ゼップバウンド皮下注 2.5mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 5mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 7.5mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 10mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 12.5mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 15mg アテオス

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1　背景及び概観 3
2.7.1.1.1　製剤開発 3
2.7.1.1.1.1　臨床試験に使用した製剤 5
2.7.1.1.1.1.1　*製剤A 5
2.7.1.1.1.1.2　溶液製剤 6
2.7.1.1.1.1.3　各種製剤 6
2.7.1.1.2　注入器開発の概観 6
2.7.1.1.2.1　臨床試験及びヒューマンファクター（ユーザビリティ）試験 6
2.7.1.1.2.1.1　*製剤B 注) 6
2.7.1.1.2.1.2　オートインジェクター 6
2.7.1.1.3　生物製剤学試験の方法と根拠 6
2.7.1.1.4　分析法の概観 6
2.7.1.1.4.1　血漿中チルゼパチド濃度測定に用いた生体試料分析法 7
2.7.1.1.4.1.1　中国以外の国で採取した試料 7
2.7.1.1.4.1.2　中国で採取した試料 7
2.7.1.1.4.2　ADA 分析法 8
2.7.1.1.4.2.1　中国以外の国で採取した試料 8
2.7.1.1.4.2.2　中国で採取した試料 8
2.7.1.1.4.3　NAb 分析法 8
2.7.1.1.4.4　In vitro 及び in vivo での製剤特性の概観 8
2.7.1.1.4.4.1　In vitro での製剤特性 8
2.7.1.1.4.4.2　In vivo での製剤特性 8
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 8
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 8

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

略語一覧

略語	定義
ACE	アフィニティーキャプチャー溶出（affinity capture elution）
ADA	抗薬物抗体（anti-drug antibody）
AI	オートインジェクター（autoinjector）
ECL	電気化学発光法（electrochemiluminescence）
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）
ISR	Incurred sample reanalysis
LC/MS	液体クロマトグラフ質量分析法（liquid chromatography-mass spectrometry）
NAb	中和抗体（neutralizing antibody）
*製剤B 注)	*製剤B 注)
PK	薬物動態（pharmacokinetic(s)）
T2D	2 型糖尿病（type 2 diabetes）

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

試験名一覧

本項で使用する試験名	正式な試験名
GPGB 試験	I8F-MC-GPGB 試験
GPGC 試験	I8F-JE-GPGC 試験
GPGT 試験	I8F-MC-GPGT 試験
GPGU 試験	I8F-MC-GPGU 試験
GPHG 試験	I8F-MC-GPHG 試験
GPHH 試験	I8F-MC-GPHH 試験
GPHK 試験	I8F-MC-GPHK 試験
GPHL 試験	I8F-MC-GPHL 試験
GPHM 試験	I8F-MC-GPHM 試験
GPHN 試験	I8F-MC-GPHN 試験
GPHU 試験	I8F-MC-GPHU 試験
GPHZ 試験	I8F-JE-GPHZ 試験

2.7.1.1　背景及び概観

チルゼパチドは GIP 及び GLP-1 受容体作動薬であり、アルブミンに結合し半減期を延長する C20 脂肪酸を含むアミノ酸配列を有する。チルゼパチドは、内因性 GIP 及び GLP-1 の標的である GIP 及び GLP-1 受容体の両方に選択的に結合し、両受容体を活性化する。

臨床開発では 2 種類の製剤を使用した。初期の製剤は　*製剤A　であり、その後溶液製剤を開発した。

生物薬剤学試験

既提出申請資料（T2D）第 2.7.1 項から変更なく、本医薬品製造販売承認申請（本承認申請）のための新たな生物薬剤学試験は実施していない。これまでに実施した生物薬剤学試験は表 2.7.1.1-1 に示す。

臨床開発では AI 又は*製剤B注を使用したが、市販用製剤としては、チルゼパチド溶液 0.5 mL を充てんした AI のみを使用し、*製剤B注 の市販予定はない。各生物薬剤学試験の結果は、既提出申請資料（T2D）第 2.7.1.2 項参照。

表 2.7.1.1-1　生物薬剤学試験の一覧

Trial Alias	Brief description of Study	Population	Dosing Regimen
I8F-MC-GPGE	PK, safety, and tolerability of the *製剤A compared to the solution formulation using a *製剤B注 ; IV administration to compute SC bioavailability	Healthy participants	Part A: Single SC 5 mg, solution versus *製剤A , crossover Part B: Single IV ~10 min infusion 0.5 mg Part C: Four SC doses QW 5 mg (Week 1), 5 mg (Week 2), 7.5 mg (Week 3), and 10 mg (Week 4) Part D: Single IV bolus 0.5 mg
I8F-MC-GPGS	PK of tirzepatide administered via a *製剤B注 compared to an Autoinjector	Healthy participants	Single SC 5 mg, *製剤B注 versus Autoinjector, crossover
I8F-MC-GPHI	Effect of injection site (abdomen, upper arm, thigh) on bioavailability.	Healthy participants with low and high BMI	Single SC 5 mg, abdomen versus thigh versus upper arm (3-way crossover)

Abbreviations: BMI = body mass index; IV = intravenous; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous.

2.7.1.1.1　製剤開発

臨床開発では 2 種類の製剤を使用した（表 2.7.1.1-2）。詳細は、既提出申請資料（T2D）第 2.7.1.1.1 項参照。

臨床試験で使用したチルゼパチド製剤の組成を表 2.7.1.1-3 に示す。製剤の組成及び製造に関するさらなる情報を第 2.7.1.4.1 項に示す。

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

表 2.7.1.1-2　臨床試験に使用したチルゼパチド製剤及び形態の概要

Formulation Used	Presentation	Phase 1	Phase 2	Phase 3
*製剤A	[redacted]	I8F-MC-GPGA I8F-JE-GPGC I8F-MC-GPGE I8F-MC-GPGG I8F-MC-GPGT	I8F-MC-GPGB I8F-MC-GPGF	None
Solution formulation	[redacted] (10, 20, and 30 mg/mL)	I8F-MC-GPGE	None	None
	*製剤B 注) 0.5 mL solution (5, 10, 15, 20, 25, and 30 mg/mL)	I8F-MC-GPGQ[a] I8F-MC-GPGR[a] I8F-MC-GPGS[a] I8F-MC-GPHU[b] I8F-MC-GPHG[c] I8F-MC-GPGU[c] I8F-MC-GPHH[d]	None	I8F-MC-GPGM
	Autoinjector 0.5 mL solution (5, 10, 15, 20, 25, and 30 mg/mL)	I8F-MC-GPGS[a] I8F-MC-GPHI[a]	None	I8F-MC-GPGH I8F-MC-GPGI I8F-MC-GPGK I8F-MC-GPGL I8F-JE-GPGO I8F-JE-GPGP I8F-MC-GPHK I8F-MC-GPHL I8F-MC-GPHM I8F-MC-GPHN I8F-JE-GPHZ

a　Only [redacted] mg/mL solution used in these studies ([redacted] mg dose).
b　Only [redacted], [redacted], and [redacted] mg/mL solution used in these studies ([redacted], [redacted], and [redacted] mg doses).
c　Only [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] mg/mL solution used in these studies ([redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] mg doses).
d　Only [redacted] and [redacted] mg/mL solution used in these studies ([redacted] and [redacted] mg doses).
Note: 初回申請時（T2D）の試験を含む。下線は本承認申請に含まれる試験

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

表 2.7.1.1-3　臨床試験に使用したチルゼパチド製剤の組成

Ingredients		Phases 1 and 2 Drug Product *製剤A	[redacted]	Phase 3 and Commercial-Launch Drug Product (Solution)	Rationale for Change
Active Ingredient	Tirzepatide	[redacted]	[redacted]	2.5 mg/0.5 mL, 5 mg/0.5 mL, 7.5 mg/0.5 mL, 10 mg/0.5 mL, 12.5 mg/0.5 mL, and 15 mg/0.5 mL	Active ingredient, changed concentration to meet clinical dosing requirements
Buffer Components	[redacted]	[redacted]	[redacted]	NA	To optimize product stability
	[redacted]	[redacted]			
	Sodium phosphate dibasic heptahydrate	[redacted]	[redacted]	0.67 mg/0.5 mL (5 mM)	
Excipients	[redacted]	[redacted]	[redacted]	NA	[redacted], not needed for solution formulation
	[redacted]	[redacted]			
	Sodium chloride	[redacted]	[redacted]	4.09 mg/0.5 mL (140 mM)	[redacted] agent, added to solution formulation for [redacted] and [redacted]
pH adjustment	HCl or NaOH	As needed to achieve pH [redacted]	As needed to achieve target pH	As needed to achieve target pH	No change
Solvent	Water for injection	[redacted]	[redacted]	*q.s.* 0.5 mL	NA

Abbreviations: NA = not applicable; *q.s.* = quantity sufficient.

2.7.1.1.1.1　臨床試験に使用した製剤

2.7.1.1.1.1.1　*製剤A

本承認申請では、既提出申請資料（T2D）第 2.7.1.1.1.1.1 項に記載した　*製剤A　を、以下の試験で使用した。

試験の種類	試験名
第 1 相試験	GPGC 試験、GPGT 試験
第 2 相試験	GPGB 試験

2.7.1.1.1.1.2　溶液製剤

本承認申請では、既提出申請資料（T2D）第 2.7.1.1.1.1.2 項に記載した溶液製剤（市販用製剤）を、既提出申請資料（T2D）提出時から追加した以下の試験で使用した。

試験の種類	試験名
第 1 相試験	GPGU 試験、GPHG 試験、GPHH 試験、GPHU 試験
第 3 相試験	GPHK 試験、GPHL 試験、GPHM 試験、GPHN 試験、GPHZ 試験

2.7.1.1.1.1.3　各種製剤

該当なし

2.7.1.1.2　注入器開発の概観

市販用製剤としては、既に市販されているチルゼパチド溶液 0.5 mL を充てんしたシリンジが装着された単回投与用の AI を用いる。注入器開発の経緯は、既提出申請資料（T2D）第 2.7.1.1.2 項参照。

2.7.1.1.2.1　臨床試験及びヒューマンファクター（ユーザビリティ）試験

2.7.1.1.2.1.1　*製剤B 注)

既提出申請資料（T2D）第 2.7.1.1.2.1.1 項から変更はない。

2.7.1.1.2.1.2　オートインジェクター

既提出申請資料（T2D）第 2.7.1.1.2.1.2 項から変更はない。

2.7.1.1.3　生物製剤学試験の方法と根拠

生物製剤学試験の方法と根拠は、既提出申請資料（T2D）第 2.7.1.1.3 項から変更はない。

既提出申請資料（T2D）から追加された第 1 相試験では*製剤B注)を使用し、追加された第 3 相試験では AI を使用した。*製剤B注)及び AI の生物学的同等性は GPGS 試験で確認している（既提出申請資料［T2D］第 2.7.1.2.2 項）。

2.7.1.1.4　分析法の概観

血漿中チルゼパチド濃度を測定するため、採取した PK 用試料を分析した。臨床開発を通して、同一の分析法を使用した（臨床薬理評価に使用した試験一覧を第 2.7.2.2 項に示す）。チルゼパチド（リンカー部分及びアシル側鎖を含むフルレングスのペプチド）を、バリデートされた LC/MS 法で測定した。本 LC/MS 法は [redacted] 社（米国）で開発され、バリデートされた。

GPHK 試験で採取した PK 用試料のうち、中国で採取した試料の分析には、[redacted] 社（中国）で開発され、バリデートされた LC/MS 法を使用した。

血漿中チルゼパチド濃度を測定するための分析法及び分析性能の詳細を第 2.7.1.4.2 項に示す。各試験で使用した血漿中チルゼパチド濃度測定のための分析法及びその概要（手順、分析範囲、測定間の精度、測定間の真度、及び安定性評価など）を表 2.7.1.4-2 に示す。

分析法及びバリデーション報告書を第 5.3.1.4 項に添付する。

チルゼパチドに対する ADA 及び NAb を測定するため、採取した免疫原性用試料を分析した。

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる

ADA 発現のスクリーニング及び確認のため、ACE-ECL をイーライリリー・アンド・カンパニーで開発した。ACE 分析法は、公表されている手法（Bourdage et al. 2007、Butterfield et al. 2010）に基づくものである。ADA 分析法の開発とバリデーション、ADA 発現のスクリーニングと確認、特異性、感度、陽性対照の選択、ADA 陽性の閾値の決定、及び耐薬剤性に関する詳細は、Method History Report: ADA（第 5.3.1.4.6 項）に示した。Tier 1-3 ACE 分析法は[redacted]（米国）で完全にバリデートされ、GPHK 試験のうち中国で採取されたものを除くすべての試料は、同社で分析された。同じ Tier 1-3 ACE 分析法が、[redacted]社（中国）でバリデートされ、中国で採取された試料が同社で分析された。

チルゼパチドの GIP 受容体及び GLP-1 受容体の活性化に対する NAb を検出するために、2 種類の cell-based NAb 分析法をイーライリリー・アンド・カンパニーで開発した。NAb 分析法の開発とバリデーション、特異性、感度、陽性対照の選択、NAb 陽性の閾値の決定、及び耐薬剤性に関する詳細は、Method History Report: Nab（第 5.3.1.4.7 項）に示した。NAb 分析法は[redacted]で完全にバリデートされ、GPHK 試験のうち中国で採取されたものを除くすべての試料は同社で分析された。肥満症、肥満、及び過体重の病態カットポイントはバリデート済みであり、肥満症、肥満、及び過体重の被験者を対象としたすべての第 3 相試験で用いた。第 3 相試験でのこれらの免疫原性分析カットポイントの妥当性を検証しており、詳細を GPHK、GPHL、GPHM 及び GPHN 試験は Integrated Summary of Immunogenicity Appendix（第 5.3.5.3.2 項、第 5.3.5.3.4 項、第 5.3.5.3.6 項）に、GPHZ 試験は第 5.3.1.4.21 項に示す。なお、これらの分析法は FDA の Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products - Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody detection（FDA 2019）及び Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins（EMA 2017）に準じてバリデートされた。NAb 分析法は、[redacted]社ではバリデートされておらず、中国で GPHK 試験に参加した被験者（全体の約 1.2%）の試料の NAb の評価は実施しなかった。

免疫原性の分析法とそのバリデーションの詳細を Integrated Summary of Immunogenicity（第 5.3.5.3.2 項、第 5.3.5.3.4 項、第 5.3.5.3.6 項）に示した。

2.7.1.1.4.1　血漿中チルゼパチド濃度測定に用いた生体試料分析法

2.7.1.1.4.1.1　中国以外の国で採取した試料

既提出申請資料（T2D）第 2.7.1.1.4.1 項に記載の分析法から変更はない。

2.7.1.1.4.1.2　中国で採取した試料

中国で GPHK 試験に参加した被験者の血漿中チルゼパチド濃度を、フルバリデートされた LC/MS 法を用いて測定した（第 2.7.1.4.2 項参照）。最初に、96 穴プレートを用いて血漿中のチルゼパチドをイムノアフィニティ抽出した。内標準物質にはチルゼパチドの安定同位体標識体である LSN3316897 を使用した。続けて、Positive Ionization™ 及び Multiple Reaction Monitoring を装着した Sciex API 6500+スペクトロメーターを用いて、4.00～500 ng/mL の標準曲線の範囲でチルゼパチド及び内標準物質を定量した。濃度はピーク面積比を用いて計算し、検量線の直線性は $1/x^2$ 重み付け線形回帰分析により決定した。バリデーション試験の測定間の真度（%RE）は-3.4%～2.7%であり、測定間の精度（%CV）は 1.8%～8.9%であった。測定間の真度及び測定間

の精度は、事前に定義したすべての基準を満たした。各分析バッチには、検量線範囲を定めるための quality control サンプルを含めた。定量上限値（500 ng/mL）超の濃度であった血漿試料を、最大 100 倍まで希釈した。GPHK 試験で ISR を実施し、ISR の 2/3 以上で差が 20%以内であったため、分析法が ISR の基準を満たすことが確認された。

2.7.1.1.4.2　ADA 分析法

2.7.1.1.4.2.1　中国以外の国で採取した試料

既提出申請資料（T2D）第 2.7.1.1.4.2 項に記載の分析法から変更はない。

2.7.1.1.4.2.2　中国で採取した試料

中国以外の国で採取した試料の分析法と同じ Tier 1-3 ACE 法がバリデートされ、試料の分析に使用された。

2.7.1.1.4.3　NAb 分析法

既提出申請資料（T2D）第 2.7.1.1.4.3 項に記載の分析法から変更はない。

中国で採取した試料の NAb の評価は実施しなかった。

2.7.1.1.4.4　In vitro 及び in vivo での製剤特性の概観

2.7.1.1.4.4.1　In vitro での製剤特性

該当なし

2.7.1.1.4.4.2　In vivo での製剤特性

該当なし

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

初回申請時（T2D）以降、追加の生物薬剤学試験は実施していない。

3 試験の生物薬剤学試験（表 2.7.1.1-1）の結果は、既提出申請資料（T2D）第 2.7.1.2 項参照。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

既提出申請資料（T2D）第 2.7.1.3 項から変更はない。

【参考文献】

Bourdage JS, Cook CA, Farrington DL, et al. An Affinity Capture Elution (ACE) assay for detection of anti-drug antibody to monoclonal antibody therapeutics in the presence of high levels of drug. *J Immunol Methods*. 2007;327(1-2):10-17. doi: 10.1016/j.jim.2007.07.004

Butterfield AM, Chain JS, Ackermann BL, et al. Comparison of assay formats for drug-tolerant immunogenicity testing. *Bioanalysis*. 2010;2(12):1961-1969. doi: 10.4155/bio.10.136.

[EMA] European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins. 2017. Accessed Dec 14, 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf

[FDA] United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Immunogenicity testing of therapeutic protein products - developing and validating assays for anti-drug antibody detection. 2019. Accessed Dec 14, 2023. https://www.fda.gov/media/119788/download

ゼップバウンド皮下注 2.5mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 5mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 7.5mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 10mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 12.5mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 15mg アテオス

2.7.2　臨床薬理試験

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.2　臨床薬理試験 1
2.7.2.1　背景及び概観 4
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1　臨床薬理試験 7
2.7.2.2.1.1　GPGC 試験 11
2.7.2.2.1.2　GPHU 試験 11
2.7.2.2.1.3　GPHG 試験 12
2.7.2.2.1.4　GPGT 試験 14
2.7.2.2.1.5　GPGU 試験 21
2.7.2.2.1.6　GPHH 試験 34
2.7.2.2.2　第 3 相試験 41
2.7.2.2.2.1　GPHZ 試験 41
2.7.2.2.2.2　GPHK 試験 41
2.7.2.2.2.3　GPHL 試験 42
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 42
2.7.2.3.1　肥満又は過体重の被験者の母集団薬物動態及び薬力学（GPHK-Population PK/PD report addendum） 43
2.7.2.3.2　内因性要因がチルゼパチドの薬物動態に及ぼす影響 45
2.7.2.3.2.1　肝機能及び腎機能 45
2.7.2.3.2.2　体重 45
2.7.2.3.2.3　年齢 46
2.7.2.3.2.4　小児患者 46
2.7.2.3.2.5　性別 46
2.7.2.3.2.6　人種／民族 47
2.7.2.3.3　外因性要因の影響 47
2.7.2.3.4　チルゼパチドが他剤の PK に及ぼす影響 47
2.7.2.3.4.1　チルゼパチドの胃内容排出遅延作用を介した薬物相互作用 47
2.7.2.3.5　薬力学的特性 48
2.7.2.3.6　曝露量-反応関係 48
2.7.2.3.6.1　体重に関する曝露量-反応関係 48
2.7.2.3.7　国内外の被験者の薬物動態及び薬力学の比較 54
2.7.2.3.7.1　2 型糖尿病患者 54
2.7.2.3.7.2　肥満症患者 54
2.7.2.3.7.2.1　母集団薬物動態解析 54
2.7.2.3.7.2.2　体重に関する曝露量-反応関係 56
2.7.2.3.8　用法及び用量の設定根拠 57
2.7.2.4　特別な試験 58
2.7.2.4.1　免疫原性 58
2.7.2.4.1.1　TE-ADA の発現割合 59
2.7.2.4.1.1.1　GPHZ 試験 59
2.7.2.4.1.1.2　肥満又は過体重を対象とした第 3 相試験 59
2.7.2.4.1.2　PK に対する免疫原性の影響 59
2.7.2.4.1.3　有効性に対する免疫原性の影響 62
2.7.2.4.1.3.1　GPHZ 試験 62
2.7.2.4.1.3.2　肥満又は過体重を対象とした第 3 相試験 64
2.7.2.4.1.4　安全性に対する免疫原性の影響 64
2.7.2.4.1.4.1　GPHZ 試験 64
2.7.2.4.1.4.2　肥満又は過体重を対象とした第 3 相試験 65

2.7.2　臨床薬理試験

略語一覧

略語	定義
ADA	抗薬物抗体（anti-drug antibody）
Apo	アポリポタンパク（apolipoprotein）
AUC	濃度 - 時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve）
AUC_{0-24}	0 時間から 24 時間までの濃度 - 時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve from zero to 24h）
AUC_{0-168}	0 時間から 168 時間までの濃度 - 時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve from zero to 168h）
$AUC_{0-tlast}$	0 時間から最終定量可能時点（t）までの濃度 - 時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration）
BMI	body mass index
BOLD	blood oxygen level-dependent
cDI	clamp disposition index
CI	信頼区間（confidence interval）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum observed drug plasma concentration）
C_{ss}	定常状態での平均血漿中濃度（average steady-state concentration）
CV	変動係数（coefficient of variation）
CYP	シトクロム P450（cytochrome P450）
eGFR	推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate）
fMRI	functional magnetic resonance imaging
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice）
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）
HDL	高比重リポタンパク（high density lipoprotein）
IGFBP	インスリン様成長因子結合タンパク質（insulin-like growth factor binding protein）
ISI	integrated summary of immunogenicity
LDL	低比重リポタンパク（low-density lipoprotein）
LPL	リポタンパクリパーゼ（lipoprotein lipase）
MTD	最大耐用量（maximum tolerated dose）
NAb	中和抗体（neutralizing antibody）
OGIS	oral glucose insulin sensitivity
PBPK	生理学的薬物速度論（physiologically based pharmacokinetic）
PD	薬力学（pharmacodynamic[s]）
*製剤B 注)	*製剤B 注)
PK	薬物動態（pharmacokinetic[s]）
popPK	母集団薬物動態（population pharmacokinetic[s]）
popPK/PD	母集団薬物動態／薬力学解析（population pharmacokinetic[s]/pharmacodynamic[s]）
sMMTT	標準混合食負荷試験（standardized mixed meal tolerance test）
SMR	睡眠時代謝率（sleep metabolic rate）
sNDA	supplemental new drug application
$t_{1/2}$	消失半減期（half-life）
T2D	2 型糖尿病（type 2 diabetes）
TE-ADA	治験薬の投与開始後に発現したチルゼパチド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）
VAS	視覚的アナログ尺度（visual analog scale）

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

略語	定義
VLDL	超低比重リポタンパク（very low-density lipoprotein）

試験名一覧

本項で使用する試験名	正式な試験名
GPGA 試験	I8F-MC-GPGA 試験
GPGC 試験	I8F-JE-GPGC 試験
GPGF 試験	I8F-MC-GPGF 試験
GPGT 試験	I8F-MC-GPGT 試験
GPGU 試験	I8F-MC-GPGU 試験
GPHG 試験	I8F-MC-GPHG 試験
GPHH 試験	I8F-MC-GPHH 試験
GPHK 試験	I8F-MC-GPHK 試験
GPHL 試験	I8F-MC-GPHL 試験
GPHU 試験	I8F-MC-GPHU 試験
GPHZ 試験	I8F-JE-GPHZ 試験

2.7.2.1　背景及び概観

チルゼパチドは GIP 及び GLP-1 受容体作動薬であり、アルブミンに結合し半減期を延長する C20 脂肪酸を含むアミノ酸配列を有する。チルゼパチドは、内因性 GIP 及び GLP-1 の標的である GIP 及び GLP-1 受容体の両方に選択的に結合し、両受容体を活性化する。

チルゼパチドの初回申請時（T2D）以降、以下の臨床薬理試験 4 試験が完了した。

- 肥満の被験者を対象にチルゼパチドの胃内容排出への影響を評価する GPHU 試験（第 2.7.2.2.1.2 項）
- T2D を有する被験者を対象に低血糖に対する調節反応を評価する GPHG 試験（第 2.7.2.2.1.3 項）
- T2D を有しない肥満の被験者を対象にチルゼパチドのエネルギー消費、食欲及び食物摂取量、脂質代謝、並びに基質酸化率への効果を評価する GPGU 試験（第 2.7.2.2.1.5 項）
- T2D を有しない肥満又は過体重の被験者を対象にチルゼパチドのエネルギー摂取、食欲、及び脳内報酬系への効果を評価する GPHH 試験（第 2.7.2.2.1.6 項）

なお、GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験に参加した 1 施設で治験施設支援機関による GCP 違反が認められた。当該実施医療機関でスクリーニングを受けた被験者（以下、GCP 違反例）を除いた治験総括報告書補遺を、本承認申請の評価資料として用いた。また、当初、申請時に提出した治験総括報告書は参考資料とした。

これまでのチルゼパチドの臨床薬理プログラムでは、複数の臨床薬理試験を通してチルゼパチド 0.25～15 mg の用量範囲で PK、PD、及び有効性／安全性に関する曝露量 - 反応関係を検討した。0.25～8 mg の用量範囲でチルゼパチドを単回投与したとき、MTD は健康被験者で 5 mg であった。したがって、その後の反復投与の評価で 5 mg を超える用量には、段階的な用量漸増法で到達させることとした。チルゼパチドの $t_{1/2}$ は約 5 日であり、週 1 回の投与方法が支持された。また、臨床薬理試験では、0.5～15 mg の用量範囲で 4～28 週間の週 1 回反復投与を検討した。初回申請時（T2D）以降に完了した臨床薬理試験を含め、臨床薬理評価には被験者 889 例が含まれ、そのうち肥満又は過体重の被験者は 201 例、T2D を有する被験者は 341 例であった。

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験の GCP 違反例を除き、popPK/PD 解析を実施した。初回申請時（T2D）に構築した popPK/PD モデルを基本モデルとし、日本人及び外国人の肥満又は過体重の被験者を対象とした GPHK 試験の popPK/PD 解析を実施した（GPHK-popPK/PD モデル、第 2.7.2.3.1 項、GPHK-Population PK/PD report addendum［第 5.3.3.5.1 項］）。GPHK-popPK モデルを用いて予測した GPHL 試験の日本人及び外国人の肥満又は過体重の被験者での血漿中チルゼパチド濃度の予測推移と、GPHL 試験の血漿中チルゼパチド濃度の実測値を重ね合わせた結果、本 popPK モデルが GPHL 試験の血漿中チルゼパチド濃度の実測値を適切に記述することが示された。さらに、GPHK-popPK/PD モデルを用いて、日本人肥満症被験者を対象とした GPHZ 試験の PK 及び体重データを解析した（GPHK-Population PK/PD report Japan addendum 2、以下 Population PK/PD report Japan addendum 2［第 5.3.3.5.2 項］）。

GPGT 試験（表 2.7.2.2-1）の膵臓の α 及び β 細胞機能並びにインスリン感受性の評価は、既提出申請資料（T2D）第 2.7.2.2.2.6.1 項に示した。肥満又は過体重に対する体重管理の効能又は効

果を裏付けるため、GPGT 試験の体重及び体組成、食欲、食物及びカロリー摂取量、並びに脂質代謝に関する PD 評価も第 2.7.2.2.1.4 項に示した。

T2D、及び肥満症、肥満、又は過体重に対する体重管理の臨床薬理プログラムから得られた主要な所見を表 2.7.2.1-1 に示す。

初回申請時（T2D）に提出した臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.2-1 に示し、本医薬品製造販売承認申請に含まれる新たな臨床薬理試験 4 試験の概要を表 2.7.2.2-2 に示す。

チルゼパチドの作用機序を評価した GPGT 試験並びに初回申請時（T2D）以降に完了した臨床薬理試験 4 試験の個々の臨床試験結果及び結論を第 2.7.2.2 項に示す。

PopPK/PD 解析及び用量設定を含む全試験を通しての結果の比較と解析を第 2.7.2.3 項に示す。

各試験の安全性の結果を第 2.7.6 項に示す。

表 2.7.2.1-1　チルゼパチドの臨床薬理の概要

検討した 用量範囲	健康被験者： · チルゼパチド 0.25～8 mg 単回投与時の用量を検討した。 · 単回投与時では、5 mg を MTD と判定した。 · 用量漸増法では、最大 10 mg まで投与した。 T2D を有する被験者、日本人肥満症、並びに日本人及び外国人の肥満又は過体重の被験者： · 用量漸増法で最大 15 mg まで投与した。漸増方法は、チルゼパチドを週 1 回 2.5 mg の開始用量で 4 週間投与した後、4 週ごとに 2.5 mg ずつ段階的に増量し、維持用量としての最大用量である 15 mg に到達させた。
検討した最大 用量での曝露量	単回投与：健康被験者を対象に 8 mg を投与 · C_{max} の平均値（%CV）：874 ng/mL（19%） · AUC の平均値（%CV）：169000 ng·hr/mL（8%） 反復投与：T2D を有する被験者を対象に 15 mg を週 1 回投与 · C_{max} の平均値（%CV）：1990 ng/mL（22%） · AUC の平均値（%CV）：250000 ng·hr/mL（22%） 反復投与：日本人肥満症被験者を対象に 15 mg を週 1 回投与 · C_{max} の平均値（%CV）：2310 ng/mL（14%） · AUC の平均値（%CV）：288000 ng·hr/mL（17%） 反復投与：GPHK 試験の日本人及び外国人の肥満又は過体重の被験者を対象に 15 mg を週 1 回投与 · C_{max} の平均値（%CV）：2120 ng/mL（20%） · AUC の平均値（%CV）：266000 ng·hr/mL（20%）
累積係数	定常状態での累積係数 · T2D を有する被験者の平均値（%CV）= 1.70（12%） · 日本人肥満症被験者の平均値（%CV）= 1.73（12%） · GPHK 試験の日本人及び外国人の肥満又は過体重の被験者の平均値（%CV）= 1.75（14%）
用量比例性	· 健康被験者に 0.25～8 mg を単回投与したとき、投与量で標準化した C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比及び 90% CI は、それぞれ 0.851（0.682～1.06）及び 0.826（0.706～0.966）であり、曝露量はおおむね用量比例的に増加した。 · 0.25～15 mg の用量範囲でチルゼパチドの用量線形性が確認された。 日本人肥満症被験者に 10 mg 及び 15 mg を反復投与したときの定常状態での C_{max} の平均値（%CV）は、それぞれ 1540（17%）及び 2310（14%） ng/mL であり、定常状態での AUC_{τ} の平均値（%CV）は、それぞれ 190000（18%）及び 288000（17%） ng·hr/mL であった。

	GPHK 試験の日本人及び外国人の肥満又は過体重の被験者に 5 mg、10 mg、及び 15 mg を反復投与したときの定常状態での C_{max} の平均値（%CV）は、それぞれ 710 ng/mL、1410 ng/mL、及び 2120 ng/mL（19.5%～21.2%）であり、定常状態での AUC_{τ} の平均値（%CV）は、それぞれ 88800 ng·hr/mL、176000 ng·hr/mL、及び 266000 ng·hr/mL であった（20.2%～22.0%）。
吸収	チルゼパチドの t_{max} の中央値（範囲）：24 時間（8～72 時間）
分布	Vd/F の平均値（%CV） · T2D を有する被験者 = 10.3 L · 日本人肥満症被験者 = 8.7 L · GPHK 試験の日本人及び外国人の肥満又は過体重の被験者 = 9.7 L チルゼパチドのヒト血漿中でのタンパク結合率は高く、結合率の平均値は 99.1%であった。
代謝	チルゼパチドは、血漿中ではほとんどが未変化体として存在し、総循環血漿中放射能濃度の約 80%を占めた。血漿中に、ペプチド骨格の分解により代謝されるチルゼパチドの 4 つの微量代謝物が認められ、いずれも総循環血漿中放射能濃度の 5.7%未満であった。チルゼパチドは代謝により消失した。チルゼパチドのクリアランスに寄与した主要代謝経路は、ペプチド骨格の分解、C20 脂肪酸部分の β 酸化、及びアミド加水分解であった。
排泄	$t_{1/2}$ の平均値（%CV） · T2D を有する被験者 = 5.4 日（18%） · 日本人肥満症被験者 = 5.6 日（18%） · GPHK 試験の日本人及び外国人の肥満又は過体重の被験者 = 5.7 日（21%） CL/F の平均値（%CV） · T2D を有する被験者 = 0.0606 L/hr（23%） · 日本人肥満症被験者 = 0.0524 L/hr（17%） · GPHK 試験の日本人及び外国人の肥満又は過体重の被験者 = 0.0565 L/hr（21%） チルゼパチドの主要な排泄経路は腎排泄であった。ヒトマスバランス試験の結果、投与放射能の約 70%が回収され、そのうち約 50%が尿中に、約 21%が糞便中に排泄された。チルゼパチドは代謝後に排泄され、尿中又は糞便中に未変化体のチルゼパチドは認められなかった。
内因性要因	· PopPK 解析で、年齢、性別、人種、腎機能障害、又は肝機能障害による臨床的に意味のある影響は認められなかった。 · 体重のみが、CL/F 及び Vd//F に対する統計学的に有意な共変量として特定され、体重が重い被験者では曝露量が減少することが示された（ベースラインの体重は、T2D を有する被験者で 90 kg、日本人肥満症患者で 92.0 kg、GPHK 試験の日本人及び外国人の肥満又は過体重の被験者で 105 kg に基づく）。しかし、影響の程度はチルゼパチドの PK の変動範囲内であり、体重に基づくチルゼパチドの用量調整は不要と考えられる。 · チルゼパチド 5 mg を単回皮下投与したとき、腎機能が正常な被験者と比較して軽度、中等度、及び重度の腎機能障害を有する被験者、並びに ESRD の被験者の PK に臨床的に重要な影響はなかった。したがって、腎機能障害を有する患者又は透析を受けている患者に対するチルゼパチドの用量調整は不要と考えられる。 · Child-Pugh スコアに基づく様々な程度の肝機能障害を有する被験者に、チルゼパチド 5 mg を単回皮下投与したとき、PK に臨床的に重要な影響はなかった。したがって、肝機能障害を有する患者に対するチルゼパチドの用量調整は不要と考えられる。 · 上腕部又は大腿部に 5 mg を皮下投与したときのチルゼパチドの曝露量（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）は、腹部に投与したときの曝露量と同程度であった。
外因性要因	**他剤がチルゼパチドに及ぼす影響：** · チルゼパチドは合成ペプチドであり、タンパク質分解により構成成分のアミノ酸に分解されると考えられ、チルゼパチドの曝露量に臨床的に意味のある増加をもたらす要因は現在のところ知られていない。

	チルゼパチドが併用薬に及ぼす影響： アセトアミノフェン（胃内容排出マーカー）とチルゼパチドの併用（GPGA 試験） · 健康被験者及び T2D を有する被験者に対するチルゼパチド 5 mg の初回投与後に、アセトアミノフェンの C_{max} が約 50%減少し、t_{max} が約 1 時間遅延したことにより、胃内容排出遅延が示唆された。 · 健康被験者及び T2D を有する被験者で、チルゼパチド投与によりアセトアミノフェンの AUC に臨床的に意味のある変化はなかった。 · アセトアミノフェンの PK への影響はチルゼパチドの初回投与後に最大となり、週 1 回反復投与でタキフィラキシー（経時的な作用の減弱）が認められた。 アセトアミノフェン（胃内容排出マーカー）とチルゼパチドの併用（GPHU 試験） · T2D の有無にかかわらず、肥満又は過体重の被験者でもアセトアミノフェンの PK プロファイルは、GPGA 試験（上述）と同様の影響を受けた。アセトアミノフェンの PK プロファイルへの影響はチルゼパチドの初回投与後に最大となり、週 1 回の反復投与後にタキフィラキシーが認められた。 · タキフィラキシーは、T2D を有する肥満又は過体重の被験者と比較して T2D を有しない肥満又は過体重の被験者でより早く認められた。 経口避妊薬（エチニルエストラジオール+ノルゲスチメート）とチルゼパチドの併用 · 経口避妊薬の AUC は、単独投与時と比較してチルゼパチド 5 mg 単回皮下併用投与時で 16%～23%減少した。 · 経口避妊薬の C_{max} は、単独投与時と比較してチルゼパチド 5 mg 単回皮下併用投与時で 55%～66%低下した。 · 経口避妊薬の t_{max} は、単独投与時と比較してチルゼパチド 5 mg 単回皮下併用投与時で 2.5～4.5 時間遅延した。

略語：AUC =濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$ = 0 時間から無限時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、AUC_{τ} = 1 投与間隔における濃度-時間曲線下面積、CI = 信頼区間、CL/F = 見かけのクリアランス、C_{max} = 最高血漿中濃度、%CV = %変動係数、ESRD = 末期腎疾患、MTD =最大耐用量、PK = 薬物動態、PopPK = 母集団薬物動態、QW = 週 1 回、SC = 皮下、$t_{1/2}$ = 消失半減期、T2D = 2 型糖尿病、t_{max} = 最高濃度到達時間、Vd/F = 見かけの分布容積

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

本項では表 2.7.2.2-2 に示した臨床試験でのチルゼパチドの PK 及び PD の結果を中心に要約する。

相対的バイオアベイラビリティを検討した GPGE、GPGS、及び GPHI 試験は、既提出申請資料（T2D）第 2.7.1 項に示す。

2.7.2.2.1　臨床薬理試験

表 2.7.2.2-1　初回申請時（T2D）に提出した臨床薬理試験の概略

Study	Description	Population	Reference
I8F-JE-GPGC	Multiple-dose safety, PK, PD	Japanese T2DM[a]	Summary of Clinical Pharmacology Studies Section 2.7.2.2.2.1.1 of the original application
I8F-JE-GPGO	Multiple-dose PK, PD	Japanese T2DM[b]	Summary of Clinical Pharmacology Studies Section 2.7.2.2.2.1.2 of the original application
I8F-MC-GPGA	Single- and multiple-dose safety, PK, and PD	Healthy participants and participants with T2DM[c]	Summary of Clinical Pharmacology Studies Section 2.7.2.2.2.2.1 of the original application
I8F-MC-GPHX	Disposition of radioactivity and PK	Healthy males	Summary of Clinical Pharmacology Studies Section 2.7.2.2.2.3.1 of the original application
I8F-MC-GPGS	Effect of injection device	Healthy participants	Biopharmaceutic Studies and Associated Analytical Methods Section 2.7.1.2.2 of the original application.
I8F-MC-GPHI	Effect of injection site and BMI	Healthy participants; low and high BMI	Summary of Clinical Pharmacology Studies Section 2.7.2.2.2.4.1 of the original application
I8F-MC-GPGG	Effect of renal impairment	Normal or impaired renal function	Summary of Clinical Pharmacology Studies Section 2.7.2.2.2.4.2 of the original application
I8F-MC-GPGQ	Effect of hepatic impairment	Normal or impaired hepatic function	Summary of Clinical Pharmacology Studies Section 2.7.2.2.2.4.3 of the original application
I8F-MC-GPGR	Effect on combined OC	Healthy women eligible to use OC	Summary of Clinical Pharmacology Studies Section 2.7.2.2.2.5.1 of the original application
I8F-MC-GPGT	Effect on pancreatic α- and β-cell function, insulin sensitivity, food intake, and appetite	Participants with T2DM[d]	Summary of Clinical Pharmacology Studies Section 2.7.2.2.2.6.1 of the original application and in Section 2.7.2.2.1.4

Abbreviations: BMI = body mass index; OC = oral contraceptive; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; T2D = type 2 diabetes; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

a T2DM controlled with diet and exercise alone or are stable on a single oral antidiabetic medication, metformin or dipeptidyl peptidase-4 inhibitor only for at least 3 months and stopped for at least 28 days before dosing with tirzepatide.

b T2DM controlled with diet and exercise or are taking a single oral antidiabetic medication except for thiazolidinedione and stopped for at least 56 days before dosing with tirzepatide.

c T2DM controlled with diet and exercise alone or are stable on a single oral antidiabetic medication, metformin for at least 8 weeks or sulfonylureas if stopped for at least 6 weeks before dosing with tirzepatide.

d T2DM controlled with diet and exercise and stable dose(s) of metformin with or without 1 additional stable dose of oral antidiabetic medication (dipeptidyl peptidase-4, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, acarbose, and sulfonylureas) other than metformin, 3 months prior to study entry.

表 2.7.2.2-2　初回申請時（T2D）以降に完了した臨床薬理試験の概略

Study	Description	Population	SC Dosing Regimen	Key Messages
I8F-MC-GPHU	Impact of TZP on gastric emptying	Obesity or overweight with or without T2DM	Total dosing duration: 6 weeks Dose-escalation scheme: TZP QW: 5 mg (2 weeks), 10 mg (3 weeks), 15 mg (1 week) Acetaminophen dosing: Days -1, 2, and 37	• Overall in participants with obesity or overweight, acetaminophen PK was impacted in a similar manner as presented in Study GPGA, and the effect tachyphylaxed faster in participants without T2DM compared to participants with T2DM.
I8F-MC-GPHG	Effect on the counter-regulatory response to hypoglycemia	T2DM[a]	Total dosing duration: 12 weeks Dose-escalation scheme: TZP QW: 2.5 mg (2 weeks), 5 mg (2 weeks), 10 mg (4 weeks), 15 mg (4 weeks) or Placebo	• The primary analysis of glucagon response during the induced hypoglycemia showed no statistically significant difference in the change in glucagon concentration from the target PG plateau of 100 mg/dL (5.5 mmol/L) to the target PG nadir plateau of 45 mg/dL (2.5 mmol/L) when receiving tirzepatide 15 mg QW compared to placebo.
I8F-MC-GPGU	Study to assess differences in the mechanisms of action with respect to energy balance, lipid and carbohydrate metabolism, and insulin sensitivity between tirzepatide and placebo, in combination with a low-calorie diet in participants with obesity who do not have diabetes.	Participants with obesity without diabetes	• Tirzepatide QW dosing: 2.5 mg QW for 2 weeks, followed by a stepwise dose escalation to ○ 5 mg QW for 2 weeks, ○ 10 mg QW for 4 weeks and, ○ 15-mg QW for 10 weeks ± 1 week, or • Placebo	• The mechanism of body weight management with tirzepatide is reduction in food intake, cravings, and appetite and increase in fat utilization. • Tirzepatide modulates carbohydrate and lipid metabolism.
I8F-MC-GPHH	Study to assess the effect of tirzepatide compared to placebo on energy intake and central reward and appetite circuits to further understand the mechanism involved in body weight reduction.	Participants with obesity or overweight without diabetes.	• Tirzepatide QW dosing: 5 mg for 3 weeks followed by a dose escalation to 10 mg for 3 weeks. • Liraglutide QD dosing: 0.6 mg for 1 week followed by weekly stepwise dose escalations to 1.2, 1.8, and 2.4 mg, until a 3 mg QD dose is reached, or • Placebo	• Overall, tirzepatide decreased food intake, appetite, food craving, and drive to eat, highlighting possible mechanisms by which it reduces body weight. • Tirzepatide decreased brain activation, measured via functional MRI, in response to high-fat high-sugar foods in certain areas of the brain related to eating behavior.

Abbreviations: PD = pharmacodynamics; PG = plasma glucose; PK = pharmacokinetic(s); QW = once weekly; SC = subcutaneous; T2D = type 2 diabetes; T2DM = type 2 diabetes mellitus; TZP = tirzepatide administered SC.

[a] T2DM controlled with diet and exercise and a stable dose of metformin with or without 1 additional oral antidiabetic medication including acarbose, sulphonylureas, dipeptidyl peptidase-IV inhibitors, and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors.

2.7.2.2.1.1　GPGC 試験

日本人 T2D 患者を対象とした第 1 相試験である GPGC 試験の概要は、第 2.7.6.4 項及び既提出資料（T2D）第 2.7.2.2.2.1.1 項を参照。

2.7.2.2.1.2　GPHU 試験

I8F-MC-GPHU: **The Impact of Tirzepatide on Gastric Emptying (GE) in Overweight/Obese Non-diabetic Subjects and in Overweight/Obese Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus**

GPHU 試験は、T2D を有しない肥満又は過体重の外国人被験者及び T2D を有する肥満又は過体重の外国人被験者を対象に、*製剤B 注 を用いてチルゼパチド（5～15 mg）を反復皮下投与したときの、胃内容排出マーカーとしてのアセトアミノフェンの PK パラメータに及ぼす影響を評価、並びにチルゼパチドの PD、安全性、及び忍容性を評価する第 1 相、非盲検、固定シークエンス試験であった。チルゼパチドは、5 mg を 1 日目及び 8 日目、10 mg を 15 日目、22 日目、及び 29 日目、並びに 15 mg を 36 日目に皮下投与した。

年齢 28～65 歳、BMI 27.12～44.87 kg/m^2 の肥満又は過体重の被験者 36 例（T2D を有する被験者及び T2D を有しない被験者各 18 例）が治験薬の投与を 1 回以上受け、30 例が本試験を完了した。全 36 例（100.0%）がヒスパニック又はラテン系であった。

結果及び結論

- チルゼパチド 5 mg（2 日目）及び 15 mg（37 日目）投与下でアセトアミノフェンを投与したとき、アセトアミノフェンの C_{max} は、アセトアミノフェン単独投与時（チルゼパチド投与前日）と比較して、それぞれ約 55%及び約 32%低下した。このことはチルゼパチドによるアセトアミノフェンの胃内容排出遅延を示し、その作用は反復投与により経時的に減弱した。
- 2 日目にチルゼパチド 5 mg 投与下でアセトアミノフェンを投与したときのアセトアミノフェンの C_{max} は、アセトアミノフェン単独投与時と比較して、T2D を有しない被験者で 55%、T2D を有する被験者で 56%低下し、両被験者で同程度であった。T2D を有する被験者に対する T2D を有しない被験者の C_{max} の最小二乗幾何平均の比（90% CI）は 1.03（0.796、1.34）であった。一方、37 日目にチルゼパチド 15 mg 投与下でアセトアミノフェンを投与したときのアセトアミノフェンの C_{max} は、アセトアミノフェン単独投与時と比較して、T2D を有しない被験者で 20%、T2D を有する被験者で 43%低下し、T2D を有する被験者でより大きく低下した。T2D を有する被験者に対する T2D を有しない被験者の C_{max} の最小二乗幾何平均の比（90% CI）は 1.40（1.06、1.85）であった。
- アセトアミノフェンの全身曝露量（$AUC_{0\text{-tlast}}$ 及び $AUC_{0\text{-}24}$）は、アセトアミノフェン単独投与時（チルゼパチド投与前日）とチルゼパチド 5 mg（2 日目）投与下及び 15 mg（37 日目）投与下で同程度であった。
- アセトアミノフェンの $AUC_{0\text{-tlast}}$ は、T2D を有しない被験者と T2D を有する被験者で同程度であり、T2D を有する被験者に対する T2D を有しない被験者の最小二乗幾何平均の比（90% CI）は、チルゼパチド 5 mg（2 日目）投与下で 1.02（0.842、1.23）、チルゼパチド 15 mg（37 日目）投与下で 1.14（0.934、1.40）であった。

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

- チルゼパチド 5 mg 及び 15 mg 投与下でアセトアミノフェンを投与したとき、t_{max} の中央値はアセトアミノフェン単独投与時と比較してそれぞれ 1.00 時間及び 0.50 時間遅延した。遅延の程度は、T2D を有しない被験者と T2D を有する被験者で同程度であった。
- t_{max} の中央値は、チルゼパチド 5 mg 及び 15 mg 投与下でそれぞれ約 24 時間及び約 18 時間であった。チルゼパチドの PK プロファイルは、T2D を有しない被験者と T2D を有する被験者でおおむね同様であった。
- 6 ポイント血漿グルコース値の低下量は、すべての評価時点で T2D を有しない被験者と比較して T2D を有する被験者で顕著に大きかった。
- チルゼパチドとアセトアミノフェンを併用投与したときの忍容性は、T2D を有しない被験者及び T2D を有する被験者ともにおおむね良好であった。
- 臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図に臨床的に重要な変化は認められなかった。低血糖事象及び注射部位反応関連事象は認められなかった。

全体として、最も発現割合の高かった TEAE は胃腸関連有害事象（悪心、嘔吐、及び腹部膨満）であり、これはチルゼパチド及び一般的な GLP-1 受容体作動薬の安全性プロファイルと同様であった。

2.7.2.2.1.3　GPHG 試験

I8F-MC-GPHG: **A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study to Investigate the Effect of Once-Weekly Tirzepatide on the Counter-Regulatory Response to Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**

GPHG 試験は、外国人 T2D 患者を対象に、チルゼパチド 15 mg を週 1 回投与したときの低血糖誘発時の血糖値調節ホルモンの反応及び低血糖からの回復のパラメータに対する効果をプラセボと比較して評価する、第 1 相、単施設、2 期、クロスオーバー、無作為化、被験者及び評価者盲検試験であった。

年齢 40～67 歳、BMI 24.4～41.7 kg/m^2 の T2D を有する被験者 42 例が治験薬の投与を 1 回以上受け、33 例が本試験を完了した。

結果及び結論

低血糖クランプ試験

低血糖クランプ試験中の最低血漿グルコース値の平均値は、プラセボ群で 47.5 mg/dL、チルゼパチド群で 44.5 mg/dL であった。

目標最低値である血漿グルコース値 45 mg/dL のプラトーに到達した被験者はプラセボ群で 73%であり、チルゼパチド群の 91%と比較して低かった。

主要解析：低血糖誘発に対するグルカゴンの反応

主要解析の結果、低血糖誘発時に、目標プラトーである血漿グルコース値 100 mg/dL から目標最低値の 45 mg/dL まで低下したときのグルカゴン濃度の平均変化量に、チルゼパチド 15 mg の週 1 回投与とプラセボ投与との間で統計学的に有意な差は認められなかった。最低血漿グルコース値 45 mg/dL に到達した被験者のみを対象とした感度分析でも、同様の結果であった。

副次解析：低血糖誘発時の血糖値調節ホルモンの反応

本副次解析の結果は以下のとおりであった。

- 目標プラトーである血漿グルコース値 100 mg/dL から 63 mg/dL まで低下したときのグルカゴン濃度の変化量及び血漿グルコース値 72 mg/dL に回復したときのグルカゴン濃度の変化量に、チルゼパチド群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められず、主要解析の結果が支持された。
- 血漿グルコース値 100 mg/dL からの低血糖誘発及び回復に反応した成長ホルモン濃度の変化量に、チルゼパチド群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。
- 低血糖誘発に反応して遅れて分泌されるコルチゾール、アドレナリン、及びノルアドレナリン濃度の上昇量は、プラセボ群と比較してチルゼパチド群でより小さく、統計学的に有意な差が認められた。血漿グルコース値 72 mg/dL に回復したときのこれらの反応では、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。
    - プラセボ群では、チルゼパチド群と比較してコルチゾール、アドレナリン、及びノルアドレナリンがより早期に分泌され、プラセボ群でこれらのストレスホルモンの血糖閾値が高い可能性が示された。

副次解析：低血糖誘発時のインスリン及びC ペプチドの反応

血漿グルコース値 100 mg/dL からの低血糖誘発に反応したインスリン及び C ペプチド濃度は、プラセボ群と比較してチルゼパチド群でより大きく低下し、群間差は統計学的に有意であった（$p<0.0001$）。

副次解析：低血糖症状

本副次解析の結果は以下のとおりであった。

- 血漿グルコース値が 63 mg/dL 及び 45 mg/dL に低下したときの全体の低血糖症状スコアは、プラセボ群と比較してチルゼパチド群で低く、群間差は統計学的に有意であった（それぞれ $p=0.0104$ 及び $p=0.0068$）。
- 低血糖誘発及び回復期間中に低血糖を自覚した被験者の割合では、チルゼパチド群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

副次解析：血漿グルコース値 72 mg/dL に回復するまでの時間

低血糖誘発から回復するまでの時間（最小二乗平均値）は、プラセボ群と比較してチルゼパチド群で約 4 分長く、投与群間で統計学的に有意な差が認められた（$p=0.0023$）。この所見は、達成された最低血漿グルコース値、インスリン及びグルコース注入速度、並びにインスリン感受性に対する投与群間の不均衡を反映している可能性がある。

解析に用いたモデルに達成された最低血漿グルコース値を含めると、群間差は減少したものの、依然として統計学的に有意であった（$p=0.0488$）。前述の他の交絡因子は、最低血漿中グルコース濃度 45 mg/dL から 72 mg/dL に回復するまでの時間の解析では補正できなかった。血漿グルコース値の回復に及ぼす影響を検討するため、今後臨床試験を実施する可能性がある。

低血糖症状からの回復では、回復期間中の低血糖症状の頻度が同程度であったことが示されており、各群で同様であった。

2.7.2.2.1.4　GPGT 試験

I8F-MC-GPGT: **The Effect of Tirzepatide on α and β Cell Function and Insulin Sensitivity in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**

GPGT 試験は、食事療法及び運動療法並びにメトホルミンの安定した用量を投与された外国人 T2D 患者 117 例を対象とした、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、並行群間試験であった。本試験では、第 3 相試験と同じ用量漸増法でチルゼパチドを 15 mg まで漸増したときの、cDI[1]に対する 28 週間投与後の影響をプラセボと比較した。本目的の試験結果を既提出申請資料（T2D）第 2.7.2.2.2.6.1 項に要約した。

また、本試験では、体重及び体組成、食物及びカロリー摂取量、食欲、並びに脂質代謝に対するチルゼパチドの効果を、プラセボ及び選択的 GLP-1 受容体作動薬であるセマグルチド 1 mg と比較した。

本試験には、年齢が 38～74 歳の 117 例（男性 86 例、女性 31 例）の T2D を有する被験者が組み入れられ、チルゼパチドの投与を 1 回以上受けた。詳細を GPGT 試験治験総括報告書及び補遺（第 5.3.4.2.2 項）に示す。本項には GPGT 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.2 項）の結果を要約する。

結果及び結論

体重、腹囲、及び体組成

ベースライン後のすべての体重の測定値は、チルゼパチド群及びセマグルチド群のいずれもベースラインから統計学的に有意に減少した（いずれも p<0.001）。体重は、投与 5 週時以降 28 週時まで、プラセボ群及びセマグルチド群と比較してチルゼパチド群でベースラインからより大きく減少し、群間差（最小二乗平均値）はいずれも統計学的に有意であった。投与 28 週時のプラセボ群との群間差は−11.2 kg（95% CI［−14.0、−8.4］、p<0.001）、セマグルチド群との群間差は−4.3 kg（95% CI［−6.8、−1.9］、p<0.001）であった（表 2.7.2.2-3）。

体重減少は、チルゼパチド群で約 11 kg を達成したのに対し、セマグルチド群では約 7 kg であった。

投与 28 週時の腹囲は、プラセボ群との群間差（最小二乗平均値）において、チルゼパチド群（−10.7 cm、95% CI［−14.0、−7.3］、p<0.0001）でセマグルチド群（−5.1 cm、95% CI［−8.4、−1.8］、p=0.0027）よりも約 2 倍大きく減少した。セマグルチド群と比較してチルゼパチド群でより大きく減少した（群間差−5.6 cm、95% CI［−8.4、−2.7］、p=0.0002）。

[1] cDI はインスリン分泌とインスリン感受性により示される指標である。cDI は、高血糖クランプ法で得た C-ペプチド濃度から求めたインスリン分泌速度の総 $AUC_{0\text{-}120min}$ を、グルコースの総 $AUC_{0\text{-}120min}$ で除し、高インスリン正常血糖クランプ法で得たインスリン感受性を示す M 値を乗じて算出した（Van Cauter et al. 1992、Sjaarda et al. 2012）。M 値はクランプ法の最後の 30 分間（150 分から 180 分まで）のグルコース注入速度と、体重で除した非定血糖値に対する補正係数の差と定義される（DeFronzo et al. 1979）。

表 2.7.2.2-3 体重のベースラインからの変化量（MMRM）（GPGT 試験）

Time Point		Actual Body Weight Value (kg)		Change in Body Weight from Baseline		Within Treatment p-Value[a]
	n	Mean (SD)	LSMean (SE)[a,b]	Mean (SD)	LSMean (SE)[a]	
Baseline						
Placebo	27	99.1 (14.76)	99.1 (2.72)			
SEMA 1 mg	43	92.2 (13.79)	92.2 (2.16)			
TZP 15 mg	44	94.1 (14.14)	94.1 (2.13)			
Total	114	94.5 (14.29)				
Week 5						
Placebo	27	98.0 (14.78)	93.6 (0.30)	-1.1 (1.20)	-1.0 (0.30)	<.001
SEMA 1 mg	43	90.3 (13.90)	92.7 (0.23)	-1.8 (1.18)	-1.9 (0.23)	<.001
TZP 15 mg	44	91.5 (14.30)	92.0 (0.23)	-2.6 (1.93)	-2.6 (0.23)	<.001
Week 9						
Placebo	26	98.3 (15.31)	94.0 (0.47)	-0.7 (1.32)	-0.6 (0.47)	0.212
SEMA 1 mg	43	89.1 (13.87)	91.6 (0.37)	-3.0 (2.04)	-3.0 (0.37)	<.001
TZP 15 mg	42	89.9 (14.15)	90.2 (0.36)	-4.5 (3.04)	-4.4 (0.36)	<.001
Week 13						
Placebo	26	98.4 (15.43)	94.1 (0.63)	-0.6 (1.40)	-0.4 (0.63)	0.481
SEMA 1 mg	43	87.8 (14.01)	90.2 (0.50)	-4.4 (2.88)	-4.4 (0.50)	<.001
TZP 15 mg	42	88.1 (14.53)	88.4 (0.50)	-6.3 (4.19)	-6.2 (0.50)	<.001
Week 17						
Placebo	26	98.5 (16.17)	94.2 (0.77)	-0.5 (2.23)	-0.4 (0.77)	0.630
SEMA 1 mg	43	86.9 (14.29)	89.3 (0.60)	-5.3 (3.36)	-5.3 (0.60)	<.001
TZP 15 mg	42	86.7 (14.82)	87.0 (0.60)	-7.8 (5.00)	-7.6 (0.60)	<.001
Week 21						
Placebo	26	98.4 (16.20)	94.1 (0.91)	-0.7 (2.33)	-0.5 (0.91)	0.596
SEMA 1 mg	43	86.3 (14.88)	88.8 (0.71)	-5.8 (4.09)	-5.8 (0.71)	<.001
TZP 15 mg	42	85.4 (15.19)	85.7 (0.71)	-9.1 (5.93)	-8.9 (0.71)	<.001
Week 25						
Placebo	25	98.7 (17.07)	94.4 (1.00)	-0.3 (2.66)	-0.2 (1.00)	0.857
SEMA 1 mg	43	85.9 (14.65)	88.3 (0.78)	-6.3 (4.17)	-6.3 (0.78)	<.001
TZP 15 mg	42	83.9 (15.58)	84.2 (0.78)	-10.6 (6.74)	-10.4 (0.78)	<.001
Week 28						
Placebo	24	97.9 (16.23)	94.6 (1.10)	-0.2 (2.42)	0.0 (1.10)	0.973
SEMA 1 mg	43	85.3 (14.73)	87.7 (0.86)	-6.9 (4.82)	-6.9 (0.86)	<.001
TZP 15 mg	41	83.4 (15.67)	83.4 (0.86)	-11.5 (7.47)	-11.2 (0.86)	<.001

Time Point Pairwise Comparison	LSMean Difference[a,b]	95% CI for Difference[a,b]	p-Value[a,b]
Baseline			
SEMA 1 mg vs Placebo	-6.9	(-13.8, 0.0)	0.049
TZP 15 mg vs Placebo	-5.0	(-11.9, 1.8)	0.150
TZP 15 mg vs SEMA 1 mg	1.9	(-4.1, 7.9)	0.529
Week 5 Change from Baseline			
SEMA 1 mg vs Placebo	-0.8	(-1.6, -0.1)	0.033
TZP 15 mg vs Placebo	-1.5	(-2.3, -0.8)	<.001
TZP 15 mg vs SEMA 1 mg	-0.7	(-1.4, -0.1)	0.029
Week 9 Change from Baseline			
SEMA 1 mg vs Placebo	-2.5	(-3.6, -1.3)	<.001
TZP 15 mg vs Placebo	-3.8	(-5.0, -2.7)	<.001
TZP 15 mg vs SEMA 1 mg	-1.4	(-2.4, -0.4)	0.009
Week 13 Change from Baseline			
SEMA 1 mg vs Placebo	-3.9	(-5.5, -2.3)	<.001
TZP 15 mg vs Placebo	-5.7	(-7.3, -4.1)	<.001
TZP 15 mg vs SEMA 1 mg	-1.8	(-3.2, -0.4)	0.012
Week 17 Change from Baseline			
SEMA 1 mg vs Placebo	-4.9	(-6.9, -3.0)	<.001
TZP 15 mg vs Placebo	-7.3	(-9.2, -5.3)	<.001
TZP 15 mg vs SEMA 1 mg	-2.3	(-4.0, -0.7)	0.007
Week 21 Change from Baseline			
SEMA 1 mg vs Placebo	-5.3	(-7.6, -3.1)	<.001
TZP 15 mg vs Placebo	-8.4	(-10.7, -6.1)	<.001
TZP 15 mg vs SEMA 1 mg	-3.1	(-5.1, -1.1)	0.003
Week 25 Change from Baseline			
SEMA 1 mg vs Placebo	-6.1	(-8.6, -3.6)	<.001
TZP 15 mg vs Placebo	-10.2	(-12.7, -7.7)	<.001
TZP 15 mg vs SEMA 1 mg	-4.1	(-6.3, -1.9)	<.001
Week 28 Change from Baseline			
SEMA 1 mg vs Placebo	-6.8	(-9.6, -4.1)	<.001
TZP 15 mg vs Placebo	-11.2	(-14.0, -8.4)	<.001
TZP 15 mg vs SEMA 1 mg	-4.3	(-6.8, -1.9)	<.001

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; LSMean = least squares mean; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of participants in the population with baseline and postbaseline value at the specified time point; SD = standard deviation; SE = standard error; SEMA = semaglutide; TZP = tirzepatide.

Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing postbaseline value of the response variable were included in the analysis.

a MMRM model for postbaseline measures: Variable = Baseline + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Actual Value) = Unstructured. Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.

b ANOVA model for baseline measures: Variable = Treatment (Type III sum of squares)

体脂肪量及び除脂肪量のベースライン値は、3 つの投与群で同程度であった。プラセボ群では、投与 28 週時の体脂肪量及び除脂肪量に統計学的に有意なベースラインからの変化は認められなかった（いずれも p>0.05）。投与 28 週時の体脂肪量及び除脂肪量は、セマグルチド群及びチルゼパチド群でいずれもベースラインから統計学的に有意に減少した（セマグルチド群の除脂肪量で p=0.002、それ以外はすべて p=0.001）（表 2.7.2.2-4 及び表 2.7.2.2-5）。

投与 28 週時の除脂肪量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較してチルゼパチド群でベースラインからより大きく減少し、群間差（最小二乗平均値）はいずれも統計学的に有意であった（それぞれ−1.5 kg、95% CI［−2.3、−0.7］、p<0.001 及び−0.8 kg、95% CI［−1.5、−0.1］、p=0.018）（表 2.7.2.2-5）。

投与 28 週時の体脂肪量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較してチルゼパチド群でベースラインからより大きく減少し、群間差（最小二乗平均値）はいずれも統計学的に有意であった（それぞれ−9.6 kg、95% CI［−12.4、−6.9］、p<0.001 及び−3.8 kg、95% CI［−6.2、−1.4］、p=0.002）（表 2.7.2.2-4）。

投与 28 週時の総体重に占める脂肪量の割合は、チルゼパチド群で約 7%減少したのに対し、セマグルチド群では約 4%であった。総体重に占める脂肪量の割合はセマグルチド群と比較してチルゼパチド群でより大きく減少し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった（−3.1%、95% CI［−4.9、−1.2］、p=0.001）。

表 2.7.2.2-4　体脂肪量のベースラインからの変化量（ANCOVA）（GPGT 試験）

Time Point	Actual Value			Change from Baseline		
	Body Fat Mass (kg)					Within Treatment p-Value[a]
	n	Mean (SD)	LSMean (SE)[a,b]	Mean (SD)	LSMean (SE)[a]	
Baseline						
Placebo	24	38.6 (10.67)	38.6 (2.05)			
SEMA 1 mg	43	35.3 (7.96)	35.3 (1.53)			
TZP 15 mg	41	36.8 (11.53)	36.8 (1.57)			
Week 28 (Visit 31)						
Placebo	24	38.5 (11.54)	36.6 (1.11)	-0.1 (2.75)	0.0 (1.11)	0.971
SEMA 1 mg	43	29.5 (8.35)	30.7 (0.83)	-5.9 (4.25)	-5.9 (0.83)	<.001
TZP 15 mg	41	27.1 (13.58)	26.9 (0.85)	-9.7 (7.32)	-9.7 (0.85)	<.001

Pairwise Comparison	LSMean Difference[a,b]	95% CI for Difference[a,b]	p-Value[a,b]
Baseline			
SEMA 1 mg vs Placebo	-3.2	(-8.3, 1.9)	0.211
TZP 15 mg vs Placebo	-1.8	(-6.9, 3.4)	0.495
TZP 15 mg vs SEMA 1 mg	1.5	(-2.9, 5.8)	0.509
Week 28 Change from Baseline			
SEMA 1 mg vs Placebo	-5.8	(-8.6, -3.1)	<.001
TZP 15 mg vs Placebo	-9.6	(-12.4, -6.9)	<.001
TZP 15 mg vs SEMA 1 mg	-3.8	(-6.2, -1.4)	0.002

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; LSMean = least squares mean; n = number of participants in the population with baseline and postbaseline value at the specified time point; SD = standard deviation; SE = standard error; SEMA = semaglutide; TZP = tirzepatide.

a　ANCOVA model for endpoint measures: Variable = Baseline + Treatment (Type III sum of squares).

b　ANOVA model for baseline measures: Variable = Treatment (Type III sum of squares).

Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing postbaseline value of the response variable were included in the analysis.

表 2.7.2.2-5 除脂肪量のベースラインからの変化量（ANCOVA）（GPGT 試験）

Time Point		Actual		Change from Baseline		
		Body Fat-Free Mass (kg)				Within Treatment
	n	Mean (SD)	LSMean (SE)[a,b]	Mean (SD)	LSMean (SE)[a]	p-Value[a]
Baseline						
Placebo	24	59.1 (10.28)	59.1 (2.02)			
SEMA 1 mg	43	56.3 (10.27)	56.3 (1.51)			
TZP 15 mg	41	57.7 (9.25)	57.7 (1.55)			
Week 28 (Visit 31)						
Placebo	24	59.0 (10.26)	57.3 (0.32)	-0.1 (1.39)	-0.1 (0.32)	0.798
SEMA 1 mg	43	55.5 (10.47)	56.7 (0.24)	-0.8 (1.56)	-0.8 (0.24)	0.002
TZP 15 mg	41	56.1 (9.17)	55.8 (0.25)	-1.6 (1.68)	-1.6 (0.25)	<.001

Pairwise Comparison	LSMean Difference[a,b]	95% CI for Difference[a,b]	p-Value[a,b]
Baseline			
SEMA 1 mg vs Placebo	-2.8	(-7.8, 2.2)	0.266
TZP 15 mg vs Placebo	-1.4	(-6.5, 3.6)	0.573
TZP 15 mg vs SEMA 1 mg	1.4	(-2.9, 5.7)	0.525
Week 28 Change from Baseline			
SEMA 1 mg vs Placebo	-0.7	(-1.5, 0.1)	<.093
TZP 15 mg vs Placebo	-1.5	(-2.3, -0.7)	<.001
TZP 15 mg vs SEMA 1 mg	-0.8	(-1.5, -0.1)	0.018

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; LSMean = least squares mean; n = number of participants in the population with baseline and postbaseline value at the specified time point; SD = standard deviation; SE = standard error; SEMA = semaglutide; TZP = tirzepatide.

a ANCOVA model for endpoint measures: Variable = Baseline + Treatment (Type III sum of squares).

b ANOVA model for baseline measures: Variable = Treatment (Type III sum of squares).

Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing postbaseline value of the response variable were included in the analysis.

食物及びカロリー摂取量

45 分間のビュッフェ形式の昼食中に摂取した総エネルギー摂取量（kcal）としての食事の量を測定することにより、自由食物摂取量を評価した。

自由食物摂取量はベースライン時、投与 8 週時、16 週時、及び 28 週時に評価した。

プラセボ群、セマグルチド群、及びチルゼパチド群の被験者は、ベースライン時に同程度のカロリーを摂取した（表 2.7.2.2-6）。

投与 8 週時のカロリー摂取量は、3 つの投与群のいずれもベースラインと比較して統計学的に有意に少なかった。カロリー摂取量のベースラインからの減少量は、プラセボ群と比較してチルゼパチド群及びセマグルチド群でより大きく、プラセボ群との群間差はいずれも統計学的に有意であった（それぞれ−185.3 kcal、95% CI［−312.7、−57.8］、p=0.005 及び−130.2 kcal、95% CI［−257.4、−3.0］、p=0.045）。また、カロリー摂取量のベースラインからの減少量は、セマグルチド群と比較してチルゼパチド群で数値的に大きかったが、群間差は統計学的に有意ではなかった（−55.1 kcal、95% CI［−165.0、54.9］、p=0.323）。

投与 16 週時のカロリー摂取量は、3 つの投与群のいずれもベースラインと比較して統計学的に有意に少なかった。カロリー摂取量のベースラインからの減少量は、プラセボ群と比較してチル

ゼパチド群でより大きい傾向が認められ（群間差−129.9 kcal、95% CI［−269.5、9.7］、p=0.068）、セマグルチド群では、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（群間差−143.4 kcal、95% CI［−282.4、−4.4］、p=0.043）。

投与 28 週時のカロリー摂取量は、プラセボ群では、ベースラインと同程度であったが、チルゼパチド群及びセマグルチド群では、ベースラインから統計学的に有意に減少した。カロリー摂取量のベースラインからの減少量は、プラセボ群と比較してチルゼパチド群及びセマグルチド群でより大きく、プラセボ群との群間差はいずれも統計学的に有意であった（それぞれ−309.8 kcal、95% CI［−423.0、−196.6］、p<0.001 及び−245.5 kcal、95% CI［−357.7、−133.3］、p<0.001）。また、カロリー摂取量のベースラインからの減少量は、セマグルチド群と比較してチルゼパチド群で数値的に大きかったが、群間差は統計学的に有意ではなかった（−64.3 kcal、95% CI［−160.3、31.7］、p=0.187）。

表 2.7.2.2-6　自由食物摂取時の総カロリー摂取量（MMRM）（GPGT 試験）

Time Point	Actual Value			Change from Baseline		
	Total Food Intake (kcal)					Within Treatment p-Value[a]
	n	Mean (SD)	LSMean (SE)[a,b]	Mean (SD)	LSMean (SE)[a]	
Baseline						
Placebo	26	1252.7 (483.16)	1252.7 (76.81)			
SEMA 1 mg	43	1131.0 (375.56)	1131.0 (59.73)			
TZP 15 mg	43	1105.0 (343.65)	1105.0 (59.73)			
Total	112	1149.3 (392.46)				
Week 8 (Visit 10)						
Placebo	26	1094.1 (539.88)	1022.0 (50.68)	-158.7 (320.86)	-129.1 (50.68)	0.012
SEMA 1 mg	43	877.6 (346.47)	891.8 (39.22)	-253.5 (287.06)	-259.3 (39.22)	<.001
TZP 15 mg	43	804.0 (302.53)	836.7 (39.27)	-300.9 (233.64)	-314.4 (39.27)	<.001
Week 16 (Visit 18)						
Placebo	26	986.4 (433.17)	914.3 (55.38)	-266.3 (328.00)	-236.7 (55.38)	<.001
SEMA 1 mg	43	756.7 (292.17)	771.0 (42.88)	-374.3 (367.98)	-380.1 (42.88)	<.001
TZP 15 mg	42	760.6 (374.74)	784.5 (43.26)	-356.7 (255.09)	-366.6 (43.26)	<.001
Week 28 (Visit 31)						
Placebo	24	1190.2 (486.93)	1112.5 (45.17)	-66.5 (187.87)	-38.6 (45.17)	0.394
SEMA 1 mg	43	852.8 (319.15)	867.0 (33.94)	-278.3 (312.13)	-284.1 (33.94)	<.001
TZP 15 mg	41	774.0 (313.50)	802.7 (34.59)	-332.2 (194.82)	-348.4 (34.59)	<.001

Pairwise Comparison	LSMean Difference[a,b]	95 CI for Difference[a,b]	p-Value[a,b]
Baseline			
SEMA 1 mg vs Placebo	-121.7	(-314.6, 71.1)	0.214
TZP 15 mg vs Placebo	-147.8	(-340.6, 45.0)	0.132
TZP 15 mg vs SEMA 1 mg	-26.1	(-193.5, 141.3)	0.758
Week 8 Change from Baseline			
SEMA 1 mg vs Placebo	-130.2	(-257.4, -3.0)	0.045
TZP 15 mg vs Placebo	-185.3	(-312.7, -57.8)	0.005
TZP 15 mg vs SEMA 1 mg	-55.1	(-165.0, 54.9)	0.323

Pairwise Comparison	LSMean Difference[a,b]	95 CI for Difference[a,b]	p-Value[a,b]
Week 16 Change from Baseline			
SEMA 1 mg vs Placebo	-143.4	(-282.4, -4.4)	0.043
TZP 15 mg vs Placebo	-129.9	(-269.5, 9.7)	0.068
TZP 15 mg vs SEMA 1 mg	13.5	(-107.2, 134.2)	0.825
Week 28 Change from Baseline			
SEMA 1 mg vs Placebo	-245.5	(-357.7, -133.3)	<.001
TZP 15 mg vs Placebo	-309.8	(-423.0, -196.6)	<.001
TZP 15 mg vs SEMA 1 mg	-64.3	(-160.3, 31.7)	0.187

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; LSMean = least squares mean; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of participants in the population with baseline and postbaseline value at the specified time point; SD = standard deviation; SE = standard error; SEMA = semaglutide; TZP = tirzepatide.

a MMRM model for postbaseline measures: Variable = Baseline + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Actual Value) = Unstructured. Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.

b ANOVA model for baseline measures: Variable = Treatment (Type III sum of squares).

Note: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing postbaseline value of the response variable were included in the analysis.

食欲

食欲の全体スコアは、空腹感、満足感、予想食事量、及び満腹感の 4 項目の VAS 評価を用いて算出した。ベースライン時及び投与 28 週時の食欲の全体スコアを空腹時に測定した。

空腹時の食欲は、ベースライン後のすべての評価時点でチルゼパチド群及びセマグルチド群ともにベースラインから統計学的に有意に低下（VAS の全体スコアが増加）した（いずれも p<0.0001）。投与 28 週時の空腹時の食欲は、プラセボ群と比較してチルゼパチド群でより大きく低下し、群間差は統計学的に有意であった（15.0、95% CI［4.1、25.9］、p=0.0072）。一方、セマグルチド群とプラセボ群との間には有意な差は認められなかった（プラセボ群との群間差 9.7、95% CI［−1.1、20.6］、p=0.079）。また、チルゼパチド群とセマグルチド群との間に有意な差は認められなかった（セマグルチド群との群間差 5.3、95% CI［−4.0、14.6］、p=0.260）。

sMMTT 実施中の、食欲の全体スコアの結果を GPGT 試験治験総括報告書及び補遺（第 5.3.4.2.2 項）に示した。

脂質代謝

投与 28 週時、チルゼパチドはプラセボと比較して高血糖クランプ中のトリグリセリド、β-ヒドロキシ酪酸、乳酸、及び遊離脂肪酸の AUC を含む脂質代謝を改善した。また、チルゼパチドはセマグルチドと比較して高血糖クランプ中のトリグリセリド及び乳酸の AUC を含む脂質代謝を改善した。

投与 28 週時、チルゼパチドはプラセボと比較して sMMTT 実施中の食後に測定したトリグリセリド及び乳酸の AUC を含む脂質代謝を改善し、セマグルチドと比較して乳酸の AUC を含む脂質代謝を改善した。

投与 28 週時、チルゼパチドはプラセボと比較して空腹時のトリグリセリド、乳酸、レプチン、アディポネクチン、IGFBP-2 を含む脂質代謝を改善し、セマグルチドと比較して乳酸及びアディポネクチンを含む脂質代謝を改善した。

2.7.2.2.1.5　GPGU 試験

I8F-MC-GPGU: **A Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Arm Study to Investigate the Effect of Once-Weekly Tirzepatide on Energy Expenditure and Food Intake in Obese Subjects**

GPGU 試験は、肥満の外国人被験者を対象に、GIP 及び GLP-1 受容体両方の活性化による体重減少の機序を解明するため、エネルギー消費及び食物摂取に対するチルゼパチドの効果をプラセボと比較する、18 週間 ± 1 週間の投与期間及び 4 週間の安全性の後観察期間からなる第 1 相試験であった。体重減少に対する生理学的反応には、エネルギー消費の代謝適応（体重変化による予測を上回るエネルギー消費量の減少）と、食物摂取量の増加を促す神経内分泌シグナル伝達がある。体重減少を維持するためには、これらの適応反応を克服したエネルギーバランスが必要である。本試験では、チルゼパチド又はプラセボを投与された肥満の被験者を対象に、体重が約 10% 減少後のエネルギーバランスを評価した。

チルゼパチド 15 mg 週 1 回投与による、低カロリー食摂取時のエネルギーバランス（食物摂取量及びエネルギー消費量）、脂質及び炭水化物代謝、並びにインスリン感受性に対する効果をプラセボと比較した。

年齢 20～59 歳、BMI 29.2～44.9 kg/m^2 の T2D を有しない肥満の被験者 55 例が治験薬の投与を 1 回以上受け、48 例が本試験を完了した。46 例（83.6%）が女性であった。

詳細を GPGU 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.5 項）に示す。

結果

睡眠時代謝率

ベースラインの SMR は、チルゼパチド 15 mg 群とプラセボ群で同程度であった。ベースラインの SMR 並びに除脂肪量及び体脂肪量のベースラインからの変化量を共変量としたモデルによる主解析の結果、投与 18 週時の SMR のベースラインからの平均変化量に、チルゼパチド 15 mg 群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.2.2-7）。

投与 18 週時の SMR の代謝適応解析の結果、チルゼパチド 15 mg 群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.2.2-7 チルゼパチド 15 mg 又はプラセボを週 1 回投与したときの投与 18 週時の SMR（kcal/day）のベースラインからの変化量（GPGU 試験）

Treatment arm	**n**	**Mean (SD)**	
Absolute change			
Placebo	24	-88.08 (108.31)	
Tirzepatide 15 mg	21	-210.43 (100.63)	
Treatment arm	**n**	**LS mean (SE)**	**Difference in LS mean (TZP-placebo) (95% CI) [p-value]**
ANCOVA model: ΔSMR at Week 18 = baseline SMR + treatment + ΔFFM + ΔFM + random error			
Placebo	24	-154.36 (19.69)	19.68 (-50.36, 89.72) [.5733]
Tirzepatide 15 mg	21	-134.68 (21.62)	
ANCOVA model: ΔSMR at Week 18 = baseline SMR + treatment + ΔDXA weight + random error			
Placebo	24	-136.13 (21.36)	-19.40 (-93.92, 55.13) [.6020]
Tirzepatide 15 mg	21	-155.52 (23.39)	
Metabolic adaptation: magnitude of residual SMR = SMR measured at Week 18 – SMR predicted at Week 18			
Placebo	24	-47.28 (23.90)	0.25 (-70.30, 70.79) [.9944]
Tirzepatide 15 mg	21	-47.03 (25.55)	

Abbreviations: Δ = change from baseline; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; FFM = fat-free mass; FM = fat mass; LS = least squares; n = number of observations; SD = standard deviation; SE = standard error; SMR = sleep metabolic rate; TZP = tirzepatide.

エネルギー消費量

ベースラインのエネルギー消費量は、チルゼパチド 15 mg 群とプラセボ群で同程度であった。

投与 18 週時の 24 時間エネルギー消費量は、プラセボ群と比較してチルゼパチド 15 mg 群でベースラインから数値的に大きく減少した。ベースラインの 24 時間エネルギー消費量並びに除脂肪量及び体脂肪量のベースラインからの変化量を共変量としたモデルによる解析の結果、投与 18 週時の 24 時間エネルギー消費量のベースラインからの平均変化量に、チルゼパチド 15 mg 群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.2.2-8）。

投与 18 週時の 24 時間エネルギー消費量の代謝適応解析の結果、チルゼパチド 15 mg 群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.2.2-9）。

表 2.7.2.2-8　チルゼパチド 15 mg 又はプラセボを週 1 回投与したときの投与 18 週時の 24 時間エネルギー消費量（kcal/day）のベースラインからの変化量（GPGU 試験）

Treatment arm	**n**	**Mean (SD)**	
Absolute change			
Placebo	24	-194.54 (149.17)	
Tirzepatide 15 mg	21	-417.00 (171.75)	
Treatment arm	**n**	**LS mean (SE)**	**Difference in LS mean (TZP-placebo) (95% CI) [p-value]**
ANCOVA model: ΔEE at Week 18 = baseline EE + treatment + ΔFFM + ΔFM + random error			
Placebo	24	-296.85 (27.67)	-3.22 (-102.65, 96.20) [.9481]
Tirzepatide 15 mg	21	-300.07 (30.44)	
ANCOVA model: ΔEE at Week 18 = baseline EE + treatment + ΔDXA weight + random error			
Placebo	24	-270.23 (30.24)	-60.28 (-166.93, 46.38) [.2604]
Tirzepatide 15 mg	21	-330.50 (33.17)	

Abbreviations: Δ = change from baseline; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; EE = energy expenditure; FFM = fat-free mass; FM = fat mass; LS = least squares; n = number of observations; SD = standard deviation; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

表 2.7.2.2-9　チルゼパチド 15 mg 又はプラセボを週 1 回投与したときの投与 18 週時の 24 時間エネルギー消費量のモデル予測値（GPGU 試験）

Additional Statistical Analysis of 24-hr Energy Expenditure for Study I8F-MC-GPGU

Population: Pharmacodynamic

Parameter	ANCOVA/ANOVA model equation, R^2	Treatment arm	n	Least squares mean (SE)	Difference in least squares means (TZP-Placebo)	95% CI for the difference (Lower, Upper) [P-value]
Baseline 24-hour energy expenditure (kcal/day)[a]	Baseline EE = 788.49 + Baseline FFM(23.80) + Baseline FM(6.87) + Age(1.58) + Sex(-241.49), R^2 = 0.772		55			
Residual 24-hour energy expenditure (kcal/day)[b]	Residual EE = -114.90 + Treatment(-94.09)	Placebo	24	-114.90 (34.03)		
		TZP 15mg	21	-208.98 (36.38)	-94.09	(-194.54, 6.36) [0.0657]

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; DXA = dual energy X-ray absorptiometry; EE = energy expenditure; FM = fat-mass; FFM = fat-free mass; n = number of observations; SE = standard error; TZP = tirzepatide

[a]ANCOVA model: Baseline EE = Baseline FFM + Baseline FM + Age + Sex(1=Female; 0=Male) + Random Error

[b]ANOVA model: Residual EE = Treatment(1=TZP; 0=Placebo) + Random Error

Residual EE = EE measured at Week 18 − EE predicted at Week 18 using baseline model equation

Baseline is defined as the mean of the nonmissing measurements at Days -3 and -2 (two 23-hr sessions)

Fat Mass = DXA Region Fat (%)/100 * DXA Weight; Fat Free Mass = DXA Weight − Fat Mass

基質酸化率

プラセボ群では、24 時間呼吸商（総酸素消費量に対する総二酸化炭素生成量の比）及び睡眠時呼吸商（睡眠時総酸素消費量に対する睡眠時総二酸化炭素生成量の比）は、いずれもベースラインと投与 18 週時で同程度であった。

投与 18 週時の 24 時間呼吸商は、プラセボ群と比較してチルゼパチド 15 mg 群でベースラインから大きく減少し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった（表 2.7.2.2-10）。

投与 18 週時の睡眠時呼吸商は、プラセボ群と比較してチルゼパチド 15 mg 群でベースラインから大きく減少し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった（表 2.7.2.2-10）。

投与 18 週時の 24 時間呼吸商が 0.8 未満（脂肪酸化が発生している場合）の期間は、プラセボ群と比較してチルゼパチド 15 mg 群でベースラインから大きく延長し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であり、チルゼパチドにより脂肪利用が増加したことが示された（表 2.7.2.2-10）。

表 2.7.2.2-10 チルゼパチド 15 mg 又はプラセボを週 1 回投与したときの投与 18 週時の呼吸商パラメータのベースラインからの変化量（GPGU 試験）

Statistical Analysis of Change from Baseline in Respiratory Quotient Parameters for Study I8F-MC-GPGU

Population: Pharmacodynamic
Timepoint: Week 18

Parameter	Treatment arm	n	Least squares mean (SE)	Difference in least squares means (TZP-Placebo)	95% CI for the difference (Lower, Upper) [P-value]
24-hour respiratory quotient (ratio)	Placebo	24	0.005 (0.005)		
	TZP 15mg	21	-0.030 (0.006)	-0.034	(-0.051, -0.018) [<.0001]
Sleep respiratory quotient (ratio)	Placebo	24	-0.001 (0.006)		
	TZP 15mg	21	-0.028 (0.006)	-0.028	(-0.045, -0.010) [0.0031]
Duration of respiratory quotient <0.8 (min)	Placebo	24	2.55 (43.97)		
	TZP 15mg	21	254.44 (47.14)	251.89	(119.09, 384.69) [0.0004]

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; n = number of observations; SE = standard error; TZP = tirzepatide
ANCOVA model: Change from Baseline = Baseline + Treatment + Random Error
Baseline is defined as the mean of the nonmissing measurements of Day -3 and Day -2 (two 23-hr sessions)

チルゼパチド 15 mg 群では、投与 18 週時のタンパク質及び炭水化物酸化率がベースラインから減少し、脂質酸化率がベースラインから増加した。このことから、チルゼパチドにより脂肪利用が増加したことが示された。プラセボ群では、すべての酸化率がベースラインと投与 18 週時で同程度であった。

食欲及び食物摂取量

sMMTT 実施中の食欲スコア

投与 18 週時の空腹時及び sMMTT 各評価時点の全体の食欲スコア（満足感、空腹感、満腹感、予想食事量）は、プラセボ群と比較してチルゼパチド 15 mg 群でベースラインから大きく変化し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であり（表 2.7.2.2-11）、チルゼパチドにより食欲が減少したことが示された。

投与 18 週時の空腹時及び sMMTT 各評価時点の空腹感及び予想食事量スコアは、いずれもプラセボ群と比較してチルゼパチド 15 mg 群でベースラインから大きく減少し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった。投与 18 週時の sMMTT 開始 120 分及び 240 分時点の満腹感スコアは、プラセボ群と比較してチルゼパチド 15 mg 群でベースラインからより大きく増加し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった。個別の VAS スコアの変化から、全体の食欲スコアが増加し、チルゼパチドにより食欲が減少したことが示された。

レトロスペクティブな食欲スコア

チルゼパチド群のレトロスペクティブな全体の食欲スコアは、本試験を通してベースラインを上回り、食欲の減少を示した。また、全体の食欲スコアは、プラセボ群と比較してチルゼパチド 15 mg 群でベースラインから増加し、投与 1 週目以降のほぼすべての時点で群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった。

レトロスペクティブな空腹感及び予想食事量の平均スコアは、プラセボ群と比較してチルゼパチド 15 mg 群でベースラインから大きく減少し、投与 1 週目以降の多くの時点で群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった。また、レトロスペクティブな満腹感の平均スコアは、プラセボ群と比較してチルゼパチド 15 mg 群でベースラインから増加し、投与 3～18 週時（投与 8 週時及び 12～14 週時を除く）の群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった。

食物に対する欲求

チルゼパチド 15 mg 群では、投与 18 週時の空腹時及び sMMTT 各評価時点の各食物（甘い食物、高塩分の食物、甘くない食物、高脂質の食物）に対する欲求のスコアはベースラインから増加し、チルゼパチドにより食物に対する欲求が減少したことが示された。プラセボ群では、投与 18 週時の各食物に対する欲求のスコアに減少傾向が認められ、食物に対する欲求が増加したか、ベースラインと投与 18 週時で同程度であったことが示された。投与 18 週時の sMMTT 開始 120 分時点の甘い食物に対する欲求のスコア、並びに sMMTT 開始 240 分時点の高脂質の食物、甘くない食物、及び甘い食物に対する欲求のスコアは、いずれもプラセボ群と比較してチルゼパチド 15 mg 群でベースラインから大きく増加し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった。

食物摂取量

投与 18 週時の自由食物摂取試験中の昼食、夕食、及び昼食と夕食の合計の食物及びカロリー摂取量は、プラセボ群と比較してチルゼパチド 15 mg 群でベースラインからより大きく減少し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった（いずれも p<0.0001）（表 2.7.2.2-12）。

食物及びカロリー総摂取量減少の結果は、三大栄養素である炭水化物、タンパク質、及び脂質それぞれの摂取量（g）及びカロリー摂取量（kcal）が統計学的に有意に減少したことを示している。投与 18 週時の各栄養素によるエネルギー供給割合の平均変化量では、チルゼパチド 15 mg 群とプラセボ群との間で一貫して統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.2.2-11　チルゼパチド 15 mg 又はプラセボを週 1 回投与したときの投与 18 週時の sMMTT 各評価時点の全体の食欲 VAS スコア（mm）のベースラインからの変化量（GPGU 試験）

Treatment arm	n baseline/ Week 18	Mean baseline	LS mean change from baseline (SE)	Difference in LS mean (TZP-placebo) (95% CI) [p-value]
10 minutes before sMMTT (fasted)				
Placebo	28/24	62.3	-3.07 (3.29)	11.16 (1.53, 20.79) [.0241]
Tirzepatide 15 mg	27/24	47.3	8.08 (3.29)	
60 minutes after sMMTT start				
Placebo	28/23	82.1	-7.95 (2.83)	15.56 (7.45, 23.67) [.0004]
Tirzepatide 15 mg	27/23	75.9	7.61 (2.83)	
120 minutes after sMMTT start				
Placebo	28/23	75.6	-1.99 (3.01)	16.67 (8.00, 25.33) [.0004]
Tirzepatide 15 mg	27/23	66.8	14.68 (3.01)	
180 minutes after sMMTT start				
Placebo	28/24	67.7	1.19 (2.82)	13.36 (5.21, 21.51) [.0019]
Tirzepatide 15 mg	27/23	62.7	14.55 (2.88)	
240 minutes after sMMTT start				
Placebo	28/24	58.9	-1.66 (3.13)	17.19 (8.13, 26.25) [.0004]
Tirzepatide 15 mg	27/23	53.1	15.53 (3.19)	

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; n = number of observations; SE = standard error; sMMTT = standardized mixed meal tolerance test; TZP = tirzepatide; VAS = visual analog scale.

表 2.7.2.2-12　　チルゼパチド 15 mg 又はプラセボを週 1 回投与したときの投与 18 週時の自由食物摂取試験中の食物（g）及びカロリー（kcal）摂取量のベースラインからの変化量（GPGU 試験）

Treatment arm	n baseline /Week 18	Mean baseline	LS mean change from baseline (SE)	Difference in LS mean (TZP-placebo) (95% CI) [p-value]
Total amount of food intake (lunch)				
Placebo	28/24	136.19	10.86 (8.32)	-67.63 (-91.35, -43.91) [<.0001]
Tirzepatide 15 mg	27/24	138.91	-56.77 (8.32)	
Total amount of calories (lunch)				
Placebo	28/24	664.10	59.53 (42.15)	-344.64 (-464.77, -224.51) [<.0001]
Tirzepatide 15 mg	27/24	682.41	-285.11 (42.15)	
Total amount of food intake (dinner)				
Placebo	28/24	224.33	-20.03 (10.39)	-101.60 (-131.31, -71.88) [<.0001]
Tirzepatide 15 mg	27/24	223.37	-121.62 (10.39)	
Total amount of calories (dinner)				
Placebo	28/24	1177.78	-116.18 (58.11)	-515.14 (-681.17, -349.11) [<.0001]
Tirzepatide 15 mg	27/24	1190.09	-631.32 (58.11)	
Total amount of food intake (lunch and dinner)				
Placebo	28/24	360.51	-9.59 (15.11)	-168.39 (-211.56, -125.22) [<.0001]
Tirzepatide 15 mg	27/24	362.28	-177.98 (15.11)	
Total amount of calories (lunch and dinner)				
Placebo	28/24	1841.88	-58.57 (82.29)	-855.94 (-1090.87, -621.02) [<.0001]
Tirzepatide 15 mg	27/24	1872.50	-914.51 (82.29)	

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; n = number of observations; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

体重及び体組成

体重

投与 18 週時の体重は、プラセボ群と比較してチルゼパチド 15 mg 群でベースラインからより大きく減少し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった（p<0.0001）。

チルゼパチド 15 mg 群では、投与 18 週時の体重減少が目標範囲内（−10%＋2%）であった被験者はおらず、被験者の 95.8%で体重減少が目標を上回り、被験者の 4.2%で目標を下回った。一方プラセボ群では、投与 18 週時の体重減少が被験者の 40.0%で目標範囲内（−10%＋2%）であり、被験者の 8.0%で目標を上回り、被験者の 52.0%で目標を下回った。

体組成（二重エネルギーX 線吸収法で測定）

投与 18 週時の除脂肪量、体脂肪量、及び体脂肪率は、いずれもプラセボ群と比較してチルゼパチド 15 mg 群でベースラインからより大きく減少し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった（表 2.7.2.2-13）。チルゼパチド 15 mg 群で減少した体重の大部分は体脂肪であった。

表 2.7.2.2-13　チルゼパチド 15 mg 又はプラセボを週 1 回投与したときの投与 18 週時の体組成のベースラインからの変化量（GPGU 試験）

Treatment arm	Mean (SD)		Least squares mean (SE)	Difference in least squares means (TZP-placebo) [p-value]
	Baseline	Day 123 (Week 18)		
Body fat-free mass (kg)				
Placebo (N=28)	54.569 (12.041)	52.244 (11.536)	-1.64 (0.36)	-4.08 [<.0001]
	n=28	n=24		
TZP 15 mg (N=27)	54.922 (9.942)	48.966 (9.394)	-5.73 (0.36)	
	n=27	n=24		
Body fat mass (kg)				
Placebo (N=28)	48.088 (8.330)	41.093 (8.631)	-6.75 (0.65)	-5.08 [<.0001]
	n=28	n=24		
TZP 15 mg (N=27)	47.185 (8.896)	35.534 (7.327)	-11.83 (0.65)	
	n=27	n=24		
Percentage of body fat mass (%)				
Placebo (N=28)	47.263 (7.174)	44.405 (8.083)	-3.12 (0.36)	-1.14 [.0304]
	n=28	n=24		
TZP 15 mg (N=27)	46.379 (5.481)	42.224 (6.005)	-4.26 (0.36)	
	n=27	n=24		

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; n = number of observations; N = number of participants; SD = standard deviation; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

Notes: ANCOVA model: Change from baseline = baseline + treatment + random error.

Baseline is defined as Day -3 assessment.

Fat mass = DXA region fat (%)/100 × DXA weight.

Fat-free mass = DXA weight – fat mass.

脂質代謝

空腹時の脂質代謝

脂質代謝の解析結果は以下のとおりで、投与 18 週時のベースラインからの平均変化量に、チルゼパチド 15 mg 群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差が認められた。

- 投与 18 週時のトリグリセリドの空腹時濃度（平均値）は、プラセボ群と比較してチルゼパチド 15 mg 群でより大きくベースラインから低下した（p=0.0091）。
- 投与 18 週時の VLDL コレステロールの空腹時濃度（平均値）は、プラセボ群と比較してチルゼパチド 15 mg 群でより大きくベースラインから低下した（p=0.0059）。
- 投与 18 週時の HDL コレステロールの空腹時濃度（平均値）は、チルゼパチド 15 mg 群ではベースラインから低下し、プラセボ群ではベースラインから上昇した（p=0.0033）。
- 投与 18 週時の ApoC-III の空腹時濃度（平均値）は、チルゼパチド 15 mg 群ではベースラインから低下し、プラセボ群ではベースラインから変化は認められなかった（p<0.0001）。
- 投与 18 週時の β-ヒドロキシ酪酸の空腹時濃度（平均値）は、プラセボ群と比較してチルゼパチド 15 mg 群でより大きくベースラインから上昇した（p=0.0003）。

投与 18 週時の総コレステロール、LDL コレステロール、遊離脂肪酸、グリセロール、及び LPL の空腹時濃度のベースラインからの平均変化量では、チルゼパチド 15 mg 群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。

食後の脂質代謝

sMMTT 実施中の食後に測定した以下の脂質代謝関連項目の投与 18 週時の AUC（総 AUC 及び incremental AUC）は、プラセボ群と比較してチルゼパチド 15 mg 群でより大きくベースラインから減少し、群間差は統計学的に有意であった（表 2.7.2.2-14）。

- トリグリセリド、VLDL コレステロール、HDL コレステロール、及び ApoC-III の総 AUC
- トリグリセリド、VLDL コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、グリセロール、及び β-ヒドロキシ酪酸の incremental AUC

sMMTT 実施中の食後に測定した遊離脂肪酸の投与 18 週時の AUC は、プラセボ群と比較してチルゼパチド 15 mg 群でより大きくベースラインから増加し、群間差は統計学的に有意であった（表 2.7.2.2-14）。

sMMTT 実施中の食後に測定した以下の脂質代謝関連項目では、投与 18 週時の AUC（総 AUC 及び incremental AUC）のベースラインからの平均変化量に、チルゼパチド 15 mg 群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.2.2-14）。

- 総コレステロール、LDL コレステロール、グリセロール、β-ヒドロキシ酪酸、及び LPL の総 AUC
- 総コレステロール、LPL、ApoC-III、及び遊離脂肪酸の incremental AUC

GPGU 試験の脂質代謝パラメータの詳細は、GPGU 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.5 項）に示す。

表 2.7.2.2-14　チルゼパチド 15 mg 又はプラセボを週 1 回投与したときの sMMTT 実施中の食後に測定した脂質代謝パラメータ（国際単位）の総 AUC 及び incremental AUC のベースラインからの変化量（GPGU 試験）

Treatment arm	n baseline /Week 18	Mean baseline	LS mean change from baseline (SE)	Difference in LS mean (TZP-placebo) (95% CI) [p-value]
Triglyceride (mmol.h/L)				
AUC				
Placebo	28/23	6.090	-0.69 (0.27)	-1.83 (-2.60, -1.06) [<.0001]
Tirzepatide 15 mg	27/23	7.379	-2.52 (0.27)	
iAUC				
Placebo	28/23	1.390	-0.05 (0.15)	-0.93 (-1.36, -0.50) [<.0001]
Tirzepatide 15 mg	27/23	1.493	-0.98 (0.15)	
VLDL cholesterol (mmol.h/L)				
AUC				
Placebo	28/23	2.795	-0.32 (0.12)	-0.84 (-1.19, -0.48) [<.0001]
Tirzepatide 15 mg	26/23	3.127	-1.16 (0.12)	
iAUC				
Placebo	28/23	0.639	-0.02 (0.07)	-0.43 (-0.63, -0.23) [.0001]
Tirzepatide 15 mg	26/23	0.647	-0.45 (0.07)	
HDL cholesterol (mmol.h/L)				
AUC				
Placebo	28/23	4.710	0.20 (0.18)	-0.53 (-1.05, -0.02) [.0436]
Tirzepatide 15 mg	27/23	4.647	-0.33 (0.18)	
iAUC				
Placebo	28/23	-0.151	-0.01 (0.03)	0.17 (0.07, 0.26) [.0014]
Tirzepatide 15 mg	27/23	-0.116	0.16 (0.03)	
ApoC-III (g.h/L)				
AUC				
Placebo	26/23	0.466	-0.01 (0.02)	-0.13 (-0.17, -0.09) [<.0001]
Tirzepatide 15 mg	26/23	0.515	-0.14 (0.02)	
iAUC				
Placebo	26/23	0.036	0.00 (0.00)	-0.01 (-0.02, 0.01) [.2809]
Tirzepatide 15 mg	26/23	0.035	-0.01 (0.00)	
FFA (mmol.h/L)				
AUC				
Placebo	27/23	0.656	-0.09 (0.08)	0.45 (0.23, 0.66) [.0002]
Tirzepatide 15 mg	27/23	0.832	0.35 (0.08)	
iAUC				
Placebo	27/23	-1.538	-0.07 (0.14)	0.12 (-0.29, 0.52) [.5646]
Tirzepatide 15 mg	27/23	-1.376	0.04 (0.14)	
Cholesterol (mmol.h/L)				
AUC				
Placebo	28/23	18.087	-0.26 (0.46)	-0.86 (-2.17, 0.44) [.1899]
Tirzepatide 15 mg	27/23	17.937	-1.12 (0.46)	

Treatment arm	n baseline /Week 18	Mean baseline	LS mean change from baseline (SE)	Difference in LS mean (TZP-placebo) (95% CI) [p-value]
iAUC				
Placebo	28/23	-0.063	-0.17 (0.12)	0.13 (-0.21, 0.47) [.4446]
Tirzepatide 15 mg	27/23	0.044	-0.04 (0.12)	
LDL cholesterol (mmol.h/L)				
AUC				
Placebo	28/23	10.951	-0.33 (0.42)	0.00 (-1.21, 1.21) [.9966]
Tirzepatide 15 mg	27/23	10.687	-0.33 (0.42)	
iAUC				
Placebo	28/23	-0.420	-0.15 (0.08)	0.31 (0.07, 0.54) [.0112]
Tirzepatide 15 mg	27/23	-0.255	0.16 (0.08)	
Glycerol (mg.h/dL TG Eq)				
AUC				
Placebo	27/22	15.946	-1.87 (0.89)	1.08 (-1.48, 3.64) [.3997]
Tirzepatide 15 mg	27/22	14.682	-0.79 (0.89)	
iAUC				
Placebo	27/22	-7.638	-0.90 (1.65)	5.36 (0.63, 10.08) [.0272]
Tirzepatide 15 mg	27/22	-5.896	4.46 (1.65)	
Beta-hydroxybutyrate (µmol.h/L)				
AUC				
Placebo	27/21	288.247	46.54 (51.97)	142.15 (-6.03, 290.34) [.0596]
Tirzepatide 15 mg	26/22	350.513	188.69 (50.75)	
iAUC				
Placebo	27/21	-21.586	-33.27 (147.83)	-763.91 (-1183.29, -344.53) [.0007]
Tirzepatide 15 mg	26/22	-161.795	-797.18 (144.41)	
LPL (ng.h/mL)				
AUC				
Placebo	23/17	142.567	48.87 (22.24)	12.74 (-51.61, 77.08) [.6895]
Tirzepatide 15 mg	22/18	113.562	61.60 (21.59)	
iAUC				
Placebo	23/17	-9.203	16.05 (17.85)	-9.56 (-60.28, 41.16) [.7036]
Tirzepatide 15 mg	22/18	-7.493	6.49 (17.35)	

Abbreviations: ApoC-III = apolipoprotein C-III; AUC = area under the concentration versus time curve; CI = confidence interval; FFA = free fatty acid; iAUC = incremental area under the concentration versus time curve; HDL = high density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; LS = least squares; LPL = lipoprotein lipase; n = number of observations; SE = standard error; sMMTT = standardized mixed meal tolerance test; TZP= tirzepatide; VLDL = very low density lipoprotein.

グルコース調節パラメータ

投与 18 週時の空腹時グルコース値、sMMTT 実施中のグルコース AUC、及び HbA1c のグルコース調節パラメータは、プラセボ群と比較してチルゼパチド 15 mg 群でより大きくベースラインから減少し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった（p=0.0009、p=0.0222、及び p<0.0001）。

インスリン感受性パラメータ

投与 18 週時の Matsuda index、OGIS index、及び Stumvoll index のインスリン感受性パラメータは、プラセボ群と比較してチルゼパチド 15 mg 群でより大きくベースラインから増加し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった（p=0.0126、p<0.0001、及び p=0.0019）。

結論

- 体組成（除脂肪量及び体脂肪量）の変化量で調整後の SMR 及び 24 時間エネルギー消費量は、チルゼパチド 15 mg 群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差は認められなかった。
- チルゼパチドにより、24 時間呼吸商及び睡眠時呼吸商が統計学的に有意に減少し、脂肪利用率が増加したことが示された。
- チルゼパチドにより、食物及びカロリー摂取量、食欲（満腹感の増加及び空腹感の減少を伴う）、並びに予想食事量スコアが減少した。
- チルゼパチドにより、食物に対する欲求及び食物の嗜好性が減少した。
- チルゼパチドによる体重減少は、目標範囲（−10%＋2%）を上回った。
- チルゼパチドにより、体脂肪量、体脂肪率、及び除脂肪量が統計学的に有意に減少した。減少した体重の大部分は体脂肪量であった。
- チルゼパチドにより、脂質及び炭水化物代謝が調節された。
- 全体として、本試験で SMR に対するチルゼパチドの効果は認められなかった。チルゼパチドは、食物摂取量及び食欲を減少させ、脂肪利用を増加させることにより体重減少及び長期的な体重維持のための有益なエネルギーバランスをもたらした。

2.7.2.2.1.6　GPHH 試験

I8F-MC-GPHH: **Effect of Tirzepatide on Energy Intake and Appetite- and Reward Related Brain Areas in Overweight/Obese Subjects: A Placebo Controlled 6 Week Study with Functional MRI**

GPHH 試験は、肥満又は過体重の外国人被験者を対象に、チルゼパチド 5 mg 及び 10 mg を週 1 回投与したときの自由食物摂取試験中のカロリー摂取量に対する効果、及び BOLD fMRI を用いた中枢報酬系及び食欲に関連する脳領域のパラメータに対する効果をプラセボ及びリラグルチドと比較する、第 1 相、多施設共同、無作為化、部分盲検、並行群間試験であった。fMRI の評価には、報酬への期待度を測定するための食物の手がかりとして食物の画像を見ることを含めた。食物の手がかりにより中枢報酬系領域の活性化が亢進することは、食物に対する欲求の増加を示すものであり、肥満症の被験者を対象とした複数の臨床試験で認められている。チルゼパチドの投与期間は 6 週間で、最初の 3 週間は 5 mg、次の 3 週間は増量して 10 mg を投与した。

年齢 20～63 歳、BMI 27.2～49.9 kg/m^2 の肥満又は過体重の被験者 114 例が治験薬の投与を 1 回以上受け、101 例が本試験を完了した。97 例（85.1%）が女性であった。

詳細を GPHH 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.6 項）に示す。

結果

自由食物摂取試験中のカロリー摂取量

ベースラインのカロリー摂取量は、チルゼパチド群（926.47 kcal）とプラセボ群（893.11 kcal）で同程度であった。

投与 3 週時及び 6 週時のカロリー摂取量は、チルゼパチド群（投与 3 週時：5 mg、投与 6 週時：10 mg、本試験では以降も同様）でベースラインから統計学的に有意に減少した。プラセボ群との比較でも、カロリー摂取量はチルゼパチド群でより大きく減少し、群間差は統計学的に有

意であった（投与 3 週時の群間差：−534.11 kcal、95% CI［−668.20、−400.02］、p<0.0001、及び投与 6 週時の群間差：−686.03 kcal、95% CI［−830.71、−541.35］、p<0.0001）。

チルゼパチド群のカロリー摂取量は、投与 3 週時と比較して 6 週時でより大きく持続的に減少し、6 週時と 3 週時の差は統計学的に有意であった（−125.34 kcal、95% CI［−188.79、−61.89］、p=0.0002）。

空腹時の中枢報酬系及び食欲のパラメータ

食物の手がかりによる脳領域の活性化

多くの被験者で投与群にかかわらず、ベースラインですべての主要な脳領域（島、内側前頭回、上側頭回、中心前回、及び帯状回）で BOLD fMRI シグナルが検出され、食物以外を見たときと比較して嗜好性の高い食物を見たときに、これらの脳領域の活性化が測定可能であることが示された。しかし、食物以外を見たときと比較して嗜好性の高い食物を見たときの投与 3 週時及び 6 週時の主要な脳領域の活性化（BOLD fMRI シグナルのベースラインからの変化量）では、チルゼパチド群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.2.2-15）。

表 2.7.2.2-15 空腹時に食物以外を見たときと比較して嗜好性の高い食物を見たときの投与 3 週時の BOLD fMRI シグナルのベースラインからの平均変化量（GPHH 試験）

Secondary Statistical Analysis of Change from Baseline in BOLD fMRI Parameters at Week 3 for Study I8F-MC-GPHH

Population: Pharmacodynamic
Parameter: Mean difference in BOLD signal between views of highly palatable foods versus nonfood objects in the fasted state

Assessment	Treatment arm	Mean baseline [nB]	LSM (SE)	Difference in LSMs (Tirzepatide-Placebo) (95% CI) [P-value]
Insula	Placebo QW	0.1754 [33]	-0.0739 (0.0740)	
	5/10 mg Tirzepatide QW	0.2102 [31]	-0.0301 (0.0771)	0.0439 (-0.0994, 0.1871) [0.5437]
Medial frontal gyrus	Placebo QW	0.2210 [33]	0.0504 (0.0649)	
	5/10 mg Tirzepatide QW	0.2456 [31]	0.0494 (0.0680)	-0.0011 (-0.1079, 0.1058) [0.9842]
Superior temporal gyrus	Placebo QW	0.1922 [33]	0.0132 (0.0838)	
	5/10 mg Tirzepatide QW	0.1851 [31]	0.0174 (0.0881)	0.0043 (-0.1650, 0.1736) [0.9599]
Precentral gyrus	Placebo QW	0.1764 [33]	0.0441 (0.0580)	
	5/10 mg Tirzepatide QW	0.1637 [31]	0.0249 (0.0616)	-0.0192 (-0.1259, 0.0874) [0.7203]
Cingulate gyrus	Placebo QW	0.1705 [33]	0.0283 (0.0615)	
	5/10 mg Tirzepatide QW	0.1781 [31]	0.0214 (0.0643)	-0.0070 (-0.1059, 0.0919) [0.8886]

Abbreviations: BOLD = blood-oxygen-level-dependent; BMI = body mass index; CI = confidence interval; fMRI = functional magnetic resonance imaging; LSM = least squares mean; n = number of observations; nB = number of observations at baseline; QW = once weekly; SE = standard error
Model: Change from Baseline = Baseline + Treatment + Baseline BMI Stratum + Scanner ID + Week + Treatment*Week + Participant + Random Error
An unstructured covariance structure was used to model the correlations between a participant's observations across weeks.
Baseline is Day -4

その他の食物を見たときの BOLD fMRI シグナルのベースラインからの変化量

食物以外を見たときと比較して高脂質高糖質の食物を見たときの投与 3 週時の BOLD fMRI シグナルのベースラインからの平均減少量は、内側前頭回、帯状回、海馬、及び眼窩前頭皮質の脳領域でプラセボ群と比較してチルゼパチド群で大きく、群間差は統計学的に有意であった（表 2.7.2.2-16）。これらの嗜好性の高い食物に対する脳領域の活性化が減少したことは、報酬に対する期待が減少したことを示している。嗜好性の高い食物の第 2 成分である高脂質高炭水化物の食物では、BOLD fMRI シグナルに有意な変化は認められなかった。その他はチルゼパチド群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

投与 6 週時に高脂質高糖質の食物と食物以外を見たとき、チルゼパチド群（週 1 回投与）とプラセボ群を比較して BOLD fMRI シグナルのベースラインからの変化量に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.2.2-16　空腹時に食物以外を見たときと比較して高脂質高糖質の食物を見たときの投与 3 週時の BOLD fMRI シグナルのベースラインからの変化量（GPHH 試験）

Study week	Treatment arm	n	LSM (SE)	Difference in LSMs (vs placebo) (95% CI) [p-value]
Insula				
Baseline	Placebo QW	33	0.1167	
	5/10 mg Tirzepatide QW	31	0.1580	
3	Placebo QW	26	0.0124 (0.0291)	
	5/10 mg Tirzepatide QW	25	-0.0397 (0.0298)	-0.0521 (-0.1327, 0.0285) [.2018]
Medial frontal gyrus				
Baseline	Placebo QW	33	0.1404	
	5/10 mg Tirzepatide QW	31	0.1501	
3	Placebo QW	26	0.0595 (0.0334)	
	5/10 mg Tirzepatide QW	25	-0.0408 (0.0344)	-0.1003 (-0.1926, -0.0080) [.0335]
Superior temporal gyrus				
Baseline	Placebo QW	33	0.1393	
	5/10 mg Tirzepatide QW	31	0.1426	
3	Placebo QW	26	0.0666 (0.0462)	
	5/10 mg Tirzepatide QW	25	-0.0495 (0.0472)	-0.1161 (-0.2453, 0.0132) [.0776]
Precentral gyrus				
Baseline	Placebo QW	33	0.1249	
	5/10 mg Tirzepatide QW	31	0.1412	
3	Placebo QW	26	0.0304 (0.0411)	
	5/10 mg Tirzepatide QW	25	-0.0817 (0.0422)	-0.1120 (-0.2267, 0.0026) [.0552]
Cingulate gyrus				
Baseline	Placebo QW	33	0.1320	
	5/10 mg Tirzepatide QW	31	0.1337	
3	Placebo QW	26	0.0391 (0.0284)	
	5/10 mg Tirzepatide QW	25	-0.0476 (0.0292)	-0.0867 (-0.1650, -0.0083) [.0306]
Hippocampus				
Baseline	Placebo QW	33	0.0727	
	5/10 mg Tirzepatide QW	31	0.1254	
3	Placebo QW	26	0.0722 (0.0314)	
	5/10 mg Tirzepatide QW	25	-0.0297 (0.0325)	-0.1019 (-0.1887, -0.0150) [.0221]
Orbitofrontal cortex				
Baseline	Placebo QW	33	0.1345	
	5/10 mg Tirzepatide QW	31	0.1408	
3	Placebo QW	26	0.0547 (0.0293)	
	5/10 mg Tirzepatide QW	25	-0.0341 (0.0301)	-0.0889 (-0.1699, -0.0078) [.0321]
Putamen				
Baseline	Placebo QW	33	0.0623	
	5/10 mg Tirzepatide QW	31	0.1097	
3	Placebo QW	26	-0.0009 (0.0192)	
	5/10 mg Tirzepatide QW	25	-0.0349 (0.0198)	-0.0340 (-0.0875, 0.0194) [.2088]

Abbreviations: BOLD = blood-oxygen-level-dependent; BMI = body mass index; CI = confidence interval; fMRI = functional magnetic resonance imaging; LSM = least squares mean; n = number of observations; QW = once weekly; SE = standard error.

Notes: Model: Change from baseline = baseline + treatment + baseline BMI stratum + scanner ID + week + treatment × week + participant + random error.

An unstructured covariance structure was used to model the correlations between a participant's observations across weeks.

Baseline is Day -4.

行動性食欲評価

空腹時及び食後の食欲 VAS

投与 3 週時及び 6 週時の空腹時の全体の食欲 VAS スコアは、プラセボ群と比較してチルゼパチド群でより大きくベースラインから変化し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であり（p<0.0001）、食欲が減少したことが示された。食後の全体の食欲 VAS スコアのベースラインからの変化量では、チルゼパチド群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

食欲 VAS 4 項目（満足感、空腹感、満腹感、及び予想食事量）の解析の結果、プラセボ群と比較してチルゼパチド群で投与 3 週時及び 6 週時の空腹時の空腹感及び予想食事量スコアがベースラインからより大きく減少し、空腹時の満足感及び満腹感スコアがベースラインからより大きく増加し、いずれも群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった。

また、投与 3 週時及び 6 週時の空腹時の甘い食物、高塩分の食物、及び高脂質の食物に対する欲求のスコアが、プラセボ群と比較してチルゼパチド群でベースラインからより大きく増加し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であり、これらの食物に対する欲求が減少したことが示された。甘くない食物に対する欲求のスコアでは、チルゼパチド群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

空腹時のレトロスペクティブな食欲 VAS

投与 3 週時及び 6 週時の空腹時のレトロスペクティブな全体の食欲 VAS スコアは、プラセボ群と比較してチルゼパチド群でベースラインからより大きく変化し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であり（p<0.0001）、食欲が減少したことが示された。

レトロスペクティブな食欲 VAS 各項目の解析の結果、プラセボ群と比較してチルゼパチド群で投与 3 週時及び 6 週時の空腹時の空腹感及び予想食事量のスコアがベースラインからより大きく減少し、空腹時の満腹感のスコアがベースラインからより大きく増加し、群間差（最小二乗平均値）はいずれも統計学的に有意であった。満足感のスコアのベースラインからの変化量では、チルゼパチド群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

投与 3 週時及び 6 週時の悪心及び胃腸障害スコアは、プラセボ群と比較してチルゼパチド群（5 mg）でベースラインからより大きく増加し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった（p=0.0012 及び p=0.0364、6 週時：p<0.0001 及び p=0.0035）。

空腹時の Food Craving Inventory

投与 3 週時の Food Craving Inventory の全体スコア、並びに高脂質、甘い食物、炭水化物及びデンプン、ファーストフード脂質のサブスコアは、プラセボ群と比較してチルゼパチド群でベースラインからより大きく減少し、群間差（最小二乗平均値）はいずれも統計学的に有意であった。果物及び野菜のスコアは大きく変化しなかった。

投与 6 週時の Food Craving Inventory の全体スコア並びに果物及び野菜を除くすべてのサブスコアは、プラセボ群と比較してチルゼパチド群でベースラインからより大きく減少し、群間差は統計学的に有意であった。このことから、高脂質、甘い食物、炭水化物及びデンプン、並びにファーストフード脂質に対する欲求が減少したことが示された。また、チルゼパチド群の Food

Craving Inventory の全体スコア並びに甘い食物、炭水化物及びデンプン、ファーストフード脂質に対する欲求は、投与 3 週時と比較して 6 週時により大きく持続的に減少し、6 週時と 3 週時の差は統計学的に有意であった。

空腹時の Food Craving Questionnaire-State

投与 3 週時の Food Craving Questionnaire-State の全体スコアは、プラセボ群と比較してチルゼパチド群でベースラインからより大きく減少し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であり（p<0.0001）、瞬間的な食物に対する欲求の強さが減少したことが示された。

投与 6 週時の Food Craving Questionnaire-State の全体スコアは、プラセボ群と比較してチルゼパチド群でベースラインからより大きく減少し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であり（p<0.0001）、瞬間的な食物に対する欲求の強さが減少したことが示された。チルゼパチド群の Food Craving Questionnaire-State の全体スコア並びに空腹感及び否定的な期待を除くすべてのスコアは、投与 3 週時と比較して 6 週時により大きく持続的に減少し、6 週時と 3 週時の差は統計学的に有意であった。

空腹時の eating inventory

投与 3 週時の脱抑制及び空腹感スコアは、プラセボ群と比較してチルゼパチド群でベースラインからより大きく減少し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった（いずれも p<0.0001）。このことから、過食傾向が小さくなり、空腹感への感受性が低くなったことが示された。また、認知意図及び摂食制限能力を反映する食事制限スコアのベースラインからの変化量では、チルゼパチド群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

投与 6 週時の脱抑制及び空腹感スコアは、プラセボ群と比較してチルゼパチド群でベースラインからより大きく減少し、群間差は統計学的に有意であった（いずれも p<0.0001）。チルゼパチド群の脱抑制スコアは、投与 3 週時と比較して 6 週時により大きく持続的に減少し、6 週時と 3 週時の差は統計学的に有意であった（p=0.0182）。

Power of food scale

投与 3 週時及び 6 週時の食影響、食刺激、食享受、及び総合スコアは、いずれもプラセボ群と比較してチルゼパチド群でベースラインからより大きく減少し、群間差（最小二乗平均値）は統計学的に有意であった（いずれも p<0.0001）。このことから、食物が近くにある状況で嗜好性の高い食物に対する食欲が減少し、食物が豊富な環境下で食欲をよりコントロール可能になったことが示された。

チルゼパチド群の食刺激のスコアは、投与 3 週時と比較して 6 週時により大きく持続的に減少し、6 週時と 3 週時の差は統計学的に有意であったが（p=0.0269）、それ以外のスコアでは投与 3 週時と 6 週時で統計学的に有意な差は認められなかった。

結論

- チルゼパチドにより、自由食物摂取量が統計学的に有意に減少し、全体の食欲が減少した。
- 食物以外を見たときと比較して嗜好性の高い食物（高脂質高糖質の食物及び高脂質高炭水化物の食物）を見たときに、主要な脳領域の活性に変化は認められなかった。
- 投与 3 週時の中枢報酬系と食欲の評価で、チルゼパチドにより高脂質高糖質の食物に対する内側前頭回、帯状回、海馬、及び眼窩前頭皮質の脳領域の活性化が減少した。
- 行動性食欲評価で、チルゼパチドにより食物及び甘い食物に対する欲求、瞬間的な食物に対する欲求の強さ、過食傾向及び空腹感への感受性、並びに食物が近くにある状況での嗜好性の高い食物に対する食欲の改善が示された。
- 全体として、チルゼパチドにより、食物摂取量、食欲、食物に対する欲求、摂食意欲が減少し、摂食行動に関連する特定の脳領域で高脂質高糖質の食物に対する活性化が減少した。

2.7.2.2.2　第 3 相試験

2.7.2.2.2.1　GPHZ 試験

I8F-MC-GPHZ: **Efficacy and Safety of Once-Weekly Tirzepatide in Participants with Obesity Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-J)**

概要

GPHZ 試験は、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg を週 1 回投与したときの 72 週間の主要な試験期間の体重減少に関する有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する、第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検試験であった。本試験の副次目的の一つは、T2D を有しない日本人肥満症被験者を対象に、popPK 解析を実施し、チルゼパチドの PK 特性を明らかにするとともに血漿中チルゼパチド濃度と有効性、安全性、忍容性との関係を探索的に評価することであった。

結果及び結論

いずれの投与群でも血漿中チルゼパチド濃度は、用量漸増に伴い上昇し、維持用量での定常状態に達するまで一貫して上昇した。定常状態に達した投与 24 週時以降では、血漿中チルゼパチド濃度の中央値は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群で用量増加に伴い増加した。視覚的な評価では、ADA の発現の有無で、血漿中チルゼパチド濃度に明らかな差は認められなかった。

チルゼパチド 10～15 mg の週 1 回投与により、体重に対して明らかな曝露量‐反応関係が示された。

2.7.2.2.2.2　GPHK 試験

I8F-MC-GPHK: **Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight with Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-1)**

概要

GPHK 試験は、チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg を週 1 回投与したときの 72 週間の主要試験期間の体重減少に関する有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する、第 3 相、多施設

共同、無作為化、二重盲検試験であった。本試験の副次目的の一つは、T2D を有しない肥満又は過体重の被験者を対象に popPK 解析を実施し、チルゼパチドの PK 特性を明らかにするとともに血漿中チルゼパチド濃度と有効性、安全性、及び忍容性との関係を探索的に評価することであった。

結果及び結論

いずれの投与群でも血漿中チルゼパチド濃度は、用量漸増に伴い上昇し、維持用量での定常状態に達するまで一貫して上昇した。定常状態に達した投与 24 週時以降では、血漿中チルゼパチド濃度の中央値は、チルゼパチド 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群で用量増加に伴い増加した。視覚的な評価では、ADA の発現の有無で、血漿中チルゼパチド濃度に明らかな差は認められなかった。

チルゼパチド 5～15 mg の週 1 回投与により、体重に対して明らかな曝露量 - 反応関係が示された。

2.7.2.2.2.3　GPHL 試験

I8F-MC-GPHL: **Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants with Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-2)**

概要

GPHL 試験は、T2D を有する肥満（BMI 30 kg/m^2 以上）又は過体重（BMI 27 kg/m^2 以上）の被験者を対象に、体重管理に対して低カロリー食及び運動量の増加に併せて、チルゼパチド 10 及び 15 mg を週 1 回、72 週間投与したときの効果をプラセボと比較する、第 3 相、多施設共同、無作為化、並行群間、プラセボ対照、二重盲検試験であった。本試験の副次目的の一つは、popPK 解析を実施し、チルゼパチドの PK 特性を明らかにするとともに血漿中チルゼパチド濃度と有効性、安全性、及び忍容性との関係を探索的に評価することであった。

結果及び結論

いずれの投与群でも血漿中チルゼパチド濃度は、用量漸増に伴い上昇し、維持用量での定常状態に達するまで一貫して上昇した。定常状態に達した投与 24 週時以降では、血漿中チルゼパチド濃度の中央値は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群で用量増加に伴い増加した。視覚的な評価では、ADA の発現の有無で、血漿中チルゼパチド濃度に明らかな差は認められなかった。

チルゼパチド 10～15 mg の週 1 回投与により、体重に対して明らかな曝露量 - 反応関係が示された。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

初回申請（T2D）では、以下の臨床試験データを用いて popPK/PD 解析を実施した。

- 第 1 相生物薬剤学試験 3 試験
- 第 1 相臨床薬理試験 7 試験

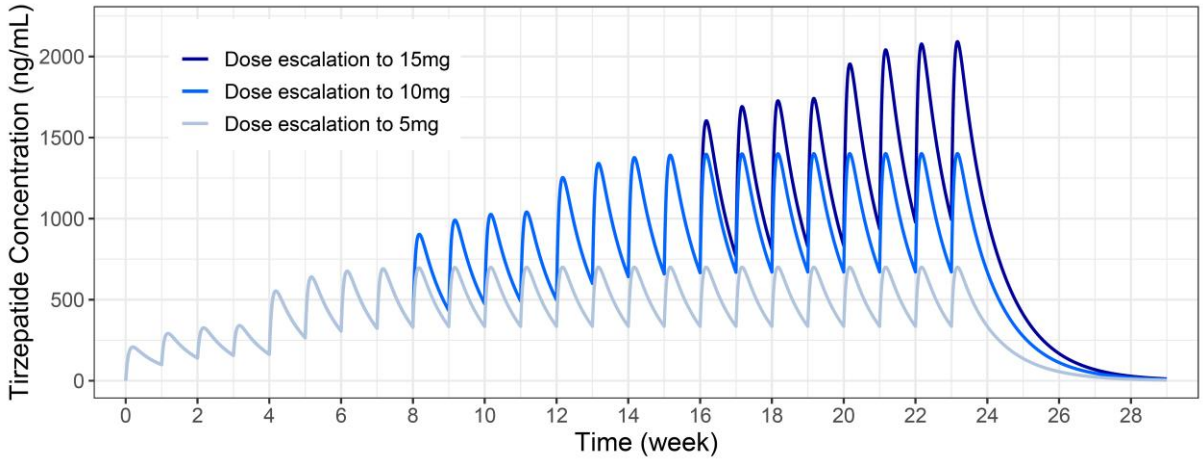
- 第 2 相試験 2 試験
- 第 3 相試験 7 試験

初回申請時（T2D）に構築した popPK/PD モデルを基本モデルとし、日本人及び外国人の肥満又は過体重の被験者を対象とした GPHK 試験の popPK 及び曝露量 - 反応関係解析を実施した（GPHK-Population PK/PD report addendum［第 5.3.3.5.1 項］GPHK-popPK/PD モデル）。GPHK-popPK/PD モデルを用いて、日本人肥満症被験者を対象とした GPHZ 試験の PK 及び体重データを解析した（Population PK/PD report Japan addendum 2［第 5.3.3.5.2 項］）。

2.7.2.3.1　肥満又は過体重の被験者の母集団薬物動態及び薬力学（GPHK-Population PK/PD report addendum）

1864 例（日本人 76 例）の被験者から採血した 14196 試料の血漿中チルゼパチド濃度データをデータセットに含めた。被験者背景を表 2.7.2.5-1 に示す。PopPK モデルは、吸収速度定数、クリアランス及び中心コンパートメントの分布容積に対する個体間変動並びに比例残差モデルを含む 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。

チルゼパチドの $t_{1/2}$ は 5.7 日であり、血漿中チルゼパチド濃度は定常状態時の投与終了後 4 週間までに定量下限（2 ng/mL）まで低下した。週 1 回 4 週間の皮下投与後に定常状態での曝露量を達成した。反復投与による累積係数は約 1.8 倍であった。PopPK モデルに基づく GPHK 試験の日本人及び外国人の肥満又は過体重の被験者にチルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg を週 1 回用量漸増反復投与したときの血漿中チルゼパチド濃度- 時間推移を図 2.7.2.3-1 に示す。



Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantitation; PD = pharmacodynamic(s); PK = pharmacokinetic; PopPK = population pharmacokinetics: QW = once weekly.
Note: Tirzepatide concentrations following tirzepatide QW administration up to 24 weeks in a 105-kg individual were simulated using the tirzepatide population PK model. The solid lines denote concentrations following dose escalation up to 5, 10, or 15 mg. Dose escalation started with 2.5 mg, and dose amount was increased by a 2.5-mg increment every 4 weeks. Tirzepatide doses were administered QW. Tirzepatide LLOQ is 2 ng/mL.

図 2.7.2.3-1　PopPK モデルに基づく肥満又は過体重の被験者にチルゼパチドを週 1 回用量漸増反復投与したときの血漿中チルゼパチド濃度-時間推移（GCP 違反例を除く）（GPHK-Population PK/PD report addendum）

GPHK 試験の肥満又は過体重の被験者を対象とした popPK 解析から得られた PK パラメータは、初回申請時（T2D）の PopPK 解析で得られた PK パラメータと同様であった（表 2.7.2.3-1）。

表 2.7.2.3-1　PopPK 解析で推定したチルゼパチドの post-hoc PK パラメータの要約（T2D を有する被験者及び有しない被験者［GCP 違反例を除く］）（GPHK-Population PK/PD report addendum）

	Geometric Mean (CV%)			
PK Parameter	Non-T2DM in T2DM Program[a] (n=307)	T2DM in T2DM Program (n=5495)	T2DM with BMI ≥27 kg/m^2 subpopulation in SURPASS[b] (n=1422)	Non-T2DM CWM GPHK (SURMOUNT-1) (n=1864)
Baseline body weight (kg) Arithmetic mean (SD)	79.8 (15.9)	90.0 (20.5)	94.5 (18.4)	105 (22.4)
Absorption rate (ka, 1/hr)	0.0378 (23.7)	0.0366 (9.51)	0.0374 (10.4)	0.0318 (4.87)
Apparent clearance (CL/F, L/hr)	0.0489 (22.3)	0.0606 (23.1)	0.0636 (20.6)	0.0565 (20.9)
Apparent volume of distribution (Vd/F, L)	7.94 (21.3)	10.3 (23.8)	10.7 (23.6)	9.66 (28.5)
Half-life ($t_{1/2}$, days)	5.28 (12.7)	5.41 (18.1)	5.39 (19.0)	5.69 (20.9)
Accumulation ratio	1.67 (7.8)	1.70 (11.5)	1.69 (12.3)	1.75 (14.2)
5 mg average steady-state concentration (C_{ss}, ng/mL)	609 (22.3)	491 (23.1)	468 (20.6)	527 (20.9)
10 mg average steady-state concentration (C_{ss}, ng/mL)	1220 (22.3)	983 (23.1)	936 (20.6)	1050 (20.9)
15 mg average steady-state concentration (C_{ss}, ng/mL)	1830 (22.3)	1470 (23.1)	1400 (20.6)	1580 (20.9)

Abbreviations: BMI = body mass index; CL/F = apparent clearance; C_{ss} = average steady-state concentration; CWM = chronic weight management; CV = coefficient of variation; n = number of participants; Non-T2DM = without T2DM; PD = pharmacodynamics(s); PK = pharmacokinetic; PopPK = population pharmacokinetics; SD = standard deviation; SURMOUNT-1 = Phase 3 study name for obesity; $t_{1/2}$ = half-life; T2DM = type 2 diabetes mellitus; Vd/F = apparent volume of distribution.

a Participants who are non-T2DM included in original T2DM PopPK analysis.

b Participants with T2DM and with baseline BMI ≥27 kg/m^2 in T2DM program Phase 3 studies with PK objectives: Study GPGK (SURPASS-1), Study GPGM (SURPASS-4), and Study GPGI (SURPASS-5).

GPHK-popPK モデルを用いて予測した GPHL 試験の日本人及び外国人の肥満又は過体重の被験者での血漿中チルゼパチド濃度の予測推移と、GPHL 試験の血漿中チルゼパチド濃度の実測値を重ね合わせた結果、本 popPK モデルが血漿中チルゼパチド濃度の実測値を適切に記述することが示された（GPHL 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.4 項］Figure GPHL.8.37）。

2.7.2.3.2　内因性要因がチルゼパチドの薬物動態に及ぼす影響

チルゼパチドの PK に及ぼす内因性要因の影響を、popPK 解析で共変量探索を行って評価した（GPHK-Population PK/PD report addendum［第 5.3.3.5.1 項］Section 9.1.1）。体重、年齢、性別、民族、人種、腎機能障害、又は肝機能障害の因子に基づく用量調整は不要と考えられた（GPHK-Population PK/PD report addendum［第 5.3.3.5.1 項］Section 10.1.1）。

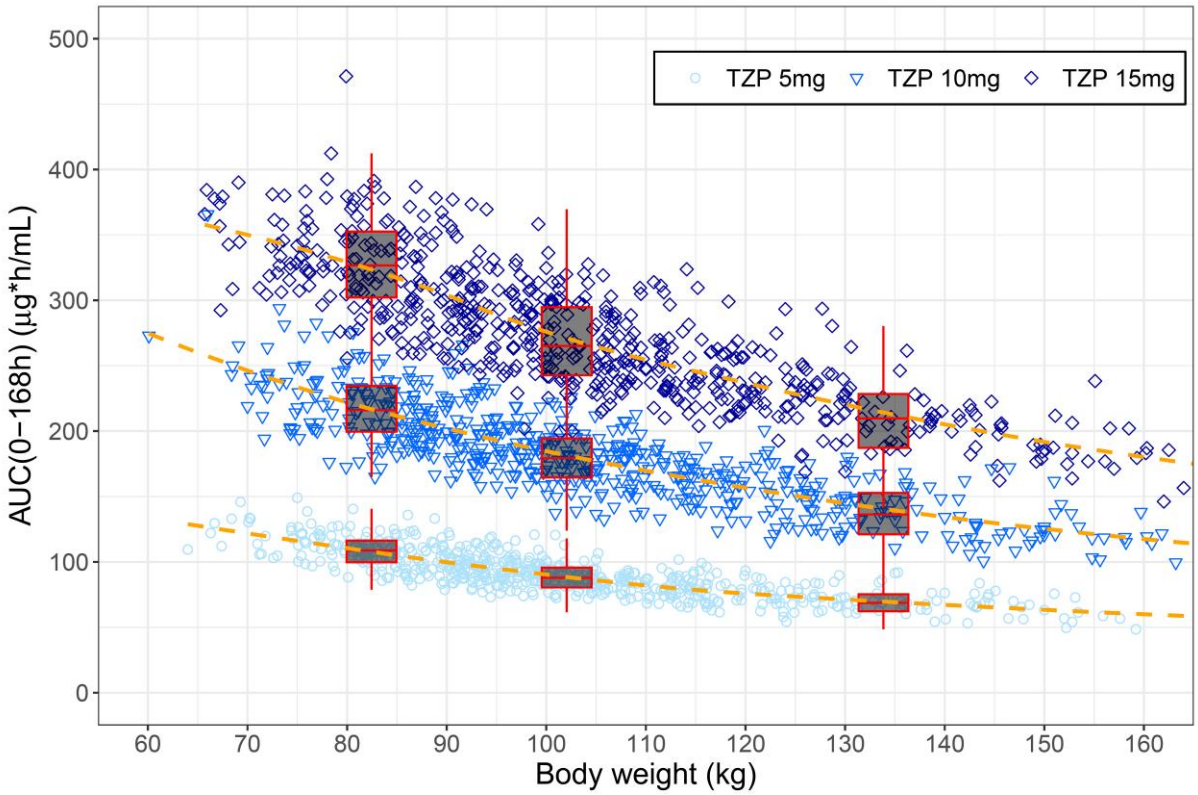
2.7.2.3.2.1　肝機能及び腎機能

チルゼパチドの PK とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、ビリルビン、アルブミン、及び eGFR との間に関連は認められなかった。

2.7.2.3.2.2　体重

体重はチルゼパチドの PK に有意な影響を及ぼすことが確認された（図 2.7.2.3-2）。

チルゼパチドの投与により体重が経時的に有意に減少したことから、体重はベースライン値を共変量解析に用いるとともに、時間依存性共変量としても評価し、最終モデルには時間依存性共変量として組み込んだ。体重が 1 kg 増加するごとに、チルゼパチドの曝露量（$AUC_{0\text{-}168}$）は約 1.1%減少した。



Abbreviations: $AUC_{(0\text{-}168h)}$ = area under the concentration versus time curve from time zero to 168 h; PD = pharmacodynamics(s); PK = pharmacokinetic(s); QW = once weekly; TZP = tirzepatide.

