

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 15mg アテオス

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は  
日本イーライリリー株式会社にあります。  
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資  
料を利用することは出来ません。

日本イーライリリー株式会社

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 15mg アテオス

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

## 目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	1
---------------------------	---



試験項目	20■年							
品質に関する試験								
非臨床試験								薬理
								薬物動態
								毒性
臨床試験								第1相試験
								第3相試験

図 1.5-1 チルゼパチドの開発の経緯図

今般、現在までに得られた品質に関する試験成績、非臨床成績及び臨床試験成績の結果、チルゼパチドは T2DM 患者にとって運動療法及び食事療法に追加できる有効な新しい治療選択肢となり得ることが示されたため、以下の効能又は効果、用法及び用量について医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

**【効能又は効果】**

2型糖尿病

**【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5 mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、4週ごとに2.5 mgずつ増量し、最大週1回15 mgまで増量することができる。

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 15mg アテオス

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

日本イーライリリー株式会社

## 目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	1
1.6.1 外国における申請・承認状況.....	1
1.6.2 外国における添付文書.....	1

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### 1.6.1 外国における申請・承認状況

チルゼパチド（以下、本剤）は、2022年5月に米国、2022年6月にアラブ首長国連邦で2型糖尿病を適応症として承認されている。20██年██月時点において、欧州では██████である。

### 1.6.2 外国における添付文書

本剤の米国における添付文書の原文及び和訳（概要）、並びに企業中核データシート（Company Core Data Sheet : CCDS）の原文を添付する。

**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**

These highlights do not include all the information needed to use MOUNJARO safely and effectively. See full prescribing information for MOUNJARO.

MOUNJARO™ (tirzepatide) Injection, for subcutaneous use  
Initial U.S. Approval: 2022

**WARNING: RISK OF THYROID C-CELL TUMORS**

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Tirzepatide causes thyroid C-cell tumors in rats. It is unknown whether MOUNJARO causes thyroid C-cell tumors, including medullary thyroid carcinoma (MTC), in humans as the human relevance of tirzepatide-induced rodent thyroid C-cell tumors has not been determined (5.1, 13.1).
- MOUNJARO is contraindicated in patients with a personal or family history of MTC or in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2). Counsel patients regarding the potential risk of MTC and symptoms of thyroid tumors (4, 5.1).

**INDICATIONS AND USAGE**

MOUNJARO™ is a glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus. (1)

Limitations of Use:

- Has not been studied in patients with a history of pancreatitis (1, 5.2)
- Is not indicated for use in patients with type 1 diabetes mellitus (1)

**DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- The recommended starting dosage is 2.5 mg injected subcutaneously once weekly (2.1)
- After 4 weeks, increase to 5 mg injected subcutaneously once weekly (2.1)
- If additional glycemic control is needed, increase the dosage in 2.5 mg increments after at least 4 weeks on the current dose.
- The maximum dosage is 15 mg subcutaneously once weekly (2.1).
- Administer once weekly at any time of day, with or without meals. (2.2)
- Inject subcutaneously in the abdomen, thigh, or upper arm. (2.2)
- Rotate injection sites with each dose.

**DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

Injection: 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, or 15 mg per 0.5 mL in single-dose pen (3)

**CONTRAINDICATIONS**

- Personal or family history of medullary thyroid carcinoma or in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (4, 5.1)
- Known serious hypersensitivity to tirzepatide or any of the excipients in MOUNJARO (4, 5.4)

**WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- *Pancreatitis*: Has been reported in clinical trials. Discontinue promptly if pancreatitis is suspected. (5.2)
- *Hypoglycemia with Concomitant Use of Insulin Secretagogues or Insulin*: Concomitant use with an insulin secretagogue or insulin may increase the risk of hypoglycemia, including severe hypoglycemia. Reducing dose of insulin secretagogue or insulin may be necessary. (5.3)
- *Hypersensitivity Reactions*: Hypersensitivity reactions have been reported. Discontinue MOUNJARO if suspected. (5.4)
- *Acute Kidney Injury*: Monitor renal function in patients with renal impairment reporting severe adverse gastrointestinal reactions. (5.5)
- *Severe Gastrointestinal Disease*: Use may be associated with gastrointestinal adverse reactions, sometimes severe. Has not been studied in patients with severe gastrointestinal disease and is not recommended in these patients. (5.6)
- *Diabetic Retinopathy Complications in Patients with a History of Diabetic Retinopathy*: Has not been studied in patients with non-proliferative diabetic retinopathy requiring acute therapy, proliferative diabetic retinopathy, or diabetic macular edema. Monitor patients with a history of diabetic retinopathy for progression. (5.7)
- *Acute Gallbladder Disease*: Has occurred in clinical trials. If cholelithiasis is suspected, gallbladder studies and clinical follow-up are indicated. (5.8)

**ADVERSE REACTIONS**

The most common adverse reactions, reported in ≥5% of patients treated with MOUNJARO are: nausea, diarrhea, decreased appetite, vomiting, constipation, dyspepsia, and abdominal pain. (6.1)

**To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Eli Lilly and Company at 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

**DRUG INTERACTIONS**

MOUNJARO delays gastric emptying and has the potential to impact the absorption of concomitantly administered oral medications. (7.2)

**USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- *Pregnancy*: Based on animal study, may cause fetal harm. (8.1)
- *Females of Reproductive Potential*: Advise females using oral contraceptives to switch to a non-oral contraceptive method, or add a barrier method of contraception for 4 weeks after initiation and for 4 weeks after each dose escalation. (7.2, 8.3, 12.3)

**See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved Medication Guide.**

**Revised: 05/2022**

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*****WARNING: RISK OF THYROID C-CELL TUMORS****1 INDICATIONS AND USAGE****2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

2.1 Dosage

2.2 Important Administration Instructions

**3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS****4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

5.1 Risk of Thyroid C-Cell Tumors

5.2 Pancreatitis

5.3 Hypoglycemia with Concomitant Use of Insulin Secretagogues or Insulin

5.4 Hypersensitivity Reactions

5.5 Acute Kidney Injury

5.6 Severe Gastrointestinal Disease

5.7 Diabetic Retinopathy Complications in Patients with a History of Diabetic Retinopathy

5.8 Acute Gallbladder Disease

**6 ADVERSE REACTIONS**

6.1 Clinical Trials Experience

**7 DRUG INTERACTIONS**

7.1 Concomitant Use with an Insulin Secretagogue (e.g., Sulfonyleurea) or with Insulin

7.2 Oral Medications

**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

8.1 Pregnancy

8.2 Lactation

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Renal Impairment

8.7 Hepatic Impairment

**10 OVERDOSAGE****11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

12.1 Mechanism of action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

12.6 Immunogenicity

**13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

**14 CLINICAL STUDIES**

14.1 Overview of Clinical Studies

14.2 Monotherapy Use of MOUNJARO in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

14.3 MOUNJARO Use in Combination with Metformin, Sulfonyleureas, and/or SGLT2 Inhibitors in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

14.4 MOUNJARO Use in Combination with Basal Insulin with or without Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

16.1 How Supplied

16.2 Storage and Handling

**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

\* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

**FULL PRESCRIBING INFORMATION****WARNING: RISK OF THYROID C-CELL TUMORS**

- In both male and female rats, tirzepatide causes dose-dependent and treatment-duration-dependent thyroid C-cell tumors at clinically relevant exposures. It is unknown whether MOUNJARO causes thyroid C-cell tumors, including medullary thyroid carcinoma (MTC), in humans as human relevance of tirzepatide-induced rodent thyroid C-cell tumors has not been determined [see *Warnings and Precautions (5.1) and Nonclinical Toxicology (13.1)*].
- MOUNJARO is contraindicated in patients with a personal or family history of MTC or in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2) [see *Contraindications (4)*]. Counsel patients regarding the potential risk for MTC with the use of MOUNJARO and inform them of symptoms of thyroid tumors (e.g., a mass in the neck, dysphagia, dyspnea, persistent hoarseness). Routine monitoring of serum calcitonin or using thyroid ultrasound is of uncertain value for early detection of MTC in patients treated with MOUNJARO [see *Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.1)*].

**1 INDICATIONS AND USAGE**

MOUNJARO™ is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus.

Limitations of Use

- MOUNJARO has not been studied in patients with a history of pancreatitis [see *Warnings and Precautions (5.2)*].
- MOUNJARO is not indicated for use in patients with type 1 diabetes mellitus.

**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION****2.1 Dosage**

- The recommended starting dosage of MOUNJARO is 2.5 mg injected subcutaneously once weekly. The 2.5 mg dosage is for treatment initiation and is not intended for glycemic control.
- After 4 weeks, increase the dosage to 5 mg injected subcutaneously once weekly.
- If additional glycemic control is needed, increase the dosage in 2.5 mg increments after at least 4 weeks on the current dose.
- The maximum dosage of MOUNJARO is 15 mg injected subcutaneously once weekly.
- If a dose is missed, instruct patients to administer MOUNJARO as soon as possible within 4 days (96 hours) after the missed dose. If more than 4 days have passed, skip the missed dose and administer the next dose on the regularly scheduled day. In each case, patients can then resume their regular once weekly dosing schedule.

- The day of weekly administration can be changed, if necessary, as long as the time between the two doses is at least 3 days (72 hours).

## 2.2 Important Administration Instructions

- Administer MOUNJARO once weekly, any time of day, with or without meals.
- Inject MOUNJARO subcutaneously in the abdomen, thigh, or upper arm.
- Rotate injection sites with each dose.
- Inspect MOUNJARO visually before use. It should appear clear and colorless to slightly yellow. Do not use MOUNJARO if particulate matter or discoloration is seen.
- When using MOUNJARO with insulin, administer as separate injections and never mix. It is acceptable to inject MOUNJARO and insulin in the same body region, but the injections should not be adjacent to each other.

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: Clear, colorless to slightly yellow solution available in pre-filled single-dose pens of the following strengths:

- 2.5 mg/0.5 mL
- 5 mg/0.5 mL
- 7.5 mg/0.5 mL
- 10 mg/0.5 mL
- 12.5 mg/0.5 mL
- 15 mg/0.5 mL

## 4 CONTRAINDICATIONS

MOUNJARO is contraindicated in patients with:

- A personal or family history of medullary thyroid carcinoma (MTC) or in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2) [see *Warnings and Precautions* (5.1)].
- Known serious hypersensitivity to tirzepatide or any of the excipients in MOUNJARO [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Risk of Thyroid C-Cell Tumors

In both sexes of rats, tirzepatide caused a dose-dependent and treatment-duration-dependent increase in the incidence of thyroid C-cell tumors (adenomas and carcinomas) in a 2-year study at clinically relevant plasma exposures [see *Nonclinical Toxicology* (13.1)]. It is unknown whether MOUNJARO causes thyroid C-cell tumors, including medullary thyroid carcinoma (MTC), in humans as human relevance of tirzepatide-induced rodent thyroid C-cell tumors has not been determined.

MOUNJARO is contraindicated in patients with a personal or family history of MTC or in patients with MEN 2. Counsel patients regarding the potential risk for MTC with the use of MOUNJARO and inform them of symptoms of thyroid tumors (e.g., a mass in the neck, dysphagia, dyspnea, persistent hoarseness).

Routine monitoring of serum calcitonin or using thyroid ultrasound is of uncertain value for early detection of MTC in patients treated with MOUNJARO. Such monitoring may increase the risk of unnecessary procedures, due to the low test specificity for serum calcitonin and a high background incidence of thyroid disease. Significantly elevated serum calcitonin values may indicate MTC and patients with MTC usually have calcitonin values >50 ng/L. If serum calcitonin is measured and found to be elevated, the patient should be further evaluated. Patients with thyroid nodules noted on physical examination or neck imaging should also be further evaluated.

### 5.2 Pancreatitis

Acute pancreatitis, including fatal and non-fatal hemorrhagic or necrotizing pancreatitis, has been observed in patients treated with GLP-1 receptor agonists.

In clinical studies, 14 events of acute pancreatitis were confirmed by adjudication in 13 MOUNJARO-treated patients (0.23 patients per 100 years of exposure) versus 3 events in 3 comparator-treated patients (0.11 patients per 100 years of exposure). MOUNJARO has not been studied in patients with a prior history of pancreatitis. It is unknown if patients with a history of pancreatitis are at higher risk for development of pancreatitis on MOUNJARO.

After initiation of MOUNJARO, observe patients carefully for signs and symptoms of pancreatitis (including persistent severe abdominal pain, sometimes radiating to the back and which may or may not be accompanied by vomiting). If pancreatitis is suspected, discontinue MOUNJARO and initiate appropriate management.

### 5.3 Hypoglycemia with Concomitant Use of Insulin Secretagogues or Insulin

Patients receiving MOUNJARO in combination with an insulin secretagogue (e.g., sulfonylurea) or insulin may have an increased risk of hypoglycemia, including severe hypoglycemia [see *Adverse Reactions (6.1)*, *Drug Interactions (7.1)*].

The risk of hypoglycemia may be lowered by a reduction in the dose of sulfonylurea (or other concomitantly administered insulin secretagogue) or insulin. Inform patients using these concomitant medications of the risk of hypoglycemia and educate them on the signs and symptoms of hypoglycemia.

### 5.4 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions have been reported with MOUNJARO in clinical trials (e.g., urticaria and eczema) and were sometimes severe. If hypersensitivity reactions occur, discontinue use of MOUNJARO; treat promptly per standard of care, and monitor until signs and symptoms resolve. Do not use in patients with a previous serious hypersensitivity reaction to tirzepatide or any of the excipients in MOUNJARO [see *Contraindications (4)*].

Anaphylaxis and angioedema have been reported with GLP-1 receptor agonists. Use caution in patients with a history of angioedema or anaphylaxis with a GLP-1 receptor agonist because it is unknown whether such patients will be predisposed to these reactions with MOUNJARO.

### 5.5 Acute Kidney Injury

MOUNJARO has been associated with gastrointestinal adverse reactions, which include nausea, vomiting, and diarrhea [see *Adverse Reactions (6.1)*]. These events may lead to dehydration, which if severe could cause acute kidney injury.

In patients treated with GLP-1 receptor agonists, there have been postmarketing reports of acute kidney injury and worsening of chronic renal failure, which may sometimes require hemodialysis. Some of these events have been reported in patients without known underlying renal disease. A majority of the reported events occurred in patients who had experienced nausea, vomiting, diarrhea, or dehydration. Monitor renal function when initiating or escalating doses of MOUNJARO in patients with renal impairment reporting severe gastrointestinal adverse reactions.

### 5.6 Severe Gastrointestinal Disease

Use of MOUNJARO has been associated with gastrointestinal adverse reactions, sometimes severe [see *Adverse Reactions 6.1*]. MOUNJARO has not been studied in patients with severe gastrointestinal disease, including severe gastroparesis, and is therefore not recommended in these patients.

### 5.7 Diabetic Retinopathy Complications in Patients with a History of Diabetic Retinopathy

Rapid improvement in glucose control has been associated with a temporary worsening of diabetic retinopathy. MOUNJARO has not been studied in patients with non-proliferative diabetic retinopathy requiring acute therapy, proliferative diabetic retinopathy, or diabetic macular edema. Patients with a history of diabetic retinopathy should be monitored for progression of diabetic retinopathy.

### 5.8 Acute Gallbladder Disease

Acute events of gallbladder disease such as cholelithiasis or cholecystitis have been reported in GLP-1 receptor agonist trials and postmarketing.

In MOUNJARO placebo-controlled clinical trials, acute gallbladder disease (cholelithiasis, biliary colic, and cholecystectomy) was reported by 0.6% of MOUNJARO-treated patients and 0% of placebo-treated patients. If cholelithiasis is suspected, gallbladder diagnostic studies and appropriate clinical follow-up are indicated.

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described below or elsewhere in the prescribing information:

- Risk of Thyroid C-cell Tumors [see *Warnings and Precautions (5.1)*]
- Pancreatitis [see *Warnings and Precautions (5.2)*]
- Hypoglycemia with Concomitant Use of Insulin Secretagogues or Insulin [see *Warnings and Precautions (5.3)*]
- Hypersensitivity [see *Warnings and Precautions (5.4)*]
- Acute Kidney Injury [see *Warnings and Precautions (5.5)*]

- Severe Gastrointestinal Disease [see Warnings and Precautions (5.6)]
- Diabetic Retinopathy Complications [see Warnings and Precautions (5.7)]
- Acute Gallbladder Disease [see Warnings and Precautions (5.8)]

## 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

### Pool of Two Placebo-Controlled Clinical Trials

The data in Table 1 are derived from 2 placebo-controlled trials [1 monotherapy trial (SURPASS-1) and 1 trial in combination with basal insulin with or without metformin (SURPASS-5)] in adult patients with type 2 diabetes mellitus [see *Clinical Studies (14.2, 14.4)*]. These data reflect exposure of 718 patients to MOUNJARO and a mean duration of exposure to MOUNJARO of 36.6 weeks. The mean age of patients was 58 years, 4% were 75 years or older and 54% were male. The population was 57% White, 27% Asian, 13% American Indian or Alaska Native, and 3% Black or African American; 25% identified as Hispanic or Latino ethnicity. At baseline, patients had type 2 diabetes mellitus for an average of 9.1 years with a mean HbA1c of 8.1%. As assessed by baseline fundoscopic examination, 13% of the population had retinopathy. At baseline, eGFR was  $\geq 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in 53%, 60 to 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in 39%, 45 to 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in 7%, and 30 to 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in 1% of patients.

### Pool of Seven Controlled Clinical Trials

Adverse reactions were also evaluated in a larger pool of adult patients with type 2 diabetes mellitus participating in seven controlled clinical trials which included two placebo-controlled trials (SURPASS-1 and -5), three trials of MOUNJARO in combination with metformin, sulfonylureas, and/or SGLT2 Inhibitors (SURPASS-2, -3, -4) [see *Clinical Studies (14.3)*] and two additional trials conducted in Japan. In this pool, a total of 5119 adult patients with type 2 diabetes mellitus were treated with MOUNJARO for a mean duration of 48.1 weeks. The mean age of patients was 58 years, 4% were 75 years or older and 58% were male. The population was 65% White, 24% Asian, 7% American Indian or Alaska Native, and 3% Black or African American; 38% identified as Hispanic or Latino ethnicity. At baseline, patients had type 2 diabetes mellitus for an average of 9.1 years with a mean HbA1c of 8.3%. As assessed by baseline fundoscopic examination, 15% of the population had retinopathy. At baseline, eGFR was  $\geq 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in 52%, 60 to 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in 40%, 45 to 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in 6%, and 30 to 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in 1% of patients.

### Common Adverse Reactions

Table 1 shows common adverse reactions, not including hypoglycemia, associated with the use of MOUNJARO in the pool of placebo-controlled trials. These adverse reactions occurred more commonly on MOUNJARO than on placebo and occurred in at least 5% of patients treated with MOUNJARO.

