

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。

審査報告書の修正表

[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

令和 8 年 4 月 14 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
別紙 14	18	GPI1 試験及び GPI2 試験の本剤群における、①ベースライン時の <u>AHI</u> とベースラインから 52 週時までの AHI 変化量の関係は図 1、②ベースライン時の <u>BMI</u> とベースラインから 52 週時までの AHI 変化量の関係は図 2 のとおりであり、	GPI1 試験及び GPI2 試験の本剤群における、①ベースライン時の <u>BMI</u> とベースラインから 52 週時までの AHI 変化量の関係は図 1、②ベースライン時の <u>AHI</u> とベースラインから 52 週時までの AHI 変化量の関係は図 2 のとおりであり、

(下線部変更)

以上

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、(6) 新用量医薬品
- [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、本品目の中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対する有効性は示され、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/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

○中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群

ただし、BMI が 27 kg/m^2 以上に該当する場合に限る。

(下線部追加)

[用法及び用量]

〈肥満症〉

通常、成人には、チルゼパチドとして週 1 回 2.5 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。

〈中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群〉

通常、成人には、チルゼパチドとして週 1 回 2.5 mg から開始し、4 週間の間隔で 2.5 mg ずつ増量し、週 1 回 15 mg を皮下注射する。

なお、忍容性が認められない場合には、週 1 回 10～15 mg の範囲で投与量を調整することができる。

(下線部追加)

[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 1 月 30 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 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

○中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症

ただし、BMI が 27 kg/m² 以上に該当する場合に限る。

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

〈肥満症〉

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。

〈閉塞性睡眠時無呼吸症〉

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 又は 15 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、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。

[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	4
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.....	4
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.....	5
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.....	27
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	27

[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。

OSAS は、睡眠中に生じる反復性の部分的又は完全な上気道の虚脱エピソードにより正常な換気が損なわれる疾患であり（JAMA 2020; 323: 1389-400）、高血圧、冠動脈疾患、脳卒中等の心血管疾患の独立したリスク因子とされている（N Engl J Med 2005; 353: 2034-41、Eur Respir J 2006; 28: 596-602）。また、OSAS の有病率は、肥満と強く関係することが示されている（Am J Epidemiol 2013; 177: 1006-14）。

OSAS の治療には、睡眠時の気道確保を目的とした PAP 療法、口腔内器具の装着及び外科的治療があり、主には PAP 療法が考慮されるが、PAP 療法はアドヒアランス不良が課題とされている（Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 173-8）。また、肥満が OSAS の発症リスク及び重症度と関連しており、体重減少に伴い AHI が改善することが示されていることから（Sleep Med 2024 ; 121: 26-31）、上気道の閉塞を減少させる目的で減量も推奨されているが、生活習慣への介入のみでは AHI が十分に改善するほどの体重減少を達成することは困難であり、OSAS に対する治療としては減量と PAP 療法等との併用が推奨されている（循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン 2023）。また、薬物療法として、OSAS に対してアセタゾラミドが承認を有しているものの、アセタゾラミドは代謝性アシドーシス、電解質異常、知覚異常等の安全性上の課題があり、OSAS の病態に作用する薬物は承認されていない。

本薬は、GIP 受容体及び GLP-1 受容体に対するアゴニスト作用を介した体重減少作用により閉塞性睡眠時無呼吸を改善することが期待されたため、申請者により 2022 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中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症に対する有効性及び安全性が確認できたとして、今般、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、別途肥満症に係る効能又は効果で規定する健康障害に「耐糖能異常等」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、2026 年 1 月時点で、肥満又は過体重に対する体重管理に係る効能・効果で、欧米を含む 60 以上の国又は地域で、閉塞性睡眠時無呼吸に関する効能・効果で欧米を含む 20 以上の国又は地域で承認等されている。

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、「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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「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

本申請は新効能及び新用量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」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな資料は提出されていない。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国際共同第 III 相試験 2 試験 (GPI1 試験及び GPI2 試験) の成績が提出された。参考資料として、母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態/薬力学解析の結果が提出された。以下に、主な成績を示す。

6.2.1 母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5.1)

肥満を有する中等症から重症の OSAS 患者を対象として実施された GPI1 試験及び GPI2 試験の 229 例 (性別: 男性 164 例、女性 65 例、PAP 療法の併用の有無: 有 118 例、無 111 例) から得られた 1013 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治験参加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 50 [20, 75] 歳、体重が 111 [68.6, 186] kg、BMI が 37.4 [27.5, 61.3] kg/m²、HbA1c が 5.6 [4.7, 6.7] %、AHI が 47.4 [9.4, 127] /h であった。

肥満を有する中等症から重症の OSAS 患者における本薬の薬物動態は、肥満症に対する開発時に構築した既存の母集団薬物動態モデル¹⁾ (中心コンパートメントからのクリアランス、中心と末梢のコンパートメント間のクリアランス、並びに中心コンパートメント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) により適切に記述されたため、当該モデルが最終モデルとされ、2 型糖尿病を有さない過体重又は肥満患者に対する初回承認申請時における検討 (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) と同様、体重以外に本薬の薬物動態に影響を及ぼす因子は特定されなかった。

最終モデルにより本剤 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 OSAS 患者及び外国人 OSAS 患者の薬物動態パラメータの推定値は表 1 のとおりであり、ベースラインの体重に差が認められたものの、日本人 OSAS 患者及び外国人 OSAS 患者の曝露量に大きな違いは認められなかった。

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 (I8F-MC-GPHK 試験) の 1880 例 (男性 608 例、女性 1272 例) から得られた 14317 点の血漿中本薬濃度データを用いて、構築された。

表1 本剤を週1回反復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^{a)}

維持用量	対象	例数	ベースラインの体重 (kg)	C _{max, ss} (ng/mL)	AUC _{0-168 h, ss} (µg·h/mL)
15 mg	日本人	10	98.8 (21.6)	2270 (21.0)	294 (20.3)
	外国人	219	114 (19.3)	2170 (18.9)	277 (21.4)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

a) 実際の治験参加者の本剤の最終的な投与量の範囲は 2.5~15 mg であったが、当該範囲では本薬の薬物動態は線形性を示すことを考慮して、投与量 15 mg で補正した薬物動態パラメータの事後推定値を算出した。

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。提出された資料及び 6.R.1 の検討を踏まえると、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。

6.R.1 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。GPI1 試験及び GPI2 試験の本剤群における抗本薬抗体又は中和抗体の産生状況は表 2 のとおりであった。

表2 GPI1 試験及び GPI2 試験の本剤群における抗本薬抗体又は中和抗体の産生状況^{a)}

試験	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
GPI1 試験	64.3 (72/112)	0 (0/98)	0 (0/98)
GPI2 試験	57.0 (65/114)	0 (0/110)	0 (0/110)

発現割合% (発現例数/評価例数)

a) 中国で試験に参加した患者の試料について、中和抗体は評価されなかった。

b) 抗本薬抗体陽性とする基準は、以下のいずれかに該当する場合とされた：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

GPI1 試験及び GPI2 試験について、母集団薬物動態モデルに基づく本剤 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、抗本薬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 3 のとおりであり、抗本薬抗体の有無で本薬の曝露量に大きな違いは認められなかった。

表3 抗本薬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	維持用量	薬物動態 パラメータ	抗本薬抗体陰性	抗本薬抗体陽性
GPI1 試験	15 mg	C _{max, ss} (ng/mL)	2290 (18.6) (25 例)	2150 (19.9) (68 例)
		AUC _{0-168 h, ss} (µg·h/mL)	288 (22.3) (25 例)	270 (23.5) (68 例)
GPI2 試験	15 mg	C _{max, ss} (ng/mL)	2200 (16.0) (45 例)	2150 (19.7) (63 例)
		AUC _{0-168 h, ss} (µg·h/mL)	279 (18.0) (45 例)	285 (20.5) (63 例)

幾何平均値 (幾何変動係数%) (評価例数)

以上より、抗本薬抗体の産生は本薬の薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかったと判断した。

機構は、以下のように考える。GPI1 試験及び GPI2 試験の結果からは、抗本薬抗体の産生により本薬の曝露量が低下する等の本薬の薬物動態への明確な影響は認められていない。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.2.4 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として、表 4 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 4 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 (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	GPI1 (jRCT20312 20154)	III	肥満を有する PAP 療法を実施できない又は望まない中等症から重症の OSAS 患者	234	プラセボ又は本剤の MTD (10 mg 又は 15 mg) を週 1 回皮下投与	有効性 安全性 薬物動態
	国際共同	GPI2 (jRCT20312 20155)	III	肥満を有する PAP 療法を実施中の中等症から重症の OSAS 患者	235	プラセボ又は本剤の MTD (10 mg 又は 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 肥満を有する PAP 療法を実施できない又は望まない中等症から重症の OSAS 患者を対象とした国際共同第III相試験 (CTD5.3.5.1.1 : GPI1 試験<2022年6月~2024年3月>)

日本人を含む肥満を有する PAP 療法を実施できない又は望まない中等症から重症の OSAS 患者²⁾ (目標患者数約 206 例³⁾、プラセボ群及び本剤群各約 103 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国内外 57 施設で実施された。

主な選択基準は、以下の①~⑤のいずれも満たす 18 歳以上の OSAS 患者とされた (①スクリーニング前に中等症から重症 (AHI⁴⁾ が 15/h 以上) の OSAS と診断、②スクリーニング時に PSG で AHI が 15/h 以上、③BMI が 30 kg/m² 以上 (日本人については 27 kg/m² 以上)、④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、⑤PAP 療法を実施できない又は望まない、かつスクリーニング前の少なくとも 4 週間は PAP 療法を実施していない)。ただし、1 型糖尿病若しくは 2 型糖尿病を有する患者、ケトアシドーシス、高浸透圧状態若しくは昏睡の既往を有する患者、Visit 1 の HbA1c が 6.5% 以上の患者、又は睡眠時無呼吸に対する外科的手術、若しくは主要な耳鼻咽喉科的手術 (Visit 1 の時点でも呼吸に影響を及ぼしている可能性のある扁桃摘出及びアデノイド切除を含む) を受けた、若しく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 (4 週間)、投与期 (52 週間) 及び後観察期 (4 週間) で構成された。

用法・用量⁵⁾は、プラセボ、又は本剤の MTD (10 又は 15 mg) を週 1 回、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、15 mg に到達するまで 4 週間毎に 2.5 mg ずつ漸増された。12.5 mg 又は 15 mg の投与で忍容でなかった場合は 10 mg が維持用量とされ、10 mg の投与で忍容性が認められなかった場合は、本剤の投与は中止された。

無作為割付けされた 234 例 (プラセボ群 120 例 (日本人 4 例)、本剤群 114 例 (日本人 3 例)) 全例が安全性解析対象集団及び mITT 集団とされ、mITT 集団が主たる有効性解析対象集団とされた。

2) 日本、オーストラリア、ブラジル、中国、チェコ、ドイツ、メキシコ、台湾、米国

3) マスタープロトコル (GPI1 試験及び GPI2 試験) 初版では、肥満及び OSAS を有する集団を対象とした 13 試験の結果を用いたメタアナリシスに基づいて、主要評価項目「ベースラインから投与 52 週時までの AHI 変化率」について、本剤群及びプラセボ群の群間差を 50%、共通の標準偏差を 50%、脱落率を 25% と仮定し、各試験の参加者数を約 206 例、有意水準両側 5% とした場合に 2 標本 t 検定を適用したときの検出力は少なくとも 90% と算出された。マスタープロトコル改訂第 c 版にて、主要評価項目が「ベースラインから投与 52 週時までの AHI 変化量」に変更され (注釈 6 参照)、AHI 変化率で仮定した数値に相当する値として、本剤群及びプラセボ群の群間差を 25%、共通の標準偏差を 25%、脱落率を 25% と仮定し、各試験の参加者数を約 206 例 (各群約 103 例)、両側有意水準 5% とした場合に 2 標本 t 検定を適用したときの検出力は少なくとも 90% と算出された。

