

審議結果報告書

令和6年12月6日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ゼップバウンド皮下注2.5mgアテオス、同皮下注5mgアテオス、同皮下注7.5mgアテオス、同皮下注10mgアテオス、同皮下注12.5mgアテオス、同皮下注15mgアテオス
[一般名] チルゼパチド
[申請者名] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和6年2月9日

[審議結果]

令和6年12月2日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は残余期間（令和12年9月25日まで）、製剤は劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

令和6年11月14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ゼップバウンド皮下注 2.5 mg アテオス、同皮下注 5 mg アテオス、同皮下注 7.5 mg アテオス、同皮下注 10 mg アテオス、同皮下注 12.5 mg アテオス、同皮下注 15 mg アテオス
- [一般名] チルゼパチド
- [申請者] 日本イーライリリー株式会社
- [申請年月日] 令和6年2月9日
- [剤形・含量] 1キット (0.5 mL) 中にチルゼパチド 2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg 又は 15 mg を含有する水性注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(10) その他の医薬品 (再審査期間中のもの)
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の肥満症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

肥満症

ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、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

[用法及び用量]

通常、成人には、チルゼパチドとして週 1 回 2.5 mg から開始し、4 週間の間隔で 2.5 mg ずつ増量し、週 1 回 10 mg を皮下注射する。

なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週 1 回 5 mg まで減量、又は 4 週間以上の間隔で 2.5 mg ずつ週 1 回 15 mg まで増量できる。

[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。

審査報告 (1)

令和 6 年 9 月 13 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ゼップバウンド皮下注 2.5 mg アテオス、同皮下注 5 mg アテオス、同皮下注 7.5 mg アテオス、同皮下注 10 mg アテオス、同皮下注 12.5 mg アテオス、同皮下注 15 mg アテオス
- [一 般 名] チルゼパチド
- [申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
- [申請年月日] 令和 6 年 2 月 9 日
- [剤形・含量] 1 キット (0.5 mL) 中にチルゼパチド 2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg 又は 15 mg を含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

肥満症

ただし、耐糖能障害 (2 型糖尿病、耐糖能異常等)、脂質異常症又は非アルコール性脂肪性肝疾患のいずれかを有し、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

[申請時の用法・用量]

通常、成人には、チルゼパチドとして週 1 回 10 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 週間の間隔で 2.5 mg ずつ増量し、週 1 回 10 mg に増量する。

なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週 1 回 10 mg で効果不十分な場合は、4 週間以上の間隔で 2.5 mg ずつ増量できる。ただし、最大用量は週 1 回 15 mg までとする。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	8
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	11
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	62

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価62

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、Eli Lilly and Company 社（米国）により創薬された GIP 受容体及び GLP-1 受容体に対するアゴニスト作用を有するチルゼパチドを有効成分とする週 1 回皮下投与用の注射剤であり、本邦では、同一有効成分の製剤として、マンジャロ皮下注が 2022 年 9 月に「2 型糖尿病」を効能・効果として承認されている。

本薬は、GIP 受容体及び GLP-1 受容体を介した、脂肪細胞における脂質代謝の亢進によるエネルギーの消費量の増加、中枢神経系における食欲の調節等の作用により、体重を減少させることが期待されたため、申請者により 2019 年から本申請に係る本邦での臨床開発が開始され、申請者は、臨床試験成績等により本剤の肥満症に対する有効性及び安全性が確認できたとして、今般、製造販売承認申請を行った。

海外において本剤は、肥満又は過体重に対する体重管理に係る効能・効果で、2023 年 11 月に米国で、2023 年 12 月に欧州で承認され、2024 年 8 月現在、欧米を含む 40 以上の国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、原薬及び製剤は既承認製剤であるマンジャロ皮下注と製剤の表示を除き同一であることから、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請にあたり、効力を裏付ける試験として、*in vitro* において脂肪細胞におけるグルコースの取込み能や脂質代謝作用等が、*in vivo* においてマウス脳における c-Fos の発現やマウスにおけるエネルギー消費量の増加作用等が検討された。以下に、主な試験の成績を示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* における検討

3.1.1.1 脂肪細胞における GIP 受容体への結合能 (CTD4.2.1.1-1)

ヒト皮下又はマウス精巣上体から採取した脂肪組織を、蛍光標識した本薬 (10~100 nmol/L) で処置した後、共焦点顕微鏡にて観察した結果、蛍光シグナルは脂肪細胞表面に検出された。

3.1.1.2 脂肪細胞における GIP 受容体活性化作用 (CTD4.2.1.1-1)

ヒト皮下由来脂肪細胞を、本薬、ヒト GIP 又はセマグルチド (いずれも 1 fmol/L~100 nmol/L) で処置し、各濃度での処置時における細胞内 cAMP 濃度を、抗 cAMP 抗体を用いた免疫蛍光染色法により測定した。また、ヒト皮下由来脂肪細胞を、本薬 10 nmol/L と GIP 受容体アンタゴニスト (GIP (3-30)) (0.1 pmol/L~1 nmol/L) で同時に処置し、同様の方法で細胞内 cAMP 濃度を測定した。

その結果、本薬及びヒト GIP は細胞内 cAMP を濃度依存的に増加させ、EC₅₀ 値はそれぞれ 0.045 nmol/L 及び 3.0 nmol/L であった。一方、セマグルチドは細胞内 cAMP 濃度を上昇させなかった。また、本薬と GIP (3-30) で同時に処置した結果、本薬処置による cAMP 濃度の増加量は、GIP (3-30) の濃度依存的に減少した。

3.1.1.3 脂肪細胞におけるグルコースの取込み能 (CTD4.2.1.1-1)

ヒト皮下由来脂肪細胞を、インスリンを含まない培地で一晚インキュベートした後、本薬、ヒト GIP 又はインスリン (それぞれ約 10 fmol/L~100 nmol/L) で処置、若しくはインスリン (約 100 fmol/L~100 nmol/L) と本薬 10 nmol/L で同時に処置した後、¹⁴C 標識グルコースとともにインキュベートし、細胞内の放射線量を測定することで、グルコースの取込み能を検討した。

その結果、本薬、ヒト GIP 及びインスリンは細胞内へのグルコースの取込み量を濃度依存的に増加させ、EC₅₀ 値はそれぞれ 0.28 nmol/L、1.7 nmol/L 及び 13.3 nmol/L であった。本薬、ヒト GIP 及びインスリンを最大濃度 (100 nmol/L) で処置した際の細胞内放射線量はそれぞれ 1694.9 cpm、1138.4 cpm 及び 2560.9 cpm であった。また、本薬とインスリンで同時に処置した結果、本薬又はインスリンを単独で処置した際よりも細胞内へのグルコースの取込み量は増加し、本薬とインスリンで同時に処置した際のインスリンの EC₅₀ 値は 13.0 nmol/L、本薬 10 nmol/L とインスリン最大濃度 (100 nmol/L) で同時に処置した際の細胞内放射線量は 3733.8 cpm であった。

3.1.1.4 脂肪細胞における脂質代謝作用 (CTD4.2.1.1-1)

3.1.1.4.1 脂肪細胞における LPL 活性

ヒト皮下由来脂肪細胞を、脂肪酸を含まない培地でグルコース (5.5 mmol/L) とともにインキュベートした後、本薬、ヒト GIP 又はインスリン (10 pmol/L~100 nmol/L) で処置した。その後、分解されると蛍光色素を生じる LPL の基質を培地に添加し、生じた蛍光強度を指標に LPL 活性を測定した。その結果、本薬、ヒト GIP 及びインスリンは LPL 活性を濃度依存的に上昇させ、EC₅₀ 値はそれぞれ 0.19 nmol/L、0.58 nmol/L 及び 0.81 nmol/L であった。

3.1.1.4.2 脂肪細胞における脂肪酸の取込み能

ヒト皮下由来脂肪細胞を、本薬、ヒト GIP 又はインスリン (約 1 fmol/L~100 nmol/L) で処置し、蛍光標識した脂肪酸とともにインキュベートした後、細胞内の蛍光強度を測定し、脂肪酸の取込み能を検討した。その結果、本薬、ヒト GIP 及びインスリンは脂肪酸の取込み量を濃度依存的に増加させ、EC₅₀ 値はそれぞれ 1.4 nmol/L、2.6 nmol/L 及び 14.7 nmol/L であった。

3.1.1.4.3 脂肪細胞における脂肪酸分解能

ヒト皮下由来脂肪細胞を、脂肪酸を含まない培地でインキュベートした後、本薬、ヒト GIP 又はインスリン (約 1 pmol/L~100 nmol/L) で処置し、培地中の遊離グリセロールをキノンイミンに変換して、その量を吸光度法で測定することにより脂肪酸の分解能を検討した。また、ヒト皮下由来脂肪細胞を、本薬 10 nmol/L とインスリン (約 1 pmol/L~300 nmol/L) で同時に処置し、同様の方法で脂肪酸の分解能を検討した。

その結果、本薬及びヒト GIP は遊離グリセロール値を濃度依存的に増加させ、EC₅₀ 値はそれぞれ 0.11 nmol/L 及び 3.0 nmol/L であった。一方、インスリンは遊離グリセロール値を濃度依存的に減少させ、IC₅₀ 値は 0.49 nmol/L であった。また、本薬とインスリンで同時に処置した際、本薬単独処置時に認められた遊離グリセロール値の増加は、インスリンの濃度依存的に減少し、インスリン約 1 nmol/L 以上の同時処置で増加作用は認められなかった (IC₅₀ 値 0.68 nmol/L)。

3.1.2 *in vivo* における検討

3.1.2.1 マウスにおける本薬の脳内分布 (CTD4.2.1.1-2)

雄性 C57BL/6 マウス (9~10 週齢、6 例/群) に蛍光標識した本薬 (30 nmol/kg) 又は溶媒¹⁾を単回皮下投与し、投与 2 時間後に脳を摘出した。蛍光顕微鏡で脳を観察した結果、溶媒群では蛍光シグナルは検出されなかったが、本薬群では終板脈管器官、脳弓下器官、視床下部室傍核、視床下部弓状核、正中隆起、孤束核及び最後野で蛍光シグナルが認められた。

3.1.2.2 マウス脳における c-Fos の発現 (CTD4.2.1.1-3)

雄性 C57BL/6 マウス (9~10 週齢、8 例/群) に本薬 (30 nmol/kg) 又は溶媒¹⁾を単回皮下投与し、投与 2 時間後に脳を摘出した。摘出した脳を抗 c-Fos 抗体で免疫蛍光染色後、光シート顕微鏡で観察した。その結果、視床下部外側野、扁桃体中心核、傍小脳脚核、孤束核、迷走神経背側運動核及び最後野において、溶媒群と比較して本薬群で c-Fos 陽性細胞数の増加が認められた。

3.1.2.3 マウス摂食行動への影響 (CTD4.2.1.1-4)

雄性 C57BL/6 DIO マウス (22 週齢、6 又は 8 例/群) に本薬 (1、3、10 又は 30 nmol/kg) 又は溶媒²⁾を 1 日 1 回 19 日間反復皮下投与した。投与 0 日目に対する投与 19 日目の体重変化率及び投与 0 日目から投与 19 日目までの累積摂餌量は表 1 のとおりであり、投与 19 日目までに、本薬による体重及び累積摂餌量の用量依存的な低下効果が認められた。また、いずれの本薬群でも 1 日あたりの摂餌回数及び 1 回あたりの摂餌量は投与 1 日目から 10 日目まで溶媒群と比較して低値を示し、投与約 3 日目において最も差が大きかったが、1 日あたりの摂餌回数及び 1 回あたりの摂餌量は、いずれの本薬群においても投与 13 日目以降は溶媒群と同程度となった。

表 1 投与 0 日目に対する投与 19 日目の体重変化率及び投与 0 日目から投与 19 日目までの累積摂餌量

項目	本薬投与量 (nmol/kg)				
	0	1	3	10	30
体重変化率 (%)	2.95±0.88	-6.53±2.09	-12.99±0.52	-17.24±1.74	-24.13±2.83
累積摂餌量 (g)	41.56±1.08	33.86±2.64	29.20±1.34	24.32±1.45	19.43±1.54

平均値±標準誤差

3.1.2.4 食餌制限モデルマウスを用いたエネルギー消費量に対する作用 (CTD4.2.1.1-6)

雄性 C57BL/6 DIO マウス (7~8 カ月齢、6 例/群) に、餌量を自由摂食時に測定した 1 日摂餌量の半量にした上で、本薬 (3 nmol/kg)、セマグルチド (3 nmol/kg) 又は溶媒¹⁾を 1 日 1 回 14 日間反復皮下投与した。また、餌量を本薬群と同量に調整した pair-fed 群を設け、14 日間観察した。投与 0 日目 (試験開始前)、3 日目、7 日目、11 日目及び 14 日目の、摂餌量、投与 0 日目に対する体重変化率、エネルギー消費量及び脂肪消費量は表 2 のとおりであった。

1) 0.02% ポリソルベート 80 を含む 40 mmol/L トリス緩衝液 (pH 8.0)

2) 40 mmol/L トリス緩衝液 (pH 8.0)

表2 摂餌量、体重変化率、エネルギー消費量及び脂肪消費量の推移

項目	時期	本薬群	セマグルチド群	pair-fed 群	溶媒群
摂餌量 (kcal/日)	0 日目	12.9±0.38	13.2±0.34	12.4±0.35	12.3±1.19
	3 日目	2.5±0.59	5.6±0.86	2.7±0.08	6.5±0.08
	7 日目	6.0±0.52	6.5±0.07	6.0±0.00	6.5±0.08
	11 日目	6.5±0.07	6.5±0.08	6.5±0.08	6.5±0.08
	14 日目	6.5±0.08	6.6±0.09	6.6±0.09	6.5±0.08
体重変化率 (%)	3 日目	-9.8±0.69	-8.9±0.77	-8.0±0.47	-5.6±0.88
	7 日目	-16.2±1.35	-13.4±0.75	-13.1±0.50	-10.4±0.72
	11 日目	-20.4±1.10	-17.6±1.13	-16.0±0.48	-13.3±0.96
	14 日目	-22.4±1.26	-20.0±1.34	-17.4±0.61	-15.2±1.15
エネルギー消費量 (kcal/kg/日)	0 日目	263.2±7.09	253.2±5.24	248.4±5.30	246.5±2.87 ^{a)}
	3 日目	246.0±7.15	235.5±4.29	224.7±10.31	220.3±5.04 ^{a)}
	7 日目	283.4±8.40	250.6±10.19	228.3±12.84	217.5±6.65 ^{a)}
	11 日目	261.5±11.70	230.8±6.58	230.6±12.35	212.8±7.62 ^{a)}
	14 日目	248.9±15.18	238.3±10.11	243.1±16.52	215.3±8.03 ^{a)}
脂肪消費量 (kcal/kg/日)	0 日目	104.9±7.28	90.5±9.55	92.9±16.74	91.2±14.04
	3 日目	178.3±9.12	141.8±15.18	121.0±12.08	115.4±13.60
	7 日目	168.2±9.44	128.3±20.76	90.8±15.55	110.7±13.31
	11 日目	136.9±17.58	100.7±19.06	106.3±16.88	100.8±14.27
	14 日目	123.4±16.59	97.1±19.51	73.8±11.11	92.5±13.53

平均値±標準誤差

a) n=5

雄性 C57BL/6DIO マウス (7~8 カ月齢、6 例/群) に、餌量を自由摂食時に測定した 1 日摂餌量の半量にした上で、本薬 (3 nmol/kg)、セマグルチド (3 nmol/kg)、溶媒²⁾又は本薬 (3 nmol/kg) 及び GIP 受容体アンタゴニスト (1000 nmol/kg) を 1 日 1 回 14 日間反復皮下投与した。投与 0 日目 (試験開始前)、3 日目、7 日目、11 日目及び 14 日目の、摂餌量、投与 0 日目に対する体重変化率、エネルギー消費量及び脂肪消費量は表 3 のとおりであった。

表3 摂餌量、体重変化量、エネルギー消費量及び脂肪消費量の推移

項目	時期	本薬群	セマグルチド群	溶媒群	本薬+GIP 受容体アンタゴニスト群
摂餌量 (kcal/日)	0 日目	11.9±0.99	12.9±0.28	11.7±0.76	12.0±0.55
	3 日目	4.1±0.79	6.4±0.29	6.8±0.00	4.2±0.53
	7 日目	5.8±0.98	6.8±0.00	6.8±0.00	6.8±0.00
	11 日目	6.8±0.00	6.8±0.00	6.8±0.00	6.8±0.00
	14 日目	6.8±0.00	6.8±0.00	6.8±0.00	6.8±0.00
体重変化量 (%)	3 日目	-9.0±0.59	-7.2±0.49	-4.8±0.44	-7.1±0.55
	7 日目	-15.2±1.43	-12.7±0.24	-8.7±0.66	-11.8±0.60
	11 日目	-20.2±1.33	-16.1±0.35	-11.4±0.61	-15.6±0.61
	14 日目	-23.0±1.55	-19.0±0.38	-13.9±0.52	-18.1±0.66
エネルギー消費量 (kcal/kg/日)	0 日目	266.3±5.00	255.1±4.74	242.6±2.88	251.4±2.75
	3 日目	249.7±2.65	238.5±5.38	221.6±2.20	242.0±3.76
	7 日目	272.0±9.01	240.7±5.93	220.0±4.30	245.0±2.82
	11 日目	275.3±13.36	237.7±3.99	218.0±3.15	235.5±4.41
	14 日目	261.7±15.38	233.0±3.99	208.5±5.22	234.7±3.89
脂肪消費量 (kcal/kg/日)	0 日目	96.3±7.35 ^{a)}	82.6±8.54	101.5±7.39	102.8±7.21
	3 日目	139.4±4.41 ^{a)}	109.6±7.31	94.7±4.10	132.3±6.21
	7 日目	159.6±19.04 ^{a)}	121.6±8.54	107.9±4.18	122.4±2.24
	11 日目	90.6±8.00 ^{b)}	62.5±8.52	58.5±3.18	62.6±5.46
	14 日目	97.2±13.08 ^{b)}	77.5±4.03	75.2±6.97	80.7±2.22

平均値±標準誤差

a) n=5、b) n=4

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、以下のように説明している。本薬は GIP 受容体及び GLP-1 受容体のいずれに対してもアゴニスト作用を示し、肥満細胞に作用することによるエネルギー消費量の増加及び中枢神経系に作用することによる食欲の調節により、体重減少作用を示すものとする。

エネルギー消費量の増加について、*in vitro* 試験において、本薬は脂肪細胞におけるグルコース及び脂肪酸の取込み並びに脂肪酸の分解を促進した。*in vivo* 試験において、DIO マウスに本薬を投与した結果、本剤群の 1 日あたりの摂餌回数及び 1 回あたりの摂餌量は、投与 1 日目から 10 日目まで溶媒群と比較して低値を示した。また、DIO マウスを用いた別の試験において、本薬群では、溶媒群、セマグルチド群及び餌量を本薬群と同量に調節した pair-fed 群と比較してエネルギー消費量が多かった。さらに、本薬によるエネルギー消費量の増加作用は、GIP 受容体アンタゴニストを併用すると減弱した。GIP 受容体の活性化のグルコースや脂質の代謝経路に対する明確な機序は現時点では不明であるものの、GIP 受容体の活性化は、インスリンとは独立して代謝転写因子や各ホルモン受容体の転写調節等に影響を及ぼすとの報告がある (Cell Metabolism 2024; 36: 1534-49) ことから、本薬は脂肪細胞の GIP 受容体に作用することで、脂質等の代謝を亢進させ、エネルギーの消費量を増加させる可能性があるとする。

食欲の調節について、食物摂取やエネルギー代謝に関連する自律神経系や行動をコントロールする脳領域を制御する視床下部弓状核及び最後野のニューロンは、エネルギー状態に関するシグナル等に応答するニューロンであり、これらが孤束核、傍小脳脚核等に更にシグナルを伝達することで食欲が調節されるが、肥満症患者では前頭前野、扁桃核、視床下部等の食欲の調節に関係する脳領域において接続性に障害がある場合があり (Human Brain Mapping 2017; 38: 1403-20)、当該経路の調節不全が食欲に影響を及ぼしている可能性があるとする。また、視床下部弓状核、最後野等の脳領域のニューロンには GIP 受容体及び GLP-1 受容体が発現しており、これらの領域は摂食量の調節に関与する (Mol Metab 2022: 55: 1-10、Am J Physiol Endocrinol Metab 2020: 320: E326-32 等)。蛍光標識した本薬をマウスに投与した結果、最後野、孤束核、視床下部弓状核等において蛍光シグナルが検出され、最後野、孤束核を含む一部の脳領域においては、最初期遺伝子の 1 つであり細胞増殖や分化等に関与する転写因子である c-Fos の陽性細胞数の増加も認められた。また、実際に *in vivo* 試験において、本薬投与により総摂取カロリーに対する高脂肪食の比率が低下し低脂肪食の比率が増加したこと (Diabetes Obes Metab 2023; 25: 56-67) も踏まえると、本薬は脳領域の GIP 受容体及び GLP-1 受容体に作用し、食欲や摂食嗜好性に影響を及ぼす可能性があるとする。

以上より、本薬は体重減少作用を有するものとする。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験の結果を踏まえると、本薬は、申請者が説明するとおり、脂肪細胞における脂質代謝の亢進に伴うエネルギー消費量の増加、並びに視床下部弓状核、最後野等の脳領域に発現する GIP 受容体及び GLP-1 受容体を介した中枢神経系での食欲及び摂食嗜好性の調節を介した体重減少作用を示す可能性はある。しかしながら、GIP 受容体の活性化によるグルコースや脂質の代謝への影響の詳細な機序は現時点で不明であり、本薬が有するインスリン分泌促進作用や消化管の蠕動運動抑制作用 (「令和 4 年 8 月 10 日付け審査報告書 マンジャロ皮下注」を参照) も本薬の体重減少作用に寄与している可能性もある。以上より、本薬の体重減少作用の機序は必ずしも明らか

ではないものの、実施された効力を裏付ける試験の結果から、本薬は体重減少作用を示すことが期待される。本薬のヒトにおける有効性は、「7.R.1 有効性について」の項で引き続き検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」はマンジャロ皮下注の初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の臨床試験で使用された製剤の内訳は、表 4 のとおりであった。なお、以降においては、I8F-JE-GPGC 及び I8F-JE-GPHZ 試験については「I8F-JE-」を、I8F-MC-GPGB、I8F-MC-GPGT、I8F-MC-GPGU、I8F-MC-GPHG、I8F-MC-GPHH、I8F-MC-GPHU、I8F-MC-GPHK、I8F-MC-GPHL、I8F-MC-GPHM 及び I8F-MC-GPHN 試験については「I8F-MC-」を省略して記載する。

表 4 臨床試験で使用された製剤の内訳

製剤の種類	開発の相 (試験名)	
	国内試験、国際共同試験	海外試験
*製剤A	第 I 相 (GPGC)	第 I 相 (GPGT) 第 II 相 (GPGB)
液剤	*製剤B ^{注)}	—
	AI ^{a)}	第 III 相 (GPHK、GPHL、GPHZ)
		第 I 相 (GPGU、GPHG、GPHH、GPHU)
		第 III 相 (GPHM、GPHN)

*製剤B^{注)}、AI：オートインジェクター、—：該当なし

a) 申請製剤

注) 申請製剤と処方と同じで容器のみ異なる

ヒト血漿中の本薬濃度は、LC/MS 法で測定され、定量下限は 2.0 又は 4.0 ng/mL であった。ヒト血清中の抗本薬抗体は ACE-ECL 法で、GIP 受容体の活性化及び GLP-1 受容体の活性化に対する中和抗体はセルベースアッセイで測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国内試験 1 試験 (GPHZ 試験) 及び国際共同試験 2 試験 (GPHK 及び GPHL 試験) の成績、並びに母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態解析／薬力学解析の結果が提出された。参考資料として、国内試験 1 試験 (GPGC 試験) 及び海外試験 8 試験 (GPGB、GPGT、GPGU、GPHG、GPHH、GPHM、GPHN 及び GPHU 試験) の成績が提出された。以下に、主な試験の成績を示す。

6.2.1 母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5.1)

2 型糖尿病を有さない過体重又は肥満患者を対象として実施された国際共同第 III 相試験 (GPHK 試験) の 1864 例 (男性 599 例、女性 1265 例) から得られた 14196 点の血漿中本薬濃度データを用いて、母集団薬物動態解析が実施された (使用されたソフトウェア：NONMEM (ver.7.5.0))。

母集団薬物動態解析対象とされた被験者のベースラインでの各背景項目 (中央値 [範囲]、以下同様) は、年齢が 45 [18, 84] 歳、体重が 101 [60.1, 214] kg、BMI が 36.5 [27.0, 68.9] kg/m²、HbA1c が 5.5 [3.6, 8.9] %であった。

基本モデルとして、予め中心コンパートメントからのクリアランス (CL)、中心と末梢のコンパートメント間のクリアランス、中心コンパートメントにおける分布容積 (V_c) 及び末梢コンパートメントにおける分布容積に対する共変量として徐脂肪体重及び体脂肪量を含んだ、一次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルが構築された。吸収速度定数、CL 又は V_c に対する共変量として、年齢、体重、人種 (白人、黒人、アジア人、太平洋諸国民、アメリカ系インディアン、その他)、性別、AST、ALT、抗本薬抗体、eGFR、血中アルブミン、投与部位 (腹部、上腕部、大腿部) が検討された。その結果、新たにモデルに組み込まれた共変量はなく、徐脂肪体重及び体脂肪量を予め共変量に組み込んだ基本モデルを最終モデルとした。

最終モデルから、体重 80 kg から 130 kg の間で体重が 1 kg 増加する毎に本薬の AUC_{0-168h} が約 1.1%減少することが推定された。

6.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。提出された資料を踏まえると、本薬の臨床薬物動態は適切に評価されていると判断する。ただし、6.R.1 で検討したとおり、肥満症又は過体重若しくは肥満患者に本剤を投与した際に日本人患者で外国人患者より本薬の曝露量が高くなる傾向が認められ、その要因として体重の影響が考えられたことから、日本人患者と外国人患者の間で認められた体重の違いに起因すると考えられる本薬の曝露量の差が本剤投与時の有効性及び安全性に及ぼす影響については、第 III 相試験における有効性及び安全性の成績も踏まえて判断する。また、6.R.2 で検討したとおり、本剤投与後に抗本薬抗体が陽性となった患者が一定の割合で認められたものの、抗本薬抗体の産生が本薬の薬物動態に及ぼす影響が認められないことが示された。なお、抗本薬抗体の産生が本剤投与時の有効性及び安全性に及ぼす影響については、第 III 相試験における有効性及び安全性の成績も踏まえて判断する。

6.R.1 国内外の薬物動態の比較について

申請者は、以下のように説明している。本薬の 2 型糖尿病に対する開発における国内外の薬物動態の検討では、日本人又は外国人 2 型糖尿病患者に本薬 5 mg を単回皮下投与したときの曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-168h}) は類似するが、本薬 5 mg を週 1 回反復皮下投与したときの曝露量は外国人 2 型糖尿病患者と比較して日本人 2 型糖尿病患者で高値を示す傾向が認められた。日本人患者で本薬の曝露量が高い要因は体重の違いであると考えられたが、2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験の結果から、体重に起因した本薬の曝露量の違いが本剤の有効性及び安全性の評価に及ぼす影響は大きくなかった (「令和 4 年 8 月 10 日付け審査報告書 マンジャロ皮下注」を参照)。

肥満症又は過体重若しくは肥満患者を対象とした GPHK、GPHL 及び GPHZ 試験において、母集団薬物動態解析³⁾に基づき推定した本剤 5 mg、10 mg 又は 15 mg を週 1 回反復皮下投与したときの定常状態における日本人及び外国人の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、いずれの用量投与時でも本薬の曝露量は外国人患者と比較して日本人患者で高値を示す傾向が認められた。母集団薬物動態解析に基づく、体重が 1 kg 増加する毎に本薬の AUC_{0-168h} が約 1.1%減少することから、日本人患者で外国人患者より曝露量が高くなる理由は、日本人患者で外国人患者と比較して体重の平均値が低いことに起因すると考えた。なお、母集団薬物動態解析において、体重以外に有意な共変量は特定されなかった。

3) GPHK 試験の薬物動態パラメータは、「6.2.1 母集団薬物動態解析」の項で説明したモデルを用いて推定した。GPHL 及び GPHZ 試験の薬物動態パラメータは、各試験の血漿中本薬濃度データ等に基づき、「6.2.1 母集団薬物動態解析」の項で説明したモデルを用いて推定した。

表 5 本剤を週 1 回反復皮下投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータの推定値

試験	用量	対象	例数	ベースラインの 体重 (kg)	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{0-168h,ss} (ng·h/mL)
GPHK 試験	5 mg	日本人	24	89.0±11.1	781 (16.2)	97000 (19.1)
		外国人	596	104±20.8	707 (19.5)	88500 (20.2)
	10 mg	日本人	22	86.2±13.4	1700 (19.7)	217000 (20.6)
		外国人	599	107±23.2	1400 (20.9)	175000 (21.7)
	15 mg	日本人	30	86.8±9.7	2390 (13.8)	308000 (13.1)
		外国人	593	106±23.0	2110 (19.7)	264000 (20.5)
GPHL 試験	10 mg	日本人	14	89.0±15.8	1340 (15.9)	169000 (17.9)
		外国人	284	102±20.9	1210 (17.6)	152000 (19.5)
	15 mg	日本人	15	89.0±10.2	2040 (12.3)	252000 (15.0)
		外国人	285	101±20.3	1850 (18.0)	232000 (19.4)
GPHZ 試験	10 mg	日本人	72	92.4±15.1	1540 (16.6)	190000 (17.6)
	15 mg	日本人	77	91.7±14.8	2310 (14.0)	288000 (16.6)

体重は平均値±標準偏差、C_{max,ss}及びAUC_{0-168h,ss}は幾何平均値（幾何変動係数%）

C_{max,ss}：定常状態における最高血漿中本薬濃度、AUC_{0-168h,ss}：定常状態における投与後 168 時間までの濃度-時間曲線下面積

機構は、以下のように考える。外国人患者と比較して日本人患者で本薬の曝露量が高い傾向が認められ、その要因が体重の違いにあるとする申請者の説明は妥当と考える。体重の違いに起因する薬物動態の国内外差を踏まえても、日本人における本剤の有効性及び安全性を説明するにあたり、国際共同試験として実施した GPHK 及び GPHL 試験の成績を用いることが可能であるかについては、第 III 相試験における有効性及び安全性の成績も踏まえて、引き続き検討する（「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項を参照）。

6.R.2 抗体産生による薬物動態への影響について

申請者は、以下のように説明している。第 III 相試験（GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験）における抗本薬抗体又は中和抗体の産生状況は表 6 のとおりであった。

表 6 第 III 相試験における抗本薬抗体又は中和抗体の産生状況^{a)}

試験	投与群	抗本薬抗体陽性 ^{b)}	GIP 受容体活性化に対する中和抗体陽性	GLP-1 受容体の活性化に対する中和抗体陽性
GPHZ 試験	本剤 10 mg	75.7 (53/70)	5.7 (4/70)	0.0 (0/70)
	本剤 15 mg	75.0 (57/76)	6.6 (5/76)	1.3 (1/76)
GPHK 試験	本剤 5 mg	64.9 (398/613)	2.5 (15/604)	3.1 (19/604)
	本剤 10 mg	65.4 (403/616)	2.8 (17/609)	3.9 (24/609)
	本剤 15 mg	69.0 (423/613)	5.1 (31/606)	4.0 (24/606)
GPHL 試験	本剤 10 mg	58.9 (175/297)	3.0 (9/297)	1.3 (4/297)
	本剤 15 mg	61.2 (180/294)	1.0 (3/294)	0.0 (0/294)

発現割合%（発現例数/評価例数）

- a) 中国で GPHK 試験に参加した被験者の試料の中和抗体の評価は実施されなかった。したがって、中国で GPHK 試験に参加した被験者の結果は、抗本薬抗体陽性には含まれるが、GIP 受容体又は GLP-1 受容体の活性化に対する中和抗体陽性には含まれていない。
- b) 抗本薬抗体陽性とする基準は、①ベースライン時に抗本薬抗体が陰性であり、治験薬投与開始後から後観察期間までに 1 回以上の抗本薬抗体が認められ、その抗体価が抗本薬抗体アッセイの最小希釈倍率の 2 倍以上、又は②ベースライン時及び治験薬投与開始後から後観察期間までに抗本薬抗体が認められ、投与開始後の抗体価がベースライン時の 4 倍以上のいずれかに該当する場合とされた。

第 III 相試験（GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験）において、本剤を週 1 回反復皮下投与したときの定常状態における、抗本薬抗体及び中和抗体の有無別の本薬の薬物動態パラメータの推定値は、表 7 のとおりであった。抗本薬抗体の陽性例と陰性例で本薬の曝露量に大きな違いは認められず、GIP 受容体又は GLP-1 受容体の活性化に対する中和抗体陽性例においても、抗本薬抗体陰性例と比較して本薬の曝露量が低下する等の傾向は認められなかった。