**Table 1: Adverse Reactions in Pool of Placebo-Controlled Trials Reported in  $\geq 5\%$  of MOUNJARO-treated Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**

Adverse Reaction	Placebo (N=235) %	MOUNJARO 5 mg (N=237) %	MOUNJARO 10 mg (N=240) %	MOUNJARO 15 mg (N=241) %
Nausea	4	12	15	18
Diarrhea	9	12	13	17
Decreased Appetite	1	5	10	11
Vomiting	2	5	5	9
Constipation	1	6	6	7
Dyspepsia	3	8	8	5
Abdominal Pain	4	6	5	5

Note: Percentages reflect the number of patients who reported at least 1 occurrence of the adverse reaction.

In the pool of seven clinical trials, the types and frequency of common adverse reactions, not including hypoglycemia, were similar to those listed in Table 1.

#### *Gastrointestinal Adverse Reactions*

In the pool of placebo-controlled trials, gastrointestinal adverse reactions occurred more frequently among patients receiving MOUNJARO than placebo (placebo 20.4%, MOUNJARO 5 mg 37.1%, MOUNJARO 10 mg 39.6%, MOUNJARO 15 mg 43.6%). More patients receiving MOUNJARO 5 mg (3.0%), MOUNJARO 10 mg (5.4%), and MOUNJARO 15 mg (6.6%) discontinued treatment due to gastrointestinal adverse reactions than patients receiving placebo (0.4%). The majority of reports of nausea, vomiting, and/or diarrhea occurred during dose escalation and decreased over time.

The following gastrointestinal adverse reactions were reported more frequently in MOUNJARO-treated patients than placebo-treated patients (frequencies listed, respectively, as: placebo; 5 mg; 10 mg; 15 mg): eructation (0.4%, 3.0%, 2.5%, 3.3%), flatulence (0%, 1.3%, 2.5%, 2.9%), gastroesophageal reflux disease (0.4%, 1.7%, 2.5%, 1.7%), abdominal distension (0.4%, 0.4%, 2.9%, 0.8%).

#### Other Adverse Reactions

##### *Hypoglycemia*

Table 2 summarizes the incidence of hypoglycemic events in the placebo-controlled trials.

**Table 2: Hypoglycemia Adverse Reactions in Placebo-Controlled Trials in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**

	Placebo %	MOUNJARO 5 mg %	MOUNJARO 10 mg %	MOUNJARO 15 mg %
Monotherapy				
(40 weeks)*	N=115	N=121	N=119	N=120
Blood glucose <54 mg/dL	1	0	0	0
Severe hypoglycemia**	0	0	0	0
Add-on to Basal Insulin with or without Metformin				
(40 weeks)*	N=120	N=116	N=119	N=120
Blood glucose <54 mg/dL	13	16	19	14
Severe hypoglycemia**	0	0	2	1

\* Reflects the study treatment period. Data include events occurring during 4 weeks of treatment-free safety follow up. Events after introduction of a new glucose-lowering treatment are excluded.

\*\* Episodes requiring the assistance of another person to actively administer carbohydrate, glucagon, or other resuscitative actions.

Hypoglycemia was more frequent when MOUNJARO was used in combination with a sulfonylurea [see *Clinical Studies (14)*]. In a clinical trial up to 104 weeks of treatment, when administered with a sulfonylurea, hypoglycemia (glucose level <54 mg/dL) occurred in 13.8%, 9.9%, and 12.8%, and severe hypoglycemia occurred in 0.5%, 0%, and 0.6% of patients treated with MOUNJARO 5 mg, 10 mg, and 15 mg, respectively.

##### *Heart Rate Increase*

In the pool of placebo-controlled trials, treatment with MOUNJARO resulted in a mean increase in heart rate of 2 to 4 beats per minute compared to a mean increase of 1 beat per minute in placebo-treated patients. Episodes of sinus tachycardia, associated with a concomitant increase from baseline in heart rate of  $\geq 15$  beats per minute, also were reported in 4.3%, 4.6%, 5.9% and 10% of subjects treated with placebo, MOUNJARO 5 mg, 10 mg, and 15 mg, respectively. For patients enrolled in Japan, these episodes were reported in 7% (3/43), 7.1% (3/42), 9.3% (4/43), and 23% (10/43) of patients treated with placebo, MOUNJARO 5 mg, 10 mg, and 15 mg, respectively. The clinical relevance of heart rate increases is uncertain.

### *Hypersensitivity Reactions*

Hypersensitivity reactions have been reported with MOUNJARO in the pool of placebo-controlled trials, sometimes severe (e.g., urticaria and eczema); hypersensitivity reactions were reported in 3.2% of MOUNJARO-treated patients compared to 1.7% of placebo-treated patients.

In the pool of seven clinical trials, hypersensitivity reactions occurred in 106/2,570 (4.1%) of MOUNJARO-treated patients with anti-tirzepatide antibodies and in 73/2,455 (3.0%) of MOUNJARO-treated patients who did not develop anti-tirzepatide antibodies [see *Clinical Pharmacology* (12.6)].

### *Injection Site Reactions*

In the pool of placebo-controlled trials, injection site reactions were reported in 3.2% of MOUNJARO-treated patients compared to 0.4% of placebo-treated patients.

In the pool of seven clinical trials, injection site reactions occurred in 119/2,570 (4.6%) of MOUNJARO-treated patients with anti-tirzepatide antibodies and in 18/2,455 (0.7%) of MOUNJARO-treated patients who did not develop anti-tirzepatide antibodies [see *Clinical Pharmacology* (12.6)].

### *Acute Gallbladder Disease*

In the pool of placebo-controlled clinical trials, acute gallbladder disease (cholelithiasis, biliary colic and cholecystectomy) was reported by 0.6% of MOUNJARO-treated patients and 0% of placebo-treated patients.

### Laboratory Abnormalities

#### *Amylase and Lipase Increase*

In the pool of placebo-controlled clinical trials, treatment with MOUNJARO resulted in mean increases from baseline in serum pancreatic amylase concentrations of 33% to 38% and serum lipase concentrations of 31% to 42%. Placebo-treated patients had a mean increase from baseline in pancreatic amylase of 4% and no changes were observed in lipase. The clinical significance of elevations in lipase or amylase with MOUNJARO is unknown in the absence of other signs and symptoms of pancreatitis.

## **7 DRUG INTERACTIONS**

### **7.1 Concomitant Use with an Insulin Secretagogue (e.g., Sulfonylurea) or with Insulin**

When initiating MOUNJARO, consider reducing the dose of concomitantly administered insulin secretagogues (e.g., sulfonylureas) or insulin to reduce the risk of hypoglycemia [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

### **7.2 Oral Medications**

MOUNJARO delays gastric emptying, and thereby has the potential to impact the absorption of concomitantly administered oral medications. Caution should be exercised when oral medications are concomitantly administered with MOUNJARO.

Monitor patients on oral medications dependent on threshold concentrations for efficacy and those with a narrow therapeutic index (e.g., warfarin) when concomitantly administered with MOUNJARO.

Advise patients using oral hormonal contraceptives to switch to a non-oral contraceptive method, or add a barrier method of contraception for 4 weeks after initiation and for 4 weeks after each dose escalation with MOUNJARO. Hormonal contraceptives that are not administered orally should not be affected [see *Use in Specific Populations* (8.3) and *Clinical Pharmacology* (12.2, 12.3)].

## **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

### **8.1 Pregnancy**

#### Risk Summary

Available data with MOUNJARO use in pregnant women are insufficient to evaluate for a drug-related risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy (see *Clinical Considerations*). Based on animal reproduction studies, there may be risks to the fetus from exposure to tirzepatide during pregnancy. MOUNJARO should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

In pregnant rats administered tirzepatide during organogenesis, fetal growth reductions and fetal abnormalities occurred at clinical exposure in maternal rats based on AUC. In rabbits administered tirzepatide during organogenesis, fetal growth

reductions were observed at clinically relevant exposures based on AUC. These adverse embryo/fetal effects in animals coincided with pharmacological effects on maternal weight and food consumption (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects is 6–10% in women with pre-gestational diabetes with an HbA1c >7% and has been reported to be as high as 20–25% in women with an HbA1c >10%. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2–4% and 15–20%, respectively.

### Clinical Considerations

#### *Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk*

Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, pre-eclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, stillbirth, and macrosomia-related morbidity.

### Data

#### *Animal Data*

In pregnant rats given twice weekly subcutaneous doses of 0.02, 0.1, and 0.5 mg/kg tirzepatide (0.03-, 0.07-, and 0.5-fold the MRHD of 15 mg once weekly based on AUC) during organogenesis, increased incidences of external, visceral, and skeletal malformations, increased incidences of visceral and skeletal developmental variations, and decreased fetal weights coincided with pharmacologically-mediated reductions in maternal body weights and food consumption at 0.5 mg/kg. In pregnant rabbits given once weekly subcutaneous doses of 0.01, 0.03, or 0.1 mg/kg tirzepatide (0.01-, 0.06-, and 0.2-fold the MRHD) during organogenesis, pharmacologically-mediated effects on the gastrointestinal system resulting in maternal mortality or abortion in a few rabbits occurred at all dose levels. Reduced fetal weights associated with decreased maternal food consumption and body weights were observed at 0.1 mg/kg. In a pre- and post-natal study in rats administered subcutaneous doses of 0.02, 0.10, or 0.25 mg/kg tirzepatide twice weekly from implantation through lactation, F<sub>1</sub> pups from F<sub>0</sub> maternal rats given 0.25 mg/kg tirzepatide had statistically significant lower mean body weight when compared to controls from post-natal day 7 through post-natal day 126 for males and post-natal day 56 for females.

## **8.2 Lactation**

### Risk Summary

There are no data on the presence of tirzepatide in animal or human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for MOUNJARO and any potential adverse effects on the breastfed infant from MOUNJARO or from the underlying maternal condition.

## **8.3 Females and Males of Reproductive Potential**

### Contraception

Use of MOUNJARO may reduce the efficacy of oral hormonal contraceptives due to delayed gastric emptying. This delay is largest after the first dose and diminishes over time. Advise patients using oral hormonal contraceptives to switch to a non-oral contraceptive method, or add a barrier method of contraception for 4 weeks after initiation and for 4 weeks after each dose escalation with MOUNJARO [*see Drug Interactions (7.2) and Clinical Pharmacology (12.2, 12.3)*].

## **8.4 Pediatric Use**

Safety and effectiveness of MOUNJARO have not been established in pediatric patients (younger than 18 years of age).

## **8.5 Geriatric Use**

In the pool of seven clinical trials, 1539 (30.1%) MOUNJARO-treated patients were 65 years of age or older, and 212 (4.1%) MOUNJARO-treated patients were 75 years of age or older at baseline.

No overall differences in safety or efficacy were detected between these patients and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

## **8.6 Renal Impairment**

No dosage adjustment of MOUNJARO is recommended for patients with renal impairment. In subjects with renal impairment including end-stage renal disease (ESRD), no change in tirzepatide pharmacokinetics (PK) was observed [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. Monitor renal function when initiating or escalating doses of MOUNJARO in patients with renal impairment reporting severe adverse gastrointestinal reactions [*see Warnings and Precautions (5.5)*].

## 8.7 Hepatic Impairment

No dosage adjustment of MOUNJARO is recommended for patients with hepatic impairment. In a clinical pharmacology study in subjects with varying degrees of hepatic impairment, no change in tirzepatide PK was observed [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

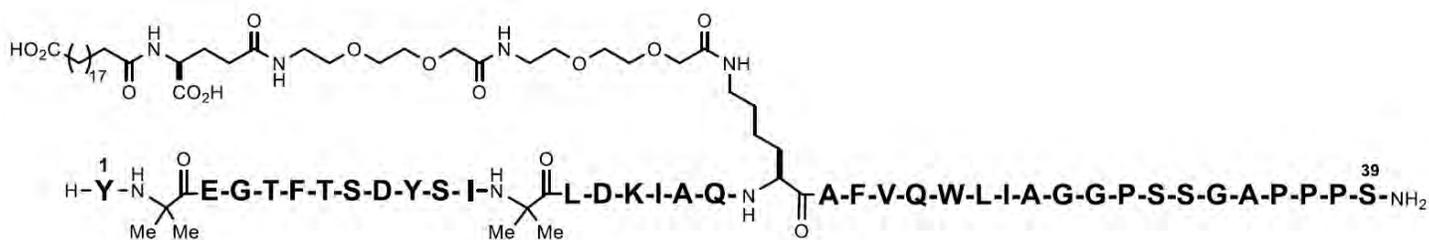
## 10 OVERDOSAGE

In the event of an overdose, contact Poison Control for latest recommendations. Appropriate supportive treatment should be initiated according to the patient's clinical signs and symptoms. A period of observation and treatment for these symptoms may be necessary, taking into account the half-life of tirzepatide of approximately 5 days.

## 11 DESCRIPTION

MOUNJARO (tirzepatide) injection, for subcutaneous use, contains tirzepatide, a once weekly GIP receptor and GLP-1 receptor agonist. It is a 39-amino-acid modified peptide based on the GIP sequence. Tirzepatide contains 2 non-coded amino acids (aminoisobutyric acid, Aib) in positions 2 and 13, a C-terminal amide, and Lys residue at position 20 that is attached to 1,20-eicosanedioic acid via a linker. The molecular weight is 4813.53 Da and the empirical formula is  $C_{225}H_{348}N_{48}O_{68}$ .

Structural formula:



MOUNJARO is a clear, colorless to slightly yellow, sterile, preservative-free solution for subcutaneous use. Each single-dose pen contains a 0.5 mL solution of 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, or 15 mg of tirzepatide and the following excipients: sodium chloride (4.1 mg), sodium phosphate dibasic heptahydrate (0.7 mg), and water for injection. Hydrochloric acid solution and/or sodium hydroxide solution may have been added to adjust the pH. MOUNJARO has a pH of 6.5 – 7.5.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Tirzepatide is a GIP receptor and GLP-1 receptor agonist. It is a 39-amino-acid modified peptide with a C20 fatty diacid moiety that enables albumin binding and prolongs the half-life. Tirzepatide selectively binds to and activates both the GIP and GLP-1 receptors, the targets for native GIP and GLP-1.

Tirzepatide enhances first- and second-phase insulin secretion, and reduces glucagon levels, both in a glucose-dependent manner.

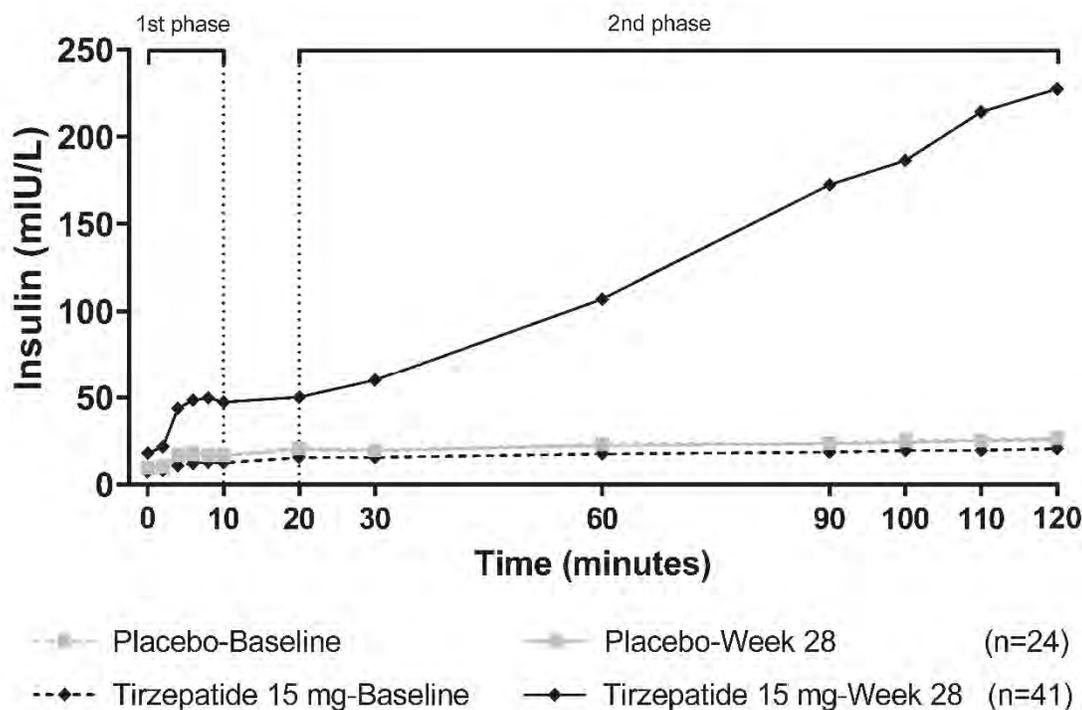
### 12.2 Pharmacodynamics

Tirzepatide lowers fasting and postprandial glucose concentration, decreases food intake, and reduces body weight in patients with type 2 diabetes mellitus.

#### *First and Second-Phase Insulin Secretion*

Tirzepatide enhances the first- and second-phase insulin secretion. (Figure 1)

**Figure 1: Mean insulin concentration at 0-120 minutes during hyperglycemic clamp at baseline and Week 28**



#### *Insulin Sensitivity*

Tirzepatide increases insulin sensitivity, as demonstrated in a hyperinsulinemic euglycemic clamp study after 28 weeks of treatment.

#### *Glucagon Secretion*

Tirzepatide reduces fasting and postprandial glucagon concentrations. Tirzepatide 15 mg reduced fasting glucagon concentration by 28% and glucagon AUC after a mixed meal by 43%, compared with no change for placebo after 28 weeks of treatment.

#### *Gastric Emptying*

Tirzepatide delays gastric emptying. The delay is largest after the first dose and this effect diminishes over time. Tirzepatide slows post-meal glucose absorption, reducing postprandial glucose.

### **12.3 Pharmacokinetics**

The pharmacokinetics of tirzepatide is similar between healthy subjects and patients with type 2 diabetes mellitus. Steady-state plasma tirzepatide concentrations were achieved following 4 weeks of once weekly administration. Tirzepatide exposure increases in a dose-proportional manner.

#### Absorption

Following subcutaneous administration, the time to maximum plasma concentration of tirzepatide ranges from 8 to 72 hours. The mean absolute bioavailability of tirzepatide following subcutaneous administration is 80%. Similar exposure was achieved with subcutaneous administration of tirzepatide in the abdomen, thigh, or upper arm.

#### Distribution

The mean apparent steady-state volume of distribution of tirzepatide following subcutaneous administration in patients with type 2 diabetes mellitus is approximately 10.3 L. Tirzepatide is highly bound to plasma albumin (99%).

#### Elimination

The apparent population mean clearance of tirzepatide is 0.061 L/h with an elimination half-life of approximately 5 days, enabling once-weekly dosing.

### *Metabolism*

Tirzepatide is metabolized by proteolytic cleavage of the peptide backbone, beta-oxidation of the C20 fatty diacid moiety and amide hydrolysis.

### *Excretion*

The primary excretion routes of tirzepatide metabolites are via urine and feces. Intact tirzepatide is not observed in urine or feces.

### Specific Populations

The intrinsic factors of age, gender, race, ethnicity, or body weight do not have a clinically relevant effect on the PK of tirzepatide.

#### *Patients with Renal Impairment*

Renal impairment does not impact the pharmacokinetics of tirzepatide. The pharmacokinetics of tirzepatide after a single 5 mg dose was evaluated in patients with different degrees of renal impairment (mild, moderate, severe, ESRD) compared with subjects with normal renal function. This was also shown for patients with both type 2 diabetes mellitus and renal impairment based on data from clinical studies [see *Use in Specific Populations (8.6)*].

