

事 務 連 絡
令和 7 年 3 月 18 日

別記関係団体 御中

厚生労働省保険局医療課

肥満症の効能又は効果を有するチルゼパチド製剤に係る最適使用推進
ガイドラインの策定に伴う留意事項について

標記について、別添のとおり地方厚生（支）局医療課長、都道府県民生主管部（局）国民健康保険主管課（部）長及び都道府県後期高齢者医療主管部（局）後期高齢者医療主管課（部）長あて通知しましたのでお知らせいたします。

[別記]

公益社団法人 日本医師会
公益社団法人 日本歯科医師会
公益社団法人 日本薬剤師会
一般社団法人 日本病院会
公益社団法人 全日本病院協会
公益社団法人 日本精神科病院協会
一般社団法人 日本医療法人協会
公益社団法人 全国自治体病院協議会
一般社団法人 日本私立医科大学協会
一般社団法人 日本私立歯科大学協会
一般社団法人 日本病院薬剤師会
公益社団法人 日本看護協会
一般社団法人 全国訪問看護事業協会
公益財団法人 日本訪問看護財団
一般社団法人 日本慢性期医療協会
公益社団法人 国民健康保険中央会
公益財団法人 日本医療保険事務協会
独立行政法人 国立病院機構本部企画経営部
国立研究開発法人 国立がん研究センター
国立研究開発法人 国立循環器病研究センター
国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
国立研究開発法人 国立国際医療研究センター
国立研究開発法人 国立成育医療研究センター
国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター
独立行政法人 地域医療機能推進機構
独立行政法人 労働者健康安全機構
健康保険組合連合会
全国健康保険協会
社会保険診療報酬支払基金
各都道府県後期高齢者医療広域連合（47カ所）
財務省主計局給与共済課
文部科学省高等教育局医学教育課
文部科学省初等中等教育局財務課
文部科学省高等教育局私学部私学行政課
総務省自治行政局公務員部福利課
総務省自治財政局地域企業経営企画室
警察庁長官官房教養厚生課
防衛省人事教育局
大臣官房地方課
医政局医療経営支援課
保険局保険課
労働基準局補償課
労働基準局労災管理課

保医発 0318 第 3 号
令和 7 年 3 月 18 日

地方厚生（支）局医療課長
都道府県民生主管部（局）
国民健康保険主管課（部）長
都道府県後期高齢者医療主管部（局）
後期高齢者医療主管課（部）長

】 殿

厚生労働省保険局医療課長
（ 公 印 省 略 ）

肥満症の効能又は効果を有するチルゼパチド製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について

肥満症の効能又は効果を有するチルゼパチド製剤（販売名：ゼップバウンド皮下注 2.5mg アテオス、同皮下注 5mg アテオス、同皮下注 7.5mg アテオス、同皮下注 10mg アテオス、同皮下注 12.5mg アテオス、同皮下注 15mg アテオス）については、「チルゼパチド製剤の最適使用推進ガイドライン（肥満症）の作成について」（別添：令和 7 年 3 月 18 日付け医薬薬審発 0318 第 1 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）のとおり、最適使用推進ガイドラインが策定されたところですが、これに伴う当該製剤の保険適用上の留意事項を下記のとおりとするので、貴管下の保険医療機関、審査支払機関等に対して周知徹底をお願いします。

記

- （1）ゼップバウンド皮下注 2.5mg アテオス、同皮下注 5mg アテオス、同皮下注 7.5mg アテオス、同皮下注 10mg アテオス、同皮下注 12.5mg アテオス、同皮下注 15mg アテオスについては、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。

(2) 本製剤の効能又は効果は、

「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 $27\text{kg}/\text{m}^2$ 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 $35\text{kg}/\text{m}^2$ 以上」

とされているので、使用にあたっては十分留意すること。

(3) 本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

- ① 次に掲げる標榜診療科名のうち該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものをすべて記載）
 - ア 内科
 - イ 循環器内科
 - ウ 内分泌内科
 - エ 代謝内科
 - オ 糖尿病内科
- ② 次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件カ」から「施設要件サ」までのうち該当するものを記載）及び「施設要件キ」、「施設要件ケ」又は「施設要件サ」に該当する場合は、連携施設名及び所在地
 - カ 日本循環器学会の専門医を有する自施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
 - キ 日本循環器学会の専門医を有する連携施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
 - ク 日本糖尿病学会の専門医を有する自施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
 - ケ 日本糖尿病学会の専門医を有する連携施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
 - コ 日本内分泌学会の専門医を有する自施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
 - サ 日本内分泌学会の専門医を有する連携施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
- ③ 次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件シ」から「施設要件セ」までのうち該当するものを記載）
 - シ 日本循環器学会の教育研修施設
 - ス 日本糖尿病学会の教育研修施設
 - セ 日本内分泌学会の教育研修施設
- ④ 常勤の管理栄養士の免許証番号

- ⑤ 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載）
- ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病並びに肥満症の診療に5年以上の臨床研修を有していること。
 - イ 医師免許取得後、満7年以上の臨床経験を有し、そのうち5年以上は高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病並びに肥満症の臨床研修を行っていること。
- ⑥ 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ウ」から「医師要件オ」までのうち該当するものをすべて記載）
- ウ 日本循環器学会の専門医
 - エ 日本糖尿病学会の専門医
 - オ 日本内分泌学会の専門医
- ⑦ 次に掲げる患者の要件のうち、該当するもの（「患者要件ア」～「患者要件ウ」までのうち該当するものをすべて記載）
- ア 高血圧
 - イ 脂質異常症
 - ウ 2型糖尿病
- ⑧ 次に掲げる患者の要件のうち、該当するもの（「患者要件エ」又は「患者要件オ」と記載）
- エ BMIが 27kg/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
 - オ BMIが 35kg/m^2 以上
- ⑨ （3）⑧の「患者要件エ」に該当する場合は、次に掲げる肥満に関連する健康障害のうち、該当するもの（「患者要件カ」～「患者要件タ」までのうち該当するものをすべて記載）
- カ 耐糖能障害（2型糖尿病・耐糖能異常など）
 - キ 脂質異常症
 - ク 高血圧
 - ケ 高尿酸血症・痛風
 - コ 冠動脈疾患
 - サ 脳梗塞
 - シ 非アルコール性脂肪性肝疾患
 - ス 月経異常・不妊
 - セ 閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群
 - ソ 運動器疾患
 - タ 肥満関連腎臓病
- ⑩ 食事療法・運動療法に係る治療計画を作成した年月日
- ⑪ （3）⑩の治療計画に基づく食事療法において、管理栄養士による栄養指導を少なくとも6か月以上受けたことがわかるすべての年月日

