

第 4 版 観察研究実施計画書 2023-12154 I8F-JE-B013  
日常診療下におけるチルゼパチド（マンジャロ®）と  
経口セマグルチド（リベルサス®）の比較研究：  
T-BEAT Study - 2 型糖尿病患者での早期血糖マネジメント  
及び体重管理のベネフィット

秘密保持のお願い

本文書中の情報（以下、本情報と称す）は秘密情報であり、本研究の関係者に対してのみ、本研究（tirzepatide [LY3298176]）に関連する目的に限定して提供しています。本情報は日本イーライリリー株式会社及びイーライリリー・アンド・カンパニーが保有する財産であり、本文書の配布や記載内容の複写などにより、本情報を本研究関係者以外に開示することはお控えください。また、本研究に関連する目的以外で本情報を使用することもお控えください。

規制当局ご担当者様へ：本文書には保護された個人データ及び／又は開示を免除された業務上の秘密情報が含まれることがあります。公開／改訂については、公開前に日本イーライリリー株式会社及びイーライリリー・アンド・カンパニーに相談していただけようお願いいたします。米国では、本文書は情報公開法（FOIA）適用除外事項 4 に該当し、日本イーライリリー株式会社及びイーライリリー・アンド・カンパニーの書面による許可なく複製又はその他の方法で配布することはできません。

Tirzepatide (LY3298176)

研究依頼者

日本イーライリリー株式会社（日本、神戸）  
田辺三菱製薬株式会社（日本、大阪）

観察研究実施計画書（英語版）：2024年11月11日

文書ID：VV-CLIN-080093

## 1. 改訂履歴

本項では、本観察研究実施計画書の改訂や変更を記載する。変更箇所は、以下のように記載される。

・取り消し線は削除箇所を示す。

・下線は追加箇所を示す。

### 改訂履歴

| 版番号 | 承認日／改訂日    | 改訂分類          |
|-----|------------|---------------|
| 1.0 | 2023年9月12日 | N/A           |
| 2.0 | 2024年4月1日  | 実質的な変更には該当しない |
| 3.0 | 2024年6月7日  | 実質的な変更には該当しない |
| 4.0 | 表紙参照       | 実質的な変更には該当しない |

### 改訂内容及び改訂理由

| 版番号 | 改訂内容   | 改訂理由                          |
|-----|--|-------------------------------|
| 1.0 | 初版   | N/A                           |
| 2.0 | <p>2. 概要 実施スケジュール：<br/>           実施スケジュールの日付が<br/> <del>「登録期間（予定）：2023年12月15日～2024年9月15日」</del><br/>           観察期間（予定）：2023年12月15日～2025年9月15日」<br/>           から、<br/> <u>「登録期間（予定）：2024年7月1日～2025年3月31日」</u><br/> <u>観察期間（予定）：2024年7月1日～2026年3月31日」</u><br/>           に変更された</p> | マンジャロの限定出荷によるスケジュール変更を反映させるため |
|     | <p>10.7 評価項目／定義 表2. ベースラインで収集する評価項目及び定義、及び表3. 前向き観察期間中に収集する評価項目：<br/>           併用薬の使用の記述が<br/> <del>「OADであるか否かにかかわらず、すべての種類の薬剤」</del><br/>           から、<br/> <u>「OADであるか否かにかかわらず、すべての内服薬及び注射剤（頓用は除く）の種類薬剤」</u><br/>           に変更された</p>   | 明確にするため                       |
|     | <p>10.7 評価項目／定義 表2. ベースラインで収集する評価項目及び定義、及び表3. 前向き観察期間中に収</p>   | 最新の承認されたOADクラスの薬剤を追加するため      |

|     |  |  |
|-----|--|--|
|     | <p>集する評価項目：</p> <p>併用薬の使用の項のOADクラスのリストにイメグリミンが追加された</p>  |  |
|     | <p>2 概要 評価項目、10.7 評価項目／定義 表2. ベースラインで収集する評価項目及び定義、及び別紙1. 観察研究スケジュール：</p> <p>「既往歴」から「合併症」に変更された</p>   | 日本語訳のみの誤記訂正  |
|     | <p>10.7 評価項目／定義 表2. ベースラインで収集する評価項目及び定義、12.6 サブグループ解析、及び12.9 バイアス及び交絡の調整：</p> <p>「糖尿領域」から「糖尿病領域」に変更された</p>   | 日本語訳のみの誤記訂正  |
| 3.0 | <p>2 概要 研究課題及び目的：</p> <p>主な副次的目的：チルゼパチドを12ヵ月時まで投与した患者の体重のベースラインからの変化量及び変化率により評価した日常診療下でのチルゼパチドの有効性を経口セマグルチドと比較する。</p> <p>その他の副次的目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>チルゼパチドを12ヵ月時まで投与した患者の体重のベースラインからの変化率により評価した日常診療下でのチルゼパチドの有効性を経口セマグルチドと比較する。</li> </ul>                            | SURPASS J-mono試験の主な副次的評価項目と揃えるため                                     |
|     | <p>2 概要 統計解析：</p> <p>主要及び主な副次的目的：Efficacy estimandの解析は、反復測定混合効果モデル（mixed model for repeated measures：MMRM）を用いてEASについて解析する。ITT estimandの解析は、共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）モデルを用いてFASについて解析する。</p> <p>その他の副次的目的：Efficacy estimandの解析は、<u>MMRMあるいは縦断的混合効果ロジスティック回帰モデルを用いてEASについて解析する。</u></p> | 重要性の低いITT estimandに基づくその他の副次的目的の解析を削除するため                            |
|     | <p>2 概要 統計解析：</p> <p>バイアスと交絡の調整：コホート間のベースラインの共変量の不均衡を調整するため、<u>主要及び副次的目的の解析にはIPTW法を用いる。</u></p>  | IPTW法を適用する解析を明確化するため   |
|     | <p>2 概要 統計解析、12.4 探索的評価項目の解析：</p> <p>探索的評価項目の解析はEASについて実施するが、<u>HbA1c</u>の欠測値にはいずれの補完法も適用しない。</p>  | 探索的評価項目の解析すべてで欠測値補完を行わないことを明確化するため                                   |
|     | <p>2 概要 統計解析、11.2 一般的事項、11.3 解析対象集団、及び12.11 欠測値：</p> <p>開始時治療の中止又は<u>レスキュー治療開始重要な治療変更</u></p>  | レスキュー治療をより一般的な表記に変更するため（レスキュー治療は血糖コントロール不良時の追加治療を意味し、観察研究では具体的過ぎるため） |
|     | <p>9.2 副次的目的：</p>  | SURPASS J-mono試験の主な副次  |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | <p>主な副次的目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>チルゼパチドを12ヵ月時まで投与した患者の体重のベースラインからの変化量及び変化率により評価した日常診療下でのチルゼパチドの有効性を経口セマグルチドと比較する。</li> </ul> <p>その他の副次的目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>チルゼパチドを12ヵ月時まで投与した患者の体重のベースラインからの変化率により評価した日常診療下でのチルゼパチドの有効性を経口セマグルチドと比較する。</u></li> </ul>  | <p>的評価項目と揃えるため</p>                               |
|  | <p>10.2 研究実施医療機関の選定及びデータ収集：<br/>開始時治療（チルゼパチド又は経口セマグルチド）を中止した、又はレスキュー薬を開始した患者も、12ヵ月の前向き観察期間において観察を継続する。</p>   | <p>レスキュー治療（薬）という表現を使用しないよう修正したため</p>             |
|  | <p>10.7 評価項目／定義 表3. 前向き観察期間中に収集する評価項目：<br/><del>発現日が開始時治療の中止後である有害事象の情報は収集する必要はない。</del></p>   | <p>一貫性のない記述の訂正のため</p>                            |
|  | <p>11.2 一般的事項：<br/>解析はSASソフトウェア（SAS Institute, Cary, NC 27513）バージョン9.4以上又はR（R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria）バージョン4.3.2以上を用いて実施する。</p>  | <p>使用する可能性のある解析ソフトウェアを追記するため</p>                 |
|  | <p>12.2 主要評価項目の解析：<br/><u>ベースライン共変量のコホート間の不均衡を調整するため、主要目的の解析にはIPTW法を適用する。</u></p>  | <p>IPTW法を適用する解析を明確化するため</p>                      |
|  | <p>12.3 副次的評価項目の解析：<br/>投与後12ヵ月時までHbA1cの目標値（5.7%未満、6%未満、6.5%以下、7%未満）及び体重減少の目標値（3%以上、5%以上、10%以上、15%以上）を達成した患者の割合は、<u>縦断的混合効果ロジスティック回帰モデルを用いて解析する。</u></p>   | <p>用語統一のため</p>                                   |
|  | <p>12.3 副次的評価項目の解析：<br/>ITT estimandの解析では、投与後3、6、及び12ヵ月時点の体重及び代謝パラメータのベースラインからの変化量及び変化率は、ANCOVAモデルを用いてFASについて解析する。このモデルには、目的変数のベースライン値、及び開始時治療を共変量として含める。<del>12ヵ月時点の治療満足度は、ANCOVAモデルを用いて解析する。このモデルには、ベースライン時のDTSQs、及び開始時治療を共変量として含める。</del>投与後12ヵ月時までHbA1cの目標値及び体重減少の目標値を達成した患者の割合は、ロジスティック回帰モデルを用いて解析する。このモデルには、<u>目的変数のベースライン値（連続変数）、及び開始時治療を共変量として含める。</u></p> | <p>重要性の低いITT estimandに基づくその他の副次的目的の解析を削除するため</p> |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | <p>12.3 副次的評価項目の解析：<br/>ベースライン共変量のコホート間の不均衡を調整するため、副次的目的の解析にはIPTW法を適用する。</p>   | <p>IPTW法を適用する解析を明確化するため</p>  |
|  | <p>12.3 副次的評価項目の解析：<br/>開始時治療の治療継続率はKaplan-Meier法を用いてmITT集団について評価する。本解析では、<u>2通りのイベント定義を用いる。主要な定義では開始時治療の中止をイベントとみなし、副次的定義では重要な治療変更と開始時治療の中止をイベントとみなす。</u>また、<u>追跡不能又は観察期間の終了を打ち切りとみなす。</u></p>  | <p>重要な治療変更は開始時治療の継続率を評価する上で重要な要素であることから、それをイベントに含めた解析を追加するため</p>   |
|  | <p>12.6 サブグループ解析：<br/>実施する可能性がある主要目的、及び主な副次的目的、及び探索的解析のためのサブグループ解析は以下のとおりであるが、これに限定されない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <del>就労状況（非就労、パートタイム、フルタイム、自営業など）</del></li> <li>● <del>教育（大学の学位の有無）</del></li> </ul>  | <p>重要性の低いサブグループ解析を削除するため</p>                                       |
|  | <p>12.9 バイアス及び交絡の調整：<br/>このモデルにはベースラインの19の共変量（HbA1c、HbA1c目標値とベースラインのHbA1cの差、BMI、腹囲、高比重リポ蛋白-コレステロール、低比重リポ蛋白-コレステロール、空腹時トリグリセリド、FPG、推算糸球体濾過量、尿中アルブミン/クレアチニン比、収縮期血圧、拡張期血圧、年齢、性別、糖尿病の罹病期間、<u>心血管疾患（心筋梗塞を含む冠動脈疾患、うっ血性心不全、脳血管疾患、末梢血管疾患のいずれか1つ以上）</u>、<u>糖尿病合併症</u>、OADの使用、研究担当医師が糖尿病専門医であるかどうか [JDS、JES、日本専門医機構が承認した内分泌・代謝・糖尿病領域の専門医]、又は糖尿病非専門医、インデックスデートの季節）を含める。</p> | <p>IPTW法で調整を行う糖尿病合併症を明確化するため</p>                                   |
|  | <p>12.11 欠測値<br/>ただし、DTSQcの項目レベルの欠測値は調査票開発者が指定した方法で扱うMICEを用いて補完する。</p>   | <p>DTSQcの欠測値は調査票開発者の指定する方法で扱う必要があるため</p>                           |
|  | <p>12.11 欠測値<br/>ITT estimandの解析では、開始時治療を中止したか<u>重要な治療変更を行ったレスキュー治療を開始したために生じた3、6、及び12ヵ月目の評価時点でのHbA1c及び、<del>体重、及び代謝パラメータ（腹囲、血圧、血清脂質、及びFPG）</del></u>の欠測値は、同時点以前に開始時治療を中止したか<u>重要な治療変更を行いレスキュー薬を開始し、同評価時点の反応値が得られている患者に基づいて補完する（「retrieved dropout」）</u>。患者が開始時治療を継続している間の3、6、12ヵ月目の評価時点でのこれらの評価項目の欠測値は、開始時治療を継続し同評価時点の反応値が得</p>                                 | <p>その他の副次的目的の解析をITT estimandに基づく解析から除いたことにより不要となった欠測値補完を削除するため</p> |

|     |   |                 |
|-----|---|-----------------|
|     | <p>られている患者に基づいて補完する。また、補完後のHbA1c及び体重を目標値で二値化し、ロジスティック回帰分析を実施する。</p>   |                 |
| 4.0 | <p>10.2 研究実施医療機関の選定及びデータ収集</p> <p>研究実施医療機関数は<del>10575</del>施設を予定している。</p>  | 施設数を更新するため      |
|     | <p>10.3 患者登録及び謝礼</p> <p><u>PRO (DTSQs及びDTSQc) を回答した患者は、謝礼を受け取ることができる。</u></p>   | 対応方針の変更を反映するため  |
|     | <p>12.8 中間解析</p> <p><u>本研究の目標数の患者が登録された時点で症例登録が計画通りに完了した場合、関連する医学会での発表および科学雑誌への論文投稿のためにベースラインの特性に関する中間解析を1回実施する予定である。もし患者登録が計画通りに完了しなかった場合、利用可能なデータを用いたベースラインの特性に関する追加の中間解析が、医学会への要旨提出期限前に行われる可能性がある (予測される登録患者数に関する詳細については第11.1項参照)。</u></p> | 中間解析の目的を明確にするため |

