2.7.4.2 有害事象

本項では、主に GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験で発現した有害事象のプロファイルを評価する。

注目すべき有害事象は第 2.7.4.4.2 項に示す。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

TEAE

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

TEAE の発現例数及び発現割合は、投与群別に MedDRA の SOC の下位語である PT を用いて要約した。TEAE は SOC 別に PT の発現割合が高い順に示した。SOC は、GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では全チルゼパチド群での発現割合が高い順、GPHZ 試験ではアルファベット順に示した。統計学的な比較は、SOC 及び PT のレベルで実施した。また、TEAE は SOC を考慮しない PT でも発現割合の高い順に示した。

TEAE の重症度

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

2.7.4.2.1.1 有害事象の要約

2.7.4.2.1.1.1 GPHZ 試験

GPHZ 試験では、TEAE 及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して数値的に高かった（表 2.7.4.2-1）。GPHZ 試験で死亡例は報告されなかった。

表 2.7.4.2-1　有害事象の概要（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

	Placebo (N=75)		TZP 10mg (N=73)		TZP 15mg (N=77)		p-values	
							Pairwise*d	
Number of Subjects*a	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Placebo vs TZP 10mg	Placebo vs TZP 15mg
Deaths*b	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-
Serious Adverse Events	5	(6.7)	8	(11.0)	5	(6.5)	0.397	>.999
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	3	(4.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0.620	0.118
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	5	(6.7)	7	(9.6)	8	(10.4)	0.561	0.564
Treatment-emergent Adverse Events	52	(69.3)	61	(83.6)	66	(85.7)	0.053	0.019
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	8	(10.7)	41	(56.2)	49	(63.6)	<.001	<.001

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type; ; TZP = tirzepatide; - = not calculable
*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d - p-values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's exact test.

2.7.4.2.1.1.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、及び死亡の発現割合は、全チルゼパチド群とプラセボ群で類似していた（表 2.7.4.2-2）。TEAE 及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、全チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった。

表 2.7.4.2-2 有害事象の概要（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

Adverse Event*a	Placebo (N=944) n (%)	TZP 5mg (N=624) n (%)	TZP 10mg (N=930) n (%)	TZP 15mg (N=931) n (%)	TZP_ALL (N=2485) n (%)
Deaths*b	4(0.42)	4(0.64)	3(0.32)	1(0.11)	8(0.32)
Serious Adverse Events	67(7.10)	39(6.25)	59(6.34)	58(6.23)	156(6.28)
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	21(2.22)	14(2.24)	19(2.04)	26(2.79)	59(2.37)
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	32(3.39)	28(4.49)	56(6.02)	62(6.66)	146(5.88)
Treatment-emergent Adverse Events	690(73.09)	505(80.93)	746(80.22)	711(76.37)	1962(78.95)

Abbreviations: N = number of participants in specified treatment arm; n = number of participants with at least one adverse event per event type; NA = not applicable; OR = odds ratio; TZP = tirzepatide.
*a - Participants may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and may be counted in discontinuations due to adverse events.
*c - Mantel-Haenszel Odds Ratio stratified by study. TZP 5mg, TZP 10mg, TZP 15mg and TZP_ALL are numerators, Placebo is denominator.
*d - Heterogeneity p-values across studies were assessed using the Breslow Day test.
*e - P-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test of general association stratified by study.
Note: TZP 5mg arm is only from GPHK and the statistical comparison between TZP 5mg versus Placebo is only based on GPHK data.

2.7.4.2.1.2　比較的よく見られる有害事象

いずれかの投与群で、発現割合の四捨五入前の値が 2%以上であった TEAE を比較的よく見られる有害事象とした。

2.7.4.2.1.2.1　GPHZ 試験

各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった TEAE の大多数は、SOC「胃腸障害」であった（表 2.7.4.2-3）。

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE は以下のとおりであった。このうち、各群で発現割合が高かった TEAE は、チルゼパチド 15 mg 群では便秘（27.3%）、悪心（23.4%）、及び COVID-19（19.5%）、チルゼパチド 10 mg 群では COVID-19（21.9%）、便秘（16.4%）、発熱及び悪心（13.7%）、プラセボ群では COVID-19（17.3%）、発熱（14.7%）、及び上咽頭炎（10.7%）であった。

- COVID-19（SOC「感染症および寄生虫症」）
- 便秘（SOC「胃腸障害」）
- 発熱（SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」）
- 悪心（SOC「胃腸障害」）
- 下痢（SOC「胃腸障害」）
- 嘔吐（SOC「胃腸障害」）
- 食欲減退（SOC「代謝および栄養障害」）
- 上咽頭炎（SOC「感染症および寄生虫症」）
- 背部痛（SOC「筋骨格系および結合組織障害」）
- 腹部不快感（SOC「胃腸障害」）
- 頭痛（SOC「神経系障害」）
- 免疫反応（SOC「傷害、中毒および処置合併症」）
- 注射部位反応（SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」）
- 関節痛（SOC「筋骨格系および結合組織障害」）

また、GPHZ 試験での発現時期別の TEAE の発現状況は、いずれの投与群でも、試験開始から 3 ヵ月までの TEAE の発現割合が他の時期と比較して高かった（表 2.7.4.7-1）。

表 2.7.4.2-3　いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した TEAE の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=75)	TZP 10mg (N=73)	TZP 15mg (N=77)
有害事象発現例数（%）	Patients with any TEAE	52 (69.3)	61 (83.6)	66 (85.7)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.6)
貧血	Anaemia	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.6)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	3 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	Vertigo positional	2 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	21 (28.0)	38 (52.1)	47 (61.0)
便秘	Constipation	5 (6.7)	12 (16.4)	21 (27.3)
悪心	Nausea	3 (4.0)	10 (13.7)	18 (23.4)
嘔吐	Vomiting	3 (4.0)	5 (6.8)	9 (11.7)
下痢	Diarrhoea	3 (4.0)	9 (12.3)	7 (9.1)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0 (0.0)	5 (6.8)	4 (5.2)
上腹部痛	Abdominal pain upper	2 (2.7)	3 (4.1)	3 (3.9)
消化不良	Dyspepsia	1 (1.3)	2 (2.7)	3 (3.9)
腹部膨満	Abdominal distension	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (2.6)
腹痛	Abdominal pain	1 (1.3)	2 (2.7)	2 (2.6)
おくび	Eructation	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.6)
鼓腸	Flatulence	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
齲歯	Dental caries	3 (4.0)	1 (1.4)	1 (1.3)
腸憩室	Diverticulum intestinal	2 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)
大腸ポリープ	Large intestine polyp	2 (2.7)	2 (2.7)	1 (1.3)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=75)	TZP 10mg (N=73)	TZP 15mg (N=77)
口内炎	Stomatitis	1 (1.3)	2 (2.7)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	13 (17.3)	18 (24.7)	19 (24.7)
発熱	Pyrexia	11 (14.7)	10 (13.7)	11 (14.3)
注射部位反応	Injection site reaction	0 (0.0)	4 (5.5)	4 (5.2)
倦怠感	Malaise	0 (0.0)	2 (2.7)	3 (3.9)
免疫系障害	Immune system disorders	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.6)
季節性アレルギー	Seasonal allergy	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.3)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	23 (30.7)	31 (42.5)	26 (33.8)
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	13 (17.3)	16 (21.9)	15 (19.5)
膀胱炎	Cystitis	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (3.9)
胃腸炎	Gastroenteritis	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (2.6)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	8 (10.7)	7 (9.6)	1 (1.3)
バルトリン腺膿瘍 *b	Bartholin's abscess *b	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
帯状疱疹	Herpes zoster	1 (1.3)	3 (4.1)	0 (0.0)
足部白癬	Tinea pedis	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯膿瘍	Tooth abscess	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	6 (8.0)	5 (6.8)	6 (7.8)
免疫反応	Immunisation reaction	4 (5.3)	1 (1.4)	4 (5.2)
挫傷	Contusion	3 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
臨床検査	Investigations	4 (5.3)	13 (17.8)	6 (7.8)
アミラーゼ増加	Amylase increased	0 (0.0)	3 (4.1)	2 (2.6)
尿中蛋白陽性	Protein urine present	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.6)
リパーゼ増加	Lipase increased	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (1.3)
尿中アルブミン陽性	Albumin urine present	3 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=75)	TZP 10mg (N=73)	TZP 15mg (N=77)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	1 (1.3)	2 (2.7)	0 (0.0)
前立腺特異性抗原増加 *a	Prostatic specific antigen increased *a	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	5 (6.7)	12 (16.4)	8 (10.4)
食欲減退	Decreased appetite	1 (1.3)	9 (12.3)	6 (7.8)
痛風	Gout	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (1.3)
２型糖尿病	Type 2 diabetes mellitus	3 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	11 (14.7)	12 (16.4)	12 (15.6)
関節痛	Arthralgia	1 (1.3)	1 (1.4)	4 (5.2)
背部痛	Back pain	4 (5.3)	4 (5.5)	3 (3.9)
四肢痛	Pain in extremity	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.6)
関節周囲炎	Periarthritis	2 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (4.0)	1 (1.4)	3 (3.9)
子宮内膜腺癌 *b	Endometrial adenocarcinoma *b	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
子宮癌 *b	Uterine cancer *b	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
子宮平滑筋腫 *b	Uterine leiomyoma *b	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
前立腺癌 *a	Prostate cancer *a	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	7 (9.3)	9 (12.3)	10 (13.0)
浮動性めまい	Dizziness	1 (1.3)	1 (1.4)	3 (3.9)
頭痛	Headache	5 (6.7)	2 (2.7)	2 (2.6)
精神障害	Psychiatric disorders	1 (1.3)	2 (2.7)	1 (1.3)
不眠症	Insomnia	1 (1.3)	2 (2.7)	1 (1.3)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=75)	TZP 10mg (N=73)	TZP 15mg (N=77)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	4 (5.3)	4 (5.5)	7 (9.1)
腎結石症	Nephrolithiasis	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.6)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	3 (4.0)	1 (1.4)	1 (1.3)
閉経期症状 *b	Menopausal symptoms *b	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
良性前立腺肥大症 *a	Benign prostatic hyperplasia *a	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経中間期出血 *b	Intermenstrual bleeding *b	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺炎 *a	Prostatitis *a	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (4.0)	6 (8.2)	3 (3.9)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	1 (1.3)	2 (2.7)	2 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (8.0)	6 (8.2)	6 (7.8)
蕁麻疹	Urticaria	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (3.9)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.3)
経尿道的前立腺摘除 *a	Transurethral prostatectomy *a	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	Vascular disorders	1 (1.3)	3 (4.1)	3 (3.9)
低血圧	Hypotension	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)

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

*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=45(Placebo), N=43(TZP 10mg), N=45(TZP 15mg).
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=30(Placebo), N=30(TZP 10mg), N=32(TZP 15mg).
事象名：MedDRA/J ver26.0

2.7.4.2.1.2.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

全チルゼパチド群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった TEAE の大多数は、SOC「胃腸障害」であった（全チルゼパチド群 55.6%、プラセボ群 29.7%）（表 2.7.4.2-4）。

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE は以下のとおりであった。このうち、全チルゼパチド群及びプラセボ群で発現割合が高かった TEAE は、全チルゼパチド群では悪心（27.5%）、下痢（20.9%）、及び COVID-19（14.4%）、プラセボ群では COVID-19（15.0%）、悪心（8.6%）、及び下痢（7.7%）であった（表 2.7.4.2-4）。

- 悪心（SOC「胃腸障害」）
- 下痢（SOC「胃腸障害」）
- COVID-19（SOC「感染症および寄生虫症」）
- 便秘（SOC「胃腸障害」）
- 嘔吐（SOC「胃腸障害」）
- 食欲減退（SOC「代謝および栄養障害」）
- 消化不良（SOC「胃腸障害」）
- 頭痛（SOC「神経系障害」）
- 腹痛（SOC「胃腸障害」）
- おくび（SOC「胃腸障害」）
- 脱毛症（SOC「皮膚および皮下組織障害」）
- 浮動性めまい（SOC「神経系障害」）
- 高血糖（SOC「代謝および栄養障害」）

また、GPHK 及び GPHL 試験での発現時期別の TEAE の発現状況は、いずれの投与群でも、試験開始から 3 ヵ月までの TEAE の発現割合が他の時期と比較して高かった（表 2.7.4.7-2、表 2.7.4.7-3）。

表 2.7.4.2-4　いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した TEAE の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=944)	TZP 5mg (N=624)	TZP 10mg (N=930)	TZP 15mg (N=931)	TZP ALL (N=2485)
有害事象発現例数（%）	Patients with any TEAE	690 (73.1)	505 (80.9)	746 (80.2)	711 (76.4)	1962 (79.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	280 (29.7)	346 (55.4)	519 (55.8)	516 (55.4)	1381 (55.6)
悪心	Nausea	81 (8.6)	154 (24.7)	270 (29.0)	260 (27.9)	684 (27.5)
下痢	Diarrhoea	73 (7.7)	118 (18.9)	193 (20.8)	209 (22.4)	520 (20.9)
便秘	Constipation	49 (5.2)	104 (16.7)	133 (14.3)	101 (10.8)	338 (13.6)
嘔吐	Vomiting	21 (2.2)	52 (8.3)	100 (10.8)	116 (12.5)	268 (10.8)
消化不良	Dyspepsia	35 (3.7)	56 (9.0)	83 (8.9)	92 (9.9)	231 (9.3)
腹痛	Abdominal pain	28 (3.0)	31 (5.0)	45 (4.8)	53 (5.7)	129 (5.2)
おくび	Eructation	6 (0.6)	24 (3.8)	52 (5.6)	48 (5.2)	124 (5.0)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	20 (2.1)	27 (4.3)	36 (3.9)	41 (4.4)	104 (4.2)
腹部膨満	Abdominal distension	21 (2.2)	22 (3.5)	32 (3.4)	38 (4.1)	92 (3.7)
鼓腸	Flatulence	15 (1.6)	21 (3.4)	30 (3.2)	38 (4.1)	89 (3.6)
上腹部痛	Abdominal pain upper	15 (1.6)	17 (2.7)	32 (3.4)	34 (3.7)	83 (3.3)
腹部不快感	Abdominal discomfort	8 (0.8)	13 (2.1)	13 (1.4)	23 (2.5)	49 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	98 (10.4)	104 (16.7)	178 (19.1)	181 (19.4)	463 (18.6)
注射部位反応	Injection site reaction	2 (0.2)	18 (2.9)	45 (4.8)	36 (3.9)	99 (4.0)
疲労	Fatigue	17 (1.8)	16 (2.6)	27 (2.9)	28 (3.0)	71 (2.9)
無力症	Asthenia	13 (1.4)	10 (1.6)	22 (2.4)	28 (3.0)	60 (2.4)
早期満腹	Early satiety	11 (1.2)	20 (3.2)	24 (2.6)	16 (1.7)	60 (2.4)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=944)	TZP 5mg (N=624)	TZP 10mg (N=930)	TZP 15mg (N=931)	TZP ALL (N=2485)
発熱	Pyrexia	13 (1.4)	7 (1.1)	26 (2.8)	18 (1.9)	51 (2.1)
注射部位紅斑	Injection site erythema	0 (0.0)	6 (1.0)	14 (1.5)	20 (2.1)	40 (1.6)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	357 (37.8)	225 (36.1)	335 (36.0)	280 (30.1)	840 (33.8)
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	142 (15.0)	94 (15.1)	150 (16.1)	115 (12.4)	359 (14.4)
尿路感染	Urinary tract infection	41 (4.3)	26 (4.2)	39 (4.2)	32 (3.4)	97 (3.9)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	45 (4.8)	22 (3.5)	31 (3.3)	32 (3.4)	85 (3.4)
インフルエンザ	Influenza	31 (3.3)	12 (1.9)	27 (2.9)	18 (1.9)	57 (2.3)
胃腸炎	Gastroenteritis	17 (1.8)	13 (2.1)	22 (2.4)	16 (1.7)	51 (2.1)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	33 (3.5)	11 (1.8)	22 (2.4)	18 (1.9)	51 (2.1)
副鼻腔炎	Sinusitis	16 (1.7)	9 (1.4)	14 (1.5)	19 (2.0)	42 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	89 (9.4)	59 (9.5)	91 (9.8)	69 (7.4)	219 (8.8)
過量投与	Overdose	12 (1.3)	13 (2.1)	12 (1.3)	8 (0.9)	33 (1.3)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	142 (15.0)	89 (14.3)	150 (16.1)	120 (12.9)	359 (14.4)
食欲減退	Decreased appetite	28 (3.0)	59 (9.5)	102 (11.0)	84 (9.0)	245 (9.9)
高血糖	Hyperglycaemia	48 (5.1)	1 (0.2)	6 (0.6)	4 (0.4)	11 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	125 (13.2)	88 (14.1)	140 (15.1)	132 (14.2)	360 (14.5)
背部痛	Back pain	31 (3.3)	23 (3.7)	32 (3.4)	43 (4.6)	98 (3.9)
関節痛	Arthralgia	35 (3.7)	24 (3.8)	25 (2.7)	29 (3.1)	78 (3.1)
神経系障害	Nervous system disorders	120 (12.7)	101 (16.2)	150 (16.1)	135 (14.5)	386 (15.5)
頭痛	Headache	51 (5.4)	41 (6.6)	58 (6.2)	56 (6.0)	155 (6.2)
浮動性めまい	Dizziness	20 (2.1)	26 (4.2)	52 (5.6)	34 (3.7)	112 (4.5)
精神障害	Psychiatric disorders	68 (7.2)	49 (7.9)	64 (6.9)	49 (5.3)	162 (6.5)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=944)	TZP 5mg (N=624)	TZP 10mg (N=930)	TZP 15mg (N=931)	TZP ALL (N=2485)
不眠症	Insomnia	21 (2.2)	24 (3.8)	23 (2.5)	17 (1.8)	64 (2.6)
不安	Anxiety	25 (2.6)	11 (1.8)	9 (1.0)	11 (1.2)	31 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	51 (5.4)	68 (10.9)	86 (9.2)	101 (10.8)	255 (10.3)
脱毛症	Alopecia	8 (0.8)	32 (5.1)	40 (4.3)	45 (4.8)	117 (4.7)
血管障害	Vascular disorders	39 (4.1)	20 (3.2)	43 (4.6)	35 (3.8)	98 (3.9)
高血圧	Hypertension	23 (2.4)	10 (1.6)	21 (2.3)	11 (1.2)	42 (1.7)

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP=tirzepatide.
Note: TZP 5mg arm is only from GPHK.

*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=352(Placebo), N=201(TZP 5mg), N=351(TZP 10mg), N=349(TZP 15mg), N=901(TZP ALL).
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=592(Placebo), N=423(TZP 5mg), N=579(TZP 10mg), N=582(TZP 15mg), N=1584(TZP ALL).
事象名：MedDRA/J ver25.1

2.7.4.2.1.3　最悪重症度で評価した有害事象

2.7.4.2.1.3.1　GPHZ 試験

TEAE を発現した被験者の最悪重症度の大多数は、軽度であった（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.85）。いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE で、重症度が高度の TEAE はなかった（表 2.7.4.2-5）。

表 2.7.4.2-5　いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE の最悪重症度別の評価（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

基本語	Preferred term Severity	Placebo (N=75)	TZP 10 mg (N=73)	TZP 15 mg (N=77)
		n (%)	n (%)	n (%)
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	13 (17.3)	16 (21.9)	15 (19.5)
	Mild	13 (17.3)	13 (17.8)	15 (19.5)
	Moderate	0	3 (4.1)	0
	Severe	0	0	0
便秘	Constipation	5 (6.7)	12 (16.4)	21 (27.3)
	Mild	4 (5.3)	12 (16.4)	19 (24.7)
	Moderate	1 (1.3)	0	2 (2.6)
	Severe	0	0	0
発熱	Pyrexia	11 (14.7)	10 (13.7)	11 (14.3)
	Mild	11 (14.7)	10 (13.7)	11 (14.3)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
悪心	Nausea	3 (4.0)	10 (13.7)	18 (23.4)
	Mild	3 (4.0)	9 (12.3)	17 (22.1)
	Moderate	0	1 (1.4)	1 (1.3)
	Severe	0	0	0
下痢	Diarrhea	3 (4.0)	9 (12.3)	7 (9.1)
	Mild	3 (4.0)	9 (12.3)	7 (9.1)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
嘔吐	Vomiting	3 (4.0)	5 (6.8)	9 (11.7)
	Mild	3 (4.0)	5 (6.8)	8 (10.4)
	Moderate	0	0	1 (1.3)
	Severe	0	0	0
食欲減退	Decreased appetite	1 (1.3)	9 (12.3)	6 (7.8)
	Mild	1 (1.3)	8 (11.0)	6 (7.8)
	Moderate	0	1 (1.4)	0
	Severe	0	0	0
上咽頭炎	Nasopharyngitis	8 (10.7)	7 (9.6)	1 (1.3)
	Mild	8 (10.7)	7 (9.6)	1 (1.3)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
背部痛	Back pain	4 (5.3)	4 (5.5)	3 (3.9)
	Mild	4 (5.3)	4 (5.5)	2 (2.6)
	Moderate	0	0	1 (1.3)
	Severe	0	0	0
腹部不快感	Abdominal discomfort	0	5 (6.8)	4 (5.2)
	Mild	0	5 (6.8)	4 (5.2)

基本語	Preferred term Severity	Placebo (N=75)	TZP 10 mg (N=73)	TZP 15 mg (N=77)
		n (%)	n (%)	n (%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
頭痛	Headache	5 (6.7)	2 (2.7)	2 (2.6)
	Mild	5 (6.7)	2 (2.7)	2 (2.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
免疫反応	Immunisation reaction	4 (5.3)	1 (1.4)	4 (5.2)
	Mild	4 (5.3)	1 (1.4)	4 (5.2)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
注射部位反応	Injection site reaction	0	4 (5.5)	4 (5.2)
	Mild	0	4 (5.5)	4 (5.2)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
関節痛	Arthralgia	1 (1.3)	1 (1.4)	4 (5.2)
	Mild	1 (1.3)	1 (1.4)	4 (5.2)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.
事象名：MedDRA/J ver26.0

2.7.4.2.1.3.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

TEAE を発現した被験者の最悪重症度の大多数は、軽度又は中等度であった（解析帳票集［第5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.13 ）。全チルゼパチド群で最も多く認められた高度の TEAE は、悪心であった（表 2.7.4.2-6）。

表 2.7.4.2-6　いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE の最悪重症度別の評価（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

基本語	Preferred term Severity	n (%)					TZP_ALL vs. Placebo p-value[b]
		Placebo (N=944)	TZP 5 mg[a] (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP_ALL (N=2485)	
悪心	Nausea	81 (8.58)	154 (24.68)	270 (29.03)	260 (27.93)	684 (27.53)	<0.001
	Mild	67 (7.10)	104 (16.67)	197 (21.18)	178 (19.12)	479 (19.28)	-
	Moderate	13 (1.38)	46 (7.37)	66 (7.10)	74 (7.95)	186 (7.48)	-
	Severe	1 (0.11)	4 (0.64)	7 (0.75)	8 (0.86)	19 (0.76)	-
下痢	Diarrhoea	73 (7.73)	118 (18.91)	193 (20.75)	209 (22.45)	520 (20.93)	<0.001
	Mild	59 (6.25)	88 (14.10)	128 (13.76)	141 (15.15)	357 (14.37)	-
	Moderate	14 (1.48)	27 (4.33)	62 (6.67)	60 (6.44)	149 (6.00)	-
	Severe	0	3 (0.48)	3 (0.32)	8 (0.86)	14 (0.56)	-
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	142 (15.04)	94 (15.06)	150 (16.13)	115 (12.35)	359 (14.45)	0.683
	Mild	97 (10.28)	62 (9.94)	89 (9.57)	71 (7.63)	222 (8.93)	-
	Moderate	41 (4.34)	32 (5.13)	60 (6.45)	40 (4.30)	132 (5.31)	-
	Severe	4 (0.42)	0	1 (0.11)	4 (0.43)	5 (0.20)	-
便秘	Constipation	49 (5.19)	104 (16.67)	133 (14.30)	101 (10.85)	338 (13.60)	<0.001
	Mild	36 (3.81)	83 (13.30)	103 (11.08)	74 (7.95)	260 (10.46)	-

基本語	Preferred term Severity	n (%)					TZP_ALL vs. Placebo p-value[b]
		Placebo (N=944)	TZP 5 mg[a] (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP_ALL (N=2485)	
	Moderate	13 (1.38)	20 (3.21)	27 (2.90)	25 (2.69)	72 (2.90)	-
	Severe	0	1 (0.16)	3 (0.32)	2 (0.21)	6 (0.24)	-
嘔吐	Vomiting	21 (2.22)	52 (8.33)	100 (10.75)	116 (12.46)	268 (10.78)	<0.001
	Mild	18 (1.91)	31 (4.97)	59 (6.34)	64 (6.87)	154 (6.20)	-
	Moderate	3 (0.32)	18 (2.88)	36 (3.87)	44 (4.73)	98 (3.94)	-
	Severe	0	3 (0.48)	5 (0.54)	8 (0.86)	16 (0.64)	-
食欲減退	Decreased appetite	28 (2.97)	59 (9.46)	102 (10.97)	84 (9.02)	245 (9.86)	<0.001
	Mild	26 (2.75)	55 (8.81)	81 (8.71)	63 (6.77)	199 (8.01)	-
	Moderate	1 (0.11)	4 (0.64)	18 (1.94)	19 (2.04)	41 (1.65)	-
	Severe	1 (0.11)	0	3 (0.32)	2 (0.21)	5 (0.20)	-
消化不良	Dyspepsia	35 (3.71)	56 (8.97)	83 (8.92)	92 (9.88)	231 (9.30)	<0.001
	Mild	28 (2.97)	47 (7.53)	65 (6.99)	63 (6.77)	175 (7.04)	-
	Moderate	6 (0.64)	8 (1.28)	18 (1.94)	26 (2.79)	52 (2.09)	-
	Severe	1 (0.11)	1 (0.16)	0	3 (0.32)	4 (0.16)	-
頭痛	Headache	51 (5.40)	41 (6.57)	58 (6.24)	56 (6.02)	155 (6.24)	0.475
	Mild	38 (4.03)	32 (5.13)	40 (4.30)	39 (4.19)	111 (4.47)	-
	Moderate	12 (1.27)	8 (1.28)	15 (1.61)	16 (1.72)	39 (1.57)	-
	Severe	1 (0.11)	1 (0.16)	3 (0.32)	1 (0.11)	5 (0.20)	-
腹痛	Abdominal pain	28 (2.97)	31 (4.97)	45 (4.84)	53 (5.69)	129 (5.19)	0.005
	Mild	19 (2.01)	19 (3.04)	22 (2.37)	25 (2.69)	66 (2.66)	-
	Moderate	9 (0.95)	12 (1.92)	22 (2.37)	26 (2.79)	60 (2.41)	-
	Severe	0	0	1 (0.11)	2 (0.21)	3 (0.12)	-
おくび	Eructation	6 (0.64)	24 (3.85)	52 (5.59)	48 (5.16)	124 (4.99)	<0.001
	Mild	4 (0.42)	17 (2.72)	42 (4.52)	35 (3.76)	94 (3.78)	-
	Moderate	2 (0.21)	7 (1.12)	10 (1.08)	12 (1.29)	29 (1.17)	-
	Severe	0	0	0	1 (0.11)	1 (0.04)	-
脱毛症	Alopecia	8 (0.85)	32 (5.13)	40 (4.30)	45 (4.83)	117 (4.71)	<0.001
	Mild	6 (0.64)	24 (3.85)	34 (3.66)	35 (3.76)	93 (3.74)	-
	Moderate	2 (0.21)	8 (1.28)	6 (0.65)	10 (1.07)	24 (0.97)	-
	Severe	0	0	0	0	0	-
浮動性めまい	Dizziness	20 (2.12)	26 (4.17)	52 (5.59)	34 (3.65)	112 (4.51)	0.001
	Mild	12 (1.27)	24 (3.85)	44 (4.73)	29 (3.11)	97 (3.90)	-
	Moderate	8 (0.85)	2 (0.32)	7 (0.75)	5 (0.54)	14 (0.56)	-
	Severe	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.04)	-
高血糖	Hyperglycaemia	48 (5.08)	1 (0.16)	6 (0.65)	4 (0.43)	11 (0.44)	<0.001
	Mild	32 (3.39)	1 (0.16)	4 (0.43)	3 (0.32)	8 (0.32)	-
	Moderate	13 (1.38)	0	0	0	0	-
	Severe	3 (0.32)	0	2 (0.22)	1 (0.11)	3 (0.12)	-

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

a The TZP 5-mg group is only from GPHK.

b The p-values are from the Cochran-Mantel-Haenszel test of general association stratified by study.

事象名：MedDRA/J ver25.1

2.7.4.2.1.4 死亡

2.7.4.2.1.4.1 GPHZ 試験

GPHZ 試験では、死亡は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.2 GPHK 試験

GPHK 試験で試験期間中に死亡した被験者は 10 例（チルゼパチド 5 mg 群 4 例、チルゼパチド 10 mg 群 1 例、チルゼパチド 15 mg 群 1 例、及びプラセボ群 4 例）であった（表 2.7.4.2-7）。すべての死亡に至った有害事象は、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象として報告された。肝不全で死亡した 1 例を除き、すべての死亡は治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

なお、除外した GCP 違反例 22 例のうち、試験期間中に死亡した被験者は 1 例であった（第 2.7.4.5.1.5.1 項）。

肝不全で死亡した 1 例の詳細

肝不全で死亡した 1 例は 4[redacted]歳女性であり、チルゼパチド 5 mg 群に無作為割付された。ベースライン時の BMI は [redacted] kg/m^2、体重は [redacted] kg であった。ベースラインの ALT は 17 U/L、AST は 23 U/L であった。既往歴は以下のとおりであった。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

投与 36 週時、被験者には有害事象はなく、健康状態に変化は認められなかった。ALT は 22 U/L、AST は 21 U/L であった。重篤な有害事象の発現前の体重は [redacted]kg であった。

投与 45 週時、被験者は自宅で意識を失っている状態で発見された。被験者の娘の報告によると、重篤な有害事象発現の 3 日前に、被験者はワイン 2～3 杯、カクテル 2 杯に加えテキーラを少しずつ飲んでいた。また股関節痛のため[redacted]の服用量を増量しており、[redacted]錠を服用していた（[redacted]錠の名称、用量、摂取量は不明）。

被験者は同日に集中治療室に入院し、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]を伴う急性肝不全と診断された。臨床検査で血液中にエタノールが検出され、[redacted]では[redacted]及び[redacted]陽性であった。また[redacted]検査で陽性であった。

入院から[redacted]日後、被験者は死亡が確認された。死亡報告書に記載された最終診断は以下のとおりであった。

- 肝不全を伴う急性肝障害
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

- [redacted]陽性
- 肝不全による[redacted]
- 複数の[redacted]

解剖は実施されなかった。治験担当医師は、死因は重篤な有害事象（肝不全）であると判断した。

以下に示すように交絡因子が多数あるため、チルゼパチド投与が死因と関連しているかどうかは情報が不十分である。

- 重篤な有害事象の発現前にアルコール及びカクテルの摂取量が増加していた。
- 股関節痛による[redacted]及び[redacted]錠の使用量が増加していた。
- [redacted]で[redacted]及び[redacted]陽性であった。
- [redacted]検査で陽性であった。

表 2.7.4.2-7　死亡例一覧（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 試験）

投与群	症例番号	年齢/性別/人種/国	発現時投与	有害事象 Preferred Term（基本語）	発現日（発現までの日数）	消失日（消失までの日数）	TEAE	因果関係	重症度	重篤性（カテゴリ）	処置	転帰
TZP 5mg	[redacted]	4[redacted]/F/[redacted]/USA	5mg	Hepatic failure（肝不全）	20[redacted]（315）	20[redacted]（318）	Y	Y	SEVERE	DE,LT,DA,HO	DW	FATAL
	[redacted]	5[redacted]/M/[redacted]/USA	5mg	COVID-19 pneumonia（ＣＯＶＩＤ－１９肺炎）	20[redacted]（219）	20[redacted]（263）	Y	N	SEVERE	DE,HO	DW	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/M/[redacted]/MEX	5mg	COVID-19 pneumonia（ＣＯＶＩＤ－１９肺炎）	20[redacted]（59）	20[redacted]（94）	Y	N	SEVERE	DE,LT,HO	DNC	FATAL
	[redacted]	3[redacted]/M/[redacted]/MEX	5mg	Multiple injuries（多発性外傷）	20[redacted]（29）	20[redacted]（29）	Y	N	SEVERE	DE	DW	FATAL
TZP 10mg	[redacted]	3[redacted]/M/[redacted]/PRI	10mg	Homicide（殺人）	20[redacted]（260）	20[redacted]（260）	Y	N	SEVERE	DE	NA	FATAL
TZP 15mg	[redacted]	6[redacted]/M/[redacted]/USA	7.5mg	SARS-CoV-2 test positive（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性）	20[redacted]（69）	20[redacted]（96）	Y	N	SEVERE	DE,HO	DW	FATAL
Placebo	[redacted]	4[redacted]/M/[redacted]/RUS	-	Pulmonary embolism（肺塞栓症）	20[redacted]（312）	20[redacted]（312）	Y	N	SEVERE	DE,HO	NA	FATAL
	[redacted]	5[redacted]/M/[redacted]/RUS	-	Cardiac failure acute（急性心不全）	20[redacted]（182）	20[redacted]（183）	Y	N	SEVERE	DE	NA	FATAL
	[redacted]	4[redacted]/F/[redacted]/BRA	-	Intestinal obstruction（腸閉塞）	20[redacted]（368）	20[redacted]（370）	Y	N	SEVERE	DE,HO	NA	FATAL
	[redacted]	7[redacted]/F/[redacted]/ARG	-	Ischaemic stroke（虚血性脳卒中）	20[redacted]（471）	20[redacted]（480）	Y	N	SEVERE	DE,LT,HO	DNC	FATAL

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP=Tirzepatide
人種は、American Indian or Alaska Native (AI), Black or African American (BL) 及び White (WH)の略語で示した。
発現時投与は、発現時以前の最終投与量を示した。
発現/消失までの日数は、盲検投与期間の投与開始日を１日目として起算した。
重篤性のカテゴリは、death (DE), life-threatening (LT), disability or permanent damage (DA), hospitalization, initial or prolonged (HO)の略語で示した。

処置は、dose not changed (DNC), drug withdrawn (DW), not applicable (NA)の略語で示した。
事象名：MedDRA/J ver24.1

2.7.4.2.1.4.3　GPHL 試験

GPHL 試験では、チルゼパチド 10 mg 群の 2 例が死亡した（表 2.7.4.2-8）。いずれも重篤な有害事象として報告され、試験中止に至った。いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

表 2.7.4.2-8　死亡例一覧（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHL 試験）

投与群	症例番号	年齢/性別/人種/国	発現時投与	有害事象 Preferred Term (基本語)	発現日 (発現までの日数)	消失日 (消失までの日数)	TEAE	因果関係	重症度	重篤性 (カテゴリ)	処置	転帰
TZP 10mg	[redacted]	6[redacted]/M/[redacted]/ARG	10mg	Respiratory fume inhalation disorder (フューム吸引性呼吸障害)	20[redacted] (158)	20[redacted] (158)	Y	N	SEVERE	DE	DW	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/M/[redacted]/ARG	7.5mg	Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	20[redacted] (85)	20[redacted] (85)	Y	N	SEVERE	DE,LT	DW	FATAL

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP=Tirzepatide
人種は、White (WH)の略語で示した。
発現時投与は、発現時以前の最終投与量を示した。
発現/消失までの日数は、投与開始日を 1 日目として起算した。
重篤性のカテゴリは、death (DE), life-threatening (LT)の略語で示した。
処置は、drug withdrawn (DW)の略語で示した。
事象名：MedDRA/J ver25.1

2.7.4.2.1.5　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.5.1　GPHZ 試験

GPHZ 試験で重篤な有害事象を発現した被験者は 18 例であった。いずれの投与群でも、発現事象に特定の傾向は認められなかった（表 2.7.4.2-9）。最も発現割合の高かった重篤な有害事象（SOC）は「感染症および寄生虫症」であった。また、有害事象（PT）はいずれも 1 例での発現であった。

なお、除外した GCP 違反例 42 例のうち、重篤な有害事象を発現した被験者は 4 例であった。

表 2.7.4.2-9　重篤な有害事象（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	n (%)		
		Placebo (N=75)	TZP 10 mg (N=73)	TZP 15 mg (N=77)
重篤な有害事象 発現例数（%）	Participants with ≥1 SAE	5 (6.7)	8 (11.0)	5 (6.5)
心臓障害	Cardiac disorders	1 (1.3)	0	0
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	1 (1.3)	0	0
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	1 (1.3)	0	0
頭位性回転性めまい	Vertigo positional	1 (1.3)	0	0
眼障害	Eye disorders	0	1 (1.4)	0
裂孔原性網膜剥離	Rhegmatogenous retinal detachment	0	1 (1.4)	0
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	0	1 (1.4)	0
大腸ポリープ	Large intestine polyp	0	1 (1.4)	0
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	1 (1.3)	3 (4.1)	2 (2.6)
虫垂炎	Appendicitis	0	0	1 (1.3)
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	0	1 (1.4)	0
胃腸炎	Gastroenteritis	0	1 (1.4)	0
慢性中耳炎	Otitis media chronic	1 (1.3)	0	0
細菌性肺炎	Pneumonia bacterial	0	1 (1.4)	0
急性腎盂腎炎	Pyelonephritis acute	0	0	1 (1.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (2.6)
子宮内膜腺癌 [b]	Endometrial adenocarcinoma[b]	0	0	1 (3.1)
子宮癌 [b]	Uterine cancer[b]	0	0	1 (3.1)
前立腺癌 [a]	Prostate cancer[a]	0	1 (2.3)	0
食道癌	Oesophageal carcinoma	1 (1.3)	0	0
神経系障害	Nervous system disorders	0	2 (2.7)	0
脳幹梗塞	Brain stem infarction	0	1 (1.4)	0
脳梗塞	Cerebral infarction	0	1 (1.4)	0
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	0	0	1 (1.3)
急性腎障害	Acute kidney injury	0	0	1 (1.3)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	1 (1.3)	0	0
良性前立腺肥大症 [a]	Benign prostatic hyperplasia[a]	1 (2.2)	0	0

Abbreviations: N = number of participants in specified treatment arm; n = number of participants with at least one serious adverse event; SAE = serious adverse event; TZP = tirzepatide.

a　Denominator adjusted because gender-specific event for males: N=45(Placebo), N=43(TZP 10mg), N=45(TZP 15mg).

b　Denominator adjusted because gender-specific event for females: N=30(Placebo), N=30(TZP 10mg), N=32(TZP 15mg).

事象名：MedDRA/J ver26.0

2.7.4.2.1.5.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）で重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、全チルゼパチド群とプラセボ群で同程度であった（表 2.7.4.2-10）。最も発現割合の高かった重篤な有害事象（SOC）は「感染症および寄生虫症」であった。

なお、除外した GCP 違反例 48 例のうち、重篤な有害事象を発現した被験者は 5 例であった。

表 2.7.4.2-10　全チルゼパチド群で 0.2%以上の被験者に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	n (%)				
		Placebo (N=944)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP_ALL (N=2485)
重篤な有害事象発現例数（%）	Participants with ≥1 SAE	67 (7.10)	39 (6.25)	59 (6.34)	58 (6.23)	156 (6.28)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	19 (2.01)	17 (2.72)	19 (2.04)	14 (1.50)	50 (2.01)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	COVID-19 pneumonia	6 (0.64)	6 (0.96)	3 (0.32)	3 (0.32)	12 (0.48)
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	6 (0.64)	1 (0.16)	7 (0.75)	1 (0.11)	9 (0.36)
虫垂炎	Appendicitis	3 (0.32)	4 (0.64)	0	3 (0.32)	7 (0.28)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	8 (0.85)	6 (0.96)	10 (1.08)	10 (1.07)	26 (1.05)
胆石症	Cholelithiasis	4 (0.42)	3 (0.48)	4 (0.43)	5 (0.54)	12 (0.48)
急性胆嚢炎	Cholecystitis acute	2 (0.21)	1 (0.16)	3 (0.32)	3 (0.32)	7 (0.28)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	3 (0.32)	2 (0.32)	6 (0.65)	2 (0.21)	10 (0.40)
急性腎障害	Acute kidney injury	2 (0.21)	2 (0.32)	4 (0.43)	0	6 (0.24)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	13 (1.38)	3 (0.48)	2 (0.22)	10 (1.07)	15 (0.60)
前立腺癌 [a]	Prostate cancer[a]	1 (0.28)	1 (0.50)	0	1 (0.29)	2 (0.22)

Abbreviations: N = number of participants in specified treatment arm; n = number of participants with at least one serious adverse event; SAE = serious adverse event; TZP = tirzepatide.

Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

a　Denominator adjusted because gender-specific event for males: N=352 (Placebo), N=201 (TZP 5 mg), N=351 (TZP 10 mg), N=349 (TZP 15 mg), N=901 (TZP_ALL).

事象名：MedDRA/J ver25.1

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

2.7.4.2.1.6.1 GPHZ 試験

GPHZ 試験で、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者は 20 例（8.9%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して数値的に高かった（表 2.7.4.2-11）。GPHZ 試験で最も発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象（SOC）は、「胃腸障害」であった。

表 2.7.4.2-11 治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	n (%)		
		Placebo (N=75)	TZP 10 mg (N=73)	TZP 15 mg (N=77)
治験薬の投与中止発現例数（%）	Participants with ≥1 DCAE	5 (6.7)	7 (9.6)	8 (10.4)
心臓障害	Cardiac disorders	1 (1.3)	0	0
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	1 (1.3)	0	0
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	0	3 (4.1)	5 (6.5)
悪心	Nausea	0	1 (1.4)	4 (5.2)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0	1 (1.4)	0
便秘	Constipation	0	0	1 (1.3)
消化不良	Dyspepsia	0	1 (1.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	2 (2.7)	1 (1.4)	0
胸痛	Chest pain	1 (1.3)	0	0
全身性浮腫	Generalised oedema	1 (1.3)	0	0
倦怠感	Malaise	0	1 (1.4)	0
臨床検査	Investigations	0	0	1 (1.3)
好酸球数増加	Eosinophil count increased	0	0	1 (1.3)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0	1 (1.4)	0
食欲減退	Decreased appetite	0	1 (1.4)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.6)
子宮内膜腺癌 [b]	Endometrial adenocarcinoma[b]	0	0	1 (3.1)
子宮癌 [b]	Uterine cancer[b]	0	0	1 (3.1)
前立腺癌 [a]	Prostate cancer[a]	0	1 (2.3)	0
腹部新生物	Abdominal neoplasm	1 (1.3)	0	0
食道癌	Oesophageal carcinoma	1 (1.3)	0	0
神経系障害	Nervous system disorders	0	1 (1.4)	0
脳幹梗塞	Brain stem infarction	0	1 (1.4)	0

Abbreviations: DCAE = discontinuation due to adverse event; N = number of participants in specified treatment arm; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TZP = tirzepatide.

a Denominator adjusted because gender-specific event for males: N=45(Placebo), N=43(TZP 10mg), N=45(TZP 15mg)

b Denominator adjusted because gender-specific event for females: N=30(Placebo), N=30(TZP 10mg), N=32(TZP 15mg)

事象名：MedDRA/J ver26.0

2.7.4.2.1.6.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）で、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較して全チルゼパチド群で高かった（表 2.7.4.2-12）。GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）で最も発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象（SOC）は、「胃腸障害」であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の約半数は、用量漸増期間中に認められた（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Figure ISS 4.3）。

表 2.7.4.2-12　全チルゼパチド群で 0.2%以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	n (%)				
		Placebo (N=944)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP_ALL (N=2485)
治験薬の投与中止発現例数（%）	Participants with ≥1 DCAE	32 (3.39)	28 (4.49)	56 (6.02)	62 (6.66)	146 (5.88)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	5 (0.53)	11 (1.76)	29 (3.12)	39 (4.19)	79 (3.18)
悪心	Nausea	2 (0.21)	5 (0.80)	7 (0.75)	15 (1.61)	27 (1.09)
下痢	Diarrhoea	0	2 (0.32)	5 (0.54)	8 (0.86)	15 (0.60)
腹痛	Abdominal pain	1 (0.11)	0	2 (0.22)	4 (0.43)	6 (0.24)
嘔吐	Vomiting	0	0	6 (0.65)	0	6 (0.24)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	9 (0.95)	3 (0.48)	1 (0.11)	6 (0.64)	10 (0.40)
前立腺癌 [a]	Prostate cancer[a]	0	1 (0.50)	0	1 (0.29)	2 (0.22)

Abbreviations: DCAE = discontinuation due to adverse event; N = number of participants in specified treatment arm; n = number of participants with at least one adverse event reported as the primary reason for treatment discontinuation; TZP = tirzepatide.
Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK.
a　Denominator adjusted because gender-specific event for males: N=352 (Placebo), N=201 (TZP 5 mg), N=351 (TZP 10 mg), N=349 (TZP 15 mg), N=901 (TZP_ALL).
事象名：MedDRA/J ver25.1

2.7.4.2.1.7　器官別又は症候群別有害事象の解析

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験の有害事象は SOC 及び PT 別に要約し、それぞれ以下の表に示した。

- GPHZ 試験：付録表 2.7.6.9-1
- GPHK 試験：付録表 2.7.6.10-1
- GPHL 試験：付録表 2.7.6.11-1

2.7.4.2.2　叙述

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

- 死亡
- 重篤な有害事象

- 治験薬の投与中止に至った有害事象
- 妊娠
- 高度な MACE（GPHZ 試験のみ）
- 高度な脱水（GPHZ 試験のみ）
- 高度な腎障害（GPHZ 試験のみ）
- 高度な過敏症（GPHZ 試験のみ）

2.7.4.3　臨床検査値の評価

各試験の治験実施計画書で規定した時点で、臨床検査として血液学的検査、生化学検査、尿検査、及びその他の検査（抗チルゼパチド抗体など）を実施した。臨床検査値の基準範囲は、以下を参照。

- GPHZ 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.2 項）Appendix 24
- GPHK 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Appendix 14
- GPHL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.4 項）Appendix 14

注目すべき有害事象に関連する臨床検査パラメータ

注目すべき有害事象に関連する臨床検査パラメータの結果は、以下の各項を参照。

- 腎機能関連の安全性：UACR 及び eGFR（第 2.7.4.4.2.3 項）
- 肝機能関連の安全性：ALT 値、AST 値、総ビリルビン値、直接ビリルビン値、及び ALP 値（第 2.7.4.4.2.4 項）
- 膵外分泌の安全性：p-アミラーゼ値及びリパーゼ値（第 2.7.4.4.2.6 項）
- 甲状腺関連の安全性：カルシトニン値（第 2.7.4.4.2.9 項）
- 免疫原性：抗チルゼパチド抗体（第 2.7.4.4.2.13 項）

その他の臨床検査パラメータ

各試験で実施した、その他の臨床検査パラメータを対象とした包括的な解析（例：中心的な傾向尺度、カテゴリー推移など）は、各試験の治験総括報告書補遺に示した。脂質関連パラメータ、HbA1c、空腹時血糖値、及び空腹時インスリン値の各試験の結果は、有効性評価指標として第 2.7.3.2 項に示した。

本項では、注目すべき有害事象に関連する臨床検査値、又は有効性評価項目に含まれない臨床検査値のうち、ヘモグロビン値について記載する。

2.7.4.3.1　GPHZ 試験

ヘモグロビン値

ヘモグロビン値は、すべての投与群で、ベースラインから投与 72 週時及び安全性の後観察期間までにわずかに低下した。ベースラインから投与 72 週時及び安全性の後観察期間までの変化量は、投与群間で統計学的に有意差が認められたが、いずれの投与群でも臨床的に重要な変化ではなかった（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.104）。

2.7.4.3.2　GPHK 試験

ヘモグロビン値

ヘモグロビン値は、すべての投与群で、ベースラインから投与 72 週時及び安全性の後観察期間までにわずかに低下した。ヘモグロビン値のベースライン値、ベースラインから投与 72 週時及び安全性の後観察期間までの変化量は、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった（GPHK 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.3 項］Table GPHK.8.111）。

2.7.4.3.3　GPHL 試験

ヘモグロビン値

ヘモグロビン値のベースライン値、ベースラインから投与 72 週時及び安全性の後観察期間までの変化量は、臨床的に重要な知見は認められなかった（GPHL 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.4 項］Table GPHL.8.132）。

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

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

体重及び腹囲の結果は、有効性の評価として第 2.7.3 項に示した。

バイタルサイン（血圧、脈拍数）及び心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、QTc 間隔、及び QRS 複合波）は、心血管系の安全性の一部として評価した（第 2.7.4.4.2.7 項）。TEAE として体重減少が報告された被験者の要約は、第 2.7.4.4.1 項に示した。

2.7.4.4.1　安全性が懸念された体重減少

体重減少は一般的な GLP-1 受容体作動薬に共通して見られる作用であり、チルゼパチドの予期されたベネフィットである。T2D を対象としたチルゼパチドの海外第 2 相、国際共同第 3 相、及び国内第 3 相試験では、チルゼパチド投与後にいずれかの時点で BMI 18.5 kg/m^2 以下を記録した被験者は 30 例（0.6%）で、そのうち日本人は 21 例であった（既提出申請資料［T2D］第 2.7.4.4.1 項）。

BMI 18.5 kg/m^2 以下になったことに関連する臨床上問題となる所見は認められていないが、T2D を対象とした国内第 3 相試験では、BMI 23 kg/m^2 未満の患者が除外されており、体重減少に関する安全性がリスクとなる可能性が否定できないことから、医薬品リスク管理計画書では重要な潜在的リスクとされている（マンジャロ医薬品リスク管理計画書 2023）。

肥満症及び肥満を有する患者を対象とした第 3 相試験では、安全性が懸念される著明な体重減少を回避するため、治験実施計画書で以下の治験薬の投与中止基準を設定した。

- 試験期間中のいずれかの時点で BMI が 18.5 kg/m^2 以下に達した場合（GPHZ 試験では、臨床的に重大な健康状態を伴った場合）
  - 治験責任医師又は治験分担医師は、治験依頼者の医学専門家と相談し、治験薬投与の継続が被験者にとって医学的に適切であるかどうかを議論する

また、安全性の観点から、チルゼパチド投与を受けた患者での体重減少を以下のとおり評価した。

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

体重減少関連の TEAE

日本人が参加した GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験で、計 10 例で体重減少関連の TEAE が報告された（表 2.7.4.4-1）。これらの被験者では、体重減少率の最大値は 10.2%～39.2%の範囲、BMI の投与開始後の最小値は 18.8～27.8 kg/m^2 の範囲であった（表 2.7.4.7-4）。重篤な体重減少、異常体重減少、及びサルコペニアの体重減少関連の TEAE は認められなかった。報告された体重減少関連の TEAE は軽度又は中等度であった。

体重減少関連の TEAE により、1 例が治験薬の投与を中止した。この被験者のベースラインからの体重減少率の最大値は 21.9%であった。

表 2.7.4.4-1　チルゼパチド群で報告された体重減少関連の TEAE（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験）

基本語	Preferred term	TZP 5 mg (N=624) n (%)	TZP 10 mg (N=1003) n (%)	TZP 15 mg (N=1008) n (%)
異常体重減少	Abnormal loss of weight	0	1 (0.10)	0
体重減少	Weight decreased	0	3 (0.30)	6 (0.60)
サルコペニア	Sarcopenia	0	0	0

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TZP = tirzepatide.
Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

BMI の 18.5 kg/m^2 以下への減少

GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験では、被験者の BMI が 22 kg/m^2 以下になった場合、食事療法の見直しを行うことが推奨された。それでも試験期間中のいずれかの時点で BMI が 18.5 kg/m^2 以下に達した場合には、先述のとおり、治験責任医師又は治験分担医師及び治験依頼者の協議のうえ、治験薬の投与を中止することとした。

チルゼパチド群の 7 例で、試験中のいずれかの時点で BMI が 18.5kg/m^2 以下に達し、このうち 5 例が日本人であった（表 2.7.4.7-5）。この 7 例中 2 例はベースラインの BMI が組み入れ基準である BMI 27 kg/m^2 付近であった（表 2.7.4.4-2）。BMI が 18.5 kg/m^2 以下に達した被験者で最も多く認められた有害事象は便秘（4 例 4 件）であり、次いで悪心（3 例 3 件）、及び嘔吐（2 例 6 件）を含む胃腸関連有害事象であった（表 2.7.4.7-6）。体重減少関連の TEAE は報告されなかった。

試験中のいずれかの時点で BMI が 18.5kg/m^2 以下に達した被験者のうち、4 例が治験薬の投与を中止した。このうち、2 例は BMI が 18.5 未満になったことに伴う「治験担当医師の判断」が理由と報告された。

表 2.7.4.4-2　チルゼパチド群で投与開始後に BMI が 18.5 kg/m2 以下となった被験者（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験）

Baseline BMI Category	TZP 5 mg (N=624) n (%)	TZP 10 mg (N=1003) n (%)	TZP 15 mg (N=1008) n (%)
<30 kg/m2	0	1 (0.10)	1 (0.10)
30 to <35 kg/m2	0	1 (0.10)	2 (0.20)
35 to <40 kg/m2	0	1 (0.10)	1 (0.10)
40 =<	0	0	0

Abbreviations: BMI = body mass index, N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TZP = tirzepatide.
Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

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）

GPHK 試験の補遺で、DXA を用いて体重減少（体脂肪及び除脂肪体重の変化を含む）に関連する体組成の変化を評価した（DXA 補遺[1]）。

255 例が DXA 補遺に登録された。参加した被験者の平均体重は 102.9 kg、平均 BMI は 38.0 kg/m2 であった。160 例が治験薬の投与を 1 回以上受け、ベースライン及び投与開始後の有効な DXA 測定結果を有していた。

全身体脂肪量のベースラインからの減少率は、チルゼパチドの用量併合群（-33.9%）でプラセボ群（-8.2%）と比較して統計学的に有意に大きく、群間差の推定値は-25.7%であった。

全身除脂肪体重のベースラインからの減少率はチルゼパチドの用量併合群（-10.9%）でプラセボ群（-2.6%）と比較して有意に大きく、群間差の推定値は-8.3%であった。

DXA 補遺で認められた全身除脂肪体重の減少率に対する全身体脂肪量の減少率の割合は、肥満の治療法である生活習慣改善及び減量・代謝改善手術（Pownall et al. 2016）の結果と一致している。

72 週時点の除脂肪体重に対する全身体脂肪量比

除脂肪体重に対する全身体脂肪量比は、チルゼパチド群の用量併合群でプラセボ群と比較して減少した（表 2.7.4.4-3）。

表 2.7.4.4-3　72 週時点の除脂肪体重に対する全身体脂肪量比（mITT 集団、EAS、DXA 補遺）（GPHK 試験）

Parameter Time point	Placebo (N=36)	TZP_ALL (N=124)	p-value[a,b]
Total fat to lean mass ratio, LSMean (SE)			
Baseline	0.95 (0.041)	0.93 (0.022)	0.667
Week 72	0.88 (0.025)	0.70 (0.013)	<0.001
Change from baseline	-0.06 (0.025)	-0.24 (0.013)	<0.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; LSMean = least squares mean; N = number of participants with baseline and postbaseline value; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

[1] DXA 補遺では、治験施設支援機関により GCP 違反が認められた施設から DXA 補遺に登録された被験者はいなかった。

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).

2.7.4.4.1.2　安全性が懸念された体重減少の結論

日本人が参加した GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験では、体重減少関連の TEAE の発現は少数例であり、重篤な体重関連の TEAE は認められなかった。チルゼパチド群で投与開始後に BMI 18.5 kg/m^2 以下に達した被験者の割合は低く（0.3%）、この集団でよく認められた有害事象は便秘、悪心、嘔吐などの胃腸関連有害事象であり、全体集団と同様であった。

GPHK 試験 DXA 補遺では、体組成の変化の評価により、チルゼパチドによる体重減少は主に脂肪量の減少によるものであることが確認された。

2.7.4.4.2　注目すべき有害事象

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

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

なお、以下に示す注目すべき有害事象は、T2D を有する被験者にのみ適用されるため、T2D を有する肥満又は過体重の被験者を対象とした GPHL 試験のデータのみを示した。

- 代謝性アシドーシス

- レスキュー治療を必要とする高血糖
- 糖尿病網膜症
- 切断又は末梢血行再建

また、低血糖は T2D の有無でリスクが異なるため、試験ごとに結果を示した。

2.7.4.4.2.1　胃腸関連有害事象

胃腸関連有害事象は、GLP-1 受容体作動薬の使用に関連のある、最もよく認められる有害事象である。胃腸関連有害事象の重症度はおおむね軽度又は中等度で、用量依存性があり、大多数が薬剤投与後の初期に発現して時間の経過と共に回復又は安定する（Trujillo 2020）。

第 2.7.4.1.1.1 項で述べたとおり、第 3 相試験ではチルゼパチドの胃腸関連の忍容性を改善するために 20 週間の用量漸増期間が設定された。この用量漸増方法により、チルゼパチドの T2D を対象とした第 3 相試験で第 2 相 GPGB 試験と比較して胃腸関連の忍容性が改善された。

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

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

胃腸関連の安全性の評価

胃腸関連有害事象は、以下の指標により評価した。

- SOC「胃腸障害」の発現割合
- 胃腸関連有害事象による治験薬の投与中止
- 悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の発現割合、発現率、初回発現までの時間、及び有病割合

2.7.4.4.2.1.1　胃腸障害の発現割合

SOC「胃腸障害」の PT を用いて胃腸関連有害事象を特定した。

2.7.4.4.2.1.1.1 GPHZ 試験

胃腸関連の TEAE

GPHZ 試験では、胃腸関連の TEAE の発現割合は各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった。チルゼパチド群での主な胃腸関連の TEAE（いずれかのチルゼパチド群で発現割合が 5%超）は以下のとおりであった（表 2.7.4.4-4）。

- 便秘
- 悪心
- 下痢
- 嘔吐
- 腹部不快感

チルゼパチド群で報告された胃腸関連の TEAE の重症度は、軽度又は中等度であった（表 2.7.4.4-5）。

表 2.7.4.4-4 いずれかの投与群で被験者の 2%以上に認められた SOC「胃腸障害」の TEAE（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

基本語	Preferred term	n (%)		
		Placebo (N=75)	TZP 10 mg (N=73)	TZP 15 mg (N=77)
胃腸関連有害事象発現例数（%）	Participants with ≥1 GI TEAE	21 (28.0)	38 (52.1)	47 (61.0)
便秘	Constipation	5 (6.7)	12 (16.4)	21 (27.3)
悪心	Nausea	3 (4.0)	10 (13.7)	18 (23.4)
下痢	Diarrhoea	3 (4.0)	9 (12.3)	7 (9.1)
嘔吐	Vomiting	3 (4.0)	5 (6.8)	9 (11.7)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0	5 (6.8)	4 (5.2)
上腹部痛	Abdominal pain upper	2 (2.7)	3 (4.1)	3 (3.9)
消化不良	Dyspepsia	1 (1.3)	2 (2.7)	3 (3.9)
腹痛	Abdominal pain	1 (1.3)	2 (2.7)	2 (2.6)
齲歯	Dental caries	3 (4.0)	1 (1.4)	1 (1.3)
大腸ポリープ	Large intestine polyp	2 (2.7)	2 (2.7)	1 (1.3)
腹部膨満	Abdominal distension	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (2.6)
腸憩室	Diverticulum intestinal	2 (2.7)	0	1 (1.3)
おくび	Eructation	0	1 (1.4)	2 (2.6)
口内炎	Stomatitis	1 (1.3)	2 (2.7)	0
鼓腸	Flatulence	0	0	2 (2.6)

Abbreviations: GI = gastrointestinal; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

事象名：MedDRA/J ver26.0

表 2.7.4.4-5 SOC「胃腸障害」の TEAE の最悪重症度別の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Maximum Severity	n (%)		
	Placebo (N=75)	TZP 10 mg (N=73)	TZP 15 mg (N=77)
Participants with ≥1 GI TEAE	21 (28.0)	38 (52.1)	47 (61.0)
Mild	19 (25.3)	35 (47.9)	44 (57.1)
Moderate	2 (2.7)	3 (4.1)	3 (3.9)
Severe	0	0	0

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

高度又は重篤な胃腸関連の TEAE

高度又は重篤な胃腸関連の TEAE として、チルゼパチド 10 mg 群の 1 例に大腸ポリープ（重篤、軽度）が認められた。

なお、除外した GCP 違反例 42 例のうち、高度又は重篤な胃腸関連の TEAE を発現した被験者は 1 例であった（鼡径ヘルニア［重篤、高度］）。

2.7.4.4.2.1.1.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

胃腸関連の TEAE

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では、全チルゼパチド群の 55.57%及びプラセボ群の 29.66%に SOC「胃腸障害」が認められた（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.9）。主な胃腸関連の TEAE（全チルゼパチド群で発現割合が 10%超）は以下のとおりであった（表 2.7.4.2-4）。

- 悪心
- 下痢
- 便秘
- 嘔吐

全チルゼパチド群で報告された胃腸関連の TEAE の重症度は、95.37%が軽度又は中等度であった（表 2.7.4.4-6）。

表 2.7.4.4-6 SOC「胃腸障害」の TEAE の最悪重症度別の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

Maximum Severity	n (%)				
	Placebo (N=944)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP_ALL (N=2485)
Participants with ≥1 GI TEAE	280 (29.66)	346 (55.45)	519 (55.81)	516 (55.42)	1381 (55.57)
Mild	202 (21.40)	232 (37.18)	309 (33.23)	298 (32.01)	839 (33.76)
Moderate	68 (7.20)	103 (16.51)	186 (20.00)	189 (20.30)	478 (19.24)
Severe	10 (1.06)	11 (1.76)	24 (2.58)	29 (3.11)	64 (2.58)

Abbreviations: GI = gastrointestinal; N = number of participants in specified treatment arm; n = number of participants with at least one treatment-emergent adverse event within maximum severity; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.
Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

高度又は重篤な胃腸関連の TEAE

78 例で高度又は重篤な胃腸関連の TEAE が認められた（全チルゼパチド群：67 例［2.70%］、プラセボ群：11 例［1.17%］、表 2.7.4.4-7）。最も発現割合が高い高度又は重篤な胃腸関連の TEAE は以下のとおりであった。

- 悪心（全チルゼパチド群：0.76%、プラセボ群：0.11%）
- 嘔吐（全チルゼパチド群：0.68%、プラセボ群：0%）
- 下痢（全チルゼパチド群：0.60%、プラセボ群：0%）

78 例中 24 例で重篤な胃腸関連の TEAE が認められた（全チルゼパチド群：17 例［0.68%］、プラセボ群：7 例［0.74%］）。全チルゼパチド群で 2 例以上に認められた事象は、CEC で確定された膵炎（PT：急性膵炎、膵炎、閉塞性膵炎）（全チルゼパチド群：4 例、プラセボ群：2 例）、及び嘔吐（全チルゼパチド群：3 例、プラセボ群：0 例）であった。

表 2.7.4.4-7　全チルゼパチド群で 2 例以上に認められた高度又は重篤な胃腸関連の TEAE の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

基本語	Preferred term	n (%)				
		Placebo (N=944)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP_ALL (N=2485)
高度又は重篤な胃腸関連有害事象発現例数（%）	Participants with ≥1 severe/serious GI TEAE	11 (1.17)	11 (1.76)	25 (2.69)	31 (3.33)	67 (2.70)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	11 (1.17)	11 (1.76)	25 (2.69)	31 (3.33)	67 (2.70)
悪心	Nausea	1 (0.11)	4 (0.64)	7 (0.75)	8 (0.86)	19 (0.76)
嘔吐	Vomiting	0	3 (0.48)	5 (0.54)	9 (0.97)	17 (0.68)
下痢	Diarrhoea	0	3 (0.48)	3 (0.32)	9 (0.97)	15 (0.60)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	0	2 (0.32)	1 (0.11)	4 (0.43)	7 (0.28)
便秘	Constipation	0	1 (0.16)	3 (0.32)	2 (0.21)	6 (0.24)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0	0	4 (0.43)	1 (0.11)	5 (0.20)
消化不良	Dyspepsia	1 (0.11)	1 (0.16)	0	3 (0.32)	4 (0.16)
腹痛	Abdominal pain	0	0	1 (0.11)	2 (0.21)	3 (0.12)
急性膵炎	Pancreatitis acute	0	1 (0.16)	0	2 (0.21)	3 (0.12)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)	2 (0.08)
腹部膨満	Abdominal distension	0	0	2 (0.22)	0	2 (0.08)
鼓腸	Flatulence	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.08)

Abbreviations: GI = gastrointestinal; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants in specified treatment arm; n = number of participants with at least one treatment-emergent adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.
Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK
事象名：MedDRA/J ver25.1

2.7.4.4.2.1.2 胃腸障害による治験薬の投与中止

2.7.4.4.2.1.2.1 GPHZ 試験

胃腸関連の有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の割合はチルゼパチド群（10 mg 群：4.1%、15 mg 群：6.5%）でプラセボ群（0%）と比較して高かった（表 2.7.4.4-8）。胃腸関連の有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の 62.5%は、割り付けられた維持用量に達する前に中止した（表 2.7.4.4-9）。

表 2.7.4.4-8 胃腸関連の有害事象による治験薬の投与中止の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

基本語	Preferred term	n (%)		
		Placebo (N=75)	TZP 10 mg (N=73)	TZP 15 mg (N=77)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	0	3 (4.1)	5 (6.5)
悪心	Nausea	0	1 (1.4)	4 (5.2)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0	1 (1.4)	0
便秘	Constipation	0	0	1 (1.3)
消化不良	Dyspepsia	0	1 (1.4)	0

Abbreviations: GI = gastrointestinal; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TZP = tirzepatide.
事象名：MedDRA/J ver26.0

表 2.7.4.4-9 胃腸関連の有害事象による治験薬の投与中止以前のチルゼパチドの最高用量（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

	Placebo (N=75) n(%)	TZP 10mg (N=73) n(%)	TZP 15mg (N=77) n(%)	Total (N=225) n(%)
Discontinued study treatment due to GI AE	0 (0.0)	3 (4.1)	5 (6.5)	8 (3.6)
Discontinued study treatment due to GI AE prior to receiving maintenance dose	0 (0.0)	1 (1.4)	4 (5.2)	5 (2.2)
Highest TZP dose prior to study treatment discontinuation due to GI AE				
TZP 2.5 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (0.9)
TZP 5 mg	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
TZP 7.5 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
TZP 10 mg	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	2 (0.9)
TZP 12.5 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TZP 15 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (0.9)

Abbreviations: AE = adverse event; GI = gastrointestinal; N = total number of participants in specified treatment arm; n = number of participants in specified category; TZP = tirzepatide.

2.7.4.4.2.1.2.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

Pooled 解析では、すべての SOC のうち SOC「胃腸障害」の有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の割合が最も高かった（全チルゼパチド群：3.18%、プラセボ群：0.53%、解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.16）。最も発現割合の高い治験薬の投与中止に至った胃腸関連の有害事象は以下のとおりであった。

- 悪心（全チルゼパチド群：1.09%、プラセボ群：0.21%）
- 下痢（全チルゼパチド群：0.60%、プラセボ群：0%）
- 腹痛（全チルゼパチド群：0.24%、プラセボ群：0.11%）
- 嘔吐（全チルゼパチド群：0.24%、プラセボ群：0%）

悪心、嘔吐、又は下痢のために治験薬の投与を中止した被験者の 70.8%は、割り付けられた維持用量に達する前に中止した（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.19）。

2.7.4.4.2.1.3 悪心、嘔吐、下痢、及び便秘

日本人では GLP-1 受容体作動薬の胃腸関連の TEAE として便秘の発現が多いため、国内第 3 相試験である GPHZ 試験では、悪心、嘔吐、及び下痢に加えて便秘も評価した。GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では悪心、嘔吐、及び下痢を評価した。

- 発現割合には、一定の期間内に新たな事象が発生した被験者が含まれた。被験者は、一定の期間内に複数の新しい事象を発現する可能性がある。発現率は、人年で算出した被験者の悪心、嘔吐、下痢の発生頻度である。
- 事象の発現までの時間の解析では、各被験者の初回発現のみを対象とし、その後同じ被験者に発現した事象は解析に含めなかった。
- 有病割合には、特定の期間に該当の事象を新たに発現した又は継続中である被験者を含めた。

2.7.4.4.2.1.3.1 GPHZ 試験

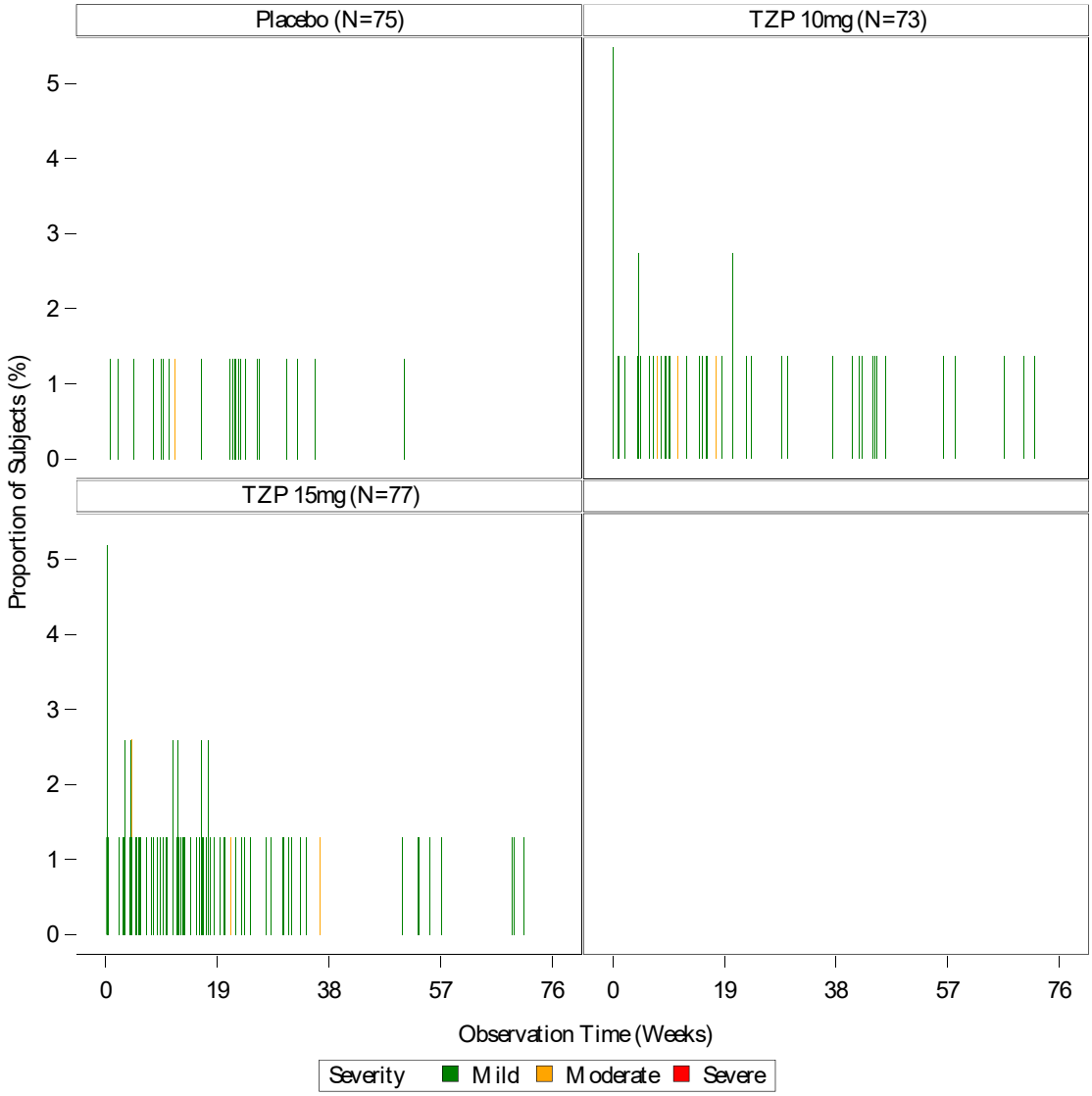
発現割合

悪心、嘔吐、下痢、及び便秘を統合した発現割合は用量漸増期間に最も高く、維持用量期間に低下した（図 2.7.4.4-1）。悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の発現割合は 2 つのチルゼパチド群でプラセボ群と比較して高く（表 2.7.4.4-10）、重症度は軽度から中等度であった（図 2.7.4.4-1）。

表 2.7.4.4-10 悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の発現割合（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

	% of Pts			
	Placebo (N=75)	**TZP 10 mg (N=73)**	**TZP 15 mg (N=77)**	**TZP_ALL (N=225)**
Nausea	3 (4.00)	10 (13.70)	18 (23.38)	31 (13.78)
Vomiting	3 (4.00)	5 (6.85)	9 (11.69)	17 (7.56)
Diarrhoea	3 (4.00)	9 (12.33)	7 (9.09)	19 (8.44)
Constipation	5 (6.67)	12 (16.44)	21 (27.27)	38 (16.89)
Nausea/Vomiting/Diarrhoea /Constipation	10 (13.33)	26 (35.62)	35 (45.45)	71 (31.56)

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

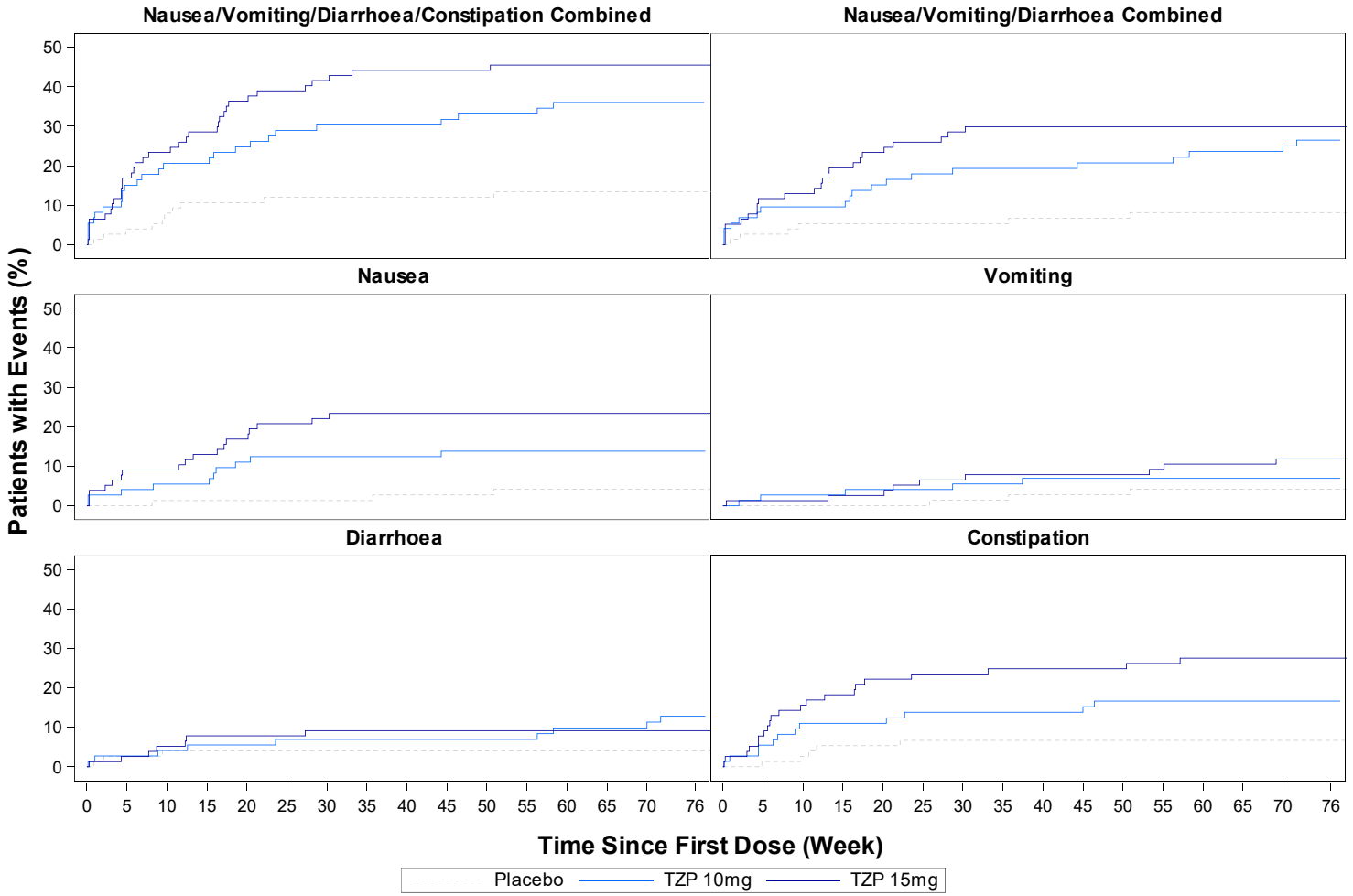


Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; TZP = tirzepatide.
Note: Proportions are based on number of subjects at risk.