4) 睡眠 1 時間あたりの無呼吸 (睡眠中の 10 秒以上の気流停止) 及び低呼吸 (異常な呼吸イベントが 10 秒以上続き、胸腹部運動又は気流がベースラインと比較して 30% 以上減少し、かつ酸素飽和度が 4% 以上低下) の総数

5) 肥満及び OSAS を有する集団で AHI と体重を指標として検討された 13 試験の検討結果等に基づき、肥満患者で本剤投与 52 週時点でのベースラインからの体重減少率と AHI 変化率を予測した結果、本剤の MTD (20% の参加者で 10 mg、80% の参加者で 15 mg が投与されると仮定) を週 1 回皮下投与により、ベースラインから体重が 20.7% 減少し、その結果 AHI が 54.6% 減少すると予測されたことから、MTD (10 又は 15 mg) を採用した。

治験中止例は 47 例（プラセボ群 34 例、本剤群 13 例（日本人 1 例））であり、中止理由は同意撤回 23 例（プラセボ群 19 例、本剤群 4 例（日本人 1 例））、誤った治療の割当て 9 例（プラセボ群 5 例、本剤群 4 例）、追跡不能 3 例（本剤群 3 例）、有害事象 2 例（プラセボ群 2 例）、医師の判断 1 例（プラセボ群）、妊娠 1 例（プラセボ群）、プロトコルの逸脱 1 例（本剤群）、その他 7 例（プラセボ群 6 例、本剤群 1 例）であった。

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 52 週時までの AHI 変化量⁶⁾は表 5 のとおりであり、プラセボに対する本剤の優越性が示された。

表 5 ベースラインから投与 52 週時までの AHI の変化量 (GPII 試験：mITT 集団^{a)})

評価項目	全体集団		日本人部分集団	
	プラセボ群 (120 例)	本剤群 (114 例)	プラセボ群 (4 例)	本剤群 (3 例)
ベースラインの AHI (h)	50.9±29.21 (95 例)	54.3±30.63 (103 例)	39.4±30.23 (4 例)	42.3, 66.5 (2 例)
投与 52 週時の AHI (h)	46.8±31.76 (82 例)	25.2±26.11 (96 例)	41.5±22.91 (4 例)	13.7, 51.5 (2 例)
投与 52 週時の AHI 変化量 (h)	-4.2±23.91 (82 例)	-28.1±22.71 (96 例)	2.1±10.12 (4 例)	-28.6, -15.0 (2 例)
プラセボ群との群間差 ^{b)}	-	-22.5 [-28.7, -16.4] ^{c)}	-	-20.3 [-68.9, 28.3]

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]、2 例以下は個別値、-：該当なし

a) 治験薬投与中止後（最終投与 7 日後）及び PAP 療法開始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評価対象とされた。

b) 全体集団は、投与群、評価時点、地域（米国、米国以外）、性別、ベースラインの AHI、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、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。日本人部分集団は、投与群、評価時点、性別、ベースラインの AHI、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。

c) p<0.001、有意水準両側 5%

主な副次評価項目の結果は、表 6 のとおりであった。

表 6 主な副次評価項目（投与 52 週時）の結果 (GPII 試験：mITT 集団^{a)})

評価項目	全体集団		日本人部分集団		
	プラセボ群 (120 例)	本剤群 (114 例)	プラセボ群 (4 例)	本剤群 (3 例)	
ベースラインから AHI が 50% 以上改善した参加者の割合	18.3 (15/82)	65.6 (63/96)	0 (0/4)	50.0 (1/2)	
投与 52 週時に AHI 5/h 未満または AHI 5/h 以上 14/h 以下で ESS10 以下 (OSAS 寛解) の参加者の割合	13.41 (11/82)	40.63 (39/96)	0 (0/4)	50.0 (1/2)	
体重 (kg)	ベースライン	112.7±22.98 (115)	117.0±24.75 (112)	91.5±20.26 (4)	97.8±28.57 (3)
	投与 52 週時の変化率 (%)	-1.6±5.73 (82)	-18.7±7.71 (97)	1.4±4.12 (4)	-20.0, -12.1 (2)

割合%（該当例数/評価例数）又は平均値±標準偏差（評価例数）、2 例以下は個別値

a) 治験薬投与中止後（最終投与 7 日後）及び PAP 療法開始後のデータは除外された。

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その副作用の発現割合は表 7 のとおりであった。

6) 主要評価項目は、マスタープロトコル初版 (2022 年 1 月 27 日付け) では「ベースラインから投与 52 週時までの AHI 変化率」とされていたが、■■■■からの指摘に基づき、マスタープロトコル第 c 版 (2023 年 6 月 2 日付け) で OSAS に対する治療でのベネフィットを示す意義のある評価項目として広く認識されている「ベースラインから投与 52 週時までの AHI 変化量」に変更された。

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
(GPI1 試験 (全体集団) : 安全性解析対象集団)

事象名	全体集団			
	プラセボ群 (120 例)		本剤群 (114 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	76.7 (92)	24.2 (29)	79.8 (91)	56.1 (64)
下痢	12.5 (15)	5.0 (6)	26.3 (30)	21.9 (25)
悪心	10.0 (12)	7.5 (9)	25.4 (29)	23.7 (27)
嘔吐	4.2 (5)	1.7 (2)	17.5 (20)	17.5 (20)
便秘	2.5 (3)	1.7 (2)	15.8 (18)	14.9 (17)
おくび	0 (0)	0 (0)	7.9 (9)	7.0 (8)
胃食道逆流性疾患	0.8 (1)	0.8 (1)	7.9 (9)	6.1 (7)
注射部位反応	0.8 (1)	0.8 (1)	7.0 (8)	6.1 (7)
腹痛	3.3 (4)	2.5 (3)	6.1 (7)	3.5 (4)
上気道感染	8.3 (10)	0 (0)	6.1 (7)	0 (0)
COVID-19	8.3 (10)	0 (0)	5.3 (6)	0 (0)
インフルエンザ	6.7 (8)	0 (0)	3.5 (4)	0 (0)
上咽頭炎	6.7 (8)	0 (0)	2.6 (3)	0 (0)
関節痛	5.0 (6)	0 (0)	2.6 (3)	0 (0)
高血圧	6.7 (8)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.26.1

日本人部分集団について、プラセボ群で4例(心房細動/COVID-19/突発性難聴、インフルエンザ/尿中蛋白陽性、喘息、手皮膚炎、各1例)、本剤群で3例(悪心、食欲減退/脱毛症/浮動性めまい、蛋白尿、各1例)に有害事象が認められ、本剤群の2例(悪心、食欲減退/脱毛症、各1例)は副作用と判断された。

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7例(心房細動2例(うち日本人1例)、胸痛、胆石症/胆嚢ポリープ、上肢骨折、関節内遊離体、遠隔転移を伴う扁桃癌、各1例)、本剤群9例(自殺企図、下痢/低血圧、虫垂炎、肺炎/喘息クリーゼ、関節炎、椎間板突出/変形性脊椎症、腎明細胞癌/腎摘除、自殺企図/気分動揺、腎結石症、各1例)に認められ、本剤群2例(下痢/低血圧、自殺企図/気分動揺、各1例)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2例(注射部位蕁麻疹、遠隔転移を伴う扁桃癌、各1例)、本剤群5例(悪心2例(うち日本人1例)、下痢/腹痛、下痢/悪心/嘔吐、腎明細胞癌、各1例)に認められ、プラセボ群1例(注射部位蕁麻疹)、本剤群4例(悪心2例(うち日本人1例)、下痢/腹痛、下痢/悪心/嘔吐、各1例)は副作用と判断された。

7.2 肥満を有する PAP 療法を実施中の中等症から重症の OSAS 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.1.1~2 : GPI2 試験<2022 年 6 月~2024 年 3 月>)

日本人を含む肥満を有する PAP 療法を実施中の中等症から重症の OSAS 患者⁷⁾(目標患者数約 206 例³⁾、プラセボ群及び本剤群各約 103 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国内外 58 施設で実施された。

主な選択基準は、以下の①~⑤のいずれも満たす 18 歳以上の OSAS 患者とされた(①スクリーニング前に中等症から重症(AHI が 15/h 以上)の OSAS と診断、②スクリーニング時に PSG で AHI が 15/h 以上、③BMI が 30 kg/m² 以上(日本人については 27 kg/m² 以上)、④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、⑤スクリーニング前に少なくとも 3 カ月連続で PAP 療法を受け、試験期間中も PAP 療法を継続する予定である)。ただし、1 型糖尿病若しくは 2 型糖尿病を有する患者、ケト

7) 日本、オーストラリア、ブラジル、中国、チェコ、ドイツ、メキシコ、台湾、米国

アシドーシス、高浸透圧状態若しくは昏睡の既往を有する患者、Visit 1 の HbA1c が 6.5%以上の患者、又は睡眠時無呼吸に対する外科的手術、若しくは主要な耳鼻咽喉科的手術（Visit 1 の時点でも呼吸に影響を及ぼしている可能性のある扁桃摘出及びアデノイド切除を含む）を受けた、若しく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（4 週間）、投与期（52 週間）及び後観察期（4 週間）から構成された。

用法・用量⁵⁾は、プラセボ、又は本剤の MTD（10 又は 15 mg）を週 1 回、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、15 mg に到達するまで 4 週間毎に 2.5 mg ずつ漸増された。なお、12.5 mg 又は 15 mg の投与で忍容でなかった場合は 10 mg が維持用量とされ、10 mg の投与で忍容でなかった場合は、本剤の投与は中止された。

無作為割付けされた 235 例（プラセボ群 115 例（日本人 6 例）、本剤群 120 例（日本人 7 例））のうち、治験薬が投与された 233 例が安全性解析対象集団及び mITT 集団とされ、mITT 集団が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 33 例（プラセボ群 26 例、本剤群 7 例）であり、中止理由は同意撤回 18 例（プラセボ群 14 例、本剤群 4 例）、有害事象 6 例（プラセボ群 5 例、本剤群 1 例）、誤った治療の割当て 3 例（プラセボ群 3 例）、スクリーニング脱落 1 例（プラセボ群）、その他 5 例（プラセボ群 3 例、本剤群 2 例）であった。

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 52 週時までの AHI 変化量⁶⁾は表 8 のとおりであり、プラセボに対する本剤の優越性が示された。

表 8 ベースラインから投与 52 週時までの AHI の変化量（GPI2 試験：mITT 集団⁶⁾）

評価項目	全体集団		日本人部分集団	
	プラセボ群（114 例）	本剤群（119 例）	プラセボ群（6 例）	本剤群（7 例）
ベースラインの AHI (h)	53.1±29.03 (96 例)	45.8±22.44 (113 例)	83.8±17.80 (6 例)	39.3±23.02 (7 例)
投与 52 週時の AHI (h)	45.0±29.74 (83 例)	16.5±17.67 (105 例)	76.0±16.56 (5 例)	25.4±18.83 (6 例)
投与 52 週時の AHI 変化量 (h)	-7.9±24.45 (83 例)	-29.4±21.78 (105 例)	-8.3±14.69 (5 例)	-15.4±31.23 (6 例)
プラセボ群との群間差 ^{b)}	-	-24.4 [-30.3, -18.6] ^{c)}	-	-6.1 [-57.4, 45.2]

