

tirzepatide (JAN)

チルゼパチド

持続性GIP/GLP-1受容体作動薬

249

基本電子添文 マンジャロ皮下注アテオス2023年7月改訂

【製品】 規格等：④ 処方、④ 保険通知 《マンジャロ皮下注アテオス 2.5・5・7.5・10・12.5・15mg 2022.09.26承認 2023.03.15薬価収載》 マンジャロ Mounjaro 皮下注アテオス2.5・5・7.5・10・12.5・15mg（日本イーライリリー—田辺三菱）

【組成】 [注射液（皮下注）]：1キ ャ ッ ト 中2.5mg, 5mg, 7.5mg, 10mg, 12.5mg, 15mg. pH：6.5～7.5 浸透圧比：約1

【効能・効果】 2型糖尿病

【効能関連注意】 本剤の適用は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分にを行った上で効果が不十分な場合に限り考慮する

【用法・用量】 チルゼパチドとして週1回5mgを維持用量とし、皮下注。ただし、週1回2.5mgから開始し、4週間投与後、週1回5mgに増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週1回5mgで効果不十分な場合は、4週間以上の間隔で2.5mgずつ増量できる。ただし、最大用量は週1回15mgまでとする

【用法関連注意】 ①本剤は週1回投与する薬剤であり、同一曜日に投与される ②投与を忘れた場合は、次回投与までの期間が3日間（72時間）以上であれば、気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与する。次回投与までの期間が3日間（72時間）未満であれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与する。なお、週1回投与の曜日を変更する必要がある場合は、前回投与から少なくとも3日間（72時間）以上間隔を空ける ③胃腸障害等の発現により忍容性が得られない患者では減量又は漸増の延期を考慮する ④本剤による用量依存性の体重減少が認められているため、血糖コントロールだけでなく、体重減少にも注意し、本剤の増量の必要性を慎重に判断する（特定背景関連注意⑩参照）

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②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 [インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない] ③重症感染症、手術等の緊急の場合 [インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない]

【重要な基本的注意】 ①本剤はインスリンの代替薬ではない。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。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 ②投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮する ③本剤は持続性製剤であり、中止後も効果が持続する可能性があるため、血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意する（薬物動態⑨参照） ④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（特定背景関連注意⑩⑪、重大な副作用⑭参照） ⑤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（重大な副作用⑭参照） ⑥急性肺炎が発現することがあるので、急性肺炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）が現れた場合は、中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導する（特定背景関連注意⑩⑪、重大な副作用⑭参照） ⑦胃腸障害が発現した場合、急性肺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（特定背景関連注意⑩⑪、重大な副作用⑭参照） ⑧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（その他の注意⑫参照） ⑨過度の体重減少がみられた場合は、本剤の減量又は中止を考慮する。投与開始時のBody Mass Index (BMI) が23kg/m²未満の患者での本剤の有効性及び安全性は検討されていない（特定背景関連注意⑩参照） 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（重大な副作用⑭参照） 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現れることがあるので、注意する（特定背景関連注意⑩⑪参照） ⑫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 ⑬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（臨床成績⑮参照） ⑭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。また、器具の安全な廃棄方法について指導を徹底する。添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導する ⑮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。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 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ②重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者：使用経験がなく、胃腸障害の症状が悪化するおそれがある ③肺炎の既往歴のある患者（重要な基本的注意⑩⑪、重大な副作用⑭参照） ④低血糖を起こすおそれがある次の患者又は状態（重要な基本的注意⑩、重大な副作用⑭参照） ⑤脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 ⑥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 ⑦激しい筋肉運動 ⑧過度のアルコール摂取 ⑨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（重要な基本的注意⑩参照） ⑩妊婦：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せず、インスリン製剤を使用する。生殖発生毒性試験において、妊娠ラットに本剤を投与した場合、臨床最大用量でヒトに投与したときの本剤の曝露量を下回る用量（臨床最大用量でのC_{max}比較において0.74倍、AUC比較において0.45倍）で、胎児毒性（骨格奇形、内臓奇形等）が認められた。これらの所見は母動物の摂取量の低値及び体重の低値を伴うものであった ⑪授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である ⑫小児等：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 ⑬高齢者：体重も含め、患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能が低下していることが多い（用法関連注意⑩、重要な基本的注意⑩参照）