表 7 抗本薬抗体及び中和抗体の有無別の定常状態における本薬の薬物動態パラメータの推定値

試験	投与群	薬物動態パラメータ	抗本薬抗体陰性	抗本薬抗体陽性		
				抗本薬抗体陽性	GIP 受容体活性化に対する中和抗体陽性	GLP-1 受容体の活性化に対する中和抗体陽性
GPHZ 試験	本剤 10 mg 群	$C_{max, ss}$ (ng/mL)	1580 (19.9) (17 例)	1520 (15.4) (53 例)	1440 (33.3) (4 例)	—
		$AUC_{0-168 h, ss}$ (ng·h/mL)	191000 (21.0) (17 例)	189000 (16.4) (53 例)	180000 (35.6) (4 例)	—
	本剤 15 mg 群	$C_{max, ss}$ (ng/mL)	2310 (13.2) (19 例)	2310 (14.5) (57 例)	2330 (7.14) (5 例)	2360 (1 例)
		$AUC_{0-168 h, ss}$ (ng·h/mL)	278000 (14.6) (19 例)	291000 (17.3) (57 例)	322000 (13.3) (5 例)	368000 (1 例)
GPHK 試験	本剤 5 mg 群	$C_{max, ss}$ (ng/mL)	701 (19.9) (214 例)	716 (19.2) (398 例)	746 (20.6) (15 例)	712 (15.2) (19 例)
		$AUC_{0-168 h, ss}$ (ng·h/mL)	86500 (20.7) (214 例)	90200 (19.8) (398 例)	93000 (17.9) (15 例)	91900 (15.7) (19 例)
	本剤 10 mg 群	$C_{max, ss}$ (ng/mL)	1400 (21.1) (212 例)	1420 (21.3) (403 例)	1400 (20.9) (17 例)	1480 (22.2) (24 例)
		$AUC_{0-168 h, ss}$ (ng·h/mL)	173000 (22.0) (212 例)	178000 (22.0) (403 例)	176000 (22.6) (17 例)	192000 (16.5) (24 例)
	本剤 15 mg 群	$C_{max, ss}$ (ng/mL)	2110 (20.3) (188 例)	2120 (19.5) (423 例)	2260 (18.8) (31 例)	2110 (20.8) (24 例)
		$AUC_{0-168 h, ss}$ (ng·h/mL)	263000 (20.1) (188 例)	267000 (20.6) (423 例)	281000 (20.1) (31 例)	264000 (19.6) (24 例)
GPHL 試験	本剤 10 mg 群	$C_{max, ss}$ (ng/mL)	1200 (18.2) (119 例)	1230 (17.2) (174 例)	1370 (13.7) (9 例)	1160 (12.1) (4 例)
		$AUC_{0-168 h, ss}$ (ng·h/mL)	148000 (18.9) (119 例)	155000 (19.6) (174 例)	167000 (15.9) (9 例)	149000 (19.5) (4 例)
	本剤 15 mg 群	$C_{max, ss}$ (ng/mL)	1850 (16.5) (113 例)	1870 (18.9) (179 例)	1710 (24.7) (3 例)	—
		$AUC_{0-168 h, ss}$ (ng·h/mL)	229000 (19.0) (113 例)	235000 (19.6) (179 例)	217000 (28.2) (3 例)	—

幾何平均値（幾何変動係数%）（評価例数）、1 例の場合は個別値、—：該当なし

$C_{max, ss}$ ：定常状態における最高血漿中本薬濃度、 $AUC_{0-168 h, ss}$ ：定常状態における投与後 168 時間までの濃度-時間曲線下面積

以上より、抗本薬抗体及び中和抗体の発現は本薬の薬物動態パラメータに及ぼさなかったと判断した。

機構は、以下のように考える。国内第 III 相試験（GPHZ 試験）及び国際共同第 III 相試験（GPHK 及び GPHL 試験）の結果においては、抗本薬抗体及び中和抗体の産生による本薬の薬物動態への影響は認められていないが、抗体産生が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響は、第 III 相試験における有効性及び安全性の成績も踏まえて、引き続き検討する（「7.R.2.5 抗体産生」の項を参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 8 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 8 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	GPHZ	III	肥満症患者	225	プラセボ、本剤 10 mg 又は本剤 15 mg を週 1 回皮下投与	有効性 安全性
	国際共同	GPHK	III	2 型糖尿病を有さない過体重又は肥満患者	2517	プラセボ、本剤 5 mg、本剤 10 mg 又は本剤 15 mg を週 1 回皮下投与	有効性 安全性
	国際共同	GPHL	III	2 型糖尿病を有する過体重又は肥満患者	912	プラセボ、本剤 10 mg 又は本剤 15 mg を週 1 回皮下投与	有効性 安全性
参考	海外	GPGB	II	2 型糖尿病患者	318	プラセボ、本剤 1 mg、本剤 5 mg、本剤 10 mg、本剤 15 mg 又はデュラグルチド（遺伝子組換え）1.5 mg を週 1 回皮下投与	有効性 安全性 薬物動態
	海外	GPHM	III	2 型糖尿病を有さない過体重又は肥満患者	579 ^{a)}	プラセボ、本剤 10 mg 又は本剤 15 mg を週 1 回皮下投与	有効性 安全性
	海外	GPHN	III	2 型糖尿病を有さない過体重又は肥満患者	670 ^{b)}	プラセボ、本剤 10 mg 又は本剤 15 mg を週 1 回皮下投与	有効性 安全性

a) 無作為化された例数。無作為化前の生活習慣改善導入期間には 806 例が組み入れられた。

b) 無作為化された例数。無作為化前の非盲検本剤投与導入期間には 783 例が組み入れられた。

以下に、主な試験の成績を示す。

7.1 肥満症患者を対象とした国内第 III 相試験（CTD5.3.5.1.2 : GPHZ 試験<2021 年 5 月～2023 年 6 月>）

日本人肥満症患者（目標被験者数 261 例⁴⁾、各群 87 例）を対象に、食事療法及び運動療法施行下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、①BMI が 27 kg/m² 以上で肥満に関連する健康障害⁵⁾を 2 つ以上有する又は BMI が 35 kg/m² 以上で肥満に関連する健康障害⁵⁾を 1 つ以上有する、②体重を減少させるための食事の取組みに 1 回以上失敗している、のいずれも満たす 20 歳以上の肥満症患者とされた。ただし、糖尿病患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期（4 週間）、治験薬投与期（72 週間）、後観察期（4 週間）から構成された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 10 mg 又は本剤 15 mg を週 1 回⁶⁾、腹部又は大腿部に皮下投与（自己注射）とされた。本剤の開始用量は 2.5 mg とされ、各維持用量（10 mg 又は 15 mg）に達するまで 4 週間毎に 2.5 mg ずつ増量することとされた⁷⁾。

4) 主要評価項目の一つであるベースラインから投与 72 週時までの体重変化率について、本剤 10 mg とプラセボ群及び本剤 15 mg 群とプラセボ群の両方での比較において、平均群間差を 11%、共通の標準偏差を 10%、脱落率を 25%と仮定し、各仮説検定での両側有意水準を 2.5%とした下で t 検定を適用したときに 90%超の検出力を担保することができる目標症例数として各群 87 例（全体 261 例）が選択された。また、各群 87 例とすることにより、もう一つの主要評価項目である投与 72 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合についても、本剤 10 mg とプラセボ群及び本剤 15 mg 群とプラセボ群の両方での比較において、本剤 10 mg 群又は本剤 15 mg 群の達成割合を 90%、プラセボ群の達成割合を 25%、脱落率を 25%と仮定し、各仮説検定での両側有意水準を 2.5%とした下で Fisher の正確検定を適用したときに 90%超の検出力を担保することができるとされた。

5) スクリーニング時に以下に示す IGT、高トリグリセリド血症又は NAFLD に該当する患者とされた。
IGT : Visit2（治験薬投与開始 2 週間前、以下同様）の 0 時間 OGTT が 110 mg/dL 以上又は 2 時間 OGTT が 140 mg/dL 以上に該当し、かつ Visit 1（治験薬投与開始 4 週間前、以下同様）及び Visit 2 で糖尿病の診断基準を満たさない。GPHZ 試験では「糖尿病診療ガイドライン 2019」（JDiabetes Investig; 2020: 11: 1020-76）の「境界型」に該当する空腹時血糖値異常も含まれるよう IGT が定義された。
高トリグリセリド血症 : Visit1 及び Visit2 の空腹時トリグリセリドが 150 mg/dL 以上。
NAFLD : Visit 2 の MRI プロトン密度脂肪率（中央測定機関）で測定した HFF が 5%以上。

6) 投与予定日に投与できなかった場合、次の予定投与日まで 72 時間超であれば気づいた時点で投与、72 時間以内であればその回は投与せず次の投与予定日に投与することとされた。

7) 忍容できない胃腸症状が認められた被験者は、1 回のみ減量（15 mg と 12.5 mg を 10 mg に減量、10 mg 以下をプラセボに変更）することが可能とされ、減量しても忍容できない胃腸症状が認められる場合は中止することとされた。

無作為割付けされた 267 例（プラセボ群 89 例、本剤 10 mg 群 88 例、本剤 15 mg 群 90 例）全例が治験薬の投与を 1 回以上受け、GCP 違反が確認された治験施設支援機関が関与した治験実施医療機関で組み入れられた 42 例を除外⁸⁾した 225 例（プラセボ群 75 例、本剤 10 mg 群 73 例、本剤 15 mg 群 77 例）が mITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、mITT 集団が主な有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 10 例（プラセボ群 5 例、本剤 10 mg 群 4 例、本剤 15 mg 群 1 例）であり、中止理由は有害事象 4 例（プラセボ群 3 例、本剤 10 mg 群 1 例）、同意撤回 3 例（本剤 10 mg 群 2 例、本剤 15 mg 群 1 例）、追跡不能 1 例（プラセボ群）、その他 2 例（プラセボ群 1 例、本剤 10 mg 群 1 例）であった。

有効性について、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もプラセボに対する優越性を示すことが試験の成功基準とされ、その結果は表 9 のとおりであり、いずれについてもプラセボに対する本剤 10 mg 及び本剤 15 mg の優越性が示された。

表 9 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
(GPHZ 試験：mITT 集団)

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

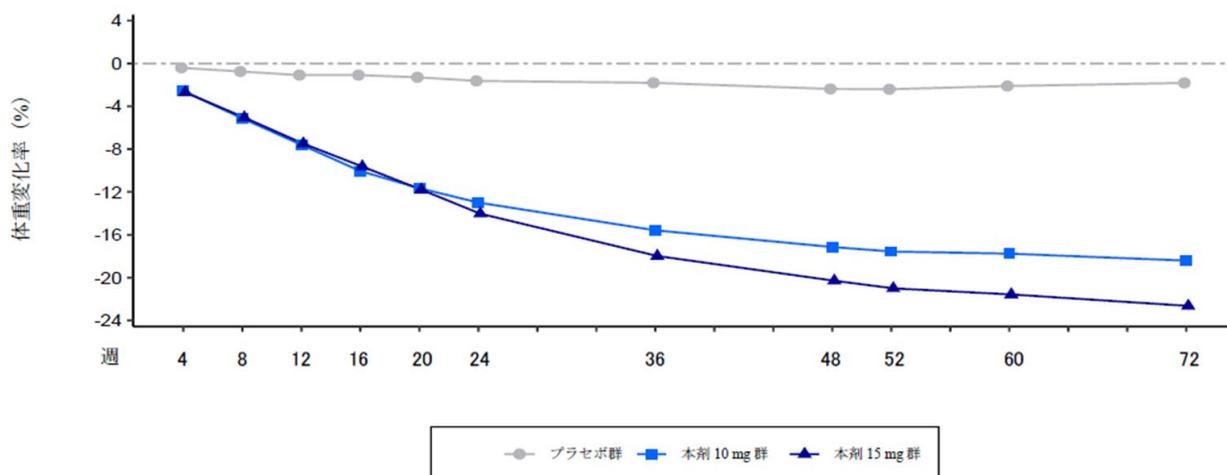
a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの体重、スクリーニング時の IGT の有無、スクリーニング時の高トリグリセリド血症の有無、スクリーニング時の NAFLD の有無及び性別を説明変数とし、被験者内誤差に無構造を仮定した MMRM により算出。

b) 脚注 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 IGT 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 NAFLD 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) $p < 0.001$ 。本剤 10 mg 群とプラセボ群の比較及び本剤 15 mg 群とプラセボ群の比較にそれぞれ両側有意水準 2.5%を用いることにより、試験全体の第一種の過誤確率は 5%に制御された。

ベースラインから投与 72 週時までの体重変化率の推移は、図 1 のとおりであった。また、主な副次評価項目の結果は、表 10、表 11 及び表 12 のとおりであった。

8) 業務委託された治験施設支援機関が、複数の臨床試験においてデータ改竄等の医薬品 GCP に不適切な事項を行っていたことが厚生労働省の立入検査により判明したため、申請者は、当該治験施設支援機関が関与した治験実施医療機関の被験者の成績は信頼性を担保することが困難であると判断し、当該被験者を除外した。



症例数	4	8	12	16	20	24	36	48	52	60	72
プラセボ群	75	75	75	74	74	73	71	69	68	68	66
本剤 10 mg 群	71	71	70	68	68	66	65	63	61	61	59
本剤 15 mg 群	76	75	75	75	75	74	73	72	71	66	65

図 1 ベースラインから投与 72 週時までの体重変化率の推移 (平均値、GPHZ 試験 : mITT 集団)

表 10 体重に関連する主な副次評価項目の結果 (GPHZ 試験 : mITT 集団)

評価項目		プラセボ群 (75 例)	本剤 10 mg 群 (73 例)	本剤 15 mg 群 (77 例)
体重減少 達成割合 ^{a)}	10%以上	4.6 (3/66)	88.1 (52/59)	92.3 (60/65)
	15%以上	1.5 (1/66)	67.8 (40/59)	83.1 (54/65)
	20%以上	0.0 (0/66)	44.1 (26/59)	66.2 (43/65)
BMI (kg/m ²)	ベースライン	33.6±4.88 (75 例)	33.3±4.15 (71 例)	33.7±4.31 (76 例)
	投与 72 週時 の変化量	-0.6±1.66 (66 例)	-6.0±2.35 (59 例)	-7.7±3.28 (65 例)
腹囲 ^{b)} (cm)	ベースライン	108.7±10.93 (75 例)	107.7±9.89 (71 例)	107.7±10.41 (76 例)
	投与 72 週時 の変化量	-1.4±5.28 (66 例)	-12.9±7.16 (59 例)	-16.6±8.01 (65 例)
内臓脂肪組織面積 ^{c)} (cm ²)	ベースライン	237.0±66.41 (61 例)	232.4±84.66 (60 例)	236.3±80.61 (63 例)
	投与 72 週時 の変化量 ^{d)}	-10.7±34.43 (61 例)	-87.5±54.75 (60 例)	-102.3±53.34 (63 例)

割合% (該当例数/評価例数) 又は平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 投与 72 週時にベースラインから 10%、15%又は 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合 (%)。

b) 臍位置を測定。

c) コンピュータ断層撮影又は MRI スキャナーを用いた仰臥位臍位置のシングルスライス撮像に基づき中央測定機関で測定。

d) 欠測値は LOCF により補完された。

表 11 血糖、血圧及び脂質パラメータに関する主な副次評価項目の結果 (GPHZ 試験 : mITT 集団)

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

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 空腹時

表 12 IGT、高トリグリセリド血症及び NAFLD に関する主な副次評価項目の結果 (GPHZ 試験 : mITT 集団)

評価項目	プラセボ群 (75 例)	本剤 10 mg 群 (73 例)	本剤 15 mg 群 (77 例)
IGT が改善した被験者の割合 ^{a)}	28.0 (14/50)	92.5 (37/40)	97.8 (45/46)
高トリグリセリド血症が 改善した被験者の割合 ^{b)}	25.0 (9/36)	72.4 (21/29)	81.1 (30/37)
NAFLD が改善した被験者の割合 ^{c)}	9.8 (6/61)	69.5 (41/59)	77.4 (48/62)

割合% (該当例数/評価例数)

- a) 組入れ時に IGT を有していた被験者を対象に評価され、血糖値が正常範囲 (0 時間 OGTT が 110 mg/dL 未満かつ 2 時間 OGTT が 140 mg/dL 未満) に回復したことが改善と定義された。なお、欠測値は LOCF により補完された。
- b) 組入れ時に高トリグリセリド血症を有していた被験者を対象に評価され、空腹時トリグリセリドが正常範囲 (150 mg/dL 未満) に回復又はベースラインから 30%以上低下したことが改善と定義された。なお、欠測値は除外された。
- c) 組入れ時に NAFLD を有していた被験者を対象に評価され、HFF が正常範囲 (5%未満) に回復又はベースラインから 30%以上低下したことが改善と定義された。なお、欠測値は LOCF により補完された。

安全性について、いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (GPHZ 試験：安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (75 例)		本剤 10 mg 群 (73 例)		本剤 15 mg 群 (77 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	69.3 (52)	10.7 (8)	83.6 (61)	56.2 (41)	85.7 (66)	63.6 (49)
便秘	6.7 (5)	2.7 (2)	16.4 (12)	13.7 (10)	27.3 (21)	23.4 (18)
悪心	4.0 (3)	0 (0)	13.7 (10)	13.7 (10)	23.4 (18)	22.1 (17)
COVID-19	17.3 (13)	0 (0)	21.9 (16)	0 (0)	19.5 (15)	0 (0)
発熱	14.7 (11)	0 (0)	13.7 (10)	0 (0)	14.3 (11)	1.3 (1)
嘔吐	4.0 (3)	0 (0)	6.8 (5)	4.1 (3)	11.7 (9)	9.1 (7)
下痢	4.0 (3)	1.3 (1)	12.3 (9)	8.2 (6)	9.1 (7)	7.8 (6)
食欲減退	1.3 (1)	1.3 (1)	12.3 (9)	12.3 (9)	7.8 (6)	7.8 (6)
腹部不快感	0 (0)	0 (0)	6.8 (5)	6.8 (5)	5.2 (4)	3.9 (3)
注射部位反応	0 (0)	0 (0)	5.5 (4)	5.5 (4)	5.2 (4)	5.2 (4)
免疫反応	5.3 (4)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	5.2 (4)	0 (0)
関節痛	1.3 (1)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	5.2 (4)	0 (0)
背部痛	5.3 (4)	0 (0)	5.5 (4)	0 (0)	3.9 (3)	0 (0)
頭痛	6.7 (5)	0 (0)	2.7 (2)	0 (0)	2.6 (2)	0 (0)
上咽頭炎	10.7 (8)	0 (0)	9.6 (7)	0 (0)	1.3 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.26.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 5 例 (食道癌、慢性中耳炎、急性心筋梗塞、良性前立腺肥大症、頭位性回転性めまい、各 1 例)、本剤 10 mg 群 8 例 (COVID-19、胃腸炎、脳梗塞、裂孔原性網膜剥離、脳幹梗塞、細菌性肺炎、大腸ポリープ、前立腺癌、各 1 例)、本剤 15 mg 群 5 例 (子宮癌、急性腎盂腎炎、虫垂炎、急性腎障害、子宮内膜腺癌、各 1 例) に認められたが、副作用と判断された事象はなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 5 例 (急性心筋梗塞、胸痛、全身性浮腫、腹部新生物、食道癌、各 1 例)、本剤 10 mg 群 7 例 (悪心、腹部不快感、消化不良、倦怠感、食欲減退、前立腺癌、脳幹梗塞、各 1 例)、本剤 15 mg 群 8 例 (悪心 4 例、便秘、好酸球数増加、子宮内膜腺癌、子宮癌、各 1 例) に認められ、その内、本剤 10 mg 群 5 例 (悪心、腹部不快感、消化不良、倦怠感、食欲減退、各 1 例)、本剤 15 mg 群 6 例 (悪心 4 例、便秘、好酸球数増加、各 1 例) の事象は副作用と判断された。なお、無作為割付けされた症例のうち、mITT 集団から除外された 42 例に死亡例は認められず、重篤な有害事象は本剤 10 mg 群 2 例 (顔面骨骨折、冠動脈疾患、各 1 例)、本剤 15 mg 群 2 例 (軟骨損傷、単径ヘルニア/肝機能異常、各 1 例) に認められたが、副作用と判断された事象はなかった。投与中止に至った有害事象は本剤 15 mg 群 2 例 (悪心、下痢、各 1 例) に認められ、いずれの事象も副作用と判断された。

7.2 2型糖尿病を有さない過体重又は肥満患者を対象とした国際共同第III相試験(CTD5.3.5.1.3:GPHK 試験<2019年12月~2022年4月>)

日本人を含む過体重又は肥満患者⁹⁾ (目標被験者数 2400 例¹⁰⁾、各群 600 例) を対象に、食事療法及び運動療法施行下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

9) 日本、アルゼンチン、ブラジル、中国、インド、メキシコ、ロシア、台湾及び米国 (プエルトリコを含む)

10) 主要評価項目の一つであるベースラインから投与 72 週時までの体重変化率について、本剤 10 mg とプラセボ群及び本剤 15 mg 群とプラセボ群の両方での比較において、平均群間差を 11%、共通の標準偏差を 10%、脱落率を 25%と仮定し、各仮説検定での両側有意水準を 2.5%とした下で t 検定を適用したときに 90%超の検出力を担保することができる目標症例数として各群 600 例 (本剤 5 mg 群も含めて全体 2400 例) が選択された。また、各群 600 例とすることにより、もう一つの主要評価項目である投与 72 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合についても、本剤 10 mg とプラセボ群及び本剤 15 mg 群とプラセボ群の両方での比較において、本剤 10 mg 群又は本剤 15 mg 群の達成割合を 90%、プラセボ群の達成割合を 25%、脱落率を 25%と仮定し、各仮説検定での両側有意水準を 2.5%とした下で Fisher の正確検定を適用したときに 90%超の検出力を担保できるとされた。

主な選択基準は、①BMI が 27 kg/m^2 以上で高血圧¹¹⁾、脂質異常症¹²⁾、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又は BMI が 30 kg/m^2 以上、②体重を減少させるための食事の取組みに 1 回以上失敗している、のいずれも満たす 18 歳以上の過体重又は肥満患者とされた。ただし、糖尿病患者、肥満に対する外科治療を受けた又は受ける予定がある患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期 (2 週間)、投与期 (72 週間)、後観察期 (4 週間) で構成された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 5 mg、本剤 10 mg 又は本剤 15 mg を週 1 回⁶⁾、腹部又は大腿部に皮下投与 (自己注射) とされた。本剤の開始用量は 2.5 mg とされ、各維持用量 (5 mg、10 mg 又は 15 mg) に達するまで 4 週間毎に 2.5 mg ずつ増量することとされた¹³⁾。

無作為割付けされた 2539 例 (プラセボ群 643 例 (日本人 33 例)、本剤 5 mg 群 630 例 (日本人 30 例)、本剤 10 mg 群 636 例 (日本人 30 例)、本剤 15 mg 群 630 例 (日本人 31 例)) 全例が治験薬の投与を 1 回以上受け、GCP 違反が確認された治験施設支援機関が関与した実施医療機関で組み入れられた 22 例を除外⁸⁾した 2517 例 (プラセボ群 637 例 (日本人 27 例)、本剤 5 mg 群 624 例 (日本人 24 例)、本剤 10 mg 群 628 例 (日本人 22 例)、本剤 15 mg 群 628 例 (日本人 29 例)) が mITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、mITT 集団が主な有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 354 例 (プラセボ群 148 例 (日本人 4 例)、本剤 5 mg 群 69 例 (日本人 1 例)、本剤 10 mg 群 73 例 (日本人 1 例)、本剤 15 mg 群 64 例 (日本人 2 例)) であり、中止理由は同意撤回 147 例 (プラセボ群 68 例 (日本人 3 例)、本剤 5 mg 群 28 例 (日本人 1 例)、本剤 10 mg 群 29 例 (日本人 1 例)、本剤 15 mg 群 22 例)、追跡不能 95 例 (プラセボ群 41 例、本剤 5 mg 群 19 例、本剤 10 mg 群 20 例、本剤 15 mg 群 15 例)、有害事象 33 例 (プラセボ群 7 例、本剤 5 mg 群 7 例、本剤 10 mg 群 11 例、本剤 15 mg 群 8 例 (日本人 1 例))、妊娠 16 例 (プラセボ群 4 例、本剤 5 mg 群 4 例、本剤 10 mg 群 3 例、本剤 15 mg 群 5 例)、死亡 10 例 (プラセボ群 4 例、本剤 5 mg 群 4 例、本剤 10 mg 群 1 例、本剤 15 mg 群 1 例)、医師の判断 4 例 (本剤 10 mg 群 3 例、本剤 15 mg 群 1 例)、72 週時の体重測定値の欠測 2 例 (プラセボ群 1 例、本剤 10 mg 群 1 例)、治験実施計画書からの逸脱 1 例 (プラセボ群)、その他 46 例 (プラセボ群 22 例 (日本人 1 例)、本剤 5 mg 群 7 例、本剤 10 mg 群 5 例、本剤 15 mg 群 12 例 (日本人 1 例)) であった。

有効性について、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もプラセボに対する優越性を示すことが試験の成功基準とされ、その結果は表 14 のとおりであり、いずれについてもプラセボに対する本剤 10 mg 及び本剤 15 mg の優越性が示された。

11) 高血圧治療薬で治療中、又は収縮期血圧 130 mmHg 以上、若しくは拡張期血圧 80 mmHg 以上に該当するとされた。

12) 脂質異常症治療薬で治療中、又は LDL コレステロールが 160 mg/dL 以上、トリグリセリドが 150 mg/dL 以上、若しくは HDL コレステロールが男性で 40 mg/dL 未満、女性で 50 mg/dL 未満に該当するとされた。

13) 忍容できない胃腸症状が認められた被験者は、1 回のみ減量 (15 mg を 10 mg に減量、10 mg を 5 mg に減量、5 mg をプラセボに変更) が可能とされ、減量しても忍容できない胃腸症状が認められる場合は中止することとされた。

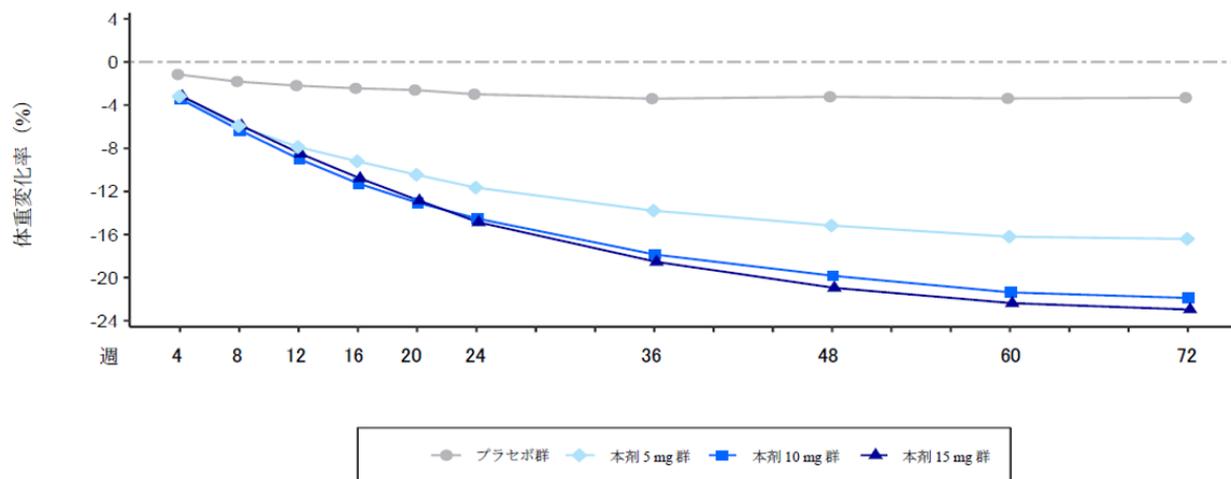
表 14 ベースラインから投与 72 週時までの体重変化率及び投与 72 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合 (GPHK 試験 : mITT 集団)

評価項目	全体集団				日本人部分集団			
	プラセボ群 (637 例)	本剤 5 mg 群 (624 例)	本剤 10 mg 群 (628 例)	本剤 15 mg 群 (628 例)	プラセボ群 (27 例)	本剤 5 mg 群 (24 例)	本剤 10 mg 群 (22 例)	本剤 15 mg 群 (29 例)
ベースラインの体重 (kg)	104.9±21.45 (629 例)	103.2±20.68 (617 例)	106.2±23.29 (621 例)	105.6±22.96 (623 例)	87.9±10.66 (26 例)	89.0±11.12 (24 例)	86.2±13.37 (22 例)	86.6±9.74 (29 例)
投与 72 週時の体重 (kg)	101.5±22.77 (466 例)	86.0±20.58 (535 例)	83.2±23.35 (526 例)	81.8±21.87 (533 例)	88.3±14.76 (22 例)	77.8±10.77 (23 例)	67.5±13.55 (21 例)	68.1±11.60 (24 例)
投与 72 週時の体重変化率 (%)	-3.3±6.96 (466 例)	-16.5±9.13 (535 例)	-21.9±10.16 (526 例)	-22.9±10.16 (533 例)	-0.5±7.34 (22 例)	-12.3±7.26 (23 例)	-22.5±8.41 (21 例)	-22.2±9.40 (24 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 ^{c)} [-20.0, -17.8]	-20.1 ^{c)} [-21.2, -18.9]	—	-11.7 [-16.4, -7.1]	-22.1 [-26.8, -17.4]	-21.8 [-26.2, -17.3]
投与 72 週時の 5%以上体重減少達成割合	34.1 (159/466)	90.3 (483/535)	96.4 (507/526)	96.3 (513/533)	18.2 (4/22)	91.3 (21/23)	100.0 (21/21)	95.8 (23/24)
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 ^{c)} [47.39, 118.17]	74.08 ^{c)} [46.97, 116.82]	—	204.34 [16.00, 2610.24]	873.62 [22.57, 33817.03]	365.61 [24.05, 5558.38]

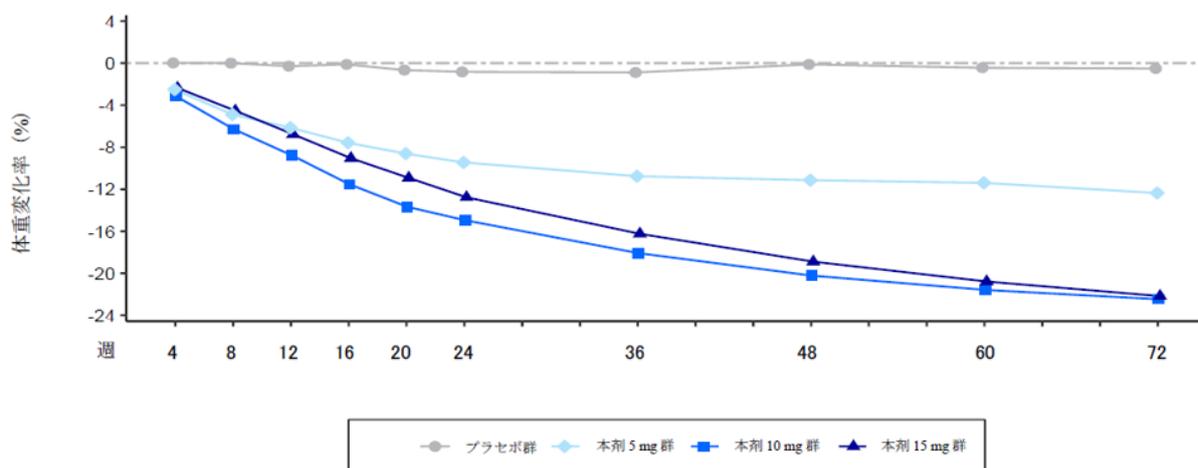
平均値±標準偏差 (評価例数) 又は割合% (該当例数/評価例数)、群間差は最小二乗平均の差 [95%信頼区間]、—: 該当なし

- a) 全体集団は、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。日本人部分集団は、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 MMRM により算出。
- b) 全体集団は、脚注 a)の全体集団における 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。日本人部分集団は、脚注 a)の日本人部分集団における 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) $p < 0.001$ 。本剤 10 mg 群とプラセボ群の比較及び本剤 15 mg 群とプラセボ群の比較にそれぞれ両側有意水準 2.5%が用いられた上で、副次評価項目及び本剤 5 mg 群とプラセボ群との比較も含めてグラフィカルアプローチにより試験全体の第一種の過誤確率は 5%に制御された。