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評価対象とされた。
- b) 全体集団は、投与群、評価時点、地域（米国、米国以外）、性別、ベースラインの AHI、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、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。日本人部分集団は、投与群、評価時点、性別、ベースラインの AHI、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。
- c) p<0.001、有意水準両側 5%

主な副次評価項目の結果は、表 9 のとおりであった。

表9 主な副次評価項目（投与52週時）の結果（GPI2試験：mITT集団^{a)}）

評価項目	全体集団		日本人部分集団		
	プラセボ群 (114例)	本剤群 (119例)	プラセボ群 (6例)	本剤群 (7例)	
ベースラインからAHIが50%以上改善した参加者の割合	24.1 (20/83)	76.2 (80/105)	0 (0/5)	66.67 (4/6)	
投与52週時にAHI5/h未満またはAHI 5/h以上14/h以下でESS10以下（OSAS寛解）の参加者の割合	13.25 (11/83)	51.43 (54/105)	0 (0/5)	33.33 (2/6)	
体重 (kg)	ベースライン	115.0±22.77 (113)	115.8±21.57 (118)	114.5±28.88 (6)	102.3±22.28 (7)
	投与52週時の変化率 (%)	-2.5±7.35 (85)	-20.1±8.19 (108)	-0.3±3.31 (5)	-19.6±9.98 (7)

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。

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その副作用の発現割合は表10のとおりであった。

表10 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（GPI2試験（全体集団）：安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群 (114例)		本剤群 (119例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	72.8 (83)	21.9 (25)	83.2 (99)	56.3 (67)
下痢	8.8 (10)	6.1 (7)	21.8 (26)	19.3 (23)
悪心	5.3 (6)	3.5 (4)	21.8 (26)	20.2 (24)
便秘	4.4 (5)	4.4 (5)	15.1 (18)	10.9 (13)
上咽頭炎	10.5 (12)	0 (0)	12.6 (15)	0 (0)
消化不良	0.9 (1)	0 (0)	9.2 (11)	9.2 (11)
嘔吐	0.9 (1)	0 (0)	9.2 (11)	8.4 (10)
おくび	0.9 (1)	0.9 (1)	8.4 (10)	6.7 (8)
COVID-19	9.6 (11)	0 (0)	6.7 (8)	0 (0)
胃腸炎	0.9 (1)	0 (0)	6.7 (8)	0.8 (1)
上腹部痛	1.8 (2)	0.9 (1)	5.9 (7)	5.0 (6)
胃食道逆流性疾患	0.0 (0)	0 (0)	5.0 (6)	4.2 (5)
注射部位反応	0 (0)	0 (0)	5.0 (6)	5.0 (6)
上気道感染	7.0 (8)	0 (0)	4.2 (5)	0 (0)
気管支炎	6.1 (7)	0 (0)	2.5 (3)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.26.1

日本人部分集団について、プラセボ群で5例（インフルエンザ/2型糖尿病/外耳炎/脂質異常症/糖尿病性腎症/内出血、2型糖尿病/COVID-19/感覚鈍麻、下痢、インフルエンザ/肝機能異常/副甲状腺機能亢進症、上咽頭炎/第8神経損傷/結腸直腸腺腫/胃癌、各1例）、本剤群で6例（COVID-19/下痢、唾液腺嚢胞、椎間板突出、結膜炎/失神寸前の状態、COVID-19/子宮頸管ポリープ/脂肪肝/上腹部痛/胆石症/腹部膨満/変形性関節症/便潜血陽性、色素沈着障害、各1例）に有害事象が発生し、プラセボ群の2例（感覚鈍麻、内出血、各1例）、本剤群の4例（腹部膨満/上腹部痛、下痢、失神寸前の状態、色素沈着障害、各1例）は副作用と判断された。

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12例（ Dengue熱/異常子宮出血、胃癌（日本人）、急性心筋梗塞/冠動脈疾患、うつ病、遠隔転移を伴う前立腺癌、腱損傷、大動脈狭窄、失神寸前の状態、変形性関節症、胆石症、形質細胞性骨髄腫、悪性黒色腫、各1例）、本剤群7例（ Dengue熱、脳出血/昏睡/交通事故、水腎症、急性膵炎/下痢、低カリウム血症/胃腸炎/急性腎障害、心房細動、腎結石症、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8例（胃癌（日本人）、腹痛/下痢、悪性黒色腫、形質細胞性骨髄腫、遠隔転移を伴う前立腺癌、うつ病、パニック発作、乾癬、各1例）、本剤群4例（ 兎径ヘルニア、リパーゼ増加、胃腸炎/脱水/低カリウム血症/急性腎障害、脳出血/昏睡/交通事故、各1例）に認め

られ、プラセボ群 2 例（腹痛/下痢、乾癬、各 1 例）、本剤群 1 例（リパーゼ増加）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

7.R.1.1 有効性の評価方針について

申請者は、OSAS に対する本剤の開発計画及び国際共同第 III 相試験における有効性の評価方法について、以下のように説明している。

OSAS の有病率は肥満と強く関係することが示されており（Am J Epidemiol 2013;177: 1006-14）、肥満症に対する本剤の臨床試験（I8F-JE-GPHZ 試験、I8F-MC-GPHK 試験及び I8F-MC-GPHL 試験）で認められた体重減少作用に基づくと、本剤は肥満を有する OSAS に対して効果が期待できると考えられたことから、第 II 相試験は実施せず、第 III 相試験により本剤の OSAS に対する有効性を検証する計画とし、肥満を有する OSAS 患者を対象とした。また、対象患者について、PAP 療法は OSAS に対する標準治療であるが（睡眠時無呼吸症候群（SAS）の診療ガイドライン 2020 日本呼吸器学会監修）、実臨床において OSAS 患者の 46%～83%は PAP 療法を実施していない（Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 173-8）と報告されていることを踏まえ、PAP 療法を実施していない患者を対象とした国際共同第 III 相試験（GPI1 試験）を実施することとした。さらに、PAP 療法を実施している患者においても、PAP 療法に加えて本剤投与により体重を減少させることで、睡眠時の呼吸障害、患者報告アウトカム（PRO）及び OSAS に関連する心血管リスク因子に臨床的意味のある改善をもたらすことが期待されたため、PAP 療法実施中の患者を対象とした国際共同第 III 相試験（GPI2 試験）も別途実施することとした。OSAS の重症度について、海外の診療ガイドラインでは、症状又は合併症を伴う AHI が 15/h 以上の OSAS に対しての治療介入（PAP 療法やその他の外科治療等）が推奨されていること（Arch Bronconeumol 2022; 58: 52-68 等）を踏まえ、GPI1 試験及び GPI2 試験では、国内外のガイドラインにおいて中等症以上と定義されている AHI 15/h 以上の患者を対象とした。主要評価項目は、OSAS の重症度分類及び診断指標として用いられている AHI を指標とし、正確に AHI を評価する観点から、AHI は PSG により測定することとした。比較対照は、標準治療薬がないことからプラセボとした。また、投与期間について、GPI1 試験及び GPI2 試験計画時には体重減少と AHI の改善の関係を正確に確立するにはデータが限られていたが、肥満及び OSAS を有する集団で AHI と体重を指標として検討された 13 試験の検討結果等に基づき、肥満患者で本剤投与 52 週時点でのベースラインからの体重減少率と AHI 変化率を予測した。その結果、本剤の MTD 投与（20%の参加者で 10 mg、80%の参加者で 15 mg が投与されると仮定）により、ベースラインから体重が 20.7%減少し、その結果 AHI が 54.6%減少すると予測され、52 週間の投与により十分な AHI の減少が認められると推測されたことから、投与期間は 52 週間とした。

機構は、以下のように考える。国際共同第 III 相試験の計画の妥当性について、本剤の作用機序、肥満症を対象とした臨床試験の情報及び OSAS の病態を考慮すると、肥満を伴う患者を対象としたことは妥当である。また、PAP 療法を適用するための基準や、AHI が 15/h 以上の場合に中等症以上と診断されていることを踏まえると、中等症以上（AHI が 15/h 以上）の OSAS 患者を対象としたことも妥当である。また、PAP 療法の併用の有無が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性も考慮し、PAP 療法を実施している又は実施していない OSAS 患者を対象とした 2 つのプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験をそれぞれ実施したことは妥当である。更に、申請者の説明を踏まえると、ベースラインからの AHI 変化

量を主要評価項目としたこと、対照薬をプラセボとしたこと及び投与期間を 52 週間としたことも妥当と考える。

以上より、GPI1 試験及び GPI2 試験の計画は概ね妥当と考えるが、両試験を国際共同試験として実施したことの妥当性については、「7.R.1.2 国際共同試験への参加の妥当性について」の項で議論する。

7.R.1.2 国際共同試験への参加の妥当性について

申請者は、国際共同第 III 相試験（GPI1 試験及び GPI2 試験）に本邦から参加可能と判断した理由について、以下のように説明している。OSAS に関する外因性民族的要因の国内外差について、本邦のガイドライン（睡眠時無呼吸症候群（SAS）の診療ガイドライン 2020 日本呼吸器学会監修）における成人の OSAS の診断基準及び重症度の基準は、睡眠障害国際分類（ICSD-3）や米国睡眠医学会の国際的な定義（Chest 2014; 146: 1387-94 等）に基づき、海外と同様の基準が設定されている。また、現行の国内外の診療ガイドラインでは、いずれも PSG 又は簡易睡眠時無呼吸検査（HSAT）を用いて評価される AHI 又は呼吸イベント指数（REI）に基づいて OSAS の診断や重症度を評価することとされている（J Clin Sleep Med 2017; 13: 479-504）。また、既存治療についても、外科的治療及び薬物治療に大きな違いはないと考えられる（7.R.3 参照）。

内因性民族的要因の国内外差について、OSAS の病態は、肥満に伴う上気道の異所性脂肪により正常な換気が損なわれる換気障害（JAMA 2020; 323: 1389-400）とされ、人種的背景や民族に関わらず発現が認められる疾患である（Sleep 2015; 38: 877-88）。OSAS の有病率は、過体重及び肥満と強く関連することが示されており（Am J Epidemiol. 2013; 177: 1006-14）、本邦においても OSAS 患者のうち、60%～70% が肥満を有し、OSAS の重症例ほど肥満者の割合が増える傾向がある（日内会誌 2004; 93: 1069-76）。また、本薬の薬物動態について、体重以外に本薬の薬物動態に影響を及ぼす因子は特定されず、日本人及び外国人 OSAS 患者で本薬の曝露量に大きな違いは認められなかった（6.2.1 参照）。

以上のとおり、外因性及び内因性民族的要因に大きな国内外差はないと考えられたことから、本邦から国際共同試験に参加することは可能であると判断した。なお、肥満が OSAS の主な要因であるとされていること（Am J Epidemiol 2013; 177: 1006-14）等から、GPI1 試験及び GPI2 試験での BMI に関する組入れ基準は、基本的には世界的な肥満の基準である BMI 30 kg/m² 以上と設定したが、日本人患者の組入れ基準は、OSAS の重症度が同程度の場合、アジア人では欧米人と比較して BMI が 2～4 kg/m² 低いと報告されていること（Laryngoscope 2000; 110: 1689-93 等）等を考慮し、BMI 27 kg/m² 以上とした。

