

マンジャロ<sup>®</sup>皮下注 2.5mg アテオス<sup>®</sup>  
マンジャロ<sup>®</sup>皮下注 5mg アテオス<sup>®</sup>  
マンジャロ<sup>®</sup>皮下注 7.5mg アテオス<sup>®</sup>  
マンジャロ<sup>®</sup>皮下注 10mg アテオス<sup>®</sup>  
マンジャロ<sup>®</sup>皮下注 12.5mg アテオス<sup>®</sup>  
マンジャロ<sup>®</sup>皮下注 15mg アテオス<sup>®</sup>  
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

マンジャロ®皮下注アテオス®に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	マンジャロ®皮下注 2.5mg アテオス® マンジャロ®皮下注 5mg アテオス® マンジャロ®皮下注 7.5mg アテオス® マンジャロ®皮下注 10mg アテオス® マンジャロ®皮下注 12.5mg アテオス® マンジャロ®皮下注 15 mg アテオス®	有効成分	チルゼパチド
製造販売業者	日本イーライリリー株式会社	薬効分類	87 2499
提出年月日		令和5年12月12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】
<a href="#">低血糖</a>	<a href="#">急性膵炎</a>	<a href="#">該当なし</a>
<a href="#">胃腸障害</a>	<a href="#">甲状腺 C 細胞腫瘍</a>	
	<a href="#">膵癌</a>	
	<a href="#">体重減少に関連する安全性</a>	
	<a href="#">心血管系リスクへの影響</a>	
	<a href="#">糖尿病網膜症</a>	
	<a href="#">急性胆道系疾患</a>	
	<a href="#">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</a>	
	<a href="#">腸閉塞</a>	
	<a href="#">アナフィラキシー、血管性浮腫</a>	
1.2. 有効性に関する検討事項		
<a href="#">該当なし</a>		

↓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
<a href="#">自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告、臨床試験等より報告される有害事象の評価及び当局への報告</a>
追加 of 医薬品安全性監視活動
<a href="#">市販直後調査</a>
<a href="#">特定使用成績調査</a>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<a href="#">該当なし</a>

↓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
<a href="#">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</a>
追加 of リスク最小化活動
<a href="#">市販直後調査による情報提供</a>

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	2022年9月26日	薬効分類	87 2499
再審査期間	8年	承認番号	1. 30400AMX00420000 2. 30400AMX00421000 3. 30400AMX00422000 4. 30400AMX00423000 5. 30400AMX00424000 6. 30400AMX00425000
国際誕生日	2022年5月13日		
販売名	1. マンジャロ <sup>®</sup> 皮下注 2.5mg アテオス <sup>®</sup> 2. マンジャロ <sup>®</sup> 皮下注 5mg アテオス <sup>®</sup> 3. マンジャロ <sup>®</sup> 皮下注 7.5mg アテオス <sup>®</sup> 4. マンジャロ <sup>®</sup> 皮下注 10mg アテオス <sup>®</sup> 5. マンジャロ <sup>®</sup> 皮下注 12.5mg アテオス <sup>®</sup> 6. マンジャロ <sup>®</sup> 皮下注 15mg アテオス <sup>®</sup>		
有効成分	チルゼパチド		
含量及び剤形	1. 注射剤：1キット中チルゼパチド 2.5mg 含有 2. 注射剤：1キット中チルゼパチド 5mg 含有 3. 注射剤：1キット中チルゼパチド 7.5mg 含有 4. 注射剤：1キット中チルゼパチド 10mg 含有 5. 注射剤：1キット中チルゼパチド 12.5mg 含有 6. 注射剤：1キット中チルゼパチド 15mg 含有		
用法及び用量	通常、成人には、チルゼパチドとして週1回 5 mg を維持用量とし、皮下注射する。ただし、週1回 2.5 mg から開始し、4週間投与した後、週1回 5 mg 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。
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2月8日
変更内容の概要：	<ol style="list-style-type: none"> <li>重要な潜在的リスクに「アナフィラキシー、血管性浮腫」を追加し、重要な潜在的リスクとした理由の追記。</li> <li>添付資料・特定使用成績調査の実施計画書の一部変更。</li> <li>添付資料・特定使用成績調査の調査票の提出。</li> </ol>
変更理由：	<ol style="list-style-type: none"> <li>市販後において、アナフィラキシー及び血管性浮腫の副作用報告が認められ、電子添文を改訂したため。</li> <li>特定使用成績調査の実施計画書の一部を改訂し、中間解析の回数を変更したため。</li> <li>特定使用成績調査の調査票が確定したため。</li> </ol>

