者では、一般集団と比べて急性膵炎の発現リスクが高いことが報告されており^{56~59}、また、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者

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 国内及び海外の臨床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患者又はこれらの既往歴のある患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のある有害事象が国内及び海外の臨床試験において報告されており、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)

(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
設定されていない

(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せず、インスリン製剤を使用すること。

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薬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 0.74 倍、AUC 比較において 0.45 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⁶⁰⁾。

(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。授乳中の婦人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

体重も含め、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。
[7.4、8.9 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で共変量探索を行って評価した結果、年齢が薬物動態パラメータ(AUC及び C_{max})に及ぼす影響は、おおむね個体間変動の範囲内であり、年齢は有意な共変量ではなかった。母集団薬物動態解析に含まれた被験者のうち、1427例(25%)が65～75歳であり、214例(4%)が75歳以上であった⁴³⁾。「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VII. 3. 母集団(ポピュレーション)解析」、「VII. 10. (3) 高齢者での薬物動態(母集団薬物動態モデル)(日本人及び外国人データ)」及び「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」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 [16.7参照]	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、単独療法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)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の臨床試験における低血糖発現時の減量方法については「V. 5. (4) 1) ③国際共同第III相プラセボ対照二重盲検比較試験:基礎インスリンとの併用療法(GPGI試験)(日本人及び外国人データ)」及び「V. 5. (4) 2) 安全性試験 国内第III相非盲検長期(52週間)安全性試験:併用療法(GPGP試験)(日本人データ)」の項を参照すること。

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. 6) ②ヒト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. 6) ②ヒト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、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。[8.4、8.5、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.4 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。[8.6、8.7、9.1.2 参照]

(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。

国際共同及び海外第 III 相試験(GPGK、GPGI、GPGI、GPGH 及び GPGM 試験)では合計 5119 例に本剤が投与され、10 例(0.2%)で 12 件の重症低血糖が報告された。この 10 例のうち、5 例(0.1%)がインスリン グラルギン又は SU 薬の併用療法下であり、いずれも各 1 件の重症低血糖を発現した。国内第 III 相試験(GPGO 及び GPGP 試験)では、重症低血糖は報告されなかった。

国内第 III 相試験での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、GPGO 試験(併用療法なし)で 0%~1.25%及び 0~0.012 件/年、GPGP 試験の SU 薬併用群で 0%~6.98%及び 0~0.068 件/年、速効型インスリン分泌促進薬併用群で 0%~4.76%及び 0~0.048 件/年、ビッグアナイド薬、SGLT2 阻害薬、チアゾリジン薬又は α -グルコシダーゼ阻害薬併用群において発現は認められなかった。

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 国内及び海外の臨床試験において、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)

(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、胆管炎
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）	
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	

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企業中核データシート(CCDS)に基づき副作用として設定した。なお、事象の頻度は、日本人及び外国人 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験(GPGK 及び GPGI 試験)、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験(GPGO 及び GPGP 試験)の 4 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(シックデイ)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。

悪心、嘔吐、下痢及び便秘の初回発現までの時間

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験(GPGO 及び GPGP 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。

どちらの試験においても、Kaplan-Meier 曲線から、患者の大部分で悪心、嘔吐、下痢及び便秘の初回発現は用量漸増期間中であつたことが示された。

GPGO 試験では、実薬対照のデュラグルチド群と比較して本剤群において、悪心、嘔吐、下痢及び便秘の初回発現の時期は早く、全体としてこれらの事象の初回発現が認められた患者の累積割合は高かつた。

