マンジャロ皮下注 2.5mg アテオス
マンジャロ皮下注 5mg アテオス
マンジャロ皮下注 7.5mg アテオス
マンジャロ皮下注 10mg アテオス
マンジャロ皮下注 12.5mg アテオス
マンジャロ皮下注 15mg アテオス

2.7.4　臨床的安全性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.4　臨床的安全性 1
2.7.4.1　医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた試験 4
2.7.4.1.1.1.1　第 2 相及び第 3 相試験のデザインの特徴 19
2.7.4.1.1.1.2　第 3 相試験で用いた用量漸増法 19
2.7.4.1.1.2　安全性評価計画 19
2.7.4.1.1.3　個々の試験 20
2.7.4.1.1.4　併合解析 21
2.7.4.1.1.4.1　併合解析結果の示し方 23
2.7.4.1.1.5　解析方法 23
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 25
2.7.4.1.2.1　個々の試験 25
2.7.4.1.2.1.1　GPGO 試験 25
2.7.4.1.2.1.2　GPGP 試験 26
2.7.4.1.2.2　併合解析 26
2.7.4.1.2.2.1　第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 26
2.7.4.1.2.2.2　用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 26
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 27
2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性及びベースライン疾患特性 27
2.7.4.1.3.1.1　個々の試験 27
2.7.4.1.3.1.1.1　GPGO 試験 27
2.7.4.1.3.1.1.2　GPGP 試験 27
2.7.4.1.3.1.2　併合解析 27
2.7.4.1.3.1.2.1　第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 27
2.7.4.1.3.1.2.2　用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 30
2.7.4.1.3.2　散瞳眼底検査 32
2.7.4.1.3.2.1　個々の試験 32
2.7.4.1.3.2.1.1　GPGO 試験 32
2.7.4.1.3.2.1.2　GPGP 試験 32
2.7.4.1.3.2.2　併合解析 33
2.7.4.1.3.2.2.1　第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 33
2.7.4.1.3.2.2.2　用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 33
2.7.4.1.3.3　その他の疾患特性 34
2.7.4.1.3.3.1　既往歴及び合併症 34
2.7.4.1.3.3.1.1　個々の試験 34
2.7.4.1.3.3.1.1.1　GPGO 試験 34
2.7.4.1.3.3.1.1.2　GPGP 試験 35
2.7.4.1.3.3.1.2　併合解析 35
2.7.4.1.3.3.1.2.1　第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 35
2.7.4.1.3.3.1.2.2　用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 35
2.7.4.1.3.3.1.3　糖尿病合併症の既往歴及び合併症 36
2.7.4.1.3.3.1.3.1　個々の試験 36
2.7.4.1.3.3.1.3.2　併合解析 36
2.7.4.1.3.3.1.4　胆嚢疾患の既往歴及び合併症 37
2.7.4.1.3.3.1.4.1　個々の試験 37
2.7.4.1.3.3.1.4.2　併合解析 37
2.7.4.1.3.3.1.5　心血管疾患の既往歴及び心血管系のリスク因子 38
2.7.4.1.3.3.1.5.1　個々の試験 38

2.7.4.1.3.3.1.5.2 併合解析 38
2.7.4.1.3.3.2 併用薬 39
2.7.4.1.3.3.2.1 個々の試験 39
2.7.4.1.3.3.2.1.1 GPGO 試験 39
2.7.4.1.3.3.2.1.2 GPGP 試験 39
2.7.4.1.3.3.2.2 併合解析 40
2.7.4.1.3.3.2.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 40
2.7.4.1.3.3.2.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 41
2.7.4.1.3.4 被験者の内訳 41
2.7.4.1.3.4.1 個々の試験 42
2.7.4.1.3.4.1.1 GPGO 試験 42
2.7.4.1.3.4.1.2 GPGP 試験 44
2.7.4.1.3.4.2 併合解析 46
2.7.4.1.3.4.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 46
2.7.4.1.3.4.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 47
2.7.4.2 有害事象 48
2.7.4.2.1 有害事象の解析 48
2.7.4.2.1.1 有害事象の要約 49
2.7.4.2.1.1.1 個々の試験 49
2.7.4.2.1.1.1.1 GPGO 試験 49
2.7.4.2.1.1.1.2 GPGP 試験 49
2.7.4.2.1.1.2 併合解析 50
2.7.4.2.1.1.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 50
2.7.4.2.1.1.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 51
2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象 51
2.7.4.2.1.2.1 個々の試験 51
2.7.4.2.1.2.1.1 GPGO 試験 51
2.7.4.2.1.2.1.2 GPGP 試験 55
2.7.4.2.1.2.2 併合解析 59
2.7.4.2.1.2.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 59
2.7.4.2.1.2.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 62
2.7.4.2.1.2.2.3 第 2 相及び第 3 相試験の併合解析（AS3）並びに第 2 相及び第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS4） 64
2.7.4.2.1.2.2.4 有害事象のクラスター解析 64
2.7.4.2.1.3 最悪重症度で評価した有害事象 64
2.7.4.2.1.3.1 個々の試験 64
2.7.4.2.1.3.1.1 GPGO 試験 64
2.7.4.2.1.3.1.2 GPGP 試験 65
2.7.4.2.1.3.2 併合解析 65
2.7.4.2.1.3.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 65
2.7.4.2.1.3.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 65
2.7.4.2.1.3.2.3 第 2 相及び第 3 相試験の併合解析（AS3）並びに第 2 相及び第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS4） 66
2.7.4.2.1.4 死亡 66
2.7.4.2.1.5 その他の重篤な有害事象 80
2.7.4.2.1.5.1 個々の試験 80
2.7.4.2.1.5.1.1 GPGO 試験 80
2.7.4.2.1.5.1.2 GPGP 試験 80
2.7.4.2.1.5.2 併合解析 80
2.7.4.2.1.5.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 80
2.7.4.2.1.5.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 83

2.7.4.2.1.5.2.3　第 2 相及び第 3 相試験の併合解析（AS3）並びに第 2 相及び第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS4）..... 85
2.7.4.2.1.5.2.3.1　第 3 相試験の試験ごとの重篤な有害事象の比較..... 85
2.7.4.2.1.6　その他の重要な有害事象：治験薬の投与中止に至った有害事象..... 86
2.7.4.2.1.6.1　個々の試験..... 86
2.7.4.2.1.6.1.1　GPGO 試験..... 86
2.7.4.2.1.6.1.2　GPGP 試験..... 87
2.7.4.2.1.6.2　併合解析..... 87
2.7.4.2.1.6.2.1　第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）..... 87
2.7.4.2.1.6.2.2　用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）..... 90
2.7.4.2.1.6.2.3　第 2 相及び第 3 相試験の併合解析（AS3）並びに第 2 相及び第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS4）..... 93
2.7.4.2.1.7　器官別又は症候群別有害事象の解析..... 93
2.7.4.2.2　叙述..... 93
2.7.4.3　臨床検査値の評価..... 94
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見、及びその他の安全性に関する所見の評価..... 97
2.7.4.4.1　安全性が懸念された体重減少..... 97
2.7.4.4.2　注目すべき有害事象..... 100
2.7.4.4.2.1　胃腸関連有害事象..... 100
2.7.4.4.2.1.1　胃腸障害の発現割合..... 102
2.7.4.4.2.1.1.1　個々の試験..... 102
2.7.4.4.2.1.1.1.1　GPGO 試験..... 102
2.7.4.4.2.1.1.1.2　GPGP 試験..... 104
2.7.4.4.2.1.1.2　併合解析..... 105
2.7.4.4.2.1.1.2.1　第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）..... 105
2.7.4.4.2.1.1.2.2　用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）..... 107
2.7.4.4.2.1.1.3　GLP-1 受容体作動薬との比較..... 109
2.7.4.4.2.1.1.3.1　セマグルチドとの比較..... 109
2.7.4.4.2.1.1.3.2　デュラグルチドとの比較..... 110
2.7.4.4.2.1.2　胃腸障害による治験薬の投与中止..... 110
2.7.4.4.2.1.2.1　個々の試験..... 110
2.7.4.4.2.1.2.1.1　GPGO 試験..... 110
2.7.4.4.2.1.2.1.2　GPGP 試験..... 111
2.7.4.4.2.1.2.2　併合解析..... 111
2.7.4.4.2.1.2.2.1　第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）..... 111
2.7.4.4.2.1.2.2.2　用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）..... 112
2.7.4.4.2.1.2.3　GLP-1 受容体作動薬との比較..... 113
2.7.4.4.2.1.2.3.1　セマグルチドとの比較..... 113
2.7.4.4.2.1.2.3.2　デュラグルチドとの比較..... 113
2.7.4.4.2.1.3　悪心、嘔吐、下痢、及び便秘..... 113
2.7.4.4.2.1.3.1　悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の発現割合及び発現率..... 114
2.7.4.4.2.1.3.1.1　個々の試験..... 114
2.7.4.4.2.1.3.1.2　併合解析..... 115
2.7.4.4.2.1.3.1.3　GLP-1 受容体作動薬との比較..... 119
2.7.4.4.2.1.3.2　悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の初回発現までの時間..... 120
2.7.4.4.2.1.3.2.1　個々の試験..... 120
2.7.4.4.2.1.3.2.2　併合解析..... 122
2.7.4.4.2.1.3.3　悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の有病割合..... 124
2.7.4.4.2.1.3.3.1　個々の試験..... 124
2.7.4.4.2.1.3.3.2　併合解析..... 125
2.7.4.4.2.1.4　胃腸関連有害事象の結論..... 128

2.7.4.4.2.2 脱水 129
2.7.4.4.2.2.1 脱水関連の有害事象 129
2.7.4.4.2.2.1.1 個々の試験 129
2.7.4.4.2.2.1.1.1 GPGO 試験 129
2.7.4.4.2.2.1.1.2 GPGP 試験 129
2.7.4.4.2.2.1.2 併合解析 130
2.7.4.4.2.2.1.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 130
2.7.4.4.2.2.1.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 130
2.7.4.4.2.2.1.3 GLP-1 受容体作動薬との比較 130
2.7.4.4.2.2.1.3.1 セマグルチドとの比較 130
2.7.4.4.2.2.1.3.2 デュラグルチドとの比較 131
2.7.4.4.2.2.2 脱水の結論 131
2.7.4.4.2.3 腎機能関連の安全性 131
2.7.4.4.2.3.1 腎臓関連有害事象 132
2.7.4.4.2.3.1.1 個々の試験 132
2.7.4.4.2.3.1.1.1 GPGO 試験 132
2.7.4.4.2.3.1.1.2 GPGP 試験 132
2.7.4.4.2.3.1.2 併合解析 133
2.7.4.4.2.3.1.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 133
2.7.4.4.2.3.1.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 133
2.7.4.4.2.3.1.2.3 Tirzepatide と実薬対照薬の比較 135
2.7.4.4.2.3.2 腎機能 135
2.7.4.4.2.3.2.1 eGFR の推定値 135
2.7.4.4.2.3.2.1.1 個々の試験 135
2.7.4.4.2.3.2.1.2 併合解析 137
2.7.4.4.2.3.2.2 アルブミン尿 140
2.7.4.4.2.3.2.2.1 個々の試験 140
2.7.4.4.2.3.2.2.2 併合解析 144
2.7.4.4.2.3.3 腎機能障害を有する T2DM 患者での腎機能関連の安全性の評価（GPGM 試験） 147
2.7.4.4.2.3.3.1 有害事象 149
2.7.4.4.2.3.3.2 重篤な有害事象 150
2.7.4.4.2.3.3.3 低血糖の発現割合 151
2.7.4.4.2.3.3.4 eGFR 及び UACR のベースライン後のカテゴリー推移 152
2.7.4.4.2.3.3.5 甲状腺、心電図、バイタルサイン、及び腎機能パラメータのベースラインからの変化量 153
2.7.4.4.2.3.4 腎機能関連の安全性の結論 156
2.7.4.4.2.4 代謝性アシドーシス 156
2.7.4.4.2.4.1 個々の試験 156
2.7.4.4.2.4.2 併合解析 157
2.7.4.4.2.4.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 157
2.7.4.4.2.4.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 157
2.7.4.4.2.4.2.3 第 2 相及び第 3 相試験の併合解析（AS3） 157
2.7.4.4.2.4.3 代謝性アシドーシスの結論 158
2.7.4.4.2.5 膵外分泌の安全性 158
2.7.4.4.2.5.1 非臨床試験での tirzepatide の影響 159
2.7.4.4.2.5.2 Tirzepatide 開発中のリスク軽減及び急性膵炎の特定 159
2.7.4.4.2.5.3 臨床事象判定委員会による急性膵炎の判定 160
2.7.4.4.2.5.4 治験担当医師により報告され、臨床事象判定委員会で判定された膵炎 160
2.7.4.4.2.5.4.1 個々の試験 160

2.7.4.4.2.5.4.1.1　GPGO 試験 160
2.7.4.4.2.5.4.1.2　GPGP 試験 163
2.7.4.4.2.5.4.2　併合解析 165
2.7.4.4.2.5.4.2.1　第 2 相及び第 3 相試験の併合解析（AS3） 165
2.7.4.4.2.5.4.2.2　第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 165
2.7.4.4.2.5.4.2.3　用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 166
2.7.4.4.2.5.4.2.4　治験担当医師により報告された膵関連有害事象及び CEC により確定された膵関連有害事象の曝露量で調整した発現率（第 2 相及び第 3 相試験） 167
2.7.4.4.2.5.5　膵炎の有害事象 167
2.7.4.4.2.5.5.1　個々の試験 168
2.7.4.4.2.5.5.2　併合解析 168
2.7.4.4.2.5.5.2.1　第 2 相及び第 3 相試験の併合解析（AS3） 168
2.7.4.4.2.5.5.2.2　第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 168
2.7.4.4.2.5.5.2.3　用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 168
2.7.4.4.2.5.6　見逃された可能性のある事象 169
2.7.4.4.2.5.7　膵酵素 169
2.7.4.4.2.5.7.1　個々の試験 169
2.7.4.4.2.5.7.1.1　GPGO 試験 169
2.7.4.4.2.5.7.1.2　GPGP 試験 172
2.7.4.4.2.5.7.2　併合解析 175
2.7.4.4.2.5.7.2.1　第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 175
2.7.4.4.2.5.7.2.2　用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 179
2.7.4.4.2.5.7.2.3　第 2 相及び第 3 相試験での tirzepatide と対照薬の比較 185
2.7.4.4.2.5.8　膵外分泌の結論 188
2.7.4.4.2.6　甲状腺関連の安全性 189
2.7.4.4.2.6.1　非臨床試験での所見 189
2.7.4.4.2.6.2　Tirzepatide 開発中のリスク軽減 189
2.7.4.4.2.6.3　甲状腺 C 細胞過形成及び甲状腺悪性腫瘍 190
2.7.4.4.2.6.3.1　個々の試験 190
2.7.4.4.2.6.3.2　併合解析 190
2.7.4.4.2.6.4　カルシトニン値 190
2.7.4.4.2.6.4.1　投与開始後のカルシトニン値 190
2.7.4.4.2.6.4.1.1　個々の試験 190
2.7.4.4.2.6.4.1.2　併合解析 191
2.7.4.4.2.6.5　甲状腺関連の安全性の結論 197
2.7.4.4.2.7　低血糖 197
2.7.4.4.2.7.1　背景 197
2.7.4.4.2.7.2　低血糖の評価 198
2.7.4.4.2.7.3　重症低血糖 199
2.7.4.4.2.7.3.1　重症低血糖の発現割合 200
2.7.4.4.2.7.3.2　重症低血糖を発現した被験者に関する追加情報 200
2.7.4.4.2.7.4　血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖 201
2.7.4.4.2.7.4.1　低血糖の発現割合及び発現率 201
2.7.4.4.2.7.4.1.1　併用療法 201
2.7.4.4.2.7.4.1.2　対照薬との比較 202
2.7.4.4.2.7.4.2　血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖又は重症夜間低血糖 203
2.7.4.4.2.7.4.2.1　併用療法 204
2.7.4.4.2.7.4.2.2　対照薬との比較 204
2.7.4.4.2.7.5　血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖又は重症低血糖 206
2.7.4.4.2.7.5.1　低血糖の発現割合及び発現率 206

2.7.4.4.2.7.5.1.1 併用療法 207
2.7.4.4.2.7.5.1.2 対照薬との比較 207
2.7.4.4.2.7.5.2 血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖又は重症夜間低血糖 210
2.7.4.4.2.7.5.2.1 併用療法 210
2.7.4.4.2.7.5.2.2 対照薬との比較 210
2.7.4.4.2.7.6 CGM に基づく低血糖 212
2.7.4.4.2.7.6.1 血糖値が低血糖域であった時間 212
2.7.4.4.2.7.7 低血糖の結論 213
2.7.4.4.2.8 重症持続性高血糖 214
2.7.4.4.2.8.1 重症持続性高血糖の結論 215
2.7.4.4.2.9 心血管系の安全性 216
2.7.4.4.2.9.1 背景 216
2.7.4.4.2.9.1.1 GLP-1 受容体作動薬 216
2.7.4.4.2.9.1.2 非臨床試験及び早期臨床薬理試験での tirzepatide の影響 216
2.7.4.4.2.9.1.3 心血管系の安全性の評価 216
2.7.4.4.2.9.2 主要なバイタルサインの経過 217
2.7.4.4.2.9.2.1 収縮期血圧 217
2.7.4.4.2.9.2.1.1 個々の試験 217
2.7.4.4.2.9.2.1.2 併合解析 221
2.7.4.4.2.9.2.1.3 GLP-1 受容体作動薬との比較 223
2.7.4.4.2.9.2.2 拡張期血圧 223
2.7.4.4.2.9.2.2.1 個々の試験 223
2.7.4.4.2.9.2.2.2 併合解析 227
2.7.4.4.2.9.2.2.3 GLP-1 受容体作動薬との比較 229
2.7.4.4.2.9.2.3 脈拍数 230
2.7.4.4.2.9.2.3.1 個々の試験 230
2.7.4.4.2.9.2.3.2 併合解析 233
2.7.4.4.2.9.2.3.3 GLP-1 受容体作動薬との比較 238
2.7.4.4.2.9.3 バイタルサインの異常値 238
2.7.4.4.2.9.3.1 収縮期血圧及び拡張期血圧 238
2.7.4.4.2.9.3.1.1 個々の試験 238
2.7.4.4.2.9.3.1.2 併合解析 240
2.7.4.4.2.9.3.2 脈拍数 241
2.7.4.4.2.9.3.2.1 個々の試験 241
2.7.4.4.2.9.3.2.2 併合解析 243
2.7.4.4.2.9.4 心電図パラメータ及び心拍数 245
2.7.4.4.2.9.4.1 心拍数 245
2.7.4.4.2.9.4.1.1 併合解析 245
2.7.4.4.2.9.4.2 PR 間隔 245
2.7.4.4.2.9.4.2.1 併合解析 245
2.7.4.4.2.9.4.3 QT 間隔 246
2.7.4.4.2.9.4.3.1 併合解析 246
2.7.4.4.2.9.4.4 QRS 群 246
2.7.4.4.2.9.4.4.1 併合解析 246
2.7.4.4.2.9.5 不整脈及び心伝導障害 246
2.7.4.4.2.9.5.1 個々の試験 246
2.7.4.4.2.9.5.1.1 GPGO 試験 246
2.7.4.4.2.9.5.1.2 GPGP 試験 247
2.7.4.4.2.9.5.2 併合解析 247
2.7.4.4.2.9.5.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 247
2.7.4.4.2.9.5.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 248

2.7.4.4.2.9.6 主要な心血管系イベント（MACE） 248
2.7.4.4.2.9.7 心血管系の安全性の結論 249
2.7.4.4.2.10 切断又は末梢血行再建 250
2.7.4.4.2.10.1 背景.. 250
2.7.4.4.2.10.2 切断.. 250
2.7.4.4.2.10.3 末梢血行再建 255
2.7.4.4.2.10.4 切断又は末梢血行再建の結論 258
2.7.4.4.2.11 過敏症反応 258
2.7.4.4.2.11.1 即時型又は非即時型の過敏症反応の可能性がある事象..... 258
2.7.4.4.2.11.1.1 個々の試験..... 258
2.7.4.4.2.11.1.1.1 GPGO 試験..... 258
2.7.4.4.2.11.1.1.2 GPGP 試験 259
2.7.4.4.2.11.1.2 併合解析..... 260
2.7.4.4.2.11.1.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 260
2.7.4.4.2.11.1.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 261
2.7.4.4.2.11.2 高度又は重篤な過敏症反応.. 262
2.7.4.4.2.11.2.1 個々の試験..... 262
2.7.4.4.2.11.2.1.1 GPGO 試験..... 262
2.7.4.4.2.11.2.1.2 GPGP 試験 262
2.7.4.4.2.11.2.2 併合解析..... 262
2.7.4.4.2.11.2.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 262
2.7.4.4.2.11.2.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 262
2.7.4.4.2.11.2.2.3 第 2 相及び第 3 相試験の併合解析（AS3） 263
2.7.4.4.2.11.3 過敏症反応の結論.. 263
2.7.4.4.2.12 注射部位反応関連事象 264
2.7.4.4.2.12.1 注射部位反応関連事象（MedDRA）の要約..... 265
2.7.4.4.2.12.1.1 併合解析..... 265
2.7.4.4.2.12.1.1.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 265
2.7.4.4.2.12.1.1.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 266
2.7.4.4.2.12.2 高度又は重篤な注射部位反応関連事象（MedDRA）.. 267
2.7.4.4.2.12.3 注射部位反応関連事象（eCRF）.. 267
2.7.4.4.2.12.3.1 個々の試験..... 267
2.7.4.4.2.12.3.1.1 GPGO 試験..... 267
2.7.4.4.2.12.3.1.2 GPGP 試験 269
2.7.4.4.2.12.3.2 併合解析..... 271
2.7.4.4.2.12.3.2.1 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 271
2.7.4.4.2.12.4 注射部位反応の結論.. 273
2.7.4.4.2.13 免疫原性 274
2.7.4.4.2.13.1 免疫原性の結果の定義.. 274
2.7.4.4.2.13.2 Tirzepatide の TEADA..... 275
2.7.4.4.2.13.2.1 個々の試験..... 275
2.7.4.4.2.13.2.1.1 GPGO 試験..... 275
2.7.4.4.2.13.2.1.2 GPGP 試験 275
2.7.4.4.2.13.2.2 併合解析..... 275
2.7.4.4.2.13.2.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 275
2.7.4.4.2.13.2.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 276
2.7.4.4.2.13.3 免疫原性と過敏症及び注射部位反応の有害事象との関連性..... 277
2.7.4.4.2.13.3.1 個々の試験..... 277
2.7.4.4.2.13.3.1.1 GPGO 試験..... 277
2.7.4.4.2.13.3.1.2 GPGP 試験 278

2.7.4.4.2.13.3.2 併合解析 279
2.7.4.4.2.13.3.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 279
2.7.4.4.2.13.3.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 279
2.7.4.4.2.13.4 TE-ADA 陽性例で生じた重篤又は高度な過敏症反応又は注射部位反応 282
2.7.4.4.2.13.4.1 第 3 相試験でのプラセボ群との比較（AS1） 282
2.7.4.4.2.13.4.2 第 3 相試験での tirzepatide 群間での比較（AS2） 282
2.7.4.4.2.13.5 免疫原性の結論 283
2.7.4.4.2.14 糖尿病網膜症 283
2.7.4.4.2.14.1 眼底検査.. 284
2.7.4.4.2.14.2 糖尿病網膜症の合併症の可能性がある事象の検索 285
2.7.4.4.2.14.2.1 個々の試験 285
2.7.4.4.2.14.2.1.1 GPGO 試験 285
2.7.4.4.2.14.2.1.2 GPGP 試験 285
2.7.4.4.2.14.2.2 併合解析 285
2.7.4.4.2.14.2.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 285
2.7.4.4.2.14.2.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 285
2.7.4.4.2.14.3 糖尿病網膜症合併症の結論 286
2.7.4.4.2.15 肝機能関連の安全性 287
2.7.4.4.2.15.1 肝胆道系障害 288
2.7.4.4.2.15.1.1 個々の試験 288
2.7.4.4.2.15.1.1.1 GPGO 試験 288
2.7.4.4.2.15.1.1.2 GPGP 試験 289
2.7.4.4.2.15.1.2 併合解析 290
2.7.4.4.2.15.1.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 290
2.7.4.4.2.15.1.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 291
2.7.4.4.2.15.1.2.3 第 2 相及び第 3 相試験の併合解析（AS3） 292
2.7.4.4.2.15.2 高度又は重篤な肝胆道系障害.. 293
2.7.4.4.2.15.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 293
2.7.4.4.2.15.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 293
2.7.4.4.2.15.2.3 第 2 相及び第 3 相試験の併合解析（AS3） 295
2.7.4.4.2.15.3 臨床的に問題となる可能性のある事象 295
2.7.4.4.2.15.4 肝機能パラメータ 296
2.7.4.4.2.15.4.1 肝機能パラメータのカテゴリー解析 296
2.7.4.4.2.15.4.1.1 個々の試験 296
2.7.4.4.2.15.4.1.2 併合解析 297
2.7.4.4.2.15.4.2 ベースラインからの変化量 301
2.7.4.4.2.15.4.2.1 個々の試験 301
2.7.4.4.2.15.4.2.2 併合解析 301
2.7.4.4.2.15.4.3 肝酵素の異常値の有害事象 303
2.7.4.4.2.15.4.3.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 303
2.7.4.4.2.15.4.3.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 304
2.7.4.4.2.15.4.4 薬物誘発性重篤肝毒性の評価 305
2.7.4.4.2.15.5 胆嚢障害 306
2.7.4.4.2.15.5.1 個々の試験 306
2.7.4.4.2.15.5.2 併合解析 307
2.7.4.4.2.15.6 高度又は重篤な胆嚢関連有害事象 308
2.7.4.4.2.15.7 肝機能関連の安全性の結論 309
2.7.4.4.2.16 悪性腫瘍 310
2.7.4.4.2.16.1 悪性新生物の有害事象 310
2.7.4.4.2.16.1.1 個々の試験 310

2.7.4.4.2.16.1.1.1　GPGO 試験 310
2.7.4.4.2.16.1.1.2　GPGP 試験 311
2.7.4.4.2.16.1.2　併合解析 311
2.7.4.4.2.16.2　悪性腫瘍の結論 316
2.7.4.4.2.17　大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為 317
2.7.4.4.2.17.1　個々の試験 317
2.7.4.4.2.17.1.1　GPGO 試験 317
2.7.4.4.2.17.1.2　GPGP 試験 317
2.7.4.4.2.17.2　併合解析 317
2.7.4.4.2.17.2.1　第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 317
2.7.4.4.2.17.2.2　用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2） 317
2.7.4.4.2.17.3　大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為の結論 319
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 320
2.7.4.5.1　日本人集団と全体集団の比較 320
2.7.4.5.1.1　被験者の内訳 320
2.7.4.5.1.2　人口統計学特性及びベースライン疾患特性 320
2.7.4.5.1.3　インスリン使用量（GPGI 試験のみ） 320
2.7.4.5.1.4　有害事象 320
2.7.4.5.1.4.1　有害事象の要約 320
2.7.4.5.1.4.1.1　GPGK 試験 320
2.7.4.5.1.4.1.2　GPGI 試験 323
2.7.4.5.1.4.2　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象 326
2.7.4.5.1.4.2.1　GPGK 試験 326
2.7.4.5.1.4.2.2　GPGI 試験 332
2.7.4.5.1.4.3　死亡及びその他の重篤な有害事象 339
2.7.4.5.1.4.3.1　GPGK 試験 339
2.7.4.5.1.4.3.2　GPGI 試験 343
2.7.4.5.1.4.4　その他の重要な有害事象 348
2.7.4.5.1.4.4.1　治験薬投与中止に至った有害事象 348
2.7.4.5.1.4.4.1.1　GPGK 試験 348
2.7.4.5.1.4.4.1.2　GPGI 試験 348
2.7.4.5.1.4.5　胃腸関連有害事象 348
2.7.4.5.1.4.5.1　GPGK 試験 348
2.7.4.5.1.4.5.2　GPGI 試験 350
2.7.4.5.1.4.6　バイタルサイン 352
2.7.4.5.1.4.6.1　GPGK 試験 352
2.7.4.5.1.4.6.2　GPGI 試験 355
2.7.4.5.1.4.7　日本人集団における結果の要約及び全体集団との比較 358
2.7.4.5.2　内因性要因 358
2.7.4.5.2.1　第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） 358
2.7.4.5.2.2　第 2 相及び第 3 相試験の併合解析（AS3） 358
2.7.4.5.3　外因性要因 359
2.7.4.5.3.1　日本人被験者での併用療法の安全性 359
2.7.4.5.3.1.1　人口統計学的特性及びベースライン疾患特性 359
2.7.4.5.3.1.2　有害事象の概要 363
2.7.4.5.3.1.3　有害事象の発現割合 363
2.7.4.5.3.1.4　低血糖の発現割合及び発現率 364
2.7.4.5.3.1.5　日本人被験者での併用療法の安全性の結論 364
2.7.4.5.3.2　有害事象の地域別の部分集団解析（AS2） 367
2.7.4.5.4　薬物相互作用 367
2.7.4.5.5　妊娠及び授乳時の使用 368

2.7.4.5.6　過量投与 369
2.7.4.5.7　薬物乱用 369
2.7.4.5.8　離脱症状及び反跳現象 370
2.7.4.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 370
2.7.4.6　市販後データ 371

2.7.4　臨床的安全性

略語一覧

略語	定義
ADA	抗薬物抗体（anti-drug antibody）
ADR	副作用（adverse drug reaction）
ALP	アルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
ANCOVA	共分散分析（analysis of covariance）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
AUC	濃度－時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve）
BMI	body mass index
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CEC	臨床事象判定委員会（clinical events committee）
CGM	持続血糖モニター（continuous glucose monitor）
C_{max}	最高濃度（maximum observed drug concentration）
COVID-19	新型コロナウイルス感染症（Coronavirus Disease 2019）
CRF	症例報告書（case report form）
CT	コンピュータ断層撮影（computed tomography）
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ 4（dipeptidyl peptidase-4）
eCRF	電子 CRF（electronic CRF）
eDISH	重篤な薬物誘発性肝毒性の評価（evaluation of Drug-Induced Serious Hepatotoxicity）
eGFR	推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate）
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
EU	欧州連合（European Union）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
GIP	グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（glucose-dependent insulinotropic polypeptide）
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1（glucagon-like peptide 1）
HbA1c	ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c）
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity
ISS	Integrated Summary of Safety
hERG	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（human ether-a-go-go-related gene）
HLT	高位語（high level term）
LLT	下層語（lowest level term）
MACE	主要な心血管系イベント（major adverse cardiovascular event）
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（medical dictionary for regulatory activities）
MMRM	繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed effects model with repeated measurements）
MRI	核磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging）
NYHA	ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association）
PBPK	生理学的薬物速度論（physiologically based pharmacokinetic）
PK	薬物動態（pharmacokinetic）
PSAP	プログラム安全性解析計画書（Program Safety Analysis Plan）
PT	基本語（preferred term）
QTcF	Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QT interval using Fridericia's correction）
REML	制限付き最尤法（restricted maximum likelihood）

SMQ	標準検索式（Standardized MedDRA Queries）
SOC	器官別大分類（system organ class）
SGLT-2	ナトリウム・グルコース共役輸送体 2（sodium-glucose cotransporter type 2）
SU 薬	スルホニル尿素薬（sulfonylurea）
T2DM	2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus）
TEADA	治験薬の投与開始後に発現した tirzepatide に対する抗薬物抗体（treatment-emergent anti-drug antibody）
t_{max}	最高濃度到達時間（time of maximum observed drug concentration）
UACR	尿中アルブミン／クレアチニン比（urine albumin/creatinine ratio）
ULN	基準範囲上限（upper limit of normal）

試験名一覧

本項で使用する試験名	正式な試験名
GPGA	I8F-MC-GPGA
GPGB	I8F-MC-GPGB
GPGC	I8F-JE-GPGC
GPGE	I8F-MC-GPGE
GPGF	I8F-MC-GPGF
GPGG	I8F-MC-GPGG
GPGH	I8F-MC-GPGH
GPGI	I8F-MC-GPGI
GPGK	I8F-MC-GPGK
GPGL	I8F-MC-GPGL
GPGM	I8F-MC-GPGM
GPGO	I8F-JE-GPGO
GPGP	I8F-JE-GPGP
GPGQ	I8F-MC-GPGQ
GPGR	I8F-MC-GPGR
GPGS	I8F-MC-GPGS
GPGT	I8F-MC-GPGT
GPHI	I8F-MC-GPHI
GPHX	I8F-MC-GPHX

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた試験

Tirzepatide の臨床的安全性の評価には、本製造販売承認申請のデータカットオフ日時点で完了していた以下 19 試験の結果を用いた。

海外第 1 相試験（臨床薬理試験、生物薬剤学試験）	9 試験	GPHI 試験、GPGS 試験、GPGE 試験、GPGA 試験、GPGR 試験、GPGG 試験、GPGQ 試験、GPHX 試験、GPGT 試験
国内第 1 相試験（臨床薬理試験）	1 試験	GPGC 試験
海外第 2 相試験	2 試験	GPGB 試験、GPGF 試験
海外第 3 相試験	3 試験	GPGL 試験、GPGH 試験、GPGM 試験
国際共同第 3 相試験	2 試験	GPGK 試験、GPGI 試験
国内第 3 相試験	2 試験	GPGO 試験、GPGP 試験

安全性の評価に用いた各試験の一覧を表 2.7.4.1-1（第 2 相及び第 3 相試験）及び表 2.7.4.1-2（第 1 相試験［臨床薬理試験、生物薬剤学試験］）に示す。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた試験の一覧（第 2 相及び第 3 相試験）

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間
有効性及び安全性試験：申請する適応症に関する比較対照試験							
参考資料	I8F-MC-GPGB 海外試験	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 T2DM 患者を対象に、HbA1c のベースラインからの変化量を指標として、TZP の週 1 回皮下投与による用量反応性をプラセボと比較して示すこと	第 2 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	TZP 1 mg 群 週 1 回皮下投与 TZP 5 mg 群 週 1 回皮下投与 TZP 10 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：5 mg（2 週間） 維持用量：10 mg TZP 15 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：5 mg（2 週間）、10 mg（4 週間） 維持用量：15 mg デュラグルチド 1.5 mg 群 週 1 回皮下投与 プラセボ群 週 1 回皮下投与	全体 無作為化例数：318 例 投与例数[a]：316 例 試験完了例数：283 例 TZP 1 mg 群 無作為化例数：53 例 投与例数[a]：52 例 試験完了例数：44 例 TZP 5 mg 群 無作為化例数：55 例 投与例数[a]：55 例 試験完了例数：52 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数：52 例 投与例数[a]：51 例 試験完了例数：48 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数：53 例 投与例数[a]：53 例 試験完了例数：45 例 デュラグルチド 1.5 mg 群 無作為化例数：54 例 投与例数[a]：54 例 試験完了例数：49 例 プラセボ群 無作為化例数：51 例 投与例数[a]：51 例 試験完了例数：45 例	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 T2DM 患者（男性又は女性）	26 週間

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間
参考資料	I8F-MC-GPGF 海外試験	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 T2DM 患者を対象に、HbA1c のベースラインから投与 3 ヵ月時までの低下量を指標として、少なくとも 1 つの TZP 用量漸増投与のプラセボ投与に対する優越性を示すこと	第 2 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	TZP 15 mg 群-1 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5 mg（各 2 週間）、10、15 mg（各 4 週間） TZP 15 mg 群-2 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、7.5、15 mg（各 4 週間） TZP 12 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：4、8、12 mg（各 4 週間） プラセボ群 週 1 回皮下投与	全体 無作為化例数：111 例 投与例数[a]：111 例 試験完了例数：104 例 TZP 15 mg 群-1 無作為化例数：28 例 投与例数[a]：28 例 試験完了例数：26 例 TZP 15 mg 群-2 無作為化例数：28 例 投与例数[a]：28 例 試験完了例数：27 例 TZP 12 mg 群 無作為化例数：29 例 投与例数[a]：29 例 試験完了例数：28 例 プラセボ群 無作為化例数：26 例 投与例数[a]：26 例 試験完了例数：23 例	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 T2DM 患者（男性又は女性）	12 週間
評価資料	I8F-MC-GPGK 国際共同試験	T2DM 患者を対象に、HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの平均変化量を指標として、TZP 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こと	第 3 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	TZP 5 mg 群 週 1 回皮下投与 2.5 mg（4 週間） 維持用量：5 mg TZP 10 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5 mg（各 4 週間） 維持用量：10 mg TZP 15 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5、10、12.5 mg（各 4 週間） 維持用量：15 mg	全体 無作為化例数：478 例 投与例数[a]：478 例 試験完了例数：428 例 TZP 5 mg 群 無作為化例数：121 例 投与例数[a]：121 例 試験完了例数：114 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数：121 例 投与例数[a]：121 例 試験完了例数：112 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数：121 例	食事療法及び運動療法のみで血糖コントロールが不十分であり、糖尿病治療として注射療法の使用歴がなく、経口血糖降下薬の投与下にない T2DM 患者（男性又は女性）	40 週間

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間
				プラセボ群 週 1 回皮下投与	投与例数[a]：121 例 試験完了例数：103 例 プラセボ群 無作為化例数：115 例 投与例数[a]：115 例 試験完了例数：99 例		
参考資料	I8F-MC-GPGL 海外試験	T2DM 患者を対象に、HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの平均変化量を指標として、TZP 10 mg 又は 15 mg を週 1 回投与したときのセマグルチド 1 mg 週 1 回投与に対する非劣性を示すこと	第 3 相、多施設共同、無作為化、実薬対照、非盲検[b,c]、並行群間試験	TZP 5 mg 群 週 1 回皮下投与 2.5 mg（4 週間） 維持用量：5 mg TZP 10 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5 mg（各 4 週間） 維持用量：10 mg TZP 15 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5、10、12.5 mg（各 4 週間） 維持用量：15 mg セマグルチド 1 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：0.25、0.5 mg（各 4 週間） 維持用量：1 mg	全体 無作為化例数：1879 例 投与例数[a]：1878 例 試験完了例数：1783 例 TZP 5 mg 群 無作為化例数：471 例 投与例数[a]：470 例 試験完了例数：452 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数：469 例 投与例数[a]：469 例 試験完了例数：442 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数：470 例 投与例数[a]：470 例 試験完了例数：446 例 セマグルチド 1 mg 群 無作為化例数：469 例 投与例数[a]：469 例 試験完了例数：443 例	メトホルミン単独療法で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者（男性又は女性）	40 週間
参考資料	I8F-MC-GPGH 海外試験	T2DM 患者を対象に、HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの平均変化量を指標として、TZP 10 mg 又は 15 mg を週 1 回投与したときのインスリン デグルデク投与に対する非劣性を示すこと	第 3 相、多施設共同、無作為化、非盲検[b]、並行群間試験	TZP 5 mg 群 週 1 回皮下投与 2.5 mg（4 週間） 維持用量：5 mg TZP 10 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5 mg（各 4 週間） 維持用量：10 mg	全体 無作為化例数：1444 例 投与例数[a]：1437 例 試験完了例数：1325 例 TZP 5 mg 群 無作為化例数：359 例 投与例数[a]：358 例 試験完了例数：333 例	SGLT-2i 併用又は非併用下でのメトホルミン療法で血糖コントロールが不十分であり、インスリンによる治療歴がない T2DM 患者（男性又は女性）	52 週間

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間
				TZP 15 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5、10、12.5 mg（各 4 週間） 維持用量：15 mg インスリン デグルデク群 1 日 1 回皮下投与 治験実施計画書で定義した Treat-to-Target アルゴリズムによる用量調整	TZP 10 mg 群 無作為化例数：361 例 投与例数[a]：360 例 試験完了例数：321 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数：359 例 投与例数[a]：359 例 試験完了例数：340 例 インスリン デグルデク群 無作為化例数：365 例 投与例数[a]：360 例 試験完了例数：331 例		
参考資料 海外試験	I8F-MC-GPGH 補遺 1（CGM）	投与 52 週時の CGM での血糖値が正常範囲（定義：71～140 mg/dL）である時間の割合を指標として、TZP 投与（TZP 10 mg＋15 mg 併合群）とインスリン デグルデク投与を比較すること	同上	同上	全体 スクリーニング例数：274 例 試験完了例数：222 例 TZP 5 mg 群 スクリーニング例数：71 例 試験完了例数：56 例 TZP 10 mg 群 スクリーニング例数：62 例 試験完了例数：48 例 TZP 15 mg 群 スクリーニング例数：77 例 試験完了例数：69 例 インスリン デグルデク群 スクリーニング例数：64 例 試験完了例数：49 例	GPGH 試験に参加して補遺 1（CGM）の同意説明文書に署名し、指示通りに約 7 日間の CGM 装着を 3 回行う意思のある患者	同上
参考資料 海外試験	I8F-MC-GPGH 補遺 2（MRI）	T2DM 患者を対象に、MRI のプロトン密度脂肪分画により計測した肝臓脂肪含有率のベースラインから投与 52 週時までの変化量を指標として、経口血糖降下薬併用下で、TZP 週 1 回投与（TZP 10 mg	同上	同上	全体 スクリーニング例数：432 例 試験完了例数：268 例 TZP 5 mg 群 スクリーニング例数：105 例 試験完了例数：68 例	GPGH 試験に参加して補遺 2（MRI）の同意説明文書に署名した患者	同上

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間
		＋15 mg 併合群）とインスリン デグルデク投与の効果を比較すること			TZP 10 mg 群 スクリーニング例数：121 例 試験完了例数：68 例 TZP 15 mg 群 スクリーニング例数：99 例 試験完了例数：69 例 インスリン デグルデク群 スクリーニング例数：107 例 試験完了例数：63 例		
参考資料	I8F-MC-GPGM 海外試験	T2DM 患者を対象に、HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの平均変化量を指標として、TZP 10 mg 又は 15 mg を週 1 回投与したときのインスリン グラルギン投与に対する非劣性を示すこと	第 3 相、多施設共同、無作為化、実薬対照、非盲検 [b]、並行群間試験	TZP 5 mg 群 週 1 回皮下投与 2.5 mg（4 週間） 維持用量：5 mg TZP 10 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5 mg（各 4 週間） 維持用量：10 mg TZP 15 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5、10、12.5 mg（各 4 週間） 維持用量：15 mg インスリン グラルギン群 1 日 1 回皮下投与 治験実施計画書で定義した Treat-to-Target アルゴリズムによる用量調整	全体 無作為化例数：2002 例 投与例数 [a]：1995 例 試験完了例数：1801 例 TZP 5 mg 群 無作為化例数：329 例 投与例数 [a]：329 例 試験完了例数：294 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数：330 例 投与例数 [a]：328 例 試験完了例数：312 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数：338 例 投与例数 [a]：338 例 試験完了例数：313 例 インスリン グラルギン群 無作為化例数：1005 例 投与例数 [a]：1000 例 試験完了例数：882 例	心血管リスクが高く、1～3 種類の経口血糖降下薬（メトホルミン、SGLT-2i、SU 薬など）による治療で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者（男性又は女性）	最大 104 週間
評価資料	I8F-MC-GPGI 国際共同試験	T2DM 患者を対象に、HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの平均変化量を指標として、メトホルミン併用又は非併用下での用量調整した	第 3 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	TZP 5 mg 群 週 1 回皮下投与 2.5 mg（4 週間） 維持用量：5 mg	全体 無作為化例数：475 例 投与例数 [a]：475 例 試験完了例数：451 例	メトホルミン併用又は非併用下でのインスリン グラルギン 1 日 1 回投与で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者（男性又は女	40 週間

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間
		インスリン グラルギンに加えて、TZP 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こと		TZP 10 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5 mg（各 4 週間） 維持用量：10 mg TZP 15 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5、10、12.5 mg（各 4 週間） 維持用量：15 mg プラセボ群 週 1 回皮下投与	TZP 5 mg 群 無作為化例数：116 例 投与例数[a]：116 例 試験完了例数：109 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数：119 例 投与例数[a]：119 例 試験完了例数：115 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数：120 例 投与例数[a]：120 例 試験完了例数：110 例 プラセボ群 無作為化例数：120 例 投与例数[a]：120 例 試験完了例数：117 例	性）	
評価資料	I8F-JE-GPGO 国内試験	T2DM 患者を対象に、HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量を指標として、TZP 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こと	第 3 相、多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検、並行群間試験	TZP 5 mg 群 週 1 回皮下投与 2.5 mg（4 週間） 維持用量：5 mg TZP 10 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5 mg（各 4 週間） 維持用量：10 mg TZP 15 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5、10、12.5 mg（各 4 週間） 維持用量：15 mg デュラグルチド 0.75 mg 群 週 1 回皮下投与	全体 無作為化例数：636 例 投与例数[a]：636 例 試験完了例数：615 例 TZP 5 mg 群 無作為化例数：159 例 投与例数[a]：159 例 試験完了例数：155 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数：158 例 投与例数[a]：158 例 試験完了例数：151 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数：160 例 投与例数[a]：160 例 試験完了例数：155 例 デュラグルチド 0.75 mg 群 無作為化例数：159 例	食事療法及び運動療法のみ、又は経口血糖降下薬（チアゾリジン薬を除く）の単独療法で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者（男性又は女性）	52 週間

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間
					投与例数[a]：159 例 試験完了例数：154 例		
評価資料	I8F-JE-GPGO 補遺 国内試験	日本人 T2DM 患者を対象に、市販製剤を用いて TZP を週 1 回投与したときの PK プロファイルを評価すること	同上	同上	全体 無作為化例数：48 例 投与例数[a]：48 例 試験完了例数：46 例 TZP 5 mg 群 無作為化例数：9 例 投与例数[a]：9 例 試験完了例数：9 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数：11 例 投与例数[a]：11 例 試験完了例数：10 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数：9 例 投与例数[a]：9 例 試験完了例数：9 例 デュラグルチド 0.75 mg 群 無作為化例数：19 例 投与例数[a]：19 例 試験完了例数：18 例	食事療法及び運動療法のみを実施している T2DM 患者（男性又は女性）	同上
有効性及び安全性試験：非対照試験							
評価資料	I8F-JE-GPGP 国内試験	T2DM 患者を対象に、経口血糖降下薬（SU 薬、ビグアナイド薬、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 SGLT-2i）との併用療法として TZP を週 1 回 52 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価すること	第 3 相、多施設共同、無作為化、非盲検、長期投与、併用療法試験	TZP 5 mg 群 週 1 回皮下投与 2.5 mg（4 週間） 維持用量：5 mg TZP 10 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5 mg（各 4 週間） 維持用量：10 mg TZP 15 mg 群 週 1 回皮下投与	全体 無作為化例数：443 例 投与例数[a]：443 例 試験完了例数：417 例 TZP 5 mg 群 無作為化例数：148 例 投与例数[a]：148 例 試験完了例数：145 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数：147 例 投与例数[a]：147 例	SU 薬、ビグアナイド薬、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 SGLT-2i の単独療法で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者（男性又は女性）	52 週間

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間
				用量漸増：2.5、5、7.5、10、12.5 mg（各 4 週間） 維持用量：15 mg	試験完了例数：139 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数：148 例 投与例数[a]：148 例 試験完了例数：133 例		

CGM = 持続血糖モニター、HbA1c = ヘモグロビン A1c、MRI = 核磁気共鳴画像、PK = 薬物動態、SGLT-2i = ナトリウム・グルコース共役輸送体 2 阻害薬、SU 薬 = スルホニル尿素薬、TZP = tirzepatide、T2DM = 2 型糖尿病
a 治験薬を 1 回以上投与された被験者数
b 治験依頼者盲検
c 被験者及び評価者盲検
* すべての試験は成人の T2DM 患者を対象として実施した。

表 2.7.4.1-2　安全性評価に用いた試験の一覧（第 1 相試験）

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間
バイオアベイラビリティ（BA）試験							
参考資料	I8F-MC-GPHI 海外試験	大腿部及び上腕部に TZP 5 mg を皮下投与したときの相対的バイオアベイラビリティを、腹部に皮下投与したときと比較して評価すること	第 1 相、単施設、無作為化、非盲検、3 シークエンス、3 期間クロスオーバー試験	上腕部（test 1） TZP 5 mg 単回皮下投与 大腿部（test 2） TZP 5 mg 単回皮下投与 腹部（reference） TZP 5 mg 単回皮下投与	全体 無作為化例数：54 例 投与例数 a：54 例 試験完了例数：53 例 低 BMI 集団 無作為化例数：27 例 投与例数 a：27 例 試験完了例数：26 例 高 BMI 集団 無作為化例数：27 例 投与例数 a：27 例 試験完了例数：27 例	健康被験者（男性又は女性） 低 BMI 集団 18.5 kg/m^2 以上 27.0 kg/m^2 以下 高 BMI 集団 27.1 kg/m^2 以上 45.0 kg/m^2 以下	3 期にわたり TZP 5 mg を単回皮下投与 各期の投与の間に 35 日以上の休薬期間
参考資料	I8F-MC-GPGS 海外試験	健康被験者にオートインジェクター（単回使用ペン）（test）及び　*製剤C 注）（reference）で TZP を単回皮下投与したときの TZP の PK の類似性を比較すること	第 1 相、単施設、無作為化、非盲検、2 シークエンス、2 期クロスオーバー試験	オートインジェクター（単回使用ペン） TZP 5 mg 単回皮下投与 *製剤C 注） TZP 5 mg 単回皮下投与	無作為化例数：47 例 投与例数 a：45 例 試験完了例数：41 例	健康被験者（男性又は女性）	2 期にわたり TZP 5 mg を単回皮下投与 各期の投与の間に 35 日以上の休薬期間
参考資料	I8F-MC-GPGE 海外試験	パート A： 健康被験者に TZP 溶液製剤（test）を単回皮下投与したときの PK を *製剤A（reference）と比較して評価すること パート B： 健康被験者に TZP 溶液製剤を持続静脈内投与したときの PK を評価すること パート C： 健康被験者に TZP 溶液製剤を	第 1 相、単施設、4 パート試験 パート A： 無作為化、2 期クロスオーバー試験 パート B： 固定用量、単群試験 パート C： 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	パート A： TZP 溶液製剤 5 mg 単回皮下投与 TZP　*製剤A　5 mg 単回皮下投与 パート B： TZP 溶液製剤 0.5 mg 持続静脈内投与 パート C： TZP 溶液製剤又はプラセボを週 1 回皮下投与	全体 無作為化例数：52 例 投与例数 a：52 例 試験完了例数：48 例 パート A 投与例数 a：20 例 試験完了例数：18 例 パート B 投与例数 a：8 例 試験完了例数：7 例 パート C	健康被験者（男性又は女性）	パート A： 2 期にわたり TZP を単回皮下投与 各期の投与の間に 35 日以上の休薬期間 パート B： 1 日 パート C： 4 週間

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる

＊新薬承認情報提供時に置き換え

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間
		週 1 回反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価すること パート D： 健康被験者に TZP　*製剤A　を単回静脈内ボーラス投与したときの PK を評価すること	パート D： 固定用量、単群試験	用量漸増：TZP 溶液製剤 5、5、7.5、10 mg（各 1 週間） 又は プラセボ パート D： TZP　*製剤A　0.5 mg 単回静脈内ボーラス投与	投与例数 a：16 例 試験完了例数：15 例 パート D 投与例数 a：8 例 試験完了例数：8 例		パート D： 1 日
肝代謝及び薬物相互作用試験							
参考資料	I8F-MC-GPGR 海外試験	健康女性被験者に、TZP を単回皮下投与したときの TZP が経口避妊薬（配合剤）の PK に及ぼす影響を評価すること	第 1 相、単施設、非盲検、2 期、導入期間を伴う固定シークエンス試験	経口避妊薬（ノルゲスチメートとエチニルエストラジオールの配合剤） 1 日 1 回投与 28 日分のパケットを 3 セット 実薬錠を 21 日間投与し、続けてプラセボ錠を 7 日間投与 TZP 5 mg 単回皮下投与	導入期間 組入れ例数：40 例 投与例数 a：40 例 完了例数：38 例 投与期間 組入れ例数：38 例 投与例数 a：28 例 試験完了例数：28 例	妊娠していない健康女性被験者	導入期間： 経口避妊薬を 28 日間 1 日 1 回投与 投与期間： 2 期にわたり経口避妊薬を 28 日間 1 日 1 回投与 2 期の 20 日目に TZP を単回投与
健康被験者における PK 及び初期忍容性試験							
参考資料	I8F-MC-GPGA 海外試験	健康被験者及び T2DM 患者に TZP を単回及び反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価すること	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（TZP 及びプラセボ）、非盲検（デュラグルチド）、3 パート試験 パート A： コホート間用量漸増 パート B： 固定用量又は用量漸増 パート C： 固定用量又は用量漸増	パート A： TZP 又はプラセボを単回皮下投与 TZP 0.25 mg TZP 0.5 mg（1 mg への用量漸増前に繰り返し） TZP 1 mg TZP 2.5 mg TZP 5 mg TZP 8 mg 又は プラセボ パート B： TZP、デュラグルチド又はプラセボを週 1 回反復皮下投与 TZP 0.5 mg	全体 組入れ例数：146 例 投与例数 a TZP：109 例 デュラグルチド：4 例 プラセボ：29 例 試験完了例数 TZP：103 例 デュラグルチド：4 例 プラセボ：29 例 パート A 無作為化例数：56 例 投与例数 a：56 例 試験完了例数：56 例 パート B	パート A 及び B： 健康被験者（男性又は女性） パート C： T2DM 患者	パート A： 1 日 パート B： 4 週間 パート C： 4 週間

＊新薬承認情報提供時に置き換え

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間
				TZP 1.5 mg TZP 4.5 mg 用量漸増：TZP 5、5、8、10 mg（各 1 週間） 又は デュラグルチド 1.5 mg 又は プラセボ パート C： TZP 又はプラセボを週 1 回反復皮下投与 TZP 0.5 mg TZP 5 mg 用量漸増：TZP 5、5、10、10 mg（各 1 週間） 用量漸増：TZP 5、5、10、15 mg（各 1 週間） 又は プラセボ	無作為化例数：33 例 投与例数[a]：33 例 試験完了例数：30 例 パート C： 無作為化例数：53 例 投与例数[a]：53 例 試験完了例数：50 例		
内因性要因を検討した PK 試験							
参考資料	I8F-MC-GPGG 海外試験	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、TZP 5 mg を単回皮下投与したときの TZP の PK パラメータを、腎機能が正常な被験者と比較すること	第 1 相、多施設共同、非盲検、並行群間、単回投与試験	TZP 5 mg 単回皮下投与	全体 組入れ例数：45 例 投与例数：45 例 試験完了例数：44 例 腎機能が正常な被験者群 組入れ例数：14 例 投与例数：14 例 試験完了例数：13 例 軽度腎機能障害群 組入れ例数：8 例 投与例数：8 例 試験完了例数：8 例 中等度腎機能障害群 組入れ例数：8 例 投与例数：8 例 試験完了例数：8 例	腎機能が正常な健康被験者（男性又は女性） 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（T2DM 患者含む）（男性又は女性）	1 日

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間
					重度腎機能障害群 組入れ例数：7 例 投与例数：7 例 試験完了例数：7 例 末期腎疾患群 組入れ例数：8 例 投与例数：8 例 試験完了例数：8 例		
参考資料	I8F-MC-GPGQ 海外試験	軽度、中等度、及び重度の肝機能障害患者に、TZP を単回皮下投与したときの TZP の PK を肝機能が正常な被験者と比較すること	第 1 相、多施設共同、非盲検、1 期、並行群間、単回投与試験	TZP 5 mg 単回皮下投与	全体 組入れ例数：32 例 投与例数：32 例 試験完了例数：31 例 肝機能が正常な被験者群 組入れ例数：13 例 投与例数：13 例 試験完了例数：13 例 軽度肝機能障害群 組入れ例数：6 例 投与例数：6 例 試験完了例数：6 例 中等度肝機能障害群 組入れ例数：6 例 投与例数：6 例 試験完了例数：6 例 重度肝機能障害群 組入れ例数：7 例 投与例数：7 例 試験完了例数：6 例	肝機能が正常な健康被験者（男性又は女性） Child-Pugh 分類に基づく、軽度、中等度、又は重度の肝機能障害の被験者（T2DM 患者含む）	1 日
健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験							
参考資料	I8F-MC-GPHX 海外試験	健康男性被験者に［^{14}C］-標識 TZP 約 4.1 mg（約 100 μCi）を単回皮下投与したときの放射能の PK を評価すること	第 1 相、単施設、非盲検試験	［^{14}C］-標識 TZP 約 4.1 mg（約 100 μCi） 単回皮下投与	組入れ例数：6 例 投与例数：6 例 試験完了例数：6 例	健康男性被験者	1 日
患者における PD 試験及び PK/PD 試験							

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間
参考資料	I8F-MC-GPGT 海外試験	メトホルミン療法下の T2DM 患者に TZP 15 mg を用量漸増期間も含め 28 週間投与したときの総クランプ法による disposition index に及ぼす影響をプラセボと比較すること	第 1 相、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、Mechanism of Action 試験	TZP 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5、5、7.5、10、12.5 mg（各 4 週間） 維持用量：15 mg セマグルチド 週 1 回皮下投与 用量漸増：0.25、0.5 mg（各 4 週間） 維持用量：1 mg プラセボ 週 1 回皮下投与	全体 無作為化例数：117 例 投与例数[a]：117 例 試験完了例数：108 例 TZP 無作為化例数：45 例 投与例数[a]：45 例 試験完了例数：41 例 セマグルチド 無作為化例数：44 例 投与例数[a]：44 例 試験完了例数：43 例 プラセボ 無作為化例数：28 例 投与例数[a]：28 例 試験完了例数：24 例	1 種類の経口血糖降下薬（メトホルミン以外）の併用又は非併用下で、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療法を行っている T2DM 患者（男性又は女性）	28 週間
評価資料	I8F-JE-GPGC 国内試験	日本人 T2DM 患者に TZP を反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を検討すること	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、並行群間、用量漸増反復投与試験	コホート 1： TZP 10 mg 又はプラセボの週 1 回皮下投与 用量漸増：TZP 2.5 及び 5 mg（各 2 週間）、10 mg（4 週間） 又は プラセボ コホート 2： TZP 15 mg 又はプラセボの週 1 回皮下投与 用量漸増：TZP 5 mg（2 週間）、10 mg（4 週間）、15 mg（2 週間） 又は プラセボ コホート 3： TZP 又はプラセボの週 1 回皮下投与 TZP 5 mg	コホート 1 TZP 無作為化例数：12 例 投与例数[a]：12 例 試験完了例数：11 例 コホート 2 TZP 無作為化例数：16 例 投与例数[a]：16 例 試験完了例数：15 例 コホート 3 TZP 無作為化例数：11 例 投与例数[a]：11 例 試験完了例数：11 例 プラセボ（コホート 1～3 の合計） 無作為化例数：9 例 投与例数[a]：9 例	食事療法及び運動療法のみ、又は経口血糖降下薬（メトホルミン又は DPP-4 阻害薬）による単独療法を行っている日本人 T2DM 患者（男性又は女性）	8 週間

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例*	投与期間
				又は プラセボ	試験完了例数：9 例		

BMI = body mass index、DPP-4 阻害薬 = ジペプチジルペプチダーゼ 4 阻害薬、PK = 薬物動態、PD = 薬力学、TZP = tirzepatide、T2DM = 2 型糖尿病
a 治験薬を 1 回以上投与された被験者数
* すべての試験は成人被験者を対象として実施した。

2.7.4.1.1.1.1　第 2 相及び第 3 相試験のデザインの特徴

完了した第 2 相及び第 3 相試験（表 2.7.4.1-1）では、食事療法及び運動療法のみで管理している早期段階の患者から、基礎インスリン療法では血糖コントロールが不十分な進行段階の患者まで、幅広い治療ステージの T2DM 治療を受けている患者を組み入れた。治験薬投与前の無作為化時点で被験者が受けていた T2DM 治療は、以下のとおりであった。

- 食事療法及び運動療法のみ
- 1～3 剤の経口血糖降下薬（メトホルミン、SGLT-2 阻害薬、SU 薬、チアゾリジン薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、グリニド薬）
- インスリン グラルギン

治験薬の投与期間は第 2 相試験では 12～26 週間、第 3 相試験では 40～104 週間であった。すべての第 2 相及び第 3 相試験で、規定された治験薬の最終投与来院又は中止時来院の 4 週間後に、安全性の後観察期間の来院を設定した。

2.7.4.1.1.1.2　第 3 相試験で用いた用量漸増法

すべての第 3 相試験で、以下の表に示した用量漸増法を用いて tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg の安全性及び有効性を評価した。この初回投与量を 2.5 mg とし、4 週間ごとに 2.5 mg 漸増して維持用量に到達させる用量漸増法は、第 1 相及び第 2 相試験で得られた T2DM 患者での胃腸関連有害事象の忍容性データ及びそれらのデータを用いた曝露量 - 反応モデルに基づいて選択され、他の GLP-1 受容体作動薬及び tirzepatide の第 2 相試験で認められた胃腸関連有害事象を軽減することを目的としてデザインされた。

投与群	投与期間					
	投与 0～3 週時	投与 4～7 週時	投与 8～11 週時	投与 12～15 週時	投与 16～19 週時	投与 20 週時～ 投与期間完了
Tirzepatide 5 mg 群	2.5 mg	**5 mg**	**5 mg**	**5 mg**	**5 mg**	**5 mg**
Tirzepatide 10 mg 群	2.5 mg	5 mg	7.5 mg	**10 mg**	**10 mg**	**10 mg**
Tirzepatide 15 mg 群	2.5 mg	5 mg	7.5 mg	10 mg	12.5 mg	**15 mg**

Note：網掛けは、各群の維持用量を示している。

2.7.4.1.1.2　安全性評価計画

本 2.7.4 項では、第 2 相及び第 3 相試験の安全性データに基づく主要な解析及びその結果を、主に国内第 3 相試験 2 試験（GPGO 及び GPGP 試験）、及び併合解析（第 2.7.4.1.1.4 項参照）を用いて示し、安全性を評価した。安全性の評価項目によっては、個別試験データの要約を示した。第 3 相試験では、併用療法の血糖降下薬投与レジメンが異なることから、tirzepatide の低血糖リスクを含む特定の安全性パラメータは個々の試験でのみ評価した。

臨床薬理試験及び生物薬剤学試験を含め、個別試験の結果は第 2.7.6 項に示した。

安全性の評価方法

特に断りのない限り、すべての解析は安全性解析対象集団を対象として実施した。安全性解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。要約統計量では、割合は安全性解析対象集団の例数を分母として算出した。男性又は女性のみに限定される事象の解析では、該当する性別の例数を分母として発現割合を算出した。

特に断りのない限り、安全性評価は、治験薬の投与中止の前後を問わず、また他の血糖降下薬の使用の有無に関わらず、治験薬投与中止後 4 週間の安全性の後観察期間終了までに得られたすべての利用可能なデータに基づいて実施した。Tirzepatide を投与された被験者では、治験薬の投与期間は、治験薬の初回投与日から治験薬の最終投与後 7 日目までと定義した。

有害事象は MedDRA を用いて読み替えた。併合解析では MedDRA version 23.1 を用いた。Tirzepatide の PSAP は第 5.3.5.3.2 項に示した。個々の試験の解析で用いた MedDRA version は第 2.7.6 項を参照のこと。

併合解析

Tirzepatide の安全性を評価することを目的として、併合解析データセットを構築した。プラセボ対照試験の併合解析では、ADR の判定を補助するため、可能な場合は p 値を用いて tirzepatide‐プラセボ間の不均衡性のエビデンスの強さを評価し、可能な場合はオッズ比を効果の指標として評価した。また、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群を比較して安全性の用量反応性を検討した。さらに症例検討による精査を必要とする稀な又は遅発性の有害事象の特定を目的として、対照薬群のデータを除いた全 tirzepatide 群の併合解析を用いて、複数試験及び複数の試験期間での発現例数及び発現割合を要約した。

COVID-19 の影響

第 3 相試験の実施には、COVID-19 の世界的流行により治験手順の変更が生じたが、有害事象、重篤な有害事象、及び製品苦情の報告に関する治験実施計画書の要件に変更はなかった。さらに、主な解析計画に COVID-19 の世界的流行による変更の必要はなかった。COVID-19 の世界的流行による変更の要約は第 2.7.6 項に示した。詳細は、第 5.3 項の各第 3 相試験の治験総括報告書の COVID-19 appendix を参照のこと。

2.7.4.1.1.3　個々の試験

以下の国内第 3 相試験 2 試験を用いて評価した。

GPGO 試験

食事療法及び運動療法のみ、又はチアゾリジン薬を除く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 T2DM 患者を対象に、HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの平均変化量を主要評価項目として、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg（いずれも維持用量）を週 1 回 52 週間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評価した。経口血糖降下薬はスクリーニング及び導入期間にウォッシュアウトした。

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 T2DM 患者を対象に、有害事象の発現割合を主要評価項目として、tirzepatide を週 1 回 52 週間併用投与したときの安全性及び忍容性を評価した。また、副次目的として、経口血糖降下薬の併用下で、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg（いずれも維持用量）を週 1 回 52 週間投与したときの有効性を評価した。

併用する経口血糖降下薬は、以下のいずれかとした。

- SU 薬
- ビグアナイド薬
- チアゾリジン薬
- α-グルコシダーゼ阻害薬
- グリニド薬
- SGLT-2 阻害薬

2.7.4.1.1.4　　併合解析

安全性解析の主要目的は、tirzepatide の薬物作用及び用量反応性を特定することにより tirzepatide の安全性を特徴づけることである。Tirzepatide の安全性を適切に評価するため、併合解析を実施した。

7 つの第 3 相試験では、同じ維持用量及び同じ用量漸増法の tirzepatide 群を用いた。この維持用量及び用量漸増法は、第 2 相試験と異なっていたため、第 2 相及び第 3 相試験の併合解析とは別に、第 3 相試験のみを評価する併合解析を実施した。Analysis Set 1（AS1）及び Analysis Set 2（AS2）は第 3 相試験のみの併合解析とし、Analysis Set 3（AS3）、Analysis Set 4（AS4）、及び Analysis Set 5（AS5）は第 2 相及び第 3 相試験の併合解析とした（表 2.7.4.1-3）。

AS1（第 3 相プラセボ対照試験の併合解析）は tirzepatide の薬物作用を、AS2（用量比較のための第 3 相試験の併合解析）は tirzepatide の用量反応性を検出することを目的として、それぞれ設定された。

第 2 相及び第 3 相試験を併せた併合解析を以下に示す。

- Analysis Set 3（AS3）：
  AS3 は第 2 相及び第 3 相試験の対照群のデータを除いた tirzepatide 群の併合解析であり、すべての第 2 相及び第 3 相試験の tirzepatide のすべての用量のデータを併合した（全 tirzepatide 群）。AS3 は、症例検討による精査を必要とする稀な有害事象を特定する目的で構築された。
- Analysis Set 4（AS4）：
  AS4 は第 2 相及び第 3 相プラセボ対照試験の併合解析であり、すべてのプラセボ対照試験を含み、治験薬投与中のデータのみを用いた。AS4 は最大のプラセボ対照試験のデータベースを含むこと、中間事象を異なった方法で取り扱うことから、精査を必要とするその他の安全性シグナルの特定に用いた。
- Analysis Set 5（AS5）：
  AS5 は心血管メタ解析であり、心血管メタ解析特異的な解析対象集団を用いた。この解析対象集団には、計画された投与期間が 26 週間以上でプラセボ群又は実薬対照群が設定された第 2 相及び 3 相試験を含めた。なお、心血管メタ解析報告書は第 5.3.5.3.3 項に添付した。

表 2.7.4.1-3　併合解析対象集団に含まれる tirzepatide 第 2 相及び第 3 相試験

解析対象集団	試験名	評価期間	解析データ	投与群	投与群間比較	実施した解析
第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1） （N=953）	GPGK 試験 GPGI 試験	治験薬の初回投与から後観察期間の来院完了又は試験の中止まで	添付文書案に記載する用量漸増法を用いたプラセボ対照試験での tirzepatide 群及びプラセボ群のデータをそれぞれ併合した。	tirzepatide 5 mg 群（N=237） tirzepatide 10 mg 群（N=240） tirzepatide 15 mg 群（N=241） 全 tirzepatide 群（N=718） プラセボ群（N=235）	Tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、15 mg 群、全 tirzepatide 群 対 プラセボ群	すべての安全性評価項目 [a]
用量比較のための第 3 相試験の併合解析 （AS2） （N=5119）	GPGK 試験　GPGI 試験 GPGL 試験　GPGO 試験 GPGH 試験　GPGP 試験 GPGM 試験	治験薬の初回投与から後観察期間の来院完了又は試験の中止まで	用量比較のためのデータを併合した。添付文書案に記載する用量漸増法の tirzepatide 群を用いたすべての試験を含めた。	tirzepatide 5 mg 群（N=1701） tirzepatide 10 mg 群 （N=1702） tirzepatide 15 mg 群 （N=1716） 全 tirzepatide 群（N=5119）	Tirzepatide 用量 10 mg 群対 5 mg 群、 15 mg 群対 5 mg 群、 15 mg 群対 10 mg 群	すべての安全性評価項目 [a]
第 2 相及び第 3 相試験の併合解析（AS3） （N=5415）	全試験 GPGB 試験　GPGM 試験 GPGF 試験　GPGI 試験 GPGK 試験　GPGO 試験 GPGL 試験　GPGP 試験 GPGH 試験	治験薬の初回投与から後観察期間の来院完了又は試験の中止まで	全用量の tirzepatide 群のデータを併合した。すべての第 2 相及び第 3 相試験の全 tirzepatide 群を含めた。	全 tirzepatide 群（N=5415）	要約のみ、投与群間の比較なし	曝露、人口統計学的特性、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、注目すべき有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図の推移
第 2 相及び第 3 相プラセボ対照試験の併合解析 （AS4） （N=1274）	GPGB 試験 GPGF 試験 GPGK 試験 GPGI 試験	治験薬投与期間： 治験薬の初回投与から以下のいずれか早い方まで ・　治験薬最終投与 14 日後 ・　試験の中止日 ・　無作為化後に新たな血糖降下薬の使用を開始した日	すべての第 2 相及び第 3 相プラセボ対照試験のデータを併合した。Tirzepatide 1 mg 群を除外した全用量の tirzepatide 群のデータを併合した。	全 tirzepatide 群（N=962） プラセボ群（N=312）	全 tirzepatide 群 対 プラセボ群	人口統計学的特性、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、臨床検査、バイタルサイン、心電図の推移
心血管メタ解析 （AS5） （N=7215）	GPGB 試験　GPGM 試験 GPGK 試験　GPGI 試験 GPGL 試験　GPGO 試験 GPGH 試験	治験薬の初回投与から後観察期間の来院完了又は試験の中止まで	心血管メタ解析のためのデータを併合した。	全 tirzepatide 群（N=4887） 併合対照薬群（N=2328）	全 tirzepatide 群 対 併合対照薬群	心血管系イベント

[a] すべての安全性評価項目には、曝露、人口統計学的特性、既往歴、併用薬、被験者の内訳、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、注目すべき有害事象、臨床検査、免疫原性、バイタルサイン、及び心電図を含めた。

2.7.4.1.1.4.1　　併合解析結果の示し方

併合解析対象集団を用いた安全性の各パラメータの解析では、薬物作用を検出する AS1 及び用量反応性を検出する AS2 の 2 つの主要な併合解析の間の一貫性を検討した。AS3 及び AS4 の結果は、AS1 及び AS2 の結果との顕著な違いが認められた場合、又は特定の安全性パラメータを特徴づける新たな洞察が示された場合を除いては、本 2.7.4 項に示さなかった。AS3 及び AS4 の結果は、Integrated Summary of Safety（ISS）（第 5.3.5.3.1 項）に示した。

2.7.4.1.1.5　　解析方法

本項では、併合解析で用いた解析方法を記載する。各試験で用いた解析方法は、各試験の統計解析計画書を参照のこと。

試験間の無作為割付け比及び被験者数の違いを考慮し、特に断りのない限り、統計解析は試験を層別因子とする層別解析として実施した。統計学的検定を裏付ける統計モデルには、説明変数として試験を含めた。特に断りのない限り、解析は無作為割付けされた維持用量に基づいて実施した。心血管メタ解析の解析方法は、心血管メタ解析報告書（第 5.3.5.3.3 項）に示した。

カテゴリーデータ

カテゴリーデータは、頻度及び割合を用いて投与群ごとに要約した。特に断りのない限り、割合の分母には安全性解析対象集団の被験者数を用いた。投与群間の割合の比較には、試験を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。また、Mantel-Haenszel オッズ比及び Breslow-Day 検定によるオッズ比の均一性を示した。オッズ比は、AS1 では tirzepatide 群を分子、プラセボ群を分母とし、AS2 の用量比較では tirzepatide の高用量群を分子、低用量群を分母として示した。

観察期間は投与群間で類似していたため、代替手法（曝露期間で調整した発現率など）を常に用いる必要はないと判断した。人年で調整した発現率（曝露量で調整した発現率）は、それぞれの有害事象（PT）について、その有害事象を発現した被験者の総数を、その有害事象の総リスク時間で除して算出した。有害事象ごとの総リスク時間は、有害事象を発現した被験者での事象の初回発現までの時間と、有害事象を発現しなかった被験者での観察期間の総和とした。稀な有害事象、特に社内安全性データベース又は個々の試験から手動で収集された事象では、人年で調整した発現率は、その有害事象を発現した被験者の総数を、総観察期間で除して算出した。

連続データ

連続データは、各解析対象集団の投与群ごとに被験者数、平均値、標準偏差、最小値、最大値及び中央値を要約した。特に断りのない限り、被験者数には欠測値のない被験者の数を用いた。大部分の連続変数では、MMRM 及び ANCOVA モデルを用いて、平均変化量を投与群間で比較した。治験実施計画書で規定した投与開始後の繰り返し測定で得られた連続データの平均変化量の投与群間差は、投与群、ベースライン、試験、又はその他の必要な項目を含めた MMRM を用いて評価した。特定の臨床検査項目の検査値に対して対数変換を実施した。被験者は、変量効果としてモデルに含めた。被験者内変動のモデルには無構造共分散構造を用いた。本モデルで収束しない場合には、以下の順で共分散構造を検定した。

(1) Heterogeneous Toeplitz
(2) Heterogeneous First Order Autoregressive
(3) Heterogeneous Compound Symmetry
(4) Toeplitz
(5) First Order Autoregressive
(6) Compound Symmetry

モデルパラメータの推定値を得るために REML を用い、分母の自由度を決定するために Kenward-Roger 法を用いた。連続データの特定の測定時点での平均変化量の投与群間差は、試験、ベースライン、及び投与群を含めた ANCOVA モデルを用いて評価した。ANCOVA モデルでは Type 3 平方和を用い、最小二乗平均値に加え、標準偏差、最小値、中央値及び最大値を示した。

AS1 及び AS2 での MMRM 解析では、時点の数を適切な数とし、共分散行列を最小化するために、特定の測定時点のデータのみを解析モデルに含めた。混合効果モデルを用いた解析には、投与 4、8、12、16、20、24、32、40、及び 52 週時のデータを含めた。投与期間が 52 週間を超える試験は GPGM 試験のみのため、投与 52 週超のデータは解析に含めなかった。GPGM 試験は投与 40 週時の来院がないため、投与 40 週時の解析には投与 42 週時のデータを利用した。GPGK 及び GPGI 試験は投与期間が 40 週間のため、AS1 には投与 40 週時までのデータ及び安全性の後観察期間のデータを含めた。臨床検査パラメータでは、併合解析内の 2 試験以上のデータを収集することが事前に規定されている場合、特定の測定時点のデータを解析に含めた。

p 値の解釈

安全性の解析では、p 値は仮説検定の解釈に用いず、0 から 1 までの間で投与群間の不均衡のエビデンスの強さを表す数値とみなした。同様に、信頼区間も仮説検定の解釈のためでなく、推定値の不確実性を反映する指標として用いた。

閾値及びカテゴリー推移の解析

閾値解析では、事前に規定した閾値を満たした被験者の例数及び割合を投与群ごとに示した。

カテゴリー変数のシフトテーブルでは、ベースライン時及び投与開始後の被験者のデータを各カテゴリーに分類した。ベースライン時及び投与開始後の各カテゴリーの組み合わせごとの被験者の例数及び割合を投与群ごとに示した。臨床検査パラメータでは、ベースラインの最低値が正常値又は高値であり投与開始後に 1 つ以上のデータを有する被験者を対象として、正常値又は高値から低値に推移した被験者数及び割合をシフトテーブルに含めた。ベースラインの最高値が正常値又は低値から高値に推移したデータでも、同様に投与開始後に 1 つ以上のデータを有する被験者を対象として、正常値又は低値から高値に推移した被験者数及び割合をシフトテーブルに含めた。

事前に規定した解析の変更

PSAP version[redacted]の承認後に、以下の解析が追加又は変更された。

1. AS1 では、GPGK 及び GPGI 試験の試験期間が同一であったことから、安全性の後観察期間を MMRM 解析に含めた。
2. 脈拍数及び心拍数の閾値の要約で、連続的な増加を考慮してデータを正確に理解するために、カテゴリーを追加した。
3. 国内試験では脈拍数の変化量が大きかったことから、日本及び日本以外の施設での被験者集団間の脈拍数の違いについて、部分集団解析を追加した。
4. 体重の減少が安全性に及ぼす影響を評価するために、以下に該当する被験者の一覧表を作成した。
   (1) 体重減少、異常体重減少、及びサルコペニアの有害事象を発現した被験者
   (2) 治験薬の投与開始後の BMI が 18.5 kg/m^2 以下であった被験者
5. 薬物乱用の可能性に関連する有害事象を、SMQ「薬物乱用および依存」の狭域用語を用いて検索し、AS1 及び AS2 でそれぞれ要約した。
6. Tirzepatide の投与中止後の離脱症状及び反跳現象の可能性を示す有害事象を、AS3 を対象として、SMQ「薬剤離脱」を用いて検索した。
7. 日本人集団での TEADA 状態の安全性に対する影響を評価するため、第 3 相試験に参加した日本人被験者の部分集団解析を実施した。GLP-1 受容体作動薬の使用歴を有する被験者を対象として免疫原性反応を評価した。事前に規定した免疫原性の解析からの変更の詳細は、ISI（第 5.3.5.3.4 項）を参照のこと。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

完了した 9 つの第 2 相及び第 3 相試験で治験薬を投与された T2DM 患者 7769 例を安全性解析対象集団とし、このうち 5415 例が tirzepatide を 1 回以上投与された。第 2 相及び第 3 相試験の安全性解析対象集団の被験者の治験薬投与期間は最長 106 週間であった。Tirzepatide を 1 回以上投与された 5415 例の総曝露期間は 4833.1 人年であった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.3）。Tirzepatide を投与された被験者のうち計 2375 例が 52 週間以上 tirzepatide を投与されており、535 例は 78 週間以上 tirzepatide を投与された。また、312 例がプラセボを投与され、2042 例が実薬対照薬を投与された。

計 565 例の健康被験者、T2DM 患者、及び特定の患者集団（腎機能障害、肝機能障害など）の被験者が生物薬剤学試験及び臨床薬理試験で tirzepatide 又はプラセボを 1 回以上投与され、このうち 451 例は tirzepatide を 1 回以上投与された。

2.7.4.1.2.1　個々の試験

2.7.4.1.2.1.1　GPGO 試験

GPGO 試験では、636 例が無作為割付され、治験薬を 1 回以上投与された（tirzepatide 5 mg 群：159 例、tirzepatide 10 mg 群：158 例、tirzepatide 15 mg 群：160 例、デュラグルチド 0.75 mg 群：159 例）。平均曝露期間は、tirzepatide 5 mg 群で 48.2 週間、tirzepatide 10 mg 群で 47.0 週間、tirzepatide 15 mg 群で 47.4 週間、デュラグルチド 0.75 mg 群で 49.4 週間であった（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Figure GPGO.4.1、Table GPGO.4.10）。治験薬の平均曝露期間は、投与群間で類似していた。

2.7.4.1.2.1.2　GPGP 試験

GPGP 試験では、443 例が無作為割付され、tirzepatide を 1 回以上投与された（tirzepatide 5 mg 群：148 例、tirzepatide 10 mg 群：147 例、tirzepatide 15 mg 群：148 例）。平均曝露期間は、全 tirzepatide 群で 48.3 週間であり、tirzepatide 5 mg 群で 49.2 週間、10 mg 群で 49.7 週間、及び 15 mg 群で 46.2 週間であった（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Figure GPGP.4.1、Table GPGP.4.18）。Tirzepatide の平均曝露期間は、投与群間で類似していた。Tirzepatide の累積総曝露期間（人年）は、tirzepatide 5 mg 群と tirzepatide 10 mg 群で類似しており、tirzepatide 15 mg 群ではわずかに短かった。

2.7.4.1.2.2　併合解析

2.7.4.1.2.2.1　第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

曝露の結果は、被験者が無作為割付けされた投与群に基づいて要約した。

718 例が tirzepatide、235 例がプラセボを 1 回以上投与された。Tirzepatide を投与された被験者のうち 237 例は tirzepatide 5 mg 群、240 例は tirzepatide 10 mg 群、241 例は tirzepatide 15 mg 群であった。平均曝露期間は、全 tirzepatide 群で 36.6 週間（tirzepatide 5 mg 群 37.7 週間、tirzepatide 10 mg 群 37.1 週間、tirzepatide 15 mg 群 35.0 週間）、プラセボ群で 37.6 週間であった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.1）。全 tirzepatide 群で 85.8%（tirzepatide 5 mg 群：89.9%、tirzepatide 10 mg 群：88.3%、tirzepatide 15 mg 群：79.3%）の被験者が 38 週間以上 tirzepatide を投与され、プラセボ群で 90.6%の被験者が 38 週間以上プラセボを投与された。COVID-19 の世界的流行のために最終来院の延長を許容することとしたため、最大曝露期間は 45 週間であった。COVID-19 による影響の詳細は各試験の治験総括報告書の COVID-19 appendix を参照のこと。

2.7.4.1.2.2.2　用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

曝露の結果は、被験者が無作為割付けされた投与群に基づいて要約した。

5119 例が tirzepatide を 1 回以上投与された。このうち 1701 例は tirzepatide 5 mg 群、1702 例は tirzepatide 10 mg 群、1716 例は tirzepatide 15 mg 群であった。平均曝露期間は、全 tirzepatide 群で 48.1 週間（tirzepatide 5 mg 群：48.7 週間、tirzepatide 10 mg 群：48.1 週間、tirzepatide 15 mg 群：47.6 週間）であった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.2）。全 tirzepatide 群で 46.4%の被験者が 52 週間以上 tirzepatide を投与された。投与群別では、tirzepatide 5 mg 群で 47.38%、tirzepatide 10 mg 群で 46.24%、及び tirzepatide 15 mg 群で 45.57%の被験者が 52 週間以上 tirzepatide を投与された。COVID-19 の世界的流行のために最終来院の延長を許容することとしたため、最大曝露期間は 106 週間であった。COVID-19 による影響の詳細は各試験の治験総括報告書の COVID-19 appendix を参照のこと。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

2.7.4.1.3.1.1　個々の試験

2.7.4.1.3.1.1.1　GPGO 試験

GPGO 試験の被験者の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は、投与群間で均衡していた（表 2.7.3.2-4）。男性が 75.6%であり、平均年齢は 56.6 歳であった。65 歳以上の被験者は約 25%、75 歳以上の被験者は 3%以下であった。すべての被験者は日本人であった。平均体重は 78.2 kg であり、BMI の平均値は 28.1 kg/m^2 であった。HbA1c の平均値は 8.18%であり、T2DM の平均罹患期間は 5.9 年であった。

2.7.4.1.3.1.1.2　GPGP 試験

GPGP 試験の被験者の人口統計学的及びベースライン疾患特性は tirzepatide 群間で均衡していた（表 2.7.3.2-14）。男性が 75.8%であり、平均年齢は 57.0 歳であった。すべての被験者は日本人であった。平均体重は 77.5 kg であり、BMI の平均値は 27.9 kg/m^2 であった。HbA1c の平均値は 8.6%であり、T2DM の平均罹患期間は 9.8 年であった。

2.7.4.1.3.1.2　併合解析

安全性評価に用いた第 2 相及び第 3 相試験の被験者の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は、各試験の投与群間で均衡していた。試験間では、以下の特記すべき違いが認められた。

- GPGK 試験ではベースラインの HbA1c が 7.0%以上 9.5%以下の被験者のみであったが、その他のすべての試験ではベースラインの HbA1c が最小 7.0%～7.5%から最大 10.0%～11.0%までの被験者を組み入れた。
- GPGK 試験の被験者は、その他のすべての試験と比較して、糖尿病の平均罹患期間が最も短く、HbA1c の平均値が最も低かった。
- GPGI 試験の被験者は、その他のすべての試験と比較して、糖尿病の平均罹患期間が最も長かった。
- GPGL 試験、GPGH 試験、及び GPGM 試験ではベースラインの BMI が 25 kg/m^2 以上の被験者を含めた。その他の試験では、ベースラインの BMI が 23 kg/m^2 以上の被験者を組み入れた。
- GPGM 試験の被験者は、その他のすべての試験と比較して、年齢が最も高く、また 65 歳以上の被験者の割合が最も高かった。

安全性評価に用いた第 2 相及び第 3 相試験の被験者の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.5 に要約した。

2.7.4.1.3.1.2.1　第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

AS1 の人口統計学的特性（表 2.7.4.1-4）及びベースライン疾患特性（表 2.7.4.1-5）は、投与群間で均衡していた。平均年齢は 57.3 歳であり、約半数が女性であった。HbA1c の平均値は 8.13%、糖尿病の罹患期間の平均値は 9.0 年、BMI の平均値は 32.6 kg/m^2 であった。

表 2.7.4.1-4 人口統計学的特性（AS1）

Parameter	TZP 5 mg (N=237)	TZP 10 mg (N=240)	TZP 15 mg (N=241)	TZP_ALL (N=718)	Placebo (N=235)
Sex, n (%)					
Female	120 (50.6)	96 (40.0)	113 (46.9)	329 (45.8)	113 (48.1)
Male	117 (49.4)	144 (60.0)	128 (53.1)	389 (54.2)	122 (51.9)
Age, years					
Mean (SD)	57.7 (11.5)	58.1 (10.5)	56.7 (11.8)	57.5 (11.3)	56.9 (11.7)
Median	58.0	58.0	59.0	58.0	58.0
Min, Max	23, 83	30, 80	27, 79	23, 83	18, 88
Age category, n (%)					
<65 years	156 (65.8)	161 (67.1)	170 (70.5)	487 (67.8)	169 (71.9)
≥65 years	81 (34.2)	79 (32.9)	71 (29.5)	231 (32.2)	66 (28.1)
<75 years	226 (95.4)	230 (95.8)	237 (98.3)	693 (96.5)	226 (96.2)
≥75 years	11 (4.6)	10 (4.2)	4 (1.7)	25 (3.5)	9 (3.8)
Race, n (%)					
American Indian or Alaska Native	31 (13.1)	32 (13.3)	31 (12.9)	94 (13.1)	26 (11.1)
Asian	65 (27.4)	64 (26.7)	64 (26.6)	193 (26.9)	60 (25.5)
Black or African American	8 (3.4)	6 (2.5)	9 (3.7)	23 (3.2)	5 (2.1)
Multiple	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	1 (0.4)
White	133 (56.1)	137 (57.1)	137 (56.8)	407 (56.7)	143 (60.9)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	54 (22.8)	62 (25.8)	60 (24.9)	176 (24.5)	53 (22.6)
Not Hispanic or Latino	142 (59.9)	144 (60.0)	135 (56.0)	421 (58.6)	143 (60.9)
Not reported	41 (17.3)	34 (14.2)	46 (19.1)	121 (16.9)	39 (16.6)
Region, n (%)					
North America	50 (21.1)	50 (20.8)	49 (20.3)	149 (20.8)	49 (20.9)
Central/South America and Mexico	42 (17.7)	40 (16.7)	42 (17.4)	124 (17.3)	40 (17.0)
Asia (excluding Japan)	18 (7.6)	20 (8.3)	18 (7.5)	56 (7.8)	17 (7.2)
Japan	42 (17.7)	43 (17.9)	43 (17.8)	128 (17.8)	43 (18.3)
EU/United Kingdom/Ukraine	85 (35.9)	87 (36.3)	89 (36.9)	261 (36.4)	86 (36.6)

Abbreviation: Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; SD = standard deviation; TZP = tirzepatide.

表 2.7.4.1-5 ベースライン疾患特性（AS1）

Parameter	TZP 5 mg (N=237)	TZP 10 mg (N=240)	TZP 15 mg (N=241)	TZP_ALL (N=718)	Placebo (N=235)
HbA1c, %					
Mean (SD)	8.13 (0.87)	8.13 (0.84)	8.04 (0.96)	8.10 (0.89)	8.21 (0.83)
Median	8.00	8.00	7.90	8.00	8.10
Min, Max	6.1, 11.0	6.4, 10.6	5.2, 11.5	5.2, 11.5	6.7, 10.8
HbA1c, mmol/mol					
Mean (SD)	65.36 (9.51)	65.36 (9.18)	64.38 (10.49)	65.03 (9.73)	66.24 (9.07)
Median	63.94	63.94	62.85	63.94	65.03
Min, Max	43.2, 96.7	46.5, 92.4	33.3, 102.2	33.3, 102.2	49.7, 94.5

Parameter	TZP 5 mg (N=237)	TZP 10 mg (N=240)	TZP 15 mg (N=241)	TZP_ALL (N=718)	Placebo (N=235)
HbA1c category, n (%)					
≤8.5%	171 (72.2)	169 (70.7)	175 (72.6)	515 (71.8)	159 (67.7)
>8.5%	66 (27.8)	70 (29.3)	66 (27.4)	202 (28.2)	76 (32.3)
FSG, mg/dL					
Mean (SD)	158.2 (46.3)	157.4 (47.3)	156.8 (47.8)	157.5 (47.1)	159.5 (42.9)
Median	149.5	149.3	147.7	148.0	151.3
Min, Max	46.0, 316.0	61.0, 329.7	52.2, 505.0	46.0, 505.0	71.0, 300.8
FSG, mmol/L					
Mean (SD)	8.8 (2.6)	8.8 (2.6)	8.7 (2.7)	8.8 (2.6)	8.9 (2.4)
Median	8.3	8.3	8.2	8.2	8.4
Min, Max	2.6, 17.6	3.4, 18.3	2.9, 28.1	2.6, 28.1	3.9, 16.7
Weight, kg					
Mean (SD)	91.3 (20.9)	90.3 (21.2)	90.8 (21.4)	90.8 (21.2)	89.5 (21.4)
Median	87.0	87.8	89.5	88.4	86.5
Min, Max	44.6, 175.0	52.6, 154.8	43.1, 198.0	43.1, 198.0	52.0, 171.0
BMI, kg/m^2					
Mean (SD)	32.9 (6.5)	32.8 (7.0)	32.4 (5.7)	32.7 (6.4)	32.5 (6.2)
Median	31.2	31.3	31.7	31.5	31.8
Min, Max	21.9, 60.5	22.7, 68.3	22.8, 52.4	21.9, 68.3	21.6, 51.1
BMI category, n (%)					
<27 kg/m^2	35 (14.8)	46 (19.2)	43 (17.8)	124 (17.3)	51 (21.7)
≥27 kg/m^2	202 (85.2)	194 (80.8)	198 (82.2)	594 (82.7)	184 (78.3)
<30 kg/m^2	94 (39.7)	100 (41.7)	88 (36.5)	282 (39.3)	94 (40.0)
≥30 to <35 kg/m^2	68 (28.7)	59 (24.6)	78 (32.4)	205 (28.6)	61 (26.0)
≥35 kg/m^2	75 (31.6)	81 (33.8)	75 (31.1)	231 (32.2)	80 (34.0)
Waist circumference, cm					
Mean (SD)	108.1 (14.6)	107.5 (16.0)	107.0 (14.9)	107.5 (15.1)	106.2 (14.9)
Median	107.0	105.0	106.0	106.0	105.4
Min, Max	74.0, 147.0	80.6, 154.0	71.7, 167.0	71.7, 167.0	67.0, 150.0
Duration of diabetes, years					
Mean (SD)	9.2 (8.2)	8.7 (7.0)	9.2 (7.8)	9.1 (7.7)	8.8 (7.9)
Median	7.7	7.7	7.6	7.7	6.8
Min, Max	0, 38.7	0, 30.9	0, 35.1	0, 38.7	0, 39.7
Duration of diabetes, n (%)					
≤5 years	98 (41.4)	87 (36.3)	92 (38.2)	277 (38.6)	104 (44.3)
>5 to ≤10 years	39 (16.5)	64 (26.7)	55 (22.8)	158 (22.0)	42 (17.9)
>10 years	100 (42.2)	89 (37.1)	94 (39.0)	283 (39.4)	89 (37.9)
eGFR, mL/min/1.73 m^2					
Mean (SD)	90.5 (19.8)	89.6 (18.3)	90.2 (19.4)	90.1 (19.2)	88.9 (19.5)
Median	90.0	92.0	92.0	92.0	90.0
Min, Max	35.0, 140.0	37.0, 129.0	39.0, 144.0	35.0, 144.0	38.0, 138.0
eGFR group, n (%)					
≥30 to <45, mL/min/1.73 m^2	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	4 (0.6)	4 (1.7)
≥45 to <60, mL/min/1.73 m^2	19 (8.0)	15 (6.3)	15 (6.2)	49 (6.8)	18 (7.7)
≥60 to <90, mL/min/1.73 m^2	95 (40.1)	96 (40.0)	92 (38.2)	283 (39.4)	93 (39.6)
≥90, mL/min/1.73 m^2	122 (51.5)	128 (53.3)	132 (54.8)	382 (53.2)	120 (51.1)

Abbreviations: BMI = body mass index; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FSG = fasting serum glucose; HbA1c = hemoglobin A1c; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; SD = standard deviation; TZP = tirzepatide.

2.7.4.1.3.1.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

AS2 の人口統計学的特性（表 2.7.4.1-6）及びベースライン疾患特性（表 2.7.4.1-7）は、tirzepatide 群間で均衡していた。平均年齢は 58.2 歳であり、女性は 42.5%であった。HbA1c の平均値は 8.31%、罹患期間の平均値は 9.1 年、BMI の平均値は 32.4 kg/m^2 であった。

表 2.7.4.1-6 人口統計学的特性（AS2）

Parameter	TZP 5 mg (N=1701)	TZP 10 mg (N=1702)	TZP 15 mg (N=1716)	TZP_ALL (N=5119)
Sex, n (%)				
Female	749 (44.0)	684 (40.2)	741 (43.2)	2174 (42.5)
Male	952 (56.0)	1018 (59.8)	975 (56.8)	2945 (57.5)
Age, years				
Mean (SD)	58.1 (10.4)	58.5 (10.4)	58.0 (10.7)	58.2 (10.5)
Median	59.0	59.0	59.0	59.0
Min, Max	22, 86	22, 91	21, 91	21, 91
Age category, n (%)				
<65 years	1196 (70.3)	1173 (68.9)	1211 (70.6)	3580 (69.9)
≥65 years	505 (29.7)	529 (31.1)	505 (29.4)	1539 (30.1)
<75 years	1632 (95.9)	1626 (95.5)	1649 (96.1)	4907 (95.9)
≥75 years	69 (4.1)	76 (4.5)	67 (3.9)	212 (4.1)
Race, n (%)				
American Indian or Alaska Native	116 (6.8)	116 (6.8)	115 (6.7)	347 (6.8)
Asian	413 (24.3)	415 (24.4)	405 (23.6)	1233 (24.1)
Black or African American	62 (3.6)	56 (3.3)	43 (2.5)	161 (3.1)
Multiple	10 (0.6)	15 (0.9)	6 (0.3)	31 (0.6)
White	1098 (64.6)	1100 (64.6)	1141 (66.5)	3339 (65.3)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.1)	0	5 (0.3)	6 (0.1)
Missing	1	0	1	2
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	642 (37.7)	656 (38.5)	645 (37.6)	1943 (38.0)
Not Hispanic or Latino	705 (41.4)	705 (41.4)	709 (41.3)	2119 (41.4)
Not reported	354 (20.8)	341 (20.0)	362 (21.1)	1057 (20.6)
Region, n (%)				
North America	330 (19.4)	329 (19.3)	327 (19.1)	986 (19.3)
Central/South America and Mexico	532 (31.3)	526 (30.9)	533 (31.1)	1591 (31.1)
Asia (excluding Japan)	67 (3.9)	70 (4.1)	68 (4.0)	205 (4.0)
Japan	349 (20.5)	348 (20.4)	351 (20.5)	1048 (20.5)
EU/United Kingdom/Ukraine	394 (23.2)	401 (23.6)	406 (23.7)	1201 (23.5)
Rest of the World	29 (1.7)	28 (1.6)	31 (1.8)	88 (1.7)

Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; SD = standard deviation; TZP = tirzepatide.

表 2.7.4.1-7 ベースライン疾患特性（AS2）

Parameter	TZP 5 mg (N=1701)	TZP 10 mg (N=1702)	TZP 15 mg (N=1716)	TZP_ALL (N=5119)
HbA1c, %				
Mean (SD)	8.31 (0.97)	8.32 (0.95)	8.29 (0.99)	8.31 (0.97)
Median	8.10	8.20	8.10	8.10
Min, Max	5.8, 12.2	5.7, 12.2	5.2, 15.8	5.2, 15.8
HbA1c, mmol/mol				
Mean (SD)	67.33 (10.60)	67.44 (10.38)	67.11 (10.82)	67.33 (10.60)
Median	65.03	66.13	65.03	65.03
Min, Max	39.9, 109.8	38.8, 109.8	33.3, 149.2	33.3, 149.2
HbA1c category, n (%)				
≤8.5%	1099 (64.6)	1065 (62.6)	1113 (64.9)	3277 (64.0)
>8.5%	602 (35.4)	636 (37.4)	603 (35.1)	1841 (36.0)
FSG, mg/dL				
Mean (SD)	170.2 (48.0)	170.6 (48.1)	169.9 (50.6)	170.2 (48.9)
Median	160.3	161.0	162.0	161.0
Min, Max	46.0, 468.0	51.0, 482.8	20.0, 505.0	20.0, 505.0
FSG, mmol/L				
Mean (SD)	9.4 (2.7)	9.5 (2.7)	9.4 (2.8)	9.46 (2.7)
Median	8.9	9.0	9.0	9.0
Min, Max	2.6, 26.0	2.8, 26.8	1.1, 28.1	1.1, 28.1
Weight, kg				
Mean (SD)	89.7 (20.5)	90.1 (20.6)	90.1 (20.5)	90.0 (20.5)
Median	86.7	86.6	87.2	86.8
Min, Max	44.6, 227.0	48.6, 200.9	43.1, 211.8	43.1, 227.0
BMI, kg/m^2				
Mean (SD)	32.4 (6.5)	32.4 (6.4)	32.5 (6.4)	32.4 (6.4)
Median	31.3	31.3	31.6	31.4
Min, Max	21.9, 85.6	21.5, 68.3	22.6, 76.7	21.5, 85.6
BMI category, n (%)				
<27 kg/m^2	348 (20.5)	353 (20.7)	352 (20.5)	1053 (20.6)
≥27 kg/m^2	1353 (79.5)	1349 (79.3)	1364 (79.5)	4066 (79.4)
<30 kg/m^2	681 (40.0)	684 (40.2)	674 (39.3)	2039 (39.8)
≥30 to <35 kg/m^2	553 (32.5)	516 (30.3)	531 (30.9)	1600 (31.3)
≥35 kg/m^2	467 (27.5)	502 (29.5)	511 (29.8)	1480 (28.9)
Waist circumference, cm				
Mean (SD)	106.8 (14.9)	107.1 (15.4)	106.6 (14.7)	106.8 (15.0)
Median	105.0	105.0	105.0	105.0
Min, Max	54.5, 177.8	44.0, 175.0	65.0, 180.0	44.0, 180.0
Duration of diabetes, years				
Mean (SD)	9.1 (6.9)	9.0 (6.7)	9.2 (7.0)	9.1 (6.9)
Median	7.7	7.7	7.6	7.7
Min, Max	0, 45.0	0, 59.7	0, 51.9	0, 59.7
Duration of diabetes, n (%)				
≤5 years	560 (32.9)	541 (31.8)	576 (33.6)	1677 (32.8)
>5 to ≤10 years	509 (29.9)	558 (32.8)	491 (28.6)	1558 (30.4)
>10 years	631 (37.1)	603 (35.4)	649 (37.8)	1883 (36.8)
eGFR, mL/min/1.73 m^2				
Mean (SD)	88.8 (19.9)	88.7 (18.2)	88.7 (18.9)	88.7 (19.0)
Median	91.0	90.0	90.0	90.0

Parameter	TZP 5 mg (N=1701)	TZP 10 mg (N=1702)	TZP 15 mg (N=1716)	TZP_ALL (N=5119)
Min, Max	22.0, 140.0	25.0, 151.0	26.0, 144.0	22.0, 151.0
eGFR group, n (%)				
<30, mL/min/1.73 m2	9 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.1)	12 (0.2)
≥30 to <45, mL/min/1.73 m2	27 (1.6)	21 (1.2)	26 (1.5)	74 (1.4)
≥45 to <60, mL/min/1.73 m2	112 (6.6)	95 (5.6)	100 (5.8)	307 (6.0)
≥60 to <90, mL/min/1.73 m2	647 (38.0)	711 (41.8)	703 (41.0)	2061 (40.3)
≥90, mL/min/1.73 m2	906 (53.3)	874 (51.4)	885 (51.6)	2665 (52.1)

Abbreviations: BMI = body mass index; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FSG = fasting serum glucose; HbA1c = hemoglobin A1c; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; SD = standard deviation; TZP = tirzepatide.

2.7.4.1.3.2 散瞳眼底検査

2.7.4.1.3.2.1 個々の試験

2.7.4.1.3.2.1.1 GPGO 試験

GPGO 試験で、ベースライン時に非増殖性糖尿病網膜症を有していた被験者の非増殖性糖尿病網膜症の重症度は左右いずれの眼でも大部分が軽度であり、高度の非増殖性糖尿病網膜症は認められなかった（表 2.7.4.1-8）。軽度の非増殖性糖尿病網膜症を有していた被験者の割合は、tirzepatide 群とデュラグルチド 0.75 mg 群で類似していた。

表 2.7.4.1-8 ベースラインの散瞳眼底検査の結果の要約（安全性解析対象集団）（GPGO 試験）

Attribute	n (%)				
	TZP 5 mg (N=159)	TZP 10 mg (N=158)	TZP 15 mg (N=160)	Dulaglutide 0.75 mg (N=159)	Total (N=636)
Nonproliferative retinopathy (left eye)[a]					
Mild	8 (5.0)	12 (7.6)	12 (7.5)	10 (6.3)	42 (6.6)
Moderate	2 (1.3)	0	2 (1.3)	0	4 (0.6)
Severe	0	0	0	0	0
Nonproliferative retinopathy (right eye)[a]					
Mild	9 (5.7)	11 (7.0)	9 (5.6)	9 (5.7)	38 (6.0)
Moderate	1 (0.6)	0	3 (1.9)	0	4 (0.6)
Severe	0	0	0	0	0

Abbreviations: n = number of patients in the specified category; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; TZP = tirzepatide.

[a] Based on dilated fundoscopic examination performed by an eye care professional (ophthalmologist or optometrist).

2.7.4.1.3.2.1.2 GPGP 試験

GPGP 試験で、ベースライン時に非増殖性糖尿病網膜症を有しており治療を必要としていなかった被験者では、非増殖性糖尿病網膜症の重症度は大部分が軽度であり、高度の非増殖性糖尿病網膜症は認められなかった（表 2.7.4.1-9）。軽度の非増殖性糖尿病網膜症を有していた被験者の割合は、左右のいずれの眼でも tirzepatide 群間で類似していた。

ベースライン時に増殖性糖尿病網膜症又は黄斑浮腫を有していた被験者はいなかった。

表 2.7.4.1-9 ベースラインの散瞳眼底検査の結果の要約（安全性解析対象集団）（GPGP 試験）

Attribute	n (%)			
	TZP 5 mg (N=148)	TZP 10 mg (N=147)	TZP 15 mg (N=148)	Total (N=443)
Nonproliferative retinopathy (right eye)[a]				
Mild	20 (13.5)	27 (18.4)	18 (12.2)	65 (14.7)
Moderate	1 (0.7)	1 (0.7)	5 (3.4)	7 (1.6)
Severe	0	0	0	0
Nonproliferative retinopathy (left eye)[a]				
Mild	24 (16.5)	29 (19.7)	19 (12.8)	72 (16.3)
Moderate	1 (0.7)	1 (0.7)	5 (3.4)	7 (1.6)
Severe	0	0	0	0

Abbreviations: n = number of patients in the specified category; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; TZP = tirzepatide.

[a] Based on dilated fundoscopic examination performed by an eye care professional (ophthalmologist or optometrist).

2.7.4.1.3.2.2 併合解析

2.7.4.1.3.2.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

AS1 で、ベースライン時に非増殖性糖尿病網膜症を有していた被験者は、大部分が軽度であった（表 2.7.4.1-10）。全体で 5 例が黄斑浮腫（4 例）又は増殖性糖尿病網膜症（1 例）を有しており、これらの被験者は誤登録であった。この 5 例の詳細は、各試験の治験総括報告書を参照のこと。

表 2.7.4.1-10 ベースラインの散瞳眼底検査の結果の要約（AS1）

Retinopathy Status	TZP 5 mg (N=237) n (%)	TZP 10 mg (N=240) n (%)	TZP 15 mg (N=241) n (%)	TZP_ALL (N=718) n (%)	Placebo (N=235) n (%)
Macular edema	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	3 (1.3)
Proliferative retinopathy	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0
Nonproliferative retinopathy					
Mild	26 (11.0)	19 (7.9)	23 (9.5)	68 (9.5)	26 (11.1)
Moderate	9 (3.8)	6 (2.5)	7 (2.9)	22 (3.1)	7 (3.0)
Severe	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.3)	0
Total	36 (15.2)	26 (10.8)	30 (12.4)	92 (12.8)	33 (14.0)
Total retinopathy	37 (15.6)	26 (10.8)	30 (12.4)	93 (13.0)	33 (14.0)

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; TZP = tirzepatide.

Note: Total retinopathy represents the number of patients with either proliferative or nonproliferative retinopathy.

2.7.4.1.3.2.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

ベースラインで非増殖性糖尿病網膜症を有していた AS2 の被験者は、大部分が軽度であった（表 2.7.4.1-11）。全体で 12 例が黄斑浮腫（11 例）又は増殖性糖尿病網膜症（1 例）を有しており、これらの被験者は誤登録であった。この 12 例の詳細は、各試験の治験総括報告書を参照のこと。

表 2.7.4.1-11 ベースラインの散瞳眼底検査の結果の要約（AS2）

Retinopathy Status	TZP 5 mg (N=1701) n (%)	TZP 10 mg (N=1702) n (%)	TZP 15 mg (N=1716) n (%)	TZP_ALL (N=5119) n (%)
Macular edema	4 (0.24)	3 (0.18)	4 (0.23)	11 (0.21)
Proliferative retinopathy	1 (0.06)	0	0	1 (0.02)
Nonproliferative retinopathy				
Mild	201 (11.82)	185 (10.87)	213 (12.41)	599 (11.70)
Moderate	42 (2.47)	45 (2.64)	52 (3.03)	139 (2.72)
Severe	2 (0.12)	3 (0.18)	3 (0.17)	8 (0.16)
Total	245 (14.40)	233 (13.69)	268 (15.62)	746 (14.57)
Total retinopathy	246 (14.46)	233 (13.69)	268 (15.62)	747 (14.59)

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; TZP = tirzepatide.
Note: Total retinopathy represents the number of patients with either proliferative or nonproliferative retinopathy.