図 2.7.4.4-1　最悪重症度別の悪心、嘔吐、下痢、及び便秘を統合した発現割合（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

初回発現までの時間

悪心、嘔吐、下痢、及び便秘は、用量漸増期間に主に初回発現した。割り付けられた維持用量での定常状態に達した後（すなわち、割り付けられた維持用量に到達後 4 週間以降）では、初回発現は少なかった（図 2.7.4.4-2、GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.90）。

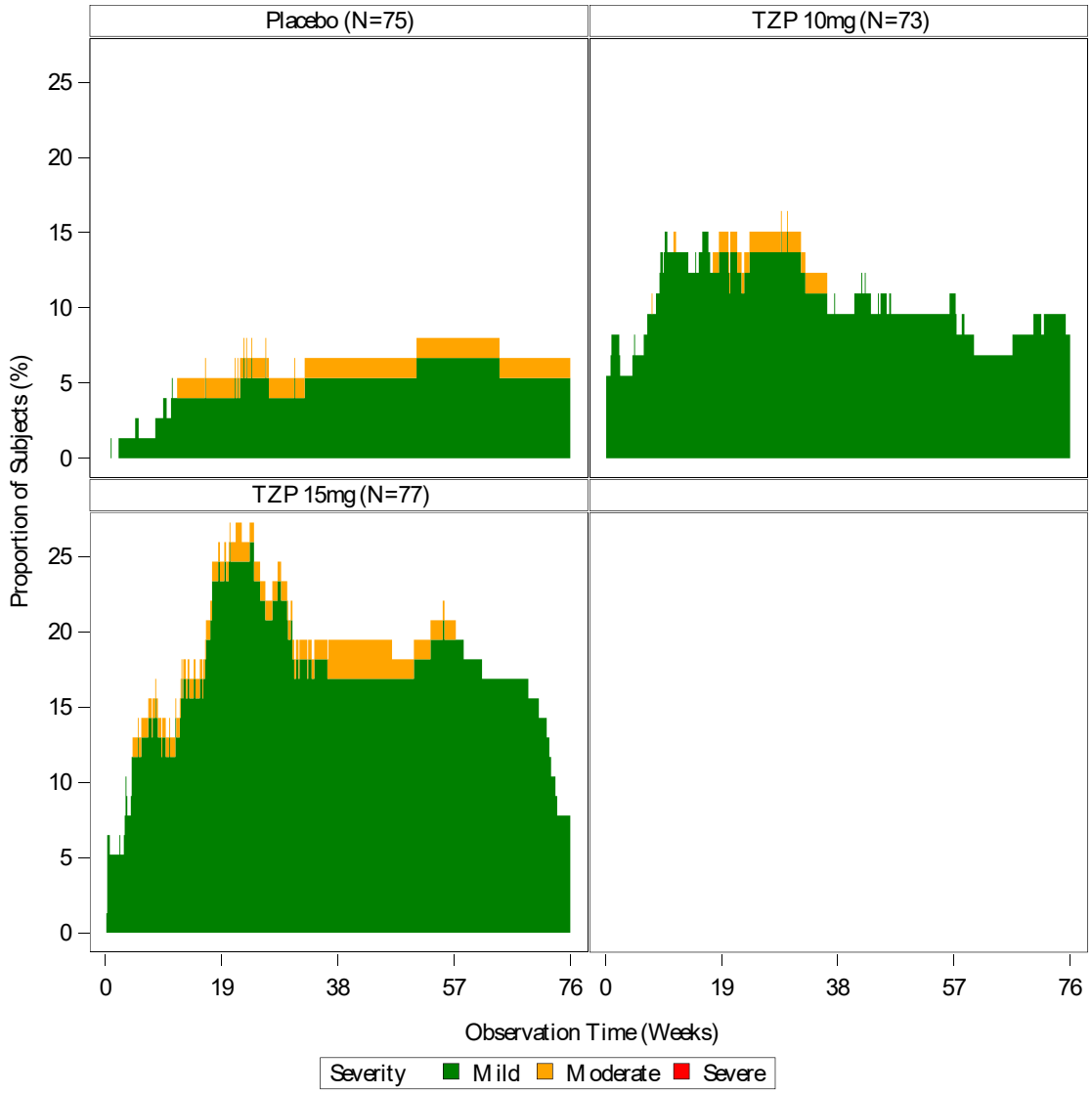


Abbreviations: TZP = tirzepatide.

図 2.7.4.4-2　　悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の初回発現までの時間（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

有病割合

投与開始後の悪心、嘔吐、下痢、及び便秘を統合した時期別の有病割合は 2 つのチルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった。チルゼパチド群の悪心、嘔吐、下痢、及び便秘を統合した有病割合は、用量漸増期間後も一定期間低下が見られなかったが、これは便秘が用量漸増期間後も継続していることを反映したものであった。悪心、嘔吐、及び下痢の有病割合は、用量漸増期間中に高かった（図 2.7.4.4-3、GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.90）。



Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; TZP = tirzepatide.
Note: Proportions are based on number of subjects at risk.

図 2.7.4.4-3　最悪重症度別の悪心、嘔吐、下痢、及び便秘を統合した時期別の有病割合（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

2.7.4.4.2.1.3.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

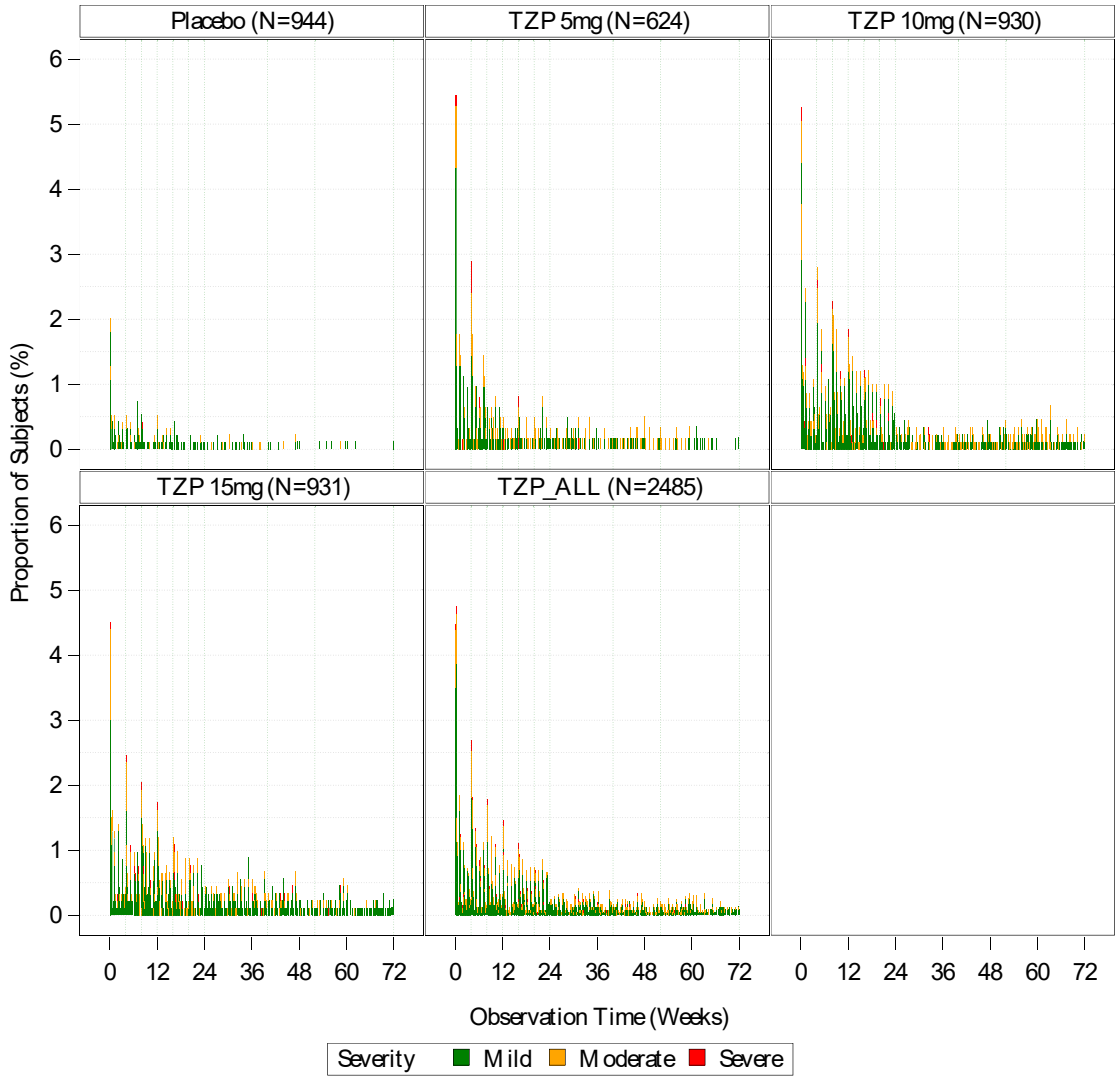
発現割合及び発現率

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では、悪心、嘔吐、及び下痢の大多数は軽度又は中等度であった。「高度」の悪心、嘔吐、又は下痢を発現した被験者は、全チルゼパチド群で 1.5%であった（表 2.7.4.4-11）。全体として、悪心、嘔吐、及び下痢は用量漸増期間の早期に発現し、発現割合は経時的に低下した（図 2.7.4.4-4）。

表 2.7.4.4-11 試験期間全体での重症度別の悪心、嘔吐、及び下痢の発現率、及び発現割合（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

	Placebo (N=944)		TZP 5 mg (N=624)		TZP 10 mg (N=930)		TZP 15 mg (N=931)		TZP_ALL (N=2485)	
	% of Pts	Event Rate per Pt-Year	% of Pt	Event Rate per Pt-Year	% of Pts	Event Rate per Pt-Year	% of Pts	Event Rate per Pt-Year	% of Pts	Event Rate per Pt-Year
Nausea	8.6	0.094	24.7	0.345	29.0	0.555	27.9	0.459	27.5	0.466
Vomiting	2.2	0.020	8.3	0.086	10.8	0.129	12.5	0.150	10.8	0.126
Diarrhoea	7.7	0.094	18.9	0.216	20.8	0.292	22.4	0.351	20.9	0.295
Nausea/Vomiting /Diarrhoea	14.9	0.208	37.2	0.647	41.3	0.976	42.6	0.960	40.8	0.888
Mild	13.3	0.170	30.8	0.441	34.8	0.720	36.0	0.729	34.2	0.654
Moderate	2.5	0.037	11.4	0.191	13.8	0.242	14.1	0.209	13.3	0.217
Severe	0.1	0.001	1.1	0.015	1.4	0.015	1.9	0.022	1.5	0.018

Abbreviations: N = number of patients in treatment group; Pts = patients; TZP = tirzepatide.
Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

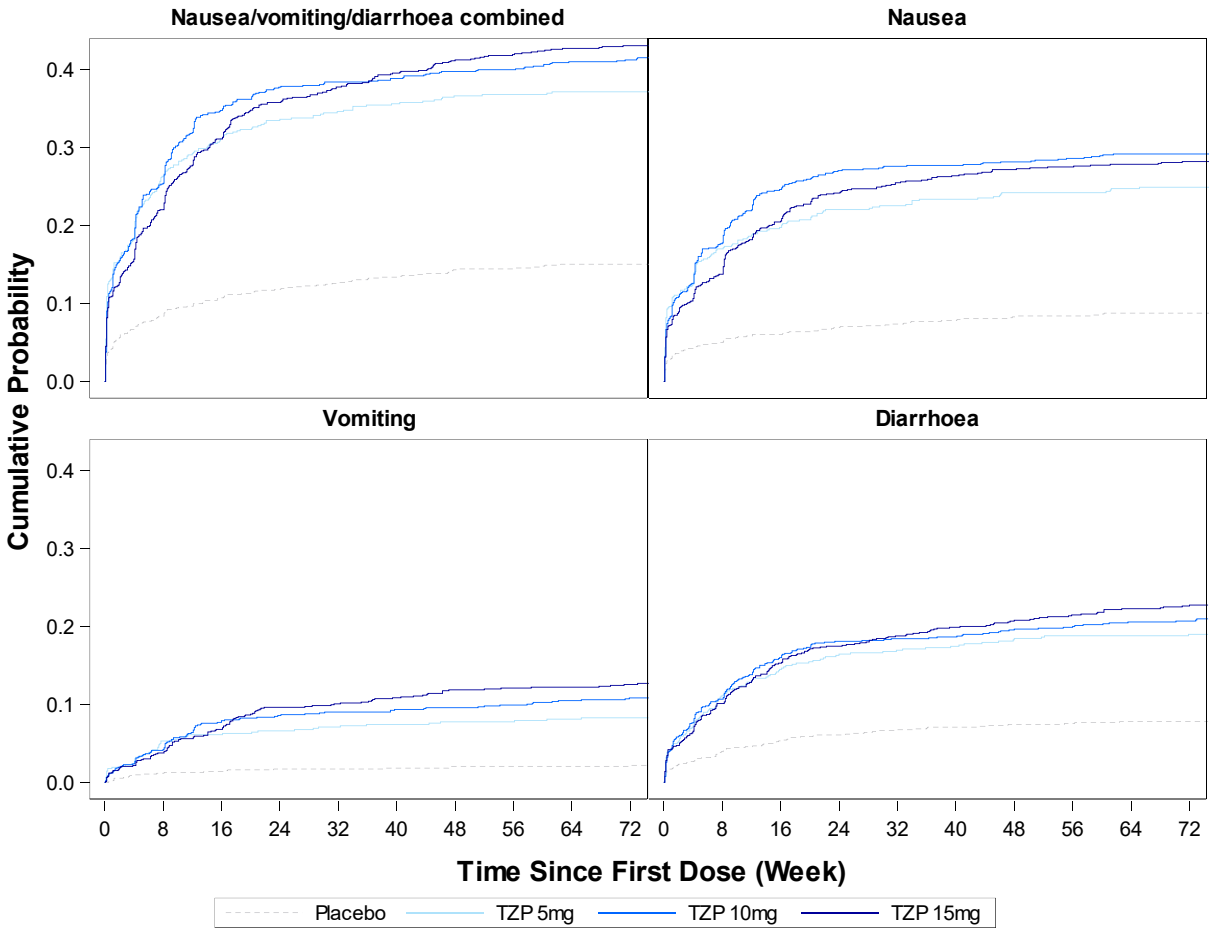


Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; TZP = tirzepatide.
Note: Proportions are based on number of subjects at risk.
Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

図 2.7.4.4-4　最悪重症度別の悪心、嘔吐、及び下痢を統合した発現割合（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

初回発現までの時間

悪心、嘔吐、及び下痢の初回発現は、チルゼパチドの投与開始後 4 週間以内で最も多かった。割り付けられた維持用量での定常状態に達した後（すなわち、割り付けられた維持用量に到達後 4 週間以降）では、初回発現は少なかった（図 2.7.4.4-5 及び解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.21）。

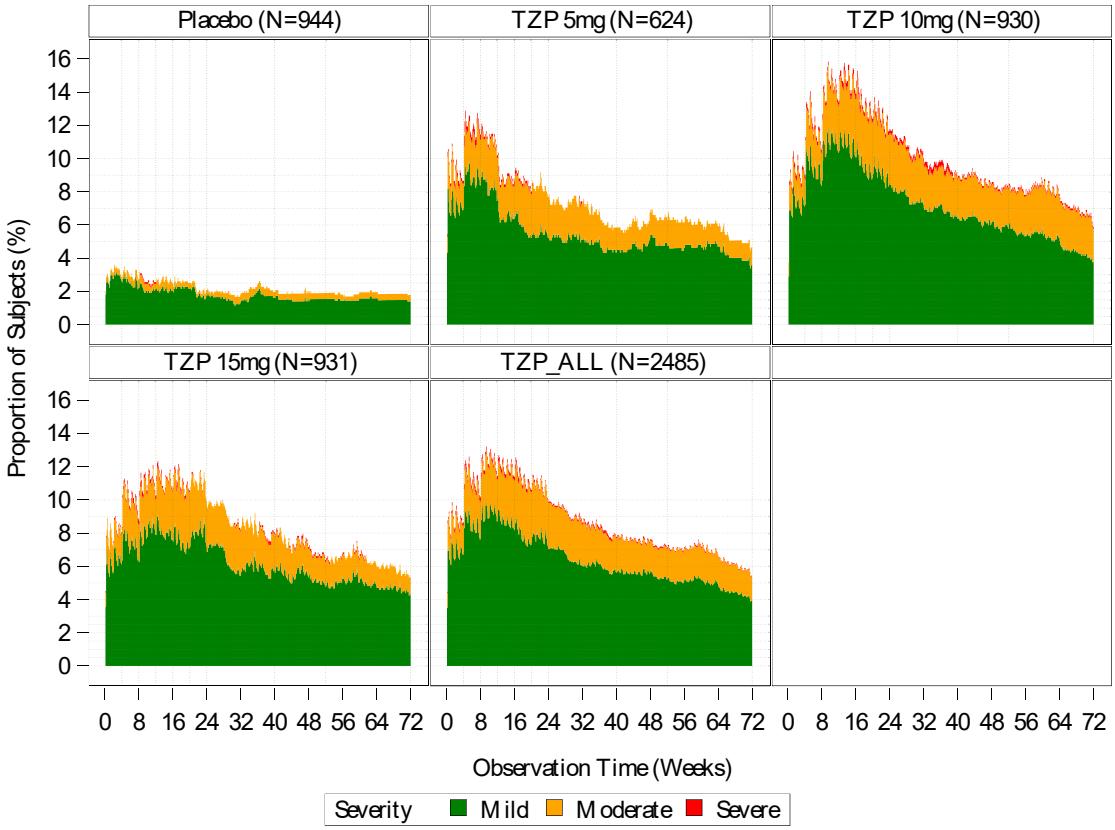


TZP = tirzepatide.
Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

図 2.7.4.4-5　悪心、嘔吐、及び下痢の初回発現までの時間（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

有病割合

全チルゼパチド群の悪心、嘔吐、及び下痢を統合した有病割合は、投与 4～12 週時にピークに達した（図 2.7.4.4-6、解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.21）。



Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; TZP = tirzepatide.
Note: Proportions are based on number of subjects at risk.
Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

図 2.7.4.4-6　最悪重症度別の悪心、嘔吐、及び下痢を統合した時期別の有病割合（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

2.7.4.4.2.1.4　胃腸障害の結論

胃腸関連の TEAE は、チルゼパチド群で最も発現割合の高い TEAE であり、大多数は軽度又は中等度で、治験薬の投与中止に至った事象は少なかった。

悪心、嘔吐、及び下痢（GPHZ 試験では便秘も含む）の発現割合は、チルゼパチドの用量漸増期間に最も高く、経時的に低下した。

胃腸障害の結論は、既提出申請資料（T2D）第 2.7.4.4.2.1.4 項で得られた知見と一貫していた。

2.7.4.4.2.2　脱水

嘔吐又は下痢などの胃腸関連有害事象は脱水を引き起こすこと、体液量減少は急性腎不全を含む腎機能障害の原因となり得ることから、脱水関連の事象を解析した。脱水の結果生じる腎不全などについての詳細は第 2.7.4.4.2.3.1 項に示した。

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

2.7.4.4.2.2.1　脱水関連の有害事象

2.7.4.4.2.2.1.1　GPHZ 試験

GPHZ 試験では、脱水関連の TEAE は認められなかった。

2.7.4.4.2.2.1.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

Pooled 解析では、全チルゼパチド群の 13 例（0.52%）及びプラセボ群の 1 例（0.11%）の計 14 例で脱水関連の TEAE が報告された（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.22）。

脱水関連の TEAE が報告された全チルゼパチド群の 13 例の内訳は以下のとおりであった。

- 4 例で脱水関連の事象発現直前又は発現時に下痢又は嘔吐が認められた。この 4 例のうち 2 例は慢性腎臓病の既往歴を有し、そのうち 1 例はヒドロクロロチアジド及びエンパグリフロジンを併用していた。
- 3 例で胃腸関連有害事象の悪心のみが認められた。
- 4 例で脱水関連の事象発現直前又は発現時にその他の合併症（腎盂腎炎、肺炎、食中毒による急性胃腸炎、並びに上部消化管出血及び消化性潰瘍）が報告された。
- 1 例は、ベースライン時に慢性腎臓病を有していた。
- 1 例では胃腸関連の TEAE は認められず、脱水のリスクファクターも有さなかった。

これらの被験者の詳細を表 2.7.4.4-12 に示す。

なお、除外した GCP 違反例 48 例のうち、脱水の TEAE を発現した被験者は 2 例であった。

高度又は重篤な脱水関連の TEAE

3 例（全チルゼパチド群：3 例［0.12%］、プラセボ群：0 例）で高度又は重篤な脱水関連の TEAE が発現した（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.23、表 2.7.4.4-12）。

表 2.7.4.4-12　GPHK 及び GPHL 試験で脱水関連の TEAE を発現したチルゼパチド群の被験者の一覧（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

Participant ID **Tirzepatide dose** **Age, Sex**	**Preferred Term（基本語）**	**Severity** **Serious (Y/N)**	**Relatedness to Study Drug[a]**	**Start Day** **End Day**	**Outcome**	**Relevant Information at Time of Event**	**Action Taken with Study Drug**
GPHK 試験							
[redacted] TZP 15 mg 5[redacted] years, Female	Dehydration（脱水）	Severe N	Y	310/ 370	Recovered	Medical history of [redacted]; Reported GI TEAEs of vomiting and chronic gastritis at the time of dehydration onset	Dose reduced Withdrew from study drug on Study Day 422 due to 'withdrawal by subject'
[redacted] TZP 10 mg 4[redacted] years, Male	Dehydration（脱水）	Moderate N	N	41/ 41	Recovered	Reported TEAE of pneumonia at the time of dehydration onset	Dose not changed Completed study on study drug
[redacted] TZP 10 mg 6[redacted] years, Female	Dehydration（脱水）	Moderate N	Y	71/ 72	Recovered	Reported TEAE of vomiting, dyspepsia and AKI at the time of dehydration onset	Drug withdrawn due to dehydration AE
[redacted] TZP 10 mg 6[redacted] years, Female	Dehydration（脱水）	Mild N	N	50/ 50	Recovered	Reported GI TEAE of nausea only, but no reported vomiting or diarrhea, prior to onset of dehydration	Dose not changed Completed study on study drug
[redacted] TZP 10 mg 6[redacted] years, Male	Dehydration（脱水）	Moderate N	N	490/ 490	Recovered	Medical history of [redacted]; Reported TEAE of pyelonephritis prior to dehydration onset	Dose not changed Completed primary study period on study drug
[redacted] TZP 15 mg	Dehydration（脱水）	Mild N	N	154/ 155	Recovered	Medical history of [redacted] and	Dose not changed

Participant ID Tirzepatide dose Age, Sex	Preferred Term （基本語）	Severity Serious (Y/N)	Relatedness to Study Drug[a]	Start Day End Day	Outcome	Relevant Information at Time of Event	Action Taken with Study Drug
4[redacted] years, Male						[redacted]; Reported TEAE of AKI but no temporal correlation with any GI AEs	Completed primary study period on study drug

Participant ID Tirzepatide dose Age, Sex	Preferred Term （基本語）	Severity Serious (Y/N)	Relatedness to Study Drug[a]	Start Day End Day	Outcome	Relevant Information at Time of Event	Action Taken with Study Drug
GPHL 試験							
[redacted] TZP 10 mg 5[redacted] years, Male	Dehydration （脱水）	Severe Y	N	146/ 148	Recovered	Reported TEAE of acute gastroenteritis caused by food poisoning and AKI at the time of dehydration onset	Dose interrupted Resumed after resolution of SAE Completed study on study drug
[redacted] TZP 10 mg 4[redacted] years, Male	Hypovolemia （血液量減少症）	Mild N	N	96/ 97	Recovered	Reported GI TEAE of nausea only, but no reported vomiting or diarrhea, prior to onset of hypovolemia	Dose not changed Completed study on study drug
[redacted] TZP 10 mg 3[redacted] years, Male	Hypovolemia （血液量減少症）	Moderate N	Y	149/ 157	Recovered	Medical history of [redacted]; Reported GI TEAEs of diarrhea and vomiting prior to onset of hypovolemia	Dose not changed Completed study on study drug
[redacted] TZP 15 mg 5[redacted] years, Male	Dehydration （脱水）	Moderate N	N	310/ 311	Recovered	No temporal correlation with any GI AEs	Dose not changed Withdrew from study drug on Study Day 324 due to 'withdrawal by participant'
[redacted] TZP 15 mg 6[redacted] years, Male	Dehydration （脱水）	Moderate Y	Y	157/ 158	Recovered	Medical history of [redacted]; Concomitant medications of [redacted] and [redacted]; Reported GI TEAEs	Dose interrupted Resumed after resolution of SAE Discontinued study drug on

Participant ID Tirzepatide dose Age, Sex	Preferred Term （基本語）	Severity Serious (Y/N)	Relatedness to Study Drug[a]	Start Day End Day	Outcome	Relevant Information at Time of Event	Action Taken with Study Drug
						of nausea and vomiting prior to onset of dehydration	Study Day 226 due to AE of pancreatic cyst
[redacted] TZP 15 mg 6[redacted] years, Male	Dehydration （脱水）	Moderate N	N	329/ 332	Recovered	Reported GI TEAEs of upper GI bleeding prior to onset of dehydration, peptic ulcer, and gastritis at the time of onset of dehydration	Dose not changed Completed study on study drug
[redacted] TZP 15 mg 3[redacted] years, Female	Dehydration （脱水）	Mild N	Y	59/ 107	Recovered	Reported GI TEAE of nausea only, but did not report vomiting or diarrhea, at the time of onset of dehydration	Dose reduced Discontinued study drug on Study Day 505 due to TEAE of acute calculous cholecystitis
GPHL 試験（GCP 違反例）							
[redacted] TZP 10 mg 5[redacted] years, Male	Dehydration （脱水）	Moderate N	Y	59/ 71	Recovered	Medical history of [redacted]; Reported GI TEAEs of nausea and diarrhea prior to dehydration	Dose not changed Completed study on study drug
[redacted] TZP 10 mg 4[redacted] years, Female	Dehydration （脱水）	Mild N	Y	253/ 274	Recovered	No temporal correlation with any GI AEs	Dose interrupted Resumed after resolution of AE Completed study on study drug

Abbreviations: AE = adverse event; AKI = acute kidney injury; CKD = chronic kidney disease; GERD = gastroesophageal reflux disease; GI = gastrointestinal; ID = identifier; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = no; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event; TZP = tirzepatide; Y = yes.

a　Relatedness to study drug as evaluated by investigator.

事象名：MedDRA/J ver25.1

2.7.4.4.2.2.2 脱水の結論

脱水関連の TEAE は、GPHZ 試験では報告されず、GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では発現割合は低かった（1%未満）。脱水関連の TEAE が認められた被験者の約半数は胃腸関連の TEAE と時間的な関連性がなかった。

脱水関連の TEAE が認められた被験者のうち数例は、他のリスクファクター（急性感染症及び既存の腎臓病など）を有していた。

2.7.4.4.2.3 腎機能関連の安全性

肥満は慢性腎臓病の新規発現及び進行に対する重要な素因である。GLP-1 受容体作動薬を投与した患者で急性腎障害が発現し、慢性腎不全が悪化したという市販後の報告がある。報告された事象の大多数は、悪心、嘔吐、又は下痢を経験した被験者で発現しており、体液量減少につながっていた（Wegovy USPI 2023、Ozempic USPI 2023、Saxenda USPI 2023［国内未承認］、Trulicity USPI 2022）。

チルゼパチドでは腎機能障害又は末期の腎疾患患者に対する用量調整は推奨されなかった。

詳細は、既提出申請資料（T2D）第 2.7.4.4.2.3 項を参照。

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験で選択除外基準として設定された eGFR の基準値を表 2.7.4.4-13 に示す。

表 2.7.4.4-13 eGFR の基準値上限

Study	**Participants were excluded if…**
Studies GPHK and GPHL	eGFR <30 mL/min/1.73 m^2
Study GPHZ	eGFR <30 mL/min/1.73 m^2, calculated by Japanese Society of Nephrology coefficient-modified Chronic Kidney Disease-Epidemiology equation as determined by central laboratory

Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate.

腎機能関連の安全性の評価

以下の指標を用いて腎機能関連の安全性を評価した。

- 腎臓関連有害事象
- 腎機能
  - CKD-EPI の等式を用いて推定された eGFR
  - UACR

2.7.4.4.2.3.1 腎臓関連有害事象

以下の SMQ に含まれる MedDRA PT を用いて、腎臓関連の TEAE を要約した。

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

2.7.4.4.2.3.1.1 GPHZ 試験

GPHZ 試験では、腎臓関連の TEAE が認められた被験者はいずれもチルゼパチド 15 mg 群（2 例、2.6%）であった（表 2.7.4.4-14）。

高度又は重篤な腎臓関連の TEAE

GPHZ 試験では、チルゼパチド 15 mg 群の 1 例に高度又は重篤な腎臓関連の TEAE（急性腎障害）が発現した。

- チルゼパチド 15 mg 群に無作為割付された 5[redacted]歳の男性で、腎障害の既往はなかった。146 日目に[redacted]及び[redacted]を発現した。血液検査結果に基づき、重篤な急性腎障害と判断された。150 日目に、腹部の症状は改善した。155 日目まで[redacted]が投与された。また、157 日目まで、予防薬として経口の[redacted]剤が投与された。治験担当医師により、治験薬、治験で使用した機器、又は治験手順との因果関係はなしと判断された。

表 2.7.4.4-14 腎臓関連の TEAE の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

SMQ 基本語	SMQ Preferred Term	n (%)		
		Placebo (N=75)	TZP 10 mg (N=73)	TZP 15 mg (N=77)
有害事象発現例数（%）	Participants with ≥1 TEAE	0	0	2 (2.6)
急性腎不全	Acute renal failure	0	0	2 (2.6)
急性腎障害	Acute kidney injury	0	0	1 (1.3)
腎機能障害	Renal impairment	0	0	1 (1.3)

Abbreviations; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category; SMQ = standardised MedDRA query; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.
事象名：MedDRA/J ver26.0

2.7.4.4.2.3.1.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

腎臓関連の TEAE が認められた被験者は全チルゼパチド群 18 例（0.72%）及びプラセボ群 6 例（0.64%）であった（表 2.7.4.4-15）。

高度又は重篤な腎臓関連の TEAE

高度又は重篤な腎臓関連の TEAE が認められた被験者は、全チルゼパチド群 9 例（0.36%）及びプラセボ群 2 例（0.21%）であった（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.25）。高度又は重篤な腎臓関連の TEAE が認められた全チルゼパチド群の被験者 9 例のうち、GPHK 試験が 6 例で、うち 4 例が重篤であった（表 2.7.4.4-16）。また、9 例中 3 例は GPHL 試験の被験者であり、この 3 例は高度かつ重篤であった（表 2.7.4.4-17）。

全チルゼパチド群で認められた 7 例の重篤な腎臓関連の TEAE のうち、2 例は下痢又は嘔吐が認められており、5 例は敗血症性ショック、食中毒などの合併症を有していた。

表 2.7.4.4-15　腎臓関連の TEAE の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）
（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

SMQ 基本語	SMQ Preferred Term	n (%)				
		Placebo (N=944)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP_ALL (N=2485)
有害事象発現例数（%）	Participants with ≥1 TEAE	6 (0.64)	6 (0.96)	7 (0.75)	5 (0.54)	18 (0.72)
急性腎不全	Acute renal failure	3 (0.32)	4 (0.64)	7 (0.75)	4 (0.43)	15 (0.60)
急性腎障害	Acute kidney injury	2 (0.21)	3 (0.48)	6 (0.65)	4 (0.43)	13 (0.52)
腎機能障害	Renal impairment	1 (0.11)	1 (0.16)	0	0	1 (0.04)
腎不全	Renal failure	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.04)
慢性腎臓病	Chronic kidney disease	3 (0.32)	2 (0.32)	1 (0.11)	1 (0.11)	4 (0.16)
慢性腎臓病	Chronic kidney disease	2 (0.21)	2 (0.32)	0	1 (0.11)	3 (0.12)
腎不全	Renal failure	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.04)
腎線維症	Kidney fibrosis	1 (0.11)	0	0	0	0

Abbreviations; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants in specified treatment arm; n = number of participants with at least one treatment-emergent adverse event; SMQ = Standardised MedDRA Query; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK

事象名：MedDRA/J ver25.1

表 2.7.4.4-16 高度又は重篤な腎臓関連の TEAE を発現したチルゼパチド群の被験者の一覧（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 試験）

Study Participant ID Sex Treatment Group	Preferred Term of AE（基本語）	AE Start Day	Severity/ SAE (Yes/No)	Discontinued Study Treatment	eGFR (mL/min/1.73 m^2) Min Baseline/ Min Postbaseline	UACR (g/kg) Max Baseline/ Max Postbaseline	Experienced Vomiting/ Diarrhea/ Dehydration within 30 Days Prior to Event (Yes/No)	Other Relevant Comments
GPHK 試験 [redacted] Female TZP 5 mg	Acute kidney injury（急性腎障害）	315	Severe/Yes	No	89/70	54/10	No	SAE was associated with positive [redacted] test, acute liver failure, [redacted] and [redacted] for [redacted] and [redacted]. Increased use of [redacted] was also noted. Brain edema also noted. The participant died 318 days after the first dose of study drug.
GPHK 試験 [redacted] Female TZP 10 mg	Renal failure（腎不全）	420	Moderate/ Yes	No	71/14	<6/42	No	Participant diagnosed with granulomatous tubulointerstitial nephritis
GPHK 試験 [redacted] Male TZP 15 mg	Acute kidney injury（急性腎障害）	175	Severe/No	No	86/64	14/16	No	AE associated with SAE of ulcerative esophagitis, cholelithiasis, gastric antral vascular ectasia, and aspiration pneumonia. Study drug was discontinued due to SAE of ulcerative esophagitis
GPHK 試験 [redacted] Male TZP 15 mg	Acute kidney injury（急性腎障害）	90	Severe/No	No	81/Not available	5/Not available	No	AE associated with other AEs – COVID-19 pneumonia, ARDS, QT prolongation, atrial fibrillation. Participant died 96 days after the first dose of study drug due to COVID-19 infection.

Study Participant ID Sex Treatment Group	Preferred Term of AE（基本語）	AE Start Day	Severity/ SAE (Yes/No)	Discontinued Study Treatment	eGFR (mL/min/1.73 m^2) Min Baseline/ Min Postbaseline	UACR (g/kg) Max Baseline/ Max Postbaseline	Experienced Vomiting/ Diarrhea/ Dehydration within 30 Days Prior to Event (Yes/No)	Other Relevant Comments
GPHK 試験 [redacted] Female TZP 10 mg	Acute kidney injury（急性腎障害）	129	Moderate/ Yes	No	60/59	6/11	Yes (vomiting on Day 116 and bloody diarrhea on Day 129)	AE associated with SAEs of septic shock, ulcerative colitis, acute respiratory failure, and hypotension
GPHK 試験 [redacted] Female TZP 5 mg	Acute kidney injury（急性腎障害）	158	Moderate/ Yes	No	75/65	5/Not available	No	AE associated with SAEs of acute pancreatitis and pneumonia

Abbreviations: AE = adverse event; ARDS = acute respiratory distress syndrome; COVID-19 = coronavirus disease 2019; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ID = identification; Max = maximum; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; Min = minimum; SAE = serious adverse event; TZP = tirzepatide; UACR = urine albumin/creatinine ratio.
事象名：MedDRA/J ver24.1

表 2.7.4.4-17　高度又は重篤な腎臓関連の TEAE を発現した被験者のチルゼパチド群の一覧（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHL 試験）

Participant ID **Tirzepatide Dose** **Age** **Sex**	**Preferred Term of AE（基本語）**	**Severity/ SAE (Yes/No)**	**Relatedness to Study Druga**	**AE Start Day/ End Day**	**Outcome**	**Relevant Information at Time of Renal Disorder**	**Action Taken with Study Drug**
[redacted] TZP 10 mg 5[redacted] years Male	Acute kidney injury（急性腎障害）	Severe/Yes	No	541/ N/A	Not recovered	Participant was not taking the study drug at the time of AKI onset and had permanently discontinued from study drug over a year ago.	N/A
[redacted] TZP 10 mg 3[redacted] years Male	Acute kidney Injury（急性腎障害）	Severe/Yes	Yes	39/49	Recovered	Participant reported GI TEAEs of nausea, vomiting, and diarrhea prior to the event of AKI.	Drug interrupted and resumed after resolution of SAE Completed study on study drug.
[redacted] TZP 10 mg 5[redacted] years Male	Acute kidney injury（急性腎障害）	Severe/Yes	No	146/169	Recovered	Participant also reported AE of acute gastroenteritis, caused by food poisoning and dehydration at the time of AKI onset.	Drug interrupted and resumed after resolution of SAE Completed study on study drug.

Abbreviations: AE = adverse event; AKI = acute kidney injury; GI = gastrointestinal; ID = identification; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A = not applicable; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

a　Relatedness to study drug as evaluated by investigator.

事象名：MedDRA/J ver25.1

2.7.4.4.2.3.2 腎機能（eGFR 及び UACR で測定）

2.7.4.4.2.3.2.1 GPHZ 試験

GPHZ 試験では、日本腎臓学会による係数修正式を用いて算出した eGFR を使用した（表 2.7.4.4-13）。

eGFR の推定値

eGFR の平均値は、ベースラインから投与 72 週時及び安全性の後観察期間までのいずれでも、チルゼパチド 15 mg 群で統計学的に有意に増加した。eGFR の平均値は、ベースラインから投与 72 週時及び安全性の後観察期間までにすべての投与群でわずかに増加した（表 2.7.4.4-18）。

投与開始後の eGFR の最小値が 45 mL/min/1.73m^2 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満であった被験者は 55 例（24.4%）であった。このうち、15 例はベースライン時の eGFR の最小値が 60 mL/min/1.73m^2 以上であった（表 2.7.4.4-19）。

投与開始後の eGFR の最小値が 30 mL/min/1.73m^2 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満であった被験者は 2 例（0.9%）であった。このうち、1 例はベースライン時の eGFR の最小値が 45 mL/min/1.73m^2 以上であった（表 2.7.4.4-19）。

投与開始後の eGFR の最小値が 30 mL/min/1.73m^2 未満であった被験者はいなかった（表 2.7.4.4-19）。

表 2.7.4.4-18 eGFR（CKD-EPI）のベースラインからの投与 72 週時及び安全性の後観察期間までの変化量（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Parameters	Placebo (N = 75)	TZP 10 mg (N = 73)	TZP 15 mg (N = 77)
SERUM Glomerular Filtration Rate JNS-CKDI Calculation (mL/min/1.73m^2)			
Baseline	(n = 75) 70.6	(n = 72) 74.7	(n = 77) 72.6
Week 72: Change from Baseline*[a]	(n = 66) 0.3	(n = 66) 0.1	(n = 73) 3.5†††
Difference from Placebo (95% CI) *[a]	-	-0.2 (-3.0, 2.5)	3.1 (0.4, 5.8)*
Safety Follow-up: Change from Baseline*[a]	(n = 71) 0.7	(n = 69) 0.4	(n = 75) 4.4†††
Difference from Placebo (95% CI) *[a]	-	-0.4 (-3.2, 2.4)	3.7 (0.9, 6.4)**

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; IGT = impaired glucose tolerance; JNS-CKDI = Japanese Society of Nephrology coefficient-modified CKD-EPI equation; MMRM = mixed model repeated measures; N = total number of participants in the specified treatment arm; n = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; NAFLD = nonalcoholic fatty liver disease; 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.

Note 2: Shown are least squares 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 <0.001 versus baseline.

*p-value <0.05, **p-value <0.01 versus placebo.

表 2.7.4.4-19 eGFR（CKD-EPI）のベースライン時から投与開始後の最小値のシフトテーブル（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Variable Analyzed: SERUM GLOMERULAR FILTRATION RATE JNS-CKDI CALCULATION (mL/min/1.73 m2)

Treatment / Min baseline result	Min post-baseline result: <30 n (%)	>=30 to <45 n (%)	>=45 to <60 n (%)	>=60 to <90 n (%)	>=90 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
Placebo (N=75)							
<30	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
>=30 to <45	0 (0.00)	1 (1.33)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.67)
>=45 to <60	0 (0.00)	1 (1.33)	13 (17.33)	3 (4.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	17 (22.67)
>=60 to <90	0 (0.00)	0 (0.00)	9 (12.00)	45 (60.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	54 (72.00)
>=90	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.67)	0 (0.00)	2 (2.67)
Missing	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	0 (0.00)	2 (2.67)	23 (30.67)	48 (64.00)	2 (2.67)	0 (0.00)	75 (100.00)
TZP 10mg (N=73)							
<30	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
>=30 to <45	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
>=45 to <60	0 (0.00)	0 (0.00)	13 (17.81)	3 (4.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	16 (21.92)
>=60 to <90	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (5.48)	45 (61.64)	1 (1.37)	1 (1.37)	51 (69.86)
>=90	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (4.11)	3 (4.11)	0 (0.00)	6 (8.22)
Missing	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	0 (0.00)	0 (0.00)	17 (23.29)	51 (69.86)	4 (5.48)	1 (1.37)	73 (100.00)
TZP 15mg (N=77)							
<30	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
>=30 to <45	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
>=45 to <60	0 (0.00)	0 (0.00)	13 (16.88)	8 (10.39)	0 (0.00)	0 (0.00)	21 (27.27)
>=60 to <90	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.60)	47 (61.04)	4 (5.19)	0 (0.00)	53 (68.83)
>=90	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (3.90)	0 (0.00)	3 (3.90)
Missing	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	0 (0.00)	0 (0.00)	15 (19.48)	55 (71.43)	7 (9.09)	0 (0.00)	77 (100.00)

Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate; n = number of subjects in each shift category; N = number of subjects in the population in the specified treatment group; TZP = tirzepatide.

UACR

UACR のベースラインから投与 72 週時及び安全性の後観察期間までの変化率は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意であった（表 2.7.4.4-20）。

投与開始後の UACR の最大値が、顕性アルブミン尿の指標である 300 mg/g 超であった被験者は全体で 10 例（4.4%）であったが、ベースライン時のカテゴリー（UACR の最大値 300 mg/g 以下）から 300 mg/g 超にカテゴリーが推移した被験者は、プラセボ群 3 例（4.0%）、チルゼパチド 10 mg 群 1 例（1.4%）及びチルゼパチド 15 mg 群 1 例（1.3%）であった（表 2.7.4.4-21）。

表 2.7.4.4-20　UACR のベースラインから投与 72 週時及び安全性の後観察期間までの変化率（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Parameters	**Placebo (N = 75)**	**TZP 10 mg (N = 73)**	**TZP 15 mg (N = 77)**
URINE Albumin/Creatinine (mg/g)			
Baseline	(n = 75) 9.7	(n = 72) 9.8	(n = 77) 10.8
Week 72: Change from Baseline*a	(n = 66) 0.2	(n = 66) 0.1	(n = 73) -2.3
Week 72: Percent Change from Baseline*a	1.7	1.0	-22.4††
Difference from Placebo (95% CI) *a	-	-0.6 (-23.1, 28.4)	-23.7* (-40.6, -2.0)
Safety Follow-up: Change from Baseline*a	(n = 71) 0.4	(n = 69) -0.7	(n = 75) -3.0
Safety Follow-up: Percent Change from Baseline*a	3.9	-6.9	-29.6†††
Difference from Placebo (95% CI) *a	-	-10.4 (-30.2, 15.1)	-32.3** (-47.0, -13.4)

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; IGT = impaired glucose tolerance; MMRM = mixed model repeated measures; N = total number of participants in the specified treatment arm; n = number of participants in the population with baseline and postbaseline value at the specified time point; NAFLD = nonalcoholic fatty liver disease; TZP = tirzepatide; UACR = urine albumin/creatinine.

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.

*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.

Note 2: Shown are estimated means.

*p-value <0.05, **p-value <0.01 versus placebo.

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

表 2.7.4.4-21 UACR のベースライン時から投与開始後の最大値のシフトテーブル（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Variable Analyzed: URINE Albumin/Creatinine (g/kg)

	Max post-baseline result				
Treatment Max baseline result	<30 n (%)	>=30 to <=300 n (%)	>300 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
Placebo (N=75)					
<30	49 (65.33)	10 (13.33)	3 (4.00)	0 (0.00)	62 (82.67)
>=30 to <=300	0 (0.00)	11 (14.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	11 (14.67)
>300	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.67)	0 (0.00)	2 (2.67)
Missing	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	49 (65.33)	21 (28.00)	5 (6.67)	0 (0.00)	75 (100.00)
TZP 10mg (N=73)					
<30	49 (67.12)	9 (12.33)	0 (0.00)	1 (1.37)	59 (80.82)
>=30 to <=300	4 (5.48)	7 (9.59)	1 (1.37)	0 (0.00)	12 (16.44)
>300	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.74)	0 (0.00)	2 (2.74)
Missing	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	53 (72.60)	16 (21.92)	3 (4.11)	1 (1.37)	73 (100.00)
TZP 15mg (N=77)					
<30	53 (68.83)	9 (11.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	62 (80.52)
>=30 to <=300	1 (1.30)	10 (12.99)	1 (1.30)	0 (0.00)	12 (15.58)
>300	1 (1.30)	1 (1.30)	1 (1.30)	0 (0.00)	3 (3.90)
Missing	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	55 (71.43)	20 (25.97)	2 (2.60)	0 (0.00)	77 (100.00)

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

2.7.4.4.2.3.2.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

eGFR の推定値

eGFR の平均値のベースラインから投与 72 週時までの減少量は小さく、各チルゼパチド群（範囲：-0.1～-1.1 mL/min/1.73 m2）とプラセボ群（-0.3 mL/min/1.73 m2）で臨床的に意味のある違いは認められなかった（表 2.7.4.4-22）。

投与開始後にベースライン時から低いカテゴリーに推移した被験者の割合（全チルゼパチド群で 22.8%、プラセボ群で 19.9%）及び高いカテゴリーに推移した被験者の割合（全チルゼパチド群で 3.3%、プラセボ群で 3.6%）は投与群間で類似していた（表 2.7.4.4-23）。

表 2.7.4.4-22 eGFR（CKD-EPI）のベースラインからの投与 72 週時及び安全性の後観察期間までの変化量（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

	mL/min/1.73m2			
	Placebo (N=944)	**TZP 5 mg (N=624)**	**TZP 10 mg (N=930)**	**TZP 15 mg (N=931)**
Baseline Actual value	(n=917) 96.7 (0.60)	(n=614) 96.7 (0.75)	(n=907) 97.7 (0.60)	(n=914) 97.7 (0.60)
72 Week	(n=752)	(n=546)	(n=829)	(n=830)
CFB	-0.3 (0.37)	-0.7 (0.45)	-1.1 (0.36) ††	-0.1 (0.36)
Change difference from placebo (95% CI)	N/A	-0.4 (-1.5, 0.8)	-0.7 (-1.7, 0.3)	0.3 (-0.7, 1.3)
Safety Follow-Up	(n=563)	(n=338)	(n=596)	(n=617)
CFB	-0.8 (0.41)	-0.6 (0.53)	0.3 (0.40)	0.7 (0.40)
Change difference from placebo (95% CI)	N/A	0.2 (-1.1, 1.5)	1.1 (-0.1, 2.2)	1.5** (0.4, 2.7)

Abbreviations: CFB = change from baseline; CI = confidence interval; CKD-EPI = chronic kidney disease epidemiology collaboration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; LSMean = least squares mean; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of participants in the safety population in the specified treatment group; n = number of participants in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; N/A = not applicable; SE = standard error: TZP = tirzepatide.

Note 1: MMRM analysis. Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis. Shown are the LSMean (SE).

Note 2: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

**p-value <0.01 versus placebo.

††p-value <0.01 versus baseline.

表 2.7.4.4-23　eGFR（CKD-EPI）のベースライン時から投与開始後の最小値のシフトテーブル（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

Variable Analyzed: SERUM Glomerular Filtration Rate CKD-EPI CALCULATION Combined (mL/min/1.73m2)

Treatment Min baseline result	Min post-baseline result <30 n (%)	>=30 to <45 n (%)	>=45 to <60 n (%)	>=60 to <90 n (%)	>=90 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
Placebo (N=944)							
<30	0	0	0	0	0	0	0
>=30 to <45	0	5 (0.5)	0	0	0	0	5 (0.5)
>=45 to <60	1 (0.1)	8 (0.8)	19 (2.0)	5 (0.5)	0	1 (0.1)	34 (3.6)
>=60 to <90	1 (0.1)	0	40 (4.2)	266 (28.2)	28 (3.0)	7 (0.7)	342 (36.2)
>=90	0	2 (0.2)	2 (0.2)	129 (13.7)	415 (44.0)	15 (1.6)	563 (59.6)
Missing	0	0	0	0	0	0	0
Total	2 (0.2)	15 (1.6)	61 (6.5)	400 (42.4)	443 (46.9)	23 (2.4)	944 (100.0)
TZP 5mg (N=624)							
<30	0	0	0	0	0	0	0
>=30 to <45	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
>=45 to <60	1 (0.2)	1 (0.2)	8 (1.3)	2 (0.3)	0	1 (0.2)	13 (2.1)
>=60 to <90	0	1 (0.2)	20 (3.2)	229 (36.7)	14 (2.2)	2 (0.3)	266 (42.6)
>=90	0	0	0	102 (16.3)	236 (37.8)	6 (1.0)	344 (55.1)
Missing	0	0	0	0	0	0	0
Total	2 (0.3)	2 (0.3)	28 (4.5)	333 (53.4)	250 (40.1)	9 (1.4)	624 (100.0)
TZP 10mg (N=930)							
<30	0	0	0	0	0	0	0
>=30 to <45	2 (0.2)	3 (0.3)	0	0	0	0	5 (0.5)
>=45 to <60	2 (0.2)	4 (0.4)	16 (1.7)	5 (0.5)	0	0	27 (2.9)
>=60 to <90	2 (0.2)	2 (0.2)	41 (4.4)	243 (26.1)	22 (2.4)	6 (0.6)	316 (34.0)
>=90	0	0	6 (0.6)	164 (17.6)	400 (43.0)	12 (1.3)	582 (62.6)
Missing	0	0	0	0	0	0	0
Total	6 (0.6)	9 (1.0)	63 (6.8)	412 (44.3)	422 (45.4)	18 (1.9)	930 (100.0)

Abbreviations: CKD-EPI = chronic kidney disease epidemiology collaboration; Min = minimum; N = number of participants in the population in the specified treatment group; n = number of participants in each shift category; TZP = tirzepatide.
Note: TZP 5mg arm is only from GPHK.

Shift Table for Estimated Glomerular Filtration Rate (mL/min/1.73m2) Page 2 of 3
from Minumum Baseline to Minumum Postbaseline Including Safety Follow-up [redacted]20[redacted]
Safety Population PDPM
Phase 3 Placebo-Controlled Analysis Set (GPHK, GPHL) Except for GCP Non-Compliant sites

Variable Analyzed: SERUM Glomerular Filtration Rate CKD-EPI CALCULATION Combined (mL/min/1.73m2)

	Min post-baseline result						
Treatment Min baseline result	<30 n (%)	>=30 to <45 n (%)	>=45 to <60 n (%)	>=60 to <90 n (%)	>=90 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
TZP 15mg (N=931)							
<30	0	0	0	0	0	0	0
>=30 to <45	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	5 (0.5)
>=45 to <60	1 (0.1)	2 (0.2)	15 (1.6)	8 (0.9)	2 (0.2)	2 (0.2)	30 (3.2)
>=60 to <90	1 (0.1)	3 (0.3)	29 (3.1)	252 (27.1)	27 (2.9)	3 (0.3)	315 (33.8)
>=90	0	2 (0.2)	4 (0.4)	163 (17.5)	402 (43.2)	10 (1.1)	581 (62.4)
Missing	0	0	0	0	0	0	0
Total	5 (0.5)	8 (0.9)	49 (5.3)	423 (45.4)	431 (46.3)	15 (1.6)	931 (100.0)
TZP_ALL (N=2485)							
<30	0	0	0	0	0	0	0
>=30 to <45	6 (0.2)	4 (0.2)	1 (0.0)	0	0	0	11 (0.4)
>=45 to <60	4 (0.2)	7 (0.3)	39 (1.6)	15 (0.6)	2 (0.1)	3 (0.1)	70 (2.8)
>=60 to <90	3 (0.1)	6 (0.2)	90 (3.6)	724 (29.1)	63 (2.5)	11 (0.4)	897 (36.1)
>=90	0	2 (0.1)	10 (0.4)	429 (17.3)	1038 (41.8)	28 (1.1)	1507 (60.6)
Missing	0	0	0	0	0	0	0
Total	13 (0.5)	19 (0.8)	140 (5.6)	1168 (47.0)	1103 (44.4)	42 (1.7)	2485 (100.0)

Abbreviations: CKD-EPI = chronic kidney disease epidemiology collaboration; Min = minimum; N = number of participants in the population in the specified treatment group; n = number of participants in each shift category; TZP = tirzepatide.
Note: TZP 5mg arm is only from GPHK.

Shift Table for Estimated Glomerular Filtration Rate (mL/min/1.73m2)
from Minumum Baseline to Minumum Postbaseline Including Safety Follow-up [redacted]20[redacted]
Safety Population **PDPM**
Phase 3 Placebo-Controlled Analysis Set (GPHK, GPHL) Except for GCP Non-Compliant sites

Variable Analyzed: SERUM Glomerular Filtration Rate CKD-EPI CALCULATION Combined (mL/min/1.73m2)

	Post Baseline Min (Including Safety FU) Trend		
Treatment	**Decreased m (%)**	**Same m (%)**	**Increased m (%)**
Placebo (M=921)	**183 (19.9)**	**705 (76.5)**	**33 (3.6)**
TZP 5mg (M=615)	**126 (20.5)**	**473 (76.9)**	**16 (2.6)**
TZP 10mg (M=912)	**223 (24.5)**	**662 (72.6)**	**27 (3.0)**
TZP 15mg (M=916)	**208 (22.7)**	**670 (73.1)**	**38 (4.1)**
TZP_ALL (M=2443)	**557 (22.8)**	**1805 (73.9)**	**81 (3.3)**

Abbreviations: CKD-EPI = chronic kidney disease epidemiology collaboration; FU = follow-up; Min = minimum; M = number of participants in the population with baseline and at least one post-baseline result in specified treatment group; m = number of participants in the specified category; TZP = tirzepatide.
Note: TZP 5mg arm is only from GPHK.

UACR

UACR のベースラインから投与 72 週時までの低下率は、各チルゼパチド群（範囲：18.7%～25.2%）でプラセボ群（7.1%）と比較して統計学的に有意に大きかった（表 2.7.4.4-24）。

より高い UACR のカテゴリーに推移した被験者の割合は全チルゼパチド群（6.8%）でプラセボ群（10.4%）と比較して数値的に低く、より低いカテゴリーに推移した被験者の割合は全チルゼパチド群（7.4%）でプラセボ群（4.8%）と比較して数値的に高かった（表 2.7.4.4-25）。

表 2.7.4.4-24　UACR のベースラインから投与 72 週時及び安全性の後観察期間までの変化率（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

UACR	**g/kg**			
	Placebo (N=944)	**TZP 5 mg (N=624)**	**TZP 10 mg (N=930)**	**TZP 15 mg (N=931)**
Baseline	(n=889) 9.3 (0.35)	(n=605) 9.4 (0.44)	(n=891) 9.7 (0.36)	(n=896) 9.8 (0.37)
72 Weeks (g/kg)	(n=754)	(n=552)	(n=828)	(n=835)
CFB (g/kg)	-0.7 (0.25)	-1.8 (0.26)	-2.4 (0.19)	-2.0 (0.20)
% CFB	-7.1†† (2.62)	-18.7††† (2.77)	-25.2††† (2.03)	-21.2††† (2.13)
Placebo-adjusted % CFB (95% CI)	N/A	-12.5** (-19.8, -4.6)	-19.5*** (-25.4, -13.1)	-15.2*** (-21.5, -8.5)
Safety Follow-Up (g/kg)	(n=564)	(n=338)	(n=603)	(n=619)
CFB (g/kg)	-0.4 (0.31)	-0.8 (0.38)	-2.2 (0.24)	-1.8 (0.25)
% CFB	-3.7 (3.24)	-8.8† (3.95)	-23.1††† (2.50)	-19.0††† (2.61)
Placebo-adjusted % CFB (95% CI)	N/A	-5.3 (-15.0, 5.5)	-20.2*** (-27.2, -12.5)	-15.8*** (-23.2, -7.8)

Abbreviations: CFB = change from baseline; CI = confidence interval; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of participants in the safety population in the specified treatment group; n = number of participants in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; N/A = not applicable; SE = standard error; TZP = tirzepatide; UACR = urine albumin/creatinine ratio.

Note 1: MMRM analysis. Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis. Shown are the Estimate (SE).

Note 2: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

**p-value <0.01, ***p-value <0.001 versus placebo.

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

表 2.7.4.4-25 UACR のベースライン時から投与開始後の最大値のシフトテーブル（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

Variable Analyzed: URINE Albumin/Creatinine (g/kg)

Treatment Max baseline result	Max post-baseline result <30 n (%)	 >=30 to <=300 n (%)	 >300 n (%)	 Missing n (%)	 Total n (%)
Placebo (N=944)					
<30	680 (72.0)	81 (8.6)	3 (0.3)	43 (4.6)	807 (85.5)
>=30 to <=300	34 (3.6)	73 (7.7)	9 (1.0)	4 (0.4)	120 (12.7)
>300	1 (0.1)	8 (0.8)	7 (0.7)	1 (0.1)	17 (1.8)
Missing	0	0	0	0	0
Total	715 (75.7)	162 (17.2)	19 (2.0)	48 (5.1)	944 (100.0)
TZP 5mg (N=624)					
<30	524 (84.0)	38 (6.1)	5 (0.8)	12 (1.9)	579 (92.8)
>=30 to <=300	17 (2.7)	17 (2.7)	1 (0.2)	0	35 (5.6)
>300	1 (0.2)	5 (0.8)	2 (0.3)	1 (0.2)	9 (1.4)
Missing	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Total	542 (86.9)	60 (9.6)	8 (1.3)	14 (2.2)	624 (100.0)
TZP 10mg (N=930)					
<30	702 (75.5)	46 (4.9)	5 (0.5)	24 (2.6)	777 (83.5)
>=30 to <=300	64 (6.9)	63 (6.8)	5 (0.5)	2 (0.2)	134 (14.4)
>300	2 (0.2)	4 (0.4)	9 (1.0)	0	15 (1.6)
Missing	4 (0.4)	0	0	0	4 (0.4)
Total	772 (83.0)	113 (12.2)	19 (2.0)	26 (2.8)	930 (100.0)

Abbreviations: Max = maximum; N = number of participants in the population in the specified treatment group; n = number of participants in each shift category; TZP = tirzepatide.
Note: TZP 5mg arm is only from GPHK.

Shift Table for Urine Albumin/Creatinine Ratio From Maximum Baseline to Maximum Postbaseline Including Safety Follow-up Page 2 of 3
Safety Population [redacted]20[redacted]
Phase 3 Placebo-Controlled Analysis Set (GPHK, GPHL) Except for GCP Non-Compliant sites PDPM

Variable Analyzed: URINE Albumin/Creatinine (g/kg)

Treatment Max baseline result	Max post-baseline result <30 n (%)	 >=30 to <=300 n (%)	 >300 n (%)	 Missing n (%)	 Total n (%)
TZP 15mg (N=931)					
<30	693 (74.4)	55 (5.9)	4 (0.4)	24 (2.6)	776 (83.4)
>=30 to <=300	69 (7.4)	47 (5.0)	6 (0.6)	3 (0.3)	125 (13.4)
>300	3 (0.3)	13 (1.4)	12 (1.3)	0	28 (3.0)
Missing	2 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)
Total	767 (82.4)	115 (12.4)	22 (2.4)	27 (2.9)	931 (100.0)
TZP_ALL (N=2485)					
<30	1919 (77.2)	139 (5.6)	14 (0.6)	60 (2.4)	2132 (85.8)
>=30 to <=300	150 (6.0)	127 (5.1)	12 (0.5)	5 (0.2)	294 (11.8)
>300	6 (0.2)	22 (0.9)	23 (0.9)	1 (0.0)	52 (2.1)
Missing	6 (0.2)	0	0	1 (0.0)	7 (0.3)
Total	2081 (83.7)	288 (11.6)	49 (2.0)	67 (2.7)	2485 (100.0)

Abbreviations: Max = maximum; N = number of participants in the population in the specified treatment group; n = number of participants in each shift category; TZP = tirzepatide.
Note: TZP 5mg arm is only from GPHK.

Shift Table for Urine Albumin/Creatinine Ratio From Maximum Baseline to Maximum Postbaseline Including Safety Follow-up Page 3 of 3
Safety Population [redacted]20[redacted]
Phase 3 Placebo-Controlled Analysis Set (GPHK, GPHL) Except for GCP Non-Compliant sites PDPM

Variable Analyzed: URINE Albumin/Creatinine (g/kg)

	Post Baseline Max (Including Safety FU) Trend		
	Decreased	Same	Increased
Treatment	m (%)	m (%)	m (%)
Placebo (M=896)	43 (4.8)	760 (84.8)	93 (10.4)
TZP 5mg (M=610)	23 (3.8)	543 (89.0)	44 (7.2)
TZP 10mg (M=900)	70 (7.8)	774 (86.0)	56 (6.2)
TZP 15mg (M=902)	85 (9.4)	752 (83.4)	65 (7.2)
TZP_ALL (M=2412)	178 (7.4)	2069 (85.8)	165 (6.8)

Abbreviations: FU = follow-up; Max = maximum; M = number of participants in the population with baseline and at least one post-baseline result in specified treatment group; m = number of participants in the specified category; TZP = tirzepatide.
Note: TZP 5mg arm is only from GPHK.

2.7.4.4.2.3.3　　腎機能関連の安全性の結論

腎臓関連の TEAE の全体的な発現割合は低かった。肥満症、肥満又は過体重の被験者へのチルゼパチド投与は腎機能に悪影響を及ぼさず、プラセボ群と比較してアルブミン尿が少なかった。

全体として腎機能関連の安全性に関する所見は、既提出申請資料（T2D）第 2.7.4.4.2.3.4 項で報告した内容と一貫していた。

2.7.4.4.2.4　　肝機能関連の安全性

肝機能は薬物作用のメディエーターであり、また薬剤の安全性の指標になり得る。チルゼパチドは長鎖ペプチドであるため、低分子化合物の代謝と排泄に関与するチトクロム P450 による代謝を受けず、タンパク質分解により、構成アミノ酸に分解されると考えられている。チルゼパチドは、タンパク質の異化経路によるペプチド骨格の分解、C20 脂肪酸のβ酸化、及びアミド結合の加水分解により代謝される。代謝物は主に尿及び便中に排泄される。尿及び便中にチルゼパチドの未代謝物は含まれていない。

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験では、以下のいずれかに該当する患者を除外した。

- 急性又は慢性肝炎
- 非アルコール性脂肪性肝疾患以外の肝疾患の徴候及び症状を有する
- ALT 値が ULN の 3 倍超
- ALP 値が ULN の 1.5 倍超
- 総ビリルビン値が ULN の 1.2 倍超（ジルベール症候群を除く）

臨床開発プログラムでチルゼパチドの肝機能関連の安全性を十分に評価するために、GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験では肝機能パラメータ（ALT 値、AST 値、総ビリルビン値、直接ビリルビン値、ALP 値）を評価した。また、肝損傷又は胆嚢障害に関連する可能性がある有害事象を、SMQ を用いて特定した。

肝機能関連の安全性

以下の指標を用いて肝機能関連の安全性を評価した。

- 肝胆道系障害の TEAE（高度又は重篤な事象を含む）
- 肝機能パラメータ（ALT 値、AST 値、直接ビリルビン値、総ビリルビン値、及び ALP 値）
  - カテゴリー推移
  - ベースライン値からの変化
  - eDISH プロット
- 胆嚢疾患関連の TEAE

2.7.4.4.2.4.1　　肝胆道系障害

以下の SMQ に含まれる MedDRA PT を用いて、肝胆道系障害の TEAE を要約した。

- 「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」
- 「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」
- 「非感染性肝炎」
- 「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」

- 「肝臓に関連する凝固および出血障害」（狭域用語）

2.7.4.4.2.4.1.1 GPHZ 試験

GPHZ 試験では、肝胆道系障害の TEAE の発現割合は各チルゼパチド群とプラセボ群で同程度であった。

表 2.7.4.4-26 肝胆道系障害の TEAE の SMQ 別の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

SMQ 基本語	SMQ Preferred Term	n (%)		
		Placebo (N=75)	TZP 10 mg (N=73)	TZP 15 mg (N=77)
有害事象発現例数（%）	Participants with ≥1 TEAE	1 (1.3)	2 (2.7)	1 (1.3)
肝臓関連臨床検査、徴候および症状	Liver related investigations, signs and symptoms	0	2 (2.7)	1 (1.3)
狭域用語	Narrow	0	2 (2.7)	1 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0	1 (1.4)	1 (1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0	0	1 (1.3)
肝機能異常	Hepatic function abnormal	0	1 (1.4)	0
肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害	Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions	1 (1.3)	0	0
狭域用語	Narrow	1 (1.3)	0	0
肝障害	Liver disorder	1 (1.3)	0	0

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category; SMQ = standardized MedDRA query; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.
事象名：MedDRA/J ver26.0

2.7.4.4.2.4.1.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

肝胆道系障害の TEAE の発現割合は全チルゼパチド群とプラセボ群で同様であった（全チルゼパチド群：1.93%、プラセボ群：2.12%）（表 2.7.4.4-27）。

最も発現割合の高い PT は以下のとおりであった。

- 脂肪肝（全チルゼパチド群：0.52%、プラセボ群：0.85%）
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（全チルゼパチド群：0.36%、プラセボ群：0.64%）
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（全チルゼパチド群：0.36%、プラセボ群：0.21%）

表 2.7.4.4-27　肝胆道系障害の TEAE の SMQ 別の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

SMQ 基本語	SMQ Preferred Term	n (%)				
		Placebo (N=944)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP_ALL (N=2485)
有害事象発現例数（%）	Participants with ≥1 TEAE	20 (2.12)	15 (2.40)	17 (1.83)	16 (1.72)	48 (1.93)
肝臓関連臨床検査、徴候および症状	Liver related investigations, signs and symptoms	13 (1.38)	10 (1.60)	12 (1.29)	9 (0.97)	31 (1.25)
広域用語	Broad	2 (0.21)	3 (0.48)	0	2 (0.21)	5 (0.20)
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	2 (0.21)	3 (0.48)	0	2 (0.21)	5 (0.20)
狭域用語	Narrow	12 (1.27)	8 (1.28)	12 (1.29)	9 (0.97)	29 (1.17)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	6 (0.64)	3 (0.48)	3 (0.32)	3 (0.32)	9 (0.36)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	2 (0.21)	3 (0.48)	3 (0.32)	3 (0.32)	9 (0.36)
肝機能検査値上昇	Liver function test increased	0	1 (0.16)	3 (0.32)	2 (0.21)	6 (0.24)
トランスアミナーゼ上昇	Transaminases increased	2 (0.21)	3 (0.48)	0	2 (0.21)	5 (0.20)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	0	1 (0.16)	1 (0.11)	1 (0.11)	3 (0.12)
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)	2 (0.08)
肝機能異常	Hepatic function abnormal	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)	2 (0.08)
肝酵素上昇	Hepatic enzyme increased	2 (0.21)	0	1 (0.11)	0	1 (0.04)
肝腫大	Hepatomegaly	0	0	0	1 (0.11)	1 (0.04)
高ビリルビン血症	Hyperbilirubinaemia	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.04)
高トランスアミナーゼ血症	Hypertransaminasaemia	2 (0.21)	0	0	0	0
肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害	Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions	9 (0.95)	6 (0.96)	4 (0.43)	7 (0.75)	17 (0.68)
狭域用語	Narrow	9 (0.95)	6 (0.96)	4 (0.43)	7 (0.75)	17 (0.68)
脂肪肝	Hepatic steatosis	8 (0.85)	5 (0.80)	3 (0.32)	5 (0.54)	13 (0.52)
肝硬変	Hepatic cirrhosis	0	0	0	1 (0.11)	1 (0.04)

SMQ 基本語	SMQ Preferred Term	n (%)				
		Placebo (N=944)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP_ALL (N=2485)
肝不全	Hepatic failure	0	1 (0.16)	0	0	1 (0.04)
非アルコール性脂肪性肝炎	Non-alcoholic steatohepatitis	1 (0.11)	0	0	1 (0.11)	1 (0.04)
脂肪性肝炎	Steatohepatitis	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.04)
肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸	Cholestasis and jaundice of hepatic origin	0	0	2 (0.22)	1 (0.11)	3 (0.12)
狭域用語	Narrow	0	0	2 (0.22)	1 (0.11)	3 (0.12)
黄疸	Jaundice	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)	2 (0.08)
高ビリルビン血症	Hyperbilirubinaemia	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.04)
非感染性肝炎	Hepatitis, non-infectious	1 (0.11)	0	1 (0.11)	2 (0.21)	3 (0.12)
狭域用語	Narrow	1 (0.11)	0	1 (0.11)	2 (0.21)	3 (0.12)
肝炎	Hepatitis	0	0	0	1 (0.11)	1 (0.04)
非アルコール性脂肪性肝炎	Non-alcoholic steatohepatitis	1 (0.11)	0	0	1 (0.11)	1 (0.04)
脂肪性肝炎	Steatohepatitis	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.04)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants in specified treatment arm; n = number of participants with at least one treatment-emergent adverse event; SMQ = standardized MedDRA Query; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.
Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK.
事象名：MedDRA/J ver25.1

2.7.4.4.2.4.2　高度又は重篤な肝胆道系障害

2.7.4.4.2.4.2.1　GPHZ 試験

GPHZ 試験では、高度又は重篤な肝胆道系障害の TEAE は認められなかった。

なお、除外した GCP 違反例 42 例のうち、高度又は重篤な肝胆道系障害の TEAE を発現した被験者は以下の 1 例であった。

- チルゼパチド 15 mg 群に無作為割付された 6[redacted] 歳の男性で、120 日目に高度の鼡径ヘルニアを発現した。179 日目に、全身麻酔下で[redacted]の[redacted]手術を受けた。手術翌日の 180 日目、[redacted]mg 及び[redacted] mg を投与した。同日、肝機能検査にて ALT 127 IU/L（基準値：4～44 IU/L）、AST 114 IU/L（基準値：8-38 IU/L）、及び γ-GTP 229 IU/L（基準値：16～73 IU/L）と異常値を示し、高度及び重篤な肝機能異常の AE が報告された。これは手術による一過性の肝機能障害と診断され、183 日目に消失した。いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判断された。

2.7.4.4.2.4.2.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

高度又は重篤な肝胆道系障害の TEAE が認められた被験者は、全チルゼパチド群 6 例 0.24%、プラセボ群 0 例であった（表 2.7.4.4-28）。肝胆道系障害の TEAE が認められた全チルゼパチド群の被験者の試験別の内訳は、GPHK 試験 4 例及び GPHL 試験 2 例であった。GPHK 試験の 1 例に認められた肝不全は重篤（死亡）で、本被験者は[redacted]陽性、[redacted]、及び[redacted]

[redacted]と[redacted]の[redacted]が陽性であった。GPHK 試験のその他の 3 例及び GPHL 試験の 2 例は高度かつ非重篤例であった（表 2.7.4.4-29）。

表 2.7.4.4-28　高度又は重篤な肝胆道系障害の TEAE の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

SMQ 基本語	SMQ Preferred Term	n (%)				
		Placebo (N=944)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP_ALL (N=2485)
有害事象発現例数（%）	Participants with ≥1 TEAE	0	2 (0.32)	4 (0.43)	0	6 (0.24)
肝臓関連臨床検査、徴候および症状	Liver related investigations, signs and symptoms	0	1 (0.16)	4 (0.43)	0	5 (0.20)
肝機能検査値上昇	Liver function test increased	0	0	3 (0.32)	0	3 (0.12)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.04)
トランスアミナーゼ上昇	Transaminases increased	0	1 (0.16)	0	0	1 (0.04)
肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害	Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions	0	1 (0.16)	0	0	1 (0.04)
肝不全	Hepatic failure	0	1 (0.16)	0	0	1 (0.04)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants in specified treatment arm; n = number of participants with at least one treatment-emergent adverse event; SMQ = standardized MedDRA Query; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

事象名：MedDRA/J ver25.1

表 2.7.4.4-29 高度又は重篤な肝胆道系障害の TEAE を発現したチルゼパチド群の被験者の一覧（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）
（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

Study Participant ID Age (years) Sex Treatment group	**Study Day at Onset**	**Severity/ SAE (Yes/No)**	**Relevant Clinical Information**
GPHK 試験 [redacted] 4[redacted] years Female TZP 5 mg	315	Severe/ Yes	本被験者はチルゼパチド 5 mg 群に割り付けられ、投与 315 日目に重篤な有害事象（死亡）の肝不全を発現した。自宅で意識不明の状態で発見され、ICU に入院し、[redacted]、[redacted]、[redacted]を伴う急性肝不全と診断され、[redacted] 検査陽性、[redacted]及び[redacted]と[redacted]の[redacted]が陽性であった。投与 317 日目に、脳浮腫と診断され、投与 318 日目に被験者は死亡し、治験薬投与は中止となった。治験薬（チルゼパチド 5 mg）の最終投与日は投与 304 日目であった。剖検は実施されず、本事象は CEC で心血管系以外の死亡（肝胆道系の死亡）と判定された。
GPHK 試験 [redacted] 4[redacted] years Female TZP 10 mg	85	Severe/ No	本被験者はチルゼパチド 10 mg 群に割り付けられ、投与 85 日目に ALT 上昇（482 U/L）及び AST 上昇（190 U/L）を発現した。投与 85 日目以前では、ALT 値及び AST 値は正常範囲内であった。投与 92 日目に、肝臓関連のバイオマーカーが広範囲に上昇し、抗核抗体価が陽性（1:40、斑紋型）となった。しかし、最終的な診断名は報告されず、ALT 及び AST 上昇の原因は不明である。肝機能検査値上昇の有害事象のため治験薬投与は中止された。治験薬の最終投与日は投与 85 日目であった。投与 225 日目（利用可能な最終データ）の ALT 値、AST 値、ALP 値、及び総ビリルビン値は正常範囲内であった。
GPHK 試験 [redacted] 4[redacted] years Male TZP 10 mg	85	Severe/ No	本被験者はチルゼパチド 10 mg 群に割り付けられ、投与 85 日目に ALT 上昇（436 U/L）及び ALP 上昇（231 U/L）を発現した。投与 85 日目の AST 上昇が高度と判定された。ベースライン時の ALT 値及び AST 値は正常範囲内であり、ALP 値はわずかに上昇していた（138 U/L、基準範囲：40～129 U/L）。投与 92 日目に、ALT 値及び ALP 値はベースライン値と同程度に戻り、AST 値は 52 U/L（基準範囲：8～40 U/L）であった。 本事象の発現前の投与 85 日目に治験薬を投与し、投与 99 日目に次の治験薬の投与を実施した。投与 167 日目、253 日目、334 日目、421 日目、及び 505 日目のすべての肝機能検査値は正常範囲内であった。
GPHK 試験 [redacted] 2[redacted] years Male TZP 5 mg	278	Severe/ No	本被験者はチルゼパチド 5 mg 群に割り付けられた 2[redacted]歳の男性で、投与 250 日目から投与 252 日目に右上腹部痛を発現し、投与 250 日目から投与 255 日目に疼痛発現後に[redacted]を服用した。 投与 253 日目、ALT 単独の上昇が認められ、その後、投与 278 日目から投与 284 日目まで、ALT、AST、ALP、GGT、及び総ビリルビンなどの複数の肝酵素が上昇した。投与 278 日目、ALT：335 U/L、AST：443 U/L、総ビリルビン：0.7 mg/dL であった。投与 284 日目、ALT 及び総ビリルビンが ULN の 3

Study Participant ID Age (years) Sex Treatment group	**Study Day at Onset**	**Severity/ SAE (Yes/No)**	**Relevant Clinical Information**
			倍超に上昇した。 投与 281 日目、被験者は胆嚢炎、胆石症、及び脂肪肝と診断され、いずれも試験完了時点で継続中と報告された。投与 337 日目、ALT、AST、ALP、及び総ビリルビンなどの肝酵素活性は正常値に戻った。投与 337 日目から治験薬投与期間終了時（投与 539 日目）まで、肝酵素及びビリルビン値は上昇しなかった。被験者は、投与 253 日目から治験薬の投与を中断し、投与 344 日目に再開した。被験者は治験薬の投与期間を完了した。
GPHL 試験 [redacted] TZP 10 mg	421	Severe/ No	チルゼパチド 10 mg 群に割り付けられ、高度で非重篤な肝機能検査値上昇（PT）を発現した。投与 421 日目の ALT 値は 197 U/L（ULN の 4 倍）であった。8 日後の再検査時では、ALT 値は正常範囲内であった。被験者の肝機能検査値はその後の試験期間は正常範囲内であり、治験薬の投与を完了した。
GPHL 試験 [redacted] TZP 10 mg	541	Severe/ No	チルゼパチド 10 mg 群に割り付けられ、高度で非重篤な肝機能検査値上昇（PT）を発現した。ベースライン時の ALT 値及び AST 値は正常範囲内であり、試験期間中は AST 値のみわずかに変動したが 48 U/L 以下であった。投与 541 日目、安全性の後観察期間で治験薬の最終投与から 1 年以上経過後の ALT 値は 264 U/L（ULN の 5 倍）及び AST 値は 437 U/L（ULN の 10 倍）であった。被験者は同じく投与 541 日目に重篤な有害事象の急性腎障害を発現した（表 2.7.4.4-17）。

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CEC = clinical endpoint committee; COVID-19 = coronavirus disease 2019; GGT = gamma glutamyl transferase; ICU = intensive care unit; ID = identification; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; TZP = tirzepatide; ULN = upper limit of normal.