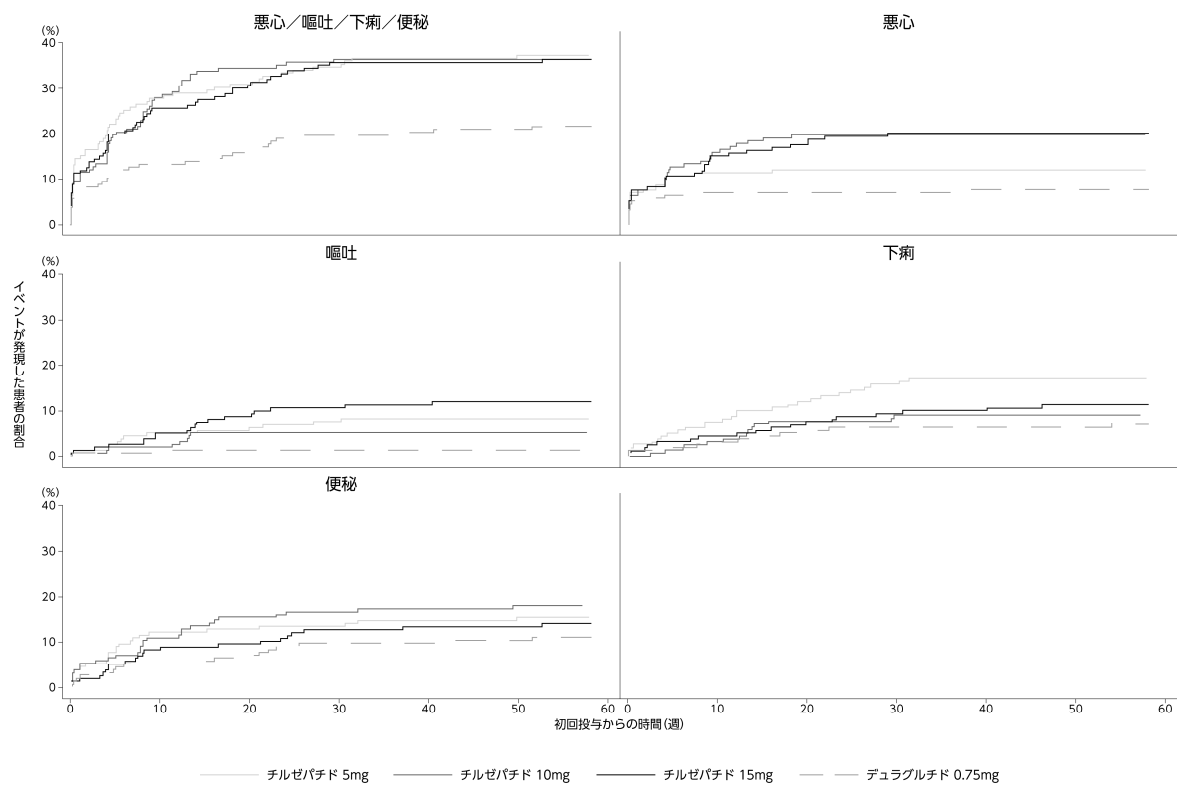


図 悪心、嘔吐、下痢及び便秘の初回発現までの時間(安全性解析対象集団)(GPGO試験)