2.7.4.1.3.3 その他の疾患特性

2.7.4.1.3.3.1 既往歴及び合併症

既往歴は、発現日及び消失日が同意取得日以前である事象と定義した。

合併症は、発現日が同意取得日以前であり、消失日が同意取得日以降である事象又は同意取得日以降も継続中である事象と定義した。

既往歴及び合併症を有する被験者の例数及び割合は、MedDRA を用いて読み替えた SOC 内の PT ごとに投与群別に要約した。

さらに FDA の助言に基づき、糖尿病合併症（第 2.7.4.1.3.3.1.3 項）、胆嚢疾患（第 2.7.4.1.3.3.1.4 項）、又は心血管疾患（第 2.7.4.1.3.3.1.5 項）の既往歴又は合併症については、個別に被験者例数及び割合を要約した。

2.7.4.1.3.3.1.1 個々の試験

2.7.4.1.3.3.1.1.1 GPGO 試験

GPGO 試験のすべての被験者が 1 つ以上の既往歴又は合併症を有していた（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Table GPGO.8.7）。報告された既往歴又は合併症に、投与群間で留意すべき違いは認められなかった。GPGO 試験では、T2DM を除いて、以下の既往歴又は合併症を有していた被験者の割合は 10%以上であった。

- 脂質異常症：64.3%
- 高血圧：52.4%
- 非アルコール性脂肪性肝疾患：22.0%
- 季節性アレルギー：21.9%
- 高尿酸血症：18.6%
- 白内障：13.2%
- 脂肪肝：11.6%
- 糖尿病性腎症：10.8%

2.7.4.1.3.3.1.1.2 GPGP 試験

GPGP 試験のすべての被験者が 1 つ以上の既往歴又は合併症を有していた（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Table GPGP.8.6）。報告された既往歴又は合併症は、tirzepatide 群間で類似していた。GPGP 試験では、T2DM を除いて、以下の既往歴又は合併症を有していた被験者の割合は 10%以上であった。

- 脂質異常症：71.1%
- 高血圧：60.5%
- 非アルコール性脂肪性肝疾患：29.8%
- 季節性アレルギー：26.9%
- 糖尿病性腎症：20.3%
- 白内障：18.7%
- 高尿酸血症：17.2%
- 糖尿病網膜症：16.7%

2.7.4.1.3.3.1.2 併合解析

2.7.4.1.3.3.1.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

全体で約半数（全 tirzepatide 群：55.8%、プラセボ群：53.6%）の被験者が 1 つ以上の既往歴を有していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.12）。AS1 で最も多く報告された既往歴の SOC は「外科および内科処置」であり、その中で最も多かった PT は胆嚢切除（全 tirzepatide 群：11.1%、プラセボ群：8.5%）であった。既往歴に、投与群間で重要な違いは認められなかった。SOC「胃腸障害」の既往歴を有する被験者の割合にプラセボ群（1.3%）と全 tirzepatide 群（5.6%）の間で不均衡が認められたが、個々の PT では、臨床的に意味のある不均衡は認められなかった。

すべての被験者が 1 つ以上の合併症を有していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.13）。AS1 で最も多く報告された合併症の SOC は「代謝および栄養障害」であり、その中で最も多かった PT は脂質異常症（全 tirzepatide 群：35.0%、プラセボ群：26.8%）、次いで肥満（全 tirzepatide 群：30.5%、プラセボ群：27.7%）であった。次に多く報告された合併症の SOC は「血管障害」であり、その中で最も多かった PT は高血圧（全 tirzepatide 群：64.9%、プラセボ群：68.5%）であった。合併症に投与群間で重要な違いは認められなかった。

2.7.4.1.3.3.1.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

全体で約半数（全 tirzepatide 群：55.9%）の被験者が 1 つ以上の既往歴を有していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.14）。AS2 で最も多く報告された既往歴の SOC は「外科および内科処置」であり、その中で最も多かった PT は子宮摘出（全 tirzepatide 群：14.1%）であった。既往歴に、投与群間で重要な違いは認められなかった。

すべての被験者が 1 つ以上の合併症を有していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.15）。AS2 で最も多く報告された合併症の SOC は「代謝および栄養障害」であり、その中で最も多かった PT は脂質異常症（全 tirzepatide 群：45.1%）、次いで肥満（全 tirzepatide 群：25.7%）であった。

次に多く報告された合併症の SOC は「血管障害」であり、その中で最も多かった PT は高血圧（全 tirzepatide 群：68.9%）であった。合併症に投与群間で重要な違いは認められなかった。

2.7.4.1.3.3.1.3 糖尿病合併症の既往歴及び合併症

糖尿病合併症の既往歴及び合併症は、以下の検索式を用いて要約した。

- 網膜症関連 PT（表 2.7.4.7-7）
- ニューロパチー関連 PT（末梢性ニューロパチー、単ニューロパチー、自律神経ニューロパチー、起立性低血圧、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性単ニューロパチー）
- 腎症
  - SMQ「急性腎不全」（20000003）の狭域用語
  - SMQ「慢性腎臓病」（20000213）の狭域用語
  - 腎症関連 PT（糖尿病性腎症、腎症）

2.7.4.1.3.3.1.3.1 個々の試験

GPGO 試験

GPGO 試験では、全体で 23.7%（tirzepatide 5 mg 群：20.8%、tirzepatide 10 mg 群：19.6%、tirzepatide 15 mg 群：26.9%、デュラグルチド 0.75 mg 群：27.7%）の被験者が、糖尿病合併症の既往歴又は合併症を有していた（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Table GPGP.8.10）。GPGO 試験で最も多く報告された糖尿病合併症の既往歴又は合併症の SOC は「腎および尿路障害」（13.2%）で、その中で最も多かった PT は糖尿病性腎症（10.8%）であった。次に多く報告された糖尿病合併症の既往歴又は合併症の SOC は「眼障害」（10.8%）で、その中で最も多かった PT は糖尿病網膜症（9.0%）であった。糖尿病合併症の既往歴又は合併症に、投与群間で重要な違いは認められなかった。

GPGP 試験

GPGP 試験では、全体で 167 例（37.7%）（tirzepatide 5 mg 群：41.9%、tirzepatide 10 mg 群：36.1%、tirzepatide 15 mg 群：35.1%）が、糖尿病合併症の既往歴又は合併症を有していた（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Table GPGP.8.9）。報告された糖尿病合併症の既往歴又は合併症は、tirzepatide 群間で類似していた。GPGP 試験で最も多く報告された糖尿病合併症の既往歴又は合併症の SOC は「腎および尿路障害」（100 例［22.6%］）で、その中で最も多かった PT は糖尿病性腎症（90 例［20.3%］）であった。次に多く報告された糖尿病合併症の既往歴又は合併症の SOC は「眼障害」（83 例［18.7%］）で、その中で最も多かった PT は糖尿病網膜症（74 例［16.7%］）であった。糖尿病合併症の既往歴又は合併症に、投与群間で重要な違いは認められなかった。

2.7.4.1.3.3.1.3.2 併合解析

第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

全体で約 4 分の 1（全 tirzepatide 群：26.9%、プラセボ群：25.1%）の被験者が、糖尿病合併症の既往歴又は合併症を有していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.16）。AS1 で最も多く報告

された糖尿病合併症の既往歴又は合併症の SOC は「眼障害」であった。糖尿病合併症の既往歴又は合併症に、投与群間で重要な違いは認められなかった。

用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

全体で約 3 分の 1（32.5%）の被験者が、糖尿病合併症の既往歴又は合併症を有していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.17）。AS2 で最も多く報告された糖尿病合併症の既往歴又は合併症の SOC は「眼障害」であった。糖尿病合併症の既往歴又は合併症に、投与群間で重要な違いは認められなかった。

2.7.4.1.3.3.1.4 胆嚢疾患の既往歴及び合併症

胆石症、胆嚢炎、過去の胆嚢切除を含む胆嚢疾患の既往歴及び合併症は、以下の検索式を用いて要約した。

- SMQ「胆嚢関連障害」（20000124）の狭域用語
- SMQ「胆道障害」（20000125）の狭域用語
- SMQ「胆石が関連する障害」（20000127）の狭域用語

2.7.4.1.3.3.1.4.1 個々の試験

GPGO 試験

GPGO 試験では、全体で 6.8%（tirzepatide 5 mg 群：3.8%、tirzepatide 10 mg 群：8.9%、tirzepatide 15 mg 群：8.1%、デュラグルチド 0.75 mg 群：6.3%）の被験者が、胆嚢疾患の既往歴又は合併症を有していた（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Table GPGO.8.8）。GPGO 試験で報告された胆嚢疾患の既往歴又は合併症の主な SOC は「肝胆道系障害」（6.4%）で、その中で最も多かった PT は胆石症（5.0%）であった。SOC「肝胆道系障害」の他には、SOC「外科および内科処置」で胆嚢切除（1.1%）の既往歴又は合併症が報告された。胆嚢疾患の既往歴又は合併症に、投与群間で重要な違いは認められなかった。

GPGP 試験

GPGP 試験では、全体で 22 例（5.0%）（tirzepatide 5 mg 群：4.7%、tirzepatide 10 mg 群：6.1%、tirzepatide 15 mg 群：4.1%）の被験者が、胆嚢疾患の既往歴又は合併症を有していた（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Table GPGP.8.7）。胆嚢疾患の既往歴又は合併症を有していた被験者の割合は、tirzepatide 群間で類似していた。22 例全例が SOC「肝胆道系障害」の既往歴又は合併症を有しており、このうち 20 例（4.5%）で胆石症が報告された。また、3 例（0.7%）で SOC「外科および内科処置」の既往歴又は合併症が報告された。胆嚢疾患の既往歴又は合併症に、投与群間で重要な違いは認められなかった。

2.7.4.1.3.3.1.4.2 併合解析

第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

全体で約 10 分の 1（全 tirzepatide 群：13.4%、プラセボ群：10.2%）の被験者が胆嚢疾患の既往歴又は合併症を有していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.18）。AS1 で最も多く報告された

胆嚢疾患の既往歴又は合併症の SOC は「外科および内科処置」であった。胆嚢疾患の既往歴又は合併症に、投与群間で重要な違いは認められなかった。

用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

全体で 14.3%の被験者が胆嚢疾患の既往歴又は合併症を有していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.19）。AS2 で最も多く報告された胆嚢疾患の既往歴又は合併症の SOC は「外科および内科処置」であった。胆嚢疾患の既往歴又は合併症に、投与群間で重要な違いは認められなかった。

2.7.4.1.3.3.1.5 心血管疾患の既往歴及び心血管系のリスク因子

スクリーニング来院時の eCRF に記録された心血管疾患の既往歴（急性心筋梗塞、NYHA 心機能分類のクラス II から III を含む心不全、又は虚血性脳卒中）又は心血管疾患のその他のリスク因子（高血圧、脂質異常症、末梢動脈疾患など）に関連する情報を要約した。

2.7.4.1.3.3.1.5.1 個々の試験

GPGO 試験

GPGO 試験では、全体で被験者の 52.4%が高血圧を、8.2%が脂質異常症を、4.4%が心血管疾患の既往歴をベースライン時に有していた（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Table GPGO.8.9）。ベースラインの心血管系のリスク因子に、投与群間で重要な違いは認められなかった。

GPGP 試験

GPGP 試験では、全体で 268 例（60.5%）が高血圧を、41 例（9.3%）が脂質異常症を、23 例（5.2%）が心血管疾患の既往歴をベースライン時に有していた（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Table GPGP.8.8）。ベースラインの心血管系のリスク因子に、投与群間で重要な違いは認められなかった。

2.7.4.1.3.3.1.5.2 併合解析

第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

AS1 で最も多く報告された心血管系のリスク因子は高血圧（全 tirzepatide 群：64.6%、プラセボ群：67.2%）及び脂質異常症（全 tirzepatide 群：59.5%、プラセボ群：55.3%）であった。全体の約 10 分の 1（全 tirzepatide 群：12.7%、プラセボ群：9.4%）の被験者が 1 つ以上の心血管疾患の既往歴を有していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.20）。ベースラインの心血管系のリスク因子に、投与群間で重要な違いは認められなかった。

用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

AS2 で最も多く報告された心血管系のリスク因子は高血圧（全 tirzepatide 群：71.9%）及び脂質異常症（全 tirzepatide 群：65.7%）であった。全体で 28.9%の被験者が 1 つ以上の心血管疾患の

既往歴を有していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.21）。ベースラインの心血管系のリスク因子に、投与群間で重要な違いは認められなかった。

2.7.4.1.3.3.2 併用薬

2.7.4.1.3.3.2.1 個々の試験

2.7.4.1.3.3.2.1.1 GPGO 試験

GLP-1 受容体作動薬による前治療歴

GPGO 試験では、治験実施計画書で事前に規定した除外基準により、GLP-1 受容体作動薬による前治療歴のある被験者を組み入れないこととした。

ベースライン時の併用薬

全体で 72.3%の被験者（tirzepatide 5 mg 群：74.2%、tirzepatide 10 mg 群：70.3%、tirzepatide 15 mg 群：72.5%、デュラグルチド 0.75 mg 群：72.3%）がベースライン時に 1 つ以上の併用薬を使用していた（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Table GPGO.8.12）。最も多かったベースライン時の併用薬はロスバスタチン（15.1%）であり、次いでアムロジピン（14.0%）及びアトルバスタチン（7.9%）の順であった。

投与開始後の併用薬

全体で 89.8%の被験者（tirzepatide 5 mg 群：89.3%、tirzepatide 10 mg 群：86.7%、tirzepatide 15 mg 群：90.6%、デュラグルチド 0.75 mg 群：92.5%）が投与開始後に 1 つ以上の併用薬を使用していた。最も多かった投与開始後の併用薬はインフルエンザワクチン（20.6%）であり、次いでロキソプロフェン（18.7%）、ロスバスタチン（16.5%）、及びアムロジピン（16.4%）の順であった。

2.7.4.1.3.3.2.1.2 GPGP 試験

併用療法として使用した経口血糖降下薬

治験実施計画書に従い、tirzepatide との併用療法として使用した経口血糖降下薬は SU 薬 129 例（29.1%）、α-グルコシダーゼ阻害薬 64 例（14.4%）、チアゾリジン薬 63 例（14.2%）、SGLT-2 阻害薬 63 例（14.2%）、ビグアナイド薬 62 例（14.0%）、及びグリニド薬 62 例（14.0%）であった。

GLP-1 受容体作動薬による前治療歴

GPGP 試験では、治験実施計画書で事前に規定した除外基準により、GLP-1 受容体作動薬による前治療歴のある被験者を組み入れないこととした。

ベースライン時の併用薬

GPGP 試験のすべての被験者（443 例）がベースライン時に 1 つ以上の併用薬を使用していた（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Table GPGP.8.10）。Tirzepatide との併用療法とし

て使用した経口血糖降下薬を除いて、最も多かったベースライン時の併用薬はロスバスタチン（18.7%）であり、次いでアムロジピン（13.8%）及びピタバスタチン（11.5%）の順であった。

投与開始後の併用薬

GPGP 試験のすべての被験者（443 例）が投与開始後に 1 つ以上の併用薬を使用していた（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Table GPGP.8.11）。Tirzepatide との併用療法として使用した経口血糖降下薬を除いて、最も多かった投与開始後の併用薬はインフルエンザワクチン（22.3%）であり、次いでロスバスタチン（19.0%）、ロキソプロフェン（14.9%）、及びアムロジピン（14.7%）の順であった。

2.7.4.1.3.3.2.2　併合解析

2.7.4.1.3.3.2.2.1　第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

GLP-1 受容体作動薬による前治療歴

全体の約 10 分の 1（全 tirzepatide 群：7.9%、プラセボ群：11.9%）の被験者が GLP-1 受容体作動薬による前治療歴を有していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.22）。最も多かった GLP-1 受容体作動薬はリラグルチド（全 tirzepatide 群：4.2%、プラセボ群：6.0%）であり、次いでデュラグルチド（全 tirzepatide 群：3.3%、プラセボ群：5.5%）及びリキシセナチド（全 tirzepatide 群：1.3%、プラセボ群：1.3%）であった。GLP-1 受容体作動薬による前治療歴を有する被験者の割合は、投与群間でおおむね均衡していた。

ベースライン時の併用薬

全体で 80%以上の被験者（全 tirzepatide 群：81.5%、プラセボ群：83.4%）がベースライン時に 1 つ以上の併用薬を使用していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.23）。Tirzepatide との併用療法として使用した血糖降下薬を除いて、最も多かった併用薬はアトルバスタチン（全 tirzepatide 群：21.3%、プラセボ群：18.7%）であり、次いでアムロジピン（全 tirzepatide 群：17.4%、プラセボ群：19.1%）、アセチルサリチル酸（全 tirzepatide 群：15.2%、プラセボ群：14.0%）、及びヒドロクロロチアジド（全 tirzepatide 群：10.2%、プラセボ群：11.5%）であった。ベースライン時の併用薬の使用状況は、投与群間でおおむね均衡していた。

投与開始後の併用薬

全体で 90%以上の被験者（全 tirzepatide 群：91.2%、プラセボ群：91.9%）が投与開始後に 1 つ以上の併用薬を使用していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.24）。Tirzepatide との併用療法として使用した血糖降下薬を除いて、最も多かった投与開始後の併用薬はアトルバスタチン（全 tirzepatide 群：22.3%、プラセボ群：20.0%）であり、次いでアムロジピン（全 tirzepatide 群：18.4%、プラセボ群：21.7%）、アセチルサリチル酸（全 tirzepatide 群：15.9%、プラセボ群：16.2%）、及びヒドロクロロチアジド（全 tirzepatide 群：10.6%、プラセボ群：12.3%）であった。投与開始後の併用薬の使用状況は、投与群間でおおむね均衡しており、ベースライン時と類似していた。

2.7.4.1.3.3.2.2.2　　用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

GLP-1 受容体作動薬による前治療歴

全体で 7.0%の被験者（全 tirzepatide 群）が GLP-1 受容体作動薬による前治療歴を有していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.25）。最も多かった GLP-1 受容体作動薬はデュラグルチド（4.0%）であり、次いでリラグルチド（1.8%）及びエキセナチド（0.8%）であった。GLP-1 受容体作動薬による前治療歴を有する被験者の割合は、投与群間でおおむね均衡していた。

ベースライン時の併用薬

全体で 94.8%の被験者（全 tirzepatide 群）がベースライン時に 1 つ以上の併用薬を使用していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.26）。Tirzepatide との併用療法として使用した血糖降下薬を除いて、最も多かった併用薬はアトルバスタチン（25.4%）であり、次いでアセチルサリチル酸（24.9%）、アムロジピン（15.1%）及びロスバスタチン（13.9%）であった。これらの併用薬の使用状況は、投与群間でおおむね均衡していた。

投与開始後の併用薬

全体で 97.7%の被験者（全 tirzepatide 群）が投与開始後に 1 つ以上の併用薬を使用していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.27）。Tirzepatide との併用療法として使用した血糖降下薬を除いて、最も多かった投与開始後の併用薬はアトルバスタチン（26.9%）であり、次いでアセチルサリチル酸（26.3%）、アムロジピン（16.8%）、及びロスバスタチン（15.3%）であった。投与開始後の併用薬の使用状況は、投与群間でおおむね均衡しており、ベースライン時と類似していた。

2.7.4.1.3.4　　被験者の内訳

すべての第 3 相試験で、被験者は治験薬の投与中止又は他の許容された血糖降下薬による治療（レスキュー治療）開始後も治験を継続することを可能とした。これらの被験者からも、治験実施計画書で規定した有効性及び安全性のすべての評価項目のデータを継続して収集することとした。

試験を中止した被験者は、試験の中止より早い時期に試験中止理由とは異なる理由で治験薬の投与を中止した可能性がある。本項では、治験薬の投与中止及び試験の中止の両方について要約する。

安全性評価に用いた 9 試験の第 2 相及び第 3 相試験全体で、被験者の 77%超が治験薬の投与を完了し、88%超が試験を完了した（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Figure ISS.4.1）。

有害事象以外の理由（追跡不能、同意撤回、治験担当医師の判断、その他）により試験又は治験薬の投与を中止した被験者の内訳の一覧を、ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.28 に示した。中止理由が同意撤回又は治験担当医師の判断と報告された症例をレビューした結果、有害事象による中止の可能性が含まれている症例は少数であり、追加解析は不要と判断された。

すべての第 2 相及び 3 相試験で有害事象により試験又は治験薬の投与を中止した被験者の内訳の一覧を ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.70 に示した。

併合解析に用いた個々の試験での被験者の内訳は、第 5.3 項に示した各試験の治験総括報告書を参照のこと。有害事象による中止の詳細は第 2.7.4.2.1.1 項に示した。

2.7.4.1.3.4.1　個々の試験

2.7.4.1.3.4.1.1　GPGO 試験

GPGO 試験では、全体で被験者の 96.7%が試験を完了し、88.1%が治験薬の投与を完了した（表 2.7.4.1-12）。試験を中止した被験者の割合は各 tirzepatide 群及びデュラグルチド群で類似しており、治験薬の投与を中止した被験者の割合はデュラグルチド群よりも各 tirzepatide 群で高く、また tirzepatide の用量が高いほど高い傾向にあった。試験中止及び治験薬の投与中止の理由は、いずれも有害事象、同意撤回が多かった。

表 2.7.4.1-12 被験者の内訳（GPGO 試験）

Disposition Event	TZP 5mg (N=159)	TZP 10mg (N=158)	TZP 15mg (N=160)	Dulaglutide 0.75mg (N=159)	Total (N=636)	p-Value overall*a
Randomized	159 (100.0)	158 (100.0)	160 (100.0)	159 (100.0)	636 (100.0)	NC
Not Treated	0	0	0	0	0	NC
Modified Intent to Treat Population	159 (100.0)	158 (100.0)	160 (100.0)	159 (100.0)	636 (100.0)	NC
Completed Study	155 (97.5)	151 (95.6)	155 (96.9)	154 (96.9)	615 (96.7)	0.801
Completed Treatment	144 (90.6)	135 (85.4)	136 (85.0)	145 (91.2)	560 (88.1)	0.183
Without Rescue Medication	143 (89.9)	135 (85.4)	135 (84.4)	137 (86.2)	550 (86.5)	0.479
With Rescue Medication	1 (0.6)	0	1 (0.6)	8 (5.0)	10 (1.6)	0.001
Discontinued Study Prior to the Primary Endpoint Visit	4 (2.5)	7 (4.4)	5 (3.1)	5 (3.1)	21 (3.3)	0.801
Reason for Study Discontinuation						
Adverse Event	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	4 (2.5)	8 (1.3)	0.507
Lost to Follow Up	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0.748
Physician Decision	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)	0.248
Withdrawal by Subject	2 (1.3)	5 (3.2)	3 (1.9)	0	10 (1.6)	0.112
Other	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0.748
Discontinued Study at or after the Primary Endpoint Visit	0	0	0	0	0	NC
Discontinued Study Treatment	15 (9.4)	23 (14.6)	24 (15.0)	14 (8.8)	76 (11.9)	0.183
Reason for Treatment Discontinuation						
Adverse Event	12 (7.5)	16 (10.1)	16 (10.0)	9 (5.7)	53 (8.3)	0.401
Lost to Follow Up	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0.748
Physician Decision	0	4 (2.5)	1 (0.6)	0	5 (0.8)	0.018
Protocol Deviation	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (1.3)	4 (0.6)	0.858
Withdrawal by Subject	1 (0.6)	3 (1.9)	6 (3.8)	2 (1.3)	12 (1.9)	0.248
Other	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0.748

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects within category; NC = not calculable; TZP = tirzepatide.

Note: Percentage of Patients in the specified category is calculated based on the planned treatment number N as denominator.
*a - p-value for overall treatment effect are analyzed using Fisher's Exact test.

2.7.4.1.3.4.1.2　　GPGP 試験

GPGP 試験では、全体で被験者の 94.1%が試験を完了し、89.8%が治験薬の投与を完了した（表 2.7.4.1-13）。試験及び治験薬の投与を中止した被験者の割合は tirzepatide の用量が高いほど大きい傾向にあった。試験中止及び治験薬の投与中止の理由は、いずれも有害事象が最も多く、次いで同意撤回が多かった。

表 2.7.4.1-13 被験者の内訳（GPGP 試験）

Subgroup: All OAM

Disposition Event	TZP 5mg (N=148)	TZP 10mg (N=147)	TZP 15mg (N=148)	Total (N=443)	p-Value overall*a
Randomized	148 (100.0)	147 (100.0)	148 (100.0)	443 (100.0)	NC
Not Treated	0	0	0	0	NC
Modified Intent to Treat Population	148 (100.0)	147 (100.0)	148 (100.0)	443 (100.0)	NC
Completed Study	145 (98.0)	139 (94.6)	133 (89.9)	417 (94.1)	0.013*
Completed Treatment	137 (92.6)	136 (92.5)	125 (84.5)	398 (89.8)	0.037*
Without Rescue Medication	137 (92.6)	136 (92.5)	125 (84.5)	398 (89.8)	0.037*
With Rescue Medication	0	0	0	0	NC
Discontinued Study Prior to the Primary Endpoint Visit	3 (2.0)	8 (5.4)	15 (10.1)	26 (5.9)	0.013*
Reason for Study Discontinuation					
Adverse Event	2 (1.4)	5 (3.4)	11 (7.4)	18 (4.1)	0.031*
Withdrawal by Subject	1 (0.7)	3 (2.0)	4 (2.7)	8 (1.8)	0.460
Discontinued Study at or after the Primary Endpoint Visit	0	0	0	0	NC
Discontinued Study Treatment	11 (7.4)	11 (7.5)	23 (15.5)	45 (10.2)	0.037*
Reason for Treatment Discontinuation					
Adverse Event	8 (5.4)	8 (5.4)	17 (11.5)	33 (7.4)	0.098
Physician Decision	2 (1.4)	0	0	2 (0.5)	0.332
Protocol Deviation	0	0	2 (1.4)	2 (0.5)	0.332
Withdrawal by Subject	1 (0.7)	3 (2.0)	4 (2.7)	8 (1.8)	0.460

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects within category; NC = not calculable; OAM = oral antihyperglycemic medication; TZP = tirzepatide.

Note: Percentage of Patients in the specified category is calculated based on the planned treatment number N as denominator.
***a - p-value for overall treatment effect are analyzed using Fisher's Exact test.**

2.7.4.1.3.4.2 併合解析

2.7.4.1.3.4.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

AS1 全体で被験者の 92.2%（全 tirzepatide 群：92.3%、プラセボ群：91.9%）が試験を完了し、87.7%（全 tirzepatide 群：86.6%、プラセボ群：91.1%）が治験薬の投与を完了した（表 2.7.4.1-14）。

Tirzepatide 15 mg 群の治験薬の投与及び試験の中止理由では同意撤回が最も多かった。この結果は GPGK 試験の結果によるものであった。GPGK 試験での同意撤回による中止には、主に COVID-19 の世界的流行、家族の問題、及び仕事の問題が含まれた。詳細は GPGK 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table GPGK.4.1 を参照のこと。

治験薬の投与中止までの時間の Kaplan-Meier 曲線を ISS（第 5.3.5.3.1 項）Figure ISS.4.2 に示した。

表 2.7.4.1-14 被験者の内訳（AS1）

Disposition	n (%)				
	TZP 5 mg N=237	TZP 10 mg N=240	TZP 15 mg N=241	TZP_ALL N=718	Placebo N=235
Completed Study	223 (94.1)	227 (94.6)	213 (88.4)	663 (92.3)	216 (91.9)
Completed Treatment	215 (90.7)	214 (89.2)	193 (80.1)	622 (86.6)	214 (91.1)
Discontinued Study	14 (5.9)	13 (5.4)	28 (11.6)	55 (7.7)	19 (8.1)
Discontinued Treatment	22 (9.3)	26 (10.8)	48 (19.9)	96 (13.4)	21 (8.9)
Reasons for Study Discontinuation					
Adverse Event	4 (1.7)	3 (1.3)	3 (1.2)	10 (1.4)	1 (0.4)
Death	0	0	0	0	1 (0.4)
Lost to Follow-Up	3 (1.3)	2 (0.8)	4 (1.7)	9 (1.3)	5 (2.1)
Other	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
Physician Decision	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	2 (0.9)
Protocol Deviation	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	4 (0.6)	2 (0.9)
Withdrawal by Subject	6 (2.5)	6 (2.5)	18 (7.5)	30 (4.2)	8 (3.4)
Reasons for Treatment Discontinuation					
Adverse Event	11 (4.6)	16 (6.7)	21 (8.7)	48 (6.7)	5 (2.1)
Death	0	0	0	0	1 (0.4)
Failure to Meet Randomization Criteria	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
Lost to Follow-Up	3 (1.3)	1 (0.4)	3 (1.2)	7 (1.0)	4 (1.7)
Other	1 (0.4)	0	2 (0.8)	3 (0.4)	0
Physician Decision	0	2 (0.8)	3 (1.2)	5 (0.7)	4 (1.7)
Protocol Deviation	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	4 (0.6)	2 (0.9)
Withdrawal by Subject	6 (2.5)	6 (2.5)	16 (6.6)	28 (3.9)	5 (2.1)

Abbreviations: N = number of patients in population; n = number of patients in the specified category; TZP = tirzepatide.

2.7.4.1.3.4.2.2　用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

AS2 全体で被験者の 93.7%が試験を完了し、86.7%が治験薬の投与を完了した（表 2.7.4.1-15）。試験を中止した被験者の割合は tirzepatide 群を通じて類似していたが、治験薬の投与を中止した被験者の割合は tirzepatide の用量が高いほど大きかった。

留意すべき事項として、AS2 での同意撤回による中止の割合は他の併合解析に比べて小さく、tirzepatide 群間で類似していた。

治験薬の投与中止までの時間の Kaplan-Meier 曲線を ISS（第 5.3.5.3.1 項）Figure ISS.4.3 に示した。

表 2.7.4.1-15　被験者の内訳（AS2）

Disposition	**n (%)**			
	TZP 5 mg N=1701	**TZP 10 mg N=1702**	**TZP 15 mg N=1716**	**TZP_ALL N=5119**
Completed Study	1602 (94.18)	1592 (93.54)	1600 (93.24)	4794 (93.65)
Completed Treatment	1521 (89.42)	1474 (86.60)	1445 (84.21)	4440 (86.74)
Discontinued Study	99 (5.82)	110 (6.46)	116 (6.76)	325 (6.35)
Discontinued Treatment	180 (10.58)	228 (13.40)	271 (15.79)	679 (13.26)
Reasons for Study Discontinuation				
Adverse Event	17 (1.00)	24 (1.41)	20 (1.17)	61 (1.19)
Death	20 (1.18)	8 (0.47)	13 (0.76)	41 (0.80)
Lost to Follow-Up	22 (1.29)	19 (1.12)	23 (1.34)	64 (1.25)
Other	6 (0.35)	10 (0.59)	5 (0.29)	21 (0.41)
Physician Decision	1 (0.06)	6 (0.35)	2 (0.12)	9 (0.18)
Pregnancy	1 (0.06)	0	1 (0.06)	2 (0.04)
Protocol Deviation	3 (0.18)	4 (0.24)	3 (0.17)	10 (0.20)
Withdrawal by Subject	29 (1.70)	39 (2.29)	49 (2.86)	117 (2.29)
Reasons for Treatment Discontinuation				
Adverse Event	105 (6.17)	137 (8.05)	160 (9.32)	402 (7.85)
Death	17 (1.00)	8 (0.47)	9 (0.52)	34 (0.66)
Failure to Meet Randomization Criteria	1 (0.06)	1 (0.06)	2 (0.12)	4 (0.08)
Lost to Follow-Up	18 (1.06)	13 (0.76)	19 (1.11)	50 (0.98)
Other	6 (0.35)	10 (0.59)	11 (0.64)	27 (0.53)
Physician Decision	3 (0.18)	13 (0.76)	10 (0.58)	26 (0.51)
Pregnancy	1 (0.06)	0	1 (0.06)	2 (0.04)
Protocol Deviation	3 (0.18)	3 (0.18)	7 (0.41)	13 (0.25)
Withdrawal by Subject	26 (1.53)	43 (2.53)	52 (3.03)	121 (2.36)

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; TZP = tirzepatide.

2.7.4.2　有害事象

本項では、T2DM 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験に組み入れられた被験者で発現した有害事象のプロファイルを評価する。

注目すべき有害事象（例：胃腸関連有害事象、甲状腺関連の安全性）は第 2.7.4.4.2 項に示す。

2.7.4.2.1　有害事象の解析

有害事象

有害事象は MedDRA の LLT に基づき、治験薬投与後に発現又は重症度が悪化した事象と定義した。治験薬投与前に発現した事象の重症度は、ベースライン期間中の最悪重症度とした。ベースライン期間中の重症度が欠測している事象は軽度として取り扱い、治験薬投与後の重症度の悪化を判定した。投与開始後の重症度が欠測している事象は高度として取り扱い、ベースライン時の重症度と比較して治験薬投与後の重症度の悪化を判定した。

有害事象の発現例数及び発現割合は、投与群別に MedDRA の SOC の下位語である PT を用いて要約した。有害事象は SOC 別に PT の発現割合が高い順に示した。SOC は、全 tirzepatide 群での発現割合が高い順に示した。統計学的な比較は、SOC 及び PT のレベルで実施した。また、有害事象は SOC を考慮しない PT でも発現割合の高い順に示した。

曝露量で調整した発現率

曝露量で調整した発現率は、それぞれの有害事象について、その有害事象を発現した被験者の総数を、その有害事象の総リスク時間で除して算出した。有害事象ごとの総リスク時間は、有害事象を発現した被験者での事象の初回発現までの時間と、有害事象を発現しなかった被験者での観察期間の総和とした。稀な有害事象、特に社内安全性データベース又は個々の試験から手動で収集された事象では、曝露量で調整した発現率は、その有害事象を発現した被験者の総数を、総観察時間で除して算出した。

有害事象の重症度

有害事象の発現例数及び発現割合は、最悪重症度及び投与群別に PT を用いて要約した。PT の最悪重症度は、投与開始後に認められた PT に繋がるすべての LLT の最悪重症度とした。最悪重症度は欠測のない重症度に基づいて判定された。投与開始後の対象期間中にすべての重症度が欠測していた場合、表中に欠測であることを示した。

低血糖

治験実施計画書で規定しているとおり、重症低血糖規定に該当した場合、重篤な有害事象として収集された（第 2.7.4.4.2.7.3 項参照）。重症でない低血糖は有害事象としては収集していない。

2.7.4.2.1.1 有害事象の要約

2.7.4.2.1.1.1 個々の試験

2.7.4.2.1.1.1.1 GPGO 試験

死亡は認められなかった（表 2.7.4.2-1）。重篤な有害事象の発現割合は、tirzepatide 群で 4.4%～6.3%、デュラグルチド 0.75 mg 群で 8.8%であった。試験中止に至った有害事象の発現割合は低く、すべての投与群で類似していた。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、tirzepatide 群で 7.5%～10.1%、デュラグルチド 0.75 mg 群で 5.7%であった。有害事象の発現割合は、各 tirzepatide 群及びデュラグルチド 0.75 mg 群で類似していた。

表 2.7.4.2-1 有害事象の概要（安全性解析対象集団）（GPGO 試験）

Category[a]	n (%)				
	TZP 5 mg (N=159)	TZP 10 mg (N=158)	TZP 15 mg (N=160)	Dulaglutide 0.75 mg (N=159)	Total (N=636)
Deaths[b]	0	0	0	0	0
SAEs	8 (5.0)	10 (6.3)	7 (4.4)	14 (8.8)	39 (6.1)
Discontinuation from study due to AE	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	4 (2.5)	8 (1.3)
Discontinuation from study drug due to AE	12 (7.5)	16 (10.1)	16 (10.0)	9 (5.7)	53 (8.3)
TEAEs	131 (82.4)	121 (76.6)	134 (83.8)	123 (77.4)	509 (80.0)

Abbreviations: N = number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 AE per event type; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide

[a] Patients may be counted in more than 1 category.

[b] Deaths are also included as SAEs and discontinuations due to AEs.

2.7.4.2.1.1.1.2 GPGP 試験

死亡は認められなかった（表 2.7.4.2-2）。重篤な有害事象の発現割合は tirzepatide 10 mg と 15 mg 群で類似していたが、tirzepatide 5 mg 群で低かった。試験中止に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は tirzepatide 15 mg 群で最も高かった。有害事象の発現割合は、tirzepatide 15 mg 群で最も高く、tirzepatide 5 mg 群及び 10 mg 群で類似していた。

表 2.7.4.2-2 有害事象の概要（安全性解析対象集団）（GPGP 試験）

Category[a]	n (%)			
	TZP 5 mg (N=148)	TZP 10 mg (N=147)	TZP 15 mg (N=148)	TZP ALL (N=443)
Deaths[b]	0	0	0	0
SAEs	2 (1.4)	11 (7.5)	11 (7.4)	24 (5.4)
Discontinuation from study due to AE	2 (1.4)	5 (3.4)	11 (7.4)	18 (4.1)
Discontinuation from study drug due to AE	8 (5.4)	8 (5.4)	17 (11.5)	33 (7.4)
TEAEs	109 (73.6)	109 (74.1)	125 (84.5)	343 (77.4)

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 AE per event type; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

a Patients may be counted in more than 1 category.

b Deaths are also included as SAEs and discontinuations due to AEs.

2.7.4.2.1.1.2 併合解析

2.7.4.2.1.1.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

プラセボ群の 1 例が死亡した（表 2.7.4.2-3）。重篤な有害事象及び有害事象の発現割合は各 tirzepatide 群、全 tirzepatide 群及びプラセボ群で類似していた。全体として、試験中止に至った有害事象の発現割合は、全 tirzepatide 群で 1.4%、プラセボ群で 0.9%であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、全 tirzepatide 群でプラセボ群と比較して高かった。さらに、治験薬の投与中止に至った有害事象は tirzepatide の用量が高いほど発現割合が高かった。その他に、いずれの tirzepatide 群でもプラセボ群との間に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.2-3 有害事象の概要（安全性解析対象集団）（AS1）

Category[a]	n (%)					TZP_ALL vs. Placebo p-value[c]
	TZP 5 mg (N=237)	TZP 10 mg (N=240)	TZP 15 mg (N=241)	TZP_ALL (N=718)	Placebo (N=235)	
Deaths[b]	0	0	0	0	1 (0.4)	0.076
SAEs	14 (5.9)	15 (6.3)	10 (4.1)	39 (5.4)	13 (5.5)	0.999
Discontinuation from study due to AE	4 (1.7)	3 (1.3)	3 (1.2)	10 (1.4)	2 (0.9)	0.523
Discontinuation from study drug due to AE	11 (4.6)	16 (6.7)	21 (8.7)	48 (6.7)	6 (2.6)	0.016
TEAEs	168 (70.9)	162 (67.5)	171 (71.0)	501 (69.8)	157 (66.8)	0.378

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 AE per event type; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

a Patients may be counted in more than 1 category.

b Deaths are also included as SAEs and discontinuations due to AEs.

c P-values are from Cochran-Mantel-Haenszel test of general association stratified by study.

2.7.4.2.1.1.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

第 3 相試験で tirzepatide を投与された被験者のうち 41 例が死亡した（表 2.7.4.2-4）。重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象の発現割合は、tirzepatide 群間で類似していた。有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、tirzepatide の用量が高いほど発現割合が高かった。

表 2.7.4.2-4 有害事象の概要（安全性解析対象集団）（AS2）

Category[a]	n (%)			
	TZP 5 mg (N=1701)	TZP 10 mg (N=1702)	TZP 15 mg (N=1716)	TZP_ALL (N=5119)
Deaths[b]	20 (1.18)	8 (0.47)	13 (0.76)	41 (0.80)
SAEs	134 (7.88)	135 (7.93)	122 (7.11)	391 (7.64)
Discontinuation from study due to AE	37 (2.18)	32 (1.88)	33 (1.92)	102 (1.99)
Discontinuation from study drug due to AE	121 (7.11)	145 (8.52)	169 (9.85)	435 (8.50)
TEAEs	1158 (68.08)	1202 (70.62)	1276 (74.36)	3636 (71.03)

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 AE per event type; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

[a] Patients may be counted in more than 1 category.

[b] Deaths are also included as SAEs and discontinuations due to AEs.

2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

いずれかの投与群で発現割合の四捨五入前の値が個々の試験では 2%以上、併合解析では 5%以上であった有害事象を比較的よく見られる有害事象とした。

2.7.4.2.1.2.1 個々の試験

2.7.4.2.1.2.1.1 GPGO 試験

発現割合が高かった有害事象は各 tirzepatide 群及びデュラグルチド 0.75 mg 群でおおむね同様であった（表 2.7.4.2-5）。発現割合が最も高かった SOC は「胃腸障害」であった。各 tirzepatide 群及びデュラグルチド 0.75 mg 群で発現割合が最も高かった有害事象は悪心、便秘、及び下痢（SOC「胃腸障害」）、上咽頭炎（SOC「感染症および寄生虫症」）、並びに食欲減退（SOC「代謝および栄養障害」）であった。その他、いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象を以下に示す。

- 嘔吐、腹部不快感、消化不良（SOC「胃腸障害」）
- 胃腸炎（SOC「感染症および寄生虫症」）
- 高血糖（SOC「代謝および栄養障害」）
- 背部痛（SOC「筋骨格系および結合組織障害」）
- リパーゼ増加、アミラーゼ増加（SOC「臨床検査」）
- 注射部位反応（SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」）
- 頭痛（SOC「神経系障害」）

いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象の発現時期別の発現例数を表 2.7.4.7-1 に示す。

表 2.7.4.2-5　いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した有害事象の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団）（GPGO 試験）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	TZP 5mg (N=159)	TZP 10mg (N=158)	TZP 15mg (N=160)	Dulaglutide 0.75mg (N=159)
有害事象発現例数(%)	Patients with any TEAE	131 (82.4)	121 (76.6)	134 (83.8)	123 (77.4)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	81 (50.9)	76 (48.1)	86 (53.8)	50 (31.4)
悪心	Nausea	19 (11.9)	31 (19.6)	32 (20.0)	12 (7.5)
便秘	Constipation	24 (15.1)	28 (17.7)	22 (13.8)	17 (10.7)
下痢	Diarrhoea	27 (17.0)	14 (8.9)	18 (11.3)	11 (6.9)
嘔吐	Vomiting	13 (8.2)	8 (5.1)	19 (11.9)	2 (1.3)
腹部不快感	Abdominal discomfort	10 (6.3)	11 (7.0)	16 (10.0)	4 (2.5)
消化不良	Dyspepsia	9 (5.7)	8 (5.1)	10 (6.3)	2 (1.3)
腹部膨満	Abdominal distension	6 (3.8)	4 (2.5)	7 (4.4)	2 (1.3)
腹痛	Abdominal pain	4 (2.5)	2 (1.3)	7 (4.4)	3 (1.9)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	1 (0.6)	2 (1.3)	7 (4.4)	3 (1.9)
上腹部痛	Abdominal pain upper	1 (0.6)	4 (2.5)	4 (2.5)	2 (1.3)
齲歯	Dental caries	2 (1.3)	4 (2.5)	1 (0.6)	4 (2.5)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	63 (39.6)	53 (33.5)	46 (28.8)	53 (33.3)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	29 (18.2)	25 (15.8)	22 (13.8)	26 (16.4)
胃腸炎	Gastroenteritis	10 (6.3)	2 (1.3)	8 (5.0)	4 (2.5)
咽頭炎	Pharyngitis	3 (1.9)	7 (4.4)	6 (3.8)	7 (4.4)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	5 (3.1)	2 (1.3)	3 (1.9)	3 (1.9)
帯状疱疹	Herpes zoster	2 (1.3)	4 (2.5)	2 (1.3)	4 (2.5)
膀胱炎	Cystitis	7 (4.4)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.3)
歯肉炎	Gingivitis	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (2.5)	0 (0.0)
インフルエンザ	Influenza	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.5)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	28 (17.6)	22 (13.9)	38 (23.8)	16 (10.1)
食欲減退	Decreased appetite	22 (13.8)	21 (13.3)	35 (21.9)	7 (4.4)
高血糖	Hyperglycaemia	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	9 (5.7)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	TZP 5mg (N=159)	TZP 10mg (N=158)	TZP 15mg (N=160)	Dulaglutide 0.75mg (N=159)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	17 (10.7)	18 (11.4)	25 (15.6)	27 (17.0)
背部痛	Back pain	8 (5.0)	5 (3.2)	9 (5.6)	7 (4.4)
関節周囲炎	Periarthritis	3 (1.9)	2 (1.3)	4 (2.5)	3 (1.9)
臨床検査	Investigations	24 (15.1)	15 (9.5)	25 (15.6)	15 (9.4)
リパーゼ増加	Lipase increased	12 (7.5)	7 (4.4)	10 (6.3)	5 (3.1)
アミラーゼ増加	Amylase increased	8 (5.0)	3 (1.9)	5 (3.1)	1 (0.6)
体重減少	Weight decreased	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (3.1)	0 (0.0)
膵酵素増加	Pancreatic enzymes increased	1 (0.6)	0 (0.0)	5 (3.1)	3 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	12 (7.5)	17 (10.8)	25 (15.6)	21 (13.2)
注射部位反応	Injection site reaction	2 (1.3)	5 (3.2)	9 (5.6)	12 (7.5)
倦怠感	Malaise	3 (1.9)	6 (3.8)	3 (1.9)	3 (1.9)
神経系障害	Nervous system disorders	19 (11.9)	22 (13.9)	20 (12.5)	13 (8.2)
頭痛	Headache	8 (5.0)	8 (5.1)	2 (1.3)	6 (3.8)
浮動性めまい	Dizziness	2 (1.3)	4 (2.5)	7 (4.4)	2 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	11 (6.9)	23 (14.6)	20 (12.5)	18 (11.3)
湿疹	Eczema	1 (0.6)	4 (2.5)	5 (3.1)	4 (2.5)
蕁麻疹	Urticaria	5 (3.1)	2 (1.3)	4 (2.5)	0 (0.0)
そう痒症	Pruritus	1 (0.6)	5 (3.2)	2 (1.3)	2 (1.3)
接触皮膚炎	Dermatitis contact	4 (2.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	8 (5.0)	9 (5.7)	14 (8.8)	15 (9.4)
挫傷	Contusion	1 (0.6)	2 (1.3)	5 (3.1)	0 (0.0)
眼障害	Eye disorders	4 (2.5)	3 (1.9)	12 (7.5)	9 (5.7)
ドライアイ	Dry eye	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.5)
血管障害	Vascular disorders	2 (1.3)	3 (1.9)	6 (3.8)	8 (5.0)
高血圧	Hypertension	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	5 (3.1)
低血圧	Hypotension	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (2.5)	0 (0.0)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	3 (1.9)	3 (1.9)	11 (6.9)	1 (0.6)
胆嚢ポリープ	Gallbladder polyp	1 (0.6)	0 (0.0)	6 (3.8)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	TZP 5mg (N=159)	TZP 10mg (N=158)	TZP 15mg (N=160)	Dulaglutide 0.75mg (N=159)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.9)	2 (1.3)
月経困難症 *b	Dysmenorrhoea *b	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
卵巣嚢胞 *b	Ovarian cyst *b	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP=tirzepatide
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=46(TZP 5mg), N=39(TZP 10mg), N=28(TZP 15mg), N=42(Dulaglutide 0.75mg).
事象名：MedDRA/J ver23.1

2.7.4.2.1.2.1.2　GPGP 試験

最も発現割合が高かった SOC は「胃腸障害」であった（表 2.7.4.2-6）。

投与群を通じて発現割合が最も高かった有害事象は、悪心（SOC「胃腸障害」）及び上咽頭炎（SOC「感染症および寄生虫症」）であった。その他、いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象を以下に示す。

- 便秘、下痢、嘔吐、腹部不快感、消化不良（SOC「胃腸障害」）
- 外陰部腟カンジダ症（SOC「感染症および寄生虫症」）
- 食欲減退（SOC「代謝および栄養障害」）
- 背部痛（SOC「筋骨格系および結合組織障害」）
- リパーゼ増加、体重減少（SOC「臨床検査」）
- 浮動性めまい（SOC「神経系障害」）

いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象の発現時期別の発現例数を表 2.7.4.7-2 に示す。

表 2.7.4.2-6　いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した有害事象の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団）（GPGP 試験）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	TZP 5mg (N=148)	TZP 10mg (N=147)	TZP 15mg (N=148)
有害事象発現例数(%)	Patients with any TEAE	109 (73.6)	109 (74.1)	125 (84.5)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	61 (41.2)	67 (45.6)	82 (55.4)
悪心	Nausea	14 (9.5)	20 (13.6)	40 (27.0)
便秘	Constipation	12 (8.1)	20 (13.6)	22 (14.9)
下痢	Diarrhoea	11 (7.4)	20 (13.6)	20 (13.5)
嘔吐	Vomiting	4 (2.7)	11 (7.5)	15 (10.1)
腹部不快感	Abdominal discomfort	9 (6.1)	7 (4.8)	8 (5.4)
消化不良	Dyspepsia	6 (4.1)	11 (7.5)	5 (3.4)
腹部膨満	Abdominal distension	5 (3.4)	6 (4.1)	6 (4.1)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	4 (2.7)	6 (4.1)	4 (2.7)
上腹部痛	Abdominal pain upper	2 (1.4)	4 (2.7)	5 (3.4)
軟便	Faeces soft	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (2.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorder	1 (0.7)	0 (0.0)	4 (2.7)
齲歯	Dental caries	3 (2.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	44 (29.7)	38 (25.9)	47 (31.8)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	28 (18.9)	20 (13.6)	27 (18.2)
胃腸炎	Gastroenteritis	7 (4.7)	5 (3.4)	4 (2.7)
帯状疱疹	Herpes zoster	1 (0.7)	4 (2.7)	3 (2.0)
インフルエンザ	Influenza	5 (3.4)	1 (0.7)	2 (1.4)
咽頭炎	Pharyngitis	1 (0.7)	3 (2.0)	2 (1.4)
膀胱炎	Cystitis	0 (0.0)	3 (2.0)	2 (1.4)
鼻炎	Rhinitis	3 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
外陰部腟カンジダ症 [*b]	Vulvovaginal candidiasis [*b]	0 (0.0)	2 (5.9)	1 (2.3)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	16 (10.8)	18 (12.2)	23 (15.5)
食欲減退	Decreased appetite	11 (7.4)	15 (10.2)	18 (12.2)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	16 (10.8)	20 (13.6)	16 (10.8)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	TZP 5mg (N=148)	TZP 10mg (N=147)	TZP 15mg (N=148)
背部痛	Back pain	4 (2.7)	8 (5.4)	0 (0.0)
関節痛	Arthralgia	2 (1.4)	2 (1.4)	4 (2.7)
臨床検査	Investigations	10 (6.8)	17 (11.6)	23 (15.5)
リパーゼ増加	Lipase increased	4 (2.7)	4 (2.7)	9 (6.1)
体重減少	Weight decreased	1 (0.7)	8 (5.4)	6 (4.1)
アミラーゼ増加	Amylase increased	2 (1.4)	3 (2.0)	2 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	11 (7.4)	9 (6.1)	18 (12.2)
注射部位反応	Injection site reaction	4 (2.7)	3 (2.0)	4 (2.7)
倦怠感	Malaise	2 (1.4)	3 (2.0)	6 (4.1)
疲労	Fatigue	2 (1.4)	2 (1.4)	3 (2.0)
神経系障害	Nervous system disorders	10 (6.8)	10 (6.8)	16 (10.8)
頭痛	Headache	4 (2.7)	4 (2.7)	4 (2.7)
浮動性めまい	Dizziness	1 (0.7)	2 (1.4)	8 (5.4)
体位性めまい	Dizziness postural	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	14 (9.5)	9 (6.1)	12 (8.1)
湿疹	Eczema	4 (2.7)	1 (0.7)	3 (2.0)
皮膚乾燥	Dry skin	1 (0.7)	0 (0.0)	4 (2.7)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	6 (4.1)	12 (8.2)	6 (4.1)
足骨折	Foot fracture	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)
創傷	Wound	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)
眼障害	Eye disorders	6 (4.1)	6 (4.1)	10 (6.8)
糖尿病網膜症	Diabetic retinopathy	0 (0.0)	3 (2.0)	1 (0.7)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	6 (4.1)	2 (1.4)	8 (5.4)
腎嚢胞	Renal cyst	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (2.7)
血管障害	Vascular disorders	6 (4.1)	2 (1.4)	2 (1.4)
高血圧	Hypertension	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	TZP 5mg (N=148)	TZP 10mg (N=147)	TZP 15mg (N=148)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	3 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.4)
回転性めまい	Vertigo	2 (1.4)	3 (2.0)	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）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (1.4)	1 (0.7)	5 (3.4)
子宮平滑筋腫 *b	Uterine leiomyoma *b	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (0.7)
月経過多 *b	Menorrhagia *b	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)
外陰腟の炎症 *b	Vulvovaginal inflammation *b	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)

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

*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=29(TZP 5mg), N=34(TZP 10mg), N=44(TZP 15mg).

事象名：MedDRA/J ver23.1

2.7.4.2.1.2.2 併合解析

2.7.4.2.1.2.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

比較的よく見られる有害事象

AS1 で最も発現割合が高かった SOC は「胃腸障害」であり、プラセボ群（20.4%）と比較して全 tirzepatide 群（40.1%）で高かった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.38）。その他の発現割合が高かった SOC は以下のとおりであった。

- 「感染症および寄生虫症」（全 tirzepatide 群：24.9%、プラセボ群：31.1%）
- 「代謝および栄養障害」（全 tirzepatide 群：13.9%、プラセボ群：23.4%）

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.4.2-7 に示す。

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象を tirzepatide 15 mg 群のオッズ比が高い順に、フォレストプロットに示す（図 2.7.4.2-1）。プラセボ群と比較して tirzepatide 群で発現割合が高かった有害事象は、以下の胃腸関連有害事象であった（表 2.7.4.2-7）。SOC「代謝および栄養障害」に含まれる食欲減退以外は SOC「胃腸障害」の事象であった。

- 悪心
- 下痢
- 食欲減退
- 消化不良
- 嘔吐
- 便秘

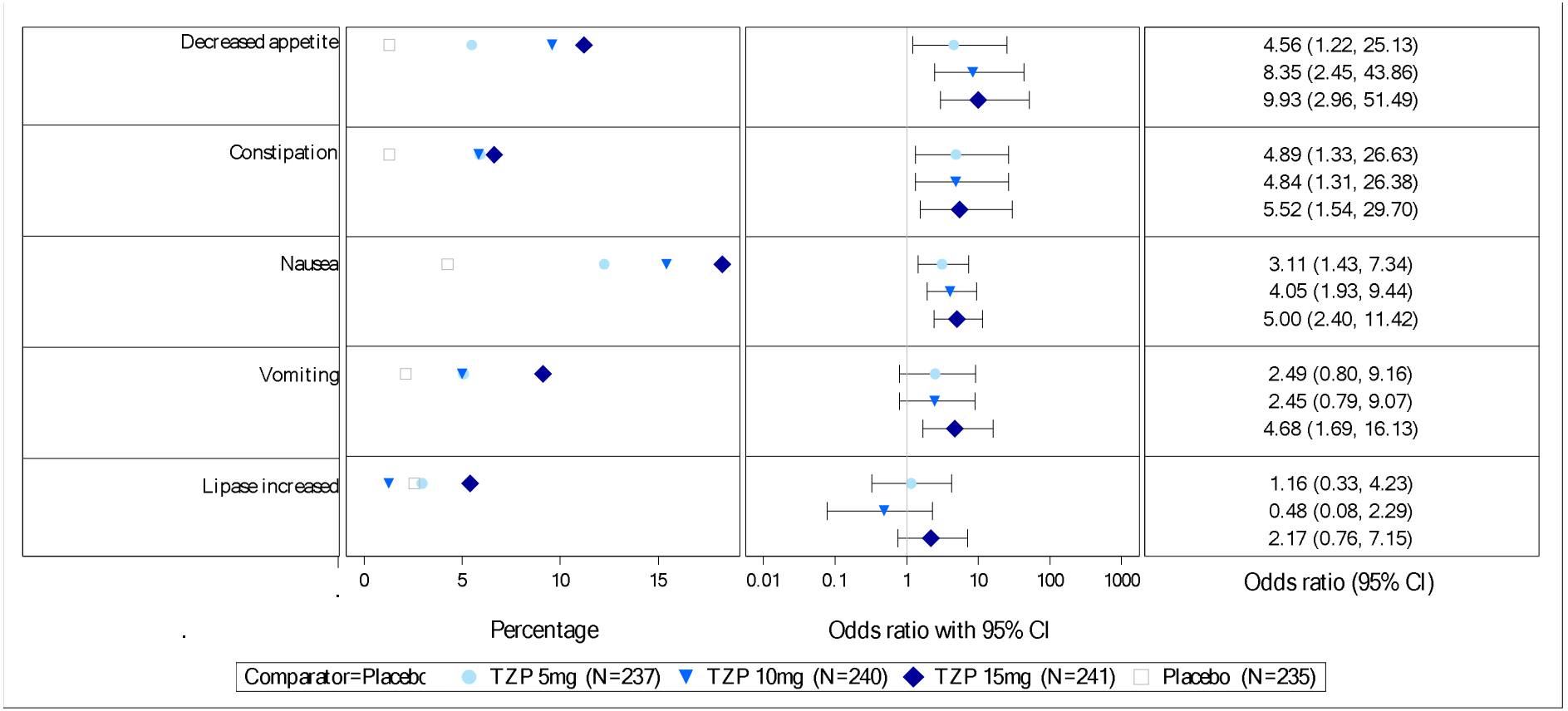
一方、tirzepatide 群と比較してプラセボ群で発現割合が高かった有害事象は、上咽頭炎及び高血糖であった。リパーゼ増加が発現した被験者の割合は、全 tirzepatide 群とプラセボ群で類似していた。膵酵素に関する情報は第 2.7.4.4.2.5.7 項を参照のこと。

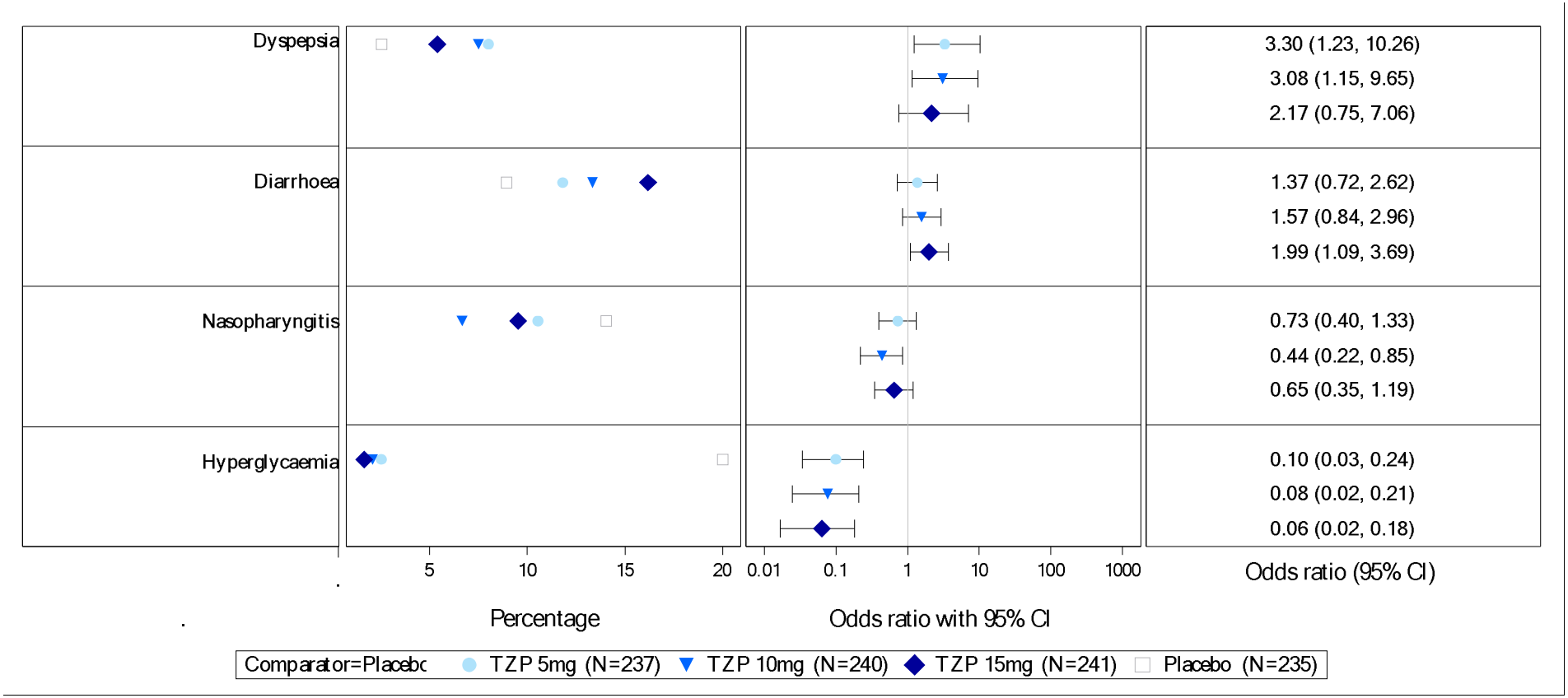
表 2.7.4.2-7 いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）（AS1）

基本語	Preferred term	n (%)					TZP_ALL vs. Placebo p-value[a]
		TZP 5 mg (N=237)	TZP 10 mg (N=240)	TZP 15 mg (N=241)	TZP_ALL (N=718)	Placebo (N=235)	
悪心	Nausea	29 (12.2)	37 (15.4)	44 (18.3)	110 (15.3)	10 (4.3)	<0.001
下痢	Diarrhoea	28 (11.8)	32 (13.3)	39 (16.2)	99 (13.8)	21 (8.9)	0.050
上咽頭炎	Nasopharyngitis	25 (10.5)	16 (6.7)	23 (9.5)	64 (8.9)	33 (14.0)	0.027
食欲減退	Decreased appetite	13 (5.5)	23 (9.6)	27 (11.2)	63 (8.8)	3 (1.3)	<0.001
消化不良	Dyspepsia	19 (8.0)	18 (7.5)	13 (5.4)	50 (7.0)	6 (2.6)	0.013
嘔吐	Vomiting	12 (5.1)	12 (5.0)	22 (9.1)	46 (6.4)	5 (2.1)	0.010
便秘	Constipation	14 (5.9)	14 (5.8)	16 (6.6)	44 (6.1)	3 (1.3)	0.003
リパーゼ増加	Lipase increased	7 (3.0)	3 (1.3)	13 (5.4)	23 (3.2)	6 (2.6)	0.602
高血糖	Hyperglycemia	6 (2.5)	5 (2.1)	4 (1.7)	15 (2.1)	47 (20.0)	<0.001

Abbreviation: N = number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

[a] P-values are from the Cochran-Mantel-Haenszel test of general association stratified by study.


Decreased appetite
Constipation
Nausea
Vomiting
Lipase increased
4.56 (1.22, 25.13)
8.35 (2.45, 43.86)
9.93 (2.96, 51.49)
4.89 (1.33, 26.63)
4.84 (1.31, 26.38)
5.52 (1.54, 29.70)
3.11 (1.43, 7.34)
4.05 (1.93, 9.44)
5.00 (2.40, 11.42)
2.49 (0.80, 9.16)
2.45 (0.79, 9.07)
4.68 (1.69, 16.13)
1.16 (0.33, 4.23)
0.48 (0.08, 2.29)
2.17 (0.76, 7.15)
0
5
10
15
0.01
0.1
1
10
100
1000
Odds ratio (95% CI)
Percentage
Odds ratio with 95% CI
Comparator=Placebo
TZP 5mg (N=237)
TZP 10mg (N=240)
TZP 15mg (N=241)
Placebo (N=235)



Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in treatment group; TZP = tirzepatide.
Note: Odds ratio is Mantel-Haenszel odds ratio, stratified by study. Order of events is based on descending odds ratio in the TZP 15 mg group.

図 2.7.4.2-1 いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象のフォレストプロット（安全性解析対象集団）（AS1）

その他の有害事象

「胃腸障害」に含まれる有害事象の他に、プラセボ群と比較して全 tirzepatide 群で発現割合が高かった SOC 及び PT は、以下のとおりであった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.38）。

- 「一般・全身障害および投与部位の状態」（全 tirzepatide 群 8.8%、プラセボ群 3.8%）
  - 注射部位反応（全 tirzepatide 群：2.5%、プラセボ群：0%）
  - 疲労（全 tirzepatide 群：1.5%、プラセボ群：0%）
  - 無力症（全 tirzepatide 群：1.3%、プラセボ群：0%）
- 「臨床検査」（全 tirzepatide 群：7.9%、プラセボ群：4.3%）
  - リパーゼ増加（全 tirzepatide 群：3.2%、プラセボ群：2.6%）
  - アミラーゼ増加（全 tirzepatide 群：1.4%、プラセボ群：0.4%）
  - 血中カルシトニン増加（全 tirzepatide 群：1.1%、プラセボ群：0%）
  - 心拍数増加（全 tirzepatide 群：1.1%、プラセボ群：0.4%）
- 「血液およびリンパ系障害」（全 tirzepatide 群：2.8%、プラセボ群：0.4%）
  - 貧血（全 tirzepatide 群：1.1%、プラセボ群：0%）

上記の有害事象を除き、全 tirzepatide 群で 1%以上の被験者に発現した有害事象のうち、発現割合がプラセボ群と比較して全 tirzepatide 群で高く、両群間で不均衡（$p<0.05$ 又はオッズ比≥2）であった事象は、以下のとおりであった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.36）。

- おくび（全 tirzepatide 群：2.9%、プラセボ群：0.4%）
- 鼓腸（全 tirzepatide 群：2.2%、プラセボ群：0%）
- 腹痛（全 tirzepatide 群：2.2%、プラセボ群：0.4%）
- 胃食道逆流性疾患（全 tirzepatide 群：1.9%、プラセボ群：0.4%）
- 胃炎（全 tirzepatide 群：1.7%、プラセボ群：0.4%）
- 腹部膨満（全 tirzepatide 群：1.4%、プラセボ群：0.4%）
- 挫傷（全 tirzepatide 群：1.1%、プラセボ群：0.4%）
- 胃腸炎（全 tirzepatide 群：1.1%、プラセボ群：0.4%）
- 胃腸障害（全 tirzepatide 群：1.1%、プラセボ群：0%）

AS1 での、PT の発現割合が高い順に示した有害事象の要約及び解析を ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.37 に示した。

2.7.4.2.1.2.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

比較的よく見られる有害事象

AS2 で発現割合が最も高かった SOC は「胃腸障害」であり、tirzepatide 5 mg 群で 38.04%、tirzepatide 10 mg 群で 43.83%、tirzepatide 15 mg 群で 48.78%であった。SOC「胃腸障害」は

tirzepatide の用量が高いほど発現割合が高かった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.42）。その他の有害事象で、発現割合が高かった SOC は以下のとおりであった。

- 「感染症および寄生虫症」（tirzepatide 5 mg 群：25.28%、tirzepatide 10 mg 群：23.03%、tirzepatide 15 mg 群：23.37%）
- 「代謝および栄養障害」（tirzepatide 5 mg 群：13.87%、tirzepatide 10 mg 群：15.86%、tirzepatide 15 mg 群：16.96%）

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象のうち、tirzepatide の用量が高いほど発現割合が高かった有害事象は以下のとおりであった（表 2.7.4.2-8）。

- 悪心
- 食欲減退
- 嘔吐

表 2.7.4.2-8　いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）（AS2）

基本語	Preferred term	n (%)			
		TZP 5 mg (N=1701)	TZP 10 mg (N=1702)	TZP 15 mg (N=1716)	TZP_ALL (N=5119)
悪心	Nausea	224 (13.17)	312 (18.33)	381 (22.20)	917 (17.91)
下痢	Diarrhoea	224 (13.17)	268 (15.75)	272 (15.85)	764 (14.92)
食欲減退	Decreased appetite	132 (7.76)	166 (9.75)	200 (11.66)	498 (9.73)
嘔吐	Vomiting	93 (5.47)	132 (7.76)	167 (9.73)	392 (7.66)
消化不良	Dyspepsia	101 (5.94)	125 (7.34)	115 (6.70)	341 (6.66)
便秘	Constipation	110 (6.47)	110 (6.46)	112 (6.53)	332 (6.49)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	109 (6.41)	101 (5.93)	113 (6.59)	323 (6.31)
リパーゼ増加	Lipase increased	64 (3.76)	60 (3.53)	90 (5.24)	214 (4.18)

Abbreviation: N = number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

その他の有害事象

AS2 では以下の SOC も tirzepatide の用量が高いほど有害事象の発現割合が高かった［ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.42］。

	Tirzepatide 5 mg 群（N=1701）	Tirzepatide 10 mg 群（N=1702）	Tirzepatide 15 mg 群（N=1716）
「臨床検査」	10.64%	11.93%	13.58%
リパーゼ増加	3.76%	3.53%	5.24%
体重減少	1.47%	2.17%	2.45%
「一般・全身障害および投与部位の状態」	8.29%	9.81%	13.00%
無力症	1.59%	1.35%	2.97%
疲労	1.29%	1.65%	2.27%
注射部位反応	1.06%	1.70%	2.27%
「神経系障害」	8.58%	10.34%	11.19%
浮動性めまい	1.18%	2.70%	3.44%

上記の有害事象を除き、tirzepatide を投与された被験者の 1%以上に発現した有害事象のうち tirzepatide の用量が高いほど発現割合が高かった事象は、以下のとおりであった［ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.40］。

- 腹痛（tirzepatide 5 mg：2.70%、tirzepatide 10 mg 群：3.41%、tirzepatide 15 mg 群：4.43%）
- おくび（tirzepatide 5 mg：2.12%、tirzepatide 10 mg 群：2.94%、tirzepatide 15 mg 群：3.50%）
- 胃食道逆流性疾患（tirzepatide 5 mg：1.59%、tirzepatide 10 mg 群：2.53%、tirzepatide 15 mg 群：2.68%）

AS2 での PT の発現割合が高い順に示した有害事象の要約及び解析を ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.41 に示した。

2.7.4.2.1.2.2.3 第 2 相及び第 3 相試験の併合解析（AS3）並びに第 2 相及び第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS4）

解析対象集団間で、有害事象の発現割合及び種類は類似していた。AS3 及び AS4 で新たな安全性の所見は認められなかった。

以下のとおり、AS3 及び AS4 での有害事象の要約及び解析を、ISS（第 5.3.5.3.1 項）に示した。

いずれかの投与群で 1%以上の被験者に発現した有害事象の要約（AS3）	Table ISS.4.43
PT 別の有害事象の要約（AS3）	Table ISS.4.44
SOC 及び PT 別の有害事象（AS3）	Table ISS.4.45
曝露量で調整した有害事象の要約及び解析（AS3）	Table ISS.4.46
いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象のフォレストプロット（AS4）	Figure ISS.4.4
いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象の要約（AS4）	Table ISS.4.47
いずれかの投与群で 1%以上の被験者に発現した有害事象の要約及び解析（AS4）	Table ISS.4.48
PT 別の有害事象の要約及び解析（AS4）	Table ISS.4.49
SOC 及び PT 別の有害事象の要約及び解析（AS4）	Table ISS.4.50

2.7.4.2.1.2.2.4 有害事象のクラスター解析

異なる PT で報告された有害事象であっても、臨床的に同様の意味を有する又は同様に解釈される可能性がある。それらの有害事象を適切に評価するため、有害事象をクラスターに分類し要約した。

Tirzepatide の有害事象のクラスター	Table ISS.4.51
有害事象のクラスター解析（AS1）	Table ISS.4.52
有害事象のクラスター解析（AS2）	Table ISS.4.53
有害事象のクラスター解析（AS3）	Table ISS.4.54
有害事象のクラスター解析（AS4）	Table ISS.4.55

2.7.4.2.1.3 最悪重症度で評価した有害事象

2.7.4.2.1.3.1 個々の試験

2.7.4.2.1.3.1.1 GPGO 試験

有害事象を最悪重症度で評価した結果、いずれの投与群でも大部分が軽度又は中等度であった（tirzepatide 5 mg 群：81.8%、tirzepatide 10 mg 群：73.4%、tirzepatide 15 mg 群：83.1%、デュラグ

ルチド 0.75 mg 群：70.4%）。高度の有害事象を発現した被験者の割合は、tirzepatide 群と比較してデュラグルチド 0.75 mg 群で高かった（tirzepatide 5 mg 群：0.6%、tirzepatide 10 mg 群：3.2%、tirzepatide 15 mg 群：0.6%、デュラグルチド 0.75 mg 群：6.9%）。

Tirzepatide 群で 5%以上の被験者に発現した有害事象は、悪心を除き軽度又は中等度であった。高度の悪心は、tirzepatide 10 mg 群の 1 例の被験者で認められた。本事象により治験薬の投与を中止した。

デュラグルチド 0.75 mg 群の 2 例で高度の高血糖が認められた。そのうち 1 例は治験薬の投与を中止し、1 例は治験薬に対する処置は行われなかった。

GPGO 試験での最悪重症度で評価した有害事象の要約を GPGO 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.8 項）Table GPGO.5.18.に示した。

2.7.4.2.1.3.1.2 GPGP 試験

有害事象を最悪重症度で評価した結果、全体として大部分が軽度又は中等度であった（tirzepatide 5 mg 群：73.0%、tirzepatide 10 mg 群：71.4%、tirzepatide 15 mg 群：80.4%）。高度の有害事象の発現割合は tirzepatide 5 mg 群 0.7%、tirzepatide 10 mg 群 2.7%、tirzepatide 15 mg 群 4.1%であり、最も多く認められた高度の有害事象は食欲減退（tirzepatide 15mg 群 2 例［1.4%］）であった。このうち 1 例は治験薬の投与を中止し、1 例は治験薬の投与を中断した。

GPGP 試験での最悪重症度で評価した有害事象の要約を GPGP 試験治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Table GPGP.5.16.に示した。

2.7.4.2.1.3.2 併合解析

2.7.4.2.1.3.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

有害事象を最悪重症度で評価した結果、大部分が軽度又は中等度（全 tirzepatide 群：91.4%、プラセボ群：75.2%）であった。

SOC「胃腸障害」の有害事象は、大部分が軽度又は中等度であり、高度の有害事象の発現割合は、全 tirzepatide 群とプラセボ群で類似していた（全 tirzepatide 群：1.1%、プラセボ群：0.9%）（2.7.4.4.2.1.1.2.1 項）。重症度が高度であった主な胃腸関連有害事象は、以下のとおりであった。

- 悪心（全 tirzepatide 群：0.3%、プラセボ群：0%）
- 下痢（全 tirzepatide 群：0.4%、プラセボ群：0.4%）
- 消化不良（全 tirzepatide 群：0.1%、プラセボ群：0.4%）
- 嘔吐（全 tirzepatide 群：0.3%、プラセボ群：0%）

AS1 での最悪重症度で評価した有害事象の要約及び解析を ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.56 に示した。

2.7.4.2.1.3.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

有害事象を最悪重症度で評価した結果、大部分が軽度又は中等度（tirzepatide 5 mg 群：88.8%、tirzepatide 10 mg 群：89.3%、tirzepatide 15 mg 群：89.7%）であった。Tirzepatide 群で高度の有害事象の発現割合が最も高かった SOC は「胃腸障害」であった（tirzepatide 5 mg 群：1.88%、

tirzepatide 10 mg 群：1.82%、tirzepatide 15 mg 群：1.46%）。Tirzepatide 群で重症度が高度であった主な胃腸関連有害事象は、以下のとおりであった。Tirzepatide の用量と有害事象の発現割合に関連性は認められなかった。

	Tirzepatide 5 mg 群（N=1701）	Tirzepatide 10 mg 群（N=1702）	Tirzepatide 15 mg 群（N=1716）
悪心	13 例（0.76%）	9 例（0.53%）	9 例（0.52%）
下痢	5 例（0.29%）	11 例（0.65%）	8 例（0.47%）
嘔吐	4 例（0.24%）	6 例（0.35%）	5 例（0.29%）
消化不良	4 例（0.24%）	0 例	0 例
便秘	2 例（0.12%）	1 例（0.06%）	0 例

AS2 での最悪重症度で評価した有害事象の要約及び解析を ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.57 に示した。

2.7.4.2.1.3.2.3 第 2 相及び第 3 相試験の併合解析（AS3）並びに第 2 相及び第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS4）

AS3 及び AS4 での最悪重症度で評価した有害事象の発現割合及び種類は解析対象集団間で類似しており、ほとんどが軽度又は中等度であった。AS3 及び AS4 で新たな安全性の所見は認められなかった。

AS3 及び AS4 での最悪重症度で評価した有害事象の要約及び解析をそれぞれ ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.58 及び Table ISS.4.59 に示した。

2.7.4.2.1.4 死亡

第 2 相及び第 3 相試験では、80 例が治験薬投与後に死亡した（表 2.7.4.2-14）。その内訳は、tirzepatide 群で 41 例（0.76%）、対照群で 39 例（1.66%）であった。Tirzepatide 群のいずれの死亡も治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された（表 2.7.4.2-9～表 2.7.4.2-13）。Tirzepatide 群の死亡例 41 例のうち 25 例及び対照群の死亡例 39 例のうち 35 例は、心血管系リスクの高い患者を対象とした GPGM 試験の被験者であった（表 2.7.4.2-13）。GPGO 試験、GPGP 試験、GPGI 試験、及び GPGF 試験では死亡は認められなかった。

表 2.7.4.2-9　　死亡例一覧（GPGB 試験）

投与群	症例番号	年齢/性別/人種/国	発現時投与	有害事象 Preferred Term（基本語）	発現日（発現までの日数）	消失日（消失までの日数）	TEAE	因果関係	重症度	重篤性（カテゴリ）	処置	転帰
Placebo	[redacted]	5[redacted]/[redacted]/WH/USA	Placebo	Lung adenocarcinoma stage IV (肺腺癌第 4 期)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (184)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (219)	Y	N	SEVERE	DE, LT, HO, DA, OTH	NA	FATAL

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event

人種は、White (WH)の略語で示した。

発現/消失までの日数は、投与期間の投与開始日を 1 日目として起算した。

重篤性のカテゴリは、death (DE), life-threatening (LT), disability or permanent damage (DA), hospitalization, initial or prolonged (HO), other serious important medical events (OTH)の略語で示した。

処置は、not applicable (NA)の略語で示した。

事象名：MedDRA/J ver21.0
Data cut-off: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]

表 2.7.4.2-10　　死亡例一覧（GPGH 試験）

投与群	症例番号	年齢/性別/人種/国	発現時投与	有害事象 Preferred Term（基本語）	発現日（発現までの日数）	消失日（消失までの日数）	TEAE	因果関係	重症度	重篤性（カテゴリ）	処置	転帰
TZP 5mg	[redacted]	7[redacted]/[redacted]/WH/ROU	5mg	Cardiac arrest (心停止)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (77)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (77)	Y	N	SEVERE	DE,LT,DA,OTH	NA	FATAL
TZP 10mg	[redacted]	6[redacted]/[redacted]/WH/USA	10mg	COVID-19 pneumonia (ＣＯＶＩＤ－１９肺炎)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (306)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (310)	Y	N	SEVERE	DE,LT	DW	FATAL
	[redacted]	5[redacted]/[redacted]/WH/ARG	10mg	Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (309)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (309)	Y	N	SEVERE	DE	DW	FATAL
TZP 15mg	[redacted]	7[redacted]/[redacted]/WH/HUN	7.5mg	Depression suicidal (希死念慮を有するうつ病)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (320	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (320)	Y	N	SEVERE	DE,LT	DNC	FATAL
INSULIN DEGLUDEC	[redacted]	6[redacted]/[redacted]/WH/ARG	[redacted]U	Multiple organ dysfunction syndrome (多臓器機能不全症候群)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (247)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (247)	Y	N	SEVERE	DE,HO	NA	FATAL

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP=Tirzepatide
人種は、White (WH) の略語で示した。
発現/消失までの日数は、投与期間の投与開始日を 1 日目として起算した。
重篤性のカテゴリは、death (DE), life-threatening (LT), disability or permanent damage (DA), hospitalization, initial or prolonged (HO), other serious important medical events (OTH)の略語で示した。
処置は、dose not changed (DNC), drug withdrawn (DW), not applicable (NA)の略語で示した。
事象名：MedDRA/J ver23.1
Data cut-off: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]

表 2.7.4.2-11 死亡例一覧（GPGK 試験）

投与群	症例番号	年齢/性別/人種/国	発現時投与	有害事象 Preferred Term（基本語）	発現日（発現までの日数）	消失日（消失までの日数）	TEAE	因果関係	重症度	重篤性（カテゴリ）	処置	転帰
Placebo	[redacted]	6[redacted]/[redacted]/AI/MEX	Placebo	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (259)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (259)	Y	N	SEVERE	DE	NA	FATAL

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event

人種は、American Indian or Alaska Native (AI)の略語で示した。

発現/消失までの日数は、投与期間の投与開始日を 1 日目として起算した。

重篤性のカテゴリは、death (DE)の略語で示した。

処置は、not applicable (NA)の略語で示した。

事象名：MedDRA/J ver23.1
Data cut-off: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]

表 2.7.4.2-12　　死亡例一覧（GPGL 試験）

投与群	症例番号	年齢/性別/人種/国	発現時投与	有害事象 Preferred Term（基本語）	発現日（発現までの日数）	消失日（消失までの日数）	TEAE	因果関係	重症度	重篤性（カテゴリ）	処置	転帰
TZP 5mg	[redacted]	5[redacted]/[redacted]/WH/USA	2.5mg	Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (23)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (23)	Y	N	SEVERE	DE,LT	NA	FATAL
	[redacted]	5[redacted]/[redacted]/WH/USA	5mg	Death (死亡)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (85)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (85)	Y	N	SEVERE	DE,LT	NA	FATAL
	[redacted]	5[redacted]/[redacted]/WH/BRA	2.5mg	Pyelonephritis (腎盂腎炎)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (29)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (35)	Y	N	SEVERE	DE,HO	DNC	FATAL
	[redacted]	5[redacted]/[redacted]/WH/ARG	5mg	COVID-19 pneumonia (ＣＯＶＩＤ－１９肺炎)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (241)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (241)	Y	N	SEVERE	DE,HO	DI	FATAL
TZP 10mg	[redacted]	7[redacted]/[redacted]/WH/GBR	10mg	End stage renal disease (末期腎疾患)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (109)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (174)	Y	N	SEVERE	DE,LT,HO	DI	FATAL
	[redacted]	5[redacted]/[redacted]/AI/MEX	10mg	COVID-19 (ＣＯＶＩＤ－１９)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (221)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (235)	Y	N	SEVERE	DE,HO	DI	FATAL
	[redacted]	5[redacted]/[redacted]/AI/MEX	10mg	Sudden death (突然死)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (271)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (271)	Y	N	SEVERE	DE	NA	FATAL
	[redacted]	4[redacted]/[redacted]/WH/MEX	10mg	COVID-19 pneumonia (ＣＯＶＩＤ－１９肺炎)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (236)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (248)	Y	N	SEVERE	DE,HO	DNC	FATAL
TZP 15mg	[redacted]	6[redacted]/[redacted]/AI/MEX	7.5mg	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (74)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (74)	Y	N	SEVERE	DE	DI	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/[redacted]/WH/BRA	10mg	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (120)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (120)	Y	N	SEVERE	DE,LT,HO	DW	FATAL

投与群	症例番号	年齢/性別/人種/国	発現時投与	有害事象 Preferred Term（基本語）	発現日（発現までの日数）	消失日（消失までの日数）	TEAE	因果関係	重症度	重篤性（カテゴリ）	処置	転帰
	[redacted]	6[redacted]/[redacted]/WH/ARG	5mg	Suspected COVID-19 (ＣＯＶＩＤ－１９の疑い)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (240)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (240)	Y	N	SEVERE	DE,HO	NA	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/[redacted]/WH/ARG	15mg	Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (268)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (268)	Y	N	SEVERE	DE,HO	UNK	FATAL
SEMA 1mg	[redacted]	6[redacted]/[redacted]/WH/ARG	1mg	COVID-19 pneumonia (ＣＯＶＩＤ－１９肺炎)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (172)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (194)	Y	N	SEVERE	DE,HO	DNC	FATAL

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = Tirzepatide; SEMA = semaglutide
人種は、American Indian or Alaska Native (AI)及び White (WH) の略語で示した。
発現/消失までの日数は、投与期間の投与開始日を 1 日目として起算した。
重篤性のカテゴリは、death (DE), life-threatening (LT), hospitalization, initial or prolonged (HO)の略語で示した。
処置は、dose not changed (DNC), drug interrupted (DI), not applicable (NA), unknown (UNK)の略語で示した。
事象名：MedDRA/J ver23.1
Data cut-off: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]

表 2.7.4.2-13　　死亡例一覧（GPGM 試験）

投与群	症例番号	年齢/性別/人種/国	発現時投与	有害事象 Preferred Term（基本語）	発現日（発現までの日数）	消失日（消失までの日数）	TEAE	因果関係	重症度	重篤性（カテゴリ）	処置	転帰
TZP 5 mg	[redacted]	7[redacted]/WH/USA	5mg	Urosepsis (尿路性敗血症)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (439)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (448)	Y	N	SEVERE	DE,LT,HO	UNK	FATAL
	[redacted]	5[redacted]/WH/USA	5mg	COVID-19 pneumonia (ＣＯＶＩＤ－１９肺炎)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (594)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (611)	Y	N	SEVERE	DE,HO	DW	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/WH/USA	5mg	Coronary artery disease (冠動脈疾患)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (168)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (168)	Y	N	SEVERE	DE	DNC	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/WH/ROU	5mg	Cardiac arrest (心停止)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (443)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (443)	Y	N	SEVERE	DE	NA	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/WH/SVK	5mg	Pulmonary embolism (肺塞栓症)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (360)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (360)	Y	N	SEVERE	DE,HO	UNK	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/WH/SVK	5mg	Pancreatic carcinoma (膵癌)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (92)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (135)	Y	N	SEVERE	DE,LT,DA,HO,OTH	NA	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/BL/BRA	5mg	COVID-19 (ＣＯＶＩＤ－１９)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (434)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (444)	Y	N	SEVERE	DE,HO,OTH	DI	FATAL
	[redacted]	5[redacted]/WH/ARG	5mg	Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (158)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (158)	Y	N	SEVERE	DE,LT,OTH	DNC	FATAL
	[redacted]	7[redacted]/WH/ARG	5mg	COVID-19 (ＣＯＶＩＤ－１９)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (487)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (493)	Y	N	MODERATE	DE,HO	NA	FATAL
	[redacted]	5[redacted]/AI/ARG	5mg	Haemorrhagic stroke (出血性卒中)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (670)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (686)	Y	N	SEVERE	DE,LT	DI	FATAL

投与群	症例番号	年齢/性別/人種/国	発現時投与	有害事象 Preferred Term（基本語）	発現日（発現までの日数）	消失日（消失までの日数）	TEAE	因果関係	重症度	重篤性（カテゴリ）	処置	転帰
	[redacted]	6[redacted]/[redacted]/WH/ARG	5mg	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (272)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (272)	Y	N	SEVERE	DE	DNC	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/[redacted]/AI/MEX	5mg	Cellulitis (蜂巣炎)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (63)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (73)	Y	N	MODERATE	DE,LT	DNC	FATAL
	[redacted]	7[redacted]/[redacted]/AI/MEX	5mg	Ischaemic cardiomyopathy (虚血性心筋症)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (407)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (407)	Y	N	SEVERE	DE,LT	DNC	FATAL
	[redacted]	5[redacted]/[redacted]/WH/ARG	5mg	Death (死亡)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (157)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (157)	Y	N	SEVERE	DE	DI	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/[redacted]/WH/RUS	5mg	Cardiac failure (心不全)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (514)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (514)	Y	N	SEVERE	DE,HO	DNC	FATAL
TZP 10 mg	[redacted]	6[redacted]/[redacted]/BL/BRA	10mg	COVID-19 (ＣＯＶＩＤ－１９)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (258)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (263)	Y	N	SEVERE	DE,HO	DI	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/[redacted]/AI/MEX	5mg	Pneumonia (肺炎)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (283)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (293)	Y	N	SEVERE	DE,HO	DI	FATAL
TZP 15 mg	[redacted]	7[redacted]/[redacted]/WH/SVK	10mg	COVID-19 pneumonia (ＣＯＶＩＤ－１９肺炎)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (638)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (645)	Y	N	SEVERE	DE,HO	UNK	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/[redacted]/WH/BRA	15mg	Septic shock (敗血症性ショック)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (411)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (411)	Y	N	SEVERE	DE,HO	DNC	FATAL
	[redacted]	5[redacted]/[redacted]/WH/ARG	15mg	COVID-19 pneumonia (ＣＯＶＩＤ－１９肺炎)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (369)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (394)	Y	N	SEVERE	DE,LT,HO	DI	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/[redacted]/WH/ARG	15mg	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (467)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (467)	Y	N	SEVERE	DE	DW	FATAL
	[redacted]	9[redacted]/[redacted]/WH/ARG	12.5mg	Cardiac failure (心不全)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (140)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (141)	Y	N	SEVERE	DE	DNC	FATAL

投与群	症例番号	年齢/性別/人種/国	発現時投与	有害事象 Preferred Term （基本語）	発現日 （発現までの日数）	消失日 （消失までの日数）	TEAE	因果関係	重症度	重篤性 （カテゴリ）	処置	転帰
	[redacted]	7[redacted]/[redacted]//ARG	12.5mg	Sudden cardiac death (心突然死)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (126)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (126)	Y	N	SEVERE	DE,LT	DNC	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/[redacted]/WH/POL	10mg	Neoplasm malignant (悪性新生物)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (491)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (491)	Y	N	SEVERE	DE	NA	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/[redacted]/WH/POL	15mg	Death (死亡)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (411)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (411)	Y	N	SEVERE	DE	NA	FATAL
INSULIN GLARGINE	[redacted]	7[redacted]/[redacted]/AS/USA	[redacted]U	Cardiac disorder (心障害)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (446)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (446)	Y	N	SEVERE	DE,LT,DA,HO,OTH	UNK	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/[redacted]/WH/USA	[redacted]U	Arthropathy (関節障害)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (572)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (572)	Y	N	SEVERE	DE	NA	FATAL
	[redacted]	7[redacted]/[redacted]/AI/USA	[redacted]U	COVID-19 pneumonia (ＣＯＶＩＤ－１９肺炎)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (542)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (548)	Y	N	MODERATE	DE,HO	DNC	FATAL
	[redacted]	8[redacted]/[redacted]/WH/ESP	[redacted]U	Cardiac failure (心不全)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (208)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (211)	Y	N	SEVERE	DE,LT,DA,HO	DW	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/[redacted]/WH/ESP	[redacted]U	Nosocomial infection (院内感染)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (410)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (414)	Y	N	SEVERE	DE,LT,HO	NA	FATAL
	[redacted]	5[redacted]/[redacted]/WH/SVK	[redacted]U	COVID-19 pneumonia (ＣＯＶＩＤ－１９肺炎)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (637)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (637)	Y	N	SEVERE	DE,HO	DI	FATAL
	[redacted]	5[redacted]/[redacted]/WH/BRA	[redacted]U	COVID-19 (ＣＯＶＩＤ－１９)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (246)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (252)	Y	N	SEVERE	DE,HO	DI	FATAL
	[redacted]	7[redacted]/[redacted]/MU/BRA	[redacted]U	COVID-19 (ＣＯＶＩＤ－１９)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (664)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (664)	Y	N	SEVERE	DE,LT,HO	DNC	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/[redacted]/MU/BRA	[redacted]U	Death (死亡)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (642)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (642)	Y	N	SEVERE	DE,LT,HO	NA	FATAL

投与群	症例番号	年齢/性別/人種/国	発現時投与	有害事象 Preferred Term （基本語）	発現日 （発現までの日数）	消失日 （消失までの日数）	TEAE	因果関係	重症度	重篤性 （カテゴリ）	処置	転帰
	[redacted]	7[redacted]/WH/BRA	[redacted]U	Lung adenocarcinoma (肺腺癌)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (140)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (179)	Y	N	SEVERE	DE,LT,HO,OTH	DI	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/WH/BRA	[redacted]U	Acute pulmonary oedema (急性肺水腫)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (390)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (390)	Y	N	SEVERE	DE	DNC	FATAL
	[redacted]	7[redacted]/MU/BRA	[redacted]U	Cardiogenic shock (心原性ショック)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (210)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (214)	Y	N	SEVERE	DE,HO	DW	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/BL/BRA	[redacted]U	COVID-19 (ＣＯＶＩＤ－１９)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (416)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (426)	Y	N	SEVERE	DE,HO	DNC	FATAL
	[redacted]	5[redacted]/BL/BRA	[redacted]U	Death (死亡)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (488)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (488)	Y	N	SEVERE	DE,LT	DNC	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/WH/ARG	[redacted]U	Respiratory failure (呼吸不全)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (455)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (475)	Y	N	SEVERE	DE,HO	NA	FATAL
	[redacted]	7[redacted]/WH/ARG	[redacted]U	Sudden cardiac death (心突然死)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (546)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (546)	Y	N	SEVERE	DE	NA	FATAL
	[redacted]	7[redacted]/WH/ARG	[redacted]U	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (291)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (395)	Y	N	SEVERE	DE,HO	DW	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/WH/ARG	[redacted]U	Cardiogenic shock (心原性ショック)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (426)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (426)	Y	N	SEVERE	DE,HO	DNC	FATAL
	[redacted]	7[redacted]/WH/ARG	[redacted]U	Sudden death (突然死)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (418)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (418)	Y	N	SEVERE	DE	DNC	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/WH/ARG	[redacted]U	Sepsis (敗血症)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (324)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (357)	Y	N	SEVERE	DE,LT,HO	DI	FATAL
	[redacted]	7[redacted]/WH/ARG	[redacted]U	Pulmonary embolism (肺塞栓症)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (198)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (204)	Y	N	SEVERE	DE,HO	DI	FATAL

投与群	症例番号	年齢/性別/人種/国	発現時投与	有害事象 Preferred Term （基本語）	発現日 （発現までの日数）	消失日 （消失までの日数）	TEAE	因果関係	重症度	重篤性 （カテゴリ）	処置	転帰
	[redacted]	6[redacted]/WH/ARG	[redacted]U	Myocardial infarction (心筋梗塞)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (188)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (188)	Y	N	SEVERE	DE	DW	FATAL
	[redacted]	7[redacted]/AI/ARG	[redacted]U	Renal impairment (腎機能障害)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (153)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (156)	Y	N	SEVERE	DE,LT,HO	UNK	FATAL
	[redacted]	7[redacted]/WH/ARG	[redacted]U	Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (482)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (482)	Y	N	SEVERE	DE,LT,HO	DI	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/WH/ARG	[redacted]U	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (443)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (443)	Y	N	SEVERE	DE	DI	FATAL
	[redacted]	7[redacted]/AI/MEX	[redacted]U	Respiratory failure (呼吸不全)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (385)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (389)	Y	N	SEVERE	DE,LT,HO	DNC	FATAL
	[redacted]	5[redacted]/AI/MEX	[redacted]U	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (340)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (340)	Y	N	SEVERE	DE,HO	DNC	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/AI/MEX	[redacted]U	Respiratory failure (呼吸不全)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (408)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (408)	Y	N	SEVERE	DE,LT	NA	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/AI/MEX	[redacted]U	COVID-19 (ＣＯＶＩＤ－１９)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (333)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (338)	Y	N	SEVERE	DE,LT,DA	DNC	FATAL
	[redacted]	7[redacted]/AI/MEX	[redacted]U	Respiratory failure (呼吸不全)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (437)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (438)	Y	N	SEVERE	DE,LT,HO	NA	FATAL
	[redacted]	5[redacted]/AI/MEX	[redacted]U	COVID-19 pneumonia (ＣＯＶＩＤ－１９肺炎)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (425)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (455)	Y	N	SEVERE	DE,LT,HO	DNC	FATAL
	[redacted]	5[redacted]/AI/MEX	[redacted]U	COVID-19 (ＣＯＶＩＤ－１９)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (339)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (347)	Y	N	SEVERE	DE,HO	DI	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/AI/MEX	[redacted]U	Spinal column injury (脊柱損傷)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (242)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (242)	Y	N	SEVERE	DE	DI	FATAL

投与群	症例番号	年齢/性別/人種/国	発現時投与	有害事象 Preferred Term（基本語）	発現日（発現までの日数）	消失日（消失までの日数）	TEAE	因果関係	重症度	重篤性（カテゴリ）	処置	転帰
	[redacted]	7[redacted]/[redacted]/AI/MEX	[redacted]U	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (410)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (410)	Y	N	SEVERE	DE	DI	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/[redacted]/WH/AUS	[redacted]U	Cardiac arrest (心停止)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (194)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (199)	Y	N	SEVERE	DE,LT,HO	UNK	FATAL

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP=Tirzepatide
人種は、American Indian or Alaska Native (AI), Asian (AS), Black or African American (BL), White (WH) 及び Multiple (MU)の略語で示した。
発現/消失までの日数は、投与期間の投与開始日を 1 日目として起算した。
重篤性のカテゴリは、death (DE), life-threatening (LT), disability or permanent damage (DA), hospitalization, initial or prolonged (HO), other serious important medical events (OTH)の略語で示した。
処置は、dose not changed (DNC), drug interrupted (DI), drug withdrawn (DW), not applicable (NA), unknown (UNK)の略語で示した。
事象名：MedDRA/J ver23.1
Data cut-off: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]

第 2 相及び第 3 相試験での死亡例はすべて外部判定委員会で判定された。判定の結果、tirzepatide 群で認められた死亡の原因は、主に心疾患関連、不明、及び感染であった（表 2.7.4.2-14）。心疾患関連による死亡は、tirzepatide の臨床開発プログラムの対象集団で予測可能な事象であった。Tirzepatide 群の死亡例のうち 11 例は COVID-19 と関連があった。これら 11 例の死亡は、外部判定委員会により、6 例が感染、2 例が心突然死、2 例が原因不明、1 例が肺関連死と判定された。

表 2.7.4.2-14　臨床事象判定委員会の判定による死亡の原因（安全性解析対象集団）（第 2 相及び第 3 相試験）

Cause of death as adjudicated by CEC	n							
	TZP 5 mg (N=1756)	TZP 10 mg (N=1753)	TZP 15 mg (N=1825)	Insulin degludec (N=360)	Insulin glargine (N=1000)	Sema 1 mg (N=469)	Dula 0.75+1.5 mg (N=213)	Placebo (N=312)
Total	20	8	13	1	35	1	0	2
Sudden cardiac death	4	3	5	0	7	0	0	1
Undetermined	7	2	3	0	12	0	0	0
Infection	6	2	2	1	8	0	0	1
Malignancy	2	1	0	0	2	0	0	0
Pulmonary	0	0	2	0	2	1	0	0
Suicide	0	0	1	0	0		0	0
Other: Massive pulmonary embolism	1	0	0	0	0	0	0	0
Acute myocardial infarction	0	0	0	0	1	0	0	0
Cardiovascular procedure	0	0	0	0	1	0	0	0
Non-cardiovascular procedure or surgery	0	0	0	0	1	0	0	0
Trauma	0	0	0	0	1	0	0	0

Abbreviations: CEC = clinical endpoint committee; Dula = dulaglutide; N = number of patients in treatment group; n = number of patients; Sema = semaglutide; TZP = tirzepatide.

Note: This table should not be used to compare treatment groups. Different treatment groups are included across the studies with different populations.

Note: The randomization ratio for Study GPGM was 1:1:1:3 (TZP 5 mg: TZP 10 mg: TZP 15 mg: insulin glargine), while other Phase 3 studies with a comparator arm were 1:1:1:1 (TZP 5 mg: TZP 10 mg: TZP 15 mg: comparator).

外部判定委員会に提出された死亡の原因の判定結果は、心血管メタ解析報告書（第 5.3.5.3.3 項）を参照のこと。

第 2 相及び第 3 相試験での死亡例を ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.60 に示した。第 2 相及び第 3 相試験でのすべての死亡例の叙述は、各試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.4.2.1.5 その他の重篤な有害事象

第 2 相及び第 3 相試験で認められた重篤な有害事象の完全な要約は ISS（第 5.3.5.3.1 項）第 4.4.4 項に示した。

2.7.4.2.1.5.1 個々の試験

2.7.4.2.1.5.1.1 GPGO 試験

重篤な有害事象は 39 例（6.1%）に 51 件認められた。重篤な有害事象の発現割合は、tirzepatide 群で 4.4%～6.3%、デュラグルチド 0.75mg 群で 8.8%であった。GPGO 試験での重篤な有害事象の要約を GPGO 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.8 項）Table GPGO.5.19.に示した。

2.7.4.2.1.5.1.2 GPGP 試験

重篤な有害事象は 24 例（5.4%）に 28 件認められた。重篤な有害事象を発現した被験者の大部分が tirzepatide 10 mg 群（11 例［7.5%］）及び 15 mg 群（11 例［7.4%］）であった。GPGP 試験での重篤な有害事象の要約を GPGP 試験治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Table GPGP.5.18.に示した。

2.7.4.2.1.5.2 併合解析

2.7.4.2.1.5.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

全体として、重篤な有害事象の発現割合及び種類について、いずれの tirzepatide 群でもプラセボ群と比較して重要な違いは認められなかった。AS1 で 1 件以上の重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、各 tirzepatide 群、全 tirzepatide 群及びプラセボ群で類似していた（表 2.7.4.2-15）。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、発現割合は全 tirzepatide 群とプラセボ群で類似していた。

表 2.7.4.2-15 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（AS1）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	n (%)					TZP ALL vs Placebo p-value[a]
		TZP 5 mg (N=237)	TZP 10 mg (N=240)	TZP 15 mg (N=241)	TZP ALL (N=718)	Placebo (N=235)	
重篤な有害事象発現例数（%）	Patients with ≥1 SAE	14 (5.9)	15 (6.3)	10 (4.1)	39 (5.4)	13 (5.5)	0.999
心臓障害	Cardiac disorders	4 (1.7)	2 (0.8)	3 (1.2)	9 (1.3)	4 (1.7)	0.627
心不全	Cardiac failure	3 (1.3)	1 (0.4)	0	4 (0.6)	1 (0.4)	0.795
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.4)	0.734
冠動脈疾患	Coronary artery disease	0	0	2 (0.8)	2 (0.3)	0	0.410
狭心症	Angina pectoris	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0	0.561
心房細動	Atrial fibrillation	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0.561
上室性頻脈	Supraventricular tachycardia	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0.574
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	2 (0.8)	4 (1.7)	2 (0.8)	8 (1.1)	1 (0.4)	0.334
蜂巣炎	Cellulitis	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0.561
クロストリジウム・ディフィシレ感染	Clostridium difficile infection	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0.574
コロナウイルス感染	Coronavirus infection	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0.561
胃腸炎	Gastroenteritis	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0.561
肺炎	Pneumonia	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0.574
術後創感染	Postoperative wound infection	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0.561
腎盂腎炎	Pyelonephritis	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0	0.561
尿路感染	Urinary tract infection	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0	0.561
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.8)	5 (0.7)	1 (0.4)	0.634
慢性閉塞性肺疾患	Chronic obstructive pulmonary disease	0	0	2 (0.8)	2 (0.3)	0	0.410
呼吸不全	Respiratory failure	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.3)	0	0.418
呼吸困難	Dyspnoea	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0.561
睡眠時無呼吸症候群	Sleep apnoea syndrome	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0.561
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）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	4 (0.6)	2 (0.9)	0.630
腺癌 [b]	Adenocarcinoma[b]	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0.574
乳頭状腎細胞癌	Papillary renal cell carcinoma	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0.561
腎新生物	Renal neoplasm	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0.561
子宮癌 [c]	Uterine cancer[c]	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0.558
神経系障害	Nervous system disorders	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (0.6)	1 (0.4)	0.795

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	n (%)					TZP ALL vs Placebo p-value[a]
		TZP 5 mg (N=237)	TZP 10 mg (N=240)	TZP 15 mg (N=241)	TZP ALL (N=718)	Placebo (N=235)	
低血糖性意識消失	Hypoglycaemic unconsciousness	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0.561
起立不耐性	Orthostatic intolerance	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0	0.561
失神	Syncope	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	1 (0.4)	0.406
一過性脳虚血発作	Transient ischaemic attack	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0.561
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	0	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.4)	1 (0.4)	0.990
股関節部骨折	Hip fracture	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0	0.561
上腕骨骨折	Humerus fracture	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0.561
脊椎圧迫骨折	Spinal compression fracture	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0.561
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.4)	0	0.319
筋骨格系胸痛	Musculoskeletal chest pain	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0	0.574
脊柱管狭窄症	Spinal stenosis	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0.561
滑液嚢腫	Synovial cyst	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0.561
血管障害	Vascular disorders	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)	1 (0.4)	0.999
末梢動脈閉塞性疾患	Peripheral arterial occlusive disease	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)	0	0.319
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	2 (0.8)	0	0	2 (0.3)	2 (0.9)	0.246
虚血性大腸炎	Colitis ischaemic	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0.574
糞塊	Faecaloma	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0.561
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.3)	0	0.410
無力症	Asthenia	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0.561
治癒不良	Impaired healing	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0	0.561
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)	0	0.410
低血糖	Hypoglycaemia	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)	0	0.410
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.4)	0.734
尿路結石	Calculus urinary	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0	0.561
腎結石症	Nephrolithiasis	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0.574
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0	0.561
片耳難聴	Deafness unilateral	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0	0.561
精神障害	Psychiatric disorders	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0.561
不安	Anxiety	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0.561

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	n (%)					TZP ALL vs Placebo p-value[a]
		TZP 5 mg (N=237)	TZP 10 mg (N=240)	TZP 15 mg (N=241)	TZP ALL (N=718)	Placebo (N=235)	
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	1 (0.4)	0.420
心臓アブレーション	Cardiac ablation	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0.561

Abbreviations: incl = including; N = number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 SAE; SAE = serious adverse event; TZP = tirzepatide.

[a] P-values are from Cochran-Mantel-Haenszel test of general association stratified by study.

[b] Pancreatic acinar cell carcinoma.

[c] Denominator adjusted because gender-specific event for females.

2.7.4.2.1.5.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

全体として、重篤な有害事象の発現割合及び種類について、tirzepatide 群間で重要な違いは認められなかった（表 2.7.4.2-16）。AS2 で 1 件以上の重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、tirzepatide 群間で類似していた。最も多く重篤な有害事象が認められた SOC は「感染症および寄生虫症」であり、発現割合は tirzepatide 群間で類似していた。AS2 で最も発現割合が高かった重篤な有害事象は、以下のとおりであった。

- 急性心筋梗塞（tirzepatide 5 mg 群：0.41%、tirzepatide 10 mg 群：0.53%、tirzepatide 15 mg 群：0.35%）
- COVID-19 肺炎（tirzepatide 5 mg 群：0.29%、tirzepatide 10 mg 群：0.53%、tirzepatide 15 mg 群：0.35%）
- 冠動脈疾患（tirzepatide 5 mg 群：0.41%、tirzepatide 10 mg 群：0.29%、tirzepatide 15 mg 群：0.23%）

表 2.7.4.2-16　Tirzepatide を投与された 0.1%以上の被験者で発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（AS2）

器官別大分類 基本語	**System Organ Class** **Preferred term**	**n (%)**			
		TZP 5 mg (N=1701)	**TZP 10 mg (N=1702)**	**TZP 15 mg (N=1716)**	**TZP ALL (N=5119)**
重篤な有害事象発現例数（%）	Patients with ≥1 SAE	134 (7.88)	135 (7.93)	122 (7.11)	391 (7.64)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	30 (1.76)	32 (1.88)	31 (1.81)	93 (1.82)
COVID-19 肺炎	COVID-19 pneumonia	5 (0.29)	9 (0.53)	6 (0.35)	20 (0.39)
肺炎	Pneumonia	2 (0.12)	2 (0.12)	5 (0.29)	9 (0.18)
COVID-19	COVID-19	3 (0.18)	3 (0.18)	2 (0.12)	8 (0.16)
胃腸炎	Gastroenteritis	3 (0.18)	2 (0.12)	2 (0.12)	7 (0.14)
尿路性敗血症	Urosepsis	2 (0.12)	1 (0.06)	3 (0.17)	6 (0.12)
心臓障害	Cardiac disorders	37 (2.18)	27 (1.59)	23 (1.34)	87 (1.70)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	7 (0.41)	9 (0.53)	6 (0.35)	22 (0.43)
冠動脈疾患	Coronary artery disease	7 (0.41)	5 (0.29)	4 (0.23)	16 (0.31)
心不全	Cardiac failure	6 (0.35)	2 (0.12)	2 (0.12)	10 (0.20)
心筋梗塞	Myocardial infarction	5 (0.29)	1 (0.06)	3 (0.17)	9 (0.18)
心房細動	Atrial fibrillation	5 (0.29)	2 (0.12)	1 (0.06)	8 (0.16)
不安定狭心症	Angina unstable	1 (0.06)	4 (0.24)	1 (0.06)	6 (0.12)
心肺停止	Cardio-respiratory arrest	2 (0.12)	1 (0.06)	2 (0.12)	5 (0.10)
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）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	15 (0.88)	18 (1.06)	14 (0.82)	47 (0.92)
前立腺癌 [a]	Prostate cancer[a]	0	2 (0.12)	1 (0.06)	3 (0.10)
神経系障害	Nervous system disorders	13 (0.76)	10 (0.59)	13 (0.76)	36 (0.70)
虚血性脳卒中	Ischaemic stroke	2 (0.12)	4 (0.24)	1 (0.06)	7 (0.14)
一過性脳虚血発作	Transient ischaemic attack	2 (0.12)	3 (0.18)	1 (0.06)	6 (0.12)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	8 (0.47)	7 (0.41)	7 (0.41)	22 (0.43)
腎結石症	Nephrolithiasis	4 (0.24)	3 (0.18)	1 (0.06)	8 (0.16)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	3 (0.18)	8 (0.47)	7 (0.41)	18 (0.35)
急性胆嚢炎	Cholecystitis acute	1 (0.06)	3 (0.18)	2 (0.12)	6 (0.12)
胆石症	Cholelithiasis	2 (0.12)	2 (0.12)	1 (0.06)	5 (0.10)
血管障害	Vascular disorders	4 (0.24)	6 (0.35)	6 (0.35)	16 (0.31)
末梢動脈閉塞性疾患	Peripheral arterial occlusive disease	1 (0.06)	3 (0.18)	2 (0.12)	6 (0.12)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	6 (0.35)	1 (0.06)	7 (0.41)	14 (0.27)
低血糖	Hypoglycemia	2 (0.12)	1 (0.06)	5 (0.29)	8 (0.16)

Abbreviations: incl = including; N = number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 SAE; SAE = serious adverse event; TZP = tirzepatide.

[a] Denominator adjusted because gender-specific event for males.

2.7.4.2.1.5.2.3　第 2 相及び第 3 相試験の併合解析（AS3）並びに第 2 相及び第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS4）

重篤な有害事象の発現割合及び種類は解析対象集団間で類似しており、AS3 及び AS4 で新たな安全性の所見は認められなかった。

AS3 の tirzepatide 群での重篤な有害事象の発現割合は 7.4%であった。Tirzepatide 群で最も多く重篤な有害事象が認められた SOC は「感染症および寄生虫症」（1.75%）であり、発現割合が高かった PT は急性心筋梗塞（0.41%）、COVID-19 肺炎（0.37%）及び冠動脈疾患（0.30%）であった。

AS4 で 1 件以上の重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、tirzepatide 群で 3.8%、プラセボ群で 4.2%であった。Tirzepatide 群の 2 例以上に発現した重篤な有害事象は主に心血管関連の事象であった。

AS3 及び AS4 での重篤な有害事象の要約及び解析をそれぞれ ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.63 及び Table ISS.4.64 に示した。

2.7.4.2.1.5.2.3.1　第 3 相試験の試験ごとの重篤な有害事象の比較

各試験の治験薬の投与期間は、40 週～104 週（GPGM 試験）であったが、本 2.7.4 項では、GPGM 試験について主要評価項目を評価した投与 52 週までのデータを含めた。

1 件以上の重篤な有害事象を発現した被験者の割合が最も低かった試験は GPGK 試験（全 tirzepatide 群：2.2%、プラセボ群：2.6%）であった（表 2.7.4.2-17）。GPGK 試験は、tirzepatide の単独療法試験であり、tirzepatide の第 3 相試験の中で被験者の糖尿病の罹患期間が最も短かった。重篤な有害事象を発現した被験者の割合が最も高かった試験は、GPGM 試験（全 tirzepatide 群：9.8%、インスリン グラルギン群：13.0%）、次いで GPGI 試験（全 tirzepatide 群：8.7%、プラセボ群：8.3%）であった。GPGM 試験は心血管系リスクが高く 1～3 種類の経口血糖降下薬（メトホルミン、SU 薬、SGLT-2 阻害薬）を使用している被験者を対象とし、GPGI 試験は糖尿病の治療背景としてインスリン グラルギンを使用している被験者を対象とした試験であった。

表 2.7.4.2-17 第 3 相試験の試験ごとの重篤な有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Study (Planned Treatment Duration) Background Therapy	Treatment (N)	Patients with SAEs n (%)
GPGK (40 weeks) None	TZP_ALL (N=363) Placebo (N=115)	8 (2.2) 3 (2.6)
GPGL (40 weeks) Metformin	TZP_ALL (N=1409) Semaglutide 1.0 mg (N=469)	85 (6.0) 13 (2.8)
GPGH (52 weeks) Metformin ± SGLT2i	TZP_ALL (N=1077) Insulin degludec (N=360)	75 (7.0) 22 (6.1)
GPGM (52 weeks) ± Metformin ± SU ± SGLT-2i	TZP_ALL (N=995) Insulin glargine (N=1000)	98 (9.8) 130 (13.0)
GPGI (40 weeks) Insulin glargine ± Metformin	TZP_ALL (N=355) Placebo (N=120)	31 (8.7) 10 (8.3)
GPGO (52 weeks) None	TZP_ALL (N=477) Dulaglutide 0.75 mg (N=159)	25 (5.2) 14 (8.8)
GPGP (52 weeks) 1 OAM	TZP_ALL (N=443)	24 (5.4)

Abbreviations: N = number of patients in population; n = number of patients with event; OAM = oral antihyperglycemic medication; SAE = serious adverse event; SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; TZP = tirzepatide.

2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象：治験薬の投与中止に至った有害事象

第 2 相及び第 3 相試験では、治験薬の投与中止後に追加情報を収集するため、被験者は治験薬の投与中止後でも試験を継続することを可能とした。これらの被験者は、治験薬の投与中止理由とは異なる理由で試験を中止した可能性もある。そのため、本項では治験薬の投与中止に至った有害事象を示す。

第 2.7.4.1.3.4 項に前述したように、有害事象以外の理由（追跡不能、同意撤回、治験担当医師の判断、その他）により治験薬の投与を中止した被験者が認められた。中止理由が有害事象以外であった症例に、有害事象による中止の可能性が含まれているか検討した結果、追加解析は必要ないと判断された。詳細な一覧表は ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.28 に示した。

2.7.4.2.1.6.1 個々の試験

2.7.4.2.1.6.1.1 GPGO 試験

GPGO 試験では、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は低く、8.3%であった（表 2.7.4.2-1）。その内訳は、tirzepatide 5 mg 群で 7.5%、tirzepatide 10 mg 群で 10.1%、tirzepatide 15 mg で 10.0%、デュラグルチド 0.75 mg 群で 5.7%であった。

最も多く治験薬の投与中止に至った有害事象は SOC「胃腸障害」であり、治験薬の投与を中止した被験者の割合は、デュラグルチド群 0.75 mg（0.6%）と比較して tirzepatide 群で高く、tirzepatide 5 mg 群（4.4%）及び 10 mg 群（2.5%）と比較して tirzepatide 15 mg 群（6.9%）で高かった。

GPGO 試験での治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を GPGO 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.8 項）Table GPGO.5.20.に示した。

2.7.4.2.1.6.1.2 GPGP 試験

GPGP 試験では有害事象により治験薬を投与中止した被験者の割合は、全体で 7.4%であった（表 2.7.4.2-2）。その内訳は、tirzepatide 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 5.4%、tirzepatide 15 mg 群で 11.5%であり、tirzepatide 15 mg 群で最も高かった。

最も多く治験薬の投与中止に至った有害事象は SOC「胃腸障害」であり、治験薬の投与を中止した被験者の割合は tirzepatide 10 mg 群（2.7%）及び tirzepatide 15 mg 群（2.7%）で類似していた。

GPGP 試験での治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を GPGP 試験治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Table GPGP.5.19.に示した。

2.7.4.2.1.6.2 併合解析

2.7.4.2.1.6.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、いずれの tirzepatide 群でもプラセボ群と比較して高く、tirzepatide の用量が高いほど発現割合が高かった（表 2.7.4.2-18）。

最も多く治験薬の投与中止に至った有害事象は SOC「胃腸障害」であり、tirzepatide の用量が高いほど発現割合が高かった。

AS1 での有害事象による治験薬の投与中止までの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.2-2 に示した。

表 2.7.4.2-18 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（安全性解析集団）（AS1）

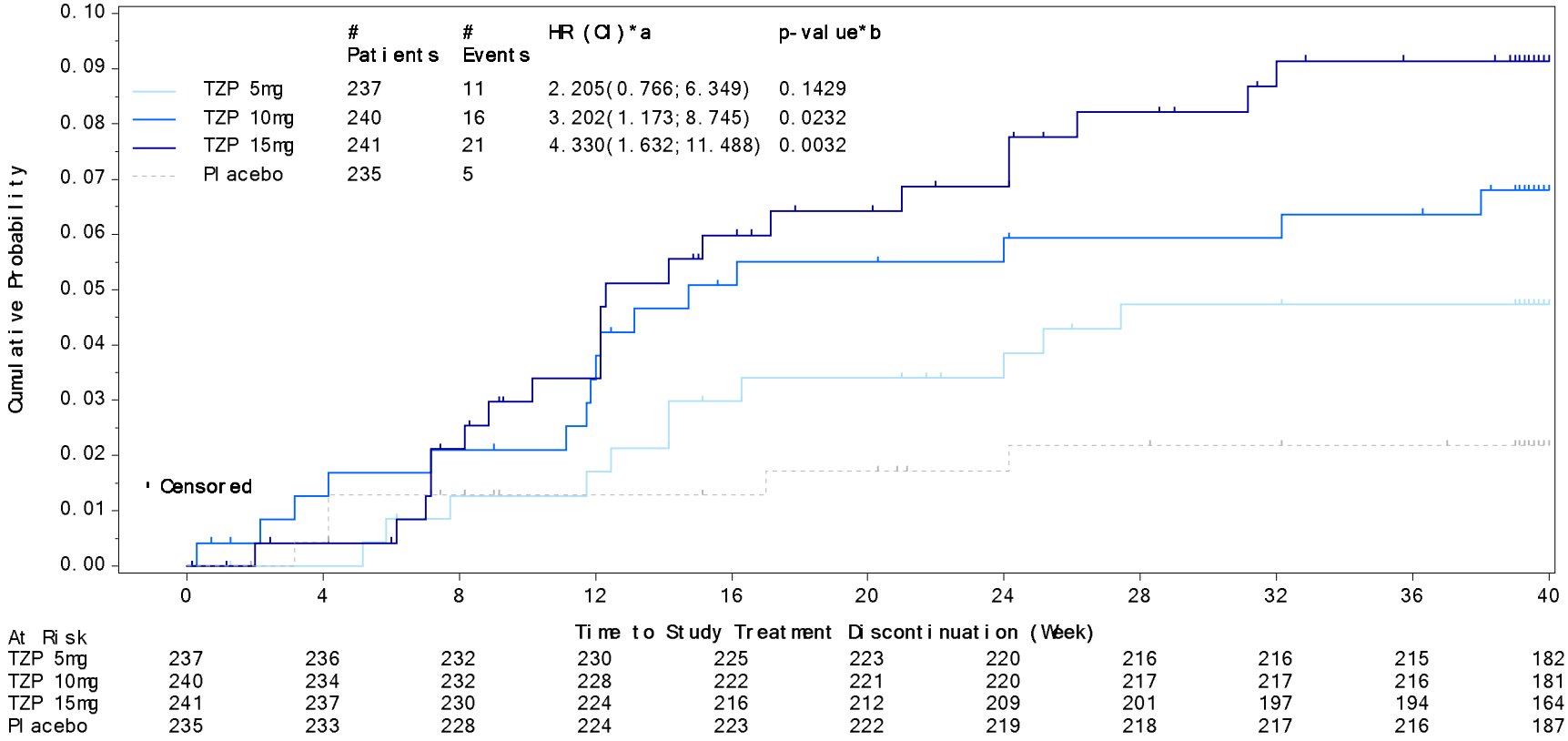
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	n (%)					TZP _ALL vs. Placebo p-value[a]
		TZP 5 mg (N=237)	TZP 10 mg (N=240)	TZP 15 mg (N=241)	TZP _ALL (N=718)	Placebo (N=235)	
	Patients with ≥1 DCAE	11 (4.6)	16 (6.7)	21 (8.7)	48 (6.7)	6 (2.6)	0.016
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	7 (3.0)	13 (5.4)	16 (6.6)	36 (5.0)	1 (0.4)	0.002
悪心	Nausea	1 (0.4)	4 (1.7)	5 (2.1)	10 (1.4)	1 (0.4)	0.225
下痢	Diarrhoea	1 (0.4)	3 (1.3)	3 (1.2)	7 (1.0)	0	0.130
胃腸障害	Gastrointestinal disorder	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.8)	5 (0.7)	0	0.206
嘔吐	Vomiting	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.8)	5 (0.7)	0	0.192
消化不良	Dyspepsia	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.6)	0	0.252
腹部不快感	Abdominal discomfort	0	0	2 (0.8)	2 (0.3)	0	0.426
上腹部痛	Abdominal pain upper	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0.561
虚血性大腸炎	Colitis ischaemic	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0.574
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0	0.561
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.4)	0	0.313
食欲減退	Decreased appetite	0	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.4)	0	0.313

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	n (%)					TZP _ALL vs. Placebo p-value[a]
		TZP 5 mg (N=237)	TZP 10 mg (N=240)	TZP 15 mg (N=241)	TZP _ALL (N=718)	Placebo (N=235)	
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	0	0	2 (0.8)	2 (0.3)	1 (0.4)	0.747
消化管感染	Gastrointestinal infection	0	0	2 (0.8)	2 (0.3)	0	0.410
COVID-19 肺炎	COVID-19 pneumonia	0	0	0	0	1 (0.4)	0.085
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)	0	0.410
倦怠感	Malaise	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)	0	0.410
臨床検査	Investigations	2 (0.8)	0	0	2 (0.3)	1 (0.4)	0.734
血中カルシトニン増加	Blood calcitonin increased	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0.574
リパーゼ増加	Lipase increased	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0.561
血中ブドウ糖変動	Blood glucose fluctuation	0	0	0	0	1 (0.4)	0.085
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）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (0.8)	0	0	2 (0.3)	1 (0.4)	0.747
乳頭状腎細胞癌	Papillary renal cell carcinoma	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0.561
腎新生物	Renal neoplasm	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0.561
移行上皮癌	Transitional cell carcinoma	0	0	0	0	1 (0.4)	0.085
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0.561
サルコペニア	Sarcopenia	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0.561
心臓障害	Cardiac disorders	0	0	0	0	1 (0.4)	0.076
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	0	0	0	0	1 (0.4)	0.076
眼障害	Eye disorders	0	0	0	0	1 (0.4)	0.076
霧視	Vision blurred	0	0	0	0	1 (0.4)	0.076

Abbreviations: AE = adverse event; DCAE = discontinuation of study drug due to AE; incl = including; N = number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 AE reported as the primary reason for permanent discontinuation of study drug; TZP = tirzepatide.

[a] P-values are from Cochran-Mantel-Haenszel test of general association stratified by study.

Kaplan-Meier Plot of Time to Premature Study Treatment Discontinuation due to AEs　　Page 1 of 1
Safety Population
Phase 3 Placebo-Controlled Analysis Set (AS1)　　PDPM



At Risk											
TZP 5mg	237	236	232	230	225	223	220	216	216	215	182
TZP 10mg	240	234	232	228	222	221	220	217	217	216	181
TZP 15mg	241	237	230	224	216	212	209	201	197	194	164
Placebo	235	233	228	224	223	222	219	218	217	216	187

Abbreviations: HR = hazard ratio; CI = confidence interval; TZP = tirzepatide
*a HR - hazard ratio and 95% CI stratified by Study Identifier;
*b WALD p-value (2 sided) for comparison of treatment versus PLACEBO from Cox proportional-hazards model.

図 2.7.4.2-2 有害事象による治験薬の投与中止までの時間の Kaplan-Meier 曲線（AS1）

2.7.4.2.1.6.2.2　　用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

AS2 の tirzepatide 群では、有害事象により治験薬を投与中止した被験者の割合は 8.50%であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、tirzepatide の用量が高いほど発現割合が高かった。（表 2.7.4.2-19）。最も多く治験薬の投与中止に至った有害事象は SOC「胃腸障害」であり、tirzepatide の用量が高いほど発現割合が高かった。

AS2 で有害事象による治験薬の投与中止までの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.2-3 に示した。

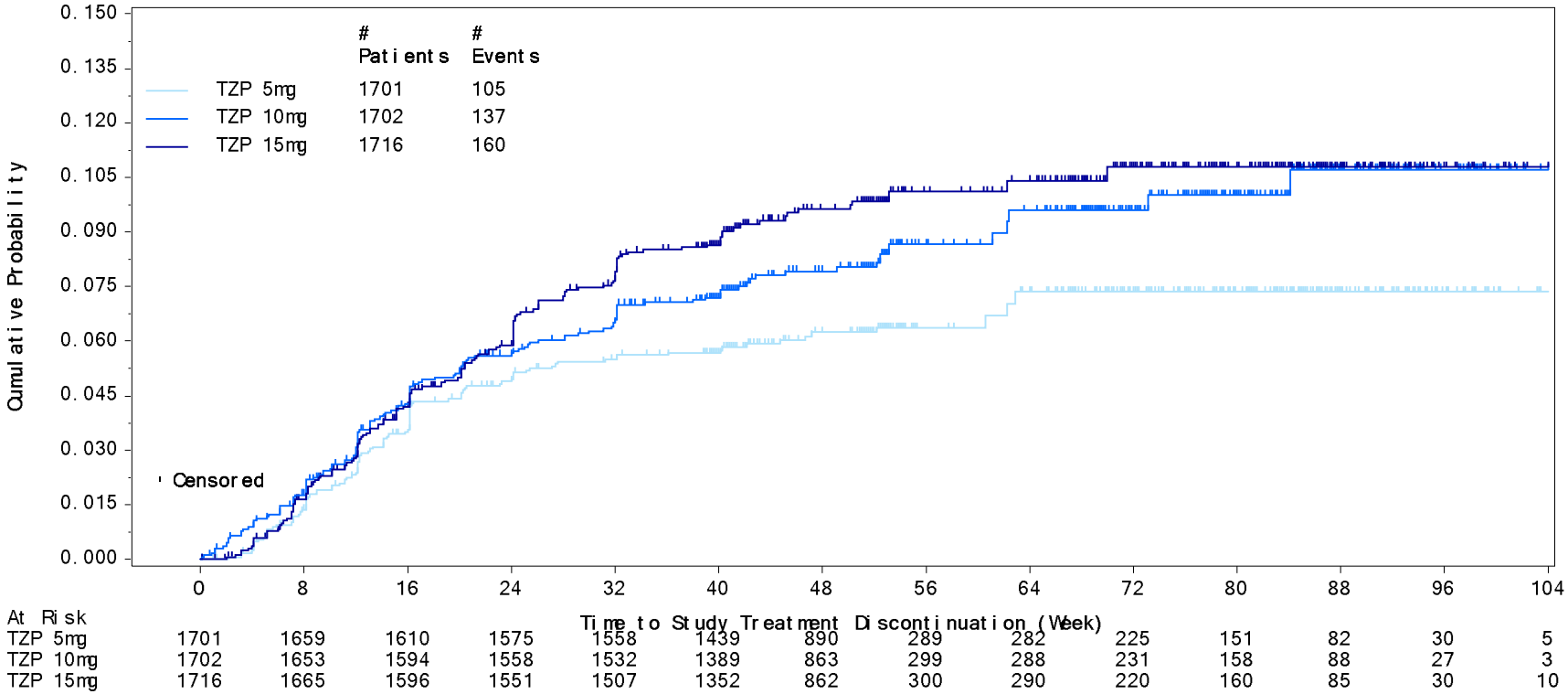
表 2.7.4.2-19 全 tirzepatide 群の 0.1%以上の被験者で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（安全性解析集団）（AS2）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	n (%)			
		TZP 5 mg (N=1701)	TZP 10 mg (N=1702)	TZP 15 mg (N=1716)	TZP_ALL (N=5119)
	Patients with ≥1 DCAE	121 (7.11)	145 (8.52)	169 (9.85)	435 (8.50)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	55 (3.23)	74 (4.35)	88 (5.13)	217 (4.24)
悪心	Nausea	18 (1.06)	24 (1.41)	27 (1.57)	69 (1.35)
下痢	Diarrhoea	9 (0.53)	9 (0.53)	20 (1.17)	38 (0.74)
嘔吐	Vomiting	7 (0.41)	17 (1.00)	14 (0.82)	38 (0.74)
消化不良	Dyspepsia	7 (0.41)	6 (0.35)	5 (0.29)	18 (0.35)
腹痛	Abdominal pain	3 (0.18)	2 (0.12)	4 (0.23)	9 (0.18)
腹部不快感	Abdominal discomfort	1 (0.06)	1 (0.06)	5 (0.29)	7 (0.14)
便秘	Constipation	1 (0.06)	4 (0.24)	1 (0.06)	6 (0.12)
胃腸障害	Gastrointestinal disorder	1 (0.06)	2 (0.12)	3 (0.17)	6 (0.12)
上腹部痛	Abdominal pain upper	1 (0.06)	2 (0.12)	2 (0.12)	5 (0.10)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	10 (0.59)	16 (0.94)	15 (0.87)	41 (0.80)
食欲減退	Decreased appetite	9 (0.53)	13 (0.76)	13 (0.76)	35 (0.68)
臨床検査	Investigations	9 (0.53)	13 (0.76)	18 (1.05)	40 (0.78)
体重減少	Weight decreased	2 (0.12)	4 (0.24)	7 (0.41)	13 (0.25)
血中カルシトニン増加	Blood calcitonin increased	3 (0.18)	3 (0.18)	2 (0.12)	8 (0.16)
リパーゼ増加	Lipase increased	2 (0.12)	3 (0.18)	1 (0.06)	6 (0.12)
膵酵素増加	Pancreatic enzymes increased	1 (0.06)	2 (0.12)	2 (0.12)	5 (0.10)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	8 (0.47)	11 (0.65)	15 (0.87)	34 (0.66)
疲労	Fatigue	2 (0.12)	2 (0.12)	3 (0.17)	7 (0.14)
倦怠感	Malaise	0	2 (0.12)	4 (0.23)	6 (0.12)
無力症	Asthenia	3 (0.18)	0	2 (0.12)	5 (0.10)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	8 (0.47)	7 (0.41)	10 (0.58)	25 (0.49)
COVID-19 肺炎	COVID-19 pneumonia	2 (0.12)	2 (0.12)	2 (0.12)	6 (0.12)
心臓障害	Cardiac disorders	9 (0.53)	4 (0.24)	5 (0.29)	18 (0.35)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	2 (0.12)	3 (0.18)	3 (0.17)	8 (0.16)

Abbreviations: AE = adverse event; DCAE = discontinuation of study drug due to AE; N = number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 AE reported as the primary reason for permanent discontinuation of study drug; TZP = tirzepatide.

