

一般社団法人東京都病院薬剤師会  
会長 後藤 一美 様

東京都保健医療局健康安全部長  
神永 貴志  
( 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（閉塞性睡眠時無呼吸症候群）における教育研修施設について（事務連絡）外 3 件（通知）

日頃から、東京都の薬務行政に御協力いただきありがとうございます。  
今般、標記の件について、下記のとおり事務連絡がありました。  
つきましては、本件について、貴会会員へ周知いただきますようお願いいたします。

記

- 1 チルゼパチド製剤の最適使用推進ガイドライン（閉塞性睡眠時無呼吸症候群）における教育研修施設について  
（令和 8 年 5 月 1 8 日付厚生労働省医薬局医薬品審査管理課、同省保険局医療課連名事務連絡）
- 2 チルゼパチド製剤の最適使用推進ガイドライン（閉塞性睡眠時無呼吸症候群）の作成及び最適使用推進ガイドライン（肥満症）の一部改正について  
（令和 8 年 5 月 1 8 日付医薬薬審発0518 第 2 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）
- 3 チルゼパチド製剤（ゼップバウンド皮下注）の使用にあたっての留意事項について  
（令和 8 年 5 月 1 8 日付医薬薬審発0518 第 3 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）
- 4 バリシチニブ製剤の最適使用推進ガイドライン（既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎）の一部改正について  
（令和 8 年 5 月 1 9 日付医薬薬審発0519 第 1 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）

<問合せ先>

東京都保健医療局健康安全部

薬務課安全対策担当

電話番号：03-5320-4514

事 務 連 絡  
令 和 8 年 5 月 18 日

各 

都 道 府 県
保 健 所 設 置 市
特 別 区

 衛生主管部（局）

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課  
厚生労働省保険局医療課

チルゼパチド製剤の最適使用推進ガイドライン（閉塞性睡眠時無呼吸症候群）における教育研修施設について

チルゼパチド製剤の最適使用推進ガイドライン（閉塞性睡眠時無呼吸症候群）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（閉塞性睡眠時無呼吸症候群）の作成及び最適使用推進ガイドライン（肥満症）の一部改正について」（令和8年5月18日医薬薬審発0518第2号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）により示したところですが、当該ガイドラインの記載について下記の補足をしますので、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、本事務連絡の写しについて、別記の関係団体宛てに連絡するので、念のため申し添えます。

#### 記

当該ガイドライン4.①に定める教育研修施設については、以下の施設を想定していること。

- ・ 日本循環器学会が認定する「研修施設」
- ・ 日本呼吸器学会が認定する「基幹施設」
- ・ 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会が認定する「基幹施設」
- ・ 日本内分泌学会が認定する「認定教育施設」
- ・ 日本糖尿病学会が認定する「認定教育施設 I」、「認定教育施設 II」及び「認定教育施設 III」
- ・ 日本内分泌学会及び日本糖尿病学会が認定する「研修基幹施設」

(参考)

最適使用推進ガイドライン チルゼパチド (抄)

4. ① 施設について

(略)

- ・ 以下の<医師要件> (1) 又は (2) 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。

(略)

<医師要件>

指導の要件として以下の基準を満たすこと。

(略)

その上で、以下の (1)、(2) のいずれかを満たすこと。

(1) OSAS の診療に関連する以下のいずれかの学会の専門医の認定を有していること。

- ・ 日本循環器学会
- ・ 日本呼吸器学会
- ・ 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会

なお、日本睡眠学会の専門医を有していることが望ましい。

(2) 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)

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。

## 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

一般社団法人日本呼吸器学会

一般社団法人日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会

一般社団法人日本睡眠学会

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

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

医薬薬審発 0518 第 2 号  
令和 8 年 5 月 18 日

各 

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 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（閉塞性睡眠時無呼吸症候群）の作成及び最適使用推進ガイドライン（肥満症）の一部改正について

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ことを目的に「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、閉塞性睡眠時無呼吸症候群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、その使用にあたっては、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。

また、チルゼパチド製剤を肥満症に対して使用する際の留意事項については、「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」（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）により、「最適使用推進ガイドライン」として示してきたところです。

今般、チルゼパチド製剤について、肥満症に係る最適使用推進ガイドラインを別紙のとおり改正いたしましたので、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。改正後の「最適使用推進ガイドライン」は、別添参考のとおり

です。

なお、本通知の写しについて、別記の団体等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  
一般社団法人日本呼吸器学会  
一般社団法人日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会  
一般社団法人日本睡眠学会  
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

## 肥満症の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
<p>4. 施設について</p> <p>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。<u>また、本剤が適応となる過体重の患者では、心理的なケアやサポートが必要であることが知られていることから、必要なサポートが受けられるよう留意すること。</u>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。</p> <p>① 施設について （略）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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<u>体制が整っている施設</u>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。</li> </ul> <p>（略）</p>	<p>4. 施設について</p> <p>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。</p> <p>① 施設について （略）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ul> <p>（略）</p>
<p>6. 投与に際して留意すべき事項 （略）</p>	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 （略）</p>

3) 下記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
- ・腹部手術の既往又はイレウスの既往のある患者
- ・高齢者

(略)

3) 下記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

(略)

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)

～閉塞性睡眠時無呼吸症候群～

令和8年5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	P11
5. 投与対象となる患者	P13
6. 投与に際して留意すべき事項	P15

## 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、一般社団法人日本循環器学会、一般社団法人日本呼吸器学会、一般社団法人日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会、一般社団法人日本睡眠学会、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（一般名：チルゼパチド）

対象となる効能又は効果：中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群

ただし、BMI が  $27 \text{ kg/m}^2$  以上に該当する場合に限る。

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 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 10~15mg の範囲で投与量を調整することができる。

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

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（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呼吸障害である<sup>i</sup>。OSAS 患者の 80%以上は高度又は中等度の上気道虚脱を有しており<sup>ii</sup>、多くの場合、肥満は上気道狭窄の主要な要因であり、舌、軟部組織、咽頭側壁、その他の咽頭筋等の気道周囲構造への脂肪沈着が肥満を伴う OSAS 患者において上気道腔を減少させる可能性がある<sup>iii,iv</sup>。OSAS は、高血圧、2 型糖尿病、心房細動、心不全、冠動脈性心疾患、脳卒中、死亡などの心血管系及び代謝系の併存疾患のリスク増加にも関与している<sup>v-vi-vii-viii</sup>。また、OSAS は、生活の質の低下、作業効率の低下、自動車事故リスクの増加等につながる日中の過度の眠気の主な原因となる<sup>vix</sup>。

OSAS の診断基準は、国際的な定義に基づき設定されている<sup>x,xi,xii</sup>。本邦では睡眠時無呼吸症候群（SAS）の診療ガイドライン<sup>xiii</sup>に記載のとおり、保険診療を考慮した睡眠時無呼吸の診断と治療のアルゴリズムに従った診断を基本とし、ポリソムノグラフィー（PSG）又は簡易モニター（検査施設外睡眠検査）を用いた評価では、睡眠 1 時間あたりの無呼吸と低呼吸の総数である無呼吸低呼吸指数（AHI）を指標としている。OSAS の重症度は、PSG による測定で AHI が 15/h 以上 30/h 未満で中等症、AHI が 30/h 以上で重症とされ、AHI が 20/h 以上（簡易モニターでは AHI が 40/h 以上）の場合、気道陽圧（PAP）療法の保険適応となる。日本における OSAS の有病率は AHI が 5 以上で約 2,200 万人、AHI が 15 以上で約 940 万人とされており、50 万人を超える患者が PAP 療法を実施しているとされている<sup>xii,xiii</sup>。

AHI が 20/h 以上の OSAS に対する現在の標準治療は PAP 療法であり、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 OSAS 関連症状を改善するが、その効果はアドヒアランスによって影響を受ける可能性がある。その他の OSAS 治療法には、口腔内器具や上気道再建術、舌下神経刺激などの外科的治療がある。薬物療法としては炭酸脱水素酵素阻害剤のアセタゾラミドが OSAS の治療薬として保険適用を有しているものの、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いる<sup>xiii</sup>。

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」）受容体及びヒトグルカゴン様ペプチド-1（以下、「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 回皮下投与製剤のマンジャロ皮下注が 2 型糖尿病の治療薬として、ゼップバウンド皮下注が肥満症治療薬として市販されている。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おり、また、体重減少と AHI 減少の間には明らかな関連性が認められることから<sup>xiv</sup>、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<sup>xv,xvi</sup>。

### 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。

I8F-MC-GPIF (GPIF) 試験は、肥満を有する中等症から重症の OSAS 患者を対象に、本剤の最大耐用量 (maximum tolerated dose : MTD) (10 mg 又は 15 mg) 週 1 回 (QW) 投与による有効性及び安全性をプラセボと比較するバスケット型デザインのプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験であった。

マスタープロトコル (GPIF 試験) は以下の 2 つの Intervention-Specific Appendix (ISA) の個別試験で構成された。

- ISA1 (GPI1 試験) には、PAP 療法を実施できない又は望まない患者が含まれた。
- ISA2 (GPI2 試験) には、PAP 療法を実施中の患者が含まれた。

患者は、ISA に割付けられた後、1 : 1 の割合で本剤群及びプラセボ群に無作為割付けされた。

目標症例数は、マスタープロトコル全体で約 412 例であり、各 ISA で約 206 例 (プラセボ群及び本剤群各約 103 例) とした。

#### 【試験デザインの概要】

用法・用量は、プラセボ、又は本剤の MTD (10 mg 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。

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。

有効性の主要評価項目は、ベースラインから投与 52 週時までの AHI の平均変化量とされた。

(主な選択基準)

- 18 歳以上
- BMI が 30 kg/m<sup>2</sup> 以上 (日本人については 27 kg/m<sup>2</sup> 以上)
- スクリーニング前に中等症から重症 (AHI が 15/h 以上) の OSAS と診断されている
- スクリーニング時に PSG で AHI が 15/h 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

(主な除外基準)

- 糖尿病の既往歴を有する
- 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
- 睡眠時無呼吸に対する外科的手術、又は主要な耳鼻咽喉科的手術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及び52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、主要栄養素で構成される低カロリー食を使用したカロリー制限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%
- 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。

(1) PAP療法を実施できない又は望まない患者を対象とした国際共同第III相試験 (18F-MC-GPI1 試験) <sup>xvii</sup>

**【試験デザインの概要】**

PAP療法を実施できない又は望まない患者 (目標患者数約206例、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。

**【結果】**

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modified Intent-To-Treat (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。

(有効性)

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 変化量は、表 1 及び図 1 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 1 ベースラインから投与 52 週時までの AHI の変化量 (mITT 集団<sup>a)</sup>)

評価項目	プラセボ群 (120 例)	本剤群 (114 例)
ベースラインの AHI (/h)	50.9±29.21 (95 例)	54.3±30.63 (103 例)
投与 52 週時の AHI (/h)	46.8±31.76 (82 例)	25.2±26.11 (96 例)
投与 52 週時の AHI 変化量 (/h)	-4.2±23.91 (82 例)	-28.1±22.71 (96 例)
プラセボ群との群間差 <sup>b)</sup>	—	-22.5 [-28.7, -16.4] <sup>c)</sup>

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) 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) 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 mixed-effects model for repeated measures (MMRM) により算出された。  
 c) p<0.001、有意水準両側 5%

