

マンジャロ[®]皮下注 2.5mg アテオス[®]

マンジャロ[®]皮下注 5mg アテオス[®]

マンジャロ[®]皮下注 7.5mg アテオス[®]

マンジャロ[®]皮下注 10mg アテオス[®]

マンジャロ[®]皮下注 12.5mg アテオス[®]

マンジャロ[®]皮下注 15mg アテオス[®]

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[®]

に係る医薬品リスク管理計画書

日本イーライリリー株式会社

マンジャロ[®]皮下注アテオス[®]、ゼップバウンド[®]皮下注アテオス[®]に係る

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

| | | | |
|--------|--|-----------|---------|
| 販売名 | マンジャロ [®] 皮下注 2.5mg アテオス [®] マンジャロ [®] 皮下注 5mg アテオス [®] マンジャロ [®] 皮下注 7.5mg アテオス [®] マンジャロ [®] 皮下注 10mg アテオス [®] マンジャロ [®] 皮下注 12.5mg アテオス [®] マンジャロ [®] 皮下注 15 mg アテオス [®] 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 15 mg アテオス [®] | 有効成分 | チルゼパチド |
| 製造販売業者 | 日本イーライリリー株式会社 | 薬効分類 | 87 2499 |
| 提出年月日 | | 令和8年5月18日 | |

| 1.1. 安全性検討事項 | | |
|------------------------------|--|----------------------|
| 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な潜在的リスク】 | 【重要な不足情報】 |
| 低血糖 | 急性膵炎 | 該当なし |
| 胃腸障害 | 甲状腺 C 細胞腫瘍 | |
| イレウス (腸閉塞含む) | 膵癌 | |
| | 体重減少に関連する安全性 (マンジャロ皮下注) | |
| | 心血管系リスクへの影響 | |
| | 糖尿病網膜症 | |
| | 急性胆道系疾患 | |
| | インスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖 | |
| | アナフィラキシー、血管性浮腫 | |

| 1.2. 有効性に関する検討事項 |
|---|
| 日常診療下における中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対する有効性 (ゼップバウンド皮下注) |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| 2. 医薬品安全性監視計画の概要 |
|--|
| 通常の医薬品安全性監視活動 |
| 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告、臨床試験等より報告される有害事象の評価及び当局への報告 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 |
| 特定使用成績調査 (マンジャロ皮下注) |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
| 特定使用成績調査 (ゼップバウンド皮下注) |

| 4. リスク最小化計画の概要 |
|---|
| 通常のリスク最小化活動 |
| 電子添文、取扱説明書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 |
| 追加のリスク最小化活動 |
| 医療従事者向け資材の作成及び提供 (ゼップバウンド皮下注) |
| 患者向け資材の作成及び提供 (ゼップバウンド皮下注) |

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：日本イーライリリー株式会社

| 品目の概要 | | | |
|--------|---|------|---|
| 承認年月日 | 2022年9月26日 | 薬効分類 | 87 2499 |
| 再審査期間 | 1.-6. <u>2型糖尿病 2022年9月26日～2030年9月25日まで</u> 7.-12. <u>肥満症 2024年12月27日～2030年9月25日まで</u> (残余期間) <u>中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群 2026年5月18日～2030年9月25日まで</u> (残余期間) | 承認番号 | 1. 30400AMX00420000 2. 30400AMX00421000 3. 30400AMX00422000 4. 30400AMX00423000 5. 30400AMX00424000 6. 30400AMX00425000 7. 30600AMX00288000 8. 30600AMX00289000 9. 30600AMX00290000 10. 30600AMX00291000 11. 30600AMX00292000 12. 30600AMX00293000 |
| 国際誕生日 | 2022年5月13日 | | |
| 販売名 | 1. マンジャロ [®] 皮下注 2.5 mg アテオス [®] 2. マンジャロ [®] 皮下注 5 mg アテオス [®] 3. マンジャロ [®] 皮下注 7.5 mg アテオス [®] 4. マンジャロ [®] 皮下注 10 mg アテオス [®] 5. マンジャロ [®] 皮下注 12.5 mg アテオス [®] 6. マンジャロ [®] 皮下注 15 mg アテオス [®] 7. ゼップバウンド [®] 皮下注 2.5 mg アテオス [®] 8. ゼップバウンド [®] 皮下注 5 mg アテオス [®] 9. ゼップバウンド [®] 皮下注 7.5 mg アテオス [®] 10. ゼップバウンド [®] 皮下注 10 mg アテオス [®] 11. ゼップバウンド [®] 皮下注 12.5 mg アテオス [®] 12. ゼップバウンド [®] 皮下注 15 mg アテオス [®] | | |
| 有効成分 | チルゼパチド | | |
| 含量及び剤型 | 1.及び7.注射剤：1キット中チルゼパチド 2.5 mg 含有 2.及び8.注射剤：1キット中チルゼパチド 5 mg 含有 3.及び9.注射剤：1キット中チルゼパチド 7.5 mg 含有 4.及び10.注射剤：1キット中チルゼパチド 10 mg 含有 5.及び11.注射剤：1キット中チルゼパチド 12.5 mg 含有 6.及び12.注射剤：1キット中チルゼパチド 15 mg 含有 | | |

| | |
|---------------|---|
| <p>用法及び用量</p> | <p>1. - 6. <u>2型糖尿病</u> 通常、成人には、チルゼパチドとして週 1 回 5 mg を維持用量とし、皮下注射する。ただし、週 1 回 2.5 mg から開始し、4 週間投与した後、週 1 回 5 mg に増量する。 なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週 1 回 5 mg で効果不十分な場合は、4 週間以上の間隔で 2.5 mg ずつ増量できる。ただし、最大用量は週 1 回 15 mg までとする。</p> <p>7. - 12. <u>肥満症</u> 通常、成人には、チルゼパチドとして週 1 回 2.5 mg から開始し、4 週間の間隔で 2.5 mg ずつ増量し、週 1 回 10 mg を皮下注射する。 なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週 1 回 5mg まで減量、又は 4 週間以上の間隔で 2.5 mg ずつ週 1 回 15 mg まで増量できる。</p> <p><u>中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群</u> 通常、成人には、チルゼパチドとして週 1 回 2.5 mg から開始し、4 週間の間隔で 2.5 mg ずつ増量し、週 1 回 15 mg を皮下注射する。なお、<u>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。</u></p> |
| <p>効能又は効果</p> | <p>1. - 6. 2型糖尿病</p> <p>7. - 12. <u>肥満症</u> ただし、<u>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）</u>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 27 kg/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 35 kg/m² 以上</p> <p><u>中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群</u> ただし、<u>BMI が 27 kg/m² 以上に該当する場合に限る。</u></p> |
| <p>承認条件</p> | <p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> |
| <p>備考</p> | <p>1. - 6. <u>2型糖尿病</u> 承認日：2022年9月26日</p> <p>7. - 12. <u>肥満症</u> 承認日：2024年12月27日、<u>承認事項一部変更承認日：2026年5月18日</u></p> <p><u>中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群</u> 承認日：2026年5月18日</p> |

変更の履歴

前回提出日：令和8年2月24日

変更内容の概要：

1. 品目の概要：「再審査期間」の追加、「用法及び用量」の追加及び記載整備、並びに「効能又は効果」の追加及び変更
2. 「1.2 有効性に関する検討事項」に日常診療下における中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対する有効性（ゼップバウンド皮下注）を、「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」に特定使用成績調査（ゼップバウンド皮下注、中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群）を追加
3. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」及び「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」に市販直後調査（ゼップバウンド皮下注、中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群）を「4. リスク最小化計画の概要」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」に市販直後調査による情報提供（ゼップバウンド皮下注、中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群）を追加
4. 「4. リスク最小化計画の概要」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」の追加のリスク最小化活動の医療従事者向け資材の作成及び提供、患者向け資材の作成及び提供に、中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群（ゼップバウンド皮下注）を追加
5. 医療従事者向け資材及び患者向け資材の改訂