【相互作用】 併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ・ビッグアニド系薬剤 ・スルホニルウレア剤 ・速効型インスリン分泌促進剤 ・α-グルコシダーゼ阻害剤 ・チアゾリジン系薬剤 ・DPP-4阻害剤 ・インスリン製剤 ・SGLT2阻害剤等 （重大な副作用⑭参照）	低血糖の発現に注意する。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合、低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討する	血糖降下作用が増強される
経口避妊薬 （薬物動態⑨参照）	特に投与開始初期又は漸増後初期では併用する経口避妊薬の効果を減弱させるおそれがある	本剤の胃内容物排出遅延作用による
クマリン系薬剤 ・ワルファリンカリウム （薬物動態⑨参照）	GLP-1受容体作動薬との併用によりワルファリンのt _{max} が遅延したとの報告があり、エキセナチドで出血を伴うINR増加が報告されている	本剤の胃内容物排出遅延作用による

【副作用】 次の副作用が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ②低血糖（頻度不明）：低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、視覚異常等）が現れることがある。また、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用時に重篤な低血糖症状が現れ意識消失を来す例も報告されている。低血糖症状が認められた場合は、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行う。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与する（重要な基本的注意⑩⑪、特定背景関連注意⑩⑪、相互作用、臨床成績⑮～⑰参照） ③急性肺炎（0.1%未満）：嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等の異常が認められた場合には、本剤を中止し、適切な処置を行う。また、肺炎と診断された場合は、再投与は行わない（重要な基本的注意⑩⑪、特定背景関連注意⑩⑪参照） ④胆嚢炎（頻度不明）、胆管炎（0.1%未満）、

2 チルセ

胆汁うっ滞性黄疸(頻度不明)：(重要な基本的注意[※]参照) ①アナフィラキシー、血管性浮腫(いずれも頻度不明)

②その他の副作用

副作用分類	5%以上	1～5%未満	1%未満
循環器			心拍数増加 [*] 、低血圧、血圧低下
消化器	悪心、嘔吐、下痢、便秘、腹痛、消化不良、食欲減退	腹部膨満、胃食道逆流性疾患、おくび	鼓腸
肝胆道			胆石症
眼			糖尿病網膜症
注射部位		注射部位反応(紅斑、痒痒感、疼痛、腫脹等)	
免疫系			過敏症(湿疹、発疹、痒痒性皮膚疹等)
臨床検査		肝アミラーゼ増加、リパーゼ増加、体重減少	
その他		疲労	

*：心拍数の増加が持続的に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

【適用上の注意】①薬剤投与前の注意：注入器の破損又は異常がないこと、薬液の変色や浮遊物がないことを確認する ②薬剤投与時の注意：皮下注は、腹部、大腿部又は上腕部に行う。同じ部位の中で注射する場合、毎回注射する場所を変更する。静脈内及び筋肉内に投与しない 【その他の注意】①臨床使用に基づく情報：国内外の第Ⅲ相試験7試験(5,119例)において、抗薬物抗体が評価可能な5,025例のうち、抗チルセパチド抗体が51.1%(2,570例)に、内因性GIP又は内因性GLP-1に対する交差抗体はそれぞれ33.9%(1,705例)及び14.2%(716例)に発現した。チルセパチドのGIP受容体又はGLP-1受容体への活性化に対する中和抗体はそれぞれ1.9%(94例)及び2.1%(107例)に発現した ②非臨床試験に基づく情報：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1.5mg/kgの用量(それぞれ最大推奨用量をヒトに皮下注した際のAUCの0.12、0.36及び1.02倍のAUCをもたす用量)で週2回皮下注したところ、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10mg/kgの用量で週2回皮下注したところ、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(重要な基本的注意[※]参照) ③(保険給付上の注意)：本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、2024年3月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている 【取扱い上の注意】①凍結を避け、2～8℃で遮光保存する。凍結した場合は、使用しない ②室温で保存する場合は、30℃を超えない場所で外箱から出さずに保存し、21日以内に使用する【保存等】2～8℃で保存。有効期間：24ヵ月 【承認条件】医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】①血中濃度(日本人2型糖尿病患者) ②29例に5mg、10mg又は15mgを週1回皮下注(いずれの用量においても週1回2.5mgで開始し、以後4週間ごとに2.5mgずつ増量)時、32週目投与後の薬物動態を評価。32週目投与後の t_{max} の中央値は約24時間、半減期($t_{1/2}$)は約5～6日で、 C_{max} 及びAUC($_{0-168}$)の幾何平均値は概ね用量比例的に増加(重要な基本的注意[※]参照)。血漿中濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータを次表に示す