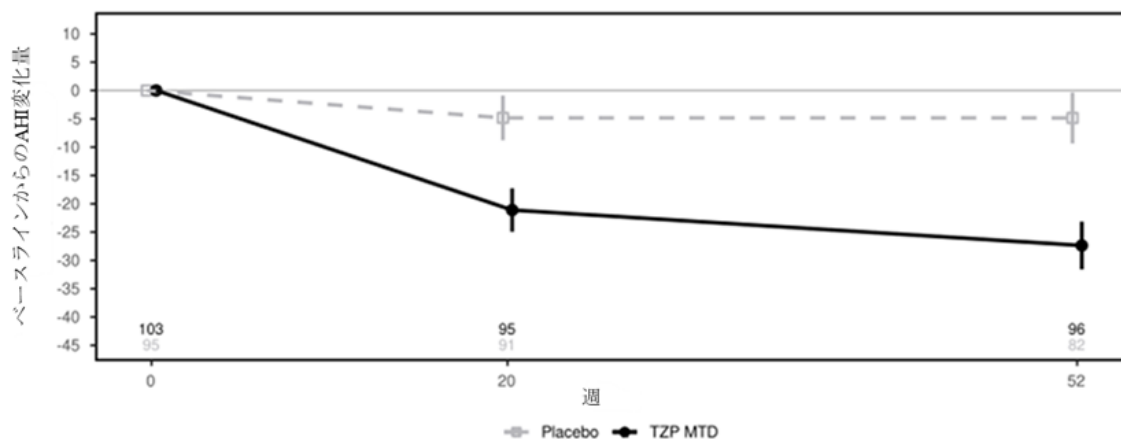


図 1 ベースラインから投与 52 週時までの AHI の経時変化 (mITT 集団、最小二乗平均値 [95%信頼区間])

表 2 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 (mITT 集団<sup>a)</sup>)

項目	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)
	65 以上 75 未満	-8.8±17.7 (7 例)	-0.2±17.4 (5 例)
	75 以上	-2.5, 27.0 (2 例)	— (0 例)
性別	男性	-6.5±25.3 (54 例)	-30.1±21.5 (67 例)
	女性	0.3±20.7 (28 例)	-23.6±25.1 (29 例)
体重 (kg)	85 未満	-2.4±22.3 (10 例)	-12.4±27.8 (4 例)
	85 以上 100 未満	-6.9±19.3 (15 例)	-25.4±19.6 (26 例)
	100 以上 115 未満	-1.4±23.0 (26 例)	-30.1±18.5 (24 例)
	115 以上	-5.7±27.7 (31 例)	-30.2±26.0 (42 例)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27 以上 30 未満	-6.4 (1 例)	-50.9, -15.0 (2 例)
	30 以上 35 未満	-5.4±21.4 (25 例)	-24.7±20.7 (28 例)
	35 以上 40 未満	-5.5±17.7 (28 例)	-28.8±20.3 (33 例)
	40 以上	-1.7±31.4 (28 例)	-30.2±26.9 (33 例)
AHI (/h)	15 以上 20 未満	-0.9±12.2 (12 例)	-9.4±6.9 (15 例)
	15 以上 30 未満	-1.0±10.3 (28 例)	-12.2±12.9 (32 例)
	30 以上	-5.8±28.5 (54 例)	-36.1±22.4 (64 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 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。

また、主な副次評価項目の結果は表 3 のとおりであった。

表3 主な副次評価項目（投与52週時）の結果（mITT集団<sup>a)</sup>）

評価項目	プラセボ群（120例）	本剤群（114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）
投与52週時にAHI5/h未満またはAHI 5/h以上14/h以下でEpworth sleepiness scale（ESS）10以下（OSAS寛解）の参加者の割合	13.41（11/82）	40.63（39/96）
体重（kg）	ベースライン	112.7±22.98（115）
	投与52週時の変化率（%）	117.0±24.75（112）
		−1.6±5.73（82）
		−18.7±7.71（97）

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）及びPAP療法開始後のデータは除外された。

（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その副作用の発現割合は、表4のとおりであった。

表4 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（安全性解析対象集団）

事象名	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

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、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、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、下痢/腹痛、下痢/悪心/嘔吐、各1例）は副作用と判断された。

## (2) PAP療法を実施中の患者を対象とした国際共同第III相試験（I8F-MC-GPI2試験）

xviii

### 【試験デザインの概要】

PAP療法を実施中の患者（目標患者数約206例、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。

## 【結果】

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。

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 の変化量は、表 5 及び図 2 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 (mITT 集団<sup>a)</sup>)

評価項目	プラセボ群 (114 例)	本剤群 (119 例)
ベースラインの AHI (/h)	53.1±29.03 (96 例)	45.8±22.44 (113 例)
投与 52 週時の AHI (/h)	45.0±29.74 (83 例)	16.5±17.67 (105 例)
投与 52 週時の AHI 変化量 (/h)	-7.9±24.45 (83 例)	-29.4±21.78 (105 例)
プラセボ群との群間差 <sup>b)</sup>	-	-24.4 [-30.3, -18.6] <sup>c)</sup>

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) 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。

c) p<0.001、有意水準両側 5%

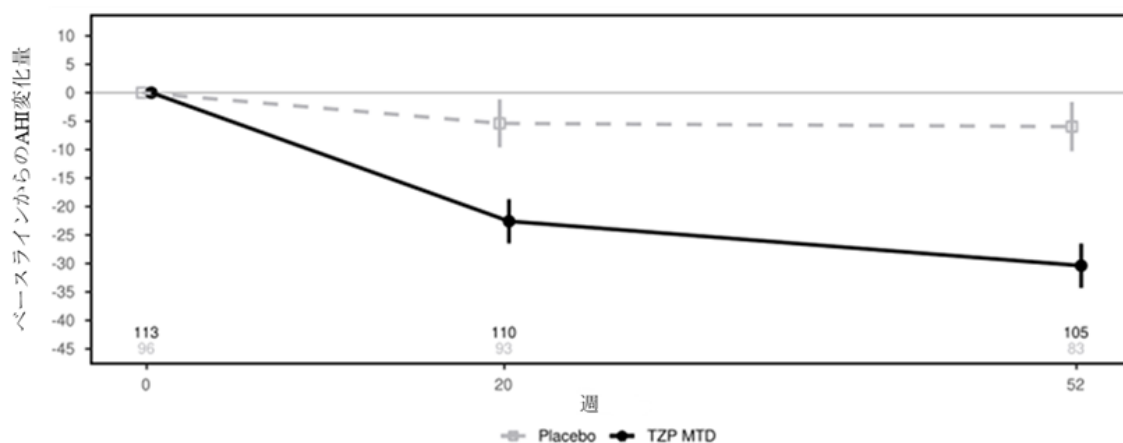


図 2 ベースラインから投与 52 週時までの AHI の経時変化 (mITT 集団、最小二乗平均値 [95%信頼区間])

表 6 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 (mITT 集団<sup>a)</sup>)

項目		プラセボ群	本剤群
年齢 (歳)	65 未満	-9.1±25.2 (73 例)	-29.3±20.8 (96 例)
	65 以上 75 未満	-0.3±17.7 (8 例)	-36.2±35.4 (5 例)
	75 以上	-10.3, 15.8 (2 例)	-23.0±31.2 (4 例)
性別	男性	-10.1±25.3 (58 例)	-31.4±22.7 (76 例)
	女性	-2.8±22.1 (25 例)	-24.3±18.6 (29 例)
体重 (kg)	85 未満	-6.7±7.6 (5 例)	-22.6±20.6 (5 例)
	85 以上 100 未満	-6.9±21.8 (22 例)	-27.5±24.4 (20 例)
	100 以上 115 未満	-4.1±22.0 (23 例)	-32.8±23.0 (32 例)
	115 以上	-11.5±29.2 (33 例)	-28.6±20.3 (48 例)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27 以上 30 未満	- (0 例)	-19.4 (1 例)
	30 以上 35 未満	-9.2±19.3 (27 例)	-29.8±25.3 (29 例)
	35 以上 40 未満	-7.6±26.2 (29 例)	-33.4±21.0 (40 例)
	40 以上	-7.0±27.8 (27 例)	-24.8±19.3 (35 例)
AHI (h)	15 以上 20 未満	1.1±13.1 (11 例)	-6.2±14.5 (13 例)
	15 以上 30 未満	4.9±18.8 (27 例)	-12.4±13.3 (32 例)
	30 以上	-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）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。

また、主な副次評価項目の結果は表 7 のとおりであった。

表 7 主な副次評価項目（投与 52 週時）の結果 (mITT 集団<sup>a)</sup>)

評価項目	プラセボ群 (114例)	本剤群 (119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)
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)
体重 (kg)	ベースライン	115.0±22.77 (113)
	投与52週時の変化率 (%)	-2.5±7.35 (85)
		115.8±21.57 (118)
		-20.1±8.19 (108)

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）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 8 のとおりであった。

表 8 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 (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

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、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(デング熱、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、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。

#### 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。また、本剤が適応となる過体重の患者では、心理的なケアやサポートが必要であることが知られていることから、必要なサポートが受けられるよう留意すること。

OSAS の治療以外での、例えば、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

- ・ 循環器内科、呼吸器内科、耳鼻咽喉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。
- ・ OSAS の発症予防・包括的リスク評価、病態（参考：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<sup>xiii</sup>、及び、睡眠時無呼吸症候群（SAS）の診療ガイドライン<sup>xiii</sup>）を熟知し、OSAS の診断により本剤の適応患者を適切に抽出及び治療を行うことができる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が可能な医療機関であること。
- ・ 施設内に、以下の〈医師要件〉（1）に掲げる学会専門医又は（2）に掲げる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。
- ・ 以下の〈医師要件〉（1）に掲げる各学会専門医及び（2）に掲げる学会専門医のそれぞれから最低1分野に係る学会専門医の関与が必要であり、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〉（1）又は（2）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体制が整っている施設であること。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。
- ・ 「5. 投与対象となる患者」の【患者選択について】及び【投与の継続・中止について】に記載した検査を適切に実施でき、患者選択、投与継続/中止及び再投与を適切に判断出来る医師（以下の〈医師要件〉参照）がいる医療機関であること。

##### 〈医師要件〉

指導の要件として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、OSAS 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OSAS の臨床研修を行っていること。

その上で、以下の（１）、（２）のいずれかを満たすこと。

（１）OSAS の診療に関連する以下のいずれかの学会の専門医の認定を有していること。

- ・ 日本循環器学会
- ・ 日本呼吸器学会
- ・ 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会

なお、日本睡眠学会の専門医を有していることが望ましい。

（２）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）

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、以下を満たすOSAS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、下記の効能又は効果を満たす患者であること。
  - 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<sup>2</sup>以上に該当する場合に限る。
- 本剤の処方を検討する際、ポリソムノグラフィー（PSG）検査の結果から無呼吸低呼吸指数（AHI）が15 イベント/時間以上又は簡易モニターを用いた簡易施設外睡眠検査（OCST）の結果からREIが30 イベント/時間の中等症以上のOSASを有する患者であること。
- 最新の診療ガイドラインの診断基準に基づき、食事、運動などの生活習慣改善による減量療法は、PAP治療などの標準的な治療の代替になるような効果はないものの、AHIの改善に寄与することが多くの研究により示されている。肥満を伴うOSAS患者に対して本剤によるOSAS治療を行う際には、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3ヵ月以上実施しても、十分な体重減少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、この間に最低1回の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。
- ただし、肥満低換気症候群（覚醒時の肺泡低換気がCPAPによる治療でも改善しない場合に限る）や心不全と診断される患者において、本剤による早期の治療開始が必要と判断され、本剤投与中の食事療法・運動療法が適切に実施できる患者に限り、「本剤を投与する施設において当該計画に基づく治療を3ヵ月以上実施しても、十分な体重減少効果が得られない患者」の要件を満たさずとも、その他の患者要件を満たす場合は、本剤の適用を考慮することができる。
- 臨床試験において、BMI 27 kg/m<sup>2</sup>以上 30 kg/m<sup>2</sup>未満組み入れられた患者数は限られていることから、原則 BMI 30 kg/m<sup>2</sup>以上の患者を対象とすること。BMI 27 kg/m<sup>2</sup>以上 30 kg/m<sup>2</sup>未満の患者への適用を考慮する場合は、OSASに関する最新の臨床ガイドライン（睡眠時無呼吸症候群（SAS）の診療ガイドライン及び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）を参考に、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、その必要性を慎重に判断すること。