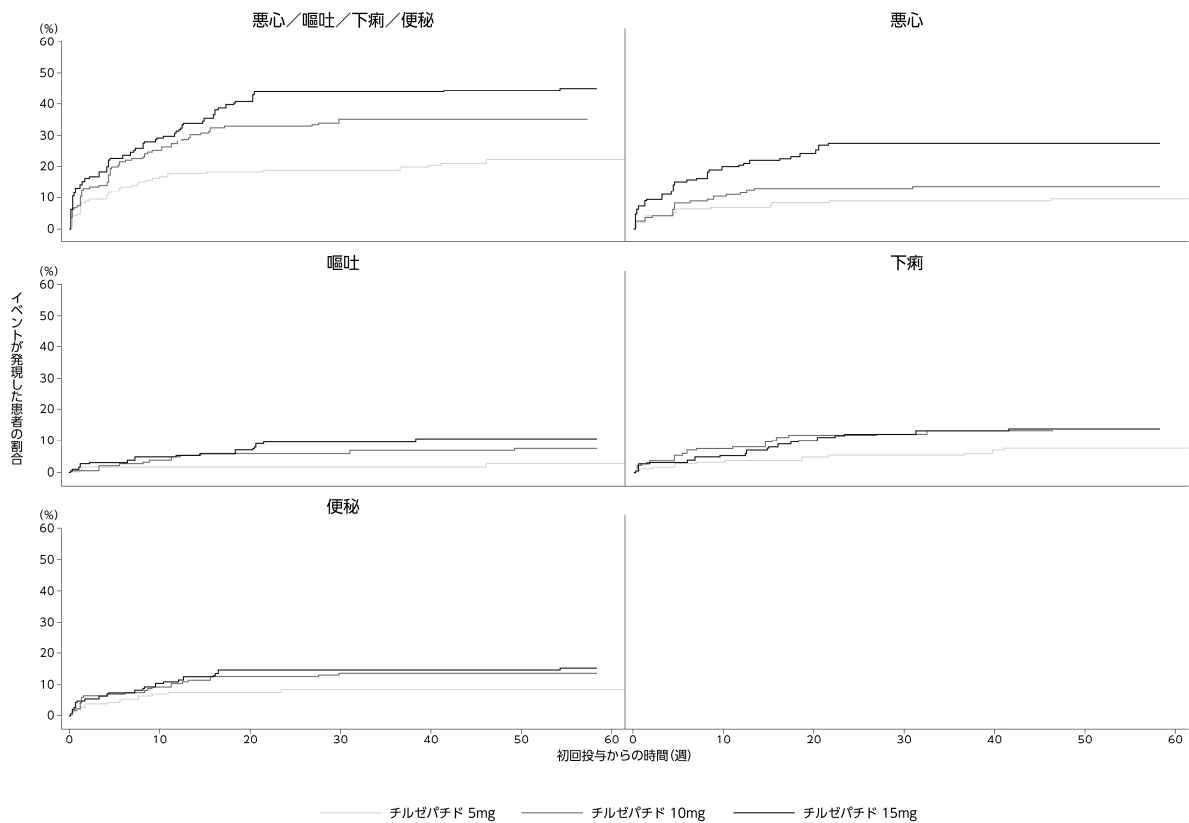


図 悪心、嘔吐、下痢及び便秘の初回発現までの時間(安全性解析対象集団)(GPGP試験)

副作用一覧表

日本人及び外国人 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験(GPGK 及び GPGI 試験)、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験(GPGO 及び GPGP 試験)の 4 つの評価試験の併合解析結果を以下に示す。