機構は、以下のように考える。外因性民族的要因について、OSAS の診断基準、重症度の評価基準、及び治療法（PAP 療法の適用等）に国内外で大きな違いはないと考えられる。また、内因性民族的要因に関して、OSAS の基本的な病態には明確な違いはないと考えられ、本薬の薬物動態にも大きな国内外差は認められていない（6.2.1 参照）。一方で、OSAS の重症度が同程度の場合、アジア人では欧米人と比較して BMI が低い傾向があると報告されていることについては、OSAS の有病率と肥満に相関があるとの報告、及び本剤は主に体重減少作用を介して OSAS を改善すると考えられることを考慮すると、日本人と欧米人の間で本剤に対する反応性が異なる可能性は否定できない。GPI1 試験及び GPI2 試験における BMI に関する選択基準を本邦のみ 27 kg/m² 以上としたことも踏まえた、本邦から国際共同試験に参加した妥当性については、得られた結果に基づき「7.R.1.3 有効性の結果について」の項で議論する。

7.R.1.3 有効性の結果について

申請者は、本剤の有効性について、GPI1 試験及び GPI2 試験の結果に基づき、以下のように説明している。

GPI1 試験及び GPI2 試験で設定された主要評価項目であるベースラインから投与 52 週時までの AHI 変化量について、いずれの試験においても本剤のプラセボに対する優越性が示された (表 5 及び表 8)。また、OSAS に対する外科治療やデバイス研究においては、AHI の 50% 以上の減少が治療目標の目安として設定されている報告があることも踏まえると (Sleep 1996; 19: 156-77, J Clin Sleep Med 2021; 17: 1695-705)、認められた群間差は臨床的に意義のある差であると考えられる。主な副次評価項目について、GPI1 試験及び GPI2 試験ともに、本剤群でプラセボ群と比較して、体重変化率、AHI が 50% 以上改善した参加者の割合及び AHI 5/h 未満又は AHI 5/h 以上 14/h 以下で ESS 10 以下 (OSAS 寛解) の参加者の割合等は大きく、いずれも主要評価項目の成績を支持する成績であった (表 6 及び表 9)。更に、GPI1 試験と GPI2 試験の間で主要評価項目及び主な副次評価項目の結果に明確な差異は認められなかった。以上より、PAP 療法の併用の有無によらず本剤の有効性は示されたものとする。

患者背景別のベースラインからの AHI 変化量は、表 11 のとおりであった。GPI1 試験及び GPI2 試験のベースライン時における AHI の重症度が低いほど AHI の変化量は低い傾向が認められたが、いずれの区分においても、本剤群でプラセボ群と比較して AHI が改善する傾向が認められた。なお、GPI1 試験のベースライン時の年齢区分別の検討において、65 歳以上 75 歳未満の集団では、本剤投与による AHI の改善傾向は認められなかったが、これは症例数が限られていたことにより個別症例のばらつきの影響を受けたと考えられ、ベースラインから 52 週時点の体重変化率 (平均値 [範囲] として、 -20.1 [-25.6 , -16.3] %) の結果等を踏まえると、上記の患者集団でも本剤投与による有効性が期待できるものとする。それ以外の性別、BMI 区分別、体重区分別のベースラインからの AHI 変化量は、BMI 27 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の区分を含むいずれの区分でも本剤群でプラセボ群と比較して減少する傾向が認められた。GPI2 試験におけるベースライン時の年齢区分別、性別、BMI 区分別、体重区分別のベースラインからの AHI 変化量は、BMI 27 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の区分を含むいずれの区分でも本剤群でプラセボ群と比較して減少する傾向が認められた。

表 11 患者背景の違いによるベースラインから投与 52 週時までの AHI 変化量 (GPI1 試験及び GPI2 試験: mITT 集団^{a)})

項目		GPI1 試験		GPI2 試験	
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
年齢 (歳)	65 未満	-4.2±24.5 (73 例)	-29.7±22.0 (91 例)	-9.1±25.2 (73 例)	-29.3±20.8 (96 例)
	65 以上 75 未満	-8.8±17.7 (7 例)	-0.2±17.4 (5 例)	-0.3±17.7 (8 例)	-36.2±35.4 (5 例)
	75 以上	-2.5, 27.0 (2 例)	- (0 例)	-10.3, 15.8 (2 例)	-23.0±31.2 (4 例)
性別	男性	-6.5±25.3 (54 例)	-30.1±21.5 (67 例)	-10.1±25.3 (58 例)	-31.4±22.7 (76 例)
	女性	0.3±20.7 (28 例)	-23.6±25.1 (29 例)	-2.8±22.1 (25 例)	-24.3±18.6 (29 例)
体重 (kg)	85 未満	-2.4±22.3 (10 例)	-12.4±27.8 (4 例)	-6.7±7.6 (5 例)	-22.6±20.6 (5 例)
	85 以上 100 未満	-6.9±19.3 (15 例)	-25.4±19.6 (26 例)	-6.9±21.8 (22 例)	-27.5±24.4 (20 例)
	100 以上 115 未満	-1.4±23.0 (26 例)	-30.1±18.5 (24 例)	-4.1±22.0 (23 例)	-32.8±23.0 (32 例)
	115 以上	-5.7±27.7 (31 例)	-30.2±26.0 (42 例)	-11.5±29.2 (33 例)	-28.6±20.3 (48 例)
BMI (kg/m ²)	27 以上 30 未満	-6.4 (1 例)	-50.9, -15.0 (2 例)	- (0 例)	-19.4 (1 例)
	30 以上 35 未満	-5.4±21.4 (25 例)	-24.7±20.7 (28 例)	-9.2±19.3 (27 例)	-29.8±25.3 (29 例)
	35 以上 40 未満	-5.5±17.7 (28 例)	-28.8±20.3 (33 例)	-7.6±26.2 (29 例)	-33.4±21.0 (40 例)
	40 以上	-1.7±31.4 (28 例)	-30.2±26.9 (33 例)	-7.0±27.8 (27 例)	-24.8±19.3 (35 例)
AHI (h)	15 以上 20 未満	-0.9±12.2 (12 例)	-9.4±6.9 (15 例)	1.1±13.1 (11 例)	-6.2±14.5 (13 例)
	15 以上 30 未満	-1.0±10.3 (28 例)	-12.2±12.9 (32 例)	4.9±18.8 (27 例)	-12.4±13.3 (32 例)
	30 以上	-5.8±28.5 (54 例)	-36.1±22.4 (64 例)	-14.1±24.6 (56 例)	-36.9±20.6 (73 例)

単位: h、平均値±標準偏差 (評価例数)、-: 該当なし、2 例以下の場合は個別値

a) 治験薬投与中止後 (最終投与後 7 日間) 及び GPI1 試験の PAP 療法開始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のみを対象とされた。

日本人部分集団における有効性について、治験参加者数が少なく、評価に限界はあるが GPI1 試験、GPI2 試験共にベースラインからの AHI 変化量は、全体集団と同様に、プラセボ群に比較して本剤群でより減少する傾向が認められた (表 5 及び表 8)。なお、GPI2 試験では全体集団と比較して日本人部分集団でベースラインからの AHI 変化量のプラセボ群との群間差は小さい傾向が認められたが、その理由として本剤群において AHI の改善が認められなかった参加者が 2 例 (ベースラインからの AHI 変化量は、それぞれ 9.4 及び 33.9h の増加) 存在したことが考えられた。これらの症例では、体重減少は認められていた (ベースラインから 52 週時までの体重変化率はそれぞれ -11.9% 及び -7.9%) もの、AHI の改善が認められなかった原因は特定されず、測定時の体位等が AHI の測定値に影響を及ぼした可能性が考えられた。

全体集団と日本部分集団での有効性の結果の一貫性について、OSAS の重症度が同程度の場合にアジア人では欧米人と比較して BMI が低い傾向があると報告 (Laryngoscope 2000; 110: 1689-93 等) も踏まえ、以下のとおり検討した。GPI1 試験及び GPI2 試験の本剤群における、①ベースライン時の AHI とベースラインから 52 週時までの AHI 変化量の関係は図 1、②ベースライン時の BMI とベースラインから 52 週時までの AHI 変化量の関係は図 2 のとおりであり、ベースライン時の AHI が高いほど AHI 変化量も大きくなる傾向が認められた一方で、ベースライン時の BMI と AHI 変化量の間には特定の傾向は認められなかった。日本人部分集団の症例数は限られることから評価には限界があるものの、日本人部分集団の結果は全体集団で認められた傾向と明らかに異なる傾向は認められておらず、本剤の有効性は、主にベースライン時の AHI が関係しているものと考えられた。

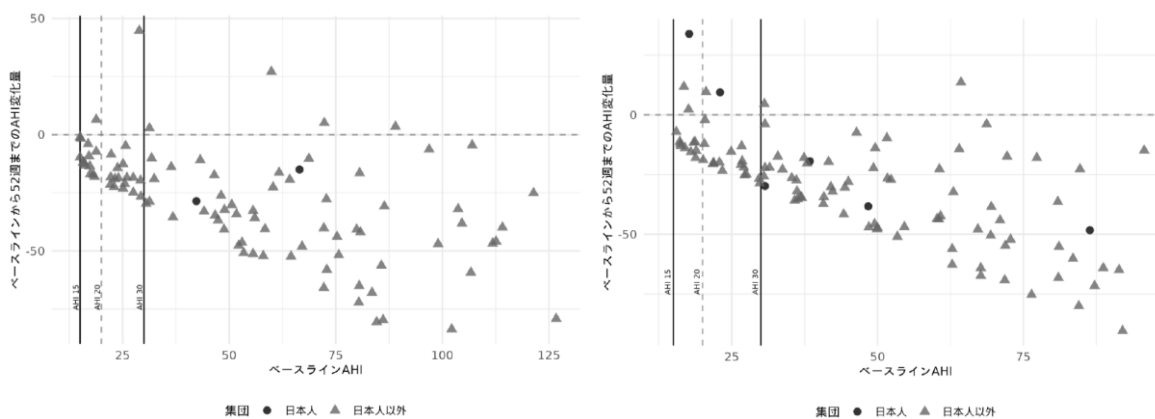


図1 本剤群におけるベースライン時の AHI とベースラインから投与 52 週時までの AHI 変化量の散布図
(左図：GPI1 試験、右図：GPI2 試験)

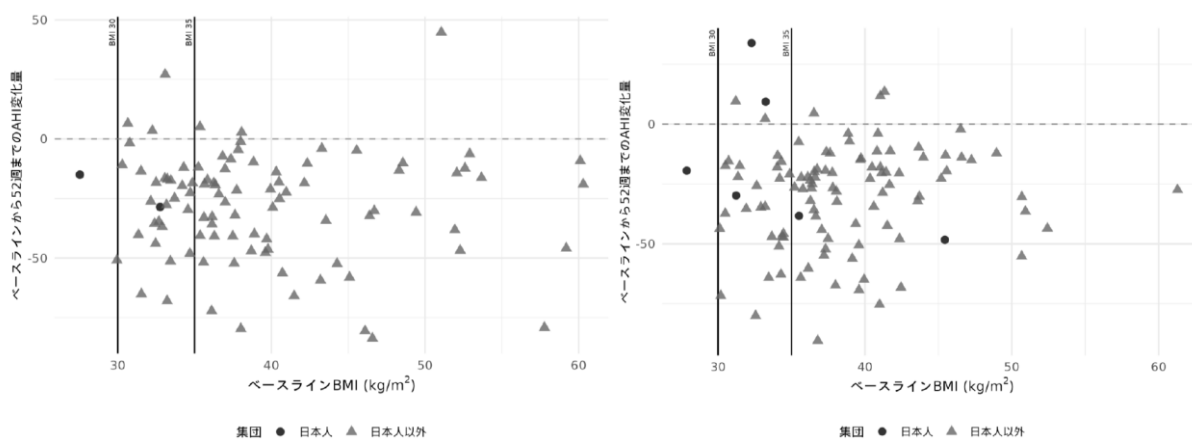


図2 本剤群におけるベースライン時の BMI とベースラインから 52 週時までの AHI 変化量の散布図
(左図：GPI1 試験、右図：GPI2 試験)