変更理由：

1.-5. 肥満症及び中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群の効能・効果に関する承認事項一部変更承認取得に伴う変更

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

| 重要な特定されたリスク | |
|-------------|--|
| 低血糖 | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>マンジャロ皮下注（効能・効果：2型糖尿病）</p> <p>国内第3相試験であるGPGO試験（単独療法）における低血糖*の発現割合は0%～1.25%であった。</p> <p>国内第3相試験であるGPGP試験（経口血糖降下薬併用）における低血糖*の発現割合は、スルホニルウレア薬（以下、SU薬）併用群0%～6.98%、グリニド薬併用群0%～4.76%であり、ビッグアナイド薬、SGLT-2阻害薬、チアゾリジン薬及びαグルコシダーゼ阻害薬併用群での発現はなかった。海外第3相試験であるGPGI試験（インスリングルラルギン併用）、GPGI試験（メトホルミン併用）及びGPGH試験（メトホルミンとSGLT-2阻害薬併用）における低血糖*の発現割合はそれぞれ、14.17%～19.33%、0.21%～1.70%、1.69%～2.68%であった。</p> <p>ゼップバウンド皮下注（効能・効果：肥満症）</p> <p>国内第3相試験であるGPHZ試験（糖尿病を有する患者は除外）における低血糖*の発現割合は5.48%～9.09%であり、重症低血糖は認められなかった。</p> <p>日本人被験者が参加した国際共同第3相試験であるGPHK試験（糖尿病を有する患者は除外）における低血糖*の発現割合は1.44%～1.59%であり、重症低血糖が5mg群1例に認められた。<u>前糖尿病状態**を有する被験者では、ベースラインから安全性に関する後観察期間（193週）までに、低血糖*はチルゼパチド投与群で19例（1.98%～3.27%）に認められた。症候性の低血糖は3例（0.3%）に認められた。重症低血糖は認められなかった。</u></p> <p>日本人被験者が参加した国際共同第3相試験であるGPHL試験（2型糖尿病を有する患者を対象）における低血糖*の発現割合は、SU薬を併用していない被験者で1.77%～2.67%、SU薬を併用している被験者で9.21%～11.54%であり、重症低血糖は認められなかった。</p> <p><u>ゼップバウンド皮下注（効能・効果：中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群）</u></p> <p><u>日本人が参加した国際共同第3相試験であるGPII試験（気道陽圧〔positive airway pressure、以下PAP〕療法を望まない又は使用できない閉塞性睡眠時無呼吸症患者を対象）及びGPI2試験（PAP療法を実施中であり試験期間中にPAP療法を継続予定の閉塞性睡眠時無呼吸症患者を対象）において、GPII試験のプラセボ群1例に低血糖*が認められた。重症低血糖は認められなかった。</u></p> <p>本剤は、単独療法において低血糖*の発現割合は低いものの、インスリン、SU薬又はグリニド薬との併用により低血糖*の発現リスクを増加させる可能性があること、また、適切に処置されない場合に、臨床的影響が大きいことから重要な特定されたリスクとした。</p> |

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（マンジャロ皮下注）

【選択理由】

日常診療下における低血糖の発現状況を把握し、必要な安全対策を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。（マンジャロ皮下注）

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動

医療関係者：電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「10. 相互作用」及び「11.1 重大な副作用」の項に低血糖に関する注意を記載して注意喚起を行う。

患者：患者向医薬品ガイドにて、低血糖に関する注意及び低血糖が認められた場合の対応を記載し、注意喚起を行う。

- 追加のリスク最小化活動

医療関係者：医療従事者向け資材の作成及び配布（ゼップバウンド皮下注：肥満症、中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群）

患者：患者向け資材の作成及び配布（ゼップバウンド皮下注：肥満症、中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群）

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し低血糖のリスクと対処法に関する情報を提供することで、安全性の確保を図る。

ゼップバウンド皮下注と他の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の併用（過量投与）による低血糖の発現を防ぐ。（ゼップバウンド皮下注）

*血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖と定義

**スクリーニング期（Visit1：空腹時血糖値及びHbA1c、Visit2：75g 経口ブドウ糖負荷試験（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を前糖尿病状態と定義

(1) 空腹時血糖値、OGTT 0分値：100～125 mg/dL

(2) OGTT 120分値：140～199 mg/dL

(3) HbA1c：5.7%～6.4%

胃腸障害

重要な特定されたリスクとした理由：

マンジャロ皮下注（効能・効果：2型糖尿病）

国内第3相試験であるGPGO試験及びGPGP試験において、胃腸関連有害事象は本剤投与により最も多く認められる有害事象であった。大部分（98.7%～100%）は軽度又は中等度であり、胃腸関連有害事象により治験薬の投与中止に至った割合は1.4%～6.9%であった。チルゼパチド投与群の15.5%～30.9%が治験薬の投与開始後のいずれかの時点で悪心、嘔吐、下痢又は便秘を発現した。悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の発現割合は本剤の用量漸増期間の初期に最も高く、各投与群（5mg群、10mg群及び15mg群）の維持用量の定常状態に達した後は低下した。

ゼップバウンド皮下注（効能・効果：肥満症）

国内第3相試験であるGPHZ試験において、胃腸関連有害事象は本剤投与により最も多く認められる有害事象であった。認められた事象はいずれも軽度又は中等度であり、胃腸関連有害事象により治験薬の投与中止に至った割合は4.1%～6.5%であった。チルゼパチド投与群の35.62%～45.45%が治験薬の投与開始後のいずれかの時点で悪心、嘔吐、下痢、又は便秘を発現した。悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の発現割合は本剤の用量漸増期間に最も高く、維持用量期間に低下した。

国際共同第3相試験であるGPHK試験の前糖尿病状態*を有する被験者において、胃腸関連有害事象は本剤投与により最も多く認められる有害事象であり、大部分が軽度又は中等度であった。胃腸関連有害事象により治験薬の投与中止に至った割合は2.9%～6.7%であった。チルゼパチド投与群で治験薬の投与開始後のいずれかの時点で悪心、嘔吐、下痢、及び便秘を発現した割合は、それぞれ24.1%～32.9%、7.8%～14.3%、20.0%～29.1%、及び15.9%～22.1%であり、プラセボ群（それぞれ12.0%、1.5%、10.2%、及び8.3%）と比較して高かった。悪心、嘔吐、下痢、及び便秘を統合した発現割合はチルゼパチドの用量漸増期間に高く、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）、低下した。

ゼップバウンド皮下注（効能・効果：中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群）

国際共同第3相試験であるGPI1試験及びGPI2試験において、胃腸関連有害事象は本剤投与により最も多く認められる有害事象であった。大部分（90%以上）は軽度又は中等度であり、胃腸関連有害事象により治験薬の投与中止に至った割合は2.1%であった。チルゼパチド群で認められた悪心、下痢、及び嘔吐は用量漸増期間により多く発現した。

2型糖尿病、肥満症及び閉塞性睡眠時無呼吸症の第3相試験で用いられた用量漸増法は、チルゼパチドの初回投与量2.5 mgを4週間投与し、その後は4週ごとに2.5 mg増量する方法である。この用量漸増法を用い、緩やかに用量を漸増することで海外第2相試験のGPGB試験と比較して胃腸関連有害事象に対する忍容性が改善された。

投与開始初期の用量漸増により、胃腸障害のリスク回避・軽減を行う必要があることから、重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（マンジャロ皮下注）

【選択理由】

日常診療下における胃腸障害の発現状況を把握し、必要な安全対策を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。（マンジャロ皮下注）

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動

医療関係者：電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11.2 その他の副作用」の項に胃腸障害が発現した場合の用量調整等に関して記載し、注意喚起を行う。

- 追加のリスク最小化活動

医療関係者：医療従事者向け資材の作成及び提供（ゼップバウンド皮下注：肥満症、中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群）