表 日本人被験者が参加した臨床試験(GPGK、GPGI、GPGO 及び GPGP 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=544)	チルゼパチド 10 mg (N=545)	チルゼパチド 15 mg (N=549)
発現例数(%)	232 (42.6)	261 (47.9)	304 (55.4)
胃腸障害	185 (34.0)	204 (37.4)	238 (43.4)
悪心	60 (11.0)	86 (15.8)	111 (20.2)
下痢	48 (8.8)	48 (8.8)	58 (10.6)
便秘	44 (8.1)	55 (10.1)	53 (9.7)
嘔吐	23 (4.2)	26 (4.8)	50 (9.1)
消化不良	30 (5.5)	32 (5.9)	23 (4.2)
腹部不快感	19 (3.5)	18 (3.3)	24 (4.4)
腹部膨満	12 (2.2)	16 (2.9)	15 (2.7)
腹痛	9 (1.7)	7 (1.3)	12 (2.2)
おくび	8 (1.5)	7 (1.3)	11 (2.0)
上腹部痛	5 (0.9)	8 (1.5)	9 (1.6)
胃食道逆流性疾患	3 (0.6)	9 (1.7)	10 (1.8)
胃腸障害	4 (0.7)	6 (1.1)	8 (1.5)
鼓腸	3 (0.6)	5 (0.9)	7 (1.3)
胃炎	8 (1.5)	1 (0.2)	4 (0.7)
軟便	1 (0.2)	3 (0.6)	5 (0.9)
胃酸過多	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
慢性胃炎	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
胃障害	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性大腸炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
心窩部不快感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬便	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
排便回数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
機能性胃腸障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
血便排泄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
偽性腸閉塞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
神経因性腸	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
急性膵炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	51 (9.4)	61 (11.2)	79 (14.4)
食欲減退	46 (8.5)	57 (10.5)	79 (14.4)
高リパーゼ血症	4 (0.7)	2 (0.4)	0 (0.0)
高血糖	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
高アマラーゼ血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
食物嫌悪	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
高カルシトニン血症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
低血糖	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	31 (5.7)	32 (5.9)	53 (9.7)
注射部位反応	12 (2.2)	14 (2.6)	19 (3.5)
倦怠感	5 (0.9)	8 (1.5)	11 (2.0)
疲労	6 (1.1)	3 (0.6)	9 (1.6)
注射部位紅斑	1 (0.2)	3 (0.6)	5 (0.9)
注射部位そう痒感	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.7)
無力症	2 (0.4)	3 (0.6)	2 (0.4)
適用部位紅斑	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
注射部位過敏反応	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
悪寒	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
投与部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
適用部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
早期満腹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位内出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位湿疹	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
注射部位浮腫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
臨床検査	33 (6.1)	29 (5.3)	48 (8.7)
リパーゼ増加	15 (2.8)	11 (2.0)	25 (4.6)
体重減少	4 (0.7)	11 (2.0)	13 (2.4)
アマラーゼ増加	12 (2.2)	5 (0.9)	9 (1.6)
心拍数増加	4 (0.7)	3 (0.6)	4 (0.7)
膵酵素増加	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.7)
血圧低下	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)
血中カルシトニン増加	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝酵素上昇	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中インスリン減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝酵素異常	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
インスリンCペプチド減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
リパーゼ異常	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
便潜血陽性	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
尿中アルブミン/クレアチニン比増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	16 (2.9)	21 (3.9)	17 (3.1)
頭痛	10 (1.8)	8 (1.5)	5 (0.9)
浮動性めまい	1 (0.2)	5 (0.9)	7 (1.3)
体位性めまい	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (0.4)
味覚不全	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
味覚障害	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
傾眠	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
感覚鈍麻	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯覚	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	チルゼパチド 5 mg (N=544)	チルゼパチド 10 mg (N=545)	チルゼパチド 15 mg (N=549)
頭部不快感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
患者の逃げ出し	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
振戦	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織 障害	6 (1.1)	7 (1.3)	3 (0.5)
そう痒症	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)
湿疹	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
発疹	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
冷汗	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
皮下出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮膚	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
敏感肌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心臓障害	1 (0.2)	5 (0.9)	4 (0.7)
頻脈	1 (0.2)	3 (0.6)	2 (0.4)
動悸	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)
不整脈	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
感染症および寄生虫 症	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.1)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.7)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
気管気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
精神障害	2 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.7)
抑うつ気分	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
無感情	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
気力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格系および結合 組織障害	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.5)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
サルコペニア	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
血管障害	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.7)

器官別大分類 基本語	チルゼパチド 5 mg (N=544)	チルゼパチド 10 mg (N=545)	チルゼパチド 15 mg (N=549)
起立性低血圧	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
眼障害	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.5)
糖尿病網膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
眼精疲労	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜白斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝胆道系障害	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
肝機能異常	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
急性胆管炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
胆石症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
耳および迷路障害	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
回転性めまい	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
傷害、中毒および処 置合併症	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)
過量投与	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
しゃっくり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
咽喉絞扼感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系 障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
良性、悪性および詳 細不明の新生物(囊 胞およびポリープを 含む)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
膀胱癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
腎および尿路障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障 害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
勃起不全 **	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

MedDRA/J ver23.1

*a: 男性特異的な事象に対する分母: N=349(チルゼパチド 5 mg)、N=376(チルゼパチド 10 mg)、N=364(チルゼパチド 15 mg)