#### *Patients with Hepatic Impairment*

Hepatic impairment does not impact the pharmacokinetics of tirzepatide. The pharmacokinetics of tirzepatide after a single 5 mg dose was evaluated in patients with different degrees of hepatic impairment (mild, moderate, severe) compared with subjects with normal hepatic function [see *Use in Specific Populations (8.7)*].

### Drug Interactions Studies

#### *Potential for Tirzepatide to Influence the Pharmacokinetics of Other Drugs*

In vitro studies have shown low potential for tirzepatide to inhibit or induce CYP enzymes, and to inhibit drug transporters. MOUNJARO delays gastric emptying, and thereby has the potential to impact the absorption of concomitantly administered oral medications [see *Drug Interactions (7.2)*].

The impact of tirzepatide on gastric emptying was greatest after a single dose of 5 mg and diminished after subsequent doses.

Following a first dose of tirzepatide 5 mg, acetaminophen maximum concentration ( $C_{max}$ ) was reduced by 50%, and the median peak plasma concentration ( $t_{max}$ ) occurred 1 hour later. After coadministration at week 4, there was no meaningful impact on acetaminophen  $C_{max}$  and  $t_{max}$ . Overall acetaminophen exposure ( $AUC_{0-24hr}$ ) was not influenced.

Following administration of a combined oral contraceptive (0.035 mg ethinyl estradiol and 0.25 mg norgestimate) in the presence of a single dose of tirzepatide 5 mg, mean  $C_{max}$  of ethinyl estradiol, norgestimate, and norelgestromin was reduced by 59%, 66%, and 55%, while mean AUC was reduced by 20%, 21%, and 23%, respectively. A delay in  $t_{max}$  of 2.5 to 4.5 hours was observed.

## **12.6 Immunogenicity**

The observed incidence of anti-drug antibodies is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of anti-drug antibodies in the trials described below with the incidence of anti-drug antibodies in other trials, including those of tirzepatide or of GLP-1 receptor agonist products.

During the 40- to 104-week treatment periods with ADA sampling conducted up to 44 to 108 weeks in seven clinical trials in adults with type 2 diabetes mellitus [see *Clinical Studies (14)*], 51% (2,570/5,025) of MOUNJARO-treated patients developed anti-tirzepatide antibodies. In these trials, anti-tirzepatide antibody formation in 34% and 14% of MOUNJARO-treated patients showed cross-reactivity to native GIP or native GLP-1, respectively.

Of the 2,570 MOUNJARO-treated patients who developed anti-tirzepatide antibodies during the treatment periods in these seven trials, 2% and 2% developed neutralizing antibodies against tirzepatide activity on the GIP or GLP-1 receptors, respectively, and 0.9% and 0.4% developed neutralizing antibodies against native GIP or GLP-1, respectively.

There was no identified clinically significant effect of anti-tirzepatide antibodies on pharmacokinetics or effectiveness of MOUNJARO. More MOUNJARO-treated patients who developed anti-tirzepatide antibodies experienced hypersensitivity reactions or injection site reactions than those who did not develop these antibodies [see *Adverse Reactions (6.1)*].

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

A 2-year carcinogenicity study was conducted with tirzepatide in male and female rats at doses of 0.15, 0.50, and 1.5 mg/kg (0.1-, 0.4-, and 1-fold the MRHD of 15 mg once weekly based on AUC) administered by subcutaneous injection twice weekly. A statistically significant increase in thyroid C-cell adenomas was observed in males ( $\geq 0.5$  mg/kg) and females ( $\geq 0.15$  mg/kg), and a statistically significant increase in thyroid C-cell adenomas and carcinomas combined was observed in males and females at all doses examined. In a 6-month carcinogenicity study in rasH2 transgenic mice, tirzepatide at doses of 1, 3, and 10 mg/kg administered by subcutaneous injection twice weekly was not tumorigenic.

Tirzepatide was not genotoxic in a rat bone marrow micronucleus assay.

In fertility and early embryonic development studies, male and female rats were administered twice weekly subcutaneous doses of 0.5, 1.5, or 3 mg/kg (0.3-, 1-, and 2-fold and 0.3-, 0.9-, and 2-fold, respectively, the MRHD of 15 mg once weekly based on AUC). No effects of tirzepatide were observed on sperm morphology, mating, fertility, and conception. In female rats, an increase in the number of females with prolonged diestrus and a decrease in the mean number of corpora lutea resulting in a decrease in the mean number of implantation sites and viable embryos was observed at all dose levels. These effects were considered secondary to the pharmacological effects of tirzepatide on food consumption and body weight.

## 14 CLINICAL STUDIES

### 14.1 Overview of Clinical Studies

The effectiveness of MOUNJARO as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus was established in five trials. In these trials, MOUNJARO was studied as monotherapy (SURPASS-1); as an add-on to metformin, sulfonylureas, and/or sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2 inhibitors) (SURPASS-2, -3, and -4); and in combination with basal insulin with or without metformin (SURPASS-5). In these trials, MOUNJARO (5 mg, 10 mg, and 15 mg given subcutaneously once weekly) was compared with placebo, semaglutide 1 mg, insulin degludec, and/or insulin glargine.

In adult patients with type 2 diabetes mellitus, treatment with MOUNJARO produced a statistically significant reduction from baseline in HbA1c compared to placebo. The effectiveness of MOUNJARO was not impacted by age, gender, race, ethnicity, region, or by baseline BMI, HbA1c, diabetes duration, or renal function.

### 14.2 Monotherapy Use of MOUNJARO in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

SURPASS-1 (NCT03954834) was a 40-week double-blind trial that randomized 478 adult patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control with diet and exercise to MOUNJARO 5 mg, MOUNJARO 10 mg, MOUNJARO 15 mg, or placebo once weekly.

Patients had a mean age of 54 years, and 52% were men. The mean duration of type 2 diabetes mellitus was 4.7 years, and the mean BMI was 32 kg/m<sup>2</sup>. Overall, 36% were White, 35% were Asian, 25% were American Indians/Alaska Natives, and 5% were Black or African American; 43% identified as Hispanic or Latino ethnicity.

Monotherapy with MOUNJARO 5 mg, 10 mg and 15 mg once weekly for 40 weeks resulted in a statistically significant reduction in HbA1c compared with placebo (see Table 3).

**Table 3: Results at Week 40 in a Trial of MOUNJARO as Monotherapy in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control with Diet and Exercise**

	Placebo	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg
Modified Intent-to-Treat (mITT) Population (N) <sup>a</sup>	113	121	121	120
HbA1c (%)				
Baseline (mean)	8.1	8.0	7.9	7.9
Change at Week 40 <sup>b</sup>	-0.1	-1.8	-1.7	-1.7
Difference from placebo <sup>b</sup> (95% CI)	--	-1.7 <sup>c</sup> (-2.0, -1.4)	-1.6 <sup>c</sup> (-1.9, -1.3)	-1.6 <sup>c</sup> (-1.9, -1.3)

Patients (%) achieving HbA1c <7% <sup>d</sup>	23	82 <sup>c</sup>	85 <sup>c</sup>	78 <sup>c</sup>
Fasting Serum Glucose (mg/dL)				
Baseline (mean)	155	154	153	154
Change at Week 40 <sup>b</sup>	4	-40	-40	-39
Difference from placebo <sup>b</sup> (95% CI)	--	-43 <sup>c</sup> (-55, -32)	-43 <sup>c</sup> (-55, -32)	-42 <sup>c</sup> (-54, -30)
Body Weight (kg)				
Baseline (mean)	84.5	87.0	86.2	85.5
Change at Week 40 <sup>b</sup>	-1.0	-6.3	-7.0	-7.8
Difference from placebo <sup>b</sup> (95% CI)	--	-5.3 <sup>c</sup> (-6.8, -3.9)	-6.0 <sup>c</sup> (-7.4, -4.6)	-6.8 <sup>c</sup> (-8.3, -5.4)

<sup>a</sup> The modified intent-to-treat population consists of all randomly assigned participants who were exposed to at least 1 dose of study drug. Patients who discontinued study treatment because they did not meet study enrollment criteria were excluded. During the trial, rescue medication (additional antihyperglycemic medication) was initiated by 25%, 2%, 3%, and 2% of patients randomized to placebo, MOUNJARO 5 mg, 10 mg, and 15 mg, respectively. At Week 40 the HbA1c data were missing for 12%, 6%, 7%, and 14% of patients randomized to placebo, MOUNJARO 5 mg, 10 mg, and 15 mg, respectively. Missing Week 40 data were imputed using placebo-based multiple imputation.

<sup>b</sup> Least-squares mean from ANCOVA adjusted for baseline value and other stratification factors.

<sup>c</sup> p<0.001 (two-sided) for superiority vs. placebo, adjusted for multiplicity.

<sup>d</sup> Analyzed using logistic regression adjusted for baseline value and other stratification factors.

### 14.3 MOUNJARO Use in Combination with Metformin, Sulfonylureas, and/or SGLT2 Inhibitors in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

#### Add-on to metformin

SURPASS-2 (NCT03987919) was a 40-week open-label trial (double-blind with respect to MOUNJARO dose assignment) that randomized 1879 adult patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on stable doses of metformin alone to the addition of MOUNJARO 5 mg, MOUNJARO 10 mg, or MOUNJARO 15 mg once weekly or subcutaneous semaglutide 1 mg once weekly.

Patients had a mean age of 57 years and 47% were men. The mean duration of type 2 diabetes mellitus was 8.6 years, and the mean BMI was 34 kg/m<sup>2</sup>. Overall, 83% were White, 4% were Black or African American, and 1% were Asian; 70% identified as Hispanic or Latino ethnicity.

Treatment with MOUNJARO 10 mg and 15 mg once weekly for 40 weeks resulted in a statistically significant reduction in HbA1c compared with semaglutide 1 mg once weekly (see Table 4 and Figure 2).

**Table 4: Results at Week 40 in a Trial of MOUNJARO versus Semaglutide 1 mg in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Added to Metformin**

	Semaglutide 1 mg	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg
Modified Intent-to-Treat (mITT) Population (N) <sup>a</sup>	468	470	469	469
HbA1c (%)				
Baseline (mean)	8.3	8.3	8.3	8.3
Change at Week 40 <sup>b</sup>	-1.9	-2.0	-2.2	-2.3
Difference from semaglutide <sup>b</sup> (95% CI)	--	-0.2 <sup>c</sup> (-0.3, -0.0)	-0.4 <sup>d</sup> (-0.5, -0.3)	-0.5 <sup>d</sup> (-0.6, -0.3)
Patients (%) achieving HbA1c <7% <sup>e</sup>	79	82	86 <sup>f</sup>	86 <sup>f</sup>
Fasting Serum Glucose (mg/dL)				
Baseline (mean)	171	174	174	172

Change at Week 40 <sup>b</sup>	-49	-55	-59	-60
Body Weight (kg)				
Baseline (mean)	93.7	92.5	94.8	93.8
Change at Week 40 <sup>b</sup>	-5.7	-7.6	-9.3	-11.2
Difference from semaglutide <sup>b</sup> (95% CI)	--	-1.9 <sup>c</sup> (-2.8, -1.0)	-3.6 <sup>d</sup> (-4.5, -2.7)	-5.5 <sup>d</sup> (-6.4, -4.6)

<sup>a</sup> The modified intent-to-treat population consists of all randomly assigned participants who were exposed to at least 1 dose of study drug. Patients who discontinued study treatment because they did not meet study enrollment criteria were excluded. During the trial, rescue medication (additional antihyperglycemic medication) was initiated by 3%, 2%, 1%, and 1% of patients randomized to semaglutide 1 mg, MOUNJARO 5 mg, 10 mg, and 15 mg, respectively. At Week 40 the HbA1c endpoint was missing for 5%, 4%, 5%, and 5% of patients randomized to semaglutide 1 mg, MOUNJARO 5 mg, 10 mg, and 15 mg, respectively. Missing Week 40 data were imputed using multiple imputation with retrieved dropout.

<sup>b</sup> Least-squares mean from ANCOVA adjusted for baseline value and other stratification factors.

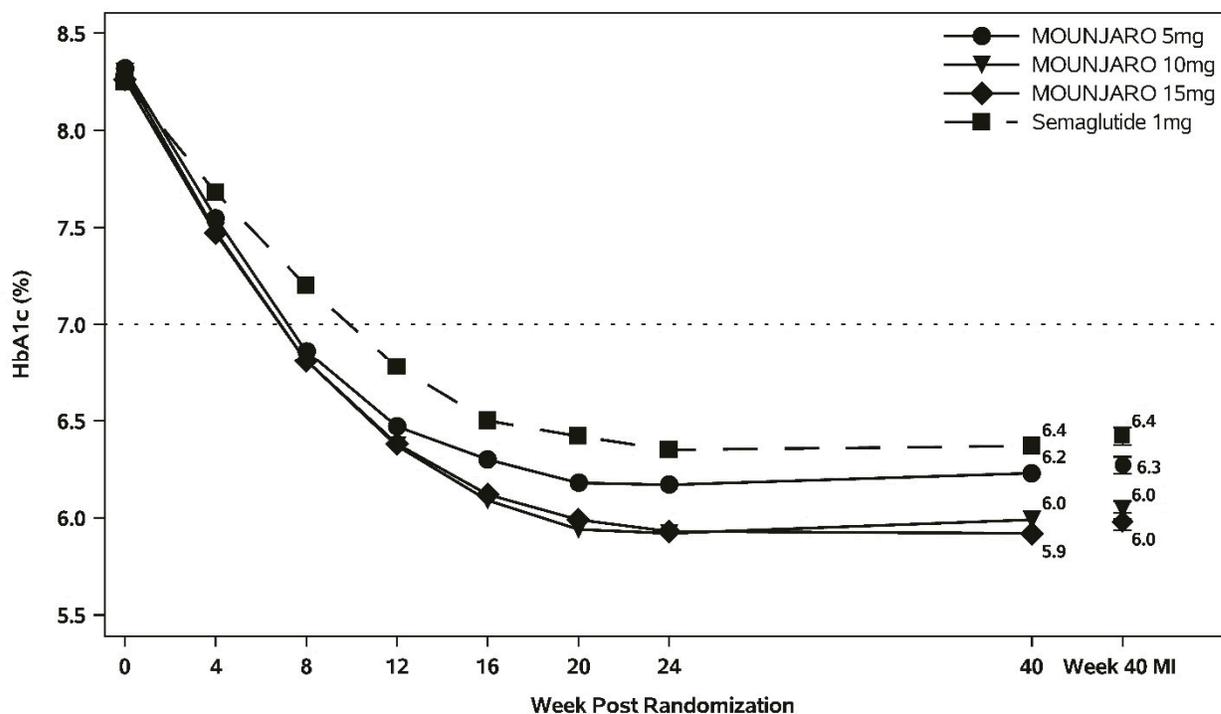
<sup>c</sup>  $p < 0.05$  (two-sided) for superiority vs. semaglutide, adjusted for multiplicity.

<sup>d</sup>  $p < 0.001$  (two-sided) for superiority vs. semaglutide, adjusted for multiplicity.

<sup>e</sup> Analyzed using logistic regression adjusted for baseline value and other stratification factors.

<sup>f</sup>  $p < 0.01$  (two-sided) for superiority vs. semaglutide, adjusted for multiplicity.

**Figure 2. Mean HbA1c (%) Over Time - Baseline to Week 40**



**Number of patients**

MOUNJARO 5mg	470	451	470
MOUNJARO 10mg	469	445	469
MOUNJARO 15mg	469	447	469
Semaglutide 1mg	468	443	468

Note: Displayed results are from modified Intent-to-Treat Full Analysis Set. (1) Observed mean value from Week 0 to Week 40, and (2) least-squares mean  $\pm$  standard error at Week 40 multiple imputation (MI).

### Add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitor

SURPASS-3 (NCT03882970) was a 52-week open-label trial that randomized 1444 adult patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on stable doses of metformin with or without SGLT2 inhibitor to the addition of MOUNJARO 5 mg, MOUNJARO 10 mg, MOUNJARO 15 mg once weekly, or insulin degludec 100 units/mL once daily. In this trial, 32% of patients were on SGLT2 inhibitor. Insulin degludec was initiated at 10 units once daily and adjusted weekly throughout the trial using a treat-to-target algorithm based on self-measured fasting blood glucose values. At Week 52, 26% of patients randomized to insulin degludec achieved the fasting serum glucose target of <90 mg/dL, and the mean daily insulin degludec dose was 49 U (0.5 U per kilogram).

Patients had a mean age of 57 years, and 56% were men. The mean duration of type 2 diabetes mellitus was 8.4 years, and the mean baseline BMI was 34 kg/m<sup>2</sup>. Overall, 91% were White, 3% were Black or African American, and 5% were Asian; 29% identified as Hispanic or Latino ethnicity.

Treatment with MOUNJARO 10 mg and 15 mg once weekly for 52 weeks resulted in a statistically significant reduction in HbA1c compared with daily insulin degludec (see Table 5).

**Table 5: Results at Week 52 in a Trial of MOUNJARO versus Insulin Degludec in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Added to Metformin with or without SGLT2 Inhibitor**

	Insulin Degludec	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg
Modified Intent-to-Treat (mITT) <sup>a</sup> Population (N)	359	358	360	358
HbA1c (%)				
Baseline (mean)	8.1	8.2	8.2	8.2
Change at Week 52 <sup>b</sup>	-1.3	-1.9	-2.0	-2.1
Difference from insulin degludec <sup>b</sup> (95% CI)	--	-0.6 <sup>c</sup> (-0.7, -0.5)	-0.8 <sup>c</sup> (-0.9, -0.6)	-0.9 <sup>c</sup> (-1.0, -0.7)
Patients (%) achieving HbA1c <7% <sup>d</sup>	58	79 <sup>c</sup>	82 <sup>c</sup>	83 <sup>c</sup>
Fasting Serum Glucose (mg/dL)				
Baseline (mean)	167	172	170	168
Change at Week 52 <sup>b</sup>	-51	-47	-50	-54
Body Weight (kg)				
Baseline (mean)	94.0	94.4	93.8	94.9
Change at Week 52 <sup>b</sup>	1.9	-7.0	-9.6	-11.3
Difference from insulin degludec <sup>b</sup> (95% CI)	--	-8.9 <sup>c</sup> (-10.0, -7.8)	-11.5 <sup>c</sup> (-12.6, -10.4)	-13.2 <sup>c</sup> (-14.3, -12.1)

<sup>a</sup> The modified intent-to-treat population consists of all randomly assigned participants who were exposed to at least 1 dose of study drug. Patients who discontinued study treatment because they did not meet study enrollment criteria were excluded. During the trial, rescue medication (additional antihyperglycemic medication) was initiated by 1%, 1%, 1%, and 2% of patients randomized to insulin degludec, MOUNJARO 5 mg, 10 mg, and 15 mg, respectively. At Week 52 the HbA1c endpoint was missing for 9%, 6%, 10%, and 5% of patients randomized to insulin degludec, MOUNJARO 5 mg, 10 mg, and 15 mg, respectively. Missing Week 52 data were imputed using multiple imputation with retrieved dropout.