ベースラインから投与 72 週時までの体重変化率の推移は図 2 のとおりであった。また、主な副次評価項目の結果は、表 15 及び表 16 のとおりであった。



症例数	4	8	12	16	20	24	36	48	60	72
プラセボ群	614	596	585	584	578	573	534	494	483	466
本剤 5 mg 群	607	580	584	587	586	589	582	555	542	535
本剤 10 mg 群	605	588	583	575	568	578	564	549	540	526
本剤 15 mg 群	611	592	588	581	577	584	568	550	541	533



症例数	4	8	12	16	20	24	36	48	60	72
プラセボ群	26	25	26	25	24	24	24	24	23	22
本剤 5 mg 群	24	22	24	23	23	23	23	23	23	23
本剤 10 mg 群	22	20	21	21	21	21	21	21	21	21
本剤 15 mg 群	29	26	27	27	27	27	27	24	25	24

図2 ベースラインから投与72週時までの体重変化率の推移 (上図：全体集団、下図：日本人部分集団)
(平均値、GPHK 試験：mITT 集団)

表 15 体重に関連する主な副次評価項目の結果 (GPHK 試験 : mITT 集団)

評価項目	全体集団				日本人部分集団				
	プラセボ群 (637 例)	本剤 5 mg 群 (624 例)	本剤 10 mg 群 (628 例)	本剤 15 mg 群 (628 例)	プラセボ群 (27 例)	本剤 5 mg 群 (24 例)	本剤 10 mg 群 (22 例)	本剤 15 mg 群 (29 例)	
体重減少 達成割合 ^{a)}	10%以上	17.4 (81/466)	75.0 (401/535)	86.1 (453/526)	90.2 (481/533)	9.1 (2/22)	65.2 (15/23)	95.2 (20/21)	95.8 (23/24)
	15%以上	7.3 (34/466)	53.5 (286/535)	74.3 (391/526)	78.2 (417/533)	4.6 (1/22)	30.4 (7/23)	76.2 (16/21)	79.2 (19/24)
	20%以上	1.5 (7/466)	34.0 (182/535)	56.8 (299/526)	64.0 (341/533)	4.6 (1/22)	8.7 (2/23)	61.9 (13/21)	62.5 (15/24)
	25%以上	0.4 (2/466)	17.8 (95/535)	36.9 (194/526)	41.3 (220/533)	0.0 (0/22)	8.7 (2/23)	38.1 (8/21)	33.3 (8/24)
BMI (kg/m ²)	ベースライン	38.3±6.90 (629 例)	37.5±6.63 (617 例)	38.4±7.00 (621 例)	38.1±6.70 (623 例)	31.9±3.42 (26 例)	32.5±4.61 (24 例)	31.6±3.41 (22 例)	31.3±2.88 (29 例)
	投与 72 週時の 変化量	-1.2±2.70 (466 例)	-6.1±3.61 (535 例)	-8.3±4.22 (526 例)	-8.8±4.24 (533 例)	0.0±2.32 (22 例)	-4.0±2.45 (23 例)	-7.1±2.87 (21 例)	-7.2±3.43 (24 例)
腹囲 ^{b)} (cm)	ベースライン	114.1±14.98 (628 例)	113.3±14.26 (616 例)	115.0±15.82 (621 例)	114.4±15.63 (623 例)	101.8±8.55 (26 例)	103.1±8.91 (24 例)	100.2±8.92 (22 例)	100.8±7.44 (29 例)
	投与 72 週時の 変化量	-4.1±8.02 (466 例)	-14.9±10.42 (534 例)	-19.6±10.21 (525 例)	-20.2±10.45 (533 例)	-1.1±6.04 (22 例)	-7.5±7.03 (23 例)	-17.4±7.92 (21 例)	-16.9±8.55 (24 例)

割合% (該当例数/評価例数) 又は平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 投与 72 週時にベースラインから 10%、15%、20%又は 25%以上の体重減少を達成した被験者の割合 (%)。

b) 肋骨下端と腸骨稜の上端の midpoint の高さで測定。

表 16 血糖、血圧及び脂質パラメータに関する主な副次評価項目の結果 (GPHK 試験: mITT 集団)

評価項目	全体集団				日本人部分集団				
	プラセボ群 (637 例)	本剤 5 mg 群 (624 例)	本剤 10 mg 群 (628 例)	本剤 15 mg 群 (628 例)	プラセボ群 (27 例)	本剤 5 mg 群 (24 例)	本剤 10 mg 群 (22 例)	本剤 15 mg 群 (29 例)	
HbA1c (%)	ベースライン	5.57±0.38 (606 例)	5.56±0.36 (602 例)	5.55±0.37 (600 例)	5.55±0.41 (606 例)	5.67±0.39 (26 例)	5.53±0.33 (24 例)	5.54±0.29 (21 例)	5.50±0.33 (26 例)
	投与 72 週時の変化量	-0.08±0.30 (459 例)	-0.41±0.30 (527 例)	-0.49±0.32 (516 例)	-0.51±0.36 (524 例)	-0.03±0.26 (22 例)	-0.49±0.24 (23 例)	-0.66±0.23 (21 例)	-0.66±0.22 (24 例)
空腹時血糖 (mg/dL)	ベースライン	95.77±9.57 (606 例)	95.34±9.84 (603 例)	95.58±10.77 (599 例)	95.18±10.27 (606 例)	95.48±7.76 (26 例)	97.50±7.23 (24 例)	95.31±9.93 (21 例)	97.81±9.58 (27 例)
	投与 72 週時の変化量	0.66±13.50 (457 例)	-7.70±13.47 (524 例)	-9.98±12.02 (517 例)	-10.40±12.63 (521 例)	0.25±10.54 (22 例)	-10.81±6.59 (23 例)	-11.24±7.87 (21 例)	-15.69±8.83 (24 例)
収縮期血圧 (mmHg)	ベースライン	122.7±12.60 (628 例)	123.6±12.52 (618 例)	123.8±12.86 (621 例)	122.9±12.91 (623 例)	124.4±10.50 (26 例)	126.6±11.20 (24 例)	126.2±12.82 (22 例)	127.1±13.56 (29 例)
	投与 72 週時の変化量	-1.1±11.70 (466 例)	-7.5±12.85 (535 例)	-9.1±12.98 (526 例)	-8.0±13.03 (533 例)	-1.8±11.01 (22 例)	-9.7±9.92 (23 例)	-17.3±7.72 (21 例)	-12.9±13.74 (24 例)
拡張期血圧 (mmHg)	ベースライン	79.5±7.91 (628 例)	79.2±8.17 (618 例)	79.9±8.32 (621 例)	79.3±8.21 (623 例)	79.4±8.79 (26 例)	79.1±9.13 (24 例)	79.8±9.74 (22 例)	82.2±10.86 (29 例)
	投与 72 週時の変化量	-1.2±8.23 (466 例)	-5.2±8.76 (535 例)	-6.0±8.82 (526 例)	-4.7±9.23 (533 例)	-0.5±9.49 (22 例)	-5.7±7.57 (23 例)	-10.4±5.39 (21 例)	-8.1±10.90 (24 例)
総コレステロール (mg/dL)	ベースライン	190.0±38.67 (606 例)	191.0±40.03 (603 例)	194.4±38.75 (599 例)	190.9±37.88 (606 例)	204.8±42.53 (26 例)	202.8±36.14 (24 例)	197.6±27.35 (21 例)	217.8±39.96 (27 例)
	投与 72 週時の変化率 (%)	0.52±18.09 (458 例)	-3.68±16.31 (523 例)	-4.60±17.05 (517 例)	-6.46±15.96 (520 例)	1.5±12.74 (22 例)	-10.1±12.49 (23 例)	-13.7±8.92 (21 例)	-15.8±14.79 (24 例)
LDL コレステロール (mg/dL)	ベースライン	113.2±33.29 (573 例)	113.3±32.30 (584 例)	116.3±32.83 (574 例)	114.0±32.66 (582 例)	125.3±26.61 (24 例)	119.5±27.82 (23 例)	121.1±21.88 (21 例)	129.4±34.32 (27 例)
	投与 72 週時の変化率 (%)	3.05±28.63 (456 例)	-1.70±26.60 (514 例)	-3.55±26.37 (511 例)	-5.97±24.89 (515 例)	3.5±16.48 (22 例)	-9.4±16.41 (23 例)	-20.1±13.83 (21 例)	-19.2±25.40 (24 例)
HDL コレステロール (mg/dL)	ベースライン	48.0±12.61 (576 例)	49.2±13.14 (589 例)	48.9±12.73 (577 例)	49.0±12.62 (584 例)	52.1±13.88 (24 例)	53.0±10.93 (23 例)	52.2±9.81 (21 例)	57.7±14.05 (27 例)
	投与 72 週時の変化率 (%)	2.82±17.42 (458 例)	8.68±20.19 (518 例)	10.13±20.77 (515 例)	9.96±20.65 (519 例)	0.17±13.74 (22 例)	3.92±14.99 (23 例)	11.76±15.46 (21 例)	13.11±22.07 (24 例)
トリグリセリド ^{a)} (mg/dL)	ベースライン	146.4±82.81 (606 例)	150.1±151.96 (603 例)	144.0±87.89 (599 例)	142.6±82.01 (606 例)	151.4±77.24 (26 例)	157.8±70.55 (24 例)	121.5±52.48 (21 例)	153.4±64.20 (27 例)
	投与 72 週時の変化率 (%)	0.5±44.65 (457 例)	-18.4±34.76 (522 例)	-19.2±38.52 (515 例)	-24.8±37.73 (518 例)	7.6±49.57 (22 例)	-28.9±31.67 (23 例)	-30.5±22.83 (21 例)	-44.2±24.93 (24 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 空腹時

安全性について、全体集団及び日本人部分集団のいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、それぞれ表 17 及び表 18 のとおりであった。

表 17 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (GPHK 試験 (全体集団) : 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (637 例)		本剤 5 mg 群 (624 例)		本剤 10 mg 群 (628 例)		本剤 15 mg 群 (628 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	71.9 (458)	30.5 (194)	80.9 (505)	55.6 (347)	81.8 (514)	62.3 (391)	78.8 (495)	61.1 (384)
悪心	9.6 (61)	8.0 (51)	24.7 (154)	21.0 (131)	33.4 (210)	30.7 (193)	31.1 (195)	28.5 (179)
下痢	7.2 (46)	5.7 (36)	18.9 (118)	15.4 (96)	21.3 (134)	17.8 (112)	22.9 (144)	19.1 (120)
COVID-19	14.1 (90)	0 (0)	15.1 (94)	0 (0)	15.6 (98)	0 (0)	13.1 (82)	0 (0)
嘔吐	1.7 (11)	0.8 (5)	8.3 (52)	6.7 (42)	10.8 (68)	10.0 (63)	12.3 (77)	10.7 (67)
便秘	5.8 (37)	4.1 (26)	16.7 (104)	13.5 (84)	17.4 (109)	14.0 (88)	11.8 (74)	10.0 (63)
消化不良	4.1 (26)	3.1 (20)	9.0 (56)	7.9 (49)	9.7 (61)	8.1 (51)	11.1 (70)	9.9 (62)
食欲減退	3.3 (21)	3.0 (19)	9.5 (59)	8.8 (55)	11.6 (73)	11.0 (69)	8.6 (54)	7.3 (46)
頭痛	6.6 (42)	1.6 (10)	6.6 (41)	3.4 (21)	6.8 (43)	3.2 (20)	6.5 (41)	3.5 (22)
脱毛症	0.9 (6)	0.3 (2)	5.1 (32)	1.3 (8)	4.9 (31)	1.3 (8)	5.7 (36)	1.1 (7)
おくび	0.6 (4)	0.6 (4)	3.8 (24)	3.8 (24)	5.3 (33)	4.9 (31)	5.6 (35)	5.1 (32)
腹痛	3.3 (21)	2.4 (15)	5.0 (31)	3.5 (22)	5.3 (33)	4.8 (30)	4.9 (31)	4.0 (25)
注射部位反応	0.3 (2)	0.3 (2)	2.9 (18)	2.7 (17)	5.7 (36)	5.6 (35)	4.6 (29)	4.5 (28)
浮動性めまい	2.4 (15)	0.5 (3)	4.2 (26)	2.1 (13)	5.6 (35)	2.2 (14)	4.1 (26)	1.8 (11)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.24.1

表 18 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (GPHK 試験 (日本人部分集団) : 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (27 例)		本剤 5 mg 群 (24 例)		本剤 10 mg 群 (22 例)		本剤 15 mg 群 (29 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	59.3 (16)	11.1 (3)	75.0 (18)	41.7 (10)	63.6 (14)	54.5 (12)	75.9 (22)	51.7 (15)
悪心	3.7 (1)	0 (0)	4.2 (1)	4.2 (1)	13.6 (3)	13.6 (3)	20.7 (6)	17.2 (5)
食欲減退	0 (0)	0 (0)	12.5 (3)	8.3 (2)	4.5 (1)	4.5 (1)	17.2 (5)	17.2 (5)
便秘	7.4 (2)	3.7 (1)	25.0 (6)	20.8 (5)	18.2 (4)	18.2 (4)	13.8 (4)	13.8 (4)
発熱	11.1 (3)	0 (0)	8.3 (2)	0 (0)	13.6 (3)	0 (0)	13.8 (4)	0 (0)
下痢	0 (0)	0 (0)	4.2 (1)	0 (0)	4.5 (1)	4.5 (1)	13.8 (4)	6.9 (2)
腹部不快感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (1)	4.5 (1)	13.8 (4)	13.8 (4)
頭痛	0 (0)	0 (0)	4.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10.3 (3)	3.4 (1)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9.1 (2)	9.1 (2)	6.9 (2)	6.9 (2)
体重減少	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (1)	4.5 (1)	6.9 (2)	6.9 (2)
注射部位反応	0 (0)	0 (0)	4.2 (1)	4.2 (1)	22.7 (5)	22.7 (5)	3.4 (1)	3.4 (1)
齲歯	7.4 (2)	0 (0)	4.2 (1)	0 (0)	9.1 (2)	0 (0)	3.4 (1)	0 (0)
背部痛	3.7 (1)	0 (0)	8.3 (2)	0 (0)	4.5 (1)	0 (0)	3.4 (1)	0 (0)
胃食道逆流性疾患	3.7 (1)	0 (0)	8.3 (2)	4.2 (1)	0 (0)	0 (0)	3.4 (1)	3.4 (1)
胃腸炎	3.7 (1)	0 (0)	4.2 (1)	0 (0)	9.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
接触皮膚炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腹部膨満	0 (0)	0 (0)	8.3 (2)	8.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上咽頭炎	7.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.24.1

死亡例は、プラセボ群 4 例 (肺塞栓症、急性心不全、腸閉塞、虚血性脳卒中、各 1 例)、本剤 5 mg 群 4 例 (COVID-19 肺炎 2 例、肝不全、多発性外傷、各 1 例)、本剤 10 mg 群 1 例 (殺人)、本剤 15 mg 群 1 例 (SARS-CoV-2 検査陽性) に認められ、その内、本剤 5 mg 群 1 例 (肝不全¹⁴⁾) は副作用と判断された。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況は表 19 及び表 20 のとおりであった。

14) 黒人又はアフリカ系アメリカ人の 41 歳女性であり、既往歴として、高血圧及び耐糖能障害を有しており、投与 45 週時、自宅で意識を失っている状態で発見され、同日に集中治療室に入院した。入院中に重症低血糖を発現し、肝性脳症、ショック、及び急性腎障害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、尿薬物スクリーニング検査ではコカイン及びアヘン陽性であった。また SARS-CoV-2 検査で陽性であった。入院から 3 日後、死亡が確認された。

表 19 重篤な有害事象の発現状況 (GPHK 試験：安全性解析対象集団)

群	発現状況	内訳
プラセボ群	6.9 (44/637)	COVID-19 6 例、COVID-19 肺炎 4 例、虫垂炎 3 例、肺塞栓症、変形性関節症 各 2 例、閉塞性膵炎 ^{a)} /胆石症 ^{a)} 、腎癌 ^{a)} 、浮動性めまい ^{b)} 、高血圧/肺塞栓症 ^{c)} 、急性心不全 ^{c)} 、臍出血/子宮頸部腺癌/急性腎障害/腸閉塞 ^{c)} 、創傷、虚血性脳卒中 ^{c)} 、慢性胆嚢炎、慢性胆嚢炎/胆石症、卵巣癌、髄膜腫、後腹膜血腫、椎間孔狭窄、感覚鈍麻、甲状腺乳頭癌/十二指腸潰瘍/遠隔転移を伴う膵癌、憩室炎、胆石症、冠動脈疾患、特発性全股てんかん、心房細動/形質細胞性骨髄腫、高血圧、慢性胆嚢炎、前立腺癌、乳管内増殖性病変、血栓性静脈炎、非心臓性胸痛 各 1 例
本剤 5 mg 群	6.3 (39/624)	COVID-19 肺炎 ^{c)} 6 例、胆石症 ^{a)} 、虫垂炎 ^{b)} 各 3 例、誤嚥/急性呼吸不全/SARS-CoV-2 検査陽性/物質乱用/急性腎障害/肝不全 ^{a)} /脳浮腫、急性膵炎 ^{a)} /急性腎障害/肺炎、麻痺性イレウス ^{a)} 、前立腺癌 ^{b)} 、交通事故/多発性外傷 ^{c)} 、顔面骨折、細菌性大腸炎、異所性妊娠、扁桃周囲膿瘍、不安定狭心症、自然流産、虫垂炎/腹部膿瘍、肺炎、喘息、子宮内膜癌/卵巣胚細胞内胚葉洞腫瘍第 1 期、胆嚢炎、大うつ病/非心臓性胸痛/挫傷、悪性黒色腫、慢性閉塞性肺疾患、胸痛、椎骨脳底動脈卒中、急性心筋梗塞、尿路感染、急性胆嚢炎、肺炎(コロナウイルス感染、COVID-19、視床出血 各 1 例
本剤 10 mg 群	6.7 (42/628)	COVID-19、胆石症 各 3 例、COVID-19 肺炎、胆嚢炎 ^{a)} 、急性胆嚢炎 各 2 例、胆石症 ^{a)} /慢性胆嚢炎 ^{a)} 、胃腸炎/不安障害/神経性過食症 ^{a)} /COVID-19、低血圧/急性呼吸不全/急性腎障害/潰瘍性大腸炎 ^{a)} /敗血症性ショック、自殺企図 ^{a)} 、嘔吐 ^{a)} 、変形性関節症、小腸炎、虚血性脳卒中、COVID-19/肺臓炎、処置による疼痛/便秘、オッディ括約筋機能不全、髄膜腫、腎不全、憩室炎、殺人 ^{c)} 、尿路感染、脛骨骨折/足関節部骨折/足骨折/直腸癌/膀胱癌/子宮脱、腎盂腎炎、回転性めまい、混合性不安抑うつを伴う適応障害、腰椎骨折、心筋梗塞/コロナウイルス性肺炎/直腸炎、急性冠動脈症候群、結核性腹膜炎、悪性黒色腫、インフルエンザ、COVID-19/深部静脈血栓症、呼吸困難、子宮内膜増殖症、COVID-19 肺炎/細菌性肺炎/肺塞栓症 各 1 例
本剤 15 mg 群	5.1 (32/628)	COVID-19 肺炎 3 例、虫垂炎 2 例、慢性胃炎 ^{a)} 、大腸炎 ^{a)} /膵炎 ^{a)} 、嘔吐 ^{a)} 、急性胆嚢炎 ^{a)} 、子宮平滑筋腫 ^{b)} 、SARS-CoV-2 検査陽性 ^{c)} 、甲状腺摘除、乳癌/蜂巣炎、多発性硬化症再発、胆道閉塞/胆管結石、自殺企図、潰瘍性食道炎/胆石症/胃前庭部毛細血管拡張症/誤嚥性肺炎、腎結石症、低血圧、胆石症/慢性胆嚢炎、高血圧切迫症/脳症、平滑筋腫、骨盤内炎症性疾患、胆石症、肛門膿瘍、腎盂腎炎、肺腺癌、腎腫瘍、急性胆管炎、子宮頸部腺扁平上皮癌、髄膜腫、COVID-19 各 1 例

発現状況は発現割合% (発現例数/評価例数) を示す。MedDRA/J ver.24.1

- a) 副作用と判断された事象。なお、プラセボ群の胆石症 3 例中 1 例、本剤 5 mg 群の胆石症 3 例中 2 例、本剤 10 mg 群の胆石症 4 例中 1 例、胆嚢炎 2 例中 1 例が副作用と判断された。
- b) 日本人に発現した事象。なお、本剤 5 mg 群の虫垂炎 4 例中 1 例が日本人であった。
- c) 転帰死亡の事象。なお、プラセボ群の肺塞栓症 3 例中 1 例、本剤 5 mg 群の COVID-19 肺炎 6 例中 2 例が転帰死亡であった。

表 20 投与中止に至った有害事象の発現状況 (GPHK 試験：安全性解析対象集団)

群	発現状況	内訳
プラセボ群	3.1 (20/637)	悪心 ^{a)} 、肺塞栓症 各 2 例、閉塞性膵炎 ^{a)} 、無力症 ^{a)} 、片頭痛 ^{a)} 、腎癌 ^{a)} 、急性心不全、脂肪肝、COVID-19 肺炎、血中カリウム減少、肝酵素上昇、子宮頸部腺癌、遠隔転移を伴う膵癌、形質細胞性骨髄腫、虚血性脳卒中、不安、脱毛症、腹膜形成 各 1 例
本剤 5 mg 群	4.5 (28/624)	悪心 ^{a)} ^{b)} 5 例、下痢 ^{a)} 、COVID-19 肺炎 各 2 例、胃食道逆流性疾患 ^{a)} 、便秘 ^{a)} 、急性膵炎 ^{a)} 、倦怠感 ^{a)} 、胆石症 ^{a)} 、肝不全 ^{a)} 、リパーゼ増加 ^{a)} 、頭痛 ^{a)} 、しゃっくり ^{a)} 、起立性低血圧 ^{a)} 、霧視、消化不良、多発性外傷、前立腺癌、悪性黒色腫、浸潤性乳管癌、安静時振戦、視床出血、呼吸困難 ^{a)} 、各 1 例
本剤 10 mg 群	7.0 (44/628)	悪心 ^{a)} 6 例、下痢 ^{a)} 5 例、嘔吐 ^{a)} 4 例、腹痛 ^{a)} 、便秘 ^{a)} 、胃腸障害 ^{a)} 、腹部膨満 ^{a)} 、血中カルシウム増加 ^{a)} 、発疹 ^{a)} 各 2 例、胃食道逆流性疾患 ^{a)} 、消化不良 ^{a)} 、上腹部痛 ^{a)} 、注射部位発疹 ^{a)} 、肝機能検査値上昇 ^{a)} 、食欲減退 ^{a)} 、筋骨格痛 ^{a)} 、自殺企図 ^{a)} 、回転性めまい、憩室炎、結核性腹膜炎、悪性黒色腫、浮動性めまい、躁病、殺人、人工流産、深部静脈血栓症 各 1 例
本剤 15 mg 群	6.4 (40/628)	悪心 ^{a)} ^{b)} 12 例、下痢 ^{a)} 、腹痛 ^{a)} 各 3 例、胃食道逆流性疾患 ^{a)} ^{b)} 、鼓腸 ^{a)} 各 2 例、消化不良 ^{a)} 、胃腸障害 ^{a)} 、大腸炎 ^{a)} 、薬物不耐性 ^{a)} 、注射部位反応 ^{a)} 、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 ^{a)} 、食欲減退 ^{a)} 、筋肉痛 ^{a)} 、うつ病 ^{a)} 、潰瘍性食道炎、疲労、SARS-CoV-2 検査陽性、子宮頸部腺扁平上皮癌、乳癌、肺腺癌、腎腫瘍、皮膚炎、起立性低血圧 各 1 例

発現状況は発現割合% (発現例数/評価例数) を示す。MedDRA/J ver.24.1

- a) 副作用と判断された事象。なお、本剤 5 mg 群の悪心 5 例中 4 例 (日本人 1 例)、本剤 10 mg 群の悪心 6 例中 5 例、本剤 15 mg 群の悪心 12 例中 11 例 (日本人 1 例)、腹痛 3 例中 2 例、鼓腸 2 例中 1 例が副作用と判断された。
- b) 日本人に発現した事象。なお、本剤 5 mg 群の悪心 5 例中 1 例、本剤 15 mg 群の悪心 12 例中 1 例、胃食道逆流性疾患 2 例中 1 例が日本人であった。

なお、無作為割付けされた症例のうち、mITT 集団から除外された 22 例において、死亡例は本剤 10 mg 群 1 例 (脳卒中 (疑い)) に認められたが、当該事象は副作用とは判断されなかった。重篤な有害事象は本剤 5 mg 群 1 例 (乳管内増殖性病変)、本剤 10 mg 群 2 例 (医療機器位置異常、脳血管発作、各 1 例) に認められ、その内、本剤 5 mg 群の 1 例 (乳管内増殖性病変) は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1 例 (A 型肝炎)、本剤 5 mg 群 2 例 (悪心、乳管内増殖性病変、各 1 例)、本剤 10 mg 群 2 例 (悪心、胃食道逆流性疾患、各 1 例) に認められ、その内、本剤 5 mg 群 2 例

(悪心、乳管内増殖性病変、各 1 例)、本剤 10 mg 群 2 例(悪心、胃食道逆流性疾患、各 1 例)の事象は副作用と判断された。

7.3 2 型糖尿病を有する過体重又は肥満患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.1.4 : GPHL 試験<2021 年 3 月~2023 年 4 月>)

日本人を含む 2 型糖尿病を有する過体重又は肥満患者¹⁵⁾(目標被験者数 900 例¹⁶⁾、各群 300 例)を対象に、食事療法及び運動療法施行下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、①BMI が 27 kg/m² 以上、②2 型糖尿病¹⁷⁾と診断され、スクリーニング時に HbA1c が 7%以上 10%以下、③体重を減少させるための食事の取組みに 1 回以上失敗している、のいずれも満たす 18 歳以上の過体重又は肥満患者とされた。ただし、1 型糖尿病患者、肥満に対する外科治療を受けた又は受ける予定がある患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期(3 週間)、投与期(72 週間)、後観察期(4 週間)で構成された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 10 mg 又は本剤 15 mg を週 1 回⁶⁾、腹部又は大腿部に皮下投与(自己注射)とされた。本剤の開始用量は 2.5 mg とされ、各維持用量(10 mg 又は 15 mg)に達するまで 4 週間毎に 2.5 mg ずつ増量することとされた¹⁸⁾。

無作為割付けされた 938 例(プラセボ群 315 例(日本人 21 例)、本剤 10 mg 群 312 例(日本人 24 例)、本剤 15 mg 群 311 例(日本人 22 例))全例が治験薬の投与を 1 回以上受け、GCP 違反が確認された治験施設支援機関が関与した実施医療機関で組み入れられた 26 例を除外⁸⁾した 912 例(プラセボ群 307 例(日本人 13 例)、本剤 10 mg 群 302 例(日本人 14 例)、本剤 15 mg 群 303 例(日本人 14 例))が mITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、mITT 集団が主な有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 78 例(プラセボ群 34 例、本剤 10 mg 群 16 例、本剤 15 mg 群 28 例(日本人 2 例))であり、中止理由は同意撤回 32 例(プラセボ群 16 例、本剤 10 mg 群 7 例、本剤 15 mg 群 9 例(日本人 1 例))、追跡不能 22 例(プラセボ群 8 例、本剤 10 mg 群 4 例、本剤 15 mg 群 10 例)、有害事象 11 例(プラセボ群 5 例、本剤 10 mg 群 1 例、本剤 15 mg 群 5 例(日本人 1 例))、妊娠 4 例(プラセボ群 2 例、本剤 15 mg 群 2 例)、死亡 2 例(本剤 10 mg 群 2 例)、その他 7 例(プラセボ群 3 例、本剤 10 mg 群 2 例、本剤 15 mg 群 2 例)であった。

有効性について、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もプラセボに対する優越性を示すことが試験の成功基準とされ、その結果は表 21 のとおりであり、プラセボに対する本剤 10 mg 及び本剤 15 mg の優越性が示された。

15) 日本、アルゼンチン、ブラジル、インド、ロシア、台湾及び米国(プエルトリコを含む)

16) 主要評価項目の一つであるベースラインから投与 72 週時までの体重変化率について、本剤 10 mg とプラセボ群及び本剤 15 mg 群とプラセボ群の両方での比較において、平均群間差を 11%、共通の標準偏差を 10%、脱落率を 25%と仮定し、各仮説検定での両側有意水準を 2.5%とした下で t 検定を適用したときに 90%超の検出力を担保することができる目標症例数として各群 300 例(全体 900 例)が選択された。また、各群 300 例とすることにより、もう一つの主要評価項目である投与 72 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合についても、本剤 10 mg とプラセボ群及び本剤 15 mg 群とプラセボ群の両方での比較において、本剤 10 mg 群又は本剤 15 mg 群の達成割合を 90%、プラセボ群の達成割合を 25%、脱落率を 25%と仮定し、各仮説検定での両側有意水準を 2.5%とした下でカイニ乗検定を適用したときに 90%超の検出力を担保することができるとされた。

17) スクリーニング前 3 カ月間一定した治療を受けている患者とされ、食事療法/運動療法のみ、又は DPP-4 阻害薬及び GLP-1 受容体作動薬を除く経口血糖降下薬で治療していてもよいとされた。

18) 忍容できない胃腸症状が認められた被験者は、1 回のみ減量(15 mg を 10 mg に減量、10 mg をプラセボに変更)することが可能とされ、減量しても忍容できない胃腸症状が認められる場合は中止することとされた。

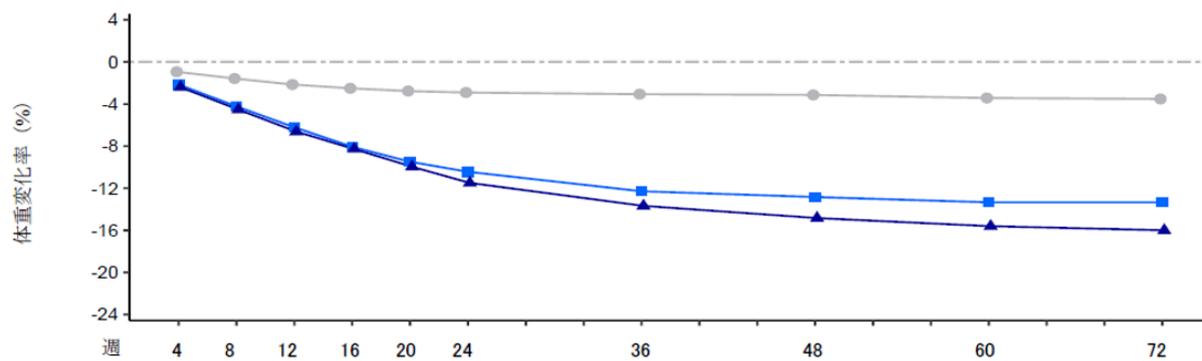
表 21 ベースラインから投与 72 週時までの体重変化率及び投与 72 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合 (GPHL 試験 : mITT 集団)

評価項目	全体集団			日本人部分集団		
	プラセボ群 (307 例)	本剤 10 mg 群 (302 例)	本剤 15 mg 群 (303 例)	プラセボ群 (13 例)	本剤 10 mg 群 (14 例)	本剤 15 mg 群 (14 例)
ベースラインの体重 (kg)	102.1±22.27 (303 例)	101.7±20.84 (299 例)	99.8±20.10 (301 例)	86.5±7.24 (13 例)	89.0±15.78 (14 例)	88.5±10.40 (14 例)
投与 72 週時の体重 (kg)	97.3±22.49 (256 例)	88.5±20.36 (274 例)	84.1±19.51 (259 例)	83.7±9.91 (13 例)	78.1±16.57 (14 例)	80.0±13.74 (12 例)
投与 72 週時の体重変化率 (%)	-3.5±5.87 (256 例)	-13.3±8.38 (274 例)	-16.0±9.70 (259 例)	-3.5±4.93 (13 例)	-12.4±7.96 (14 例)	-10.0±6.93 (12 例)
プラセボ群との群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	—	-10.3 ^{o)} [-11.7, -8.9]	-12.4 ^{o)} [-13.8, -11.1]	—	-8.9 [-14.1, -3.8]	-6.7 [-11.9, -1.5]
投与 72 週時の 5%以上体重減少達成割合	33.6 (86/256)	82.1 (225/274)	87.6 (227/259)	46.2 (6/13)	85.7 (12/14)	75.0 (9/12)
プラセボ群とのオッズ比 ^{b)} [95%信頼区間]	—	11.03 ^{o)} [7.42, 16.39]	14.92 ^{o)} [9.80, 22.71]	—	5.12 [0.84, 31.10]	3.65 [0.70, 19.18]