以上の検討に加え、既に BMI 27 kg/m² 以上の肥満症患者において十分な体重減少作用を有することが示されており、体重減少作用に大きな国内外差はないと考えられること（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）、肥満の解消が AHI の改善に寄与すると考えられることを考慮すると、日本人患者のみ BMI に関する組入れ基準を 27 kg/m² 以上としたことは本剤の有効性評価に大きな影響を及ぼすものではなく、また、得られた結果を踏まえると、日本人部分集団と全体集団とで概ね一貫した結果が得られ、BMI 27 kg/m² 以上の中等症から重症の OSAS 患者集団に対する本剤の有効性は示されたものと判断した。

機構は、以下のように考える。肥満を有する中等症から重症の OSAS 患者を対象とした 2 つの国際共同第 III 相試験（GPI1 試験及び GPI2 試験）において、主要評価項目であるベースラインから投与 52 週までの AHI 変化量について、本剤のプラセボに対する優越性が示され、申請者の説明及びベースラインから AHI が 50% 以上改善した参加者の割合の結果を踏まえると、認められた AHI 変化量の群間差は臨床的に意義がある差であると考えられる。また、その他の主な副次評価項目に関しても、本剤はプラセボと比較して改善する傾向が認められたことを確認した。以上より、肥満を有する中等症以上の OSAS 患者に対する本剤の有効性は示されたものと判断した。

日本人部分集団と全体集団との有効性の一貫性については、以下のように考える。GPI1 試験及び GPI2 試験において日本人のみ BMI に関して異なる選択基準を設定していたことに関して、得られた結果（図 1 及び図 2）を踏まえると、ベースライン時の AHI は、有効性の評価項目とされたベースラインからの

AHI 変化量に影響を及ぼす因子と考えられた一方で、ベースライン時の BMI は、ベースラインからの AHI 変化量に大きくは影響しないと考えられ、この関係に全体集団及び日本人部分集団で明らかに異なる傾向は認められていない。また、本剤は主に体重減少作用を介して OSAS に対する有効性を示すものと考えられるが、肥満症に対する開発時に得られた結果から、体重減少作用について大きな国内外差はなく、ベースライン時の BMI は体重変化率に影響を及ぼす因子とは特定されていないこと（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）を踏まえると、OSAS の重症度が同程度の場合にアジア人では欧米人と比較して BMI が低い傾向があること及び日本人のみ BMI に関して異なる選択基準を設定したことを考慮しても、GPI1 試験及び GPI2 試験を国際共同治験として評価することは可能と判断した。以上に加え、参加した日本人患者数は限られており、また、GPI2 試験では日本人集団でプラセボ群と本剤群でベースライン時の AHI に差が認められていることから評価には注意が必要であるものの、以下の点を考慮すると、BMI 27 kg/m² 以上の中等症から重症の日本人 OSAS 患者に対する本剤投与による有効性は期待できるものとする。

- いずれの試験においてもベースラインからの AHI 変化量について全体集団と同様にプラセボ群に比較して本剤群で減少する傾向が認められたこと。
- BMI の区分別の部分集団解析において、BMI 27 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満の集団についてもプラセボ群に比較して本剤群で AHI 変化量の減少傾向が認められること。
- 肥満症に対する開発において、BMI 27 kg/m² 以上の集団に対する体重減少作用が示されていること。

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。GPI1 試験及び GPI2 試験における有害事象の発現状況は、表 12 及び表 13 のとおりであった。GPI1 試験及び GPI2 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、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 GPI1 試験及び GPI2 試験のいずれも認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、GPI1 試験及び GPI2 試験のいずれにおいても本剤群とプラセボ群とで大きく変わらず、GPI1 試験での本剤群 2 例（下痢/低血圧、自殺企図/気分動揺、各 1 例）が重篤な副作用とされ、本剤群 1 例（気分動揺）で転帰は未回復であった。GPI2 試験では、重篤な副作用は認められなかった。いずれの試験においても、日本人部分集団の本剤群で重篤な有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、GPI1 試験においてプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められた。プラセボ群 1 例（注射部位蕁麻疹）、本剤群 4 例（悪心 2 例（うち日本人 1 例）、腹痛/下痢、下痢/悪心/嘔吐、各 1 例）が副作用とされ、プラセボ群 1 例（注射部位蕁麻疹）を除き、転帰は回復であった。GPI2 試験では、プラセボ群 2 例（腹痛/下痢、乾癆、各 1 例）、本剤群 1 例（リパーゼ増加）が副作用とされ、プラセボ群 1 例（乾癆）を除き転帰は回復であった。投与中止に至った副作用は全体として少数例での発現にとどまり、本剤の安全性に関して懸念のある結果ではなかった。

GPI1 試験及び GPI2 試験における日本人部分集団の安全性の結果について、いずれの試験においても全体集団と比較して認められた有害事象及び副作用の種類及びその発現割合に明確に異なる傾向は認められなかった（表 12 及び表 13）。

表 12 有害事象の発現状況 (GPI1 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 (120 例)	本剤群 (114 例)	プラセボ群 (4 例)	本剤群 (3 例)
すべての有害事象	76.7 (92)	79.8 (91)	100 (4)	100 (3)
すべての副作用	24.2 (29)	56.1 (64)	0 (0)	66.7 (2)
重篤な有害事象	5.8 (7)	7.9 (9)	25.0 (1)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	1.7 (2)	4.4 (5)	0 (0)	33.3 (1)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害 (SOC)	26.7 (32)	52.6 (60)	0 (0)	33.3 (1)
低血糖 ^{a)}	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
膵炎 ^{b)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胆嚢に関連する事象 ^{c)}	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
過敏症反応 ^{d)}	即時型	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)
	非即時型	3.3 (4)	3.5 (4)	25.0 (1)
注射部位反応 ^{e)}	2.5 (3)	9.6 (11)	0 (0)	0 (0)
心血管障害 ^{f)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪性新生物に関連する事象 ^{g)}	1.7 (2)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)
うつ病及び自殺関連事象 ^{h)}	0.8 (1)	4.4 (5)	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)、胆石が関連する障害 (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 (狭域及びアルゴリズム)、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。

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 13 有害事象の発現状況 (GPI2 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 (114 例)	本剤群 (119 例)	プラセボ群 (6 例)	本剤群 (7 例)
すべての有害事象	72.8 (83)	83.2 (99)	83.3 (5)	85.7 (6)
すべての副作用	21.9 (25)	56.3 (67)	33.3 (2)	57.1 (4)
重篤な有害事象	10.5 (25)	5.9 (7)	16.7 (1)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	7.0 (8)	3.4 (4)	16.7 (1)	0 (0)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害 (SOC)	20.2 (23)	57.1 (68)	16.7 (1)	42.9 (3)
低血糖 ^{a)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
膵炎 ^{b)}	0 (0)	1.7 (2)	0 (0)	0 (0)
胆嚢に関連する事象 ^{c)}	0.9 (1)	1.7 (2)	0 (0)	14.3 (1)
過敏症反応 ^{d)}	即時型	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	非即時型	0.9 (1)	1.7 (2)	0 (0)
注射部位反応 ^{e)}	2.6 (3)	7.6 (9)	0 (0)	0 (0)
心血管障害 ^{f)}	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪性新生物に関連する事象 ^{g)}	4.4 (5)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)
うつ病及び自殺関連事象 ^{h)}	2.6 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

a)~h) 表 12 の脚注 a)~h)

機構は、以下のように考える。国際共同第 III 相試験における有害事象等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、認められた事象はチルゼパチド製剤のリスクとして概ね既知の事象であった。また、日本人患者における安全性についても、全体集団と比較して特段の懸念する結果は認められなかった。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.2.7 うつ病及び自殺関連事象」の項で

個別に検討した結果、国際共同第 III 相試験においては、既存の効能・効果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。GPI1 試験及び GPI2 試験における胃腸障害 (SOC) の発現状況は、表 14 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く、本剤群で発現割合の高かった胃腸障害の事象は、下痢、悪心、嘔吐及び便秘であった。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、いずれの試験においてもプラセボ群と本剤群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、GPI1 試験においてはプラセボ群と比較して本剤群で高かった。なお、腸閉塞は GPI1 試験及び GPI2 試験のいずれにおいても認められなかった。

表 14 胃腸障害 (SOC) の発現状況 (GPI1 試験及び GPI2 試験：安全性解析対象集団)

事象名	GPI1 試験		GPI2 試験	
	プラセボ群 (120 例)	本剤群 (114 例)	プラセボ群 (114 例)	本剤群 (119 例)
すべての胃腸障害	26.7 (32)	52.6 (60)	20.2 (23)	57.1 (68)
重篤な胃腸障害	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	0.8 (1)
投与中止に至った胃腸障害	0 (0)	3.5 (4)	0.9 (1)	0.8 (1)

発現割合% (発現例数)

以上のとおり、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、認められた事象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限られていたことから、OSAS 患者における胃腸障害のリスクは既存の効能・効果で認められたリスクと同様と考えられる。したがって、添付文書においては、既存の効能・効果と同様の注意喚起を行うことが妥当と考える。

機構は、実施した GPI1 試験及び GPI2 試験においても、2 型糖尿病及び肥満症を対象とした臨床試験と同様に胃腸障害が認められており、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も認められていることから、OSAS 患者に対しても既存の効能・効果と同様に注意喚起を行うとした申請者の対応は適切と考える。

7.R.2.2 低血糖

申請者は、以下のように説明している。GPI1 試験及び GPI2 試験では、糖尿病患者は除外していたが、GPI1 試験ではプラセボ群の 1 例で血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖が、本剤群の 2 例で血糖値 70 mg/dL 未満の低血糖が認められ、GPI2 試験においては低血糖の報告はなかった。GPI1 試験の本剤群で認められた 1 例 (血糖値 54 mg/dL) は、高度とは判断されず、自己処置で回復し、もう 1 例 (血糖値 59 mg/dL) の重症度は軽度であった。重症低血糖は認められなかった。低血糖は本剤投与によるリスクと考えられるものの、GPI1 試験及び GPI2 試験で認められた事象はいずれも軽度であったことから、既存の効能・効果の安全性プロファイルを超えるリスクは示されていないものと考えられた。

機構は、本薬の作用機序や臨床試験成績等を踏まえると、低血糖は本剤のリスクであると考えられるが、GPI1 試験及び GPI2 試験においては、臨床的に問題となる低血糖の発現は認められておらず、既存の効能・効果と同様に、低血糖に関して添付文書において適切に注意喚起することで、OSAS 患者に対し、本剤の臨床使用における低血糖リスクは管理可能と考える。

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。GPI1 試験及び GPI2 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、GPI1 試験では認められず、GPI2 試験では本剤群 1.7% (2/119 例) に認められた。1 例では因果関係が否定され、1 例では因果関係は否定できないと判断されたが、いずれの事象も重症度は軽度で、転帰は回復であった。膵酵素値について、GPI1 試験及び GPI2 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治験薬投与期間中又は後観察期間中までの最大値は表 15 及び表 16 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参加者の割合は、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められた。

