

審議結果報告書

令和 8 年 4 月 27 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2.5 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 名] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 5 月 30 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 4 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請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。

本品目の再審査期間は残余期間（令和 12 年 9 月 25 日まで）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8年4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7年5月30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
- [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、以下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、脂質異常症又は耐糖能障害 (2型糖尿病、耐糖能異常等) のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。

- ・ BMI が 27 kg/m^2 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/m^2 以上

(下線部追加)

(修正反映版)

[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。

(変更なし)

[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 8 年 2 月 20 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 7 年 5 月 30 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、高血圧、脂質異常症又は耐糖能障害 (2 型糖尿病、耐糖能異常等) のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。

- ・ BMI が 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

(下線部追加)

[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 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。

(変更なし)

[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3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略3
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.3

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	3
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	24
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	24

[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、本邦において、本剤は、2024 年 12 月に肥満症に係る効能・効果で承認されている。なお、同一の有効成分を含有する製剤として、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 受容体を介した体重減少作用、インスリン分泌促進作用等を有することから、肥満症患者に対する有効性が期待されたため、申請者により 2019 年から肥満症の効能又は効果に対する臨床開発が行われ、今般、申請者は、肥満症に対する一部の臨床試験における長期投与時の結果等により本剤の耐糖能異常等の健康障害を有する肥満症に対する有効性及び安全性が確認できたとし、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、別途閉塞性睡眠時無呼吸症候群に係る効能又は効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が 2025 年 5 月 30 日に行われている。

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、2026 年 2 月現在、欧米を含む 70 以上の国又は地域で承認されている。また、欧州を含む 50 以上の国又は地域で肥満又は過体重の適応症において関連する健康障害として耐糖能異常が含まれている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「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

本申請は新効能に係るものであるが、本薬の非臨床薬理試験に関する資料は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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」は初回承認時等に評価済みであるとされ、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

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」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

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「臨床薬理試験に関する資料」はゼップバウンド皮下注の初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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として、表 1 に示す国際共同第 III 相試験 1 試験の成績が提出された。

表1 有効性及び安全性に関する評価資料の一覧

資料区分	実施地域	試験名 (jRCT番号)	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	GPHK (jRCT2080224976)	III	過体重又は肥満患者	1021	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 薬物動態

以下に、試験の成績を示す。

7.1 国際共同第III相試験 (CTD5.3.5.1.1 : GPHK 試験¹⁾ <2019年12月～2024年7月>)

日本人を含む過体重又は肥満患者²⁾ (目標患者数 2400 例³⁾、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、安全性及び薬物動態を検討するため、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、以下の①及び②の基準を満たす 18 歳以上の過体重又は肥満患者とされた (①BMI が 27 kg/m² 以上で高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸若しくは心血管疾患のいずれかを有する、又は BMI が 30 kg/m² 以上である、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)。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。

本試験に無作為化割付けされた患者全体 (2539 例) のうち、無作為化⁴⁾の時点において前糖尿病状態⁵⁾を有する集団を対象に、食事療法及び運動療法施行下で本剤を 176 週間まで投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較した成績が提出された。以降は特記しない限り、本剤を 176 週まで投与したときの成績を示す。

本試験は、スクリーニング期 (2 週間)、主要評価期 (72 週間⁶⁾)、追加評価期 (104 週間⁷⁾) 及び後観察期 (17 週間) から構成された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 5 mg、10 mg 又は 15 mg を週 1 回⁸⁾、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、10 又は 15 mg) に達するまで 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ漸増することとされた⁹⁾。

無作為に割り付けられた 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

1) 肥満患者に対する初回承認申請時に 72 週時までの試験結果が提出された試験と同一の試験 (令和 6 年 11 月 14 日付け審査報告書「ゼップバウンド皮下注 2.5 mg アテオス他」参照)

2) 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)

3) 肥満又は過体重の患者に対する評価を目的として、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治験参加者の割合」のそれぞれについて、本剤 10mg 群及び本剤 15mg 群がプラセボ群との比較において検出力 90% 超を担保できる目標症例数として 2400 例 (各群 600 例) と算出された。また、前糖尿病状態を有する患者に対する評価を目的として、リラグルチドの前糖尿病状態を有する肥満又は過体重の治験参加者を対象とした試験 (NN8022-1839 試験) に基づいて、年間の 2 型糖尿病発症率を本剤群 0.54% 及びプラセボ群 2.1%、年間の脱落率を 22%、全体集団の約 60% の治験参加者が前糖尿病状態を有すると仮定し、本剤群併合とプラセボ群との比較において、「2 型糖尿病発症までの時間」について有意水準両側 5% のもとでログランク検定を適用する場合、検出力 90% 以上と算出された。

4) 前糖尿病状態の有無、国又は地域、及び性別を割付因子として無作為化された。

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

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

6) GPHK 試験に組み入れられたすべての治験参加者を対象に本剤投与時の体重減少及び健康障害 (高血圧、脂質異常症等) の改善を評価するための期間

7) 前糖尿病状態を有する治験参加者を対象に本剤を 176 週間投与したときの有効性及び安全性を評価するための期間であり、主要評価期の用量が継続して投与された。

8) 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。

9) 忍容できない胃腸症状が認められた治験参加者は、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。

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¹⁰⁾した2517例(プラセボ群637例(日本人27例)、本剤5mg群624例(日本人24例)、本剤10mg群628例(日本人22例)、本剤15mg群628例(日本人29例))が安全性解析対象集団及びmITT集団とされ、mITT集団が主な有効性解析対象集団とされた。

無作為に割り付けられた全体集団のうち、前糖尿病状態の集団1032例(プラセボ群270例(日本人17例)、本剤5mg群247例(日本人14例)、本剤10mg群262例(日本人14例)、本剤15mg群253例(日本人17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11例を除外¹⁰⁾した1021例(プラセボ群266例(日本人13例)、本剤5mg群245例(日本人12例)、本剤10mg群258例(日本人10例)、本剤15mg群252例(日本人16例))が安全性解析対象集団及びmITT集団に含まれた。

前糖尿病状態の集団における治験中止例は350例(プラセボ群133例(日本人2例)、本剤5mg群74例(日本人2例)、本剤10mg群74例(日本人3例)、本剤15mg群69例(日本人4例))であり、中止理由は同意撤回149例(プラセボ群68例(日本人1例)、本剤5mg群34例(日本人1例)、本剤10mg群26例(日本人1例)、本剤15mg群21例(日本人1例))、追跡不能72例(プラセボ群30例、本剤5mg群11例、本剤10mg群19例、本剤15mg群12例)、有害事象45例(プラセボ群8例、本剤5mg群9例(日本人1例)、本剤10mg群11例(日本人2例)、本剤15mg群17例(日本人2例))、妊娠10例(プラセボ群2例、本剤5mg群3例、本剤10mg群1例、本剤15mg群4例)、死亡9例(プラセボ群3例、本剤5mg群2例、本剤10mg群2例、本剤15mg群2例)、176週時の体重測定値の欠測9例(プラセボ群3例、本剤5mg群2例、本剤10mg群2例、本剤15mg群2例)、医師の判断4例(プラセボ群1例(日本人)、本剤10mg群2例、本剤15mg群1例(日本人))、施設閉鎖2例(プラセボ群1例、本剤10mg群1例)、治験実施計画書からの逸脱1例(本剤10mg群1例)、その他49例(プラセボ群17例、本剤5mg群13例、本剤10mg群9例、本剤15mg群10例)であった。

有効性¹¹⁾について、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の確率を両側5%に制御する計画とされた(図1)。

10) 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治験参加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、当該参加者を除外した。

11) GPHK試験(72週間)の主要評価項目(co-primary endpoints)は、全体集団における「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治験参加者の割合」とされ、いずれもプラセボに対する本剤10mg及び本剤15mgの優越性が示された(令和6年11月14日付け審査報告書「ゼップバウンド皮下注2.5mgアテオス他」参照)。

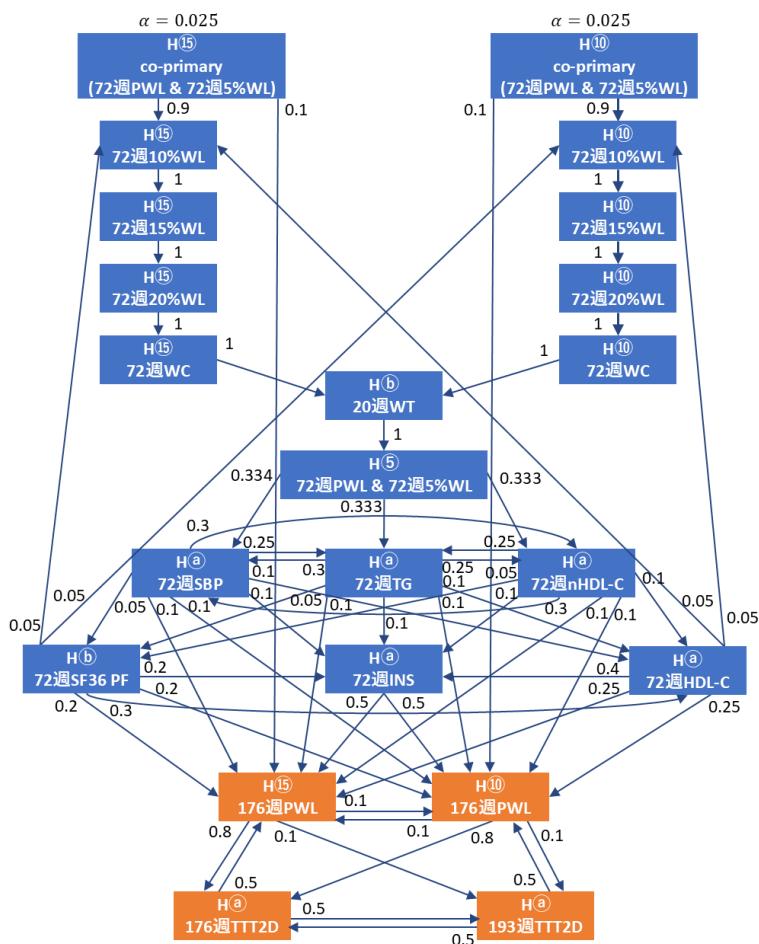


図1 グラフィカルアプローチによる第一種の過誤の確率の制御方法

青色：全体集団、橙色：前糖尿病状態の集団、xx週：ベースラインから投与xx週時点、⑮：本剤15mg群vsプラセボ群、⑩：本剤10mg群vsプラセボ群、⑤：本剤5mg群vsプラセボ群、Ⓐ：本剤群併合vsプラセボ群、Ⓑ：本剤15mg群及び本剤10mg群併合vsプラセボ群、PWL：体重変化率、xx%WL：xx%体重減少達成割合、WC：腹囲変化量、WT：体重変化量、SBP：収縮期血圧変化量、TG：トリグリセリド変化量、nHDL-C：非HDLコレステロール変化量、SF36PF：SF-36身体機能変化量、INS：インスリン変化量、HDL-C：HDLコレステロール変化量、TTT2D：2型糖尿病発症までの時間