- ⑫ 合併している高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病に対して投与中のすべての医薬品名
 - ⑬ 本製剤による治療計画（72週以内に投与を中止する計画であること）を作成した年月日
- （4） 本製剤の継続投与に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
- ① 本製剤投与中、管理栄養士による栄養指導を受けた直近の年月日
 - ② 本製剤の初回投与から起算して、何週目の投与であるか
 - ③ 次に掲げるすべての項目の直近の測定値及び測定年月日並びに改善傾向が認められた旨
 - ア 体重
 - イ 血糖
 - ウ 血圧
 - エ 脂質
- （5） 本製剤の中止後に肥満症の悪化が認められ、本製剤の初回投与開始時と同様に、本剤を投与する施設において適切な治療計画に基づく食事療法・運動療法を実施しても、本製剤の再投与が必要と判断された場合は、再投与の開始日に次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。また、再投与後の継続投与に当たっては、（4）に対応すること。
- ① 本製剤の投与を中止した年月日
 - ② 本製剤の中止後に改めて食事療法・運動療法に係る治療計画を作成した年月日
 - ③ （5）②の治療計画に基づく食事療法において、管理栄養士による栄養指導を少なくとも6か月以上受けたことがわかるすべての年月日
 - ④ （5）②の治療計画に基づく食事療法・運動療法を6か月間行う前に、やむを得ず本製剤の投与を再開する場合はその理由
 - ⑤ 改めて本製剤による治療計画（72週以内に投与を中止する計画であること）を作成した年月日

医薬審発 0318 第 1 号
令和 7 年 3 月 18 日

各 $\left(\begin{array}{c} \text{都 道 府 県} \\ \text{保健所設置市} \\ \text{特 別 区} \end{array} \right)$ 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

チルゼパチド製剤の最適使用推進ガイドライン（肥満症）の作成
について

経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）において、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的医薬品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成することとしています。

今般、チルゼパチド製剤（販売名：ゼップバウンド皮下注 2.5mg アテオス、同皮下注 5mg アテオス、同皮下注 7.5mg アテオス、同皮下注 10mg アテオス、同皮下注 12.5mg アテオス、同皮下注 15mg アテオス）について、肥満症に対して使用する際の留意事項を別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用に当たっては、本ガイドラインについて留意されるよう、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

なお、本通知の写しについて、別記の関係団体宛てに事務連絡するので、念のため申し添えます。

別記

公益社団法人日本医師会

日本医学会

一般社団法人日本内科学会

一般社団法人日本循環器学会

一般社団法人日本糖尿病学会

一般社団法人日本内分泌学会

一般社団法人日本肥満学会

日本肥満症治療学会

公益社団法人日本薬剤師会

一般社団法人日本病院薬剤師会

日本イーライリリー株式会社

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

各地方厚生局

別添

最適使用推進ガイドライン チルゼパチド

(販売名：ゼップバウンド皮下注 2.5mg アテオス、同皮下注 5mg
アテオス、同皮下注 7.5mg アテオス、同皮下注 10mg アテオス、同
皮下注 12.5mg アテオス、同皮下注 15mg アテオス)

令和7年3月
厚生労働省

目次

| | |
|------------------|-----|
| 1. はじめに | P2 |
| 2. 本剤の特徴、作用機序 | P3 |
| 3. 臨床成績 | P4 |
| 4. 施設について | P20 |
| 5. 投与対象となる患者 | P22 |
| 6. 投与に際して留意すべき事項 | P24 |

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品等の革新的な新規作用機序を有する医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要とする患者に適切に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序を有する医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積されるまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、一般社団法人日本内分泌学会、一般社団法人日本肥満学会、日本肥満症治療学会、一般社団法人日本糖尿病学会、一般社団法人日本循環器学会及び一般社団法人日本内科学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：ゼップバウンド皮下注 2.5mg アテオス、同皮下注 5mg アテオス、同皮下注 7.5mg アテオス、同皮下注 10mg アテオス、同皮下注 12.5mg アテオス、同皮下注 15mg アテオス

（一般名：チルゼパチド）

対象となる効能又は効果：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

対象となる用法及び用量：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。

製造販売業者：日本イーライリリー株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

肥満は様々な健康障害を引き起こすことが知られており、2型糖尿病、高血圧、脂質異常症等の発症に関わる危険因子である^{iii,iiiiv}。さらに、死に至る心血管疾患や特定の種類のがんの発生リスクを高めるとされている^v。日本において、肥満者の割合は年々増加しており、厚生労働省による国民健康・栄養調査（2022年）では、成人男性の31.7%及び成人女性の21.0%が肥満（BMI 25 kg/m²以上と定義）と報告されている^{vi}。

一般社団法人日本肥満学会（Japan Society for the Study of Obesity : JASSO）の最新の治療ガイドライン（肥満症診療ガイドライン）^{vii}では、肥満という身体状況を判定することと、肥満に関連して発症する健康障害を有し、医学的観点から減量治療を必要とする肥満症を疾患として診断することを明確に区別している。軽度の肥満であっても、内臓脂肪の蓄積による場合は肥満に関連する合併症が発症しやすいことが報告されている^{viii}。これらの点を踏まえ、肥満症診療ガイドラインでは、肥満症の診断基準は「BMIが25 kg/m²以上で、以下のいずれかの条件を満たす場合：1) 肥満症の診断に必要な健康障害を有するもの、2) 腹部コンピュータ断層撮影検査によって内臓脂肪面積100 cm²以上と確認された内臓脂肪型肥満（健康障害の合併の有無は問わない）」とされている。

肥満症診療ガイドラインでは、肥満症に対する薬物療法は、食事・運動・行動療法から成る生活習慣改善療法では十分な効果がみられない場合に考慮するとされている。

海外では肥満に対する治療薬は、ヒトグルカゴン様ペプチド-1（以下、「GLP-1」）受容体作動薬を含め数種類存在しており、薬物治療の重要性が広く認識されている。日本においても、肥満症に対して医学的に適切な治療及び管理が実施されるよう、日本肥満学会を中心に医学的認識を高める取り組みが行われており、肥満に関連する日本医学連合「領域横断的肥満症ワーキンググループ」²³ 学会が肥満症の撲滅を目指して領域を超えて協働することを合意した「神戸宣言2018」が発表されているが、現在利用可能な肥満症治療薬は限られており肥満症に対する治療薬のニーズが存在する。このような状況に鑑み、肥満症の新しい治療選択肢を提供する薬剤としてゼップバウンド皮下注〔一般名：チルゼパチド〕の開発が行われた。