## 2. 概 要

**研究の標題：**日常診療下におけるチルゼパチド（マンジャロ®）と経口セマグルチド（リベルサス®）の比較研究：T-BEAT Study - 2型糖尿病患者での早期血糖マネジメント及び体重管理のベネフィット

**研究実施の根拠及び背景：**2型糖尿病（type 2 diabetes：T2D）患者の多くは疾患の進行と共に治療目標の達成が難しくなるため、体重管理を含む早期の血糖管理がT2D患者の治療において重要な課題である。T-BEAT Studyでは、日本の日常診療下でT2D患者において、T2Dの初期段階（食事及び運動療法のみ又は経口血糖降下薬（oral anti-diabetic drug：OAD）の単剤療法〔経口セマグルチドを除く〕ではコントロールが不十分な場合など）に、チルゼパチド5～15 mgを週1回投与したとき、血糖及び体重の管理、並びにその他の代謝パラメータがどの程度改善されるかを、経口セマグルチド7～14 mgの1日1回投与と比較する。

また本研究から、日本の日常診療下でのチルゼパチドの治療継続率、糖尿病治療満足度質問票（Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire：DTSQ）により評価した患者の満足度、及びチルゼパチドがどのように、どの用量で使用されているかについての理解を深めるためのエビデンスを得る。

### 研究課題及び目的：

**目的：**日本の日常診療下で、T2Dに対する早期治療の選択肢としてのチルゼパチドの臨床的ベネフィットに関するエビデンスを得る。

**主要目的：**チルゼパチドを12ヵ月時まで投与した患者の糖化ヘモグロビン（glycated hemoglobin：HbA1c）のベースラインからの変化量により評価した日常診療下でのチルゼパチドの有効性を経口セマグルチドと比較する。

**主な副次的目的：**チルゼパチドを12ヵ月時まで投与した患者の体重のベースラインからの変化量により評価した日常診療下でのチルゼパチドの有効性を経口セマグルチドと比較する。

### その他の副次的目的：

- チルゼパチドを 12 ヶ月時まで投与した患者の体重のベースラインからの変化率により評価した日常診療下でのチルゼパチドの有効性を経口セマグルチドと比較する。
- チルゼパチド投与後 12 ヶ月時までに HbA1c の目標値（5.7%未満、6%未満、6.5%以下、7%未満）を達成した患者の割合により評価した日常診療下でのチルゼパチドの有効性を経口セマグルチドと比較する。
- チルゼパチド投与後 12 ヶ月時までに体重減少の目標値（3%以上、5%以上、10%以上、15%以上）を達成した患者の割合により評価した日常診療下でのチルゼパチドの有効性を経口セマグルチドと比較する。
- チルゼパチド投与後 12 ヶ月時までの代謝パラメータ（腹囲、血圧、血清脂質、肝機能、及び空腹時血糖）により評価した日常診療下でのチルゼパチドの有効性を経口セマグルチドと比較する。
- チルゼパチド投与後 12 ヶ月時までの治療満足度（糖尿病治療満足度質問票〔Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire：DTSQ〕－変化測定版）により評価した日常診療下でチルゼパチドを使用したことによる治療満足度を経口セマグルチドと比較する。
- チルゼパチド投与後 12 ヶ月時までのチルゼパチドの治療継続率を経口セマグルチドと比較する。

**探索的目的：**

- チルゼパチド及び経口セマグルチド投与後 3、6、及び 12 ヶ月時まで投与した患者における併用薬の使用について明らかにする。
- 日常診療下でチルゼパチド及び経口セマグルチドを 3、6、及び 12 ヶ月時まで投与したときの用量漸増パターン及び用量漸減パターンについて明らかにする。
- 12 ヶ月間投与後、治療担当医師がインデックスデート時点で設定した患者ごとの HbA1c (%) 目標値の達成について明らかにする。
- 研究期間中にチルゼパチド及び経口セマグルチドを投与された患者が医師に報告した、又は受診時に患者に認められた有害事象を明らかにする。

**研究デザイン：**

- T-BEAT Study は非介入、多施設共同、観察研究であり、OAD 投与歴がない（食事療法及び運動療法のみ）、又は経口セマグルチドを除く OAD の単剤療法を受けている T2D 患者を対象に、日常診療下で 12 ヶ月間までチルゼパチドを投与したときの有効性を、経口セマグルチドと比較して評価する。チルゼパチド、経口セマグルチド、グルカゴン様ペプチド-1 受容体作動薬（glucagon-like peptide-1 receptor agonist : GLP-1 RA）、又はいずれかのインスリンの投与歴がある患者は本研究から除外する。GLP-1 RA の投与歴がある患者を本研究から除外する理由は、GLP-1 RA は経口セマグルチドと同じクラスの薬剤であるためである。
- 本研究は厳密なる観察研究であり、標準的な治療を妨げることはないため、研究参加者の治療に影響を及ぼすことはない。チルゼパチド又は経口セマグルチドへの患者の割付は観察研究実施計画書で事前に規定せず、患者を本研究に登録するかどうかの決定とは明確に区別する。観察研究とは、日常診療下での非介入の研究であるため、本研究は非盲検である。「非介入」とは、医師が日常診療下で患者にふさわしい治療やケアを決定していくことを意味する。登録される患者は、日常診療下での観察によって得られるデータを収集するために本研究に登録される。
- 患者及び研究担当医師が同意説明文書（informed consent form : ICF）に署名した時点で本研究への参加が開始する。
- 登録前及び／又は登録後に開始した治療は、いつでも変更又は中止することができる。
- 評価スケジュールは日本の日常診療に従って実施する。本研究は非介入研究であるため、観察研究実施計画書で必須とされる来院又は測定はない。また、患者が標準診療に従って研究実施医療機関に来院した場合のみ、規定の時点でデータ収集を実施する。
- 本研究は通常の日常診療を反映することを目的としているため、研究担当医師は、患者の治療において通常実施しない患者評価又は臨床検査を実施する必要はない。すべての治療決定は、治療担当医師の臨床的判断に基づいて行う。患者報告アウトカム質問票は、通常来院時のどこかで実施し、記入する。
- 評価はスクリーニング時及び投与開始日（インデックスデート、投与開始日）に実施する。スクリーニングは投与 44 日前から投与開始日まで実施できる（スクリーニングとインデックスデートは同日とすることができる）。開始時治療（チルゼパチド又は経口セマグルチド）の開始後、およそ投与 3 ヶ月時点（Visit 3M）、投与 6 ヶ月時点（Visit 6M）、及び投与 12 ヶ月時点（Visit 12M）に評価項目を収集する。

**対象患者：**登録日の3ヶ月以上前に（日本糖尿病学会のT2D診断基準に従い医師の臨床判断により）T2Dと診断された18歳以上の患者で、OAD投与歴がない（食事療法及び運動療法のみ）、又は経口セマグルチドを除くOADの単剤療法を受けている者。スクリーニング時のHbA1cが7%以



上10%未満、スクリーニング時のbody mass index (BMI) が23 kg/m<sup>2</sup>以上35 kg/m<sup>2</sup>未満でなければならない。患者は日常診療の一環としてチルゼパチド又は経口セマグルチドによる治療を開始し、チルゼパチド又は経口セマグルチドの投与歴がないものとする。

以下の基準に該当する患者は除外する：T2D以外の糖尿病と診断されている患者、GLP-1 RA又はインスリンの投与を受けている又は投与歴がある患者、登録時にがんに対する全身治療又はその他の治療を受けている患者、過去90日以内に研究薬の臨床試験に登録されていた患者、重度の精神病質を有する患者、又は質問票への回答方法を理解できない、日本語での文書による同意ができない、又は本研究の手順及び指示を遵守できない患者。選択基準及び除外基準に加え、警告及び使用上の注意に関する日本の添付文書のガイダンスに従う。

#### 評価項目：

| ベースライン  | 前向き観察期間  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究担当医師の情報</li> <li>● 治療開始時（インデックスデート）の季節</li> <li>● 開始時のチルゼパチド及び経口セマグルチドの投与</li> <li>● 患者ごとのHbA1c目標値</li> <li>● 社会人口統計学的特性</li> <li>● 身体測定値</li> <li>● 合併症</li> <li>● 併用薬の使用</li> <li>● ベースライン時の臨床検査及びその他の評価</li> <li>● 患者報告アウトカム</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● チルゼパチド及び経口セマグルチドの投与パターン</li> <li>● 患者ごとのHbA1c目標値の達成</li> <li>● 身体測定値</li> <li>● 併用薬の使用</li> <li>● 臨床検査及びその他の評価</li> <li>● 患者報告アウトカム</li> <li>● 患者の状態</li> <li>● 有害事象</li> </ul> |

研究期間中、バリデーション済みの日本語版DTSQの状況測定版及び変化測定版を用いて、糖尿病治療に対する患者の満足度と、患者が認識する高血糖及び低血糖の発現頻度を評価する。

**データソース/データの収集：**患者のデータを、インターネットを介して医療機関から電子的にデータを収集するためのシステム（電子データ収集 [electronic data capture : EDC] システム）である電子症例報告書で収集する。DTSQの評価は紙の質問票を用いて実施し、EDCシステムに入力する。研究担当医師は、Lillyに報告するデータの完全性（すなわち、正確かつ完全で、判読性、適時性があること）に対する責任を有する。

EDCシステムのデータは研究依頼者が指定する第三者機関（third party organization : TPO）に送付する。TPOはデータセットを作成して統計解析を実施し、データセット及び解析結果をLillyに送付する。EDCシステムに入力されたすべての研究データは電子データとして保管される。

**対象患者数：**本研究では、各コホートに約270例（チルゼパチド投与を受ける患者270例及び経口セマグルチドの投与を受ける患者270例）、計約540例の患者を登録する予定である。

#### 統計解析：

**ベースライン：**ベースラインの社会人口統計学的特性及び臨床的特性の記述統計量を、修正 Intent-to-Treat (Modified Intent-to-Treat : mITT) 集団について算出する。連続変数は記述統計量を用いて要約する。カテゴリー変数は、頻度及び割合を示して要約する。欠測値は頻度及び割合として示す。特に記載のない限り、割合の算出には欠測カテゴリーは含めない。

**一般的考察：**チルゼパチドの有効性を経口セマグルチドと比較して評価する際に注目すべき2つのestimandを評価する。有効性解析対象集団（efficacy analysis set : EAS）を用いる efficacy

estimandは主要estimandであり、すべての患者が開始時治療を、中止することなく、またいかなる重要な治療変更を行うこともなく、投与後12ヵ月時まで厳格に遵守したと仮定した場合の仮説上の有効性を示す。最大の解析対象集団（full analysis set : FAS）を用いるIntent-to-Treat（Intent-to-Treat : ITT）estimandは副次的estimandであり、投与中止の有無又は重要な治療変更の有無にかかわらず日常診療での有効性を示す。

**主要及び主な副次的目的：**Efficacy estimandの解析は、反復測定混合効果モデル（mixed model for repeated measures : MMRM）を用いてEASについて解析する。ITT estimandの解析は、共分散分析（analysis of covariance : ANCOVA）モデルを用いてFASについて解析する。