### 【投与の継続・中止について】

- OSASや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。

- 承認申請時に評価された国際共同第Ⅲ相試験における本剤の投与期間は52週であったことから、本剤の投与期間は最大52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52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、体重等を確認し、本剤を3～4ヵ月間投与しても減量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、減量効果を確認すること。また、本剤の投与開始から6～7ヶ月を目安にPSGによるOSAS重症度の確認を行い、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。
- 十分なAHI改善効果が認められた場合には、投与継続の必要性を慎重に判断し、投与開始から52週を待たずに本剤の中止と食事療法・運動療法による管理を考慮すること。
- 52週又は52週を待たずに本剤の投与を中止した後にOSAS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3ヵ月以上実施したうえで必要な場合に限って本剤を投与すること。なお、本剤の投与中止後に一定期間患者の状態を確認し、OSASの悪化が認められ、やむを得ず3ヵ月を待たずに投与再開を検討する場合には、PSGによるOSAS重症度、エプワース眠気尺度等の主観的指標により日中の過度な眠気や睡眠障害に関する症状等も踏まえ、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性及び適切な避妊法について説明すること。
- 3) 下記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
  - ・ 腹部手術の既往又はイレウスの既往のある患者
  - ・ 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) 本剤は肥満症の適応も持つが、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) 本剤は肥満症の適応も持つが、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 Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. JAMA. 2020 Apr 14;323(14):1389-1400.
  - ii Eckert DJ, White DP, Jordan AS, et al. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. Am J

- 
- Respir Crit Care Med. 2013;188(8):996-1004.
- iii Kim AM, Keenan BT, Jackson N et al. Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea. *SLEEP*. 2014;37(10):1639-1648.
- iv Lai V, Carberry JC, and Eckert DJ. Sleep Apnea Phenotyping: Implications for Dental Sleep Medicine. *J Dent Sleep Med*. 2019;6(2).
- v Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 Feb 15;5(2):136-143.
- vi Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug 19;52(8):686-717.
- vii Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010 Jan;90(1):47-112.
- viii Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, Malhotra A, Martinez-Garcia MA, Mehra R, Pack AI, Polotsky VY, Redline S, Somers VK. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb 21;69(7):841-858.
- ix Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 May 1;165(9):1217-1239.
- x [AASM] American Academy of Sleep Medicine Task Force. International Classification of Sleep Disorders- Third Edition. *Chest*. 2014;146(5):1387-1394.
- xi 米国睡眠医学会（著），日本睡眠学会診断分類委員会（訳）：睡眠障害国際分類，第3版，ライフ・サイエンス出版，東京，2018.
- xii 日本呼吸器学会（監修）．睡眠時無呼吸症候群（SAS）の診療ガイドライン 2020.
- xiii 日本循環器学会他．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.
- xiv Malhotra A, Heilmann CR, Banerjee KK, et al. Weight reduction and the impact on apneahypopnea index: A systematic meta-analysis. *Sleep Med*. 2024 Sep;121:26-31.
- xv Kuna ST, Reboussin DM, Strotmeyer ES, Millman RP, Zammit G, Walkup MP, Wadden TA, Wing RR, Pi-Sunyer FX, Spira AP, Foster GD. Effects of Weight Loss on Obstructive Sleep Apnea Severity. Ten-Year Results of the Sleep AHEAD Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jan 15;203(2):221-229.
- xvi Garvey WT. New Horizons. A New Paradigm for Treating to Target with Second-Generation Obesity Medications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 107, Issue 4, April 2022, Pages e1339–e1347
- xvii 社内資料：閉塞性睡眠時無呼吸症患者を対象とした第 III 相国際共同試験（I8F-MC-GPI1 試験）
- xviii 社内資料：閉塞性睡眠時無呼吸症患者を対象とした第 III 相国際共同試験（I8F-MC-GPI2 試験）

参考

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)

～肥満症～

令和7年3月（令和8年5月改訂）  
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  $27 \text{ kg/m}^2$  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  $35 \text{ kg/m}^2$  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<sup>iii,iii,iv</sup>。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<sup>v</sup>。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/m<sup>2</sup>以上と定義）と報告されている<sup>vi</sup>。

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）<sup>vii</sup>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<sup>viii</sup>。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/m<sup>2</sup>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 cm<sup>2</sup>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」<sup>23</sup> 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<sup>ix,x,xi</sup>。

### 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/m<sup>2</sup> 以上で 2 つ以上の肥満に関連する健康障害<sup>\*1</sup>を有する  
又は  
BMI が 35 kg/m<sup>2</sup> 以上であり 1 つ以上の肥満に関連する健康障害<sup>\*1</sup>を有する
- ※1 肥満に関連する健康障害は、耐糖能異常<sup>1)</sup>、高トリグリセリド血症<sup>2)</sup>又は非アルコール性脂肪性肝疾患<sup>3)</sup>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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> とする)、BMI が 35 kg/m<sup>2</sup> 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<sup>4)</sup>（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 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	—	-16.1 <sup>d)</sup> [-18.7, -13.5]	-21.1 <sup>d)</sup> [-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 <sup>b)</sup> [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 <sup>c)</sup> [95%信頼区間]	—	119.65 <sup>d)</sup> [29.06, 492.67]	153.57 <sup>d)</sup> [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10mg群 (73例)		本剤15mg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10mg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15mg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10mg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15mg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10mg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15mg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  $27 \text{ kg/m}^2$  以上で高血圧<sup>5)</sup>、脂質異常症<sup>6)</sup>、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  $30 \text{ kg/m}^2$  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) <sup>※2</sup> 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) <sup>※3</sup> × 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<sup>7)</sup> (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5mg群 (624例)	本剤10mg群 (628例)	本剤15mg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 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	-	-13.5 [-14.6, -12.4]	-18.9 <sup>d)</sup> [-20.0, -17.8]	-20.1 <sup>d)</sup> [-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 <sup>b)</sup> [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 <sup>c)</sup> [95%信頼区間]	-	23.41 [17.00, 32.23]	74.84 <sup>d)</sup> [47.39, 118.17]	74.08 <sup>d)</sup> [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5mg群 (624例)	本剤10mg群 (628例)	本剤15mg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 <sup>a)</sup> /胆石症 <sup>a)</sup> 、腎癌 <sup>a)</sup> 、浮動性めまい <sup>b)</sup> 、高血圧/肺塞栓症 <sup>c)</sup> 、急性心不全 <sup>c)</sup> 、臍出血/子宮頸部腺癌/急性腎障害/腸閉塞 <sup>c)</sup> 、創傷、虚血性脳卒中 <sup>c)</sup> 、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 <sup>c)</sup> 6 例、胆石症 <sup>a)</sup> 、虫垂炎 <sup>b)</sup> 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 <sup>a)</sup> /脳浮腫、急性膵炎 <sup>a)</sup> /急性腎障害/肺炎、痲痺性イレウス <sup>a)</sup> 、前立腺癌 <sup>b)</sup> 、交通事故/多発性外傷 <sup>c)</sup> 、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 <sup>a)</sup> 、急性胆嚢炎 各 2 例、胆石症 <sup>a)</sup> /慢性胆嚢炎 <sup>a)</sup> 、胃腸炎/不安障害/神経性過食症 <sup>a)</sup> /COVID-19、低血圧/急性呼吸不全/急性腎障害/潰瘍性大腸炎 <sup>a)</sup> /敗血症性ショック、自殺企図 <sup>a)</sup> 、嘔吐 <sup>a)</sup> 、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 <sup>c)</sup> 、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 <sup>a)</sup> 、大腸炎 <sup>a)</sup> /膵炎 <sup>a)</sup> 、嘔吐 <sup>a)</sup> 、急性胆嚢炎 <sup>a)</sup> 、子宮平滑筋腫 <sup>b)</sup> 、SARS-CoV-2 検査陽性 <sup>c)</sup> 、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 <sup>a)</sup> 、肺塞栓症 各 2 例、閉塞性膵炎 <sup>a)</sup> 、無力症 <sup>a)</sup> 、片頭痛 <sup>a)</sup> 、腎癌 <sup>a)</sup> 、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 <sup>a)</sup> / <sup>b)</sup> 5 例、下痢 <sup>a)</sup> 、COVID-19 肺炎 各 2 例、胃食道逆流性疾患 <sup>a)</sup> 、便秘 <sup>a)</sup> 、急性膵炎 <sup>a)</sup> 、倦怠感 <sup>a)</sup> 、胆石症 <sup>a)</sup> 、肝不全 <sup>a)</sup> 、リパーゼ増加 <sup>a)</sup> 、頭痛 <sup>a)</sup> 、しゃっくり <sup>a)</sup> 、起立性低血圧 <sup>a)</sup> 、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 <sup>a)</sup> 、各 1 例
本剤 10 mg 群	7.0 (44/628)	悪心 <sup>a)</sup> 6 例、下痢 <sup>a)</sup> 5 例、嘔吐 <sup>a)</sup> 4 例、腹痛 <sup>a)</sup> 、便秘 <sup>a)</sup> 、胃腸障害 <sup>a)</sup> 、腹部膨満 <sup>a)</sup> 、血中カルシウム増加 <sup>a)</sup> 、発疹 <sup>a)</sup> 各 2 例、胃食道逆流性疾患 <sup>a)</sup> 、消化不良 <sup>a)</sup> 、上腹部痛 <sup>a)</sup> 、注射部位発疹 <sup>a)</sup> 、肝機能検査値上昇 <sup>a)</sup> 、食欲減退 <sup>a)</sup> 、筋骨格痛 <sup>a)</sup> 、自殺企図 <sup>a)</sup> 、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 <sup>a)</sup> / <sup>b)</sup> 12 例、下痢 <sup>a)</sup> 、腹痛 <sup>a)</sup> 各 3 例、胃食道逆流性疾患 <sup>a)</sup> / <sup>b)</sup> 、鼓腸 <sup>a)</sup> 各 2 例、消化不良 <sup>a)</sup> 、胃腸障害 <sup>a)</sup> 、大腸炎 <sup>a)</sup> 、薬物不耐性 <sup>a)</sup> 、注射部位反応 <sup>a)</sup> 、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 <sup>a)</sup> 、食欲減退 <sup>a)</sup> 、筋肉痛 <sup>a)</sup> 、うつ病 <sup>a)</sup> 、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/m<sup>2</sup>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<sup>8)</sup>（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 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	—	-10.3 <sup>d)</sup> [-11.7, -8.9]	-12.4 <sup>d)</sup> [-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 <sup>b)</sup> [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 <sup>c)</sup> [95%信頼区間]	—	11.03 <sup>d)</sup> [7.42, 16.39]	14.92 <sup>d)</sup> [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 <sup>a)</sup> 、うっ血性心不全 <sup>a)</sup> 、閉塞性膵炎 <sup>a)</sup> /急性胆嚢炎 <sup>a)</sup> 、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 <sup>a)</sup> 、低ナトリウム血症 <sup>a)</sup> /急性腎障害、急性腎障害 <sup>a)</sup> 、心肺停止 <sup>a)</sup> 、フェーム吸引性呼吸障害 <sup>a)</sup> 、不安定狭心症/血管偽動脈瘤、心房細動/心房粗動、急性胆嚢炎/胆道仙痛、胃腸炎/一過性脳虚血発作、COVID-19、四肢外傷性切断、胃腸炎/脱水/急性腎障害、出血性卒中、腎結石症/絞扼性膵径ヘルニア、腺筋症、低血圧、末梢静脈疾患 各 1 例
本剤 15 mg 群	8.6 (26/303)	急性胆嚢炎 <sup>a)</sup> 、蜂巣炎、急性膵炎/胆石症 各 2 例、下痢 <sup>a)</sup> /嘔吐 <sup>a)</sup> 、鎖骨骨折 <sup>a)</sup> 、脱水 <sup>a)</sup> 、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 <sup>a)</sup> 、閉塞性膵炎 <sup>a)</sup> 、過敏症 <sup>a)</sup> 、頭痛 <sup>a)</sup> 、不眠症 <sup>a)</sup> 、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、マントル細胞リンパ腫 各1例
本剤 10 mg 群	4.0 (12/302)	嘔吐 <sup>a)</sup> 、血中カルシトニン増加 <sup>a)</sup> 各2例、悪心 <sup>a)</sup> 、低ナトリウム血症 <sup>a)</sup> 、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 <sup>a)</sup> 5例、悪心 <sup>a)</sup> 3例、胃腸炎 <sup>a)b)</sup> 、腹痛 <sup>a)</sup> 、便秘 <sup>a)</sup> 、糖尿病性胃不全麻痺 <sup>a)</sup> 、急性胆嚢炎 <sup>a)</sup> 、血圧上昇 <sup>a)</sup> 、体重減少 <sup>a)</sup> 、傾眠 <sup>a)</sup> 、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。また、本剤が適応となる過体重の患者では、心理的なケアやサポートが必要であることが知られていることから、必要なサポートが受けられるよう留意すること。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体制が整っている施設であること。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<sup>2</sup>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<sup>2</sup>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
  - ・ 腹部手術の既往又はイレウスの既往のある患者
  - ・ 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をもたらず用量）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, Christe 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.