<sup>b</sup> Least-squares mean from ANCOVA adjusted for baseline value and other stratification factors.

<sup>c</sup> p<0.001 (two-sided) for superiority vs. insulin degludec, adjusted for multiplicity.

<sup>d</sup> Analyzed using logistic regression adjusted for baseline value and other stratification factors.

### Add-on to 1-3 oral anti-hyperglycemic agents (metformin, sulfonylurea or SGLT-2 inhibitor)

SURPASS-4 (NCT03730662) was a 104-week open-label trial (52-week primary endpoint) that randomized 2002 adult patients with type 2 diabetes mellitus with increased cardiovascular risk to MOUNJARO 5 mg, MOUNJARO 10 mg, MOUNJARO 15 mg once weekly, or insulin glargine 100 units/mL once daily (1:1:1:3 ratio) on a background of metformin (95%) and/or sulfonylureas (54%) and/or SGLT2 inhibitors (25%).

Patients had a mean age of 64 years, and 63% were men. The mean duration of type 2 diabetes mellitus was 11.8 years, and the mean baseline BMI was 33 kg/m<sup>2</sup>. Overall, 82% were White, 4% were Black or African American, and 4% were Asian; 48% identified as Hispanic or Latino ethnicity. Across all treatment groups, 87% had a history of cardiovascular disease. At baseline, eGFR was  $\geq 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in 43%, 60 to 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in 40%, 45 to 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in 10%, and 30 to 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in 6% of patients.

Insulin glargine was initiated at 10 U once daily and adjusted weekly throughout the trial using a treat-to-target algorithm based on self-measured fasting blood glucose values. At Week 52, 30% of patients randomized to insulin glargine achieved the fasting serum glucose target of <100 mg/dL, and the mean daily insulin glargine dose was 44 U (0.5 U per kilogram).

Treatment with MOUNJARO 10 mg and 15 mg once weekly for 52 weeks resulted in a statistically significant reduction in HbA1c compared with insulin glargine once daily (see Table 6).

**Table 6: Results at Week 52 in a Trial of MOUNJARO versus Insulin Glargine in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Added to Metformin and/or Sulfonylurea and/or SGLT2 Inhibitor**

	Insulin Glargine	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg
Modified Intent-to-Treat (mITT) Population (N) <sup>a</sup>	998	328	326	337
HbA1c (%)				
Baseline (mean)	8.5	8.5	8.6	8.5
Change at Week 52 <sup>b</sup>	-1.4	-2.1	-2.3	-2.4
Difference from insulin glargine <sup>b</sup> (95% CI)	--	-0.7 <sup>c</sup> (-0.9, -0.6)	-0.9 <sup>c</sup> (-1.1, -0.8)	-1.0 <sup>c</sup> (-1.2, -0.9)
Patients (%) achieving HbA1c <7% <sup>d</sup>	49	75 <sup>c</sup>	83 <sup>c</sup>	85 <sup>c</sup>
Fasting Serum Glucose (mg/dL)				
Baseline (mean)	168	172	176	174
Change at Week 52 <sup>b</sup>	-49	-44	-50	-55
Body Weight (kg)				
Baseline (mean)	90.2	90.3	90.6	90.0
Change at Week 52 <sup>b</sup>	1.7	-6.4	-8.9	-10.6
Difference from insulin glargine <sup>b</sup> (95% CI)	--	-8.1 <sup>c</sup> (-8.9, -7.3)	-10.6 <sup>c</sup> (-11.4, -9.8)	-12.2 <sup>c</sup> (-13.0, -11.5)

<sup>a</sup> The modified intent-to-treat population consists of all randomly assigned participants who were exposed to at least 1 dose of study drug. Patients who discontinued study treatment because they did not meet study enrollment criteria were excluded. During the trial, rescue medication (additional antihyperglycemic medication) was initiated by 1%, 0%, 0%, and 1% of patients randomized to insulin glargine, MOUNJARO 5 mg, 10 mg, and 15 mg, respectively. At Week 52 the HbA1c endpoint was missing for 9%, 9%, 6%, and 4% of patients randomized to insulin glargine, MOUNJARO 5 mg, 10 mg, and 15 mg, respectively. Missing Week 52 data were imputed using multiple imputation with retrieved dropout.

<sup>b</sup> Least-squares mean from ANCOVA adjusted for baseline value and other stratification factors.

<sup>c</sup> p<0.001 (two-sided) for superiority vs. insulin glargine, adjusted for multiplicity.

<sup>d</sup> Analyzed using logistic regression adjusted for baseline value and other stratification factors.

#### 14.4 MOUNJARO Use in Combination with Basal Insulin with or without Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

SURPASS-5 (NCT04039503) was a 40-week double-blind trial that randomized 475 patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on insulin glargine 100 units/mL, with or without metformin, to MOUNJARO 5 mg, MOUNJARO 10 mg, MOUNJARO 15 mg once weekly, or placebo. The dose of background insulin glargine was adjusted using a treat-to-target algorithm based on self-measured fasting blood glucose values, targeting <100 mg/dL.

Patients had a mean age of 61 years, and 56% were men. The mean duration of type 2 diabetes mellitus was 13.3 years, and the mean baseline BMI was 33 kg/m<sup>2</sup>. Overall, 80% were White, 1% were Black or African American, and 18% were Asian; 5% identified as Hispanic or Latino ethnicity.

The mean dose of insulin glargine at baseline was 34, 32, 35, and 33 units/day for patients receiving MOUNJARO 5 mg, 10 mg, 15 mg, and placebo, respectively. At randomization, the initial insulin glargine dose in patients with HbA1c  $\leq$ 8.0% was reduced by 20%. At week 40, mean dose of insulin glargine was 38, 36, 29, and 59 units/day for patients receiving MOUNJARO 5 mg, 10 mg, 15 mg, and placebo, respectively.

Treatment with MOUNJARO 5 mg once weekly, 10 mg once weekly and 15 mg once weekly for 40 weeks resulted in a statistically significant reduction in HbA1c compared with placebo (see Table 7).

**Table 7: Results at Week 40 in a Trial of MOUNJARO Added to Basal Insulin with or without Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**

	Placebo	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg
Modified Intent-to-Treat (mITT) Population (N) <sup>a</sup>	119	116	118	118
HbA1c (%)				
Baseline (mean)	8.4	8.3	8.4	8.2
Change at Week 40 <sup>b</sup>	-0.9	-2.1	-2.4	-2.3
Difference from placebo <sup>b</sup> (95% CI)	--	-1.2 <sup>c</sup> (-1.5, -1.0)	-1.5 <sup>c</sup> (-1.8, -1.3)	-1.5 <sup>c</sup> (-1.7, -1.2)
Patients (%) achieving HbA1c <7% <sup>d</sup>	35	87 <sup>c</sup>	90 <sup>c</sup>	85 <sup>c</sup>
Fasting Serum Glucose (mg/dL)				
Baseline (mean)	164	163	163	160
Change at Week 40 <sup>b</sup>	-39	-58	-64	-63
Difference from placebo <sup>b</sup> (95% CI)	--	-19 <sup>c</sup> (-27, -11)	-25 <sup>c</sup> (-32, -17)	-23 <sup>c</sup> (-31, -16)
Body Weight (kg)				
Baseline (mean)	94.2	95.8	94.6	96.0
Change at Week 40 <sup>b</sup>	1.6	-5.4	-7.5	-8.8
Difference from placebo <sup>b</sup> (95% CI)	--	-7.1 <sup>c</sup> (-8.7, -5.4)	-9.1 <sup>c</sup> (-10.7, -7.5)	-10.5 <sup>c</sup> (-12.1, -8.8)

<sup>a</sup> The modified intent-to-treat population consists of all randomly assigned participants who were exposed to at least 1 dose of study drug. Patients who discontinued study treatment because they did not meet study enrollment criteria were excluded. During the trial, rescue medication (additional antihyperglycemic medication) was initiated by 4%, 1%, 0%, and 1% of patients randomized to placebo, MOUNJARO 5 mg, 10 mg, and 15 mg, respectively. At Week 40 the HbA1c endpoint was missing for 2%, 6%, 3%, and 7% of patients randomized to placebo, MOUNJARO 5 mg, 10 mg, and 15 mg, respectively. Missing Week 40 data were imputed using placebo-based multiple imputation.

<sup>b</sup> Least-squares mean from ANCOVA adjusted for baseline value and other stratification factors.

<sup>c</sup> p<0.001 (two-sided) for superiority vs. placebo, adjusted for multiplicity.

<sup>d</sup> Analyzed using logistic regression adjusted for baseline value and other stratification factors.

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### 16.1 How Supplied

MOUNJARO is a clear, colorless to slightly yellow solution available in pre-filled single-dose pens as follows:

Total Strength per Total Volume	Carton Contents	NDC
2.5 mg/0.5 mL	4 single-dose pens	0002-1506-80
5 mg/0.5 mL	4 single-dose pens	0002-1495-80

7.5 mg/0.5 mL	4 single-dose pens	0002-1484-80
10 mg/0.5 mL	4 single-dose pens	0002-1471-80
12.5 mg/0.5 mL	4 single-dose pens	0002-1460-80
15 mg/0.5 mL	4 single-dose pens	0002-1457-80

## 16.2 Storage and Handling

- Store MOUNJARO in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F).
- If needed, each single-dose pen can be stored unrefrigerated at temperatures not to exceed 30°C (86°F) for up to 21 days.
- Do not freeze MOUNJARO. Do not use MOUNJARO if frozen.
- Store MOUNJARO in the original carton to protect from light.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (*Medication Guide and Instructions for Use*).

### Risk of Thyroid C-Cell Tumors

Inform patients that MOUNJARO causes thyroid C-cell tumors in rats and that the human relevance of this finding has not been determined. Counsel patients to report symptoms of thyroid tumors (e.g., a lump in the neck, persistent hoarseness, dysphagia, or dyspnea) to their healthcare provider [see *Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)*].

### Pancreatitis

Inform patients of the potential risk for pancreatitis. Instruct patients to discontinue MOUNJARO promptly and contact their healthcare provider if pancreatitis is suspected (severe abdominal pain that may radiate to the back, and which may or may not be accompanied by vomiting) [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

### Hypoglycemia with Concomitant Use of Insulin Secretagogues or Insulin

Inform patients that the risk of hypoglycemia is increased when MOUNJARO is used with an insulin secretagogue (such as a sulfonylurea) or insulin. Educate patients on the signs and symptoms of hypoglycemia [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

### Hypersensitivity Reactions

Inform patients that hypersensitivity reactions have been reported with use of MOUNJARO. Advise patients on the symptoms of hypersensitivity reactions and instruct them to stop taking MOUNJARO and seek medical advice promptly if such symptoms occur [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

### Acute Kidney Injury

Advise patients treated with MOUNJARO of the potential risk of dehydration due to gastrointestinal adverse reactions and take precautions to avoid fluid depletion. Inform patients of the potential risk for worsening renal function and explain the associated signs and symptoms of renal impairment, as well as the possibility of dialysis as a medical intervention if renal failure occurs [see *Warnings and Precautions (5.5)*].

### Severe Gastrointestinal Adverse Reactions

Inform patients of the potential risk of severe gastrointestinal adverse reactions. Instruct patients to contact their healthcare provider if they have severe or persistent gastrointestinal symptoms [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

### Diabetic Retinopathy Complications

Inform patients to contact their healthcare provider if changes in vision are experienced during treatment with MOUNJARO [see *Warnings and Precautions (5.7)*].

### Acute Gallbladder Disease

Inform patients of the risk of acute gallbladder disease. Instruct patients to contact their healthcare provider for appropriate clinical follow-up if gallbladder disease is suspected [see *Warnings and Precautions (5.8)*].

### Pregnancy

Advise a pregnant woman of the potential risk to a fetus. Advise women to inform their healthcare provider if they are pregnant or intend to become pregnant [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

### Contraception

Use of MOUNJARO may reduce the efficacy of oral hormonal contraceptives. Advise patients using oral hormonal contraceptives to switch to a non-oral contraceptive method, or add a barrier method of contraception for 4 weeks after initiation and for 4 weeks after each dose escalation with MOUNJARO [see *Drug Interactions (7.2)*, *Use in Specific Populations (8.3)*, and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

### Missed Doses

Inform patients if a dose is missed, it should be administered as soon as possible within 4 days after the missed dose. If more than 4 days have passed, the missed dose should be skipped and the next dose should be administered on the regularly scheduled day. In each case, inform patients to resume their regular once weekly dosing schedule [see *Dosage and Administration (2.1)*].

**Marketed by: Lilly USA, LLC, Indianapolis, IN 46285, USA**

Copyright © 2022, Eli Lilly and Company. All rights reserved.

MOU-0001-USPI-20220513

## 米国添付文書のハイライト

このハイライトには、マンジャロの安全かつ有効な使用に必要なすべての情報が網羅されているわけではない。本剤の添付文書の全文を参照のこと。

マンジャロ™ (チルゼパチド) 注射液 (皮下注)

米国での最初の承認年：2022年

### 警告：甲状腺C細胞腫瘍

枠内の警告の詳細については、添付文書の全文を参照のこと。

- チルゼパチドはラットで甲状腺C細胞腫瘍を生じさせた。チルゼパチドがげっ歯類で甲状腺C細胞腫瘍を生じさせることのヒトとの関連性は不明であることから、本剤が甲状腺髄様癌(MTC)などの甲状腺C細胞腫瘍をヒトで生じさせるか否かは不明である。(5.1, 13.1)
- 本剤は、甲状腺髄様癌の既往又は家族歴を有する患者、もしくは多発性内分泌腫瘍2型(MEN2)の患者には禁忌である。甲状腺髄様癌の潜在的リスクや甲状腺癌の症状について患者カウンセリングを行うこと。(4, 5.1)

### 効能・効果および用法

マンジャロ™は、成人の2型糖尿病患者における血糖コントロールを改善するために、食事療法、運動療法に追加して使用される、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP)受容体及びグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)受容体作動薬である。(1)

使用の制限：

- 膵炎の既往を持つ患者への使用は検討されていない。(1, 5.2)
- 1型糖尿病患者への使用は適用されない。(1)

### 用法・用量

- 本剤の推奨開始用量は、週1回2.5mg皮下注射である。(2.1)
- 4週間投与後に、週1回5mg皮下注射へ増量すること。(2.1)
- さらに血糖コントロールが必要な場合、少なくとも4週間同じ用量を投与した後に、2.5mg増量すること。
- 最大用量は、週1回15mg皮下注射である。(2.1)
- 食事の有無や時間にかかわらず、1週間に1回投与すること。(2.2)
- 皮下注射は、腹部、大腿部又は上腕部に行うこと。(2.2)
- 毎回注射部位を変えること。

### 剤形および含量

注射剤：使い捨て医薬品注入器0.5mL中に2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、12.5mg又は15mgを含む。(3)

### 禁忌

- 甲状腺髄様癌の既往又は家族歴を有する患者、もしくは多発性内分泌腫瘍2型の患者(4, 5.1)
- 本剤のチルゼパチド又は添加剤のいずれかに重度の過敏症の既往を有する患者(4, 5.4)

### 警告および使用上の注意

- 膵炎：臨床試験で認められている。膵炎が疑われる場合は直ちに本剤を中止すること。(5.2)
- インスリン分泌促進剤又はインスリン併用下における低血糖：重症低血糖を含む低血糖のリスクが増加するおそれがある。インスリン分泌促進剤又はインスリンの減量を考慮する必要がある。(5.3)
- 過敏症反応：過敏症反応が報告されている。疑われる場合は本剤を中止すること。(5.4)
- 急性腎障害：重度の胃腸関連障害を伴う腎機能障害を有する患者は、腎機能の観察を行うこと。(5.5)
- 重症の胃腸関連疾患：胃腸障害が引き起こされる可能性があり、時に重症となり得る。重症の胃腸関連疾患を有する患者への使用は検討されておらず、投与は推奨されない。(5.6)
- 糖尿病網膜症の既往を有する患者における糖尿病網膜症の合併：急性治療を要する非増殖性糖尿病網膜症、増殖糖尿病網膜症、又は糖尿病黄斑浮腫を有する患者への使用は検討されていない。糖尿病網膜症の既往を有する患者は、網膜症の進行の有無を観察すること。(5.7)
- 急性胆嚢系疾患：臨床試験で認められている。胆石が疑われる場合、胆嚢の検査や追加の診断等を行う。(5.8)

### 副作用

もっともよく認められた副作用(本剤を投与した患者の5%以上)は、悪心、下痢、食欲減退、嘔吐、便秘、消化不良、腹痛であった。(6.1)

副作用が疑われる場合は、イーライリリー社[1-800-LillyRx (1-800-545-5979)]またはFDA(1-800-FDA-1088またはwww.fda.gov/medwatch)に連絡すること。

### 薬物相互作用

本剤は胃内容排出を遅延させ、併用する経口剤の吸収に影響を与える可能性がある。(7.2)

### 特別な集団への投与

- 妊婦：動物試験の結果から、胎児に有害作用を引き起こす可能性がある。(8.1)
- 生殖能を有する女性：初回投与後4週間及び増量ごとに4週間は、経口避妊薬から非経口避妊方法へ切り替える、又は追加の避妊方法を併用するよう指導する。(7.2, 8.3, 12.3)

患者カウンセリング情報およびFDA承認済みの医薬品ガイドについては、17章を参照のこと。

改訂年月：2022年5月



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 15mg アテオス

## 1.7 同種同効品一覧表

日本イーライリリー株式会社

## 目次

1.7 同種同効品一覽表.....	1
-------------------	---

### 1.7 同種同効品一覧表

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（glucose-dependent insulintropic polypeptide：GIP）受容体及びグルカゴン様ペプチド-1（glucagon-likepeptide-1：GLP-1）受容体のデュアルアゴニストである。現時点で、GIP/GLP-1 受容体作動薬として承認されている薬剤はないため、本剤の同種同効品として、現在上市されている GLP-1 受容体作動薬のうち、長時間作用型 GLP-1 受容体作動薬に分類される「トルリシティ皮下注 0.75mg アテオス」、「オゼンピック皮下注 0.25mg SD、0.5mg SD、1.0mg SD、及び 2mg」、「ビデュリオン皮下注用 2mg ペン」、並びに「ビクトーザ皮下注 18 mg」を表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

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 15mg アテオス	トルリシティ皮下注 0.75mg アテオス	オゼンピック皮下注 0.25mgSD オゼンピック皮下注 0.5mgSD オゼンピック皮下注 1.0mgSD オゼンピック皮下注 2mg	ビデュリオン皮下注用 2mg ペン	ビクトーザ皮下注 18mg
一般名	チルゼパチド	デュラグルチド（遺伝子組換え）	セマグルチド（遺伝子組換え）	エキセナチド	リラグルチド（遺伝子組換え）
会社名	日本イーライリリー株式会社	日本イーライリリー株式会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	アストラゼネカ株式会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
効能又は効果	2型糖尿病	2型糖尿病	2型糖尿病	2型糖尿病 ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、ビッグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤（各薬剤単独療法又は併用療法を含む）による治療で十分な効果が得られない場合に限る。	2型糖尿病
添付文書改訂日	-	2022年4月改訂	2021年6月改訂 2022年3月改訂	2021年11月改訂	2019年5月改訂