**その他の副次的目的：**Efficacy estimandの解析は、MMRMあるいは縦断的混合効果ロジスティック回帰モデルを用いてEASについて解析する。

**探索的目的：**探索的評価項目の解析はEASについて実施するが、欠測値にはいずれの補完法も適用しない。投与後3、6、及び12ヵ月時点の評価対象薬剤の用量分布を、頻度及び割合を示して用量ごとに記述する。観察期間中の併用薬の使用は、薬剤の種類別に集計する。12ヵ月間投与後の患者ごとのHbA1c目標値の達成は、頻度及び割合で示す。

**安全性解析：**研究担当医師はすべての有害事象を収集し、観察研究実施計画書の「評価項目／定義」の項に記載されている有害事象の詳細を含める。チルゼパチドコホート及び経ロセマグルチドコホートを対象に記述的解析を実施する。コホート間のベースラインの共変量の不均衡を調整するため、安全性解析にも逆確率重み付け（inverse probability of treatment weighting : IPTW）法を用いる。mITT集団を対象に、チルゼパチド又は経ロセマグルチドの初回投与から12ヵ月時点の追跡調査来院まで（又は12ヵ月時点の追跡調査来院前に被験者が投与を中止した場合は、開始時治療の最終投与の30日後まで）に生じたすべての有害事象、すべての重篤な有害事象、各基本語についてMedDRAを用いて要約した有害事象、及び各基本語についてMedDRAを用いて要約した重篤な有害事象を発現した患者の粗（未調整）発現例数及び発現率、並びにIPTW法による重み付き発現例数及び発現率を、開始時治療の投与群ごとに算出する。IPTW法で調整したコホート別の発現率は以下の式を用いて算出する。

$$\frac{\text{各コホートの追跡調査期間に有害事象が認められた患者の逆確率}}{\text{各コホートの患者全体の逆確率}} \times 100 (\%)$$

安全性を比較するための統計学的検定は実施しない。粗値（n、%）と調整した値を共に示す。

**バイアスと交絡の調整：**コホート間のベースラインの共変量の不均衡を調整するため、主要及び副次的目的の解析にはIPTW法を用いる。

#### 実施スケジュール：

- 登録期間（予定）：2024年7月1日～2025年3月31日
- 観察期間（予定）：2024年7月1日～2026年3月31日

### 3. 目 次

## 日常診療下におけるチルゼパチド（マンジャロ®）と 経口セマグルチド（リベルサス®）の比較研究： T-BEAT Study - 2 型糖尿病患者での早期血糖マネジメント 及び体重管理のベネフィット

| 章  | 頁  |
|--|----|
| 第 44 版 観察研究実施計画書 2023-12154 I8F-JE-B013 日常診療下におけるチルゼパチド（マンジャロ®）と経口セマグルチド（リベルサス®）の比較研究：T-BEAT Study - 2 型糖尿病患者での早期血糖マネジメント及び体重管理のベネフィット ..... | 1  |
| 1. 改訂履歴 .....  | 2  |
| 2. 概 要 .....   | 7  |
| 3. 目 次 .....   | 11 |
| 4. 表一覧 .....   | 13 |
| 5. 図一覧 .....   | 14 |
| 6. 別紙一覧 .....  | 15 |
| 7. 略 号 .....   | 16 |
| 8. 背景及び根拠 .....  | 18 |
| 9. 目 的 .....   | 19 |
| 9.1. 主要目的 .....  | 19 |
| 9.2. 副次的目的 .....   | 19 |
| 9.3. 探索的目的 .....   | 19 |
| 10. 研究デザイン .....   | 21 |
| 10.1. 研究デザインの要約 .....  | 21 |
| 10.2. 研究実施医療機関の選定及びデータ収集 .....   | 22 |
| 10.3. 患者登録及び謝礼 .....   | 23 |
| 10.4. 対象患者 .....   | 23 |
| 10.4.1. 登録基準 .....   | 23 |
| 10.4.2. 患者群 .....  | 23 |
| 10.5. 期 間 .....  | 24 |
| 10.6. 治 療 .....  | 25 |
| 10.7. 評価項目／定義 .....  | 25 |
| 10.7.1. 糖尿病治療満足度質問票 .....  | 28 |
| 11. 統計手法 .....   | 29 |
| 11.1. サンプルサイズの決定及び研究の検出力 .....   | 29 |
| 11.2. 一般的事項 .....  | 29 |
| 11.3. 解析対象集団 .....   | 30 |
| 12. 解 析 .....  | 31 |

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 12.1.   | ベースラインの記述統計量 .....  | 31 |
| 12.2.   | 主要評価項目の解析 .....   | 31 |
| 12.3.   | 副次的評価項目の解析 .....  | 31 |
| 12.4.   | 探索的評価項目の解析 .....  | 31 |
| 12.5.   | 安全性の解析 .....  | 32 |
| 12.6.   | サブグループ解析 .....  | 32 |
| 12.7.   | 感度解析 .....  | 32 |
| 12.8.   | 中間解析 .....  | 33 |
| 12.9.   | バイアス及び交絡の調整 .....   | 33 |
| 12.10.  | バランススコアの品質評価 .....  | 33 |
| 12.11.  | 欠測値 .....   | 34 |
| 12.12.  | 有意水準及び多重性 .....   | 34 |
| 12.13.  | リミテーション .....   | 34 |
| 13.     | 有害事象／副作用の管理及び報告 .....   | 35 |
| 13.1.   | 主要データの収集 .....  | 35 |
| 13.1.1. | 重篤な有害事象 .....   | 35 |
| 13.1.2. | 非重篤な有害事象 .....  | 36 |
| 13.2.   | 製品に対する苦情 .....  | 36 |
| 14.     | 患者の保護 .....   | 37 |
| 14.1.   | 情報公開に関する患者の同意 .....   | 37 |
| 14.2.   | 倫理審査委員会及び規制要件の考慮 .....  | 37 |
| 14.3.   | 研究の中止又は研究実施医療機関での早期研究終了 .....                                   | 37 |
| 15.     | 記録の管理、データの報告、品質保証及び公表 .....                                     | 39 |
| 15.1.   | 記録の管理 .....   | 39 |
| 15.2.   | データの品質保証 .....  | 39 |
| 15.3.   | データの報告及び結果の開示 .....   | 39 |
| 16.     | 患者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、研究実施医療機関の長への<br>報告、研究の資金源、患者への支払い ..... | 41 |
| 16.1.   | 患者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益 .....                                   | 41 |
| 16.2.   | 研究実施医療機関の長への報告 .....  | 41 |
| 16.3.   | 研究の資金源、患者への支払い .....  | 41 |
| 17.     | 引用文献 .....  | 42 |

## 4. 表一覧

| 表    |                          | 項  |
|------|--------------------------|----|
| 表 1. | データ収集期間の分類 .....         | 24 |
| 表 2. | ベースラインで収集する評価項目及び定義..... | 25 |
| 表 3. | 前向き観察期間中に収集する評価項目 .....  | 26 |
| 表 4. | 治療選択のモデル化方法 .....        | 33 |

## 5. 図一覧

| 図                 | 項  |
|-------------------|----|
| 図 1. 研究デザイン ..... | 22 |

## 6. 別紙一覧

| 別紙                     | 項  |
|------------------------|----|
| 別紙 1. 観察研究スケジュール ..... | 44 |

## 7. 略号

| 略号       | 用語  |
|----------|---|
| AE       | 有害事象 (adverse event)  |
| ALCOA+   | 帰属性、判読性、同時性、原本性、正確性、完全性、一貫性、耐用性、可用性 (attributable, legible, contemporaneous, original, accurate, complete, consistent, enduring, available) |
| ANCOVA   | 共分散分析 (analysis of covariance)  |
| BMI      | body mass index   |
| CI       | 信頼区間 (confidence interval)  |
| COA      | 臨床アウトカム評価 (clinical outcome assessment)   |
| DBP      | 拡張期血圧 (diastolic blood pressure)  |
| DTSQ     | 糖尿病治療満足度質問票 (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire)   |
| DTSQc    | 糖尿病治療満足度質問票－変化測定版 (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire change version)  |
| DTSQs    | 糖尿病治療満足度質問票－状況測定版 (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status version)  |
| EAS      | 有効性解析対象集団 (efficacy analysis set)   |
| EDC      | 電子データ収集 (electronic data capture)   |
| ERB      | 倫理審査委員会 (ethical review board)  |
| FAS      | 最大の解析対象集団 (full analysis set)   |
| FPG      | 空腹時血糖 (fasting plasma glucose)  |
| GLP-1 RA | グルカゴン様ペプチド-1受容体作動薬 (glucagon-like peptide-1 receptor agonist)   |
| HbA1c    | 糖化ヘモグロビン (glycated hemoglobin)  |
| ICF      | 同意説明文書 (informed consent form)  |
| IPT      | 逆確率 (inverse probability of treatment)  |
| IPTW     | 逆確率重み付け (inverse probability of treatment weighting)  |
| ITT      | intent-to-treat   |
| JDS      | 日本糖尿病学会 (The Japan Diabetes Society)  |
| JES      | 日本内分泌学会 (The Japan Endocrine Society)   |
| Lilly    | イーライリリー・アンド・カンパニー (Eli Lilly and Company)   |
| MedDRA   | ICH国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities)   |
| MHLW     | 厚生労働省 (Ministry of Health, Labour and Welfare)  |
| mITT     | 修正intent-to-treat (modified intent-to-treat)  |
| MICE     | 連鎖方程式による多重代入法 (multiple imputation by chained equations)  |
| MMRM     | 反復測定混合効果モデル (mixed model for repeated measures)   |
| MTPC     | 田辺三菱製薬株式会社 (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation)   |



| 略号  | 用語                                   |
|-----|--------------------------------------|
| OAD | 経口血糖降下薬 (oral anti-diabetic drug)    |
| PRO | 患者報告アウトカム (patient-reported outcome) |
| QD  | 1日1回 (once a day)                    |
| QW  | 週1回 (once a week)                    |
| SAE | 重篤な有害事象 (serious adverse event)      |
| SAP | 統計解析計画書 (statistical analysis plan)  |
| SAR | 副作用の疑い (suspected adverse reaction)  |
| T2D | 2型糖尿病 (type 2 diabetes)              |
| TPO | 第三者機関 (third party organization)     |

## 8. 背景及び根拠

T2D患者の多くは疾患の進行と共に治療目標の達成が難しくなるため、体重管理を含む早期の血糖管理がT2D患者の治療において重要な課題である (Bouchi et al. 2023)。糖尿病データマネジメント研究会 (Japan Diabetes Clinical Data Management study group) の2021年の報告によると、日本人のT2D患者の約半数が、合併症を予防するための血糖コントロール目標値 (HbA1c 7%未満) を達成せず、正常血糖を目指す場合の目標値であるHbA1c 6%未満を達成したのは5.5%にすぎない (Araki et al. 2020, JDDM [WWW])。

SURPASS J-mono試験 (Inagaki et al. 2022) では、チルゼパチド5~15 mgはHbA1cの低下及び体重減少において、デュラグルチド0.75 mg週1回 (once a week : QW) 投与に対して優越性を示した。また、チルゼパチドではデュラグルチド0.75 mg QWと比較して、その他の代謝パラメータ (腹囲、血圧、及び血清脂質など) が有意に改善した。

同様に、SURPASS-J combo試験 (Kadowaki et al. 2022) でも、OAD単剤療法中にチルゼパチドをいずれかの用量で投与された被験者の87%以上がHbA1cの目標値である6.5%未満を達成し、このうち37%以上がHbA1cの目標値5.7%未満を達成し、用量依存的な体重減少が認められた。

これらのデータから、チルゼパチドを早期 (OAD未使用又は単剤療法) に導入しT2D患者の大半が体重管理とともに良好な血糖コントロールの目標を達成できる可能性を日常診療下で明確にする必要がある。

経口セマグルチドは2021年に日本で上市され、GLP-1 RAの選択肢の一つとして広く使用されている。経口セマグルチドを服用する際には、1日のうち最初の食事又は飲水の前に、空腹の状態のコップ約半分 (約120 mL以下) の水で経口セマグルチドを服用し、服用時及び服用後少なくとも30分は、飲食及び他の薬剤の経口摂取を避けるなど、厳格なガイダンスに従う必要があり、患者にとって必ずしも使い勝手が良いとは限らない (Hughes and Neumiller 2020)。現時点で、チルゼパチドと経口セマグルチドの安全性又は有効性を直接比較する国内外のデータはない。したがって、チルゼパチドの有効性を経口セマグルチドと比較して評価するデータは、日常診療下でインクレチン薬の効果の増強を治療選択肢として検討している医療従事者及び患者にとって重要な情報となる。PIONEER 10試験では、デュラグルチド0.75 mg QW投与と経口セマグルチド7 mg QD投与の臨床的有効性は同程度であったことから (Yabe et al. 2020)、日常診療において、チルゼパチド5~15 mg QW投与により、HbA1c、体重、及びその他の代謝パラメータが、経口セマグルチド7~14 mg QD投与よりも大きく改善すると予測される。