医薬薬審発 0518 第 3 号  
令和 8 年 5 月 18 日

各 

都 道 府 県
保 健 所 設 置 市
特 別 区

 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（ゼップバウンド皮下注）の使用にあたっての  
留意事項について

チルゼパチド製剤（販売名：ゼップバウンド皮下注、以下「本剤」という。）  
については、本日、以下の「効能又は効果」の変更について承認されたところで  
す。

[効能又は効果]

肥満症

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

- ・BMI が  $27\text{kg}/\text{m}^2$  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

(下線部追加)

耐糖能異常等を有するものの、高血圧及び脂質異常症のいずれも有さない患  
者に対して本剤を投与する場合には、下記の点について留意されるよう、貴管下  
の医療機関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連絡するので、念のため  
申し添えます。

## 記

### 1. 本剤の適正使用について

電子化された添付文書「効能又は効果に関連する注意」及び「重要な基本的注意」の記載を踏まえ、本剤の使用にあたっては、以下の点について、特段の留意をお願いしたい。なお、その他の使用上の注意については、電子化された添付文書を参照されたい。

- 肥満症治療としてあらかじめ食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られない場合で、薬物治療の対象として適切と判断された患者のみを対象とすること。
- 本疾患の診断及び治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで使用すること。また、糖代謝関連検査等から2型糖尿病の発症リスクが高いと考えられる患者に対して適用すること。
- 本剤投与中は食事療法・運動療法を継続すること。また、定期的に体重、血糖、血圧、脂質等を確認し、投与の継続・中止を検討し、漫然と投与を継続しないこと。

<参考：電子化された添付文書抜粋>

#### 【効能又は効果に関連する注意】

- 本剤の適用にあたっては、あらかじめ肥満症治療の基本である食事療法・運動療法を行っても、十分な効果が得られない場合で、薬物治療の対象として適切と判断された患者のみを対象とすること。肥満に関連する健康障害は、臨床試験に組み入れられた患者背景を参考に判断すること。
- 耐糖能異常等を有するものの、高血圧及び脂質異常症のいずれも有さない患者に対して本剤を投与する場合には、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において対象とされた患者背景並びに本剤の有効性及び安全性について十分理解した上で、本疾患の診断及び治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで使用すること。その際には、以下の①～③のうち2つ以上に該当又は糖尿病型に該当することを確認した上で、かつ最新の診療ガイドライン等も参考に、糖代謝関連検査等から2型糖尿病の発症リスクが高いと考えられる患者に対して適用すること。
  - ① 空腹時血糖値が100～125mg/dL
  - ② 75g 経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）における2時間値が140～199mg/dL
  - ③ HbA1c が5.7%～6.4%

**【重要な基本的注意】**

- 本剤投与中は食事療法・運動療法を継続すること。定期的に体重、血糖、血圧、脂質等を確認し、本剤を3～4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ヵ月間投与して改善傾向が認められた場合、その後も定期的に体重、血糖、血圧、脂質等を確認して患者の状態を十分に観察し、効果が不十分な場合には本剤の投与中止を検討すること。

## 別記

公益社団法人 日本医師会

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

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

一般社団法人 日本内科学会

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

医薬薬審発 0519 第 1 号  
令和 8 年 5 月 19 日

各 

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 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 ）

バリシチニブ製剤の最適使用推進ガイドライン（既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎）の一部改正について

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。

バリシチニブ製剤を既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に対して使用する際の留意事項については、最適使用推進ガイドラインとして「バリシチニブ製剤の最適使用推進ガイドライン（既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎）の一部改正について」（令和 6 年 3 月 26 日付け医薬薬審発 0326 第 3 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）により示してきたところです。

今般、新たなバリシチニブ製剤である内用懸濁液 2 mg/mL が承認されたことを踏まえ、当該最適使用推進ガイドラインを別紙のとおり改正いたしましたので、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、改正後の最適使用推進ガイドラインは、別添参考のとおりです。

なお、本通知の写しについて、別記の団体等に事務連絡するので、念のため申し添えます。

## アトピー性皮膚炎の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
<p>5. 投与対象となる患者</p> <p><b>【患者選択について】</b></p> <p>投与の要否の判断にあたっては、以下に該当する 2 歳以上の小児又は成人患者であることを確認する。</p> <p>（略）</p>	<p>5. 投与対象となる患者</p> <p><b>【患者選択について】</b></p> <p>投与の要否の判断にあたっては、以下に該当する 2 歳以上の小児又は成人患者であることを確認する。<u>また、小児について、錠剤が服用可能であることを確認する。</u></p> <p>（略）</p>
<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>1) （略）</p> <p>2) 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与を開始する際には、<u>患者<sup>注)</sup></u>に以下の点を十分に説明し、<u>患者<sup>注)</sup></u>が理解したことを確認すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう<u>患者<sup>注)</sup></u>に注意を与えること。</p> <p>（略）</p> <p>3)～7) （略）</p> <p>8) 本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、<u>患者<sup>注)</sup></u>に対し、</p>	<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>1) （略）</p> <p>2) 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与を開始する際には、<u>患者</u>に以下の点を十分に説明し、<u>患者</u>が理解したことを確認すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう<u>患者</u>に注意を与えること。</p> <p>（略）</p> <p>3)～7) （略）</p> <p>8) 本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、<u>患者</u>に対し、</p>

発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。

- 9) 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊椎、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意すること。患者<sup>注)</sup>に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。
- 10) (略)
- 11) ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（带状疱疹等）が報告されている。また、日本人関節リウマチ患者で認められた重篤な感染症のうち多くが重篤な带状疱疹であったこと、播種性带状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発

発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。

- 9) 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊椎、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意すること。患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。
- 10) (略)
- 11) ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（带状疱疹等）が報告されている。また、日本人関節リウマチ患者で認められた重篤な感染症のうち多くが重篤な带状疱疹であったこと、播種性带状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発

現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者<sup>注)</sup>に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。

12)～19) (略)

注) 小児の場合は患者及び保護者又はそれに代わる適切な者

(参考文献)

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2024 (公益社団法人日本皮膚科学会／一般社団法人日本アレルギー学会 編)

現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。

12)～19) (略)

(参考文献)

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021 (公益社団法人日本皮膚科学会／一般社団法人日本アレルギー学会 編)

## 別記

公益社団法人日本医師会

日本医学会

公益社団法人日本皮膚科学会

一般社団法人日本アレルギー学会

公益社団法人日本小児科学会

一般社団法人日本小児アレルギー学会

日本臨床皮膚科医会

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

参考

最適使用推進ガイドライン

バリシチニブ

～アトピー性皮膚炎～

令和2年12月（令和8年5月改訂）

（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	P15
5. 投与対象となる患者	P17
6. 投与に際して留意すべき事項	P18

## 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、公益社団法人日本皮膚科学会、一般社団法人日本アレルギー学会、一般社団法人日本小児アレルギー学会、公益社団法人日本小児科学会及び日本臨床皮膚科医会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：バリシチニブ

対象となる効能又は効果：既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

対象となる用法及び用量：成人：通常、バリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。

小児：通常、2 歳以上の患者には体重に応じバリシチニブとして以下の投与量を 1 日 1 回経口投与する。

・ 30 kg 以上：通常、4 mg とし、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。

・ 30 kg 未満：通常、2 mg とし、患者の状態に応じて 1 mg に減量すること。

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

バリシチニブ（以下、「本剤」）は、米国 Incyte 社が創製した、ヤヌスキナーゼ（以下、「JAK」）阻害剤である。

本剤は、JAK-STAT シグナル伝達経路を阻害する薬剤であり、JAK-STAT 経路は胸腺間質リンホポエチン、IL-4、IL-5、IL-13、IL-22、IL-31 等のアトピー性皮膚炎（以下、「AD」）の発症機序に関わるサイトカインの主要なシグナル伝達経路の一つである（J Allergy Clin Immunol 2017; 139: S65-S76）ことから、AD に対して治療効果を示すことが期待される。

### 3. 臨床成績

1) 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎（成人）及び2) 同（小児）の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

#### 1) 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎（成人）

##### 国際共同第Ⅲ相試験（BREEZE-AD7 試験）

###### **【試験の概要】**

Moderate potency（本邦における分類ではミディアム～ストロングクラスに相当する）以上のステロイド外用薬（以下、「TCS」）で効果不十分な中等症から重症の AD 患者（目標例数 300 例〔各群 100 例〕）を対象に、TCS 併用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日本、韓国、ドイツ等、10 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、本剤 2 mg、4 mg<sup>1)</sup>又はプラセボを 1 日 1 回 16 週間経口投与することと設定された。ベースラインの 2 週間（外用治療薬）又は 4 週間（全身治療薬）前から保湿外用薬を除く AD 治療薬を中止することとされ、14 日以上前から試験期間を通して保湿外用薬を併用することとされた。また、ベースライン時より TCS 治療を開始し、病勢が収束した場合には中止することとされ<sup>2)</sup>、耐え難い症状が発現した場合には、投与 2 週時以降に救済治療<sup>3)</sup>が許容された。

投与 16 週後の医師による全般評価スコアが 1 以下かつベースラインから 2 以上減少した被験者の割合（IGA(0/1)達成率）及び全身の皮膚症状をスコア化した EASI スコアがベースラインから 75% 以上改善した被験者の割合（EASI-75 達成率）が co-primary endpoint とされた。

対象となる患者は 18 歳以上の AD 患者で、スクリーニング時に以下の基準を満たすこととされた。

（主な選択基準）

- 米国皮膚科学会によるガイドラインに基づき 12 カ月以上前に AD と診断
- IGA スコア 3 以上、EASI スコア 16 以上、体表面積に占める AD 病変の割合 10%以上
- 6 カ月以内に TCS で効果不十分である旨の記録がある：TCS で効果不十分とは、Moderate potency 以上の TCS（必要に応じてカルシニューリン阻害外用薬〔以下、「TCI」〕を追加）を 4 週間又は添付文書で推奨される最長期間のいずれか短い方の期間使用しても、疾患をコントロール（例：IGA スコア 2 以下）できない、又は AD に対する全身性治療で効果不十分であることと定義された。

<sup>1)</sup>4 mg 群に割り付けられた被験者のうち、腎機能障害（ $40 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ ）を有する被験者には 2 mg が投与された。

<sup>2)</sup>皮膚炎の活動性が高い部位に対してトリアムシロン 0.1%クリーム（又は同程度の効力の TCS、本邦の分類ではミディアム～ストロングクラスに相当する）を 1 日 1 回使用し、病勢が収束した後にヒドロコルチゾン 2.5%軟膏（又は同程度の効力の TCS、本邦における分類ではウィーク～ミディアムクラスに相当する）に切り替え 1 日 1 回 7 日間使用後、中止することとされた。再燃した場合は、トリアムシロン 0.1%クリーム（又は同程度の効力の TCS）又はヒドロコルチゾン 2.5%軟膏（又は同程度の効力の TCS）を再開することとされた。これらの TCS で軽快しない場合は、High potency（本邦の分類ではストロング～ベリーストロングクラスに相当する）以上の TCS による救済治療を検討することとされた。

<sup>3)</sup>High potency 以上の TCS より開始し、十分に反応しない場合は全身治療薬（経口ステロイド薬又は全身性非ステロイド性免疫抑制薬）の投与が可能とされたが、全身治療薬を使用した場合には、以降の試験期間における治験薬の投与は中止された。

## 【結果】

(有効性)