2.7.4.4.2.4.3　肝機能に関する解析

2.7.4.4.2.4.3.1　肝機能パラメータのカテゴリー解析

2.7.4.4.2.4.3.1.1　GPHZ 試験

ALT

投与開始後の ALT 値が ULN の 3 倍以上に推移した被験者は 3 例であった。これらの 3 例のベースライン時の ALT 値は ULN の 1 倍超であった（表 2.7.4.4-30）。

- 投与開始後の ALT 値が ULN の 3 倍以上 5 倍未満の被験者はプラセボ群及びチルゼパチド 10 mg 群の 1 例であった。
- 投与開始後の ALT 値が ULN の 5 倍以上 10 倍未満の被験者はチルゼパチド 15 mg 群の 1 例であった。

AST

投与開始後の AST 値が ULN の 3 倍以上に推移した被験者は 2 例であった。これらの 2 例のベースライン時の AST 値は ULN の 1 倍超であった（表 2.7.4.4-30）。

- 投与開始後の AST 値が ULN の 3 倍以上 5 倍未満の被験者はプラセボ群の 1 例であった。
- 投与開始後の AST 値が ULN の 5 倍以上 10 倍未満の被験者はチルゼパチド 15 mg 群の 1 例であった。

総ビリルビン

投与開始後の総ビリルビン値が ULN の 2 倍以上の被験者はプラセボ群の 1 例であった（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.137）。

ALP

投与開始後の ALP 値が ULN の 2 倍以上の被験者はいなかった（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.137）。

表 2.7.4.4-30　肝機能臨床検査値（ALT 及び AST）のベースライン時から投与開始後の最大値のシフトテーブル（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Variable Analyzed: SERUM Alanine Aminotransferase (IU/L)

Treatment	Max post-baseline result						
Max baseline result	<=1*ULN n (%)	>1*ULN and <3*ULN n (%)	>=3*ULN and <5*ULN n (%)	>=5*ULN and <10*ULN n (%)	>=10*ULN n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
Placebo (N=75)							
<=1*ULN	44 (58.67)	4 (5.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	48 (64.00)
>1*ULN	8 (10.67)	18 (24.00)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	27 (36.00)
Missing	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	52 (69.33)	22 (29.33)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	75 (100.00)
TZP 10mg (N=73)							
<=1*ULN	38 (52.05)	1 (1.37)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	39 (53.42)
>1*ULN	26 (35.62)	6 (8.22)	1 (1.37)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.37)	34 (46.58)
Missing	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	64 (87.67)	7 (9.59)	1 (1.37)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.37)	73 (100.00)
TZP 15mg (N=77)							
<=1*ULN	38 (49.35)	4 (5.19)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	42 (54.55)
>1*ULN	25 (32.47)	9 (11.69)	0 (0.00)	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)	35 (45.45)
Missing	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	63 (81.82)	13 (16.88)	0 (0.00)	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)	77 (100.00)

Abbreviations: ALT = Alanine Aminotransferase; AST = Aspartate Aminotransferase; Max = maximum; n = number of subjects in each shift category; N = number of subjects in the population in the specified treatment group; TZP = tirzepatide; ULN = Upper Limit of Normal.

Shift Table of Liver Enzyme Results (ALT, AST) from Maximum Baseline to Maximum Postbaseline
Including Safety Follow-up
Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set Except for Site [redacted]
I8F-JE-GPHZ

Variable Analyzed: SERUM Aspartate Aminotransferase (IU/L)

Treatment Max baseline result	Max post-baseline result <=1*ULN n (%)	 >1*ULN and <3*ULN n (%)	 >=3*ULN and <5*ULN n (%)	 >=5*ULN and <10*ULN n (%)	 >=10*ULN n (%)	 Missing n (%)	 Total n (%)
Placebo (N=75)							
<=1*ULN	56 (74.67)	8 (10.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	64 (85.33)
>1*ULN	5 (6.67)	5 (6.67)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	11 (14.67)
Missing	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	61 (81.33)	13 (17.33)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	75 (100.00)
TZP 10mg (N=73)							
<=1*ULN	57 (78.08)	1 (1.37)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.37)	59 (80.82)
>1*ULN	10 (13.70)	4 (5.48)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	14 (19.18)
Missing	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	67 (91.78)	5 (6.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.37)	73 (100.00)
TZP 15mg (N=77)							
<=1*ULN	49 (63.64)	4 (5.19)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	53 (68.83)
>1*ULN	20 (25.97)	3 (3.90)	0 (0.00)	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)	24 (31.17)
Missing	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	69 (89.61)	7 (9.09)	0 (0.00)	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)	77 (100.00)

Abbreviations: ALT = Alanine Aminotransferase; AST = Aspartate Aminotransferase; Max = maximum; n = number of subjects in each shift category; N = number of subjects in the population in the specified treatment group; TZP = tirzepatide; ULN = Upper Limit of Normal.

2.7.4.4.2.4.3.1.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

ALT

- 投与開始後の ALT 値が ULN の 3 倍以上である被験者の割合は全チルゼパチド群とプラセボ群で同程度であった（全チルゼパチド群：1.3%、プラセボ群：1.4%）（表 2.7.4.4-31）。
- 投与開始後の ALT 値が ULN の 5 倍以上である被験者の割合は全チルゼパチド群で 0.5%、プラセボ群で 0.4%であった。
- 投与開始後の ALT 値が ULN の 10 倍以上である被験者は 7 例（全チルゼパチド群：6 例［0.2%］、プラセボ群 1 例［0.1%］）であった。全チルゼパチド群の 6 例は GPHK 試験の被験者であり、1 例を除きいずれも ALT 値上昇の医学的な理由（B 型肝炎、E 型肝炎、自己免疫疾患、胆管閉塞、胆石症、及び膵炎）を有していた。除いた 1 例は孤発的な ALT 上昇であり、この上昇は消失し、治験薬投与を完了した被験者であった。プラセボ群の 1 例は GPHL 試験の被験者であり、E 型肝炎及び脂肪肝が認められた。

AST

- 投与開始後の AST 値が ULN の 3 倍以上である被験者の割合は全チルゼパチド群とプラセボ群で同程度であった（全チルゼパチド群：0.9%、プラセボ群：0.5%）（表 2.7.4.4-31）。
- 投与開始後の AST 値が ULN の 5 倍以上である被験者の割合は全チルゼパチド群で 0.5%、プラセボ群で 0.1%であった。
- 投与開始後の AST 値が ULN の 10 倍以上である被験者は 6 例（全チルゼパチド群：6 例［0.2%］、プラセボ群 0 例）であった。うち 5 例は GPHK 試験の被験者であり、AST 値の上昇は B 型肝炎（1 例）、脂肪肝を伴う胆石症（1 例）、激しい運動（2 例）によるものであり、孤発的な AST 上昇を有する 1 例は治験薬投与を完了した。残りの 1 例は GPHL 試験の被験者（チルゼパチド 10 mg 群）であり、AST 上昇時点で治験薬を約 1 年間休薬していた（表 2.7.4.4-29）。

総ビリルビン

- 投与開始後の総ビリルビン値が ULN の 2 倍以上である被験者の割合は全チルゼパチド群で 0.5%、プラセボ群で 0.1%であった（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.34 ）。

ALP

- 投与開始後の ALP 値が ULN の 2 倍以上である被験者の割合は全チルゼパチド群で 0.3%、プラセボ群で 0%であった（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.34）。

表 2.7.4.4-31　肝機能臨床検査値（ALT 及び AST）のベースライン時から投与開始後の最大値の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

Alanine Aminotransferase (ALT)

Max. Baseline Category	Placebo (N=944) Nb n (%)	TZP 5mg (N=624) Nb n (%)	TZP 10mg (N=930) Nb n (%)	TZP 15mg (N=931) Nb n (%)	TZP_ALL (N=2485) Nb n (%)
	Participants with Max. post baseline >= 3x ULN				
All*a	921 13(1.4)	615 7(1.1)	911 13(1.4)	916 11(1.2)	2442 31(1.3)
<= 1x ULN	769 5(0.7)	530 6(1.1)	767 9(1.2)	771 7(0.9)	2068 22(1.1)
> 1x ULN	151 8(5.3)	85 1(1.2)	144 4(2.8)	145 4(2.8)	374 9(2.4)
Missing	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	Participants with Max. post baseline >= 5x ULN				
All*a	921 4(0.4)	615 2(0.3)	911 8(0.9)	916 1(0.1)	2442 11(0.5)
<= 1x ULN	769 1(0.1)	530 1(0.2)	767 7(0.9)	771 1(0.1)	2068 9(0.4)
> 1x ULN	151 3(2.0)	85 1(1.2)	144 1(0.7)	145 0	374 2(0.5)
Missing	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	Participants with Max. post baseline >= 10x ULN				
All*a	921 1(0.1)	615 1(0.2)	911 4(0.4)	916 1(0.1)	2442 6(0.2)
<= 1x ULN	769 1(0.1)	530 1(0.2)	767 4(0.5)	771 1(0.1)	2068 6(0.3)
> 1x ULN	151 0	85 0	144 0	145 0	374 0
Missing	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0

Abbreviations: Max = maximum; N = total number of participants in specified treatment arm; n = number of participants that have at least one observation falling into both the baseline and post baseline category; NA = not applicable; Nb = number of participants in the baseline category and that have at least one post baseline; OR = odds ratio; TZP = tirzepatide; ULN = upper limit of normal range.
Note: TZP 5mg arm is only from GPHK.
***a - Includes all participants with at least one post baseline measurement including those participants who have missing baseline.**
***b - Mantel-Haenszel Odds Ratio stratified by study. TZP 5mg, TZP 10mg, TZP 15mg and TZP_ALL are numerators, Placebo is denominator.**
***c - Heterogeneity p-values across studies was assessed using the Breslow Day test.**
***d - P-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test of general association stratified by study.**

Summary of Maximum Baseline to Maximum Post Baseline Hepatic Lab Test Values
Alanine Aminotransferase (ALT), Aspartate Aminotransferase (AST)
Safety Population
Phase 3 Placebo-Controlled Analysis Set (GPHK, GPHL) Except for GCP Non-Compliant sites

Aspartate Aminotransferase (AST)

Max. Baseline Category	Placebo (N=944) Nb n (%)	TZP 5mg (N=624) Nb n (%)	TZP 10mg (N=930) Nb n (%)	TZP 15mg (N=931) Nb n (%)	TZP_ALL (N=2485) Nb n (%)
	Participants with Max. post baseline >= 3x ULN				
All*a	921 5(0.5)	615 10(1.6)	911 7(0.8)	916 4(0.4)	2442 21(0.9)
<= 1x ULN	828 2(0.2)	579 9(1.6)	829 6(0.7)	843 3(0.4)	2251 18(0.8)
> 1x ULN	92 3(3.3)	36 1(2.8)	82 1(1.2)	73 1(1.4)	191 3(1.6)
Missing	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	Participants with Max. post baseline >= 5x ULN				
All*a	921 1(0.1)	615 6(1.0)	911 5(0.5)	916 2(0.2)	2442 13(0.5)
<= 1x ULN	828 0	579 6(1.0)	829 5(0.6)	843 2(0.2)	2251 13(0.6)
> 1x ULN	92 1(1.1)	36 0	82 0	73 0	191 0
Missing	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	Participants with Max. post baseline >= 10x ULN				
All*a	921 0	615 2(0.3)	911 3(0.3)	916 1(0.1)	2442 6(0.2)
<= 1x ULN	828 0	579 2(0.3)	829 3(0.4)	843 1(0.1)	2251 6(0.3)
> 1x ULN	92 0	36 0	82 0	73 0	191 0
Missing	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0

Abbreviations: Max = maximum; N = total number of participants in specified treatment arm; n = number of participants that have at least one observation falling into both the baseline and post baseline category; NA = not applicable; Nb = number of participants in the baseline category and that have at least one post baseline; OR = odds ratio; TZP = tirzepatide; ULN = upper limit of normal range.
Note: TZP 5mg arm is only from GPHK.
*a - Includes all participants with at least one post baseline measurement including those participants who have missing baseline.
*b - Mantel-Haenszel Odds Ratio stratified by study. TZP 5mg, TZP 10mg, TZP 15mg and TZP_ALL are numerators, Placebo is denominator.
*c - Heterogeneity p-values across studies was assessed using the Breslow Day test.
*d - P-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test of general association stratified by study.

2.7.4.4.2.4.3.2 ベースラインからの変化量

2.7.4.4.2.4.3.2.1 GPHZ 試験

GPHZ 試験では、血清中の ALT 値、AST 値、及び ALP 値は、いずれの投与群でも投与 72 週時にベースラインから低下した。その低下量は各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して大きかった。安全性の後観察期間では、投与 72 週時と比較して血清中の ALT 値、AST 値の低下量が各チルゼパチド群で小さく、プラセボ群で同程度であった。ALP 値の低下量は、チルゼパチド 10 mg 群では投与 72 週時と同程度のままであり、プラセボ群及びチルゼパチド 15 mg 群ではさらに低下したが、その程度は小さかった（表 2.7.4.4-32）。

血清中の総ビリルビン値は、いずれの投与群でも投与 72 週時にベースラインからわずかに増加した。ベースラインからの変化率は、投与 72 週時では各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して統計学的に有意差が認められなかった。安全性の後観察期間では、チルゼパチド 10 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められたものの、チルゼパチド 15 mg 群では有意差が認められなかった（表 2.7.4.4-32）。

血清中の直接ビリルビン値は、いずれの投与群でも投与 72 週時及び安全性の後観察期間にわずかに増加又は増加しなかった（表 2.7.4.4-32）。

表 2.7.4.4-32 ベースライン、投与 72 週時、及び安全性の後観察期間の肝酵素の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Parameters	Placebo (N = 75)	TZP 10 mg (N = 73)	TZP 15 mg (N = 77)
SERUM Alanine Aminotransferase (IU/L) - ALT			
Baseline	(n = 75) 33.5	(n = 72) 37.8	(n = 77) 40.7
Week 72: Change from Baseline*[a]	(n = 66) -9.2	(n = 66) -19.4	(n = 73) -20.4
Week 72: Percent Change from Baseline*[a]	-24.7 †††	-52.1 †††	-54.8 †††
Difference from Placebo (95% CI) *[a]	-	-36.5*** (-44.9, -26.7)	-40.0*** (-47.8, -31.0)
Safety Follow-up: Change from Baseline*[a]	(n = 71) -9.4	(n = 69) -15.7	(n = 75) -17.5
Safety Follow-up: Percent Change from Baseline*[a]	-25.3 †††	-42.2 †††	-47.1 †††
Difference from Placebo (95% CI) *[a]	-	-22.6** (-33.9, -9.5)	-29.2*** (-39.3, -17.5)
SERUM Aspartate Aminotransferase (IU/L) - AST			
Baseline	(n = 75) 26.1	(n = 72) 29.1	(n = 77) 30.6
Week 72: Change from Baseline*[a]	(n = 65) -4.3	(n = 66) -10.1	(n = 73) -9.6
Week 72: Percent Change from Baseline*[a]	-15.2 †††	-35.4†††	-33.5 †††
Difference from Placebo (95% CI) *[a]	-	-23.8*** (-30.7, -16.2)	-21.5*** (-28.5, -13.8)
Safety Follow-up: Change from Baseline*[a]	(n = 71) -4.3	(n = 69) -8.1	(n = 75) -8.4
Safety Follow-up: Percent Change from Baseline*[a]	-15.2†††	-28.3†††	-29.5†††
Difference from Placebo (95% CI) *[a]	-	-15.5**	-16.9***

Parameters	Placebo (N = 75)	TZP 10 mg (N = 73)	TZP 15 mg (N = 77)
		(-24.2, -5.8)	(-25.3, -7.5)
SERUM Alkaline Phosphatase (IU/L) - ALP			
Baseline	(n = 75) 75.5	(n = 72) 74.4	(n = 77) 76.3
Week 72: Change from Baseline*[a]	(n = 66) -3.6	(n = 66) -11.5	(n = 73) -10.9
Week 72: Percent Change from Baseline*[a]	-4.80[†]	-15.20[†††]	-14.46[†††]
Difference from Placebo (95% CI) *[a]	-	-10.92*** (-15.67, -5.89)	-10.14*** (-14.84, -5.19)
Safety Follow-up: Change from Baseline*[a]	(n = 71) -3.7	(n = 69) -10.8	(n = 75) -12.0
Safety Follow-up: Percent Change from Baseline*[a]	-4.85[†]	-14.36[†††]	-15.97[†††]
Difference from Placebo (95% CI) *[a]	-	-9.99*** (-14.96, -4.73)	-11.69*** (-16.47, -6.64)
SERUM Bilirubin (mg/dL)			
Baseline	(n = 75) 0.51	(n = 72) 0.49	(n = 77) 0.51
Week 72: Change from Baseline*[a]	(n = 66) 0.03	(n = 66) 0.07	(n = 73) 0.05
Week 72: Percent Change from Baseline*[a]	5.6	13.6[††]	10.7[†]
Difference from Placebo (95% CI) *[a]	-	7.6 (-5.4, 22.4)	4.8 (-7.6, 18.9)
Safety Follow-up: Change from Baseline*[a]	(n = 71) -0.01	(n = 69) 0.06	(n = 75) 0.04
Safety Follow-up: Percent Change from Baseline*[a]	-2.0	11.8[†]	8.5
Difference from Placebo (95% CI) *[a]	-	14.2* (0.6, 29.6)	10.7 (-2.2, 25.3)
SERUM Direct Bilirubin (mg/dL)			
Baseline	(n = 75) 0.12	(n = 72) 0.12	(n = 77) 0.12
Week 72: Change from Baseline*[a]	(n = 65) 0.00	(n = 66) 0.00	(n = 73) 0.01
Week 72: Percent Change from Baseline*[a]	0.5	4.0	4.6
Difference from Placebo (95% CI) *[a]	-	3.5 (-8.5, 17.1)	4.2 (-7.6, 17.5)
Safety Follow-up: Change from Baseline*[a]	(n = 71) 0.00	(n = 69) 0.00	(n = 75) 0.01
Safety Follow-up: Percent Change from Baseline*[a]	-3.6	-1.5	7.0
Difference from Placebo (95% CI) *[a]	-	2.1 (-9.3, 15.0)	11.0 (-1.2, 24.7)

Abbreviations: - = not applicable; ALP = serum alkaline phosphatase; ALT = serum alanine aminotransferase; AST = serum aspartate aminotransferase; CI = confidence interval; IGT = impaired glucose tolerance; MMRM = mixed model repeated measures; N = total number of participants in the specified treatment arm; n = number of subjects in the population with baseline and postbaseline value at the specified time point; NAFLD = nonalcoholic fatty liver disease; 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.
Note 2: Shown are estimated means.
*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 <0.05, ††p-value <0.01, †††p-value <0.001 versus baseline.
*p-value <0.05, **p-value <0.01, ***p-value <0.001 versus placebo.

2.7.4.4.2.4.3.2.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

投与 72 週時の ALT、AST、及び ALP の平均値はすべてのチルゼパチド群で低下し、その低下量は各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して大きかった（表 2.7.4.4-33）。

表 2.7.4.4-33　ベースライン、投与 72 週時、及び安全性の後観察期間の肝酵素の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

Analyte Time Point Measure	Estimate (SE)			
	Placebo (N=944)	**TZP 5 mg (N=624)**	**TZP 10 mg (N=930)**	**TZP 15 mg (N=931)**
ALT (IU/L)				
Baseline	(n=917) 24.1 (0.43)	(n=614) 23.8 (0.53)	(n=907) 24.3 (0.43)	(n=914) 24.0 (0.43)
Week 72	(n=729)	(n=533)	(n=813)	(n=800)
Change from baseline	-3.1 (0.33)	-6.3 (0.34)	-7.1 (0.26)	-7.3 (0.26)
Percent change from baseline (%)	-13.0††† (1.39)	-26.2††† (1.42)	-29.7††† (1.08)	-30.1††† (1.08)
Placebo-adjusted % CFB (95% CI)	N/A	-15.2*** (-19.2, -10.9)	-19.1*** (-22.6, -15.6)	-19.7*** (-23.1, -16.1)
Safety Follow-up	(n=538)	(n=330)	(n=578)	(n=595)
Change from baseline	-3.0 (0.40)	-3.2 (0.51)	-4.0 (0.37)	-3.8 (0.37)
Percent change from baseline (%)	-12.5††† (1.68)	-13.2††† (2.10)	-16.4††† (1.55)	-16.0††† (1.54)
Placebo-adjusted % CFB (95% CI)	N/A	-0.8 (-6.7, 5.4)	-4.5 (-9.3, -0.7)	-3.9 (-8.8, 1.2)
AST (IU/L)				
Baseline	(n=916) 20.9 (0.26)	(n=614) 20.5 (0.32)	(n=907) 20.9 (0.26)	(n=914) 20.7 (0.26)
Week 72	(n=748)	(n=542)	(n=825)	(n=827)
Change from baseline	-1.5 (0.21)	-2.5 (0.24)	-2.8 (0.19)	-3.0 (0.19)
Percent change from baseline (%)	-7.16††† (1.014)	-12.17††† (1.154)	-13.55††† (0.909)	-14.51††† (0.897)
Placebo-adjusted % CFB (95% CI)	N/A	-5.40** (-8.53, -2.16)	-6.89*** (-9.62, -4.08)	-7.92*** (-10.62, -5.15)
Safety Follow-up	(n=563)	(n=339)	(n=595)	(n=618)
Change from baseline	-1.4 (0.26)	-1.5 (0.33)	-1.4 (0.26)	-1.4 (0.25)
Percent change from baseline (%)	-6.96††† (1.264)	-7.14††† (1.610)	-6.58††† (1.235)	-6.78††† (1.215)

Analyte Time Point Measure	Estimate (SE)			
	Placebo (N=944)	**TZP 5 mg (N=624)**	**TZP 10 mg (N=930)**	**TZP 15 mg (N=931)**
Placebo-adjusted % CFB (95% CI)	N/A	-0.19 (-4.43, 4.23)	0.41 (-3.26, 4.21)	0.19 (-3.44, 3.95)
Total Bilirubin (mg/dL)				
Baseline	(n=917) 0.37 (0.007)	(n=614) 0.37 (0.009)	(n=907) 0.38 (0.007)	(n=914) 0.38 (0.007)
Week 72	(n=753)	(n=545)	(n=827)	(n=830)
Change from baseline	0.00 (0.006)	0.02 (0.008)	0.03 (0.006)	0.04 (0.007)
Percent change from baseline (%)	1.0 (1.65)	6.1†† (2.10)	8.5††† (1.71)	11.6††† (1.76)
Placebo-adjusted % CFB (95% CI)	N/A	5.0 (-0.2, 10.4)	7.4** (2.7, 12.3)	10.4*** (5.6, 15.5)
Safety Follow-up	(n=563)	(n=338)	(n=597)	(n=617)
Change from baseline	-0.01 (0.007)	0.03 (0.009)	0.01 (0.007)	0.03 (0.007)
Percent change from baseline (%)	-1.7 (1.75)	8.1††† (2.48)	4.0† (1.81)	6.8††† (1.83)
Placebo-adjusted % CFB (95% CI)	N/A	9.9** (3.8, 16.4)	5.7* (0.7, 11.0)	8.6*** (3.5, 14.0)
Alkaline Phosphatase (IU/L)				
Baseline	(n=917) 76.9 (0.71)	(n=614) 76.9 (0.90)	(n=907) 78.3 (0.73)	(n=914) 77.3 (0.72)
Week 72	(n=752)	(n=546)	(n=828)	(n=831)
Change from baseline	-1.9 (0.53)	-9.3 (0.58)	-9.2 (0.46)	-10.1 (0.46)
Percent change from baseline (%)	-2.47††† (0.682)	-11.96††† (0.743)	-11.93††† (0.597)	-13.06††† (0.588)
Placebo-adjusted % CFB (95% CI)	N/A	-9.72*** (-11.65, -7.76)	-9.69*** (-11.40, -7.95)	-10.85*** (-12.53, -9.13)
Safety Follow-up	(n=563)	(n=338)	(n=596)	(n=617)
Change from baseline	-2.1 (0.58)	-6.6 (0.69)	-7.5 (0.53)	-7.8 (0.52)
Percent change from baseline (%)	-2.75††† (0.752)	-8.49††† (0.891)	-9.70††† (0.681)	-10.13††† (0.671)
Placebo-adjusted % CFB (95% CI)	N/A	-5.90*** (-8.18, -3.57)	-7.14*** (-9.09, -5.16)	-7.59*** (-9.52, -5.63)

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CFB = change from baseline; CI = confidence interval; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of participants in the safety population in the specified treatment group; n = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; N/A = not applicable; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

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

Note 2: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

*p-value <0.05, **p-value <0.01, ***p-value <0.001 versus placebo.

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

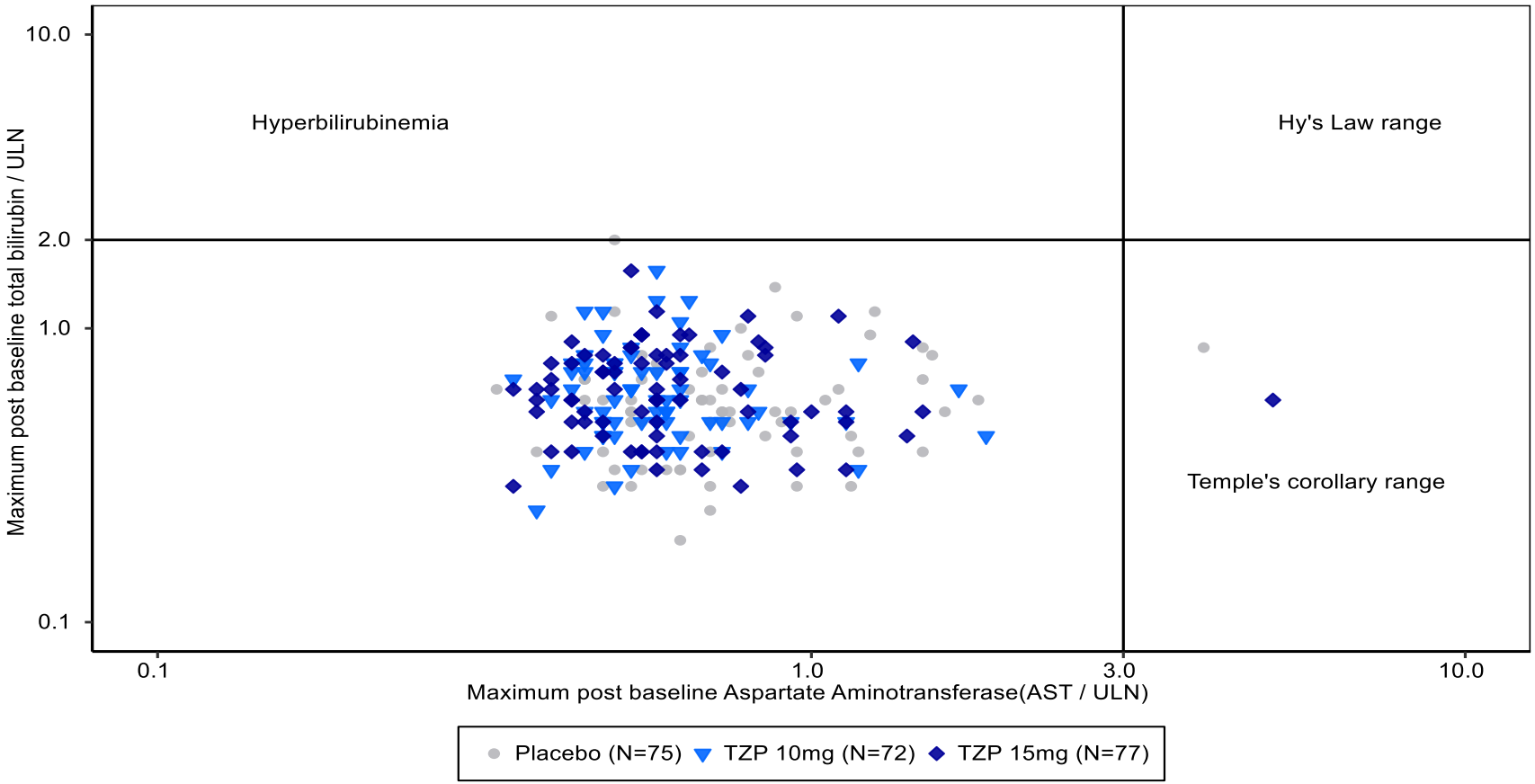
2.7.4.4.2.4.4 薬物誘発性重篤肝毒性の評価

肝毒性を評価するため、以下の項目による薬物誘発性重篤肝毒性の推移を示した。

- ALT 値及び総ビリルビン値の最大値
- AST 値及び総ビリルビン値の最大値

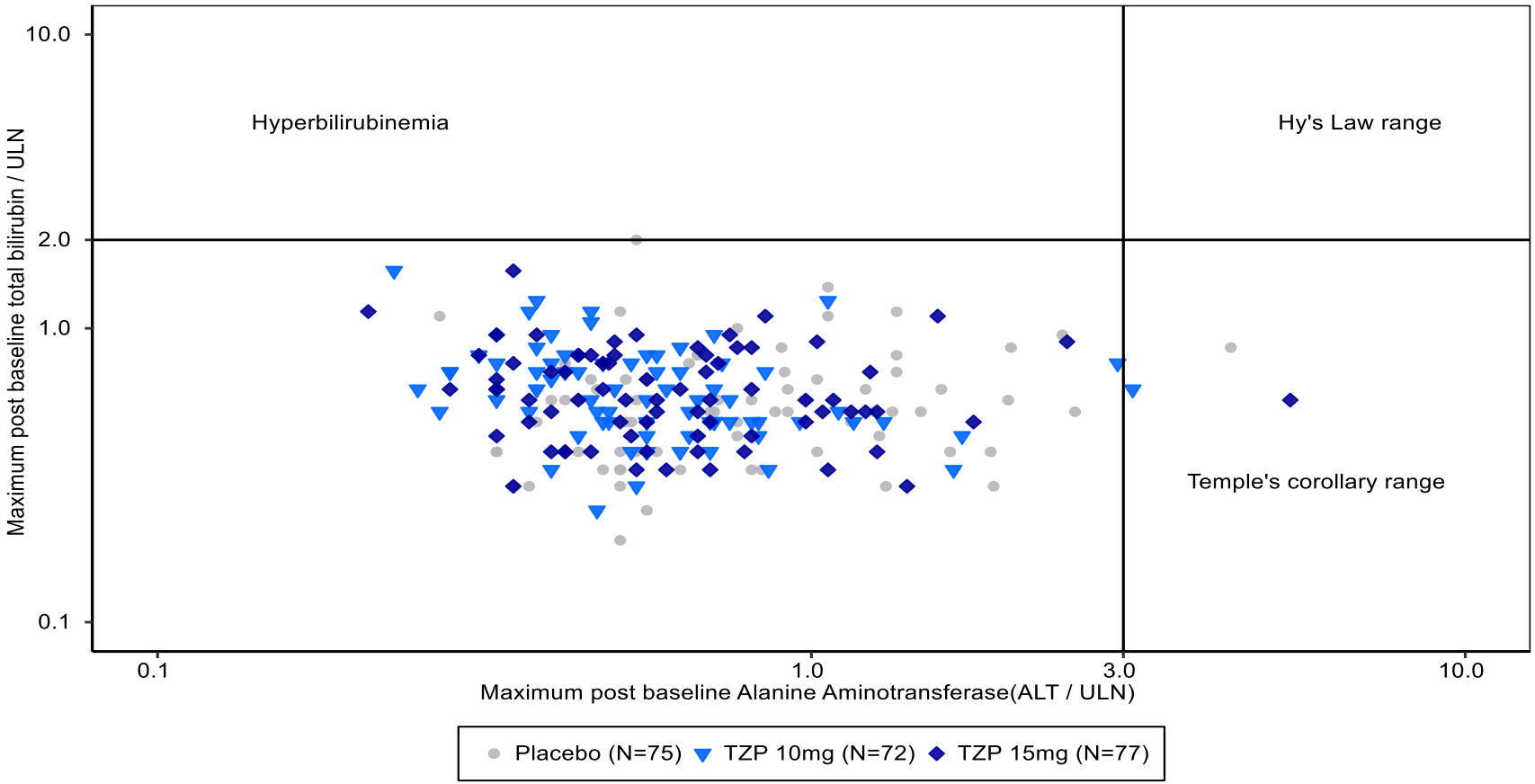
2.7.4.4.2.4.4.1　GPHZ 試験

GPHZ 試験では、血清トランスアミナーゼ及び総ビリルビン値が薬物誘発性肝毒性の Hy’s Law の基準に該当した被験者はいなかった（図 2.7.4.4-7 及び図 2.7.4.4-8）。



Abbreviations: ULN = upper limit of normal; TZP = tirzepatide
Points do not necessarily represent values from the same blood draw.
Subjects are only included if they have non missing post baseline values for both total bilirubin and AST.

図 2.7.4.4-7　eDISH プロット：総ビリルビン値（最大値）対 AST 値（最大値）（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）



Abbreviations: ULN = upper limit of normal; TZP = tirzepatide
Points do not necessarily represent values from the same blood draw.
Subjects are only included if they have non missing post baseline values for both total bilirubin and ALT.

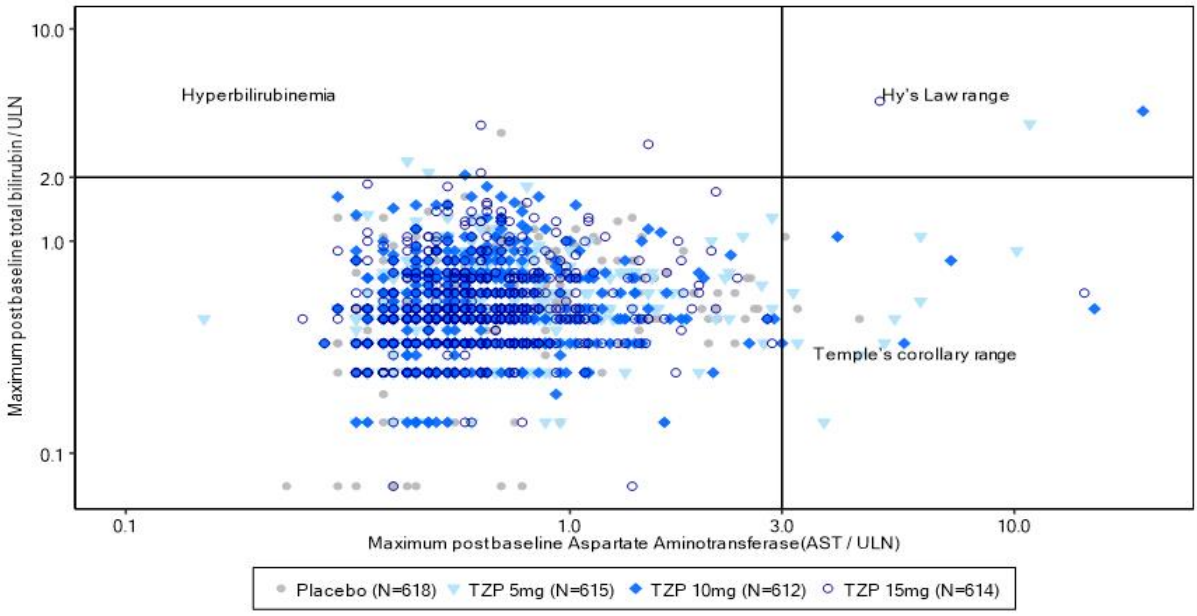
図 2.7.4.4-8　eDISH プロット：総ビリルビン値（最大値）対 ALT 値（最大値）（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

2.7.4.4.2.4.4.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

GPHK 試験では、血清トランスアミナーゼ及び総ビリルビン値がそれぞれ ULN の 3 倍超及び 2 倍超に増加した被験者は、チルゼパチド群全体で 3 例であった（図 2.7.4.4-9、図 2.7.4.4-10）。これらの被験者は肝機能検査値上昇の原因となる疾患を有しており、薬物誘発性肝毒性の Hy's Law の基準には該当しなかった。

- GPHK 試験：チルゼパチド 15 mg 群に割り付けられた 4[redacted]歳の女性。投与 236 日目に胆管閉塞を伴う総胆管結石症を発現し、総胆管結石症は重篤な有害事象と判断された（因果関係は否定された）。コンピューター断層撮影スキャン及び磁気共鳴胆道膵管造影により診断が確定された。投与 238 日目、[redacted]を実施し、[redacted]及[redacted]も実施した。投与 298 日目、これらの事象は完全に回復し、投与 337 日目にすべての肝機能検査値が正常値に戻った。なお、投与 276 日目に[redacted]術も実施した。本被験者は、投与 227 日目から投与 298 日目まで治験薬の投与を中断したが、その後再開し、治験薬投与期間を完了した。
- GPHK 試験：チルゼパチド 5 mg 群に割り付けられた 2[redacted]歳の男性。投与 250 日目から投与 252 日目に右上腹部痛を発現し、投与 250 日目から投与 255 日目に疼痛発現後に[redacted]を服用した。投与 253 日目、ALT 単独の上昇が認められ、その後、投与 278 日目から投与 284 日目まで、ALT、AST、ALP、γ-GTP、及び総ビリルビンなどの複数の肝酵素が上昇した。投与 278 日目、ALT：335 U/L、AST：443 U/L、総ビリルビン：0.7 mg/dL であった。投与 284 日目、ALT 及び総ビリルビンが ULN の 3 倍超に上昇した。投与 281 日目、被験者は胆嚢炎、胆石症、及び脂肪肝と診断され、いずれも試験完了時点で継続中と報告された。投与 337 日目、ALT、AST、ALP、及び総ビリルビンなどの肝酵素活性は正常値に戻った。投与 337 日目から治験薬投与期間終了時（投与 539 日目）まで、肝酵素及びビリルビン値は上昇しなかった。本被験者は、投与 253 日目から治験薬の投与を中断し、投与 344 日目に再開した。本被験者は治験薬投与期間を完了した。
- GPHK 試験：チルゼパチド 10 mg 群に割り付けられた 5[redacted]歳の男性。投与 421 日目に B 型肝炎を発現した。臨床検査で ALT 及び AST 値が ULN の 10 倍超に上昇し、総ビリルビン値は 2.11 mg/dL であった。B 型肝炎の診断より前、肝酵素は正常範囲内であった。臨床検査により肝機能異常が示されたため治験薬投与を中断し、治験薬投与期間終了（Visit 21、投与 539 日目）まで中断を継続した。投与 511 日目、総ビリルビン値は正常であり、ALT 値は 90 U/L（基準範囲：5～48 U/L）、AST 値は 80 U/L（基準範囲：8～40 U/L）であった。治験薬の最終投与日は投与 422 日目であった。

GPHL 試験では、血清トランスアミナーゼ及び総ビリルビン値がそれぞれ ULN の 3 倍超及び 2 倍超となった被験者はいなかった（図 2.7.4.4-11、図 2.7.4.4-12）。

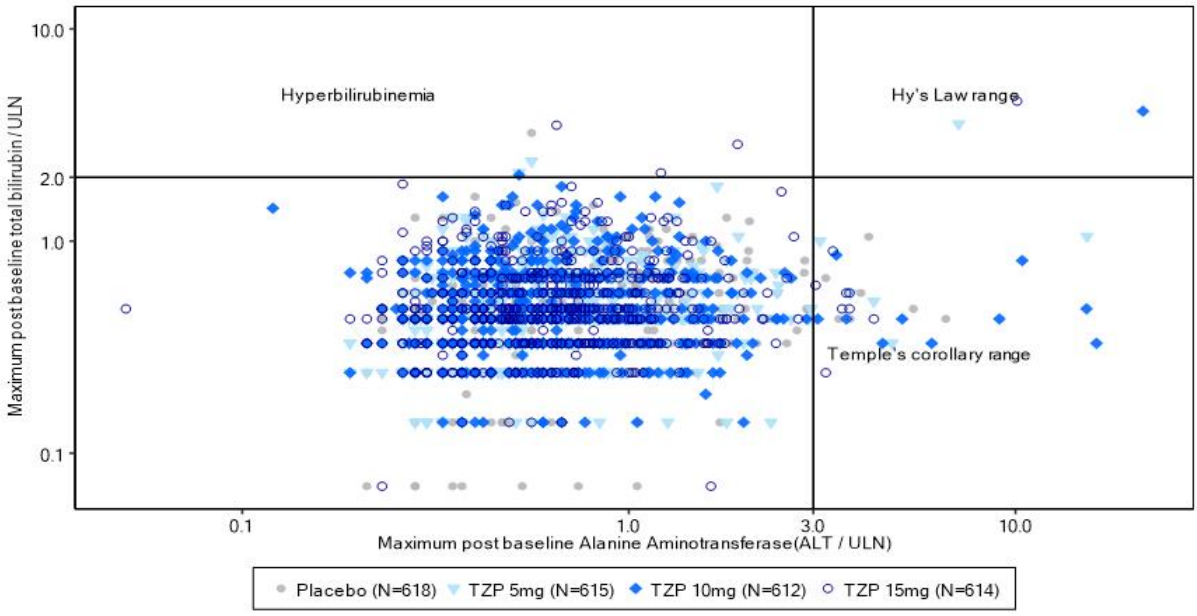


Abbreviations: AST = aspartate aminotransferase; eDISH = evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity; TZP = tirzepatide; ULN = upper limit of normal

Points do not necessarily represent values from the same blood draw.

Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

図 2.7.4.4-9　eDISH プロット：総ビリルビン値（最大値）対 AST 値（最大値）（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 試験）

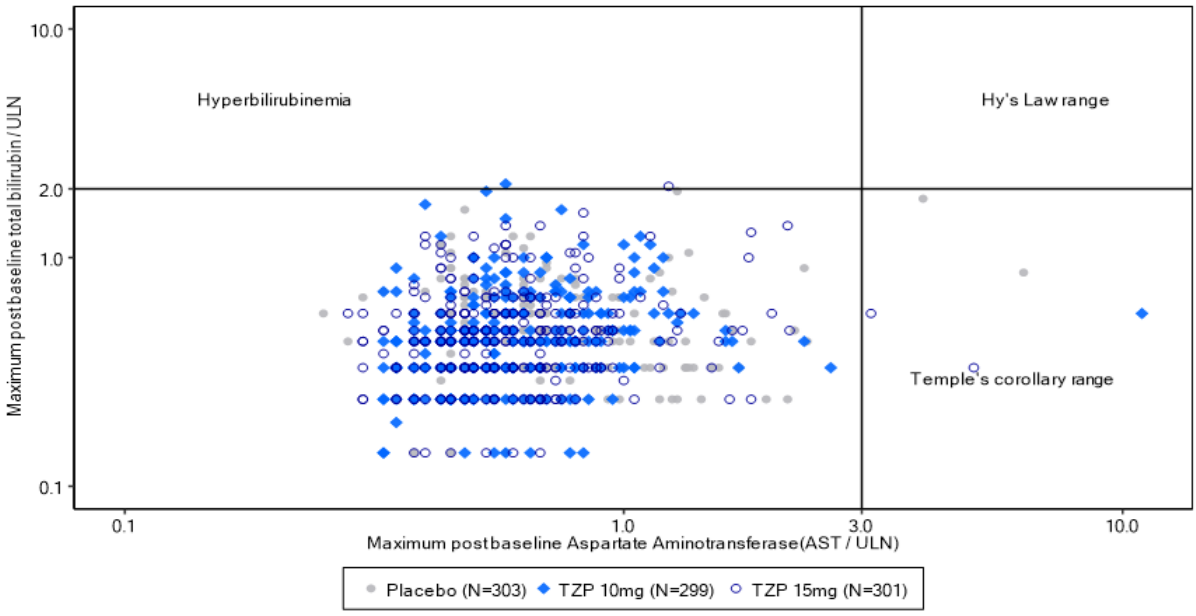


Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; eDISH = evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity; TZP = tirzepatide; ULN = upper limit of normal

Points do not necessarily represent values from the same blood draw.

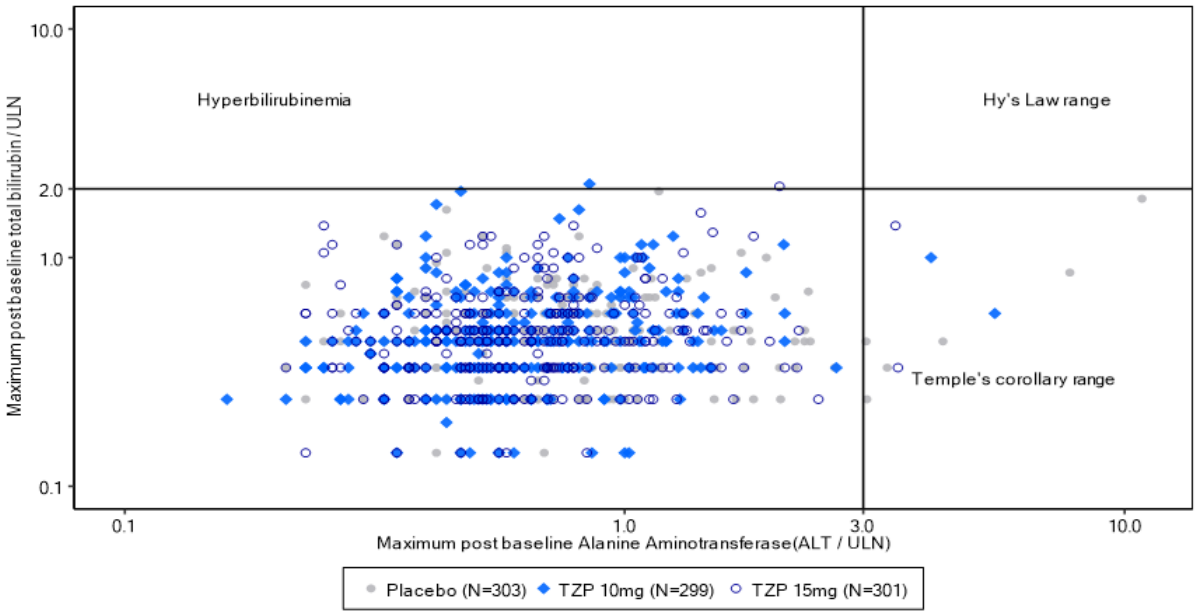
Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

図 2.7.4.4-10　eDISH プロット：総ビリルビン値（最大値）対 ALT 値（最大値）（安全性解析対象集団）（GPHK 試験）



Abbreviations: AST = aspartate aminotransferase; eDISH = evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity; TZP = tirzepatide; ULN = upper limit of normal.
Points do not necessarily represent values from the same blood draw.
Subjects are only included if they have non missing post baseline values for both total bilirubin and AST.
Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

図 2.7.4.4-11　eDISH プロット：総ビリルビン値（最大値）対 AST 値（最大値）
（安全性解析対象集団）（GPHL 試験）



Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; eDISH = evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity; TZP = tirzepatide; ULN = upper limit of normal.
Points do not necessarily represent values from the same blood draw.
Subjects are only included if they have non missing post baseline values for both total bilirubin and ALT.
Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

図 2.7.4.4-12　eDISH プロット：総ビリルビン値（最大値）対 ALT 値（最大値）
（安全性解析対象集団）（GPHL 試験）

2.7.4.4.2.4.5 臨床的に問題となる可能性のある事象

2.7.4.4.2.4.5.1 GPHZ 試験

GPHZ 試験では、肝酵素上昇に基づく臨床的に問題となる可能性のある事象（ALT 値又は AST 値が ULN の 10 倍超）を発現した被験者はいなかった。

2.7.4.4.2.4.5.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

肝酵素上昇に基づく臨床的に問題となる可能性のある事象（ALT 値又は AST 値が ULN の 10 倍以上）は GPHK 試験の 9 例、GPHL 試験の 2 例に発現した。

GPHK 試験の 9 例のうち、血清トランスアミナーゼが ULN の 3 倍超及び総ビリルビンが ULN の 2 倍超であった GPHK 試験の 3 例については、第 2.7.4.4.2.4.4.2 項に記載した。残りの 6 例について以下に示す。

- GPHK 試験：チルゼパチド 10 mg 群に割り付けられた。本被験者についての詳細は、表 2.7.4.4-29 を参照。
- GPHK 試験：チルゼパチド 10 mg 群に割り付けられた。84 日目に単回かつ孤発的な ALT 値（656 U/L）及び AST 値（606 U/L）の上昇が認められた。本事象の前後に臨床的に意味のある ALT 値及び AST 値の上昇、並びにその他の肝機能検査値異常は認められなかった。ALT 値及び AST 値の上昇の原因は不明である。本事象の発現日前後で有害事象は報告されなかった。治験薬投与は中断されず、被験者は治験薬投与を完了した。
- GPHK 試験：チルゼパチド 5 mg 群に割り付けられた。投与 54 日目に胆石の有害事象が認められた。投与 84 日目に予定された[redacted]術を受けるため入院した。同日、治験薬の投与を中断し、入院前の治験薬の最終投与は投与 78 日目であった。投与 88 日目に急性膵炎の有害事象が認められ、転帰日は投与 95 日目であった。投与 91 日目の AST 値は 658 U/L 及び 246 U/L であった。投与 112 日目に ALT 値及び AST 値は基準範囲内に回復した。投与 117 日目に治験薬の投与を再開した。
- GPHK 試験：チルゼパチド 10 mg 群に割り付けられた。投与 337 日目に ALT 値の上昇（447 U/L）及び AST 値の上昇（288 U/L）が認められた。投与 336 日目以前は、ALT 値及び AST 値は基準範囲内であった。投与 337 日目に胆石症の有害事象が認められた。投与 370 日目に急性胆嚢炎の有害事象が認められ、[redacted]術を受けた。胆石症及び急性胆嚢炎の有害事象の転帰日は投与 371 日目であった。投与 389 日目の AST 値は 122 U/L、ALT 値は 98 U/L。その後の試験期間中、ALT 値及び AST 値はさらに低下した。胆石症の有害事象の間は治験薬の投与を中断し、中断前の治験薬の最終投与日は投与 351 日目であり、投与 395 日目に治験薬の投与を再開した。
- GPHK 試験：チルゼパチド 5 mg 群に割り付けられた。投与 338 日目にのみ ALT 値が ULN の約 10 倍超に上昇し、クレアチンキナーゼ増加（29745 U/L、基準範囲：39～308 U/L）が認められた。実施医療機関の報告より、被験者に投薬はせず、被験者が最近ジムで激しい運動を始め、運動により中等度の[redacted]を生じたことが確認された。8 日後の投与 346 日目に、AST は正常範囲内に戻った。被験者は治験薬の投与を継続し、投与期間を完了した。
- GPHK 試験：チルゼパチド 15 mg 群に割り付けられた。投与 498 日目に治験薬の最終投与を行った。安全性の後観察期間の投与 533 日目に、ALT 値が ULN の 3 倍超に上昇

（175 U/L）、AST 値が ULN の 14 倍超に上昇（575 U/L）、及びクレアチンキナーゼ値が 34257 U/L（基準範囲：39～308 U/L）に増加した。安全性の後観察期間以前の ALT、AST、及び CK 値は投与 421 日目を除きすべて正常範囲内であり、投与 421 日目の AST 値は 48 U/L（基準範囲：8～40 U/L）、CK 値は 1008 U/L（基準範囲：39～308 U/L）で 7 日後の再検査では正常範囲内であった。実施医療機関の報告によると、被験者は体重減少の維持のため、治験薬の投与終了後からパーソナルトレーナーにより集中的に運動を行っていた。治験責任医師により、臨床検査値異常は激しい運動と関連があり、治験薬との因果関係なしと判断された。

- GPHL 試験：プラセボ群に割り付けられた。投与 421 目に ALT が ULN の 10 倍以上（520 U/L）に上昇した。ALT の上昇時、被験者は急性 E 型肝炎を発現した。被験者は治験薬の投与を中断したが、事象の回復後に投与を再開し、治験薬投与を完了した。
- GPHL 試験：チルゼパチド 10 mg 群に割り付けられた。本被験者についての詳細は、表 2.7.4.4-29 を参照。

2.7.4.4.2.4.6　肝機能関連の安全性の結論

肝胆道系障害の TEAE の発現割合は、GPHZ 試験ではチルゼパチド群及びプラセボ群で、GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では全チルゼパチド群及びプラセボ群で同程度であった。GPHK 試験及び GPHL 試験で認められた、チルゼパチド群で血清トランスアミナーゼ及び総ビリルビン値がそれぞれ ULN の 3 倍超及び 2 倍超であった被験者、並びに AST 値又は ALT 値が ULN の 10 倍超であった被験者は、いずれも説明可能な他の要因を有しており、薬物誘発性肝毒性の Hy's Law の基準には該当しなかった。

全体として肝機能関連の安全性に関する所見は、既提出申請資料（T2D）第 2.7.4.4.2.15.7 項で報告した内容と一貫していた。以上より、チルゼパチドが肝胆道系障害の TEAE 又は薬物誘発性肝損傷を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.7.4.4.2.4.7　胆嚢障害

BMI の増加により胆嚢障害のリスクが増加することが多くの疫学研究で示されている。肥満を有する人は BMI カテゴリーに応じて胆嚢障害のリスクが 2～7 倍増加することが報告されている（Aune et al. 2015）。また、胃切除術、胃バンディング術、及び減量食による急激な体重減少により、胆石形成や既存の胆石への症状誘発の可能性が増加する（Manatsathit et al. 2016、Stokes and Lammert 2021）。

腹部肥満は胆石形成と関連性がある。BMI が 40 kg/m^2 以上の患者の約 25%は胆嚢障害のエビデンスを有する（Stinton and Shaffer 2012、Figueiredo et. al 2017）。Friedman によるレビューでは、胆石の高度の症状、又は急性胆嚢炎、急性胆管炎、高度の黄疸、膵炎などの合併症を発現する確率は、無症候性の胆石を有する患者で 1 年あたり 1%～2%、軽度の症状がある患者で 1 年あたり 1%～3%であると報告された（Friedman 1993）。

肥満での胆石症及び胆嚢炎の発現割合のデータは、文献で十分に示されていない。しかし疫学研究では、BMI が 5 kg/m^2 増加したときの胆嚢障害の相対リスクは 1.63（95% CI：1.49～1.78）であった（Littlefield and Lenahan 2019）。ある研究では、女性の症候性胆石の発現割合（追跡期

間：1 年）は BMI が 24 kg/m2 未満で約 0.25%であるのに対し、45 kg/m2 超では 2%超であった（Bonfrate et al. 2014）。

無作為化臨床試験のメタ解析及びシステマティックレビューでは、GLP-1 受容体作動薬に無作為割付された T2D 及び肥満患者での胆石症及び胆嚢炎の発現割合はそれぞれ 0.85%及び 0.61%であり、プラセボ群（0.68%及び 0.46%）と同程度であった（He et al. 2022）。ただし、このようなメタ解析及びシステマティックレビューでは、肥満を有する人の多くが無症候性の胆石症を有し、インクレチン関連薬での治療に関連する胃腸症状の検査時に胆石症が検出される可能性があるという検出バイアスの説明がされていない。

以下の SMQ に含まれる MedDRA PT を用いて、急性胆嚢障害を要約した。

- SMQ「胆嚢関連障害」
- SMQ「胆石が関連する障害」
- SMQ「胆道障害」

肥満を有する人及び T2D 患者での胆嚢障害の発現割合が高いこと、及びチルゼパチド投与で体重が減少する傾向があることから、GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では、以下の最大体重減少カテゴリー別に胆嚢障害をさらに評価した。

- 0%以上 10%未満
- 10%以上 20%未満
- 20%以上 30%以下
- 30%超

2.7.4.4.2.4.7.1　GPHZ 試験

GPHZ 試験では、チルゼパチド 15 mg 群の 1 例に胆嚢関連の TEAE である胆石症が認められた（表 2.7.4.4-34）。本被験者には胆石症の既往がなかった。

高度又は重篤な胆嚢障害関連の TEAE

高度又は重篤な胆嚢障害関連の TEAE は認められなかった。

表 2.7.4.4-34　胆嚢障害関連の TEAE の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

SMQ 基本語	SMQ Preferred Term	n (%)		
		Placebo (N=75)	TZP 10 mg (N=73)	TZP 15 mg (N=77)
有害事象発現例数（%）	Participants with ≥1 TEAE	0	0	1 (1.3)
胆嚢関連障害	Gallbladder related disorders	0	0	1 (1.3)
胆石症	Cholelithiasis	0	0	1 (1.3)
胆石が関連する障害	Gallstone related disorders	0	0	1 (1.3)
胆石症	Cholelithiasis	0	0	1 (1.3)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category; SMQ = standardized MedDRA query; TEAE = treatment-emergent adverse event;
TZP = tirzepatide.
事象名：MedDRA/J ver26.0

2.7.4.4.2.4.7.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

胆嚢障害関連の TEAE は全チルゼパチド群の 1.97%、プラセボ群の 1.69%に認められた。発現割合が高い胆嚢障害関連の TEAE は、胆石症（全チルゼパチド群：1.09%、プラセボ群：1.06%）、急性胆嚢炎（全チルゼパチド群：0.40%、プラセボ群：0.21%）、及び胆嚢炎（全チルゼパチド群：0.28%、プラセボ群：0%）であった（表 2.7.4.4-35）。胆嚢炎（PT）と急性胆嚢炎（PT）を合計した「胆嚢炎」の発現割合は全チルゼパチド群で 0.68%、プラセボ群で 0.21%であった。

また、最大体重減少カテゴリー別に胆嚢障害関連の TEAE を評価した（表 2.7.4.4-36）。チルゼパチド群の体重減少が大きい被験者で、胆嚢障害関連の TEAE の発現割合がより増加した。

高度又は重篤な胆嚢障害関連の TEAE

高度又は重篤な胆嚢障害関連の TEAE は全チルゼパチド群の 28 例（1.13%）、プラセボ群の 8 例（0.85%）に認められた（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.38）。このうち、全チルゼパチド群の 25 例が重篤な事象であった。全チルゼパチド群で最も発現割合が高い高度又は重篤な胆嚢障害関連の TEAE は、胆石症（15 例［0.60%］）、急性胆嚢炎（8 例［0.32%］）、及び胆嚢炎（3 例［0.12%］）であった。

表 2.7.4.4-35　胆嚢障害関連の TEAE の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）
（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

SMQ 基本語	SMQ Preferred Term	n (%)				
		Placebo (N=944)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP ALL (N=2485)
有害事象発現例数（%）	Participants with ≥1 TEAE	16 (1.69)	12 (1.92)	21 (2.26)	16 (1.72)	49 (1.97)
胆嚢関連障害	Gallbladder related disorders	16 (1.69)	12 (1.92)	18 (1.94)	13 (1.40)	43 (1.73)
胆石症	Cholelithiasis	10 (1.06)	7 (1.12)	10 (1.08)	10 (1.07)	27 (1.09)
急性胆嚢炎	Cholecystitis acute	2 (0.21)	1 (0.16)	5 (0.54)	4 (0.43)	10 (0.40)
胆嚢炎	Cholecystitis	0	4 (0.64)	3 (0.32)	0	7 (0.28)
慢性胆嚢炎	Cholecystitis chronic	3 (0.32)	1 (0.16)	1 (0.11)	3 (0.32)	5 (0.20)
胆嚢切除	Cholecystectomy	0	2 (0.32)	2 (0.22)	0	4 (0.16)
胆道仙痛	Biliary colic	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.04)
胆道ジスキネジア	Biliary dyskinesia	1 (0.11)	0	0	0	0
胆嚢腫大	Gallbladder enlargement	1 (0.11)	0	0	0	0

SMQ 基本語	SMQ Preferred Term	n (%)				
		Placebo (N=944)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP ALL (N=2485)
胆石が関連する障害	Gallstone related disorders	11 (1.17)	7 (1.12)	10 (1.08)	11 (1.18)	28 (1.13)
胆石症	Cholelithiasis	10 (1.06)	7 (1.12)	10 (1.08)	10 (1.07)	27 (1.09)
胆管結石	Bile duct stone	0	0	0	1 (0.11)	1 (0.04)
閉塞性膵炎	Obstructive pancreatitis	2 (0.21)	0	0	0	0
胆道障害	Biliary tract disorders	2 (0.21)	0	4 (0.43)	4 (0.43)	8 (0.32)
黄疸	Jaundice	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)	2 (0.08)
胆管結石	Bile duct stone	0	0	0	1 (0.11)	1 (0.04)
胆道仙痛	Biliary colic	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.04)
胆道閉塞	Biliary obstruction	0	0	0	1 (0.11)	1 (0.04)
急性胆管炎	Cholangitis acute	0	0	0	1 (0.11)	1 (0.04)
高ビリルビン血症	Hyperbilirubinaemia	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.04)
胆嚢摘出術後症候群	Post cholecystectomy syndrome	0	0	0	1 (0.11)	1 (0.04)
オッディ括約筋機能不全	Sphincter of Oddi dysfunction	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.04)
閉塞性膵炎	Obstructive pancreatitis	2 (0.21)	0	0	0	0

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants in specified treatment arm; n = number of participants with at least one treatment-emergent adverse event; SMQ = standardized MedDRA Query; TEAE = treatment-emergent adverse event;
TZP = tirzepatide.

Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

事象名：MedDRA/J ver25.1

表 2.7.4.4-36 最大体重減少カテゴリー別の胆嚢障害関連の TEAE（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

Maximum Weight Reduction Category	Participants		Any Gallbladder-Related Event		Cholelithiasis		Any Cholecystitis Event[a]	
	Placebo n	TZP_ALL n	Placebo m (%)	TZP_ALL m (%)	Placebo m (%)	TZP_ALL m (%)	Placebo m (%)	TZP_ALL m (%)
Any category	944	2485	16 (1.69)	49 (1.97)	10 (1.06)	27 (1.09)	5 (0.53)	22 (0.89)
≥0% to <10%	691	470	11 (1.6)	6 (1.3)	7 (1.0)	3 (0.6)	4 (0.58)	2 (0.43)
≥10% to <20%	144	880	5 (3.5)	13 (1.5)	3 (2.1)	7 (0.8)	1 (0.69)	6 (0.68)
≥20 % to ≤30%	14	756	0	19 (2.5)	0	12 (1.6)	0	9 (1.19)
>30%	4	352	0	11 (3.1)	0	5 (1.4)	0	5 (1.42)

Abbreviations: m = number of participants in specified event category; n = number of participants in the analysis population in weight reduction category; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

a Any cholecystitis event includes the preferred terms cholecystitis, cholecystitis acute, and cholecystitis chronic.

Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

2.7.4.4.2.4.8 胆嚢障害の結論

GPHZ 試験では胆嚢障害関連の TEAE として胆石症がチルゼパチド 15 mg 群の 1 例に認められた。GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では、胆嚢障害関連の TEAE は全チルゼパチド群の 1.97%、プラセボ群の 1.69%に認められ、胆石症の発現割合は投与群間で同程度であり（全チルゼパチド群：1.09%、プラセボ群：1.06%）、胆嚢炎及び急性胆嚢炎の発現割合は低かった（全チルゼパチド群［0.68%］、プラセボ群［0.21%］）。

高度又は重篤な胆嚢障害関連の TEAE は GPHZ 試験では認められず、GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では、全チルゼパチド群の 1.13%、プラセボ群の 0.85%に認められ、最も発現割合の高い高度又は重篤な胆嚢障害関連の TEAE は、全チルゼパチド群では胆石症、急性胆嚢炎、及び胆嚢炎であった。

胆嚢障害関連の TEAE は体重減少と一貫した関連性があった。

全体的な胆嚢関連の安全性に関する所見は、チルゼパチドの既知の安全性プロファイルと一貫していた。

2.7.4.4.2.5 大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為

うつ病、過体重、及び肥満の双方向の関連性の縦断研究でのシステマティックレビュー及びメタ解析では、肥満を有する人ではうつ病発症のリスクが 55%増加し、過体重を有する人では 27%増加することが示された（Luppino et al. 2010）。より最近のレビューでは、6 試験中 5 試験で肥満がうつ病のリスクを増加するが、横断研究の割合が高く、デザインが不均一であり、関連性の意義について明確な結論を得ることが困難であると注記されている（Blasco et al. 2020）。

体重と自殺行動の関連性は明らかになっていない。複数の研究で、自殺の完遂数は BMI 増加に従い減少することが示されている（Magnusson et al. 2006、Mukamal et al. 2009）。しかし、その他の研究では肥満と自殺行動、自殺企図、及び自殺念慮との間に正の相関が示されている（Wagner et al. 2013、Dutton et al. 2013）。特に、減量・代謝改善手術は、年齢、性別、BMI を調整したコントロールと比較して自傷／自殺企図を増加させるリスクと関連していた（Castaneda et

al. 2019）。

うつ病に関連するベースライン特性

GPHZ 試験では、SOC「精神障害」の既往歴又は合併症を有していた被験者は 5.8%であった（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.13）。発現割合の高い事象は、不眠症（3.1%）及び睡眠障害（0.9%）であった。また、PHQ-9 合計スコアより、ベースライン時に軽度のうつ病がプラセボ群の 21.3%、チルゼパチド 10 mg 群の 24.7%、及びチルゼパチド 15 mg 群の 13.0%、並びに中等度のうつ病がプラセボ群の 4.0%、チルゼパチド 10 mg 群の 1.4%、及びチルゼパチド 15 mg 群の 5.2%の被験者に認められた（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.149）。

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では、ベースライン時に SOC「精神障害」が 18.5%に認められた（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.4）。発現割合の高い事象は、不安（7.8%）、うつ病（6.9%）、及び不眠症（5.9%）であった。また、PHQ-9 合計スコアより、ベースライン時に軽度のうつ病が 24.0%、中等度のうつ病が 8.3% の被験者に認められた（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.44）。

うつ病に関する除外基準

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験での、大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為に関連する除外基準は以下のとおりであった。

- 過去 2 年以内に重大な大うつ病性障害又はその他重度の精神疾患（例：統合失調症、双極性障害、その他の重篤な気分障害又は不安障害）の既往を現在有する、又は、不安定な既往を有する
- 体重を有意に増加させる可能性がある薬剤を用いた治療を現在受けている、又は治療歴がある（無作為割付の前 3 ヵ月以内）
- 自殺企図の既往を有する
- PHQ-9 のスコアが無作為割付の前に 15 以上である
- C-SSRS が無作為割付の前に以下の項目に該当する
    - C-SSRS の「自殺念慮」の箇所で、質問 4（積極的な自殺念慮、実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない）に対する回答が「Yes（はい）」である
      又は
    - C-SSRS の「自殺念慮」の箇所で、質問 5（積極的な自殺念慮、具体的な計画及び実行する意思あり）に対する回答が「Yes（はい）」である
      又は
    - C-SSRS の「自殺行動」の箇所で、自殺に関連した行動（自殺企図、中断された自殺企図、中断した自殺企図、予備行動）のいずれかが「Yes（はい）」である
      かつ
    - 過去 1 ヵ月以内に自殺念慮又は自殺行動があった

大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為の評価

以下の指標を用いて大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為を評価した。

- 大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為の TEAE
- うつ病及び自殺のリスク評価
  - PHQ-9
  - C-SSRS

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

以下の SMQ に含まれる MedDRA PT を用いて、大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為の TEAE を要約した。

- うつ病（自殺／自傷を除く）（狭域用語、20000167）
- 自殺／自傷（狭域用語、20000037）

2.7.4.4.2.5.1.1　GPHZ 試験

GPHZ 試験では、いずれの投与群でも大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為関連の TEAE は認められなかった。

高度又は重篤な大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為関連の TEAE

いずれの投与群でも高度又は重篤な大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為関連の TEAE は認められなかった。

2.7.4.4.2.5.1.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為関連の TEAE は 72 例（全チルゼパチド群：47 例［1.89%］、プラセボ群：25 例［2.65%］）に認められた（表 2.7.4.4-37）。SMQ「自殺／自傷」に含まれる事象は全チルゼパチド群（0.08%）とプラセボ群（0.11%）で同程度であった。

GPHK 試験のチルゼパチド群 2 例に自殺企図が認められた。内訳は、チルゼパチド 10 mg 群 1 例、チルゼパチド 15 mg 群 1 例であった。本被験者らにはメンタルヘルス上の診断及び明らかな要因があった。GPHL 試験では自殺企図は認められなかった。

高度又は重篤な大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為関連の TEAE

高度又は重篤な大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為関連の TEAE の発現割合は、チルゼパチド群で 0.20%（5 例）及びプラセボ群で 0.11%（1 例）であった（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.41）。

チルゼパチド群の 5 例（高度 4 例、重篤 4 例）は GPHK 試験の被験者であった（表 2.7.4.4-38）。チルゼパチド群で認められた高度又は重篤な事象は、いずれも社会的ストレス又はうつ病、心的外傷後ストレス障害、及び不安などの既存の精神的健康問題の影響が示唆された。

GPHL 試験のプラセボ群 1 例に、高度で非重篤なうつ病が認められた。

表 2.7.4.4-37　大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為関連の TEAE の要約
（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

SMQ 基本語	SMQ Preferred Term	n (%)				
		Placebo (N=944)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP_ALL (N=2485)
有害事象発現例数（%）	Participants with ≥1 TEAE	25 (2.65)	10 (1.60)	22 (2.37)	15 (1.61)	47 (1.89)
うつ病（自殺／自傷を除く）	Depression (excl suicide and self injury	25 (2.65)	10 (1.60)	21 (2.26)	14 (1.50)	45 (1.81)
うつ病	Depression	18 (1.91)	8 (1.28)	14 (1.51)	10 (1.07)	32 (1.29)
抑うつ気分	Depressed mood	5 (0.53)	0	6 (0.65)	2 (0.21)	8 (0.32)
大うつ病	Major depression	2 (0.21)	2 (0.32)	1 (0.11)	1 (0.11)	4 (0.16)
混合性不安抑うつを伴う適応障害	Adjustment disorder with mixed anxiety and depressed mood	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.04)
気分の落ち込み	Discouragement	0	0	0	1 (0.11)	1 (0.04)
自殺／自傷	Suicide/self-injury	1 (0.11)	0	1 (0.11)	1 (0.11)	2 (0.08)
自殺企図	Suicide attempt	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)	2 (0.08)
自殺念慮	Suicidal ideation	1 (0.11)	0	0	0	0

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants in specified treatment arm; n = number of participants with at least one treatment-emergent adverse event; SMQ = standardized MedDRA Query; TEAE = treatment-emergent adverse event;
TZP = tirzepatide.

Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

事象名：MedDRA/J ver25.1

表 2.7.4.4-38　高度又は重篤な大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為関連の TEAE を発現したチルゼパチド群の被験者の一覧（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

Study Participant ID Age (years) Sex Treatment Group	**Study Day at Onset**	**Severity/Serious (Yes/No)**	**Relevant Clinical Information**
GPHK 試験 [redacted] 3[redacted] years Female TZP 15 mg	140	Severe/ Yes	本被験者はチルゼパチド 15 mg 群に割り付けられ、投与 140 日目に重篤な有害事象の自殺企図を発現した。本事象は C-SSRS により検出された。ベースライン時の PHQ-9 合計スコアは[redacted]であり、投与 88 日目では[redacted]であった。重篤な有害事象の発現前、被験者は心的外傷後ストレス障害のため[redacted]を服用していた。しかし、新しい処方箋を入手できず、薬剤を中止しなければならなかった。被験者は医学的かつ性的なトラウマを有し、精神的な事象が要因で重篤な有害事象が誘発された。治験薬の投与は投与 139 日目から中断され、投与 207 日目に再開された。被験者の入院中に[redacted]が再度処方された。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。被験者は治験薬の投与を完了した。
GPHK 試験 [redacted] 2[redacted] years Female TZP 10 mg	360, 370	Moderate, Moderate/ Yes, Yes	本被験者はチルゼパチド 10 mg 群に割り付けられ、投与 360 日目及び 370 日目に重篤な有害事象の自殺企図 2 件を発現した。これらの事象は C-SSRS により検出された。ベースライン時の PHQ-9 合計スコアは[redacted]であり、投与 341 日目では[redacted]であった。被験者は 20[redacted]年より[redacted]の既往歴があった。重篤な有害事象の発現前、被験者は子供の別の町への引っ越しや[redacted]年前の流産などの重要なライフイベントを経験しており、それらが重篤な有害事象を誘発した可能性がある。2 度目の自殺企図の前、被験者は興奮状態で疼痛（腰痛）を発現していた。痛みを終わらせるため自殺を望むようになった。その他に可能性のある要因としては、被験者が体重減少（本事象発現 19 日前で[redacted]%）後の体型に不満を感じていたとの報告がある。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された。
GPHK 試験 [redacted] 5[redacted] years Male TZP 5 mg	125	Severe/ Yes	本被験者はチルゼパチド 5 mg 群に割り付けられ、投与 125 日目に重篤な有害事象の大うつ病を発現した。被験者は 20[redacted]年より[redacted]の既往歴があり、[redacted]で治療していた。投与 1 日目の PHQ-9 合計スコアは[redacted]（[redacted]度のうつ病）であった。重篤な有害事象発現以降、投与 127 日目に[redacted]を投与レジメンに追加し、[redacted]を継続した。被験者は回復し治験薬の投与を完了した。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。
GPHK 試験 [redacted] 2[redacted] years Female TZP 10 mg	56	Severe/ Yes	本被験者はチルゼパチド 10 mg 群に割り付けられ、投与 56 日目に混合性不安抑うつを伴う適応障害の重篤な有害事象を発現した。投与 1 日目の PHQ-9 合計スコアは[redacted]（[redacted]度のうつ病）であった。被験者はベースラインの C-SSRS 質問票にこれまでに非特異的で積極的な自殺念慮があると回答し、主に大学時代に発現し、原因は体重増加、母からの圧力、並びに勉強及び将来へのストレスであると記述した。投与 56 日目、人間関係の問題により被験者に死への願望があることが C-SSRS で判明した。本事象は治験担当

Study Participant ID Age (years) Sex Treatment Group	**Study Day at Onset**	**Severity/Serious (Yes/No)**	**Relevant Clinical Information**
			医師により治験薬との因果関係なしと判断された。投与 50 日目から 66 日目の治験薬投与は適応障害の有害事象のため中断され、その後精神科医が被験者の試験継続を推奨した。治験薬の最終投与日は投与 72 日目であり、投与 112 日目に別途発現した発疹の有害事象のため治験薬の投与を中止した。投与 539 日目の試験完了時点で、混合性不安抑うつを伴う適応障害の重篤な有害事象の転帰は軽快であった。
GPHK 試験 [redacted] 3[redacted] years Male TZP 15 mg	79	Severe/ No	本被験者はチルゼパチド 15 mg 群に割り付けられ、投与 79 日目に高度な有害事象の臨床的うつ病を発現した。投与 1 日目の PHQ-9 合計スコアは[redacted]であり、投与 87 日目では[redacted]であった。被験者は 20[redacted]年より不安の既往歴があり、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]で治療していた。治験薬の変更はなく、被験者は治験薬の投与を完了したが、試験終了時まで本事象は回復しなかった。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

Abbreviations: C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ID = identification; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9; TZP = tirzepatide.