本剤はグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（以下、「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回皮下投与製剤である。現在、日本では本剤の有効成分であるチルゼパチドを含有する週1回皮下投与製剤（マンジャロ皮下注）が2型糖尿病の治療薬として市販されている。

本薬は、中枢神経系に分布するGIP受容体及びGLP-1受容体を介して食欲を調節すること、また、GIP受容体の活性化により、インスリンとは独立した代謝転写因子や各ホルモン受容体の転写調節等が影響され脂肪細胞における脂質代謝が亢進すること等によって、体重減少作用を示すと考えられる^{ix,x,xi}。

3. 臨床成績

製造販売承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

(1) 肥満症患者を対象とした国内第 III 相試験 (I8F-JE-GPHZ 試験)

【試験デザインの概要】

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

用法・用量は、プラセボ、本剤 10 mg 又は本剤 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、各維持用量（10 mg 又は 15 mg）に達するまで 4 週間毎に 2.5 mg ずつ増量することとされた。なお、忍容できない胃腸症状が認められた被験者は、1 回のみ減量（15 mg と 12.5 mg を 10 mg に減量、10 mg 以下をプラセボに変更）することが可能とされ、減量しても忍容できない胃腸症状が認められる場合は中止することとされた。

有効性の主要評価項目（co-primary endpoints）は、ベースラインから投与 72 週時までの体重変化率及び投与 72 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合とされた。

（主な選択基準）

- 20 歳以上
 - BMI が 27 kg/m² 以上で 2 つ以上の肥満に関連する健康障害^{*1}を有する
又は
BMI が 35 kg/m² 以上であり 1 つ以上の肥満に関連する健康障害^{*1}を有する
- ※1 肥満に関連する健康障害は、耐糖能異常¹⁾、高トリグリセリド血症²⁾又は非アルコール性脂肪性肝疾患³⁾のいずれかとされた
- 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（自己申告）

（主な除外基準）

- 糖尿病の既往歴を有する

（食事療法及び運動療法）

試験期間中、患者には 0、4、8、12、24、36、48、52、60 及び 72 週時に食事・運動療法のカウンセリングが行われた。

- 食事療法
治験スケジュールに従って、JASSO のガイドラインに基づき、患者は、以下に示すエネルギー摂取制限と主要栄養素のバランスに焦点をあてた食事のカウンセリ

1) Visit 2（治験薬投与開始 2 週間前、以下同様）で実施する経口グルコース負荷試験（OGTT）の結果、0 時間グルコース値が 110 mg/dL 以上又は 2 時間グルコース値が 140 mg/dL 以上であり、Visit 1（治験薬投与開始 4 週間前、以下同様）及び Visit 2 において糖尿病の診断基準を満たさない。本治験では、日本の糖尿病診療ガイドライン 2019（J Diabetes Investig; 2020; 11: 1020-76）の「境界型」に該当する空腹時血糖異常も含まれるよう耐糖能異常が定義された。

2) Visit 1 及び Visit 2 の空腹時トリグリセリドが 150mg/dL 以上である。

3) Visit 2 の MRI プロトン密度脂肪率（中央測定機関による評価）で測定した肝臓脂肪含有率（HFF）が 5%以上である。

ングを受けることとされた。なお、患者には、各カウンセリング来院前3日間の食事の内容及び身体活動の内容を日誌に記入することが推奨された。

- ・ 炭水化物からはエネルギーの約 50～60%
- ・ タンパク質からはエネルギーの約 15～20%
- ・ 脂質からはエネルギーの約 20～25%
- ・ BMI が 27 kg/m² 以上である患者の1日のエネルギー摂取量は最大 25 kcal/kg×標準体重 (BMI : 22 kg/m² とする)、BMI が 35 kg/m² 以上である患者の1日のエネルギー摂取量は最大 20～25 kcal/kg×標準体重を目安とする

● 運動療法

無作為割付け時及びその後のすべての来院で、1週間あたり 150 分以上の運動を推奨することとされた。

【結果】

無作為割付けされた 267 例（プラセボ群 89 例、本剤 10 mg 群 88 例、本剤 15 mg 群 90 例）全例が治験薬の投与を 1 回以上受け、その内、225 例⁴⁾（プラセボ群 75 例、本剤 10 mg 群 73 例、本剤 15 mg 群 77 例）が mITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、mITT 集団が主な有効性解析対象集団とされた。肥満に関連する各健康障害を有する被験者の割合は表 1 のとおりであった。

表 1 肥満に関連する各健康障害を有する被験者の割合 (mITT 集団)

| 肥満に関連する健康障害 | 全体 |
|-----------------------|----------------|
| 耐糖能異常 | 65.8 (148/225) |
| 脂質異常症 | 89.3 (201/225) |
| 高血圧 | 53.3 (120/225) |
| 高尿酸血症・痛風 | 35.6 (80/225) |
| 冠動脈疾患 | 2.2 (5/225) |
| 脳梗塞 | 0 (0/225) |
| 非アルコール性脂肪性肝疾患 | 98.2 (221/225) |
| 月経異常・女性不妊 | 2.2 (5/225) |
| 閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群 | 8.9 (20/225) |
| 運動器疾患 | 8.0 (18/225) |
| 肥満関連腎臓病 | 4.0 (9/225) |

割合% (該当例数/評価例数)

(有効性)

主要評価項目 (co-primary endpoints) であるベースラインから投与 72 週時までの体重変化率及び投与 72 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は表 2 のとおりであり、プラセボに対する本剤 10 mg 及び本剤 15 mg の優越性が示された。

4) 複数の臨床試験において医薬品 GCP に不適合な事項を行っていた治験施設支援機関に本試験に係る業務委託がなされていた一部の治験実施医療機関で組み入れられた被験者 42 例を除外した集団が評価対象とされた。

表2 ベースラインから投与72週時までの体重変化率
 及び投与72週時に5%以上の体重減少を達成した被験者の割合 (mITT 集団)

| 評価項目 | プラセボ群 (75例) | 本剤10mg群 (73例) | 本剤15mg群 (77例) |
|--|---------------------|---|---|
| ベースラインの体重 (kg) | 92.0±15.25 (75例) | 92.5±15.15 (71例) | 91.9±14.84 (76例) |
| 投与72週時の体重 (kg) | 90.5±16.01 (66例) | 76.3±16.07 (59例) | 71.9±14.70 (65例) |
| 投与72週時の体重変化率 (%) | -1.8±4.94 (66例) | -18.4±7.61 (59例) | -22.6±8.90 (65例) |
| プラセボ群との群間差 ^{a)} [95%信頼区間] | — | -16.1 ^{d)} [-18.7, -13.5] | -21.1 ^{d)} [-23.6, -18.5] |
| 投与72週時の5%以上体重減少達成割合 | 21.2 (14/66) | 94.9 (56/59) | 96.9 (63/65) |
| プラセボ群との達成割合の比 ^{b)} [95%信頼区間] | — | 4.72 [2.99, 7.45] | 4.80 [3.05, 7.57] |
| プラセボ群とのオッズ比 ^{c)} [95%信頼区間] | — | 119.65 ^{d)} [29.06, 492.67] | 153.57 ^{d)} [36.03, 654.53] |