有効性の co-primary endpoint である投与 16 週時における IGA (0/1) 達成率及び EASI-75 達成率は表 1 のとおりであり、プラセボ群と 4 mg 群との対比較において、いずれの評価項目についても統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する 4 mg 群の優越性が検証された。

表 1 有効性の主要評価項目の成績 (ITT 集団、NRI)

	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群
投与 16 週時における IGA(0/1)達成率	23.9 (26/109)	30.6 (34/111)	14.7 (16/109)
プラセボ群との差 [95%CI] 調整 p 値 <sup>a)</sup>	9.2 [-1.4, 19.5] 0.083	16.0 [4.9, 26.6] 0.005	
投与 16 週時における EASI-75 達成率	43.1 (47/109)	47.7 (53/111)	22.9 (25/109)
プラセボ群との差 [95%CI] 調整 p 値 <sup>b)</sup>	20.2 [7.7, 31.8] —	24.8 [12.2, 36.3] 0.005	

% (例数)

- a) 地域、ベースラインの IGA スコア、投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル  
b) 地域、ベースラインの IGA スコア、投与群、ベースラインの EASI スコアを説明変数としたロジスティック回帰モデル  
c) 有意水準両側 5%、仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチ (Biom J 2011; 53: 894-913) が用いられた。

(安全性)

有害事象は、2 mg 群 56.0% (61/109 例)、4 mg 群 57.7% (64/111 例)、プラセボ群 38.0% (41/108 例) に認められ、主な事象は表 2 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 2 mg 群 1.8% (2/109 例)、4 mg 群 3.6% (4/111 例)、プラセボ群 3.7% (4/108 例) に認められ、2 mg 群 1 例 (アトピー性皮膚炎)、4 mg 群 1 例 (肺塞栓症)、プラセボ群 1 例 (トキソプラズマ性眼感染) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、4 mg 群 4.5% (5/111 例)、プラセボ群 0.9% (1/108 例) に認められた。

副作用は、2 mg 群 21.1% (23/109 例)、4 mg 群 18.0% (20/111 例)、プラセボ群 12.0% (13/108 例) に認められた。

表 2 いずれかの群で 2%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	2 mg 群 (109 例)	4 mg 群 (111 例)	プラセボ群 (108 例)	事象名	2 mg 群 (109 例)	4 mg 群 (111 例)	プラセボ群 (108 例)
上咽頭炎	12 (11.0)	17 (15.3)	13 (12.0)	下痢	1 (0.9)	3 (2.7)	1 (0.9)
毛包炎	4 (3.7)	6 (5.4)	0	口腔腫瘍痛	2 (1.8)	2 (1.8)	3 (2.8)
口腔ヘルペス	4 (3.7)	4 (3.6)	0	発熱	0	1 (0.9)	3 (2.8)
ざ瘡	1 (0.9)	4 (3.6)	1 (0.9)	希発月経 <sup>a)</sup>	0	1 (2.8)	0
背部痛	0	4 (3.6)	1 (0.9)	血中 CPK 増加	3 (2.8)	0	0
上気道感染	8 (7.3)	3 (2.7)	2 (1.9)	膣感染 <sup>a)</sup>	1 (2.6)	0	0
単純ヘルペス	1 (0.9)	3 (2.7)	3 (2.8)	アレルギー性鼻炎	0	0	3 (2.8)

例数 (%)

- a) 女性被験者数を母数として算出 (2 mg 群 39 例、4 mg 群 36 例、プラセボ群 38 例)

## 国際共同第Ⅲ相試験 (BREEZE-AD4 試験)

### 【試験の概要】

Moderate potency 以上の TCS で効果不十分、かつシクロスポリンで効果不十分又は安全性上の理由等からシクロスポリンが推奨されない中等症から重症の AD 患者 (目標例数 500 例 [1 mg 群 100 例、2 mg 群 200 例、4 mg 群 100 例、プラセボ群 100 例]) を対象に、TCS 併用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日本、ドイツ、ブラジル等、14 の国又は地域で実施された。

本試験は 2 期 (投与 52 週まで : 二重盲検期、投与 52 週～200 週まで : 継続投与期 [二重盲検]) から構成され、二重盲検期の用法・用量は、本剤 1 mg、2 mg、4 mg<sup>1)</sup>又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することと設定された。ベースラインの 2 週間 (外用治療薬)、4 週間 (全身治療薬) 又は半減期の 5 倍 (生物製剤) 前から保湿外用薬を除く AD 治療薬を中止することとされ、14 日以上前から試験期間を通して保湿外用薬を併用することとされた。また、ベースライン時より TCS 治療を開始し、病勢が収束した場合には中止することとされ<sup>2)</sup>、耐え難い症状が発現した場合には、救済治療<sup>4)</sup>が許容された。継続投与期の用法・用量は、IGA スコア、救済治療の有無等により、本剤 1 mg、2 mg、4 mg<sup>1)</sup>又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することと設定された。

投与 16 週時における EASI-75 達成率が主要評価項目とされた。

対象となる患者は 18 歳以上の AD 患者で、スクリーニング時に以下の基準を満たすこととされた。

(主な選択基準)

- 米国皮膚科学会によるガイドラインに基づき 12 カ月以上前に AD と診断
- IGA スコア 3 以上、EASI スコア 16 以上、体表面積に占める AD 病変の割合 10%以上
- 6 カ月以内に TCS で効果不十分である旨の記録がある : TCS で効果不十分とは、Moderate potency 以上の TCS (必要に応じてカルシニューリン阻害外用薬 [以下、「TCI」] を追加) を 4 週間又は添付文書で推奨される最長期間のいずれか短い方の期間使用しても、疾患をコントロール (例 : IGA スコア 2 以下) できない、又は AD に対する全身性治療で効果不十分であることと定義された。
- シクロスポリンによる治療が効果不十分又は不適格である旨の記録がある : シクロスポリンによる治療が不適格とは、シクロスポリン製剤に対する過敏症、薬剤でコントロール不良の高血圧等の医学的状態、シクロスポリンによる許容されない副作用若しくは肝臓や腎臓への障害や重篤な感染症のリスクを有すること又は併用禁止薬が使用されていることと定義された。シクロスポリンで効果不十分とは、2.5～5 mg/kg/day のシクロスポリン投与により 6 週間 (又は添付文書で規定されている期間) 以内に疾患をコントロールできない、又は 5 mg/kg/day 超のシクロスポリンが必要となることと定義された。また、本邦では以上に加え、被験者又はその家族がシクロスポリンによる治療に同意していない場合も参加可能とされた。

<sup>4)</sup> High potency 以上の TCS 及び光線療法より開始し、十分に反応しない場合は全身治療薬 (既存の全身治療薬又は生物製剤) の投与が可能とされたが、光線療法実施中は治験薬の投与を中断し、全身治療薬を使用した場合には治験薬の投与を中止することとされた。

【結果】

(有効性)

有効性の主要評価項目である投与 16 週時における EASI-75 達成率は表 3 のとおりであり、プラセボ群と 4 mg 群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する 4 mg 群の優越性が検証された。

表 3 有効性の主要評価項目の成績 (ITT 集団、NRI)

	1 mg 群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群
投与 16 週時における EASI-75 達成率	22.6 (21/93)	27.6 (51/185)	31.5 (29/92)	17.2 (16/93)
プラセボ群との差 [95%CI] 調整 p 値 <sup>a,b)</sup>	5.4 [-6.2, 16.8] —	10.4 [-0.4, 19.7] 0.078	14.3 [1.9, 26.2] 0.032	

% (例数)

- a) 地域、ベースラインの IGA スコア、投与群、ベースラインの EASI スコアを説明変数としたロジスティック回帰モデル  
b) 有意水準両側 5%、仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチ (Biom J 2011; 53: 894-913) が用いられた。

(安全性)

投与 16 週時までの有害事象は、1 mg 群 62.4% (58/93 例)、2 mg 群 67.9% (125/184 例)、4 mg 群 75.0% (69/92 例)、プラセボ群 53.8% (50/93 例) に認められ、主な事象は表 4 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 1 mg 群 4.3% (4/93 例)、2 mg 群 1.6% (3/184 例)、4 mg 群 6.5% (6/92 例)、プラセボ群 2.2% (2/93 例) に認められ、2 mg 群 1 例 (アトピー性皮膚炎)、4 mg 群 2 例 (アトピー性皮膚炎、ブドウ球菌感染)、プラセボ群 1 例 (アトピー性皮膚炎/ポーエン病) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、2 mg 群 1.6% (3/184 例)、4 mg 群 1.1% (1/92 例)、プラセボ群 1.1% (1/93 例) に認められた。

副作用は、1 mg 群 26.9% (25/93 例)、2 mg 群 26.6% (49/184 例)、4 mg 群 27.2% (25/92 例)、プラセボ群 23.7% (22/93 例) に認められた。

表 4 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (投与 16 週時まで、安全性解析対象集団)

事象名	1 mg 群 (93 例)	2 mg 群 (184 例)	4 mg 群 (92 例)	プラセボ群 (93 例)	事象名	1 mg 群 (93 例)	2 mg 群 (184 例)	4 mg 群 (92 例)	プラセボ群 (93 例)
上咽頭炎	10 (10.8)	26 (14.1)	24 (26.1)	12 (12.9)	悪心	0	7 (3.8)	2 (2.2)	0
頭痛	8 (8.6)	11 (6.0)	7 (7.6)	6 (6.5)	口腔咽頭痛	5 (5.4)	6 (3.3)	2 (2.2)	1 (1.1)
インフルエンザ	3 (3.2)	8 (4.3)	6 (6.5)	2 (2.2)	上気道感染	1 (1.1)	6 (3.3)	2 (2.2)	0
下痢	1 (1.1)	6 (3.3)	5 (5.4)	3 (3.2)	疲労	2 (2.2)	2 (1.1)	2 (2.2)	3 (3.2)
口腔ヘルペス	3 (3.2)	4 (2.2)	5 (5.4)	3 (3.2)	咳嗽	1 (1.1)	6 (3.3)	1 (1.1)	0
上腹部痛	1 (1.1)	3 (1.6)	5 (5.4)	2 (2.2)	血中 CPK 増加	3 (3.2)	2 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)
単純ヘルペス	0	4 (2.2)	4 (4.3)	1 (1.1)	喘息	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (1.1)	3 (3.2)
末梢性浮腫	0	0	4 (4.3)	0	咽頭炎	0	2 (1.1)	1 (1.1)	3 (3.2)
腹痛	1 (1.1)	6 (3.3)	3 (3.3)	3 (3.2)	毛包炎	6 (6.5)	6 (3.3)	0	1 (1.1)
尿路感染	1 (1.1)	4 (2.2)	3 (3.3)	0	せつ	0	2 (1.1)	0	3 (3.2)
背部痛	2 (2.2)	4 (2.2)	3 (3.3)	3 (3.2)	呼吸困難	3 (3.2)	1 (0.5)	0	0
結膜炎	1 (1.1)	2 (1.1)	3 (3.3)	1 (1.1)	ドライアイ	0	0	0	3 (3.2)
皮膚感染	1 (1.1)	1 (0.5)	3 (3.3)	1 (1.1)	例数 (%)				

## BREEZE-AD7 試験、BREEZE-AD4 試験における主な有効性評価項目の成績

BREEZE-AD7 試験及び BREEZE-AD4 試験における主な有効性評価項目の成績の推移は表 5 及び表 6 のとおりであった。

表 5 TCS 併用試験における主な有効性評価項目の成績 (ITT 集団、NRI)