## 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	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>国内第3相試験である GPGO 試験（単独療法）における低血糖*の発現割合は 0%～1.25%であった。</p> <p>国内第3相試験であるGPGP試験（経口血糖降下薬併用）における低血糖*の発現割合は、スルホニルウレア薬（以下、SU薬）併用群 0%～6.98%、グリニド薬併用群 0%～4.76%であり、ビッグアナイド薬、SGLT-2阻害薬、チアゾリジン薬及びα-グルコシダーゼ阻害薬併用群での発現はなかった。海外第3相試験であるGPGI試験（インスリン グラルギン併用）、GPGJ試験（メトホルミン併用）及びGPGH試験（メトホルミンとSGLT-2阻害薬併用）における低血糖*の発現割合はそれぞれ、14.17%～19.33%、0.21%～1.70%、1.69%～2.68%であった。</p> <p>本剤は、単独療法において低血糖*の発現割合は低いものの、インスリン、SU薬、又はグリニド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こと、また、適切に処置されない場合に、臨床的影響が大きいことから重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ul style="list-style-type: none"><li>- 特定使用成績調査</li></ul></li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>日常診療下における低血糖の発現状況を把握し、必要な安全対策を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 通常のリスク最小化活動</li></ul> <p>医療関係者：電子添文の「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」及び「11.1 重大な副作用」の項に低血糖に関する注意を記載して注意喚起を行う。</p> <p>患者：患者向医薬品ガイドにて、低血糖に関する注意及び低血糖が認められた場合の対応を記載し、注意喚起を行う。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事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を提供することで、安全性の確保を図る。</p>

\*血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖と定義

## 胃腸障害

### 重要な特定されたリスクとした理由：

国内第3相試験である GPGO 試験及び GPGP 試験において、胃腸関連有害事象は本剤投与により最も多く認められる有害事象であった。大部分（98.7%～100%）は軽度又は中等度であり、胃腸関連有害事象により治験薬の投与中止に至った割合は1.4%～6.9%であった。チルゼパチド投与群の15.5%～30.9%が治験薬の投与開始後のいずれかの時点で悪心、嘔吐、下痢又は便秘を発現した。悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の発現割合は本剤の用量漸増期間の初期に最も高く、各投与群の維持用量の定常状態に達した後は低下した。

第3相試験で用いられた用量漸増法は、チルゼパチドの初回投与量 2.5 mg を4週間投与し、その後は4週ごとに 2.5 mg 増量する方法である。この用量漸増法を用い、緩やかに用量を漸増することで海外第2相試験の GPGB 試験と比較して胃腸関連有害事象に対する忍容性が改善された。

投与開始初期の用量漸増により、胃腸障害のリスク回避・軽減を行う必要があることから、重要な特定されたリスクとした。

### 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
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - 特定使用成績調査

#### 【選択理由】

日常診療下における胃腸障害の発現状況を把握し、必要な安全対策を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。

### 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  
医療関係者：電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「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」及び「11.2 その他の副作用」の項に胃腸障害が発現した場合の用量調整等に関して記載し、注意喚起を行う。

#### 【選択理由】

医療従事者に対し胃腸障害のリスクに関する情報を提供することで、安全性の確保を図る。

## 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：

近年のメタ解析（Monami et al. 2017、Storgaard et al. 2017、Pinto et al. 2019、Cao et al. 2020）において、GLP-1 受容体作動薬投与中の2型糖尿病患者で急性膵炎の発現リスクが増加するというエビデンスは認められていない。

海外第2相及び国内含む第3相試験で、チルゼパチド投与を受けた5415例中、外部の臨床事象判定委員会で評価対象となる基準に合致した61例64件が検討され、そのうち13例（0.24%）14件が、急性膵炎と確定された。最悪重症度はすべて軽度又は中等度であった。外部の臨床事象判定委員会で確定された急性膵炎の曝露量で調整した発現率（例/100人年）は、全チルゼパチド群で0.23例/100人年、実薬対照薬併合群で0.11例/100人年であり、実薬対照薬投与と比較してチルゼパチド投与による急性膵炎に関連する有害事象の発現リスクの上昇は示唆されなかった。なお、外部の臨床事象判定委員会により日本人1例1件が急性膵炎と確定された（チルゼパチド15 mg群）が、本事象は無症候性のリパーゼ増加であり、治験担当医師は治験薬との因果関係はないと判断した。本剤の臨床試験における急性膵炎の発現率は低く、チルゼパ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、日本人で報告があり、その他のGLP-1受容体作動薬においても報告があることから、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
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - 特定使用成績調査