T-BEAT Studyでは、日本の日常診療下でT2D患者において、T2Dの初期段階 (食事及び運動療法のみ又はOADの単剤療法 [経口セマグルチドを除く] ではコントロールが不十分な場合など) にチルゼパチド5~15 mgをQWで投与したとき、血糖及び体重の管理、並びにその他の代謝パラメータがどの程度改善されるかを、経口セマグルチド7~14 mgの1日1回投与と比較する。

また本研究から、日本の日常診療下でのチルゼパチドの治療継続率、DTSQにより評価した患者の満足度、及びチルゼパチドがどのように、どの用量で使用されているかについての理解を深めるためのエビデンスを得る。

チルゼパチドの既知のベネフィット及びリスクに関する詳細な情報は、国内の添付文書に示されている。

## 9. 目 的

全体の目的は、日本の日常診療下で、T2Dに対する早期治療の選択肢としてのチルゼパチドの臨床的ベネフィットに関するエビデンスを得ることである。

### 9.1. 主要目的

- チルゼパチドを 12 ヶ月時まで投与した患者の HbA1c のベースラインからの変化量により評価した日常診療下でのチルゼパチドの有効性を経口セマグルチドと比較する。

### 9.2. 副次的目的

主な副次的目的：

- チルゼパチドを 12 ヶ月時まで投与した患者の体重のベースラインからの変化量により評価した日常診療下でのチルゼパチドの有効性を経口セマグルチドと比較する。

その他の副次的目的：

- チルゼパチドを 12 ヶ月時まで投与した患者の体重のベースラインからの変化率により評価した日常診療下でのチルゼパチドの有効性を経口セマグルチドと比較する。
- チルゼパチド投与後 12 ヶ月時までに HbA1c の目標値（5.7%未満、6%未満、6.5%以下、7%未満）を達成した患者の割合により評価した日常診療下でのチルゼパチドの有効性を経口セマグルチドと比較する。
- チルゼパチド投与後 12 ヶ月時までに体重減少の目標値（3%以上、5%以上、10%以上、15%以上）を達成した患者の割合により評価した日常診療下でのチルゼパチドの有効性を経口セマグルチドと比較する。
- チルゼパチド投与後 12 ヶ月時までの代謝パラメータ（腹囲、血圧、血清脂質、肝機能、及び空腹時血糖）により評価した日常診療下でのチルゼパチドの有効性を経口セマグルチドと比較する。
- チルゼパチド投与後 12 ヶ月時までの治療満足度（DTSQc）により評価した日常診療下でチルゼパチドを使用したことによる治療満足度を経口セマグルチドと比較する。
- チルゼパチド投与後 12 ヶ月時までのチルゼパチドの治療継続率を経口セマグルチドと比較する。

### 9.3. 探索的目的

- チルゼパチド及び経口セマグルチド投与後 3、6、及び 12 ヶ月時まで投与した患者における併用薬の使用について明らかにする。
- 日常診療下でチルゼパチド及び経口セマグルチドを 3、6、及び 12 ヶ月時まで投与したときの用量漸増パターン及び用量漸減パターンについて明らかにする。
- 12 ヶ月間投与後、治療担当医師がインデックスデート時点で設定した患者ごとの HbA1c (%) 目標値の達成について明らかにする。

- 研究期間中にチルゼパチド及び経口セマグルチドを投与された患者が医師に報告した、又は受診時に患者に認められた有害事象を明らかにする。

## 10. 研究デザイン

### 10.1. 研究デザインの要約

- T-BEAT Study は非介入、多施設共同、観察研究であり、OAD 投与歴がない（食事療法及び運動療法のみ）、又は経口セマグルチドを除く OAD の単剤療法を受けている T2D 患者を対象に、日常診療下で 12 ヶ月間までチルゼパチドを投与したときの有効性を、経口セマグルチドと比較して評価する。チルゼパチド、経口セマグルチド、GLP-1 RA、又はいずれかのインスリンの投与歴がある患者は本研究から除外する。GLP-1 RA の投与歴がある患者を本研究から除外する理由は、GLP-1 RA は経口セマグルチドと同じクラスの薬剤であるためである。
- 本研究は厳密なる観察研究であり、標準的な治療を妨げることはないため、研究参加者の治療に影響を及ぼすことはない。チルゼパチド又は経口セマグルチドへの患者の割付は観察研究実施計画書で事前に規定せず、患者を本研究に登録するかどうかの決定とは明確に区別する。観察研究とは、日常診療下での非介入の研究であるため、本研究は非盲検である。「非介入」とは、医師が日常診療下で患者にふさわしい治療やケアを決定していくことを意味する。登録される患者は、日常診療下での観察によって得られるデータを収集するために本研究に登録される。
- 患者及び研究担当医師が ICF に署名した時点で本研究への参加が開始する。
- 登録前及び／又は登録後に開始した治療は、いつでも変更又は中止することができる。
- 評価スケジュールは日本の日常診療に従って実施する。本研究は非介入研究であるため、観察研究実施計画書で必須とされる来院又は測定はない。また、患者が標準診療に従って研究実施医療機関に来院した場合のみ、規定の時点でデータ収集を実施する。
- 本研究は通常の日常診療を反映することを目的としているため、研究担当医師は、患者の治療において通常実施しない患者評価又は臨床検査を実施する必要はない。すべての治療決定は、治療担当医師の臨床的判断に基づいて行う。患者報告アウトカム質問票は、通常来院時のどこかで実施し、記入する。
- 本研究では、各コホートに約 270 例（チルゼパチド投与を受ける患者 270 例及び経口セマグルチドの投与を受ける患者 270 例）、計約 540 例の患者を登録する予定である。
- 評価はスクリーニング時及び投与開始日（インデックスデート、投与開始日）に実施する。スクリーニングはインデックスデートの 44 日前から投与開始日まで実施できる（スクリーニングとインデックスデートは同日とすることができる）。開始時治療（チルゼパチド又は経口セマグルチド）の開始後、およそ投与 3 ヶ月時点（Visit 3M）、投与 6 ヶ月時点（Visit 6M）、及び投与 12 ヶ月時点（Visit 12M）に評価項目を収集する。
- [図 1](#) に全体的な研究デザインを示す。収集すべき研究データ及びデータ収集の時点を観察研究スケジュールに示す。

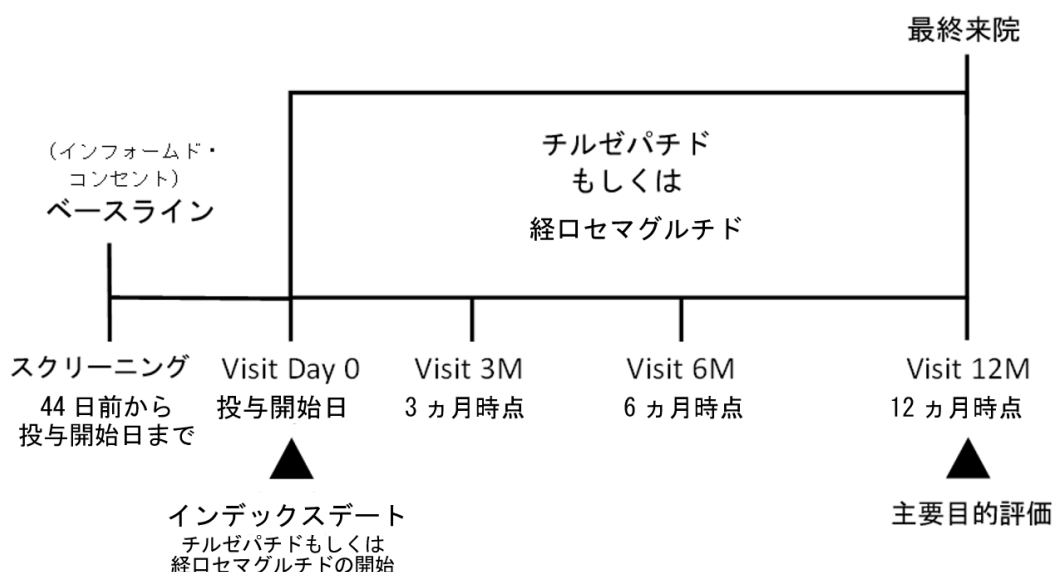


図 1. 研究デザイン

## 10.2. 研究実施医療機関の選定及びデータ収集

研究実施医療機関は、T2D患者を治療している日本全国の病院／クリニックのうち、主に内分泌、代謝、又は糖尿病の専門医がいる医療機関から選定する。研究実施医療機関を選定する前に、チルゼパチド及び経口セマグルチドの両方を処方したことがある／処方する医療機関に対し、本研究の目的、研究対象患者集団、及び研究方法を説明する。研究参加に合意した場合、研究実施医療機関は文書にて契約を締結する。研究実施医療機関数は105施設を予定している。

患者のデータは、インターネットを介して医療機関から電子的にデータを収集するためのシステム（EDCシステム）である電子症例報告書で収集する。DTSQの評価は紙の質問票を用いて実施し、EDCシステムに入力する。研究担当医師は、Lillyに報告するデータの完全性（すなわち、正確かつ完全で、判読性、適時性があること）に対する責任を有する。ベースライン後の評価の許容期間を表1に示す。

EDCシステムのデータは研究依頼者が指定するTPOに送付する。TPOはデータセットを作成して統計解析を実施し、データセット及び解析結果をLillyに送付する。EDCシステムに入力されたすべての研究データは電子データとして保管される。

開始時治療（チルゼパチド又は経口セマグルチド）を中止した患者も、12ヵ月の前向き観察期間において観察を継続する。

研究担当医師が安全性、行動、管理上の理由により研究を中止すべきであると判断した場合、患者の研究参加を中止することができる。追跡不能となった、又は同意を撤回した患者も、研究を中止したとみなす。患者は、研究実施医療機関の確認後に本研究中止とみなされ、可能な限り中止理由を収集する。患者が研究を早期に中止した場合、患者の中止前に収集したデータを解析に使用する。研究中止の前後にDTSQを入手できない場合は、「欠測」として報告する。登録基準に合致していないが誤って登録された患者は本研究を中止し、解析対象外とする。

本研究を一度中止した患者は、本研究への再登録不可である。

## 10.3. 患者登録及び謝礼

患者は日本の各地域の医療機関から登録する。チルゼパチド又は経口セマグルチドによる治療開始の決定は、日常診療下での実態に従う。チルゼパチド又は経口セマグルチドの投与開始決定後に、患者を本研究に登録する。

本研究では、研究依頼者は研究対象薬を提供しない。したがって、本研究を実施するためには、チルゼパチド及び経口セマグルチドのT2D治療薬としての使用について厚生労働省の承認が必要である。現在、チルゼパチド及び経口セマグルチドはいずれも、厚生労働省によりT2D治療薬として承認されている。新たにチルゼパチド又は経口セマグルチドを使用する患者を中央登録制度により登録する。すべての選択基準を満たし、いずれの除外基準にも該当しないことが確認された後、患者を登録するために、各実施医療機関の研究担当医師は、EDCシステムを用いて患者を登録する。患者登録は、最初の処方を受けた来院と同日、又は患者が最初の処方を受けた来院から14日以内に行わなければならない。

PRO (DTSQs及びDTSQc) を回答した患者は、謝礼を受け取ることができる。

## 10.4. 対象患者

### 10.4.1. 登録基準

<選択基準>

1. 日常診療の一環としてチルゼパチド又は経口セマグルチドによる治療を開始できる患者。
2. 同意取得時点で18歳以上である患者。
3. 登録日の3ヵ月以上前に（日本糖尿病学会のT2D診断基準 [Araki et al. 2020] に従い医師の臨床判断により）T2Dと診断されている患者。
4. OAD投与歴がない（食事療法及び運動療法のみ）、又は経口セマグルチドを除くOADの単剤療法を受けている患者。
5. スクリーニング時のHbA1cが7%以上10%未満である患者。
6. スクリーニング時のBMIが23 kg/m<sup>2</sup>以上35 kg/m<sup>2</sup>未満である患者。

<除外基準>

1. 登録時にT2D以外の糖尿病（例：1型糖尿病、妊娠糖尿病）と診断されている患者。
2. GLP-1 RA又はインスリンの投与を現在受けている、又は投与歴がある患者。
3. チルゼパチド又は経口セマグルチドの投与歴がある患者。
4. 登録時にがんに対する全身治療又はその他の治療を受けている患者。
5. 質問票への回答方法を理解できない、日本語での文書による同意ができない、又は本研究の手順及び指示を遵守できない患者。
6. 重度の精神病質を有する患者。
7. 過去90日以内に研究薬の臨床試験に登録された患者。