投与量(例数)	5mg(7例)	10mg(10例)	15mg(9例)
t_{max}^{*1} (h)	24.63 (8.00–48.00)	23.57 (8.00–72.00)	24.08 (8.00–47.50)
$t_{1/2}^{*2}$ (h)	146 (121–269) ^{*3}	121 (104–156) ^{*4}	122 (103–148) ^{*4}
C_{max} (ng/mL)	835(23)	1,730(46)	2,370(21)
AUC($_{0-168}$)(ng・h/mL)	94,800(16) ^{*4}	197,000(36)	288,000(21)
CL/F(L/h)	0.0528(16) ^{*4}	0.0507(36)	0.0502(22) ^{*5}
V_z/F (L)	11.1(51) ^{*3}	9.47(48) ^{*4}	9.43(19) ^{*4}

CL/F：見かけのクリアランス。 V_z/F ：見かけの分布容積。幾何平均値(幾何変動係数%)。^{*1}：中央値(範囲)。^{*2}：幾何平均値(範囲)。^{*3}：5例。^{*4}：6例。^{*5}：7例

⑤11例に5mgを週1回皮下注時、薬物動態パラメータは次表のとおり

本剤投与(例数)	1回目(11例)	8回目(11例)
t_{max}^{*1} (h)	48.00(23.98–72.00)	48.00(23.83–48.00)
$t_{1/2}^{*2}$ (h)	–	127(112–144)
C_{max} (ng/mL)	364(20)	838(22)
AUC($_{0-168}$)(ng・h/mL)	48,800(16)	104,000(19)
CL/F(L/h)	–	0.029(21)
V_z/F (L)	–	5.27(15)

CL/F：見かけのクリアランス。 V_z/F ：見かけの分布容積。幾何平均値(幾何変動係数%)。^{*1}：中央値(範囲)。^{*2}：幾何平均値(範囲)

②吸収(健康成人、外国人データ)：54例に3つの異なる投与部位(腹部、上腕部及び大腿部)に5mgを単回皮下注時、腹部投与に対する上腕部及び大腿部投与でのAUC($_{0-∞}$)の最小二乗幾何平均値の比[90%信頼区間]は、0.99[0.97, 1.01]及び0.95[0.94, 0.97]。20例に5mgを単回皮下注時の絶対的バイオアベイラビリティの推定値は80% ③分布：本剤は主に血漿アルブミンと強く結合(結合率99.06%) ④代謝：本剤の代謝経路は、一般的な蛋白質の異化経路によるペプチド骨格の分解、C20脂肪酸部分のβ酸化及びアミド加水分解 ⑤排泄：本剤は代謝され主に尿中及び糞便中に排泄。未変化体は尿中及び糞便中には認められなかった ⑥特定の背景を有する患者 ⑦腎機能障害患者(外国人データ)：腎機能正常被験者(eGFR(mL/min/1.73m²)≥90)14例、軽度腎機能障害患者(eGFR：60～89)8例、中等度腎機能障害患者(eGFR：30～59)8例、重度腎機能障害患者(eGFR<30)7例及び末期腎疾患患者(3ヵ月以上血液透析を受けている)8例に5mgを単回皮下注した試験において、腎機能正常被験者に対する軽度、中等度、重度腎機能障害患者及び末期腎疾患患者の本剤のAUC($_{0-∞}$)の最小二乗幾何平均値の比[90%信頼区間]は、それぞれ1.05[0.86, 1.27]、1.29[1.07, 1.56]、1.03[0.84, 1.27]及び1.16[0.96, 1.40]。また、 C_{max} の最小二乗幾何平均値の比[90%信頼区間]は、それぞれ1.04[0.84, 1.30]、1.09[0.87, 1.36]、1.23[0.97, 1.56]及び1.02[0.82, 1.27] ⑧肝機能障害患者(外国人データ)：肝機能正常被験者13例、軽度肝機能障害患者(Child-Pugh分類A)6例、中等度肝機能障害患者(Child-Pugh分類B)6例、重度肝機能障害患者(Child-Pugh分類C)7例に5mgを単回皮下注した試験において、肝機能正常被験者に対する軽度、中等度及び重度肝機能障害患者の本剤のAUC($_{0-∞}$)の最小二乗幾何平均値の比[90%信頼区間]は、それぞれ1.08[0.88, 1.32]、0.96[0.79, 1.17]及び0.85[0.70, 1.04]。また、 C_{max} の最小二乗幾何平均値の比[90%信頼区間]は、それぞれ0.92[0.73, 1.16]、1.00[0.80, 1.25]及び0.97[0.78, 1.21] ⑨高齢者：国内外の臨床試験19試験より得られた5,802例(日本人1,086例)を対象とした母集団薬物動態解析の結果、65歳未満と65歳以上の患者の薬物動態の間に大きな違いは認められないものと推定 ⑦薬物相互作用(相互作用、薬効薬理[※]参照)：本剤と経口避妊薬又はアセトアミノフェンを併用した薬物相互作用試験の結果(併用薬に対する影響)を次表に示す(外国人データ。例数：本剤併用投与時/本剤非投与時、AUC：経口避妊薬はAUC($_{0-r}$)、アセトアミノフェンはAUC($_{0-168}$)、 C_{max} 比及びAUC比：プラセボ群に対する本剤群の最小二乗幾何平均値の比、 t_{max} 差：プラセボ群に対する本剤群の中央値の差)