##### 【選択理由】

日常診療下における膵炎の発現状況を把握し、必要な安全対策を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査を実施する。

#### 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  
医療関係者：電子添文の「8. 重要な基本的注意」の項に急性膵炎の初期症状が認められた場合の指導、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に膵炎の既往歴のある患者、及び「11.1 重大な副作用」の項に急性膵炎を記載し、注意喚起を行う。

患者：患者向医薬品ガイドにて、急性膵炎の初期症状が認められた場合の対応を記載し、注意喚起を行う。

##### 【選択理由】

医療従事者及び患者に対し急性膵炎に関する情報を提供することで、安全性の確保を図る。

## 甲状腺 C 細胞腫瘍

### 重要な潜在的リスクとした理由：

ラットを用いた 2 年間がん原性試験において、チルゼパチドは用量依存的に甲状腺 C 細胞腫瘍（腺腫又は癌）の発生を増加させたが、サルを用いた 6 ヶ月反復投与毒性試験では、C 細胞病変の発生の増加は認められなかった。これらの結果は、類薬である GLP-1 受容体作動薬で報告された結果と一致している（Bjerre Knudsen et al. 2010、Vahle et al. 2015、Waser et al. 2011）。甲状腺 C 細胞での GLP-1 受容体発現レベルは種によって異なり、ラットでは発現レベルが高く、ヒト及びカニクイザルでは発現レベルが低いとされている（Bjerre Knudsen et al. 2010、Waser et al. 2011）。甲状腺癌で予測される潜伏期間と比較して臨床試験は短期間であったが、GLP-1 受容体作動薬と同様に、臨床試験においてチルゼパチドによる甲状腺 C 細胞の過形成及び腫瘍は認められなかった。

これまで得られた結果は、チルゼパチドによる甲状腺 C 細胞の過形成及び腫瘍に関する作用について、げっ歯類に特異的であることを示唆している。しかしながら、チルゼパチドのヒトへの影響は不明であり、非臨床的な知見に基づき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
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - 特定使用成績調査

#### 【選択理由】

日常診療下における甲状腺 C 細胞腫瘍の発現状況を把握し、必要な安全対策を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。

### 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  
医療関係者：電子添文の「8. 重要な基本的注意」の項に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指導する旨を記載する。また、「15.2 非臨床試験に基づく情報」の項に、ラットを用いたがん原性試験の結果を記載するとともに、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して本剤の安全性は確立していない旨を記載し、注意喚起を行う。

患者：患者向医薬品ガイドにて、甲状腺関連症状が認められた場合の対応を記載し、注意喚起を行う。

#### 【選択理由】

医療従事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することで、安全性の確保を図る。また、新たな情報が得られた場合には、検討のうえ、適切な措置（電子添文改訂、情報提供等）を行う。



## 膵癌

### 重要な潜在的リスクとした理由：

海外第2相及び国内含む第3相試験における膵癌の発現割合は、0.04%（2/5415例）と低く、チルゼパチド投与による膵癌の発現割合の増加も示されていない。しかしながら、持続性 GLP-1 受容体作動薬は、膵臓において GLP-1 受容体に慢性的に作用することから、腫瘍の形成を促進する可能性が報告されているため（Butler et al. 2010）、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
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - 特定使用成績調査

#### 【選択理由】

日常診療下における膵癌の発現状況を把握し、必要な安全対策を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。