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⁴⁵⁾。(「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 7 試験(5119 例)において、抗薬物抗体が評価可能な 5025 例のうち、抗チルゼパチド抗体が 51.1%(2570 例)に、内因性 GIP 又は内因性 GLP-1 に対する交差抗体はそれぞれ 33.9%(1705 例)及び 14.2%(716 例)に発現した。チルゼパチドの GIP 受容体又は GLP-1 受容体への活性化に対する中和抗体はそれぞれ 1.9%(94 例)及び 2.1%(107 例)に発現した。

(解説)

2 型糖尿病患者を対象とした 7 つの第 III 相試験(国際共同 GPGK 及び GPGI 試験、国内 GPGO 及び GPGP 試験、海外 GPGL、GPGH 及び GPGM 試験)で、抗チルゼパチド抗体の評価可能な本剤投与例 5025 例中 2570 例(51.1%)が、投与期間中に抗チルゼパチド抗体を発現した。抗チルゼパチド抗体の評価可能例のうち、1.9%又は 2.1%が GIP 受容体又は GLP-1 受容体に対する中和抗体を有し、0.9%又は 0.4%がそれぞれ内因性 GIP 又は内因性 GLP-1 に対する交差反応を有する中和抗体を発現した。抗チルゼパチド抗体患者の最大抗体価は 1:20～1:81920 の範囲(中央値 1:160)であった。

(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(それぞれ最大臨床推奨用量をヒトに皮下投与した際の AUC の 0.12、0.36 及び 1.02 倍の AUC をもたらず用量)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 ヶ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⁶⁰⁾。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。[8.8 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⁶¹⁾

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チャンネル電流	hERGチャンネル発現 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	・ \geq 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	\geq 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	\geq 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⁶⁰⁾

(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 μg/mL、サル:4.39 μg/mL)及び AUC(ラット:279.5 μg·h/mL、サル:336.5 μg·h/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 1.96 倍(ラット)及び 1.35 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)
				腓島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、大腿骨骨髄の脂肪細胞の減少(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、大腿骨骨髄の脂肪細胞の減少(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)、大腿骨骨髄の脂肪組織萎縮(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)、大腿骨骨髄の脂肪組織萎縮(雄)、脾臓のチモーゲン顆粒の減少(雌)	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

ラット骨髄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)骨髄	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 μg/mL、ラット: 0.37 μg/mL 未満)及び AUC(マウス: 1520 μg·h/mL、ラット: 17.6 μg·h/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 10.64 倍(マウス)及び 0.12 倍未満(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	
				匹	0	0.15	0.5	1.5		
			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 μg/mL、ウサギ:0.159 μg/mL)及び AUC(ラット:4.01 μg·h/mL、ウサギ:14.7 μg·h/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 0.07 倍(ラット)及び 0.06 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 (1回/3～4日)	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: 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[®]
マンジャロ[®]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: 準備中

くすりのしおり: 準備中

その他患者向け資材: 準備中

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
マンジャロ [®] 皮下注 2.5 mgアテオス [®]	2022年9月26日	30400AMX00420	薬価基準未収載	
マンジャロ [®] 皮下注 5 mgアテオス [®]	2022年9月26日	30400AMX00421	薬価基準未収載	
マンジャロ [®] 皮下注 7.5 mgアテオス [®]	2022年9月26日	30400AMX00422	薬価基準未収載	
マンジャロ [®] 皮下注 10 mgアテオス [®]	2022年9月26日	30400AMX00423	薬価基準未収載	
マンジャロ [®] 皮下注 12.5 mgアテオス [®]	2022年9月26日	30400AMX00424	薬価基準未収載	
マンジャロ [®] 皮下注 15 mgアテオス [®]	2022年9月26日	30400AMX00425	薬価基準未収載	

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

8年:2022年9月26日～2030年9月25日

12. 投薬期間制限に関する情報

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
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 [®]				
マンジャロ [®] 皮下注 15 mgアテオス [®]				

