

トルリシティ® 皮下注0.75 mgアテオス®
トルリシティ® 皮下注1.5 mgアテオス®
に係る医薬品リスク管理計画書

日本イーライリリー株式会社

(別紙様式2)

トルリシティ®皮下注 0.75 mg アテオス®, トルリシティ®皮下注 1.5 mg アテオス®
に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	トルリシティ®皮下注0.75 mg アテオス® トルリシティ®皮下注1.5 mg アテオス®	有効成分	デュラグルチド (遺伝子組換え)
製造販売業者	日本イーライリリー株式会社	薬効分類	持続性 GLP-1受容体作動薬
提出年月日		令和6年6月6日	

1.1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
低血糖	インスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖	腎機能障害を有する患者への投与時の安全性
胃腸障害 (重度の下痢、嘔吐等)	急性膵炎	肝機能障害を有する患者への投与時の安全性
注射部位反応	腸閉塞	高齢者への投与時の安全性
	甲状腺C細胞腫瘍	
	過敏症反応 (アナフィラキシー、血管浮腫等)	
	膝腫瘍	
	心血管系リスク	
	急性胆道系疾患	

1.2. 有効性に関する検討事項

[実臨床における長期投与時の有効性](#)

[2型糖尿病患者での本剤投与4週時の薬力学効果に関する評価](#)

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常 of 医薬品安全性監視活動
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査等より報告される有害事象症例の評価及び当局への報告
追加 of 医薬品安全性監視活動
該当なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常 of リスク最小化活動
添付文書、取扱説明書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加 of リスク最小化活動
該当なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：日本イーライリリー株式会社

品目の概要			
承認年月日	2015年7月3日	薬効分類	87 2499
再審査期間	8年	承認番号	①22700AMX00701000 ②30600AMX00141000
国際誕生日	2014年9月18日		
販売名	①トルリシティ®皮下注 0.75 mg アテオス® ②トルリシティ®皮下注 1.5 mg アテオス®		
有効成分	デュラグルチド（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	①1キット中デュラグルチド（遺伝子組換え）0.75 mg（注射剤） ②1キット中デュラグルチド（遺伝子組換え）1.5 mg（注射剤）		
用法及び用量	通常、成人には、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に1回、皮下注射する。 <u>なお、患者の状態に応じて1.5 mg を週に1回投与に増量できる。</u>		
効能又は効果	2型糖尿病		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考			

変更の履歴
前回提出日：令和5年5月30日
変更内容の概要： 1. 新用量1.5 mgの追加承認のため、申請対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 H9X-JE-GBGQ 試験（以下 GBGQ 試験）等の結果を追記
変更理由： 1. 1.5 mg の用量・剤形追加が承認されたため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
低血糖	
	重要な特定されたリスクとした理由： 低血糖は2型糖尿病患者に最もよくみられる治療上の好ましくない事象であり、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬は、単独療法において低血糖の発現割合は低い、インスリン又はスルホニルウレア剤（以下、SU）といった血糖非依存性のインスリン分泌促進薬との併用により低血糖の発現リスクを増加させる可能性があるため、重要な特定されたリスクとした。 ● 外国第Ⅲ相臨床試験において、デュラグルチド0.75 mg単独療法（GBDC試験）で11.1%に、SU及びインスリンとの併用療法（GBDB試験及びGBDD試験）では、56.6%及び90.1%に低血糖症が認められた。重症低血糖症*はGBDD試験で、2.4%に見られたが、GBDC及びGBDB試験においては認められていない。 * 低血糖症のうち、その治療に他人の介助が必要となるものを重症低血糖症と定義した。 ● 国内第Ⅲ相臨床試験において、デュラグルチド0.75 mg単独療法（GBDP試験52週時）で2.9%に、SU及び/又はビッグアナイド系薬剤（以下、BG）との併用療法（GBDY試験**）で26.0%に、SUとの併用療法（GBDQ試験）で33.6%に、速効型インスリン分泌促進剤との併用療法（GBDQ試験）で9.9%に低血糖症が認められた。 なお、いずれの投与群においても重症低血糖症は認められていない。 ** 64.6%の患者がSUを使用していた。なお、本剤とSUとの併用群で35.3%に、本剤、SU及びBGとの併用群で32.5%に低血糖症が認められた。 ● <u>国内第Ⅲ相臨床試験（GBGQ試験52週時）において、血糖値54 mg/dL以上70 mg/dL未満の低血糖の発現割合は、デュラグルチド1.5 mg群で1.5%、デュラグルチド0.75 mg群で1.0%に認められた。併用療法別では主にSU及びグリニド薬との併用療法時に認められ、血糖値54 mg/dL以上70 mg/dL未満の低血糖がデュラグルチド1.5 mg群で2.5%、デュラグルチド0.75 mg群で1.7%に認められた。血糖値54 mg/dL未満の低血糖は、安全性の後観察期間中に、デュラグルチド1.5 mg群でSUとの併用療法の被験者1例に認められ血糖値53 mg/dLだった。なお、いずれの投与群においても重症低血糖症は認められなかった。</u> 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 日常診療下で報告される低血糖を監視するため。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文（「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「10. 相互作用」、「11.1 重大な副作用」の項）及び患者向医薬品ガイドに低血糖に関する注意と対処法を記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し低血糖のリスクと対処法に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。
--	--