2.7.4.4.2.5.2　Columbia-Suicide Severity Rating Scale

C-SSRS は、質問票を用いて評価期間中の自殺念慮及び行動とその両方の発現、重症度、及び頻度を検出するスケールである。本ツールは米国国立精神衛生研究所の研究グループにより自殺事象の自殺評価カテゴリー化のためのコロンビア分類アルゴリズムに相当するものとして開発された。

以下の 10 カテゴリーで、「はい」又は「いいえ」で回答し評価する。

- カテゴリー1 – 死への願望
- カテゴリー2 – 非特異的で積極的な自殺念慮
- カテゴリー3 – 積極的な自殺念慮、何らかの手段（計画ではない）を有するが、実行する意思はない
- カテゴリー4 – 積極的な自殺念慮、実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない
- カテゴリー5 – 積極的な自殺念慮、具体的な計画及び実行する意志あり
- カテゴリー6 – 予備行動
- カテゴリー7 – 中断した自殺企図
- カテゴリー8 – 中断された自殺企図
- カテゴリー9 – 自殺企図（非致死性）
- カテゴリー10 – 自殺の完遂

C-SSRS の 10 カテゴリーの結果に基づき、被験者を以下の 3 つの複合エンドポイントに分類した。

- 自殺念慮：試験期間中のいずれかの時点で C-SSRS の 5 つの自殺念慮の質問（カテゴリー1～5）のいずれか 1 つに「はい」と回答した
- 自殺行動：試験期間中のいずれかの時点で C-SSRS の 5 つの自殺行動の質問（カテゴリー6～10）のいずれか 1 つに「はい」と回答した
- 自殺念慮又は自殺行動：試験期間中のいずれかの時点で C-SSRS の 10 の自殺念慮及び自殺行動の質問（カテゴリー1～10）のいずれか 1 つに「はい」と回答した

2.7.4.4.2.5.2.1　GPHZ 試験

試験期間中に C-SSRS の自殺念慮の 5 つの質問（カテゴリー1～5）のうちいずれか 1 つに 1 回でも「はい」と回答した被験者は、プラセボ群の 1 例であった。C-SSRS の自殺行動の 5 つの質問（カテゴリー6～10）に「はい」と回答した被験者はいなかった（表 2.7.4.4-39）。

表 2.7.4.4-39 C-SSRS に基づく自殺念慮、自殺行動、又は自殺志向のない自傷行動が認められた被験者の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

	Placebo (N=75)		TZP 10mg (N=72)		TZP 15mg (N=77)		p-values Pairwise*d	
Events during treatment	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Placebo vs. TZP 10mg	Placebo vs. TZP 15mg
Suicidal Ideation (1-5)*a	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	>.999	0.493
1) Wish to be dead	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)		
2) Non-specific active suicidal thoughts	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)		
3) Active suicidal ideation with any methods (not plan) without intent to act	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)		
4) Active suicidal ideation with some intent to act, without specific plan	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)		
5) Active suicidal ideation with specific plan and intent	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)		
Suicidal Behavior (6-10)*b	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-
6) Preparatory acts or behavior	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)		
7) Aborted attempt	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)		
8) Interrupted attempt	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)		
9) Non fatal suicide attempt	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)		
10) Completed suicide	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)		
Suicidal Ideation or Behavior (1-10)*c	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	>.999	0.493
Self injurious behavior without suicidal intent	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)		

Abbreviations: N = number of patients in analysis population with at least one post baseline C-SSRS assessment; n = the number of patients who experience the event at least once during treatment; C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; TZP = tirzepatide.
*a - n and (%) refer to the number and percent of patients who experience any one of the five suicidal ideation events at least once during treatment.
*b - n and (%) refer to the number and percent of patients who experience any one of the five suicidal behavior events at least once during treatment.
*c - n and (%) refer to the number and percent of patients who experience any one of the ten suicidal ideation or behavior events at least once during treatment.
*d - p-values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.

2.7.4.4.2.5.2.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

試験期間中に自殺念慮又は自殺行動の 10 の質問のうちいずれか 1 つに 1 回でも「はい」と回答した被験者の割合は、チルゼパチド群（0.6%［14 例］）及びプラセボ群（0.7%［7 例］）で同程度であった（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.42）。これらの被験者の全例が C-SSRS の自殺念慮のパート（Q1～5）で「はい」と回答し、C-SSRS の自殺行動のパート（Q6～10）で「はい」と回答したのは、チルゼパチド群の 2 例であった。この 2 例はいずれも GPHK 試験の被験者であった（非致死性の自殺企図及び自殺の中断）。

解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS 4.43 に C-SSRS に基づく自殺念慮又は自殺行動が認められた被験者の一覧を示す。

2.7.4.4.2.5.3 Patient Health Questionnaire-9

PHQ-9 はプライマリーケア時にうつ状態の症状の有無と強度を評価するための、検証済みの自己報告型のスクリーニングツールである（Kroenke et al. 2001）。PHQ-9 には 9 項目の Diagnostic and Statistical Manual-IV のうつ病の基準が含まれ、以下のようにスコア付けされる。

- 0 又はまったくない

から

- 3 又はほぼ毎日

PHQ-9 の各質問の個別スコアを合計し評価に使用した。PHQ-9 の合計スコアの範囲は 0～27 であり、以下のとおりにカテゴリー化された。

- 0～4：なし、又はうつ状態でない
- 5～9：軽度のうつ状態
- 10～14：中等度のうつ状態
- 15～19：中等度～高度のうつ状態
- 20～27：高度のうつ状態

2.7.4.4.2.5.3.1 GPHZ 試験

PHQ-9 合計スコアのカテゴリーがベースラインから悪化した被験者の割合は、チルゼパチド 10 mg 群（16.7%）及びチルゼパチド 15 mg 群（20.8%）で同程度であり、プラセボ群（12.0%）と比較して高かった（表 2.7.4.4-40）。PHQ-9 合計スコアのカテゴリーがベースラインから改善した被験者の割合は、チルゼパチド 10 mg 群（8.3%）、チルゼパチド 15 mg 群（7.8%）、及びプラセボ群（6.7%）で類似していた。

表 2.7.4.4-40 PHQ-9 のベースラインから投与 72 週時までの最大値のシフトテーブル（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

	n (%)		
Shift Category	**Placebo (N=75)**	**TZP 10 mg (N=73)**	**TZP 15 mg (N=77)**
M	**75**	**72**	**77**
Remained in the same category	61 (81.3)	54 (75.0)	55 (71.4)
Moved to a higher category	9 (12.0)	12 (16.7)	16 (20.8)

Shift Category	n (%)		
	Placebo (N=75)	TZP 10 mg (N=73)	TZP 15 mg (N=77)
M	**75**	**72**	**77**
Moved to a lower category	5 (6.7)	6 (8.3)	6 (7.8)
Had no postbaseline result	0	1	0

Abbreviations: M = number of participants with baseline and at least 1 postbaseline measurement in each category; N = number of participants in the population in the specified treatment group; n = number of participants in each shift category; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9; TZP = tirzepatide.

2.7.4.4.2.5.3.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

PHQ-9 合計スコアのカテゴリーがベースラインから悪化した被験者の割合は、全チルゼパチド群（17.7%［433/2445 例］）でプラセボ群（21.8%［201/922 例］）と比較して低かった（表 2.7.4.4-41）。一方、PHQ-9 合計スコアのカテゴリーがベースラインから改善した被験者の割合は、全チルゼパチド群（18.0%［441/2445 例］）でプラセボ群（13.9%［128/922 例］）と比較して高かった。

PHQ-9 スコアに基づくベースラインからのうつ状態の増加を解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS 4.45 に要約する。結果は PHQ-9 のシフトテーブルの結果と一貫していた。

表 2.7.4.4-41　PHQ-9 のベースラインから主要な試験期間終了までの最大値のシフトテーブル（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

Shift Category	n (%)			
	Placebo (N=944)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)
M	**922**	**614**	**913**	**918**
Remained in the same category	593 (64.3)	406 (66.1)	572 (62.7)	593 (64.6)
Moved to a higher category	201 (21.8)	112 (18.2)	167 (18.3)	154 (16.8)
Moved to a lower category	128 (13.9)	96 (15.6)	174 (19.1)	171 (18.6)
Had no postbaseline result	22	10	17	13

Abbreviations: M = number of participants with baseline and at least 1 postbaseline measurement in each category; N = number of participants in the population in the specified treatment group; n = number of participants in each shift category; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9; TZP = tirzepatide.

Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

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

大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為について要約すると、以下のとおりであった。

- ベースラインで、うつ病及びうつ病様の症状はよくみられた。
- SMQ「うつ病」及び「自殺／自傷」の TEAE は GPHZ 試験では認められず、GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では、発現割合はチルゼパチド群とプラセボ群で同程度であった。
- GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）で認められた高度又は重篤な TEAE の発現割合は、チルゼパチド群及びプラセボ群で同程度であった。いずれの事象も社会的ストレス又はうつ病、心的外傷後ストレス障害、及び不安などの既存の精神的健康問題の影響が示唆された。

- C-SSRS により自殺念慮又は自殺行動と評価された被験者の割合はチルゼパチド群及びプラセボ群で同程度であった。
- PHQ-9 スコアに基づく、うつ状態が改善した被験者の割合は、GPHZ 試験では各チルゼパチド群はプラセボ群と類似しており、GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では全チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった。また、うつ状態が新たに発現又は悪化した被験者の割合は、GPHZ 試験では各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高く、GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では全チルゼパチド群でプラセボ群と比較して低かった。

肥満を有する集団、特に体重減少を経験した集団はうつ病及び自殺のリスクを有することが知られている（Blasco et al. 2020、Castaneda et al. 2019）。しかし、チルゼパチドの臨床試験データからは、チルゼパチドと大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行為との関連性は明らかになっていない。

2.7.4.4.2.6　膵外分泌の安全性

近年のメタ解析の結果では、BMI 及び腹囲と急性膵炎のリスクとの間に正の関連性が示されている（Aune et al. 2021）。急性膵炎のリスクは BMI 5 kg/m^2 増加で 18%、腹囲 10 cm 増加で 36%上昇した。この関連性は直線的ではなく、BMI が 30 kg/m^2 を超えるとリスクが急激に増加した。また、膵臓内又はその周囲の肥満による内臓脂肪の増加は、急性膵炎の重症度を悪化させる可能性がある（Khatua et al. 2017）。

GLP-1 受容体作動薬では、膵炎が報告されている。週 1 回投与のエキセナチド、セマグルチド及びデュラグルチドなどの GLP-1 受容体作動薬の心血管系イベント発現を評価した試験（後観察期間の中央値：2.1～5.4 年）では、CEC で確定された急性膵炎の発現割合は 1%以下と低く、GLP-1 受容体作動薬群とプラセボ群で類似していた（Marso et al. 2016、Holman et al. 2017、Gerstein et al. 2019、Trujillo 2020）。近年のメタ解析（Monami et al. 2017、Storgaard et al. 2017、Pinto et al. 2019、Cao et al. 2020）でも、GLP-1 受容体作動薬の投与中の T2D 患者で急性膵炎又は膵癌の発現リスクが増加するというエビデンスは認められていない。FDA 及び EMA は、T2D 患者での膵関連の安全性シグナルがインクレチン関連薬と関連する可能性を調査するため、複数の毒性試験、大規模な臨床安全性データベース研究、及び観察研究を実施した（Egan et al. 2014）。インクレチン関連薬と膵炎又は膵癌の因果関係についての最終的な結論は出ておらず、FDA 及び EMA のいずれも GLP-1 受容体作動薬の使用に関連する膵関連有害事象の調査を継続しているが、いずれの規制当局も、調査データはインクレチン関連薬が膵炎又は膵癌と因果関係があるとする見解と合致していないと考えている（Egan et al. 2014）。

膵悪性腫瘍については第 2.7.4.4.2.8 項を参照。

膵外分泌の安全性の評価

膵外分泌の安全性は、以下の指標を用いて評価した。

- 膵関連の事象
  - 治験担当医師により報告され、CEC による判定対象となった事象
  - SMQ 及び PT の検索により特定された膵炎の TEAE

- 臨床的に重要と考えられる症例

- 膵酵素
  - リパーゼ値及びp-アミラーゼ値のカテゴリー推移
  - リパーゼ値及びp-アミラーゼ値のベースラインからの変化

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

既提出申請資料（T2D）第2.7.4.4.2.5.2項を参照。

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

膵炎の可能性のあるすべての症例を把握するため、判定用に症例を送るための基準は意図的に広くした。以下の症例は、治験担当医師により報告され、独立したCECによる判定対象となった。

- 急性又は慢性膵炎が疑われるすべての症例
- 原因不明の高度又は重篤な腹痛の有害事象
- 以下のいずれかに該当するすべての症例
  - 膵アミラーゼ値又はリパーゼ値がULNの3倍以上であり、膵炎を示唆する症状を伴った症例
  - 膵アミラーゼ値又はリパーゼ値がULNの3倍以上であり、無症候性で、追加の診断的な経過観察を受けた症例

CECは、判定対象の事象を、急性膵炎、慢性膵炎、膵炎ではない、又は不明のいずれかと確定した。慢性は、既往歴又は横断的画像診断法に基づき判断した。また、重症度（軽度、中等度、高度、重篤）も決定した。

2.7.4.4.2.6.3　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

本項では、治験担当医師によって膵炎として報告され、独立したCECによる判定対象となった膵炎及び判定結果を要約した。

2.7.4.4.2.6.3.1　GPHZ試験

GPHZ試験では、急性膵炎が疑われたすべての症例が独立したCECにより判定された。

チルゼパチド15 mg群の1例が、治験担当医師により膵炎と報告されCECの判定対象となったが、CECの判定により膵炎と確定されなかった（表2.7.4.4-42）。

表 2.7.4.4-42　治験担当医師により報告され、CEC の判定対象となった膵関連事象の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Event Category	Placebo (N = 75)	TZP 10 mg (N = 73)	TZP 15 mg (N = 77)
Participants with ≥1 investigator-reported pancreatic event	0	0	1 (1.3)
Diagnostic criteria used for investigator-reported events			
Symptoms suggestive of pancreatitis	0	0	0
Pancreatic imaging performed	0	0	1 (1.3)
Elevated enzymes (≥3× ULN)	0	0	1 (1.3)
Participants with ≥1 pancreatic event confirmed by CEC adjudication	0	0	0
Number of events confirmed by CEC adjudication	0	0	0
Pancreatitis acute	0	0	0

Abbreviations: CEC = clinical endpoint committee; N = total number of participants in specified treatment arm; n = number of participants in specified category; ULN = upper limit of normal; TZP = tirzepatide.

2.7.4.4.2.6.3.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

CEC の判定により膵炎と確定された事象は、チルゼパチド群 5 例（0.20%）及びプラセボ群 2 例（0.21%）で、いずれの被験者も急性膵炎を 1 件発現したと確定された（表 2.7.4.4-43）。慢性膵炎又は不明（急性膵炎か慢性膵炎か決定不能）の症例はなく、高度、又は重症で急を要する症例もなかった。CEC による急性膵炎の判定が確定した事象の PT は解析帳票集（第 5.3.5.3.7 項）Table ISS.4.49 を参照。

曝露量で調整した発現率（例/100 人年）は、全チルゼパチド群で 0.14 例/100 人年、プラセボ群で 0.16 例/100 人年であった（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.48）。

なお、除外した GCP 違反例 48 例のうち、CEC の判定対象となった膵炎を発現した被験者は 3 例であった。

表 2.7.4.4-43　CEC による判定対象となった膵関連事象の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

	n (%); events				
Events	Placebo (N=944)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP_ALL (N=2485)
Investigator-reported events	3 (0.32); 3	3 (0.48); 4[a]	6 (0.65); 9[b]	3 (0.32); 3	12 (0.48); 16
CEC pancreatitis assessment	3 (0.32); 3	3 (0.48); 4[c]	6 (0.65); 9[d]	6 (0.64); 10[e]	15 (0.60); 23
No	1 (0.11); 1	2 (0.32); 3	6 (0.65); 8	3 (0.32); 7	11 (0.44); 18
Unknown (unable to determine)	0	0	0	0	0
Yes	2 (0.21); 2	1 (0.16); 1	1 (0.11); 1	3 (0.32); 3	5 (0.20); 5
Acute pancreatitis	2 (0.21); 2	1 (0.16); 1	1 (0.11); 1	3 (0.32); 3	5 (0.20); 5
Chronic pancreatitis	0	0	0	0	0
Diagnostic criteria used to confirm acute pancreatitis					
Symptoms and imaging results	0	1 (0.16); 1	0	0	1 (0.04); 1
Symptoms and elevated enzymes	1 (0.11); 1	0	1 (0.11); 1	3 (0.32); 3	4 (0.16); 4
Imaging results and asymptomatic elevated enzymes	0	0	0	0	0
Symptoms, imaging results, and elevated	1 (0.11); 1	0	0	0	0

	n (%); events				
Events	**Placebo (N=944)**	**TZP 5 mg (N=624)**	**TZP 10 mg (N=930)**	**TZP 15 mg (N=931)**	**TZP_ALL (N=2485)**
enzymes					

Abbreviations: CEC = clinical endpoint committee; N = total number of participants in specified treatment arm; n = number of participants with at least one pancreatic event; TZP = tirzepatide.

a One patienhad 1 duplicate investigator-reported events.

b One patient had 1 quadruple investigator-reported events.

c One patient had 1 duplicate events reported.

d One patient had 1 quadruple events reported.

e Two patients had 2 triplicate events reported.

Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

2.7.4.4.2.6.4 膵炎の有害事象

治験担当医師に膵炎と報告された、又は報告されずとも CEC で判定された事象とは別に、以下のいずれかに含まれる PT を用いて膵炎の TEAE を特定した。

- SMQ「急性膵炎」（狭域用語、20000022）
- PT の慢性膵炎に該当する事象

2.7.4.4.2.6.4.1 GPHZ 試験

これらの検索によって特定され、新たに急性膵炎として確定した事象はなかった。

2.7.4.4.2.6.4.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

これらの検索によって特定され、新たに急性膵炎として確定した事象はなかった。

2.7.4.4.2.6.5 膵酵素

2.7.4.4.2.6.5.1 GPHZ 試験

カテゴリーの推移

GPHZ 試験では、投与開始後の p-アミラーゼ値の最大値が ULN の 3 倍超 5 倍以下であった被験者は、チルゼパチド 15 mg 群の 1 例であった（表 2.7.4.4-44）。p-アミラーゼ値高値の被験者が CEC による膵炎の判定対象となったが、膵炎と確定されなかった（第 2.7.4.4.2.6.3.1 項）。

投与開始後のリパーゼ値の最大値が 3 倍超 5 倍以下であった被験者、並びに p-アミラーゼ値及びリパーゼ値の最大値が ULN の 5 倍超の被験者はいなかった。

表 2.7.4.4-44 膵酵素（p-アミラーゼ及びリパーゼ）のベースラインから投与開始後の最大値の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Variable Analyzed: SERUM Amylase, Pancreatic (IU/L)

Treatment Max baseline result	Max post-baseline result <=1*ULN n (%)	 >1*ULN and <=3*ULN n (%)	 >3*ULN and <=5*ULN n (%)	 >5*ULN and <=10*ULN n (%)	 >10*ULN n (%)	 Missing n (%)	 Total n (%)
Placebo (N=75)							
<=1*ULN	72 (96.00)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	73 (97.33)
>1*ULN	1 (1.33)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.67)
Missing	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	73 (97.33)	2 (2.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	75 (100.00)
TZP 10mg (N=73)							
<=1*ULN	63 (86.30)	7 (9.59)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.37)	71 (97.26)
>1*ULN	0 (0.00)	2 (2.74)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.74)
Missing	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	63 (86.30)	9 (12.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.37)	73 (100.00)
TZP 15mg (N=77)							
<=1*ULN	63 (81.82)	13 (16.88)	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	77 (100.00)
>1*ULN	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Missing	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	63 (81.82)	13 (16.88)	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	77 (100.00)

Abbreviations: Max = maximum; n = number of subjects in each shift category; N = number of subjects in the population in the specified treatment group; TZP = tirzepatide; ULN = Upper Limit of Normal.

Shift Table of Pancreatic Enzymes (p-amylase and lipase) from Maximum Baseline to Maximum Postbaseline
Including Safety Follow-up
Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set Except for Site [redacted]
I8F-JE-GPHZ

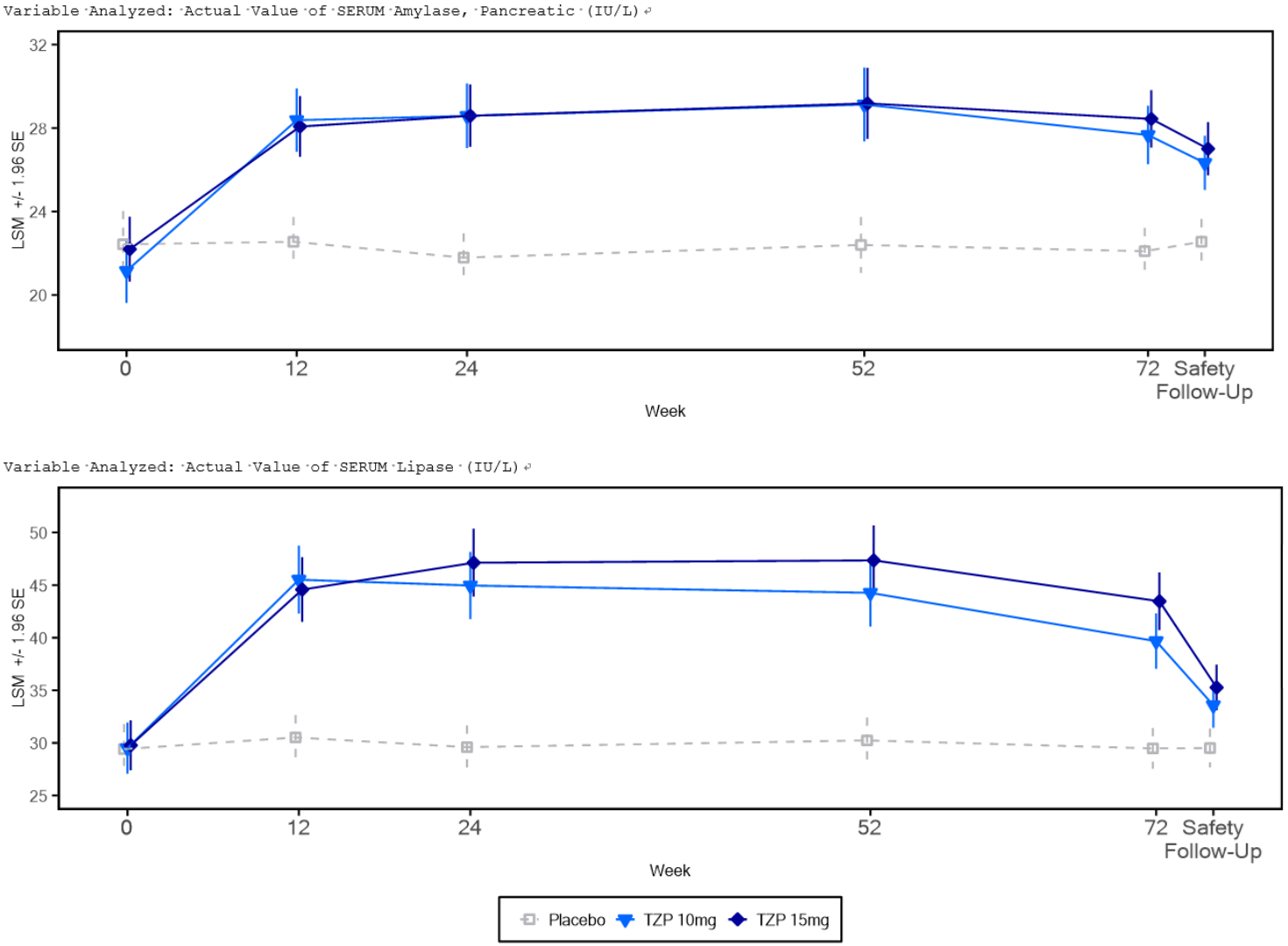
Variable Analyzed: SERUM Lipase (IU/L)

Treatment Max baseline result	Max post-baseline result <=1*ULN n (%)	>1*ULN and <=3*ULN n (%)	>3*ULN and <=5*ULN n (%)	>5*ULN and <=10*ULN n (%)	>10*ULN n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
Placebo (N=75)							
<=1*ULN	75 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	75 (100.00)
>1*ULN	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Missing	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	75 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	75 (100.00)
TZP 10mg (N=73)							
<=1*ULN	65 (89.04)	7 (9.59)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.37)	73 (100.00)
>1*ULN	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Missing	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	65 (89.04)	7 (9.59)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.37)	73 (100.00)
TZP 15mg (N=77)							
<=1*ULN	69 (89.61)	8 (10.39)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	77 (100.00)
>1*ULN	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Missing	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	69 (89.61)	8 (10.39)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	77 (100.00)

Abbreviations: Max = maximum; n = number of subjects in each shift category; N = number of subjects in the population in the specified treatment group; TZP = tirzepatide; ULN = Upper Limit of Normal.

膵酵素の経時的推移

ベースラインの p-アミラーゼ値及びリパーゼ値は、投与群間で類似していた（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.89）。チルゼパチド群では、p-アミラーゼ値及びリパーゼ値は、投与 0～12 週時に上昇し、その後残りの投与期間はほぼ一定となった（図 2.7.4.4-13）。投与 72 週時の p-アミラーゼ値及びリパーゼ値のベースラインからの変化率は、チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった。安全性の後観察期間では投与 72 週時より p-アミラーゼ値及びリパーゼ値が低下したが、ベースライン値に戻らなかった。


Variable Analyzed: Actual Value of SERUM Amylase, Pancreatic (IU/L)
LSM +/- 1.96 SE
32
28
24
20
0
12
24
52
72 Safety Follow-Up
Week
Variable Analyzed: Actual Value of SERUM Lipase (IU/L)
LSM +/- 1.96 SE
50
45
40
35
30
25
0
12
24
52
72 Safety Follow-Up
Week
Placebo
TZP 10mg
TZP 15mg

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; 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: 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).
ANOVA model for baseline measures: log(Actual Measurement) = Treatment (Type III sum of squares).

図 2.7.4.4-13　膵酵素の推定された幾何平均値の経時的推移（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）上図：p-アミラーゼ、下図：リパーゼ

2.7.4.4.2.6.5.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

カテゴリーの推移

チルゼパチドは p-アミラーゼ値及びリパーゼ値の上昇に関連していた（表 2.7.4.4-45）。p-アミラーゼ値及びリパーゼ値が ULN の 3 倍超であった被験者の割合は、チルゼパチド群でそれぞれ 1.37%及び 1.53%、プラセボ群でそれぞれ 0.85%及び 0.95%であった。

GPHK 試験では、p-アミラーゼ値が ULN の 3 倍超であった被験者は 15 例で、そのうち 3 例に CEC に送付された膵関連の事象が認められ、1 例が急性膵炎と判定された。同様に、リパーゼ値が ULN の 3 倍超であった被験者は 21 例で、そのうち 5 例に CEC に送付された膵関連の事象が認められ、2 例が急性膵炎と判定された。

GPHL 試験では、p-アミラーゼ値が ULN の 3 倍超であった被験者は 27 例で、そのうち 2 例に CEC に送付された膵関連の事象が認められた。膵炎と判定された事象はなかった。同様に、リパーゼ値が ULN の 3 倍超であった被験者は 26 例で、そのうち 3 例に CEC に送付された膵関連の事象が認められた。膵炎と判定された事象はなかった。

表 2.7.4.4-45　膵酵素（p-アミラーゼ及びリパーゼ）のベースラインから投与開始後の最大値の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験）

Variable Analyzed: SERUM Amylase, Pancreatic (IU/L)

Treatment Max baseline result	Max post-baseline result <= 1x ULN n (%)	 > 1x ULN to <= 3x ULN n (%)	 > 3x ULN to <= 5x ULN n (%)	 > 5x ULN to <= 10x ULN n (%)	 > 10x ULN n (%)	 Missing n (%)	 Total n (%)
Placebo (N=944)							
<= 1x ULN	791(83.8)	54(5.7)	1(0.1)	0	0	23(2.4)	869(92.1)
> 1x ULN	18(1.9)	46(4.9)	5(0.5)	2(0.2)	0	1(0.1)	72(7.6)
Missing	3(0.3)	0	0	0	0	0	3(0.3)
Total	812(86.0)	100(10.6)	6(0.6)	2(0.2)	0	24(2.5)	944(100.0)
TZP 5mg (N=624)							
<= 1x ULN	503(80.6)	78(12.5)	2(0.3)	1(0.2)	1(0.2)	10(1.6)	595(95.4)
> 1x ULN	7(1.1)	19(3.0)	2(0.3)	0	0	0	28(4.5)
Missing	0	1(0.2)	0	0	0	0	1(0.2)
Total	510(81.7)	98(15.7)	4(0.6)	1(0.2)	1(0.2)	10(1.6)	624(100.0)
TZP 10mg (N=930)							
<= 1x ULN	676(72.7)	170(18.3)	4(0.4)	2(0.2)	0	18(1.9)	870(93.5)
> 1x ULN	10(1.1)	42(4.5)	4(0.4)	4(0.4)	0	0	60(6.5)
Missing	0	0	0	0	0	0	0
Total	686(73.8)	212(22.8)	8(0.9)	6(0.6)	0	18(1.9)	930(100.0)
TZP 15mg (N=931)							
<= 1x ULN	698(75.0)	144(15.5)	8(0.9)	0	0	15(1.6)	865(92.9)
> 1x ULN	10(1.1)	49(5.3)	5(0.5)	1(0.1)	0	0	65(7.0)
Missing	1(0.1)	0	0	0	0	0	1(0.1)
Total	709(76.2)	193(20.7)	13(1.4)	1(0.1)	0	15(1.6)	931(100.0)

Abbreviations: Max = maximum; N = number of participants in the population in the specified treatment group;
n = number of participants in each shift category; TZP = tirzepatide; ULN = upper limit of normal range.
Note: TZP 5mg arm is only from GPHK.

Summary of Pancreatic Enzyme (Pancreatic Amylase, Lipase) from Maximum Baseline to Maximum Postbaseline
Including Safety Follow-up
Safety Population
Phase 3 Placebo-Controlled Analysis Set (GPHK, GPHL) Except for GCP Non-Compliant sites

[redacted]20[redacted]
PDPM

Variable Analyzed: SERUM Amylase, Pancreatic (IU/L)

	Max post-baseline result						
Treatment Max baseline result	<= 1x ULN n (%)	> 1x ULN to <= 3x ULN n (%)	> 3x ULN to <= 5x ULN n (%)	> 5x ULN to <= 10x ULN n (%)	> 10x ULN n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
TZP_ALL (N=2485)							
<= 1x ULN	1877(75.5)	392(15.8)	14(0.6)	3(0.1)	1(0.0)	43(1.7)	2330(93.8)
> 1x ULN	27(1.1)	110(4.4)	11(0.4)	5(0.2)	0	0	153(6.2)
Missing	1(0.0)	1(0.0)	0	0	0	0	2(0.1)
Total	1905(76.7)	503(20.2)	25(1.0)	8(0.3)	1(0.0)	43(1.7)	2485(100.0)

Abbreviations: Max = maximum; N = number of participants in the population in the specified treatment group;
n = number of participants in each shift category; TZP = tirzepatide; ULN = upper limit of normal range.
Note: TZP 5mg arm is only from GPHK.

Summary of Pancreatic Enzyme (Pancreatic Amylase, Lipase) from Maximum Baseline to Maximum Postbaseline
Including Safety Follow-up
Safety Population
Phase 3 Placebo-Controlled Analysis Set (GPHK, GPHL) Except for GCP Non-Compliant sites

[redacted]20[redacted]
PDPM

Variable Analyzed: SERUM Lipase (IU/L)

Treatment Max baseline result	Max post-baseline result <= 1x ULN n (%)	 > 1x ULN to <= 3x ULN n (%)	 > 3x ULN to <= 5x ULN n (%)	 > 5x ULN to <= 10x ULN n (%)	 > 10x ULN n (%)	 Missing n (%)	 Total n (%)
Placebo (N=944)							
<= 1x ULN	858(90.9)	31(3.3)	4(0.4)	1(0.1)	0	23(2.4)	917(97.1)
> 1x ULN	13(1.4)	8(0.8)	2(0.2)	2(0.2)	0	1(0.1)	26(2.8)
Missing	1(0.1)	0	0	0	0	0	1(0.1)
Total	872(92.4)	39(4.1)	6(0.6)	3(0.3)	0	24(2.5)	944(100.0)
TZP 5mg (N=624)							
<= 1x ULN	562(90.1)	35(5.6)	4(0.6)	1(0.2)	1(0.2)	9(1.4)	612(98.1)
> 1x ULN	3(0.5)	7(1.1)	1(0.2)	0	0	1(0.2)	12(1.9)
Missing	0	0	0	0	0	0	0
Total	565(90.5)	42(6.7)	5(0.8)	1(0.2)	1(0.2)	10(1.6)	624(100.0)
TZP 10mg (N=930)							
<= 1x ULN	797(85.7)	79(8.5)	11(1.2)	1(0.1)	0	18(1.9)	906(97.4)
> 1x ULN	10(1.1)	7(0.8)	5(0.5)	2(0.2)	0	0	24(2.6)
Missing	0	0	0	0	0	0	0
Total	807(86.8)	86(9.2)	16(1.7)	3(0.3)	0	18(1.9)	930(100.0)
TZP 15mg (N=931)							
<= 1x ULN	806(86.6)	81(8.7)	5(0.5)	3(0.3)	0	15(1.6)	910(97.7)
> 1x ULN	9(1.0)	8(0.9)	3(0.3)	1(0.1)	0	0	21(2.3)
Missing	0	0	0	0	0	0	0
Total	815(87.5)	89(9.6)	8(0.9)	4(0.4)	0	15(1.6)	931(100.0)

Abbreviations: Max = maximum; N = number of participants in the population in the specified treatment group;
n = number of participants in each shift category; TZP = tirzepatide; ULN = upper limit of normal range.
Note: TZP 5mg arm is only from GPHK.

Summary of Pancreatic Enzyme (Pancreatic Amylase, Lipase) from Maximum Baseline to Maximum Postbaseline
Including Safety Follow-up
Safety Population
Phase 3 Placebo-Controlled Analysis Set (GPHK, GPHL) Except for GCP Non-Compliant sites

[redacted]20[redacted]
PDPM

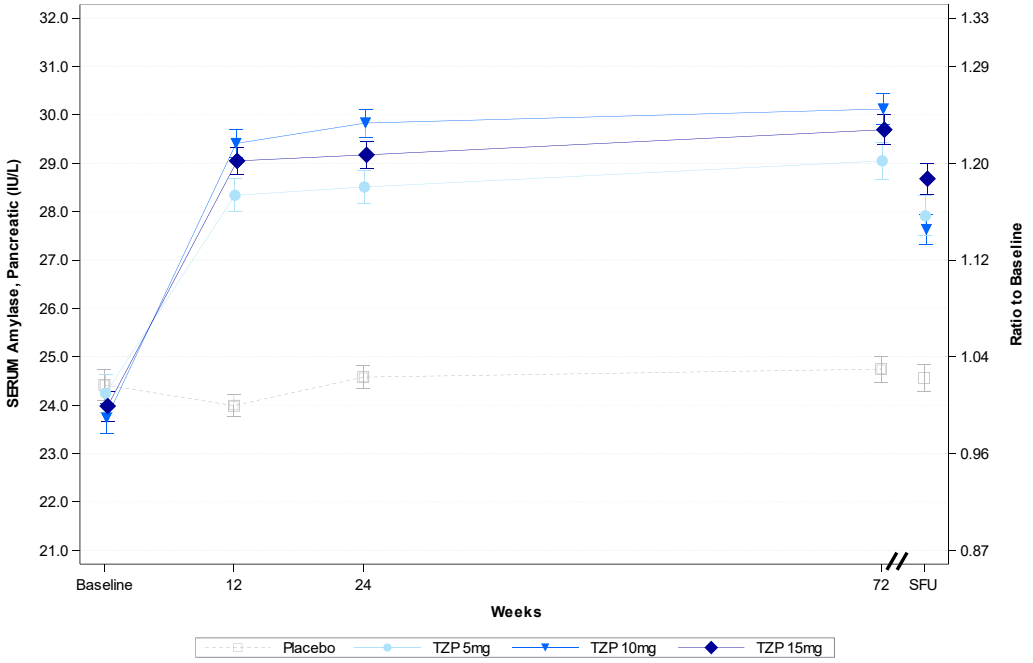
Variable Analyzed: SERUM Lipase (IU/L)

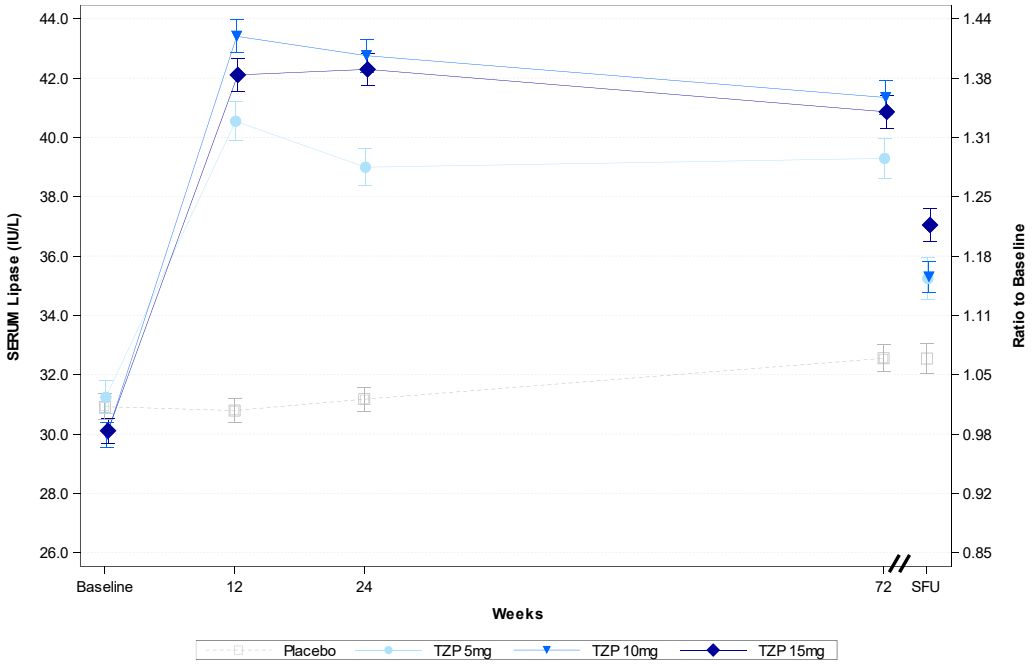
Treatment Max baseline result	Max post-baseline result <= 1x ULN n (%)	 > 1x ULN to <= 3x ULN n (%)	 > 3x ULN to <= 5x ULN n (%)	 > 5x ULN to <= 10x ULN n (%)	 > 10x ULN n (%)	 Missing n (%)	 Total n (%)
TZP_ALL (N=2485)							
<= 1x ULN	2165(87.1)	195(7.8)	20(0.8)	5(0.2)	1(0.0)	42(1.7)	2428(97.7)
> 1x ULN	22(0.9)	22(0.9)	9(0.4)	3(0.1)	0	1(0.0)	57(2.3)
Missing	0	0	0	0	0	0	0
Total	2187(88.0)	217(8.7)	29(1.2)	8(0.3)	1(0.0)	43(1.7)	2485(100.0)

Abbreviations: Max = maximum; N = number of participants in the population in the specified treatment group;
n = number of participants in each shift category; TZP = tirzepatide; ULN = upper limit of normal range.
Note: TZP 5mg arm is only from GPHK.

膵酵素の経時的推移

p-アミラーゼ値及びリパーゼ値は、投与 0～12 週時に上昇した。その後、残りの投与期間は一定となり、安全性の後観察期間では低下した（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS 4.52 及び図 2.7.4.4-14）。p-アミラーゼ値及びリパーゼ値の平均値は、すべて基準範囲内であった。





Abbreviations: MMRM = mixed model repeated measures; LSmean = least squares mean; SE = standard error; SFU = safety follow-up; TZP = tirzepatide.
Note 1: Mean estimate (+/- error bar) are LSmean (+/- SE) calculated on log scale from MMRM model and back-transformed to original scale.MMRM model for post-baseline measures: log (Actual Measurement) = log (Baseline) + Study Identifier + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares).
Variance-Covariance structure (Actual Measurement) = Unstructured.
Note 2: Total Geometric mean of baseline is used for the calculation of Ratio to Baseline.
Note 3: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

図 2.7.4.4-14　膵酵素の推定された幾何平均値の経時的推移（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）上図：p-アミラーゼ、下図：リパーゼ

2.7.4.4.2.6.6　　膵外分泌の結論

チルゼパチド投与被験者での膵酵素の上昇は、既提出申請資料（T2D）第 2.7.4.4.2.5.8 項及び現在市販されているインクレチン関連薬のプロファイルと一貫しており、膵酵素の一過性の上昇は、CEC で確定された膵炎を予測するものではなかった。

全体として、膵炎の発現率は低く、CEC で確定された膵炎の発現割合及び曝露量で調整した発現率から、プラセボ投与と比較してチルゼパチド投与による発現リスクの増加は示唆されなかった。本結果は既知のチルゼパチドの安全性プロファイルと一貫している。

2.7.4.4.2.7　　心血管系の安全性

2.7.4.4.2.7.1　　背景

GLP-1 受容体作動薬

心拍数の増加は GLP-1 受容体作動薬の既知のクラスエフェクトであるが、通常血圧は変化がないか、軽度の減少がみられる（Lorenz et al. 2017）。心拍数の増加は経時的に減少する（Sun et al. 2015、Marso et al. 2016、Holman et al. 2017、Lorenz et al. 2017）。長期の心血管系イベント発現を評価した試験では、GLP-1 受容体作動薬と T2D 患者での MACE リスク減少に関連がみられた（Drucker 2018）。

心血管メタ解析の結果

心血管メタ解析の結果は、既提出申請資料（T2D）第 2.7.4.4.2.9.6 項に示した。主要評価項目である確定された MACE-4 を発現したのは、計 7 件の第 3 相試験で累積 142 例であった。併合したチルゼパチド群と併合した比較群の比較では、主要評価項目のハザード比は 0.80（95%CI：0.57～1.11）であった。メタ解析の結果より、チルゼパチド投与は既定の規制値に基づくリスク増加と関連しないことが示された（Sattar et al. 2022）。

チルゼパチドの開発プログラム（早期臨床データ）

チルゼパチドの早期臨床薬理試験では心拍数の増加が認められた。健康被験者及び T2D 患者を対象とした単回投与試験及び用量漸増試験（GPGA 試験）では、収縮期血圧又は拡張期血圧に、チルゼパチド投与による臨床的に意味のある変化は認められなかったが、チルゼパチド投与による心拍数の用量依存的な増加が、健康被験者及び T2D 患者のいずれでも検出され、健康被験者でより増加した。T2D を有しない肥満又は過体重の被験者での心拍数の増加リスクを評価するた

め、GPHK 試験の補遺で、ABPM の評価を実施した（ABPM 補遺）。この結果は第 2.7.4.4.2.7.5 項に示した。

また、ICH E14 ガイドラインに準拠した濃度反応分析が QTcF について実施され、最大 15 mg のチルゼパチドで心臓再分極異常の可能性が除外された。日本人の T2D 患者を対象とした用量漸増試験（GPGC 試験）でも、類似した所見が報告された。

心血管系の安全性の評価

チルゼパチドの臨床開発プログラムで心血管系の安全性を評価するために、以下の指標を用いて包括的なアプローチを行った。

- バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）
  - バイタルサインは座位で測定し、GPHK 試験では 3 回連続、GPHL 及び GPHZ 試験では 2 回連続測定した。血圧は、自動血圧計を用いて測定した。
- ABPM 補遺（GPHK 試験）
  - ABPM 補遺に参加する被験者は、ベースライン及び投与 36 週時に 24 時間血圧及び心拍数を評価した。
- 心拍数、PR 間隔、QRS 群、及び QT 間隔（QTcF を含む）による心電図の定量的評価
- SMQ により特定された不整脈及び心伝導障害の有害事象
- 外部判定委員会での主要な心血管系イベント（MACE）の評価
  - 外部判定委員会は、治験依頼者と異なる組織に所属する循環器専門医で構成された。

2.7.4.4.2.7.2　血圧

2.7.4.4.2.7.2.1　ベースラインからの変化量

2.7.4.4.2.7.2.1.1　GPHZ 試験

GPHZ 試験でのベースラインの収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は、投与群間で類似していた（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.110）。

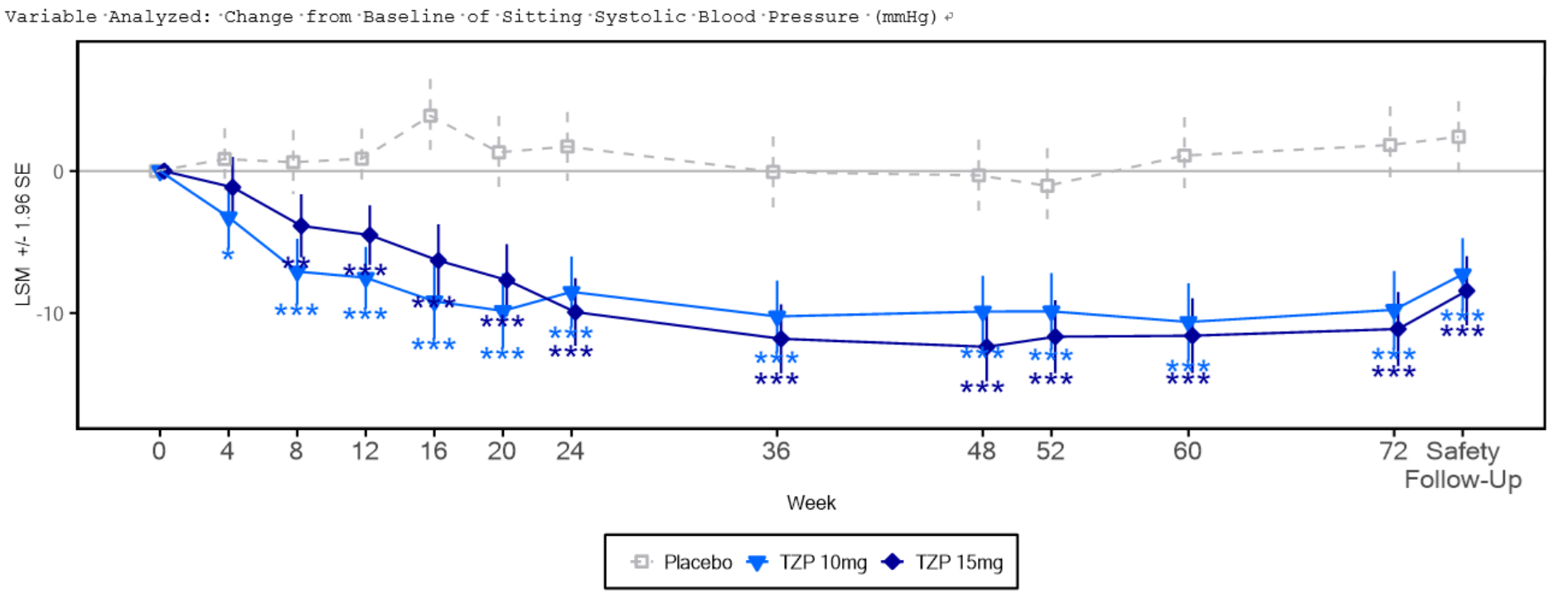
- チルゼパチド 10 mg 群：125.3 mmHg/79.4 mmHg（収縮期血圧／拡張期血圧、以下同順）
- チルゼパチド 15 mg 群：125.7 mmHg/79.9 mmHg
- プラセボ群：125.0 mmHg/80.0 mmHg

収縮期血圧

投与 72 週時では、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群で収縮期血圧がベースラインから低下した（10 mg 群：-9.8 mmHg、15 mg 群：-11.1 mmHg）。投与 72 週時の収縮期血圧のベースラインからの変化量は、いずれのチルゼパチド群でも、プラセボ群（1.8 mmHg）と比較して統計学的に有意であった。安全性の後観察期間では、収縮期血圧のベースラインからの低下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であったが、投与 72 週時より低下量が小さかった（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.110、図 2.7.4.4-15）。

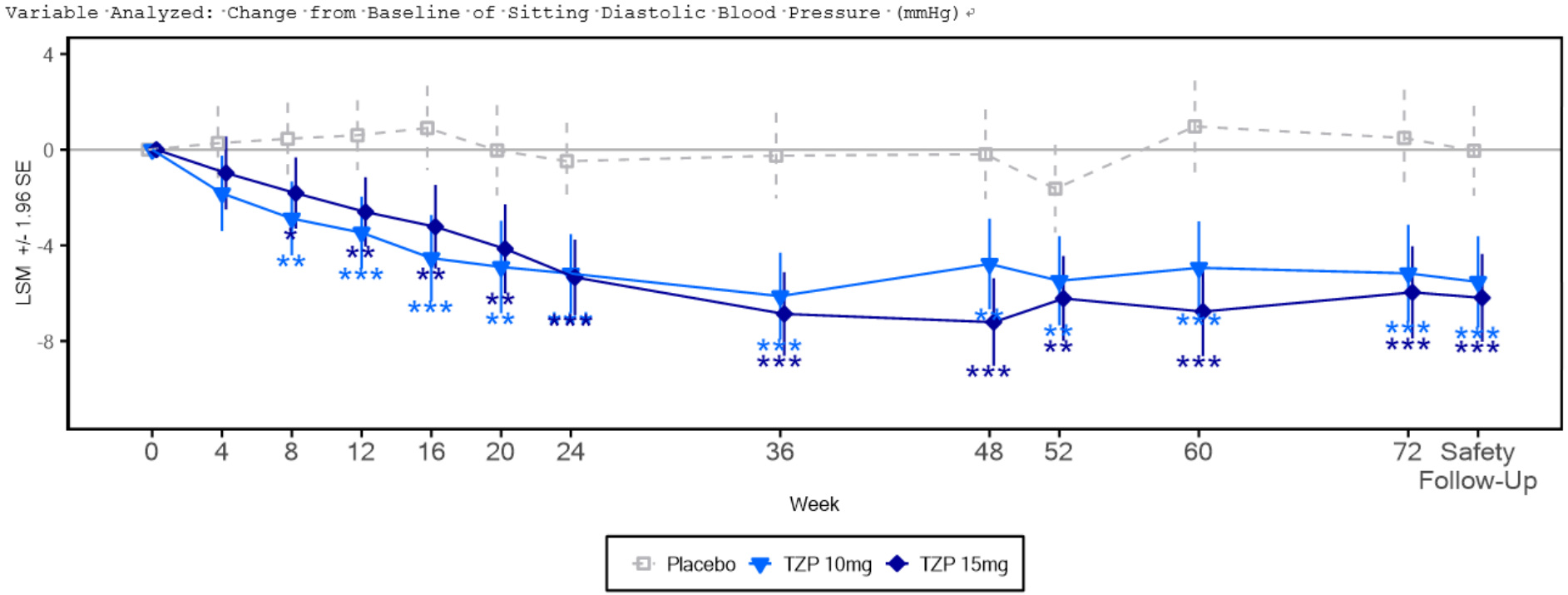
拡張期血圧

投与 72 週時では、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群で拡張期血圧がベースラインから低下した（10 mg 群：-5.2 mmHg、15 mg 群：-6.0 mmHg）。投与 72 週時の拡張期血圧のベースラインからの変化量は、いずれのチルゼパチド群でも、プラセボ群（0.5 mmHg）と比較して統計学的に有意であった。安全性の後観察期間では、チルゼパチド群では拡張期血圧が安定し、ベースラインからの低下が維持された（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.110、図 2.7.4.4-16）。



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 + Hyperlipidemia at Screening + NAFLD at Screening + IGT at Screening + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares).

図 2.7.4.4-15　収縮期血圧のベースラインからの平均変化量（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）



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 + Hyperlipidemia at Screening + NAFLD at Screening + IGT at Screening + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares).

図 2.7.4.4-16　拡張期血圧のベースラインからの平均変化量（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

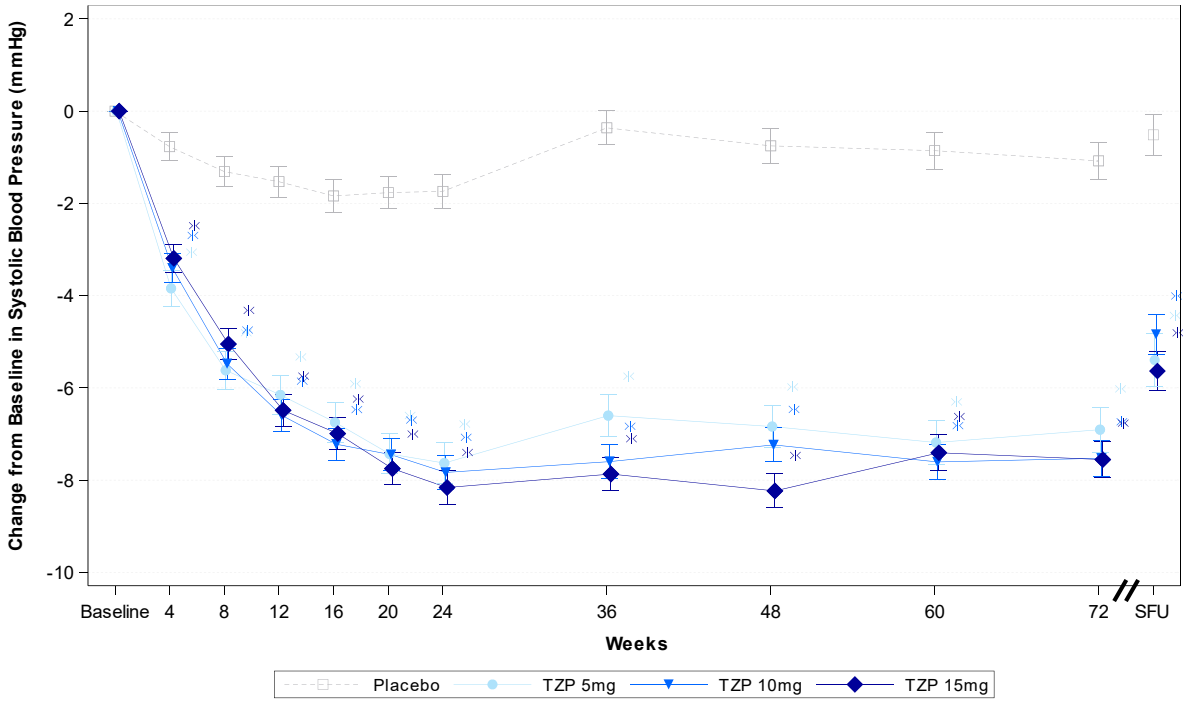
2.7.4.4.2.7.2.1.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）でのベースラインの収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は、投与群間で類似していた（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.53）。

- チルゼパチド 5 mg 群：123.6 mmHg/79.3 mmHg（収縮期血圧／拡張期血圧、以下同順）
- チルゼパチド 10 mg 群：126.0 mmHg/80.0 mmHg
- チルゼパチド 15 mg 群：125.3 mmHg/79.5 mmHg
- プラセボ群：125.5 mmHg/79.5 mmHg

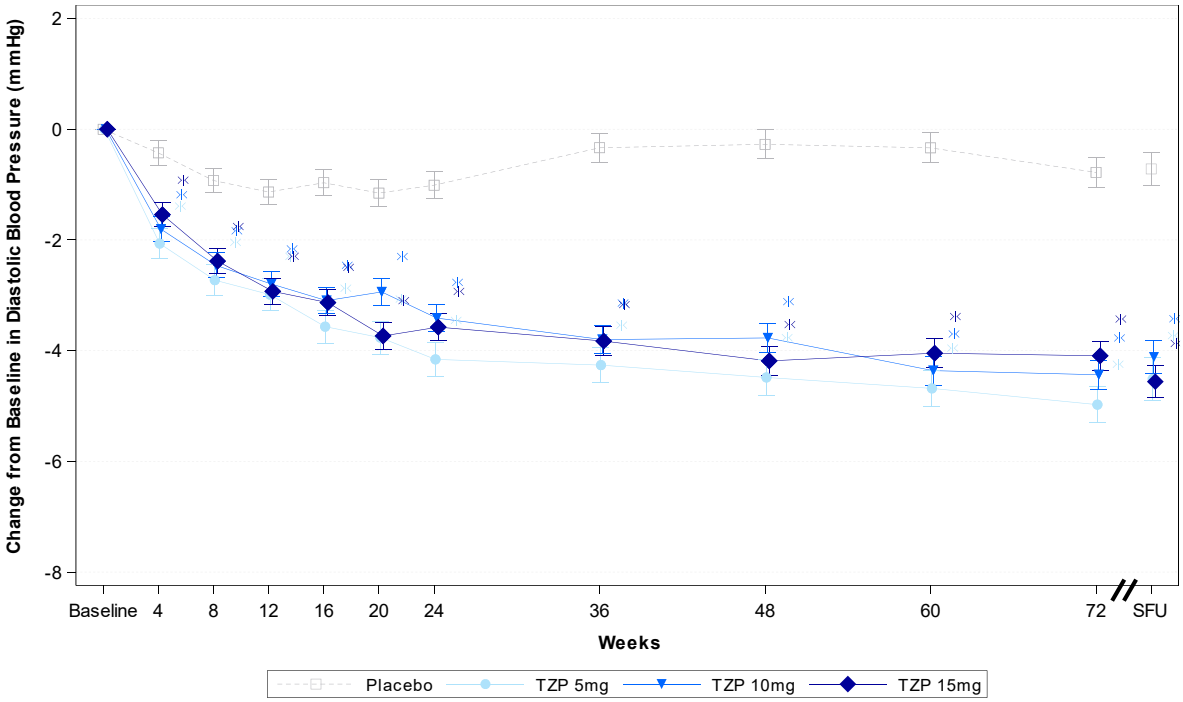
GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）での投与 72 週時の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均低下量は、各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して大きく、統計学的に有意だった（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.53、図 2.7.4.4-17、図 2.7.4.4-18）。収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインから投与 72 週時までの平均低下量の最大値は以下のとおりであった。

	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧(mmHg)
プラセボ群	-1.9	-1.1
チルゼパチド 5 mg 群	-8.0	-5.1
チルゼパチド 10 mg 群	-8.0	-4.6
チルゼパチド 15 mg 群	-8.2	-4.3



Abbreviations: LSMean = least squares means; MMRM = mixed model repeated measures; SE = standard error; SFU = safety follow-up; TZP = tirzepatide.
Note 1: Mean estimate (+/- error bar) are LSmean (+/- SE) calculated from MMRM model: Variable = Baseline + Study Identifier + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.
Note 2: * - P-value for TZP versus Placebo comparison less than 0.05.
Note 3: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

図 2.7.4.4-17　収縮期血圧のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）



Abbreviations: LSMean = least squares means; MMRM = mixed model repeated measures; SE = standard error; SFU = safety follow-up; TZP = tirzepatide.
Note 1: Mean estimate (+/- error bar) are LSmean (+/- SE) calculated from MMRM model: Variable = Baseline + Study Identifier + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.
Note 2: * - P-value for TZP versus Placebo comparison less than 0.05.
Note 3: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

図 2.7.4.4-18　拡張期血圧のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

2.7.4.4.2.7.2.2　　バイタルサインの異常値

試験期間中のいずれかの評価時点でバイタルサインの異常値が認められた被験者数を評価した。バイタルサインの値の減少量の評価にはベースライン期間の最小値から投与開始後の最小値までの変化量を用いた。増加量の評価には、ベースライン期間の最大値から投与開始後の最大値までの変化量を用いた。

バイタルサインの異常値が認められた被験者を特定するための各パラメータの閾値を以下に示す。

パラメータ	異常低値	異常高値
収縮期血圧	90 mmHg 以下及びベースラインから 20 mmHg 以上の低下	140 mmHg 以上及びベースラインから 20 mmHg 以上の上昇 129 mmHg 以上及びベースラインから 20 mmHg 以上の上昇
拡張期血圧	50 mmHg 以下及びベースラインから 10 mmHg 以上の低下	90 mmHg 以下及びベースラインから 10 mmHg 以上の低下

2.7.4.4.2.7.2.2.1 GPHZ 試験

収縮期血圧

ベースライン後に収縮期血圧が異常低値の基準に該当した被験者の割合は、各チルゼパチド群でプラセボ群より高かった。ベースライン後に収縮期血圧が異常高値の基準に該当した被験者の割合は、プラセボ群で各チルゼパチド群より高かった（表 2.7.4.4-46）。

拡張期血圧

ベースライン後に拡張期血圧が異常低値の基準に該当した被験者の割合は各チルゼパチド群でプラセボ群より高かった。ベースライン後に拡張期血圧が異常高値の基準に該当した被験者の割合は、プラセボ群で各チルゼパチド群より高かった（表 2.7.4.4-46）。

表 2.7.4.4-46 収縮期血圧及び拡張期血圧が異常値の基準に該当した被験者の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Parameter	n (%)		
	Placebo (N = 75)	TZP 10 mg (N = 73)	TZP 15 mg (N = 77)
Baseline			
SBP (mmHg)			
Low: ≤90	0	1 (1.4)	0
High: ≥129	39 (52.0)	39 (53.4)	46 (59.7)
High: ≥140	20 (26.7)	14 (19.2)	22 (28.6)
DBP (mmHg)			
Low: ≤50	0	0	0
High: ≥90	21 (28.0)	17 (23.3)	18 (23.4)
Postbaseline			
SBP (mmHg)			
Low: ≤90 and CFB ≤-20	0	6 (8.3)	7 (9.1)
High: ≥129 and CFB ≥20	9 (12.0)	1 (1.4)	2 (2.6)
High: ≥140 and CFB ≥20	6 (8.0)	1 (1.4)	2 (2.6)
DBP (mmHg)			
Low: ≤50 and CFB ≤-10	0	2 (2.8)	1 (1.3)
High: ≥90 and CFB ≥10	14 (18.7)	1 (1.4)	5 (6.5)

Abbreviations: CFB = change from baseline; DBP = diastolic blood pressure; N = total number of participants in specified treatment arm; n = number of participants in specified category; SBP = systolic blood pressure; TZP = tirzepatide.
Note 1: Percentage is calculated based on number of participants at timepoint.
Note 2: Any Postbaseline include Week 0-72 + Visit 801.

2.7.4.4.2.7.2.2.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

収縮期血圧が異常高値の基準に該当した被験者の割合は、プラセボ群で全チルゼパチド群と比較して高かった（表 2.7.4.4-47）。

- 129 mmHg 以上及びベースラインから 20 mmHg 以上の上昇：全チルゼパチド群 3.40%、プラセボ群 6.91%
- 140 mmHg 以上及びベースラインから 20 mmHg 以上の上昇：全チルゼパチド群 2.79%、プラセボ群 5.53%

一方、収縮期血圧及び拡張期血圧が異常低値の基準に該当した被験者の割合は、全チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった。

- 収縮期血圧が 90 mmHg 以下及びベースラインから 20 mmHg 以上の低下：チルゼパチド群 2.71%、プラセボ群 0.21%
- 拡張期血圧が 50 mmHg 以下及びベースラインから 10 mmHg 以上の低下：チルゼパチド群 0.49%、プラセボ群 0.11%

表 2.7.4.4-47　収縮期血圧及び拡張期血圧が異常値の基準に該当した被験者の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

Threshold criteria for Abnormal BP (mmHg)	n (%)				
	Placebo (N=944)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP_ALL (N=2485)
SBP					
≥140 and CFB ≥20	52 (5.53)	8 (1.29)	35 (3.78)	26 (2.81)	69 (2.79)
≥129 and CFB ≥20	65 (6.91)	11 (1.77)	39 (4.22)	34 (3.67)	84 (3.40)
≤90 and CFB ≤-20	2 (0.21)	18 (2.90)	25 (2.70)	24 (2.59)	67 (2.71)
DBP					
≥90 and CFB ≥10	73 (7.77)	29 (4.67)	51 (5.51)	58 (6.26)	138 (5.58)
≤50 and CFB ≤-10	1 (0.11)	4 (0.64)	4 (0.43)	4 (0.43)	12 (0.49)

Abbreviations: CFB = change from baseline; DBP = diastolic blood pressure; SBP = systolic blood pressure; TZP = tirzepatide.
Note 1: Percentage is calculated based on number of participants at timepoint.
Note 2: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

2.7.4.4.2.7.3　低血圧

過体重又は肥満の被験者には、血圧低下は有益であると予想されているが、他のインクレチン関連薬により治療した患者で低血圧関連事象が認められている。そのため、血圧の異常低下による悪影響を評価するために、以下の 2 つのクラスターを使用して解析を実施した。

- 「低血圧」クラスター
  - 低血圧、起立性低血圧、及び血圧低下の TEAE

- 低血圧に関連する可能性がある症状に関する用語（失神、失神寸前の状態、体位性めまい）

- 「低血圧（狭域）」クラスター
  - 低血圧、起立性低血圧、及び血圧低下の TEAE

2.7.4.4.2.7.3.1 GPHZ 試験

「低血圧」クラスター及び「低血圧（狭域）」クラスターの発現割合は、チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.4.4-48）。

低血圧関連の TEAE の重症度はすべて軽度であった。

高度又は重篤な「低血圧」クラスターは認められなかった。

表 2.7.4.4-48 低血圧関連の TEAE の解析（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

クラスター名 基本語	Cluster Name Preferred Term	n (%)		
		Placebo (N=75)	TZP 10 mg (N=73)	TZP 15 mg (N=77)
低血圧	Hypotension	0	5 (6.8)	2 (2.6)
体位性めまい	Dizziness postural	0	0	1 (1.3)
起立性低血圧	Orthostatic hypotension	0	1 (1.4)	1 (1.3)
血圧低下	Blood pressure decreased	0	1 (1.4)	0
低血圧	Hypotension	0	2 (2.7)	0
失神	Syncope	0	1 (1.4)	0
低血圧（狭域）	Hypotension_narrow	0	4 (5.5)	1 (1.3)
起立性低血圧	Orthostatic hypotension	0	1 (1.4)	1 (1.3)
血圧低下	Blood pressure decreased	0	1 (1.4)	0
低血圧	Hypotension	0	2 (2.7)	0

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants in specified treatment arm; n = number of participants with at least one treatment-emergent adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

Note 1: This cluster Hypotension includes 6 preferred terms: Hypotension, Orthostatic hypotension, Blood pressure decreased, Syncope, Presyncope, Dizziness postural.

Note 2: This cluster Hypotension_narrow includes 3 preferred terms: Hypotension, Orthostatic hypotension, Blood pressure decreased.

事象名：MedDRA/J ver26.0

2.7.4.4.2.7.3.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

「低血圧」クラスターは、全チルゼパチド群（62 例［2.49%］）でプラセボ群（10 例［1.06%］）と比較して多く（表 2.7.4.4-49）、その差は主に PT「低血圧」により生じていた。低血圧関連の TEAE の大多数は重症度が軽度又は中等度であった（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS 4.13）。

「低血圧（狭域）」クラスターは、全チルゼパチド群（36 例［1.45%］）でプラセボ群（1 例［0.11%］）と比較して多かった（表 2.7.4.4-49）。

低血圧関連の TEAE の重症度は主に軽度又は中等度であった。

全チルゼパチド群では、低血圧関連の TEAE の発現割合は、降圧剤を服用していない被験者で 1.04%、降圧剤を服用している被験者で 2.10%であった（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS 4.78）。低血圧が認められたプラセボ群の 1 例はベースライン時に降圧剤を併用していた。

表 2.7.4.4-49　低血圧関連の TEAE の解析（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

クラスター名 基本語	Cluster Name Preferred Term	n (%)				
		Placebo (N=944)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP_ALL (N=2485)
低血圧	Hypotension	10 (1.06)	13 (2.08)	22 (2.37)	27 (2.90)	62 (2.49)
低血圧	Hypotension	1 (0.11)	4 (0.64)	7 (0.75)	13 (1.40)	24 (0.97)
失神	Syncope	9 (0.95)	3 (0.48)	6 (0.65)	3 (0.32)	12 (0.48)
起立性低血圧	Orthostatic hypotension	0	3 (0.48)	4 (0.43)	4 (0.43)	11 (0.44)
失神寸前の状態	Presyncope	0	2 (0.32)	2 (0.22)	5 (0.54)	9 (0.36)
体位性めまい	Dizziness postural	0	1 (0.16)	3 (0.32)	2 (0.21)	6 (0.24)
血圧低下	Blood pressure decreased	0	0	2 (0.22)	1 (0.11)	3 (0.12)
低血圧（狭域）	Hypotension_narrow	1 (0.11)	7 (1.12)	11 (1.18)	18 (1.93)	36 (1.45)
低血圧	Hypotension	1 (0.11)	4 (0.64)	7 (0.75)	13 (1.40)	24 (0.97)
起立性低血圧	Orthostatic hypotension	0	3 (0.48)	4 (0.43)	4 (0.43)	11 (0.44)
血圧低下	Blood pressure decreased	0	0	2 (0.22)	1 (0.11)	3 (0.12)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants in specified treatment arm; n = number of participants with at least one treatment-emergent adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

事象名：MedDRA/J ver25.1

高度又は重篤な「低血圧」クラスター

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では、高度又は重篤な「低血圧」クラスターが 7 例（全チルゼパチド群：6 例［0.24%］、プラセボ群：1 例［0.11%］）に認められ、すべての事象は消失した。プラセボ群の 1 例に発現した事象は、高度で非重篤な失神であった。全チルゼパチド群の 6 例のうち、4 例は GPHK 試験の被験者、2 例は GPHL 試験の被験者であった（表 2.7.4.4-50）。

表 2.7.4.4-50 高度又は重篤な低血圧関連の TEAE を発現したチルゼパチド群の被験者の一覧（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）
（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

Study Participant ID Age (years) Sex Treatment group	**Study Day at Onset**	**Severity/Serious (Yes/No)**	**Relevant Clinical Information**
GPHK 試験 [redacted] Male TZP 15 mg	154	Moderate/Yes	本被験者はチルゼパチド 15 mg 群に割り付けられた 4[redacted]歳の男性であった。被験者は[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]の既往歴があった。関連する併用薬は[redacted]、[redacted]、及び[redacted]であった。ベースラインの血圧は 112/81 mmHg であった。 投与 148 日目、本事象の発現前最後の治験薬（チルゼパチド 15 mg）が投与された。投与 154 日目、被験者は重篤な有害事象の低血圧（中等度）を発現し、脱水（軽度）もあると診断された。本事象発現時の血圧は 86/46 mmHg であり、入院時の血圧は 113/51 mmHg であった。同日、被験者は[redacted]のため入院前に[redacted]薬を使用したと報告した。投与 155 日目、被験者は本事象から回復し治験薬の投与を継続した。
GPHK 試験 [redacted] Female TZP 10 mg	129	Severe/Yes	本被験者はチルゼパチド 10 mg 群に割り付けられた 6[redacted]歳の女性であった。被験者は[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]の既往歴があった。ベースラインの血圧は 91/64 mmHg であった。 投与 128 日目、本事象の発現前最後の治験薬（チルゼパチド 10 mg）が投与された。投与 129 日目、被験者に血性下痢が認められ、その後潰瘍性大腸炎と診断され、敗血症、低血圧（高度）、急性呼吸不全、及び急性腎障害の重篤な有害事象のため入院した。その後病院で継続中の治療を実施し、投与 141 日目に被験者はすべての事象から回復した。治験薬の投与を継続した。
GPHK 試験 [redacted] Female TZP 10 mg	460	Severe/No	本被験者はチルゼパチド 10 mg 群に割り付けられた 5[redacted]歳の女性であった。関連する既往歴はなかった。関連する併用薬は[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]であった。ベースラインの血圧は 106/70 mmHg であった。 投与 456 日目に本事象の発現前最後の治験薬（チルゼパチド 10 mg）が投与された。投与 460 日目、被験者にいずれも高度の失神、転倒、及び関節脱臼が認められた。すべての事象は同日に消失した。治験薬の投与を継続した。
GPHK 試験 [redacted] Female TZP 15 mg	316	Severe/No	本被験者はチルゼパチド 15 mg 群に割り付けられた 5[redacted]歳の女性であった。被験者は[redacted]及び[redacted]の既往歴があり、併用薬は[redacted]／[redacted]などであった。ベースラインの血圧は 103/73 mmHg であった。 投与 70 日目、軽度の皮膚炎の有害事象が認められ、投与 74 日目に高度に悪化した。皮膚炎は治験薬との因果関係なしと判断された。投与 64 日目に本事象の発現前最後の治験薬が投与された。投与 148 日目、皮膚炎の有害事象のため治験薬の投与を中止した。

Study Participant ID Age (years) Sex Treatment group	**Study Day at Onset**	**Severity/Serious (Yes/No)**	**Relevant Clinical Information**
			投与 316 日目、治験薬の最終投与の 242 日後、被験者は高度の失神寸前の状態を発現し、同日回復した。失神寸前の状態と同時に発現した他の関連する有害事象は認められなかった。
GPHL 試験 [redacted] Female TZP 10 mg	-	-/Yes	本被験者はチルゼパチド 10 mg 群に割り付けられた 6[redacted] 歳の白人女性で、事前に予定された[redacted]手術直後に重篤な低血圧を発現した。被験者は重篤な有害事象発現の 30 日前、並びに有害事象のため投与開始 14 日後、3 ヵ月後、及び 1 年後にチルゼパチド 10 mg の投与を中断した。被験者は入院し夜間経過観察し、翌日退院した。重篤な有害事象は回復と報告された。
GPHL 試験 [redacted] Male TZP 10 mg	-	Severe/-	本被験者はチルゼパチド 10 mg 群に割り付けられた 3[redacted] 歳の白人男性で、投与 39 日目に高度な失神及び浮動性めまいを発現し、急性腎障害も同時に認められた。本事象は用量漸増中に発現し、チルゼパチド 5 mg を投与中であった。急性腎障害の消失（投与 49 日目）まで投与を中断した。これらの低血圧関連事象及び腎障害は消失し、被験者は治験薬の投与を完了した。

Abbreviations: CoQ10 = coenzyme Q10; ID = identification; TZP = tirzepatide.

2.7.4.4.2.7.4　脈拍数

2.7.4.4.2.7.4.1　ベースラインからの変化量

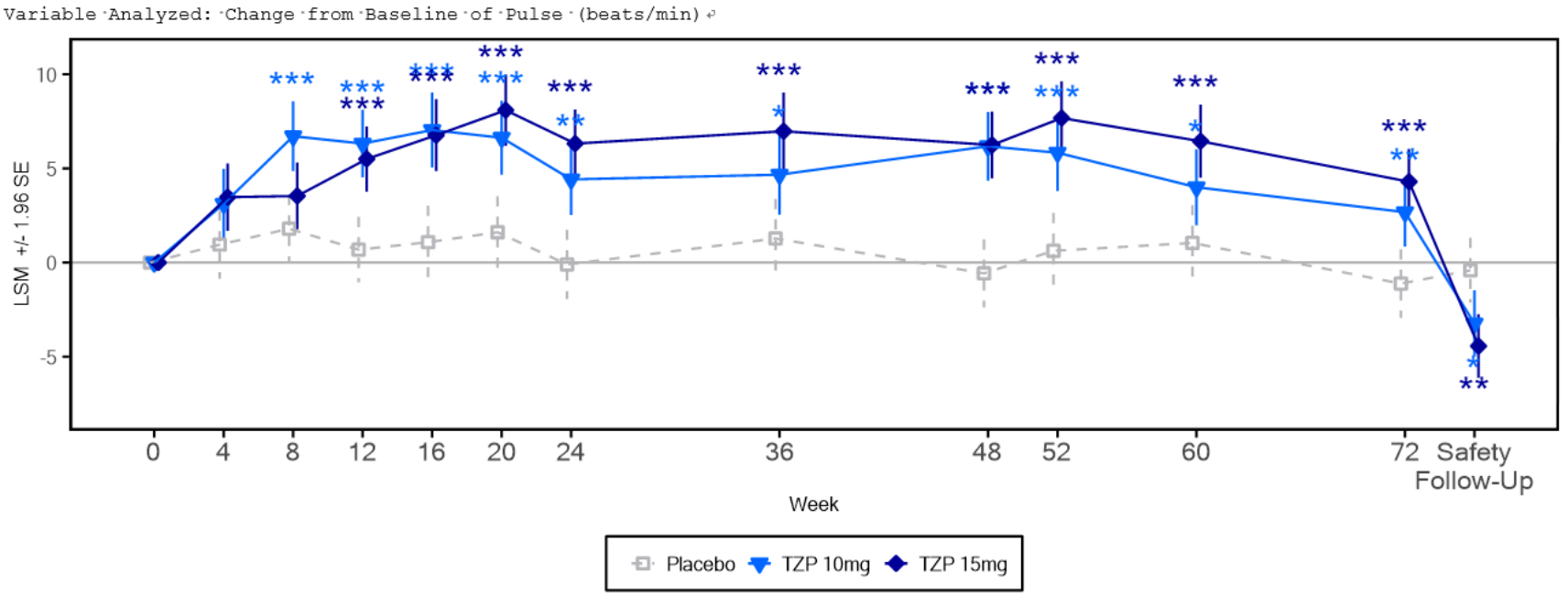
2.7.4.4.2.7.4.1.1　GPHZ 試験

GPHZ 試験でのベースラインの脈拍数の平均値は、投与群間で類似していた（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.110）。

- チルゼパチド 10 mg 群：74.9 bpm
- チルゼパチド 15 mg 群：71.1 bpm
- プラセボ群：73.0 bpm

脈拍数の平均値はすべてのチルゼパチド群で投与 4 週時から増加し、用量漸増期間に最大に達した（ベースラインから投与 72 週時までの平均増加量の最大値：チルゼパチド 10 mg 群 7.0 bpm、チルゼパチド 15 mg 群 8.1 bpm）（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.110）。

投与 72 週時では、脈拍数の平均変化量はチルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でベースラインから 2.7 bpm 及び 4.3 bpm 増加し、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった。投与 72 週時のプラセボ群に対する差は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でそれぞれ 3.8 bpm 及び 5.4 bpm であった。安全性の後観察期間では、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でそれぞれベースラインから 3.2 bpm 及び 4.4 bpm 減少した（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.110、図 2.7.4.4-19）。



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 + Hyperlipidemia at Screening + NAFLD at Screening + IGT at Screening + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares).