14. 保険給付上の注意

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:チルゼパチドの薬理試験(2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2)		
3) Heise T, et al.: Lancet Diabetes Endocrinol. 2022; 10(6): 418-429	(35468322)	(HMN30755)
4) 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(GPGA試験)(2022年9月26日承認、CTD2.7.6.6)		
5) Urva S, et al.: Diabetes Obes Metab. 2020; 22(10): 1886-1891	(32519795)	(HMN30757)
6) 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(GPGC試験)(2022年9月26日承認、CTD2.7.6.11)		
7) Furihata K, et al.: Diabetes Obes Metab. 2022; 24: 239-246	(34647404)	(HMN30769)
8) 社内資料:2型糖尿病患者を対象とした第III相国内試験(単独療法)(GPGO試験補遺)(2022年9月26日承認、CTD2.7.6.19.4)		
9) 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(GPGB試験)(2022年9月26日承認、CTD2.7.6.12)		
10) 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(GPGF試験)(2022年9月26日承認、CTD2.7.6.13)		
11) 社内資料:2型糖尿病患者を対象とした第III相国内試験(単独療法)(GPGO試験)(2022年9月26日承認、CTD2.7.6.19)		
12) Inagaki N, et al.: Lancet Diabetes Endocrinol. 2022; 10(9): 623-633	(35914543)	(HMN30759)
13) 社内資料:2型糖尿病患者を対象とした第III相国際共同試験(単独療法)(GPGK試験)(2022年9月26日承認、CTD2.7.6.14)		
14) Rosenstock J, et al.: Lancet. 2021; 398: 143-155	(34186022)	(HMN30737)
15) 社内資料:2型糖尿病患者を対象とした第III相国際共同試験(併用療法)(GPGI試験)(2022年9月26日承認、CTD2.7.6.18)		
16) Dahl D, et al.: JAMA. 2022; 327(6): 534-545	(35133415)	(HMN30741)
17) 社内資料:2型糖尿病患者を対象とした第III相国内試験(併用療法)(GPGP試験)(2022年9月26日承認、CTD2.7.6.20)		
18) Kadowaki T, et al.: Lancet Diabetes Endocrinol. 2022; 10(9): 634-644	(35914542)	(HMN30760)
19) 社内資料:腎機能障害患者における薬物動態試験(GPGG試験)(2022年9月26日承認、CTD2.7.6.7)		
20) Urva S, et al.: Clin Pharmacokinet. 2021; 60: 1049-1059	(33778934)	(HMN30770)
21) 社内資料:肝機能障害患者における薬物動態試験(GPGQ試験)(2022年9月26日承認、CTD2.7.6.8)		
22) Urva S, et al.: Clin Pharmacokinet. 2022; (doi: 10.1007/s40262-022-01140-3)	(35674880)	(HMN30756)
23) Nauck MA, et al.: Diabetes. 2019; 68(5): 897-900	(31010881)	(HMN30765)
24) Novikoff A, et al.: Mol Metab. 2021; 49: 101181	(33556643)	(HMN30764)
25) 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)		
26) 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)		

- 27) 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)
- 28) 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)
- 29) Willard FS, et al.: JCI Insight. 2020; 5(17): e140532 (32730231) (HMN30766)
- 30) 社内資料:ヒト GIP 受容体及び GLP-1 受容体における β -アレステン-2 動員誘発作用(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1.5)
- 31) 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)
- 32) 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)
- 33) 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)
- 34) 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(GPGT 試験)(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.10, 2.7.2.2.2.6.1)
- 35) 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)
- 36) 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)
- 37) 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)
- 38) 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)
- 39) 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)
- 40) 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)
- 41) 社内資料:日本人及び外国人 2 型糖尿病患者の薬物動態(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.1.2)
- 42) 社内資料:経口避妊薬との薬物相互作用試験(GPGR 試験)(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.5)
- 43) 社内資料:母集団薬物動態解析(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.3)
- 44) 社内資料:チルゼパチドの吸収(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.2, 2.7.2.1.2)
- 45) 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、CTD2.7.6.2)
- 46) 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)
- 47) 社内資料:組織分布(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.4.4.1)
- 48) 社内資料:血漿蛋白結合(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.1.1)
- 49) 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)
- 50) 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)
- 51) 社内資料:マスバランス試験(2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.2.3.1)
- 52) 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)