重要な特定されたリスク					
胃腸障害（重度の下痢、嘔吐等）					
	重要な特定されたリスクとした理由： ● 国内第Ⅲ相臨床試験（GBDP試験、GBDY試験およびGBDQ試験）において、器官別大分類の胃腸障害のうち発現割合が高かった有害事象は、悪心（3.3%～13.0%）、嘔吐（1.4%～6.1%）、便秘（4.5%～15.3%）及び下痢（4.6%～14.8%）であった。ほとんどの事象は軽度又は中等度であり重篤な事象の発現はなかったが、デュラグルチド群での発現割合がプラセボ群と比べて高かった。 ● <u>国内第Ⅲ相臨床試験（GBGQ試験52週時）における、胃腸関連有害事象（便秘、下痢、悪心、又は嘔吐）の発現割合を以下に示す。</u><table><tr><td>便秘（デュラグルチド1.5 mg群：12.5%、デュラグルチド0.75 mg群：8.7%）</td></tr><tr><td>下痢（デュラグルチド1.5 mg群：10.2%、デュラグルチド0.75 mg群：8.2%）</td></tr><tr><td>悪心（デュラグルチド1.5 mg群：9.0%、デュラグルチド0.75 mg群：4.6%）</td></tr><tr><td>嘔吐（デュラグルチド1.5 mg群：2.8%、デュラグルチド0.75 mg群：1.0%）</td></tr></table><u>いずれの事象も軽度又は中等度であり、これらの事象により治験薬の投与を中止した被験者は少なかったが、胃腸関連有害事象の発現割合は、デュラグルチド0.75 mg群と比較してデュラグルチド1.5 mg群で高かった。</u> なお、国内市販後自発報告において、重度の下痢又は嘔吐を発現し、その後、脱水又は急性腎障害に至った症例が認められている。	便秘（デュラグルチド1.5 mg群：12.5%、デュラグルチド0.75 mg群：8.7%）	下痢（デュラグルチド1.5 mg群：10.2%、デュラグルチド0.75 mg群：8.2%）	悪心（デュラグルチド1.5 mg群：9.0%、デュラグルチド0.75 mg群：4.6%）	嘔吐（デュラグルチド1.5 mg群：2.8%、デュラグルチド0.75 mg群：1.0%）
便秘（デュラグルチド1.5 mg群：12.5%、デュラグルチド0.75 mg群：8.7%）					
下痢（デュラグルチド1.5 mg群：10.2%、デュラグルチド0.75 mg群：8.2%）					
悪心（デュラグルチド1.5 mg群：9.0%、デュラグルチド0.75 mg群：4.6%）					
嘔吐（デュラグルチド1.5 mg群：2.8%、デュラグルチド0.75 mg群：1.0%）					
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 日常診療下で報告される胃腸障害（重度の下痢、嘔吐等）を監視するため。				
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文（「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.2 その他の副作用」の項）及び患者向医薬品ガイドに胃腸障害に関する注意と対処法を記載して注意喚起する。 ● 電子添文（11.1.「重大な副作用」）及び患者向医薬品ガイドに、胃腸障害から脱水及び急性腎障害に至る旨の注意喚起及びその対処法を記載し、注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し胃腸障害のリスクと対処法に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。				