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

—: 該当なし

- a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの体重、スクリーニング時の耐糖能異常の有無、スクリーニング時の高トリグリセリド血症の有無、スクリーニング時の非アルコール性脂肪性肝疾患の有無及び性別を説明変数とし、被験者内誤差に無構造を仮定した mixed-effects model for repeated measures (MMRM) により算出。
- b) 脚注 a) の MMRM により算出された体重変化率の予測値を用いて欠測値を補完後、投与群を説明変数とする対数二項回帰により算出。本解析では、パラメータ推定において妥当な最適解を得るため、ベースラインの体重、スクリーニング時の耐糖能異常の有無、スクリーニング時の高トリグリセリド血症の有無、スクリーニング時の非アルコール性脂肪性肝疾患の有無及び性別は説明変数に含めなかった。
- c) 脚注 a) の MMRM により算出された体重変化率の予測値を用いて欠測値を補完後、投与群、ベースラインの体重、スクリーニング時の耐糖能異常の有無、スクリーニング時の高トリグリセリド血症の有無、スクリーニング時の非アルコール性脂肪性肝疾患の有無及び性別を説明変数とする Firth 補正を用いたロジスティック回帰により算出。
- d) $p < 0.001$ 。本剤10mg群とプラセボ群の比較及び本剤15mg群とプラセボ群の比較にそれぞれ両側有意水準2.5%が用いられた。

また、主な副次評価項目の結果は、表3及び表4のとおりであった。

表3 投与72週時に10%、15%又は20%以上の体重減少を達成した被験者の割合 (mITT 集団)

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

割合% (該当例数/評価例数)

表4 血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目 (mITT 集団)

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

平均値±標準偏差 (評価例数)

(安全性)

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

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

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

発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群5例(食道癌、慢性中耳炎、急性心筋梗塞、良性前立腺肥大症、頭位性回転性めまい、各1例)、本剤10 mg 群8例(COVID-19、胃腸炎、脳梗塞、裂孔原性網膜剥離、脳幹梗塞、細菌性肺炎、大腸ポリープ、前立腺癌、各1例)、本剤15 mg 群5例(子宮癌、急性腎盂腎炎、虫垂炎、急性腎障害、子宮内膜腺癌、各1例)に認められたが、副作用と判断された事象はなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群5例(急性心筋梗塞、胸痛、全身性浮腫、腹部新生物、食道癌、各1例)、本剤10 mg 群7例(悪心、腹部不快感、消化不良、倦怠感、食欲減退、前立腺癌、脳幹梗塞、各1例)、本剤15 mg 群8例(悪心4例、便秘、好酸球数増加、子宮内膜腺癌、子宮癌、各1例)に認められ、その内、本剤10 mg 群5例(悪心、腹部不快感、消化不良、倦怠感、食欲減退、各1例)、本剤15 mg 群6例(悪心4例、便秘、好酸球数増加、各1例)の事象は副作用と判断された。

(2) 肥満症等の被験者を対象とした国際共同第 III 相試験 (I8F-MC-GPHK 試験)

【試験デザインの概要】

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

用法・用量は、プラセボ、本剤 5 mg、本剤 10 mg 又は本剤 15 mg を週 1 回、腹部又は大腿部に皮下投与（自己注射）とされた。本剤の開始用量は 2.5 mg とされ、各維持用量（5 mg、10 mg 又は 15 mg）に達するまで 4 週間毎に 2.5 mg ずつ増量することとされた。なお、忍容できない胃腸症状が認められた被験者は、1 回のみ減量（15 mg を 10 mg に減量、10 mg を 5 mg に減量、5 mg をプラセボに変更）が可能とされ、減量しても忍容できない胃腸症状が認められる場合は中止することとされた。

有効性の主要評価項目（co-primary endpoints）は、本剤 10 mg 又は本剤 15 mg 投与時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被験者の割合とされた。

（主な選択基準）

- 18 歳以上
- BMI が 27 kg/m^2 以上で高血圧⁵⁾、脂質異常症⁶⁾、閉塞性睡眠時無呼吸症候群若しくは心血管疾患のいずれかを有する
又は
BMI が 30 kg/m^2 以上
- 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（自己申告）

（主な除外基準）

- 糖尿病の既往歴を有する
- 肥満に対する外科治療を受けた又は受ける予定がある

（食事療法及び運動療法）

試験期間中、患者には 0、4、8、12、24、36、48、60 及び 72 週時に食事・運動療法のカウンセリングが行われた。

- 食事療法
無作為割付時及びその後の来院で、患者は以下に示すエネルギー摂取制限と主要栄養素のバランスに焦点をあてた食事のカウンセリングを受けることとされた。なお、患者には、各カウンセリング来院前 3 日間の食事の内容及び身体活動の内容を日誌に記入することが推奨された。
 - 炭水化物からはエネルギーの約 50%

5) 高血圧治療薬で治療中、又は収縮期血圧 130 mmHg 以上、若しくは拡張期血圧 80 mmHg 以上に該当するとされた。
6) 脂質異常症治療薬で治療中、又は LDL コレステロールが 160 mg/dL 以上、トリグリセリドが 150 mg/dL 以上、若しくは HDL コレステロールが男性で 40 mg/dL 未満、女性で 50 mg/dL 未満に該当するとされた。

- ・ タンパク質からはエネルギーの約 20%
- ・ 脂質からはエネルギーの最大 30%
- ・ 推定一日総エネルギー消費量 (total energy expenditure : TEE) ^{※2} から約 500 kcal 差し引いたエネルギー摂取量

※2 TEE (kcal/日) = 基礎代謝率 (Basal Metabolic Rate : BMR) ^{※3} × 1.3

※3 BMR の推算式は以下のとおり

| 性別 | 年齢 | BMR (kcal/日) |
|----|---------|---------------------------|
| 男性 | 18~30 歳 | 15.057×実際の体重 (kg) + 692.2 |
| | 31~60 歳 | 11.472×実際の体重 (kg) + 873.1 |
| | 60 歳超 | 11.711×実際の体重 (kg) + 587.7 |
| 女性 | 18~30 歳 | 14.818×実際の体重 (kg) + 486.6 |
| | 31~60 歳 | 8.126×実際の体重 (kg) + 845.6 |
| | 60 歳超 | 9.082×実際の体重 (kg) + 658.5 |