評価時期	BREEZE-AD7 試験			BREEZE-AD4 試験				
	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	1 mg 群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	
IGA(0/1)達成率	2 週	7.3 (8/109)	11.7 (13/111)	7.3 (8/109)	7.5 (7/93)	4.3 (8/185)	7.6 (7/92)	2.2 (2/93)
	4 週	17.4 (19/109)	19.8 (22/111)	5.5 (6/109)	7.5 (7/93)	9.7 (18/185)	16.3 (15/92)	4.3 (4/93)
	8 週	23.9 (26/109)	25.2 (28/111)	7.3 (8/109)	9.7 (9/93)	12.4 (23/185)	19.6 (18/92)	9.7 (9/93)
	16 週 (※)	23.9 (26/109)	30.6 (34/111)	14.7 (16/109)	12.9 (12/93)	15.1 (28/185)	21.7 (20/92)	9.7 (9/93)
	32 週	—	21.6 (22/102) <sup>a)</sup>	—	15.1 (14/93)	14.1 (26/185)	13.0 (12/92)	14.0 (13/93)
EASI-75 達成率	2 週	19.3 (21/109)	26.1 (29/111)	8.3 (9/109)	16.1 (15/93)	11.4 (21/185)	18.5 (17/92)	3.2 (3/93)
	4 週	26.6 (29/109)	38.7 (43/111)	11.9 (13/109)	17.2 (16/93)	19.5 (36/185)	31.5 (29/92)	6.5 (6/93)
	8 週	33.9 (37/109)	41.4 (46/111)	14.7 (16/109)	21.5 (20/93)	21.6 (40/185)	37.0 (34/92)	9.7 (9/93)
	16 週 (◆)	43.1 (47/109)	47.7 (53/111)	22.9 (25/109)	22.6 (21/93)	27.6 (51/185)	31.5 (29/92)	17.2 (16/93)
	32 週	—	45.1 (46/102) <sup>a)</sup>	—	25.8 (24/93)	25.4 (47/185)	25.0 (23/92)	18.3 (17/93)
EASI-50 達成率	2 週	47.7 (52/109)	64.9 (72/111)	24.8 (27/109)	34.4 (32/93)	40.5 (75/185)	51.1 (47/92)	22.6 (21/93)
	4 週	66.1 (72/109)	74.8 (83/111)	33.9 (37/109)	43.0 (40/93)	53.0 (98/185)	60.9 (56/92)	26.9 (25/93)
	8 週	63.3 (69/109)	74.8 (83/111)	44.0 (48/109)	46.2 (43/93)	53.5 (99/185)	62.0 (57/92)	32.3 (30/93)
	16 週	64.2 (70/109)	70.3 (78/111)	41.3 (45/109)	45.2 (42/93)	51.4 (95/185)	52.2 (48/92)	35.5 (33/93)
	32 週	—	63.7 (65/102) <sup>a)</sup>	—	39.8 (37/93)	43.8 (81/185)	40.2 (37/92)	28.0 (26/93)
EASI-90 達成率	2 週	4.6 (5/109)	6.3 (7/111)	4.6 (5/109)	7.5 (7/93)	3.2 (6/185)	5.4 (5/92)	0 (0/93)
	4 週	10.1 (11/109)	16.2 (18/111)	5.5 (6/109)	4.3 (4/93)	4.3 (8/185)	13.0 (12/92)	1.1 (1/93)
	8 週	15.6 (17/109)	18.0 (20/111)	4.6 (5/109)	6.5 (6/93)	5.4 (10/185)	15.2 (14/92)	3.2 (3/93)
	16 週	16.5 (18/109)	24.3 (27/111)	13.8 (15/109)	8.6 (8/93)	10.3 (19/185)	14.1 (13/92)	6.5 (6/93)
	32 週	—	21.6 (22/102) <sup>a)</sup>	—	14.0 (13/93)	10.8 (20/185)	14.1 (13/92)	10.8 (10/93)
そう痒 NRS $\geq$ 4 点改善達成率	2 週	23.7 (23/97)	33.0 (33/100)	15.4 (16/104)	14.1 (11/78)	13.9 (23/166)	22.4 (17/76)	4.7 (4/85)
	4 週	34.0 (33/97)	52.0 (52/100)	10.6 (11/104)	19.2 (15/78)	24.1 (40/166)	40.8 (31/76)	8.2 (7/85)
	8 週	30.9 (30/97)	47.0 (47/100)	15.4 (16/104)	17.9 (14/78)	23.5 (39/166)	42.1 (32/76)	8.2 (7/85)
	16 週	38.1 (37/97)	44.0 (44/100)	20.2 (21/104)	23.1 (18/78)	22.9 (38/166)	38.2 (29/76)	8.2 (7/85)
	32 週	—	40.7 (37/91) <sup>a)</sup>	—	20.5 (16/78)	16.3 (27/166)	22.1 (17/77)	12.9 (11/85)
52 週	—	—	—	23.1 (18/78)	12.0 (20/166)	16.9 (13/77)	12.9 (11/85)	

% (例数)、◆: BREEZE-AD7 及び AD4 試験の主要評価項目 ※: BREEZE-AD7 試験の主要評価項目、—: データなし

a) BREEZE-AD7 試験から継続投与試験に移行した被験者の成績 (継続投与試験の投与 16 及び 36 週時の成績)

表6 TCS 併用試験における主な有効性評価項目の成績 (ITT 集団、NRI、日本人部分集団)

評価時期	BREEZE-AD7 試験			BREEZE-AD4 試験				
	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	1 mg 群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	
IGA(0/1)達成率	2 週	0 (0/20)	9.1 (2/22)	4.8 (1/21)	6.3 (1/16)	0 (0/32)	12.5 (2/16)	0 (0/15)
	4 週	10.0 (2/20)	13.6 (3/22)	0 (0/21)	6.3 (1/16)	9.4 (3/32)	18.8 (3/16)	0 (0/15)
	8 週	15.0 (3/20)	9.1 (2/22)	0 (0/21)	6.3 (1/16)	9.4 (3/32)	12.5 (2/16)	0 (0/15)
	16 週 (※)	15.0 (3/20)	9.1 (2/22)	9.5 (2/21)	12.5 (2/16)	18.8 (6/32)	18.8 (3/16)	0 (0/15)
	32 週	—	11.8 (2/17) <sup>a)</sup>	—	12.5 (2/16)	6.3 (2/32)	12.5 (2/16)	13.3 (2/15)
	52 週	—	11.8 (2/17) <sup>a)</sup>	—	0 (0/16)	3.1 (1/32)	18.8 (3/16)	13.3 (2/15)
EASI-75 達成率	2 週	20.0 (4/20)	22.7 (5/22)	9.5 (2/21)	31.3 (5/16)	12.5 (4/32)	43.8 (7/16)	0 (0/15)
	4 週	25.0 (5/20)	22.7 (5/22)	4.8 (1/21)	18.8 (3/16)	28.1 (9/32)	37.5 (6/16)	0 (0/15)
	8 週	30.0 (6/20)	22.7 (5/22)	9.5 (2/21)	18.8 (3/16)	28.1 (9/32)	50.0 (8/16)	13.3 (2/15)
	16 週 (◆)	55.0 (11/20)	22.7 (5/22)	19.0 (4/21)	18.8 (3/16)	31.3 (10/32)	43.8 (7/16)	6.7 (1/15)
	32 週	—	35.3 (6/17) <sup>a)</sup>	—	25.0 (4/16)	34.4 (11/32)	31.3 (5/16)	20.0 (3/15)
	52 週	—	17.6 (3/17) <sup>a)</sup>	—	18.8 (3/16)	12.5 (4/32)	18.8 (3/16)	13.3 (2/15)
EASI-50 達成率	2 週	50.0 (10/20)	59.1 (13/22)	28.6 (6/21)	43.8 (7/16)	56.3 (18/32)	50.0 (8/16)	40.0 (6/15)
	4 週	80.0 (16/20)	54.5 (12/22)	38.1 (8/21)	50.0 (8/16)	68.8 (22/32)	50.0 (8/16)	33.3 (5/15)
	8 週	70.0 (14/20)	54.5 (12/22)	42.9 (9/21)	50.0 (8/16)	62.5 (20/32)	56.3 (9/16)	26.7 (4/15)
	16 週	65.0 (13/20)	40.9 (9/22)	33.3 (7/21)	43.8 (7/16)	59.4 (19/32)	43.8 (7/16)	26.7 (4/15)
	32 週	—	58.8 (10/17) <sup>a)</sup>	—	37.5 (6/16)	59.4 (19/32)	37.5 (6/16)	26.7 (4/15)
	52 週	—	52.9 (9/17) <sup>a)</sup>	—	31.3 (5/16)	37.5 (12/32)	18.8 (3/16)	13.3 (2/15)
EASI-90 達成率	2 週	5.0 (1/20)	4.5 (1/22)	9.5 (2/21)	12.5 (2/16)	3.1 (1/32)	12.5 (2/16)	0 (0/15)
	4 週	10.0 (2/20)	9.1 (2/22)	4.8 (1/21)	12.5 (2/16)	9.4 (3/32)	25.0 (4/16)	0 (0/15)
	8 週	10.0 (2/20)	4.5 (1/22)	4.8 (1/21)	12.5 (2/16)	6.3 (2/32)	12.5 (2/16)	0 (0/15)
	16 週	15.0 (3/20)	9.1 (2/22)	14.3 (3/21)	12.5 (2/16)	15.6 (5/32)	25.0 (4/16)	0 (0/15)
	32 週	—	5.9 (1/17) <sup>a)</sup>	—	12.5 (2/16)	3.1 (1/32)	18.8 (3/16)	13.3 (2/15)
	52 週	—	5.9 (1/17) <sup>a)</sup>	—	6.3 (1/16)	3.1 (1/32)	12.5 (2/16)	13.3 (2/15)
そう痒NRS $\geq$ 4 点 改善達成率	2 週	22.2 (4/18)	35.0 (7/20)	14.3 (3/21)	20.0 (3/15)	21.4 (6/28)	25.0 (3/12)	0 (0/14)
	4 週	33.3 (6/18)	40.0 (8/20)	0 (0/21)	20.0 (3/15)	35.7 (10/28)	25.0 (3/12)	0 (0/14)
	8 週	22.2 (4/18)	35.0 (7/20)	4.8 (1/21)	20.0 (3/15)	32.1 (9/28)	25.0 (3/12)	0 (0/14)
	16 週	33.3 (6/18)	15.0 (3/20)	4.8 (1/21)	13.3 (2/15)	25.0 (7/28)	25.0 (3/12)	0 (0/14)
	32 週	—	13.3 (2/15) <sup>a)</sup>	—	13.3 (2/15)	28.6 (8/28)	8.3 (1/12)	14.3 (2/14)
	52 週	—	—	—	20.0 (3/15)	14.3 (4/28)	8.3 (1/12)	7.1 (1/14)

% (例数)、◆ : BREEZE-AD7 及びAD4 試験の主要評価項目 ※ : BREEZE-AD7 試験の主要評価項目、— : データなし

a) BREEZE-AD7 試験から継続投与試験に移行した被験者の成績 (継続投与試験の投与 16 及び 36 週時の成績)

## 2) 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎（小児）

### 国際共同第Ⅲ相試験（14V-MC-JAIP [BREEZE-AD-PEDS] 試験）

#### 【試験の概要】

Moderate potency 以上の TCS<sup>5)</sup>等で効果不十分な中等症から重症の小児 AD 患者（目標例数 440 例 [各群 110 例]）を対象に、TCS 等の併用下でのプラセボに対する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日本、ポーランド、アルゼンチン等の 17 の国又は地域で実施された。

本試験は、主に二重盲検期（投与 16 週まで）及び長期継続投与期（投与 16 週から投与 268 週）より構成された。

二重盲検期の用法・用量は、本剤低用量、中用量若しくは高用量（表 7）又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することと設定された。

長期継続投与期の用法・用量は、二重盲検期における症状変化等によって異なり、二重盲検期に救済治療<sup>6)</sup>を受けず、投与 16 週時に IGA スコアが 2 以下となった被験者（レスポnder 集団）は、盲検下で二重盲検期と同一の用法・用量を継続することとされた。一方、二重盲検期に救済治療を受けた若しくは投与 16 週時に IGA スコアが 2 以下とならなかった被験者、又は二重盲検期と同一の用法・用量が継続され投与 16 週以降に IGA スコアが 3 又は 4 に悪化した被験者は、非盲検下で本剤高用量を 1 日 1 回経口投与することとされた。

ベースラインの 14 日以上前から試験期間中を通して、保湿外用薬を連日併用することとされた。また、スクリーニング<sup>7)</sup>時より規定された TCS 等の外用薬による治療<sup>8)</sup>を開始し、病勢が収束した時点で漸減、中止することとされた。