患者：患者向け資材の作成及び提供（ゼップバウンド皮下注：肥満症、中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群）

【選択理由】

医療従事者に対し胃腸障害のリスクに関する情報を提供することで、安全性の確保を図る。

ゼップバウンド皮下注と他の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の併用（過量投与）による胃腸障害の発現を防ぐ。（ゼップバウンド皮下注）

*スクリーニング期（Visit1：空腹時血糖値及びHbA1c、Visit2：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を前糖尿病状態と定義

(1) 空腹時血糖値、OGTT 0分値：100～125 mg/dL

(2) OGTT 120分値：140～199 mg/dL

(3) HbA1c：5.7%～6.4%

イレウス（腸閉塞含む）

重要な特定されたリスクとした理由：

マンジャロ皮下注（効能・効果：2型糖尿病）

国内第3相臨床試験において、チルゼパチド投与群で重篤な腸閉塞関連の有害事象は、腸閉塞の既往がある症例における偽性腸閉塞1例（0.1%未満）のみである。

ゼップバウンド皮下注（効能・効果：肥満症）

国内第3相臨床試験（GPHZ 試験）及び国際共同第3相試験（GPHL 試験）において、チルゼパチド投与群で重篤な腸閉塞関連の有害事象は認められなかった。国際共同第3相試験（GPHK 試験）において、投与72週時までに本剤5mg群で重篤な麻痺性イレウスが1例（0.1%未満）に認められた。投与176週時までに本剤10mg群で重篤なイレウスが1例（0.4%）に認められた。

ゼップバウンド皮下注（効能・効果：中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群）

国際共同第3相試験であるGPI1試験及びGPI2試験において、本剤投与群でイレウス関連（腸閉塞を含む）の有害事象は認められなかった。

よって、本剤投与によるイレウスのリスク増加は明確に示唆されていないが、GLP-1受容体作動薬の生理作用である胃排出遅延がイレウスのリスク因子となる可能性が考えられる（Urva et al. 2020、Marathe et al. 2011）。また、本剤を含むGLP-1受容体作動薬及びGIP/GLP-1受容体作動薬で市販後にイレウスが報告されており、因果関係が否定できない国内症例も報告されていることから、重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

日常診療下で報告されるイレウス（腸閉塞含む）を監視するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動

医療関係者：電子添文の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.1 重大な副作用」の項に「イレウス（腸閉塞含む）」に関する注意を記載し、注意喚起を行う。

患者：患者向医薬品ガイドにて、症状が認められた場合の対応を記載し、注意喚起を行う。

【選択理由】

- 医療従事者及び患者に対し、イレウス（腸閉塞含む）に関する情報を提供することで、安全性の確保を図る。

重要な潜在的リスク

急性膵炎

重要な潜在的リスクとした理由：

マンジャロ皮下注（効能・効果：2型糖尿病）

近年のメタ解析（Monami et al. 2017、Storgaard et al. 2017、Pinto et al. 2019、Cao et al. 2020）において、GLP-1受容体作動薬投与中の2型糖尿病患者で急性膵炎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。

海外第2相及び国内含む第3相試験で、チルゼパチド投与を受けた5415例中、外部の臨床事象判定委員会で評価対象となる基準に合致した61例64件が検討され、そのうち13例（0.24%）14件が、急性膵炎と確定された。最悪重症度はすべて軽度又は中等度であった。外部の臨床事象判定委員会で確定された急性膵炎の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0.23例/100人年、実薬対照薬併合群で0.11例/100人年であり、実薬対照薬投与と比較してチルゼパチド投与による急性膵炎に関する有害事象の発現リスクの上昇は示唆されなかった。なお、外部の臨床事象判定委員会により日本人1例1件が急性膵炎と確定された（チルゼパチド15 mg群）が、本事象は無症候性のリパーゼ増加であり、治験担当医師は治験薬との因果関係はないと判断した。

ゼップバウンド皮下注（効能・効果：肥満症）

国内第3相試験であるGPHZ試験で、チルゼパチド投与を受けた150例中、外部の臨床事象判定委員会で評価対象となる基準に合致した1例2件が検討されたが、膵炎と確定されなかった。

国際共同第3相試験（GPHK及びGPHL試験（Pooled解析））では、チルゼパチド投与を受けた2485例中、外部の臨床事象判定委員会で評価対象となる基準に合致した15例23件が検討され、そのうち5例（0.20%）5件が急性膵炎と確定された。いずれも重症度は軽度又は中等度であった。外部の臨床事象判定委員会で確定された膵炎の曝露量で調整した発現率（例/100人年）は、全チルゼパチド群で0.14例/100人年、プラセボ群で0.16例/100人年であった。GPHK試験の前糖尿病状態*を有する被験者では、外部の臨床事象判定委員会で4例4件が急性膵炎と確定された。いずれも、重症度は軽度又は中等度であった。このうち、主要な試験期間（72週時まで）に発現した事象が3件（チルゼパチド5 mg群、チルゼパチド10 mg群、プラセボ群それぞれ1件）、72週時から176週時まで発現した事象が1件（チルゼパチド5 mg群）であった。

ゼップバウンド皮下注（効能・効果：中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群）

国際共同第3相試験であるGPI1試験及びGPI2試験では、外部の臨床事象判定委員会で評価対象となる基準に合致した2例2件（0.9%）が検討され、いずれも急性膵炎と確定された。いずれも重症度は軽度と判断された。曝露量で調整した発現率（例/100人年）は、チルゼパチド群で0.84例/100人年、プラセボ群で0例/100人年であった。

本剤の臨床試験における急性膵炎の発現率は低く、チルゼパチド投与による急性膵炎のリスク増加は示唆されていないが、日本人で報告があり、その他のGLP-1受容体作動薬においても報告があることから、重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（マンジャロ皮下注）

【選択理由】

日常診療下における膵炎の発現状況を把握し、必要な安全対策を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査を実施する。（マンジャロ皮下注）

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動

医療関係者：電子添文の「8. 重要な基本的注意」の項に急性膵炎の初期症状が認められた場合の指導、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に膵炎の既往歴のある患者、及び「11.1 重大な副作用」の項に急性膵炎を記載し、注意喚起を行う。

患者：患者向医薬品ガイドにて、急性膵炎の初期症状が認められた場合の対応を記載し、注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し急性膵炎に関する情報を提供することで、安全性の確保を図る。

*スクリーニング期（Visit1：空腹時血糖値及びHbA1c、Visit2：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を前糖尿病状態と定義

(1) 空腹時血糖値、OGTT 0分値：100～125 mg/dL

(2) OGTT 120分値：140～199 mg/dL

(3) HbA1c：5.7%～6.4%

甲状腺C細胞腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

ラットを用いた2年間がん原性試験において、チルゼパチドは用量依存的に甲状腺C細胞腫瘍（腺腫又は癌）の発生を増加させたが、サルを用いた6ヵ月反復投与毒性試験では、C細胞病変の発生の増加は認められなかった。これらの結果は、類薬であるGLP-1受容体作動薬で報告された結果と一致している（Bjerre Knudsen et al. 2010、Vahle et al. 2015、Waser et al. 2011）。甲状腺C細胞でのGLP-1受容体発現レベルは種によって異なり、ラットでは発現レベルが高く、ヒト及びカニクイザルでは発現レベルが低いとされている（Bjerre Knudsen et al. 2010、Waser et al. 2011）。甲状腺癌で予測される潜伏期間と比較して臨床試験は短期間であったが、GLP-1受容体作動薬と同様に、臨床試験においてチルゼパチドによる甲状腺C細胞の過形成及び腫瘍は認められなかった。

これまで得られた結果は、チルゼパチドによる甲状腺C細胞の過形成及び腫瘍に関する作用について、げっ歯類に特異的であることを示唆している。しかしながら、チルゼパチドのヒトへの影響は不明であり、非臨床的な知見に基づき重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（マンジャロ皮下注）