図 2.7.4.4-19　脈拍数のベースラインからの平均変化量（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

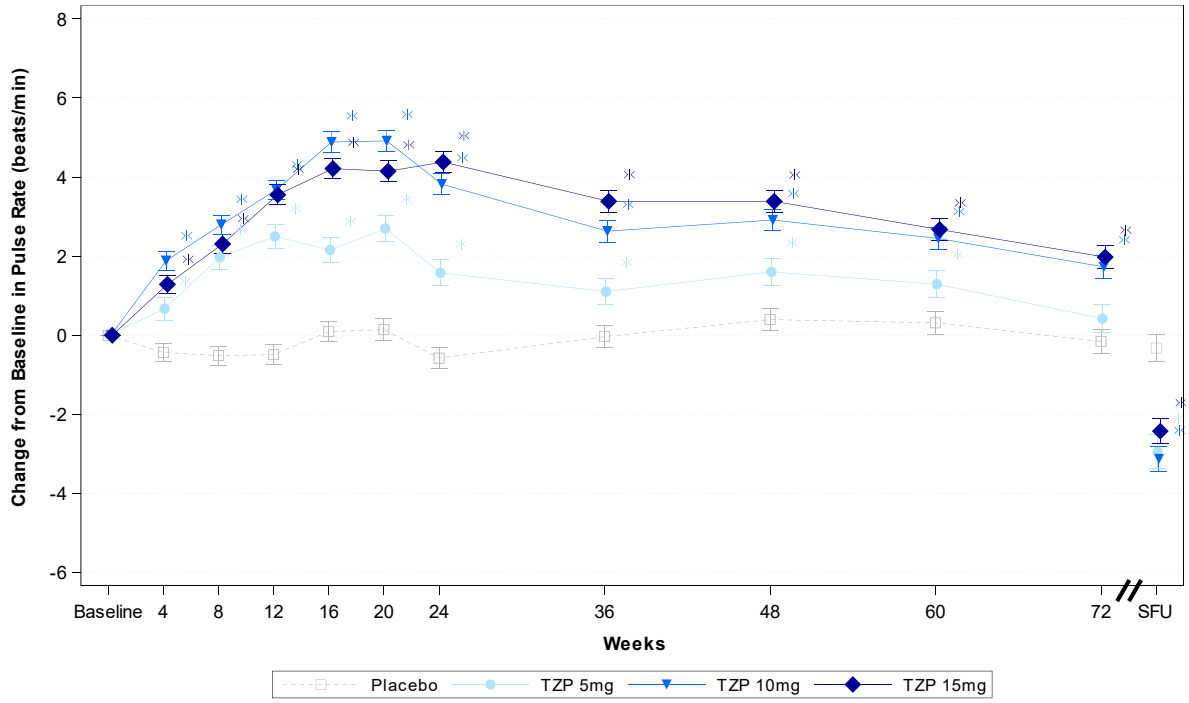
2.7.4.4.2.7.4.1.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）でのベースラインの脈拍数の平均値は投与群間で類似していた（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.53）。

- チルゼパチド 5 mg 群：72.4 bpm
- チルゼパチド 10 mg 群：73.1 bpm
- チルゼパチド 15 mg 群：73.4 bpm
- プラセボ群：73.5 bpm

脈拍数の平均値はすべてのチルゼパチド群で投与 4 週時から増加し、用量漸増期間に最大に達した（ベースラインから投与 72 週時までの平均増加量の最大値：チルゼパチド 5 mg 群 2.7 bpm、チルゼパチド 10 mg 群 4.9 bpm、チルゼパチド 15 mg 群 4.4 bpm）（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.53、図 2.7.4.4-20）。

脈拍数の平均値は試験期間を通して最大値から徐々に減少し、投与 72 週時のプラセボ群に対する差は、各チルゼパチド群で 0.6～2.1 bpm であった。安全性の後観察期間の脈拍数の平均値は、各チルゼパチド群でプラセボ群及びベースラインよりも約 2～3 bpm 減少した。



Abbreviations: LSMean = least squares means; MMRM = mixed model repeated measures; SE = standard error; SFU = safety follow-up; TZP = tirzepatide.
Note 1: Mean estimate (+/- error bar) are LSmean (+/- SE) calculated from MMRM model: Variable = Baseline + Study Identifier + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.
Note 2: * - P-value for TZP versus Placebo comparison less than 0.05.
Note 3: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

図 2.7.4.4-20　脈拍数のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

2.7.4.4.2.7.4.2　　異常値

試験期間中のいずれかの評価時点で脈拍数の異常値が認められた被験者数を評価した。

バイタルサインの値の減少量の評価にはベースライン期間の最小値から投与開始後の最小値までの変化量を用いた。増加量の評価には、ベースライン期間の最大値から投与開始後の最大値までの変化量を用いた。脈拍数の異常値が認められた被験者を特定するための各パラメータの閾値を以下に示す。

パラメータ	試験名	範囲
脈拍数	GPHZ 試験	低値：いずれかの時点で 50 bpm 未満及びベースラインから 15 bpm 以上の減少 高値：いずれかの時点で 100 bpm 超及びベースラインから 15 bpm 以上の増加
	GPHK 及び GPHL 試験	いずれかの時点で 100 bpm 超
		連続する 2 時点で 100 bpm 超
		連続する 3 時点で 100 bpm 超
		いずれかの時点で 130 bpm 超
		いずれかの時点でベースラインから 20 bpm 超の増加
		連続する 2 時点超でベースラインから 20 bpm 超の増加
		3 時点超でベースラインから 20 bpm 超の増加
		いずれかの時点で 100 bpm 超及びベースラインから 15 bpm 以上の増加
		いずれかの時点で 50 bpm 未満及びベースラインから 15 bpm 以上の減少

2.7.4.4.2.7.4.2.1　　GPHZ 試験

ベースライン後に脈拍数が異常高値の基準に該当した被験者の割合は、チルゼパチド 10 mg 群ではプラセボ群より多く、チルゼパチド 15 mg 群ではプラセボ群と同様であった。いずれのチルゼパチド群でも、ベースライン後に脈拍数が異常低値の基準に該当した被験者はいなかった（表 2.7.4.4-51）。

表 2.7.4.4-51　投与開始後に脈拍数が異常値の基準に該当した被験者の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Parameter	n (%)		
	Placebo (N = 75)	TZP 10 mg (N = 73)	TZP 15 mg (N = 77)
Baseline			
Pulse rate (bpm)			
Low: <50	0	1 (1.4)	0

Parameter	n (%)		
	Placebo (N = 75)	TZP 10 mg (N = 73)	TZP 15 mg (N = 77)
High: >100	1 (1.3)	6 (8.2)	1 (1.3)
Postbaseline			
Pulse rate (bpm)			
Low: <50 and CFB ≤-15	1 (1.3)	0	0
High: >100 and CFB ≥15	4 (5.3)	9 (12.5)	5 (6.5)

Abbreviations: bpm = beats per minute; CFB = change from baseline; N = total number of participants in specified treatment arm; n = number of participants in specified category; TZP = tirzepatide.
Note 1: Percentage is calculated based on number of participants at timepoint.
Note 2: Any Postbaseline include Week 0-72 + Visit 801.

2.7.4.4.2.7.4.2.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

脈拍数が異常高値の基準（いずれかの時点で 100 bpm 超）に該当した被験者の割合は、プラセボ群（2.98%）と比較してチルゼパチド 10 mg 群（6.16%）及び 15 mg 群（5.51%）で高かったが、チルゼパチド 5 mg 群（1.93%）では大きな違いはなかった（表 2.7.4.4-52）。持続的な脈拍数の増加では投与群の差が小さくなり、連続 2 回以上の来院時に脈拍数が 100 bpm を超える被験者の割合は、プラセボ群で 0.64%、各チルゼパチド群で 0.16%から 1.51%の範囲であった。

脈拍数が 130 bpm を超える異常の基準に該当する被験者が、チルゼパチド 5 mg 群で 1 例認められた（表 2.7.4.4-52）。

さらに、「いずれかの来院時にベースラインからの変化量が 20 bpm 超」に該当した被験者の割合は全チルゼパチド群（9.95%［246 例］）で、プラセボ群（3.30%［31 例］）と比較して高かった。「連続 2 回以上の来院時にベースラインからの変化量が 20 bpm 超」に該当した被験者の割合はこれより少なく、プラセボ群で 0.43%、各チルゼパチド群で 0.81%から 2.59%の範囲であった。

表 2.7.4.4-52　投与開始後に脈拍数が異常値の基準に該当した被験者の要約
（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

Threshold criteria for pulse rate (bpm)	n (%)				
	Placebo (N=944)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP_ALL (N=2485)
>100 at any visit	28 (2.98)	12 (1.93)	57 (6.16)	51 (5.51)	120 (4.85)
>100 for ≥2 consecutive visits	6 (0.64)	1 (0.16)	14 (1.51)	11 (1.19)	26 (1.05)
>100 for ≥3 visits	7 (0.74)	3 (0.48)	14 (1.51)	10 (1.08)	27 (1.09)
>130 at any visit	0	1 (0.16)	0	0	1 (0.04)
CFB >20 at any visit	31 (3.30)	45 (7.25)	101 (10.92)	100 (10.80)	246 (9.95)
CFB >20 for ≥2 consecutive visits	4 (0.43)	5 (0.81)	14 (1.51)	24 (2.59)	43 (1.74)
CFB >20 for ≥3 visits	1 (0.11)	3 (0.48)	13 (1.41)	13 (1.40)	29 (1.17)
>100 and CFB ≥15 at any visit	11 (1.17)	7 (1.13)	41 (4.43)	35 (3.78)	83 (3.36)
<50 and CFB ≤-15 at any visit	7 (0.74)	1 (0.16)	0	2 (0.22)	3 (0.12)

Abbreviations: bpm = beats per minute; CFB = change from baseline; N = total number of participants in specified treatment arm; n = number of participants in specified category
Note 1: Percentage is calculated based on number of participants at timepoint.
Note 2: >=3 visits refers to any 3 or more postbaseline visits.
Note 3: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

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）

GPHK 試験の補遺で、追加の情報として投与 36 週時の脈拍数及び血圧へのチルゼパチドの影響を評価した。

治験薬投与を少なくとも 1 回受け、ベースライン及び投与開始後に ABPM 装置を装着した被験者 480 例が ABPM 補遺に含まれた。

参加した被験者の平均体重は、103.73 ± 21.43 kg、平均 BMI は 37.55 ± 6.79 kg/m^2 であった。ベースライン時の疾患特性は、投与群間で均衡していた。

投与 36 週時のベースラインからの変化量

24 時間収縮期血圧のベースラインからの平均変化量は各チルゼパチド群では低下し、プラセボ群ではベースラインから上昇した（表 2.7.4.4-53）。

24 時間拡張期血圧のベースラインからの平均変化量はチルゼパチド 5 mg 群及び 10 mg 群では低下し、チルゼパチド 15 mg 群ではほとんど変化しなかった。一方、プラセボ群では 24 時間拡張期血圧はベースラインと同程度であった。

24 時間脈拍数のベースラインからの平均変化量はチルゼパチド 15 mg 群では増加し、チルゼパチド 5 mg 群及び 10 mg 群ではベースラインと同程度、プラセボ群では減少した。

表 2.7.4.4-53　投与 36 週時の 24 時間血圧及び脈拍数のベースラインからの変化量
（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］、ABPM 補遺）（GPHK 試験）

Parameter	Placebo (N=128)	TZP 5 mg (N=111)	TZP 10 mg (N=119)	TZP 15 mg (N=122)
Mean 24-hour SBP (mmHg)				
Baseline	123.6	125.7	124.5	124.4
Change from baseline at 36 weeks	1.8	-5.8†††	-9.0†††	-6.1†††
Change difference from placebo (95% CI)	N/A	-7.7*** (-10.4, -5.0)	-10.8*** (-13.5, -8.2)	-8.0*** (-10.6, -5.3)
Mean 24-hour DBP (mmHg)				
Baseline	71.2	72.7	71.5	72.4
Change from baseline at 36 weeks	0.5	-1.6††	-2.5†††	0.1
Change difference from placebo (95% CI)	N/A	-2.1* (-3.8, -0.5)	-3.0*** (-4.6, -1.4)	-0.4 (-2.0, 1.2)
Mean 24-hour Pulse rate (bpm)				
Baseline	76.8	77.9	77.4	78.0
Change from baseline at 36 weeks	-1.8††	0.2	0.5	3.5†††
Change difference from placebo (95% CI)	N/A	2.1* (0.2, 3.9)	2.3* (0.5, 4.1)	5.4*** (3.6, 7.2)

Abbreviations: ABPM = ambulatory blood pressure monitoring; bpm = beats per minute; CI = confidence interval; DBP = diastolic blood pressure; N = number of participants with baseline and postbaseline values; N/A = not applicable; SBP = systolic blood pressure; TZP = tirzepatide.

Note: Least squares means are shown.

*p-value <0.05, ***p-value <0.001 versus placebo

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

投与 36 週時の血圧及び脈拍数の異常値

ABPM 補遺での収縮期血圧、拡張期血圧、及び心拍数の異常値が認められた被験者を特定するための閾値を以下に示す。

パラメータ	範囲
日中の平均収縮期血圧／拡張期血圧	140 mmHg 超／90 mmHg 超
夜間の平均収縮期血圧／拡張期血圧	125 mmHg 超／75 mmHg 超
24 時間平均収縮期血圧／拡張期血圧	135 mmHg 超／85 mmHg 超
脈拍数	低値：いずれかの時点で 50 bpm 未満及びベースラインから 15 bpm 以上の減少 高値：いずれかの時点で 100 bpm 超及びベースラインから 15 bpm 以上の増加

投与 36 週時に異常高値の基準に該当した血圧及び脈拍数を表 2.7.4.4-54 に要約した。

- 投与 36 週時に、平均収縮期血圧（日中、夜間、24 時間）の異常高値が認められた被験者の割合は、各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して低かった。
- 平均拡張期血圧（日中、24 時間）の異常高値が認められた被験者の割合は、チルゼパチド 10 mg 群でその他のチルゼパチド群及びプラセボ群と比較して低かった。
- 平均拡張期血圧（夜間）の異常高値が認められた被験者の割合は、チルゼパチド 15 mg 群でその他のチルゼパチド群及びプラセボ群と比較して高かった。
- チルゼパチド 15 mg 群の 1 例に 24 時間脈拍数の異常高値が認められた（表 2.7.4.4-54）。

表 2.7.4.4-54　異常高値の基準に該当した血圧及び脈拍数（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］、ABPM 補遺）（GPHK 試験）

Parameter	n (%)			
	Placebo (N=152)	**TZP 5 mg (N=140)**	**TZP 10 mg (N=148)**	**TZP 15 mg (N=146)**
Number of participants, n	128	112	121	123
Mean daytime SBP >140 mmHg	12 (9.4)	3 (2.7)	2 (1.7)	4 (3.3)
Mean daytime DBP >90 mmHg	7 (5.5)	3 (2.7)	1 (0.8)	6 (4.9)
Mean nighttime SBP >125 mmHg	24 (18.8)	14 (12.5)	9 (7.4)	8 (6.5)
Mean nighttime DBP >75 mmHg	8 (6.3)	9 (8.0)	7 (5.8)	14 (11.4)
Mean 24-hour SBP >135 mmHg	18 (14.1)	5 (4.5)	2 (1.7)	6 (4.9)
Mean 24-hour DBP >85 mmHg	5 (3.9)	3 (2.7)	1 (0.8)	7 (5.7)
Mean 24-hour pulse rate >100 and CFB ≥15 bpm	0	0	0	1 (0.8)

Abbreviations: ABPM = ambulatory blood pressure monitoring; bpm = beats per minute; CFB = change from baseline; DBP = diastolic blood pressure; N = number of participants with baseline and postbaseline value; n = number of participants in the specified category; SBP = systolic blood pressure; TZP = tirzepatide.

GPHK 試験 ABPM 補遺のすべての結果は、GPHK 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.3 項）Section 8 に示した。

2.7.4.4.2.7.6　心電図パラメータ及び心拍数

チルゼパチドの臨床開発プログラムを通じて心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔）を評価し、ベースラインからの変化量を投与群ごとに要約した。また、試験期間中の心電図パラメータが以下の基準に該当した被験者数と発現割合を投与群ごとに要約した。

心電図パラメータ	低値		高値	
	男性	女性	男性	女性
心拍数	50 bpm 未満かつベースラインから15 bpm 以上の減少		100 bpm 超かつベースラインから15 bpm 以上の増加	
PR 間隔	120 msec 未満		220 msec 以上	
QRS 間隔	60 msec 未満		120 msec 以上	
QT 間隔	--	--	500 msec 超	
QTcF	330 msec 未満	340 msec 未満	450 msec 超	470 msec 超
	--	--	500 msec 超	500 msec 超
	--	--	ベースラインから 30 msec 超の延長	
	--	--	ベースラインから 60 msec 超の延長	
	--	--	ベースラインから 75 msec 超の延長	

2.7.4.4.2.7.6.1 GPHZ 試験

GPHZ 試験では、心電図検査から得られた PR 間隔のベースラインからの変化量は、投与 72 週時ではいずれのチルゼパチド群もプラセボ群と比較して統計学的に有意な差はなく、安全性の後観察期間ではチルゼパチド 15 mg 群（-5.5 msec）でプラセボ群と比較して統計学的に有意であった。心拍数のベースラインからの変化量は、投与 72 週時及び安全性の後観察期間で、いずれのチルゼパチド群もプラセボ群と比較して統計学的に有意であった（投与 72 週時：チルゼパチド 10 mg 群 4.3 bpm 及び 15 mg 群 6.3 bpm、安全性の後観察期間：チルゼパチド 10 mg 群-3.2 bpm 及び 15 mg 群-3.3 bpm）（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.112）。

心電図パラメータが異常値の基準に該当した被験者の割合は低く、投与群間で同様であった（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.113）。

2.7.4.4.2.7.6.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

心拍数以外の心電図パラメータでは、チルゼパチドによる明らかな影響は認められなかった。

心電図検査から得られた投与 24 週時までの心拍数のベースラインからの平均変化量は、各チルゼパチド群（範囲：1.4 bpm～5.4 bpm）でプラセボ群（-0.9 bpm）と比較して増加し、その後チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群では減少しベースライン値付近まで減少した（投与 72 週時の範囲：1.3 bpm～3.2 bpm、プラセボ群：0.0 bpm）。この傾向は、脈拍数の結果と一貫していた（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.56、Figure ISS.4.9）。

心電図検査から得られた心拍数が異常値の基準（100 bpm 超、100 bpm 超かつベースラインから 15 bpm 以上の増加）に該当した被験者の割合は、全チルゼパチド群（それぞれ 2.3%及び 1.9%）でプラセボ群（それぞれ 1.2%及び 0.8%）と比較して高かった（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.57）。

2.7.4.4.2.7.7 不整脈及び心伝導障害

以下の SMQ のいずれかに含まれる PT を用いて、不整脈に関連する TEAE を特定した。

- 「不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状」（広域用語及び狭域用語、20000051）
- 「上室性頻脈性不整脈」（広域用語及び狭域用語、20000057）
- 「非特異的頻脈性不整脈用語」（狭域用語、20000164）
- 「心室性頻脈性不整脈」（狭域用語、20000058）

以下の SMQ 及び HLT のいずれかに含まれる PT を用いて、心伝導障害に関連する TEAE を特定した。

- SMQ「伝導障害」（狭域用語、20000056）
- HLT「心伝導障害」（10000032）

2.7.4.4.2.7.7.1 GPHZ 試験

GPHZ 試験では、不整脈又は心伝導障害の TEAE が認められた被験者は 3 例（4.1%）であり、すべてチルゼパチド 10 mg 群であった。内訳は、失神、第二度房室ブロック、及び期外収縮各 1 例であった（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.156）。

高度又は重篤な不整脈又は心伝導障害の TEAE

高度又は重篤な不整脈又は心伝導障害の TEAE は認められなかった。

2.7.4.4.2.7.7.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では、不整脈又は心伝導障害の TEAE が 1 件以上認められた被験者の割合は全チルゼパチド群（3.74%）とプラセボ群（4.13%）で類似していた（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.58）。

- プラセボ群：39 例（4.13%）
- チルゼパチド 5mg 群：23 例（3.69%）
- チルゼパチド 10 mg 群：37 例（3.98%）
- チルゼパチド 15 mg 群：33 例（3.54%）
- 全チルゼパチド群：93 例（3.74%）

高度又は重篤な不整脈又は心伝導障害の TEAE

高度又は重篤な不整脈又は心伝導障害の TEAE が認められた被験者は 10 例であり、発現割合は、全チルゼパチド群（0.32%）とプラセボ群（0.21%）で、投与群間で類似していた（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.59）。

	Placebo	TZP 5 mg	TZP 10 mg	TZP 15 mg	TZP_ALL
Participants with ≥1 TEAE of serious or severe arrhythmia and cardiac conduction event, n (%)	2 (0.21)	0	5 (0.54)	3 (0.32)	8 (0.32)

内訳は、全チルゼパチド群で失神及び心房細動各 2 例、心肺停止、意識消失、心房粗動、心室性不整脈、及び心室性期外収縮各 1 例であり、プラセボ群で失神及び心房細動各 1 例であった。

GPHK 試験では、高度の心房細動が 1 件発現し、重篤な COVID-19 を併発し、転帰は未回復であった。GPHL 試験では心肺停止が発現し、死亡に至った（表 2.7.4.2-8）。その他の事象はすべて回復した。

2.7.4.4.2.7.8 主要な心血管イベント（MACE）

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験では、CEC が盲検下で MACE を判定した。

CEC は以下の事象について、判定及び分類を保証した。

- すべての死亡
- 心筋梗塞
- 不安定狭心症による入院
- 心不全による入院
- 冠動脈インターベンション（冠動脈バイパス移植又は経皮的冠インターベンション）
- 心血管イベント（脳卒中及び一過性脳虚血発作）

2.7.4.4.2.7.8.1 GPHZ 試験

治験担当医師により報告された MACE はプラセボ群の 1 例（1.3%）及びチルゼパチド 10 mg 群の 2 例（2.7%）であった（表 2.7.4.4-55）。これらの事象は CEC により MACE と確定された（表 2.7.4.4-55、GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.146）。

表 2.7.4.4-55 複合 MACE 及びそのコンポーネント、並びにすべての死亡の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

	n (%)		
MACE Confirmed by CEC	**Placebo (N=75)**	**TZP 10 mg (N=73)**	**TZP 15 mg (N=77)**
MACE	1 (1.3)	2 (2.7)	0
Death due to CV cause	0	0	0
MI	1 (1.3)	0	0
Hospitalization for Unstable Angina	0	0	0
Hospitalization for Heart Failure	0	0	0
Coronary Interventions	1 (1.3)	0	0
CABG	0	0	0
PCI	1 (1.3)	0	0
Cerebrovascular Events	0	2 (2.7)	0
Stroke	0	2 (2.7)	0
TIA	0	0	0
All Cause Death	0	0	0

Abbreviations: CABG = coronary artery bypass graft; CEC = clinical endpoint committee; CV = cardiovascular; MACE = major adverse cardiovascular events; MI = myocardial infarction; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; PCI = percutaneous coronary intervention; TIA = transient ischemic attack; TZP = tirzepatide.

2.7.4.4.2.7.8.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

CEC により MACE と確定された事象を有する被験者の割合は、全チルゼパチド群 0.56%、プラセボ群 0.95%であった（表 2.7.4.4-56）。この結果は、チルゼパチドの心血管メタ解析でチルゼパチドが心血管系のリスク増加と関連しないという結果と一貫していた。

なお、除外した GCP 違反例 48 例のうち、MACE を発現した被験者は 2 例であった。

表 2.7.4.4-56 複合 MACE 及びそのコンポーネント、並びにすべての死亡の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

	n (%)				
MACE Confirmed by CEC	**Placebo (N=944)**	**TZP 5 mg (N=624)**	**TZP 10 mg (N=930)**	**TZP 15 mg (N=931)**	**TZP_ALL (N=2485)**
MACE	9 (0.95)	4 (0.64)	7 (0.75)	3 (0.32)	14 (0.56)
Death due to CV cause	3 (0.32)	1 (0.16)	1 (0.11)	0	2 (0.08)
MI	1 (0.11)	1 (0.16)	2 (0.22)	0	3 (0.12)
Hospitalization for Unstable Angina	1 (0.11)	0	1 (0.11)	1 (0.11)	2 (0.08)
Hospitalization for Heart Failure	1 (0.11)	0	0	0	0
Coronary Interventions	3 (0.32)	0	3 (0.32)	2 (0.21)	5 (0.20)
CABG	0	0	0	0	0
PCI	3 (0.32)	0	3 (0.32)	2 (0.21)	5 (0.20)
Cerebrovascular Events	3 (0.32)	2 (0.32)	3 (0.32)	1 (0.11)	6 (0.24)
Stroke	1 (0.11)	2 (0.32)	2 (0.22)	1 (0.11)	5 (0.20)
TIA	2 (0.21)	0	1 (0.11)	0	1 (0.04)
All Cause Death	4 (0.42)	4 (0.64)	3 (0.32)	1 (0.11)	8 (0.32)

Abbreviations: CABG = coronary artery bypass graft; CEC = clinical endpoint committee; CV = cardiovascular; MACE = major adverse cardiovascular events; MI = myocardial infarction; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category; PCI = percutaneous coronary intervention; TIA = transient ischemic attack; TZP = tirzepatide.

Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

2.7.4.4.2.7.9 心血管系の安全性の結論

チルゼパチドの心血管系の安全性に対する重要な結論は以下のとおりである。

- 収縮期血圧及び拡張期血圧の平均低下量はチルゼパチド群でプラセボ群と比較して大きかった。
- 低血圧関連の TEAE はチルゼパチド群でプラセボ群と比較して多く、主な重症度は軽度及び中等度であった。高度又は重篤な低血圧関連の TEAE の発現はまれであり、いずれも回復した。
- 脈拍数は、すべてのチルゼパチド群で用量漸増期間に最大に達し（ベースラインから投与 72 週時までの平均増加量の最大値の範囲：2.8～8.1 bpm）、その後投与 72 週時まで徐々に減少しベースライン値に近づいた。脈拍数増加が連続して認められた各チルゼパチド群の被験者の割合は低かった。心電図検査から得られた心拍数についても同様の変化が認められた。
- GPHK 試験の ABPM 補遺におけるチルゼパチドの脈拍数に及ぼす影響の頑健な評価により、脈拍数の増加が小さく、通常のバイタルサインで測定された脈拍数の評価結果と一貫していることが確認された。
- 高度又は重篤な不整脈又は心伝導障害の TEAE が発現した被験者はまれ（0.5%未満）であり、全チルゼパチド群とプラセボ群で同程度であった。
- CEC により MACE と判定された事象は全体的に少なかった。

これらの結果より、肥満症、肥満、又は過体重の被験者でのチルゼパチドの心血管系の安全性プロファイル（脈拍数の評価を含む）は、チルゼパチドの既知の安全性プロファイル（既提出申

請資料［T2D］第 2.7.4.4.2.9.7 項）及び現在市販されているインクレチン関連薬の治療で立証されている安全性プロファイルと一貫していることが示された。

進行中の T2D 患者での心血管系イベント評価試験（SURPASS-CVOT）、並びに T2D を有しない肥満又は過体重の被験者での罹患率及び死亡率に関するイベント評価試験（SURMOUNT-MMO）から、チルゼパチドの心血管系の安全性プロファイルについて潜在的なベネフィットの評価を含め追加情報を入手予定である。

2.7.4.4.2.8　悪性腫瘍

一般的に、ヒトでの GLP-1 受容体作動薬の使用は、腫瘍形成のリスク増加に関連しない。

国際癌研究機関ワーキンググループが癌リスクと過剰な体脂肪について 1000 以上の疫学研究をレビューし、メタ解析又は併合解析により、過体重又は肥満の患者では多くの特定部位の癌で BMI と癌リスクが有意に関連し、肥満の重症度と癌リスクとの間に正の相関があると報告した（Lauby-Secretan et al. 2016）。国際癌研究機関ワーキンググループが上述の関連性について十分なエビデンスがあると特定した 13 の癌部位又は種類は、以下のとおりである。

- 食道腺癌
- 胃噴門
- 結腸及び直腸
- 肝臓
- 胆嚢
- 膵臓
- 閉経後の乳癌
- 子宮体
- 卵巣
- 腎細胞
- 髄膜腫
- 甲状腺
- 多発性骨髄腫

肥満症診療ガイドライン 2022 では、肥満症の診断には含めないが、肥満に関連する健康障害の一つとして、悪性疾患：大腸がん、食道がん（腺がん）、子宮体がん、膵臓がん、腎臓がん、乳がん、及び肝臓がん、を挙げている（日本肥満学会 2022）。

多くの研究で、GLP-1 受容体作動薬が悪性腫瘍に及ぼす影響が検討され、研究間で相反する結果が示された（Shlomai et al. 2016）。GLP-1 受容体作動薬と膵臓癌及び甲状腺癌との関連性は懸念されてきたが（Rosol 2013）、近年の解析ではこれらの癌の発現リスクは確定されていない（Cao et al. 2019）。

2.7.4.4.2.8.1　悪性新生物の有害事象

悪性腫瘍は、以下の SMQ のいずれかに含まれる PT を用いて特定された。

- 「悪性腫瘍」（狭域用語、20000194）
- 「悪性度不明の腫瘍」（狭域用語、20000195）

2.7.4.4.2.8.1.1　GPHZ 試験

GPHZ 試験では、悪性新生物の TEAE が全体で 6 例（2.7%）に認められた（表 2.7.4.4-57）。悪性新生物の TEAE の発現割合に、チルゼパチド群及びプラセボ群の間で差は認められなかった。

甲状腺髄様癌、C 細胞過形成、及び膵癌は認められなかった。

表 2.7.4.4-57 悪性新生物の TEAE の SMQ 別の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

SMQ 基本語	SMQ Preferred Term	n (%)		
		Placebo (N=75)	TZP 10 mg (N=73)	TZP 15 mg (N=77)
有害事象発現例数（%）	Participants with ≥1 TEAE	2 (2.7)	1 (1.4)	3 (3.9)
悪性腫瘍	Malignant tumours	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (2.6)
狭域用語	Narrow	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (2.6)
子宮内膜腺癌	Endometrial adenocarcinoma*b	0	0	1 (3.1)
子宮癌	Uterine cancer*b	0	0	1 (3.1)
前立腺癌	Prostate cancer*a	0	1 (2.3)	0
食道癌	Oesophageal carcinoma	1 (1.3)	0	0
悪性度不明の腫瘍	Tumours of unspecified malignancy	1 (1.3)	0	1 (1.3)
狭域用語	Narrow	1 (1.3)	0	1 (1.3)
腹部新生物	Abdominal neoplasm	1 (1.3)	0	0
消化管粘膜下腫瘍	Gastrointestinal submucosal tumour	0	0	1 (1.3)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category; SMQ = standardized MedDRA query; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

*a Denominator adjusted because gender-specific event for males: N=45 (Placebo), N=43 (TZP 10 mg), N=45 (TZP 15 mg).

*b Denominator adjusted because gender-specific event for females: N=30 (Placebo), N=30 (TZP 10 mg), N=32 (TZP 15 mg).

事象名：MedDRA/J ver26.0

2.7.4.4.2.8.1.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では、悪性新生物の TEAE が認められた被験者の割合は全チルゼパチド群で 0.80%（20 例）、プラセボ群で 1.48%（14 例）であった（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.61）。

悪性新生物の分類では、大多数が 1 例又は 2 例の発現であった。いずれかのチルゼパチド群で 2 例以上の被験者に認められた悪性新生物（PT）は、基底細胞癌（チルゼパチド 5 mg 群：2 例［0.32%］、10 mg 群：1 例［0.11%］、15 mg：0 例、プラセボ群：1 例［0.11%］）及び前立腺癌（チルゼパチド 5 mg 群：2 例［1.00%］、10 mg 群：0 例、15 mg 群：1 例［0.29%］、プラセボ群：1 例［0.28%］）であり、発現割合はプラセボ群と同程度であった。

甲状腺髄様癌及び C 細胞過形成

甲状腺髄様癌及び C 細胞過形成は認められなかった。

膵癌

膵癌（PT：遠隔転移を伴う膵癌）が 1 例に認められ、この 1 例は GPHK 試験のプラセボ群の被験者であった。GPHK 及び GPHL 試験のチルゼパチド群では膵癌は認められなかった。

2.7.4.4.2.8.2　悪性腫瘍の結論

悪性新生物の TEAE の発現割合はチルゼパチド群とプラセボ群で同程度であった。いずれの試験でも、甲状腺髄様癌及び C 細胞過形成は認められなかった。これらの結果から、チルゼパチド投与に伴う甲状腺癌、膵癌、又はその他の悪性腫瘍の発現割合の増加は示唆されず、チルゼパチドの既知の安全性プロファイルと一貫していた。

治験依頼者は、継続中の臨床試験で悪性腫瘍を注意深く評価し、市販後でも通常の医薬品安全監視活動を通じてリスク評価を継続することとした。

2.7.4.4.2.9　甲状腺関連の安全性

甲状腺髄様癌としても知られる甲状腺 C 細胞腫瘍は、甲状腺癌の 1%～2%を占める希少癌である（Wells et al. 2015）。ラットを用いた非臨床試験では、GLP-1 受容体作動薬が甲状腺 C 細胞腫瘍のリスクを増加させることが示唆されている（Trujillo 2020）。しかし、これまで、ヒトでは GLP-1 受容体作動薬が甲状腺 C 細胞腫瘍と関連することを裏付けるデータはない（Hegedüs et al. 2018、Bethel et al. 2019、Liang et al. 2019）。ヒトでの関連は認められていないが、インクレチン関連薬での甲状腺関連の安全性の評価は継続されている。

チルゼパチド開発中のリスク軽減

治験依頼者は、甲状腺関連の安全性の潜在的リスクを最小限にするため、チルゼパチドの臨床開発プログラム中に以下の措置を行った。

GPHZ 試験では以下の患者を除外した。

- 甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症候群 2 型の既往歴又は家族歴を有する患者
- Visit 1 時に集中測定機関で測定した血清カルシトニン濃度が 35 ng/L 以上である患者

GPHK 及び GPHL 試験では以下の患者を除外した。

- 甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症候群 2 型の家族歴又は既往歴を有する患者
- 血清カルシトニン値が以下の基準に該当する患者
  - 20 ng/L 以上（eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 以上の場合）
  - 35 ng/L 以上（eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 未満の場合）

甲状腺関連の安全性の評価

甲状腺関連の安全性は、以下の指標を用いて評価した。

- 甲状腺 C 細胞過形成又は甲状腺新生物の有害事象
- カルシトニン値
  - 最大値のベースラインから投与開始後のカテゴリー推移
  - 投与開始後に絶対値 35 ng/L 以上で、ベースラインから 50%以上の増加

2.7.4.4.2.9.1 甲状腺 C 細胞過形成及び甲状腺新生物

甲状腺悪性腫瘍及び C 細胞過形成は、以下の MedDRA 用語を使用して特定した。

- HLT「悪性甲状腺新生物」
- PT「甲状腺 C 細胞過形成」

2.7.4.4.2.9.1.1 GPHZ 試験

GPHZ 試験では、甲状腺悪性腫瘍及び C 細胞過形成の TEAE は認められなかった。

2.7.4.4.2.9.1.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

甲状腺乳頭癌が 2 例（全チルゼパチド群：1 例［0.04%］、プラセボ群：1 例［0.11%］）に認められた（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.62）。いずれも GPHK 試験の被験者で、チルゼパチド 15 mg 群の 1 例では、重症度は中等度で、治験薬投与は中止しなかった。事象は回復し、治験薬との因果関係なしと判断された。GPHL 試験では甲状腺乳頭癌は認められなかった。

いずれの投与群でも甲状腺髄様癌及び C 細胞過形成は認められなかった。

2.7.4.4.2.9.2 カルシトニン値

カルシトニン値を測定する目的は、チルゼパチドが甲状腺 C 細胞の機能に影響を及ぼす可能性を評価することである。甲状腺 C 細胞の機能への影響は、甲状腺 C 細胞過形成又は甲状腺新生物の発現を示す可能性がある。

GPHZ、GPHK、及び GPHL 試験では、無作為化後のカルシトニン値が 35 ng/L 以上となり、ベースライン値から 50%以上上昇した場合は治験薬の投与を中止した。これらの試験では、追加の内分泌検査を受け、内分泌科医による長期観察を受けることが推奨された。

上記に加え、GPHK 及び GPHL 試験では、eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 以上である被験者で、血清カルシトニン値がスクリーニング時の 50%以上上昇し、血清カルシトニン値の絶対値が 20 ng/L 以上 35 ng/L 未満の場合、1 ヵ月以内に再測定を実施した。再測定値が前回測定値よりも 10%以上増加していた場合、治験薬投与を中止し、甲状腺への重篤な副作用の可能性を除外するために、被験者は追加の内分泌検査を受け、内分泌科医による長期観察を受けることが推奨された。

2.7.4.4.2.9.2.1 GPHZ 試験

投与 72 週時のカルシトニン値の変化率について、プラセボ群と各チルゼパチド群で統計学的に有意な差は認められなかった（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.103）。安全性の後観察期間では、ベースラインからの変化量はプラセボ群と各チルゼパチド群で同程度であった。

投与開始後のカルシトニンの最大値が 20 ng/L 超となった被験者はいなかった（表 2.7.4.4-58）。

表 2.7.4.4-58 カルシトニン値のカテゴリー推移の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Variable Analyzed: SERUM Calcitonin CHEMILUMINESCENT IMMUNO (ng/L)

Treatment	Max post-baseline result						
Max baseline result	<=20 n (%)	>20 to <=35 n (%)	>35 to <=50 n (%)	>50 to <=100 n (%)	>100 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
Placebo (N=75)							
<=20	75 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	75 (100.00)
>20 to <=35	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
>35	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Missing	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	75 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	75 (100.00)
TZP 10mg (N=73)							
<=20	72 (98.63)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.37)	73 (100.00)
>20 to <=35	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
>35	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Missing	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	72 (98.63)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.37)	73 (100.00)
TZP 15mg (N=77)							
<=20	77 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	77 (100.00)
>20 to <=35	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
>35	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Missing	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	77 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	77 (100.00)

Abbreviations: Max=Maximum; n = number of subjects in each shift category; N = number of subjects in the population in the specified treatment group; TZP=Trizepatide.

2.7.4.4.2.9.2.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

カルシトニン値のカテゴリーが、ベースラインから投与開始後で高くなった被験者の割合は、チルゼパチド群とプラセボ群で同程度であった（表 2.7.4.4-59）。

- ベースラインのカルシトニン値が 20 ng/L 以下で、投与開始後の最大値が 35 ng/L 超 50 ng/L 以下となった被験者は 3 例（全チルゼパチド群：2 例［0.1%］、プラセボ群 1 例［0.1%］）であった。
- ベースラインのカルシトニン値が 35 ng/L 未満（20 ng/L 以下又は 20 ng/L 超 35 ng/L 未満）で、投与開始後の最大値が 50 ng/L 超 100 ng/L 以下となった被験者は 5 例（全チルゼパチド群：3 例［0.1%］、プラセボ群 2 例［0.2%］）であった。
- 投与開始後のカルシトニン値の最大値が 100 ng/L 超となった被験者は GPHK 試験のプラセボ群 1 例であった。

カルシトニン値が投与開始後に 50%以上上昇し、絶対値が 35 ng/L 以上であった被験者

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）で投与開始後にカルシトニン値が 50%以上上昇し、絶対値が 35 ng/L 以上であった被験者は 9 例（うち、チルゼパチド群 5 例）であった（表 2.7.4.4-60）。上述の基準に該当したチルゼパチド群 5 例のうち、4 例はベースラインのカルシトニン値が高値であり、1 例以外のすべての被験者は安全性の後観察期間又は最終の臨床検査時にカルシトニン値が回復した。ベースライン時のカルシトニン値が正常範囲内であった 1 例では、9 日後に再測定されたカルシトニン値が正常範囲内であった。

上述のチルゼパチド群 5 例のうち 4 例は GPHK 試験の被験者であり、残りの 1 例は GPHL 試験の被験者（チルゼパチド 15 mg 群）であった。本被験者はベースライン時のカルシトニン値が高値であり（10.0 ng/L、ULN の 2 倍）、投与開始後の最大値は投与 24 週時に 50.2 ng/L であった。安全性の後観察期間のカルシトニン値は 11.3 ng/L であった。本被験者は治験薬投与を完了した。

表 2.7.4.4-59　カルシトニン値のカテゴリー推移の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

Variable Analyzed: SERUM Calcitonin Combined (ng/L)

Treatment / Max baseline result	Max post-baseline result: <=20 ng/L n (%)	>20 to <=35 ng/L n (%)	>35 to <=50 ng/L n (%)	>50 to <=100 ng/L n (%)	>100 ng/L n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
Placebo (N=944)							
<=20 ng/L	906(96.0)	8(0.8)	1(0.1)	2(0.2)	1(0.1)	24(2.5)	942(99.8)
>20 to <=35 ng/L	1(0.1)	0	0	0	0	0	1(0.1)
>35 ng/L	0	0	0	0	0	0	0
Missing	1(0.1)	0	0	0	0	0	1(0.1)
Total	908(96.2)	8(0.8)	1(0.1)	2(0.2)	1(0.1)	24(2.5)	944(100.0)
TZP 5mg (N=624)							
<=20 ng/L	608(97.4)	6(1.0)	0	0	0	10(1.6)	624(100.0)
>20 to <=35 ng/L	0	0	0	0	0	0	0
>35 ng/L	0	0	0	0	0	0	0
Missing	0	0	0	0	0	0	0
Total	608(97.4)	6(1.0)	0	0	0	10(1.6)	624(100.0)
TZP 10mg (N=930)							
<=20 ng/L	893(96.0)	17(1.8)	1(0.1)	1(0.1)	0	17(1.8)	929(99.9)
>20 to <=35 ng/L	0	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.1)
>35 ng/L	0	0	0	0	0	0	0
Missing	0	0	0	0	0	0	0
Total	893(96.0)	18(1.9)	1(0.1)	1(0.1)	0	17(1.8)	930(100.0)
TZP 15mg (N=931)							
<=20 ng/L	900(96.7)	12(1.3)	1(0.1)	2(0.2)	0	15(1.6)	930(99.9)
>20 to <=35 ng/L	0	0	0	0	0	0	0
>35 ng/L	0	0	0	0	0	0	0
Missing	1(0.1)	0	0	0	0	0	1(0.1)
Total	901(96.8)	12(1.3)	1(0.1)	2(0.2)	0	15(1.6)	931(100.0)

Abbreviations: Max = maximum; n = number of participants in each shift category; N = number of participants in the population in the specified treatment group; TZP = tirzepatide.
Note: TZP 5mg arm is only from GPHK.

Shift Table for Calcitonin from Maximum Baseline to Maximum Postbaseline Including Safety Follow-up
Safety Population [redacted]20[redacted]
Phase 3 Placebo-Controlled Analysis Set (GPHK, GPHL) Except for GCP Non-Compliant sites **PDPM**

Variable Analyzed: SERUM Calcitonin Combined (ng/L)

Treatment / Max baseline result	Max post-baseline result: <=20 ng/L n (%)	>20 to <=35 ng/L n (%)	>35 to <=50 ng/L n (%)	>50 to <=100 ng/L n (%)	>100 ng/L n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
TZP_ALL (N=2485)							
<=20 ng/L	2401(96.6)	35(1.4)	2(0.1)	3(0.1)	0	42(1.7)	2483(99.9)
>20 to <=35 ng/L	0	1(0.0)	0	0	0	0	1(0.0)
>35 ng/L	0	0	0	0	0	0	0
Missing	1(0.0)	0	0	0	0	0	1(0.0)
Total	2402(96.7)	36(1.4)	2(0.1)	3(0.1)	0	42(1.7)	2485(100.0)

Abbreviations: Max = maximum; n = number of participants in each shift category; N = number of participants in the population in the specified treatment group; TZP = tirzepatide.
Note: TZP 5mg arm is only from GPHK.

表 2.7.4.4-60 投与開始後にカルシトニン値が 50%以上上昇し、カルシトニン値の絶対値が 35 ng/L 以上であった被験者の一覧（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

Treatment Arm	Study Identifier	Subjid	Visit Name	Study Day*	Calcitonin Value (ng/L)	Calcitonin Baseline (ng/L)	Percent Change from Baseline (%)
Placebo	I8F-MC-GPHK	[redacted]	SAFETY FOLLOW-UP1	544	45.1	1.0	4374.6
		[redacted]	VISIT9	169	121.0	1.0	11900.0
		[redacted]	VISIT21	506	50.6	1.0	4920.3
			SAFETY FOLLOW-UP1	544	67.3	1.0	6574.6
	I8F-MC-GPHL	[redacted]	VISIT9	169	52.6	19.4	171.0
			VISIT21	498	37.9	19.4	95.2
TZP 10mg	I8F-MC-GPHK	[redacted]	UNSCHEDULED 10.01	217	47.9	15.2	215.1
			VISIT15	337	96.4	15.2	533.9
		[redacted]	UNSCHEDULED 7.01	114	47.2	13.8	241.6
TZP 15mg	I8F-MC-GPHK	[redacted]	UNSCHEDULED 7.01	141	37.6	13.6	176.4
		[redacted]	VISIT21	510	54.0	1.0	5255.9
	I8F-MC-GPHL	[redacted]	VISIT9	169	50.2	10.0	401.4

Abbreviations: TZP = tirzepatide.
* Study Day is derived relative to the start date of study treatment.

2.7.4.4.2.9.3　甲状腺関連の安全性の結論

チルゼパチド投与により甲状腺髄様癌及びC細胞過形成の発現リスクが増加するというエビデンスは認められなかった。これらの結果はチルゼパチドの既知の安全性プロファイルと一貫している。チルゼパチドを投与された患者での血清カルシトニン値の定期的モニタリング又は甲状腺超音波検査は、臨床的に重要でない「偶発腫瘍」の発見や、外科手術を含む不必要な医療処置のリスクにつながる可能性もあり、その有用性は不明である。これらの試験は短期間であるため、チルゼパチドによる甲状腺悪性腫瘍に関する最終的な結論は得られていない。

2.7.4.4.2.10　低血糖

2.7.4.4.2.10.1　背景

低血糖は血糖降下薬による治療介入時の重要なリスク因子である。低血糖の発現リスクは、現在市販され幅広く使用されている血糖降下薬のうち、インスリン又はインスリン分泌促進薬（SU薬など）でインクレチン関連薬より高いことが報告されており（Zammitt and Frier 2005、Heller et al. 2020）、これは主にインクレチン関連薬の作用メカニズムによるものである。

GLP-1受容体作動薬は、グルコース依存的に膵臓からのインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制する（Campbell and Drucker 2013）。GLP-1受容体作動薬は血糖値が高いときは主にインスリン分泌を促進する。しかし、血糖値が低血糖の範囲に達したときには、GLP-1受容体作動薬は正常な血糖恒常性機能に干渉しない（Aroda and Ratner 2011、Christensen et al. 2014、Korsatko et al. 2018）。GIPがインスリン及びグルカゴンの分泌に及ぼす影響も、グルコース依存的である。GIPは血糖値が高いときは主にインスリン分泌を促進し、血糖値が正常又は低いときは主にグルカゴン分泌を促進する（Christensen et al. 2014）。このため、GLP-1受容体作動薬並びにGIP受容体及びGLP-1受容体のデュアルアゴニストは、低血糖の発現リスクが低いことが予測されている。

実際に、糖尿病を有しない肥満被験者でのリスクは低く、リラグルチド3.0 mg投与（1.3%）で、プラセボ（1.0%）と同様であった（Pi-Sunyer et al. 2015）。また、T2Dを有しない肥満被験者でのリスクは、セマグルチド2.4 mg投与（0.6%）で、プラセボ（0.6%）と同様であった（Wilding et al. 2021）。

T2D患者にGLP-1受容体作動薬を投与したときも低血糖の発現率は低く、T2Dを有しない患者での発現率よりは高いが、これは主にインスリン又は分泌促進因子での基礎治療によるものであった（Saxenda USPI 2023［国内未承認］）。

低血糖のリスクはT2Dを有しない患者と有する患者で異なると予想されるため、集団別に低血糖の評価を実施することが重要である。

2.7.4.4.2.10.2　低血糖の評価

治験実施計画書では、重症低血糖の基準に合致した低血糖事象は重篤な有害事象として報告することとした。重症低血糖でない事象はTEAEとして記録せず、低血糖のeCRFに記録することとした。

低血糖のカテゴリー

- 重症低血糖
  - 炭水化物又はグルカゴンの投与もしくはその他の蘇生処置に他人の援助を必要とする高度の認知機能障害を伴う事象。これらの事象は、痙攣発作又は昏睡などの中枢神経症状を伴うことがある。それらの症状が発現しているときには血糖値の測定が難しい可能性があるが、神経学的な回復が血糖値の正常化によると考えられる場合、これらの症状が低血糖により引き起こされたことの十分な根拠とした。
- 血糖値 54 mg/dL 未満（3.0 mmol/L 未満）の低血糖又は重症低血糖
  - 主要解析では、新たな血糖降下薬の投与後に発現した事象はすべて除外した（GPHL 試験のみ）。

1 時間以内に連続して発現した低血糖はすべて 1 件の低血糖事象とみなし、最も重症度が高かった事象を解析に用いた。

2.7.4.4.2.10.3　重症低血糖

2.7.4.4.2.10.3.1　GPHZ 試験

GPHZ 試験では、いずれの投与群でも重症低血糖は報告されなかった。

2.7.4.4.2.10.3.2　GPHK 試験

GPHK 試験でチルゼパチドが投与された 1880 例のうち、重症低血糖が認められたのは 1 例（0.05%）であった（GPHK 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.3 項］Section 5.2.1.5.9）。本事象は入院時に発現し、本被験者は急性肝不全を含む多臓器不全により死亡した（詳細は、表 2.7.4.4-29 を参照）。これらの知見に基づくと、重症低血糖の発現リスクは低かった。

2.7.4.4.2.10.3.3　GPHL 試験

GPHL 試験では、重症低血糖は認められなかった。これらの知見に基づくと、重症低血糖の発現リスクは低かった。

2.7.4.4.2.10.3.4　GPHM 試験

集中的な生活習慣改善プログラム実施後にチルゼパチドを投与した時の低血糖の発現状況は、第 2.7.4.5.2.1 項参照

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

2.7.4.4.2.10.4.1　GPHZ 試験

GPHZ 試験では、無作為化後に報告された重症低血糖はなかったため、本項では血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖のみを示す。

全体では、ベースラインから安全性の後観察期間までに血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖は 12 例（5.3%）に 14 件認められた。

IGT 集団（スクリーニング時に IGT を有していた集団）では、ベースラインから安全性の後観察期間までに血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖は 9 例（6.3%）に 10 件認められた。

いずれの集団でも、血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖の発現割合及び発現率は、チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.4.4-61）。

血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖は、すべて OGTT のための来院日で発現しており、無症候性で、OGTT 中に起こっていた（表 2.7.4.4-62）。

表 2.7.4.4-61　血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖の要約
（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］及び IGT 集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Overall	**Placebo (N = 75)**	**TZP 10 mg (N = 73)**	**TZP 15 mg (N = 77)**
Baseline			
Incidence			
n (%)	0	0	0
Number of episodes	0	0	0
Aggregated rate per year	0	0	0
Postbaseline (Week 0-72 + Visit 801)			
Incidence			
n (%)	1 (1.33)	4 (5.48)	7 (9.09)
Number of episodes	1	4	9
Aggregated rate per year	0.010	0.039	0.081
Group mean (SE) [a]	0.010 (0.0095)	0.039 (0.0188)	0.081 (0.0312)
Relative rate for TZP/control (95% CI)	-	4.05 (0.46, 35.72)	8.50 (1.04, 69.22)
IGT population	**Placebo (N = 51)**	**TZP 10 mg (N = 45)**	**TZP 15 mg (N = 48)**
Baseline			
Incidence			
n (%)	0	0	0
Number of episodes	0	0	0
Aggregated rate per year	0	0	0
Postbaseline (Week 0-72 + Visit 801)			
Incidence			
n (%)	0	3 (6.67)	6 (12.50)
Number of episodes	0	3	7
Aggregated rate per year	0	0.047	0.101
Group mean (SE) [a]	0	0.047 (0.0260)	0.101 (0.0406)
Relative rate for TZP/control (95% CI)	-	-	-

Abbreviations: - = not calculable, as denominator is 0; CI = confidence interval; IGT = impaired glucose tolerance; N = number of participants in the population with baseline and postbaseline value at the specified time point; n = number of participants with hypoglycemia; OGTT = oral glucose tolerance test; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

a Negative binomial model for postbaseline comparisons between treatment and control group: Number of episodes = Treatment, with log (exposure in days/365.25) as an offset variable.

Aggregated rate is equal to the number of episodes divided by total exposure.

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

Note 2: Placebo was used as the control group.

Note 3: Relative rate calculated based on group mean. Group mean is estimated by first taking the inverse link function on individual patient covariates, then averaging over all patients.

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

表 2.7.4.4-62　血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖の発現タイミングと OGTT visit との関係（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

	Placebo (N=75) n	(%)	Number of Episodes	TZP 10mg (N=73) n	(%)	Number of Episodes	TZP 15mg (N=77) n	(%)	Number of Episodes
Post Baseline (Week 0-72 + Visit 801)									
All Events	1	(1.3)	1	4	(5.5)	4	7	(9.1)	9
Reported at OGTT Visit	1	(1.3)	1	4	(5.5)	4	7	(9.1)	9
<0M	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
0<= <30M	1	(1.3)	1	1	(1.4)	1	2	(2.6)	3
30M<= <60M	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
60M<= <90M	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.3)	1
90M<= <120M	0	(0.0)	0	1	(1.4)	1	2	(2.6)	2
120M<=	0	(0.0)	0	2	(2.7)	2	3	(3.9)	3
Reported at other Visit	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

Reported at OGTT Visit: Reported at visits where OGTT were conducted for each subject.
Reported at other Visit: Reported at visits other than OGTT visits.
OGTT Visit: Visit 9 (Week 24), Visit 16 (Week 52), Visit 21 (Week 72) and ED Visit
Abbreviation: OGTT=oral glucose tolerance test ; TZP=tirzepatide

2.7.4.4.2.10.4.2 GPHK 試験

GPHK 試験では、血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖が認められた各チルゼパチド群の被験者の割合は低いものの、プラセボ群と比較して高かった（表 2.7.4.4-63）。GPHK 試験の各チルゼパチド群での低血糖の 76%（26/34 件）は、低血糖症状の報告がなかった。

表 2.7.4.4-63 血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖の要約（安全性解析対象集団［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)
n (%); Episodes	1 (0.16); 1	9 (1.44); 10	10 (1.59); 13	10 (1.59); 11
Aggregated rate/year	0.001	0.012	0.015	0.013
Group mean	0.001	0.012	0.015	0.013
Relative rate[a] (95% CI)	-	9.88 (1.24, 78.34)	12.64 (1.55, >99.99)	10.56 (1.35, 82.83)

Abbreviations: - = not applicable; CI = confidence interval; N = number of participants in population with baseline and postbaseline value at specified time point; n = number of participants with hypoglycemia; TZP = tirzepatide.

a TZP/placebo

2.7.4.4.2.10.4.3 GPHL 試験

GPHL 試験では重症低血糖が認められなかったため、本項では血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖について考察した。

GPHL 試験では、臨床的に意味のある血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖が認められた被験者の割合は全チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった（全チルゼパチド群：26 例［4.30%］、プラセボ群 4 例［1.30%］）が、曝露期間で調整した発現率は同程度であった（チルゼパチド 10 mg 群：0.04 件/年、チルゼパチド 15 mg 群：0.06 件/年、プラセボ群：0.09 件/年）（GPHL 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.4 項］Table GPHL.8.105）。

SU 薬を併用した被験者では、SU を併用しなかった被験者と比較して、臨床的に意味のある低血糖が認められた被験者の割合及び発現率が各チルゼパチド群及びプラセボ群で高かった（表 2.7.4.4-64、表 2.7.4.4-65）。

表 2.7.4.4-64 ベースライン時に SU 薬を併用し、投与開始後に血糖値 54 mg/dL 未満（3.0 mmol/L 未満）の低血糖又は重症低血糖を発現した被験者の割合及び発現率（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHL 試験）

Parameter	Placebo (N=94)	TZP 10 mg (N=76)	TZP 15 mg (N=78)
n (%); Episodes	3 (3.19); 30	7 (9.21); 9	9 (11.54); 17
Aggregated rate/year	0.306	0.085	0.162
Group mean	0.127	0.136	0.282
Relative rate[a] (95% CI)	-	1.07 (0.18, 6.33)	2.22 (0.45, 10.83)

Abbreviations: - = not applicable; CI = confidence interval; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects with hypoglycemia; SU = sulfonylurea; TZP = tirzepatide.

a TZP/placebo

表 2.7.4.4-65 ベースライン時に SU 薬を併用せず、投与開始後に血糖値 54 mg/dL 未満（3.0 mmol/L 未満）の低血糖又は重症低血糖を発現した被験者の割合及び発現率（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHL 試験）

Parameter	Placebo (N=213)	TZP 10 mg (N=226)	TZP 15 mg (N=225)
n (%); Episodes	1 (0.47); 1	4 (1.77); 8	6 (2.67); 7
Aggregated rate/year	0.004	0.025	0.022
Group mean	0.006	0.026	0.022
Relative rate[a] (95% CI)	-	4.59 (0.48, 44.05)	3.85 (0.41, 36.04)

Abbreviations: - = not applicable; CI = confidence interval; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects with hypoglycemia; SU = sulfonylurea; TZP = tirzepatide.

a TZP/placebo

2.7.4.4.2.10.4.4 GPHM 試験

集中的な生活習慣改善プログラム実施後にチルゼパチドを投与した時の低血糖の発現状況は、第 2.7.4.5.2.1 項参照。

2.7.4.4.2.10.5 低血糖の結論

肥満症患者を対象とした GPHZ 試験では、重症低血糖は認められず、血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖が認められた被験者の割合は各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった。これらはすべて OGTT のための来院日で発現しており、無症候性で、OGTT 中に起こっていた。

T2D を有する肥満又は過体重被験者を対象とした GPHL 試験では、重症低血糖は認められなかった。血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖が認められた被験者の割合は各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かったが、発現率は投与群間で同程度であった。低血糖の発現リスクは、SU 薬を併用しなかった被験者と比較して、SU 薬を併用した被験者で高かった。これらの結果はチルゼパチドの既知の安全性プロファイルと一貫している。

T2D を有しない肥満又は過体重被験者を対象とした GPHK 試験では、チルゼパチド投与による臨床的に意味のある低血糖の発現リスクは低かった。

2.7.4.4.2.11 過敏症反応

アナフィラキシーを含む即時型の過敏症反応及び非即時型の過敏症反応の可能性がある事象を評価した。

- 即時型の過敏症反応の可能性がある TEAE には、治験薬の投与後 24 時間以内に発現したすべての有害事象を含めた。
- 非即時型の過敏症反応の可能性がある TEAE には、治験薬の投与 24 時間後から次の治験薬投与までの間に発現したすべての有害事象を含めた。

以下の SMQ に基づき、過敏症反応の可能性がある事象を特定した。

- 「アナフィラキシー反応」（狭域用語、20000021 及びアルゴリズム用語）
- 「血管浮腫」（狭域用語、20000024）

- 「重症皮膚副作用」（狭域用語、20000020）
- 「過敏症」（狭域用語、20000214）
- 「血管炎」（狭域用語、20000174）

即時型又は非即時型の過敏症反応の可能性がある事象として、以下の SMQ に該当する TEAE の発現割合の解析及び要約を示した。

- 前述の 5 つの SMQ のいずれかに含まれる狭域用語（5 つの SMQ すべての狭域用語を対象とした検索）
- 5 つの各 SMQ に含まれる狭域用語（狭域の SMQ 検索）。さらに、即時型の過敏症反応の可能性がある事象には、SMQ「アナフィラキシー反応」のアルゴリズムに含まれるすべての用語を含めた。

2.7.4.4.2.11.1 即時型又は非即時型の過敏症反応の可能性がある事象

2.7.4.4.2.11.1.1 GPHZ 試験

即時型及び非即時型の過敏症反応

治験薬の投与 24 時間以内に発現した即時型の過敏症反応は、チルゼパチド 10 mg 群の 2 例（2.7%）及びチルゼパチド 15 mg 群の 1 例（1.3%）に認められた（表 2.7.4.4-66）。

治験薬の投与 24 時間後に発現した非即時型の過敏症反応は、チルゼパチド 15 mg 群（6 例、7.8%）でチルゼパチド 10 mg 群（2 例、2.7%）及びプラセボ群（2 例、2.7%）と比較して高かった（表 2.7.4.4-67）。

いずれも、大多数が皮膚に関する事象であった。

表 2.7.4.4-66 即時型の過敏症反応の TEAE の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

基本語	Preferred Term	n (%)		
		Placebo (N=75)	TZP 10 mg (N=73)	TZP 15 mg (N=77)
即時型の過敏症反応の有害事象発現例数（%）	Participants with ≥1 TEAE	0	2 (2.7)	1 (1.3)
湿疹	Eczema	0	1 (1.4)	0
注射部位蕁麻疹	Injection site urticaria	0	0	1 (1.3)
発疹	Rash	0	1 (1.4)	0

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of participants in specified treatment; n = number of participants with at least one treatment-emergent adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

事象名：MedDRA/J ver26.0

表 2.7.4.4-67 非即時型の過敏症反応の TEAE の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

基本語	Preferred Term	n (%)		
		Placebo (N=75)	TZP 10 mg (N=73)	TZP 15 mg (N=77)
非即時型の過敏症反応の有害事象発現例数（%）	Participants with ≥1 TEAE	2 (2.7)	2 (2.7)	6 (7.8)
蕁麻疹	Urticaria	1 (1.3)	0	3 (3.9)
皮膚炎	Dermatitis	1 (1.3)	0	1 (1.3)
接触皮膚炎	Dermatitis contact	0	1 (1.4)	1 (1.3)
アナフィラキシーショック	Anaphylactic shock	0	0	1 (1.3)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	0	1 (1.4)	0

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of participants in specified treatment; n = number of participants with at least one treatment-emergent adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.
事象名：MedDRA/J ver26.0

2.7.4.4.2.11.1.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

即時型及び非即時型の過敏症反応

- 即時型の過敏症反応の発現割合は全チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった（全チルゼパチド群：2.17%、プラセボ群：0.42%）（表 2.7.4.4-68）。
- 非即時型の過敏症反応の発現割合は全チルゼパチド群でプラセボ群と比較して数値的に高かった（全チルゼパチド群：3.38%、プラセボ群：2.65%）（表 2.7.4.4-69）。
- 大多数が皮膚に関する事象であった。
- GPHK 試験で、重症度が中等度のアナフィラキシー反応が 1 例に認められた。本被験者は、チルゼパチド 10 mg 群に割り付けられた 4[redacted]歳の女性で、投与 505 日目にアナフィラキシー反応が認められた。同日、本事象は消失した。本事象の重症度は中等度で非重篤であり、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断され、治験薬の投与を中断しなかった。本被験者は 72 週間の投与期間を[redacted]日遅れて完了した。

表 2.7.4.4-68 即時型の過敏症反応の TEAE の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

基本語	Preferred Term	n (%)				
		Placebo (N=944)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP_ALL (N=2485)
即時型の過敏症反応の有害事象発現例数（%）	Participants with ≥1 TEAE	4 (0.42)	11 (1.76)	23 (2.47)	20 (2.15)	54 (2.17)
過敏症	Hypersensitivity	0	3 (0.48)	3 (0.32)	5 (0.54)	11 (0.44)
注射部位発疹	Injection site rash	0	1 (0.16)	4 (0.43)	4 (0.43)	9 (0.36)
注射部位過敏反応	Injection site hypersensitivity	0	1 (0.16)	4 (0.43)	1 (0.11)	6 (0.24)

基本語	Preferred Term	n (%)				
		Placebo (N=944)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP_ALL (N=2485)
接触皮膚炎	Dermatitis contact	0	2 (0.32)	2 (0.22)	1 (0.11)	5 (0.20)
発疹	Rash	0	0	2 (0.22)	3 (0.32)	5 (0.20)
蕁麻疹	Urticaria	3 (0.32)	1 (0.16)	1 (0.11)	0	2 (0.08)
アレルギー性皮膚炎	Dermatitis allergic	0	0	1 (0.11)	3 (0.32)	4 (0.16)
薬物過敏症	Drug hypersensitivity	0	0	3 (0.32)	0	3 (0.12)
湿疹	Eczema	0	1 (0.16)	0	2 (0.21)	3 (0.12)
皮膚炎	Dermatitis	0	1 (0.16)	0	1 (0.11)	2 (0.08)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	0	0	2 (0.22)	0	2 (0.08)
アナフィラキシー反応	Anaphylactic reaction	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.04)
適用部位発疹	Application site rash	0	1 (0.16)	0	0	1 (0.04)
注射に伴う反応	Injection related reaction	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.04)
紅斑性皮疹	Rash erythematous	1 (0.11)	0	0	0	0
丘疹状蕁麻疹	Urticaria papular	0	0	0	1 (0.11)	1 (0.04)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants in specified treatment arm; n = number of participants with at least one treatment-emergent adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK.
事象名：MedDRA/J ver25.1

表 2.7.4.4-69　全チルゼパチド群で 2 例以上に発現した非即時型の過敏症反応の TEAE の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

基本語	Preferred Term	n (%)				
		Placebo (N=944)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP_ALL (N=2485)
非即時型の過敏症反応の有害事象発現例数（%）	Participants with ≥1 TEAE	25 (2.65)	22 (3.53)	28 (3.01)	34 (3.65)	84 (3.38)
発疹	Rash	3 (0.32)	6 (0.96)	6 (0.65)	5 (0.54)	17 (0.68)
過敏症	Hypersensitivity	5 (0.53)	1 (0.16)	6 (0.65)	6 (0.64)	13 (0.52)
接触皮膚炎	Dermatitis contact	4 (0.42)	1 (0.16)	3 (0.32)	6 (0.64)	10 (0.40)
蕁麻疹	Urticaria	1 (0.11)	3 (0.48)	4 (0.43)	2 (0.21)	9 (0.36)
皮膚炎	Dermatitis	1 (0.11)	5 (0.80)	1 (0.11)	1 (0.11)	7 (0.28)
湿疹	Eczema	0	1 (0.16)	3 (0.32)	4 (0.43)	8 (0.32)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	5 (0.53)	1 (0.16)	1 (0.11)	1 (0.11)	3 (0.12)
注射部位発疹	Injection site rash	0	1 (0.16)	3 (0.32)	2 (0.21)	6 (0.24)
薬物過敏症	Drug hypersensitivity	1 (0.11)	1 (0.16)	0	2 (0.21)	3 (0.12)
注射部位過敏反応	Injection site hypersensitivity	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)	2 (0.08)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants in specified treatment arm; n = number of participants with at least one treatment-emergent adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.
Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK.
事象名：MedDRA/J ver25.1

2.7.4.4.2.11.2　高度又は重篤な過敏症反応

2.7.4.4.2.11.2.1　GPHZ 試験

GPHZ 試験では、高度又は重篤な即時型の過敏症反応は認められなかった。

治験薬の投与 24 時間後に発現した高度又は重篤な非即時型の過敏症反応として、アナフィラキシーショックがチルゼパチド 15 mg 群の 1 例（1.3%）に認められた（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項.］Table GPHZ.8.141）。

- チルゼパチド 15 mg 群に無作為割付された 5[redacted] 歳の男性で、投与 430 日目にアナフィラキシーショックを発現した。[redacted]に対するアナフィラキシー反応であり、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

2.7.4.4.2.11.2.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

重篤な即時型及び非即時型の過敏症反応は全チルゼパチド群では認められなかった。

高度の即時型及び非即時型の過敏症反応が全チルゼパチド群でそれぞれ 1 例（0.04%）及び 2 例（0.08%）に認められ、プラセボ群では認められなかった（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.68 及び Table ISS.4.69）。3 例すべてが GPHK 試験の被験者であった。

- GPHK 試験：本被験者は、チルゼパチド 10 mg 群に割り付けられ、高度な即時型の過敏症反応（報告事象名：過敏症の事象）を発現した。本事象は、投与 114 日目に発現し、同日消失し、治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された。本被験者では投与 505 日目にアナフィラキシー反応の有害事象も認められ、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された（第 2.7.4.4.2.11.1.2 項）。本被験者は治験薬の投与を完了した。
- GPHK 試験：本被験者はチルゼパチド 15 mg 群に割り付けられ、高度な皮膚炎が認められた。投与 70 日目に軽度の皮膚炎が認められた。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断され、事象発現前最後に投与された投与 64 日目の用量のまま維持された。投与 74 日目に、皮膚炎が高度に悪化し、7 日後に消失した。投与 148 日後に、皮膚炎の有害事象のため治験薬の投与を中止した。
- GPHK 試験：本被験者はチルゼパチド 10 mg 群に割り付けられ、高度の発疹が認められた。本事象は投与 80 日目に発現し、15 日後に消失した。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された。投与 112 日目に、発疹の有害事象のため治験薬の投与を中止した。治験薬の最終投与日は投与 72 日目であった。

2.7.4.4.2.11.3　過敏症反応の結論

即時型の過敏症反応が認められた被験者の割合はチルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かったが、全体の発現割合は低かった。非即時型の過敏症反応の発現割合はチルゼパチド群でプラセボ群と比較して数値的に高かった。即時型及び非即時型の過敏症反応のいずれも主に皮膚に関する事象であり、大多数は軽度又は中等度で、重篤な事象は認められなかった。

2.7.4.4.2.12 注射部位反応関連事象

GPHK、GPHL、及び GPHZ 試験では、チルゼパチドは被験者の腹部又は大腿部（自己投与）、もしくは上腕部（介護者による投与）に、週 1 回皮下投与された。これらの試験では、治験薬の投与を容易にするために、単回投与用のペン型製剤が提供された。

注射部位反応関連事象の評価

注射部位反応関連事象は、以下の指標を用いて評価した。

- 注射部位反応関連事象の発現割合
- 専用 eCRF の情報の被験者に基づく要約及び事象に基づく要約

事前に定義した MedDRA 検索式に基づく注射部位反応関連事象（以下、注射部位反応関連事象［MedDRA］）が認められた被験者の割合は、以下の MedDRA HLT に含まれる PT を用いて要約した。

- HLT「注射部位反応」
- HLT「投与部位反応」
- HLT「注入部位反応」

また、注射部位反応関連事象専用 eCRF で報告された注射部位反応関連事象（以下、注射部位反応関連事象［eCRF］）の発現割合及び関連情報も、投与群ごとに要約した。専用 eCRF には、注射部位反応関連事象（eCRF）の部位、発現時点、及び特性（紅斑、硬結、疼痛、そう痒症、浮腫）の情報が含まれた。

専用 eCRF の情報を、2 通りの方法で要約した。

- 被験者に基づく要約：各被験者の専用 eCRF に記録されたすべての事象を要約した。各パラメータにつき注射部位反応関連事象（eCRF）が発現した被験者 1 例あたり 1 件のみを要約したため、最も重症度が高い事象のみが集計された。
- 事象に基づく要約：受領したすべての専用 eCRF を、発現した被験者にかかわらず要約した。注射部位反応関連事象（eCRF）の特性を、提供された専用 eCRF に記載されたすべての事象の発現割合として示した。

2.7.4.4.2.12.1 注射部位反応関連事象（MedDRA）の要約

2.7.4.4.2.12.1.1 GPHZ 試験

注射部位反応関連事象（MedDRA）の発現割合は、チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった（チルゼパチド 10 mg 群：8.2%、チルゼパチド 15 mg 群：9.1%、プラセボ群：0%）（表 2.7.4.4-70）。報告された「HLT 注射部位反応」の事象のうち、最も多かった事象は注射部位反応（8 例）であった。

治験薬の投与中止に至った注射部位反応関連事象（MedDRA）はなかった。

表 2.7.4.4-70 注射部位反応関連事象（MedDRA）の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

高位語 基本語	High-Level Term Preferred Term	n (%)		
		Placebo (N=75)	TZP 10 mg (N=73)	TZP 15 mg (N=77)
有害事象発現例数（%）	Participants with ≥1 TEAE	0	6 (8.2)	7 (9.1)
注射部位反応	Injection site reactions	0	6 (8.2)	7 (9.1)
注射部位反応	Injection site reaction	0	4 (5.5)	4 (5.2)
注射部位紅斑	Injection site erythema	0	0	1 (1.3)
注射部位血腫	Injection site haematoma	0	1 (1.4)	0
注射部位浮腫	Injection site oedema	0	1 (1.4)	0
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	0	0	1 (1.3)
注射部位蕁麻疹	Injection site urticaria	0	0	1 (1.3)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.
事象名：MedDRA/J ver26.0

2.7.4.4.2.12.1.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

注射部位反応関連事象（MedDRA）の発現割合は、全チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった（全チルゼパチド群：7.73%、プラセボ群：1.80%）（表 2.7.4.4-71）。

注射部位反応関連事象（MedDRA）により治験薬の投与を中止した被験者は、チルゼパチド群の 2 例であり、いずれも GPHK 試験の被験者であった。

- チルゼパチド 10 mg 群に割り付けられ、軽度の注射部位発疹を 5 件発現した。
- チルゼパチド 15 mg 群に割り付けられ、軽度の注射部位反応を 2 件発現した。

表 2.7.4.4-71 全チルゼパチド群で 2 例以上に発現した注射部位反応関連事象（MedDRA）の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

高位語 基本語	High-Level Term Preferred Term	n (%)				
		Placebo (N=944)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP_ALL (N=2485)
有害事象発現例数（%）	Participants with ≥1 TEAE	17 (1.80)	36 (5.77)	79 (8.49)	77 (8.27)	192 (7.73)
注射部位反応	Injection site reactions	17 (1.80)	36 (5.77)	77 (8.28)	77 (8.27)	190 (7.65)
注射部位反応	Injection site reaction	2 (0.21)	18 (2.88)	45 (4.84)	36 (3.87)	99 (3.98)
注射部位紅斑	Injection site erythema	0	6 (0.96)	14 (1.51)	20 (2.15)	40 (1.61)
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	0	4 (0.64)	7 (0.75)	17 (1.83)	28 (1.13)
注射部位内出血	Injection site bruising	8 (0.85)	2 (0.32)	6 (0.65)	5 (0.54)	13 (0.52)
注射部位疼痛	Injection site pain	2 (0.21)	5 (0.80)	4 (0.43)	2 (0.21)	11 (0.44)

高位語 基本語	High-Level Term Preferred Term	n (%)				
		Placebo (N=944)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP_ALL (N=2485)
注射部位発疹	Injection site rash	0	1 (0.16)	6 (0.65)	5 (0.54)	12 (0.48)
注射部位血腫	Injection site haematoma	4 (0.42)	1 (0.16)	2 (0.22)	1 (0.11)	4 (0.16)
注射部位過敏反応	Injection site hypersensitivity	0	1 (0.16)	4 (0.43)	2 (0.21)	7 (0.28)
注射部位出血	Injection site haemorrhage	1 (0.11)	0	3 (0.32)	0	3 (0.12)
注射部位刺激感	Injection site irritation	0	1 (0.16)	2 (0.22)	0	3 (0.12)
注射部位腫脹	Injection site swelling	0	0	1 (0.11)	1 (0.11)	2 (0.08)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants in specified treatment arm; n = number of participants with at least one treatment-emergent adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.
Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK.
事象名：MedDRA/J ver25.1

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）

2.7.4.4.2.12.2.1　GPHZ 試験

GPHZ 試験では、高度又は重篤な注射部位反応関連事象（MedDRA）は認められなかった。

2.7.4.4.2.12.2.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

重篤な注射部位反応関連事象（MedDRA）は認められず、すべての注射部位反応関連事象（MedDRA）の重症度は軽度又は中等度であった（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.71）。

2.7.4.4.2.12.3　注射部位反応関連事象（eCRF）

注射部位反応関連事象の詳細は専用 eCRF で収集した。

2.7.4.4.2.12.3.1　GPHZ 試験

試験中に 13 例の被験者で 83 件の注射部位反応関連事象（eCRF）が報告された（表 2.7.4.4-72）。これらのほとんどの被験者で、2 件以上の事象が認められた。

注射部位反応関連事象（eCRF）までの時間で最も発現割合が高かったのは、治験薬の投与 6 時間以降 24 時間以内であった（表 2.7.4.4-73）。

紅斑を伴う注射部位反応は、57.8%（48/83 件）が「軽度の赤み」に分類された。「暗紅色の紅斑」に分類された事象はなかった（表 2.7.4.4-74、GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.143）。

硬結は、ほとんどが「ほとんど目立たない」（10/83 件、12.0%）に分類された。

疼痛（2/83 件、2.4%）及びそう痒症（49/83 件、59.0%）の徴候及び症状は、すべて軽度であった。

浮腫の徴候及び症状は、軽度（3/83 件、3.6%）から中等度（4/83 例、4.8%）であった。

表 2.7.4.4-72　注射部位反応関連事象（eCRF）の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Parameter	n (%)			
	Placebo (N=75)	TZP 10 mg (N=73)	TZP 15 mg (N=77)	Total (N =225)
Participants with ≥1 ISR[a], n	0	6 (8.2)	7 (9.1)	13 (5.8)
Total number of events	0	45	38	83
Participants with 1 event	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (15.4)
Participants with 2-5 events	0	3 (50.0)	2 (28.6)	5 (38.5)
Participants with >5 events	0	2 (33.3)	4 (57.1)	6 (46.2)

Abbreviations: CRF = case report form; ISR = injection site reactions; N = number of participants in population; n = number of participants with non-missing data; TZP = tirzepatide.

a Participants with any injection sign and symptoms collected on the CRF

Note: Denominator for percent (%) is the number of particiapnts with >= 1 ISR in each treatment group, except the [%] of which the denominator is the number of the participants who are from the safety population.