表 15 血清中リパーゼのベースラインから治験薬投与期間中又は後観察期間中までの最大値
(GPI1 試験及び GPI2 試験：安全性解析対象集団)

項目		プラセボ群	本剤群
GPI1 試験	ULN 超	10.8 (13/120)	34.2 (39/114)
	ULN3 倍超	1.7 (2/120)	3.5 (4/114)
GPI2 試験	ULN 超	11.4 (13/114)	38.7 (46/119)
	ULN3 倍超	1.8 (2/114)	2.5 (3/119)

発現割合% (発現例数/評価例数)

ULN：基準値上限 (リパーゼ 60 IU/L)

表 16 血清中アミラーゼのベースラインから治験薬投与期間中又は後観察期間中までの最大値
(GPI1 試験及び GPI2 試験：安全性解析対象集団)

項目		プラセボ群	本剤群
GPI1 試験	ULN 超	5.8 (7/120)	14.0 (16/114)
	ULN3 倍超	0 (0/120)	0.9 (1/114)
GPI2 試験	ULN 超	7.9 (9/114)	10.9 (13/119)
	ULN3 倍超	0 (0/114)	0 (0/119)

発現割合% (発現例数/評価例数)

ULN：基準値上限 (アミラーゼ 53 IU/L)

胆嚢に関連する事象⁸⁾の発現状況は、表 17 のとおりであり、いずれの試験においても認められた事象は胆石症であった。GPI2 試験の本剤群で認められた事象については、いずれも因果関係は否定され、重症度が高度又は重篤な事象は認められなかった。

表 17 胆嚢に関連する事象の発現状況 (GPI1 試験及び GPI2 試験：安全性解析対象集団)

事象名	GPI1 試験		GPI2 試験	
	プラセボ群 (120 例)	本剤群 (114 例)	プラセボ群 (114 例)	本剤群 (119 例)
すべての胆嚢に関連する事象	0.8 (1)	0 (0)	0.9 (1)	1.7 (2)
重症度が高度又は重篤な胆嚢に関連する事象	0.8 (1)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

以上の臨床試験成績のとおり、膵炎及び胆嚢に関連する事象の発現状況について、本剤群とプラセボ群で発現割合に大きな差は認められず、既存の効能・効果の安全性プロファイルを超えるリスクは示されなかった。

機構は、GPI1 試験及び GPI2 試験において膵炎及び胆嚢に関連する有害事象の発現割合はプラセボ群と本剤群で違いは認められなかったものの、添付文書において既存の効能・効果と同様に注意喚起することが妥当であると考えられる。

8) 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

7.R.2.4 抗体産生、並びに過敏症及び注射部位反応

チルゼパチド併合解析（GPII 試験及び GPII 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 18 のとおりであり、抗本薬抗体陽性の割合は本剤投与開始後に増加したが、本剤投与開始後に中和抗体陽性であった治験参加者は認められなかった。

表 18 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	本剤群
抗本薬抗体	ベースライン時	6.6 (15/226)
	投与開始後	60.6 (137/226)
GIP 受容体活性化に対する中和抗体 ^{a)}	ベースライン時	0 (0/208)
	投与開始後	0 (0/208)
GLP-1 受容体活性化に対する中和抗体 ^{a)}	ベースライン時	0.5 (1/208)
	投与開始後	0 (0/208)
内因性 GIP に対する交差反応を有する中和抗体 ^{a)}	ベースライン時	0 (0/208)
	投与開始後	0 (0/208)
内因性 GLP-1 に対する交差反応を有する中和抗体 ^{a)}	ベースライン時	0 (0/208)
	投与開始後	0 (0/208)

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患者を対象に評価された。

a) 中国で試験に参加した患者の試料の中和抗体の評価は実施されなかった。

GPII 試験及び GPII 試験における過敏症反応⁹⁾の発現状況は表 12 及び表 13 のとおりであり、即時型¹⁰⁾及び非即時型¹¹⁾の過敏症反応の発現割合は、GPII 試験及び GPII 試験ではプラセボ群と本剤群で大きな違いは認められなかった。GPII 試験及び GPII 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なかった。一方で、非即時型の過敏症反応については、GPII 試験及び GPII 試験の本剤群各 1 例で高度かつ非重篤な有害事象を認めたが、いずれも因果関係は否定された。また、GPII 試験及び GPII 試験における注射部位反応¹²⁾の発現状況は表 12 及び表 13 のとおりであり、GPII 試験及び GPII 試験ではプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かったが、GPII 試験及び GPII 試験では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。

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 19 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り、重篤な事象は認められなかった。重症度が高度な過敏症反応は 2 例（アナフィラキシー反応及び蕁麻疹）認められたが、いずれの症例も治験薬の投与は継続された。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。

9) SMQ のアナフィラキシー反応（狭域及びアルゴリズム）、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

10) 治験薬投与後 24 時間以内に発現した過敏症反応の事象

11) 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

12) 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

表 19 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	本剤群	
	陽性	陰性
抗本薬抗体		
過敏症反応 ^{a)}	4.4 (6/137)	1.1 (1/89)
注射部位反応 ^{b)}	13.9 (19/137)	1.1 (1/89)

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患者を対象に評価された。

- a) SMQ のアナフィラキシー反応 (狭域及びアルゴリズム)、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
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 GPI1 試験及び GPI2 試験におけるベースラインから 52 週時点までの AHI 変化量を抗本薬抗体の有無別で示した結果は表 20 のとおりであり、抗本薬抗体の有無別で大きな違いは認められなかった。

表 20 抗本薬抗体の有無別のベースラインから投与 52 週時点までの AHI 変化量

項目		GPI1 試験	GPI2 試験
抗本薬抗体	陽性	-27.5 ± 21.6 (67 例)	-27.4 ± 21.0 (61 例)
	陰性	-29.9 ± 25.9 (28 例)	-33.0 ± 23.3 (41 例)

単位：h、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患者を対象に評価された。

以上の臨床試験成績のとおり、本剤投与開始後に抗本薬抗体の産生が認められたが、本剤の有効性及び安全性に大きな懸念は認められず、これらの結果は既存の効能・効果の安全性プロファイルと同様であった。したがって、既存の効能・効果と同様に抗本薬抗体の産生状況を情報提供する。

機構は、以下のように考える。GPI1 試験及び GPI2 試験において本剤投与後に抗体産生が認められ、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、過敏症反応の発現割合については、GPI1 試験及び GPI2 試験ではプラセボ群と本剤群で同様であり、認められた事象の多くは軽度又は中等度であった。注射部位反応については、GPI1 試験及び GPI2 試験ではプラセボ群に比較して本剤群で発現割合が高い傾向が認められたものの、認められた事象はいずれも軽度又は中等度であった。したがって、いずれの試験においても抗体産生に伴い臨床的に問題となる安全性上の懸念は認められないものとする。また、抗体産生による有効性への影響も認められなかった。したがって、抗体産生に関する新たなリスクは示されていないと考えられることから、既存の効能・効果と同様に、GPI1 試験及び GPI2 試験における抗本薬抗体の産生状況を情報提供するとした申請者の対応は適切と考える。

7.R.2.5 心血管系事象

申請者は、以下のように説明している。GPI1 試験及び GPI2 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¹³⁾は、GPI1 試験ではプラセボ群及び本剤群ともに認められず、GPI2 試験ではプラセボ群で 0.9% (1/114 例、急性心筋梗塞/冠動脈疾患 1 件) に認められ、本剤群では認められず、発現割合は投与群間で大きな差は認められなかった。

13) 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)

GPI1 試験及び GPI2 試験におけるバイタルサインのベースラインから投与 52 週時までの変化量は表 21 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高かった。また、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低かった。いずれの所見も 2 型糖尿病及び肥満症に対する既存の効能・効果で認められた傾向と同様であった。

表 21 ベースラインから投与 52 週時までのバイタルサインの変化量 (GPI1 試験及び GPI2 試験：安全性解析対象集団)

項目	GPI1 試験		GPI2 試験	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
脈拍数 (拍/分)	-1.1±8.26 (87 例)	1.7±9.05 (101 例)	-0.1±10.49 (90 例)	1.2±8.25 (113 例)
収縮期血圧 (mmHg)	-3.8±10.09 (87 例)	-9.4±12.03 (101 例)	-1.0±13.95 (90 例)	-8.7±10.57 (113 例)
拡張期血圧 (mmHg)	-1.9±8.24 (87 例)	-4.0±9.31 (101 例)	0.7±9.61 (90 例)	-4.6±8.25 (113 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) を来す患者は、いずれの試験においても認められなかった。

以上の臨床試験成績のとおり、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。また、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と比較して多く認められたものの、この所見は既存の効能・効果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効能・効果と同様であると考えた。したがって、脈拍数増加及び血圧低下に関しては、既存の効能・効果と同様に適切な注意喚起を行うこととする。

機構は、以下のように考える。臨床試験において、既存の効能・効果で認められているとおり本剤投与により脈拍数の増加及び血圧の低下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の発現状況のプラセボ群との比較からは、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、既存の効能・効果の安全性プロファイルを超えるリスクは示されていないものとする。以上より、添付文書においては、脈拍数増加及び血圧低下に関して、既存の効能・効果と同様に注意喚起を行うことは適切である。

7.R.2.6 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。GPI1 試験及び GPI2 試験における悪性新生物に関連する事象¹⁴⁾の発現状況は表 12 及び表 13 のとおりであり、いずれの試験においても、プラセボ群と本剤群で発現割合に大きな差は認められなかった。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、GPI1 試験及び GPI2 試験における血清カルシトニンの推移は表 22 のとおりであり、治験薬投与後にカルシトニン値の最大値が 20 ng/L を超えた症例は、GPI1 試験ではプラセボ群 1 例、本剤群 1 例に、GPI2 試験では本剤群 2 例に認められ、GPI2 試験の本剤群 1 例以外は回復した。未回復の 1 例では血中カルシトニン増加が有害事象として報告されたが、本事象は非重篤、軽度と判断され、治験薬との因果関係は否定された。

14) 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

表 22 ベースラインから Follow up 期間終了時までの血清カルシトニン値の推移 (GPI1 試験及び GPI2 試験：安全性解析対象集団)

項目	GPI1 試験		GPI2 試験	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
ベースライン時 (ng/L)	2.97±2.945 (91 例)	3.54±3.715 (103 例)	3.19±3.161 (97 例)	3.71±3.699 (111 例)
投与 52 週時点の 変化量 (ng/L)	-0.18±1.337 (81 例)	0.64±2.115 (94 例)	-0.16±1.102 (88 例)	0.73±2.321 (101 例)
Follow up 期の 変化量 (ng/L)	-0.20±1.150 (86 例)	-0.38±1.876 (100 例)	-0.23±1.262 (91 例)	-0.33±2.107 (104 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

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、既存の効能・効果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.2.7 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。GPI1 試験及び GPI2 試験におけるうつ病及び自殺関連事象の発現状況は表 12 及び表 13 のとおりであり、プラセボ群と本剤群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、GPI1 試験のプラセボ群 1 例 (うつ病 (非重篤/高度)) 及び本剤群 2 例 (自殺企図 2 例 (重篤/中等度及び重篤/高度))、並びに GPI2 試験のプラセボ群 2 例 (うつ病 2 例 (重篤/高度及び非重篤/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、GPI1 試験の本剤群 1 例 (自殺企図) が副作用と判断されたが、転帰は回復した。