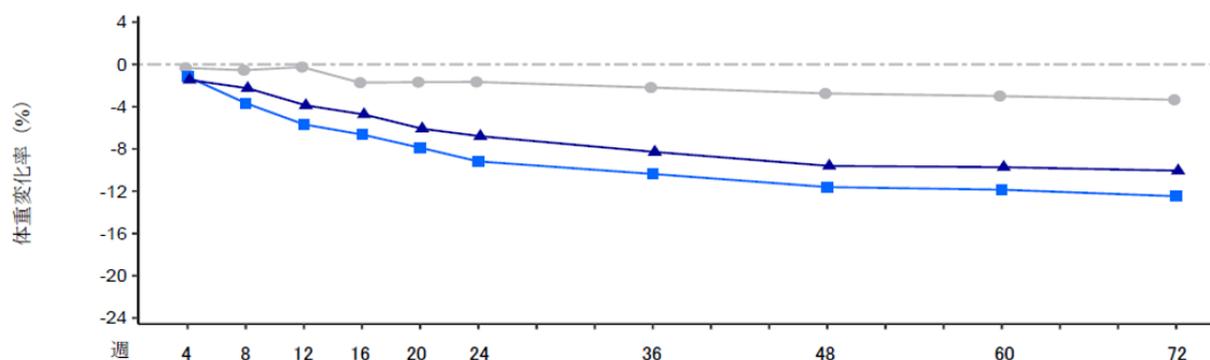
平均値±標準偏差 (評価例数) 又は割合% (該当例数/評価例数)、群間差は最小二乗平均の差 [95%信頼区間]、—: 該当なし

- a) 全体集団は、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。日本人部分集団は、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) 全体集団は、脚注 a)の全体集団における 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。日本人部分集団は、脚注 a)の日本人部分集団における 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、無作為化時に使用していた血糖降下薬の種類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) $p < 0.001$ 。本剤 10 mg 群とプラセボ群の比較及び本剤 15 mg 群とプラセボ群の比較にそれぞれ両側有意水準 2.5%が用いられた上で、副次評価項目も含めてグラフィカルアプローチにより試験全体の第一種の過誤確率は 5%に制御された。

ベースラインから投与 72 週時までの体重変化率の推移は、図 3 のとおりであった。また、主な副次評価項目の結果は、表 22 及び表 23 のとおりであった。



症例数	4	8	12	16	20	24	36	48	60	72
プラセボ群	303	295	291	290	286	282	276	263	260	256
本剤 10 mg 群	297	296	294	288	285	285	283	280	277	274
本剤 15 mg 群	300	296	290	289	287	286	276	272	267	259



症例数	4	8	12	16	20	24	36	48	60	72
プラセボ群	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
本剤 10 mg 群	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
本剤 15 mg 群	14	14	14	14	14	14	14	13	13	12

図3 ベースラインから投与72週までの体重変化率の推移（上図：全体集団、下図：日本人部分集団）
（平均値、GPHL試験：mITT集団）

表 22 体重に関連する主な副次評価項目の結果 (GPHL 試験 : mITT 集団)

評価項目		全体集団			日本人部分集団		
		プラセボ群 (307 例)	本剤 10 mg 群 (302 例)	本剤 15 mg 群 (303 例)	プラセボ群 (13 例)	本剤 10 mg 群 (14 例)	本剤 15 mg 群 (14 例)
体重減少 達成割合 ^{a)}	10%以上	10.2 (26/256)	63.1 (173/274)	71.0 (184/259)	7.7 (1/13)	57.1 (8/14)	50.0 (6/12)
	15%以上	3.1 (8/256)	41.2 (113/274)	54.1 (140/259)	0.0 (0/13)	35.7 (5/14)	16.7 (2/12)
	20%以上	1.2 (3/256)	21.9 (60/274)	34.4 (89/259)	0.0 (0/13)	21.4 (3/14)	16.7 (2/12)
	25%以上	0.4 (1/256)	8.8 (24/274)	17.4 (45/259)	0.0 (0/13)	7.1 (1/14)	0.0 (0/12)
BMI (kg/m ²)	ベースライン	36.8±7.26 (303 例)	36.2±6.41 (299 例)	35.8±6.11 (301 例)	30.8±2.54 (13 例)	32.0±4.00 (14 例)	31.9±4.29 (14 例)
	投与 72 週時 の変化量	-1.3±2.17 (256 例)	-4.9±3.29 (274 例)	-5.8±3.70 (259 例)	-1.0±1.51 (13 例)	-4.0±2.75 (14 例)	-3.2±2.16 (12 例)
腹囲 ^{b)} (cm)	ベースライン	116.4±15.59 (303 例)	114.8±13.96 (299 例)	114.9±13.12 (301 例)	104.5±7.71 (13 例)	104.8±10.33 (14 例)	104.4±6.86 (14 例)
	投与 72 週時 の変化量	-3.8±7.32 (256 例)	-11.2±9.09 (274 例)	-14.1±10.11 (259 例)	-3.7±4.47 (13 例)	-9.3±9.49 (14 例)	-9.8±4.74 (12 例)

割合% (該当例数/評価例数) 又は平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 投与 72 週時にベースラインから 10%、15%、20%又は 25%以上の体重減少を達成した被験者の割合 (%)。

b) 肋骨下端と腸骨稜の上端の中点の高さで測定。

表 23 血糖、血圧及び脂質パラメータに関する主な副次評価項目の結果 (GPHL 試験 : mITT 集団)

評価項目		全体集団			日本人部分集団		
		プラセボ群 (307 例)	本剤 10 mg 群 (302 例)	本剤 15 mg 群 (303 例)	プラセボ群 (13 例)	本剤 10 mg 群 (14 例)	本剤 15 mg 群 (14 例)
HbA1c (%)	ベースライン	7.96±0.84 (282 例)	8.02±0.83 (291 例)	8.07±1.00 (293 例)	7.99±0.85 (13 例)	7.62±0.65 (14 例)	7.99±0.59 (14 例)
	投与 72 週時 の変化量	-0.59±1.04 (165 例)	-2.22±1.00 (265 例)	-2.29±1.12 (249 例)	-0.52±0.83 (11 例)	-1.96±0.78 (14 例)	-2.21±0.62 (12 例)
空腹時血糖 (mg/dL)	ベースライン	157.41±45.61 (282 例)	158.23±42.52 (290 例)	161.87±50.20 (293 例)	143.29±28.62 (13 例)	128.42±11.73 (14 例)	147.85±23.13 (14 例)
	投与 72 週時 の変化量	-9.34±39.89 (162 例)	-50.24±44.36 (264 例)	-53.22±44.93 (250 例)	-12.61±18.93 (11 例)	-35.77±15.46 (14 例)	-44.14±16.94 (12 例)
収縮期血圧 (mmHg)	ベースライン	131.3±11.77 (303 例)	130.6±12.19 (299 例)	130.2±12.23 (301 例)	125.7±8.20 (13 例)	128.2±10.49 (14 例)	130.1±10.42 (14 例)
	投与 72 週時 の変化量	-1.2±13.65 (256 例)	-6.0±14.55 (274 例)	-7.9±13.25 (259 例)	7.3±15.65 (13 例)	-8.9±10.82 (14 例)	-2.7±8.90 (12 例)
拡張期血圧 (mmHg)	ベースライン	79.5±8.39 (303 例)	80.1±8.14 (299 例)	79.8±8.67 (301 例)	81.8±6.96 (13 例)	83.9±8.22 (14 例)	84.4±7.85 (14 例)
	投与 72 週時 の変化量	-0.2±7.75 (256 例)	-2.4±8.67 (274 例)	-2.9±9.78 (259 例)	-0.7±7.33 (13 例)	-6.0±8.42 (14 例)	-2.7±7.19 (12 例)
総コレステロ ール (mg/dL)	ベースライン	179.3±41.86 (284 例)	177.5±43.23 (286 例)	170.9±42.01 (286 例)	182.6±38.34 (13 例)	186.3±30.05 (14 例)	178.4±37.05 (14 例)
	投与 72 週時 の変化率 (%)	3.31±20.73 (255 例)	-1.33±21.65 (272 例)	1.47±23.73 (257 例)	-7.1±10.37 (13 例)	-13.0±12.38 (14 例)	-7.9±17.68 (12 例)
LDL コレステ ロール (mg/dL)	ベースライン	97.9±33.72 (284 例)	96.0±35.20 (286 例)	92.3±35.23 (286 例)	96.5±28.79 (13 例)	104.1±31.74 (14 例)	102.5±36.30 (14 例)
	投与 72 週時 の変化率 (%)	10.80±39.07 (255 例)	10.57±75.67 (272 例)	12.45±48.15 (256 例)	-8.4±22.90 (13 例)	-16.0±17.47 (14 例)	-9.5±24.76 (12 例)
HDL コレステ ロール (mg/dL)	ベースライン	43.9±11.42 (284 例)	45.2±12.42 (286 例)	42.9±10.31 (286 例)	54.4±12.98 (13 例)	56.5±13.73 (14 例)	50.0±8.36 (14 例)
	投与 72 週時 の変化率 (%)	2.58±18.24 (255 例)	8.04±18.96 (272 例)	12.78±25.76 (257 例)	5.51±13.29 (13 例)	2.63±13.18 (14 例)	10.26±15.85 (12 例)
トリグリセリ ド (mg/dL) ^{a)}	ベースライン	191.4±117.88 (284 例)	187.0±143.42 (286 例)	182.5±131.03 (286 例)	158.7±72.20 (13 例)	128.7±44.38 (14 例)	129.8±44.35 (14 例)
	投与 72 週時 の変化率 (%)	1.0±43.14 (255 例)	-19.8±36.77 (272 例)	-21.7±40.79 (257 例)	-13.0±34.19 (13 例)	-23.4±30.08 (14 例)	-33.4±12.43 (12 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 空腹時

安全性について、全体集団のいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は表 24、日本人部分集団のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は表 25 のとおりであった。

表 24 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (GPHL 試験 (全体集団) : 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (307 例)		本剤 10 mg 群 (302 例)		本剤 15 mg 群 (303 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	75.6 (232)	27.0 (83)	76.8 (232)	48.7 (147)	71.3 (216)	47.2 (143)
悪心	6.5 (20)	5.2 (16)	19.9 (60)	17.5 (53)	21.5 (65)	19.5 (59)
下痢	8.8 (27)	6.8 (21)	19.5 (59)	14.9 (45)	21.5 (65)	17.2 (52)
嘔吐	3.3 (10)	2.6 (8)	10.6 (32)	8.3 (25)	12.9 (39)	11.2 (34)
COVID-19	16.9 (52)	0 (0)	17.2 (52)	0 (0)	10.9 (33)	0 (0)
食欲減退	2.3 (7)	2.3 (7)	9.6 (29)	9.3 (28)	9.9 (30)	8.9 (27)
便秘	3.9 (12)	2.0 (6)	7.9 (24)	6.6 (20)	8.9 (27)	5.9 (18)
消化不良	2.9 (9)	2.9 (9)	7.3 (22)	6.3 (19)	7.3 (22)	6.3 (19)
腹痛	2.3 (7)	2.0 (6)	4.0 (12)	2.6 (8)	7.3 (22)	6.3 (19)
おくび	0.7 (2)	0.7 (2)	6.3 (19)	5.6 (17)	4.3 (13)	4.3 (13)
上気道感染	6.8 (21)	0 (0)	3.3 (10)	0 (0)	4.0 (12)	0 (0)
上咽頭炎	5.5 (17)	0 (0)	2.6 (8)	0 (0)	3.0 (9)	0 (0)
浮動性めまい	1.6 (5)	0.3 (1)	5.6 (17)	2.3 (7)	2.6 (8)	1.7 (5)
高血糖	14.3 (44)	0 (0)	2.0 (6)	0 (0)	1.3 (4)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.25.1

表 25 いずれかの投与群 2 例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (GPHL 試験 (日本人部分集団) : 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (13 例)		本剤 10 mg 群 (14 例)		本剤 15 mg 群 (14 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	92.3 (12)	7.7 (1)	92.9 (13)	50.0 (7)	92.9 (13)	35.7 (5)
筋肉痛	15.4 (2)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)	21.4 (3)	0 (0)
便秘	0 (0)	0 (0)	7.1 (1)	7.1 (1)	21.4 (3)	14.3 (2)
胃腸炎	15.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	21.4 (3)	7.1 (1)
下痢	0 (0)	0 (0)	35.7 (5)	35.7 (5)	14.3 (2)	7.1 (1)
COVID-19	0 (0)	0 (0)	21.4 (3)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)
発熱	23.1 (3)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)
上咽頭炎	7.7 (1)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)
抜歯	7.7 (1)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)
悪心	0 (0)	0 (0)	7.1 (1)	7.1 (1)	14.3 (2)	14.3 (2)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	7.1 (1)	7.1 (1)	14.3 (2)	14.3 (2)
注射部位反応	0 (0)	0 (0)	7.1 (1)	7.1 (1)	14.3 (2)	14.3 (2)
白内障	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)
口腔咽頭痛	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)
関節痛	15.4 (2)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)
リパーゼ増加	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)	14.3 (2)	0 (0)	0 (0)
腹部不快感	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)	14.3 (2)	0 (0)	0 (0)
浮動性めまい	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)	7.1 (1)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.25.1

死亡例は、本剤 10 mg 群 2 例 (フェーム吸引性呼吸障害、心肺停止、各 1 例) に認められたが、副作用と判断された事象はなかった。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況は表 26 及び表 27 のとおりであった。

表 26 重篤な有害事象の発現状況 (GPHL 試験：安全性解析対象集団)

群	発現状況	内訳
プラセボ群	7.5 (23/307)	出血性腸憩室 ^{a)} 、うつ心性心不全 ^{a)} 、閉塞性膵炎 ^{a)} /急性胆嚢炎 ^{a)} 、急性心筋梗塞、冠動脈疾患、上部消化管出血、急性胆嚢炎、胆石症、COVID-19 肺炎、穿孔性虫垂炎、壊疽、骨髄炎、足関節部骨折、膀胱結石/処置後尿尿/発熱、変形性関節症、脊椎すべり症、結腸腺癌、貧血/結腸癌、浸潤性乳癌、白血病、マンデル細胞リンパ腫、COVID-19 肺炎/一過性脳虚血発作/急性腎障害、糖尿病性足病変 各 1 例
本剤 10 mg 群	5.6 (17/302)	心室性期外収縮 ^{a)} 、低ナトリウム血症 ^{a)} /急性腎障害、急性腎障害 ^{a)} 、心肺停止 ^{a)} 、フェューム吸引性呼吸障害 ^{a)} 、不安定狭心症/血管偽動脈瘤、心房細動/心房粗動、急性胆嚢炎/胆道仙痛、胃腸炎/一過性脳虚血発作、COVID-19、四肢外傷性切断、胃腸炎/脱水/急性腎障害、出血性卒中、腎結石症/絞扼性膵径ヘルニア、腺筋症、低血圧、末梢静脈疾患 各 1 例
本剤 15 mg 群	8.6 (26/303)	急性胆嚢炎 ^{a)} 、蜂巣炎、急性膵炎/胆石症 各 2 例、下痢 ^{a)} /嘔吐 ^{a)} 、鎖骨骨折 ^{a)} 、脱水 ^{a)} 、不安定狭心症/冠動脈閉塞、心不全、心室性不整脈、上部消化管出血、内臓ヘルニア、非心臓性胸痛、虫垂炎、シヤント血栓症、腱断裂、低ナトリウム血症、前立腺癌、結腸腺癌、子宮内膜癌、胃新生物、虚血性脳卒中、血腫、虚血性脳卒中/大腿骨骨折 各 1 例

発現状況は発現割合% (発現例数/評価例数) を示す。MedDRA/J ver.25.1

- a) 副作用と判断された事象。なお、プラセボ群の急性胆嚢炎 2 例中 1 例、本剤 10 mg 群の急性腎障害 3 例中 1 例、本剤 15 mg 群の急性胆嚢炎 2 例中 1 例が副作用と判断された。
 b) 日本人に発現した事象。
 c) 転帰死亡の事象。

表 27 投与中止に至った有害事象の発現状況 (GPHL 試験：安全性解析対象集団)

群	発現状況	内訳
プラセボ群	3.9 (12/307)	腹痛 ^{a)} 、閉塞性膵炎 ^{a)} 、過敏症 ^{a)} 、頭痛 ^{a)} 、不眠症 ^{a)} 、コントロール不良の糖尿病、高血糖、結腸腺癌、結腸癌、浸潤性乳癌、白血病、マンデル細胞リンパ腫 各 1 例
本剤 10 mg 群	4.0 (12/302)	嘔吐 ^{a)} 、血中カルシトニン増加 ^{a)} 各 2 例、悪心 ^{a)} 、低ナトリウム血症 ^{a)} 、心肺停止、糖尿病網膜症、フェューム吸引性呼吸障害、関節痛、うつ病、胃バイパス 各 1 例
本剤 15 mg 群	7.3 (22/303)	下痢 ^{a)} 5 例、悪心 ^{a)} 3 例、胃腸炎 ^{a)} 、腹痛 ^{a)} 、便秘 ^{a)} 、糖尿病性胃不全麻痺 ^{a)} 、急性胆嚢炎 ^{a)} 、血圧上昇 ^{a)} 、体重減少 ^{a)} 、傾眠 ^{a)} 、膵嚢胞、急性膵炎、無力症、結腸腺癌、胃新生物、前立腺癌 各 1 例

発現状況は発現割合% (発現例数/評価例数) を示す。MedDRA/J ver.25.1

- a) 副作用と判断された事象。なお、本剤 10 mg 群の嘔吐 2 例中 1 例、血中カルシトニン増加 2 例中 1 例が副作用と判断された。
 b) 日本人に発現した事象。

なお、無作為割付けされた症例のうち、mITT 集団から除外された 26 例において、死亡例は認められず、重篤な有害事象は本剤 10 mg 群 1 例 (挫傷/腎損傷)、本剤 15 mg 群 1 例 (COVID-19 肺炎) に認められたが、副作用と判断された事象はなかった。また、投与中止に至った有害事象は、本剤 10 mg 群 2 例 (膵酵素増加 2 例)、本剤 15 mg 群 1 例 (悪心) に認められ、いずれの事象も副作用と判断された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 体重減少効果について

申請者は、以下のように説明している。肥満症患者を対象とした国内第 III 相試験 (GPHZ 試験)、2 型糖尿病を有さない過体重又は肥満患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (GPHK 試験) 及び 2 型糖尿病を有する過体重又は肥満患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (GPHL 試験) のいずれの試験においても、主要評価項目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について、プラセボに対する本剤 10 mg 及び本剤 15 mg の優越性が示された (表 9、表 14 及び表 21)。本剤の用量間の比較について、GPHK 試験では本剤 10 mg 群と本剤 15 mg 群で各主要評価項目の結果が同程度であったものの、他の 2 試験では本剤 15 mg 群で本剤 10 mg 群よりも大きな改善が認められた。体重に関連する主な副次評価項目について、GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験のいずれにおいても、本剤群ではプラセボ群と比較して体重減少達成割合が高く、BMI 及び腹囲の減少の程度も大きかった (表 10、表 15 及び表 22)。本剤の用量間の比較について、GPHK 試験では、BMI 及び腹囲のベースラインからの変化量は本剤 10 mg 群と本剤 15 mg 群で同程度であったが、体重減少達成割合は本剤 10 mg 群と比較して本剤 15 mg 群で高い傾向が認められ、GPHZ 及び GPHL 試験では、

いずれの評価項目においても本剤 10 mg 群と比較して本剤 15 mg 群でより大きく改善する傾向が認められた。GPHZ 試験では、内臓脂肪組織面積に対する効果も検討され、ベースラインから投与 72 週時までの内臓脂肪組織面積の減少の程度はプラセボ群と比較して本剤群で大きく、本剤 15 mg 群では本剤 10 mg 群よりも大きかった (表 10)。ベースラインから投与 72 週時までの体重変化率は、糖尿病の患者が除外されていた GPHZ 及び GPHK 試験と比較して、2 型糖尿病を有する患者を対象とした GPHL 試験で小さい傾向が認められたが、他の GLP-1 受容体作動薬における過体重又は肥満患者を対象とした臨床試験でも同様の傾向が認められている (Lancet 2021; 397: 971-84、N Engl J Med 2021; 384: 989-1002 等)。

国際共同第 III 相試験 (GPHK 及び GPHL 試験) の日本人部分集団における有効性に関して、以下のように検討した。外因性民族的要因について、肥満症又は肥満若しくは過体重の診断基準は各国のガイドラインにより異なり、各国で承認されている治療薬の種類は異なるものの、肥満に関する概念に明らかな民族差はなく、体重減少率を治療薬の評価指標とすることは国内外で共通した認識であると考えられる。また、内因性民族的要因のうち、本剤の薬物動態について、外国人患者と比較して日本人患者で本剤の曝露量が高い傾向が認められ、その要因は体重の違いにあると考えた (「6.R.1 国内外の薬物動態の比較について」の項を参照)。

GPHK 及び GPHL 試験における全体集団と日本人部分集団におけるベースラインの被験者背景は、表 28 及び表 29 のとおりであり、全体集団と比較して日本人部分集団では、女性及び低 HDL コレステロール血症を有する被験者の割合並びに体重及び BMI の平均値が低かった。GPHK 及び GPHL 試験の日本人部分集団の被験者背景は、国内第 III 相試験 (GPHZ 試験) におけるベースラインの被験者背景 (表 30) と同様であった。

表 28 ベースラインの被験者背景 (GPHK 試験 : mITT 集団)

項目	全体集団 (2517 例)				日本人部分集団 (102 例)				
	プラセボ群 (637 例)	本剤 5 mg 群 (624 例)	本剤 10 mg 群 (628 例)	本剤 15 mg 群 (628 例)	プラセボ群 (27 例)	本剤 5 mg 群 (24 例)	本剤 10 mg 群 (22 例)	本剤 15 mg 群 (29 例)	
年齢	平均値±標準偏差	44.4±12.6	45.5±12.7	44.5±12.3	44.8±12.3	43.9±11.0	47.7±10.8	45.5±13.7	47.8±10.8
(歳)	65 歳未満 ^{a)}	94.7 (603)	91.8 (573)	95.4 (599)	94.4 (593)	100.0 (27)	95.8 (23)	90.9 (20)	89.7 (26)
	65 歳以上 ^{a)}	5.3 (34)	8.2 (51)	4.6 (29)	5.6 (35)	0 (0)	4.2 (1)	9.1 (2)	10.3 (3)
性別 ^{a)}	男性	31.9 (203)	32.2 (201)	32.6 (205)	32.3 (203)	63.0 (17)	62.5 (15)	68.2 (15)	65.5 (19)
	女性	68.1 (434)	67.8 (423)	67.4 (423)	67.7 (425)	37.0 (10)	37.5 (9)	31.8 (7)	34.5 (10)
	体重 (kg)	104.9±21.41	103.1±20.64	106.1±23.28	105.6±22.94	87.4±10.76	89.0±11.12	86.2±13.37	86.6±9.74
BMI (kg/ m ²)	平均値±標準偏差	38.2±6.89	37.5±6.62	38.3±7.00	38.1±6.70	31.9±3.38	32.5±4.61	31.6±3.42	31.3±2.88
	30 未満 ^{a)}	3.6 (23)	5.4 (34)	5.6 (35)	6.4 (40)	37.0 (10)	29.2 (7)	36.4 (8)	34.5 (10)
	30 以上 35 未満 ^{a)}	35.0 (223)	38.5 (240)	32.8 (206)	31.5 (198)	44.4 (12)	50.0 (12)	54.5 (12)	55.2 (16)
	35 以上 40 未満 ^{a)}	28.1 (179)	27.7 (173)	29.5 (185)	28.3 (178)	14.8 (4)	16.7 (4)	9.1 (2)	10.3 (3)
	40 以上 ^{a)}	33.3 (212)	28.4 (177)	32.2 (202)	33.8 (212)	3.7 (1)	4.2 (1)	0 (0)	0 (0)
	高トリグリセリド血症 あり ^{a)b)}	36.4 (232)	34.6 (216)	32.6 (205)	34.6 (217)	44.4 (12)	45.8 (11)	22.7 (5)	41.4 (12)
	高 LDL コレステロール 血症あり ^{a)c)}	18.9 (120)	17.9 (111)	22.2 (139)	18.2 (114)	25.9 (7)	20.8 (5)	31.8 (7)	37.9 (11)
	低 HDL コレステロール 血症あり ^{a)d)}	27.6 (176)	25.2 (157)	26.8 (168)	25.0 (157)	7.4 (2)	8.3 (2)	9.1 (2)	6.9 (2)
	高血圧あり ^{a)e)}	30.6 (195)	32.2 (201)	32.2 (202)	33.0 (207)	22.2 (6)	45.8 (11)	50.0 (11)	48.3 (14)

平均値±標準偏差

a) 該当する被験者の割合% (該当例数)。

b) 空腹時トリグリセリド 150 mg/dL 以上と定義した。

c) LDL コレステロール 140 mg/dL 以上と定義した。

d) HDL コレステロール 40 mg/dL 未満と定義した。

e) GPHK 試験の選択基準で定義した高血圧。

表 29 ベースラインの被験者背景 (GPHL 試験: mITT 集団)

項目		全体集団 (912 例)			日本人部分集団 (41 例)		
		プラセボ群 (307 例)	本剤 10 mg 群 (302 例)	本剤 15 mg 群 (303 例)	プラセボ群 (13 例)	本剤 10 mg 群 (14 例)	本剤 15 mg 群 (14 例)
年齢 (歳)	平均値 ±標準偏差	54.8±10.5	54.3±10.8	53.8±10.7	55.7±9.5	52.6±10.1	52.5±10.7
	65 歳未満 ^{a)}	82.1 (252)	82.5 (249)	82.2 (249)	84.6 (11)	85.7 (12)	85.7 (12)
	65 歳以上 ^{a)}	17.9 (55)	17.5 (53)	17.8 (54)	15.4 (2)	14.3 (2)	14.3 (2)
性別 ^{a)}	男性	48.5 (149)	48.3 (146)	48.2 (146)	69.2 (9)	71.4 (10)	78.6 (11)
	女性	51.5 (158)	51.7 (156)	51.8 (157)	30.8 (4)	28.6 (4)	21.4 (3)
体重 (kg)		102.0±22.27	101.5±20.86	99.9±20.10	86.5±7.24	89.0±15.78	88.5±10.40
BMI (kg/m ²)	平均値 ±標準偏差	36.8±7.25	36.2±6.39	35.8±6.09	30.8±2.54	32.0±4.00	31.9±4.29
	30 未満 ^{a)}	15.0 (46)	17.2 (52)	15.8 (48)	46.2 (6)	28.6 (4)	28.6 (4)
	30 以上 35 未満 ^{a)}	33.9 (104)	29.8 (90)	36.6 (111)	46.2 (6)	50.0 (7)	50.0 (7)
	35 以上 40 未満 ^{a)}	23.1 (71)	31.1 (94)	27.4 (83)	7.7 (1)	14.3 (2)	14.3 (2)
	40 以上 ^{a)}	28.0 (86)	21.9 (66)	20.1 (61)	0 (0)	7.1 (1)	7.1 (1)
HbA1c (%)		7.99±0.84	8.00±0.84	8.06±1.00	7.99±0.85	7.62±0.65	7.99±0.59
高トリグリセリド血症あり ^{a)b)}		58.0 (178)	48.7 (147)	54.1 (164)	53.8 (7)	35.7 (5)	21.4 (3)
高 LDL コレステロール血症あり ^{a)c)}		9.8 (30)	8.9 (27)	9.6 (29)	7.7 (1)	14.3 (2)	21.4 (3)
低 HDL コレステロール血症あり ^{a)d)}		42.0 (129)	38.4 (116)	42.2 (128)	7.7 (1)	7.1 (1)	14.3 (2)
高血圧症あり ^{a)}		69.1 (212)	64.9 (196)	65.7 (199)	61.5 (8)	50.0 (7)	64.3 (9)

平均値±標準偏差

a) 該当する被験者の割合% (該当例数)。

b) 空腹時トリグリセリド 150 mg/dL 以上と定義した。

c) LDL コレステロール 140 mg/dL 以上と定義した。

d) HDL コレステロール 40 mg/dL 未満と定義した。

表 30 ベースラインの被験者背景 (GPHZ 試験: mITT 集団)

項目		全体集団 (225 例)		
		プラセボ群 (75 例)	本剤 10 mg 群 (73 例)	本剤 15 mg 群 (77 例)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	52.3±10.9	49.0±10.9	51.1±10.3
	65 歳未満 ^{a)}	86.7 (65)	93.2 (68)	90.9 (70)
	65 歳以上 ^{a)}	13.3 (10)	6.8 (5)	9.1 (7)
性別 ^{a)}	男性	60.0 (45)	58.9 (43)	58.4 (45)
	女性	40.0 (30)	41.1 (30)	41.6 (32)
体重 (kg)		92.0±15.25	92.4±14.99	91.7±14.78
BMI (kg/m ²)	平均値±標準偏差	33.7±4.88	33.2±4.12	33.6±4.31
	30 未満 ^{a)}	32.0 (24)	27.4 (20)	26.0 (20)
	30 以上 35 未満 ^{a)}	33.3 (25)	39.7 (29)	39.0 (30)
	35 以上 40 未満 ^{a)}	22.7 (17)	27.4 (20)	27.3 (21)
	40 以上 ^{a)}	12.0 (9)	5.5 (4)	7.8 (6)
HbA1c (%)		5.67±0.32	5.65±0.33	5.66±0.36
高トリグリセリド血症あり ^{a)b)}		54.7 (41)	54.8 (40)	57.1 (44)
高 LDL コレステロール血症あり ^{a)c)}		36.0 (27)	37.0 (27)	42.9 (33)
低 HDL コレステロール血症あり ^{a)d)}		24.0 (18)	24.7 (18)	18.2 (14)
高血圧症あり ^{a)}		54.7 (41)	53.4 (39)	51.9 (40)

平均値±標準偏差

a) 該当する被験者の割合% (該当例数)。

b) 空腹時トリグリセリド 150 mg/dL 以上と定義した。

c) LDL コレステロール 140 mg/dL 以上と定義した。

d) HDL コレステロール 40 mg/dL 未満と定義した。

主要評価項目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について、GPHK 及び GPHL 試験ともに日本人部分集団の結果は全体集団の結果と同様の傾向であった (表 14 及び表 21)。

GPHK 及び GPHL 試験の日本人部分集団と全体集団で分布に違いが認められた被験者背景である性別、体重及び BMI について、それぞれを因子とした部分集団別にベースラインから投与 72 週時までの

体重変化率を検討した結果、男性と比較して女性で体重変化率が大きい傾向が認められたものの、日本人部分集団と全体集団では同様の傾向であった。その他の背景因子については、一部の部分集団の被験者数が非常に少なく検討に限界はあるものの、日本人部分集団と全体集団のいずれにおいても部分集団間で大きな違いは認められなかった（表 31 及び表 32）。

表 31 被験者背景の違いによるベースラインから投与 72 週までの体重変化率の比較（GPHK 試験：mITT 集団）

項目		全体集団				日本人部分集団			
		プラセボ群 (637 例)	本剤 5 mg 群 (624 例)	本剤 10 mg 群 (628 例)	本剤 15 mg 群 (628 例)	プラセボ群 (27 例)	本剤 5 mg 群 (24 例)	本剤 10 mg 群 (22 例)	本剤 15 mg 群 (29 例)
性別	男性	-2.4±6.39 (159 例)	-12.7±7.72 (173 例)	-17.8±9.02 (168 例)	-18.3±9.12 (173 例)	-1.5±7.87 (16 例)	-14.5±7.24 (15 例)	-19.6±6.83 (15 例)	-19.7±8.45 (16 例)
	女性	-3.8±7.19 (307 例)	-18.3±9.21 (362 例)	-23.7±10.12 (358 例)	-25.2±9.89 (360 例)	2.2±5.35 (6 例)	-8.2±5.61 (8 例)	-29.7±8.14 (6 例)	-27.2±9.75 (8 例)
体重 (kg)	85 未満	-3.9±7.34 (86 例)	-18.4±8.92 (97 例)	-22.0±9.48 (90 例)	-22.0±10.09 (95 例)	-0.7±6.15 (11 例)	-11.6±6.19 (10 例)	-25.2±8.06 (10 例)	-22.8±9.80 (11 例)
	85 以上 100 未満	-3.6±6.84 (135 例)	-17.2±9.10 (191 例)	-23.0±9.54 (159 例)	-23.6±10.02 (142 例)	-2.7±8.99 (7 例)	-12.2±9.07 (10 例)	-18.8±8.63 (8 例)	-19.6±9.46 (10 例)
	100 以上 115 未満	-2.7±7.14 (114 例)	-16.1±9.21 (128 例)	-24.0±10.04 (119 例)	-24.5±9.90 (139 例)	4.0±7.08 (4 例)	-13.0±3.71 (2 例)	-20.1±7.56 (2 例)	-28.4±6.55 (3 例)
	115 以上	-3.1±6.68 (131 例)	-14.2±8.87 (119 例)	-19.1±10.68 (158 例)	-21.5±10.40 (157 例)	— (0 例)	-19.6 (1 例)	-30.3 (1 例)	— (0 例)
BMI (kg/m ²)	30 未満	-3.6±6.99 (18 例)	-15.7±7.11 (28 例)	-17.8±9.38 (30 例)	-18.4±6.70 (26 例)	-5.6±7.23 (9 例)	-13.0±6.54 (7 例)	-22.1±6.18 (8 例)	-17.7±4.86 (5 例)
	30 以上 35 未満	-3.6±7.03 (170 例)	-17.1±9.07 (207 例)	-21.9±9.31 (173 例)	-21.4±10.71 (175 例)	2.0±4.40 (8 例)	-13.0±8.00 (11 例)	-21.8±10.36 (11 例)	-22.0±10.14 (16 例)
	35 以上 40 未満	-2.7±6.55 (122 例)	-15.8±9.54 (155 例)	-22.7±9.52 (149 例)	-25.0±9.78 (151 例)	4.1±6.99 (4 例)	-7.4±5.89 (4 例)	-27.9±3.40 (2 例)	-30.5±6.59 (3 例)
	40 以上	-3.5±7.21 (156 例)	-16.5±9.13 (145 例)	-21.8±11.46 (174 例)	-23.3±9.97 (181 例)	7.2 (1 例)	-19.6 (1 例)	— (0 例)	— (0 例)

