

# 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  $2.5 \text{ mg}$  から開始し、4 週間の間隔で  $2.5 \text{ mg}$  ずつ増量し、週 1 回  $15 \text{ mg}$  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  $10 \sim 15 \text{ mg}$  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%

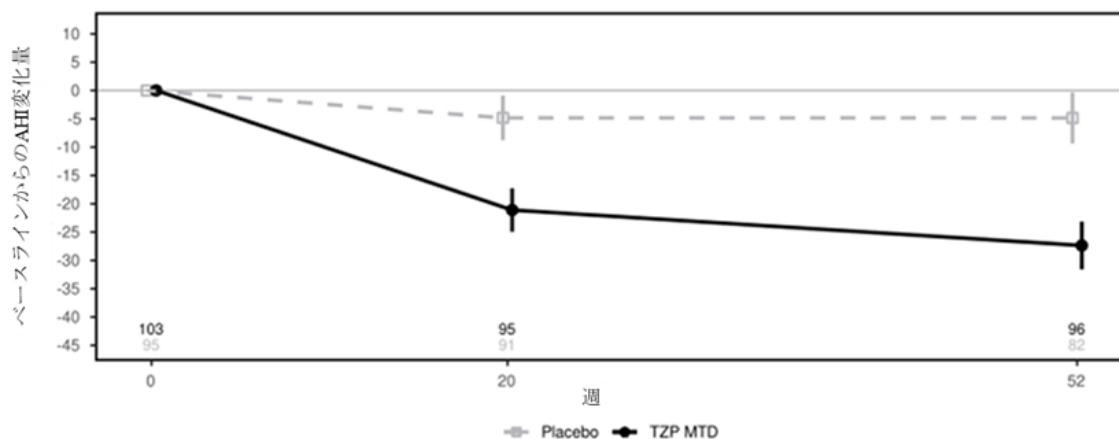


図 1 ベースラインから投与 52 週時までの AHI の経時変化 (mITT 集団、最小二乗平均値 [95%信頼区間])

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%

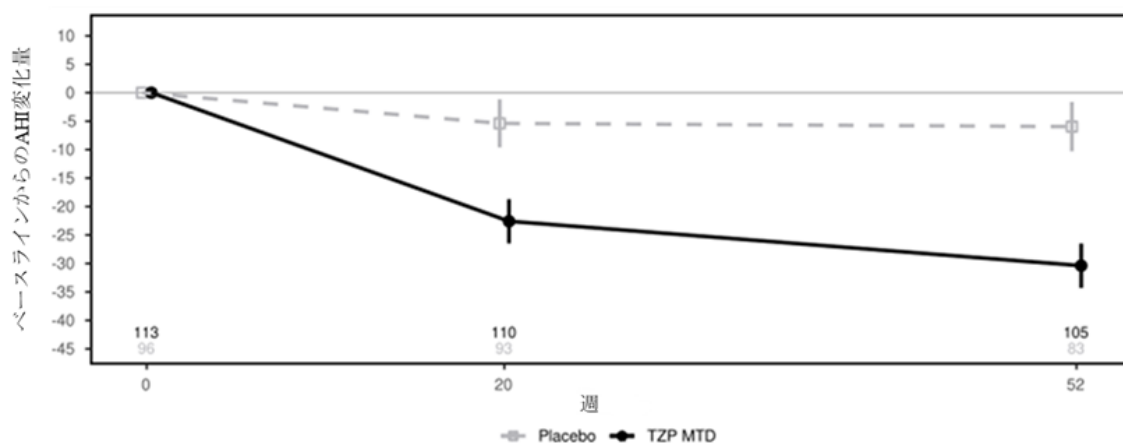


図 2 ベースラインから投与 52 週時までの AHI の経時変化 (mITT 集団、最小二乗平均値 [95%信頼区間])

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）