## 持続性GLP-1受容体作動薬

デュラグルチド（遺伝子組換え）注射液

トルリシティ<sup>®</sup> 皮下注 アテオス<sup>®</sup> 0.75mgTRULICITY<sup>®</sup> Subcutaneous Injection ATEOS<sup>®</sup>

生物由来製品

劇薬

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22700AMX00701
販売開始	2015年9月

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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。〕
- 2.3 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。〕

**3. 組成・性状****3.1 組成**

販売名	トルリシティ皮下注0.75mgアテオス		
有効成分	1キット中 デュラグルチド(遺伝子組換え) 0.75mg		
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物	1.37mg	
	無水クエン酸	0.07mg	
	D-マンニトール	23.2mg	
	ポリソルベート80	0.10mg	

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

**3.2 製剤の性状**

販売名	トルリシティ皮下注0.75mgアテオス		
形態	固定注射針付きシリンジを注入器にセットしたコンビネーション製品(キット製品)		
性状・剤形	無色澄明の液(注射剤)		
pH	6.0~7.0		
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1		

**4. 効能又は効果****2型糖尿病****5. 効能又は効果に関連する注意**

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、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。

**6. 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、0.75mgを週に1回、皮下注射する。

**7. 用法及び用量に関連する注意**

- 7.1 本剤は週1回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。
- 7.2 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こと。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こと。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）以上間隔を空けること。

**8. 重要な基本的注意**

- 8.1 本剤はインスリンの代替薬ではない。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。類薬において、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。
- 8.2 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こと。
- 8.3 本剤は持続性製剤であり、本剤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こと。〔16.1参照〕
- 8.4 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。〔9.1.3、11.1.1参照〕
- 8.5 低血糖があらわれることがあるので、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。〔11.1.1参照〕
- 8.6 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。〔9.1.2、11.1.3参照〕
- 8.7 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。〔9.1.2、11.1.3参照〕
- 8.8 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。〔15.2参照〕
- 8.9 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。
- 8.10 本剤とDPP-4阻害剤はいずれもGLP-1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。

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意****9.1 合併症・既往歴等のある患者****9.1.1 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。

**9.1.2 膵炎の既往歴のある患者**

〔8.6、8.7、11.1.3参照〕

**9.1.3 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

〔8.4、11.1.1参照〕

**9.1.4 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者**

腸閉塞を起こすおそれがある。〔11.1.4参照〕

## 9.5 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こと。妊娠ラット又はウサギに本剤（ヒトに週1回本剤0.75mgを皮下投与した場合の血漿中曝露量の71又は21倍以上）を投与した場合、母動物の摂餌量の減少及び体重の低下に起因した胎児の発育遅延や骨格への影響が認められた<sup>1),2)</sup>。妊娠及び授乳期のラットに本剤（ヒトに週1回本剤0.75mgを皮下投与した場合の血漿中曝露量の27倍）を投与した場合、雌出生児に記憶障害が認められたが<sup>3)</sup>、新生児ラットに本剤（ヒトに週1回本剤0.75mgを皮下投与した場合の血漿中曝露量の149倍）を投与した場合、記憶障害は認められなかった<sup>4)</sup>。

## 9.6 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こと。本剤の乳汁中への移行は不明である。

## 9.7 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。

## 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。[16.6.3参照]

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 $\alpha$ -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 [11.1.1参照]	低血糖の発現に注意すること。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こと。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用が増強される薬剤 $\beta$ -遮断剤 モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤等 [11.1.1参照]	血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用が減弱される薬剤 アドレナリン 副腎皮質ステロイド 甲状腺ホルモン等	血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム [16.7参照]	ワルファリンの $t_{max}$ が4～5.5時間遅延したとの報告がある。 類薬(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。

## 11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### \*11.1.1 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、知覚異常等）があらわれることがある。また、DPP-4阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、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こと。ただし、 $\alpha$ -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こと。[8.4、8.5、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.4、17.2.1参照]

### 11.1.2 アナフィラキシー、血管浮腫（頻度不明）

蕁麻疹、口唇腫脹、咽・喉頭浮腫、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 11.1.3 急性膵炎（0.1%）

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投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合には、本剤を再投与しないこと。[8.6、8.7、9.1.2参照]

### 11.1.4 腸閉塞（頻度不明）

高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.4参照]

### 11.1.5 重度の下痢、嘔吐（頻度不明）

重度の下痢、嘔吐から脱水を続発し、急性腎障害に至った例も報告されている。

## 11.2 その他の副作用

副作用分類	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
循環器			心拍数増加 <sup>注1)</sup>	洞性頻脈、PR間隔延長/第一度房室ブロック <sup>注2)</sup>
消化器	便秘、悪心、下痢	食欲減退、消化不良、嘔吐、腹部不快感、腹痛、腹部膨満	胃食道逆流性疾患、おぐび、胃炎	
注射部位		注射部位反応（紅斑、炎症、そう痒感、腫脹、発疹等）		
過敏症			過敏症反応（浮腫、蕁麻疹等）	
その他			疲労	

注1) 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こと。

注2) 房室ブロックを有する患者等に投与する場合には、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。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤投与前の注意

注入器の破損又は異常がないこと、薬液が無色澄明で浮遊物がないことを確認すること。

### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射は、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こと。

14.2.2 本剤は希釈せずに皮下投与すること。静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

国内第III相臨床試験における抗デュラグルチド抗体の発現割合は1.4%（13/910例）であった。

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットを用いた長期がん原性試験において、甲状腺C細胞腫及び腫瘍（腺腫及び癌の合算）の発生頻度の増加が認められた（ヒトに週1回本剤0.75mgを皮下投与した場合の血漿中曝露量の12倍以上）。rasH2トランスジェニックマウスを用いた短期がん原性試験では、腫瘍の発生は認められなかった<sup>5)</sup>。

甲状腺腫瘍の既往のある患者及び甲状腺腫瘍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。[8.8参照]

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

日本人2型糖尿病患者24例に本剤0.75mgを週1回反復皮下投与したとき、1回目及び5回目投与後の薬物動態を評価した。デュラグルチドの半減期 ( $t_{1/2}$ ) は4.5日 (108時間) であり、投与5回目におけるAUC<sub>0-168hr</sub>の累積係数は1.45であった。

薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す<sup>6)</sup>。

本剤投与	N	AUC <sub>0-168hr</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>注1)</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> <sup>注2)</sup> (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
1回目	24	5860 (21)	46.3 (22)	50.33 (45.87-94.67)	108 (71.3-145)	0.0764 (22)	11.9 (24)
5回目	24	8570 <sup>注3)</sup> (21)	67.7 (24)	48.00 (22.67-96.48)	108 <sup>注3)</sup> (71.7-167)	0.0875 <sup>注3)</sup> (21)	13.6 <sup>注3)</sup> (35)

CL/F:見かけのクリアランス、Vz/F:見かけの分布容積

幾何平均値 (変動係数%)

注1) 中央値 (範囲)

注2) 幾何平均値 (範囲)

注3) N=23

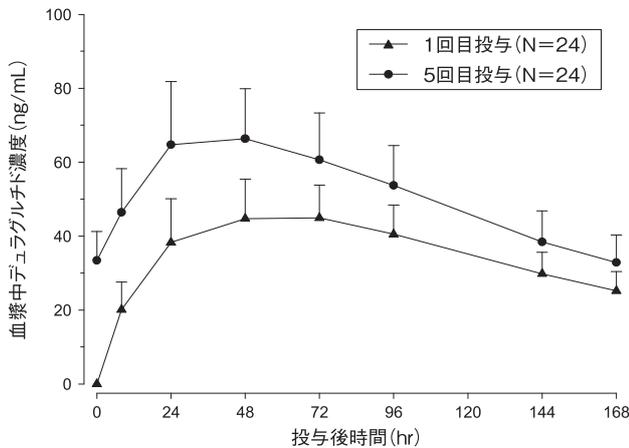


図1) 日本人2型糖尿病患者に本剤0.75mgを週1回反復皮下投与したときの1回目及び5回目投与後の血漿中デュラグルチド濃度推移 (平均値+標準偏差)

日本人2型糖尿病患者14例に本剤1<sup>注10)</sup>又は1.5mg<sup>注10)</sup>を週1回5週間反復皮下投与した試験で、血漿中デュラグルチド濃度は本剤2回目投与後に定常状態に到達した<sup>7)</sup>。[8.3参照]

### 16.2 吸収

健康成人45例に3つの異なる投与部位 (腹部、上腕部及び大腿部) に本剤1.5mg<sup>注10)</sup>を単回皮下投与したとき、腹部投与に対する相対的バイオアベイラビリティ [AUC<sub>0-∞</sub>比 (90%信頼区間)] は、上腕部で0.973 (0.941, 1.01)、大腿部で0.989 (0.956, 1.02)であった<sup>8)</sup> (外国人データ)。

健康成人に本剤0.75mgを単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの推定値は65%であった<sup>9)</sup> (外国人データ)。

### 16.4 代謝

本剤は、一般的なタンパク異化経路によってアミノ酸に分解されると推定される。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎機能障害患者

腎機能正常被験者 (クレアチニンクリアランス>80mL/min) 16例、軽度腎機能障害患者 (50<クレアチニンクリアランス≤80mL/min) 8例、中等度腎機能障害患者 (30≤クレアチニンクリアランス≤50mL/min) 8例、高度腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス<30mL/min) 8例及び血液透析を受けている末期腎疾患患者 (3ヵ月以上血液透析を受けている) 8例に本剤1.5mg<sup>注10)</sup>を単回皮下投与した試験において、腎機能正常被験者に対する軽度、中等度及び高度腎機能障害患者、血液透析を受けている末期腎疾患患者の本剤のAUC<sub>0-∞</sub>の比 (90%信頼区間) は、それぞれ1.20 (1.06, 1.35)、1.28 (1.13, 1.44)、1.14 (1.00, 1.29) 及び1.12 (0.995, 1.26)であった。また、C<sub>max</sub>の比 (90%信頼区間) は、それぞれ1.13 (0.963, 1.31)、1.23 (1.05, 1.43)、1.20 (1.02, 1.40) 及び1.11 (0.950, 1.30)であった<sup>10)</sup> (外国人データ)。

#### 16.6.2 肝機能障害患者

肝機能正常被験者11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、高度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類C) 3例に本剤1.5mg<sup>注10)</sup>を単回皮下投与した試験において、肝機能正常被験者に対する軽度、中等度及び高度肝機能障害患者の本剤のAUC<sub>0-∞</sub>の比 (90%信頼区間) は、それぞれ0.774 (0.649, 0.922)、0.669 (0.556, 0.805) 及び0.791 (0.632, 0.989)であった。また、C<sub>max</sub>の比 (90%信頼区間) は、それぞれ0.791 (0.654, 0.957)、0.703 (0.582, 0.849) 及び0.761 (0.597, 0.971)であった<sup>11)</sup> (外国人データ)。

#### 16.6.3 高齢者

高齢2型糖尿病患者 (29例、65~76歳) に本剤0.5<sup>注10)</sup>、0.75又は1.5mg<sup>注10)</sup>を週1回6週間反復皮下投与した試験を行った (外国人データ)。

高齢2型糖尿病患者に本剤0.75mgを投与したときのデュラグルチドの薬物動態パラメータを以下に示す<sup>12)</sup> (外国人データ)。

本剤投与	N	AUC <sub>0-168hr</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>注4)</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> <sup>注5)</sup> (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
1回目	11	4630 (31)	37.7 (33)	71.7 (12.0-95.2)	-	-	-
6回目	11	6730 (32)	51.6 (30)	48.0 (24.0-72.5)	131 <sup>注6)</sup> (107-189)	0.111 (32)	19.2 <sup>注6)</sup> (19)

CL/F:見かけのクリアランス、Vz/F:見かけの分布容積

幾何平均値 (変動係数%)

注4) 中央値 (範囲)

注5) 幾何平均値 (範囲)

注6) N=9

母集団薬物動態解析 (2型糖尿病患者487例、うち日本人152例) において、65歳未満及び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された<sup>12)</sup>。[9.8参照]

### 16.7 薬物相互作用

本剤とアセトアミノフェン<sup>13)</sup>、リシノプリル<sup>14)</sup>、メトプロロール<sup>14)</sup>、ワルファリン<sup>15)</sup>、メトホルミン<sup>16)</sup>、ジゴキシン<sup>17)</sup>、アトルバスタチン<sup>18)</sup>、経口避妊薬<sup>19)</sup>及びシタグリプチン<sup>20)</sup>を併用した薬物相互作用試験の結果を下表に示す (外国人データ)。

併用薬	本剤投与	N	併用薬に対する影響		
			AUC比 [90%信頼区間]	C <sub>max</sub> 比 [90%信頼区間]	t <sub>max</sub> 差(hr) [90%信頼区間]
本剤1mg <sup>注10)</sup> を週1回反復皮下投与					
アセトアミノフェン 1000mg <sup>注7)</sup> [18.5参照]	1回目	22/22	0.88 [0.85,0.92]	0.64 [0.59,0.70]	1.00 [0.73,1.73]
	4回目	22/21	1.05 [1.01,1.08]	0.94 [0.87,1.03]	0.02 [-0.50,0.53]
	4回目 2週後	22/21	1.00 [0.96,1.03]	1.04 [0.96,1.14]	-0.02 [-0.50,0.09]
本剤3mg <sup>注10)</sup> を週1回反復皮下投与					
アセトアミノフェン 1000mg <sup>注7)</sup> [18.5参照]	1回目	8/8	0.89 [0.83,0.95]	0.50 [0.43,0.59]	2.15 [1.02,1.73]
	4回目	8/6	1.13 [1.05,1.23]	0.96 [0.82,1.14]	0.97 [0.00,1.48]
	4回目 2週後	8/6	1.05 [0.97,1.14]	0.97 [0.82,1.14]	0.49 [-0.03,1.02]
本剤1.5mg <sup>注10)</sup> を単回皮下投与又は週1回反復皮下投与					
リシノプリル 5~40mg	1回目	23/22	1.06 [0.91,1.24]	0.95 [0.81,1.12]	-0.50 [-1.00,0.00]
	4回目	23/18	1.05 [0.89,1.24]	1.02 [0.86,1.21]	1.00 [1.00,1.00]
メトプロロール 100mg	単回	20/19	1.19 [1.11,1.28]	1.32 [1.20,1.45]	1.00 [0.00,3.00]
ワルファリン 10mg [10.2参照]	単回				
S-ワルファリン		28/25	0.99 [0.96,1.01]	0.78 [0.74,0.83]	4.02 [3.00,5.00]
R-ワルファリン		28/25	0.99 [0.96,1.02]	0.86 [0.82,0.90]	5.50 [4.00,8.00]
メトホルミン速放性製剤	2回目	12/12	1.12 [1.02,1.22]	0.88 [0.80,0.98]	0.02 [-0.05,1.03]
	4回目	12/11	1.15 [1.05,1.26]	0.99 [0.89,1.10]	-0.02 [-1.03,1.02]
ジゴキシン 0.25mg	1回目	21/21	0.96 [0.88,1.03]	0.78 [0.67,0.92]	0.50 [0.00,1.50]
	2回目	21/20	0.96 [0.89,1.04]	0.83 [0.71,0.98]	0.50 [0.00,0.50]
アトルバスタチン 40mg	単回	27/27	0.79 [0.75,0.82]	0.30 [0.25,0.36]	-

併用薬	本剤投与	N	併用薬に対する影響		
			AUC比 [90%信頼 区間]	C <sub>max</sub> 比 [90%信頼 区間]	t <sub>max</sub> 差(hr) [90%信頼 区間]
経口避妊薬 <sup>注8)</sup>	単回				
ノルゲストロミン <sup>注9)</sup>		19/14	0.90 [0.83,0.98]	0.74 [0.65,0.85]	2.00 [0.00,2.00]
エチニルエストラジオール		19/14	0.99 [0.90,1.09]	0.87 [0.79,0.97]	0.30 [0.00,2.00]
シタグリプチン 100mg	1回目	28/29	1.01 [0.86,1.17]	0.89 [0.73,1.08]	0.50 [0.00,1.02]
	2回目	28/27	0.93 [0.79,1.09]	0.77 [0.63,0.94]	0.50 [0.00,1.00]

本剤投与/アセトアミノフェンとシタグリプチン以外の併用薬の薬物動態は、本剤単回皮下投与又は週1回反復皮下投与2日後（約48時間後:本剤t<sub>max</sub>に相当）に評価した。アセトアミノフェンは注7) 参照。シタグリプチンは本剤投与1日後に評価した。

N:本剤非投与時/本剤併用投与時

AUC:AUC<sub>0-24hr</sub> (ワルファリンとアトルバスタチンはAUC<sub>0-∞</sub>)

AUC比、C<sub>max</sub>比:本剤併用投与時/本剤非投与時

t<sub>max</sub>差:本剤併用投与時-本剤非投与時

注7) アセトアミノフェンの薬物動態は、本剤週1回4週間反復皮下投与時の初回及び最終投与の2日後（約48時間後:本剤t<sub>max</sub>に相当）、さらに本剤最終投与の2週間後に評価した。

注8) ノルゲステマト0.25mg（国内未発売）、エチニルエストラジオール0.035mg

注9) ノルゲステマトの活性代謝物

注10) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75mgを週に1回、皮下注射する。」である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第III相プラセボ対照二重盲検用量反応試験

食事・運動療法、又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤投与（試験開始前にウォッシュアウト）にて治療中の2型糖尿病患者145例を対象に、本剤0.25<sup>注1)</sup>、0.5<sup>注1)</sup>、0.75mg又はプラセボを週1回（二重盲検）12週間皮下投与した。主要評価項目のベースラインから投与12週時までのHbA1c変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、本剤0.25mg<sup>注1)</sup> 群-0.90 ± 0.09%、本剤0.5mg<sup>注1)</sup> 群-1.15 ± 0.08%、本剤0.75mg群-1.35 ± 0.09%、プラセボ群-0.18 ± 0.09%であり、本剤0.75mg群でより低下した（p<0.001、t検定）<sup>2)</sup>。

投与12週時までの副作用発現割合は、本剤0.25mg<sup>注1)</sup> 群3/36例（8.3%）、本剤0.5mg<sup>注1)</sup> 群9/37例（24.3%）、本剤0.75mg群5/35例（14.3%）、プラセボ群2/37例（5.4%）であった。主な副作用（発現割合5%以上）は、本剤0.5mg<sup>注1)</sup> 群では悪心6/37例（16.2%）、上腹部痛2/37例（5.4%）、本剤0.75mg群では便秘及び悪心が各2/35例（5.7%）であった。

投与12週時までの低血糖（症候性低血糖又は血糖値が70mg/dL以下）は本剤0.5mg<sup>注1)</sup> 群1/37例（2.7%）、本剤0.75mg群2/35例（5.7%）に認められたが、第三者の手助けを必要とする低血糖は認められなかった。[11.1.1参照]