単位：%、平均値±標準偏差（評価例数）、—：該当なし

表 32 被験者背景の違いによるベースラインから投与 72 週までの体重変化率の比較（GPHL 試験：mITT 集団）

項目		全体集団			日本人部分集団		
		プラセボ群 (307 例)	本剤 10 mg 群 (302 例)	本剤 15 mg 群 (303 例)	プラセボ群 (13 例)	本剤 10 mg 群 (14 例)	本剤 15 mg 群 (14 例)
性別	男性	-2.9±5.49 (124 例)	-11.8±7.77 (134 例)	-14.0±9.37 (127 例)	-3.1±5.23 (9 例)	-11.0±5.95 (10 例)	-8.5±5.98 (10 例)
	女性	-4.1±6.17 (132 例)	-14.8±8.71 (140 例)	-17.9±9.67 (132 例)	-4.2±4.84 (4 例)	-16.0±12.03 (4 例)	-18.0±7.48 (2 例)
体重 (kg)	85 未満	-3.5±6.23 (61 例)	-13.8±7.01 (49 例)	-16.4±10.25 (51 例)	-7.0±4.29 (4 例)	-13.4±7.60 (6 例)	-15.5±7.72 (4 例)
	85 以上 100 未満	-3.4±4.78 (85 例)	-12.3±8.19 (100 例)	-16.3±10.40 (98 例)	-1.9±4.52 (9 例)	-12.7±9.92 (6 例)	-7.3±5.07 (6 例)
	100 以上 115 未満	-4.4±7.46 (51 例)	-13.3±8.23 (69 例)	-12.6±8.31 (51 例)	— (0 例)	-6.8 (1 例)	-7.2±6.40 (2 例)
	115 以上	-2.9±5.42 (59 例)	-14.8±9.86 (56 例)	-18.2±8.54 (59 例)	— (0 例)	-10.3 (1 例)	— (0 例)
BMI (kg/m ²)	30 未満	-4.3±6.30 (38 例)	-11.3±7.35 (43 例)	-14.9±8.29 (38 例)	-5.8±4.15 (6 例)	-13.5±6.98 (4 例)	-11.6±9.02 (3 例)
	30 以上 35 未満	-2.8±5.48 (93 例)	-12.5±8.11 (83 例)	-14.1±10.52 (95 例)	-0.1±3.72 (6 例)	-10.4±7.03 (7 例)	-8.7±7.49 (7 例)
	35 以上 40 未満	-4.6±6.53 (58 例)	-13.8±7.95 (87 例)	-18.3±10.02 (73 例)	-9.3 (1 例)	-20.2±13.97 (2 例)	-11.8 (1 例)
	40 以上	-3.2±5.50 (67 例)	-15.3±9.65 (61 例)	-16.9±7.98 (53 例)	— (0 例)	-6.8 (1 例)	-12.7 (1 例)

単位：%、平均値±標準偏差（評価例数）、—：該当なし

なお、国内第 III 相試験（GPHZ 試験）における性別、体重及び BMI 別のベースラインから投与 72 週までの体重変化率は表 33 のとおりであり、GPHK 及び GPHL 試験（表 31 及び表 32）と同様に、男性

と比較して女性で体重変化率が大きい傾向が認められたものの、その他の背景因子については、部分集団間で大きな違いは認められなかった。

表 33 被験者背景の違いによるベースラインから投与 72 週時までの体重変化率 (GPHZ 試験 : mITT 集団)

項目		プラセボ群 (75 例)	本剤 10 mg 群 (73 例)	本剤 15 mg 群 (77 例)
性別	男性	-1.7±4.68 (40 例)	-17.6±7.83 (32 例)	-19.8±8.00 (38 例)
	女性	-2.1±5.39 (26 例)	-19.3±7.39 (27 例)	-26.6±8.72 (27 例)
体重 (kg)	85 未満	-2.7±5.13 (23 例)	-21.9±5.58 (20 例)	-23.1±8.92 (19 例)
	85 以上 100 未満	-1.0±4.72 (23 例)	-19.1±8.19 (22 例)	-23.0±10.08 (28 例)
	100 以上 115 未満	-1.7±5.38 (13 例)	-11.5±5.94 (12 例)	-20.3±7.52 (13 例)
	115 以上	-1.9±4.76 (7 例)	-17.4±5.87 (5 例)	-24.6±5.25 (5 例)
BMI (kg/m ²)	30 未満	-2.0±5.15 (21 例)	-22.3±4.75 (14 例)	-18.6±7.70 (15 例)
	30 以上 35 未満	-1.8±5.34 (21 例)	-19.5±9.31 (24 例)	-23.7±9.71 (25 例)
	35 以上 40 未満	-2.0±5.09 (16 例)	-13.7±4.73 (18 例)	-23.9±9.15 (19 例)
	40 以上	-1.2±3.64 (8 例)	-18.7±4.97 (3 例)	-23.9±5.52 (6 例)

単位 : %、平均値±標準偏差 (評価例数)

肥満に関連する健康障害別の体重に関する有効性について、ベースラインにおける各健康障害の状態又は有無別のベースラインから投与 72 週時までの体重変化率は、表 34 及び表 35 のとおりであった。糖代謝については、前述のとおり、2 型糖尿病を有する患者を対象とした GPHL 試験では、糖尿病の患者が除外されていた GPHZ 及び GPHK 試験と比較して体重変化率が小さかったが、GPHZ 及び GPHK 試験における糖代謝の状態別の部分集団間の体重変化率に大きな違いは認められなかった。高血圧及び脂質異常症については、いずれもその有無別の体重変化率に大きな差は認められなかった。

表 34 肥満に関連する健康障害別のベースラインから投与 72 週までの体重変化率 (GPHZ 試験: mITT 集団)

項目		プラセボ群 (75 例)	本剤 10 mg 群 (73 例)	本剤 15 mg 群 (77 例)	
糖代謝	IGT	-2.4±5.02 (47 例)	-19.7±6.88 (35 例)	-22.2±9.27 (40 例)	
	正常	-0.4±4.55 (19 例)	-16.5±8.36 (24 例)	-23.2±8.42 (25 例)	
高血圧症	あり	-2.0±5.00 (35 例)	-18.6±6.27 (29 例)	-20.9±8.38 (32 例)	
	なし	-1.7±4.94 (31 例)	-18.1±8.82 (30 例)	-24.2±9.21 (33 例)	
脂質異常症	トリグリセリド ^{a)}	150 mg/dL 以上	-1.6±5.20 (36 例)	-18.4±8.11 (29 例)	-21.7±8.88 (37 例)
		150 mg/dL 未満	-2.1±4.67 (30 例)	-18.3±7.24 (30 例)	-23.8±8.93 (28 例)
	LDL コレステロール	140 mg/dL 以上	-1.4±5.52 (21 例)	-19.1±8.96 (24 例)	-24.1±7.74 (27 例)
		140 mg/dL 未満	-2.1±4.69 (45 例)	-17.9±6.62 (35 例)	-21.5±9.59 (38 例)
	HDL コレステロール	40 mg/dL 未満	-1.7±4.34 (15 例)	-14.4±7.61 (13 例)	-18.8±8.34 (13 例)
		40 mg/dL 以上	-1.9±5.14 (51 例)	-19.5±7.30 (46 例)	-23.5±8.85 (52 例)

単位: %、平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 空腹時

表 35 肥満に関連する健康障害別のベースラインから投与 72 週までの体重変化率 (GPHK 及び GPHL 試験: mITT 集団)

項目		GPHK 試験				GPHL 試験			
		プラセボ群 (637 例)	本剤 5 mg 群 (624 例)	本剤 10 mg 群 (628 例)	本剤 15 mg 群 (628 例)	プラセボ群 (307 例)	本剤 10 mg 群 (302 例)	本剤 15 mg 群 (303 例)	
糖代謝	2 型糖尿病	—	—	—	—	-3.5±5.87 (256 例)	-13.3±8.38 (274 例)	-16.0±9.70 (259 例)	
	前糖尿病 ^{a)}	-4.0±6.72 (194 例)	-15.5±8.70 (216 例)	-21.5±10.32 (220 例)	-23.1±10.03 (215 例)	—	—	—	
	正常 ^{a)}	-2.8±7.09 (272 例)	-17.1±9.36 (319 例)	-22.1±10.05 (306 例)	-22.8±10.27 (318 例)	—	—	—	
高血圧 ^{b)}	あり	-3.4±6.86 (145 例)	-15.0±8.71 (173 例)	-19.9±9.48 (179 例)	-21.0±8.30 (177 例)	-3.6±5.54 (177 例)	-13.0±8.06 (177 例)	-16.1±9.65 (176 例)	
	なし	-3.3±7.01 (321 例)	-17.2±9.24 (362 例)	-22.9±10.36 (347 例)	-23.9±10.85 (356 例)	-3.3±6.60 (79 例)	-13.9±8.95 (97 例)	-15.7±9.86 (83 例)	
脂質異常症	トリグリセリド ^{c)}	150 mg/dL 以上	-2.3±5.92 (163 例)	-16.0±9.12 (191 例)	-21.3±9.90 (173 例)	-23.3±9.91 (178 例)	-3.4±5.21 (148 例)	-12.7±8.38 (136 例)	-16.4±8.73 (143 例)
		150 mg/dL 未満	-3.8±7.41 (303 例)	-16.7±9.14 (344 例)	-22.1±10.28 (353 例)	-22.7±10.29 (355 例)	-3.6±6.70 (108 例)	-14.0±8.36 (138 例)	-15.5±10.80 (116 例)
	LDL コレステロール	140 mg/dL 以上	-2.6±6.06 (87 例)	-16.9±9.23 (95 例)	-21.5±10.05 (109 例)	-23.1±8.46 (98 例)	-4.6±9.86 (27 例)	-12.9±7.88 (26 例)	-16.4±10.26 (25 例)
		140 mg/dL 未満	-3.5±7.15 (378 例)	-16.4±9.07 (436 例)	-21.9±10.21 (414 例)	-23.0±10.39 (433 例)	-3.4±5.23 (229 例)	-13.4±8.45 (248 例)	-16.0±9.66 (234 例)
	HDL コレステロール	40 mg/dL 未満	-2.6±6.97 (136 例)	-15.1±8.91 (131 例)	-21.3±9.55 (133 例)	-21.8±10.50 (132 例)	-3.5±5.18 (108 例)	-11.8±7.83 (104 例)	-15.0±9.44 (110 例)
		40 mg/dL 以上	-3.6±6.94 (330 例)	-16.9±9.16 (404 例)	-22.0±10.36 (393 例)	-23.3±10.03 (401 例)	-3.5±6.35 (148 例)	-14.3±8.59 (170 例)	-16.7±9.86 (149 例)

単位: %、平均値±標準偏差 (評価例数)、—: 該当なし

a) ADA の定義に基づき分類された。

b) GPHK 試験では選択基準で定義した高血圧。

c) 空腹時

なお、GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験において、治験施設支援機関で GCP 違反が確認されたことに関連して削除された症例も加えた、無作為割付け症例全例での主要評価項目及び各副次評価項目の結果について、mITT 集団での結果と異なる傾向は認められなかった。

機構は、以下の試験成績等から、肥満症患者における本剤の体重減少効果は示されており、本剤 10 mg 群と比較して本剤 15 mg 群では高い体重減少効果が期待できると判断する。本剤投与により認められた体重減少効果の程度の臨床的意義については、肥満に関連する健康障害の改善効果も踏まえて、次項で検討する。

- 国内第 III 相試験 (GPHZ 試験) の結果、主要評価項目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について、プラセボに対する本剤 10 mg 及び本剤 15 mg の優越性が示され、副次評価項目に関しても、10%以上等の体重減少達成割合はプラセボ群よりも本剤群で高く、プラセボ群と比較して本剤群では BMI、腹囲及び内臓脂肪組織面積の減少の程度も大きかったこと。
- 国際共同第 III 相試験 (GPHK 及び GPHL 試験) の結果、主要評価項目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について、プラセボに対する本剤 10 mg 及び本剤 15 mg の優越性が示され、副次評価項目に関しても、10%以上等の体重減少達成割合はプラセボ群よりも本剤群で高く、プラセボ群と比較して本剤群では BMI や腹囲の減少の程度も大きかったこと。
- GPHK 及び GPHL 試験において、日本人部分集団では全体集団との比較でベースラインの被験者背景の一部に違いが認められたものの、外国人患者と比較して日本人患者で本薬の曝露量が高い要因として考えられた体重の違いも含め、日本人部分集団で認められたベースラインの被験者背景の全体集団との違いが本剤の有効性に及ぼす影響は大きくはなく、主要評価項目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は、日本人部分集団と全体集団で同様の傾向であり、副次評価項目も含め、日本人部分集団で全体集団と本剤の有効性が一貫していると判断できること。
- GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験の主要評価項目及び副次評価項目の結果、GPHK 試験の一部の評価項目については本剤 10 mg 群と本剤 15 mg 群の結果が同程度であったものの、概ね本剤 10 mg 群と比較して本剤 15 mg 群でより高い体重減少効果が認められたこと。

7.R.1.2 肥満に関連する健康障害の改善効果について

申請者は、以下のように説明している。本剤投与による血糖、血圧及び脂質パラメータに関する改善効果について、第 III 相試験 (GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験) のいずれの試験においても、GPHL 試験の LDL コレステロールに関する結果を除き、本剤群でプラセボ群と比較して血糖、血圧及び脂質パラメータの改善傾向が認められた (表 11、表 16 及び表 23)。本剤の用量間の比較について、血糖パラメータのベースラインからの変化量は 2 型糖尿病を有する患者を対象とした GPHL 試験において、本剤 10 mg 群と本剤 15 mg 群で大きな違いは認められなかった。血圧パラメータのベースラインからの変化量は、GPHL 試験では本剤 10 mg 群と比較して本剤 15 mg 群で大きかったが、GPHZ 及び GPHK 試験では本剤 10 mg 群と本剤 15 mg 群で大きな違いは認められなかった。脂質パラメータのベースラインからの変化率は、GPHZ 試験では本剤 10 mg 群と比較して本剤 15 mg 群で大きい傾向が認められ、GPHK 試験では総コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリドについては本剤 10 mg 群と比較して本剤 15 mg 群で大きかったが、HDL コレステロールについては本剤 10 mg 群と本剤 15 mg 群で大きな違いは認められなかった。また、GPHL 試験では HDL コレステロールとトリグリセリドについては本剤 10 mg 群と比較して本剤 15 mg 群で大きかったが、LDL コレステロール及び総コレステロールについては本剤

10 mg 群と本剤 15 mg 群で大きな違いは認められなかった。

肥満に関連する各健康障害の有無別の本剤の有効性について、第 III 相試験 (GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験) におけるベースライン時の糖代謝の状態別の HbA1c、高血圧の有無別の血圧、及び脂質異常症の有無別の脂質パラメータの結果は表 36、表 37 及び表 38 のとおりであった。GPHL 試験の高 LDL コレステロール血症を有さない集団を除き、各健康障害の有無別に関わらず、いずれの集団においてもプラセボ群と比較して本剤群で改善傾向が認められた。なお、GPHL 試験の LDL コレステロールについて、ベースライン時に高 LDL コレステロール血症がある患者においてはプラセボ群と比較して本剤群で改善が認められている。

表 36 被験者背景の違いによるベースラインから投与 72 週時までの HbA1c 及び血圧の変化量並びに脂質パラメータの変化率 (%) (GPHZ 試験: mITT 集団)

項目	ベースライン時	プラセボ群 (75 例)	本剤 10 mg 群 (73 例)	本剤 15 mg 群 (77 例)
HbA1c (%)	糖代謝: IGT	-0.01±0.30 (47 例)	-0.67±0.35 (35 例)	-0.67±0.32 (40 例)
	糖代謝: 正常	0.08±0.17 (19 例)	-0.35±0.27 (24 例)	-0.52±0.20 (25 例)
収縮期血圧 (mmHg)	高血圧症あり	3.5±9.27 (35 例)	-13.3±12.18 (29 例)	-9.0±12.44 (32 例)
	高血圧症なし	-0.3±8.55 (31 例)	-9.7±14.42 (30 例)	-15.0±13.11 (33 例)
拡張期血圧 (mmHg)	高血圧症あり	1.0±8.46 (35 例)	-6.8±10.21 (29 例)	-4.3±8.89 (32 例)
	高血圧症なし	-0.5±8.07 (31 例)	-5.6±10.62 (30 例)	-8.3±8.38 (33 例)
LDL コレステロール (mg/dL)	高 LDL コレステロール血症 ^{b)} あり	-0.5±9.97 (21 例)	-19.1±17.16 (24 例)	-18.6±17.47 (27 例)
	高 LDL コレステロール血症 ^{b)} なし	2.9±16.91 (45 例)	-1.5±29.51 (35 例)	-9.5±19.61 (38 例)
HDL コレステロール (mg/dL)	低 HDL コレステロール血症 ^{c)} あり	7.9±15.67 (15 例)	28.0±20.58 (13 例)	18.4±17.07 (13 例)
	低 HDL コレステロール血症 ^{c)} なし	2.5±11.06 (51 例)	11.8±15.33 (46 例)	17.3±22.67 (52 例)
トリグリセリド ^{a)} (mg/dL)	高トリグリセリド血症 ^{d)} あり	-4.9±38.50 (36 例)	-43.3±24.54 (29 例)	-46.7±19.11 (37 例)
	高トリグリセリド血症 ^{d)} なし	-2.3±29.30 (30 例)	-23.3±30.77 (30 例)	-36.6±28.07 (28 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 空腹時

b) LDL コレステロール 140 mg/dL 以上と定義した。

c) HDL コレステロール 40 mg/dL 未満と定義した。

d) 空腹時トリグリセリド 150 mg/dL 以上と定義した。

表 37 被験者背景の違いによるベースラインから投与 72 週時までの HbA1c 及び血圧の変化量並びに脂質パラメータの変化率 (%) (GPHK 試験: mITT 集団)

項目	ベースライン時	プラセボ群 (637 例)	本剤 5 mg 群 (624 例)	本剤 10 mg 群 (628 例)	本剤 15 mg 群 (628 例)
HbA1c (%)	糖代謝: 前糖尿病 ^{b)}	-0.1±0.30 (194 例)	-0.5±0.29 (213 例)	-0.6±0.32 (218 例)	-0.6±0.39 (209 例)
	糖代謝: 正常 ^{b)}	-0.1±0.30 (265 例)	-0.3±0.29 (314 例)	-0.4±0.30 (298 例)	-0.4±0.30 (315 例)
収縮期血圧 (mmHg)	高血圧 ^{c)} あり	-1.6±13.37 (145 例)	-5.7±15.02 (173 例)	-7.6±15.22 (179 例)	-4.9±14.28 (177 例)
	高血圧 ^{c)} なし	-0.9±10.88 (321 例)	-8.4±11.59 (362 例)	-9.8±11.60 (347 例)	-9.5±12.10 (356 例)
拡張期血圧 (mmHg)	高血圧 ^{c)} あり	-2.1±8.20 (145 例)	-4.0±9.48 (173 例)	-4.3±10.03 (179 例)	-2.4±9.84 (177 例)
	高血圧 ^{c)} なし	-0.8±8.23 (321 例)	-5.9±8.34 (362 例)	-6.8±8.01 (347 例)	-5.8±8.71 (356 例)
LDL コレステロール (mg/dL)	高 LDL コレステロール血症 ^{d)} あり	-9.6±20.72 (85 例)	-14.5±18.69 (94 例)	-15.6±18.82 (106 例)	-17.8±15.79 (97 例)
	高 LDL コレステロール血症 ^{d)} なし	6.0±29.41 (371 例)	1.2±27.27 (420 例)	-0.4±27.17 (405 例)	-3.2±25.81 (418 例)
HDL コレステロール (mg/dL)	低 HDL コレステロール血症 ^{e)} あり	9.3±20.01 (134 例)	19.1±20.30 (129 例)	19.9±22.15 (132 例)	19.4±22.60 (128 例)
	低 HDL コレステロール血症 ^{e)} なし	0.1±15.49 (324 例)	5.2±18.95 (389 例)	6.8±19.17 (383 例)	6.9±19.00 (391 例)
トリグリセリド ^{a)} (mg/dL)	高トリグリセリド血症 ^{f)} あり	-17.1±33.10 (160 例)	-33.8±31.31 (188 例)	-38.8±28.66 (171 例)	-42.4±26.35 (177 例)
	高トリグリセリド血症 ^{f)} なし	10.1±47.15 (297 例)	-9.8±33.65 (334 例)	-9.5±39.10 (344 例)	-15.7±39.53 (341 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 空腹時

b) ADA の定義に基づき分類された。

c) GPHK 試験の選択基準で定義した高血圧。

d) LDL コレステロール 140 mg/dL 以上と定義した。

e) HDL コレステロール 40 mg/dL 未満と定義した。

f) 空腹時トリグリセリド 150 mg/dL 以上と定義した。

表 38 被験者背景の違いによるベースラインから投与 72 週時までの HbA1c 及び血圧の変化量並びに脂質パラメータの変化率 (%) (GPHL 試験: mITT 集団)

項目	ベースライン時	プラセボ群 (307 例)	本剤 10 mg 群 (302 例)	本剤 15 mg 群 (303 例)
HbA1c (%)	糖代謝: 2 型糖尿病	-0.59±1.04 (165 例)	-2.22±1.00 (265 例)	-2.29±1.12 (249 例)
収縮期血圧 (mmHg)	高血圧症あり	-1.4±13.29 (177 例)	-5.9±15.97 (177 例)	-7.1±13.11 (176 例)
	高血圧症なし	-0.7±14.50 (79 例)	-6.1±11.61 (97 例)	-9.4±13.51 (83 例)
拡張期血圧 (mmHg)	高血圧症あり	-0.2±7.76 (177 例)	-2.4±8.51 (177 例)	-2.3±9.80 (176 例)
	高血圧症なし	-0.4±7.77 (79 例)	-2.3±8.99 (97 例)	-4.2±9.65 (83 例)
LDL コレステロール (mg/dL)	高 LDL コレステロール 血症 ^{b)} あり	-6.5±20.25 (27 例)	-21.8±21.38 (26 例)	-17.7±18.58 (25 例)
	高 LDL コレステロール 血症 ^{b)} なし	12.9±40.26 (228 例)	14.0±78.51 (246 例)	15.7±49.25 (231 例)
HDL コレステロール (mg/dL)	低 HDL コレステロール 血症 ^{c)} あり	5.5±20.32 (108 例)	14.8±21.32 (103 例)	21.7±31.47 (108 例)
	低 HDL コレステロール 血症 ^{c)} なし	0.4±16.29 (147 例)	3.9±16.08 (169 例)	6.3±18.21 (149 例)
トリグリセリド (mg/dL) ^{a)}	高トリグリセリド 血症 ^{d)} あり	-7.7±43.73 (147 例)	-28.5±36.06 (135 例)	-32.3±37.52 (142 例)
	高トリグリセリド 血症 ^{d)} なし	12.8±39.55 (108 例)	-11.4±35.59 (137 例)	-8.6±41.04 (115 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 空腹時

b) LDL コレステロール 140 mg/dL 以上と定義した。

c) HDL コレステロール 40 mg/dL 未満と定義した。

d) 空腹時トリグリセリド 150 mg/dL 以上と定義した。

治験期間中における降圧薬、脂質異常症治療薬及び血糖降下薬の使用状況は、表 39 及び表 40 のとおりであった。降圧薬について、いずれの試験においてもベースライン時から減量した被験者の割合はプラセボ群と比較して本剤群で高く、増量した被験者の割合は、GPHZ 試験では投与群間で大きな違いは認められず、GPHK 試験ではプラセボ群及び本剤 5 mg 群と比較して本剤 10 mg 群及び本剤 15 mg 群で低く、GPHL 試験ではプラセボ群と比較して本剤群で低かった。脂質異常症治療薬について、ベースライン時から減量した被験者の割合は、GPHZ 及び GPHL 試験ではプラセボ群と比較して本剤群が高かったが、GPHK 試験では投与群間で大きな違いは認められず、増量した被験者の割合はいずれの試験においても投与群間で大きな違いは認められなかった。血糖降下薬について、GPHL 試験においてベースライン時から減量した被験者の割合はプラセボ群と比較して本剤群で高く、増量した被験者の割合はプラセボ群と比較して本剤群で低かった。

表 39 治験薬投与後の肥満に関連する健康障害に対する治療薬の使用状況 (GPHZ 試験: 安全性解析対象集団)^{a)}

ベースライン時との比較		プラセボ群 (75 例)	本剤 10 mg 群 (73 例)	本剤 15 mg 群 (77 例)
降圧薬	投与なしで継続	52.0 (39)	54.8 (40)	61.0 (47)
	増量	2.7 (2)	2.7 (2)	2.6 (2)
	変更なし	40.0 (30)	26.0 (19)	26.0 (20)
	減量	1.3 (1)	9.6 (7)	6.5 (5)
	不明	4.0 (3)	6.8 (5)	3.9 (3)
脂質異常症 治療薬	投与なしで継続	77.3 (58)	72.6 (53)	72.7 (56)
	増量	4.0 (3)	0 (0)	3.9 (3)
	変更なし	17.3 (13)	21.9 (16)	22.1 (17)
	減量	0 (0)	5.5 (4)	1.3 (1)
	不明	1.3 (1)	0 (0)	0 (0)

割合% (該当例数)

a) 血糖降下薬が投与されていた患者は組み入れられず、試験期間中に血糖降下薬が使用された被験者もいなかった。

表 40 治験薬投与後の肥満に関連する健康障害に対する治療薬の使用状況 (GPHK 及び GPHL 試験：安全性解析対象集団)

ベースライン時との比較		GPHK 試験				GPHL 試験		
		プラセボ群 (637 例)	本剤 5 mg 群 (624 例)	本剤 10 mg 群 (628 例)	本剤 1.5 mg 群 (628 例)	プラセボ群 (307 例)	本剤 10 mg 群 (302 例)	本剤 1.5 mg 群 (303 例)
降圧薬	投与なしで継続	68.8 (438)	68.6 (428)	69.1 (434)	68.2 (428)	40.7 (125)	42.7 (129)	43.9 (133)
	増量	2.2 (14)	2.2 (14)	1.0 (6)	1.6 (10)	5.2 (16)	3.3 (10)	3.3 (10)
	変更なし	11.5 (73)	10.6 (66)	9.6 (60)	11.3 (71)	51.1 (157)	44.0 (133)	43.9 (133)
	減量	2.0 (13)	2.9 (18)	4.8 (30)	4.9 (31)	2.6 (8)	9.6 (29)	7.9 (24)
	不明	15.5 (99)	15.7 (98)	15.6 (98)	14.0 (88)	0.3 (1)	0.3 (1)	1.0 (3)
脂質異常症 治療薬	投与なしで継続	78.2 (498)	79.5 (496)	83.3 (523)	83.1 (522)	53.1 (163)	58.6 (177)	54.5 (165)
	増量	1.6 (10)	1.3 (8)	1.1 (7)	0.8 (5)	3.9 (12)	3.6 (11)	1.3 (4)
	変更なし	9.1 (58)	7.4 (46)	4.3 (27)	5.3 (33)	41.0 (126)	35.1 (106)	38.6 (117)
	減量	1.1 (7)	1.4 (9)	1.6 (10)	1.1 (7)	0.7 (2)	2.6 (8)	3.6 (11)
	不明	10.0 (64)	10.4 (65)	9.7 (61)	9.7 (61)	1.3 (4)	0 (0)	2.0 (6)
血糖降下薬	投与なしで継続	—	—	—	—	15.0 (46)	18.2 (55)	21.8 (66)
	増量	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	26.4 (81)	4.0 (12)	5.0 (15)
	変更なし	—	—	—	—	46.9 (144)	57.3 (173)	53.8 (163)
	減量	—	—	—	—	10.4 (32)	20.5 (62)	17.2 (52)
	不明	—	—	—	—	1.3 (4)	0 (0)	2.3 (7)

割合% (該当例数)、—：該当なし

a) ベースライン時に血糖降下薬が投与されていなかったものの、試験期間中に血糖降下薬が使用された被験者の割合 (該当例数) は、プラセボ群 2.2% (14 例)、本剤 5 mg 群、本剤 10 mg 群及び本剤 15 mg 群各 0.3% (2 例) であった。

機構は、以下のように考える。3つの第 III 相試験 (GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験) において、HbA1c、血圧及び LDL コレステロールを含む脂質パラメータのいずれについてもプラセボ群に比較して本剤群で改善の程度が大きく、GPHK 及び GPHL 試験においては、日本人部分集団での結果は全体集団の結果と同様であった。さらに、プラセボ群と比較して本剤群では、ベースライン時から降圧薬、脂質異常症治療薬又は血糖降下薬を増量した被験者の割合は同程度又は低く、これらの治療薬を減量した被験者の割合は同程度又は高かった。

以上の結果から、肥満に関連する健康障害を有する肥満症患者において、本剤投与により体重減少効果とともに、健康障害 (高血圧症、脂質異常症及び 2 型糖尿病) の改善傾向も認められたと判断できることから、当該患者で認められた体重減少効果には臨床的に意義があり、本剤の肥満症に対する有効性は示されたものと考え。なお、GPHZ 試験では肥満に関連する健康障害として IGT、高トリグリセリド血症又は NAFLD を有する患者が選択基準として設定されており、これらの健康障害が改善した被験者の割合はプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められているが (表 12)、試験で認められた結果の意義及びその意義を踏まえた本剤の効能又は効果で規定する健康障害の適切性については、「7.R.3 効能又は効果及び臨床的位置付けについて」の項で引き続き議論する。

7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験における有害事象の発現状況は、表 41、表 42 及び表 43 のとおりであった。GPHZ 及び GPHK 試験においては、有害事象及び副作用の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高く、GPHL 試験においては、有害事象の発現割合はプラセボ群と本剤群で明らかな差は認められなかったが、副作用の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高かった。また、認められた主な有害事象及び副作用は胃腸障害 (SOC) であった。死亡例は、GPHZ 試験では認められず、GPHK 試験のプラセボ群 4 例 (肺塞栓症、急性心不全、腸閉塞、虚血性脳卒中、各 1 例)、本剤 5 mg 群 4 例 (COVID-19 肺炎 2 例、肝不全、多発性外傷、各 1 例)、本剤 10 mg 群 1 例 (殺人) 及び本剤 15 mg 群 1 例 (SARS-CoV-2 検査陽性)、GPHL 試験の本剤 10 mg 群 2 例 (フェウム吸引性呼吸障害、心肺停止、各 1 例) に認められ、GPHK 試験における肝不全 1 例¹⁴⁾は副作用と判断さ

れた。GPHK 及び GPHL 試験の日本人部分集団では、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験のいずれにおいても本剤群とプラセボ群で同程度であり、認められた事象の大部分は副作用ではないと判断され、大部分の事象の転帰は回復又は軽快であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの試験においてもプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、投与中止に至った事象の約半数は胃腸障害であり、他に特定の事象が多く認められる傾向はなかった。

本剤の用量間の比較について、すべての有害事象、すべての副作用、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験のいずれにおいても、明らかな用量間差は認められなかった。