Kaplan-Meier Plot of Time to Premature Study Treatment Discontinuation due to AEs
Safety Population
Phase 3 Dose Effect Analysis Set (AS2)

Page 1 of 1
[redacted]
PDPM



Abbreviations: TZP = tirzepatide

図 2.7.4.2-3 有害事象による治験薬の投与中止までの時間の Kaplan-Meier 曲線（AS2）

2.7.4.2.1.6.2.3　第 2 相及び第 3 相試験の併合解析（AS3）並びに第 2 相及び第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS4）

AS3 及び AS4 の tirzepatide 群で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合及び種類は解析対象集団間で類似していた。最も発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、胃腸関連有害事象であった。AS3 及び AS4 での治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.68 及び Table ISS.4.69 にそれぞれ示した。

第 2 相及び第 3 相試験の全ての投与群での、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者及び治験薬の最終投与状況の内訳の一覧（安全性解析対象集団）を ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.70 に示した。

2.7.4.2.1.7　器官別又は症候群別有害事象の解析

第 2 相及び第 3 相試験の有害事象は SOC 及び PT 別に要約し、全 tirzepatide 群での SOC の発現割合が高い順に ISS（第 5.3.5.3.1 項）Section 4.4.2 に示した。これらの主な解析結果は第 2.7.4.2.1.2 項に示した。

2.7.4.2.2　叙述

第 2 相及び第 3 相試験で以下の有害事象を発現した被験者の経過は、各試験の治験総括報告書に示した。

- 死亡
- 重篤な有害事象
- 治験薬の投与中止に至った有害事象
- 妊娠
- 高度の注目すべき有害事象（定義は ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS 4.71 参照）

これらの経過は、Table of Significant and Notable Patients（第 5.3.5.3.5 項）にも示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

第 2 相及び第 3 相各試験の治験実施計画書で規定した時点で、臨床検査として血液学的検査、生化学検査、尿検査及びその他の検査（抗 tirzepatide 抗体など）を実施した。第 3 相試験での臨床検査値の基準範囲は、下表に示す各試験の治験総括報告書の Appendix 14 を参照のこと。第 2 相試験での臨床検査値の基準範囲は、必要に応じて示すこととした。

Study GPGK	Appendix 14	Study GPGI	Appendix 14
Study GPGL	Appendix 14	Study GPGO	Appendix 14
Study GPGH	Appendix 14	Study GPGP	Appendix 14
Study GPGM	Appendix 14		

注目すべき有害事象に関連する臨床検査パラメータ

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

- 腎機能関連の安全性：UACR 及び eGFR（第 2.7.4.4.2.3.2 項）
- 膵外分泌の安全性：p-アミラーゼ及びリパーゼ（第 2.7.4.4.2.5.7 項）
- 甲状腺関連の安全性：カルシトニン値（第 2.7.4.4.2.6.4 項）
- 免疫原性、過敏症反応及び注射部位反応：抗 tirzepatide 抗体（第 2.7.4.4.2.13.2 項）
- 肝胆道系の安全性：ALT 値、AST 値、総ビリルビン値及び ALP 値（第 2.7.4.4.2.15.4 項）

その他の臨床検査パラメータ

第 2 相及び第 3 相試験で実施した、その他の臨床検査パラメータを対象とした包括的な解析（例：中心的な傾向尺度、カテゴリー推移など）は、各試験の治験総括報告書に示した。また、併合解析（AS1、AS2、AS3、AS4）で実施した臨床検査パラメータの要約及び解析（正常値又は高値から低値への推移、もしくは正常値又は低値から高値への推移）は、ISS（第 5.3.5.3.1 項）Section 4.6 に示した。

脂質は有効性評価項目としたため、第 2.7.3.3.2.5 項に結果を示して論じた。

併合解析に含まれる試験のうち 1 試験でのみ実施した臨床検査の結果は、併合解析での要約に含めず、各試験の治験総括報告書に示した。議論を要する所見は認められなかった。

ヘモグロビン値

正常又は高値から低値への推移

AS1 では、ヘモグロビン値が正常又は高値から低値に推移した被験者の割合は、全 tirzepatide 群（16.3%）でプラセボ群（9.2%）より多かった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.72）が、3 つの tirzepatide の用量と発現割合に関連性は認められなかった。AS1 でのヘモグロビン値が正常又は高値から低値に推移した被験者で、ヘモグロビン値のベースラインからの低下量の平均値及び中央値は、tirzepatide 群（平均値：-1.7 g/dL、中央値：-1.6 g/dL）及びプラセボ群（平均値：-1.5 g/dL、中央値：-1.2 g/dL）のいずれでも小さかった。

AS2 では、ヘモグロビン値が正常又は高値から低値に推移した被験者の割合（tirzepatide 5 mg 群：13.96%、tirzepatide 10 mg 群：14.44%、tirzepatide 15 mg 群：15.61%）に、tirzepatide の用量との関連性は認められなかった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.73）。

最小値のベースラインからの変化量

AS1 の各 tirzepatide 群及びプラセボ群を対象とした、ヘモグロビン値のベースラインから投与開始後の最小値までの変化量の箱ひげ図を ISS（第 5.3.5.3.1 項）Figure ISS.4.5 に示した。この図から、ヘモグロビン値のベースラインからの低下量の平均値及び中央値は tirzepatide 群とプラセボ群で類似しており、安全性の後観察期間を含めていずれの投与群でも 1.0 g/dL 未満であることが示された。ヘモグロビン値の低下量が箱ひげ図の第一四分位数より四分位範囲の 1.5 倍超低い値であった場合を外れ値と定義した。この外れ値は、tirzepatide 群の 13 例（1.9%、3.2～6.7 g/dL の低下）及びプラセボ群の 9 例（3.9%、2.3～5.9 g/dL の低下）で認められ、被験者の割合は、tirzepatide 群でプラセボ群より低かった。外れ値が認められた tirzepatide 群 13 例のうち、4 例はヘモグロビンの最小値が基準範囲内にとどまっており、1 例はベースラインでもヘモグロビン低値であった。残りの 8 例では、ヘモグロビン値はベースラインで正常値であり、投与開始後に 3.2～6.7 g/dL 低下して低値となった。この 8 例のうち 1 例で貧血の有害事象が報告された。本被験者は[redacted]であり、ベースラインのヘモグロビン値は 13.9 g/dL で、投与 40 週時に 10.9 g/dL に低下し、安全性の後観察期間に最低値の 10.7 g/dL となった。本被験者は 166 日目に高度の不安を報告し、直後にバルプロ酸、ブスピロン、及びトラゾドンによる治療を開始していた。バルプロ酸及びトラゾドンはいずれも貧血と関連があることが知られており、本被験者のヘモグロビン値はこれらの薬剤による治療の開始後に低下し、安全性の後観察期間に継続して低下した。その他に、この 8 例で関連のある有害事象は認められなかった。

ベースラインの最小値及び投与開始後の最小値

AS1 の各 tirzepatide 群及びプラセボ群を対象とした、ヘモグロビン値のベースラインの最小値及び投与開始後の最小値の箱ひげ図を ISS（第 5.3.5.3.1 項）Figure ISS.4.6 に示した。この図から、ヘモグロビン値のベースライン及び投与開始後それぞれの最小値の平均値及び中央値はすべての投与群で類似していることが示された。投与開始後のヘモグロビン値が、箱ひげ図の第一四分位数より四分位範囲の 1.5 倍超低い場合を外れ値と定義した。この外れ値は、tirzepatide 群の 7 例で認められた。この 7 例のベースラインのヘモグロビン値は、4 例が低値、2 例が正常値であり、残りの 1 例はベースラインが欠測値であった。ベースラインのヘモグロビン値が低値であった 4 例のうち、1 例は小球性貧血の有害事象及び鉄剤の併用が報告され、他の 1 例は既往歴として胃食道逆流性疾患及び鉄欠乏性貧血があった。その他に、外れ値が認められた tirzepatide 群の 7 例で、関連のある有害事象は認められなかった。プラセボ群では 2 例で外れ値が認められ、1 例はベースラインでヘモグロビン低値であり、もう 1 例は胆管細胞癌と診断された。

経時推移

AS1 での経時的なヘモグロビン値の平均値の投与群別のプロットを ISS（第 5.3.5.3.1 項）Figure ISS.4.7 に示した。すべての投与群でヘモグロビン値の平均値の低下が認められ、治験薬の最終投与までの低下量はすべての tirzepatide 群とプラセボ群で類似していた。

貧血

貧血は、T2DM 及び腎疾患を有する患者で多く認められる（Mehdi and Toto 2009）。AS1 では、貧血は tirzepatide 群でわずかに認められた（全 tirzepatide 群：1.1%、プラセボ群：0%）。AS1 で貧血の有害事象が認められた tirzepatide 群 8 例のうち 7 例でヘモグロビン値はベースラインから減少し、ベースラインからの低下量の平均値は-1.8 g/dL（範囲：-0.8～-3.2 g/dL）であった。残りの 1 例は GPGK 試験の被験者であり、二形性貧血が報告された。本被験者はスクリーニング時のヘモグロビン値が 9.6 g/dL と低値であったが、投与開始後のヘモグロビン値は、投与 12 週時に 10.9 g/dL、投与 40 週時に 11.9 g/dL まで上昇した。

第 3 相試験での貧血の発現割合は、tirzepatide 群で 0.2%～2.5%、対照群で 0%～3.5%であった（表 2.7.4.3-1）。第 3 相試験では、貧血の発現割合が tirzepatide 群で対照群より高いという一貫したパターンは認められなかった。GPGM 試験は投与期間が最長である最も大規模な試験で、tirzepatide 群及びインスリン グラルギン群にほぼ同数の被験者が割り付けられた。GPGM 試験で、貧血の発現割合は tirzepatide 群（2.5%）とインスリン グラルギン群（3.5%）で類似していた。

ヘモグロビン値の結論

ヘモグロビン低値又は貧血が tirzepatide 投与による安全性の懸念となることは示唆されなかった。

表 2.7.4.3-1　第 3 相試験の貧血の要約（安全性解析対象集団）

Treatment Arm	Patients with ≥1 TEAE of Anemia						
	GPGK	GPGL	GPGH	GPGI	GPGM	GPGO	GPGP
TZP_ALL, n/N (%)	3/363 (0.8)	23/1409 (1.6)	17/1077 (1.6)	5/355 (1.4)	25/995 (2.5)	1/477 (0.2)	3/443 (0.7)
Comparator[a] , n/N (%)	0/115 (0)	4/469 (0.9)	3/360 (0.8)	0/120 (0)	35/1000 (3.5)	1/159 (0.6)	-- --

Abbreviations: N = total number of patients in treatment group; n = total number of patients reporting at least 1 TEAE; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

[a] Refer to 表 2.7.4.1-1 for information on comparator arm used in each study.

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見、及びその他の安全性に関する所見の評価

本 2.7.4.4 項では、得られた有害事象及び臨床検査値の情報を用いて、注目すべき有害事象を包括的に評価した。

体重の解析及び要約は、第 2.7.3 項で示した（第 2.7.3.3.2.4 項）。

バイタルサイン（血圧、脈拍数）及び心電図パラメータ（心拍数、QTcF）は、心血管系の安全性の一部として報告された（第 2.7.4.4.2.9 項）。有害事象として体重減少が報告された被験者の要約は、第 2.7.4.4.1 項に示した。

2.7.4.4.1 安全性が懸念された体重減少

体重減少は一般的な GLP-1 受容体作動薬と同様に tirzepatide の予期された作用であり、多数の患者が肥満を有する T2DM 患者では、通常はベネフィットと判断される。肥満又は過体重の T2DM 患者では、一般的に血糖コントロールに加えて体重減少が治療目標となる。米国糖尿病学会による糖尿病の診療ガイドラインでは、肥満又は過体重の T2DM 患者では、体重減少が血糖コントロールを改善し、血糖降下薬の必要性を低下させると述べられている（ADA 2021、Davies et al. 2018）。

Tirzepatide の臨床開発プログラムでは、被験者は臨床的な治療目標にかかわらず各用量に無作為割付された。そのため、目標とする体重減少が小さい被験者が tirzepatide の高用量群に割り付けられた可能性や、目標とする体重減少が大きい被験者が tirzepatide の低用量群に割り付けられた可能性がある。さらに、目標とする体重を決定する文化的及び社会的な影響には差異があり、いかなる体重減少であっても有害とみなされることがある。

これらのことから、tirzepatide 投与を受けた患者で安全性の観点から体重減少を以下のとおり評価した。

- Tirzepatide の臨床データベースで、以下の体重減少の有害事象及び重篤な有害事象を検索した。
  - 体重減少
  - 異常体重減少
  - サルコペニア
- 試験中のいずれかの時点で BMI がベースラインから 18.5 kg/m^2 以下まで減少した被験者（WHO health topics page [WWW]）を特定し医学的に精査した。この精査では、BMI が正常範囲（Erlinger 2000）を下回る体重減少の結果として胆石が生じるなど、体重減少の有害な転帰を示唆するような有害事象（PT）を特定した。

体重減少関連有害事象

第 2 相及び第 3 相試験全体で、tirzepatide 投与を受けた 5415 例中 134 例（2.5%）で体重減少関連有害事象が報告された（表 2.7.4.4-1）。これらの被験者では、体重減少率が 3.1%～40.0%の範囲、BMI の投与開始後の最小値は 16.4～46.5 kg/m^2 の範囲であった。

重篤な体重減少、異常体重減少、及びサルコペニアの体重減少関連有害事象は認められなかった。6[redacted]歳の[redacted] 1 例で高度の体重減少が報告された。本被験者のベースラインの BMI は

29.6 kg/m2 で、体重減少発現時の BMI は 20.6 kg/m2 と正常範囲内であった。その他に報告された体重減少関連有害事象は軽度又は中等度であった。

治験実施計画書で、tirzepatide を減量又は中止する特定の体重又は BMI の基準値は規定しなかった。しかし、体重減少関連有害事象により、16 例が治験薬の投与を中止した。これらの被験者はすべて第 3 相試験の被験者であり、投与開始 92～365 日目にこれらの有害事象により治験薬の投与を中止した。これら 16 例の体重減少は 5.5%～36.2%であった。

表 2.7.4.4-1　第 2 相及び第 3 相試験の tirzepatide 群で報告された体重減少関連有害事象

基本語	Preferred term	TZP 5 mg (N=1756) n (%)	TZP 10 mg (N=1753) n (%)	TZP 15 mg (N=1825) n (%)	Total[a] (N=5415) n (%)	Range of Maximum Weight Reduction (%)	Range of Minimum BMI (kg/m2)
異常体重減少	Abnormal loss of weight	5 (0.3)	6 (0.3)	6 (0.3)	17 (0.3)	9.8-31.0	19.4-35.8
体重減少	Weight decreased	27 (1.5)	42 (2.4)	46 (2.5)	117 (2.2)	3.1-40.0	16.4-46.5
サルコペニア	Sarcopenia	0	1 (0.06)	0	1 (0.02)	13.0[b]	22.5[b]

Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of patients in treatment group; n = number of patients reporting event; TZP = tirzepatide.

a Total includes TZP 1 mg (N=52) and TZP 12 mg (N=29), even though the doses are not presented in the table. Two patients receiving TZP 1 mg reported TEAEs of weight decreased.

b Not a range because the event was reported by a single patient.

Note: 1 patient in 15 mg group reported abnormal loss of weight and weight decreased.

BMI の 18.5 kg/m2 以下への減少

第 2 相及び第 3 相試験で、BMI が試験中のいずれかの時点に 18.5 kg/m2 以下に減少した被験者を特定した（表 2.7.4.4-2）。BMI が試験中のいずれかの時点に 18.5 kg/m2 以下に減少した被験者は、いずれも試験開始時にベースラインで 23 kg/m2 以上 30 kg/m2 未満の被験者であった。Tirzepatide 群の 30 例（0.6%）で、試験中に BMI が 18.5 kg/m2 以下に達した。このうち 21 例はベースラインで BMI が 23 kg/m2 以上の被験者を組み入れた国内試験（GPGO 試験［10 例］、GPGP 試験［9 例］）及び国際共同試験（GPGK 試験、GPGI 試験［各 1 例、ともに日本人］）の被験者であり、この 21 例中 19 例はベースラインの BMI が 25 kg/m2 未満であった。30 例中 22 例は、その後の来院で BMI が正常範囲（18.5 kg/m2 超 25 kg/m2 未満）であったことが報告された。22 例のうち 19 例は治験薬の投与を継続し、3 例は治験薬の投与を中止した。

BMI が 18.5 kg/m2 以下に達した被験者で最も多く認められた有害事象は食欲減退（11 例 40 件）であり、次いで便秘（6 例 7 件）、悪心（6 例 12 件）、及び嘔吐（6 例 9 件）を含む胃腸関連有害事象であった。7 例で体重減少の有害事象が報告された。また、1 例で軽度の胆管結石が報告された。

表 2.7.4.4-2 第 2 相及び第 3 相試験の tirzepatide 群で投与開始後に BMI が 18.5 kg/m2 以下となった被験者

Baseline BMI Category	TZP 5 mg (N=1756) n (%)	TZP 10 mg (N=1753) n (%)	TZP 15 mg (N=1825) n (%)
23 to <25 kg/m2	3 (0.2)	7 (0.4)	11 (0.6)
25-29.9 kg/m2	2 (0.1)	2 (0.1)	5 (0.3)

Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of patients in treatment group; n = number of patients reporting event; TZP = tirzepatide.

BMI が 18.5 kg/m2 以下の被験者での治験薬の投与中止

18.5 kg/m2 以下の BMI が認められた被験者のうち、4 例が治験薬の投与を中止した。このうち、3 例は体重減少以外の理由により治験薬の投与を中止し、その後の測定では体重は正常範囲内であった。また、4 例中 2 例で体重減少の有害事象が報告された。これら 4 例の詳細を以下に示す。

- GPGO 試験：Tirzepatide 10 mg 群に割り付けられた 5[redacted]歳の日本人[redacted]で、ベースラインの BMI は 22.81 kg/m2 であり、BMI の最小値は 225 日目の 18.46 kg/m2 であった。57 日目、BMI の最小値に達する前に、本被験者は小脳橋角部腫瘍により治験薬の投与を中止した。小脳橋角部腫瘍は、その後、外科手術及び化学療法を必要とし、血糖コントロールのために DPP-4 阻害薬の使用を開始した。本被験者は試験を完了し、372 日目の最終測定時点の BMI は 19.01 kg/m2 であった。
- GPGO 試験：Tirzepatide 10 mg 群に割り付けられた 5[redacted]歳の日本人[redacted]で、ベースラインの BMI は 24.50 kg/m2 であり、BMI の最小値は 172 日目の 18.06 kg/m2 であった。94 日目、BMI の最小値に達する前に、本被験者は食欲減退により治験薬の投与を中止した。60～151 日目に、便秘、下痢、及び胃潰瘍を含む胃腸関連有害事象が発現した。285 日目、本被験者は血糖コントロールのためにメトホルミンの使用を開始した。本被験者は試験を完了し、404 日目の最終測定時点の BMI は 24.70 kg/m2 であった。
- GPGM 試験：Tirzepatide 5 mg 群に割り付けられた 6[redacted]歳の白人[redacted]で、ベースラインの BMI は 25.77 kg/m2 であり、BMI の最小値は 361 日目の 16.75 kg/m2 であった。本被験者は、試験の組み入れ時点で治療背景としてグリクラジド及びメトホルミン投与を継続しており、血糖コントロールが改善したためそれぞれ 35 日目及び 115 日目に中止した。141 日目、本被験者は体重減少を発現した。本被験者は、スクリーニング時の抗グルタミン酸脱炭酸酵素抗体陽性及び 424 日目の HbA1c 値が 10.5%と血糖コントロールが悪化したことに基づき、成人潜在性自己免疫性糖尿病のため、424 日目に治験薬の投与を中止し、501 日目に試験を中止した。501 日目、安全性の後観察期間の BMI は 20.50 kg/m2 であった。
- GPGH 試験：Tirzepatide 15 mg 群に割り付けられた 6[redacted]歳のアジア人[redacted]で、ベースラインの BMI は 24.99 kg/m2 であり、BMI の最小値は 113 日目の 16.44 kg/m2 であった。Tirzepatide 投与と並行して、糖尿病の治療背景としてメトホルミン及びイプラグリフロジン投与を継続中、101 日目に本被験者は体重減少、悪心及び嘔吐を報告した。本被験者は 113 日目に体重減少のため治験薬の投与を中止し、114 日目に同意撤回により試験を中止した。

結論

これらのデータから、tirzepatide 投与による体重減少が高度の有害事象と関連があることを示唆するエビデンスは認められなかった。むしろ、tirzepatide による体重減少の可能性は、有益な治療効果として判断されるべきである。

本項で述べた一部の被験者では、有害事象、特に胃腸関連有害事象が報告されたが、tirzepatide を投与後に BMI が 18.5 kg/m^2 以下に達したことに関連する、有害な臨床所見のエビデンスは認められなかった。全体として、第 2 相及び第 3 相試験で tirzepatide を投与され BMI が 18.5 kg/m^2 以下に達した被験者の割合は 0.6%と低かった。実臨床で治療目的に合わせて tirzepatide 用量を調整することが可能な状況ではさらに低くなると推測される。

2.7.4.4.2 注目すべき有害事象

本項では、認められた安全性上の所見又は薬剤分類に基づく注目すべき有害事象を含めた。主な注目すべき有害事象では、MedDRA SMQ 又はカスタマイズした MedDRA 検索を用いて、有害事象の包括的な検索を実施した。これらの解析については、以下に示す注目すべき有害事象の各項で論じた。

注目すべき有害事象	記載箇所
胃腸関連有害事象	第 2.7.4.4.2.1 項
脱水	第 2.7.4.4.2.2 項
腎機能関連の安全性	第 2.7.4.4.2.3 項
代謝性アシドーシス	第 2.7.4.4.2.4 項
膵外分泌の安全性	第 2.7.4.4.2.5 項
甲状腺関連の安全性	第 2.7.4.4.2.6 項
低血糖	第 2.7.4.4.2.7 項
重症持続性高血糖	第 2.7.4.4.2.8 項
心血管系の安全性	第 2.7.4.4.2.9 項
切断又は末梢血行再建	第 2.7.4.4.2.10 項
過敏症反応	第 2.7.4.4.2.11 項
注射部位反応関連事象	第 2.7.4.4.2.12 項
免疫原性	第 2.7.4.4.2.13 項
糖尿病網膜症	第 2.7.4.4.2.14 項
肝機能関連の安全性	第 2.7.4.4.2.15 項
悪性腫瘍	第 2.7.4.4.2.16 項
大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為	第 2.7.4.4.2.17 項

2.7.4.4.2.1 胃腸関連有害事象

胃腸関連有害事象は、GLP-1 受容体作動薬の使用に関連のある、最もよく認められる有害事象である。胃腸関連有害事象の重症度はおおむね軽度又は中等度で、用量依存性があり、大部分が薬剤投与後の初期に発現して時間の経過と共に回復又は安定する（Trujillo 2020）。また、スンクスの非臨床モデルでは、GIP 受容体活性化作用が、持続型 GLP-1 受容体作動薬による催吐作用を抑制することが示されている（Borner et al. 2021）。

第 2 相試験である GPGB 試験の tirzepatide 群で最も多く報告された有害事象を以下に示す。

- 悪心（tirzepatide 1 mg 群：3.8%、tirzepatide 5 mg 群：18.2%、tirzepatide 10 mg 群：21.6%、tirzepatide 15 mg 群：39.6%）

- 下痢（tirzepatide 1 mg 群：13.5%、tirzepatide 5 mg 群：21.8%、tirzepatide 10 mg 群：23.5%、tirzepatide 15 mg 群：30.2%）
- 嘔吐（tirzepatide 1 mg 群：3.8%、tirzepatide 5 mg 群：7.3%、tirzepatide 10 mg 群：13.7%、tirzepatide 15 mg 群：26.4%）

GPGB 試験で有害事象により治験薬の投与を中止した 31 例中 17 例が SOC「胃腸障害」の有害事象による中止であった（tirzepatide 1 mg 群：0%、tirzepatide 5 mg 群：5.5%、tirzepatide 10 mg 群：5.9%、tirzepatide 15 mg 群：11.3%、デュラグルチド 1.5 mg 群：7.4%、プラセボ群：2.0%）。

このことから、胃腸関連有害事象の忍容性を改善するために、第 3 相試験では 24 週間の用量漸増方法が計画された。

第 3 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被験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。

- 被験者に対し、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。
- Tirzepatide 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、被験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、tirzepatide の投与を再開又は必要に応じて用量漸増する。
- Tirzepatide を減量する（tirzepatide 用量が非盲検である GPGH 試験、GPGM 試験、GPGP 試験でのみ可とした）。
  - 忍容可能な維持用量に減量して tirzepatide 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
  - 非盲検である GPGH 試験、GPGM 試験、GPGP 試験での tirzepatide の減量は、最初の 24 週間で 1 回のみ許容することとし、減量した被験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 tirzepatide 投与を中止する。

胃腸関連の安全性の評価

胃腸関連有害事象は、以下の指標により評価した。

- 胃腸障害の発現割合
- 胃腸障害による治験薬の投与中止
- 悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の発現割合、発現率、初回発現までの時間、及び有病割合

Tirzepatide 投与の胃腸関連有害事象の主要解析は、プラセボ投与と比較した第 3 相二重盲検試験 2 試験の併合解析であった（AS1）。Tirzepatide 投与と GLP-1 受容体作動薬であるセマグルチ

ド 1 mg 投与及びデュラグルチド 0.75 mg との比較は、それぞれ GPGL 試験（海外第 3 相試験）及び GPGO 試験（国内第 3 相試験）の結果として示した。Tirzepatide 用量を通じての悪心、嘔吐、及び下痢の経時的な発現パターンは、tirzepatide を投与された被験者のより大きな併合集団を用いて特定された（AS2）。

AS3 のデータは、第 2 相試験の GPGB 及び GPGF 試験で用いた異なる用量漸増法を考慮して、胃腸関連有害事象の補足的な解析として用いられた。

2.7.4.4.2.1.1 胃腸障害の発現割合

SOC「胃腸障害」の PT を用いて胃腸関連有害事象を特定した。第 3 相試験で高度又は重篤な胃腸関連有害事象が発現した全被験者の叙述を各試験の治験総括報告書に示した。

2.7.4.4.2.1.1.1 個々の試験

2.7.4.4.2.1.1.1.1 GPGO 試験

胃腸関連有害事象

胃腸関連有害事象は GLP-1 受容体作動薬の既知の副作用であることから、GPGO 試験では、tirzepatide（5 mg、10 mg、及び 15 mg）と GLP-1 受容体作動薬（デュラグルチド 0.75 mg）を比較して、胃腸関連有害事象の忍容性プロファイルを評価した。

GPGO 試験で報告された主な有害事象は、大部分が SOC「胃腸障害」であった。293 例（46.1%）に胃腸関連有害事象が認められた。主な胃腸関連有害事象は、悪心、便秘、下痢、嘔吐、腹部不快感、及び消化不良であった（表 2.7.4.4-3）。SOC「胃腸障害」の有害事象の発現割合は、全 tirzepatide 群でデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して高かった。

表 2.7.4.4-3 いずれかの投与群で被験者の 2%以上に認められた SOC「胃腸障害」の有害事象（安全性解析対象集団）（GPGO 試験）

基本語	Event Category or Term	n (%)				Overall P-Value
		TZP 5 mg (N=159)	TZP 10 mg (N=158)	TZP 15 mg (N=160)	Dulaglutide 0.75 mg (N=159)	
胃腸関連有害事象発現例数（%）	Patients with ≥1 TEAE in the GI disorders SOC	81 (50.9)	76 (48.1)	86 (53.8)	50 (31.4)	<0.001
悪心	Nausea	19 (11.9)	31 (19.6)	32 (20.0)	12 (7.5)	0.002
便秘	Constipation	24 (15.1)	28 (17.7)	22 (13.8)	17 (10.7)	0.345
下痢	Diarrhoea	27 (17.0)	14 (8.9)	18 (11.3)	11 (6.9)	0.031
嘔吐	Vomiting	13 (8.2)	8 (5.1)	19 (11.9)	2 (1.3)	<0.001
腹部不快感	Abdominal discomfort	10 (6.3)	11 (7.0)	16 (10.0)	4 (2.5)	0.046
消化不良	Dyspepsia	9 (5.7)	8 (5.1)	10 (6.3)	2 (1.3)	0.087
腹部膨満	Abdominal distension	6 (3.8)	4 (2.5)	7 (4.4)	2 (1.3)	0.360
腹痛	Abdominal pain	4 (2.5)	2 (1.3)	7 (4.4)	3 (1.9)	0.397
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	1 (0.6)	2 (1.3)	7 (4.4)	3 (1.9)	0.156
上腹部痛	Abdominal pain	1 (0.6)	4 (2.5)	4 (2.5)	2 (1.3)	0.492

基本語	Event Category or Term	n (%)				Overall P-Value
		TZP 5 mg (N=159)	TZP 10 mg (N=158)	TZP 15 mg (N=160)	Dulaglutide 0.75 mg (N=159)	
	upper					
齲歯	Dental caries	2 (1.3)	4 (2.5)	1 (0.6)	4 (2.5)	0.451

Abbreviations: GI = gastrointestinal; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; n = number of patients in the specified category; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.
Note: Patients may be counted in more than one event category.

各投与群で胃腸関連有害事象が 1 件以上報告された被験者（tirzepatide 5 mg 群：81 例、tirzepatide 10 mg 群：76 例、tirzepatide 15 mg 群：86 例、デュラグルチド 0.75 mg 群：50 例、表 2.7.4.4-3）のうち、最悪重症度が軽度又は中等度であった被験者の割合は以下のとおりであった。

- Tirzepatide 5 mg 群：100%
- Tirzepatide 10 mg 群：98.7%
- Tirzepatide 15 mg 群：98.8%
- デュラグルチド 0.75 mg 群：96.0%

高度又は重篤な胃腸関連有害事象

高度の胃腸関連有害事象は 4 件、重篤な胃腸関連有害事象は 6 件（Tirzepatide 5 mg 群：2 例、tirzepatide 10 mg 群：1 例、tirzepatide 15 mg 群：2 例、デュラグルチド 0.75 mg 群：1 例）認められた。

Tirzepatide 10 mg 群の 1 例に高度で非重篤な悪心が認められ、本被験者は悪心により治験薬の投与を中止した。

Tirzepatide 15 mg 群の 1 例に高度で重篤な出血性胃潰瘍が認められ、本被験者は出血性胃潰瘍により治験薬の投与を中止した。

表 2.7.4.4-4　SOC「胃腸障害」の有害事象の最悪重症度別の要約（安全性解析対象集団）（GPGO 試験）

Maximum severity in the GI SOC	n (%)			
	TZP 5 mg (N=159)	TZP 10 mg (N=158)	TZP 15 mg (N=160)	Dulaglutide 0.75 mg (N=159)
Mild TEAEs	75 (47.2)	72 (45.6)	82 (51.3)	46 (28.9)
Moderate TEAEs	6 (3.8)	3 (1.9)	3 (1.9)	2 (1.3)
Severe TEAEs	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)

Abbreviations: GI = gastrointestinal; n = number of patients in the specified category; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

2.7.4.4.2.1.1.1.2 GPGP 試験

胃腸関連有害事象

GPGP 試験で報告された主な有害事象は、大部分が SOC「胃腸障害」であった。210 例（47.4%）に胃腸関連有害事象が認められた（表 2.7.4.4-5）。胃腸関連有害事象の発現割合は、tirzepatide 15 mg 群で最も高かった。主な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。

表 2.7.4.4-5 いずれかの投与群で発現割合が 1%以上の SOC「胃腸障害」の有害事象（安全性解析対象集団）（GPGP 試験）

胃腸関連有害事象発現例数（%）	Patients with ≥1 TEAE in the GI disorders SOC, n (%)[a]	TZP 5 mg (N=148)	TZP 10 mg (N=147)	TZP 15 mg (N=148)	Total (N=443)
胃腸関連有害事象	GI disorders	61 (41.2)	67 (45.6)	82 (55.4)	210 (47.4)
悪心	Nausea	14 (9.5)	20 (13.6)	40 (27.0)	74 (16.7)
便秘	Constipation	12 (8.1)	20 (13.6)	22 (14.9)	54 (12.2)
下痢	Diarrhea	11 (7.4)	20 (13.6)	20 (13.5)	51 (11.5)
嘔吐	Vomiting	4 (2.7)	11 (7.5)	15 (10.1)	30 (6.8)
腹部不快感	Abdominal discomfort	9 (6.1)	7 (4.8)	8 (5.4)	24 (5.4)
消化不良	Dyspepsia	6 (4.1)	11 (7.5)	5 (3.4)	22 (5.0)
腹部膨満	Abdominal distension	5 (3.4)	6 (4.1)	6 (4.1)	17 (3.8)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	4 (2.7)	6 (4.1)	4 (2.7)	14 (3.2)
上腹部痛	Abdominal pain upper	2 (1.4)	4 (2.7)	5 (3.4)	11 (2.5)
軟便	Faeces soft	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (2.0)	6 (1.4)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	1 (0.7)	0	4 (2.7)	5 (1.1)
腹痛	Abdominal pain	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	5 (1.1)

Abbreviations: GI = gastrointestinal; n = number of patients in the specified category; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

[a] Patients may be counted in more than one preferred term.

各 tirzepatide 群で胃腸関連有害事象が 1 件以上報告された被験者（tirzepatide 5 mg 群：61 例、tirzepatide 10 mg 群：67 例、tirzepatide 15 mg 群：82 例、表 2.7.4.4-5）のうち、最悪重症度が軽度又は中等度の被験者の割合は以下のとおりであった。

- Tirzepatide 5 mg 群：100%
- Tirzepatide 10 mg 群：100%
- Tirzepatide 15 mg 群：98.8%

高度又は重篤な胃腸関連有害事象

Tirzepatide 15 mg 群の 1 例（α-グルコシダーゼ阻害薬併用）に高度で重篤な潰瘍性大腸炎が認められ、本被験者は潰瘍性大腸炎により治験薬の投与を中止した。

表 2.7.4.4-6 SOC「胃腸障害」の有害事象の最悪重症度別の要約（安全性解析対象集団）（GPGP 試験）

Maximum severity in the GI SOC	n (%)			
	TZP 5 mg (N=148)	TZP 10 mg (N=147)	TZP 15 mg (N=148)	All (N=443)
Mild TEAEs	60 (40.5)	63 (42.9)	78 (52.7)	201 (45.4)
Moderate TEAEs	1 (0.7)	4 (2.7)	3 (2.0)	8 (1.8)
Severe TEAEs	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)

Abbreviations: GI = gastrointestinal; n = number of patients in the specified category; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; SOC = system organ class; TEAEs = treatment emergent adverse events; TZP = tirzepatide.

2.7.4.4.2.1.1.2 併合解析

2.7.4.4.2.1.1.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

胃腸関連有害事象

AS1 では 336 例（35.3%）に SOC「胃腸障害」の有害事象が認められ、その発現割合は tirzepatide 群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.4.4-7）（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.38）。

第 2.7.4.2.1.2 項で論じたとおり、胃腸関連有害事象で最も多く認められた事象は悪心、下痢、消化不良、嘔吐、及び便秘であった（表 2.7.4.2-7）。

表 2.7.4.4-7 SOC「胃腸障害」の有害事象の最悪重症度別の要約（AS1）

Maximum Severity	n (%)					TZP_ALL vs. Placebo p-value[a]
	TZP 5 mg (N=237)	TZP 10 mg (N=240)	TZP 15 mg (N=241)	TZP_ALL (N=718)	Placebo (N=235)	
Patients with ≥1 GI TEAE	88[b] (37.1)	95 (39.6)	105 (43.6)	288 (40.1)	48 (20.4)	<0.001
Mild	61 (25.7)	72 (30.0)	80 (33.2)	213 (29.7)	32 (13.6)	--
Moderate	23 (9.7)	22 (9.2)	22 (9.1)	67 (9.3)	14 (6.0)	--
Severe	3 (1.3)	1 (0.4)	3 (1.2)	7 (1.0)	2 (0.9)	0.712

Abbreviations: GI = gastrointestinal; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; n = number of patients with events meeting the specified criteria; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

[a] P-values are from Cochran-Mantel-Haenszel test of general association stratified by study.

[b] Total includes one patient with a missing severity.

各投与群で胃腸関連有害事象が 1 件以上報告された被験者（tirzepatide 5 mg 群：88 例、tirzepatide 10 mg 群：95 例、tirzepatide 15 mg 群：105 例、プラセボ群：48 例）（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.85）のうち、最悪重症度が軽度又は中等度の被験者の割合は以下のとおりであった。

- Tirzepatide 5 mg 群：95.4%
- Tirzepatide 10 mg 群：99.0%

- Tirzepatide 15 mg 群：97.2%
- プラセボ群：95.9%

AS1 では、悪心、嘔吐、又は下痢は tirzepatide 群でプラセボ群と比較して多く認められたが、第 3 相試験で用いられた初回投与量及び用量漸増法により、第 2 相試験と比較してこれらの有害事象の発現割合は低かった。第 2 相試験の GPGB 試験及び AS1 の悪心、嘔吐、及び下痢の発現割合を表 2.7.4.4-8 に示す。なお、第 2 相試験の GPGF 試験は第 3 相試験で用いる tirzepatide の用量漸増法の探索を目的としてデザインされた探索試験であったため、GPGF 試験の全体的な安全性の結果は本項に含めていない。

表 2.7.4.4-8　悪心、嘔吐、及び下痢の発現割合（GPGB 試験及び AS1）

Phase (Study/AS)	Percentage of patients experiencing N/V/D			
	TZP 5 mg	TZP 10 mg	TZP 15 mg	PBO
	Nausea			
Phase 2 (GPGB)	20.0	21.6	41.5	5.9
Phase 3 (AS1)	12.2	15.4	18.3	4.3
	Vomiting			
Phase 2 (GPGB)	7.3	15.7	26.4	2.0
Phase 3 (AS1)	5.1	5.0	9.1	2.1
	Diarrhea			
Phase 2 (GPGB)	25.5	23.5	32.1	3.9
Phase 3 (AS1)	11.8	13.3	16.2	8.9

Abbreviations: AS = analysis set; N/V/D = nausea, vomiting, or diarrhea; PBO = placebo; TZP = tirzepatide.

高度又は重篤な胃腸関連有害事象

AS1 では、12 例（1.3%）で高度又は重篤な胃腸関連有害事象が発現した（表 2.7.4.4-9）。

- 4 例で 4 件の重篤な胃腸関連有害事象が発現した（tirzepatide 5 mg 群：2 件、プラセボ群：2 件）。
- 9 例で 17 件の高度の胃腸関連有害事象が発現した（tirzepatide 5 mg 群：9 件、tirzepatide 10 mg 群：3 件、tirzepatide 15 mg 群：3 件、プラセボ群：2 件）。

表 2.7.4.4-9 高度又は重篤な胃腸関連有害事象の要約（AS1）

基本語	Preferred term	n (%)					TZP_ALL vs. Placebo p-value[a]
		TZP 5 mg (N=237)	TZP 10 mg (N=240)	TZP 15 mg (N=241)	TZP_ ALL (N=718)	Placebo (N=235)	
高度又は重篤な胃腸関連有害事象発現例数（%）	Patients with ≥1 severe/serious GI TEAE	4 (1.7)	1 (0.4)	3 (1.2)	8 (1.1)	4 (1.7)	0.633
胃腸障害	Gastrointestinal disorders						
下痢	Diarrhoea	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)	1 (0.4)	0.990
悪心	Nausea	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.3)	0	0.418
嘔吐	Vomiting	2 (0.8)	0	0	2 (0.3)	0	0.418
腹痛	Abdominal pain	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0.561
虚血性大腸炎	Colitis ischaemic	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0.574
消化不良	Dyspepsia	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	1 (0.4)	0.406
糞塊	Faecaloma	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0.561
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0	0.561
裂孔ヘルニア	Hiatus hernia	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0.561
食道炎	Oesophagitis	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0.561
腹部ヘルニア	Abdominal hernia	0	0	0	0	1 (0.4)	0.085
膵臓障害	Pancreatic disorder	0	0	0	0	1 (0.4)	0.085

Abbreviations: GI = gastrointestinal; N = number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 treatment-emergent adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

[a] P-values are from the Cochran-Mantel-Haenszel test of general association stratified by study.

2.7.4.4.2.1.1.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

胃腸関連有害事象

第 3 相試験では tirzepatide を投与された 2230 例（43.6%）に SOC「胃腸障害」の有害事象が認められた。Tirzepatide の用量が高いほど、SOC「胃腸障害」の有害事象の発現割合は高かった（表 2.7.4.4-10）（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.42）。

第 2.7.4.2.1.2 項で論じたとおり、胃腸関連有害事象で最も多く認められた事象は悪心、下痢、消化不良、嘔吐、食欲減退、及び便秘であった（表 2.7.4.2-8）。

表 2.7.4.4-10 SOC「胃腸障害」の有害事象の最悪重症度別の要約（AS2）

Maximum Severity	n (%)				p-value
	TZP 5 mg (N=1701)	TZP 10 mg (N=1702)	TZP 15 mg (N=1716)	TZP_ALL (N=5119)	
Patients with ≥1 GI TEAE	647[a] (38.0)	746 (43.8)	837 (48.8)	2230 (43.6)	<0.001[b,c]; 0.004[c]
Mild	425 (25.0)	491 (28.9)	546 (31.8)	1462 (28.6)	--
Moderate	189 (11.1)	224 (13.2)	266 (15.5)	679 (13.3)	--
Severe	32 (1.9)	31 (1.8)	25 (1.5)	88 (1.7)	0.895[b]; 0.326[c]; 0.396[d]

Abbreviations: GI = gastrointestinal; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; n = number of patients with events meeting the specified criteria; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.
Note: P-values are from Cochran-Mantel-Haenszel test of general association stratified by study.
[a] One patient did not have a severity reported with the GI-related TEAE.
[b] TZP 10 mg vs. TZP 5 mg.
[c] TZP 15 mg vs. TZP 5 mg.
[d] TZP 15 mg vs. TZP 10 mg.

各 tirzepatide 群で胃腸関連有害事象が 1 件以上報告された被験者（tirzepatide 5 mg 群：647 例、tirzepatide 10 mg 群：746 例、tirzepatide 15 mg 群：837 例）（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.85）のうち、最悪重症度が軽度又は中等度の被験者の割合は以下のとおりであった。

- Tirzepatide 5 mg 群：94.9%
- Tirzepatide 10 mg 群：95.8%
- Tirzepatide 15 mg 群：97.0%

高度又は重篤な胃腸関連有害事象

AS2 では、tirzepatide 群の 108 例（2.1%）で高度又は重篤な胃腸関連有害事象が発現した（表 2.7.4.4-11）。Tirzepatide の高用量群での高度又は重篤な胃腸関連有害事象の発現増加は認められなかった。

- 38 例で 40 件の重篤な胃腸関連有害事象が発現した（tirzepatide 5 mg 群：17 件、tirzepatide 10 mg 群：17 件、tirzepatide 15 mg 群：6 件）。
- 88 例で 129 件の高度の胃腸関連有害事象が発現した（tirzepatide 5 mg 群：47 件、tirzepatide 10 mg 群：45 件、tirzepatide 15 mg 群：37 件）。

表 2.7.4.4-11　2 例以上に発現した高度又は重篤な胃腸関連有害事象の要約（AS2）

基本語	Preferred term	n (%)			
		TZP 5 mg (N=1701)	TZP 10 mg (N=1702)	TZP 15 mg (N=1716)	TZP ALL (N=5119)
高度又は重篤な胃腸関連有害事象発現例数（%）	Patients with ≥1 severe/serious GI TEAE	40 (2.4)	39 (2.3)	29 (1.7)	108 (2.1)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders				
悪心	Nausea	13 (0.8)	10 (0.6)	9 (0.5)	32 (0.6)
下痢	Diarrhoea	5 (0.3)	12 (0.7)	8 (0.5)	25 (0.5)
嘔吐	Vomiting	4 (0.2)	7 (0.4)	5 (0.3)	16 (0.3)
腹痛	Abdominal pain	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.2)	6 (0.1)
上腹部痛	Abdominal pain upper	1 (0.1)	4 (0.2)	1 (0.1)	6 (0.1)
便秘	Constipation	3 (0.2)	1 (0.1)	0	4 (0.1)
消化不良	Dyspepsia	4 (0.2)	0	0	4 (0.1)
鼠径ヘルニア	Inguinal hernia	3 (0.2)	0	0	3 (0.1)
膵炎	Pancreatitis	2 (0.1)	1 (0.1)	0	3 (0.1)
おくび	Eructation	1 (0.1)	0	1 (0.1)	2 (0.0)
鼓腸	Flatulence	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.0)

基本語	Preferred term	n (%)			
		TZP 5 mg (N=1701)	TZP 10 mg (N=1702)	TZP 15 mg (N=1716)	TZP ALL (N=5119)
胃潰瘍	Gastric ulcer	0	2 (0.1)	0	2 (0.0)
出血性胃潰瘍	Gastric ulcer haemorrhage	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.0)
胃炎	Gastritis	0	2 (0.1)	0	2 (0.0)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	0	0	2 (0.1)	2 (0.0)
下部消化管出血	Lower gastrointestinal haemorrhage	1 (0.1)	0	1 (0.1)	2 (0.0)
急性膵炎	Pancreatitis acute	0	2 (0.1)	0	2 (0.0)

Abbreviations: GI = gastrointestinal; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 treatment-emergent adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

2.7.4.4.2.1.1.3 GLP-1 受容体作動薬との比較

2.7.4.4.2.1.1.3.1 セマグルチドとの比較

GPGL 試験では tirzepatide（5 mg、10 mg、及び 15 mg）と GLP-1 受容体作動薬（セマグルチド 1 mg）を比較して、胃腸関連有害事象の忍容性プロファイルを評価した。

GPGL 試験中に、808 例（43.0%）で SOC「胃腸障害」の有害事象が発現し、その発現割合は tirzepatide 群とセマグルチド群で類似していた。また、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の胃腸関連有害事象は、tirzepatide 群とセマグルチド群で類似していた（表 2.7.4.4-12）。

表 2.7.4.4-12 被験者の 2%以上に認められた SOC「胃腸障害」の有害事象の要約（安全性解析対象集団）（GPGL 試験）

基本語	Event Category or Term	n (%)				Overall P-Value[a]
		TZP 5 mg (N=470)	TZP 10 mg (N=469)	TZP 15 mg (N=470)	SEMA 1 mg (N=469)	
胃腸関連有害事象発現例数（%）	Patients with ≥1 GI TEAE	188 (40.0)	216 (46.1)	211 (44.9)	193 (41.2)	0.183
悪心	Nausea	82 (17.4)	90 (19.2)	104 (22.1)	84 (17.9)	0.267
下痢	Diarrhoea	62 (13.2)	77 (16.4)	65 (13.8)	54 (11.5)	0.182
嘔吐	Vomiting	27 (5.7)	40 (8.5)	46 (9.8)	39 (8.3)	0.129
消化不良	Dyspepsia	34 (7.2)	29 (6.2)	43 (9.1)	31 (6.6)	0.328
便秘	Constipation	32 (6.8)	21 (4.5)	21 (4.5)	27 (5.8)	0.328
腹痛	Abdominal pain	14 (3.0)	21 (4.5)	24 (5.1)	24 (5.1)	0.311
腹部膨満	Abdominal distension	23 (4.9)	21 (4.5)	16 (3.4)	18 (3.8)	0.671
おくび	Eructation	13 (2.8)	19 (4.1)	20 (4.3)	8 (1.7)	0.084
上腹部痛	Abdominal pain upper	16 (3.4)	9 (1.9)	18 (3.8)	13 (2.8)	0.324
鼓腸	Flatulence	11 (2.3)	16 (3.4)	14 (3.0)	9 (1.9)	0.497
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	11 (2.3)	15 (3.2)	13 (2.8)	9 (1.9)	0.636
胃炎	Gastritis	5 (1.1)	11 (2.3)	7 (1.5)	7 (1.5)	0.492

基本語	Event Category or Term	n (%)				Overall P-Value[a]
		TZP 5 mg (N=470)	TZP 10 mg (N=469)	TZP 15 mg (N=470)	SEMA 1 mg (N=469)	
腹部不快感	Abdominal discomfort	9 (1.9)	10 (2.1)	3 (0.6)	5 (1.1)	0.167

Abbreviations: GI = gastrointestinal; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; n = number of patients with events meeting the specified criteria; SEMA = semaglutide; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.
Note: Patients may be counted in more than 1 event category.
[a] P-values for overall treatment effect were computed using Fisher's Exact test.

各投与群で胃腸関連有害事象が 1 件以上報告された被験者（tirzepatide 5 mg 群：188 例、tirzepatide 10 mg 群：216 例、tirzepatide 15 mg 群：211 例、セマグルチド群：193 例）のうち、最悪重症度が軽度又は中等度の被験者の割合は以下のとおりであった。

- Tirzepatide 5 mg 群：95.2%
- Tirzepatide 10 mg 群：95.8%
- Tirzepatide 15 mg 群：98.1%
- セマグルチド群：98.4%

2.7.4.4.2.1.1.3.2 デュラグルチドとの比較

第 2.7.4.4.2.1.1.1.1 項を参照のこと。

2.7.4.4.2.1.2 胃腸障害による治験薬の投与中止

2.7.4.4.2.1.2.1 個々の試験

2.7.4.4.2.1.2.1.1 GPGO 試験

Tirzepatide 単独投与試験である GPGO 試験では、いずれの投与群でも SOC「胃腸障害」の有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の割合が最も高かった。その内訳は以下のとおりであった。

- Tirzepatide 5 mg 群：7 例（4.4%）
- Tirzepatide 10 mg 群：4 例（2.5%）
- Tirzepatide 15 mg 群：11 例（6.9%）
- デュラグルチド 0.75 mg 群：1 例（0.6%）

治験薬の投与中止に至った胃腸関連有害事象で多く認められた PT は、悪心、嘔吐、及び下痢であった。その発現割合は以下のとおりであった。

- Tirzepatide 5 mg 群：悪心 1.3%、嘔吐 0.6%、下痢 0.6%
- Tirzepatide 10 mg 群：悪心 0.6%、嘔吐 0.6%、下痢 0.6%
- Tirzepatide 15 mg 群：悪心 3.1%、嘔吐 0.6%、下痢 0%
- デュラグルチド 0.75 mg 群：悪心 0%、嘔吐 0%、下痢 0.6%

2.7.4.4.2.1.2.1.2 GPGP 試験

GPGP 試験では、SOC「胃腸障害」の有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の割合が最も高かった。その内訳は以下のとおりであった。

- Tirzepatide 5 mg 群：2 例（1.4%）
- Tirzepatide 10 mg 群：4 例（2.7%）
- Tirzepatide 15 mg 群：4 例（2.7%）

治験薬の投与中止に至った胃腸関連有害事象で最も多く認められた PT は悪心であった。その発現割合は以下のとおりであった。

- Tirzepatide 5 mg 群：0.7%
- Tirzepatide 10 mg 群：2.0%
- Tirzepatide 15 mg 群：2.0%

その他の PT は、腹部膨満が tirzepatide 5 mg 群及び 10 mg 群で各 1 例（0.7%）、潰瘍性大腸炎が tirzepatide 15 mg 群で 1 例（0.7%）に認められた。

2.7.4.4.2.1.2.2 併合解析

2.7.4.4.2.1.2.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

AS1 では、SOC「胃腸障害」の有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の割合が最も高かった（第 2.7.4.2.1.6 項）。胃腸関連有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、全 tirzepatide 群でプラセボ群と比較して高かった。また、胃腸関連有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、tirzepatide の用量が高い投与群ほど、数値的に高かった（表 2.7.4.2-18）。

- Tirzepatide 5 mg 群：7 例（3.0%）
- Tirzepatide 10 mg 群：13 例（5.4%）
- Tirzepatide 15 mg 群：16 例（6.6%）
- 全 tirzepatide 群：36 例（5.0%）
- プラセボ群：1 例（0.4%）

治験薬の投与中止に至った胃腸関連有害事象で多く認められた PT は、悪心、下痢、嘔吐、胃腸障害、及び消化不良であった。

AS1 で悪心、嘔吐、又は下痢のために治験薬の投与を中止した 22 例のうち、17 例は割り付けられた維持用量に達する前に中止した（表 2.7.4.4-13）。

表 2.7.4.4-13悪心、嘔吐、又は下痢による治験薬の投与中止前の tirzepatide の最高用量（AS1）

Treatment Group	n							
	Highest TZP Dose Prior to Discontinuation of Study Drug due to N/V/D						Patients Who Discontinued Study Drug due to N/V/D	Patients Who Discontinued Study Drug due to N/V/D Prior to Reaching the Maintenance Dose
	2.5 mg	5 mg	7.5 mg	10 mg	12.5 mg	15 mg		
TZP 5 mg	0	3	N/A	N/A	N/A	N/A	3	0
TZP 10 mg	3	1	4	1	N/A	N/A	9	8
TZP 15 mg	1	3	2	1	2	1	10	9

Abbreviations: n = number of patients in the specified category; N/A = not applicable; N/V/D = nausea, vomiting, or diarrhea; TZP = tirzepatide.

2.7.4.4.2.1.2.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

AS2 では、SOC「胃腸障害」の有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の割合が最も高かった（第 2.7.4.2.1.6 項）。胃腸関連有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、tirzepatide の用量が高い投与群ほど数値的に高かった（表 2.7.4.2-19）。

- Tirzepatide 5 mg 群：55 例（3.23%）
- Tirzepatide 10 mg 群：74 例（4.35%）
- Tirzepatide 15 mg 群：88 例（5.13%）

治験薬の投与中止に至った胃腸関連有害事象で最も多く認められた PT は、悪心、下痢、嘔吐、及び消化不良であった。

AS2 で悪心、嘔吐、又は下痢のために治験薬の投与を中止した 145 例のうち、77 例（53.1%）は割り付けられた維持用量に達する前に中止した（表 2.7.4.4-14）。

上述のとおり、GPGH 試験、GPGM 試験、及び GPGP 試験では、胃腸関連有害事象を軽減するための減量以外の措置を試みた上で忍容不能な胃腸関連有害事象が認められた場合、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群の被験者は、用量漸増期間中（tirzepatide 10 mg 群：20 週間、tirzepatide 15 mg 群：24 週間）に tirzepatide をそれぞれ 5 mg 及び 10 mg に減量することを許容した。用量漸増期間に tirzepatide を減量した被験者数（割合）は、GPGH 試験で 104 例（14.4%）、GPGM 試験で 101 例（15.2%）、GPGP 試験で 34 例（11.5%）であった。詳細は各試験の治験総括報告書を参照のこと。

表 2.7.4.4-14 悪心、嘔吐、又は下痢による治験薬の投与中止前の tirzepatide の最高用量（AS2）

Treatment Group	n							
	Highest TZP Dose Prior to Discontinuation of Study Drug due to N/V/D						Patients Who Discontinued Study Drug due to N/V/D	Patients Who Discontinued Study Drug due to N/V/D Prior to Receiving the Maintenance dose
	2.5 mg	5 mg	7.5 mg	10 mg	12.5 mg	15 mg		
TZP 5 mg	2	32	N/A	N/A	N/A	N/A	34	2
TZP 10 mg	14	8	11	17	N/A	N/A	50	33
TZP 15 mg	3	16	11	5	7	19	61	42

Abbreviations: n = number of patients in the specified category; N/A = not applicable; N/V/D = nausea, vomiting, or diarrhea; TZP = tirzepatide.

2.7.4.4.2.1.2.3 GLP-1 受容体作動薬との比較

2.7.4.4.2.1.2.3.1 セマグルチドとの比較

GPGL 試験で、いずれの投与群でも SOC「胃腸障害」の有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の割合が最も高かった。投与群別の発現例数及び割合を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：13 例（2.8%）
- Tirzepatide 10 mg 群：20 例（4.3%）
- Tirzepatide 15 mg 群：20 例（4.3%）
- セマグルチド 1 mg 群：15 例（3.2%）

治験薬の投与中止に至った胃腸関連有害事象で最も多く認められた PT は、悪心、嘔吐、及び下痢であった。投与群別の各 PT の発現割合を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：悪心 1.3%、嘔吐 0.2%、下痢 0.2%
- Tirzepatide 10 mg 群：悪心 1.5%、嘔吐 0.9%、下痢 0.6%
- Tirzepatide 15 mg 群：悪心 0.9%、嘔吐 0.9%、下痢 1.3%
- セマグルチド 1 mg 群：悪心 0.9%、嘔吐 0.6%、下痢 0.2%

2.7.4.4.2.1.2.3.2 デュラグルチドとの比較

第 2.7.4.4.2.1.2.1.1 項を参照のこと。

2.7.4.4.2.1.3 悪心、嘔吐、下痢、及び便秘

日本人では GLP-1 受容体作動薬の胃腸関連有害事象として便秘の発現が多いため、国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験では、悪心、嘔吐及び下痢に加えて便秘も評価した。併合解析では悪心、嘔吐、及び下痢を評価した。

Tirzepatide の用量別の悪心、嘔吐、及び下痢の経時的な発現パターンは、主に tirzepatide を投与された患者の大きな併合集団である AS2 を用いて特定された。また、AS1 並びに GLP-1 受容体作動薬を実薬対照薬として tirzepatide と比較して評価した GPGL 及び GPGO 試験でも試験期間全体を通じての悪心、嘔吐、及び下痢の発現割合又は発現率の要約を示した。

2.7.4.4.2.1.3.1 悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の発現割合及び発現率

2.7.4.4.2.1.3.1.1 個々の試験

GPGO 試験

Tirzepatide 単独投与試験である GPGO 試験では、治験薬の投与開始後の悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の発現割合は、各 tirzepatide 群でデュラグルチド群と比較して高かった（表 2.7.4.4-15）。

悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の 1 例での事象を除き軽度又は中等度であった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.84）。高度の悪心は tirzepatide 10 mg の 1 例で報告された。高度の嘔吐、下痢、及び便秘は認められなかった。

表 2.7.4.4-15 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）

	TZP 5 mg (N=159)	TZP 10 mg (N=158)	TZP 15 mg (N=160)	Dulaglutide (N=159)
	% of pts	% of pts	% of pts	% of pts
Nausea	11.9	19.6	20.0	7.6
Mild	10.7	19.0	20.0	6.9
Moderate	1.3	0.0	0.0	0.6
Severe	0.0	0.6	0.0	0.0
Vomiting	8.2	5.1	11.9	1.3
Mild	8.2	5.1	10.6	1.3
Moderate	0.0	0.0	1.3	0.0
Severe	0.0	0.0	0.0	0.0
Diarrhea	17.0	8.9	11.3	6.9
Mild	14.5	8.9	11.3	6.9
Moderate	2.5	0.0	0.0	0.0
Severe	0.0	0.0	0.0	0.0
Constipation	15.1	17.7	13.8	10.7
Mild	15.1	17.1	13.8	10.1
Moderate	0.0	0.6	0.0	0.6
Severe	0.0	0.0	0.0	0.0

Abbreviations: N = number of patients in treatment group; pts = patients; TZP=tirzepatide.

GPGP 試験

GPGP 試験で、悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の発現割合は、tirzepatide の用量が高いほど高い傾向が認められた（表 2.7.4.4-16）。

悪心、嘔吐、下痢、及び便秘はすべて軽度又は中等度であり、高度の事象は認められなかった。

表 2.7.4.4-16 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）

	TZP 5 mg (N=148)	TZP 10 mg (N=147)	TZP 15 mg (N=148)	Total (N=443)
	% of pts	% of pts	% of pts	% of pts
Nausea	14 (9.5)	20 (13.6)	40 (27.0)	74 (16.7)
Mild	13 (8.8)	17 (11.6)	38 (25.7)	68 (15.3)
Moderate	1 (0.7)	3 (2.0)	2 (1.4)	6 (1.4)
Severe	0.0	0.0	0.0	0.0
Vomiting	4 (2.7)	11 (7.5)	15 (10.1)	30 (6.8)

	TZP 5 mg (N=148)	TZP 10 mg (N=147)	TZP 15 mg (N=148)	Total (N=443)
	% of pts	% of pts	% of pts	% of pts
Mild	4 (2.7)	10 (6.8)	15 (10.1)	29 (6.5)
Moderate	0.0	1 (0.7)	0.0	1 (0.2)
Severe	0.0	0.0	0.0	0.0
Diarrhea	11 (7.4)	20 (13.6)	20 (13.5)	51 (11.5)
Mild	11 (7.4)	20 (13.6)	18 (12.2)	49 (11.1)
Moderate	0.0	0.0	2 (1.4)	2 (0.5)
Severe	0.0	0.0	0.0	0.0
Constipation	12 (8.1)	20 (13.6)	22 (14.9)	54 (12.2)
Mild	12 (8.1)	19 (12.9)	22 (14.9)	53 (12.0)
Moderate	0.0	1 (0.7)	0.0	1 (0.2)
Severe	0.0	0.0	0.0	0.0

Abbreviations: TZP=tirzepatide, n=number of patients in specified treatment group; pts=patients

2.7.4.4.2.1.3.1.2 併合解析

第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

AS1 で、治験薬投与開始後の悪心、嘔吐、及び下痢の個々の及び併合した発現率及び発現割合は、各 tirzepatide 群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.4.4-17、ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.76、Table ISS.4.80）。

悪心、嘔吐、及び下痢の大部分は軽度又は中等度であった。最悪重症度が高度の悪心、嘔吐、又は下痢を発現した被験者は、すべての投与群で 1%未満であった。

表 2.7.4.4-17 試験期間全体での悪心、嘔吐、及び下痢の発現率、発現割合、及び最悪重症度（AS1）

	TZP 5 mg (N=237)		TZP 10 mg (N=240)		TZP 15 mg (N=241)		Placebo (N=235)	
	% of pts	Rate per pt-year	% of pts	Rate per pt-year	% of pts	Rate per pt-year	% of pts	Rate per pt-year
Nausea	12.24	0.30	15.42	0.64	18.26	0.51	4.26	0.06
Vomiting	5.06	0.09	5.00	0.11	9.13	0.18	2.13	0.03
Diarrhea	11.81	0.22	13.33	0.33	16.18	0.33	8.94	0.14
Nausea/Vomiting/Diarrhea	18.99	0.62	25.42	1.07	31.12	1.02	11.49	0.23
Mild	10.97	0.42	18.75	0.95	24.07	0.80	8.51	0.18
Moderate	7.17	0.17	6.25	0.11	6.22	0.21	2.55	0.05
Severe	0.84	0.03	0.42	0.01	0.83	0.01	0.43	0.01

Abbreviations: N = number of patients in treatment group; pts = patients; pt-year = patient-year; TZP = tirzepatide.

用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

AS2 の試験期間全体での悪心、嘔吐、及び下痢の発現率、発現割合、及び最悪重症度を表 2.7.4.4-18 に示す（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.81、Table ISS.4.82）。また、AS2 での悪心、嘔吐、及び下痢の発現割合の経時的な推移を表 2.7.4.4-19 に示す。

最悪重症度別の悪心、嘔吐、及び下痢を統合した発現割合の経時的な推移を図 2.7.4.4-1、最悪重症度別の悪心、嘔吐、及び下痢のそれぞれの発現割合の経時的な推移を ISS（第 5.3.5.3.1 項）Figure ISS 4.8 に示した。

これらの結果から得られた主な所見は以下のとおりである。

- 治験薬投与以降の、悪心、嘔吐、及び下痢の個々の発現割合、及び統合した発現割合は tirzepatide 15 mg 群で最も高く、次いで tirzepatide 10 mg 群、tirzepatide 5 mg 群の順であった。
- 悪心、嘔吐、及び下痢の大部分は軽度又は中等度であった。Tirzepatide 群を通じて、最悪重症度が高度の悪心、嘔吐、又は下痢の発現割合は最大で 1.3%であった。
- Tirzepatide の用量が高いことによる高度の悪心、嘔吐、及び下痢の増加は認められなかった。
- 各 tirzepatide 群内で、悪心、嘔吐、又は下痢の発現割合は用量漸増期間中に高く、規定の維持用量での定常状態に達した後（維持用量に到達後 4 週間以降）は低下した。

表 2.7.4.4-18　試験期間全体での悪心、嘔吐、及び下痢の発現率、発現割合、及び最悪重症度（AS2）

	TZP 5 mg (N=1701)		TZP 10 mg (N=1702)		TZP 15 mg (N=1716)		TZP_ALL (N=5119)	
	% of pts	Rate per pt-year	% of pts	Rate per pt-year	% of pts	Rate per pt-year	% of pts	Rate per pt-year
Nausea	13.17	0.28	18.33	0.32	22.20	0.43	17.91	0.35
Vomiting	5.47	0.07	7.76	0.11	9.73	0.16	7.66	0.11
Diarrhea	13.17	0.22	15.75	0.25	15.85	0.25	14.92	0.24
Nausea/Vomiting/Diarrhea	22.16	0.56	29.14	0.69	33.28	0.84	28.21	0.70
Mild	13.58	0.41	19.80	0.54	22.09	0.64	18.50	0.53
Moderate	7.52	0.14	8.05	0.14	10.02	0.19	8.54	0.16
Severe	1.06	0.02	1.29	0.02	1.17	0.01	1.17	0.02

Abbreviations: N = number of patients in treatment group; pts = patients; pt-year = patient-year; TZP = tirzepatide.

表 2.7.4.4-19 悪心、嘔吐、及び下痢の発現割合の経時的な推移（AS2）

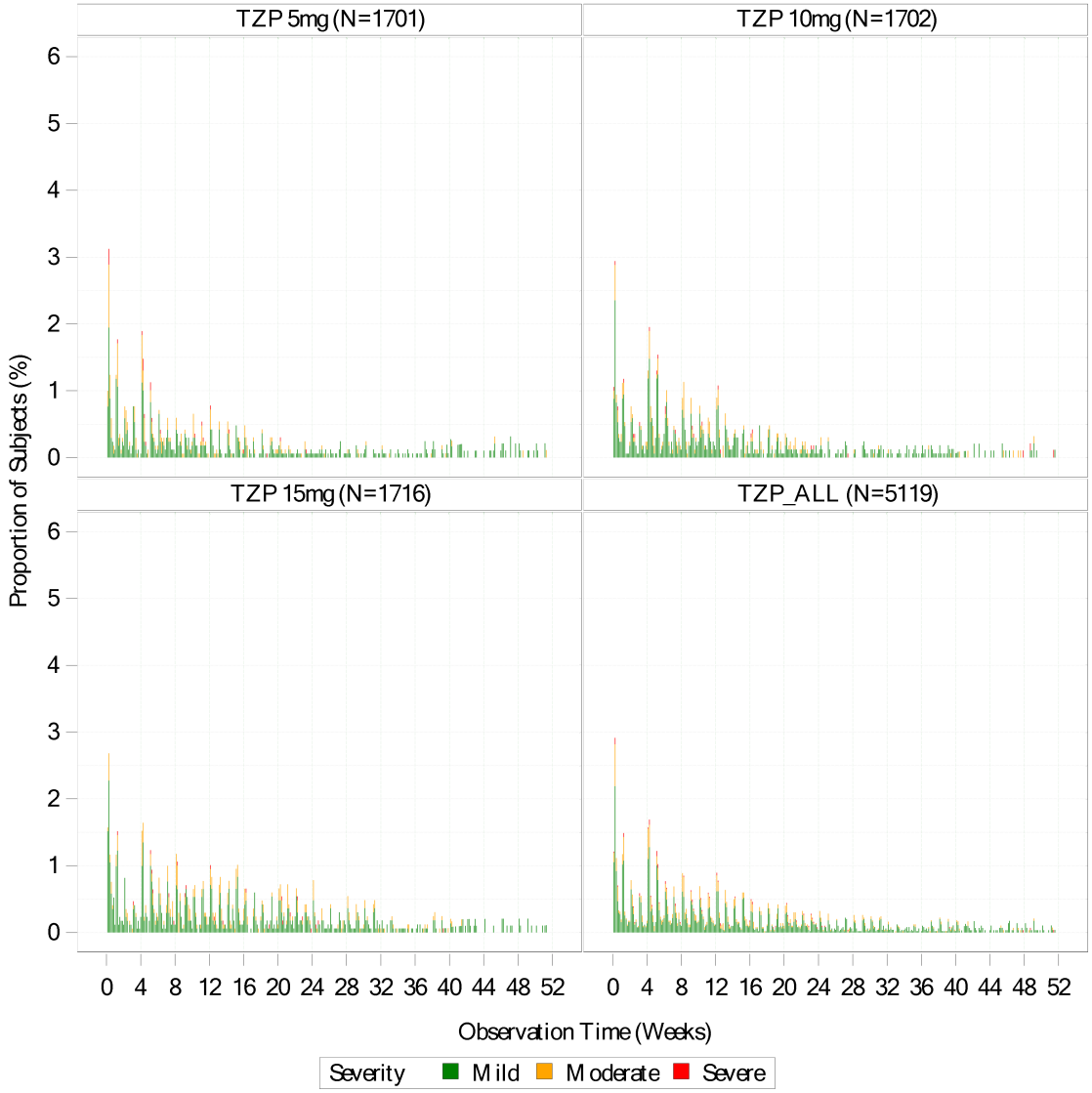
AE Time Point (weeks)	TZP 5 mg (N=1701)		TZP 10 mg (N=1702)		TZP 15 mg (N=1716)		TZP_ALL (N=5119)
	Dose level[a] (mg/wk)	% of pts[b]	Dose level[a] (mg/wk)	% of pts[b]	Dose level[a] (mg/wk)	% of pts[b]	% of pts[b]
Nausea							
≥0 to ≤4	**2.5**	6.35	**2.5**	6.70	**2.5**	7.34	6.80
>4 to ≤8	**5.0**	4.79	**5.0**	5.98	**5.0**	5.86	5.54
>8 to ≤12	**5.0**	2.08	**7.5**	4.58	**7.5**	5.06	3.91
>12 to ≤16	**5.0**	2.04	**10.0**	2.63	**10.0**	3.97	2.88
>16 to ≤20	**5.0**	1.32	**10.0**	1.68	**12.5**	2.51	1.84
>20 to ≤24	**5.0**	0.67	**10.0**	1.14	**15.0**	3.06	1.63
>24 to ≤40	**5.0**	1.22	**10.0**	1.63	**15.0**	3.26	2.04
>40 to ≤52	**5.0**	0.55	**10.0**	0.41	**15.0**	0.62	0.53
Safety follow-up	**Off treatment**	0.06	**Off treatment**	0.06	**Off treatment**	0	0.04
Vomiting							
≥0 to ≤4	**2.5**	1.70	**2.5**	1.59	**2.5**	1.75	1.68
>4 to ≤8	**5.0**	1.66	**5.0**	2.54	**5.0**	2.05	2.08
>8 to ≤12	**5.0**	0.59	**7.5**	1.73	**7.5**	1.59	1.30
>12 to ≤16	**5.0**	0.84	**10.0**	1.26	**10.0**	2.25	1.45
>16 to ≤20	**5.0**	0.36	**10.0**	0.48	**12.5**	1.25	0.70
>20 to ≤24	**5.0**	0.36	**10.0**	0.60	**15.0**	1.98	0.98
>24 to ≤40	**5.0**	0.61	**10.0**	1.03	**15.0**	1.75	1.13
>40 to ≤52	**5.0**	0.21	**10.0**	0.41	**15.0**	0.48	0.37
Safety follow-up	**Off treatment**	0	**Off treatment**	0.06	**Off treatment**	0.12	0.06
Diarrhea							
≥0 to ≤4	**2.5**	5.35	**2.5**	4.94	**2.5**	4.66	4.98

AE Time Point (weeks)	TZP 5 mg (N=1701)		TZP 10 mg (N=1702)		TZP 15 mg (N=1716)		TZP_ALL (N=5119)
	Dose level[a] (mg/wk)	% of pts[b]	Dose level[a] (mg/wk)	% of pts[b]	Dose level[a] (mg/wk)	% of pts[b]	% of pts[b]
>4 to ≤8	**5.0**	3.61	**5.0**	4.38	**5.0**	4.34	4.11
>8 to ≤12	**5.0**	2.50	**7.5**	3.39	**7.5**	2.89	2.92
>12 to ≤16	**5.0**	1.86	**10.0**	3.11	**10.0**	3.26	2.75
>16 to ≤20	**5.0**	0.96	**10.0**	1.62	**12.5**	1.49	1.36
>20 to ≤24	**5.0**	1.33	**10.0**	1.33	**15.0**	1.62	1.43
>24 to ≤40	**5.0**	1.76	**10.0**	1.88	**15.0**	2.47	2.04
>40 to ≤52	**5.0**	0.69	**10.0**	0.69	**15.0**	1.03	0.80
Safety follow-up	**Off treatment**	0.24	**Off treatment**	0	**Off treatment**	0.3	0.18

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 AE per event type; pts = patients; TZP = tirzepatide.

[a] Dose level of TZP planned during that period.

[b] Proportion of patients who have a new event during that period.



Abbreviations: TZP = tirzepatide.

図 2.7.4.4-1　最悪重症度別の悪心、嘔吐、及び下痢を統合した発現割合（AS2）

2.7.4.4.2.1.3.1.3　　GLP-1 受容体作動薬との比較

セマグルチドとの比較

GPGL 試験で、試験期間全体での悪心、嘔吐、及び下痢の最悪重症度別の発現割合（表 2.7.4.4-20）から得られた主な所見は以下のとおりである。

- 治験薬の投与開始後の悪心、嘔吐、及び下痢の発現割合は、tirzepatide 5 mg 群及び 10 mg 群とセマグルチド群で類似しており、tirzepatide 15 mg 群でわずかに高かった。
- いずれの投与群でも、悪心、嘔吐、及び下痢の大部分は軽度又は中等度であった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.83）。高度の悪心、嘔吐、及び下痢の発現割合は、tirzepatide 群で 0.2%～0.6%、セマグルチド群で 0%～0.2%であった。

表 2.7.4.4-20 試験期間全体での悪心、嘔吐、及び下痢の最悪重症度別の発現割合（安全性解析対象集団）（GPGL 試験）

	TZP 5 mg (N=470)	TZP 10 mg (N=469)	TZP 15 mg (N=470)	SEMA 1 mg (N=469)
	% of pts	% of pts	% of pts	% of pts
Nausea	17.4	19.2	22.1	17.9
Mild	10.9	13.4	14.5	12.4
Moderate	6.0	5.3	7.5	5.5
Severe	0.6	0.4	0.2	0.0
Vomiting	5.7	8.5	9.8	8.3
Mild	2.6	4.3	5.3	4.1
Moderate	3.0	3.6	4.3	4.1
Severe	0.2	0.6	0.2	0.2
Diarrhea	13.2	16.4	13.8	11.5
Mild	7.7	11.7	8.9	8.3
Moderate	5.1	4.1	4.7	3.2
Severe	0.4	0.6	0.2	0.0

Abbreviations: N = number of patients in treatment group; pts = patients; SEMA = semaglutide; TZP = tirzepatide.

デュラグルチドとの比較

第 2.7.4.4.2.1.3.1.1 項を参照のこと。

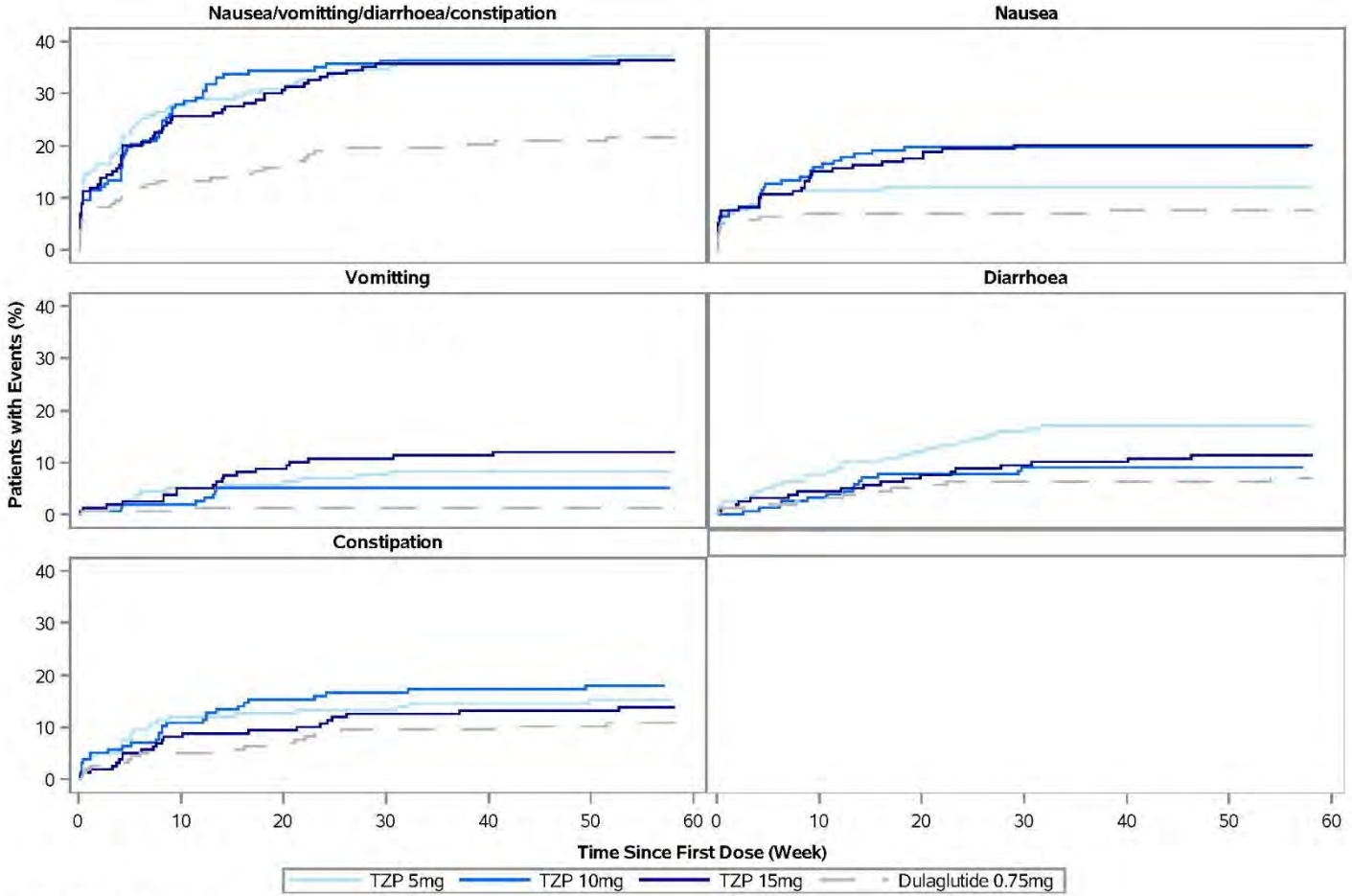
2.7.4.4.2.1.3.2 悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の初回発現までの時間

悪心、嘔吐、及び下痢の発現までの時間の解析では、各被験者の初回発現のみを対象とし、その後同じ被験者に発現した事象は解析に含めなかった。

2.7.4.4.2.1.3.2.1 個々の試験

GPGO 試験

GPGO 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図 2.7.4.4-2 に示す。Kaplan-Meier 曲線から、被験者の大部分で悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の初回発現は用量漸増期間中であったことが示された。これらの事象の初回発現の時期は、tirzepatide 群でデュラグルチド群と比較して早かった。全体として、悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の初回発現が認められた被験者の累積割合は tirzepatide 群でデュラグルチド群と比較して高かった。



Abbreviations: TZP = tirzepatide.

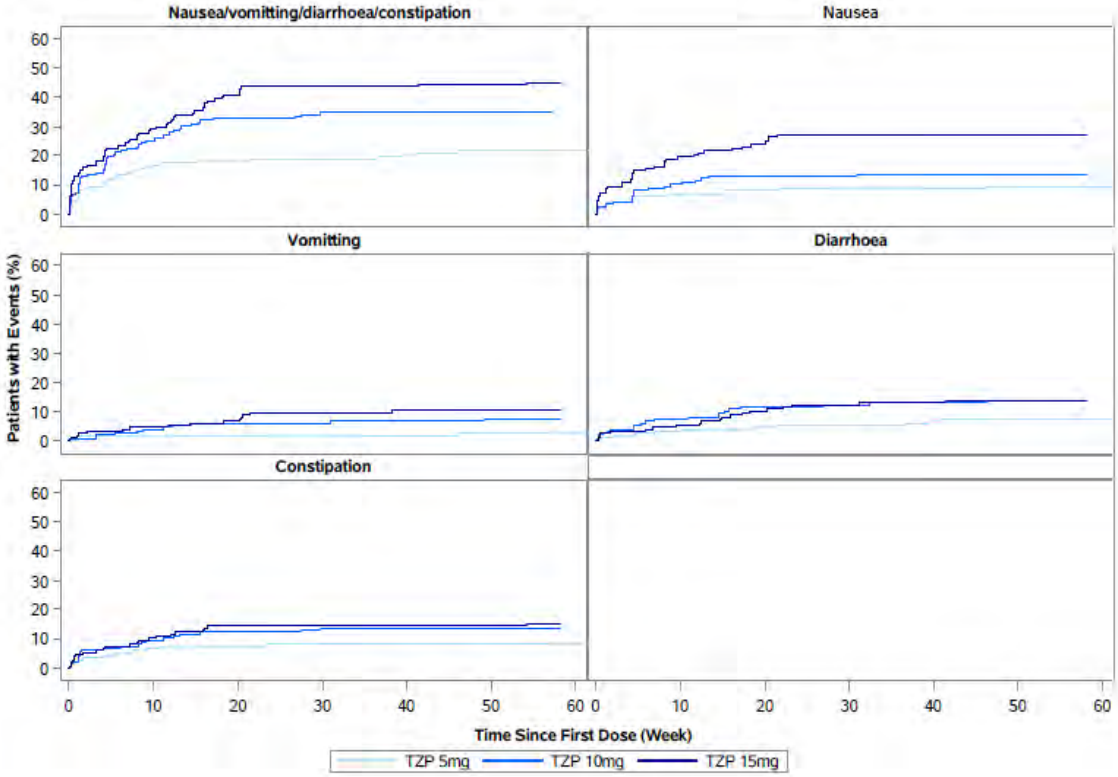
Note: Result is from Kaplan-Meier estimator.
MedDRA Version 23.1.

Program Location: [redacted]
Output Location : [redacted]
Dataset Location: [redacted]

図 2.7.4.4-2　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）

GPGP 試験

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図 2.7.4.4-3 に示す。Kaplan-Meier 曲線から、被験者の大部分で悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の初回発現は用量漸増期間中であったことが示された。



Abbreviations: TZP = tirzepatide

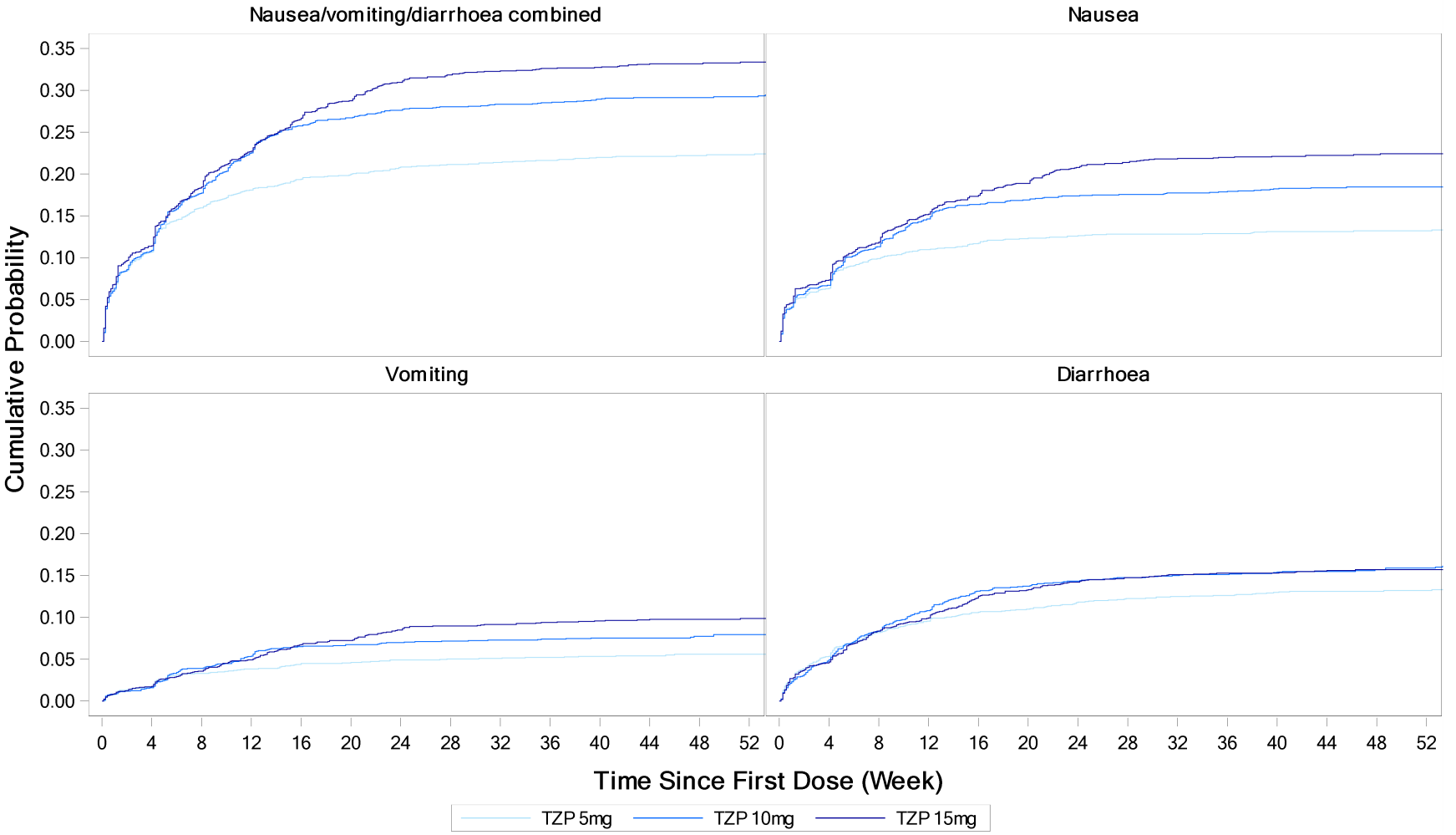
図 2.7.4.4-3　悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の初回発現までの時間（安全性解析対象集団）（GPGP 試験）

2.7.4.4.2.1.3.2.2　　併合解析

用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

悪心、嘔吐、及び下痢の初回発現までの時間のプロット（図 2.7.4.4-4）から得られた主な所見は以下のとおりであった。

- 悪心、嘔吐、又は下痢の初回発現が認められた被験者の累積割合から、悪心、嘔吐、又は下痢の初回発現が認められた被験者の累積割合は、すべての被験者が 2.5 mg を投与されている期間、すなわち tirzepatide の投与開始後 4 週間以内に最も高かった。また、被験者が維持用量での定常状態に達した後（維持用量に到達後 4 週間以降）の期間では、悪心、嘔吐、又は下痢の初回発現が認められた被験者の累積割合の増加は小さくなり、ほぼ一定になった。
- Tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群の下痢の初回発現が認められた被験者の累積割合の推移は類似しており、tirzepatide 5 mg 群より高かった。



Abbreviations: TZP = tirzepatide.

図 2.7.4.4-4　悪心、嘔吐、及び下痢の初回発現までの時間（AS2）

2.7.4.4.2.1.3.3 悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の有病割合

有病割合には、特定の期間に該当の事象を新たに発現した又は継続中である被験者を含めた。

2.7.4.4.2.1.3.3.1 個々の試験

GPGO 試験

GPGO 試験では、悪心、嘔吐、下痢、及び便秘を統合した有病割合は、tirzepatide 群（36.1%～37.1%）でデュラグルチド 0.75 mg 群（21.4%）と比較して高かった（表 2.7.4.4-21）。Tirzepatide 群間では大きな差はなかった。経時的な評価では、悪心、嘔吐、下痢、及び便秘を統合した有病割合は、tirzepatide 群では用量漸増期間で最も高く、その後減少した。デュラグルチド群では試験期間を通じておおむね一定であった。

表 2.7.4.4-21 試験期間全体での悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の有病割合の経時的変化（安全性解析対象集団）（GPGO 試験）

Adverse Event Time Point	% of Patients			
	TZP 5 mg (N=159)	TZP 10 mg (N=158)	TZP 15 mg (N=160)	Dulaglutide 0.75 mg (N=159)
Nausea/Vomiting/Diarrhea/Constipation				
≥0 to ≤4 weeks	19.50	13.29	16.25	9.43
>4 to ≤8 weeks	20.13	19.75	16.88	10.06
>8 to ≤12 weeks	16.67	23.72	19.38	8.18
>12 to ≤16 weeks	16.03	24.68	23.42	8.81
>16 to ≤20 weeks	16.03	21.43	23.42	10.76
>20 to ≤24 weeks	16.67	20.13	20.25	14.01
>24 to ≤32 weeks	16.67	18.83	18.47	11.54
>32 to ≤40 weeks	14.74	16.23	17.20	10.26
>40 to ≤48 weeks	13.46	15.13	15.48	9.62
>48 to ≤52 weeks	10.32	12.50	12.26	8.44
>52 weeks to End of Treatment Period	7.50	10.92	12.17	8.40
Safety Follow-up	10.13	10.76	11.88	7.74
After the first dose	37.11	36.08	36.25	21.38

Abbreviations: N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; TZP = tirzepatide.
Note: Patients may be counted in more than one event category.

GPGP 試験

GPGP 試験では、悪心、嘔吐、下痢、及び便秘を統合した有病割合は、tirzepatide の用量が高いほど高い傾向が認められた。また各 tirzepatide 群で用量漸増期間に上昇し、その後減少した（表 2.7.4.4-22）。

表 2.7.4.4-22 試験期間全体での悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の有病割合の経時的変化（安全性解析対象集団）（GPGP 試験）

Adverse Event Time Point	% of Patients		
	TZP 5 mg (N=148)	TZP 10 mg (N=147)	TZP 15 mg (N=148)
Nausea/Vomiting/Diarrhea/Constipation			
≥0 to ≤4 weeks	9.5	14.3	18.2
>4 to ≤8 weeks	13.5	17.7	22.5
>8 to ≤12 weeks	15.5	21.9	24.8
>12 to ≤16 weeks	13.6	24.8	26.6
>16 to ≤20 weeks	11.6	23.5	29.8
>20 to ≤24 weeks	10.9	20.8	30.9
>24 to ≤32 weeks	9.5	19.7	28.5
>32 to ≤40 weeks	11.0	17.9	23.5
>40 to ≤48 weeks	10.3	18.6	23.0
>48 to ≤52 weeks	9.0	16.6	21.1
>52 weeks to end of treatment	6.6	13.3	15.0
Safety follow-up	7.4	15.1	18.4
After the first dose	21.6	34.7	44.6

Abbreviations: N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; TZP = tirzepatide.
Note: Patients may be counted in more than one event category.

2.7.4.4.2.1.3.3.2 併合解析

用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

AS2 での悪心、嘔吐、及び下痢のそれぞれの有病割合の経時的な推移（表 2.7.4.4-23）、悪心、嘔吐、及び下痢を統合した有病割合の重症度別の経時的プロット（図 2.7.4.4-5）、並びに悪心、嘔吐、及び下痢のそれぞれの有病割合の重症度別の経時的プロット（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Figure ISS 4.9）から得られた主な所見は以下のとおりであった。

- Tirzepatide 群では、悪心、嘔吐、及び下痢の有病割合は、すべての投与群で tirzepatide の投与量が 10 mg 以下である投与 4～16 週時にピークに達した。
- Tirzepatide 15 mg 及び 10 mg 群では、大部分の期間で下痢の有病割合が tirzepatide 5 mg 群と比較して高かった。
- 悪心、嘔吐、及び下痢の有病割合は、すべての tirzepatide 群で、試験中のいずれの評価時点でも約 5%～10%に維持された。

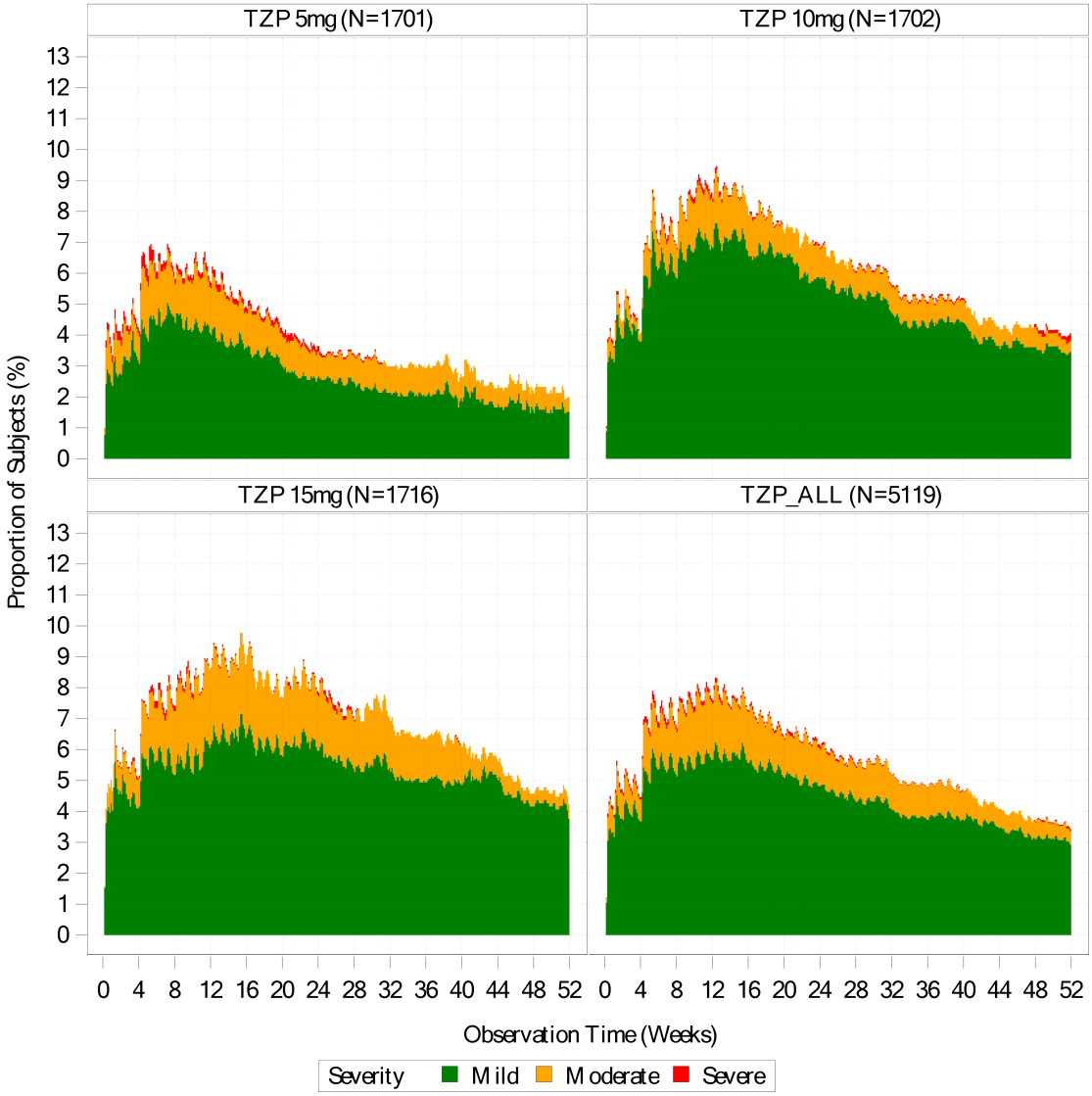
表 2.7.4.4-23　悪心、嘔吐、及び下痢の有病割合の要約（AS2）

AE Time Point (weeks)	TZP 5 mg (N=1701)		TZP 10 mg (N=1702)		TZP 15 mg (N=1716)		TZP_ALL (N=5119)
	Dose level[a] (mg/wk)	% of pts	Dose level[a] (mg/wk)	% of pts	Dose level[a] (mg/wk)	% of pts	% of pts
Nausea							
After the first dose	**N/A**	13.17	**N/A**	18.33	**N/A**	22.20	17.91
≥0 to ≤4	**2.5**	6.35	**2.5**	6.70	**2.5**	7.34	6.80
>4 to ≤8	**5.0**	7.39	**5.0**	8.99	**5.0**	9.49	8.63
>8 to ≤12	**5.0**	5.89	**7.5**	9.52	**7.5**	10.13	8.52
>12 to ≤16	**5.0**	5.81	**10.0**	8.86	**10.0**	9.91	8.20
>16 to ≤20	**5.0**	4.57	**10.0**	6.91	**12.5**	9.01	6.84
>20 to ≤24	**5.0**	3.21	**10.0**	6.02	**15.0**	8.76	6.01
>24 to ≤40	**5.0**	3.28	**10.0**	6.23	**15.0**	8.87	6.14
>40 to ≤52	**5.0**	1.99	**10.0**	4.21	**15.0**	5.22	3.80
Safety follow-up	**Off treatment**	1.82	**Off treatment**	2.72	**Off treatment**	3.31	2.62
Vomiting							
After the first dose	**N/A**	5.47	**N/A**	7.76	**N/A**	9.73	7.66
≥0 to ≤4	**2.5**	1.70	**2.5**	1.59	**2.5**	1.75	1.68
>4 to ≤8	**5.0**	1.77	**5.0**	2.72	**5.0**	2.23	2.24
>8 to ≤12	**5.0**	0.89	**7.5**	2.38	**7.5**	2.59	1.96
>12 to ≤16	**5.0**	1.14	**10.0**	2.09	**10.0**	2.85	2.03
>16 to ≤20	**5.0**	0.66	**10.0**	1.08	**12.5**	2.15	1.30
>20 to ≤24	**5.0**	0.67	**10.0**	1.08	**15.0**	2.58	1.45
>24 to ≤40	**5.0**	0.73	**10.0**	1.33	**15.0**	2.47	1.51
>40 to ≤52	**5.0**	0.34	**10.0**	0.62	**15.0**	1.24	0.73
Safety follow-up	**Off treatment**	0.12	**Off treatment**	0.36	**Off treatment**	0.60	0.36

AE Time Point (weeks)	TZP 5 mg (N=1701)		TZP 10 mg (N=1702)		TZP 15 mg (N=1716)		TZP_ALL (N=5119)
	Dose level[a] (mg/wk)	% of pts	Dose level[a] (mg/wk)	% of pts	Dose level[a] (mg/wk)	% of pts	% of pts
Diarrhea							
After the first dose	**N/A**	13.17	**N/A**	15.75	**N/A**	15.85	14.92
≥0 to ≤4	**2.5**	5.35	**2.5**	4.94	**2.5**	4.66	4.98
>4 to ≤8	**5.0**	5.38	**5.0**	5.44	**5.0**	5.80	5.54
>8 to ≤12	**5.0**	4.82	**7.5**	5.35	**7.5**	4.77	4.98
>12 to ≤16	**5.0**	3.65	**10.0**	5.21	**10.0**	5.52	4.79
>16 to ≤20	**5.0**	2.77	**10.0**	4.09	**12.5**	4.06	3.64
>20 to ≤24	**5.0**	2.79	**10.0**	3.80	**15.0**	3.48	3.36
>24 to ≤40	**5.0**	3.04	**10.0**	4.11	**15.0**	4.46	3.87
>40 to ≤52	**5.0**	1.71	**10.0**	1.93	**15.0**	2.47	2.04
Safety follow-up	**Off treatment**	1.27	**Off treatment**	1.27	**Off treatment**	1.62	1.39

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 AE per event type; N/A = not applicable; pts = patients; TZP = tirzepatide.

[a] Dose level of TZP during that period.



Abbreviations: TZP = tirzepatide.
Note: excerpt from Figure ISS.4.9

図 2.7.4.4-5　　悪心、嘔吐、及び下痢を統合した重症度別の有病割合（AS2）

2.7.4.4.2.1.4　　胃腸関連有害事象の結論

国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験で、胃腸関連有害事象は tirzepatide 投与により最も多く認められる有害事象であった。大部分は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った事象を含め、高度又は重篤な事象は少なかった。

悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の発現割合は tirzepatide の用量漸増期間の初期に最も高く、各投与群の維持用量の定常状態に達した後は低下した。Tirzepatide 群の 15.5%～30.9%が治験薬の投与開始後のいずれかの時点で悪心、嘔吐、下痢、又は便秘を発現した。

GPGO 試験で、tirzepatide 5 mg 投与、10 mg 投与、及び 15 mg 投与の胃腸関連有害事象の発現割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与と比較して高かった。

併合解析に基づく第 2 相及び第 3 相試験での tirzepatide の胃腸関連有害事象に関連する重要な結論は以下のとおりである。

- 胃腸関連有害事象は、tirzepatide 投与により最も多く認められる有害事象であり、大部分は軽度又は中等度で、胃腸関連有害事象による治験薬の投与中止の割合は tirzepatide の各用量を通じて 3%～7%であった。
- 第 3 相試験で用いられた用量漸増法は、tirzepatide の初回投与量 2.5 mg を 4 週間投与し、その後は 4 週間ごとに 2.5 mg 増量する方法で、この用量漸増法を用いた第 3 相試験では、第 2 相試験の GPGB 試験と比較して胃腸関連有害事象に対する忍容性が改善された。
- 悪心、嘔吐、及び下痢の発現割合は tirzepatide の用量漸増期間に最も高く、各投与群の維持用量の定常状態に達した後は低下した。試験中のいずれの時点でも、悪心、嘔吐、及び下痢の有病割合は 5%～10%であった。
- 直接の比較で、tirzepatide 5 mg 投与、10 mg 投与、及び 15 mg 投与の胃腸関連有害事象の発現割合は、セマグルチド 1 mg 投与と類似していた。

全体として、tirzepatide は胃腸関連有害事象と関連しており、緩やかに用量を漸増することで胃腸関連有害事象の忍容性は改善された。

2.7.4.4.2.2 脱水

2.7.4.4.2.2.1 脱水関連の有害事象

高度の胃腸関連有害事象は脱水を引き起こすこと、体液量減少は急性腎不全を含む腎臓機能障害の原因となり得ることから、脱水関連の有害事象を解析した。

SMQ「脱水」（狭域用語、20000232）に含まれる MedDRA PT を用いて、脱水関連の有害事象を要約した。

すべての高度又は重篤な脱水関連の有害事象の叙述を各試験の治験総括報告書に示した。

2.7.4.4.2.2.1.1 個々の試験

2.7.4.4.2.2.1.1.1 GPGO 試験

GPGO 試験では、tirzepatide 15 mg 群の 1 例が 19 日目に脱水を発現した。この脱水は軽度で非重篤であり、治験薬との因果関係なしと判断された。本被験者は、同日に嘔吐及び腸炎も発現した。脱水は同日に回復した。デュラグルチド 0.75 mg 群では脱水関連の有害事象は認められなかった。

2.7.4.4.2.2.1.1.2 GPGP 試験

GPGP 試験では、tirzepatide 5 mg 群（SU 薬併用）の 1 例及び tirzepatide 15 mg 群（SGLT-2 阻害薬併用）の 1 例で脱水関連の有害事象が報告された。これらの事象はいずれも軽度で非重篤であり、治験担当医師により治験薬又はその他の薬剤との因果関係なしと判断された。

2.7.4.4.2.2.1.2 併合解析

2.7.4.4.2.2.1.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

AS1 では、脱水関連の有害事象は認められなかった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.86、Table ISS.4.87）。

2.7.4.4.2.2.1.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

AS2 では 16 例（0.31%）に脱水関連の有害事象が認められた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.88、Table ISS.4.89）。投与群別の内訳を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：5 例（0.29%）
- Tirzepatide 10 mg 群：3 例（0.18%）
- Tirzepatide 15 mg 群：8 例（0.47%）

16 例中 12 例は、ベースラインで慢性腎臓病を有していた。16 例中 8 例で、脱水関連の有害事象の発現直前又は発現時に、尿路性敗血症又はウイルス性胃腸炎などの急性の感染症が報告された。16 例のうち 7 例で、脱水関連の有害事象の 30 日以内に胃腸関連有害事象が報告された。

16 例中 3 例（0.06%）に高度又は重篤な脱水関連の有害事象が認められた。これら 3 例の詳細を表 2.7.4.7-5 に示した。高度でも重篤でもない脱水関連の有害事象が認められた残りの 13 例の詳細を ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.91 に示した。

脱水関連の有害事象が認められた 16 例中 5 例で SMQ「急性腎不全」の有害事象（重篤な事象 1 件、高度の事象 1 件）も発現した。これら 5 例は、いずれも脱水関連の有害事象の発現直前又は発現時に、急性の感染（尿路性敗血症、気管支炎、ウイルス性胃腸炎）などの有害事象が発現するか、又はその他の交絡因子（利尿薬の使用、肉体労働）が報告された。5 例のうち 1 例では脱水関連の有害事象の 30 日以内に胃腸関連有害事象（嘔吐）が報告された。

第 3 相試験で脱水関連の有害事象が発現した被験者数を表 2.7.4.4-24 に示す。

表 2.7.4.4-24　第 3 相試験での脱水関連の有害事象の要約

Treatment Group	GPGK	GPGL	GPGH	GPGI	GPGM	GPGO	GPGP
TZP_ALL, n/N (%)	0/363 (0)	3/1409 (0.21)	4/1077 (0.37)	0/355 (0)	6/995 (0.60)	1/477 (0.21)	2/443 (0.45)
Comparator[a] , n/N (%)	0/115 (0)	2/469 (0.43)	0/360 (0)	0/120 (0)	4/1000 (0.40)	0/159 (0)	- -

Abbreviations: N = total number of patients in treatment group; n = number of patients in category; TZP = tirzepatide.

[a] Refer to 表 2.7.4.1-1 for information on comparator arm used in each study.

2.7.4.4.2.2.1.3 GLP-1 受容体作動薬との比較

2.7.4.4.2.2.1.3.1 セマグルチドとの比較

GPGL 試験で、脱水関連の有害事象の発現割合は、tirzepatide 群（3 例［0.2%］）とセマグルチド 1 mg 群（2 例［0.4%］）で類似していた。セマグルチド 1 mg 群の 1 例で高度の脱水関連の有害事象、tirzepatide 群の 1 例で重篤な脱水関連の有害事象が認められた。

2.7.4.4.2.2.1.3.2 デュラグルチドとの比較

第 2.7.4.4.2.2.1.1.1 項を参照のこと。

2.7.4.4.2.2.2 脱水の結論

Tirzepatide 投与に伴う脱水関連の有害事象の発現割合は、国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験を含む 7 試験の第 3 相試験を通じて低かった（0.31%［16 件］）。16 件のうち 3 件が高度又は重篤な事象であった。脱水関連の有害事象の大部分は、胃腸関連有害事象のみに起因する体液量減少ではなく、基礎疾患として慢性腎臓病がある場合の急性の感染症など、原因は多因子的であった。

2.7.4.4.2.3 腎機能関連の安全性

慢性腎臓病は糖尿病で多く見られる合併症である（De Cosmo, 2016）。Tirzepatide の腎機能関連の安全性を把握し、腎機能障害が tirzepatide の PK 及び安全性に及ぼす影響の可能性を把握することは重要である。

反復投与毒性試験で、tirzepatide はラット及びサルの尿検査パラメータに毒性学的に重要な影響を及ぼさず、腎臓の病理組織学検査でも影響は認められなかった（第 2.6.6.3 項）。^{14}C 標識された tirzepatide を用いたヒト試験の結果、tirzepatide 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を介して代謝されることが示された。代謝物は主に尿中及び便中に排泄され、尿中及び便中に tirzepatide の未代謝物は認められなかった。

様々な重症度の腎機能障害を有する被験者を対象として tirzepatide 5 mg を皮下投与したときの PK パラメータを検討した臨床薬理試験（GPGG 試験）の結果は、第 2.7.6.7 項（GPGG 試験）に要約した。腎機能障害は、tirzepatide の PK に臨床的に重要な影響を与えなかった。したがって、腎機能障害を有する又は透析を実施している患者に対する用量調整は推奨されなかった。

第 2 相又は第 3 相試験で選択基準として設定された eGFR の基準値を表 2.7.4.4-25 に示した。

表 2.7.4.4-25 eGFR の基準値上限

Study	**Participants were excluded if…**
Studies GPGO and GPGK	eGFR <30 mL/min/1.73 m^2 (or lower than the country-specific threshold for discontinuing metformin therapy per local label)
Studies GPGH and GPGL	eGFR <45 mL/min/1.73 m^2 (or lower than the country-specific threshold for using the protocol-required dose of metformin per local label)
Study GPGM	No exclusion criteria based on eGFR level
Study GPGP	eGFR <30 mL/min/1.73 m^2 (<45 mL/min/1.73 m^2 for patients using biguanides and SGLT-2i's)
Study GPGI	eGFR <30 mL/min/1.73 m^2; for patients on metformin, eGFR <45 mL/min/1.73 m^2 (or lower than the country-specific threshold for using the protocol-required dose of metformin per local label)

Note: eGFR values were calculated by Chronic Kidney Disease-Epidemiology collaboration equation
Abbreviations: eGFR= estimated glomerular filtration rate

腎機能関連の安全性

以下の指標を用いて腎機能関連の安全性を評価した。

- 腎臓関連有害事象
- 腎機能
  - CKD-EPI の等式を用いて推定された eGFR
  - UACR
- 腎機能障害を有する（ベースライン時の eGFR が 60 mL/分/1.73m2 未満又はベースライン時の UACR が 300 mg/gCr 超）T2DM 患者での腎機能関連の安全性

高度又は重篤な腎臓関連有害事象の詳細は、叙述を各試験の治験総括報告書に示した。

第 3 相試験での臨床的に重要と考えられる腎機能関連有害事象の詳細は表 2.7.4.7-6 に示した。

2.7.4.4.2.3.1 腎臓関連有害事象

以下の SMQ に含まれる MedDRA PT を用いて、腎臓関連有害事象を要約した。

- 「急性腎不全」（狭域用語、20000003）
- 「慢性腎臓病」（狭域用語、20000213）

2.7.4.4.2.3.1.1 個々の試験

2.7.4.4.2.3.1.1.1 GPGO 試験

GPGO 試験の試験中に、デュラグルチド 0.75 mg 群の 1 例で腎機能障害が発現した。

- デュラグルチド 0.75 mg 群に無作為割付された 5[redacted]歳の[redacted]で、ベースライン時の eGFR 値は 71 mL/分/1.73m2 であった。337 日目、腎不全が報告された。この腎機能障害は軽度で非重篤であり、治験薬との因果関係はなしと判断された。この腎機能障害は未回復であった。

2.7.4.4.2.3.1.1.2 GPGP 試験

GPGP 試験で、tirzepatide 群の 2 例（0.5%）で腎臓関連有害事象が発現した。

- Tirzepatide 5 mg 群に無作為割付された 6[redacted]歳の[redacted]で、ビグアナイド薬を使用していた。ベースライン時の eGFR 値は 64 mL/分/1.73m2 であった。57 日目、尿路結石、水腎症、及び中等度で非重篤の腎機能障害が報告された。また、本被験者は糖尿病性腎症を合併していた。腎機能障害のため本被験者は治験薬の投与を中止し、腎機能障害は未回復であった。
- Tirzepatide 15 mg 群に無作為割付された 5[redacted]歳の[redacted]で、SU 薬を使用しており、ベースライン時の eGFR 値は 64 mL/分/1.73m2、血清クレアチニンは 1.06 mg/dL であった。274 日目、軽度で非重篤の腎機能障害が報告された。この腎機能障害は治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。治験薬の用量は変更しなかった。この腎機能障害は未回復であった。

2.7.4.4.2.3.1.2 併合解析

2.7.4.4.2.3.1.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

AS1 のベースラインの eGFR の平均値は、tirzepatide 5 mg 群で 90.2 mL/分/1.73m^2、tirzepatide 10 mg 群で 89.4 mL/分/1.73m^2、tirzepatide 15 mg 群で 90.1 mL/分/1.73m^2、及びプラセボ群で 88.6 mL/分/1.73m^2 であった。

AS1 では、tirzepatide 群の 8 例（1.1%）（tirzepatide 5 mg 群：6 例、tirzepatide 10 mg 群：1 例、tirzepatide 15 mg 群：1 例）及びプラセボ群の 1 例（0.4%）で腎臓関連有害事象が発現した（表 2.7.4.4-26）。

表 2.7.4.4-26 腎臓関連有害事象の要約（AS1）

SMQ 基本語	SMQ Preferred Term	n (%)				
		TZP 5 mg (N=237)	TZP 10 mg (N=240)	TZP 15 mg (N=241)	TZP ALL (N=718)	Placebo (N=235)
有害事象発現例数（%）	Patients with ≥1 TEAE	6 (2.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	8 (1.1)	1 (0.4)
急性腎不全	Acute renal failure	4 (1.7)	0	1 (0.4)	5 (0.7)	1 (0.4)
腎不全	Renal failure	2 (0.8)	0	0	2 (0.3)	1 (0.4)
腎機能障害	Renal impairment	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.3)	0
急性腎障害	Acute kidney injury	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0
慢性腎臓病	Chronic kidney disease	4 (1.7)	1 (0.4)	0	5 (0.7)	1 (0.4)
慢性腎臓病	Chronic kidney disease	2 (0.8)	1 (0.4)	0	3 (0.4)	0
腎不全	Renal failure	2 (0.8)	0	0	2 (0.3)	1 (0.4)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 treatment-emergent adverse event; SMQ = standardized MedDRA query; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

AS1 では、高度又は重篤な腎臓関連有害事象は認められなかった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.93）。

2.7.4.4.2.3.1.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

AS2 では、65 例（1.3%）で腎臓関連有害事象が発現した（表 2.7.4.4-27）。腎臓関連有害事象の発現に、tirzepatide の用量が高いことによる増加は認められなかった。

第 3 相試験での腎臓関連有害事象の要約を表 2.7.4.4-28 に示す。

表 2.7.4.4-27 腎臓関連有害事象の要約（AS2）

SMQ 基本語	SMQ Preferred Term	n (%)			
		TZP 5 mg (N=1701)	TZP 10 mg (N=1702)	TZP 15 mg (N=1716)	TZP ALL (N=5119)
有害事象発現例数（%）	Patients with ≥1 TEAE	29 (1.70)	16 (0.94)	20 (1.17)	65 (1.27)
急性腎不全	Acute renal failure	21 (1.23)	8 (0.47)	14 (0.82)	43 (0.84)
腎機能障害	Renal impairment	4 (0.24)	4 (0.24)	10 (0.58)	18 (0.35)
急性腎障害	Acute kidney injury	11 (0.65)	3 (0.18)	3 (0.17)	17 (0.33)
腎不全	Renal failure	6 (0.35)	1 (0.06)	1 (0.06)	8 (0.16)
慢性腎臓病	Chronic kidney disease	16 (0.94)	9 (0.53)	7 (0.41)	32 (0.63)
慢性腎臓病	Chronic kidney disease	10 (0.59)	7 (0.41)	6 (0.35)	23 (0.45)
腎不全	Renal failure	6 (0.35)	1 (0.06)	1 (0.06)	8 (0.16)
末期腎疾患	End-stage renal disease	0	1 (0.06)	0	1 (0.02)
続発性副甲状腺機能亢進症	Hyperparathyroidism secondary	1 (0.06)	0	0	1 (0.02)
腎硬化症	Nephrosclerosis	0	0	1 (0.06)	1 (0.02)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 treatment-emergent adverse event; SMQ = standardized MedDRA query; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

表 2.7.4.4-28 第 3 相試験での腎臓関連有害事象の要約

Treatment Group	Patients with ≥1 TEAE						
	GPGK	GPGL	GPGH	GPGI	GPGM	GPGO	GPGP
TZP_ALL, n/N (%)	1/363 (0.28)	13/1409 (0.92)	14/1077 (1.30)	7/355 (1.97)	28/995 (2.81)	0/477 (0)	2/443 (0.45)
Comparator[a] (%)	0/115 (0)	3/469 (0.64)	5/360 (1.39)	1/120 (0.83)	35/1000 (3.50)	1/159 (0.63)	- -

Abbreviations: N = total number of patients in study safety population; n = number of patients reporting at least 1 TEAE; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.
[a] Refer to 表 2.7.4.1-1 for information on comparator arm used in each study.