【選択理由】

日常診療下における甲状腺C細胞腫瘍の発現状況を把握し、必要な安全対策を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。（マンジャロ皮下注）

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動

医療関係者：電子添文の「8. 重要な基本的注意」の項に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指導する旨を記載する。また、「15.2 非臨床試験に基づく情報」の項に、ラットを用いたがん原性試験の結果を記載するとともに、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して本剤の安全性は確立していない旨を記載し、注意喚起を行う。

患者：患者向医薬品ガイドにて、甲状腺関連症状が認められた場合の対応を記載し、注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し甲状腺C細胞腫瘍に関する情報を提供することで、安全性の確保を図る。また、新たな情報が得られた場合には、検討のうえ、適切な措置（電子添文改訂、情報提供等）を行う。

膵癌

重要な潜在的リスクとした理由：

マンジャロ皮下注（効能・効果：2型糖尿病）

海外第2相試験及び国内含む第3相試験における膵癌の発現割合は0.04%（2/5415例）と低く、チルゼパチド投与による膵癌の発現割合の増加も示されていない。

ゼップバウンド皮下注（効能・効果：肥満症）

国内第3相試験（GPHZ試験）及び日本人被験者が参加した国際共同第3相試験（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。

国際共同第3相試験であるGPHK試験の前糖尿病状態*を有する被験者では、チルゼパチド10 mg群で遠隔転移を伴う膵癌が1例認められたが、本剤との因果関係は否定されている。

ゼップバウンド皮下注（効能・効果：中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群）

国際共同第3相試験であるGPI1試験及びGPI2試験のチルゼパチド群では膵癌は認められなかった。

しかしながら、持続性GLP-1受容体作動薬は、膵臓においてGLP-1受容体に慢性的に作用することから、腫瘍の形成を促進する可能性が報告されているため（Butler et al. 2010）、重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（マンジャロ皮下注）

【選択理由】

日常診療下における膵癌の発現状況を把握し、必要な安全対策を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。（マンジャロ皮下注）

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

なし

【選択理由】

現時点で特記すべき注意喚起事項はなく、実施しない。新たな情報が得られた場合には、検討のうえ、適切な措置（電子添文改訂、情報提供等）を行う。

*スクリーニング期（Visit1：空腹時血糖値及びHbA1c、Visit2：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を前糖尿病状態と定義

(1) 空腹時血糖値、OGTT 0分値：100～125 mg/dL

(2) OGTT 120分値：140～199 mg/dL

(3) HbA1c：5.7%～6.4%

体重減少に関連する安全性（マンジャロ皮下注）

重要な潜在的リスクとした理由：

マンジャロ皮下注（効能・効果：2型糖尿病）

海外第2相及び国内含む第3相試験において、チルゼパチド投与後に1時点以上でBody Mass Index（以下、BMI）18.5 kg/m²以下を記録した被験者は30例（0.6%）であり（5 mg 群5例、10 mg 群9例、15 mg 群16例）、当該被験者のベースラインのBMIは、23以上30 kg/m²未満であった（25 kg/m²未満21例、25 kg/m²以上30 kg/m²未満9例）。このうち日本人は21例であった。また、体重減少関連有害事象は、チルゼパチドが投与された5415例中134例（2.5%）で報告され、そのうち16例が当該有害事象により投与を中止した（投与開始92～365日目）。これら16例の体重減少率は5.5%～36.2%であった。BMIが18.5 kg/m²以下となった被験者で最も多く報告された有害事象は胃腸関連有害事象であり、試験全体で見られた有害事象と同様であった。本剤投与後にBMI 18.5 kg/m²以下となったことによる、臨床上的問題は認められなかった。

BMIが18.5 kg/m²以下となったことに関連する臨床問題となる所見は認められていないが、国内臨床試験においてBMIが23 kg/m²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は否定できないことから、重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（マンジャロ皮下注）

【選択理由】

日常診療下における体重減少に関連する安全性を監視し、必要な安全対策を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。（マンジャロ皮下注）

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

- 通常のリスク最小化活動

医療関係者：電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11. 副作用」及び「8. 重要な基本的注意」の項に、BMIが23 kg/m²未満の患者での有効性及び安全性が確認されていないこと及び過度の体重減少が認められた場合の対応等を記載し、体重減少に関する注意喚起を行う。

患者：患者向医薬品ガイドにて、過度の体重減少が認められた場合の対応を記載し、注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し体重減少に関する情報を提供することで、安全性の確保を図る。新たな情報が得られた場合には、検討のうえ、適切な措置（電子添文改訂、情報提供等）を行う。

心血管系リスクへの影響

重要な潜在的リスクとした理由：

マンジャロ皮下注（効能・効果：2型糖尿病）

国内第3相試験である GPGO 試験及び GPGP 試験において、チルゼパチド用量が高いほど、収縮期血圧及び拡張期血圧の低下量が大きく、脈拍数の増加量も大きい傾向があった。

GPGO 試験の投与 52 週時の収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量は、チルゼパチド群でデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して大きかった（収縮期血圧：各チルゼパチド群 -6.4～-11.6 mmHg、デュラグルチド 0.75mg 群 -1.1 mmHg、拡張期血圧：各チルゼパチド群 -3.1～-6.1 mmHg、デュラグルチド 0.75 mg 群 0.4 mmHg）。また、収縮期血圧が 90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上低下した被験者の例数は、チルゼパチド 5 mg 群：3 例（1.9%）、10 mg 群：5 例（3.2%）、15 mg 群：8 例（5.0%）であり、デュラグルチド 0.75 mg 群では認められなかった。脈拍数の投与 52 週時のベースラインからの増加量は、各チルゼパチド群 3.2～7.4 bpm、デュラグルチド 0.75 mg 群 2.1 bpm であった。

不整脈及び心伝導障害の有害事象が、GPGO 試験では 5 mg 群：7 例（4.4%）、10 mg 群：1 例（0.6%）、15 mg 群：2 例（1.3%）、GPGP 試験では 5 mg 群：2 例（1.4%）、10 mg 群：4 例（2.7%）、15 mg 群：4 例（2.7%）で報告された。このうち、GPGP 試験のチルゼパチド 10 mg 群の 1 例で、高度で重篤な完全房室ブロックが発現したが、本剤との因果関係は否定されている。それ以外の事象は大部分が軽度ですべて非重篤であり、臨床的に問題となる脈拍増加に伴う有害事象は認められなかった。

海外第2相及び国内含む第3相試験の併合解析において、投与 52 週時の日本人被験者での脈拍数の増加量（3.5～7.9 bpm）は、日本人以外の被験者（1.9～3.4 bpm）と比較して大きかった。収縮期血圧及び拡張期血圧の低下、並びに心拍数の増加は GLP-1 受容体作動薬で予測されるものと一貫しており、報告された不整脈及び心伝導障害に関する有害事象に投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

また、2型糖尿病患者を対象とした7つの臨床試験の被験者データ 7,215 例（チルゼパチド群 4,887 例、併合対照群 [プラセボ及び実薬対照] 2,328 例）を用いた安全性の心血管メタ解析により、合計 142 例が MACE に関する4つの評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中及び入院が必要な不安定狭心症）について該当するとして集積された。併合対照群との比較において、チルゼパチド群はハザード比 0.80（95% 信頼区間：0.57～1.11）であり、チルゼパチドは最大 104 週間の治療曝露においても、心血管イベントの発現リスクを増加させないことが示された。

さらに、心血管系疾患（心筋梗塞、脳卒中又は末梢動脈疾患）の既往のある2型糖尿病患者を対象とした国際共同第3相心血管系イベント評価試験（SURPASS-CVOT）において、MACE-3（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）と確定された例数は、チルゼパチド最大耐用量（MTD）群*：801/6586 例（12.2%）及びデュラグルチド 1.5mg 群：862/6579 例（13.1%）であった。チルゼパチド MTD 群とデュラグルチド 1.5mg 群との比較において、ハザード比 0.92（95.3% 信頼区間：0.83～1.01）であり、非劣性マージン（1.05）に基づき非劣性が検証された。