前糖尿病状態の集団におけるベースラインから投与176週時までの体重の変化率（mITT集団）の結果は表2、その推移は図2のとおりであった。

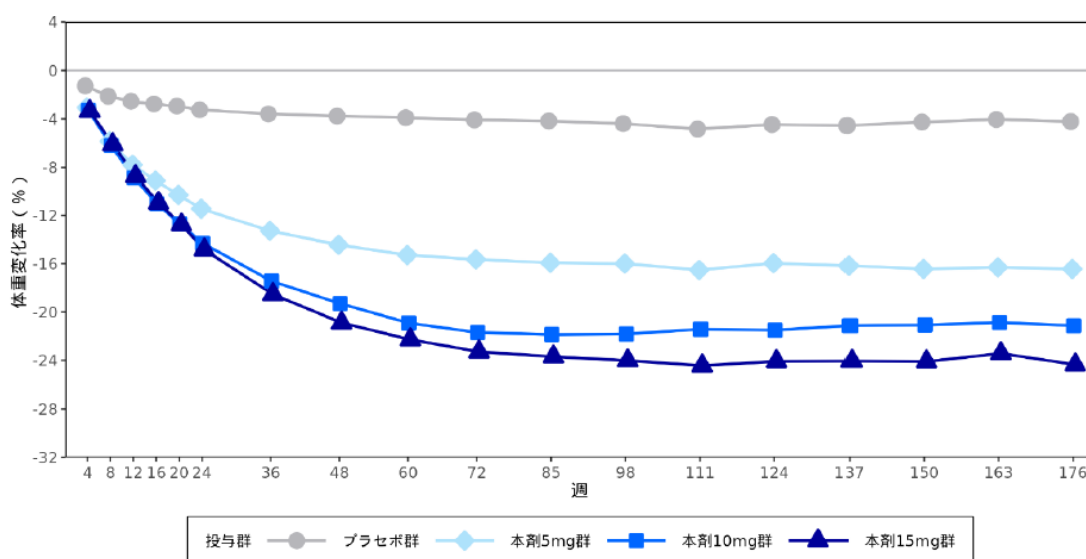
表2 ベースラインから投与176週時までの体重の変化率 (GPHK 試験 (前糖尿病状態の集団) : mITT 集団^{a)})

評価項目	①前糖尿病状態の集団				①のうち日本人集団			
	プラセボ群 (266例)	本剤5mg群 (245例)	本剤10mg群 (258例)	本剤15mg群 (252例)	プラセボ群 (13例)	本剤5mg群 (12例)	本剤10mg群 (10例)	本剤15mg群 (16例)
ベースライン (kg)	107.5±22.30 (260例)	104.8±21.93 (243例)	109.3±23.88 (256例)	108.5±25.53 (248例)	89.9±9.35 (13例)	87.5±10.72 (12例)	83.6±7.56 (10例)	87.1±10.02 (16例)
投与176週時 (kg)	100.9±21.51 (111例)	86.4±21.13 (142例)	87.1±24.38 (163例)	82.1±23.42 (151例)	87.6±14.41 (11例)	76.2±10.28 (10例)	65.3±10.67 (5例)	67.1±13.53 (9例)
投与176週時 の変化率 (%)	-4.2±8.36 (111例)	-16.4±9.16 (142例)	-21.1±11.33 (163例)	-24.4±11.27 (151例)	-1.3±8.81 (11例)	-12.0±6.46 (10例)	-21.9±8.37 (5例)	-23.3±11.83 (9例)
プラセボ群との 群間差 ^{b)} [95%信頼区間]	-	-13.2 [-15.4, -11.1]	-17.7 [-19.8, -15.6]	-20.8 [-22.9, -18.6]	-	-11.4 [-17.6, -5.2]	-21.6 [-28.4, -14.8]	-24.2 [-30.3, -18.0]

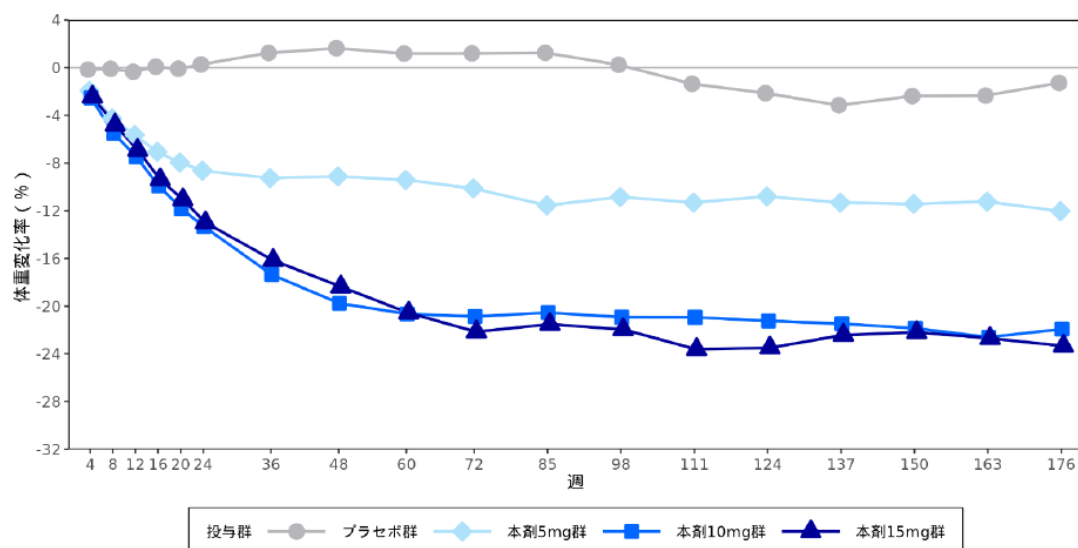
平均値±標準偏差 (評価例数)、群間差は最小二乗平均の差 [95%信頼区間]、- : 該当なし

a) 治験薬投与中止後 (最終投与7日後) のデータは除外され、ベースライン値が非欠測かつベースライン後に測定値を少なくとも1つ有する治験参加者が対象とされた。

b) 前糖尿病状態の集団では、投与群、評価時点、国又は地域、性別、ベースラインの体重、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、治験参加者を変量効果とし、相関構造に無構造を用いた MMRM により算出された。前糖尿病状態の日本人集団では、投与群、評価時点、性別、ベースラインの体重、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、治験参加者を変量効果とし、相関構造に Heterogenous AR(1)を用いた MMRM により算出された。



週	4	8	12	16	20	24	36	48	60	72	85	98	111	124	137	150	163	176
プラセボ群	254	244	244	243	243	240	220	206	200	187	163	146	143	139	135	130	125	111
本剤5mg群	238	228	228	231	230	231	230	221	220	212	195	188	183	181	174	170	170	142
本剤10mg群	250	242	241	237	232	239	235	226	222	215	205	202	202	196	192	188	183	163
本剤15mg群	245	239	235	232	229	233	226	221	218	212	200	191	189	186	180	177	176	151



週	4	8	12	16	20	24	36	48	60	72	85	98	111	124	137	150	163	176
プラセボ群	13	12	13	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	11	11	11
本剤 5mg 群	12	10	12	12	12	12	12	12	12	12	11	11	11	11	11	11	11	10
本剤 10mg 群	10	8	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8	8	8	8	8	8	5
本剤 15mg 群	16	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	12	10	10	10	10	10	9

図2 ベースラインから投与 176 週時までの体重変化率の推移
(上図：①前糖尿病状態の集団、下図：①のうち日本人集団)
(平均値、GPHK 試験 (前糖尿病状態の集団) : mITT 集団)

前糖尿病状態の集団の投与 176 週時における、その他の体重に関連する主な評価項目の結果は、表 3 のとおりであった。

表3 176週時の体重に関連する主な評価項目の結果 (GPHK 試験 (前糖尿病状態の集団) : mITT 集団^{a)})

評価項目	①前糖尿病状態の集団				①のうち日本人集団				
	プラセボ群 (266例)	本剤5mg群 (245例)	本剤10mg群 (258例)	本剤15mg群 (252例)	プラセボ群 (13例)	本剤5mg群 (12例)	本剤10mg群 (10例)	本剤15mg群 (16例)	
体重減少 割合 ^{b)}	5%以上	36.9 (41/111)	92.3 (131/142)	93.3 (152/163)	95.4 (144/151)	18.2 (2/11)	90.0 (9/10)	100.0 (5/5)	100.0 (9/9)
	10%以上	17.1 (19/111)	76.1 (108/142)	84.0 (137/163)	92.1 (139/151)	9.1 (1/11)	60.0 (6/10)	100.0 (5/5)	100.0 (9/9)
	15%以上	9.0 (10/111)	52.8 (75/142)	69.9 (114/163)	82.8 (125/151)	9.1 (1/11)	40.0 (4/10)	60.0 (3/5)	66.7 (6/9)
	20%以上	5.4 (6/111)	33.1 (47/142)	54.6 (89/163)	68.9 (104/151)	9.1 (1/11)	0.0 (0/10)	60.0 (3/5)	66.7 (6/9)
	25%以上	3.6 (4/111)	18.3 (26/142)	38.7 (63/163)	47.7 (72/151)	0.0 (0/11)	0.0 (0/10)	40.0 (2/5)	33.3 (3/9)
BMI (kg/m ²)	ベースライン	39.2±7.15 (260例)	37.9±6.63 (243例)	39.2±7.11 (256例)	39.2±7.46 (248例)	32.3±3.87 (13例)	32.5±3.87 (12例)	30.6±2.07 (10例)	31.4±2.97 (16例)
	投与176週時の 変化量	-1.7±3.45 (111例)	-6.1±3.74 (142例)	-8.4±4.91 (163例)	-9.7±5.11 (151例)	-0.3±2.69 (11例)	-3.9±2.22 (10例)	-6.5±2.41 (5例)	-7.5±3.91 (9例)
腹囲 ^{c)} (cm)	ベースライン	117.3±15.61 (259例)	115.0±14.59 (242例)	117.7±15.55 (256例)	116.5±16.80 (248例)	103.2±8.60 (13例)	101.6±8.15 (12例)	99.8±4.95 (10例)	102.1±7.64 (16例)
	投与176週時の 変化量	-4.5±8.86 (111例)	-13.6±10.50 (141例)	-19.3±11.98 (163例)	-20.9±12.29 (151例)	-0.8±7.25 (11例)	-4.9±5.97 (10例)	-17.8±6.51 (5例)	-18.4±12.06 (9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) 治験薬投与中止後 (最終投与7日後) のデータは除外された。

b) 投与176週時にベースラインから5%、10%、15%、20%又は25%以上の体重減少を達成した治験参加者の割合 (%)

c) 肋骨下端と腸骨稜の上端の midpoint の高さで測定

次に、前糖尿病状態の集団の、投与176週時までの2型糖尿病の発症¹²⁾割合は表4、及び投与176週間における2型糖尿病発症までの時間のKaplan-Meier曲線は図3のとおりであった。前糖尿病状態の日本人集団の投与176週時までの2型糖尿病の発症割合は、プラセボ群で7.7% (1/13例)、本剤群では認められなかった。

表4 2型糖尿病の発症割合 (GPHK 試験 (前糖尿病状態の集団) : mITT 集団^{a)})