- ・ 運動療法

無作為割付け時及びその後のすべての来院で、1 週間あたり 150 分以上の運動を推奨することとされた。

【結果】

無作為割付けされた 2539 例 (プラセボ群 643 例 (日本人 33 例)、本剤 5 mg 群 630 例 (日本人 30 例)、本剤 10 mg 群 636 例 (日本人 30 例)、本剤 15 mg 群 630 例 (日本人 31 例)) 全例が治験薬の投与を 1 回以上受け、その内、2517 例⁷⁾ (プラセボ群 637 例 (日本人 27 例)、本剤 5 mg 群 624 例 (日本人 24 例)、本剤 10 mg 群 628 例 (日本人 22 例)、本剤 15 mg 群 628 例 (日本人 29 例)) が mITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、mITT 集団が主な有効性解析対象集団とされた。

(有効性)

主要評価項目 (co-primary endpoints) であるベースラインから投与 72 週時までの体重変化率及び投与 72 週時に 5% 以上の体重減少を達成した被験者の割合は表 6 のとおりであり、プラセボに対する本剤 10 mg 及び本剤 15 mg の優越性が示された。

7) 複数の臨床試験において医薬品 GCP に不適合な事項を行っていた治験施設支援機関に本試験に係る業務委託がなされていた一部の治験実施医療機関で組み入れられた被験者 22 例を除外した集団が評価対象とされた。

表 6 ベースラインから投与 72 週時までの体重変化率
 及び投与 72 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合 (mITT 集団)

| 評価項目 | プラセボ群 (637 例) | 本剤 5 mg 群 (624 例) | 本剤 10 mg 群 (628 例) | 本剤 15 mg 群 (628 例) |
|--|------------------------|-------------------------|--|--|
| ベースライン の体重 (kg) | 104.9±21.45 (629 例) | 103.2±20.68 (617 例) | 106.2±23.29 (621 例) | 105.6±22.96 (623 例) |
| 投与 72 週時 の体重 (kg) | 101.5±22.77 (466 例) | 86.0±20.58 (535 例) | 83.2±23.35 (526 例) | 81.8±21.87 (533 例) |
| 投与 72 週時 の体重変化率 (%) | -3.3±6.96 (466 例) | -16.5±9.13 (535 例) | -21.9±10.16 (526 例) | -22.9±10.16 (533 例) |
| プラセボ群との群間差 ^{a)} [95%信頼区間] | — | -13.5 [-14.6, -12.4] | -18.9 ^{d)} [-20.0, -17.8] | -20.1 ^{d)} [-21.2, -18.9] |
| 投与 72 週時の 5%以上 体重減少達成割合 | 34.1 (159/466) | 90.3 (483/535) | 96.4 (507/526) | 96.3 (513/533) |
| プラセボ群との達成割合の比 ^{b)} [95%信頼区間] | — | 3.18 [2.80, 3.61] | 3.41 [3.01, 3.87] | 3.41 [3.01, 3.87] |
| プラセボ群とのオッズ比 ^{c)} [95%信頼区間] | — | 23.41 [17.00, 32.23] | 74.84 ^{d)} [47.39, 118.17] | 74.08 ^{d)} [46.97, 116.82] |

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

—: 該当なし

- a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの体重、無作為化時の前糖尿病の有無、地域及び性別を説明変数とし、被験者内誤差に無構造を仮定した MMRM により算出。
 b) 脚注 a) の MMRM により算出された体重変化率の予測値を用いて欠測値を補完後、投与群、ベースラインの体重、無作為化時の前糖尿病の有無及び性別を説明変数とする対数二項回帰により算出。本解析では、パラメータ推定において最適な最適解を得るため、地域は説明変数に含めなかった。
 c) 脚注 a) の MMRM により算出された体重変化率の予測値を用いて欠測値を補完後、投与群、ベースラインの体重、無作為化時の前糖尿病の有無、地域及び性別を説明変数とする Firth 補正を用いたロジスティック回帰により算出。
 d) $p < 0.001$ 。本剤 10 mg 群とプラセボ群の比較及び本剤 15 mg 群とプラセボ群の比較にそれぞれ両側有意水準 2.5% が用いられた。

また、主な副次評価項目の結果は、表 7 及び表 8 のとおりであった。

表 7 投与 72 週時に 10%、15%、20%又は 25%以上の体重減少を達成した被験者の割合 (mITT 集団)

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

割合% (該当例数/評価例数)

表 8 血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目 (mITT 集団)

| 評価項目 | | プラセボ群 (637 例) | 本剤 5 mg 群 (624 例) | 本剤 10 mg 群 (628 例) | 本剤 15 mg 群 (628 例) |
|----------------------------|----------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| HbA1c (%) | ベースライン | 5.57±0.38 (606 例) | 5.56±0.36 (602 例) | 5.55±0.37 (600 例) | 5.55±0.41 (606 例) |
| | 投与 72 週時の 変化量 | -0.08±0.30 (459 例) | -0.41±0.30 (527 例) | -0.49±0.32 (516 例) | -0.51±0.36 (524 例) |
| 空腹時血糖 (mg/dL) | ベースライン | 95.77±9.57 (606 例) | 95.34±9.84 (603 例) | 95.58±10.77 (599 例) | 95.18±10.27 (606 例) |
| | 投与 72 週時の 変化量 | 0.66±13.50 (457 例) | -7.70±13.47 (524 例) | -9.98±12.02 (517 例) | -10.40±12.63 (521 例) |
| 収縮期血圧 (mmHg) | ベースライン | 122.7±12.60 (628 例) | 123.6±12.52 (618 例) | 123.8±12.86 (621 例) | 122.9±12.91 (623 例) |
| | 投与 72 週時の 変化量 | -1.1±11.70 (466 例) | -7.5±12.85 (535 例) | -9.1±12.98 (526 例) | -8.0±13.03 (533 例) |
| 拡張期血圧 (mmHg) | ベースライン | 79.5±7.91 (628 例) | 79.2±8.17 (618 例) | 79.9±8.32 (621 例) | 79.3±8.21 (623 例) |
| | 投与 72 週時の 変化量 | -1.2±8.23 (466 例) | -5.2±8.76 (535 例) | -6.0±8.82 (526 例) | -4.7±9.23 (533 例) |
| 総コレステ ロール (mg/dL) | ベースライン | 190.0±38.67 (606 例) | 191.0±40.03 (603 例) | 194.4±38.75 (599 例) | 190.9±37.88 (606 例) |
| | 投与 72 週時の 変化率 (%) | 0.52±18.09 (458 例) | -3.68±16.31 (523 例) | -4.60±17.05 (517 例) | -6.46±15.96 (520 例) |
| LDL コレス テロール (mg/dL) | ベースライン | 113.2±33.29 (573 例) | 113.3±32.30 (584 例) | 116.3±32.83 (574 例) | 114.0±32.66 (582 例) |
| | 投与 72 週時の 変化率 (%) | 3.05±28.63 (456 例) | -1.70±26.60 (514 例) | -3.55±26.37 (511 例) | -5.97±24.89 (515 例) |
| HDL コレス テロール (mg/dL) | ベースライン | 48.0±12.61 (576 例) | 49.2±13.14 (589 例) | 48.9±12.73 (577 例) | 49.0±12.62 (584 例) |
| | 投与 72 週時の 変化率 (%) | 2.82±17.42 (458 例) | 8.68±20.19 (518 例) | 10.13±20.77 (515 例) | 9.96±20.65 (519 例) |
| 空腹時 トリグリセリ ド (mg/dL) | ベースライン | 146.4±82.81 (606 例) | 150.1±151.96 (603 例) | 144.0±87.89 (599 例) | 142.6±82.01 (606 例) |
| | 投与 72 週時の 変化率 (%) | 0.5±44.65 (457 例) | -18.4±34.76 (522 例) | -19.2±38.52 (515 例) | -24.8±37.73 (518 例) |