### 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なく、実施しない。新たな情報が得られた場合には、検討のうえ、適切な措置（電子添文改訂、情報提供等）を行う。

## 体重減少に関連する安全性

### 重要な潜在的リスクとした理由：

海外第2相及び国内含む第3相試験において、チルゼパチド投与後に1時点以上でBody Mass Index（以下、BMI）18.5 kg/m<sup>2</sup>以下を記録した被験者は30例（0.6%）であり（5 mg 群5例、10 mg 群9例、15 mg 群16例）、当該被験者のベースラインのBMIは、23以上30 kg/m<sup>2</sup>未満であった（25 kg/m<sup>2</sup>未満21例、25 kg/m<sup>2</sup>以上30 kg/m<sup>2</sup>未満9例）。このうち日本人は21例であった。また、体重減少関連有害事象は、チルゼパチドが投与された5415例中134例（2.5%）で報告され、そのうち16例が当該有害事象により投与を中止した（投与開始92～365日目）。これら16例の体重減少率は5.5%～36.2%であった。BMIが18.5 kg/m<sup>2</sup>以下となった被験者で最も多く報告された有害事象は胃腸関連有害事象であり、試験全体で見られた有害事象と同様であった。本剤投与後にBMI 18.5 kg/m<sup>2</sup>以下となったことによる、臨床上的問題は認められなかった。

BMIが18.5 kg/m<sup>2</sup>以下となったことに関連する臨床問題となる所見は認められていないが、国内臨床試験において、BMIが23 kg/m<sup>2</sup>未満の患者が除外されており、体重減少に関する安全性がリスクとなる可能性は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
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - 特定使用成績調査

#### 【選択理由】

日常診療下における体重減少に関連する安全性を監視し、必要な安全対策を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

- 通常のリスク最小化活動

医療関係者：電子添文の「7.用法及び用量に関連する注意」、「9.特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.副作用」及び「8.重要な基本的注意」の項に、BMIが23 kg/m<sup>2</sup>未満の患者での有効性及び安全性が確認されていないこと及び過度の体重減少が認められた場合の対応等を記載し、体重減少に関する注意喚起を行う。

患者：患者向医薬品ガイドにて、過度の体重減少が認められた場合の対応を記載し、注意喚起を行う。

#### 【選択理由】

医療従事者及び患者に対し体重減少に関する情報を提供することで、安全性の確保を図る。新たな情報が得られた場合には、検討のうえ、適切な措置（電子添文改訂、情報提供等）を行う。

## 心血管系リスクへの影響

### 重要な潜在的リスクとした理由：

国内第3相試験である GPGO 試験及び GPGP 試験において、チルゼパチド用量が高いほど、収縮期血圧及び拡張期血圧の低下量が大きく、脈拍数の増加量も大きい傾向があった。

GPGO 試験の投与 52 週時の収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの平均変化量は、チルゼパチド群でデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して大きかった（収縮期血圧：各チルゼパチド群 -6.5～-11.0 mmHg、デュラグルチド 0.75mg 群 -1.4 mmHg、拡張期血圧：各チルゼパチド群 -3.2～-5.6 mmHg、デュラグルチド 0.75 mg 群 0.1 mmHg）。また、収縮期血圧が 90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上低下した被験者の割合は、チルゼパチド 5 mg 群：3 例（1.9%）、10 mg 群：5 例（3.2%）、15 mg 群：8 例（5.0%）であり、デュラグルチド 0.75 mg 群では認められなかった。脈拍数の投与 52 週時のベースラインからの平均増加量は、各チルゼパチド群 3.3～7.5 bpm、デュラグルチド 0.75 mg 群 2.4 bpm であった。

不整脈及び心伝導障害の有害事象が、GPGO 試験では 5 mg 群：7 例（4.4%）、10 mg 群：1 例（0.6%）、15 mg 群：2 例（1.3%）、GPGP 試験では 5 mg 群：2 例（1.4%）、10 mg 群：4 例（2.7%）、15 mg 群：4 例（2.7%）で報告された。このうち、GPGP 試験のチルゼパチド 10 mg 群の 1 例で、高度で重篤な完全房室ブロックが発現したが、本剤との因果関係は否定されている。それ以外の事象は大部分が軽度ですべて非重篤であり、臨床的に問題となる脈拍増加に伴う有害事象は認められなかった。

海外第2相及び国内含む第3相試験の併合解析において、日本人被験者での脈拍数の平均増加量の最大値（6.1～9.5 bpm）は、日本人以外の被験者（3.8～4.6 bpm）と比較して大きかった。収縮期血圧及び拡張期血圧の低下、並びに心拍数の増加は GLP-1 受容体作動薬で予測されるものと一貫しており、報告された不整脈及び心伝導障害に関する有害事象に投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