評価項目	プラセボ群 (266例)	本剤群			
		本剤群併合 (755例)	本剤5mg群 (245例)	本剤10mg群 (258例)	本剤15mg群 (252例)
投与176週時点での2型糖尿病発症割合 ^{b)}	12.4 (33)	1.2 (9)	1.6 (4)	1.9 (5)	0.0 (0)
投与176週間における2型糖尿病発症の プラセボ群に対するハザード比 [95%CI] ^{c)}	—	0.06 [0.03, 0.13] ^{d)}	0.09 [0.03, 0.26]	0.09 [0.03, 0.23]	—

—: 算出なし

a) 治験薬投与中止後 (最終投与7日後) のデータは除外された。

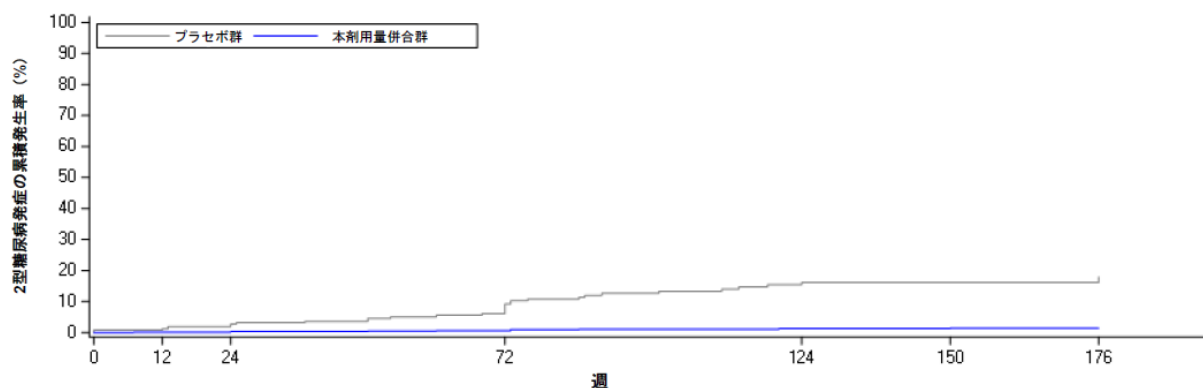
b) 割合% (該当例数)

c) 国又は地域、性別を固定効果、ベースラインの空腹時血糖値を共変量とするCox比例ハザードモデルにより算出された。

d) p<0.0001。グラフィカルアプローチ (図1) による多重性調整を事前に規定し、上位及び並列する全ての仮説が棄却されたことによる有意水準の再分配に基づき、当該評価で有意水準の上限は両側5%とされた。

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

- ・ 徴候又は症状を伴う明確な高血糖が認められた場合 (随時血糖値が200mg/dL以上)
- ・ 同一の来院に以下の①~③のいずれか2つが認められる、又は1つの異常値が認められ、その後確定される (①HbA1cが6.5%以上、②空腹時血糖値又はOGTT0分値が126mg/dL以上、③OGTT120分値が200mg/dL以上)
- ・ 糖尿病治療薬の開始

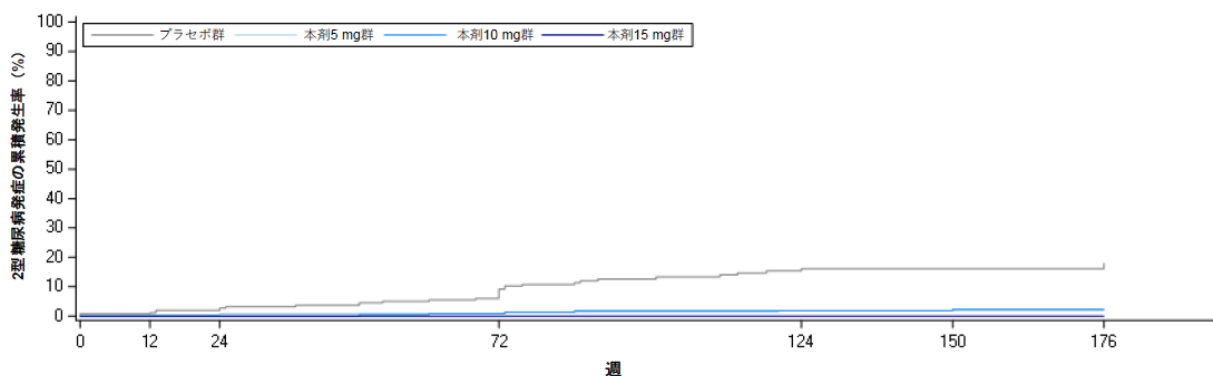


At risk数

プラセボ群	266	253	242	182	119	110	93
本剤用量併合群	755	726	709	651	558	535	480

発症例数

プラセボ群	2	3	7	20	31	31	33
本剤用量併合群	0	1	2	4	8	9	9



At risk数

プラセボ群	266	253	242	182	119	110	93
本剤5 mg群	245	237	234	216	180	169	155
本剤10 mg群	258	248	239	219	192	186	169
本剤15 mg群	252	241	236	216	186	180	156

発症例数

プラセボ群	2	3	7	20	31	31	33
本剤5 mg群	0	1	2	2	4	4	4
本剤10 mg群	0	0	0	2	4	5	5
本剤15 mg群	0	0	0	0	0	0	0

図3 2型糖尿病発症までの時間の Kaplan-Meier 曲線

(上図：本剤群併合及びプラセボ群、下図：本剤各用量群及びプラセボ群) (GPHK 試験 (前糖尿病状態の集団) : mITT 集団)
 2型糖尿病発症までの時間 (週) は、無作為化日から判定委員会により確認された糖尿病発症日までとする。イベントが発生しなかった治験参加者は打ち切りとする。発症例数は、0 週からの累積数である。

本剤投与 176 週時及び投与終了後の後観察期 17 週間を含む 193 週時における各血糖状態を示す治験参加者の割合は表 5、HbA1c 及び空腹時血糖値のベースラインからの変化量は表 6 のとおりであった。

表5 各評価時点における正常血糖、前糖尿病状態、2型糖尿病の治験参加者の割合
(GPHK試験(前糖尿病状態の集団)、

投与176週時:mITT集団^{a)}、193週時(投与終了後の後観察期17週間を含む):安全性解析対象集団)

	①前糖尿病状態の集団				①のうち日本人集団			
	プラセボ群 (266例)	本剤5mg群 (245例)	本剤10mg群 (258例)	本剤15mg群 (252例)	プラセボ群 (13例)	本剤5mg群 (12例)	本剤10mg群 (10例)	本剤15mg群 (16例)
投与176週時								
正常血糖 ^{b)}	60.9 (162)	91.8 (225)	94.2 (243)	97.2 (245)	38.5 (5)	75.0 (9)	90.0 (9)	100.0 (16)
前糖尿病状態 ^{c)}	26.7 (71)	6.5 (16)	3.9 (10)	2.8 (7)	53.8 (7)	25.0 (3)	10.0 (1)	0.0 (0)
2型糖尿病	12.4 (33)	1.6 (4)	1.9 (5)	0.0 (0)	7.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
193週時(本剤投与終了後の後観察期17週間を含む)								
正常血糖 ^{b)}	56.0 (149)	73.9 (181)	82.2 (212)	77.4 (195)	30.8 (4)	66.7 (8)	70.0 (7)	75.0 (12)
前糖尿病状態 ^{c)}	30.8 (82)	23.3 (57)	14.7 (38)	21.4 (54)	61.5 (8)	25.0 (3)	30.0 (3)	25.0 (4)
2型糖尿病	13.2 (35)	2.9 (7)	3.1 (8)	1.2 (3)	7.7 (1)	8.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)

割合%(該当例数)

a) 治験薬投与中止後(最終投与7日後)のデータは除外された

b) (1) 空腹時血糖値又はOGTT0分値が100mg/dL未満、(2) OGTT120分値が140mg/dL未満、(3) HbA1cが5.7%未満のうち少なくとも2つを満たす場合

c) 脚注5と同様

表6 投与176週時の糖代謝に関する主な評価項目の結果(GPHK試験(前糖尿病状態の集団):mITT集団^{a)})

評価項目	①前糖尿病状態の集団				①のうち日本人集団				
	プラセボ群 (266例)	本剤5mg群 (245例)	本剤10mg群 (258例)	本剤15mg群 (252例)	プラセボ群 (13例)	本剤5mg群 (12例)	本剤10mg群 (10例)	本剤15mg群 (16例)	
HbA1c (%)	ベースライン	5.78±0.33 (253例)	5.78±0.30 (238例)	5.74±0.33 (248例)	5.76±0.40 (240例)	5.95±0.22 (13例)	5.69±0.30 (12例)	5.76±0.25 (9例)	5.62±0.30 (15例)
	投与176週時の変化量	-0.18±0.36 (110例)	-0.54±0.31 (135例)	-0.61±0.35 (159例)	-0.65±0.35 (147例)	-0.10±0.44 (11例)	-0.45±0.19 (10例)	-0.42±0.30 (5例)	-0.77±0.24 (9例)
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	101.52±9.62 (253例)	101.24±9.15 (238例)	101.93±10.14 (247例)	101.07±9.47 (240例)	99.91±6.09 (13例)	101.18±7.48 (12例)	100.48±8.95 (9例)	102.20±8.18 (15例)
	投与176週時の変化量	-1.59±11.13 (109例)	-11.37±14.19 (138例)	-16.07±11.59 (160例)	-14.27±11.61 (148例)	2.62±8.15 (11例)	-8.65±8.36 (10例)	-11.53±9.33 (5例)	-19.62±9.80 (9例)

平均値±標準偏差(評価例数)

a) 治験薬投与中止後(最終投与7日後)のデータは除外された。

安全性について、前糖尿病状態の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その副作用の発現状況、並びに前糖尿病状態の日本人集団のいずれかの群で2例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、それぞれ表7及び表8のとおりであった。

