

ゼップバウンド®皮下注 アテオス®
ゼップバウンド®皮下注 アテオス®
ゼップバウンド®皮下注 アテオス®
ゼップバウンド®皮下注 アテオス®
ゼップバウンド®皮下注 アテオス®
ゼップバウンド®皮下注 アテオス®

Zepbound® Subcutaneous Injection ATEOS®

最適使用推進ガイドライン対象品目

劇薬

処方箋医薬品^注

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

	2.5mg	5mg	7.5mg	10mg	12.5mg	15mg
承認番号	30600AMX00288	30600AMX00289	30600AMX00290	30600AMX00291	30600AMX00292	30600AMX00293
販売開始	2025年4月					

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。〕
- 2.3 2型糖尿病を有する患者における重症感染症、手術等の緊急の場合〔インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。〕

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ゼップバウンド皮下注 2.5mgアテオス	1キット中 チルゼパチド2.5mg	
ゼップバウンド皮下注 5mgアテオス	1キット中 チルゼパチド5mg	
ゼップバウンド皮下注 7.5mgアテオス	1キット中 チルゼパチド7.5mg	リン酸水素二ナトリウム七水和物 0.7mg 塩化ナトリウム 4.1mg
ゼップバウンド皮下注 10mgアテオス	1キット中 チルゼパチド10mg	塩酸 適量 水酸化ナトリウム 適量
ゼップバウンド皮下注 12.5mgアテオス	1キット中 チルゼパチド12.5mg	
ゼップバウンド皮下注 15mgアテオス	1キット中 チルゼパチド15mg	

3.2 製剤の性状

販売名	形態	性状・剤形	pH	浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)
ゼップバウンド皮下注 2.5mgアテオス	固定注射針付 きシリンジを 注入器にセッ トしたコンビ ネーション製 品(キット製 品)	無色～微黄色 ～微褐色の澄 明又はわずか に乳白光を呈 する液(注射剤)	6.5 ～ 7.5	約1
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				

**4. 効能又は効果

○肥満症

ただし、高血圧、脂質異常症又は耐糖能障害（2型糖尿病、耐糖能異常等）のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。

- ・BMIが27kg/m²以上であり、2つ以上の肥満に関連する健康障害を有する
- ・BMIが35kg/m²以上

○中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群

ただし、BMIが27kg/m²以上に該当する場合に限る。

5. 効能又は効果に関連する注意

〈肥満症〉

5.1 本剤の適用にあたっては、あらかじめ肥満症治療の基本である食事療法・運動療法を行っても、十分な効果が得られない場合で、薬物治療の対象として適切と判断された患者のみを対象とすること。肥満に関連する健康障害は、臨床試験に組み入れられた患者背景を参考に判断すること。[17.1.1参照]

**5.2 耐糖能異常等を有するものの、高血圧及び脂質異常症のいずれも有さない患者に対して本剤を投与する場合には、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において対象とされた患者背景並びに本剤の有効性及び安全性について十分理解した上で、本疾患の診断及び治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで使用すること。その際には、以下の①～③のうち2つ以上に該当又は糖尿病型に該当することを確認した上で、かつ最新の診療ガイドライン等も参考に、糖代謝関連検査等から2型糖尿病の発症リスクが高いと考えられる患者に対して適用すること。[17.1.2参照]

①空腹時血糖値が100～125mg/dL

②75g経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）における2時間値が140～199mg/dL

③HbA1cが5.7%～6.4%

〈中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群〉

**5.3 本剤の適用にあたっては、原則としてあらかじめ食事療法・運動療法による減量を行っても、十分な効果が得られない患者を対象とすること。ただし、患者の重症度や合併症等から、本剤による早期の治療開始が必要と判断される場合はこの限りではない。[17.1.4、17.1.5参照]

**5.4 無呼吸低呼吸指数（AHI）が15/h以上の患者を対象とすること。[17.1.4、17.1.5参照]

**5.5 本剤は体重減少に伴い症状の改善を期待する薬剤であるため、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験で対象とされた患者背景、並びに本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.4、17.1.5参照]

**6. 用法及び用量

〈肥満症〉

通常、成人には、チルゼパチドとして週1回2.5mgから開始し、4週間の間隔で2.5mgずつ増量し、週1回10mgを皮下注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週1回5mgまで減量、又は4週間以上の間隔で2.5mgずつ週1回15mgまで増量できる。

〈中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群〉

通常、成人には、チルゼパチドとして週1回2.5mgから開始し、4週間の間隔で2.5mgずつ増量し、週1回15mgを皮下注射する。なお、忍容性が認められない場合には、週1回10～15mgの範囲で投与量を調整することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤は週1回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。

7.2 投与を忘れた場合は、次回投与までの期間が3日間（72時間）以上であれば、気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。次回投与までの期間が3日間（72時間）未満であれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。なお、週1回投与の曜日を変更する必要がある場合は、前回投与から少なくとも3日間（72時間）以上間隔を空けること。

7.3 胃腸障害等の発現により忍容性が得られない患者では減量又は漸増の延期を考慮すること。

〈肥満症〉

7.4 患者の体重減少の程度や本剤に対する忍容性に応じて、週1回5mgで治療を継続することも考慮すること。[17.1.2参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤投与中は食事療法・運動療法を継続すること。

8.2 本剤は持続性製剤であり、本剤中止後も効果が持続する可能性があるため、血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。[16.1参照]

8.3 急性膵炎が発現することがあるので、急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。[9.1.2、11.1.2参照]

8.4 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、慎重に対応すること。[9.1.2、11.1.2参照]

8.5 下痢、嘔吐から脱水を続発し、急性腎障害に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。

8.6 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。[15.2参照]

8.7 胆石症、胆嚢炎、胆管炎又は胆汁うっ滞性黄疸が発現するおそれがあるので、腹痛等の腹部症状がみられた場合には、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、適切に対応すること。[11.1.3参照]

8.8 血圧低下がみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

8.9 本剤の自己注射にあたっては、患者に十分な教育訓練を実施した後、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもと実施すること。また、器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

8.10 本剤は血糖降下作用を有するが、インスリンの代替薬ではない。2型糖尿病を有する患者に対する本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。インスリン依存状態の患者で、インスリンからGLP-1受容体作動薬に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。

8.11 本剤の使用にあたっては、患者に対し、低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。[9.1.3、11.1.1参照]

8.12 低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。[11.1.1参照]

8.13 急激な血糖コントロールの改善に伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪があらわれることがあるので、注意すること。[9.1.4参照]

8.14 本剤はチルゼパチドを含有しているため、マンジャロ等他のチルゼパチド含有製剤あるいはその他のGLP-1受容体作動薬等のGLP-1受容体に対するアゴニスト作用を有する薬剤と併用しないこと。

8.15 本剤とDPP-4阻害剤はいずれもGLP-1受容体及びGIP受容体を介した血糖降下作用を有している。2型糖尿病を有する患者において両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

〈肥満症〉

8.16 定期的に体重、血糖、血圧、脂質等を確認し、本剤を3～4ヵ月間投与しても改善傾向が認められない場合には、本剤の投与を中止すること。本剤を3～4ヵ月間投与して改善傾向が認められた場合、その後も定期的に体重、血糖、血圧、脂質等を確認して患者の状態を十分に観察し、効果が不十分な場合には本剤の投与中止を検討すること。

〈中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群〉

**8.17 患者の状態に応じて、持続陽圧呼吸（CPAP）療法等の他の気道閉塞に対する治療の併用の要否を検討し、適切な治療法を選択すること。

**8.18 AHI等の指標により睡眠中の呼吸障害の程度を定期的に評価し、本剤投与により体重減少作用が認められても、睡眠中の呼吸障害の改善が認められない場合は漫然と投与せず、投与を中止すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者

胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。

9.1.2 膵炎の既往歴のある患者

[8.3、8.4、11.1.2参照]

9.1.3 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
- ・激しい筋肉運動
- ・過度のアルコール摂取

[8.11、11.1.1参照]

9.1.4 増殖糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、急性期治療を要する非増殖糖尿病網膜症を合併する患者又はこれらの既往歴のある患者

[8.13参照]

9.1.5 腹部手術の既往又はイレウスの既往のある患者

腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。[11.1.5参照]