GPHK 及び GPHL 試験における日本人部分集団の結果について、いずれの試験でも有害事象及び副作用の発現状況に全体集団と比べて異なる傾向は認められなかった。

表 41 有害事象の発現状況 (GPHZ 試験：安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (75 例)	本剤 10 mg 群 (73 例)	本剤 15 mg 群 (77 例)
すべての有害事象	69.3 (52)	83.6 (61)	85.7 (66)
すべての副作用	10.7 (8)	56.2 (41)	63.6 (49)
重篤な有害事象	6.7 (5)	11.0 (8)	6.5 (5)
投与中止に至った有害事象	6.7 (5)	9.6 (7)	10.4 (8)
胃腸障害 (SOC)	28.0 (21)	52.1 (38)	61.0 (47)
低血糖 ^{a)}	1.3 (1)	5.5 (4)	9.1 (7)
膵炎 ^{b)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胆嚢に関連する事象 ^{c)}	0 (0)	0 (0)	1.3 (1)
過敏症反応 ^{d)}	即時型	0 (0)	2.7 (2)
	非即時型	2.7 (2)	2.7 (2)
注射部位反応 ^{e)}	0 (0)	8.2 (6)	9.1 (7)
心血管障害 ^{f)}	1.3 (1)	2.7 (2)	0 (0)
悪性新生物に関連する事象 ^{g)}	2.7 (2)	1.4 (1)	3.9 (3)
うつ病及び自殺関連事象 ^{h)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

a) 血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖。

b) 臨床事象判定委員会により確定された膵炎。

c) SMQ の胆嚢関連障害 (狭域)、胆石に関連する障害 (狭域)、胆道障害 (狭域) に含まれる事象。

d) SMQ のアナフィラキシー反応 (狭域)、血管浮腫 (狭域)、重症皮膚副作用 (狭域)、過敏症 (狭域)、血管炎 (狭域) に該当する事象。発現時間により、即時型 (治験薬投与後 24 時間以内に発現した事象) 又は非即時型 (治験薬投与 24 時間後から次の治験薬投与の間に発現した事象) に分類された。また、即時型の過敏症反応の可能性のある事象には、SMQ のアナフィラキシー反応のアルゴリズムに含まれる全ての用語を含めた。

e) HLT の注射部位反応、投与部位反応、注入部位反応に該当する事象。

f) 臨床事象判定委員会により確定された主要な心血管イベント (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))。

g) SMQ の悪性腫瘍 (狭域)、悪性度不明の腫瘍 (狭域) に該当する事象。

h) SMQ のうつ病 (自殺/自傷を除く) (狭域)、自殺/自傷 (狭域) に含まれる事象。

表 42 有害事象の発現状況 (GPHK 試験、全体集団及び日本人部分集団：安全性解析対象集団)

	全体集団				日本人部分集団				
	プラセボ群 (637 例)	本剤 5 mg 群 (624 例)	本剤 10 mg 群 (628 例)	本剤 15 mg 群 (628 例)	プラセボ群 (27 例)	本剤 5 mg 群 (24 例)	本剤 10 mg 群 (22 例)	本剤 15 mg 群 (29 例)	
すべての有害事象	71.9 (458)	80.9 (505)	81.8 (514)	78.8 (495)	59.3 (16)	75.0 (18)	63.6 (14)	75.9 (22)	
すべての副作用	30.5 (194)	55.6 (347)	62.3 (391)	61.1 (384)	11.1 (3)	41.7 (10)	54.5 (12)	51.7 (15)	
重篤な有害事象	6.9 (44)	6.3 (39)	6.7 (42)	5.1 (32)	3.7 (1)	8.3 (2)	0 (0)	3.4 (1)	
投与中止に至った有害事象	3.1 (20)	4.5 (28)	7.0 (44)	6.4 (40)	0 (0)	4.2 (1)	0 (0)	6.9 (2)	
死亡	0.6 (4)	0.6 (4)	0.2 (1)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
胃腸障害 (SOC)	30.3 (193)	55.4 (346)	60.8 (382)	59.1 (371)	22.2 (6)	45.8 (11)	40.9 (9)	51.7 (15)	
低血糖 ^{a)}	0.2 (1)	1.4 (9)	1.6 (10)	1.6 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
肺炎 ^{b)}	0.2 (1)	0.2 (1)	0.2 (1)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
胆嚢に関連する事象 ^{c)}	1.3 (8)	1.9 (12)	2.7 (17)	1.3 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
過敏症反応 ^{d)}	即時型	0.3 (2)	1.8 (11)	3.0 (19)	2.7 (17)	0 (0)	4.2 (1)	13.6 (3)	6.9 (2)
	非即時型	2.2 (14)	3.5 (22)	3.5 (22)	4.3 (27)	0 (0)	4.2 (1)	13.6 (3)	3.4 (1)
注射部位反応 ^{e)}	2.2 (14)	5.8 (36)	9.9 (62)	9.7 (61)	3.7 (1)	4.2 (1)	22.7 (5)	3.4 (1)	
心血管障害 ^{f)}	0.8 (5)	0.6 (4)	0.5 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
悪性新生物に関連する事象 ^{g)}	1.1 (7)	1.3 (8)	0.5 (3)	0.8 (5)	0 (0)	4.2 (1)	4.5 (1)	0 (0)	
うつ病及び自殺関連事象 ^{h)}	3.3 (21)	1.6 (10)	3.0 (19)	2.1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

発現割合% (発現例数)

a)~c)、e)~h) 表 41 の脚注 a)~c)、e)~h)

d) SMQ のアナフィラキシー反応 (狭域)、血管浮腫 (狭域)、重症皮膚副作用 (狭域)、過敏症 (狭域) に該当する事象。発現時間により、即時型 (治験薬投与後 24 時間以内に発現した事象) 又は非即時型 (治験薬投与 24 時間後から次の治験薬投与の間に発現した事象) に分類された。また、即時型の過敏症反応の可能性のある事象には、SMQ のアナフィラキシー反応のアルゴリズムに含まれる全ての用語を含めた。

表 43 有害事象の発現状況 (GPHL 試験、全体集団及び日本人部分集団：安全性解析対象集団)

	全体集団			日本人部分集団		
	プラセボ群 (307 例)	本剤 10 mg 群 (302 例)	本剤 15 mg 群 (303 例)	プラセボ群 (13 例)	本剤 10 mg 群 (14 例)	本剤 15 mg 群 (14 例)
すべての有害事象	75.6 (232)	76.8 (232)	71.3 (216)	92.3 (12)	92.9 (13)	92.9 (13)
すべての副作用	27.0 (83)	48.7 (147)	47.2 (143)	7.7 (1)	50.0 (7)	35.7 (5)
重篤な有害事象	7.5 (23)	5.6 (17)	8.6 (26)	7.7 (1)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	3.9 (12)	4.0 (12)	7.3 (22)	0 (0)	0 (0)	7.1 (1)
死亡	0 (0)	0.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害 (SOC)	28.3 (87)	45.4 (137)	47.9 (145)	15.4 (2)	57.1 (8)	50.0 (7)
低血糖 ^{a)}	1.3 (4)	3.6 (11)	5.0 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肺炎 ^{b)}	0.3 (1)	0 (0)	0.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胆嚢に関連する事象 ^{c)}	2.6 (8)	1.3 (4)	2.6 (8)	7.7 (1)	0 (0)	0 (0)
過敏症反応 ^{d)}	即時型	0.7 (2)	1.3 (4)	1.0 (3)	0 (0)	0 (0)
	非即時型	3.6 (11)	2.0 (6)	2.3 (7)	7.7 (1)	7.1 (1)
注射部位反応 ^{e)}	1.0 (3)	5.6 (17)	5.3 (16)	0 (0)	7.1 (1)	14.3 (2)
心血管障害 ^{f)}	1.3 (4)	1.3 (4)	1.0 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪性新生物に関連する事象 ^{g)}	2.3 (7)	0.3 (1)	1.0 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
うつ病及び自殺関連事象 ^{h)}	1.3 (4)	1.0 (3)	0.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

a)~h) 表 41 の脚注 a)~h)

国際共同第 III 相試験 (GPHK 及び GPHL 試験) の日本人部分集団で全体集団との違いが認められた被験者背景である、性別、体重別及び BMI 別の有害事象の発現状況は表 44 及び表 45 のとおりであり、各背景因子別の部分集団間で発現状況に大きな違いは認められなかった。

表 44 被験者背景の違いによる有害事象の発現状況の比較 (GPHK 試験、全体集団及び日本人部分集団：安全性解析対象集団)

項目		全体集団				日本人部分集団			
		プラセボ群 (637 例)	本剤 5 mg 群 (624 例)	本剤 10 mg 群 (628 例)	本剤 15 mg 群 (628 例)	プラセボ群 (27 例)	本剤 5 mg 群 (24 例)	本剤 10 mg 群 (22 例)	本剤 15 mg 群 (29 例)
性別	男性	64.5 (131/203)	77.6 (156/201)	75.1 (154/205)	71.9 (146/203)	47.1 (8/17)	73.3 (11/15)	53.3 (8/15)	63.2 (12/19)
	女性	75.3 (327/434)	82.5 (349/423)	85.1 (360/423)	82.1 (349/425)	80.0 (8/10)	77.8 (7/9)	85.7 (6/7)	100.0 (10/10)
体重 (kg)	85 未満	70.3 (78/111)	79.6 (90/113)	86.8 (92/106)	81.4 (92/113)	53.3 (8/15)	80.0 (8/10)	63.6 (7/11)	78.6 (11/14)
	85 以上 100 未満	75.3 (143/190)	81.9 (176/215)	81.7 (152/186)	81.3 (139/171)	62.5 (5/8)	63.6 (7/11)	62.5 (5/8)	66.7 (8/12)
	100 以上 115 未満	70.6 (113/160)	80.8 (122/151)	78.4 (116/148)	82.6 (133/161)	75.0 (3/4)	100.0 (2/2)	50.0 (1/2)	100.0 (3/3)
	115 以上	70.5 (124/176)	80.7 (117/145)	81.9 (154/188)	71.6 (131/183)	—	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)	—
BMI (kg/m ²)	30 未満	56.5 (13/23)	73.5 (25/34)	82.9 (29/35)	80.0 (32/40)	50.0 (5/10)	57.1 (4/7)	62.5 (5/8)	80.0 (8/10)
	30 以上 35 未満	70.4 (157/223)	83.8 (201/240)	81.1 (167/206)	79.3 (157/198)	58.3 (7/12)	91.7 (11/12)	58.3 (7/12)	68.8 (11/16)
	35 以上 40 未満	77.1 (138/179)	78.6 (136/173)	83.8 (155/185)	82.0 (146/178)	75.0 (3/4)	50.0 (2/4)	100.0 (2/2)	100.0 (3/3)
	40 以上	70.8 (150/212)	80.8 (143/177)	80.7 (163/202)	75.5 (160/212)	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)	—	—

発現割合% (発現例数/評価例数)、—: 該当なし

表 45 被験者背景の違いによる有害事象の発現状況の比較 (GPHL 試験、全体集団及び日本人部分集団：安全性解析対象集団)

項目		全体集団			日本人部分集団		
		プラセボ群 (307 例)	本剤 10 mg 群 (302 例)	本剤 15 mg 群 (303 例)	プラセボ群 (13 例)	本剤 10 mg 群 (14 例)	本剤 15 mg 群 (14 例)
性別	男性	70.5 (105/149)	76.0 (111/146)	73.3 (107/146)	88.9 (8/9)	90.0 (9/10)	90.9 (10/11)
	女性	80.4 (127/158)	77.6 (121/156)	69.4 (109/157)	100.0 (4/4)	100.0 (4/4)	100.0 (3/3)
体重 (kg)	85 未満	72.5 (50/69)	78.0 (46/59)	75.4 (49/65)	100.0 (4/4)	100.0 (6/6)	100.0 (5/5)
	85 以上 100 未満	80.6 (79/98)	76.2 (80/105)	72.1 (80/111)	88.9 (8/9)	100.0 (6/6)	85.7 (6/7)
	100 以上 115 未満	75.8 (47/62)	72.4 (55/76)	72.6 (45/62)	—	100.0 (1/1)	100.0 (2/2)
	115 以上	71.8 (56/78)	82.3 (51/62)	64.6 (42/65)	—	0 (0/1)	—
BMI (kg/m ²)	30 未満	76.1 (35/46)	76.9 (40/52)	72.9 (35/48)	100.0 (6/6)	100.0 (4/4)	100.0 (4/4)
	30 以上 35 未満	74.0 (77/104)	78.9 (71/90)	76.6 (85/111)	83.3 (5/6)	100.0 (7/7)	85.7 (6/7)
	35 以上 40 未満	74.6 (53/71)	73.4 (69/94)	71.1 (59/83)	100.0 (1/1)	50.0 (1/2)	100.0 (2/2)
	40 以上	77.9 (67/86)	78.8 (52/66)	60.7 (37/61)	—	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)

発現割合% (発現例数/評価例数)、—: 該当なし

国内第 III 相試験 (GPHZ 試験) における性別、体重別及び BMI 別の有害事象の発現状況は表 46 のとおりであり、各背景因子別の部分集団間で発現状況が大きく異なる傾向は認められなかった。

表 46 性別、体重別及び BMI 別の有害事象の発現状況 (GPHZ 試験：安全性解析対象集団)

項目		プラセボ群 (75 例)	本剤 10 mg 群 (73 例)	本剤 15 mg 群 (77 例)
性別	男性	62.2 (28/45)	86.0 (37/43)	77.8 (35/45)
	女性	80.0 (24/30)	80.0 (24/30)	96.9 (31/32)
体重 (kg)	85 未満	81.5 (22/27)	84.0 (21/25)	84.6 (22/26)
	85 以上 100 未満	59.3 (16/27)	89.3 (25/28)	90.6 (29/32)
	100 以上 115 未満	84.6 (11/13)	64.3 (9/14)	78.6 (11/14)
	115 以上	37.5 (3/8)	100.0 (6/6)	80.0 (4/5)
BMI (kg/m ²)	30 未満	66.7 (16/24)	95.0 (19/20)	85.0 (17/20)
	30 以上 35 未満	76.0 (19/25)	75.9 (22/29)	86.7 (26/30)
	35 以上 40 未満	58.8 (10/17)	85.0 (17/20)	90.5 (19/21)
	40 以上	77.8 (7/9)	75.0 (3/4)	66.7 (4/6)

発現割合% (発現例数/評価例数)

機構は、以下のように考える。第 III 相試験における有害事象の発現状況を検討した結果、発現した主な事象は胃腸障害であり、その他の事象も含め、2 型糖尿病に対する既存のチルゼパチド製剤で概ね既知の事象であった。本剤の用量間で比較すると、副作用や投与中止に至った有害事象の発現割合は、一部の試験では本剤の用量依存的に発現割合が高くなる傾向が認められたが、重篤な有害事象の発現状況は、プラセボ群を含めた投与群間で大きな違いは認められなかった。また、国際共同試験として実施された GPHK 及び GPHL 試験において、全体集団と比較して、日本人部分集団において有害事象の発現状況に異なる傾向は認められていないとした申請者の説明は妥当である。

以上の検討等に加え、臨床試験成績等を踏まえて本剤投与時に注目すべき有害事象に関して「7.R.2.1 胃腸障害」～「7.R.2.9 うつ病及び自殺関連事象」の項で個別に検討した結果、第 III 相試験においては、既存のチルゼパチド製剤で認められた安全性プロファイルと異なる傾向は示されなかったものと判断でき、本剤の作用機序、本薬の既承認効能又は効果における用法・用量も考慮すると、既存のチルゼパチド製剤と同様の適切な注意喚起がなされるのであれば、本剤の安全性は既存のチルゼパチド製剤の最高用量と同じ 1 週間あたり 15 mg までの範囲で管理可能であり、得られる有効性を踏まえれば臨床的に許容可能と判断した。

7.R.2.1 胃腸障害

申請者は、以下のように説明している。第 III 相試験 (GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験) における胃腸障害 (SOC) の発現状況は、表 47 のとおりであった。いずれの試験においても、胃腸障害の発現割合は、プラセボ群と比較して本剤群で高かったが、本剤の用量間では明らかな違いは認められなかった。本剤群で発現割合の高かった胃腸障害の事象は、便秘、悪心、下痢及び嘔吐であった。本剤群において認められた胃腸障害の大部分は非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。重篤な胃腸障害の発現割合はプラセボ群を含めた投与群間で大きな違いは認められなかった。投与中止に至った胃腸障害の発現割合は、プラセボ群と比較して本剤群で高く、用量依存的に高くなる傾向が認められ、その多くは用量漸増期間に発現した事象であった。

表 47 胃腸障害 (SOC) の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	GPHZ 試験			GPHK 試験				GPHL 試験		
	プラセボ群 (75 例)	本剤 10 mg 群 (73 例)	本剤 15 mg 群 (77 例)	プラセボ群 (637 例)	本剤 5 mg 群 (624 例)	本剤 10 mg 群 (628 例)	本剤 15 mg 群 (628 例)	プラセボ群 (307 例)	本剤 10 mg 群 (302 例)	本剤 15 mg 群 (303 例)
すべての胃腸障害	28.0 (21)	52.1 (38)	61.0 (47)	30.3 (193)	55.4 (346)	60.8 (382)	59.1 (371)	28.3 (87)	45.4 (137)	47.9 (145)
重篤な胃腸障害	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	0.6 (4)	0.3 (2)	0.8 (5)	0.6 (4)	1.0 (3)	0.3 (1)	1.7 (5)
投与中止に至った胃腸障害	0 (0)	4.1 (3)	6.5 (5)	0.5 (3)	1.8 (11)	4.1 (26)	4.1 (26)	0.7 (2)	1.0 (3)	4.3 (13)

発現割合% (発現例数)

国内第 III 相試験 (GPHZ 試験) において発現割合の高かった便秘、悪心、下痢及び嘔吐の初回発現時期は主に用量漸増期間であり、各群の維持用量に到達してから 4 週間以上経過した後に各事象を初回発現した被験者は少なかった。なお、既存の知見から GLP-1 受容体作動薬の潜在的なリスクとされている腸閉塞については、GPHK 試験のプラセボ群及び本剤 10 mg 群の各 1 例に認められ、本剤 10 mg 群の 1 例は副作用と判断された。

以上の臨床試験成績のとおり、胃腸障害関連事象は本剤投与時のリスクと考えられるものの、大部分は軽度又は中等度であり、投与中止に至った事象も少なく、2 型糖尿病に対する既存のチルゼパチド製剤の安全性プロファイルと同様であった。

機構は、臨床試験において本剤投与時に投与中止に至った胃腸障害及び重篤な胃腸障害が認められていること、及びプラセボ群と比較して本剤群で胃腸障害の発現割合が高かったことから適切な注意喚起が必要となるが、各事象の重症度及び転帰を含め、本剤と 2 型糖尿病に対する既存のチルゼパチド製剤の胃腸障害に関する安全性プロファイルの比較についての申請者の説明を踏まえると、それら安全性プロファイルは類似していると判断できることから、添付文書において既存のチルゼパチド製剤と同様の適切な注意喚起を行うことが妥当と考える。

7.R.2.2 低血糖

申請者は、以下のように説明している。肥満症患者を対象とした GPHZ 試験におけるベースラインの糖代謝の状態別の低血糖の発現状況は、表 48 のとおりであった。GPHZ 試験では重症低血糖¹⁹⁾は認められず、血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、ベースラインの糖代謝が正常の集団ではプラセボ群を含む投与群間に差は認められなかったが、IGT の集団ではプラセボ群と比較して本剤群で高く、血糖値 70 mg/dL 未満の低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、ベースラインの糖代謝が正常の集団及び IGT の集団のいずれにおいても、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。なお、血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖はすべて OGTT 実施時に認められた無症候性の事象であった。

19) 第三者による処置 (糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置) が必要な低血糖。

表 48 糖代謝の状態別の低血糖の発現状況 (GPHZ 試験：安全性解析対象集団)

事象名	糖代謝	プラセボ群 (75 例)	本剤 10 mg 群 (73 例)	本剤 15 mg 群 (77 例)
血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖	正常	4.2 (1/24) 3.1 [1]	3.6 (1/28) 2.6 [1]	3.4 (1/29) 4.9 [2]
	IGT	0 (0/51) 0 [0]	6.7 (3/45) 4.7 [3]	12.5 (6/48) 10.1 [7]
血糖値 70 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖	正常	8.3 (2/24) 9.3 [3]	32.1 (9/28) 38.6 [15]	51.7 (15/29) 55.9 [23]
	IGT	0 (0/51) 0 [0]	28.9 (13/45) 28.0 [18]	45.8 (22/48) 59.0 [41]

上段：発現割合% (発現例数/評価例数)、下段：単位時間あたりの発現件数 (発現件数/100 人・年) [発現件数]

2 型糖尿病を有さない過体重又は肥満患者を対象とした GPHK 試験におけるベースラインの糖代謝の状態別の低血糖の発現状況は表 49 のとおりであった。重症低血糖は本剤 5 mg 群 1 例¹⁴⁾のみに認められ、血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数並びに血糖値 70 mg/dL 未満の低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、ベースラインの糖代謝が正常の集団及び前糖尿病の集団のいずれにおいても、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖の多くは OGTT 実施時等に無症候性で認められ、血糖値 54 mg/dL 未満で症候性の低血糖は本剤 5 mg 群 1 例、本剤 10 mg 群 3 例及び本剤 15mg 群 1 例に認められた。

表 49 糖代謝の状態別の低血糖の発現状況 (GPHK 試験：安全性解析対象集団)

事象名	糖代謝 ^{a)}	プラセボ群 (637 例)	本剤 5 mg 群 (624 例)	本剤 10 mg 群 (628 例)	本剤 15 mg 群 (628 例)
血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖	正常	0.3 (1/371) 0.2 [1]	1.1 (4/379) 0.7 [4]	1.9 (7/370) 1.3 [7]	2.4 (9/376) 1.9 [10]
	前糖尿病	0 (0/266) 0 [0]	2.0 (5/245) 1.8 [6]	1.2 (3/258) 1.7 [6]	0.4 (1/252) 0.3 [1]
血糖値 70 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖	正常	2.2 (8/371) 2.6 [13]	4.5 (17/379) 3.6 [19]	7.0 (26/370) 5.5 [29]	6.6 (25/376) 5.6 [30]
	前糖尿病	0.4 (1/266) 0.3 [1]	2.9 (7/245) 2.7 [9]	4.3 (11/258) 7.0 [24]	3.2 (8/252) 2.6 [9]

上段：発現割合% (発現例数/評価例数)、下段：単位時間あたりの発現件数 (発現件数/100 人・年) [発現件数]

a) ADA の定義に基づき分類された。

2 型糖尿病を有する過体重又は肥満患者を対象とした GPHL 試験における低血糖の発現状況は表 50 のとおりであった。重症低血糖は認められず、血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖及び血糖値 70 mg/dL 未満の低血糖の発現割合は、プラセボ群と比較して本剤群で高かったが、単位時間あたりの発現件数は本剤群とプラセボ群で差は認められなかった。

表 50 低血糖の発現状況 (GPHL 試験：安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (307 例)	本剤 10 mg 群 (302 例)	本剤 15 mg 群 (303 例)
血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖	1.3 (4) 9.1 [31]	3.6 (11) 4.0 [17]	5.0 (15) 5.7 [24]
	4.9 (15) 45.1 [153]	19.9 (60) 42.3 [179]	16.2 (49) 45.4 [191]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：単位時間あたりの発現件数 (発現件数/100 人・年) [発現件数]

他の血糖降下薬と併用した際の低血糖の発現に対する影響について、低血糖の発現リスクの高い SU 薬と併用したときの低血糖発現に対する影響を GPHL 試験の結果から検討した。SU 薬を併用した被験者での血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖の発現割合はプラセボ群で 3.2% (3/94 例)、本剤 10 mg 群で 9.2% (7/76 例)、本剤 15 mg 群で 11.5% (9/78 例)、SU 薬を併用しなかった被験者での血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖の発現割合はプラセボ群で 0.5% (1/213 例)、本剤 10 mg 群で 1.8% (4/226 例)、本剤 15 mg 群で 2.7% (6/225 例) であり、いずれの投与群でも SU 薬を併用した被験者で併用していない被験者に

比較して高かった。当該傾向は、2 型糖尿病に対する既存のチルゼパチド製剤で認められた結果と同様であった。

以上の臨床試験成績のとおり、2 型糖尿病を有さない過体重又は肥満の被験者において認められた低血糖の多くは無症候性であり、2 型糖尿病を有する過体重又は肥満の被験者に本剤を投与したときの臨床的に意味のある低血糖の発現リスクは、2 型糖尿病に対する既存のチルゼパチド製剤の安全性プロファイルと同様であった。

機構は、以下のように考える。臨床試験において、血糖値 54 mg/dL 未満及び血糖値 70 mg/dL 未満の低血糖の発現割合が、プラセボ群と比較して本剤群で高くなる傾向は認められるものの、重症低血糖の発現は GPHK 試験における本剤群 1 例のみであった。加えて、申請者が説明した本剤の安全性プロファイルと 2 型糖尿病に対する既存のチルゼパチド製剤の安全性プロファイルの比較を踏まえれば、低血糖に関する安全性プロファイルは類似していると判断できる。したがって、既存のチルゼパチド製剤と同様に低血糖に関して添付文書において適切な注意喚起を行えば、本剤の臨床使用における低血糖リスクは管理可能と判断できる。また、SU 薬との併用時に低血糖の発現が多い傾向が認められていることには引き続き注意が必要であり、既存のチルゼパチド製剤と同様に、SU 薬を含む血糖降下薬との併用に関する適切な注意喚起を行う必要がある。

7.R.2.3 膵炎又は胆嚢に関連する事象

申請者は、以下のように説明している。第 III 相試験 (GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験) において、臨床事象判定委員会により急性膵炎と確定された事象は、GPHZ 試験では認められず、GPHK 試験では、プラセボ群 0.2% (1/637 例)、本剤 5 mg 群 0.2% (1/624 例)、本剤 10 mg 群 0.2% (1/628 例) 及び本剤 15 mg 群 0.2% (1/628 例) に認められ、いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であった。GPHL 試験では、プラセボ群 0.3% (1/307 例)、本剤 10 mg 群 0% (0/302 例) 及び本剤 15 mg 群 0.7% (2/303 例) に認められ、いずれの事象も重症度は軽度であった。

報告された有害事象名に基づき膵炎に関連する事象として特定した有害事象²⁰⁾は、いずれの試験においても認められなかった。

膵酵素値について、GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験における血清中リパーゼ及びアミラーゼのベースラインから投与終了時までの最大値は表 51 及び表 52 のとおりであった。血清中リパーゼ及びアミラーゼが基準値上限を超えた被験者の割合は、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向であったが、本剤群において用量依存的に高くなる傾向は認められなかった。

表 51 リパーゼのベースラインから投与終了時までの最大値 (安全性解析対象集団)

項目	プラセボ群	本剤 5 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 15 mg 群
GPHZ 試験	ULN 超	0 (0/75)	—	9.6 (7/73)
	ULN3 倍超	0 (0/75)	—	0 (0/73)
GPHK 試験	ULN 超	2.0 (13/637)	7.9 (49/624)	7.3 (46/628)
	ULN3 倍超	0.2 (1/637)	1.1 (7/624)	1.1 (7/628)
GPHL 試験	ULN 超	11.4 (35/307)	—	19.5 (59/302)
	ULN3 倍超	2.6 (8/307)	—	4.0 (12/302)

発現割合% (発現例数/評価例数)、—: 該当なし

ULN: 基準値上限 (リパーゼ 100 IU/L (18 歳以上 60 歳未満)、120 IU/L (60 歳以上 70 歳未満)、130 IU/L (70 歳以上))

20) SMQ の急性膵炎 (狭域) 又は PT の慢性膵炎に該当する事象。

表 52 アミラーゼのベースラインから投与終了時までの最大値 (安全性解析対象集団)

項目		プラセボ群	本剤 5 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 15 mg 群
GPHZ 試験	ULN 超	2.7 (2/75)	—	12.3 (9/73)	18.2 (14/77)
	ULN3 倍超	0 (0/75)	—	0 (0/73)	1.3 (1/77)
GPHK 試験	ULN 超	7.7 (49/637)	16.7 (104/624)	19.3 (121/628)	17.5 (110/628)
	ULN3 倍超	0 (0/637)	1.0 (6/624)	0.5 (3/628)	1.0 (6/628)
GPHL 試験	ULN 超	19.2 (59/307)	—	34.8 (105/302)	32.0 (97/303)
	ULN3 倍超	2.6 (8/307)	—	3.6 (11/302)	2.6 (8/303)

発現割合% (発現例数/評価例数)、—: 該当なし

ULN: 基準値上限 (アミラーゼ 46 IU/L)

胆嚢に関連する事象²¹⁾の発現状況は、表 53 のとおりであった。いずれの試験においても発現例数は少なかったものの、プラセボ群も含む投与群間で明らかな違いは認められなかった。いずれの試験においても、最も高頻度で認められた事象は胆石症であった。

表 53 胆嚢に関連する事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	GPHZ 試験			GPHK 試験				GPHL 試験		
	プラセボ群 (75 例)	本剤 10 mg 群 (73 例)	本剤 15 mg 群 (77 例)	プラセボ群 (637 例)	本剤 5 mg 群 (624 例)	本剤 10 mg 群 (628 例)	本剤 15 mg 群 (628 例)	プラセボ群 (307 例)	本剤 10 mg 群 (302 例)	本剤 15 mg 群 (303 例)
すべての胆嚢に 関連する事象	0 (0)	0 (0)	1.3 (1)	1.3 (8)	1.9 (12)	2.7 (17)	1.3 (8)	2.6 (8)	1.3 (4)	2.6 (8)
重症度が高度又は重篤 な胆嚢に関連する事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.8 (5)	0.8 (5)	1.8 (11)	1.0 (6)	1.0 (3)	0.7 (2)	1.3 (4)

発現割合% (発現例数)

以上の臨床試験成績のとおり、膵酵素値が上昇した被験者の割合はプラセボ群と比較して本剤群で高くなる傾向が認められたものの、膵炎の発現リスクが本剤投与時に上昇する傾向は認められなかった。また、胆嚢に関連する事象については、いずれの投与群においても発現割合は低く、本剤群とプラセボ群で発現割合に大きな差は認められなかった。これらの結果は、2 型糖尿病に対する既存のチルゼパチド製剤の安全性プロファイルと同様であった。

機構は、以下のように考える。肥満症又は過体重若しくは肥満患者を対象とした臨床試験において本剤投与時に急性膵炎、膵酵素値の増加、胆嚢に関連する事象が認められていることから、適切な注意喚起が必要と考えるが、これらの臨床試験と、2 型糖尿病に対する既存のチルゼパチド製剤における膵炎又は胆嚢に関連する事象の発現状況の比較についての申請者の説明を踏まえると、安全性プロファイルは類似していると判断できることから、添付文書において、既存のチルゼパチド製剤と同様に膵炎及び胆嚢に関連する事象に対して適切な注意喚起を行うことが妥当である。

7.R.2.4 過敏症

申請者は、以下のように説明している。第 III 相試験 (GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験) における過敏

21) SMQ の胆嚢関連障害 (狭域)、胆石に関連する障害 (狭域)、胆道障害 (狭域) に含まれる事象。

症反応²²⁾の発現状況は表 41、表 42 及び表 43 のとおりであった。即時型²³⁾及び非即時型²⁴⁾の過敏症反応の発現割合は、GPHZ 及び GPHK 試験ではプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、GPHL 試験ではプラセボ群を含む投与群間で大きな違いは認められなかった。GPHZ 試験では重症度が高度又は重篤な即時型の過敏症反応は認められず、重症度が高度又は重篤な非即時型の過敏症反応が本剤 15 mg 群 1 例（アナフィラキシーショック）で認められたが、当該事象は食物に起因する事象と考えられ、副作用ではないと判断された。GPHK 及び GPHL 試験では重篤な即時型及び非即時型の過敏症反応は認められず、重症度が高度の即時型及び非即時型の過敏症反応は、GPHK 試験の本剤 10 mg 群 2 例（過敏症（即時型）、発疹（非即時型））、本剤 15 mg 群 1 例（皮膚炎（非即時型））で認められ、本剤 10 mg 群の 2 例は副作用と判断された。

以上の臨床試験成績のとおり、GPHZ 及び GPHK 試験ではプラセボ群と比較して本剤群で過敏症の発現割合が高い傾向が認められたが、いずれの臨床試験においても重症度が高度又は重篤な事象の発現は少なく、臨床的に問題となるような懸念は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験における過敏症反応の発現割合について、一部の試験ではプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、いずれの臨床試験においても重症度が高度又は重篤な事象の発現は少なく、現時点で得られている情報からは本剤投与による過敏症のリスクが本剤の有用性を大きく損なうような懸念は示されていない。ただし、2 型糖尿病に対する既存のチルゼパチド製剤においてアナフィラキシー等の過敏症が報告されていることも考慮すると、本剤においても既存のチルゼパチド製剤と同様に添付文書において適切な注意喚起を行う必要がある。

7.R.2.5 抗体産生

申請者は、以下のように説明している。第 III 相試験（GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験）における抗本剤抗体が陽性²⁵⁾の被験者の割合は、表 54 のとおりであった。いずれの試験においても、治験薬投与後に抗本剤抗体が陽性であった被験者の割合は、プラセボ群と比較して本剤群で高かったが、本剤群の用量間では大きな違いは認められなかった。