重要な特定されたリスク	
注射部位反応	
	重要な特定されたリスクとした理由： GLP-1受容体作動薬の薬剤クラスとして重要な特定されたリスクとした。 ● 国内第Ⅲ相臨床試験において、GBDP試験（52週時）で2.1%に、GBDY試験で1.7%に、GBDQ試験の併用群全体で4.8%に注射部位反応が認められた。ほとんどの事象は軽度又は中等度であり重篤な事象の発現はなかったが、デュラグルチド群での発現割合がプラセボ群と比べて高かった。 ● <u>国内第Ⅲ相臨床試験（GBGQ試験52週時）において、デュラグルチド1.5 mg投与群で2.8%、デュラグルチド0.75 mg投与群で2.6%に注射部位反応が認められた。</u>
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 日常診療下で報告される注射部位反応を監視するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文（「11.2 その他の副作用」、「14.2 薬剤投与時の注意」の項）及び患者向医薬品ガイドに注射部位反応に関する注意と対処法を記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し注射部位反応のリスクと対処法に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
インスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖	
	重要な潜在的リスクとした理由： ● GLP-1受容体作動薬において、インスリン依存状態の患者に対し、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。 インスリン依存状態の患者のインスリン治療を中止することによる現象であるので、デュラグルチドの薬理学的リスクとは考えられない。しかしながらGLP-1受容体作動薬において、インスリンからの切り替え例で当該事象が報告されていることから、GLP-1受容体作動薬の薬剤クラスとして重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 日常診療下で報告されるインスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖を監視するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文（「8. 重要な基本的注意」の項）及び患者向医薬品ガイドにインスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖に関する注意を記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者及び患者に対しインスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖に関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
急性膵炎	
	重要な潜在的リスクとした理由： ● 外国第II相及び第III相臨床試験（国内第II相臨床試験のGBCZ試験を含む）において、専門医で構成される外部判定委員会で評価対象となる基準に合致した151例が検討され、そのうち9例〔デュラグルチド投与群5例（0.1%）、プラセボ投与群1例（0.1%）、シタグリプチン投与群3例（0.7%）〕が膵炎（急性膵炎6例、慢性膵炎2例、不明1例）と判定された。 ● 国内第III相臨床試験においても、専門医で構成される外部判定委員会で評価対象となる基準に合致した40例〔GBDP試験10例（デュラグルチド0.75 mg投与群5例、リラグルチド投与群2例、プラセボ投与群3例）、GBDY試験9例（デュラグルチド0.75 mg投与群7例、インスリン グラルギン投与群2例）及びGBDQ試験21例〕が検討され、そのうちGBDQ試験の2例（共にSUとの併用群）が膵炎と判定された。 ● <u>国内第III相臨床試験（GBGQ試験52週時）においても、専門医で構成される外部判定委員会で評価対象となる基準に合致した4例（デュラグルチド1.5 mg群：4例）が検討され、うち1例が慢性膵炎と判定された。なお、急性膵炎と判定された事象はなかった。</u> ● 現在市販されているGLP-1受容体作動薬において、急性膵炎がリスクである可能性について報告されている（Elashoff et al. 2011*）。 以上より、デュラグルチド投与による急性膵炎のリスク増加は示唆されていないが、リスクとなる可能性を否定できないことから、重要な潜在的リスクと設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 日常診療下で報告される急性膵炎を監視するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文（「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.1 重大な副作用」の項）及び患者向医薬品ガイドに膵炎に関する注意を記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し急性膵炎に関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。

*: Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. Gastroenterology. 2011;141(1):150-156.