**9.1.6 全身麻酔又は深い鎮静下の患者

GLP-1受容体作動薬又はGIP/GLP-1受容体作動薬を投与中の患者において、術前の絶食指示を遵守したにもかかわらず、全身麻酔又は深い鎮静下で誤嚥が生じた症例が報告されている。本剤は胃内容排出遅延作用があり、胃内容物残留リスクが高まるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないこと。

生殖発生毒性試験において、妊娠ラットに本剤を投与した場合、臨床最大用量でヒトに投与したときの本剤の曝露量を下回る用量（臨床最大用量でのC_{max}比較において0.64倍、AUC比較において0.22倍）で、胎児毒性（骨格奇形、内臓奇形等）が認められた。これらの所見は母動物の摂餌量の低値及び体重の低値を伴うものであった¹⁾。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することがある。本剤投与によるヒトの哺乳中の児への影響は不明である。[16.3.2参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者背景を参考にすること。[17.1.1参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α -グルコシダーゼ阻害剤 チアグリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 インスリン製剤 SGLT2阻害剤等 [11.1.1参照]	低血糖の発現に注意すること。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合、低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。
経口避妊薬 [16.7参照]	特に投与開始初期又は漸増後初期では併用する経口避妊薬の効果を減弱させるおそれがある。	本剤の胃内容物排出遅延作用による。
** 治療域の狭い薬剤(経口剤) クマリン系薬剤 ワルファリンカルウム	GLP-1受容体作動薬との併用によりワルファリンの t_{max} が遅延したとの報告があり、類薬(エキサナチド)で出血を伴うINR増加が報告されている。治療域の狭い薬剤(経口剤)と併用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤の胃内容物排出遅延作用による。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖 (頻度不明)

低血糖症状(脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、視覚異常等)があらわれることがある。また、2型糖尿病患者においてインスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用時に重篤な低血糖症状があらわれ意識消失を来す例も報告されている。

低血糖症状が認められた場合は、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。[8.11、8.12、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.5参照]

11.1.2 急性膵炎 (0.1%未満)

嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等の異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合は、再投与は行わないこと。[8.3、8.4、9.1.2参照]

11.1.3 胆嚢炎 (頻度不明)、胆管炎 (0.1%未満)、胆汁うっ滞性黄疸 (頻度不明)

[8.7参照]

11.1.4 アナフィラキシー、血管性浮腫 (いずれも頻度不明)

11.1.5 イレウス (頻度不明)

腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.5参照]

11.2 その他の副作用

副作用分類	5%以上	1~5%未満	1%未満
循環器			心拍数増加 ^{注)} 、低血圧、血圧低下
消化器	悪心、嘔吐、下痢、便秘、腹痛、消化不良、食欲減退	腹部膨満、胃食道逆流性疾患、おくび、鼓腸	
肝胆道			胆石症
眼			糖尿病網膜症
注射部位	注射部位反応(紅斑、そう痒感、疼痛、腫脹等)		
免疫系			過敏症(湿疹、発疹、そう痒性皮膚疹等)
精神神経系			味覚不全、異常感覚
臨床検査			膵アミラーゼ増加、リパーゼ増加、体重減少
その他		疲労、浮動性めまい、脱毛症	

注) 心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

注入器の破損又は異常がないこと、薬液の変色や浮遊物がないことを確認すること。

14.2 薬剤投与時の注意

皮下注射は、腹部、大腿部又は上腕部に行う。同じ部位の中で注射する場合、毎回注射する場所を変更すること。静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

<肥満症>

国内外の第III相試験5試験(3704例)において、抗薬物抗体が評価可能な3596例のうち、抗チルゼパチド抗体が65.5%(2357例)に発現した。また、交差抗体及び中和抗体が評価可能な3573例のうち、内因性GIP又はGLP-1に対する交差抗体はそれぞれ42.8%(1531例)及び18.7%(668例)に、内因性GIP又はGLP-1に対する中和抗体はそれぞれ0.8%(28例)及び0.1%(3例)に、チルゼパチドのGIP受容体又はGLP-1受容体の活性化に対する中和抗体はそれぞれ2.4%(85例)及び2.2%(78例)に発現した。

15.2 非臨床試験に基づく情報

雌雄ラットを用いた2年間がん原性試験において、本剤を0.15、0.50及び1.5mg/kgの用量(それぞれ臨床最大用量をヒトに皮下投与した際のAUCの0.11、0.31及び0.88倍のAUCをもたす用量)で週2回皮下投与したところ、対照群と比較して、甲状腺C細胞腫瘍(腺腫及び癌)の発生頻度の増加がすべての用量でみられた。rasH2トランスジェニックマウスを用いた6ヵ月間がん原性試験において、本剤を1、3及び10mg/kgの用量で週2回皮下投与したところ、甲状腺C細胞の過形成あるいは腫瘍の発生頻度に増加は認められなかった¹⁾。甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する本剤の安全性は確立していない。[8.6参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人2型糖尿病患者29例に本剤5mg、10mg又は15mgを週1回皮下投与（いずれの用量においても週1回2.5mgで投与を開始し、以後4週間ごとに2.5mgずつ増量）したとき、32週目投与後の薬物動態を評価した。本剤32週目投与後の t_{max} の中央値は約24時間、半減期 ($t_{1/2}$) は約5~6日であり、 C_{max} 及び $AUC_{(0-168hr)}$ の幾何平均値は概ね用量比例的に増加した。[8.2参照]

薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す²⁾。

表1) 血漿中チルゼパチドの薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	t_{max} (hr) ^{a)}	$t_{1/2}$ (hr) ^{b)}	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-168hr)}$ (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr)	V_z/F (L)
5mg (N=7)	24.63 (8.00-48.00)	146 (121-269) ^{c)}	835 (23)	94800 (16) ^{d)}	0.0528 (16) ^{d)}	11.1 (51) ^{c)}
10mg (N=10)	23.57 (8.00-72.00)	121 (104-156) ^{d)}	1730 (46)	197000 (36)	0.0507 (36)	9.47 (48) ^{d)}
15mg (N=9)	24.08 (8.00-47.50)	122 (103-148) ^{d)}	2370 (21)	288000 (21)	0.0502 (22) ^{e)}	9.43 (19) ^{d)}

CL/F:見かけのクリアランス、 V_z/F :見かけの分布容積

幾何平均値 (幾何変動係数%)

a) 中央値 (範囲)

b) 幾何平均値 (範囲)

c) N=5

d) N=6

e) N=7

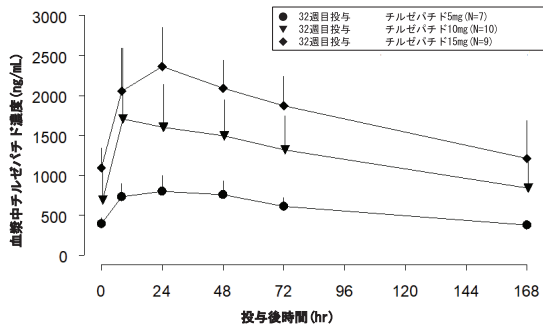


図1) 日本人2型糖尿病患者の血漿中チルゼパチド濃度 (算術平均値+標準偏差)

第III相国内試験 (I8F-JE-GPHZ試験) より得られた149例を対象とした母集団薬物動態解析の結果、日本人肥満症患者の定常状態での薬物動態パラメータの推定値は表2のとおりであった³⁾。

表2) 血漿中チルゼパチドの薬物動態パラメータの推定値

投与量 (例数)	体重 (kg) ^{a)}	C_{max} (ng/mL) ^{b)}	$AUC_{(0-168hr)}$ (ng·hr/mL) ^{b)}
10mg (N=72)	92 (15)	1540 (17)	190000 (18)
15mg (N=77)	92 (15)	2310 (14)	288000 (17)

a) 算術平均値 (標準偏差)

b) 幾何平均値 (幾何変動係数%)

16.2 吸収

健康成人54例に3つの異なる投与部位 (腹部、上腕部及び大腿部) に本剤5mgを単回皮下投与したとき、腹部投与に対する上腕部及び大腿部投与での $AUC_{(0-\infty)}$ の最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、0.99 [0.97,1.01] 及び0.95 [0.94,0.97] であった⁴⁾ (外国人データ)。健康成人20例に本剤5mgを単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの推定値は80%であった⁵⁾ (外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合

本剤は主に血漿アルブミンと強く結合 (結合率:99.06%) する⁶⁾。

16.3.2 乳汁中への移行

授乳中の健康な女性11例に本剤5mgを単回皮下投与したとき、3例で乳汁中にチルゼパチドが検出され、乳汁中濃度範囲は4.6~7.2ng/mLであった。[9.6参照]