平均値±標準偏差 (評価例数)

(安全性)

いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表9のとおりであった。

表9 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況(安全性解析対象集団)

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

発現割合% (発現例数)

死亡例は、プラセボ群4例(肺塞栓症、急性心不全、腸閉塞、虚血性脳卒中、各1例)、本剤5mg群4例(COVID-19肺炎2例、肝不全、多発性外傷、各1例)、本剤10mg群1例(殺人)、本剤15mg群1例(SARS-CoV-2検査陽性)に認められ、その内、本剤5mg群1例(肝不全)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10及び表11のとおりであった。

表 10 重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

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

発現状況は発現割合%（発現例数/評価例数）を示す。

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

表 11 投与中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

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

発現状況は発現割合%（発現例数/評価例数）を示す。

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

(3) 2型糖尿病を有する肥満症等の被験者を対象とした国際共同第III相試験 (I8F-MC-GPHL 試験)

【試験デザインの概要】

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

用法・用量は、プラセボ、本剤10mg又は本剤15mg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2.5mgとされ、各維持用量（10mg又は15mg）に達するまで4週間毎に2.5mgずつ増量することとされた。なお、忍容できない胃腸症状が認められた被験者は、1回のみ減量（15mgを10mgに減量、10mgをプラセボに変更）することが可能とされ、減量しても忍容できない胃腸症状が認められる場合は中止することとされた。

有効性の主要評価項目（co-primary endpoints）は、本剤10mg及び15mg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被験者の割合とされた。

（主な選択基準）

- 18歳以上
- BMIが27kg/m²以上
- 2型糖尿病と診断され、スクリーニング時のHbA1cが7%以上10%以下
なお、食事療法／運動療法のみ、又はそれに加えて経口血糖降下薬（DPP-4阻害薬及びGLP-1受容体作動薬を除く）により、スクリーニング前3ヵ月間一定した治療を受けている患者は組入れ可能とされた。
- 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（自己申告）

（主な除外基準）

- 1型糖尿病を有する
- 肥満に対する外科治療を受けた又は受ける予定がある

（食事療法及び運動療法）

I8F-MC-GPHK試験と同一の食事療法及び運動療法に関するカウンセリングがなされた。

【結果】

無作為割付された938例（プラセボ群315例（日本人21例）、本剤10mg群312例（日本人24例）、本剤15mg群311例（日本人22例））全例が治験薬の投与を1回以上受け、その内、912例⁸⁾（プラセボ群307例（日本人13例）、本剤10mg群302例（日

8) 複数の臨床試験において医薬品GCPに不適合な事項を行っていた治験施設支援機関に本試験に係る業務委託がなされていた一部の治験実施医療機関で組み入れられた被験者26例を除外した集団が評価対象とされた。

本人 14 例)、本剤 15 mg 群 303 例(日本人 14 例))が mITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、mITT 集団が主な有効性解析対象集団とされた。

(有効性)

主要評価項目 (co-primary endpoints) であるベースラインから投与 72 週時までの体重変化率及び投与 72 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は表 12 のとおりであり、プラセボに対する本剤 10 mg 及び本剤 15 mg の優越性が示された。

表 12 ベースラインから投与 72 週時までの体重変化率
 及び投与 72 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合 (mITT 集団)

| 評価項目 | プラセボ群 (307 例) | 本剤 10 mg 群 (302 例) | 本剤 15 mg 群 (303 例) |
|--|------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| ベースラインの体重 (kg) | 102.1±22.27 (303 例) | 101.7±20.84 (299 例) | 99.8±20.10 (301 例) |
| 投与 72 週時の体重 (kg) | 97.3±22.49 (256 例) | 88.5±20.36 (274 例) | 84.1±19.51 (259 例) |
| 投与 72 週時の体重変化率 (%) | -3.5±5.87 (256 例) | -13.3±8.38 (274 例) | -16.0±9.70 (259 例) |
| プラセボ群との群間差 ^{a)} [95%信頼区間] | — | -10.3 ^{d)} [-11.7, -8.9] | -12.4 ^{d)} [-13.8, -11.1] |
| 投与 72 週時の 5%以上体重減少達成割合 | 33.6 (86/256) | 82.1 (225/274) | 87.6 (227/259) |
| プラセボ群との達成割合の比 ^{b)} [95%信頼区間] | — | 2.65 [2.23, 3.16] | 2.76 [2.32, 3.28] |
| プラセボ群とのオッズ比 ^{c)} [95%信頼区間] | — | 11.03 ^{d)} [7.42, 16.39] | 14.92 ^{d)} [9.80, 22.71] |