表 7 本剤投与群の用量

年齢（投与剤形）	本剤低用量群	本剤中用量群	本剤高用量群
2 歳以上 10 歳未満 （内用懸濁液）	0.5 mg	1 mg	2 mg
10 歳以上 18 歳未満 （錠剤）	1 mg	2 mg	4 mg

投与 16 週時の IGA (0/1) 達成率が主要評価項目とされた。

対象となる患者は、2 歳以上 18 歳未満の AD 患者で、スクリーニング時に以下の基準を満たすこととされた。

<sup>5)</sup> WHO の効力分類（WHO Model Prescribing Information: Drugs used in Skin Diseases. World Health Organization; 1997. p117-8）に基づき TCS クラスを分類。国内 AD 診療ガイドラインに基づく分類では以下の薬剤が含まれる。

low potency：ウィークからミディアム/moderate potency：ミディアムからストロング/high potency：ミディアムからベリーストロング/ultra high potency：ストロングスト

<sup>6)</sup> 治験責任（分担）医師の判断により、保湿剤及び low 又は moderate potency の TCS を併用しても病勢が継続又は悪化する場合には、high 又は ultra high potency の TCS を使用することが許容された。また、high 又は ultra high potency の TCS を使用しても十分に反応しない場合は治験薬投与を中止し、全身治療薬（既存の全身治療薬又は生物製剤）を投与することが可能とされた。

<sup>7)</sup> スクリーニング来院がベースライン来院の 8～35 日前に設定された。

<sup>8)</sup> スクリーニング来院時に、本邦からの被験者にはプレドニゾンクリーム 0.5%（日本の分類ではウィーククラス、WHO 分類では low potency）及びヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏 0.1%（日本の分類ではミディアムクラス、WHO 分類では moderate potency）が治験依頼者から提供され、ベースライン時まで治験責任（分担）医師の指示に従い使用することとされた（外国の被験者に対しては同程度の効力の TCS が提供された）。ベースライン以降は moderate potency の TCS を塗布することとされた。皮膚の薄い部位（顔、頸部、間擦部、陰部等）及び皮膚萎縮のある部位には low potency の TCS、TCI 又は外用ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤の使用が許容された。

(主な選択基準)

- 米国皮膚科学会によるガイドラインに基づき 12 カ月以上前 (2 歳以上 6 歳未満の場合は 6 カ月以上前) に AD と診断
- IGA スコア 3 以上、EASI スコア 16 以上、体表面積に占める AD 病変の割合 10%以上
- 6 カ月以内に以下のいずれかを満たすことが文書により確認できる
  - ✓ Moderate potency 以上の TCS を 4 週間又は添付文書で推奨されている最長投与期間のいずれか短い方の期間使用しても疾患活動性が低い状態 (例: IGA スコア 2 以下) を達成できない、かつ TCI を 4 週間又は添付文書で推奨されている最長投与期間のいずれか短い方の期間使用しても疾患活動性が低い状態 (例: IGA スコア 2 以下) を達成できない又は TCI 不耐性である
  - ✓ 全身療法 (シクロスポリン、メトトレキサート、アザチオプリン、全身性コルチコステロイド、ミコフェノール酸 モフェチル等) により治癒しなかった

**【結果】**

(有効性)

有効性の主要評価項目である投与 16 週時における IGA (0/1)達成率は表 8 のとおりであり、プラセボ群と本剤高用量群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤高用量の優越性が検証された。

表 8 有効性の主要評価項目の成績 (ITT 集団、NRI)

		本剤低用量群	本剤中用量群	本剤高用量群	プラセボ群
全体集団	投与 16 週時における IGA (0/1)達成率	18.2 (22/121)	25.8 (31/120)	41.7 (50/120)	16.4 (20/122)
	プラセボ群との差 [95%CI] 調整 p 値 <sup>a)</sup> <sup>b)</sup>	1.8 [-7.8, 11.4] —	9.4 [-0.9, 19.6] 0.1181	25.3 [13.9, 35.8] <0.0001	
日本人 部分集団	投与 16 週時における IGA (0/1)達成率	10.0 (1/10)	30.0 (3/10)	11.1 (1/9)	0 (0/9)
	プラセボ群との差 [95%CI]	10.0 [-21.0, 40.4]	30.0 [-5.6, 60.3]	11.1 [-20.2, 43.5]	

% (例数)

- a) 地域 (欧州/日本/その他)、ベースライン時の疾患の重症度 (IGA3/4)、年齢 (10 歳未満/以上) 及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
- b) 有意水準両側 5%、仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチ (Biom J 2011; 53: 894-913) が用いられた

また、主な有効性評価項目の推移は表9のとおりであった。

表9 主な有効性評価項目の成績 (ITT 集団)

投与群		全体集団				日本人部分集団			
		本剤群			プラセボ群	本剤群			プラセボ群
		低用量	中用量	高用量		低用量	中用量	高用量	
本剤群の 用量	2~9歳	0.5 mg	1 mg	2 mg	—	0.5 mg	1 mg	2 mg	—
	10~17歳	1 mg	2 mg	4 mg		1 mg	2 mg	4 mg	
IGA (0/1) 達成率 (NRI) <sup>a)</sup>	4週	9.1 (11/121)	14.2 (17/120)	22.5 (27/120)	5.7 (7/122)	10.0 (1/10)	40.0 (4/10)	0 (0/9)	0 (0/9)
	12週	16.5 (20/121)	24.2 (29/120)	32.5 (39/120)	18.9 (23/122)	0 (0/10)	10.0 (1/10)	11.1 (1/9)	0 (0/9)
	16週 <sup>*</sup>	18.2 (22/121)	25.8 (31/120)	41.7 (50/120)	16.4 (20/122)	10.0 (1/10)	30.0 (3/10)	11.1 (1/9)	0 (0/9)
EASI-75 達成率 (NRI) <sup>a)</sup>	4週	15.7 (19/121)	27.5 (33/120)	35.0 (42/120)	17.2 (21/122)	30.0 (3/10)	60.0 (6/10)	66.7 (6/9)	33.3 (3/9)
	12週	28.9 (35/121)	37.5 (45/120)	50.0 (60/120)	31.1 (38/122)	30.0 (3/10)	50.0 (5/10)	66.7 (6/9)	55.6 (5/9)
	16週	32.2 (39/121)	40.0 (48/120)	52.5 (63/120)	32.0 (39/122)	30.0 (3/10)	40.0 (4/10)	44.4 (4/9)	44.4 (4/9)

達成率：% (例数)、※：主要評価項目、網掛け部：主要評価時点の成績

a) 救済治療を開始、又は試験若しくは治験薬投与を中止した被験者は、以降は無効とされた

長期継続投与期のレスポナー集団における主な有効性評価項目の推移は表10のとおりであった。

表10 投与52週時までの主な有効性評価項目の成績 (レスポナー集団、NRI)

投与群		全体集団				日本人部分集団			
		本剤群			プラセボ群	本剤群			プラセボ群
		低用量	中用量	高用量		低用量	中用量	高用量	
本剤群の 用量	2~9歳	0.5 mg	1 mg	2 mg	—	0.5 mg	1 mg	2 mg	—
	10~17歳	1 mg	2 mg	4 mg		1 mg	2 mg	4 mg	
IGA (0/1) 達成率	16週 <sup>*</sup>	33.8 (22/65)	48.4 (31/64)	63.0 (51/81)	35.1 (20/57)	16.7 (1/6)	60.0 (3/5)	20.0 (1/5)	0 (0/5)
	24週	44.6 (29/65)	46.9 (30/64)	56.8 (46/81)	49.1 (28/57)	0 (0/6)	60.0 (3/5)	60.0 (3/5)	0 (0/5)
	40週	36.9 (24/65)	31.3 (20/64)	50.6 (41/81)	38.6 (22/57)	0 (0/6)	40.0 (2/5)	20.0 (1/5)	0 (0/5)
	52週	38.5 (25/65)	35.9 (23/64)	46.9 (38/81)	40.4 (23/57)	0 (0/6)	40.0 (2/5)	20.0 (1/5)	0 (0/5)
EASI-75 達成率	16週	56.9 (37/65)	73.4 (47/64)	76.5 (62/81)	56.1 (32/57)	50.0 (3/6)	80.0 (4/5)	80.0 (4/5)	40.0 (2/5)
	24週	52.3 (34/65)	62.5 (40/64)	65.4 (53/81)	57.9 (33/57)	16.7 (1/6)	60.0 (3/5)	80.0 (4/5)	40.0 (2/5)
	40週	47.7 (31/65)	53.1 (34/64)	58.0 (47/81)	49.1 (28/57)	33.3 (2/6)	60.0 (3/5)	40.0 (2/5)	20.0 (1/5)
	52週	49.2 (32/65)	50.0 (32/64)	56.8 (46/81)	54.4 (31/57)	16.7 (1/6)	60.0 (3/5)	80.0 (4/5)	40.0 (2/5)

% (例数)、※：主要評価項目、網掛け部：主要評価時点

試験若しくは治験薬投与を中止、又は症状悪化に伴い非盲検の本剤高用量投与へ移行した被験者は、以降は無効とされた

(安全性)

二重盲検期における有害事象は、本剤低用量群 50.0% (60/120 例)、本剤中用量群 52.5% (63/120 例)、本剤高用量群 50.8% (61/120 例)、プラセボ群 50.0% (61/122 例) に認められ、主な事象は表11のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤低用量群 1.7% (2/120 例 [気管支痙攣、アトピー性皮膚炎各 1 例])、本

剤中用量群 0.8% (1/120 例 [中枢神経系に起因する回転性めまい 1 例])、本剤高用量群 0.8% (1/120 例 [角膜膿瘍/眼部単純ヘルペス 1 例])、プラセボ群 4.1% (5/122 例 [アトピー性皮膚炎 2 例、COVID-19、膿痂疹、自殺企図/アトピー性皮膚炎各 1 例]) に認められ、本剤高用量群 1 例 (角膜膿瘍/眼部単純ヘルペス)、プラセボ群 1 例 (自殺企図) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤低用量群 0.8% (1/120 例)、本剤高用量群 0.8% (1/120 例)、プラセボ群 1.6% (2/122 例) に認められた。

副作用は、本剤低用量群 10.0% (12/120 例)、本剤中用量群 9.2% (11/120 例)、本剤高用量群 18.3% (22/120 例)、プラセボ群 11.5% (14/122 例) に認められた。

表 11 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象 (二重盲検期、安全性解析対象集団)

事象名	本剤低用量群 (120 例)	本剤中用量群 (120 例)	本剤高用量群 (120 例)	プラセボ群 (122 例)
頭痛	7 (5.8)	11 (9.2)	6 (5.0)	10 (8.2)
腹痛	3 (2.5)	5 (4.2)	6 (5.0)	3 (2.5)
ざ瘡	3 (2.5)	4 (3.3)	6 (5.0)	5 (4.1)
上咽頭炎	4 (3.3)	5 (4.2)	5 (4.2)	6 (4.9)
上気道感染	3 (2.5)	4 (3.3)	5 (4.2)	1 (0.8)
下痢	1 (0.8)	2 (1.7)	5 (4.2)	2 (1.6)
上腹部痛	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (3.3)	1 (0.8)
COVID-19	5 (4.2)	5 (4.2)	3 (2.5)	4 (3.3)
胃腸炎	0	2 (1.7)	3 (2.5)	0
気管支炎	6 (5.0)	1 (0.8)	3 (2.5)	1 (0.8)
食欲減退	0	0	3 (2.5)	0
咳嗽	1 (0.8)	2 (1.7)	2 (1.7)	3 (2.5)
発熱	3 (2.5)	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)
鼻炎	3 (2.5)	0	2 (1.7)	2 (1.6)
伝染性軟属腫	0	0	2 (1.7)	3 (2.5)
咽頭炎	3 (2.5)	3 (2.5)	1 (0.8)	1 (0.8)
喘息	1 (0.8)	3 (2.5)	1 (0.8)	4 (3.3)
嘔吐	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (2.5)
インフルエンザ	0	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.5)
関節痛	4 (3.3)	2 (1.7)	0	0
膿痂疹	1 (0.8)	2 (1.7)	0	4 (3.3)
月経困難症 <sup>a)</sup>	0	2 (3.2)	0	2 (3.1)
リンパ節症	3 (2.5)	1 (0.8)	0	0
浮動性めまい	3 (2.5)	0	0	2 (1.6)
尿路感染	2 (1.7)	0	0	6 (4.9)
アトピー性皮膚炎	2 (1.7)	0	0	4 (3.3)