16.4 代謝

本剤の代謝経路は、一般的なタンパク質の異化経路によるペプチド骨格の分解、C20脂肪酸部分の β 酸化及びアミド加水分解である。

16.5 排泄

本剤は代謝され主に尿中及び糞便中に排泄される。未変化体は尿中及び糞便中には認められなかった⁷⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能正常被験者 ($eGFR \geq 90mL/min/1.73m^2$) 14例、軽度腎機能障害患者 ($eGFR: 60 \sim 89mL/min/1.73m^2$) 8例、中等度腎機能障害患者 ($eGFR: 30 \sim 59mL/min/1.73m^2$) 8例、重度腎機能障害患者 ($eGFR < 30mL/min/1.73m^2$) 7例及び末期腎疾患患者 (3ヵ月以上血液透析を受けている) 8例に本剤5mgを単回皮下投与した試験において、腎機能正常被験者に対する軽度、中等度、重度腎機能障害患者及び末期腎疾患患者の本剤の $AUC_{(0-\infty)}$ の最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.05 [0.86,1.27]、1.29 [1.07,1.56]、1.03 [0.84,1.27] 及び1.16 [0.96,1.40] で

あった。また、 C_{max} の最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ1.04 [0.84,1.30]、1.09 [0.87,1.36]、1.23 [0.97,1.56] 及び1.02 [0.82,1.27] であった⁸⁾ (外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能正常被験者13例、軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類A) 6例、中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類B) 6例、重度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類C) 7例に本剤5mgを単回皮下投与した試験において、肝機能正常被験者に対する軽度、中等度及び重度肝機能障害患者の本剤の $AUC_{(0-\infty)}$ の最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ1.08 [0.88,1.32]、0.96 [0.79,1.17] 及び0.85 [0.70,1.04] であった。また、 C_{max} の最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ0.92 [0.73,1.16]、1.00 [0.80,1.25] 及び0.97 [0.78,1.21] であった⁹⁾ (外国人データ)。

16.6.3 高齢者

第III相国際共同試験 (I8F-MC-GPHK試験) より得られた1864例 (65歳以上:114例、65歳未満:1750例) を対象とした母集団薬物動態解析の結果、年齢はチルゼパチドの見かけのクリアランス及び見かけの分布容積の有意な共変量ではなかった¹⁰⁾。

16.7 薬物相互作用

本剤と経口避妊薬又はアセトアミノフェンを併用した薬物相互作用試験の結果を表3に示す^{11),12)} (外国人データ)。[10.2参照]

表3) 本剤と経口避妊薬又はアセトアミノフェンを併用した薬物相互作用試験の結果

併用薬	本剤投与量	本剤投与	例数	併用薬に対する影響		
				C_{max} 比 [90%信頼区間]	AUC比 [90%信頼区間]	t_{max} 差(hr) [90%信頼区間]
健康成人女性に本剤を単回投与						
経口避妊薬 ^{a)}						
ノルエルゲストロミン ^{b)}	5mg	単回	25/25	0.45 [0.40,0.51]	0.78 [0.71,0.84]	4.50 [1.50,5.00]
エチニルエストラジオール	5mg	単回	24/24	0.41 [0.36,0.47]	0.79 ^{c)} [0.73,0.85]	4.23 [1.50,6.50]
2型糖尿病を有するBMIが27kg/m ² 以上の患者に本剤を週1回反復投与						
アセトアミノフェン ^{d)}	5mg	1回目	18/18	0.44 [0.36,0.53]	0.88 [0.77,1.00]	0.25 [0.00,2.28]
	15mg ^{e)}	6回目	15/18	0.57 [0.47,0.70]	1.08 [0.94,1.25]	0.50 [0.25,1.25]
BMIが27kg/m ² 以上の患者 (糖尿病患者を除く) に本剤を週1回反復投与						
アセトアミノフェン ^{d)}	5mg	1回目	18/18	0.45 [0.38,0.55]	0.89 [0.78,1.01]	1.50 [0.25,2.50]
	15mg ^{e)}	6回目	15/18	0.80 [0.66,0.98]	1.23 [1.07,1.42]	0.50 [0.00,1.00]

例数:本剤併用投与時/本剤非投与時

AUC:経口避妊薬は $AUC_{(0-\tau)}$ 、アセトアミノフェンは $AUC_{(0-last)}$

C_{max} 比及びAUC比:プラセボ群に対する本剤群の最小二乗幾何平均値の比

t_{max} 差:プラセボ群に対する本剤群の中央値の差

a) ノルゲステマト0.25mg (国内未承認)、エチニルエストラジオール0.035mg

b) ノルゲステマトの活性代謝物

c) 例数:21/21

d) アセトアミノフェンは、本剤初回投与24時間後及び本剤6回目投与24時間後に投与された

e) 本剤5、5、10、10、10、15mgの順に週1回投与

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(肥満症)

17.1.1 プラセボ対照二重盲検比較試験 (第III相国内試験:I8F-JE-GPHZ試験、JRCT2031210044)

BMIが27kg/m²以上で2つ以上の肥満に関連する健康障害^{注1)}を有する又はBMIが35kg/m²以上で1つ以上の肥満に関連する健康障害^{注1)}を有する肥満症患者225例^{注2)}、^{注3)}を対象に、二重盲検下で本剤10mg、15mg又はプラセボを週1回、72週間皮下投与した (本剤10mg群:73例、本剤15mg群:77例、プラセボ群:75例)。なお、糖尿病患者は除外された。本剤は、いずれの用量においても週1回2.5mgで投与を開始し、以後4週間ごとに2.5mgずつ増量した。試験期間中、被験者は食事のカロリー制限及び身体活動の増加を併せて行った。

注1) 組み入れ基準では、耐糖能異常 (空腹時血糖110~125mg/dL又はOGTTの血糖2時間値140~199mg/dL)、高トリグリセリド血症 (空腹トリグリセリド150mg/dL以上) 又は非アルコール性脂肪性肝疾患 (肝臓脂肪含有率5%以上) とした。
注2) 組み入れられた被験者において、肥満症診療ガイドラインで定義された肥満症の診断に必須の11の疾患を有する症例の割合は次のとおりであった。(1) 耐糖能障害 (2型糖尿病・耐糖能異常等):65.8% (耐糖能異常のみ)、(2) 脂質異常症:89.3%、(3) 高血圧:53.3%、(4) 高尿酸血症・痛風:35.6%、(5) 冠動脈疾患:2.2%、(6) 脳梗塞:0%、(7) 非アルコール性脂肪性肝疾患:98.2%、(8) 月経異常・不妊:2.2%、(9) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群:8.9%、(10) 運動器疾患:8.0%、(11) 肥満関連腎臓病:4.0%

注3) 組み入れられた被験者において、65歳以上の症例の割合はプラセボ群で13.3% (10/75例)、本剤10mg群で6.8% (5/73例)、本剤15mg群で9.1% (7/77例) であり、75歳以上の症例の割合は本剤10mg群で1.4% (1/73例) であった。

主要評価項目 (co-primary endpoints) であるベースラインから投与72週までの体重変化率及び投与72週時に5%以上の体重減少を達成した被験者の割合のいずれについても、本剤10mg及び本剤15mgのプラセボに対する優越性が検証された ($p < 0.001$)¹³⁾。

表1) ベースラインから投与72週までの体重変化率及び投与72週時に5%以上の体重減少を達成した被験者の割合

	本剤10mg群 (73例)	本剤15mg群 (77例)	プラセボ群 (75例)
ベースラインの体重(kg)	92.5±15.15 (71例)	91.9±14.84 (76例)	92.0±15.25 (75例)
投与72週時の体重(kg)	76.3±16.07 (59例)	71.9±14.70 (65例)	90.5±16.01 (66例)
投与72週時の体重変化率 (%)	-18.4±7.61 (59例)	-22.6±8.90 (65例)	-1.8±4.94 (66例)
プラセボ群との群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	-16.1 [○] [-18.7,-13.5]	-21.1 [○] [-23.6,-18.5]	-
5%以上体重減少達成割合 (%)	94.9 (56/59)	96.9 (63/65)	21.2 (14/66)
プラセボ群とのオッズ比 ^{b)} [95%信頼区間]	119.65 [○] [29.06,492.67]	153.57 [○] [36.03,654.53]	-