⑤健康成人女性に本剤を単回投与

併用薬	本剤投与	C_{max} 比	AUC比	t_{max} 差(hr)
経口避妊薬 ^{*1} ノルエルゲストロミン ^{*2} エチニルエストラジオール	5mg単回 (25/25例)	0.45 [0.40, 0.51]	0.78 [0.71, 0.84]	4.50 [1.50, 5.00]
	(24/24例)	0.41 [0.36, 0.47]	0.79 ^{*3} [0.73, 0.85]	4.23 [1.50, 6.50]

[]：90%信頼区間。^{*1}：ノルゲステメート0.25mg(国内未承認)、エチニルエストラジオール0.035mg。^{*2}：ノルゲステメートの活性代謝物。^{*3}：例数；21/21

⑤2型糖尿病患者に本剤を週1回反復投与

併用薬	本剤投与	C_{max} 比	AUC比	t_{max} 差(hr)
アセトアミノフェン1g ^{*1} (薬効薬理 [※] 参照)	0.5mg 1回目 (9/11例)	1.10 [0.83, 1.45]	1.11 [0.88, 1.39]	0.00 [–1.00, 1.00]
	0.5mg 4回目 (9/11例)	1.15 [0.87, 1.52]	1.09 [0.87, 1.37]	–0.17 [–1.00, 1.00]
	5mg 1回目 (8/11例)	0.50 [0.37, 0.66]	0.75 [0.59, 0.95]	1.00 [0.00, 2.25]
	5mg 4回目 (6/11例)	0.92 [0.67, 1.26]	1.05 [0.82, 1.36]	0.83 [–1.00, 2.00]
	10mg ^{*2} 4回目 (11/11例)	0.64 [0.49, 0.83]	1.04 [0.84, 1.29]	1.00 [0.00, 2.00]
	15mg ^{*3} 4回目 (10/11例)	0.60 [0.46, 0.79]	1.07 [0.86, 1.33]	1.00 [0.00, 2.00]

[]：95%信頼区間。^{*1}：アセトアミノフェンは、本剤初回投与24時間後及

び本剤4回目投与24時間後に投与。^{**}: 本剤5, 5, 10, 10mgの順に週1回投与。^{**}: 本剤5, 5, 10, 15mgの順に週1回投与。