以上の臨床試験成績のとおり、本剤投与によりうつ病及び自殺関連事象の発現割合が増加する傾向は示唆されず、既存の効能・効果の安全性プロファイルと同様であった。したがって、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不要と考えた。

機構は、GPI1 試験及び GPI2 試験の結果から、本剤投与に伴ううつ病や自殺に関する新たな懸念は示されていないことを確認した。

7.R.3 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。睡眠時無呼吸症候群は、無呼吸中にも呼吸努力を伴う OSAS と、呼吸努力を伴わない中枢性睡眠時無呼吸症候群に分類され、最も多く認められる病態は OSAS であり、肥満、加齢、男性が重要な発症要因で、特に肥満が最大の要因と考えられている (睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の診療ガイドライン 2020 日本呼吸器学会監修)。OSAS では、睡眠中に生じる反復性の部分的又は完全な上気道の虚脱エピソードにより正常な換気が損なわれ (JAMA 2020; 323: 1389-400)、血糖値や中性脂肪値の上昇、炎症マーカー上昇、動脈硬化の進展に影響を及ぼし、高血圧、冠動脈疾患、脳卒中等の心血管疾患の独立したリスク因子であることが報告されている (J Am Coll Cardiol 2013; 62: 569-76、N Engl J Med 2005; 353: 2034-41、Eur Respir J 2006; 28: 596-602)。OSAS の有病率は、肥満と強く関係することが示されており (Am J Epidemiol 2013; 177: 1006-14)、OSAS を有する成人の約 60% から 90% が BMI 25 kg/m² 以上の過体重であること (Diabetes Care 2008; 31:S303-9)、OSAS の有病率は肥満を有さない集団 (17%) と比較して肥満者 (40%~70%) 及び 2 型糖尿病患者 (58%~86%) の方が高いことが報告されている (Curr Obes Rep 2020; 9: 30-8)。日本における OSAS の有病率は AHI 5/h 以上で約 2200 万人 (32.7%)、AHI 15/h 以上で約 940 万人 (14.0%) とされている (循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイ

ドライン2023)。

OSASに対する現在の治療は限られており、既存の治療法はOSASの病態生理に対処するものではない。既存の治療法であるPAP療法、口腔内器具や外科的治療は、睡眠時の気道確保を目的としており、症候性の中等症OSASに対する現在の標準治療はPAP療法であるが、これは睡眠中に鼻又は鼻と口に装着するマスクを通して気道に圧力をかけることでAHIを低下させ、OSAS関連症状を改善させることを目的とするものである。一方で、PAP療法ではアドヒアランスの不良が主要な臨床的な課題とされており、アドヒアランス率は29%～83%との報告もある(Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 173-8)。PAP療法の効果はアドヒアランスによって大きく影響を受ける可能性があり、実際にPAP療法のアドヒアランスの不良は、死亡率の増加と関連している可能性があることが報告されている(Sleep Med 2018; 51: 85-91)。口腔内器具や外科的治療による下顎前方移動は、PAP療法が受け入れ難い患者又はPAP療法に不満がある患者のための治療選択肢である(睡眠時無呼吸症候群(SAS)の診療ガイドライン2020 日本呼吸器学会監修)。また、薬物療法としては、OSASに対してアセタゾラミドが承認を有しているものの、アセタゾラミドは代謝性アシドーシス、電解質異常、知覚異常等の副作用が懸念され、長期間使用の有効性や安全性は確立されていないとされており、OSASの病態に作用する薬物は承認されていない。以上のように、OSASの治療に対するアンメット・メディカルニーズが存在する。

本剤は、GIP受容体及びGLP-1受容体を介した体重減少作用を示すことが既存の臨床試験等において示されている。体重減少とAHI減少の間には明らかな関連性が認められており(Sleep Med 2024; 121: 26-31)、本剤の投与に伴う体重減少により睡眠時の呼吸障害が改善され、心血管リスク因子やその他の症状に臨床的に意義のある変化をもたらす可能性がある(Am J Respir Crit Care Med 2021; 203: 221-9、J Clin Endocrinol Metab 2022; 107: e1339-47)。

本剤は、GPI1試験及びGPI2試験の結果、有効性が示され、安全性に大きな問題は認められなかったことから、PAP療法の併用の有無によらず、肥満を有する中等症から重症のOSASに対する新たな治療選択肢になると考える。

機構は、以下のように考える。GPI1 試験及び GPI2 試験において、肥満を有する中等症から重症のOSAS 患者に対して、PAP 療法の併用の有無によらず本剤の有効性が示され(7.R.1 参照)、本剤のOSAS 患者に対する安全性プロファイルは既存の効能・効果における安全性プロファイルと同様であり、得られた有効性を踏まえると、本剤の安全性は許容可能と考える(7.R.2 参照)。以上に加え、中等症から重症のOSAS に対して、OSAS の病態に作用する治療薬は承認されていないことを踏まえると、肥満を有する中等症から重症のOSAS に対する新たな治療選択肢の一つとして本剤を医療現場に提供することは可能と判断する。なお、GPI1 試験及び GPI2 試験においては、PAP 療法の併用の有無によらず本剤の有効性が示されていることから、本剤はPAP の実施を問わずに投与可能と考えるが、PAP 療法と本剤の有効性の位置関係は、比較評価した試験成績は実施されておらず明らかではない。したがって、OSAS の治療における本剤の臨床的位置付けについては、実際の医療現場での投与経験も踏まえて今後判断されるものと考えられる。本剤の臨床的位置付けについては、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 投与対象及び効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。GPI1 試験及び GPI2 試験においては、肥満を有するPAP 療法をしている又は実施していない中等症から重症のOSAS 患者を対象とし、その結果、いずれの試験にお

いても本剤の有効性は示されており(7.R.1 参照)、認められた有効性を踏まえると安全性は許容可能であった(7.R.2 参照)。本剤の投与対象について、AHI が 15/h 以上で過度の眠気、いびき等の症状又は合併症を伴う OSAS に対して PAP 療法による治療介入を行うことが海外の診療ガイドライン(Arch Bronconeumol 2022; 58: 52-68 等)により推奨されていることから、GPI1 試験及び GPI2 試験では、中等症から重症(AHI が 15/h 以上)の OSAS 患者を対象とした。なお、本邦では、AHI が 5/h 以上で自覚症状を伴う場合に治療介入をすることが推奨されており、標準治療とされている PAP 療法が保険診療の適用となるのは AHI 20/h 以上の患者とされているが(睡眠時無呼吸症候群(SAS)の診療ガイドライン 2020 日本呼吸器学会監修)、AHI の適用基準に対する明確な臨床的根拠は不明であり、GPI1 試験及び GPI2 試験の結果、PAP 療法の併用の有無によらず、ベースラインの AHI 区分別(AHI が 15/h 以上 20/h 未満、15/h 以上 30/h 未満、30/h 以上)のいずれの集団でも AHI の改善傾向が認められていることから、本剤の投与対象は、中等症以上(AHI 15/h 以上)の OSAS 患者とすることが妥当である。

また、患者の BMI に関しては、OSAS の病態には肥満を伴うことが多く、OSAS の治療においては減量が推奨されている(循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン 2023) こと等を参考に、GPI1 試験及び GPI2 試験では、世界的な肥満の基準である BMI 30 kg/m² 以上の OSAS 患者を対象とした一方で、日本人 OSAS 患者のみ BMI 27 kg/m² 以上であれば組入れ可能とした(7.R.1.2 参照)。しかしながら、ベースライン時の BMI が本剤の有効性に及ぼす影響は大きくないと考えられ、BMI 27 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満の集団においても本剤による有効性は期待できる(7.R.1.3 参照) ことを踏まえると、BMI 27 kg/m² 以上の日本人 OSAS 患者においても有効性が期待できると考えられた。

以上の検討から、本剤の投与対象は、BMI が 27 kg/m² 以上かつ重症度が中等症以上(AHI 15/h 以上)の患者と設定することが適切であり、本剤の申請効能・効果は、「中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症 ただし、BMI が 27 kg/m² 以上に該当する場合に限る。」としたが、疾患名については、睡眠時無呼吸症候群(SAS)の診療ガイドライン 2020 での表記も参考に「閉塞性睡眠時無呼吸症候群」とすることが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。GPI1 試験及び GPI2 試験の結果等から、肥満を有する中等症から重症の OSAS 患者に対する本剤の有効性が示されており(7.R.1 参照)、安全性は適切な注意喚起がなされることを前提とすれば許容可能と考える(7.R.2 参照)。また、日本人部分集団においても、全体集団と同様の傾向が認められている。本剤の投与対象について、OSAS の重症度に関しては、GPI1 試験及び GPI2 試験の結果、ベースラインのいずれの AHI 区分でも AHI の低下が認められていることも考慮すると、GPI1 試験及び GPI2 試験での選択基準であり、かつ中等症以上の基準とされている、AHI が 15/h 以上の患者とすることが適切である。BMI については、ベースライン時の BMI は AHI 変化量に大きな影響を及ぼさないと考えられ、BMI 27 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満の集団においても本剤による有効性は期待できること(7.R.1.3 参照)を踏まえると、GPI1 試験及び GPI2 試験における日本人患者の組入れ基準である BMI 27 kg/m² 以上の患者とすることは可能と考える。また、疾患名については、国内外の診療ガイドラインの記載も参考に、「閉塞性睡眠時無呼吸症候群」とすることは妥当である。

以上を踏まえ、本剤の効能・効果としては、「BMI 27 kg/m² 以上かつ中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群」とすることが適切と考えるが、具体的な効能・効果及び効能・効果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 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。GPI1 試験及び GPI2 試験の用法・用量は、チルゼパチド製剤で既承認の 2 型糖尿病及び肥満症の用法・用量に準じて週 1 回 2.5 mg から投与を開始し、4 週間隔で 2.5 mg ずつ、忍容性に問題がない場合には週 1 回 15 mg まで、忍容性に問題がある場合には週 1 回 10 mg まで増量することとし、10 mg まで増量できない場合には試験を中止することとした。本剤の各投与量別の分布は表 23 のとおりであった。

表 23 投与量の分布 (GPI1 試験及び GPI2 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			
	GPI1 試験		GPI2 試験		GPI1 試験		GPI2 試験	
	最高用量 (114 例)	最終用量 (114 例)	最高用量 (119 例)	最終用量 (119 例)	最高用量 (3 例)	最終用量 (3 例)	最高用量 (7 例)	最終用量 (7 例)
0 mg	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2.5 mg	2.6 (3)	2.6 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
5 mg	0.9 (1)	1.8 (2)	2.5 (3)	2.5 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
7.5 mg	1.8 (2)	1.8 (2)	0.8 (1)	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
10 mg	6.1 (7)	7.0 (8)	1.7 (2)	2.5 (3)	33.3 (1)	33.3 (1)	0 (0)	0 (0)
12.5 mg	3.5 (4)	2.6 (3)	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
15 mg	85.1 (97)	84.2 (96)	94.1 (112)	94.1 (112)	66.7 (2)	66.7 (2)	100.0 (7)	100.0 (7)

割合% (例数)

維持用量別の AHI 変化量の結果は表 24 のとおりであり、本剤 10 mg が投与された参加者数は限られており、解釈に限界はあるが、本剤 10 mg 投与でも本剤 15 mg 投与と同様に AHI のベースラインからの改善傾向が認められた。