AS2 の 7 例（0.14%）で高度又は重篤な腎臓関連有害事象が発現した（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.95）。投与群別の内訳を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：2 例（0.12%）
- Tirzepatide 10 mg 群：3 例（0.18%）
- Tirzepatide 15 mg 群：2 例（0.12%）

7 例で報告された事象のうち、急性腎障害（tirzepatide 5 mg 群：2 例、tirzepatide 10 mg 群：1 例、tirzepatide 15 mg 群：1 例）及び腎不全（tirzepatide 10 mg 群：1 例）は、SMQ「急性腎不全」に含まれる PT であった。慢性腎臓病（tirzepatide 15 mg 群：1 例）、末期腎疾患（tirzepatide 10 mg 群：1 例）、及び腎不全（tirzepatide 10 mg 群：1 例）は、SMQ「慢性腎臓病」に含まれる PT であった。

AS2 の tirzepatide 群で SMQ「急性腎不全」の有害事象を発現した 43 例のうち、5 例で脱水関連の有害事象が報告され、そのうち重篤な有害事象は 1 件、高度の有害事象は 1 件であった。重

篤又は高度な脱水関連の有害事象の詳細は第 2.7.4.4.2.2 項を参照のこと。また、43 例のうち 3 例で、急性腎不全の発現前 30 日以内に嘔吐又は下痢が報告された。3 例のうち 1 例では脱水も報告された。残り 2 例の詳細は表 2.7.4.7-6 を参照のこと。

2.7.4.4.2.3.1.2.3 Tirzepatide と実薬対照薬の比較

デュラグルチドについては第 2.7.4.4.2.3.1.1.1 項、その他の実薬対照薬については以下の治験総括報告書を参照のこと。

- GPGL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.4 項）（セマグルチド）
- GPGH 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.5 項）（インスリン デグルデク）
- GPGM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.6 項）（インスリン グラルギン）

2.7.4.4.2.3.2 腎機能

2.7.4.4.2.3.2.1 eGFR の推定値

2.7.4.4.2.3.2.1.1 個々の試験

GPGO 試験

GPGO 試験では、ベースライン時の eGFR 値（日本人向けの CKD-EPI）の平均値に、tirzepatide 群とデュラグルチド群で大きな差はなかった。

eGFR（CKD-EPI）の平均値のベースラインから投与 52 週時までの減少量は小さく、各 tirzepatide 群とデュラグルチド 0.75 mg 群で臨床的に意味のある違いは認められなかった（表 2.7.4.4-29）。

表 2.7.4.4-29 eGFR（CKD-EPI）のベースラインからの投与 52 週時までの変化量（安全性解析対象集団）（GPGO 試験）

eGFR CKD-EPI	mL/min/1.73 m^2			
	TZP 5 mg (N=159)	TZP 10 mg (N=158)	TZP 15 mg (N=160)	Dulaglutide 0.75 mg (N=159)
Baseline	75.5	78.2	78.1	77.5
Change from baseline	-3.8	-3.1	-4.5	-3.9
Change difference from dulaglutide 0.75 mg (95% CI)	0.1 (-1.3, 1.5)	0.8 (-0.6, 2.3)	-0.6 (-2.0, 0.8)	N/A

Abbreviations: CI = confidence interval; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.
Note: MMRM analysis using log transformation.
Note: Shown are the estimated means.

投与開始後の eGFR の最小値が 30 mL/分/1.73m^2 未満であった被験者はいなかった。

投与開始後の eGFR の最小値が 30 mL/分/1.73m^2 以上 45 mL/分/1.73m^2 未満であった被験者は 5 例（0.8%）であった。このうち 2 例（tirzepatide 15 mg 群：1 例、デュラグルチド 0.75 mg 群：1 例）は、ベースライン時の eGFR の最小値が 45 mL/分/1.73m^2 以上 60 mL/分/1.73m^2 未満であった。投与開始後の eGFR の最小値が 45 mL/分/1.73m^2 以上 60 mL/分/1.73m^2 未満であった被験者は 74

例（11.6%）であった。このうちベースライン時の eGFR の最小値が 60 mL/分/1.73m2 以上で、投与開始後の eGFR の最小値が 45 mL/分/1.73m2 以上 60 mL/分/1.73m2 未満となった被験者は以下の 35 例であり、被験者の割合は、tirzepatide 群とデュラグルチド群で類似していた（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Table GPGO.5.37）。

- Tirzepatide 5 mg 群：10 例（6.3%）
- Tirzepatide 10 mg 群：5 例（3.2%）
- Tirzepatide 15 mg 群：11 例（6.9%）
- デュラグルチド 0.75 mg 群：9 例（5.7%）

GPGP 試験

GPGP 試験では、ベースライン時の eGFR 値（CKD-EPI）の全体の平均値は 78.9 mL/分/1.73m2 であった。

eGFR（CKD-EPI）の平均値のベースラインから投与 52 週時までの減少量は小さく、tirzepatide 群間で類似していた（表 2.7.4.4-30）。

表 2.7.4.4-30　eGFR（CKD-EPI）のベースラインからの投与 52 週時までの変化量（安全性解析対象集団）（GPGP 試験）

eGFR CKD-EPI	TZP 5 mg (N=148)	TZP 10 mg (N=147)	TZP 15 mg (N=148)
Baseline (mL/min/1.73 m^2)	77.9 (1.05)	80.1 (1.08)	78.9 (1.10)
Change from baseline (%)	-3.3 (0.61)	-3.9 (0.63)	-3.0 (0.64)

Abbreviations: CKD-EPI = Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; LSMean = least square mean; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; SE = standard error; TZP = tirzepatide.
Note: Shown are the LSMean (SE).
Note: MMRM analysis.

投与開始後の eGFR の最小値が 30 mL/分/1.73m2 未満であった被験者はいなかった。

投与開始後の eGFR の最小値が 30 mL/分/1.73m2 以上 45 mL/分/1.73m2 未満であった被験者は 1 例であり、本被験者はベースライン時の eGFR の最小値も 30 mL/分/1.73m2 以上 45 mL/分/1.73m2 未満であった。

投与開始後の eGFR の最小値が 45 mL/分/1.73m2 以上 60 mL/分/1.73m2 未満であった被験者は 49 例であった。このうち以下の 15 例は、ベースライン時の eGFR の最小値が 60 mL/分/1.73m2 以上であった（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Table GPGP.8.104）。

- Tirzepatide 5 mg 群：6 例（4.1%）
- Tirzepatide 10 mg 群：5 例（3.4%）
- Tirzepatide 15 mg 群：4 例（2.7%）

ベースライン時の eGFR の最小値が 60 mL/分/1.73m2 以上で、投与開始後の eGFR の最小値が 45 mL/分/1.73m2 以上 60 mL/分/1.73m2 未満であった被験者の割合は、tirzepatide 群間で類似していた。

2.7.4.4.2.3.2.1.2 併合解析

第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

AS1 で、ベースライン時の eGFR は投与群間で類似していた（表 2.7.4.4-31）。eGFR 値のベースラインから投与 40 週時及び安全性の後観察期間までの平均低下量は小さく、tirzepatide 群とプラセボ群で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

表 2.7.4.4-31 eGFR（CKD-EPI）のベースラインから投与 40 週時及び安全性の後観察期間までの変化量（AS1）

eGFR CKD-EPI	mL/min/1.73 m^2							
	TZP 5 mg (N=234)		TZP 10 mg (N=234)		TZP 15 mg (N=232)		Placebo (N=228)	
	40 Weeks	SFU	40 Weeks	SFU	40 Weeks	SFU	40 Weeks	SFU
Baseline	90.1		89.3		90.1		88.7	
Change from baseline	-4.9	-4.2	-4.9	-3.8	-3.5	-3.0	-3.2	-4.8
Change difference from placebo (95% CI)	-1.6 (-3.4, 0.1)	0.6 (-1.1, 2.4)	-1.7 (-3.4, 0.1)	1.1 (-0.7, 2.8)	-0.3 (-2.0, 1.5)	1.9* (0.1, 3.6)	N/A	N/A

Abbreviations: CI = confidence interval; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug and with baseline and at least one postbaseline value; N/A = not applicable; SFU = safety follow-up; TZP = tirzepatide.
Note: MMRM analysis. Only patients with nonmissing baseline value and at least 1 nonmissing postbaseline value of the response variable were included in the analysis.
Note: Shown are the least-squares means.
* p-value <0.05 versus placebo.

AS1 で、被験者の大部分（全 tirzepatide 群：92.3%、プラセボ群：90.6%）はベースライン時の eGFR の最小値が 60 mL/分/1.73m^2 以上であった。

投与開始後にベースライン時より高い又は低いカテゴリーに推移した被験者の割合は、投与群間で類似していた（表 2.7.4.4-32）。

- カテゴリー推移なし：全 tirzepatide 群 69.7%、プラセボ群 73.2%
- 低いカテゴリーに推移：全 tirzepatide 群 27.8%、プラセボ群 24.2%
- 高いカテゴリーに推移：全 tirzepatide 群 2.4%、プラセボ群 2.6%

AS1 での結果の詳細は以下のとおりであった。

- 3 例（tirzepatide 5 mg 群：1 例、tirzepatide 10 mg 群：2 例）で、ベースライン時の eGFR の最小値が 30 mL/分/1.73m^2 以上、投与開始後の eGFR の最小値が 30 mL/分/1.73m^2 未満であった。
- 25 例（tirzepatide 5 mg 群：7 例、tirzepatide 10 mg 群：7 例、tirzepatide 15 mg 群：3 例、プラセボ群：8 例）で、ベースライン時の eGFR の最小値が 45 mL/分/1.73m^2 以上、投与開始後の eGFR の最小値が 30 mL/分/1.73m^2 以上 45 mL/分/1.73m^2 未満であった。

- 56 例（tirzepatide 5 mg 群：15 例、tirzepatide 10 mg 群：10 例、tirzepatide 15 mg 群：21 例、プラセボ群：10 例）で、ベースライン時の eGFR の最小値が 60 mL/分/1.73m2 以上で、投与開始後の eGFR の最小値が 45 mL/分/1.73m2 以上 60 mL/分/1.73m2 未満であった。

表 2.7.4.4-32　eGFR（CKD-EPI）のベースライン時から投与開始後の最小値のシフトテーブル（AS1）

Treatment	Minimum Baseline	Minimum Postbaseline, n (%)						
		<30	≥30 to <45	≥45 to <60	≥60 to <90	≥90	Missing	Total
TZP 5 mg (N=237)	<30	0	0	0	0	0	0	0
	≥30 to <45	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)
	≥45 to <60	1 (0.4)	6 (2.5)	10 (4.2)	3 (1.3)	0	0	20 (8.4)
	≥60 to <90	0	1 (0.4)	15 (6.3)	77 (32.5)	1 (0.4)	0	94 (39.7)
	≥90	0	0	0	34 (14.3)	85 (35.9)	3 (1.3)	122 (51.5)
TZP 10 mg (N=240)	<30	0	0	0	0	0	0	0
	≥30 to <45	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
	≥45 to <60	1 (0.4)	4 (1.7)	9 (3.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	16 (6.7)
	≥60 to <90	0	3 (1.3)	8 (3.3)	81 (33.8)	2 (0.8)	2 (0.8)	96 (40.0)
	≥90	0	0	2 (0.8)	44 (18.3)	78 (32.5)	3 (1.3)	127 (52.9)
TZP 15 mg (N=241)	<30	0	0	0	0	0	0	0
	≥30 to <45	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.8)
	≥45 to <60	0	0	8 (3.3)	5 (2.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	15 (6.2)
	≥60 to <90	0	3 (1.2)	19 (7.9)	67 (27.8)	2 (0.8)	1 (0.4)	92 (38.2)
	≥90	0	0	2 (0.8)	52 (21.6)	74 (30.7)	4 (1.7)	132 (54.8)
TZP_ALL (N=718)	<30	0	0	0	0	0	0	0
	≥30 to <45	1 (0.1)	2 (0.3)	0	1 (0.1)	0	0	4 (0.6)
	≥45 to <60	2 (0.3)	10 (1.4)	27 (3.8)	9 (1.3)	2 (0.3)	1 (0.1)	51 (7.1)
	≥60 to <90	0	7 (1.0)	42 (5.8)	225 (31.3)	5 (0.7)	3 (0.4)	282 (39.3)
	≥90	0	0	4 (0.6)	130 (18.1)	237 (33.0)	10 (1.4)	381 (53.1)
Placebo (N=235)	<30	0	0	0	0	0	0	0
	≥30 to <45	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	0	4 (1.7)
	≥45 to <60	0	5 (2.1)	12 (5.1)	0	1 (0.4)	0	18 (7.7)
	≥60 to <90	0	3 (1.3)	8 (3.4)	77 (32.8)	4 (1.7)	1 (0.4)	93 (39.6)
	≥90	0	0	2 (0.9)	38 (16.2)	77 (32.8)	3 (1.3)	120 (51.1)

Abbreviations: CKD-EPI = Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; N = number of patients in the population in the specified treatment group; n = number of patients in each shift category; TZP = tirzepatide.

用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

AS2 で、ベースライン時の eGFR は投与群間で類似していた（表 2.7.4.4-33）。eGFR 値のベースラインからの平均低下量は、投与群間で類似していた。

表 2.7.4.4-33 eGFR（CKD-EPI）のベースラインから投与 40 週時及び 52 週時までの変化量（AS2）

eGFR CKD-EPI	mL/min/1.73 m^2		
	TZP 5 mg	**TZP 10 mg**	**TZP 15 mg**
Baseline	(N=1665) 88.8	(N=1655) 88.7	(N=1671) 88.9
40 Weeks CFB	(N=1291) -3.5	(N=1291) -3.5	(N=1315) -3.7
52 Weeks CFB	(N=925) -4.5	(N=916) -4.1	(N=947) -4.9

Abbreviations: CFB = change from baseline; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; MMRM = mixed-model repeated measures; N = number of patients with baseline and postbaseline value at the specified time point; TZP = tirzepatide.
Note: MMRM analysis. Only patients with nonmissing baseline value and at least 1 nonmissing postbaseline value of the response variable were included in the analysis.
Note: Shown are the least-squares means.
Note: Data at the 52-week timepoint includes patients from Studies GPGH, GPGM, GPGO, and GPGP. Data at the 40-week timepoints includes patients from Studies GPGK, GPGL, GPGH, GPGM, and GPGI.

AS2 で、被験者の大部分（全 tirzepatide 群：91.6%）はベースライン時の eGFR の最小値が 60 mL/分/1.73m^2 以上であった。投与開始後にベースライン時より高い又は低いカテゴリーに推移した被験者の割合は、投与群間で類似していた（表 2.7.4.4-34）。

- カテゴリー推移なし：tirzepatide 5 mg 群 68.7%、tirzepatide 10 mg 群 69.1%、tirzepatide 15 mg 群 66.7%
- 低いカテゴリーに推移：tirzepatide 5 mg 群 28.2%、tirzepatide 10 mg 群 28.5%、tirzepatide 15 mg 群 30.7%
- 高いカテゴリーに推移：tirzepatide 5 mg 群 3.2%、tirzepatide 10 mg 群 2.5%、tirzepatide 15 mg 群 2.7%

AS2 での結果の詳細は以下のとおりであった。

- 39 例（tirzepatide 5 mg 群：11 例、tirzepatide 10 mg 群：13 例、tirzepatide 15 mg 群：15 例）で、ベースライン時の eGFR の最小値が 30 mL/分/1.73m^2 以上、投与開始後の eGFR の最小値が 30 mL/分/1.73m^2 未満であった。
- 127 例（tirzepatide 5 mg 群：47 例、tirzepatide 10 mg 群：42 例、tirzepatide 15 mg 群：38 例）で、ベースライン時の eGFR の最小値が 45 mL/分/1.73m^2 以上、投与開始後の eGFR の最小値が 30 mL/分/1.73m^2 以上 45 mL/分/1.73m^2 未満であった。
- 371 例（tirzepatide 5 mg 群：117 例、tirzepatide 10 mg 群：116 例、tirzepatide 15 mg 群：138 例）で、ベースライン時の eGFR の最小値が 60 mL/分/1.73m^2 以上で、投与開始後の eGFR の最小値が 45 mL/分/1.73m^2 以上 60 mL/分/1.73m^2 未満であった。

Tirzepatide 群間で違いは認められなかった（表 2.7.4.4-34）。

第 3 相試験でのベースライン時の eGFR の最小値が 30 mL/分/1.73m^2 以上、投与開始後の eGFR の最小値が 30 mL/分/1.73m^2 未満の被験者の要約を表 2.7.4.4-35 に示す。

表 2.7.4.4-34 eGFR（CKD-EPI）のベースライン時から投与開始後の最小値のシフトテーブル（AS2）

Treatment	Minimum Baseline	Minimum Postbaseline, n (%)						
		<30	≥30 to <45	≥45 to <60	≥60 to <90	≥90	Missing	Total
TZP 5 mg (N=1701)	<30	9 (0.53)	2 (0.12)	0	0	0	0	11 (0.65)
	≥30 to <45	5 (0.29)	12 (0.71)	11 (0.65)	3 (0.18)	0	1 (0.06)	32 (1.88)
	≥45 to <60	3 (0.18)	25 (1.47)	67 (3.94)	21 (1.23)	0	2 (0.12)	118 (6.94)
	≥60 to <90	1 (0.06)	15 (0.88)	107 (6.29)	501 (29.45)	16 (0.94)	9 (0.53)	649 (38.15)
	≥90	2 (0.12)	7 (0.41)	10 (0.59)	297 (17.46)	562 (33.04)	13 (0.76)	891 (52.38)
TZP 10 mg (N=1702)	<30	2 (0.12)	0	0	0	0	0	2 (0.12)
	≥30 to <45	7 (0.41)	11 (0.65)	2 (0.12)	2 (0.12)	0	0	22 (1.29)
	≥45 to <60	3 (0.18)	23 (1.35)	61 (3.58)	16 (0.94)	1 (0.06)	1 (0.06)	105 (6.17)
	≥60 to <90	3 (0.18)	15 (0.88)	103 (6.05)	564 (33.14)	21 (1.23)	11 (0.65)	717 (42.13)
	≥90	0	4 (0.24)	13 (0.76)	307 (18.04)	522 (30.67)	10 (0.59)	856 (50.29)
TZP 15 mg (N=1716)	<30	1 (0.06)	2 (0.12)	0	0	0	0	3 (0.17)
	≥30 to <45	3 (0.17)	18 (1.05)	6 (0.35)	2 (0.12)	0	0	29 (1.69)
	≥45 to <60	5 (0.29)	17 (0.99)	61 (3.55)	20 (1.17)	1 (0.06)	2 (0.12)	106 (6.18)
	≥60 to <90	3 (0.17)	19 (1.11)	125 (7.28)	530 (30.89)	14 (0.82)	10 (0.58)	701 (40.85)
	≥90	4 (0.23)	2 (0.12)	13 (0.76)	329 (19.17)	520 (30.30)	9 (0.52)	877 (51.11)
TZP ALL (N=5119)	<30	12 (0.23)	4 (0.08)	0	0	0	0	16 (0.31)
	≥30 to <45	15 (0.29)	41 (0.80)	19 (0.37)	7 (0.14)	0	1 (0.02)	83 (1.62)
	≥45 to <60	11 (0.21)	65 (1.27)	189 (3.69)	57 (1.11)	2 (0.04)	5 (0.10)	329 (6.43)
	≥60 to <90	7 (0.14)	49 (0.96)	335 (6.54)	1595 (31.16)	51 (1.00)	30 (0.59)	2067 (40.38)
	≥90	6 (0.12)	13 (0.25)	36 (0.70)	933 (18.23)	1604 (31.33)	32 (0.63)	2624 (51.26)

Abbreviations: CKD-EPI = Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; N = number of patients in the population in the specified treatment group; n = number of patients in each shift category; TZP = tirzepatide.

表 2.7.4.4-35 第 3 相試験でのベースライン時の eGFR の最小値が 30 mL/分/1.73m^2 以上、投与開始後の eGFR の最小値が 30 mL/分/1.73m^2 未満の被験者の要約

Treatment Arm	GPGK	GPGL	GPGH	GPGI	GPGM	GPGO	GPGP
TZP_ALL, n/N (%)	1/363 (0.28)	6/1409 (0.43)	7/1077 (0.65)	2/355 (0.56)	23/995 (2.31)	0/477 (0)	0/443 -
Comparator[a] , n/N (%)	0/115 (0)	0/469 (0)	3/360 (0.83)	0/120 (0)	32/1000 (3.20)	0/159 (0)	- -

Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate; n = number of patients in category; N = total number of patients in treatment group; TZP = tirzepatide.
[a] Refer to 表 2.7.4.1-1 for information on comparator arm used in each study.

2.7.4.4.2.3.2.2 アルブミン尿

2.7.4.4.2.3.2.2.1 個々の試験

GPGO 試験

GPGO 試験で、ベースライン時の UACR の平均値に tirzepatide 群とデュラグルチド 0.75 mg 群で大きな差は認められなかった。

UACR の平均値のベースラインから投与 52 週時までの低下率は、tirzepatide 群で-19.7%～-33.1%、デュラグルチド 0.75 mg 群で-11.5%であった（表 2.7.4.4-36）。安全性の後観察期間の評価でも UACR の平均値のベースラインから安全性の後観察期間までの変化率は、tirzepatide 群で-0.1%～-17.5%、デュラグルチド 0.75 mg 群で 4.4%であった。

表 2.7.4.4-36　UACR のベースラインからの投与 52 週時及び安全性の後観察期間までの変化率
（安全性解析対象集団）（GPGO 試験）

UACR	TZP 5 mg (N=159)		TZP 10 mg (N=158)		TZP 15 mg (N=160)		Dulaglutide 0.75 mg (N=159)	
	52 Weeks	SFU	52 Weeks	SFU	52 Weeks	SFU	52 Weeks	SFU
Baseline (mg/gCr)	17.9		11.8		15.9		18.1	
Change from baseline (mg/gCr)	-3.1	0	-5.2	-2.8	-4.8	-2.7	-1.8	0.7
Percent change from baseline (%)	-19.7	-0.1	-33.1	-17.5	-30.7	-17.1	-11.5	4.4
Dulaglutide-adjusted percent change (%) (95% CI)	-9.3 (-23.2, 7.1)	-4.4 (-20.5, 15.0)	-24.4* (-36.1, -10.7)	-21.0* (-34.4, -4.9)	-21.8* (-33.7, -7.6)	-20.7* (-34.0, -4.6)	N/A	N/A

Abbreviations: CI = confidence interval; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; SFU = safety follow-up; TZP = tirzepatide; UACR = urine albumin/creatinine ratio.

Note: MMRM analysis using log transformation.

Note: Shown are the estimated means.

* p-value <0.05 versus dulaglutide 0.75 mg.

投与開始後の UACR の最大値が、微量アルブミン尿の指標である 30 mg/gCr 以上 300 mg/gCr 以下であった被験者は計 152 例（23.9%）であった。このうちベースラインの UACR の最大値が 30 mg/gCr 未満であった被験者は 55 例（8.6%）（tirzepatide 5 mg 群：9 例、tirzepatide 10 mg 群：4 例、tirzepatide 15 mg 群：16 例、デュラグルチド 0.75 mg 群：26 例）、300 mg/gCr 超であった被験者は 7 例（1.1%）（tirzepatide 5 mg 群：2 例、tirzepatide 10 mg 群：3 例、tirzepatide 15 mg 群：2 例）であった（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Table GPGO.5.38）。

投与開始後の UACR の最大値が、顕性アルブミン尿の指標である 300 mg/gCr 超であった被験者は計 19 例（3%）であった。このうち 10 例（tirzepatide 5 mg 群：2 例、tirzepatide 10 mg 群：2 例、tirzepatide 15 mg 群：1 例、デュラグルチド 0.75 mg 群：5 例）はベースラインでも顕性アルブミン尿（300 mg/gCr 超）が認められ、カテゴリーの推移はなかった。残り 9 例は、ベースラインの UACR の最大値が、30 mg/gCr 以上 300 mg/gCr 以下（tirzepatide 5 mg 群：6 例、tirzepatide 15 mg 群：1 例、デュラグルチド 0.75 mg 群：1 例）又は 30 mg/gCr 未満（tirzepatide 5 mg 群：1 例）であった。

GPGP 試験

GPGP 試験では、ベースライン時の UACR の推定平均値は tirzepatide 5 mg 群及び 10 mg 群で類似していた。

UACR の推定平均値のベースラインから投与 52 週時までの低下率は、tirzepatide 15 mg 群及び 10 mg 群で類似しており、tirzepatide 5 mg 群では小さかった（表 2.7.4.4-37）。UACR の推定平均値のベースラインから安全性の後観察期間までの低下率は投与群間で類似しており、ベースラインから投与 52 週時までの低下率より小さかった。

表 2.7.4.4-37　UACR のベースラインからの投与 52 週時及び安全性の後観察期間までの変化率（安全性解析対象集団）（GPGP 試験）

UACR	TZP 5 mg (N=148)		TZP 10 mg (N=147)		TZP 15 mg (N=148)	
	52 Weeks	SFU	52 Weeks	SFU	52 Weeks	SFU
Baseline (mg/gCr)	29.7 (3.68)		27.4 (3.78)		36.6 (4.73)	
Percent change from baseline (%)	-38.2 (4.91)	-17.1 (7.18)	-49.3 (4.76)	-18.8 (8.50)	-50.4 (4.25)	-18.4 (7.71)

Abbreviations: LSMean = least-squares mean; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; SE = standard error of mean; SFU = safety follow-up; TZP = tirzepatide; UACR = urine albumin/creatinine ratio.
Note: Shown are the LSMean (SE).
Note: MMRM analysis.

投与開始後の UACR の最大値が、微量アルブミン尿の指標である 30 mg/gCr 以上 300 mg/gCr 以下であった被験者は計 113 例であった。このうちベースラインの UACR の最大値が 30 mg/gCr 未満の被験者は 24 例（5.4%）（tirzepatide 5 mg 群：11 例、tirzepatide 10 mg 群：9 例、tirzepatide 15 mg 群：4 例）、300 mg/gCr 超の被験者は 8 例（1.8%）（tirzepatide 5 mg 群：2 例、tirzepatide

10 mg 群：1 例、tirzepatide 15 mg 群：5 例）であった（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Table GPGP.8.106）。

ベースラインの UACR の最大値が 30 mg/gCr 未満で投与開始後に 30 mg/gCr 以上 300 mg/gCr 以下に推移した被験者の割合は以下のとおりであった。

- Tirzepatide 5 mg 群：11 例（7.4%）
- Tirzepatide 10 mg 群：9 例（6.1%）
- Tirzepatide 15 mg 群：4 例（2.7%）

ベースラインの UACR の最大値が 300 mg/gCr 超で投与開始後に 30 mg/gCr 以上 300 mg/gCr 以下に推移した被験者の割合は以下のとおりであった。

- Tirzepatide 5 mg 群：2 例（1.4%）
- Tirzepatide 10 mg 群：1 例（0.7%）
- Tirzepatide 15 mg 群：5 例（3.4%）

投与開始後の UACR の最大値が、顕性アルブミン尿の指標である 300 mg/gCr 超であった被験者は 21 例であった。このうち tirzepatide 5 mg 群の 1 例のみで、ベースラインの UACR の最大値が 30 mg/gCr 未満であった。また、5 例（tirzepatide 5 mg 群：1 例［0.7%］、tirzepatide 10 mg 群：1 例［0.7%］、tirzepatide 15 mg 群：3 例［2.0%］）は、ベースラインの UACR の最大値が 30 mg/gCr 以上 300 mg/gCr 以下であった。

2.7.4.4.2.3.2.2.2 併合解析

第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

AS1 で、ベースラインの UACR は、投与群間で類似していた。UACR の平均値は、すべての tirzepatide 群でベースラインから数値的に低下し、プラセボ群では上昇した。UACR のベースラインから投与 40 週時までの低下率の平均は、tirzepatide 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（表 2.7.4.4-38）。

表 2.7.4.4-38 UACR のベースラインから投与 40 週時及び安全性の後観察期間までの変化率（AS1）

UACR	TZP 5 mg (N=229)		TZP 10 mg (N=229)		TZP 15 mg (N=225)		Placebo (N=218)	
	40 Weeks	SFU	40 Weeks	SFU	40 Weeks	SFU	40 Weeks	SFU
Baseline (mg/gCr)	15.1		14.5		13.5		12.9	
CFB (mg/gCr)	-0.6	1.7	-2.0	0.3	-0.4	1.1	3.7	3.6
% CFB	-4.6	12.2	-14.6	1.8	-3.1	7.8	26.4	25.9
Placebo -adjusted % CFB (95% CI)	-24.5* (-36.6, -10.1)	-10.8 (-24.0, 4.6)	-32.4** (-43.3, -19.5)	-19.1* -31.1, -5.0)	-23.3* (-35.7, -8.6)	-14.3 (-27.1, 0.7)	N/A	N/A

Abbreviations: CFB = change from baseline; CI = confidence interval; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug, and with baseline and at least 1 postbaseline value; N/A = not applicable; SFU = safety follow-up; TZP = tirzepatide; UACR = urine albumin/creatinine ratio.

Note: MMRM analysis on log-transformed data then converted back to original scale. Only patients with nonmissing baseline value and at least 1 nonmissing postbaseline value of the response variable were included in the analysis. Data presented are estimated means.
* P-value ≤0.01 versus placebo.
** P-value <0.001 versus placebo.

投与開始後に、ベースライン時より高い UACR のカテゴリーに推移した被験者は tirzepatide 群でプラセボ群と比較して少なく、ベースライン時より低いカテゴリーに推移した被験者は tirzepatide 群でプラセボ群と比較して多かった（表 2.7.4.4-39）。

- カテゴリー推移なし：
  全 tirzepatide 群 76.9%、プラセボ群 72.2%
- 投与開始後にベースライン時より高いカテゴリーに推移：
  全 tirzepatide 群 9.6%、プラセボ群 18.8%
- 投与開始後にベースライン時より低いカテゴリーに推移：
  全 tirzepatide 群 13.5%、プラセボ群 9.0%

ベースライン時に UACR の最大値が 300 mg/gCr 以下で、投与開始後に UACR の最大値が 300 mg/gCr 超に推移した被験者は、tirzepatide 群で 7 例（1.0%）、プラセボ群で 2 例（0.9%）であった。

表 2.7.4.4-39　UACR のベースライン時から投与開始後の最大値のシフトテーブル（AS1）

Treatment	Maximum Baseline (g/kg)	Maximum Postbaseline (g/kg), n (%)				
		<30	≥30 to ≤300	>300	Missing	Total
TZP 5 mg (N=237)	<30	144 (60.8)	18 (7.6)	0	3 (1.3)	165 (69.6)
	≥30 to ≤300	23 (9.7)	30 (12.7)	2 (0.8)	3 (1.3)	58 (24.5)
	>300	0	2 (0.8)	11 (4.6)	1 (0.4)	14 (5.9)
TZP 10 mg (N=240)	<30	147 (61.3)	13 (5.4)	0	5 (2.1)	165 (68.8)
	≥30 to ≤300	31 (12.9)	23 (9.6)	3 (1.3)	2 (0.8)	59 (24.6)
	>300	1 (0.4)	3 (1.3)	9 (3.8)	2 (0.8)	15 (6.3)
TZP 15 mg (N=241)	<30	134 (55.6)	28 (11.6)	2 (0.8)	7 (2.9)	171 (71.0)
	≥30 to ≤300	28 (11.6)	29 (12.0)	0	4 (1.7)	61 (25.3)
	>300	0	5 (2.1)	2 (0.8)	0	7 (2.9)
TZP_ALL (N=718)	<30	425 (59.2)	59 (8.2)	2 (0.3)	15 (2.1)	501 (69.8)
	≥30 to ≤300	82 (11.4)	82 (11.4)	5 (0.7)	9 (1.3)	178 (24.8)
	>300	1 (0.1)	10 (1.4)	22 (3.1)	3 (0.4)	36 (5.0)
Placebo (N=235)	<30	123 (52.3)	40 (17.0)	0	9 (3.8)	172 (73.2)
	≥30 to ≤300	17 (7.2)	36 (15.3)	2 (0.9)	2 (0.9)	57 (24.3)
	>300	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	6 (2.6)

Abbreviations: N = number of patients in the population in the specified treatment group; n = number of patients in each shift category; TZP = tirzepatide; UACR = urine albumin/creatinine ratio.

用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

AS2 で、ベースラインの UACR は、投与群間で類似していた。UACR のベースラインから投与 40 週時及び投与 52 週時までの低下率の平均は、tirzepatide の用量が高いほど大きかった（表 2.7.4.4-40）。

表 2.7.4.4-40 UACR のベースラインから投与 40 週時及び投与 52 週時までの変化率（AS2）

UACR	TZP 5 mg	TZP 10 mg	TZP 15 mg
Baseline g/kg	(N=1605) 15.6	(N=1592) 14.7	(N=1614) 15.4
40 Weeks CFB (g/kg) % CFB	(N=1579) -2.5 -16.2	(N=1557) -3.0 -19.9	(N=1580) -3.5 -23.3*
52 Weeks CFB (g/kg) % CFB	(N=915) -1.1 -7.2	(N=904) -2.0 -13.3	(N=938) -2.6 -16.8*

Abbreviations: CFB = change from baseline; MMRM = mixed-model repeated measures; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug, and with baseline and at least 1 postbaseline value; TZP = tirzepatide; UACR = urine albumin/creatinine ratio.

Note: MMRM analysis on log-transformed data then converted back to original scale. Only patients with nonmissing baseline value and at least 1 nonmissing postbaseline value of the response variable were included in the analysis. Data presented are estimated means.

Note: Data at the 52-week time point include only patients from Studies GPGH, GPGM, GPGO, and GPGP. Data at the 40-week time points include patients from the entire AS2 dataset.

* P-value <0.01 versus TZP 5 mg.

投与開始後に、ベースライン時より高い UACR のカテゴリーに推移した被験者、ベースライン時より低いカテゴリーに推移した被験者、及びベースライン時と同じカテゴリーであった被験者の割合は、tirzepatide 群間で類似していた（表 2.7.4.4-41）。

- カテゴリー推移なし：
  tirzepatide 5 mg 群 76.5%、tirzepatide 10 mg 群 77.6%、tirzepatide 15 mg 群 74.6%
- 高いカテゴリーに推移：
  tirzepatide 5 mg 群 13.2%、tirzepatide 10 mg 群 10.5%、tirzepatide 15 mg 群 12.0%
- 低いカテゴリーに推移：
  tirzepatide 5 mg 群 10.3%、tirzepatide 10 mg 群 11.9%、tirzepatide 15 mg 群 13.5%

ベースライン時に UACR の最大値が 300 mg/gCr 以下で、投与開始後に UACR の最大値が 300 mg/gCr 超に推移した被験者の割合は、tirzepatide 群間で類似していた。

- Tirzepatide 5 mg 群：42 例（2.5%）
- Tirzepatide 10 mg 群：30 例（1.8%）
- Tirzepatide 15 mg 群：32 例（1.9%）

Tirzepatide 群間で違いは認められなかった（表 2.7.4.4-42）。

表 2.7.4.4-41 UACR のベースライン時から投与開始後の最大値のシフトテーブル（AS2）

Treatment	Maximum Baseline (g/kg)	Maximum Postbaseline (g/kg), n (%)				
		<30	≥30 to ≤300	>300	Missing	Total
TZP 5 mg (N=1701)	<30	961 (56.5)	175 (10.3)	13 (0.8)	26 (1.5)	1175 (69.1)
	≥30 to ≤300	143 (8.4)	241 (14.2)	29 (1.7)	17 (1.0)	430 (25.3)
	>300	5 (0.3)	22 (1.3)	56 (3.3)	5 (0.3)	88 (5.2)
TZP 10 mg (N=1702)	<30	1022 (60.1)	142 (8.3)	12 (0.7)	34 (2.0)	1210 (71.1)
	≥30 to ≤300	151 (8.9)	203 (11.9)	18 (1.1)	5 (0.3)	377 (22.2)
	>300	3 (0.2)	42 (2.5)	53 (3.1)	7 (0.4)	105 (6.2)
TZP 15 mg (N=1716)	<30	979 (57.1)	168 (9.8)	14 (0.8)	21 (1.2)	1182 (68.9)
	≥30 to ≤300	189 (11.0)	225 (13.1)	18 (1.1)	15 (0.9)	447 (26.1)
	>300	4 (0.2)	32 (1.9)	43 (2.5)	4 (0.2)	83 (4.8)
TZP_ALL (N=5119)	<30	2962 (57.9)	485 (9.5)	39 (0.8)	81 (1.6)	3567 (69.7)
	≥30 to ≤300	483 (9.4)	669 (13.1)	65 (1.3)	37 (0.7)	1254 (24.5)
	>300	12 (0.2)	96 (1.9)	152 (3.0)	16 (0.3)	276 (5.4)

Abbreviations: N = number of patients in the population in the specified treatment group; n = number of patients in each shift category; TZP = tirzepatide; UACR = urine albumin/creatinine ratio.

表 2.7.4.4-42 第 3 相試験で UACR のカテゴリーが投与開始後に 300 mg/gCr 超に推移した被験者の要約

Treatment	GPGK	GPGL	GPGH	GPGI	GPGM	GPGO	GPGP
TZP_ALL, n/N (%)	4/363 (1.10)	22/1409 (1.56)	20/1077 (1.86)	3/355 (0.85)	41/995 (4.12)	8/477 (1.68)	6/443 (1.35)
Comparator[a] , n/N (%)	0/115 (0)	6/469 (1.28)	12/360 (3.33)	2/120 (1.67)	70/1000 (7.00)	1/159 (0.63)	- -

Abbreviations: N = total number of patients in treatment group; n = number of patients in category; TZP = tirzepatide.

[a] Refer to 表 2.7.4.1-1 for information on comparator used in each study

Tirzepatide と実薬対照薬の比較

デュラグルチドについては第 2.7.4.4.2.3.2.2.1 項、それ以外の実薬対照薬については以下の治験総括報告書を参照のこと。

- GPGL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.4 項）（セマグルチド）
- GPGH 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.5 項）（インスリン デグルデク）
- GPGM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.6 項）（インスリン グラルギン）

2.7.4.4.2.3.3 腎機能障害を有する T2DM 患者での腎機能関連の安全性の評価（GPGM 試験）

本項では、GPGM 試験の部分集団である腎機能障害を有する T2DM 患者集団のデータを示す。この腎機能障害を有する被験者の部分集団は、ベースラインの eGFR が 60 mL/分/1.73m^2 未満又はベースラインの UACR が 300 mg/gCr 超の被験者と定義した。この部分集団は、GPGM 試験の安全性解析対象集団に含まれる全体の投与群の 21%～24.7%であった。

人口統計学的特性及び疾患特性

GPGM 試験の被験者のうち、ベースライン時の eGFR が 60 mL/分/1.73m2 未満又はベースライン時の UACR が 300 mg/gCr 超の被験者の人口統計学的特性及び疾患特性を表 2.7.4.4-43 に示す。

表 2.7.4.4-43　人口統計学的特性及び疾患特性
（安全性解析対象集団、ベースライン時の eGFR が 60 mL/分/1.73m2 未満又は
ベースライン時の UACR が 300 mg/gCr 超の被験者）（GPGM 試験）

Attribute	TZP 5 mg (N=74)	TZP 10 mg (N=81)	TZP 15 mg (N=75)	Insulin Glargine (N=210)	Total (N=440)
Age (years), mean ± SD	67.3 ± 7.9	65.4 ± 8.6	67.6 ± 8.8	68.2 ± 8.3	67.5 ± 8.4
Age Group 1, n (%)					
<65 years	25 (33.8)	33 (40.7)	26 (34.7)	61 (29.0)	145 (33.0)
≥65 years	49 (66.2)	48 (59.3)	49 (65.3)	149 (71.0)	295 (67.0)
Age Group 2, n (%)					
<75 years	59 (79.7)	69 (85.2)	61 (81.3)	163 (77.6)	352 (80.0)
≥75 years	15 (20.3)	12 (14.8)	14 (18.7)	47 (22.4)	88 (20.0)
Female, n (%)	27 (36.5)	24 (29.6)	24 (32.0)	76 (36.2)	151 (34.3)
Duration of diabetes (years), mean ± SD	13.43 ± 6.82	13.40 ± 8.13	13.03 ± 7.29	14.05 ± 9.03	13.65 ± 8.23
BMI (kg/m^2), mean ± SD	32.500 ± 5.877	33.096 ± 6.189	31.498 ± 4.496	32.095 ± 5.007	32.246 ± 5.321
BMI category, n (%)					
<30 kg/m^2	25 (33.8)	27 (33.3)	30 (40.0)	85 (40.5)	167 (38.0)
30 to <35 kg/m^2	29 (39.2)	27 (33.3)	27 (36.0)	72 (34.3)	155 (35.2)
≥35 kg/m^2	20 (27.0)	27 (33.3)	18 (24.0)	53 (25.2)	118 (26.8)
Weight (kg), mean ± SD	89.97 ± 19.17	90.83 ± 20.99	88.38 ± 15.79	88.41 ± 17.40	89.11 ± 18.12
HbA1c (%), mean ± SD	8.53 ± 0.91	8.70 ± 0.96	8.62 ± 1.24	8.45 ± 0.86	8.54 ± 0.96
HbA1c category, n (%)					
≤8.5%	44 (59.5)	42 (51.9)	41 (54.7)	127 (60.5)	254 (57.7)
>8.5%	30 (40.5)	39 (48.1)	34 (45.3)	83 (39.5)	186 (42.3)
HbA1c (mmol/mol), mean ± SD	69.72 ± 9.94	71.55 ± 10.48	70.76 ± 13.57	68.87 ± 9.41	69.83 ± 10.53
FSG (mg/dL), mean ± SD	168.76 ± 54.71	177.86 ± 59.97	180.62 ± 55.34	166.45 ± 48.45	171.37 ± 53.13
FSG (mmol/L), mean ± SD	9.37 ± 3.04	9.87 ± 3.33	10.03 ± 3.07	9.24 ± 2.69	9.51 ± 2.95
Systolic blood pressure (mmHg), mean ± SD	134.50 ± 16.59	135.61 ± 19.21	136.93 ± 17.39	138.30 ± 17.49	136.94 ± 17.66
Diastolic blood pressure (mmHg), mean ± SD	75.30 ± 7.21	78.06 ± 9.48	77.70 ± 9.00	78.02 ± 11.11	77.51 ± 9.52
Pulse rate (bpm), mean ± SD	70.86 ± 11.21	73.88 ± 10.64	70.00 ± 9.75	72.73 ± 10.54	72.16 ± 10.59
eGFR (CKD-EPI, mL/min/1.73 m^2), mean ± SD	50.96 ± 20.30	62.64 ± 23.40	55.03 ± 19.16	54.20 ± 20.02	55.35 ± 20.85
eGFR category (CKD-EPI), n (%)					
<60 mL/min/1.73 m^2	62 (83.8)	56 (69.1)	58 (77.3)	166 (79.0)	342 (77.7)
≥60 mL/min/1.73 m^2	12 (16.2)	25 (30.9)	17 (22.7)	44 (21.0)	98 (22.3)
Macroalbuminuria, n (%)	25 (34.2)	33 (41.8)	24 (32.0)	79 (39.3)	161 (37.6)

Attribute	TZP 5 mg (N=74)	TZP 10 mg (N=81)	TZP 15 mg (N=75)	Insulin Glargine (N=210)	Total (N=440)
Microalbuminuria, n (%)	14 (19.2)	19 (24.1)	20 (26.7)	50 (24.9)	103 (24.1)
OAM Group n (%)					
MTF	13 (17.6)	27 (33.3)	21 (28.0)	62 (29.7)	123 (28.0)
MTF+SU	28 (37.8)	28 (34.6)	28 (37.3)	83 (39.7)	167 (38.0)
MTF+SGLT-2i	10 (13.5)	8 (9.9)	8 (10.7)	24 (11.5)	50 (11.4)
MTF +SU+SGLTI-2i	6 (8.1)	12 (14.8)	7 (9.3)	15 (7.2)	40 (9.1)
SU + SGLT-2i	2 (2.7)	0	1 (1.3)	4 (1.9)	7 (1.6)
SU	11 (14.9)	5 (6.2)	10 (13.3)	19 (9.1)	45 (10.3)
SGLTI-2i	4 (5.4)	1 (1.2)	0	2 (1.0)	7 (1.6)

Abbreviations: BMI = body mass index; bpm = bpm; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease-Epidemiology; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FSG = fasting serum glucose; HbA1c = hemoglobin A1c; MTF = metformin; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug and with eGFR <60 mL/min/1.73 m^2 or UACR >300 g/kg at baseline; n = number of patients in the specified category; OAM = oral antihyperglycemic medication; SD = standard deviation; SGLTI-2i = sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; SU = sulfonylurea; TZP = tirzepatide; UACR = urine albumin/creatinine ratio.

2.7.4.4.2.3.3.1 有害事象

GPGM 試験では、腎機能障害を有する被験者のうち 331 例（75.2%）で有害事象が発現した（表 2.7.4.4-44）。腎機能障害を有する被験者で認められた主な有害事象は、胃腸関連有害事象であった。この結果は、GPGM 試験の全体集団の結果と一貫していた。詳細は GPGM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.6 項）を参照のこと。

表 2.7.4.4-44 有害事象の要約
（安全性解析対象集団、ベースライン時の eGFR が 60 mL/分/1.73m2 未満又は
ベースライン時の UACR が 300 mg/gCr 超の被験者）（GPGM 試験）

基本語	Preferred Term	n (%)				Overall P-Value[a]
		TZP 5 mg (N=74)	TZP 10 mg (N=81)	TZP 15 mg (N=75)	Insulin Glargine (N=210)	
有害事象発現例数（%）	**Patients with ≥1 TEAE**	**50 (67.6)**	**62 (76.5)**	**61 (81.3)**	**158 (75.2)**	**0.284**
下痢	Diarrhoea	7 (9.5)	16 (19.8)	20 (26.7)	11 (5.2)	<0.001
悪心	Nausea	7 (9.5)	14 (17.3)	17 (22.7)	9 (4.3)	<0.001
嘔吐	Vomiting	3 (4.1)	4 (4.9)	10 (13.3)	7 (3.3)	0.021
COVID-19	Covid-19	3 (4.1)	5 (6.2)	3 (4.0)	12 (5.7)	0.918
上咽頭炎	Nasopharyngitis	2 (2.7)	3 (3.7)	2 (2.7)	16 (7.6)	0.257
食欲減退	Decreased appetite	5 (6.8)	6 (7.4)	10 (13.3)	1 (0.5)	<0.001
消化不良	Dyspepsia	3 (4.1)	9 (11.1)	6 (8.0)	1 (0.5)	<0.001
高血圧	Hypertension	1 (1.4)	2 (2.5)	1 (1.3)	12 (5.7)	0.262
インフルエンザ	Influenza	2 (2.7)	3 (3.7)	0	11 (5.2)	0.197
リパーゼ増加	Lipase increased	2 (2.7)	4 (4.9)	8 (10.7)	2 (1.0)	0.001
腹痛	Abdominal pain	2 (2.7)	3 (3.7)	7 (9.3)	3 (1.4)	0.017
便秘	Constipation	2 (2.7)	3 (3.7)	6 (8.0)	2 (1.0)	0.015
頭痛	Headache	5 (6.8)	1 (1.2)	3 (4.0)	4 (1.9)	0.119

基本語	Preferred Term	n (%)				Overall P-Value[a]
		TZP 5 mg (N=74)	TZP 10 mg (N=81)	TZP 15 mg (N=75)	Insulin Glargine (N=210)	
体重減少	Weight decreased	5 (6.8)	3 (3.7)	4 (5.3)	1 (0.5)	0.004
無力症	Asthenia	4 (5.4)	1 (1.2)	5 (6.7)	2 (1.0)	0.014
鼓腸	Flatulence	2 (2.7)	4 (4.9)	4 (5.3)	2 (1.0)	0.059
低血圧	Hypotension	4 (5.4)	2 (2.5)	3 (4.0)	3 (1.4)	0.202
腹部膨満	Abdominal distension	1 (1.4)	3 (3.7)	5 (6.7)	1 (0.5)	0.008
アミラーゼ増加	Amylase increased	0	2 (2.5)	6 (8.0)	1 (0.5)	0.001
おくび	Eructation	1 (1.4)	4 (4.9)	4 (5.3)	0	0.002
膵酵素増加	Pancreatic enzymes increased	1 (1.4)	2 (2.5)	4 (5.3)	0	0.006
腎嚢胞	Renal cyst	1 (1.4)	0	5 (6.7)	1 (0.5)	0.004
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	0	0	4 (5.3)	1 (0.5)	0.018

Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug and with eGFR<60 mL/min/1.73m^2 or UACR >300 g/kg at baseline; n = number of patients in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide; UACR = urine albumin/creatinine ratio.

[a] P-values for overall treatment effect were computed using Fisher's Exact test.

2.7.4.4.2.3.3.2 重篤な有害事象

GPGM 試験では、腎機能障害を有する被験者の部分集団のうち 90 例（20.5%）で重篤な有害事象が発現した（表 2.7.4.4-45）。重篤な有害事象の発現割合は、腎機能障害を有する被験者で GPGM 試験の全体集団（11.4%）と比較して高かったが、腎機能障害を有する被験者ではインスリン グラルギン群での発現割合が tirzepatide 群より高く、また発現割合と tirzepatide 用量との関連性は認められなかった。

腎機能障害を有する被験者（表 2.7.4.4-45）でも、GPGM 試験の全体集団（GPGM 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.6 項］参照）でも、最も多く認められた重篤な有害事象は心血管系イベントであった。3 例に急性腎障害が認められた。3 例のうち、2 例の詳細は表 2.7.4.7-5（tirzepatide 5 mg 群）及び第 2.7.4.4.2.4.2.2 項（tirzepatide 10 mg 群）を参照のこと。残りの 1 例（インスリン グラルギン群）は複数の重篤な有害事象（急性呼吸不全、間質性肺疾患、心不全、二血球減少症、肺炎）を併発していた。本被験者は、心不全により死亡した。

表 2.7.4.4-45 重篤な有害事象の要約
（安全性解析対象集団、ベースライン時の eGFR が 60 mL/分/1.73m^2 未満又はベースライン時の UACR が 300 mg/gCr 未満の被験者）（GPGM 試験）

基本語	Preferred Term	n (%)				Overall P-Value[b]
		TZP 5 mg (N=74)	TZP 10 mg (N=81)	TZP 15 mg (N=75)	Insulin Glargine (N=210)	
重篤な有害事象発現例数（%）	**Patients with ≥1 SAE**	**16 (21.6)**	**11 (13.6)**	**14 (18.7)**	**49 (23.3)**	**0.306**
急性心筋梗塞	Acute myocardial	1 (1.4)	1 (1.2)	0	6 (2.9)	0.545

基本語	Preferred Term	n (%)				Overall P-Value[b]
		TZP 5 mg (N=74)	TZP 10 mg (N=81)	TZP 15 mg (N=75)	Insulin Glargine (N=210)	
	infarction					
COVID-19 肺炎	COVID-19 Pneumonia	0	1 (1.2)	2 (2.7)	4 (1.9)	0.655
心不全	Cardiac failure	2 (2.7)	0	1 (1.3)	1 (0.5)	0.131
冠動脈疾患	Coronary artery disease	0	1 (1.2)	0	3 (1.4)	0.828
低血糖	Hypoglycemia	1 (1.4)	0	1 (1.3)	2 (1.0)	0.748
肺炎	Pneumonia	1 (1.4)	0	1 (1.3)	2 (1.0)	0.748
急性腎障害	Acute kidney injury	1 (1.4)	1 (1.2)	0	1 (0.5)	0.444
死亡	Death	1 (1.4)	0	1 (1.3)	1 (0.5)	0.354
一過性脳虚血発作	Transient ischaemic attack	0	2 (2.5)	1 (1.3)	0	0.110
尿管結石症	Ureterolithiasis	1 (1.4)	1 (1.2)	0	1 (0.5)	0.444

Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug and with eGFR <60 mL/min/1.73 m^2 or UACR >300 g/kg at baseline; n = number of patients in the specified category; SAE = serious adverse event; TZP = tirzepatide; UACR = urine albumin/creatinine ratio.

2.7.4.4.2.3.3.3 低血糖の発現割合

GPGM 試験では、投与開始後の安全性の後観察期間までの低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖）の発現割合は、腎機能障害を有する被験者（表 2.7.4.4-46）及び全体集団（GPGM 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.6 項］参照）で類似していた。腎機能障害を有する被験者では、低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖）の発現割合は、インスリン グラルギン群ですべての tirzepatide 群と比較して高かった。

表 2.7.4.4-46 血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖の発現割合の要約
（投与開始後安全性の後観察期間終了時まで、新たな血糖降下薬の使用開始後の事象を除く）
（安全性解析対象集団、ベースライン時の eGFR が 60 mL/分/1.73m2 未満又はベースライン時の UACR が 300 mg/gCr 超の被験者）（GPGM 試験）

All Documented Hypoglycemia with Glucose <54 mg/dL or Severe Hypoglycemia	n (%)			
	TZP 5 mg (N=74)	TZP 10 mg (N=81)	TZP 15 mg (N=75)	Insulin Glargine (N=210)
Time Point				
≥0 to ≤4 weeks	2 (2.70)	0	3 (4.00)	3 (1.43)
>4 to ≤8 weeks	0	1 (1.23)	1 (1.33)	4 (1.93)
>8 to ≤12 weeks	2 (2.74)	1 (1.25)	0	5 (2.43)
>12 to ≤16 weeks	1 (1.43)	0	1 (1.35)	7 (3.43)
>16 to ≤20 weeks	0	0	0	5 (2.48)
>20 to ≤24 weeks	1 (1.47)	0	1 (1.39)	3 (1.49)
>24 to ≤32weeks	2 (2.99)	0	2 (2.78)	11 (5.58)
>32 to ≤40 weeks	1 (1.54)	0	0	18 (9.23)

All Documented Hypoglycemia with Glucose <54 mg/dL or Severe Hypoglycemia	n (%)			
	TZP 5 mg (N=74)	TZP 10 mg (N=81)	TZP 15 mg (N=75)	Insulin Glargine (N=210)
>40 to ≤52 weeks	0	1 (1.28)	0	9 (4.69)
>52 to ≤78 weeks	3 (4.76)	1 (1.30)	4 (5.56)	18 (9.47)
>78 to ≤ end of treatment period	2 (4.65)	0	1 (2.22)	3 (2.59)
Safety follow-up	0	0	1 (1.45)	0
Postbaseline (On Treatment)	8 (10.81)	2 (2.47)	6 (8.00)	51 (24.29)
Postbaseline (Including Safety Follow-up)	8 (10.81)	2 (2.47)	8 (10.67)	51 (24.29)

Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug and with eGFR<60 mL/min/1.73m^2 or UACR >300 g/kg at baseline; n = number of patients with hypoglycemia; TZP = tirzepatide; UACR = urine albumin/creatinine ratio.

2.7.4.4.2.3.3.4 eGFR 及び UACR のベースライン後のカテゴリー推移

GPGM 試験の腎機能障害を有する被験者の eGFR 及び UACR のカテゴリー推移を ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.114 及び Table ISS.4.115 に示した。

腎機能障害を有する被験者のうち、tirzepatide 群の 53 例（23.0%）及びインスリン グラルギン群の 44 例（21.0%）で、ベースラインの eGFR の最小値が 60 mL/分/1.73m^2 以上であった。このうち、tirzepatide 群の 14 例（6.1%）及びインスリン グラルギン群の 15 例（7.1%）で、eGFR の投与開始後の最小値が 60 mL/分/1.73m^2 未満であった。Tirzepatide 群の 2 例（いずれも tirzepatide 15 mg 群）で、eGFR の投与開始後の最小値が 30 mL/分/1.73m^2 未満であった。これら 2 例の詳細を以下に示す。

- Tirzepatide 15 mg 群に無作為割付された 7[redacted]歳の[redacted]で、ベースライン時にメトホルミン及びグリメピリドを投与していた。ベースラインの eGFR は 60 mL/分/1.73m^2 で、UACR は 385 mg/gCr であった。166 日目の eGFR は 72 mL/分/1.73m^2 であった。303 日目の eGFR は 30 mL/分/1.73m^2、UACR は 5511 mg/gCr であり、腎症の有害事象が報告された。366 日目に、eGFR は 18 mL/分/1.73m^2、UACR は 8983 mg/gCr になり、腎症の有害事象により治験薬の投与を中止した。378 日目に本被験者はインスリン療法を開始した。541 日目の eGFR は 11 mL/分/1.73m^2、UACR は 3793 mg/gCr であった。587 日目の eGFR は 9 mL/分/1.73m^2、UACR は 3381 mg/gCr であった。本被験者に胃腸関連有害事象又は脱水は認められず、急性又は慢性の腎代替療法は必要としなかった。本被験者は試験を完了した。
- Tirzepatide 15 mg 群に無作為割付された 6[redacted]歳の[redacted]で、ベースライン時にグリメピリドを投与していた。ベースラインの eGFR は 93 mL/分/1.73m^2 で、UACR は 7307 mg/gCr であった。86 日目の eGFR は 28 mL/分/1.73m^2 であった。166 日目の eGFR は 24 mL/分/1.73m^2 であった。297 日目の eGFR は 21 mL/分/1.73m^2、UACR は 8 mg/gCr であった。372 日目、eGFR は 20 mL/分/1.73m^2、UACR は 11 mg/gCr であった。547 日目の eGFR は 24 mL/分/1.73m^2、UACR は 190 mg/gCr であった。626 日目の eGFR は 26 mL/分/1.73m^2、UACR は 160 mg/gCr であった。653 日目（安全性の後観察期間）の eGFR は 26 mL/分/1.73m^2、

UACR は 21 mg/gCr であった。本被験者に胃腸関連有害事象又は脱水は認められず、急性又は慢性の腎代替療法は必要としなかった。本被験者は治験薬の投与及び試験を完了した。

腎機能障害を有する被験者のうち、tirzepatide 群の 145 例（63.0%）及びインスリン グラルギン群の 122 例（58.1%）で、ベースラインの UACR の最大値が 300 mg/gCr 以下であった。このうち、tirzepatide 群の 12 例（5.2%）及びインスリン グラルギン群の 11 例（5.2%）で、投与開始後の UACR の最大値が 300 mg/gCr 超であった。

2.7.4.4.2.3.3.5 甲状腺、心電図、バイタルサイン、及び腎機能パラメータのベースラインからの変化量

GPGM 試験の腎機能障害を有する被験者の特定の臨床検査値、心電図パラメータ、及びバイタルサインのベースラインからの変化量は投与群間で類似していた（表 2.7.4.4-47）。しかし、心拍数及び脈拍数のベースラインの最大値から投与開始後の最大値までの増加量は、いずれの tirzepatide 群でもインスリン グラルギン群と比較して大きかった。腎機能障害を有する被験者での各 tirzepatide 群とインスリン グラルギン群の心拍数及び脈拍数の変化量の違いは、全体集団で認められた違いと一貫していた。

表 2.7.4.4-47　甲状腺、心電図、バイタルサイン、及び腎機能パラメータのベースラインからの変化量（安全性解析対象集団、ベースライン時の eGFR が 60 mL/分/1.73m^2 未満又はベースライン時の UACR が 300 mg/gCr 未満の被験者）（GPGM 試験）

Parameters	Variable	Mean	TZP 5 mg (N=65)	TZP 10 mg (N=75)	TZP 15 mg (N=72)	Insulin Glargine (N=187)	Table in ISS
Thyroid	Serum Calcitonin (ng/L)	Baseline Max	3.6	4.1	3.3	3.1	Table ISS.4.116
		Change Max-to-max	1.9	2.1	2.6	1.4	
ECG	Heart rate (bpm)	Baseline Max	67.7	70.6	66.8	70.4	Table ISS.4.117
		Change Max-to-max	9.5	9.2	11.4	7.2	
	PR (msec)	Baseline Max	176.5	180.6	173.9	174.6	
		Change Max-to-max	12.2	9.6	12.9	13.6	
	QRS (msec)	Baseline Max	104.6	105.8	102.2	105.9	
		Change Max-to-max	8.1	4.3	5.0	7.0	
	QTcF (msec)	Baseline Max	411.5	409.3	415.6	413.6	
		Change Max-to-max	12.2	9.7	9.8	8.3	

Mean Change from Baseline to Postbaseline for Thyroid, ECG, Vitals, and Renal Variables
Study GPGM - Safety Analysis Set Patients with eGFR <60 mL/min/1.73 m^2 or UACR >300 g/kg

Parameters	Variable	Mean	TZP 5 mg (N=65)	TZP 10 mg (N=75)	TZP 15 mg (N=72)	Insulin Glargine (N=187)	Table in ISS
Vitals	Pulse rate (bpm)	Baseline Max	76.1	77.9	73.1	76.0	Table ISS.4.118
		Change Max-to-max	11.8	11.2	14.2	9.3	
	SBP (mmHg)	Baseline Max	140.2	140.2	142.8	143.3	
		Change Max-to-max	8.8	9.2	6.3	12.2	
	DBP (mmHg)	Baseline Max	80.2	80.8	81.1	81.6	
		Change Max-to-max	6.0	7.8	6.2	7.2	
Renal	eGFR (ml/min/1.73m^2)	Baseline Min	50.2	61.9	54.5	53.0	Table ISS.4.119
		Change Min-to-min	-5.2	-9.7	-8.0	-8.7	
	UACR (g/kg)	Baseline Max	504.0	476.8	449.6	485.2	Table ISS.4.120
		Change Max-to-max	-3.2	-64.7	44.1	234.0	

Abbreviations: bpm = bpm; DBP = diastolic blood pressure; ECG = electrocardiogram; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ISS = Integrated Summary of Safety; Max/max = maximum; Min/min = minimum; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug and with eGFR <60 mL/min/1.73 m^2 or UACR >300 mg/g at baseline; QTcF = Fridericia's corrected QT interval; SBP = systolic blood pressure; TZP = tirzepatide; UACR = urine albumin/creatinine ratio.
Note: Shown are the means. Values only for those patients with baseline and postbaseline value.

2.7.4.4.2.3.4 腎機能関連の安全性の結論

Tirzepatide の腎機能関連の安全性評価による重要な結論は、以下のとおりである。

- 国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験を含む 7 試験の第 3 相試験を通じて、tirzepatide 群での有害事象の発現割合は SMQ「急性腎不全」が 0.84%、SMQ「慢性腎臓病」が 0.63%であった。これらの有害事象のうち 7 件（0.14%）は高度又は重篤な有害事象であった。
- eGFR が投与開始後にベースラインより低いカテゴリーに推移した又はベースライン時と同じカテゴリーであった被験者の割合は、AS1 では各 tirzepatide 群とプラセボ群で類似しており、AS2 では 3 つの tirzepatide 群間で類似していた。
- UACR が投与開始後にベースラインより高いカテゴリーに推移した又はベースライン時と同じカテゴリーであった被験者の割合は、AS1 では各 tirzepatide 群でプラセボ群と比較して低く、AS2 では 3 つの tirzepatide 群間で類似していた。
- AS2 では、すべての tirzepatide 群で、UACR のベースラインから投与 40 週時までの変化率に顕著な低下（-16%～-23%）が認められた。UACR の変化率の低下量は、tirzepatide の用量が高いほど大きかった。
- GPGM 試験の腎機能障害を有する部分集団（ベースラインの eGFR が 60 mL/分/1.73m^2 未満、UACR が 300 mg/gCr 超）での tirzepatide 群での全体的な腎機能関連の安全性は、インスリン グラルギン群と類似しており、また GPGM 試験の全体集団とも類似していた。

これらのデータから、T2DM 患者に対する tirzepatide 投与は、プラセボ投与と比較して腎機能を大きく変化させることはなく、アルブミン尿を低下させた。腎機能障害を有する被験者での tirzepatide の腎機能関連の安全性は、インスリン グラルギンと類似していた。

2.7.4.4.2.4 代謝性アシドーシス

以下の MedDRA PT を含む検索式を用いて、tirzepatide の臨床開発プログラムで代謝性アシドーシスを発現した被験者を特定した。

• 糖尿病性ケトアシドーシス	• ケトアシドーシス
• 正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス	• ケトン尿
• 糖尿病性ケトーシス	• 糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡
• ケトーシス	• 乳酸アシドーシス
• 尿中ケトン体陽性	• 血中ケトン体
• 血中ケトン体増加	• 尿中ケトン体
• 血中ケトン体陽性	

高度又は重篤な代謝性アシドーシスの詳細は、叙述を各試験の治験総括報告書に示した。

2.7.4.4.2.4.1 個々の試験

GPGO 及び GPGP 試験では、代謝性アシドーシスは認められなかった。

2.7.4.4.2.4.2 併合解析

2.7.4.4.2.4.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

AS1 では、代謝性アシドーシスは認められなかった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.121、Table ISS.4.122）。

2.7.4.4.2.4.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

AS2 では、以下の 2 例（0.04%）で代謝性アシドーシスの有害事象が発現した（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.123）。

- GPGH 試験　tirzepatide 15 mg 群：ケトン尿（PT）
- GPGM 試験　tirzepatide 10 mg 群：ケトアシドーシス（PT）

これら 2 例の詳細を以下に示す。

- GPGH 試験（tirzepatide 15 mg 群）：6[redacted]歳の[redacted]で、11 日目に中等度のケトン尿を発現した。このケトン尿は、9 日目に報告され抗菌薬により治療された中等度の急性膀胱炎に続発した事象であり、17 日目に回復した。血清重炭酸塩値及びクレアチニンを含む本被験者の電解質は、試験期間を通して正常であった。本被験者は治験薬の投与及び試験を完了した。
- GPGM 試験（tirzepatide 10 mg 群）：5[redacted]歳の[redacted]で、T2DM 患者で、メトホルミン及びグリメピリドを併用しており、慢性腎臓病及び尿道狭窄の既往歴があった（ベースラインの eGFR 値：40 mL/分/1.73m^2）。59 日目、高度の尿路性敗血症及び高度で重篤の急性腎障害による入院中に、高度で非重篤のケトアシドーシスの有害事象が報告された。急性腎不全は、既存の腎尿路結石及び尿道狭窄のための慢性的なカテーテル挿入による尿路性敗血症及び脱水が複合的な病因となったものであった。HbA1c 値は、ベースラインでは 8.1%、57 日目は 7%であった。入院中、本被験者は、失明を伴う重篤な一過性脳虚血発作（59 日目）を発現し、透析後に視力が回復した。74 日目、腎機能は安定した状態を維持しており、本被験者は退院後に治験薬の投与を再開した。85 日目及び安全性の後観察期間の 516 日目、eGFR は 31 mL/分/1.73m^2 であった。本被験者は、治験薬の投与及び試験を完了した。（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.124）。

2.7.4.4.2.4.2.3 第 2 相及び第 3 相試験の併合解析（AS3）

AS3 では、上記に追加して被験者 1 例が重篤な乳酸アシドーシスを発現した。

- GPGB 試験：5[redacted]歳の[redacted]で、T2DM 患者であり、1 日目に tirzepatide 1 mg の週 1 回皮下投与を受けた。本被験者に糖尿病性ケトアシドーシス又は乳酸値の変化の既往歴はなく、メトホルミンを併用していた。28 日目、本被験者は重篤な有害事象の急性乳酸増加と診断された。35 日目、本被験者は治験実施医療機関に電話し、悪心及び嘔吐を含む急性胃腸炎を報告した。本被験者は、急性期の評価及び臨床検査による乳酸値評価のため救急救命室に入室し、乳酸値の増加が認められた。48 日目、本被験者の乳酸値は 16.20 mg/dL 及び 19.10 mg/dL（基準範囲：0～19.80 mg/dL）であった。本被験者は糖尿病性ケトアシドーシスを発現しなかった。55 日目、本被験者は乳酸アシドーシス及び急性胃腸炎から回復し

た。65 日目、メトホルミンは中止された。治験担当医師により、乳酸アシドーシスは tirzepatide 又は治験手順との因果関係なしと判断された。さらに治験担当医師は、本被験者はメトホルミン投与下での下痢の既往歴があり、乳酸アシドーシスはメトホルミンに起因すると説明した。

2.7.4.4.2.4.3　代謝性アシドーシスの結論

国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験では、代謝性アシドーシスの有害事象は認められなかった。

第 2 相及び第 3 相試験を通じて、計 3 例で代謝性アシドーシスの有害事象が発現した。いずれの事象も、代謝性アシドーシスの発現を説明することが可能な他の有害事象の発現下に認められた。したがって、tirzepatide と代謝性アシドーシスの発現増加の関連性は示唆されなかった。

2.7.4.4.2.5　膵外分泌の安全性

GLP-1 受容体作動薬では、膵炎が報告されている。後ろ向きコホート研究の結果から、T2DM 患者では、T2DM を有さない集団と比べて膵炎の発現リスクが 2.8 倍高いことが報告されている（Noel et al. 2009）。しかし、週 1 回投与のエキセナチド、セマグルチド及びデュラグルチドなどの GLP-1 受容体作動薬の心血管系イベント発現を評価した試験（後観察期間の中央値：2.1～5.4 年）では、CEC で確定された急性膵炎の発現割合は 1%以下と低く、GLP-1 受容体作動薬群とプラセボ群で類似していた（Marso et al. 2016、Holman et al. 2017、Gerstein et al. 2019、Trujillo 2020）。近年のメタ解析（Monami et al. 2017、Storgaard et al. 2017、Pinto et al. 2019、Cao et al. 2020）でも、GLP-1 受容体作動薬の投与中の T2DM 患者で急性膵炎又は膵癌の発現リスクが増加するというエビデンスは認められていない。FDA 及び EMA は、T2DM 患者での膵関連の安全性シグナルがインクレチン関連薬と関連する可能性を調査するため、複数の毒性試験、大規模な臨床安全性データベース研究、及び観察研究を実施した（Egan et al. 2014）。インクレチン関連薬と膵炎又は膵癌の因果関係についての最終的な結論は出ておらず、FDA 及び EMA のいずれも GLP-1 受容体作動薬の使用に関連する膵関連有害事象の調査を継続しているが、いずれの規制当局も、調査データはインクレチン関連薬が膵炎又は膵癌と因果関係があるとする見解と合致していないと考えている（Egan et al. 2014）。

膵悪性腫瘍については、第 2.7.4.4.2.16 項を参照のこと。

膵外分泌の安全性の評価

膵外分泌の安全性は、以下の指標を用いて評価した。

- 非臨床試験での所見
- 膵関連有害事象
  - 治験担当医師により報告され、CEC による判定対象となった事象
  - SMQ 及び PT の検索により特定された膵炎の有害事象
  - 臨床的に重要と考えられる症例
- 膵酵素

- リパーゼ値及び p-アミラーゼ値のカテゴリー推移
- リパーゼ値及び p-アミラーゼ値のベースラインからの変化
- 膵酵素上昇の有害事象

2.7.4.4.2.5.1 非臨床試験での tirzepatide の影響

膵炎又は膵癌のリスクを示唆するような非臨床データは得られていない。マウス、ラット、及びサルを用いた非臨床毒性試験で、膵外分泌への tirzepatide に関連のある有害な影響は認められなかった（第 2.4.5.3 項）。

2.7.4.4.2.5.2 Tirzepatide 開発中のリスク軽減及び急性膵炎の特定

治験依頼者は、膵炎の発現リスクの可能性を最小限にするために、tirzepatide の臨床開発プログラムで以下の措置を行った。

- 急性又は慢性膵炎の既往歴を有する患者は tirzepatide の臨床試験から除外した。
- 治験担当医師に急性又は慢性膵炎と診断された被験者は、治験薬の投与を中止した。

臨床的な徴候及び症状、臨床検査値評価、並びに以下の事項を用いた専門家の評価に基づいて、実際に発現した膵炎又は膵炎の可能性がある症例を特定した。

- 膵炎と関連のある有害事象
- 膵酵素の連続的な測定
- CEC による事象の判定

以下の 3 項目のうち 2 項目に該当するとき、急性膵炎と診断した。

- 以下のような急性膵炎に特徴的な腹痛がある
  - 一般的に上腹部に生じ、約半数の患者で背部へ放散する（Banks and Freeman 2006、Koizumi et al. 2006）
  - 多くの場合、悪心及び嘔吐を伴う
- 血清アミラーゼ値又はリパーゼ値が ULN の 3 倍以上である
- CT 又は MRI で急性膵炎に特徴的な所見がある

留意事項として、無症候性の症例では、膵酵素の連続的な測定結果は急性膵炎の発現を予測するには不十分である（Nauck et al. 2017; Steinberg et al. 2017a, 2017b）。したがって、無症候性で膵酵素上昇（アミラーゼ値又はリパーゼ値が ULN の 3 倍以上）が認められた被験者のその後の診断的な経過観察は必須ではないものの、治験担当医師の臨床的な判断及び被験者の全体的な臨床所見に基づいて実施された可能性がある。

膵炎の有害事象は、すべて報告することとした。膵炎の徴候及び症状が認められ、臨床検査値及び画像診断によって確定された場合は重篤な有害事象として報告された。

2.7.4.4.2.5.3 臨床事象判定委員会による急性膵炎の判定

以下の症例は、治験担当医師により報告され、独立した CEC による判定対象となった。

- 急性又は慢性膵炎が疑われるすべての症例
- 原因不明の高度又は重篤な腹痛の有害事象
- 第 3 相試験：上記の基準に加えて、以下のいずれかに該当するすべての症例
  - 膵アミラーゼ値又はリパーゼ値が ULN の 3 倍以上であり、膵炎を示唆する症状を伴った症例
  - 膵アミラーゼ値又はリパーゼ値が ULN の 3 倍以上であり、無症候性で、追加の診断的な経過観察を受けた症例
- 第 2 相試験：上記の基準に加えて、リパーゼ値又は膵アミラーゼ値が ULN の 3 倍以上であることが確定した無症候性のすべての症例

CEC は、判定対象の事象を、急性膵炎、慢性膵炎、膵炎ではない、又は不明のいずれかと確定した。慢性は、既往歴又は横断的画像診断法に基づき判断した。また、重症度（軽度、中等度、高度、重篤）も決定した。

2.7.4.4.2.5.4 治験担当医師により報告され、臨床事象判定委員会で判定された膵炎

本項では、tirzepatide の第 2 相及び第 3 相試験で治験担当医師によって膵炎として報告され、独立した CEC による判定対象となった有害事象を要約した。

2.7.4.4.2.5.4.1 個々の試験

2.7.4.4.2.5.4.1.1 GPGO 試験

GPGO 試験では、11 件の膵関連有害事象が治験担当医師により報告され、CEC による判定対象となった。これらの事象はすべて無症候性であった（表 2.7.4.4-48）。

これら 11 件のうち、tirzepatide 15 mg 群の 1 例で報告された 1 件は、CEC により急性膵炎と確定された。

- Tirzepatide 15 mg 群に割り付けられた。358 日目に無症候性のリパーゼ増加の有害事象が発現し、リパーゼ値は ULN の 4.7 倍まで上昇した。同日、本被験者は試験を完了した。このリパーゼ増加は軽度、非重篤であり、治験担当医師は治験薬との因果関係はないと判断した。358 日目に実施された CT スキャンの結果、膵臓の異常が示された。387 日目、リパーゼ値は減少してほぼ ULN に達した。このリパーゼ増加は、CEC により急性膵炎と確定された。

表 2.7.4.4-48 治験担当医師により報告され、CEC の判定対象となった膵炎の要約（安全性解析対象集団）（GPGO 試験）

Patient ID	Treatment Group	PI Reported Study Day	PI Event	Diagnostic Criteria	Symptoms	Amylase or Lipase Elevation	Imaging Performed	Imaging Results	CEC Assessed Day	Pancreatitis Confirmed
[redacted]	TZP 5 mg	172	Lipase increased（リパーゼ増加）	SCA	None	≥3×ULN	ultrasound	normal	172	No
[redacted]	TZP 5 mg	365	Lipase increased（リパーゼ増加）	SCA	None	≥3×ULN	CT scan without contrast	normal	365	No
[redacted]	TZP 5 mg	270	Lipase increased（リパーゼ増加）	CHPA	None	≥3×ULN	CT scan without contrast, ultrasound	normal	270	No
[redacted]	TZP 5 mg	85	Hyperlipasaemia（高リパーゼ血症）	CHPA	None	≥3×ULN	MRI	normal	85	No
[redacted]	TZP 15 mg	358	Lipase increased（リパーゼ増加）	SCA	None	≥3×ULN	CT scan with contrast	pancreatic anomaly	358	Yes
[redacted]	TZP 15 mg	365	Lipase increased（リパーゼ増加）	Other	None	≥3×ULN	MRI	normal	365	No
[redacted]	TZP 15 mg	1	Pancreatic enzymes increased（膵酵素増加）	CHPA	None	≥3×ULN	ultrasound	normal	1	No
[redacted]	TZP 15 mg	85	Pancreatic enzymes increased（膵酵素増加）	SCA	None	≥3×ULN	ultrasound	normal	85	No
[redacted]	Dulaglutide 0.75 mg	169	Lipase increased（リパーゼ増加）	SCA	None	≥3×ULN	MRI	normal	169	No
[redacted]	Dulaglutide 0.75 mg	85	Pancreatic enzymes increased（膵酵素増加）	CHPA	None	≥3×ULN	ultrasound	normal	85	No
[redacted]	Dulaglutide 0.75 mg	85	Pancreatic enzymes increased（膵酵素増加）	CHPA	None	≥3×ULN	ultrasound	normal	85	No

Abbreviations: CEC = Clinical Endpoint Committee; CHPA = confirmed hyperenzymemia per algorithm; CT = computerized tomography; ID = identifier; MRI = magnetic resonance imaging; PI = principal investigator; SCA = suspected acute pancreatitis; TZP = tirzepatide; ULN = upper limit of normal.

2.7.4.4.2.5.4.1.2　　GPGP 試験

GPGO 試験では、7 件の膵関連有害事象が治験担当医師により報告され、CEC による判定対象となった。これらの事象はすべて無症候性で、CEC により急性膵炎と確定された事象はなかった（表 2.7.4.4-49）。これら 7 件のうち 2 件は tirzepatide 15 mg 群（SU 薬群：1 件、ビグアナイド薬群：1 件）、5 件は tirzepatide 10 mg 群（SU 薬：3 件、ビグアナイド薬：1 件、チアゾリジン薬：1 件）で報告された。

表 2.7.4.4-49　治験担当医師により報告され、CEC の判定対象となった膵炎の要約（安全性解析対象集団）（GPGP 試験）

Patient ID	TZP arm	OAM	PI Reported Study Day	PI Event	Symptoms	Diagnostic Criteria	Amylase or Lipase Elevation	Imaging Performed	Imaging Results	CEC Assessed Day	Pancreatitis Confirmed
[redacted]	10 mg	SU	220	Lipase increased（リパーゼ増加）	None	CHPA	Yes	Ultrasound	N/A*	220	No
[redacted]	10 mg	SU	1	Hyperamylasaemia（高アミラーゼ血症）	None	SCA	Yes	Ultrasound	Normal	1	No
[redacted]	10 mg	SU	169	Hyperlipasaemia（高リパーゼ血症）	None	SCA	No	Ultrasound	Normal	169	No
[redacted]	15 mg	SU	169	Hyperlipasaemia（高リパーゼ血症）	None	SCA	No	Ultrasound	Normal	169	No
[redacted]	10 mg	BG	85	Lipase increased（リパーゼ増加）	None	Other	Yes	-	N/A	85	No
[redacted]	15 mg	BG	281	Lipase increased（リパーゼ増加）	None	CHPA	Yes	Ultrasound	Normal	281	No
[redacted]	10 mg	TZD	85	Hyperlipasaemia（高リパーゼ血症）	None	SCA	No	Ultrasound	Normal	85	No

Abbreviations: BG = biguanides; CEC = Clinical Endpoint Committee; CHPA = confirmed hyperenzymemia per algorithm; ID = identifier; eCRF = electronic case report form; N/A = not applicable; OAM = oral antihyperglycemic medication; PI = principal investigator; SCA = suspected acute pancreatitis; SU = sulfonylureas; TZD = thiazolidinedione; TZP = tirzepatide

* Ultrasound was performed, but the imaging result did not match the options provided in the eCRF so N/A was selected by the investigator.

2.7.4.4.2.5.4.2 併合解析

AS1 では CEC の判定により膵炎と確定された事象がなかったことから、本項は、すべての第 2 相及び第 3 相試験で tirzepatide を投与された全被験者を要約した AS3 の結果を最初に記載する。

2.7.4.4.2.5.4.2.1 第 2 相及び第 3 相試験の併合解析（AS3）

AS3 では、61 例で 64 件の有害事象が膵炎の疑いにより CEC による判定対象となった（表 2.7.4.4-50）。このうち 59 例は治験担当医師により報告され、2 例は治験担当医師からは報告されなかったが、事前に規定した MedDRA PT で特定された（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.132、Table ISS.4.127）。

治験担当医師により報告された 59 例のうち 4 例の事象は、tirzepatide の初回投与前に発現したため、治験薬による有害事象ではなかった。

計 13 例（0.24%）14 件が、CEC により急性膵炎と確定された（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.133）。慢性膵炎又は不明（決定不能）の症例はなく、高度又は重篤な症例もなかった。

全体で、7 例 8 件は膵酵素の結果又は症状と画像診断の結果から確定され、6 例 6 件は画像診断の結果なしで症状及び酵素上昇に基づいて確定された。

AS3 で CEC による急性膵炎の判定が確定した tirzepatide 群の 13 例の PT は ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.141 を参照のこと。急性膵炎との判定が確定したすべての被験者の詳細は、ISS（第 5.3.5.3.1 項）Section 4.7.5.3 を参照のこと。

表 2.7.4.4-50　CEC による判定対象となった膵関連有害事象の要約（AS3）

Events	TZP_ALL (N=5415) n (%); events
Investigator-reported events	59 (1.09); 62[a]
Non-investigator triggered events	2 (0.04); 2
CEC-assessed pancreatitis	61 (1.13); 64
No	48 (0.89); 50
Unknown (unable to determine)	0
Yes	13 (0.24); 14
Acute pancreatitis	13 (0.24); 14
Chronic pancreatitis	0
Diagnostic criteria used to confirm acute pancreatitis	
Symptoms and imaging	1 (0.02); 2
Symptoms and elevated enzymes	6 (0.11); 6
Imaging and asymptomatic elevated enzymes	3 (0.06); 3
Symptoms, imaging, and elevated enzymes	3 (0.06); 3

Abbreviations: CEC = clinical endpoint committee; N = total number of patients in specified treatment group; n = number of patients with at least 1 pancreatic event; TZP = tirzepatide.

[a] See Table 2.7.4.63 (AS2) footnotes for explanation of duplicate events.

2.7.4.4.2.5.4.2.2 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

治験担当医師は、tirzepatide 群 5 例（0.7%）及びプラセボ群 1 例（0.4%）で 1 件以上の膵関連有害事象が発現したと報告した（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.128）。

- tirzepatide 5 mg 群：3 例（1.3%）、4 件

- tirzepatide 10 mg 群：2 例（0.8%）、2 件
- tirzepatide 15 mg 群：0 例
- プラセボ群：1 例（0.4%）、1 件

7 件の事象はすべて CEC の判定対象となったが、膵炎と確定された事象はなかった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.129）。

2.7.4.4.2.5.4.2.3 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

AS2 では、58 例で 60 件の有害事象が膵炎の疑いにより CEC による判定対象となった（表 2.7.4.4-51）。このうち 56 例は治験担当医師により報告され、2 例は AS3 で述べたとおり事前に規定した MedDRA PT のみで特定された（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.130、Table ISS.4.127）。治験担当医師により報告された事象の発現割合は、3 つの tirzepatide 群で類似していた。

計 11 例（0.21%）11 件が、CEC により急性膵炎と確定された（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.131）。

6 件は画像診断の結果により確定され、5 件は画像診断の結果なしで症状及び酵素上昇に基づいて確定された。

AS2 で CEC による急性膵炎の判定が確定した tirzepatide 群の 11 例の PT は ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.139 を参照のこと。

表 2.7.4.4-51 CEC による判定対象となった膵関連有害事象の要約（AS2）

Events	n (%); events			
	TZP 5 mg (N=1701)	TZP 10 mg (N=1702)	TZP 15 mg (N=1716)	Total (N=5119)
Investigator-reported events	16 (0.94); 16[a]	20 (1.18); 20[b]	20 (1.17); 22[c]	56 (1.09); 58
Non-investigator triggered events	1 (0.06); 1	1 (0.06); 1	0	2 (0.04); 2
CEC-assessed pancreatitis	17 (1.00); 17[d]	21 (1.23); 21[e]	20 (1.17); 22[f]	58 (1.13); 60
No	14 (0.82); 14	17 (1.00); 17	16 (0.93); 18	47 (0.92); 49
Unknown	0	0	0	0
Yes	3 (0.18); 3	4 (0.24); 4	4 (0.23); 4	11 (0.21); 11
Acute pancreatitis	3 (0.18); 3	4 (0.24); 4	4 (0.23); 4	11 (0.21); 11
Chronic pancreatitis	0	0	0	0
Diagnostic criteria used to confirm acute pancreatitis				
Symptoms and imaging	0	0	0	0
Symptoms and elevated enzymes	1 (0.06); 1	2 (0.12); 2	2 (0.12); 2	5 (0.10); 5
Imaging and asymptomatic elevated enzymes	0	1 (0.06); 1	2 (0.12); 2	3 (0.06); 3
Symptoms, imaging, and elevated enzymes	2 (0.12); 2	1 (0.06); 1	0	3 (0.06); 3

Abbreviations: CEC = clinical endpoint committee; N = total number of patients in specified treatment group; n = number of patients with at least 1 pancreatic event; TZP = tirzepatide.

[a] Three patients had 1 duplicate investigator-reported event.

[b] Two patients had a duplicate event reported.

[c] One patient had 1 duplicate event reported.

[d] One patient had a duplicate event reported.

[e] Two patients had a total of 3 duplicate events reported.

[f] Two patients had a total of 2 duplicate events reported.

Note: Duplicate events refer to multiple events reported that should have been reported as a single event. None of these events were adjudicated as pancreatitis.

2.7.4.4.2.5.4.2.4 治験担当医師により報告された膵関連有害事象及び CEC により確定された膵関連有害事象の曝露量で調整した発現率（第 2 相及び第 3 相試験）

CEC による判定の前に治験担当医師により報告された膵関連有害事象は、tirzepatide 群の 55 例（1.02%）及び実薬対照薬併合群の 17 例（0.72%）に認められた。第 2 相及び第 3 相試験で、治験担当医師により報告された膵関連有害事象の曝露量で調整した発現率（例/100 人年）は、全 tirzepatide 群で 0.99 例/100 人年、実薬対照薬併合群で 0.62 例/100 人年であった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.134）。

CEC により膵炎と確定された事象は、tirzepatide 群の 13 例（0.24%）及び実薬対照薬併合群の 4 例（0.17%）に認められた。第 2 相及び第 3 相試験で、CEC により確定された膵炎の曝露量で調整した発現率（例/100 人年）は、全 tirzepatide 群で 0.23 例/100 人年、実薬対照薬併合群で 0.14 例/100 人年であった。急性膵炎の曝露量で調整した発現率（例/100 人年）は、全 tirzepatide 群で 0.23 例/100 人年、実薬対照薬併合群で 0.11 例/100 人年であった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.135）。

2.7.4.4.2.5.5 膵炎の有害事象

治験担当医師に膵炎と報告され、CEC で判定された事象とは別に、以下の条件で有害事象データベースを検索し膵炎の有害事象を特定した。

- SMQ「急性膵炎」（狭域用語）

- PT の慢性膵炎に該当する事象

これらの検索によって特定され、新たに急性膵炎として確定した事象はなかった。

2.7.4.4.2.5.5.1 個々の試験

GPGO 及び GPGP 試験では膵炎の有害事象は認められなかった。

2.7.4.4.2.5.5.2 併合解析

AS1 では CEC の判定により膵炎と確定された事象がなかったことから、本項は、すべての第 2 相及び第 3 相試験で tirzepatide を投与された全被験者を要約した AS3 の結果を最初に記載する。

2.7.4.4.2.5.5.2.1 第 2 相及び第 3 相試験の併合解析（AS3）

AS3 で、12 例（0.22%）に、SMQ 又は PT の検索により特定された膵炎が認められた。これら 12 例のうち、6 例（0.11%）で急性膵炎が、5 例（0.09%）で膵炎が、1 例（0.02%）で慢性膵炎が報告された（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.140）。12 例のうち 6 例の事象は重篤であった。これらの事象はいずれも治験担当医師による報告で既に特定され、CEC に提出されていた事象であった。この 12 例のうち 9 例の事象は、CEC により急性膵炎との判定が確定した。残りの 3 例の詳細を以下に示す。

- GPGH 試験：腹痛、悪心、及び嘔吐の症状を伴い、アミラーゼ値又はリパーゼ値が ULN の 3 倍以上であった急性膵炎の重篤な有害事象が発現した。画像検査の結果は正常であった。本症例は CEC により「膵関連有害事象ではない」と判定された。
- GPGI 試験：超音波画像診断で亜急性膵炎を示唆された後に、急性膵炎の有害事象が発現した。治験担当医師は、リパーゼ値上昇を伴う亜急性膵炎の疑いと報告した。本症例は CEC により「膵関連有害事象ではない」と判定された。
- GPGM 試験：酵素上昇に基づく膵炎の有害事象が発現した。治験担当医師は、膵炎の疑いと報告した。MRI の結果では膵炎は認められなかった。本症例は CEC により「膵関連有害事象ではない」と判定された。

2.7.4.4.2.5.5.2.2 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

AS1 では、SMQ 又は PT の検索により特定された急性膵炎が tirzepatide 10 mg 群で 1 件特定され、この急性膵炎は中等度であった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.136）。本事象は、治験担当医師により報告されて CEC に提出されており、膵炎ではないと判定されていた。

2.7.4.4.2.5.5.2.3 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

AS2 では、膵関連有害事象が認められた計 10 例（0.20%）（tirzepatide 5 mg 群：3 例［0.18%］、tirzepatide 10 mg 群：5 例［0.29%］、tirzepatide 15 mg 群：2 例［0.12%］）が、SMQ 又は PT の検索により特定された（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.138）。Tirzepatide 群の 10 例のうち、5 例（0.10%）で膵炎が、4 例（0.08%）で急性膵炎が、1 例（0.02%）で慢性膵炎が報告された。治験担当医師により報告されていなかった事象はなかった。7 例の事象が CEC により膵炎の有害事象と確定された。

2.7.4.4.2.5.6 見逃された可能性のある事象

本項では、CEC による判定対象の要件に該当していた可能性があるが CEC に提出されなかった事象の検索の結果を示す。検索には、AS3 の被験者のうち、判定対象の要件に近い条件として設定された以下の基準のいずれかに該当する被験者を対象とした。

1) 膵炎の有害事象が発現した。
2) 高度又は重篤な腹痛が発現した。

Tirzepatide 群で 11 例に高度又は重篤な腹痛（腹痛：6 例、上腹部痛：4 例、腹部不快感：1 例）が認められた。これらのうち、2 例は CEC の判定対象となり、1 例（tirzepatide 5 mg 群）は急性膵炎と確定され、もう 1 例（tirzepatide 15 mg 群）は膵炎ではないと判定された。CEC に提出されなかった残り 9 例のうち 4 例は、腹痛又は腹部不快感の前日～10 日目の範囲内の膵酵素が正常であり、見逃された急性膵炎ではないと考えられた。該当期間の膵酵素データがない 5 例（tirzepatide 5 mg 群：1 例、tirzepatide 10 mg 群：3 例、tirzepatide 15 mg 群：1 例）は、全例が試験期間の早期時点（2～22 日目）に腹痛を発現しており、かつ全例でスクリーニング時及び腹痛の回復後の来院での膵酵素が正常であったことから、見逃された急性膵炎である可能性は低かった。

2.7.4.4.2.5.7 膵酵素

第 3 相試験で用いた p-アミラーゼ値及びリパーゼ値の基準範囲は以下のとおりであった。

Analyte	Low (U/L or IU/L)	High (U/L or IU/L)
P-amylase	13	53
Lipase	13	60

2.7.4.4.2.5.7.1 個々の試験

2.7.4.4.2.5.7.1.1 GPGO 試験

カテゴリーの推移

ベースライン時及び投与開始後の p-アミラーゼ値及びリパーゼ値を解析し、酵素値が事前に規定した閾値を上回った被験者の割合を評価した（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Table GPGO.5.24）。これらの膵酵素に関する主な所見は以下のとおりである。

- 投与開始後にベースラインより高い膵酵素のカテゴリーに推移した被験者は、tirzepatide 群でデュラグルチド群より多かった。
- p-アミラーゼ値又はリパーゼ値のいずれかで、最大値が投与開始後にベースラインより高いカテゴリーに推移した被験者の割合は、3 つの tirzepatide 群で類似していた。

投与開始後に、いずれかの膵酵素で ULN の 3 倍以上の上昇が認められた被験者の割合は低かった。

<u>血清 p-アミラーゼ</u>

p-アミラーゼ値の投与開始後の最大値が ULN の 3 倍超 5 倍以下であった被験者は、tirzepatide 群に 3 例認められた。

- Tirzepatide 5 mg 群：1 例（0.6%）

- Tirzepatide 15 mg 群：2 例（1.3%）

p-アミラーゼ値の投与開始後の最大値が ULN の 5 倍超 10 倍以下であった被験者は、tirzepatide 15 mg 群に 1 例認められた。

血清リパーゼ

リパーゼ値の投与開始後の最大値が ULN の 3 倍超 5 倍以下であった被験者は 25 例で、このうち 20 例が tirzepatide 群であった。

- Tirzepatide 5 mg 群：4 例（2.5%）
- Tirzepatide 10 mg 群：6 例（3.8%）
- Tirzepatide 15 mg 群：10 例（6.3%）
- デュラグルチド 0.75 mg 群：5 例（3.1%）

リパーゼ値の投与開始後の最大値が ULN の 5 倍超 10 倍以下であった被験者は、以下のとおりであった。

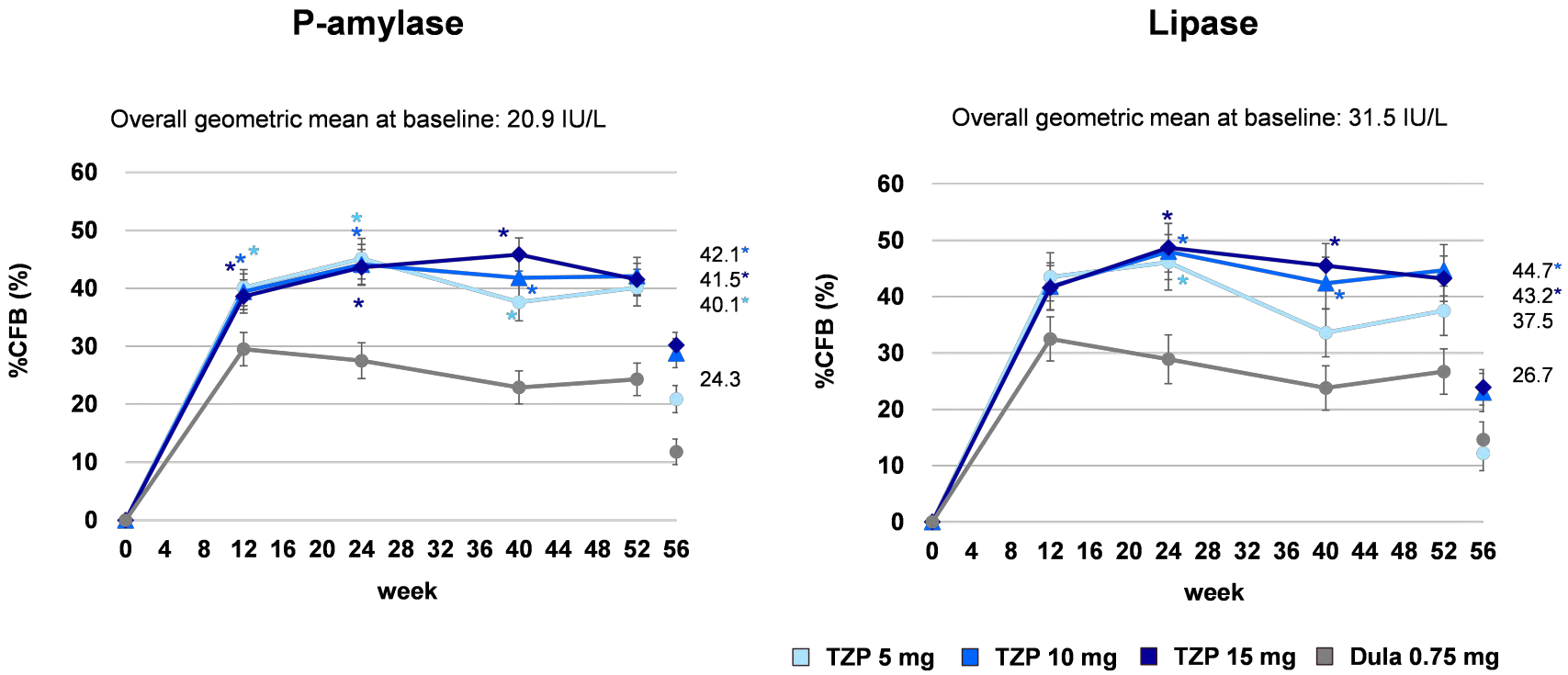
- Tirzepatide 5 mg 群：7 例（4.4%）
- Tirzepatide 10 mg 群：4 例（2.5%）
- Tirzepatide 15 mg 群：2 例（1.3%）
- デュラグルチド 0.75 mg 群：2 例（1.3%）

リパーゼ値の投与開始後の最大値が ULN の 10 倍超であった被験者は、tirzepatide 15 mg 群に 2 例認められたが、いずれも無症候性であった。1 例は CEC に提出されて判定され、MRI の結果は正常であった（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Table GPGO.5.22）。残りの 1 例は膵関連有害事象として判定されず、CEC には提出されなかった。

膵酵素の経時的推移

ベースラインの血清 p-アミラーゼ値及び血清リパーゼ値は、投与群間で類似していた（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Table GPGO.5.23）。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 tirzepatide 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、tirzepatide 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。

最も早い評価時点の投与 12 週時で、血清 p-アミラーゼ値及び血清リパーゼ値の平均増加率は、3 つの tirzepatide 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（図 2.7.4.4-6）。膵酵素の要約を GPGO 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.8 項）Table GPGO.8.128（慣用単位）及び Table GPGO.8.129（標準単位）に示した。



Abbreviations: CFB = change from baseline; Dula = Dulaglutide; MMRM = mixed model repeated measures; TZP = tirzepatide.
Note: Shown are the least-squares means ± standard errors.
Note: MMRM by treatment and visit using log transformation.
* p <0.05 versus dulaglutide 0.75 mg.

図 2.7.4.4-6　　血清 p-アミラーゼ値及び血清リパーゼ値の平均増加率の安全性の後観察期間までの経時的プロファイル
（安全性解析対象集団）（GPGO 試験）
左図：p-アミラーゼ、右図：リパーゼ

膵酵素上昇の有害事象

全体で、34 例に無症候性のリパーゼ増加、17 例に無症候性のアミラーゼ増加、9 例に無症候性の膵酵素増加の有害事象が認められた。無症候性のリパーゼ増加及びアミラーゼ増加の発現割合は tirzepatide 5 mg 群と tirzepatide 15 mg 群で類似しており、tirzepatide 10 mg 群及びデュラグルチド 0.75 mg 群より高かった。無症候性の膵酵素増加の有害事象は、tirzepatide 5 mg の 1 例、tirzepatide 15 mg 群の 5 例、及びデュラグルチド 0.75 mg 群の 3 例に認められた（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Table GPGO.8.76）。膵炎と診断された被験者はいなかった。

2.7.4.4.2.5.7.1.2 GPGP 試験

カテゴリーの推移

ベースライン時及び投与開始後の p-アミラーゼ値及びリパーゼ値を解析し、酵素値が事前に規定した閾値を上回った被験者の割合を決定した。最大値のベースライン時及び投与開始後の算出には、規定された測定及び規定外の測定の両方を含めた（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Table GPGP.8.81）。

ベースライン後に、いずれかの膵酵素で ULN の 3 倍以上の上昇が認められた被験者の割合は低かった。

<u>血清 p-アミラーゼ</u>

p-アミラーゼ値の投与開始後の最大値が ULN の 3 倍超 5 倍以下であった被験者は tirzepatide 5 mg 群 4 例（2.7%）であった。これらの被験者は、経口血糖薬の種類別では、2 例は SU 薬、1 例はビグアナイド薬、1 例は SGLT-2 阻害薬を使用していた。

p-アミラーゼ値の投与開始後の最大値が ULN の 5 倍超 10 倍以下であった被験者は 2 例であった。1 例は tirzepatide 5 mg 群で SGLT-2 阻害薬を使用しており、もう 1 例は tirzepatide 10 mg 群で SU 薬を使用していた。

<u>血清リパーゼ</u>

リパーゼ値の投与開始後の最大値が ULN の 3 倍超 5 倍以下であった被験者は 13 例で、その内訳は以下のとおりであった。

- Tirzepatide 5 mg 群：2 例（1.4%）（ビグアナイド薬：1 例、グリニド薬：1 例）
- Tirzepatide 10 mg 群：5 例（3.4%）（SU 薬：2 例、ビグアナイド薬：1 例、グリニド薬：1 例）
- Tirzepatide 15 mg 群：6 例（4.1%）（ビグアナイド薬：2 例、α-グルコシダーゼ阻害薬：1 例、チアゾリジン薬：2 例、SGLT-2 阻害薬：1 例）

リパーゼ値の投与開始後の最大値が ULN の 5 倍超 10 倍以下であった被験者は、以下のとおりであった。

- Tirzepatide 5 mg 群：3 例（2.0%）（SU 薬：2 例、SGLT-2 阻害薬：1 例）
- Tirzepatide 10 mg 群：1 例（0.7%）（SU 薬）
- Tirzepatide 15 mg 群：2 例（1.4%）（ビグアナイド薬：2 例）

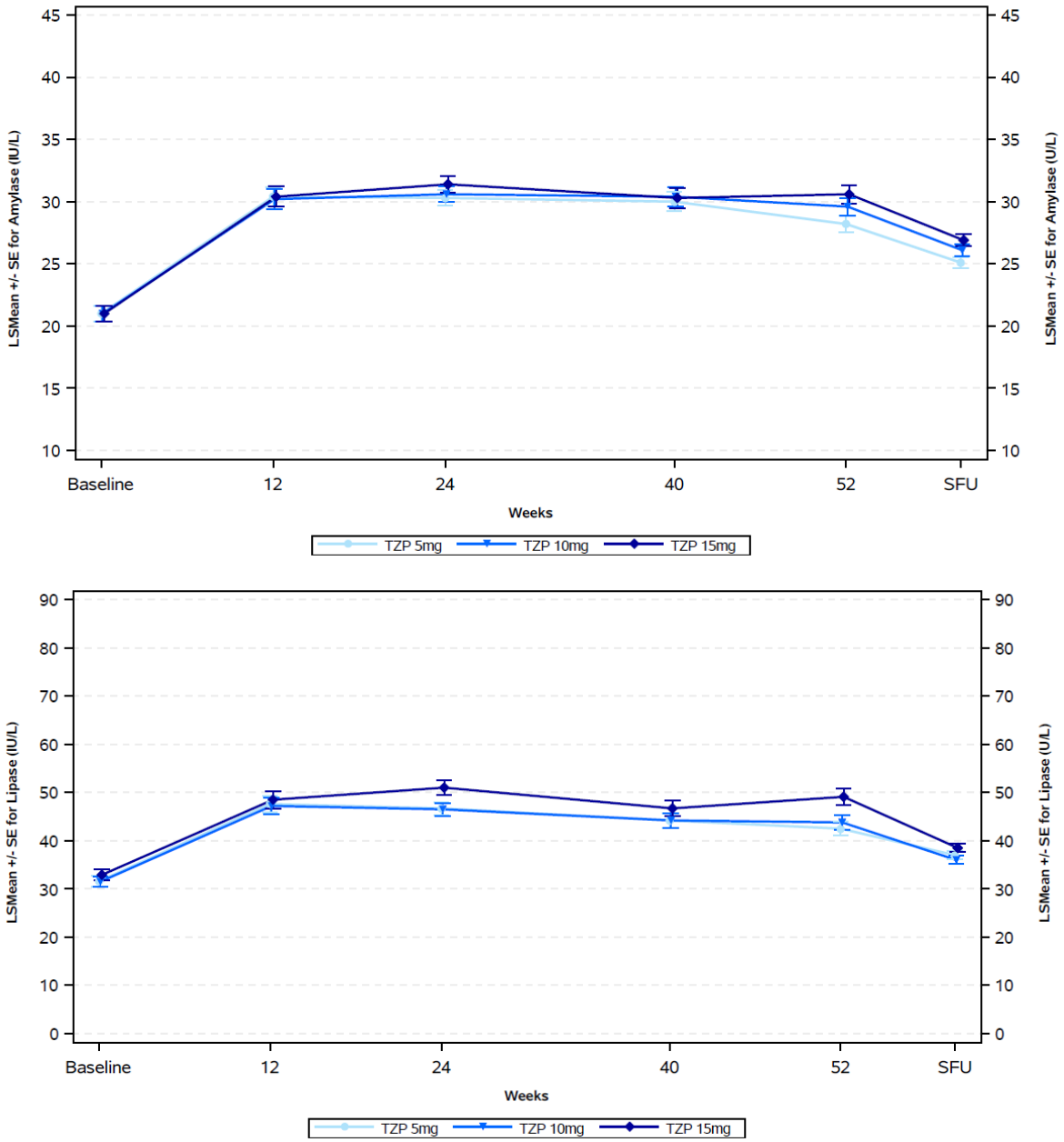
リパーゼ値の投与開始後の最大値が ULN の 10 倍超であった被験者は 2 例であった。1 例は tirzepatide 5 mg 群で、SGLT-2 阻害薬を使用しており、軽度のリパーゼ増加を発現した。このリパーゼ増加は一時的で、無症候性であった。もう 1 例は、tirzepatide 10 mg 群で、SU 薬を使用しており、軽度のリパーゼ増加を発現した。本被験者はベースライン時のリパーゼ値が高値であり、一時的なリパーゼ増加ではなかった。このリパーゼ増加は無症候性であった。

膵酵素の経時的推移

ベースラインの血清 p-アミラーゼ値は、投与群間で類似していた（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Table GPGP.5.22）。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（図 2.7.4.4-7）。p-アミラーゼ値の平均変化量は、tirzepatide 15 mg 群で最も大きかった。

ベースラインの血清リパーゼ値は、投与群間で類似していた。リパーゼ値のベースラインから投与 52 週時までの平均変化量は、tirzepatide 15 mg 群で最も大きかった。リパーゼ値の安全性の後観察期間までの平均変化量は、投与 52 週時と比較して小さかった。

膵酵素の要約を GPGP 試験治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Table GPGP.8.79 及び Table GPGP.8.80（標準単位）に示した。



Abbreviations: LSMean = least square mean; SE = standard error; TZP = tirzepatide

図 2.7.4.4-7　血清 p-アミラーゼ値及び血清リパーゼ値の安全性の後観察期間までの経時的推移（安全性解析対象集団）（GPGP 試験）
上図：p-アミラーゼ、下図：リパーゼ

膵酵素上昇の有害事象

17 例がリパーゼ増加を発現し、その内訳は tirzepatide 5 mg の 4 例、tirzepatide 10 mg 群の 4 例、及び tirzepatide 15 mg 群の 9 例であった。これらのリパーゼ増加の大部分は一時的であり、膵炎と診断された被験者はいなかった。

2.7.4.4.2.5.7.2 併合解析

2.7.4.4.2.5.7.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

第 3 相試験の tirzepatide 群とプラセボ群で、膵酵素を比較した。

カテゴリーの推移

血清 p-アミラーゼ

AS1 での p-アミラーゼ値のカテゴリー推移の要約を表 2.7.4.4-52 に示した。

- ベースラインの p-アミラーゼ値は、tirzepatide 群（95.8%）及びプラセボ群（97.4%）の大部分の被験者が基準範囲内であった。
- 投与開始後の期間中の p-アミラーゼ値は、tirzepatide 群（77.4%）及びプラセボ群（90.6%）の両方で、被験者の大部分が基準範囲内に留まった。
- 投与開始後の p-アミラーゼ値が ULN の 5 倍超であった被験者はいなかった。
- ベースラインの p-アミラーゼ値が ULN 以下で、投与開始後に ULN の 3 倍超 5 倍以下となった被験者は、tirzepatide 群では 5 例（0.7%）で、プラセボ群にはいなかった。このうち 2 例は CEC により膵炎ではないと判定され、1 例は安全性の後観察期間の来院で該当するアミラーゼ値が認められた。残り 2 例は、安全性の後観察期間でアミラーゼ値が基準範囲内又は基準範囲に近い値まで回復し、治験薬の投与及び試験を完了した。

表 2.7.4.4-52 p-アミラーゼ値のカテゴリー推移の要約（AS1）

		Maximum Postbaseline, n (%)				
Treatment	Maximum Baseline	≤1×ULN	>1×ULN to ≤3×ULN	>3×ULN to ≤5×ULN	Missing	Total
TZP 5 mg (N=237)	≤1×ULN	188 (79.3)	31 (13.1)	3 (1.3)	2 (0.8)	224 (94.5)
	>1×ULN	1 (0.4)	9 (3.8)	2 (0.8)	1 (0.4)	13 (5.5)
	Total	189 (79.7)	40 (16.9)	5 (2.1)	3 (1.3)	237 (100.0)
TZP 10 mg (N=240)	≤1×ULN	183 (76.3)	40 (16.7)	0	5 (2.1)	228 (95.0)
	>1×ULN	3 (1.3)	8 (3.3)	1 (0.4)	0	12 (5.0)
	Total	186 (77.5)	48 (20.0)	1 (0.4)	5 (2.1)	240 (100.0)
TZP 15 mg (N=241)	≤1×ULN	185 (76.8)	43 (17.8)	2 (0.8)	6 (2.5)	236 (97.9)
	>1×ULN	0	4 (1.7)	0	0	4 (1.7)
	Missing	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
	Total	185 (76.8)	48 (19.9)	2 (0.8)	6 (2.5)	241 (100.0)
TZP_ALL (N=718)	≤1×ULN	556 (77.4)	114 (15.9)	5 (0.7)	13 (1.8)	688 (95.8)
	>1×ULN	4 (0.6)	21 (2.9)	3 (0.4)	1 (0.1)	29 (4.0)
	Missing	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
	Total	560 (78.0)	136 (18.9)	8 (1.1)	14 (1.9)	718 (100.0)
Placebo (N=235)	≤1×ULN	213 (90.6)	12 (5.1)	0	4 (1.7)	229 (97.4)
	>1×ULN	0	6 (2.6)	0	0	6 (2.6)
	Total	213 (90.6)	18 (7.7)	0	4 (1.7)	235 (100.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population in the specified treatment group; n = number of patients in each shift category; TZP = tirzepatide; ULN = upper limit of normal.

血清リパーゼ

AS1 でのリパーゼ値のカテゴリー推移の要約を表 2.7.4.4-53 に示した。

- ベースラインのリパーゼ値は、tirzepatide 群（89.0%）及びプラセボ群（90.2%）のほとんどの被験者が基準範囲内（ULN 以下）であった。
- 投与開始後の期間中のリパーゼ値は、tirzepatide 群の 56.0%及びプラセボ群の 75.7%が基準範囲内に維持された。
- ベースラインのリパーゼ値が ULN 以下で、投与開始後に ULN の 3 倍超 5 倍以下となった被験者は、tirzepatide 群（20 例［2.8%］）で、プラセボ群（2 例［0.9%］）より多かった。
- ベースラインのリパーゼ値が ULN 以下で、投与開始後に ULN の 5 倍超 10 倍以下となった被験者は、4 例（0.6%）であった。このうち 3 例は CEC により膵炎ではないと判定された。残りの 1 例は、安全性の後観察期間でリパーゼ値が基準範囲内まで回復した。この 1 例には胃腸関連有害事象の合併はなく、追加の経過観察は不要となり、本被験者は治験薬の投与及び試験を完了した。
- 投与開始後のリパーゼ値が ULN の 10 倍超であった被験者は、tirzepatide 群では 2 例（0.3%）で、プラセボ群にはいなかった。2 例のいずれも、胃腸関連有害事象、肝胆道系の有害事象、又は膵炎に関連する有害事象を合併していなかった。いずれの被験者も治験薬の投与及び試験を完了した。2 例のうち 1 例はその後の評価でリパーゼ値が基準範囲内であることが確認され、もう 1 例は安全性の後観察期間にリパーゼ値の最高値が認められたためにその後のリパーゼ値の結果がなかった。

表 2.7.4.4-53　リパーゼのカテゴリー推移の要約（AS1）

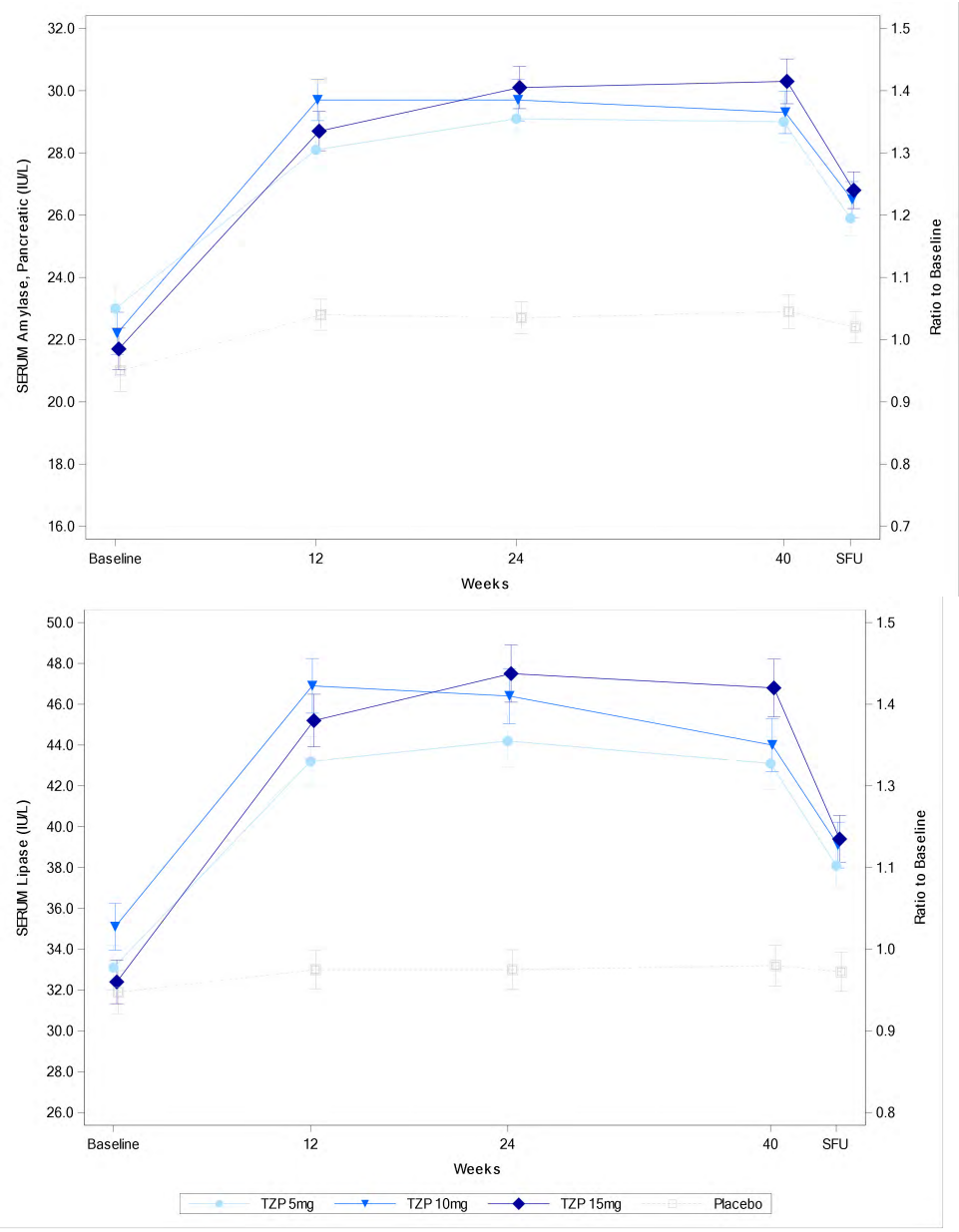
		Maximum Postbaseline, n (%)						
Treatment	Maximum Baseline	≤1×ULN	>1×ULN to ≤3×ULN	>3×ULN to ≤5×ULN	>5×ULN to ≤10×ULN	>10×ULN	Missing	Total
TZP 5 mg (N=237)	≤1×ULN	136 (57.4)	61 (25.7)	5 (2.1)	3 (1.3)	0	2 (0.8)	207 (87.3)
	>1×ULN	4 (1.7)	17 (7.2)	4 (1.7)	4 (1.7)	0	1 (0.4)	30 (12.7)
	Total	140 (59.1)	78 (32.9)	9 (3.8)	7 (3.0)	0	3 (1.3)	237 (100.0)
TZP 10 mg (N=240)	≤1×ULN	122 (50.8)	76 (31.7)	8 (3.3)	0	1 (0.4)	5 (2.1)	212 (88.3)
	>1×ULN	5 (2.1)	17 (7.1)	4 (1.7)	2 (0.8)	0	0	28 (11.7)
	Total	127 (52.9)	93 (38.8)	12 (5.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	5 (2.1)	240 (100.0)
TZP 15 mg (N=241)	≤1×ULN	132 (54.8)	73 (30.3)	7 (2.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	6 (2.5)	220 (91.3)
	>1×ULN	3 (1.2)	13 (5.4)	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0	20 (8.3)
	Missing	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)
	Total	135 (56.0)	87 (36.1)	10 (4.1)	2 (0.8)	1 (0.4)	6 (2.5)	241 (100.0)
TZP_ALL (N=718)	≤1×ULN	390 (54.3)	210 (29.2)	20 (2.8)	4 (0.6)	2 (0.3)	13 (1.8)	639 (89.0)
	>1×ULN	12 (1.7)	47 (6.5)	11 (1.5)	7 (1.0)	0	1 (0.1)	78 (10.9)
	Missing	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (0.1)
	Total	402 (56.0)	258 (35.9)	31 (4.3)	11 (1.5)	2 (0.3)	14 (1.9)	718 (100.0)
Placebo (N=235)	≤1×ULN	171 (72.8)	35 (14.9)	2 (0.9)	0	0	4 (1.7)	212 (90.2)
	>1×ULN	7 (3.0)	12 (5.1)	4 (1.7)	0	0	0	23 (9.8)
	Total	178 (75.7)	47 (20.0)	6 (2.6)	0	0	4 (1.7)	235 (100.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population in the specified treatment group; n = number of patients in each shift category; TZP = tirzepatide; ULN = upper limit of normal.

膵酵素の経時的推移

AS1 での膵酵素の推定された幾何平均値の経時的推移を図 2.7.4.4-8 に示す。また、アミラーゼ及びリパーゼの試験期間中の経時的な変化の要約を ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.143（慣用単位）及び Table ISS.144（標準単位）に示す。これらの Table には、ベースラインからの変化量（IU/L 又は U/L）及び変化率を含めた。

- ベースラインの血清 p-アミラーゼ値及びリパーゼ値は、投与群間で類似していた。
- プラセボ群と比較して、tirzepatide 群の血清 p-アミラーゼ値及びリパーゼ値の平均値は、投与 0～24 週時に上昇した。その後、投与 40 週時まで一定となった。測定された tirzepatide 群の血清 p-アミラーゼ値及びリパーゼ値の平均値は、すべて基準範囲内であった。
- 安全性の後観察期間に、tirzepatide 群の血清 p-アミラーゼ値及びリパーゼ値は減少したが、プラセボ群より高く維持されていた。
- 臨床症状がない場合は、これらの膵酵素上昇は臨床的な膵炎の指標とはみなされなかった。



Abbreviations: SFU = safety follow-up; TZP = tirzepatide.