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①単独療法〔プラセボ対照二重盲検比較試験(第Ⅲ相国際共同試験)〕: 食事・運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者478例を対象に無作為割り付けを行い、二重盲検下で本剤5mg, 10mg, 15mg又はプラセボを週1回, 40週間投与〔本剤5mg群121例(日本人23例), 本剤10mg群121例(日本人22例), 本剤15mg群121例(日本人23例), プラセボ群115例(日本人21例)〕。本剤は, いずれの用量においても週1回2.5mgで開始し, 以後4週間ごとに2.5mgずつ増量 ②本剤5mg, 10mg又は15mgの40週間投与により, 主要評価項目であるHbA1cのベースラインから投与後40週までの変化量(次表参照)に関して, 本剤のいずれの用量でもプラセボに対する優越性が検証された($p<0.001$)

HbA1c(%)	本剤5mg	本剤10mg	本剤15mg	プラセボ
ベースライン ^{*1}	7.97±0.84 (121)	7.88±0.77 (118)	7.88±1.03 (116)	8.08±0.80 (112)
投与後40週までの変化量 ^{*2}	-1.87±0.09 (108)	-1.89±0.10 (105)	-2.07±0.10 (92)	0.04±0.11 (70)
群間差(本剤-プラセボ) ^{*3} [95%信頼区間]	-1.91 [-2.18, -1.63]	-1.93 [-2.21, -1.65]	-2.11 [-2.39, -1.83]	-

^{*1}: 平均±標準偏差(症例数)。^{*2}: 最小二乗平均±標準誤差(症例数), MMRMによる推定値。^{*3}: 最小二乗平均, MMRMによる推定値
ベースラインから投与後40週までの体重の変化量(最小二乗平均±標準誤差)は, 本剤5mg群で-7.0±0.52kg(ベースラインの平均±標準偏差: 87.0±21.2kg), 本剤10mg群で-7.8±0.53kg(ベースラインの平均±標準偏差: 85.7±18.9kg), 本剤15mg群で-9.5±0.54kg(ベースラインの平均±標準偏差: 85.9±18.5kg), プラセボ群で-0.7±0.57kg(ベースラインの平均±標準偏差: 84.4±20.1kg) ⑤重症低血糖は報告されず, 血糖値54mg/dL未満の低血糖は, プラセボ群で1/115例(0.9%)報告された。副作用発現頻度は, 本剤5mg群で33.9%(41/121例), 本剤10mg群で46.3%(56/121例), 本剤15mg群で41.3%(50/121例)及びプラセボ群で23.5%(27/115例)。主な副作用は本剤5mg群では悪心10.7%(13/121例), 本剤10mg群では悪心12.4%(15/121例)及び下痢11.6%(14/121例), 本剤15mg群では悪心17.4%(21/121例)及び下痢10.7%(13/121例)。なお, 本剤群で認められた主な副作用について, プラセボ群では悪心5.2%(6/115例)及び下痢5.2%(6/115例)(重大な副作用^③参照) ②単独療法〔実薬対照二重盲検比較試験(第Ⅲ相国内試験)〕: 食事・運動療法で血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者636例を対象に無作為割り付けを行い, 二重盲検下で本剤5mg, 10mg, 15mg又はデュラグルチド0.75mgを週1回, 52週間投与(本剤5mg群159例, 本剤10mg群158例, 本剤15mg群160例, デュラグルチド群159例)。本剤は, いずれの用量においても週1回2.5mgで開始し, 以後4週間ごとに2.5mgずつ増量 ③本剤5mg, 10mg又は15mgの52週間投与により, 主要評価項目であるHbA1cのベースラインから投与後52週までの変化量(次表参照)に関して, 本剤のいずれの用量でもデュラグルチド0.75mgに対する優越性が検証された($p<0.001$)

HbA1c(%)	本剤5mg	本剤10mg	本剤15mg	デュラグルチド0.75mg
ベースライン ^{*1}	8.17±0.88 (158)	8.20±0.86 (156)	8.20±0.89 (159)	8.15±0.86 (159)
投与後52週までの変化量 ^{*2}	-2.37±0.07 (142)	-2.55±0.07 (135)	-2.82±0.07 (134)	-1.29±0.07 (138)
群間差(本剤-デュラグルチド) ^{*3} [95%信頼区間]	-1.09 [-1.27, -0.90]	-1.27 [-1.45, -1.08]	-1.53 [-1.71, -1.35]	-