また、2型糖尿病患者を対象とした7つの臨床試験の被験者データ 7,215 例（チルゼパチド群 4,887 例、併合対照群 [プラセボ及び実薬対照] 2,328 例）を用いた安全性の心血管メタ解析により、合計 142 例が MACE に関する4つの評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中及び入院が必要な不安定狭心症）について該当するとして集積された。併合対照群との比較において、チルゼパチド群はハザード比 0.80（95%信頼区間：0.57～1.11）であり、チルゼパチドは最大 104 週間の治療曝露においても、心血管イベントの発現リスクを増加させないことが示された。チルゼパチド投与による心血管イベントのリスク増加は示唆されていないが、日本人被験者において収縮期血圧が 90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上低下した症例が認められており、また日本人被験者での脈拍数の平均増加量の最大値が日本人以外の被験者と比較して大きく、リスクとなる可能性は否定できないことから、重要な潜在的リスクとした。なお、進行中の心血管イベント評価試験（SURPASS-CVOT）から、チルゼパチドの心血管系の安全性プロファイルについての追加情報を入手予定である。

**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
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - 特定使用成績調査

**【選択理由】**

日常診療下における心血管イベントの発現状況を把握し、必要な安全対策を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。

**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  
医療関係者：電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.2 その他の副作用」の項に心拍数増加及び血圧低下に関する注意を記載し、注意喚起を行う。  
  
患者：患者向医薬品ガイドにて、血圧低下に関する注意を記載し、注意喚起を行う。

**【選択理由】**

医療従事者及び患者に対し、心拍数増加及び血圧低下に関する情報を提供することで、安全性の確保を図る。また、新たな情報が得られた場合には、検討のうえ、適切な措置（電子添文改訂、情報提供等）を行う。

## 糖尿病網膜症

### 重要な潜在的リスクとした理由：

チルゼパチドの臨床試験において、非増殖糖尿病網膜症（救急治療を要する）、増殖糖尿病網膜症及び糖尿病黄斑浮腫の既往歴を有する患者が除外されていたことから、これらの患者における安全性は検討されていない。

国内第3相試験であるGPGO試験における糖尿病網膜症の発現割合は、チルゼパチド5mg群：0例、10mg群：0例、15mg群：3例（1.9%）、デュラグルチド群：1例（0.6%）であり、全て軽度及び非重篤であった。

国内第3相試験であるGPGP試験における糖尿病網膜症の発現割合は、チルゼパチド5mg群：0例、10mg群：3例（2.0%）、15mg群：1例（0.7%）であり、中等度2例（5mg及び10mg群：各1例）、軽度2例（いずれも10mg群）であり、いずれも非重篤であった。

海外含む第3相試験における糖尿病網膜症の合併症の可能性のある有害事象の発現割合は、全チルゼパチド群では、0%～1.4%であり、対照群では、0.4%～1.5%であった。

チルゼパチド投与による糖尿病網膜症悪化のリスク増加は示されていないが、血糖コントロールの急激な改善により糖尿病網膜症が悪化する可能性がある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
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - 特定使用成績調査

#### 【選択理由】

日常診療下における糖尿病網膜症の発現状況を把握し、必要な安全対策を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。

### 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  
医療関係者：電子添文の「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」、及び「11.2 その他の副作用」の項に、糖尿病網膜症に関する注意を記載し、注意喚起を行う。  
患者：患者向医薬品ガイドにて、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旨を記載し、注意喚起を行う。

#### 【選択理由】

医療従事者及び患者に対し、糖尿病網膜症に関する情報を提供することで、安全性の確保を図る。新たな情報が得られた場合には、検討のうえ、適切な措置（電子添文改訂、情報提供等）を行う。

## 急性胆道系疾患

### 重要な潜在的リスクとした理由：

国内第3相試験である GPGO 試験及び GPGP 試験における胆嚢関連有害事象の発現割合は全チルゼパチド群でそれぞれ4例（0.8%）及び4例（0.9%）であり、最も多く報告された事象は胆石症であった。重篤な胆嚢関連有害事象は GPGO 試験で1例（急性胆管炎及び胆管炎）、GPGP 試験で1例（胆石症）に認められた。

海外含む第3相試験のチルゼパチド群での胆石症の発現率（100人年あたり0.55件）は、診療明細及び電子カルテ記録データベースに基づく米国で報告されている2型糖尿病患者での発現率（100人年あたり4.49件）と比較して低く、イギリスで報告されている2型糖尿病患者での発現率（100人年あたり0.44件）と同程度であった。