*SURPASS-CVOT では、本剤の承認された用法及び用量とは異なる維持用量が含まれる。

ゼップバウンド皮下注（効能・効果：肥満症）

国内第3相試験であるGPHZ試験において、投与72週時の収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量は、チルゼパチド群でプラセボ群と比較して大きかった（収縮期血圧：各チルゼパチド群-10.5～-11.3 mmHg、プラセボ群1.7 mmHg、拡張期血圧：各チルゼパチド群-5.6～-6.1 mmHg、プラセボ群 0.3 mmHg）。また、収縮期血圧が 90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上低下した被験者の例数は、チルゼパチド 10 mg 群：6 例（8.3%）、15 mg 群：7 例（9.1%）であり、プラセボ群では認められなかった。投与 72 週時の脈拍数のベースラインからの変化量は、各チルゼパチド群では 2.7～5.0 bpm、プラセボ群では-1.1 bpm であった。

不整脈及び心伝導障害の有害事象が、GPHZ試験ではチルゼパチド10 mg群の3例に認められ、内訳は、失神、第二度房室ブロック及び期外収縮各1例であったが、高度又は重篤な事象は認められなかった。

国際共同第3相試験（GPHK及びGPHL試験（Pooled解析））における、投与72週時の収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量は、チルゼパチド群でプラセボ群と比較して大きかった（収縮期血圧：各チルゼパチド群 -7.3～-7.8 mmHg、プラセボ群 -1.1 mmHg、拡張期血圧：各チルゼパチド群 -4.1 mmHg～-5.1 mmHg、プラセボ群 -0.8 mmHg）。GPHK試験の前糖尿病状態*を有する被験者では、収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は、全てのチルゼパチド群の被験者で、プラセボ群と比較してベースライン時から176週時までに低下した（収縮期血圧：各チルゼパチド群 -7.1～-9.0 mmHg、プラセボ群1.0 mmHg、拡張期血圧：各チルゼパチド群-4.5～-6.1 mmHg、プラセボ群-1.9 mmHg）。安全性の後観察期間（193週時）には、収縮期血圧及び拡張期血圧が全てのチルゼパチド群で増加したが、いずれもベースラインを下回った（収縮期血圧：各チルゼパチド群 -1.4～-4.2 mmHg、プラセボ群 1.2 mmHg、拡張期血圧：各チルゼパチド群 -2.7～-4.1 mmHg、プラセボ群 -1.4 mmHg）。

脈拍数の平均値は全てのチルゼパチド群で用量漸増期間に最大に達し、その後はベースライン値に向かって徐々に低下した。176週時では、全てのチルゼパチド投与群の脈拍数はベースライン値と同程度であった（176週時の脈拍数の平均変化量：チルゼパチド群 0.0 bpm～1.2 bpm、プラセボ群 -0.3 bpm）。安全性の後観察期間（投与193週時）では、脈拍数の平均値は全てのチルゼパチド群でベースライン値を下回った（チルゼパチド群 -1.7 bpm～-2.8 bpm、プラセボ群 -0.7 bpm）。プラセボ群では、脈拍数の平均値は176週時と193週時の両方でベースライン値と同程度であった。高度又は重篤な不整脈又は心伝導障害の有害事象が、チルゼパチド群9例に認められ（チルゼパチド5 mg群3例、10 mg群3例、15 mg群3例）、このうち3件（チルゼパチド10 mg群1件及び15 mg群2件）は主要な試験期間（72週時まで）に、6件（チルゼパチド5 mg群3件、10 mg群2件、及び15 mg群1件）は72週時から176週時の間に発現した。GPHZ、GPHK、及びGPHL試験では、外部の臨床事象判定委員会がMACE（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、心血管イベント（脳卒中及び一過性脳虚血発作））を判定した。MACEと確定された例数は、GPHZ試験ではチルゼパチド10 mg群2/73 例及びプラセボ群1/75 例、GPHK 試験の主要な試験期間（72週時）ではチルゼパチド 5 mg 群 4/624 例、10 mg 群 3/628 例及びプラセボ群 5/637 例であった。また、GPHK 試験の前糖尿病状態*を有する被験者では、176週時にMACEと確定された例数は、チルゼパチド 5 mg 群 2/245例、10 mg 群 5/258例、15 mg 群 2/252例及びプラセボ群 7/266 例であった。このうち8例（チルゼパチド5 mg群2例及び10 mg群2例、並びにプラセボ群4例）は主要な試験期間（投与72週時）までに、8例（チルゼパチド 10 mg群3例及び15 mg群2例、並びにプラセボ群3例）は投与72週時から176週時の間に発現した。GPHL 試験ではチルゼパチド 10 mg 群 4/302 例、15 mg 群 3/303 例及びプラセボ群 4/307 例であった。

ゼップバウンド皮下注（効能・効果：中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群）

国際共同第3相試験であるGPI1試験及びGPI2試験における、収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインから52週時までの平均変化量は、チルゼパチド群でプラセボ群と比較して大きかった（収縮期血圧：チルゼパチド群 -9.1 mmHg、プラセボ群 -2.4 mg、拡張期血圧：チルゼパチド群 -4.3 mmHg、プラセボ群 -0.6 mmHg）。GPI1試験及びGPI2試験において、脈拍数の平均増加量の最大値は、チルゼパチド群では 2.8 bpmであった。プラセボ群では、脈拍数の経時的なベースラインからの平均変化量はわずかであった。脈拍数の平均値はチルゼパチド群で用量漸増期間に最大に達し、その後、治験薬投与期間を通して最大値から徐々に減少した（ベースラインから52週時までの平均増加量：1.6 bpm）。安全性の後観察期間で、チルゼパチド群の脈拍数の平均値はプラセボ群より3.0 bpm低く、ベースラインよりも4.1 bpm減少した。不整脈及び心伝導障害の有害事象が、チルゼパチド群の13例に認められた。高度又は重篤な事象として、チルゼパチド群の1例に重篤かつ高度な心房細動が1件認められた。

外部の臨床事象判定委員会がMACE（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、心血管イベント〔脳卒中及び一過性脳虚血発作〕）を判定し、MACEと確定された例数は、GPI2試験におけるプラセボ群の1例（0.4%）であり、チルゼパチド群では認められなかった。

以上の臨床試験成績からは、チルゼパチド投与による心血管イベントのリスク増加は示唆されていないが、収縮期血圧が 90 mmHg 以下まで、かつベースラインから 20 mmHg 以上低下した症例が認められており、また、対照群に比べて本剤群では脈拍数のベースラインから評価時点までの変化量の増加の程度が大きく、2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験では、日本人被験者での脈拍数の増加量が日本人以外の被験者と比較して大きかったことから、重要な潜在的リスクとした。

なお、BMI が 27 kg/m²以上の被験者（糖尿病を有する患者は除外）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追加情報を入手予定である。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（マンジャロ皮下注）

【選択理由】

日常診療下における心血管イベントの発現状況を把握し、必要な安全対策を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。（マンジャロ皮下注）

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動

医療関係者：電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.2 その他の副作用」の項に心拍数増加及び血圧低下に関する注意を記載し、注意喚起を行う。

患者：患者向医薬品ガイドにて、血圧低下に関する注意を記載し、注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し、心拍数増加及び血圧低下に関する情報を提供することで、安全性の確保を図る。また、新たな情報が得られた場合には、検討のうえ、適切な措置（電子添文改訂、情報提供等）を行う。

*スクリーニング期（Visit1：空腹時血糖値及びHbA1c、Visit2：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を前糖尿病状態と定義