Note 1: Mean estimates (+/- error bar) are LS means (+/- SE) calculated on log scale from MMRM model and back-transformed to original scale. MMRM model: log(Actual Measurement) = log(Baseline) + Study Identifier + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Actual Measurement) = Unstructured.

Note 2: ANOVA model for baseline measures: log(Actual Measurement) = Study Identifier + Treatment (Type III sum of squares).

Note 3: Total Geometric mean of baseline is used for the calculation of Ratio to Baseline.

図 2.7.4.4-8　膵酵素の推定された幾何平均値の経時的推移（AS1）
上図：p-アミラーゼ、下図：リパーゼ

膵酵素上昇の有害事象

実際 ULN の 3 倍超の上昇が認められた被験者の多くは有害事象としての記録がなく、膵酵素上昇の有害事象の多くは ULN の 3 倍未満の上昇であった。

AS1 で、膵酵素の上昇又は異常値に関連する有害事象は、SOC「臨床検査」及び「栄養障害」により特定された（表 2.7.4.4-54）。

表 2.7.4.4-54　膵酵素の上昇又は異常値の有害事象（AS1）

基本語	Preferred term	n (%)					TZP_ALL vs. Placebo p-value[a]
		TZP 5 mg (N=237)	TZP 10 mg (N=240)	TZP 15 mg (N=241)	TZP_ALL (N=718)	Placebo (N=235)	
リパーゼ増加	Lipase increased	7 (3.0)	3 (1.3)	13 (5.4)	23 (3.2)	6 (2.6)	0.602
アミラーゼ増加	Amylase increased	5 (2.1)	0	5 (2.1)	10 (1.4)	1 (0.4)	0.225
膵酵素増加	Pancreatic enzymes increased	0	2 (0.8)	0	2 (0.3)	0	0.426
リパーゼ異常	Lipase abnormal	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0.561

Abbreviations: N = number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 TEAE; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

[a] P-values are from Cochran-Mantel-Haenszel test of general association stratified by study.

リパーゼ増加、アミラーゼ増加、膵酵素増加、及びリパーゼ異常の有害事象は、tirzepatide 15 mg 群の 1 例で認められた高度のアミラーゼ増加及び高度のリパーゼ増加を除いて、すべて軽度又は中等度であった。この tirzepatide 15 mg 群の 1 例は、CEC により急性膵炎とは判定されなかった。Tirzepatide 5 mg 群の 1 例は、99 日目に中等度のリパーゼ増加により治験薬の投与を中止した。

2.7.4.4.2.5.7.2.2　用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

カテゴリーの推移

<u>血清 p-アミラーゼ</u>

AS2 での p-アミラーゼ値のカテゴリー推移の要約を表 2.7.4.4-55 に示した。

- ベースラインの p-アミラーゼ値は、tirzepatide 群の被験者の大部分（95.19%）で基準範囲内（ULN 以下）であった。
- 投与開始後の p-アミラーゼ値は、tirzepatide 群の被験者の大部分（72.59%）で基準範囲内に維持されており、その割合は投与群間で類似していた（tirzepatide 5 mg 群：73.84%、tirzepatide 10 mg 群：72.68%、tirzepatide 15 mg 群：71.27%）。
- ベースラインの p-アミラーゼ値が ULN 以下で、投与開始後に ULN の 3 倍超 5 倍以下となった被験者は 55 例（1.07%）で、その割合は投与群間で類似していた（tirzepatide 5 mg 群：1.00%、tirzepatide 10 mg 群：1.12%、tirzepatide 15 mg 群：1.11%）。

- ベースラインの p-アミラーゼ値が ULN 以下で、投与開始後に ULN の 5 倍超 10 倍以下となった被験者は 7 例（0.14%）であった（tirzepatide 5 mg 群：0.06%、tirzepatide 10 mg 群：0.29%、tirzepatide 15 mg 群：0.06%）。この 7 例のうち 3 例は CEC により急性膵炎と判定された。また、2 例は膵炎ではないと判定された。残り 2 例のうち、1 例は治験薬の投与及び試験を完了し、1 例は副作用を懸念して治験薬の投与を中止した。AS2 で、ベースラインの p-アミラーゼ値が ULN 以下で、投与開始後に ULN の 5 倍超 10 倍以下となった被験者の詳細は ISS（第 5.3.5.3.1 項）Section 4.7.5.4 を参照のこと。
- 投与開始後の p-アミラーゼ値が ULN の 10 倍超であった被験者はいなかった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.145）。

表 2.7.4.4-55　p-アミラーゼのカテゴリー推移の要約（AS2）

Treatment	Maximum Baseline	Maximum Postbaseline, n (%)					
		≤1×ULN	>1×ULN to ≤3×ULN	>3×ULN to ≤5×ULN	>5×ULN to ≤10×ULN	Missing	Total
TZP 5 mg (N=1701)	≤1×ULN	1256 (73.84)	320 (18.81)	17 (1.00)	1 (0.06)	19 (1.12)	1613 (94.83)
	>1×ULN	14 (0.82)	55 (3.23)	9 (0.53)	4 (0.24)	2 (0.12)	84 (4.94)
	Missing	4 (0.24)	0	0	0	0	4 (0.24)
	Total	1274 (74.90)	375 (22.05)	26 (1.53)	5 (0.29)	21 (1.23)	1701 (100.0)
TZP 10 mg (N=1702)	≤1×ULN	1237 (72.68)	341 (20.04)	19 (1.12)	5 (0.29)	20 (1.18)	1622 (95.30)
	>1×ULN	10 (0.59)	56 (3.29)	11 (0.65)	3 (0.18)	0	80 (4.70)
	Total	1247 (73.27)	397 (23.33)	30 (1.76)	8 (0.47)	20 (1.18)	1702 (100.0)
TZP 15 mg (N=1716)	≤1×ULN	1223 (71.27)	379 (22.09)	19 (1.11)	1 (0.06)	16 (0.93)	1638 (95.45)
	>1×ULN	13 (0.76)	51 (2.97)	5 (0.29)	5 (0.29)	2 (0.12)	76 (4.43)
	Missing	1 (0.06)	1 (0.06)	0	0	0	2 (0.12)
	Total	1237 (72.09)	431 (25.12)	24 (1.40)	6 (0.35)	18 (1.05)	1716 (100.0)
TZP_ALL (N=5119)	≤1×ULN	3716 (72.59)	1040 (20.32)	55 (1.07)	7 (0.14)	55 (1.07)	4873 (95.19)
	>1×ULN	37 (0.72)	162 (3.16)	25 (0.49)	12 (0.23)	4 (0.08)	240 (4.69)
	Missing	5 (0.10)	1 (0.02)	0	0	0	6 (0.12)
	Total	3758 (73.41)	1203 (23.50)	80 (1.56)	19 (0.37)	59 (1.15)	5119 (100.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population in the specified treatment group; n = number of patients in each shift category; TZP = tirzepatide; ULN = upper limit of normal.

血清リパーゼ

AS1 でのリパーゼ値のカテゴリー推移の要約を表 2.7.4.4-56 に示した。

- ベースラインのリパーゼ値は、tirzepatide 群の被験者のほとんど（86.56%）で基準範囲内（ULN 以下）であった。
- 投与開始後のリパーゼ値は、tirzepatide 群の被験者の 49.56%で基準範囲内に維持されており、その割合は tirzepatide 用量が高いほど低かった（tirzepatide 5 mg 群：53.15%、tirzepatide 10 mg 群：48.71%、tirzepatide 15 mg 群：46.85%）。
- ベースラインのリパーゼ値が ULN 以下で、投与開始後に ULN の 3 倍超 5 倍以下となった被験者は、計 171 例（3.34%）であった（tirzepatide 5 mg 群：3.17%、tirzepatide 10 mg 群：2.64%、tirzepatide 15 mg 群：4.20%）。

- ベースラインのリパーゼ値が ULN 以下で、投与開始後に ULN の 5 倍超 10 倍以下となった被験者は、計 77 例（1.50%）であった（tirzepatide 5 mg 群：1.12%、tirzepatide 10 mg 群：1.88%、tirzepatide 15 mg 群：1.52%）。
  - この 77 例の例数に、tirzepatide 群間で大きな偏りはなかった（tirzepatide 5 mg 群：19 例、tirzepatide 10 mg 群：32 例、tirzepatide 15 mg 群：26 例）。77 例中 5 例が有害事象により治験薬の投与を中止した。この 5 例のうち 2 例は CEC により急性膵炎と判定された（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Section 4.7.5.3 の叙述を参照のこと）。1 例は膵炎ではないと判定された。残り 2 例は、胃腸関連有害事象により治験薬の投与を中止し、その後の画像検査は実施されなかった。さらに、1 例は p-アミラーゼ値及びリパーゼ値の上昇に関連して、治験担当医師の判断により 56 日目に治験薬の投与を中止した。
- ベースラインのリパーゼ値が ULN 以下で、投与開始後に ULN の 10 倍超となった被験者は、計 12 例（0.23%）であった（tirzepatide 5 mg 群：0.06%、tirzepatide 10 mg 群：0.35%、tirzepatide 15 mg 群：0.29%）。
  - この 12 例のうち 1 例は CEC により急性膵炎と判定された。3 例は CEC により膵炎ではないと判定された。1 例はリパーゼ値が上昇した時点で胃腸関連有害事象が報告されたが、その後の再評価でリパーゼ値の改善が認められた。本被験者は治験薬の投与及び試験を完了した。3 例は膵酵素の上昇とは関連のない理由で治験薬の投与を中止し、胃腸関連有害事象の合併は報告されなかった。残り 4 例は、胃腸関連有害事象の合併の報告はなく、治験薬の投与及び試験を完了した。詳細は ISS（第 5.3.5.3.1 項）Section 4.7.5.4 の叙述を参照のこと。

表 2.7.4.4-56 リパーゼのカテゴリー推移の要約（AS2）

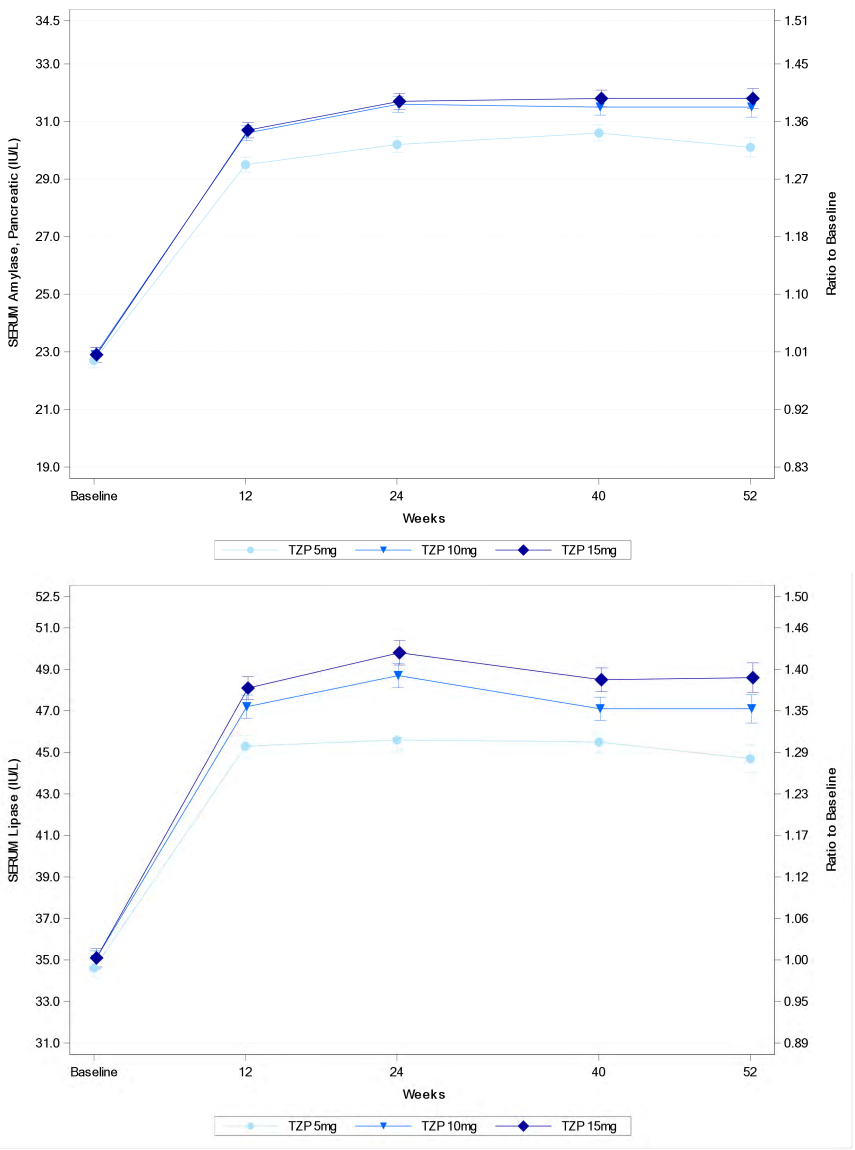
Treatment	Maximum Baseline	Maximum Postbaseline, n (%) ≤1×ULN	>1×ULN to ≤3×ULN	>3×ULN to ≤5×ULN	>5×ULN to ≤10×ULN	>10×ULN	Missing	Total
TZP 5 mg (N=1701)	≤1×ULN	865 (50.85)	516 (30.34)	54 (3.17)	19 (1.12)	1 (0.06)	17 (1.00)	1472 (86.54)
	>1×ULN	35 (2.06)	129 (7.58)	34 (2.00)	14 (0.82)	9 (0.53)	4 (0.24)	225 (13.23)
	Missing	4 (0.24)	0	0	0	0	0	4 (0.24)
	Total	904 (53.15)	645 (37.92)	88 (5.17)	33 (1.94)	10 (0.59)	21 (1.23)	1701 (100.0)
TZP 10 mg (N=1702)	≤1×ULN	803 (47.18)	564 (33.14)	45 (2.64)	32 (1.88)	6 (0.35)	18 (1.06)	1468 (86.25)
	>1×ULN	26 (1.53)	143 (8.40)	37 (2.17)	21 (1.23)	5 (0.29)	2 (0.12)	234 (13.75)
	Total	829 (48.71)	707 (41.54)	82 (4.82)	53 (3.11)	11 (0.65)	20 (1.18)	1702 (100.0)
TZP 15 mg (N=1716)	≤1×ULN	774 (45.10)	600 (34.97)	72 (4.20)	26 (1.52)	5 (0.29)	14 (0.82)	1491 (86.89)
	>1×ULN	29 (1.69)	132 (7.69)	34 (1.98)	15 (0.87)	9 (0.52)	4 (0.23)	223 (13.00)
	Missing	1 (0.06)	1 (0.06)	0	0	0	0	2 (0.12)
	Total	804 (46.85)	733 (42.72)	106 (6.18)	41 (2.39)	14 (0.82)	18 (1.05)	1716 (100.0)
TZP_ALL (N=5119)	≤1×ULN	2442 (47.70)	1680 (32.82)	171 (3.34)	77 (1.50)	12 (0.23)	49 (0.96)	4431 (86.56)
	>1×ULN	90 (1.76)	404 (7.89)	105 (2.05)	50 (0.98)	23 (0.45)	10 (0.20)	682 (13.32)
	Missing	5 (0.10)	1 (0.02)	0	0	0	0	6 (0.12)
	Total	2537 (49.56)	2085 (40.73)	276 (5.39)	127 (2.48)	35 (0.68)	59 (1.15)	5119 (100.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population in the specified treatment group; n = number of patients in each shift category; TZP = tirzepatide; ULN = upper limit of normal.

膵酵素の経時的推移

AS2 での膵酵素の推定された幾何平均値の経時的推移を図 2.7.4.4-9 に示す。また、アミラーゼ値及びリパーゼ値の試験期間中の経時的な変化の要約を ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.146（慣用単位）及び Table ISS.147（標準単位）に示した。これらの Table には、ベースラインからの変化量（IU/L 又は U/L）及び変化率を含めた。

- ベースラインの血清 p-アミラーゼ値及びリパーゼ値は、投与群間で類似していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.146、Table ISS.4.147）。
- いずれの tirzepatide 群も、投与開始後の各評価時点（投与 12、24、40、及び 52 週時）の血清 p-アミラーゼ値及びリパーゼ値の平均値はベースラインと比較して高かったが、すべて基準範囲内に維持されていた。
  - P-アミラーゼ値のベースラインからの上昇量は、投与開始後のいずれの評価時点でも、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群で 5 mg 群と比較して大きかった。
  - リパーゼのベースラインからの上昇量は、tirzepatide の用量が高いほど多かった。
- 血清中の p-アミラーゼ値及びリパーゼ値の平均値は、投与 24 週時に定常状態に達し、その後は投与 52 週時まで比較的一定の状態に維持された。



Abbreviations: TZP = tirzepatide.
Note 1: Mean estimates (+/- error bar) are LS means (+/- SE) calculated on log scale from MMRM model and back-transformed to original scale. MMRM model: log(Actual Measurement) = log(Baseline) + Study Identifier + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Actual Measurement) = Unstructured.
Note 2: ANOVA model for baseline measures: log(Actual Measurement) = Study Identifier + Treatment (Type III sum of squares).
Note 3: Total Geometric mean of baseline is used for the calculation of Ratio to Baseline.

図 2.7.4.4-9　膵酵素の推定された幾何平均値の経時的推移（AS2）

上図：p-アミラーゼ、下図：リパーゼ AS2 の p-アミラーゼ値及びリパーゼ値の経時的な箱ひげ図を、ISS（第 5.3.5.3.1 項）Figure ISS.4.10 及び Figure ISS.4.11 に示した。

膵酵素上昇の有害事象

AS2 で、膵酵素の上昇又は異常値に関連する有害事象は、SOC「臨床検査」及び「栄養障害」により特定された。

表 2.7.4.4-57 膵酵素の上昇又は異常値に関連する有害事象（AS2）

基本語	Preferred Term	n (%)			
		TZP 5 mg (N=1701)	TZP 10 mg (N=1702)	TZP 15 mg (N=1716)	TZP ALL (N=5119)
リパーゼ増加	Lipase increased	64 (3.76)	60 (3.53)	90 (5.24)	214 (4.18)
アミラーゼ増加	Amylase increased	29 (1.70)	24 (1.41)	32 (1.86)	85 (1.66)
膵酵素増加	Pancreatic enzymes increased	13 (0.76)	21 (1.23)	23 (1.34)	57 (1.11)
高リパーゼ血症	Hyperlipasaemia	8 (0.47)	8 (0.47)	9 (0.52)	25 (0.49)
高アミラーゼ血症	Hyperamylasaemia	5 (0.29)	4 (0.24)	5 (0.29)	14 (0.27)
消化酵素増加	Digestive enzyme increased	4 (0.24)	2 (0.12)	2 (0.12)	8 (0.16)
リパーゼ異常	Lipase abnormal	1 (0.06)	1 (0.06)	0	2 (0.04)
アミラーゼ異常	Amylase abnormal	1 (0.06)	0	0	1 (0.02)
酵素濃度増加	Enzyme level increased	1 (0.06)	0	0	1 (0.02)

Abbreviations: N = number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 TEAE; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

膵酵素増加に関連する重篤な有害事象が 3 件報告された。

- GPGL 試験（tirzepatide 10 mg 群）：リパーゼ増加及びアミラーゼ増加が発現し、いずれも軽度だが重篤であった。
  - スクリーニング時のアミラーゼ値及びリパーゼ値は正常であったが、85 日目にアミラーゼ値が ULN の 3 倍超、リパーゼ値が ULN の 10 倍超に上昇し、リパーゼ増加及びアミラーゼ増加の重篤な有害事象が報告された。これらの事象は無症候性であった。投与 93 日目、CT スキャンの結果、軽度の脂肪肝及び小さな肝嚢胞、並びに軽度の腸間膜脂肪織炎の徴候が認められた。急性膵炎又は合併症は認められなかった。本被験者は CEC により膵炎ではないと判定された。本被験者は治験薬の投与及び試験を完了した。
- GPGM 試験（tirzepatide 5 mg 群）：中等度で重篤な膵酵素増加を発現した。
  - スクリーニング時のアミラーゼ値は正常であったが、リパーゼ値は ULN を超えていた。87 日目にアミラーゼ値が ULN の 2 倍、リパーゼ値が ULN の 3 倍超に上昇し、中等度で重篤な膵酵素増加が報告された。169 日目、アミラーゼ値は ULN の 3 倍超、リパーゼ値は ULN の 5 倍超であり、CT スキャンの結果から膵炎の可能性は除外された。これらの事象は無症候性であった。本被験者は治験薬の投与及び試験を完了した。アミラーゼ値及びリパーゼ値は安全性の後観察期間の来院では正常値まで減少していた。
- 膵酵素上昇の有害事象による治験薬の投与中止の例数及び割合は、以下のとおりであった。
  - リパーゼ増加：tirzepatide 5 mg 群 2 例（0.12%）、tirzepatide 10 mg 群 3 例（0.18%）、tirzepatide 15 mg 群 1 例（0.06%）
  - 膵酵素増加：tirzepatide 5 mg 群 1 例（0.06%）、tirzepatide 10 mg 群 2 例（0.12%）、tirzepatide 15 mg 群 2 例（0.12%）

- アミラーゼ増加：tirzepatide 5 mg 群 0 例、tirzepatide 10 mg 群 0 例、tirzepatide 15 mg 群 2 例（0.12%）
- 消化酵素増加：tirzepatide 5 mg 群 0 例、tirzepatide 10 mg 群 1 例（0.06%）、tirzepatide 15 mg 群 0 例

膵酵素上昇の有害事象により治験薬の投与を中止した被験者数は少なく、tirzepatide 用量を通じて、治験薬による不均衡は認められなかった。

2.7.4.4.2.5.7.2.3　　第 2 相及び第 3 相試験での tirzepatide と対照薬の比較

第 2 相及び第 3 相試験での、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群、並びに対照薬（GLP-1 受容体作動薬：デュラグルチド 0.75 mg、デュラグルチド 1.5 mg、セマグルチド 1 mg、非 GLP-1 受容体作動薬：インスリン デグルデク、インスリン グラルギン、プラセボ）群の投与開始後の膵酵素値の変化量の要約を表 2.7.4.4-58 に示す。本表に含めた試験は、試験ごとに計画された投与期間が異なる（26～104 週間）。本表は、ベースラインから主要評価時点までの変化量の中央値及び変化率、並びに投与開始後のいずれかの評価時点で ULN 超又は ULN の 3 倍超の測定値を有する被験者の割合を要約した。

GPGF 試験は、投与期間が 12 週間と短いこと、治験担当医師により膵炎を疑われた被験者がいなかったこと、及び治験依頼者の膵酵素モニタリングアルゴリズムによる評価で確定された膵酵素の上昇が認められなかったことから、本表に含めなかった。

GLP-1 受容体作動薬の対照薬

- Tirzepatide 群で認められた p-アミラーゼ値及びリパーゼ値の上昇は、GLP-1 受容体作動薬の対照薬群と類似していた
- Tirzepatide 群で p-アミラーゼ値又はリパーゼ値が ULN の 3 倍超であった被験者の割合は、GLP-1 受容体作動薬の対照薬群で類似していた。

GLP-1 受容体作動薬以外の対照薬

- p-アミラーゼ値及びリパーゼ値のベースラインからの変化量は、tirzepatide 群で非 GLP-1 受容体作動薬の対照薬群と比較して大きかった。
- p-アミラーゼ値又はリパーゼ値が ULN 超又は ULN の 3 倍超であった被験者の割合は、tirzepatide 群で非 GLP-1 受容体作動薬の対照薬群と比較して大きかった。

表 2.7.4.4-58　第 2 相及び第 3 相試験での膵酵素の投与開始後の膵酵素値の要約：tirzepatide と対照薬

（GPGB 試験、GPGL 試験、GPGO 試験、GPGH 試験、GPGM 試験、GPGK 試験、GPGI 試験、安全性解析対象集団）

Study (Comparator)	TZP 5 mg N	TZP 5 mg Median[a] CFB (IU/L)	TZP 5 mg PBL Max >1 × ULN n (%)	TZP 5 mg PBL Max >3 × ULN[b] n (%)	TZP 10 mg N	TZP 10 mg Median[a] CFB (IU/L)	TZP 10 mg PBL Max >1 × ULN n (%)	TZP 10 mg PBL Max >3 × ULN[b] n (%)	TZP 15 mg N	TZP 15 mg Median[a] CFB (IU/L)	TZP 15 mg PBL Max >1 × ULN n (%)	TZP 15 mg PBL Max >3 × ULN[b] n (%)	Comparator N	Comparator Median[a] CFB (IU/L)	Comparator PBL Max >1 × ULN n (%)	Comparator PBL Max >3 × ULN[b] n (%)
p-Amylase[c]																
GLP-1 RA Comparators																
GPGB (dula 1.5 mg)	55	7.0	14 (25.5)	0	50	14.5	11 (22.0)	0	53	9.5	13 (24.5)	0	54	11.0	11 (20.4)	0
GPGL (sema 1.0 mg)	470	6.0	101 (21.5)	2 (0.4)	469	7.0	111 (23.7)	15 (3.2)	470	7.0	117 (24.9)	9 (1.9)	469	6.0	94 (20.0)	6 (1.3)
GPGO (dula 0.75 mg)	159	6.0	32 (20.1)	1 (0.6)	158	7.0	21 (13.3)	0	160	8.0	35 (21.9)	3 (1.9)	159	4.0	20 (12.6)	0
Non-GLP-1 RA Comparators																
GPGH (degludec)	358	6.0	95 (26.5)	9 (2.5)	360	7.0	100 (27.8)	9 (2.5)	359	7.0	93 (25.9)	4 (1.1)	360	1.0	49 (13.6)	2 (0.6)
GPGM (glargine)	329	5.0	110 (33.4)	9 (2.7)	328	8.0	130 (39.6)	12 (3.7)	338	9.0	144 (42.6)	12 (3.6)	1000	1.0	214 (21.4)	15 (1.5)
GPGK (placebo)	121	5.0	23 (19.0)	3 (2.5)	121	6.0	29 (24.0)	1 (0.8)	121	6.0	25 (20.7)	1 (0.8)	115	0.0	5 (4.3)	0
GPGI (placebo)	116	5.0	22 (19.0)	2 (1.7)	119	7.0	20 (16.8)	0	120	7.0	25 (20.8)	1 (0.8)	120	1.0	13 (10.8)	0

Study (Comparator)	TZP 5 mg N	TZP 5 mg Median[a] CFB (IU/L)	TZP 5 mg PBL Max >1 × ULN n (%)	TZP 5 mg PBL Max >3 × ULN[b] n (%)	TZP 10 mg N	TZP 10 mg Median[a] CFB (IU/L)	TZP 10 mg PBL Max >1 × ULN n (%)	TZP 10 mg PBL Max >3 × ULN[b] n (%)	TZP 15 mg N	TZP 15 mg Median[a] CFB (IU/L)	TZP 15 mg PBL Max >1 × ULN n (%)	TZP 15 mg PBL Max >3 × ULN[b] n (%)	Comparator N	Comparator Median[a] CFB (IU/L)	Comparator PBL Max >1 × ULN n (%)	Comparator PBL Max >3 × ULN[b] n (%)
Lipase																
GLP-1 RA Comparators																
GPGB (dula 1.5 mg)	55	7.0	15 (27.3)	5 (9.1)	50	10.5	14 (28.0)	4 (8.0)	53	14.5	21 (39.6)	2 (3.8)	54	6.0	14 (25.9)	4 (7.4)
GPGL (sema 1.0 mg)	470	7.0	198 (42.1)	29 (6.2)	469	9.0	222 (47.3)	40 (8.5)	470	9.0	229 (48.7)	42 (8.9)	469	9.0	215 (45.8)	28 (6.0)
GPGO (dula 0.75 mg)	159	9.0	65 (40.9)	11 (6.9)	158	10.0	61 (38.6)	10 (6.3)	160	11.0	85 (53.1)	14 (8.8)	159	7.0	54 (34.0)	7 (4.4)
Non-GLP-1 RA Comparators																
GPGH (degludec)	358	8.0	171 (47.8)	33 (9.2)	360	8.0	181 (50.3)	32 (8.9)	359	10.0	191 (53.2)	32 (8.9)	360	0.0	106 (29.4)	12 (3.3)
GPGM (glargine)	329	7.0	187 (56.8)	36 (10.9)	328	11.0	216 (65.9)	42 (12.8)	338	11.0	211 (62.4)	52 (15.4)	1000	-2.0	390 (39.0)	61 (6.1)
GPGK (placebo)	121	6.0	42 (34.7)	6 (5.0)	121	7.0	50 (41.3)	5 (4.1)	121	12.0	43 (35.5)	6 (5.0)	115	2.0	24 (20.9)	2 (1.7)
GPGI (placebo)	116	9.0	52 (44.8)	10 (8.6)	119	9.0	58 (48.7)	10 (8.4)	120	11.0	57 (47.5)	7 (5.8)	120	-1.0	29 (24.2)	4 (3.3)

Abbreviations: CFB = change from baseline; dula = dulaglutide; GLP-1 RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; Max = maximum; N = number of patients in treatment group (safety analysis set); n = number of patients in category; PBL = postbaseline; sema = semaglutide; TZP = tirzepatide; ULN = upper limit of normal.

[a] Median change from baseline to time of primary endpoint assessment for each study. Unit is IU/L except for Study GPGB, which is U/L. GPGH/GPGM/GPGO: 52 weeks; GPGK/GPGI/GPGL: 40 weeks; GPGB: 26 weeks.

[b] ≥3×ULN for GPGB, and >3×ULN for other studies.

[c] Pancreatic amylase for all studies except GPGB, which is total amylase.

2.7.4.4.2.5.8 膵外分泌の結論

国内第 3 相試験である GPGO 試験では CEC による判定対象となった膵関連有害事象 11 件のうち 1 件が CEC によって急性膵炎と確定された。GPGP 試験では膵関連有害事象 7 件が CEC による判定対象となったが、急性膵炎と判定された事象はなかった。

投与開始後にいずれかの膵酵素で ULN の 3 倍以上の上昇が認められた被験者の割合は低かった。

第 2 相及び第 3 相試験での tirzepatide の膵外分泌の安全性の主な所見は以下のとおりである。

膵関連有害事象

- Tirzepatide 群の 61 例（1.13%）で発現した有害事象 64 件が、膵炎の疑いにより CEC による判定対象となった。
  - Tirzepatide 群の 13 例（0.24%）は CEC により急性膵炎と確定された。慢性膵炎又は不明と確定された被験者はいなかった。
  - CEC により確定された急性膵炎に、tirzepatide 群間で不均衡は認められなかった。
  - 13 例に認められた急性膵炎は、すべて軽度又は中等度であった。
  - CEC により確定された膵炎の曝露量で調整した発現率（例/100 人年）は、全 tirzepatide 群で 0.23 例/100 人年、実薬対照薬併合群で 0.14 例/100 人年であった。急性膵炎の曝露量で調整した発現率（例/100 人年）は、全 tirzepatide 群で 0.23 例/100 人年、実薬対照薬併合群で 0.11 例/100 人年であった。

膵酵素

- Tirzepatide 投与は p-アミラーゼ値及びリパーゼ値の上昇に関連していた。AS1 及び AS2 で、ベースラインの p-アミラーゼ値が ULN 以下で、投与開始後に ULN の 3 倍超となった被験者の割合は以下のとおりであった。

	AS1		AS2			
Analyte	**TZP_ALL**	**Placebo**	**TZP 5 mg**	**TZP 10 mg**	**TZP 15 mg**	**TZP_ALL**
P-amylase	0.7%	0%	1.1%	1.4%	1.2%	1.2%
Lipase	3.6%	0.9%	4.4%	4.9%	6.0%	5.1%

  - 投与開始後に膵酵素が ULN の 3 倍超に上昇した被験者数は、全 tirzepatide 群でプラセボ群と比較して多かったが、tirzepatide 群間では tirzepatide 用量を通じて治験薬に関連する不均衡は認められなかった。

- Tirzepatide 群では、AS1 で投与 12～40 週時、AS2 で投与 12～52 週時に、膵酵素の平均値が最大値となり、その後はこれらの期間の終わりまで比較的一定に維持された。AS1 では、4 週間の安全性の後観察期間中に、膵酵素の値は低下した。
- Tirzepatide 群で認められた膵酵素の値の上昇は、GLP-1 受容体作動薬の対照薬群と類似していた。

全体として、治験担当医師により報告された又は CEC により確定された膵関連有害事象の発現割合、及び曝露量で調整した発現率（例/100 人年）から、プラセボ投与又は実薬対照薬投与と

比較して tirzepatide 投与による膵炎の発現リスクの上昇は示唆されなかった。いずれの投与群でも、膵炎の発現割合は低かった。

2.7.4.4.2.6 甲状腺関連の安全性

甲状腺髄様癌としても知られる甲状腺 C 細胞腫瘍は、甲状腺癌の 1%～2%を占める希少癌である（Wells et al. 2015 年）。ラットを用いた非臨床試験では、GLP-1 受容体作動薬が甲状腺 C 細胞腫瘍のリスクを上昇させることが示唆されている（Trujillo 2020）。しかし、これまで、ヒトでは GLP-1 受容体作動薬が甲状腺 C 細胞腫瘍のリスクを上昇させることを裏付けるデータはない。例として、2019 年に論文として発表された後ろ向きコホート研究では、GLP-1 受容体作動薬を投与された 30,000 人超の被験者で、傾向スコアがマッチングする対照群と比較して、甲状腺癌の発現リスクが上昇するとのエビデンスはなかった（Liang et al. 2019）。同様に、複数の大規模無作為化対照試験でも、GLP-1 受容体作動薬の使用がカルシトニン値上昇又は C 細胞の悪性度に関連したエビデンスは認められなかった（Hegedüs et al. 2018、Bethel et al. 2019、Liang et al. 2019）。

甲状腺関連の安全性の評価

甲状腺関連の安全性は、以下の指標を用いて評価した。

- 非臨床試験での所見
- 甲状腺 C 細胞過形成又は甲状腺新生物の有害事象
- カルシトニン値
  - 最大値のベースラインから投与開始後のカテゴリー推移
  - 投与開始後に絶対値 35 ng/L で、ベースラインから 50%以上の増加

2.7.4.4.2.6.1 非臨床試験での所見

ラットを用いた 2 年間がん原性試験で、tirzepatide は対照群と比較して、用量依存的に甲状腺 C 細胞腫瘍（腺腫及び癌）の発生を増加させた（第 2.6.6.5.2 項）。ラットで見られた甲状腺 C 細胞腫瘍の発生の増加は、市販の持続性 GLP-1 受容体作動薬で報告されたラットでの甲状腺の所見（Bjerre Knudsen et al. 2010、Byrd et al. 2015）と一致していた。Tirzepatide のサルを用いた 6 ヵ月反復投与毒性試験では、甲状腺 C 細胞への影響は認められず、この結果は GLP-1 受容体作動薬でのサルを用いた試験の結果（Bjerre Knudsen et al. 2010、Vahle et al. 2015）と一致していた。

2.7.4.4.2.6.2 Tirzepatide 開発中のリスク軽減

治験依頼者は、甲状腺関連の安全性の潜在的リスクを最小限にするため、tirzepatide の臨床開発プログラム中に以下の措置を行った。

- 以下の患者を除外した。
  - 甲状腺髄様癌（第 2 相及び第 3 相試験では多発性内分泌腺腫症 2 型）の家族歴又は既往歴を有する患者
  - スクリーニング又はベースラインで特定の血清カルシトニン値が認められた患者

- 第 2 相試験及び GPGM 試験（eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 以上の場合）では、血清カルシトニン値が 20 ng/L 以上の患者
- 第 3 相試験では、血清カルシトニン値が 35 ng/L 以上の患者

- 甲状腺髄様癌、乳頭癌を含むすべての甲状腺癌を報告することとした。
- カルシトニン値の連続的モニタリングを実施した。規定したカルシトニン値上昇に該当する被験者は甲状腺の専門医（不在の場合は内分泌科医）の診察を受け、必要に応じて治験薬の投与を中止することとした。

2.7.4.4.2.6.3 甲状腺 C 細胞過形成及び甲状腺悪性腫瘍

C 細胞過形成及び甲状腺悪性腫瘍は、MedDRA HLT「悪性甲状腺新生物」及び PT「甲状腺 C 細胞過形成」を用いて特定した。

2.7.4.4.2.6.3.1 個々の試験

GPGO 及び GPGP 試験で、甲状腺悪性腫瘍及び C 細胞過形成は報告されなかった。

2.7.4.4.2.6.3.2 併合解析

第 2 相及び第 3 相試験では、甲状腺髄様癌を含む甲状腺癌及び甲状腺 C 細胞過形成は認められなかった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.150［AS1］、Table ISS.4.151［AS2］、Table ISS.4.152［AS3］）。

2.7.4.4.2.6.4 カルシトニン値

カルシトニン値を測定する目的は、tirzepatide が甲状腺 C 細胞の機能に影響を及ぼす可能性を評価することである。甲状腺 C 細胞の機能への影響は、甲状腺 C 細胞過形成又は甲状腺新生物の発現を示す可能性がある。

GPGM 試験（eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 未満の被験者）及びその他の第 3 相試験では、無作為化後のカルシトニン値が 35 ng/L 以上となり、ベースライン値を 50%以上超えた場合は治験薬の投与を中止した。

GPGM 試験では上記に加え、eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 以上である被験者で、血清カルシトニン値がスクリーニング時の 50%以上上昇し、血清カルシトニン値の絶対値が 20 ng/L 以上 35 ng/L 未満の場合、1 ヵ月以内に再測定を実施した。再測定値が前回測定値よりも 10%以上増加していた場合、甲状腺への重篤な副作用の可能性を除外するために、被験者は追加の内分泌検査を受け、内分泌科医による長期観察を受けることを推奨された。第 3 相試験では、血清カルシトニン値がスクリーニング時の 50%以上上昇し、かつ血清カルシトニン値の絶対値が 35 ng/L 以上の場合、追加の内分泌検査を受け、内分泌科医による長期観察を受けることが推奨された。

2.7.4.4.2.6.4.1 投与開始後のカルシトニン値

2.7.4.4.2.6.4.1.1 個々の試験

ベースライン及び投与開始後のカルシトニン値を解析し、事前に規定した閾値を上回った被験者の割合を決定した。

GPGO 試験

GPGO 試験では、すべての被験者で投与開始後の血清カルシトニン値は 20 ng/L 以下であった（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Table GPGO.8.95）。

血中カルシトニン増加の有害事象は報告されなかった。

GPGP 試験

GPGP 試験でのカルシトニン値のベースラインから投与開始後の最大値へのカテゴリー推移を GPGP 試験治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Table GPGP.5.23 に示した。

- Tirzepatide 群の被験者の大部分（99%超）で、ベースラインの最大値（20 ng/L 以下）が投与開始後に維持された。
- Tirzepatide 5 mg 群の 1 例（SGLT-2 阻害薬を使用）が、ベースラインのカルシトニン値が 20 ng/L 以下で、投与開始後に 20 ng/L 超 35 ng/L 以下になった。
- 投与開始後のカルシトニン値が 35 ng/L 超であった被験者はいなかった。

Tirzepatide 15 mg 群に割り付けられ、経口血糖降下薬としてチアゾリジン薬を使用していた 1 例で、78 日目に軽度の血中カルシトニン増加が発現した。本事象は未回復であった。

Tirzepatide 10 mg 群に割り付けられ、経口血糖降下薬として SU 薬を使用していた 1 例で、85 日目に軽度の高カルシトニン血症が発現した。本事象は 393 日目に回復した。

これら 2 例は、いずれもカルシトニン値が 35 ng/L 未満であるため、治験実施計画書の規定に従い、治験薬の投与を中止しなかった（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］治験実施計画書［[redacted]］）。

2.7.4.4.2.6.4.1.2 併合解析

第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

AS1 でのカルシトニン値のベースライン（最大値）から投与開始後（最大値）へのカテゴリー推移では、被験者の大部分が、投与開始後もベースライン時のカテゴリーに留まった（表 2.7.4.4-59）。

Tirzepatide 群の 2 例は、ベースラインのカルシトニン値が 35 ng/L 以下で、投与開始後の最大値は 35 ng/L 超 50 ng/L 以下であった。Tirzepatide 群の別の 1 例は、ベースラインのカルシトニン値（最大値）が 35 ng/L 以下で、投与開始後の最大値は 50 ng/L 超 100 ng/L 以下であった。これらの被験者の詳細を表 2.7.4.4-61 に示す。

投与開始後のカルシトニン値が 100 ng/L 超であった被験者はいなかった。

表 2.7.4.4-59 カルシトニン値のカテゴリー推移の要約（AS1）

Treatment	Maximum Baseline (ng/L)	Maximum Postbaseline, n (%)						
		≤20 ng/L	>20 to ≤35 ng/L	>35 to ≤50 ng/L	>50 to ≤100 ng/L	>100 ng/L	Missing	Total
TZP 5 mg (N=237)	≤20	231 (97.5)	1 (0.4)	0	0	0	3 (1.3)	235 (99.2)
	>20 to ≤35	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.8)
	>35	0	0	0	0	0	0	0
TZP 10 mg (N=240)	≤20	229 (95.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	5 (2.1)	237 (98.8)
	>20 to ≤35	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	0	0	3 (1.3)
	>35	0	0	0	0	0	0	0
TZP 15 mg (N=241)	≤20	232 (96.3)	2 (0.8)	0	0	0	6 (2.5)	240 (99.6)
	>20 to ≤35	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
	>35	0	0	0	0	0	0	0
TZP_ALL (N=718)	≤20	692 (96.4)	5 (0.7)	1 (0.1)	0	0	14 (1.9)	712 (99.2)
	>20 to ≤35	1 (0.1)	3 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	6 (0.8)
	>35	0	0	0	0	0	0	0
Placebo (N=235)	≤20	227 (96.6)	4 (1.7)	0	0	0	4 (1.7)	235 (100.0)
	>20 to ≤35	0	0	0	0	0	0	0
	>35	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: N = number of patients in the population in the specified treatment group; n = number of patients in each shift category; TZP = tirzepatide.

用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

AS2 でのカルシトニン値のベースライン（最大値）から投与開始後（最大値）へのカテゴリー推移では、被験者の大部分が、投与開始後もベースライン時のカテゴリーに留まった（表 2.7.4.4-60）。

Tirzepatide 群の 10 例が、ベースラインのカルシトニン値が 35 ng/L 以下で、投与開始後の最大値が 35 ng/L 超 50 ng/L 以下であった。投与開始後のカルシトニン値にベースラインから 50%以上の上昇が認められなかった下記の 1 例を除いて、これらの被験者の詳細を表 2.7.4.4-61 に示す。

GPGL 試験：Tirzepatide 10 mg 群に無作為割付された 6[redacted]歳の[redacted]で、ベースラインのカルシトニン値は 25 ng/L であった。カルシトニン値のピークは 169 日目の 37 ng/L で、314 日目（安全性の後観察期間）は 19 ng/L であった。本被験者は治験薬の投与及び試験を完了した。カルシトニン値上昇又は甲状腺障害に関連する有害事象は認められなかった。

Tirzepatide 群の 6 例が、ベースラインのカルシトニン値が 35 ng/L 以下で、投与開始後の最大値が 50 ng/L 超 100 ng/L 以下であった（表 2.7.4.4-60）。また、1 例で投与開始後に 100 ng/L 超のカルシトニン値が認められた（表 2.7.4.4-61）。

表 2.7.4.4-60 カルシトニン値のカテゴリー推移の要約（AS2）

Treatment	Maximum Baseline (ng/L)	Maximum Postbaseline, n (%)						
		≤20 ng/L	>20 to ≤35 ng/L	>35 to ≤50 ng/L	>50 to ≤100 ng/L	>100 ng/L	Missing	Total
TZP 5 mg (N=1701)	≤20	1647 (96.8)	19 (1.1)	1 (0.1)	0	0	23 (1.4)	1690 (99.4)
	>20 to ≤35	1 (0.1)	5 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.1)	0	0	10 (0.6)
	>35	0	0	0	0	0	0	0
TZP 10 mg (N=1702)	≤20	1649 (96.9)	17 (1.0)	3 (0.2)	0	0	21 (1.2)	1690 (99.3)
	>20 to ≤35	2 (0.1)	5 (0.3)	2 (0.1)	0	0	0	9 (0.5)
	>35	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
TZP 15 mg (N=1716)	≤20	1661 (96.8)	25 (1.5)	1 (0.1)	3 (0.2)	1 (0.1)	19 (1.1)	1710 (99.7)
	>20 to ≤35	1 (0.1)	3 (0.2)	0	2 (0.1)	0	0	6 (0.4)
	>35	0	0	0	0	0	0	0
TZP ALL (N=5119)	≤20	4957 (96.8)	61 (1.2)	5 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.0)	63 (1.2)	5090 (99.4)
	>20 to ≤35	4 (0.1)	13 (0.3)	5 (0.1)	3 (0.1)	0	0	25 (0.5)
	>35	1 (0.0)	0	0	0	0	0	1 (0.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population in the specified treatment group; n = number of patients in each shift category; TZP = tirzepatide.

カルシトニン値が投与開始後に 50%以上上昇し、絶対値が 35 ng/L 以上であった被験者

第 3 相試験で、投与開始後にカルシトニン値が 50%以上上昇し、カルシトニン値の絶対値が 35 ng/L 以上であった tirzepatide 群の 16 例の情報を表 2.7.4.4-61 に示す。なお、対照群では 4 例（インスリン デグルデク群：1 例、インスリン グラルギン群：3 例）が上記の基準に該当した。この 4 例の詳細は ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.157 に示した。第 2 相試験では、これらの閾値に該当して特定された被験者はいなかった。

表 2.7.4.4-61 に記載のある tirzepatide 群の 16 例のうち、15 例は安全性の後観察期間までにカルシトニン値が 1.0～29.7 ng/L に回復した。残りの 1 例は、カルシトニン値の最高値が安全性の後観察期間の来院で得られたため、カルシトニン値の再測定値がなかった。

この 16 例は大部分が男性（13 例）及び喫煙者（9 例）で、5 例がプロトンポンプ阻害剤などの併用薬を使用していた。これらはカルシトニン値を増加させる因子である（d'Herbomez et al 2007）。16 例中 5 例は詳細な評価のために甲状腺の超音波検査を受けた。その結果、4 例は正常所見であり、1 例にコロイド結節性甲状腺腫様を呈する甲状腺良性結節が報告された。その他に、投与開始後のカルシトニン値が 100 ng/L 超であった 1 例は、5 日後に再測定されたカルシトニン値が 1.5 ng/L であったことから、治験担当医師はその後の追加検査は不要と判断した。

総合的に判断して、治験薬の投与の継続や中止にかかわらず再検査ではカルシトニン値が減少していたこと、及び第 3 相試験を通じて甲状腺悪性腫瘍及び C 細胞過形成が認められなかったことから、これらの被験者でのカルシトニン増加の臨床的な意味は不明であった。

表 2.7.4.4-61 投与開始後にカルシトニン値が 50%以上上昇し、カルシトニン値の絶対値が 35 ng/L 以上であった被験者（第 2 相及び第 3 相試験）

Patient ID	Study Treatment	Patient Characteristics			Calcitonin (ng/L)				Thyroid-Related AE Reported		Treatment Discontinued due to Calcitonin	Comments
		Sex	Age (yr)	Tobacco use (Y/N)	Study Day	% CFB	PBL Peak Value	Safety Follow-up Value	Y/N	PT（基本語）	Y/N	
[redacted]	Tirzepatide 5 mg	[redacted]	2[redacted]	Y	Day 281	66	43.4	22.6	Y	Blood calcitonin increased（血中カルシトニン増加）	Y	Patient reported concomitant use of PPI.
[redacted]	Tirzepatide 5 mg	[redacted]	6[redacted]	Y	Day 170	58	38.0	12.3	Y	Blood calcitonin increased（血中カルシトニン増加）, thymus enlargement（胸腺腫大）	Y	Subsequent thyroid ultrasound was normal
[redacted]	Tirzepatide 5 mg	[redacted]	5[redacted]	N	Day 100	133	51.4	28.0	Y	Blood calcitonin increased（血中カルシトニン増加）	Y	Subsequent thyroid ultrasound was normal
[redacted]	Tirzepatide 5 mg	[redacted]	7[redacted]	Y	Day 679	52	37.2	23.3	N		N	Patient reported concomitant use of PPI.
[redacted]	Tirzepatide 5 mg	[redacted]	7[redacted]	Y	Day 481	193	39.0	N/A	N		N	Patient discontinued study drug on Study Day 29 due to AE of flatulence. Peak calcitonin was at safety follow-up.
[redacted]	Tirzepatide 10 mg	[redacted]	4[redacted]	Y	Day 164	82	35.3	23.9	Y	Blood calcitonin increased（血中カルシトニン増加）	Y	Subsequent thyroid ultrasound was normal
[redacted]	Tirzepatide 10 mg	[redacted]	5[redacted]	N	Day 278	681	45.3	27.3	N		N	Calcitonin level returned to normal level (27.3 ng/L) after stopping PPI

Patients with Postbaseline Increase in Calcitonin Greater Than or Equal to 50% and an Absolute Value Greater Than or Equal to 35 ng/L in Phase 2 and 3 Studies

Patient ID	Study Treatment	Patient Characteristics			Calcitonin (ng/L)				Thyroid-Related AE Reported		Treatment Discontinued due to Calcitonin	Comments
		Sex	Age (yr)	Tobacco use (Y/N)	Study Day	% CFB	PBL Peak Value	Safety Follow-up Value	Y/N	PT（基本語）	Y/N	
[redacted]	Tirzepatide 10 mg	[redacted]	5[redacted]	Y	Day 85	66	39.1	21.0	Y	Blood calcitonin increased（血中カルシトニン増加）	Y	Subsequent thyroid ultrasound was normal
[redacted]	Tirzepatide 10 mg	[redacted]	6[redacted]	N	Day 275	179	36.8	25.2	N		N	Patient reported concomitant use of PPI.
[redacted]	Tirzepatide 15 mg	[redacted]	5[redacted]	N	Day 83	321	56.0	17.9	Y	Blood calcitonin increased（血中カルシトニン増加）	Y	
[redacted]	Tirzepatide 15 mg	[redacted]	5[redacted]	N	Day 169	126	38.8	19.9	Y	Blood calcitonin increased（血中カルシトニン増加）	N	Repeat calcitonin on Day 175, 6 days after the peak value was measured, was improved to 32.1 ng/L.
[redacted]	Tirzepatide 15 mg	[redacted]	7[redacted]	N	Day 171	83	52.6	38.9	N		Y	Calcitonin returned to baseline levels of 29.7 ng/L on Day 284. No thyroid follow-up was performed. Patient reported concomitant use of PPI.
[redacted]	Tirzepatide 15 mg	[redacted]	6[redacted]	Y	Day 177	128	62.4	30.9	Y	Blood calcitonin increased（血中カルシトニン増加）, Thyroid mass（甲状腺腫瘤）	Y	Subsequent thyroid ultrasound showed left thyroid nodule. Imaging revealed a colloid nodular goiter

Patients with Postbaseline Increase in Calcitonin Greater Than or Equal to 50% and an Absolute Value Greater Than or Equal to 35 ng/L in Phase 2 and 3 Studies

		Patient Characteristics			Calcitonin (ng/L)				Thyroid-Related AE Reported		Treatment Discontinued due to Calcitonin	
Patient ID	Study Treatment	Sex	Age (yr)	Tobacco Use (Y/N)	Study Day	% CFB	PBL Peak Value	Safety Follow-up Value	Y/N	PT（基本語）	Y/N	Comments
[redacted]	Tirzepatide 15 mg	[redacted]	7[redacted]	N	Day 170	16500	166.0	1.0	N		N	PI felt the calcitonin result (Day 170) was incorrect. The re-test from Day 175 result was 1.5 ng/L. Due to this, PI did not perform additional follow-up.
[redacted]	Tirzepatide 15 mg	[redacted]	6[redacted]	Y	Day 367	775	53.4	10.6	N		N	Repeat calcitonin on Day 373 which was 6 days after the date of peak value measurement was normal at 6.9 ng/L.
[redacted]	Tirzepatide 15 mg	[redacted]	4[redacted]	Y	Day 175	237	67.0	29.0	Y	Blood calcitonin increased（血中カルシトニン増加）	N	Multiple repeat measures after the peak value trended down.

Abbreviations: AE = adverse event; CFB = change from baseline; eGFR = estimated glomerular filtration rate; F = female; ID = identification; M = male; N = no; PBL = postbaseline; PPI = proton pump inhibitor; PT = preferred term; yr = year; Y = yes.

Note: The 4 patients in the comparator group who had a postbaseline increase in calcitonin ≥50% and an absolute value ≥35 ng/L are included in Table ISS.4.157

血中カルシトニン増加の有害事象

第 2 相及び第 3 相試験を通じて、計 40 例で血中カルシトニン増加の有害事象が発現した。この 40 例のうち、9 例で投与開始後のカルシトニン値のピークが 35 ng/L 以上であり、ベースラインから 50%以上の上昇が認められた（表 2.7.4.4-61）。残りの 31 例は、投与開始後のカルシトニン値のピークが 35 ng/L 未満であった（20 ng/L 超 35 ng/L 未満：8 例、20 ng/L 以下：23 例）。

2.7.4.4.2.6.5　甲状腺関連の安全性の結論

国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験で、甲状腺悪性腫瘍及び C 細胞過形成は報告されなかった。投与開始後のカルシトニン値が 35 ng/L 超であった被験者はいなかった。

Tirzepatide の第 2 相及び第 3 相試験での甲状腺関連の安全性の重要な結論は、以下のとおりであった。

- 全体で、甲状腺髄様癌又は C 細胞過形成を有する被験者は認められなかった。
- Tirzepatide 群で投与開始後にカルシトニン値が 50%以上上昇し、絶対値が 35 ng/L 以上であった症例は、再測定出来なかった 1 例を除いて治験薬投与の継続や中止にかかわらず再測定でカルシトニン値が低下しており、カルシトニン値の上昇に臨床的な意味があるとは考えられなかった。
- Tirzepatide のラットを用いた 2 年間のがん原性試験では、長期作用型の GLP-1 受容体作動薬と類似してがん原性のエビデンスが報告されたが、ヒトの臨床試験では同様のエビデンスは認められなかった。しかし、第 2 相及び第 3 相試験の期間は短いことから、tirzepatide と甲状腺悪性腫瘍の関連については最終的な結論に達していない。

これらの結果から、tirzepatide 投与によって甲状腺髄様癌、C 細胞過形成、及び持続的なカルシトニン値上昇の発現リスクが増加するというエビデンスは認められなかった。Tirzepatide を投与された患者での血清カルシトニン値の定期的モニタリング又は甲状腺超音波検査は、臨床的に重要でない「偶発腫瘍」の発見や、外科手術を含む不必要な医療処置のリスクにつながる可能性もあり、その有用性は不明である。

2.7.4.4.2.7　低血糖

2.7.4.4.2.7.1　背景

低血糖は血糖降下薬による治療介入時の重要なリスク因子である。低血糖の発現リスクは、現在市販され幅広く使用されている血糖降下薬のうち、インスリン又はインスリン分泌促進薬（SU 薬など）でより高いことが報告されている（Zammitt and Frier 2005、Heller et al. 2020）。

GLP-1 受容体作動薬などのインクレチン関連薬及び SGLT-2 阻害薬の使用による低血糖の発現割合は極めて低い（Frier 2014）。GLP-1 受容体作動薬は、グルコース依存的に膵臓からのインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制する（Campbell and Drucker 2013）。血糖値が低血糖の範囲に達したときには、GLP-1 受容体作動薬は正常な血糖恒常性機能に干渉しない（Aroda and Ratner 2011、Christensen et al. 2014、Korsatko et al. 2018）。GIP がインスリン及びグルカゴンの分泌に及ぼす影響も、グルコース依存的である。GIP は血糖値が高いときは主にインスリン分泌を促進し、血糖値が正常又は低いときは主にグルカゴン分泌を促進する（Christensen et al. 2014）。

T2DM 患者では、GIP 受容体及び GLP-1 受容体のデュアルアゴニストは、低血糖の発現リスクが低いことが予測されている（Samms et al. 2020）。

2.7.4.4.2.7.2 低血糖の評価

報告された低血糖を解析し、以下のカテゴリーに分類した。

- 重症低血糖（定義は第 2.7.4.4.2.7.3 項を参照のこと）
- 血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖
  - 血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖又は重症夜間低血糖
- 血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖又は重症低血糖
  - 血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖又は重症夜間低血糖

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。

加えて、GPGH 試験では、CGM で得られた血糖値が低血糖の範囲内である期間を示した。

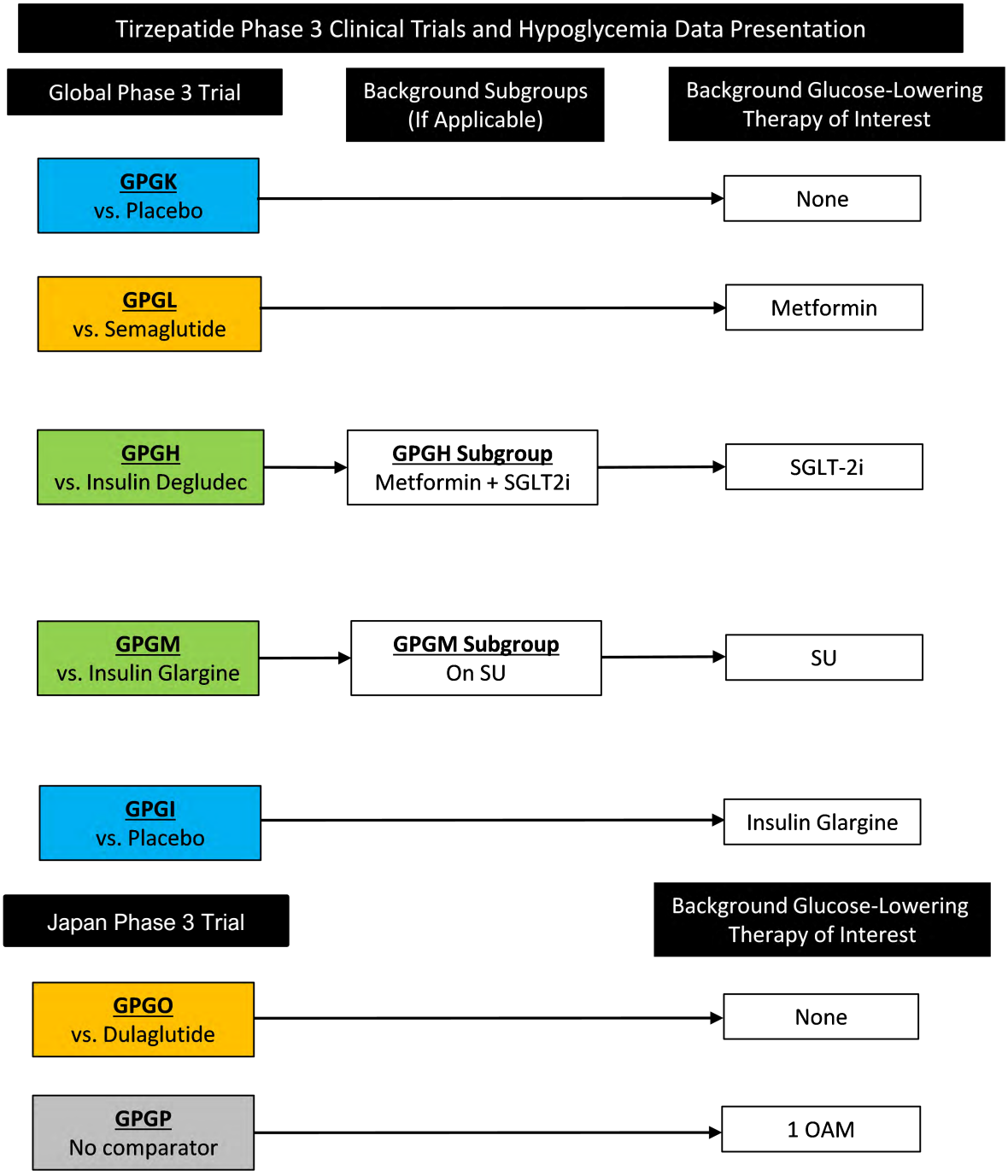
新たな血糖降下薬を使用開始時の低血糖解析

新たに投与した血糖降下薬の交絡による影響を避けるため、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ロトールの維持であっても打ち切りとした。新たな血糖降下薬の使用開始の有無を問わない低血糖解析は、参考データとして ISS（第 5.3.5.3.1 項）Section 4.7.7 に示した。

低血糖の結果の示し方

第 3 相試験で被験者が受けていた血糖降下薬による治療が試験によって異なることから、tirzepatide の低血糖リスクの評価は、各試験での評価結果に基づいている。本項で示した低血糖データは、図 2.7.4.4-10 に示したとおり、各試験の注目すべき血糖降下薬に基づいて、又は該当する場合は試験内の特定の注目すべきサブグループに基づいて要約した。特定の注目すべき血糖降下薬との併用療法を用いた試験又はコホートが 2 つ以上あった場合は、最も症例数の多い試験又はコホートを、その特定の併用療法下での低血糖の発現割合の根拠とした。

例として、メトホルミン併用下で tirzepatide を投与された被験者の低血糖データは、GPGL 試験、GPGH 試験の部分集団、及び GPGP 試験の部分集団で収集した。この場合は、最も症例数の多い GPGL 試験のデータが、メトホルミン併用下での tirzepatide 投与の低血糖の主要データとして用いられる。



Abbreviations: OAM = oral antihyperglycemic medication; SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; SU = sulfonylurea.

図 2.7.4.4-10　Tirzepatide の第 3 相臨床試験での低血糖データの提示方法

2.7.4.4.2.7.3　重症低血糖

重症低血糖は、炭水化物又はグルカゴンの投与もしくはその他の蘇生処置に他人の援助を必要とする高度の認知機能障害の発現と定義した。重症低血糖は、痙攣発作又は昏睡を引き起こすほどの神経低糖症を伴うことがある。それらの症状が発現しているときには血糖値の測定が難しい可能性があるが、神経学的な回復が血糖値の正常化によると考えられる場合、これらの症状が低血糖により引き起こされたことの十分な根拠とした。

2.7.4.4.2.7.3.1 重症低血糖の発現割合

国際共同及び海外第 3 相試験での重症低血糖の発現割合を、併用療法別に表 2.7.4.4-62 に示す。

国際共同及び海外第 3 相試験では合計 5119 例が tirzepatide を投与され、10 例（0.20%）で 12 件の重症低血糖が報告された。この 10 例のうち、5 例（0.10%）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。Tirzepatide 群の重症低血糖の発現リスクは低かった。

GPGO 及び GPGP 試験では、重症低血糖は報告されなかった。

表 2.7.4.4-62 投与開始後の安全性の後観察期間までの重症低血糖の要約
（新たな血糖降下薬の使用開始後の低血糖を除く）

Background Therapy	Study (Comparator)	Parameter	TZP 5 mg	TZP 10 mg	TZP 15 mg	Comparator
None	GPGK (Placebo)	N n (%); Episodes	121 0	119 0	120 0	115 0
Metformin	GPGL (Sema 1 mg)	N n (%); Episodes	470 1 (0.21); 1	469 0	470 1 (0.21); 1	469 0
Metformin ± SGLT-2i	GPGH (Insulin degludec)	N n (%); Episodes	356 0	360 0	359 1 (0.28); 1	358 0
Metformin + SGLT-2i	GPGH subset (Insulin degludec)	N n (%); Episodes	112 0	118 0	112 0	116 0
Metformin	GPGH subset (Insulin degludec)	N n (%); Episodes	244 0	242 0	247 1 (0.40); 1	242 0
Metformin ± SGLT-2i ± SU	GPGM (Insulin glargine)	N n (%); Episodes	329 1 (0.30); 1	328 0	338 3 (0.89); 5	1000 11 (1.10); 15
On SU	GPGM subset (Insulin glargine)	N n (%); Episodes	189 1 (0.53); 1	181 0	179 1 (0.56); 1	537 6 (1.12); 10
Not on SU	GPGM subset (Insulin glargine)	N n (%); Episodes	140 0	147 0	159 2 (1.26); 4	463 5 (1.08); 5
Insulin glargine ± metformin	GPGI (Placebo)	N n (%); Episodes	116 0	119 2 (1.68); 2	120 1 (0.83); 1	120 0

Abbreviations: N = number of patients in the population with baseline and postbaseline value at the specified time point; n = number of patients with hypoglycemia; SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; Sema = semaglutide; SU = sulfonylurea; TZP = tirzepatide.

2.7.4.4.2.7.3.2 重症低血糖を発現した被験者に関する追加情報

重症低血糖を発現した被験者の発現前の tirzepatide の最高用量を表 2.7.4.4-63 に示す。

Tirzepatide 群の 10 例で発現した重症低血糖 12 件のうち、7 件は維持用量を投与される前の用量漸増期間中に発現した。Tirzepatide 15 mg 群の 2 例の 4 件は、下痢により治験薬の投与を中止した後に発現し、中止前の tirzepatide 用量は 5 mg であった。この 2 例のうち 1 例は重症高血糖を発現したとき tirzepatide の最終投与から 5 ヵ月間経過しており、もう 1 例は tirzepatide の最終投与から 1 年超が経過した後に 3 件の重症低血糖を発現した。Tirzepatide 群の残り 8 例で発現した重症低血糖 8 件は治験薬の投与中に発現したが、8 例とも治験薬の投与及び試験を完了した。

表 2.7.4.4-63 重症低血糖の発現前の tirzepatide の最高用量

Treatment Group	Highest TZP Dose Prior to Severe Hypoglycemia Episode(s)					
	2.5 mg	5 mg	7.5 mg	10 mg	12.5 mg	15 mg
TZP 5 mg	0	2	NA	NA	NA	NA
TZP 10 mg	0	1	0	1	NA	NA
TZP 15 mg	1	4[a]	1	0	0	2

Abbreviations: NA = not applicable; TZP = tirzepatide.

[a] One patient in the 15-mg group reported 3 episodes of severe hypoglycemia after discontinuing study drug at a dose of 5 mg, and 1 patient in the 15-mg group reported 1 episode of severe hypoglycemia after discontinuing study drug at a dose of 5 mg.

加えて、重症低血糖の可能性のある事象を特定するために、各試験で報告された有害事象及び重篤な有害事象から、昏睡、錯乱状態、浮動性めまい、てんかん、失神寸前の状態、痙攣発作、及び失神の PT を検索した。新たに特定された重症低血糖はなかった。

第 3 相試験で重症低血糖を発現した被験者の叙述を各試験の治験総括報告書に示した。第 2 相試験では重症低血糖は認められなかった。

2.7.4.4.2.7.4 血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖

2.7.4.4.2.7.4.1 低血糖の発現割合及び発現率

第 3 相試験での血糖値 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）を、併用療法として使用した血糖降下薬ごとに表 2.7.4.4-64 に示す。

2.7.4.4.2.7.4.1.1 併用療法

併用療法なし、メトホルミン、又は SGLT-2 阻害薬

血糖降下薬を併用していない、もしくは SGLT-2 阻害薬の併用又は非併用下でメトホルミンを用いていた被験者では、tirzepatide 群での血糖値 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は低かった。併用療法として SGLT-2 阻害薬を用いていた被験者では発現しなかった。

- GPGK 試験（併用療法なし）：発現なし
- GPGO 試験（併用療法なし）：0%～1.25%、0～0.012 件／年
- GPGL 試験（メトホルミン）：0.21%～1.70%、0.0046～0.0212 件／年
- GPGH 試験（メトホルミンと SGLT-2 阻害薬の併用）：1.69%～2.68%、0.016～0.026 件／年
- GPGP 試験（ビグアナイド薬）：発現なし
- GPGP 試験（SGLT-2 阻害薬）：発現なし

SU 薬、インスリン グラルギン、又はグリニド薬

併用療法として SU 薬、インスリン グラルギン、又はグリニド薬を用いていた被験者では、tirzepatide 群での血糖値 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が比較的高かった。

- GPGM 試験（SU 薬）：9.94%～13.76%、0.14～0.16 件／年

- GPGI 試験（インスリン グラルギン）：14.17%～19.33%、0.43～0.64 件／年
- GPGP 試験（SU 薬）：0%～6.98%、0～0.068 件／年
- GPGP 試験（グリニド薬）：0%～4.76%、0～0.048 件／年

チアゾリジン薬又は α-グルコシダーゼ阻害薬

併用療法としてチアゾリジン薬又は α-グルコシダーゼ阻害薬を用いていた被験者（GPGP 試験）では、tirzepatide 群で血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖は発現しなかった。

2.7.4.4.2.7.4.1.2 対照薬との比較

プラセボ

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は、tirzepatide 群とプラセボ群で類似していた。

- GPGK 試験：tirzepatide 群発現なし、プラセボ群 1 例（0.87%、0.03 件／年）
- GPGI 試験：tirzepatide 群 14.17%～19.33%（0.43～0.64 件／年）、プラセボ群 12.50%（0.44 件／年）

GLP-1 受容体作動薬

全体として血糖値 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は低かったが、tirzepatide 15 mg 群でセマグルチド 1 mg 群及びデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して高かった。

- GPGL 試験：tirzepatide 5 mg 群 0.85%（0.0094 件／年）、tirzepatide 10 mg 群 0.21%（0.0046 件／年）、tirzepatide 15 mg 群 1.70%（0.0212 件／年）、セマグルチド 1 mg 群 0.43%（0.0047 件／年）
- GPGO 試験：tirzepatide 5 mg 群発現なし、tirzepatide 10 mg 群発現なし、tirzepatide 15 mg 群 1.25%（0.012 件／年）、デュラグルチド 0.75 mg 群発現なし

基礎インスリン療法

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は、tirzepatide 群で基礎インスリン療法群と比較して低かった。

- GPGH 試験：tirzepatide 群 1.11%～2.23%（0.0108～0.0290 件／年）、インスリン デグルデク群 7.26%（0.1013 件／年）
- GPGM 試験：tirzepatide 群 6.10%～8.81%（0.08～0.10 件／年）、インスリン グラルギン群 19.10%（0.32 件／年）

表 2.7.4.4-64 血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖の要約
（投与開始後安全性の後観察期間終了時まで、新たな血糖降下薬の使用開始後の事象を除く）

Background Therapy	Study (Comparator)	Parameter	TZP 5 mg	TZP 10 mg	TZP 15 mg	Comparator
Global Phase 3 Studies						
None	GPGK (Placebo)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	121 0 0.00	119 0 0.00	120 0 0.00	115 1 (0.87); 3 0.03
Metformin	GPGL (Sema 1 mg)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	470 4 (0.85); 4 0.0094	469 1 (0.21); 2 0.0046	470 8 (1.70); 9 0.0212	469 2 (0.43); 2 0.0047
Metformin ± SGLT-2i	GPGH (Insulin degludec)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	356 5 (1.40); 5 0.0134	360 4 (1.11); 4 0.0108	359 8 (2.23); 11 0.0290	358 26 (7.26); 38 0.1013
Metformin + SGLT-2i	GPGH subset (Insulin degludec)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	112 2 (1.79); 2 0.0171	118 2 (1.69); 2 0.0161	112 3 (2.68); 3 0.0259	116 10 (8.62); 14 0.1149
Metformin	GPGH subset (Insulin degludec)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	244 3 (1.23); 3 0.0117	242 2 (0.83); 2 0.0081	247 5 (2.02); 8 0.0304	242 16 (6.61); 24 0.0948
Metformin ± SGLT-2i ± SU	GPGM (Insulin glargine)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	329 29 (8.81); 46 0.09	328 20 (6.10); 43 0.08	338 27 (7.99); 55 0.10	1000 191 (19.10); 492 0.32
On SU	GPGM subset (Insulin glargine)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	189 26 (13.76); 43 0.15	181 18 (9.94); 41 0.14	179 23 (12.85); 46 0.16	537 116 (21.60); 335 0.41
Not on SU	GPGM subset (Insulin glargine)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	140 3 (2.14); 3 0.01	147 2 (1.36); 2 0.01	159 4 (2.52); 9 0.04	463 75 (16.20); 157 0.22
Insulin glargine ± metformin	GPGI (Placebo)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	116 18 (15.52); 61 0.64	119 23 (19.33); 49 0.50	120 17 (14.17); 41 0.43	120 15 (12.50); 44 0.44
Japan Phase 3 Studies						
None	GPGO (Dula 0.75 mg)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	159 0 0.000	158 0 0.000	160 2 (1.25); 2 0.012	159 0 0.000
1 OAM	GPGP (None)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	148 1 (0.68); 1 0.006	147 1 (0.68); 1 0.007	148 3 (2.03); 3 0.020	NA

Abbreviations: Agg. = aggregated; BG = blood glucose; Dula = dulaglutide; N = number of patients in population with baseline and postbaseline value at specified time point; n = number of patients with hypoglycemia; NA = not applicable; OAM = oral antihyperglycemic medication; Sema = semaglutide; SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; SU = sulfonylurea; TZP = tirzepatide.

2.7.4.4.2.7.4.2 血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖又は重症夜間低血糖

第 3 相試験での血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖又は重症夜間低血糖の発現割合及び発現率（1 年あたりに調整）を併用療法として使用した血糖降下薬ごとに表 2.7.4.4-65 に示す。

2.7.4.4.2.7.4.2.1 併用療法

併用療法なし、メトホルミン、又は SGLT-2 阻害薬

血糖降下薬を併用していない、もしくは SGLT-2 阻害薬の併用又は非併用下でメトホルミンを用いていた被験者では、tirzepatide 群での血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖又は重症夜間低血糖の発現割合及び発現率は低かった。併用療法として SGLT-2 阻害薬を用いていた被験者では発現しなかった。

- GPGK 試験（併用療法なし）：発現なし
- GPGO 試験（併用療法なし）：発現なし
- GPGL 試験（メトホルミン）：0%～0.21%、0.000～0.002 件／年
- GPGH 試験（メトホルミンと SGLT-2 阻害薬の併用）：0%～0.89%、0.000～0.0086 件／年
- GPGP 試験（ビグアナイド薬）：発現なし
- GPGP 試験（SGLT-2 阻害薬）：発現なし

SU 薬、インスリン グラルギン、又はグリニド薬

併用療法として SU 薬又はインスリン グラルギンを用いていた被験者では、tirzepatide 群での血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖又は重症夜間低血糖の発現割合及び発現率が比較的高く、併用療法としてグリニド薬を用いていた被験者では発現しなかった。

- GPGM 試験（SU 薬）：2.21%～4.23%、0.04～0.05 件／年
- GPGI 試験（インスリン グラルギン）：3.36%～6.90%、0.04～0.26 件／年
- GPGP 試験（SU 薬）：0%～6.98%、0～0.068 件／年
- GPGP 試験（グリニド薬）：発現なし

チアゾリジン薬又は α-グルコシダーゼ阻害薬

併用療法としてチアゾリジン薬又は α-グルコシダーゼ阻害薬を用いていた被験者（GPGP 試験）では、tirzepatide 群で血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖又は重症低血糖は発現しなかった。

2.7.4.4.2.7.4.2.2 対照薬との比較

プラセボ

血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖又は重症夜間低血糖の発現割合及び発現率は、tirzepatide 群とプラセボ群で類似していた。

- GPGK 試験：tirzepatide 群、プラセボ群のいずれも発現なし
- GPGI 試験：tirzepatide 群 3.36%～6.90%（0.04～0.26 件／年）、プラセボ群 6.67%（0.23 件／年）

GLP-1 受容体作動薬

全体として、血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖又は重症夜間低血糖の発現割合及び発現率は、tirzepatide 群でセマグルチド 1 mg 群及びデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して類似していた。

- GPGO 試験（併用療法なし）：発現なし

- GPGL 試験：tirzepatide 群 0%～0.21%（0.00～0.002 件／年）、セマグルチド 1 mg 群 0.21%（0.002 件／年）

基礎インスリン療法

血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖又は重症夜間低血糖の発現割合及び発現率は、tirzepatide 群で基礎インスリン療法群と比較して低かった。

- GPGH 試験：tirzepatide 群 0%～0.84%（0.000～0.011 件／年）、インスリン デグルデク群 1.96%（0.021 件／年）
- GPGM 試験：tirzepatide 群 1.52%～3.04%（0.03 件／年）、インスリン グラルギン群 10.50%（0.16 件／年）

表 2.7.4.4-65 血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖又は重症夜間低血糖の要約
（投与開始後安全性の後観察期間終了時まで、新たな血糖降下薬の使用開始後の事象を除く）

Background Therapy	Study (Comparator)	Parameter	TZP 5 mg	TZP 10 mg	TZP 15 mg	Comparator
Global Phase 3 Studies						
None	GPGK (Placebo)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	121 0 0.00	119 0 0.00	120 0 0.00	115 0 0.00
Metformin	GPGL (Sema 1 mg)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	470 1 (0.21);1 0.002	469 0 0.000	470 1 (0.21);1 0.002	469 1 (0.21); 1 0.002
Metformin ± SGLT-2i	GPGH (Insulin degludec)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	356 0 0.000	360 0 0.000	359 3 (0.84); 4 0.011	358 7 (1.96); 8 0.021
Metformin + SGLT-2i	GPGH subset (Insulin degludec)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	112 0 0.000	118 0 0.000	112 1 (0.89); 1 0.0086	116 2 (1.72); 3 0.0246
Metformin	GPGH subset (Insulin degludec)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	244 0 0.000	242 0 0.000	247 2 (0.81); 3 0.0114	242 5 (2.07); 5 0.0197
Metformin ± SGLT-2i ± SU	GPGM (Insulin glargine)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	329 10 (3.04); 13 0.03	328 5 (1.52); 15 0.03	338 7 (2.07); 15 0.03	1000 105 (10.50); 237 0.16
On SU	GPGM subset (Insulin glargine)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	189 8 (4.23); 11 0.04	181 4 (2.21); 14 0.05	179 5 (2.79); 10 0.04	537 65 (12.10); 160 0.20
Not on SU	GPGM subset (Insulin glargine)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	140 2 (1.43); 2 0.01	147 1 (0.68); 1 0.00	159 2 (1.26); 5 0.02	463 40 (8.64); 77 0.11
Insulin glargine ± metformin	GPGI (Placebo)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	116 8 (6.90); 25 0.26	119 4 (3.36); 4 0.04	120 8 (6.67); 17 0.18	120 8 (6.67); 23 0.23
Japan Phase 3 Studies						
None	GPGO (Dula 0.75 mg)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	159 0 0.000	158 0 0.000	160 0 0.000	159 0 0.000
1 OAM	GPGP (None)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	148 0 0.000	147 0 0.000	148 3 (2.03); 3 0.020	NA

Abbreviations: Agg. = aggregated; BG = blood glucose; Dula = dulaglutide; N = number of patients in population with baseline and postbaseline value at specified time point; n = number of patients with hypoglycemia; NA = not applicable; OAM = oral antihyperglycemic medication; Sema = semaglutide; SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; SU = sulfonylurea; TZP = tirzepatide.

2.7.4.4.2.7.5 血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖又は重症低血糖

2.7.4.4.2.7.5.1 低血糖の発現割合及び発現率

第 3 相試験での血糖値 70 mg/dL 以下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）を併用療法として使用した血糖降下薬ごとに表 2.7.4.4-66 に示す。

2.7.4.4.2.7.5.1.1 併用療法

併用療法なし、メトホルミン、又は SGLT-2 阻害薬

血糖降下薬を併用していない、SGLT-2 阻害薬の併用又は非併用下でメトホルミンを用いていた、もしくは SGLT-2 阻害薬のみを併用していた被験者では、tirzepatide 群での血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖又は重症低血糖の発現割合及び発現率は低かった。

- GPGK 試験（併用療法なし）：5.79%～8.40%、0.21～0.22 件／年
- GPGO 試験（併用療法なし）：0%～5.00%、0～0.077 件／年
- GPGL 試験（メトホルミン）：7.23%～11.91%、0.14～0.34 件／年
- GPGH 試験（メトホルミンと SGLT-2 阻害薬の併用）：5.36%～15.25%、0.09～0.82 件／年
- GPGP 試験（ビグアナイド薬）：0%～10.00%、0～0.11 件／年
- GPGP 試験（SGLT-2 阻害薬）：0%～4.76%、0～0.044 件／年

SU 薬、インスリン グラルギン、又はグリニド薬

併用療法として SU 薬又はインスリン グラルギンを用いていた被験者では、tirzepatide 群での血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖又は重症低血糖の発現割合及び発現率が比較的高かった。GPGP 試験では、併用療法として SU 薬又はグリニド薬を用いていた被験者では血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖又は重症低血糖の発現割合及び発現率が比較的低かった。

- GPGM 試験（SU 薬）：49.72%～54.75%、1.98～2.51 件／年
- GPGI 試験（インスリン グラルギン）：60.0%～63.03%、7.73～8.79 件／年
- GPGP 試験（SU 薬）：18.60%～23.26%、0.38～0.52 件／年
- GPGP 試験（グリニド薬）：9.52%～23.81%、0.32～0.53 件／年

チアゾリジン薬又は α-グルコシダーゼ阻害薬

併用療法としてチアゾリジン薬又は α-グルコシダーゼ阻害薬を用いていた被験者では、tirzepatide 群での血糖値 70 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は低かった。

- GPGP 試験（チアゾリジン薬）：0%～4.76%、0～0.045 件／年
- GPGP 試験（α-グルコシダーゼ阻害薬）：発現なし

2.7.4.4.2.7.5.1.2 対照薬との比較

プラセボ

- GPGK 試験：血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖又は重症低血糖の発現割合及び発現率は、tirzepatide 群（5.79%～8.40%［0.21～0.22 件／年］）でプラセボ群（0.87%［0.06 件／年］）と比較して高かった。
- GPGI 試験：血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖又は重症低血糖の発現割合及び発現率は、tirzepatide 群（60.00%～63.03%［7.73～8.79 件／年］）とプラセボ群（60.83%［6.63 件／年］）で類似していた。

GLP-1 受容体作動薬

血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖又は重症低血糖の発現割合及び発現率は、GPGL 試験では tirzepatide 15 mg 群でセマグルチド 1 mg 群と比較して高く、GPGO 試験では tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群でデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して高かった。

- GPGL 試験：tirzepatide 5 mg 群 7.23%（0.18 件／年）、tirzepatide 10 mg 群 7.46%（0.14 件／年）、tirzepatide 15 mg 群 11.91%（0.34 件／年）、セマグルチド 1 mg 群 7.68%（0.21 件／年）
- GPGO 試験：tirzepatide 5 mg 群発現なし、tirzepatide 10 mg 群 1.90%（0.018 件／年）、tirzepatide 15 mg 群 5.00%（0.077 件／年）、デュラグルチド 0.75 mg 群 0.63%（0.006 件／年）

基礎インスリン療法

血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖又は重症低血糖の発現割合及び発現率は、tirzepatide 群で基礎インスリン療法群と比較して低かった。

- GPGH 試験：tirzepatide 群 8.43%～14.48%（0.13～0.51 件／年）、インスリン デグルデク群 47.49%（3.19 件／年）
- GPGM 試験：tirzepatide 群 32.62%～37.57%（1.14～1.50 件／年）、インスリン グラルギン群 64.10%（5.18 件／年）

表 2.7.4.4-66 血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖又は重症低血糖の要約
（ベースライン後安全性の後観察期間終了時まで、新たな血糖降下薬の使用開始後の事象を除く）

Background Therapy	Study (Comparator)	Parameter	TZP 5 mg	TZP 10 mg	TZP 15 mg	Comparator
Global Phase 3 Studies						
None	GPGK (Placebo)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	121 7 (5.79); 23 0.21	119 10 (8.40); 23 0.21	120 10 (8.33); 24 0.22	115 1 (0.87); 6 0.06
Metformin	GPGL (Sema 1 mg)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	470 34 (7.23); 78 0.18	469 35 (7.46); 62 0.14	470 56 (11.91); 145 0.34	469 36 (7.68); 88 0.21
Metformin ± SGLT-2i	GPGH (Insulin degludec)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	356 30 (8.43); 50 0.1337	360 49 (13.61); 188 0.5062	359 52 (14.48); 127 0.3353	358 170 (47.49); 1197 3.1916
Metformin + SGLT-2i	GPGH subset (Insulin degludec)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	112 6 (5.36); 11 0.0939	118 18 (15.25); 102 0.8222	112 16 (14.29); 38 0.3282	116 61 (52.59); 355 2.9133
Metformin	GPGH subset (Insulin degludec)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	244 24 (9.84); 39 0.1519	242 31 (12.81); 86 0.3477	247 36 (14.57); 89 0.3385	242 109 (45.04); 842 3.3256
Metformin ± SGLT-2i ± SU	GPGM (Insulin glargine)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	329 112 (34.04); 580 1.14	328 107 (32.62); 722 1.38	338 127 (37.57); 809 1.50	1000 641 (64.10); 7882 5.18
On SU	GPGM subset (Insulin glargine)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	189 98 (51.85); 559 1.98	181 90 (49.72); 660 2.33	179 98 (54.75); 714 2.51	537 377 (70.20); 5339 6.52
Not on SU	GPGM subset (Insulin glargine)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	140 14 (10.00); 21 0.09	147 17 (11.56); 62 0.26	159 29 (18.24); 95 0.37	463 264 (57.02); 2543 3.62
Insulin glargine ± metformin	GPGI (Placebo)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	116 70 (60.34); 737 7.73	119 75 (63.03); 809 8.19	120 72 (60.00); 847 8.79	120 73 (60.83); 669 6.63
Japan Phase 3 Studies						
None	GPGO (Dula 0.75 mg)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	159 0 0.000	158 3 (1.90); 3 0.018	160 8 (5.00); 13 0.077	159 1 (0.63); 1 0.006
1 OAM	GPGP (None)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	148 15 (10.14); 33 0.21	147 10 (6.80); 28 0.18	148 17 (11.49); 33 0.22	NA

Abbreviations: Agg. = aggregated; BG = blood glucose; Dula = dulaglutide; N = number of patients in population with baseline and postbaseline value at specified time point; n = number of patients with hypoglycemia; NA = not applicable; OAM = oral antihyperglycemic medication; Sema = semaglutide; SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; SU = sulfonylurea; TZP = tirzepatide.

2.7.4.4.2.7.5.2 血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖又は重症夜間低血糖

第 3 相試験での血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖又は重症夜間低血糖の発現割合及び発現率（1 年あたりに調整）を併用療法として使用した血糖降下薬ごとに表 2.7.4.4-67 に示す。

2.7.4.4.2.7.5.2.1 併用療法

併用療法なし、メトホルミン、又は SGLT-2 阻害薬

血糖降下薬を併用していない、もしくは SGLT-2 阻害薬の併用又は非併用下でメトホルミンを用いていた被験者では、tirzepatide 群での血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖又は重症夜間低血糖の発現割合及び発現率は低かった。併用療法として SGLT-2 阻害薬を用いていた被験者では発現しなかった。

- GPGK 試験（併用療法なし）：2.48%～3.36%、0.064～0.073 件／年
- GPGO 試験（併用療法なし）：0%～1.25%、0～0.03 件／年
- GPGL 試験（メトホルミン）：2.55%～4.68%、0.037～0.096 件／年
- GPGH 試験（メトホルミンと SGLT-2 阻害薬の併用）：0.89%～4.24%、0.009～0.089 件／年
- GPGP 試験（ビグアナイド薬）：0%～5.00%、0～0.053 件／年
- GPGP 試験（SGLT-2 阻害薬）：発現なし

SU 薬、インスリン グラルギン、又はグリニド薬

併用療法として SU 薬又はインスリン グラルギンを用いていた被験者では、tirzepatide 群での血糖値 70 mg/dL 未満の夜間低血糖又は重症夜間低血糖の発現割合及び発現率が比較的高かった。GPGP 試験では、併用療法として SU 薬又はグリニド薬を用いていた被験者では血糖値 70 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が比較的低かった。

- GPGM 試験（SU 薬）：19.34%～24.58%、0.54～0.80 件／年
- GPGI 試験（インスリン グラルギン）：18.33%～23.53%、0.88～1.99 件／年
- GPGP 試験（SU 薬）：0%～6.98%、0～0.16 件／年
- GPGP 試験（グリニド薬）：0%～5.00%、0～0.048 件／年

チアゾリジン薬又は α-グルコシダーゼ阻害薬

併用療法としてチアゾリジン薬又は α-グルコシダーゼ阻害薬を用いていた被験者（GPGP 試験）では、tirzepatide 群での血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖又は重症低血糖の発現割合及び発現率は発現しなかった。

2.7.4.4.2.7.5.2.2 対照薬との比較

プラセボ

- GPGK 試験：血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖又は重症夜間低血糖の発現割合及び発現率は、tirzepatide 群（2.48%～3.36%［0.064～0.073 件／年］）でプラセボ群（0%）と比較して高かった。

- GPGI 試験：血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖又は重症夜間低血糖の発現割合及び発現率は、tirzepatide 群（18.33%～23.53%［0.88～1.99 件／年］）とプラセボ群（19.17%［1.30 件／年］）で類似していた。

GLP-1 受容体作動薬

全体として、血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖又は重症夜間低血糖の発現割合及び発現率は、tirzepatide 15 mg 群でセマグルチド 1 mg 群及びデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して高かった。

- GPGL 試験：tirzepatide 5 mg 群 2.55%（0.040 件／年）、tirzepatide 10 mg 群 2.77%（0.037 件／年）、tirzepatide 15 mg 群 4.68%（0.096 件／年）、セマグルチド 1 mg 群 2.13%（0.040 件／年）
- GPGO 試験：tirzepatide 5 mg 群発現なし、tirzepatide 10 mg 群発現なし、tirzepatide 15 mg 群 1.25%（0.03 件／年）、デュラグルチド 0.75 mg 群発現なし

基礎インスリン療法

血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖又は重症夜間低血糖の発現割合及び発現率は、tirzepatide 群で基礎インスリン療法群と比較して低かった。

- GPGH 試験：tirzepatide 群 1.69%～3.62%（0.019～0.085 件／年）、インスリン デグルデク群 22.35%（0.837 件／年）
- GPGM 試験：tirzepatide 群 12.50%～15.68%（0.33～0.47 件／年）、インスリン グラルギン群 42.40%（2.16 件／年）

表 2.7.4.4-67　血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖又は重症夜間低血糖の要約
（ベースライン後安全性の後観察期間終了時まで、新たな血糖降下薬の使用開始後の事象を除く）

Background Therapy	Study (Comparator)	Parameter	TZP 5 mg	TZP 10 mg	TZP 15 mg	Comparator
Global Phase 3 Studies						
None	GPGK (Placebo)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	121 3 (2.48); 7 0.064	119 4 (3.36); 7 0.065	120 4 (3.33); 8 0.073	115 0 0.00
Metformin	GPGL (Sema 1 mg)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	470 12 (2.55); 17 0.040	469 13 (2.77); 16 0.037	470 22 (4.68); 41 0.096	469 10 (2.13); 17 0.040
Metformin ± SGLT-2i	GPGH (Insulin degludec)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	356 6 (1.69); 7 0.0187	360 11 (3.06); 19 0.0512	359 13 (3.62); 32 0.0845	358 80 (22.35); 314 0.8372
Metformin + SGLT-2i	GPGH subset (Insulin degludec)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	112 1 (0.89); 1 0.0085	118 5 (4.24); 11 0.0887	112 4 (3.57); 5 0.0432	116 24 (20.69); 85 0.6975
Metformin	GPGH subset (Insulin degludec)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	244 5 (2.05); 6 0.0234	242 6 (2.48); 8 0.0323	247 9 (3.64); 27 0.1027	242 56 (23.14); 229 0.9045
Metformin ± SGLT-2i ± SU	GPGM (Insulin glargine)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	329 44 (13.37); 168 0.33	328 41 (12.50); 181 0.35	338 53 (15.68); 254 0.47	1000 424 (42.40); 3287 2.16

Background Therapy	Study (Comparator)	Parameter	TZP 5 mg	TZP 10 mg	TZP 15 mg	Comparator
On SU	GPGM subset (Insulin glargine)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	189 39 (20.63); 163 0.58	181 35 (19.34); 152 0.54	179 44 (24.58); 228 0.80	537 255 (47.49); 2254 2.75
Not on SU	GPGM subset (Insulin glargine)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	140 5 (3.57); 5 0.02	147 6 (4.08); 29 0.12	159 9 (5.66); 26 0.10	463 169 (36.50); 1033 1.47
Insulin glargine ± metformin	GPGI (Placebo)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	116 27 (23.28); 140 1.47	119 28 (23.53); 87 0.88	120 22 (18.33); 192 1.99	120 23 (19.17); 131 1.30
Phase 3 Japan Studies						
None	GPGO (Dula 0.75 mg)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	159 0 0.00	158 0 0.00	160 2 (1.25); 5 0.03	159 0 0.00
1 OAM	GPGP (None)	N n (%); Episodes Agg. Rate/year	148 1 (0.68); 1 0.006	147 2 (1.36); 3 0.020	148 4 (2.70); 8 0.054	NA

Abbreviations: Agg.. = aggregated; BG = blood glucose; Dula = dulaglutide; N = number of patients in population with baseline and postbaseline value at specified time point; n = number of patients with hypoglycemia; NA = not applicable; OAM = oral antihyperglycemic medication; Sema = semaglutide; SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; SU = sulfonylurea; TZP = tirzepatide.

2.7.4.4.2.7.6 CGM に基づく低血糖

GPGH 試験の 52 週間のサブスタディでは、SGLT-2 阻害薬の併用又は非併用下でメトホルミンを使用しており、tirzepatide 5 mg、10 mg、又は 15 mg、もしくはインスリン デグルデクを投与された T2DM 患者を対象として、24 時間の血糖プロファイルを収集した。被験者は、投与 0、24、及び 52 週時の前に、CGM を約 7 日間（最大 10 日間）装着した。計 243 例から評価可能な CGM データが得られた。GPGH 試験の CGM 治験総括報告書補遺を第 5.3.5.1.5 項に添付した。

2.7.4.4.2.7.6.1 血糖値が低血糖域であった時間

投与 52 週時の 24 時間のうち、被験者が血糖値 54 mg/dL 未満、又は血糖値 70 mg/dL 以下で定義される低血糖域であった時間（分、割合）及びその時間の割合の最小二乗平均値は、各 tirzepatide 群でインスリン デグルデク群と比較して低かった（表 2.7.4.4-68）。

表 2.7.4.4-68 投与 52 週時の 24 時間のうち血糖値が低血糖域であった時間
（GPGH 試験、CGM 補遺）

Glucose Value Unit of Measure	TZP 5 mg (N=61) LS Mean (SE)	TZP 10 mg (N=46) LS Mean (SE)	TZP 15 mg (N=70) LS Mean (SE)	Insulin degludec (N=52) LS Mean (SE)
<54 mg/dL (3.0 mmol/L)				
Percentage of time	0.14 (0.06)	0.11 (0.06)	0.14 (0.06)	0.39 (0.12)
Minutes	2.03 (0.87)	1.52 (0.79)	1.94 (0.814)	5.67 (1.79)
≤70 mg/dL (3.9 mmol/L)				
Percentage of time	0.64 (0.18)	0.95 (0.25)	0.81 (0.20)	2.39 (0.42)
Minutes	9.21 (2.57)	13.68 (3.53)	11.60 (2.89)	34.39 (5.98)

Abbreviations: CGM = continuous glucose monitoring; LS = least squares; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug with evaluable CGM data; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

2.7.4.4.2.7.7 低血糖の結論

国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験では、重症低血糖は報告されなかった。GPGO 試験（併用療法なし）では、tirzepatide 群の低血糖の発現割合及び頻度は低く、デュラグルチド 0.75 mg 群と類似していた。経口血糖降下薬 1 剤を併用していた GPGP 試験では、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）が、SU 薬を併用した tirzepatide 5 mg 群 1 例（0.7%）及び tirzepatide 15 mg 群 3 例（2.0%）、並びにグリニド薬を併用した tirzepatide 10 mg 群 1 例（0.7%）で報告されたが、総じて低血糖の発現割合及び発現率は低く、低血糖に関連する新たな所見は得られなかった。

併合解析に基づく tirzepatide による低血糖の発現リスクの評価の重要な結論は、以下のとおりである。

- 第 2 相及び第 3 相試験では、10 例で 12 件の重症低血糖が報告された。これら 10 例のうち 5 例で報告された 5 件は、発現時に被験者がインスリン グラルギン又は SU 薬を tirzepatide との併用療法として用いていた。これらのことから、tirzepatide を投与された被験者での重症低血糖のリスクは低かった。
- 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）の発現リスクは、以下のとおりであった。
  - Tirzepatide をインスリン グラルギン又は SU 薬と併用したとき、その他の血糖降下薬との併用療法と比較して、臨床的に意味のある低血糖の発現リスクが高かった。この結果は、GLP-1 受容体作動薬でも認められるものである。
  - 臨床的に意味のある低血糖の発現リスクは、tirzepatide と GLP-1 受容体作動薬（セマグルチド 1 mg、デュラグルチド 0.75 mg）で類似していた。
  - 臨床的に意味のある低血糖の発現リスクは、tirzepatide を投与された被験者で、基礎インスリン療法を受けた被験者と比較して低かった。

これらのデータから、T2DM 患者での tirzepatide 投与に関連する低血糖の発現リスクは低いことが示された。Tirzepatide 投与による重症低血糖は稀であった。全体として、tirzepatide による低血糖の発現リスクは、GLP-1 受容体作動薬と類似していた。

2.7.4.4.2.8 重症持続性高血糖

各試験で事前に規定した閾値に基づく重症持続性高血糖が発現した被験者は、新たに血糖降下薬による治療（又はレスキュー治療）を受けた。第 2 相試験では、レスキュー治療を受けた被験者は治験薬の投与を中止し、試験は継続することを依頼された。第 3 相試験では、レスキュー治療の薬剤は無作為割り付けされた治験薬に追加して処方され、被験者は治験実施計画書で事前に規定された来院スケジュールを継続した。すべての第 3 相試験で、レスキュー治療としての GLP-1 受容体作動薬、DPP-4 阻害薬及び pramlintid（国際共同及び海外第 3 相試験）の使用はいずれも不可とした。レスキュー治療の第 1 選択薬及びレスキュー治療として使用不可の薬剤は、各試験の治験実施計画書を参照のこと。

各試験で、目標血糖値に到達しない被験者に対して、治験担当医師がレスキュー治療の開始を判断する基準として用いた、事前に規定した重症持続性高血糖の基準を、表 2.7.4.4-69 に要約した。

安全性の後観察期間に新たに血糖降下薬を使用する場合は、レスキュー治療とはみなさなかった。

表 2.7.4.4-69 事前に規定した重症持続性高血糖の基準の要約

Study	>270 mg/dL (>15.0 mmol/L)	>240 mg/dL (>13.3 mmol/L)	>200 mg/dL (>11.1 mmol/L)	OR	HbA1c ≥8.5% (≥69 mmol/mol)
GPGB[a]	Weeks 0-6	Weeks 7-26	NA		NA
GPGF[b]	Weeks 0-6	Weeks 7-12	NA		NA
GPGK[c]	Weeks 0-6	Weeks 7-12	Week 13 to end of study		By and after Week 24
GPGL[d]	Weeks 0-8	Weeks 9-16	Beyond Week 16		Week 24[e]
GPGH[d, f]	Weeks 0-8	Weeks 9-16	Beyond Week 16		Week 24[e]
GPGM[d, g]	Weeks 0-8	Weeks 9-16	Beyond Week 16		Beyond Week 24[h]
GPGI[d]	Weeks 16-24	Weeks 25-32	Beyond Week 32		Week 24[e]
GPGO[i]	Weeks 0-8	Weeks 9-16	Beyond Week 16		Week 24[e]
GPGP[i]	Weeks 0-8	Weeks 9-16	Beyond Week 16		Week 24[e]

Abbreviations: BG = blood glucose; FBG = fasting blood glucose; HbA1c = hemoglobin A1c; NA = not applicable; SMBG = self-monitored blood glucose.

a Average FBG over at least 2 weeks (≥4 values/week) exceeds threshold.
b Average FBG over at least 2 weeks (≥3 to 4 values/week) exceeds threshold.
c Any FBG in 1 week for 2 consecutive weeks exceeds threshold (4 values/week).
d Average daily BG from once-weekly 4-point SMBG over 2 consecutive weeks exceeds threshold.
e With improvement in HbA1c from Week 12 to Week 24 that was <0.3%.
f For the insulin degludec group, the above criteria were only applicable after Week 16.
g For the insulin glargine group, the above criteria were only applicable after Week 12.
h Two consecutive measurements separated by ≥8 weeks any time beyond Week 24.
i BG by weekly 1-point SMBG before breakfast over at least 2 consecutive weeks exceeds threshold.

重症持続性高血糖の評価

重症持続性高血糖は、以下の基準を用いて評価した。

- 重症持続性高血糖によりレスキュー治療を受けた被験者の割合

重症持続性高血糖の基準は試験ごとに事前に規定したこと、及び被験者の治療背景が試験間で異なることから、本項では、第 3 相試験でレスキュー治療に至った重症持続性高血糖を試験ごとに要約した（表 2.7.4.4-70）。

- 第 3 相試験を通じて、tirzepatide 群で重症持続性高血糖によりレスキュー治療を受けた被験者の割合は 0%～3.3%であった。
- 重症持続性高血糖によりレスキュー治療を受けた被験者の割合は、tirzepatide 群でプラセボ群及び GLP-1 受容体作動薬群と比較して低かった。

各試験で用いられたレスキュー治療の要約は、各試験の治験総括報告書に示した。重症持続性高血糖に対するレスキュー治療の一覧は ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.219 に示した。

表 2.7.4.4-70　第 3 相試験でレスキュー治療に至った高血糖の要約

Study (Comparator)	Background Therapy	Parameter	TZP 5 mg	TZP 10 mg	TZP 15 mg	Comparator
GPGK (Placebo)	None	N n (%)	121 2 (1.7)	121 4 (3.3)	121 2 (1.7)	115 29 (25.2)
GPGL (Semaglutide 1 mg)	Metformin	N n (%)	470 7 (1.5)	469 6 (1.3)	470 6 (1.3)	469 13 (2.8)
GPGH (Insulin degludec)	Metformin ± SGLT-2i	N n (%)	358 4 (1.1)	360 4 (1.1)	359 6 (1.7)	360 2 (0.6)
GPGM (Insulin glargine)	Metformin ± SGLT-2i ± SU	N n (%)	329 1 (0.3)	328 1 (0.3)	338 3 (0.9)	1000 5 (0.5)
GPGI (Placebo)	Insulin glargine ± metformin	N n (%)	116 1 (0.9)	119 0	120 1 (0.8)	120 5 (4.2)
GPGO (Dulaglutide 0.75 mg)	None	N n (%)	159 1 (0.6)	158 0	160 1 (0.6)	159 9 (5.7)
GPGP (None)	1 OAM	N n (%)	148 0	147 0	148 0	NA

Abbreviations: N = number of patients in treatment group; n = number of patients with events meeting specified criteria; NA = not applicable; OAM = oral antihyperglycemic medication; TZP = tirzepatide.

併合解析でのレスキュー治療に至った重症持続性高血糖の発現割合の要約を以下に示した。

Summary and Analysis of Severe Persistent Hyperglycemia Leading to Rescue Therapy (AS1)	Table ISS.4.216
Summary and Analysis of Severe Persistent Hyperglycemia Leading to Rescue Therapy (AS2)	Table ISS.4.217
Summary and Analysis of Severe Persistent Hyperglycemia Leading to Rescue Therapy (AS3)	Table ISS.4.218

2.7.4.4.2.8.1　重症持続性高血糖の結論

国内第 3 相試験である GPGO 試験、GPGP 試験を含む 7 試験の第 3 相試験を通じて、tirzepatide 群で重症持続性高血糖によりレスキュー治療を受けた被験者の割合は低かった。これらの結果から、tirzepatide の使用と重症持続性高血糖の間に関連性は示唆されなかった。

2.7.4.4.2.9 心血管系の安全性

2.7.4.4.2.9.1 背景

2.7.4.4.2.9.1.1 GLP-1 受容体作動薬

心拍数の増加は GLP-1 受容体作動薬の既知のクラスエフェクトであるが、心拍数に及ぼす影響は GLP-1 受容体作動薬の分類の中でも異なっている可能性がある（Lorenz et al. 2017）。収縮期血圧の低下、及びそれほど多くはないが拡張期血圧の低下も、GLP-1 受容体作動薬の臨床試験で報告されている（Sun et al. 2015、White and Baker 2016、Trujillo et al. 2020）。無作為化対照試験のメタ解析では、GLP-1 受容体作動薬がプラセボと比較して、収縮期血圧を 5 mmHg、拡張期血圧を 1 mmHg 低下させることが報告されている（Wang et al. 2013）。

2.7.4.4.2.9.1.2 非臨床試験及び早期臨床薬理試験での tirzepatide の影響

Tirzepatide の心血管系機能への影響は、サルを用いた安全性薬理試験（tirzepatide を 0、0.05、又は 0.15 mg/kg で単回投与）及び反復投与毒性試験（tirzepatide を 0、0.05、0.15 又は 0.5 mg/kg で 1 ヵ月又は 6 ヵ月反復投与）で評価した。

単回投与試験では、tirzepatide 0.05 mg/kg 以上の用量で心拍数の増加及び最大左室圧上昇速度の低下が、tirzepatide 0.15 mg/kg では拡張期血圧及び平均血圧の上昇、並びに脈圧の低下がそれぞれ見られ、tirzepatide が血行動態に影響を及ぼす可能性が示された。拡張期血圧は、tirzepatide 0.15 mg/kg 群で約 11%上昇したが、収縮期血圧の変化は見られなかった。平均血圧の変化は、拡張期血圧の変化とおおむね一致していた。心拍数は、tirzepatide 0.05 mg/kg 群及び 0.15 mg/kg 群で、それぞれ最大 21 bpm（18%）及び 27 bpm（23%）増加した。最大左室圧上昇速度は、tirzepatide 0.05 mg/kg 群で 592 mmHg/sec（22%）、0.15 mg/kg 群で 608 mmHg/sec（18%）まで低下した。最大左室圧上昇速度は、収縮性の間接的な指標であり、心室の負荷状態の影響を受ける。Tirzepatide の心拍数及び血圧に対する影響を考慮すると、最大左室圧上昇速度の変化は予想される変化と考えられた。

1 ヵ月及び 6 ヵ月反復投与毒性試験で、tirzepatide 0.15 mg/kg 群及び 0.5 mg/kg 群で心拍数の増加が見られた。Tirzepatide をサルに単回投与、もしくは 1 ヵ月又は 6 ヵ月間反復投与した試験で、補正 QT 間隔（QTc）への影響は認められなかった。Tirzepatide は最高濃度（300 μM）でも hERG 電流を阻害せず、不整脈誘発リスクが低いことが示唆された。

Tirzepatide の早期臨床薬理試験では心拍数の増加が認められた。健康被験者及び T2DM 患者を対象とした単回投与試験及び用量漸増試験（GPGA 試験）では、tirzepatide 投与による心拍数の用量依存的な増加が、健康被験者及び T2DM 患者のいずれでも検出された。収縮期血圧又は拡張期血圧に、tirzepatide 投与による臨床的に意味のある変化は認められなかった。心電図データの解析では、薬物に関連する QTcF の延長の徴候は認められなかった。日本人の T2DM 患者を対象とした用量漸増試験（GPGC 試験）でも、類似した所見が報告された。

2.7.4.4.2.9.1.3 心血管系の安全性の評価

心血管系リスクが高い被験者を対象にした第 3 相試験（GPGM 試験）を含む tirzepatide の臨床開発プログラムで心血管系の安全性を評価するために、以下の指標を用いて包括的なアプローチを行った。

- バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）
  - バイタルサインは座位で測定し、第 2 相試験では 3 回連続、第 3 相試験では 2 回連続測定した。血圧は、第 3 相試験では自動血圧計を用いて測定した。
- 心拍数、PR 間隔、QRS 群、及び QT 間隔（QTcF を含む）による心電図の定量的評価
- SMQ により特定された上室性不整脈及び心伝導障害の有害事象
- 第 2 相及び第 3 相試験では、主要な心血管系イベント（MACE）を外部判定委員会で評価した。外部判定委員会は、治験依頼者と異なる組織に所属する循環器専門医で構成された。MACE の臨床的評価及び統計解析の結果は以下に要約し、詳細は心血管メタ解析報告書に示した（第 5.3.5.3.3 項）。

国内試験と海外試験では tirzepatide の脈拍数に対する影響に差が認められた。そのため、脈拍数については日本人被験者と日本人以外の集団を対象にそれぞれ追加の事後解析を行い検討した（第 2.7.4.4.2.9.2.3.2 項）。以下の集団を対象に解析した。

- 日本人被験者（GPGO 試験、GPGP 試験、GPGK 試験、GPGI 試験）
- 日本人被験者を除いた AS2

2.7.4.4.2.9.2 主要なバイタルサインの経過

本項では、個々の試験（GPGO 試験、GPGP 試験）、AS1 及び AS2 でのバイタルサインのベースラインから投与開始後の変化を示す。

2.7.4.4.2.9.2.1 収縮期血圧

2.7.4.4.2.9.2.1.1 個々の試験

GPGO 試験

ベースラインの収縮期血圧の平均値は、投与群間で類似していた（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Table GPGO.5.40）。

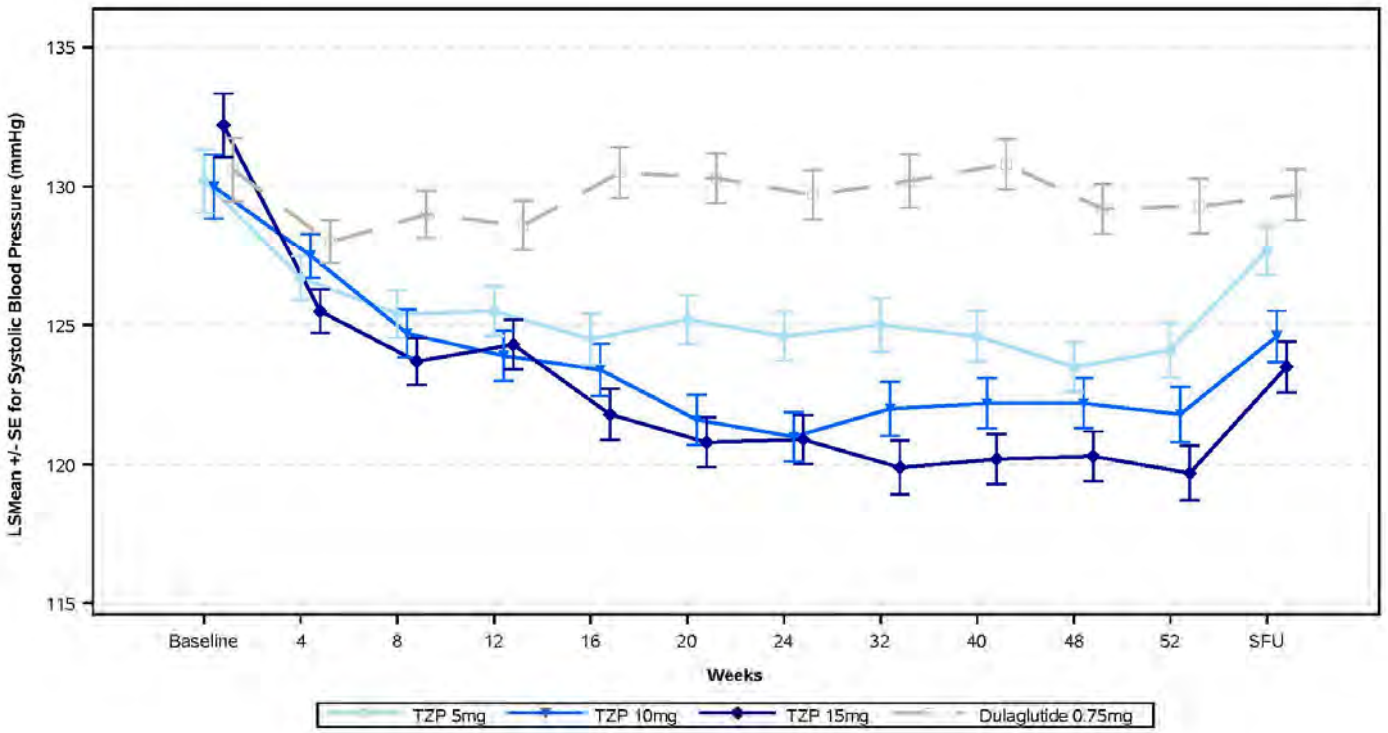
- Tirzepatide 5 mg 群：130.2 mmHg
- Tirzepatide 10 mg 群：130.0 mmHg
- Tirzepatide 15 mg 群：132.2 mmHg
- デュラグルチド 0.75 mg 群：130.6 mmHg

収縮期血圧の平均値は、すべての tirzepatide 群及びデュラグルチド 0.75 mg 群でベースラインから低下した（図 2.7.4.4-11）。収縮期血圧のベースラインからの平均低下量の最大値を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：-7.2 mmHg
- Tirzepatide 10 mg 群：-9.7 mmHg
- Tirzepatide 15 mg 群：-11.0 mmHg
- デュラグルチド 0.75 mg 群：-2.7 mm Hg

投与 52 週時の収縮期血圧のベースラインからの平均低下量は、各 tirzepatide 群で-6.5～-11.0 mmHg、デュラグルチド 0.75 mg 群で-1.4 mmHg であり、tirzepatide 群でデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して大きかった。

安全性の後観察期間の来院時の収縮期血圧はベースラインよりも低く、収縮期血圧のベースラインから安全性の後観察期間までの平均変化量は、すべての投与群で投与 52 週時と比較して小さかった。



Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; BMI = body mass index; HbA1c = hemoglobin A1c; LSMean = least squares means; MMRM = mixed model repeated measures; SFU = safety follow-up; TZP = tirzepatide.

Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.
Note 2: Baseline measures are LSMeans +/- SE from ANOVA model: Variable = Treatment (Type III sum of squares).
Note 3: Post-baseline measures are LSMeans +/- SE from MMRM model: Variable = Baseline + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Baseline BMI Group (<25 or >=25 kg/m^2) + Washout of Antidiabetic Medication + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares), Variance-Covariance structure (Actual Value) = Unstructured.

Program Location: [redacted]
Output Location :
Dataset Location:

図 2.7.4.4-11　収縮期血圧の経時的変化（安全性解析対象集団）（GPGO 試験）

GPGP 試験

ベースラインの収縮期血圧の平均値は、tirzepatide 群間で類似していた（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Table GPGP.5.37）。

- Tirzepatide 5 mg 群：130.5 mmHg
- Tirzepatide 10 mg 群：130.3 mmHg
- Tirzepatide 15 mg 群：128.9 mmHg

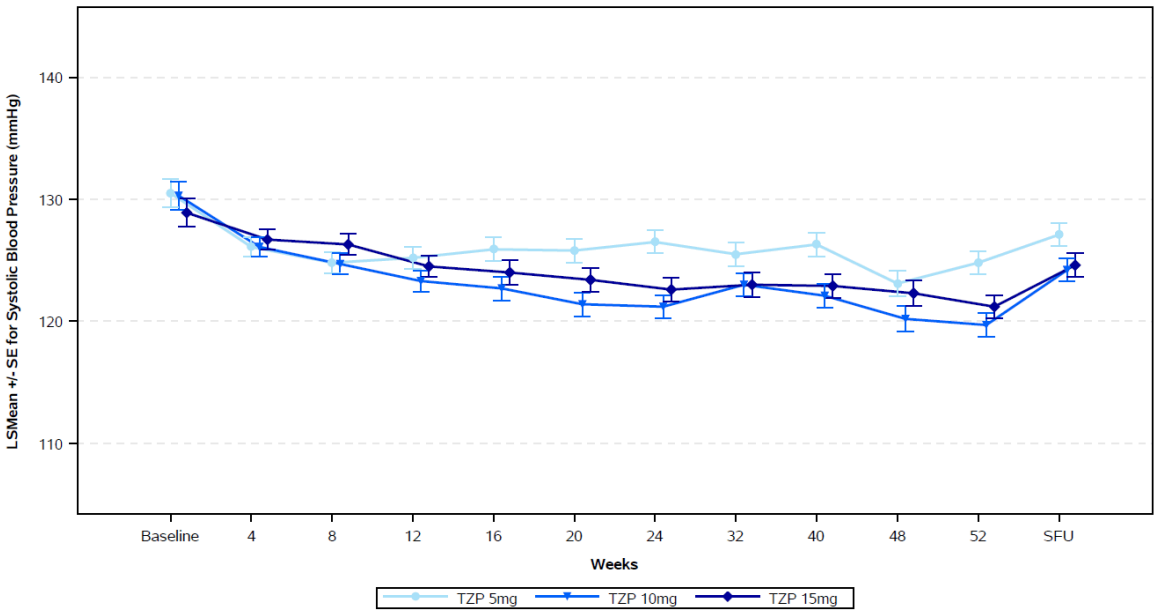
収縮期血圧の平均値は、いずれの tirzepatide 群でもベースラインから低下した（図 2.7.4.4-12）。

収縮期血圧のベースラインからの平均低下量の最大値を以下に示す（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Table GPGP.8.121）。

- Tirzepatide 5 mg 群：-6.8 mmHg
- Tirzepatide 10 mg 群：-10.2 mmHg
- Tirzepatide 15 mg 群：-8.7 mmHg

投与 52 週時の収縮期血圧のベースラインからの平均低下量は、-5.1～-10.2 mmHg であった。

安全性の後観察期間の来院時の収縮期血圧はベースラインよりも低く、収縮期血圧のベースラインから安全性の後観察期間までの平均変化量は、すべての tirzepatide 群で投与 52 週時と比較して小さかった。



Abbreviations: LSMean = least-squares mean; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

図 2.7.4.4-12　収縮期血圧の経時的変化（安全性解析対象集団）（GPGP 試験）

2.7.4.4.2.9.2.1.2　　併合解析

第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

AS1 でのベースラインの収縮期血圧の平均値は、プラセボ群と各 tirzepatide 群間で類似していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.226）。

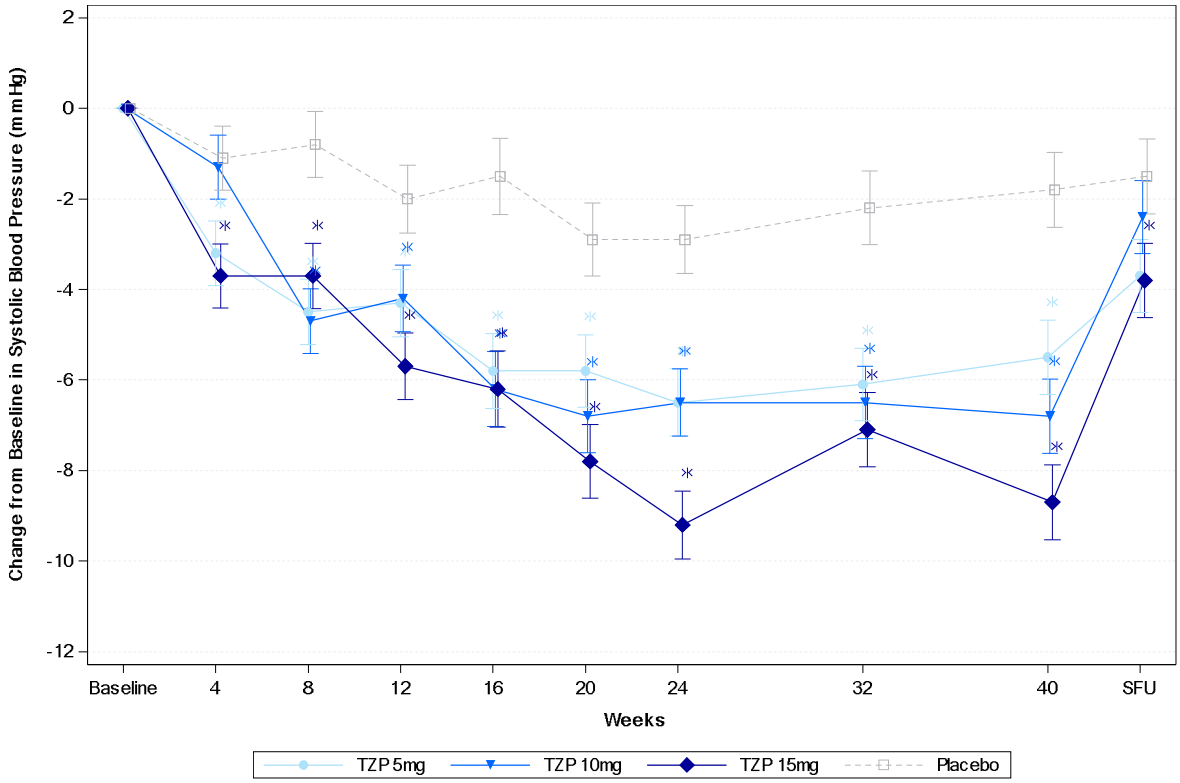
- Tirzepatide 5 mg 群：132.5 mmHg
- Tirzepatide 10 mg 群：132.8 mmHg
- Tirzepatide 15 mg 群：131.7 mmHg
- プラセボ群：133.8 mmHg

収縮期血圧の平均値は、すべての tirzepatide 群及びプラセボ群でベースラインから経時的に低下した（図 2.7.4.4-13）。収縮期血圧のベースラインからの平均低下量は、投与 40 週時までの大部分の評価時点で、いずれの tirzepatide 群もプラセボ群と比較して大きかった。

収縮期血圧のベースラインからの平均低下量の最大値を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：-6.5 mmHg
- Tirzepatide 10 mg 群：-6.8 mmHg
- Tirzepatide 15 mg 群：-9.2 mmHg
- プラセボ群：-2.9 mmHg

収縮期血圧は、いずれの tirzepatide 群でも安全性の後観察期間に上昇し、ベースライン値に近づいた。



Abbreviations: LS Mean = least-squares mean; MMRM = mixed-model repeated measures; SE = standard error; SFU = safety follow-up; TZP = tirzepatide.
Note 1: Mean estimate (± error bar) are LS Mean (±SE) calculated from MMRM model: Variable = Baseline + Study Identifier + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.
Note 2: * - P-value for TZP versus Placebo comparison less than 0.05.