表7 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(GPHK 試験 (前糖尿病状態の集団) : 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (266 例)		本剤 5 mg 群 (245 例)		本剤 10 mg 群 (258 例)		本剤 15 mg 群 (252 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	82.3 (219)	36.5 (97)	84.9 (208)	55.5 (136)	88.0 (227)	65.1 (168)	86.5 (218)	63.1 (159)
悪心	12.0 (32)	9.8 (26)	24.1 (59)	19.6 (48)	32.9 (85)	29.5 (76)	31.7 (80)	27.8 (70)
COVID-19	23.3 (62)	0 (0)	29.4 (72)	0 (0)	30.6 (79)	0 (0)	26.6 (67)	0.4 (1)
下痢	10.2 (27)	7.1 (19)	20.0 (49)	13.9 (34)	29.1 (75)	23.3 (60)	25.4 (64)	19.0 (48)
便秘	8.3 (22)	6.8 (18)	18.4 (45)	13.5 (33)	22.1 (57)	15.9 (41)	15.9 (40)	13.1 (33)
嘔吐	1.5 (4)	0.0 (0)	7.8 (19)	4.9 (12)	10.9 (28)	8.9 (23)	14.3 (36)	11.5 (29)
消化不良	5.3 (14)	3.8 (10)	7.8 (19)	6.9 (17)	11.2 (29)	9.7 (25)	13.9 (35)	11.9 (30)
食欲減退	3.4 (9)	2.6 (7)	10.6 (26)	10.2 (25)	13.6 (35)	12.4 (32)	10.7 (27)	8.7 (22)
上気道感染	6.0 (16)	0.0 (0)	6.5 (16)	0.0 (0)	7.4 (19)	0.4 (1)	7.9 (20)	0.0 (0)
頭痛	9.8 (26)	2.6 (7)	8.6 (21)	2.9 (7)	10.1 (26)	2.7 (7)	7.5 (19)	2.8 (7)
脱毛症	1.1 (3)	0.4 (1)	5.7 (14)	0.8 (2)	4.7 (12)	1.2 (3)	7.5 (19)	2.0 (5)
尿路感染	5.6 (15)	0.0 (0)	4.1 (10)	0.0 (0)	7.4 (19)	0.0 (0)	7.1 (18)	0.0 (0)
おくび	0.8 (2)	0.8 (2)	2.0 (5)	2.0 (5)	6.2 (16)	5.8 (15)	6.7 (17)	6.3 (16)
関節痛	6.0 (16)	0.0 (0)	7.8 (19)	0.0 (0)	5.8 (15)	0.0 (0)	6.3 (16)	0.0 (0)
背部痛	4.9 (13)	0.0 (0)	6.9 (17)	0.8 (2)	7.8 (20)	0.4 (1)	6.3 (16)	0.4 (1)
鼓腸	3.4 (9)	3.0 (8)	3.7 (9)	2.9 (7)	3.5 (9)	3.1 (8)	5.6 (14)	3.6 (9)
腹痛	3.4 (9)	1.9 (5)	7.3 (18)	4.1 (10)	6.2 (16)	3.9 (10)	5.2 (13)	4.0 (10)
上腹部痛	3.4 (9)	0.4 (1)	4.9 (12)	3.3 (8)	7.4 (19)	7.0 (18)	4.0 (10)	2.0 (5)
浮動性めまい	3.8 (10)	0.8 (2)	4.9 (12)	0.4 (1)	7.4 (19)	3.1 (8)	3.6 (9)	1.2 (3)
インフルエンザ	6.4 (17)	0.0 (0)	5.7 (14)	0.0 (0)	2.3 (6)	0.0 (0)	3.6 (9)	0.0 (0)
疲労	1.9 (5)	0.8 (2)	3.3 (8)	0.4 (1)	5.0 (13)	3.1 (8)	3.2 (8)	2.4 (6)
2 型糖尿病	12.4 (33)	0.0 (0)	2.4 (6)	0.0 (0)	3.1 (8)	0.4 (1)	1.2 (3)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.27.0

表8 いずれかの投与群で2例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(GPHK 試験 (前糖尿病状態の日本人集団) : 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (13 例)		本剤 5 mg 群 (12 例)		本剤 10 mg 群 (10 例)		本剤 15 mg 群 (16 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	76.9 (10)	15.4 (2)	75.0 (9)	41.7 (5)	80.0 (8)	60.0 (6)	81.3 (13)	43.8 (7)
発熱	15.4 (2)	0.0 (0)	16.7 (2)	0.0 (0)	10.0 (1)	0.0 (0)	31.3 (5)	0.0 (0)
悪心	7.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	10.0 (1)	10.0 (1)	18.8 (3)	18.8 (3)
COVID-19	7.7 (1)	0.0 (0)	16.7 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	18.8 (3)	0.0 (0)
便秘	7.7 (1)	0.0 (0)	25.0 (3)	25.0 (3)	30.0 (3)	30.0 (3)	12.5 (2)	12.5 (2)
下痢	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	10.0 (1)	10.0 (1)	12.5 (2)	6.3 (1)
胃炎	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	12.5 (2)	6.3 (1)
食欲減退	0.0 (0)	0.0 (0)	16.7 (2)	16.7 (2)	10.0 (1)	10.0 (1)	12.5 (2)	12.5 (2)
四肢痛	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	12.5 (2)	0.0 (0)
湿疹	0.0 (0)	0.0 (0)	8.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	12.5 (2)	0.0 (0)
注射部位反応	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	20.0 (2)	20.0 (2)	6.3 (1)	6.3 (1)
関節痛	15.4 (2)	0.0 (0)	8.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	6.3 (1)	0.0 (0)
扁桃炎	0.0 (0)	0.0 (0)	16.7 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.27.0

死亡例は、プラセボ群 3 例 (肺塞栓症、急性心不全、虚血性脳卒中、各 1 例)、本剤 5 mg 群 2 例 (COVID-19 肺炎、肝不全、各 1 例)、本剤 10 mg 群 2 例 (殺人、多発性外傷、各 1 例)、本剤 15 mg 群 2 例 (SARS-CoV-2 検査陽性、銃創、各 1 例) に認められ、このうち、本剤 5 mg 群 1 例 (肝不全¹³⁾) 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 9 及び表 10 のとおりであった。

13) 黒人又はアフリカ系アメリカ人の 4 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9 重篤な有害事象の発現状況 (GPHK 試験 (前糖尿病状態の集団) : 安全性解析対象集団)

群	発現状況	内訳
プラセボ群	11.7 (31/266)	肺塞栓症、COVID-19、変形性関節症、急性心筋梗塞 ^{b)} 、虫垂炎 各2例、閉塞性膵炎、高血圧、COVID-19肺炎/冠動脈疾患、仙腸骨炎、髄膜腫、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、結節性黒色腫、憩室炎、特発性全般てんかん、心房細動/形質細胞性骨髄腫、高血圧/肺塞栓症 ^{c)} 、急性心不全 ^{c)} 、遠隔転移を伴う前立腺癌、虚血性脳卒中 ^{c)} 、ウイルス性胃腸炎、非心臓性胸痛、自然流産、閉塞性膵炎/胆石症 ^{a)} 、浮動性めまい ^{b)} 各1例
本剤 5 mg 群	12.7 (31/245)	COVID-19肺炎 ^{c)} 3例、急性膵炎 ^{a)} 、胆石症 ^{a)} 各2例、COVID-19、肺炎、急性心筋梗塞、脊髄中心症候群、頭蓋顔面骨折、癒着胎盤、変形性関節症、非小細胞肺癌第2期/肺塞栓症、変形性脊椎症、肝不全 ^{a)} / ^{c)} 脳浮腫/急性呼吸不全/誤嚥/物質乱用/急性腎障害/COVID-19、急性胆嚢炎、子宮内膜癌/卵巣胚細胞内胚葉洞腫瘍第1期、非心臓性胸痛、悪性黒色腫、足関節部骨折、椎骨脳底動脈卒中/てんかん、2型糖尿病、卵巣腺腫、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、急性膵炎 ^{a)} /肺炎/急性腎障害、不全流産、虫垂炎、痙攣発作、肺の悪性新生物 ^{b)} 各1例
本剤 10 mg 群	14.0 (36/258)	胆石症3例、COVID-19肺炎、急性胆嚢炎、処置による疼痛/便秘/心房細動/不安定狭心症、背部痛、オッディ括約筋機能不全、髄膜腫、急性心筋梗塞、虚血性脳卒中、頭蓋顔面骨折、殺人 ^{c)} 、尿路感染、腸管虚血、足骨折/足関節部骨折/脛骨骨折/子宮脱/膀胱癌/直腸癌、胆嚢炎/胆管結石、神経障害性関節症、腎盂腎炎、敗血症ショック/潰瘍性大腸炎 ^{a)} /急性腎障害/急性呼吸不全/低血圧、急性胆嚢炎/胆嚢切除、混合性不安抑うつを伴う適応障害、白内障、子宮線維症、腰椎骨折、心筋梗塞/コロナウイルス性肺炎/直腸炎、胆嚢癌第3期 ^{a)} /化学性腹膜炎/消化管運動低下/腹部敗血症/急性呼吸窮迫症候群/肺炎/胆汁性囊胞/縫合部離開、急性冠動脈症候群、COVID-19、多発性外傷 ^{c)} 、子宮内膜増殖症、副甲状腺摘出、後頭神経痛/後頭神経痛、胆石症/イレウス、COVID-19肺炎/肺塞栓症/細菌性肺炎、遠隔転移を伴う膵癌 ^{b)} 各1例
本剤 15 mg 群	13.5 (34/252)	胆石症5例、COVID-19肺炎、子宮平滑筋腫 ^{b)} / ^{c)} 各2例、COVID-19、血腫/急性呼吸不全、甲状腺の良性新生物/外耳道狭窄/耳垢塞栓、甲状腺摘除、多発性硬化症再発、多発骨折、心筋虚血、SARS-Cov-2検査陽性 ^{c)} 、低血圧、慢性胆嚢炎/胆石症、心房細動、扁桃周囲膿瘍、急性胆嚢炎 ^{a)} /子宮付属器腫瘍、平滑筋腫/慢性骨髄性白血病、尿管/腎癌第1期/大動脈弁狭窄、骨盤内炎症性疾患、腎盂腎炎、肺腺癌、急性心筋梗塞、腎腫瘍、関節脱臼、急性胆管炎、冠動脈閉塞、銃創 ^{c)} 、胆嚢炎/胆嚢炎 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.27.0

- a) 副作用と判断された事象。なお、本剤 5 mg 群の急性膵炎 2 例中 2 例、胆石症 2 例中 2 例が副作用と判断された。
b) 日本人に発現した事象。なお、プラセボ群の急性心筋梗塞 2 例中 1 例、本剤 15 mg 群の子宮平滑筋腫 2 例中 1 例が日本人であった。
c) 転帰死亡の事象。なお、本剤 5 mg 群の COVID-19 肺炎 3 例中 1 例が転帰死亡であった。

表10 投与中止に至った有害事象の発現状況 (GPHK 試験 (前糖尿病状態の集団) : 安全性解析対象集団)