平均値±標準偏差(評価例数)又は割合(該当例数/評価例数)、群間差は最小二乗平均の差 [95%信頼区間]、-:該当なし

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの体重、スクリーニング時の耐糖能異常の有無、スクリーニング時の高トリグリセリド血症の有無、スクリーニング時の非アルコール性脂肪性肝疾患の有無及び性別を説明変数とし、被験者内誤差に無構造を仮定したmixed-effects model for repeated measures (MMRM) により算出。

b) a) のMMRMにより算出された体重変化率の予測値を用いて欠測値を補完後、投与群、ベースラインの体重、スクリーニング時の耐糖能異常の有無、スクリーニング時の高トリグリセリド血症の有無、スクリーニング時の非アルコール性脂肪性肝疾患の有無及び性別を説明変数とするFirth補正を用いたロジスティック回帰により算出。

c) 本剤10mg群とプラセボ群の比較及び本剤15mg群とプラセボ群の比較にそれぞれ両側有意水準2.5%が用いられた。

主な副次評価項目の結果を下表に示す。

表2) 投与72週時に10%、15%又は20%以上の体重減少を達成した被験者の割合

	本剤10mg群 (73例)	本剤15mg群 (77例)	プラセボ群 (75例)
10%以上	88.1(52/59)	92.3(60/65)	4.6(3/66)
15%以上	67.8(40/59)	83.1(54/65)	1.5(1/66)
20%以上	44.1(26/59)	66.2(43/65)	0.0(0/66)

割合(該当例数/評価例数)

表3) 血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目

		本剤10mg群 (73例)	本剤15mg群 (77例)	プラセボ群 (75例)
HbA1c (%)	ベースライン	5.65±0.34 (70例)	5.67±0.35 (75例)	5.66±0.32 (74例)
	投与72週時の変化量	-0.54±0.35 (59例)	-0.61±0.29 (65例)	0.01±0.27 (66例)
空腹時血糖 (mg/dL)	ベースライン	96.13±9.14 (66例)	97.55±10.94 (73例)	97.20±9.85 (72例)
	投与72週時の変化量	-11.36±9.16 (59例)	-9.84±10.27 (65例)	3.08±11.40 (66例)
収縮期血圧 (mmHg)	ベースライン	125.4±12.99 (71例)	125.5±11.97 (76例)	125.0±12.95 (75例)
	投与72週時の変化量	-11.4±13.37 (59例)	-12.1±13.04 (65例)	1.7±9.08 (66例)
拡張期血圧 (mmHg)	ベースライン	79.3±9.05 (71例)	79.7±8.28 (76例)	80.0±9.65 (75例)
	投与72週時の変化量	-6.2±10.35 (59例)	-6.3±8.80 (65例)	0.3±8.25 (66例)
総コレステロール (mg/dL)	ベースライン	210.1±38.40 (66例)	213.7±35.82 (73例)	212.5±36.48 (72例)
	投与72週時の変化率(%)	-8.40±14.27 (59例)	-11.95±13.54 (65例)	0.07±10.44 (66例)
LDLコレステロール (mg/dL)	ベースライン	132.1±33.92 (66例)	133.7±31.14 (73例)	132.8±31.55 (72例)
	投与72週時の変化率(%)	-8.6±26.52 (59例)	-13.3±19.14 (65例)	1.8±15.05 (66例)
HDLコレステロール (mg/dL)	ベースライン	49.8±12.05 (66例)	49.3±10.42 (73例)	50.9±11.47 (72例)
	投与72週時の変化率(%)	15.4±17.77 (59例)	17.5±21.55 (65例)	3.7±12.34 (66例)
空腹時トリグリセリド (mg/dL)	ベースライン	180.9±89.16 (66例)	191.4±91.88 (73例)	179.4±90.71 (72例)
	投与72週時の変化率(%)	-33.1±29.43 (59例)	-42.4±23.73 (65例)	-3.7±34.40 (66例)

平均値±標準偏差(評価例数)

副作用発現割合は、本剤10mg群で56.2% (41/73例)、本剤15mg群で63.6% (49/77例) 及びプラセボ群で10.7% (8/75例) であった。主な副作用は本剤10mg群では悪心13.7% (10/73例)、便秘13.7% (10/73例) 及び食欲減退12.3% (9/73例)、本剤15mg群では便秘23.4% (18/77例) 及び悪心22.1% (17/77例) であった。なお、プラセボ群における便秘、食欲減退及び悪心の発現割合は、それぞれ2.7% (2/75例)、1.3% (1/75例) 及び0% (0/75例) であった。

血糖値54mg/dL未満の低血糖は、本剤10mg群で5.5% (4/73例)、本剤15mg群で9.1% (7/77例) 及びプラセボ群で1.3% (1/75例) 認められ、重症低血糖は認められなかった。[5.1、9.8、11.1.1参照]

17.1.2 プラセボ対照二重盲検比較試験(第III相国際共同試験:18F-MC-GPHK試験、JRCT2080224976)

(1) 投与72週時(主要評価時)

BMIが27kg/m²以上で高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群若しくは心血管疾患のいずれかを有する被験者又はBMIが30kg/m²以上の被験者2517例を対象に、二重盲検下で本剤5mg、10mg、15mg又はプラセボを週1回、72週間皮下投与した(本剤5mg群:624例(日本人:24例)、本剤10mg群:628例(日本人:22例)、本剤15mg群:628例(日本人:29例)、プラセボ群:637例(日本人:27例))。なお、糖尿病患者は除外された。本剤は、いずれの用量においても週1回2.5mgで投与を開始し、以後4週間ごとに2.5mgずつ増量した。試験期間中、被験者は食事のカロリー制限及び身体活動の増加を併せて行った。

主要評価項目(co-primary endpoints)であるベースラインから投与72週までの体重変化率及び投与72週時に5%以上の体重減少を達成した被験者の割合のいずれについても、本剤10mg及び本剤15mgのプラセボに対する優越性が検証された(p<0.001)¹⁴⁾。

表4) ベースラインから投与72週までの体重変化率及び投与72週時に5%以上の体重減少を達成した被験者の割合

	本剤5mg群 (624例)	本剤10mg群 (628例)	本剤15mg群 (628例)	プラセボ群 (637例)
ベースラインの体重(kg)	103.2±20.68 (617例)	106.2±23.29 (621例)	105.6±22.96 (623例)	104.9±21.45 (629例)
投与72週時の体重(kg)	86.0±20.58 (535例)	83.2±23.35 (526例)	81.8±21.87 (533例)	101.5±22.77 (466例)
投与72週時の体重変化率(%)	-16.5±9.13 (535例)	-21.9±10.16 (526例)	-22.9±10.16 (533例)	-3.3±6.96 (466例)
プラセボ群との群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	-13.5 [-14.6,-12.4]	-18.9 [○] [-20.0,-17.8]	-20.1 [○] [-21.2,-18.9]	-
5%以上体重減少達成割合(%)	90.3 (483/535)	96.4 (507/526)	96.3 (513/533)	34.1 (159/466)
プラセボ群とのオッズ比 ^{b)} [95%信頼区間]	23.41 [17.00,32.23]	74.84 [○] [47.39,118.17]	74.08 [○] [46.97,116.82]	-

平均値±標準偏差(評価例数)又は割合(該当例数/評価例数)、群間差は最小二乗平均の差 [95%信頼区間]、-:該当なし

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの体重、無作為化時の前糖尿病状態の有無、地域及び性別を説明変数とし、被験者内誤差に無構造を仮定したMMRMにより算出。

b) a) のMMRMにより算出された体重変化率の予測値を用いて欠測値を補完後、投与群、ベースラインの体重、無作為化時の前糖尿病状態の有無、地域及び性別を説明変数とするFirth補正を用いたロジスティック回帰により算出。

c) 本剤10mg群とプラセボ群の比較及び本剤15mg群とプラセボ群の比較にそれぞれ両側有意水準2.5%が用いられた。

主な副次評価項目の結果を下表に示す。

表5) 投与72週時に10%、15%、20%又は25%以上の体重減少を達成した被験者の割合

	本剤5mg群 (624例)	本剤10mg群 (628例)	本剤15mg群 (628例)	プラセボ群 (637例)
10%以上	75.0 (401/535)	86.1 (453/526)	90.2 (481/533)	17.4 (81/466)
15%以上	53.5 (286/535)	74.3 (391/526)	78.2 (417/533)	7.3 (34/466)
20%以上	34.0 (182/535)	56.8 (299/526)	64.0 (341/533)	1.5 (7/466)
25%以上	17.8 (95/535)	36.9 (194/526)	41.3 (220/533)	0.4 (2/466)