Note: Symbols denote individual values. The dashed lines are the loess smoothing fit for each treatment arm. The top and bottom margins of the boxplot represent the 75th and 25th percentiles and the whiskers extend to ±1.5 times interquartile range, respectively. The boxplots summarize data ≤90 kg, between 90 and 120 kg, and >120 kg for each treatment arm. The x-axis positions of the boxplot are the median body weight for the aforementioned intervals (82, 102, and 134 kg).

図 2.7.2.3-2　チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg を週 1 回投与時のチルゼパチドの曝露量と体重の関係（GCP 違反例を除く）（GPHK-Population PK/PD report addendum）

2.7.2.3.2.3　年齢

年齢はチルゼパチドの PK の有意な共変量ではなかった。GPHK 試験の 109 例（6%）が 65～75 歳であり、5 例（1%未満）が 75 歳以上であった。

2.7.2.3.2.4　小児患者

小児患者を対象としたチルゼパチドの試験は実施していない。

2.7.2.3.2.5　性別

性別をチルゼパチドの PK の共変量として検討したが、体重の影響を組み込んだ popPK モデルでは、性別は有意な共変量ではなかった。

2.7.2.3.2.6　人種／民族

体重の影響を組み込んだ popPK モデルでは、人種（アジア人、黒人、及び白人）及び民族（ヒスパニック系及びヒスパニック系以外）は、チルゼパチドの PK の有意な共変量ではなかった。日本人と外国人被験者のチルゼパチドの PK の比較は第 2.7.2.3.7 項に示した。

2.7.2.3.3　外因性要因の影響

チルゼパチドは、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により代謝される。チルゼパチドの代謝は、CYP、硫酸抱合又はグルクロン酸抱合が関与する経路を介さない。また、チルゼパチドは、腎トランスポーター又は肝トランスポーターの基質ではない。チルゼパチドのクリアランスは、薬物の代謝や PK に一般的に関与する CYP 又は薬物トランスポーターを介さない。したがって、チルゼパチドの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼす外因性要因は知られていない。

2.7.2.3.4　チルゼパチドが他剤の PK に及ぼす影響

2.7.2.3.4.1　チルゼパチドの胃内容排出遅延作用を介した薬物相互作用

GLP-1 誘導体は、その胃内容排出遅延作用によって経口投与される一部の併用薬の吸収に影響を及ぼし、吸収速度（C_{max} 及び t_{max}）を変化させるが、全身曝露量（AUC）に及ぼす影響は小さいことが示されている。これは、一般的な GLP-1 受容体作動薬の作用として知られている（Madsbad 2016）。

チルゼパチドの胃内容排出遅延作用による影響を GPGA 試験で健康被験者及び T2D 患者を対象に検討した（既提出申請資料［T2D］第 2.7.2.2.2.2.1 項）。胃内容排出の評価の代替マーカーとして、アセトアミノフェンを使用した（Young 2005）。胃内容排出遅延作用は、T2D を有する被験者で確認され、PBPK モデルを既提出申請資料（T2D）第 2.7.2.3.9.1 項に要約した。また、健康女性被験者を対象としてチルゼパチドの経口避妊薬に及ぼす影響を評価した薬物相互作用試験である GPGR 試験を実施した（既提出申請資料［T2D］第 2.7.2.2.2.5.1 項）。

肥満又は過体重の被験者を対象に、チルゼパチドの胃内容排出遅延作用を第 1 相 GPHU 試験（第 2.7.2.2.1.1 項）で更に検討した。T2D を有する及び T2D を有しない肥満又は過体重の被験者を対象に、チルゼパチド 5 mg を 1 日目及び 8 日目、10 mg を 15 日目、22 日目、及び 29 日目、並びに 15 mg を 36 日目に皮下投与した。アセトアミノフェン 1 g をチルゼパチド初回投与前（アセトアミノフェン単独投与、チルゼパチド投与前日）、2 日目、及び 37 日目（チルゼパチド 1 回目及び 6 回目投与時のチルゼパチドの曝露量が最大値に達した時期に該当）に投与した。

T2D を有する被験者を対象とした GPGA 試験の結果と同様に、アセトアミノフェンの AUC に臨床的に意味のある影響は認められなかったものの、t_{max} の遅延及び C_{max} の低下が示され、T2D の有無にかかわらず肥満又は過体重の被験者でチルゼパチドによる胃内容排出遅延が認められた。胃内容排出遅延作用はチルゼパチド 5 mg の初回投与後に最大であった（アセトアミノフェン単独投与時と比較して C_{max} が約 55%低下、t_{max} が約 1 時間遅延）。37 日目ではアセトアミノフェン単独投与時と比較して C_{max} が約 32%低下、t_{max} が約 0.5 時間遅延し、チルゼパチド反復投与後の胃内容排出遅延作用にタキフィラキシーが認められた。また、2 日目にチルゼパチド 5 mg 投与下でアセトアミノフェンを投与したとき、アセトアミノフェン単独投与時と比較した C_{max} の低

下率は、T2D を有しない肥満又は過体重の被験者（55%）と T2D を有する肥満又は過体重の被験者（56%）で同程度であった。一方、37 日目にチルゼパチド 15 mg 投与下でアセトアミノフェンを投与したとき、アセトアミノフェン単独投与時と比較した C_{max} の低下率は、T2D を有しない肥満又は過体重の被験者（20%）よりも T2D を有する肥満又は過体重の被験者（43%）でより大きかった。

GPHU 試験で得られた肥満又は過体重の被験者に対するチルゼパチドの胃内容排出遅延作用及び既提出申請資料（T2D）での評価より、以下の結論が支持された。

- 用量漸増せず固定用量で投与できる最大用量であるチルゼパチド 5 mg による胃内容排出遅延作用は保守的な条件での評価である。なお、チルゼパチドの推奨開始用量は 2.5 mg である。
- 申請用法及び用量は緩徐な用量漸増法を採用しており、胃内容排出遅延作用のタキフィラキシーが認められた。
- チルゼパチド単回投与後は、T2D の有無にかかわらず肥満又は過体重の被験者でチルゼパチドによる胃内容排出遅延作用は同程度であり、T2D を有しない被験者ではより早く胃内容排出遅延のタキフィラキシーが認められた。

2.7.2.3.5　薬力学的特性

チルゼパチドは食物摂取量を減少させ、カロリー摂取量の減少を介して体重を減少させる。チルゼパチドは胃内容排出を遅延させる。胃内容排出遅延作用は、初回投与後に最大となり、反復投与によるタキフィラキシーが認められた。

2.7.2.3.6　曝露量 - 反応関係

第 3 相 GPHK 試験データを用いて、体重に関する曝露量 - 反応関係を評価した。

これらの解析の詳細を GPHK-Population PK/PD Report addendum（第 5.3.3.5.1 項）Section 9.2 に記載した。

2.7.2.3.6.1　体重に関する曝露量 - 反応関係

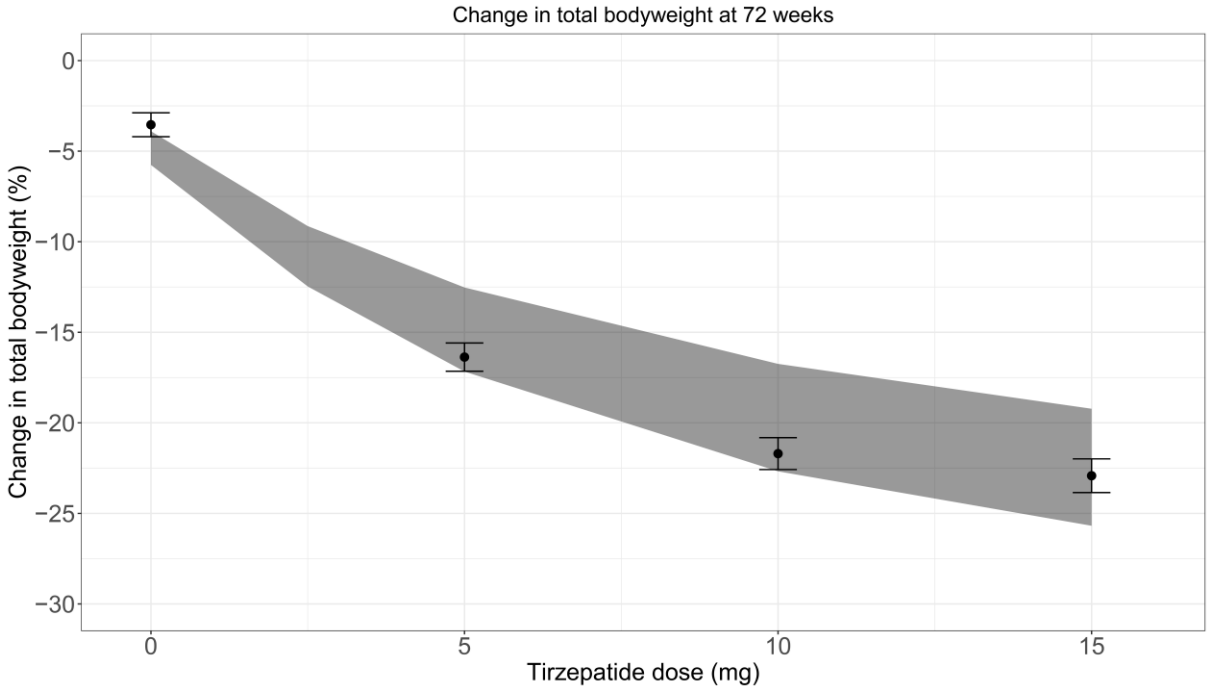
曝露量 - 体重解析では、第 3 相 GPHK 試験の 2501 例の被験者から得られた 54296 個の体重のデータを、既提出申請資料（T2D）の Population PK/PD report に含まれる曝露量-体重モデルを基本モデルとして用いて解析した。

GPHK 試験の日本人及び外国人の肥満又は過体重の被験者を対象に、逐次解析で体重減少に対するチルゼパチドの効果を評価した。チルゼパチドの体重減少に及ぼす影響の時間的遅れを記述するために、間接反応モデルを用いた。最大効果モデルが最も良く曝露量 - 反応関係を記述した。チルゼパチドの体重減少に及ぼす影響を評価するために、除脂肪量及び体脂肪量を従属変数とした。個々例の除脂肪量及び体脂肪量を、被験者ごとに体重、身長、及び性別を用いて計算した（Janmahasatian et al. 2005）。曝露量-体重モデルに含めた除脂肪量及び体脂肪量の合計から体重の予測値を得たところ、体重の実測値とほぼ一致した。

チルゼパチドは顕著な体重減少効果を示した。モデルの薬剤効果に基づくと、体重減少は、主にチルゼパチドが除脂肪量の約 3 倍体脂肪量を減少させることによるものであった。チルゼパチドの効果は用量依存的であり、高用量ほど体重が大きく減少した。

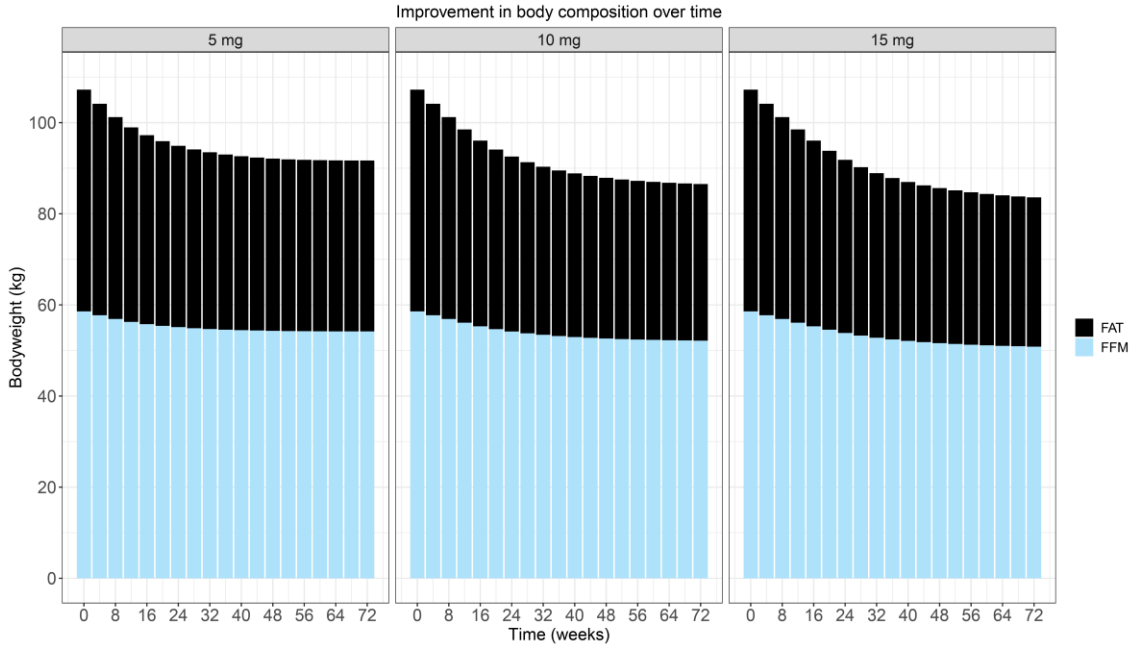
PopPK/PD モデルを用いて、投与 72 週時の曝露量 - 反応関係を予測した。モデルによる体重の予測値から、チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg の週 1 回投与で明らかな用量反応関係が示された（図 2.7.2.3-3、図 2.7.2.3-4、図 2.7.2.3-5）。

モデルで予測した投与 72 週時のチルゼパチドの用量と体重及び体組成の変化との関連性を図 2.7.2.3-6 に示した。



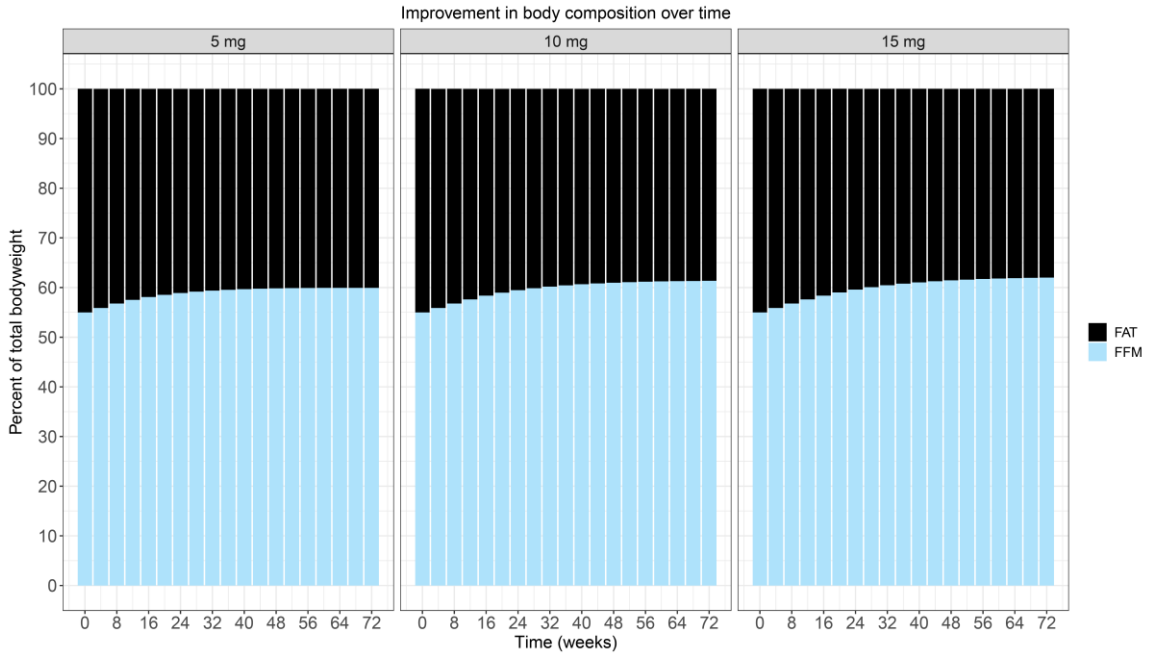
Abbreviations: PD = pharmacodynamics(s); PK = pharmacokinetic(s).
Note: The shaded area is the 95% confidence interval of model predictions. The points and error bars are the observed mean and 95% confidence interval, respectively.

図 2.7.2.3-3　モデルで予測した投与 72 週時のチルゼパチドの用量と体重の変化率との関係（GCP 違反例を除く）（GPHK-Population PK/PD report addendum）



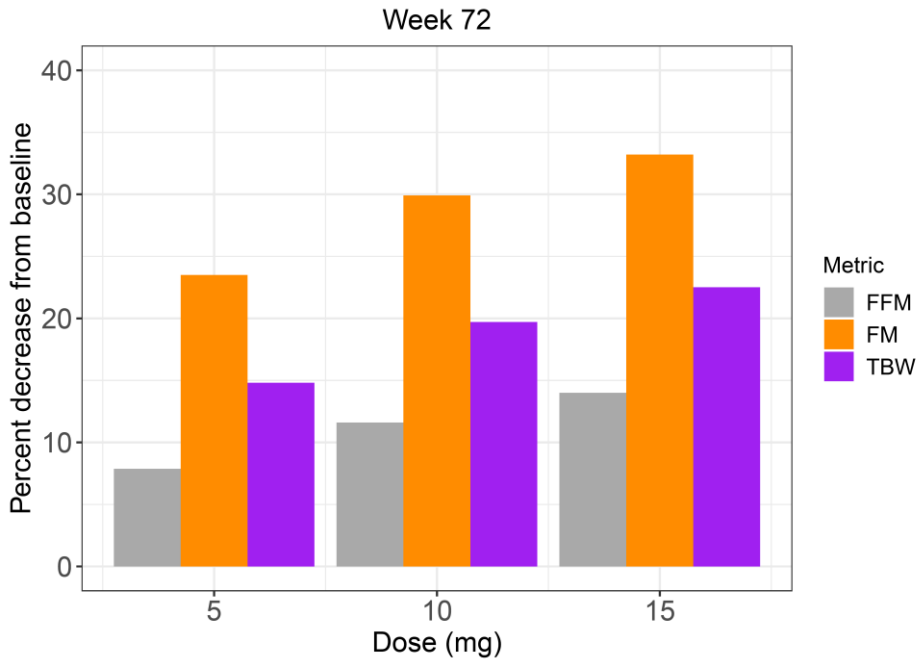
Abbreviation: FFM = fat-free mass; PD = pharmacodynamics(s); PK = pharmacokinetic(s).

図 2.7.2.3-4　チルゼパチド 5 mg、10 mg、又は 15 mg 投与後の典型的な体重（体脂肪量及び除脂肪量の合計）の経時変化（GCP 違反例を除く）（GPHK-Population PK/PD report addendum）



Abbreviation: FFM = fat-free mass; PD = pharmacodynamics(s); PK = pharmacokinetic(s).

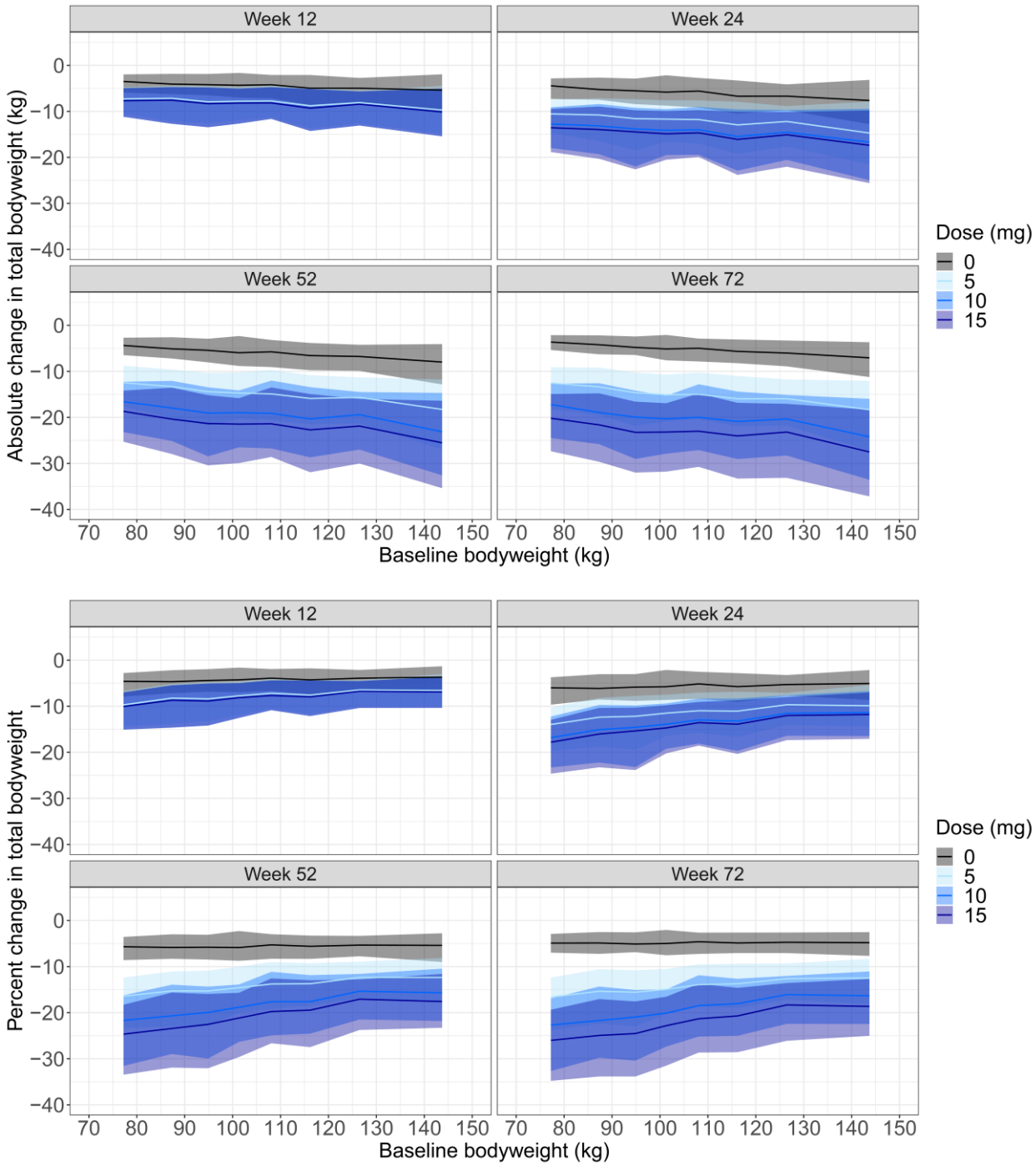
図 2.7.2.3-5　チルゼパチド 5 mg、10 mg、又は 15 mg 投与後の典型的な体組成の経時変化（GCP 違反例を除く）（GPHK-Population PK/PD report addendum）



Abbreviations: FFM = fat-free mass; FM = fat mass; PD = pharmacodynamics(s); PK = pharmacokinetic(s); TBW = total body weight.

図 2.7.2.3-6　モデルで予測した投与 72 週時の体重、除脂肪量、及び体脂肪量のベースラインからの減少率（中央値）（GCP 違反例を除く）（GPHK-Population PK/PD report addendum）

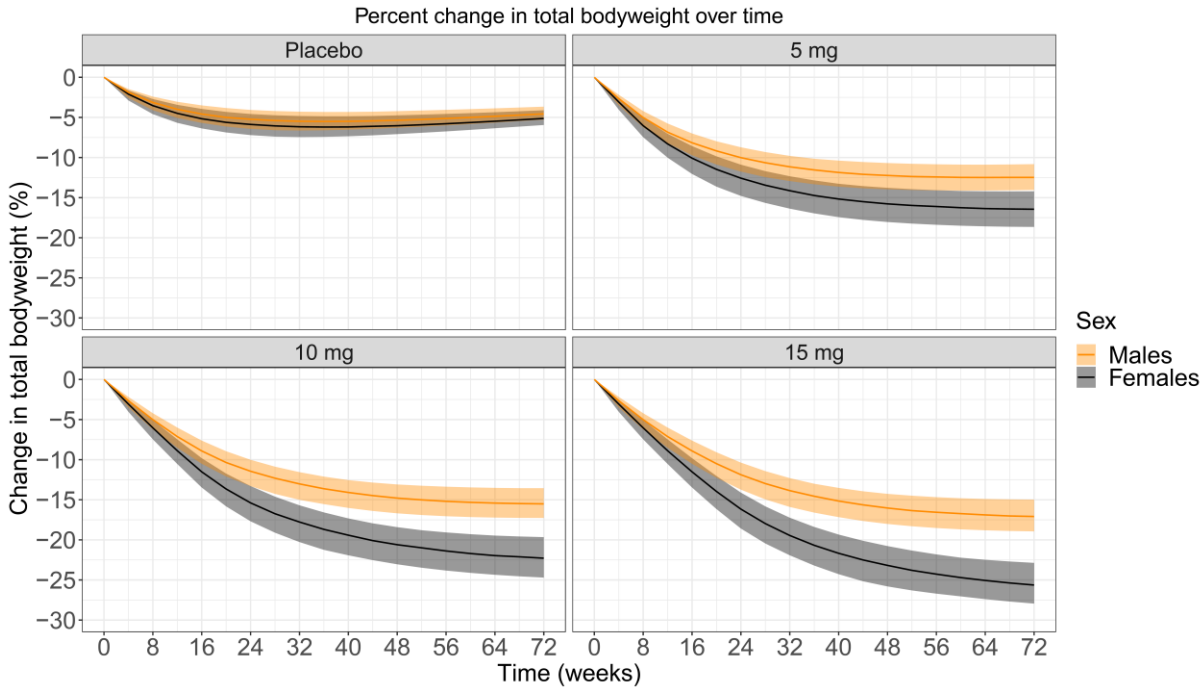
体重のベースライン値と体重減少との関連性を評価するためシミュレーションを行った（GPHK-Population PK/PD report addendum［第 5.3.3.5.1 項］Section 10.2）。その結果、ベースラインの体重が重い被験者では、チルゼパチド投与による体重の減少量がより大きく、ベースラインの体重が軽い被験者では、ベースラインからの体重減少率がより大きくなることが示された（図 2.7.2.3-7）。このことから、ベースラインの体重が重い患者でも、チルゼパチド投与によりベースラインからの大きな体重減少が期待できることを示している。



Abbreviations: PD = pharmacodynamics(s); PK = pharmacokinetic(s).
Note: The continuous line is the mean prediction. The shaded area is the 95% confidence interval. Mean baseline weight in the simulation was 107 kg.

図 2.7.2.3-7　複数の評価時点での体重の変化と体重のベースライン値との関係（GCP 違反例を除く）
（上図：体重の変化量、下図：ベースラインからの体重の変化率）（GPHK-Population PK/PD report addendum）

共変量解析の結果、性別はベースラインの除脂肪量及び体脂肪量に対する有意な共変量であり、最終モデルに組み込まれた。女性のベースラインの除脂肪量は男性より 31%低く、ベースラインの体脂肪量は男性より 5%高かった。チルゼパチドの薬剤効果に関するパラメータにも性別間で有意な差が認められた。女性の体重減少の最大反応は男性より大きく、最大反応の 50%作用を示す血漿中チルゼパチド濃度が男性より高かった。性別間の差をより明らかにするためにシミュレーションを行った。その結果、女性は男性と比較して体重がより大きく減少することが示された（図 2.7.2.3-8）。



Abbreviations: PD = pharmacodynamics(s); PK = pharmacokinetic(s).
Note: The continuous line is the mean prediction. The shaded area is the 95% confidence interval.

図 2.7.2.3-8　モデルで予測したチルゼパチドの薬剤効果（体重減少）に対する性別間の比較（GCP 違反例を除く）（GPHK-Population PK/PD report addendum）

また、人種は統計学的に有意な共変量であり、アジア人被験者の除脂肪量及び体脂肪量のベースライン値は、アジア人以外の被験者と比較してそれぞれ 11%及び 25%低いと推定された。しかし、人種はチルゼパチドの薬剤効果の有意な共変量ではなかった。

GPHL 試験で、T2D を有する肥満又は過体重の被験者にチルゼパチド 10 mg 及び 15 mg を週 1 回投与したとき、体重減少に対する明らかな用量反応関係が示された（GPHL 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.4 項］Figure GPHL.8.39）。GPHL 試験で認められた体重に関する曝露量 - 反応関係は、既提出申請資料（T2D）第 2.7.2.3.12.2 項で確認された結果と同様であった。

2.7.2.3.7　国内外の被験者の薬物動態及び薬力学の比較

2.7.2.3.7.1　2 型糖尿病患者

日本人 T2D 患者と外国人 T2D 患者の PK の比較は、既提出申請資料（T2D）第 2.7.2.3.12.1 項を参照。

国内での肥満症適応での開発に際し、日本人 T2D 患者を対象とした国内第 1 相 GPGC 試験の体重データのベースライン、8 週時並びにベースラインから 8 週時までの変化量、及び同変化量のプラセボ群との群間差を、外国人 T2D 患者を対象とした海外第 2 相 GPGB 及び GPGF 試験の対応する投与群と比較した（表 2.7.2.5-2）。ベースラインの体重は日本人 T2D 患者のすべての投与群で外国人 T2D 患者と比較して低かったが、体重のベースラインからの変化量及び同変化量のプラセボ群との群間差に試験間で大きな差は認められなかった。これらのデータから T2D 患者におけるチルゼパチドの体重減少作用に顕著な民族差はないと考えられた。日本人 T2D 患者と外国人 T2D 患者での第 3 相試験データを用いた体重変化の比較は、既提出申請資料（T2D）第 2.7.2.3.12.2.項を参照。

2.7.2.3.7.2　肥満症患者

2.7.2.3.7.2.1　母集団薬物動態解析

GPHK-popPK モデルが、GPHZ 試験で得られた血漿中チルゼパチド濃度の実測値を適切に記述することを確認した。解析には、GPHZ 試験の、日本人肥満症被験者 149 例から得られた検体 823 個のデータが含まれた。被験者背景を表 2.7.2.5-3 に示した。GPHK-popPK モデルを用いて、GPHZ 試験の日本人肥満症被験者の post-hoc PK パラメータを算出した。日本人肥満症被験者から得られた post-hoc PK パラメータは、初回申請時（T2D）の PopPK 解析で得られた日本人 T2D 被験者の post-hoc PK パラメータと同様であった（表 2.7.2.3-2）。

GPHK-PopPK モデルでは、体重をクリアランス及び分布容積に対するアロメトリックスカラーとして組み込んだ。GPHK-PopPK モデルに基づくと、体重 1 kg の変化により曝露量が 1.1%変化する（第 2.7.2.3.2.2 項）。日本人肥満症被験者のチルゼパチドの C_{ss} は、GPHK 試験の外国人被験者と比較して 10%高く（表 2.7.2.3-2）、これは日本人肥満症被験者では外国人被験者と比較して体重の平均値が 13%低い（ベースラインの体重の平均値はそれぞれ 92.0 kg 及び 106 kg）ことに起因すると考えられる。日本人と外国人被験者での曝露量の差は体重差によるものと考えられ、チルゼパチドの PK の個体間変動の範囲内であったことから、日本人被験者での用量調整は不要と考えられる。

表 2.7.2.3-2　PopPK 解析で推定した日本人 T2D 患者並びに肥満症、肥満、及び過体重の日本人及び外国人被験者の post-hoc PK パラメータ（GCP 違反例を除く）（Population PK/PD report Japan addendum 2）

	Geometric mean (CV%)					
PK Parameter	**Japanese T2D in T2D Program (n= 1086)**	**Japanese GPHZ (n= 149)**	**Japanese GPHK (n= 76)**	**Non-Japanese GPHK (n= 1788)**	**Japanese T2D GPHL (n= 29)**	**Non-Japanese T2D GPHL (n= 569)**
Baseline Body Weight (kg)[a]	77.9 (19.6)	92.0 (16.2)	87.3 (12.8)	106 (21.2)	89.0 (14.6)	101 (20.3)
Absorption rate (ka, 1/h)	0.0376 (9.72)	0.0315 (4.06)	0.0317 (5.05)	0.0318 (4.86)	0.0367 (4.45)	0.0373 (4.36)
Apparent clearance (CL/F, L/h)	0.0525 (20.7)	0.0524 (17.0)	0.0488 (17.8)	0.0568 (20.8)	0.0594 (16.1)	0.0653 (19.6)
Apparent volume of distribution (Vd/F, L)	9.42 (21.2)	8.70 (22.3)	8.74 (23.6)	9.70 (28.6)	10.2 (17.7)	11.8 (39.5)
Half-life ($t_{1/2}$, days)	5.70 (17.3)	5.57 (18.0)	5.92 (19.5)	5.68 (20.9)	5.53 (15.2)	5.84 (37.2)
Accumulation ratio	1.75 (11.2)	1.73 (12.1)	1.80 (13.0)	1.75 (14.2)	1.72 (10.0)	1.80 (27.7)
10 mg average steady-state concentration (C_{ss}, ng/mL)	1130 (20.7)	1130 (17.6)	1290 (20.6)	1040 (21.7)	1000 (17.9)	903 (19.6)
15 mg average steady-state concentration (C_{ss}, ng/mL)	1700 (20.7)	1710 (16.6)	1830 (13.1)	1570 (20.5)	1500 (15.0)	1380 (19.5)

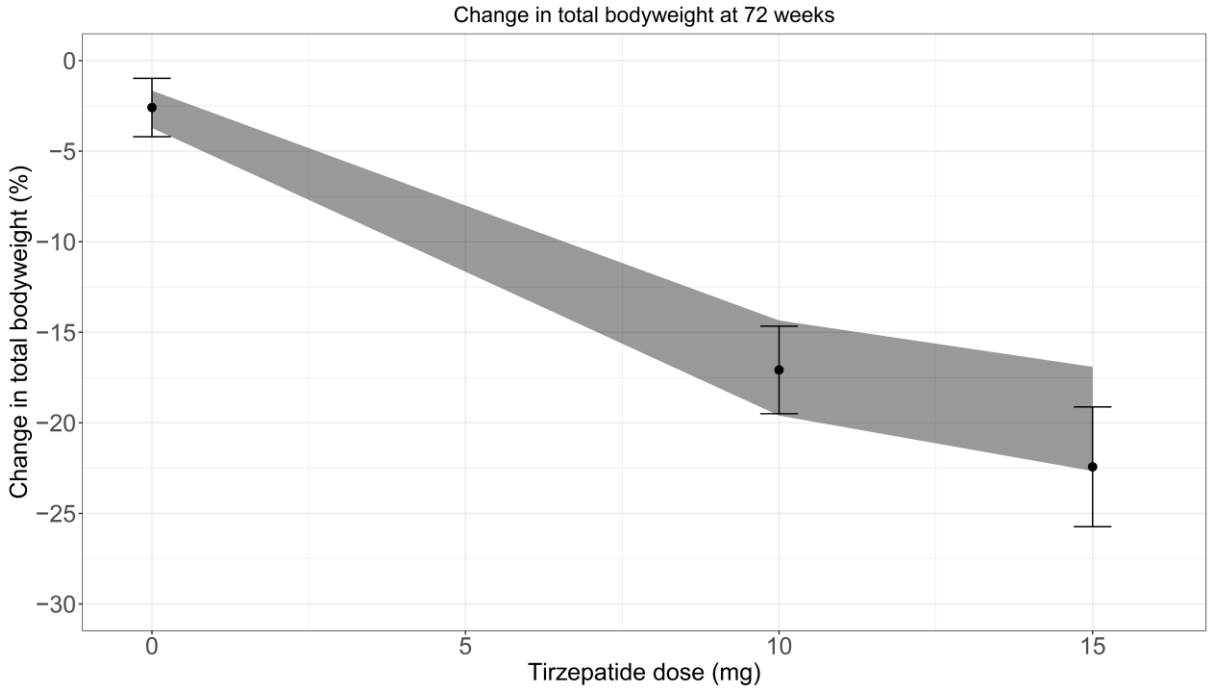
Abbreviations: CL/F = apparent clearance; C_{ss} = average steady-state concentration; CV = coefficient of variation; n = number of participants; PD = pharmacodynamics(s); PK = pharmacokinetics; PopPK = population pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = half-life; T2D = type 2 diabetes; Vd/F = apparent volume of distribution.

a　Baseline body weight is summarized as Arithmetic mean (CV%).

2.7.2.3.7.2.2　体重に関する曝露量 - 反応関係

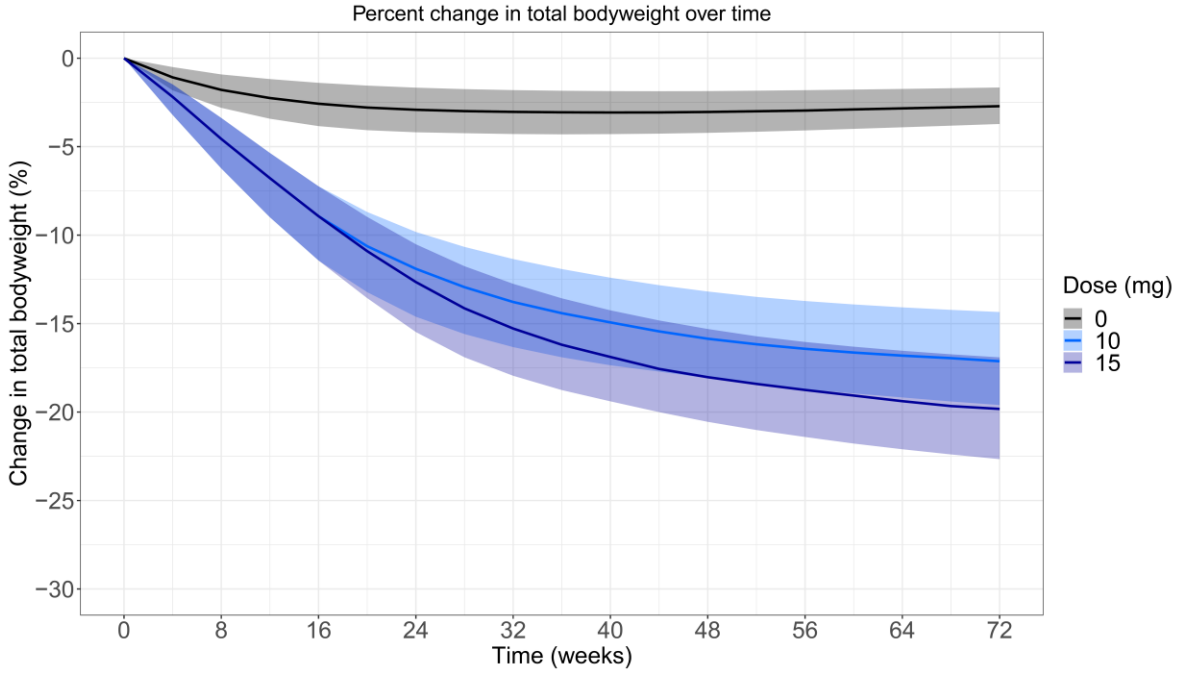
体重の popPK/PD 解析には、チルゼパチドを 72 週間投与された日本人肥満症被験者 224 例から得られた合計 5666 個のデータが含まれた。体重減少に対するチルゼパチドの効果は用量依存的であり、高用量ほど体重が大きく減少した（図 2.7.2.3-9）。

72 週間の試験期間を通して体重減少の効果が持続した（図 2.7.2.3-10）。



Abbreviations: PD = pharmacodynamics(s); PK = pharmacokinetic(s).
The shaded area is the 95% confidence interval of model predictions. The points and error bars are the observed mean and 95% confidence interval respectively.

図 2.7.2.3-9　モデルで予測した投与 72 週時のチルゼパチドの用量と体重の変化率との関係（GCP 違反例を除く）（Population PK/PD report Japan addendum 2）



Abbreviations: PD = pharmacodynamics(s); PK = pharmacokinetic(s).
The continuous line is the mean prediction. The shaded area is the 95% confidence interval.
Mean baseline weight in the simulation was 92.4 kg.

図 2.7.2.3-10　モデルで予測した体重の経時推移（GCP 違反例を除く）（Population PK/PD report Japan addendum 2）

2.7.2.3.8　用法及び用量の設定根拠

第 3 相 GPHZ 及び GPHL 試験ではチルゼパチド 10 mg 及び 15 mg の週 1 回皮下投与を検討した。第 3 相 GPHK 試験では、チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg の週 1 回皮下投与を検討したが、主要目的は 10 mg 及び 15 mg の 2 用量に対して設定した。

- これらの用量と用量漸増法は、第 1 相及び第 2 相試験の T2D を有する被験者（被験者の多くが肥満又は過体重）から得られた安全性、有効性（体重減少のベネフィット）、及び胃腸障害に対する忍容性の結果、並びにこれらのデータを使用した曝露量 - 反応解析に基づき設定した。
- 用量漸増法は、週 1 回 2.5 mg から開始し、4 週間投与した後、4 週ごとに 2.5 mg ずつ増量し、5 mg（GPHK 試験）、10 mg、及び 15 mg まで増量することとした。
- この段階的な用量漸増法により、胃腸障害に対する忍容性が向上することが期待される。

選択した用量及び用量漸増法により、チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg のベネフィット-リスクを評価し、市販製剤の用量選択が可能となった。

- 有効性
  - 曝露量 - 反応モデルで予測した GPHZ 試験の肥満症被験者に、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg を 72 週間投与したときのベースラインからの体重の平均減少率（95% CI）は以下のとおりであり、確実な体重減少が示された（図 2.7.2.3-10）。
    - 10 mg：−17.1%（−19.6、−14.3）

- 15 mg：−19.8%（−22.7、−16.9）

○ 曝露量 - 反応モデルで予測した GPHK 試験の肥満又は過体重の被験者に、チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg を 72 週間投与したときのベースラインからの体重の平均減少率（95% CI）は以下のとおりであり、確実な体重減少が示された（図 2.7.2.3-3）。

- 5 mg：−14.8%（−17.2、−12.5）
- 10 mg：−19.7%（−22.7、−16.7）
- 15 mg：−22.5%（−25.7、−19.2）

- GPHK-popPK 解析での共変量解析の結果、患者の内因性要因に基づく用量調整は不要と考えられる。また、日本人と外国人被験者での曝露量の差は体重差によるものと考えられ、チルゼパチドの PK の個体間変動の範囲内であったことから、日本人肥満症被験者での用量調整は不要と考えられる。

以上より、第 3 相試験の結果、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg にいずれも忍容性及び安全性上の問題は認められず、用量を制限することなく、確実な体重減少効果をもたらすことが示された。また、胃腸関連有害事象のデータから、チルゼパチドを週 1 回 2.5 mg 投与から開始し、4 週ごとに 2.5 mg ずつ増量し、10 mg 及び 15 mg まで増量する段階的な用量漸増法が支持された。

臨床試験から得られた安全性及び有効性データ並びに曝露量 - 反応解析の結果は、最大 15 mg のチルゼパチドの週 1 回投与が、許容可能な安全性プロファイルを備えた有効な用法及び用量であることを支持するものであった。

投与忘れの影響は、既承認資料（T2D）第 2.7.2.3.13.2 項を参照。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

本 2.7.2.4 項では、以下の免疫原性の結果を示す。

試験の種類	要約の参照先
GPHZ 試験	GPHZ 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.2 項） Section 5.7
肥満又は過体重を対象とした第 3 相試験（GPHK 及び GPHL 試験）	Analyses of Integrated Information for Japan（解析帳票集）（第 5.3.5.3.7 項）

概して、臨床試験で認められた TE-ADA は、チルゼパチドの良好なベネフィット・リスクバランスに影響を与えなかった。

以下に、主な所見を要約する。

2.7.2.4.1.1 TE-ADA の発現割合

2.7.2.4.1.1.1 GPHZ 試験

GPHZ 試験でチルゼパチド投与例 110 例（75.3%）が投与期間中に TE-ADA を発現した（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.157）。 TE-ADA 陽性例の最大抗体価は 1:20 から 1:20480 の範囲（中央値 1：640）であった。

TE-ADA の評価可能例のうち、4.1%が GIP 受容体活性化に対する NAb を有し、GLP-1 受容体活性化に対する NAb を有する被験者は認められなかった。2.7%が内因性 GIP に対する交差反応を有する NAb を発現し、内因性 GLP-1 に対する交差反応を有する NAb を発現した被験者は認められなかった。

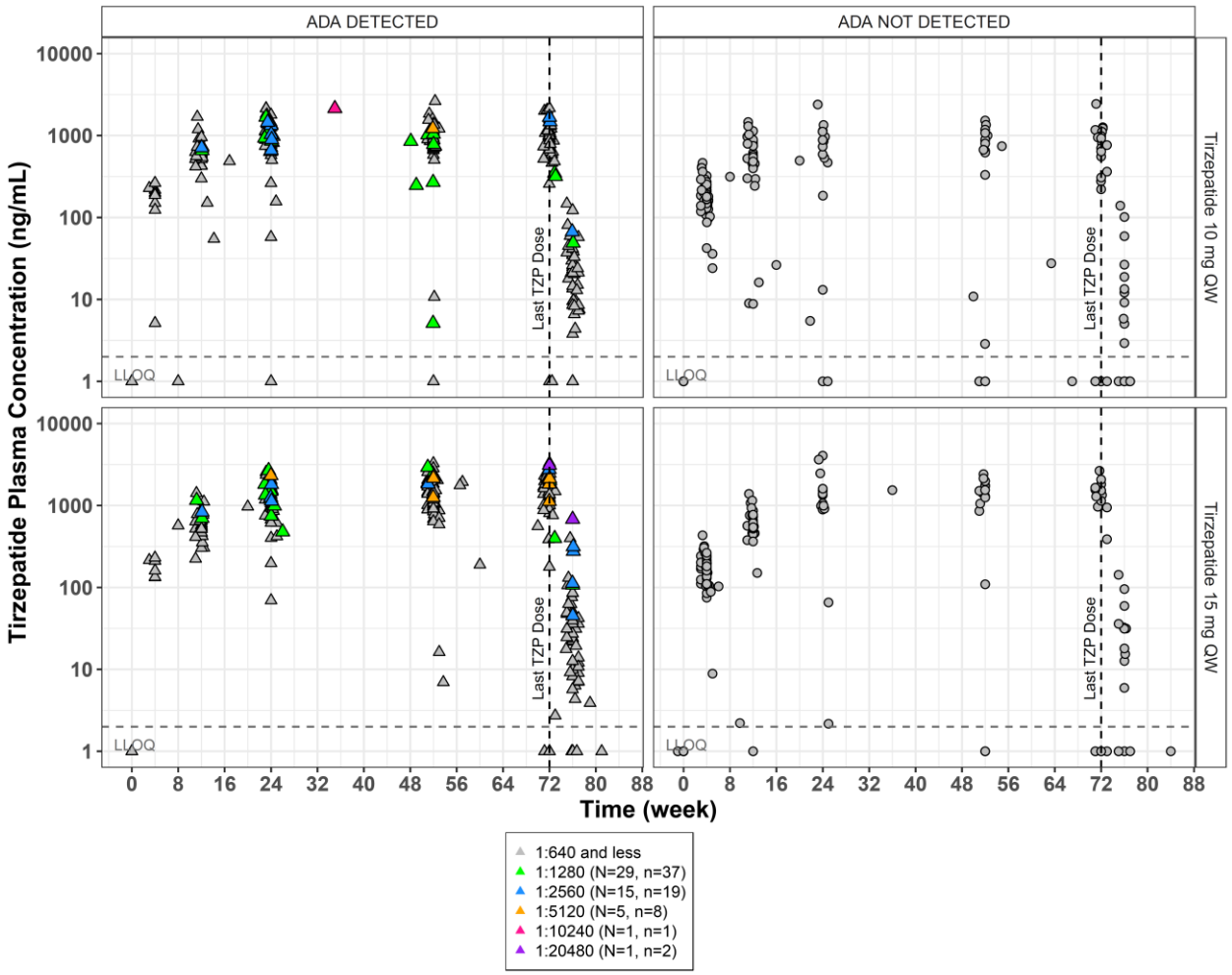
2.7.2.4.1.1.2 肥満又は過体重を対象とした第 3 相試験

2 つの第 3 相試験でチルゼパチド投与例 1570 例（64.5%）が投与期間中に TE-ADA を発現した（表 2.7.4.4-79）。TE-ADA 陽性例の最大抗体価は 1:20 から 1:20480 の範囲（中央値 1:320）であった。

TE-ADA の評価可能例のうち、2.8%又は 2.7%がそれぞれ GIP 受容体又は GLP-1 受容体活性化に対する NAb を有し、0.8%又は 0.1%がそれぞれ内因性 GIP 又は内因性 GLP-1 に対する交差反応を有する NAb を発現した。

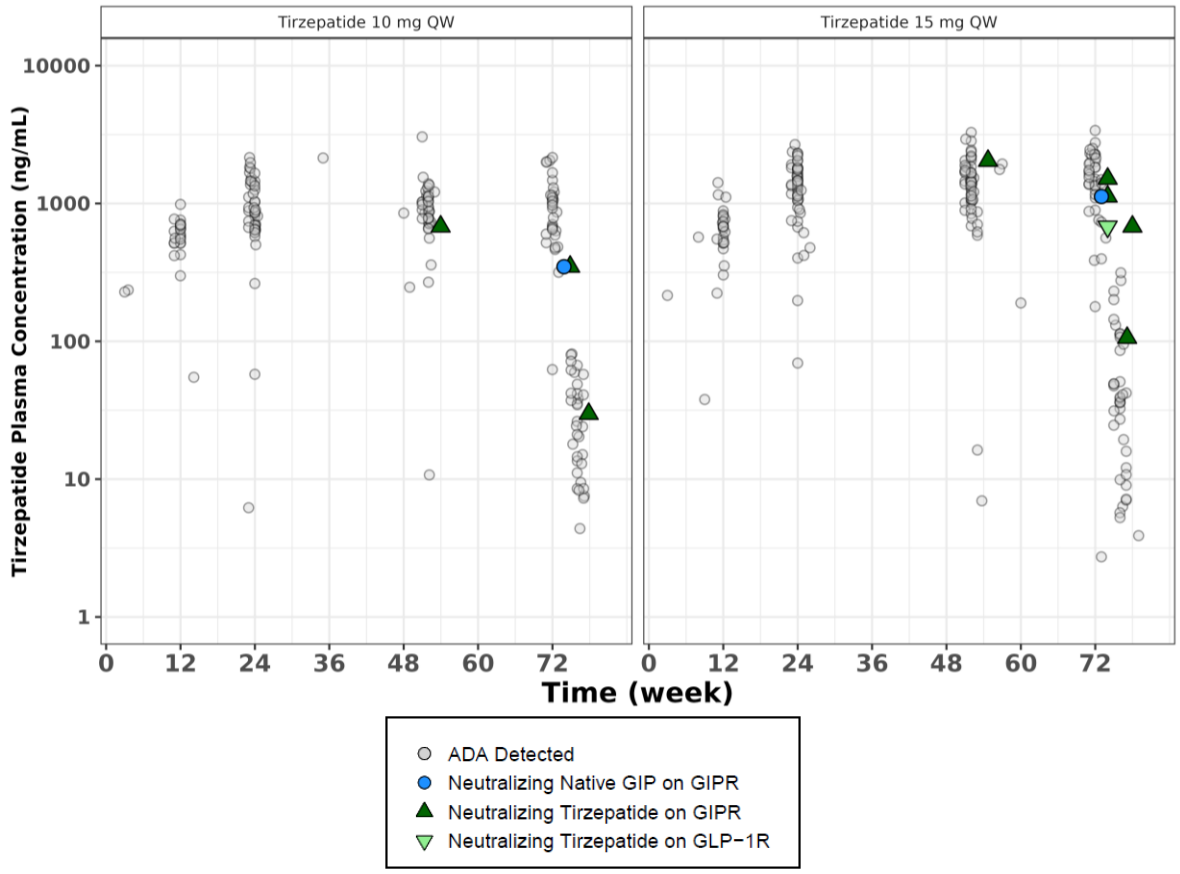
2.7.2.4.1.2 PK に対する免疫原性の影響

- GPHZ 試験で、ADA 陽性例と陰性例の血漿中チルゼパチド濃度の実測値を視覚的に比較した結果、血漿中チルゼパチド濃度は、ADA 陽性例と ADA 陰性例で同程度であり、また、ADA 陽性例と陰性例とでの PK 差に明らかな経時的な変化は認められなかった（図 2.7.2.4-1）。
- NAb と血漿中チルゼパチド濃度との間に関連性は認められなかった（図 2.7.2.4-2）。



Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; LLOQ = lower limit of quantitation (2 ng/mL); N = number of patients; n = number of observations; QW = once weekly; TZP = tirzepatide.
Note: Results below LLOQ were included in the plot with an assigned value of 1 ng/mL.

図 2.7.2.4-1　ADA 陽性例（左図）及び ADA 陰性例（右図）の血漿中チルゼパチド濃度の実測値の比較（GCP 違反例を除く）（GPHZ 試験）



Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; GIP = glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GIPR = glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor; GLP-1R = glucagon-like peptide-1 receptor; LLOQ = lower limit of quantitation; NAb = neutralizing antibody; QW = once weekly.
Note: LLOQ = 2 ng/mL.

図 2.7.2.4-2　NAb 発現例と非発現例の血漿中チルゼパチド濃度（実測値）の比較（GCP 違反例を除く）（GPHZ 試験）

GPHZ 試験での結果は、肥満又は過体重を対象とした第 3 相試験（GPHK 及び GPHL 試験）と一貫していた（図 2.7.2.5-1、図 2.7.2.5-2）。

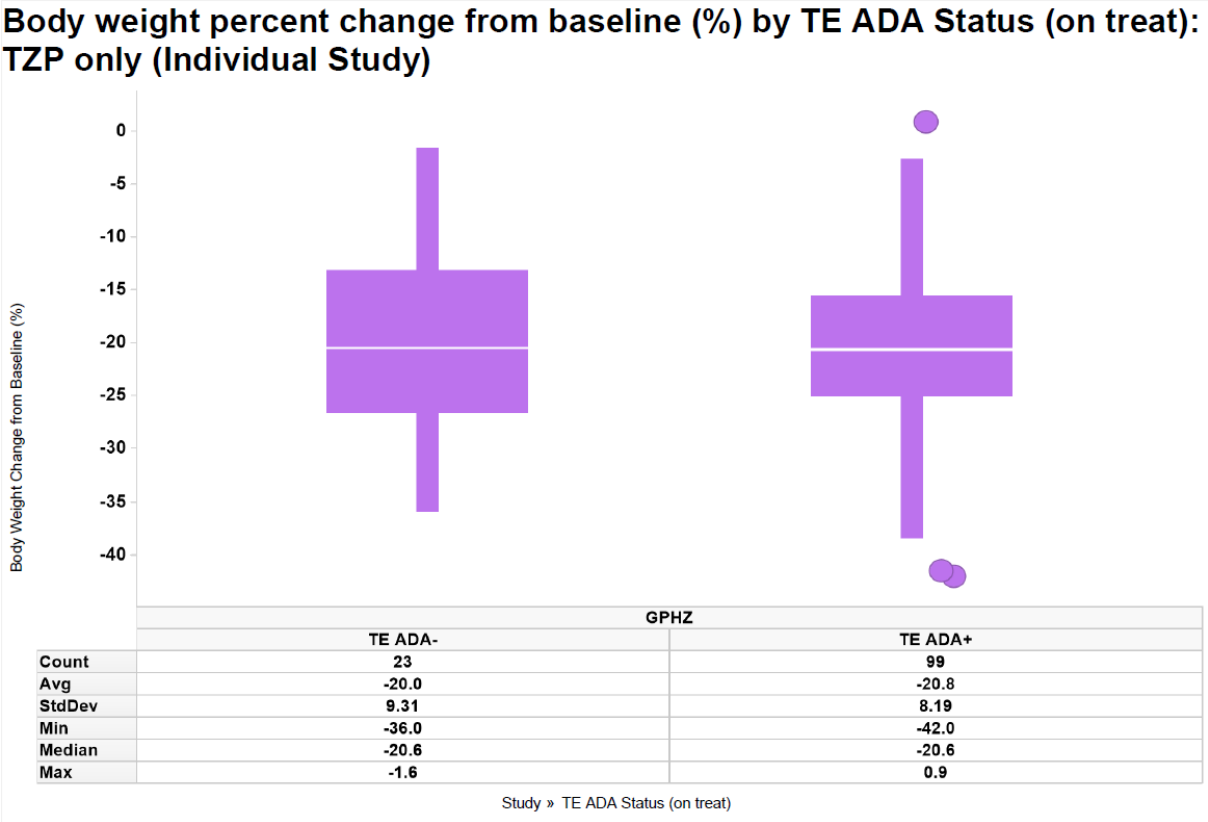
GPHK、GPHL 及び GPHZ 試験の、TE-ADA 陽性例及び NAb 発現例と TE-ADA 陰性例及び NAb 非発現例で、定常状態でのチルゼパチドの C_{max} 及び AUC の post-hoc 推定値は、同程度であった（表 2.7.2.5-4、表 2.7.2.5-5）。

2.7.2.4.1.3　有効性に対する免疫原性の影響

2.7.2.4.1.3.1　GPHZ 試験

ベースラインからの体重変化率に、TE-ADA の発現状況別で明らかな傾向は示されなかった（図 2.7.2.4-3）。TE-ADA 抗体価が 1:5120 以上の被験者の数は少なかったものの、TE-ADA 抗体価はベースラインからの体重変化率に大きな影響を及ぼさないと考えられた（図 2.7.2.4-4）。

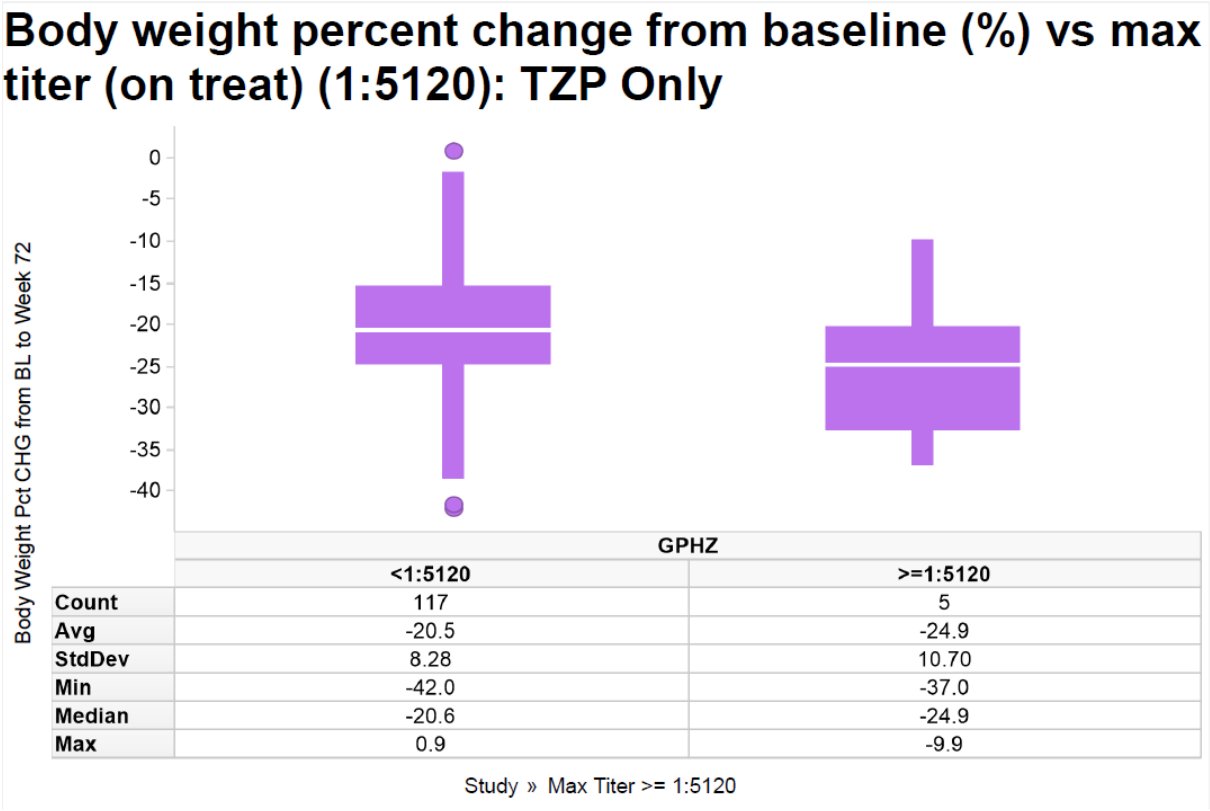
ベースラインからの体重変化率の比較で、チルゼパチドの GIP 受容体の活性化に対する NAb を有する被験者に、明らかな傾向は示されず、チルゼパチドの有効性に影響を及ぼさないことが示唆された（図 2.7.2.4-5）。チルゼパチドの GLP-1 受容体の活性化に対する NAb を有する被験者がいないため、GLP-1 受容体の活性化に対する NAb の有効性への影響は考察できない。



	GPHZ	
	TE ADA-	TE ADA+
Count	23	99
Avg	-20.0	-20.8
StdDev	9.31	8.19
Min	-36.0	-42.0
Median	-20.6	-20.6
Max	-1.6	0.9

Abbreviations: Avg = average; GPHZ = I8F-JE-GPHZ; Max = maximum; Min = minimum; StdDev = standard deviation; TE-ADA = treatment-emergent anti-drug antibody; TZP = tirzepatide.

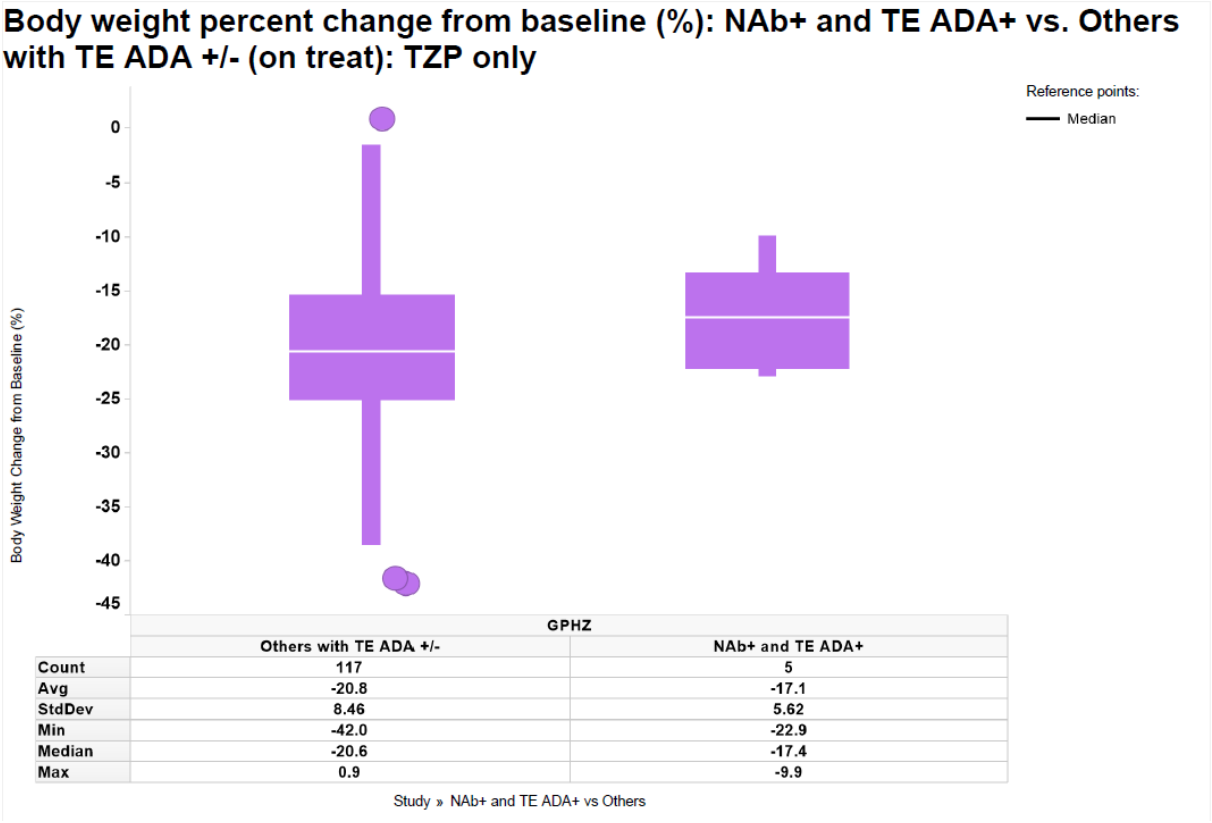
図 2.7.2.4-3　チルゼパチド投与例でのベースラインからの体重変化率
（TE-ADA 発現状況別［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）



	GPHZ	
	<1:5120	**>=1:5120**
Count	117	5
Avg	-20.5	-24.9
StdDev	8.28	10.70
Min	-42.0	-37.0
Median	-20.6	-24.9
Max	0.9	-9.9

Abbreviations: Avg = average; BL = baseline; CHG = change; GPHZ = I8F-JE-GPHZ; Max = maximum; Min = minimum; Pct = percent; StdDev = standard deviation; TE-ADA = treatment-emergent anti-drug antibody; TZP = tirzepatide.
Note: Column headers of <1:5120 and ≥1:5120 refer to TE-ADA–negative or TE-ADA–positive, with maximum titer <5120 and TE-ADA–positive with maximum titer ≥5120, respectively.

図 2.7.2.4-4　チルゼパチド投与例でのベースラインからの体重変化率
（TE-ADA 陰性又は最大 TE-ADA 抗体価 1:5120 未満及び最大 TE-ADA 抗体価 1:5120 以上［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）



	GPHZ	
	Others with TE ADA +/-	NAb+ and TE ADA+
Count	117	5
Avg	-20.8	-17.1
StdDev	8.46	5.62
Min	-42.0	-22.9
Median	-20.6	-17.4
Max	0.9	-9.9

Abbreviations: Avg = average; GIP = glucose-dependent insulinotropic; GPHZ = I8F-JE-GPHZ; Max = maximum; Min = minimum; NAb = neutralizing antibody; StdDev = standard deviation; TE-ADA = treatment-emergent anti-drug antibody; TZP = tirzepatide.