群	発現状況	内訳
プラセボ群	5.6 (15/266)	肺塞栓症 2 例 ^{c)} 、閉塞性膵炎 ^{a)} 、呼吸困難、悪心 ^{a)} 、遠隔転移を伴う膵癌、結節性黒色腫、片頭痛 ^{a)} 、形質細胞性骨髄腫、急性心不全 ^{c)} 、脂肪肝、遠隔転移を伴う前立腺癌、虚血性脳卒中 ^{c)} 、メタボリック手術、腹壁形成 各1例
本剤 5 mg 群	6.9 (17/245)	急性膵炎 3 例 ^{a)} 、嘔気 ^{a)} 、下痢 ^{a)} 、便秘 ^{a)} 、消化不良、肝不全 ^{a)} / ^{c)} 、COVID-19肺炎 ^{c)} 、リパーゼ増加 ^{a)} 、前立腺癌、浸潤性乳管癌、肺の悪性新生物 ^{b)} 、悪性黒色腫、頭痛 ^{a)} 、脊髄症、膝関節形成 各1例
本剤 10 mg 群	8.9 (23/258)	下痢 3 例 ^{a)} 、便秘 ^{a)} / ^{b)} 、胃腸障害 ^{a)} 、血中カルシトニン増加 ^{a)} 、発疹 ^{a)} 各2例、嘔気 ^{a)} 、腹痛 ^{a)} 、消化不良 ^{a)} 、腹部膨満 ^{a)} 、多発性外傷 ^{c)} 、食欲減退 ^{a)} 、筋骨格痛 ^{a)} 、遠隔転移を伴う膵癌 ^{b)} 、躁病、腎嚢胞、殺人 ^{c)} 、深静脈血栓症 各1例
本剤 15 mg 群	11.9 (30/252)	嘔気 6 例 ^{a)} / ^{b)} 、下痢 3 例 ^{a)} 、腹痛 ^{a)} 、鼓腸 ^{a)} 各2例、心筋虚血、便秘 ^{a)} / ^{b)} 、消化不良 ^{a)} 、胃腸障害 ^{a)} 、胃食道逆流性疾患 ^{a)} 、疲労 ^{a)} 、ウイルス性腸炎 ^{b)} 、銃創 ^{c)} 、血中カルシトニン増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 ^{a)} 、SARS-CoV-2検査陽性 ^{c)} 、トランスアミンアーゼ上昇 ^{a)} 、肺腺癌、甲状腺乳頭癌、うつ病 ^{a)} 、腎腫瘍、皮膚炎 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.27.0

- a) 副作用と判断された事象。なお、本剤 5 mg 群の急性膵炎 3 例中 3 例、本剤 10 mg 群の下痢 3 例中 3 例、発疹 2 例中 2 例、便秘 2 例中 2 例、血中カルシトニン増加 2 例中 2 例、胃腸障害 2 例中 2 例、本剤 15 mg 群の腹痛 2 例中 2 例、嘔気 6 例中 6 例、下痢 3 例中 3 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 10 mg 群の便秘 2 例中 1 例、本剤 15 mg 群の嘔気 6 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 2 例中 1 例が転帰死亡であった。

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 11 例において、死亡は本剤 10 mg 群 1 例 (脳卒中 (疑い)) に認められたが、因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例 (コロナウイルス感染)、本剤 10 mg 群 2 例 (医療機器位置異常、脳血管発作、各 1 例) に認められたが、いずれも因果関係は否定された。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 1 例 (悪心)、本剤 10 mg 群 2 例 (悪心、胃食道逆流性疾患、各 1 例)、本剤 15 mg 群 1 例 (下痢) に認められ、このうち、本剤 5 mg 群 1 例 (悪心)、本剤 10 mg 群 2 例 (悪心、胃食道逆流性疾患、各 1 例)、本剤 15 mg 群 1 例 (下痢) は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

申請者は、以下のように説明している。GPHK 試験の主要評価期（72 週間）の試験成績は、初回承認時において提出しており、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治験参加者の割合について、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ことに加え、本剤 5 mg でも体重が減少する結果が得られた。また、当該試験を含めた初回承認時に提出されたデータパッケージから、肥満に関連する健康障害である高血圧、脂質異常症及び 2 型糖尿病について改善する傾向が認められたこと等も踏まえ、本邦において肥満症に関する適応の取得に至った（令和 6 年 11 月 14 日付け審査報告書「ゼップバウンド皮下注 2.5 mg アテオス他」参照）。本申請では、肥満に関連する健康障害の一つとされる「耐糖能障害」に含まれる、耐糖能異常等を有する患者での有効性を評価するため、GPHK 試験に組み入れられた治験参加者のうち、前糖尿病状態の集団を対象として、本剤の体重減少作用及び 2 型糖尿病の発症抑制作用について評価することとした。

7.R.1.1 体重減少作用について

申請者は、以下のように説明している。前糖尿病状態の集団におけるベースラインから投与 176 週時までの体重変化率は、プラセボ群と比較して本剤各群で減少する傾向が示された（表 2 及び図 2）。認められた変化量は、GPHK 試験の投与 72 週時の全体集団におけるベースラインからの体重変化率の結果（令和 6 年 11 月 14 日付け審査報告書「ゼップバウンド皮下注 2.5 mg アテオス他」参照）と同程度であり、また、前糖尿病状態の集団におけるベースラインからの体重減少は、投与 72 週から 176 週まで維持されていた（図 2）。体重に関連する他の評価項目（投与 176 週時の体重減少達成割合、BMI 及び腹囲）についても、体重変化率の結果を支持する結果であった（表 3）。

主な背景因子別のベースラインからの体重変化率は表 11 のとおりであり、治験参加数が少ない集団も一部認められるが、各部分集団におけるベースラインからの体重変化率は、前糖尿病状態の集団全体の結果と概ね一致し、プラセボ群と比較して本剤群でより大きい傾向が示された。

表 11 患者背景の違いによるベースラインから投与 176 週時までの体重変化率の比較
(GPHK 試験 (前糖尿病状態の集団) : mITT 集団^{a)})

項目		プラセボ群 (266 例)	本剤 5 mg 群 (245 例)	本剤 10 mg 群 (258 例)	本剤 15 mg 群 (252 例)
性別	男性	-3.3±7.70 (41 例)	-13.4±8.16 (48 例)	-17.7±10.39 (55 例)	-19.3±11.79 (51 例)
	女性	-4.7±8.73 (70 例)	-18.0±9.30 (94 例)	-22.9±11.44 (108 例)	-26.9±10.12 (100 例)
体重 (kg)	85 未満	-4.2±7.29 (19 例)	-16.7±7.77 (30 例)	-17.0±11.93 (22 例)	-24.8±8.96 (28 例)
	85 以上 100 未満	-4.1±7.58 (33 例)	-17.3±9.01 (43 例)	-22.6±10.34 (38 例)	-22.5±10.84 (35 例)
	100 以上 115 未満	-2.5±7.15 (24 例)	-16.6±9.56 (32 例)	-23.1±10.39 (39 例)	-26.9±12.97 (36 例)
	115 以上	-5.6±10.26 (35 例)	-15.1±10.20 (37 例)	-20.5±12.02 (64 例)	-23.7±11.40 (52 例)
BMI (kg/m ²)	30 未満	-4.3±12.16 (4 例)	-18.4±5.90 (9 例)	-17.5±11.90 (8 例)	-17.9±8.76 (7 例)
	30 以上 35 未満	-3.7±5.74 (36 例)	-16.1±8.35 (51 例)	-18.4±11.10 (43 例)	-22.2±11.35 (41 例)
	35 以上 40 未満	-2.0±7.93 (28 例)	-15.3±9.23 (40 例)	-22.1±9.69 (38 例)	-24.7±10.67 (44 例)
	40 以上	-6.1±9.87 (43 例)	-17.4±10.62 (42 例)	-22.6±12.00 (74 例)	-26.4±11.60 (59 例)
高血圧 又は脂質異常症	あり	-3.0±7.46 (66 例)	-15.0±7.17 (89 例)	-20.5±10.94 (87 例)	-23.6±10.22 (85 例)
	なし	-5.9±9.35 (45 例)	-18.9±11.45 (53 例)	-21.9±11.78 (76 例)	-25.3±12.51 (66 例)

単位：%、平均値±標準偏差（評価例数）

a) 治験薬投与中止後（最終投与 7 日後）のデータは除外され、ベースライン値が非欠測かつベースライン後に測定値を少なくとも 1 つ有する治験参加者が対象とされた。

GPHK 試験の前糖尿病状態の日本人集団について、ベースラインから投与 176 週時までの体重変化率（表 2 及び図 2）及び体重に関連する他の評価項目（表 3）の結果は、前糖尿病状態の集団全体の結果と

同様の傾向であった。

なお、GPHK 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。

7.R.1.2 2型糖尿病発症に対する影響について

申請者は、以下のように説明している。GPHK 試験での前糖尿病状態の集団においては、投与 176 週間における 2 型糖尿病発症までの時間の結果に基づき、2 型糖尿病発症リスクがプラセボ群と比較して本剤群併合（本剤 5 mg、10 mg 及び 15 mg 投与群の併合）で有意に低下することが示され、いずれの用量群でも低下する傾向が認められた（表 4）。また、ベースラインから投与 176 週時までの 2 型糖尿病の発症割合は、プラセボ群と比較して本剤各群で低い傾向を示し、投与終了後の後観察期 17 週間を含む 193 週時までの期間でも概ね維持された（表 5）。加えて、投与 176 週時の空腹時血糖値及び HbA1c のベースラインからの変化量についても評価したところ、本剤 5 mg、10 mg 及び 15 mg 投与群でそれぞれプラセボ群と比較して低下する結果が得られた（表 6）。

GPHK 試験の主な背景因子別の 2 型糖尿病発症割合を検討した結果は表 12 のとおりであり、空腹時血糖値、HbA1c、OGTT 120 分値が高い（空腹時血糖値 110 mg/dL 以上、HbA1c 6% 以上、OGTT 120 分値 170 mg/dL 以上）集団では、それぞれのパラメータが低い集団と比較して、プラセボ群で 2 型糖尿病の発症割合が高い傾向が認められているものの、本剤群ではプラセボ群に比較していずれの部分集団においても 2 型糖尿病の発症割合は低い傾向が認められた。

表 12 患者背景の違いによるベースラインから投与 176 週時までの 2 型糖尿病発症割合の比較
(GPHK 試験 (前糖尿病状態の集団) : mITT 集団^{a)})

項目	プラセボ群 (266 例)	本剤 5 mg 群 (245 例)	本剤 10 mg 群 (258 例)	本剤 15 mg 群 (252 例)	
性別	男性	14.4 (14/97)	2.3 (2/86)	2.2 (2/91)	0.0 (0/91)
	女性	11.2 (19/169)	1.3 (2/159)	1.8 (3/167)	0.0 (0/161)
体重 (kg)	85 未満	9.8 (4/41)	0.0 (0/43)	2.9 (1/35)	0.0 (0/46)
	85 以上 100 未満	14.1 (10/71)	3.9 (3/77)	1.5 (1/65)	0.0 (0/61)
	100 以上 115 未満	14.5 (9/62)	0.0 (0/60)	1.6 (1/64)	0.0 (0/57)
	115 以上	10.9 (10/92)	1.5 (1/65)	2.1 (2/94)	0.0 (0/88)
BMI (kg/m ²)	27 以上 30 未満	0.0 (0/10)	0.0 (0/12)	0.0 (0/12)	0.0 (0/14)
	30 以上 35 未満	11.8 (9/76)	2.4 (2/82)	3.9 (3/76)	0.0 (0/68)
	35 以上 40 未満	16.7 (12/72)	1.4 (1/74)	0.0 (0/66)	0.0 (0/75)
	40 以上	11.1 (12/108)	1.3 (1/77)	1.9 (2/104)	0.0 (0/95)
高血圧 又は脂質異常症	あり	14.1 (21/149)	2.0 (3/148)	0.8 (1/133)	0.0 (0/139)
	なし	10.3 (12/117)	1.0 (1/97)	3.2 (4/125)	0.0 (0/113)
空腹時血糖値 (mg/dL)	110 未満	9.4 (22/233)	1.4 (3/212)	2.3 (5/217)	0.0 (0/214)
	110 以上	33.3 (11/33)	3.0 (1/33)	0.0 (0/41)	0.0 (0/38)
HbA1c (%)	6.0 未満	9.8 (18/184)	1.2 (2/172)	1.5 (3/203)	0.0 (0/186)
	6.0 以上	18.3 (15/82)	2.7 (2/73)	3.6 (2/55)	0.0 (0/66)
OGTT 120 分値 (mg/dL)	170 未満	10.3 (23/224)	1.0 (2/206)	2.1 (5/238)	0.0 (0/208)
	170 以上	23.8 (10/42)	5.1 (2/39)	0.0 (0/20)	0.0 (0/44)