表 24 維持用量別の GPI1 試験及び GPI2 試験の全体集団におけるベースラインから投与 52 週時までの AHI 変化量

試験名	用量	ベースライン	投与 52 週時	ベースラインからの 変化量
GPI1 試験	本剤 10 mg 投与	51.1±28.54 (8 例)	31.4, 32.3 (2 例)	-43.9, -10.9
	本剤 15 mg 投与	53.9±31.12 (96 例)	25.2±26.47 (93 例)	-28.1±22.93
GPI2 試験	本剤 10 mg 投与	32.3±22.42 (3 例)	0.0 (1 例)	-23.4
	本剤 15 mg 投与	46.0±22.44 (112 例)	16.7±17.68 (104 例)	-29.5±21.87

単位 : h、平均値±標準偏差 (評価例数)、2 例以下の場合は個別値

医療現場においては、治療目標を達成するために本剤 10 mg の用量で十分な患者もいれば、本剤 15 mg の用量が必要な患者も存在することが想定されるため、本剤の投与量は個々の患者ごとに決定されることが適切と考える。また、本剤 10 mg 投与と 15 mg 投与は、いずれも AHI の改善傾向が示されていることから、OSAS 患者に対する用法及び用量は、週 1 回 10 mg 又は 15 mg と設定することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。GPI1 試験及び GPI2 試験において、AHI の変化量に関して、本剤 10 又は 15 mg 投与により、プラセボに対する優越性が検証されている。また、本剤の安全性について、GPI1 試験及び GPI2 試験の本剤投与時の安全性プロファイルは既存の効能・効果で報告された安全性プロファイルと同様であった (7.R.2 参照)。組み入れられた患者のうち、維持用量として本剤 10 mg が投与された患者数は限られており、本剤 10 mg 投与時の有効性を厳密に評価することは困難であるものの、本剤の維持用量が 10 mg の患者においても AHI の変化量は減少傾向が認められており (表 24)、また、本剤 10 mg でも十分な体重減少作用が認められていること (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) も考慮すると、本剤の維持用量として 10 及び 15 mg のいずれも設定することは可能と判断した。ただし、GPI1 試験及び GPI2 試験においては、忍容性が認められた場合には基本的に 15 mg まで増量されており、いずれの試験においても大部分の患者において本剤

15 mg まで増量されていた (表 23) ことから、基本的には 15 mg まで増量するとした上で、忍容性が認められない場合には 10 mg を投与する旨を規定することが適切である。また、GPI1 試験及び GPI2 試験では、チルゼパチド製剤で既に 2 型糖尿病及び肥満症に対して承認を取得している用法及び用量と同様の用量漸増法が採用されたことから、OSAS についても週 1 回 2.5 mg から開始し、4 週間の間隔で 2.5 mg ずつ増量することを設定することが適切である。

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.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本剤の国際共同第 III 相試験 (GPI1 試験及び GPI2 試験) 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、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。一方で、GPI1 試験及び GPI2 試験において日本人 OSAS 患者の参加者数が限られていたことを踏まえ、本剤投与時の安全性に関する情報収集に加え、有効性に関する情報収集を目的とした使用成績調査を実施する予定である。使用成績調査の登録期間は約 1.5 年、観察期間は 52 週とし、有効性についてはベースラインからの AHI 変化量等を、安全性については有害事象の発現状況を情報収集する。

機構は、以下のように考える。GPI1 試験及び GPI2 試験における日本人患者の組入れ数は限られており、特に BMI 27 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満の集団は、日本人以外の集団では投与対象とされていなかったことも踏まえると、日本人 OSAS 患者を対象とした使用成績調査を実施し、日本人 OSAS 患者における本剤投与時の安全性に加え、有効性についても情報収集することは適切と考える。製造販売後における追加の医薬品安全性監視活動等の計画の適切性については、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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

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 BMI 27 kg/m² 以上かつ中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対する有効性は示され、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。本品目は閉塞性睡眠時無呼吸症候群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 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) に記載した安全性に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 有効性について

国際共同第 III 相試験 (GPI1 試験及び GPI2 試験) の主要評価項目等の結果を踏まえ、日本人も含めて、BMI 27 kg/m² 以上、かつ中等症以上の OSAS に対して本剤の臨床的意義のある有効性が期待できるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

専門委員から、以下の意見が出された。

- OSAS の重症度が同程度である場合に、アジア人では欧米人と比較して BMI が低いとの報告を考慮して、日本人で BMI が 27 kg/m² 以上の集団を参加可能と計画したことは理解するものの、実際に GPI1 試験及び GPI2 試験に参加した BMI 27 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満の集団は非常に限られる。また、本剤は体重減少作用により、AHI 改善効果を期待する薬剤であるが、外国人と比較すると日本人では肥満に加え、解剖学的要因が OSAS の発症に関与することも多いと考えられ、BMI が低い集団においては肥満以外の要因で OSAS を発症している可能性も考えられることから、製造販売後調査において、特に BMI 27 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満の集団での有効性を評価することが適切である。

機構は、以上の「7.R.1 有効性について」の検討及び専門協議での議論を踏まえ、製造販売後調査において本剤投与時の有効性に関して情報収集し、特に BMI が 27 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満の OSAS 患者における有効性を一定の精度で評価できる例数を確保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。使用成績調査を実施し、有効性に関して AHI を評価することとする。目標症例数について、本調査で得られる本剤投与開始後 52 週時における AHI の変化率を -50% 、標準偏差を 60% と仮定し、有効性の閾値として本剤投与開始後 52 週時における AHI 変化率を -15% 、有意水準を片側 5% のもとで 1 標本 t 検定を適用する場合に、検出力 90% を確保するために必要な評価対象例数は約 27 例となる。BMI 27 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満（全体集団のうちの約 19% 程度が該当する想定）の患者についても、AHI の変化率 -50% 、標準偏差 60% と仮定すると、点推定値が全体集団の期待効果の半分に相当する -25% 以下となる確率は、評価対象例数として 10 例が確保された場合、約 90% となる。また、閾値として設定した -15% 以下となる確率は 95% 超となる。以上を踏まえ、評価対象例数全体として 27 例、かつ BMI 27 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の集団の評価対象例数として約 10 例程度を確保するため、中止割合及び 52 週時点にベースライン時と同一測定法により AHI が再測定される割合を考慮し、使用成績調査の目標症例数は約 250 例とする。

機構は、申請者の対応は適切と判断した。

1.2 臨床的位置付け、効能・効果について

専門協議において、肥満を有する中等症以上の OSAS に対する新たな治療薬として本剤を医療現場に提供する意義はあることや、得られた臨床試験成績等に基づき、本剤の投与対象は、BMI が 27 kg/m^2 以上かつ重症度が中等症以上（AHI $15/\text{h}$ 以上）の患者と設定することが適切とした、「7.R.4 投与対象及び効能・効果について」の項に示した機構の判断について、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。

- 臨床試験で投与対象とされたのは肥満を有する OSAS 患者であることから、基本的には既存の効能・効果の肥満症と同様に、食事・運動療法を実施の上、効果が不十分な場合に本剤を投与することが適切である。
- 本剤投与による AHI 改善効果は体重減少作用に基づき発揮すると考えられるが、本剤投与を開始しても、体重減少作用が認められ、AHI の改善効果が認められるまでには一定の時間を要する。また、既存治療の PAP 療法等は、AHI の速やかな改善が必要な場合には適した治療法である。したがって、医療現場では、速やかな AHI の改善が必要な場合には、PAP 療法等による治療を実施した上で本剤の併用を行い、本剤投与の継続により PAP 療法等からの離脱を目指すような運用が想定される。
- 本剤を PAP 療法等と併用せずに投与することについて、GPII 試験の結果、PAP 療法等を実施していない集団に対しても本剤の有効性が示されていることから一概に否定するものではないが、日本人の OSAS の発症要因としては、肥満以外の解剖学的要因が関与することも少なくないことや、早急な AHI の改善が必要な患者が存在することも考慮して、個々の患者に適した治療法を慎重に判断すべきである。

機構は、以上の「7.R.1 有効性について」及び「7.R.3 臨床的位置付けについて」の検討、並びに専門協議での議論を踏まえ、効能・効果及び関連する注意喚起を以下のとおり修正することが適切と判断し、適切に対応されたことを確認した。

<効能又は効果>

中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群
ただし、BMI が 27 kg/m² 以上に該当する場合に限る。

<効能又は効果に関連する注意>

- ・ 本剤の適用にあたっては、原則としてあらかじめ食事療法・運動療法による減量を行っても、十分な効果が得られない患者を対象とすること。ただし、患者の重症度や合併症等から、本剤による早期の治療開始が必要と判断される場合はこの限りではない。
- ・ 無呼吸低呼吸指数 (AHI) が 15 /h 以上の患者を対象とすること。
- ・ 本剤は体重減少に伴い症状の改善を期待する薬剤であるため、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験で対象とされた患者背景、並びに本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

<重要な基本的注意>

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

1.3 用法・用量について

国際共同第 III 相試験 (GPI1 試験及び GPI2 試験) における用法・用量の規定として、忍容性が認められた場合には基本的に本剤 15 mg まで増量され、忍容性が認められない場合には 10 mg が投与されるよう規定されていたが、いずれの試験においても、大部分の患者において本剤 15 mg まで増量されていたことから、基本的には本剤 15 mg まで増量した上で、忍容性が認められない場合には 10~15 mg の範囲で投与量を調整する旨を添付文書において規定することが適切とした機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、用法・用量を以下のとおり修正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。

<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 15 mg を皮下注射する。

なお、忍容性が認められない場合には、週 1 回 10~15 mg の範囲で投与量を調整することができる。

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) の「7.R.6 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、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 25 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 26、表 27 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験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 25 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 ・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		
<ul style="list-style-type: none"> ・日常診療下における中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対する有効性（ゼップバウンド皮下注） 		

(下線部：本申請での追記箇所)

表 26 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、有効性に関する調査・試験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	有効性に関する調査・試験	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"> ・特定使用成績調査 	<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

(下線部：本申請での追記箇所)

表 27 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	中等症以上のOSAS患者（BMIが27 kg/m ² 以上）
観察期間	52週間
予定症例数	約250例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、有効性評価（AHI、体重等）、安全性評価（有害事象等）

2. 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

2.1 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。

2.2 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（CTD5.3.5.1.2）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。

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。

(修正反映版)

- ・ 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

○中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群

ただし、BMI が 27 kg/m² 以上に該当する場合に限る。

(下線部追加)

[用法・用量]

〈肥満症〉

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。

〈中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群〉

通常、成人には、チルゼパチドとして週 1 回 2.5 mg から開始し、4 週間の間隔で 2.5 mg ずつ増量し、週 1 回 15 mg を皮下注射する。

なお、忍容性が認められない場合には、週 1 回 10～15 mg の範囲で投与量を調整することができる。

(下線部追加)

[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
AHI	Apnea-hypopnea index	無呼吸低呼吸指数
AUC _{0-168 h, ss}	Area under the concentration-time curve for a weekly dosing interval at steady state	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
BMI	Body mass index	体格指数
C _{max, ss}	Maximum concentration at steady state	定常状態における最高血漿中本薬濃度
ESS	Epworth sleepiness scale	エプワース睡眠尺度
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
HLT	High level term	高位語
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
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)
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐用量
OSAS	Obstructive sleep apnea syndrome	閉塞性睡眠時無呼吸症候群
PAP	Positive airway pressure	気道陽圧
PSG	Polysomnography	ポリソムノグラフィー
SMQ	Standardized MedDRA queries	標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
GPI1 試験	— (該当なし)	I8F-MC-GPI1 試験
GPI2 試験	— (該当なし)	I8F-MC-GPI2 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
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