割合(該当例数/評価例数)

表6) 血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目

		本剤5mg群 (624例)	本剤10mg群 (628例)	本剤15mg群 (628例)	プラセボ群 (637例)
HbA1c (%)	ベースライン	5.56±0.36 (602例)	5.55±0.37 (600例)	5.55±0.41 (606例)	5.57±0.38 (606例)
	投与72週時の変化量	-0.41±0.30 (527例)	-0.49±0.32 (516例)	-0.51±0.36 (524例)	-0.08±0.30 (459例)
空腹時血糖 (mg/dL)	ベースライン	95.34±9.84 (603例)	95.58±10.77 (599例)	95.18±10.27 (606例)	95.77±9.57 (606例)
	投与72週時の変化量	-7.70±13.47 (524例)	-9.98±12.02 (517例)	-10.40±12.63 (521例)	0.66±13.50 (457例)
収縮期血圧 (mmHg)	ベースライン	123.6±12.52 (618例)	123.8±12.86 (621例)	122.9±12.91 (623例)	122.7±12.60 (628例)
	投与72週時の変化量	-7.5±12.85 (535例)	-9.1±12.98 (526例)	-8.0±13.03 (533例)	-1.1±11.70 (466例)

		本剤5mg群 (624例)	本剤10mg群 (628例)	本剤15mg群 (628例)	プラセボ群 (637例)
拡張期血圧 (mmHg)	ベースライン	79.2±8.17 (618例)	79.9±8.32 (621例)	79.3±8.21 (623例)	79.5±7.91 (628例)
	投与72週時の 変化量	-5.2±8.76 (535例)	-6.0±8.82 (526例)	-4.7±9.23 (533例)	-1.2±8.23 (466例)
総コレステロール (mg/dL)	ベースライン	191.0±40.03 (603例)	194.4±38.75 (599例)	190.9±37.88 (606例)	190.0±38.67 (606例)
	投与72週時の 変化率(%)	-3.68±16.31 (523例)	-4.60±17.05 (517例)	-6.46±15.96 (520例)	0.52±18.09 (458例)
LDLコレステロール (mg/dL)	ベースライン	113.3±32.30 (584例)	116.3±32.83 (574例)	114.0±32.66 (582例)	113.2±33.29 (573例)
	投与72週時の 変化率(%)	-1.70±26.60 (514例)	-3.55±26.37 (511例)	-5.97±24.89 (515例)	3.05±28.63 (456例)
HDLコレステロール (mg/dL)	ベースライン	49.2±13.14 (589例)	48.9±12.73 (577例)	49.0±12.62 (584例)	48.0±12.61 (576例)
	投与72週時の 変化率(%)	8.68±20.19 (518例)	10.13±20.77 (515例)	9.96±20.65 (519例)	2.82±17.42 (458例)
空腹時トリグリセリド (mg/dL)	ベースライン	150.1±151.96 (603例)	144.0±87.89 (599例)	142.6±82.01 (606例)	146.4±82.81 (606例)
	投与72週時までの 変化率(%)	-18.4±34.76 (522例)	-19.2±38.52 (515例)	-24.8±37.73 (518例)	0.5±44.65 (457例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

副作用発現割合は、本剤5mg群で55.6% (347/624例)、本剤10mg群で62.3% (391/628例)、本剤15mg群で61.1% (384/628例) 及びプラセボ群で30.5% (194/637例) であった。主な副作用は本剤5mg群では悪心21.0% (131/624例)、下痢15.4% (96/624例) 及び便秘13.5% (84/624例)、本剤10mg群では悪心30.7% (193/628例)、下痢17.8% (112/628例)、便秘14.0% (88/628例)、食欲減退11.0% (69/628例) 及び嘔吐10.0% (63/628例)、本剤15mg群では悪心28.5% (179/628例)、下痢19.1% (120/628例)、嘔吐10.7% (67/628例) 及び便秘10.0% (63/628例) であった。なお、プラセボ群における悪心、下痢、便秘、食欲減退及び嘔吐の発現割合は、それぞれ8.0% (51/637例)、5.7% (36/637例)、4.1% (26/637例)、3.0% (19/637例) 及び0.8% (5/637例) であった。

血糖値54mg/dL未満の低血糖 (重症低血糖を含む) は、本剤5mg群で1.4% (9/624例)、本剤10mgで1.6% (10/628例)、本剤15mg群で1.6% (10/628例) 及びプラセボ群で0.2% (1/637例) 認められ、そのうち重症低血糖は本剤5mg群の1例で認められた。

** (2) 投与176週時

第III相国際共同試験 (I8F-MC-GPHK試験) に無作為割り付けされた2517例の全体集団のうち、無作為化時に前糖尿病状態⁴⁾を有する被験者 (前糖尿病状態の集団) 1021例には、主要評価期の72週間の投与後、さらに二重盲検下で主要評価期と同一の用量 (本剤5mg、10mg、15mg又はプラセボ) を週1回、104週間 (計176週間) 皮下投与した (本剤5mg群:245例 (日本人:12例)、本剤10mg群:258例 (日本人:10例)、本剤15mg群:252例 (日本人:16例) 又はプラセボ群:266例 (日本人:13例))。試験期間中、被験者は食事のカロリー制限及び身体活動の増加を併せて行った。

注4) 前糖尿病状態の定義は、スクリーニング期 (Visit 1:空腹時血糖値及びHbA1c、Visit 2:OGTT 0分値及び120分値) に測定された空腹時血糖値、OGTT 0分値及び120分値、並びにHbA1cのうち、少なくとも2回の検査で以下の基準を満たし、かつ1型及び2型糖尿病ではない場合とされた。

- (1) 空腹時血糖値、OGTT 0分値:100~125mg/dL、(2) OGTT 120分値:140~199mg/dL、(3) HbA1c:5.7%~6.4%

前糖尿病状態の集団における主な有効性の結果を以下に示す¹⁵⁾。

表7) ベースラインから投与176週時までの体重の変化率

	本剤5mg群 (245例)	本剤10mg群 (258例)	本剤15mg群 (252例)	プラセボ群 (266例)
ベースラインの 体重(kg)	104.8±21.93 (243例)	109.3±23.88 (256例)	108.5±25.53 (248例)	107.5±22.30 (260例)
投与176週時の 体重(kg)	86.4±21.13 (142例)	87.1±24.38 (163例)	82.1±23.42 (151例)	100.9±21.51 (111例)
投与176週時の 体重変化率(%)	-16.4±9.16 (142例)	-21.1±11.33 (163例)	-24.4±11.27 (151例)	-4.2±8.36 (111例)
プラセボ群との 群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	-13.2 [-15.4,-11.1]	-17.7 [-19.8,-15.6]	-20.8 [-22.9,-18.6]	-

平均値±標準偏差 (評価例数)、群間差は最小二乗平均の差 [95%信頼区間]、-:該当なし

a) 投与群、評価時点、国又は地域、性別、ベースラインの体重、投与群と評価時点の交互作用を説明変数とし、被験者内誤差に無構造を仮定したMMRMにより算出。

表8) 投与176週時に5%、10%、15%、20%又は25%以上の体重減少を達成した被験者の割合

	本剤5mg群 (245例)	本剤10mg群 (258例)	本剤15mg群 (252例)	プラセボ群 (266例)
5%以上	92.3 (131/142)	93.3 (152/163)	95.4 (144/151)	36.9 (41/111)
10%以上	76.1 (108/142)	84.0 (137/163)	92.1 (139/151)	17.1 (19/111)

	本剤5mg群 (245例)	本剤10mg群 (258例)	本剤15mg群 (252例)	プラセボ群 (266例)
15%以上	52.8 (75/142)	69.9 (114/163)	82.8 (125/151)	9.0 (10/111)
20%以上	33.1 (47/142)	54.6 (89/163)	68.9 (104/151)	5.4 (6/111)
25%以上	18.3 (26/142)	38.7 (63/163)	47.7 (72/151)	3.6 (4/111)

割合% (該当例数/評価例数)