(1) 空腹時血糖値、OGTT 0分値：100～125 mg/dL

(2) OGTT 120分値：140～199 mg/dL

(3) HbA1c：5.7%～6.4%

糖尿病網膜症

重要な潜在的リスクとした理由：

マンジャロ皮下注（効能・効果：2型糖尿病）

チルゼパチドの臨床試験において、非増殖糖尿病網膜症（救急治療を要する）、増殖糖尿病網膜症及び糖尿病黄斑浮腫の既往歴を有する患者が除外されていたことから、これらの患者における安全性は検討されていない。

国内第3相試験である GPGO 試験における糖尿病網膜症の発現割合は、チルゼパチド 5 mg 群：0 例、10 mg 群：0 例、15 mg 群：3 例（1.9%）、デュラグルチド群：1 例（0.6%）であり、全て軽度及び非重篤であった。

国内第3相試験である GPGP 試験における糖尿病網膜症の発現割合は、チルゼパチド 5 mg 群：0 例、10 mg 群：3 例（2.0%）、15 mg 群：1 例（0.7%）であり、中等度 2 例（5 mg 及び 10 mg 群：各 1 例）、軽度 2 例（いずれも 10 mg 群）であり、いずれも非重篤であった。

海外含む第3相試験における糖尿病網膜症の合併症の可能性のある有害事象の発現割合は、全チルゼパチド群では、0%～1.4%であり、対照群では、0.4%～1.5%であった。

心血管系疾患（心筋梗塞、脳卒中又は末梢動脈疾患）の既往のある 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第3相心血管系イベント評価試験（SURPASS-CVOT）において、糖尿病網膜症の有害事象の発現割合は、チルゼパチド MTD 群：316/6647 例（4.8%）、デュラグルチド 1.5mg 群：327/6647 例（4.9%）であり、重篤例は各群で 2 例（0.03%）ずつ認められた。

また、糖尿病網膜症の進行に対する本剤の影響を評価した SURPASS-CVOT 試験補遺にて、投与開始から 36 カ月時点で、ETDRS（Early Treatment Diabetic Retinopathy Study）スケールで 2 段階以上の糖尿病網膜症悪化が認められた被験者の割合は、チルゼパチド MTD 群では 79/336 例（23.5%）、デュラグルチド 1.5mg 群で 82/328 例（25.0%）であった。

ゼップバウンド皮下注（効能・効果：肥満症）

2 型糖尿病を有する患者を対象とした国際共同第3相試験（GPHL 試験）において、糖尿病網膜症の可能性のある有害事象の発現割合は、チルゼパチド 10 mg 群：5 例（1.7%）、15 mg 群：2 例（0.7%）、プラセボ群：2 例（0.7%）であり、重篤な事象は認められなかった。

チルゼパチド投与による糖尿病網膜症悪化のリスク増加は示されていないが、血糖コントロールの急激な改善により糖尿病網膜症が悪化する可能性があることから重要な潜在的リスクとした。

| | |
|--|--|
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> - 特定使用成績調査（マンジャロ皮下注） <p>【選択理由】</p> <p>日常診療下における糖尿病網膜症の発現状況を把握し、必要な安全対策を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。（マンジャロ皮下注）</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 <p>医療関係者：電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、及び「11.2 その他の副作用」に、糖尿病網膜症に関する注意を記載し、注意喚起を行う。</p> <p>患者：患者向医薬品ガイドにて、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旨を記載し、注意喚起を行う。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し、糖尿病網膜症に関する情報を提供することで、安全性の確保を図る。新たな情報が得られた場合には、検討のうえ、適切な措置（電子添文改訂、情報提供等）を行う。</p> |
|--|--|

急性胆道系疾患

重要な潜在的リスクとした理由：

マンジャロ皮下注（効能・効果：2型糖尿病）

国内第3相試験である GPGO 試験及び GPGP 試験における胆嚢関連有害事象の発現割合は全チルゼパチド群でそれぞれ4例（0.8%）及び4例（0.9%）であり、最も多く報告された事象は胆石症であった。重篤な胆嚢関連有害事象は GPGO 試験で1例（急性胆管炎及び胆管炎）、GPGP 試験で1例（胆石症）に認められた。

海外含む第3相試験のチルゼパチド群での胆石症の発現率（100人年あたり0.55件）は、診療明細及び電子カルテ記録データベースに基づく米国で報告されている2型糖尿病患者での発現率（100人年あたり4.49件）と比較して低く、イギリスで報告されている2型糖尿病患者での発現率（100人年あたり0.44件）と同程度であった。

海外含む第3相試験における胆嚢関連有害事象の発現割合の範囲は、チルゼパチド群では、1.1%～4.2%であり、対照群では、0.8%（プラセボ群）～3.9%（インスリングルルギン群）であった。

ゼップバウンド皮下注（効能・効果：肥満症）

国内第3相試験である GPHZ 試験において、チルゼパチド 15 mg 群の1例に胆嚢関連有害事象である胆石症が認められた。国際共同第3相試験（GPHK 及び GPHL 試験（Pooled 解析））では、胆嚢関連有害事象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。

GPHK 試験の前糖尿病状態*を有する被験者では、胆嚢関連有害事象は、チルゼパチド群の4.6%及びプラセボ群2.6%に認められ、発現割合が最も高い胆嚢障害関連有害事象は、胆石症であった（チルゼパチド 5 mg 群 5例 [2.0%]、10 mg 群 8例 [3.1%]、15 mg 群 9例 [3.6%]）。

高度又は重篤な胆嚢関連有害事象は 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、発現割合の高い重篤な胆嚢関連有害事象は胆石症、急性胆嚢炎、及び胆嚢炎であった。GPHK 試験の前糖尿病状態*を有する被験者では、高度又は重篤な胆嚢障害関連有害事象は、チルゼパチド群2.9%及びプラセボ群0.8%に認められ、発現割合の高い重篤な胆嚢関連有害事象は胆石症、急性胆嚢炎であった。

ゼップバウンド皮下注（効能・効果：中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群）

国際共同第3相試験である GPI1 試験及び GPI2 試験において、チルゼパチド群の2例（0.9%）及びプラセボ群の2例（0.9%）に胆嚢関連有害事象である胆石症が認められた。プラセボ群の2例に認められた胆石症は重篤と判断された。チルゼパチド群では重篤な事象は認めらなかった。

チルゼパチド投与による急性胆道系疾患のリスク上昇は示されていないが、GLP-1 受容体作動薬の胆嚢収縮抑制作用等の薬理機序から、胆石形成が促進され、胆嚢炎や胆管炎等の急性胆道系疾患が引き起こされる可能性があること、及び GLP-1 受容体作動薬にて市販後に急性胆道系疾患関連の副作用報告があることから、重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（マンジャロ皮下注）

【選択理由】

日常診療下における急性胆道系疾患の発現状況を把握し、必要な安全対策を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。（マンジャロ皮下注）

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動

医療関係者：電子添文の「8. 重要な基本的注意」の項に症状が認められた場合の対応、「11.1 重大な副作用」の項に胆嚢炎、胆管炎及び胆汁うっ滞性黄疸、「11.2 その他の副作用」の項に胆石症を記載し、注意喚起を行う。

患者：患者向医薬品ガイドにて、症状が認められた場合の対応を記載し、注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し、急性胆道系疾患に関する情報を提供することで、安全性の確保を図る。新たな情報が得られた場合には、検討のうえ、適切な措置（電子添文改訂、情報提供等）を行う。

*スクリーニング期（Visit1：空腹時血糖値及びHbA1c、Visit2：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を前糖尿病状態と定義

(1) 空腹時血糖値、OGTT 0分値：100～125 mg/dL

(2) OGTT 120分値：140～199 mg/dL

(3) HbA1c：5.7%～6.4%

インスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖

重要な潜在的リスクとした理由：

GLP-1 受容体作動薬において、インスリン依存状態の患者に対し、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。よって、GIP/GLP-1 受容体作動薬である本剤においても重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