割合% (該当例数/評価例数)

a) 治験薬投与中止後 (最終投与 7 日後) のデータは除外された。

前糖尿病状態の日本人集団における結果について、2 型糖尿病を発症した治験参加者は、投与 176 週まではプラセボ群 1 例 (7.7%) 及び本剤群 0 例、193 週時 (本剤投与終了後の後観察期 17 週間を含む) までではプラセボ群 1 例 (7.7%) 及び本剤群 1 例 (2.6%) であり (表 5)、2 型糖尿病を発症した治験参加者数が少数であったため、2 型糖尿病の発症割合から前糖尿病状態の日本人集団と前糖尿病状態

の集団全体との一貫性を十分に評価することは困難であったが、投与 176 週及び 193 週時（本剤投与終了後の後観察期 17 週間を含む）に正常血糖及び前糖尿病状態であった治験参加者の割合（表 5）も考慮すると前糖尿病状態の集団全体と大きく異なる結果ではないと考えられ、また、投与 176 週時の空腹時血糖値及び HbA1c のベースラインからの変化量についても、前糖尿病状態の日本人集団では前糖尿病状態の集団全体の結果と同様の傾向が認められた（表 6）。

以上より、前糖尿病状態の集団における本剤の有効性は、体重減少作用及び 2 型糖尿病の発症抑制のいずれの観点からも示されており、日本人においても同様の有効性が期待できるものとする。

機構は、7.R.1.1 及び 7.R.1.2 における申請者の説明を踏まえ、以下のように考える。GPHK 試験における前糖尿病状態の集団において、プラセボ群と比較して本剤群で体重減少率が大きい傾向が認められ、投与 176 週時点で認められた体重減少率は、GPHK 試験の主たる解析結果（全体集団での 72 週時の結果）と大きく変わるものではなかった（表 2 及び図 2）。また、体重に関連する他の評価項目についても、本剤の体重減少効果を支持する結果であった（表 3）。2 型糖尿病発症リスクについては、プラセボ群と比較して本剤群併合（本剤 5 mg、10 mg 及び 15 mg 投与群の併合）で有意に低下したことが示され（表 4）、2 型糖尿病の発症割合、並びに空腹時血糖値及び HbA1c のベースラインからの変化量は、いずれもプラセボ群に比較して本剤各群で改善傾向が認められた（表 5 及び表 6）。また、本剤投与終了後の後観察期 17 週間を含む 193 週時点においても、本剤群で 2 型糖尿病の発症割合が大きく上昇する傾向は認められないことを確認した（表 5）。さらに、患者背景別の検討においても、本申請にあたり新たに投与対象に追加される高血圧及び脂質異常症を有さない集団を含め、いずれの集団においてもプラセボ群に比較して本剤群で 2 型糖尿病の発症割合は低い傾向を示したことも確認した（表 12）。前糖尿病状態の日本人集団に関しては、体重減少効果及びその他の体重に関連する項目の結果、並びに空腹時血糖値及び HbA1c のベースラインからの変化量は前糖尿病状態の集団全体と概ね同様の傾向が認められている。

以上の結果を踏まえると、BMI が 27 kg/m² 以上で前糖尿病状態の集団において、本剤投与による臨床的に意義のある体重減少作用が示されたものとする。また、前糖尿病状態を有する日本人患者においても、BMI が 27 kg/m² 以上で前糖尿病状態の集団全体と同様に、本剤の有効性は期待できると判断する。

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。GPHK 試験における有害事象の発現状況は、表 13 のとおりであった。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、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。

死亡例はプラセボ群 3 例（肺塞栓症、急性心不全、虚血性脳卒中、各 1 例）、本剤 5 mg 群 2 例（COVID-19 肺炎、肝不全、各 1 例）、本剤 10 mg 群 2 例（殺人、多発外傷、各 1 例）及び本剤 15 mg 群 2 例（SARS-CoV-2 検査陽性、銃創、各 1 例）に認められ、このうち、本剤 5 mg 群 1 例（肝不全¹³⁾）は副作用と判断された。

重篤な有害事象の発現割合は、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。特定の事象が多く認められる傾向はなかった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、本剤群で認められた事象の大部分は軽度又は中等度、かつ非重篤であり、転帰は軽快又は回復であった。重篤な事象は14例（急性膵炎3例、肝不全、COVID-19肺炎、肺の悪性新生物、殺人、多発性外傷、遠隔転移を伴う膵癌、心筋虚血、SARS-CoV-2検査陽性、肺腺癌、腎腫瘍、銃創、各1例）認められ、このうち、副作用とされた事象は本剤5mg群における4例（急性膵炎3例、肝不全1例）であったが、肝不全¹³⁾を除き、転帰は回復であった。投与中止に至った事象の約半数は胃腸障害であり、他に特定の事象が本剤群で多く認められる傾向は認められなかった。

本剤の用量間の比較について、有害事象、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に、明らかな群間差は認められなかった。

注目すべき有害事象（胃腸障害、低血糖、膵炎、胆嚢に関連する事象、過敏症反応、注射部位反応、心血管障害、悪性新生物に関連する事象、並びにうつ病及び自殺関連事象）について、胃腸障害及び注射部位反応では、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合の増加が認められたが、大部分が軽度又は中等度であり、その他の事象も含め、既存の効能・効果と安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。

GPHK試験の発現時期別の有害事象等の発現状況は表14のとおりであり、大部分の有害事象及び副作用は本剤投与6カ月までに発現し、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象も含め、本剤の投与期間が長期化することで発現割合が増加する傾向は認められなかった。

GPHK試験における前糖尿病状態の日本人集団の安全性の結果について、死亡例は認められず、いずれの試験でも有害事象、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状況は、前糖尿病状態の集団全体と比較して異なる傾向は認められなかった。

表 13 有害事象の発現状況 (GPHK 試験 (前糖尿病状態の集団) : 安全性解析対象集団)

	前糖尿病状態の集団				前糖尿病状態の日本人集団				
	プラセボ群 (266 例)	本剤 5 mg 群 (245 例)	本剤 10 mg 群 (258 例)	本剤 15 mg 群 (252 例)	プラセボ群 (13 例)	本剤 5 mg 群 (12 例)	本剤 10 mg 群 (10 例)	本剤 15 mg 群 (16 例)	
すべての有害事象	82.3 (219)	84.9 (208)	88.0 (227)	86.5 (218)	76.9 (10)	75.0 (9)	80.0 (8)	81.3 (13)	
すべての副作用	36.5 (97)	55.5 (136)	65.1 (168)	63.1 (159)	15.4 (2)	41.7 (5)	60.0 (6)	43.8 (7)	
重篤な有害事象	11.7 (31)	12.7 (31)	14.0 (36)	13.5 (34)	15.4 (2)	8.3 (1)	10.0 (1)	6.3 (1)	
投与中止に至った有害事象	5.6 (15)	6.9 (17)	8.9 (23)	11.9 (30)	0 (0)	8.3 (1)	20.0 (2)	18.8 (3)	
死亡	1.1 (3)	0.8 (2)	0.8 (2)	0.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
胃腸障害 (SOC)	37.2 (99)	56.3 (138)	65.5 (169)	67.9 (171)	15.4 (2)	25.0 (3)	40.0 (4)	50.0 (8)	
低血糖 ^{a)}	0 (0)	3.3 (8)	2.3 (6)	2.0 (5)	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)	6.3 (1)	
膵炎 ^{b)}	0.4 (1)	0.8 (2)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
胆嚢に関連する事象 ^{c)}	2.6 (7)	3.3 (8)	5.4 (14)	5.2 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
過敏症反応 ^{d)}	即時型	1.1 (3)	2.4 (6)	3.9 (10)	3.6 (9)	0 (0)	8.3 (1)	10.0 (1)	0 (0)
	非即時型	3.8 (10)	4.9 (12)	5.4 (14)	6.7 (17)	0 (0)	8.3 (1)	20.0 (2)	12.5 (2)
注射部位反応 ^{e)}	1.1 (3)	5.7 (14)	10.9 (28)	9.9 (25)	0 (0)	0 (0)	20.0 (2)	6.3 (1)	
心血管障害 ^{f)}	2.6 (7)	0.8 (2)	1.9 (5)	0.8 (2)	7.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
悪性新生物に関連する事象 ^{g)}	1.5 (4)	3.3 (8)	1.6 (4)	2.4 (6)	0 (0)	8.3 (1)	10.0 (1)	0 (0)	
うつ病及び自殺関連事象 ^{h)}	5.3 (14)	2.9 (7)	4.7 (12)	2.8 (7)	0 (0)	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) 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 14 発現時期別の有害事象の発現状況 (GPHK 試験 (前糖尿病状態の集団) : 安全性解析対象集団)

	0～6 カ月				7～12 カ月			
	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 5 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 15 mg 群
	266 例	245 例	258 例	252 例	256 例	240 例	248 例	246 例
すべての有害事象	61.7 (164)	66.9 (164)	76.0 (196)	74.6 (188)	12.1 (31)	5.8 (14)	5.2 (13)	3.7 (9)
すべての副作用	30.8 (82)	47.3 (116)	59.3 (153)	55.2 (139)	3.5 (9)	0.8 (2)	2.0 (5)	3.7 (9)
重篤な有害事象	2.3 (6)	3.7 (9)	3.1 (8)	3.6 (9)	4.3 (11)	1.3 (3)	2.4 (6)	1.6 (4)
投与中止に至った有害事象	0.8 (2)	3.3 (8)	6.6 (17)	6.3 (16)	2.0 (5)	0.8 (2)	0.8 (2)	1.2 (3)
	13～18 カ月				19～24 カ月			
	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 5 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 15 mg 群
	230 例	232 例	240 例	239 例	190 例	213 例	218 例	220 例
すべての有害事象	4.3 (10)	6.5 (15)	3.3 (8)	3.8 (9)	4.2 (8)	2.8 (6)	1.8 (4)	1.4 (3)
すべての副作用	0.9 (2)	1.3 (3)	0 (0)	2.1 (5)	1.6 (3)	1.4 (3)	0.5 (1)	0.9 (2)
重篤な有害事象	2.6 (6)	1.7 (4)	2.5 (6)	2.9 (7)	3.2 (6)	0.9 (2)	1.8 (4)	1.4 (3)
投与中止に至った有害事象	2.6 (6)	0.4 (1)	0 (0)	1.7 (4)	1.1 (2)	1.4 (3)	0 (0)	1.4 (3)
	25～30 カ月				31～36 カ月			
	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 5 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 15 mg 群
	167 例	193 例	204 例	200 例	156 例	184 例	201 例	196 例
すべての有害事象	1.2 (2)	2.1 (4)	2.0 (4)	2.0 (4)	0.6 (1)	1.1 (2)	1.0 (2)	0.5 (1)
すべての副作用	0 (0)	4.7 (9)	2.0 (4)	1.0 (2)	0 (0)	0.5 (1)	1.0 (2)	0.5 (1)
重篤な有害事象	0.6 (1)	2.1 (4)	2.0 (4)	1.0 (2)	0 (0)	2.2 (4)	1.5 (3)	2.6 (5)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	1.0 (2)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	1.5 (3)
	37 カ月～							
	プラセボ群	本剤 5 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 15 mg 群				
	146 例	181 例	197 例	192 例				
すべての有害事象	2.1 (3)	1.7 (3)	0 (0)	2.1 (4)				
すべての副作用	0.7 (1)	1.1 (2)	1.5 (3)	0.5 (1)				
重篤な有害事象	0.7 (1)	2.8 (5)	2.5 (5)	2.1 (4)				
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0.6 (1)	1.0 (2)	0.5 (1)				