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

— : 該当なし

- a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの体重、無作為化時に使用していた血糖降下薬の種類、地域及び性別を説明変数とし、被験者内誤差に無構造を仮定した MMRM により算出。
- b) 脚注 a) の MMRM により算出された体重変化率の予測値を用いて欠測値を補完後、投与群、ベースラインの体重、無作為化時に使用していた血糖降下薬の種類、及び性別を説明変数とする対数二項回帰により算出。本解析では、パラメータ推定において妥当な最適解を得るため、地域は説明変数に含めなかった。
- c) 脚注 a) の MMRM により算出された体重変化率の予測値を用いて欠測値を補完後、投与群、ベースラインの体重、無作為化時に使用していた血糖降下薬の種類、地域及び性別を説明変数とする Firth 補正を用いたロジスティック回帰により算出。
- d) $p < 0.001$ 。本剤 10 mg 群とプラセボ群の比較及び本剤 15 mg 群とプラセボ群の比較にそれぞれ両側有意水準 2.5% が用いられた。

また、主な副次評価項目の結果は、表 13 及び表 14 のとおりであった。

表 13 投与 72 週時に 10%、15%、20% 又は 25% 以上の体重減少を達成した被験者の割合 (mITT 集団)

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

割合% (該当例数/評価例数)

表 14 血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目 (mITT 集団)

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

平均値±標準偏差 (評価例数)

(安全性)

いずれかの投与群で 5% 以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 15 のとおりであった。

表 15 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (安全性解析対象集団)

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

発現割合% (発現例数)

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

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況は表 16 及び表 17 のとおりであった。

表 16 重篤な有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

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

発現状況は発現割合% (発現例数/評価例数) を示す。

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

表 17 投与中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

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

発現状況は発現割合%（発現例数/評価例数）を示す。

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

b) 日本人に発現した事象。

低血糖の発現状況は表 18 のとおりであり、重症低血糖は認められなかった。

表 18 低血糖の発現状況（安全性解析対象集団）

| 事象名 | プラセボ群 (307 例) | 本剤 10 mg 群 (302 例) | 本剤 15 mg 群 (303 例) |
|---------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|
| 血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖 | 1.3 (4) | 3.6 (11) | 5.0 (15) |
| | 9.1 [31] | 4.0 [17] | 5.7 [24] |
| 血糖値 70 mg/dL 未満の低血糖 | 4.9 (15) | 19.9 (60) | 16.2 (49) |
| | 45.1 [153] | 42.3 [179] | 45.4 [191] |

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

4. 施設について

本剤が適応となる患者の選択、投与継続/中止及び再投与の判断は、適切に行われることが求められる。治療対象となる肥満症以外での痩身・ダイエットなどを目的に本剤を投与してはならない。また、本剤の投与により重篤な副作用が発現した際にも適切な対応をすることが必要であるため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

- 代謝内科、糖尿病内科、内分泌内科、循環器内科又は内科のいずれかを標榜している保険医療機関であること。
- 高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病並びに肥満症の病態、経過と予後、診断、治療（参考：高血圧治療ガイドライン、動脈硬化性疾患予防ガイドライン又は糖尿病診療ガイドライン及び肥満症診療ガイドライン、肥満症の総合的治療ガイド）を熟知し、本剤についての十分な知識を有している医師（以下の〈医師要件〉参照）の指導のもとで本剤の処方可能な医療機関であること。
- 施設内に、以下の〈医師要件〉に掲げる各学会専門医いずれかを有する常勤医師が1人以上所属しており、本剤による治療に携われる体制が整っていること。また、以下の〈医師要件〉に掲げる各学会専門医のうち、自施設に所属していない専門医がいる場合は、当該専門医が所属する施設と適切に連携がとれる体制を有していること。
- 以下の〈医師要件〉に掲げる各学会のいずれかにより教育研修施設として認定された施設であること。
- 常勤の管理栄養士による適切な栄養指導を行うことができる施設であること。実施した栄養指導については診療録等に記録をとること。

〈医師要件〉

以下の基準を満たすこと。

- 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病並びに肥満症の診療に5年以上の臨床経験を有していること。
又は
医師免許取得後、満7年以上の臨床経験を有し、そのうち5年以上は高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病並びに肥満症の臨床研修を行っていること。
- 高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病を有する肥満症の診療に関連する以下のいずれかの学会の専門医を有していること。
 - 日本内分泌学会（注1）
 - 日本糖尿病学会（注1）
 - 日本循環器学会

なお、日本肥満学会の専門医を有していることが望ましい。

（注1）日本内分泌学会又は日本糖尿病学会の専門医には、両学会が認定する専門医（内分泌代謝・糖尿病内科専門医）も含まれる。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

- 製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理や、有害事象が発生した場合に適切な対応と報告業務などを速やかに行うこと等の医薬品情報管理、活用の体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

- 医薬品リスク管理計画（RMP）の安全性検討事項に記載された副作用や、使用上の注意に記載された副作用に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し、副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受け、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【患者選択について】

投与の要否の判断にあたっては、以下のすべてを満たす肥満症患者であることを確認する。

- 最新の診療ガイドラインの診断基準に基づき、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれか1つ以上の診断がなされ、かつ以下のいずれかを満たす患者であること。
 - 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（注2）を有する。
 - BMIが 35 kg/m^2 以上
（注2）肥満に関連する健康障害
（1）耐糖能障害（2型糖尿病・耐糖能異常など）（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（7）非アルコール性脂肪性肝疾患（8）月経異常・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（11）肥満関連腎臓病
- 高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病並びに肥満症に関する最新の診療ガイドラインを参考に、適切な食事療法・運動療法に係る治療計画を作成し、本剤を投与する施設において当該計画に基づく治療を6ヵ月以上実施しても、十分な効果が得られない患者であること。また、食事療法について、この間に2ヵ月に1回以上の頻度で管理栄養士による栄養指導を受けた患者であること。なお、食事療法・運動療法に関しては、患者自身による記録を確認する等により必要な対応が実施できていることを確認し、必要な内容を管理記録等に記録すること。
- 本剤を投与する施設において合併している高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病に対して薬物療法を含む適切な治療が行われている患者であること。本剤で治療を始める前に高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれか1つ以上に対して適切に薬物療法が行われている患者であること。

【投与の継続・中止について】

- 高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病並びに肥満症に関する最新の診療ガイドライン等を参考に、本剤投与中も適切な食事療法・運動療法を継続するとともに、2ヵ月に1回以上の頻度で管理栄養士による栄養指導を受けたことが管理記録等で確認できること。
- 日本人を対象とした臨床試験における主要な有効性の評価期間は72週間であったことから、本剤の投与は最大72週間とすること。
- 本剤の投与開始にあたって、本剤による治療計画を作成すること。作成にあたっては、本剤投与中も適切な食事療法・運動療法の継続が必要であること、及び72週間後までに本剤を中止できるよう適切な指導が必要であることに留意すること。
- 本剤投与開始後、毎月、体重、血糖、血圧、脂質等を確認し、本剤を3～4ヵ月間投与しても改善傾向が認められない場合には、本剤の投与を中止すること。