図 2.7.4.4-13　収縮期血圧のベースラインからの変化量（AS1）

用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

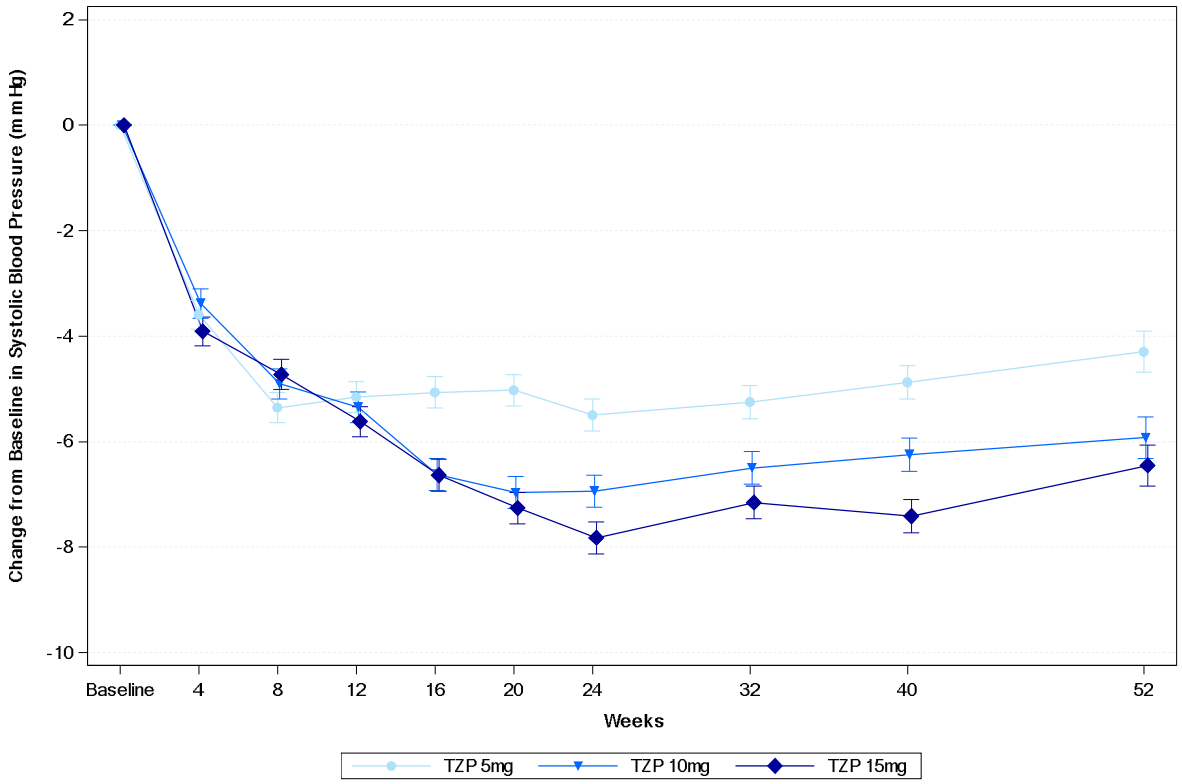
AS2 でのベースラインの収縮期血圧の平均値は、各 tirzepatide 群間で類似していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.227）。

- Tirzepatide 5 mg 群：131.4 mmHg
- Tirzepatide 10 mg 群：132.0 mmHg
- Tirzepatide 15 mg 群：131.7 mmHg

収縮期血圧のベースラインからの平均低下量は、投与 16 週時から 52 週時までは tirzepatide 10 mg 及び 15 mg 群で 5 mg 群と比較して大きく、投与 24 週時及び 40 週時では tirzepatide 15 mg 群で 10 mg 群と比較して大きかった（図 2.7.4.4-14）。

収縮期血圧のベースラインからの平均低下量の最大値を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：-5.5 mmHg
- Tirzepatide 10 mg 群：-7.0 mmHg
- Tirzepatide 15 mg 群：-7.8 mmHg



Abbreviations: LS Mean = least-squares mean; MMRM = mixed-model repeated measures; SE = standard error; TZP = tirzepatide.
Note 1: Mean estimate (± error bar) are LS Mean (±SE) calculated from MMRM model: Variable = Baseline + Study Identifier + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.

図 2.7.4.4-14　収縮期血圧のベースラインからの変化量（AS2）

2.7.4.4.2.9.2.1.3　GLP-1 受容体作動薬との比較

セマグルチドとの比較

GPGL 試験では、収縮期血圧の平均値の低下が認められ、各 tirzepatide 群のベースラインからの平均低下量は最大で-5.3～-7.3 mmHg であった。セマグルチド群の収縮期血圧のベースラインからの平均低下量は最大で-4 mmHg であった。投与 40 週時のベースラインからの平均低下量は、tirzepatide 群で-4.8～-6.5 mmHg、セマグルチド群で-3.6 mmHg であった（GPGL 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.4 項］Table GPGL.5.69）。

デュラグルチドとの比較

第 2.7.4.4.2.9.2.1.1 項 GPGO 試験を参照のこと。

2.7.4.4.2.9.2.2　拡張期血圧

2.7.4.4.2.9.2.2.1　個々の試験

GPGO 試験

ベースラインの拡張期血圧の平均値は、投与群間で類似していた（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Table GPGO.5.40）。

- Tirzepatide 5 mg 群：82.4 mmHg
- Tirzepatide 10 mg 群：82.6 mmHg
- Tirzepatide 15 mg 群：83.9 mmHg
- デュラグルチド 0.75 mg 群：82.1 mmHg

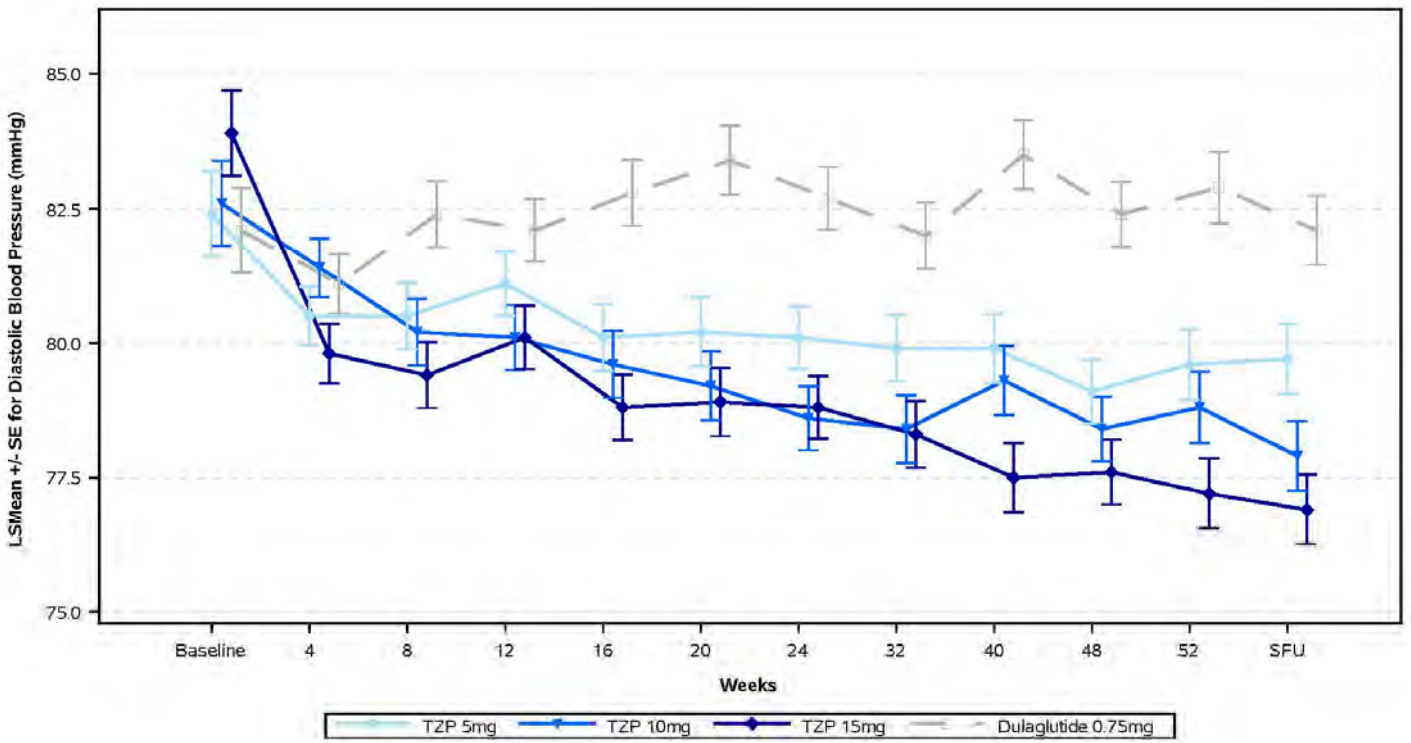
拡張期血圧の平均値は、すべての tirzepatide 群及びデュラグルチド 0.75 mg 群でベースラインから低下した（図 2.7.4.4-15）。拡張期血圧のベースラインからの平均低下量は、投与 52 週時までの大部分の評価時点で、いずれの tirzepatide 群もデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して大きかった（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Table GPGO.8.131）。

拡張期血圧のベースラインからの平均低下量の最大値を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：-3.7 mmHg
- Tirzepatide 10 mg 群：-4.9 mmHg
- Tirzepatide 15 mg 群：-5.9mmHg
- デュラグルチド 0.75 mg 群：-1.7 mmHg

投与 52 週時の拡張期血圧の平均値のベースラインからの変化量は、各 tirzepatide 群で-3.2～-5.6 mmHg、デュラグルチド 0.75 mg 群で 0.1 mmHg であり、tirzepatide 群でデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して大きかった。

安全性の後観察期間の拡張期血圧の平均値はベースラインよりも低く、拡張期血圧のベースラインから安全性の後観察期間までの変化量は、いずれの投与群でも投与 52 週時と比較してほぼ変わらないか大きかった。



Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; BMI = body mass index; HbA1c = hemoglobin A1c; LSMean = least squares means; MMRM = mixed model repeated measures; SFU = safety follow-up; TZP = tirzepatide.

Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.
Note 2: Baseline measures are LSMeans +/- SE from ANOVA model: Variable = Treatment (Type III sum of squares).
Note 3: Post-baseline measures are LSMeans +/- SE from MMRM model: Variable = Baseline + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Baseline BMI Group (<25 or >=25 kg/m^2) + Washout of Antidiabetic Medication + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Actual Value) = Unstructured.

Program Location: [redacted]
Output Location :
Dataset Location:

図 2.7.4.4-15　拡張期血圧の経時的変化（安全性解析対象集団）（GPGO 試験）

GPGP 試験

ベースラインの拡張期血圧の平均値は tirzepatide 群間で類似していた（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Table GPGP.5.37）。

- Tirzepatide 5 mg 群：80.0 mmHg
- Tirzepatide 10 mg 群：80.1 mmHg
- Tirzepatide 15 mg 群：79.4 mmHg

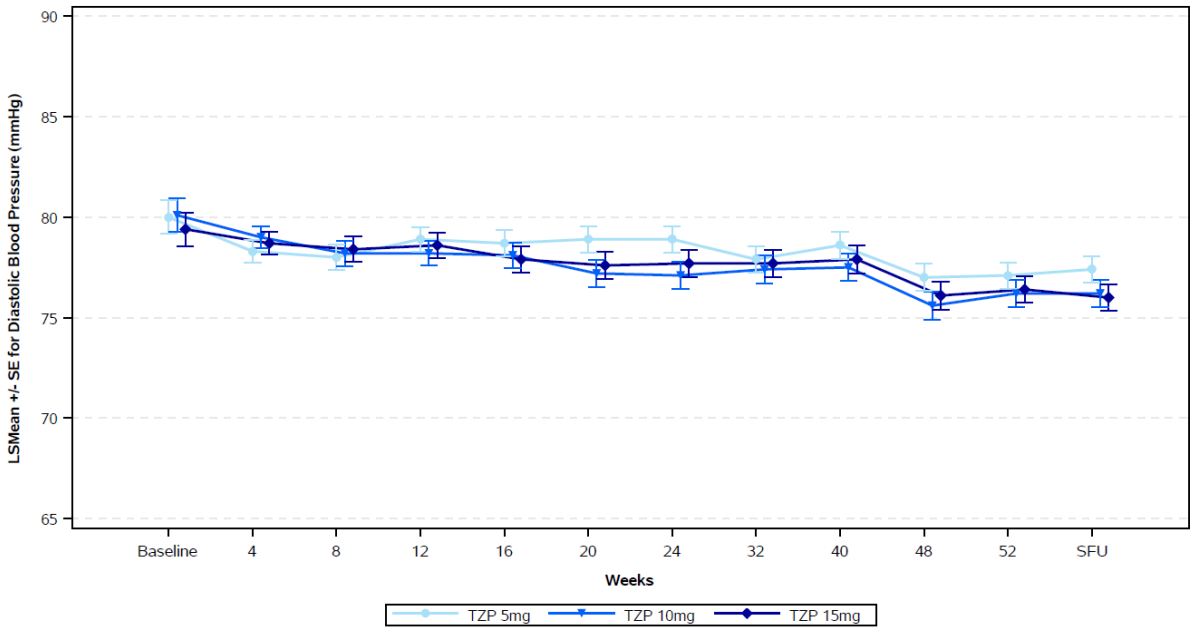
拡張期血圧の平均値は、いずれの tirzepatide 群でもベースラインから低下した（図 2.7.4.4-16）。拡張期血圧のベースラインからの低下量は、投与 52 週時までの大部分の評価時点で、tirzepatide 10 mg 群と tirzepatide 15 mg 群が tirzepatide 5 mg 群より大きかった（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Table GPGP.8.121）。

拡張期血圧のベースラインからの平均低下量の最大値を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：-2.9 mmHg
- Tirzepatide 10 mg 群：-4.2 mmHg
- Tirzepatide 15 mg 群：-3.8 mmHg

投与 52 週時の拡張期血圧の平均値のベースラインからの低下量は、-2.7～-3.6 mmHg であった。

安全性の後観察期間の拡張期血圧の平均値はベースラインよりも低く、拡張期血圧のベースラインから安全性の後観察期間までの変化量は、すべての tirzepatide 群で投与 52 週時と比較して大きく変わらなかった。



Abbreviations: LSMean = least-squares mean; medication; SE = standard error; SFU = safety follow-up; TZP = tirzepatide.

図 2.7.4.4-16　拡張期血圧の経時的変化（安全性解析対象集団）（GPGP 試験）

2.7.4.4.2.9.2.2.2 併合解析

第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

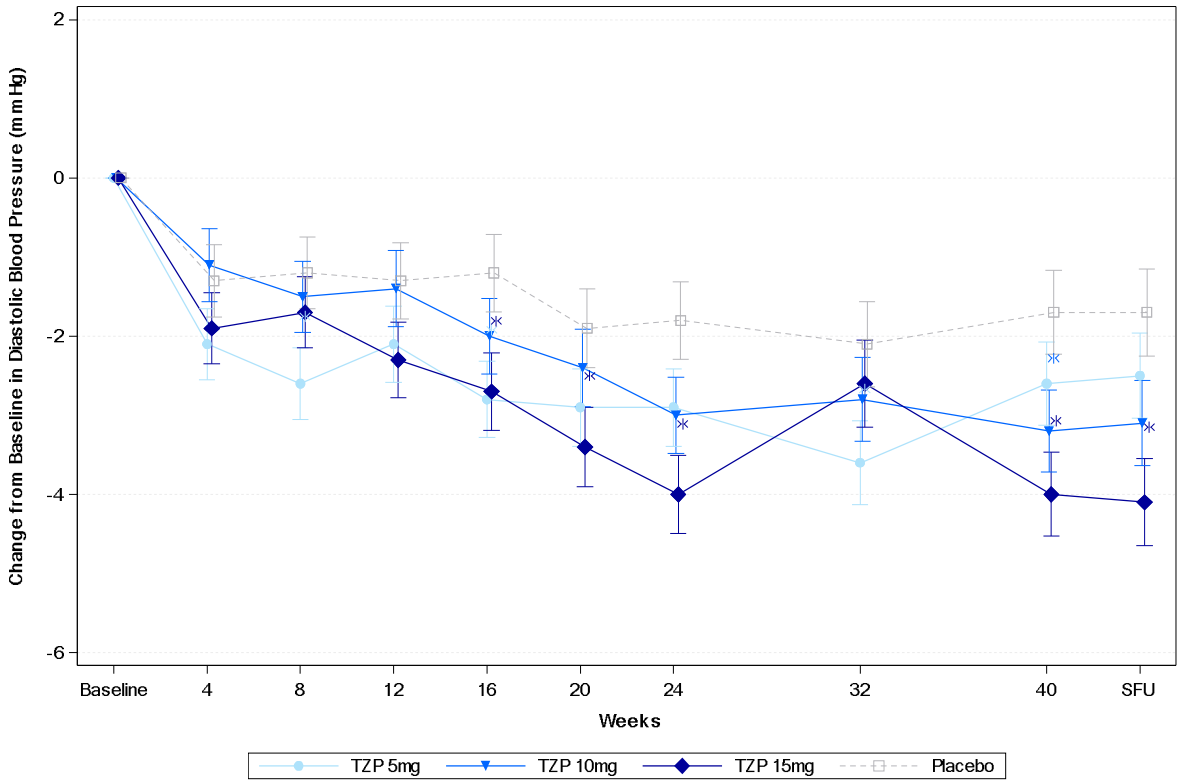
AS1 でのベースラインの拡張期血圧の平均値は、プラセボ群と各 tirzepatide 群間で類似していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.226）。

- Tirzepatide 5 mg 群：79.5 mmHg
- Tirzepatide 10 mg 群：79.6 mmHg
- Tirzepatide 15 mg 群：79.7 mmHg
- プラセボ群：81.1 mmHg

拡張期血圧の平均値は、すべての tirzepatide 群及びプラセボ群でベースラインから経時的に低下した。（図 2.7.4.4-17）。拡張期血圧のベースラインからの平均低下量は、大部分の評価時点で tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及びプラセボ群で類似していた。Tirzepatide 5 mg 群及び 10 mg 群の拡張期血圧のベースラインからの平均低下量がプラセボ群と比較して大きかった評価時点は少なかった。一方、投与 12 週時までは tirzepatide 15 mg 群とプラセボ群で類似していた。投与 16 週時から安全性の後観察期間までは、1 時点を除き tirzepatide 15 mg がプラセボ群と比較して低下量が大きかった。

拡張期血圧のベースラインからの平均低下量の最大値を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：-3.6 mmHg
- Tirzepatide 10 mg 群：-3.2 mmHg
- Tirzepatide 15 mg 群：-4.1 mmHg
- プラセボ群：-2.1 mm Hg



Abbreviations: LS Mean = least-squares mean; MMRM = mixed-model repeated measures; SE = standard error; SFU = safety follow-up; TZP = tirzepatide.
Note 1: Mean estimate (± error bar) are LS Mean (±SE) calculated from MMRM model: Variable = Baseline + Study Identifier + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.
Note 2: * - P-value for TZP versus Placebo comparison less than 0.05.

図 2.7.4.4-17　拡張期血圧のベースラインからの変化量（AS1）

用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

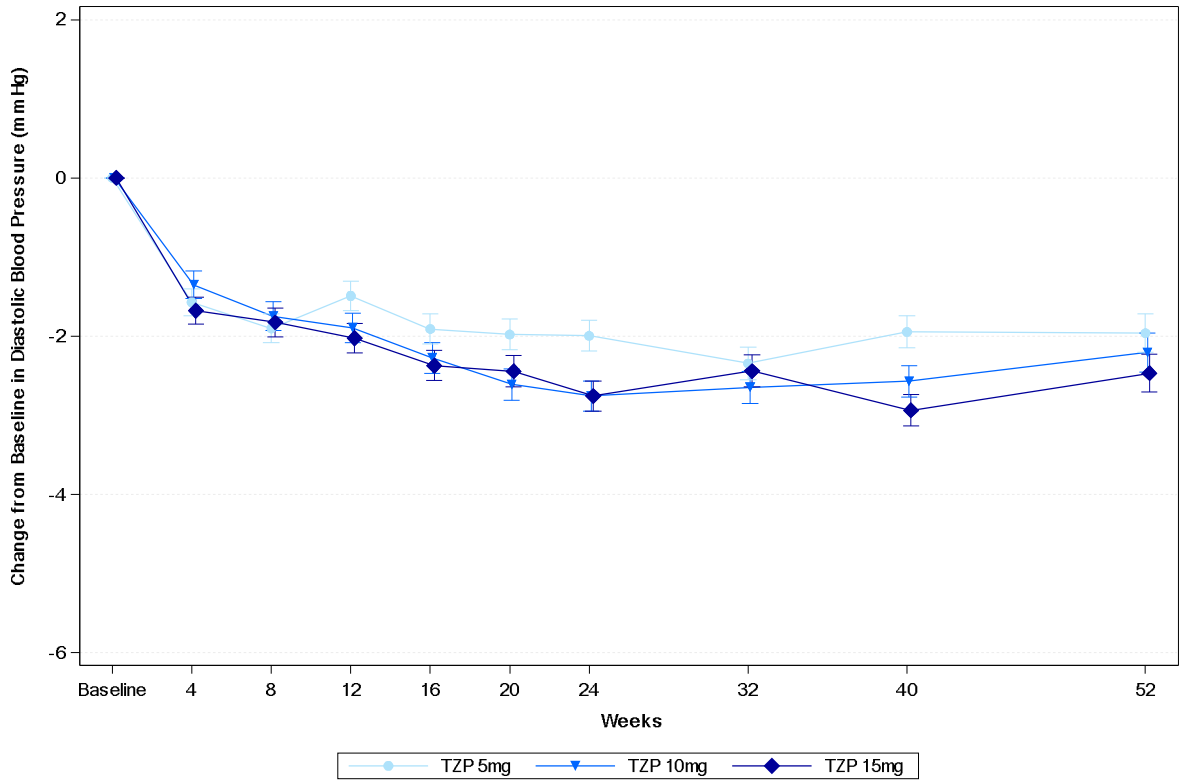
AS2 でのベースラインの拡張期血圧の平均値は、tirzepatide 群間で類似していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.227）。

- Tirzepatide 5 mg 群：79.2 mmHg
- Tirzepatide 10 mg 群：79.8 mmHg
- Tirzepatide 15 mg 群：79.5 mmHg

拡張期血圧のベースラインからの平均低下量は、大部分の評価時点で、tirzepatide 群間で類似していた（図 2.7.4.4-18）。Tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群の拡張期血圧の低下量が tirzepatide 5 mg 群と比較して大きかった評価時点は少なかった。

拡張期血圧のベースラインからの平均低下量の最大値を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：-2.3 mmHg
- Tirzepatide 10 mg 群：-2.8 mmHg
- Tirzepatide 15 mg 群：-2.9 mmHg



Abbreviations: LS Mean = least squares mean; MMRM = mixed model repeated measures; SE = standard error; TZP = tirzepatide.
Note 1: Mean estimate (± error bar) are LS Mean (±SE) calculated from MMRM model: Variable = Baseline + Study Identifier + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.

図 2.7.4.4-18　拡張期血圧のベースラインからの変化量（AS2）

2.7.4.4.2.9.2.2.3　GLP-1 受容体作動薬との比較

セマグルチドとの比較

GPGL 試験では、拡張期血圧の平均値の低下が認められ、各 tirzepatide 群のベースラインからの平均低下量は最大で-2.1～-2.9 mmHg であった。セマグルチド群の拡張期血圧のベースラインからの平均低下量は最大で-1 mmHg であった。投与 40 週時のベースラインからの平均低下量は、tirzepatide 群で-1.9～-2.9 mmHg、セマグルチド群で-1 mmHg であった（GPGL 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.4 項］Section 4.2.1.5.12）。

デュラグルチドとの比較

第 2.7.4.4.2.9.2.2.1 項の GPGO 試験を参照のこと。

2.7.4.4.2.9.2.3 脈拍数

2.7.4.4.2.9.2.3.1 個々の試験

GPGO 試験

ベースラインの脈拍数の平均値は、投与群間で類似していた（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Table GPGO.5.40、Figure GPGO.5.17）。

- Tirzepatide 5 mg 群：72.8 bpm
- Tirzepatide 10 mg 群：72.9 bpm
- Tirzepatide 15 mg 群：72.8 bpm
- デュラグルチド 0.75 mg 群：73.0 bpm

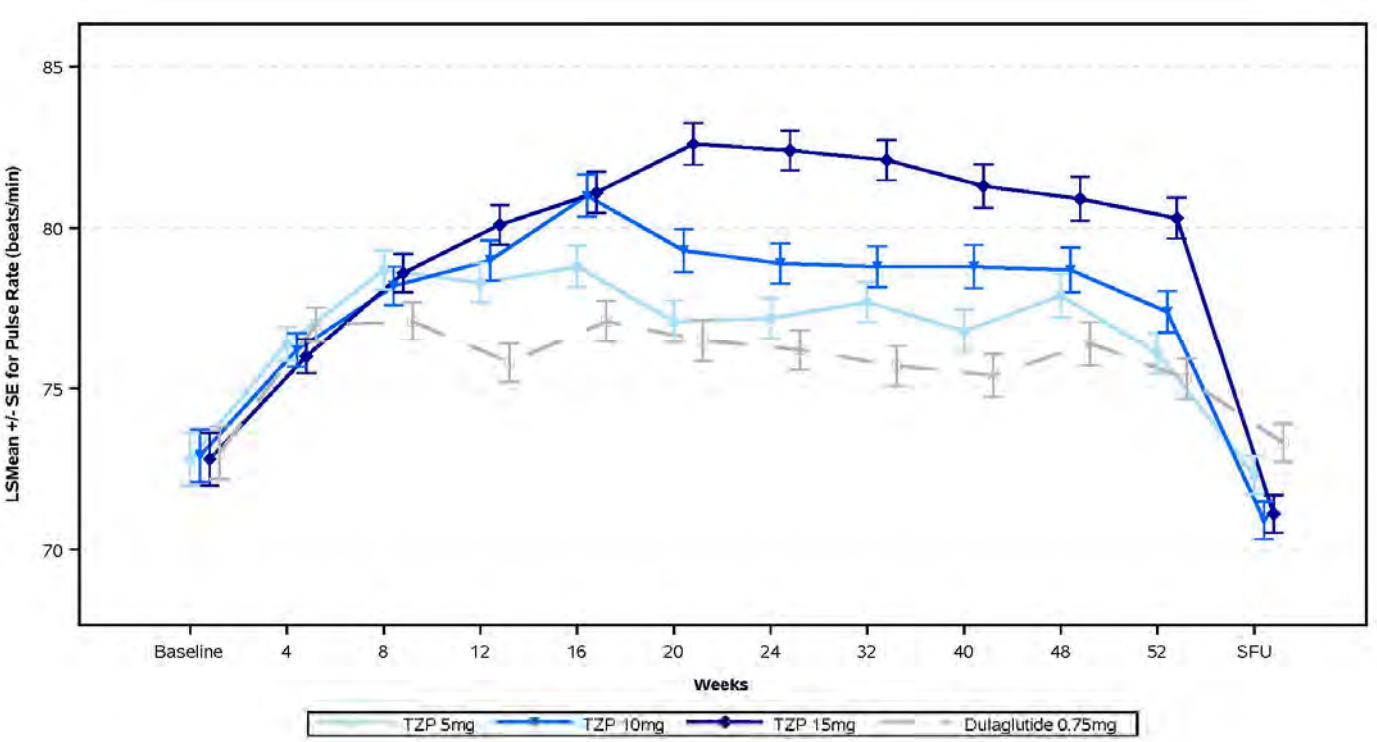
脈拍数の平均値は、tirzepatide 群で用量が高いほど高かった（図 2.7.4.4-19）。デュラグルチド 0.75 mg 群でも脈拍数の平均値の増加が認められた。すべての投与群で投与後一定期間は経時的な脈拍数の増加が認められた。脈拍数のベースラインからの平均増加量は tirzepatide 5 mg 群ではデュラグルチド 0.75 mg 群と大きな差はなかったが、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群はデュラグルチド 0.75 mg 群よりも大きかった（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Table GPGO.8.131）。

脈拍数のベースラインからの平均増加量の最大値を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：5.9 bpm
- Tirzepatide 10 mg 群：8.1 bpm
- Tirzepatide 15 mg 群：9.7 bpm
- デュラグルチド 0.75 mg 群：4.2 bpm

投与 52 週時のベースラインからの平均増加量は、tirzepatide 群で 3.3～7.5 bpm であり、デュラグルチド 0.75 mg 群で 2.4 bpm であった。

安全性の後観察期間の脈拍数の平均値は、tirzepatide 群でベースラインよりも減少し、脈拍数のベースラインから安全性の後観察期間までの平均変化量は、すべての投与群で投与 52 週時と比較して小さかった。



Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; BMI = body mass index; HbA1c = hemoglobin A1c; LSMean = least squares means; MMRM = mixed model repeated measures; SFU = safety follow-up; TZP = tirzepatide.

Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.
Note 2: Baseline measures are LSMeans +/- SE from ANOVA model: Variable = Treatment (Type III sum of squares).
Note 3: Post-baseline measures are LSMeans +/- SE from MMRM model: Variable = Baseline + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Baseline BMI Group (<26 or >=26 kg/m^2) + Washout of Antidiabetic Medication + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Actual Value) = Unstructured.

Program Location: [redacted]
Output Location :
Dataset Location:

図 2.7.4.4-19　脈拍数の経時的変化（安全性解析対象集団）（GPGO 試験）

GPGP 試験

ベースラインの脈拍数の平均値は tirzepatide 群間で類似していた（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Table GPGP.5.37）。

- Tirzepatide 5 mg 群：73.4 bpm
- Tirzepatide 10 mg 群：73.3 bpm
- Tirzepatide 15 mg 群：73.2 bpm

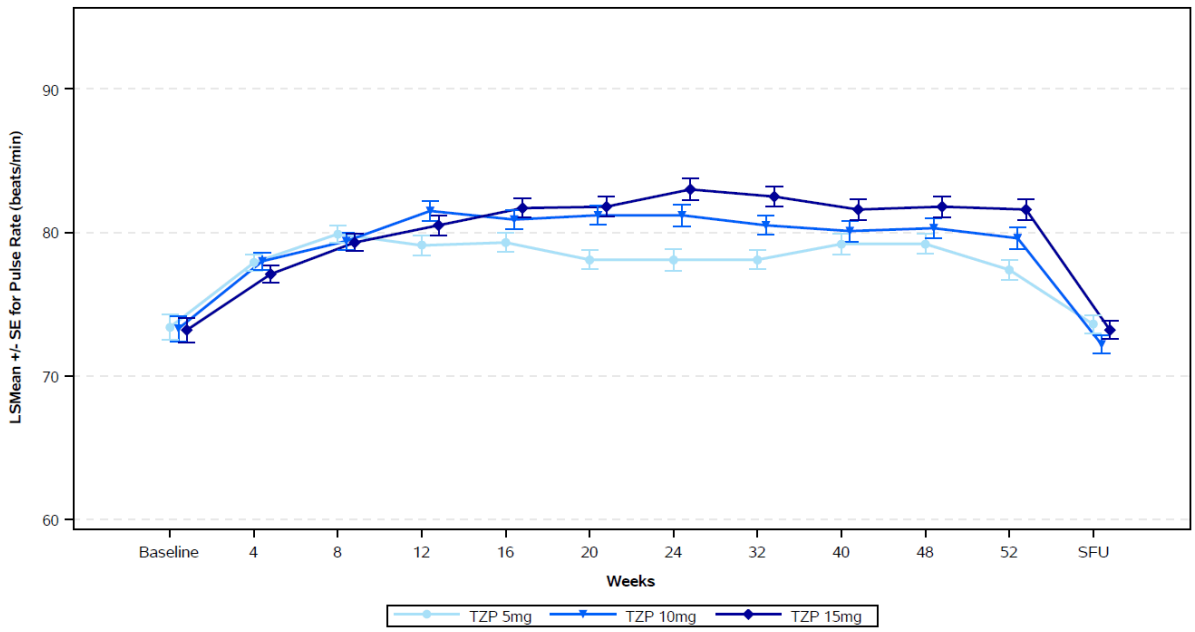
脈拍数の平均値は、いずれの tirzepatide 群でもベースラインから増加した（図 2.7.4.4-20）。すべての投与群で投与後一定期間は経時的な脈拍数の増加が認められ、脈拍数の平均値のベースラインからの増加量は、投与 52 週時までの大部分の評価時点で、tirzepatide の用量が高いほど大きかった（GPGP 試験治験総括報告書（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Table GPGP.8.121）。

脈拍数のベースラインからの平均増加量の最大値を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：6.6 bpm
- Tirzepatide 10 mg 群：8.2 bpm
- Tirzepatide 15 mg 群：9.7 bpm

いずれの投与群でも投与 52 週時にベースラインからの増加が認められ、投与 52 週時の平均増加量は、4.0～8.3 bpm であった。

安全性の後観察期間の脈拍数の平均値は、tirzepatide 10 mg 及び 15 mg 群でベースラインよりも減少し、ベースラインから安全性の後観察期間までの変化量はすべての tirzepatide 群で投与 52 週時と比較して小さかった。



Abbreviations: LSMean = least-squares mean; SE = standard error; SFU = safety follow-up; TZP = tirzepatide.

図 2.7.4.4-20　脈拍数の経時的変化（安全性解析対象集団）（GPGP 試験）

2.7.4.4.2.9.2.3.2 併合解析

第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

AS1 でのベースラインの脈拍数の平均値はプラセボ群と tirzepatide 群間で類似していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.226）。

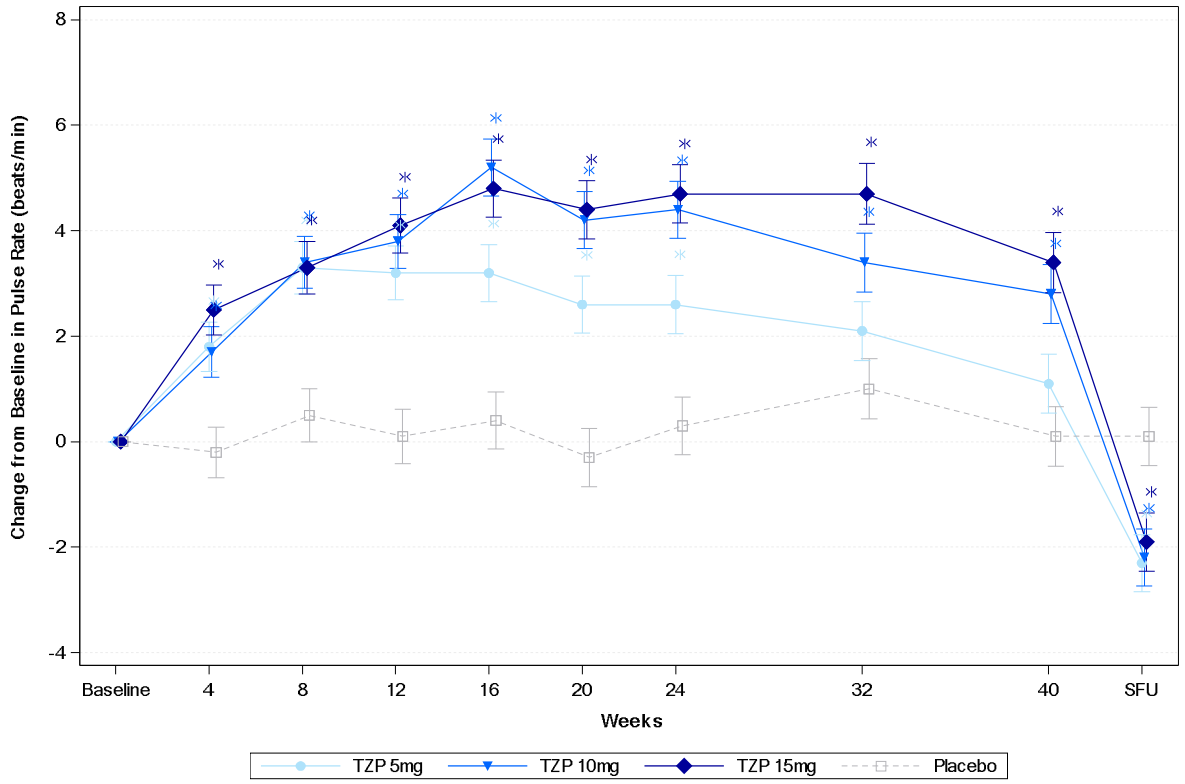
- Tirzepatide 5 mg 群：74.0 bpm
- Tirzepatide 10 mg 群：73.7 bpm
- Tirzepatide 15 mg 群：75.1 bpm
- プラセボ群：75.1 bpm

プラセボ群では脈拍数のベースラインからの平均変化量の推移に、変化は認められなかった（図 2.7.4.4-21）。脈拍数の平均値は、すべての tirzepatide 群で投与 4 週時から増加し、投与 40 週時までベースラインを超える値で推移した。

脈拍数のベースラインからの平均増加量の最大値は、以下の通り投与群間で異なっていた。

- Tirzepatide 5 mg 群：3.3 bpm
- Tirzepatide 10 mg 群：5.2 bpm
- Tirzepatide 15 mg 群：4.8 bpm
- プラセボ群：1.0 bpm

安全性の後観察期間の脈拍数の平均値は、各 tirzepatide 群でベースラインよりも約 2 bpm 減少した。



Abbreviations: LS Mean = least-squares mean; MMRM = mixed-model repeated measures; SE = standard error; SFU = safety follow-up; TZP = tirzepatide.
Note 1: Mean estimate (± error bar) are LS Mean (±SE) calculated from MMRM model: Variable = Baseline + Study Identifier + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.
Note 2: * - P-value for TZP versus Placebo comparison less than 0.05.

図 2.7.4.4-21　脈拍数のベースラインからの変化量（AS1）

用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

AS2 でのベースライン時の脈拍数の平均値は、tirzepatide 群間で類似していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.227）。

- Tirzepatide 5 mg 群：74.0 bpm
- Tirzepatide 10 mg 群：74.0 bpm
- Tirzepatide 15 mg 群：74.2 bpm

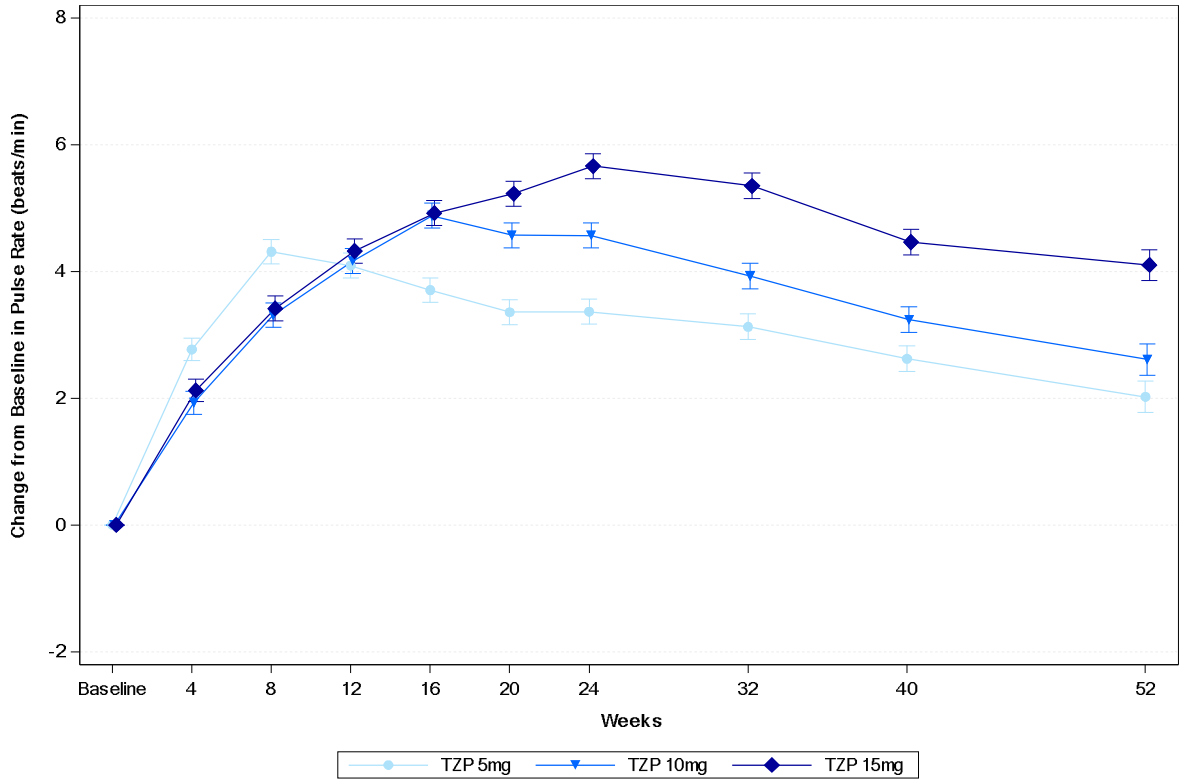
脈拍数の平均値は、すべての tirzepatide 群で投与 4 週時から増加し、投与 52 週時までベースラインを超える値で推移した（図 2.7.4.4-22）。

脈拍数の平均値は、tirzepatide の用量漸増に伴い増加し、用量依存性が認められた。各 tirzepatide 群ではそれぞれの維持用量期間中に脈拍数のベースラインからの平均増加量は最大となった。その後脈拍数の平均値は、すべての投与群で経時的に減少し、各投与群の差は治験薬の最終投与まで維持された。

脈拍数のベースラインからの平均増加量の最大値を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：4.3 bpm

- Tirzepatide 10 mg 群：4.9 bpm
- Tirzepatide 15 mg 群：5.7 bpm



Abbreviations: LS Mean = least-squares mean; MMRM = mixed-model repeated measures; SE = standard error; TZP = tirzepatide.
Note 1: Mean estimate (± error bar) are LS Mean (±SE) calculated from MMRM model: Variable = Baseline + Study Identifier + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.

図 2.7.4.4-22　脈拍数のベースラインからの変化量（AS2）

用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2 の日本人被験者のみ）

第 2.7.4.4.2.9.1.3 項で前述したように、国内試験では脈拍数のベースラインからの変化量が大きかったため、日本人被験者及び日本人を除いた被験者の部分集団を対象に追加のサブ解析を実施した。

日本人被験者でのベースラインの脈拍数の平均値は、tirzepatide 群間で類似していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.229）。

- Tirzepatide 5 mg 群：73.4 bpm
- Tirzepatide 10 mg 群：73.3bpm
- Tirzepatide 15 mg 群：73.2 bpm

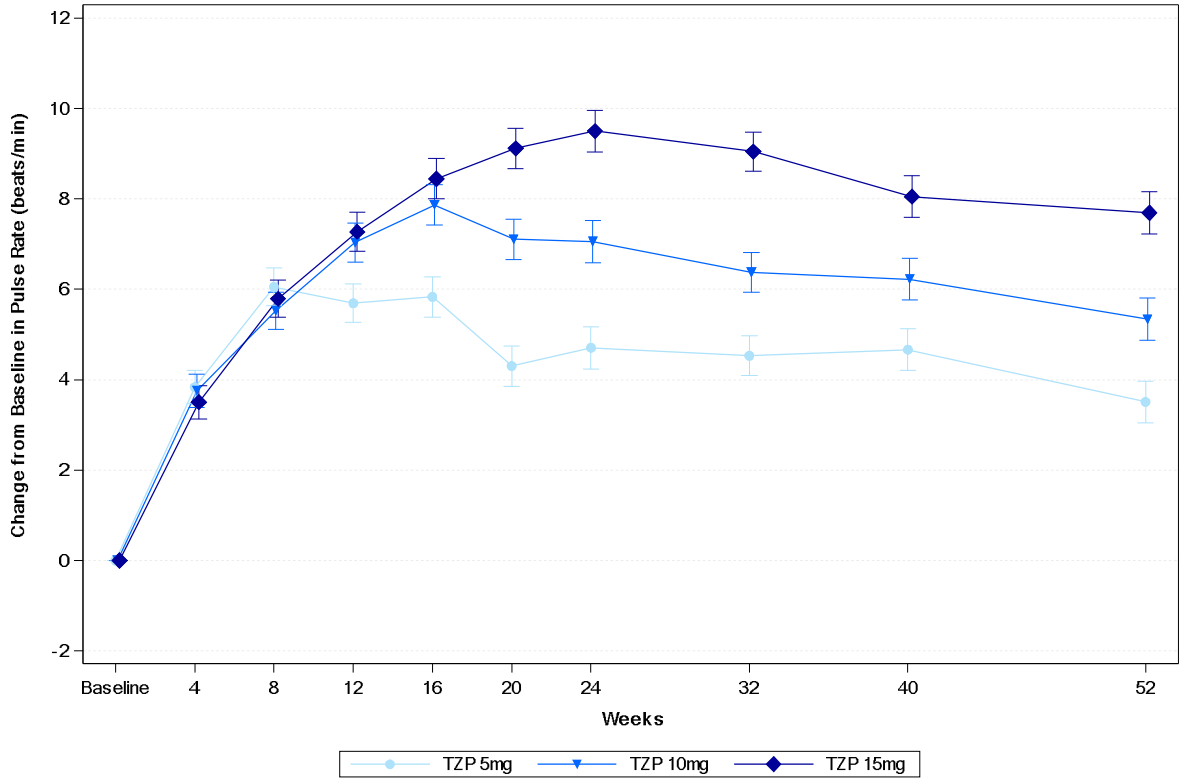
脈拍数は、すべての tirzepatide 群で投与 4 週時から増加し、投与 52 週時までベースラインを上回って推移した（図 2.7.4.4-23）。

AS2 の結果と同様に、脈拍数のベースラインからの増加量は各 tirzepatide 群で異なっていた。

脈拍数のベースラインからの平均増加量の最大値を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：6.1 bpm
- Tirzepatide 10 mg 群：7.9 bpm
- Tirzepatide 15 mg 群：9.5 bpm

AS2 の全体集団と比較して AS2 の日本人集団で脈拍数のベースラインからの増加量が大きかった。



Abbreviations: LS Mean = least-squares means; MMRM = mixed-model repeated measures; SE = standard error; TZP = tirzepatide.
Note 1: Mean estimate (± error bar) are LS Mean (±SE) calculated from MMRM model: Variable = Baseline + Study Identifier + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.

図 2.7.4.4-23　脈拍数のベースラインからの変化量（AS2 の日本人被験者のみ）

用量比較のための第 3 相試験の併合解析（日本人被験者を除いた AS2）

日本人被験者を除いた AS2 でのベースラインの脈拍数の平均値は、tirzepatide 群間で類似していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.228）。

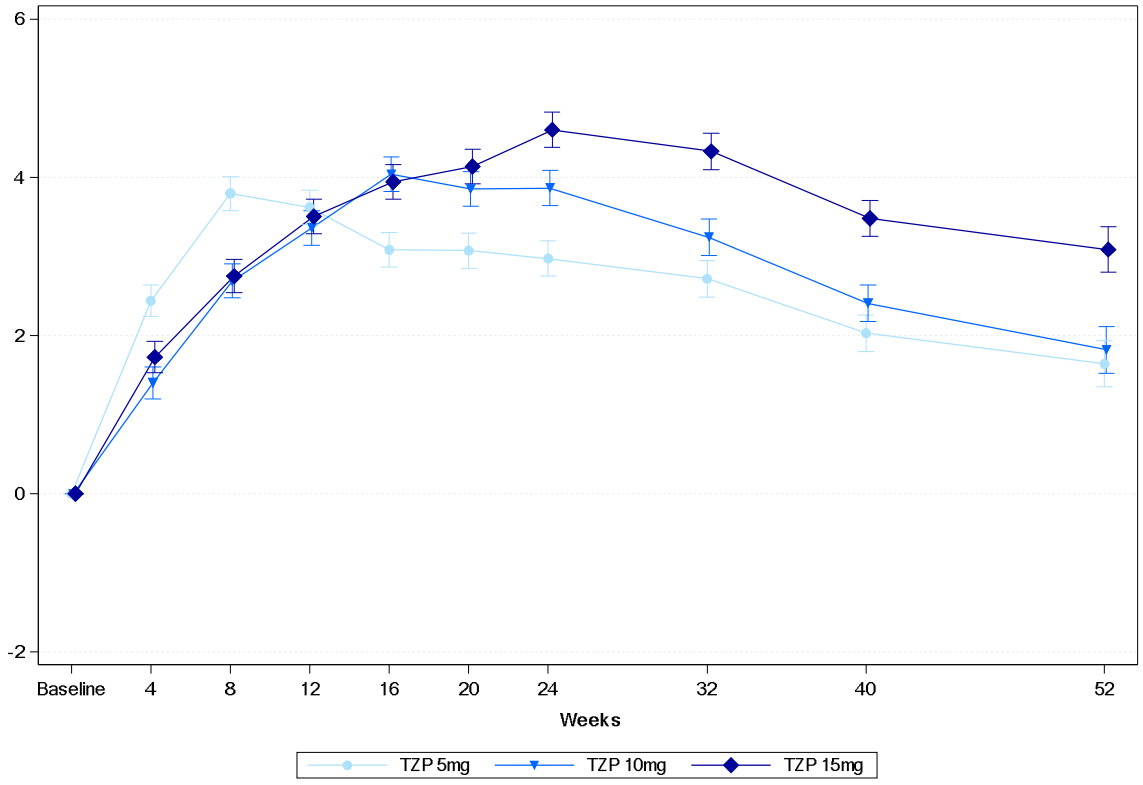
- Tirzepatide 5 mg 群：74.1 bpm
- Tirzepatide 10 mg 群：74.2 bpm
- Tirzepatide 15 mg 群：74.4 bpm

脈拍数は、すべての tirzepatide 群で投与 4 週時から増加し、投与 52 週時までベースラインを超える値で推移した（図 2.7.4.4-24）。

AS2 の結果と同様に、脈拍数のベースラインからの平均増加量の最大値は各 tirzepatide 群で異なっていた。脈拍数のベースラインからの平均増加量の最大値を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：3.8 bpm
- Tirzepatide 10 mg 群：4.0 bpm
- Tirzepatide 15 mg 群：4.6 bpm

日本人被験者を除いた AS2 では脈拍数のベースラインからの平均増加量は AS2 の全体集団と比較して小さかった。



Abbreviations: LS Mean = least-squares means; MMRM = mixed-model repeated measures; SE = standard error; TZP = tirzepatide.
Note 1: Mean estimate (± error bar) are LS Mean (±SE) calculated from MMRM model: Variable = Baseline + Study Identifier + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.

図 2.7.4.4-24　脈拍数のベースラインからの変化量（日本人被験者を除いた AS2）

2.7.4.4.2.9.2.3.3 GLP-1 受容体作動薬との比較

セマグルチドとの比較

GPGL 試験では、脈拍数の平均値は tirzepatide 群でベースラインから増加し、各 tirzepatide 群のベースラインからの平均増加量は最大で 3.7～4.5 bpm であった。セマグルチド群でも脈拍数の平均値の増加が認められ、脈拍数のベースラインからの平均増加量は最大で 4.6 bpm であった。その後すべての投与群で脈拍数の経時的な減少が認められ、投与 40 週時のベースラインからの平均増加量は、tirzepatide 群で 2.3～2.6 bpm であり、セマグルチド群で 2.5 bpm であった。脈拍数の平均増加量は投与群間で大きな差はなかった（GPGL 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.4 項］Section 4.2.1.5.12）。

デュラグルチドとの比較

第 2.7.4.4.2.9.2.3.1 項 GPGO 試験を参照のこと。

2.7.4.4.2.9.3 バイタルサインの異常値

試験期間中のいずれかの評価時点でバイタルサインの異常値が認められた被験者数を評価した。バイタルサインの値の減少量の評価にはベースライン期間の最小値から投与開始後の最小値までの変化量を用いた。増加量の評価には、ベースライン期間の最大値からベースライン以降の最大値までの変化量を用いた。バイタルサインの異常値が認められた被験者を特定するための各パラメータの閾値を以下に示す。

パラメータ	範囲
収縮期血圧	90 mmHg 以下及び ベースラインから 20 mmHg 以上の低下 140 mmHg 以上及び ベースラインから 20 mmHg 以上の上昇
拡張期血圧	50 mmHg 以下及び ベースラインから 10 mmHg 以上の低下 90 mmHg 以上及び ベースラインから 10 mmHg 以上の上昇
脈拍数	いずれかの時点で 100 bpm 超
	連続する 2 時点で 100 bpm 超
	連続する 3 時点で 100 bpm 超
	いずれかの時点で 130 bpm 超
	いずれかの時点でベースラインから 20 bpm 超の増加
	連続する 2 時点超でベースラインから 20 bpm 超の増加
	3 時点超でベースラインから 20 bpm 超の増加
	いずれかの時点で 100 bpm 超及びベースラインから 15 bpm 以上の増加
	いずれかの時点で 50 bpm 未満及びベースラインから 15 bpm 以上の減少

2.7.4.4.2.9.3.1 収縮期血圧及び拡張期血圧

2.7.4.4.2.9.3.1.1 個々の試験

GPGO 試験

全体として、ベースラインの収縮期血圧及び拡張期血圧は大部分の被験者が基準範囲内であった。バイタルサインで異常値を示した被験者の割合は投与群間で類似していた。

収縮期血圧

投与開始後の収縮期血圧が異常高値の基準（140 mmHg 以上及びベースラインから 20 mmHg 以上の上昇）に該当した被験者の割合は、各 tirzepatide 群と比較してデュラグルチド 0.75 mg 群の被験者で高かった（表 2.7.4.4-71）。

拡張期血圧

投与開始後の拡張期血圧が異常低値の基準（50 mmHg 以下及びベースラインから 10 mmHg 以上の低下）に該当した被験者は tirzepatide 10 mg 群の 2 例のみであった（表 2.7.4.4-71）。試験期間中に血圧低下が認められた被験者は 3 例であった。試験中に血圧上昇が認められた被験者はデュラグルチド 0.75 mg 群の 2 例であり、うち 1 例は有害事象と判断された。

表 2.7.4.4-71 収縮期血圧及び拡張期血圧が異常値の基準に該当した被験者の要約（安全性解析対象集団）（GPGO 試験）

Parameter Analyzed	n (%)			
	TZP 5 mg (N=159)	TZP 10 mg (N=158)	TZP 15 mg (N=160)	Dulaglutide 0.75 mg (N=159)
Baseline				
SBP				
Low: ≤90 mm Hg	0	0	0	0
High: ≥140 mm Hg	34 (21.4)	44 (27.8)	54 (33.8)	42 (26.4)
DBP				
Low: ≤50 mm Hg	0	0	0	0
High: ≥90 mm Hg	33 (20.8)	36 (22.8)	43 (26.9)	38 (23.9)
Postbaseline				
SBP				
Low: ≤90 and CFB ≤-20 mm Hg	3 (1.9)	5 (3.2)	8 (5.0)	0
High: ≥140 and CFB ≥20 mm Hg	15 (9.4)	3 (1.9)	6 (3.8)	21 (13.2)
DBP				
Low: ≤50 and CFB ≤-10 mm Hg	0	2 (1.3)	0	0
High: ≥90 and CFB ≥10 mm Hg	30 (18.9)	15 (9.5)	23 (14.4)	34 (21.4)

Abbreviations: bpm = beats per minute; CFB = change from baseline; DBP = diastolic blood pressure; n = number of patients in the specific category; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; SBP = systolic blood pressure; TZP = tirzepatide.
Note: Percentage is calculated based on number of patients at the time point.

GPGP 試験

収縮期血圧

ベースラインの収縮期血圧が異常高値の基準に該当した被験者の割合は、各 tirzepatide 群間で類似していた（表 2.7.4.4-72）。

投与開始後の収縮期血圧の最大値が異常高値に該当した被験者の割合は、tirzepatide 5 mg 群で最も高く、10 mg 群及び 15 mg 群で低かった。

拡張期血圧

ベースラインの収縮期血圧が異常高値の基準に該当した被験者の割合は、tirzepatide 群間で類似していた（表 2.7.4.4-72）。

投与開始後の拡張期血圧の最大値が異常高値の基準に該当した被験者の割合は、各 tirzepatide 群間で類似していた。

表 2.7.4.4-72　収縮期血圧及び拡張期血圧が異常値の基準に該当した被験者の要約（安全性解析対象集団）（GPGP 試験）

Parameter Analyzed	n (%)		
	TZP 5 mg (N=148)	TZP 10 mg (N=147)	TZP 15 mg (N=148)
Baseline			
SBP			
Low: ≤90 mmHg	1 (0.7)	0	1 (0.7)
High: ≥140 mmHg	36 (24.3)	32 (21.8)	31 (20.9)
DBP			
Low: ≤50 mmHg	0	0	1 (0.7)
High: ≥90 mmHg	24 (16.2)	25 (17.0)	27 (18.2)
Postbaseline maximum			
SBP			
Low: ≤90 and CFB ≤-20 mmHg	1 (0.7)	3 (2.0)	2 (1.4)
High: ≥140 and CFB ≥20 mmHg	21 (14.2)	4 (2.7)	13 (8.8)
DBP			
Low: ≤50 and CFB ≤-10 mmHg	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.4)
High: ≥90 and CFB ≥10 mmHg	24 (16.2)	20 (13.6)	22 (14.9)

Abbreviations: bpm = beats per minute; CFB = change from baseline; DBP = diastolic blood pressure; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in specified category; SBP = systolic blood pressure; TZP = tirzepatide.
Note: Percentage is calculated based on number of patients at the time point.

2.7.4.4.2.9.3.1.2　　併合解析

第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

ベースライン又は投与開始後の収縮期血圧又は拡張期血圧が異常値の基準に該当した被験者の割合は、各 tirzepatide 群とプラセボ群で大きな差はなかった（表 2.7.4.4-73）。

表 2.7.4.4-73 投与開始後に収縮期血圧及び拡張期血圧が異常値の基準に該当した被験者の要約（AS1）

Threshold criteria for Abnormal BP (mg Hg)	n (%)					TZP_ALL vs Placebo p-value[a]
	TZP 5 mg (N=237)	TZP 10 mg (N=240)	TZP 15 mg (N=241)	TZP_ALL (N=718)	Placebo (N=235)	
SBP						
≥140 and CFB ≥20	12 (5.1)	14 (5.9)	15 (6.3)	41 (5.7)	19 (8.1)	0.212
≤90 and CFB ≤-20	2 (0.8)	3 (1.3)	3 (1.3)	8 (1.1)	3 (1.3)	0.837
DBP						
≥90 and CFB ≥10	19 (8.0)	20 (8.4)	15 (6.3)	54 (7.6)	22 (9.4)	0.392
≤50 and CFB ≤ -10	2 (0.8)	2 (0.8)	3 (1.3)	7 (1.0)	1 (0.4)	0.420

Abbreviations: BP = blood pressure; CFB = change from baseline; DBP = diastolic blood pressure; N = number of patients in population; n = number of patients with event; SBP = systolic blood pressure; TZP = tirzepatide.

[a] p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel test of general association stratified by study.

用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

収縮期血圧又は拡張期血圧が異常値の基準に該当した被験者の割合は、tirzepatide 群間で大きな差はなかった（表 2.7.4.4-74）。

表 2.7.4.4-74 投与開始後に収縮期血圧及び拡張期血圧が異常値の基準に該当した被験者の要約（AS2）

Threshold criteria for Abnormal BP (mg Hg)	n (%)			
	TZP 5 mg (N=1701)	TZP 10 mg (N=1702)	TZP 15 mg (N=1716)	TZP_ALL (N=5119)
SBP				
≥140 and CFB ≥20	131 (7.7)	96 (5.7)*	105 (6.1)	332 (6.5)
≤90 and CFB ≤-20	18 (1.1)	32 (1.9)*	31 (1.8)	81 (1.6)
DBP				
≥90 and CFB ≥10	191 (11.3)	162 (9.6)	155 (9.1)*	508 (10.0)
≤50 and CFB ≤ -10	17 (1.0)	20 (1.2)	17 (1.0)	54 (1.1)

Abbreviations: BP = blood pressure; CFB = change from baseline; DBP = diastolic blood pressure; N = number of patients in population; n = number of patients with event; SBP = systolic blood pressure; TZP = tirzepatide.

* P-value <0.05 versus TZP 5 mg.

2.7.4.4.2.9.3.2 脈拍数

2.7.4.4.2.9.3.2.1 個々の試験

GPGO 試験

ベースラインの脈拍数は被験者の大部分で基準範囲内であった。バイタルサインが異常であった被験者の割合は投与群間で類似していた（表 2.7.4.4-75）。

投与開始後に脈拍数が異常低値の基準（50 bpm 未満及びベースラインから 15 bpm 以上の低下）に該当した被験者は、tirzepatide 10 mg 群及びデュラグルチド 0.75 mg 群で各 1 例に認められた。脈拍数が異常高値の基準（100 bpm 超及び以上及びベースラインからの 15 bpm 以上の増加）に

該当した被験者の割合は、tirzepatide 群（10.1%～11.4%）でデュラグルチド 0.75 mg 群（4.4%）と比較して高かった。

表 2.7.4.4-75 脈拍数が異常値の基準に該当した被験者の要約
（安全性解析対象集団）（GPGO 試験）

Parameter Analyzed	n (%)			
	TZP 5 mg (N=159)	TZP 10 mg (N=158)	TZP 15 mg (N=160)	Dulaglutide 0.75 mg (N=159)
Baseline				
Pulse Rate				
Low: <50 bpm	1 (0.6)	2 (1.3)	0	0
High: >100 bpm	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
Postbaseline				
Pulse Rate				
Low: <50 and CFB ≤-15 bpm	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
High: >100 and CFB ≥15 bpm	16 (10.1)	18 (11.4)	18 (11.3)	7 (4.4)

Abbreviations: bpm = beats per minute; CFB = change from baseline; n = number of patients in the specific category; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; TZP = tirzepatide.
Note: Percentage is calculated based on number of patients at the time point.

GPGP 試験

ベースラインの脈拍数は被験者の大部分で基準範囲内であった（表 2.7.4.4-76）。ベースラインで脈拍数が異常値を示した被験者は 7 例であった。投与開始後に脈拍数が異常低値の基準に該当した被験者はいなかった。脈拍数が異常高値の基準（100 bpm 超及び以上及びベースラインからの 15 bpm 以上の増加）に該当した被験者の割合は、tirzepatide 5 mg 群と 10 mg 群の被験者で等しく（9.5%）、tirzepatide 15 mg 群で高かった（16.9%）。

表 2.7.4.4-76 脈拍数が異常値の基準に該当した被験者の要約
（安全性解析対象集団）（GPGP 試験）

Parameter Analyzed	n (%)		
	TZP 5 mg (N=148)	TZP 10 mg (N=147)	TZP 15 mg (N=148)
Baseline			
Pulse Rate			
Low: <50 bpm	0	0	1 (0.7)
High: >100 bpm	1 (0.7)	3 (2.0)	2 (1.4)
Postbaseline maximum			
Pulse Rate			
Low: <50 and CFB ≤-15 bpm	0	0	0
High: >100 and CFB ≥15 bpm	14 (9.5)	14 (9.5)	25 (16.9)

Abbreviations: bpm = beats per minute; CFB = change from baseline; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in specified category; TZP = tirzepatide.
Note: Percentage is calculated based on number of patients at the time point.

2.7.4.4.2.9.3.2.2 併合解析

第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

脈拍数が異常値の基準に該当した被験者の割合は、プラセボ群と比較して tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群で高かった（表 2.7.4.4-77）。プラセボ群と tirzepatide 5 mg 群では大きな違いはなかった。いずれの評価時点でも、脈拍数が 130 bpm を超える異常の基準に該当する被験者はいなかった。

表 2.7.4.4-77　投与開始後に脈拍数が異常値の基準に該当した被験者の要約（AS1）

Threshold criteria for pulse rate (bpm)	n (%)				
	TZP 5 mg (N=237)	TZP 10 mg (N=240)	TZP 15 mg (N=241)	TZP_ALL (N=718)	Placebo (N=235)
>100 at any visit	17 (7.2)	23 (9.7)	39 (16.3)*	79 (11.1)	16 (6.8)
>100 for ≥2 consecutive visits	5 (2.1)	9 (3.8)	12 (5.0)	26 (3.6)	5 (2.1)
>100 for ≥3 visits	5 (2.1)	6 (2.5)	13 (5.4)*	24 (3.4)	4 (1.7)
>130 at any visit	0	0	0	0	0
CFB >20 at any visit	23 (9.7)	29 (12.2)*	36 (15.0)*	88 (12.3)*	15 (6.4)
CFB >20 for ≥2 consecutive visits	5 (2.1)	9 (3.8)	7 (2.9)	21 (2.9)	5 (2.1)
CFB >20 for ≥3 visits	4 (1.7)	6 (2.5)	7 (2.9)*	17 (2.4)	1 (0.4)
>100 and CFB ≥15 at any visit	11 (4.6)	14 (5.9)	24 (10.0)*	49 (6.9)	10 (4.3)
<50 and CFB ≤-15 at any visit	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0

Abbreviations: CFB = change from baseline; N = number of patients in population; n = number of patients with event; TZP = tirzepatide.

* P-value <0.05 versus placebo.

用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

脈拍数が異常値の基準に該当した被験者の割合は、tirzepatide 15 mg 群で 5 mg 群及び 10 mg 群よりも高く、tirzepatide 10 mg 群で 5 mg 群よりも高かった（表 2.7.4.4-78）。

表 2.7.4.4-78　投与開始後に脈拍数が異常値の基準に該当した被験者の要約（AS2）

Threshold criteria for pulse rate (bpm)	n (%)			
	TZP 5 mg (N=1701)	TZP 10 mg (N=1702)	TZP 15 mg (N=1716)	TZP_ALL (N=5119)
>100 at any visit	136 (8.0)	140 (8.3)	183 (10.7)*,**	459 (9.0)
>100 for ≥2 consecutive visits	36 (2.1)	37 (2.2)	55 (3.2)	128 (2.5)
>100 for ≥3 visits	35 (2.1)	38 (2.2)	48 (2.8)	121 (2.4)
>130 at any visit	0	0	0	0
CFB >20 at any visit	164 (9.7)	183 (10.8)	257 (15.0)*,**	604 (11.8)
CFB >20 for ≥2 consecutive visits	22 (1.3)	44 (2.6)*	75 (4.4)*,**	141 (2.8)
CFB >20 for ≥3 visits	21 (1.2)	35 (2.1)	70 (4.1)*,**	126 (2.5)
>100 and CFB ≥15 at any visit	85 (5.0)	78 (4.6)	121 (7.1)*,**	284 (5.6)
<50 and CFB ≤-15 at any visit	5 (0.3)	4 (0.2)	2 (0.1)	11 (0.2)

Abbreviations: CFB = change from baseline; N = number of patients in population; n = number of patients with event; TZP = tirzepatide.

* P-value <0.05 versus TZP 5 mg.

** P-value <0.05 versus TZP 10 mg.

用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2 の日本人被験者のみ）

日本人被験者では、ベースラインからの脈拍数の変化量が 20 bpm を超えた被験者の割合は、tirzepatide 15 mg 群で 5 mg 群及び 10 mg 群よりも高かった（表 2.7.4.4-79）。

表 2.7.4.4-79 投与開始後に脈拍数が異常値の基準に該当した被験者の要約
（AS2 の日本人被験者）

Threshold criteria for pulse rate (bpm)	n (%)			
	TZP 5 mg (N=349)	TZP 10 mg (N=348)	TZP 15 mg (N=351)	TZP_ALL (N=1048)
>100 at any visit	43 (12.3)	45 (12.9)	64 (18.2)*	152 (14.5)
>100 for ≥2 consecutive visits	15 (4.3)	15 (4.3)	24 (6.8)	54 (5.2)
>100 for ≥3 visits	16 (4.6)	15 (4.3)	22 (6.3)	53 (5.1)
>130 at any visit	0	0	0	0
CFB >20 at any visit	45 (12.9)	56 (16.1)	92 (26.2)*,**	193 (18.4)
CFB >20 for ≥2 consecutive visits	7 (2.0)	12 (3.5)	28 (8.0)*,**	47 (4.5)
CFB >20 for ≥3 visits	6 (1.7)	8 (2.3)	27 (7.7)*,**	41 (3.9)
>100 and CFB ≥15 at any visit	25 (7.2)	31 (8.9)	48 (13.7)*,**	104 (9.9)
<50 and CFB ≤-15 at any visit	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)

Abbreviations: CFB = change from baseline; N = number of patients in population; n = number of patients with event; TZP = tirzepatide.
* P-value <0.05 versus TZP 5 mg.
** P-value <0.05 versus TZP 10 mg.

用量比較のための第 3 相試験の併合解析（日本人被験者を除いた AS2）

日本人被験者を除いた AS2 でのベースラインからの脈拍数の変化量が 20 bpm を超えた被験者の割合は、tirzepatide 15 mg 群で 5 mg 群及び 10 mg 群よりも高く、tirzepatide 10 mg 群で 5 mg 群よりも高かった（表 2.7.4.4-80）。

表 2.7.4.4-80 投与開始後に脈拍数が異常値の基準に該当した被験者の要約
（日本人被験者を除いた AS2）

Threshold criteria for pulse rate (bpm)	n (%)			
	TZP 5 mg (N=1352)	TZP 10 mg (N=1354)	TZP 15 mg (N=1365)	TZP_ALL (N=4071)
>100 at any visit	93 (6.9)	95 (7.1)	119 (8.7)	307 (7.6)
>100 for ≥2 consecutive visits	21 (1.6)	22 (1.6)	31 (2.3)	74 (1.8)
>100 for ≥3 visits	19 (1.4)	23 (1.7)	26 (1.9)	68 (1.7)
>130 at any visit	0	0	0	0
CFB >20 at any visit	119 (8.9)	127 (9.4)	165 (12.1)*	411 (10.1)
CFB >20 for ≥2 consecutive visits	15 (1.1)	32 (2.4)*	47 (3.5)*	94 (2.3)
CFB >20 for ≥3 visits	15 (1.1)	27 (2.0)	43 (3.2)*	85 (2.1)
>100 and CFB ≥15 at any visit	60 (4.5)	47 (3.5)	73 (5.4)**	180 (4.4)
<50 and CFB ≤-15 at any visit	4 (0.3)	4 (0.3)	2 (0.2)	10 (0.3)

Abbreviations: CFB = change from baseline; N = number of patients in population; n = number of patients with event; TZP = tirzepatide.
* P-value <0.05 versus TZP 5 mg.
** P-value <0.05 versus TZP 10 mg.

2.7.4.4.2.9.4 心電図パラメータ及び心拍数

Tirzepatide の臨床開発プログラムを通じて心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔）を評価し、ベースラインからの変化量を AS1 及び AS2 で投与群ごとに要約した。また、試験期間中の心電図パラメータが以下の基準に該当した被験者数と発現割合を投与群ごとに要約した。

心電図パラメータ	心電図異常の基準
QTcF	男性：450 msec 超、女性：470 msec 超
	480 msec 超
	500 msec 超
	男性：330 msec 未満、女性：340 msec 未満
	ベースラインから 30 超の延長
	ベースラインから 60 超の延長
	ベースラインから 75 超の延長
QT 間隔	500 msec 超
QRS 間隔	120 msec 以上
	60 msec 未満
PR 間隔	220 msec 以上
	120 msec 未満
	220 msec 以上かつ 0%～25%の延長
	220 msec 以上かつ 25%超の延長
心拍数	100 bpm 超
	100 bpm 超かついずれかの時点でベースラインから 15 bpm 以上の増加
	50 bpm 未満かついずれかの時点でベースラインから 15 bpm 以上の減少

2.7.4.4.2.9.4.1 心拍数

2.7.4.4.2.9.4.1.1 併合解析

AS1 及び AS2 では、心電図検査から得られた心拍数の平均値は、投与開始後に tirzepatide の用量が高いほど増加し、脈拍数の結果と一貫していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.230、Figure ISS.4.16、Table ISS.4.231、Figure ISS.4.17）。

心拍数の異常の解析結果で、プラセボ群と tirzepatide 群（AS1）、又は tirzepatide の用量間（AS2）で臨床的に意味のある違いは認められなかった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.232、Table ISS.4.233）。

2.7.4.4.2.9.4.2 PR 間隔

2.7.4.4.2.9.4.2.1 併合解析

AS1 で tirzepatide 群とプラセボ群との間で認められた PR 間隔の平均値の差は小さく、臨床上の意味はなかった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.230、Figure ISS.4.16）。AS2 の PR 間隔の平均値は、各 tirzepatide 群間で意味のある差は認められなかった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.231、Figure ISS.4.17）。

PR 間隔の異常の解析で、プラセボ群と tirzepatide 群（AS1）、又は tirzepatide の用量間（AS2）で大きな差は認められなかった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.232、Table ISS.4.233）。

2.7.4.4.2.9.4.3 QT 間隔

2.7.4.4.2.9.4.3.1 併合解析

QTc 間隔の異常の解析結果で、プラセボ群と tirzepatide 群（AS1）、又は tirzepatide の用量間（AS2）で大きな差は認められなかった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.232、Table ISS.4.233）。AS2 では、全 tirzepatide 群の 4665 例の被験者のうち 97 例（2.08%）で QTcF の異常（男性：450 ms 超、女性：470 ms 超）が認められ、そのうちの 4 例は 500 ms 超であった。なお、全 tirzepatide 群 4666 例のうち 55 例（1.18%）では、ベースラインで既に QTcF が男性は 450 ms、女性は 470 ms を超えていた。心電図検査の QT 延長は、2 例（tirzepatide 10 mg 群：1 例、tirzepatide 15 mg 群：1 例）の被験者で有害事象として報告された。心室性頻脈が 5 例（tirzepatide 5 mg 群：2 例、tirzepatide 10 mg 群：1 例、tirzepatide 15 mg 群：2 例）、心室性不整脈が 1 例（tirzepatide 5 mg 群）に認められた。1 件を除きすべてが非重篤であった。重篤な有害事象は、tirzepatide 15 mg 群で認められた心室性頻脈で、転帰は回復であった。トルサード ド ポアントの症例の報告はなかった。

2.7.4.4.2.9.4.4 QRS 群

2.7.4.4.2.9.4.4.1 併合解析

QRS 群の異常所見の解析結果で、プラセボ群と tirzepatide 群（AS1）、又は tirzepatide の用量間（AS2）で大きな差は認められなかった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.232、Table ISS.4.233）。

2.7.4.4.2.9.5 不整脈及び心伝導障害

以下の SMQ のいずれかに含まれる PT を用いて、不整脈に関連する有害事象を特定した。

- 「不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状」（広域用語及び狭域用語、20000051）
- 「上室性頻脈性不整脈」（広域用語及び狭域用語、20000057）
- 「非特異的頻脈性不整脈用語」（狭域用語、20000164）
- 「心室性頻脈性不整脈」（狭域用語、20000058）

以下の SMQ 及び HLT のいずれかに含まれる PT を用いて、心伝導障害に関連する有害事象を特定した。

- 「伝導障害」（狭域用語、20000056）
- HLT の「心伝導障害」（10000032）

2.7.4.4.2.9.5.1 個々の試験

2.7.4.4.2.9.5.1.1 GPGO 試験

12 例に不整脈又は心伝導障害の有害事象が 1 件以上発現した（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Table GPGO.8.98）。重症度はすべて軽度で、重篤な有害事象はなかった。

- Tirzepatide 5 mg 群：7 例（4.4%）
- Tirzepatide 10 mg 群：1 例（0.6%）
- Tirzepatide 15 mg 群：2 例（1.3%）

- 全 tirzepatide 群：10 例（2.1%）
- デュラグルチド 0.75 mg 群：2 例（1.3%）

2.7.4.4.2.9.5.1.2 GPGP 試験

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（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Table GPGP.8.73）。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。

- Tirzepatide 5 mg 群：2 例（1.4%）
- Tirzepatide 10 mg 群：4 例（2.7%）
- Tirzepatide 15 mg 群：4 例（2.7%）

Tirzepatide 10 mg 群に割り付けられ、ビグアナイド薬を併用した 1 例で重症度が高度で、重篤な完全房室ブロックが認められた。本被験者はペースメーカを留置し、回復した。

2.7.4.4.2.9.5.2 併合解析

2.7.4.4.2.9.5.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

不整脈又は心伝導障害が 1 件以上発現した被験者の割合は tirzepatide 群とプラセボ群で類似していた。大部分が非重篤であった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.236）。

- Tirzepatide 5 mg 群：9 例（3.8%）
- Tirzepatide 10 mg 群：5 例（2.1%）
- Tirzepatide 15 mg 群：9 例（3.7%）
- 全 tirzepatide 群：23 例（3.2%）
- プラセボ群：7 例（3.0%）

報告された広域用語又は狭域用語、もしくは個別の PT には、いずれも投与群間で大きな差はなかった。

1 件以上の高度又は重篤な不整脈又は心伝導障害の有害事象が発現した被験者の割合は、投与群間で類似していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.237）。

- Tirzepatide 5 mg 群：2 例（0.8%）
- Tirzepatide 10 mg 群：0 例
- Tirzepatide 15 mg 群：0 例
- 全 tirzepatide 群：2 例（0.3%）
- プラセボ群：2 例（0.9%）

狭域用語検索により、tirzepatide を投与された被験者で心房細動及び上室性頻脈がそれぞれ 1 件報告された。プラセボ群での報告はなかった。

広域用語検索により、tirzepatide を投与された被験者で失神が 1 件報告された。プラセボ群で失神、徐脈、及び頻脈がそれぞれ 1 件報告された。

2.7.4.4.2.9.5.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

不整脈又は心伝導障害が 1 件以上発現した被験者の割合は、各 tirzepatide 群間で類似していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.238）。

- Tirzepatide 5 mg 群：67 例（3.9%）
- Tirzepatide 10 mg 群：47 例（2.8%）
- Tirzepatide 15 mg 群：59 例（3.4%）
- 全 tirzepatide 群：173 例（3.4%）

報告された広域用語又は狭域用語、もしくは個別の PT には、いずれも投与群間で大きな差はなかった。

1 件以上の高度又は重篤な不整脈又は心伝導障害の有害事象が発現した被験者の割合は、投与群間で類似していた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.239）。

- Tirzepatide 5 mg 群：14 例（0.8%）
- Tirzepatide 10 mg 群：10 例（0.6%）
- Tirzepatide 15 mg 群：8 例（0.5%）
- 全 tirzepatide 群：32 例（0.6%）

高度又は重篤な不整脈又は心伝導障害の有害事象で、広域用語又は狭域用語のカテゴリーで報告された事象、もしくは報告された各 PT に投与群間で大きな差はなかった。高度又は重篤な不整脈又は心伝導障害の有害事象の詳細を各試験の治験総括報告書の叙述に示した。

非重篤で高度ではないものの、注目すべき不整脈の有害事象が発現した被験者の詳細を以下に示す。

- GPGM 試験：Tirzepatide 15 mg 群に割り付けられた 7[redacted]歳の[redacted]であった。被験者は 8 週目に tirzepatide の用量を減量し、試験の残りの期間、tirzepatide 5 mg 投与を継続した。治験薬の投与開始後 643 日目に中等度の完全房室ブロックが発現した。関連する既往歴及び合併症には、冠状動脈疾患、3 度の冠動脈ステント留置を伴う心筋梗塞、不安定狭心症、心不全、高血圧、末梢動脈閉塞性疾患、頚動脈血行再建、一過性脳虚血発作、及び虚血性脳卒中があった。既往歴として心房細動及び心臓アブレーションも報告された。併用薬には、アムロジピン、アセチルサリチル酸、アトルバスタチン、フロセミド、ヒドララジン、ヒドロクロロチアジド、塩化カリウム、リバロキサバンが含まれた。同時期に他の有害事象は発現しなかった。被験者は、この事象の発現日に予定通り治験薬の投与を完了し、28 日後に治験を完了した。この事象は、被験者試験を完了した時点で進行中であり、この事象の治療に関する追加情報は得られていない。

2.7.4.4.2.9.6 主要な心血管系イベント（MACE）

心血管メタ解析（AS5、主要評価項目の解析）の中間解析は計画通り、外部委員会の判定により、MACE-4 エンドポイント（心血管死又は原因不明の死亡、心筋梗塞、脳卒中、又は不安定狭心症による入院）に該当することが確定した 116 例のデータが含まれたデータに基づいて行われ

た。中間解析では、全 tirzepatide 群と併合対照群（プラセボ及び実薬対照）の比較で、心血管系イベントの発現リスク上昇に対するハザード比は 0.81（97.85%信頼区間：0.52～1.26）であった。

GPGO 及び GPGM 試験の完了に伴い、MACE-4 が発現した 26 例（GPGO 試験 3 件、GPGM 試験 23 件）の情報が中間解析以降に収集された。7 試験から合計 142 例で発現した MACE-4 が集積された（tirzepatide 集団：72 例［調整した発現率：1.35 件／100 人年］、対照集団：70 例［調整した発現率：1.61 件／100 人年］）。

最終解析結果は、中間解析の結果と一貫していた。

最終的な心血管メタ解析の対象となった MACE-4 の大部分（109 件）は GPGM 試験からの報告であり、GPGM 試験の tirzepatide とインスリン グラルギンの比較で、ハザード比は 0.74（95%信頼区間：0.51～1.08）であった。

判定が確定した高度又は重篤な MACE の症例の詳細を各試験の治験総括報告書の叙述に示した。

心血管メタ解析の追加解析の結果を含め、詳細は第 5.3.5.3.3 項の心血管メタ解析報告書に示した。

2.7.4.4.2.9.7　　心血管系の安全性の結論

国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験では、tirzepatide 用量が高いほど、脈拍数の増加量は大きく、収縮期血圧及び拡張期血圧の低下量も大きい傾向があった。不整脈又は心伝導障害の有害事象が GPGO 試験では 12 例（全 tirzepatide 群 10 例、デュラグルチド 0.75 mg 群 2 例）、GPGP 試験では 10 例で報告された。このうち GPGP 試験の tirzepatide 群の 1 例で高度で、重篤な完全房室ブロックが発現した。それ以外の事象は大部分が軽度ですべて非重篤であり、発現割合が顕著に高かった臨床的に問題となる脈拍数の増加に伴う有害事象は認められなかった。

併合解析に基づく第 2 相及び第 3 相試験での tirzepatide の心血管系の安全性に関連する重要な結論は以下のとおりである。

- 投与 16 週後の収縮期血圧のベースラインからの平均低下量は、tirzepatide の用量が高いほど大きかった（tirzepatide 5 mg 群：-5.5 mmHg、tirzepatide 10 mg 群：-7.0 mmHg、15 mg 群：-7.8 mmHg）。大部分の評価時点で、拡張期血圧のベースラインからの平均低下量は tirzepatide 群間で類似していた（-2.3～-2.9 mmHg）。
- Tirzepatide 用量が高いほど、脈拍数の増加量（4.3～5.7 bpm）が大きかった。
- 日本人被験者での脈拍数の平均増加量の最大値（6.1～9.5 bpm）は、日本人以外の被験者（3.8～4.6 bpm）と比較して大きかった。
- AS2 で高度又は重篤な不整脈及び心伝導障害の有害事象が発現した被験者の割合は、投与群間で類似していた。報告された有害事象（PT）に投与群間で臨床的に意味のある違いはなかった。

収縮期血圧及び拡張期血圧の低下、並びに心拍数の増加は、GLP-1 受容体作動薬で予測されるものと一貫しており、報告された不整脈および心伝導障害に関する有害事象（PT）に投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。安全性の心血管メタ解析により、T2DM を対象とした臨床開発プログラムで tirzepatide が心血管系イベントの発現リスクを増大させないことが示

された。進行中の心血管系イベント評価試験（SURPASS-CVOT）から、tirzepatide の心血管系の安全性プロファイルについての追加情報を入手予定である。

2.7.4.4.2.10　切断又は末梢血行再建

2.7.4.4.2.10.1　背景

2015～2020 年に、四肢切断又は末梢血行再建の実施の疫学を記述する目的で、米国の IBM® MarketScan®データベースの、成人 T2DM 患者 500 万人及び糖尿病を有していない成人 6000 万人のデータが解析された。対象となる事象は、データベースに記録された ICD-9、ICD-10 及び CPT コードにより定義された。この解析の結果、T2DM 患者は糖尿病を有していない一般的な集団と比較して、四肢切断又は末梢血行再建の実施の割合が高いことが示された。

Tirzepatide の臨床開発プログラムで切断又は末梢血行再建が認められた被験者を特定するために、以下の MedDRA PT を用いて、第 2 相及び第 3 相試験のデータベースを検索した。

- 切断
- 末梢血行再建

加えて、社内安全性データベースの症例叙述から、切断を必要とした被験者を特定した。

重篤な切断又は末梢血行再建を各試験の治験総括報告書の叙述に示した。

2.7.4.4.2.10.2　切断

事前に規定された MedDRA 検索式に基づく切断に該当する有害事象は、認められなかった。

事前に規定した MedDRA 検索式には含まれなかったが、社内安全性データベースの症例叙述から特定された切断が報告された 21 例（tirzepatide 群：13 例、インスリン デグルデク群：2 例、インスリン グラルギン群：6 例）の一覧を表 2.7.4.4-81 に示す。第 2 相試験で報告された切断はなかった。また、国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験で切断の報告はなかった。

切断が報告された 21 例のうち、13 例が合併症として末梢血管疾患を罹患しており、15 例に喫煙習慣があった。

GPGM 試験の 3 例で足指切断、GPGI 試験の 1 例で四肢外傷性切断が報告され、いずれも非重篤であった。

Tirzepatide 群で切断が報告された 13 例のうち、4 例は偶発的な切断であった（外傷性切断、四肢外傷性切断、壊死、四肢外傷性切断）。残りの 9 例（0.17%）は、糖尿病性足病変、末梢性虚血、及び感染による非偶発的な切断であった（0.16 件／100 人年）。この発現率は、IBM® MarketScan®データベースの T2DM 患者の発現率（非外傷性：0.38 件／100 人年、外傷性：0.23 件／100 人年）より低かった。9 例の全例が合併症として末梢血管疾患を罹患していた。

表 2.7.4.4-81　第 2 相及び第 3 相試験の切断の一覧

Study	Patient ID	Treatment	Background Therapy	Baseline HbA1c; HbA1c prior to event (%)	Duration of Diabetes (years)	Preexisting Peripheral Vascular Disease (Y/N)	Tobacco Use (Y/N)	Preferred Term; (Actual Term)	Description
GPGL	[redacted]	TZP 15 mg	Metformin	9.0; 7.7	5.0	N	N	traumatic amputation（外傷性切断）; (left traumatic amputation 4th finger [hand])	Amputation of the finger due to an accident while cooking
GPGL	[redacted]	TZP 5 mg	Metformin	10.9; 10.0	19.6	N	Y	toe amputation（足指切断）; (left great toe disarticulation); diabetic ulcer（糖尿病性潰瘍）; (diabetic ulcer left big toe); osteomyelitis（骨髄炎）; (osteomyelitis left foot)	Toe amputation due to severe osteomyelitis of the left foot that originated from possible insect bite
GPGH	[redacted]	TZP 5 mg	Metformin	7.8; 6.7	1.2	N	N	diabetic foot（糖尿病性足病変）; (diabetic foot)	Transmetatarsal amputation in the left foot due to infected diabetic foot ulcer
GPGH	[redacted]	TZP 5 mg	Metformin	8.6; 5.5	8.0	N	Y	limb traumatic amputation（四肢外傷性切断）; (limb traumatic amputation)	Left finger severed due to accidental injury while using a chainsaw
GPGH	[redacted]	TZP 10 mg	Metformin	7.9; 7.9	19.8	N	Y	osteomyelitis（骨髄炎）; (osteomyelitis of left second toe)	Second toe amputation and partial second metatarsal head resection of the left foot due to osteomyelitis
GPGH	[redacted]	TZP 15 mg	Metformin + SGLT-2i	8.7; 5.9	7.4	N	N	dry gangrene（乾性壊疽）; (dry gangrene of the fifth toe left foot); necrosis（壊死）; (plantar necrosis left foot)	Fifth toe amputation in the left foot due to dry gangrene and subsequent removal of the fifth metatarsal bone and necrectomy due to plantar necrosis after amputation

Listing of Amputation Events in Phase 2 and 3 Studies

Study	Patient ID	Treatment	Background Therapy	Baseline HbA1c; HbA1c prior to event (%)	Duration of Diabetes (years)	Preexisting Peripheral Vascular Disease (Y/N)	Tobacco Use (Y/N)	Preferred Term; (Actual Term)	Description
GPGH	[redacted]	Insulin degludec	Metformin	7.4; 7.4	17.5	N	N	osteomyelitis（骨髄炎）; (right foot osteomyelitis) toe amputation（足指切断）; (right 1st digit [foot] amputation)	First toe amputation in the right foot due to osteomyelitis from stepping on a nail
GPGH	[redacted]	Insulin degludec	Metformin	7.6; 6.2	0.4	Y	Y	skin ulcer（皮膚潰瘍）; (deep ulcer that penetrates to bone [distal phalanx in 5th toe of the right foot])	Distal phalanx amputation in the fifth toe of the right foot
GPGM	[redacted]	TZP 5 mg	Metformin	7.9; 7.7	12.6	Y	Y	toe amputation（足指切断）; (left foot second and third toes – surgery)	No additional information
GPGM	[redacted]	TZP 5 mg	Metformin	8.5; 6.1	5.4	Y	Y	skin necrosis（皮膚壊死）; (necrotized ulcer on right foot)	Amputation of half of the right foot by the presence of gangrene on the foot
GPGM	[redacted]	TZP 10 mg	Metformin, SU	8.8; 6.7	8.5	Y	N	toe amputation（足指切断）; (amputation of left foot fingers)	No additional information
GPGM	[redacted]	TZP 10 mg	Metformin, SGLT-2i	9.4; 6.3	20.6	Y	Y	diabetic foot（糖尿病性足病変）; (left diabetic foot)	A left supracondylar amputation was performed due to the torpid evolution of the ulcer in the left heel and the progression of his peripheral arterial disease
GPGM	[redacted]	TZP 10 mg	Metformin, SGLT-2i, SU	8.0; 7.0	15.1	Y	Y	necrosis（壊死）; (left toe necrosis)	Patient fell down the stairs, had contusion of the toe of the left foot and had toe ulcer. The phalanx was also destroyed.

Listing of Amputation Events in Phase 2 and 3 Studies

Study	Patient ID	Treatment	Background Therapy	Baseline HbA1c; HbA1c prior to event (%)	Duration of Diabetes (years)	Preexisting Peripheral Vascular Disease (Y/N)	Tobacco Use (Y/N)	Preferred Term; (Actual Term)	Description
GPGM	[redacted]	TZP 15 mg	Metformin	8.0; 8.0	3.8	Y	Y	peripheral ischaemia（末梢性虚血）； (critical ischemia of right lower limb)	Upper-knee amputation was performed on and due to poor evolution the re-amputation of the stump was performed due to not-resolved critical ischemia of right lower limb after bypass surgeries
GPGM	[redacted]	Insulin glargine	Metformin, SU	10.2; 8.1	25.7	Y	Y	skin ulcer（皮膚潰瘍）； (Texas III grade ulcer on 3rd left toe)	Amputation of the third toe of the left foot due to a Texas III ulcer on third left toe with disarticulation and exposure of bone
GPGM	[redacted]	Insulin glargine	Metformin, SU	9.2; 5.9	11.4	Y	Y	diabetic foot infection（糖尿病性足感染）； (infected diabetic foot [left lower limb])	Patient was hospitalized with an infected plantar ulcer that evolved to sepsis and the outcome was a transfemoral amputation
GPGM	[redacted]	Insulin glargine	Metformin	9.2; 9.2	18.2	Y	Y	diabetic foot（糖尿病性足病変）； (worsening of diabetic foot)	Amputation of 3rd right toe due to a right plantar ulcer and interdigital lesions on 2nd to 4th right toes
GPGM	[redacted]	Insulin glargine	Metformin, SU	9.1; 7.7	20.3	Y	Y	diabetic foot（糖尿病性足病変）； (diabetic foot)	Supracondylar amputation due to osteomyelitis that began on the first toe of the right foot
GPGM	[redacted]	Insulin glargine	Metformin, SU	8.3; 8.0	26.8	Y	N	diabetic foot（糖尿病性足病変）； (diabetic foot); toe amputation（足指切断）； (self-regulated spontaneous amputation of toes [left])	No additional information
GPGM	[redacted]	Insulin glargine	Metformin, SU	8.3; 8.3	21.6	Y	Y	diabetic foot（糖尿病性足病変）； (right diabetic foot)	Patient began with pain in the right heel and fever due to right foot ulcer infection that evolved to foot necrosis and an infracondylar amputation was performed

Listing of Amputation Events in Phase 2 and 3 Studies

Study	Patient ID	Treatment	Background Therapy	Baseline HbA1c; HbA1c prior to event (%)	Duration of Diabetes (years)	Preexisting Peripheral Vascular Disease (Y/N)	Tobacco Use (Y/N)	Preferred Term; (Actual Term)	Description
GPGI	[redacted]	TZP 10 mg	Insulin glargine + metformin	10.2; 8.2	5.0	N	Y	limb traumatic amputation（四肢外傷性切断）; (accidental partial amputation fingertip, left index finger)	Accidental partial amputation of the fingertip of the left index finger

Abbreviations: HbA1c = hemoglobin A1c; ID = identification; N = no; SGLT-2i = sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor; SU = sulfonylurea; TZP = tirzepatide; Y = yes.

2.7.4.4.2.10.3　末梢血行再建

事前に規定した MedDRA 検索式に基づき特定された末梢血行再建の有害事象は認められなかった。事前に規定した MedDRA 検索式には含まれなかったが、第 3 相試験で社内安全性データベースの症例叙述から特定された末梢血行再建の一覧を表 2.7.4.4-82 に示す。第 2 相試験では末梢血行再建は認められなかった。また、国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験で末梢血行再建の報告はなかった。

1 例で、切断（左踵潰瘍による左顆上部切断）及び末梢血管疾患の進行による末梢血行再建が報告された。

第 2 相及び第 3 相試験全体で 11 例（tirzepatide 群：8 例［0.15%］、セマグルチド群：1 例［0.21%］、インスリン グラルギン群：2 例［0.20%］）に末梢血行再建が認められた。1 例を除く全例が末梢血管疾患を合併していた。Tirzepatide 群の末梢血行再建の発現率は 0.14 件／100 人年であり、IBM® MarketScan®データベースの T2DM 患者での発現率より低かった。

表 2.7.4.4-82 第 2 相及び第 3 相試験の末梢血行再建の要約

Study	Patient ID	Treatment	Background Therapy	Baseline HbA1c; HbA1c prior to event (%)	Duration of Diabetes (years)	Preexisting Peripheral Vascular Disease (Y/N)	Tobacco Use (Y/N)	Preferred Term; (Actual Term)	Description
GPGK	[redacted]	TZP 5 mg	None	7.4; 5.0	18.4	Y	N	peripheral artery occlusion（末梢動脈閉塞）; (obstruction of the distal superficial femoral artery)	Right femoral-tibial bypass surgery
GPGL	[redacted]	Sema 1 mg	Metformin	8.3; 6.3	1.9	Y	N	peripheral vascular disorder（末梢血管障害）; (exacerbation of peripheral vascular disease)	Right iliofemoral endarterectomy, right superficial femoral artery with vein patch and endarterectomy of profunda femoris artery.
GPGM	[redacted]	TZP 5 mg	Metformin, SU	8.4; 5.1	9.8	Y	N	peripheral artery occlusion（末梢動脈閉塞）; (superficial femoral artery occlusion)	Angioplasty with balloon of the left superior femoral artery
GPGM	[redacted]	TZP 10 mg	Metformin, SGLT-2i	9.4; 6.3	20.6	Y	Y	diabetic foot（糖尿病性足病変）; (left diabetic foot)	Balloon angioplasty was performed in the left lower limb due to worsening of peripheral vascular disease
GPGM	[redacted]	TZP 10 mg	Metformin, SU	8.8; 7.0	11.5	Y	Y	peripheral artery occlusion（末梢動脈閉塞）; (worsening left femoral artery occlusion)	Thromboaspiration and angioplasty recanalization with stent left peroneal arteries and tibial arteries and popliteal stent angioplasty and left superficial femoral stent
GPGM	[redacted]	TZP 15 mg	Metformin, SU	7.9; 6.6	15.5	Y	Y	peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患）; (exacerbation of peripheral obstructive arterial disease)	Angioplasty of tibial and anterior lesions

Listing of Peripheral Revascularization Events in the Phase 2 and 3 Studies

Study	Patient ID	Treatment	Background Therapy	Baseline HbA1c; HbA1c prior to event (%)	Duration of Diabetes (years)	Preexisting Peripheral Vascular Disease (Y/N)	Tobacco Use (Y/N)	Preferred Term; (Actual Term)	Description
GPGM	[redacted]	TZP 15 mg	Metformin	8.0; 8.0	3.8	Y	Y	peripheral ischaemia（末梢性虚血）; (critical ischemia of right lower limb)	Iliac femoral bypass with endoprosthesis, a sequential bypass from the endoprosthesis to the lower-knee popliteal artery with inverted vein and a new venous bypass external iliac-popliteal.
GPGM	[redacted]	Insulin glargine	Metformin, SU	8.8; 7.6	4.2	Y	Y	peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患）; (left limb peripheral arterial disease)	Revascularization of left limb peripheral artery disease
GPGM	[redacted]	Insulin glargine	Metformin, SU	9.1; 9.0	10.3	Y	Y	peripheral vascular disorder（末梢血管障害）; (peripheral vascular disease)	Placement of popliteal stent and anterior tibial balloon catheter
GPGI	[redacted]	TZP 10 mg	Insulin glargine + metformin	8.4; 6.7	12.9	N	N	peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患）; (PAD II degree [peripheral arterial disease])	Left transfemoral puncture; percutaneous transluminal angioplasty of right femoris communis artery, superficial femoral artery and right profunda femoral artery (femoral bifurcation right leg)
GPGI	[redacted]	TZP 15 mg	Insulin glargine + metformin	7.5; 7.8	35.1	Y	Y	peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患）; (worsening of PAD)	Placement of a thrombolysis infusion catheter into the occluded left common femoral to popliteal artery bypass graft

Abbreviations: HbA1c = hemoglobin A1c; ID = identification; N = no; PAD = peripheral arterial disease; sema = semaglutide; SGLT-2i = sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor; SU = sulfonylurea; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide; Y = yes.

2.7.4.4.2.10.4 切断又は末梢血行再建の結論

T2DM 患者では末梢動脈疾患及び末梢神経障害の発現リスクが上昇するため、下肢血行再建及び切断の発現リスクが高くなる。

国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験では切断及び末梢血行再建の報告はなかった。

第 3 相試験を併合した tirzepatide 群での切断及び末梢血行再建の発現割合は、IBM® MarketScan®データベースから得られた文献での発現割合より低かった。Tirzepatide 群で切断又は末梢血行再建の発現割合が低いこと、また発現した被験者の大部分が末梢血管疾患を合併していたことから、tirzepatide と切断又は末梢血行再建の関連は示唆されなかった。

2.7.4.4.2.11 過敏症反応

2.7.4.4.2.11.1 即時型又は非即時型の過敏症反応の可能性がある事象

アナフィラキシーを含む即時型の過敏症反応及び非即時型の過敏症反応の可能性がある事象を評価した。

- 即時型の過敏症反応の可能性がある事象には、治験薬の投与後 24 時間以内に発現したすべての有害事象を含めた。
- 非即時型の過敏症反応の可能性がある事象には、治験薬の投与 24 時間後から次の治験薬投与までの間に発現したすべての有害事象を含めた。

以下の SMQ に基づき、過敏症反応の可能性がある事象を特定した。

- 「アナフィラキシー反応」（狭域及びアルゴリズム用語）
- 「血管浮腫」（狭域用語）
- 「重症皮膚副作用」（狭域用語）
- 「過敏症」（狭域用語）

即時型又は非即時型の過敏症反応の可能性がある事象として、以下の SMQ に該当する有害事象の発現割合の解析及び要約を示した。

- 前述の 4 つの SMQ のいずれかに含まれる狭域用語（4 つの SMQ すべての狭域用語を対象とした検索）
- 4 つの各 SMQ に含まれる狭域用語（狭域の SMQ 検索）さらに、即時型の過敏症反応の可能性がある事象には、SMQ「アナフィラキシー反応」のアルゴリズムに含まれるすべての用語を含めた。

2.7.4.4.2.11.1.1 個々の試験

2.7.4.4.2.11.1.1.1 GPGO 試験

即時型の過敏症反応

18 例（全 tirzepatide 群：14 例［2.9%］、デュラグルチド 0.75 mg 群：4 例［2.5%］）で即時型の過敏症反応の可能性がある事象が報告された（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Table GPGO.8.99）。全 tirzepatide 群の被験者で報告された事象は以下であった。

- 血圧低下（1 例［0.2%］）

- 咽喉絞扼感（1 例［0.2%］）
- アレルギー性結膜炎（2 例［0.4%］）
- 湿疹（2 例［0.4%］）
- 過敏症（1 例［0.2%］）
- 注射部位湿疹（1 例［0.2%］）
- 注射部位発疹（1 例［0.2%］）
- そう痒性皮疹（1 例［0.2%］）
- アレルギー性鼻炎（1 例［0.2%］）
- 蕁麻疹（4 例［0.8%］）

非即時型の過敏症反応

41 例（全 tirzepatide 群：33 例［6.9%］、デュラグルチド 0.75 mg 群：8 例［5.0%］）で非即時型の過敏症反応の可能性がある事象が報告された（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Table GPGO.8.100）。全 tirzepatide 群の被験者で報告された事象は以下であった。

- 皮膚炎（3 例［0.6%］）
- アトピー性皮膚炎（1 例［0.2%］）
- 接触皮膚炎（6 例［1.3%］）
- 感染性皮膚炎（2 例［0.4%］）
- 薬物過敏症（1 例［0.2%］）
- 湿疹（8 例［1.7%］）
- 歯肉腫脹（1 例［0.2%］）
- 手皮膚炎（2 例［0.4%］）
- 注射部位湿疹（1 例［0.2%］）
- 発疹（4 例［0.8%］）
- アレルギー性鼻炎（3 例［0.6%］）
- 蕁麻疹（8 例［1.7%］）

治験薬の投与中止に至った過敏症反応

Tirzepatide 10 mg 群の 1 例が軽度の発疹、tirzepatide 5 mg 群の 1 例が軽度の蕁麻疹により治験薬の投与を中止した（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Table GPGO.5.20）。

2.7.4.4.2.11.1.1.2 GPGP 試験

即時型の過敏症反応

6 例（1.4%）で即時型の過敏症反応の可能性がある事象が報告された（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Table GPGP.8.74）。全 tirzepatide 群の被験者で報告された事象は以下であった。

- 湿疹（2 例［0.5%］）
- 発疹（1 例［0.2%］）
- 眼瞼腫脹（1 例［0.2%］）

- 蕁麻疹（2 例［0.5%］）

非即時型の過敏症反応

16 例（3.6%）で非即時型の過敏症反応の可能性がある事象が報告された（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Table GPGP.8.75）。全 tirzepatide 群の被験者で報告された事象は以下であった。

- アレルギー性結膜炎（2 例［0.5%］）
- 皮膚炎（1 例［0.2%］）
- 接触皮膚炎（1 例［0.2%］）
- 感染性皮膚炎（1 例［0.2%］）
- 薬疹（1 例［0.2%］）
- 湿疹（6 例［1.4%］）
- 発疹（2 例［0.5%］）
- アレルギー性鼻炎（2 例［0.5%］）
- 蕁麻疹（2 例［0.5%］）

治験薬の投与中止に至った過敏症反応

Tirzepatide 15 mg 群の 1 例が高度の湿疹、tirzepatide 5 mg 群の 1 例が軽度の発疹により、治験薬の投与を中止した（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Table GPGP.5.19）。

2.7.4.4.2.11.1.2 併合解析

2.7.4.4.2.11.1.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

AS1 での即時型又は非即時型の過敏症反応の可能性がある事象の解析及び要約を、ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.242 及び Table ISS.4.243 に示した。AS1 でのすべての過敏症反応の解析及び要約を ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.244 に示した。

即時型の過敏症反応

AS1 では tirzepatide 群 4 例（0.6%）及びプラセボ群 1 例（0.4%）で即時型の過敏症反応の可能性がある事象が報告された。2 例以上で報告された事象はなかった。以下の事象が Tirzepatide 群の被験者で報告された。

- 湿疹（全 tirzepatide 群：0.1%）
- 注射部位過敏反応（全 tirzepatide 群：0.1%）
- 眼瞼腫脹（全 tirzepatide 群：0.1%）
- 蕁麻疹（全 tirzepatide 群：0.1%）

非即時型の過敏症反応

Tirzepatide 群 19 例（2.6%）及びプラセボ群 3 例（1.3%）に非即時型の過敏症反応の可能性がある事象が報告された。以下の事象はいずれかの投与群の 2 例以上で報告された。

- アレルギー性鼻炎（全 tirzepatide 群：5 例［0.7%］、プラセボ群：0 例）

- 発疹（全 tirzepatide 群：3 例［0.4%］、プラセボ群：1 例［0.4%］）
- 蕁麻疹（全 tirzepatide 群：3 例［0.4%］、プラセボ群：0 例）
- 注射部位過敏反応（全 tirzepatide 群 2 例［0.3%］、プラセボ群 0 例）

重症度は大部分が軽度であった。全 tirzepatide 群で、即時型又は非即時型の過敏症反応のために治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。

2.7.4.4.2.11.1.2.2　用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

AS2 での即時型又は非即時型の過敏症反応の可能性がある事象の解析及び要約を、ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.247 及び Table ISS.4.248 に示した。AS2 でのすべての過敏症反応の解析及び要約を ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.249 に示した。

即時型の過敏症反応

Tirzepatide 群 51 例（1.0%）で即時型の過敏症反応の可能性がある事象が報告された。その発現割合は各 tirzepatide 群間で類似していた（tirzepatide 5 mg 群：1.12%、tirzepatide 10 mg 群：0.88%、tirzepatide 15 mg 群：0.99%）。発現割合が最も高かったのは、蕁麻疹（全 tirzepatide 群：0.25%）、次いで発疹（全 tirzepatide 群：0.20%）であった。アナフィラキシー反応（狭域の SMQ 検索）は認められなかった。

広域のアルゴリズム検索で特定された以下の 1 例は、医学的判断でアナフィラキシー反応ではないと考えられた。

- GPGO 試験：本被験者は tirzepatide 5 mg 群に無作為割付され、169 日目から軽度の咽喉絞扼感が合計 16 件発現した。最初の 8 件は tirzepatide の毎週の投与日に 8 週間連続して発現し、それぞれ発現から 1 日以内に消失した。残りの 8 件は 283 日目から tirzepatide の毎週の投与日に 8 週間連続して発現した。290 目に発現した 1 件は同日に消失し、残りの 7 件は発現から 1 日以内に消失した。332 日目に最後の咽喉絞扼感が発現し軽度の血圧低下も併発した。血圧低下発現時の血圧値の報告はなかった。血圧低下は、治験終了時までに消失しなかったが、咽喉絞扼感は 1 日以内に消失した。この同日に発現した血圧低下と咽喉絞扼感の 2 件は、SMQ の広域用語「アナフィラキシー反応」に含まれ、過敏症のアルゴリズムに該当した。本事象は治験担当医師によって過敏症反応とは診断されず、過敏症反応用 eCRF での報告はなかった。当該被験者は治験を完了し、咽喉絞扼感に関連する追加報告はなかった。

非即時型の過敏症反応

Tirzepatide 群 141 例（2.75%）で非即時型の過敏症反応の可能性がある事象が報告された。その発現割合は、各 tirzepatide 群間で類似していた（tirzepatide 5 mg 群：2.76%、tirzepatide 10 mg 群：2.64%、tirzepatide 15 mg 群：2.86%）。発現割合が最も高かった事象は発疹（全 tirzepatide 群：0.43%）、次いで蕁麻疹（全 tirzepatide 群：0.39%）、接触皮膚炎（全 tirzepatide 群：0.31%）、湿疹（全 tirzepatide 群：0.31%）、及びアレルギー性鼻炎（全 tirzepatide 群：0.31%）であった。

治験薬の投与中止に至った過敏症反応

Tirzepatide 群の 6 例が、以下の過敏症反応の可能性がある事象で治験薬の投与を中止した。

- 発疹：2 例
  - GPGO 試験（tirzepatide 10 mg 群）：軽度
  - GPGP 試験（tirzepatide 5 mg 群）：軽度
- 蕁麻疹：2 例
  - GPGH 試験（tirzepatide 15 mg 群）：中等度
  - GPGO 試験（tirzepatide 5 mg 群）：軽度
- 過敏症：1 例
  - GPGL 試験（tirzepatide 15 mg 群）：中等度
- 湿疹：1 例
  - GPGP 試験（tirzepatide 15 mg 群）：高度

2.7.4.4.2.11.2 高度又は重篤な過敏症反応

2.7.4.4.2.11.2.1 個々の試験

2.7.4.4.2.11.2.1.1 GPGO 試験

GPGO 試験では、tirzepatide 群で、高度又は重篤な即時型又は非即時型の過敏症反応の可能性がある事象は認められなかった。

2.7.4.4.2.11.2.1.2 GPGP 試験

GPGP 試験では、tirzepatide 群で、高度又は重篤な即時型の過敏症反応の可能性がある事象は認められなかった。

Tirzepatide 15 mg 群の 1 例（SU 薬併用）で、高度の非即時型の過敏症反応（湿疹）が認められた。

2.7.4.4.2.11.2.2 併合解析

2.7.4.4.2.11.2.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

AS1 では、高度又は重篤な即時型又は非即時型の過敏症反応の可能性がある事象は報告されなかった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.245、Table ISS.246）。

2.7.4.4.2.11.2.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

第 3 相試験では、tirzepatide 群で、高度又は重篤な即時型の過敏症反応の可能性がある事象は報告されなかった（表 2.7.4.4-83）。

Tirzepatide 群の 4 例（0.08%）で、各 1 件の高度又は重篤な非即時型の過敏症反応の可能性がある事象が報告された（tirzepatide 5 mg 群：0.18%、tirzepatide 10 mg 群：0%、tirzepatide 15 mg 群：0.06%）。

- GPGM 試験（tirzepatide 5 mg 群）：重篤な皮膚壊死が発現した。治験薬の最終投与から 9 日後に右足壊死性潰瘍として報告され、試験終了時の転帰は軽快であった。治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判断された。
- GPGM 試験（tirzepatide 5 mg 群）：19 日目から 7 件の蕁麻疹が発現し、重症度は 186 日目に高度が報告されるまでは軽度又は中等度であった。重症度が高度であった 1 件は 191 日目に消失した。軽度及び中等度の 2 件は治験終了時までに回復した。
- GPGL 試験（tirzepatide 5 mg 群）：安全性の後観察期間中に高度のアレルギー性鼻炎が発現した。治験終了時の転帰は軽快であった。
- GPGP 試験（tirzepatide 15 mg 群）：高度の湿疹により治験薬の投与を中止した。

表 2.7.4.4-83　高度又は重篤な即時型又は非即時型の過敏症反応の可能性がある事象（AS2）

基本語	Preferred Term	TZP 5 mg (N=1701) n (%)	TZP 10 mg (N=1702) n (%)	TZP 15 mg (N=1716) n (%)	All_TZP (N=5119) n (%)
Immediate Hypersensitivity Reactions					
有害事象発現例数（%）	Patients with ≥ 1 TEAE	0	0	0	0
Non-Immediate Hypersensitivity Reactions					
有害事象発現例数（%）	Patients with ≥ 1 TEAE	3 (0.18)	0	1 (0.06)	4 (0.08)
湿疹	Eczema	0	0	1 (0.06)	1 (0.02)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	1 (0.06)	0	0	1 (0.02)
皮膚壊死	Skin necrosis	1 (0.06)	0	0	1 (0.02)
蕁麻疹	Urticaria	1 (0.06)	0	0	1 (0.02)

Abbreviations: N = number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

2.7.4.4.2.11.2.2.3　第 2 相及び第 3 相試験の併合解析（AS3）

AS3 では、AS2 で報告された被験者の他には、高度又は重篤な即時型の過敏症反応及び非即時型の過敏症反応の可能性がある事象が発現した被験者はいなかった。

AS3 での高度又は重篤な即時型の過敏症反応及び非即時型の過敏症反応の要約を、ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.254 及び Table ISS.4.255 に示した。

高度又は重篤な過敏症反応が発現した被験者の詳細を各試験の治験総括報告書の叙述に示した。

2.7.4.4.2.11.3　過敏症反応の結論

国内第 3 相試験である GPGO 試験では即時型及び非即時型の過敏症反応の可能性がある事象の発現割合は全 tirzepatide 群とデュラグルチド 0.75 mg 群で類似していた。国内第 3 相試験で認められた高度又は重篤な過敏症反応は、GPGP 試験の 1 例で報告された高度で非重篤の非即時型の過敏症反応（湿疹）のみであった。

併合解析に基づく過敏症反応の主な結論は、以下のとおりである。

- アナフィラキシー反応は認められなかった。

- 即時型の過敏症反応の可能性がある事象の発現割合は、全 tirzepatide 群（0.6%）とプラセボ群（0.4%）で類似していた。全体として、非即時型の過敏症反応の可能性がある事象の発現割合は低かったが、全 tirzepatide 群（2.6%）でプラセボ群（1.3%）と比較して高かった。
- AS2 で、即時型の過敏症反応（tirzepatide 5 mg 群 1.12%、tirzepatide 10 mg：0.88%、tirzepatide 15 mg：0.99%）及び非即時型の過敏症反応（tirzepatide 5 mg 群 2.76%、tirzepatide 10 mg：2.64%、tirzepatide 15 mg：2.86%）の可能性がある事象の発現割合は、各 tirzepatide 群間で類似していた。
- 過敏症反応の可能性がある事象は、大部分が軽度又は中等度であった。第 3 相試験の tirzepatide 群の計 4 例（0.08%）で、高度又は重篤な過敏症反応の可能性がある事象が報告された。
- 第 3 相試験の tirzepatide 群の 6 例が、過敏症反応の可能性がある事象により治験薬の投与を中止した。これらの事象の大部分は軽度又は中等度であったが、1 例が高度の湿疹により治験薬の投与を中止した。

結論として、即時型の過敏症反応を報告した被験者の割合は tirzepatide 群とプラセボ群でおおむね同様であった。非即時型の過敏症反応の発現割合について、tirzepatide 群とプラセボ群で不均衡が認められたが、これは主にアレルギー性鼻炎によるものであった。このような不均衡をもたらす個々の事象についてさらに調査した結果、tirzepatide と過敏症反応との関連性を裏付けるものではなかった。

2.7.4.4.2.12 注射部位反応関連事象

第 2 相及び第 3 相試験では、tirzepatide は被験者の腹部又は大腿部（自己投与）、もしくは上腕部（介護者による投与）に、週 1 回皮下投与された。第 2 相試験では、tirzepatide はガラス製[redacted]に充填された *製剤A として提供され、溶液を[redacted]で注射した。GPGM 試験以外の第 3 相試験の被験者には、治験薬の投与を容易にするために、単回投与用のペン型製剤が提供された。GPGM 試験では単回投与用の *製剤C 注) が提供された。

注射部位反応関連事象の評価

注射部位反応関連事象は、以下の指標を用いて評価した。

- 注射部位反応関連事象の発現割合
- 専用 eCRF の情報の被験者に基づく要約及び事象に基づく要約

事前に定義した MedDRA 検索式に基づく注射部位反応関連事象（以下、注射部位反応関連事象［MedDRA］）が認められた被験者の割合は、以下の MedDRA HLT に含まれる PT を用いて要約した。

- HLT「注射部位反応」
- HLT「投与部位反応」
- HLT「注入部位反応」

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる

第 3 相試験の専用 eCRF で報告された注射部位反応関連事象（以下、注射部位反応関連事象［eCRF］）の発現割合及び関連情報は、投与群ごとでも要約した。専用 eCRF には、注射部位反応関連事象（eCRF）の部位、発現時点、及び特性（紅斑、硬結、疼痛、そう痒症、浮腫）の情報が含まれた。

専用 eCRF の情報を、2 通りの方法で要約した。

- 被験者に基づく要約：各被験者の専用 eCRF に記録されたすべての事象を一変量統計で要約した。各パラメータにつき注射部位反応関連事象（eCRF）が発現した被験者 1 例あたり 1 件のみを要約したため、最も重症度が高い事象のみが集計された。
- 事象に基づく要約：受領したすべての専用 eCRF を、発現した被験者にかかわらず要約した。注射部位反応関連事象（eCRF）の特性を、提供された専用用 eCRF に記載されたすべての事象の発現割合として示した。

2.7.4.4.2.12.1 注射部位反応関連事象（MedDRA）の要約

2.7.4.4.2.12.1.1 併合解析

2.7.4.4.2.12.1.1.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

注射部位反応関連事象（MedDRA）の発現割合は、全 tirzepatide 群でプラセボ群と比較して高かった（全 tirzepatide 群 3.2%、プラセボ群 0.4%）（表 2.7.4.4-84）。全 tirzepatide 群で発現割合が最も高かった注射部位反応関連事象（MedDRA）は、注射部位反応であった。注射部位反応の発現割合は、全 tirzepatide 群でプラセボ群と比較して高かった（全 tirzepatide 群 2.5%、プラセボ群 0%）。

すべての注射部位反応関連事象（MedDRA）が軽度又は中等度であり、非重篤であった。

全 tirzepatide 群で注射部位反応関連事象（MedDRA）により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.4.4-84 注射部位反応関連事象（MedDRA）の要約：HLT 内の MedDRA PT（AS1）

高位語 基本語	High Level Term Preferred Term	n (%)					TZP ALL vs Placebo p-value[a]
		TZP 5 mg (N=237)	TZP 10 mg (N=240)	TZP 15 mg (N=241)	TZP ALL (N=718)	Placebo (N=235)	
有害事象発現例数（%）	Patients with ≥1 TEAE	7 (3.0)	6 (2.5)	10 (4.1)	23 (3.2)	1 (0.4)	0.018
注射部位反応	Injection site reactions	7 (3.0)	6 (2.5)	9 (3.7)	22 (3.1)	1 (0.4)	0.022
注射部位反応	Injection site reaction	6 (2.5)	6 (2.5)	6 (2.5)	18 (2.5)	0	0.015
注射部位紅斑	Injection site erythema	0	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.4)	0	0.324
注射部位過敏反応	Injection site hypersensitivity	1 (0.4)	0	2 (0.8)	3 (0.4)	0	0.313
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0	0.561
注射部位疼痛	Injection site pain	0	0	0	0	1 (0.4)	0.085

高位語 基本語	High Level Term Preferred Term	n (%)					TZP ALL vs Placebo p-value[a]
		TZP 5 mg (N=237)	TZP 10 mg (N=240)	TZP 15 mg (N=241)	TZP ALL (N=718)	Placebo (N=235)	
投与部位反応（他に分類されない）	Administration site reactions (NEC)	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0	0.561
投与部位反応	Administration site reaction	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0	0.561
注入部位反応	Infusion site reactions	0	0	0	0	0	NA

Abbreviations: HLT = high-level term; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 treatment-emergent adverse event; NA = not applicable; NEC = not elsewhere classifiable; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

[a] P-values are from Cochran-Mantel-Haenszel test of general association stratified by study.