表9) 2型糖尿病の発症割合^{a)}

評価項目	本剤併合 (755例)	プラセボ群 (266例)
投与176週時点での2型糖尿病発症割合 ^{b)}	1.2(9)	12.4(33)
投与176週間における2型糖尿病発症のプラセボ群に対するハザード比 ^{c)} [95%信頼区間]	0.06 ^{d)} [0.03,0.13]	-

-:算出なし

a) 無作為化後、以下のいずれか1つのイベントが確認された場合を糖尿病が発症したと定義した。

- ・徴候又は症状を伴う明確な高血糖が認められた場合 (随時血糖値が200mg/dL以上)
- ・同一の来院日以下の①~③のいずれか2つが認められる、又は1つの異常値が認められ、その後確定される (①HbA1cが6.5%以上、②空腹時血糖値又はOGTT 0分値が126mg/dL以上、③OGTT 120分値が200mg/dL以上)

・糖尿病治療薬の開始

b) 割合% (該当例数)

c) 国又は地域、性別、ベースラインの空腹時血糖値を説明変数とするCox比例ハザードモデルにより算出。

d) p<0.0001。グラフィカルアプローチによる多重性調整を事前に規定し、上位及び並列するすべての仮説が棄却されたことによる有意水準の再分配に基づき、当該評価で有意水準の上限は両側5%。

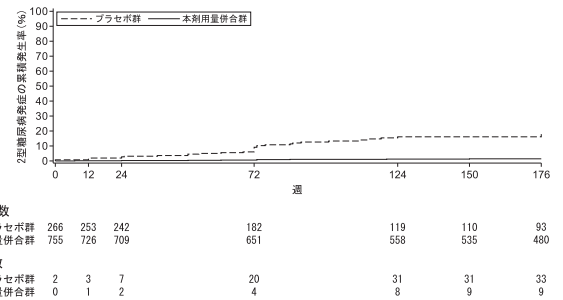


図1) 2型糖尿病発症までの時間のKaplan-Meier曲線 (本剤併合及びプラセボ群)

2型糖尿病発症までの時間 (週) は、無作為化日から判定委員会により確認された糖尿病発症日までとする。イベントが発生しなかった治験参加者は打ち切りとする。発症例数は、0週からの累積数である。

表10) 投与176週時点における正常血糖、前糖尿病状態、2型糖尿病の治験参加者の割合

	本剤5mg群 (245例)	本剤10mg群 (258例)	本剤15mg群 (252例)	プラセボ群 (266例)
正常血糖 ^{a)}	91.8(225)	94.2(243)	97.2(245)	60.9(162)
前糖尿病状態 ^{b)}	6.5(16)	3.9(10)	2.8(7)	26.7(71)
2型糖尿病	1.6(4)	1.9(5)	0.0(0)	12.4(33)

割合% (該当例数)

a) (1) 空腹時血糖値又はOGTT 0分値が100mg/dL未満、(2) OGTT 120分値が140mg/dL未満、(3) HbA1cが5.7%未満のうち少なくとも2つを満たす場合

b) 注4と同様

副作用発現割合は、本剤5mg群で55.5% (136/245例)、本剤10mg群で65.1% (168/258例)、本剤15mg群で63.1% (159/252例) 及びプラセボ群で36.5% (97/266例) であった。主な副作用は本剤5mg群では悪心19.6% (48/245例)、下痢13.9% (34/245例)、便秘13.5% (33/245例) 及び食欲減退10.2% (25/245例)、本剤10mg群では悪心29.5% (76/258例)、下痢23.3% (60/258例)、便秘15.9% (41/258例) 及び食欲減退12.4% (32/258例)、本剤15mg群では悪心27.8% (70/252例)、下痢19.0% (48/252例)、便秘13.1% (33/252例)、消化不良11.9% (30/252例) 及び嘔吐11.5% (29/252例) であった。なお、プラセボ群における悪心、下痢、便秘、消化不良、食欲減退、嘔吐の発現割合は、それぞれ9.8% (26/266例)、7.1% (19/266例)、6.8% (18/266例)、3.8% (10/266例)、2.6% (7/266例) 及び0.0% (0/266例) であった。[5.2, 7.4, 11.1.1参照]

17.1.3 プラセボ対照二重盲検比較試験 (第III相国際共同試験:I8F-MC-GPHL試験、JRCT2031200440)

2型糖尿病を有するBMIが27.0kg/m²以上の被験者912例を対象に、二重盲検下で本剤10mg、15mg又はプラセボを週1回、72週間皮下投与した (本剤10mg群:302例 (日本人:14例)、本剤15mg群:303例 (日本人:14例)、プラセボ群:307例 (日本人:13例))。本剤は、いずれの用量においても週1回2.5mgで投与を開始し、以後4週間ごとに2.5mgずつ増量した。試験期間中、被験者は食事のカロリー制限及び身体活動の増加を併せて行った。

主要評価項目 (co-primary endpoints) であるベースラインから投与72週時までの体重変化率及び投与72週時に5%以上の体重減少を達成した被験者の割合のいずれについて

ても、本剤10mg及び本剤15mgのプラセボに対する優越性が検証された (p < 0.001) ¹⁶⁾。

表11) ベースラインから投与72週までの体重変化率及び投与72週時に5%以上の体重減少を達成した被験者の割合

	本剤10mg群 (302例)	本剤15mg群 (303例)	プラセボ群 (307例)
ベースラインの体重(kg)	101.7±20.84 (299例)	99.8±20.10 (301例)	102.1±22.27 (303例)
投与72週時の体重(kg)	88.5±20.36 (274例)	84.1±19.51 (259例)	97.3±22.49 (256例)
投与72週時の体重変化率(%)	-13.3±8.38 (274例)	-16.0±9.70 (259例)	-3.5±5.87 (256例)
プラセボ群との群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	-10.3 ^{c)} [-11.7,-8.9]	-12.4 ^{c)} [-13.8,-11.1]	-
5%以上体重減少達成割合(%)	82.1 (225/274)	87.6 (227/259)	33.6 (86/256)
プラセボ群とのオッズ比 ^{b)} [95%信頼区間]	11.03 ^{c)} [7.42,16.39]	14.92 ^{c)} [9.80,22.71]	-

平均値±標準偏差 (評価例数) 又は割合 (%) (該当例数/評価例数)、群間差は最小二乗平均の差 [95%信頼区間]、-:該当なし

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの体重、無作為化時に使用していた血糖降下薬の種類、地域及び性別を説明変数とし、被験者内誤差に無構造を仮定したMMRMにより算出。

b) a) のMMRMにより算出された体重変化率の予測値を用いて欠測値を補充後、投与群、ベースラインの体重、無作為化時に使用していた血糖降下薬の種類、地域及び性別を説明変数とするFirth補正を用いたロジスティック回帰により算出。

c) 本剤10mg群とプラセボ群の比較及び本剤15mg群とプラセボ群の比較にそれぞれ両側有意水準2.5%が用いられた。

主な副次評価項目の結果を下表に示す。

表12) 投与72週時に10%、15%、20%又は25%以上の体重減少を達成した被験者の割合

	本剤10mg群 (302例)	本剤15mg群 (303例)	プラセボ群 (307例)
10%以上	63.1(173/274)	71.0(184/259)	10.2(26/256)
15%以上	41.2(113/274)	54.1(140/259)	3.1(8/256)
20%以上	21.9(60/274)	34.4(89/259)	1.2(3/256)
25%以上	8.8(24/274)	17.4(45/259)	0.4(1/256)

割合 (%) (該当例数/評価例数)