選択基準及び除外基準に加え、警告及び使用上の注意に関する日本の添付文書のガイダンスに従う。

### 10.4.2. 患者群

本研究には以下の2つのコホートがある。

- チルゼパチドの投与を開始するT2D患者

- 経口セマグルチドの投与を開始する T2D 患者

患者は、今後連絡しないことを希望する旨を適切な研究担当者に伝えることにより、いつでも患者の判断で研究参加を中止することができる。研究担当医師が安全性、行動、管理上の理由により、中止すべきであると判断した場合、患者の研究参加を中止することができる。

## 10.5. 期 間

測定は0、3、6、及び12ヵ月時点に実施するように設定する（表1参照）。登録基準及びベースラインの評価は、開始時治療の開始前44日以内に実施することができる。

研究期間は以下のとおり定義する。

- **スクリーニング**：登録基準及びベースラインの評価を開始時治療の開始前に実施する。ICF に署名し、登録基準を満たした患者を登録されたとみなすことができる。スクリーニング期間中に複数回来院した場合は、インデックスデートに最も近い日に収集されたデータをベースラインデータとして使用する。
- **インデックスデート**：研究の開始時治療であるチルゼパチド又は経口セマグルチドの投与開始日。インデックスデートは医師がチルゼパチド又は経口セマグルチドを処方した日として記録する。
- **前向き観察期間／インデックスデート後期間**：投与開始日以降、各患者の通常の標準診療に従って、観察及びデータ収集を行う期間。登録後、およそ3ヵ月時点（Visit 3M）、6ヵ月時点（Visit 6M）、12ヵ月時点（Visit 12M）に研究実施医療機関が日常診療下で追跡データを収集する予定である。一つのデータ収集期間内に複数回来院した場合は、来院許容期間の中間点に最も近い来院を研究来院として使用する。インデックスデート後期間は、12ヵ月時点の研究の追跡調査完了又は早期中止まで継続する。12ヵ月時点の研究終了前に患者がチルゼパチド又は経口セマグルチドによる開始時治療を中止し、別の血糖降下薬の投与を開始した場合でも、追跡調査を継続する。
- **患者の最終来院（研究終了来院）**：Visit 12M の最終来院、もしくは患者が追跡不能となった場合又は研究を中止した場合は、患者が研究実施医療機関に最後に来院した日（いずれか早い方）。

表 1. データ収集期間の分類

| 期間                             | 測定日                               |
|--------------------------------|-----------------------------------|
| スクリーニング <sup>a</sup>           | インデックスデート44日前からインデックスデート（投与開始日）まで |
| Visit Day 0（投与開始日）             | 投与開始日（インデックスデート）                  |
| Visit 3M（3ヵ月時点） <sup>b</sup>   | インデックスデート後46日からインデックスデート後135日まで   |
| Visit 6M（6ヵ月時点） <sup>b</sup>   | インデックスデート後136日からインデックスデート後225日まで  |
| Visit 12M（12ヵ月時点） <sup>b</sup> | インデックスデート後316日からインデックスデート後405日まで  |

<sup>a</sup> スクリーニング期間中に複数回来院した場合は、インデックスデートに最も近い日に収集されたデータをベースラインデータとして使用する。

<sup>b</sup> 一つのデータ収集期間内に複数の来院があった場合、来院許容期間の中間点に最も近い来院を研究来院として使用する（例えば、Visit 3M には、インデックスデートから 90 日に最も近い来院を使用する）。



## 10.6. 治療

投与パターン及び投与の開始又は変更は、医師及び患者の判断のみに基づく。研究担当医師が行う処方内容への制約はない。T2Dの治療薬は、標準的な診療に従って処方され、研究依頼者により提供されるものではない。本研究への参加によって、患者が本研究中に受ける治療に対する支払い又は払戻しに変化が生じることはない。

## 10.7. 評価項目／定義

表2に、ベースライン時に収集する評価項目を、表3に、前向き観察期間中に収集する評価項目を示す。

表 2. ベースラインで収集する評価項目及び定義

| 評価項目                    | 定義  |
|-------------------------|---|
| 研究担当医師の情報               | <ul style="list-style-type: none"> <li>糖尿病の専門医（JDS、JES、日本専門医機構が承認した内分泌・代謝・糖尿病領域の専門医）又は糖尿病の非専門医</li> </ul>   |
| 治療開始時（インデックスデート）の季節     | <ul style="list-style-type: none"> <li>冬（12月、1月、2月）</li> <li>春（3月、4月、5月）</li> <li>夏（6月、7月、8月）</li> <li>秋（9月、10月、11月）</li> </ul>   |
| 開始時のチルゼパチド及び経口セマグルチドの投与 | <ul style="list-style-type: none"> <li>開始日</li> <li>開始用量（mg）</li> </ul>   |
| 患者ごとのHbA1c目標値           | 患者ごとのインデックスデート時点のHbA1c（%）目標値（治療担当医師が設定）   |
| 社会人口統計学的特性              | <ul style="list-style-type: none"> <li>出生年</li> <li>性別</li> <li>就労状況（非就労、パートタイム、フルタイム、自営業など）</li> <li>喫煙状況（現在喫煙しているか [はい/いいえ]、過去に喫煙したことがあるか [ある/ない]）。</li> <li>アルコール摂取（現在アルコールを摂取しているか [はい/いいえ]、過去にアルコールを摂取したことがあるか [ある/ない]）</li> <li>世帯年収（300万円未満、300万円以上500万円未満、500万円以上1000万円未満、1000万円以上、不明）<sup>a</sup></li> <li>教育（大学の学位の有無）<sup>a</sup></li> </ul> |
| 身体測定値                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>身長（cm）</li> <li>体重（kg）</li> <li>腹囲（cm）</li> <li>SBP（mmHg）</li> <li>DBP（mmHg）</li> <li>心拍数（拍/分）</li> </ul>  |
| 合併症                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>T2Dの初回診断日</li> <li>注目すべき併存疾患 <ul style="list-style-type: none"> <li>高血圧</li> <li>脂質異常症</li> <li>糖尿病網膜症</li> <li>糖尿病性神経障害</li> <li>糖尿病性腎症</li> <li>心血管疾患（心筋梗塞を含む冠動脈疾患、うっ血性心不全、脳血管疾患、末梢血管疾患）</li> <li>慢性腎臓病</li> <li>NASH又はNAFLD</li> </ul> </li> </ul>  |

| 評価項目                 | 定義   |
|----------------------|--|
| 併用薬の使用               | <p>OAD であるか否かにかかわらず、すべての内服薬及び注射剤（頓用は除く）の種類の薬剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 薬剤名</li> <li>● 用量</li> <li>● 投与頻度（1日1回、週1回、不明、その他）</li> <li>● 投与期間（投与開始日）</li> </ul> <p>OAD クラスには以下が含まれる</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● SU</li> <li>● BG</li> <li>● <math>\alpha</math>-GI</li> <li>● TZD</li> <li>● グリニド薬</li> <li>● DPP-4 阻害薬</li> <li>● SGLT-2 阻害薬</li> <li>● <u>イメグリミン</u></li> </ul> |
| ベースライン時の臨床検査及びその他の評価 | <ul style="list-style-type: none"> <li>● HbA1c (%)</li> <li>● 総コレステロール (mg/dL)</li> <li>● HDL-C (mg/dL)</li> <li>● LDL-C (mg/dL)</li> <li>● 空腹時トリグリセリド<sup>b</sup> (mg/dL)</li> <li>● FPG<sup>b</sup> (mg/dL)</li> <li>● 血清クレアチニン (mg/dL)</li> <li>● UACR (mg/gCre)</li> <li>● ALT (U/L)</li> <li>● AST (U/L)</li> <li>● GGT (U/L)</li> <li>● 尿酸 (mg/dL)</li> </ul>  |
| PRO                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● DTSQs</li> </ul>  |

略号： $\alpha$ -GI =  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、ALT = アラニントランスアミナーゼ、AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BG = ビグアナイド薬、DBP = 拡張期血圧、DPP-4 = ジペプチジルアミノペプチダーゼ 4、DTSQs = 糖尿病治療満足度質問票－状況測定版、FPG = 空腹時血糖、GGT =  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ、HbA1c = 糖化ヘモグロビン、HDL-C = 高比重リポ蛋白コレステロール、JDS = 日本糖尿病学会、JES = 日本内分泌学会、JPY = 日本円、LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール、NAFLD = 非アルコール性脂肪性肝疾患、NASH = 非アルコール性脂肪性肝炎、OAD = 経口血糖降下薬、PRO = 患者報告アウトカム、SBP = 収縮期血圧、SGLT-2 = ナトリウム-グルコース共輸送体 2、SU = スルホニル尿素薬、T2D = 2型糖尿病、TZD = チアゾリジン薬、UACR = 尿中アルブミン/クレアチニン比

a 教育及び世帯年収の変数は、Araki et al. 2021 に基づく。

b 空腹状態とは、検査前少なくとも 10 時間は飲食（水以外）していない状態と定義する。

表 3. 前向き観察期間中に収集する評価項目

| 評価項目                    | 定義   |
|-------------------------|--|
| チルゼパチド及び経口セマグルチドの投与パターン | <p>3、6、及び 12 ヶ月時点の追跡調査来院/最終来院又は研究終了来院時のチルゼパチド又は経口セマグルチドの治療特性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 用量 (mg)</li> <li>● 投与中止日（該当する場合）</li> <li>● 投与開始日（該当する場合）</li> <li>● 用量及び/又は頻度の変更、変更日、及び変更理由を含む治療変更</li> </ul> |
| 患者ごとの HbA1c 目標値の達成      | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 最終来院又は研究終了来院時における治療担当医師がインデックスデート時点で設定した患者ごとの HbA1c (%) 目標値の達成（達成</li> </ul>  |

| 評価項目         | 定義  |
|--------------|---|
|              | <p>／未達成)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 最終来院又は研究終了来院時の HbA1c (%)</li> </ul>   |
| 身体測定値        | <p>3、6、及び 12 ヶ月時点の追跡調査来院／最終来院又は研究終了来院時の身体測定</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 体重 (kg)</li> <li>● 腹囲 (cm)</li> <li>● SBP (mmHg)</li> <li>● DBP (mmHg)</li> <li>● 脈拍数 (拍/分)</li> </ul>   |
| 併用薬の使用       | <p>スクリーニングが投与開始日より前に行われた場合は投与開始日の来院時、及び12ヵ月間の観察期間中における、OADであるか否かにかかわらず、すべての内服薬及び注射剤（頓用は除く）の種類（該当する場合は3、6、及び12ヵ月時点の来院時／最終来院又は研究終了来院時に次の来院までの間に開始した薬剤及び終了した薬剤を含むすべての薬剤の情報を収集する。開始日が既に報告されており、継続している場合は、投与期間を入力する必要はない）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 薬剤名</li> <li>● 用量</li> <li>● 投与頻度（1日1回、週1回、不明、その他）</li> <li>● 投与期間（投与開始日及び終了日）</li> </ul> <p>OAD クラスには以下が含まれる</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● SU</li> <li>● BG</li> <li>● α-GI</li> <li>● TZD</li> <li>● グリニド薬</li> <li>● DPP-4 阻害薬</li> <li>● SGLT-2 阻害薬</li> <li>● イメグリミン</li> </ul> |
| 臨床検査及びその他の評価 | <p>3、6、及び 12 ヶ月時点の追跡調査来院／最終来院又は研究終了来院時の臨床検査及びその他の評価</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● HbA1c (%)</li> <li>● 総コレステロール (mg/dL)</li> <li>● HDL-C (mg/dL)</li> <li>● LDL-C (mg/dL)</li> <li>● 空腹時トリグリセリド a (mg/dL)</li> <li>● FPG<sup>a</sup> (mg/dL)</li> <li>● 血清クレアチニン (mg/dL)</li> <li>● UACR (mg/gCre)</li> <li>● ALT (U/L)</li> <li>● AST (U/L)</li> <li>● GGT (U/L)</li> <li>● 尿酸 (mg/dL)</li> </ul>   |
| PRO          | <p>12 ヶ月時点の追跡調査来院／最終来院又は研究終了来院時の PRO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 最終来院又は研究終了来院時の DTSQc</li> </ul>   |
| 患者の状態        | <p>スクリーニングが投与開始日より前に行われた場合は投与開始日の来院時、及び該当する場合は3、6、及び12ヵ月、最終来院又は研究終了来院時点の追跡調査来院時の患者の状態</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 追跡不能（追跡不能日を含む）</li> <li>● 同意撤回（同意撤回日を含む）</li> <li>● その他の理由による研究中止（研究中止日及び研究中止理由 [例：医師の判断、患者の判断、有害事象、又は「その他」] を含む）</li> </ul>   |

| 評価項目 | 定義   |
|------|--|
| 有害事象 | <p>研究担当医師は、受診時に観察されたすべての有害事象、及びチルゼパチド又は経口セマグルチド投与後に日常診療下で患者から言及された情報に基づく有害事象を報告する。患者が有害事象とみなされる可能性のある情報に言及した場合、研究担当医師は、患者に追跡調査の質問をして、患者に有害事象が発現したかどうかを判断し、有害事象の電子データ入力フィールドを記入するために必要な情報を得る。</p> <p>必要に応じて、開始時治療の初回投与から 12 ヶ月時点の追跡調査来院まで、又は 12 ヶ月時点の追跡調査来院前に被験者が投与を中止した場合は、開始時治療の最終投与の 30 日後まで、以下の情報を収集する。収集された情報は要約し、ICSR に従って PMDA を含む規制当局に報告するとともに、総括報告書に要約する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 有害事象名</li> <li>● 発現日</li> <li>● 重篤性</li> <li>● チルゼパチド又は経口セマグルチドとの因果関係</li> <li>● 転帰及び転帰日</li> <li>● チルゼパチドのロット番号</li> </ul> <p>研究担当医師は、医学的判断に基づいて有害事象に対する治療及び追跡調査を実施する。</p> |