海外含む第3相試験における胆嚢関連有害事象の発現割合の範囲は、チルゼパチド群では、1.1%～4.2%であり、対照群では、0.8%（プラセボ群）～3.9%（インスリンラリン群）であった。

チルゼパチド投与による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受容体作動薬にて市販後に急性胆道系疾患関連の副作用報告があることから、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
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - 特定使用成績調査

#### 【選択理由】

日常診療下における急性胆道系疾患の発現状況を把握し、必要な安全対策を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。

### 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  
医療関係者：電子添文の「8. 重要な基本的注意」の項に症状が認められた場合の対応、「11.1 重大な副作用」の項に胆嚢炎、胆管炎及び胆汁うっ滞性黄疸、「11.2 その他の副作用」の項に胆石症を記載し、注意喚起を行う。

患者：患者向医薬品ガイドにて、症状が認められた場合の対応を記載し、注意喚起を行う。

#### 【選択理由】

医療従事者及び患者に対し、急性胆道系疾患に関する情報を提供することで、安全性の確保を図る。新たな情報が得られた場合には、検討のうえ、適切な措置（電子添文改訂、情報提供等）を行う。

## 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。よって、GIP/GLP-1 受容体作動薬である本剤においても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

医療関係者：電子添文の「8. 重要な基本的注意」の項に本剤はインスリンの代替薬ではなく、患者のインスリン依存状態を確認した上で本剤の投与可否を判断するよう注意喚起を行う。

患者：患者向医薬品ガイドにて、インスリンの代替薬ではないことを記載し、注意喚起を行う。

#### 【選択理由】

医療従事者及び患者に対し、チルゼパチドがインスリンの代替薬とはならないことを注意喚起し、安全性の確保を図る。新たな情報が得られた場合には、検討のうえ、適切な措置（電子添文改訂、情報提供等）を行う。

## 腸閉塞

### 重要な潜在的リスクとした理由：

国内第3相臨床試験において、本剤投与群で重篤な腸閉塞関連の有害事象は、腸閉塞の既往がある症例における偽性腸閉塞1例（0.1%未満）のみである。一方、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。よって、チルゼパ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、GIP/GLP-1受容体作動薬である本剤においても、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】

通常の医薬品安全性監視活動により国内外の知見の収集に努め、腸閉塞が報告された場合は、可能な限り詳細情報を入手し、集積した情報について定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。

### 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なく、実施しない。新たな情報が得られた場合には、検討のうえ、適切な措置（電子添文改訂、情報提供等）を行う。



## アナフィラキシー、血管性浮腫

### 重要な潜在的风险とした理由：

#### アナフィラキシー：

市販後において、2023年7月20日時点で、本剤と因果関係が否定できないアナフィラキシー関連症例として、国内症例1例および海外症例8例が認められている。臨床試験において、本剤と関連があるアナフィラキシー関連症例は認められていない。

#### 血管性浮腫：

市販後において、2023年7月20日時点で、本剤と因果関係が否定できない血管性浮腫関連症例として、海外症例6例が認められているが、国内においては認められていない。

臨床試験において、本剤と関連がある血管性浮腫関連症例は認められていない。

アナフィラキシー及び血管性浮腫関連症例は、臨床試験においては認められていないものの、市販後に症例が集積されており、本剤投与によりアナフィラキシーが発現した場合、及び発現部位によっては血管性浮腫が発現した場合に、重篤な転帰に至る可能性があることを考慮し、重要な潜在的风险とした。

### 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アナフィラキシー、血管性浮腫を監視するため。

### 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

医療関係者：電子添文の「11.1 重大な副作用」の項に「アナフィラキシー、血管性浮腫」を記載し、注意喚起を行う。

患者：患者向医薬品ガイドにて、症状が認められた場合の対応を記載し、注意喚起を行う。

#### 【選択理由】

医療従事者及び患者に対し、アナフィラキシー、血管性浮腫に関する情報を提供することで、安全性の確保を図る。新たな情報が得られた場合には、検討のうえ、適切な措置（電子添文改訂、情報提供等）を行う。