注1) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75mgを週に1回、皮下注射する。」である。

#### 17.1.2 国内第III相プラセボ対照二重盲検比較試験（実薬対照非盲検比較試験）

食事・運動療法、又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤投与（試験開始前にウォッシュアウト）にて治療中の2型糖尿病患者487例（本剤群:280例、プラセボ群:70例、リラグルチド群:137例）を、本剤0.75mg又はプラセボを週1回（二重盲検）、又はリラグルチド0.9mgを1日1回（非盲検）26週間皮下投与した。主要評価項目のベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、本剤群-1.43 ± 0.05%、プラセボ群0.14 ± 0.10%、群間差-1.57%（95%信頼区間:-1.79%、-1.35%）であった。またHbA1c変化量のリラグルチド群との群間差は-0.10%（95%信頼区間:-0.27%、0.07%）であり、群間差の95%信頼区間の上限が0.4%未満であることから、本剤のリラグルチドに対する非劣性が示された。

なお、ベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、本剤群-1.39 ± 0.06%、リラグルチド群-1.19 ± 0.08%、群間差-0.20%（95%信頼区間:-0.39%、-0.01%）であった<sup>22)</sup>、<sup>23)</sup>。

投与52週時までの副作用発現割合は、本剤群68/280例（24.3%）、リラグルチド群39/137例（28.5%）であった。主な副作用（発現割合2%以上）は、本剤群では便秘6.1%、悪心4.3%、下痢3.9%、腹部膨満3.2%、腹部不快感3.2%、リラグルチド群では悪心7.3%、便秘5.8%、食欲減退5.8%、腹部膨満5.1%、注射部位そう痒感3.6%、下痢2.2%、腹部不快感2.2%であった。

投与52週時までの低血糖（症候性低血糖又は血糖値が70mg/dL以下）は、本剤群8/280例（2.9%）、リラグルチド群4/137例（2.9%）に認められたが、第三者の手助けを必要とする低血糖は認められなかった。[11.1.1参照]

#### 17.1.3 国内第III相実薬対照非盲検比較試験

食事・運動療法に加えスルホニルウレア剤、ピグアナイド系薬剤の単剤又は両剤で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者361例（本剤群:181例、インスリン群:180例）を対象に、本剤0.75mgを週1回又はインスリン群を1日1回26週間皮下投与した。主要評価項目のベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量（最小

二乗平均値 ± 標準誤差）は、本剤群-1.44 ± 0.05%、インスリン群-0.90 ± 0.05%であった。HbA1c変化量の群間差は-0.54%（95%信頼区間:-0.67%、-0.41%）であり、群間差の95%信頼区間の上限が0.4%未満であることから、本剤のインスリン群に対する非劣性が示された<sup>24)</sup>。

投与26週時までの副作用発現割合は、本剤群54/181例（29.8%）、インスリン群4/180例（2.2%）であった。主な副作用は、本剤群（発現割合2%以上）では下痢8.3%、悪心7.7%、便秘6.6%、リパーゼ増加3.3%、嘔吐2.8%、食欲低下2.8%、インスリン群では便秘、糖尿病神経障害、異常感、注射部位内出血、末梢性浮腫が各0.6%であった。

投与26週時までの低血糖（症候性低血糖又は血糖値が70mg/dL以下）は本剤群47/181例（26.0%）、インスリン群86/180例（47.8%）に認められたが、第三者の手助けを必要とする低血糖は認められなかった。

体重のベースラインから26週までの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は本剤群-0.48 ± 0.17kg、インスリン群0.94 ± 0.17kgであった。[11.1.1参照]

#### 17.1.4 国内第III相非盲検併用療法長期投与試験

食事・運動療法に加えて、経口血糖降下薬単剤で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤0.75mgを週1回52週間併用投与した。いずれの併用療法においても、投与開始初期からHbA1c及び空腹時血糖が低下し始め、52週間にわたって効果が持続した<sup>25)</sup>。

体重はα-グルコシダーゼ阻害剤併用群及びピグアナイド系薬剤併用群で減少、スルホニルウレア剤併用群及び速効型インスリン分泌促進剤併用群で不変、チアゾリジン系薬剤併用群で増加した。

投与52週時までの主な副作用（発現割合2%以上）は、悪心7.4%、便秘7.1%、下痢6.3%、リパーゼ増加4.8%、食欲減退3.6%、消化不良3.3%、嘔吐3.0%、腹部膨満2.5%、腹部不快感2.0%、注射部位そう痒感2.0%であった。

投与52週時までの低血糖（症候性低血糖又は血糖値が70mg/dL以下）は、スルホニルウレア剤併用時に増加する傾向が認められたが、第三者の手助けを必要とする低血糖は認められなかった。[11.1.1参照]

表1) 非盲検併用療法長期投与試験の結果

併用薬	N	HbA1c <sup>注2)</sup> (%)	体重 <sup>注2)</sup> (kg)	副作用 <sup>注3)</sup> (%)	低血糖 <sup>注3)</sup> (%)
スルホニルウレア剤	131	-1.67 ± 0.09	0.10 ± 0.24	44.3	33.6
α-グルコシダーゼ阻害剤	65	-1.65 ± 0.11	-1.24 ± 0.42	32.3	6.2
ピグアナイド系薬剤	61	-1.57 ± 0.11	-0.87 ± 0.40	23.0	3.3
チアゾリジン系薬剤	66	-1.69 ± 0.13	1.02 ± 0.35	25.8	6.1
速効型インスリン分泌促進剤	71	-1.65 ± 0.13	0.04 ± 0.26	36.6	9.9

注2) ベースラインから52週までの変化量（平均値 ± 標準誤差）

注3) 52週間の発現割合

## \*17.2 製造販売後調査等

### 17.2.1 国内製造販売後臨床試験（インスリン製剤との併用療法）

インスリン製剤（基礎インスリン療法、混合型インスリン療法、又は基礎/食前インスリン療法）にて治療中の2型糖尿病患者159例（本剤群:120例、プラセボ群:39例）を対象に、本剤0.75mg又はプラセボを週1回16週間皮下投与（二重盲検）、その後本剤0.75mgを週1回36週間皮下投与（非盲検）した。主要評価項目のベースラインから投与16週時までのHbA1c変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、本剤群-1.45 ± 0.06%、プラセボ群0.06 ± 0.10%、群間差-1.50%（95%信頼区間:-1.73%、-1.28%）であり、本剤のプラセボに対する優越性が示された。なお、ベースラインから投与52週時までの本剤群のHbA1c変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は-1.09 ± 0.07%であった<sup>26)</sup>。

投与52週時までに本剤群で認められた主な副作用（発現割合5%以上）は、便秘9.2%、食欲減退7.5%、腹部不快感6.7%、悪心5.8%、下痢5.0%、リパーゼ増加5.0%であった。

低血糖（症候性低血糖又は血糖値が70mg/dL以下）は、投与16週時までに、本剤群51/120例（42.5%）、プラセボ群12/39例（30.8%）で認められ、本剤と混合型インスリン療法が併用された1例で第三者の手助けを必要とする低血糖が報告された。[11.1.1参照]

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

本剤はアミノ酸を置換したヒトGLP-1アナログと改変ヒトIgG4 Fc領域との融合タンパク質であり、アミノ酸置換によりDPP-4による分解に抵抗性を示し、分子量の増加により吸収速度及び腎クリアランスが低下することで作用が持続する<sup>27)</sup>、<sup>28)</sup>。本剤は膵β細胞のGLP-1受容体に結合し、細胞内cAMP濃度を上昇させ、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を亢進する<sup>28)</sup>。

### 18.2 血糖降下作用

2型糖尿病患者に本剤0.3<sup>注)</sup>、1.0<sup>注)</sup>、3.0<sup>注)</sup>及び6.0mg<sup>注)</sup>を単回皮下投与したとき、いずれの用量においてもプラセボ群に対して投与3日目の空腹時及び食後血糖値が統計学的に有意に低下した<sup>29)</sup>。

また、2型糖尿病患者に本剤0.75mgを週1回皮下投与したとき、投与26週時の7ポイント自己測定血糖値（毎食前及び食後2時間並びに就寝前）がすべてのポイントでベースラインから低下し、その低下は投与間隔である7日間持続した<sup>6)</sup>。

### 18.3 グルコース応答性インスリン分泌作用

ラットインスリンノーマ細胞株並びにラット及びヒト膵島由来の膵島細胞を用いた*in vitro*インスリン分泌能試験において、本剤はグルコース低濃度条件下ではインスリ

ン分泌作用を示さず、高濃度条件下でインスリン分泌を亢進させた。また、GLP-1受容体拮抗薬によりこのインスリン分泌亢進作用は阻害された。ラット及びカニクイザルを用いた*in vivo* グルコース負荷試験において、本剤はグルコース濃度に依存的なインスリン分泌作用を示した<sup>28)</sup>。

2型糖尿病患者に本剤1.5mg<sup>(注)</sup>を単回皮下投与したとき、グルコース急速投与によりインスリンの第1相分泌（グルコース投与直後から10分後）及び第2相分泌（グルコース投与10分後から180分後）における血中インスリン濃度AUCは、プラセボ投与時に対して増加した<sup>30)</sup>（外国人データ）。

## 18.4 グルカゴン分泌抑制作用

2型糖尿病患者に本剤0.75mgを週1回皮下投与したとき、投与26週時の空腹時血中グルカゴン濃度及び食事負荷後の血中グルカゴン濃度のAUC（食後0～3時間）は、ベースラインから低下した<sup>31)</sup>（外国人データ）。

## 18.5 胃内容排出遅延作用

2型糖尿病患者に本剤1.5mg<sup>(注)</sup>を週1回4週間皮下投与したシンチグラフィーを用いた試験において、胃内の残留放射能が50%減少するのにかかる時間（*t*<sub>50</sub>）が約2時間遅延した。胃内容排出に対する影響（*t*<sub>50</sub>）は、初回投与後が最も大きく、本剤の2、3及び4回目投与の2日後では初回投与に対してそれぞれ88%、87%及び84%に短縮した<sup>16)</sup>（外国人データ）。[アセトアミノフェンによる評価は16.7参照]

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75mgを週に1回、皮下注射する。」である。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:デュラグルチド（遺伝子組換え）[Dulaglutide (Genetical Recombination)] [JAN]

本 質:デュラグルチドは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～31番目は改変型ヒトグルカゴン様ペプチド1、また48～275番目は改変型ヒトIgG4のFcドメインからなり、2、16、30、57、63及び64番目のアミノ酸残基がそれぞれGly、Glu、Gly、Pro、Ala及びAlaに置換されている。デュラグルチドは、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される。デュラグルチドは、275個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質（分子量:約63,000）である。

## 20. 取扱い上の注意

- 20.1 凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。凍結した場合は、使用しないこと。
- 20.2 室温で保存する場合は、14日以内に使用すること。その際には、遮光にて保存し、また30℃を超える場所で保存しないこと。

## 21. 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。

## 22. 包装

0.5mL [2キット]

## 23. 主要文献

- 1) 社内資料:ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験(2015年7月3日承認、CTD2.6.6.6.3)
- 2) 社内資料:ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験(2015年7月3日承認、CTD2.6.6.6.4)
- 3) 社内資料:ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(2015年7月3日承認、CTD2.6.6.6.5)
- 4) 社内資料:新生児ラットを用いた毒性試験(2015年7月3日承認、CTD2.6.6.6.6)
- 5) Byrd,R.A.et al.:Endocrinology.2015;156(7):2417-2428
- 6) 社内資料:日本人2型糖尿病患者を対象とした第III相臨床試験(GBDP試験)(2015年7月3日承認、CTD2.7.6.22)
- 7) 社内資料:日本人2型糖尿病患者における第I相反復投与試験(2015年7月3日承認、CTD2.7.6.5)
- 8) 社内資料:投与部位の影響を評価した試験(2015年7月3日承認、CTD2.7.6.1)
- 9) 社内資料:絶対的バイオアベイラビリティを評価した試験(2015年7月3日承認、CTD2.7.6.2)
- 10) 社内資料:腎機能障害患者における薬物動態試験(2015年7月3日承認、CTD2.7.6.6)
- 11) 社内資料:肝機能障害患者における薬物動態試験(2015年7月3日承認、CTD2.7.6.8)
- 12) 社内資料:高齢2型糖尿病患者における薬物動態試験(2015年7月3日承認、CTD2.7.6.7)
- 13) 社内資料:アセトアミノフェンを用いた胃内容排出に対する影響を評価した試験(2015年7月3日承認、CTD2.7.6.17)
- 14) 社内資料:リシノプリル及びメトプロロールとの薬物相互作用試験(2015年7月3日承認、CTD2.7.6.10)
- 15) 社内資料:ワルファリンとの薬物相互作用試験(2015年7月3日承認、CTD2.7.6.13)
- 16) 社内資料:シンチグラフィーを用いた胃内容排出に対する影響を評価した試験(2015年7月3日承認、CTD2.7.6.20)
- 17) 社内資料:ジゴキシンの薬物相互作用試験(2015年7月3日承認、CTD2.7.6.9)
- 18) 社内資料:アトルバスタチンとの薬物相互作用試験(2015年7月3日承認、CTD2.7.6.11)
- 19) 社内資料:経口避妊薬との薬物相互作用試験(2015年7月3日承認、CTD2.7.6.12)
- 20) 社内資料:シタグリブチンとの薬物相互作用試験(2015年7月3日承認、CTD2.7.6.14)
- 21) Terauchi,Y.et al.:Endocrine Journal.2014;61(10):949-959
- 22) Miyagawa,J.et al.:Diabetes Obes.Metab.2015;17(10):974-983

- 23) Odawara,M.et al.:Diabetes Obes.Metab.2016;18(3):249-257
- 24) Araki,E.et al.:Diabetes Obes.Metab.2015;17(10):994-1002
- 25) Emoto,M.et al.:Endocrine Journal.2015;62(12):1101-1114
- \*26) Ishii,H.et al.:Diabetes Ther. 2020;11(1):133-145
- 27) Glaesner,W.et al.:Diabetes Metab.Res.Rev.2010;26:287-296
- 28) 田牧千裕ほか:日本薬理学雑誌.2015;146(4):215-224
- 29) 社内資料:日本人2型糖尿病患者における第I相単回投与試験(2015年7月3日承認、CTD2.7.6.4)
- 30) 社内資料:第1相及び第2相インスリン分泌に対するデュラグルチドの影響を評価した試験(2015年7月3日承認、CTD2.7.6.18)
- 31) 社内資料:外国人2型糖尿病患者を対象とした第III相臨床試験(2015年7月3日承認、CTD2.7.6.30)

## \*\*24. 文献請求先及び問い合わせ先

住友ファーマ株式会社 くすり情報センター  
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8  
TEL:0120-034-389

日本イーライリリー株式会社 医薬情報問合せ窓口  
〒651-0086 神戸市中央区磯上通5-1-28  
TEL:0120-360-605（医療関係者向け）  
www.lillymedical.jp

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**日本イーライリリー株式会社**  
神戸市中央区磯上通6丁目1番28号

### \*\*26.2 販売元

**住友ファーマ株式会社**  
大阪市中央区道修町2-6-8

\*\* 2021年6月改訂(第3版)

\* 2020年3月改訂(第2版)

日本標準商品分類番号 872499

貯法：凍結を避け、2～8℃に保存

\* 有効期間：製造後24ヵ月

	承認番号	販売開始
0.25mg	30200AMX00415000	2020年6月
0.5mg	30200AMX00416000	
1.0mg	30200AMX00417000	

2型糖尿病治療剤 持続性 GLP-1 受容体作動薬  
セマグルチド(遺伝子組換え)

劇薬  
処方箋医薬品<sup>注</sup>

**オゼンピック<sup>®</sup>皮下注 0.25mg SD**

**オゼンピック<sup>®</sup>皮下注 0.5mg SD**

**オゼンピック<sup>®</sup>皮下注 1.0mg SD**

Ozempic<sup>®</sup> Subcutaneous Injection SD

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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。]
- 2.3 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。]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

1筒(0.5mL)

製剤	オゼンピック皮下注 SD			
	0.25mg	0.5mg	1.0mg	
有効成分	セマグルチド(遺伝子組換え)	0.25mg	0.5mg	1.0mg
添加剤	リン酸水素二ナトリウム二水和物 プロピレングリコール 水酸化ナトリウム 塩酸	0.71mg 9.25mg 適量 適量		

本剤は出芽酵母を用いて製造される。

### 3.2 製剤の性状

製剤	オゼンピック皮下注 SD		
	0.25mg	0.5mg	1.0mg
形態	固定注射針付きシリンジを注入器にセットした単回使用のコンビネーション製品		
識別(カラー帯の色)	クールグレー	サミットレッド	ペトロールブルー
剤形・性状	注射剤 無色～ほぼ無色の液である。		
pH	7.10～7.70		
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1		

## 4. 効能又は効果

### 2型糖尿病

## 5. 効能又は効果に関連する注意

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、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。

## 6. 用法及び用量

通常、成人には、セマグルチド(遺伝子組換え)として週1回0.5mgを維持用量とし、皮下注射する。ただし、週1回0.25mgから開始し、4週間投与した後、週1回0.5mg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0.5mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、週1回1.0mgまで増量することができる。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は週1回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。
- 7.2 投与を忘れた場合は、次回投与までの期間が2日間(48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こと。次回投与までの期間が2日間(48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こと。なお、週1回投与の定めた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2日間(48時間)以上間隔を空けること。

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤はインスリンの代替薬ではない。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。
- 8.2 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、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- 8.3 本剤は持続性製剤であり、本剤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こと。[16.1参照]
- 8.4 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。[9.1.3、11.1.1参照]
- 8.5 低血糖症状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には注意すること。[11.1.1参照]
- 8.6 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。[9.1.1、11.1.2参照]
- 8.7 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等、慎重に対応すること。[9.1.1、11.1.2参照]
- 8.8 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。[15.2参照]
- 8.9 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
  - ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
  - ・全ての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。

8.10 本剤とDPP-4阻害剤はいずれもGLP-1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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 膵炎の既往歴のある患者

[8.6、8.7、11.1.2参照]

#### 9.1.2 重度胃不全麻痺等、重度の胃腸障害のある患者

十分な使用経験がなく、胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。

#### 9.1.3 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者
- [8.4、11.1.1参照]

### 9.4 生殖能を有する者

2ヵ月以内に妊娠を予定する女性には本剤を投与せず、インスリンを使用すること。[9.5参照]

### 9.5 妊婦

妊婦、妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリンを使用すること。

動物試験において、臨床用量に相当する又は下回る用量（最大臨床用量でのAUC比較においてラットで約0.3倍、ウサギで約0.3倍、サルで約2.6～4.1倍）で、胎児毒性（ラット：胚生存率の減少、胚発育の抑制、骨格及び血管異常の発生頻度増加<sup>1)</sup>、ウサギ：早期妊娠損失、骨格異常及び内臓異常の発生頻度増加<sup>2)</sup>、サル：早期妊娠損失、外表異常及び骨格異常の発生頻度増加<sup>3)、4)</sup>）が認められている。これらの所見は母動物の体重減少を伴うものであった。[9.4参照]

### 9.6 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こと。

ラットで乳汁中への移行が報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。[16.6.3参照]

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビッグアナイド系薬剤 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 SGLT2阻害剤 インスリン製剤 等 [11.1.1参照]	低血糖症の発現に注意すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、定期的な血糖測定を行い、必要に応じ、これらの薬剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。