表13) 血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目

		本剤10mg群 (302例)	本剤15mg群 (303例)	プラセボ群 (307例)
HbA1c (%)	ベースライン	8.02±0.83 (291例)	8.07±1.00 (293例)	7.96±0.84 (282例)
	投与72週時の変化量	-2.22±1.00 (265例)	-2.29±1.12 (249例)	-0.59±1.04 (165例)
空腹時血糖 (mg/dL)	ベースライン	158.23±42.52 (290例)	161.87±50.20 (293例)	157.41±45.61 (282例)
	投与72週時の変化量	-50.24±44.36 (264例)	-53.22±44.93 (250例)	-9.34±39.89 (162例)
収縮期血圧 (mmHg)	ベースライン	130.6±12.19 (299例)	130.2±12.23 (301例)	131.3±11.77 (303例)
	投与72週時の変化量	-6.0±14.55 (274例)	-7.9±13.25 (259例)	-1.2±13.65 (256例)
拡張期血圧 (mmHg)	ベースライン	80.1±8.14 (299例)	79.8±8.67 (301例)	79.5±8.39 (303例)
	投与72週時の変化量	-2.4±8.67 (274例)	-2.9±9.78 (259例)	-0.2±7.75 (256例)
総コレステロール (mg/dL)	ベースライン	177.5±43.23 (286例)	170.9±42.01 (286例)	179.3±41.86 (284例)
	投与72週時の変化率(%)	-1.33±21.65 (272例)	1.47±23.73 (257例)	3.31±20.73 (255例)
LDLコレステロール (mg/dL)	ベースライン	96.0±35.20 (286例)	92.3±35.23 (286例)	97.9±33.72 (284例)
	投与72週時の変化率(%)	10.57±75.67 (272例)	12.45±48.15 (256例)	10.80±39.07 (255例)
HDLコレステロール (mg/dL)	ベースライン	45.2±12.42 (286例)	42.9±10.31 (286例)	43.9±11.42 (284例)
	投与72週時の変化率(%)	8.04±18.96 (272例)	12.78±25.76 (257例)	2.58±18.24 (255例)
空腹時トリグリセリド (mg/dL)	ベースライン	187.0±143.42 (286例)	182.5±131.03 (286例)	191.4±117.88 (284例)
	投与72週時の変化率(%)	-19.8±36.77 (272例)	-21.7±40.79 (257例)	1.0±43.14 (255例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

副作用発現割合は、本剤10mg群で48.7% (147/302例)、本剤15mg群で47.2% (143/303例) 及びプラセボ群で27.0% (83/307例) であった。主な副作用は本剤10mg群では悪心17.5% (53/302例) 及び下痢14.9% (45/302例)、本剤15mg群では悪心19.5% (59/303例)、下痢17.2% (52/303例) 及び嘔吐11.2% (34/303例) であった。なお、プラセボ群における下痢、悪心及び嘔吐の発現割合は、それぞれ6.8% (21/307例)、5.2% (16/307例) 及び2.6% (8/307例) であった。血糖値54mg/dL未満の低血糖は、本剤10mg群で3.6% (11/302例)、本剤15mgで5.0% (15/303例) 及びプラセボ群で1.3% (4/307例) 認められ、重症低血糖は認められなかった。[11.1.1参照]

〈中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸候群〉

**17.1.4 プラセボ対照二重盲検比較試験 (第III相国際共同試験:I8F-MC-GPI1試験、JRCT2031220154)

BMIが30kg/m²以上 (日本人はBMI27kg/m²以上) で、気道陽圧 (PAP) 療法を実施できない又は望まない、かつポリソムノグラフィーによるAHIが15/h以上の中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸候群患者234例を対象に、二重盲検下で本剤の最大耐用量 (10又は15mg) 又はプラセボを週1回、52週間皮下投与した (本剤群:114例 (日本人:3例)、プラセボ群:120例 (日本人:4例))。本剤は週1回2.5mgで投与を開始し、以後4週間ごとに2.5mgずつ増量した。試験期間中、被験者は食事のカロリー制限及び身体活動の増加を併せて行った。主要評価項目であるベースラインから投与52週までのAHI変化量は、本剤のプラセボに対する優越性が検証された (p<0.001)。また、ベースラインから投与52週までのAHI変化量の推移は図2のとおりであった¹⁷⁾。

表14) ベースラインから投与52週までのAHIの変化量

	本剤群 (114例)	プラセボ群 (120例)
ベースラインのAHI(/h)	54.3±30.63 (103例)	50.9±29.21 (95例)
投与52週時のAHI(/h)	25.2±26.11 (96例)	46.8±31.76 (82例)
投与52週時のAHI変化量(/h)	-28.1±22.71 (96例)	-4.2±23.91 (82例)
プラセボ群との群間差 ^{a)}	-22.5 ^{b)} [-28.7,-16.4]	-

平均値±標準偏差 (評価例数)、群間差は最小二乗平均の差 [95%信頼区間]、-:該当なし

a) 投与群、評価時点、地域 (米国、米国以外)、性別、ベースラインのAHI、投与群と評価時点の交互作用を説明変数とし、被験者内誤差に無構造を仮定したMMRMにより算出。

b) 有意水準両側5%

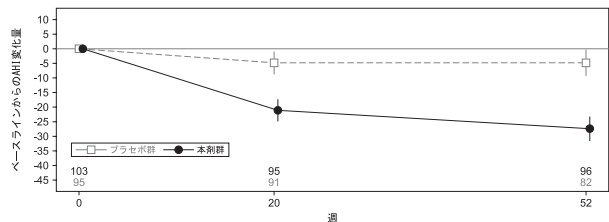


図2) ベースラインから投与52週までのAHIの経時変化 (mITT集団、最小二乗平均 [95%信頼区間])

主な副次評価項目の結果を下表に示す。

表15) 主な副次評価項目の結果

評価項目		本剤群 (114例)	プラセボ群 (120例)
体重(kg)	ベースライン	117.0±24.75 (112例)	112.7±22.98 (115例)
	投与52週時の変化率(%)	-18.7±7.71 (97例)	-1.6±5.73 (82例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

副作用発現割合は、本剤群で56.1% (64/114例) 及びプラセボ群で24.2% (29/120例) であった。主な副作用は本剤群では悪心23.7% (27/114例)、下痢21.9% (25/114例)、嘔吐17.5% (20/114例) 及び便秘14.9% (17/114例) であった。なお、プラセボ群における悪心、下痢、嘔吐、便秘の発現割合は、それぞれ7.5% (9/120例)、5.0% (6/120例)、1.7% (2/120例)、1.7% (2/120例) であった。血糖値54mg/dL未満の低血糖は、プラセボ群で0.8% (1/120例) 認められ、本剤群では認められず、重症低血糖は認められなかった。[5.3-5.5、11.1.1参照]

**17.1.5 プラセボ対照二重盲検比較試験 (第III相国際共同試験:I8F-MC-GPI2試験、JRCT2031220155)

BMIが30kg/m²以上 (日本人はBMI27kg/m²以上) で、PAP療法を実施中、かつポリソムノグラフィーによるAHIが15/h以上の中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸候群患者235例を対象に、二重盲検下で本剤の最大耐用量 (10又は15mg) 又はプラセボを週1回、52週間皮下投与した (本剤群:120例 (日本人:7例)、プラセボ群:115例 (日本人:6例))。本剤は週1回2.5mgで投与を開始し、以後4週間ごとに2.5mgずつ増量した。試験期間中、被験者は食事のカロリー制限及び身体活動の増加を併せて行った。主要評価項目であるベースラインから投与52週までのAHI変化量は、本剤のプラセボに対する優越性が検証された (p<0.001)。また、ベースラインから投与52週までのAHI変化量の推移は図3のとおりであった¹⁸⁾。

表16) ベースラインから投与52週までのAHIの変化量

	本剤群 (119例)	プラセボ群 (114例)
ベースラインのAHI(/h)	45.8±22.44 (113例)	53.1±29.03 (96例)
投与52週時のAHI(/h)	16.5±17.67 (105例)	45.0±29.74 (83例)
投与52週時のAHI変化量(/h)	-29.4±21.78 (105例)	-7.9±24.45 (83例)
プラセボ群との群間差 ^{a)}	-24.4 ^{b)} [-30.3,-18.6]	-

平均値±標準偏差(評価例数)、群間差は最小二乗平均の差[95%信頼区間]、-:該当なし
 a) 投与群、評価時点、地域(米国、米国以外)、性別、ベースラインのAHI、投与群と評価時点の交互作用を説明変数とし、被験者内誤差に無構造を仮定したMMRMにより算出。
 b) 有意水準両側5%

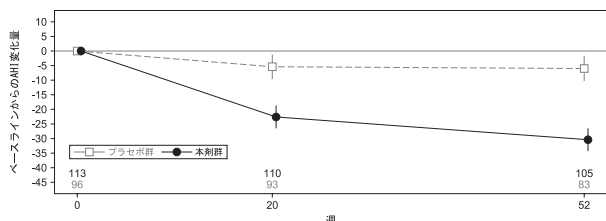


図3) ベースラインから投与52週までのAHIの経時変化 (mITT集団、最小二乗平均 [95%信頼区間])

主な副次評価項目の結果を下表に示す。

表17) 主な副次評価項目の結果

評価項目		本剤群 (119例)	プラセボ群 (114例)
体重(kg)	ベースライン	115.8±21.57 (118例)	115.0±22.77 (113例)
	投与52週時の変化率(%)	-20.1±8.19 (108例)	-2.5±7.35 (85例)