図 2.7.2.4-5　チルゼパチド投与例でのベースラインからの体重変化率
（GIP 受容体の活性化に対する NAb の発現状況別［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

2.7.2.4.1.3.2　肥満又は過体重を対象とした第 3 相試験

ベースラインからの体重変化率の比較で、TE-ADA の抗体価が 1:5120 以上の被験者、もしくはチルゼパチドの GIP 受容体又は GLP-1 受容体の活性化に対する NAb を有する被験者に、TE-ADA の発現状況別で明らかな傾向は示されず、ADA 及び NAb のいずれもチルゼパチドの有効性に大きな影響をもたらさないことが示唆された（図 2.7.2.5-3、図 2.7.2.5-4、図 2.7.2.5-5、図 2.7.2.5-6）。

2.7.2.4.1.4　安全性に対する免疫原性の影響

安全性に対する免疫原性の影響は、第 2.7.4.4.2.13 項に詳述した。本項では、GPHZ 試験、並びに肥満又は過体重を対象とした第 3 相試験の結果の要約を示す。

2.7.2.4.1.4.1　GPHZ 試験

チルゼパチド群の過敏症反応の発現割合は TE-ADA 陽性例（8 例、7.3%）と TE-ADA 陰性例（2 例、5.6%）で類似していた。一方、注射部位反応関連事象の発現割合は TE-ADA 陰性例（1 例、2.8%）と比較して TE-ADA 陽性例（12 例、10.9%）で高かったが、TE-ADA 陽性例に発現

した過敏症反応及び注射部位反応関連事象は、重症度が軽度であり、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.2.4.1.4.2　　肥満又は過体重を対象とした第 3 相試験

過敏症反応又は注射部位反応関連事象の発現割合は、TE-ADA 陰性例（過敏症反応：25 例、2.9%）（注射部位反応関連事象：9 例、1.0%）と比較して TE-ADA 陽性例（過敏症反応：96 例、6.1%）（注射部位反応関連事象：180 例、11.5%）で高かったが、TE-ADA の発現又は抗体価と、個々の過敏症反応及び注射部位反応関連事象の発現又は消失の間に、時間的関連性を示す傾向は認められなかった。さらに、過敏症反応又は注射部位反応関連事象を発現した TE-ADA 陽性例の大多数は、重症度が軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は認められなかった。

【参考文献】

DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237(3):E214-E223. https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214

Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, et al. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(10):1051-65. https://doi.org/10.2165/00003088-200544100-00004

Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(4):317-32. https://doi.org/10.1111/dom.12596

Sjaarda, LG, Bacha F, Lee S, et al. Oral disposition index in obese youth from normal to prediabetes to diabetes: relationship to clamp disposition index. *J Pediatr*. 2012;161(1):51-7. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.12.050

Van Cauter E, Mestrez F, Sturis J, Polonsky KS. Estimation of insulin secretion rates from C-peptide levels: comparison of individual and standard kinetic parameters for C-peptide clearance. *Diabetes*. 1992;41(3):368-77. https://doi.org/10.2337/diab.41.3.368

Young A. Inhibition of gastric emptying. *Adv Pharmacol*. 2005;52:99-121. https://doi.org/10.1016/s1054-3589(05)52006-4

ゼップバウンド皮下注 2.5mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 5mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 7.5mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 10mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 12.5mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 15mg アテオス

2.7.3　臨床的有効性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性 1
2.7.3.1　背景及び概観 3
2.7.3.1.1　有効性評価に用いた試験 3
2.7.3.1.1.1　試験デザイン 3
2.7.3.1.1.2　対象集団 5
2.7.3.1.1.3　用法及び用量 6
2.7.3.1.1.4　投与期間 6
2.7.3.1.2　主な有効性評価項目 7
2.7.3.1.3　有効性の統計手法 8
2.7.3.1.3.1　解析対象集団 8
2.7.3.1.3.2　解析方法 9
2.7.3.1.3.2.1　Estimand 9
2.7.3.1.3.2.2　多重性の調整 9
2.7.3.1.3.2.3　部分集団解析 14
2.7.3.1.4　COVID-19 の世界的流行の影響 15
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 16
2.7.3.2.1　有効性評価に用いた主要な試験 16
2.7.3.2.1.1　GPHZ 試験 16
2.7.3.2.1.1.1　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性 16
2.7.3.2.1.1.2　肥満に関連する健康障害 17
2.7.3.2.1.1.3　被験者の内訳 19
2.7.3.2.1.1.4　結果の要約 19
2.7.3.2.1.1.4.1　体重 19
2.7.3.2.1.1.4.2　肥満に関連する健康障害の改善 20
2.7.3.2.1.1.4.3　内臓脂肪組織及び皮下脂肪組織 23
2.7.3.2.1.1.4.4　腹囲 24
2.7.3.2.1.1.4.5　血糖コントロール項目 24
2.7.3.2.1.1.4.6　脂質関連パラメータ 27
2.7.3.2.1.1.4.7　肝臓脂肪含有率 28
2.7.3.2.1.1.4.8　血圧 28
2.7.3.2.1.1.4.9　その他の肥満に関連する健康障害パラメータ 29
2.7.3.2.1.1.4.10　患者報告アウトカム 33
2.7.3.2.1.2　GPHK 試験 34
2.7.3.2.1.2.1　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性 34
2.7.3.2.1.2.2　体重に関連する併存疾患 36
2.7.3.2.1.2.3　被験者の内訳 36
2.7.3.2.1.2.4　結果の要約 36
2.7.3.2.1.2.4.1　体重 37
2.7.3.2.1.2.4.2　腹囲 38
2.7.3.2.1.2.4.3　脂質関連パラメータ 39
2.7.3.2.1.2.4.4　血圧 40
2.7.3.2.1.2.4.5　血糖コントロール項目 42
2.7.3.2.1.2.4.6　患者報告アウトカム 45
2.7.3.2.1.3　GPHL 試験 46
2.7.3.2.1.3.1　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性 46
2.7.3.2.1.3.2　体重に関連する併存疾患 47
2.7.3.2.1.3.3　被験者の内訳 48
2.7.3.2.1.3.4　結果の要約 48
2.7.3.2.1.3.4.1　体重 48

2.7.3.2.1.3.4.2　血糖コントロール項目 49
2.7.3.2.1.3.4.3　腹囲 51
2.7.3.2.1.3.4.4　脂質関連パラメータ 52
2.7.3.2.1.3.4.5　血圧 53
2.7.3.2.1.3.4.6　患者報告アウトカム 55
2.7.3.2.2　有効性を補足するその他の試験 57
2.7.3.2.2.1　GPHM 試験 57
2.7.3.2.2.2　GPHN 試験 58
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 61
2.7.3.3.1　試験対象集団 61
2.7.3.3.1.1　試験を実施した地域 61
2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及びベースライン疾患特性 61
2.7.3.3.2　結果の比較検討 63
2.7.3.3.2.1　体重 64
2.7.3.3.2.1.1　体重の変化率 64
2.7.3.3.2.1.2　体重減少の目標値を達成した被験者の割合 65
2.7.3.3.2.2　腹囲 68
2.7.3.3.2.3　脂質関連パラメータ 68
2.7.3.3.2.4　血圧 71
2.7.3.3.2.4.1　収縮期血圧 71
2.7.3.3.2.4.2　拡張期血圧 72
2.7.3.3.2.5　HbA1c 73
2.7.3.3.2.6　空腹時血糖値 76
2.7.3.3.2.7　空腹時インスリン 76
2.7.3.3.2.8　患者報告アウトカム 78
2.7.3.3.3　部分集団の比較 78
2.7.3.3.3.1　GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験の部分集団解析の結果 78
2.7.3.3.3.2　GPHK 及び GPHL 試験の日本人集団の結果 79
2.7.3.3.3.2.1　被験者の内訳 79
2.7.3.3.3.2.2　人口統計学的特性及びベースライン疾患特性 82
2.7.3.3.3.2.3　有効性の結果 87
2.7.3.3.3.2.3.1　体重 87
2.7.3.3.3.2.3.2　腹囲 90
2.7.3.3.3.2.3.3　脂質関連パラメータ 93
2.7.3.3.3.2.3.4　血糖コントロール項目 99
2.7.3.3.3.2.4　日本人集団及び全体集団の結果の一貫性についての検討 103
2.7.3.3.4　免疫原性が有効性に及ぼす影響 103
2.7.3.4　推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析 104
2.7.3.4.1　第 3 相試験の用法及び用量の設定根拠 104
2.7.3.4.2　推奨用法及び用量の設定根拠 105
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 107

2.7.3　臨床的有効性

略語一覧

略語	定義
ACC	American College of Cardiology
ADA	米国糖尿病学会（American Diabetes Association）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
BMI	body mass index
CI	信頼区間（confidence interval）
COVID-19	新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019）
DXA	二重エネルギーX 線吸収測定法（Dual-energy X-ray absorptiometry）
EAS	efficacy analysis set
eGFR	推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate）
ELF	enhanced liver fibrosis
EQ-5D-5L	European Quality of Life - 5 Dimensions 5 Level
FFA	遊離脂肪酸（free fatty acid）
FIB-4 index	fibrosis 4 index
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice）
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（gamma-glutamyl transpeptidase）
HbA1c	ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c）
HDL	高比重リポ蛋白（high-density lipoprotein）
HFF	肝臓脂肪含有率（hepatic fat fraction）
IGT	耐糖能異常（impaired glucose tolerance）
ISE	integrated summary of efficacy
IWQOL-Lite-CT	Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials Version
LDL	低比重リポ蛋白（low-density lipoprotein）
LOCF	last observation carried forward
mITT	modified intent-to-treat
MMRM	繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed model for repeated measures）
MTD	最大耐用量（maximum tolerated dose）
NAFLD	非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease）
OGTT	経口ブドウ糖負荷試験（oral glucose tolerance test）
PK	薬物動態（pharmacokinetic(s)）
PRO	患者報告アウトカム（patient-reported outcome）
SAT	皮下脂肪組織（subcutaneous adipose tissue）
SF-36v2	Short Form health survey-36 version 2
SGLT-2	ナトリウム・グルコース共役輸送体 2（sodium-glucose cotransporter type 2）
SLIM-TARGET	肥満症に対する効果的な治療戦略と健康障害の改善に資する減量数値目標を見出すための介入研究（Study of weight Loss Intervention to find effective strategy for obesity Management and the TARGET of weight loss amount for reducing health disorders）
T2D	2 型糖尿病（type 2 diabetes）
TE-ADA	治験薬の投与開始後に発現したチルゼパチドに対する抗薬物抗体（treatment-emergent anti-drug antibody）
UACR	尿中アルブミン／クレアチニン比（urine albumin-to-creatinine ratio）
VAS	視覚的アナログ尺度（visual analog scale）
VAT	内臓脂肪組織（visceral adipose tissue）
VLDL	超低比重リポ蛋白（very low-density lipoprotein）
WHO	世界保健機関（World Health Organization）

試験名一覧

本項で使用する試験名	正式な試験名
GPGA 試験	I8F-MC-GPGA 試験
GPGB 試験	I8F-MC-GPGB 試験
GPGC 試験	I8F-JE-GPGC 試験
GPGF 試験	I8F-MC-GPGF 試験
GPHK 試験	I8F-MC-GPHK 試験
GPHL 試験	I8F-MC-GPHL 試験
GPHM 試験	I8F-MC- GPHM 試験
GPHN 試験	I8F-MC- GPHN 試験
GPHZ 試験	I8F-JE-GPHZ 試験

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　有効性評価に用いた試験

肥満症を対象としたチルゼパチドの有効性は、日本肥満学会による肥満症診療ガイドライン 2016 に準じて実施した日本人肥満症被験者が参加した国内第 3 相試験 1 試験（GPHZ 試験）、及び肥満又は過体重の被験者が参加した国際共同第 3 相試験 2 試験（GPHK 及び GPHL 試験）を中心に評価した。本 2.7.3 項では当該 3 試験の結果を中心に示す。

また、上記 3 試験の結果を補足する情報として、海外第 3 相試験である GPHM 及び GPHN 試験の結果概要を第 2.7.3.2.2 項に示す。

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験に参加した 1 施設で治験施設支援機関による GCP 違反が認められた。当該実施医療機関でスクリーニングを受けた被験者（以下、GCP 違反例）を除いた治験総括報告書補遺を、本承認申請の評価資料として用いた。また、当初、申請時に提出した治験総括報告書は参考資料とした。

2.7.3.1.1.1　試験デザイン

GPHZ 試験

GPHZ 試験は、BMI が 27 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満で 2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する被験者、又は BMI が 35 kg/m^2 以上で 1 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する被験者を対象に、体重管理のための低カロリー食及び運動量の増加と併せてチルゼパチド 10 mg 及び 15 mg を週 1 回皮下投与したときの有効性及び安全性をプラセボ投与と比較して評価した。肥満に関連する健康障害は、IGT、高脂血症、及び NAFLD とした（各健康障害の GPHZ 試験での定義は第 2.7.3.1.1.2 項参照）。主要目的は、投与 72 週時点の体重の平均変化率及び 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合の両方について、チルゼパチド 10 mg 又は 15 mg の週 1 回投与がプラセボより優れていることを検証することであった。本試験の目的、評価項目、選択・除外基準、治療期間、症例数は、日本肥満学会による肥満症診療ガイドライン 2016 で推奨される肥満症治療薬の適応、評価基準案に準じてデザインされ、肥満症診療ガイドライン 2022 にも準拠している。

GPHK 及び GPHL 試験

GPHK は T2D を有しない肥満又は体重に関連した併存疾患を有する過体重の被験者を対象に、チルゼパチドを週 1 回投与（チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg）したときの有効性及び安全性をプラセボ投与と比較して評価した。GPHL 試験は T2D を有する肥満又は過体重の被験者を対象に、チルゼパチドを週 1 回投与（チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg）したときの有効性及び安全性をプラセボ投与と比較して評価した。いずれの試験も主要目的は、投与 72 週時点の体重の平均変化率及び 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合の両方について、チルゼパチド 10 mg 又は 15 mg の週 1 回投与がプラセボより優れていることを検証することであった。

主要な 3 試験の試験デザインの概要を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた主要な試験の概要（GCP 違反例を除く）

	GPHZ 試験	GPHK 試験	GPHL 試験
被験者数（無作為化例数、GCP 違反であった被験者 42 例を除く）	225 例	2517 例	912 例
無作為割付比	1:1:1	1:1:1:1	1:1:1
投与群（mITT 集団、GCP 違反であった被験者 42 例を除く）[a]	プラセボ：75 例 チルゼパチド 10 mg：73 例 チルゼパチド 15 mg：77 例	プラセボ：637 例 チルゼパチド 5 mg：624 例 チルゼパチド 10 mg：628 例 チルゼパチド 15 mg：628 例	プラセボ：307 例 チルゼパチド 10 mg：302 例 チルゼパチド 15 mg：303 例
投与期間	72 週間	72 週間 [b]	72 週間
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験
対象被験者	T2D を有しない、日本肥満学会の定義に基づく日本人肥満症被験者	T2D を有しない、肥満又は体重に関連した併存疾患を有する過体重の被験者	T2D を有する、肥満又は過体重の被験者
併用血糖降下療法	なし	なし	食事療法及び運動療法のみ、又は T2D に対する追加治療として DPP-4 阻害薬、経口 GLP-1 受容体作動薬、注射療法を除く経口血糖降下薬 [c]
有効性評価結果の掲載項	第 2.7.3.2.1.1 項	第 2.7.3.2.1.2 項	第 2.7.3.2.1.3 項

略語：DPP-4 = ジペプチジルペプチダーゼ-4; GLP-1 = グルカゴン様ペプチド-1; mITT = modified intent-to-treat; T2D = 2 型糖尿病

a　チルゼパチド群の被験者は、チルゼパチド 2.5 mg の週 1 回 4 週間投与で開始し、その後、割り付けられた用量に達するまで 4 週ごとに 2.5 mg ずつ増量し、試験期間中は用量を維持した。

b　GPHK 試験では、72 週間の主要投与期間のデータが医薬品製造販売承認申請（本承認申請）に含まれている。無作為化時の境界型糖尿病被験者に対する追加の盲検下 2 年間投与が現在進行中である。

c　スルホニル尿素薬治療の被験者の登録上限を 30%とし、他の血糖降下薬治療の被験者の登録を可能とした。

GPHM 試験は、第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、84 週間の試験である。T2D を有しない、肥満（BMI 30 kg/m^2 以上）又は過体重（BMI 27 kg/m^2 以上）で体重に関連する併存疾患を 1 つ以上有し、集中的な生活習慣改善プログラムを実施する 12 週間の導入期間後に 5.0%以上の体重減少を達成した被験者を対象に、チルゼパチド MTD（10 mg 又は 15 mg を週 1 回）を皮下投与したときの体重管理に対する効果をプラセボと比較し評価した。

GPHN 試験は、第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、88 週間の試験である。T2D を有しない、肥満（BMI 30 kg/m^2 以上）又は体重に関連した併存疾患を 1 つ以上有する過体重（BMI 27 kg/m^2 以上）の被験者を対象に、チルゼパチドを非盲検投与した 36 週間の導入

期間後に、チルゼパチド MTD（10 mg 又は 15 mg を週 1 回）を皮下投与したときの体重減少維持に対する効果をプラセボ投与（チルゼパチド投与中止）と比較し評価した。

2.7.3.1.1.2　対象集団

GPHZ 試験は、T2D を有する患者を不適格とし、以下の肥満症被験者を対象とした。

- BMI が 27 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満で、2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する
- BMI が 35 kg/m^2 以上で、1 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する

肥満に関連する健康障害は以下の 3 つとした。

	定義
IGT	空腹時血糖値又は 0 時間 OGTT 110～125 mg/dL、もしくは 2 時間 OGTT 140～199 mg/dL であり、糖尿病の診断基準を満たさない。日本の糖尿病診療ガイドライン 2019（Araki et al. 2020）で「境界型」として記述される血糖範囲を IGT と定義する。
高脂血症	トリグリセリド 150 mg/dL 以上。
NAFLD	HFF 5%以上。

GPHK 試験は、T2D を有する患者を不適格とし、以下の基準の 1 つに合致する被験者を対象とした。

- BMI 30 kg/m^2 以上と定義した肥満
- BMI 27 kg/m^2 以上と定義した過体重で、少なくとも 1 つの体重に関連する下記の併存疾患を有する
  - 閉塞性睡眠時無呼吸
  - 高血圧症
  - 脂質異常症
  - 心血管疾患

GPHL 試験は、BMI 27kg/m^2 以上であり、T2D と診断された被験者を対象とした。

また、GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験では、自己報告で体重を減少させるための食事の取り組みに 1 回以上失敗している患者を対象とした。

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験での選択基準及び除外基準の詳細は以下に示した。

- GPHZ 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.2 項）Section 3.3.1
- GPHK 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.3 項）Section 3.3.1
- GPHL 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.4 項）Section 3.3.1

GPHM 及び GPHN 試験での選択基準及び除外基準の詳細は以下に示した。

- GPHM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.5 項）Section 3.3.1
- GPHN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.6 項）Section 3.3.1

2.7.3.1.1.3　用法及び用量

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験でのチルゼパチドの開始用量は 2.5 mg の週 1 回投与であり、維持用量まで 4 週間隔で 2.5 mg ずつ漸増することとした。チルゼパチドの維持用量は、GPHK 試験では 5 mg、10 mg、又は 15 mg の週 1 回投与とし、GPHZ 及び GPHL 試験では 10 mg 又は 15 mg の週 1 回投与とした（表 2.7.3.1-2）。

上記のチルゼパチドの開始用量、維持用量、及び用量漸増法は、T2D を対象とした第 1 相及び第 2 相試験の以下のパラメータの評価に基づいて選択した。

- 安全性
- 有効性（体重減少）
- 胃腸関連の忍容性
- 曝露量 - 反応モデル

表 2.7.3.1-2　GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験での用量漸増法

投与群	投与時期					
	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
TZP 5 mg[a]	2.5 mg	**5 mg**	**5 mg**	**5 mg**	**5 mg**	**5 mg**
TZP 10 mg	2.5 mg	5 mg	7.5 mg	**10 mg**	**10 mg**	**10 mg**
TZP 15 mg	2.5 mg	5 mg	7.5 mg	10 mg	12.5 mg	**15 mg**

略語：TZP = チルゼパチド
Note：太字と網掛けは各群の維持用量を示す。
a　TZP 5 mg は GPHK 試験の維持用量であり、GPHZ 及び GPHL 試験の維持用量ではない。

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験での開始用量及び用量漸増法は、T2D の第 3 相試験と同じであった。

GPHM 試験、及び GPHN 試験の非盲検導入期間（36 週）では、チルゼパチド 2.5 mg の週 1 回投与を 4 週間実施し、チルゼパチド MTD（10 mg 又は 15 mg を週 1 回）に到達するまで 4 週間隔で 2.5 mg ずつ漸増することとした。

2.7.3.1.1.4　投与期間

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験での投与期間は、維持用量で少なくとも 1 年間投与したときのチルゼパチドの体重減少に対する有効性を評価することができるように設定した。

- GPHZ 及び GPHL 試験：主要評価時点は投与 72 週時であり、チルゼパチド 15 mg 群では 52 週間、チルゼパチド 10 mg 群では 60 週間、維持用量を投与するデザインであった。
- GPHK 試験：主要評価時点は投与 72 週時であり、チルゼパチド 15 mg 群では 52 週間、チルゼパチド 10 mg 群では 60 週間、チルゼパチド 5 mg 群では 68 週間、維持用量を投与するデザインであった。

GPHM 及び GPHN 試験も同様に、維持用量で少なくとも 1 年間投与するデザインであった。

2.7.3.1.2　主な有効性評価項目

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験の主要評価項目は、投与 72 週時点の体重の平均変化率及び 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合であった。

その他、投与 72 週時点での以下の項目を有効性評価項目に含めた。

- 7%以上（GPHZ 試験のみ）、10%以上、15%以上、又は 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合
- 腹囲の変化
- トリグリセリド、non-HDL コレステロール、及び HDL コレステロールの変化
- 収縮期血圧及び拡張期血圧の変化
- 空腹時血糖値の変化
- HbA1c の変化（GPHL 試験のみ HbA1c 7%未満、6.5%以下、5.7%未満を達成した被験者の割合）
- PRO：SF-36v2 acute 版及び IWQOL-Lite-CT

体重減少

5%以上の体重減少は臨床的意義があるとされており（Williamson et al. 2015）、ACC の治療ガイドラインをはじめ種々の肥満治療に関連する診療ガイドラインでは初期の目標として 5%から 10%の体重減少を推奨している（ACC 2014、Jensen et al. 2014）。臨床診療では、治療目標として、より高いレベルの体重減少が望まれることがある。肥満症に合併する特定の健康障害の改善を目的として、様々な減量目標が推奨されている（Garvey et al. 2016）。この目標は、例えば境界型糖尿病で 10%、T2D、脂質異常症、又は高血圧で 5〜15%以上、多嚢胞性卵巣症候群で 5〜15%以上、閉塞性睡眠時無呼吸で 7〜11%以上、胃食道逆流性疾患又は変形性関節症で 10%以上、脂肪肝で 5%以上、脂肪性肝炎で 10〜40%とされる。これらは追加の臨床的ベネフィットをもたらし（Ryan and Yockey 2017）、肥満に関連する合併症の改善に必要とされる可能性がある（Garvey et al. 2016）。また、日本肥満学会では、減量目標を肥満症で 3%以上、高度肥満症で 5%から 10%以上にそれぞれ設定している（肥満症診療ガイドライン 2022）。さらに、健康障害の改善に有効な減量目標を明らかにすることを目的として日本肥満学会主導で開始された SLIM-TARGET では、肥満症の強化治療群の減量目標を 7%以上に設定しており、GPHZ 試験では 7%以上の体重減少を達成した被験者の割合を評価に追加した。

腹囲

腹囲は、GPHZ 試験では、肥満症診療ガイドラインで規定された方法に従って臍位置で測定した。GPHK 及び GPHL 試験では、海外での標準的な方法に従って肋骨下端と腸骨稜の上端の中点の高さで測定した。

肥満に関連する健康障害の改善（GPHZ 試験のみ）

GPHZ 試験では、肥満症診療ガイドラインに基づき、肥満に関連する健康障害の改善、及び健康障害に関連する上記以外の臨床検査値の変化を評価に加えた。

肥満に関連する健康障害の改善は、以下の基準に当てはまる被験者を「肥満に関連する健康障害が改善した被験者」と定義して評価した。

- ベースラインの BMI が 27 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満の被験者の場合：肥満に関連する健康障害を 1 つ有する又は 1 つも有しない
- ベースラインの BMI が 35 kg/m^2 以上の被験者の場合：肥満に関連する健康障害を 1 つも有しない

IGT、高脂血症、及び NAFLD の改善は以下のように定義した。

	定義
IGT の改善	正常血糖値の範囲に回復（0 時間 OGTT 110 mg/dL 未満かつ 2 時間 OGTT 140 mg/dL 未満）
高脂血症の改善	正常範囲に回復（トリグリセリド 150 mg/dL 未満）又はベースラインから 30%以上低下
NAFLD の改善	正常範囲に回復（HFF 5%未満）又はベースラインから 30%以上低下

2.7.3.1.3　有効性の統計手法

GPHK 及び GPHL 試験では、有効性の主要目的及び主な副次目的を評価するための十分な検出力を有していた。GPHZ 試験では、主要目的を評価するための十分な検出力を有していた。

2.7.3.1.3.1　解析対象集団

統計解析で使用した集団及び解析対象集団を表 2.7.3.1-3 に示す。GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験での有効性解析には、特に断りのない限り、mITT 集団を用いた。

また、Efficacy Estimand での解析には EAS を用いた。

表 2.7.3.1-3　解析対象集団／データセット

集団/データセット	定義
無作為割付集団	いずれかの投与群に無作為割り付けされたすべての被験者。
mITT 集団	GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験：無作為割り付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。
EAS	GPHZ 試験： ● 治験薬の投与中止（最終投与日 + 7 日）後のデータを除く、投与期間に mITT 集団から得られたデータ。 ● 画像診断（MRI や CT）では、治験薬の投与中止（最終投与日 + 14 日）後のデータを除く、投与期間に mITT 集団から得られたデータ。 GPHK 試験：治験薬の投与中止（最終投与日 + 7 日）後のデータを除く、投与期間に mITT 集団から得られたデータ。 GPHL 試験：

集団/データセット	定義
	• 血糖コントロールに関する評価項目：血糖降下薬によるレスキュー治療開始後又は治験薬の投与中止（最終投与日＋7 日）後のデータを除く、投与期間に mITT 集団から得られたデータ。 • その他の評価項目：治験薬の投与中止（最終投与日＋7 日）後のデータを除く、投与期間に mITT 集団から得られたデータ。

略語：CT = computed tomography; EAS = efficacy analysis set; mITT = modified intent-to-treat; MRI = magnetic resonance imaging.

GPHM 及び GPHN 試験の解析対象集団はそれぞれ第 2.7.6.12 項及び第 2.7.6.13 項に示す。

2.7.3.1.3.2　解析方法

2.7.3.1.3.2.1　Estimand

有効性評価項目の評価には、Efficacy Estimand 及び Treatment-regimen Estimand に基づく解析を実施した。本 2.7.3 項では、主に Efficacy Estimand に基づく解析の結果を示す。本承認申請では Treatment-regimen Estimand に基づく解析の結果は補足的な位置づけとし、各試験の治験総括報告書及び治験総括報告書補遺に示す。

Efficacy Estimand での有効性の主要評価項目、主な副次評価項目、及び他の有効性評価項目は、表 2.7.3.1-3 で定義した有効性解析対象集団で実施した。Efficacy Estimand に基づく経時的な連続変数の解析には、missing at random の仮定の下で、制限付き最尤推定法による MMRM を用いた。主要評価時点で目標値を達成した被験者の割合の解析では、ロジスティック回帰を用いた。欠測値は、該当する評価項目の MMRM 解析から推定された値で補完した。目標値を達成した被験者の割合の解析で該当する場合は、補完した数値をさらに二値化した。評価項目のスケジュールとしてベースライン後に 1 回のみ収集された結果については、特に断りのない限り、LOCF アプローチを適用して評価項目の欠測値を補完した。

各試験の解析方法の詳細は以下の各試験の統計解析計画書に示した。

- GPHZ 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）統計解析計画書
- GPHK 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）統計解析計画書
- GPHL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.4 項）統計解析計画書
- GPHM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.5 項）統計解析計画書
- GPHN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.6 項）統計解析計画書

2.7.3.1.3.2.2　多重性の調整

GPHZ 試験

以下の 2 つの仮説を並行して両側有意水準 0.025 で検定するため、第 1 種の過誤は両側有意水準 0.05 に強い意味で制御された。

- H_{10}：チルゼパチド 10 mg 投与は「無作為化から投与 72 週時までの体重の変化率」及び「投与 72 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合」の両方でプラセボ投与に対して優越性を示す

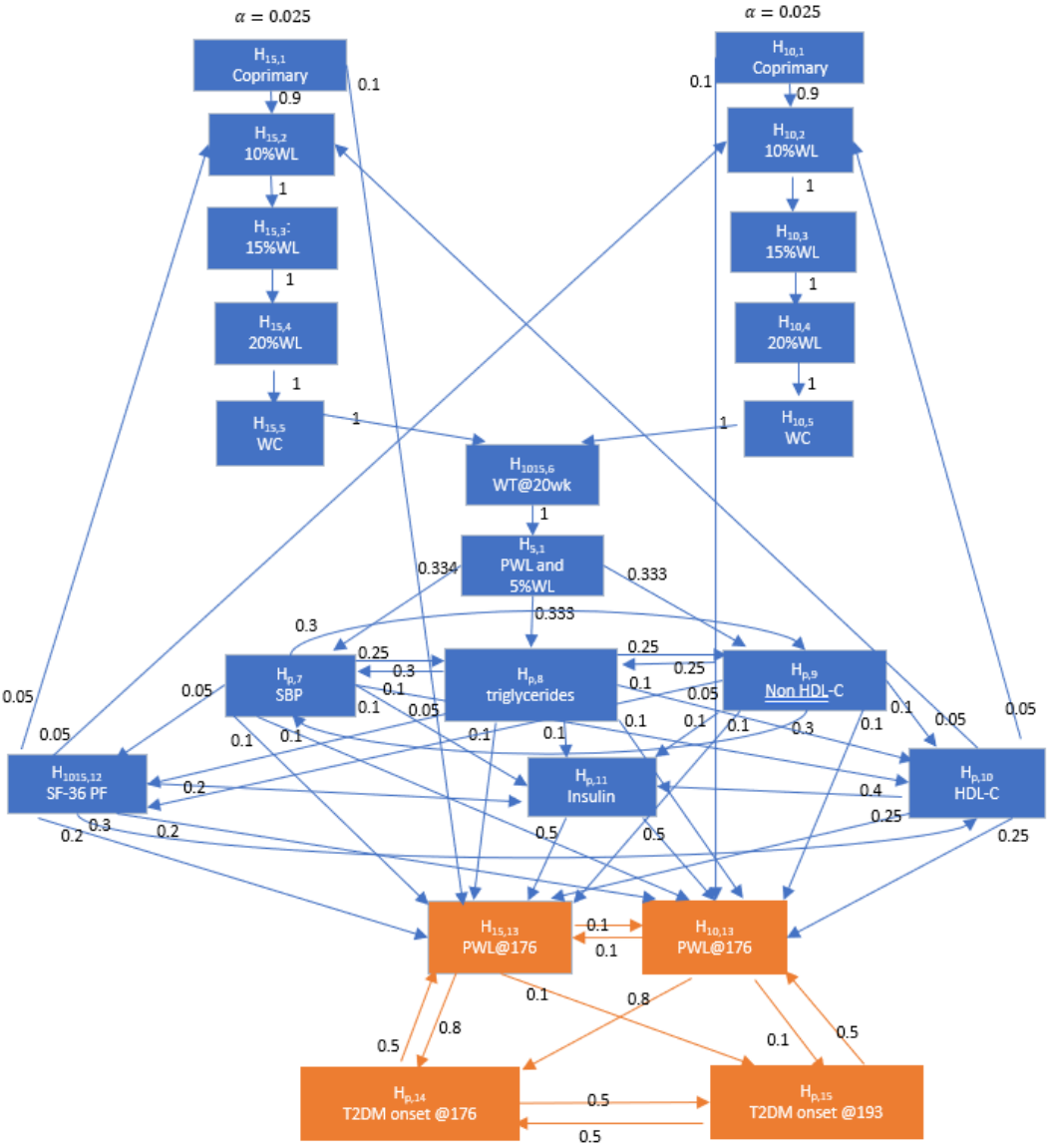
- H_{15}：チルゼパチド 15 mg 投与は「無作為化から投与 72 週時までの体重の変化率」及び「投与 72 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合」の両方でプラセボ投与に対して優越性を示す

体重の変化率及び 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合の両方の統計学的検定が有意である場合にのみ、2 つの仮説のそれぞれについての優越性が検証されることになるため、これら 2 つの検定では多重性の調整は計画されなかった。

GPHK 試験

主要目的及び主な副次目的を評価するために第 1 種の過誤の確率を制御した（図 2.7.3.1-1）。

すべての主要評価項目及び主な副次評価項目で、全体的な第 1 種の過誤の確率を 0.05 に制御するために、両側 p 値を用いて仮説を検証した。なお、GPHK 試験での追加の 2 年間の後観察期間終了時の評価項目に関連する仮説（図 2.7.3.1-1 のオレンジ色のボックス）は、本承認申請時点では検証されておらず、追加の 2 年間の後観察期間終了時点での最終的なデータベースロック時に検証予定である。


α = 0.025
H15,1 Coprimary
H15,2 10%WL
H15,3 15%WL
H15,4 20%WL
H15,5 WC
α = 0.025
H10,1 Coprimary
H10,2 10%WL
H10,3 15%WL
H10,4 20%WL
H10,5 WC
H1015,6 WT@20wk
H5,1 PWL and 5%WL
Hp,7 SBP
Hp,8 triglycerides
Hp,9 Non HDL-C
H1015,12 SF-36 PF
Hp,11 Insulin
Hp,10 HDL-C
H15,13 PWL@176
H10,13 PWL@176
Hp,14 T2DM onset @176
Hp,15 T2DM onset @193

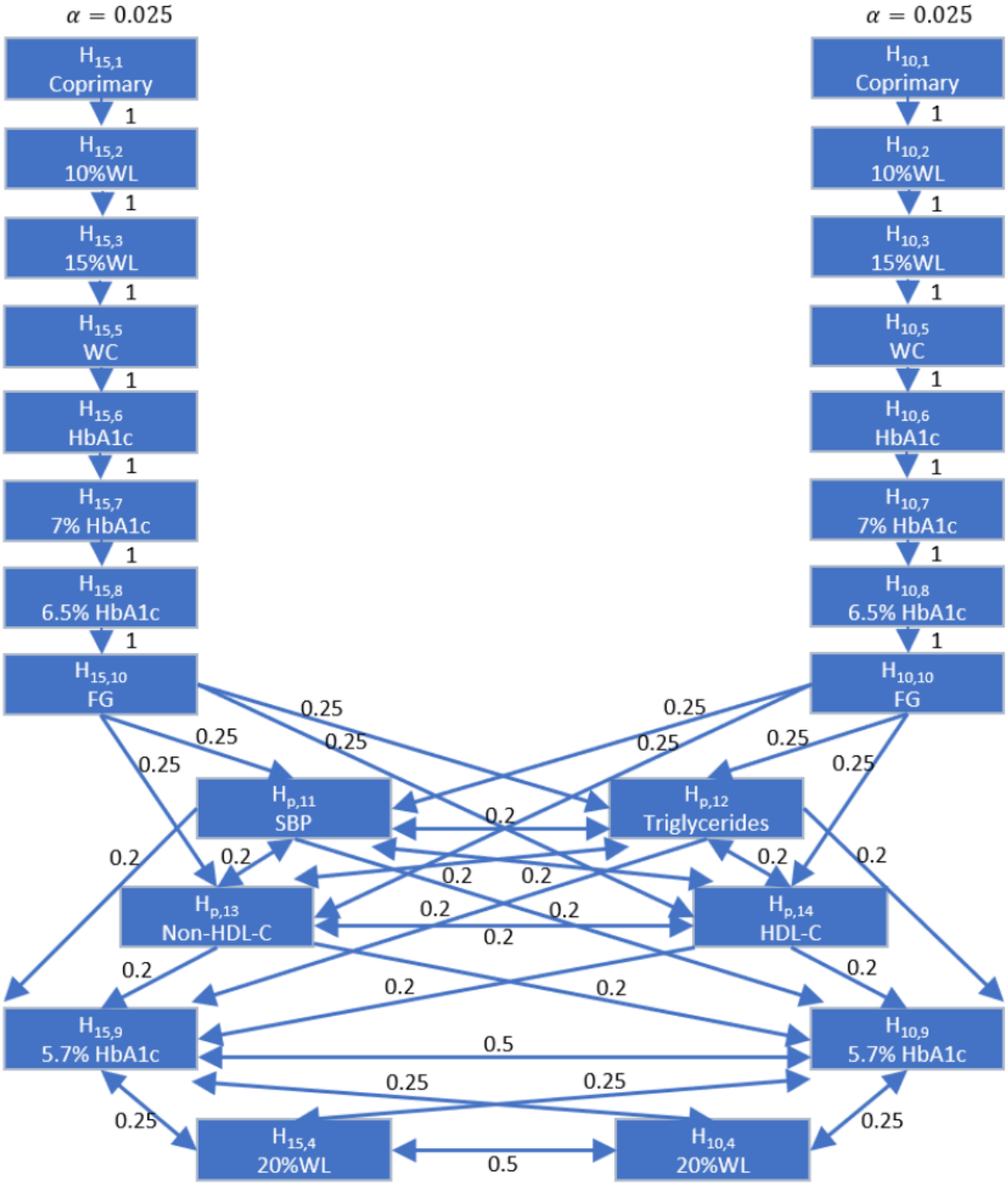
Abbreviations: HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; SBP = systolic blood pressure; SF-36v2 PF = Short-Form-36 Health Survey, Version 2 physical functioning; T2DM = type 2 diabetes mellitus; p = tirzepatide all doses combined; PWL = percent weight loss; WC = waist circumference; wk = week; WL = weight loss; WT = weight loss in kilograms.
Notes: The orange arrows and text boxes refer to the end of the 3-year study treatment which includes the Week 176 and Week 193 time points. Data from the 176-week and 193-week periods will be presented in a separate clinical study report upon study completion.
$H_{15,1}$: Superiority test of tirzepatide 15 mg versus placebo for percent change in body weight from randomization and percentage of participants with ≥5% body weight reduction at 72 weeks.
$H_{10,1}$: Superiority test of tirzepatide 10 mg versus placebo for percent change in body weight from randomization and percentage of participants with ≥5% body weight reduction at 72 weeks.
$H_{15,2}$: Superiority test of tirzepatide 15 mg versus placebo for percentage of participants achieving ≥10% body weight reduction from randomization at 72 weeks.
$H_{10,2}$: Superiority test of tirzepatide 10 mg versus placebo for percentage of participants achieving ≥10% body weight reduction from randomization at 72 weeks.
$H_{15,3}$: Superiority test of tirzepatide 15 mg versus placebo for percentage of participants achieving ≥15% body weight reduction from randomization at 72 weeks.
$H_{10,3}$: Superiority test of tirzepatide 10 mg versus placebo for percentage of participants achieving ≥15% body weight reduction from randomization at 72 weeks.
$H_{15,4}$: Superiority test of tirzepatide 15 mg versus placebo for percentage of participants achieving ≥20% body weight reduction from randomization at 72 weeks.
$H_{10,4}$: Superiority test of tirzepatide 10 mg versus placebo for percentage of participants achieving ≥20% body weight reduction from randomization at 72 weeks.
$H_{15,5}$: Superiority test of tirzepatide 15 mg versus placebo for change from randomization in waist circumference at 72 weeks.
$H_{10,5}$: Superiority test of tirzepatide 10 mg versus placebo for change from randomization in waist circumference at 72 weeks.
$H_{1015,6}$: Superiority test of pooled tirzepatide 10 mg and 15 mg versus placebo for change in body weight from randomization at 20 weeks.
$H_{1015,12}$: Superiority test of pooled tirzepatide 10 mg and 15 mg versus placebo for change in SF-36v2 acute form Physical Functioning domain score from randomization at 72 weeks
$H_{5,1}$: Superiority test of tirzepatide 5 mg versus placebo for percent change in body weight from randomization and percentage of participants achieving ≥5% body weight reduction at 72 weeks.
$H_{p,7}$: Superiority test of pooled tirzepatide 5 mg, 10 mg, and 15 mg versus placebo for change in SBP from randomization at 72 weeks.
$H_{p,8}$: Superiority test of pooled tirzepatide 5 mg, 10 mg, and 15 mg versus placebo for change in triglycerides from randomization at 72 weeks.
$H_{p,9}$: Superiority test of pooled tirzepatide 5 mg, 10 mg, and 15 mg versus placebo for change in non-HDL-C from randomization at 72 weeks.
$H_{p,10}$: Superiority test of pooled tirzepatide 5 mg, 10 mg, and 15 mg versus placebo for change in HDL-C from randomization at 72 weeks.
$H_{p,11}$: Superiority test of pooled tirzepatide 5 mg, 10 mg, and 15 mg versus placebo for mean change in fasting insulin from randomization at 72 weeks.

図 2.7.3.1-1　主要評価項目及び主な副次評価項目での第 1 種の過誤の確率の制御（GPHK 試験）

GPHL 試験

各 Estimand に関連する主要目的及び主な副次目的を評価するために第 1 種の過誤の確率を制御した（図 2.7.3.1-2）。

すべての主要評価項目及び主な副次評価項目で、全体的な第 1 種の過誤の確率を 0.05 に制御するために、両側 p 値を用いて仮説を検証した。


α = 0.025
H15,1 Coprimary
H15,2 10%WL
H15,3 15%WL
H15,5 WC
H15,6 HbA1c
H15,7 7% HbA1c
H15,8 6.5% HbA1c
H15,10 FG
α = 0.025
H10,1 Coprimary
H10,2 10%WL
H10,3 15%WL
H10,5 WC
H10,6 HbA1c
H10,7 7% HbA1c
H10,8 6.5% HbA1c
H10,10 FG
Hp,11 SBP
Hp,12 Triglycerides
Hp,13 Non-HDL-C
Hp,14 HDL-C
H15,9 5.7% HbA1c
H10,9 5.7% HbA1c
H15,4 20%WL
H10,4 20%WL

Abbreviations: FG = fasting glucose; H = hypothesis; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; Non-HDL-C = non high-density lipoprotein cholesterol; p = pooled dose; SBP = systolic blood pressure; WC = waist circumference; WL = weight loss (reduction).
$H_{10,1}$ and $H_{15,1}$: superiority of tirzepatide 10 mg and/or 15 mg versus placebo for mean percent change in body weight from randomization and percentage of participants who achieve ≥5% body weight reduction at 72 weeks.
$H_{10,2}$ and $H_{15,2}$: superiority of tirzepatide 10 mg and/or 15 mg versus placebo for percentage of participants who achieve ≥10% body weight reduction from randomization at 72 weeks.
$H_{10,3}$ and $H_{15,3}$: superiority of tirzepatide 10 mg and/or 15 mg versus placebo for percentage of participants who achieve ≥15% body weight reduction from randomization at 72 weeks.
$H_{10,4}$ and $H_{15,4}$: superiority of tirzepatide 10 mg and/or 15 mg versus placebo for percentage of participants who achieve ≥20% body weight reduction from randomization at 72 weeks.
$H_{10,5}$ and $H_{15,5}$: superiority of tirzepatide 10 mg and/or 15 mg versus placebo for change from randomization in waist circumference (cm) at 72 weeks.
$H_{10,6}$ and $H_{15,6}$: superiority of tirzepatide 10 mg and/or 15 mg versus placebo for change from randomization in HbA1c (%) at 72 weeks.
$H_{10,7}$ and $H_{15,7}$: superiority of tirzepatide 10 mg and/or 15 mg versus placebo for percentage of participants who achieve HbA1c <7% at 72 weeks.
$H_{10,8}$ and $H_{15,8}$: superiority of tirzepatide 10 mg and/or 15 mg versus placebo for percentage of participants who achieve HbA1c ≤6.5% at 72 weeks.
$H_{10,9}$ and $H_{15,9}$: superiority of tirzepatide 10 mg and/or 15 mg versus placebo for percentage of participants who achieve HbA1c <5.7% at 72 weeks.
$H_{10,10}$ and $H_{15,10}$: superiority of tirzepatide 10 mg and/or 15 mg versus placebo for change from randomization in fasting glucose (mg/dL) at 72 weeks.
$H_{p,11}$: superiority of tirzepatide (all doses combined) versus placebo for change in SBP (mm Hg) from randomization at 72 weeks.
$H_{p,12}$: superiority of tirzepatide (all doses combined) versus placebo for change in triglycerides from randomization at 72 weeks.
$H_{p,13}$: superiority of tirzepatide (all doses combined) versus placebo for change in non HDL-C from randomization at 72 weeks.
$H_{p,14}$: superiority of tirzepatide (all doses combined) versus placebo for change in HDL C from randomization at 72 weeks.

図 2.7.3.1-2　主要評価項目及び主な副次評価項目での第 1 種の過誤の確率の制御（GPHL 試験）

2.7.3.1.3.2.3　部分集団解析

人口統計学的特性及びベースライン疾患特性が有効性に与える影響を探索的に検討するため、主要評価時点の体重の変化率及び 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合について、部分集団解析を実施した。

各試験で、以下の要素に基づく部分集団での解析を計画した。GPHZ 試験で NAFLD を有しない被験者の例数が限られていたため、ベースラインで NAFLD を有しない部分集団の解析は実施しなかった。

	GPHZ 試験	GPHK 試験	GPHL 試験
性別	男性、女性	男性、女性	男性、女性
年齢	65 歳未満、65 歳以上	65 歳未満、65 歳以上	65 歳未満、65 歳以上
人種	-	アジア人、アメリカンインディアン又はアラスカ先住民、黒人又はアフリカ系アメリカ人、白人、複数	アジア人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、白人、複数

	GPHZ 試験	GPHK 試験	GPHL 試験
民族	-	ヒスパニック系又はラテン系、それ以外	ヒスパニック系又はラテン系、それ以外
組み入れの国又は地域	-	米国、米国以外	米国、米国以外
スクリーニング時の BMI 1	35 kg/m^2 未満、35 kg/m^2 以上	-	-
ベースラインの BMI 2	30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満、35 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 未満、40 kg/m^2 以上	30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満、35 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 未満、40 kg/m^2 以上	30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満、35 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 未満、40 kg/m^2 以上
血糖状態	正常血糖、IGT（スクリーニング時）（IGT の定義は第 2.7.3.1.1.2 項参照）	正常血糖、境界型糖尿病（無作為化時）	-
ベースラインの HbA1c	-	-	8.5%以下、8.5%超
無作為化時に使用していた血糖降下薬の種類	-	-	体重を減少させる、体重を増加させる、体重への影響がない（体重への潜在的な影響に従って分類）
スクリーニング時の高脂血症	トリグリセリド 150 mg/dL 以上、150 mg/dL 未満	-	-
スクリーニング時の NAFLD	HFF 5%以上、5%未満	-	-

2.7.3.1.4　COVID-19 の世界的流行の影響

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験は COVID-19 の世界的流行中に実施された。

運用ガイダンスが作成され、試験の実施可能性、データの完全性、及び被験者の安全性を維持するために、必要に応じた柔軟な対応のための治験実施計画書の改訂が承認された。

世界的流行中に許容された緩和策は、GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験の各治験総括報告書補遺 appendix の COVID -19 Pandemic Impact Summary に示す。

COVID-19 の世界的流行の影響は受けたものの、以下に示すように試験又は治験薬の投与中止への重大な影響はなかった。

- COVID-19 により試験を中止した被験者：GPHZ 試験 0 例、GPHK 試験 15 例（0.6%）、GPHL 試験 0 例（0%）
- COVID-19 により治験薬の投与中止が認められた被験者：GPHZ 試験 0 例、GPHK 試験 18 例（0.7%）、GPHL 試験 0 例（0%）

また、COVID-19 により主要評価時点の体重データの欠測が認められた被験者は、GPHZ 試験 0 例、GPHK 試験 1 例（0.04%）、GPHL 試験 0 例であった。

COVID-19 の世界的流行は、これらの試験での有効性の結果に重大な影響を及ぼさなかったと判断した（各治験総括報告書補遺 appendix COVID- 19 Pandemic Impact Summary）。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 有効性評価に用いた主要な試験

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験の結果の表では、第 1 種の過誤の確率を制御した項目での統計学的有意性は「*」で示した。第 1 種の過誤の確率を制御していない項目での統計学的有意性は「#」で示した。各投与群内のベースラインに対する主要評価時点の統計学的有意性は「†」で示した。

2.7.3.2.1.1 GPHZ 試験

GPHZ 試験のデザインは表 2.7.3.1-1 及び第 2.7.6.9 項に示す。

2.7.3.2.1.1.1 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、3 群間でおおむね均衡していた（表 2.7.3.2-1）。試験対象集団は、男性が 59.1%であり、日本肥満学会が定義する肥満度分類の肥満 1 度（BMI 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満）、肥満 2 度（BMI 30 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満）、肥満 3 度（BMI 35 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 未満）、及び肥満 4 度（BMI 40 kg/m^2 以上）の肥満は 3 群間でおおむね均等であった。組み入れ基準に用いた 3 つの健康障害（第 2.7.3.1.1.2 項）について、スクリーニング時に IGT を有する被験者は 64.0%、高脂血症を有する被験者は 55.6%、NAFLD を有する被験者は 97.3%であった。

ベースライン時の被験者の人口統計学的特性及び疾患特性の詳細は、GPHZ 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.2 項）Section 4.4 に示す。

表 2.7.3.2-1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の要約
（無作為割付集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Attribute	Placebo (N=75)	TZP 10 mg (N=73)	TZP 15 mg (N=77)	Total (N=225)
Age (years), mean ± SD	52.3 ± 10.9	49.0 ± 10.9	51.1 ± 10.3	50.8 ± 10.7
Age Category 1 (years), n (%)				
<65	65 (86.7)	68 (93.2)	70 (90.9)	203 (90.2)
≥65	10 (13.3)	5 (6.8)	7 (9.1)	22 (9.8)
Age Category 2 (years), n (%)				
<75	75 (100.0)	72 (98.6)	77 (100.0)	224 (99.6)
≥75	0	1 (1.4)	0	1 (0.4)
Female, n (%)	30 (40.0)	30 (41.1)	32 (41.6)	92 (40.9)
Male, n (%)	45 (60.0)	43 (58.9)	45 (58.4)	133 (59.1)
Weight (kg), mean ± SD	92.01 ± 15.25	92.37 ± 14.99	91.74 ± 14.78	92.04 ± 14.94
Height (cm), mean ± SD	165.23 ± 7.35	166.46 ± 8.83	165.04 ± 7.27	165.56 ± 7.82
BMI (kg/m^2), mean ± SD	33.65 ± 4.88	33.24 ± 4.12	33.61 ± 4.31	33.50 ± 4.43
BMI Categories (kg/m^2), n (%)				
<30	24 (32.0)	20 (27.4)	20 (26.0)	64 (28.4)
≥30 to <35	25 (33.3)	29 (39.7)	30 (39.0)	84 (37.3)
≥35 to <40	17 (22.7)	20 (27.4)	21 (27.3)	58 (25.8)
≥40	9 (12.0)	4 (5.5)	6 (7.8)	19 (8.4)

Attribute	Placebo (N=75)	TZP 10 mg (N=73)	TZP 15 mg (N=77)	Total (N=225)
Waist circumference (cm), mean ± SD	108.67 ± 10.93	107.73 ± 9.79	107.58 ± 10.38	107.99 ± 10.35
HbA1c (%), mean ± SD	5.67 ± 0.32	5.65 ± 0.33	5.66 ± 0.36	5.66 ± 0.33
Systolic blood pressure (mmHg), mean ± SD	124.99 ± 12.95	125.41 ± 12.93	125.68 ± 11.95	125.36 ± 12.56
Diastolic blood pressure (mmHg), mean ± SD	80.02 ± 9.65	79.60 ± 9.17	79.90 ± 8.35	79.84 ± 9.03
Pulse rate (bpm), mean ± SD	72.98 ± 10.17	75.13 ± 12.09	71.07 ± 9.34	73.02 ± 10.65
Lipid levels (mg/dL), geometric mean (% CV)				
Total cholesterol (mg/dL)	221.0 (17.40)	216.0 (19.27)	220.2 (16.32)	219.2 (17.49)
HDL-C (mg/dL)	46.0 (21.95)	44.6 (28.02)	46.1 (20.20)	45.6 (23.21)
LDL-C (mg/dL)	136.8 (24.62)	132.2 (27.48)	136.7 (24.69)	135.3 (25.36)
Triglycerides (mg/dL)	218.8 (36.24)	219.2 (35.36)	206.6 (32.88)	214.5 (34.60)
Non-HDL-C (mg/dL)	173.1 (21.91)	169.9 (20.87)	172.8 (19.55)	172.0 (20.60)
VLDL-C (mg/dL)	42.1 (32.15)	42.6 (30.63)	40.2 (28.36)	41.6 (30.19)
Free fatty acids (mEq/L)	0.57 (34.861)	0.57 (40.211)	0.51 (38.852)	0.54 (38.057)
Hepatic fat fraction (%), mean ± SD	14.86 ± 6.58	18.43 ± 8.97	17.43 ± 8.97	16.90 ± 8.35
Uric acid (mg/dL) , mean ± SD	6.35 ± 1.36	6.41 ± 1.34	6.47 ± 1.28	6.41 ± 1.32
eGFR (CKD-EPI), (mL/min/1.73 m^2), mean ± SD	70.64 ± 13.08	74.70 ± 13.53	72.56 ± 12.92	72.61 ± 13.22
IGT population, n (%)				
N	24 (32.0)	28 (38.4)	29 (37.7)	81 (36.0)
Y	51 (68.0)	45 (61.6)	48 (62.3)	144 (64.0)
Hyperlipidemia population n (%)				
N	34 (45.3)	33 (45.2)	33 (42.9)	100 (44.4)
Y	41 (54.7)	40 (54.8)	44 (57.1)	125 (55.6)
NAFLD population n (%)				
N	2 (2.7)	2 (2.7)	2 (2.6)	6 (2.7)
Y	73 (97.3)	71 (97.3)	75 (97.4)	219 (97.3)

Abbreviations: BMI = body mass index; CKD-EPI = chronic kidney disease-epidemiology; CV = coefficient of variation; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HbA1c = hemoglobin A1c; HDL-C = high-density lipoprotein-cholesterol; IGT = impaired glucose tolerance; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol; N = number of participants in the population; n = number of participants in the specified category; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; SD = standard deviation; TZP = tirzepatide; VLDL-C = very low-density lipoprotein-cholesterol; Y/N = yes/no.
Note: GPHZ 試験では、腹囲は臍位置で測定した。

2.7.3.2.1.1.2　肥満に関連する健康障害

肥満症診療ガイドライン 2022 に記載されている、肥満症の診断に必要な 11 の健康障害のうち、脳梗塞を除く健康障害を持つ被験者が組み入れられていた（表 2.7.3.2-2）。各健康障害を有する被験者の BMI 別の割合は表 2.7.3.2-3 に示す。

表 2.7.3.2-2　肥満症診療ガイドラインの定義に基づく肥満に関連する健康障害を有する被験者の割合（無作為割付集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Demographic parameter	Placebo (N = 75)	TZP 10 mg (N = 73)	TZP 15 mg (N = 77)	Total (N = 225)
Impaired Glucose Tolerance, n (%)[a]	51 (68.0)	48 (65.8)	49 (63.6)	148 (65.8)
Dyslipidemia, n (%)[c]	66 (88.0)	63 (86.3)	72 (93.5)	201 (89.3)
Hypertension, n (%)	41 (54.7)	39 (53.4)	40 (51.9)	120 (53.3)
Hyperuricemia and Gout, n (%)	30 (40.0)	25 (34.2)	25 (32.5)	80 (35.6)
Nonalcoholic fatty liver disease, n (%)[b]	73 (97.3)	72 (98.6)	76 (98.7)	221 (98.2)
Dysmenorrhea and Infertilty, n (%)	1 (1.3)	4 (5.5)	0	5 (2.2)
Obstructive sleep apnea, n (%)	9 (12.0)	4 (5.5)	7 (9.1)	20 (8.9)
Osteoarthritis and Motor dysfunction, n (%)	7 (9.3)	3 (4.1)	8 (10.4)	18 (8.0)
Renal disease, n (%)	5 (6.7)	4 (5.5)	0	9 (4.0)
Cardiovascular Disease and Myocardial infarction and Angina, n (%)	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.6)	5 (2.2)
Cerebral infarction, n (%)	0	0	0	0
N of Comorbidities Group, n (%)				
1	0	0	3 (3.9)	3 (1.3)
2	6 (8.0)	14 (19.2)	6 (7.8)	26 (11.6)
3	22 (29.3)	23 (31.5)	28 (36.4)	73 (32.4)
4	32 (42.7)	19 (26.0)	23 (29.9)	74 (32.9)
≥5	15 (20.0)	17 (23.3)	17 (22.1)	49 (21.8)

Abbreviations: HFF = hepatic fat fraction; IGT = impaired glucose tolerance; N = number of participants in the population; n = number of participants in the specified category; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; OGTT = oral glucose tolerance test; TZP = tirzepatide.

Note: Number of participants with non-missing data, used as denominator.

[a] This includes the numbers of participants characterized as IGT by the baseline (by OGTT at screening period) in addition to the number of participants who reported medical history of obesity disease, as per the investigator.

[b] This includes the numbers of participants characterized as NAFLD by the baseline (by HFF at screening period) in addition to the number of participants who reported medical history of obesity disease, as per the investigator.

[c] This includes the numbers of participants characterized as hyperlipidemia by the baseline (by triglyceride at screening period) in addition to the number of participants who reported medical history of obesity disease, as per the investigator.

表 2.7.3.2-3　肥満症診療ガイドラインの定義に基づく肥満に関連する健康障害を有する被験者の割合（BMI 別）（無作為割付集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Demographic parameter	BMI <30 kg/m^2 (N = 63)	BMI ≥30 to < 35 kg/m^2 (N = 80)	BMI ≥35 kg/m^2 (N = 82)	Total (N = 225)
Impaired Glucose Tolerance, n (%)	44 (69.8)	60 (75.0)	44 (53.7)	148 (65.8)
Dyslipidemia, n (%)	61 (96.8)	75 (93.8)	65 (79.3)	201 (89.3)
Hypertension, n (%)	34 (54.0)	39 (48.8)	47 (57.3)	120 (53.3)
Hyperuricemia and Gout, n (%)	20 (31.7)	34 (42.5)	26 (31.7)	80 (35.6)
Nonalcoholic fatty liver disease, n (%)	62 (98.4)	80 (100.0)	79 (96.3)	221 (98.2)
Dysmenorrhea and Infertilty, n (%)	1 (1.6)	0	4 (4.9)	5 (2.2)
Obstructive sleep apnea, n (%)	4 (6.3)	9 (11.3)	7 (8.5)	20 (8.9)
Osteoarthritis and Motor dysfunction, n (%)	6 (9.5)	4 (5.0)	8 (9.8)	18 (8.0)
Renal disease, n (%)	5 (7.9)	2 (2.5)	2 (2.4)	9 (4.0)
Cardiovascular Disease and Myocardial infarction and Angina, n (%)	1 (1.6)	4 (5.0)	0	5 (2.2)

Demographic parameter	BMI <30 kg/m^2 (N = 63)	BMI ≥30 to < 35 kg/m^2 (N = 80)	BMI ≥35 kg/m^2 (N = 82)	Total (N = 225)
Cerebral infarction, n (%)	0	0	0	0
N of Comorbidities Group, n (%)				
1	-	-	3 (3.7)	3 (1.3)
2	6 (9.5)	4 (5.0)	16 (19.5)	26 (11.6)
3	22 (34.9)	27 (33.8)	24 (29.3)	73 (32.4)
4	18 (28.6)	34 (42.5)	22 (26.8)	74 (32.9)
≥5	17 (27.0)	15 (18.8)	17 (20.7)	49 (21.8)

Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of participants in the population; n = number of participants in the specified category; TZP = tirzepatide.

2.7.3.2.1.1.3　被験者の内訳

無作為割り付けされた 225 例が治験薬の投与を 1 回以上受け、mITT 集団に含まれた。このうち 215 例（95.6%）が試験期間を完了し、192 例（85.3%）が治験薬投与を完了した。

試験中止の主な理由は、チルゼパチド群では同意撤回であり（チルゼパチド 10 mg 群 2.7%、15 mg 群 1.3%）、プラセボ群では有害事象であった（4.0%）。

治験薬投与中止の主な理由は、いずれの投与群でも有害事象であり（チルゼパチド 10 mg 群 9.6%、15 mg 群 10.4%、プラセボ群 6.7%）であり、次いで同意撤回であった（チルゼパチド 10 mg 群 8.2%、15 mg 群 3.9%、プラセボ群 4.0%）。

試験中止又は治験薬投与中止の理由の要約を GPHZ 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.2 項）Table GPHZ.8.1 に示す。

2.7.3.2.1.1.4　結果の要約

2.7.3.2.1.1.4.1　体重

体重の変化率及び投与 72 週時に 5%、7%、10%、15%、及び 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合

いずれのチルゼパチド群でも統計学的及び臨床的に意味のある体重減少を示した。体重の平均変化率は、投与 72 週時のチルゼパチド 10 mg 群では 17.8%、15 mg 群では 22.7%であった（表 2.7.3.2-4）。

以下の主要評価項目の両方で、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群と比較して優越性を示した（表 2.7.3.2-4）。

- ベースラインから投与 72 週時までの体重の平均変化率
- ベースラインから投与 72 週時までに 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合

副次評価項目である投与 72 週時に 7%、10%、15%、及び 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.3.2-4）。

表 2.7.3.2-4 体重のベースラインから投与 72 週時までの変化率及び体重減少の目標値を達成した被験者の割合（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Parameter	Placebo (N=75)	TZP 10 mg (N=73)	TZP 15 mg (N=77)
Body Weight at baseline (kg)			
Efficacy Estimand	92.0	92.5	91.9
Body Weight % Change			
Efficacy Estimand[a]			
Percent change from baseline at Week 72	-1.7	-17.8†††	-22.7†††
Percent change difference from placebo at 72 weeks (95% CI)	N/A	-16.1*** (-18.7, -13.5)	-21.1*** (-23.6 -18.5)
Percentage of participants with Weight Reduction ≥5% at Week 72 (%)			
Efficacy Estimand[b]	20.00	94.37***	96.05***
Percentage of participants with Weight Reduction ≥7% at Week 72 (%)			
Efficacy Estimand[b]	10.67	91.55###	94.74###
Percentage of participants with Weight Reduction ≥10% at Week 72 (%)			
Efficacy Estimand[b]	4.00	85.92###	92.11###
Percentage of participants with Weight Reduction ≥15% at Week 72 (%)			
Efficacy Estimand[b]	1.33	63.38###	82.89###
Percentage of participants with Weight Reduction ≥20% at Week 72 (%)			
Efficacy Estimand[b]	0.00	39.44##	64.47###

Abbreviations: CI = confidence interval; IGT = impaired glucose tolerance; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; TZP = tirzepatide.

a MMRM model for post-baseline measures: Variable = Baseline + IGT at Screening + Hyperlipidemia at Screening + NAFLD at Screening + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Actual Value) = Unstructured. Variance-Covariance structure (Percent Change from Baseline) = Unstructured. Shown are least squares means, unless specified.

b Logistic regression with missing value imputed by MMRM, mITT Population.***p-value <0.001 versus placebo for superiority.

##p-value <0.01, ###p-value <0.001 versus placebo for objectives not controlled for type 1 error.

†††p-value <0.001 versus baseline.

BMI の変化量

投与 72 週時の BMI の低下量は、チルゼパチド 10 mg 群（5.8 kg/m^2）及び 15 mg 群（7.7 kg/m^2）でプラセボ群（0.6 kg/m^2）と比較して統計学的に有意に大きかった（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.49）。

2.7.3.2.1.1.4.2 肥満に関連する健康障害の改善

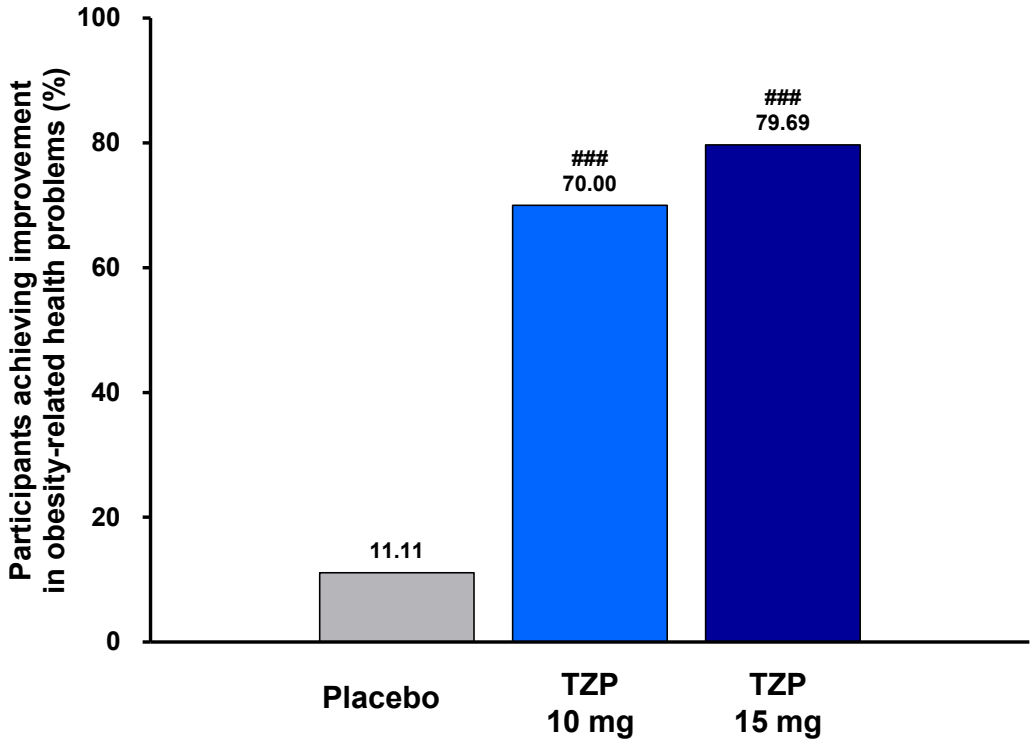
投与 72 週時点で、肥満に関連する健康障害が改善した被験者の割合は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（図 2.7.3.2-1）。

肥満に関連する健康障害が改善した被験者の定義は、第 2.7.3.1.2 項を参照のこと。

投与 72 週時点で IGT、高脂血症、及び NAFLD の改善を達成した被験者の割合は、いずれもチルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.3.2-5、表 2.7.3.2-6、及び表 2.7.3.2-7）。

IGT、高脂血症、及びNAFLDの定義は第2.7.3.1.1.2項、改善の定義は第2.7.3.1.2項を参照のこと。

NAFLDの改善を達成した被験者の割合について、チルゼパチド10 mg及び15 mgを併合した結果はGPHZ試験治験総括報告書補遺（第5.3.5.1.2項）Table GPHZ.8.47に示す。



Abbreviations: LOCF = last observation carried forward; TZP = tirzepatide.
Logistic regression with missing value imputed by LOCF at 72 weeks, mITT population (efficacy analysis set).
Note: Data presented are percentages based on imputed data.
###p-value <0.001 versus placebo.

図 2.7.3.2-1　肥満に関連する健康障害が改善した被験者の割合
（mITT集団、EAS［GCP違反例を除く］）（GPHZ試験）

表 2.7.3.2-5　IGTが改善した被験者の割合
（mITT集団、スクリーニング時にIGTを有する被験者、EAS［GCP違反例を除く］）
（GPHZ試験）

Timepoint Treatment	N	n (%)	Odds ratio (95 % CI)[a]	p-value[a]
LOCF endpoint				
Placebo	50	14 (28.00)	-	-
TZP 10 mg	40	37 (92.50)	25.42 (7.25, 89.14)	<0.001
TZP 15 mg	46	45 (97.83)	70.66 (12.73, >99.99)	<0.001

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; IGT = impaired glucose tolerance; LOCF = last observation carried forward; N = number of participants in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of participants who achieved improvement of IGT at 72 weeks; OGTT = oral glucose tolerance test; TZP = tirzepatide.

Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: Placebo was used as the control group.

IGT: OGTT Glucose 0 min ≥ 110 mg/dL and < 126 mg/dL or OGTT Glucose 120 min ≥ 140 mg/dL and <200 mg/dL.

a Odds Ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression model with baseline value, hyperlipidemia at screening, sex, and treatment as factors.