表 2.7.4.4-73　注射部位反応関連事象（eCRF）の発現までの時間の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Reaction Timing Following Study Drug Administration	n (%)			
	Placebo (N=75)	TZP 10 mg (N=73)	TZP 15 mg (N=77)	Total (N =225)
Number of events reported on eCRF[a]	0	45	38	83
During drug administration	0	0	0	0
Within 30 minutes of administration	0	0	1 (2.6)	1 (1.2)
>30 minutes to 6 hours from administration	0	1 (2.2)	1 (2.6)	2 (2.4)
>6 hours to 24 hours from administration	0	40 (88.9)	21 (55.3)	61 (73.5)
>24 hours to 14 days from administration	0	4 (8.9)	15 (39.5)	19 (22.9)
>14 days from administration	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0

Abbreviations: CRF = case report form; N = number of participants in population; n = number of events with non-missing data; TZP = tirzepatide.

a Included events with at least one sign and symptoms.

Note: The percentage is calculated based on the total number of events.

表 2.7.4.4-74 注射部位反応関連事象（eCRF）の徴候及び症状の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Injection Site Signs and Symptoms [a]	n (%)			
	Placebo (N=75)	TZP 10 mg (N=73)	TZP 15 mg (N=77)	Total (N =225)
Participants with ≥1 ISR [b]	0	6 [8.2]	7 [9.1]	13 [5.8]
Total number of events	0	45	38	83
Erythema	0	43 (95.6)	22 (57.9)	65 (78.3)
Induration	0	1 (2.2)	10 (26.3)	11 (13.3)
Pain	0	1 (2.2)	1 (2.6)	2 (2.4)
Pruritus	0	12 (26.7)	37 (97.4)	49 (59.0)
Edema	0	6 (13.3)	1 (2.6)	7 (8.4)

Abbreviations: CRF = case report form; ISR = injection site reaction; N = number of participants in population; n = number of events with non-missing data; TZP = tirzepatide.

a One ISR event may have multiple signs and symptoms.

b Participants with any injection sign and symptoms collected on the CRF

Note: Denominator for percent (%) is the number of events in each treatment group, except the [%] of which the denominator is the number of the participants who are from the safety population.

2.7.4.4.2.12.3.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

注射部位反応関連事象を発現したチルゼパチド群の約半数に、2 件以上の注射部位反応関連事象（eCRF）が認められた（表 2.7.4.4-75）。注射部位反応関連事象（eCRF）の発現割合が高かったのは、治験薬の投与 6 時間後以降（71.8%）であり、投与 24 時間後から 14 日後までの発現割合は 38.5%であった（表 2.7.4.4-76）。最も発現割合の高い症状は紅斑及びそう痒症であった（表 2.7.4.4-77）。注射部位反応関連事象（eCRF）の全体の結果は、注射部位反応関連事象（MedDRA）の結果と事象の性質の点で一貫していた。

表 2.7.4.4-75 注射部位反応関連事象（eCRF）の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

Parameter	n (%)				
	Placebo (N=944)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP_ALL (N=2485)
Participants with ≥1 ISR[a], n	8	39	81	81	201
Total number of events	9	221	505	512	1238
Participants with 1 event	7 (87.50)	24 (61.54)	42 (51.85)	27 (33.33)	93 (46.27)
Participants with 2-5 events	1 (12.50)	9 (23.08)	25 (30.86)	36 (44.44)	70 (34.83)
Participants with >5 events	0	6 (15.38)	14 (17.28)	18 (22.22)	38 (18.91)

Abbreviations: CRF = case report form; ISR = injection site reaction; N = number of participants in population; n = number of participants with non-missing data; TZP = tirzepatide.

a Participants with any injection sign and symptoms collected on the CRF

Note 1: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

Note 2: The percentage is calculated based on the participants with >= 1 ISR.

表 2.7.4.4-76 注射部位反応関連事象（eCRF）の発現までの時間の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

Reaction Timing Following Study Drug Administration	n (%)				
	Placebo (N=944)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP_ALL (N=2485)
Number of events reported on eCRF[a]	9	221	505	512	1238
During drug administration	0	3 (1.36)	2 (0.40)	7 (1.37)	12 (0.97)
Within 30 minutes of administration	5 (55.56)	17 (7.69)	41 (8.12)	37 (7.23)	95 (7.67)
>30 minutes to 6 hours from administration	1 (11.11)	41 (18.55)	82 (16.24)	85 (16.60)	208 (16.80)
>6 hours to 24 hours from administration	1 (11.11)	74 (33.48)	143 (28.32)	194 (37.89)	411 (33.20)
>24 hours to 14 days from administration	2 (22.22)	82 (37.10)	220 (43.56)	175 (34.18)	477 (38.53)
>14 days from administration	0	0	0	1 (0.20)	1 (0.08)
Unknown	0	4 (1.81)	17 (3.37)	13 (2.54)	34 (2.75)

Abbreviations: CRF = case report form; N = number of participants in population; n = number of events; TZP = tirzepatide.

a Included events with at least one sign and symptoms.

Note 1: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

Note 2: The percentage is calculated based on the total number of events.

表 2.7.4.4-77 注射部位反応関連事象（eCRF）の徴候及び症状の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

Injection Site Signs and Symptoms [a]	n (%)				
	Placebo (N=944)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=930)	TZP 15 mg (N=931)	TZP_ALL (N=2485)
Participants with ≥1 ISR [b]	8	39	81	81	201
Total number of events	9	221	505	512	1238
Erythema	2 (22.22)	188 (85.07)	344 (68.12)	443 (86.52)	975 (78.76)
Induration	0	55 (24.89)	36 (7.13)	107 (20.90)	198 (15.99)
Pain	5 (55.56)	35 (15.84)	26 (5.15)	31 (6.05)	92 (7.43)
Pruritus	1 (11.11)	184 (83.26)	378 (74.85)	413 (80.66)	975 (78.76)
Edema	2 (22.22)	29 (13.12)	42 (8.32)	37 (7.23)	108 (8.72)

Abbreviations: CRF = case report form; ISR = injection site reaction; N = number of participants in population; n = number of events; TZP = tirzepatide.

a One ISR event may have multiple signs and symptoms.

b Participants with any injection sign and symptoms collected on the CRF

Note 1: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

Note 2: The percentage is calculated based on the total number of events.

2.7.4.4.2.12.4 注射部位反応の結論

注射部位反応（MedDRA）の発現割合は、チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった。すべての注射部位反応関連事象（MedDRA）の重症度は軽度又は中等度であり、チルゼパチドの投与を中止した被験者はほとんどいなかった。

注射部位反応関連事象は、既提出申請資料（T2D）第 2.7.4.4.2.12.4 項でも認められている。注射部位反応関連事象の発現割合は既提出申請資料（T2D）より高いが、相対差はインクレチン関連薬を使用している T2D を有する肥満患者と一貫している（Wegovy USPI 2023、Ozempic USPI

2023）。さらに、大多数の事象の重症度は軽度から中等度であり、チルゼパチドの投与を中止した被験者はほとんどいなかった。

2.7.4.4.2.13　免疫原性

免疫原性の分析法、臨床試験データ、並びに免疫原性とチルゼパチドの曝露量、有効性及び安全性との関連を含む、チルゼパチド開発プログラムでの免疫原性の検討結果の包括的な要約を、GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）については ISI addendum（第 5.3.5.3.2 項）及び解析帳票集（第 5.3.5.3.7 項）に示した。

本項では、TE-ADA 陽性の発現割合、並びに TE-ADA 陽性又は陰性別の過敏症及び注射部位反応関連事象（MedDRA 検索式に基づく）の発現割合を要約した。

2.7.4.4.2.13.1　免疫原性の結果の定義

ベースライン時に ADA 測定結果があり、かつ投与開始後に 1 つ以上の ADA 測定結果がある被験者を、TE-ADA 評価可能例とした。

TE-ADA 陽性例

以下のいずれかと定義する。

- ベースライン時に ADA 陰性であり、投与開始後に 1 回以上の ADA 陽性が認められ、その抗体価が ADA アッセイの最小希釈倍率の 2 倍以上である被験者
- ベースライン時及び投与開始後に ADA 陽性が認められ、投与開始後の抗体価がベースライン時の 4 倍超（2 回超の希釈）である被験者

なお、ADA が検出されたが、抗体価を測定できなかった場合、TE-ADA 判定のため抗体価を補完した。ベースライン時に ADA が検出され、抗体価が測定されなかった検体では抗体価は最小希釈倍率（1:10）として補完され、投与開始後に ADA が検出され、抗体価が測定されなかった検体では抗体価は最小希釈倍率の 2 倍（1:20）として補完された。

TE-ADA 不確定例

- 投与開始後に採取した検体の 20%以上が ADA 不確定であり、その他の検体が ADA 陰性であった被験者

TE-ADA 陰性例

- TE-ADA 陽性又は TE-ADA 不確定のいずれにも該当しない被験者

2.7.4.4.2.13.2　TE-ADA

2.7.4.4.2.13.2.1　GPHZ 試験

GPHZ 試験では、チルゼパチド群の 146 例が TE-ADA 評価可能例であった（表 2.7.4.4-78）。このうち、ベースライン時に ADA が検出された被験者（評価可能例）の割合は、チルゼパチド群で 8.2%（12 例）であった。ベースライン時の抗体価の範囲は、1:10 から 1:1280（中央値は 1:20）であった。

治験実施計画書で規定した治験薬の投与期間中、TE-ADA 陽性例の割合は全チルゼパチド群で 75.3%（110 例）であった。投与開始後の抗体価の最大値の範囲は、1:20 から 1:20480（中央値は 1:640）であった。

表 2.7.4.4-78　TE-ADA の状態の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Category	Placebo (N=75) n (%)	TZP 10mg (N=73) n (%)	TZP 15mg (N=77) n (%)	Pooled TZP (N=150) n (%)
Patients Evaluable for TE ADA *a	75 [100.0]	70 [95.9]	76 [98.7]	146 [97.3]
Evaluable Patients with ADA Present at Baseline	6 (8.0)	9 (12.9)	3 (3.9)	12 (8.2)
Patients Postbaseline TE ADA+ *b	0 (0.0)	53 (75.7)	57 (75.0)	110 (75.3)
Treatment-Induced TE ADA+	0 (0.0)	46 (65.7)	56 (73.7)	102 (69.9)
Treatment-Boosted TE ADA+	0 (0.0)	7 (10.0)	1 (1.3)	8 (5.5)
Patients Postbaseline TE ADA Inconclusive *b	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients Postbaseline TE ADA- *b	75 (100.0)	17 (24.3)	19 (25.0)	36 (24.7)

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; N = total number of patients in specified treatment group; n = number of patients in specified category; TE = treatment-emergent; TZP = tirzepatide.

Note: Denominator for percent (%) is the number of patients who are TE ADA Evaluable in each treatment group, except the [%] of which the denominator is the number of the patients who are from the safety population.

*a - A patient is TE ADA Evaluable if there is at least one non-missing test result for TZP ADA for each of the baseline period and the postbaseline period. All percentages are relative to the total number of TE ADA Evaluable patients in each treatment group.

*b - A TE ADA Evaluable patient is considered to be TE ADA+ if the patient has at least one postbaseline titer that is a 4-fold or greater increase in titer from baseline measurement (treatment boosted). If baseline result is ADA NOT Present, then the patient is TE ADA+ if there is at least one postbaseline result of ADA Present with titer >= 1:20 (treatment-induced). A TE ADA evaluable patient is TE ADA Inconclusive if >=20% of the patient's postbaseline samples, drawn pre-dose, are ADA Inconclusive and the patient is not otherwise TE ADA+. A TE ADA Evaluable patient is TE ADA- if not TE ADA+ and not TE ADA Inconclusive.

2.7.4.4.2.13.2.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）では、全チルゼパチド群の 2433 例が TE-ADA 評価可能例であった（表 2.7.4.4-79）。このうち、ベースライン時に ADA が検出された被験者（評価可能例）の割合は、全チルゼパチド群で 8.0%（195 例）であり、チルゼパチド群間で類似していた。ベースライン時の抗体価の範囲は、1:10 から 1:2560（中央値は 1:20）であった。

治験実施計画書で規定した治験薬の投与期間中、TE-ADA 陽性例の割合は全チルゼパチド群で 64.5%（1570 例）であった（表 2.7.4.4-79）。

投与開始後の抗体価の最大値の範囲は、1:20 から 1:20480（中央値は 1:320）であった。

表 2.7.4.4-79 TE-ADA の状態の要約（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

Category	TZP 5mg (N=624) n (%)	TZP 10mg (N=930) n (%)	TZP 15mg (N=931) n (%)	TZP_ALL (N=2485) n (%)
Patients Evaluable for TE ADA *a	613 [98.2]	913 [98.2]	907 [97.4]	2433 [97.9]
Evaluable Patients with ADA Present at Baseline	46 (7.5)	68 (7.4)	81 (8.9)	195 (8.0)
Patients Postbaseline TE ADA+ *b	393 (64.1)	576 (63.1)	601 (66.3)	1570 (64.5)
Treatment-Induced TE ADA+	369 (60.2)	533 (58.4)	557 (61.4)	1459 (60.0)
Treatment-Boosted TE ADA+	24 (3.9)	43 (4.7)	44 (4.9)	111 (4.6)
Patients Postbaseline TE ADA Inconclusive *b	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
Patients Postbaseline TE ADA- *b	219 (35.7)	337 (36.9)	306 (33.7)	862 (35.4)

Abbreviations: ADA = anti-drug antibodies; n = number of participants in specified category; N = total number of participants in specified treatment group; TE = treatment-emergent; TZP = tirzepatide.

Note: Denominator for percent (%) is the number of patients who are TE ADA Evaluable in each treatment group, except the [%] of which the denominator is the number of the patients who are from the safety population.

*a - A participant is TE ADA Evaluable if there is at least one non-missing test result for TZP ADA for each of the baseline period and the postbaseline period.
*b - A TE ADA Evaluable participant is considered to be TE ADA+ if the participant has at least one postbaseline titer that is a 4-fold or greater increase in titer from baseline measurement (treatment boosted). If baseline result is ADA NOT Present, then the participant is TE ADA+ if there is at least one postbaseline result of ADA Present with titer >= 1:20 (treatment-induced). A TE ADA evaluable participant
is TE ADA Inconclusive if >=20% of the participant's postbaseline samples, drawn pre-dose, are ADA Inconclusive and all remaining postbaseline samples are ADA Not Present. A TE ADA Evaluable participant is TE ADA- if not TE ADA+ and not TE ADA Inconclusive.

2.7.4.4.2.13.3 TE-ADA の発現状況別の有害事象

第 2.7.4.4.2.11 項及び第 2.7.4.4.2.12 項に示した SMQ 及び HLT により特定した、過敏症反応及び注射部位反応関連事象の発現割合を、治験実施計画書で規定した治験薬の投与期間中の TE-ADA 陽性又は陰性別に示す。

2.7.4.4.2.13.3.1 GPHZ 試験

TE-ADA 陽性又は陰性別の過敏症反応

過敏症反応を発現した 12 例のうち、8 例が TE-ADA 陽性であった（表 2.7.4.4-80）。

- プラセボ群：0 例
- チルゼパチド 10 mg 群：3 例
- チルゼパチド 15 mg 群：5 例

過敏症反応の発現割合は、TE-ADA 陽性被験者及び TE-ADA 陰性被験者で同様であった。

表 2.7.4.4-80 TE-ADA 陽性又は陰性別の過敏症反応（SMQ 検索又はアルゴリズム検索）の発現割合（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

	Placebo (N=75)		TZP 10 mg (N=73)		TZP 15 mg (N=77)		Pooled TZP (N=150)	
TE-ADA status	**M**	**m (%)**	**M**	**m (%)**	**M**	**m (%)**	**M**	**m (%)**
TE-ADA+	0	0	53	3 (5.7)	57	5 (8.8)	110	8 (7.3)
TE-ADA-	75	2 (2.7)	17	1 (5.9)	19	1 (5.3)	36	2 (5.6)
Inconclusive	0	0	0	0	0	0	0	0
Not evaluable	0	0	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	4	0 (0.0)

Abbreviations: ADA = antidrug antibody; m = number of participants in specified category; M = total number of participants in specified TE-ADA Status; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of participants in specified treatment group; SMQ = Standardized MedDRA Query; TE = treatment-emergent; TZP = tirzepatide.

TE-ADA 陽性又は陰性別の注射部位反応関連事象

注射部位反応関連事象を発現した 13 例のうち、12 例が TE-ADA 陽性であった（表 2.7.4.4-81）。

- プラセボ群：0 例
- チルゼパチド 10 mg 群：6 例
- チルゼパチド 15 mg 群：6 例

注射部位反応関連事象の発現割合は、TE-ADA 陰性被験者と比較して TE-ADA 陽性被験者で高かった。

表 2.7.4.4-81 TE-ADA 陽性又は陰性別の注射部位反応関連事象（高位語）の発現割合（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

	Placebo (N=75)		TZP 10 mg (N=73)		TZP 15 mg (N=77)		Pooled TZP (N=150)	
TE-ADA status	**M**	**m (%)**	**M**	**m (%)**	**M**	**m (%)**	**M**	**m (%)**
TE-ADA+	0	0	53	6 (11.3)	57	6 (10.5)	110	12 (10.9)
TE-ADA-	75	0 (0.0)	17	0 (0.0)	19	1 (5.3)	36	1 (2.8)
Inconclusive	0	0	0	0	0	0	0	0
Not evaluable	0	0	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	4	0 (0.0)

Abbreviations: ADA = antidrug antibody; m = number of participants with at least one treatment-emergent adverse event; M = total number of participants in specified TE-ADA Status; N = total number of participants in specified treatment group; TE = treatment-emergent; TZP = tirzepatide.

2.7.4.4.2.13.3.2 GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

TE-ADA 陽性又は陰性別の過敏症反応

治験実施計画書で規定された治験薬の投与期間中、過敏症反応が認められた被験者の割合は、TE-ADA 陽性被験者（6.1%）で TE-ADA 陰性被験者（2.9%）と比較して高かった（表 2.7.4.4-82）。

- 1 件以上の過敏症反応が認められた TE-ADA 陽性被験者 96 例では、治験薬の投与期間中の ADA 抗体価の範囲は 1:20 から 1:10240 であった。
- ADA 抗体価の最大値が 1:5120 以上であった 77 例のうち 7 例で、軽度又は中等度の過敏症反応の可能性がある事象が発現した（1:5120 以上：5 例、1:10240：2 例）。抗体価の最大値が 1:5120 以上であったその他の 70 例では、過敏症反応は認められなかった。

ADA の発現又は抗体価と、個々の過敏症反応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。

表 2.7.4.4-82 TE-ADA 陽性又は陰性別の過敏症反応（SMQ 検索又はアルゴリズム検索）の発現割合（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

	TZP 5 mg (N=624)		TZP 10 mg (N=930)		TZP 15 mg (N=931)		TZP_ALL (N=2485)	
TE-ADA status	**M**	**m (%)**	**M**	**m (%)**	**M**	**m (%)**	**M**	**m (%)**
TE-ADA+	393	25 (6.4)	576	32 (5.6)	601	39 (6.5)	1570	96 (6.1)
TE-ADA-	219	3 (1.4)	337	13 (3.9)	306	9 (2.9)	862	25 (2.9)
Inconclusive	1	0 (0.0)	0	0	0	0	1	0 (0.0)
Not evaluable	11	2 (18.2)	17	0 (0.0)	24	1 (4.2)	52	3 (5.8)

Abbreviations: ADA = antidrug antibodies; m = number of participants in specified category; M = total number of participants in specified TE-ADA Status; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; N = total number of participants in specified treatment group; SMQ = Standardized MedDRA Query; TE = treatment-emergent; TZP = tirzepatide.

Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

TE-ADA 陽性又は陰性別の注射部位反応関連事象

治験実施計画書で規定された治験薬の投与期間中、注射部位反応関連事象が認められた被験者の割合は、TE-ADA 陽性被験者（11.5%）で TE-ADA 陰性被験者（1.0%）と比較して高かった（表 2.7.4.4-83）。

- 1 件以上の注射部位反応が認められた TE-ADA 陽性被験者 180 例では、治験薬の投与期間中の ADA 抗体価の範囲は 1:20 から 1:20480 であった。
- ADA 抗体価の最大値が 1:5120 以上であった 77 例のうち 16 例で、軽度又は中等度の注射部位反応関連事象が発現した。抗体価の最大値が 1 例で 1:20480 であり、本被験者は投与 72 週時に抗体価の最大値に達する前に 2 件の軽度な注射部位反応関連事象を発現した。最大値が 1:5120 以上であったその他の 61 例では、注射部位反応関連事象は認められなかった。

ADA の発現又は抗体価と、個々の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。

表 2.7.4.4-83　TE-ADA 陽性又は陰性別の注射部位反応関連事象（高位語）の発現割合（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 及び GPHL 試験［Pooled 解析］）

	TZP 5 mg (N=624)		TZP 10 mg (N=930)		TZP 15 mg (N=931)		TZP_ALL (N=2485)	
TE-ADA status	**M**	**m (%)**	**M**	**m (%)**	**M**	**m (%)**	**M**	**m (%)**
TE ADA+	393	33 (8.4)	576	74 (12.8)	601	73 (12.1)	1570	180 (11.5)
TE-ADA-	219	2 (0.9)	337	4 (1.2)	306	3 (1.0)	862	9 (1.0)
Inconclusive	1	0 (0.0)	0	0	0	0	1	0 (0.0)
Not evaluable	11	0 (0.0)	17	1 (5.9)	24	1 (4.2)	52	2 (3.8)

Abbreviations: ADA = anti-drug antibodies; m = number of participants with at least one treatment-emergent adverse event; M = total number of participants in specified TE-ADA Status; N = total number of participants in specified treatment group; TE = treatment-emergent; TZP = tirzepatide.
Note: TZP 5 mg arm is only from GPHK.

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

2.7.4.4.2.13.4.1　GPHZ 試験

重篤な過敏症反応は発現しなかった。また、TE-ADA 陽性被験者で発現したすべての過敏症反応は軽度であった。

なお、高度のアナフィラキシーショックがチルゼパチド 15 mg 群の 1 例に認められたが（第 2.7.4.4.2.11.2.1 項）、本被験者は TE-ADA 陰性であった。本事象は、治験薬との因果関係が否定された。

すべての注射部位反応は、軽度であり非重篤であった。

2.7.4.4.2.13.4.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

過敏症反応の大多数は軽度又は中等度であった。高度な過敏症反応が認められたチルゼパチド群の 3 例（0.12%）のうち、高度の発疹が認められた 1 例（第 2.7.4.4.2.11.2.2 項）は TE-ADA 陽性であった。

- GPHK 試験：本被験者はチルゼパチド 10 mg 群に割り付けられ、高度の発疹が認められ、TE-ADA 陽性であった。ベースライン時には ADA が検出されなかった。本被験者では投与 30 日目に軽度の注射部位内出血、投与 37 日目に軽度の注射部位発疹、投与 42 日目に軽度の発疹、及び投与 80 日目に高度の発疹が認められた。投与 42 日目に TE-ADA 陽性（抗体価 1:40）となり、投与 84 日目には抗体価が最大に達した（1:1280）。投与 335 日目及び投与 506 日目、及び安全性の後観察期間では ADA は検出されなかった。投与 112 日目に、高度の発疹のため治験薬の投与を中止した。治験薬の最終投与日は投与 72 日目であった。

注射部位反応関連事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった。

2.7.4.4.2.13.5　免疫原性の結論

チルゼパチドを投与した肥満又は過体重の被験者ではTE-ADAを含む免疫反応が認められる可能性がある。GPHZ試験では注射部位反応関連事象、GPHK及びGPHL試験（Pooled解析）では過敏症反応又は注射部位反応関連事象の発現割合が、TE-ADA陰性被験者と比較してTE-ADA陽性被験者で高かった。しかし、これらの重症度は大部分が軽度又は中等度であり、高度又は重篤な事象が認められた被験者はごく少数であった。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。この結果はチルゼパチドの既知の臨床プロファイルと類似している。

2.7.4.4.2.14　代謝性アシドーシス

本項ではT2Dを有する肥満被験者を対象としたGPHL試験のデータを記載する。

以下のMedDRA PTを含む検索式を用いて、GPHL試験で代謝性アシドーシスを発現した被験者を特定した。

糖尿病性ケトアシドーシス	ケトアシドーシス
正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス	ケトン尿
糖尿病性ケトーシス	糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡
ケトーシス	乳酸アシドーシス
尿中ケトン体陽性	血中ケトン体
血中ケトン体増加	尿中ケトン体
血中ケトン体陽性	

GPHL試験では、代謝性アシドーシスは認められなかった（GPHL試験治験総括報告書［第5.3.5.1.4項］Section 5.2.1.5.16）。

2.7.4.4.2.14.1　代謝性アシドーシスの結論

本結果から、チルゼパチドと代謝性アシドーシスの発現の関連性は示唆されなかった。

2.7.4.4.2.15　レスキュー治療を必要とする高血糖

本項では、T2Dを有する肥満被験者を対象としたGPHL試験のデータを記載する。

GPHL試験で、目標血糖値に到達しない被験者に対して、治験担当医師がレスキュー治療の開始を判断する基準として用いた、事前に規定した重症持続性高血糖の基準を、以下に記載した。

治験担当医師は、被験者が投与レジメンを完全に遵守し、持続性高血糖を引き起こす急性症状がないことを最初に確認することとした。

基準	無作為化後の期間
270 mg/dL超（15.0 mmol/L超）[a]	0～8週
240 mg/dL超（13.3 mmol/L超）[a]	9～16週
200 mg/dL超（11.1 mmol/L超）[a]	16週以降
HbA1c 8.5%以上（69 mmol/mol以上）	24週時点以降（1つの値のみ必要）

a　空腹時血糖自己測定値が連続する2週間で少なくとも2回確認された場合

GPHL 試験では、持続性高血糖によりレスキュー治療を受けた被験者はチルゼパチド群で計 16 例（2.6%）、プラセボ群で 99 例（32.2%）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.8.16 ）。

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

持続性高血糖によりレスキュー治療を受けた被験者の割合はチルゼパチド群で低く、チルゼパチドと持続性高血糖の関連性は示唆されていない。GPHL 試験の結果はチルゼパチドの既知の安全性プロファイルと一貫している。

2.7.4.4.2.16　糖尿病網膜症

本項では、T2D を有する肥満被験者を対象とした GPHL 試験のデータを記載する。

糖尿病網膜症は、網膜血管の損傷によって引き起こされる糖尿病の微小血管の合併症である。

血糖コントロールは、糖尿病網膜症の新規発現リスクを低減させ、既存の糖尿病網膜症の長期的な進行を遅らせる（Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993、UKPDS 1998）。一方で血糖コントロールの急速な改善は、糖尿病患者での糖尿病網膜症の早期及び一時的な増悪と関連している（Lauritzen et al.1983、Lauritzen et al.1985、Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1998、Shurter et al. 2013、Fullerton et.al 2014、Bain et al. 2019）。

糖尿病の合併症である糖尿病網膜症は以下のとおり定義した。

- 網膜光凝固術を必要とするもの
- 硝子体注射による治療を行うもの
- 硝子体出血が発現したもの
- 又は糖尿病に関連する失明

GPHL 試験では、無作為化前のスクリーニング期に、認定された眼科専門医による散瞳眼底検査により適格性を確認し、増殖性糖尿病網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、又は急性治療を要する非増殖性糖尿病網膜症の既往歴を有する患者を除外した。糖尿病網膜症の増悪の疑いがある臨床的症状が発現した場合、散瞳眼底検査の追跡調査を実施した。

治験中に眼底検査を繰り返し受けた被験者、及び糖尿病膜症合併症のカスタマイズされた検索による有害事象について本項に要約する。

糖尿病網膜症の評価

以下の指標を用いて糖尿病網膜症を評価した。

- 眼底検査
- 糖尿病網膜症合併症の可能性がある事象の、カスタマイズされた MedDRA 検索

2.7.4.4.2.16.1　眼底検査

GPHL 試験では、眼底検査結果の悪化がチルゼパチド群の計 5 例（0.8%）及びプラセボ群の 2 例（0.7%）に認められた（GPHL 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.4 項］Section 5.2.1.5.3）。

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

糖尿病網膜症の可能性がある事象に関する以下の MedDRA PT に基づくカスタマイズされた検索を実施した。

黒内障	眼底検査異常	網膜浮腫
一過性黒内障	眼球内注射	網膜手術
動脈硬化性網膜症	黄斑剥離	網膜肥厚
失明	黄斑浮腫	網膜血管障害
一過性失明	黄斑症	網膜血管閉塞
片側失明	非感染性脈絡網膜炎	網膜静脈閉塞
脈絡膜血管新生	非感染性網膜炎	網膜炎
嚢胞様黄斑浮腫	水晶体線維柱帯切除	網膜症
黄斑網膜色素上皮剥離	網膜血管瘤	出血性網膜症
網膜色素上皮剥離	網膜動静脈奇形	高血圧性網膜症
糖尿病性失明	網膜動脈塞栓症	粘度亢進網膜症
糖尿病性眼病変	網膜動脈閉塞	増殖性網膜症
糖尿病性網膜浮腫	網膜動脈狭窄	閃輝暗点
糖尿病網膜症	網膜側副血管	突然視力消失
糖尿病性ぶどう膜炎	網膜冷凍アブレーション	静脈うっ滞網膜症
複視	網膜剥離	霧視
滲出性網膜症	網膜滲出物	視力障害
眼レーザー手術	網膜出血	視力低下
眼底検査	網膜レーザー凝固	一過性視力低下
	網膜血管新生	硝子体切除

GPHL 試験での糖尿病網膜症の可能性がある TEAE は、チルゼパチド群の計 7 例（1.2%）及びプラセボ群の 2 例（0.7%）に認められた（表 2.7.4.4-84）。重篤な事象は認められなかった。

表 2.7.4.4-84 糖尿病網膜症の可能性がある事象の要約（GPHL 試験）

n (%)				
基本語	**Preferred Term**	**Placebo (N=307)**	**TZP 10 mg (N=302)**	**TZP 15 mg (N=303)**
有害事象発現割合（%）	Subjects with ≥1 treatment-emergent diabetic retinopathy complication	2 (0.7)	5 (1.7)	2 (0.7)
糖尿病網膜症	Diabetic retinopathy	1 (0.3)	3 (1.0)	0
霧視	Vision blurred	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)
糖尿病性網膜浮腫	Diabetic retinal oedema	0	0	1 (0.3)
黄斑浮腫	Macular oedema	1 (0.3)	0	0

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of participants with events meeting specified criteria; N = number of participants who were randomly assigned and received ≥1 dose of the study drug; TZP = tirzepatide.
事象名：MedDRA/J ver25.1

2.7.4.4.2.16.3 糖尿病網膜症の結論

眼底検査により確認された糖尿病網膜症合併症の新規発現又は悪化の発現割合は低く、チルゼパチド群とプラセボ群で同程度であった。この結果はチルゼパチド及び他の GLP-1 受容体作動薬を投与した時の眼底検査の結果及びチルゼパチドの既知の安全性プロファイルと一貫している。

全体として、これらの結果は、試験集団にチルゼパチドを投与することで網膜症の増悪のリスクが増加することを示すものではなかった。糖尿病網膜症の進行に対するチルゼパチドの影響をさらに評価するため、SURPASS-CVOT 試験補遺が進行中である。

2.7.4.4.2.17　切断又は末梢血行再建

本項では、T2D を有する肥満被験者を対象とした GPHL 試験のデータを記載する。

2.7.4.4.2.17.1　背景

2015～2020 年に、四肢切断又は末梢血行再建の実施の疫学を記述する目的で、米国の IBM® MarketScan®データベースの、成人 T2D 患者 500 万人及び糖尿病を有していない成人 6000 万人のデータが解析された。対象となる事象は、データベースに記録された ICD-9、ICD-10 及び CPT コードにより定義された。この解析の結果、T2D 患者は糖尿病を有していない一般的な集団と比較して、四肢切断又は末梢血行再建の実施の割合が高いことが示された。

チルゼパチドの臨床開発プログラムで切断又は末梢血行再建が認められた被験者を特定するために、以下の MedDRA PT を用いた。

- 切断
- 末梢血行再建

加えて、社内安全性データベースの症例叙述から、切断を必要とした被験者を特定した。

2.7.4.4.2.17.2　切断又は末梢血行再建の有害事象

GPHL 試験では、切断又は末梢血行再建の TEAE がチルゼパチド群の計 4 例（0.66%）及びプラセボ群の 3 例（0.98%）に認められた（GPHL 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.4 項］Section 5.2.1.5.17）。

- チルゼパチド 10 mg 群：2 例（PT「末梢静脈疾患」及び「四肢外傷性切断」）
- チルゼパチド 15 mg 群：2 例（PT「シャント血栓症」及び「蜂巣炎」）
- プラセボ群：3 例（PT「壊疽」、「糖尿病性足病変」、及び「骨髄炎」）

7 例のうち 2 例は末梢血管疾患を合併していた。

切断は 6 例（チルゼパチド群：計 3 例、プラセボ群：3 例）に認められ、そのうち 1 例（チルゼパチド 10 mg 群）は事故（四肢外傷性切断）によるものであった。残りのチルゼパチド群の 2 例は事故以外の事象であり、発現率は 0.26 件/100 人年であった。

末梢血行再建はチルゼパチド群の 1 例に認められ、発現率は 0.13 件/100 人年であった。プラセボ群では末梢血行再建の事象は発現しなかった。

2.7.4.4.2.17.3　切断又は末梢血行再建の結論

GPHL 試験のチルゼパチド群での切断及び末梢血行再建の発現率は、チルゼパチドの既知の安全性プロファイルと一貫していた。発現割合が低いこと、また発現した被験者の数例は末梢血管疾患を合併していたことから、チルゼパチドと切断及び末梢血行再建の関連は示唆されなかった。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　日本人集団と全体集団の比較

国際共同治験である GPHK 及び GPHL 試験には日本人が組み入れられたため、本項では各試験の全体集団と日本人集団の主な安全性の結果を比較した。

GPHK 及び GPHL 試験の日本人集団の安全性の結果の詳細は、第 2.7.4.7 項に示した。

2.7.4.5.1.1　被験者の内訳

GPHK 及び GPHL 試験の被験者の内訳（日本人集団及び全体集団）は、第 2.7.3.3.3.2.1 項を参照。

2.7.4.5.1.2　人口統計学特性及びベースライン疾患特性

各試験で、日本人集団と全体集団の人口統計学特性及びベースライン疾患特性の類似性を検討した。その結果、日本人集団と全体集団で、以下に示す一部の人口統計学特性及びベースライン疾患特性が異なる傾向が認められたものの、安全性を評価するうえで問題となる違いではなかった（第 2.7.3.3.3.2.2 項）。

- 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（GPHL 試験のみ）

2.7.4.5.1.3　有害事象の要約

2.7.4.5.1.3.1　GPHK 試験

GPHK 試験の TEAE の発現割合は、日本人集団及び全体集団では各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった。重篤な有害事象の発現割合は、日本人集団及び全体集団のいずれでも、各チルゼパチド群及びプラセボ群で大きな違いはなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、全体集団で、各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高く、日本人集団では各チルゼパチド群及びプラセボ群で大きな違いはなかった。（第 2.7.4.5.1.6.1.1 項参照）。

全体として、日本人集団と全体集団の間で特筆すべき違いは認められなかった（表 2.7.4.5-1）。

表 2.7.4.5-1　有害事象の要約（安全性解析対象集団、日本人集団及び全体集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 試験）

日本人集団

	Placebo (N=27)		TZP 5mg (N=24)		TZP 10mg (N=22)		TZP 15mg (N=29)		p-values Pairwise*d		
Number of Subjects*a	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Placebo vs TZP 5mg	Placebo vs TZP 10mg	Placebo vs TZP 15mg
Deaths*b	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-
Serious Adverse Events	1	(3.7)	2	(8.3)	0	(0.0)	1	(3.4)	0.595	>.999	>.999
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.9)	-	-	0.492
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	2	(6.9)	0.471	-	0.492
Treatment-emergent Adverse Events	16	(59.3)	18	(75.0)	14	(63.6)	22	(75.9)	0.372	0.777	0.254
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	3	(11.1)	10	(41.7)	12	(54.5)	15	(51.7)	0.023	0.002	0.002

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type; ; TZP = tirzepatide; - = not calculable
*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d - p-values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's exact test.

全体集団

Number of Subjects*a	Placebo (N=637) n	(%)	TZP 5mg (N=624) n	(%)	TZP 10mg (N=628) n	(%)	TZP 15mg (N=628) n	(%)	p-values Pairwise*d Placebo vs TZP 5mg	Placebo vs TZP 10mg	Placebo vs TZP 15mg
Deaths*b	4	(0.6)	4	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	>.999	0.374	0.374
Serious Adverse Events	44	(6.9)	39	(6.3)	42	(6.7)	32	(5.1)	0.651	0.911	0.194
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	16	(2.5)	14	(2.2)	16	(2.5)	21	(3.3)	0.854	>.999	0.408
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	20	(3.1)	28	(4.5)	44	(7.0)	40	(6.4)	0.240	0.002	0.008
Treatment-emergent Adverse Events	458	(71.9)	505	(80.9)	514	(81.8)	495	(78.8)	<.001	<.001	0.005
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	194	(30.5)	347	(55.6)	391	(62.3)	384	(61.1)	<.001	<.001	<.001

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type; ; TZP = tirzepatide
*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d - p-values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's exact test.

2.7.4.5.1.3.2　GPHL 試験

GPHL 試験の TEAE 及び試験の中止に至った有害事象の発現割合は、日本人集団及び全体集団のいずれでも、各チルゼパチド群とプラセボ群で類似していた。

全体として、日本人集団と全体集団の間で特筆すべき違いは認められなかった（表 2.7.4.5-2）。

表 2.7.4.5-2 有害事象の要約（安全性解析対象集団、日本人集団及び全体集団［GCP 違反例を除く］）（GPHL 試験）

日本人集団

	Placebo (N=13)		TZP 10mg (N=14)		TZP 15mg (N=14)		p-values Pairwise*d	
Number of Subjects*a	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Placebo vs TZP 10mg	Placebo vs TZP 15mg
Deaths*b	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-
Serious Adverse Events	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0.481	0.481
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.1)	-	>.999
Treatment-emergent Adverse Events	12	(92.3)	13	(92.9)	13	(92.9)	>.999	>.999
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	1	(7.7)	7	(50.0)	5	(35.7)	0.033	0.165

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type; ; TZP = tirzepatide; - = not calculable
*a – Subjects may be counted in more than one category.
*b – Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c – Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d – p-values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher’s exact test.

全体集団

Number of Subjects*a	Placebo (N=307) n	(%)	TZP 10mg (N=302) n	(%)	TZP 15mg (N=303) n	(%)	p-values Pairwise*d Placebo vs TZP 10mg	Placebo vs TZP 15mg
Deaths*b	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0.246	-
Serious Adverse Events	23	(7.5)	17	(5.6)	26	(8.6)	0.414	0.657
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	5	(1.6)	3	(1.0)	5	(1.7)	0.725	>.999
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	12	(3.9)	12	(4.0)	22	(7.3)	>.999	0.079
Treatment-emergent Adverse Events	232	(75.6)	232	(76.8)	216	(71.3)	0.775	0.235
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	83	(27.0)	147	(48.7)	143	(47.2)	<.001	<.001

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type; ; TZP = tirzepatide; - = not calculable
*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d - p-values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's exact test.

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

2.7.4.5.1.4.1　GPHK 試験

GPHK 試験で、TEAE の発現割合及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、日本人集団及び全体集団のいずれでも各チルゼパチド群でプラセボ群より高かった（表 2.7.4.5-3、表 2.7.4.5-4）。

日本人集団、全体集団共に、いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、SOC「胃腸障害」が最も多かった。SOC「胃腸障害」の各事象は、各チルゼパチド群でプラセボ群より発現割合が高かった（表 2.7.4.5-3、表 2.7.4.5-7）。全体集団でのいずれかの投与群で 2%以上発現した TEAE の発現時期別の発現例数を表 2.7.4.7-2 に示す。

表 2.7.4.5-3　いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団、日本人集団及び全体集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 試験）

日本人集団

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=27)	TZP 5mg (N=24)	TZP 10mg (N=22)	TZP 15mg (N=29)
有害事象発現例数（%）	Patients with any TEAE	16 (59.3)	18 (75.0)	14 (63.6)	22 (75.9)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	6 (22.2)	11 (45.8)	9 (40.9)	15 (51.7)
悪心	Nausea	1 (3.7)	1 (4.2)	3 (13.6)	6 (20.7)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	4 (13.8)
便秘	Constipation	2 (7.4)	6 (25.0)	4 (18.2)	4 (13.8)
下痢	Diarrhoea	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.5)	4 (13.8)
嘔吐	Vomiting	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (6.9)
齲歯	Dental caries	2 (7.4)	1 (4.2)	2 (9.1)	1 (3.4)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	1 (3.7)	2 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.4)
腹部膨満	Abdominal distension	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	4 (14.8)	3 (12.5)	7 (31.8)	6 (20.7)
発熱	Pyrexia	3 (11.1)	2 (8.3)	3 (13.6)	4 (13.8)
注射部位反応	Injection site reaction	0 (0.0)	1 (4.2)	5 (22.7)	1 (3.4)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	6 (22.2)	4 (16.7)	4 (18.2)	3 (10.3)
胃腸炎	Gastroenteritis	1 (3.7)	1 (4.2)	2 (9.1)	0 (0.0)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	Investigations	3 (11.1)	1 (4.2)	1 (4.5)	4 (13.8)
体重減少	Weight decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	2 (6.9)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	1 (3.7)	4 (16.7)	1 (4.5)	5 (17.2)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=27)	TZP 5mg (N=24)	TZP 10mg (N=22)	TZP 15mg (N=29)
食欲減退	Decreased appetite	0 (0.0)	3 (12.5)	1 (4.5)	5 (17.2)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (7.4)	3 (12.5)	2 (9.1)	4 (13.8)
背部痛	Back pain	1 (3.7)	2 (8.3)	1 (4.5)	1 (3.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.5)	1 (3.4)
子宮平滑筋腫 *b	Uterine leiomyoma *b	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
前立腺癌 *a	Prostate cancer *a	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	3 (11.1)	2 (8.3)	2 (9.1)	3 (10.3)
頭痛	Headache	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	3 (10.3)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
月経困難症 *b	Dysmenorrhoea *b	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
卵巣嚢胞 *b	Ovarian cyst *b	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (7.4)	2 (8.3)	3 (13.6)	3 (10.3)
接触皮膚炎	Dermatitis contact	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	1 (3.4)
子宮摘出 *b	Hysterectomy *b	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
卵管摘除 *b	Salpingectomy *b	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
片側卵管卵巣摘除 *b	Salpingo-oophorectomy unilateral *b	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)

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

*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=17(Placebo), N=15(TZP 5mg), N=15(TZP 10mg), N=19(TZP 15mg).
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=10(Placebo), N=9(TZP 5mg), N=7(TZP 10mg), N=10(TZP 15mg).
事象名：MedDRA/J ver24.1

全体集団

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=637)	TZP 5mg (N=624)	TZP 10mg (N=628)	TZP 15mg (N=628)
有害事象発現例数（%）	Patients with any TEAE	458 (71.9)	505 (80.9)	514 (81.8)	495 (78.8)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	193 (30.3)	346 (55.4)	382 (60.8)	371 (59.1)
悪心	Nausea	61 (9.6)	154 (24.7)	210 (33.4)	195 (31.1)
下痢	Diarrhoea	46 (7.2)	118 (18.9)	134 (21.3)	144 (22.9)
嘔吐	Vomiting	11 (1.7)	52 (8.3)	68 (10.8)	77 (12.3)
便秘	Constipation	37 (5.8)	104 (16.7)	109 (17.4)	74 (11.8)
消化不良	Dyspepsia	26 (4.1)	56 (9.0)	61 (9.7)	70 (11.1)
おくび	Eructation	4 (0.6)	24 (3.8)	33 (5.3)	35 (5.6)
腹痛	Abdominal pain	21 (3.3)	31 (5.0)	33 (5.3)	31 (4.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	70 (11.0)	104 (16.7)	126 (20.1)	128 (20.4)
注射部位反応	Injection site reaction	2 (0.3)	18 (2.9)	36 (5.7)	29 (4.6)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	230 (36.1)	225 (36.1)	229 (36.5)	185 (29.5)
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	90 (14.1)	94 (15.1)	98 (15.6)	82 (13.1)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	74 (11.6)	89 (14.3)	99 (15.8)	77 (12.3)
食欲減退	Decreased appetite	21 (3.3)	59 (9.5)	73 (11.6)	54 (8.6)
神経系障害	Nervous system disorders	93 (14.6)	101 (16.2)	107 (17.0)	97 (15.4)
頭痛	Headache	42 (6.6)	41 (6.6)	43 (6.8)	41 (6.5)
浮動性めまい	Dizziness	15 (2.4)	26 (4.2)	35 (5.6)	26 (4.1)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	36 (5.7)	68 (10.9)	65 (10.4)	77 (12.3)
脱毛症	Alopecia	6 (0.9)	32 (5.1)	31 (4.9)	36 (5.7)

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

*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=203(Placebo), N=201(TZP 5mg), N=205(TZP 10mg), N=203(TZP 15mg).
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=434(Placebo), N=423(TZP 5mg), N=423(TZP 10mg), N=425(TZP 15mg).
事象名：MedDRA/J ver24.1

表 2.7.4.5-4　いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団、日本人集団及び全体集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 試験）

日本人集団

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=27)	TZP 5mg (N=24)	TZP 10mg (N=22)	TZP 15mg (N=29)
有害事象発現例数（%）	Patients with any TEAE	3 (11.1)	10 (41.7)	12 (54.5)	15 (51.7)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	1 (3.7)	8 (33.3)	8 (36.4)	12 (41.4)
悪心	Nausea	0 (0.0)	1 (4.2)	3 (13.6)	5 (17.2)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	4 (13.8)
便秘	Constipation	1 (3.7)	5 (20.8)	4 (18.2)	4 (13.8)
下痢	Diarrhoea	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	2 (6.9)
嘔吐	Vomiting	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (6.9)
腹部膨満	Abdominal distension	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	1 (3.7)	1 (4.2)	5 (22.7)	1 (3.4)
注射部位反応	Injection site reaction	0 (0.0)	1 (4.2)	5 (22.7)	1 (3.4)
臨床検査	Investigations	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (4.5)	2 (6.9)
体重減少	Weight decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	2 (6.9)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0)	2 (8.3)	1 (4.5)	5 (17.2)
食欲減退	Decreased appetite	0 (0.0)	2 (8.3)	1 (4.5)	5 (17.2)

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP=tirzepatide.
因果関係の判定基準：「なし」、「あり」の２段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。
*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=17(Placebo), N=15(TZP 5mg), N=15(TZP 10mg), N=19(TZP 15mg).
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=10(Placebo), N=9(TZP 5mg), N=7(TZP 10mg), N=10(TZP 15mg).
事象名：MedDRA/J ver24.1

全体集団

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=637)	TZP 5mg (N=624)	TZP 10mg (N=628)	TZP 15mg (N=628)
有害事象発現例数（%）	Patients with any TEAE	194 (30.5)	347 (55.6)	391 (62.3)	384 (61.1)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	140 (22.0)	293 (47.0)	336 (53.5)	329 (52.4)
悪心	Nausea	51 (8.0)	131 (21.0)	193 (30.7)	179 (28.5)
下痢	Diarrhoea	36 (5.7)	96 (15.4)	112 (17.8)	120 (19.1)
嘔吐	Vomiting	5 (0.8)	42 (6.7)	63 (10.0)	67 (10.7)
便秘	Constipation	26 (4.1)	84 (13.5)	88 (14.0)	63 (10.0)
消化不良	Dyspepsia	20 (3.1)	49 (7.9)	51 (8.1)	62 (9.9)
おくび	Eructation	4 (0.6)	24 (3.8)	31 (4.9)	32 (5.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	24 (3.8)	66 (10.6)	96 (15.3)	87 (13.9)
注射部位反応	Injection site reaction	2 (0.3)	17 (2.7)	35 (5.6)	28 (4.5)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	23 (3.6)	59 (9.5)	73 (11.6)	47 (7.5)
食欲減退	Decreased appetite	19 (3.0)	55 (8.8)	69 (11.0)	46 (7.3)

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP=tirzepatide.
因果関係の判定基準：「なし」、「あり」の２段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。
*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=203(Placebo), N=201(TZP 5mg), N=205(TZP 10mg), N=203(TZP 15mg).
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=434(Placebo), N=423(TZP 5mg), N=423(TZP 10mg), N=425(TZP 15mg).
事象名：MedDRA/J ver24.1

2.7.4.5.1.4.2　GPHL 試験

GPHL 試験で、TEAE の発現割合は、日本人集団及び全体集団のいずれでもプラセボ群と各チルゼパチド群で大きな違いはなかった（表 2.7.4.5-5）。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、日本人集団及び全体集団のいずれでも各チルゼパチド群でプラセボ群より高かった（表 2.7.4.5-6）。

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象は、全体集団では SOC「胃腸障害」が最も多く、日本人集団では SOC「感染症および寄生虫症」が最も多く、次いで SOC「胃腸障害」が多かった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象はいずれの集団でも SOC「胃腸障害」が最も多かった。いずれの集団でも、SOC「胃腸障害」の各事象のほとんどは、各チルゼパチド群でプラセボ群より発現割合が高かった（表 2.7.4.5-5、表 2.7.4.5-8）。全体集団でのいずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象の発現時期別の TEAE を表 2.7.4.7-3 に示す。

表 2.7.4.5-5　いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団、日本人集団及び全体集団［GCP 違反例を除く］）（GPHL 試験）

日本人集団

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=13)	TZP 10mg (N=14)	TZP 15mg (N=14)
有害事象発現例数（%）	Patients with any TEAE	12 (92.3)	13 (92.9)	13 (92.9)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.1)
鉄欠乏性貧血	Iron deficiency anaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
脾腫	Splenomegaly	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	Cardiac disorders	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.1)
頻脈	Tachycardia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
上室性期外収縮	Supraventricular extrasystoles	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	Eye disorders	2 (15.4)	1 (7.1)	5 (35.7)
白内障	Cataract	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)
結膜出血	Conjunctival haemorrhage	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
糖尿病性網膜浮腫	Diabetic retinal oedema	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
強膜炎	Scleritis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	Eyelid oedema	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
点状角膜炎	Punctate keratitis	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	2 (15.4)	8 (57.1)	7 (50.0)
便秘	Constipation	0 (0.0)	1 (7.1)	3 (21.4)
下痢	Diarrhoea	0 (0.0)	5 (35.7)	2 (14.3)
悪心	Nausea	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (14.3)
嘔吐	Vomiting	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (14.3)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=13)	TZP 10mg (N=14)	TZP 15mg (N=14)
口角口唇炎	Angular cheilitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
腸炎	Enterocolitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
大腸ポリープ	Large intestine polyp	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)
齲歯	Dental caries	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
歯嚢胞	Dental cyst	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
出血性腸憩室	Diverticulum intestinal haemorrhagic	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃ポリープ	Gastric polyps	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
びらん性胃炎	Gastritis erosive	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂孔ヘルニア	Hiatus hernia	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
メレナ	Melaena	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	4 (30.8)	3 (21.4)	4 (28.6)
注射部位反応	Injection site reaction	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (14.3)
発熱	Pyrexia	3 (23.1)	2 (14.3)	2 (14.3)
倦怠感	Malaise	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
ワクチン接種部位疼痛	Vaccination site pain	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆石症	Cholelithiasis	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	4 (30.8)	4 (28.6)	10 (71.4)
胃腸炎	Gastroenteritis	2 (15.4)	0 (0.0)	3 (21.4)
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	0 (0.0)	3 (21.4)	2 (14.3)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=13)	TZP 10mg (N=14)	TZP 15mg (N=14)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	1 (7.7)	2 (14.3)	2 (14.3)
精巣上体炎 *a	Epididymitis *a	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
コロナウイルス感染	Coronavirus infection	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.1)
感染性腸炎	Enteritis infectious	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
帯状疱疹	Herpes zoster	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
鼻炎	Rhinitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
副鼻腔炎	Sinusitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
尿道炎	Urethritis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
膀胱炎	Cystitis	1 (7.7)	1 (7.1)	0 (0.0)
外陰部腟カンジダ症 *b	Vulvovaginal candidiasis *b	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	1 (7.7)	2 (14.3)	1 (7.1)
節足動物刺傷	Arthropod sting	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
靭帯捻挫	Ligament sprain	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
刺創	Stab wound	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙破折	Tooth fracture	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
臨床検査	Investigations	0 (0.0)	3 (21.4)	2 (14.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)
アミラーゼ増加	Amylase increased	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
リパーゼ増加	Lipase increased	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)
膵酵素増加	Pancreatic enzymes increased	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	1 (7.7)	1 (7.1)	1 (7.1)
脱水	Dehydration	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
食欲減退	Decreased appetite	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=13)	TZP 10mg (N=14)	TZP 15mg (N=14)
高血糖	Hyperglycaemia	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (30.8)	5 (35.7)	4 (28.6)
筋肉痛	Myalgia	2 (15.4)	2 (14.3)	3 (21.4)
関節痛	Arthralgia	2 (15.4)	1 (7.1)	1 (7.1)
頚部痛	Neck pain	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
変形性関節症	Osteoarthritis	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
四肢痛	Pain in extremity	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
関節周囲炎	Periarthritis	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)
浮動性めまい	Dizziness	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.1)
腎石灰沈着症	Nephrocalcinosis	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.1)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
乳房嚢胞	Breast cyst	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	2 (14.3)	1 (7.1)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	0 (0.0)	2 (14.3)	1 (7.1)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
湿疹	Eczema	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	1 (7.7)	1 (7.1)	2 (14.3)
抜歯	Tooth extraction	1 (7.7)	1 (7.1)	2 (14.3)

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

*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=9(Placebo), N=10(TZP 10mg), N=11(TZP 15mg).
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=4(Placebo), N=4(TZP 10mg), N=3(TZP 15mg).
事象名：MedDRA/J ver25.1

全体集団

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=307)	TZP 10mg (N=302)	TZP 15mg (N=303)
有害事象発現例数（%）	Patients with any TEAE	232 (75.6)	232 (76.8)	216 (71.3)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	87 (28.3)	137 (45.4)	145 (47.9)
下痢	Diarrhoea	27 (8.8)	59 (19.5)	65 (21.5)
悪心	Nausea	20 (6.5)	60 (19.9)	65 (21.5)
嘔吐	Vomiting	10 (3.3)	32 (10.6)	39 (12.9)
便秘	Constipation	12 (3.9)	24 (7.9)	27 (8.9)
腹痛	Abdominal pain	7 (2.3)	12 (4.0)	22 (7.3)
消化不良	Dyspepsia	9 (2.9)	22 (7.3)	22 (7.3)
おくび	Eructation	2 (0.7)	19 (6.3)	13 (4.3)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	127 (41.4)	106 (35.1)	95 (31.4)
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	52 (16.9)	52 (17.2)	33 (10.9)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	21 (6.8)	10 (3.3)	12 (4.0)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	17 (5.5)	8 (2.6)	9 (3.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	68 (22.1)	51 (16.9)	43 (14.2)
食欲減退	Decreased appetite	7 (2.3)	29 (9.6)	30 (9.9)
高血糖	Hyperglycaemia	44 (14.3)	6 (2.0)	4 (1.3)
神経系障害	Nervous system disorders	27 (8.8)	43 (14.2)	38 (12.5)
浮動性めまい	Dizziness	5 (1.6)	17 (5.6)	8 (2.6)

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

*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=149(Placebo), N=146(TZP 10mg), N=146(TZP 15mg).
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=158(Placebo), N=156(TZP 10mg), N=157(TZP 15mg).
事象名：MedDRA/J ver25.1

表 2.7.4.5-6　いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団、日本人集団及び全体集団［GCP 違反例を除く］）（GPHL 試験）

日本人集団

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=13)	TZP 10mg (N=14)	TZP 15mg (N=14)
有害事象発現例数（%）	Patients with any TEAE	1 (7.7)	7 (50.0)	5 (35.7)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
鉄欠乏性貧血	Iron deficiency anaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	1 (7.7)	6 (42.9)	3 (21.4)
便秘	Constipation	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (14.3)
悪心	Nausea	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (14.3)
嘔吐	Vomiting	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (14.3)
下痢	Diarrhoea	0 (0.0)	5 (35.7)	1 (7.1)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)
出血性腸憩室	Diverticulum intestinal haemorrhagic	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (14.3)
注射部位反応	Injection site reaction	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (14.3)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
胃腸炎	Gastroenteritis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
臨床検査	Investigations	0 (0.0)	3 (21.4)	0 (0.0)
アミラーゼ増加	Amylase increased	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
リパーゼ増加	Lipase increased	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)
膵酵素増加	Pancreatic enzymes increased	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=13)	TZP 10mg (N=14)	TZP 15mg (N=14)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
食欲減退	Decreased appetite	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
浮動性めまい	Dizziness	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP=tirzepatide.
因果関係の判定基準：「なし」、「あり」の２段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。
*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=9(Placebo), N=10(TZP 10mg), N=11(TZP 15mg).
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=4(Placebo), N=4(TZP 10mg), N=3(TZP 15mg).
事象名：MedDRA/J ver25.1

全体集団

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=307)	TZP 10mg (N=302)	TZP 15mg (N=303)
有害事象発現例数（%）	Patients with any TEAE	83 (27.0)	147 (48.7)	143 (47.2)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	62 (20.2)	119 (39.4)	117 (38.6)
悪心	Nausea	16 (5.2)	53 (17.5)	59 (19.5)
下痢	Diarrhoea	21 (6.8)	45 (14.9)	52 (17.2)
嘔吐	Vomiting	8 (2.6)	25 (8.3)	34 (11.2)
腹痛	Abdominal pain	6 (2.0)	8 (2.6)	19 (6.3)
消化不良	Dyspepsia	9 (2.9)	19 (6.3)	19 (6.3)
便秘	Constipation	6 (2.0)	20 (6.6)	18 (5.9)
おくび	Eructation	2 (0.7)	17 (5.6)	13 (4.3)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	7 (2.3)	31 (10.3)	27 (8.9)
食欲減退	Decreased appetite	7 (2.3)	28 (9.3)	27 (8.9)

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP=tirzepatide.
因果関係の判定基準：「なし」、「あり」の２段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。
*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=149(Placebo), N=146(TZP 10mg), N=146(TZP 15mg).
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=158(Placebo), N=156(TZP 10mg), N=157(TZP 15mg).
事象名：MedDRA/J ver25.1

2.7.4.5.1.5　死亡及びその他の重篤な有害事象

2.7.4.5.1.5.1　GPHK 試験

GPHK 試験で、死亡は全体集団で 10 例認められ、日本人集団では認められなかった（表 2.7.4.5-1、第 2.7.4.2.1.4.2 項参照）。なお、除外した GCP 違反例 22 例のうち、試験期間中に死亡した被験者は 1 例であった。この 1 例は日本人のチルゼパチド 10 mg 群で、脳卒中疑い（PT：脳血管発作）による死亡が認められた。

- チルゼパチド 10 mg 群に割り付けられた 6[redacted]歳男性で、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]の既往歴があった。また[redacted]歴（[redacted]本/日）があり、[redacted]を常飲していた（[redacted]を週に[redacted]杯）。当該被験者は治験薬投与開始後 325 日目（チルゼパチド 5 mg 投与時）に脳血管発作を発現し、同日死亡した。治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象の発現割合は、日本人集団及び全体集団のいずれでも、各チルゼパチド群及びプラセボ群で大きな違いはなかった（表 2.7.4.5-1）。全体集団で重篤な有害事象が発現した 157 例中、34 例（1.4%）は COVID-19 関連であったが（表 2.7.4.7-8）、日本人集団では COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現はなかった（表 2.7.4.7-7）。

2.7.4.5.1.5.2　GPHL 試験

GPHL 試験で、死亡は日本人集団以外の 2 例で認められた（表 2.7.4.5-2、第 2.7.4.2.1.4.2 項参照）。

全体集団で認められた重篤な有害事象の発現割合は、各チルゼパチド群及びプラセボ群で大きな違いはなかった（表 2.7.4.7-9、表 2.7.4.7-10）。日本人集団で認められた重篤な有害事象は、プラセボ群の 1 例のみであった。

2.7.4.5.1.6　その他の重要な有害事象

2.7.4.5.1.6.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.5.1.6.1.1　GPHK 試験

日本人集団では、合計 3 例（2.9%）が有害事象によって治験薬の投与を中止した（表 2.7.4.5-1）。チルゼパチド群全体で治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した 3 例は SOC「胃腸障害」の事象（悪心及び胃食道逆流性疾患）であった（表 2.7.4.7-11）。

全体集団では、合計 132 例（5.2%）が有害事象によって治験薬の投与を中止し、その発現割合は各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.4.5-1）。チルゼパチド群全体で発現割合の高かった治験薬の投与中止に至った有害事象（SOC）は「胃腸障害」（63 例）であり、チルゼパチド群全体で 5 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象（PT）は悪心、下痢、腹痛であった（表 2.7.4.7-12）。治験薬の投与中止に至った SOC「胃腸障害」は、各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して多く見られた。

2.7.4.5.1.6.1.2　GPHL 試験

日本人集団では、チルゼパチド 15 mg 群の 1 例（2.4%）が有害事象によって治験薬の投与を中止した（表 2.7.4.5-2）。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は胃腸炎であった（表 2.7.4.7-13）。

全体集団では、合計 46 例（5.0%）が有害事象によって治験薬の投与を中止し、その発現割合はチルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群及びチルゼパチド 10 mg 群と比較して高かった（表 2.7.4.5-2）。チルゼパチド群全体で発現割合の高かった治験薬の投与中止に至った有害事象（SOC）は「胃腸障害」（16 例）であり、チルゼパチド群全体で 5 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象（PT）は下痢であった（表 2.7.4.7-14）。治験薬の投与中止に至った SOC「胃腸障害」は、各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して多く見られた。

2.7.4.5.1.7　胃腸関連有害事象

2.7.4.5.1.7.1　GPHK 試験

SOC「胃腸障害」の TEAE の発現割合は、日本人集団及び全体集団のいずれでも、各チルゼパチド群でプラセボ群より高かった（表 2.7.4.5-7）。各チルゼパチド群で用量による違いは見られなかった。

発現割合の高かった SOC「胃腸障害」の TEAE は日本人集団と全体集団で類似していた。SOC「胃腸障害」のうち、日本人集団では便秘の発現割合が最も高く、特にチルゼパチド 5 mg 群で全体集団と比較して便秘の発現割合が高かったことを除いて、全体集団と同様であった。

表 2.7.4.5-7　全体集団のいずれかの投与群で発現割合が 2%以上の SOC「胃腸障害」の TEAE
（安全性解析対象集団、全体集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 試験）

基本語	Event Category or Term	Overall n (%)				Japanese n (%)			
		Placebo (N=637)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=628)	TZP 15 mg (N=628)	Placebo (N=27)	TZP 5 mg (N=24)	TZP 10 mg (N=22)	TZP 15 mg (N=29)
SOC「胃腸障害」の TEAE 発現例数（%）	Patients with ≥1 TEAE in the GI disorders SOC	193 (30.3)	346 (55.4)	382 (60.8)	371 (59.1)	6 (22.2)	11 (45.8)	9 (40.9)	15 (51.7)
悪心	Nausea	61 (9.6)	154 (24.7)	210 (33.4)	195 (31.1)	1 (3.7)	1 (4.2)	3 (13.6)	6 (20.7)
下痢	Diarrhoea	46 (7.2)	118 (18.9)	134 (21.3)	144 (22.9)	0	1 (4.2)	1 (4.5)	4 (13.8)
便秘	Constipation	37 (5.8)	104 (16.7)	109 (17.4)	74 (11.8)	2 (7.4)	6 (25.0)	4 (18.2)	4 (13.8)
消化不良	Dyspepsia	26 (4.1)	56 (9.0)	61 (9.7)	70 (11.1)	0	0	0	1 (3.4)
嘔吐	Vomiting	11 (1.7)	52 (8.3)	68 (10.8)	77 (12.3)	0	0	2 (9.1)	2 (6.9)
腹痛	Abdominal pain	21 (3.3)	31 (5.0)	33 (5.3)	31 (4.9)	1 (3.7)	0	0	0
おくび	Eructation	4 (0.6)	24 (3.8)	33 (5.3)	35 (5.6)	0	0	1 (4.5)	0
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	14 (2.2)	27 (4.3)	24 (3.8)	30 (4.8)	1 (3.7)	2 (8.3)	0	1 (3.4)
鼓腸	Flatulence	13 (2.0)	21 (3.4)	19 (3.0)	25 (4.0)	0	0	0	0
腹部膨満	Abdominal distension	11 (1.7)	22 (3.5)	19 (3.0)	23 (3.7)	0	2 (8.3)	0	0
上腹部痛	Abdominal pain upper	10 (1.6)	17 (2.7)	25 (4.0)	23 (3.7)	0	0	0	0
腹部不快感	Abdominal discomfort	7 (1.1)	13 (2.1)	10 (1.6)	21 (3.3)	0	0	1 (4.5)	4 (13.8)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide; - = not calculable.
事象名：MedDRA Version 24.1

2.7.4.5.1.7.2　GPHL 試験

SOC「胃腸障害」の TEAE の発現割合は、日本人集団及び全体集団のいずれでも、各チルゼパチド群でプラセボ群より高かった（表 2.7.4.5-8）。各チルゼパチド群で用量による違いは見られなかった。

発現割合の高かった SOC「胃腸障害」の TEAE は日本人集団と全体集団で類似していた。

表 2.7.4.5-8　全体集団のいずれかの投与群で発現割合が 2%以上の SOC「胃腸障害」の TEAE
（安全性解析対象集団、全体集団［GCP 違反例を除く］）（GPHL 試験）

基本語	Event Category or Term	Overall			Japanese		
		n (%)			n (%)		
		Placebo (N=307)	TZP 10 mg (N=302)	TZP 15 mg (N=303)	Placebo (N=13)	TZP 10 mg (N=14)	TZP 15 mg (N=14)
SOC「胃腸障害」の TEAE 発現例数（%）	Patients with ≥1 TEAE in the GI disorders SOC	87 (28.3)	137 (45.4)	145 (47.9)	2 (15.4)	8 (57.1)	7 (50.0)
下痢	Diarrhoea	27 (8.8)	59 (19.5)	65 (21.5)	0	5 (35.7)	2 (14.3)
悪心	Nausea	20 (6.5)	60 (19.9)	65 (21.5)	0	1 (7.1)	2 (14.3)
嘔吐	Vomiting	10 (3.3)	32 (10.6)	39 (12.9)	0	1 (7.1)	2 (14.3)
便秘	Constipation	12 (3.9)	24 (7.9)	27 (8.9)	0	1 (7.1)	3 (21.4)
消化不良	Dyspepsia	9 (2.9)	22 (7.3)	22 (7.3)	0	0	0
腹痛	Abdominal pain	7 (2.3)	12 (4.0)	22 (7.3)	0	0	0
腹部膨満	Abdominal distension	10 (3.3)	13 (4.3)	15 (5.0)	0	0	0
おくび	Eructation	2 (0.7)	19 (6.3)	13 (4.3)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	6 (2.0)	12 (4.0)	11 (3.6)	1 (7.7)	0	0
鼓腸	Flatulence	2 (0.7)	11 (3.6)	13 (4.3)	0	0	0
上腹部痛	Abdominal pain upper	5 (1.6)	7 (2.3)	11 (3.6)	0	0	0
胃炎	Gastritis	7 (2.3)	6 (2.0)	4 (1.3)	0	0	0

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide; - = not calculable.
事象名：MedDRA Version 25.1

2.7.4.5.1.8　バイタルサイン

2.7.4.5.1.8.1　GPHK 試験

日本人集団及び全体集団のいずれでも、ベースラインでの脈拍数、収縮期血圧、及び拡張期血圧の平均値は各チルゼパチド群とプラセボ群で同様であった。

全体集団では投与 72 週時の脈拍数の増加は、プラセボ群と比較してチルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でそれぞれ 2.2 bpm 及び 2.4 bpm 高かった。日本人集団では、投与 72 週時の脈拍数の増加は、プラセボ群と比較してチルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でそれぞれ 8.2 bpm 及び 3.8 bpm 高かった。日本人被験者での脈拍数の増加量は、全体集団と比較して大きかった（表 2.7.4.5-9）。

投与 72 週時の収縮期血圧及び拡張期血圧は、日本人集団の各チルゼパチド群、並びに全体集団の各チルゼパチド群でベースラインから低下した。日本人被験者での収縮期血圧及び拡張期血圧の低下量は、全体集団と比較して大きかった。

表 2.7.4.5-9　バイタルサインのベースラインから投与 72 週時及び安全性の後観察期間の変化量
（mITT 集団、安全性解析対象団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 試験）

日本人集団

Parameters	Placebo (N=27)		TZP 5 mg (N=24)		TZP 10 mg (N=22)		TZP 15 mg (N=29)	
	72 Weeks	SFU	72 Weeks	SFU	72 Weeks	SFU	72 Weeks	SFU
Pulse (bpm)								
Baseline	73.2		72.0		69.6		73.0	
Change from baseline	2.8	2.2	2.2	-4.8††	12.1†††	-3.1	6.5†††	0.3
Change difference from placebo (95% CI)	N/A	N/A	-0.8 (-6.2, 4.7)	-8.7* (-15.3, -2.1)	8.2** (2.6, 13.8)	-5.1 (-11.7, 1.5)	3.8 (-1.4, 9.1)	-1.9 (-8.2, 4.4)
SBP (mm Hg)								
Baseline	123.8		126.6		126.2		127.1	
Change from baseline	-1.8	0.0	-9.7†††	-4.8†	-17.3†††	-13.3†††	-12.0†††	-9.8†††
Change difference from placebo (95% CI)	N/A	N/A	-7.7** (-13.4, -2.0)	-6.5 (-13.4, 0.4)	-16.0*** (-21.9, -10.2)	-13.3*** (-20.2, -6.4)	-10.2*** (-15.7, -4.8)	-10.8** (-17.4, -4.2)
DBP (mm Hg)								
Baseline	78.9		79.1		79.8		82.2	
Change from baseline	-0.8	-1.3	-5.7†††	-4.2††	-10.4†††	-10.7†††	-8.7†††	-8.3†††
Change difference from placebo (95% CI)	N/A	N/A	-5.4* (-10.0, -0.9)	-4.8 (-9.9, 0.4)	-10.1*** (-14.7, -5.4)	-9.4*** (-14.6, -4.3)	-7.2** (-11.5, -2.8)	-6.8** (-11.7, -1.8)

Abbreviations: CI = confidence interval; DBP = diastolic blood pressure; 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 SBP = systolic blood pressure; SFU = safety follow-up; TZP = tirzepatide.

Note 1: MMRM analysis.

Note 2: Least-squares means are shown.

* p-Value <0.05,**p-Value <0.01, ***p-value <0.001 versus placebo.

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

全体集団

Parameters	Placebo (N=634)		TZP 5 mg (N=621)		TZP 10 mg (N=623)		TZP 15 mg (N=625)	
	72 Weeks	SFU	72 Weeks	SFU	72 Weeks	SFU	72 Weeks	SFU
Pulse (bpm)								
Baseline	72.8		72.4		71.8		72.4	
Change from baseline	-0.3	0.0	0.6	-2.6†††	2.6†††	-2.2†††	2.5†††	-1.4†††
Change difference from placebo (95% CI)	N/A	N/A	0.5 (-0.5, 1.5)	-2.9*** (-4.1, -1.7)	2.2*** (1.2, 3.3)	-2.7*** (-4.0, -1.5)	2.4*** (1.4, 3.4)	-1.9** (-3.1, -0.7)
SBP (mm Hg)								
Baseline	122.7		123.6		123.8		122.9	
Change from baseline	-1.0†	-0.3	-7.3†††	-4.8†††	-8.7†††	-6.5†††	-7.7†††	-6.1†††
Change difference from placebo (95% CI)	N/A	N/A	-5.9*** (-7.2, -4.6)	-4.9*** (-6.5, -3.4)	-7.3*** (-8.5, -6.0)	-5.8*** (-7.3, -4.3)	-6.4*** (-7.7, -5.2)	-6.3*** (-7.8, -4.7)
DBP (mm Hg)								
Baseline	79.5		79.3		79.9		79.3	
Change from baseline	-1.1††	-0.3	-5.1†††	-4.2†††	-5.7†††	-5.7†††	-4.6†††	-5.2†††
Change difference from placebo (95% CI)	N/A	N/A	-4.2*** (-5.1, -3.3)	-4.2*** (-5.3, -3.2)	-4.5*** (-5.4, -3.6)	-4.8*** (-5.9, -3.8)	-3.6*** (-4.5, -2.7)	-4.9*** (-6.0, -3.9)

Abbreviations: CI = confidence interval; DBP = diastolic blood pressure; mITT = modified intent-to-treat; 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; SBP = systolic blood pressure; SFU = safety follow-up; TZP = tirzepatide.

Note 1: MMRM analysis.

Note 2: Least-squares means are shown.