略号： $\alpha$ -GI =  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、AE = 有害事象、ALT = アラニントランスアミナーゼ、AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BG = ビグアナイド薬、DBP = 拡張期血圧、DTSQc = 糖尿病治療満足度質問票－変化測定版、DPP-4 = ジペプチジルペプチダーゼ 4、FPG = 空腹時血糖、GGT =  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ、HbA1c = 糖化ヘモグロビン、HDL-C = 高比重リポ蛋白コレステロール、ICSR = 個別症例安全性報告書、LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール、OAD = 経口血糖降下薬、PMDA = 独立行政法人医薬品医療機器総合機構、PRO = 患者報告アウトカム、SBP = 収縮期血圧、SGLT-2 = ナトリウム-グルコース共輸送体 2、SU = スルホニル尿素薬、TZD = チアゾリジン薬、UACR = 尿中アルブミン/クレアチニン比

a 空腹状態とは、検査前少なくとも 10 時間は飲食（水以外）していない状態と定義する。

### 10.7.1. 糖尿病治療満足度質問票

研究期間中、バリデーション済みの日本語版 DTSQ 状況測定版及び変化測定版を用いて、糖尿病治療に対する患者の満足度と、患者が認識する高血糖及び低血糖の発現頻度を評価する。質問票には 8 項目が含まれる (Bradley 1994)。各項目は 7 ポイントリッカートスケールで評価する。6 つの項目（項目 1 及び項目 4～8）を合計して治療満足度を 0 「非常に不満」～6 「非常に満足」の尺度で評価する。残りの 2 項目（項目 2 及び 3）は個別に評価する。項目 2 では、患者の認識する高血糖の頻度を 0（なし）～6（ほとんどの時間）の尺度で評価し、項目 3 では患者の認識する低血糖の頻度を同じ尺度で評価する。DTSQc の回答選択肢は DTSQs と異なり、絶対的な満足度ではなく相対的变化を評価する (Bradley 1999)。

## 11. 統計手法

### 11.1. サンプルサイズの決定及び研究の検出力

本研究には540例（各群270例）を登録する予定である。このサンプルサイズは、投与後12ヵ月時までのHbA1cのベースラインからの平均変化量（主要評価項目）について、群間の治療効果の差及び共通の標準偏差をそれぞれ0.5%及び1.5%と仮定した場合に、チルゼパチド5～15 mg QW投与が経口セマグルチド7～14 mg QD投与に対して優越性を示すことを実証するための検出力が90%となるように設定した。この仮定のもとで必要とされる患者数は382例（各群191例）と推定される。登録後にデータが得られなかったなどの理由により登録された患者の10%が除外され、IPTW法により有効サンプルサイズが最大20%減少すると仮定し、目標サンプルサイズを540例と設定する。

検出力の算出は、nQuery 9.1.0.0（Copyright© Statistical Solutions Ltd. 2021）の“t-test for Two Means” オプションを用いて実施した。

### 11.2. 一般的事項

本研究の統計解析は、Lilly又は統計解析業務受託機関の責任で実施する。データを解析する際、計画された解析からの逸脱が予想される場合がある（例：データの欠測、サンプルサイズが少ない）。したがって、統計解析計画書（statistical analysis plan：SAP）では、観察研究実施計画書をそれ以上変更することなく、観察研究実施計画書に概説されている解析計画を変更する可能性がある。実質的な変更は観察研究実施計画書の改訂に反映される。本観察研究実施計画書に記載されているデータ解析方法の変更は、その変更が「実質的」とであるとみなされる場合に限り、改訂が必要となる。実質的な変更の例を以下に示す。

- 新たな患者集団を追加するための選択基準／除外基準の変更
- 本研究の検出力が事前に規定した閾値である 80%未満に低下するようなサンプルサイズ算出に関する仮定の変更
- 主要な統計解析又はリスク／ベネフィット評価に重大な影響を及ぼす可能性があるデザインの変更
- 副次的目的の追加
- 調整解析の追加又は削除
- 主要又は副次的 estimand の変更

観察研究実施計画書に記載されているデータ解析方法のその他の変更及び変更の根拠は、研究総括報告書又は同等の文書に記載する。

特に記載のない限り、解析はSASソフトウェア（SAS Institute, Cary, NC 27513）バージョン9.4以上又はR（R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria）バージョン4.3.2以上を用いて実施する。

一般的に、記述要約統計量には以下が含まれる。

- カテゴリー変数：患者数、データ欠損数、頻度及び割合（分母からデータ欠損数を除いた場合の割合を含む）
- 連続変数：患者数、データ欠損数、平均値、標準偏差、標準誤差、中央値、四分位範囲、最小値、最大値
- イベントまでの期間：患者数、イベント数、イベントが認められた患者の割合、生存期間中央値、割合及び生存期間中央値の 95% CI

バリデーション済みの臨床アウトカム評価尺度については、著作権を考慮し、スコアリングは評価尺度の開発者／著作権保有者が提供するユーザーマニュアル／スコアリングガイドに従って実施する。

第12章では、主要評価項目、副次的評価項目、及びその他の評価項目に対して予定されている統計解析を要約する。本研究で収集されるデータの要約及び統計解析の詳細な方法は、別途SAPに記載する。すべての最終解析は、すべての患者のデータがデータベースに収集され、クリーニングが行われ、データベースが固定された後に実施する。

チルゼパチドの有効性を経口セマグルチドと比較して評価する際に注目すべき2つのestimandを評価する。EASを用いるefficacy estimandは主要estimandであり、すべての患者が開始時治療を、中止することなく、またいかなる重要な治療変更を行うこともなく、12ヵ月時まで厳格に遵守したと仮定した場合の仮説上の有効性を示す。FASを用いるITT estimandは副次的estimandであり、投与中止の有無又は重要な治療変更の有無にかかわらず日常診療下での有効性を示す。

### 11.3. 解析対象集団

主要解析、副次的解析、及び探索的解析では、以下の集団を定義する。

- **スクリーニング後登録集団**：すべての選択基準を満たし、いずれの除外基準にも該当せず、本研究への参加について同意説明文書に署名した全患者。
- **mITT 集団**：すべての選択基準を満たし、いずれの除外基準にも該当せず、本研究への参加について同意説明文書に署名し、開始時治療薬を 1 回以上投与され、ベースライン後に少なくとも一つ以上の観察がある全患者。
- **FAS**：開始時治療の中止の有無又は重要な治療変更の有無にかかわらず、mITT 集団から観察期間中に得られたデータ。
- **EAS**：mITT 集団から観察期間中に得られたデータから、開始時治療の中止後又は重要な治療変更後の測定値を除外したデータ。

## 12. 解析

### 12.1. ベースラインの記述統計量

ベースラインの社会人口統計学的特性及び臨床的特性の記述統計量は、mITT集団について算出する。連続変数は、例数、平均値、標準偏差、中央値、四分位範囲、最小値、及び最大値などの記述統計量を用いて要約する。カテゴリ変数は、頻度及び割合を示して要約する。欠測値は、頻度及び割合として示す。特に記載のない限り、割合の算出には欠測カテゴリは含まない。

### 12.2. 主要評価項目の解析

Efficacy estimandの解析では、投与後12ヵ月時点までのHbA1cのベースラインからの変化量を、MMRMを用いてEASについて解析する。MMRMには、HbA1cのベースライン値、開始時治療、来院時期、及び治療と来院の交互作用を固定効果として含める。

ITT estimandの解析では、投与後3、6、及び12ヵ月時点のHbA1cのベースラインからの変化量を、ANCOVAモデルを用いてFASについて解析する。ANCOVAモデルには、ベースライン時のHbA1c、及び開始時治療を共変量として含める。

ベースライン共変量のコホート間の不均衡を調整するため、主要目的の解析にはIPTW法を適用する。

### 12.3. 副次的評価項目の解析

Efficacy estimandの解析では、投与後12ヵ月時点までの体重及び代謝パラメータ（腹囲、血圧、血清脂質、及びFPG）のベースラインからの変化量及び変化率は、MMRMを用いてEASについて解析する。MMRMには、目的変数のベースライン値、開始時治療、来院時期、及び治療と来院の交互作用を固定効果として含める。12ヵ月時点の治療満足度（DTSQc）は、ANCOVAを用いて解析する。ANCOVAには、ベースライン時のDTSQs及び開始時治療を共変量として含める。投与後12ヵ月時までにHbA1cの目標値（5.7%未満、6%未満、6.5%以下、7%未満）及び体重減少の目標値（3%以上、5%以上、10%以上、15%以上）を達成した患者の割合は、縦断的混合効果ロジスティック回帰モデルを用いて解析する。このモデルには、目的変数のベースライン値（連続変数）、開始時治療、来院時期、及び治療と来院の交互作用を固定効果として含める。

ITT estimandの解析では、投与後3、6、及び12ヵ月時点の体重のベースラインからの変化量は、ANCOVAモデルを用いてFASについて解析する。このモデルには、目的変数のベースライン値、及び開始時治療を共変量として含める。

開始時治療の治療継続率はKaplan-Meier法を用いてmITT集団について評価する。本解析では、2通りのイベント定義を用いる。主要な定義では開始時治療の中止をイベントとみなし、副次的定義では重要な治療変更と開始時治療の中止をイベントとみなす。また、追跡不能又は観察期間の終了を打ち切りとみなす。

ベースライン共変量のコホート間の不均衡を調整するため、副次的目的の解析にはIPTW法を適用する。

### 12.4. 探索的評価項目の解析

探索的評価項目の解析はEASについて実施するが、欠測値にはいずれの補完法も適用しない。投与後3、6、及び12ヵ月時点の評価対象薬剤の用量分布を、頻度及び割合を示して用量ごとに記

述する。観察期間中の併用薬の使用は、薬剤の種類別に集計する。12ヵ月間投与後の患者ごとのHbA1c目標値の達成は、頻度及び割合で示す。

## 12.5. 安全性の解析

研究担当医師はすべての有害事象を収集し、第10.7項に記載されている有害事象の詳細を含める。チルゼパチドコホート及び経口セマグルチドコホートを対象に記述的解析を実施する。コホート間のベースラインの共変量の不均衡を調整するため、安全性解析にもIPTW法を用いる。mITT集団を対象に、チルゼパチド又は経口セマグルチドの初回投与から12ヵ月時点の追跡調査来院まで（又は12ヵ月時点の追跡調査来院前に被験者が投与を中止した場合は、開始時治療の最終投与の30日後まで）に生じたすべての有害事象、すべての重篤な有害事象、各基本語についてMedDRAを用いて要約した有害事象、及び各基本語についてMedDRAを用いて要約した重篤な有害事象を発現した患者の粗（未調整）発現例数及び発現率、並びにIPTW法による重み付き発現例数及び発現率を、開始時治療の投与群ごとに算出する。IPTW法で調整したコホート別の発現率は以下の式を用いて算出する。

$$\frac{\text{各コホートの追跡調査期間に有害事象が認められた患者の逆確率}}{\text{各コホートの患者全体の逆確率}}$$

安全性を比較するための統計学的検定は実施しない。粗値（n、%）と調整した値を共に示す。

## 12.6. サブグループ解析

実施する可能性がある主要目的及び主な副次的目的のためのサブグループ解析は以下のとおりであるが、これに限定されない。

- ベースラインの HbA1c（8.5%以下及び 8.5%超）
- ベースラインの BMI（30 kg/m<sup>2</sup> 以下及び 30 kg/m<sup>2</sup> 超）
- 年齢群（65 歳未満、65 歳～74 歳、75 歳以上）
- 罹病期間（5 年未満、5 年～10 年、10 年超）
- 性別
- OAD 使用（OAD 未治療、OAD 単剤療法）
- 糖尿病の専門医（JDS、JES、日本専門医機構が承認した内分泌・代謝・糖尿病領域の専門医）又は糖尿病の非専門医
- 世帯年収（300 万円未満、300 万円以上 500 万円未満、500 万円以上 1000 万円未満、1000 万円以上、不明）