表 2.7.3.2-6　高脂血症が改善した被験者の割合
（mITT 集団、スクリーニング時に高脂血症を有する被験者、EAS［GCP 違反例を除く］）
（GPHZ 試験）

Timepoint Treatment	N	n (%)	Odds ratio (95 % CI)[a]	p-value[a]
Week 72				
Placebo	39	8 (20.51)	-	-
TZP 10 mg	35	24 (68.57)	12.92 (3.99, 41.89)	<0.001
TZP 15 mg	41	34 (82.93)	29.34 (8.94, 96.31)	<0.001

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; IGT = impaired glucose tolerance; N = number of participants in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of participants who achieved improvement of hyperlipidemia at 72 weeks; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; TZP = tirzepatide.

Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: Placebo was used as the control group.

Population with hyperlipidemia: participants with fasting triglyceride at screening ≥150 mg/dL.

a Odds Ratio, CI, and p-value for post-baseline measures are from longitudinal logistic regression model with baseline value, IGT at screening, NAFLD at screening, sex, treatment, time, and treatment-by-time interaction as factors. Variance-Covariance structure = Unstructured.

表 2.7.3.2-7　NAFLD が改善した被験者の割合
（mITT 集団、スクリーニング時に NAFLD を有する被験者、EAS［GCP 違反例を除く］）
（GPHZ 試験）

Timepoint Treatment	N	n (%)	Odds ratio (95 % CI)[a]	p-value[a]
LOCF endpoint				
Placebo	61	6 (9.84)	-	-
TZP 10 mg	59	41 (69.49)	27.50 (9.35, 80.88)	<0.001
TZP 15 mg	62	48 (77.42)	40.01 (13.27, >99.99)	<0.001

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; HFF = hepatic fat fraction; IGT = impaired glucose tolerance; LOCF = last observation carried forward; N = number of participants in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of participants who achieved improvement of NAFLD at 72 weeks; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; TZP = tirzepatide.

Population with NAFLD = participants with hepatic fat fraction (%) at screening ≥5%.

Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: Placebo was used as the control group.
Definition of baseline NAFLD: HFF ≥ 5%.
Definition of improvement of NAFLD: HFF <5% or reduction by 30% from baseline.
a　Odds Ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression model with baseline value, IGT at screening, hyperlipidemia at screening, sex, and treatment as factors.

2.7.3.2.1.1.4.3　内臓脂肪組織及び皮下脂肪組織

投与 72 週時の VAT、SAT、及び VAT/SAT 比の平均変化量は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（表 2.7.3.2-8）。

表 2.7.3.2-8　VAT、SAT、及び VAT/SAT 比のベースラインからの平均変化量（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Parameters	Placebo (N = 75)	TZP 10 mg (N = 73)	TZP 15 mg (N = 77)
VAT area (cm^2)			
Baseline, mean	237.0	232.4	236.3
Change from baseline at LOCF endpoint[a]	-9.6	-88.8†††	-102.2†††
Difference from placebo at LOCF endpoint (95% CI)[a]	-	-79.2### (-95.2, -63.1)	-92.6### (-108.5, -76.8)
Percent change from baseline at LOCF endpoint (%)[a]	-3.4	-39.4†††	-44.5†††
Difference from placebo at LOCF endpoint (%) (95% CI)[a]	-	-36.1### (-42.9, -29.3)	-41.1### (-47.8, -34.4)
SAT area (cm^2)			
Baseline, mean	323.9	307.5	313.4
Change from baseline at LOCF endpoint[a]	-12.1	-94.2†††	-112.8†††
Difference from placebo at LOCF endpoint (95% CI)[a]	-	-82.1### (-99.4, -64.9)	-100.7### (-117.7, -83.8)
Percent change from baseline at LOCF endpoint (%)[a]	-5.0†	-32.2†††	-36.5†††
Difference from placebo at LOCF endpoint (%) (95% CI)[a]	-	-27.2### (-32.6, -21.9)	-31.5### (-36.7, -26.2)
VAT/SAT			
Baseline, mean	0.84	0.83	0.86
Change from baseline at LOCF endpoint[a]	0.01	-0.09†††	-0.08†††
Difference from placebo at LOCF endpoint (95% CI)[a]	-	-0.10### (-0.16, -0.03)	-0.09### (-0.15, -0.03)
Percent change from baseline at LOCF endpoint (%)[a]	0.96	-10.28†††	-11.55†††
Difference from placebo at LOCF endpoint (%) (95% CI)[a]	-	-11.24## (-17.87, -4.61)	-12.51### (-19.06, -5.97)

Abbreviations: - = not calculable; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; IGT = impaired glucose tolerance; LOCF = last observation carried forward; N = number of participants in the population; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; SAT = subcutaneous adipose tissue; TZP = tirzepatide; VAT = visceral adipose tissue.
Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.
Note 2: Shown are least square means, unless specified.
a ANCOVA model for endpoint measures: Variable = Baseline + IGT at Screening + Hyperlipidemia at Screening + NAFLD at Screening + Sex + Treatment (Type III sum of squares).
##p-value <0.01, ###p-value <0.001 versus placebo.
†p-value <0.05, †††p-value <0.001versus baseline.

2.7.3.2.1.1.4.4　腹囲

投与 72 週時の腹囲の変化量は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（表 2.7.3.2-9）。

表 2.7.3.2-9　腹囲のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Parameters	Placebo (N = 75)	TZP 10 mg (N = 73)	TZP 15 mg (N = 77)
Baseline (cm), mean	108.7	107.7	107.7
Change from baseline at 72 weeks[a]	-1.3	-12.7†††	-16.6†††
Difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	-11.4### (-13.8, -9.0)	-15.3### (-17.7, -13.0)

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; IGT = impaired glucose tolerance; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants in the population; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; TZP = tirzepatide.
Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.
Note 2: GPHZ 試験では、腹囲は臍位置で測定した。
a MMRM model for post-baseline measures: Variable = Baseline + IGT at Screening + Hyperlipidemia at Screening + NAFLD at Screening + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Actual Value) = Unstructured. Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.
###p-value <0.001 versus placebo.
†††p-value <0.001 versus baseline.

2.7.3.2.1.1.4.5　血糖コントロール項目

GPHZ 試験での空腹時インスリン、HbA1c、空腹時血糖値の評価は、スクリーニング時に IGT（糖尿病の診断基準を満たさない「境界型」の血糖範囲［第 2.7.3.1.1.2 項で定義］）を有する被験者で実施した。

空腹時インスリン

投与 72 週時の空腹時インスリンの変化率は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（表 2.7.3.2-10）。

表 2.7.3.2-10　空腹時インスリンのベースラインから投与 72 週時までの平均変化量
（mITT 集団、スクリーニング時に IGT を有する被験者、EAS［GCP 違反例を除く］）
（GPHZ 試験）

Parameters	Placebo (N = 51)	TZP 10 mg (N = 45)	TZP 15 mg (N = 48)
Baseline (mIU/L), mean	10.19	12.12	12.21
Change from baseline at 72 weeks[a]	-2.13	-6.04	-6.69
Difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	-3.91 (-5.74, -2.08)	-4.55 (-6.29, -2.81)
Percent change from baseline at 72 weeks[a]	-18.7†	-53.0†††	-58.6†††
Difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	-42.2### (-55.1, -25.5)	-49.1### (-60.2, -34.9)

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; IGT = impaired glucose tolerance; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants with IGT at screening; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; OGTT = oral glucose tolerance test; TZP = tirzepatide.

Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

IGT: OGTT Glucose 0 min ≥110 mg/dL and <126 mg/dL or OGTT Glucose 120 min ≥140 mg/dL and <200 mg/dL.

Note 2: Shown is estimated means, unless specified.

a MMRM model for post-baseline measures: log(Actual Measurement/Baseline) = log(Baseline) + Hyperlipidemia at Screening + NAFLD at Screening + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.

###p-value <0.001 versus placebo.

†p-value <0.05, †††p-value <0.001 versus baseline.

HbA1c

投与 72 週時の HbA1c の変化量は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（表 2.7.3.2-11）。

表 2.7.3.2-11　HbA1c のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量
（mITT 集団、スクリーニング時に IGT を有する被験者、EAS［GCP 違反例を除く］）
（GPHZ 試験）

Parameters	Placebo (N = 51)	TZP 10 mg (N = 45)	TZP 15 mg (N = 48)
Baseline (%), mean	5.75	5.74	5.75
Change from baseline at 72 weeks[a]	-0.02	-0.67†††	-0.68†††
Difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	-0.65### (-0.77, -0.53)	-0.66### (-0.77, -0.55)

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; IGT = impaired glucose tolerance; MMRM = mixed model for repeated measures; N = participants with IGT at screening; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; OGTT = oral glucose tolerance test; TZP = tirzepatide.
Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.
IGT: OGTT Glucose 0 min ≥110 mg/dL and <126 mg/dL or OGTT Glucose 120 min ≥140 mg/dL and <200 mg/dL.
Note 2: Shown are least square means, unless specified.
a MMRM model for post-baseline measures: Variable = Baseline + Hyperlipidemia at Screening + NAFLD at Screening + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Actual Value) = Unstructured. Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.
###p-value <0.001 versus placebo.
†††p-value <0.001 versus baseline.

空腹時血糖値

投与 72 週時の空腹時血糖値の変化量は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（表 2.7.3.2-12）。

表 2.7.3.2-12　空腹時血糖値のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量
（mITT 集団、スクリーニング時に IGT を有する被験者、EAS［GCP 違反例を除く］）
（GPHZ 試験）

Parameters	mg/dL		
	Placebo (N = 51)	TZP 10 mg (N = 45)	TZP 15 mg (N = 48)
Baseline (mg/dL), mean	99.73	98.09	99.00
Change from baseline at 72 weeks[a]	2.19	-12.81†††	-10.61†††
Change difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	-15.00### (-18.91, -11.09)	-12.80### (-16.56, -9.05)

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; IGT = impaired glucose tolerance; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants with IGT at screening; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; TZP = tirzepatide.
Note: Shown are least squares means.
a MMRM model for post-baseline measures: Variable = Baseline + Hyperlipidemia at Screening + NAFLD at Screening + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Actual Value) = Unstructured. Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.
###p-value <0.001 versus placebo.
†††p-value <0.001 versus baseline.

耐糖能の変化

ベースライン時に境界型糖尿病であった 144 例のうち、投与 72 週時に以下に示す 96 例が正常血糖に回復した（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.124）。

- プラセボ群：14/51 例（27.5%）
- チルゼパチド 10 mg 群：37/45 例（82.2%）
- チルゼパチド 15 mg 群：45/48 例（93.8%）

ベースライン時に境界型糖尿病であった 144 例のうち、以下の 7 例が投与 72 週時に T2D 疑いとなった。

- プラセボ群：6/51 例（11.8%）
- チルゼパチド 10 mg 群：1/45 例（2.2%）
- チルゼパチド 15 mg 群：0/48 例

ベースライン時に正常血糖であった 81 例のうち、以下の 7 例が投与 72 週時に境界型糖尿病となった。

- プラセボ群：7/24 例（29.2%）
- チルゼパチド 10 mg 群：0/28 例
- チルゼパチド 15 mg 群：0/29 例

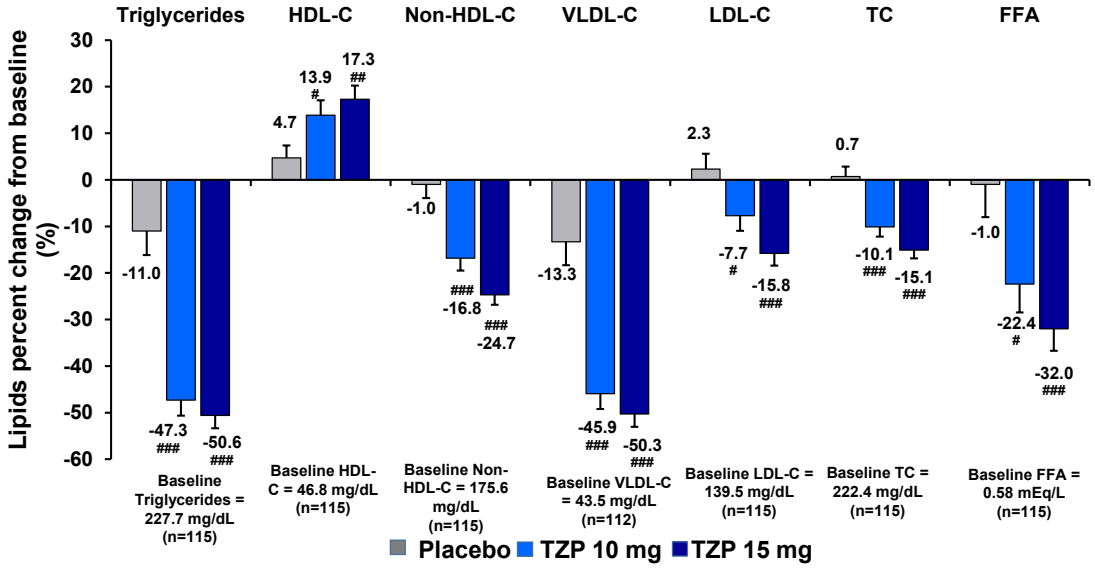
ベースライン時に正常血糖であった 81 例のうち、以下の 1 例が投与 72 週時に T2D 疑いとなった。

- プラセボ群：1/24 例（4.2%）
- チルゼパチド 10 mg 群：0/28 例
- チルゼパチド 15 mg 群：0/29 例

2.7.3.2.1.1.4.6　脂質関連パラメータ

GPHZ 試験での脂質関連パラメータの評価は、スクリーニング時に高脂血症を有する被験者で実施した。

トリグリセリド、non-HDL コレステロール、VLDL コレステロール、LDL コレステロール、総コレステロール、及び遊離脂肪酸は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して投与 72 週時に統計学的に有意に低下し、HDL コレステロールは統計学的に有意に上昇した（図 2.7.3.2-2）。



Abbreviations: FFA = free fatty acid; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of participants in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; TC = total cholesterol; TZP = tirzepatide; VLDL-C = very low-density lipoprotein cholesterol.
MMRM analysis, mITT population (efficacy analysis set). Data presented are the estimated means ± standard errors.
#p-value <0.05, ##p-value <0.01, ###p-value <0.001 versus placebo.

図 2.7.3.2-2　脂質関連パラメータのベースラインから投与 72 週時までの変化率
（mITT 集団、スクリーニング時に高脂血症を有する被験者、EAS［GCP 違反例を除く］）
（GPHZ 試験）

2.7.3.2.1.1.4.7　肝臓脂肪含有率

HFF の評価は、スクリーニング時に NAFLD を有する被験者で実施した。

HFF は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して投与 72 週時に統計学的に有意に低下した（表 2.7.3.2-13）。

表 2.7.3.2-13　HFF のベースラインから投与 72 週時までの平均変化率
（mITT 集団、スクリーニング時に NAFLD を有する被験者、EAS［GCP 違反例を除く］）
（GPHZ 試験）

Parameters	%		
	Placebo (N = 73)	TZP 10 mg (N = 71)	TZP 15 mg (N = 75)
Baseline (%), mean	15.2	18.8	17.1
Percent change from baseline at LOCF endpoint[a]	-19.6†††	-63.9†††	-69.9†††
Percent change difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	-44.4### (-53.0, -35.7)	-50.4### (-58.8, -41.9)

Abbreviations: - = not calculable; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; HFF = hepatic fat fraction; IGT = impaired glucose tolerance; LOCF = last observation carried forward; N = number of participants with NAFLD at screening; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; TZP = tirzepatide.
Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.
Population with NAFLD: Participants with hepatic fat fraction (%) at Screening ≥5%.
Note 2: Shown are least square means, unless specified.
a ANCOVA model for endpoint measures: Variable = Baseline + Hyperlipidemia at Screening + IGT at Screening + Sex + Treatment (Type III sum of squares).
###p-value <0.001 versus placebo.
†††p-value <0.001 versus baseline.

2.7.3.2.1.1.4.8　血圧

投与 72 週時の収縮期血圧及び拡張期血圧は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した（表 2.7.3.2-14 及び表 2.7.3.2-15）。

表 2.7.3.2-14　収縮期血圧のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Parameters	Placebo (N = 75)	TZP 10 mg (N = 73)	TZP 15 mg (N = 77)
Baseline (mmHg), mean	125.0	125.4	125.5
Change from baseline at 72 weeks[a]	1.9	-11.2†††	-12.0†††
Difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	-13.2### (-17.0, -9.3)	-13.9### (-17.7, -10.1)

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; IGT = impaired glucose tolerance; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants in the population; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; TZP = tirzepatide.

Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: Presented are least square means, unless specified.

a MMRM model for post-baseline measures: Variable = Baseline + Hyperlipidemia at Screening + NAFLD at Screening + IGT at Screening + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Actual Value) = Unstructured. Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.

###p-value <0.001 versus placebo.

†††p-value <0.001 versus baseline.

表 2.7.3.2-15　拡張期血圧のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Parameters	Placebo (N = 75)	TZP 10 mg (N = 73)	TZP 15 mg (N = 77)
Baseline (mmHg), mean	80.0	79.3	79.7
Change from baseline at 72 weeks[a]	0.5	-5.9†††	-6.3†††
Difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	-6.3### (-9.3, -3.4)	-6.8### (-9.7, -3.9)

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; IGT = impaired glucose tolerance; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants in the population; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; TZP = tirzepatide.

Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: Presented are least square means, unless specified.

a MMRM model for post-baseline measures: Variable = Baseline + Hyperlipidemia at Screening + NAFLD at Screening + IGT at Screening + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Actual Value) = Unstructured. Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.

###p-value <0.001 versus placebo.

†††p-value <0.001 versus baseline.

2.7.3.2.1.1.4.9　その他の肥満に関連する健康障害パラメータ

OGTT 2 時間グルコース

投与 72 週時の OGTT 2 時間グルコースは、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した（表 2.7.3.2-16）。

表 2.7.3.2-16　OGTT 2 時間グルコースのベースラインから投与 72 週時までの平均変化量（mITT 集団、スクリーニング時に IGT を有する被験者、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Parameters	mg/dL		
	Placebo (N = 51)	TZP 10 mg (N = 45)	TZP 15 mg (N = 48)
Time 0			
Baseline (mg/dL), mean	105.29	103.92	104.34
Change from baseline at 72 weeks[a]	-2.16	-16.57†††	-14.69†††
Change difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	-14.41### (-18.30, -10.53)	-12.53### (-16.26, -8.80)
Time 120 min			
Baseline (mg/dL), mean	160.18	156.10	159.58
Change from baseline at 72 weeks[a]	-5.74	-61.50†††	-70.56†††
Change difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	-55.76### (-69.74, -41.77)	-64.82### (-78.20, -51.43)

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; IGT = impaired glucose tolerance; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants with IGT at screening; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; OGTT = oral glucose tolerance test; TZP = tirzepatide.

Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: IGT: OGTT Glucose 0 min ≥110 mg/dL and <126 mg/dL or OGTT Glucose 120 min ≥140 mg/dL and <200 mg/dL.

Note 3: Shown are least squares means, unless specified.

a MMRM model for post-baseline measures: Variable = Baseline + Hyperlipidemia at Screening + NAFLD at Screening + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Actual Value) = Unstructured. Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.

###p-value <0.001 versus placebo.

†††p-value <0.001 versus baseline.

T2D 発症までの時間

無作為化から投与約 23 週時にプラセボ群で 3 例が T2D を発症したが、チルゼパチド群では認められなかった。

ベースライン時から投与 72 週時までの血糖状態の推移を以下に示す（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Figure GPHZ.8.14）。

- プラセボ群ではベースライン時に正常血糖からベースライン後に IGT となった被験者は 7 例（9.3%）であった。
- プラセボ群ではベースライン時に正常血糖からベースライン後に T2D 疑い（0 時間 OGTT が 126 mg/dL 以上又は 2 時間 OGTT が 200 mg/dL 以上）となった被験者は 1 例（1.3%）であった。
- チルゼパチド群ではベースライン時に正常血糖からベースライン後に IGT 又は T2D 疑いとなった被験者は認められなかった。

NAFLD 関連パラメータ

投与 72 週時の NAFLD 関連パラメータ（γ-GTP、K-18、Pro-C3、及び ELF）の変化率は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群で、FIB-4 ではチルゼパチド 10 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。

チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して、ベースラインから投与 72 週時までの ALT、AST、及びの平均変化率は統計学的に有意に低下し、AST / ALT 比の平均変化率は統計学的に大きかった（表 2.7.3.2-17）。

表 2.7.3.2-17　ALT、AST、及び AST/ALT 比のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Parameters	Placebo (N = 75)	TZP 10 mg (N = 73)	TZP 15 mg (N = 77)
ALT			
Baseline (IU/L), mean	33.1	37.4	39.9
Change from baseline at 72 weeks[a]	-8.8	-19.9	-20.8
Difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	-11.2 (-14.5, -7.8)	-12.0 (-15.2, -8.8)
Percent change from baseline at 72 weeks[a]	-23.9†††	-54.3†††	-56.5†††
Percent difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	-39.9### (-48.1, -30.4)	-42.9### (-50.4, -34.1)
AST			
Baseline (IU/L), mean	26.0	29.3	30.1
Change from baseline at 72 weeks[a]	-4.1	-10.4	-10.0
Difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	-6.3 (-8.3, -4.2)	-5.9 (-7.9, -3.9)
Percent change from baseline at 72 weeks[a]	-14.4†††	-36.6†††	-35.3†††
Percent difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	-25.9### (-32.8, -18.3)	-24.4### (-31.2, -16.9)
AST/ALT			
Baseline, mean	0.78	0.78	0.75
Change from baseline at 72 weeks[a]	0.10	0.29	0.38
Difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	0.19 (0.11, 0.27)	0.28 (0.20, 0.36)
Percent change from baseline at 72 weeks[a]	13.3†††	37.8†††	49.0†††
Percent difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	21.7### (12.2, 31.9)	31.5### (21.6, 42.2)

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CI = confidence interval; IGT = impaired glucose tolerance; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants in the population; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; TZP = tirzepatide.

Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: Shown are estimated means, unless specified.

a　MMRM model for post-baseline measures: log(Actual Measurement/Baseline) = log(Baseline) + Hyperlipidemia at Screening + NAFLD at Screening + IGT at Screening + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.

###p-value <0.001 versus placebo.

†††p-value <0.001 versus baseline.

FIB-4 index の投与 72 週時の変化量は、GPHZ 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.2 項）Table GPHZ.8.59 に示す。

尿酸

尿酸の変化量は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して投与 72 週時に統計学的に有意に大きかった（表 2.7.3.2-18）。

表 2.7.3.2-18　尿酸のベースラインからの変化量（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Parameters	Placebo (N = 75)	TZP 10 mg (N = 73)	TZP 15 mg (N = 77)
Baseline (mg/dL), mean	6.3	6.4	6.4
Change from baseline at 72 weeks[a]	-0.1	-1.2†††	-1.3†††
Difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	-1.1### (-1.4, -0.8)	-1.2### (-1.5, -1.0)

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; IGT = impaired glucose tolerance; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants in the population; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; TZP = tirzepatide.

Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: Presented are least square means, unless specified.

a MMRM model for post-baseline measures: Variable = Baseline + IGT at Screening + Hyperlipidemia at Screening + NAFLD at Screening + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Actual Value) = Unstructured. Variance-Covariance structure (Percent Change from Baseline) = Unstructured.

p-value <0.001 versus placebo.

†††p-value <0.001 versus baseline.

UACR

投与 72 週時点での UACR の変化量は、増加したプラセボ群と比較してチルゼパチド 15 mg では統計学的に有意に減少した（表 2.7.3.2-19）。

表 2.7.3.2-19　UACR のベースラインからの変化量（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Score	Placebo (N = 75)	TZP 10 mg (N = 73)	TZP 15 mg (N = 77)
Baseline (g/kg), mean	9.7	10.0	11.1
Change from baseline at 72 weeks[a]	0.3	-0.4	-2.5
Percent change from baseline at 72 weeks	2.6	-4.1	-24.1††
Percent change difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	-6.6 (-28.3, 21.7)	-26.1# (-42.9, -4.3)

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; IGT = impaired glucose tolerance; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants in the population; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; TZP = tirzepatide.

Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: Presented are estimated means, unless specified.

a MMRM model for post-baseline measures: log(Actual Measurement/Baseline) = log(Baseline) + IGT at Screening + Hyperlipidemia at Screening + NAFLD at Screening + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.

#p-value <0.05 versus placebo.

††p-value <0.01 versus baseline.

eGFR のベースラインからの平均変化量

eGFR の変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して投与 72 週時に数値的に大きかった（表 2.7.3.2-20）。

表 2.7.3.2-20　eGFR のベースラインからの平均変化量
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Parameters	Placebo (N = 75)	TZP 10 mg (N = 73)	TZP 15 mg (N = 77)
Baseline (mL/min/1.73m^2), mean	70.7	75.8	72.7
Change from baseline at 72 weeks[a]	0.3	0.2	3.0††
Change difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	-0.1 (-2.9, 2.8)	2.7 (-0.1, 5.5)

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; eGFR = estimated glomerular filtration rate; IGT = impaired glucose tolerance; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants in the population; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; TZP = tirzepatide.

Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: Presented are least square means.

a MMRM model for post-baseline measures: Variable = Baseline + IGT at Screening + Hyperlipidemia at Screening + NAFLD at Screening + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Actual Value) = Unstructured. Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.

††p-value <0.01 versus baseline.

2.7.3.2.1.1.4.10　患者報告アウトカム

SF-36v2 acute 版身体機能領域（国民標準値に基づくスコア）

SF-36v2 acute 版身体機能領域スコアのベースラインから投与 72 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（表 2.7.3.2-21）。

表 2.7.3.2-21　SF-36v2 acute 版身体機能領域スコア（国民標準値に基づくスコア）のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Parameters	Placebo (N = 75)	TZP 10 mg (N = 73)	TZP 15 mg (N = 77)
Baseline, mean	53.3	54.0	53.5
Change from baseline at LOCF endpoint[a]	-0.1	1.1††	2.0†††
Difference from placebo at LOCF endpoint (95% CI) [a]	-	1.3# (0.2, 2.3)	2.1### (1.1, 3.2)

Abbreviations: - = not calculable; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; IGT = impaired glucose tolerance; LOCF = last observation carried forward; N = number of participants in the population; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; SF 36v2 = Short-Form 36-item Health Survey Version 2; TZP = tirzepatide.

Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: Presented are least square means, unless specified.

a ANCOVA model for endpoint measures: Variable = Week 0 (Visit 3) + IGT at Screening + Hyperlipidemia at Screening + NAFLD at Screening + Sex + Treatment (Type III sum of squares).

#p-value <0.05, ###p-value <0.001 versus placebo.

††p-value <0.01, †††p-value <0.001 versus baseline.

IWQOL-Lite-CT

投与 72 週時の IWQOL-Lite-CT の総スコア、身体機能複合スコア、身体複合スコア、及び心理社会複合スコアは、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して、統計学的に有意に改善した（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.64）。

投与 72 週時の EQ-5D-5L スコアのベースラインからの変化量

EQ-5D-5L 健康指標及び VAS スコアは、GPHZ 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.2 項）Table GPHZ.8.65 に示す。

2.7.3.2.1.2　GPHK 試験

GPHK 試験のデザインは表 2.7.3.1-1 及び第 2.7.6.10.1 項に示す。

2.7.3.2.1.2.1　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、4 群間で均衡していた（表 2.7.3.2-22）。試験対象集団では、男性が 32.3%であり、WHO が定義する肥満度分類の Class 1（BMI 30 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満［日本肥満学会が定義する肥満度分類の肥満 2 度に相当］）、Class 2（BMI 35 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 未満［肥満症診療ガイドライン基準の肥満 3 度に相当］）、及び Class 3（BMI 40 kg/m^2 以上［肥満症診療ガイドライン基準の肥満 4 度に相当］）の肥満はおおむね均等であった。

ベースライン時の被験者の人口統計学的特性及び疾患特性の詳細は、GPHK 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.3 項）Table GPHK.8.4 及び Table GPHK.8.5 に示す。

表 2.7.3.2-22　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の要約
（無作為割付集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 試験）

Attribute	Placebo (N=637)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=628)	TZP 15 mg (N=628)	Total (N=2517)
Age (years), mean ± SD	44.4 ± 12.6	45.5 ± 12.7	44.5 ± 12.3	44.8 ± 12.3	44.8 ± 12.5
Age Category 1 (years), n (%)					
<65	603 (94.7)	573 (91.8)	599 (95.4)	593 (94.4)	2368 (94.1)
≥65	34 (5.3)	51 (8.2)	29 (4.6)	35 (5.6)	149 (5.9)
Age Category 2 (years), n (%)					
<75	634 (99.5)	623 (99.8)	627 (99.8)	625 (99.5)	2509 (99.7)
≥75	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.5)	8 (0.3)
Female, n (%)	434 (68.1)	423 (67.8)	423 (67.4)	425 (67.7)	1705 (67.7)
Male, n (%)	203 (31.9)	201 (32.2)	205 (32.6)	203 (32.3)	812 (32.3)
Weight (kg), mean ± SD	104.90 ± 21.41	103.12 ± 20.64	106.14 ± 23.28	105.62 ± 22.94	104.95 ± 22.11
Height (cm), mean ± SD	165.52 ± 9.26	165.73 ± 8.99	166.11 ± 9.31	166.08 ± 9.73	165.86 ± 9.32
BMI (kg/m^2), mean ± SD	38.23 ± 6.89	37.49 ± 6.62	38.31 ± 7.00	38.13 ± 6.70	38.04 ± 6.81
BMI Categories (kg/m^2), n (%)					
<30	23 (3.6)	34 (5.4)	35 (5.6)	40 (6.4)	132 (5.2)
≥30 to <35	223 (35.0)	240 (38.5)	206 (32.8)	198 (31.5)	867 (34.4)
≥35 to <40	179 (28.1)	173 (27.7)	185 (29.5)	178 (28.3)	715 (28.4)
≥40	212 (33.3)	177 (28.4)	202 (32.2)	212 (33.8)	803 (31.9)
Waist circumference (cm), mean ± SD	114.09 ± 14.95	113.29 ± 14.24	114.92 ± 15.83	114.46 ± 15.61	114.19 ± 15.17
Prediabetes, n (%)	266 (41.8)	245 (39.3)	258 (41.1)	252 (40.1)	1021 (40.6)
Duration of obesity (years), mean ± SD	14.08 ± 10.70	14.05 ± 10.79	14.81 ± 11.04	14.84 ± 10.75	14.45 ± 10.82
Systolic blood pressure (mmHg), mean ± SD	122.81 ± 12.70	123.62 ± 12.49	123.78 ± 12.81	122.98 ± 12.96	123.29 ± 12.74
Diastolic blood pressure (mmHg), mean ± SD	79.51 ± 7.93	79.30 ± 8.16	79.89 ± 8.32	79.35 ± 8.24	79.51 ± 8.16
Pulse rate (bpm), mean ± SD	72.82 ± 9.18	72.37 ± 9.60	71.79 ± 9.55	72.44 ± 9.95	72.36 ± 9.57
Lipid levels (mg/dL), geometric mean (% CV)					
Total cholesterol	187.37 (20.586)	186.97 (21.039)	190.48 (19.952)	187.30 (19.911)	188.02 (20.379)
HDL-C	46.54 (26.786)	47.53 (26.048)	47.42 (25.923)	47.57 (25.806)	47.26 (26.146)
LDL-C	109.39 (30.804)	108.68 (30.206)	112.28 (30.370)	109.18 (29.788)	109.87 (30.306)
Triglycerides	130.69 (49.188)	128.71 (51.756)	125.96 (51.187)	127.92 (47.267)	128.31 (49.852)
Non-HDL-C	138.25 (26.949)	137.00 (27.220)	140.47 (26.641)	137.30 (26.096)	138.25 (26.732)
VLDL-C	59.20 (46.398)	57.66 (46.243)	56.97 (48.084)	58.05 (45.075)	57.97 (46.452)
Free fatty acids (mEq/L)	0.47 (44.005)	0.46 (49.064)	0.48 (42.339)	0.46 (47.397)	0.47 (45.743)
eGFR (CKD-EPI), (mL/min/1.73 m^2), mean ± SD	98.16 ± 18.30	97.53 ± 17.92	98.39 ± 18.25	98.22 ± 17.69	98.08 ± 18.03

Abbreviations: BMI = body mass index; CKD-EPI = chronic kidney disease-epidemiology; CV = coefficient of variation; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HDL-C = high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol; N = number of participants in population; n = number of participants in the specified category; SD = standard deviation; TZP = tirzepatide; VLDL-C = very low-density lipoprotein-cholesterol.
Note: GPHK 試験では、腹囲は肋骨下端と腸骨稜の上端の中点の高さで測定した。

2.7.3.2.1.2.2　体重に関連する併存疾患

ベースライン時に被験者の約 2/3 で、以下を含む 1 つ以上の体重に関連する併存疾患があった。

- 高血圧症 32.0%
- 脂質異常症 29.5%
- 閉塞性睡眠時無呼吸 7.7%
- アテローム動脈硬化性心血管疾患 3.0%

また、ベースラインの空腹時血糖値、HbA1c、OGTT に基づき、40.6%が境界型糖尿病と診断された（表 2.7.3.2-22）。

既往歴から判断されたチルゼパチド群の併存疾患の一覧を GPHK 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.3 項）Table GPHK8.8 に示す。

2.7.3.2.1.2.3　被験者の内訳

無作為割り付けされた 2517 例が治験薬の投与を 1 回以上受け、mITT 集団に含まれた。チルゼパチド群では、主要な試験期間を完了（88.4%～89.8%）及び治験薬投与を完了（83.8%～85.9%）した被験者の割合がプラセボ群（それぞれ 76.8%、73.5%）よりも高かった。

試験中止の主な理由は、全投与群を通じて、同意撤回であり（チルゼパチド群 3.5%～4.6%、プラセボ群 10.7%）、次いで追跡不能（チルゼパチド群 2.4%～3.2%、プラセボ群 6.4%）であった。

チルゼパチド群全体での治験薬投与中止の主な理由は、有害事象（4.0%～6.8%）であり、次いで同意撤回（4.5%～5.4%）であった。プラセボ群では、同意撤回により治験薬投与を中止した被験者の割合が高く（13.7%）、次いで追跡不能（6.0%）であった。

各投与群の被験者での主要な試験期間での試験中止又は治験薬投与中止の理由の要約を GPHK 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.3 項）Table GPHK.8.1 に示す。

2.7.3.2.1.2.4　結果の要約

チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg は、第 1 種の過誤の確率を制御した主要評価項目及びすべての主な副次評価項目でプラセボに対する優越性を示した。

2.7.3.2.1.2.4.1　　体重

体重の変化量及び投与 72 週時に 5%、10%、15%、及び 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合

いずれのチルゼパチド群でも統計学的及び臨床的に意味のある体重減少を示した。体重の平均変化率は、投与 72 週時のチルゼパチド 5 mg 群では 16.0%、10 mg 群では 21.4%、15 mg 群では、22.5%であった（表 2.7.3.2-23）。

第 1 種の過誤の確率を制御した以下の評価項目で、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群と比較して優越性を示した（表 2.7.3.2-23）。これらは、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群の主要評価項目及びチルゼパチド 5 mg 群の主な副次評価項目であった。

- ベースラインから投与 72 週時までの体重の平均変化率
- ベースラインから投与 72 週時までに 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合

体重減少率では、いずれのチルゼパチド群でも投与 4 週時からプラセボ群との違いが認められた。

副次評価項目である投与 72 週時に 10%、15%、及び 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.3.2-23）。チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群では、20%以上の体重減少を達成した被験者は半数以上であった。これらは、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群の第 1 種の過誤の確率を制御した主な副次評価項目であり、チルゼパチド 5 mg 群での第 1 種の過誤の確率を制御していない追加の副次評価項目（10%以上及び 15%以上の体重減少）又は追加の事前に規定した評価項目（20%以上の体重減少）であった。

表 2.7.3.2-23　体重のベースラインから投与 72 週時までの変化率及び体重減少の目標値を達成した被験者の割合（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHK 試験）

Parameter	Placebo (N=637)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=628)	TZP 15 mg (N=628)
Body Weight at baseline (kg)				
Efficacy Estimand	104.9	103.2	106.2	105.6
Body Weight % Change				
Efficacy Estimand[a]				
Percent change from baseline at Week 72	-2.5†††	-16.0†††	-21.4†††	-22.5†††
Percent change difference from placebo at 72 weeks (95% CI)	N/A	-13.5*** (-14.6, -12.4)	-18.9*** (-20.0, -17.8)	-20.1*** (-21.2, -18.9)
Percentage of participants with Weight Reduction ≥5% at Week 72 (%)				
Efficacy Estimand[b]	28.14	89.30***	96.30***	96.31***
Percentage of participants with Weight Reduction ≥10% at Week 72 (%)				
Efficacy Estimand[b]	13.67	73.26###	85.83***	90.05***
Percentage of participants with Weight Reduction ≥15% at Week 72 (%)				
Efficacy Estimand[b]	6.04	50.41###	73.59***	78.17***
Percentage of participants with Weight Reduction ≥20% at Week 72 (%)				
Efficacy Estimand[b]	1.27	31.77###	55.72***	62.92***
Percentage of participants with Weight Reduction ≥25% at Week 72 (%)				
Efficacy Estimand[b]	0.32	16.69###	35.10###	39.81###

Abbreviations: CI = confidence interval; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.
Note: Shown are least squares mean.
a MMRM analysis.
b Logistic regression with missing value imputed using MMRM analysis at 72 weeks.
***p-value <0.001 versus placebo for objectives controlled for type 1 error.
###p-value <0.001 versus placebo for objectives not controlled for type 1 error.
†††p-value <0.001 versus baseline.

ベースラインからの全身体脂肪量の変化率

DXA 補遺の結果から、ベースラインからの全身体脂肪量の平均変化率はチルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg の用量併合群で-33.9%であり、プラセボ群（-8.2%）と比較して統計学的に有意に大きかった（GPHK 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.3 項］Section 5.3）。

2.7.3.2.1.2.4.2　腹囲

投与 72 週時の腹囲の平均変化量は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群のいずれでもプラセボ群と比較して優越性を示した。チルゼパチド 5 mg 群でもプラセボ群と比較して、投与 72 週時の腹囲の平均変化量は統計学的に有意に大きかった（表 2.7.3.2-24）。

腹囲の変化量は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群では第 1 種の過誤の確率を制御した主な副次評価項目であり、チルゼパチド 5 mg 群では、第 1 種の過誤の確率を制御しなかった追加の副次評価項目であった。

経時的な腹囲のデータは GPHK 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.3 項）Table GPHK 8.26 に示す。

表 2.7.3.2-24　腹囲のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHK 試験）

Parameter	Placebo (N=637)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=628)	TZP 15 mg (N=628)
Efficacy Estimand[a]				
Baseline (cm)	114.1	113.3	115.0	114.4
Change from baseline at 72 weeks	-3.5†††	-14.6†††	-19.5†††	-20.0†††
Change difference from placebo at 72 weeks (95% CI)	N/A	-11.2### (-12.3, -10.0)	-16.1*** (-17.2, -14.9)	-16.5*** (-17.7, -15.4)

Abbreviations: CI = confidence interval; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.
Note: Shown are least squares means.
Note: GPHK 試験では、腹囲は肋骨下端と腸骨稜の上端の中点の高さで測定した。
a MMRM analysis.
***p-value <0.001 versus placebo for objectives controlled for type 1 error.
###p-value <0.001 versus placebo for objectives not controlled for type 1 error.
†††p-value <0.001 versus baseline.

2.7.3.2.1.2.4.3　　脂質関連パラメータ

用量併合解析

主な副次評価項目のトリグリセリド、non-HDL コレステロール、及び HDL コレステロールの投与 72 週時の平均変化量は、チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg の用量併合群で、プラセボ群と比較して優越性を示した（GPHK 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.3 項］Table GPHK.8.28、Table GPHK 8.29、Table GPHK 8.30、Table GPHK 8.31、Table GPHK 8.32、Table GPHK 8.33）。

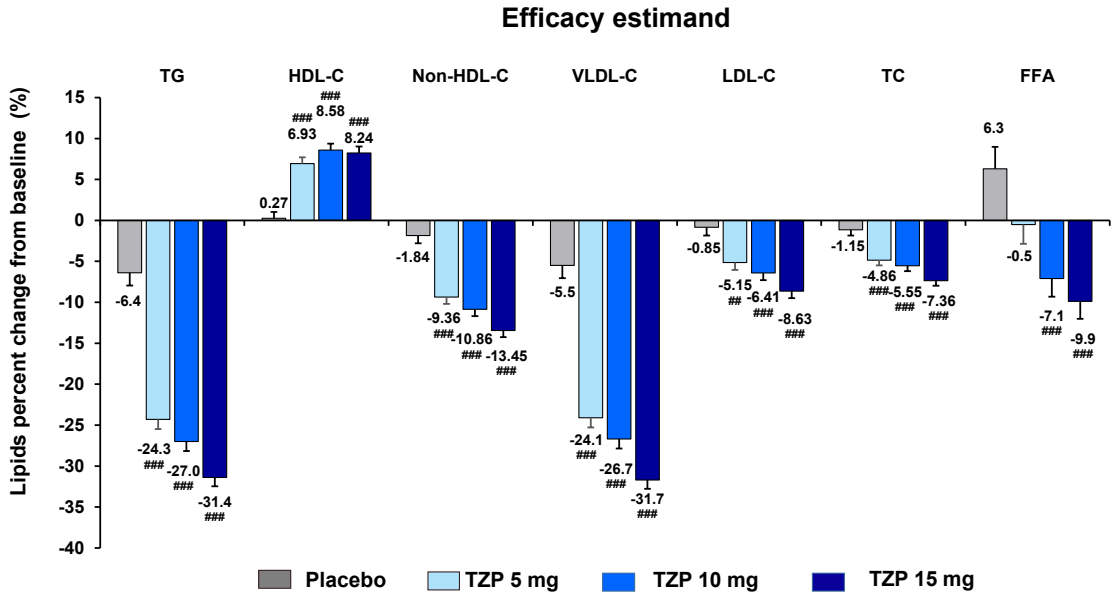
投与 72 週時の VLDL コレステロール、LDL コレステロール、総コレステロール、及び遊離脂肪酸の平均変化量は、チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg の用量併合群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（GPHK 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.3 項］Table GPHK.8.28、Table GPHK 8.29、Table GPHK 8.30、Table GPHK 8.31、Table GPHK 8.32、Table GPHK 8.33）。これらの解析では第 1 種の過誤の確率を制御しなかった。

用量ごとの解析

用量併合群の解析に加え、用量ごとの脂質関連パラメータの変化量を解析した。

トリグリセリド、non-HDL コレステロール、VLDL コレステロール、LDL コレステロール、総コレステロール、及び遊離脂肪酸は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して投与 72 週時に統計学的に有意に低下し、HDL コレステロールは統計学的に有意に上昇した。

チルゼパチド 5 mg 群で、プラセボ群と比較してベースラインから投与 72 週時までのトリグリセリド、non-HDL コレステロール、VLDL コレステロール、LDL コレステロール、及び総コレステロールは統計学的に有意に低下し、HDL コレステロールは統計学的に有意に上昇した（図 2.7.3.2-3、GPHK 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.3 項］Table GPHK 8.6、Table GPHK 8.7 及び Analyses of Integrated Information for Japan［以下、解析帳票集］［第 5.3.5.3.7 項］Table ISE.5.1、Table ISE 5.2、Table ISE 5.3、Table ISE 5.4.］）。



Abbreviations: FFA = free fatty acid; HDL-C = high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol; TC = total cholesterol; TG = triglycerides; TZP = tirzepatide; VLDL-C = very low-density lipoprotein-cholesterol.
Note 1: Shown are the estimated means ± standard errors.
Note 2: Log transformations were applied to raw data for lipid parameters.
##p-value <0.01, ###p-value <0.001 versus placebo not controlled for type 1 error.

図 2.7.3.2-3　脂質関連パラメータのベースラインから投与 72 週時までの変化率
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHK 試験）

2.7.3.2.1.2.4.4　血圧

収縮期血圧、用量併合解析

主な副次評価項目の収縮期血圧の投与 72 週時の平均変化量はチルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg の用量併合群で、プラセボ群と比較して優越性を示した（表 2.7.3.2-25）。

経時的な収縮期血圧データは GPHK 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.3 項）Figure GPHK8.14 に示す。

表 2.7.3.2-25　収縮期血圧のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHK 試験）

Parameter	Placebo (N=637)	Pooled TZP 5/10/15 mg (N=1880)
Efficacy Estimand[a]		
Baseline (mmHg)	122.7	123.4
Change from baseline	-1.2†	-8.0†††
Change difference from placebo (95% CI)	N/A	-6.8*** (-7.9, -5.8)

Abbreviations: CI = confidence interval; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.
Note: Shown are least squares means.
a　MMRM analysis.
***p-value <0.001 versus placebo for objectives controlled for type 1 error.
†p-value <0.05, †††p-value <0.001 versus baseline.

拡張期血圧、用量併合解析

拡張期血圧投与 72 週時の平均変化量はチルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg の用量併合群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（表 2.7.3.2-26）。この評価では第 1 種の過誤の確率を制御しなかった。

経時的な拡張期血圧データは GPHK 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.3 項）Figure GPHK8.19 に示す。

表 2.7.3.2-26　拡張期血圧のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHK 試験）

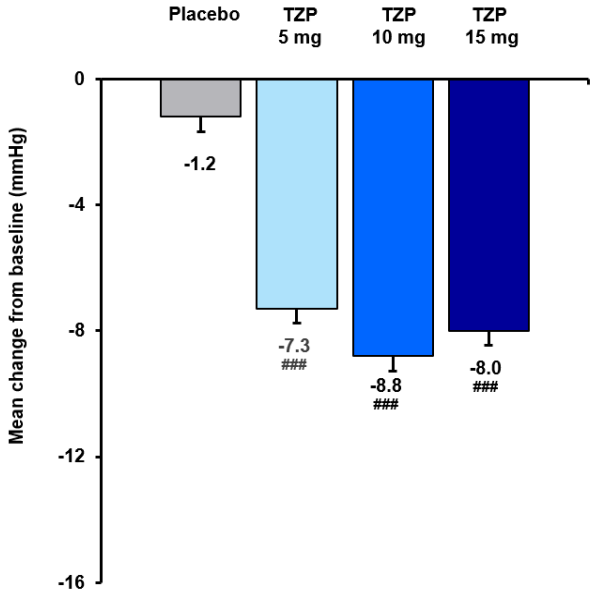
Parameter	Placebo (N=637)	TZP 5/10/15 mg (N=1880)
Efficacy Estimand[a]		
Baseline (mmHg)	79.5	79.5
Change from baseline	-1.0††	-5.3†††
Change difference from placebo (95% CI)	N/A	-4.3### (-5.1, -3.5)

Abbreviations: CI = confidence interval; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.
Note: Shown are least squares means.
a　MMRM analysis.
###p-value <0.001 versus placebo for objectives not controlled for type 1 error.
††p-value <0.01, †††p-value <0.001 versus baseline.

収縮期血圧及び拡張期血圧、用量ごとの解析

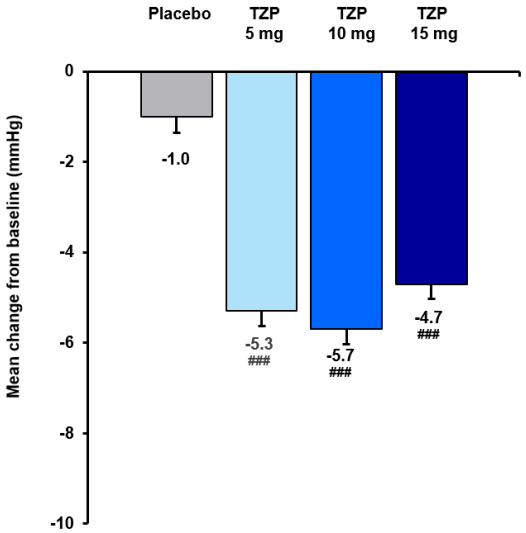
用量併合群の解析に加え、用量ごとの血圧のベースラインからの変化量を解析した。

投与 72 週時の収縮期血圧及び拡張期血圧は、チルゼパチド 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群のいずれでも、プラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した（図 2.7.3.2-4 及び図 2.7.3.2-5）。



Abbreviations: TZP = tirzepatide.
Note: Shown are the least squares means ± standard errors.
###p-value <0.001 versus placebo not controlled for type 1 error.

図 2.7.3.2-4　収縮期血圧のベースラインから投与 72 週時までの変化量
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHK 試験）



Abbreviations: TZP = tirzepatide.
Note: Shown are the least squares means ± standard errors.
###p-value <0.001 versus placebo not controlled for type 1 error.

図 2.7.3.2-5　拡張期血圧のベースラインから投与 72 週時までの変化量
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHK 試験）

2.7.3.2.1.2.4.5　血糖コントロール項目

空腹時インスリン、用量併合解析

主な副次評価項目の空腹時インスリンの投与 72 週時の平均変化量は、チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg の用量併合群で、プラセボ群と比較して優越性を示した（表 2.7.3.2-27）。

すべてのチルゼパチド群で、Matsuda index の中央値はベースラインから投与 72 週時でより大きく増加し（5 mg 群 6.83、10 mg 群 7.55、15 mg 群 7.86、及びプラセボ群 3.47）、チルゼパチド投与でのインスリン感受性の全体的な改善を示した（GPHK 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.3 項］Section 5.1）。

空腹時インスリンの用量ごとの解析は解析帳票集（第 5.3.5.3.7 項）Table ISE 5.7、Table ISE 5.8、Table ISE 5.9、Table ISE 5.10 に示す。

表 2.7.3.2-27　空腹時インスリンのベースラインから投与 72 週時までの平均変化量
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHK 試験）

Parameters	Placebo (N=637)	Pooled TZP 5/10/15 mg (N=1880)
Efficacy estimand[a]		
Baseline (mIU/L)	11.99	11.72
Change from baseline (mIU/L)	-1.14	-5.52

Parameters	Placebo (N=637)	Pooled TZP 5/10/15 mg (N=1880)
Percent change from baseline (%)	-9.7†††	-46.8†††
Percent change difference from placebo (%) (95% CI)	N/A	-41.1*** (-44.8, -37.2)

Abbreviations: CI = confidence interval; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.
Note 1: Shown are estimated means.
Note 2: Log transformations were applied to raw data.
a　MMRM analysis.
***p-value <0.001 versus placebo for objectives controlled for type 1 error.
†††p-value <0.001 versus baseline.

HbA1c

投与 72 週時でのベースラインからの HbA1c の低下量はチルゼパチド 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（表 2.7.3.2-28）。この解析では第 1 種の過誤の確率を制御しなかった。

表 2.7.3.2-28　HbA1c のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHK 試験）

Parameters	Placebo (N=637)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=628)	TZP 15 mg (N=628)
Efficacy Estimand[a]				
Baseline (%)	5.57	5.56	5.55	5.55
Change from baseline	-0.07†††	-0.40†††	-0.49†††	-0.51†††
Change difference from placebo (95% CI)	N/A	-0.33### (-0.36, -0.30)	-0.42### (-0.45, -0.38)	-0.44### (-0.48, -0.41)

Abbreviations: CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.
Note: Shown are least squares means.
a　MMRM analysis.
###p-value <0.001 versus placebo for objectives not controlled for type 1 error.
†††p-value <0.001 versus baseline.

空腹時血糖値

投与 72 週時の空腹時血糖値はチルゼパチド 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群のいずれでも、プラセボ群と比較して、統計学的に有意な低下を示した（表 2.7.3.2-29）。この解析では第 1 種の過誤の確率を制御しなかった。

表 2.7.3.2-29　空腹時血糖値のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHK 試験）

Parameters	Placebo (N=637)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=628)	TZP 15 mg (N=628)
Efficacy Estimand[a]				
Baseline (mg/dL)	95.77	95.34	95.58	95.18
Change from baseline	0.91	-7.67†††	-9.70†††	-10.52†††
Change difference from placebo (95% CI)	N/A	-8.59### (-9.98, -7.19)	-10.61### (-12.01, -9.22)	-11.43### (-12.82, -10.03)

Abbreviations: CI = confidence interval; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.
Note: Shown are least squares means.
a　MMRM analysis.
###p-value <0.001 versus placebo for objectives not controlled for type 1 error.
†††p-value <0.001 versus baseline.

耐糖能の変化

投与 72 週時に ADA ガイドライン（ADA 2019）に基づく空腹時血糖値、HbA1c、及び OGTT 試験で評価した結果、ベースライン時に境界型糖尿病であった 1021 例のうち、以下に示す 884 例が正常血糖に回復した（GPHK 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.3 項］Table GPHK8.194）。

- プラセボ群：165/266 例（62.0%）
- チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg の用量併合群：719/755 例（95.2%）

ベースライン時に境界型糖尿病であった 1021 例のうち、以下の 5 例が投与 72 週時に T2D 疑いとなった。

- プラセボ群：4/266 例（1.5%）
- チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg の用量併合群：1/755 例（0.1%）

ベースライン時に正常血糖であった 1496 例のうち、以下の 31 例が投与 72 週時に境界型糖尿病となった。

- プラセボ群：24/371 例（6.5%）
- チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg の用量併合群：7/1125 例（0.6%）

ベースライン時に正常血糖であった 1496 例のうち、以下の 5 例が投与 72 週時に T2D 疑いとなった。

- プラセボ群：3/371 例（0.8%）
- チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg の用量併合群：2/1125 例（0.2%）

2.7.3.2.1.2.4.6　患者報告アウトカム

SF-36v2 acute 版身体機能領域（国民標準値に基づくスコア）、用量併合解析

SF-36v2 acute 版身体機能領域スコア増加のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量はチルゼパチド 10 mg 及び 15 mg の用量併合群で、プラセボ群と比較して優越性を示した（表 2.7.3.2-30）。

チルゼパチド 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群での SF-36v2 acute 版身体機能領域スコアの用量ごとの結果は GPHK 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.3 項）Table GPHK.8.44 に示す。

さらに、事前に規定した解析では、身体機能の患者印象度評価により、ベースライン時に身体機能の制限を報告した被験者での投与 72 週時の SF-36v2 acute 版身体機能領域スコアは、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg の用量併合群で、プラセボ群と比較して、統計学的に有意な改善を示した。SF-36v2 acute 版身体機能領域のベースラインからの平均変化量のプラセボ調整値は、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg の用量併合群で 4.5 であった（GPHK 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.3 項］Table GPHK.8.42）。

表 2.7.3.2-30　SF-36v2 acute 版身体機能領域スコア（国民標準値に基づくスコア）のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHK 試験）

Parameters	Placebo (N=637)	Pooled TZP 10/15 mg (N=1256)
Efficacy Estimand[a]		
n	477	1071
Baseline	49.6	49.5
Change from baseline	1.8†††	4.1†††
Change difference from placebo (95% CI)	N/A	2.3*** (1.6, 2.9)

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; n = number of participants in analysis set with baseline and at least 1 post-baseline values; N/A = not applicable; SF-36v2 = Short-Form-36 Health Survey version 2; TZP = tirzepatide.

Note: Shown are least squares means.

a　ANCOVA, LOCF. Only the non-missing post-baseline observation prior to study treatment discontinuation was carried forward.

***p-value <0.001 versus placebo for objectives controlled for type 1 error.

†††p-value <0.001 versus baseline.

IWQOL-Lite-CT

投与 72 週時の IWQOL-Lite-CT の総スコア、身体機能複合スコア、身体複合スコア、及び心理社会複合スコアは、チルゼパチド 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して、統計学的に有意に改善した（GPHK 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.3 項］Table GPHK.8.53）。

投与 72 週時の EQ-5D-5L スコアのベースラインからの変化量

EQ-5D-5L 健康指標及び VAS スコアは、チルゼパチド 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群及びプラセボ群で、投与 72 週時点で統計学的に有意に改善し、すべての健康状態が良好であった。EQ-5D-5L 健康状態インデックス及び VAS スコアでは、チルゼパチド 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した（GPHK 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.3 項］Table GPHK.8.55）。

2.7.3.2.1.3　GPHL 試験

GPHL 試験のデザインは表 2.7.3.1-1 及び第 2.7.6.11 項に示す。

2.7.3.2.1.3.1　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、3 群間で均衡していた（表 2.7.3.2-31）。試験対象集団は、男性が 48.4%、ヒスパニック又はラテン系が約 61.5%、平均 BMI 及び体重は均等であった。

ベースライン時の被験者の人口統計学的特性及び疾患特性の詳細は、GPHL 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.4 項）Table GPHL.8.3、Table GPHL.8.4、Table GPHL.8.5、Table GPHL.8.6、及び Table GPHL.8.7 に示す。

表 2.7.3.2-31　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の要約
（無作為割付集団［GCP 違反例を除く］）（GPHL 試験）

Attribute	Placebo (N=307)	TZP 10 mg (N=302)	TZP 15 mg (N=303)	Total (N=912)
Age (years), mean ± SD	54.8 ± 10.5	54.3 ± 10.8	53.8 ± 10.7	54.3 ± 10.7
Age Category 1 (years), n (%)				
<65	252 (82.1)	249 (82.5)	249 (82.2)	750 (82.2)
≥65	55 (17.9)	53 (17.5)	54 (17.8)	162 (17.8)
Age Category 2 (years), n (%)				
<75	302 (98.4)	296 (98.0)	301 (99.3)	899 (98.6)
≥75	5 (1.6)	6 (2.0)	2 (0.7)	13 (1.4)
Female, n (%)	158 (51.5)	156 (51.7)	157 (51.8)	471 (51.6)
Male, n (%)	149 (48.5)	146 (48.3)	146 (48.2)	441 (48.4)
Weight (kg), mean ± SD	101.98 ± 22.27	101.52 ± 20.86	99.86 ± 20.10	101.12 ± 21.10
Height (cm), mean ± SD	166.45 ± 9.93	167.32 ± 9.10	166.91 ± 10.36	166.89 ± 9.81
BMI (kg/m^2), mean ± SD	36.75 ± 7.25	36.19 ± 6.39	35.78 ± 6.09	36.24 ± 6.60
BMI Categories (kg/m^2), n (%)				
<30	46 (15.0)	52 (17.2)	48 (15.8)	146 (16.0)
≥30 to <35	104 (33.9)	90 (29.8)	111 (36.6)	305 (33.4)
≥35 to <40	71 (23.1)	94 (31.1)	83 (27.4)	248 (27.2)
≥40	86 (28.0)	66 (21.9)	61 (20.1)	213 (23.4)
Waist circumference (cm), mean ± SD	116.36 ± 15.59	114.69 ± 13.97	114.89 ± 13.08	115.32 ± 14.26
Duration of obesity (years), mean ± SD	18.26 ± 11.64	17.65 ± 11.92	17.49 ± 11.08	17.80 ± 11.55

Attribute	Placebo (N=307)	TZP 10 mg (N=302)	TZP 15 mg (N=303)	Total (N=912)
Duration of T2D (years), mean ± SD	8.82 ± 6.18	8.83 ± 6.93	8.08 ± 6.47	8.58 ± 6.54
HbA1c (%), mean ± SD	7.99 ± 0.84	8.00 ± 0.84	8.06 ± 1.00	8.02 ± 0.90
Participants with ≥1 antihyperglycemic medication, n (%)	286 (93.2)	289 (95.7)	285 (94.1)	860 (94.3)
Metformin	269 (87.6)	277 (91.7)	274 (90.4)	820 (89.9)
SGLT2 inhibitor	64 (20.8)	59 (19.5)	59 (19.5)	182 (20.0)
Sulfonylurea	94 (30.6)	76 (25.2)	78 (25.7)	248 (27.2)
Systolic blood pressure (mmHg), mean ± SD	131.16 ± 11.80	130.59 ± 12.24	130.17 ± 12.20	130.64 ± 12.07
Diastolic blood pressure (mmHg), mean ± SD	79.41 ± 8.45	80.11 ± 8.11	79.76 ± 8.67	79.76 ± 8.41
Pulse rate (bpm), mean ± SD	74.84 ± 9.93	75.77 ± 10.49	75.52 ± 9.40	75.37 ± 9.95
Lipid levels, mean ± SD				
Total cholesterol (mg/dL)	179.00 ± 41.44	177.64 ± 42.37	171.03 ± 41.69	175.90 ± 41.93
HDL-C (mg/dL)	43.94 ± 11.27	45.17 ± 12.33	43.31 ± 10.82	44.14 ± 11.50
LDL-C (mg/dL)	97.79 ± 33.35	96.52 ± 34.75	92.46 ± 35.25	95.60 ± 34.49
Triglycerides (mg/dL)	190.70 ± 117.27	184.80 ± 140.46	180.21 ± 128.74	185.26 ± 129.04
Non-HDL-C (mg/dL)	135.05 ± 40.44	132.47 ± 41.44	127.72 ± 40.83	131.76 ± 40.97
VLDL-C (mg/dL)	79.89 ± 34.09	76.22 ± 34.58	77.93 ± 32.83	78.02 ± 33.83
Free fatty acids (mEq/L)	0.63 ± 0.24	0.60 ± 0.23	0.58 ± 0.22	0.61 ± 0.23
eGFR (CKD-EPI), (mL/min/1.73 m^2), mean ± SD	93.39 ± 19.05	95.59 ± 17.87	95.84 ± 17.45	94.94 ± 18.15

Abbreviations: BMI = body mass index; CKD-EPI = chronic kidney disease-epidemiology; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HbA1c = hemoglobin A1c; HDL-C = high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol; N = number of participants in population; n = number of participants in the specified category; SD = standard deviation; SGLT2 = sodium-glucose co-transporter-2; T2D = type 2 diabetes; TZP = tirzepatide; VLDL-C = very low-density lipoprotein-cholesterol.

Note: GPHL 試験では、腹囲は肋骨下端と腸骨稜の上端の中点の高さで測定した。

2.7.3.2.1.3.2　体重に関連する併存疾患

すべての被験者はベースライン時に T2D であった。T2D の平均罹病期間は 8.58 年であり、94.3%の被験者がベースライン時に 1 剤以上の血糖降下薬を使用していた。最も使用された血糖降下薬はメトホルミン（89.9%）であった。ベースライン時の HbA1c の平均値は 8.02%であった。

ベースライン時に 87.4%の被験者が、T2D に加え以下を含む 1 つ以上の体重に関連する併存疾患を有していた。

- 高血圧症 66.6%
- 脂質異常症 61.2%
- 閉塞性睡眠時無呼吸 8.3%
- アテローム動脈硬化性心血管疾患 10.3%

既往歴から判断されたチルゼパチド群の併存疾患の一覧を GPHL 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.4 項）Table GPHL8.7 に示す。

2.7.3.2.1.3.3　被験者の内訳

無作為割り付けされた 912 例が、治験薬の投与を 1 回以上受け、mITT 集団に含まれた。試験を完了した被験者はチルゼパチド 10 mg 群で 94.7%、チルゼパチド 15 mg 群で 90.8%、プラセボ群で 88.9%であった。また、治験薬投与を完了した被験者はチルゼパチド 10 mg 群で 91.1%、チルゼパチド 15 mg 群で 86.5%、プラセボ群で 84.7%であった。

全般的に、主な試験中止の理由は同意撤回であり、チルゼパチド 10 mg 群では 2.3%、プラセボ群では 5.2%であった。チルゼパチド 15 mg 群では追跡不能が 3.3%、同意撤回が 3.0%であった。

チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群での治験薬投与中止の主な理由は、有害事象（それぞれ 3.3%及び 7.3%）であり、チルゼパチド 10 mg 群では同数で同意撤回（3.3%）、チルゼパチド 15 mg 群では、次いで追跡不能（3.0%）であった。プラセボ群での治験薬投与中止の理由は、同意撤回（6.8%）、次いで有害事象（3.9%）であった。

各投与群の被験者での試験の主要期間中の試験中止又は治験薬投与中止の理由の要約を GPHL 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.4 項）Table GPHL.8.2 に示す。

2.7.3.2.1.3.4　結果の要約

チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg は、第 1 種の過誤の確率を制御した主要評価項目及びすべての主な副次評価項目でプラセボに対する優越性を示した。

2.7.3.2.1.3.4.1　体重

体重の変化率及び投与 72 週時に 5%、10%、15%、20%、及び 25%以上の体重減少を達成した被験者の割合

いずれのチルゼパチド群でも統計学的及び臨床的に意味のある体重減少を示した（表 2.7.3.2-32）。

第 1 種の過誤の確率を制御した以下の評価項目で、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群はプラセボ群と比較して優越性を示した。

- ベースラインから投与 72 週時までの体重減少の平均変化率
- ベースラインから投与 72 週時までに 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合

体重減少の平均変化率は、投与 72 週時のチルゼパチド 10 mg 群では 13.6%、チルゼパチド 15 mg 群では 15.7%であった（表 2.7.3.2-32）。体重変化率では、いずれのチルゼパチド群でも投与 4 週時からプラセボ群との違いが認められた。

投与 72 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、チルゼパチド 10 mg 群では 82.27%、チルゼパチド 15 mg 群では 86.38%、及びプラセボ群では 31.02%であった。

第 1 種の過誤の確率を制御した主な副次評価項目の投与 72 週時に 10%、15%、及び 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、チルゼパチド 10 mg 群又は 15 mg 群で、プラセボ群と比

較して優越性を示した。また、第 1 種の過誤の確率を制御しなかった評価項目の投与 72 週時に 25%以上の体重減少を達成した被験者の割合でも、チルゼパチド 10 mg 群又は 15 mg 群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.3.2-32）。

表 2.7.3.2-32　体重のベースラインから投与 72 週時までの変化率及び体重減少の目標値を達成した被験者の割合（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHL 試験）

Parameter	Placebo (N=307)	TZP 10 mg (N=302)	TZP 15 mg (N=303)
Body Weight at baseline (kg)			
Efficacy Estimand	102.1	101.7	99.8
Body Weight % Change			
Efficacy Estimand[a]			
Percent change from baseline at Week 72	-3.3†††	-13.6†††	-15.7†††
Percent change difference from placebo at 72 weeks (95% CI)	N/A	-10.3*** (-11.7, -8.9)	-12.4*** (-13.8, -11.1)
Percentage of participants with Weight Reduction ≥5% at Week 72 (%)			
Efficacy Estimand[b]	31.02	82.27***	86.38***
Percentage of participants with Weight Reduction ≥10% at Week 72 (%)			
Efficacy Estimand[b]	8.91	64.55***	70.10***
Percentage of participants with Weight Reduction ≥15% at Week 72 (%)			
Efficacy Estimand[b]	2.64	42.14***	52.49***
Percentage of participants with Weight Reduction ≥20% at Week 72 (%)			
Efficacy Estimand[b]	0.99	23.41***	34.22***
Percentage of participants with Weight Reduction ≥25% at Week 72 (%)			
Efficacy Estimand[b]	0.33	10.03###	17.28###

Abbreviations: CI = confidence interval; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.

Note: Shown are least squares means.

a　MMRM analysis.

b　Logistic regression with missing value imputed using MMRM analysis at 72 weeks.

***p-value <0.001 versus placebo for objectives controlled for type 1 error.

###p-value <0.001 versus placebo for objectives not controlled for type 1 error.

†††p-value <0.001 versus baseline.

2.7.3.2.1.3.4.2　血糖コントロール項目

HbA1c の変化量及び投与 72 週時に HbA1c 7%未満、6.5%以下、5.7%未満を達成した被験者の割合

投与 72 週時での HbA1c 平均変化量の低下で、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群はプラセボ群と比較して優越性を示した。この解析は第 1 種の過誤の確率を制御した主な副次評価項目であった（表 2.7.3.2-33）。

投与 72 週時に HbA1c 7%未満、6.5%以下、5.7%未満を達成した被験者の割合で、チルゼパチド 10 mg 群又は 15 mg 群はプラセボ群と比較して優越性を示した。これらの解析は第 1 種の過誤の確率を制御した主な副次評価項目であった（表 2.7.3.2-33）。

表 2.7.3.2-33　HbA1c のベースラインから投与 72 週時までの変化量
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHL 試験）

Parameters	Placebo (N=307)	TZP 10 mg (N=302)	TZP 15 mg (N=303)
HbA1c at Baseline (%)			
Efficacy Estimand	7.96	8.02	8.07
HbA1c Change from Baseline (%)			
Efficacy Estimand[a]			
Change from baseline	-0.19††	-2.16†††	-2.22†††
Change difference from placebo (95% CI)	N/A	-1.97*** (-2.14, -1.79)	-2.03*** (-2.21, -1.85)
Percentage of Participants Achieving HbA1c <7%			
Efficacy Estimand[b]	29.43	90.72***	90.44***
Percentage of Participants Achieving HbA1c ≤6.5%			
Efficacy Estimand[b]	15.60	84.54***	86.35***
Percentage of Participants Achieving HbA1c <5.7%			
Efficacy Estimand[b]	2.84	51.20***	54.95***

Abbreviations: CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.