**p-Value <0.01, ***p-value <0.001 versus placebo.

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

2.7.4.5.1.8.2　GPHL 試験

日本人集団及び全体集団のいずれでも、ベースラインでの脈拍数、収縮期血圧、及び拡張期血圧の平均値はプラセボ群と各チルゼパチド群で同様であった。

全体集団では投与 72 週時の脈拍数の増加は、プラセボ群と比較してチルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でそれぞれ 1.1 bpm 及び 1.5 bpm 高かった。日本人集団では、投与 72 週時の脈拍数の増加は、プラセボ群と比較してチルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でそれぞれ 4.4 bpm 及び 5.8 bpm 高かった。日本人被験者での脈拍数の増加量は、全体集団と比較して大きかった（表 2.7.4.5-10）。

投与 72 週時の収縮期血圧及び拡張期血圧は、日本人集団の各チルゼパチド群、並びに全体集団の各チルゼパチド群でベースラインから低下した。各チルゼパチド群での血圧の低下量に、日本人集団と全体集団で大きな差は認められなかった。

表 2.7.4.5-10　バイタルサインのベースラインから投与 72 週時及び安全性の後観察期間の変化量（安全性解析対象集団［GCP 違反例を除く］）（GPHL 試験）

日本人集団

Parameters	Placebo (N=13)		TZP 10 mg (N=14)		TZP 15 mg (N=14)	
	72 Weeks	SFU	72 Weeks	SFU	72 Weeks	SFU
Pulse (bpm)						
Baseline	75.5		74.5		78.1	
Change from baseline	-1.9	-1.0	2.9	-5.9†	3.2	-3.2
Change difference from placebo (95% CI)	N/A	N/A	4.4 (-1.3, 10.0)	-5.4 (-12.5, 1.7)	5.8* (0.2, 11.3)	-1.5 (-8.6, 5.6)
SBP (mm Hg)						
Baseline	125.7		128.2		130.1	
Change from baseline	7.3	10.0††	-8.9†	-5.1	-3.4	-0.3
Change difference from placebo (95% CI)	N/A	N/A	-15.4** (-24.9, -5.8)	-14.3** (-24.2, -4.5)	-10.3* (-19.9, -0.7)	-10.0* (-19.9, -0.1)
DBP (mm Hg)						
Baseline	81.8		83.9		84.4	
Change from baseline	-0.7	5.4†	-6.0††	-6.1††	-3.0	-1.1
Change difference from placebo (95% CI)	N/A	N/A	-5.1 (-10.5, 0.3)	-11.3** (-17.8, -4.8)	-1.8 (-7.1, 3.6)	-5.9 (-12.4, 0.6)

Abbreviations: CI = confidence interval; DBP = diastolic blood pressure; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of participants randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; SBP = systolic blood pressure; TZP = tirzepatide

Note 1: MMRM analysis.

Note 2: Least-squares means are shown.

*p-Value <0.05, **p-Value <0.01, ***p-value <0.001 versus placebo.

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

全体集団

Parameters	Placebo (N=306)		TZP 10 mg (N=302)		TZP 15 mg (N=301)	
	72 Weeks	SFU	72 Weeks	SFU	72 Weeks	SFU
Pulse (bpm)						
Baseline	74.9		75.8		75.5	
Change from baseline	-0.5	-0.8†	0.4	-4.2†††	0.8	-3.5†††
Change difference from placebo (95% CI)	N/A	N/A	1.1 (-0.2, 2.5)	-3.1*** (-4.4, -1.7)	1.5* (0.1, 2.8)	-2.6*** (-3.9, -1.2)
SBP (mm Hg)						
Baseline	131.2		130.6		130.2	
Change from baseline	-1.4	-0.7	-5.9†††	-3.0†††	-7.4†††	-4.2†††
Change difference from placebo (95% CI)	N/A	N/A	-5.0*** (-7.0, -3.0)	-2.6* (-4.6, -0.6)	-6.4*** (-8.5, -4.4)	-3.7*** (-5.7, -1.6)
DBP (mm Hg)						
Baseline	79.4		80.1		79.8	
Change from baseline	-0.3	-0.8	-2.4†††	-2.1†††	-3.0†††	-3.0†††
Change difference from placebo (95% CI)	N/A	**N/A**	-1.9** (-3.2, -0.7)	-1.1 (-2.4, 0.1)	-2.7*** (-3.9, -1.4)	-2.1*** (-3.4, -0.9)

Abbreviations: CI = confidence interval; DBP = diastolic blood pressure; MMRM = mixed model repeated measures; N = number of participants randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; SBP = systolic blood pressure; TZP = tirzepatide

Note 1: MMRM analysis.

Note 2: Least-squares means are shown.

* p-Value <0.05, **p-Value <0.01, ***p-value <0.001 versus placebo.

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

2.7.4.5.1.9　日本人集団における結果の要約及び全体集団との比較

GPHK 及び GPHL 試験で、TEAE、重篤な有害事象、胃腸関連有害事象、及びバイタルサインを日本人集団と全体集団で比較した結果、脈拍数の増加を除き、いずれの試験でも日本人集団と全体集団で安全性の結果に大きな違いはなかった。日本人集団で、全体集団と比較して脈拍数は増加したものの、脈拍数の増加に関連する不整脈などの有害事象の顕著な発現は認められなかった。また、いずれの試験でも、日本人集団のみで発現割合が顕著に高く、かつ臨床的に問題となる事象は認められなかった。日本人集団に特異的な安全性上の懸念は認められなかった。

これらの結果から、GPHK 及び GPHL 試験の Pooled 解析の結果を、日本人集団の安全性評価に用いることは可能であると判断した。

2.7.4.5.2　特別な状況下での安全性

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）

試験デザイン

GPHM 試験は、第 3 相、多施設共同、無作為化、並行群間、二重盲検、プラセボ対照、84 週間の試験である。肥満（BMI が 30 kg/m^2 以上）又は過体重（BMI が 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により 12 週間の導入期間後に 5%以上の体重減少を達成した被験者に、チルゼパチド（10 mg 又は 15 mg）の MTD を週 1 回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て評価した（図 2.7.6.12-1）。

GPHM 試験は以下の 4 つの期間で構成された。

- スクリーニング期間：2 週間
- 集中的な生活習慣改善プログラムを実施する導入期間：12 週間
  - 導入期間の完了時に、5%以上の体重減少を達成した被験者のみが、チルゼパチド MTD 群又はプラセボ群に 1:1 に無作為割付され、試験を継続した。
- 二重盲検プラセボ対照投与期間：20 週間の用量漸増期間を含む 72 週間
- 安全性の後観察期間：4 週間

初回投与量としてチルゼパチド 2.5 mg を 4 週間で投与開始し、MTD（10 mg 又は 15 mg）に到達するまで 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ漸増した。

有害事象の要約

導入期間

導入期間の TEAE の発現割合は、27.8%（224 例）であった（GPHM 治験総括報告書［第 5.3.5.1.5 項］Table GPHM.8.102）。比較的多く認められた TEAE は以下のとおりであった。

- 上気道感染（17 例［2.1%］）
- 便秘（16 例［2.0%］
- 背部痛（13 例［1.6%］）
- ＣＯＶＩＤ－１９（12 例［1.5%］）
- 関節痛（9 例［1.1%］）
- 頭痛（9 例［1.1%］）

- 副鼻腔炎（8 例［1.0%］）
- 不安（8 例［1.0%］）

重篤な有害事象の発現割合は 0.4%（3 例）であった（GPHM 治験総括報告書［第 5.3.5.1.5 項］Table GPHM.8.103）。

試験中止に至った有害事象の発現割合は 0.2%（2 例）であった（GPHM 治験総括報告書［第 5.3.5.1.5 項］Table GPHM.8.1）。

二重盲検期間

二重盲検期間の TEAE の発現割合は、チルゼパチド MTD 群（87.1%）でプラセボ群（76.7%）と比較して高かった（表 2.7.4.5-11）。

2 例の死亡が報告された（GPHM 治験総括報告書［第 5.3.5.1.5 項］Listing GPHM.8.1）。治験担当医師により、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

- プラセボ群：1 例（心筋梗塞）
- チルゼパチド MTD 群：1 例（急性心筋梗塞）

重篤な有害事象の発現割合は、チルゼパチド MTD 群（5.9%）とプラセボ群（4.8%）で同程度であった。

試験中止に至った有害事象（死亡を含む）の発現割合は、チルゼパチド MTD 群（1.7%）とプラセボ群（1.0%）で同程度であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象（死亡を含む）の発現割合は、チルゼパチド MTD 群（10.5%）でプラセボ群（2.1%）と比較して高かった。

COVID-19 関連の有害事象により試験を中止又は治験薬を投与中止した被験者はいなかった。

表 2.7.4.5-11　有害事象の概要（GPHM 試験）

	Placebo (N=292)		TZP MTD (N=287)		p-value
Number of Subjects*a	n	(%)	n	(%)	Overall*d
Deaths*b	1	(0.3)	1	(0.3)	>.999
Serious Adverse Events	14	(4.8)	17	(5.9)	0.584
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	3	(1.0)	5	(1.7)	0.501
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	6	(2.1)	30	(10.5)	<.001
Treatment-emergent Adverse Events	224	(76.7)	250	(87.1)	0.001
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	93	(31.8)	207	(72.1)	<.001

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type; MTD = maximum tolerated dose; TZP = tirzepatide
*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d - p-value for overall treatment effect were computed using Fisher's exact test.

比較的よく見られる有害事象

発現割合が 5%以上の TEAE の大部分は胃腸関連及び COVID-19 であった。発現割合が 5%以上の胃腸関連の TEAE は、チルゼパチド MTD 群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった（表 2.7.4.5-12）。

表 2.7.4.5-12　いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の TEAE の概要（GPHM 試験）

Preferred Term		n (%)	
		Placebo (N=292)	TZP MTD (N=287)
Patient with 1≥ TEAE		224 (76.7)	250 (87.1)
悪心	Nausea	41 (14.0)	114 (39.7)
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	74 (25.3)	66 (23.0)
下痢	Diarrhoea	27 (9.2)	89 (31.0)
便秘	Constipation	20 (6.8)	66 (23.0)
嘔吐	Vomiting	4 (1.4)	52 (18.1)
頭痛	Headache	22 (7.5)	27 (9.4)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	21 (7.2)	25 (8.7)
食欲減退	Decreased appetite	12 (4.1)	27 (9.4)
腹痛	Abdominal pain	7 (2.4)	30 (10.5)
インフルエンザ	Influenza	25 (8.6)	12 (4.2)
消化不良	Dyspepsia	9 (3.1)	27 (9.4)
注射部位反応	Injection site reaction	3 (1.0)	32 (11.1)
背部痛	Back pain	15 (5.1)	17 (5.9)
疲労	Fatigue	9 (3.1)	20 (7.0)
不安	Anxiety	19 (6.5)	9 (3.1)
鼓腸	Flatulence	8 (2.7)	19 (6.6)
浮動性めまい	Dizziness	6 (2.1)	20 (7.0)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	7 (2.4)	19 (6.6)
尿路感染	Urinary tract infection	15 (5.1)	11 (3.8)
脱毛症	Alopecia	4 (1.4)	20 (7.0)
関節痛	Arthralgia	15 (5.1)	7 (2.4)
副鼻腔炎	Sinusitis	16 (5.5)	6 (2.1)
おくび	Eructation	3 (1.0)	16 (5.6)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; MTD = maximum tolerated dose; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.
事象名：MedDRA Version 26.0

低血糖

重症低血糖は、いずれの投与群にも認められなかった。

注目すべき有害事象

プラセボ群 1 例、チルゼパチド MTD 群 1 例が、CEC により膵炎と確定された。膵炎と確定された有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。甲状腺乳頭癌はチルゼパチド MTD 群の 1 例で認められた。

慢性胆嚢炎はプラセボ群の 1 例に認められ、急性胆嚢炎はチルゼパチド MTD 群の 1 例で認められた。

注目すべき有害事象に関して、チルゼパチドを投与した被験者での新たな安全性シグナルは認められなかった。

結論

本試験でのチルゼパチドの安全性プロファイルは、T2D を有する患者及び肥満を有する患者を対象とした他の第 3 相試験で得られた結果と一致しており、肥満又は過体重に対する体重管理に関するインクレチン製剤の結果と類似していた。

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）

試験デザイン

GPHN 試験は、第 3 相、多施設共同、無作為化、並行群間、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 が 30 kg/m^2 以上）、又は T2D を有しない体重に関連した併存疾患を 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、チルゼパチドを非盲検投与した 36 週間の導入期間後にチルゼパチドの MTD（10 mg 又は 15 mg）を週 1 回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）と比較して評価した（図 2.7.6.13-1）。なお、本試験は EMA のガイドラインで定義されている、中止試験に準じた試験デザイン（randomised withdrawal design）である。

GPHN 試験は以下の 4 つの期間で構成された

- スクリーニング期間：2 週間
- チルゼパチドを非盲検投与する導入期間：20 週間の用量漸増期間を含む 36 週間
    - 非盲検導入期間の完了時に、被験者はチルゼパチド MTD 群又はプラセボ群に 1:1 に無作為割付された。
- 二重盲検プラセボ対照投与期間：52 週間
- 安全性の後観察期間：4 週間

初回投与量としてチルゼパチド 2.5 mg を 4 週間で投与開始し、すべての被験者が MTD（10 mg 又は 15 mg）に到達するまで 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ漸増した。

有害事象の要約

TEAE の発現割合は非盲検導入期間で 81.0%であった。二重盲検期間及び安全性の後観察期間では、チルゼパチド MTD 群（60.3%）及びプラセボ群（55.8%）で同程度であった（表 2.7.4.5-13）。

3 例の死亡が報告された（GPHN 治験総括報告書［第 5.3.5.1.6 項］Listing GPHN.8.1）。治験担当医師により、いずれも治験薬との因果関係は否定された

- 非盲検導入期間：チルゼパチド投与 1 例（COVID-19 肺炎）
- 二重盲検期間：プラセボ群 1 例（結腸腺癌）

- 二重盲検期間：チルゼパチド MTD 群 1 例（うっ血性心不全）

重篤な有害事象の発現割合は、非盲検導入期間で 2.0%であった。二重盲検期間では、チルゼパチド MTD 群（3.0%）及びプラセボ群（3.0%）で同様であった。

非盲検導入期間で試験中止に至った有害事象の発現割合は 6.5%、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 7.0%であった。二重盲検期間及び安全性の後観察期間では、プラセボ群の 1 例及びチルゼパチド MTD 群の 1 例が、有害事象により試験を中止した。

二重盲検期間で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群（0.9%）と比較してチルゼパチド MTD 群（1.8%）で数値的に高かった。

表 2.7.4.5-13　有害事象の概要（GPHN 試験）

Number of Subjects[a]	n (%)		
	Open-Label Period	Double-Blind Period + SFU	
	TZP Lead-In (N = 783)	Placebo (N = 335)	TZP MTD (N = 335)
Deaths[b]	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.3)
SAEs	16 (2.0)	10 (3.0)	10 (3.0)
Study discontinuation due to an AE	51 (6.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
Treatment discontinuation due to an AE	55 (7.0)	3 (0.9)	6 (1.8)
TEAE	634 (81.0)	187 (55.8)	202 (60.3)
TEAE related to study drug[c]	534 (68.2)	35 (10.4)	88 (26.3)

Abbreviations: AE = adverse event; MTD = maximum tolerated dose; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants with events meeting the specified criteria; SAE = serious adverse event; SFU = safety follow-up; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

a Subjects may be counted in more than 1 category.

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

c Includes events that were considered related to study drug as judged by the investigator.

Note: This table includes the AEs that occurred in the open-label period but led to treatment discontinuation in the double-blind period.

比較的よく見られる有害事象

非盲検導入期間

非盲検導入期間に比較的多く認められた TEAE は、悪心、下痢、便秘、及び嘔吐であった（表 2.7.4.5-14）。

二重盲検期間及び安全性の後観察期間

二重盲検期間及び安全性の後観察期間に最も多く認められた TEAE は COVID-19 であり、胃腸関連以外で最も多く認められた TEAE であった。COVID-19 の発現割合は、投与群間で同程度であった（表 2.7.4.5-14）。

胃腸関連の TEAE の多くは、非盲検導入期間に発現した。二重盲検期間では、胃腸関連の TEAE はプラセボ群と比較してチルゼパチド MTD 群で多く認められた。多く認められた胃腸関連の TEAE は、悪心、下痢、及び嘔吐であった。

表 2.7.4.5-14　いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった TEAE の概要（GPHN 試験）

Preferred term		**n (%)**		
		Open-Label Period	**Double-Blind Period + SFU**	
Patient with 1≥ TEAE		**TZP Lead-In (N = 783)**	**Placebo (N = 335)**	**TZP MTD (N = 335)**
悪心	Nausea	278 (35.5)	9 (2.7)	27 (8.1)
下痢	Diarrhea	165 (21.1)	16 (4.8)	36 (10.7)
便秘	Constipation	162 (20.7)	8 (2.4)	12 (3.6)
嘔吐	Vomiting	128 (16.3)	4 (1.2)	19 (5.7)
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	83 (10.6)	50 (14.9)	47 (14.0)
食欲減退	Decreased appetite	74 (9.5)	4 (1.2)	7 (2.1)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	69 (8.8)	1 (0.3)	4 (1.2)
注射部位反応	Injection site reaction	64 (8.2)	2 (0.6)	7 (2.1)
消化不良	Dyspepsia	63 (8.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
頭痛	Headache	56 (7.2)	10 (3.0)	5 (1.5)
疲労	Fatigue	53 (6.8)	2 (0.6)	9 (2.7)
腹痛	Abdominal pain	48 (6.1)	6 (1.8)	11 (3.3)
脱毛症	Alopecia	40 (5.1)	5 (1.5)	13 (3.9)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	26 (3.3)	18 (5.4)	8 (2.4)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; MTD = maximum tolerated dose; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants with events meeting the specified criteria; SFU = safety follow-up; TZP = tirzepatide.
事象名：MedDRA Version 26.0

注目すべき有害事象

膵炎及び甲状腺髄様癌は報告されなかった。

胆石症は、非盲検導入期間で 7 例（0.9%）、二重盲検期間でチルゼパチド MTD 群及びプラセボ群の各 1 例（0.3%）で認められた。急性胆嚢炎は、非盲検導入期間で 4 例（0.5%）、二重盲検期間ではプラセボ群の 3 例（0.9%）に認められ、チルゼパチド MTD 群では認められなかった。

注目すべき有害事象に関して、チルゼパチドを投与した被験者での新たな安全性シグナルは認められなかった。

結論

肥満又は過体重を有する被験者でのチルゼパチドの安全性プロファイルは、チルゼパチドを非盲検投与した 36 週間の導入期間、並びに二重盲検期間のチルゼパチド MTD 群及びプラセボ群のいずれも、肥満を有する被験者でのチルゼパチド及び GLP-1 受容体作動薬の安全性プロファイルと類似していた。

2.7.4.5.3　内因性要因

2.7.4.5.3.1　GPHZ 試験

治験薬に対する反応に違いが見られる可能性がある部分集団を確認するため、TEAE を、以下の人口統計学的特性及び疾患特性の部分集団ごとに解析した。

- 性別（男性、女性）
- 年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- ベースライン BMI（30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満、35 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 未満、40 kg/m^2 以上）
- ベースライン eGFR 値[1]（60 mL/min/1.73m^2 未満、60 mL/min/1.73m^2 以上））

投与群―性別（男性、女性）の交互作用は統計学的に有意であった（p=0.079）（表 2.7.4.7-15）。個々の事象の発現割合について、男性と女性との差に特定の傾向は認められなかったことから、この交互作用は臨床的に重要でないと判断した。その他の部分集団では、投与群との統計学的に有意な交互作用（p<0.10）は認められなかった（表 2.7.4.7-15、表 2.7.4.7-16、表 2.7.4.7-17、及び表 2.7.4.7-18）。

2.7.4.5.3.2　GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

治験薬に対する反応に違いが見られる可能性がある部分集団を確認するため、比較的よく見られる有害事象（5%以上の被験者で発現）を、人口統計学的特性及び疾患特性の部分集団ごとに解析した。

統計学的に有意な投与群と部分集団の交互作用（p<0.10）が認められたのは、以下の解析及び部分集団であった（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Figure ISS.4.10）。

- 民族（ヒスパニック系、非ヒスパニック系、不明）の部分集団での「おくび」の解析
- ベースライン eGFR 値[2]（60 mL/min/1.73 m^2 未満、60 mL/min/1.73 m^2 以上）の部分集団での「高血糖」の解析

「おくび」の解析で認められた投与群と民族の交互作用は、ヒスパニック系集団ではおくびの発現割合がチルゼパチド 5 mg 群とプラセボ群で同程度であり、他の部分集団と異なっていたことが原因と考えられた。他の民族の部分集団では、おくびの発現割合は各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して多く発現した。したがって、おくびは民族の部分集団にかかわらずチルゼパチドの副作用と判断した。

「高血糖」の解析で認められた投与群と eGFR の交互作用は、eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満の部分集団のごく少数の被験者で高血糖が発現したことが原因と考えられた。eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満の部分集団で高血糖が認められた被験者は、チルゼパチド 10 mg 群で 1 例、チルゼパチド 15 mg 群で 1 例、プラセボ群で 2 例であった。全体として高血糖はベースラインの eGFR にかかわらずチルゼパチド群全体と比較してプラセボ群で多く認められた。したがって、GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）で認められた交互作用は臨床的に重要ではないと考えられた。

[1] 日本腎臓学会による係数修正 Chronic Kidney Disease-Epidemiology 式で算出した。
[2] Chronic Kidney Disease-Epidemiology 式で算出した。

2.7.4.5.4　外因性要因

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）での、地域ごとの治験薬に対する反応に違いが見られる可能性がある部分集団を確認するため、1%以上の被験者に認められた TEAE を地域別に解析した（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.77）。以下の地域を部分集団に用いた。

- 北米
- 中南米及びメキシコ
- アジア（日本を除く）
- 日本
- その他の地域（ロシア連邦を含む）

浮動性めまい、腹痛、及び注射部位そう痒感の発現割合は、北米地域で特にプラセボ群と比較して全チルゼパチド群で高かった。しかし、これら少数の TEAE で認められた地域差は、臨床的に重要ではないと考えられた。

2.7.4.5.5　薬物相互作用

チルゼパチドは肝酵素チトクローム P450 による代謝を受けないため、薬物間相互作用は主に GE 遅延作用に関連したものである。チルゼパチドの GE 遅延作用はアセトアミノフェンを代替マーカーとして以下の試験で検討した。

- GPGA 試験：健康被験者及び T2D 被験者を対象（既提出申請資料［T2D］第 2.7.2.2.2.2.1 項）
- GPHU 試験：T2D を有する又は T2D を有しない、肥満又は過体重の被験者を対象（第 2.7.2.2.1.2 項）

GPGA 試験では、チルゼパチドの GE 遅延作用により、アセトアミノフェンの PK が変化し、AUC に大きく影響することなく、C_{max} が低下し、t_{max} が遅延した。GPHU 試験では、アセトアミノフェンの PK は GPGA 試験と同様の影響を受け、T2D を有する肥満の被験者と比較して T2D を有しない肥満の被験者でより早くタキフィラキシーが認められた。

また、健康な女性被験者を対象に併用経口避妊薬の PK に対するチルゼパチドによる GE 遅延の影響を評価する薬物相互作用試験（GPGR 試験）を実施した。詳細は既提出申請資料（T2D）第 2.7.2.2.2.5.1 項を参照。

2.7.4.5.6　妊娠及び授乳時の使用

妊娠又は授乳中の女性を対象としたチルゼパチドの臨床試験は実施していない。

GPHZ 試験では、妊娠は報告されなかった。

GPHK 試験（チルゼパチド群 18 件、プラセボ群 4 件）及び GPHL 試験（チルゼパチド群 2 件、プラセボ群 2 件）で 26 件の妊娠（母体曝露）が報告された。チルゼパチド群で妊娠前又は妊娠中の母体曝露を報告した妊娠 20 例における、妊娠の転帰は以下のとおりであった。

- 7 例：満期出産
- 4 例：早産

- 4 例：中絶
- 1 例：自然流産
- 1 例：子宮外妊娠
- 3 例：不明又は報告なし

以下の妊娠中の母体合併症が報告された。

- 1 例：子癇前症
- 1 例：高血圧及び妊娠糖尿病
- 1 例：高血糖

また、5 例が、パートナーの妊娠前又は妊娠中にチルゼパチドへの父性曝露を報告した（GPHK 試験でチルゼパチド群 2 例、プラセボ群 1 例、GPHL 試験でチルゼパチド群 1 例、プラセボ群 1 例）。チルゼパチド群全体の 3 例のうち、1 例のパートナーでは母体合併症の報告はなく、他の 2 例では母体合併症の有無は不明であった。これらの 3 例での胎児の転帰は不明であった。

チルゼパチドに曝露された被験者で、胎児奇形は報告されなかった。

2.7.4.5.7　過量投与

72 時間未満の期間内に 15 mg を超えるチルゼパチドを投与した場合を過量投与と定義した。

GPHZ 試験では、過量投与は報告されなかった。

GPHK 試験で 8 例が過量投与の定義を満たした。このうち 1 例は中等度の胃腸障害の TEAE を発現したが回復し、治験薬の投与を継続した。

- チルゼパチド 10 mg 群に割り付けられた女性の 1 例は、過量投与の前に悪心及び消化不良（いずれも軽度）を発現した。Day 113 に過量投与が報告され、悪心及び消化不良が軽度から中等度へ悪化した。悪心及び消化不良の症状は Day 222 に改善した。当該被験者は治験薬の投与を継続した。

GPHL 試験では 3 例で過量投与が報告された。

- チルゼパチド 10 mg 群の 1 例は 72 時間以内にチルゼパチド 10 mg を 2 回投与した。
- チルゼパチド 15 mg 群の 1 例は 72 時間以内にチルゼパチド 10 mg を 2 回投与した。
- チルゼパチド 15 mg 群の 1 例は 72 時間以内にチルゼパチド 15 mg を 2 回投与した

いずれの被験者も、過量投与の TEAE は軽度であり、過量投与後に他の TEAE は報告されなかった。また、いずれの被験者も過量投与後に治験薬投与を継続し、試験を完了した。

2.7.4.5.8　薬物乱用

SMQ「薬物乱用及び薬物依存」（狭域用語）を用いて、長期的な体重管理での薬物乱用の可能性を評価した。

GPHK 試験では、チルゼパチド 5 mg 群の 1 例に物質乱用の重篤な有害事象が認められた（解析帳票集［第 5.3.5.3.7 項］Table ISS.4.76）。当該被験者は 4[redacted]歳の女性であり、Day 315 に意識不

明で救急搬送された際に物質乱用が認められ、重篤な有害事象として報告された。同日の尿スクリーニング検査で、[redacted]及び[redacted]陽性であった。

GPHL 及び GPHZ 試験では、SMQ「薬物乱用及び薬物依存」に該当する事象は認められなかった。他のインクレチン製剤と同様に、チルゼパチドの薬物乱用を示すエビデンスはなかった。

2.7.4.5.9　離脱症状及び反跳現象

SMQ「薬物離脱」を用いて、離脱症状及び反跳現象と関連する可能性がある有害事象を評価した。離脱症状及び反跳現象と関連する可能性がある有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.10　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

自動車運転及び機械操作を行う能力、並びに精神機能に及ぼすチルゼパチドの影響を特別に探索する試験は実施しなかった。報告された TEAE に基づき、チルゼパチドは、自動車運転及び機械操作を行う能力に影響を及ぼさないと予想された。

被験者の自動車運転及び機械操作を行う能力への影響を示唆する以下の用語に関して、各試験の結果は以下のとおりであった。

GPHZ 試験

- 浮動性めまい：チルゼパチド 10 mg 群 1.4%、チルゼパチド 15 mg 群 3.9%、プラセボ群 1.3%
- 倦怠感：チルゼパチド 10 mg 群 2.7%、チルゼパチド 15 mg 群 3.9%、プラセボ群 0%
- 失神：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 0%
- 体位性めまい：チルゼパチド 10 mg 群 0%、チルゼパチド 15 mg 群 1.3%、プラセボ群 0%

疲労、無力症、回転性めまい、傾眠、交通事故、嗜眠、低血糖、注意力障害、及び譫妄の発現は認められなかった。

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）

- 浮動性めまい：全チルゼパチド群 4.51%、プラセボ群 2.12%
- 疲労：全チルゼパチド群 2.86%、プラセボ群 1.80%
- 無力症：全チルゼパチド群 2.41%、プラセボ群 1.38%
- 回転性めまい：全チルゼパチド群 0.72%、プラセボ群 0.64%
- 倦怠感：全チルゼパチド群 0.68、プラセボ群 0.21%
- 失神：全チルゼパチド群 0.48%、プラセボ群 0.95%
- 傾眠：全チルゼパチド群 0.40%、プラセボ群 0.32%
- 交通事故：全チルゼパチド群 0.28%、プラセボ群 0.42%
- 体位性めまい：全チルゼパチド群 0.24%、プラセボ群 0%
- 嗜眠：全チルゼパチド群 0.16%、プラセボ群 0%
- 低血糖：全チルゼパチド群 0%、プラセボ群 0%

- 注意力障害：全チルゼパチド群 0.08%、プラセボ群 0.11%
- 譫妄：全チルゼパチド群 0%、プラセボ群 0%

GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析）及び GPHZ 試験の結果から、いずれの TEAE も発現割合が低く、チルゼパチドが被験者の自動車運転及び機械操作を行う能力に悪影響を与えることを示唆するシグナルは検出されなかった。

2.7.4.6　市販後データ

本承認申請にあたって、市販後に得られたデータを総合的に評価し、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、国内安全性定期報告、市販直後調査、及び企業中核データシートの記載を検討した。利用可能な最新の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、国内安全性定期報告、及び市販直後調査報告は、以下のとおりである。

- 第 2 回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（調査期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）（第 5.3.6.1 項）
- 第 2 回国内安全性定期報告（調査期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）（第 5.3.6.2 項）
- 市販直後調査報告（調査期間：2023 年 4 月 18 日～2023 年 10 月 17 日）（第 5.3.6.3 項）

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

推定曝露量及び使用状況

チルゼパチドは 2022 年 5 月 13 日に米国で初めて承認されてから、第 2 回調査期間終了時点では 43 ヵ国で承認されている。

累積すると、世界中で約 1,782,100 人（574,900 人年の投与に相当）の患者にチルゼパチドが投与されたと推定される。

安全性調査の報告期間での対応

当該調査期間中に、安全性を理由に以下の措置を講じた。

- 同意説明文書の改訂
  - すべての試験の同意説明文書に胆嚢障害を追加した。
  - T2D 患者が含まれる試験の同意説明文書に、糖尿病網膜症を追加した。
  - 長期的な体重管理を適応症とする試験の同意説明文書に、毛髪脱落、浮動性めまい、及び低血圧を追加した。
- CCDS の Undesirable effects の項に、市販後の事象として免疫系障害であるアナフィラキシー反応及び血管浮腫を追加した。世界的に添付文書の改訂を実施中であり、国内では添付文書改訂済みである（マンジャロ皮下注添付文書 2023）。

結論

当該調査単位期間中に得られた情報及び既知の知見の評価により、T2D 患者で確立されたチルゼパチドの良好なベネフィット・リスクバランスは維持されていることが確認された。現時点で、医薬品安全性監視活動による安全性情報又は他のリスク最小化計画の追加は検討されていない。

2.7.4.6.2　国内の市販後データ

2.7.4.6.2.1　安全性定期報告

第 2 回安全性定期報告の時点では、特定使用成績調査（T2D 患者対象、3000 例を予定）は開始されていなかった。

当該調査単位期間中に、アナフィラキシーショック 1 例、腎障害 1 例が未知・重篤な副作用として報告された。

第 2 回安全性定期報告の時点で得られている副作用・感染症報告、研究・措置報告及び定期的安全性最新報告 - 定期的ベネフィット・リスク評価報告に基づいて総合的に検討した結果、チルゼパチドの安全性に関して問題となる事項はないと考えられた。

2.7.4.6.2.2　市販直後調査

2023 年 4 月 18 日の発売開始以降、市販直後調査で、販売開始後 6 ヶ月間の安全性情報を収集した。

調査期間中に自発報告として収集した、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 1967 例 2635 件であった。 報告数が多かった事象は、悪心（659 件）、食欲減退（364 件）、下痢（200 件）、嘔吐（172 件）、及び低血糖（83 件）であった。

本剤との因果関係が否定できない有害事象のうち重篤な事象は、81 例 121 件に報告された。このうち死亡例は 2 例であった。

【参考文献】

Araki E, Goto A, Kondo T, et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2019. *J Diabetes Investig.* 2020;11(4):1020-1076.

Aroda VR, Ratner R. The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: a review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011; 27(6): 528-542. https://doi.org/10.1002/dmrr.1202

Aune D, Norat T, Vatten LJ. Body mass index, abdominal fatness and the risk of gallbladder disease. *Eur J Epidemiol*. 2015;30:1009-1019. https://doi.org/10.1007/s10654-015-0081-y

Aune D, Mahamat-Saleh Y, Norat T, Riboli E. High body mass index and central adiposity is associated with increased risk of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2021;66(4):1249-1267. https://doi.org/10.1007/s10620-020-06275-6

Bain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: a review. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(3):454-466. https://doi.org/10.1111/dom.13538

Bethel MA, Patel RA, Thompson VP, et al. Changes in serum calcitonin concentrations, incidence of medullary thyroid carcinoma, and impact of routine calcitonin concentration monitoring in the exenatide study of cardiovascular event lowering (EXSCEL). *Diabetes Care*. 2019;42(6):1075-1080. https://doi.org/10.2337/dc18-2028

Blasco BV, García-Jiménez J, Bodoano I, Gutiérrez-Rojas L. Obesity and depression: its prevalence and influence as a prognostic factor: a systematic review. *Psychiatry Investig*. 2020;17(8):715-724. https://doi.org/10.30773/pi.2020.0099

Bonfrate L, Wang DQH, Garruti G, Portincasa P. Obesity and the risk and prognosis of gallstone disease and pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(4):623-635. https://doi: 10.1016/j.bpg.2014.07.013

Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metabo.* 2013;17(6):819-837. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.04.008

Cao C, Yang S, Zhou Z. GLP-1 receptor agonists and risk of cancer in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2019;66(2):157-165. https://doi.org/10.1007/s12020-019-02055-z

Cao C, Yang S, Zhou Z. GLP-1 receptor agonists and pancreatic safety concerns in type 2 diabetic patients: data from cardiovascular outcome trials. *Endocrine*. 2020;68(3):518-525. https://doi.org/10.1007/s12020-020-02223-6

Castaneda D, Popov VB, Wander P, Thompson CC. Risk of suicide and self-harm is increased after bariatric surgery-a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. 2019;29(1):322-333. https://doi.org/10.1007/s11695-018-3493-4

Christensen MB, Calanna S, Holst JJ, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: blood glucose stabilizing effects in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(3):E418-426. https://doi.org/10.1210/jc.2013-3644

Crowe B, Chuang-Stein C, Lettis S, Brueckner A. Reporting adverse drug reactions in product labels. *Ther Innov Regul Sci*. 2016;50(4):455-463. https://doi.org/10.1177/2168479016628574

Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986. https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(7):874-886. https://doi.org/10.1001/archopht.116.7.874

Drucker DJ. The ascending GLP-1 road from clinical safety to reduction of cardiovascular complications. Diabetes. 2018;67(9):1710-1719. https://doi.org/10.2337/dbi18-0008

Dutton GR, Bodell LP, Smith AR, Joiner TE. Examination of the relationship between obesity and suicidal ideation. *Int J Obes (Lond*). 2013;37(9):1282-1286. https://doi/10.1038/ijo.2012.224

Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs - FDA and EMA assessment. *N Engl J Med.* 2014;370(9):794-797. https://doi.org/10.1056/NEJMp1314078

Erlinger S. Gallstones in obesity and weight loss. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(12):1347-1352.

Figueiredo JC, Haiman C, Porcel J,et al. Sex and ethnic/racial-specific risk factors for gallbladder disease. BMC Gastroenterol.2017;17(1):153.https://doi.org/10.1186/s12876-017-0678-6

Friedman GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. Am J Surg. 1993;165(4):399-404. https://doi.org/10.1016/s0002-9610(05)80930-4

Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, et al. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(2):CD009122. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009122.pub2

Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-130. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3

He L, Wang J, Ping F, et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonist use with risk of gallbladder and biliary diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2022;182(5):513-519. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0338

Hegedüs L, Sherman SI, Tuttle RM, et al. No evidence of increase in calcitonin concentrations or development of C-cell malignancy in response to liraglutide for up to 5 Years in the LEADER trial. *Diabetes Care*. 2018;41(3):620-622. https://doi.org/10.2337/dc17-1956

Heller SR, Peyrot M, Oates SK, Taylor AD. Hypoglycemia in patient with type 2 diabetes treated with insulin: it can happen. *BMJ Open Diab Res Care*. 2020;8(1):e001194. http://dx.doi.org/10.1136/bmjdrc-2020-001194

Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228-1239. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612917

Khatua B, El-Kurdi B, Singh VP. Obesity and pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(5):374-382. https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000386

Korsatko S, Jensen L, Brunner M, et al. Effect of once-weekly semaglutide on the counterregulatory response to hypoglycaemia in people with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(11):2565-2573. https://doi.org/10.1111/dom.13422

Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-613. https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x

Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al.; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body fatness and cancer-viewpoint of the IARC working group. *N Engl J Med*. 2016;375(8):794-798. https://doi.org/10.1056/NEJMsr1606602

Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T. Effect of 1 year of near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics. *Lancet*. 1983;1(8318):200-204. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)92585-0

Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T. Two-year experience with continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy. *Diabetes*. 1985;34(suppl 3):74-79. https://doi.org/10.2337/diab.34.3.S74

Liang C, Bertoia ML, Ding Y, et al. Exenatide use and incidence of pancreatic and thyroid cancer: a retrospective cohort study. [published online ahead of print, 25 Nov 2018]. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21(4):1037-1042. https://doi.org/10.1111/dom.13597

Littlefield, Lenahan C. Cholelithiasis: presentation and management. J Midwifery Women's Health. 2019;64(3):289-297. https://doi.org/10.1111/jmwh.12959

Lorenz M, Lawson F, Owens D, et al. Differential effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on heart rate. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):6. https://doi.org/10.1186/s12933-016-0490-6

Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(3):220-229. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.2.

Magnusson PK, Rasmussen F, Lawlor DA, et al. Association of body mass index with suicide mortality: a prospective cohort study of more than one million men. *Am J Epidemiol*. 2006;163(1):1-8. https://doi.org/10.1093/aje/kwj002

Manatsathit W, Leelasinjaroen P, Al-Hamid H, et al. The incidence of cholelithiasis after sleeve gastrectomy and its association with weight loss: a two-centre retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2016;30:13-18. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.03.060

Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141

Monami M, Nreu B, Scatena A, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(9):1233-1241. https://doi.org/10.1111/dom.12926

Mukamal KJ, Wee CC, Miller M. BMI and rates of suicide in the United States: an ecological analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(10):1946-1950. https://doi.org/10.1038/oby.2009.122

Ozempic [package insert]. Plainsboro, NJ. Novo Nordisk A/S; 2023. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/209637s020s021lbl.pdf. Accessed December 5, 2023.

Pi-Sunyer, Astrup A, Fujioka K, et al.; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 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

Pinto LC, Falcetta MR, Rados DV, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatic cancer: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):2375. https://doi.org/10.1038/s41598-019-38956-2

Pownall HJ, Schwartz AV, Bray GA, et al.; Look AHEAD Research Group. Changes in regional body composition over 8 years in a randomized lifestyle trial: The look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24(9):1899-1905. https://doi.org/10.1002/oby.21577

Rosol TJ. On-target effects of GLP-1 receptor agonists on thyroid C-cells in rats and mice. *Toxicol Pathol*. 2013;41(2):303-309. https://doi.org/10.1177/0192623312472402

Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med*. 2022;28(3):591-598. https://doi/10.1038/s41591-022-01707-4

Saxenda [package insert]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk, Inc.; 2023. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/206321s016lbl.pdf. Accessed December 5, 2023.

Shlomai G, Neel B, LeRoith D, Gallagher EJ. Type 2 diabetes mellitus and cancer: the role of pharmacotherapy. *J Clin Oncol*. 2016;34(35):4261-4269. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.4044

Shurter A, Genter P, Ouyang D, Ipp E. Euglycemic progression: worsening of diabetic retinopathy in poorly controlled type 2 diabetes in minorities. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100(3):362-367. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.03.018

Stinton LM and Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver*. 2012;6(2):172-187. https://doi.org/10.5009/gnl.2012.6.2.172

Stokes CS, Lammert F. Excess body weight and gallstone disease. *Visc Med*. 2021;37(4):254-260. https://doi.org/10.1159/000516418

Storgaard H, Cold F, Gluud LL, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(6):906-908. https://doi.org/10.1111/dom.12885

Sun F, Wu S, Guo S, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;110(1):26-37. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.07.015

Trujillo J. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(suppl 1):43-60. https://doi.org/10.1111/jcpt.13225

Trulicity [package insert]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; 2022. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125469s051lbl.pdf. Accessed December 5, 2023.

[UKPDS] UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131):854-865. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8

Wagner B, Klinitzke G, Brähler E, Kersting A. Extreme obesity is associated with suicidal behavior and suicide attempts in adults: results of a population-based representative sample. *Depress Anxiety*. 2013;30(10):975-981. https://doi.org/10.1002/da.22105

Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015; 25(6):567-610. https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335

Wilding, 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

Wegovy [package insert]. Bagsvaerd, Denmark: Novo Nordisk A/S; 2023. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215256s007lbl.pdf. Accessed December 5, 2023.

Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care.* 2005;28(12):2948-2961. https://doi.org/10.2337/diacare.28.12.2948

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 Aug 31, 2023.

マンジャロ[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）

マンジャロ[医薬品リスク計画書]. 日本イーライリリー株式会社 2023 年 2 月. Available at: https://www.pmda.go.jp/RMP/www/530471/9b8cca9b-af98-4302-9097-70ce053e547a/530471_24994A8G1028_003RMP.pdf. Accessed Nov 01, 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

2.7.5　参考文献

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.5　参考文献..... 1

2.7.5　参考文献

(1)　2.7.1 で引用した文献

第 2.7.1 項【参考文献】参照

(2)　2.7.2 で引用した文献

第 2.7.2 項【参考文献】参照

(3)　2.7.3 で引用した文献

第 2.7.3 項【参考文献】参照

(4)　2.7.4 で引用した文献

第 2.7.4 項【参考文献】参照

(5)　2.7.6 で引用した文献

第 2.7.6 項【参考文献】参照

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

2.7.6　個々の試験のまとめ

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 1
2.7.6.1　臨床試験一覧 1
2.7.6.1.1　参考文献 13
2.7.6.2　I8F-MC-GPHU 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.1 項） 14
2.7.6.2.1　試験計画 14
2.7.6.2.2　試験成績 17
2.7.6.2.3　結論 28
2.7.6.3　I8F-MC-GPGT 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.2 項） 29
2.7.6.3.1　試験計画 29
2.7.6.3.2　試験成績 33
2.7.6.3.3　結論 51
2.7.6.4　I8F-JE-GPGC 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.3 項） 52
2.7.6.4.1　試験計画 52
2.7.6.4.2　試験成績 54
2.7.6.4.3　結論 59
2.7.6.5　I8F-MC-GPHG 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.4 項） 63
2.7.6.5.1　試験計画 63
2.7.6.5.2　試験成績 68
2.7.6.5.3　結論 80
2.7.6.6　I8F-MC-GPGU 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.5 項） 81
2.7.6.6.1　試験計画 81
2.7.6.6.2　試験成績 86
2.7.6.6.3　結論 117
2.7.6.7　I8F-MC-GPHH 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.6 項） 118
2.7.6.7.1　試験計画 118
2.7.6.7.2　試験成績 121
2.7.6.7.3　結論 129
2.7.6.8　I8F-MC-GPGB 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項） 130
2.7.6.8.1　試験計画 130
2.7.6.8.2　試験成績 134
2.7.6.8.3　結論 147
2.7.6.9　I8F-JE-GPHZ 試験（評価資料[a]、添付資料番号：第 5.3.5.1.2 項） 149
2.7.6.9.1　試験計画 149
2.7.6.9.2　試験成績 158
2.7.6.9.3　結論 185
2.7.6.10　I8F-MC-GPHK 試験（評価資料[a]、添付資料番号：第 5.3.5.1.3 項） 200
2.7.6.10.1　試験計画 200
2.7.6.10.2　試験成績 207
2.7.6.10.3　結論 229
2.7.6.11　I8F-MC-GPHL 試験（評価資料[a]、添付資料番号：第 5.3.5.1.4 項） 324
2.7.6.11.1　試験計画 324
2.7.6.11.2　試験成績 330
2.7.6.11.3　結論 352
2.7.6.12　I8F-MC-GPHM 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.5 項） 391
2.7.6.12.1　試験計画 391
2.7.6.12.2　試験成績 395
2.7.6.12.3　結論 407

2.7.6.13　I8F-MC-GPHN 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.6 項） 413
2.7.6.13.1　試験計画 413
2.7.6.13.2　試験成績 417
2.7.6.13.3　結論 427

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　臨床試験一覧

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 週 1 回皮下投与	全体 無作為化例数：117 例 投与例数[a]：117 例 試験完了例数：108 例 TZP 無作為化例数：45 例 投与例数[a]：45 例 試験完了例数：41 例 セマグルチド 無作為化例数：44 例 投与例数[a]：44 例 試験完了例数：43 例 プラセボ 無作為化例数：28 例 投与例数[a]：28 例 試験完了例数：24 例	1 種類の経口血糖降下薬（メトホルミン以外）の併用又は非併用下で、食事療法及び運動療法に加えて安定した用量のメトホルミン療法を行っている 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
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 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	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
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 無作為化例数：28 例 投与例数 [a]：28 例 試験完了例数：24 例	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
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	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	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

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
					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	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			
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	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
						投与例数[a]：53 例 試験完了例数：45 例 デュラグルチド 1.5 mg 群 無作為化例数：54 例 投与例数[a]：54 例 試験完了例数：49 例 プラセボ群 無作為化例数：51 例 投与例数[a]：51 例 試験完了例数：45 例			
評価資料[f] 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[g]：225 例 投与例数[a,g]：225 例 試験完了例数[g]：215 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数[g]：73 例 投与例数[a,g]：73 例 試験完了例数[g]：69 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数[g]：77 例 投与例数[a,g]：77 例 試験完了例数[g]：76 例 プラセボ群 無作為化例数[g]：75 例 投与例数[a,g]：75 例 試験完了例数[g]：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[e]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[e]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[f] 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	第 3 相、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、無作為化	TZP 5 mg 群 週 1 回皮下投与 用量漸増：2.5 mg（4 週間）	全体 無作為化例数[g]：2517 例	T2D を有しない、肥満又は体重に関連する併存疾患を	正常な血糖状態の被験者	実施中 完全な報告

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
			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	試験	維持用量：5 mg 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	投与例数 a,g：2517 例 試験完了例数 c,g：2163 例 TZP 5 mg 群 無作為化例数 g：624 例 投与例数 a,g：624 例 試験完了例数 c,g：555 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数 g：628 例 投与例数 a,g：628 例 試験完了例数 c,g：555 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数 g：628 例 投与例数 a,g：628 例 試験完了例数 c,g：564 例 プラセボ群 無作為化例数 g：637 例 投与例数 a,g：637 例 試験完了例数 c,g：489 例 日本人被験者 TZP 5 mg 群 無作為化例数 g：24 例 投与例数 a,g：24 例 試験完了例数 c,g：23 例 TZP 10 mg 群	1 つ以上有する過体重の被験者（男性又は女性）	72 週間 境界型糖尿病の被験者 176 週間	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
						無作為化例数 g：22 例 投与例数 a,g：22 例 試験完了例数 c,g：21 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数 g：29 例 投与例数 a,g：29 例 試験完了例数 c,g：27 例 プラセボ群 無作為化例数 g：27 例 投与例数 a,g：27 例 試験完了例数 c,g：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 g：586 例 投与例数 a,g：586 例 試験完了例数 d,g：480 例 TZP 5 mg 群 無作為化例数 g：140 例 投与例数 a,g：140 例 試験完了例数 d,g：111 例 TZP 10 mg 群 無作為化例数 g：148 例 投与例数 a,g：148 例 試験完了例数 d,g：119 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数 g：146 例 投与例数 a,g：146 例 試験完了例数 d,g：122	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	

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
						例 プラセボ群 無作為化例数 g：152 例 投与例数 a,g：152 例 試験完了例数 d,g：128 例			
	I8F-MC-GPHK 補遺 （DXA Addendum）	同上	総脂肪面積のベースラインから 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	同上	同上	全体 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	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、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	72 週間	
評価資料 f	I8F-MC-GPHL 国際共同試験	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	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）	全体 無作為化例数 g：912 例 投与例数 a,g：912 例 試験完了例数 g：834 例	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
			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		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	 TZP 10 mg 群 無作為化例数 g：302 例 投与例数 a,g：302 例 試験完了例数 g：286 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数 g：303 例 投与例数 a,g：303 例 試験完了例数 g：275 例 プラセボ群 無作為化例数 g：307 例 投与例数 a,g：307 例 試験完了例数 g：273 例 日本人被験者 TZP 10 mg 群 無作為化例数 g：14 例 投与例数 a,g：14 例 試験完了例数 g：14 例 TZP 15 mg 群 無作為化例数 g：14 例 投与例数 a,g：14 例 試験完了例数 g：14 例 プラセボ群 無作為化例数 g：13 例 投与例数 a,g：13 例 試験完了例数 g：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	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	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、	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	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	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
			すること • 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	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	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	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 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	過体重の被験者（男性又は女性）		
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	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	試験デザインは同上。 同意被験者でのPK	同上	PK解析に含まれた被験者数：97例	I8F-MC-GPHN試験に参加した被験者は、任意で参加	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
	Addendum） 海外試験		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	評価の血液検体は投与 36 週時（±3 日間）及び投与 38 週時（±7 日間）に収集した。		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。	可能		

ABPM = 24 時間自由行動下血圧測定、BMI = body mass index、DBP = 拡張期血圧、DPP-4 = ジペプチジルペプチダーゼ 4、DXA = 二重エネルギーX 線吸収測定法、 GCP = 医薬品の臨床試験の実施基準、HbA1c = ヘモグロビン A1c、IGT = 耐糖能異常、OGTT = 経口ブドウ糖負荷試験、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　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。

c　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。

d　投与 36 週時に ABPM が記録された被験者数。

e　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。
- 非アルコール性脂肪性肝疾患：肝臓脂肪含有率 5%以上。

f　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。

g　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。

2.7.6.1.1　参考文献

Araki E, Goto A, Kondo T, et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2019. *J Diabetes Investig*. 2020;11(4):1020-1076.

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.

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):51-57.

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):368-377.

2.7.6.2　I8F-MC-GPHU 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.1 項）

標題

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

2.7.6.2.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

2020 年 9 月 ■ 日（最初の被験者の初回来院日）～2021 年 1 月 ■ 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 1 相

目的及び評価項目

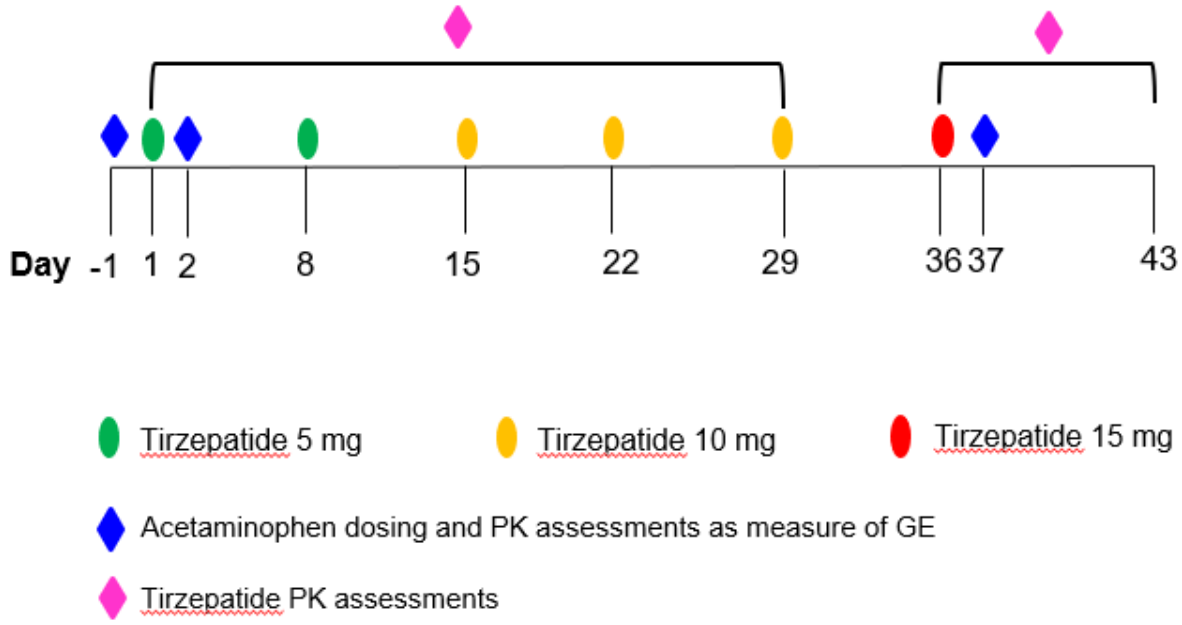
目的	評価項目
主要目的	
アセトアミノフェンの薬物動態（pharmacokinetics：PK）プロファイルを指標とした胃内容排出（gastric emptying：GE）へのチルゼパチドの薬力学的影響を検討する。	アセトアミノフェンの 0 時間から最終定量可能時点（t）までの濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0-tlast}$）、0 時間から 24 時間までの濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-24}）、最高濃度到達時間（t_{max}）、及び最高濃度（C_{max}）
副次目的	
2 型糖尿病（type 2 diabetes：T2D）を有しない、肥満又は過体重の被験者及び T2D を有する、肥満又は過体重の被験者を対象に、チルゼパチドを反復皮下投与したときのチルゼパチドの PK 及び薬力学（pharmacodynamics：PD）を評価する。	血糖コントロール（血漿グルコース値、ヘモグロビン A1c：HbA1c）及びチルゼパチドの 0 時間から無限時間まで外挿した濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）、$AUC_{0-tlast}$、AUC_{0-24}、t_{max}、及び C_{max}
T2D を有しない、肥満又は過体重の被験者及び T2D を有する、肥満又は過体重の被験者を対象に、チルゼパチドを反復皮下投与したときのチルゼパチドの安全性及び忍容性を評価する。	有害事象及び低血糖事象

試験デザイン

本試験（I8F-MC-GPHU［GPHU］試験）は、T2D を有しない、肥満又は過体重の被験者及び T2D を有する、肥満又は過体重の被験者を対象とした、非盲検、固定シークエンス試験であった。GPHU 試験は、　　*製剤B[注)]　　を用いてチルゼパチド（5～15 mg/0.5 mL）を反復皮下投与したときの、アセトアミノフェンの PK を指標とした GE への影響と、チルゼパチドの PD、安全性、及び忍容性を評価するためにデザインされた。

試験期間は約 13 週間であった。

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる



Abbreviations: GE = gastric emptying; PK = pharmacokinetics.

図 2.7.6.2-1　　試験デザイン（GPHU 試験）

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

チルゼパチドを週 1 回 6 週間皮下投与した（Day 1 及び Day 8：各 5 mg、Day 15、Day 22 及び Day 29：各 10 mg、Day 36：15 mg）。またアセトアミノフェン 1 g を Day -1、Day 2、及び Day 37 に経口投与した。

被験者数

計画例数	T2D を有しない、肥満又は過体重の被験者 組入れ約 18 例、完了 12 例以上 T2D を有する、肥満又は過体重の被験者 組入れ約 18 例、完了 12 例以上
治験薬投与の投与例数（1 回以上）	36 例
完了例数	30 例

主な選択基準

- 18 歳以上 65 歳以下
- T2D を有する又は T2D を有しない、Body mass index（BMI）が 27 kg/m^2 以上 45 kg/m^2 以下の肥満又は過体重を有する者

すべての選択除外基準を GPHU 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.1 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜薬物動態＞

チルゼパチドの PK パラメータはノンコンパートメント法で算出した。

＜薬力学＞

GE の評価のために、アセトアミノフェンを代替マーカーとして使用した。アセトアミノフェンの PK パラメータはノンコンパートメント法で算出した。

主要目的

アセトアミノフェンの C_{max} 及び血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）を対数変換し、投与日（Day -1、Day 2、及び Day 37）を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデルを用いて解析した。アセトアミノフェン+チルゼパチド（Test：Day 2 及び Day 37）及びアセトアミノフェン単独投与（Reference：Day -1）時の C_{max} 及び AUC の差を逆対数変換し、最小二乗幾何平均の比及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。t_{max} は Wilcoxon 符号付き順位検定を用いて解析した。

投与群ごとにアセトアミノフェンの PK パラメータの要約統計量を算出した。血漿中アセトアミノフェン濃度を算術平均濃度 - 時間曲線及び被験者ごとの濃度 - 時間曲線で図示した。

副次目的

主要目的の解析に使用するモデルに、集団（T2D を有しない被験者／T2D を有する被験者）及び集団と評価日の交互作用の項を追加した。集団内にネストされた被験者を変量効果として適合させた。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tlast}$ について、以下を比較した。

- T2D を有しない被験者の Day -1（Reference）対 Day 2（Test）
- T2D を有する被験者の Day -1（Reference）対 Day 2（Test）
- T2D を有しない被験者の Day -1（Reference）対 Day 37（Test）
- T2D を有する被験者の Day -1（Reference）対 Day 37（Test）

また GE に対するチルゼパチドの影響を、集団間で比較した。

t_{max} を Wilcoxon 符号付き順位検定を用いて各解析対象集団内で比較した。観察された中央値と Wilcoxon 検定を用い、中央値の実測値に基づく差の中央値とその 90% CI の推定値を算出した。集団間の比較に、Wilcoxon の順位和検定を用いた。

感度分析

主要目的及び副次目的のため、アセトアミノフェンの PK 解析を実施したところ、解析結果に影響を与える可能性のあるアセトアミノフェンの異常値が複数あると考えられた。この影響を評価するためアセトアミノフェンの PK について事後の感度分析を実施した。

血漿中アセトアミノフェン濃度の異常値を除外し（GPHU 試験治験総括報告書［第 5.3.4.2.1 項］Section 5.4.1 及び Table GPHU.8.4）、主要目的及び副次目的の事後感度分析を実施した。感度分析の結果は、血漿中アセトアミノフェンの異常値を除外していない解析結果と同様であった。

＜安全性＞

すべての有害事象の一覧表及び治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧表を作成し、treatment-emergent adverse event（TEAE）を投与群別、重症度別、治験薬との因果関係別、及び

T2D の有無別に要約した。TEAE は MedDRA version 23.0 を用いて読み替えた。チルゼパチド投与について有害事象を発現した週ごとの有害事象を示した。

血漿グルコース値の一覧表を作成し、血漿グルコース値及びベースラインからの変化量を投与群及び T2D の有無別に要約した。6 ポイント血漿グルコース値について投与群、投与時間、及び T2D の有無別に要約した。

注射部位反応（紅斑、硬結、痛み、そう痒症、及び浮腫）の一覧表を作成し、要約した。

2.7.6.2.2　試験成績

被験者集団

T2D を有する被験者 18 例及び T2D を有しない被験者 18 例の計 36 例が試験に組み入れられた。全 36 例が治験薬の投与を受け、T2D を有する被験者 15 例及び T2D を有しない被験者 15 例の計 30 例が試験を完了した。

6 例が治験薬投与後に TEAE により試験を中止した。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された。

T2D を有する被験者 18 例及び T2D を有しない被験者 18 例の年齢の範囲は 28～65 歳、BMI の範囲は 27.12～44.87 kg/m^2 であった。36 例全例の人種は、ヒスパニック又はラテン系であった。

被験者集団の詳細は GPHU 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.1 項）Table GPHU.4.2 に示す。

薬物動態及び薬力学特性の結果

＜薬物動態＞

全体集団でのチルゼパチドの t_{max} の中央値は、チルゼパチド 5 mg 投与後で約 24 時間、チルゼパチド 15 mg 投与後で約 18 時間であり、範囲は 8.00～36.00 時間であった。チルゼパチドの C_{max} の平均値は、チルゼパチド 5 mg 投与後で 602 ng/mL、チルゼパチド 15 mg 投与後で 2540 ng/mL であった。チルゼパチドの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の個体間変動は中程度と推定され、幾何変動係数は $AUC_{0-\infty}$が 27%、C_{max} が 23%～27%であった。

全体的に、チルゼパチドの PK プロファイル及び PK パラメータは、T2D を有する被験者と T2D を有しない被験者で同様であった（表 2.7.6.2-1）。

表 2.7.6.2-1　全体及び T2D の有無別のチルゼパチド PK パラメータ（GPHU 試験）

Population: Secondary Pharmacokinetic
Diabetic status: Overall

Parameter	Geometric mean (Geometric CV%) [n]	
	5 mg tirzepatide SC (Day 1) (N=36)	15 mg tirzepatide SC (Day 36) (N=35)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	NC	458000 (27%) [29]
%AUC(tlast-∞) (%)	NC	1.74 (68%) [29]
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	NC	443000 (27%) [30]
AUC(0-168h) (ng.h/mL)	62000 (23%) [36]	283000 (24%) [30]
Cmax (ng/mL)	602 (27%) [36]	2540 (23%) [30]
tmax (h)#	23.78 (8.00-36.00) [36]	17.89 (12.00-36.00) [30]
t½ (h)~	NC	116 (85.3-244) [29]
CL/F (L/h)	NC	0.0328 (27%) [29]
Vz/F (L)	NC	5.47 (25%) [29]
Vss/F (L)	NC	5.70 (25%) [29]

Abbreviations: %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated;
AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-168) = area under the concentration versus time curve from time zero to 168 hours; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration;
CL/F = apparent total body clearance calculated after extravascular administration; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; n = number of observations; NC = not calculated; SC = subcutaneous;
t½ = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis;
tmax = time of maximum observed drug concentration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state after extravascular administration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.
# Median (minimum-maximum)
~ Geometric mean (minimum-maximum)

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 1 of 3

Population: Secondary Pharmacokinetic
Diabetic status: Non-diabetic

Parameter	Geometric mean (Geometric CV%) [n]	
	5 mg tirzepatide SC (Day 1) (N=18)	15 mg tirzepatide SC (Day 36) (N=17)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	NC	490000 (29%) [14]
%AUC(tlast-∞) (%)	NC	1.67 (37%) [14]
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	NC	470000 (29%) [15]
AUC(0-168h) (ng.h/mL)	66500 (19%) [18]	308000 (25%) [15]
Cmax (ng/mL)	642 (23%) [18]	2710 (25%) [15]
tmax (h)#	23.78 (8.00-36.00) [18]	12.00 (12.00-36.00) [15]
t½ (h)~	NC	113 (96.7-136) [14]
CL/F (L/h)	NC	0.0306 (29%) [14]
Vz/F (L)	NC	5.00 (24%) [14]
Vss/F (L)	NC	5.20 (24%) [14]

Abbreviations: %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated;
AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-168) = area under the concentration versus time curve from time zero to 168 hours; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration;
CL/F = apparent total body clearance calculated after extravascular administration; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; n = number of observations; NC = not calculated; SC = subcutaneous;
t½ = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis;
tmax = time of maximum observed drug concentration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state after extravascular administration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.
# Median (minimum-maximum)
~ Geometric mean (minimum-maximum)

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 2 of 3

Population: Secondary Pharmacokinetic
Diabetic status: T2D

Parameter	Geometric mean (Geometric CV%) [n]	
	5 mg tirzepatide SC (Day 1) (N=18)	15 mg tirzepatide SC (Day 36) (N=18)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	NC	429000 (24%) [15]
%AUC(tlast-∞) (%)	NC	1.81 (95%) [15]
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	NC	417000 (23%) [15]
AUC(0-168h) (ng.h/mL)	57800 (24%) [18]	259000 (21%) [15]
Cmax (ng/mL)	565 (29%) [18]	2380 (21%) [15]
tmax (h)#	24.00 (12.00-24.00) [18]	24.00 (12.00-36.00) [15]
t½ (h)~	NC	118 (85.3-244) [15]
CL/F (L/h)	NC	0.0350 (24%) [15]
Vz/F (L)	NC	5.95 (23%) [15]
Vss/F (L)	NC	6.22 (23%) [15]

Abbreviations: T2D = type 2 diabetes; %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated;
AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-168) = area under the concentration versus time curve from time zero to 168 hours; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration;
CL/F = apparent total body clearance calculated after extravascular administration; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; n = number of observations; NC = not calculated; SC = subcutaneous;
t½ = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis;
tmax = time of maximum observed drug concentration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state after extravascular administration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.
# Median (minimum-maximum)
~ Geometric mean (minimum-maximum)

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 3 of 3

＜薬力学＞

主要目的

Day 2 にチルゼパチド 5 mg の存在下でアセトアミノフェンを投与したときのアセトアミノフェンの C_{max} は、アセトアミノフェン単独投与時と比較して約 55%低下した（最小二乗幾何平均の比［90% CI］：0.446［0.390, 0.509］）。Day 37 にチルゼパチド 15 mg の存在下でアセトアミノフェンを投与したときのアセトアミノフェンの C_{max} は、アセトアミノフェン単独投与時と比較して約 32%低下した（最小二乗幾何平均の比［90% CI］：0.679［0.589, 0.783］）。

アセトアミノフェンの t_{max} は、アセトアミノフェン単独投与時と比較して、チルゼパチド 5 mg の存在下で 1.00 時間（差の中央値［90% CI］：1.00［0.25, 2.25］）、チルゼパチド 15 mg の存在下では 0.50 時間（差の中央値［90% CI］：0.50［0.25, 1.00］）延長した。この結果からチルゼパチド投与による GE の遅延が示唆された。チルゼパチドによる t_{max} の延長から推定した GE の遅延作用は、チルゼパチドの 6 回目の投与となる高用量の 15 mg で初回 5 mg 投与時より低下しており、チルゼパチド投与回数とともに減弱していることが示唆され、グルカゴン様ペプチド-1（glucagonlike peptide 1：GLP-1）受容体アゴニストの薬理学特性と一致していた。

全体曝露量である $AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、Day 2 にチルゼパチド 5 mg の存在下でアセトアミノフェンを投与したとき、アセトアミノフェン単独投与時と比較して約 12%～14%減少した（$AUC_{0\text{-}tlast}$ の最小二乗幾何平均の比［90% CI］：0.881［0.803, 0.967］、$AUC_{0\text{-}24}$ の最小二乗幾何平均の比［90% CI］：0.859［0.784, 0.941］）。Day 37 にチルゼパチド 15 mg の存在下でアセトアミノフェンを投与したときのアセトアミノフェンの $AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、アセトアミノフェン単独投与時と比較してそれぞれ 16%及び 10%増加した（$AUC_{0\text{-}tlast}$ の最小二乗幾何平均の比［90% CI］：1.16［1.05, 1.28］、$AUC_{0\text{-}24}$ の最小二乗幾何平均の比［90% CI］：1.10［0.998, 1.21］）（表 2.7.6.2-2）。

感度分析の結果は、上述の主要目的の解析結果と同様であった。

表 2.7.6.2-2　アセトアミノフェンの PK パラメータ（GPHU 試験）

Population: Primary Pharmacokinetic

Parameter	Treatment	n	Geometric least squares mean (90% CI)	Ratio of geometric least squares mean (Test:Reference) (90% CI)
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	1 g acetaminophen oral (Day -1; Reference)	36	49384 (43635, 55890)	
	5 mg tirzepatide SC + 1 g acetaminophen oral (Day 2; Test)	36	43523 (38456, 49257)	0.881 (0.803, 0.967)
	15 mg tirzepatide SC + 1 g acetaminophen oral (Day 37; Test)	30	57049 (50171, 64869)	1.16 (1.05, 1.28)
AUC(0-24) (ng.h/mL)	1 g acetaminophen oral (Day -1; Reference)	36	48435 (43320, 54154)	
	5 mg tirzepatide SC + 1 g acetaminophen oral (Day 2; Test)	36	41611 (37217, 46525)	0.859 (0.784, 0.941)
	15 mg tirzepatide SC + 1 g acetaminophen oral (Day 37; Test)	30	53307 (47441, 59898)	1.10 (0.998, 1.21)
Cmax (ng/mL)	1 g acetaminophen oral (Day -1; Reference)	36	11925 (10566, 13460)	
	5 mg tirzepatide SC + 1 g acetaminophen oral (Day 2; Test)	36	5314 (4708, 5998)	0.446 (0.390, 0.509)
	15 mg tirzepatide SC + 1 g acetaminophen oral (Day 37; Test)	30	8099 (7111, 9225)	0.679 (0.589, 0.783)

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of observations; SC = subcutaneous
Model: Log(PK) = Day + Subject + Random Error, where Subject is fitted as a random effect

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 1 of 2

Population: Primary Pharmacokinetic

Parameter	Treatment	n	Median (Min, Max)	Median of differences (90% CI)[P-value] (Test - Reference)
tmax (h)	1 g acetaminophen oral (Day -1; Reference)	36	0.75 (0.50, 4.00)	
	5 mg tirzepatide SC + 1 g acetaminophen oral (Day 2; Test)	36	2.00 (0.50, 36.00)	1.00 (0.25, 2.25) [<.0001]
	1 g acetaminophen oral (Day -1; Reference)	30	0.75 (0.50, 4.00)	
	15 mg tirzepatide SC + 1 g acetaminophen oral (Day 37; Test)	30	1.00 (0.50, 4.00)	0.50 (0.25, 1.00) [0.0025]

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of observations; SC = subcutaneous
tmax is analyzed using the procedure PROC UNIVARIATE and p-values reported from the Wilcoxon signed-rank test

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 2 of 2

副次目的

Day 2 にチルゼパチド 5 mg 存在下でアセトアミノフェンを投与したときのアセトアミノフェンの C_{max} は、アセトアミノフェン単独投与時と比較して、T2D を有しない被験者及び T2D を有する被験者で同程度に低下した。Day 37 にチルゼパチド 15 mg の存在下でアセトアミノフェンを投与したときの C_{max} は、アセトアミノフェン単独投与時と比較して、T2D を有する被験者では T2D を有しない被験者より低下した（T2D を有しない被験者で 20%低下、T2D を有する被験者で 43%低下）。

全体曝露量である $AUC_{0\text{-}tlast}$ は、T2D を有しない被験者と T2D を有する被験者で同程度に変化した（最小二乗幾何平均値の比［90% CI］：チルゼパチド 5 mg 存在下の Day 2 で 1.02［0.842, 1.23］、チルゼパチド 15 mg 存在下の Day 37 で 1.14［0.934, 1.40］）。

t_{max} は T2D を有しない被験者及び T2D を有する被験者で同程度に延長した。

感度分析の結果は、上述の副次目的の解析結果と同様であった。

6 ポイント血漿グルコース値測定

Day 3 及び Day 37 の血漿グルコース値は、ベースライン（Day -1）から食前及びすべての食後で低下し、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低下した。

HbA1c

チルゼパチドを週 1 回 6 週間投与した結果、HbA1c の平均値はすべての被験者でベースライン値より低下し、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低下した。

体重及び腹囲

すべての被験者で、体重の平均値は各測定時点でベースライン値より減少した。体重は Day 43 に最も減少し、T2D を有する被験者（-3.49 kg）と比較して T2D を有しない被験者（-6.47 kg）でより減少した。

すべての被験者で、腹囲の平均値は各測定時点でベースライン値より減少した。腹囲は Day 43 に最も減少し、T2D を有しない被験者（-4.80 cm）と比較して T2D を有する被験者（-7.87 cm）でより減少した。

後観察期間の体重及び腹囲の平均値は、T2D を有しない被験者及び T2D を有する被験者のいずれでもベースラインからの減少を維持していた。

視覚的アナログ尺度を用いた食欲質問紙

- Day 2 のチルゼパチド投与後の空腹感は、T2D を有する被験者及び T2D を有しない被験者のいずれも減少した。後観察来院のため被験者が治験実施機関に戻り、値がベースライン値に戻るまで、試験期間中の空腹感は低下したままであった。
- 満腹感は増加した。T2D を有する被験者でより顕著に増加した（視覚的アナログ尺度［Visual Analog Scale：VAS］の増加が T2D を有しない被験者の約 2 倍）。
- 満足感は T2D を有しない被験者で減少したが、T2D を有する被験者では増加した。

- 予想食事量は T2D を有する被験者及び T2D を有しない被験者で同程度であり、いずれも全体的に減少した。
- 食欲スコア全般は T2D を有する被験者及び T2D を有しない被験者のいずれも増加したが、T2D を有する被験者でより顕著に増加した。

免疫原性

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：TE-

ADA）は 36 例で評価可能であった。36 例のうち、5 例（13.9%）はベースライン時にすでに抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）を有していた。6 例（16.7%）が TE-ADA 陽性となった。

- 4 例（11.1%）は治験薬投与による誘発と分類された。
- 2 例（5.6%）は治療薬投与による増大と分類された。

TE-ADA 陽性となった被験者での最大抗体価は、1:40～1:320（中央値 1:160）の範囲であった。

TE-ADA 陽性となった 6 例のうち、2 例（5.6%）は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：GIP）に対する交差反応性の TE-ADA が認められ、1 例（2.8%）は GLP-1 に対する交差反応性の TE-ADA が認められた。チルゼパチドに対する中和抗体もしくは GIP 又は GLP-1 に対する交差反応性中和抗体は認められなかった。

安全性の結果

本試験に組み入れられ、アセトアミノフェン又はチルゼパチドの投与を 1 回以上受けた 36 例全例を安全性の解析に含めた。

＜死亡及び重篤な有害事象＞

本試験では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

本試験中に、治験薬の投与中止に至った TEAE は 6 例（T2D を有する被験者 3 例、T2D を有しない被験者 3 例）に認められた。認められた事象は、嘔吐が 2 例、胃食道逆流性疾患、食欲減退、悪寒、及び頻脈が各 1 例であった。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された。治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した被験者の詳細を GPHU 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.1 項）Section 8.1 Narratives for Notable Subjects に示す。

＜比較的よく見られる有害事象＞

本試験では、TEAE が 32 例（88.9%）に 135 件認められた。発現した TEAE はいずれも軽度であった。すべての TEAE が、治験薬との因果関係ありと判断された。

全体的に比較的よく見られた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は胃腸障害（SOC）であり、悪心（21 例［58.3%］、腹部膨満（14 例［38.9%］）、嘔吐（10 例［27.8%］）であった。

TEAE を発現した被験者の割合は、T2D を有しない被験者（88.9%）と T2D を有する被験者（88.9%）で同程度であった。T2D を有する被験者で発現割合が高かった TEAE は、悪心（T2D

を有する被験者：14 例［77.8%］、T2D を有しない被験者：7 例［38.9%］、以下同順）、嘔吐（7 例［38.9%］、3 例［16.7%］）、腹部膨満（8 例［44.4%］、6 例［33.3%］）であった。また、T2D を有しない被験者で発現割合が高かった TEAE は、食欲減退（T2D を有しない被験者：16 例［88.9%］、T2D を有する被験者：4 例［22.2%］）であった。低血糖事象を発現した被験者はいなかった。注射部位反応は報告されなかった。

すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE を治験総括報告書 Table GPHU.8.1 及び Table GPHU.5.2 に示す。

重症度別及び因果関係別の有害事象の概要を表 2.7.6.2-3 に示す。

表 2.7.6.2-3　重症度別及び因果関係別の有害事象の概要（GPHU 試験）

Population: Safety

	All causalities			Related to tirzepatide		
Diabetic status	Number of subjects [%] with adverse events	Number of adverse events and severity*		Number of subjects [%] with adverse events	Number of adverse events and severity*	
Non-diabetic (N=18)	16 [88.9%]	Mild	53	16 [88.9%]	Mild	53
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	53		Total	53
T2D (N=18)	16 [88.9%]	Mild	82	16 [88.9%]	Mild	82
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	82		Total	82
Overall (N=36)	32 [88.9%]	Mild	135	32 [88.9%]	Mild	135
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	135		Total	135

Abbreviations: T2D = type 2 diabetes* Only the maximum severity of each adverse event is reported
A treatment-emergent adverse event was defined as an adverse event that started during or after the first dose of tirzepatide, or started prior to the first dose of tirzepatide and increased in severity after dosing.