日常診療下で報告されるインスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖を監視するため

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動

医療関係者：電子添文の「8. 重要な基本的注意」の項に本剤はインスリンの代替薬ではなく、患者のインスリン依存状態を確認した上で本剤の投与可否を判断するよう注意喚起を行う。

患者：患者向医薬品ガイドにて、インスリンの代替薬ではないことを記載し、注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し、チルゼパチドがインスリンの代替薬とはならないことを注意喚起し、安全性の確保を図る。新たな情報が得られた場合には、検討のうえ、適切な措置（電子添文改訂、情報提供等）を行う。

アナフィラキシー、血管性浮腫

重要な潜在的リスクとした理由：

マンジャロ皮下注（効能・効果：2型糖尿病）

アナフィラキシー：

市販後において、2023年7月20日時点で、本剤と因果関係が否定できないアナフィラキシー関連症例として、国内症例1例および海外症例8例が認められている。臨床試験において、本剤と関連があるアナフィラキシー関連症例は認められていない。

血管性浮腫：

市販後において、2023年7月20日時点で、本剤と因果関係が否定できない血管性浮腫関連症例として、海外症例6例が認められているが、国内においては認められていない。

臨床試験において、本剤と関連がある血管性浮腫関連症例は認められていない。

ゼップバウンド皮下注（効能・効果：肥満症）

国内第3相試験（GPHZ試験）及び国際共同第3相試験（GPHK及びGPHL試験）において、本剤と関連があるアナフィラキシー及び血管性浮腫関連症例は認められてない。

GPHK試験の前糖尿病状態*を有する被験者において、193週時までに本剤と関連があるアナフィラキシー及び血管性浮腫関連症例は認められてない。

ゼップバウンド皮下注（効能・効果：中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群）

国際共同第3相試験であるGPI1試験及びGPI2試験において、本剤と関連があるアナフィラキシー及び血管性浮腫関連症例は認められてない。

アナフィラキシー及び血管性浮腫関連症例は、臨床試験においては認められていないものの、マンジャロ皮下注の市販後に当該症例が集積されており、本剤投与によりアナフィラキシーが発現した場合、及び発現部位によっては血管性浮腫が発現した場合に、重篤な転帰に至る可能性があることを考慮し、重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

日常診療下で報告されるアナフィラキシー、血管性浮腫を監視するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動

医療関係者：電子添文の「11.1 重大な副作用」の項に「アナフィラキシー、血管性浮腫」を記載し、注意喚起を行う。

患者：患者向医薬品ガイドにて、症状が認められた場合の対応を記載し、注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し、アナフィラキシー、血管性浮腫に関する情報を提供することで、安全性の確保を図る。新たな情報が得られた場合には、検討のうえ、適切な措置（電子添文改訂、情報提供等）を行う。

*スクリーニング期 (Visit1 : 空腹時血糖値及びHbA1c、Visit2 : 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を前糖尿病状態と定義

(1) 空腹時血糖値、OGTT 0 分値 : 100~125 mg/dL

(2) OGTT 120 分値 : 140~199 mg/dL

(3) HbA1c : 5.7%~6.4%

| |
|----------------|
| 重要な不足情報 |
|----------------|

| |
|------|
| 該当なし |
|------|

1. 2 有効性に関する検討事項

| |
|---|
| 日常診療下における中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対する有効性 (ゼップバウンド皮下注) |
|---|

| | |
|--|--------------------|
| | 有効性に関する検討事項とした理由 : |
|--|--------------------|

| | |
|--|---|
| | 臨床試験における日本人数が限られていることから、日常診療下での使用実態下における有効性を確認するため。 |
|--|---|

| | |
|--|-------------------|
| | 有効性に関する調査・試験の名称 : |
|--|-------------------|

| | |
|--|-----------------------|
| | 特定使用成績調査 (ゼップバウンド皮下注) |
|--|-----------------------|

| | |
|--|-----------------------------|
| | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由 : |
|--|-----------------------------|

| | |
|--|--|
| | 日常診療下での使用実態下における本剤の有効性を確認することを目的とし、中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群の患者を対象に特定使用成績調査を実施する。 |
|--|--|

【参考文献】

- Urva S, Coskun T, Loghin C, et al. The novel dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide transiently delays gastric emptying similarly to selective long-acting GLP-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Oct; 22(10):1886-1891.
- Marathe C, Rayner C, Jones K, et al. Effects of GLP-1 and Incretin-Based Therapies on Gastrointestinal Motor Function. *Exp Diabetes Res.* 2011;2011:279530
- 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.
- 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
- 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.
- 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.
- Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists activate rodent thyroid C cells causing calcitonin release and C cell proliferation. *Endocrinol.* 2010;151(4):1473-1486.
- Vahle JL, Byrd RA, Blackbourne JL, et al. Effects of dulaglutide on thyroid C cells and serum calcitonin in male monkeys. *Endocrinology.* 2015;156(7):2409-2416.
- Waser B, Beetschen K, Pellegata NS, Reubi JC. Incretin receptors in non-neoplastic and neoplastic thyroid C cells in rodents and humans: relevance for incretin-based diabetes therapy. *Neuroendocrinology.* 2011;94(4):291-301.
- Butler PC, Dry S, Elashoff R. GLP-1-based therapy for diabetes: what you do not know can hurt you. *Diabetes Care.* 2010;33(2):453-455.

2. 医薬品安全性監視計画の概要

| | |
|--|---|
| 通常の医薬品安全性監視活動 | |
| 通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告、臨床試験等より報告される有害事象の評価及び当局への報告 | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| 市販直後調査 | |
| ゼップバウンド皮下注（効能・効果：中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群） | |
| | 実施期間：適応追加の承認取得後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内 |
| 特定使用成績調査（マンジャロ皮下注） | |
| | <p>【安全性検討事項】</p> <p>体重減少に関連する安全性、心血管系リスクへの影響、急性膵炎、胃腸障害、低血糖、甲状腺 C 細胞腫瘍、膵癌、急性胆道系疾患、糖尿病網膜症</p> <p>【目的】</p> <p>日本人 2 型糖尿病患者を対象として日常診療下でチルゼパチドを長期投与した際の主要心血管イベント、急性膵炎、胃腸障害、低血糖、甲状腺 C 細胞腫瘍、膵癌、急性胆道系疾患、糖尿病網膜症を含む安全性及び体重減少を調査する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：6 年間（登録期間 3 年間、観察期間 3 年間）</p> <p>目標登録症例数：安全性解析対象症例数として 3000 例</p> <p>実施方法：中央登録方式</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>目標登録症例数の設定根拠：</p> <p>2 型糖尿病患者を対象とした GPGP 試験における有害事象は 77.4%（343/443 例）に発現した。日常診療下で実施する本調査における有害事象発現割合も GPGP 試験と同様であると仮定すると、3000 例で有害事象発現割合の 95%信頼区間幅は 2.99%となる。体重減少関連事象は第 2 相及び第 3 相試験でチルゼパチドが投与された 5415 例において 2.5%（134/5415 例）、胃腸関連事象及び低血糖*は GPGP 試験において 47.4%（210/443 例）及び 1.1%（5/443 例）で発現した。本調査における有害事象発現割合も治験と同様であると仮定すると、3000 例で事象発現割合の 95%信頼区間幅はそれぞれ 1.12%、3.57%及び 0.75%となる。第 2 相及び第 3 相試験で甲状腺 C 細胞腫瘍は発現しておらず、膵癌は 0.04%（2/5415 例）と発現頻度が低いため、これらの事象は本調査の 3 年間の観察期間において観察する。3000 例でそれぞれの事象が 1 例も発現しなかった場合、その事象の発現割合が 0.1%以上であることが 95%の確率で否定できる。</p> <p>以上より、本調査における目標登録症例数を 3000 例と設定することにより、過度の体重減少も含めて安全性の評価が可能と考える。</p> <p>軽度、中等度、重度腎機能障害、及び末期腎不全を有する患者は本調査においてそれぞれ 1300 例、630 例、110 例及び 80 例程度登録されると予想される。また、透析治療中の患者についても 20 例程度登録されると予想される**。</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>観察期間の設定根拠：</p> <p>臨床試験では、52週を越えてチルゼパチドを投与された日本人患者の安全性データはなく、本調査にて日本人患者の52週以上の安全性情報を観察することが必要と考え、本調査における観察期間を3年と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性定期報告時、調査終了時：安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 新たな安全性検討事項の有無 • 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否 • 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更要否 |
|--|--|