- 本剤を3～4ヵ月間投与して減量効果が認められた場合、その後も2～3ヵ月に1回以上、体重、血糖、血圧、脂質等を確認して患者の状態を十分に観察し、効果が不十分となった場合には本剤の投与中止を検討すること。
- 十分な減量効果が認められた場合（臨床試験では5%以上の体重減少を達成した被験者の割合が主要評価項目の1つとされた）には、投与継続の必要性を慎重に判断し、投与開始から72週を待たずに本剤の中止と食事療法・運動療法のみによる管理を考慮すること。本剤中止後に肥満症の悪化が認められた場合は、本剤の初回投与開始時と同様に、本剤を投与する施設において適切な治療計画に基づく食事療法・運動療法（2ヵ月に1回以上の管理栄養士による栄養指導を含む）が実施できているかを確認し、当該計画に基づく治療を原則として6ヵ月以上実施しても必要な場合に限って本剤を投与すること。なお、本剤中止後に一定期間患者の状態を確認し、肥満に関連する健康障害の増悪が認められ、やむを得ず6ヵ月を待たずに投与再開を検討する場合には、その必要性について十分に検討し治療計画を作成したうえで本剤の投与を再開すること。

6. 投与に際して留意すべき事項

- 1) 下記の該当する患者については本剤の投与が禁忌とされている。
 - ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 - ・ 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者
 - ・ 2型糖尿病を有する患者における重症感染症、手術等の緊急の場合
- 2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないこと。妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間において避妊する必要及び適切な避妊法について説明すること。
- 3) 下に該当する患者に対する投与の必要性は、慎重に判断すること。
 - ・ 重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者
 - ・ 膵炎の既往歴のある患者
 - ・ 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態
 - 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - 激しい筋肉運動
 - 過度のアルコール摂取
 - ・ 増殖糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、急性期治療を要する非増殖糖尿病網膜症を合併する患者又はこれらの既往歴のある患者
 - ・ 高齢者
- 4) 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
- 5) 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。雌雄ラットを用いた2年間がん原性試験において、本剤を0.15、0.50及び1.5 mg/kgの用量（それぞれ臨床最大用量をヒトに皮下投与した際のAUCの0.11、0.31及び0.88倍のAUCをもたらす用量）で週2回皮下投与したところ、対照群と比較して、甲状腺C細胞腫瘍（腺腫及び癌）の発生頻度の増加がすべての用量でみられた。rasH2トランスジェニックマウスを用いた6ヵ月間がん原性試験において、本剤を1、3及び10 mg/kgの用量で週2回皮下投与したところ、甲状腺C細胞の過形成あるいは腫瘍の発生頻度に増加は認められなかった。甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する本剤の安全性は確立していない。
- 6) 急性膵炎が発現することがあるので、急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。
- 7) 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、慎重に対応すること。
- 8) 下痢、嘔吐から脱水を続発し、急性腎障害に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。
- 9) 血圧低下がみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 10) 胆石症、胆嚢炎、胆管炎又は胆汁うっ滞性黄疸が発現するおそれがあるので、腹

痛等の腹部症状がみられた場合には、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、適切に対応すること。

- 11) 急激な血糖コントロールの改善に伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪があらわれることがあるので、注意すること。
- 12) 本剤の使用にあたっては、患者に対し、低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。
- 13) 本剤は肥満症治療薬であり、効能又は効果以外の美容・痩身・ダイエットなどの目的では使用しないこと。
- 14) 本剤は肥満症治療薬であり、2 型糖尿病の治療を主たる目的として使用しないこと。
- 15) 本剤は血糖降下作用を有するが、インスリンの代替薬ではない。2 型糖尿病を有する患者に対する本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。インスリン依存状態の患者で、インスリンから GLP-1 受容体作動薬に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。
- 16) 本剤はチルゼパチドを含有しているため、マンジャロ等他のチルゼパチド含有製剤あるいはその他の GLP-1 受容体作動薬等の GLP-1 受容体に対するアゴニスト作用を有する薬剤と併用しないこと。本剤の処方にあたっては、他のチルゼパチド製剤や GLP-1 受容体作動薬等が処方されていないことを確認すること。
- 17) 本剤と DPP-4 阻害剤はいずれも GLP-1 受容体及び GIP 受容体を介した血糖降下作用を有している。2 型糖尿病を有する患者において両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。
- 18) 本剤の自己注射にあたっては、患者に十分な教育訓練を実施した後、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもと実施すること。また、器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。
- 19) 添付文書に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- 20) 本剤の RMP を熟読し、安全性検討事項を確認すること。

-
- i Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88.
- ii World Health Organization. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation*. World Health Organisation Geneva, Switzerland. 2000.
- iii Prospective Studies C, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96.
- iv Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*. 1999;282(16):1523-9.
- v Saab J, Salvatore SP. Evaluating the cause of death in obese individuals: a ten-year medical autopsy study. *J Obes*. 2015;695374.
- vi 厚生労働省健康局. 令和4年国民健康・栄養調査結果の概要. 2024年8月.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001296359.pdf>
- vii 日本肥満学会. 肥満症診療ガイドライン. ライフサイエンス出版. 2022年12月
- viii The Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan. New Criteria for 'Obesity Disease' in Japan. *Circ J*. 2002;66(11):987-92.
- ix Costa A, Ai M, Nunn N, Culotta I, Hunter J, Boudjadja MB, Valencia-Torres L, Aviello G, Hodson DJ, Snider BM, Coskun T, Emmerson PJ, Luckman SM, D'Agostino G. Anorectic and aversive effects of GLP-1 receptor agonism are mediated by brainstem cholecystinin neurons, and modulated by GIP receptor activation. *Mol Metab*. 2022 Jan;55:101407.
- x Moura-Assis A, Friedman JM, Velloso LA. Gut-to-brain signals in feeding control. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021 Feb 1;320(2):E326-E332.
- xi Regmi A, Aihara E, Christie ME, Varga G, Beyer TP, Ruan X, Beebe E, O'Farrell LS, Bellinger MA, Austin AK, Lin Y, Hu H, Konkol DL, Wojnicki S, Holland AK, Friedrich JL, Brown RA, Estelle AS, Badger HS, Gaidosh GS, Kooijman S, Rensen PCN, Coskun T, Thomas MK, Roell W. Tirzepatide modulates the regulation of adipocyte nutrient metabolism through long-acting activation of the GIP receptor. *Cell Metab*. 2024 Jul 2;36(7):1534-1549.e7.