重要な潜在的リスク	
腸閉塞	
	重要な潜在的リスクとした理由： ● 国内第Ⅲ相臨床試験において、デュラグルチド投与群で重篤な腸閉塞関連事象は報告されていないが、GLP-1受容体作動薬において、腸閉塞は重大な副作用とされている。 以上より、デュラグルチド投与による腸閉塞のリスク増加は示唆されていないが、薬剤クラスとしてリスクとなる可能性を否定できないことから、重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 日常診療下で報告される腸閉塞を監視し、デュラグルチドの承認前に実施された臨床試験における安全性プロファイルとの差異を検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文（「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.1 重大な副作用」の項）及び患者向医薬品ガイドに腸閉塞に関する注意を記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し腸閉塞に関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
甲状腺C細胞腫瘍	
	重要な潜在的リスクとした理由： ● げっ歯類における甲状腺C細胞腫瘍はGLP-1受容体作動薬のクラスエフェクトと考えられている。ラットへのデュラグルチド投与により甲状腺C細胞過形成及び腫瘍といった増殖性変化を生じたが、サルにおける反復毒性試験においては同様の変化は認められなかった。したがって、C細胞の増殖性変化はげっ歯類に特有であると考えられ、公開されている情報源からは他のGLP-1受容体作動薬についても同様であることが示唆されている。一方、ヒトにおけるGLP-1受容体作動薬の影響についてはまだ科学的な結論は得られていない。 ● 外国臨床試験において、甲状腺髄様癌が1例報告されたが、当該症例は、ベースラインのカルシトニン値が基準値上限の約8倍であり、re-arranged-during-transfection (RET)プロトオンコジーン生殖細胞系列変異が陽性であると考えられたため、治験開始時すでに甲状腺髄様癌が存在していたと判断された。 ● 国内第II相及び第III相臨床試験において、デュラグルチド0.75 mg投与群で、C細胞過形成又は甲状腺髄様癌を含む甲状腺新生物は認められていない。 ● <u>国内第III相臨床試験（GBGQ試験52週時）において、デュラグルチド1.5 mg投与群及び0.75 mg投与群で、C細胞過形成及びC細胞癌（甲状腺髄様癌）関連有害事象は認められなかった。</u> 以上より、ヒトにおけるデュラグルチド投与による甲状腺C細胞への影響については不明であることから、重要な潜在的リスクとした。なお、甲状腺C細胞への影響として甲状腺C細胞腫瘍を監視していくことから、安全性検討事項名を甲状腺C細胞腫瘍とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 日常診療下で報告される甲状腺C細胞腫瘍を監視し、報告率について予測される値との差異を検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、電子添文（「8. 重要な基本的注意」、「15.その他の注意」の項）及び患者向医薬品ガイドに甲状腺C細胞腫瘍に関する注意を記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し甲状腺C細胞腫瘍に関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
過敏症反応（アナフィラキシー、血管浮腫等）	