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 1 of 1

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

本試験では、臨床検査値、血液学的検査、及び尿検査で臨床的に重要な変化は認められなかった。全体的に、T2D を有する被験者と T2D を有しない被験者での臨床検査値の平均変化量は同様であった。

バイタルサイン及び心電図検査では、臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.2.3　結論

- Day 2 にチルゼパチド 5 mg の存在下でアセトアミノフェンを投与したときのアセトアミノフェンの C_{max} は、アセトアミノフェン単独投与時と比較して約 55%低下した。また Day 37 にチルゼパチド 15 mg の存在下でアセトアミノフェンを投与したときには、アセトアミノフェン単独投与時と比較して約 32%低下した。この結果からチルゼパチド投与により GE が遅延し、GE 遅延作用はチルゼパチド投与回数とともに減弱していることが示唆された。
- 全体曝露量である $AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、アセトアミノフェン単独投与時、Day 2 にチルゼパチド 5 mg の存在下でアセトアミノフェンを投与したとき、及び Day 37 にチルゼパチド 15 mg の存在下でアセトアミノフェンを投与したときで同程度であった。
- アセトアミノフェンの t_{max} は、アセトアミノフェン単独投与時と比較して、チルゼパチド 5 mg の存在下で 1.00 時間、チルゼパチド 15 mg の存在下で 0.50 時間延長し、チルゼパチドの反復投与により GE の遅延が示唆された。
- Day 2 にチルゼパチド 5 mg の存在下でアセトアミノフェンを投与したときのアセトアミノフェンの C_{max} は、アセトアミノフェン単独投与時と比較して、T2D を有しない被験者及び T2D を有する被験者で同程度に低下した。Day 37 にチルゼパチド 15 mg の存在下でアセトアミノフェンを投与したときの C_{max} は、アセトアミノフェン単独投与時と比較して、T2D を有する被験者では T2D を有しない被験者より低下した。全体曝露量である $AUC_{0\text{-}tlast}$ は、T2D を有しない被験者と T2D を有する被験者で同程度に変化した。t_{max} は T2D を有しない被験者及び T2D を有する被験者で同程度に延長した。
- チルゼパチド+アセトアミノフェン投与は、T2D を有する被験者と T2D を有しない被験者で概して忍容性が良好であった。

2.7.6.3　I8F-MC-GPGT 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.2 項）

標題

The Effect of Tirzepatide（LY3298176）on α and β cell Function and Insulin Sensitivity in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

2.7.6.3.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

2 施設（ドイツ）

試験実施期間

2019 年 6 月 28 日（最初の被験者の初回来院日）～2021 年 4 月 8 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 1 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
＜有効性＞ メトホルミン療法中の 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus：T2DM）患者に、tirzepatide 15 mg を用量漸増期も含め 28 週間投与したときの総クランプ法による disposition index（clamp disposition index：cDI）に及ぼす影響をプラセボと比較すること	• 総 cDI のベースラインからの変化
副次目的	
＜有効性＞ Tirzepatide 15 mg を 28 週間投与したときの複数の指標（主要有効性評価項目を除く）に及ぼす影響を、プラセボ及びセマグルチド 1 mg と比較すること	＜インスリン分泌及びインスリン感受性の複合転帰＞ • 総 cDI のベースラインからの変化（tirzepatide とセマグルチドの比較） ＜血糖コントロール＞ • 食事負荷試験（meal tolerance test：MTT）による空腹時及び食後血糖値（総 0 分から 240 分までの濃度－時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}240min}$］及び incremental $AUC_{0\text{-}240min}$）のベースラインからの変化 • ヘモグロビン A1c（HbA1c）のベースラインからの変化 ＜インスリン分泌＞ • 高血糖クランプ法による第 1 相のインスリン分泌速度（first-phase insulin secretion rate：incremental $ISR_{0\text{-}8min}$）のベースラインからの変化 • 高血糖クランプ法による第 2 相のインスリ

	ン分泌速度（second-phase insulin secretion rate：$ISR_{20\text{-}120min}$）のベースラインからの変化 • 高血糖クランプ法による総インスリン分泌速度（total insulin secretion rate：$ISR_{0\text{-}120min}$）のベースラインからの変化 • 高血糖クランプ法によるアルギニンに対するインスリン反応（incremental $insulinarginine_{0\text{-}10min}$ 及び incremental $insulinarginine_{0\text{-}30min}$）のベースラインからの変化 • 高血糖クランプ法による β 細胞グルコース感受性（glucose sensitivity：GS）のベースラインからの変化 • MTT 法による β 細胞 GS のベースラインからの変化 • MTT 法による一定グルコース濃度下のインスリン分泌速度（insulin secretion rate at fixed glucose concentration：ISR_g）のベースラインからの変化 ＜インスリン感受性＞ • 高インスリン正常血糖クランプ法による M 値のベースラインからの変化 ＜グルカゴン分泌＞ • MTT 法による空腹時及び食後グルカゴン濃度のベースラインからの変化（総 $AUC_{0\text{-}240min}$ 及び incremental $AUC_{0\text{-}240min}$） ＜摂食量＞ • 自由なビュッフェ形式での摂食量のベースラインからの変化
探索的目的	
＜安全性＞ 安全性及び忍容性	• 有害事象 • 臨床検査値に基づく安全性 • 低血糖事象の発現割合

試験デザイン

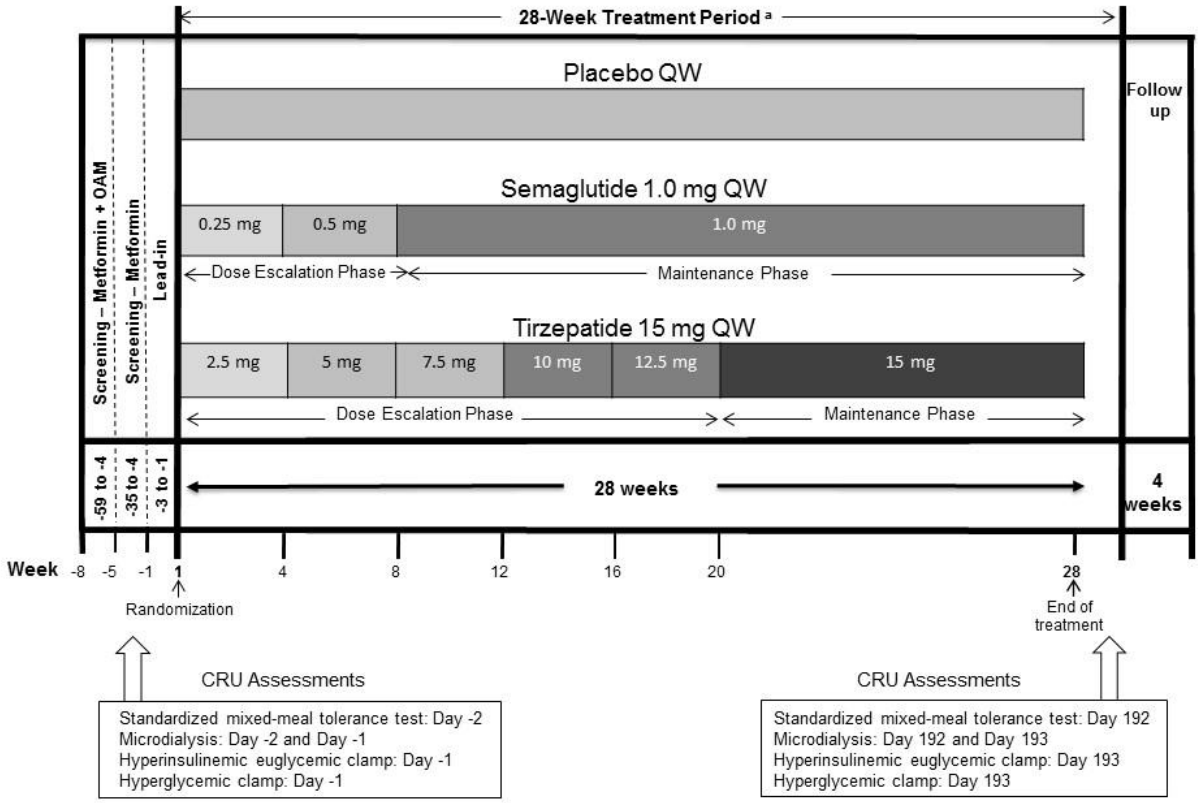
本試験（I8F-MC-GPGT［GPGT］試験）は、T2DM 患者を対象とした、第 1 相、多施設共同、無作為化、治験依頼者、被験者及び評価者盲検、並行群間試験であった。被験者は、tirzepatide 最大 15 mg、セマグルチド最大 1 mg、又はプラセボの週 1 回皮下投与を受けた。

本試験は以下の 3 つの期間で構成された（図 2.7.6.3-1）：

- スクリーニング及び導入期間：約 5～8 週間
- 投与期間：28 週間
- 安全性事後検査期間：4 週間

患者は、tirzepatide 15 mg 群、セマグルチド 1 mg 群、又はプラセボ群のいずれかに 3:3:2 の比で無作為に割り付けられた。スクリーニング及びウォッシュアウト後に、適格であったすべての患

者が実施医療機関に入院し、無作為割付（1 日目）の前に必要なベースラインの処置を受けた。28 週間の投与期間終了の 4 週間後に、被験者の安全性を評価するための事後検査来院を実施した（図 2.7.6.3-1）。



Abbreviations: CRU = clinical research unit; OAM = oral antihyperglycemic medication; QW = once weekly.

[a] Patients who are being treated with other OAMs, in addition to metformin, should discontinue these other OAMs after their eligibility is established, and should complete a 4-week washout period. Once the 4-week washout period is completed, patients can be enrolled in the study. Screening for patients who need to undergo washout of an additional OAM may last from Day -59 to Day -4, inclusive. This period includes the required 4-week washout. Screening procedures may be performed before washout from Day -59 to Day -31.

図 2.7.6.3-1　試験デザイン（GPGT 試験）

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

本試験では、tirzepatide 15 mg とセマグルチド 1 mg 及びプラセボを比較した。治験薬はいずれも週 1 回皮下投与した。週 1 回の tirzepatide 投与を 2.5 mg で開始し（1 日目）、維持用量の 15 mg に達するまで 2.5 mg ずつ 4 週間間隔で漸増した。本試験の用量漸増法は tirzepatide の第 3 相試験と同じであり、胃腸非忍容性のリスクを低減するように設計された。実薬対照薬であるセマグルチドの投与方法は、既承認の OZEMPIC®の添付文書に準拠した。

各被験者の試験期間は、スクリーニング期間を含めて約 40 週間であった。

被験者数

計画例数	少なくとも 99 例の評価可能な被験者が試験を完了するよう、117 例の患者を登録することとした。
無作為化例数及び治験薬の投与例数	117 例
試験完了例数	108 例

主な選択基準

スクリーニング時点で以下に該当する者

- 20 歳以上 74 歳以下の、男性又は女性
- 罹病期間が 6 ヵ月以上の T2DM 患者
- 安定した用量のメトホルミン療法を実施している患者
- Body mass index（BMI）が 25 kg/m^2 以上 45 kg/m^2 以下の患者

すべての選択除外基準は GPGT 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.2 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜有効性＞

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 ISR の総 0 分から 120 分までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}120min}$）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（glucose infusion rate：GIR）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）。

cDI は、共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）モデルを用いて解析し、tirzepatide をプラセボ及びセマグルチドと比較した。従属変数である、対数変換した cDI のベースラインからの変化量は、最初にデータを対数変換し（すべての cDI 値が正の場合）、ベースラインからの変化量を算出した。独立変数には、因子として投与群を含め、また、対数変換したベースラインの cDI も含めた。推測統計量には、各投与群（tirzepatide、セマグルチド、プラセボ）の cDI の最小二乗平均値及び標準誤差、並びに投与群間の差の推定値及びその両側 95%信頼区間（CI）を含めた（original scale に換算）。Tirzepatide とプラセボの差の両側 95% CI の下限が 0 を超える場合、tirzepatide を投与したときの cDI の変化量はプラセボと比較して統計学的に有意に大きいと判断した。

感度解析として、対数変換していない original scale データの ANCOVA 解析、並びにベースラインからの変化量に対する Wilcoxon 符号付き順位検定及び順位変換したベースラインからの変化量に対する分散分析モデルを用いたノンパラメトリック法で解析した。HbA1c は、制限付き最尤法（restricted maximum likelihood：REML）を用いた繰り返し測定値に関する混合効果モデル

（mixed effects model with repeated measurements：MMRM）で解析し、摂食量も同様の MMRM で解析した。

＜安全性＞

すべての有害事象の一覧表を作成し、有害事象を投与群別、重症度別、及び治験薬との因果関係別に要約した。すべての重篤な有害事象の一覧表を作成した。試験の中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧表を作成した。必要に応じて、特記すべき安全性のトピックに該当する有害事象又は注目すべき有害事象を発現した被験者の一覧表を作成又は要約した。低血糖事象を発現した被験者の一覧表を作成し、投与群別に要約した。バイタルサインは、計画された各来院での実測値及びベースラインからの変化量を記述統計で投与群別に要約した。バイタルサインの異常値の一覧表を作成した。

有害事象は MedDRA version 23.1 を用いて読み替えた。

2.7.6.3.2　試験成績

被験者集団

117 例が本試験に参加した。内訳は男性 86 例及び女性 31 例、平均年齢（標準偏差［standard deviation：SD］）は 61.9（6.9）歳であった。平均体重（SD）は 94.69（14.22）kg であり、BMI の平均値（SD）は 31.34（4.35）kg/m^2 であった。HbA1c の平均値（SD）は 7.80（0.63）%であり、T2DM の平均罹患期間（SD）は 11.35（6.20）年であった。ベースライン特性は、プラセボ群の体重及び BMI、並びにセマグルチド群の T2DM の罹病期間及び高齢者（65 歳以上）の人数で、他の群と数値的に差が見られたことを除けば、3 つの投与群間で類似していた。

被験者集団の詳細は GPGT 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.2 項）Table GPGT.4.3 に示す。

＜COVID-19 の影響＞

被験者 9 例の登録が新型コロナウイルス感染症（Coronavirus Disease 2019：COVID-19）による影響を受けた。治験実施計画書に基づき、これらの被験者では、登録再開後に再度スクリーニング検査を実施した。登録は 20[redacted]年 3 月 24 日に中断し、 *同年　5 月 14 日に再開された。本試験では、結果として全体のタイムラインが遅れたが、これ以外に COVID-19 による影響はなく、COVID-19 に関連する治験実施計画書からの逸脱はなかった。

有効性の結果

本試験に参加した 117 例のうち、15 例（tirzepatide 群：6 例、セマグルチド群：5 例、プラセボ群：4 例）は以下の理由によって、有効性の解析対象から除外された。

- 9 例（tirzepatide 群：4 例、セマグルチド群：1 例、プラセボ群：4 例）は、投与 28 週時の最終検査を実施せずに早期に中止したため、クランプ試験のデータが欠落した。
- セマグルチド群の 4 例は、ベースライン時に計画されていた高インスリン正常血糖クランプ法の手技を誤って実施したことにより、データが無効となった。
- Tirzepatide 群の 2 例は、cDI の算出に必要となる投与 28 週時の高血糖クランプ後のグルコースのデータが欠落した。

上記 15 例を除く 102 例を有効性解析対象集団とした。

被験者の集団の詳細は GPGT 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.2 項）第 4.1 項に示す。

＜主要評価項目＞

総 cDI のベースラインからの変化（プラセボ群との比較）

ベースライン時の cDI 値は、tirzepatide 群、セマグルチド群、及びプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.549）。投与 28 週時の cDI のベースラインからの変化量（推定された変化率）は、プラセボ群では 0 に近く（4.2%）、tirzepatide 群では 1.9（596.9%）であった。投与 28 週時の cDI のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった（推定された群間差［95% CI］：1.92［1.59、2.24］、p<0.001）（表 2.7.6.3-1）。

表 2.7.6.3-1　cDI 解析の要約（対数変換、ANCOVA モデルによる解析）（GPGT 試験）

Time Point Treatment	n	Geometric Mean (CV[%])	Mean (SD)	Estimate (SE)[a,b]	Within Treatment p-Value[a]	Between Treatment p-Value[b]
Actual Value of Clamp Disposition Index (pmol*m-2*L*min-2*kg-1 [body weight])						
Baseline						
Placebo	24	0.4 (51.30)	0.4 (0.19)	0.4 (0.04)		
SEMA 1 mg	39	0.3 (51.81)	0.4 (0.18)	0.3 (0.03)		
TZP 15 mg	39	0.3 (64.63)	0.4 (0.19)	0.3 (0.03)		0.549
Total	102	0.3 (56.53)	0.4 (0.19)			
Week 28						
Placebo	24	0.4 (47.16)	0.4 (0.17)	0.3 (0.03)		
SEMA 1 mg	39	1.4 (63.02)	1.7 (1.04)	1.4 (0.10)		
TZP 15 mg	39	2.2 (53.33)	2.5 (1.24)	2.3 (0.16)		
Percent Change from Baseline of Clamp Disposition Index (pmol*m-2*L*min-2*kg-1 [body weight])						
Week 28						
Placebo	24		5.7 (36.06)	4.23 (9.629)	0.655	
SEMA 1 mg	39		383.2 (212.80)	338.31 (31.631)	<.001	
TZP 15 mg	39		971.7 (2132.78)	596.85 (50.320)	<.001	
Pairwise Comparison			**Estimate Difference (SE)[a]**		**95% CI for Difference[a]**	**p-value[a]**
Change from Baseline of Clamp Disposition Index (pmol*m-2*L*min-2*kg-1 [body weight])						
Week 28						
SEMA 1 mg vs Placebo			1.08 (0.107)		(0.87, 1.29)	
TZP 15 mg vs Placebo			1.92 (0.166)		(1.59, 2.24)	
TZP 15 mg vs SEMA 1 mg			0.84 (0.192)		(0.46, 1.21)	
Percent Change from Baseline of Clamp Disposition Index (pmol*m-2*L*min-2*kg-1 [body weight])						
Week 28						
SEMA 1 mg vs Placebo			320.52 (49.362)		(233.13, 430.82)	<.001
TZP 15 mg vs Placebo			568.56 (78.557)		(429.51, 744.13)	<.001
TZP 15 mg vs SEMA 1 mg			58.99 (16.220)		(29.85, 94.66)	<.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; CV = coefficient of variation; n = number of patients 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: log(Variable) = log(Baseline) + Treatment (Type III sum of squares).

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

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.

Note 2: ANCOVA and ANOVA analyses on log-transformed data then converted back to original scale.

＜主な副次評価項目＞

総 cDI のベースラインからの変化（セマグルチド群との比較）

投与 28 週時の cDI のベースラインからの変化量（推定された変化率）は、セマグルチド群及び tirzepatide 群で、それぞれ 1.1（338.3%）及び 1.9（596.9%）であった。投与 28 週時の cDI のベースラインからの変化量は、セマグルチド群と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった（推定された群間差［95% CI］：0.84［0.46、1.21］、p<0.001）（表 2.7.6.3-1）。

HbA1c のベースラインからの変化

ベースライン時の HbA1c は、3 つの投与群間で同程度であった。投与 28 週時の HbA1c のベースラインからの低下量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較していずれも tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。

投与 28 週時の HbA1c（%）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	-2.33（-2.58、-2.08）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	-0.41（-0.63、-0.19）	<0.001

高血糖クランプ法による incremental $ISR_{0\text{-}8min}$ のベースラインからの変化

ベースライン時の $ISR_{0\text{-}8min}$ は、セマグルチド群及び tirzepatide 群と比較してプラセボ群で高かった（p<0.05）。投与 28 週時の incremental $ISR_{0\text{-}8min}$ のベースラインからの増加量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較していずれも tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。

投与 28 週時の incremental $ISR_{0\text{-}8min}$（pmol/min/m^2）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	225.7（165.8、285.7）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	77.9（28.0、127.8）	0.003

高血糖クランプ法による $ISR_{20\text{-}120min}$ のベースラインからの変化

ベースライン時の $ISR_{20\text{-}120min}$ に 3 つの投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.211）。投与 28 週時の $ISR_{20\text{-}120min}$ のベースラインからの増加量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。

投与 28 週時の $ISR_{20\text{-}120min}$（pmol/min/m^2）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	411.69（366.99、456.39）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	110.43（56.81、164.05）	<0.001

高血糖クランプ法による $ISR_{0\text{-}120min}$ のベースラインからの変化

全試験期間での $ISR_{0\text{-}120min}$ から、投与 28 週時の β 細胞 ISR のベースラインからの増加量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較していずれも tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。

投与 28 週時の $ISR_{0\text{-}120min}$（pmol/min/m^2）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	381.23（339.29、423.17）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	102.09（51.84、152.33）	<0.001

高血糖クランプ法によるアルギニンに対するインスリン反応（incremental $insulinarginine_{0\text{-}10min}$ 及び incremental $insulinarginine_{0\text{-}30min}$）のベースラインからの変化

投与 28 週時のアルギニンに対する β 細胞反応は、プラセボ群と比較して tirzepatide 群でベースラインから統計学的に有意に改善した。Tirzepatide 群とセマグルチド群の間に統計学的に有意な差は認められなかった。

投与 28 週時の incremental $insulinarginine_{0\text{-}10min}$（pmol/L）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	301.7（149.9、453.4）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	-76.6（-205.5、52.3）	0.241

投与 28 週時のアルギニンに対する β 細胞反応は、プラセボ群と比較して tirzepatide 群でベースラインから統計学的に有意に改善した。Tirzepatide 群とセマグルチド群の間に統計学的に有意な差は認められなかった。

投与 28 週時の incremental $insulinarginine_{0\text{-}30min}$（pmol/L）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	400.6（270.1、531.0）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	1.5（-110.8、113.7）	0.979

高血糖クランプ法による β 細胞 GS のベースラインからの変化

ベースライン時の高血糖クランプ法による β 細胞 GS は、セマグルチド群及び tirzepatide 群と比較してプラセボ群でわずかに高かった（p>0.05）。投与 28 週時の高血糖クランプ法による β 細胞 GS のベースラインからの増加量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較していずれも tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。

投与 28 週時の高血糖クランプ法による β 細胞 GS（pmol/min/m^2/[mmol/L]）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	76.7（64.1、89.2）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	15.1（4.4、25.8）	0.006

高インスリン正常血糖クランプ法による M 値のベースラインからの変化

ベースライン時の高インスリン正常血糖クランプ法による M 値は、3 つの投与群間で同程度であった。投与 28 週時の高インスリン正常血糖クランプ法による M 値のベースラインからの増加量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較していずれも tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。

投与 28 週時の高インスリン正常血糖クランプ法による M 値（μmol/min/kg［体重］）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	19.8（13.4、26.1）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	8.5（3.0、14.0）	0.003

MTT 法による空腹時及び食後血糖値（総 $AUC_{0\text{-}240min}$ 及び incremental $AUC_{0\text{-}240min}$）のベースラインからの変化

MTT 法による血糖値を図 2.7.6.3-2 に示す。

ベースライン時の投与群間の空腹時血糖値に大きな違いは認められなかった。投与 28 週時の空腹時血糖値のベースラインからの低下量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。

投与 28 週時の空腹時血糖値（mmol/L）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	-2.61（-3.03、-2.19）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	-0.50（-0.85、-0.14）	0.006

ベースライン時の食後血糖値（総 $AUC_{0\text{-}240min}$）は各群で同程度であった（p>0.05）。投与 28 週時の食後血糖値（総 $AUC_{0\text{-}240min}$）の低下量は、プラセボ群と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった（p<0.001）。食後血糖値（総 $AUC_{0\text{-}240min}$）のベースラインから投与 28 週時までの低下量は、セマグルチド群と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった（p=0.002）。

投与 28 週時の MTT 法による食後血糖値（総 $AUC_{0\text{-}240min}$）（[mmol/L]*min）のベースラインからの変化量を以下に示す。

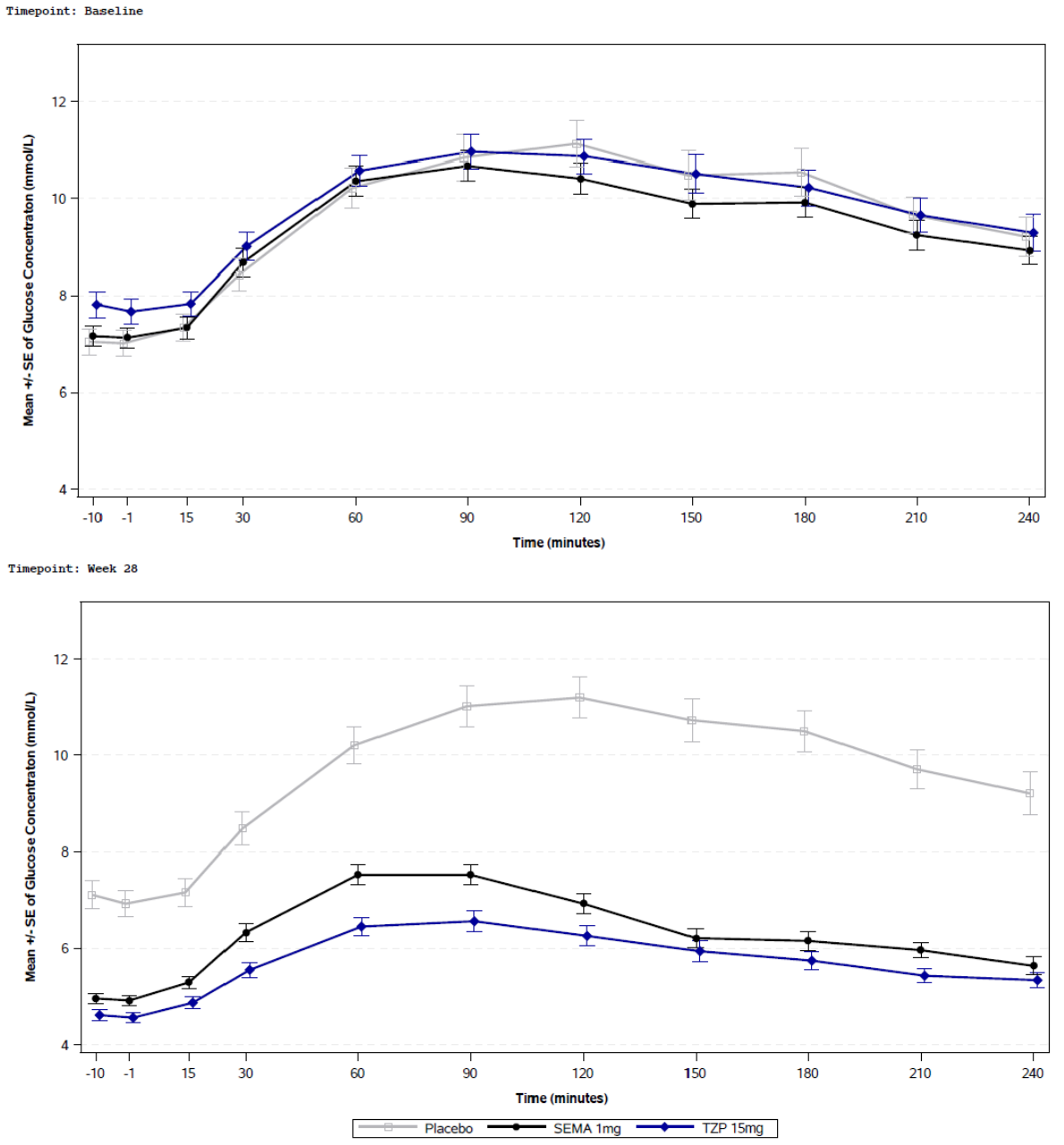
	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	-992.1（-1123.5、-860.8）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	-176.4（-288.3、-64.4）	0.002

ベースライン時の食後血糖値（incremental $AUC_{0\text{-}240min}$）は、プラセボ群と比較して tirzepatide 群でやや低く、両群間に統計学的に有意な差が認められたが、許容可能な程度に一致していた。

投与 28 週時の食後血糖値（incremental $AUC_{0\text{-}240min}$）はプラセボ群でベースラインから統計学的に有意に増加（悪化）したが（p=0.003）、tirzepatide 群及びセマグルチド群ではいずれもベースラインから統計学的に有意に低下（改善）した（p<0.001）。食後血糖値（incremental $AUC_{0\text{-}240min}$）のベースラインから投与 28 週時までの低下量は、セマグルチド群と比較して tirzepatide 群で数値的に大きかった（-51.3、95% CI［-114.5、11.9］、p=0.11）。

投与 28 週時の MTT 法による食後血糖値（incremental $AUC_{0\text{-}240min}$）（[mmol/L]*min）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	-373.7（-449.6、-297.8）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	-51.3（-114.5、11.9）	0.11



Abbreviations: mmol/L = millimole per liter; SE = standard error; SEMA = semaglutide; SI = International System of Units; sMMTT = standardized mixed-meal tolerance test; TZP = tirzepatide.

Note: Subjects with any non-missing baseline values and any non-missing post-baseline values of the response variable were included in the analysis.

図 2.7.6.3-2　MTT 法による血糖値（GPGT 試験）

<u>MTT 法による β 細胞 GS のベースラインからの変化</u>

ベースライン時の MTT 法による β 細胞 GS は、3 つの投与群間で同程度であった（$p>0.05$）。投与 28 週時の MTT 法による β 細胞 GS のベースラインからの増加量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較していずれも tirzepatide 群で数値的に大きかったが、統計学的に有意な差は認められなかった。

投与 28 週時の MTT 法による β 細胞 GS（pmol/min/m^2/[mmol/L]）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	13.5（-1.3、28.4）	0.074
Tirzepatide 群対セマグルチド群	1.4（-11.1、13.9）	0.822

MTT 法による ISRg のベースラインからの変化

投与 28 週時の MTT 法による一定グルコース濃度下の ISR のベースラインからの増加量は、プラセボ群と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。また、セマグルチド群と比較して tirzepatide 群で数値的に大きかったが、統計学的に有意な差は認められなかった。

投与 28 週時の MTT 法による一定グルコース濃度下（7.2 mmol/L）の ISR（pmol/min/m^2）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	153.0（114.1、192.0）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	27.0（-5.6、59.7）	0.103

MTT 法による空腹時及び食後インスリン（総 $AUC_{0\text{-}240min}$ 及び incremental $AUC_{0\text{-}240min}$）のベースラインからの変化

MTT 法によるインスリン値を図 2.7.6.3-3 に示す。

ベースライン時の空腹時インスリン値はプラセボ群と比較してセマグルチド群で低く、両群間に統計学的に有意な差が認められたが（p=0.031）、tirzepatide 群とプラセボ群及び tirzepatide 群とセマグルチド群では同程度であった。投与 28 週時の空腹時インスリン値は、プラセボ群ではベースラインから数値的に低下し、tirzepatide 群及びセマグルチド群では統計学的に有意に低下した（p<0.001）。投与 28 週時の空腹時インスリン値のベースラインからの低下量は、プラセボ群と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった（p=0.002）。また、セマグルチド群と比較して tirzepatide 群で数値的に大きかったが、統計学的に有意な差は認められなかった（-4.2、95% CI［-12.0、3.5］、p=0.282）。

投与 28 週時の空腹時インスリン値（pmol/L）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	-14.5（-23.9、-5.2）	0.002
Tirzepatide 群対セマグルチド群	-4.2（-12.0、3.5）	0.282

ベースライン時の食後インスリン値（総 $AUC_{0\text{-}240min}$）は、tirzepatide 群及びセマグルチド群と比較してプラセボ群で統計学的に有意に高かった（tirzepatide 群との比較：p=0.006、セマグルチド群との比較：p=0.014）。なお、tirzepatide 群及びセマグルチド群は同程度であった。投与 28 週時の食後インスリン値（総 $AUC_{0\text{-}240min}$）はすべての投与群でベースラインから低下し、tirzepatide 群及びセマグルチド群では統計学的に有意な低下が認められた（tirzepatide 群：p<0.001、セマグルチド群：p=0.007、プラセボ群：p=0.741）。投与 28 週時の食後インスリン値（総 $AUC_{0\text{-}}$

$_{240min}$）の低下率は、tirzepatide 群で約 36%、セマグルチド群で約 14%であった。食後インスリン値（総 $AUC_{0-240min}$）のベースラインから投与 28 週時までの低下量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。

投与 28 週時の MTT 法による食後インスリン値（総 $AUC_{0-240min}$）（[pmol/L]*min）のベースラインからの変化量を以下に示す。

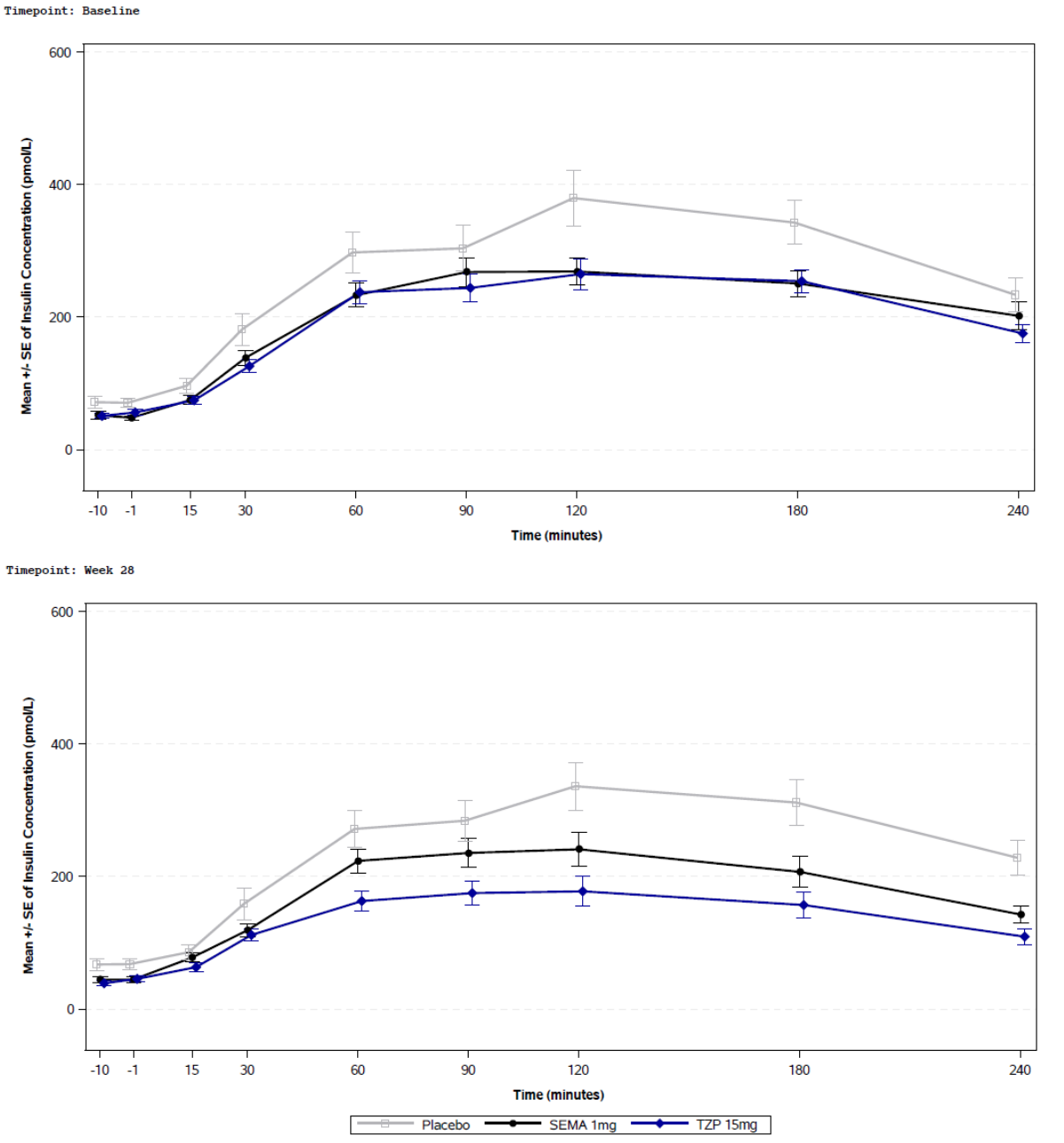
	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	-18773.9（-28452.5、-9095.3）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	-12264.9（-20263.2、-4266.7）	0.003

incremental $AUC_{0-240min}$ の上昇幅で評価したインスリン分泌増加でも、総 $AUC_{0-240min}$ と同様の結果が認められた。ベースライン時の食後インスリン値（incremental $AUC_{0-240min}$）は、tirzepatide 群及びセマグルチド群と比較してプラセボ群で統計学的に有意に高かった（tirzepatide 群との比較：p=0.005、セマグルチド群との比較：p=0.018）。なお、tirzepatide 群及びセマグルチド群では同程度であった（p>0.05）

投与 28 週時の食後インスリン値（incremental $AUC_{0-240min}$）はプラセボ群ではベースラインから数値的に低下し、tirzepatide 群及びセマグルチド群では統計学的に有意に低下した（tirzepatide 群：p<0.001、セマグルチド群：p=0.036、プラセボ群：p=0.654）。投与 28 週時の食後インスリン値（incremental $AUC_{0-240min}$）の低下率は、tirzepatide 群で約 41%、セマグルチド群で約 13%であった。食後インスリン値（incremental $AUC_{0-240min}$）のベースラインから投与 28 週時までの低下量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。

投与 28 週時の MTT 法による食後インスリン値（incremental $AUC_{0-240min}$）（[pmol/L]*min）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	-15610.1（-24221.8、-6998.3）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	-11845.1（-18952.7、-4737.6）	0.001



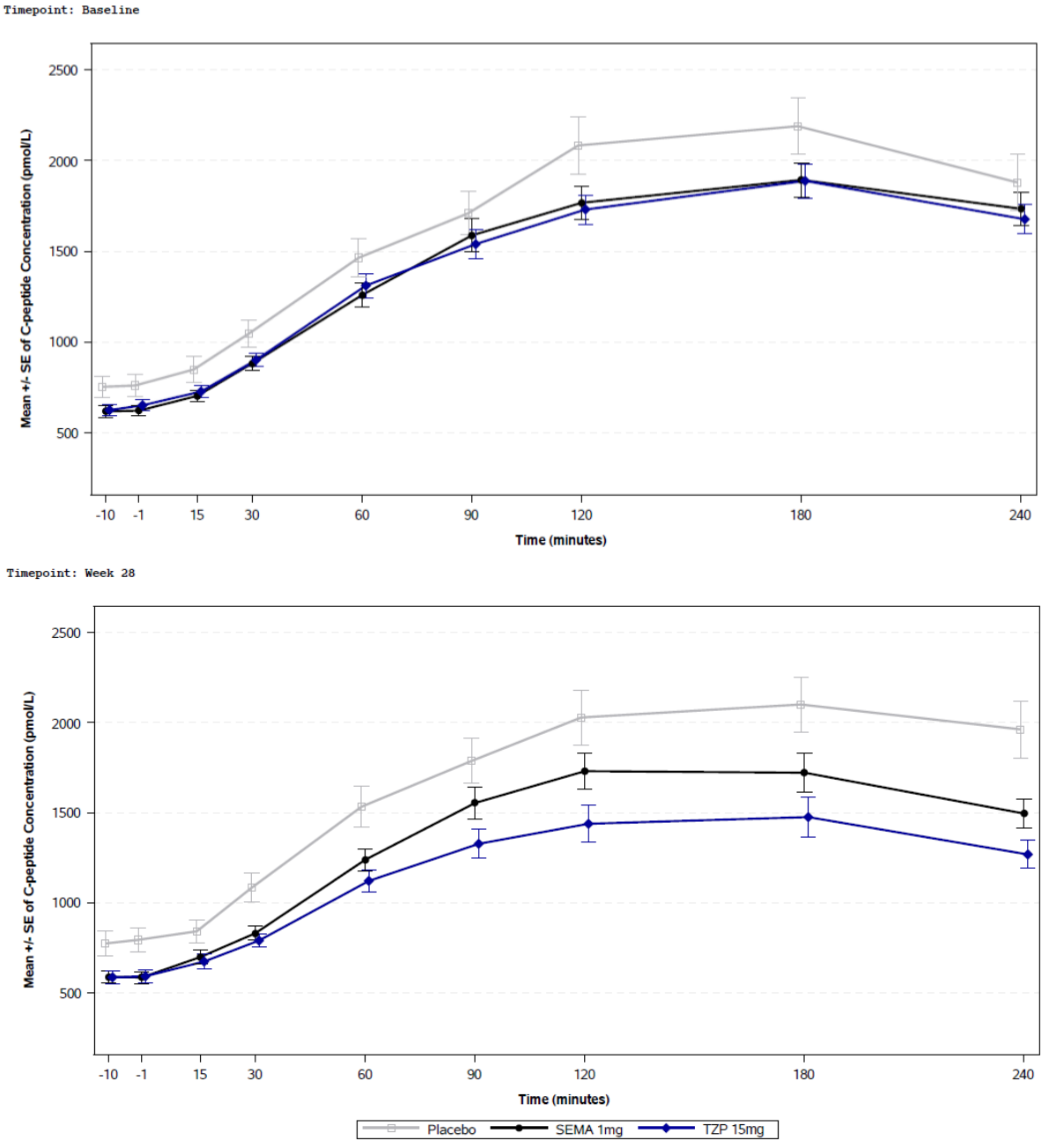
Abbreviations: pmol/L = picomole per liter; SE = standard error; SEMA = semaglutide; SI = International System of Units; sMMTT = standardized mixed-meal tolerance test; TZP = tirzepatide.

Note: Subjects with any non-missing baseline values and any non-missing post-baseline values of the response variable were included in the analysis.

図 2.7.6.3-3　MTT 法によるインスリン値（GPGT 試験）

MTT 法による C ペプチド値の変化

ベースライン時の MTT 法による空腹時 C ペプチド値にはわずかに群間差が認められたが、食後の上昇幅は同程度であった（図 2.7.6.3-4）。投与 28 週時にも空腹時 C ペプチド値の群間差が認められたが、投与 28 週時では投与群別に異なる上昇幅が認められ（図 2.7.6.3-4）、総 C ペプチド値の上昇幅の低下が薬剤投与によって誘導されたことを示している。



Abbreviations: pmol/L = picomole per liter; SE = standard error; SEMA = semaglutide; sMMTT = standardized mixed-meal tolerance test; SI = International System of Units; TZP = tirzepatide.

Note: Subjects with any non-missing baseline values and any non-missing post-baseline values of the response variable were included in the analysis.

図 2.7.6.3-4　　MTT 法による C ペプチド値（GPGT 試験）

MTT 法による空腹時及び食後グルカゴン濃度のベースラインからの変化量（総 $AUC_{0\text{-}240min}$ 及び incremental $AUC_{0\text{-}240min}$）

投与 28 週時の MTT 法による空腹時グルカゴン濃度のベースラインからの低下量は、プラセボ群と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。また、セマグルチド群と比較して tirzepatide 群で数値的に大きかった。

投与 28 週時の MTT 法による空腹時グルカゴン濃度（pmol/L）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	-4.5（-6.3、-2.6）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	-0.8（-2.4、0.7）	0.277

投与 28 週時の MTT 法による食後グルカゴン濃度（総 $AUC_{0\text{-}240min}$）のベースラインからの低下量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。

投与 28 週時の MTT 法による食後グルカゴン濃度（総 $AUC_{0\text{-}240min}$）（[pmol/L]*min）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	-1787.5（-2249.0、-1325.9）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	-552（-935.8、-168.2）	0.005

投与 28 週時の MTT 法による食後グルカゴン濃度（incremental $AUC_{0\text{-}240min}$）のベースラインからの低下量は、プラセボ群及びセマグルチド群と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。

投与 28 週時の MTT 法による食後グルカゴン濃度（incremental $AUC_{0\text{-}240min}$）（[pmol/L]*min）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	-637.7（-925.2、-350.2）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	-341.6（-585.2、-97.9）	0.006

<u>自由なビュッフェ形式での摂食量のベースラインからの変化</u>

ベースライン時の摂食量は、3 つの投与群間で同程度であった。投与 28 週時の摂食量のベースラインからの低下量は、プラセボ群と比較して tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。摂食量のベースラインからの低下量は、セマグルチド群と比較して tirzepatide 群で数値的に大きかったが、統計学的に有意な差は認められなかった。

投与 28 週時の摂食量（kcal）のベースラインからの変化量を以下に示す。

	投与群間差 （最小二乗平均値）（95% CI）	p 値
Tirzepatide 群対プラセボ群	-309.8（-423.0、-196.6）	<0.001
Tirzepatide 群対セマグルチド群	-64.3（-160.3、31.7）	0.187

安全性の結果

本試験に参加した 117 例全例を安全性の解析に含めた。

試験期間中に報告されたすべての有害事象の発現割合は、tirzepatide 群（95.6%［43 例］）及びセマグルチド群（97.7%［43 例］）で類似していた。有害事象はプラセボ群（78.6%［22 例］）

と比較して、tirzepatide 群及びセマグルチド群で多く認められた。有害事象の重症度は、プラセボ群で認められた高度の有害事象 1 件を除いてすべて軽度又は中等度であった（表 2.7.6.3-2）。

表 2.7.6.3-2　治験薬との因果関係を問わない有害事象の概要（GPGT 試験）

Treatment arm	Number of patients [%] with adverse events	Severity	Number of adverse events[a] [number of patients with adverse events] (percentage of patients with adverse events) Overall	Serious	Leading to discontinuation
TZP 15 mg (N=45)	43 [95.6]	Mild	191 [42] (93.3)	0 [0] (0.0)	0 [0] (0.0)
		Moderate	42 [22] (48.9)	1 [1] (2.2)	1 [1] (2.2)
		Severe	0 [0] (0.0)	0 [0] (0.0)	0 [0] (0.0)
		Total	233 [43] (95.6)	1 [1] (2.2)	1 [1] (2.2)
SEMA 1 mg (N=44)	43 [97.7]	Mild	235 [42] (95.5)	0 [0] (0.0)	0 [0] (0.0)
		Moderate	40 [19] (43.2)	0 [0] (0.0)	0 [0] (0.0)
		Severe	0 [0] (0.0)	0 [0] (0.0)	0 [0] (0.0)
		Total	275 [43] (97.7)	0 [0] (0.0)	0 [0] (0.0)
Placebo (N=28)	22 [78.6]	Mild	93 [20] (71.4)	0 [0] (0.0)	0 [0] (0.0)
		Moderate	14 [10] (35.7)	1 [1] (3.6)	2 [2] (7.1)
		Severe	1 [1] (3.6)	1 [1] (3.6)	1 [1] (3.6)
		Total	108 [22] (78.6)	2 [2] (7.1)	3 [3] (10.7)
Overall (N=117)	108 [92.3]	Mild	519 [104] (88.9)	0 [0] (0.0)	0 [0] (0.0)
		Moderate	96 [51] (43.6)	2 [2] (1.7)	3 [3] (2.6)
		Severe	1 [1] (0.9)	1 [1] (0.9)	1 [1] (0.9)
		Total	616 [108] (92.3)	3 [3] (2.6)	4 [4] (3.4)

Abbreviations: N = number of patients; SEMA = semaglutide; TZP = tirzepatide.

[a] Only the maximum severity of each adverse event is reported.

＜死亡及び重篤な有害事象＞

試験期間中に死亡は認められなかった。

重篤な有害事象が 3 件認められた（tirzepatide 群 1 例、プラセボ群 2 例）。各被験者の詳細を表 2.7.6.3-3 に示す。

表 2.7.6.3-3　重篤な有害事象の詳細（GPGT 試験）

Last treatment prior to SAE	Study Day at Onset[a]	MedDRA preferred term	Severity	Event relationship	Action taken with study treatment
Placebo	13	Subacute pancreatitis（亜急性膵炎）	Moderate	Study treatment	Drug withdrawn
Placebo	29	Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞）	Severe	Study treatment, Other Medical Condition	Drug withdrawn
TZP 12.5 mg	118	Ureterolithiasis（尿管結石症）	Moderate	Other Medical Condition	Not applicable

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; TZP = tirzepatide.

[a] Derived based on the first dose of study drug administered on Day 1.

MedDRA version 23.1

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

4 例（tirzepatide 群 1 例、プラセボ群 3 例）が有害事象により試験を中止した。

1 日目に tirzepatide の初回投与を受けた 6[redacted] 歳の女性は、5 日目に中等度の下痢が発現した。加えて、おくび、悪心、嘔吐、背部痛、上咽頭炎、便秘、及び頭痛が発現し、34 日目に試験を中止した。

有害事象により試験を中止した他の 3 例はプラセボ群の被験者であり、このうち 2 例では重篤な有害事象が認められた（表 2.7.6.3-3）。残りの 1 例は 4[redacted] 歳男性であり、141 日目（投与 21 週時）に中等度の HbA1c 高値が認められ、170 日目に試験を中止した。

治験薬の投与中止に至った被験者の詳細は GPGT 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.2 項）第 8.1. 項に示す。

＜比較的よく見られる有害事象＞

比較的よく見られた有害事象は、悪心、下痢、消化不良、おくび、便秘、上腹部痛、及び腹部膨満を含む胃腸関連有害事象、並びに食欲減退であった。本試験で 10 例超に認められた有害事象の概要を表 2.7.6.3-4 に示す。

表 2.7.6.3-4　本試験で 10 例超に認められた有害事象の概要（GPGT 試験）

MedDRA preferred term		Number of adverse events[a] [number of patients with adverse events] (percentage of patients with adverse events)		
		Placebo (N=28)	SEMA 1 mg (N=44)	TZP 15 mg (N=45)
食欲減退	Decreased appetite	7 [7] (25.0)	34 [31] (70.5)	29 [27] (60.0)
注射部位血腫	Injection site haematoma	20 [12] (42.9)	21 [12] (27.3)	21 [12] (26.7)
悪心	Nausea	8 [7] (25.0)	22 [13] (29.5)	22 [11] (24.4)
下痢	Diarrhoea	8 [6] (21.4)	17 [13] (29.5)	10 [9] (20.0)
早期満腹	Early satiety	6 [6] (21.4)	12 [12] (27.3)	16 [16] (35.6)
消化不良	Dyspepsia	3 [2] (7.1)	23 [14] (31.8)	3 [3] (6.7)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	3 [3] (10.7)	14 [8] (18.2)	8 [7] (15.6)
頭痛	Headache	5 [5] (17.9)	11 [7] (15.9)	5 [4] (8.9)
疲労	Fatigue	2 [2] (7.1)	11 [10] (22.7)	6 [5] (11.1)
おくび	Eructation	0	8 [8] (18.2)	9 [8] (17.8)
便秘	Constipation	0	10 [8] (18.2)	6 [6] (13.3)
上腹部痛	Abdominal pain upper	3 [3] (10.7)	6 [4] (9.1)	5 [5] (11.1)
腹部膨満	Abdominal distension	1 [1] (3.6)	5 [5] (11.4)	5 [5] (11.1)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of patients with adverse event; N = number of patients who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; SEMA = semaglutide; TZP = tirzepatide.

[a] Adverse events with a change of severity are counted only 1 time at the highest severity.

MedDRA version 23.1

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

低血糖

重症低血糖又は重篤な低血糖は報告されなかった。最も発現割合の高かった低血糖事象はレベル 1（血糖値が 70 mg/dL 以下かつ 54 mg/dL 以上）であり、いずれも無症候性であった。Tirzepatide 群の 3 例（6.7%）で臨床的に重要な低血糖 6 件（レベル 2：血糖値が 54 mg/dL 未満）が認められ、このうち 1 件は症候性であった。セマグルチド群では臨床的に重要な低血糖は 1 例のみに認められた。

重症持続性高血糖

重症持続性高血糖は認められなかった。しかし、プラセボ群の 1 例が HbA1c 高値のため試験を中止した。

膵関連の安全性

プラセボ群の 1 例で中等度の亜急性膵炎の報告があり、後に臨床事象判定委員会によっても同様に評価された。入院を要することから亜急性膵炎は重篤と判断された。本被験者は軽度の膵仮性嚢胞も合併した。

甲状腺関連の安全性

試験期間中に甲状腺悪性腫瘍又は C 細胞過形成の発現は認められなかった。

心血管系の安全性

試験期間中にプラセボ群 1 例で急性心筋梗塞（非 ST 上昇）の報告があり、外部判定委員会によっても同様に評価された。本被験者では、2 件の経皮的冠動脈形成術を受けていたことが外部判定委員会による評価で確認された。

バイタルサイン及び心電図

2 例で心伝導障害の可能性のある有害事象が認められた。セマグルチド群の 1 例は中等度の動悸を発現した。プラセボ群の 1 例は失神を発現したが、治験薬の投与後に発現した事象ではなかった。

糖尿病性網膜症の合併症

セマグルチド群の 1 例で軽度の霧視、tirzepatide 群の 1 例で軽度の視力障害の発現が認められ、糖尿病網膜症の合併症を示唆する徴候とされたが、いずれの被験者でも網膜症とは診断されなかった。

肝胆道系障害

プラセボ群の 1 例で、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の軽度の増加が認められた。超音波検査にて脂肪肝及び胆嚢腫大が認められた。

胃腸関連有害事象

上述のプラセボ群 1 例の亜急性膵炎 1 件を除き、重篤又は高度の胃腸関連有害事象は認められなかった。

腎機能関連の安全性

試験期間中に急性の腎機能関連事象は認められなかった。

代謝性アシドーシス

試験期間中に代謝性アシドーシス事象は認められなかった。

切断及び末梢血行再建術

試験期間中に切断及び末梢血行再建の有害事象は認められなかった。

大うつ病性障害及び自殺念慮

セマグルチド群の 1 例で中等度のうつ病が認められた。Tirzepatide 群の 1 例で軽度の抑うつ気分が認められた。

アレルギー及び過敏症反応

プラセボ群の 1 例で軽度の標的状発疹が認められた。本事象は治験薬との因果関係なしと判断され、投与中止には至らなかった。

注射部位反応

専用電子症例報告書に基づく注射部位反応関連事象の発現割合は低く（3 例［2.6%］、7 件）、tirzepatide 群及びセマグルチド群間で同程度であり、プラセボ群では認められなかった。

2.7.6.3.3　結論

本試験では、セマグルチド群及びプラセボ群と比較して、tirzepatide 群でインスリン感受性及びインスリン分泌の値の顕著な改善が示された。インスリン分泌の顕著な低下を伴う経口負荷試験での血糖コントロールの改善はHbA1cの状況と体重減少（主に脂肪量減少による）に関連して生じ、tirzepatide群及びセマグルチド群で認められたが、tirzepatide群でより顕著であった。

本試験で確認された tirzepatide の安全性は、開発プログラムの他試験で認められた安全性と一貫していた。

2.7.6.4　I8F-JE-GPGC 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.3 項）

標題

A Multiple-Ascending Dose Study in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Tirzepatide（LY3298176）

2.7.6.4.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

2 施設（日本）

試験実施期間

2017 年 11 月 15 日（最初の被験者の登録日）～2018 年 ■ 月 ■ 日（最後の被験者の治験終了日）

開発の相

第 1 相

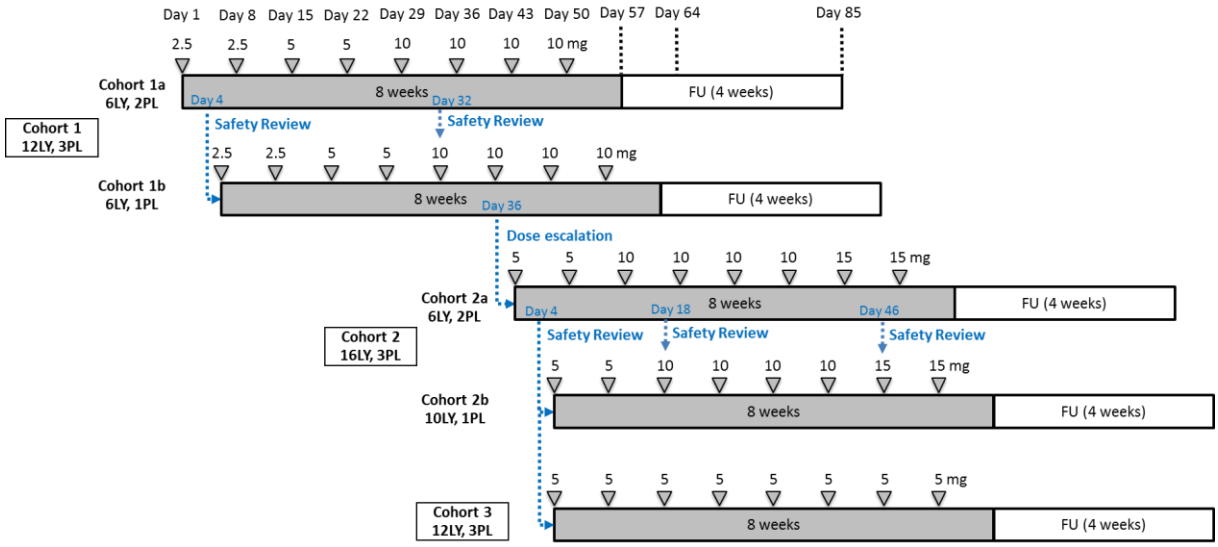
目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
＜安全性＞ 日本人 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus：T2DM）患者に tirzepatide 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	有害事象
副次目的	
＜薬物動態＞ 日本人 T2DM 患者に tirzepatide を反復皮下投与したときの薬物動態（PK）を評価すること	血漿中 tirzepatide の濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高濃度（C_{max}）
＜薬力学＞ 日本人 T2DM 患者に tirzepatide を反復皮下投与したときの薬力学（PD）を評価すること	空腹時血漿グルコース値

試験デザイン

本試験（I8F-JE-GPGC［GPGC］試験）は、日本人 T2DM 患者を対象とした、第 1 相、多施設共同、被験者及び評価者盲検、プラセボ対照、無作為化、並行群間、用量漸増反復投与試験であった。

本試験は 3 つのコホートで構成された。組入れから最大 28 日間のスクリーニング期間、8 週間の投与期間（tirzepatide 又はプラセボの週 1 回皮下投与を受けた）、及び 4 週間の事後検査期間で構成された（図 2.7.6.4-1）。被験者は、3 つの用量レジメンの tirzepatide 及びプラセボの 4 つの投与群のいずれかに無作為に割り付けられた。



Abbreviations: LY = tirzepatide; PL = placebo; FU = follow-up.

図 2.7.6.4-1　GPGC 試験の試験デザイン

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

本試験では、tirzepatide を週 1 回皮下投与し、プラセボと比較した。各コホートの治験薬の用量を以下に示す。

コホート 1	Tirzepatide 2.5/5/10 mg 漸増群	Tirzepatide を用量漸増レジメンで、2.5 mg から開始し 2 週間投与後、5 mg を 2 週間、続けて 10 mg を 4 週間投与した
	プラセボ群	Tirzepatide 2.5/5/10 mg 漸増群と液量を一致させたプラセボ（生理食塩液）を 8 週間投与
コホート 2	Tirzepatide 5/10/15 mg 漸増群	Tirzepatide を用量漸増レジメンで、5 mg から開始し 2 週間投与後、10 mg を 4 週間、続けて 15 mg を 2 週間投与した
	プラセボ群	Tirzepatide 5/10/15 mg 漸増群との液量を一致させたプラセボ（生理食塩液）を 8 週間投与
コホート 3	Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 5 mg を 8 週間投与
	プラセボ群	Tirzepatide 5 mg 群と液量を一致させたプラセボ（生理食塩液）を 8 週間投与

治験薬は腹壁の皮下組織に注射投与した。注射部位は、腹壁上の 4 つの部位（左右上腹部、左右下腹部）の間で毎週変更した。

被験者数

	Tirzepatide	プラセボ	合計
計画例数	—	—	49 例
無作為化例数	39 例	9 例	48 例
治験薬の投与例数（1 回以上）	39 例	9 例	48 例
試験完了例数	37 例	9 例	46 例

主な選択基準

- 男性又は女性の日本人 T2DM 患者
- スクリーニング時点で、20 歳以上 70 歳以下である患者

- スクリーニング時の Body Mass Index（BMI）が 20.0 kg/m^2 以上 35.0 kg/m^2 以下である患者
- 組入れの 1 年以上前に T2DM と診断されていて、食事療法及び運動療法のみ行っている、又は経口血糖降下薬（メトホルミン又は DPP-4 阻害薬［オマリグリプチン、トレラグリプチン、リナグリプチンを除く］）による単独療法を行っており、3 ヵ月以上状態が安定している患者。ただし、経口血糖降下薬は治験薬投与 28 日以上前に中止していなければならない。

すべての選択除外基準は GPGC 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.3 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜安全性＞

治験薬及び治験手順との因果関係が否定できないすべての有害事象を一覧表に示した。有害事象は MedDRA version 20.0 を用いて読み替えた。

＜薬物動態＞

ノンコンパートメント法で tirzepatide の PK パラメータを算出し、記述統計量を要約した。主要な PK パラメータとして、血漿中 tirzepatide の C_{max}、AUC、及び最高濃度到達時間（t_{max}）を算出した。また、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス、及び見かけの分布容積などのその他のパラメータも算出した。

＜薬力学＞

ベースライン値で補正したパラメータを含むすべての PD パラメータを投与群及び投与日別に要約した。空腹時血漿グルコース値及びインスリン値に対する tirzepatide の影響を、投与群ごとに探索的に評価した。経口ブドウ糖負荷試験（oral glucose tolerance test：OGTT）で得た血清グルコース値及びインスリン値の 0 時間から 2 時間までの AUC（AUC_{0-2}）を台形法で算出した。その他のパラメータと同様に、AUC_{0-2} 及び各被験者の特定の測定時点での tirzepatide 濃度の実測値も、ベースライン値に基づいて補正した。ベースライン値には、分析するパラメータに応じて投与前日又は 1 日目の濃度を用いた。食事開始時の血清グルコース値及びインスリン値で補正した AUC（AUC_{0-2}）を incremental AUC（$iAUC_{0-2}$）として求めた。

2.7.6.4.2　試験成績

被験者集団

48 例の日本人 T2DM 患者が無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた。投与群別の例数を以下に示す。

- Tirzepatide 2.5/5/10 mg 漸増群（コホート 1）：12 例
- Tirzepatide 5/10/15 mg 漸増群（コホート 2）：16 例
- Tirzepatide 5 mg 群（コホート 3）：11 例
- プラセボ群：9 例

Tirzepatide 2.5/5/10 mg 漸増群（コホート 1）及び tirzepatide 5/10/15 mg 漸増群（コホート 2）の各 1 例が試験を中止し、46 例が試験を完了した。

本試験に参加した 48 例のベースライン特性は投与群間でおおむね類似していた。男性 47 例及び女性 1 例であり、平均年齢（標準偏差［standard deviation：SD］）は 57.4（8.8）歳であった。組入れ時の T2DM の平均罹患期間（SD）は 8.5（4.4）年、ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c：HbA1c）の平均値（SD）は 8.0（0.8）%、平均体重（SD）は 72.3（10.4）kg、BMI の平均値（SD）は 25.4（3.2）kg/m^2 であった。被験者集団の詳細は GPGC 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.3 項）Table GPGC.6.1 に示す。

安全性の結果

試験に組み入れられ、治験薬の投与を 1 回以上受けた 48 例全例を、安全性の解析に含めた。

＜死亡及び重篤な有害事象＞

本試験では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

2 例が試験を中止した。そのうちの 1 例（tirzepatide 5/10/15 mg 漸増群）は有害事象の食欲減退によるものであった。もう 1 例（tirzepatide 2.5/5/10 mg 漸増群）は被験者の意思によるものであり、有害事象が原因ではなかった。

投与中止には至らなかったが、tirzepatide 5/10/15 mg 漸増群（コホート 2）の 3 例は有害事象が原因で漸増レジメンに準拠しなかった。1 例は胃腸炎のため 43 日目の tirzepatide 投与は実施しなかった。その後、tirzepatide 15 mg に増量せず、10 mg の用量で投与を継続した。残りの 2 例は、有害事象（1 例は食欲減退、腹部不快感、及び体重減少、もう 1 例は食欲減退）を含む被験者の全身状態を考慮し、治験担当医師の判断に基づき 43 日目に tirzepatide を 15 mg に増量せず、10 mg の用量で投与を継続した。

＜比較的よく見られる有害事象＞

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の大部分（98 件中 97 件）は軽度であり、中等度の有害事象は tirzepatide 2.5/5/10 mg 漸増群の 1 件（リパーゼ増加）のみであった。高度の有害事象は見られなかった。Tirzepatide の用量が高い群ほど、有害事象の発現割合は高かった（表 2.7.6.4-1）。

表 2.7.6.4-1　投与群及び重症度別の有害事象の概要（GPGC 試験）

Treatment	Patients [%] with Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities)	Number and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities)[a]		Patients [%] with Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment-Related)	Number and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment-Related)	
Placebo QW (N=9)	4 [44.4]	Mild	8	1 [11.1]	Mild	4
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	8		Total	4
2.5/5/10 mg LY3298176 QW (N=12)	11 [91.7]	Mild	35	10 [83.3]	Mild	26
		Moderate	1		Moderate	1
		Severe	0		Severe	0
		Total	36		Total	27
5/10/15 mg LY3298176 QW (N=16)	15 [93.8]	Mild	48	15 [93.8]	Mild	35
		Moderate	1		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	49		Total	35
5 mg LY3298176 QW (N=11)	6 [54.5]	Mild	33	6 [54.5]	Mild	32
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	33		Total	32
Overall (N=48)	36 [75.0]	Mild	124	32 [66.7]	Mild	97
		Moderate	2		Moderate	1
		Severe	0		Severe	0
		Total	126		Total	98

Abbreviations: N = number of patients; QW = once weekly.
a Only the maximum severity of each adverse event is reported.

発現割合の高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、食欲減退及び胃腸関連有害事象（腹部膨満、嘔吐、便秘、下痢、腹部不快感、悪心、及び消化不良）であった。胃腸関連有害事象は、tirzepatide の投与開始又は漸増の週に、より多く認められた。すべての胃腸関連有害事象は試験終了までに回復した。本試験で認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の概要を、それぞれ付録表 2.7.6.4-1 及び付録表 2.7.6.4-2 に示す。

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

脈拍数及び心拍数以外のバイタルサイン、並びに心電図パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。血漿中 tirzepatide 濃度の増加に伴い脈拍数及び心拍数が増加した。8 週間投与後の脈拍数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群と比較して、tirzepatide 2.5/5/10 mg 漸増群、tirzepatide 5/10/15 mg 漸増群、及び tirzepatide 5 mg でそれぞれ 4.97、10.24、及び 7.65 bpm 増加した。これらは GLP-1 受容体作動薬のクラス作用と考えられた。

プラセボ及びベースライン値で調整後の Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QT interval using Fridericia’s correction：QTcF）で、tirzepatide の血漿中濃度に依存した統計学的に有意な減少が認

められたが（p<0.0001）、最高濃度でも 10 msec を超えなかった。心拍数に濃度依存的な増加が認められた（p<0.0001）。心電図データ解析では治験薬との因果関係が否定できない QT 延長は認められなかった。

重症低血糖及び夜間低血糖の報告はなかった。低血糖事象はすべて無治療又は炭水化物の経口摂取による自己治療で回復した。

生化学的検査値、血液学的検査値、及び尿検査値のいずれにも、治験薬及び治験薬の用量に関連する傾向は認められなかった。

被験者 1 例に治験薬との因果関係を否定できないリパーゼ値の一過性の上昇（基準範囲上限［upper limit of normal：ULN］の 5 倍を超える、中等度の有害事象）及びアミラーゼ値の一過性の上昇（ULN の 2 倍未満、軽度の有害事象）が認められたが、膵炎を示唆する症状は認められなかった。リパーゼ値及びアミラーゼ値は治療せずに翌日には基準範囲内に戻った。

注射部位反応及び過敏症反応の報告はなかった。

薬物動態及び薬力学の結果

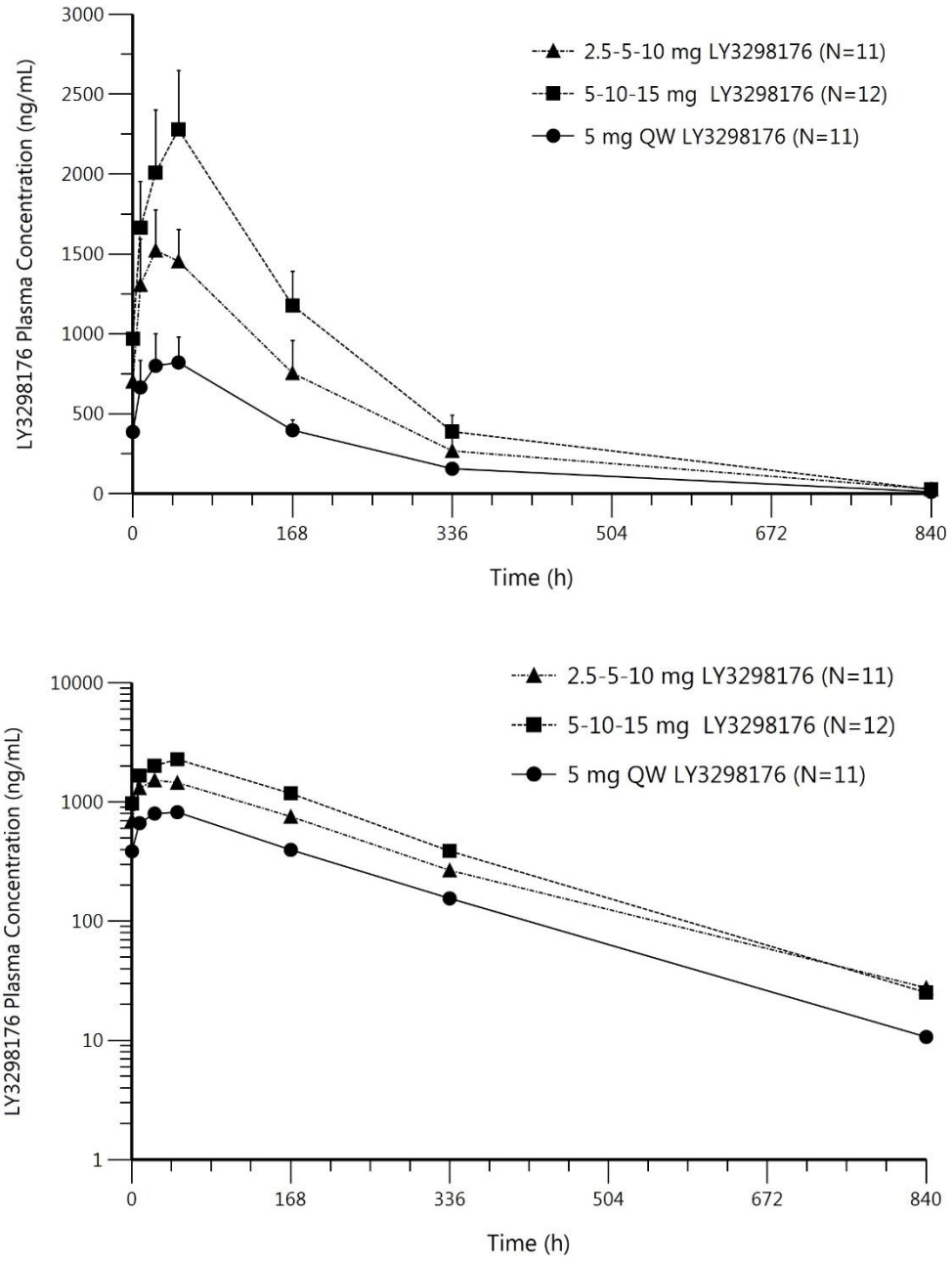
＜薬物動態＞

本試験に組み入れられた日本人 T2DM 患者 39 例の血漿中 tirzepatide の PK パラメータをノンコンパートメント法で算出した。

日本人 T2DM 患者に tirzepatide 2.5/5/10 mg（漸増）、tirzepatide 5/10/15 mg（漸増）、又は tirzepatide 5 mg（固定用量）を週 1 回 8 週間反復投与したときの血漿中 tirzepatide 濃度を図 2.7.6.4-2 に示す。t_{max} の中央値は 24～48 時間であり、$t_{1/2}$ の平均値は約 5 日であった。

日本人 T2DM 患者に tirzepatide 5 mg を週 1 回 8 週間反復投与したときの tirzepatide の累積係数は約 2 と推定された。

日本人 T2DM 患者の tirzepatide の PK パラメータは、全体として外国人 T2DM 患者の PK パラメータ（I8F-MC-GPGA 試験）と類似していると考えられた。



Abbreviations: QW = once weekly; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.
Note: Lower limit of quantitation is 2 ng/mL.

図 2.7.6.4-2　50 日目（8 週目）の最終皮下投与後の平均（+SD）血漿中 tirzepatide 濃度推移（GPGC 試験）

＜薬力学＞

血糖コントロール

15 日目から 57 日目（投与 8 週時）のベースラインからの空腹時グルコース値の低下量は、プラセボ群と比較してすべての tirzepatide 群で統計学的に有意に大きかった。

2 日目から 57 日目の空腹時インスリン値の変化量は、プラセボ群と比較して tirzepatide 5 mg 群で大きかった。しかし、tirzepatide 2.5/5/10 mg 漸増群及び tirzepatide 5/10/15 mg 漸増群では、明らかな上昇傾向は認められなかった。

OGTT で 51 日目（投与 8 週時）のグルコース値の AUC_{0-2} 及び $iAUC_{0-2}$ は、プラセボ群と比較して tirzepatide 各群で統計学的に有意に低かった。

OGTT で 51 日目（投与 8 週時）のインスリン値は、プラセボ群と比較して tirzepatide 各群で上昇する傾向が示唆された。しかし、インスリン値の AUC_{0-2} 及び $iAUC_{0-2}$ に用量反応性はなく、インスリン値の AUC_{0-2} のプラセボ群との差は統計学的に有意ではなかった。

7 ポイント血糖自己測定（self-monitored plasma glucose：SMPG）による tirzepatide 各群のグルコース値のベースラインからの低下量は、15 日目から 57 日目の 7 ポイント SMPG の全ての時点でプラセボ群より大きく、食前と比較して食後で大きかった。

29 日目の HbA1c のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して、tirzepatide 各群で用量依存的な低下が認められた。HbA1c の 57 日目（投与 8 週時）までの変化量は、プラセボ群と比較して、tirzepatide 2.5/5/10 mg 漸増群、tirzepatide 5/10/15 mg 漸増群、及び tirzepatide 5 mg 群で、それぞれ 1.3、1.6、及び 1.1%の統計学的に有意な低下が認められた。

体重

Tirzepatide を 8 週間投与したとき、すべての tirzepatide 群で用量依存的に体重が減少した。57 日目（投与 8 週時）までの体重の変化量は、プラセボと比較して、tirzepatide 2.5/5/10 mg 漸増群、tirzepatide 5/10/15 mg 漸増群、及び tirzepatide 5 mg 群でそれぞれ 5.04、6.59、及び 3.39 kg の統計学的に有意な低下が認められた。

脂質

Tirzepatide 各群の低比重リポ蛋白（low-density lipoprotein：LDL）コレステロール、高比重リポ蛋白（high-density lipoprotein：HDL）コレステロール、及び総コレステロールは、プラセボ群と比較して、顕著な違いはなかった。一方、tirzepatide 群のトリグリセリドの 51 日目（投与 8 週時）までの変化量には、プラセボ群と比較して、用量に依存した低下傾向が認められた。Tirzepatide 各群で、1 日目の投与前と比較して 29 日目（投与 5 週時）及び 51 日目（投与 8 週時）に、用量に依存してトリグリセリドの低下傾向が認められた。トリグリセリドは 20%～30%低下し、ベースラインのトリグリセリドが高値の被験者でより顕著な低下が認められた。

2.7.6.4.3　結論

＜安全性及び忍容性＞

- 本試験で日本人 T2DM 患者に投与したすべての用量（週 1 回 8 週間投与、最大用量は tirzepatide 5/10/15 mg 漸増群の 15 mg）で、tirzepatide の忍容性は良好であった。
- 発現割合の高かった有害事象は食欲減退及び胃腸関連有害事象であり、これは GLP-1 受容体作動薬のクラス作用と考えられた。
- 収縮期血圧又は拡張期血圧に臨床的に重要な変化は認められなかった。用量依存的な脈拍数及び心拍数の増加が認められ、これは GLP-1 受容体作動薬のクラス作用と考えられた。

- 心電図データの解析で、治験薬に関連する QTcF 延長は認められなかった。
- 生化学的検査値、血液学的検査値、及び尿検査値には、tirzepatide による明らかな変化の傾向は認められなかった。
- 高度の低血糖事象は認められなかった。5 例 8 件の低血糖事象が認められたが、いずれも無治療又は炭水化物の経口摂取による自己治療で回復した。
- 注射部位反応及び過敏症反応は認められなかった。

＜薬物動態及び薬力学＞

- 血漿中 tirzepatide の t_{max} の中央値は、投与後 24～48 時間であった。$t_{1/2}$ の平均値は約 5 日であった。
- 投与 8 週時の HbA1c は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（-1.1%～-1.6%）。
- OGTT で投与 8 週時のグルコース値（AUC_{0-2}）は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した（-250～-287 mg･h/dL）。
- 7 ポイント SMPG では、食前及び食後のグルコース値の低下が認められた。
- 投与 8 週時の体重は、プラセボ群と比較して用量依存的に統計学的に有意な減少を示した。
- LDL、HDL、及び総コレステロールのいずれにも臨床的に重要な変化は認められなかった。トリグリセリドは tirzepatide の用量に依存した低下傾向を示した。

本試験の用量及び漸増法で投与した tirzepatide の安全性、忍容性、及び PK/PD プロファイルは、日本人 T2DM 患者に対する tirzepatide 週 1 回投与の開発を支持するものであった。