追加のサブグループ解析を、臨床情報に基づき実施する場合がある。これらはSAPに記載する。

## 12.7. 感度解析

主要及び副次的評価項目の解析で示された関連の、潜在的な未測定交絡又は制御されない交絡に対する頑健性を評価するため、治療の効果量についてE値を算出する。もともとE値は、2値変数の評価項目におけるリスク比の頑健性を評価するために考案されたものであったが、本研究の評価項目には連続変数の評価項目が含まれるため、これらの評価項目のために考案されたE値を使用する（VanderWeele and Ding, 2017）。

また、治療効果を推定するための様々な戦略の不確実性を考慮して、EASにおけるHbA1cに対する治療効果を評価するためにモデル平均法を用いる（Zagar et al. 2017）。治療選択のモデルの一覧を表4に示す。アウトカムモデルについては、観察研究実施計画書の作成時点では、HbA1cの欠測値を連鎖方程式による多重代入法（MICE）で補完した後、IPTW法による重み付き



ANCOVAを用いる予定であるが、繰り返し測定値の解析のためのモデル平均法は依然として研究中的の方法であるため、解析時により良い方法が考案される可能性がある。その場合、モデル平均法を再検討し、必要に応じてSAPを改訂する予定である。

**表 4. 治療選択のモデル化方法**

| 方法                                  | ラベル     | 説明   |
|-------------------------------------|---------|--|
| 主効果のみを用いたロジスティック回帰                  | Lg1     | ベースラインの 19 の共変量から TZP 投与の確率を予測するロジスティック回帰                          |
| 主効果のみを用いるロジスティック回帰（世帯収入を含む）         | Lg1hi   | ベースラインの 19 の共変量と世帯収入から TZP 投与の確率を予測するロジスティック回帰                     |
| 主効果及び 2 次交互作用を用いるロジスティック回帰          | Lg2     | Lg1 と同じであるが、2 次交互作用及び二乗した共変量が追加されている                               |
| 主効果及び 2 次交互作用を用いるロジスティック回帰（世帯収入を含む） | Lg2hi   | Lg1hi と同じであるが、2 次交互作用及び二乗した共変量が追加されている                             |
| 2 次交互作用を含む罰則付きロジスティック回帰             | LASSO   | 主効果、2 次交互作用、及びベースラインの 19 の共変量を二乗したものを含む、罰則付きロジスティック回帰 (LASSO)      |
| 2 次交互作用を含む罰則付きロジスティック回帰             | LASSOhi | 主効果、2 次交互作用、ベースラインの 19 の共変量を二乗したもの、及び世帯収入を含む、罰則付きロジスティック回帰 (LASSO) |

略号：LASSO = LASSO 回帰、TZP = チルゼパチド

## 12.8. 中間解析

症例登録が計画通りに完了した場合、関連する医学会での発表および科学雑誌への論文投稿のためにベースラインの特性に関する中間解析を1回実施する予定である。もし患者登録が計画通りに完了しなかった場合、利用可能なデータを用いたベースラインの特性に関する追加の中間解析が、医学会への要旨提出期限前に行われる可能性がある（予測される登録患者数に関する詳細については第11.1項参照）。中間解析は、患者の特性を記述するために実施し、第12.1項に記載したのと同じ方法で、社会人口統計学的特性及び臨床的特性を集計する。

## 12.9. バイアス及び交絡の調整

コホート間の不均衡に対処するため、IPTW法を用いて調整解析を実施する。傾向スコアはロジスティック回帰モデルを用いて算出する。このモデルにはベースラインの19の共変量（HbA1c、HbA1c目標値とベースラインのHbA1cの差、BMI、腹囲、高比重リポ蛋白-コレステロール、低比重リポ蛋白-コレステロール、空腹時トリグリセリド、FPG、推算糸球体濾過量、尿中アルブミン/クレアチニン比、収縮期血圧、拡張期血圧、年齢、性別、糖尿病の罹病期間、心血管疾患（心筋梗塞を含む冠動脈疾患、うっ血性心不全、脳血管疾患、末梢血管疾患のいずれか1つ以上）、OADの使用、研究担当医師が糖尿病専門医であるかどうか [JDS、JES、日本専門医機構が承認した内分泌・代謝・糖尿病領域の専門医]、又は糖尿病非専門医、インデックスデートの季節）を含める。

## 12.10. バランススコアの品質評価

2つのコホート間の傾向スコア分布の重なりを、グラフを利用して評価する。IPTWで得られたバランスは、標準化平均差のプロット、分散比のプロット、及びコホート間の各共変量の分布の

グラフを用いて評価する。さらに、複数のモデルを評価する場合には、標準化平均差及び分散比の平均値、最小値、最大値などのバランス評価統計量を報告する。バランススコアはLillyのチームと合意の上で算出し、評価項目の評価前に最終化する。すべての比較解析はIPTW集団を対象とし、関連する分散推定値の調整を適用する。

### 12.11. 欠測値

Efficacy estimandの解析では、DTSQcを除くベースライン後の評価項目の欠測値はMMRM解析で対処する。ただし、DTSQcの項目レベルの欠測値は調査票開発者が指定した方法で扱う。

傾向スコアの推定に用いるベースラインの共変量の欠測値は、MICEを用いて補完する。

ITT estimandの解析では、開始時治療を中止したか重要な治療変更を行ったために生じた3、6、及び12ヵ月目の評価時点でのHbA1c及び体重の欠測値は、同時点以前に開始時治療を中止したか重要な治療変更を行い、同評価時点の反応値が得られている患者に基づいて補完する（「retrieved dropout」）。患者が開始時治療を継続している間の3、6、12ヵ月目の評価時点でのこれらの評価項目の欠測値は、開始時治療を継続し同評価時点の反応値が得られている患者に基づいて補完する。

### 12.12. 有意水準及び多重性

統計的検定を適用する場合、有意水準は両側 $\alpha=0.05$ とする。主要評価項目及び主な副次的評価項目についてのEfficacy estimandの解析において多重性を調整するために、ゲートキーピング法を適用する。主要評価項目を最初に解析し、主要評価項目の解析でコホート間に統計的有意差が認められた場合のみ、主な副次的評価項目の優越性を検定する。その他の副次目的の解析は、主要目的及び主な副次的目的の解析の結果を問わず実施する。多重性の調整方法の詳細はSAPに記載する。

### 12.13. リミテーション

観察研究の性質上、医師の治療選択をコントロールすることはできず、それが交絡の原因となる可能性がある。交絡を調整するためにIPTW法を適用するが、未測定交絡因子によるバイアスを除去することは困難である。未測定交絡に直接対処するのではなく、治療の効果の大きさに関するE値を算出し、そのようなバイアスに対する解析結果の頑健性を評価する。また、有害事象の評価は主に患者からの聞き取りによって行うが、医師と患者とのコミュニケーションが不十分であったり、患者が医師に有害事象を報告するタイミングにより、有害事象をすべて把握できない可能性もあることに注意する必要がある。また、本研究は観察研究であるため、データの収集及び決められたタイミングでの来院は必須ではなく、それが欠測値につながる可能性があり、結果に影響を及ぼす可能性がある。欠測値の取扱い方法については、第12.11項に記載している。

## 13. 有害事象／副作用の管理及び報告

### 13.1. 主要データの収集

研究担当医師は、本観察研究実施計画書（第10.7項）で定義する評価対象であるLillyの製剤（チルゼパチド）及び対照の薬剤（経口セマグルチド）の投与と一時的に発現した、観察研究実施計画書で定義するすべての有害事象（関連するすべての致命的転帰を含む）を電子データ入力により収集する。本研究では、日常診療下における安全性情報を収集する。

本観察研究実施計画書では、すべての有害事象を観察研究実施計画書で定義された有害事象とみなす。

有害事象とは、チルゼパチド又は経口セマグルチドの投与を受けた患者に生じた、あらゆる好ましくない又は意図しない疾病又は徴候（臨床検査値異常が有害事象であるかどうかは、研究担当医師の判断による）と定義する。以下の情報を、開始時治療の初回投与から12ヵ月時点の追跡調査来院まで、又は12ヵ月時点の追跡調査来院前に被験者が投与を中止した場合は、開始時治療の最終投与の30日後まで収集する：

- 有害事象名
- 発現日
- 重篤性
- チルゼパチド又は経口セマグルチドとの因果関係
- 転帰及び転帰日
- チルゼパチドのロット番号

収集された有害事象は、最終研究報告書に要約する。

研究担当医師は、本観察研究実施計画書で評価対象ではないLillyの製剤の副作用の疑い（SAR）、又はLilly以外の製剤のSARについては、通常の診療と同様に適切な関係者（例：規制当局又は製造販売業者）に報告する。

研究担当医師には、患者が研究を中止した後、有害事象又は重篤な有害事象を積極的に収集する義務はない。ただし、患者が研究を中止した後、研究担当医師が死亡などの重篤な有害事象が発現したことを知り、当該事象がLillyの評価対象製剤と合理的に関連があるかもしれないと判断した場合、研究担当医師は速やかにLillyに通知しなければならない。

#### 13.1.1. 重篤な有害事象

研究担当医師は、Lillyの製剤と一時的に生じた重篤な有害事象について、当該事象を認識してから24時間以内にLilly又は統計解析業務受託機関に研究依頼者が承認した方法により報告する。電話で報告した場合は、その後直ちに、本研究固有の重篤な有害事象報告書で正式に通知する。重篤な有害事象とは、本研究で認められた有害事象で、以下のいずれかに該当するものとする。

- 死亡
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
- 生命を脅かすもの（死の危険にさらされるもの）
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常・先天性欠損を来すもの

- 直ちに生命を脅かしたり死や入院に至らなくとも、患者を危機にさらすおそれがあったり、又は上記の定義に挙げられているような結果に至らないように処置や治療が必要となるような重要な医学的事象。このような事象の例として、救急処置室など又は自宅において集中治療を必要とするアレルギー性気管支痙攣、入院には至らないものの血液障害又は痙攣を来した場合、薬物依存症又は薬物乱用などが挙げられる。

身体機能の永続的な障害または身体構造の永続的な損傷を防ぐために、アテオス®に関連する状態が医学的または外科的介入を必要とする場合、「処置や治療が必要」という重篤な転帰となる。

### 13.1.2. 非重篤な有害事象

研究担当医師は、Lillyの評価対象である製剤と一時的に生じた**非重篤な有害事象**を、可能な限り頻繁に電子的データ入力により記録する。

## 13.2. 製品に対する苦情

Lillyは、市販後医学研究で使用した薬剤、薬剤と医療機器の組合せ、医療機器、医療機器としてのソフトウェア（例：モバイル医療アプリ）などの市販されているLillyの製品、及び対照製品に関する製品に対する苦情の収集を通じて、患者の安全性を確保、品質を監視、並びに工程及び製品の改善を推進する。

研究担当医師は、評価対象となっているLillyの製品及び評価対象ではないが研究の過程で発見されたLillyの製品について、市販製品と同様に製品に対する苦情を報告することが求められる。

対照の薬剤又は医療機器、併用している薬剤又は医療機器など、Lilly以外の製品については、研究担当医師は市販製品と同様に製品に対する苦情を報告することが求められる。

## 14. 患者の保護

### 14.1. 情報公開に関する患者の同意

本研究は観察研究であり、研究担当医師によるいかなる形態の介入も強制するものではない。したがって、T2D患者の評価及び治療は、患者をケアするために研究担当医師が日常的又は一般的に実践していることにのみ基づく。

本研究は観察研究であり、いかなる介入も強制されないため、患者は、同意説明文書の記載に従って、個人の健康に関する情報の使用及び開示を許可するものとする。同意内容には、本研究期間を通じた治療や評価に関するデータの収集及び公開が含まれる。患者の個人情報保護される。

研究担当医師は、患者が研究に参加する前に、倫理審査委員会（Ethical review board : ERB）で承認されたICFを用いて患者に研究内容について十分に説明し、患者（又は該当する場合はその代諾者）から自由意思による同意を文書で得なければならない。

本研究では、「代諾者」とは患者の親権者・配偶者・後見人・その他これらに準じる者で、患者の最善の利益を図りうる者を指す。代諾者がいる場合でも、可能であれば患者からも同意を取得することが推奨される。