	重要な潜在的リスクとした理由： ● 外国のプラセボ対照第II相及び第III相臨床試験における26週間のデュラグルチド投与期間中に、過敏症の可能性がある有害事象が12例（プラセボ投与群5例、デュラグルチド投与群7例）報告された。発現率はプラセボ投与群で0.7%、デュラグルチド投与群で0.3%であった。いずれの投与群においても、最も多く認められた過敏症の可能性がある有害事象（PT）は蕁麻疹であった。ほとんどのデュラグルチド投与被験者における過敏症は軽度から中等度であった。 ● 国内第II相臨床試験（GBCZ試験）において、過敏症関連の有害事象は認められなかった。国内第III相臨床試験において、GBDP試験でデュラグルチド群に0.7%（眼瞼浮腫、薬疹、各1例）及びプラセボ/デュラグルチド群に1.4%（喘息、1例、プラセボ投与期間中に発現）の過敏症関連の有害事象が認められた。その他、デュラグルチド群でみとめられた軽度の薬疹1例が過敏症の可能性があると判断された。また、GBDQ試験の併用群全体で1.5%（蕁麻疹5例、顔面腫脹1例）に過敏症関連の有害事象が認められたが、いずれの事象も軽度であった。また、GBDY試験では、過敏症関連の有害事象は認められなかった。 ● <u>国内第III相臨床試験（GBGQ試験52週時）において、過敏症反応関連有害事象は、デュラグルチド1.5 mg投与群で5.6%、デュラグルチド0.75 mg投与群で5.6%に認められ、いずれの事象も軽度又は中等度であった。</u> ● アナフィラキシー：（自発報告）2016年9月18日までに集積した市販後自発報告の有害事象から、アナフィラキシー反応に関する安全性情報についてレビューを行った結果、本剤に対するアナフィラキシー反応の可能性が考えられる症例が海外において3例認められたが、国内においては認められなかった。 （臨床試験）：本剤のアナフィラキシー反応に関する安全性情報について臨床試験のデータレビューを行った結果、本剤あるいは盲検化された治験薬との関連は認められなかった（2016年9月18日時点）。 ● 血管浮腫：（自発報告）2016年9月18日までに集積した市販後自発報告の有害事象から、血管浮腫についてレビューを行った結果、本剤との関連性が疑われる症例が海外において6例認められたが、国内においては認められなかった。 （臨床試験）：本剤の血管浮腫に関する安全性情報について臨床試験のデータレビューを行った結果、血管浮腫の発現率は現在の製品情報と変わることはなく、プラセボ対照試験を評価した結果、プラセボ群と比較して発現率が異なることはなかった（2016年9月18日時点）。 以上より、デュラグルチド投与による過敏症反応のリスク増加は示唆されていないもののリスクとなる可能性を否定できないこと、更に重篤な過敏症反応が発現し重大な転帰に至る可能性を考慮し、過敏症反応を重要な潜在的リスクと設定した。なお、市販後の集積状況の評価結果等に基づき、過敏症反応のうち「アナフィラキシー」と「血管浮腫」について特に注意喚起が必要と判断し、「過敏症反応（アナフィラキシー、血管浮腫等）」とした。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 日常診療下で報告される過敏症反応（アナフィラキシー、血管浮腫等）を監視するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文（「2. 禁忌」、「11.1 重大な副作用」、「11.2 その他の副作用」の項）及び患者向医薬品ガイドに過敏症反応（アナフィラキシー、血管浮腫等）に関する注意と対処法を記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し過敏症反応（アナフィラキシー、血管浮腫等）に関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
膵腫瘍	
	重要な潜在的リスクとした理由： ● 外国第II相及び第III相臨床試験（国内第II相試験のGBCZ試験を含む）において、膵癌が2例に認められた。 ● 長時間作用型のGLP-1受容体作動薬は甲状腺C細胞や膵臓においてGLP-1受容体に慢性的に作用することから、これらの臓器において腫瘍の形成を促進する可能性が報告されている（Butler et al. 2010*、Bjerre Knudsen et al. 2010**）。 以上より、デュラグルチド投与による膵腫瘍のリスク増加は示唆されていないが、リスクとなる可能性を否定できないことから、重要な潜在的リスクと設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 日常診療下で報告される膵腫瘍を監視するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 現時点で特記すべき注意喚起事項は無く、実施しない。新たな情報が得られた場合には、検討の上、適切な措置（電子添文改訂、情報提供等）をとる。