Note: Shown are least squares means.

a　MMRM analysis.

b　Logistic regression with MMRM imputation for missing HbA1c data at 72 weeks.

***p-value <0.001 versus placebo for objectives controlled for type 1 error.

†p-value <0.05, ††p-value <0.01, †††p-value <0.001 versus baseline.

空腹時血糖値

投与 72 週時での空腹時血糖値の平均変化量の低下で、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群はプラセボ群と比較して優越性を示した（表 2.7.3.2-34）。この解析は第 1 種の過誤の確率を制御した主な副次評価項目であった。

7 ポイントの血糖自己測定による空腹時血糖値の平均変化量は、第 1 種の過誤の確率を制御しない追加の副次評価項目であった。チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下を示した。

この解析結果は GPHL 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.4 項）Table GPHL.8.56 及び Table GPHL.8.57 に示す。

表 2.7.3.2-34　空腹時血糖値のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHL 試験）

Parameters	Placebo (N=307)	TZP 10 mg (N=302)	TZP 15 mg (N=303)
Efficacy Estimand[a]			
Baseline (mg/dL)	157.41	158.23	161.87
Change from baseline	-2.83	-49.79†††	-51.87†††

Parameters	Placebo (N=307)	TZP 10 mg (N=302)	TZP 15 mg (N=303)
Change difference from placebo (95% CI)	N/A	-46.95*** (-52.93, -40.98)	-49.04*** (-55.05, -43.03)

Abbreviations: CI = confidence interval; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.
Note: Shown are least squares means.
a　MMRM analysis.
***p-value <0.001 versus placebo for objectives controlled for type 1 error.
†††p-value <0.001 versus baseline.

空腹時インスリン

投与 72 週時での空腹時インスリンで、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下を示した。用量ごとの空腹時インスリンの解析結果は GPHL 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.4 項）Table GPHL.8.58、Table GPHL.8.59、Table GPHL.8.60、Table GPHL.8.61 に示す。

2.7.3.2.1.3.4.3　　腹囲

投与 72 週時での腹囲の平均変化量で、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群はプラセボ群と比較して優越性を示した（表 2.7.3.2-35）。この解析は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群での第 1 種の過誤の確率を制御した主な副次評価項目であった。

経時的な腹囲のデータは GPHL 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.4 項）Figure GPHL.8.15 に示す。

表 2.7.3.2-35　腹囲のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHL 試験）

Parameter	Placebo (N=307)	TZP 10 mg (N=302)	TZP 15 mg (N=303)
Efficacy Estimand[a]			
Baseline (cm)	116.4	114.8	114.9
Change from baseline at 72 weeks	-3.5†††	-11.4†††	-13.9†††
Change difference from placebo at 72 weeks (95% CI)	N/A	-7.8*** (-9.3, -6.4)	-10.4*** (-11.8, -9.0)

Abbreviations: CI = confidence interval; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.
Note: Shown are least squares means.
a　MMRM analysis.
***p-value <0.001 versus placebo for objectives controlled for type 1 error.
†††p-value <0.001 versus baseline.
Note: GPHL 試験では、腹囲は肋骨下端と腸骨稜の上端の中点の高さで測定した。

2.7.3.2.1.3.4.4　　脂質関連パラメータ

用量併合解析

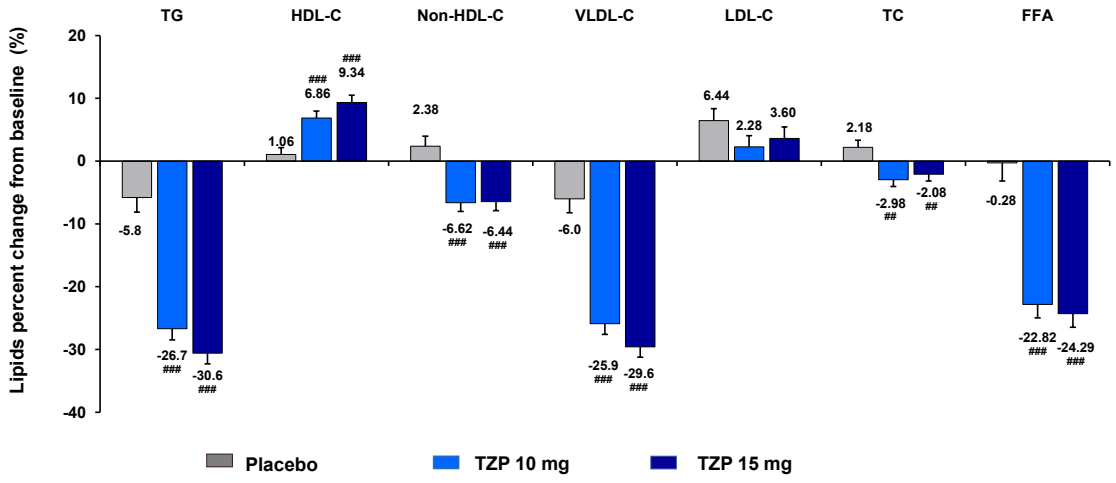
主な副次評価項目のトリグリセリド低下、non-HDL コレステロール低下、及び HDL コレステロール上昇の投与 72 週時の平均変化率は、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg の用量併合群で、プラセボ群と比較して優越性を示した（GPHL 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.4 項）Table GPHL.8.40、Table GPHL.8.41、Table GPHL.8.42、Table GPHL.8.43）。

ベースラインから投与 72 週時までの VLDL コレステロール、総コレステロール、及び遊離脂肪酸は、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg の用量併合群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した（GPHL 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.4 項）Table GPHL.8.40、Table GPHL.8.41、Table GPHL.8.42、Table GPHL.8.43）。これらの解析では第 1 種の過誤の確率を制御しなかった。

用量ごとの解析

用量併合群の解析に加え、用量ごとの脂質関連パラメータの変化量を解析した。

チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群では、プラセボ群と比較してベースラインからの投与 72 週時までのトリグリセリド、non-HDL コレステロール、VLDL コレステロール、総コレステロール、及び遊離脂肪酸は統計学的に有意に低下し、HDL コレステロールは統計学的に有意に上昇した。これらの解析では第 1 種の過誤の確率を制御しなかった（図 2.7.3.2-6 及び GPHL 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.4 項）Table GPHL.8.44、Table GPHL.8.45、Table GPHL.8.46、Table GPHL.8.47）。



Abbreviations: FFA = free fatty acid; HDL-C = high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol; TC = total cholesterol; TG = triglyceride; TZP = tirzepatide; VLDL-C = very low-density lipoprotein-cholesterol.
Note 1: mITT population efficacy analysis set.
Note 2: Shown are the estimated means ± standard errors.
Note 3: Log transformations were applied to raw data for lipid parameters.
##p-value <0.01, ###p-value <0.001 versus placebo not controlled for type 1 error.

図 2.7.3.2-6　脂質関連パラメータのベースラインから投与 72 週時までの変化率
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHL 試験）

2.7.3.2.1.3.4.5　血圧

収縮期血圧、用量併合解析

第 1 種の過誤の確率を制御した主な副次評価項目の収縮期血圧低下の投与 72 週時の平均変化量は、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg の用量併合群で、プラセボ群と比較して優越性を示した（表 2.7.3.2-36）。

経時的な収縮期血圧データは GPHL 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.4 項）Figure GPHL.8.17 に示す。

表 2.7.3.2-36　収縮期血圧のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHL 試験）

Parameter	Placebo (N=307)	Pooled TZP 10/15 mg (N=605)
Efficacy Estimand[a]		
Baseline (mmHg)	131.3	130.4
Change from baseline	-0.9	-7.1†††
Change difference from placebo (95% CI)	N/A	-6.2*** (-8.0, -4.4)

Abbreviations: CI = confidence interval; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.
Note: Shown are least squares means.
a　MMRM analysis.
***p-value <0.001 versus placebo for objectives controlled for type 1 error.
†††p-value <0.001 versus baseline.

拡張期血圧、用量併合解析

投与 72 週時の拡張期血圧はチルゼパチド 10 mg 及び 15 mg の用量併合群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した（表 2.7.3.2-37）。この解析では第 1 種の過誤の確率を制御しなかった。

経時的な拡張期血圧データは GPHL 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.4 項）Figure GPHL.8.23 に示す。

表 2.7.3.2-37　拡張期血圧のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHL 試験）

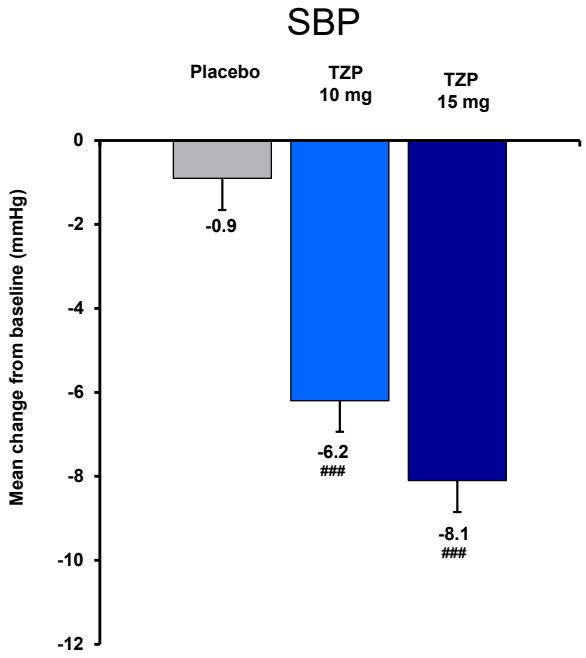
Parameter	Placebo (N=307)	TZP 10/15 mg (N=605)
Efficacy Estimand[a]		
Baseline (mmHg)	79.5	79.9
Change from baseline	-0.2	-2.7†††
Change difference from placebo (95% CI)	N/A	-2.4### (-3.5, -1.3)

Abbreviations: CI = confidence interval; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.
Note: Shown are least squares means.
a　MMRM analysis.
###p-value <0.001 versus placebo for objectives not controlled for type 1 error.
†††p-value <0.001 versus baseline.

収縮期血圧及び拡張期血圧、用量ごとの解析

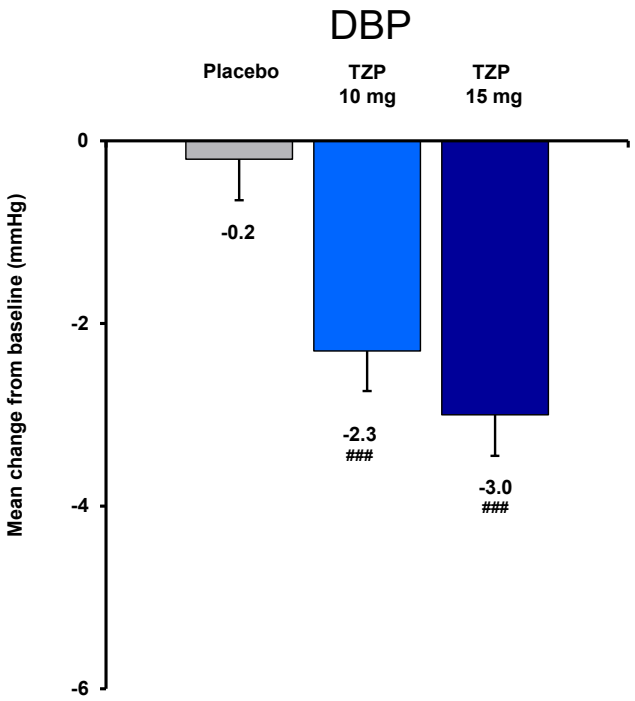
用量併合群の解析に加え、用量ごとの血圧のベースラインからの変化量を解析した。

投与 72 週時の収縮期血圧及び拡張期血圧は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群のいずれでも、プラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した（図 2.7.3.2-7 及び図 2.7.3.2-8）。これらの解析では第 1 種の過誤の確率を制御しなかった。



Abbreviations: SBP = systolic blood pressure; TZP = tirzepatide.
Note: Shown are the least squares means ± standard errors.
###p-value <0.001 versus placebo not controlled for type 1 error.

図 2.7.3.2-7　　収縮期血圧のベースラインから投与 72 週時までの変化量
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHL 試験）



Abbreviations: DBP = diastolic blood pressure; TZP = tirzepatide.
Note: Shown are the least squares means ± standard errors.
##p-value <0.01, ###p-value <0.001 versus placebo not controlled for type 1 error.

図 2.7.3.2-8　拡張期血圧のベースラインから投与 72 週時までの変化量
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHL 試験）

2.7.3.2.1.3.4.6　患者報告アウトカム

SF-36v2 acute 版身体機能領域（国民標準値に基づくスコア）、用量ごとの解析

SF-36v2 acute 版身体機能領域スコアのベースラインから投与 72 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した（表 2.7.3.2-38）。この解析では第 1 種の過誤の確率を制御しなかった。

さらに、事前に規定した解析では、身体機能の患者印象度評価により、ベースライン時に身体機能の制限を報告した被験者での投与 72 週時の SF-36v2 acute 版身体機能領域スコアの増加は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。SF-36v2 acute 版身体機能領域のベースラインからの平均変化量のプラセボ調整値は、チルゼパチド 10 mg 群で 4.3、15 mg 群で 3.9 であった GPHL 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.4 項］Table. GPHL.8.63）。

表 2.7.3.2-38　SF-36v2 acute 版身体機能領域スコア（国民標準値に基づくスコア）のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHL 試験）

Parameters	Placebo (N=307)	TZP 10 mg (N=302)	TZP 15 mg (N=303)
n	262	272	263
Baseline	47.7	48.3	47.9
Change from baseline	1.7†††	3.5†††	3.9†††
Change difference from placebo (95% CI)	N/A	1.8## (0.7, 2.9)	2.3### (1.1, 3.4)

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; n = number of participants in analysis set with baseline and at least 1 post-baseline values; N/A = not applicable; SF-36v2 = Short-Form-36 Health Survey version 2; TZP = tirzepatide.
Note 1: ANCOVA (last observation carried forward). Only the non-missing post-baseline observation prior to study treatment discontinuation was carried forward.
Note 2: Shown are least squares means.
##p-value <0.01, ###p-value <0.001 versus placebo for objectives not controlled for type 1 error.
†††p-value <0.001 versus baseline.

ベースラインから投与 72 週時までの SF-36v2 コンポーネントサマリー及び領域スコア（国民標準値に基づくスコア）

身体機能領域に加えて、投与 72 週時にいずれのチルゼパチド群でもプラセボ群と比較して、全体的健康感領域及び身体的側面のコンポーネントサマリースコアの統計学的に有意な改善を示した。チルゼパチド 15 mg 群では、プラセボ群と比較して体の痛み、活力、及び社会生活機能領域スコアで統計学的に有意な改善を示した（GPHL 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.4 項］Table GPHL.8.62）。

IWQOL-Lite-CT

投与 72 週時の IWQOL-Lite-CT の総スコア、身体機能複合スコア、身体複合スコア、及び心理社会複合スコアの改善は、いずれのチルゼパチド群でもプラセボ群と比較して、統計学的に有意に大きかった（GPHL 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.4 項］Table GPHL.8.65）。この解析では第 1 種の過誤の確率を制御しなかった。

投与 72 週時の EQ-5D-5L スコアのベースラインからの変化量

EQ-5D-5L VAS スコアは、いずれのチルゼパチド群及びプラセボ群でも、投与 72 週時点（LOCF）で統計学的に有意に改善し、すべての健康状態が良好であった。EQ-5D-5L VAS スコアでは、いずれのチルゼパチド群でも、プラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した（GPHL 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.4 項］Table GPHL.8.67）。この解析では第 1 種の過誤の確率を制御しなかった。

2.7.3.2.2 有効性を補足するその他の試験

2.7.3.2.2.1 GPHM 試験

GPHM 試験のデザイン、並びにベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は第 2.7.6.12 項に示す。

被験者の内訳は第 2.7.6.12 項及び GPHM 試験治験総括報告書 Figure GPHM.4.1 に示す。

主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果

＜主要評価項目＞

以下の主要評価項目では、チルゼパチド MTD 群はプラセボ群に対して優越性を示した（表 2.7.3.2-39 及び表 2.7.3.2-40）。

- 投与 72 週時点の無作為割付時からの体重の変化率
- 投与 72 週時点で無作為割付時から 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合

表 2.7.3.2-39 投与 72 週時点の無作為割付時からの体重の変化率（mITT 集団）（GPHM 試験、EAS）

Parameters	**Placebo (N=292)**	**TZP MTD (N=287)**
Efficacy estimand[a]		
Weight at randomization (Week 0) (kg)	101.3	102.3
Mean percent change in body weight from randomization (Week 0) to Week 72 (%)	3.3†††	-21.1†††
Mean percent change difference from placebo at Week 72 (%) (95% CI)	N/A	-24.5*** (-26.1, -22.8)

Abbreviations: CI = confidence interval; MMRM = mixed model for repeated measures; MTD = maximum tolerated dose; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of the study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.

Note: Shown are least squares means.

a MMRM analysis.

***p-value <0.001 versus placebo for superiority.

†††p-value <0.001 versus randomization (Week 0).

表 2.7.3.2-40 投与 72 週時点で無作為割付時から 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合（mITT 集団）（GPHM 試験、EAS）

Parameter (%)	**Placebo (N=292)**	**TZP MTD (N=287)**
Efficacy estimand[a]		
Participants achieving body weight reduction ≥5%	10.7	94.4***

Abbreviation: MMRM = mixed model for repeated measures; MTD = maximum tolerated dose; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of the study drug; TZP = tirzepatide.
a　Logistic regression with missing value imputed by MMRM analysis for the efficacy estimand.
*** p-value <0.001 versus placebo for superiority.

＜主な副次評価項目＞

すべての主な副次評価項目では、チルゼパチド MTD 群はプラセボ群に対して優越性を示した。

12 週間の導入期間中に達成した体重減少を 80%以上維持した被験者の割合

投与 72 週時点で、12 週間の導入期間中に達成した体重減少を 80%以上維持した被験者の割合は、チルゼパチド MTD 群で 98.6%、プラセボ群で 37.8%であった。

10%、15%、20%以上の体重減少を達成した被験者の割合

投与 72 週時点で、10%以上、15%以上、20%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、チルゼパチド MTD 群でそれぞれ 88.0%、73.9%、54.9%、プラセボ群でそれぞれ 4.8%、2.1%、1.0%であった。

腹囲の平均変化量

投与 72 週時点で、無作為割付時からの腹囲の平均変化量では、チルゼパチド MTD 群（-16.8 cm）はプラセボ群（1.1 cm）に対して優越性を示した。

結論

集中的な生活習慣改善を実施する 12 週間の導入期間後、チルゼパチド MTD 群は、プラセボ群と比較して持続的な体重減少を示した。また、チルゼパチド MTD 群はプラセボ群と比較して、腹囲、血圧、空腹時インスリン、及び脂質関連パラメータの改善を示した。

2.7.3.2.2.2　GPHN 試験

GPHN 試験のデザイン、並びにベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は第 2.7.6.13 項に示す。

被験者の内訳は第 2.7.6.13 項及び GPHM 試験 治験総括報告書 Figure GPHN.4.1 に示す。

主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果

＜主要評価項目＞

無作為割付時（投与 36 週時）から投与 88 週時点の体重の平均変化率は、チルゼパチド MTD 群はプラセボ群に対して優越性を示した（表 2.7.3.2-41）。

表 2.7.3.2-41　無作為割付時（投与 36 週時）から投与 88 週時の体重の変化率（mITT 集団）（GPHN 試験）

Parameters	Placebo (N = 335)	TZP MTD (N = 335)
Efficacy Estimand[a]		
Weight at Randomization (Week 36) (kg)	85.9	84.5
Mean percent change in body weight from randomization (Week 36) to Week 88 (%)	14.8†††	-6.7†††
Mean percent change difference from placebo at Week 88 (%) (95% CI)	N/A	-21.4*** (-22.9, -20.0)

Abbreviations: CI = confidence interval; MMRM = mixed model for repeated measures; MTD = maximum tolerated dose; N = number of participants in the analysis population; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.
Note: Shown are least squares means.
a　MMRM analysis.
***p-value <0.001 versus placebo for superiority.
†††p-value <0.001 versus randomization (Week 36).

＜主な副次評価項目＞

すべての主な副次評価項目で、チルゼパチド MTD 群はプラセボ群に対して優越性を示した。

身体測定値のベースラインからの変化量

無作為割付時（投与 36 週時）から投与 88 週時点の体重の平均変化量では、チルゼパチド MTD 群（-5.7 kg）はプラセボ群（11.9 kg）に対して優越性を示した。

無作為割付時（投与 36 週時）から投与 88 週時点の腹囲の平均変化量では、チルゼパチド MTD 群（-4.6 cm）はプラセボ群（8.3 cm）に対して優越性を示した。

36 週間の非盲検期間中に減少した体重の 80%以上を維持した被験者の割合

36 週間の非盲検期間中に減少した体重の 80%以上を維持した被験者の割合では、チルゼパチド MTD 群（93.4%）はプラセボ群（13.5%）に対して優越性を示した。

5%、10%、15%、20%以上の体重減少を達成した被験者の割合

ベースライン（投与 0 週時）から投与 88 週時まで 5%以上、10%以上、15%以上、20%以上の体重減少を達成した被験者の割合では、チルゼパチド MTD 群（98.5%、94.0%、87.1%、72.6%）はプラセボ群（69.0%、44.4%、24.0%、11.6%）と比較して、優越性を示した。

ベースライン時（投与 0 週時）から体重が 5%以上減少した被験者が、ベースライン時の 95%以上の体重に初めて戻るまでの期間

体重がベースライン時の 95%以上に初めて戻るまでの期間で評価した体重再増加リスクの減少では、チルゼパチド MTD 群はプラセボ群と比較して優越性を示した（ハザード比：0.013［95% CI 0.004; 0.046］）。

無作為割付時（投与 36 週時）から投与 64 週時までの体重の平均変化率

無作為割付時（投与 36 週時）から投与 64 週時点の体重の平均変化率では、チルゼパチド MTD 群（-6.0%）はプラセボ群（9.9%）に対して優越性を示した。

結論

チルゼパチドを 36 週間投与した肥満又は過体重の被験者に対して、継続投与したチルゼパチド MTD 群では、プラセボ群に比べて、持続的な体重減少を達成した。また、チルゼパチド MTD 群ではプラセボ群と比較して、心血管代謝リスク因子及び患者報告アウトカムの改善を示した。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験のデータの比較結果を示す。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　試験を実施した地域

GPHZ 試験は国内試験であり、GPHK 及び GPHL 試験は日本人が参加した国際共同試験であった。GPHK 及び GPHL 試験の実施地域を表 2.7.3.3-1 に示す。

表 2.7.3.3-1　GPHK 及び GPHL 試験の実施地域（無作為割付集団［GCP 違反例を除く］）

Region	n (%)	
	GPHK 試験 (N=2517)	GPHL 試験 (N=912)
North America	1141 (45.3)	342 (37.5)
Central/South America and Mexico	1036 (41.2)	435 (47.7)
Asia (excluding Japan)	120 (4.8)	51 (5.6)
Japan	102 (4.1)	41 (4.5)
Rest of World	118 (4.7)	43 (4.7)

Abbreviations: N = number of participants in population; n = number of participants in the specified category; US = United States.

Note: North America = US, including Puerto Rico; Central/South America and Mexico = Argentina, Brazil, and Mexico; Asia (excluding Japan) = China, India, and Taiwan; Rest of World = Russian Federation.

2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

本承認申請で有効性の主要な評価対象とした 3 試験の対象集団は、日本肥満学会による肥満症診療ガイドラインに基づく肥満症（国内第 3 相 GPHZ 試験）、肥満又は過体重（国際共同第 3 相 GPHK 及び GPHL 試験）を有し、実臨床でチルゼパチドによる治療の対象となり得る多様な健康障害の特性を持つ被験者集団であった。

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験でのベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.3.3-2 に、ベースラインの疾患特性を表 2.7.3.3-3 に示す。

GPHZ、GPHK、及び GPHL 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は以下のとおりであった。

T2D

GPHZ 及び GPHK 試験は T2D を有しない被験者を対象とした。GPHL 試験は T2D を有する被験者を対象とし、T2D の平均罹患期間は 8.58 年であった（表 2.7.3.2-31）。

心血管代謝特性

心血管代謝特性は試験間で違いが見られたが、その違いは T2D の有無、脂質異常症などの健康障害を有する割合、併用療法の異なり、及び年齢などの患者背景の違いからと推察される。

ベースラインの体重は、GPHZ 試験は他 2 試験よりも軽く、腹囲は小さかった。BMI は GPHZ 試験及び GPHL 試験の被験者で GPHK 試験の被験者よりも低値であり、併用療法に用いた薬剤の種類に違いが見られた。

表 2.7.3.3-2　ベースラインの人口統計学的特性の要約
（無作為割付集団［GCP 違反例を除く］）

	GPHZ 試験 (N=225)	**GPHK 試験 (N=2517)**	**GPHL 試験 (N=912)**
Sex, n (%)			
Male	133 (59.1)	812 (32.3)	441 (48.4)
Female	92 (40.9)	1705 (67.7)	471 (51.6)
Age (years)			
Mean ± SD	50.8±10.7	44.8 ± 12.5	54.3 ± 10.7
Median	51.0	45.0	55.0
Min; Max	22; 80	18; 84	18; 85
Age Group 1, n (%)			
<65 years	203 (90.2)	2368 (94.1)	750 (82.2)
≥65 years	22 (9.8)	149 (5.9)	162 (17.8)
Age Group 2, n (%)			
<75 years	224 (99.6)	2509 (99.7)	899 (98.6)
≥75 years	1 (0.4)	8 (0.3)	13 (1.4)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic/Latino	N/A	1214 (48.2)	561 (61.5)
Not Hispanic/Latino	N/A	1101 (43.7)	332 (36.4)
Not Reported	N/A	202 (8.0)	19 (2.1)
Race, n (%)			
White	0 (0)	1792 (71.2)	710 (77.9)
Asian	225 (100.0)	254 (10.1)	99 (10.9)
American Indian or Alaska Native	0 (0)	231 (9.2)	0 (0)
Black or African American	0 (0)	201 (8.0)	77 (8.4)
Multiple	0 (0)	30 (1.2)	23 (2.5)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0 (0)	9 (0.4)	3 (0.3)

Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; n = number of participants in category; N/A = not applicable; SD = standard deviation.

表 2.7.3.3-3　ベースラインの疾患特性の要約（無作為割付集団［GCP 違反例を除く］）

Parameter	**GPHZ 試験 (N=225)**	**GPHK 試験 (N=2517)**	**GPHL 試験 (N=912)**
Weight (kg)			
Mean ± SD	92.04 ± 14.94	104.95 ± 22.11	101.12 ± 21.10
Median	90.20	100.80	97.60
Min; Max	61.7; 140.7	60.1; 214.3	55.1; 219.8
Waist Circumference (cm)			
Mean ± SD	107.99 ± 10.35	114.19 ± 15.17	115.32 ± 14.26

Parameter	GPHZ 試験 (N=225)	GPHK 試験 (N=2517)	GPHL 試験 (N=912)
BMI (kg/m^2)			
Mean ± SD	33.50 ± 4.43	38.04 ± 6.81	36.24 ± 6.60
Median	32.38	36.49	35.03
Min; Max	27.0; 50.4	26.9; 69.9	26.1; 74.4
BMI Group, n (%)			
<30 kg/m^2	64 (28.4)	132 (5.2)	146 (16.0)
≥30 to <35 kg/m^2	84 (37.3)	867 (34.4)	305 (33.4)
≥35 to <40 kg/m^2	58 (25.8)	715 (28.4)	248 (27.2)
≥40 kg/m^2	19 (8.4)	803 (31.9)	213 (23.4)
SBP (mmHg)			
Mean ± SD	125.36 ± 12.56	123.29 ± 12.74	130.64 ± 12.07
DBP (mmHg)			
Mean ± SD	79.84 ± 9.03	79.51 ± 8.16	79.76 ± 8.41
Lipid Parameters (geometric mean mg/dL [coefficient of variation %])[a]			
Triglycerides	165.9 (47.25)	128.5 (49.98)	162.8 (52.51)
HDL-C	48.8 (22.63)	47.2 (26.07)	42.6 (26.17)
Non-HDL-C	158.2 (22.51)	137.9 (26.61)	125.5 (33.14)
LDL-C	129.0 (24.93)	109.5 (30.29)	88.3 (44.28)
VLDL-C	32.1 (42.85)	58.0 (46.30)	71.5 (44.93)
Total cholesterol	209.1 (17.32)	187.8 (20.36)	170.9 (24.69)
Lipid Parameters (geometric mean mEq/L [coefficient of variation %])[a]			
Free fatty acids	0.57 (38.117)	0.47 (45.678)	0.56 (42.423)
HbA1c			
%: mean ± SD	5.66 ± 0.33	5.56 ± 0.379[b]	8.02 ± 0.90
Fasting Insulin (geometric mean [coefficient of variation %])[a]			
mIU/L	11.11 (57.486)	11.78 (63.640)	12.5 (73.56)
eGFR CKD-EPI (mL/min/1.73 m^2)			
Mean ± SD	72.61 ± 13.22	98.08 ± 18.03	94.94 ± 18.15
Median	73.00	99.00	97.00
Min; Max	42.0; 116.0	36.0; 153.0	32.0; 139.0
<60 mL/min/1.73 m^2	37 (16.4)	44 (1.7)	35 (3.8)
≥60 mL/min/1.73 m^2	188 (83.6)	2473 (98.3)	877 (96.2)

Abbreviations: BMI = body mass index; CKD-EPI = chronic kidney disease-epidemiology; DBP = diastolic blood pressure; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HbA1c = hemoglobin A1c; HDL-C = high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; SBP = systolic blood pressure; SD = standard deviation; VLDL-C = very low-density lipoprotein-cholesterol.

Note: 腹囲は、GPHZ 試験では臍位置で、GPHK 及び GPHL 試験では肋骨下端と腸骨稜の上端の中点の高さで測定した。

a Lipids and fasting insulin data are from only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.

b HbA1c data for GPHK study are from the mITT population in the efficacy analysis set.

2.7.3.3.2　結果の比較検討

本項では、GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験の有効性の結果を並列に示す。

評価項目	項番号
体重	第 2.7.3.3.2.1 項
腹囲	第 2.7.3.3.2.2 項
脂質関連パラメータ	第 2.7.3.3.2.3 項
血圧	第 2.7.3.3.2.4 項
HbA1c	第 2.7.3.3.2.5 項
空腹時血糖値	第 2.7.3.3.2.6 項
空腹時インスリン	第 2.7.3.3.2.7 項
患者報告アウトカム	第 2.7.3.3.2.8 項

2.7.3.3.2.1　体重

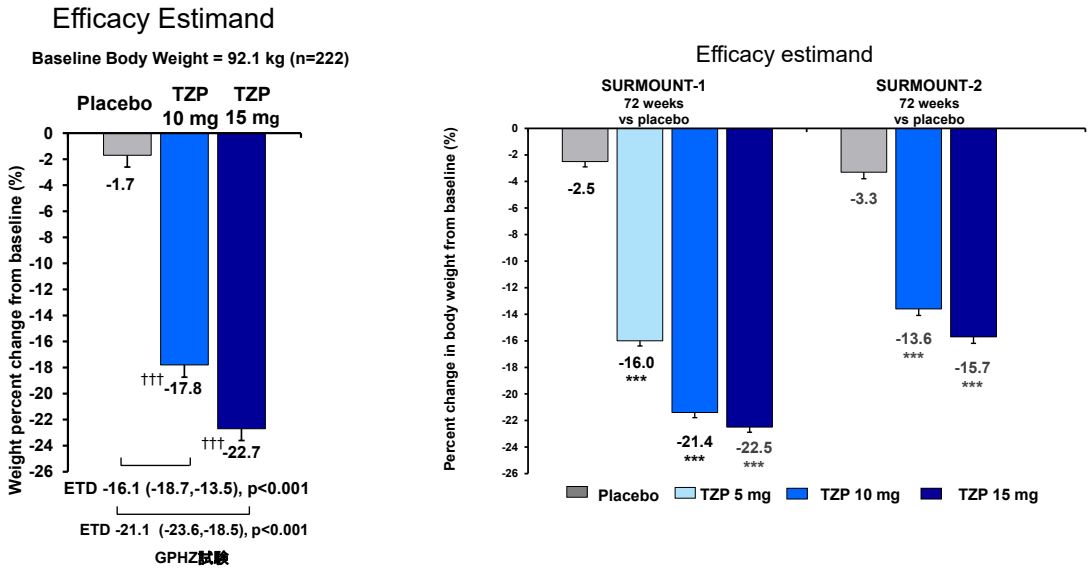
2.7.3.3.2.1.1　体重の変化率

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験では、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群は、プラセボ群と比較して、投与 72 週時点での統計学的に有意で臨床的に意味のあるベースラインからの体重減少を一貫して示した（図 2.7.3.3-1）。また、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg 群に比べて数値的に弱いながらも GPHK 試験のチルゼパチド 5 mg 群では、プラセボ群と比較して主要評価時点での統計学的に有意で臨床的に意味のあるベースラインからの体重減少が認められた（図 2.7.3.3-1）。

体重減少率は、T2D を有する被験者（GPHL 試験）よりも T2D を有しない被験者（GPHZ 及び GPHK 試験）で大きかった。これは他のインクレチン関連薬を用いた研究の知見と一致している（Davies et al. 2015、Pi-Sunyer et al. 2015、Davies et al. 2021、Wilding et al. 2021）。GPHL 試験で基礎治療として用いられている血糖降下療法は、体重に様々な影響を及ぼすことが知られている。例えば、メトホルミンは体重に影響しないが、SGLT-2 阻害薬は体重減少を誘発する可能性があり、スルホニル尿素薬は体重増加と関連している（Brown et al. 2017、Apovian et al. 2019、ADA 2022）。しかし、GPHL 試験では使用した血糖降下療法にかかわらず、チルゼパチド投与により統計学的に有意で臨床的に意味のあるベースラインからの体重減少が認められた（第 2.7.3.3.3.1 項内の無作為化時の血糖降下療法の種類別の部分集団解析結果を参照）。

以上の GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験の結果から、T2D の有無によらず、また基礎治療の血糖降下療法の種類にかかわらず、チルゼパチドの頑健で一貫した体重減少が示された。

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験での経時的な体重変化率は、第 2.7.3.5 項に示す。



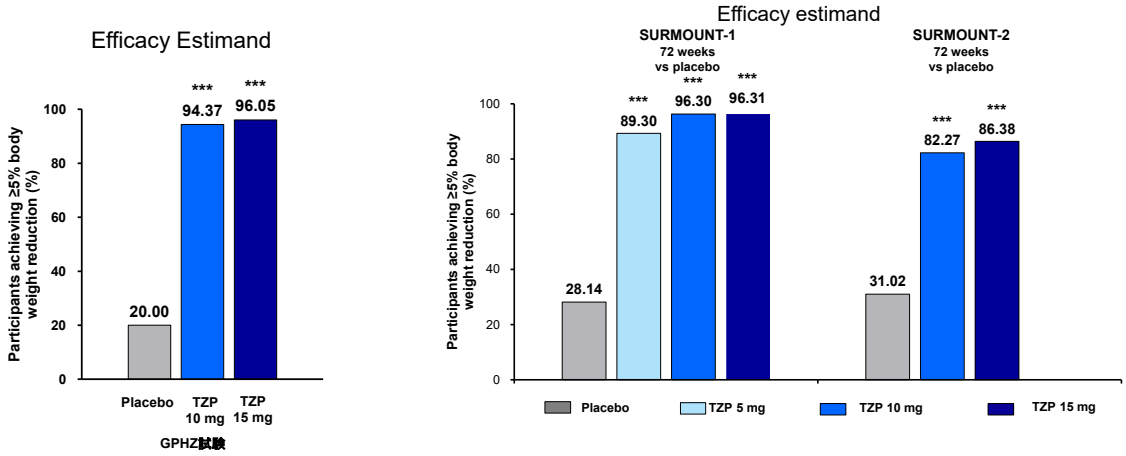
Abbreviations: n = number of participants in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; SURMOUNT-1 = GPHK study; SURMOUNT-2 = GPHL study; TZP = tirzepatide; vs = versus.
Note: Shown are the least squares means ± standard errors.
†††p-value <0.001 versus baseline.
***p-value <0.001 versus placebo, controlled for type 1 error.

図 2.7.3.3-1　ベースラインから投与 72 週までの体重の変化率
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験、GPHK 試験、GPHL 試験）

2.7.3.3.2.1.2　体重減少の目標値を達成した被験者の割合

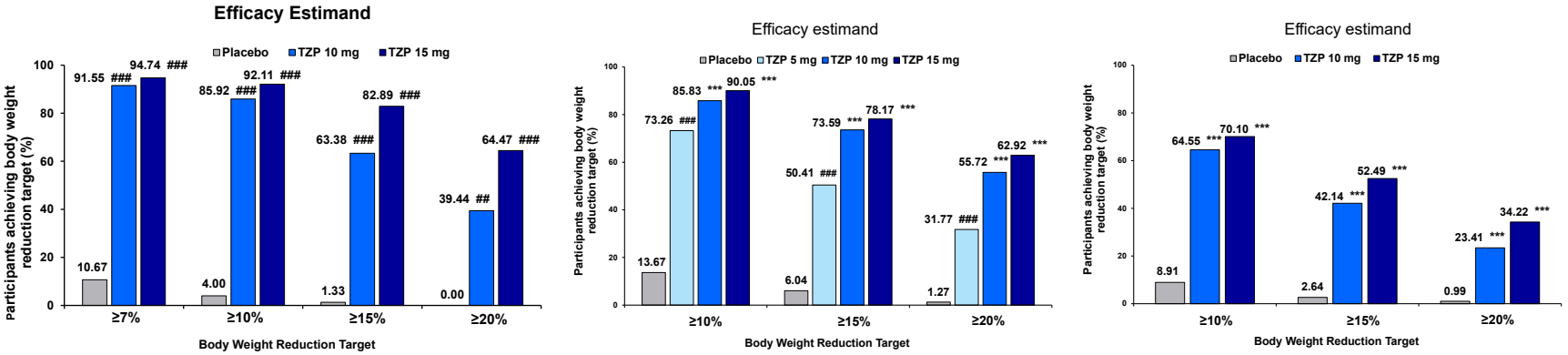
GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験では、チルゼパチド 5 mg 群（GPHK 試験のみ）、10 mg 群、及び 15 mg 群で、プラセボ群と比較して、5%以上、10%以上、15%以上、及び 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、一貫して高く、統計学的な有意差が認められた（図 2.7.3.3-2、図 2.7.3.3-3）。

体重減少の目標値を達成した被験者の割合は、GPHL 試験よりも GPHZ 及び GPHK 試験で高かった。この違いは、T2D を有する被験者で T2D を有しない被験者と比較して、肥満又は過体重に対する体重管理ではインクレチン関連治療による体重減少がより少ないと公表された試験結果から予測可能である（Davies et al. 2015、Pi-Sunyer et al. 2015、Davies et al. 2021、Wilding et al. 2021）。ただし、GPHL 試験でも、チルゼパチド群で臨床的に意味のある体重減少が認められている。



Abbreviations: SURMOUNT-1 = GPHK study; SURMOUNT-2 = GPHL study; TZP = tirzepatide; vs = versus.
***p-value <0.001 versus placebo, controlled for type 1 error.

図 2.7.3.3-2　投与 72 週時点で体重減少目標値 5%以上を達成した被験者の割合（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験、GPHK 試験、GPHL 試験）



GPHZ 試験　　GPHK 試験　　GPHL 試験

Abbreviations: TZP = tirzepatide.

***p-value <0.001 versus placebo for objectives controlled for type 1 error.

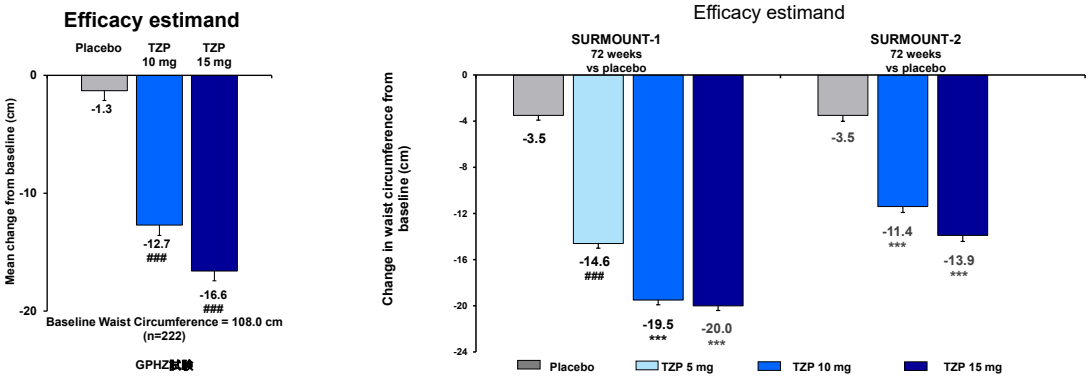
###p-value <0.001 versus placebo for objectives not controlled for type 1 error.

図 2.7.3.3-3　投与 72 週時点で体重減少目標値 10%以上、15%以上、及び 20%以上を達成した被験者の割合
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（左側：GPHZ 試験、中央：GPHK 試験、右側：GPHL 試験）

2.7.3.3.2.2　腹囲

腹囲は、GPHZ 試験では臍位置で、GPHK 及び GPHL 試験では肋骨下端と腸骨稜の上端の中点の高さで測定した（第 2.7.3.1.2 項）。

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験では、投与 72 週時点の腹囲はチルゼパチド 5 mg 群（GPHK 試験のみ）、10 mg 群、及び 15 mg 群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意で臨床的に意味のある減少を示した（図 2.7.3.3-4）。



Abbreviations: n = number of participants in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; SURMOUNT-1 = GPHK study; SURMOUNT-2 = GPHL study; TZP = tirzepatide; vs = versus.

Note 1: Shown are the least squares means ± standard errors.

Note 2: 腹囲は、GPHZ 試験では臍位置で、GPHK 及び GPHL 試験では肋骨下端と腸骨稜の上端の中点の高さで測定した。

***p-value <0.001 versus placebo, controlled for type 1 error.

###p-value <0.001 versus placebo, not controlled for type 1 error.

図 2.7.3.3-4　腹囲のベースラインから投与 72 週までの変化量
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験、GPHK 試験、GPHL 試験）

2.7.3.3.2.3　脂質関連パラメータ

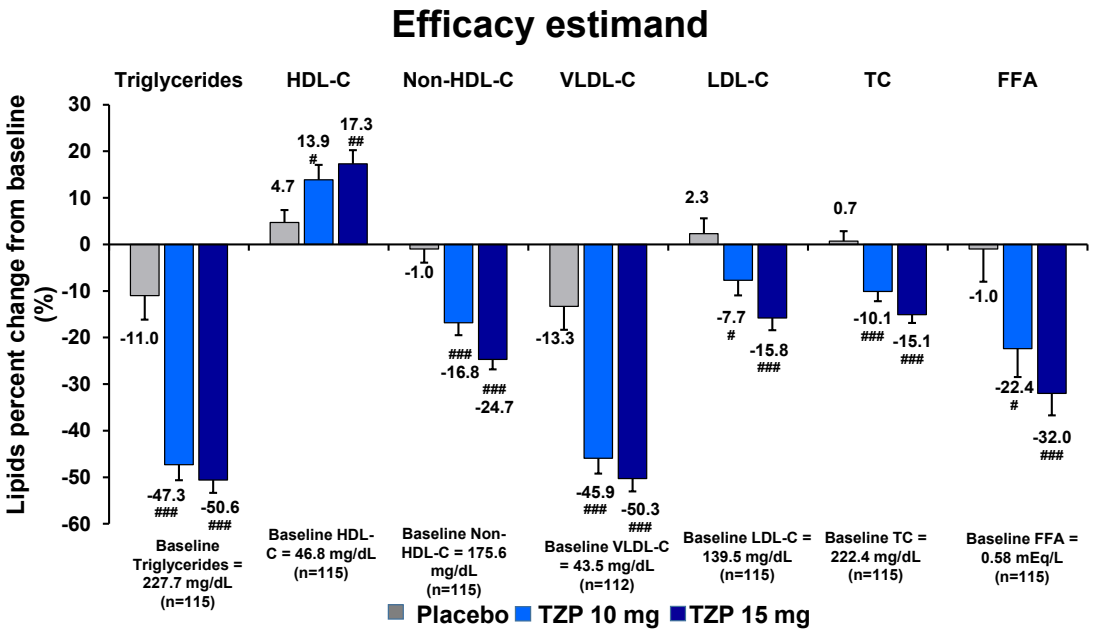
GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験で、投与 72 週時点でチルゼパチド群では、プラセボ群と比較して、トリグリセリド、non-HDL コレステロール、総コレステロール、VLDL コレステロール、及び遊離脂肪酸は低下し、HDL コレステロールは上昇した（図 2.7.3.3-5）。また、以下の結果が得られた。

- すべての試験の全チルゼパチド群では、投与 72 週時点でプラセボ群と比較して、トリグリセリド、non-HDL コレステロール、VLDL コレステロールは統計学的に有意に低下し、HDL コレステロールは統計学的に有意に上昇した。
- チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群では、プラセボ群と比較して T2D を有しない被験者（GPHZ 及び GPHK 試験）の LDL コレステロールが低下した。T2D を有する被験者（GPHL 試験）ではチルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群とプラセボ群との間に LDL コレステロールの変化量の違いはなかった。

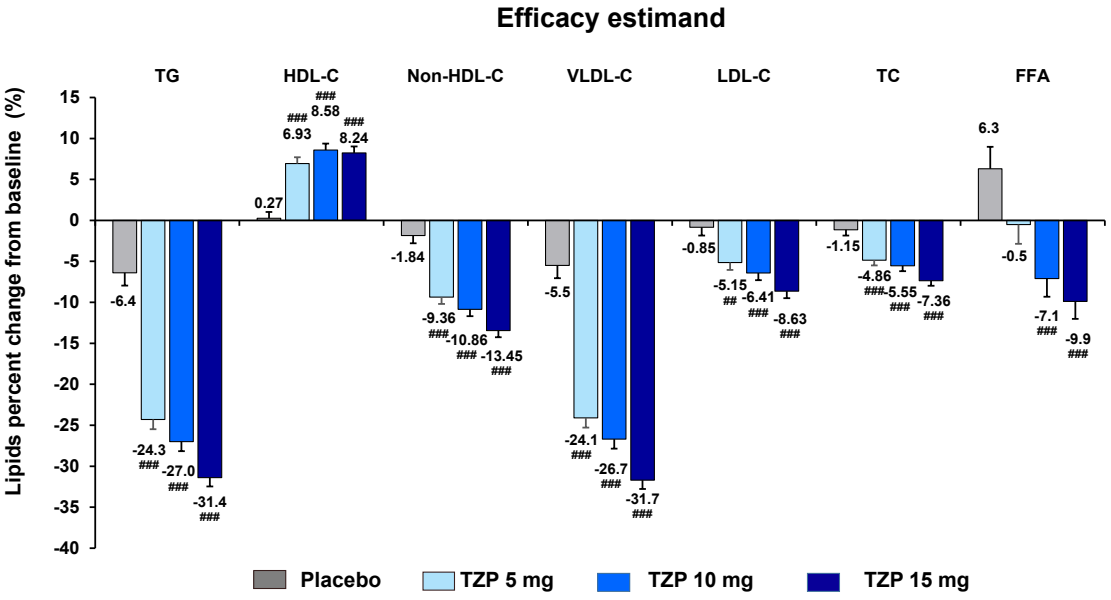
- チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群では、プラセボ群と比較して T2D を有しない被験者（GPHZ 及び GPHK 試験）及び T2D を有する被験者（GPHL 試験）で総コレステロール及び遊離脂肪酸が低下した。

なお、GPHZ 試験での脂質関連パラメータの評価は、スクリーニング時に高脂血症を有する被験者で実施した。

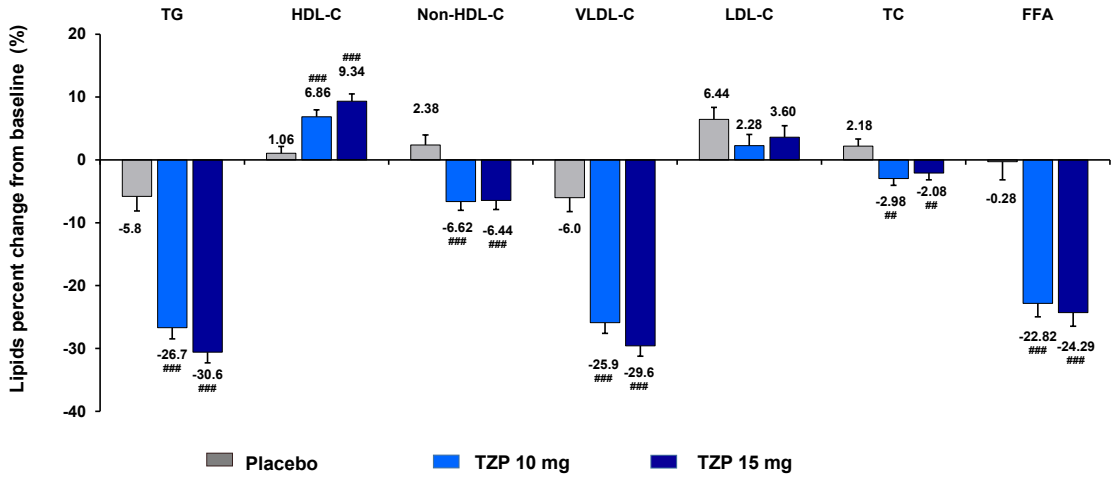
GPHZ 試験



GPHK 試験



GPHL 試験



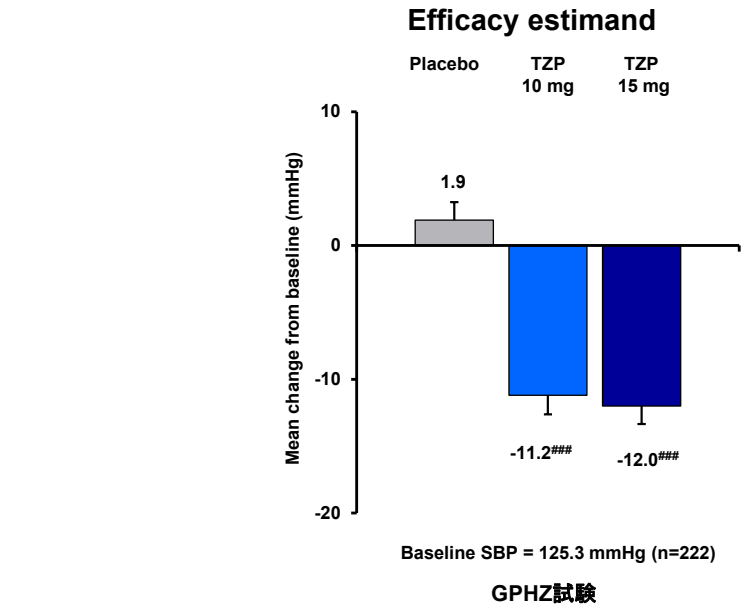
Abbreviations: FFA = free fatty acid; HDL-C = high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol; n = number of participants in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; TC = total cholesterol; TG = triglycerides; TZP = tirzepatide; VLDL-C = very low-density lipoprotein-cholesterol.
Note 1: Shown are the estimated means ± standard errors.
Note 2: Log transformations were applied to raw data for lipid parameters.
#p-value <0.05, ##p-value <0.01, ###p-value <0.001 versus placebo not controlled for type 1 error.

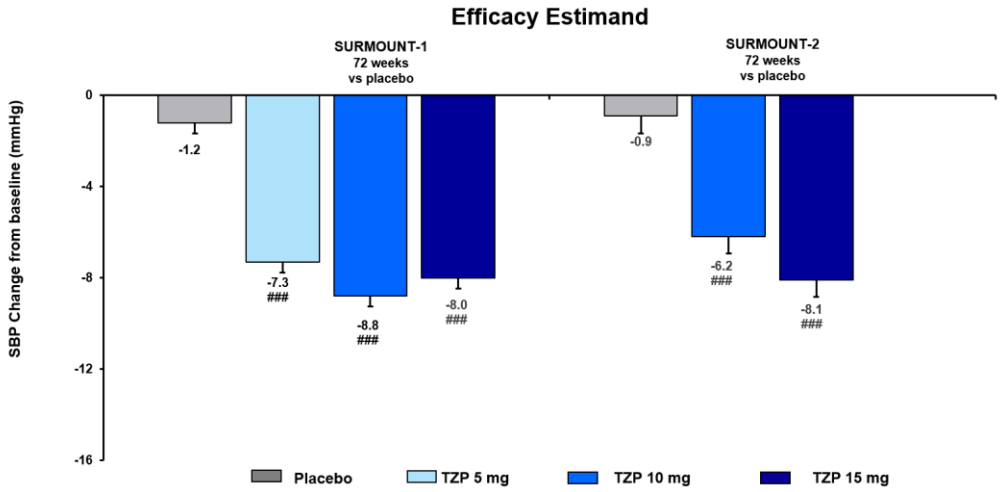
図 2.7.3.3-5　脂質関連パラメータのベースラインから投与 72 週までの変化率
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）
（GPHZ 試験［スクリーニング時に高脂血症を有する被験者］、GPHK 試験、GPHL 試験）

2.7.3.3.2.4　血圧

2.7.3.3.2.4.1　収縮期血圧

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験の投与 72 週時点での収縮期血圧は、チルゼパチド 5 mg 群（GPHK 試験のみ）、10 mg 群、及び 15 mg 群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した（図 2.7.3.3-6）。





Abbreviations: n = number of participants in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; SBP = systolic blood pressure; SURMOUNT-1 = GPHK study; SURMOUNT-2 = GPHL study; TZP = tirzepatide; vs = versus.

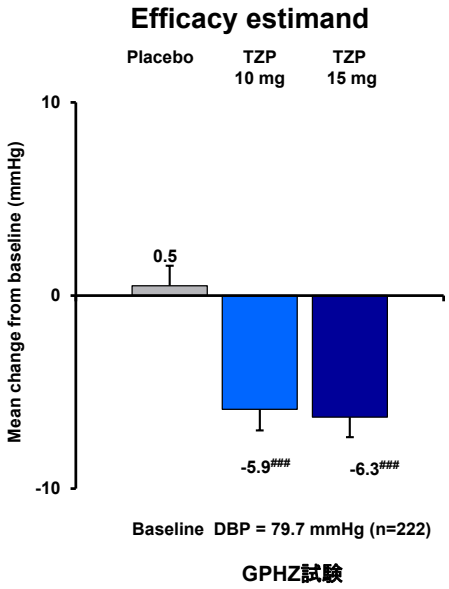
Note: Shown are least squares means ± standard errors.

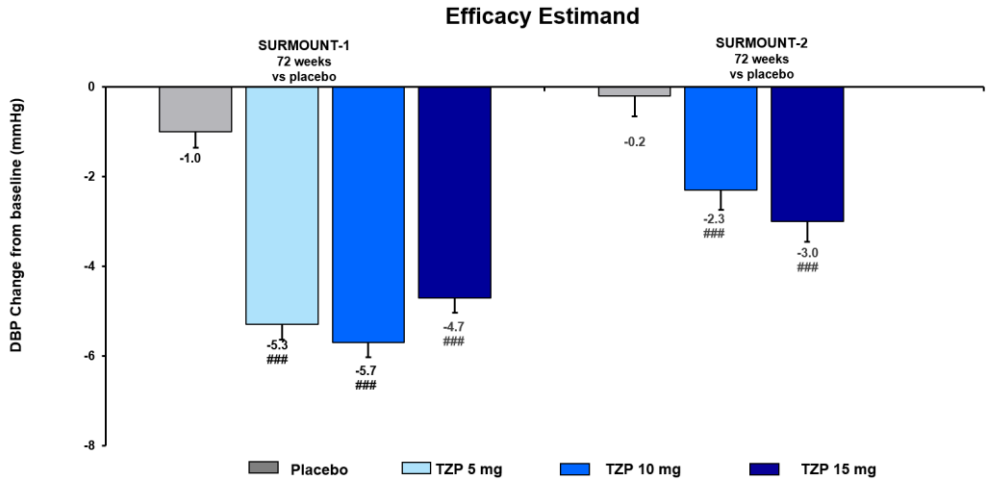
###p-value <0.001 versus placebo, not controlled for type 1 error.

図 2.7.3.3-6　収縮期血圧のベースラインから投与 72 週までの変化量
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験、GPHK 試験、GPHL 試験）

2.7.3.3.2.4.2　拡張期血圧

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験の投与 72 週時点での拡張期血圧は、チルゼパチド 5 mg 群（GPHK 試験のみ）、10 mg 群、及び 15 mg 群で、プラセボ群に対して統計学的に有意に低下した（図 2.7.3.3-7）。





Abbreviations: DBP = diastolic blood pressure; n = number of participants in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; SURMOUNT-1 = GPHK study; SURMOUNT-2 = GPHL study; TZP = tirzepatide; vs = versus.
Note: Shown are least squares means ± standard errors.
###p-value <0.001 versus placebo, not controlled for type 1 error.

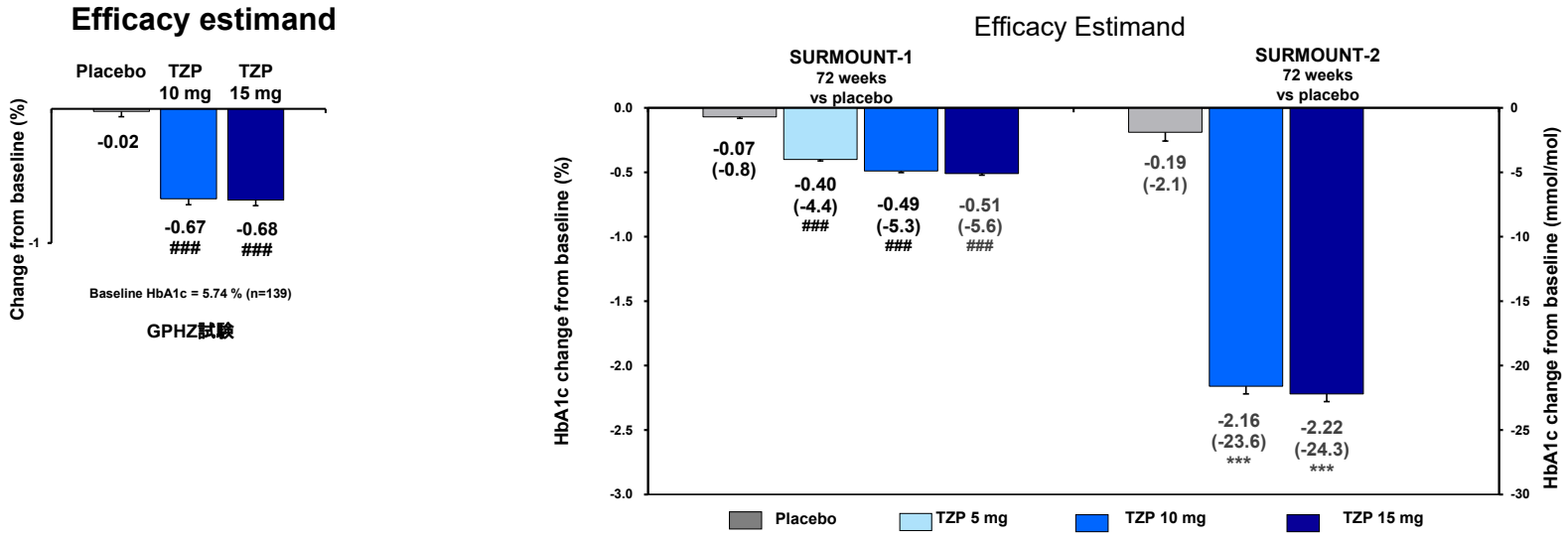
図 2.7.3.3-7　拡張期血圧のベースラインから投与 72 週までの変化量
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験、GPHK 試験、GPHL 試験）

2.7.3.3.2.5　HbA1c

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験では、投与 72 週時点の HbA1c は、チルゼパチド 5 mg 群（GPHK 試験のみ）、10 mg 群、及び 15 mg 群で、プラセボ群と比較して、統計学的に有意に低下した（図 2.7.3.3-8）。T2D を有する被験者（GPHL 試験）での HbA1c の低下は臨床的に意味が

あり、T2D を対象とした試験と同等の BMI の集団で同用量のチルゼパチド群で得られた結果と一致している（マンジャロ添付文書 2023、Sinha et al. 2023）。

なお、GPHZ 試験での HbA1c の評価は、スクリーニング時に IGT を有する被験者で実施した。



Abbreviations: HbA1c = hemoglobin A1c; IGT = impaired glucose tolerance; n = number of participants in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; SURMOUNT-1 = GPHK study; SURMOUNT-2 = GPHL study; TZP = tirzepatide; vs = versus.

Note: Data presented are the least square means ± standard errors.

***p-value <0.001 versus placebo, controlled for type 1 error.

###p-value <0.001 versus placebo, not controlled for type 1 error.

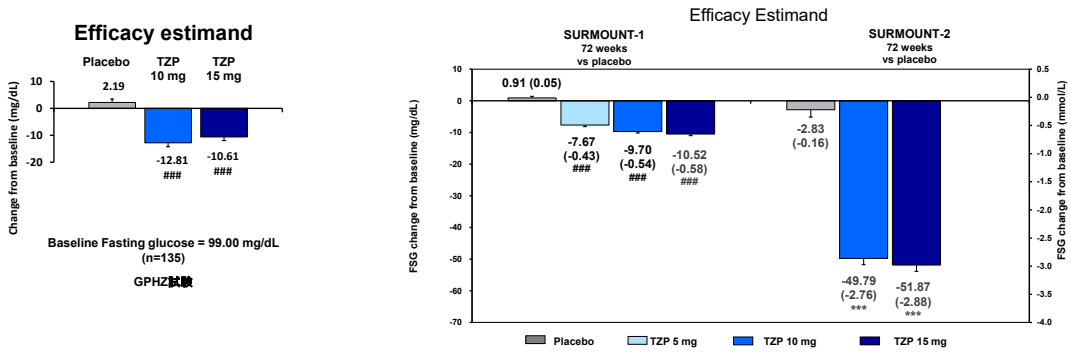
図 2.7.3.3-8　HbA1c のベースラインから投与 72 週までの平均変化量（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験［スクリーニング時に IGT を有する被験者］、GPHK 試験、GPHL 試験）

2.7.3.3.2.6　空腹時血糖値

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験では、主要評価時点の空腹時血糖値は、チルゼパチド 5 mg 群（GPHK 試験のみ）、10 mg 群、及び 15 mg 群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な低下を示した（図 2.7.3.3-9）。GPHL 試験に参加した T2D を有する被験者での空腹時血糖値の低下は臨床的に意味があるものであった。

チルゼパチド群の用量増加に伴う空腹時血糖値低下は、T2D を有する被験者（GPHL 試験）で、T2D を有しない被験者（GPHZ 及び GPHK 試験）よりも大きかった。

なお、GPHZ 試験での空腹時血糖値の評価は、スクリーニング時に IGT を有する被験者で実施した。



Abbreviations: IGT = impaired glucose tolerance; n = number of participants in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; SURMOUNT-1 = GPHK study; SURMOUNT-2 = GPHL study; TZP = tirzepatide; vs = versus.

Note: Data presented are least squares means ± standard errors.

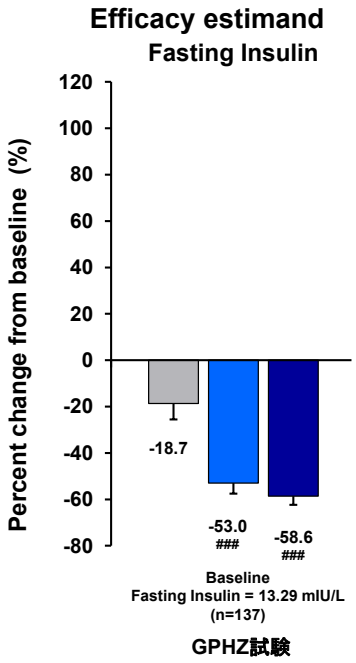
***p-value <0.001 versus placebo, controlled for type 1 error.

###p-value <0.001 versus placebo, not controlled for type 1 error.

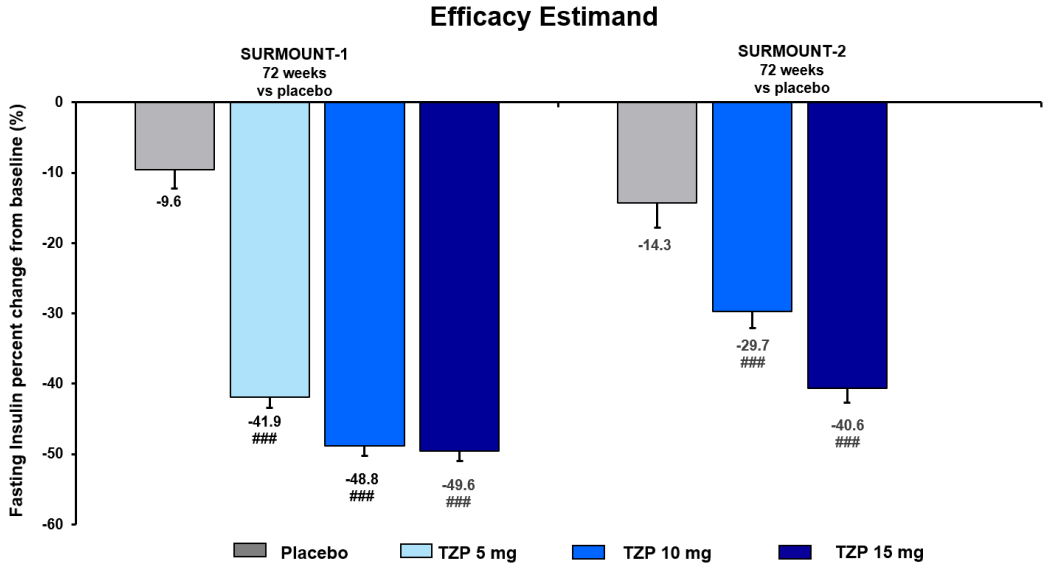
図 2.7.3.3-9　空腹時血糖値のベースラインから投与 72 週までの平均変化量
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）
（GPHZ 試験［スクリーニング時に IGT を有する被験者］、GPHK 試験、GPHL 試験）

2.7.3.3.2.7　空腹時インスリン

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験では、ベースラインから主要評価時点の空腹時インスリンは、チルゼパチド 5 mg 群（GPHK 試験のみ）、10 mg 群、及び 15 mg 群で、プラセボ群と比較して、統計学的に有意で臨床的に意味のある低下を示した（図 2.7.3.3-10）。なお、GPHZ 試験での空腹時インスリンの評価は、スクリーニング時に IGT を有する被験者で実施した。



Baseline Fasting Insulin = 13.29 mIU/L (n=137)



Abbreviations: IGT = impaired glucose tolerance; n = number of participants in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; SURMOUNT-1 = GPHK study; SURMOUNT-2 = GPHL study; TZP = tirzepatide; vs = versus.

Note: Data presented are the estimated means ± standard errors.

###p-value <0.001 versus placebo, not controlled for type 1 error.