2.7.4.4.2.12.1.1.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

注射部位反応関連事象（MedDRA）の発現割合は、tirzepatide の用量が高いほど高かった（tirzepatide 5 mg 群：1.94%、tirzepatide 10 mg 群：2.70%、tirzepatide 15 mg 群：3.50%）（表 2.7.4.4-85）。Tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群の大部分の被験者では、それぞれの維持用量に到達する前に初回の注射部位反応関連事象（MedDRA）が発現した。

発現割合が最も高かった注射部位反応関連事象（MedDRA）は、注射部位反応であり、すべての注射部位反応関連事象（MedDRA）は非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。

Tirzepatide 群の 4 例（0.08%）が、注射部位反応関連事象（MedDRA）により治験薬の投与を中止した。これらの事象はすべて、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復であった。

- GPGO 試験（tirzepatide 10 mg 群）：軽度
- GPGL 試験（tirzepatide 15 mg 群）：軽度
- GPGL 試験（tirzepatide 10 mg 群）：中等度
- GPGL 試験（tirzepatide 10 mg 群）：軽度

表 2.7.4.4-85 注射部位反応関連事象（MedDRA）の要約：HLT 内の MedDRA PT（AS2）

高位語 基本語	High Level Term Preferred term	n (%)			
		TZP 5 mg (N=1701)	TZP 10 mg (N=1702)	TZP 15 mg (N=1716)	TZP ALL (N=5119)
有害事象発現例数（%）	Patients with ≥1 TEAE	33 (1.94)	46 (2.70)	60 (3.50)	139 (2.72)
注射部位反応関連事象	Injection site reactions	33 (1.94)	46 (2.70)	59 (3.44)	138 (2.70)
注射部位反応	Injection site reaction	18 (1.06)	29 (1.70)	39 (2.27)	86 (1.68)
注射部位紅斑	Injection site erythema	4 (0.24)	6 (0.35)	10 (0.58)	20 (0.39)
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	3 (0.18)	4 (0.24)	11 (0.64)	18 (0.35)

高位語 基本語	High Level Term Preferred term	n (%) TZP 5 mg (N=1701)	 TZP 10 mg (N=1702)	 TZP 15 mg (N=1716)	 TZP ALL (N=5119)
注射部位内出血	Injection site bruising	4 (0.24)	8 (0.47)	2 (0.12)	14 (0.27)
注射部位過敏反応	Injection site hypersensitivity	1 (0.06)	2 (0.12)	3 (0.17)	6 (0.12)
注射部位疼痛	Injection site pain	2 (0.12)	1 (0.06)	1 (0.06)	4 (0.08)
注射部位出血	Injection site haemorrhage	1 (0.06)	1 (0.06)	1 (0.06)	3 (0.06)
注射部位刺激感	Injection site irritation	1 (0.06)	0	1 (0.06)	2 (0.04)
注射部位発疹	Injection site rash	0	0	2 (0.12)	2 (0.04)
注射部位皮膚炎	Injection site dermatitis	1 (0.06)	0	0	1 (0.02)
注射部位湿疹	Injection site eczema	0	1 (0.06)	0	1 (0.02)
注射部位腫瘤	Injection site mass	0	0	1 (0.06)	1 (0.02)
注射部位浮腫	Injection site edema	0	1 (0.06)	0	1 (0.02)
注射部位腫脹	Injection site swelling	0	0	1 (0.06)	1 (0.02)
投与部位反応（他に分類されない）	Administration site reactions NEC	0	0	1 (0.06)	1 (0.02)
投与部位反応	Administration site reaction	0	0	1 (0.06)	1 (0.02)

Abbreviations: HLT = high-level term; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 treatment-emergent adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

2.7.4.4.2.12.2 高度又は重篤な注射部位反応関連事象（MedDRA）

GPGO 及び GPGP 試験、並びに AS1、AS2、及び AS3 のいずれでも、高度又は重篤な注射部位反応関連事象（MedDRA）は報告されなかった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.257, Table ISS.4.261, and Table ISS.4.265）。

2.7.4.4.2.12.3 注射部位反応関連事象（eCRF）

注射部位反応に関連する詳細を専用 eCRF で収集した。

2.7.4.4.2.12.3.1 個々の試験

2.7.4.4.2.12.3.1.1 GPGO 試験

注射部位反応関連事象（eCRF）

試験期間中に 44 例に合計 515 件（tirzepatide 5 mg 群：13.6%（6 例［54 件］）、tirzepatide 10 mg 群：25%（11 例［117 件］）、tirzepatide 15 mg 群：29.5%（13 例［170 件］）、デュラグルチド 0.75 mg 群：31.8%（14 例［174 件］）の注射部位反応関連事象（eCRF）が報告された（表 2.7.4.4-86）。重症度は大部分が軽度であった。注射部位反応関連事象（eCRF）の報告件数は tirzepatide 15 mg 群（170 件）とデュラグルチド 0.75 mg 群（174 件）で多かった。

表 2.7.4.4-86 注射部位反応関連事象（eCRF）の要約
（安全性解析解析対象集団）（GPGO 試験）

Parameter	TZP 5 mg (N=159)	TZP 10 mg (N=158)	TZP 15 mg (N=160)	Dulaglutide 0.75 mg (N=159)
Total Number of Events, m	54	117	170	174
Patients with ≥1 TE ISR, n	6	11	13	14
Patients with 1 event, n (%)	2 (33.3)	3 (27.3)	1 (7.7)	0
Patients with 2 to 5 events, n (%)	2 (33.3)	3 (27.3)	2 (15.4)	6 (42.9)
Patients with >5 events, n (%)	2 (33.3)	5 (45.5)	10 (76.9)	8 (57.1)

Abbreviations: eCRF = electronic case report form; m = number of events; n = number of patients with nonmissing data; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; TE ISR = treatment-emergent injection site reaction; TZP = tirzepatide.

注射部位反応の発現までの時間

注射部位反応関連事象（eCRF）の発現までの時間で最も発現割合が高かったのは、治験薬の投与 6 時間以降 24 時間以内（46.6%）で、次いで 1 時間以降 6 時間以内及び 24 時間以降であった（表 2.7.4.4-87）。

注射部位反応関連事象（eCRF）が発現した被験者の割合は、治験薬投与後の多くの時点で tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群及び 15 mg 群でデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して高かった。治験薬の投与 24 時間以内に注射部位反応関連事象（eCRF）が発現した被験者の割合は tirzepatide 群でデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して高く、治験薬の投与 24 時間後以降に注射部位反応関連事象（eCRF）が発現した被験者の割合は、デュラグルチド 0.75 mg 群で tirzepatide 群と比較して高かった。

表 2.7.4.4-87 注射部位反応関連事象（eCRF）の発現までの時間の要約
（安全性解析解析対象集団）（GPGO 試験）

Parameter	TZP 5 mg (N=159)	TZP 10 mg (N=158)	TZP 15 mg (N=160)	Dulaglutide 0.75 mg (N=159)
Total number of events, m	54	117	170	174
Patients with ≥1 TE ISR	6	11	13	14
Reaction timing following study drug administration, n (%)				
During study drug administration	0	2 (18.2)	1 (7.7)	1 (7.1)
Within 30 min of end of study drug administration	3 (50.0)	0	4 (30.8)	2 (14.3)
>30 min to 1 hr	0	1 (9.1)	1 (7.7)	0
>1 hr to 6 hrs	2 (33.3)	4 (36.4)	3 (23.1)	2 (14.3)
>6 hrs to 24 hrs	1 (16.7)	4 (36.4)	4 (30.8)	5 (35.7)
>24 hrs to 14 days	0	0	0	4 (28.6)
>14 days	0	0	0	0

Abbreviations: eCRF = electronic case report form; hr = hour; m = number of events; min = minutes n = number of patients with nonmissing data; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; TE-ISR = treatment-emergent injection site reaction; TZP = tirzepatide.
Note: Percentage was calculated using patients with ≥1 TE-ISR as denominator.

注射部位反応関連事象（eCRF）の徴候及び症状

注射部位反応関連事象（eCRF）の徴候及び症状を発現割合が高い順に以下に示した。

- そう痒症：414 件（80.4%）
- 紅斑：381 件（74.0%）
- 硬結：162 件（31.5%）
- 浮腫：141 件（27.4%）
- 疼痛：40 件（7.8%）

紅斑が発現した被験者の割合は、tirzepatide 群でデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して高かったが、硬結が発現した被験者の割合は、デュラグルチド 0.75 mg 群で tirzepatide 群と比較して高かった（表 2.7.4.4-88）。疼痛及び浮腫が発現した被験者の割合は、tirzepatide 5 mg 群で 10 mg 及び 15 mg 群、並びにデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して低かった。

Tirzepatide 群で重症度が高度の徴候及び症状は認められなかった。

表 2.7.4.4-88　注射部位反応関連事象（eCRF）の徴候及び症状の要約
（安全性解析解析対象集団）（GPGO 試験）

Parameter	TZP 5 mg (N=159)	TZP 10 mg (N=158)	TZP 15 mg (N=160)	Dulaglutide 0.75 mg (N=159)
Total Number of Events, m (%)				
Erythema	48 (88.9)	104 (88.9)	130 (76.5)	99 (56.9)
Induration	6 (11.1)	6 (5.1)	62 (36.5)	88 (50.6)
Pain	1 (1.9)	4 (3.4)	16 (9.4)	19 (10.9)
Pruritis	27 (50.0)	111 (94.9)	158 (92.9)	118 (67.8)
Edema	3 (5.6)	16 (13.7)	62 (36.5)	60 (34.5)
Patients with ≥1 TE ISR, n (%)				
Erythema	3 (50.0)	11 (100.0)	12 (92.3)	10 (71.4)
Induration	1 (16.7)	2 (18.2)	6 (46.2)	10 (71.4)
Pain	1 (16.7)	1 (9.1)	4 (30.8)	2 (14.3)
Pruritis	4 (66.7)	11 (100.0)	12 (92.3)	13 (92.9)
Edema	1 (16.7)	4 (36.4)	7 (53.8)	7 (50.0)

Abbreviations: m = number of events; n = number of patients with nonmissing data; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; TE ISR = treatment-emergent injection site reaction; TZP = tirzepatide.

Note: The proportions were calculated based on the number of events (m) or number of patients (n) with ≥1 event.

2.7.4.4.2.12.3.1.2　GPGP 試験

注射部位反応関連事象（eCRF）

試験中に 14 例の被験者で 117 件の注射部位反応関連事象（eCRF）が報告された（表 2.7.4.4-89）。

表 2.7.4.4-89 注射部位反応関連事象（eCRF）の要約
（安全性解析解析対象集団）（GPGP 試験）

Parameter	TZP 5 mg (N=148)	TZP 10 mg (N=147)	TZP 15 mg (N=148)
Total Number of Events, m	17	26	74
Patients with ≥1 TE ISR, n	5	4	5
Patients with 1 event, n (%)	3 (60.0)	2 (50.0)	0
Patients with 2 to 5 events, n (%)	1 (20.0)	0	2 (40.0)
Patients with >5 events, n (%)	1 (20.0)	2 (50.0)	3 (60.0)

Abbreviations: eCRF = electronic case report form; m = number of events; n = number of patients with nonmissing data; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; TE ISR = treatment-emergent injection site reaction.; TZP = tirzepatide.
Note: Percentage was calculated using patients with ≥1 TE ISR as denominator.

注射部位反応関連事象（eCRF）の発現までの時間

注射部位反応関連事象（eCRF）の発現までの時間で最も発現割合が高かったのは、tirzepatide の投与 24 時間以降 14 日以内であった（52.1%）。この傾向は、tirzepatide 5 mg 群と 10 mg 群で認められたが、tirzepatide 15 mg 群では、6 時間以降及び 24 時間以内が最も発現割合が高かった（58.1%）（表 2.7.4.4-90）。

表 2.7.4.4-90 注射部位反応関連事象（eCRF）の発現までの時間の要約
（安全性解析解析対象集団）（GPGP 試験）

Parameter	m (%)		
	TZP 5 mg (N=148)	TZP 10 mg (N=147)	TZP 15 mg (N=148)
Total number of events	17	26	74
Reaction timing following study drug administration, n (%)			
Within 30 min	0	7 (26.9)	0
>30 min to 1 hr	0	0	0
>1 hr to 6 hr	1 (5.9)	1 (3.8)	1 (1.4)
>6 hrs to 24 hrs	2 (11.8)	1 (3.8)	43 (58.1)
>24 hrs to 14 days	14 (82.4)	17 (65.4)	30 (40.5)

Abbreviations: eCRF = electronic case report form; m = number of events; n = number of patients in the specified category; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; TZP = tirzepatide.
Note: Percentage was calculated using patients with ≥1 TE ISR as denominator.

注射部位反応関連事象（eCRF）の徴候及び症状

Tirzepatide 5 mg 群又は 10 mg 群では、eCRF で対象とされているすべての種類の徴候及び症状が報告され、tirzepatide 15 mg 群では、硬結及び浮腫以外の徴候及び症状が報告された（表 2.7.4.4-91）。

報告された徴候及び症状の大部分が、軽度又は中等度であった。高度の徴候及び症状は tirzepatide 10 mg 群の 1 例で報告された鮮紅色の紅斑であった。

表 2.7.4.4-91 注射部位反応関連事象（eCRF）の徴候及び症状の要約
（安全性解析解析対象集団）（GPGP 試験）

Parameter	TZP 5 mg (N=148)	TZP 10 mg (N=147)	TZP 15 mg (N=148)
Total Number of Events, m (%)	17	26	74
Erythema	14 (82.4)	24 (92.3)	60 (81.1)
Induration	1 (5.9)	11 (42.3)	0
Pain	1 (5.9)	11 (42.3)	2 (2.7)
Pruritis	15 (88.2)	26 (100.0)	45 (60.8)
Edema	11 (64.7)	21 (80.8)	0
Patients with ≥1 TE ISR, n (%)	5	4	5
Erythema	5 (100.0)	2 (50.0)	4 (80.0)
Induration	1 (20.0)	1 (25.0)	0
Pain	1 (20.0)	1 (25.0)	1 (20.0)
Pruritis	3 (60.0)	4 (100.0)	4 (80.0)
Edema	2 (40.0)	2 (50.0)	0

Abbreviations: eCRF = electronic case report form; m = number of events; n = number of patients with nonmissing data; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; TE ISR = treatment-emergent injection site reaction; TZP = tirzepatide.
Note: The proportions were calculated based on the number of events (m) or number of patients (n) with ≥1 TE ISR.

2.7.4.4.2.12.3.2 併合解析

併合解析での注射部位反応関連事象（eCRF）は、すべての第 3 相試験を含む AS2 の結果を示した。AS1 の注射部位反応関連事象（eCRF）の要約は ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.258 及び Table ISS.4.259 に示した。

2.7.4.4.2.12.3.2.1 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

治験担当医師に報告された症状を伴う注射部位反応関連事象（eCRF）は、tirzepatide 群の 148 例で認められた。このうち 125 例は、上述した注射部位反応関連事象（MedDRA）を発現した被験者と同一である。それ以外の 23 例では、専用 eCRF には入力されたが、報告された有害事象は注射部位反応関連事象（MedDRA）に該当しなかった。この 23 例の被験者のうち 21 例で報告された有害事象の内訳は、適用部位紅斑（3 例）、紅斑（5 例）、そう痒症（3 例）、発疹（2 例）、適用部位そう痒感、適用部位反応、蜂巣炎、湿疹、皮下出血、ヒスタミン不耐性、過敏症、敏感肌、及び悪心（腹部の反応［発赤、軽度の疼痛、軽度のそう痒症及び中等度の浮腫］を伴う）（各 1 例）であった。

14 例の被験者で報告された事象は注射部位反応関連事象（MedDRA）には該当したが、治験担当医師が専用 eCRF に入力しなかった。さらに、eCRF のデータレビュー時に、複数の国で有害事象名として「注射部位」ではなく「適用部位」を用いていたことが確認された。2 例の被験者では適用部位そう痒感及び、適用部位反応が報告されたが、これらは注射部位反応関連事象（MedDRA）として特定されず、また専用 eCRF でも報告されなかった。

これらの注射部位反応は、大部分が軽度又は中等度であった。Tirzepatide 5 mg 群の 1 例で、注射部位に重篤な蜂巣炎が発現した。本被験者は入院し、セフェピム、レボセチリジン、及びテイコプラニンによる治療を受けた。蜂巣炎は回復し、被験者は tirzepatide の投与を継続した。蜂巣

炎以外の注射部位反応関連事象（eCRF）の発現はなく治験を完了した。Tirzepatide 15 mg 群の 1 例では、適用部位そう痒感が発現し、適用部位反応により治験薬の投与を中止した。

数値的な違いはあるが、注射部位反応関連事象（eCRF）の全体の結果は、注射部位反応関連事象（MedDRA）の解析結果と一貫していた。

注射部位反応関連事象（eCRF）

Tirzepatide 群 148 例に 970 件の注射部位反応関連事象（eCRF）の症状が発現した。発現例数は tirzepatide 15 mg 群で高かった。Tirzepatide 群 148 例で 1 件以上の注射部位反応関連事象（eCRF）が発現し、半数（80 例［54.05%］）では 2 件以上、45 例（30.41%）の被験者では 5 件超の注射部位反応関連事象（eCRF）が発現した（表 2.7.4.4-92）。5 件超の注射部位反応関連事象（eCRF）が発現した被験者の割合は tirzepatide の用量が高いほど高かった。

表 2.7.4.4-92　注射部位反応関連事象（eCRF）の要約（AS2）

Parameter	n (%)			
	TZP 5 mg (N=1701)	TZP 10 mg (N=1702)	TZP 15 mg (N=1716)	TZP _ALL (N=5119)
Patients with ≥1 ISR, n	33	53	62	148
Total number of events	190	287	493	970
Patients with 1 event	19 (57.58)	26 (49.06)	23 (37.10)	68 (45.95)
Patients with 2-5 events	7 (21.21)	14 (26.42)	14 (22.58)	35 (23.65)
Patients with >5 events	7 (21.21)	13 (24.53)	25 (40.32)	45 (30.41)

Abbreviations: eCRF = electronic case report form; ISR = injection site reaction; N = number of patients in population; n = number of patients with nonmissing data; TZP = tirzepatide.

注射部位反応関連事象（eCRF）の発現までの時間

全 tirzepatide 群では、注射部位反応関連事象（eCRF）の大部分（760/970 件［78.35%］）が tirzepatide の投与 6 時間以降に発現し、約 3 分の 1（333 件［34.33%］）が 24 時間以降 14 日以内に発現した（表 2.7.4.4-93）。注射部位反応関連事象（eCRF）発現までの時間は、tirzepatide の用量に依存しなかった。

表 2.7.4.4-93 注射部位反応関連事象（eCRF）の発現までの時間の要約
（AS2）

Reaction Timing Following Study Drug Administration	n (%)			
	TZP 5 mg (N=1701)	TZP 10 mg (N=1702)	TZP 15 mg (N=1716)	TZP _ALL (N=5119)
Number of events reported on eCRF	190	287	493	970
During drug administration	1 (0.53)	11 (3.83)	6 (1.22)	18 (1.86)
Within 30 minutes of administration	8 (4.21)	10 (3.48)	50 (10.14)	68 (7.01)
>30 minutes to 6 hours from administration	31 (16.32)	40 (13.94)	53 (10.75)	124 (12.78)
>6 hours to 24 hours from administration	92 (48.42)	99 (34.49)	235 (47.67)	426 (43.92)
>24 hours to 14 days from administration	57 (30.00)	127 (44.25)	149 (30.22)	333 (34.33)
>14 days from administration	1 (0.53)	0	0	1 (0.10)

Abbreviations: eCRF = electronic case report form; N = number of patients in population; n = number of events; TZP = tirzepatide.

注射部位反応関連事象（eCRF）の徴候及び症状

Tirzepatide 群の 148 例で注射部位反応関連事象（eCRF）が発現した。最も多く発現した注射部位反応関連事象（eCRF）の徴候及び症状は紅斑（124 例［83.78%］、831 件）、次いでそう痒症（112 例［75.68%］、741 件）であった（表 2.7.4.4-94）。注射部位反応関連事象（eCRF）の徴候及び症状の大部分が軽度又は中等度であった。高度の徴候及び症状を以下に示す。

- 鮮紅色の紅斑：10 例（6.76%）、68 件
- 高度の硬結：1 例（0.68%）、1 件
- 高度の浮腫：4 例（2.70%）、14 件

表 2.7.4.4-94 注射部位反応関連事象（eCRF）の徴候及び症状の要約
（AS2）

Injection Site Signs and Symptoms[a]	n (%); events			
	TZP 5 mg (N=1701)	TZP 10 mg (N=1702)	TZP 15 mg (N=1716)	TZP_ALL (N=5119)
Patients with ≥1 ISR	33	53	62	148
Erythema	25 (75.76); 158	45 (84.91); 261	54 (87.10); 412	124 (83.78); 831
Induration	10 (30.30); 34	19 (35.85); 73	23 (37.10); 114	52 (35.14); 221
Pain	9 (27.27); 44	17 (32.08); 35	9 (14.52); 23	35 (23.65); 102
Pruritus	20 (60.61); 138	43 (81.13); 211	49 (79.03); 392	112 (75.68); 741
Edema	11 (33.33); 55	16 (30.19); 65	23 (37.10); 141	50 (33.78); 261

Abbreviations: eCRF = electronic case report form; ISR = injection site reaction; N = number of patients in population; n = number of patients with nonmissing data; TZP = tirzepatide.

[a] One ISR event may have multiple signs and symptoms.

2.7.4.4.2.12.4 注射部位反応の結論

国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験では、高度又は重篤な注射部位反応関連事象（MedDRA）は報告されなかった。注射部位反応関連事象（eCRF）では、大部分の被験者で 2 件以上の事象が発現した。GPGO 試験では tirzepatide の投与 1 時間以降 24 時間以内、GPGP 試験では tirzepatide の投与 24 時間以降 14 日以内で発現割合が高かった。

併合解析に基づく注射部位反応関連事象の重要な結論は以下のとおりである。

- 注射部位反応関連事象（MedDRA）が発現した被験者の割合は、全 tirzepatide 群でプラセボ群と比較して高かった（全 tirzepatide 群：3.2%、プラセボ群：0.4%）。
- 注射部位反応関連事象（MedDRA）が発現した被験者の割合は、tirzepatide の用量が高いほど高かった（tirzepatide 5 mg 群：1.94%、tirzepatide 10 mg 群：2.70%、tirzepatide 15 mg 群：3.50%）が、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群の被験者の大部分は、割り付けられた維持用量に達する前に初回の注射部位反応関連事象（MedDRA）が認められた。
- Tirzepatide 群の 4 例（0.08%）が、注射部位反応関連事象（MedDRA）により治験薬の投与を中止した。これらの事象はすべて、治験担当医師により tirzepatide と関連ありと判断され、転帰は回復であった。
- 高度又は重篤な注射部位反応関連事象（MedDRA）は報告されなかった。
- 注射部位反応関連事象（eCRF）では、大部分の被験者で 2 件以上の事象が発現した。その大部分が tirzepatide の投与 6 時間以降 14 日以内に発現し、最も多く認められた徴候及び症状は紅斑、次いでそう痒症であった。5 件以上の注射部位反応関連事象（eCRF）が発現した被験者は、tirzepatide の用量が高いほど多かった。

注射部位反応関連事象の発現割合と tirzepatide 投与との関連性が認められた。しかし、tirzepatide 群の被験者での注射部位反応関連事象の発現はまれであり、大部分が軽度から中等度で、tirzepatide の投与を中止した被験者はほとんどいなかった。

2.7.4.4.2.13　免疫原性

免疫原性の分析法、臨床試験データ、並びに免疫原性と tirzepatide の曝露量、有効性及び安全性との関連を含む、tirzepatide 開発プログラムでの免疫原性の検討結果の包括的な要約を Integrated Summary of Immunogenicity（ISI）として第 5.3.5.3.4 項に示した。

本項では、AS1 及び AS2 での TEADA 陽性の発現割合、並びに TEADA 陽性又は陰性別の過敏症及び注射部位反応の有害事象の発現割合を要約した。また、国内第 3 相試験 2 試験での TEADA 陽性の発現割合がその他の第 3 相試験よりも高かったため、第 3 相試験（GPGO 試験、GPGP 試験、GPGK 試験、GPGI 試験）に参加した日本人被験者を対象とした追加解析を実施した。

2.7.4.4.2.13.1　免疫原性の結果の定義

ベースライン時に ADA 測定結果があり、かつ投与開始後に 1 つ以上の ADA 測定結果がある被験者を、TEADA 評価可能例とした。

TEADA 陽性例

以下のいずれかと定義する。

- ベースライン時に ADA 陰性であり、投与開始後に 1 回以上の ADA 陽性が認められ、その抗体価が ADA アッセイの最小希釈倍率の 2 倍以上である被験者
- ベースライン時及び投与開始後に ADA 陽性が認められ、投与開始後の抗体価がベースライン時の 4 倍超（2 回超の希釈）である被験者

なお、ADA が検出されたが、抗体価を測定できなかった場合、TEADA 判定のため抗体価を補完した。ベースライン時に ADA が検出され、抗体価が測定されなかった検体では抗体価は最小希釈倍率（1:10）として補完され、投与開始後に ADA が検出され、抗体価が測定されなかった検体では抗体価は最小希釈倍率の 2 倍（1:20）として補完された。

TEADA 不確定例

- 投与開始後に採取した検体の 20%以上が ADA 不確定であり、その他の検体が ADA 陰性であった被験者

TEADA 陰性例

- TEADA 陽性又は TEADA 不確定のいずれにも該当しない被験者

2.7.4.4.2.13.2 Tirzepatide の TEADA

本項では、個々の試験（GPGO 試験、GPGP 試験）、AS1 及び AS2 での tirzepatide の TEADA の発現割合を示す。

2.7.4.4.2.13.2.1 個々の試験

2.7.4.4.2.13.2.1.1 GPGO 試験

635 例が TEADA 評価可能例であった。このうち 40 例（6.3%）がベースライン時に ADA 陽性であった。

ベースラインの抗体価の範囲は 1:10 から 1:160 であった（中央値は 1:20）。

投与開始後は、治験実施計画書で計画した治験薬の投与期間中に、476 例が TEADA 評価可能例であった。この 476 例のうち 322 例（67.6%）が TEADA 陽性であった。

Tirzepatide を投与され、TEADA 陽性であった被験者の投与開始後の抗体価の最大値の範囲は、1:20 から 1:81920（中央値は 1:320）であった。

2.7.4.4.2.13.2.1.2 GPGP 試験

全体として、443 例が TEADA 評価可能例であった。このうち 30 例（6.8%）がベースライン時に ADA 陽性であった。

ベースライン時の抗体価の範囲は 1:10 から 1:1280 であった（中央値は 1:40）。

投与開始後は、治験実施計画書で規定した治験薬の投与期間中に、443 例が TEADA 評価可能例であった。この 443 例のうち 257 例（58.0%）が TEADA 陽性であった。

Tirzepatide を投与され、TEADA 陽性であった被験者の投与開始後の抗体価の最大値の範囲は、1:20 から 1:20480（中央値は 1:160）であった。

2.7.4.4.2.13.2.2 併合解析

2.7.4.4.2.13.2.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

ベースライン時に抗 tirzepatide 抗体が検出された被験者（評価可能例）の割合は、tirzepatide 群間で類似していた（表 2.7.4.4-95）。

治験実施計画書で規定した治験薬の投与期間中、TEADA 陽性例の割合はプラセボ群と比較して tirzepatide 群で高かった。

表 2.7.4.4-95 TEADA の状態の要約（AS1）

Category	n (%)				
	TZP 5 mg (N=237)	TZP 10 mg (N=240)	TZP 15 mg (N=241)	TZP_ALL (N=718)	Placebo (N=235)
Patients evaluable for TE ADA	232 (97.9)	229 (95.4)	234 (97.1)	695 (96.8)	228 (97.0)
Baseline ADA present	18 (7.8)	10 (4.4)	23 (9.8)	51 (7.3)	26 (11.4)
Postbaseline TE ADA+ (during planned treatment period)	114 (49.1)	128 (55.9)	100 (47.0)	352 (50.6)	11 (4.8)

Abbreviations: ADA = anti-drug antibodies; N = total number of patients in specified treatment group; n = number of patients in specified category; TE = treatment-emergent; TZP = tirzepatide.

2.7.4.4.2.13.2.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

ベースライン時に抗 tirzepatide 抗体が検出された被験者（評価可能例）の割合は、tirzepatide 群間で類似していた（表 2.7.4.4-96）。

治験実施計画書で規定した治験薬の投与期間中、TEADA 陽性例の割合は tirzepatide 群間で類似していた。

表 2.7.4.4-96 TEADA の状態の要約（AS2）

Category	n (%)			
	TZP 5 mg (N=1701)	TZP 10 mg (N=1702)	TZP 15 mg (N=1716)	TZP_ALL (N=5119)
Patients evaluable for TE ADA	1670 (98.2)	1670 (98.1)	1685 (98.2)	5025 (98.2)
Baseline ADA present	115 (6.9)	120 (7.2)	118 (7.0)	353 (7.0)
Postbaseline TE ADA+ (during planned treatment period)	815 (48.8)	858 (51.4)	897 (53.2)	2570 (51.1)

Abbreviations: ADA = anti-drug antibodies; N = total number of patients in specified treatment group; n = number of patients in specified category; TE = treatment-emergent; TZP = tirzepatide.

GLP-1 受容体作動薬の曝露歴の影響

GLP-1 受容体作動薬の曝露歴を有する TEADA 評価可能例は 351 例であった。投与開始後、187 例（53.3%）が治験実施計画書で規定した治験薬の投与期間中に TEADA 陽性となった。AS2 では、GLP-1 受容体作動薬の曝露歴を有する被験者と全 tirzepatide 群で、治験実施計画書で規定した治験薬の投与期間中の TEADA 陽性率（53.3%）、並びに交差反応抗体及び中和抗体の発現割合が類似していた。TEADA、交差反応率、及び中和抗体の発現率の詳細は ISI（第 5.3.5.3.4 項）に示す。

GLP-1 受容体作動薬の曝露歴を有し、TEADA 陽性であった tirzepatide 投与被験者の投与開始後の ADA 抗体価の最大値の範囲は、1:20 から 1:20480（中央値は 1:160）であり、AS2 全体集団での結果と類似していた。

GLP-1 受容体作動薬の曝露歴を有し、TEADA 陽性であった 187 例のうち、9 例（4.8%）に注射部位反応、4 例（2.1%）に過敏症反応が認められた。これらの発現割合も、AS2 全体集団での結果と類似していた。

2.7.4.4.2.13.3 免疫原性と過敏症及び注射部位反応の有害事象との関連性

以下に示す SMQ 及び HLT により特定した有害事象の発現割合を、治験実施計画書で規定した治験薬の投与期間中の TEADA 陽性又は陰性別に示す。

- SMQ「アナフィラキシー反応」（狭域及びアルゴリズム用語）
- SMQ「血管浮腫」（狭域用語）
- SMQ「重症皮膚副作用」（狭域用語）
- SMQ「過敏症」（狭域用語）
- HLT「注射部位反応」
- HLT「投与部位反応」
- HLT「注入部位反応」

2.7.4.4.2.13.3.1 個々の試験

2.7.4.4.2.13.3.1.1 GPGO 試験

TEADA 陽性又は陰性別の過敏症反応

過敏症反応が発現した 42 例のうち、以下の 34 例（81.0%）が TEADA 陽性であった。

- Tirzepatide 5 mg 群：9 例
- Tirzepatide 10 mg 群：10 例
- Tirzepatide 15 mg 群：15 例

以下の 3 例で中等度の過敏症反応が認められた。

Patient ID	Treatment Group	Preferred Term（基本語）	Serious (Y/N)	Related to Study Drug (Y/N)	Action Taken with Study Treatment	Outcome of Adverse Event
[redacted]	TZP 15mg	Eczema（湿疹）	N	N	Dose not changed	Not resolved
[redacted]	TZP 15mg	Drug hypersensitivity（薬物過敏症）	N	N	Drug interrupted	Resolved
[redacted]	TZP 15mg	Hypersensitivity（過敏症）	N	Y	Dose not changed	Not resolved

Abbreviations: ID = identifier; N = no; TZP = tirzepatide; Y = yes.

その他の過敏症反応はすべて軽度であった。

治験薬の投与期間中、これらの被験者での ADA 抗体価の範囲は 1:10 から 1:10240 であった。13 例では、事象の初回発現時に ADA 抗体は認められなかった。

13 例では、事象は軽快又は未消失であった。24 例では、ADA の状態にかかわらず事象が消失した。

TEADA 陽性又は陰性別の注射部位反応

注射部位反応が発現した 28 例中、以下の 26 例（92.9%）が TEADA 陽性であった。

- Tirzepatide 5 mg 群：6 例
- Tirzepatide 10 mg 群：8 例
- Tirzepatide 15 mg 群：12 例

すべての事象は軽度かつ非重篤であった。

治験薬の投与期間中、これらの被験者での ADA 抗体価の範囲は 1:10 から 1:81920 であった。11 例では、事象の初回発現時に ADA 抗体は認められなかった。

1 例で投与 323 日目及び 330 日目に注射部位反応が発現し、いずれも未消失であった。その後発現した 16 件の注射部位反応は消失した。この被験者の ADA 抗体価は投与 24 週時に初めて検出され（1:20）、投与 48 週時及び 52 週時にピークに達した（1:1280）。その他の被験者は、ADA の状態にかかわらず、注射部位反応から回復した。

さらに 5 例で注射部位反応関連事象が発現していたことが、注射部位反応用 eCRF から特定された。報告された事象は紅斑、敏感肌、皮下出血、及びそう痒症であり、注射部位反応の MedDRA 検索式に含まれなかった。これらの 5 例は TEADA 陽性であり、ADA の状態にかかわらず、事象は消失した。

2.7.4.4.2.13.3.1.2　GPGP 試験

TEADA 陽性又は陰性別の過敏症反応

過敏症が発現した 22 例のうち、以下の 19 例（86.4%）が TEADA 陽性であった。

- Tirzepatide 5 mg 群：7 例
- Tirzepatide 10 mg 群：4 例
- Tirzepatide 15 mg 群：8 例

中等度の薬疹が 1 件発現したが、その他の事象はいずれも軽度であった。

治験薬の投与期間中、これらの被験者での ADA 抗体価の範囲は 1:10 から 1:5120 であった。1 例で発現した湿疹を除き、いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。大部分の事象は、ADA の状態にかかわらず消失した。

TEADA 陽性又は陰性別の注射部位反応

注射部位反応が発現した 13 例中、以下の 11 例（84.6%）が TEADA 陽性であった。

- Tirzepatide 5 mg 群：3 例
- Tirzepatide 10 mg 群：3 例
- Tirzepatide 15 mg 群：5 例

中等度の注射部位反応が 1 件発現したが、その他の事象はいずれも軽度であった。

いずれの注射部位反応も、ADA の状態にかかわらず消失した。治験薬の投与期間中、ADA 抗体価の範囲は 1:10 から 1:10240 であった。

さらに 2 例で注射部位反応関連事象が発現していたことが、注射部位反応用 eCRF から特定された。報告された事象名は、発疹（eCRF での報告事象名：注射部位そう痒感）及び湿疹（eCRF での報告事象名：注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位浮腫）であった。これらの事象は過敏症反応として第 2.7.4.4.2.11 項に記載した。

2.7.4.4.2.13.3.2 併合解析

2.7.4.4.2.13.3.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

TEADA 陽性被験者の大部分は tirzepatide 群であること、AS2 はより多くの tirzepatide 投与被験者を対象としており、かつ AS1 の被験者も含むことから、本項では AS2 の結果のみ示した。

AS1 の TEADA 陽性又は陰性別の過敏症反応及び注射部位反応の発現割合は、それぞれ ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.266 及び Table ISS.4.267 に要約した。

2.7.4.4.2.13.3.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

TEADA 陽性又は陰性別の過敏症反応

治験実施計画書で規定された治験薬の投与期間中に tirzepatide 群の 179 例に過敏症反応が認められ、106 例が TEADA 陽性被験者で、73 例が TEADA 陰性被験者であった（表 2.7.4.4-97）。

表 2.7.4.4-97 TEADA 陽性又は陰性別の過敏症反応の発現割合（AS2）

	n (%)			
TE ADA status	**TZP 5 mg (N=1701)**	**TZP 10 mg (N=1702)**	**TZP 15 mg (N=1716)**	**TZP_ALL (N=5119)**
TE ADA+	32 (1.88)	31 (1.82)	43 (2.51)	106 (2.07)
TE ADA-	26 (1.53)	26 (1.53)	21 (1.22)	73 (1.43)

Abbreviations: ADA = anti-drug antibodies; N = total number of patients in specified treatment group; n = number of patients in specified category; TE = treatment-emergent; TZP = tirzepatide.

TEADA 陽性被験者 106 例で、1 件以上の過敏症反応が発現した（狭域の SMQ 検索）。TEADA 陽性被験者で報告された事象の大部分が軽度又は中等度であった。

1 件以上の過敏症反応が発現した TEADA 陽性被験者 106 例では、治験薬の投与期間中の ADA 抗体価の範囲は 1:10 から 1:10240 であった。

ADA 抗体価の最大値が 1:5120 以上であった 86 例のうち 11 例で、軽度又は中等度の過敏症反応の可能性がある事象が発現した。抗体価の最大値が 1:5120 以上（最大値 1:81920）であったその他の 75 例では、過敏症反応は認められなかった。

初回の過敏症反応の大部分は、tirzepatide の投与から 16 週間以内に発現し、TEADA 状態及び抗体価にかかわらず消失した。

第 2.7.4.4.2.11.2 項で特定された、高度又は重篤な過敏症反応が発現した 4 例のうち 3 例は TEADA 陰性であった。1 例は TEADA 陽性であったが、ADA 抗体価と蕁麻疹発現の間に時間的関連性は認められなかった。また、本事象は ADA 状態にかかわらず消失した。

第 3 相試験では、tirzepatide 投与被験者でアナフィラキシー反応（狭域の SMQ 検索）は認められなかった。1 例で広域アルゴリズム検索によりアナフィラキシー反応の可能性がある事象（咽喉絞扼感、血圧低下）が特定された（第 2.7.4.4.2.11.2.2 項）。治験担当医師により、過敏症反応

ではないと考えられた。本被験者は投与 24 週時に TEADA 陽性となった。抗体価は、有害事象が発現する 7 週間前の投与 40 週時にピークに達した（1:320）。咽喉絞扼感は消失し、ADA 抗体価はピークに達した後は試験期間をとおして 1:160 であった。

TEADA 陽性又は陰性別の注射部位反応

治験実施計画書で規定された治験薬の投与期間中に tirzepatide 群の 137 例に MedDRA 検索式に基づく注射部位反応が認められ、そのうち 119 例が TEADA 陽性被験者で 18 例が TEADA 陰性被験者であった（表 2.7.4.4-98）。ベースライン時の検体を誤って治験薬の初回投与後に採取したため、TEADA 評価不能であった tirzepatide 群 2 例では、1 例で軽度の注射部位反応、1 例で軽度の注射部位そう痒感が認められた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.269）。

表 2.7.4.4-98　TEADA 陽性又は陰性別の注射部位反応の発現割合
（AS2）

	n (%)			
TE ADA status	**TZP 5 mg (N=1701)**	**TZP 10 mg (N=1702)**	**TZP 15 mg (N=1716)**	**TZP_ALL (N=5119)**
TE ADA+	25 (1.47)	38 (2.23)	56 (3.26)	119 (2.32)
TE ADA-	7 (0.41)	7 (0.41)	4 (0.23)	18 (0.35)
Not evaluable	1 (0.06)	1 (0.06)	0	2 (0.04)

Abbreviations: ADA = anti-drug antibodies; N = total number of patients in specified treatment group; n = number of patients in specified category; TE = treatment-emergent; TZP = tirzepatide.

- MedDRA 検索式に基づく注射部位反応が発現した TEADA 陽性被験者 119 例での、治験薬の投与期間中の ADA 抗体価の範囲は 1:10 から 1:81920 であった。
- ADA 抗体価の最大値が 1:5120 以上であった 86 例のうち 18 例では注射部位反応が認められ、最も高い ADA 抗体価は 1:81920 であった。これらの事象はすべて軽度であり、抗体価が 1:5120 以上であった 68 例に、その他の有害事象は認められなかった。
- 初回の注射部位反応の大部分は、tirzepatide の投与から 16 週間以内に発現し、TEADA 状態及び抗体価にかかわらず消失した。
- 第 2.7.4.4.2.12.3 項に記載したとおり、21 例で発現した注射部位反応関連事象が注射部位反応用 eCRF から追加で特定された。これら 21 例全例が TEADA 陽性であり、84 件の事象は TEADA の状態にかかわらず消失した。これらの被験者では、治験薬の投与期間中の ADA 抗体価の範囲は 1:10 から 1:20480 であった。
- 2 例で治験薬の投与前に発現した注射部位疼痛は、TEADA 解析に含まれていない。1 例（GPGM 試験　tirzepatide 10 mg 群）は TEADA 陽性で ADA 抗体価の最大値が 1:20 であり、もう 1 例（GPGM 試験　tirzepatide 5 mg 群）は TEADA 陰性であった。
- さらに、治験担当医師による eCRF への記録がなく、有害事象名に「注射部位」ではなく「適用部位」を用いたため検索で特定されなかった 2 例はいずれも TEADA 陽性であった。軽度の適用部位そう痒感が発現した 1 例は適用部位反応により治験薬の投与を中止した。軽度の適用部位そう痒感及び適用部位紅斑が発現した 1 例は治験薬の投与を継続し、試験を完了し、事象は TEADA の状態にかかわらず消失した。

第 3 相試験に参加した日本人被験者での過敏症反応及び注射部位反応

TEADA

- AS2 の日本人被験者で、ベースライン時に ADA が検出された被験者（評価可能例）の割合は、tirzepatide 群間で類似していた（表 2.7.4.4-99）。
- 治験実施計画書で事前に計画された治験薬の投与期間中、TEADA 陽性であった日本人被験者の割合は、tirzepatide 群間で類似していた。Tirzepatide を投与され、TEADA 陽性であった被験者の割合は、AS2 の全体集団と比較して、AS2 の日本人被験者で高かった。
- AS2 の日本人被験者での ADA 抗体価の最大値の範囲は 1:20 から 1:81920 であり、中央値は 1:320 であった。臨床開発プログラム全体での最も高い抗体価は日本人被験者（GPGO 試験）で認められた 1:81920 であった。

表 2.7.4.4-99　第 3 相試験に参加した日本人被験者での TEADA 発現割合
（AS2 の日本人集団）

Category	n (%)			
	TZP 5 mg (N=349)	TZP 10 mg (N=348)	TZP 15 mg (N=351)	TZP_ALL (N=1048)
Patients evaluable for TE ADA	348 (99.7)	348 (100)	351 (100)	1047 (99.9)
Baseline ADA present	24 (6.9)	22 (6.3)	23 (6.6)	69 (6.6)
Postbaseline TE ADA+ (during planned treatment period)	212 (60.9)	211 (60.6)	240 (68.4)	663 (63.3)

Abbreviations: ADA = anti-drug antibodies; N = total number of patients in specified treatment group; n = number of patients in specified category; TE = treatment-emergent; TZP = tirzepatide.

第 3 相試験に参加した日本人被験者での TEADA 陽性又は陰性別の過敏症反応

- AS2 の日本人被験者では、過敏症反応の発現割合は TEADA 陰性被験者と比較して TEADA 陽性被験者で高く、数値的な不均衡が認められた（表 2.7.4.4-100）。
- TEADA 陽性日本人被験者で、過敏症反応の可能性のある有害事象が発現した割合は、tirzepatide 群間で類似していた。
- 過敏症反応の大部分は軽度であった。高度の事象は 1 件（湿疹）報告された。
- 大部分の事象は、ADA の状態又は抗体価にかかわらず消失した。
- 日本人被験者 4 例（0.38%）が過敏症反応の可能性がある有害事象（発疹 2 例、蕁麻疹、及び湿疹各 1 例［詳細は第 2.7.4.4.2.11 項］）により治験薬の投与を中止した。TEADA 陽性及び陰性の被験者はそれぞれ 2 例であった。

表 2.7.4.4-100 第 3 相試験に参加した日本人被験者での TEADA 陽性又は陰性別の過敏症反応の発現割合（AS2 の日本人集団）

TE ADA status	n (%)			
	TZP 5 mg (N=349)	TZP 10 mg (N=348)	TZP 15 mg (N=351)	TZP_ALL (N=1048)
TE ADA+	17 (4.87)	14 (4.02)	23 (6.55)	54 (5.15)
TE ADA-	5 (1.43)	6 (1.72)	2 (0.57)	13 (1.24)

Abbreviations: ADA = anti-drug antibodies; N = total number of patients in specified treatment group; n = number of patients in specified category; TE = treatment-emergent; TZP = tirzepatide.

第 3 相試験に参加した日本人被験者での TEADA 陽性又は陰性別の注射部位反応

- TEADA 陽性被験者と TEADA 陰性被験者との間に見られた注射部位反応の発現割合の差は、AS2 の全体集団（表 2.7.4.4-98）と比較し、AS2 の日本人被験者でより顕著であった（表 2.7.4.4-101）。
- TEADA 陽性日本人被験者で、注射部位反応が発現した割合は、tirzepatide 5 mg 群及び 10 mg 群と比較し、15 mg 群で高かった。初回の注射部位反応の大部分は、tirzepatide 投与から 12 週間以内に発現し、ADA の状態にかかわらず消失した。
  注射部位反応の大部分は軽度であり、ADA の状態にかかわらず消失した。未消失の注射部位反応については第 2.7.4.4.2.13.3.1.1 項を参照のこと。

表 2.7.4.4-101 第 3 相試験に参加した日本人被験者での TEADA 陽性又は陰性別の注射部位反応の発現割合（AS2 の日本人集団）

TE ADA status	n (%)			
	TZP 5 mg (N=349)	TZP 10 mg (N=348)	TZP 15 mg (N=351)	TZP_ALL (N=1048)
TE ADA+	11 (3.15)	13 (3.74)	21 (5.98)	45 (4.29)
TE ADA-	3 (0.86)	1 (0.29)	1 (0.28)	5 (0.48)

Abbreviations: ADA = anti-drug antibodies; N = total number of patients in specified treatment group; n = number of patients in specified category; TE = treatment-emergent; TZP = tirzepatide.

2.7.4.4.2.13.4 TE-ADA 陽性例で生じた重篤又は高度な過敏症反応又は注射部位反応

2.7.4.4.2.13.4.1 第 3 相試験でのプラセボ群との比較（AS1）

AS1 では、事前に規定した MedDRA 検索式に基づく高度又は重篤な過敏症反応又は注射部位反応は認められなかった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.245、Table ISS.4.246、Table ISS.4.257）。

2.7.4.4.2.13.4.2 第 3 相試験での tirzepatide 群間での比較（AS2）

AS2 では、事前に規定した MedDRA 検索式に基づく高度又は重篤な注射部位反応は認められなかった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.261）。

以下の 2 例はいずれも TEADA 陽性であったが、発現した事象は、MedDRA 検索式では注射部位反応として検出されなかった。1 例（GPGH 試験　tirzepatide 5 mg 群）では注射部位に重篤な

蜂巣炎が認められた。もう 1 例（GPGH 試験　tirzepatide 15 mg 群）では適用部位そう痒感が発現し、その後治験薬の投与を中止した。

AS2 では治験実施計画書で規定した治験薬の投与期間中に高度又は重篤な過敏症反応が発現した 3 例（重篤な過敏症反応：1 例、高度の過敏症反応：2 例）のうち、蕁麻疹が発現した 1 例（GPGM 試験　tirzepatide 5 mg 群）は TEADA 陽性であった。

2.7.4.4.2.13.5　免疫原性の結論

国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験では、TEADA 評価可能例の 58%～68%が TEADA 陽性被験者であった。過敏症反応及び注射部位反応が発現した被験者では、TEADA 陽性被験者が TEADA 陰性被験者と比較して高く、tirzepatide 15 mg 群で最も高かった。

併合解析に基づく免疫原性に関連する重要な結論は以下のとおりである。

- TEADA 陽性被験者の割合は、プラセボ群と比較して tirzepatide 群で高かった。
- TEADA 陽性被験者の割合は、tirzepatide 群間で類似していた。
- 過敏症反応の発現割合は、TEADA 陽性及び陰性被験者間で類似していた。
- MedDRA 検索式に基づく注射部位反応の発現割合は、TEADA 陰性被験者と比較して TEADA 陽性被験者で高かった。いずれの事象も非重篤であり、高度の事象はなく、大部分の事象は TEADA の状態又は抗体価にかかわらず消失した。
- 日本人集団では、過敏症反応及び注射部位反応の発現割合は TEADA 陰性被験者と比較して TEADA 陽性被験者で高く、tirzepatide 15 mg 群で最も高かった。大部分の事象が ADA の状態又は抗体価にかかわらず消失した。

AS2 では 51.1%が TEADA 陽性被験者であったが、過敏症反応又は注射部位反応が認められた被験者の割合は低く、重症度は大部分が軽度又は中等度であった。TEADA 陰性被験者と比較し TEADA 陽性被験者で多く認められたが、これらの事象の発現割合は低かった。数値的な不均衡に基づき TEADA 陽性と注射部位反応の関連性が認められたが、個々の被験者の結果を評価した結果、評価期間中では発現した有害事象の発現時期と ADA の状態又は抗体価との間に特定の傾向は認められなかった。

2.7.4.4.2.14　糖尿病網膜症

糖尿病網膜症は、網膜血管の損傷によって引き起こされる糖尿病の微小血管の合併症である。血糖コントロールは、糖尿病網膜症の新規発現リスクを低減させ、既存の糖尿病網膜症の長期的な進行を遅らせる（UKPDS 1998、Diabetes Control and Complications Trial Group 1993）。一方で血糖コントロールの急速な改善は、糖尿病患者での糖尿病網膜症の早期及び一時的な増悪と関連している（Lauritzen 1983、1985、Diabetes Control and Complications Trial Group 1998、Fullerton et al 2014、Shurter et al. 2013、Bain et al. 2019）。

2 年間にわたる心血管系リスクの高い T2DM 患者を対象とした SUSTAIN-6 試験では、糖尿病網膜症の合併症の発現割合はプラセボ群（1.8%）と比較し、GLP-1 受容体作動薬であるセマグルチド群（3.0%）で高かった（Ozempic package insert 2021、Marso 2016）。糖尿病網膜症の合併症の絶対リスク増加は、ベースライン時に糖尿病網膜症の既往歴がない患者（セマグルチド群：

0.7%、プラセボ群：0.4%）と比較し、ベースライン時の糖尿病網膜症の既往歴を有する患者（セマグルチド群：8.2%、プラセボ群：5.2%）で高かった（Ozempic package insert 2021）。

糖尿病の合併症である糖尿病網膜症は以下のとおり定義した。

- 網膜光凝固術を必要とするもの
- 硝子体注射による治療を行うもの
- 硝子体出血が発現したもの
- 又は糖尿病に関連する失明

第 2 相試験では、活動性の増殖性糖尿病網膜症を有する患者を組入れ対象から除外した。第 3 相試験では、無作為化前のスクリーニング期に、認定された眼科専門医による散瞳眼底検査により適格性を確認し、増殖性糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症、又は急性治療を要する非増殖性糖尿病網膜症の既往歴を有する患者を除外した。ベースライン時の網膜症の評価として、検査結果を糖尿病網膜症の eCRF に記録した。

治験中に眼底検査を繰り返し受けた被験者、及び糖尿病膜症合併症のカスタマイズされた検索による有害事象について本項に要約する。

高度又は重篤の糖尿病網膜症の合併症の詳細は各試験の治験総括報告書の叙述に示した。

糖尿病網膜症の評価

以下の指標を用いて糖尿病網膜症を評価した。

- 眼底検査
- 糖尿病網膜症合併症の可能性がある事象の、カスタマイズされた MedDRA 検索

2.7.4.4.2.14.1 眼底検査

糖尿病網膜症の増悪の疑いがある臨床的症状が発現した場合、散瞳眼底検査の追跡調査を実施した。所見は糖尿病網膜症の eCRF に記録した。

糖尿病網膜症 eCRF に記録された眼底検査結果の増悪は、第 3 相試験では tirzepatide 群 18 例（0.35%）に認められた（表 2.7.4.4-102）。これら 18 例では、SOC「眼障害」に該当する重篤な有害事象は見られなかった。詳細は ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS 4.272 に示す。

表 2.7.4.4-102 眼底検査の増悪の発現割合（第 3 相試験）

Treatment Arm	Patients with Worsening of Fundoscopic Examination Results						
	GPGK	GPGL	GPGH	GPGI	GPGM	GPGO	GPGP
TZP_ALL, n/N (%)	0/363 (0)	4/1409 (0.28)	3/1077 (0.28)	1/355 (0.28)	2/995 (0.20)	3/447 (0.63)	5/443 (1.13)
Comparator[a] , n/N (%)	0/115 (0)	0/469 (0)	0/360 (0)	1/120 (0.83)	3/1000 (0.30)	1/159 (0.63)	-

Abbreviations: N = total number of patients in treatment group; n = total number of patients reporting at least 1 TEAE; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

a Refer to 表 2.7.4.1-1 for information on comparator arm used in each study.

2.7.4.4.2.14.2 糖尿病網膜症の合併症の可能性がある事象の検索

糖尿病網膜症の合併症の可能性がある事象に関連する MedDRA PT に基づき、カスタマイズされた検索を実施した（表 2.7.4.7-7）。

2.7.4.4.2.14.2.1 個々の試験

2.7.4.4.2.14.2.1.1 GPGO 試験

試験期間中、計 4 例で糖尿病網膜症が発現した（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Table GPGO.8.104）。

- Tirzepatide 15 mg 群：3 例（1.9%）
- デュラグルチド 0.75 mg 群：1 例（0.6%）

すべての糖尿病網膜症は軽度及び非重篤であった。

2.7.4.4.2.14.2.1.2 GPGP 試験

試験期間中、4 例で糖尿病網膜症 4 件及び黄斑症 1 件が発現した（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Table GPGP.8.96）。

- 糖尿病網膜症
  - 1 例（中等度）：tirzepatide 10 mg 群、α-グルコシダーゼ阻害薬
  - 1 例*（中等度）：tirzepatide 15 mg 群、α-グルコシダーゼ阻害薬
  - 1 例（軽度）：tirzepatide 10 mg 群、チアゾリジン薬
  - 1 例（軽度）：tirzepatide 10 mg 群、SGLT-2 阻害薬
- 黄斑症
  - 1 例*（軽度）：tirzepatide 15 mg 群、α-グルコシダーゼ阻害薬

  *同一症例

糖尿病網膜症はいずれも非重篤であった。

2.7.4.4.2.14.2.2 併合解析

2.7.4.4.2.14.2.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

AS1 では、tirzepatide 群で糖尿病網膜症の合併症の可能性がある事象は認められなかった。プラセボ群の 2 例（0.9%）では霧視が認められた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.273）。

AS1 で高度又は重篤な糖尿病網膜症の合併症は認められなかった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.274）。

2.7.4.4.2.14.2.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

AS2 での糖尿病網膜症の合併症の可能性がある有害事象の発現割合を表 2.7.4.4-103 に示す。

第 3 相試験での糖尿病網膜症の合併症の可能性がある有害事象の発現割合を表 2.7.4.4-104 に示す。

表 2.7.4.4-103 糖尿病網膜症の合併症の可能性がある有害事象の要約（AS2）

基本語	Preferred term	TZP 5 mg (N=1701) n (%)	TZP 10 mg (N=1702) n (%)	TZP 15 mg (N=1716) n (%)	TZP_All (N=5119) n (%)
有害事象発現割合（%）	Patients with ≥1 TEAE	13 (0.8)	12 (0.7)	12 (0.7)	37 (0.7)
糖尿病網膜症	Diabetic retinopathy	4 (0.2)	6 (0.4)	6 (0.4)	16 (0.3)
黄斑浮腫	Macular oedema	4 (0.2)	4 (0.2)	1 (0.1)	9 (0.2)
霧視	Vision blurred	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.2)	6 (0.1)
網膜剥離	Retinal detachment	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.0)
網膜静脈閉塞	Retinal vein occlusion	2 (0.1)	0	0	2 (0.0)
高血圧性網膜症	Retinopathy hypertensive	1 (0.1)	0	1 (0.1)	2 (0.0)
視力障害	Visual impairment	0	2 (0.1)	0	2 (0.0)
一過性黒内障	Amaurosis fugax	1 (0.1)	0	0	1 (0.0)
複視	Diplopia	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
黄斑症	Maculopathy	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
視力低下	Visual acuity reduced	0	1 (0.1)	0	1 (0.0)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of patients in specified treatment group; n = number of patients in specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

表 2.7.4.4-104 糖尿病網膜症の合併症の可能性がある有害事象の要約（第 3 相試験）

Treatment Arm	Patients with ≥1 TEAE						
	GPGK	GPGL	GPGH	GPGI	GPGM	GPGO	GPGP
TZP_ALL, n/N (%)	0/363 (0)	10/1409 (0.71)	6/1077 (0.56)	0/355 (0)	14/995 (1.41)	3/477 (0.63)	4/443 (0.90)
Comparator[a] , n/N (%)	1/115 (0.87)	2/469 (0.43)	2/360 (0.56)	1/120 (0.83)	15/1000 (1.50)	1/159 (0.63)	-

Abbreviations: N = total number of patients in treatment group; n = total number of patients reporting at least 1 TEAE; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.
[a] Refer to 表 2.7.4.1-1 for information on comparator arm used in each study

AS2 では、4 例（0.08%）に高度又は重篤な糖尿病網膜症の合併症が発現した（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.276）。

- GPGL 試験（tirzepatide 5 mg 群）1 例：網膜静脈閉塞
- GPGM 試験（tirzepatide 5 mg 群）1 例：網膜静脈閉塞
- GPGM 試験（tirzepatide 5 mg 群）1 例：網膜剥離
- GPGH 試験（tirzepatide 10 mg 群）1 例：網膜剥離

重篤な有害事象又は高度の糖尿病網膜症の詳細は各試験の治験総括報告書の叙述に示した。

2.7.4.4.2.14.3 糖尿病網膜症合併症の結論

国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験では、糖尿病網膜症の合併症の可能性がある事象が認められた被験者は各 4 例であった。高度又は重篤な事象は認められなかった。

併合解析に基づく糖尿病網膜症合併症に関連する重要な結論は以下のとおりである。

- 第 3 相試験を通じて、眼底検査結果の増悪は tirzepatide 群 18 例（0.35%）に認められたが、これらの被験者で、SOC「眼障害」に該当する重篤な有害事象は認められなかった。
- 第 3 相試験に参加した被験者のうち、tirzepatide 群の 0.7%で糖尿病網膜症の合併症が発現した。

AS1 では、tirzepatide 群で高度又は重篤な糖尿病網膜症は認められなかった。

AS2 の 4 例に高度又は重篤な糖尿病網膜症の合併症が認められた。

これらの結果は、tirzepatide 投与によって網膜症の増悪のリスクが上昇することを示すものではなかった。糖尿病網膜症の進行に対する tirzepatide の影響をさらに評価するため、SURPASS-CVOT 補遺試験が進行中である。

2.7.4.4.2.15　肝機能関連の安全性

肝機能は薬物作用のメディエーターであり、また薬剤の安全性の指標になり得る。

Tirzepatide は長鎖ペプチドであるため、低分子化合物の代謝と排泄に関与するチトクロム P450 による代謝を受けず、タンパク質分解により、構成アミノ酸に分解されると考えられている。Tirzepatide は、タンパク質の異化経路によるペプチド骨格の分解、C20 脂肪酸の β 酸化、及びアミノ酸加水分解によって代謝される。代謝物は主に尿中及び便中に排泄される。尿中及び便中に tirzepatide の未代謝物は含まれていない。

GPGQ 試験では、軽度、中等度又は高度の肝機能障害被験者、並びに健康被験者を対象として、tirzepatide を単回投与したときに肝機能障害が tirzepatide の PK に及ぼす影響を検討した（第 2.7.6 項）。肝機能障害による tirzepatide の PK への臨床的な影響は見られなかった。

急性又は慢性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患以外の肝疾患の徴候及び症状を有する、もしくは ALT 値が ULN の 3 倍超（第 2 相試験では ULN の 2.5 倍超）である患者は、第 3 相試験から除外された。臨床開発プログラムで tirzepatide の肝機能関連の安全性を十分に評価するために、第 2 相及び第 3 相試験では肝機能パラメータ（ALT 値、AST 値、総ビリルビン値、直接ビリルビン値、ALP 値）を評価した。また、肝損傷又は胆嚢障害に関連する可能性がある有害事象を、SMQ を用いて特定した。

肝機能関連の安全性

以下の指標を用いて肝機能関連の安全性を評価した。

- 肝胆道系有害事象
- 胆嚢疾患関連有害事象
- 肝機能パラメータ（ALT 値、AST 値、直接ビリルビン値、総ビリルビン値及び ALP 値）
  - · カテゴリー推移
  - · ベースライン値からの変化
  - · eDISH プロット

2.7.4.4.2.15.1 肝胆道系障害

以下の SMQ に含まれる MedDRA PT を用いて、薬物関連肝胆道系障害の可能性がある事象を要約した。

- 「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」
- 「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」
- 「非感染性肝炎」
- 「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害に関連する状態」
- 「肝臓に関連する凝固および出血障害」（狭域用語）
- 「胆嚢関連障害」（狭域用語）
- 「胆道障害」（狭域用語）
- 「胆石が関連する障害」（狭域用語）

胆嚢関連有害事象は第 2.7.4.4.2.15.5 項に示した。重篤及び高度な事象は第 2.7.4.4.2.15.2 項に示した。

2.7.4.4.2.15.1.1 個々の試験

2.7.4.4.2.15.1.1.1 GPGO 試験

本試験中、以下の 12 例（1.9%）に肝胆道系障害が認められた（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Table GPGO.8.106）。

- Tirzepatide 5 mg 群：2 例（1.3%）
- Tirzepatide 10 mg 群：3 例（1.9%）
- Tirzepatide 15 mg 群：5 例（3.1%）
- デュラグルチド 0.75 mg 群：2 例（1.3%）

表 2.7.4.4-105 肝胆道系障害の有害事象の要約（安全性解析対象集団）（GPGO 試験）

Treatment Group	Event (Preferred Term)（基本語）	Severity	Serious (Y/N)	Related to Study Drug (Y/N)
TZP 5 mg	Cholelithiasis（胆石症）	Mild	N	N
		Moderate[a]	Y	N
	Gamma-glutamyltransferase increased（γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加）	Mild	N	N
TZP 10 mg	Cholangitis acute（急性胆管炎）	Moderate[a]	Y	Y
	Cholangitis（胆管炎）	Mild	Y	N
	Hepatic function abnormal（肝機能異常）	Mild	N	N
	Hepatic mass（肝腫瘤）	Mild	N	N
TZP 15 mg	Cholelithiasis（胆石症）	Mild	N	N
	Cholelithiasis（胆石症）	Mild	N	N
	Hepatic function abnormal（肝機能異常）	Mild	N	Y
	Hepatic steatosis（脂肪肝）	Mild	N	N
	Liver function test increased（肝機能検査値上昇）	Mild	N	N
Dulaglutide 0.75 mg	Hepatic steatosis（脂肪肝）	Mild	N	N
	Alanine aminotransferase increased（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）	Mild	N	Y

Abbreviations: N = no; TZP = tirzepatide; Y = yes.
[a] Study drug was interrupted due to the event cholelithiasis and study drug was withdrawn due to the event cholangitis acute.

2.7.4.4.2.15.1.1.2 GPGP 試験

12 例に 1 件以上の肝胆道系障害が認められた（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Table GPGP.8.88）。

Tirzepatide 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 3 例に肝胆道系障害が認められた。Tirzepatide 15 mg 群では 6 例に肝胆道系障害が認められた。1 件を除き、いずれの事象も軽度であり、大部分の事象は治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

有害事象の詳細を表 2.7.4.4-106 に示す。

表 2.7.4.4-106 肝胆道系障害の有害事象の要約（安全性解析対象集団）（GPGP 試験）

TZP Treatment Arm	OAM	Event (preferred term)（基本語）	Severity	Serious (Y/N)	Related to study drug (Y/N)
15 mg	a-GI	Aspartate aminotransferase increased（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）	Mild	N	Y
15 mg	SGLT-2i	Aspartate aminotransferase increased	Mild	N	N

TZP Treatment Arm	OAM	Event (preferred term) （基本語）	Severity	Serious (Y/N)	Related to study drug (Y/N)
		（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）			
15 mg	a-GI	Alanine aminotransferase increased （アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）	Mild	N	Y
15 mg	SGLT-2i	Alanine aminotransferase increased （アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）	Mild	N	N
15 mg	glinides	Blood alkaline phosphatase increased （血中アルカリホスファターゼ増加）	Mild	N	N
15 mg	glinides	Aspartate aminotransferase increased （アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）	Mild	N	N
15 mg	SU	Hepatic function abnormal （肝機能異常）	Mild	N	N
5 mg	SGLT-2i	Hepatic function abnormal （肝機能異常）	Mild	N	Y
15 mg	a-GI	Gamma-glutamyltransferase increased （γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加）	Mild	N	Y
15 mg	a-GI	Hepatic enzyme increased* （肝酵素上昇）	Mild	N	Y
10 mg	biguanides	Hepatomegaly （肝腫大）	Mild	N	N
5 mg	SU	Cholelithiasis （胆石症）	Mild	N	N
15 mg	glinides	Cholelithiasis （胆石症）	Mild	N	N
10 mg	SGLT-2i	Cholelithiasis （胆石症）	Mild	N	N
10 mg	a-GI	Cholelithiasis （胆石症）	Moderate	Y	Y
5 mg	biguanides	Hepatic steatosis （脂肪肝）	Mild	N	N
10 mg	biguanides	Hepatic steatosis （脂肪肝）	Mild	N	N

Abbreviations: a-GI = alpha-glucosidase inhibitor; OAM = oral antihyperglycemic medication; SGLT-2i = sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione; TZP = tirzepatide.
*3 events, study drug interrupted for first 2 events and withdrawn for last event

2.7.4.4.2.15.1.2 併合解析

2.7.4.4.2.15.1.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

AS1 では、肝胆道系障害は、全 tirzepatide 群 12 例（1.7%）及びプラセボ群 3 例（1.3%）に報告された（表 2.7.4.4-107）。これらの事象はいずれも非重篤であった。治験薬の投与中止に至った事象及び高度の事象は認められなかった。

表 2.7.4.4-107 肝胆道系障害の有害事象の要約（AS1）

基本語	Preferred Term	n (%)				
		TZP 5 mg (N=237)	TZP 10 mg (N=240)	TZP 15 mg (N=241)	TZP ALL (N=718)	Placebo (N=235)
有害事象発現例数（%）	Patients with ≥1 TEAE	7 (3.0)	3 (1.3)	2 (0.8)	12 (1.7)	3 (1.3)
脂肪肝	Hepatic steatosis	2 (0.8)	0	1 (0.4)	3 (0.4)	0
胆石症	Cholelithiasis	2 (0.8)	0	0	2 (0.3)	0
肝酵素上昇	Hepatic enzyme increased	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0
肝酵素異常	Hepatic enzyme abnormal	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0
肝腫大	Hepatomegaly	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0
胆道仙痛	Biliary colic	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0
胆嚢切除	Cholecystectomy	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0
自己免疫性肝炎	Autoimmune hepatitis	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
肝損傷	Liver injury	0	0	0	0	1 (0.4)
非アルコール性脂肪性肝疾患	Nonalcoholic fatty liver disease	0	0	0	0	1 (0.4)
肝機能検査値上昇	Liver function test increased	0	0	0	0	1 (0.4)

Abbreviations: N = number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 treatment-emergent adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

2.7.4.4.2.15.1.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

AS2 で、tirzepatide 群の 0.1%以上に認められた肝胆道系障害の有害事象を表 2.7.4.4-108 に示す。全 tirzepatide 群 146 例（2.85%）に肝胆道系障害が認められ、その発現割合は tirzepatide 群間で類似していた。最も多く認められた有害事象は脂肪肝及び胆石症であった。

大部分の事象は軽度又は中等度であった。高度の有害事象は 11 例に認められ、重篤な有害事象は 18 例に認められた。5 例は、以下の肝胆道系障害により治験薬の投与を中止した。

- 重篤な急性胆管炎（第 2.7.4.4.2.15.6 項を参照のこと）
- 肝酵素上昇（軽度）
- 胆汁うっ滞（軽度）
- 肝機能検査値上昇（中等度）
- 肝硬変（軽度）

表 2.7.4.4-108 肝胆道系障害の有害事象の要約（AS2）

SMQ 基本語	SMQ Preferred Term	n (%)			
		TZP 5 mg (N=1701)	TZP 10 mg (N=1702)	TZP 15 mg (N=1716)	TZP ALL (N=5119)
有害事象発現例数（%）	Patients with ≥1 TEAE	48 (2.82)	48 (2.82)	50 (2.91)	146 (2.85)
脂肪肝	Hepatic steatosis	10 (0.59)	17 (1.00)	12 (0.70)	39 (0.76)
胆石症	Cholelithiasis	13 (0.76)	8 (0.47)	9 (0.52)	30 (0.59)
肝酵素上昇	Hepatic enzyme increased	5 (0.29)	3 (0.18)	7 (0.41)	15 (0.29)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	3 (0.18)	3 (0.18)	3 (0.17)	9 (0.18)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	1 (0.06)	4 (0.24)	3 (0.17)	8 (0.16)
急性胆嚢炎	Cholecystitis acute	1 (0.06)	4 (0.24)	2 (0.12)	7 (0.14)
肝腫大	Hepatomegaly	2 (0.12)	4 (0.24)	1 (0.06)	7 (0.14)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	2 (0.12)	1 (0.06)	2 (0.12)	5 (0.10)
肝機能異常	Hepatic function abnormal	1 (0.06)	2 (0.12)	2 (0.12)	5 (0.10)

Abbreviations: N = number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 treatment-emergent adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

第 3 相試験の個別試験での対照群との比較

第 3 相試験で発現した肝胆道系障害の有害事象の発現割合の範囲は、tirzepatide 群では 1.1%～4.2%であり、対照群では 0.8%（プラセボ群）～3.9%（インスリン グラルギン群）であった（表 2.7.4.4-109）。

表 2.7.4.4-109 肝胆道系障害の有害事象の要約（第 3 相試験）

Treatment Arm	Patients with ≥1 TEAE						
	GPGK	GPGL	GPGH	GPGI	GPGM	GPGO	GPGP
TZP_ALL, n/N (%)	4/363 (1.1)	41/1409 (2.9)	29/1077 (2.7)	8/355 (2.3)	42/995 (4.2)	10/447 (2.2)	12/443 (2.7)
Comparator[a] , n/N (%)	2/115 (1.7)	10/469 (2.1)	7/360 (1.9)	1/120 (0.8)	39/1000 (3.9)	2/159 (1.3)	- -

Abbreviations: N = total number of patients in treatment group, n = total number of patients reporting at least 1 TEAE; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.
[a] Refer to 表 2.7.4.1-1 for information on comparator arm used in each study.

2.7.4.4.2.15.1.2.3 第 2 相及び第 3 相試験の併合解析（AS3）

AS3 での肝胆道系障害の有害事象の発現割合を ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.285 に示した。結果は AS2 と類似していた。

2.7.4.4.2.15.2 高度又は重篤な肝胆道系障害

2.7.4.4.2.15.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

AS1 では、高度又は重篤な肝胆道系障害は認められなかった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.281）。

2.7.4.4.2.15.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

第 3 相試験では計 20 例で高度又は重篤な肝胆道系障害が発現し、肝関連事象 4 件中 3 件は重篤であった。

Tirzepatide 群では、重篤な有害事象として肝硬変、肝毒性、急性肝炎が各 1 例（0.02%）で報告された。

- GPGM 試験：Tirzepatide 15 mg 群に割り付けられた 6[redacted]歳の[redacted]で、投与 169 日目に、C 型肝炎ウイルス抗体陽性（診断に関する追加の詳細情報は入手していない）の有害事象のため治験薬の投与を中止した。本被験者は B 型肝炎の既往歴を有していた。投与 372 日目（治験薬の最終投与から 192 日後）、ウイルス性 C 型肝炎による肝硬変の精査のため入院した。ベースラインの ALT 値及び AST 値はわずかに高く、試験期間中及び試験完了時の ALT 値、AST 値、ALP 値、及びビリルビン値はいずれも基準範囲内であった。本事象は、試験完了時に未消失であった。治験担当医師は、試験との因果関係なしと判断した。
- GPGM 試験：Tirzepatide 15 mg 群に割り付けられた 7[redacted]歳の[redacted]で、非アルコール性脂肪性肝疾患の既往歴を有していた。投与 116 日目に入院し、投与 117 日目に尿路感染症と診断され退院した。投与 118 日目に腹痛のため再入院し、肝酵素増加（AST 値：309 IU/L、ALT 値：563 IU/L、直接ビリルビン：正常値［試験期間中］）のため肝臓専門医の診察を受けた。追加の評価により、ALP 値、GGT 値、及び C 反応性タンパク質が継続的に上昇していることが確認された。C 型肝炎ウイルス IgM 抗体及び B 型肝炎ウイルス c 抗体はいずれも陰性であり、C 型肝炎ウイルス抗体への反応性はなかった。アセトアミノフェン値は測定しなかった。被験者は治験薬の投与を中断し、肝毒性の可能性がある薬剤（メトホルミン及びグリピジド）、並びにアムロジピン及びインダパミドは中止した。投与 125 日目、被験者の AST 値、ALT 値、ALP 値、及び GGT 値は上昇したままであったが、正常値まで戻りつつあり退院した。その後の来院で、被験者は鎮痛剤（ジクロフェナクナトリウム、トルペリゾン塩酸塩、メロキシカム、塩酸オピプラモール、シンナリジン／ジメンヒドリナート）を約 1.5 ヵ月使用していることを初めて実施医療機関に報告した。投与 141 日目、ALP 値、ALT 値、及び血清ビリルビン値はいずれも基準範囲内であった。投与 155 日目、治験薬（tirzepatide）を低用量から再開し、メトホルミン及びグリピジドの投与も再開した。被験者は試験を完了し、肝毒性の再発は見られなかった。
- GPGM 試験：Tirzepatide 15 mg 群に割り付けられた 5[redacted]歳の[redacted]で、関連する既往歴は T2DM 以外になかった。関連する合併症として、脂質異常症、肥満、高血圧症、及び貧血を有していた。喫煙歴はなかった。関連する併用薬としてアセチルサリチル酸、リシノプリル、及びシンバスタチンがあった。投与 540 日目、被験者の ALT 値、AST 値、ALP 値、及びビリルビン値はいずれも基準範囲内であった。投与 561 日目、被験者は同意撤回により治験薬の投与を中止した。投与 567 日目、被験者は腹痛のため救急外来を受診し、重篤

な有害事象である急性肝炎が発現した。同日、AST 値は 1085 IU/L、ALT 値は 585 IU/L、総ビリルビン値は 1.4 mg/dL、及び ALP 値は 282 IU/L であり、いずれも基準値上限を超えていた。治療として、被験者は胃腸薬（特定不能）の投与を受けた。被験者は、発熱及び悪寒、悪心、嘔吐、下痢、飲酒、ハーブ薬又はサプリメントの使用、並びに旅行は否定した。急性肝炎の主な原因は不明であり、危険因子も特定されなかった。治験担当医師によると、診療記録からは腹痛及び肝炎の病因は特定できなかった。再度の基本的な代謝のパネルの検査、肝機能パネルの検査、及びマダニが媒介する病原体（ライム病、バベシア、及びリケッチア）の血清学的検査が計画されていた。投与 576 日目、A 型肝炎ウイルス IgM 抗体、B 型肝炎、C 型肝炎、及び E 型肝炎（投与 587 日目）は血清検査で陰性であり、A 型肝炎ウイルス総抗体が陽性であった。投与 568 日目、右上部の超音波検査で肝臓にびまん性のやや粗いエコー源性が認められたが、胆石及び胆道の拡張は見られなかった。アセトアミノフェン値の報告はなく、入院中に肝臓専門医による診察はなかった。治験担当医師は、急性肝炎は治験薬との因果関係なしと判断した。投与 568 日目、この重篤な有害事象は消失した。被験者は治験薬の投与を再開せず、投与 574 日目に胸部不快感、息切れ、及び心電図変化に基づき心虚血と診断された。

上記で tirzepatide と明らかに因果関係がある症例はなかった。1 例は tirzepatide の投与中止後に発現し、1 例は tirzepatide の投与を再開したにも関わらず再発はなく、1 例は A 型肝炎ウイルスの感染又は心虚血の交絡があった。

表 2.7.4.4-110 高度又は重篤な肝胆道系障害の有害事象の要約（AS2）

基本語	Preferred Term	n (%)			
		TZP 5 mg (N=1701)	TZP 10 mg (N=1702)	TZP 15 mg (N=1716)	TZP ALL (N=5119)
有害事象発現例数（%）	Patients with ≥1 TEAE	4 (0.24)	8 (0.47)	8 (0.47)	20 (0.39)
胆石症	Cholelithiasis	4 (0.24)	2 (0.12)	1 (0.06)	7 (0.14)
急性胆嚢炎	Cholecystitis acute	1 (0.06)	3 (0.18)	2 (0.12)	6 (0.12)
胆嚢炎	Cholecystitis	0	1 (0.06)	1 (0.06)	2 (0.04)
胆道仙痛	Biliary colic	0	1 (0.06)	0	1 (0.02)
胆嚢切除	Cholecystectomy	0	0	1 (0.06)	1 (0.02)
胆管炎	Cholangitis	0	1 (0.06)	0	1 (0.02)
急性胆管炎	Cholangitis acute	0	1 (0.06)	0	1 (0.02)
悪性胆管閉塞	Malignant biliary obstruction	0	1 (0.06)	0	1 (0.02)
肝硬変	Hepatic cirrhosis	0	0	1 (0.06)	1 (0.02)
脂肪肝	Hepatic steatosis	0	0	1 (0.06)	1 (0.02)
肝毒性	Hepatotoxicity	0	0	1 (0.06)	1 (0.02)
急性肝炎	Hepatitis acute	0	0	1 (0.06)	1 (0.02)

Abbreviations: N = number of patients in treatment group; n = number of patients with at least one treatment emergent adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

高度又は重篤な肝胆道系障害の有害事象が発現した被験者の詳細は、治験総括報告書の叙述に示した。

2.7.4.4.2.15.2.3 第 2 相及び第 3 相試験の併合解析（AS3）

AS3 の高度又は重篤な肝胆道系障害の有害事象の発現割合を ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.287 に示す。結果は AS2 と類似していた。

2.7.4.4.2.15.3 臨床的に問題となる可能性のある事象

3 例に、肝酵素上昇に基づく臨床的に問題となる可能性のある事象が発現した。

- GPGI 試験：Tirzepatide 15 mg 群に割り付けられた 4[redacted]歳の[redacted]で、ベースラインの ALT 値は 53 IU/L（高値［ULN の 1 倍超 3 倍未満］）及び AST 値は 31 IU/L（正常値）であった。投与 166 日目（投与 24 週時）、ALT 値は 1063 IU/L（ULN の 10 倍以上）、AST 値は 363 IU/L（ULN の 5 倍超 10 倍以下）、GGT 値は 340 U/L（ULN の 5 倍以上）であり、ALT 値及び AST 値はピークに達していた。この時点で、直接ビリルビン値は 0.58 mg/dL（ULN の 2 倍以上）、ALP 値は 151 IU/L（ULN の 1 倍超 2 倍未満）であり、いずれも高値であった。投与 168 日目、E 型肝炎が報告され、当該事象は投与 184 日目に消失した。投与 24 週時から 40 週時の間、規定されていなかった評価が 3 回実施され、肝酵素の値は徐々に低下し、AST 値、直接ビリルビン値、及び ALP 値は投与 184 日目に基準範囲内に回復した。ALT 値も低下したが、投与 184 日目には 58 IU/L（ULN の 1 倍超 3 倍未満）と高かった。投与 281 日目（投与 40 週時）、ALT は基準範囲内に回復した。被験者は治験薬の投与及び試験を完了した。追加情報は入手していない。
- GPGH 試験：Tirzepatide 15 mg 群に割り付けられた被験者で、投与開始後の安全性の後観察期間の ALT 値の最大値は ULN の 5 倍以上 10 倍未満であり、AST 値の ULN の 10 倍以上であった。治験薬投与期間の ALT 値及び AST 値は基準範囲内であった。安全性の後観察来院の投与 384 日目に ALT 値は 304 U/L、AST 値は 315 U/L であった。投与 358 日目、被験者は治験薬の投与を完了していた。試験完了後、被験者の ALT 値及び AST 値は基準範囲内に回復した。超音波検査で脂肪肝が認められ、治験担当医師により臨床的に重要でないと判断された。
- GPGM 試験：Tirzepatide 10 mg 群に割り付けられた 6[redacted]歳の[redacted]で、治験薬の初回投与から 85 日後に、ALT 高値（ULN の 19.8 倍）を認めた。また、AST 値は ULN の 9.7 倍、ALP 値は ULN の 3.1 倍、及び直接ビリルビンは 0.41 mg/dL（ベースラインは 0.18 mg/dL）であった。これらの異常値が関連する有害事象の報告はなかった。併用薬であるロスバスタチン、モルシドミン、及びエプレレノンは、事象発現の 13 日前に投与開始していた。前回の検査から 7 日後に実施された再検査では、ALT 値は ULN の 2.2 倍、AST 値は ULN の 1.4 倍であり、AST 値は基準範囲内であった。総ビリルビン値は検査しなかった。その後の試験期間中、ALT 値、AST 値、及び ALP 値はいずれも基準範囲内であった。総ビリルビン値は投与 28 週時に基準範囲内であり、その後の試験期間中も基準範囲内であった。治験薬の投与変更はなく、被験者は治験薬の投与及び試験を完了した。追加情報は入手していない。

上記の 3 症例は、試験期間の大部分で肝酵素は正常値を示していたが、明らかな原因なく急激な上昇が認められ、その後迅速に正常値に戻った。1 例では E 型肝炎が認められた。これらの症例は tirzepatide による肝毒性を示唆しなかった。

2.7.4.4.2.15.4 肝機能パラメータ

2.7.4.4.2.15.4.1 肝機能パラメータのカテゴリー解析

本項では、個々の試験（GPGO 試験、GPGP 試験）、AS1 及び AS2 での肝機能パラメータの異常値を、ベースライン時から投与開始後の推移で示す。

2.7.4.4.2.15.4.1.1 **個々の試験**

GPGO 試験

ALT

- 投与開始後の ALT 値が ULN の 3 倍以上 5 倍未満の被験者は 4 例（各群 1 例）であった。
- 投与開始後の ALT 値の最大値が ULN の 5 倍以上 10 倍未満又は ULN の 10 倍以上の被験者はいなかった（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Table GPGO.8.110）。

AST

- 投与開始後の AST 値の最大値が ULN の 3 倍以上の被験者はいなかった（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Table GPGO.8.110）。

総ビリルビン

- 投与開始後のビリルビン値の最大値が ULN の 2 倍以上の被験者は tirzepatide 15 mg 群の 2 例（1.3%）であった。

ALP

- 投与開始後の ALP 値の最大値が ULN の 2 倍以上の被験者はいなかった。

GPGP 試験

ALT

- 投与開始後の ALT 値が ULN の 3 倍以上 5 倍未満の被験者は 4 例（2.7%）であった。4 例全例が tirzepatide 15 mg 群であり、α-グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、又は SGLT-2 阻害薬を併用していた（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Table GPGP.8.99）。
- 投与開始後の ALT 値の最大値が ULN の 5 倍以上の被験者は 1 例（tirzepatide 15 mg 群とグリニド薬の併用）であった。

AST

- 投与開始後の AST 値の最大値が ULN の 3 倍以上 5 倍未満であった被験者は、tirzepatide 5 mg 群 2 例（SU 薬の併用：1 例、グリニド薬の併用：1 例）、及び 15 mg 群 1 例であった（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Table GPGP.8.99）。
- 投与開始後の AST 値の最大値が ULN の 5 倍以上の被験者はいなかった。

総ビリルビン

- 投与開始後の血清ビリルビン値の最大値が ULN の 2 倍以上の被験者は 2 例であった。いずれも tirzepatide 10 mg 群であり、1 例はチアゾリジン薬、1 例は SGLT-2 阻害薬を併用していた（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Table GPGP.8.100）。

ALP

- 投与開始後の ALP 値の最大値が ULN の 2 倍以上の被験者はいなかった（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Table GPGP.8.100）。

2.7.4.4.2.15.4.1.2 併合解析

第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

ALT

- 投与開始後の ALT 値が ULN の 3 倍以上の被験者の割合は、プラセボ群（1.7%）と比較して全 tirzepatide 群（1.0%）で低かった（表 2.7.4.4-111）。
- 投与開始後の ALT 値が ULN の 5 倍以上の被験者の割合は、プラセボ群で 0.4%、及び全 tirzepatide 群で 0.6%であった。
- 投与開始後の ALT 値が ULN の 10 倍以上となった被験者は 1 例（GPGI 試験　tirzepatide 15 mg 群）であった。本被験者のベースラインの ALT 値は ULN の 1 倍超であった（第 2.7.4.4.2.15.3 項）。

AST

- 投与開始後の AST 値が ULN の 3 倍以上の被験者の割合は、全 tirzepatide 群とプラセボ群で類似していた（いずれも 0.9%）（表 2.7.4.4-111）。
- 投与開始後の AST 値が ULN の 5 倍以上の被験者の割合は、全 tirzepatide 群で 0.3%、プラセボ群で 0.4%であった。
- 投与開始後の AST 値が ULN の 10 倍以上の被験者はいなかった。

総ビリルビン

- 投与開始後の総ビリルビン値が ULN の 2 倍以上の被験者はいなかった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.292）。

ALP

- 投与開始後の ALP 値が ULN の 2 倍以上の被験者は 1 例（tirzepatide 5 mg 群）であった。本被験者のベースラインの ALP 値は ULN の 1 倍以下であった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.292）。

表 2.7.4.4-111 ALT 値及び AST 値のベースライン時から投与開始後までの推移（AS1）

Treatment	Maximum Baseline	Nb	Maximum Postbaseline n (%)		
			≥3×ULN	≥5×ULN	≥10×ULN
	Alanine Aminotransferase				
TZP 5 mg (N=237)	≤1×ULN	192	1 (0.5)	1 (0.5)	0
	>1×ULN	42	1 (2.4)	0	0
	All[a]	234	2 (0.9)	1 (0.4)	0
TZP 10 mg (N=240)	≤1×ULN	186	1 (0.5)	0	0
	>1×ULN	49	1 (2.0)	1 (2.0)	0
	All[a]	235	2 (0.9)	1 (0.4)	0
TZP 15 mg (N=241)	≤1×ULN	182	0	0	0
	>1×ULN	52	3 (5.8)	2 (3.8)	1 (1.9)
	All[a]	235	3 (1.3)	2 (0.9)	1(0.4)
TZP_ALL (N=718)	≤1×ULN	560	2 (0.4)	1 (0.2)	0
	>1×ULN	143	5 (3.5)	3 (2.1)	1 (0.7)
	All[a]	704	7 (1.0)	4 (0.6)	1 (0.1)
Placebo (N=235)	≤1×ULN	186	0	0	0
	>1×ULN	44	4 (9.1)	1 (2.3)	0
	All[a]	231	4 (1.7)	1 (0.4)	0
	Aspartate Aminotransferase				
TZP 5 mg (N=237)	≤1×ULN	204	1 (0.5)	0	0
	>1×ULN	30	0	0	0
	All[a]	234	1 (0.4)	0	0
TZP 10 mg (N=240)	≤1×ULN	211	1 (0.5)	0	0
	>1×ULN	24	1 (4.2)	1 (4.2)	0
	All[a]	235	2 (0.9)	1 (0.4)	0
TZP 15 mg (N=241)	≤1×ULN	204	1 (0.5)	1 (0.5)	0
	>1×ULN	31	2 (6.5)	0	0
	All[a]	235	3 (1.3)	1 (0.4)	0
TZP_ALL (N=718)	≤1×ULN	619	3 (0.5)	1 (0.2)	0
	>1×ULN	85	3 (3.5)	1 (1.2)	0
	All[a]	704	6 (0.9)	2 (0.3)	0
Placebo (N=235)	≤1×ULN	206	0	0	0
	>1×ULN	24	2 (8.3)	1 (4.2)	0
	All[a]	231	2 (0.9)	1 (0.4)	0

Abbreviations: N = total number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 observation in both the baseline and postbaseline category; Nb = number of patients in the baseline category with at least 1 postbaseline measurement; TZP = tirzepatide; ULN = upper limit of normal.

[a] Includes all patients with at least 1 postbaseline measurement including those patients who had missing baseline.

Note: Patients with missing baseline values are not included as a separate baseline category in the table because none had elevated postbaseline values.

用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

ALT

- 第 3 相試験の tirzepatide 群で投与開始後の ALT 値の最大値が ULN の 3 倍以上、5 倍以上、及び 10 倍以上の被験者の割合は、それぞれ 0.91%、0.30%、及び 0.04%であった（表 2.7.4.4-112）。
- ALT 値が ULN の 3 倍以上の被験者の割合は、tirzepatide 5 mg 群で 0.83%、10 mg 群で 0.71%、及び 15 mg 群で 1.18%であった。

- 投与開始後の ALT 値が ULN の 10 倍以上の被験者は 2 例（tirzepatide 10 mg 群：1 例、tirzepatide 15 mg 群：1 例）であった。ベースラインの ALT 値は、tirzepatide 10 mg 群の 1 例では ULN の 1 倍以下であり、15 mg 群の 1 例では ULN の 1 倍超であった（第 2.7.4.4.2.15.3 項）。

AST

- 第 3 相試験の tirzepatide 群で投与開始後の AST 値の最大値が ULN の 3 倍以上、5 倍以上、及び 10 倍以上の被験者の割合は、それぞれ 0.57%、0.16%、及び 0.02%であった（表 2.7.4.4-112）。
- AST 値が ULN の 3 倍以上であった被験者の割合は、tirzepatide 5 mg 群で 0.54%、10 mg 群で 0.48%、及び 15 mg 群で 0.71%であった。
- 投与開始後の ALT 値が 10 倍以上の被験者は 1 例（GPGH 試験　tirzepatide 15 mg 群）であった。本被験者のベースラインの AST 値は ULN の 1 倍以下であった（第 2.7.4.4.2.15.3 項）。

総ビリルビン

- 第 3 相試験では、tirzepatide 群の 8 例（0.16%）で総ビリルビン値が ULN の 2 倍以上であった（tirzepatide 5 mg 群：0.12%、10 mg 群：0.18%、及び 15 mg 群：0.18%）（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.293）。この 8 例全例で、ベースラインのビリルビン値は ULN の 1 倍超であった。この 8 例で ALT 値又は AST 値が ULN の 3 倍であった被験者はいなかった。1 例が有害事象として肝機能異常を報告した。

ALP

- 第 3 相試験では、tirzepatide 群の 16 例（0.32%）で ALP 値が ULN の 2 倍以上であった（tirzepatide 5 mg 群：0.42%、10 mg 群：0.36%、及び 15 mg 群：0.18%）（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.293）。このうち 8 例で、ベースラインの ALP 値は ULN の 1 倍超であった。

表 2.7.4.4-112 ALT 値及び AST 値のベースライン時から投与開始後の推移（AS2）

Treatment	Maximum Baseline	Nb	Maximum Postbaseline n (%)		
			≥3×ULN	≥5×ULN	≥10×ULN
	Alanine Aminotransferase				
TZP 5 mg (N=1701)	≤1×ULN	1331	7 (0.53)	2 (0.15)	0
	>1×ULN	348	7 (2.01)	1 (0.29)	0
	All[a]	1679	14 (0.83)	3 (0.18)	0
TZP 10 mg (N=1702)	≤1×ULN	1322	7 (0.53)	1 (0.08)	1 (0.08)
	>1×ULN	357	5 (1.40)	2 (0.56)	0
	All[a]	1682	12 (0.71)	3 (0.18)	1 (0.06)
TZP 15 mg (N=1716)	≤1×ULN	1326	10 (0.75)	5 (0.38)	0
	>1×ULN	371	10 (2.70)	4 (1.08)	1 (0.27)
	All[a]	1698	20 (1.18)	9 (0.53)	1 (0.06)
TZP_ALL (N=5119)	≤1×ULN	3979	24 (0.60)	8 (0.20)	1 (0.03)
	>1×ULN	1076	22 (2.04)	7 (0.65)	1 (0.09)
	All[a]	5059	46 (0.91)	15 (0.30)	2 (0.04)
	Aspartate Aminotransferase				
TZP 5 mg (N=1701)	≤1×ULN	1455	7 (0.48)	1 (0.07)	0
	>1×ULN	224	2 (0.89)	0	0
	All[a]	1679	9 (0.54)	1 (0.06)	0
TZP 10 mg (N=1702)	≤1×ULN	1463	4 (0.27)	1 (0.07)	0
	>1×ULN	216	4 (1.85)	1 (0.46)	0
	All[a]	1682	8 (0.48)	2 (0.12)	0
TZP 15 mg (N=1716)	≤1×ULN	1491	10 (0.67)	5 (0.34)	1 (0.07)
	>1×ULN	207	2 (0.97)	0	0
	All[a]	1698	12 (0.71)	5 (0.29)	1 (0.06)
TZP_ALL (N=5119)	≤1×ULN	4409	21 (0.48)	7 (0.16)	1 (0.02)
	>1×ULN	647	8 (1.24)	1 (0.15)	0
	All[a]	5059	29 (0.57)	8 (0.16)	1 (0.02)

Abbreviations: N = total number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 observation in both the baseline and postbaseline category; Nb = number of patients in the baseline category with at least 1 postbaseline measurement; TZP = tirzepatide; ULN = upper limit of normal.

[a] Includes all patients with at least 1 postbaseline measurement including those patients who had missing baseline.

Note: Patients with missing baseline values are not included as a separate baseline category in the table because none had elevated postbaseline values.

第 2 相及び第 3 相試験の併合解析（AS3）及び第 2 相及び第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS4）

AS3 及び AS4 での肝機能パラメータのベースライン時から投与開始後の変化量の解析は、下表のとおり ISS（第 5.3.5.3.1 項）に示した。結果は AS1 及び AS2 と類似していた。

Alanine Aminotransferase and Aspartate Aminotransferase (AS3)	Table ISS.4.290
Alanine Aminotransferase and Aspartate Aminotransferase (AS4)	Table ISS.4.291
Total Bilirubin and Alkaline Phosphatase (AS3)	Table ISS.4.294
Total Bilirubin and Alkaline Phosphatase (AS4)	Table ISS.4.295

2.7.4.4.2.15.4.2 ベースラインからの変化量

2.7.4.4.2.15.4.2.1 個々の試験

GPGO 試験

血清中の ALT 値、AST 値、及び ALP 値の平均値は、いずれの投与群でも投与 52 週時にベースラインから低下し、その低下量はデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して tirzepatide 群で大きかった（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Table GPGO.8.109）。安全性の後観察期間には、肝機能パラメータはベースラインの値に戻りつつあったが、ベースラインからの変化率はデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して tirzepatide 群で大きかった。

試験期間中、いずれの投与群でも総ビリルビン値及び直接ビリルビン値の変化は小さかった。投与 52 週時の総ビリルビン値及び直接ビリルビン値のベースラインからの変化率は、投与群間で類似していた（GPGO 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.8 項］Table GPGO.5.28）。

GPGP 試験

血清中の ALT 値、AST 値、及び ALP 値の平均値は、いずれの投与群でも投与 52 週時にベースラインから低下した（GPGP 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2.1 項］Table GPGP.8.97）。これらの肝機能酵素のベースラインからの低下量は、投与 52 週時と比較し、安全性の後観察期間で小さかった。総ビリルビン値及び直接ビリルビン値は、ALT 値、AST 値、及び ALP 値と同様の傾向が見られた。しかし変化量は、直接ビリルビン値と比較して総ビリルビン値で小さかった。

血清中の肝機能酵素（慣用単位）のベースラインから投与 52 週時及び安全性の後観察期間までの変化量は、それぞれ GPGP 試験治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Table GPGP.5.27 及び Table GPGP.8.97 に示した。

2.7.4.4.2.15.4.2.2 併合解析

第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

ALT 値、AST 値、及び ALP 値の最小二乗平均値は、いずれの tirzepatide 群でも投与 40 週時にベースラインから低下した。ビリルビン値は、tirzepatide 10 mg 群を除き、投与 40 週時にベースラインから低下した（表 2.7.4.4-113）。投与 40 週時の ALT 値、AST 値、及び ALP 値のベースラインからの低下率は、プラセボ群と比較していずれの tirzepatide 群でも大きかった。

肝機能酵素の要約は ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.296（慣用単位）及び Table ISS.4.297（標準単位）に示した。

表 2.7.4.4-113 投与 40 週時の肝機能酵素（慣用単位）の要約（AS1）

Analyte Time Point Measure	Estimate (SE)[a,b]			
	TZP 5 mg Baseline n=234 Week 40 n=222	TZP 10 mg Baseline n=234 Week 40 n=226	TZP 15 mg Baseline n=231 Week 40 n=212	Placebo Baseline n=227 Week 40 n=216
ALT (IU/L)				
Baseline	25.3 (0.86)	25.2 (0.86)	25.6 (0.88)	24.4 (0.85)
Week 40	19.1 (0.53)	19.1 (0.53)	17.5 (0.49)	23.0 (0.65)
Change from baseline	-6.1 (0.53)	-6.2 (0.52)	-7.7 (0.49)	-2.2 (0.65)
Percent change from baseline (%)	-24.4 (2.10)	-24.5 (2.08)	-30.7 (1.95)	-8.8 (2.57)
AST (IU/L)				

Analyte Time Point Measure	Estimate (SE)[a,b] TZP 5 mg Baseline n=234 Week 40 n=222	 TZP 10 mg Baseline n=234 Week 40 n=226	 TZP 15 mg Baseline n=231 Week 40 n=212	 Placebo Baseline n=227 Week 40 n=216
Baseline	20.9 (0.58)	20.9 (0.58)	21.5 (0.60)	20.0 (0.57)
Week 40	19.2 (0.38)	18.9 (0.38)	17.9 (0.36)	20.6 (0.42)
Change from baseline	-1.6 (0.38)	-1.9 (0.38)	-2.9 (0.36)	-0.3 (0.42)
Percent change from baseline (%)	-7.9 (1.85)	-9.1 (1.81)	-14.0 (1.75)	-1.3 (2.01)
Total Bilirubin (mg/dL)				
Baseline	0.39 (0.013)	0.41 (0.013)	0.40 (0.013)	0.39 (0.013)
Week 40	0.37 (0.011)	0.40 (0.012)	0.38 (0.012)	0.40 (0.012)
Change from baseline	-0.02 (0.011)	0.00 (0.012)	-0.01 (0.012)	0.00 (0.012)
Percent change from baseline (%)	-6.1 (2.80)	0.1 (2.96)	-3.6 (2.92)	-0.1 (3.02)
Alkaline Phosphatase (IU/L)				
Baseline	80.0 (1.46)	76.7 (1.40)	77.1 (1.42)	77.2 (1.43)
Week 40	70.6 (0.87)	68.4 (0.84)	67.0 (0.83)	73.3 (0.92)
Change from baseline	-6.9 (0.87)	-9.1 (0.84)	-10.5 (0.84)	-4.2 (0.92)
Percent change from baseline (%)	-8.9 (1.12)	-11.8 (1.08)	-13.5 (1.08)	-5.4 (1.18)

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; ANOVA = analysis of variance; AST = aspartate aminotransferase; MMRM = mixed-model repeated measures; n = number of subjects in the population with baseline and postbaseline value at the specified time point; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

[a] MMRM model for postbaseline measures: log (Actual Measurement) = log (Baseline) + Study Identifier + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Actual Measurement) = Unstructured.

[b] ANOVA model for baseline measures: log (Actual Measurement) = Study Identifier + Treatment (Type III sum of squares).

Note: The number of patients (n) in the table are for ALT at baseline and Week 40. The number of patients did not vary by more than 2 for the other analytes.

Note: Estimate is least square mean calculated on log scale from MMRM model and ANOVA model and back-transformed to original scale.

用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

ALT 値、AST 値、ビリルビン値、及び ALP 値の最小二乗平均値は、いずれの tirzepatide 群でも投与 52 週時にベースラインから低下した（表 2.7.4.4-114）。Tirzepatide の用量が高いほど、ALT 値、AST 値、及び ALP 値の投与 52 週時のベースラインからの低下量は大きかった。総ビリルビン値では、投与 52 週時のベースラインからの低下量は tirzepatide 5 mg 群で最も大きかった。

肝機能酵素の要約は ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.298（慣用単位）及び Table ISS.4.299（標準単位）に示した。

表 2.7.4.4-114 投与 52 週時の肝機能酵素（慣用単位）の要約（AS2）

Analyte Time Point Measure	Estimate (SE)[a, b] TZP 5 mg Baseline n=1668 Week 52 n=923	 TZP 10 mg Baseline n=1659 Week 52 n=916	 TZP 15 mg Baseline n=1679 Week 52 n=946
ALT (IU/L)			
Baseline	24.8 (0.32)	25.1 (0.33)	24.6 (0.32)
Week 52	19.4 (0.25)	18.6 (0.24)	17.9 (0.22)
Change from baseline	-5.5 (0.25)	-6.3 (0.24)	-7.0 (0.22)
Percent change from baseline (%)	-22.0 (0.99)	-25.4 (0.95)	-28.3 (0.90)
AST (IU/L)			

Analyte Time Point Measure	Estimate (SE)[a, b] TZP 5 mg Baseline n=1668 Week 52 n=923	 TZP 10 mg Baseline n=1659 Week 52 n=916	 TZP 15 mg Baseline n=1679 Week 52 n=946
Baseline	20.6 (0.21)	20.9 (0.22)	20.7 (0.21)
Week 52	19.0 (0.17)	18.5 (0.16)	18.1 (0.16)
Change from baseline	-1.8 (0.17)	-2.3 (0.16)	-2.7 (0.16)
Percent change from baseline (%)	-8.79 (0.803)	-10.99 (0.787)	-13.03 (0.758)
Total bilirubin (mg/dL)			
Baseline	0.39 (0.005)	0.39 (0.005)	0.39 (0.005)
Week 52	0.38 (0.005)	0.38 (0.005	0.39 (0.005
Change from baseline	-0.01 (0.005)	-0.01 (0.005)	0.00 (0.005)
Percent change from baseline (%)	-3.40 (1.324)	-1.77 (1.352)	-0.24 (1.354)
Alkaline Phosphatase (IU/L)			
Baseline	77.7 (0.57)	77.8 (0.58)	78.2 (0.57)
Week 52	68.5 (0.40)	67.4 (0.39)	66.3 (0.38)
Change from baseline	-9.0 (0.40)	-10.1 (0.39)	-11.2 (0.38)
Percent change from baseline (%)	-11.55 (0.511)	-12.92 (0.505)	-14.41 (0.490)

Abbreviations: ALT = alanine amino transferase; ANOVA = analysis of variance; AST = aspartate aminotransferase; MMRM = mixed-model repeated measures; n = number of subjects in the population with baseline and postbaseline value at the specified time point; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

[a] MMRM model for postbaseline measures: log (Actual Measurement) = log (Baseline) + Study Identifier + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Actual Measurement) = Unstructured.

[b] ANOVA model for baseline measures: log (Actual Measurement) = Study Identifier + Treatment (Type III sum of squares).

Note: The number of patients (n) in the table are for ALT at baseline and Week 52. The number of patients did not vary by more than 2 for the other analytes.

Note: Estimate is least square mean calculated on log scale from MMRM model and ANOVA model and back-transformed to original scale.

AS2 での ALT 値及び AST 値の箱ひげ図はそれぞれ ISS（第 5.3.5.3.1 項）Figure ISS.4.18 及び Figure ISS.4.19 に示す。

2.7.4.4.2.15.4.3 肝酵素の異常値の有害事象

治験担当医師に対して、肝酵素上昇が認められた場合の報告時期に関する特定のトレーニング又はガイダンスは実施しなかった。肝関連項目が ULN の 3 倍以上であった被験者の多くでは有害事象は報告されていない。一方、有害事象が発現した複数の被験者での肝関連項目は ULN の 3 倍未満であった。

肝酵素異常に関連する有害事象は、SMQ「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」により特定した。

2.7.4.4.2.15.4.3.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

AS1 では、肝酵素異常に関連する有害事象として、肝酵素上昇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び肝酵素異常が tirzepatide 群で報告された（表 2.7.4.4-107）。いずれの事象も軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。プラセボ群の 1 例で報告された肝機能検査値上昇は軽度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

2.7.4.4.2.15.4.3.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

AS2 で、0.1%以上に認められた肝酵素異常に関連する有害事象の発現割合を表 2.7.4.4-108 に示し、すべての肝酵素異常に関連する有害事象の発現割合を ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.282 に示す。Tirzepatide 群の計 54 例（1.05%）で SMQ「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」が発現した（tirzepatide 5 mg 群：1.06%、10 mg 群：1.00%、15 mg 群：1.11%）。高度又は重篤な事象はなかった。2 例が治験薬の投与を中止した。

- GPGP 試験：Tirzepatide 15 mg 群に割り付けられた 6[redacted]歳の[redacted]で、投与 50 日目、134 日目、及び 197 日目に軽度の肝酵素上昇が発現し、投与 197 日目に治験薬の投与を中止した。被験者は胆石症及び脂肪肝の既往歴があった。スクリーニング時の ALT 値は 34 IU/L、AST 値は 23 IU/L、ALP 値は 46 IU/L、ビリルビン値は 0.4 mg/dL、及び GGT は 25 IU/L であった。投与 50 日目、実施医療機関での肝機能に関する血液検査の結果、ALT 値は 153 IU/L、AST は 167 IU/L、及びビリルビンは 0.9（単位不明）であり、軽度の肝酵素上昇が報告された。投与 43 日目から 85 日目まで、治験薬の投与は休止した。投与 85 日目、ALT 値、AST 値、ALP 値、ビリルビン値、及び GGT 値は基準範囲内に回復した。投与 64 日目、A 型肝炎抗体、B 型肝炎抗原及び抗体、C 型肝炎抗体、E 型肝炎抗体いずれも陰性であった。投与 85 日目に治験薬の投与を再開した。投与 130 日目、実施医療機関での肝機能に関する血液検査の結果、ALT 値は 57 IU/L、AST 値は 78 IU/L であり、投与 134 日目に軽度の肝酵素上昇が報告された。投与 127 日目から 169 日目まで、治験薬の投与は休止し、ALT 値、AST 値、ALP 値、ビリルビン値、及び GGT 値は基準範囲内に回復した。投与 169 日目に治験薬の投与を再開した。投与 197 日目、ALT 値は 213 IU/L 及び AST 値は 290 IU/L であり、軽度の肝酵素上昇が報告され、本事象により治験薬の投与を中止した。投与 393 日目に試験を完了し、ALT 値は 38 IU/L、AST 値は 27 IU/L、ALP 値は 43 IU/L、ビリルビン値は 0.2 mg/dL、及び GGT 値は 48 IU/L であった。
- GPGL 試験：Tirzepatide 15 mg 群に割り付けられた 5[redacted]歳の[redacted]で、投与 83 日目に有害事象である肝機能検査値上昇が発現し、本事象により投与 90 日目に治験薬の投与を中止した。スクリーニング時、ALT 値は 46 IU/L、ALP 値は 94 IU/L、及び AST 値は 32 IU/L であった。投与 83 日目、ALT 値は 102 IU/L、ALP 値は 112 IU/L、及び AST 値は 76 IU/L であった。同日、ビリルビン値は基準範囲内であり、以降の試験期間中維持された。投与 132 日目、有害事象として軽度の胆石症が発現し、本事象は試験完了時に未回復であった。治験薬の投与中止後も、ALT 値及び AST 値は高値であった。投与 307 日目、ALT 値は 207 IU/L、ALP 値は 139 IU/L、及び AST 値は 123 IU/L であった。投与 335 日目の安全性の後観察期間の ALT 値は 110 IU/L、ALP 値は 118 IU/L、及び AST 値は 62 IU/L であった。

要約すると、1 例は脂肪肝の既往歴があり、試験期間中の肝酵素の変化は脂肪肝によるものであった可能性がある。Tirzepatide の再投与後に肝酵素の軽度な上昇が認められたが、tirzepatide との関連性は明らかではない。1 例は tirzepatide を投与中止したにも関わらず肝酵素の軽度な上昇が継続していた。

2.7.4.4.2.15.4.4 薬物誘発性重篤肝毒性の評価

肝毒性の可能性を評価するために、以下の指標について eDISH プロットを作成した。

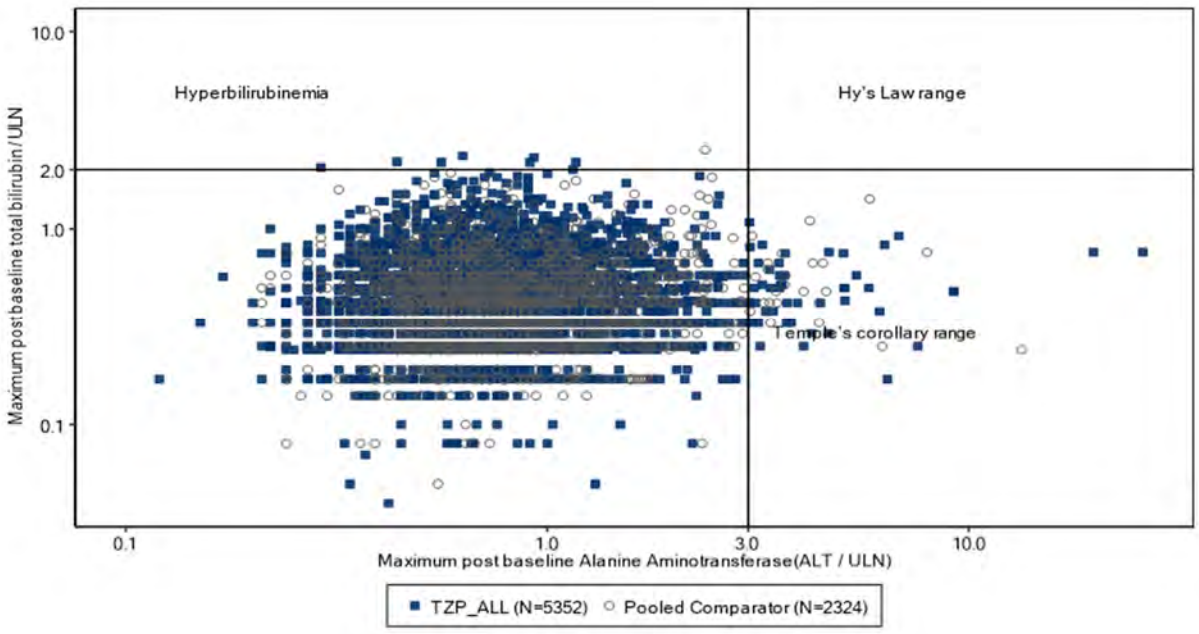
- ALT 値及び総ビリルビン値の最大値
- AST 値及び総ビリルビン値の最大値

ALT 値又は AST 値、及び総ビリルビン値の投与開始後の測定データが 1 つ以上ある被験者の 1 例につき 1 点をプロットした。試験期間中の ALT 値、AST 値、及び総ビリルビン値の最大値を用いた。異なる血液検体から得られた測定値を使用可とした。

すべての第 2 相及び第 3 相試験の総ビリルビン値（最大値）対 ALT 値（最大値）の eDISH プロットを図 2.7.4.4-25 に示す。

- Hy's law に該当した被験者はいなかった。
- Tirzepatide 群の 8 例（0.15%）及び対照群の 1 例（0.04%）が高ビリルビン血症の基準に該当した（図 2.7.4.4-25 及び ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.300）。
- Tirzepatide 群の 47 例（0.88%）及び対照群の 25 例（1.08%）では ALT 値が ULN の 3 倍以上であった（及び ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.277）。

すべての第 2 相及び第 3 相試験の総ビリルビン値（最大値）対 AST 値（最大値）の eDISH プロットを ISS（第 5.3.5.3.1 項）Figure ISS.4.20 に示す。Hy's law の基準範囲に該当する被験者数を ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.300 に要約する。



Abbreviations: ULN = upper limit of normal; TZP = tirzepatide.
Note: Points do not necessarily represent values from the same blood draw.