表 54 抗本剤抗体が陽性の被験者の割合（安全性解析対象集団）

試験	測定時点	プラセボ群	本剤 5 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 15 mg 群
GPHZ 試験	ベースライン時	8.0 (6/75)	—	12.9 (9/70)	3.9 (3/76)
	投与開始後	0 (0/75)	—	75.7 (53/70)	75.0 (57/76)
GPHK 試験	ベースライン時	7.4 (46/625)	7.5 (46/613)	5.5 (34/616)	8.2 (50/613)
	投与開始後	3.4 (21/625)	64.1 (393/613)	65.3 (402/616)	68.7 (421/613)
GPHL 試験	ベースライン時	8.9 (27/302)	—	11.4 (34/297)	10.5 (31/294)
	投与開始後	1.3 (4/302)	—	58.6 (174/297)	61.2 (180/294)

発現割合%（発現例数/評価例数）、—：該当なし

ベースライン時に抗本剤抗体の測定結果があり、投与開始後に 1 つ以上の抗本剤抗体の測定結果がある被験者を対象に評価された。

22) SMQ のアナフィラキシー反応（狭域）、血管浮腫（狭域）、重症皮膚副作用（狭域）、過敏症（狭域）、血管炎（狭域）に該当する事象（ただし、GPHK 試験では SMQ の血管炎（狭域）を除く）。また、即時型の過敏症反応の可能性のある事象には、SMQ のアナフィラキシー反応のアルゴリズムに含まれる全ての用語を含めた。

23) 治験薬投与後 24 時間以内に発現した過敏症反応の事象。

24) 治験薬投与 24 時間後から次の治験薬投与の間に発現した過敏症反応の事象。

25) 抗本剤抗体陽性とする基準は、①ベースライン時に抗本剤抗体が陰性であり、治験薬投与開始後に 1 回以上の抗本剤抗体が認められ、その抗体価が抗本剤抗体アッセイの最小希釈倍率の 2 倍以上、又は②ベースライン時及び治験薬投与開始後に抗本剤抗体が認められ、投与開始後の抗体価がベースライン時の 4 倍以上に該当する場合とされた。

チルゼパチド併合解析²⁶⁾ (国際共同第 III 相試験 (GPHK 及び GPHL 試験) 並びに海外第 III 相試験 (GPHM²⁷⁾及び GPHN²⁸⁾試験) の併合解析) における中和抗体を含む抗本薬抗体の産生状況は表 55 のとおりであり、本剤の用量間で中和抗体を含む抗本薬抗体の産生状況に違いは認められなかった。

表 55 チルゼパチド併合解析における抗本薬抗体の産生状況

項目	測定時点	本剤 5 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 15 mg 群
抗本薬抗体	ベースライン時	7.5 (46/613)	7.4 (68/913)	8.9 (81/907)
	投与開始後	64.1 (393/613)	63.1 (576/913)	66.3 (601/907)
GIP 受容体活性化に対する中和抗体 ^{a)}	ベースライン時	0.2 (1/604)	0 (0/906)	0 (0/900)
	投与開始後	2.3 (14/604)	2.6 (24/906)	3.2 (29/900)
GLP-1 受容体活性化に対する中和抗体 ^{a)}	ベースライン時	0 (0/604)	0 (0/906)	0 (0/900)
	投与開始後	3.0 (18/604)	3.0 (27/906)	2.1 (19/900)
内因性 GIP に対する中和抗体 ^{a)}	ベースライン時	0 (0/604)	0 (0/906)	0 (0/900)
	投与開始後	1.0 (6/604)	0.9 (8/906)	0.6 (5/900)
内因性 GLP-1 に対する中和抗体 ^{a)}	ベースライン時	0 (0/604)	0 (0/906)	0 (0/900)
	投与開始後	0 (0/604)	0.2 (2/906)	0 (0/900)

発現割合% (発現例数/評価例数)

ベースライン時に抗本薬抗体の測定結果があり、投与開始後に 1 つ以上の抗本薬抗体の測定結果がある被験者を対象に評価された。

a) 中国で試験に参加した被験者の試料の中和抗体の評価は実施されなかった。

チルゼパチド併合解析における抗本薬抗体の有無別の過敏症反応及び注射部位反応の発現状況は表 56 のとおりであった。過敏症反応及び注射部位反応の発現割合は、抗本薬抗体の陰性例と比較して陽性例で高かった。抗本薬抗体の陽性例で認められた過敏症反応は大多数が軽度又は中等度であった。重症度が高度又は重篤な過敏症反応は 3 例認められ、1 例は抗本薬抗体の陽性例、2 例は陰性例で認められた事象であった。重症度が高度又は重篤な注射部位反応は認められなかった。

表 56 チルゼパチド併合解析における抗本薬抗体の有無別の有害事象の発現状況

項目	本剤 5 mg 群		本剤 10 mg 群		本剤 15 mg 群	
	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性
過敏症反応 ^{a)}	6.4 (25/393)	1.4 (3/219)	5.6 (32/576)	3.9 (13/337)	6.5 (39/601)	2.9 (9/306)
注射部位反応 ^{b)}	8.4 (33/393)	0.9 (2/219)	12.8 (74/576)	1.2 (4/337)	12.1 (73/601)	1.0 (3/306)

発現割合% (発現例数/評価例数)

ベースライン時に抗本薬抗体の測定結果があり、投与開始後に 1 つ以上の抗本薬抗体の測定結果がある被験者を対象に評価された。

a) SMQ のアナフィラキシー反応 (狭域)、血管浮腫 (狭域)、重症皮膚副作用 (狭域)、過敏症 (狭域)、血管炎 (狭域) に該当する事象 (ただし、GPHK 試験では SMQ の血管炎 (狭域) を除く)。

b) HLT の注射部位反応、投与部位反応、注入部位反応に該当する事象。

なお、抗体産生による有効性への影響について、チルゼパチド併合解析に含まれる各試験における抗体産生の有無別の無作為割付け時²⁹⁾から各評価時点までの体重変化率は表 57 のとおりであり、抗本薬抗体の有無別及び各中和抗体の有無別のいずれについても大きな違いは認められなかった。

26) 本剤が非盲検下で投与された GPHN 試験の導入期間のデータを含むすべての用量の本剤群のデータが併合された。

27) 2 型糖尿病を有さない肥満 (BMI 30 kg/m² 以上) 又は体重に関連した併存疾患 (閉塞性睡眠時無呼吸症候群、高血圧症、脂質異常症又は心血管疾患) を 1 つ以上有する過体重 (BMI 27 kg/m² 以上) で、集中的な生活習慣改善プログラムを実施する 12 週間の導入期間後に 5.0% 以上の体重減少を達成した被験者を対象に、本剤 (10 mg 又は 15 mg) 又はプラセボを週 1 回 72 週間皮下投与したときの体重管理に対する効果を検討する、無作為化二重盲検並行群間比較試験。

28) 2 型糖尿病を有さない肥満 (BMI 30 kg/m² 以上) 又は体重に関連した併存疾患 (閉塞性睡眠時無呼吸症候群、高血圧症、脂質異常症又は心血管疾患) を 1 つ以上有する過体重 (BMI 27 kg/m² 以上) の被験者を対象に、本剤 (10 mg 又は 15 mg) を非盲検投与した 36 週間の導入期間後に、本剤 (10 mg 又は 15 mg) 又はプラセボを週 1 回 52 週間皮下投与したときの体重減少維持に対する効果を検討する、88 週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験。

29) GPHK、GPHL 及び GPHM 試験はベースライン時、GPHN 試験は導入期間後の投与 36 週時とされた。

表 57 抗本薬抗体及び GIP 受容体又は GLP-1 受容体の活性化に対する中和抗体の有無別の無作為割付け時から各評価時点までの体重変化率

項目		GPHK 試験 (投与 72 週時)	GPHL 試験 (投与 72 週時)	GPHM 試験 (投与 72 週時)	GPHN 試験 (投与 88 週時)
抗本薬抗体	陽性	-20.5±10.09 (1084 例)	-15.2±9.14 (324 例)	-20.7±10.50 (158 例)	-18.0±11.72 (395 例)
	陰性	-20.2±10.41 (489 例)	-13.8±9.01 (197 例)	-22.0±8.98 (60 例)	-18.4±13.77 (153 例)
GIP 受容体活性化に 対する中和抗体 ^{a)}	陽性	-20.6±10.65 (51 例)	-12.2±6.40 (12 例)	-23.4±5.82 (3 例)	-18.7±14.97 (11 例)
	陰性	-20.5±10.13 (1505 例)	-14.7±9.16 (509 例)	-21.0±10.15 (215 例)	-18.1±12.27 (537 例)
GLP-1 受容体活性化に 対する中和抗体 ^{a)}	陽性	-21.1±12.15 (54 例)	-5.7±8.06 (3 例)	-8.9±16.39 (2 例)	-18.1±13.30 (13 例)
	陰性	-20.5±10.07 (1502 例)	-14.7±9.09 (518 例)	-21.2±10.02 (216 例)	-18.1±12.30 (535 例)

単位：%、平均値±標準偏差（評価例数）

ベースライン時に抗本薬抗体の測定結果があり、投与開始後に 1 つ以上の抗本薬抗体の測定結果がある被験者を対象に評価された。

a) 中国で試験に参加した被験者の試料の中和抗体の評価は実施されなかった。

以上の臨床試験成績のとおり、本剤投与後に抗体産生が認められたが、抗本薬抗体及び GIP 受容体又は GLP-1 受容体活性化に対する中和抗体の産生により本剤の有効性及び安全性に大きな懸念は認められず、これらの結果は 2 型糖尿病に対する既存のチルゼパチド製剤の安全性プロファイルと同様であった。なお、今回実施した試験における抗本薬抗体の産生状況については、添付文書において情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。臨床試験において、本剤投与後に抗体産生が認められたが、中和抗体の発現は少なかった。抗本薬抗体の陽性例では陰性例と比較して過敏症反応及び注射部位反応の発現割合が高い傾向が認められたが、認められた事象の多くは軽度又は中等度であった。また、抗体産生による有効性への影響は認められていない。これらの臨床試験成績と、2 型糖尿病に対する既存のチルゼパチド製剤における抗体産生やその有効性への影響に関する比較についての申請者の説明を踏まえると、2 型糖尿病に対する既存のチルゼパチド製剤と同様に抗本薬抗体の産生状況を添付文書において情報提供することは適切である。

7.R.2.6 糖尿病網膜症

申請者は、以下のように説明している。2 型糖尿病を有する過体重又は肥満患者を対象とした GPHL 試験における糖尿病網膜症の可能性のある事象³⁰⁾の発現割合は、プラセボ群 0.7% (2/307 例、3 件：糖尿病網膜症、霧視、黄斑浮腫、各 1 件)、本剤 10 mg 群 1.7% (5/302 例、5 件：糖尿病網膜症 3 件、霧視 2 件) 及び本剤 15 mg 群 0.7% (2/303 例、2 件：霧視、糖尿病性網膜浮腫、各 1 件) であった。重篤な事象は認められなかった。

30) PT の黒内障、一過性黒内障、動脈硬化性網膜症、失明、一過性失明、片側失明、脈絡膜血管新生、嚢胞様黄斑浮腫、黄斑網膜色素上皮剥離、網膜色素上皮剥離、糖尿病性失明、糖尿病性眼病変、糖尿病性網膜浮腫、糖尿病網膜症、糖尿病性ぶどう膜炎、複視、滲出性網膜症、眼レーザー手術、眼底検査、眼底検査異常、眼球内注射、黄斑剥離、黄斑浮腫、黄斑症、非感染性脈絡網膜炎、非感染性網膜炎、水晶体線維柱帯切除、網膜血管瘤、網膜動静脈奇形、網膜動脈血栓症、網膜動脈閉塞、網膜動脈狭窄、網膜側副血管、網膜冷凍アブレーション、網膜剥離、網膜滲出物、網膜出血、網膜レーザー凝固、網膜血管新生、網膜浮腫、網膜手術、網膜肥厚、網膜血管障害、網膜血管閉塞、網膜静脈閉塞、網膜炎、網膜症、出血性網膜症、高血圧性網膜症、粘度亢進網膜症、増殖性網膜症、閃輝暗点、突然視力消失、静脈うっ滞網膜症、霧視、視力障害、視力低下、一過性視力低下、硝子体切除に該当する事象。

以上より、本剤による糖尿病網膜症の可能性のある事象の発現割合は低く、プラセボ群を含む投与群間で発現割合に明確な違いは認められなかった。これらの結果は2型糖尿病に対する既存のチルゼパチド製剤の安全性プロファイルと同様であったと考える。

機構は、GPHL 試験では、増殖糖尿病網膜症、糖尿病性黄斑浮腫又は急性治療を要する非増殖糖尿病網膜症の既往歴を有する患者は除外されており、それら患者における安全性は不明であるが、糖尿病網膜症に関連する事象の発現状況を踏まえると、本剤の糖尿病網膜症に対する安全性プロファイルは、2型糖尿病に対する既存のチルゼパチド製剤と同様であるとする申請者の説明は妥当であり、本剤についても既存のチルゼパチド製剤と同様に、添付文書においても適切な注意喚起を行い、製造販売後も引き続き当該事象に関するシグナルに注意を払うことが適切と考える。

7.R.2.7 心血管系事象

申請者は、以下のように説明している。第III相試験（GPHZ、GPHK及びGPHL試験）において、臨床事象判定委員会により確定された主要な心血管イベント³¹⁾の発現割合は、GPHZ試験ではプラセボ群1.3%（1/75例、2件：急性心筋梗塞、心カテーテル検査、各1件）、本剤10mg群2.7%（2/73例、2件：脳幹梗塞、脳梗塞、各1件）、本剤15mg群0%（0/77例）、GPHK試験ではプラセボ群0.8%（5/637例、6件：虚血性脳卒中、急性心不全、冠動脈疾患、冠動脈血行再建、肺塞栓症、一過性脳虚血発作、各1件）、本剤5mg群0.6%（4/624例、4件：不安定狭心症、COVID-19肺炎、視床出血、椎骨脳底動脈卒中、各1件）、本剤10mg群0.5%（3/628例、4件：虚血性脳卒中、急性冠動脈症候群、冠動脈ステント挿入、心筋梗塞、各1件）、本剤15mg群0%（0/628例）、GPHL試験ではプラセボ群1.3%（4/307例、4件：一過性脳虚血発作、急性心筋梗塞、うっ血性心不全、冠動脈疾患、各1件）、本剤10mg群1.3%（4/302例、6件：不安定狭心症、一過性脳虚血発作、心肺停止、冠動脈形成、出血性卒中、血行再建術、各1件）、本剤15mg群1.0%（3/303例、4件：不安定狭心症、心室血栓症、冠動脈閉塞、虚血性脳卒中、各1件）であり、いずれの試験においても発現が少なく、発現割合は投与群間で大きな差は認められなかった。

第III相試験（GPHZ、GPHK及びGPHL試験）における不整脈又は心伝導系障害に関連する事象³²⁾の発現状況は表58のとおりであり、発現割合は投与群間で大きな差は認められなかった。重症度が高度又は重篤な事象はGPHK試験のプラセボ群1例（心房細動（重篤、中等度））、本剤10mg群1例（失神（非重篤、高度））、本剤15mg群2例（意識消失（非重篤、高度）、心房細動（非重篤、高度）、各1例）、GPHL試験のプラセボ群1例（失神（非重篤、高度））、本剤10mg群4例（失神（非重篤、高度）、心肺停止（重篤、高度）、心室性期外収縮（重篤、中等度）、心房細動/心房粗動（重篤、高度）、各1例）、本剤15mg群1例（心室性不整脈（重篤、中等度））に認められた。GPHK試験の本剤15mg群の心房細動1例は転帰は未回復であり、GPHL試験の本剤10mg群の心肺停止1例は死亡に至ったが、いずれも副作用ではないと判断された。その他の事象はいずれも回復した。

31) 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）

32) SMQの不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状（広域及び狭域）、上室性頻脈性不整脈（広域及び狭域）、非特異的頻脈性不整脈用語（狭域）、心室性頻脈性不整脈（狭域）、伝導障害（狭域）、HLTの心伝導障害に該当する事象。

表 58 第 III 相試験における不整脈又は心伝導系障害に関連する有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

試験	プラセボ群	本剤 5 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 15 mg 群
GPHZ 試験	0 (0/75)	—	4.1 (3/73)	0 (0/77)
GPHK 試験	3.6 (23/637)	3.7 (23/624)	3.0 (19/628)	3.3 (21/628)
GPHL 試験	5.2 (16/307)	—	6.0 (18/302)	4.0 (12/303)

発現割合% (発現例数/評価例数)、—: 該当なし

心電図について、治験薬投与後に QTcF 間隔の延長 (男性: 450 ms 超、女性: 470 ms 超) が認められた被験者の割合は、GPHZ 試験でプラセボ群 6.7% (5/75 例)、本剤 10 mg 群 6.9% (5/72 例)、本剤 15 mg 群 1.3% (1/77 例)、GPHK 試験でプラセボ群 2.1% (13/624 例)、本剤 5 mg 群 1.8% (11/615 例)、本剤 10 mg 群 1.5% (9/618 例)、本剤 15 mg 群 1.5% (9/619 例)、GPHL 試験でプラセボ群 2.7% (8/296 例)、本剤 10 mg 群 0.3% (1/292 例)、本剤 15 mg 群 1.4% (4/294 例) であり、投与群間で大きな違いは認められなかった。

第 III 相試験 (GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験) におけるバイタルサインのベースラインから投与 72 週時までの変化量は表 59 のとおりであった。脈拍数について、いずれの試験においても本剤群ではプラセボ群と比較して増加し、本剤群において用量依存的な増加傾向が認められた。収縮期血圧及び拡張期血圧について、いずれの試験においてもプラセボ群と比較して本剤群でより大きく低下した。いずれの所見も 2 型糖尿病に対する既存のチルゼパチド製剤で認められた傾向と同様であった。

表 59 ベースラインから投与 72 週時までのバイタルサインの変化量 (安全性解析対象集団)

項目	GPHZ 試験			GPHK 試験				GPHL 試験		
	プラセボ群	本剤 10 mg 群	本剤 15 mg 群	プラセボ群	本剤 5 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 15 mg 群	プラセボ群	本剤 10 mg 群	本剤 15 mg 群
脈拍数 (拍/分)	-1.1±7.11 (66 例)	2.7±10.07 (66 例)	5.0±8.92 (74 例)	-0.3±8.66 (491 例)	0.6±9.58 (557 例)	2.6±9.66 (554 例)	2.5±10.59 (569 例)	-0.5±8.87 (269 例)	0.4±9.93 (286 例)	0.8±8.81 (276 例)
収縮期血圧 (mmHg)	1.7±9.08 (66 例)	-10.5±13.30 (66 例)	-11.3±13.17 (74 例)	-1.0±11.93 (491 例)	-7.3±12.72 (557 例)	-8.7±13.11 (554 例)	-7.7±13.01 (569 例)	-1.4±13.64 (269 例)	-5.9±14.33 (286 例)	-7.4±13.17 (276 例)
拡張期血圧 (mmHg)	0.3±8.25 (66 例)	-5.6±10.31 (66 例)	-6.1±8.54 (74 例)	-1.1±8.25 (491 例)	-5.1±8.72 (557 例)	-5.7±9.01 (554 例)	-4.6±9.20 (569 例)	-0.3±7.77 (269 例)	-2.4±8.62 (286 例)	-3.0±9.63 (276 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

治験薬投与後の収縮期血圧又は拡張期血圧の異常低値 (収縮期血圧: 90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上の低下、拡張期血圧: 50 mmHg 以下かつベースラインから 10 mmHg 以上の低下) の発現状況は表 60 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で多く認められたが、本剤群において用量依存的に発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 60 治験薬投与後の収縮期血圧又は拡張期血圧の異常低値^{a)}の発現割合 (安全性解析対象集団)

項目	GPHZ 試験			GPHK 試験				GPHL 試験		
	プラセボ群 (75 例)	本剤 10 mg 群 (73 例)	本剤 15 mg 群 (77 例)	プラセボ群 (637 例)	本剤 5 mg 群 (624 例)	本剤 10 mg 群 (628 例)	本剤 15 mg 群 (628 例)	プラセボ群 (307 例)	本剤 10 mg 群 (302 例)	本剤 15 mg 群 (303 例)
収縮期血圧	0 (0/75)	8.3 (6/72)	9.1 (7/77)	0 (0/634)	2.9 (18/621)	3.4 (21/623)	3.0 (19/625)	0.7 (2/306)	1.3 (4/302)	1.7 (5/301)
拡張期血圧	0 (0/75)	2.8 (2/72)	1.3 (1/77)	0.2 (1/634)	0.6 (4/621)	0.6 (4/623)	0.6 (4/625)	0 (0/306)	0 (0/302)	0 (0/301)

発現割合% (発現例数/評価例数)

a) 収縮期血圧：90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上の低下、拡張期血圧：50 mmHg 以下かつベースラインから 10 mmHg 以上の低下

以上の臨床試験成績のとおり、臨床事象判定委員会により確定された主要な心血管イベントや重症度が高度若しくは重篤な不整脈又は心伝導系障害に関連する事象の発現は少なく、本剤投与時に心血管系リスクの増加を示唆する結果は認められなかった。血圧低下及び脈拍数の増加については本剤群でプラセボ群に比較して多く認められたものの、当該所見は 2 型糖尿病に対する既存のチルゼパチド製剤の臨床試験成績と同様の所見であることから、本剤投与時の心血管系リスクは既存のチルゼパチド製剤と同様であると考えた。

機構は、以下のように考える。臨床試験において、本剤投与により脈拍数の増加及び血圧の異常低値が認められているが、本剤群における臨床事象判定委員会により確定された主要な心血管イベント及び不整脈又は心伝導系障害に関連する事象の発現状況のプラセボ群との比較等からは、臨床上の大きな懸念は示されていない。したがって、現時点で得られている情報からは、心血管系リスクの増加を示唆する結果は認められず、2 型糖尿病に対する既存のチルゼパチド製剤で報告された安全性プロファイルと同様であるとする申請者の説明は妥当である。以上より、脈拍数増加及び血圧低下に関しては、既存のチルゼパチド製剤と同様に添付文書において適切な注意喚起を行うことが適切である。

7.R.2.8 腫瘍発生との関連性

申請者は、以下のように説明している。第 III 相試験 (GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験) における悪性新生物に関連する事象³³⁾の発現状況は表 41、表 42 及び表 43 のとおりであった。いずれの試験においても発現割合はプラセボ群を含む投与群間で大きな差はなく、また、本剤群で認められた悪性新生物に関連する事象について、発現した器官及び組織に特定の傾向は認められず、特定の種類の悪性新生物の有害事象が多く認められることはなかった。また、本剤群において甲状腺髄様癌、C 細胞過形成及び膵癌は認められなかった。

血清カルシトニン値について、GPHZ 試験では治験薬投与後にカルシトニン値の最大値が 20 ng/L 超となった被験者は認められなかった。GPHK 及び GPHL 試験において治験薬投与開始後にカルシトニン値がベースライン値から 50%以上上昇し、かつカルシトニン値が 35 ng/L 以上に該当した被験者は、プラセボ群 4 例、本剤群 5 例 (GPHK 試験の本剤 10 mg 群 2 例、本剤 15 mg 群 2 例、GPHL 試験の本剤 15 mg 群 1 例) であり、本剤群 5 例中 4 例はベースラインのカルシトニン値が高値であり、1 例を除き後観察期間又は最終の臨床検査時までカルシトニン値が回復した。ベースラインのカルシトニン値が

33) SMQ の悪性腫瘍 (狭域)、悪性度不明の腫瘍 (狭域) に該当する事象。

正常範囲内であった1例は、カルシトニン値がベースライン値から50%以上上昇し、かつカルシトニン値が35 ng/L以上となった9日後の再測定では正常範囲内であった。

以上の臨床試験成績のとおり、本剤投与により甲状腺癌、膵癌又はその他の悪性腫瘍の発現割合が増加する傾向は示唆されず、2型糖尿病に対する既存のチルゼパチド製剤の安全性プロファイルと同様であった。

機構は、臨床試験成績から、現時点において腫瘍発生に関連する事象の発現リスクの上昇を示唆する所見は認められておらず、当該リスクに関する新たな注意喚起は不要であると判断した。

7.R.2.9 うつ病及び自殺関連事象

申請者は、以下のように説明している。肥満を有する集団、その内特に体重減少を経験した集団ではうつ病及び自殺のリスクを有することが報告されていること (Psychiatry Investig 2020; 17: 715-24、Obes Surg 2019; 29: 322-33) も踏まえ、第III相試験 (GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験) では、うつ病等の精神疾患、自殺企図等の既往のある患者を除外して実施した。その結果、GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験におけるうつ病及び自殺関連事象³⁴⁾の発現状況は表41、表42及び表43のとおりであり、プラセボ群を含む投与群間で明らかな差は認められなかった。重症度が高度又は重篤なうつ病及び自殺関連事象は、GPHK 試験の本剤5 mg 群1例 (大うつ病 (重篤、高度))、本剤10 mg 群2例 (自殺企図 (重篤、中等度)、混合性不安抑うつを伴う適応障害 (重篤、高度))、本剤15 mg 群2例 (自殺企図 (重篤、高度)、臨床的うつ病 (非重篤、高度))、GPHL 試験のプラセボ群1例 (うつ病 (非重篤・高度)) で認められた。本剤群で認められた重症度が高度又は重篤な事象のうち、GPHK 試験の本剤10 mg 群1例 (自殺企図) のみが副作用と判断されたが、副作用と判断された事象を発現した症例も含め、いずれの症例も本剤投与前から精神的健康問題が認められていた症例であった。

以上より、臨床試験成績からは、本剤投与とうつ病及び自殺関連事象との関連性は示されなかった。

機構は、臨床試験では、うつ病等の精神疾患及び自殺企図等の既往のある患者は除外されており、それら患者におけるリスクは不明であるが、本剤の投与によるうつ病及び自殺関連事象の発現割合の明らかな増加は認められなかったこと等も踏まえると、現時点においては、うつ病や自殺に関する明確なリスクは示されていないことから、添付文書において自殺企図及び自殺念慮に関する注意喚起は行わないとする申請者の説明は妥当であるが、肥満症治療におけるうつ病や自殺に関するリスクについては、製造販売後も当該事象に関するシグナルに注意を払うことが適切と考える。

7.R.3 効能又は効果及び臨床的位置付けについて

7.R.3.1 効能又は効果について

申請者は、本剤の臨床開発の経緯及び申請効能・効果について、以下のように説明している。WHOでは、BMI 25 kg/m²以上30 kg/m²未満を過体重、BMI 30 kg/m²以上の状態を肥満とし、WHOを含む主要な国際機関・団体は、肥満を疾患として定義している (Obesity 2019; 27: 7-9)。本邦の肥満症診療ガイドラインでも、肥満症を「肥満に起因ないし関連する健康障害を合併するか、その合併が予測され、医学

34) SMQのうつ病 (自殺/自傷を除く) (狭域)、自殺/自傷 (狭域) に含まれる事象。

的に減量を必要とする疾患」と定義しており、肥満と判定されたもの (BMI 25 kg/m² 以上) のうち肥満症の診断に必要な健康障害³⁵⁾を合併する場合、又はウエスト周囲長によるスクリーニングで内臓脂肪蓄積が疑われ腹部 CT 検査等により内臓脂肪型肥満と診断される場合に、肥満症と診断される。また、同ガイドラインにおいて、健康障害の予防及び改善のため、肥満症では体重減少率 3%、BMI 35 kg/m² 以上の高度肥満症では体重減少率 5~10%がそれぞれ減量目標とされており、食事療法、運動療法及び行動療法を 3~6 カ月行っても有効な減量が得られない場合、又は合併する健康障害の重篤性から急速な減量が必要な場合には薬物療法の併用を検討することとされている。

本剤の肥満又は過体重における体重管理に係る臨床開発に際して、FDA³⁶⁾及び EMA³⁷⁾のガイダンスに基づき 2 型糖尿病を有さない BMI 30 kg/m² 以上、又は体重に関連した併存疾患³⁸⁾を有する BMI 27 kg/m² 以上の被験者を対象とした GPHK 試験が計画された。更に、2 型糖尿病を有する BMI 27 kg/m² 以上の被験者を対象とした GPHL 試験に加え、2 型糖尿病を有さない BMI 30 kg/m² 以上又は体重に関連した併存疾患³⁸⁾を有する BMI 27 kg/m² 以上の被験者を対象とした海外第 III 相試験 (GPHM²⁷⁾及び GPHN²⁸⁾試験)も計画され、GPHK 及び GPHL 試験には本邦からも参加した。本邦の肥満症診療ガイドラインでは肥満症治療薬の評価に際しては主要評価項目として体重減少率を設定することとされていること、また、合併する健康障害の改善等の副次評価項目を重要視することが提案されていることも踏まえて、国内第 III 相試験である GPHZ 試験を計画、実施した。

GPHZ 試験は、本剤の体重減少効果に伴う健康障害の改善による肥満症治療効果を評価可能とすることを目的とし、生活習慣の改善だけでは治療の減量目標を達成することが困難な患者を対象とするために、BMI が 27 kg/m² 以上で肥満に関連する健康障害を 2 つ以上有する又は BMI が 35 kg/m² 以上で肥満に関連する健康障害を 1 つ以上有する患者を選択基準とした。また、選択基準に規定する肥満に関連する健康障害の種類として、本剤の作用機序から改善が期待できると考えられ、かつ検査値から有効性を評価することができる IGT、高トリグリセリド血症及び NAFLD を設定した。

GPHZ 試験において、ベースラインから投与 72 週時までの体重変化率 (平均値±標準偏差) は、本剤 10 mg 群で -18.4±7.61%、本剤 15 mg 群で -22.6±8.90%であり、投与 72 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、本剤 10 mg 群で 94.9% (56/59 例)、本剤 15 mg 群で 96.9% (63/65 例) と、臨床的に意味のある体重減少が示された (表 9)。また、血糖、血圧及び LDL コレステロールを含む脂質パラメータの改善傾向も認められ (表 11)、肥満に関連する健康障害 (IGT、高トリグリセリド血症及び NAFLD) が改善した被験者の割合はプラセボ群と比較して本剤群で高かった (表 12)。さらに、安全性プロファイルは、2 型糖尿病に対する既存のチルゼパチド製剤と同様であった。以上の結果は、GPHK 及び GPHL 試験の結果からも支持された。

以上の検討を踏まえ、主に GPHZ 試験の対象集団に基づき、本剤の効能又は効果を、耐糖能障害 (2 型糖尿病、IGT 等)、脂質異常症又は NAFLD のいずれかを有する肥満症患者のうち、①BMI が 27 kg/m²

35) 減量によりその予防や病態改善が期待できるというエビデンスが一定程度以上蓄積されているものとして、以下の 11 の健康障害が肥満症の診断に必要な健康障害とされている。

①耐糖能障害 (2 型糖尿病、IGT 等)、②脂質異常症、③高血圧、④高尿酸血症・痛風、⑤冠動脈疾患、⑥脳梗塞・一過性脳虚血発作、⑦NAFLD、⑧月経異常・女性不妊、⑨閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群、⑩運動器疾患 (変形性関節症：膝関節・股関節・手指関節、変形性脊椎症)、⑪肥満関連腎臓病

36) United States Food and Drug Administration. Guidance for industry. Developing products for weight management. Draft guidance. Rev.1. Published February 2007. <https://www.fda.gov/media/71252/download> (最終確認日：令和 6 年 9 月 13 日)

37) European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management. 2016. Published June 23, 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-medicinal-products-used-weight-management-revision-1_en.pdf (最終確認日：令和 6 年 9 月 13 日)

38) 高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は心血管疾患とされた。

以上で2つ以上の肥満に関連する健康障害³⁵⁾を有する又は②BMIが35 kg/m²以上で1つ以上の肥満に関連する健康障害を有すると設定することが適切と判断した。なお、GPHZ、GPHK及びGPHL試験における、肥満に関連する各健康障害を有する被験者の組入れ状況は表61のとおりであった。

表61 肥満に関連する各健康障害を有する被験者の割合 (mITT 集団)

肥満に関連する健康障害	GPHZ 試験 (225 例)	GPHK 試験 (2517 例)	GPHL 試験 (912 例)
耐糖能障害 ^{a)}	65.8 (148)	40.6 (1021)	100 (912)
脂質異常症 ^{b)}	89.3 (201)	29.5 (743)	61.2 (558)
高トリグリセリド血症 ^{c)}	55.6 (125)	34.6 (870)	53.6 (489)
高 LDL コレステロール血症 ^{d)}	38.7 (87)	19.3 (484)	9.4 (86)
高血圧 ^{e)}	53.3 (120)	32.0 (805)	66.6 (607)
高尿酸血症・痛風 ^{f)}	35.6 (80)	5.0 (126)	5.4 (49)
冠動脈疾患 ^{g)}	2.2 (5)	3.0 (76)	10.3 (94)
脳梗塞・一過性脳虚血発作 ^{h)}	0 (0)	0.3 (8)	1.1 (10)
NAFLD ⁱ⁾	98.2 (221)	7.0 (177)	17.1 (156)
月経異常・女性不妊 ^{j)}	2.2 (5)	1.5 (39)	0.7 (6)
閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群 ^{k)}	8.9 (20)	7.7 (195)	8.3 (76)
運動器疾患 ^{l)}	8.0 (18)	12.8 (323)	15.6 (142)
肥満関連腎臓病 ^{m)}	4.0 (9)	1.0 (26)	3.6 (33)