*: Butler PC, Dry S, Elashoff R. GLP-1-based therapy for diabetes: what you do not know can hurt you. Diabetes Care. 2010;33(2):453-455.

**：Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, Gotfredsen C, Egerod FL, Hegelund AC, Jacobsen H, Jacobsen SD, Moses AC, Mølck AM, Nielsen HS, Nowak J, Solberg H, Thi TD, Zdravkovic M, Moerch U. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists activate rodent thyroid C cells causing calcitonin release and C cell proliferation. Endocrinol. 2010;151(4):1473-1486.

重要な潜在的リスク	
心血管系リスク	
	デュラグルチドにおける心血管系リスクは、心拍数増加とPR間隔延長である。 重要な潜在的リスクとした理由： ● 国内第II相臨床試験のGBCZ試験において、ベースラインからの脈拍数の変化量（調整済み平均値）は1.32bpmであった。国内第III相臨床試験において、GBDP試験では3.45bpm、GBDY試験では2.98bpm、GBDQ試験ではSU併用群で2.77bpm、BG併用群で3.05bpm、α-GI併用群で1.71bpm、TZD併用群で1.81bpm、グリニド併用群で3.70bpmであった。 ● 国内第II相臨床試験のGBCZ試験において、ベースラインのPR間隔が200msec以下でデュラグルチド0.75 mg投与後に200msec超となった被験者は、みとめられなかった。国内第III相臨床試験において、ベースラインのPR間隔が200msec以下でデュラグルチド0.75 mg投与後に200msec超となった被験者の割合は、GBDP試験では4.7%、GBDY試験では5.6%、GBDQ試験では併用群全体で6.4%であった。 ● プラセボ又は実薬を対照とした国内第II相及び第III相臨床試験の併合解析において、デュラグルチド群及び対照群での心血管系イベントの発現割合は、心血管系死亡では0.08%及び0.24%、非致死性心筋梗塞では0.23%と0.66%、入院を要する不安定狭心症では0.08%及び0.28%、非致死性脳血管障害では0.31%及び0.19%であった。 ● 外国第II相及び第III相試験では、4種類の主要な心血管系イベント（MACE：心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳血管障害又は入院を要する不安定狭心症）に関して、全デュラグルチド投与群（全試験の併合解析）と対照群の推定ハザード比（調整済みの98.02%信頼区間）は0.57（0.30、1.10）であり、対照群と比べて全デュラグルチド投与群でMACEの発現リスクは増加しなかった。 ● <u>国内第III相試験（GBGQ試験52週時）において、デュラグルチド投与で収縮期及び拡張期血圧の変化は認められなかった。他のGLP-1受容体作動薬と同様に、脈拍数の増加が認められた（デュラグルチド1.5 mg群： 3.9 bpm、デュラグルチド0.75 mg群： 2.5 bpm）。心血管の有害事象は全体で8例（デュラグルチド1.5 mg群 7例、デュラグルチド0.75 mg群 1例）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係なしと判断された。</u> ● <u>外国第III相試験（GBDJ試験）において、心血管疾患の既往の有無を問わない心血管リスク因子を有する2型糖尿病患者において、試験終了時、1257例（デュラグルチド1.5 mg群 594例（12.0%）、プラセボ群 663例（13.4%））が、判定されたMACE-3（心血管死、非致死性心筋梗塞、又は非致死性脳卒中）を1件以上発現した。</u> 以上より、デュラグルチド投与による心血管系リスクの増加は示唆されていないが、リスクとなる可能性を否定できないこと、また重篤な心血管系イベントが発現し重大な転帰に至る可能性を考慮し、重要な潜在的リスクと設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 日常診療下で報告される心血管系リスクを監視するため。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文（「11.2 その他の副作用」の項）に心拍数増加及びPR間隔延長を記載し注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者に対し心血管系リスクに関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。
--	--

重要な潜在的リスク	
急性胆道系疾患	
	重要な潜在的リスクとした理由： 国内市販後自発報告において胆嚢炎を発現した症例が認められている。胆嚢炎以外の急性胆道系疾患のリスク上昇は示されていないが、GLP-1受容体作動薬の胆嚢収縮抑制作用等の薬理機序から、胆石形成が促進され、胆嚢炎や胆管炎等の急性胆道系疾患が引き起こされる可能性があること、およびGLP-1受容体作動薬にて製造販売後に急性胆道系疾患関連の副作用報告があることから、GLP-1受容体作動薬の薬剤クラスとして重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 日常診療下で報告される急性胆道系疾患を監視するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文（「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」、「11.2 その他の副作用」の項）及び患者向医薬品ガイドに急性胆道系疾患に関する注意を記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し急性胆道系疾患に関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報	
腎機能障害を有する患者への投与時の安全性	
	重要な不足情報とした理由： ● 国内第Ⅲ相試験において、GBDP試験でのデュラグルチド投与群におけるベースラインのeGFR（mL/min/1.73m²）別の症例数は、30以上60未満、60以上90未満及び90以上でそれぞれ、48例、189例及び43例であった。また、GBDY試験でのデュラグルチド投与群におけるベースラインのeGFR（mL/min/1.73m²）別の症例数は、30以上60未満、60以上90未満及び90以上でそれぞれ、24例、128例及び29例であった。 以上より、実臨床下において当該患者に多く用いられることが推測されるが、承認前に実施された臨床試験における検討例数は限られていたことから、重要な不足情報とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 日常診療下で報告される腎機能障害を有する患者への投与時の安全性を監視するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 現時点で特記すべき注意喚起事項は無く、実施しない。新たな情報が得られた場合には、検討の上、適切な措置（電子添文改訂、情報提供等）をとる。