図 2.7.4.4-25 すべての第 2 相及び第 3 相試験の eDISH プロット：総ビリルビン値（最大値）対 ALT 値（最大値）

2.7.4.4.2.15.5 胆嚢障害

糖尿病患者、特に T2DM 患者では胆石症を含む胆嚢疾患の発現リスクが高い（Chen et al. 2015）。米国の Truven MarketScan 医療保険の診療報酬明細書及びイギリスの Clinical Practice Research Datalink の電子カルテ記録では、一般集団と比較して T2DM 患者では胆管及び胆嚢疾患の有病率が 3～4 倍高く、発現率は 5 倍高いことが示されている。有病率は、米国では一般集団で 3.7%、T2DM 患者で 10.4%であり（発現率はそれぞれ 0.86 及び 4.49/100 人年）、イギリスではそれぞれ 2.1%及び 9.5%（発現率はそれぞれ 0.072 及び 0.44/100 人年）であった。

胆石症は、胃切除術、胃バンディング術、及び減量食による急激な体重減少後に起きる一般的な合併症である。腹腔鏡下胃切除術を受けた患者の約 48%で症候性の胆石が発現し、約 23%で無症候性の胆石が発現した（Manatsathit et al. 2016）。

T2DM 患者では胆嚢疾患の発現割合が高いこと及び tirzepatide 投与で体重が減少する傾向があること（第 3 相試験では、平均体重は 5.4～11.3 kg 減少し、体重が 15%以上減少した被験者の割合は 6.9%～35.8%であった）を踏まえ、tirzepatide を投与された T2DM 患者での胆嚢関連有害事象を評価した。

2.7.4.4.2.15.5.1 個々の試験

GPGO 試験

肝胆道系障害の有害事象が発現した tirzepatide 群 12 例のうち、全 tirzepatide 群の 4 例（0.8%）で胆嚢関連有害事象が報告された。

- 胆石症
  - Tirzepatide 5 mg 群：1 例（0.6%）
  - Tirzepatide 15 mg 群：2 例（1.3%）
- 胆管炎
  - Tirzepatide 10 mg 群：1 例（0.6%）
- 急性胆管炎
  - Tirzepatide 10 mg 群：1 例（0.6%）

Tirzepatide 5 mg 群 1 例での胆石症は中等度、重篤であった。急性胆管炎は中等度、重篤であり被験者は急性胆管炎のため治験薬の投与を中止した。同一症例で報告された胆管炎も重篤であった。

GPGP 試験

肝胆道系障害の有害事象が発現した tirzepatide 群 12 例のうち、4 例（0.9%）で胆嚢関連有害事象が報告された。

- 胆石症
  - Tirzepatide 5 mg 群：1 例（0.7%）
  - Tirzepatide 10 mg 群：2 例（1.4%）
  - Tirzepatide 15 mg 群：1 例（0.7%）

1 例で発現した胆石症は中等度及び重篤であった。治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

2.7.4.4.2.15.5.2 併合解析

第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

AS1 で肝胆道系障害が発現した 12 例のうち（表 2.7.4.4-107）、胆嚢関連有害事象は全 tirzepatide 群の 4 例（0.6%）に認められた（表 2.7.4.4-115）。いずれの被験者も tirzepatide 5 mg 群であり、高度又は重篤な有害事象、並びに治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4.4-115 胆嚢関連有害事象の要約（AS1）

基本語	Preferred Term	n (%)				
		TZP 5 mg (N=237)	TZP 10 mg (N=240)	TZP 15 mg (N=241)	TZP ALL (N=718)	Placebo (N=235)
有害事象発現例数（%）	Patients with ≥1 TEAE	4 (1.7)	0	0	4 (0.6)	0
胆石症	Cholelithiasis	2 (0.8)	0	0	2 (0.3)	0
胆道仙痛	Biliary colic	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0
胆嚢切除	Cholecystectomy	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0

Abbreviations: N = number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 treatment emergent adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

AS2 で肝胆道系障害が発現した 146 例のうち（表 2.7.4.4-108）、胆嚢関連有害事象は全 tirzepatide 群の 51 例（1.00%）に認められ、その発現割合は tirzepatide 群間で類似していた（表 2.7.4.4-116）。最も多く認められた胆嚢関連有害事象は胆石症であった。

第 3 相試験の tirzepatide 群（AS2）での胆石症の発現率（100 人年あたり 0.55 件）は、診療明細及び電子カルテ記録データベースに基づくと、米国で報告されている T2DM 患者での発現率（100 人年あたり 4.49 件）と比較して低く、イギリスで報告されている T2DM 患者での発現率（100 人年あたり 0.44 件）と同程度であった。

重篤及び高度の事象は第 2.7.4.4.2.15.6 項に示した。

表 2.7.4.4-116 胆嚢関連有害事象の要約（AS2）

基本語	Preferred Term	n (%)			
		TZP 5 mg (N=1701)	TZP 10 mg (N=1702)	TZP 15 mg (N=1716)	TZP ALL (N=5119)
有害事象発現例数（%）	Patients with ≥1 TEAE	18 (1.06)	19 (1.12)	14 (0.82)	51 (1.00)
胆石症	Cholelithiasis	13 (0.76)	8 (0.47)	9 (0.52)	30 (0.59)
急性胆嚢炎	Cholecystitis acute	1 (0.06)	4 (0.24)	2 (0.12)	7 (0.14)
胆嚢炎	Cholecystitis	0	2 (0.12)	2 (0.12)	4 (0.08)
胆道仙痛	Biliary colic	2 (0.12)	1 (0.06)	0	3 (0.06)
胆嚢切除	Cholecystectomy	1 (0.06)	1 (0.06)	1 (0.06)	3 (0.06)
胆汁うっ滞	Cholestasis	0	1 (0.06)	2 (0.12)	3 (0.06)
慢性胆嚢炎	Cholecystitis chronic	0	2 (0.12)	0	2 (0.04)
高ビリルビン血症	Hyperbilirubinaemia	1 (0.06)	1 (0.06)	0	2 (0.04)
陶器様胆嚢	Porcelain gallbladder	1 (0.06)	0	0	1 (0.02)
胆管結石	Bile duct stone	0	1 (0.06)	0	1 (0.02)
胆管炎	Cholangitis	0	1 (0.06)	0	1 (0.02)
急性胆管炎	Cholangitis acute	0	1 (0.06)	0	1 (0.02)
悪性胆管閉塞	Malignant biliary obstruction	0	1 (0.06)	0	1 (0.02)

Abbreviations: N = number of patients in treatment group; n = number of patients with at least 1 treatment emergent adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

第 3 相試験で 1 件以上発現した胆嚢関連有害事象を表 2.7.4.4-117 に示す。胆嚢関連有害事象の発現割合は、tirzepatide 群では 0.6%～1.4%であり、対照群では 0%（プラセボ群及びデュラグルチド 0.75 mg 群）～1.3%（インスリン グラルギン群）であった。

表 2.7.4.4-117 胆嚢関連有害事象の要約（第 3 相試験）

Treatment Arm	Patients with ≥1 TEAE						
	GPGK	GPGL	GPGH	GPGI	GPGM	GPGO	GPGP
TZP_ALL, n/N (%)	2/363 (0.6)	15/1409 (1.1)	10/1077 (0.9)	2/355 (0.6)	14/995 (1.4)	4/447 (0.9)	4/443 (0.9)
Comparator[a] , n/N (%)	0/115 0	3/469 (0.6)	1/360 (0.3)	0/120 0	13/1000 (1.3)	0/159 0	- -

Abbreviations: N = total number of patients in treatment group; n = total number of patients reporting at least 1 TEAE; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.
[a] Refer to 表 2.7.4.1-1 for information on comparator arm used in each study.

第 2 相及び第 3 相試験の併合解析（AS3）

AS3 での胆嚢関連有害事象の要約及び解析を ISS（第 5.3.5.3.1 項）Table ISS.4.286 に示した。結果は AS2 と類似していた。

2.7.4.4.2.15.6 高度又は重篤な胆嚢関連有害事象

AS2 では、Tirzepatide 群 16 例に高度又は重篤な胆嚢関連有害事象が認められた（表 2.7.4.4-110）。最も多く認められた高度又は重篤な胆嚢関連有害事象は胆石症（全

tirzepatide 群：7 例［0.14%］）及び急性胆嚢炎（全 tirzepatide 群：6 例［0.12%］）であった。高度又は重篤な胆嚢関連有害事象が認められた 16 例中、14 例が胆嚢摘出術を受けた。

次の事象は重篤な有害事象として報告された。

- 急性胆嚢炎：6 例（0.12%）
- 胆石症：5 例（0.10%）
- 胆嚢炎：2 例（0.04%）
- 胆管炎、急性胆管炎、悪性胆管閉塞：各 1 例（0.02%）

重要な胆嚢関連有害事象

GPGO 試験：Tirzepatide 10 mg 群に割り付けられた 5[redacted]歳の[redacted]で、投与 65 日目に急性胆管炎が発現した。胆管炎の危険因子は不明であった。本事象は中等度であり、重篤であった。治験担当医師により治験薬との因果関係があると判断され、本事象により治験薬の投与を中止した。投与 82 日目、重篤な有害事象である軽度の胆管炎が発現した。CT 検査の結果、総胆管結石が認められた。超音波検査の結果、5 mm の胆嚢石が認められた。

2.7.4.4.2.15.7 肝機能関連の安全性の結論

国内第 3 相試験での肝胆道系障害に関連する有害事象の発現割合は、GPGO 試験では全 tirzepatide 群で 2.0%、デュラグルチド 0.75 mg 群で 1.3%、GPGP 試験では、各 tirzepatide 群で 2.0%～4.1%であった。胆嚢関連有害事象の発現割合は、GPGO 試験の全 tirzepatide 群で 0.8%、GPGP 試験の全 tirzepatide 群で 0.9%であり、最も多く報告された事象は胆石症であった。重篤な胆嚢疾患関連有害事象が GPGO 試験で 1 例（急性胆管炎及び胆管炎）、GPGP 試験で 1 例（胆石症）に認められた。GPGO 及び GPGP 試験で tirzepatide 投与により ALT 値及び AST 値の最小二乗平均値は低下し、GPGO 試験で低下量はデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して tirzepatide 群で大きかった。GPGO 及び GPGP 試験で ALT 値又は AST 値が ULN の 3 倍以上であった被験者は、各群 0～2 例と少なかった。

併合解析に基づく肝機能関連の安全性に関連する重要な結論は以下のとおりである。

- AS1 では、肝胆道系障害に関連する有害事象が発現した被験者の割合は、全 tirzepatide 群とプラセボ群で類似していた（それぞれ 1.7%及び 1.3%）。AS2 では、全 tirzepatide 群の 2.85%で肝胆道系障害に関連する有害事象が発現し、その発現割合に tirzepatide 群間の差は認められなかった。
- 胆嚢関連有害事象は、AS1 では全 tirzepatide 群の 0.6%、AS2 では全 tirzepatide 群の 1.00%に認められた。AS2 で最も多く報告された事象は胆石症（0.59%）であった。
- 第 3 相試験の tirzepatide 群での胆石症の発現率（100 人年あたり 0.55 件）は、公表されている T2DM 集団での発現率と比較して同程度又は低かった。この結果を踏まえると、T2DM 患者に tirzepatide を投与したときに胆嚢疾患の発現リスクは上昇しないことが示される。
- Tirzepatide を投与したとき、胆石症と体重減少との間に関連性は認められなかった。Tirzepatide を投与したときの胆石症の発現率は、T2DM 患者と比較し臨床試験に参加した被験者で低かった。

- 第 3 相試験の tirzepatide 群で最も多く報告された高度又は重篤の肝胆道系障害は、胆石症（0.14%）及び急性胆嚢炎（0.12%）であった。
- Tirzepatide 投与により ALT 値及び AST 値の平均値は低下した。ALT 値又は AST 値が ULN の 3 倍以上であった被験者の割合は、tirzepatide 群とプラセボ群で類似しており、AS2 では、tirzepatide 群間で差は認められなかった。
- Hy's law に該当する被験者はいなかった。

結論として、Tirzepatide は肝機能に有害な影響を与えないことが示された。また、一般的な T2DM 患者集団と比較し、tirzepatide 投与によって胆石症の発現リスクは上昇しなかった。

2.7.4.4.2.16 悪性腫瘍

一般的に、ヒトでの GLP-1 受容体作動薬の使用は、腫瘍形成のリスク増加に関連しない。Tirzepatide に関しても、変異原性又は遺伝毒性を示唆するようなデータは非臨床試験から得られていない（第 2.6.6.1 項）。ラット又はマウスを用いたがん原性試験で認められた tirzepatide に関連する唯一の腫瘍性所見は、ラット 2 年間がん原生試験で認められた甲状腺 C 細胞腫瘍の発生の増加であり、これは GLP-1 受容体作動薬で報告されている所見と一致していた。

近年のメタ解析及び観察研究により、T2DM 患者では多くの特定部位の癌の発現割合が高くなることが示されたが、大部分の部位で統計的な頑健性はないと判断された（Tsilidis et al. 2015）。また、多くの研究で、糖尿病治療薬が悪性腫瘍に及ぼす影響が検討され、研究間で相反する結果が示された（Shlomai et al. 2016）。GLP-1 受容体作動薬と膵臓癌及び甲状腺癌との関連性は懸念されてきたが（Rosol 2013）、近年の解析ではこれらの癌の発現リスクは確定されていない（Cao et al. 2019）。

GLP-1 受容体作動薬での所見及びグルコース依存的なインスリン分泌によって血糖コントロールを改善させる tirzepatide の作用機序に基づき、tirzepatide の臨床開発プログラムでは悪性腫瘍を注目すべき有害事象として特定した。

2.7.4.4.2.16.1 悪性新生物の有害事象

悪性腫瘍は、第 2 相及び第 3 相試験データを以下の SMQ に含まれる MedDRA PT で検索することにより特定された。

- 「悪性腫瘍」（狭域用語）
- 「悪性度不明の腫瘍」（狭域用語）

2.7.4.4.2.16.1.1 個々の試験

2.7.4.4.2.16.1.1.1 GPGO 試験

GPGO 試験では、以下の 7 例（1.1%）に 8 件の悪性腫瘍が報告された。

- Tirzepatide 5 mg 群：2 例
- Tirzepatide 10 mg 群：3 例
- デュラグルチド 0.75 mg 群：2 例

8 件の悪性腫瘍の詳細を下表に示す。

Treatment Group	Event (Preferred Term)（基本語）	Severity	Serious (Y/N)	Related to Study Drug (Y/N)
TZP 5 mg	Adrenal neoplasm（副腎新生物）	Mild	N	N
	Renal cell carcinoma（腎細胞癌）	Severe[a]	Y	N
TZP 10 mg	Prostate cancer（前立腺癌） (3 events)	Mild	N	N
		Mild[a]	Y	N
		Moderate[a]	Y	N
	Cerebellopontine angle tumour（小脳橋角部腫瘍）	Severe[a]	Y	N
Dulaglutide 0.75 mg	Prostate cancer（前立腺癌）	Severe[a]	Y	N
	Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	Severe[a]	Y	N

Abbreviations: N = no; TZP = tirzepatide; Y = yes.
[a] Study drug withdrawn.

2.7.4.4.2.16.1.1.2 GPGP 試験

GPGP 試験では、5 例に 6 件の悪性腫瘍が報告され、5 例中 4 例が tirzepatide 15 mg 群であった。6 件の悪性腫瘍の詳細を下表に示す。

TZP Treatment arm	OAM	Event (preferred term)（基本語）	Severity	Serious (Y/N)	Related to study drug (Y/N)
15 mg	SU	Bladder cancer（膀胱癌）	Mild	Y	Y
15 mg	a-GI	Renal neoplasm（腎新生物）	Moderate	N	N
		Renal neoplasm（腎新生物）	Moderate	Y*	N
15 mg	a-GI	Colon Cancer（結腸癌）	Moderate	Y*	N
15 mg	TZD	Basal cell carcinoma（基底細胞癌）	Moderate	Y**	N
5 mg	glinides	Neoplasm skin（皮膚の新生物）	Mild	N	N

Abbreviations: a-GI = alpha-glucosidase inhibitor; OAM = oral antihyperglycemic medication; SU = sulfonylureas; TZD = thiazolidinedione; TZP = tirzepatide
*Study drug withdrawn
**Study drug interrupted

2.7.4.4.2.16.1.2 併合解析

すべての第 2 相及び第 3 相試験で tirzepatide、実薬対照薬、及びプラセボを投与した被験者の、解剖学的部位ごとの悪性腫瘍の有害事象の発現割合を表 2.7.4.4-118 に示す。

第 2 相及び第 3 相試験での悪性腫瘍の発現割合は、tirzepatide 群（1.02%）及び対照群（セマグルチド［0.64%］、デュラグルチド［1.88%］、インスリン デグルデク［0.28%］、インスリン グラルギン［1.90%］、プラセボ［1.60%］）で類似していた。悪性腫瘍の分類では、大部分が 1 例又は 2 例の発現であった。Tirzepatide 群で 3 例以上に認められた悪性腫瘍は、基底細胞癌、扁

平上皮癌、結腸腺癌、腎細胞癌、腎新生物、及び前立腺癌のみであった。第 2 相及び 3 相試験を通じて、甲状腺悪性腫瘍及び C 細胞過形成は認められなかった。

膵癌が 3 例に認められ、このうち 2 例は tirzepatide 群、1 例はプラセボ群であった。なお、このプラセボ群の 1 例は、被験者の試験完了後に膵癌が報告されたためにデータベースでは特定されなかった。

他の tirzepatide 群の 1 例では、膵嚢胞が膵新生物として報告された。

Tirzepatide 群で膵癌が認められた 2 例及び膵嚢胞が認められた 1 例の詳細を以下に示す。

- GPGK 試験：Tirzepatide 5 mg 群に割り付けられた 5[redacted]歳の[redacted]で、咽喉癌の既往歴があった。264 日目に認められた血尿の精密検査中の 296 日目、中等度の重篤な腺癌（膵腺房細胞癌）と診断された。治験担当医師により、腺癌は治験薬との因果関係なしと判断された。腺癌（膵腺房細胞癌）は安全性の後観察期間中に診断されたことから、治験薬の投与変更はなかった。
- GPGM 試験：Tirzepatide 5 mg 群に割り付けられた 6[redacted]歳の[redacted]で、膵尾部の腫瘍（膵癌）のため tirzepatide の初回投与後 3 ヵ月 10 日間入院した。CT 検査の結果、肝臓及び腹膜への転移が認められた。3 回目の治験薬投与後に認められた症状には、腹痛、嘔吐、及び過剰な体重減少が含まれた。体重は、ベースラインの 65.5 kg から、膵腺癌の発現の 1 週間前には 57.4 kg に減少していた。本被験者は 79 日目に治験薬投与を中止し、報告された事象により 135 日目に死亡した。
- GPGM 試験：Tirzepatide 10 mg 群に割り付けられた本被験者は膵嚢胞と診断された。スクリーニング時に膵酵素上昇（ULN の 3 倍超）が認められた。Tirzepatide の投与前に実施された追跡調査の腹部超音波検査では、膵頭部に輪郭の不明瞭な低エコー性の無血管組織が認められた。Tirzepatide の初回投与の 1 ヵ月 10 日後、CT 検査で膵頭部の膵鉤部に管状の嚢胞が認められ、限局的な膵管拡張を示す可能性がある一方、嚢胞状の膵臓病変の可能性を除外できないと判断された。2 ヵ月 1 日後に実施された MRI の結果、膵鉤部の管状の嚢胞病変の大きさは、縦 1.7 cm、横 0.9 cm であり、主要診断は膵臓の嚢胞性腫瘍であった。2 ヵ月 23 日後の MRI で、本被験者は専門医を受診した。専門医は、本病変は通常の嚢胞又は分枝型膵管内乳頭粘液性腫瘍であると判断し、懸念すべき特徴はないと確定した。本被験者は、追跡調査のため受診するよう指示され、初回の専門医の受診時点ではその他の治療は不要となった。

第 2 相及び 3 相試験で認められた高度又は重篤な悪性腫瘍を各試験の治験総括報告書の叙述に示した。

併合解析での悪性腫瘍の要約及び解析結果は、下表のとおり ISS（第 5.3.5.3.1 項）に示した。

悪性腫瘍の要約（AS1）	Table ISS 4.301
悪性腫瘍の要約（AS2）	Table ISS 4.302
悪性腫瘍の要約（AS3）	Table ISS 4.303

表 2.7.4.4-118 悪性新生物の有害事象（すべての第 2 相及び第 3 相試験）

発現部位 基本語	Location of Cancer Preferred Term	n (%)					
		All TZP (N=5415)	Semaglutide 1 mg (N=469)	Insulin Degludec (N=360)	Insulin Glargine (N=1000)	Dulaglutide 0.75+1.5 mg (N=213)	Placebo (N=312)
有害事象発現例数（%）	Patients with ≥1 TEAE of Malignancy	55 (1.02)	3 (0.64)	1 (0.28)	19 (1.90)	4 (1.88)	5 (1.60)
胸部	Breast						
浸潤性乳管癌	Invasive ductal breast carcinoma	1 (0.02)	--	--	1 (0.10)	--	--
乳癌第２期	Breast cancer stage II	1 (0.02)	--	--	--	--	--
浸潤性乳癌	Invasive breast carcinoma	1 (0.02)	--	--	--	--	--
乳房新生物	Breast neoplasm	1 (0.02)	--	--	--	--	--
乳腺浸潤性小葉癌	Invasive lobular breast carcinoma	1 (0.02)	--	--	1 (0.10)	--	--
皮膚	Skin						
基底細胞癌	Basal cell carcinoma	5 (0.09)	1 (0.21)	--	1 (0.10)	--	1 (0.32)
扁平上皮癌	Squamous cell carcinoma	3 (0.06)	1 (0.21)	--	--	--	--
皮膚の新生物	Neoplasm skin	2 (0.04)	--	--	--	--	--
ボーエン病	Bowen's disease	1 (0.02)	--	--	--	--	--
陰茎扁平上皮癌 [a]	Penile squamous cell carcinoma[a]	1 (0.03)	--	--	--	--	--
ケーラー紅色肥厚症	Queyrat erythroplasia	1 (0.02)	--	--	--	--	--
皮膚癌	Skin cancer	1 (0.02)	--	--	--	--	--
皮膚有棘細胞癌	Squamous cell carcinoma of skin	1 (0.02)	--	--	--	--	--
耳、鼻、又は咽喉	Ear, nose, throat						
喉頭扁平上皮癌	Laryngeal squamous cell carcinoma	--	--	--	1 (0.10)	--	--
上咽頭癌	Nasopharyngeal cancer	--	--	--	1 (0.10)	--	--
胃腸	Gastrointestinal						
結腸腺癌	Adenocarcinoma of colon	3 (0.06)	--	--	1 (0.10)	--	--
結腸癌	Colon cancer	1 (0.02)	--	--	--	--	--

発現部位 基本語	Location of Cancer Preferred Term	n (%)					
		All TZP (N=5415)	Semaglutide 1 mg (N=469)	Insulin Degludec (N=360)	Insulin Glargine (N=1000)	Dulaglutide 0.75+1.5 mg (N=213)	Placebo (N=312)
遠隔転移を伴う結腸癌	Colon cancer metastatic	1 (0.02)	--	--	1 (0.10)	--	--
胃新生物	Gastric neoplasm	1 (0.02)	--	--	--	--	--
膵新生物 [b]	Pancreatic neoplasm[b]	1 (0.02)	--	--	--	--	--
膵癌	Pancreatic carcinoma	1 (0.02)	--	--	--	--	1 (0.32)[c]
腺癌 [d]	Adenocarcinoma[d]	2 (0.04)	--	--	--	--	--
肺	Lung						
肺腺癌第 4 期	Lung adenocarcinoma stage IV	1 (0.02)	--	--	--	--	1 (0.32)
肺癌第 3 期、細胞タイプ不明	Lung carcinoma cell type unspecified stage III	1 (0.02)	--	--	--	--	--
肺扁平上皮癌	Squamous cell carcinoma of lung	--	--	--	2 (0.20)	--	--
肺腺癌	Lung adenocarcinoma	--	--	--	1 (0.10)	--	--
肺の悪性新生物	Lung neoplasm malignant	--	--	--	1 (0.10)	1 (0.47)	--
腎臓	Renal						
腎細胞癌	Renal cell carcinoma	3 (0.06)	--	--	--	--	--
腎新生物	Renal neoplasm	3 (0.06)	--	--	--	--	--
乳頭状腎細胞癌	Papillary renal cell carcinoma	2 (0.04)	--	--	--	--	--
再発腎癌	Renal cancer recurrent	1 (0.02)	--	--	--	--	--
移行上皮癌	Transitional cell carcinoma	--	--	--	--	--	1 (0.32)
肝胆道	Hepatobiliary						
肝転移	Metastases to liver	2 (0.4)	--	--	1 (0.10)	--	--
胆管細胞癌	Cholangiocarcinoma	1 (0.02)	--	--	--	--	1 (0.32)
胆管腺癌	Bile duct adenocarcinoma	--	--	--	1 (0.10)	--	--
膀胱	Bladder						

発現部位 基本語	Location of Cancer Preferred Term	n (%)					
		All TZP (N=5415)	Semaglutide 1 mg (N=469)	Insulin Degludec (N=360)	Insulin Glargine (N=1000)	Dulaglutide 0.75+1.5 mg (N=213)	Placebo (N=312)
膀胱癌	Bladder cancer	1 (0.02)	--	--	--	--	--
膀胱移行上皮癌	Bladder transitional cell carcinoma	--	--	--	1 (0.10)	--	--
膀胱新生物	Bladder neoplasm	--	--	--	1 (0.10)	--	--
骨格筋及び結合組織	Musculoskeletal and connective tissue						
骨転移	Metastases to bone	1 (0.02)	--	--	--	--	--
骨新生物	Bone neoplasm	1 (0.02)	--	--	--	--	--
線維腫	Fibroma	--	--	--	--	1 (0.47)	--
女性生殖器	Reproductive neoplasms female						
子宮内膜腺癌 [e]	Endometrial adenocarcinoma[e]	1 (0.04)	--	--	--	--	--
卵巣癌 [e]	Ovarian cancer[e]	1 (0.04)	--	--	--	--	--
子宮癌 [e]	Uterine cancer[e]	1 (0.04)	--	--	--	--	--
子宮新生物 [e]	Uterine neoplasm[e]	1 (0.04)	--	--	--	--	--
男性生殖器	Reproductive neoplasms male						
前立腺癌 [a]	Prostate cancer[a]	3 (0.10)	--	--	3 (0.47)	1 (0.71)	--
精巣新生物 [a]	Testicular neoplasm[a]	1 (0.03)	--	--	--	--	--
内分泌腺新生物	Endocrine neoplasms						
神経内分泌癌	Neuroendocrine carcinoma	1 (0.02)	--	--	--	--	--
副腎新生物	Adrenal neoplasm	1 (0.02)	--	--	--	--	--
神経系の悪性新生物	Nervous system neoplasms						
多形性神経膠芽細胞腫	Glioblastoma multiforme	1 (0.02)	--	--	--	--	--
小脳橋角部腫瘍	Cerebellopontine angle tumour	1 (0.02)	--	--	--	--	--
神経膠芽細胞腫	Glioblastoma	--	--	--	1 (0.10)	--	--

発現部位 基本語	Location of Cancer Preferred Term	n (%)					
		All TZP (N=5415)	Semaglutide 1 mg (N=469)	Insulin Degludec (N=360)	Insulin Glargine (N=1000)	Dulaglutide 0.75+1.5 mg (N=213)	Placebo (N=312)
血液およびリンパ系	Blood and lymphatic system						
リンパ節転移	Metastases to lymph nodes	1 (0.02)	--	--	--	--	--
非ホジキンリンパ腫	Non-Hodgkin's lymphoma	--	1 (0.21)	--	1 (0.10)	--	--
骨髄増殖性新生物	Myeloproliferative neoplasm	--	--	1 (0.28)	--	--	--
リンパ増殖性障害	Lymphoproliferative disorder	--	--	--	1 (0.10)	--	--
その他	Other						
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	Metastatic squamous cell carcinoma	2 (0.04)	--	--	--	--	--
悪性新生物	Neoplasm malignant	1 (0.02)	--	--	--	--	--
眼部新生物	Ocular neoplasm	1 (0.02)	--	--	--	--	--
新生物	Neoplasm	--	--	--	--	1 (0.47)	--

Abbreviations: N = number of patients in population; n = number of patients with event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

[a] Denominator adjusted because gender-specific event for males: N=3114 for TZP_ALL; N=636 for insulin glargine; N=141 for dulaglutide.

[b] Patient [redacted]; diagnosed with non-malignant pancreatic cyst (vignette provided in 第 2.7.4.4.2.16 1 項).

[c] Identified after patient completed Study GPGK.

[d] One case was pancreatic adenocarcinoma (reported term was acinar cell carcinoma) in Patient [redacted]; 1 case was colon adenoma in Patient [redacted].

[e] Denominator adjusted because gender-specific event for females: N=2301 for TZP_ALL.

2.7.4.4.2.16.2 悪性腫瘍の結論

国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験を含む tirzepatide の第 2 相及び 3 相試験での悪性腫瘍の主な所見は以下のとおりであった。

- 悪性腫瘍の発現割合は Tirzepatide 群と対照群で類似していた。
- Tirzepatide 投与による甲状腺髄様癌及び C 細胞過形成は認められなかった。
- Tirzepatide 群で 2 例、プラセボ群で 1 例に膵癌が認められた。

これらの結果から、tirzepatide 投与に伴う甲状腺癌、膵癌、又はその他の悪性腫瘍の発現割合の増加は示唆されなかった。治験依頼者は、継続中の臨床試験で悪性腫瘍を注意深く評価し、市販後においても通常の医薬品安全監視活動においてリスク評価を継続することとした。

2.7.4.4.2.17 大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為

T1DM 及び T2DM 患者では、抑うつ症状及びうつ病性障害の有病割合が増加する（Holt et al., 2014）。したがって、第 3 相試験では、大うつ病性障害又は自殺念慮の有害事象を注目すべき有害事象として特定した。

SMQ「うつ病」及び「自殺／自傷」の以下の下位 SMQ に含まれる MedDRA PT を用いて、大うつ病性障害又は自殺念慮の有害事象を特定した。

- 「うつ病（自殺／自傷を除く）」（狭域用語）
- 「自殺／自傷」（狭域用語）

すべての高度又は重篤な大うつ病性障害又は自殺念慮の有害事象を各試験の治験総括報告書の叙述に示した。

2.7.4.4.2.17.1 個々の試験

2.7.4.4.2.17.1.1 GPGO 試験

GPGO 試験では、tirzepatide 5 mg 群の 2 例で抑うつ気分が発現し、いずれも軽度で非重篤であった。

2.7.4.4.2.17.1.2 GPGP 試験

GPGP 試験では、tirzepatide 15 mg 群で 2 例（うつ病、抑うつ気分を伴う適応障害）が発現し、いずれも軽度又は中等度で非重篤であった。

2.7.4.4.2.17.2 併合解析

2.7.4.4.2.17.2.1 第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

AS1 では、5 例（0.5%）に大うつ病性障害又は自殺念慮の有害事象が発現した（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.304）。いずれも SMQ の「うつ病」に含まれる事象であった。この 5 例の内訳を以下に示す。

- Tirzepatide 5 mg 群：1 例（0.4%）、うつ病（PT）
- Tirzepatide 10 mg 群：1 例（0.4%）、うつ病（PT）
- Tirzepatide 15 mg 群：2 例（0.8%）、うつ病（PT）、抑うつ気分（PT）
- プラセボ群：1 例（0.4%）、大うつ病（PT）

AS1 で、高度又は重篤な大うつ病性障害又は自殺念慮は認められなかった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.305）。

2.7.4.4.2.17.2.2 用量比較のための第 3 相試験の併合解析（AS2）

AS2 での大うつ病性障害又は自殺念慮の要約を表 2.7.4.4-119 に示す。

表 2.7.4.4-119 大うつ病性障害又は自殺念慮の有害事象の要約（AS2）

SMQ 基本語	SMQ Preferred Term	TZP 5 mg (N=1701) n (%)	TZP 10 mg (N=1702) n (%)	TZP 15 mg (N=1716) n (%)	TZP_All (N=5119) n (%)
有害事象発現例数（%）	Patients with ≥1 TEAE	12 (0.71)	4 (0.24)	22 (1.28)	38 (0.74)
うつ病（自殺／自傷以外）	Depression (excl suicide and self-injury)	11 (0.65)	4 (0.24)	20 (1.17)	35 (0.68)
うつ病	Depression	6 (0.35)	3 (0.18)	16 (0.93)	25 (0.49)
抑うつ気分	Depressed mood	4 (0.24)	1 (0.06)	1 (0.06)	6 (0.12)
大うつ病	Major depression	1 (0.06)	0	1 (0.06)	2 (0.04)
抑うつ気分を伴う適応障害	Adjustment disorder with depressed mood	0	0	1 (0.06)	1 (0.02)
気分の落ち込み	Discouragement	0	0	1 (0.06)	1 (0.02)
自殺／自傷	Suicide/self-injury	1 (0.06)	0	2 (0.12)	3 (0.06)
希死念慮を有するうつ病	Depression suicidal	0	0	1 (0.06)	1 (0.02)
企図的過量投与	Intentional overdose	1 (0.06)	0	0	1 (0.02)
自殺企図	Suicide attempt	0	0	1 (0.06)	1 (0.02)

Abbreviations: excl = excluding; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in population; n = number of patients with event; SMQ = standardized MedDRA query; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

AS2 で、4 例（0.08%）に高度又は重篤な大うつ病性障害又は自殺念慮が認められた（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.307）。

- Tirzepatide 5 mg 群：1 例（0.06%）、企図的過量投与（PT）
- Tirzepatide 15 mg 群：3 例（0.17%）、希死念慮を有するうつ病（PT）、自殺企図（PT）、大うつ病（PT）

これらの大うつ病性障害又は自殺念慮の詳細を以下に示す。

- GPGH 試験：Tirzepatide 15 mg 群に割り付けられた 7[redacted]歳の[redacted]で、治験担当医師により 320 日目に自殺により死亡したと報告された。本被験者は 78 日目に膵酵素増加の有害事象により治験薬の投与を中止していた。本被験者には、うつ病の合併症があった。自殺企図は治験薬との因果関係なしと判断され、また CEC により心血管系イベントではないと判定された。
- GPGL 試験：Tirzepatide 15 mg 群に割り付けられた 4[redacted]歳の[redacted]で、220 日目、自殺企図が発現した。試験開始時点で、抑うつ症状、人生の重要なできごと、又は生活習慣の変化の報告はなかった。自殺企図の発現前、185 日目に、うつ病が発現し、その後、大うつ病性障害と診断された。本被験者は治験薬の投与及び試験を完了した。治験担当医師により、自殺企図は治験薬との因果関係なしと判断された。

- GPGL 試験：Tirzepatide 5 mg 群に割り付けられた 3[redacted]歳の[redacted]で、31 日目、アミトリプチリン 1120 mg による企図的過量投与が発現し入院した。本被験者にはうつ病及び片頭痛の既往歴があった。本被験者は治験薬の投与及び試験を完了した。
- GPGH 試験：Tirzepatide 15 mg 群に割り付けられた 4[redacted]歳の[redacted]で、うつ病の合併があった。57 日目、本被験者は神経衰弱及びうつ病により入院した。本被験者は、無職であり、家族の問題があった。本被験者は大うつ病の再発と診断された。本被験者は治験薬の投与及び試験を完了した。治験担当医師により、大うつ病は治験薬との因果関係なしと判断された。

2.7.4.4.2.17.3 大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為の結論

国内第 3 相試験である GPGO 及び GPGP 試験で「うつ病」及び「自殺／自傷」の有害事象が認められた被験者は各 2 例と少なく、いずれも軽度又は中等度で非重篤であった。

AS1 では、「うつ病」及び「自殺／自傷」の有害事象の発現割合は tirzepatide 及びプラセボ群で均衡しており、いずれも 1%未満であった。AS2 では、これらの有害事象に tirzepatide の用量依存性は認められなかった。重篤な「自殺／自傷」の有害事象が発現した tirzepatide 群の 4 例のうち 3 例は治験薬の初回投与前からうつ病又は抑うつ障害を合併していた。これらの結果から、うつ症状の重症度又は自殺念慮又は自殺行為の発現割合に tirzepatide が影響を及ぼすことは示されなかった。全体として、tirzepatide は大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為に関連しないと考えられた。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　日本人集団と全体集団の比較

国際共同治験である GPGK 及び GPGI 試験には日本人が組み入れられたため、本項ではこれら 2 試験の日本人集団と全体集団の主な安全性の結果を比較した。GPGK 及び GPGI 試験の日本人集団の安全性の結果の詳細は、Analyses for Japanese population (Study GPGK and GPGI)（第 5.3.5.3.6 項）に示した。

2.7.4.5.1.1　被験者の内訳

GPGK 及び GPGI 試験の被験者の内訳（日本人集団及び全体集団）は、第 2.7.3.2.3 項、第 2.7.3.2.4 項、及び第 2.7.3.3.3.1.1 項を参照のこと。

2.7.4.5.1.2　人口統計学特性及びベースライン疾患特性

各試験で、日本人集団と全体集団の人口統計学特性及びベースライン疾患特性の類似性を検討した。その結果、日本人集団と全体集団で、一部の人口統計学特性及びベースライン疾患特性が異なる傾向が認められたものの、全体として大きな違いは認められなかった（第 2.7.3.3.3.1.2 項参照）。

2.7.4.5.1.3　インスリン使用量（GPGI 試験のみ）

ベースラインでのインスリン グラルギンの 1 日平均使用量は、全体集団と比較して日本人集団で少なかったが、これは体格の違いによるものと考えられる（第 2.7.3.3.3.1.3.4 項）。

また、投与 40 週時のインスリン使用量も、全体集団と比較して日本人集団で少なかった。

2.7.4.5.1.4　有害事象

2.7.4.5.1.4.1　有害事象の要約

2.7.4.5.1.4.1.1　GPGK 試験

GPGK 試験の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、日本人集団及び全体集団のいずれでも、各 tirzepatide 群及びプラセボ群で類似していた。

日本人集団及び全体集団で、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、各 tirzepatide 群でプラセボ群と比較して高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、全体集団では tirzepatide の用量が高いほど高かったが、日本人集団では tirzepatide の用量による明らかな違いは認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、日本人集団で全体集団より多く認められた（第 2.7.4.5.1.4.4.1.1 項参照）。

有害事象、重篤な有害事象、及び因果関係が否定できない有害事象の発現割合に、日本人集団と全体集団の間で特筆すべき違いは認められなかった（表 2.7.4.5-1）。

表 2.7.4.5-1 有害事象の要約（安全性解析対象集団、日本人集団及び全体集団）（GPGK 試験）

日本人集団

	TZP 5mg (N=23)		TZP 10mg (N=22)		TZP 15mg (N=23)		Placebo (N=21)		Total (N=89)		p-values			
												Pairwise*e		
Event Type*a	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Overall*d	TZP 5mg vs. Placebo	TZP 10mg vs. Placebo	TZP 15mg vs. Placebo
Deaths*b	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-
Serious Adverse Events	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(9.5)	3	(3.4)	0.182	0.599	0.233	0.222
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	3	(13.0)	2	(9.1)	4	(17.4)	0	(0.0)	9	(10.1)	0.272	0.234	0.488	0.109
Treatment-emergent Adverse Events	17	(73.9)	15	(68.2)	14	(60.9)	14	(66.7)	60	(67.4)	0.842	0.744	>.999	0.761
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	9	(39.1)	12	(54.5)	8	(34.8)	4	(19.0)	33	(37.1)	0.119	0.194	0.027	0.318

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type;
TZP = tirzepatide - = not calculable.

*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d - p-value for overall treatment effect were computed using Fisher's exact test.
*e - p-values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's exact test.

全体集団

	TZP 5mg (N=121)		TZP 10mg (N=121)		TZP 15mg (N=121)		Placebo (N=115)		Total (N=478)		p-values			
												Pairwise*e		
Event Type*a	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Overall*d	TZP 5mg vs. Placebo	TZP 10mg vs. Placebo	TZP 15mg vs. Placebo
Deaths*b	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	0.241	0.487	0.487	0.487
Serious Adverse Events	5	(4.1)	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(2.6)	11	(2.3)	0.349	0.723	0.677	0.359
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	1	(0.8)	3	(2.5)	1	(0.8)	2	(1.7)	7	(1.5)	0.682	0.614	>.999	0.614
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	4	(3.3)	6	(5.0)	8	(6.6)	3	(2.6)	21	(4.4)	0.475	>.999	0.501	0.217
Treatment-emergent Adverse Events	83	(68.6)	81	(66.9)	77	(63.6)	76	(66.1)	317	(66.3)	0.881	0.781	0.891	0.785
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	41	(33.9)	56	(46.3)	50	(41.3)	27	(23.5)	174	(36.4)	0.002	0.086	<.001	0.004

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type;
TZP = tirzepatide - = not calculable.

*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d - p-value for overall treatment effect were computed using Fisher's exact test.
*e - p-values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's exact test.

2.7.4.5.1.4.1.2　　GPGI 試験

GPGI 試験の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、日本人集団及び全体集団のいずれでも各 tirzepatide 群及びプラセボ群で類似していた。

日本人集団及び全体集団で、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、各 tirzepatide 群でプラセボ群と比較して高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、全体集団では tirzepatide の用量が高いほど高かったが、日本人集団では tirzepatide の用量による明らかな違いは見られなかった。

有害事象、重篤な有害事象、及び因果関係が否定できない有害事象の発現割合に、日本人集団と全体集団の間で特筆すべき違いは認められなかった（表 2.7.4.5-2）。

表 2.7.4.5-2 有害事象の要約（安全性解析対象集団、日本人集団及び全体集団）（GPGI 試験）

日本人集団

	TZP 5mg (N=19)		TZP 10mg (N=21)		TZP 15mg (N=20)		Placebo (N=22)		Total (N=82)		p-values			
												Pairwise*e		
Number of Subjects*a	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Overall*d	TZP 5mg vs. Placebo	TZP 10mg vs. Placebo	TZP 15mg vs. Placebo
Deaths*b	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-
Serious Adverse Events	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(5.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0.728	-	0.488	0.476
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0.476	-	-	0.476
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	1	(5.3)	2	(9.5)	2	(10.0)	0	(0.0)	5	(6.1)	0.495	0.463	0.233	0.221
Treatment-emergent Adverse Events	14	(73.7)	17	(81.0)	14	(70.0)	11	(50.0)	56	(68.3)	0.174	0.199	0.055	0.222
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	8	(42.1)	14	(66.7)	12	(60.0)	3	(13.6)	37	(45.1)	0.002	0.075	<.001	0.003

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type; TZP = tirzepatide; - = not calculable.

*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d - p-value for overall treatment effect were computed using Fisher's exact test.
*e - p-values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's exact test.

全体集団

	TZP 5mg (N=116)		TZP 10mg (N=119)		TZP 15mg (N=120)		Placebo (N=120)		Total (N=475)		p-values			
												Pairwise*e		
Event Type*a	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Overall*d	TZP 5mg vs. Placebo	TZP 10mg vs. Placebo	TZP 15mg vs. Placebo
Deaths*b	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-
Serious Adverse Events	9	(7.8)	13	(10.9)	9	(7.5)	10	(8.3)	41	(8.6)	0.784	>.999	0.519	>.999
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	3	(2.6)	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	5	(1.1)	0.088	0.117	-	0.498
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	7	(6.0)	10	(8.4)	13	(10.8)	3	(2.5)	33	(6.9)	0.058	0.210	0.050	0.017
Treatment-emergent Adverse Events	85	(73.3)	81	(68.1)	94	(78.3)	81	(67.5)	341	(71.8)	0.204	0.393	>.999	0.081
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	43	(37.1)	46	(38.7)	63	(52.5)	17	(14.2)	169	(35.6)	<.001	<.001	<.001	<.001

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type; TZP = tirzepatide; - = not calculable.

*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d - p-value for overall treatment effect were computed using Fisher's exact test.
*e - p-values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's exact test.

2.7.4.5.1.4.2　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象

2.7.4.5.1.4.2.1　GPGK 試験

GPGK 試験で、有害事象の発現割合は、日本人集団では tirzepatide 5 mg 群がプラセボ群よりも高かったが、全体集団ではプラセボ群と各 tirzepatide 群で大きな違いはなかった（表 2.7.4.5-3）。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、日本人集団及び全体集団のいずれでも各 tirzepatide 群でプラセボ群より高かった（表 2.7.4.5-4）。

日本人集団、全体集団共に、有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象のいずれでも SOC「胃腸障害」の有害事象が最も多かった。SOC「胃腸障害」の有害事象は、各 tirzepatide 群でプラセボ群より発現割合が高かった（表 2.7.4.5-3、表 2.7.4.5-4）。全体集団でのいずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象の発現時期別の発現例数を表 2.7.4.7-3 に示す。

表 2.7.4.5-3 いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象の発現例数及び発現割合
（安全性解析対象集団、日本人集団及び全体集団）（GPGK 試験）

日本人集団

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	TZP 5mg (N=23)	TZP 10mg (N=22)	TZP 15mg (N=23)	Placebo (N=21)
有害事象発現例数(%)	Patients with any TEAE	17 (73.9)	15 (68.2)	14 (60.9)	14 (66.7)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	8 (34.8)	10 (45.5)	8 (34.8)	3 (14.3)
便秘	Constipation	3 (13.0)	4 (18.2)	1 (4.3)	0 (0.0)
悪心	Nausea	1 (4.3)	2 (9.1)	3 (13.0)	1 (4.8)
腹部不快感	Abdominal discomfort	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (8.7)	1 (4.8)
胃腸障害	Gastrointestinal disorder	1 (4.3)	2 (9.1)	2 (8.7)	0 (0.0)
下痢	Diarrhoea	1 (4.3)	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	Gastritis	2 (8.7)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	3 (13.0)	2 (9.1)	3 (13.0)	0 (0.0)
注射部位反応	Injection site reaction	2 (8.7)	2 (9.1)	1 (4.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	6 (26.1)	4 (18.2)	5 (21.7)	9 (42.9)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	3 (13.0)	3 (13.6)	4 (17.4)	5 (23.8)
麦粒腫	Hordeolum	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.7)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	2 (8.7)	2 (9.1)	1 (4.3)	4 (19.0)
食欲減退	Decreased appetite	2 (8.7)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	Hyperglycaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性前立腺肥大症 *a	Benign prostatic hyperplasia *a	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	2 (9.5)
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)

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

*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=17(TZP 5mg), N=20(TZP 10mg), N=16(TZP 15mg), N=15(Placebo).
事象名：MedDRA/J ver23.1

全体集団

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	TZP 5mg (N=121)	TZP 10mg (N=121)	TZP 15mg (N=121)	Placebo (N=115)
有害事象発現例数(%)	Patients with any TEAE	83 (68.6)	81 (66.9)	77 (63.6)	76 (66.1)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	46 (38.0)	50 (41.3)	50 (41.3)	22 (19.1)
悪心	Nausea	14 (11.6)	16 (13.2)	22 (18.2)	7 (6.1)
下痢	Diarrhoea	14 (11.6)	17 (14.0)	14 (11.6)	9 (7.8)
消化不良	Dyspepsia	11 (9.1)	8 (6.6)	7 (5.8)	4 (3.5)
便秘	Constipation	7 (5.8)	6 (5.0)	8 (6.6)	1 (0.9)
嘔吐	Vomiting	4 (3.3)	3 (2.5)	7 (5.8)	2 (1.7)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	30 (24.8)	22 (18.2)	19 (15.7)	33 (28.7)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	7 (5.8)	8 (6.6)	8 (6.6)	10 (8.7)
インフルエンザ	Influenza	7 (5.8)	3 (2.5)	0 (0.0)	2 (1.7)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	14 (11.6)	15 (12.4)	16 (13.2)	35 (30.4)
高血糖	Hyperglycaemia	4 (3.3)	5 (4.1)	3 (2.5)	31 (27.0)
食欲減退	Decreased appetite	5 (4.1)	8 (6.6)	10 (8.3)	1 (0.9)
神経系障害	Nervous system disorders	12 (9.9)	10 (8.3)	14 (11.6)	11 (9.6)
頭痛	Headache	5 (4.1)	4 (3.3)	5 (4.1)	9 (7.8)

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP=tirzepatide
事象名：MedDRA/J ver23.1

表 2.7.4.5-4 いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団、日本人集団及び全体集団）（GPGK 試験）

日本人集団

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	TZP 5mg (N=23)	TZP 10mg (N=22)	TZP 15mg (N=23)	Placebo (N=21)
有害事象発現例数(%)	Patients with any TEAE	9 (39.1)	12 (54.5)	8 (34.8)	4 (19.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	6 (26.1)	9 (40.9)	7 (30.4)	2 (9.5)
便秘	Constipation	3 (13.0)	3 (13.6)	1 (4.3)	0 (0.0)
悪心	Nausea	1 (4.3)	2 (9.1)	3 (13.0)	1 (4.8)
胃腸障害	Gastrointestinal disorder	1 (4.3)	2 (9.1)	2 (8.7)	0 (0.0)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0 (0.0)	1 (4.5)	2 (8.7)	1 (4.8)
下痢	Diarrhoea	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	Gastritis	2 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	2 (8.7)	2 (9.1)	2 (8.7)	0 (0.0)
注射部位反応	Injection site reaction	2 (8.7)	2 (9.1)	1 (4.3)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	2 (8.7)	2 (9.1)	0 (0.0)	2 (9.5)
食欲減退	Decreased appetite	2 (8.7)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	Hyperglycaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP=tirzepatide
事象名：MedDRA/J ver23.1

全体集団

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	TZP 5mg (N=121)	TZP 10mg (N=121)	TZP 15mg (N=121)	Placebo (N=115)
有害事象発現例数(%)	Patients with any TEAE	41 (33.9)	56 (46.3)	50 (41.3)	27 (23.5)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	36 (29.8)	43 (35.5)	43 (35.5)	15 (13.0)
悪心	Nausea	13 (10.7)	15 (12.4)	21 (17.4)	6 (5.2)
下痢	Diarrhoea	10 (8.3)	14 (11.6)	13 (10.7)	6 (5.2)
消化不良	Dyspepsia	10 (8.3)	7 (5.8)	6 (5.0)	3 (2.6)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	5 (4.1)	9 (7.4)	10 (8.3)	10 (8.7)
食欲減退	Decreased appetite	5 (4.1)	8 (6.6)	10 (8.3)	1 (0.9)
高血糖	Hyperglycaemia	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	9 (7.8)

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP=tirzepatide
事象名：MedDRA/J ver23.1

2.7.4.5.1.4.2.2　　GPGI 試験

GPGI 試験で、有害事象の発現割合は、日本人集団では各 tirzepatide 群でプラセボ群よりも高かったが、全体集団では tirzepatide 5 mg 群及び tirzepatide 15 mg でプラセボ群よりも高かった（表 2.7.4.5-5）。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、日本人集団及び全体集団のいずれでも各 tirzepatide 群でプラセボ群より高かった（表 2.7.4.5-6）。

日本人集団、全体集団共に、有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象のいずれでも SOC「胃腸障害」の有害事象が最も多かった。いずれの集団でも SOC「胃腸障害」の有害事象は、各 tirzepatide 群でプラセボ群より発現割合が高かった（表 2.7.4.5-5、表 2.7.4.5-6）。

全体集団でのいずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象の発現時期別の発現例数を表 2.7.4.7-4 に示す。

表 2.7.4.5-5 いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象の発現例数及び発現割合
（安全性解析対象集団、日本人集団及び全体集団）（GPGI 試験）

日本人集団

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	TZP 5mg (N=19)	TZP 10mg (N=21)	TZP 15mg (N=20)	Placebo (N=22)
有害事象発現例数（%）	Patients with any TEAE	14 (73.7)	17 (81.0)	14 (70.0)	11 (50.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	7 (36.8)	12 (57.1)	10 (50.0)	4 (18.2)
腹部不快感	Abdominal discomfort	2 (10.5)	1 (4.8)	1 (5.0)	1 (4.5)
便秘	Constipation	2 (10.5)	4 (19.0)	4 (20.0)	1 (4.5)
上腹部痛	Abdominal pain upper	1 (5.3)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	Diarrhoea	1 (5.3)	3 (14.3)	4 (20.0)	1 (4.5)
消化不良	Dyspepsia	1 (5.3)	2 (9.5)	0 (0.0)	1 (4.5)
悪心	Nausea	1 (5.3)	5 (23.8)	3 (15.0)	0 (0.0)
胃炎	Gastritis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
嘔吐	Vomiting	0 (0.0)	4 (19.0)	2 (10.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	7 (36.8)	6 (28.6)	8 (40.0)	4 (18.2)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	4 (21.1)	3 (14.3)	5 (25.0)	3 (13.6)
気管支炎	Bronchitis	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
膀胱炎	Cystitis	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
歯肉炎	Gingivitis	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	Herpes zoster	1 (5.3)	1 (4.8)	1 (5.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	Influenza	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)
結膜炎	Conjunctivitis	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (5.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (21.1)	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	TZP 5mg (N=19)	TZP 10mg (N=21)	TZP 15mg (N=20)	Placebo (N=22)
薬疹	Drug eruption	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	Eczema	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嵌入爪	Ingrowing nail	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	Pruritus	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	Urticaria	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (10.5)	3 (14.3)	1 (5.0)	2 (9.1)
関節痛	Arthralgia	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	Neck pain	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	Back pain	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (5.0)	0 (0.0)
心臓障害	Cardiac disorders	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (10.0)	1 (4.5)
頻脈	Tachycardia	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
冠動脈疾患	Coronary artery disease	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	1 (5.3)	0 (0.0)	3 (15.0)	0 (0.0)
注射部位反応	Injection site reaction	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)
発熱	Pyrexia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
胆道仙痛	Biliary colic	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢ポリープ	Gallbladder polyp	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	1 (5.3)	2 (9.5)	1 (5.0)	0 (0.0)
上腕骨骨折	Humerus fracture	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷	Wound	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (5.0)	0 (0.0)
精神障害	Psychiatric disorders	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
不眠症	Insomnia	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (5.0)	0 (0.0)
脾腫	Splenomegaly	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	TZP 5mg (N=19)	TZP 10mg (N=21)	TZP 15mg (N=20)	Placebo (N=22)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (10.0)	0 (0.0)
回転性めまい	Vertigo	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (10.0)	0 (0.0)
臨床検査	Investigations	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (15.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
体重減少	Weight decreased	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (10.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0)	7 (33.3)	6 (30.0)	1 (4.5)
食欲減退	Decreased appetite	0 (0.0)	7 (33.3)	6 (30.0)	1 (4.5)
神経系障害	Nervous system disorders	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (5.0)	1 (4.5)
異常感覚	Dysaesthesia	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (5.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	1 (4.5)
排尿困難	Dysuria	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
腎機能障害	Renal impairment	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (10.0)	0 (0.0)
過換気	Hyperventilation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP=tirzepatide
事象名：MedDRA/J ver23.1

全体集団

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	TZP 5mg (N=116)	TZP 10mg (N=119)	TZP 15mg (N=120)	Placebo (N=120)
有害事象発現例数（%）	Patients with any TEAE	85 (73.3)	81 (68.1)	94 (78.3)	81 (67.5)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	42 (36.2)	45 (37.8)	55 (45.8)	26 (21.7)
悪心	Nausea	15 (12.9)	21 (17.6)	22 (18.3)	3 (2.5)
下痢	Diarrhoea	14 (12.1)	15 (12.6)	25 (20.8)	12 (10.0)
消化不良	Dyspepsia	8 (6.9)	10 (8.4)	6 (5.0)	2 (1.7)
嘔吐	Vomiting	8 (6.9)	9 (7.6)	15 (12.5)	3 (2.5)
便秘	Constipation	7 (6.0)	8 (6.7)	8 (6.7)	2 (1.7)
おくび	Eructation	6 (5.2)	4 (3.4)	7 (5.8)	1 (0.8)
鼓腸	Flatulence	3 (2.6)	6 (5.0)	7 (5.8)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	41 (35.3)	29 (24.4)	38 (31.7)	40 (33.3)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	18 (15.5)	8 (6.7)	15 (12.5)	23 (19.2)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	17 (14.7)	20 (16.8)	17 (14.2)	17 (14.2)
関節痛	Arthralgia	6 (5.2)	4 (3.4)	3 (2.5)	2 (1.7)
背部痛	Back pain	6 (5.2)	6 (5.0)	4 (3.3)	7 (5.8)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	14 (12.1)	20 (16.8)	21 (17.5)	20 (16.7)
食欲減退	Decreased appetite	8 (6.9)	15 (12.6)	17 (14.2)	2 (1.7)
高血糖	Hyperglycaemia	2 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	16 (13.3)
臨床検査	Investigations	11 (9.5)	9 (7.6)	18 (15.0)	4 (3.3)
リパーゼ増加	Lipase increased	4 (3.4)	2 (1.7)	10 (8.3)	2 (1.7)
血管障害	Vascular disorders	6 (5.2)	5 (4.2)	4 (3.3)	9 (7.5)
高血圧	Hypertension	3 (2.6)	3 (2.5)	1 (0.8)	7 (5.8)

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP=tirzepatide
事象名：MedDRA/J ver23.1

表 2.7.4.5-6 いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団、日本人集団及び全体集団）（GPGI 試験）

日本人集団

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	TZP 5mg (N=19)	TZP 10mg (N=21)	TZP 15mg (N=20)	Placebo (N=22)
有害事象発現例数（%）	Patients with any TEAE	8 (42.1)	14 (66.7)	12 (60.0)	3 (13.6)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	6 (31.6)	11 (52.4)	10 (50.0)	2 (9.1)
腹部不快感	Abdominal discomfort	2 (10.5)	1 (4.8)	1 (5.0)	1 (4.5)
便秘	Constipation	2 (10.5)	4 (19.0)	4 (20.0)	0 (0.0)
下痢	Diarrhoea	1 (5.3)	3 (14.3)	4 (20.0)	1 (4.5)
消化不良	Dyspepsia	1 (5.3)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	Nausea	1 (5.3)	5 (23.8)	3 (15.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
嘔吐	Vomiting	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (10.0)	0 (0.0)
心臓障害	Cardiac disorders	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	Tachycardia	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)
注射部位反応	Injection site reaction	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (5.3)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	Pruritus	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	Investigations	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (10.0)	0 (0.0)
体重減少	Weight decreased	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (10.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0)	7 (33.3)	6 (30.0)	1 (4.5)
食欲減退	Decreased appetite	0 (0.0)	7 (33.3)	6 (30.0)	1 (4.5)

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP=tirzepatide
事象名：MedDRA/J ver23.1

全体集団

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	TZP 5mg (N=116)	TZP 10mg (N=119)	TZP 15mg (N=120)	Placebo (N=120)
有害事象発現例数（%）	Patients with any TEAE	43 (37.1)	46 (38.7)	63 (52.5)	17 (14.2)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	33 (28.4)	36 (30.3)	49 (40.8)	10 (8.3)
悪心	Nausea	15 (12.9)	21 (17.6)	21 (17.5)	0 (0.0)
下痢	Diarrhoea	12 (10.3)	9 (7.6)	20 (16.7)	5 (4.2)
便秘	Constipation	6 (5.2)	7 (5.9)	7 (5.8)	0 (0.0)
消化不良	Dyspepsia	6 (5.2)	7 (5.9)	4 (3.3)	0 (0.0)
おくび	Eructation	6 (5.2)	4 (3.4)	7 (5.8)	1 (0.8)
嘔吐	Vomiting	6 (5.2)	7 (5.9)	15 (12.5)	0 (0.0)
鼓腸	Flatulence	3 (2.6)	5 (4.2)	6 (5.0)	0 (0.0)
臨床検査	Investigations	8 (6.9)	5 (4.2)	13 (10.8)	1 (0.8)
リパーゼ増加	Lipase increased	3 (2.6)	1 (0.8)	9 (7.5)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	8 (6.9)	16 (13.4)	17 (14.2)	3 (2.5)
食欲減退	Decreased appetite	8 (6.9)	15 (12.6)	17 (14.2)	2 (1.7)

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP=tirzepatide
事象名：MedDRA/J ver23.1

2.7.4.5.1.4.3　死亡及びその他の重篤な有害事象

2.7.4.5.1.4.3.1　GPGK 試験

GPGK 試験で、死亡はプラセボ群で 1 例（日本人以外）認められた（表 2.7.4.5-1）。

重篤な有害事象は日本人集団、全体集団共に発現割合が低かった。重篤な有害事象の発現割合に、各 tirzepatide 群及びプラセボ群で大きな違いはなかった（表 2.7.4.5-7）。

表 2.7.4.5-7　重篤な有害事象の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団、日本人集団及び全体集団）（GPGK 試験）

日本人集団

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	TZP 5mg (N=23)	TZP 10mg (N=22)	TZP 15mg (N=23)	Placebo (N=21)
重篤な有害事象発現例数（%）	Patients with any SAE	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性大腸炎	Colitis ischaemic	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	Cardiac disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
心不全	Cardiac failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
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）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
胆管細胞癌	Cholangiocarcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;
SAE = serious adverse events; TZP = tirzepatide
事象名：MedDRA/J ver23.1

全体集団

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	TZP 5mg (N=121)	TZP 10mg (N=121)	TZP 15mg (N=121)	Placebo (N=115)
重篤な有害事象発現例数(%)	Patients with any SAE	5 (4.1)	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (2.6)
心臓障害	Cardiac disorders	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
心不全	Cardiac failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
上室性頻脈	Supraventricular tachycardia	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	Clostridium difficile infection	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	Pneumonia	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (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）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
腺癌	Adenocarcinoma	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管細胞癌	Cholangiocarcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性大腸炎	Colitis ischaemic	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	Musculoskeletal chest pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	Syncope	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎結石症	Nephrolithiasis	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸不全	Respiratory failure	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	Vascular disorders	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	Peripheral arterial occlusive disease	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;
SAE = serious adverse events; TZP = tirzepatide
事象名：MedDRA/J ver23.1

2.7.4.5.1.4.3.2　　GPGI 試験

GPGI 試験で死亡は認められなかった（表 2.7.4.5-2）。

重篤な有害事象は、日本人集団では全体集団と比較して発現割合が低かった。日本人集団及び全体集団のいずれでも、重篤な有害事象の発現割合は、各 tirzepatide 群及びプラセボ群で大きな違いはなかった（表 2.7.4.5-8）。

表 2.7.4.5-8　重篤な有害事象の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団、日本人集団及び全体集団）（GPGI 試験）

日本人集団

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	TZP 5mg (N=19)	TZP 10mg (N=21)	TZP 15mg (N=20)	Placebo (N=22)
重篤な有害事象発現例数（%）	Patients with any SAE	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (5.0)	0 (0.0)
心臓障害	Cardiac disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
冠動脈疾患	Coronary artery disease	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	Spinal compression fracture	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;
SAE = serious adverse events; TZP = tirzepatide
事象名：MedDRA/J ver23.1

全体集団

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	TZP 5mg (N=116)	TZP 10mg (N=119)	TZP 15mg (N=120)	Placebo (N=120)
重篤な有害事象発現例数（%）	Patients with any SAE	9 (7.8)	13 (10.9)	9 (7.5)	10 (8.3)
心臓障害	Cardiac disorders	3 (2.6)	2 (1.7)	3 (2.5)	2 (1.7)
心不全	Cardiac failure	3 (2.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房細動	Atrial fibrillation	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)
狭心症	Angina pectoris	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
冠動脈疾患	Coronary artery disease	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)
心筋梗塞	Myocardial infarction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
頻脈	Tachycardia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	2 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.8)
コロナウイルス感染	Coronavirus infection	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	Gastroenteritis	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	COVID-19 pneumonia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
蜂巣炎	Cellulitis	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後創感染	Postoperative wound infection	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂腎炎	Pyelonephritis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
尿路感染	Urinary tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (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）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
乳頭状腎細胞癌	Papillary renal cell carcinoma	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎新生物	Renal neoplasm	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
移行上皮癌	Transitional cell carcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
子宮癌 *b	Uterine cancer *b	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	TZP 5mg (N=116)	TZP 10mg (N=119)	TZP 15mg (N=120)	Placebo (N=120)
糞塊	Faecaloma	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部ヘルニア	Abdominal hernia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
膵臓障害	Pancreatic disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
無力症	Asthenia	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治癒不良	Impaired healing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.9)	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)
睡眠時無呼吸症候群	Sleep apnoea syndrome	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	Chronic obstructive pulmonary disease	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)
呼吸困難	Dyspnoea	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	Pulmonary embolism	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
呼吸不全	Respiratory failure	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
片耳難聴	Deafness unilateral	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)
股関節部骨折	Hip fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
上腕骨骨折	Humerus fracture	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管吻合合併症	Intestinal anastomosis complication	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
脊椎圧迫骨折	Spinal compression fracture	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)
低血糖	Hypoglycaemia	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱管狭窄症	Spinal stenosis	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液嚢腫	Synovial cyst	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	TZP 5mg (N=116)	TZP 10mg (N=119)	TZP 15mg (N=120)	Placebo (N=120)
低血糖性意識消失	Hypoglycaemic unconsciousness	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立不耐性	Orthostatic intolerance	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
失神	Syncope	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
一過性脳虚血発作	Transient ischaemic attack	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	Psychiatric disorders	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	Anxiety	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
膀胱障害	Bladder disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
尿路結石	Calculus urinary	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
心臓アブレーション	Cardiac ablation	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵病変部切除	Pancreatic lesion excision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
血管障害	Vascular disorders	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
大動脈狭窄	Aortic stenosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
末梢動脈閉塞性疾患	Peripheral arterial occlusive disease	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;
SAE = serious adverse events; TZP = tirzepatide
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=55(TZP 5mg), N=47(TZP 10mg), N=55(TZP 15mg), N=54(Placebo).
事象名：MedDRA/J ver23.1

2.7.4.5.1.4.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.5.1.4.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象

2.7.4.5.1.4.4.1.1 GPGK 試験

GPGK 試験では、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。

全体集団では、合計 21 例（4.4%）が有害事象によって治験薬の投与を中止し、このうち 18 例は tirzepatide 群、3 例はプラセボ群であった（表 2.7.4.5-1）。治験薬の投与中止に至った有害事象の全体的な発現割合は低かった。Tirzepatide 群で最もよく見られた治験薬の投与中止に至った有害事象は SOC「胃腸障害」（18 例［3.8%］）であり、胃腸障害、悪心、下痢、腹部不快感、消化不良、及び虚血性大腸炎が含まれた。Tirzepatide 15 mg 群で、他の投与群と比較して、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った胃腸関連有害事象が多く見られた。

日本人集団では、合計 9 例（10.1%）が有害事象によって治験薬の投与を中止し、その全例が tirzepatide 群であった（表 2.7.4.5-1）。9 例のうち 1 例は血中カルシトニン増加、残り 8 例は SOC「胃腸障害」の事象（胃腸障害、悪心、下痢、腹部不快感、及び虚血性大腸炎）によって治験薬の投与を中止した。

2.7.4.5.1.4.4.1.2 GPGI 試験

GPGI 試験では、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。

全体集団では、合計 33 例（6.9%）が有害事象によって治験薬の投与を中止し、このうち 30 例は tirzepatide 群、3 例はプラセボ群であった（表 2.7.4.5-2）。治験薬の投与中止に至った有害事象の全体的な発現割合は低かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の tirzepatide 群とプラセボ群での発現割合の違いは、主に SOC「胃腸障害」によるものであった。治験薬の投与中止に至った SOC「胃腸障害」の PT は、悪心（7 例）、嘔吐（5 例）、下痢（3 例）、消化不良（2 例）、上腹部痛（1 例）、及び胃食道逆流性疾患（1 例）であった。

日本人集団では、合計 5 例（6.1%）が有害事象によって治験薬の投与を中止し、全例が tirzepatide 群であった（表 2.7.4.5-2）。治験薬の投与中止に至った有害事象の全体的な発現割合は低かった。5 例で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の PT は、食欲減退（2 例）、悪心（2 例）、及び上腹部痛（1 例）であった。

2.7.4.5.1.4.5 胃腸関連有害事象

2.7.4.5.1.4.5.1 GPGK 試験

SOC「胃腸障害」の有害事象の発現割合は、日本人集団及び全体集団のいずれでも、各 tirzepatide 群でプラセボ群より高かった（表 2.7.4.5-9）。各 tirzepatide 群で用量による違いは見られなかった。

最もよく見られた SOC「胃腸障害」の有害事象は日本人集団と全体集団で類似していた。便秘は、日本人集団で全体集団より多く認められた。

表 2.7.4.5-9　全体集団のいずれかの投与群で発現割合が 2%以上の SOC「胃腸障害」の有害事象（安全性解析対象集団）（GPGK 試験）

	Event Category or Term	Overall					Japanese				
		n (%)				Overall p-Value	n (%)				Overall p-Value
		TZP 5 mg (N=121)	TZP 10 mg (N=121)	TZP 15 mg (N=121)	Placebo (N=115)		TZP 5 mg (N=23)	TZP 10 mg (N=22)	TZP 15 mg (N=23)	Placebo (N=21)	
	Patients with ≥1 TEAE in the GI disorders SOC	46 (38.0)	50 (41.3)	50 (41.3)	22 (19.1)	<0.001	8 (34.8)	10 (45.5)	8 (34.8)	3 (14.3)	0.163
悪心	Nausea	14 (11.6)	16 (13.2)	22 (18.2)	7 (6.1)	0.038	1 (4.3)	2 (9.1)	3 (13.0)	1 (4.8)	0.770
下痢	Diarrhoea	14 (11.6)	17 (14.0)	14 (11.6)	9 (7.8)	0.506	1 (4.3)	3 (13.6)	0	0	0.092
消化不良	Dyspepsia	11 (9.1)	8 (6.6)	7 (5.8)	4 (3.5)	0.372	1 (4.3)	0	0	0	1.000
便秘	Constipation	7 (5.8)	6 (5.0)	8 (6.6)	1 (0.9)	0.106	3 (13.0)	4 (18.2)	1 (4.3)	0	0.147
嘔吐	Vomiting	4 (3.3)	3 (2.5)	7 (5.8)	2 (1.7)	0.394	1 (4.3)	0	0	0	1.000
腹痛	Abdominal pain	3 (2.5)	2 (1.7)	4 (3.3)	1 (0.9)	0.714	0	0	0	0	-
腹部不快感	Abdominal discomfort	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.3)	3 (2.6)	0.412	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (8.7)	1 (4.8)	1.000
胃炎	Gastritis	6 (5.0)	0	3 (2.5)	0	0.008	2 (8.7)	0	1 (4.3)	0	0.613
胃腸障害	GI disorders	2 (1.7)	4 (3.3)	2 (1.7)	0	0.289	1 (4.3)	2 (9.1)	2 (8.7)	0	0.716
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	2 (1.7)	4 (3.3)	1 (0.8)	1 (0.9)	0.545	0	1 (4.5)	0	1 (4.8)	0.360

Abbreviations: GI = gastrointestinal; n = number of patients in the specified category; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

Note: Patients may be counted in more than 1 event category.

2.7.4.5.1.4.5.2　　GPGI 試験

SOC「胃腸障害」の有害事象は、日本人集団及び全体集団のいずれでも、各 tirzepatide 群でプラセボ群より発現割合が高かった（表 2.7.4.5-10）。各 tirzepatide 群で、用量による違いは見られなかった。

最もよく見られた SOC「胃腸障害」の有害事象は日本人集団と全体集団で類似していた。便秘は、日本人集団で全体集団より多く認められた。

表 2.7.4.5-10 全体集団のいずれかの投与群で発現割合が 2%以上の SOC「胃腸障害」の有害事象（安全性解析対象集団）（GPGI 試験）

	Event Category or Term	Overall					Japanese				
		n (%)				Overall P-Value	n (%)				Overall P-Value
		TZP 5 mg (N=116)	TZP 10 mg (N=119)	TZP 15 mg (N=120)	Placebo (N=120)		TZP 5mg (N=19)	TZP 10mg (N=21)	TZP 15mg (N=20)	Placebo (N=22)	
	Patients with ≥1 TEAE in the GI disorders SOC	42 (36.2)	45 (37.8)	55 (45.8)	26 (21.7)	<.001	7 (36.8)	12 (57.1)	10 (50.0)	4 (18.2)	0.047
下痢	Diarrhoea	14 (12.1)	15 (12.6)	25 (20.8)	12 (10.0)	0.094	1 (5.3)	3 (14.3)	4 (20.0)	1 (4.5)	0.368
悪心	Nausea	15 (12.9)	21 (17.6)	22 (18.3)	3 (2.5)	<.0.001	1 (5.3)	5 (23.8)	3 (15.0)	0	0.045
嘔吐	Vomiting	8 (6.9)	9 (7.6)	15 (12.5)	3 (2.5)	0.028	0	4 (19.0)	2 (10.0)	0	0.038
消化不良	Dyspepsia	8 (6.9)	10 (8.4)	6 (5.0)	2 (1.7)	0.088	1 (5.3)	2 (9.5)	0	1 (4.5)	0.739
便秘	Constipation	7 (6.0)	8 (6.7)	8 (6.7)	2 (1.7)	0.184	2 (10.5)	4 (19.0)	4 (20.0)	1 (4.5)	0.393
おくび	Eructation	6 (5.2)	4 (3.4)	7 (5.8)	1 (0.8)	0.147	0	0	0	0	-
鼓腸	Flatulence	3 (2.6)	6 (5.0)	7 (5.8)	0	0.025	0	0	0	0	-
上腹部痛	Abdominal pain upper	5 (4.3)	3 (2.5)	3 (2.5)	3 (2.5)	0.850	1 (5.3)	1 (4.8)	0	0	0.476
腹部不快感	Abdominal discomfort	2 (1.7)	4 (3.4)	1 (0.8)	3 (2.5)	0.587	2 (10.5)	1 (4.8)	1 (5.0)	1 (4.5)	0.807
腹痛	Abdominal pain	3 (2.6)	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.8)	0.698	0	0	0	0	-
腹部膨満	Abdominal distension	1 (0.9)	5 (4.2)	1 (0.8)	0	0.056	0	1 (4.8)	0	0	0.732
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	2 (1.7)	2 (1.7)	3 (2.5)	0	0.427	0	0	1 (5.0)	0	0.476

Abbreviations: AE= adverse event; GI = gastrointestinal; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.
Note: Patients may be counted in more than one event category.

2.7.4.5.1.4.6　　バイタルサイン

2.7.4.5.1.4.6.1　　GPGK 試験

日本人集団では、ベースラインでの拡張期血圧が tirzepatide 10 mg 群及び tirzepatide 15 mg 群でプラセボ群より低かったことを除いて、日本人集団及び全体集団のいずれでも、ベースラインでの脈拍数、収縮期血圧、及び拡張期血圧の平均値はプラセボ群と各 tirzepatide 群で同様であった。

全体集団では投与 40 週時の脈拍数の増加は各 tirzepatide 群とプラセボ群で同様であった。日本人集団では、投与 40 週時にプラセボ群と比較して tirzepatide 群で脈拍数の増加が認められた。日本人被験者での脈拍数の増加量は、全体集団と比較して大きかった（表 2.7.4.5-11）。投与 40 週時の収縮期血圧及び拡張期血圧は、日本人集団の各 tirzepatide 群、並びに全体集団の各 tirzepatide 群及びプラセボ群でベースラインから低下した。日本人集団のプラセボ群ではベースラインからわずかに増加した。各 tirzepatide 群での血圧の低下量に、日本人集団と全体集団で大きな差は認められなかった。

表 2.7.4.5-11　バイタルサインのベースラインから安全性の後観察期間までの変化量（安全性解析対象集団）（GPGK 試験）

日本人集団

Parameters	TZP 5 mg (N=23)		TZP 10 mg (N=22)		TZP 15 mg (N=23)		Placebo (N=21)	
	40 Weeks	SFU	40 Weeks	SFU	40 Weeks	SFU	40 Weeks	SFU
Pulse (bpm)								
Baseline	73.2		74.5		74.0		76.5	
Change from baseline	3.4	-1.6	3.8†	-4.5†	6.0††	-1.3	2.7	-0.3
Change difference from placebo (95% CI)	0.7 (-4.7, 6.1)	-1.4 (-6.4, 3.7)	1.1 (-4.3, 6.5)	-4.2 (-9.4, 0.9)	3.3 (-2.1, 8.8)	-1.0 (-6.1, 4.0)	N/A	N/A
SBP (mm Hg)								
Baseline	132.9		129.9		125.7		133.1	
Change from baseline	-8.3††	-3.9	-3.4	-4.2	-6.6†	-3.6	0.3	0.8
Change difference from placebo (95% CI)	-8.5 (-17.1, 0.0)	-4.7 (-13.5, 4.0)	-3.7 (-12.3, 5.0)	-5.0 (-13.8, 3.9)	-6.8 (-15.5, 1.9)	-4.4 (-13.2, 4.4)	N/A	N/A
DBP (mm Hg)								
Baseline	81.6		76.9*		76.6*		84.4	
Change from baseline	-3.4	-3.9	-1.2	-4.2	-4.4†	-4.1	0.5	2.7
Change difference from placebo (95% CI)	-4.0 (-9.4, 1.5)	-6.5* (-12.7, -0.4)	-1.7 (-7.2, 3.8)	-6.8* (-13.1, -0.5)	-4.9 (-10.4, 0.7)	-6.7* (-13.0, -0.5)	N/A	N/A

全体集団

Parameters	TZP 5 mg (N=121)		TZP 10 mg (N=121)		TZP 15 mg (N=121)		Placebo (N=115)	
	40 Weeks	SFU	40 Weeks	SFU	40 Weeks	SFU	40 Weeks	SFU
Pulse (bpm)								
Baseline	72.7		73.0		74.4		74.9	
Change from baseline	0.8	-1.8†	2.2†	-2.1††	1.3	-2.1††	1.2	0.7
Change difference from placebo (95% CI)	-0.5 (-2.5, 1.6)	-2.5* (-4.6, -0.5)	0.9 (-1.2, 3.0)	-2.9** (-5.0, -0.8)	0.0 (-2.1, 2.1)	-2.8** (-4.9, -0.7)	N/A	N/A
SBP (mm Hg)								
Baseline	128.2		127.4		126.6		127.8	
Change from baseline	-4.7†††	-4.6†††	-5.2†††	-2.6†	-4.7†††	-4.0†††	-2.0	-1.3
Change difference from placebo (95% CI)	-2.7 (-5.7, 0.3)	-3.4* (-6.3, -0.4)	-3.1* (-6.2, -0.1)	-1.3 (-4.3, 1.7)	-2.7 (-5.7, 0.4)	-2.8 (-5.8, 0.3)	N/A	N/A
DBP (mm Hg)								
Baseline	79.9		78.4		79.2		79.7	
Change from baseline	-2.9†††	-2.9†††	-3.1†††	-3.4†††	-3.4†††	-4.5†††	-1.4	-1.1
Change difference from placebo (95% CI)	-1.5 (-3.6, 0.5)	-1.9 (-4.0, 0.3)	-1.8 (-3.8, 0.3)	-2.4* (-4.5, -0.2)	-2.1 (-4.2, 0.0)	-3.4** (-5.6, -1.2)	N/A	N/A

Abbreviations: CI = confidence interval; DBP = diastolic blood pressure; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; SBP = systolic blood pressure; SFU = safety follow-up; TZP = tirzepatide.

Note: MMRM analysis.

Note: Shown are the least-squares means.

*p-Value <0.05, **p-value <0.01 versus placebo.

†p-value<0.05, ††p-value<0.01, †††p-value <0.001 versus baseline.

2.7.4.5.1.4.6.2　　GPGI 試験

ベースラインでの拡張期血圧が全体集団の tirzepatide 5 mg 群及び日本人集団の tirzepatide 10 mg 群でプラセボ群より低かったことを除いて、日本人集団、全体集団共に、ベースラインでの脈拍数、収縮期血圧、及び拡張期血圧の平均値はプラセボ群と各 tirzepatide 群で同様であった。

日本人集団、全体集団共に、投与 40 週時に tirzepatide 群でプラセボ群と比較しての脈拍数の増加が認められた。日本人集団での脈拍数の増加量は、全体集団と比較して大きかった（表 2.7.4.5-12）。投与 40 週時の収縮期血圧及び拡張期血圧は、日本人集団、全体集団共に、各 tirzepatide 群及びプラセボ群のいずれでもベースラインから低下した。血圧の低下量は、日本人集団及び全体集団のいずれでも各 tirzepatide 群でプラセボ群よりも大きい傾向があり、日本人集団及び全体集団の間に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.5-12　バイタルサインのベースラインから安全性の後観察期間までの変化量（安全性解析対象集団）（GPGI 試験）

日本人集団

Parameters	TZP 5 mg (N=19)		TZP 10 mg (N=21)		TZP 15 mg (N=20)		Placebo (N=22)	
	40 Weeks	SFU	40 Weeks	SFU	40 Weeks	SFU	40 Weeks	SFU
Pulse (bpm)								
Baseline	77.7		76.0		76.4		75.9	
Change from baseline	2.4	1.1	7.0†††	-1.9	6.4†††	-2.7	-1.0	2.3
Change difference from placebo (95% CI)	3.3 (-1.7, 8.4)	-1.2 (-6.5, 4.1)	8.0* (3.1, 12.9)	-4.2 (-9.4, 0.9)	7.4* (2.4, 12.3)	-5.0 (-10.2, 0.2)	N/A	N/A
SBP (mmHg)								
Baseline	136.7		135.0		131.8		138.4	
Change from baseline	-6.9†	-3.8	-10.5†††	-5.4†	-13.1†††	-3.9	-1.1	1.6
Change difference from placebo (95% CI)	-5.8 (-13.0, 1.5)	-5.3 (-13.1, 2.4)	-9.4* (-16.4, -2.4)	-7.0 (-14.5, 0.6)	-11.9* (-19.1, -4.7)	-5.5 (-13.2, 2.2)	N/A	N/A
DBP (mmHg)								
Baseline	80.9		77.9**		81.2		86.0	
Change from baseline	-4.1†	-1.0	-3.1	-4.3†	-6.1††	-6.2†††	-0.9	-0.9
Change difference from placebo (95% CI)	-3.2 (-8.1, 1.8)	-0.1 (-4.9, 4.7)	-2.2 (-7.1, 2.7)	-3.4 (-8.1, 1.3)	-5.2* (-10.1, -0.3)	-5.3* (-10.0, -0.6)	N/A	N/A

全体集団

Parameters	TZP 5 mg (N=116)		TZP 10 mg (N=119)		TZP 15 mg (N=120)		Placebo (N=120)	
	40 Weeks	SFU	40 Weeks	SFU	40 Weeks	SFU	40 Weeks	SFU
Pulse (bpm)								
Baseline	75.3		74.5		75.6		75.3	
Change from baseline	1.3	-2.8†††	3.5†††	-2.2††	5.6†††	-1.7†	-0.8	-0.5
Change difference from placebo (95% CI)	2.1 (-0.1, 4.4)	-2.3 (-4.6, -0.1)	4.3*** (2.0, 6.5)	-1.7 (-3.9, 0.5)	6.4*** (4.1, 8.7)	-1.2 (-3.5, 1.0)	N/A	N/A
SBP (mmHg)								
Baseline	136.9		138.2		136.8		139.8	
Change from baseline	-6.1†††	-2.6†	-8.3†††	-2.2	-12.6†††	-3.7††	-1.7	-1.8
Change difference from placebo (95% CI)	-4.4* (-7.8, -1.0)	-0.8 (-4.3, 2.6)	-6.6*** (-9.9, -3.2)	-0.4 (-3.8, 3.0)	-10.9*** (-14.3, -7.5)	-1.9 (-5.3, 1.6)	N/A	N/A
DBP (mmHg)								
Baseline	79.2*		80.8		80.1		82.6	
Change from baseline	-2.0††	-1.9†	-3.3†††	-2.8†††	-4.5†††	-3.8†††	-2.1††	-2.3†
Change difference from placebo (95% CI)	0.1 (-2.0, 2.1)	0.4 (-1.8, 2.5)	-1.2 (-3.2, 0.7)	-0.5 (-2.7, 1.6)	-2.4* (-4.4, -0.4)	-1.5 (-3.6, 0.6)	N/A	N/A

Abbreviations: CI = confidence interval; DBP = diastolic blood pressure; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; SBP = systolic blood pressure; SFU = safety follow-up; TZP=tirzepatide.
Note: MMRM analysis. Only patients with non-missing baseline value and at least 1 non-missing postbaseline value of the response variable were included in the analysis.
Note: Shown are the least-squares means.
* p-value <0.05 versus placebo, **p-value <0.01 versus placebo, *** p-value <0.001 versus placebo.
† p-value<0.05, †† p-value<0.01, ††† p-value <0.001 versus baseline.

2.7.4.5.1.4.7　　日本人集団における結果の要約及び全体集団との比較

GPGK 及び GPGI 試験で、有害事象、重篤な有害事象、胃腸関連有害事象、及びバイタルサインを日本人集団と全体集団で比較した結果、脈拍数の増加を除き、いずれの試験でも日本人集団と全体集団で安全性の結果に大きな違いはなかった。いずれの試験でも、脈拍数の増加に伴う有害事象を含め、日本人集団のみで発現割合が顕著に高く、かつ臨床的に問題となる事象は認められなかった。日本人集団に特異的な安全性上の懸念は認められなかった。これらの結果から、GPGK 及び GPGI 試験からなる AS1 の結果に基づいて日本人集団における安全性の評価を行うことは可能であると判断した。

2.7.4.5.2　　内因性要因

2.7.4.5.2.1　　第 3 相プラセボ対照試験の併合解析（AS1）

治験薬に対する反応に差が見られる可能性がある部分集団を確認するため、AS1 での被験者の人口統計学的特性及び臨床上の特性に基づく部分集団別に、比較的よく見られる有害事象（5%以上の被験者に発現）を解析した。腎機能に基づく部分集団解析は、注目すべき有害事象の項に記載した（第 2.7.4.4.2.3 項）。以下の部分集団を評価した。

- 年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- 性別
- 人種（アメリカ系インディアン又はアラスカ先住民、アジア人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、白人、混血）
- ベースラインの BMI（30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）（35 kg/m^2 未満、35 kg/m^2 以上）
- ベースラインの eGFR 値（60 mL/min/1.73 m^2 未満、60 mL/min/1.73 m^2 以上）
- 民族（ヒスパニック又はラテン系、非ヒスパニック又はラテン系、報告なし）

治験薬投与と部分集団の交互作用で 0.10 未満の p 値が認められたのは、性別の部分集団解析での有害事象「下痢」の解析のみであった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Figure ISS.4.21）。男性では治療効果のプラセボとの差は認められたが、女性では認められなかった。この女性での治療効果の欠如は、プラセボを投与され下痢が報告された女性被験者の割合が想定より高かったことによると考えられた。下痢は副作用と考えられており、性別による治療効果の違いを説明する生物学的妥当性はない。そのため、下痢は性別を問わず認められる副作用とみなされる。

AS1 には、GPGK 及び GPGI 試験を含めた。GPGL 試験、GPGH 試験、及び GPGM 試験で比較的よく見られる有害事象も、個々の試験レベルで上記の部分集団について評価した。総じて、各部分集団で比較的よく見られる有害事象は、GPGL 試験、GPGH 試験、及び GPGM 試験の全体集団で比較的よく見られる有害事象と同様であった。一部の部分集団では、各部分集団の症例数が少なく、結果の解釈が制限された（GPGL 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.4 項］Section 5.2.1.6、GPGH 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.5 項］Section 5.2.1.6、GPGM 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.6 項］Section 5.2.1.6）。

2.7.4.5.2.2　　第 2 相及び第 3 相試験の併合解析（AS3）

第 2 相及び第 3 相試験で tirzepatide を投与された被験者の年齢は、65 歳未満 3815 例、65 歳以上 75 歳未満 1387 例、75 歳以上 85 歳未満 206 例、及び 85 歳以上 7 例であった。

以下の事象は、年齢層が高い部分集団ほど発現割合が高かった（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.312）。

- 重篤な有害事象
- 治験薬の投与中止に至った有害事象
- 事故および損傷（SMQ）
- 心臓障害（SOC）
- 血管障害（SOC）

結論として、AS1 及び AS3 のデータから、tirzepatide の全体的な安全性プロファイルに年齢による違いは認められなかった。75 歳超の被験者が少ないなど、各部分集団に占める被験者数の違いにより部分集団の比較には限界があるため、データを過度に解釈しないよう注意する必要がある。

2.7.4.5.3 外因性要因

2.7.4.5.3.1 日本人被験者での併用療法の安全性

有害事象の発現割合並びに低血糖の発現割合及び発現率に関して、tirzepatide を経口血糖降下薬又はインスリンと併用したときの日本人被験者での安全性を検討した。本項では、以下の tirzepatide の単独療法、経口血糖降下薬との併用療法、及びインスリン グラルギンとの併用療法の結果を用いた。

- GPGO 試験（国内第 3 相試験）：単独療法
- GPGP 試験（国内第 3 相試験）：経口血糖降下薬 1 剤（SU 薬、ビグアナイド薬、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 SGLT-2 阻害剤）との併用療法
- GPGK 試験（国際共同第 3 相試験）：単独療法（日本人集団）
- GPGI 試験（国際共同第 3 相試験）：メトホルミン併用又は非併用下でのインスリン グラルギンとの併用療法（日本人集団）

2.7.4.5.3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

各試験の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性の特徴として、GPGP 及び GPGI 試験の日本人集団の方が、GPGO 及び GPGK 試験の日本人集団よりも糖尿病の罹病期間が長く、HbA1c が高かった（表 2.7.3.3-2、表 2.7.3.3-6 及び表 2.7.3.3-7 参照）。

人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は、各試験内の投与群間でおおむね均衡していた。

GPGP 試験では、併用した併用薬によって一部の人口統計学特性及びベースライン疾患特性が異なる傾向が認められたものの、全体として大きな違いは認められなかった（表 2.7.4.5-13 及び表 2.7.4.5-14）。

表 2.7.4.5-13　併用薬別の人口統計学的特性（無作為割付集団）（GPGP 試験）

	OAMs						
Attribute	**SU (N=129)**	**Biguanides (N=62)**	**a-GI (N=64)**	**TZD (N=63)**	**Glinides (N=62)**	**SGLT-2i (N=63)**	**All (N=443)**
Age (years), mean ± SD	57.7 ± 9.6	56.6 ± 11.3	57.4 ± 11.5	58.1 ± 10.8	57.8 ± 10.8	54.1 ± 11.9	57.0 ± 10.8
Age Group 1, n (%)							
<65 years	96 (74.4)	47 (75.8)	44 (68.8)	45 (71.4)	45 (72.6)	51 (81.0)	328 (74.0)
≥65 years	33 (25.6)	15 (24.2)	20 (31.3)	18 (28.6)	17 (27.4)	12 (19.0)	115 (26.0)
Age Group 2, n (%)							
<75 years	124 (96.1)	58 (93.5)	61 (95.3)	61 (96.8)	58 (93.5)	60 (95.2)	422 (95.3)
≥75 years	5 (3.9)	4 (6.5)	3 (4.7)	2 (3.2)	4 (6.5)	3 (4.8)	21 (4.7)
Male, n (%)	105 (81.4)	47 (75.8)	46 (71.9)	49 (77.8)	43 (69.4)	46 (73.0)	336 (75.8)

Abbreviations: a-GI = alpha-glucosidase inhibitor; n = number of patients in the specified category; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; OAM(s) = oral antihyperglycemic medication(s); SD =standard deviation; SGLT-2i = sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors; SU = sulfonylureas; TZD = thiazolidinedione.
Source: Table GPGP.8.4.

表 2.7.4.5-14　併用薬別のベースライン疾患特性（無作為割付集団）（GPGP 試験）

Attribute	**SU (N=129)**	**Biguanides (N=62)**	**a-GI (N=64)**	**TZD (N=63)**	**Glinides (N=62)**	**SGLT-2i (N=63)**	**All (N=443)**
Duration of diabetes (years), mean ± SD	10.78 ± 6.03	8.88 ± 5.27	9.92 ± 7.13	9.39 ± 6.90	10.03 ± 6.63	8.71 ± 5.75	9.79 ± 6.29
Duration of diabetes groups, n (%)							
≤5 years	25 (19.4)	16 (25.8)	16 (25.0)	20 (31.7)	16 (25.8)	16 (25.4)	109 (24.6)
>5 to ≤10 years	39 (30.2)	25 (40.3)	24 (37.5)	17 (27.0)	23 (37.1)	26 (41.3)	154 (34.8)
>10 years	65 (50.4)	21 (33.9)	24 (37.5)	26 (41.3)	23 (37.1)	21 (33.3)	180 (40.6)
BMI (kg/m^2), mean ± SD	27.83 ± 4.92	27.99 ± 4.48	26.49 ± 3.55	29.09 ± 5.37	27.69 ± 4.24	28.44 ± 5.68	27.90 ± 4.81
BMI Group 1, n (%)							
<25 kg/m^2	43 (33.3)	20 (32.3)	27 (42.2)	13 (20.6)	20 (32.3)	18 (28.6)	141 (31.8)
≥25 kg/m^2	86 (66.7)	42 (67.7)	37 (57.8)	50 (79.4)	42 (67.7)	45 (71.4)	302 (68.2)
BMI Group 2, n (%)							
<27 kg/m^2	71 (55.0)	32 (51.6)	45 (70.3)	28 (44.4)	35 (56.5)	32 (50.8)	243 (54.9)
≥27 kg/m^2	58 (45.0)	30 (48.4)	19 (29.7)	35 (55.6)	27 (43.5)	31 (49.2)	200 (45.1)
BMI Group 3, n (%)							
<30 kg/m^2	98 (76.0)	47 (75.8)	56 (87.5)	43 (68.3)	46 (74.2)	45 (71.4)	335 (75.6)
≥30 to <35 kg/m^2	24 (18.6)	10 (16.1)	5 (7.8)	10 (15.9)	12 (19.4)	13 (20.6)	74 (16.7)
≥35 kg/m^2	7 (5.4)	5 (8.1)	3 (4.7)	10 (15.9)	4 (6.5)	5 (7.9)	34 (7.7)
SBP (mmHg), mean ± SD	133.56 ± 13.62	128.40 ± 14.29	127.46 ± 12.41	128.64 ± 12.09	131.61 ± 15.13	125.83 ± 13.79	129.88 ± 13.81
DBP (mmHg), mean ± SD	81.57 ± 10.42	81.00 ± 11.68	79.11 ± 8.86	78.87 ± 9.37	77.65 ± 9.60	78.92 ± 10.21	79.83 ± 10.16
PR (bpm), mean ± SD	73.15 ± 10.55	73.71 ± 11.91	73.52 ± 11.19	72.44 ± 9.97	73.41 ± 10.09	73.68 ±10.25	73.29 ± 10.61
eGFR ($mL/min/1.73m^2$), mean ± SD	77.72 ± 12.52	80.31 ± 10.99	78.56 ± 12.66	77.95 ± 12.15	77.48 ± 12.68	80.90 ± 14.30	78.66 ± 12.58
Weight (kg), mean ± SD	78.19 ± 16.30	77.02 ± 14.08	73.57 ± 11.79	80.08 ± 17.71	75.71 ± 13.75	79.80 ± 20.50	77.51 ± 16.06
HbA1c (%), mean ± SD	8.71 ± 1.06	8.44 ± 0.96	8.55 ± 1.31	8.37 ± 1.09	8.83 ± 1.23	8.30 ± 0.82	8.56 ± 1.09
HbA1c category, n (%)							
≤8.5%	61 (47.3)	34 (54.8)	38 (59.4)	41 (65.1)	30 (48.4)	40 (63.5)	244 (55.1)
>8.5%	68 (52.7)	28 (45.2)	26 (40.6)	22 (34.9)	32 (51.6)	23 (36.5)	199 (44.9)
FSG (mg/dL), mean ± SD	181.32 ± 45.63	178.00 ± 49.75	175.34 ± 49.88	164.30 ± 34.71	185.05 ± 47.39	154.52 ± 27.53	174.28 ± 44.58

Abbreviations: a-GI = alpha-glucosidase inhibitors; bpm = beats per minute; BMI = body mass index; DBP = diastolic blood pressure; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FSG = fasting serum glucose; HbA1c = glycated hemoglobin; n = number of patients in the specified category; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; OAM = oral antihyperglycemic medication; PR = pulse rate; SBP = systolic blood pressure; SD = standard deviation; SGLT-2i = sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors; SU = sulfonylureas; TZD = thiazolidinedione.

2.7.4.5.3.1.2 有害事象の概要

GPGP 試験では重篤な有害事象の発現割合は、α-グルコシダーゼ阻害薬併用時に最も高く、チアゾリジン薬併用時に最も低かった（表 2.7.4.5-15）。試験中止に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、α-グルコシダーゼ阻害薬併用時に最も高かった。有害事象の発現割合は、グリニド薬併用時に最も高く、チアゾリジン薬併用時に最も低かった。

表 2.7.4.5-15 併用薬別の有害事象の概要（安全性解析対象集団）（GPGP 試験）

Category[a]	OAM n (%)						
	SU (N=129)	Biguanides (N=62)	a-GI (N=64)	TZD (N=63)	Glinides (N=62)	SGLT-2i (N=63)	All (N=443)
Deaths[b]	0	0	0	0	0	0	0
SAEs	5 (3.9)	3 (4.8)	8 (12.5)	1 (1.6)	5 (8.1)	2 (3.2)	24 (5.4)
Discontinuations from study due to an AE	4 (3.1)	5 (8.1)	6 (9.4)	0	2 (3.2)	1 (1.6)	18 (4.1)
Discontinuations from study drug due to an AE	6 (4.7)	7 (11.3)	12 (18.8)	3 (4.8)	3 (4.8)	2 (3.2)	33 (7.4)
TEAEs	102 (79.1)	49 (79.0)	51 (79.7)	37 (58.7)	53 (85.5)	51 (81.0)	343 (77.4)
TEAE related to study treatment[c]	73 (56.6)	34 (54.8)	35 (54.7)	24 (38.1)	33 (53.2)	36 (57.1)	235 (53.0)

Abbreviations: AE = adverse event; a-GI = alpha-glucosidase inhibitor; n = number of patients in the specified category; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; OAM = oral antihyperglycemic medication; SAE = serious adverse event; SGLT-2i = sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors; SU = sulfonylureas; TEAEs = treatment-emergent adverse events; TZD = thiazolidinedione.

[a] Patients may be counted in more than one category.

[b] Deaths are also included as SAEs and discontinuations due to AEs.

[c] Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.

その他の試験の有害事象の概要については、第 2.7.4.2.1.1.1.1 項（GPGO 試験）、第 2.7.4.5.1.4.1.1 項（GPGK 試験）及び第 2.7.4.5.1.4.1.2 項（GPGI 試験）で前述した。

2.7.4.5.3.1.3 有害事象の発現割合

GPGP 試験の併用薬別の有害事象の発現割合に関して、いずれの併用薬でも、上咽頭炎以外は胃腸障害の発現割合が高かった。α-グルコシダーゼ阻害薬及びグリニド薬併用時に悪心の発現割合が高い傾向が見られたものの、概して併用薬による大きな違いは認められなかった（表 2.7.4.5-16）。GPGO 試験での tirzepatide 単独療法（表 2.7.4.2-5）と GPGP 試験での tirzepatide と各経口血糖降下薬の併用療法の間でも、有害事象の発現割合に明らかな違いは認められなかった。

全症例がインスリンを併用した GPGI 試験の日本人集団でも、GPGP 試験と同様に上咽頭炎以外は胃腸障害の発現割合が高く（表 2.7.4.5-5）、tirzepatide 単独療法を用いた GPGK 試験の日本人集団（表 2.7.4.5-3）との間でも明らかな違いは認められなかった。

2.7.4.5.3.1.4　　低血糖の発現割合及び発現率

いずれの試験でも血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖の発現割合及び発現率（1 年あたりに調整）は低かった（表 2.7.4.5-17）。

GPGP 試験では、血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖は 5 例（1.1%）で各 1 件認められた。5 例は SU 薬（4 例［3.1%］）又はグリニド薬（1 例［1.6%］）を併用していた。重症低血糖は認められなかった。Tirzepatide 単独療法である GPGO 試験では、血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖は、全 tirzepatide 群の 2 例（0.4%）で各 1 件認められた。重症低血糖は認められなかった。

全症例がインスリンを併用していた GPGI 試験の日本人集団では、6 例（10%）で 15 件の血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖が認められた。重症低血糖は認められなかった。Tirzepatide 単独療法である GPGK 試験の日本人集団では、血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖及び重症低血糖は認められなかった。

2.7.4.5.3.1.5　　日本人被験者での併用療法の安全性の結論

外因性要因として併用薬別の安全性を検討した結果、全般的な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。単独療法でも血糖降下薬との併用療法でも、胃腸関連有害事象の発現割合が高く、いずれの治療法でも認められた事象に大きな違いはなかった。低血糖症の発現割合及び発現率はいずれの治療法でも総じて低かったが、SU 薬、グリニド薬、又はインスリン併用時には単独療法や他の血糖降下薬併用時と比べて高かった。いずれの併用療法でも、重症低血糖症は認められなかった。

これらの結果から、日本人被験者での tirzepatide と経口血糖降下薬又はインスリンとの併用療法に安全性上の懸念は認められなかった。

表 2.7.4.5-16 全併用薬群で 5%以上発現した有害事象の併用薬別の発現割合（安全性解析対象集団）（GPGP 試験）

	Preferred Term[a]	OAM n (%)						
		SU (N=129)	Biguanides (N=62)	a-GI (N=64)	TZD (N=63)	Glinides (N=62)	SGLT-2i (N=63)	All (N=443)
	Patients with ≥1 TEAE	102 (79.1)	49 (79.0)	51 (79.7)	37 (58.7)	53 (85.5)	51 (81.0)	343 (77.4)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	23 (17.8)	8 (12.9)	11 (17.2)	9 (14.3)	11 (17.7)	13 (20.6)	75 (16.9)
悪心	Nausea	18 (14.0)	9 (14.5)	15 (23.4)	7 (11.1)	14 (22.6)	11 (17.5)	74 (16.7)
便秘	Constipation	17 (13.2)	4 (6.5)	9 (14.1)	5 (7.9)	7 (11.3)	12 (19.0)	54 (12.2)
下痢	Diarrhea	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	Decreased appetite	9 (7.0)	9 (14.5)	7 (10.9)	5 (7.9)	7 (11.3)	7 (11.1)	44 (9.9)
嘔吐	Vomiting	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	Abdominal discomfort	12 (9.3)	3 (4.8)	3 (4.7)	2 (3.2)	3 (4.8)	1 (1.6)	24 (5.4)

Abbreviations: a-GI = alpha-glucosidase inhibitor; n = number of patients in the specified category; N = number of patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug; OAM = oral antihyperglycemic medication; SGLT-2i = sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors; SU = sulfonylurea; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZD = thiazolidinedione.

Patients may be counted in more than one preferred term.

表 2.7.4.5-17　併用薬別の低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）の発現割合及び発現率（1 年あたりに調整）（安全性解析対象集団）

Study	GPGO	GPGP			GPGI		
Treatment group	Tirzepatide 15 mg (N=160)	Tirzepatide 5 mg + SU (N=43)	Tirzepatide 15 mg + SU (N=43)	Tirzepatide 10 mg + Glinides (N=21)	Tirzepatide 5 mg + Insulin glargine (N=19)	Tirzepatide 10 mg + Insulin glargine (N=21)	Tirzepatide 15 mg + Insulin glargine (N=20)
Incidence n (%)	2 (1.25)	1 (2.33)	3 (6.98)	1 (4.76)	1 (5.26)	3 (14.29)	2 (10.00)
Number of Episodes	2	1	3	1	2	10	3
Aggregated Rate per Year	0.012	0.022	0.068	0.048	0.13	0.57	0.18

2.7.4.5.3.2　有害事象の地域別の部分集団解析（AS2）

治験薬に対する反応に違いが見られる可能性がある部分集団を確認するため、AS2 で最もよく見られる有害事象（第 2.7.4.2.1.2.2.2 項参照）を地域別に解析した。地域別の部分集団は、北米（カナダ、米国［プエルトリコを含む］）、中南米及びメキシコ、アジア（日本以外）、日本、欧州（EU 加盟国、英国、ウクライナ）、並びにその他の地域とした。

その他の地域には 88 例の被験者（AS2 の 1.7%）が含まれるのみであるため、以下に示す結果には含めていない。

AS2 で、比較的よく見られる有害事象が他の地域と比較して多く報告された地域は以下のとおりである（ISS［第 5.3.5.3.1 項］Table ISS.4.313）。

- アジア（日本を除く）
  - 下痢：25.37%（他の地域：11.64%～18.36%）
- 日本
  - 食欲不振：13.26%（他の地域：7.61%～9.81%）
  - 便秘：13.93%（他の地域：3.14%～8.29%）
  - 上咽頭炎：16.51%（他の地域：2.26%～5.41%）
- 中南米及びメキシコ
  - 消化不良：10.43%（他の地域：4.26%～5.33%）

全体として、AS2 で最もよく見られる有害事象が報告された患者の割合は、地域間で大きく変わらなかった。

AS1 には共通する地域がないため、地域別の部分集団解析は実施しなかった。

2.7.4.5.4　薬物相互作用

GLP-1 受容体作動薬によって引き起こされる胃内容排出の遅延は、経口投与された併用薬の吸収を変化させ、C_{max} や t_{max} などの PK パラメータに影響を及ぼす可能性があることが示されている。これらの変化は、特にワルファリンやジゴキシンなどの治療域が狭い併用薬で臨床上影響を及ぼす可能性がある。

第 1 相試験の GPGA 試験で、健康被験者及び T2DM 患者を対象として、tirzepatide の胃内容排出作用を検討した。胃内容排出の評価のために、アセトアミノフェンを代替マーカーとして使用した（Young 2005）。胃内容排出の遅延により、アセトアミノフェンの薬物動態が変化し、AUC に影響することなく C_{max} と t_{max} を減少させた。

Tirzepatide との臨床薬物相互作用試験の代替として PBPK モデリングを実施し、併用経口薬であるアセトアミノフェン、リシノプリル、メトプロロール、ジゴキシン、経口避妊薬、アトルバスタチン、シタグリプチン、メトホルミン、及びワルファリンの PK に tirzepatide による胃内容排出遅延が及ぼす影響を評価した。

詳細については、第 2.7.2 項を参照のこと。

また、健康な女性被験者での併用経口避妊薬の PK に対する tirzepatide の影響を評価するために、薬物相互作用試験（GPGR 試験）を実施した。

Tirzepatide と経口避妊薬の併用は、健康な女性被験者で総じて忍容性が良好であった。全体として、有害事象の発現割合は、経口避妊薬を単独投与した場合及び tirzepatide と併用した場合で同様であった。詳細は第 2.7.2 項に記載した。

2.7.4.5.5　妊娠及び授乳時の使用

妊婦又は授乳中の女性を対象とした臨床試験は実施していない。

Tirzepatide 臨床プログラムの完了した試験では、7 例 7 件の妊娠が報告された（表 2.7.4.5-18）。6 例は tirzepatide 投与期間中の妊娠であり、うち 1 例は被験者のパートナーの妊娠であった。被験者（又はそのパートナー）のうち 5 例はホルモン避妊法を使用していた。被験者のパートナーを除いて、推定曝露は第 1 三半期に限定されていた。胎児の転帰は、7 例のうち 1 例が自然流産、1 例が選択的中絶、1 例が生児出生で、残りの 4 例は報告されなかった。

表 2.7.4.5-18　Tirzepatide の臨床試験で妊娠が認められた被験者の一覧

Study Patient ID	Age of Mother (years)	Study Drug	Estimated Period of Exposure (weeks)	Pertinent Clinical Information	Maternal Complications	Fetal Outcome
[redacted]	2[redacted]	TZP 5 mg	7.9	• Contraception: cyproterone/ ethinylestradiol • Preexisting condition of polycystic ovaries	None reported	Good condition
[redacted]	2[redacted]	Sema 1 mg	9.1	• Contraception: drospirenone and ethinylestradiol	No report	No report
[redacted]	3[redacted]	TZP 15 mg	5.6	• Contraception: ethinylestradiol/ norelgestromin	No report	No report
[redacted]	2[redacted]	TZP 5 mg	8.9	• Contraception: drospirenone and ethinylestradiol • Medical history of Cesarean section	No report	No report
[redacted]	3[redacted]	TZP 10 mg	16.3	• Contraception: birth control pills (unspecified)	None reported	No report
[redacted]	4[redacted]	TZP 10 mg	5.1	• Contraception: Male or female condom with spermicide • Medical history of miscarriages, infertility due to excision of fallopian tube, postoperative adhesions, pregnancy (2014), gestational diabetes.	Spontaneous abortion	--
[redacted]	2[redacted]	TZP 5 mg	1.7	• Negative medical history specific to pregnancy • Previously used drospirenone and ethinylestradiol and during screening for study • Study OC was her contraception during active dosing phase • Did not resume previous OC contraception after end of study	Elective termination	--

Study Patient ID	Age of Mother (years)	Study Drug	Estimated Period of Exposure (weeks)	Pertinent Clinical Information	Maternal Complications	Fetal Outcome
				dosing phase • Used only condom without an additional effective method as required per protocol, during final follow-up period when no longer on any OC.		

Abbreviations: ID = identification; OC = oral contraception; Sema = semaglutide; TZP = tirzepatide.
[a] Male patient reported pregnancy of partner.

2.7.4.5.6 過量投与

72 時間未満の期間内に 15 mg を超える tirzepatide が投与された場合を過量投与と定義した。

第 3 相試験では、合計 31 例が過量投与の定義を満たし、6 例で軽度の「過量投与」が有害事象として報告された。過量投与の定義を満たした 31 例のうち、以下の 2 例は治験薬を中止した。

- GPGH 試験：Tirzepatide10 mg 群に割り付けられた 4[redacted]歳[redacted]で、71 時間以内に tirzepatide 10 mg を 2 回、合計 20 mg 投与された。過量投与の前に、軽度の有害事象である食欲不振及び発疹、並びに中等度の有害事象である腹部膨満が報告された。被験者は、過量投与の前に発現した腹部膨満の有害事象により治験薬の投与を中止した。過量投与の発現日と時間的に関連があると考えられる有害事象の追加報告はなかった。
- GPGM 試験：Tirzepatide 15 mg 群に割り付けられた 7[redacted]歳[redacted]で、68 時間以内に tirzepatide 12.5 mg を 1 回、tirzepatide 15 mg を 1 回の合計 27.5 mg 投与された。翌日、中等度の悪心の有害事象が報告された。その後、tirzepatide 15 mg を適切な間隔で 3 回追加投与した。中等度の悪心は回復しなかった。Tirzepatide の用量を 10 mg に減量した。8 日後、tirzepatide 10 mg を投与し、同日、高度な有害事象である悪心及び嘔吐が発現した。1 週間後に tirzepatide 10 mg を追加投与し、高度な有害事象である嘔吐のため、同日、治験薬の投与を中止した。

残りの 29 例の被験者のうち、1 例は過量投与時に重篤な有害事象の上腕骨骨折中だったが、過量投与後に他の有害事象は報告されなかった。1 例では 2 回目の tirzepatide 投与の 2 日後に軽度の有害事象である頭痛が発現した。

第 3 相試験で報告された過量投与の詳細は、各試験の治験総括報告書の Section 5.2.3 に示した。

2.7.4.5.7 薬物乱用

Tirzepatide 及びいずれのインクレチン関連薬でも、薬物乱用に関する既知の情報はない。Tirzepatide の臨床開発プログラムでは薬物乱用は認められなかった。Tirzepatide 開発プログラムでは企図的過量投与が 1 件報告された。被験者は tirzepatide の投与期間中であったが、過量投与された薬剤はアミトリプチリンであった。詳細は第 2.7.4.4.2.17 項参照のこと。

2.7.4.5.8　離脱症状及び反跳現象

SMQ「薬物離脱」を用いて、離脱症状及び反跳現象と関連する可能性がある有害事象を、併合解析の解析対象集団で最も大きい AS3 で評価した。離脱症状及び反跳現象と関連する可能性がある有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作を行う能力、並びに精神機能に及ぼす tirzepatide の影響を特別に探索する試験は実施しなかった。報告された有害事象に基づき、tirzepatide は、自動車運転及び機械操作を行う能力に影響を及ぼさない、又はごくわずかな影響しか及ぼさないと予想された。被験者の自動車運転及び機械操作を行う能力への影響を示唆する以下の用語に関して、AS1 を用いて評価した。

- 浮動性めまい：全 tirzepatide 群 1.9%、プラセボ群 1.3%
- 疲労：全 tirzepatide 群 1.5%、プラセボ群 0%
- 無力症：全 tirzepatide 群 1.3%、プラセボ群 0%
- 回転性めまい：全 tirzepatide 群 1.1%、プラセボ群 1.3%
- 倦怠感：全 tirzepatide 群 0.7%、プラセボ群 0%
- 失神：全 tirzepatide 群 0.6%、プラセボ群 0.9%
- 交通事故：全 tirzepatide 群 0.1%、プラセボ群 0%
- 譫妄：全 tirzepatide 群 0.1%、プラセボ群 0%
- 傾眠：全 tirzepatide 群 0%、プラセボ群 0.4%

多くの事象は、tirzepatide 群とプラセボ群で発現割合が類似している、又は発現件数が少なく、tirzepatide 及びプラセボの間で違いを検出することができなかった。これらの所見から、tirzepatide が被験者の自動車運転及び機械操作を行う能力に悪影響を与えることを示唆するシグナルは検出されなかった。

ただし、tirzepatide を SU 薬又はインスリンと組み合わせて使用する場合には、運転中及び機械操作中に低血糖を回避するための予防措置を講じるよう患者に忠告する必要がある。

2.7.4.6　市販後データ

本申請時点で tirzepatide の市販後データは得られていない。

【参考文献】

[ADA] American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(suppl 1): S111-S124.

Aroda VR, Ratner R. The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: a review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011; 27(6): 528-542.

Bain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: a review. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(3):454-466.

Banks PA, Freeman ML, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology . Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2379-2400.

Bethel MA, Patel RA, Thompson VP, et al. Changes in serum calcitonin concentrations, incidence of medullary thyroid carcinoma, and impact of routine calcitonin concentration monitoring in the exenatide study of cardiovascular event lowering (EXSCEL). *Diabetes Care*. 2019;42(6):1075-1080.

Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology.* 2010;151(4):1473-1486.

Borner T, Geisler CE, Fortin SM, et al. GIP receptor agonism attenuates GLP-1 receptor agonist induced nausea and emesis in preclinical models [published online August 11, 2021]. *Diabetes*.

Byrd RA, Sorden SD, Ryan T, et al. Chronic toxicity and carcinogenicity studies of the long-acting GLP-1 receptor agonist dulaglutide in rodents. *Endocrinology*. 2015;156(7):2417-2428.

Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metabo.* 2013;17(6):819-837.

Cao C, Yang S, Zhou Z. GLP-1 receptor agonists and risk of cancer in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine.* 2019;66(2):157-165.

Cao C, Yang S, Zhou Z. GLP-1 receptor agonists and pancreatic safety concerns in type 2 diabetic patients: data from cardiovascular outcome trials. *Endocrine*. 2020; 68(3): 518-525.

Chen L, Peng YT, Chen FL, Tung TH. Epidemiology, management, and economic evaluation of screening of gallstone disease among type 2 diabetics: a systematic review. *World J Clin Cases*. 2015;3(7):599-606.

Christensen MB, Calanna S, Holst JJ, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: blood glucose stabilizing effects in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(3):E418-26.

Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018; 61(12):2461-2498.

De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, et al. Predictors of chronic kidney disease in type 2 diabetes: a longitudinal study from the AMD Annals initiative [published correction appears in *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(49):e5660. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(27):e4007.

Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986.

Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(7):874-886.

Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs - FDA and EMA Assessment. *N Engl J Med.* 2014; 370(9):794-797.

Erlinger S. Gallstones in obesity and weight loss. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(12):1347-1352.

Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(12):711-722.

Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, et al. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(2):CD009122.

Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-130.

Hegedüs L, Sherman SI, Tuttle RM, et al. No evidence of increase in calcitonin concentrations or development of C-cell malignancy in response to liraglutide for up to 5 Years in the LEADER trial. *Diabetes Care*. 2018;41(3):620-622.

Heller SR, Peyrot M, Oates SK, Taylor AD. Hypoglycemia in patient with type 2 diabetes treated with insulin: it can happen. *BMJ Open Diab Res Care*. 2020;8(1):e001194.

d'Herbomez M, Caron P, Bauters C, et al. Reference range of serum calcitonin levels in humans: influence of calcitonin assays, sex, age, and cigarette smoking. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(6):749-755.

Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1228-1239.

Holt RI, de Groot M, Golden SH. Diabetes and depression. *Curr Diab Rep*. 2014; 14(6):491.

Koizumi M, Takada T, Kawarada Y, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: diagnostic criteria for acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13(1):25-32.

Korsatko S, Jensen L, Brunner M, et al. Effect of once-weekly semaglutide on the counterregulatory response to hypoglycaemia in people with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(11):2565-2573.

Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T. Two-year experience with continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy. Diabetes. 1985;34(suppl 3):74-79.

Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, et al. Effect of 1 year of near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics. *Lancet.* 1983; 321(8318):200-204.

Liang C, Bertoia ML, Ding Y, et al. Exenatide use and incidence of pancreatic and thyroid cancer: a retrospective cohort study. [published online ahead of print, 25 Nov 2018]. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21(4):1037-1042.

Lorenz M, Lawson F, Owens D, et al. Differential effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on heart rate. *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16(1):6.

Manatsathit W, Leelasinjaroen P, Al-Hamid H, et al. The incidence of cholelithiasis after sleeve gastrectomy and its association with weight loss: A two-centre retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2016; 30:13-8.

Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(19):1834-1844.

Mehdi U, Toto RD. Anemia, diabetes, and chronic kidney disease. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1320-1326.

Monami M, Nreu B, Scatena A, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19(9):1233-1241.

Nauck MA, Meier JJ, Schmidt WE. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and/or pancreatic cancer: reassuring data from cardio-vascular outcome trials. Diabetes Obes Metab. 2017;19(9):1327-1328.

Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2009; 32(5): 834-8.

Ozempic [package insert]. Availabe at: https://www.ozempic.com/prescribing-information.html. Published 2020; Sec 5.3. Updated April 2021. Accessed Oct 6, 2021.

Pinto LC, Falcetta MR, Rados DV, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatic cancer: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):2375.

Rosol TJ. On-target effects of GLP-1 receptor agonists on thyroid C-cells in rats and mice. *Toxicol Pathol*. 2013;41(2):303-9.

Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How may GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1 *Trends Endocrinol Metab*. 2020; 31(6): 410-421.

Shlomai G, Neel B, LeRoith D, Gallagher EJ. Type 2 Diabetes Mellitus and Cancer: The Role of Pharmacotherapy. *J Clin Oncol*. 2016; 34(35): 4261-4269.

Shurter A, Genter P, Ouyang D, Ipp E. Euglycemic progression: worsening of diabetic retinopathy in poorly controlled type 2 diabetes in minorities. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100(3):362-367.

Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani MLM, et al. Amylase, lipase, and acute pancreatitis in people with type 2 diabetes treated with liraglutide: results from the LEADER randomized trial. *Diabetes Care.* 2017a;40(7):966-972.

Steinberg WM, Rosenstock J, Wadden TA, et al. Impact of liraglutide on amylase, lipase, and acute pancreatitis in participants with overweight/obesity and normoglycemia, prediabetes, or type 2 diabetes: secondary analyses of pooled data from the SCALE clinical development program. *Diabetes Care.* 2017b;40(7):839-848.

Storgaard H, Cold F, Gluud LL, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19(6):906-908.

Sun F, Wu S, Guo S, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;110(1):26-37.

Trujillo J. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(suppl 1):43-60.

Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, et al. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ*. 2015; 350:g7607.

[UKPDS] UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352(9131):854-865.

Vahle JL, Byrd RA, Blackbourne JL, et al. Effects of dulaglutide on thyroid C cells and serum calcitonin in male monkeys. *Endocrinology.* 2015;156(7):2409-2416.

Wang B, Zhong J, Lin H, et al. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15(8):737-49.

Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015; 25(6):567-610.

White WB, Baker WL. Cardiovascular effects of incretin-based therapies. *Annu Rev Med*. 2016;67:245-260.

[WHO] World Health Organization. Body mass index - BMI. Available at: https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi. Accessed Oct 6, 2021.

Young A. Inhibition of gastric emptying. *Adv Pharmacol.* 2005;52:99-121.

Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care.* 2005;28(12):2948-2961.

マンジャロ皮下注 2.5mg アテオス
マンジャロ皮下注 5mg アテオス
マンジャロ皮下注 7.5mg アテオス
マンジャロ皮下注 10mg アテオス
マンジャロ皮下注 12.5mg アテオス
マンジャロ皮下注 15mg アテオス

2.7.5　参考文献

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.5　参考文献..... 1

2.7.5　参考文献

(1)　2.7.1 で引用した文献

第 2.7.1 項【参考文献】参照

(2)　2.7.2 で引用した文献

第 2.7.2 項【参考文献】参照

(3)　2.7.3 で引用した文献

第 2.7.3 項【参考文献】参照

(4)　2.7.4 で引用した文献

第 2.7.4 項【参考文献】参照

(5)　2.7.6 で引用した文献

第 2.7.6 項【参考文献】参照