^{*1}: 平均±標準偏差(症例数)。^{*2}: 最小二乗平均±標準誤差(症例数), MMRMによる推定値。^{*3}: 最小二乗平均, MMRMによる推定値
ベースラインから投与後52週までの体重の変化量(最小二乗平均±標準誤差)は, 本剤5mg群で-5.8±0.41kg(ベースラインの平均±標準偏差: 78.6±16.4kg), 本剤10mg群で-8.5±0.42kg(ベースラインの平均±標準偏差: 79.1±13.7kg), 本剤15mg群で-10.7±0.41kg(ベースラインの平均±標準偏差: 78.9±14.3kg), デュラグルチド群で-0.5±0.41kg(ベースラインの平均±標準偏差: 76.5±13.2kg) ⑤重症低血糖は報告されず, 血糖値54mg/dL未満の低血糖は, 本剤15mg群で2/160例(1.3%)報告された。副作用発現頻度は, 本剤5mg群52.8%(84/159例), 本剤10mg群51.9%(82/158例), 本剤15mg群で60.6%(97/160例)及びデュラグルチド群で37.1%(59/159例)。主な副作用は本剤5mg群では便秘13.8%(22/159例), 食欲減退13.8%(22/159例), 悪心11.9%(19/159例)及び下痢10.1%(16/159例), 本剤10mg群では悪心19.6%(31/158例), 便秘16.5%(26/158例)及び食欲減退12.0%(19/158例), 本剤15mg群では食欲減退21.3%(34/160例), 悪心19.4%(31/160例)及び便秘11.9%(19/160例)。なお, 本剤群で認められた主な副

作用について, デュラグルチド群では便秘8.8%(14/159例), 悪心6.9%(11/159例), 下痢3.8%(6/159例), 食欲減退4.4%(7/159例)(重大な副作用^③参照) ④収縮期血圧が90mmHg以下かつベースラインから20mmHg以上の低下が認められた被験者の割合は, 本剤5mg群では1.9%(3/159例), 本剤10mg群では3.2%(5/158例), 本剤15mg群では5.0%(8/160例)で, デュラグルチド0.75mg群では認められなかった(重要な基本的注意^③参照) ⑤併用療法〔基礎インスリンとの併用, プラセボ対照二重盲検比較試験(第Ⅲ相国際共同試験)〕: 基礎インスリンの単独療法又は基礎インスリンとメトホルミンとの併用療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者475例を対象に無作為割り付けを行い, 二重盲検下で本剤5mg, 10mg, 15mg又はプラセボを週1回, 40週間追加投与〔本剤5mg群116例(日本人19例), 本剤10mg群119例(日本人21例), 本剤15mg群120例(日本人20例), プラセボ群120例(日本人22例)〕。本剤は, いずれの用量においても週1回2.5mgで開始し, 以後4週間ごとに2.5mgずつ増量 ⑥本剤5mg, 10mg又は15mgの40週間投与により, 主要評価項目であるHbA1cのベースラインから投与後40週までの変化量(次表参照)に関して, 本剤のいずれの用量でもプラセボに対する優越性が検証された($p<0.001$)

HbA1c(%)	本剤5mg	本剤10mg	本剤15mg	プラセボ
ベースライン ^{*1}	8.29±0.88 (115)	8.34±0.82 (113)	8.22±0.85 (117)	8.39±0.83 (118)
投与後40週までの変化量 ^{*2}	-2.23±0.08 (105)	-2.59±0.08 (105)	-2.59±0.08 (97)	-0.93±0.08 (111)
群間差(本剤-プラセボ) ^{*3} [95%信頼区間]	-1.30 [-1.52, -1.07]	-1.66 [-1.88, -1.43]	-1.65 [-1.88, -1.43]	-