平均値±標準偏差(評価例数)

副作用発現割合は、本剤群で56.3% (67/119例) 及びプラセボ群で21.9% (25/114例) であった。主な副作用は本剤群では悪心20.2% (24/119例)、下痢19.3% (23/119例)、便秘10.9% (13/119例) 及び消化不良9.2% (11/119例) であった。なお、プラセボ群における悪心、下痢、便秘、消化不良の発現割合は、それぞれ3.5% (4/114例)、6.1% (7/114例)、4.4% (5/114例)、0.0% (0/114例) であった。血糖値54mg/dL未満の低血糖及び重症低血糖は認められなかった。[5.3-5.5、11.1.1 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤はGIP受容体及びGLP-1受容体のアゴニストである。本剤は中枢神経系においてGIP受容体及びGLP-1受容体に作用することにより食欲を調節し、また、脂肪細胞のGIP受容体に作用することにより脂質等の代謝を亢進させることで、体重減少作用を示すと考えられる。

本剤はC20脂肪酸側鎖を含む39個のアミノ酸からなるペプチドであり、内因性アルブミンと結合して消失半減期が延長することにより作用が持続する。

18.2 薬理作用

18.2.1 GIP受容体及びGLP-1受容体アゴニスト活性

本剤は、*in vitro* 試験において、GIP受容体及びGLP-1受容体に結合して活性化し、いずれの受容体に対しても細胞内cAMPを増加させるアゴニスト活性を示した¹⁹⁾。

18.2.2 体重減少作用

食餌誘発性肥満マウスに本剤を反復投与した結果、溶媒群と比較して体重が低値を示した¹⁹⁾。

BMIが27kg/m²以上の被験者に対して、本剤5mg、10mg又は15mgを週1回72週間投与した結果、プラセボ群と比較して本剤群で体重減少の程度が大きく、脂肪量の減少が除脂肪体重の減少よりも大きかった¹⁴⁾。

18.2.3 食欲の調節

食餌誘発性肥満マウスに本剤を反復投与した結果、溶媒群と比較して摂餌量が低値を示した¹⁹⁾。また、本剤は、マウスの高脂肪食への嗜好性を低下させ、総摂取カロリーを減少させた²⁰⁾。

18.2.4 脂肪代謝の調節

ヒト脂肪細胞を用いた*in vitro* 試験において、本剤は、リポタンパクリパーゼ活性を上昇させ、脂肪酸の細胞内への取り込み及び脂肪分解を促進した²⁰⁾。また、食餌誘発性肥満マウスに対して食餌制限後に本剤を投与した結果、エネルギー消費量及び脂肪消費量が溶媒群と比較して大きかった²⁰⁾。

**18.2.5 インスリン感受性

2型糖尿病患者に本剤を投与した結果、全身のインスリン感受性の指標であるM値のベースラインからの変化量はプラセボと比較して増加した²¹⁾ (外国人データ)。

19. 有効成分に関する理化学的見聞

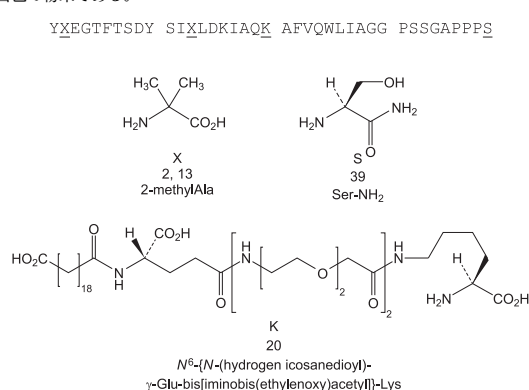
一般的名称:チルゼパチド (Tirzepatide) (JAN)

分子式:C₂₂₅H₃₄₈N₄₈O₆₈

分子量:4813.45

性状:白色の粉末である。

化学構造式:



本剤:チルゼパチドは、ヒトグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP)受容体及びヒトグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)受容体のアゴニストであり、2及び13番目のアミノ酸残基は2-methylAla、C末端はアミド化されたSerである。さらに、1,20-イコサン二酸が1個のGlu及び2個の8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸で構成されるリンカーを介して20番目のLysに結合している。チルゼパチドは39個のアミノ酸残基からなる合成ペプチドである。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避け、2~8℃で遮光保存すること。凍結した場合は、使用しないこと。

20.2 室温で保存する場合は、30℃を超えない場所で外箱から出さずに保存し、21日以内に使用すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

- <ゼップバウンド皮下注2.5mgアテオス>
0.5mL×2キット
- <ゼップバウンド皮下注5mgアテオス>
0.5mL×2キット
- <ゼップバウンド皮下注7.5mgアテオス>
0.5mL×2キット
- <ゼップバウンド皮下注10mgアテオス>
0.5mL×2キット
- <ゼップバウンド皮下注12.5mgアテオス>
0.5mL×2キット
- <ゼップバウンド皮下注15mgアテオス>
0.5mL×2キット

23. 主要文献

- 1) 社内資料: チルゼパチドの毒性試験(2022年9月26日承認、CTD2.6.6)
- 2) 社内資料: 日本人2型糖尿病患者の薬物動態(2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2.1.2)
- 3) 社内資料: 母集団薬物動態解析補遺(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.7.2.1)
- 4) 社内資料: 投与部位の影響を評価した試験(2022年9月26日承認、CTD2.7.1.2.3)
- 5) 社内資料: 絶対的バイオアベイラビリティを評価した試験(2022年9月26日承認、CTD2.7.1.2.1)
- 6) 社内資料: 血漿蛋白結合(2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2.1.1)
- 7) 社内資料: マスバランス試験(2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2.3.1)
- 8) Urva S, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2021; 60(8): 1049-1059
- 9) Urva S, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2022; 61(7): 1057-1067
- 10) 社内資料: 母集団薬物動態解析(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.1-2.7.2.3.3)
- 11) 社内資料: 経口避妊薬との薬物相互作用試験(18F-MC-GPR試験)(2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2.5.1)
- 12) 社内資料: アセトアミノフェンを用いた胃内容物排出に対する影響を評価した試験(18F-MC-GPHU試験)(2024年12月27日承認、CTD2.7.6.2)
- 13) 社内資料: 肥満症患者を対象とした第III相国内試験(18F-JE-GPHZ試験)(2024年12月27日承認、CTD2.7.6.9)
- 14) 社内資料: BMIが27kg/m²以上の患者(糖尿病患者を除く)を対象とした第III相国際共同試験(18F-MC-GPHK試験)(2024年12月27日承認、CTD2.7.6.10)
- **15) 社内資料: BMIが27kg/m²以上の患者(糖尿病患者を除く)を対象とした第III相国際共同試験(18F-MC-GPHK試験、投与176週時)(2026年5月18日承認、CTD2.7.6.2)
- 16) 社内資料: 2型糖尿病を有するBMIが27kg/m²以上の患者を対象とした第III相国際共同試験(18F-MC-GPHL試験)(2024年12月27日承認、CTD2.7.6.11)
- **17) 社内資料: 閉塞性睡眠時無呼吸症患者を対象とした第III相国際共同試験(18F-MC-GPI1試験)(2026年5月18日承認、CTD2.7.6.2)
- **18) 社内資料: 閉塞性睡眠時無呼吸症患者を対象とした第III相国際共同試験(18F-MC-GPI2試験)(2026年5月18日承認、CTD2.7.6.3)
- 19) 社内資料: チルゼパチドの薬理試験(2022年9月26日承認、CTD2.6.2)
- 20) 社内資料: チルゼパチドの薬理試験(2024年12月27日承認、CTD2.6.2)
- **21) Heise T, et al.: Lancet Diabetes Endocrinol. 2022; 10: 418-429

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社 医薬情報問合せ窓口
〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
TEL:0120-360-605 (医療関係者向け)
medical.lilly.com/jp

田辺ファーマ株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
TEL:0120-753-280 (医療関係者向け)

**25. 保険給付上の注意

本剤の効能又は効果のうち「肥満症」における「高血圧、脂質異常症又は耐糖能障害 (2型糖尿病、耐糖能異常等)」の部分は「高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病」の場合に限り保険給付の対象となる。(保医発0518第2号:令和8年5月18日付)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

*26.2 販売元

田辺ファーマ株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10