* 血糖値が 54 mg/dL 未満又は重症低血糖

** N Hirose et al. *Diabetes Obes Metab.*2021;1-13 GLP-1 RA 製剤、腎機能別使用データを元に算出

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（ゼップバウンド皮下注）

【有効性に関する検討事項】

本剤投与前から投与 52 週までの無呼吸低呼吸指数（Apnea Hypopnea Index、以下 AHI）の変化率。

【目的】

中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群の患者を対象として、日常診療下での使用実態下における本剤の有効性を確認する。

【実施計画】

目標登録症例数：約 250 例

実施期間：約 4 年間（登録期間：約 1.5 年、観察期間：52 週）

実施方法：中央登録方式

本調査では、BMI 27 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満の患者について部分集団解析を実施し、本部分集団の有効性解析対象症例数として約 10 例収集する。また、調査期間中に本部分集団の症例数の不足が懸念された場合には、登録期間の延長や登録症例数の増加の必要性について検討する。

【実施計画の根拠】

目標登録症例数の設定根拠：本調査で得られる本剤の AHI の 52 週時の変化率を -50% と設定し、標準偏差を 60% とした。有効性の閾値を GPII 試験及び GPI2 試験のプラセボ群の 95% 信頼区間の下限から -15% とした場合、有意水準を片側 5%、検出力を 90% で帰無仮説を棄却するために必要な症例数は評価対象例数として約 27 例となる。

本調査の 52 週までの中止割合は海外の肥満症患者のデータベースを参考に 50% と仮定した。また 52 週時点のベースライン時と同一測定法による AHI 再測定割合を 30% と仮定した。その場合、当該集団の評価対象例数を確保するために必要な登録例数は 180 例となる。なお、BMI 27 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満（全体集団のうちの約 19% 程度が該当する想定）の解析において評価対象症例数として約 10 例程度の確保を目指す。10 例が確保された場合、変化率 -50%、標準偏差 60% と同一の効果を仮定すると、当該部分集団の点推定値が、全体集団の期待効果の半分に相当する -25% 以下となる確率は約 90% となる。また、閾値として設定した -15% 以下となる確率は 95% を超える。当該部分集団の評価対象症例数（約 10 例程度）を確保するため、本調査の登録予定例数は AHI 再測定割合が上述の仮定よりも増加することを見込み約 250 例とした。

観察期間の設定根拠：本剤長期投与後の AHI 改善を確認するため、GPII 試験及び GPI2 試験と同等の投与期間である 52 週を設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

報告書作成時：本調査について包括的な検討を行う。

4. リスク最小化計画の概要

| | |
|--|--|
| 通常のリスク最小化活動 | |
| 通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文、取扱説明書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 | |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 市販直後調査による情報提供 ゼップバウンド皮下注（ <u>効能・効果：中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群</u> ） | |
| | 実施期間：適応追加の承認取得後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内 |
| 医療従事者向け資材の作成及び提供 ゼップバウンド皮下注（ <u>効能・効果：肥満症、中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群</u> ） | |
| | <p>【安全性検討事項】 低血糖、胃腸障害</p> <p>【目的】 マンジャロ皮下注とゼップバウンド皮下注あるいはその他の 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された場合の過量投与による副作用を防ぐため、また、ゼップバウンド皮下注の適正使用を促すため、医療従事者に対し「ゼップバウンド投与対象」、「GLP-1 受容体作動薬等の過量投与」、「マンジャロとの取り違い」及び「本剤の規格間の取り違い」に関する注意を促す。</p> <p>【具体的な方法】 ・医療従事者向けの資材の作成及び提供を行う。 ・医療従事者向け企業ホームページ及び PMDA ホームページに掲載する。</p> <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告作成時期に収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂、及び追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p> |
| 患者向け資材の作成及び提供 ゼップバウンド皮下注（ <u>効能・効果：肥満症、中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群</u> ） | |
| | <p>【安全性検討事項】 低血糖、胃腸障害</p> <p>【目的】 マンジャロ皮下注とゼップバウンド皮下注あるいはその他の 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された場合の過量投与による副作用を防ぐため、また、ゼップバウンド皮下注の適正使用を促すため、患者に対し「ゼップバウンド投与対象」、「GLP-1 受容体作動薬等の過量投与」、「マンジャロとの取り違い」及び「本剤の規格間の取り違い」に関する注意を促す。</p> <p>【具体的な方法】</p> |

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者に提供し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページ及びPMDA ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>安全性定期報告作成時期に収集された安全性情報の検討結果からリスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂及び追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p> |
|--|

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

| 通常の医薬品安全性監視活動 | | | | |
|--|----------------|-----------------|------|------------------|
| 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告、臨床試験等より報告される有害事象の評価及び当局への報告 | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動の名称 | 節目となる症例数／目標症例数 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 | 報告書の作成予定日 |
| 市販直後調査 マンジャロ皮下注 (効能・効果：2型糖尿病) | 該当なし | 販売開始から6ヵ月後 | 終了 | 作成済み(2023年12月提出) |
| 市販直後調査 ゼップバウンド皮下注 (効能・効果：肥満症) | 該当なし | 販売開始から6ヵ月後 | 終了 | 作成済み(2025年11月提出) |
| 市販直後調査 ゼップバウンド皮下注(効能・効果：中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群) | 該当なし | 適応追加の承認取得から6ヵ月後 | 計画中 | 調査期間終了から2ヵ月以内 |
| 特定使用成績調査 マンジャロ皮下注 (効能・効果：2型糖尿病) | 調査予定症例数：3000例 | 安全性定期報告時、調査終了時 | 実施中 | 2030年3月作成予定 |

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| 有効性に関する調査・試験の名称 | 節目となる症例数 ／目標症例数 | 節目となる 予定の時期 | 実施状況 | 報告書の 作成予定日 |
|--|---------------------|----------------|------|---------------|
| 特定使用成績調査 ゼップバウンド皮下 注（効能・効果：中 等症以上の閉塞性睡 眠時無呼吸症候群） | 調査予定症例数： 約 250 例 | 報告書作成時 | 計画中 | 未定 |

5. 3 リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動 | | |
|--|------------|------------|
| 電子添文、取扱説明書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 | | |
| 追加のリスク最小化活動 | | |
| 追加のリスク最小化活動の名称 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 |
| 市販直後調査による情報提供 マンジャロ皮下注 （効能・効果：2型糖尿病） | 販売開始から6ヵ月後 | 終了 |
| 市販直後調査による情報提供 ゼップバウンド皮下注（効能・効 果：肥満症） | 販売開始から6ヵ月後 | 終了 |
| 市販直後調査による情報提供 ゼップバウンド皮下注（効能・効 果：中等症以上の閉塞性睡眠時無 呼吸症候群） | 承認取得から6ヵ月後 | 承認取得から実施予定 |
| 医療従事者向け資材の作成及び提 供 ゼップバウンド皮下注（効能・効 果：肥満症、中等症以上の閉塞性 睡眠時無呼吸症候群） | 安全性定期報告時 | 実施中 |
| 患者向け資材の作成及び提供 ゼップバウンド皮下注（効能・効 果：肥満症、中等症以上の閉塞性 睡眠時無呼吸症候群） | 安全性定期報告時 | 実施中 |