## 11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 低血糖(頻度不明)

脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、視覚異常等の低血糖症状があらわれることがある。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あらわ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には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。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こと。また、患者の状態に応じて、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を減量するなど適切な処置を行うこと。[8.4、8.5、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.5参照]

#### 11.1.2 急性膵炎(頻度不明)

嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合は、再投与は行わないこと。[8.6、8.7、9.1.1参照]

### 11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	0.5～1%未満	頻度不明
感染症			胃腸炎	
* 免疫系障害				過敏症(発疹、じん麻疹等)
代謝及び栄養障害	食欲減退			
神経系障害		頭痛	浮動性めまい	味覚異常
眼障害				糖尿病網膜症関連事象
心臓障害				心拍数増加 <sup>注1)</sup>
胃腸障害	悪心、下痢、便秘、嘔吐	腹部不快感、消化不良、腹部膨満、上腹部痛、腹痛、おくび	胃食道逆流性疾患、鼓腸、胃炎	
肝胆道系障害				胆石症
全身障害及び投与部位状態			疲労、無力症	注射部位反応
臨床検査 <sup>注2)</sup>	リパーゼ増加	アミラーゼ増加、体重減少	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	

注1：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こと。

注2：これらの臨床検査値の変動に関連した症状は認められなかった。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤投与前の注意

注入器の破損又は異常がないこと、薬液が無色澄明で浮遊物がないことを確認した上で使用すること。

### 14.2 薬剤投与時の注意

#### 14.2.1 投与部位

皮下注射は、腹部、大腿、上腕に行う。注射場所は毎回変更し、前回の注射場所より2～3cm離すこと。

#### 14.2.2 投与経路

静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

#### 14.2.3 その他

- (1) 本剤は単回使用の製剤である。
- (2) 本剤は他の製剤との混合により、成分が分解するおそれがあるため、本剤と他の製剤を混合しないこと。

## 15. その他の注意

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット<sup>5)</sup>及びマウス<sup>6)</sup>における2年間がん原性試験において、臨床用量に相当する又は下回る用量(最大臨床用量でのAUC比較においてラットでは定量下限未満のため算出できず、マウスで約1.3倍)で、甲状腺C細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められたとの報告がある。

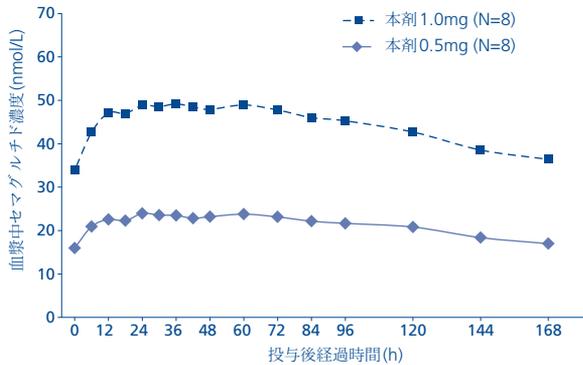
甲状腺腫瘍の既往のある患者及び甲状腺腫瘍又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。[8.8参照]

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 健康男性被験者における反復皮下投与後の薬物動態

日本人健康男性被験者を対象に、本剤0.5mg(8例)及び1.0mg(8例)の13週間反復皮下投与後の薬物動態プロファイルを検討した。本剤は、週1回0.25mgで投与を開始し、4週間投与した後に週1回0.5mgへ増量した。1.0mgまで増量する群では、その後週1回0.5mgを4週間投与した後に週1回1.0mgへ増量した。定常状態での血漿中濃度-時間推移及び薬物動態パラメータを以下に示す<sup>7)</sup>。[8.3参照]



日本人健康男性被験者における本剤の定常状態での平均血漿中濃度の推移

用量	N	AUC <sub>0-168h</sub> (nmol・h/L)	C <sub>max</sub> (nmol/L)	t <sub>max</sub> <sup>注)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
0.5mg	8	3583 (17.8)	25.1 (17.8)	30 (12-72)	145 (8.0)	0.034 (17.8)	7.1 (12.8)
1.0mg	8	7449 (12.2)	51.6 (11.1)	36 (18-96)	163 (10.9)	0.033 (12.2)	7.7 (14.0)

CL/F: 見かけの総クリアランス、Vz/F: 見かけの分布容積

幾何平均(変動係数%)

注) 中央値(最小値~最大値)

### 16.1.2 生物学的同等性

外国人健康被験者68例にオゼンピック皮下注SD及びオゼンピック皮下注2mgを単回皮下投与したときの生物学的同等性が検討され、両製剤は生物学的に同等であることが確認された<sup>8)</sup>。

### 16.2 吸収

外国人健康成人10例に本剤0.5mgを単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、89%であった<sup>9)</sup>。

2型糖尿病患者1612例(うち日本人555例)を対象とした母集団薬物動態解析の結果、本剤を異なる投与部位(腹部、大腿部及び上腕部)に投与したとき、腹部への投与に対する大腿部及び上腕部への投与での定常状態の本剤曝露量の比の推定値及び90%信頼区間は、0.96[0.93; 1.00]及び0.92[0.89; 0.96]であった。

### 16.3 分布

本剤の血漿中のアルブミンに対するin vitro結合率は99%超であった<sup>10), 11)</sup>。

### 16.4 代謝

<sup>3</sup>Hでラベル化した本剤0.5mgを外国人健康男性被験者7例に単回皮下投与した結果、本剤はペプチド骨格のタンパク質分解及び脂肪酸側鎖のβ酸化により代謝されると推定された<sup>12)</sup>。

本剤は、CYP分子種に対して臨床問題となる誘導(CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4/5)あるいは阻害作用(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4/5)を示さなかった<sup>13), 14)</sup>(外国人データ、in vitro試験)。

### 16.5 排泄

<sup>3</sup>Hでラベル化した本剤0.5mgを外国人健康男性被験者7例に単回皮下投与した結果、最大56日までの総投与放射能に対する尿中及び糞中の放射能排泄率は53.0%及び18.6%であった。総投与放射能のうち、本剤未変化体の尿中放射能排泄率は3.12%であった<sup>12)</sup>。

また、本剤は、ヒトトランスポーター(P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3及びOCT2)に対して臨床問題となる阻害作用を示さなかった<sup>15)</sup>(外国人データ、in vitro試験)。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎機能障害被験者における薬物動態

腎機能障害の程度の異なる被験者(クレアチニンクリアランス(Cr)による分類)における本剤0.5mg単回皮下投与後の薬物動態を、腎機能が正常な被験者(Ccr 80mL/min超)と比較検討した結果を以下に示す<sup>10)</sup>(外国人データ)。

腎機能	AUC <sub>0-inf</sub>	C <sub>max</sub>
	比の推定値 [95%信頼区間]	比の推定値 [90%信頼区間]
軽度/正常 (軽度: Ccr 50超~80mL/min)	0.99 [0.85; 1.16]	0.90 [0.73; 1.11]
中等度/正常 (中等度: Ccr 30超~50mL/min)	1.07 [0.91; 1.27]	0.79 [0.64; 0.99]
重度/正常 (重度: Ccr 30mL/min以下)	1.13 [0.97; 1.32]	0.86 [0.70; 1.06]
末期/正常 (末期: 血液透析を必要とする被験者)	1.10 [0.94; 1.28]	0.82 [0.66; 1.01]

被験者数: 正常14例、軽度10例、中等度11例、重度10例、末期9例

注: 比の推定値及び95%信頼区間又は90%信頼区間は、年齢、性別及び体重で調整した事後解析に基づく。

### 16.6.2 肝機能障害被験者における薬物動態

肝機能障害の程度の異なる被験者(Child-Pugh scoresに基づく分類)における本剤0.5mg単回皮下投与後の薬物動態を、肝機能が正常な被験者と比較検討した結果を以下に示す<sup>11)</sup>(外国人データ)。

肝機能	AUC <sub>0-inf</sub>	C <sub>max</sub>
	比の推定値 [90%信頼区間]	比の推定値 [90%信頼区間]
軽度/正常 (軽度: Child-Pugh分類A)	0.95 [0.77; 1.16]	0.99 [0.80; 1.23]
中等度/正常 (中等度: Child-Pugh分類B)	1.02 [0.93; 1.12]	1.02 [0.88; 1.18]
重度/正常 (重度: Child-Pugh分類C)	0.97 [0.84; 1.12]	1.15 [0.89; 1.48]

被験者数: 正常18例、軽度8例、中等度10例、重度7例

注: 比の推定値及び90%信頼区間は、年齢、性別及び体重で調整した。

### 16.6.3 高齢者における薬物動態

2型糖尿病患者1612例(うち日本人555例)を対象とした母集団薬物動態解析の結果、65歳未満に対する65歳以上~75歳未満及び75歳以上の定常状態の平均血漿中濃度の比と90%信頼区間は1.01[0.99; 1.03]及び1.04[1.00; 1.09]と推定された。[9.8参照]

### 16.7 薬物相互作用

本剤1.0mgの定常状態において、メトホルミン、ワルファリン、ジゴキシリン、アトルバスタチン、経口避妊薬及びアセトアミノフェンを併用投与したときの薬物動態の結果を以下に示す<sup>16)~18)</sup>(外国人データ)。<sup>[18.2.4参照]</sup>

経口薬	用量 <sup>a</sup> mg	対象	N	AUC <sup>b</sup> 比 <sup>c</sup> [90%信頼区間] <sup>e</sup>	C <sub>max</sub> 比 <sup>c</sup> [90%信頼区間] <sup>e</sup>	t <sub>max</sub> 差 <sup>d</sup> [90%信頼区間]
メトホルミン	500	健康被験者	22	1.03 [0.96; 1.11]	0.90 [0.83; 0.98]	0.50 [-0.38; 1.25]
S-ワルファリン	25	健康被験者	22	1.05 [0.99; 1.11]	0.91 [0.85; 0.98]	2.00 [1.25; 2.75]
R-ワルファリン	25	健康被験者	22	1.04 [0.98; 1.10]	0.93 [0.87; 1.00]	1.75 [0.88; 2.50]
ジゴキシリン	0.5	健康被験者	26	1.02 [0.97; 1.08]	0.93 [0.84; 1.03]	0.25 [0.00; 0.25]
アトルバスタチン	40	健康被験者	26	1.02 [0.93; 1.12]	0.62 [0.47; 0.82]	1.75 [1.00; 2.50]
エチニルエストラジオール	0.03	2型糖尿病患者	37	1.11 [1.06; 1.15]	1.04 [0.98; 1.10]	0.50 [0.00; 0.50]
レボノルゲストレル	0.15	2型糖尿病患者	40	1.20 [1.15; 1.26]	1.05 [0.99; 1.12]	0.50 [0.25; 0.75]
パラセタモール (アセトアミノフェン)	1500	肥満被験者	28	0.94 [0.88; 1.01]	0.77 [0.67; 0.88]	0.25 [0.13; 0.25]

注: a. 本剤: 開始用量は0.25mg。1.0mgの維持用量へは、0.25mgを4回、0.5mgを4回投与した後に増量した。薬物相互作用は本剤1.0mgを4回投与した後に評価した。

併用薬: ワルファリン、ジゴキシリン、アトルバスタチン及びパラセタモールは単回投与、メトホルミン(1日2回、3.5日)、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル(いずれも1日1回、8日)は反復投与。

b. AUC<sub>0-12h</sub>: メトホルミン、AUC<sub>0-168h</sub>: S-及びR-ワルファリン、AUC<sub>0-120h</sub>: ジゴキシリン、AUC<sub>0-72h</sub>: アトルバスタチン、AUC<sub>0-24h</sub>: エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル、AUC<sub>0-5h</sub>: パラセタモール

c. 併用薬の血中濃度に基づく薬物動態パラメータの本剤非併用時に対する本剤併用時の比

d. 中央値の差(h)(本剤併用時-本剤非併用時)

e. パラセタモールについては95%信頼区間

### 17. 臨床成績

#### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

##### 17.1.1 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)

食事療法及び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388例を対象に無作為割り付けを行い、二重盲検下で本剤0.5mg、本剤1.0mg又はプラセボを週1回、30週間投与した(本剤0.5mg群: 128例(日本人: 19例)、本剤1.0mg群: 130例(日本人: 19例)、プラセボ群: 129例(日本人: 23例))。本剤は、週1回0.25mgで投与を開始し、4週間投与した後に週1回0.5mgへ増量した。1.0mgまで増量する群では、その後週1回0.5mgを4週間投与した後に週1回1.0mgへ増量した。

本剤0.5mg及び1.0mgの30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30週までの変化量に関して、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<0.0001、下表参照)。

HbA1c(%)	本剤0.5mg	本剤1.0mg	プラセボ
ベースライン <sup>a</sup>	8.09±0.89 (128)	8.12±0.81 (130)	7.95±0.85 (129)
投与後30週までの変化量 <sup>a</sup>	-1.56±1.02 (102)	-1.73±1.15 (104)	-0.15±0.94 (84)
群差(本剤-プラセボ) <sup>b</sup> [95%信頼区間]	-1.43 [-1.71; -1.15]	-1.53 [-1.81; -1.25]	-

a: 平均±標準偏差(症例数)、b: MMRMによる推定値

ベースラインから投与後30週までの体重の変化量(最小二乗平均±標準誤差)は、本剤0.5mg群で-3.7±0.41kg(ベースラインの平均: 89.8kg)、本剤1.0mg群で-4.5±0.41kg(ベースラインの平均: 96.9kg)、プラセボ群で-1.0±0.43kg(ベースラインの平均: 89.1kg)であった。

重大な低血糖は報告されなかった。重大な又は血糖値確定(56mg/dL未満)症候性低血糖<sup>19)</sup>は本剤群ではいずれの用量でも認められなかったが、プラセボ群では2例3件報告された<sup>19)</sup>。[11.1.1参照]

注)重大な低血糖(米国糖尿病学会分類による)又は低血糖症状を伴う血糖値(血漿)が56mg/dL未満の低血糖。

### 17.1.2 併用療法：メトホルミン又はチアゾリジン系薬剤あるいは両剤との併用、実薬対照二重盲検比較試験(第III相国際共同試験)

2型糖尿病患者1231例を対象に無作為割り付けを行い、メトホルミン又はチアゾリジン系薬剤あるいはこれら2剤による併用療法に追加して、二重盲検下で本剤0.5mg又は本剤1.0mgを週1回、あるいはシタグリプチン100mgを1日1回、56週間投与した(本剤0.5mg群: 409例(日本人: 48例)、本剤1.0mg群: 409例(日本人: 43例)、シタグリプチン群: 407例(日本人: 49例))。本剤は、週1回0.25mgで投与を開始し、4週間投与した後に週1回0.5mgへ増量した。1.0mgまで増量する群では、その後週1回0.5mgを4週間投与した後に週1回1.0mgへ増量した。

主要評価項目であるHbA1cのベースラインから投与後56週までの変化量に関して、本剤0.5mg及び本剤1.0mgのシタグリプチンに対する非劣性が検証された(非劣性マージン: 0.3%) (下表参照)。

HbA1c (%)	本剤0.5mg	本剤1.0mg	シタグリプチン100mg
ベースライン <sup>a</sup>	8.01±0.92 (409)	8.04±0.93 (409)	8.17±0.92 (407)
投与後56週までの変化量 <sup>a</sup>	-1.40±1.08 (328)	-1.64±1.04 (331)	-0.79±1.05 (285)
群差(本剤-シタグリプチン) <sup>b</sup> [95%信頼区間]	-0.77 [-0.92; -0.62]	-1.06 [-1.21; -0.91]	-

a: 平均±標準偏差(症例数)、b: MMRMによる推定値

日本人でのメトホルミン単剤との併用結果を下表に示す。

HbA1c (%)	本剤0.5mg	本剤1.0mg	シタグリプチン100mg
ベースライン <sup>a</sup>	8.16±0.97 (46)	8.06±0.96 (42)	8.41±0.80 (48)
投与後56週までの変化量 <sup>a</sup>	-1.84±0.81 (41)	-1.97±0.80 (34)	-0.82±1.02 (35)
群差(本剤-シタグリプチン) <sup>b</sup> [95%信頼区間]	-1.29 [-1.64; -0.93]	-1.52 [-1.90; -1.15]	-

a: 平均±標準偏差(症例数)、b: MMRMによる推定値

全集団において、本剤群ではいずれの用量でも重大な低血糖は認められなかったが、シタグリプチン群では2件報告された。重大な又は血糖値確定(56mg/dL未満)症候性低血糖は、本剤0.5mg群で7例7件、本剤1.0mg群で2例2件、シタグリプチン群で5例5件報告された<sup>20)</sup>。[11.1.1参照]

### 17.1.3 併用療法：Basal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)

Basalインスリンの単独療法又はBasal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397例を対象に無作為割り付けを行い、二重盲検下で本剤0.5mg、本剤1.0mg又はプラセボを週1回、30週間追加投与した(本剤0.5mg群: 132例(日本人: 17例)、本剤1.0mg群: 131例(日本人: 22例)、プラセボ群: 133例(日本人: 22例))。本剤は、週1回0.25mgで投与を開始し、4週間投与した後に週1回0.5mgへ増量した。1.0mgまで増量する群では、その後週1回0.5mgを4週間投与した後に週1回1.0mgへ増量した。なお、スクリーニング時のHbA1cが8.0%以下の場合には、低血糖のリスクを低減するために併用投与開始時のインスリン用量を20%減量した。

本剤0.5mg及び1.0mgの30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30週までの変化量に関して、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<0.0001、下表参照)。

HbA1c (%)	本剤0.5mg	本剤1.0mg	プラセボ
ベースライン <sup>a</sup>	8.36±0.83 (132)	8.31±0.82 (131)	8.42±0.88 (133)
投与後30週までの変化量 <sup>a</sup>	-1.46±1.08 (111)	-1.87±0.91 (108)	-0.19±1.07 (94)
群差(本剤-プラセボ) <sup>b</sup> [95%信頼区間]	-1.35 [-1.61; -1.10]	-1.75 [-2.01; -1.50]	-

a: 平均±標準偏差(症例数)、b: MMRMによる推定値

重大な低血糖は、本剤1.0mg群で2件、プラセボ群で1件報告された。重大な又は血糖値確定(56mg/dL未満)症候性

低血糖は、本剤0.5mg群で11例17件、本剤1.0mg群で14例25件、プラセボ群で7例13件報告された<sup>21)</sup>。[11.1.1参照]

### 17.1.4 単独療法：実薬対照非盲検比較試験(第III相国内試験)

経口糖尿病薬の単独療法又は食事療法及び運動療法で治療中の日本人2型糖尿病患者308例を対象に無作為割り付けを行い、本剤0.5mg又は本剤1.0mgを週1回、あるいはシタグリプチン100mgを1日1回、30週間投与した(本剤0.5mg群: 103例、本剤1.0mg群: 102例、シタグリプチン群: 103例)。本剤は、週1回0.25mgで投与を開始し、4週間投与した後に週1回0.5mgへ増量した。1.0mgまで増量する群では、その後週1回0.5mgを4週間投与した後に週1回1.0mgへ増量した。