^{*1}: 平均±標準偏差(症例数)。^{*2}: 最小二乗平均±標準誤差(症例数), MMRMによる推定値。^{*3}: 最小二乗平均, MMRMによる推定値
ベースラインから投与後40週までの体重の変化量(最小二乗平均±標準誤差)は, 本剤5mg群で-6.2±0.58kg, 本剤10mg群で-8.2±0.58kg, 本剤15mg群で-10.9±0.59kg, プラセボ群で1.7±0.57kg ⑤重症低血糖は, 本剤10mg群で2/119例(1.7%), 本剤15mg群で1/120例(0.8%)報告された。血糖値54mg/dL未満の低血糖は, 本剤5mg群で18/116例(15.5%), 本剤10mg群で23/119例(19.3%), 本剤15mg群で17/120例(14.2%), プラセボ群で15/120例(12.5%)報告された。副作用発現頻度は, 本剤5mg群で37.1%(43/116例), 本剤10mg群で38.7%(46/119例), 本剤15mg群で52.5%(63/120例)及びプラセボ群で14.2%(17/120例)。主な副作用は本剤5mg群では悪心12.9%(15/116例)及び下痢10.3%(12/116例), 本剤10mg群では悪心17.6%(21/119例)及び食欲減退12.6%(15/119例), 本剤15mg群では悪心17.5%(21/120例), 下痢16.7%(20/120例), 食欲減退14.2%(17/120例)及び嘔吐12.5%(15/120例)。なお, 本剤群で認められた主な副作用について, プラセボ群では下痢4.2%(5/120例)及び食欲減退1.7%(2/120例)で, 悪心, 及び嘔吐は認められなかった(重大な副作用^③参照) ④非盲検長期(52週間)安全性試験(第Ⅲ相国内試験) ⑧経口血糖降下薬の単独療法で血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者443例を対象に無作為割り付けを行い, 本剤5mg, 10mg又は15mgを週1回, 経口血糖降下薬単剤(スルホニルウレア剤, ビグアナイド系薬剤, α -グルコシダーゼ阻害剤, チアゾリジン系薬剤, 速効型インスリン分泌促進剤又はSGLT2阻害剤のいずれかに)52週間追加投与(本剤5mg群148例, 本剤10mg群147例, 本剤15mg群148例)。本剤は, いずれの用量においても週1回2.5mgで開始し, 以後4週間ごとに2.5mgずつ増量。本試験の結果を次表に示す

HbA1c(%)	ベースライン ^{*2}	本剤5mg	本剤10mg	本剤15mg
スルホニルウレア剤	8.69±1.05 (127)	-2.74±0.13 (42)	-2.95±0.13 (41)	-3.29±0.14 (38)
ビグアナイド系薬剤	8.44±0.96 (62)	-2.59±0.20 (19)	-3.02±0.19 (16)	-3.03±0.22 (16)
α -グルコシダーゼ阻害剤	8.55±1.31 (64)	-2.31±0.22 (18)	-2.94±0.22 (16)	-3.00±0.23 (14)
チアゾリジン系薬剤	8.37±1.08 (61)	-2.53±0.14 (19)	-2.93±0.14 (18)	-2.76±0.14 (20)
速効型インスリン分泌促進剤	8.83±1.23 (62)	-2.66±0.24 (18)	-3.32±0.24 (20)	-3.23±0.24 (18)
SGLT2阻害剤	8.30±0.82 (63)	-2.31±0.19 (21)	-2.76±0.19 (20)	-2.66±0.19 (19)

^{*1}: 最小二乗平均±標準誤差(症例数), MMRMによる推定値。^{*2}: 平均±標準偏差(症例数)

ベースラインから投与後52週までの体重の変化量(最小二乗平均)は, 本剤5mg群, 本剤10mg群及び本剤15mg群の順に, スルホニルウレア剤併用で-3.8, -6.5及び-8.5kg, ビグアナイド系薬剤併用で-4.4, -11.2及び-13.6kg, α -グルコシダーゼ阻害剤併用で-3.7, -8.9及び-8.0kg, チア