割合% (該当例数)

- a) GPHZ 試験では選択基準で定義した IGT、GPHK 試験では選択基準で定義した前糖尿病、GPHL 試験では選択基準で定義した 2 型糖尿病を集計した。
- b) GPHZ 試験では選択基準で定義した高トリグリセリド血症又はベースライン時の罹病歴として報告された脂質異常症、GPHK 試験では選択基準で定義した脂質異常症、GPHL 試験ではベースライン時の罹病歴として報告された脂質異常症を集計した。
- c) GPHZ 試験では選択基準で定義した高トリグリセリド血症、GPHK 及び GPHL 試験ではベースライン時の空腹時トリグリセリドが 150 mg/dL 以上を集計した。
- d) ベースライン時に LDL コレステロール 140 mg/dL 以上を集計した。
- e) GPHK 試験では選択基準で定義した高血圧を集計した。
- f) GPHK 及び GPHL 試験では痛風を集計した。
- g) GPHK 及び GPHL 試験では動脈硬化性心血管性疾患を集計した。
- h) GPHZ 試験では脳梗塞、GPHK 及び GPHL 試験では一過性脳虚血発作、脳虚血及び虚血性脳卒中を集計した。
- i) GPHZ 試験では選択基準で定義した NAFLD 又はベースライン時の罹病歴として報告された NAFLD を集計した。
- j) GPHK 及び GPHL 試験では多嚢胞性卵巣症候群を集計した。
- k) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群を集計した。
- l) GPHK 及び GPHL 試験では変形性関節症を集計した。
- m) GPHZ 試験では腎臓病、GPHK 及び GPHL 試験では腎症及び慢性腎臓病を集計した。

機構は、肥満症に係る本剤の投与対象は薬物療法が必要な状態である患者に規定する必要があり、効能又は効果において、薬物療法が必要な疾患又は状態であることを明確に説明でき、かつ臨床試験成績に基づいて体重減少に伴った健康障害の改善が日本人肥満症患者でも期待できる健康障害を有する患者を規定することが適切と考え、以下の点を踏まえ、本剤の投与対象の適切性について検討するよう申請者に求めた。

- IGT について、現時点における本邦での 2 型糖尿病の診断体系においては一律に薬物療法の介入が必須な状態とまではされておらず (糖尿病診療ガイドライン 2024 日本糖尿病学会 編)、IGT に対する薬物療法の介入の意義については、広くコンセンサスが形成されている状況とまでは言い難いと考えられること。
- NAFLD について、現時点では NAFLD と診断されたのみでは薬物療法が必要とまでは判断されておらず、薬物療法が必要な患者の鑑別方法も現時点では確立していない。また、本邦の NAFLD の診療に係るガイドライン (NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2020 改訂第 2 版 日本消化器病学会・日本肝臓学会 編) において、NAFLD の予後に最も関連する因子には肝線維化が挙げられており、GPHZ 試験で評価された HFF は肝線維化と比較して予後への影響は少ないとされていること。

- 高血圧について、GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験に一定の割合で高血圧を有する患者が組み入れられており、試験の結果から、収縮期血圧及び拡張期血圧の改善が認められていること、及び高血圧は心血管系疾患の代表的なリスク因子であること。

申請者は、以下のように説明した。肥満はメタボリックドミノの上流に位置し糖尿病や脂質異常症をはじめとした代謝性疾患や、それらを基盤として発症する冠動脈疾患や脳血管疾患等の肥満に関連する健康障害の発症及び進展を助長させる因子となることから、効能又は効果で規定する健康障害は、薬剤の有効性及び安全性プロファイルに応じて選定することが適切である。一方で、肥満症自体に薬物療法が介入することの臨床的意義について明確にする必要があるとも考える。よって申請者は、IGT 及び NAFLD については、薬物療法の介入に一定の科学的及び臨床的意義はあると考えるものの、現時点では薬物療法の介入の臨床的意義が診療ガイドライン等で確立している状況ではないことを考慮し、効能又は効果で規定する健康障害には含めないこととする。

高血圧について、GPHZ 試験では 53.3% (120/225 例)、GPHK 試験では 32.0% (805/2517 例)、GPHL 試験では 66.6% (607/912 例) の高血圧を有する患者が組み入れられており、すべての試験においてプラセボ群と比較して本剤群において収縮期血圧及び拡張期血圧の改善が認められている。高血圧は心血管系疾患の代表的な危険因子で、生命予後や健康寿命を保つために肥満症に合併する高血圧症の治療・管理は重要であり、体重減少は降圧の主要な治療法であることから、高血圧を効能又は効果で規定する健康障害に含めることは適切と考える。

なお、脂質異常症について、GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験に一定の割合で脂質異常症を有する患者が組み入れられており、試験の結果から、各脂質パラメータで改善傾向が認められていることから、脂質異常症を効能又は効果で規定する健康障害に含めることは適切と考える。

以上を踏まえ、本剤の投与対象として効能又は効果で規定する健康障害は、2 型糖尿病、脂質異常症又は高血圧とする。

機構は、以下のように考える。GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験の結果から、本剤投与による体重減少効果が認められ、血糖、血圧及び LDL コレステロールを含む脂質パラメータの改善傾向が認められていることを踏まえると、本剤投与に伴う体重減少に関連して、合併している 2 型糖尿病、高血圧症及び脂質異常症に対しては改善効果を示すことが期待できる。これらの 3 つの健康障害は、薬物療法が必要であることは明らかであることも考慮すると、本剤の効能又は効果を「肥満症」とし、2 型糖尿病、脂質異常症又は高血圧のいずれかを有していること、及び GPHZ 試験における選択基準を踏まえて肥満に関連する健康障害を BMI が 27 kg/m² 以上の場合は 2 つ以上、BMI が 35 kg/m² 以上の場合は 1 つ以上有していることを効能又は効果として設定することが適切と考える。また、IGT 及び NAFLD について、効能又は効果で規定する健康障害には含めないとした申請者の検討結果は妥当である。本剤の投与対象の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.2 臨床的位置付けについて

申請者は以下のように説明している。本邦ではマジンドール製剤及びセマグルチド製剤が肥満症に対する治療薬として承認されている。マジンドール製剤（サノレックス錠 0.5 mg）は処方期間が 3 カ月以内等の制限がある他、BMI が 35 kg/m² 以上の高度肥満症患者に適応が制限されている。2023 年 3 月に

GLP-1 受容体アゴニスト作用を有する週 1 回投与の皮下注射製剤であるセマグルチド製剤（ウゴービ皮下注）が肥満症に対して承認されているものの、本邦において、減量による健康障害の改善も含めた肥満症に対する薬物療法の選択肢は未だに限られており、食事や運動療法の指導による生活習慣の改善に加え、肥満に関連する多くの健康障害を疾患ごとに治療せざるを得ない状況が続いている。

本剤は、既承認のセマグルチド製剤（ウゴービ皮下注）と同じ週 1 回投与の皮下注射製剤であり、本剤の臨床試験において、本剤投与により臨床的に意味のある体重減少が示され、血糖、血圧、脂質パラメータ等の改善が認められた。また、本剤の安全性プロファイルは、2 型糖尿病に対する既存のチルゼパチド製剤や GLP-1 受容体作動薬と同様であった。以上より、本剤は、肥満症患者に対する薬物療法の新たな選択肢となり得ると考える。

機構は、以下のように考える。本邦においてマジンドール製剤に加え、近年セマグルチド製剤が肥満症に係る効能又は効果で承認され、選択肢に加わったとはいえ、肥満症に対する薬物療法の選択肢は限られている。GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験において、本剤の体重減少効果は示され、合併するそれぞれの健康障害に関するパラメータの改善効果も認められており（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、また、安全性についても、示された有効性を考慮すると、適切な注意喚起がなされるのであれば許容可能と考える（「7.R.2 安全性について」の項を参照）。以上のことと本剤の作用機序等を踏まえると、本剤は既承認のセマグルチド製剤と同様の臨床的位置付けで使用する、肥満症に対する薬物療法の選択肢の一つとなり得るものとする。

7.R.4 用法及び用量について

申請者は、以下のように説明している。2 型糖尿病患者を対象とした本薬の海外第 II 相試験（GPGB 試験³⁹⁾）において、本薬 5 mg 群、本薬 10 mg 群及び本薬 15 mg 群ではプラセボ群と比較して体重が減少し、投与 26 週時の 5%以上体重減少達成割合は本薬 5 mg 群、本薬 10 mg 群及び本薬 15 mg 群（以下同順）でそれぞれ約 50%、約 77%及び約 86%、10%以上体重減少達成割合はそれぞれ約 17%、約 46%及び約 54%であり、また、本薬 10 mg 群及び本薬 15 mg 群ではプラセボ群と比較して血糖及び脂質パラメータも改善した。これらのことを踏まえ、本剤の肥満又は過体重における体重管理に対する臨床開発では、GPHK 試験を除き第 III 相試験の維持用量は 10 mg 及び 15 mg と設定した。また、GPHK 試験では 2 型糖尿病を有さない過体重又は肥満患者における心拍数増加の用量反応関係性を評価するため、維持用量を 5 mg、10 mg 及び 15 mg と設定したが、プラセボに対する優越性の検証は本剤 10 mg 及び 15 mg の 2 用量で実施することとした。本剤の投与方法については、本薬の 2 型糖尿病に対する開発において、用量の漸増幅を小さくし、漸増期間を長くすることで胃腸障害の発現が低減する傾向が示唆されたこと等から、いずれの第 III 相試験（GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験）においても、本剤の開始用量は週 1 回 2.5 mg とし、4 週間毎に 2.5 mg ずつ増量することとした。

以上を踏まえて実施した GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験において、主要評価項目についてプラセボに対する本剤 10 mg 及び本剤 15 mg の優越性が示された。また、GPHK 試験におけるベースラインから投

39) 食事・運動療法又はメトホルミン単剤による治療で十分な血糖コントロールが得られていない外国人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 300 例、各群 50 例）を対象に、プラセボ、本薬（1 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg）又はデュラグルチド（遺伝子組換え）1.5 mg を週 1 回、皮下投与したときの有効性及び安全性を検討する、26 週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験。本薬の用法・用量について、本薬 1 mg 群及び 5 mg 群では、それぞれ 1 mg 及び 5 mg を 26 週間、本薬 10 mg 群では 5 mg を 2 週間投与した後、10 mg を 24 週間、本薬 15 mg 群では 5 mg を 2 週間投与した後、10 mg を 4 週間投与し、その後 15 mg を 20 週間投与することとされた。なお、メトホルミンの投与を受けている患者では、原則用法・用量は変更しないこととされた。

与 72 週時までの体重変化率（平均値±標準偏差）は、本剤 5 mg 群で $-16.5 \pm 9.13\%$ 、本剤 10 mg 群で $-21.9 \pm 10.16\%$ 及び本剤 15 mg 群で $-22.9 \pm 10.16\%$ であり、用量依存的に体重が減少する傾向が認められ、本剤 5 mg と比較して本剤 10 mg 群及び 15 mg 群で体重増加率の減少の程度は大きかった（表 14）。副次評価項目である体重減少達成割合や BMI の変化量についても、本剤 5 mg 群と比較して本剤 10 mg 群及び本剤 15 mg 群で大きかった（表 15）。

本剤投与時の安全性について、GPHK、GPHL 及び GPHZ 試験から得られた結果は 2 型糖尿病に対する既存のチルゼパチド製剤と同様の安全性プロファイルであり、週 1 回 2.5 mg を開始用量として 4 週間毎に漸増し、適切な注意喚起がなされるのであれば、10 mg を維持用量とし、最高用量を 15 mg とすることは許容可能であり、特段の懸念はないと考えた。

以上より、肥満症に対する本剤 10 mg 及び 15 mg の有効性及び安全性が示され、良好なベネフィット・リスクプロファイルが認められたことから、本剤の用法・用量は 10 mg を維持用量とし、週 1 回 10 mg で効果不十分な場合は、15 mg まで増量を可能とすることが適切と考える。また、用量漸増法については、第 III 相試験と同様、開始用量は 2.5 mg とし、4 週間毎に 2.5 mg ずつ増量することが適切と考える。

また、本剤の投与継続の考え方に関して、海外第 III 相試験（GPHN 試験²⁸⁾）において本剤投与中止後の体重及び合併する健康障害に関するパラメータの推移を検討した。当該試験において、全ての被験者に本剤最大耐用量（10 mg 又は 15 mg）を非盲検下で 36 週間投与した後、プラセボ群と本剤継続投与群に無作為化割り付けし、食事療法及び運動療法施行下でプラセボ又は本剤を 52 週間二重盲検投与した結果、無作為割り付け時からプラセボ又は本剤の投与 52 週時までの体重変化率（平均値±標準偏差（評価例数））は、プラセボ群では $14.5 \pm 9.63\%$ （273 例）、本剤群では $-6.6 \pm 8.56\%$ （299 例）であり、プラセボ群では体重の増加が認められたが、本剤群では体重が維持されていた。また、無作為割り付け時から投与 52 週時における、血糖、血圧及び脂質パラメータの変化についても、プラセボ群では本剤群と比較して悪化する傾向が認められた。以上より、本剤を継続的に投与することにより、体重の再増加や肥満に関連する合併症の悪化を避けられると考える。

機構は、GPHK 試験において、副次評価項目としての解析ではあるものの、本剤 5 mg 群のベースラインから投与 72 週時までの体重変化率（平均値）は -16.5% 、投与 72 週時の 5%以上体重減少達成割合は 90.3%と一定の体重減少効果が認められていることを踏まえ、本邦での用法・用量において本剤 5 mg の継続を肥満症治療の選択肢の 1 つとして設定する必要はないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。本邦の肥満症診療ガイドラインでは、3%以上の体重減少で糖・脂質代謝・血圧・肝機能指標が統計学的に有意に改善し、より大きな体重減少により高い改善度が認められていること（*Obes Res Clin Pract* 2014; 8: e466-75）等に基づき、肥満症及び高度肥満症患者に対してそれぞれ現体重から 3%以上及び 5~10%以上の減量目標が設定されている。また、腹腔鏡下スリーブ状胃切除施行後の体重減少率が 15%を超える患者では脂質異常症の寛解率が高くなる傾向があり、20%を超える患者では糖尿病の寛解率が高くなったことが報告されている（*Ann Gastroenterol Surg* 2019; 3: 638-47）。FDA のガイダンスでは 5%以上の体重減少により体重に関連した併存疾患が改善することが示唆されており³⁶⁾、肥満患者における約 5%の体重減少によりインスリン感受性、膵 β 細胞機能等が改善し、11~16%の体重減少では更なる改善が認められること（*Cell Metab* 2016; 23: 591-601）、肥満又は過体重を有する患者における 15%以上の体重減少は 10%以下の体重減少と比較して健康障害の悪化やより重篤な疾患進展リスクが低下すること（*Diabetes Care* 2011; 34: 1481-6）等が報告されている。

以上の状況等を考慮すると、申請者は、肥満症治療薬には10～15%以上の体重減少率が求められるものと考えている。

GPHK 試験の全体集団及び日本人部分集団において、本剤5 mg 群の投与72週時点の体重変化率（平均値）はそれぞれ-16.5%及び-12.3%であり（表14）、臨床的意義のある有効性が認められたものの、本剤5 mg 群の10%以上体重減少達成割合及び15%体重減少達成割合は全体集団では75.0%及び53.5%、日本人部分集団では65.2%及び30.4%であり（表15）、実臨床においては、多様な疾患背景を有する肥満症患者が本剤を使用することも考慮すると、10～15%以上の体重減少率を達成するためには、本剤5 mg では効果不十分な場合があると想定される。

したがって、本剤5 mg の投与を維持することにより漫然と治療を継続するよりも、10 mg まで増量した上で本剤による治療を継続することで、より早く治療目標となる減量効果を得られることが可能となり、肥満症の治療においてメリットがあるものと考えます。以上より、本剤10 mg で忍容性が得られない場合は5 mg への減量を推奨し、10 mg で効果不十分な場合は15 mg への増量を推奨することが妥当と考えます。

機構は、以下のように考える。本剤投与時の有効性について、GPHZ、GPHK 及びGPHL 試験において、体重減少効果に関して、本剤10 mg 及び本剤15 mg のプラセボに対する優越性が検証されており、血糖、血圧及び脂質パラメータの改善も認められている。本剤5 mg を含む本剤の用量間の比較では、本剤5 mg と比較して、本剤10 mg 及び本剤15 mg で体重及び肥満に関連する健康障害に対して高い改善効果が認められている。体重減少効果及び健康障害に対する効果について、GPHK 試験では本剤15 mg 群と本剤10 mg 群の結果に大きな差は認められず、他の2試験では本剤15 mg 群では本剤10 mg 群よりも大きな改善が認められた。

本剤投与時の安全性について、本剤5 mg を含む用量間で比較検討した結果、重篤な有害事象の発現割合は各用量で同程度であり、投与中止に至った有害事象の発現割合は、GPHK 試験では本剤5 mg 群と比較して本剤10 mg 群及び本剤15 mg 群で高く、GPHZ 及びGPHK 試験では本剤10 mg 群と本剤15 mg 群では同程度であったが、GPHL 試験では本剤10 mg 群より本剤15 mg 群で高い傾向が認められた。本剤の臨床試験で主に認められた事象である低血糖及び胃腸障害は、いずれの用量群でも同程度に認められた。

本剤の臨床試験における用量間での有効性及び安全性の検討結果を踏まえると、基本的に本剤は週1回2.5 mg 投与で開始し10 mg まで増量して投与を継続し、10 mg で効果不十分な場合に15 mg まで増量を可能とすることが適切との申請者の説明は妥当である。一方で、GPHK 試験においては、本剤5 mg 群でも一定の体重減少効果並びに血糖、血圧及び脂質パラメータの改善傾向が認められており、GPHK 試験における副作用及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤5 mg 群と比較して本剤10 mg 群及び本剤15 mg 群で高いことを考慮すると、5 mg も肥満症治療における選択肢の一つとすることで、本剤が有益である患者が増える可能性が高いと考える。したがって、10 mg に忍容性がない患者では5 mg への減量を可能とすることや、患者の状態に応じて、10 mg には増量せずに5 mg での治療を継続することも可能とすることが適切と考える。

開始用量及び用量漸増法について、本剤では投与初期の胃腸障害等が懸念される中で、良好な忍容性が示された臨床試験における用法と同様に、週1回2.5 mg を開始用量として、4週間の間隔で2.5 mg ずつ増量することは適切である。

また、本剤の投与継続の考え方について、臨床試験においては、本剤の投与期間中は体重及び合併する健康障害に対する有効性が維持される結果が示されており、海外試験においては、食事・運動療法を実施しても本剤の投与を中止した後に体重及び合併する健康障害に関連するパラメータが悪化する傾向が示されていることから、本剤の投与を中止するタイミングは慎重に判断する必要がある。肥満症患者では肥満の状態並びに合併する健康障害の種類及びその程度は多岐に亘ると考えられることから、本剤の投与継続の適否は、個々の患者で得られた体重減少効果や合併する健康障害の改善の程度に応じて適時的に判断されることが適切である。また、本剤投与による十分な効果が得られない場合には、他の治療を選択することが適切な場合もあるため投与中止することも必要であり、本剤の投与中は体重及び合併する健康障害に関するパラメータを定期的を確認し、効果が不十分な場合には投与中止を検討する旨を添付文書において注意喚起することが必要と考える。

具体的な用法・用量及び用法・用量に関連する注意については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 適正使用について

申請者は、以下のように説明している。本剤が、本剤の投与対象となる肥満症患者以外に対して痩身等を目的とした適応外使用をされないための方策について、医療従事者向け資材に、本剤の添付文書を引用して本剤の投与対象となる患者の基準等を記載し、注意喚起を行う。また、関連学会とも連携して本剤の適正使用を促進することを検討しており、不適正使用を把握した際には、本剤の添付文書、医療従事者向け資材及び関連学会と連携して作成した資材を用いて適正使用を促す予定である。

本剤と既存のチルゼパチド製剤が重複投与をされないための方策については、添付文書において他のチルゼパチド製剤との併用は避ける必要がある旨を記載し、情報提供する。また、医療従事者向け資材及び患者向け資材に、本剤と同一成分であるマンジャロ皮下注やその他の GLP-1 受容体作動薬等とは併用しない旨を記載し、注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本剤の適正使用や重複投与の回避に関する方策として、添付文書に加えて、医療従事者向け資材、患者向け資材等を用いて本剤の投与対象となる患者の基準や、既存のチルゼパチド製剤等と重複投与がされないよう注意喚起すると申請者の方針は適切と考えるが、特に痩身等を目的とした不適正使用を防ぐための方策に関しては医療現場における状況を注視しつつ、継続して検討する必要がある。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。本剤の第 III 相試験 (GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験) において認められた有害事象は 2 型糖尿病に対する既存のチルゼパチド製剤で既知の事象であり、現時点で安全性上の新たな懸念は認められていないと考える。したがって、市販直後調査以外の追加の医薬品安全性監視活動は行わず、通常の医薬品安全性監視活動を実施することで、肥満症患者に対する本剤の安全性監視活動は十分に管理可能と考える。なお、既存のチルゼパチド製剤においては、追加の安全性監視活動として 2 型糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査を実施中であり、当該特定使用成績調査の結果等を踏まえ、本剤の安全性プロファイルを継続して検討する予定である。

機構は、以下のように考える。2 型糖尿病に対する既存のチルゼパチド製剤については、国内外での臨床試験や製造販売後において投与経験が蓄積しつつある。本剤の第 III 相試験（GPHZ、GPHK 及び GPHL 試験）で認められた有害事象は既存のチルゼパチド製剤で認められた事象と同様であり、安全性上の新たな懸念は認められていない。既存のチルゼパチド製剤と本剤の用法・用量の範囲は同一であること、本剤の投与対象である肥満症は既存のチルゼパチド製剤の効能又は効果である 2 型糖尿病と患者背景が類似していると考えられること、及び既存のチルゼパチド製剤については特定使用成績調査の結果等も踏まえて製造販売後における安全性を継続して検討されることも考慮すると、本剤の製造販売後においては、まずは、通常の医薬品安全性監視活動により安全性情報の収集を行うとする申請者の説明は妥当である。以上の機構の判断については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1.3）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の 2 型糖尿病、脂質異常症又は高血圧を有する肥満症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は肥満症に対する新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 11 月 13 日

申請品目

[販 売 名]	ゼップバウンド皮下注 2.5 mg アテオス、同皮下注 5 mg アテオス、同皮下注 7.5 mg アテオス、同皮下注 10 mg アテオス、同皮下注 12.5 mg アテオス、同皮下注 15 mg アテオス
[一 般 名]	チルゼパチド
[申 請 者]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	令和 6 年 2 月 9 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した有効性、臨床的位置付け及び適正使用に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 安全性について

本剤の安全性について、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。他に、以下の意見が出された。

- 2 型糖尿病に対する既存のチルゼパチド製剤の市販直後調査において、高齢者 2 例の死亡例が報告されたこと、また、国内第 III 相試験 (GPHZ 試験) に組み入れられた 65 歳以上の患者の割合は、本剤 10 mg 群では 6.8% (5/73 例)、本剤 15 mg 群では 9.1% (7/77 例) と少なく、更に 75 歳以上の患者数は極めて限られることから、高齢者への投与時の注意喚起は重要と考える。

機構は、高齢者の安全性について、以下のように説明した。

本剤の第 III 相試験では、年齢が高くなるに伴い有害事象が増加する傾向や特定の有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかったものの、組み入れられた 75 歳以上の患者は、GPHZ 試験では本剤 10 mg 群で 1 例、GPHK 及び GPHL 試験の本剤群では全体集団で 1~6 例、日本人部分集団で 0 例と非常に限られていた。一般に高齢者は生理機能が低下していることも考慮し、添付文書において、高齢者に対しては患者の状態を観察しながら慎重に投与する旨を注意喚起することが適切である。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 効能又は効果について

本剤の効能又は効果について、審査報告(1)に記載した「7.R.3.1 効能又は効果について」に関する機構の判断は専門委員から概ね支持された。他に、以下のような意見も出された。

- 3つの第III相試験(GPHZ、GPHK及びGPHL試験)の結果を踏まえ、効能又は効果で規定する健康障害として2型糖尿病、脂質異常症及び高血圧を設定することは妥当である。その上で、IGTについては、現時点では薬物療法の介入の意義についてはコンセンサスが得られていないものの、体重減少によりIGTから2型糖尿病への進行が抑制されることにはコンセンサスが得られていると考える。また、NAFLDについても体重減少により肝臓の組織学的改善が認められることが報告されている。以上を踏まえると、本剤の効能又は効果で規定する健康障害にIGT及びNAFLDを加えることも可能ではないかと考える。

機構は、効能又は効果で規定する健康障害について、以下のように説明した。

本邦における医療環境等も踏まえると、本剤の効能又は効果で規定する健康障害は、薬物療法が必要な状態であることが明確であり、かつ臨床試験において改善が明らかに認められた健康障害とすることが適切と考える。本剤の臨床試験で検討された健康障害のうち、高血圧、脂質異常症及び2型糖尿病はこれらに合致する健康障害と判断できる一方で、IGT及びNAFLDについては、現時点では薬物療法の介入の臨床的意義が診療ガイドライン等で確立している状況にないことに加えて、GPHZ試験において、IGT及びNAFLDそれぞれの改善が明確に示されているとは判断できない。以上より、IGT及びNAFLDを高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病と同列において効能又は効果で規定する健康障害とまでは位置付けられないものとする。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、以上の「7.R.3.1 効能又は効果について」の検討及び専門協議での議論を踏まえ、効能・効果を以下のとおり設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]

肥満症

ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、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

1.3 用法及び用量について

本剤の用法及び用量について、審査報告(1)に記載した「7.R.4 用法及び用量について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。他に、以下の意見が出された。

- 食事・運動療法は肥満症に対する基本的な治療であること、また、本剤投与により十分な効果が得られない場合には投与中止を検討することは肥満症の治療において重要であることから、添付文書

において本剤投与中は食事・運動療法を継続する旨及び本剤投与による十分な効果が得られない場合には投与中止を検討する旨を注意喚起することは適切である。

機構は、以上の「7.R.4 用法・用量について」の検討及び専門協議での議論を踏まえ、用法・用量を以下のとおりとし、用法・用量に関連する注意等を以下のように設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

通常、成人には、チルゼパチドとして週 1 回 2.5 mg から開始し、4 週間の間隔で 2.5 mg ずつ増量し、週 1 回 10 mg を皮下注射する。

なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週 1 回 5 mg まで減量、又は 4 週間以上の間隔で 2.5 mg ずつ週 1 回 15 mg まで増量できる。

[用法・用量に関連する注意] (関連する内容のみ抜粋)

本剤の用量調節に際しては、以下の点に留意すること。

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

[重要な基本的注意] (関連する内容のみ抜粋)

本剤投与中は食事療法・運動療法を継続すること。定期的に体重、血糖、血圧、脂質等を確認し、本剤を 3～4 カ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 カ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。

1.4 医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 62 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 63 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 62 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> ・低血糖 ・胃腸障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・急性膵炎 ・甲状腺 C 細胞腫瘍 ・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 ・腸閉塞 ・アナフィラキシー、血管性浮腫 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 63 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・医療関係者向け資材の作成及び配布 ・患者向け資材の作成及び配布 ・市販直後調査による情報提供

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
13	8-10	有効性について、主要評価項目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（ <u>co-primary endpoints</u> ）は	有効性について、主要評価項目（ <u>co-primary endpoints</u> ）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もプラセボに対する優越性を示すことが試験の成功基準とされ、その結果は
17	25-27		
24	28-30		
30	2-3	ベースラインからの内臓脂肪組織面積の減少の程度はプラセボ群と比較して本剤群で大きく	ベースラインから投与 72 週時までの内臓脂肪組織面積の減少の程度はプラセボ群と比較して本剤群で大きく
45	表 50	血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖 プラセボ群 本剤 10 mg 群 本剤 15 mg 群 <u>2.0 (6)</u> 3.6 (11) 5.0 (15) <u>10.0 [43]</u> 3.9 [17] 5.6 [24]	血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖 プラセボ群 本剤 10 mg 群 本剤 15 mg 群 <u>1.3 (4)</u> 3.6 (11) 5.0 (15) <u>9.1 [31]</u> 4.0 [17] 5.7 [24]
		血糖値 70 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖 プラセボ群 本剤 10 mg 群 本剤 15 mg 群 <u>9.1 (28)</u> 19.9 (60) 17.2 (52) <u>45.2 [195]</u> 41.3 [179] 45.1 [194]	血糖値 70 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖 プラセボ群 本剤 10 mg 群 本剤 15 mg 群 <u>4.9 (15)</u> 19.9 (60) 16.2 (49) <u>45.1 [153]</u> 42.3 [179] 45.4 [191]
49	2-3	中和抗体及び交差抗体を含む抗本薬抗体の産生状況は表 55 のとおりであり、本剤の用量間で中和抗体及び交差抗体を含む抗本薬抗体の産生状況に違いは認められなかった。	中和抗体を含む抗本薬抗体の産生状況は表 55 のとおりであり、本剤の用量間で中和抗体を含む抗本薬抗体の産生状況に違いは認められなかった。
49	表 55	内因性 GIP に対する交差反応を有する中和抗体 内因性 GLP-1 に対する交差反応を有する中和抗体	内因性 GIP に対する中和抗体 内因性 GLP-1 に対する中和抗体
55	1-2	BMI が 25 kg/m ² 以上で肥満症の診断に必要な健康障害 ³⁵⁾ を合併する場合	肥満と判定されたもの（BMI 25 kg/m ² 以上）のうち肥満症の診断に必要な健康障害 ³⁵⁾ を合併する場合

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量にて、承認して差し支えないと判断する。本品目は新効能及び新用量医薬品であるものの、同一有効成分を有する製剤であるマンジャロ皮下注に対して既に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上である

ことから、再審査期間は残余期間（令和12年9月25日まで）、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

肥満症

ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、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

[用法・用量]

通常、成人には、チルゼパチドとして週1回2.5 mgから開始し、4週間の間隔で2.5 mgずつ増量し、週1回10 mgを皮下注射する。

なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週1回5 mgまで減量、又は4週間以上の間隔で2.5 mgずつ週1回15 mgまで増量できる。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACE-ECL	Affinity capture elution-electrochemiluminescence	— (該当なし)
ADA	American Diabetes Association	米国糖尿病学会
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシンーリン酸
C _{max}	Maximum observed drug plasma concentration	最高血漿中濃度
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
DIO	Diet-induced obesity	食餌誘発性肥満
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%有効濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GIP	Glucose dependent insulinotropic polypeptide	グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HDL	High-density lipoprotein	高比重リポ蛋白
HFF	Hepatic fat fraction	肝臓脂肪含有率
HLT	High level term	高位語
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IGT	Impaired glucose tolerance	耐糖能異常
LC/MS	Liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフ質量分析法
LDL	Low-density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LOCF	Last observation carried forward	— (該当なし)
LPL	Lipoprotein lipase	リポタンパクリパーゼ
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mITT	Modified intent-to-treat	— (該当なし)
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像診断
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease	非アルコール性脂肪性肝疾患
NASH	Non-alcoholic steatohepatitis	非アルコール性脂肪肝炎
OGTT	Oral glucose tolerance test	経口ブドウ糖負荷試験
PT	Preferred term	基本語
QTcF	QT interval using Fridericia's correction	Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔

SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2	— (該当なし)
SMQ	Standardized MedDRA queries	標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SU	Sulfonylurea	スルホニル尿素
WHO	World Health Organization	世界保健機関
ウゴービ皮下注	— (該当なし)	ウゴービ皮下注 0.25 mg SD、同皮下注 0.5 mg SD、同皮下注 1.0 mg SD、同皮下注 1.7 mg SD、同皮下注 2.4 mg SD
機構	— (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	— (該当なし)	ゼップバウンド皮下注
本邦の肥満症診療ガイドライン	— (該当なし)	肥満症診療ガイドライン 2022 日本肥満学会 編
本薬	— (該当なし)	チルゼパチド
マンジャロ皮下注	— (該当なし)	マンジャロ皮下注 2.5 mg アテオス、同皮下注 5 mg アテオス、同皮下注 7.5 mg アテオス、同皮下注 10 mg アテオス、同皮下注 12.5 mg アテオス、同皮下注 15 mg アテオス