発現割合% (発現例数)

機構は、以下のように考える。GPHK 試験における有害事象等の発現状況を検討した結果、副作用や投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボと比較して本剤で高い傾向が認められたが、認められた事象のほとんどは非重篤で、大部分の事象の転帰は軽快又は回復であった。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。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、既存の効能・効果で概ね既知の事象であった。さらに、本剤投与開始後に、ほとんどの事象は投与 6 カ月までに発現し、投与 72 週を超える投与により、有害事象等の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

以上に加え、前糖尿病状態の集団全体と比較して、前糖尿病状態の日本人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ことも考慮すると、既存の効能・効果の安全性プロファイルと異なる傾向は示されていないものと考えられ、既存の効能・効果と同様の適切な注意喚起の下で本剤の安全性は管理可能であり、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.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。本邦では、「肥満」を脂肪組織に脂肪が過剰に蓄積した状態で、BMI 25 kg/m²以上のもの、「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、医学的に減量を必要とする疾患と定義している。肥満と判定された者のうち、肥満症の診

断に必要な健康障害¹⁴⁾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、腹部コンピュータ断層撮影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(肥満症診療ガイドライン2022 日本肥満学会編)。「耐糖能障害(2型糖尿病、耐糖能異常等)」は肥満症の診断に必要な健康障害の一つとして挙げられている。

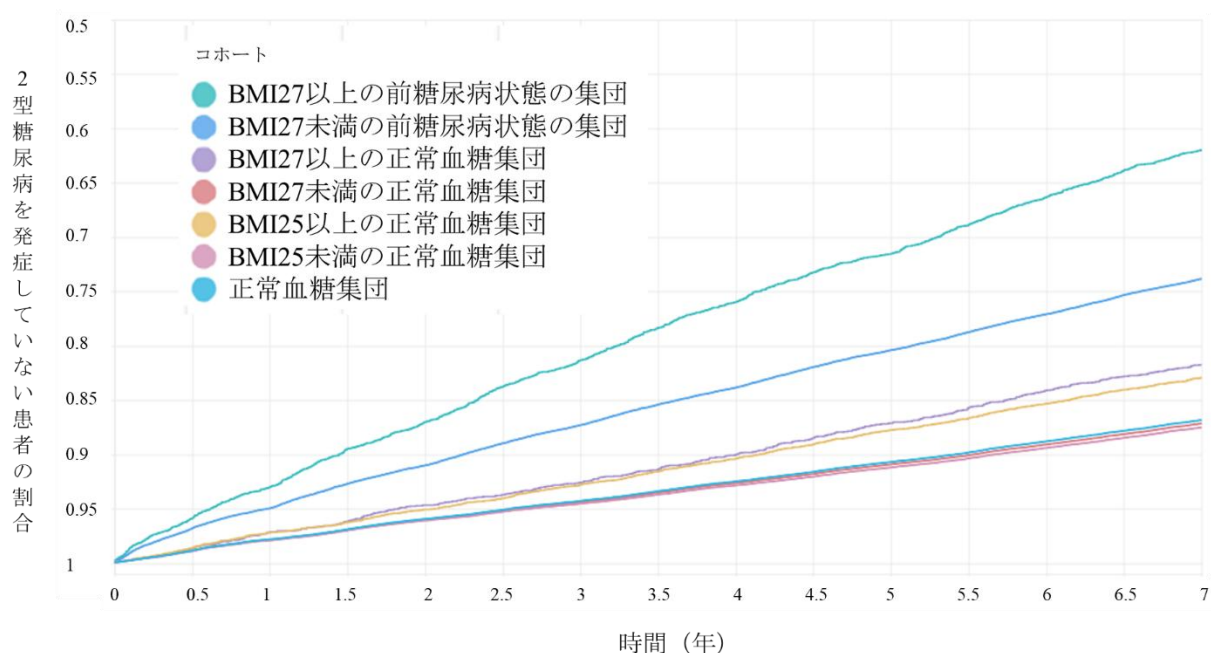
2型糖尿病の前段階の状態とされる前糖尿病状態は、血糖値が正常の範囲を超えるものの、糖尿病の診断には満たない状態である。本邦では、空腹時血糖値及びOGTT 2時間値の組み合わせにより、血糖値の状態に応じて①正常型(空腹時血糖値110 mg/dL未満(100~110 mg/mLの場合は正常高値)かつOGTT 2時間値140 mg/dL未満)、②境界型(空腹時血糖値110 mg/dL以上126 mg/dL未満、及びOGTT 2時間値140 mg/dL以上200 mg/dL未満)、③糖尿病型(空腹時血糖値126 mg/dL以上又はOGTT 2時間値200 mg/dL以上)のいずれかに分類される。本申請に際して提出したGPHK試験の治験参加者は、概ね本邦における正常高値及び境界型(IGT又はIFG)(糖尿病診療ガイドライン2024 日本糖尿病学会編等)に分類される集団に合致するものと考えられる。

前糖尿病状態は、インスリン抵抗性とβ細胞機能低下・機能異常を特徴とし(Am J Cardiol 2011; 108: 3B-24B)、正常血糖状態の集団と比較して2型糖尿病を発症するリスクを約70%増加させるとの報告があり(Lancet 2012; 379:2243-51)、また、前糖尿病状態を有する集団では2型糖尿病の年換算発症率は約5%~10%と報告されている(Lancet 2012; 379: 2279-90)。さらに、前糖尿病状態を有する集団を対象とした研究において、1年間の試験期間で一度でも血糖値が正常化した集団では、一貫して前糖尿病状態であった集団と比較して、その後の観察期間(平均5.4年)で2型糖尿病の発症リスクが56%低いことが報告されていることから、前糖尿病状態に対する治療介入は2型糖尿病の発症抑制に寄与する可能性がある(Lancet 2012; 379: 2243-51)。以上に加え、前糖尿病状態を有する集団では、正常な耐糖能を有する集団と比較して心血管リスクが高いことが示されており(Circ J. 2018; 82: 1598-1604)、本邦においても、前糖尿病状態を有する集団は、正常な耐糖能を有する集団と比較して脳卒中のリスクが約1.5倍高く、全血管疾患や冠動脈疾患のリスクも高いことが報告されている(Metabolism 2008; 57: 333-8)。

肥満と糖代謝異常の関連について、脂肪蓄積、特に内臓脂肪蓄積は、インスリン抵抗性やβ細胞機能低下・機能異常を増強することで、前糖尿病状態や2型糖尿病を発症するリスクを増加させることが報告されている(Cell Metab 2022; 34: 11-20)。申請者により、本邦での保険病名記録件数の累積疫学データを集計した結果、前糖尿病状態を有する集団では、正常血糖を示す集団と比較して2型糖尿病の発症リスクが高く、特にBMI 27 kg/m²以上の集団では、BMIが27 kg/m²未満の集団と比較して2型糖尿病の発症リスクが更に高い傾向が示されている(図4)。また、前糖尿病状態の集団に対して、15%以上の体重減少が2型糖尿病の発症抑制のための臨床的に意味のある目標とされており(Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7: 344-55)、体重の減少自体が前糖尿病状態から2型糖尿病への進行の抑制又は遅延に寄与すると考えられる。

14) 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、⑦非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、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



年次別2型糖尿病の保険病名記録件数の累積疫学データ集計。データ集計開始時点(20██年)において空腹時血糖値及びHbA1cの両方の記録を有する患者を対象とし、空腹時血糖値126 mg/dL以上又はHbA1c6.5%以上のいずれかに該当する患者は除外した。正常血糖集団は空腹時血糖値が100.0 mg/dL未満かつHbA1cが5.70%未満に該当する者、前糖尿病状態の集団は空腹時血糖値が100.0~125.9 mg/dL又はHbA1cが5.70%~6.49%に該当する者と定義した。

図4 2型糖尿病の発症者の推移 (Medical Data Vision Database)

現時点で、耐糖能異常に対して2型糖尿病の発症抑制を目的として使用可能な治療薬として、ボグリボースが本邦において承認されている。日本人の耐糖能異常を有する集団に対し、生活習慣介入に加え、ボグリボースによる薬物治療を併用することで、2型糖尿病への進行を有意に抑制し、糖尿病がなく生活可能な年数を延伸させることが報告されており (Value Health Reg Issues 2025; 47: 101098)、本報告は2型糖尿病へ進行する前段階の状態から薬物療法を開始することを支持する重要な知見と考えられる。一方で、ボグリボースの使用にあたっては、様々な適応要件 (食事療法・運動療法を3~6カ月間行っても改善されず、かつ高血圧症、脂質異常症 (高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症等)、肥満 (BMI 25kg/m²以上)、2親等以内の糖尿病家族歴のいずれかを有する場合) が課せられている。

本剤は、中枢神経系においてGIP受容体及びGLP-1受容体に作用することで食欲を調節し、脂肪細胞ではGIP受容体に作用することで脂質等の代謝を亢進させ、体重及び脂肪量の減少をもたらし、その結果としてインスリン感受性を増加させると考えられている。また、GIP受容体及びGLP-1受容体の双方の活性化はインスリン感受性を高めることが示されており、2型糖尿病患者において、選択的GLP-1受容体作動薬と比較して、β細胞機能及びインスリン感受性をより改善させることが報告されている (J Clin Invest 2021; 131: e146353、J Clin Endocrinol Metab 2021; 106: 388-96)。以上を踏まえると、インスリン抵抗性とβ細胞機能低下・機能異常を呈する前糖尿病状態を有する肥満症患者に対して、本剤の投与は、体重減少作用、並びに血糖降下作用及び進行性の膵β細胞機能低下に対する保護作用を示すことで、2型糖尿病への進展を抑制することが期待される。

GPHK 試験において、176 週時まで前糖尿病状態の集団に本剤を投与した結果、試験期間を通じて体重減少効果が維持されたことに加え (表 2)、プラセボ群と比較して、本剤群では 2 型糖尿病の発症割