4 チルセ

グリジン系薬剤併用で-2.1, -6.4及び-11.2kg, 速効型インスリン分泌促進剤併用で-4.2, -6.5及び-9.7kg, SGLT-2阻害剤併用で-4.3, -6.4及び-11.6kg ⑤重症低血糖は報告されず, 血糖値54mg/dL未満の低血糖は, 本剤5mg群で1/148例(0.7%)(スルホニルウレア剤併用), 本剤10mg群で1/147例(0.7%)(速効型インスリン分泌促進剤併用), 本剤15mg群で3/148例(2.0%)(いずれもスルホニルウレア剤併用)報告された。副作用発現頻度は, 本剤5mg群43.2%(64/148例), 本剤10mg群で52.4%(77/147例)及び本剤15mg群で63.5%(94/148例)。主な副作用は本剤5mg群では悪心8.8%(13/148例), 便秘7.4%(11/148例)及び食欲減退7.4%(11/148例), 本剤10mg群では悪心12.9%(19/147例), 便秘12.2%(18/147例), 下痢10.9%(16/147例)及び食欲減退10.2%(15/147例), 本剤15mg群では悪心25.7%(38/148例), 便秘14.2%(21/148例), 食欲減退12.2%(18/148例), 嘔吐9.5%(14/148例)及び下痢8.1%(12/148例)(重大な副作用⑥参照) 【薬効薬理】①作用機序: 本剤はGIP受容体及びGLP-1受容体のアゴニストであり, 両受容体に結合して活性化することで, グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進。本剤はC20脂肪酸側鎖を含む39個のアミノ酸からなるペプチドで, 内因性アルブミンと結合して消失半減期が延長することにより作用が持続 ②薬理作用: ヒトでの薬力学的作用の評価は, 特記する場合を除き, すべて本剤15mgの週1回28週間(用量漸増期間を含む)皮下注後の定常状態において行われた ③GIP受容体及びGLP-1受容体アゴニスト活性: *in vitro*試験において, GIP受容体及びGLP-1受容体に結合して活性化し, いずれの受容体に対しても細胞内cAMPを増加させるアゴニスト活性を示した ④血糖降下作用: 2型糖尿病患者に本剤を投与した結果, 空腹時血糖及び食後血糖値はプラセボと比較して低下(外国人データ) ⑤グルコース応答性インスリン分泌 ⑥マウス及びラット由来の単離膵島を用いた*in vitro*試験において, グルコース依存性インスリン分泌を促進。ラットを用いた*in vivo*静脈内グルコース負荷試験において, グルコース依存性インスリン分泌を刺激 ⑦2型糖尿病患者に本剤を投与した結果, 静脈内グルコース急速注入後のインスリンの第1相(グルコース投与直後から8分後)及び第2相(グルコース投与20分後から120分後)の分泌速度は, プラセボと比較して増加(外国人データ) ⑧グルカゴン分泌: 2型糖尿病患者に本剤を投与した結果, 空腹時グルカゴン濃度及び食後のグルカゴン濃度のAUC(食後0~4時間)はプラセボと比較して低下(外国人データ) ⑨インスリン感受性: 2型糖尿病患者に本剤を投与した結果, 全身のインスリン感受性の指標であるM値のベースラインからの変化量はプラセボと比較して増加(外国人データ) ⑩胃内容排出速度(外国人データ): 2型糖尿病患者において, 本剤5mg以上を週1回4週間反復投与した結果, アセトアミノフェンの血中濃度プロファイル(C_{max}及びAUC)を指標とした胃内容排出速度の低下が認められた。胃内容排出速度の低下は初回投与後に最も顕著で, 4週間の反復投与で減弱(薬物動態⑥参照)

〔性状〕チルセパチドは白色の粉末である。ヒトグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP)受容体及びヒトグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)受容体のアゴニストであり, 2及び13番目のアミノ酸残基は2-methylAla, C末端はアミド化されたSerである。更に, 1,20-イコサン二酸が1個のGlu及び2個の8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸で構成されるリンカーを介して20番目のLysに結合している。39個のアミノ酸残基からなる合成ペプチド(分子量: 4,813.45)である

〔備考〕再審査期間中(2022年9月26日から8年)

〔保険通知〕令和5年3月14日保医発0314第4号 マンジャロ皮下注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アテオス及び同皮下注15mgアテオス ①本製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受容体アゴニスト及びグルカゴン様ペプチド-1受容体アゴニストであり, 本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は, 診療報酬の算定方法(平成20年厚生労働省告示第59号)別表第一医科診療報酬点数表(以下「医科点数表」という。)区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること ②本製剤は注入器一体型のキットであるため, 医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合, 医科点数表区分番号「C151」注入器加算は算定できないものであること ③本製剤の自己注射を行っている者に対して, 血糖自己測定値に基づく指導を行うために血糖自己測定器を使用した場合には, インスリン製剤の自己注射を行っている者に準じて, 医科点数表区分番号「C150」血糖自己測定器加算を算定できるものであること