図 2.7.3.3-10　空腹時インスリンのベースラインから投与 72 週までの変化率
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）
（GPHZ 試験［スクリーニング時に IGT を有する被験者］、GPHK 試験、GPHL 試験）

2.7.3.3.2.8　患者報告アウトカム

SF-36v2 acute 版領域（国民標準値に基づくスコア）

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験では、投与 72 週時（LOCF）の SF-36v2 acute 版身体機能領域は、チルゼパチド 5 mg 群（GPHK 試験のみ）、10 mg 群、及び 15 mg 群で、プラセボ群と比較して、統計学的に有意な改善を示した（表 2.7.3.2-21、表 2.7.3.2-30、表 2.7.3.2-38）。

全体的に、GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験のいずれも、チルゼパチド群の用量増加に伴う SF-36v2 acute 版領域スコアの段階的な改善が認められた。

IWQOL-Lite-CT

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験では、チルゼパチド 5 mg 群（GPHK 試験のみ）、10 mg 群、及び 15 mg 群は、プラセボ群と比較して IWQOL-Lite-CT の総スコア、身体機能複合スコア、心理社会複合スコア、及び身体複合スコアの統計学的に有意な改善が示された（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.64、GPHK 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.3 項］Table GPHK.8.53、及び GPHL 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.4 項］Table GPHL.8.65）。

2.7.3.3.3　部分集団の比較

2.7.3.3.3.1　GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験の部分集団解析の結果

各試験で、第 2.7.3.1.3.2.3 項に記載した部分集団解析を実施した。部分集団解析の結果、チルゼパチドは、いずれの投与群でも有効性が認められることが示唆された。

体重の変化率

いずれの被験者の部分集団でも、体重変化率に対するチルゼパチドの効果は、各試験の全体集団の結果と一致していた。チルゼパチド群ではプラセボ群と比較して、すべての部分集団で主要評価時点での良好な体重減少が示された。

以下の部分集団で投与群との交互作用が統計学的に有意であった。

- GPHZ 試験：年齢、性別、ベースラインの BMI
- GPHK 試験：年齢、人種、性別、民族、ベースラインの BMI
- GPHL 試験：性別、ベースラインの HbA1c

投与群及び投与群との交互作用の p 値は以下に示す。

- GPHZ 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.2 項）Figure GPHZ.8.15
- GPHK 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.3 項）Figure GPHK.8.23 及び Table GPHK.8.191
- GPHL 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.4 項）Figure GPHL.8.25 及び Table GPHL.8.194

5%以上の体重減少を達成した被験者の割合

いずれの被験者の部分集団でも、5%以上の体重減少を達成した被験者の割合に対するチルゼパチドの効果は、各試験の全体集団の結果と一致していた。チルゼパチド群ではプラセボ群と比較して、すべての部分集団で主要評価時点での 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合が明らかに高かった。

以下の部分集団で投与群との交互作用が統計学的に有意であった。ただし、部分集団の例数が少なく解釈には限界がある。

- GPHZ 試験：スクリーニング時の NAFLD の状況
- GPHK 試験：民族、ベースラインの BMI
- GPHL 試験：ベースラインの HbA1c

投与群及び投与群との交互作用の p 値は以下に示す。

- GPHZ 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.2 項）Table GPHZ.8.77、Table GPHZ.8.78、Table GPHZ.8.79、Table GPHZ.8.80、Table GPHZ.8.81、Table GPHZ.8.82
- GPHK 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.3 項）Figure GPHK.8.25 及び Table GPHK.8.193
- GPHL 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.4 項）Figure GPHL.8.27 及び Table GPHL.8.196

2.7.3.3.3.2　GPHK 及び GPHL 試験の日本人集団の結果

GPHK 及び GPHL 試験は日本人を含む国際共同試験であった。本項では、両試験の日本人集団の有効性の結果及び全体集団との一貫性について述べる。全体集団との一貫性の評価には、主な有効性評価項目の結果を用いた。GPHK 及び GPHL 試験の日本人集団での有効性評価項目の詳細な結果は、第 2.7.3.6 項に示す。

2.7.3.3.3.2.1　被験者の内訳

GPHK 試験

無作為割り付けされた 102 例の日本人被験者が、治験薬の投与を 1 回以上受け、mITT 集団に含まれた。試験を完了した被験者はチルゼパチド群で 93.1%～95.8%であった（表 2.7.3.3-4）。治験薬の投与を中止した被験者はチルゼパチド群では 4.2%～17.2%で、その割合は全体集団（14.1%～16.1%）と同程度であった。チルゼパチド群での治験薬の投与中止の主な理由は、有害事象 0%～6.9%、同意撤回 0%～6.9 であった。

GPHL 試験

41 例の日本人が無作為割り付けされ、全例に治験薬を 1 回以上投与し、全例が試験を完了した（表 2.7.3.3-5）。治験薬の投与を中止した日本人被験者はチルゼパチド群で 0%～14.3%で、その割合は全体集団（8.9%～13.5%）と同程度であった。主な中止理由は有害事象 0%～7.1%、同意撤回 0%～7.1%であった。

表 2.7.3.3-4　日本人集団及び全体集団での被験者の内訳（無作為割付集団［GCP 違反例を除く］）（日本人集団及び全体集団、GPHK 試験）

Patient Disposition	Japanese				Overall			
	n (%)				n (%)			
	Placebo (N=27)	TZP 5 mg (N=24)	TZP 10 mg (N=22)	TZP 15 mg (N=29)	Placebo (N=637)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=628)	TZP 15 mg (N=628)
Completed Study	23 (85.2)	23 (95.8)	21 (95.5)	27 (93.1)	489 (76.8)	555 (88.9)	555 (88.4)	564 (89.8)
Completed Treatment	22 (81.5)	23 (95.8)	21 (95.5)	24 (82.8)	468 (73.5)	536 (85.9)	526 (83.8)	533 (84.9)
Study Discontinued	4 (14.8)	1 (4.2)	1 (4.5)	2 (6.9)	148 (23.2)	69 (11.1)	73 (11.6)	64 (10.2)
Adverse Event	0	0	0	1 (3.4)	7 (1.1)	7 (1.1)	11 (1.8)	8 (1.3)
Death	0	0	0	0	4 (0.6)	4 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)
Lost to Follow Up	0	0	0	0	41 (6.4)	19 (3.0)	20 (3.2)	15 (2.4)
Missing Weight at Week 72	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Other	1 (3.7)	0	0	1 (3.4)	22 (3.5)	7 (1.1)	5 (0.8)	12 (1.9)
Physician Decision	0	0	0	0	0	0	3 (0.5)	1 (0.2)
Pregnancy	0	0	0	0	4 (0.6)	4 (0.6)	3 (0.5)	5 (0.8)
Protocol Deviation	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Withdrawal by Subject	3 (11.1)	1 (4.2)	1 (4.5)	0	68 (10.7)	28 (4.5)	29 (4.6)	22 (3.5)
Treatment Discontinued	5 (18.5)	1 (4.2)	1 (4.5)	5 (17.2)	169 (26.5)	88 (14.1)	101 (16.1)	95 (15.1)
Adverse Event	0	1 (4.2)	0	2 (6.9)	16 (2.5)	25 (4.0)	43 (6.8)	39 (6.2)
Death	0	0	0	0	3 (0.5)	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)
Lost to Follow Up	0	0	0	0	38 (6.0)	15 (2.4)	14 (2.2)	11 (1.8)
Other	1 (3.7)	0	0	1 (3.4)	17 (2.7)	5 (0.8)	5 (0.8)	9 (1.4)
Physician Decision	1 (3.7)	0	0	0	2 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.3)
Pregnancy	0	0	0	0	4 (0.6)	4 (0.6)	6 (1.0)	5 (0.8)
Protocol Deviation	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
Withdrawal by Subject	3 (11.1)	0	1 (4.5)	2 (6.9)	87 (13.7)	34 (5.4)	29 (4.6)	28 (4.5)

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects within category; TZP = tirzepatide.

Note 1: Subjects with a non-missing body weight measurement at 72-week (Visit 21 or Visit 99) and non-missing safety follow-up visit (Visit 801) were considered as study completers for those without prediabetes at randomization; subjects with a non-missing body weight measurement at 72-week (Visit 21 or Visit 99) were considered as study completers for those with prediabetes at randomization.

Note 2: Subjects with prediabetes continuing into 2-year follow up period were considered as treatment completers; for subjects with prediabetes not continuing into 2-year follow up period and with treatment disposition form at Visit 21, if their last dose date was after Visit 20 date, they were also considered as treatment completers; for all other subjects, treatment completion status was determined solely by disposition forms.

Note 3: One subject in TZP 10mg discontinued treatment before safety follow-up visit due to change residence city and did not complete treatment disposition form, therefore not included in the count of treatment discontinuation.

表 2.7.3.3-5　日本人集団及び全体集団での被験者の内訳（無作為割付集団［GCP 違反例を除く］）（日本人集団及び全体集団、GPHL 試験）

Patient Disposition	Japanese			Overall		
	n (%)			n (%)		
	Placebo (N=13)	TZP 10 mg (N=14)	TZP 15 mg (N=14)	Placebo (N=307)	TZP 10 mg (N=302)	TZP 15 mg (N=303)
Completed Study	13 (100.0)	14 (100.0)	14 (100.0)	273 (88.9)	286 (94.7)	275 (90.8)
Completed Treatment	13 (100.0)	14 (100.0)	12 (85.7)	260 (84.7)	275 (91.1)	262 (86.5)
Study Discontinued	0	0	0	34 (11.1)	16 (5.3)	28 (9.2)
Adverse Event	0	0	0	5 (1.6)	1 (0.3)	5 (1.7)
Death	0	0	0	0	2 (0.7)	0
Lost to Follow Up	0	0	0	8 (2.6)	4 (1.3)	10 (3.3)
Missing Weight at Week 72	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)
Physician Decision	0	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)
Protocol Deviation	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by Subject	0	0	0	16 (5.2)	7 (2.3)	9 (3.0)
Treatment Discontinued	0	0	2 (14.3)	47 (15.3)	27 (8.9)	41 (13.5)
Adverse Event	0	0	1 (7.1)	12 (3.9)	10 (3.3)	22 (7.3)
Death	0	0	0	0	2 (0.7)	0
Lost to Follow Up	0	0	0	7 (2.3)	3 (1.0)	9 (3.0)
Other	0	0	0	4 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
Physician Decision	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Pregnancy	0	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.7)
Protocol Deviation	0	0	0	2 (0.7)	0	0
Withdrawal by Subject	0	0	1 (7.1)	21 (6.8)	10 (3.3)	7 (2.3)

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects within category; TZP = tirzepatide.

2.7.3.3.3.2.2　人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

GPHK 試験

日本人集団の人口統計学特性及びベースライン疾患特性は、以下の項目で全体集団と異なる傾向が認められたものの、ほかの項目では全体集団との大きな違いは認められなかった（表 2.7.3.3-6）。

- 男性の割合が日本人集団で高い
- 体重、BMI、及び腹囲の平均値が日本人集団で低い
- 肥満の罹病期間が日本人集団で短い

GPHL 試験

日本人集団の人口統計学特性及びベースライン疾患特性は、以下の項目で全体集団と異なる傾向が認められたものの、ほかの項目では全体集団と大きな違いは認められなかった（表 2.7.3.3-7）。

- 男性の割合が日本人集団で高い
- 体重、BMI、及び腹囲の平均値が日本人集団で低い
- 肥満の罹病期間が日本人集団で短い
- 血糖降下薬を使用していた被験者の割合が日本人集団で低い

表 2.7.3.3-6　日本人集団及び全体集団での人口統計学的特性及びベースライン疾患特性（無作為割付集団［GCP 違反例を除く］）
（日本人集団及び全体集団、GPHK 試験）

	Japanese					Overalls				
Attribute	**Placebo (N=27)**	**TZP 5 mg (N=24)**	**TZP 10 mg (N=22)**	**TZP 15 mg (N=29)**	**Total (N=102)**	**Placebo (N=637)**	**TZP 5 mg (N=624)**	**TZP 10 mg (N=628)**	**TZP 15 mg (N=628)**	**Total (N=2517)**
Age (years), mean ± SD	43.9 ± 11.0	47.7 ± 10.8	45.5 ± 13.7	47.8 ± 10.8	46.2 ± 11.5	44.4 ± 12.6	45.5 ± 12.7	44.5 ± 12.3	44.8 ± 12.3	44.8 ± 12.5
Age Category 1 (years), n (%)										
<65	27 (100.0)	23 (95.8)	20 (90.9)	26 (89.7)	96 (94.1)	603 (94.7)	573 (91.8)	599 (95.4)	593 (94.4)	2368 (94.1)
≥65	0	1 (4.2)	2 (9.1)	3 (10.3)	6 (5.9)	34 (5.3)	51 (8.2)	29 (4.6)	35 (5.6)	149 (5.9)
Age Category 2 (years), n (%)										
<75	27 (100.0)	24 (100.0)	22 (100.0)	29 (100.0)	102 (100.0)	634 (99.5)	623 (99.8)	627 (99.8)	625 (99.5)	2509 (99.7)
≥75	0	0	0	0	0	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.5)	8 (0.3)
Female, n (%)	10 (37.0)	9 (37.5)	7 (31.8)	10 (34.5)	36 (35.3)	434 (68.1)	423 (67.8)	423 (67.4)	425 (67.7)	1705 (67.7)
Male, n (%)	17 (63.0)	15 (62.5)	15 (68.2)	19 (65.5)	66 (64.7)	203 (31.9)	201 (32.2)	205 (32.6)	203 (32.3)	812 (32.3)
Weight (kg), mean ± SD	87.44 ± 10.76	89.01 ± 11.12	86.21 ± 13.37	86.58 ± 9.74	87.30 ± 11.07	104.90 ± 21.41	103.12 ± 20.64	106.14 ± 23.28	105.62 ± 22.94	104.95 ± 22.11
Height (cm), mean ± SD	165.75 ± 8.94	165.78 ± 8.02	165.05 ± 8.73	166.45 ± 7.64	165.81 ± 8.21	165.52 ± 9.26	165.73 ± 8.99	166.11 ± 9.31	166.08 ± 9.73	165.86 ± 9.32
BMI (kg/m^2), mean ± SD	31.86 ± 3.38	32.51 ± 4.61	31.55 ± 3.42	31.26 ± 2.88	31.77 ± 3.57	38.23 ± 6.89	37.49 ± 6.62	38.31 ± 7.00	38.13 ± 6.70	38.04 ± 6.81
BMI Categories (kg/m^2), n (%)										
<30	10 (37.0)	7 (29.2)	8 (36.4)	10 (34.5)	35 (34.3)	23 (3.6)	34 (5.4)	35 (5.6)	40 (6.4)	132 (5.2)
≥30 to <35	12 (44.4)	12 (50.0)	12 (54.5)	16 (55.2)	52 (51.0)	223 (35.0)	240 (38.5)	206 (32.8)	198 (31.5)	867 (34.4)
≥35 to <40	4 (14.8)	4 (16.7)	2 (9.1)	3 (10.3)	13 (12.7)	179 (28.1)	173 (27.7)	185 (29.5)	178 (28.3)	715 (28.4)
≥40	1 (3.7)	1 (4.2)	0	0	2 (2.0)	212 (33.3)	177 (28.4)	202 (32.2)	212 (33.8)	803 (31.9)
Waist circumference (cm), mean ± SD	101.73 ± 8.40	103.09 ± 8.91	100.15 ± 8.92	100.77 ± 7.44	101.44 ± 8.32	114.09 ± 14.95	113.29 ± 14.24	114.92 ± 15.83	114.46 ± 15.61	114.19 ± 15.17
Prediabetes, n (%)	13 (48.1)	12 (50.0)	10 (45.5)	16 (55.2)	51 (50.0)	266 (41.8)	245 (39.3)	258 (41.1)	252 (40.1)	1021 (40.6)
Duration of obesity (years), mean ± SD	10.03 ± 9.46	8.18 ± 7.38	7.41 ± 8.99	9.28 ± 8.30	8.82 ± 8.50	14.08 ± 10.70	14.05 ± 10.79	14.81 ± 11.04	14.84 ± 10.75	14.45 ± 10.82

Attribute	Japanese					Overalls				
	Placebo (N=27)	TZP 5 mg (N=24)	TZP 10 mg (N=22)	TZP 15 mg (N=29)	Total (N=102)	Placebo (N=637)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=628)	TZP 15 mg (N=628)	Total (N=2517)
Systolic blood pressure (mmHg), mean ± SD	123.83 ± 10.77	126.61 ± 11.20	126.21 ± 12.82	127.07 ± 13.56	125.92 ± 12.05	122.81 ± 12.70	123.62 ± 12.49	123.78 ± 12.81	122.98 ± 12.96	123.29 ± 12.74
Diastolic blood pressure (mmHg), mean ± SD	78.93 ± 8.91	79.07 ± 9.13	79.85 ± 9.74	82.23 ± 10.86	80.10 ± 9.69	79.51 ± 7.93	79.30 ± 8.16	79.89 ± 8.32	79.35 ± 8.24	79.51 ± 8.16
Pulse rate (bpm), mean ± SD	73.17 ± 8.57	71.99 ± 9.45	69.61 ± 9.67	72.95 ± 12.00	72.06 ± 10.02	72.82 ± 9.18	72.37 ± 9.60	71.79 ± 9.55	72.44 ± 9.95	72.36 ± 9.57
eGFR (CKD-EPI), (mL/min/1.73 m^2), mean ± SD	101.37 ± 16.58	95.54 ± 15.99	100.55 ± 14.38	98.34 ± 13.74	98.96 ± 15.14	98.16 ± 18.30	97.53 ± 17.92	98.39 ± 18.25	98.22 ± 17.69	98.08 ± 18.03

Abbreviations: BMI = body mass index; CKD-EPI = chronic kidney disease-epidemiology; eGFR = estimated glomerular filtration rate; N = number of participants in population; n = number of participants in the specified category; SD = standard deviation; TZP = tirzepatide.

Note: GPHK 試験では、腹囲は肋骨下端と腸骨稜の上端の中点の高さで測定した。

表 2.7.3.3-7　日本人集団及び全体集団での人口統計学的特性及びベースライン疾患特性（無作為割付集団［GCP 違反例を除く］）
（日本人集団及び全体集団、GPHL 試験）

	Japanese				Overall			
Attribute	**Placebo (N=13)**	**TZP 10 mg (N=14)**	**TZP 15 mg (N=14)**	**Total (N=41)**	**Placebo (N=307)**	**TZP 10 mg (N=302)**	**TZP 15 mg (N=303)**	**Total (N=912)**
Age (years), mean ± SD	55.7 ± 9.5	52.6 ± 10.1	52.5 ± 10.7	53.5 ± 10.0	54.8 ± 10.5	54.3 ± 10.8	53.8 ± 10.7	54.3 ± 10.7
Age Category 1 (years), n (%)								
<65	11 (84.6)	12 (85.7)	12 (85.7)	35 (85.4)	252 (82.1)	249 (82.5)	249 (82.2)	750 (82.2)
≥65	2 (15.4)	2 (14.3)	2 (14.3)	6 (14.6)	55 (17.9)	53 (17.5)	54 (17.8)	162 (17.8)
Age Category 2 (years), n (%)								
<75	13 (100.0)	14 (100.0)	14 (100.0)	41 (100.0)	302 (98.4)	296 (98.0)	301 (99.3)	899 (98.6)
≥75	0	0	0	0	5 (1.6)	6 (2.0)	2 (0.7)	13 (1.4)
Female, n (%)	4 (30.8)	4 (28.6)	3 (21.4)	11 (26.8)	158 (51.5)	156 (51.7)	157 (51.8)	471 (51.6)
Male, n (%)	9 (69.2)	10 (71.4)	11 (78.6)	30 (73.2)	149 (48.5)	146 (48.3)	146 (48.2)	441 (48.4)
Weight (kg), mean ± SD	86.48 ± 7.24	88.96 ± 15.78	88.50 ± 10.40	88.02 ± 11.53	101.98 ± 22.27	101.52 ± 20.86	99.86 ± 20.10	101.12 ± 21.10
Height (cm), mean ± SD	167.55 ± 6.83	166.39 ± 10.02	166.89 ± 8.16	166.93 ± 8.27	166.45 ± 9.93	167.32 ± 9.10	166.91 ± 10.36	166.89 ± 9.81
BMI (kg/m^2), mean ± SD	30.84 ± 2.54	32.03 ± 4.00	31.89 ± 4.29	31.61 ± 3.66	36.75 ± 7.25	36.19 ± 6.39	35.78 ± 6.09	36.24 ± 6.60
BMI Categories (kg/m^2), n (%)								
<30	6 (46.2)	4 (28.6)	4 (28.6)	14 (34.1)	46 (15.0)	52 (17.2)	48 (15.8)	146 (16.0)
≥30 to <35	6 (46.2)	7 (50.0)	7 (50.0)	20 (48.8)	104 (33.9)	90 (29.8)	111 (36.6)	305 (33.4)
≥35 to <40	1 (7.7)	2 (14.3)	2 (14.3)	5 (12.2)	71 (23.1)	94 (31.1)	83 (27.4)	248 (27.2)
≥40	0	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (4.9)	86 (28.0)	66 (21.9)	61 (20.1)	213 (23.4)
Waist circumference (cm), mean ± SD	104.52 ± 7.71	104.75 ± 10.33	104.36 ± 6.86	104.54 ± 8.24	116.36 ± 15.59	114.69 ± 13.97	114.89 ± 13.08	115.32 ± 14.26
Duration of obesity (years), mean ± SD	16.95 ± 16.07	10.57 ± 14.97	15.61 ± 14.02	14.31 ± 14.90	18.26 ± 11.64	17.65 ± 11.92	17.49 ± 11.08	17.80 ± 11.55
Duration of T2DM (years), mean ± SD	7.68 ± 6.04	6.97 ± 5.62	8.14 ± 6.30	7.59 ± 5.86	8.82 ± 6.18	8.83 ± 6.93	8.08 ± 6.47	8.58 ± 6.54
HbA1c (%), mean ± SD	7.99 ± 0.85	7.62 ± 0.65	7.99 ± 0.59	7.86 ± 0.70	7.99 ± 0.84	8.00 ± 0.84	8.06 ± 1.00	8.02 ± 0.90

Attribute	Japanese				Overall			
	Placebo (N=13)	**TZP 10 mg (N=14)**	**TZP 15 mg (N=14)**	**Total (N=41)**	**Placebo (N=307)**	**TZP 10 mg (N=302)**	**TZP 15 mg (N=303)**	**Total (N=912)**
Participants with ≥1 antihyperglycemic medication, n (%)	8 (61.5)	11 (78.6)	12 (85.7)	31 (75.6)	286 (93.2)	289 (95.7)	285 (94.1)	860 (94.3)
Metformin	6 (46.2)	9 (64.3)	9 (64.3)	24 (58.5)	269 (87.6)	277 (91.7)	274 (90.4)	820 (89.9)
SGLT2 inhibitors	6 (46.2)	10 (71.4)	8 (57.1)	24 (58.5)	64 (20.8)	59 (19.5)	59 (19.5)	182 (20.0)
Sulfonylureas	1 (7.7)	2 (14.3)	2 (14.3)	5 (12.2)	94 (30.6)	76 (25.2)	78 (25.7)	248 (27.2)
Systolic blood pressure (mmHg), mean ± SD	125.69 ± 8.20	128.21 ± 10.49	130.07 ± 10.42	128.05 ± 9.72	131.16 ± 11.80	130.59 ± 12.24	130.17 ± 12.20	130.64 ± 12.07
Diastolic blood pressure (mmHg), mean ± SD	81.81 ± 6.96	83.86 ± 8.22	84.39 ± 7.85	83.39 ± 7.60	79.41 ± 8.45	80.11 ± 8.11	79.76 ± 8.67	79.76 ± 8.41
Pulse rate (bpm), mean ± SD	75.54 ± 12.08	74.50 ± 8.51	78.14 ± 9.86	76.07 ± 10.07	74.84 ± 9.93	75.77 ± 10.49	75.52 ± 9.40	75.37 ± 9.95
eGFR (CKD-EPI), (mL/min/1.73 m^2), mean ± SD	97.38 ± 15.10	101.21 ± 17.66	103.43 ± 12.32	100.76 ±15.01	93.39 ± 19.05	95.59 ± 17.87	95.84 ± 17.45	94.94 ± 18.15

Abbreviations: BMI = body mass index; CKD-EPI = chronic kidney disease-epidemiology; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HbA1c = hemoglobin A1c; N = number of participants in population; n = number of participants in the specified category; SD = standard deviation; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter 2; T2DM = type 2 diabetes; TZP = tirzepatide.
Note: GPHL 試験では、腹囲は肋骨下端と腸骨稜の上端の中点の高さで測定した。

2.7.3.3.3.2.3　有効性の結果

2.7.3.3.3.2.3.1　体重

GPHK 試験

おおむね日本人集団と全体集団で同様の傾向が認められた。日本人集団で、各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して顕著な体重減少が確認された（表 2.7.3.3-8）。チルゼパチド 5 mg 群と比較してチルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群の体重減少効果は大きく、また、チルゼパチド 10 mg 群と 15 mg 群の差はわずかであった。

GPHL 試験

おおむね日本人集団と全体集団で同様の傾向が認められた。日本人集団で、各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して顕著な体重減少が確認された（表 2.7.3.3-9）。

表 2.7.3.3-8　体重のベースラインから投与 72 週時までの変化率及び体重減少の目標値を達成した被験者の割合
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（日本人集団及び全体集団、GPHK 試験）

	Japanese				Overall			
Parameter	**Placebo (N=27)**	**TZP 5 mg (N=24)**	**TZP 10 mg (N=22)**	**TZP 15 mg (N=29)**	**Placebo (N=637)**	**TZP 5 mg (N=624)**	**TZP 10 mg (N=628)**	**TZP 15 mg (N=628)**
Body Weight at baseline (kg)	87.9	89.0	86.2	86.6	104.9	103.2	106.2	105.6
Body Weight % Change[a]								
Percent change from baseline at Week 72	-0.3	-12.0	-22.4	-22.1	-2.5	-16.0	-21.4	-22.5
Percent change difference from placebo at 72 weeks (95% CI)	N/A	-11.7 (-16.4, -7.1)	-22.1 (-26.8, -17.4)	-21.8 (-26.2, -17.3)	N/A	-13.5 (-14.6, -12.4)	-18.9 (-20.0, -17.8)	-20.1 (-21.2, -18.9)
Percentage of participants with Weight Reduction ≥5% at Week 72 (%)[b]	15.38	91.67	100.00	96.55	28.14	89.30	96.30	96.31
Percentage of participants with Weight Reduction ≥10% at Week 72 (%)[b]	7.69	62.50	95.45	96.55	13.67	73.26	85.83	90.05
Percentage of participants with Weight Reduction ≥15% at Week 72 (%)[b]	3.85	29.17	77.27	82.76	6.04	50.41	73.59	78.17
Percentage of participants with Weight Reduction ≥20% at Week 72 (%)[b]	3.85	8.33	63.64	65.52	1.27	31.77	55.72	62.92
Percentage of participants with Weight Reduction ≥25% at Week 72 (%)[b]	0.00	8.33	36.36	31.03	0.32	16.69	35.10	39.81

Abbreviations: CI = confidence interval; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.

Note: Shown are least squares mean.

a　MMRM analysis.

b　Logistic regression with missing value imputed using MMRM analysis at 72 weeks.

表 2.7.3.3-9　体重のベースラインから投与 72 週時までの変化率及び体重減少の目標値を達成した被験者の割合
（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（日本人集団及び全体集団、GPHL 試験）

	Japanese			Overall		
Parameter	**Placebo (N=13)**	**TZP 10 mg (N=14)**	**TZP 15 mg (N=14)**	**Placebo (N=307)**	**TZP 10 mg (N=302)**	**TZP 15 mg (N=303)**
Body Weight at baseline (kg)	86.5	89.0	88.5	102.1	101.7	99.8
Body Weight % Change[a]						
Percent change from baseline at Week 72	-3.5	-12.4	-10.2	-3.3	-13.6	-15.7
Percent change difference from placebo at 72 weeks (95% CI)	N/A	-8.9 (-14.1, -3.8)	-6.7 (-11.9, -1.5)	N/A	-10.3 (-11.7, -8.9)	-12.4 (-13.8, -11.1)
Percentage of participants with Weight Reduction ≥5% at Week 72 (%)[b]	46.15	85.71	78.57	31.02	82.27	86.38
Percentage of participants with Weight Reduction ≥10% at Week 72 (%)[b]	7.69	57.14	57.14	8.91	64.55	70.10
Percentage of participants with Weight Reduction ≥15% at Week 72 (%)[b]	0.00	35.71	14.29	2.64	42.14	52.49
Percentage of participants with Weight Reduction ≥20% at Week 72 (%)[b]	0.00	21.43	14.29	0.99	23.41	34.22
Percentage of participants with Weight Reduction ≥25% at Week 72 (%)[b]	0.00	7.14	0.00	0.33	10.03	17.28

Abbreviations: CI = confidence interval; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.

Note: Shown are least squares means.

a　MMRM analysis.

b　Logistic regression with missing value imputed using MMRM analysis at 72 weeks.

2.7.3.3.3.2.3.2　腹囲

GPHK 試験

おおむね日本人集団と全体集団で同様の傾向が認められた。日本人集団で、各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して顕著な腹囲減少が確認された（表 2.7.3.3-10）。チルゼパチド 5 mg 群と比較してチルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群の腹囲減少効果は大きく、また、チルゼパチド 10 mg 群と 15 mg 群の差はわずかであった。

GPHL 試験

おおむね日本人集団と全体集団で同様の傾向が認められた。日本人集団で、各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して顕著な腹囲減少が確認された（表 2.7.3.3-11）。

表 2.7.3.3-10　腹囲のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）
（日本人集団及び全体集団、GPHK 試験）

	Japanese				Overall			
Parameter (cm)	**Placebo (N=27)**	**TZP 5 mg (N=24)**	**TZP 10 mg (N=22)**	**TZP 15 mg (N=29)**	**Placebo (N=637)**	**TZP 5 mg (N=624)**	**TZP 10 mg (N=628)**	**TZP 15 mg (N=628)**
Baseline	101.8	103.1	100.2	100.8	114.1	113.3	115.0	114.4
Change from baseline at 72 weeks[a]	-1.0	-7.3	-17.4	-15.9	-3.5	-14.6	-19.5	-20.0
Change difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	N/A	-6.3 (-10.6, -2.0)	-16.4 (-20.8, -12.0)	-14.9 (-19.1, -10.7)	N/A	-11.2 (-12.3, -10.0)	-16.1 (-17.2, -14.9)	-16.5 (-17.7, -15.4)

Abbreviations: CI = confidence interval; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.

Note 1: Shown are least squares means.

Note 2: GPHK 試験では、腹囲は肋骨下端と腸骨稜の上端の中点の高さで測定した。

a　MMRM analysis.

表 2.7.3.3-11　腹囲のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）
（日本人集団及び全体集団、GPHL 試験）

	Japanese			Overall		
Parameter (cm)	**Placebo (N=13)**	**TZP 10 mg (N=14)**	**TZP 15 mg (N=14)**	**Placebo (N=307)**	**TZP 10 mg (N=302)**	**TZP 15 mg (N=303)**
Baseline	104.5	104.8	104.4	116.4	114.8	114.9
Change from baseline at 72 weeks[a]	-3.6	-9.4	-9.8	-3.5	-11.4	-13.9
Change difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	N/A	-5.8 (-11.1, -0.4)	-6.2 (-11.6, -0.8)	N/A	-7.8 (-9.3, -6.4)	-10.4 (-11.8, -9.0)

Abbreviations: CI = confidence interval; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.

Note 1: Shown are least squares means.

Note 2: GPHL 試験では、腹囲は肋骨下端と腸骨稜の上端の中点の高さで測定した。

a　MMRM analysis.

2.7.3.3.3.2.3.3　脂質関連パラメータ

GPHK 試験

おおむね日本人集団と全体集団で同様の傾向が認められた。各パラメータの変化量は、FFA を除いて、全体集団と比較して日本人集団でより大きかった（表 2.7.3.3-12）。

GPHL 試験

おおむね日本人集団と全体集団で同様の傾向が認められた。日本人集団でも脂質全体として顕著な改善が確認された（表 2.7.3.3-13）。

表 2.7.3.3-12　脂質関連パラメータのベースラインから投与 72 週時までの平均変化量（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）
（日本人集団及び全体集団、GPHK 試験）

Parameters		Japanese				Overall			
		Placebo (N=27)	TZP 5 mg (N=24)	TZP 10 mg (N=22)	TZP 15 mg (N=29)	Placebo (N=637)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=628)	TZP 15 mg (N=628)
Triglycerides									
Baseline	(mg/dL)	133.5	142.8	111.5	141.3	130.4	129.0	126.8	127.7
Change from baseline at 72 weeks	(mg/dL)	-5.6	-44.2	-51.5	-62.7	-8.3	-31.2	-34.6	-40.3
Percent change from baseline at 72 weeks (%)		-4.2	-33.3	-38.8	-47.3	-6.4	-24.3	-27.0	-31.4
Placebo-adjusted percent change at 72 weeks (%) (95% CI)		N/A	-30.4 (-44.0, -13.4)	-36.1 (-49.0, -20.0)	-45.0 (-55.6, -31.8)	N/A	-19.1 (-22.6, -15.4)	-21.9 (-25.3, -18.3)	-26.7 (-29.9, -23.3)
HDL-C									
Baseline	(mg/dL)	50.6	52.0	51.3	56.1	46.4	47.5	47.3	47.5
Change from baseline at 72 weeks	(mg/dL)	-0.9	1.5	5.0	6.8	0.1	3.3	4.0	3.9
Percent change from baseline at 72 weeks (%)		-1.75	2.88	9.54	12.94	0.27	6.93	8.58	8.24
Placebo-adjusted percent change at 72 weeks (%) (95% CI)		N/A	4.72 (-3.85, 14.05)	11.50 (2.16, 21.68)	14.95 (5.60, 25.13)	N/A	6.64 (4.48, 8.85)	8.29 (6.09, 10.54)	7.95 (5.76, 10.18)
Non-HDL-C									
Baseline	(mg/dL)	154.0	148.3	142.9	154.7	137.2	137.1	140.0	137.5
Change from baseline at 72 weeks	(mg/dL)	2.0	-24.8	-36.1	-40.4	-2.5	-12.9	-15.0	-18.6
Percent change from baseline at 72 weeks (%)		1.3	-16.5	-24.0	-26.9	-1.84	-9.36	-10.86	-13.45
Placebo-adjusted percent change at 72 weeks (%) (95% CI)		N/A	-17.6 (-26.4, -7.8)	-25.1 (-33.3, -15.9)	-27.8 (-35.4, -19.4)	N/A	-7.66 (-10.07, -5.20)	-9.19 (-11.56, -6.76)	-11.83 (-14.13, -9.48)
VLDL-C									
Baseline	(mg/dL)	62.1	67.5	51.0	64.8	58.9	57.9	57.2	58.0

Parameters		Japanese				Overall			
		Placebo (N=27)	**TZP 5 mg (N=24)**	**TZP 10 mg (N=22)**	**TZP 15 mg (N=29)**	**Placebo (N=637)**	**TZP 5 mg (N=624)**	**TZP 10 mg (N=628)**	**TZP 15 mg (N=628)**
Change from baseline at 72 weeks	(mg/dL)	-1.4	-20.2	-24.4	-29.0	-3.2	-14.0	-15.5	-18.4
Percent change from baseline at 72 weeks (%)		-2.3	-32.9	-39.7	-47.2	-5.5	-24.1	-26.7	-31.7
Placebo-adjusted percent change at 72 weeks (%) (95% CI)		N/A -	-31.3 (-44.9, -14.5)	-38.3 (-50.8, -22.6)	-46.0 (-56.5, -33.0)	N/A	-19.7 (-23.1, -16.0)	-22.4 (-25.8, -18.9)	-27.7 (-30.8, -24.4)
LDL-C									
Baseline	(mg/dL)	122.3	116.5	119.1	125.0	108.4	108.6	111.6	109.4
Change from baseline at 72 weeks	(mg/dL)	2.5	-14.5	-25.4	-26.5	-0.9	-5.6	-7.0	-9.4
Percent change from baseline at 72 weeks (%)		2.1	-12.0	-21.1	-21.9	-0.85	-5.15	-6.41	-8.63
Placebo-adjusted percent change at 72 weeks (%) (95% CI)		N/A	-13.8 (-23.2, -3.2)	-22.7 (-31.3, -13.0)	-23.5 (-31.7, -14.3)	N/A	-4.34 (-6.89, -1.71)	-5.61 (-8.14, -3.01)	-7.84 (-10.31, -5.31)
Total Cholesterol									
Baseline	(mg/dL)	200.6	199.8	195.7	214.4	186.2	186.9	190.7	187.2
Change from baseline at 72 weeks	(mg/dL)	0.4	-23.1	-29.7	-33.4	-2.2	-9.1	-10.4	-13.8
Percent change from baseline at 72 weeks (%)		0.2	-11.4	-14.6	-16.5	-1.15	-4.86	-5.55	-7.36
Placebo-adjusted percent change at 72 weeks (%) (95% CI)		N/A	-11.5 (-17.9, -4.7)	-14.8 (-21.1, -8.0)	-16.6 (-22.5, -10.3)	N/A	-3.75 (-5.57, -1.89)	-4.45 (-6.26, -2.60)	-6.28 (-8.05, -4.46)
FFA									
Baseline	(mEq/L)	0.48	0.50	0.46	0.43	0.47	0.47	0.48	0.46
Change from baseline at 72 weeks	(mEq/L)	0.03	-0.04	-0.05	0.01	0.03	0.00	-0.03	-0.05
Percent change from baseline at 72 weeks (%)		7.4	-7.7	-10.6	1.6	6.3	-0.5	-7.1	-9.9
Placebo-adjusted percent change at 72 weeks (%) (95% CI)		N/A	-14.1 (-34.5, 12.7)	-16.8 (-36.6, 9.2)	-5.5 (-27.3, 23.0)	N/A	-6.4 (-12.5, 0.1)	-12.5 (-18.3, -6.4)	-15.2 (-20.7, -9.3)

Abbreviations: CI = confidence interval; FFA = free fatty acid; HDL-C = high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide; VLDL-C = very low-density lipoprotein-cholesterol.
Note 1: Log transformations were applied to raw data for lipid parameters.
Note 2: Shown are the estimated means.

表 2.7.3.3-13　脂質関連パラメータのベースラインから投与 72 週時までの平均変化量（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）
（日本人集団及び全体集団、GPHL 試験）

Parameters		Japanese			Overall		
		Placebo (N=13)	TZP 10 mg (N=14)	TZP 15 mg (N=14)	Placebo (N=307)	TZP 10 mg (N=302)	TZP 15 mg (N=303)
Triglycerides							
Baseline	(mg/dL)	144.9	121.0	124.1	167.1	159.8	161.6
Change from baseline at 72 weeks	(mg/dL)	-21.4	-41.3	-41.5	-9.5	-43.4	-49.8
Percent change from baseline at 72 weeks (%)		-16.5	-32.0	-32.1	-5.8	-26.7	-30.6
Placebo-adjusted percent change at 72 weeks (%) (95% CI)		N/A	-18.5 (-38.4, 7.9)	-18.6 (-38.8, 8.2)	N/A	-22.1 (-27.3, -16.7)	-26.3 (-31.2, -21.1)
HDL-C							
Baseline	(mg/dL)	53.1	55.0	49.3	42.5	43.6	41.7
Change from baseline at 72 weeks	(mg/dL)	2.6	2.0	2.3	0.5	2.9	4.0
Percent change from baseline at 72 weeks (%)		4.96	3.81	4.36	1.06	6.86	9.34
Placebo-adjusted percent change at 72 weeks (%) (95% CI)		N/A	-1.10 (-11.16, 10.10)	-0.57 (-10.82, 10.85)	N/A	5.74 (2.73, 8.85)	8.20 (5.08, 11.41)
Non-HDL-C							
Baseline	(mg/dL)	123.4	124.6	122.9	129.3	125.9	121.3
Change from baseline at 72 weeks	(mg/dL)	-16.7	-26.6	-19.4	3.0	-8.3	-8.1

Parameters		Japanese			Overall		
		Placebo (N=13)	**TZP 10 mg (N=14)**	**TZP 15 mg (N=14)**	**Placebo (N=307)**	**TZP 10 mg (N=302)**	**TZP 15 mg (N=303)**
Percent change from baseline at 72 weeks (%)		-13.5	-21.5	-15.7	2.38	-6.62	-6.44
Placebo-adjusted percent change at 72 weeks (%) (95% CI)		N/A	-9.2 (-23.4, 7.6)	-2.6 (-18.1, 15.9)	N/A	-8.79 (-12.60, -4.82)	-8.61 (-12.47, -4.58)
VLDL-C							
Baseline	(mg/dL)	66.2	55.4	56.7	72.9	69.5	72.1
Change from baseline at 72 weeks	(mg/dL)	-9.6	-18.8	-18.9	-4.3	-18.5	-21.1
Percent change from baseline at 72 weeks (%)		-16.2	-31.8	-31.9	-6.0	-25.9	-29.6
Placebo-adjusted percent change at 72 weeks (%) (95% CI)		N/A	-18.6 (-38.4, 7.7)	-18.7 (-38.8, 7.9)	N/A	-21.2 (-26.1, -15.9)	-25.1 (-29.8, -20.0)
LDL-C							
Baseline	(mg/dL)	92.7	99.4	96.5	91.7	88.9	84.6
Change from baseline at 72 weeks	(mg/dL)	-11.2	-17.9	-10.9	5.7	2.0	3.2
Percent change from baseline at 72 weeks (%)		-11.6	-18.6	-11.4	6.44	2.28	3.60
Placebo-adjusted percent change at 72 weeks (%) (95% CI)		N/A	-7.9 (-24.1, 11.7)	0.3 (-17.5, 21.9)	N/A	-3.90 (-8.50, 0.92)	-2.67 (-7.38, 2.29)
Total Cholesterol							
Baseline	(mg/dL)	178.9	184.0	174.9	174.5	172.4	165.8
Change from baseline at 72 weeks	(mg/dL)	-13.7	-24.5	-17.3	3.7	-5.1	-3.6
Percent change from baseline at 72 weeks (%)		-7.7	-13.7	-9.6	2.18	-2.98	-2.08
Placebo-adjusted percent change at 72 weeks (%) (95% CI)		N/A	-6.5 (-16.4, 4.5)	-2.1 (-12.6, 9.6)	N/A	-5.05 (-7.94, -2.07)	-4.17 (-7.13, -1.11)
FFA							
Baseline	(mEq/L)	0.59	0.66	0.63	0.59	0.56	0.54

Parameters		Japanese			Overall		
		Placebo (N=13)	**TZP 10 mg (N=14)**	**TZP 15 mg (N=14)**	**Placebo (N=307)**	**TZP 10 mg (N=302)**	**TZP 15 mg (N=303)**
Change from baseline at 72 weeks	(mEq/L)	0.00	-0.20	-0.12	0.00	-0.13	-0.14
Percent change from baseline at 72 weeks (%)		0.2	-32.7	-19.2	-0.28	-22.82	-24.29
Placebo-adjusted percent change at 72 weeks (%) (95% CI)		N/A	-32.8 (-57.3, 5.7)	-19.3 (-49.3, 28.3)	N/A	-22.60 (-28.48, -16.24)	-24.08 (-29.92, -17.75)

Abbreviations: CI = confidence interval; FFA = free fatty acid; HDL-C = high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide; VLDL-C = very low-density lipoprotein-cholesterol.

Note 1: MMRM analysis.

Note 2: Shown are the estimated means.

2.7.3.3.3.2.3.4　　血糖コントロール項目

GPHK 試験

日本人集団で、HbA1c 及び空腹時血糖値は各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して数値的に大きな減少が確認された（表 2.7.3.3-14、表 2.7.3.3-15）。各チルゼパチド群の HbA1c 及び空腹時血糖値の変化量は、全体集団と比較して日本人集団で大きかった。

GPHL 試験

日本人集団で、HbA1c 及び空腹時血糖値は各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して顕著な減少が確認された（表 2.7.3.3-16、表 2.7.3.3-17）。各チルゼパチド群の HbA1c 及び空腹時血糖値の変化量は、全体集団と同様に臨床的に意味のあるものであった。

表 2.7.3.3-14　HbA1c のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）
（日本人集団及び全体集団、GPHK 試験）

Parameters		Japanese				Overall			
		Placebo (N=27)	TZP 5 mg (N=24)	TZP 10 mg (N=22)	TZP 15 mg (N=29)	Placebo (N=637)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=628)	TZP 15 mg (N=628)
Baseline	%	5.67	5.53	5.54	5.50	5.57	5.56	5.55	5.55
Change from baseline at 72 weeks[a]	%	0.01	-0.49	-0.66	-0.67	-0.07	-0.40	-0.49	-0.51
Change difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	%	N/A	-0.50 (-0.63, -0.38)	-0.67 (-0.80, -0.54)	-0.68 (-0.80, -0.55)	N/A	-0.33 (-0.36, -0.30)	-0.42 (-0.45, -0.38)	-0.44 (-0.48, -0.41)

Abbreviations: CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.

Note: Shown are least squares means.

a　MMRM analysis.

表 2.7.3.3-15　空腹時血糖値のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）
（日本人集団及び全体集団、GPHK 試験）

Parameters		Japanese				Overall			
		Placebo (N=27)	TZP 5 mg (N=24)	TZP 10 mg (N=22)	TZP 15 mg (N=29)	Placebo (N=637)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=628)	TZP 15 mg (N=628)
Baseline	mg/dL	95.48	97.50	95.31	97.81	95.77	95.34	95.58	95.18
Change from baseline at 72 weeks[a]	mg/dL	-0.26	-10.20	-11.96	-14.60	0.91	-7.67	-9.70	-10.52
Change difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	mg/dL	N/A	-9.94 (-13.99, -5.90)	-11.71 (-15.85, -7.57)	-14.34 (-18.31, -10.37)	N/A	-8.59 (-9.98, -7.19)	-10.61 (-12.01, -9.22)	-11.43 (-12.82, -10.03)

Abbreviations: CI = confidence interval; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.

Note: Shown are least squares means.

a　MMRM analysis.

表 2.7.3.3-16　HbA1c のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）
（日本人集団及び全体集団、GPHL 試験）

Parameters		Japanese			Overall		
		Placebo (N=13)	**TZP 10 mg (N=14)**	**TZP 15 mg (N=14)**	**Placebo (N=307)**	**TZP 10 mg (N=302)**	**TZP 15 mg (N=303)**
Baseline	%	7.99	7.62	7.99	7.96	8.02	8.07
Change from baseline at 72 weeks[a]	%	-0.41	-2.07	-2.21	-0.19	-2.16	-2.22
Change difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	%	N/A	-1.66 (-2.15, -1.16)	-1.79 (-2.28, -1.31)	N/A	-1.97 (-2.14, -1.79)	-2.03 (-2.21, -1.85)

Abbreviations: CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.

Note: Shown are least squares means.

a　MMRM analysis.

表 2.7.3.3-17　空腹時血糖値のベースラインから投与 72 週時までの平均変化量（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）
（日本人集団及び全体集団、GPHL 試験）

Parameters		Japanese			Overall		
		Placebo (N=13)	**TZP 10 mg (N=14)**	**TZP 15 mg (N=14)**	**Placebo (N=307)**	**TZP 10 mg (N=302)**	**TZP 15 mg (N=303)**
Baseline	mg/dL	143.29	128.42	147.85	157.41	158.23	161.87
Change from baseline at 72 weeks[a]	mg/dL	-6.66	-41.34	-43.35	-2.83	-49.79	-51.87

Parameters		Japanese			Overall		
		Placebo (N=13)	**TZP 10 mg (N=14)**	**TZP 15 mg (N=14)**	**Placebo (N=307)**	**TZP 10 mg (N=302)**	**TZP 15 mg (N=303)**
Change difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	mg/dL	N/A	-34.68 (-50.07, -19.28)	-36.69 (-51.93, -21.44)	N/A	-46.95 (-52.93, -40.98)	-49.04 (-55.05, -43.03)

Abbreviations: CI = confidence interval; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.

Note: Shown are least squares means.

a　MMRM analysis.

2.7.3.3.3.2.4　日本人集団及び全体集団の結果の一貫性についての検討

GPHK 及び GPHL 試験では、全体集団と日本人集団で、人口統計学的特性及びベースライン疾患特性のうち性別、体重、及び肥満の罹病期間に異なる傾向が認められたが、有効性の結果の一貫性を評価する上で問題となる違いではないと考えられた。

日本人集団で、体重、腹囲、脂質関連パラメータ、血糖コントロール項目のいずれでもプラセボ群と比較して各チルゼパチド群で良好な結果が得られており、全体集団と同様の傾向が確認された。

以上より、GPHK 及び GPHL 試験の結果を日本人の有効性の評価に用いることは可能と判断した。

2.7.3.3.4　免疫原性が有効性に及ぼす影響

免疫原性がチルゼパチドの有効性に及ぼす影響は、GPHZ 試験、及び肥満又は過体重を対象とした第 3 相試験（GPHK 及び GPHL 試験）で評価した。臨床試験で認められた TE-ADA は、チルゼパチドの良好なベネフィット・リスクバランスに影響を与えなかった。

免疫原性がチルゼパチドの有効性に及ぼす影響の評価方法の詳細及び結果は、第 2.7.2.4 項に示した。

2.7.3.4　推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析

肥満症に対するチルゼパチドの申請用法及び用量は、週 1 回 10 mg を維持用量として皮下注射することである。ただし、週 1 回 2.5 mg から開始し、4 週間の間隔で 2.5 mg ずつ増量し、週 1 回 10 mg に増量する。

なお、患者の状態に応じて適宜増減することとし、週 1 回 10 mg で効果不十分な場合は、4 週間以上の間隔で 2.5 mg ずつ増量できる。ただし、最大用量は週 1 回 15 mg までとする。

なお、審査中の独立行政法人医薬品医療機器総合機構との協議の結果、肥満症に対するチルゼパチドの用法及び用量は、以下のとおりとした。

＜用法及び用量（案）＞

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

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

＜用法及び用量に関連する注意（案）[1]＞

7.1 本剤の用量調節に際しては、以下の点に留意すること。

・ 患者の体重減少の程度や本剤に対する忍容性に応じて、週 1 回 5 mg で治療を継続することも考慮すること。［17.1.2 参照］

2.7.3.4.1　第 3 相試験の用法及び用量の設定根拠

本承認申請の評価に用いた第 3 相試験の用量は、GPHK 試験を除き、10 mg 及び 15 mg の 2 用量であった。GPHK 試験では 5 mg、10 mg、及び 15 mg の 3 用量を評価したが、主要目的は 10 mg 及び 15 mg の 2 用量に対して設定した。

10 mg 及び 15 mg の 2 用量は、海外第 2 相 GPGB 試験（第 2.7.6.8.2 項）で得られた以下の結果に基づき選択した。

- チルゼパチド 5～15 mg の投与により、プラセボと比較して統計学的に有意な体重減少が認められた。
- チルゼパチド 5 mg 群の約 50%の被験者で 5%以上の体重減少が認められたが、10%以上の体重減少を示した被験者の割合は、5 mg 群（17%）と比較して 10 mg 群（46%）及び 15 mg 群（54%）で高かった。
- 10%以上の体重減少を示した被験者の割合はチルゼパチド 10 mg 群と比較して 15 mg 群で高かったが、忍容性は 10 mg 群でより良好であった。

胃腸関連有害事象を軽減する目的で、2.5 mg 週 1 回投与を開始用量とし、その後 4 週ごとに 2.5 mg ずつ増量する用量漸増法を採用した（第 2.7.3.1.1.3 項）。この用量漸増法は、外国人 T2D 患者を対象とした第 1 相及び第 2 相試験の安全性、有効性、胃腸関連の忍容性、及び曝露量 - 反

[1] 5 mg での治療継続の注意のみ抜粋

応解析のデータに基づいて最適化した（既提出申請資料［T2D］第 2.7.3.4.2.1 項）。T2D を対象とした第 3 相試験で、この用量漸増法により胃腸関連有害事象が認容であることが確認され、この用量漸増法を含んだ用法及び用量で T2D に対する治療薬としての製造販売承認を取得している（マンジャロ添付文書 2023）。

第 3 相試験計画時、チルゼパチドを皮下投与したときの PK については、国内第 1 相 GPGC 試験と海外第 1 相 GPGA 試験を比較し、体重減少については、国内第 1 相 GPGC 試験と海外第 2 相 GPGB 及び GPGF 試験を比較した。いずれの結果においても、日本人及び外国人 T2D 患者の間で臨床的に意義のある違いは認められず（第 2.7.2.3.7.1 項）、外国人 T2D 患者と比較して日本人 T2D 患者に特有の安全性の懸念は認められなかった。このことから、日本人肥満症患者を対象とした GPHZ 試験でも、GPHK 試験を除く第 3 相試験と同様に 10 mg 及び 15 mg の用量を選択するとともに、国際共同第 3 相 GPHK 及び GPHL 試験に外国人の肥満又は過体重を有する患者と同じ用法及び用量で参加した。

2.7.3.4.2　推奨用法及び用量の設定根拠

チルゼパチドは、T2D に対する治療薬として 15 mg までの用量で承認されている（マンジャロ添付文書 2023）。

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験の結果、10 mg 及び 15 mg の有効性と良好な安全性プロファイルが示され、良好なベネフィット・リスクプロファイルが認められたことから、維持用量として 10 mg は適切と判断した。また、10 mg 及び 15 mg はいずれも臨床用量として適切と判断した。

推奨用法及び用量の設定根拠となる結果を、有効性を中心に以下に要約する。

GPHZ 試験では、主要評価項目である投与 72 週時点の体重の変化率及び 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合について、多重性の調整のもとでチルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された（第 2.7.3.2.1.1.4.1 項）。2 用量のうち低用量のチルゼパチド 10 mg 群でも、主要評価項目で臨床的に意味のある有効性が認められた。

また、高用量のチルゼパチド15 mg群では、10 mg群よりも体重の変化率がさらに大きく、15%以上や 20%以上といった大きな体重減少を達成した被験者の割合が高かった。実臨床での減量目標は、合併する健康障害の状態に応じて設定される。より高い減量目標を必要とする健康障害を有する肥満症患者にとって、チルゼパチド 15 mg 投与が有用となる可能性が考えられる。

GPHK 試験のチルゼパチド 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群、並びに GPHL 試験のチルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でも、体重の変化率、並びに 5%、10%、15%、及び 20%（GPHL 試験では加えて 25%）以上体重が減少した被験者の割合でプラセボ群に対する優越性が示された。GPHZ 試験と同様に、チルゼパチド 10 mg 群で臨床的に意味のある有効性が認められ、高用量であるほどより高い有効性が認められた。

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験のいずれでも、体重に加えて、腹囲、脂質関連パラメータ、血圧、及び患者報告アウトカムで、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群の有効性が認められた（第 2.7.3.3.2 項）。

また、GPHK 及び GPHL 試験の日本人集団の有効性は全体集団と一貫しており（第 2.7.3.3.3.2 項）、日本人集団と全体集団の安全性プロファイルに臨床的に問題となるような重要な違いは認められず（第 2.7.4.5.1 項）、日本人と外国人の PK は類似していた（第 2.7.2.3.7 項）。このことから、第 3 相試験で用いた用法用量を日本人に適用することは妥当と考えられた。

なお、審査中の独立行政法人医薬品医療機器総合機構との協議の結果、GPHK 試験における因果関係を否定できない有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合はチルゼパチド 5 mg 群と比較してチルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群で高かったことを考慮し、患者の状況に応じて、チルゼパチドを 10 mg には増量せずに 5 mg での治療を継続することも可能とすることとした。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

チルゼパチドの効果の持続は、投与 72 週時までの有効性を検討した GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験の結果に基づき評価した。

以下に示す結果から、チルゼパチドの週 1 回投与で認められた有効性は 72 週間持続することが確認された。

GPHZ 試験

チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群のいずれでも、安定した体重減少が投与初期から経時的に認められ、投与 72 週時の主要評価時点で、体重の減少度合いは落ち着き持続していた（図 2.7.3.5-1）。これらの結果から、日本肥満学会の定義に基づく肥満症を有する被験者で、チルゼパチドの臨床的に意味のある体重減少の持続が示された。

GPHK 試験

チルゼパチド 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群のいずれでも、安定した体重減少が投与初期から経時的に認められた。チルゼパチド 5 mg 群では、投与 72 週時点で体重は安定し、体重減少は維持された。チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群では、投与 72 週時点で 5 mg 群と比較して体重減少は大きく、体重の減少傾向は落ち着き持続していた（図 2.7.3.5-2）。これらの結果から、肥満又は過体重の被験者では、投与 72 週時まで、チルゼパチドの臨床的に意味のある体重減少の持続が示された。

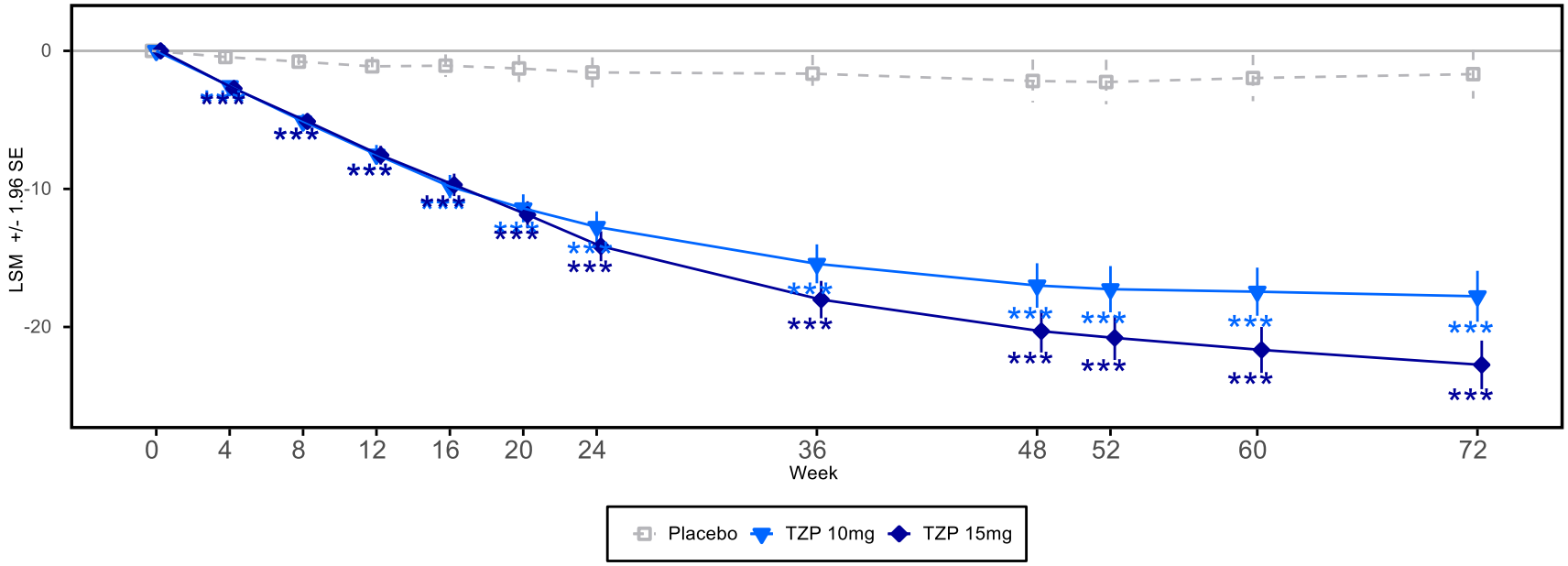
GPHL 試験

チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群のいずれでも、安定した体重減少が投与初期から経時的に認められ、投与 72 週時点で、体重の減少傾向は落ち着き持続していた（図 2.7.3.5-3）。これらの結果から、T2D を有する、肥満又は過体重の被験者では、投与 72 週時まで、チルゼパチドの臨床的に意味のある体重減少の持続が示された。

また、GPHN 試験では、36 週間の導入期間でチルゼパチドを非盲検投与した後に、52 週間の二重盲検期間でチルゼパチド又はプラセボを投与し、88 週時点の体重減少率を評価した。チルゼパチド MTD 群では、プラセボ群と比較し、投与 88 週時点での臨床的に意味のある体重減少の持続が示された（第 2.7.3.2.2.2 項）。

Summary and Analysis of Percent Change in Body Weight (%)
MMRM By Treatment and Visit from Baseline to 72 Weeks
Modified Intent-to-Treat - Efficacy Analysis Set Except for Site [redacted]
I8F-JE-GPHZ

Variable Analyzed: Percent Change from Baseline of Weight (kg)

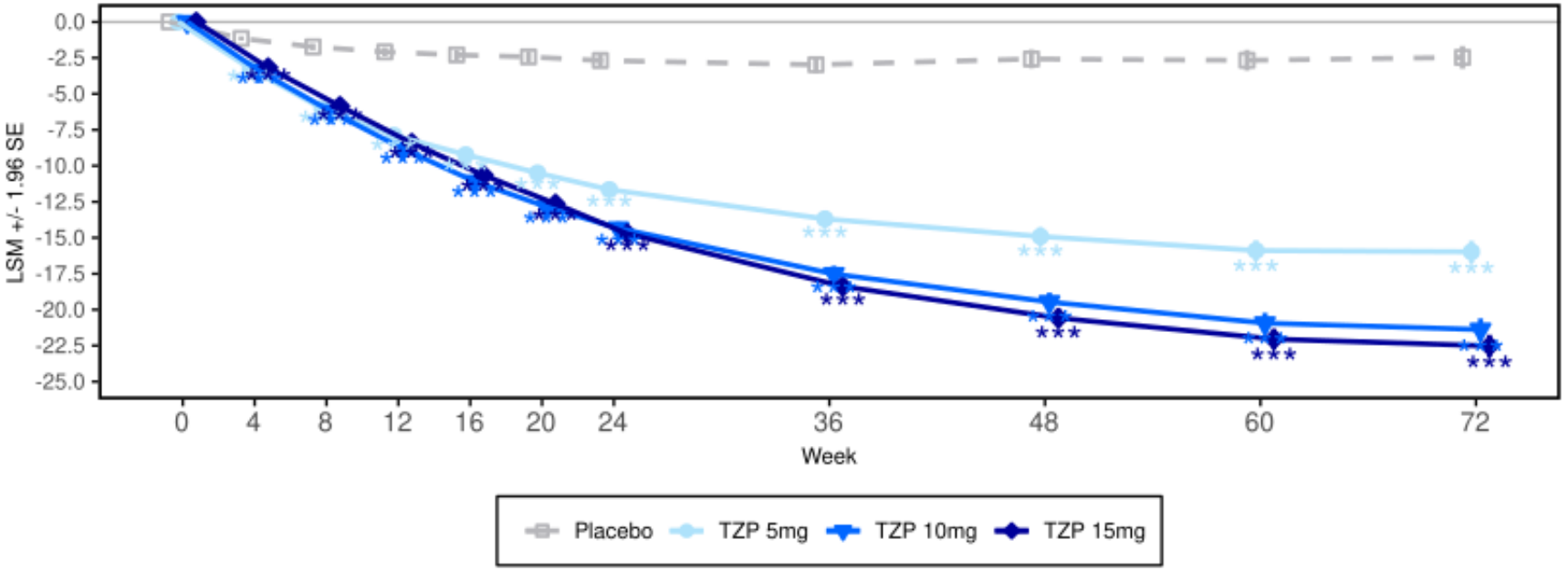


p-value vs. Placebo: ***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05
Abbreviations: LSM = least squares mean; MMRM = mixed model repeated measures; SE = standard error.
Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.
MMRM model for post-baseline measures: Variable = Baseline + IGT at Screening + Hyperlipidemia at Screening + NAFLD at Screening + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares).

図 2.7.3.5-1　体重の経時的な変化率（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Plot of Estimated Mean for Percent Change in Body Weight (%)
MMRM By Treatment and Visit from Baseline to 72 Weeks
Modified Intent-to-Treat - Efficacy Analysis Set Except for Site [redacted]
I8F-MC-GPHK Primary Study Period

Variable Analyzed: Percent Change from Baseline of Weight (kg)



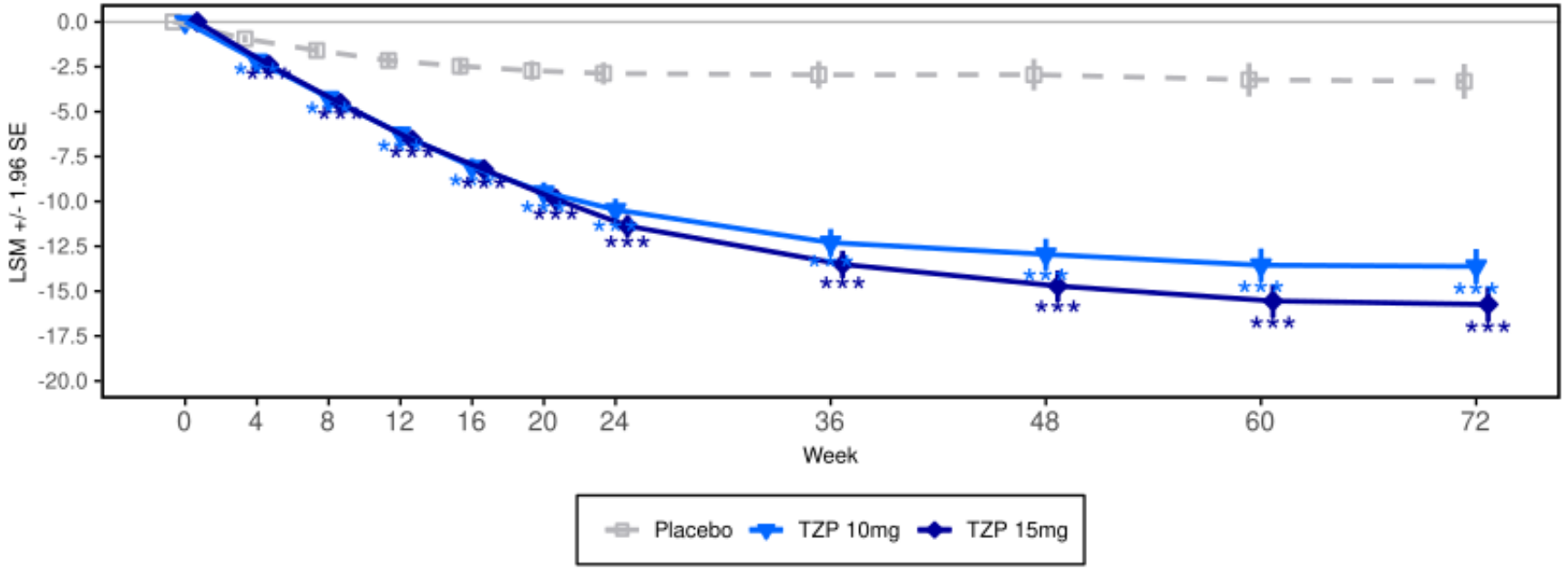
p-value vs. Placebo: ***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05
Abbreviations: LSM = least squares mean; MMRM = mixed model repeated measures; SE = standard error; TZP = tirzepatide.
Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.
MMRM model for post-baseline measures: Variable = Week 0 (Visit 3) + Analysis Country + Sex + Prediabetes Status at Randomization + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares).

Source Location: [redacted]
SoCool Program Path: [redacted]
SoCool Output Path: [redacted]
Date Stamp: [redacted]

図 2.7.3.5-2　体重の経時的な変化率（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHK 試験）

Plot of Estimated Mean for Percent Change in Body Weight (%)
MMRM By Treatment and Visit from Baseline to 72 Weeks
Modified Intent-to-Treat - Efficacy Analysis Set Except for Site [redacted]
I8F-MC-GPHL

Variable Analyzed: Percent Change from Baseline of Weight (kg)



p-value vs. Placebo: ***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05
Abbreviations: AHM = antihyperglycemic medication; LSM = least squares mean; MMRM = mixed model repeated measures; SE = standard error; 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 analysis.
MMRM model for post-baseline measures: Variable = Baseline + Analysis Country + Sex + Type of AHM Used at Randomization + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares).