本研究では、患者情報の機密性を保持するため、各患者について報告されたすべてのデータを識別できるコード番号が付与される。収集するデータには、誕生日のような他の情報と組み合わせなければ個人を特定できない情報を含むが、名前や住所などのそれ自体で個人を特定できる情報は含まない。

患者（又は該当する場合はその代諾者）は本研究に関する説明をいつでも研究担当医師から聞くことができる旨、ICFに明記する。

### 14.2. 倫理審査委員会及び規制要件の考慮

研究実施医療機関の規定に従い、承認のために観察研究実施計画書を倫理審査委員会に提出する。本研究は倫理審査委員会の承認後に順次開始する。本研究の進捗報告書を倫理審査委員会に提出する。

本研究は、ヘルシンキ宣言に由来し、Good Pharmacoepidemiology Practices（International Society for Pharmacoepidemiology [WWW]）と一貫する倫理規範、及び本研究が実施される地域で適用される法令法規に従って適切に実施する。本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（[MEXT] [WWW], [MHLW] [WWW]、及び[METI] [WWW]）に従って実施する。

### 14.3. 研究の中止又は研究実施医療機関での早期研究終了

主要研究依頼者であるLillyは、独自の裁量に基づき、いついかなる理由によっても、研究実施医療機関での研究を終了又は研究を中止する権利を有する。研究完了時には、研究実施医療機関での研究も終了となる。すべての必要な文書及び研究用資材が回収され、研究実施医療機関における研究終了時の訪問が実施された時点で終了したとみなす。研究担当医師は、合理的な理由があり、事前に十分な通知をした場合は、いつでも研究実施医療機関での研究を終了できる。

早期研究終了又は中止の理由には以下が含まれるが、これらに限定されない。

- 関連する化合物又は介入の今後の開発が中止又は優先順位が変更された場合

- 利用可能なデータ又は患者の参加がない場合
- 研究担当医師が、観察研究実施計画書、ERB 又は日本の保健当局の要件、又は研究依頼者の定める手順を遵守できなかった場合
- 研究担当医師が十分な数の患者登録ができない（と十分に時間を使って評価した）場合

研究を早期終了又は中止する場合、研究依頼者は、適用される規制要件に規定されているとおり、本研究に関連するすべての関係者（例：研究担当医師、倫理審査委員会、及びTPO）に対して早期終了又は中止の理由を速やかに知らせる。

## 15. 記録の管理、データの報告、品質保証及び公表

### 15.1. 記録の管理

研究担当医師は、文書の保管及び廃棄について、日本の法律及び規制、又は研究実施医療機関の慣行に従う。

本研究に関するすべての情報及び本研究の結果として得られる患者の医療情報は機密情報であり、規制当局及び法律及び規制により要請があった場合を除き第三者への開示を禁止する。

オンライン又は対面で前向きに収集される調査については、第三者プロバイダーのサービス利用規約及びプライバシーポリシーにより、個人情報の安全な収集、保管、及びデータ管理が可能となる。

研究実施医療機関と研究依頼者の間で締結される契約書で別途定める場合を除き、研究担当医師などは、本研究に関わる情報の提供に関する記録を、提供した日から3年間保管する。廃棄は、各研究実施医療機関の規定に従い実施する。

研究依頼者は、研究担当医師などから提供された情報及び本研究に関わる保管すべき文書を、本研究の最終報告書又は本研究結果に関する最初の論文が発表された日のうち遅い日から最低10年間保管する。紙媒体の記録は施錠できる保管庫で保管し、電子記録はアクセスが制限された電子的な保管場所で適切に保管する。廃棄については研究依頼者の標準業務手順書に従い、復元不可能な方法で廃棄する。

### 15.2. データの品質保証

データの完全性及びgood documentation practicesは、患者の安全性及びデータの品質を裏付けるための活動を適切に計画、実施、評価、及び再現するための基本である。研究担当医師及びLillyは、規制要件の遵守の証拠として、またトレーサビリティを提供するために、データの利用可能性を確保する。ALCOA+の原則を適用する。観察研究実施計画書からの逸脱は記録する。

患者のデータは電子症例報告書に記録する。研究担当医師は、Lillyに報告するデータの完全性（すなわち、正確かつ完全で、判読性、適時性があること）に対する責任を有する。研究担当医師は、データの完全性の維持及び文書の保管について、日本の法律及び規制、又は研究実施医療機関の慣行に従う。

データの品質を担保するため、研究依頼者作成のモニタリング手順書に基づいてモニタリングを実施する。

### 15.3. データの報告及び結果の開示

本研究の結果が医学的に重要であると判断された場合、研究依頼者の公表に関する取り決めに従い、結果を論文審査のある専門誌に提出して公表し、学会で発表する場合がある。

- 1 研究の概要及び結果の登録
  - a 本研究は European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance データベースに登録され、登録内容には研究の要約及び研究結果が含まれる。
- 2 研究結果の公表
  - a 研究依頼者である Lilly 及び MTPC は、患者など及びその関係者の人権又は研究担当医師等及びその他の研究関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で、当該研究の結果を公表する。

- b 本研究のために患者から取得された情報は当該研究のみならず、本疾患に関する理解の促進や将来の研究の立案のために用いる可能性がある。
- c 本研究の実施に伴い、患者の健康及び子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴などに関する重要な知見が得られる可能性は想定されない。



## 16. 患者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、研究実施医療機関の長への報告、研究の資金源、患者への支払い

### 16.1. 患者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

本研究へ参加することにより、患者に治療についての直接の利益はないが、研究結果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。本研究は、日常診療下で行われ、薬剤を使用する研究ではないため、本研究参加により予測される追加のリスクはない。

患者には、本研究に参加することで、通常よりも診療時間を要することが想定される。そのため、研究担当医師は患者には本研究参加前に研究内容を説明し、文書での同意を得るものとする。

### 16.2. 研究実施医療機関の長への報告

研究実施医療機関の長への報告は、各施設の規定に従って実施する。

### 16.3. 研究の資金源、患者への支払い

研究に関する資金はすべてLilly及びMTPCが負担する。本研究はLillyが主要研究依頼者として実施し、MTPCが科学的にレビューする。MTPCは本研究の実施に関与しない。

各研究実施医療機関及び研究担当医師などの利益相反に関する状況は、各施設の規定に従って申告する。

患者への支払いについては第10.3項に記載する。

## 17. 引用文献

Araki A, Umegaki H, Sakurai T, et al. Determinants and impact of physical impairment in patient-reported outcomes among older patients with type 2 diabetes mellitus in Japan. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(3):393-402. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1846170>

Araki E, Goto A, Kondo T, et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2019. *J Diabetes Investig.* 2020;11(4):1020-1076. <https://doi.org/10.1111/jdi.13306>

Bouchi R, Kondo T, Ohta Y, et al. A consensus statement from the Japan Diabetes Society: a proposed algorithm for pharmacotherapy in people with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2023;14(1):151-164. <https://doi.org/10.1111/jdi.13960>

Bradley C. Chapter 7 Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ). In: *Handbook of psychology and diabetes: a guide to psychological measurement in diabetes research and management.* Taylor and Francis Group; 1994:p 111-132.

Bradley C. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire change version for use alongside status version provides appropriate solution where ceiling effects occur. *Diabetes Care.* 1999;22(3):530-532. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.3.530>

Hughes S, Neumiller J. Oral Semaglutide. *Clin Diabetes.* 2020;38(1):109-111. <https://doi.org/10.2337/cd19-0079>

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

[JDDM] Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. FY2021 Basic Aggregate Materials [in Japanese]. Accessed February 10, 2023. <http://jddm.jp/public-information/index-2021/>

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

[MEXT] Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology. Ethical guidelines for medical and biological research involving human subjects [in Japanese]. Accessed March 17, 2023. [https://www.lifescience.mext.go.jp/bioethics/seimeikagaku\\_igaku.html](https://www.lifescience.mext.go.jp/bioethics/seimeikagaku_igaku.html)

[MHLW] Ministry of Health, Labour, and Welfare. Ethical guidelines for medical and biological research involving human subjects [in Japanese]. Accessed March 17, 2023. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html>

[METI] Ministry of Economy, Trade and Industry. Ethical guidelines for medical and biological research involving human subjects [in Japanese]. Accessed July 1, 2023. <https://www.meti.go.jp/press/2021/03/20220310006/20220310006.html>

VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity analysis in observational research: introducing the E-value. *Ann Intern Med.* 2017;167(4):268-274. <https://doi.org/10.7326/M16-2607>

Yabe D, Nakamura J, Kaneto H, et al; PIONEER 10 Investigators. Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(5):392-406. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30074-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30074-7)

Zagar AJ, Kadziola Z, Lipkovich I, Faries DE. Evaluating different strategies for estimating treatment effects in observational studies. *J Biopharm Stat.* 2017; 27(3):535-553. <https://doi.org/10.1080/10543406.2017.1289953>

## 別紙1. 観察研究スケジュール

観察研究スケジュール表 観察研究実施計画書 [2023-12154 (I8F-JE-B013)]

下記に基づきデータを収集する。

| 手順                         | スクリーニング <sup>a</sup>       | インデックス<br>デート <sup>a</sup> | 追跡調査                             |                                  | 最終来院                               | 研究終了<br>来院 <sup>e</sup> |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------|
|                            | スクリーニング来院                  | Visit Day 0<br>(投与開始日)     | Visit 3M <sup>b</sup><br>(3ヵ月時点) | Visit 6M <sup>b</sup><br>(6ヵ月時点) | Visit 12M <sup>b</sup><br>(12ヵ月時点) |                         |
|                            | インデックスデート44日前<br>から投与開始日まで | 投与開始日                      | インデックスデート後<br>46日から135日          | インデックスデート後<br>136日から225日         | インデックスデート後<br>316日から405日           |                         |
| インフォームド・コンセント              | X                          |                            |                                  |                                  |                                    |                         |
| 選択/除外基準                    | X                          |                            |                                  |                                  |                                    |                         |
| チルゼパチド又は経口セマグルチド<br>投与     |                            | X <sup>d</sup>             | X                                | X                                | X                                  | X                       |
| 社会人口統計学的特性                 | X                          |                            |                                  |                                  |                                    |                         |
| 身体測定 (身長)                  | X                          |                            |                                  |                                  |                                    |                         |
| 身体測定<br>(体重、腹囲、SBP、DBP、脈拍) | X                          |                            | X                                | X                                | X                                  | X                       |
| 合併症                        | X                          |                            |                                  |                                  |                                    |                         |
| 併用薬の使用                     | X                          | X                          | X                                | X                                | X                                  | X                       |
| 臨床検査及びその他の評価               | X                          |                            | X                                | X                                | X                                  | X                       |
| PRO (DTSQs及びDTSQc)         | X <sup>e</sup>             |                            |                                  |                                  | X <sup>f</sup>                     | X <sup>f</sup>          |
| HbA1c目標値の設定 <sup>g</sup>   |                            | X                          |                                  |                                  |                                    |                         |
| 患者の状態                      |                            | X                          | X                                | X                                | X                                  | X                       |
| 安全性情報 (有害事象)               |                            |                            | ←-----X <sup>h</sup> -----→      |                                  |                                    |                         |

略号：AE = 有害事象、DBP = 拡張期血圧、DTSQc = 糖尿病治療満足度質問票－変化測定版、DTSQs = 糖尿病治療満足度質問票－状況測定版、HbA1c = 糖化ヘモグロビン、PRO = 患者報告アウトカム、SBP = 収縮期血圧

注意：一つのデータ収集期間内に複数の来院があった場合、来院許容期間の中間点に最も近い来院を研究来院として使用する（例えば、Visit 3M には、インデックスデートから 90 日に最も近い来院を使用する）。

- a 登録基準及びベースラインの評価を開始時治療の開始前に実施する。スクリーニング来院及び Visit Day 0（インデックスデート）は同日に実施することができる。スクリーニング期間中に複数回来院した場合は、インデックスデートに最も近い日に収集されたデータをベースラインデータとして使用する。
- b 一つのデータ収集期間内に複数の来院があった場合、来院許容期間の中間点に最も近い来院を研究来院として使用する（例えば、Visit 3M には、インデックスデートから 90 日に最も近い来院を使用する）。
- c 患者の状態が「追跡不能」、「同意撤回」、又は「研究中止」の場合。
- d 患者がチルゼパチド又は経口セマグルチドの投与を開始した日付がインデックスデート（投与開始日）となる。
- e DTSQs。
- f DTSQc。
- g 治療担当医師がインデックスデートに患者の HbA1c 目標値を設定する。
- h 有害事象の情報は、チルゼパチド又は経口セマグルチドの初回投与から 12 ヶ月時点の追跡調査来院まで、又は 12 ヶ月時点の追跡調査来院前に被験者が投与を中止した場合は、開始時治療の最終投与の 30 日後まで収集する。