合は低く（表 4）、正常血糖に移行した患者の割合は高かった（表 5）。また、安全性プロファイルは、既存の効能・効果と同様であった。

以上の内容を踏まえ、本剤の投与により、糖代謝関連検査値（空腹時血糖値、OGTT 2 時間値、HbA1c 値）や高血圧及び脂質異常症合併の有無に関わらず、前糖尿病状態を有する肥満症の集団に対し、2 型糖尿病の発症リスクの低減が期待できると考えられることから、前糖尿病状態を有する肥満症患者に対して、本剤は薬物治療の新たな選択肢になり得ると考える。また、効能又は効果で規定する健康障害について、GPHK 試験の対象集団に完全に合致する状態は本邦では定義されていないが、肥満症診療ガイドライン 2022 での記載を参考に、「耐糖能障害（2 型糖尿病、耐糖能異常等）」（下線部追加）とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。以下の点を踏まえると、肥満症の効能・効果に規定する健康障害として、前糖尿病状態に相当する状態を追加することは可能と考える。

- ・ 「肥満症の診断に必要な健康障害」の一つとして、「耐糖能障害（2 型糖尿病、耐糖能異常等）」が挙げられていること（肥満症診療ガイドライン 2022 日本肥満学会編）
- ・ 既存の報告から、前糖尿病状態は、2 型糖尿病の発症リスクに加え、心血管リスクが高いことが示されていること。また、肥満が前糖尿病状態における 2 型糖尿病発症リスクの増強に関連しており（図 4）、前糖尿病状態を有する集団では体重管理が重要と考えられること
- ・ 本剤による体重減少作用、血糖降下作用等を介して前糖尿病状態におけるインスリン抵抗性の改善に寄与すると考えられること
- ・ GPHK 試験の成績から、本剤投与による体重減少及び 2 型糖尿病発症リスク進行の低下が示されており、患者背景によらず本剤投与により 2 型糖尿病の発症リスクを低減する傾向が認められること（表 2、表 4 及び表 12）
- ・ GPHK 試験で示された本剤の安全性は、既存の効能・効果で示された安全性プロファイルと同様であり、前糖尿病状態の集団において新たなリスクは認められていないこと（7.R.2）

効能・効果における記載について、肥満症診療ガイドライン 2022 の内容を考慮すると、肥満症に関する効能・効果に記載する健康障害としては「耐糖能障害（2 型糖尿病、耐糖能異常等）」（下線部追加）とすることは可能と考えるが、本邦では GPHK 試験において対象とされた前糖尿病状態と同一の状態は定義されておらず、血糖値の状態に応じた分類として、正常型（正常高値を含む）、境界型及び糖尿病型が定義されている（糖尿病診療ガイドライン 2024 日本糖尿病学会編）。また、「耐糖能異常」については、境界型の一つの分類（IGT、空腹時血糖値 126 mg/dL 未満かつ OGTT 2 時間値 140 以上 200 mg/dL 未満）として記載されていることから、本剤の投与対象については、次に示すとおり、より明確に示す必要がある。

本剤の投与対象に関して、現時点における本邦での 2 型糖尿病の診療体系においては、耐糖能異常は一律に薬物療法の介入が必須な状態とまではされていない（糖尿病診療ガイドライン 2024 日本糖尿病学会編）。また、GPHK 試験の結果、食事療法・運動療法下において、プラセボ群でも前糖尿病状態から正常型へ移行した治験参加者が 60.9%（162/266 例）に認められたことから、食事療法・運動療法のみで血糖管理が可能であった集団も存在していた。以上を踏まえると、本申請にあたり新たに投与対象に追加される、耐糖能異常等を有し、かつ高血圧又は脂質異常症を有していない患者では、GPHK 試験で

主な対象とされた、食事療法・運動療法でも十分な効果が得られず、かつ空腹時血糖値(100~125 mg/dL)、OGTT 2時間値(140~199 mg/dL)又はHbA1c(5.7%~6.4%)のうち、少なくとも2つの基準を満たす集団に限定することが適切である。その上で最新のガイドライン等も参考に、糖代謝関連検査等の個々の患者の状態から2型糖尿病の発症リスクが特に高いと考えられる患者に対して投与を検討する旨も添付文書において注意喚起することが適切である。

本剤の臨床的意義、効能・効果及びそれに関連する注意喚起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.4 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。本剤5 mg、10 mg及び15 mg群を設定したGPHK試験において本剤の有効性は示され(7.R.1)、本剤投与時の安全性は既存の効能・効果の安全性プロファイルと同様であった(7.R.2)。したがって、用法・用量は、既承認の本剤の用法・用量と同様に、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、患者の状態に応じて、週1回5 mgまで減量又は週1回15 mgまで増量とすることが妥当である。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、耐糖能異常等を有する肥満症患者に対しても、既存の肥満症にかかる用法及び用量と同一の用法・用量とすることは妥当である。

7.R.5 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。GPHK試験での前糖尿病状態の集団において認められた有害事象は2型糖尿病及び肥満症に対する既存の効能・効果で既知の事象であり、長期投与時も含めて新たな安全性上の懸念は認められていない。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、耐糖能異常等を有する肥満症患者に対しても本剤のリスクは十分に管理可能と考える。本薬の医薬品安全性監視活動としては、2型糖尿病の効能・効果で承認されているマンジャロ皮下注において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。なお、本剤の適応外使用をされないための方策については、既存の効能・効果と同様に、医療従事者向け資材を用いた情報提供、関連学会との連携等の対応を継続して行う予定である。

機構は、以下のように考える。GPHK試験で認められた有害事象は既存の効能・効果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こと、及び既存の効能・効果と本効能・効果の用法・用量の範囲は同一であることも踏まえると、製造販売後における追加の安全性監視活動としてはマンジャロ皮下注に対して実施されている、特定使用成績調査を継続して実施することが妥当と考える。

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（CTD5.3.5.1.1）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、本品目の耐糖能異常等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の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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 8 年 4 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 7 年 5 月 30 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、安全性及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 臨床的位置付け、効能・効果について

肥満症の効能・効果に規定する健康障害として、前糖尿病状態に相当する状態を追加することは可能であること、及び本剤の投与対象となる前糖尿病状態については臨床試験の組入れ基準に合致する集団に限定するとした「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項に示した機構の判断は、専門委員により支持された。

以上に加え、専門委員から、以下の意見が出された。

- 本剤の投与にあたっては、食事療法・運動療法による生活習慣への介入を行った上でその適否を検討することが重要であり、本申請による適応拡大にあたっては、肥満症や内分泌疾患に関する専門的な知識を有する医師による指導の下、適切に本剤が処方されるよう注意喚起を行うことが重要である。
- 高血圧及び脂質異常症のいずれも有さず、かつ耐糖能異常等を有する肥満症患者への本剤の投与にあたって、血糖値の明らかな上昇が認められていない段階で本剤を投与することは過度な介入とも考えられることから、臨床試験での規定のとおり、空腹時血糖値、OGTT 2 時間値又は HbA1c に関する基準のうち、2 つ以上を満たす患者を対象とすることは妥当である。その上で、さらに 2 型糖尿病の発症リスクが高いと考えられる集団に対して投与が検討されるべきとの方針は理解できるが、

一方で、2 型糖尿病の発症リスクが高いと考えられる集団の具体的な基準を明確な設定根拠に基づき設定することは困難であり、現時点では、添付文書においては具体的な基準は明記せず、最新のガイドライン等も考慮しつつ、2 型糖尿病の発症リスクが高い患者に対して本剤の投与を考慮する旨の注意喚起とすることはやむを得ない。

- ・ 本邦においては、「前糖尿病状態」の定義が必ずしも明確ではないため、本剤が適切に投与されるよう、GPHK 試験で主な対象とされた集団の定義と、当該集団と本邦におけるガイドライン（糖尿病診療ガイドライン 2024 日本糖尿病学会編等）にて提示されている正常型（正常高値を含む）、境界型、糖尿病型の基準との異同について適切に情報提供することが有用である。

機構は、以上の「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の検討及び専門協議での議論を踏まえ、本剤投与を検討するにあたっては、効能又は効果に関連する注意として、以下のとおり注意喚起することが適切と判断した。また、GPHK 試験で主な対象とされた前糖尿病状態の定義は添付文書の臨床成績の項に明記することに加え、当該集団と本邦におけるガイドライン（糖尿病診療ガイドライン 2024 日本糖尿病学会編）にて提示されている正常型（正常高値を含む）、境界型、糖尿病型との異同について資料等を用いて情報提供することが適切と判断した。

以上を踏まえ、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のとおりとするよう申請者に求め、適切に対応されたことを確認した。

<効能・効果>

肥満症

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

- ・ BMI が 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

(下線部追加)

<効能・効果に関連する注意>

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

① 空腹時血糖値が 100～125 mg/dL

② 75 g 経口ブドウ糖負荷試験における 2 時間値が 140～199 mg/dL

③ HbA1c が 5.7%～6.4%

1.2 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）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、今回の適応追加にあたり、現在公表されている医薬品リスク管理計画（表 15 及び表 16）を変更する必要はないと判断した。

表 15 医薬品リスク管理計画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 ・ イレウス（腸閉塞含む） 	<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 ・ 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 16 医薬品リスク管理計画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^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資料の作成及び提供 ・ 患者向け資料の作成及び提供 ・ 市販直後調査による情報提供^{a)}

a) 活動は完了している。

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
4	脚注 5	前糖尿病状態の定義は (1) 空腹時血糖値 (OGTT 0 分値、又は別途測定した値) が 100~125 mg/dL、(2) 2 時間血糖値 (OGTT 120 分値) が 140~199 mg/dL、(3) HbA1c が 5.7%~6.4%のうち、少なくとも 2 つを満たし、1 型及び 2 型糖尿病ではない場合とされた。	前糖尿病状態の定義は、スクリーニング期 (Visit 1 : 空腹時血糖値及び HbA1c、Visit 2 : OGTT 0 分値及び 120 分値) に測定された空腹時血糖値、OGTT 0 分値及び 120 分値、並びに HbA1c のうち、少なくとも 2 回の検査で以下の基準を満たし、かつ 1 型及び 2 型糖尿病ではない場合とされた。 (1) 空腹時血糖値、OGTT 0 分値 : 100~125 mg/dL、 (2) OGTT 120 分値 : 140~199 mg/dL、(3) HbA1c : 5.7%~6.4%

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 12 年 9 月 25 日まで）と設定する。

[効能・効果]

肥満症

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

- ・ BMI が 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

(修正反映版)

- BMI が 35 kg/m² 以上

(下線部追加)

[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
BMI	Body mass index	体格指数
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GIP	Glucose dependent insulintropic 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
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HDL	High-density lipoprotein	高比重リポ蛋白
HLT	High level term	高位語
IFG	Impaired fasting glycemia	空腹時血糖異常
IGT	Impaired glucose tolerance	耐糖能異常
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
OGTT	Oral glucose tolerance test	経口ブドウ糖負荷試験
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
GPHK 試験	— (該当なし)	I8F-MC-GPHK 試験
機構	— (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
前糖尿病状態の集団	—	GPHK 試験で無作為に割り付けられた全体集団のうち、無作為化時に前糖尿病状態を有する治験参加者
前糖尿病状態の日本人集団	—	前糖尿病状態の集団のうち、日本人の治験参加者
本剤	— (該当なし)	ゼップバウンド皮下注
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