Source Location: [redacted]
SoCool Program Path: [redacted]
SoCool Output Path: [redacted]
Date Stamp: [redacted]

図 2.7.3.5-3　体重の経時的な変化率（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHL 試験）

【参考文献】

American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Obesity Expert Panel. Executive summary: guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society published by the Obesity Society and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Based on a systematic review from the Obesity Expert Panel, 2013. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(suppl 2):S5-S39. https://doi.org/10.1002/oby.20821

American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(suppl 1):S13-S28. https://doi.org/10.2337/dc19-S002

American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes - 2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S125-S143. https://doi.org/10.2337/dc22-S009

Apovian CM, Okemah J, O'Neil PM. Body weight considerations in the management of type 2 diabetes. *Adv Ther*. 2019;36(1):44-58. https://doi.org/10.1007/s12325-018-0824-8

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

Brown A, Guess N, Dornhorst A, et al. Insulin-associated weight gain in obese type 2 diabetes mellitus patients: What can be done? *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(12):1655-1668. https://doi.org/10.1111/dom.13009

Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(7):687-699. https://doi.org/10.1001/jama.2015.9676

Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10278):971-984. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00213-0

Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract*. 2016;22(3):1-203. https://doi.org/10.4158/EP161365.GL

Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society [published correction appears in Circulation]. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S102-S138. https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee

Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892

Ryan DH, Yockey SR. Weight loss and improvement in comorbidity: differences at 5%, 10%, 15%, and over. *Curr Obes Rep*. 2017;6(2):187-194. https://doi.org/10.1007/s13679-017-0262-y

Sinha R, Papamargaritis D, Sargeant JA, et al. Efficacy and safety of tirzepatide in type 2 diabetes and obesity management. *J Obes Metab Syndr*. 2023:32(1):25-45. https://doi.org/10.7570/jomes22067

Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. STEP 1 Study Group. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183

Williamson DA, Bray GA, Ryan DH. Is 5% weight loss a satisfactory criterion to define clinically significant weight loss?. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(12):2319-2320. https://doi.org/10.1002/oby.21358

日本肥満学会. 肥満症診療ガイドライン 2016. 東京: ライフサイエンス出版; 2016.

日本肥満学会. 肥満症診療ガイドライン 2022. Available at: http://www.jasso.or.jp/contents/magazine/journal.html. Accessed Dec 5, 2023.

マンジャロ皮下注添付文書　日本イーライリリー株式会社 2023 年 7 月改訂（第 5 版）. Available at: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530471_2499422G1024_1_05. Accessed Dec 5, 2023.

ゼップバウンド皮下注 2.5mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 5mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 7.5mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 10mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 12.5mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 15mg アテオス

2.7.4　臨床的安全性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.4　臨床的安全性 1
2.7.4.1　医薬品への曝露 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　安全性の評価に用いた臨床試験 4
2.7.4.1.1.2　安全性評価計画 17
2.7.4.1.1.2.1　個別試験 18
2.7.4.1.1.2.1.1　安全性の評価に用いた第 3 相試験のデザイン 18
2.7.4.1.1.2.1.2　安全性の評価に用いた第 3 相試験での用量漸増方法 19
2.7.4.1.1.2.2　併合解析 19
2.7.4.1.1.2.2.1　解析方法 20
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 22
2.7.4.1.2.1　被験者の内訳 22
2.7.4.1.2.1.1　GPHZ 試験 22
2.7.4.1.2.1.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 22
2.7.4.1.2.2　曝露 23
2.7.4.1.2.2.1　GPHZ 試験 23
2.7.4.1.2.2.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 24
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 26
2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性及び疾患特性 26
2.7.4.1.3.1.1　GPHZ 試験 26
2.7.4.1.3.1.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 26
2.7.4.1.3.2　その他の疾患特性 27
2.7.4.1.3.2.1　既往歴及び合併症 27
2.7.4.1.3.2.1.1　GPHZ 試験 27
2.7.4.1.3.2.1.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 27
2.7.4.1.3.2.2　併用薬 27
2.7.4.1.3.2.2.1　GPHZ 試験 27
2.7.4.1.3.2.2.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 28
2.7.4.2　有害事象 30
2.7.4.2.1　有害事象の解析 30
2.7.4.2.1.1　有害事象の要約 30
2.7.4.2.1.1.1　GPHZ 試験 30
2.7.4.2.1.1.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 32
2.7.4.2.1.2　比較的よく見られる有害事象 34
2.7.4.2.1.2.1　GPHZ 試験 34
2.7.4.2.1.2.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 39
2.7.4.2.1.3　最悪重症度で評価した有害事象 43
2.7.4.2.1.3.1　GPHZ 試験 43
2.7.4.2.1.3.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 44
2.7.4.2.1.4　死亡 46
2.7.4.2.1.4.1　GPHZ 試験 46
2.7.4.2.1.4.2　GPHK 試験 46
2.7.4.2.1.4.3　GPHL 試験 50
2.7.4.2.1.5　その他の重篤な有害事象 52
2.7.4.2.1.5.1　GPHZ 試験 52
2.7.4.2.1.5.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 53
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 54
2.7.4.2.1.6.1　GPHZ 試験 54
2.7.4.2.1.6.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 55

2.7.4.2.1.7　器官別又は症候群別有害事象の解析 55
2.7.4.2.2　叙述 55
2.7.4.3　臨床検査値の評価 57
2.7.4.3.1　GPHZ 試験 57
2.7.4.3.2　GPHK 試験 57
2.7.4.3.3　GPHL 試験 58
2.7.4.4　バイタルサイン、身体所見、及びその他の安全性に関する所見の評価 59
2.7.4.4.1　安全性が懸念された体重減少 59
2.7.4.4.1.1　二重エネルギーX 線吸収測定法を用いた体組成の評価（GPHK 試験） 61
2.7.4.4.1.2　安全性が懸念された体重減少の結論 62
2.7.4.4.2　注目すべき有害事象 62
2.7.4.4.2.1　胃腸関連有害事象 63
2.7.4.4.2.1.1　胃腸障害の発現割合 63
2.7.4.4.2.1.1.1　GPHZ 試験 64
2.7.4.4.2.1.1.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 65
2.7.4.4.2.1.2　胃腸障害による治験薬の投与中止 67
2.7.4.4.2.1.2.1　GPHZ 試験 67
2.7.4.4.2.1.2.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 69
2.7.4.4.2.1.3　悪心、嘔吐、下痢、及び便秘 69
2.7.4.4.2.1.3.1　GPHZ 試験 69
2.7.4.4.2.1.3.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 73
2.7.4.4.2.1.4　胃腸障害の結論 76
2.7.4.4.2.2　脱水 76
2.7.4.4.2.2.1　脱水関連の有害事象 77
2.7.4.4.2.2.1.1　GPHZ 試験 77
2.7.4.4.2.2.1.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 77
2.7.4.4.2.2.2　脱水の結論 83
2.7.4.4.2.3　腎機能関連の安全性 83
2.7.4.4.2.3.1　腎臓関連有害事象 83
2.7.4.4.2.3.1.1　GPHZ 試験 83
2.7.4.4.2.3.1.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 84
2.7.4.4.2.3.2　腎機能（eGFR 及び UACR で測定） 89
2.7.4.4.2.3.2.1　GPHZ 試験 89
2.7.4.4.2.3.2.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 93
2.7.4.4.2.3.3　腎機能関連の安全性の結論 101
2.7.4.4.2.4　肝機能関連の安全性 101
2.7.4.4.2.4.1　肝胆道系障害 101
2.7.4.4.2.4.1.1　GPHZ 試験 102
2.7.4.4.2.4.1.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 102
2.7.4.4.2.4.2　高度又は重篤な肝胆道系障害 104
2.7.4.4.2.4.2.1　GPHZ 試験 104
2.7.4.4.2.4.2.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 104
2.7.4.4.2.4.3　肝機能に関する解析 108
2.7.4.4.2.4.3.1　肝機能パラメータのカテゴリー解析 108
2.7.4.4.2.4.3.1.1　GPHZ 試験 108
2.7.4.4.2.4.3.1.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 111
2.7.4.4.2.4.3.2　ベースラインからの変化量 114
2.7.4.4.2.4.3.2.1　GPHZ 試験 114
2.7.4.4.2.4.3.2.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 116
2.7.4.4.2.4.4　薬物誘発性重篤肝毒性の評価 117
2.7.4.4.2.4.4.1　GPHZ 試験 118
2.7.4.4.2.4.4.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 121

2.7.4.4.2.4.5 臨床的に問題となる可能性のある事象 124
2.7.4.4.2.4.5.1 GPHZ 試験 124
2.7.4.4.2.4.5.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 124
2.7.4.4.2.4.6 肝機能関連の安全性の結論 125
2.7.4.4.2.4.7 胆嚢障害 125
2.7.4.4.2.4.7.1 GPHZ 試験 126
2.7.4.4.2.4.7.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 127
2.7.4.4.2.4.8 胆嚢障害の結論 129
2.7.4.4.2.5 大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為 129
2.7.4.4.2.5.1 大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為関連の TEAE 131
2.7.4.4.2.5.1.1 GPHZ 試験 131
2.7.4.4.2.5.1.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 131
2.7.4.4.2.5.2 Columbia-Suicide Severity Rating Scale 135
2.7.4.4.2.5.2.1 GPHZ 試験 135
2.7.4.4.2.5.2.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 137
2.7.4.4.2.5.3 Patient Health Questionnaire-9 137
2.7.4.4.2.5.3.1 GPHZ 試験 137
2.7.4.4.2.5.3.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 138
2.7.4.4.2.5.4 大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為の結論 138
2.7.4.4.2.6 膵外分泌の安全性 139
2.7.4.4.2.6.1 チルゼパチド開発中のリスク軽減及び急性膵炎の特定 140
2.7.4.4.2.6.2 臨床事象判定委員会による急性膵炎の判定 140
2.7.4.4.2.6.3 治験担当医師によって報告され、臨床事象判定委員会で判定された膵炎 140
2.7.4.4.2.6.3.1 GPHZ 試験 140
2.7.4.4.2.6.3.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 141
2.7.4.4.2.6.4 膵炎の有害事象 142
2.7.4.4.2.6.4.1 GPHZ 試験 142
2.7.4.4.2.6.4.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 142
2.7.4.4.2.6.5 膵酵素 142
2.7.4.4.2.6.5.1 GPHZ 試験 142
2.7.4.4.2.6.5.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 148
2.7.4.4.2.6.6 膵外分泌の結論 154
2.7.4.4.2.7 心血管系の安全性 154
2.7.4.4.2.7.1 背景 154
2.7.4.4.2.7.2 血圧 155
2.7.4.4.2.7.2.1 ベースラインからの変化量 155
2.7.4.4.2.7.2.1.1 GPHZ 試験 155
2.7.4.4.2.7.2.1.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 159
2.7.4.4.2.7.2.2 バイタルサインの異常値 160
2.7.4.4.2.7.2.2.1 GPHZ 試験 161
2.7.4.4.2.7.2.2.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 162
2.7.4.4.2.7.3 低血圧 162
2.7.4.4.2.7.3.1 GPHZ 試験 163
2.7.4.4.2.7.3.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 163
2.7.4.4.2.7.4 脈拍数 167
2.7.4.4.2.7.4.1 ベースラインからの変化量 167
2.7.4.4.2.7.4.1.1 GPHZ 試験 167
2.7.4.4.2.7.4.1.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 169
2.7.4.4.2.7.4.2 異常値 170
2.7.4.4.2.7.4.2.1 GPHZ 試験 170

2.7.4.4.2.7.4.2.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）... 171
2.7.4.4.2.7.5　24 時間自由行動下血圧測定（ABPM）で評価したバイタルサイン（GPHK 試験）... 171
2.7.4.4.2.7.6　心電図パラメータ及び心拍数... 173
2.7.4.4.2.7.6.1　GPHZ 試験... 174
2.7.4.4.2.7.6.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）... 174
2.7.4.4.2.7.7　不整脈及び心伝導障害... 174
2.7.4.4.2.7.7.1　GPHZ 試験... 175
2.7.4.4.2.7.7.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）... 175
2.7.4.4.2.7.8　主要な心血管イベント（MACE）... 175
2.7.4.4.2.7.8.1　GPHZ 試験... 176
2.7.4.4.2.7.8.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）... 176
2.7.4.4.2.7.9　心血管系の安全性の結論... 177
2.7.4.4.2.8　悪性腫瘍... 178
2.7.4.4.2.8.1　悪性新生物の有害事象... 178
2.7.4.4.2.8.1.1　GPHZ 試験... 178
2.7.4.4.2.8.1.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）... 179
2.7.4.4.2.8.2　悪性腫瘍の結論... 180
2.7.4.4.2.9　甲状腺関連の安全性... 180
2.7.4.4.2.9.1　甲状腺 C 細胞過形成及び甲状腺新生物... 181
2.7.4.4.2.9.1.1　GPHZ 試験... 181
2.7.4.4.2.9.1.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）... 181
2.7.4.4.2.9.2　カルシトニン値... 181
2.7.4.4.2.9.2.1　GPHZ 試験... 181
2.7.4.4.2.9.2.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）... 183
2.7.4.4.2.9.3　甲状腺関連の安全性の結論... 187
2.7.4.4.2.10　低血糖... 187
2.7.4.4.2.10.1　背景... 187
2.7.4.4.2.10.2　低血糖の評価... 187
2.7.4.4.2.10.3　重症低血糖... 188
2.7.4.4.2.10.3.1　GPHZ 試験... 188
2.7.4.4.2.10.3.2　GPHK 試験... 188
2.7.4.4.2.10.3.3　GPHL 試験... 188
2.7.4.4.2.10.3.4　GPHM 試験... 188
2.7.4.4.2.10.4　血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖... 188
2.7.4.4.2.10.4.1　GPHZ 試験... 188
2.7.4.4.2.10.4.2　GPHK 試験... 192
2.7.4.4.2.10.4.3　GPHL 試験... 192
2.7.4.4.2.10.4.4　GPHM 試験... 193
2.7.4.4.2.10.5　低血糖の結論... 193
2.7.4.4.2.11　過敏症反応... 193
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... 194
2.7.4.4.2.11.1.1　GPHZ 試験... 194
2.7.4.4.2.11.1.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）... 195
2.7.4.4.2.11.2　高度又は重篤な過敏症反応... 197
2.7.4.4.2.11.2.1　GPHZ 試験... 197
2.7.4.4.2.11.2.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）... 197
2.7.4.4.2.11.3　過敏症反応の結論... 197
2.7.4.4.2.12　注射部位反応関連事象... 198
2.7.4.4.2.12.1　注射部位反応関連事象（MedDRA）の要約... 198
2.7.4.4.2.12.1.1　GPHZ 試験... 198
2.7.4.4.2.12.1.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）... 199

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）..... 200
2.7.4.4.2.12.2.1　GPHZ 試験..... 200
2.7.4.4.2.12.2.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）..... 200
2.7.4.4.2.12.3　注射部位反応関連事象（eCRF）..... 200
2.7.4.4.2.12.3.1　GPHZ 試験..... 200
2.7.4.4.2.12.3.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）..... 202
2.7.4.4.2.12.4　注射部位反応の結論..... 203
2.7.4.4.2.13　免疫原性..... 204
2.7.4.4.2.13.1　免疫原性の結果の定義..... 204
2.7.4.4.2.13.2　TE-ADA..... 204
2.7.4.4.2.13.2.1　GPHZ 試験..... 204
2.7.4.4.2.13.2.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）..... 207
2.7.4.4.2.13.3　TE-ADA の発現状況別の有害事象..... 209
2.7.4.4.2.13.3.1　GPHZ 試験..... 209
2.7.4.4.2.13.3.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）..... 210
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関連事象..... 211
2.7.4.4.2.13.4.1　GPHZ 試験..... 211
2.7.4.4.2.13.4.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）..... 211
2.7.4.4.2.13.5　免疫原性の結論..... 212
2.7.4.4.2.14　代謝性アシドーシス..... 212
2.7.4.4.2.14.1　代謝性アシドーシスの結論..... 212
2.7.4.4.2.15　レスキュー治療を必要とする高血糖..... 212
2.7.4.4.2.15.1　レスキュー治療を必要とする高血糖の結論..... 213
2.7.4.4.2.16　糖尿病網膜症..... 213
2.7.4.4.2.16.1　眼底検査..... 213
2.7.4.4.2.16.2　糖尿病網膜症の可能性がある事象の検索..... 214
2.7.4.4.2.16.3　糖尿病網膜症の結論..... 214
2.7.4.4.2.17　切断又は末梢血行再建..... 215
2.7.4.4.2.17.1　背景..... 215
2.7.4.4.2.17.2　切断又は末梢血行再建の有害事象..... 215
2.7.4.4.2.17.3　切断又は末梢血行再建の結論..... 216
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性..... 217
2.7.4.5.1　日本人集団と全体集団の比較..... 217
2.7.4.5.1.1　被験者の内訳..... 217
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..... 217
2.7.4.5.1.3　有害事象の要約..... 217
2.7.4.5.1.3.1　GPHK 試験..... 217
2.7.4.5.1.3.2　GPHL 試験..... 220
2.7.4.5.1.4　TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE..... 223
2.7.4.5.1.4.1　GPHK 試験..... 223
2.7.4.5.1.4.2　GPHL 試験..... 230
2.7.4.5.1.5　死亡及びその他の重篤な有害事象..... 240
2.7.4.5.1.5.1　GPHK 試験..... 240
2.7.4.5.1.5.2　GPHL 試験..... 240
2.7.4.5.1.6　その他の重要な有害事象..... 240
2.7.4.5.1.6.1　治験薬の投与中止に至った有害事象..... 240
2.7.4.5.1.6.1.1　GPHK 試験..... 240
2.7.4.5.1.6.1.2　GPHL 試験..... 241
2.7.4.5.1.7　胃腸関連有害事象..... 241
2.7.4.5.1.7.1　GPHK 試験..... 241
2.7.4.5.1.7.2　GPHL 試験..... 243

2.7.4.5.1.8　バイタルサイン 245
2.7.4.5.1.8.1　GPHK 試験 245
2.7.4.5.1.8.2　GPHL 試験 248
2.7.4.5.1.9　日本人集団における結果の要約及び全体集団との比較 251
2.7.4.5.2　特別な状況下での安全性 251
2.7.4.5.2.1　集中的な生活習慣改善プログラム実施後の安全性（GPHM 試験） 251
2.7.4.5.2.2　チルゼパチド MTD 継続群とプラセボ（チルゼパチド投与中止）群の安全性（GPHN 試験） 255
2.7.4.5.3　内因性要因 257
2.7.4.5.3.1　GPHZ 試験 257
2.7.4.5.3.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析） 258
2.7.4.5.4　外因性要因 259
2.7.4.5.5　薬物相互作用 259
2.7.4.5.6　妊娠及び授乳時の使用 259
2.7.4.5.7　過量投与 260
2.7.4.5.8　薬物乱用 260
2.7.4.5.9　離脱症状及び反跳現象 261
2.7.4.5.10　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 261
2.7.4.6　市販後データ 263
2.7.4.6.1　定期的安全性最新報告 - 定期的ベネフィット・リスク評価報告 263
2.7.4.6.2　国内の市販後データ 263
2.7.4.6.2.1　安全性定期報告 263
2.7.4.6.2.2　市販直後調査 264

2.7.4　臨床的安全性

略語一覧

略語	定義
ABPM	24 時間自由行動下血圧測定（Ambulatory Blood Pressure Monitoring）
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）
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
CCDS	企業中核データシート（Company Core Data Sheet）
CEC	臨床評価項目判定委員会（clinical endpoint committee）
CI	信頼区間（confidence interval）
CK	クレアチンキナーゼ（creatine kinase）
CKD-EPI	chronic kidney disease epidemiology collaboration
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum observed plasma drug concentration）
COVID-19	新型コロナウイルス感染症（Coronavirus Disease 2019）
CPT	Current Procedural Terminology
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
DXA	二重エネルギーX 線吸収測定法（dual-energy X-ray absorptiometry）
eCRF	電子症例報告書（electronic case report form）
eDISH	薬物誘発性重篤肝毒性（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）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice）
GE	胃内容排出（gastric emptying）
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（gamma-glutamyl transpeptidase）
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）
HBsAg	B 型肝炎ウイルス表面抗原（hepatitis B surface antigen）
HLT	高位語（high level term）
IBM	International Business Machines Corporation
ICD	国際疾病分類（International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use）
IGT	耐糖能異常（impaired glucose tolerance）
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity
ISS	Integrated Summary of Safety
LLT	下層語（lowest level term）
MACE	主要な心血管系イベント（major adverse cardiovascular events）
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-model for repeated measures）
MTD	最大耐用量（maximum tolerated dose）
NAFLD	非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease）
OGTT	経口ブドウ糖負荷試験（oral glucose tolerance test）
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
PK	薬物動態（pharmacokinetic）
PT	基本語（preferred term）

略語	定義
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）
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2
SMQ	標準検索式（Standardized MedDRA Queries）
SOC	器官別大分類（system organ class）
SU	スルホニル尿素（sulfonylurea）
T2D	2 型糖尿病（type 2 diabetes）
TE-ADA	治験薬の投与開始後に発現したチルゼパチドに対する抗薬物抗体（treatment-emergent anti-drug antibody）
TEAE	treatment-emergent adverse event
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）
USPI	米国添付文書（United States package insert）

試験名一覧

本項で使用する試験名	正式な試験名
GPGC 試験	I8F-JE-GPGC 試験
GPGU 試験	I8F-MC-GPGU 試験
GPHH 試験	I8F-MC-GPHH 試験
GPHU 試験	I8F-MC-GPHU 試験
GPGT 試験	I8F-MC-GPGT 試験
GPHG 試験	I8F-MC-GPHG 試験
GPGB 試験	I8F-MC-GPGB 試験
GPHM 試験	I8F-MC-GPHM 試験
GPHN 試験	I8F-MC-GPHN 試験
GPHK 試験	I8F-MC-GPHK 試験
GPHL 試験	I8F-MC-GPHL 試験
GPHZ 試験	I8F-JE-GPHZ 試験

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　安全性の評価に用いた臨床試験

チルゼパチドの臨床的安全性の評価には、以下に示す計 12 試験の結果を用いた。このうち、日本人が参加した第 3 相試験である GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験を、安全性評価の主な対象とした（第 2.7.4.1.1.2 項）。各個別試験の結果の詳細は、第 2.7.6 項に示した。

試験の種類	試験数	試験名
国内第 1 相試験	1 試験	GPGC 試験
海外第 1 相試験	5 試験	GPGU 試験、GPHH 試験、GPHU 試験、GPGT 試験、GPHG 試験
海外第 2 相試験	1 試験	GPGB 試験
海外第 3 相試験	2 試験	GPHM 試験、GPHN 試験
国際共同第 3 相試験	2 試験	GPHK 試験、GPHL 試験
国内第 3 相試験	1 試験	GPHZ 試験

なお、GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験に参加した 1 施設で治験施設支援機関による GCP 違反が認められた。当該施設でスクリーニングを受けた被験者（以下、GCP 違反例）を除いた治験総括報告書補遺を、本承認申請の評価資料として用いた。また、当初、申請時に提出した治験総括報告書は参考資料とした。

GCP 違反例を除外することにより失われる以下の重要な安全性情報については、必要に応じ、各該当項で除外後の結果に併記した。

- 死亡
- 重篤な有害事象
- 注目すべき有害事象のうち、重要なもの

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 3 相試験）及び表 2.7.4.1-2（第 1 相試験）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	試験報告書を添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬（製剤の種類）投与量及び投与方法	被験者数	対象被験者*	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
有効性及び安全性試験：申請する適応症に関する比較対照試験									
参考資料	I8F-MC-GPGB 海外試験	5.3.5.1.1	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 T2D 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、二重盲検、並行群間、プラセボ及び実薬対照、無作為化試験	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	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 T2D 患者（男性又は女性）	26 週間	完了 完全な報告書

試験の種類(資料の取扱い)	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬（製剤の種類）投与量及び投与方法	被験者数	対象被験者*	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
						試験完了例数：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			
評価資料 e 国内試験	I8F-JE-GPHZ	5.3.5.1.2	肥満症を有する日本人被験者を対象に、TZP 10 mg 又は 15 mg の週 1 回投与で投与 72 週時に以下の項目でプラセボと比較して優越性を示すこと • 体重の変化率 • 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合	第 3 相、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験	TZP 10 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5 mg、5 mg、7.5 mg（各 4 週間） 維持用量：10 mg TZP 15 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg（各 4 週間） 維持用量：15 mg プラセボ群 週 1 回皮下投与	全体 無作為化例数 f：225 例 投与例数 a, f：225 例 試験完了例数 f：215 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数 f：73 例 投与例数 a, f：73 例 試験完了例数 f：69 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数 f：77 例 投与例数 a, f：77 例 試験完了例数 f：76 例 プラセボ群 無作為化例数 f：75 例 投与例数 a, f：75 例 試験完了例数 f：70 例	BMI が 27 kg/m^2 以上で 2 つ以上の肥満に関連する健康障害 d を有する患者、又は BMI が 35 kg/m^2 以上で 1 つ以上の肥満に関連する健康障害 d を有する患者（男性又は女性）	72 週間	完了 完全な報告書
評価資料 e 国際共同試験	I8F-MC-GPHK	5.3.5.1.3	TZP 10 mg 又は 15 mg の週 1 回投与で投与 72 週時に以下の項目でプラセボと比較して優越性を示すこと • 体重の変化率 • 5%以上の体重減少を達成し	第 3 相、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験	TZP 5 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5 mg（4 週間） 維持用量：5 mg TZP 10 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5 mg、	全体 無作為化例数 f：2517 例 投与例数 a, f：2517 例 試験完了例数 b, f：2163 例 TZP 5 mg 群 無作為化例数 f：624 例	T2D を有しない、肥満又は体重に関連する併存疾患を 1 つ以上有する過体重の被験者（男性又は女性）	正常な血糖状態の被験者 72 週間 境界型糖尿病の被験者 176 週間	実施中 完全な報告書（72 週間）

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	対象被験者*	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
			た被験者の割合		5 mg、7.5 mg（各 4 週間） 維持用量：10 mg TZP 15 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg（各 4 週間） 維持用量：15 mg プラセボ群 週 1 回皮下投与	投与例数 a, f：624 例 試験完了例数 b, f：555 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数 f：628 例 投与例数 a, f：628 例 試験完了例数 b, f：555 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数 f：628 例 投与例数 a, f：628 例 試験完了例数 b, f：564 例 プラセボ群 無作為化例数 f：637 例 投与例数 a, f：637 例 試験完了例数 b, f：489 例 日本人被験者 TZP 5 mg 群 無作為化例数 f：24 例 投与例数 a, f：24 例 試験完了例数 b, f：23 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数 f：22 例 投与例数 a, f：22 例 試験完了例数 b, f：21 例 TZP 15 mg 群			

試験の種類(資料の取扱い)	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬（製剤の種類）投与量及び投与方法	被験者数	対象被験者*	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
						無作為化例数 f : 29 例 投与例数 a, f : 29 例 試験完了例数 b, f : 27 例 プラセボ群 無作為化例数 f : 27 例 投与例数 a, f : 27 例 試験完了例数 b, f : 23 例			
	I8F-MC-GPHK 補遺（ABPM Addendum）	同上	24 時間自由行動下血圧測定で無作為化（投与 0 週時）から投与 36 週時までの 24 時間平均心拍数及び 24 時間平均血圧（SBP/DBP）の平均変化量に対する TZP 5 mg、10 mg、及び 15 mg の効果をプラセボと比較して評価すること	同上	同上	全体 無作為化例数 f : 586 例 投与例数 a, f : 586 例 試験完了例数 c, f : 480 例 TZP 5 mg 群 無作為化例数 f : 140 例 投与例数 a, f : 140 例 試験完了例数 c, f : 111 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数 f : 148 例 投与例数 a, f : 148 例 試験完了例数 c, f : 119 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数 f : 146 例 投与例数 a, f : 146 例 試験完了例数 c, f : 122 例 プラセボ群 無作為化例数 f : 152 例 投与例数 a, f : 152 例 試験完了例数 c, f : 128 例	I8F-MC-GPHK 試験の治験実施計画書の選択基準を満たし、補遺に特有の選択基準を満たす全被験者は、必要被験者数が得られるまで参加可能	36 週間	
	I8F-MC-GPHK	同上	総脂肪面積のベー	同上	同上	全体	I8F-MC-GPHK	72 週間	

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	対象被験者*	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
	補遺 （DXA Addendum）		スラインから 72 週時までの変化率に対する TZP 5 mg、10 mg、及び 15 mg 併合の週 1 回投与がプラセボと比較して優越性を示すこと			無作為化例数：255 例 投与例数 a：255 例 試験完了例数：230 例 TZP 5 mg 群 無作為化例数：68 例 投与例数 a：68 例 試験完了例数：62 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数：63 例 投与例数 a：63 例 試験完了例数：57 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数：68 例 投与例数 a：68 例 試験完了例数：63 例 プラセボ群 無作為化例数：56 例 投与例数 a：56 例 試験完了例数：48 例	試験の治験実施計画書の選択基準を満たし、補遺に特有の選択基準を満たす全被験者は、体組成測定が可能な全身の DXA スキャナーの Hologic™ 又は Lunar™のいずれかを利用できる医療機関で、必要被験者数が得られるまで参加可能		
評価資料 e 国際共同試験	I8F-MC-GPHL	5.3.5.1.4	TZP 10 mg 又は 15 mg の週 1 回投与で投与 72 週時に以下の項目でプラセボと比較して優越性を示すこと • 体重の変化率 • 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合	第 3 相、多施設共同、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、無作為化試験	TZP 10 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5 mg、5 mg、7.5 mg（各 4 週間） 維持用量：10 mg TZP 15 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、	全体 無作為化例数 f：912 例 投与例数 a, f：912 例 試験完了例数 f：834 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数 f：302 例 投与例数 a, f：302 例 試験完了例数 f：286 例 TZP 15 mg 群	T2D を有する、肥満又は過体重の患者（男性又は女性）	72 週間	完了 完全な報告書

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	対象被験者*	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
					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	無作為化例数 f：303 例 投与例数 a, f：303 例 試験完了例数 f：275 例 プラセボ群 無作為化例数 f：307 例 投与例数 a, f：307 例 試験完了例数 f：273 例 日本人被験者 TZP 10 mg 群 無作為化例数 f：14 例 投与例数 a, f：14 例 試験完了例数 f：14 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数 f：14 例 投与例数 a, f：14 例 試験完了例数 f：14 例 プラセボ群 無作為化例数 f：13 例 投与例数 a, f：13 例 試験完了例数 f：13 例			
参考資料	I8F-MC-GPHM 海外試験	5.3.5.1.5	TZP の最大耐用量が投与 72 週時に以下の項目でプラセボと比較して優越性を示すこと • 体重の変化率 • 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合	集中的な生活習慣改善プログラムによる 12 週間の導入期間後に 72 週間の投与期間を有する、第 3 相、多施設共同、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、無作為化試験	TZP 10 mg 又は 15 mg 群 週 1 回皮下投与 最大耐用量までの用量漸増：2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg（各 4 週間） 維持用量：被験者ごとの耐用量（10 mg 又は 15 mg）	全体 集中的な生活習慣改善導入期間例数：806 例 無作為化例数：579 例 投与例数 a：579 例 試験完了例数：479 例 TZP 10 mg 又は 15 mg 群 無作為化例数：287 例	T2D を有しない、肥満、又は体重に関連する併存疾患を 1 つ以上有する過体重の被験者（男性又は女性）	72 週間	完了 完全な報告書

試験の種類(資料の取扱い)	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬（製剤の種類）投与量及び投与方法	被験者数	対象被験者*	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
					プラセボ群 週 1 回皮下投与	投与例数 a：287 例 試験完了例数：252 例 プラセボ群 無作為化例数：292 例 投与例数 a：292 例 試験完了例数：227 例			
参考資料	I8F-MC-GPHN 海外試験	5.3.5.1.6	TZP の最大耐用量が無作為化（投与 36 週時）から投与 88 週時までの体重の変化率でプラセボと比較して優越性を示すこと	36 週間の非盲検 TZP 導入期間後に 52 週間の二重盲検投与期間を有する、第 3 相、多施設共同、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、無作為化 88 週間試験	TZP 10 mg 又は 15 mg 群 週 1 回皮下投与 最大耐用量までの用量漸増：2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg（各 4 週間） 維持用量：被験者ごとの耐用量（10 mg 又は 15 mg） プラセボ群 週 1 回皮下投与	全体 組入れ及び投与例数（非盲検 TZP 導入期間）：783 例 無作為化例数：670 例 投与例数（二重盲検期間）a：670 例 試験完了例数：600 例 TZP 10 mg 又は 15 mg 群（二重盲検期間） 無作為化例数：335 例 投与例数 a：335 例 試験完了例数：310 例 プラセボ群（二重盲検期間） 無作為化例数：335 例 投与例数 a：335 例 試験完了例数：290 例	T2D を有しない、肥満、又は体重に関連する併存疾患を 1 つ以上有する過体重の被験者（男性又は女性）	88 週間	完了 完全な報告書
	I8F-MC-GPHN 補遺 （PK Addendum） 海外試験	同上	本補遺で収集したデータを主要治験実施計画書で収集したデータと合わせ、探索的解析に用いることにより、TZP 濃度のウ	試験デザインは同上。 同意被験者での PK 評価の血液検体は投与 36 週時（±3 日間）及び投与 38 週時（±7	同上	PK 解析に含まれた被験者数：97 例 97 例はすべてプラセボに割り付けられた。 無作為化後のウォッシュ	I8F-MC-GPHN 試験に参加した被験者は、任意で参加可能	同上	

試験の種類(資料の取扱い)	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬（製剤の種類）投与量及び投与方法	被験者数	対象被験者*	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
			ォッシュアウトの特徴を明らかにし、TZP 濃度と有効性、安全性及び忍容性との関連性を検討すること	日間）に収集した。		アウト期間中の TZP 濃度の特徴を明らかにするため、プラセボに割り付けられた被験者からの検体のみで TZP 濃度を解析した。			

ABPM = 24 時間自由行動下血圧測定、BMI = body mass index、DBP = 拡張期血圧、DXA = 二重エネルギーX 線吸収測定法、GCP = 医薬品の臨床試験の実施の基準、HbA1c = ヘモグロビン A1c、PK = 薬物動態、SBP = 収縮期血圧、TZP = チルゼパチド、T2D = 2 型糖尿病

a　治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者数。

b　データベースロック時に主要試験期間を完了した被験者。無作為化時に境界型糖尿病であった被験者は追加の 2 年間投与を継続中。

c　投与 36 週時に ABPM が記録された被験者数。

d　肥満に関連する健康障害は以下を指す。

- IGT：空腹時血糖値又は 0 時間 OGTT 110～125 mg/dL、もしくは 2 時間 OGTT 140～199 mg/dL であり、糖尿病の診断基準を満たさない。日本の糖尿病診療ガイドライン 2019（Araki et al. 2020）で「境界型」として記述される血糖範囲を IGT と定義する。
- 高脂血症：トリグリセリド 150 mg/dL 以上。
- NAFLD：HFF 5%以上。

e　GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験に参加した 1 施設で治験施設支援機関による GCP 違反が認められた。当該実施医療機関でスクリーニングを受けた被験者を除いた治験総括報告書補遺を、本承認申請の評価資料として用いた。また、当初、申請時に提出した治験総括報告書は参考資料とした。

f　GCP 違反が認められた実施医療機関で無作為割付された被験者を除く。

*すべての試験は成人被験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	試験報告書を添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬（製剤の種類）投与量及び投与方法	被験者数	対象被験者*	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
臨床薬理試験：患者における PD 試験及び PK/PD 試験									
参考資料	I8F-MC-GPHU 海外試験	5.3.4.2.1	アセトアミノフェンの PK プロファイルを指標とした胃内容排出への TZP の影響を検討すること	第 1 相、非盲検、固定シークエンス試験	TZP 週 1 回皮下投与 5 mg：Day 1、Day 8 10 mg：Day 15、Day 22、Day 29 15 mg：Day 36 アセトアミノフェン 経口投与：Day -1、Day 2、Day 37	全体 無作為化例数：36 例 投与例数：36 例 試験完了例数：30 例 T2D を有しない被験者 無作為化例数：18 例 投与例数：18 例 試験完了例数：15 例 T2D を有する被験者 無作為化例数：18 例 投与例数：18 例 試験完了例数：15 例	T2D を有する又は有しない、肥満又は過体重の被験者（男性又は女性）	TZP 36 日間 アセトアミノフェン 37 日間	完了 完全な報告書
参考資料	I8F-MC-GPGT 海外試験	5.3.4.2.2	メトホルミン療法下の T2D 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 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、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 mg、0.5 mg（各 4 週間） 維持用量：1 mg プラセボ	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	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 T2D 患者（男性又は女性）	28 週間	完了 完全な報告書

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	対象被験者*	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
					週 1 回皮下投与	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			
参考資料	I8F-JE-GPGC 国内試験	5.3.4.2.3	日本人 T2D 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、プラセボ対照、被験者及び評価者盲検、無作為化、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 mg 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 又は プラセボ	全体 無作為化例数 TZP：39 例 プラセボ：9 例 投与例数 a TZP：39 例 プラセボ：9 例 試験完了例数 TZP：37 例 プラセボ：9 例 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	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 T2D 患者（男性又は女性）	8 週間	完了 完全な報告書

試験の種類(資料の取扱い)	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬（製剤の種類）投与量及び投与方法	被験者数	対象被験者*	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
						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 試験完了例数：9 例			
参考資料	I8F-MC-GPHG 海外試験	5.3.4.2.4	T2D 患者に TZP を 12 週間投与したときの低血糖誘発時のグルカゴン反応を TZP 15 mg の週 1 回投与時とプラセボで比較すること	第 1 相、単施設、2 期間、被験者及び評価者盲検、無作為化、クロスオーバー、Mechanism of Action 試験	TZP 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5 mg、5 mg（各 2 週間）、10 mg（4 週間） 維持用量：15 mg プラセボ 週 1 回皮下投与	全体 無作為化例数：42 例 投与例数：42 例 試験完了例数：33 例 TZP[b] 無作為化例数：21 例 投与例数：21 例 試験完了例数：15 例 プラセボ[b] 無作為化例数：21 例 投与例数：21 例 試験完了例数：18 例	食事療法及び運動療法、並びに安定した用量のメトホルミン療法を行っている T2D 患者（男性又は女性）	12 週間	完了 完全な報告書
参考資料	I8F-MC-GPGU 海外試験	5.3.4.2.5	TZP を 18 週間（±1 週間）投与したときの睡眠時代謝率への効果をプラセボと比較すること	第 1 相、単施設、治験依頼者、評価者、及び被験者盲検、プラセボ対照、無作為化、並行群間、Mechanism of Action 試験	TZP 15 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5 mg、5 mg（各 2 週間）、10 mg（4 週間） 維持用量：15 mg（10 週間） プラセボ 週 1 回皮下投与	全体 無作為化例数：55 例 投与例数[a]：55 例 試験完了例数：48 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数：27 例 投与例数[a]：27 例 試験完了例数：24 例 プラセボ	T2D を有しない肥満の被験者（男性又は女性）	18 週間	完了 完全な報告書

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の主な目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	対象被験者*	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
						無作為化例数：28 例 投与例数 a：28 例 試験完了例数：24 例			
参考資料	I8F-MC-GPHH 海外試験	5.3.4.2.6	臨床診療で TZP 5 mg を投与したときの投与 3 週時のエネルギー摂取への効果をプラセボと比較すること	第 1 相、多施設共同、無作為化、部分盲検、プラセボ及びリラグルチド対照、並行群間、Mechanism of Action 試験	TZP 週 1 回皮下投与 用量漸増：5 mg、10 mg（各 3 週間） リラグルチド 週 1 回皮下投与 用量漸増：0.6 mg、1.2 mg、1.8 mg、2.4 mg（各 1 週間） 維持用量：3 mg（10 日間） プラセボ 週 1 回皮下投与	全体 無作為化例数：114 例 投与例数 a：114 例 試験完了例数：101 例 TZP 無作為化例数：37 例 投与例数 a：37 例 試験完了例数：31 例 リラグルチド 無作為化例数：38 例 投与例数 a：38 例 試験完了例数：36 例 プラセボ 無作為化例数：39 例 投与例数 a：39 例 試験完了例数：34 例	T2D を有しない、肥満又は過体重の被験者（男性又は女性）	6 週間	完了 完全な報告書

DPP-4 = ジペプチジルペプチダーゼ 4、PK = 薬物動態、TZP = チルゼパチド、T2D = 2 型糖尿病

a　治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者数。

b　クロスオーバー試験のため、チルゼパチド群に無作為に割り付けられた被験者にはチルゼパチド及びプラセボが投与された。

*すべての試験は成人被験者を対象として実施した。

2.7.4.1.1.2　安全性評価計画

本 2.7.4 項では、日本肥満学会の定義に基づく日本人肥満症患者に対するチルゼパチドの安全性を評価するため、当該肥満症患者が参加した国内第 3 相試験 1 試験（GPHZ 試験）の結果、及び肥満又は過体重の日本人被験者が参加した国際共同第 3 相試験 2 試験（GPHK 及び GPHL 試験）を併合した結果（以下、GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）を中心に示した。

GPHK 及び GPHL 試験を併合することは、以下の理由から適切と考えた。

- 両試験で認められた安全性プロファイルが類似している
- 試験デザインが類似している
- BMI の選択基準が同じである

なお、GPHL 試験はチルゼパチド 5 mg 群を有していないため、GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）のチルゼパチド 5 mg 群は GPHK 試験のみの結果であることに、留意が必要である。

その他、以下の結果を特定の項に示した。

- 肥満に対する集中的な生活習慣改善プログラム実施後のチルゼパチド MTD 投与時の安全性、及びチルゼパチドの導入期間（36 週間）後のチルゼパチド MTD 継続群とプラセボ（チルゼパチド投与中止）群の安全性を評価するため、海外第 3 相試験である GPHM 及び GPHN 試験の結果を提示した（第 2.7.4.5.2 項）。

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、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。チルゼパチド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、それぞれ以下の version の MedDRA を用いて読み替えた。

- GPHZ 試験：MedDRA version 26.0
- GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）：MedDRA version 25.1

注目すべき有害事象の評価方法及び解析方法は、第 2.7.4.4.2 項の各事象の冒頭に示した。

各試験の安全性評価計画及び解析方法の詳細は、各試験の第 2.7.6 項及び統計解析計画書に示す。

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詳細は、第 5.3 項の各第 3 相試験の治験総括報告書補遺 COVID-19 appendix を参照。

2.7.4.1.1.2.1　個別試験

本項では、安全性の評価に用いた主な 3 試験（GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験）の試験デザイン及び用量漸増方法について述べる。

GPHM 及び GPHN 試験の試験デザイン及び用量漸増方法は、第 2.7.4.5.2.1 項及び第 2.7.4.5.2.2 項に示した。

2.7.4.1.1.2.1.1　安全性の評価に用いた第 3 相試験のデザイン

安全性の評価に用いた主な 3 試験の試験デザインの特徴を以下に示す。

GPHZ 試験

GPHZ 試験は、BMI が 27 kg/m^2 以上かつ 35 kg/m^2 未満で 2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する被験者又は BMI が 35 kg/m^2 以上で 1 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する被験者を対象に、体重管理のための低カロリー食及び運動量の増加と併せてチルゼパチド 10 mg 及び 15 mg を週 1 回皮下投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する、第 3 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験である。肥満に関連する健康障害は、IGT、高脂血症、及び NAFLD と定義した。

	定義
IGT	空腹時血糖値又は 0 時間 OGTT 110～125 mg/dL、もしくは 2 時間 OGTT 140～199 mg/dL であり、糖尿病の診断基準を満たさない。日本の糖尿病診療ガイドライン 2019（Araki et al. 2020）で「境界型」として記述される血糖範囲を IGT と定義する。
高脂血症	トリグリセリド 150 mg/dL 以上。
NAFLD	HFF 5%以上。

被験者はチルゼパチド 10 mg 群、15 mg 群、又はプラセボ群に 1:1:1 の比で無作為割付され、体重減少効果を評価する 72 週間の投与期間及び 4 週間の安全性の後観察期間を完了した。

GPHZ 試験の目的、評価項目、選択・除外基準、治療期間、症例数は、肥満症診療ガイドライン 2016 で推奨される肥満症治療薬の適応及び評価基準案に準じてデザインされ（日本肥満学会 2016）、肥満症診療ガイドライン 2022 にも準拠している（日本肥満学会 2022）。

GPHK 試験

GPHK 試験は、T2D を有しない、肥満（BMI が 30 kg/m^2 以上）の被験者、又は体重に関連した併存疾患（例：高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸、又は心血管疾患）を 1 つ以上有する過体重（BMI が 27 kg/m^2 以上）の被験者を対象に、チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg を週 1 回投与したときの体重管理に関する有効性をプラセボと比較する、第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。

被験者はチルゼパチド 5 mg 群、10 mg 群、15 mg 群、又はプラセボ群に 1:1:1:1 の比で無作為割付された。無作為割付時に境界型糖尿病を有しない被験者は、72 週間の投与期間を完了後、4

週間の安全性の後観察期間を完了した。また、無作為割付時に境界型糖尿病を有する被験者は、72 週間の投与期間を完了後、最初に無作為割付された投与群のまま更に 2 年間の二重盲検投与期間を継続した。本 2.7.4 項では、最初の 72 週間（主要評価期間）及び安全性の後観察期間のデータを示す。

GPHL 試験

GPHL 試験は、T2D を有する、肥満又は過体重の被験者を対象に、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg を週 1 回投与したときの体重管理に関する有効性をプラセボ週 1 回皮下投与と比較する、第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。

被験者はチルゼパチド 10 mg 群、15 mg 群、又はプラセボ群に 1:1:1 の比で無作為割付され、体重減少効果を評価する 72 週間の投与期間に無作為割付され、投与期間最終来院後に 4 週間の安全性の後観察期間を完了した。

2.7.4.1.1.2.1.2　安全性の評価に用いた第 3 相試験での用量漸増方法

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験では、以下の表に示した用量漸増法を用いてチルゼパチド 5 mg（GPHK 試験のみ）、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 ずつ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 T2D 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 受容体作動薬及びチルゼパチドの第 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
チルゼパチド 5 mg 群 [a]	2.5 mg	**5 mg**	**5 mg**	**5 mg**	**5 mg**	**5 mg**
チルゼパチド 10 mg 群	2.5 mg	5 mg	7.5 mg	**10 mg**	**10 mg**	**10 mg**
チルゼパチド 15 mg 群	2.5 mg	5 mg	7.5 mg	10 mg	12.5 mg	**15 mg**

Note：太字と網掛けは、各群の維持用量を示している。
[a]　GPHK 試験のみ

2.7.4.1.1.2.2　併合解析

本医薬品製造販売承認申請では、GPHZ 試験の個別試験結果、並びに GPHK 及び GPHL 試験の Pooled 解析（表 2.7.4.1-3）結果を示した。

以下に、GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）の概要を示す。

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では、チルゼパチド群とプラセボ群間の不均衡のエビデンスの強さを比較することにより、チルゼパチドの薬物作用を評価した。GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）の結果の詳細は、Analyses for Integrated Information for Japan（以下、解析帳票集）（第 5.3.5.3.7 項）に示す。

表 2.7.4.1-3　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）の概要（GCP 違反例を除く）

試験	GPHK 試験、GPHL 試験
投与期間	治験薬の初回投与から安全性の後観察期間又は試験中止日
内容	GPHK 及び GPHL 試験の Pooled 解析データ
投与群	プラセボ群（N=944） チルゼパチド 5 mg 群（N=624）（GPHK 試験のみ） チルゼパチド 10 mg 群（N=930） チルゼパチド 15 mg 群（N=931） 全チルゼパチド群（すべてのチルゼパチド群の合計、以下同様）（N=2485） 合計（N=3429）
投与群の比較	チルゼパチド 5 mg 群、10 mg 群、15 mg 群、全チルゼパチド群対プラセボ群
解析	安全性解析のフルセット [a]

Abbreviations: ECG = electrocardiogram; N = number of participants; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a　以下を含む：治験薬曝露量、人口統計学的特性、既往歴、併用薬、TEAE、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、ECG

2.7.4.1.1.2.2.1　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。

試験間の無作為割付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、解析は無作為割付された維持用量に基づいて実施した。

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、チルゼパチド群を分子、プラセボ群を分母として示した。

Crowe et al.（2016）の方法による Study-size 調整発現割合も用いた。具体的には、各投与群について、併合した事象の発現割合は、個々の試験での事象の発現割合の加重和とした。ただし、重みは、併合された全試験の被験者の総数に対する個々の試験の被験者の総数の割合とした。

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 TEAE（PT）に対して、その TEAE を発現した被験者の総数を、その TEAE の総リスク時間で除して算出した。TEAE ごとの総リスク時間は、TEAE を発現した被験者での事象の初回発現までの時間と、TEAE 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 TEAE 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 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（例：肝酵素、膵酵素）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。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。

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と評価項目を解析モデルに含めた。

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。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　被験者の内訳

被験者は治験薬の投与中止後も治験を継続することを可能とし、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には、試験中止より早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。そのため、本項では、治験薬の投与中止及び試験の中止の両方を要約する。

2.7.4.1.2.1.1　GPHZ 試験

GCP 違反が認められた実施医療機関でスクリーニングを受けた 65 例（無作為割付された 42 例を含む）が被験者集団から除外された。安全性の解析対象は、GCP 違反が認められた実施医療機関で無作為割付された 42 例（プラセボ群 14 例、チルゼパチド 10 mg 群 15 例、チルゼパチド 15 mg 群 13 例）を除いた 225 例とした。以降は、GCP 違反例を除いた 225 例の結果を示す。全体で被験者の 95.6%が試験を完了し、85.3%が治験薬の投与を完了した。試験を完了した被験者（チルゼパチド 10 mg 群：94.5%、チルゼパチド 15 mg 群：98.7%、プラセボ群：93.3%）の割合は、いずれの群でも高かった。治験薬投与を完了した被験者（チルゼパチド群 10 mg 群：82.2%、チルゼパチド 15 mg 群：84.4%、プラセボ群：89.3%）の割合は、各チルゼパチド群と比較してプラセボ群で高かった（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.1）。

最も多く報告された試験中止の理由は、各チルゼパチド群では同意撤回（チルゼパチド 10 mg 群：2.7%、チルゼパチド 15 mg 群：1.3%、プラセボ群：0%）、プラセボ群では有害事象（チルゼパチド 10 mg 群：1.4%、チルゼパチド 15 mg 群：0%、プラセボ群：4.0%）であった。また、最も多く報告された治験薬の投与中止理由は、いずれの投与群でも有害事象（チルゼパチド 10 mg 群：9.6%、チルゼパチド 15 mg 群：10.4%、プラセボ群：6.7%）であった。

被験者の内訳の詳細は第 2.7.3.2.1.1.3 項を参照。

2.7.4.1.2.1.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

GCP 違反が認められた実施医療機関でスクリーニングを受けた 60 例（無作為割付された 48 例を含む）が被験者集団から除外された。安全性の解析対象は、GCP 違反が認められた実施医療機関で無作為割付された 48 例（プラセボ群 14 例、チルゼパチド 5 mg 群 6 例、チルゼパチド 10 mg 群 18 例、チルゼパチド 15 mg 群 10 例）を除いた 3429 例とした。以降は、GCP 違反例を除いた 3429 例の結果を示す。

全体で被験者の 84.3%が試験を完了し、82.0%が治験薬の投与を完了した。試験を完了した被験者（全チルゼパチド群：87.0%、プラセボ群：77.0%）及び治験薬投与を完了した被験者（全チルゼパチド群：84.6%、プラセボ群：75.2%）の割合は、プラセボ群と比較して全チルゼパチド群で高かった（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.7）。

最も多く報告された試験中止の理由は、いずれの投与群でも同意撤回であった（全チルゼパチド群 4.9%、プラセボ群 10.9%）。また、最も多く報告された治験薬の投与中止理由は、プラセボ群では同意撤回（全チルゼパチド群 5.2%、プラセボ群 12.8%）であり、全チルゼパチド群では有

害事象であった（全チルゼパチド群 5.6%、プラセボ群 3.1%）。有害事象による治験薬の投与中止の割合は、プラセボ群と比較して全チルゼパチド群で高かった。

各試験の被験者の内訳の詳細は第 2.7.3.2.1.2.3 項及び第 2.7.3.2.1.3.3 項を参照。

2.7.4.1.2.2　曝露

2.7.4.1.2.2.1　GPHZ 試験

GPHZ 試験の曝露状況は以下のとおりであった（表 2.7.4.1-4）。

- 150 例がチルゼパチドを 1 回以上投与され、各チルゼパチド群の内訳は、チルゼパチド 10 mg 群が 73 例、チルゼパチド 15 mg 群が 77 例であった。総曝露期間はチルゼパチド 10 mg 群で 89.45 人年、チルゼパチド 15 mg 群で 99.08 人年であった。75 例がプラセボを 1 回以上投与された。
- チルゼパチドの平均曝露期間は、チルゼパチド 10 mg 群で 63.93 週間、チルゼパチド 15 mg 群で 67.14 週間であった。プラセボ群の治験薬の平均曝露期間は 67.98 週間であり、投与群間で同様であった。

チルゼパチド 10 mg 群で、被験者の 83.6%が 52 週以上、72.6%がチルゼパチドを 72 週以上投与された。チルゼパチド 15 mg 群では、被験者の 93.5%が 52 週以上、70.1%が 72 週以上チルゼパチドを投与された。プラセボ群では、被験者の 90.7%が 52 週以上、77.3%が 72 週以上プラセボを投与された。

表 2.7.4.1-4　治験薬投与期間の概要（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

	GPHZ 試験		
	Placebo (N=75)	TZP 10 mg (N=73)	TZP 15 mg (N=77)
Weeks of exposure, n (%)			
>0	75 (100.0)	73 (100.0)	77 (100.0)
≥4	75 (100.0)	71 (97.3)	77 (100.0)
≥8	75 (100.0)	71 (97.3)	75 (97.4)
≥12	75 (100.0)	70 (95.9)	75 (97.4)
≥16	74 (98.7)	69 (94.5)	75 (97.4)
≥20	74 (98.7)	68 (93.2)	75 (97.4)
≥24	72 (96.0)	65 (89.0)	74 (96.1)
≥36	71 (94.7)	64 (87.7)	73 (94.8)
≥48	70 (93.3)	63 (86.3)	72 (93.5)
≥52	68 (90.7)	61 (83.6)	72 (93.5)
≥72	58 (77.3)	53 (72.6)	54 (70.1)
Exposure summary			
Mean weeks	67.98	63.93	67.14
SD	12.597	19.187	14.026
Total patient-years	97.72	89.45	99.08

Abbreviations: N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in specified category; SD = standard deviation; TZP = tirzepatide.
Notes: Total patient-years is calculated as sum of duration of exposure in days for all patients in dosing regimen/365.25.
Duration of exposure is calculated as: from date of first dose of study treatment to date of last dose of study treatment plus 7 days.

2.7.4.1.2.2.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）の曝露状況は以下のとおりであった（表 2.7.4.1-5）。

- 2485 例がチルゼパチドを 1 回以上投与され、総曝露期間は 3162.4 人年であった。944 例がプラセボを 1 回以上投与された。各チルゼパチド群の内訳は、チルゼパチド 5 mg 群が 624 例、チルゼパチド 10 mg 群が 930 例、チルゼパチド 15 mg 群が 931 例であった。
- チルゼパチドの平均曝露期間は、全チルゼパチド群で 66.4 週間であり、チルゼパチド 5 mg 群で 66.9 週間、チルゼパチド 10 mg 群で 66.3 週間、チルゼパチド 15 mg 群で 66.2 週間であった。プラセボ群の治験薬の平均曝露期間は 62.8 週間であった。
- 全チルゼパチド群で、被験者の 88.9%が 52 週以上、76.5%がチルゼパチドを 72 週以上投与された。プラセボ群では、被験者の 80.1%が 52 週以上、68.0%がプラセボを 72 週以上投与された。

表 2.7.4.1-5　治験薬投与期間の概要（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験）

	GPHK 試験				GPHL 試験			GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）				
	Placebo (N=637)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=628)	TZP 15 mg (N=628)	Placebo (N=307)	TZP 10 mg (N=302)	TZP 15 mg (N=303)	Placebo (N=944)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP_ALL (N=2485)
Weeks of exposure, n (%)												
>0	637 (100.0)	624 (100.0)	628 (100.0)	628 (100.0)	307 (100.0)	302 (100.0)	303 (100.0)	944 (100.0)	624 (100.0)	930 (100.0)	931 (100.0)	2485 (100.0)
≥4	631 (99.1)	618 (99.0)	620 (98.7)	624 (99.4)	304 (99.0)	299 (99.0)	301 (99.3)	935 (99.0)	618 (99.0)	919 (98.8)	925 (99.4)	2462 (99.1)
≥8	623 (97.8)	609 (97.6)	612 (97.5)	616 (98.1)	300 (97.7)	296 (98.0)	296 (97.7)	923 (97.8)	609 (97.6)	908 (97.6)	912 (98.0)	2429 (97.7)
≥12	612 (96.1)	603 (96.6)	603 (96.0)	609 (97.0)	296 (96.4)	294 (97.4)	294 (97.0)	908 (96.2)	603 (96.6)	897 (96.5)	903 (97.0)	2403 (96.7)
≥16	603 (94.7)	602 (96.5)	595 (94.7)	601 (95.7)	293 (95.4)	292 (96.7)	292 (96.4)	896 (94.9)	602 (96.5)	887 (95.4)	893 (95.9)	2382 (95.9)
≥20	596 (93.6)	597 (95.7)	586 (93.3)	596 (94.9)	290 (94.5)	288 (95.4)	288 (95.0)	886 (93.9)	597 (95.7)	874 (94.0)	884 (95.0)	2355 (94.8)
≥24	586 (92.0)	594 (95.2)	579 (92.2)	590 (93.9)	285 (92.8)	286 (94.7)	287 (94.7)	871 (92.3)	594 (95.2)	865 (93.0)	877 (94.2)	2336 (94.0)
≥36	544 (85.4)	585 (93.8)	567 (90.3)	572 (91.1)	276 (89.9)	285 (94.4)	278 (91.7)	820 (86.9)	585 (93.8)	852 (91.6)	850 (91.3)	2287 (92.0)
≥48	513 (80.5)	569 (91.2)	555 (88.4)	554 (88.2)	266 (86.6)	283 (93.7)	272 (89.8)	779 (82.5)	569 (91.2)	838 (90.1)	826 (88.7)	2233 (89.9)
≥52	495 (77.7)	557 (89.3)	550 (87.6)	552 (87.9)	261 (85.0)	278 (92.1)	271 (89.4)	756 (80.1)	557 (89.3)	828 (89.0)	823 (88.4)	2208 (88.9)
≥72	422 (66.2)	487 (78.0)	481 (76.6)	466 (74.2)	220 (71.7)	242 (80.1)	226 (74.6)	642 (68.0)	487 (78.0)	723 (77.7)	692 (74.3)	1902 (76.5)
Exposure summary												
Mean weeks	61.87	66.87	65.52	66.06	64.87	67.95	66.43	62.8	66.9	66.3	66.2	66.4
SD	19.604	15.473	17.717	16.786	17.759	14.395	16.005	19.07	15.47	16.74	16.53	16.35
Total patient -years	755.27	799.70	788.56	795.10	381.68	393.26	385.76	1137.0	799.7	1181.8	1180.9	3162.4

Abbreviations: N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in specified category; SD = standard deviation; TZP = tirzepatide.

Notes: Total patient-years is calculated as sum of duration of exposure in days for all patients in dosing regimen/365.25.
Duration of exposure is calculated as date of first dose of study drug to date of last dose of study drug plus 7 days.

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疾患特性

2.7.4.1.3.1.1　GPHZ 試験

GPHZ 試験の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、投与群間で均衡していた（表 2.7.3.2-1）。男性が 59.1%であり、平均年齢は 50.8 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 92.04 kg、BMI の平均値は 33.50 kg/m^2、及び腹囲の平均値は 107.99 cm であった。組み入れ基準に用いた 3 つの健康障害では、IGT を有する被験者が 64.0%、高脂血症を有する被験者が 55.6%、NAFLD を有する被験者が 97.3%であった。

また、ベースライン時に有していた肥満に関する健康障害は表 2.7.3.2-2 のとおりであった。

2.7.4.1.3.1.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

ベースライン時の人口統計学的特性

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）の人口統計学的特性は、投与群間で均衡していた（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.2）。

男性が全チルゼパチド群で 36.3%、プラセボ群で 37.3%、平均年齢は全チルゼパチド群で 47.2 歳、プラセボ群で 47.8 歳であった。

ベースライン時の疾患特性

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）のベースライン疾患特性は投与群間で均衡していた。ただし、チルゼパチド 5 mg 群は T2D 患者を含まない GPHK 試験のみで構成されているため、チルゼパチド 5 mg 群では T2D に関する特性は他の群と異なっている（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.2）。

平均体重は全チルゼパチド群で 103.92 kg、プラセボ群で 103.95 kg、BMI の平均値は全チルゼパチド群で 37.50 kg/m^2、プラセボ群で 37.75 kg/m^2 であった。以下に示す BMI の各カテゴリーについて、投与群間の不均衡はなかった。

- <30 kg/m^2：全チルゼパチド群 8.4%、プラセボ群 7.3%
- ≥30 to <35 kg/m^2：全チルゼパチド群 34.0%、プラセボ群 34.6%
- ≥35 to <40 kg/m^2：全チルゼパチド群 28.7%、プラセボ群 26.5%
- ≥40 kg/m^2：全チルゼパチド群 28.9、プラセボ群 31.6%

腹囲の平均値は全チルゼパチド群で 114.36 cm、プラセボ群で 114.83 cm であり、投与群間で同様だった。

T2D を有する、肥満又は過体重の被験者を対象とした GPHL 試験では、T2D のベースライン疾患特性は投与群間で均衡していた。ベースラインの HbA1c の平均値は各チルゼパチド群で 8.00%～8.06%、プラセボ群で 7.99%、T2D の平均罹病期間は各チルゼパチド群で 8.08～8.83 年、プラセボ群で 8.82 年であった。ベースライン時に、被験者の 27.2%が SU 薬を使用していた（チルゼパチド 10 mg 群 25.2%、チルゼパチド 15 mg 群 25.7%、プラセボ群 30.6%）（GPHL 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.4 項］Table GPHL.8.4、Table GPHL.8.14）。

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詳細は表 2.7.3.2-22（GPHK 試験）及び表 2.7.3.2-31（GPHL 試験）を参照。

2.7.4.1.3.2　その他の疾患特性

2.7.4.1.3.2.1　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。

2.7.4.1.3.2.1.1　GPHZ 試験

既往歴又は合併症

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（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.13）。報告された既往歴又は合併症に、投与群間で臨床的に重要な違いは認められなかった。

最も多く報告された既往歴又は合併症（SOC）は「代謝および栄養障害」であり、肥満以外の最も多く報告された既往歴又は合併症は非アルコール性脂肪肝（チルゼパチド 10 mg 群 86.3%、チルゼパチド 15 mg 群 89.6%、プラセボ群 88.0%）であった。

2.7.4.1.3.2.1.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

既往歴

約 62%の被験者が 1 つ以上の既往歴を有していた（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.3）。既往歴に、投与群間で臨床的に重要な違いは認められなかった。

最も多く報告された既往歴（SOC）は「外科および内科処置」であり（全チルゼパチド群 51.0%、プラセボ群 52.9%）、最も多く報告された処置（性別を問わない）は、胆嚢切除（全チルゼパチド群 11.8%、プラセボ群 11.8%）であった。

合併症

すべての被験者が 1 つ以上の合併症を有していた（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.4 ）。合併症に、投与群間で臨床的に重要な違いは認められなかった。

最も多く報告された合併症（SOC）は「代謝および栄養障害」であり、肥満及び T2D 以外の最も多く報告された合併症は脂質異常症であった（全チルゼパチド群 19.1%、プラセボ群 22.1%）。次いで多く報告された合併症（SOC）は「血管障害」であり、高血圧が最も多く報告された（全チルゼパチド群 38.4%、プラセボ群 41.3%）。

2.7.4.1.3.2.2　併用薬

2.7.4.1.3.2.2.1　GPHZ 試験

ベースライン時の併用薬

全体で約 68%の被験者（チルゼパチド 10 mg 群：71.2%、チルゼパチド 15 mg 群：66.2%、プラセボ群：68.0%）がベースライン時に 1 つ以上の併用薬を使用していた（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.26）。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。

ベースライン時に多く使用された併用薬は以下のとおりであった。

- アムロジピン：チルゼパチド 10 mg 群：16.4%、チルゼパチド 15 mg 群：20.8%、プラセボ群：17.3%
- ロスバスタチン：チルゼパチド 10 mg 群：9.6%、チルゼパチド 15 mg 群：10.4%、プラセボ群：8.0%
- フェブキソスタット：チルゼパチド 10 mg 群：12.3%、チルゼパチド 15 mg 群：3.9%、プラセボ群：5.3%

投与開始後の併用薬

約 92%の被験者（チルゼパチド 10 mg 群 87.7%、チルゼパチド 15 mg 群 93.5%、プラセボ群 93.3%）が投与開始後に 1 つ以上の併用薬を使用していた（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.20）。

多く使用された投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。

- COVID-19 ワクチン：チルゼパチド 10 mg 群 45.2%、チルゼパチド 15 mg 群：61.0%、プラセボ群 65.3%
- パラセタモール：チルゼパチド 10 mg 群 26.0%、チルゼパチド 15 mg 群：28.6%、プラセボ群 28.0%
- インフルエンザワクチン：チルゼパチド 10 mg 群 19.2%、チルゼパチド 15 mg 群：24.7%、プラセボ群 20.0%
- ロキソプロフェン：チルゼパチド 10 mg 群：31.5%、チルゼパチド 15 mg 群：15.6%、プラセボ群：17.3%

その他の投与開始後の併用薬の使用は、以下を除いて投与群間で同様であり、ベースライン時の併用薬とおおむね同様であった。

- レバミピド：ベースライン時に全体の 1.8%、投与開始後にチルゼパチド 10 mg 群の 19.2%、チルゼパチド 15 mg 群の 9.1%、プラセボ群の 9.3%が使用した。
- トラネキサム酸：ベースライン時に全体の 1.3%、投与開始後にチルゼパチド 10 mg 群の 6.8%、チルゼパチド 15 mg 群の 16.9%、プラセボ群の 8.0%が使用した。
- 酸化マグネシウム：ベースライン時に全体の 1.3%、投与開始後にチルゼパチド 10 mg 群の 9.6%、チルゼパチド 15 mg 群の 18.2%、プラセボ群の 5.3%が使用した。

2.7.4.1.3.2.2.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

ベースライン時の併用薬

全体で約 78%の被験者（全チルゼパチド群：77.6%、プラセボ群：78.9%）がベースライン時に 1 つ以上の併用薬を使用していた（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.5 ）。ベースライン時の併用薬の使用状況は、投与群間で均衡していた。

T2D 治療薬以外でベースライン時に多く使用された併用薬は以下のとおりであった。

- ロサルタン：全チルゼパチド群：10.7%、プラセボ群：12.3%
- レボチロキシン：全チルゼパチド群：10.8%、プラセボ群：10.9%
- アトルバスタチン：全チルゼパチド群：10.0%、プラセボ群：12.1%

投与開始後の併用薬

約 92%の被験者（全チルゼパチド群 92.2%、プラセボ群 92.7%）が投与開始後に 1 つ以上の併用薬を使用していた（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.6）。

T2D 治療薬以外で多く使用された投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。

- COVID-19 ワクチン：全チルゼパチド群 33.4%、プラセボ群 30.4%
- パラセタモール：全チルゼパチド群 14.1%、プラセボ群 15.8%
- ロサルタン：全チルゼパチド群 11.8%、プラセボ群 14.3%

その他の投与開始後の併用薬の使用は、以下を除いて投与群間で同様であり、ベースライン時の併用薬と同様であった。

- オンダンセトロン：ベースライン時に全体の 0.3%、投与開始後に全チルゼパチド群の 10.5%、プラセボ群の 3.6%が使用した
- ロペラミド：ベースライン時に全体の 0.1%、投与開始後に全チルゼパチド群の 5.9%、プラセボ群の 1.5%が使用した
- メトクロプラミド：ベースライン時に全体の 0.1%、投与開始後に全チルゼパチド群の 4.8%、プラセボ群の 1.7%が使用した