重要な不足情報

該当なし

1. 2 有効性に関する検討事項

該当なし

## 【参考文献】

- Monami M, Nreu B Scatena A, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(9):1233-1241.
- Storgaard H, Cold F, Gluud LL, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(6):906-908
- Pinto LC, Falcetta MR, Rados DV, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatic cancer: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):2375.
- Cao C, Yang S, Zhou Z. GLP-1 receptor agonists and pancreatic safety concerns in type 2 diabetic patients: data from cardiovascular outcome trials. *Endocrine.* 2020; 68(3):518-525.
- Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists activate rodent thyroid C cells causing calcitonin release and C cell proliferation. *Endocrinol.* 2010;151(4):1473-1486.
- Vahle JL, Byrd RA, Blackbourne JL, et al. Effects of dulaglutide on thyroid C cells and serum calcitonin in male monkeys. *Endocrinology.* 2015;156(7):2409-2416.
- Waser B, Beetschen K, Pellegata NS, Reubi JC. Incretin receptors in non-neoplastic and neoplastic thyroid C cells in rodents and humans: relevance for incretin-based diabetes therapy. *Neuroendocrinology.* 2011;94(4):291-301.
- 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.

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
<b>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</b> 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告、臨床試験等より報告される有害事象の評価及び当局への報告	
追加の医薬品安全性監視活動	
<b>市販直後調査</b>	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
<b>特定使用成績調査</b>	
	<b>【安全性検討事項】</b> 体重減少に関連する安全性、心血管系リスクへの影響、急性膵炎、胃腸障害、低血糖、甲状腺C細胞腫瘍、膵癌、急性胆道系疾患、糖尿病網膜症 <b>【目的】</b> 日本人2型糖尿病患者を対象として日常診療下でチルゼパチドを長期投与した際の主要心血管イベント、急性膵炎、胃腸障害、低血糖、甲状腺C細胞腫瘍、膵癌、急性胆道系疾患、糖尿病網膜症を含む安全性及び体重減少を調査する。 <b>【実施計画】</b> 実施期間：5年間（登録期間2年間、観察期間3年間） 目標登録症例数：安全性解析対象症例数として3000例 実施方法：中央登録方式 <b>【実施計画の根拠】</b> 目標登録症例数の設定根拠： 2型糖尿病患者を対象としたGPGP試験における有害事象は77.4%（343/443例）に発現した。日常診療下で実施する本調査における有害事象発現割合もGPGP試験と同様であると仮定すると、3000例で有害事象発現割合の95%信頼区間幅は2.99%となる。体重減少関連事象は第2相及び第3相試験でチルゼパチドが投与された5415例において2.5%（134/5415例）、胃腸関連事象及び低血糖*はGPGP試験において47.4%（210/443例）及び1.1%（5/443例）で発現した。本調査における有害事象発現割合も治験と同様であると仮定すると、3000例で事象発現割合の95%信頼区間幅はそれぞれ1.12%、3.57%及び0.75%となる。第2相及び第3相試験で甲状腺C細胞腫瘍は発現しておらず、膵癌は0.04%（2/5415例）と発現頻度が低い ため、これらの事象は本調査の3年間の観察期間において観察する。3000例でそ

れぞれの事象が1例も発現しなかった場合、その事象の発現割合が0.1%以上であることが95%の確率で否定できる。

以上より、本調査における目標登録症例数を3000例と設定することにより、過度の体重減少も含めて安全性の評価が可能と考える。

軽度、中等度、重度腎機能障害、及び末期腎不全を有する患者は本調査においてそれぞれ1300例、630例、110例及び80例程度登録されると予想される。また、透析治療中の患者についても20例程度登録されると予想される\*\*。

観察期間の設定根拠：

臨床試験では、52週を越えてチルゼパチドを投与された日本人患者の安全性データはなく、本調査にて日本人患者の52週以上の安全性情報を観察することが必要と考え、本調査における観察期間を3年と設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時、調査終了時：安全性情報について包括的な検討を行うため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- 新たな安全性検討事項の有無
- 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否
- 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更要否

\* 血糖値が54 mg/dL未満又は重症低血糖

\*\* N Hirose et al. *Diabetes Obes Metab.*2021;1-13 GLP-1 RA製剤、腎機能別使用データを元に算出

### 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： 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	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内

## 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・学会情報及び外国措置報告、臨床試験等より報告される有害事象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	該当なし	販売開始から6 ヵ月後	販売開始時よ り実施中	販売開始から 8ヵ月以内
特定使用成績調査	調査予定症例数： 3000例	安全性定期報告 時、調査終了時	計画中	未定

### 5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

### 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
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	販売開始時より実施中