重要な不足情報	
肝機能障害を有する患者への投与時の安全性	
	重要な不足情報とした理由： ● 国内第Ⅲ相試験において、GBDP試験でのデュラグルチド投与群におけるベースラインの肝機能障害の有無別の症例数は、肝機能障害あり及びなしでそれぞれ、42例及び238例であった。また、GBDY試験でのデュラグルチド投与群におけるベースラインの肝機能障害の有無別の症例数は、肝機能障害あり及びなしでそれぞれ、41例及び140例であった。 以上より、実臨床下において当該患者に多く用いられることが推測されるが、承認前に実施された臨床試験における検討例数は限られていたことから、重要な不足情報とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 日常診療下で報告される肝機能障害を有する患者への投与時の安全性を監視するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 現時点で特記すべき注意喚起事項は無く、実施しない。新たな情報が得られた場合には、検討の上、適切な措置（電子添文改訂、情報提供等）をとる。

重要な不足情報	
高齢者への投与時の安全性	
	重要な不足情報とした理由： ● 国内第Ⅲ相試験において、GBDP試験でのデュラグルチド投与群におけるベースラインの年齢別の症例数は、65歳未満及び65歳以上でそれぞれ、212例及び68例であった。また、GBDY試験でのデュラグルチド投与群におけるベースラインの年齢別の症例数は、65歳未満及び65歳以上でそれぞれ、136例及び45例であった。いずれの試験においても約4人に1人の被験者が65歳以上であったが、75歳以上の被験者は少なかった。 以上より、実臨床下において当該患者に多く用いられることが推測されるが、75歳以上の高齢者については、承認前に実施された臨床試験における検討例数が限られていたことから、重要な不足情報とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 日常診療下で報告される高齢者への投与時の安全性を監視するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、電子添文（「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項）及び患者向医薬品ガイドに高齢者への投与に関する注意と対処法を記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し高齢者への投与に関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。

1. 2 有効性に関する検討事項

実臨床における長期投与時の有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 実臨床下においては、デュラグルチドの長期使用が想定されるが、国内における臨床開発段階での投与期間は最長52週間と限定されたものであったため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 該当なし
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし
2型糖尿病患者での本剤投与4週時の薬力学効果に関する評価	
	有効性に関する検討事項とした理由： 承認時までには実施された臨床試験において、日本人2型糖尿病患者での本剤投与後の食事負荷試験及び食後の糖代謝ホルモンの測定が行われていないため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 該当なし
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査等より報告される有害事象症例 of 評価及び当局への報告
追加 of 医薬品安全性監視活動
該当なし

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： ● 添付文書、取扱説明書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査等より報告される有害事象症例の評価及び当局への報告				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6ヵ月後	2016年3月 15日 調査 期間終了	作成済み (2016年5 月提出)
特定使用成績調査	安全性定期報告書作 成時に集積された症 例数／3150例	安全性定期報 告時 調査終了時	調査終了	作成済み (令和4年 12月提出)
製造販売後臨床試験 (2型糖尿病患者でのイ ンスリン製剤との併用療 法)	約160例	最終報告書作 成時：Last Patient Visit(最 終患者診療 日)から約1年 後	試験終了	作成済み (令和元年 12月提出)

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査	安全性定期報告書作成時に集積された症例数／3150 例	安全性定期報告時 調査終了時	調査終了	作成済み (令和 4 年 12 月提出)
製造販売後臨床試験 (2 型糖尿病患者でのインスリン製剤との併用療法)	約 160 例	最終報告書作成時：Last Patient Visit(最終患者診療日)から約 1 年後	試験終了	作成済み (令和元年 12 月提出)
製造販売後臨床試験 (2 型糖尿病患者での食事負荷試験)	約 12 例	最終報告書作成時：Last Patient Visit(最終患者診療日)から約 1 年後	試験終了	作成済み (平成 30 年 12 月提出)

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文、取扱説明書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の 名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査	販売開始から 6 ヶ月後	2016 年 3 月 15 日 調査期間終了