例数 (%)

a) 女性特異的な事象であるため、女性被験者である本剤低用量群 62 例、本剤中用量群 63 例、本剤高用量群 53 例、プラセボ群 64 例を分母として算出

データカットオフ時点<sup>9)</sup>までの本剤投与例における有害事象は、77.5% (362/467 例) に認められ、主な有害事象は表 12 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、6.6% (31/467 例) [アトピー性皮膚炎 3 例、喘息 2 例、間質性肺疾患、アデノイド肥大、虫垂炎、扁桃肥大/処置後出血、気管支痙攣、単純ヘルペス、紅皮症型アトピー性皮膚炎、てんかん、皮膚真菌感染、大腸菌性尿路感染、関節炎、ヘルペス性状湿疹、COVID-19、中枢神

<sup>9)</sup> データカットオフ時点は最後の被験者が投与 52 週に達した時点とされた。

経系に起因する回転性めまい、脱水、アナフィラキシー反応、膿疱疹性湿疹、眼部単純ヘルペス／単純ヘルペス、線維性骨皮質欠損、半月板損傷、回虫症／消化管内細菌過剰増殖、細菌性消化管感染、食物アレルギー、角膜膿瘍／眼部単純ヘルペス、手首関節骨折／偽関節、リンパ節炎) に認められ、間質性肺疾患、単純ヘルペス、膿疱疹性湿疹、眼部単純ヘルペス、角膜膿瘍／眼部単純ヘルペス各1例については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、2.8% (13/467例) に認められた。

副作用は、25.5% (119/467例) に認められた。

表 12 5例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤投与例 (467例)	事象名	本剤投与例 (467例)
COVID-19	88 (18.8)	好中球減少症	9 (1.9)
上咽頭炎	66 (14.1)	ウイルス性胃腸炎	8 (1.7)
ざ瘡	51 (10.9)	喉頭炎	8 (1.7)
頭痛	46 (9.9)	副鼻腔炎	8 (1.7)
上気道感染	43 (9.2)	リンパ節症	8 (1.7)
発熱	34 (7.3)	食物アレルギー	8 (1.7)
腹痛	26 (5.6)	帯状疱疹	7 (1.5)
インフルエンザ	23 (4.9)	外耳炎	7 (1.5)
咽頭炎	22 (4.7)	中耳炎	7 (1.5)
気管支炎	20 (4.3)	尿路感染	7 (1.5)
喘息	19 (4.1)	アトピー性皮膚炎	7 (1.5)
血中CPK増加	18 (3.9)	鼻漏	7 (1.5)
咳嗽	16 (3.4)	アレルギー性結膜炎	7 (1.5)
下痢	16 (3.4)	月経困難症 <sup>a)</sup>	6 (2.5)
嘔吐	16 (3.4)	無症候性COVID-19	6 (1.3)
胃腸炎	15 (3.2)	せつ	6 (1.3)
単純ヘルペス	15 (3.2)	肺炎	6 (1.3)
膿疱疹	15 (3.2)	リンパ球減少症	6 (1.3)
鼻炎	14 (3.0)	気管支痙攣	6 (1.3)
毛包炎	12 (2.6)	アレルギー性鼻炎	6 (1.3)
上腹部痛	12 (2.6)	体温上昇	6 (1.3)
関節炎	12 (2.6)	皮膚乳頭腫	6 (1.3)
口腔ヘルペス	11 (2.4)	急性中耳炎	5 (1.1)
皮膚感染	11 (2.4)	膿皮症	5 (1.1)
扁桃炎	10 (2.1)	異汗性湿疹	5 (1.1)
麦粒腫	9 (1.9)	カタル	5 (1.1)
湿疹	9 (1.9)	鼻出血	5 (1.1)
蕁麻疹	9 (1.9)	嚙下痛	5 (1.1)
口腔咽頭痛	9 (1.9)	SARS-CoV-2 検査陽性	5 (1.1)
悪心	9 (1.9)	疲労	5 (1.1)
浮動性めまい	9 (1.9)	四肢痛	5 (1.1)
靭帯捻挫	9 (1.9)		

例数 (%)

a) 女性特異的な事象であるため、女性被験者である本剤投与例236例を分母に算出

#### 4. 施設について

本剤が適応となる患者の選択及び投与継続の判断は、適切に行われることが求められる。また、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、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

- 本剤の投与対象は IGA スコアや EASI スコア等の基準で一定以上の疾患活動性を有するアトピー性皮膚炎患者となることから、アトピー性皮膚炎に関する適正な自覚的、他覚的重症度評価ができることが重要であり、アトピー性皮膚炎の病態、経過と予後、診断、治療（参考：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン）を熟知し、本剤についての十分な知識を有し、アトピー性皮膚炎の診断及び治療に精通する医師（以下表の〈医師要件〉参照）が当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

〈医師要件〉

以下のいずれかの基準を満たすこと。

##### 【成人アトピー性皮膚炎患者に投与する場合】

- (ア) 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、5 年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。
- (イ) 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、6 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、アトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。

##### 【小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合】

- (ア) 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、5 年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。
- (イ) 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、以下の研修を含む 6 年以上の臨床経験を有していること。
  - 3 年以上の小児科診療の臨床研修  
かつ
  - 3 年以上のアトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修

- 本剤の製造販売後の安全性と有効性を評価するための製造販売後調査等が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設であること。
- 適正使用ガイドを参考に、定期的に結核及び B 型肝炎ウイルス感染に係る検査、並びに好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン値、トランスアミナーゼ値、腎機能検査値、脂質検査値等の測定が可能な施設であること。

## 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等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

### <施設体制に関する要件>

重篤な感染症等の重篤な副作用が発生した際に、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び CT 等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が直ちに得られ、かつ緊急時に対応可能な体制が整っていること。

### <医師による有害事象対応に関する要件>

免疫抑制療法に関する専門的な知識及び経験を有する医師が副作用モニタリングを行うこと。

### <副作用の診断や対応に関して>

医薬品リスク管理計画書に記載された以下の安全性検討事項（重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク）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、各安全性検討事項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。

#### ➤ 重要な特定されたリスク

帯状疱疹、重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシステイス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、消化管穿孔、B型肝炎ウイルスの再活性化、間質性肺炎、静脈血栓塞栓症、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少、肝機能障害

#### ➤ 重要な潜在的リスク

横紋筋融解症、ミオパチー、悪性腫瘍、心血管系事象

## 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、以下に該当する2歳以上の小児又は成人患者であることを確認する。

- ① アトピー性皮膚炎診療ガイドラインを参考に、アトピー性皮膚炎の確定診断がなされている。
- ② 抗炎症外用薬による治療<sup>a)</sup>では十分な効果が得られず、一定以上の疾患活動性<sup>b)</sup>を有する、又は、ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬等に対する過敏症、顕著な局所性副作用若しくは全身性副作用により、これらの抗炎症外用薬のみによる治療の継続が困難で、一定以上の疾患活動性<sup>b)</sup>を有するアトピー性皮膚炎患者である。
  - a) アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで、重症度に応じて推奨されるステロイド外用薬（ストロングクラス以上）やカルシニューリン阻害外用薬等による適切な治療を直近の6カ月以上行っている。
  - b) 以下のいずれにも該当する状態。
    - ・ IGA スコア 3 以上
    - ・ EASI スコア 16 以上、又は顔面の広範囲に強い炎症を伴う皮疹を有する（目安として、頭頸部の EASI スコアが 2.4 以上、7 歳以下の場合は 4.8 以上）
    - ・ 体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が 10%以上

### 【投与の継続にあたって】

投与開始から8週後までに治療反応が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。また、投与中は定期的に効果を確認し、投与継続、減量及び中止を検討すること。

さらに、ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬等との併用によりある程度の期間（6カ月を目安とする）寛解の維持が得られた場合には、これら抗炎症外用薬や外用保湿薬が適切に使用されていることを確認した上で、本剤投与の一時中止等を検討すること。

なお、症状が寛解し本剤投与を一時中止した患者のアトピー性皮膚炎の再燃に際し、患者の状態を総合的に勘案して本剤投与を再開する場合は、【患者選択について】の②を満たす必要はない。

## 6. 投与に際して留意すべき事項

- 1) 以下に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ことから、投与を行わないこと。
  - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
  - 重篤な感染症（敗血症等）の患者
  - 活動性結核の患者
  - 重度の腎機能障害（ $eGFR < 30$ 、 $eGFR$  [推算糸球体ろ過量] :  $mL/分/1.73 m^2$ ）を有する患者
  - 好中球数が  $500/mm^3$  未満の患者
  - リンパ球数が  $500/mm^3$  未満の患者
  - ヘモグロビン値が  $8 g/dL$  未満の患者
  - 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
- 2) 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与を開始する際には、患者<sup>注</sup>に以下の点を十分に説明し、患者<sup>注</sup>が理解したことを確認すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者<sup>注</sup>に注意を与えること。
  - 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現又は悪化等が報告されていること
  - 本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されていること
  - 本剤がアトピー性皮膚炎を完治させる薬剤ではないこと
- 3) 中等度の腎機能障害 ( $30 \leq eGFR < 60$ ) を有する場合、成人及び体重  $30 kg$  以上の小児患者には、本剤  $2 mg$  を 1 日 1 回経口投与すること。体重  $30 kg$  未満の小児患者には、本剤  $1 mg$  を 1 日 1 回経口投与すること。
- 4) プロベネシドとの併用時には、成人及び体重  $30 kg$  以上の小児患者では、本剤を  $2 mg$  1 日 1 回に減量するなど用量に注意すること。体重  $30 kg$  未満の小児患者では、本剤を  $1 mg$  1 日 1 回に減量するなど用量に注意すること。
- 5) 成人及び体重  $30 kg$  以上の小児患者において、本剤  $4 mg$  1 日 1 回投与で治療効果が認められた際には、本剤  $2 mg$  1 日 1 回投与への減量を検討すること。体重  $30 kg$  未満の小児患者において、本剤  $2 mg$  1 日 1 回投与で治療効果が認められた際には、本剤  $1 mg$  1 日 1 回投与への減量を検討すること。
- 6) ステロイド外用薬等に不耐容の患者を除き、治療開始時にはステロイド外用薬等の抗炎症外用薬及び外用保湿薬と併用して用いること。
- 7) 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と免疫調整生物製剤、他の経口 JAK 阻害剤、シクロスポリン等の強力な免疫抑制剤との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。
- 8) 本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者<sup>注</sup>に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
- 9) 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊髄、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する

る十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意すること。患者<sup>注</sup>に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。

- 10) 好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。
- 11) ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（帯状疱疹等）が報告されている。また、日本人関節リウマチ患者で認められた重篤な感染症のうち多くが重篤な帯状疱疹であったこと、播種性帯状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者<sup>注</sup>に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。
- 12) 本剤は免疫抑制作用を有することから、皮膚バリア機能が低下しているアトピー性皮膚炎患者への投与に際しては十分な観察を行い、皮膚感染症の発現に注意すること。アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において重篤な皮膚感染症が報告されている。
- 13) 抗リウマチ生物製剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。
- 14) 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。
- 15) 総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。临床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。
- 16) トランスアミナーゼ値の上昇があらわれることがあるので、本剤投与中は、観察を十分に行うこと。トランスアミナーゼ値が基準値上限の 5~10 倍以上に上昇した症例も報告されている。
- 17) 悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。
- 18) 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理解してから使用すること。
- 19) 本剤の医薬品リスク管理計画書を熟読し、安全性検討事項を確認すること。

注) 小児の場合は患者及び保護者又はそれに代わる適切な者

(参考文献)

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2024 (公益社団法人日本皮膚科学会/一般社団法人日本アレルギー学会 編)