- | | | | |
|-----|--|------------|------------|
| 53) | 小林正 編集, インスリン療法マニュアル第4版, 2008; 106-109 | | (HMN18061) |
| 54) | 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) |
| 55) | 日本糖尿病学会 編・著: 糖尿病治療ガイド 2022-2023, 2022; 14-21 | | |
| 56) | Keech A, et al.: Lancet. 2005; 366(9500): 1849-1861 | (16310551) | (HMN30393) |
| 57) | Noel RA, et al.: Diabetes Care. 2009; 32(5): 834-838 | (19208917) | (HMN18830) |
| 58) | Girman CJ, et al.: Diabetes Obes Metab. 2010; 12(9): 766-771 | (20649628) | (HMN19010) |
| 59) | Urushihara H, et al.: PLoS One. 2012; 7(12): e53224 | (23300896) | (HMN30758) |
| 60) | 社内資料: 毒性試験の概要文(2022年9月26日承認、CTD2.6.6) | | |
| 61) | 社内資料: 安全性薬理試験(2022年9月26日承認、CTD2.6.2.4) | | |

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

2 型糖尿病

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 5 mg を維持用量とし、皮下注射する。ただし、週 1 回 2.5 mg から開始し、4 週間投与した後、週 1 回 5 mg に増量する。

なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週 1 回 5 mg で効果不十分な場合は、4 週間以上の間隔で 2.5 mg ずつ増量できる。ただし、最大用量は週 1 回 15 mg までとする。

外国における発売状況(2022年8月時点)

国名	米国
販売名	MOUNJARO
会社名	Eli Lilly and Company
発売年	2022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、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適用される。
用法及び用量	推奨開始用量は2.5 mg週1回である(2.5 mgの投与量は治療開始用量であり、血糖コントロールを目的としたものではない)。4週間後、5 mg週1回に増量する。さらに血糖コントロールが必要な場合は、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。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「9.5 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)とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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せず、インスリン製剤を使用すること。

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薬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 0.74 倍、AUC 比較において 0.45 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⁶⁰⁾。

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、オーストラリアにおいては未承認のためオーストラリア分類は設定されていない。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:旧カテゴリ一)の表記を終了した。

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 (2022年5月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Available data with MOUNJARO use in pregnant women are insufficient to evaluate for a drug-related risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy (<i>see Clinical Considerations</i>). Based on animal reproduction studies, there may be risks to the fetus from exposure to tirzepatide during pregnancy. MOUNJARO should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p> <p>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>).</p> <p>The estimated background risk of major birth defects is 6–10% in women with pre-gestational diabetes with an HbA1c >7% and has been reported to be as high as 20–25% in women with an HbA1c >10%. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. 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.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk</i></p> <p>Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, pre-eclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, stillbirth, and macrosomia-related morbidity.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>In pregnant rats given twice weekly subcutaneous doses of 0.02, 0.1, and 0.5 mg/kg tirzepatide (0.03–</p>

	<p>0.07-, and 0.5-fold the 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.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of tirzepatide 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 MOUNJARO and any potential adverse effects on the breastfed infant from MOUNJARO or from the underlying maternal condition.</p>
--	---

米国の添付文書(2022/9/26 アクセス)

<https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215866s000lbl.pdf>

<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、FDA(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 (2022年5月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of MOUNJARO have not been established in pediatric patients (younger than 18 years of age).

米国の添付文書(2022/9/26 アクセス)

<https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215866s000lbl.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: www.lillymedical.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/mjr/>

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 医薬情報問合せ窓口
〒651-0086 神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号
TEL:0120-360-605(医療関係者向け)

www.lillymedical.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)