本試験の結果を下表に示す。

HbA1c (%)	本剤0.5mg	本剤1.0mg	シタグリプチン100mg
ベースライン <sup>a</sup>	8.23±1.02 (103)	8.01±0.85 (102)	8.20±0.89 (103)
投与後30週までの変化量 <sup>a</sup>	-1.93±0.97 (98)	-2.14±1.00 (87)	-0.83±0.82 (95)
群差(本剤-シタグリプチン) <sup>b</sup> [95%信頼区間]	-1.13 [-1.32; -0.94]	-1.44 [-1.63; -1.24]	-

a: 平均±標準偏差(症例数)、b: MMRMによる推定値

ベースラインから投与後30週までの体重の変化量(最小二乗平均±標準誤差)は、本剤0.5mg群で-2.2±0.29kg(ベースラインの平均: 67.8kg)、本剤1.0mg群で-3.9±0.30kg(ベースラインの平均: 70.8kg)、シタグリプチン群で0.0±0.29kg(ベースラインの平均: 69.4kg)であった。

重大な低血糖は報告されなかった。重大な又は血糖値確定(56mg/dL未満)症候性低血糖は、本剤1.0mg群で1例1件報告された<sup>22)</sup>。[11.1.1参照]

### 17.1.5 非盲検長期(56週間)安全性試験(第III相国内試験)

経口糖尿病薬の単独療法又は食事療法及び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601例を対象に無作為割り付けを行い、本剤0.5mg又は本剤1.0mgを週1回(単独療法あるいは経口糖尿病薬単剤(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又はチアゾリジン系薬剤のいずれか)との併用療法)、あるいは追加の経口糖尿病薬(前治療と異なる機序による薬剤; 国内で承認された効能又は効果、用法及び用量に従う)を、56週間追加投与した(本剤0.5mg群: 239例、本剤1.0mg群: 241例、追加の経口糖尿病薬群: 120例)。本剤は、週1回0.25mgで投与を開始し、4週間投与した後に週1回0.5mgへ増量した。1.0mgまで増量する群では、その後週1回0.5mgを4週間投与した後に週1回1.0mgへ増量した。

本剤群における結果を下表に示す。

HbA1c (%)	ベースライン	投与後56週までの変化量
本剤0.5mg		
単独療法	7.86±0.78 (68)	-1.77±0.87 (64)
スルホニルウレア剤	8.49±0.92 (68)	-1.85±0.89 (64)
速効型インスリン分泌促進剤	7.77±0.58 (34)	-1.48±0.90 (31)
α-グルコシダーゼ阻害剤	8.23±1.10 (35)	-2.13±1.06 (32)
チアゾリジン系薬剤	7.60±0.62 (34)	-1.27±0.89 (29)
本剤1.0mg		
単独療法	7.94±0.84 (68)	-1.99±0.83 (53)
スルホニルウレア剤	8.23±0.96 (69)	-2.17±0.97 (59)
速効型インスリン分泌促進剤	8.49±0.85 (36)	-2.33±0.90 (33)
α-グルコシダーゼ阻害剤	7.92±0.75 (34)	-2.04±0.80 (29)
チアゾリジン系薬剤	8.22±1.34 (34)	-2.08±1.28 (30)

平均±標準偏差(症例数)

重大な低血糖は報告されず、重大な又は血糖値確定(56mg/dL未満)症候性低血糖は、本剤0.5mg群で3例4件(スルホニルウレア剤併用: 2例3件、チアゾリジン系薬剤併用: 1例1件)、本剤1.0mg群で6例8件(いずれもスルホニルウレア剤併用)、追加の経口糖尿病薬群で2例2件(いずれもスルホニルウレア剤併用)報告された<sup>23)</sup>。[11.1.1参照]

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

本剤はヒトGLP-1アナログであり、内因性GLP-1が標的とするGLP-1受容体と選択的に結合し、cAMP放出量を増加させるGLP-1受容体作動薬として作用する。

本剤はアルブミンと結合して代謝による分解の遅延及び腎クリアランスの低下を示すと考えられており、またアミノ酸置換によりDPP-4による分解に対して抵抗性を示すことにより、作用が持続する。

## 18.2 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1.0mgの週1回12週間(用量漸増期間を含む)皮下投与後の定常状態において行われた。

### 18.2.1 血糖降下作用

本剤の投与により、糖尿病 db/db マウス(1日1回28日間反復投与)で溶媒対照群と比較し血糖値が低下した<sup>24)</sup>。

外国人2型糖尿病患者において、本剤の投与によりグルコース濃度依存的にインスリン分泌が促進及びグルカゴン分泌が抑制され、血中グルコース濃度はプラセボと比較して低下した<sup>25)</sup>。

外国人2型糖尿病患者に本剤1.0mgを週1回13週間(用量漸増期間を含む)皮下投与した結果、最終投与後1週間における空腹時血糖値はプラセボと比較して低く、血糖降下作用は1週間後においても持続していた<sup>26)</sup>。

### 18.2.2 グルコース応答性インスリン分泌

灌流ラット膵臓を用いた *in vitro* 試験<sup>27)</sup> 及びミニプタを用いた *in vivo* 高血糖クランプ試験<sup>28)</sup> において、本剤はインスリン分泌を刺激した。

外国人2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相分泌(グルコース投与直後から10分後)及び第2相分泌(グルコース投与10分後から120分後)反応は、プラセボと比較して増加した<sup>25)</sup>。

### 18.2.3 グルカゴン分泌

外国人2型糖尿病患者において、本剤投与により、プラセボと比較して空腹時グルカゴン濃度及び食後のグルカゴン分泌反応が低下した<sup>25)</sup>。

### 18.2.4 胃内容排出

外国人肥満被験者において、パラセタモール(アセトアミノフェン)の血中濃度プロファイルに基づくC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-1h</sub>を指標として検討した結果、本剤投与により食後早期の胃内容排出が遅延した<sup>18)</sup>。

[16.7参照]

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

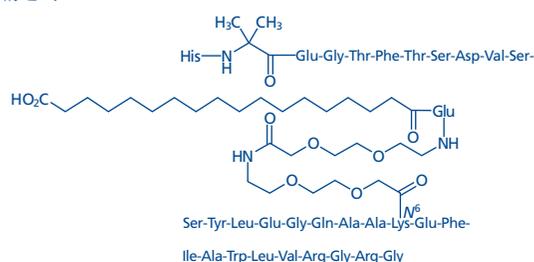
一般名：セマグルチド(遺伝子組換え) [命名法：JAN]

Semaglutide (Genetical Recombination) [命名法：JAN]

分子式：C<sub>187</sub>H<sub>291</sub>N<sub>45</sub>O<sub>59</sub>

分子量：4113.58

構造式：



本質記載：セマグルチドは、遺伝子組換えヒトグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 類縁体であり、ヒトGLP-1の7～37番目のアミノ酸に相当し、2番目のAla及び28番目のLysは、それぞれ2-アミノ-2-メチルプロパン酸及びArgに置換され、1,18-オクタデカン二酸が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。セマグルチドは、31個のアミノ酸残基からなる修飾ペプチドである。

## 20. 取扱い上の注意

個装箱等により遮光し、凍結を避け、冷蔵庫(2～8℃)に保管すること。

## 21. 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。

## 22. 包装

<0.25mg>

0.5mL×2本

<0.5mg>

0.5mL×2本

<1.0mg>

0.5mL×2本

## 23. 主要文献

1) 社内資料：Combined fertility and embryo-foetal development study in rats (NN207361) (2018年3月23日承認, CTD2.4.4.3)

2) 社内資料:Embryo-foetal development study in rabbits (NN207360) (2018年3月23日承認, CTD2.4.4.3)

3) 社内資料：Embryo-foetal development study in cynomolgus monkeys (NN208486) (2018年3月23日承認, CTD2.4.4.3)

4) 社内資料：Embryo-foetal and pre- and postnatal development study in cynomolgus monkeys(NN210061) (2018年3月23日承認, CTD2.4.4.3)

5) 社内資料：104-week subcutaneous carcinogenicity study in rats (NN207363) (2018年3月23日承認, CTD2.4.4.1)

6) 社内資料：104-week subcutaneous carcinogenicity study in mice (NN207362) (2018年3月23日承認, CTD2.4.4.1)

7) Ikushima I., et al. : Adv Ther. 2018 ; 35 (4) : 531-44

8) 社内資料:第I相臨床試験 (NN9535-4387) (2020年3月12日承認, CTD2.7.1.2)

9) 社内資料:第I相臨床試験 (NN9535-3687) (2018年3月23日承認, CTD2.7.2.3)

10) Marbury T.C., et al. : Clin Pharmacokinet. 2017 ; 56 (11) : 1381-90

11) Jensen L., et al. : Diabetes Obes Metab. 2018 ; 20 (4) : 998-1005

12) Jensen L., et al. : Eur J Pharm Sci ; 2017 ; 104 : 31-41

13) 社内資料：In vitro evaluation of semaglutide as an inducer of cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes. (NN215048) (2018年3月23日承認, CTD2.7.2.1)

14) 社内資料：In vitro evaluation of semaglutide as an inhibitor of cytochrome P450 (CYP) enzymes in cryopreserved human hepatocytes. (NN214196) (2018年3月23日承認, CTD2.7.2.1)

15) 社内資料：In vitro evaluation of semaglutide as an inhibitor of human P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 and OCT2 transporters. (NN215026) (2018年3月23日承認, CTD2.7.2.1)

16) Kapitzka C., et al. : J Clin Pharmacol. 2015 ; 55 (5) : 497-504

17) Hausner H., et al. : Clin Pharmacokinet. 2017 ; 56 (11) : 1391-401

18) Blundell J., et al. : Diabetes Obes Metab. 2017 ; 19 (9) : 1242-51

19) Sorli C., et al. : Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 ; 5 (4) : 251-60

20) Ahrén B., et al. : Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 ; 5 (5) : 341-54

21) Rodbard HW., et al. : J Clin Endocrinol Metab. 2018 ; 103 (6) : 2291-301

22) Seino Y., et al. : Diabetes Obes Metab. 2018 ; 20 (2) : 378-88

23) Kaku K., et al. : Diabetes Obes Metab. 2018 ; 20 (5) : 1202-12

24) 社内資料：Four weeks dose response study in db/db mice of the GLP-1 analogue semaglutide with regard to its effects on blood glucose, food intake, body weight and beta-cell function and mass. (MmLa070620) (2018年3月23日承認, CTD2.6.2.2)

25) Kapitzka C., et al. : Diabetologia, 2017 ; 60 (8) : 1390-9

26) 社内資料：第I相臨床試験 (NN9535-3684) (2018年3月23日承認, CTD2.5.3.4)

27) 社内資料：Insulin secretion in the isolated perfused rat pancreas in response to semaglutide. (JStu050701) (2018年3月23日承認, CTD2.6.2.2)

28) 社内資料：Duration of action of pharmacodynamic effect on insulin secretion in minipigs. (BidR050301) (2018年3月23日承認, CTD2.6.2.2)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノボノルディスクファーマ株式会社ノボケア相談室

〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1

Tel 0120-180363 (フリーダイヤル)

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

ノボノルディスクファーマ株式会社

東京都千代田区丸の内2-1-1

www.novonordisk.co.jp

オゼンピック®及びOzempic®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。



日本標準商品分類番号	872499
承認番号	23000AMX00443000
販売開始	2022年5月

貯 法：凍結を避け、2～8℃に保存  
有効期間：36ヵ月

2型糖尿病治療剤 持続性 GLP-1 受容体作動薬  
セマグルチド（遺伝子組換え）

劇薬  
処方箋医薬品<sup>注)</sup>

# オゼンピック®皮下注2mg

Ozempic® Subcutaneous Injection 2mg

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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。]
- 2.3 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。]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

1筒（1.5mL）

有効成分	セマグルチド（遺伝子組換え）	2.01mg
添加剤	リン酸水素二ナトリウム二水和物	2.13mg
	プロピレングリコール	21.0mg
	フェノール	8.25mg
	水酸化ナトリウム	適量
	塩酸	適量

本剤は出芽酵母を用いて製造される。

### 3.2 製剤の性状

剤形・性状	注射剤 無色～ほぼ無色の液である。
pH	7.10～7.70
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1

## 4. 効能又は効果

### 2型糖尿病

## 5. 効能又は効果に関連する注意

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、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。

## 6. 用法及び用量

通常、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として週1回0.5mgを維持用量とし、皮下注射する。ただし、週1回0.25mgから開始し、4週間投与した後、週1回0.5mg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0.5mgを4週間以上投与しても効果が不十分な場合には、週1回1.0mgまで増量することができる。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は週1回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。
- 7.2 投与を忘れた場合は、次回投与までの期間が2日間（48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こと。次回投与までの期間が2日間（48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こと。なお、週1回投与の定めた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2日間（48時間）以上間隔を空けること。

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤はインスリンの代替薬ではない。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。
- 8.2 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、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。

- 8.3 本剤は持続性製剤であり、本剤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こと。 [16.1 参照]
- 8.4 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。 [9.1.3、11.1.1 参照]
- 8.5 低血糖症状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には注意すること。 [11.1.1 参照]
- 8.6 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。 [9.1.1、11.1.2 参照]
- 8.7 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等、慎重に対応すること。 [9.1.1、11.1.2 参照]
- 8.8 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。 [15.2 参照]
- 8.9 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
  - ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
  - ・全ての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。
- 8.10 本剤と DPP-4 阻害剤はいずれも GLP-1 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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
  - 9.1.1 膵炎の既往歴のある患者  
[8.6、8.7、11.1.2 参照]
  - 9.1.2 重度胃不全麻痺等、重度の胃腸障害のある患者  
十分な使用経験がなく、胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。
  - 9.1.3 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者  
[8.4、11.1.1 参照]
- 9.4 生殖能を有する者  
2ヵ月以内に妊娠を予定する女性には本剤を投与せず、インスリンを使用すること。 [9.5 参照]
- 9.5 妊婦  
妊婦、妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリンを使用すること。  
動物試験において、臨床用量に相当する又は下回る用量（最大臨床用量での AUC 比較においてラットで約 0.3 倍、ウサギで約 0.3 倍、サルで約 2.6～4.1 倍）で、胎児毒性（ラット：胚生存率の減少、胚発育の抑制、骨格及び血管異常の発生頻度増加<sup>1)</sup>、ウサギ：早期妊娠損失、骨格異常及び内臓異常の発生頻度増加<sup>2)</sup>、サル：早期妊娠損失、外表異常及び骨格異常の発生頻度増加<sup>3)、4)</sup>）が認められている。これらの所見は母動物の体重減少を伴うものであった。 [9.4 参照]
- 9.6 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こと。

ラットで乳汁中への移行が報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。[16.6.3 参照]

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ピグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害剤 SGLT2 阻害剤 インスリン製剤 等	低血糖症の発現に注意すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、定期的な血糖測定を行い、必要に応じ、これらの薬剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。

[11.1.1 参照]

## 11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 低血糖（頻度不明）

脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、視覚異常等の低血糖症状があらわれることがある。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あらわ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には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、 $\alpha$ -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こと。また、患者の状態に応じて、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を減量するなど適切な処置を行うこと。[8.4、8.5、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.5 参照]

#### 11.1.2 急性肺炎（頻度不明）

嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、肺炎と診断された場合は、再投与は行わないこと。[8.6、8.7、9.1.1 参照]

### 11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	0.5~1%未満	頻度不明
感染症			胃腸炎	
免疫系障害				過敏症（発疹、じん麻疹等）
代謝及び栄養障害	食欲減退			
神経系障害		頭痛	浮動性めまい	味覚異常
眼障害				糖尿病網膜症 関連事象
心臓障害				心拍数増加 <sup>注1</sup>
胃腸障害	悪心、下痢、便秘、嘔吐	腹部不快感、消化不良、腹部膨満、上腹部痛、腹痛、おくび	胃食道逆流性疾患、鼓腸、胃炎	
肝胆道系障害				胆石症
全身障害及び投与部位状態			疲労、無力症	注射部位反応
臨床検査 <sup>注2</sup>	リパーゼ増加	アマラーゼ増加、体重減少	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	

注1：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こと。

注2：これらの臨床検査値の変動に関連した症状は認められなかった。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤投与時の注意

#### 14.1.1 投与時

(1) 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用する

こと。本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。

(2) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れが認められた場合には、新しい注射針に取り替えること。

(3) 1 本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

#### 14.1.2 投与部位

本皮下注射は、腹部、大腿、上腕に行う。

注射場所は毎回変更し、前回の注射場所より 2~3cm 離すこと。

#### 14.1.3 投与経路

静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

#### 14.1.4 その他

(1) 本剤は他の製剤との混合により、成分が分解するおそれがあるため、本剤と他の製剤を混合しないこと。

(2) 注射後は必ず注射針を外すこと。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。針を付けたままにすると、液漏れや針詰まりにより正常に注射できないおそれがある。また、薬剤の濃度変化や感染症の原因となることがある。

(3) カートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。

## 15. その他の注意

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット<sup>5)</sup>及びマウス<sup>6)</sup>における 2 年間がん原性試験において、臨床用量に相当する又は下回る用量（最大臨床用量での AUC 比較においてラットでは定量下限未満のため算出できず、マウスで約 1.3 倍）で、甲状腺 C 細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められたとの報告がある。

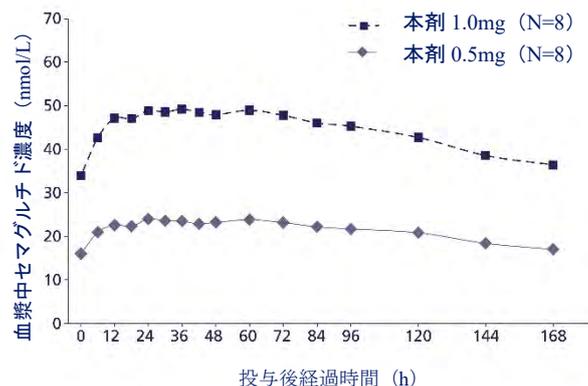
甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。[8.8 参照]

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 健康男性被験者における反復皮下投与後の薬物動態

日本人健康男性被験者を対象に、本剤 0.5mg (8 例) 及び 1.0mg (8 例) の 13 週間反復皮下投与後の薬物動態プロファイルを検討した。本剤は、週 1 回 0.25mg で投与を開始し、4 週間投与した後に週 1 回 0.5mg へ増量した。1.0mg まで増量する群では、その後週 1 回 0.5mg を 4 週間投与した後に週 1 回 1.0mg へ増量した。定常状態での血漿中濃度-時間推移及び薬物動態パラメータを以下に示す<sup>7)</sup>。[8.3 参照]



日本人健康男性被験者における本剤の定常状態での平均血漿中濃度の推移

用量	N	AUC <sub>0-168h</sub> (nmol·h/L)	C <sub>max</sub> (nmol/L)	t <sub>max</sub> <sup>注)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)	V <sub>z</sub> /F (L)
0.5mg	8	3583 (17.8)	25.1 (17.8)	30 (12-72)	145 (8.0)	0.034 (17.8)	7.1 (12.8)
1.0mg	8	7449 (12.2)	51.6 (11.1)	36 (18-96)	163 (10.9)	0.033 (12.2)	7.7 (14.0)

CL/F：見かけの総クリアランス、V<sub>z</sub>/F：見かけの分布容積

幾何平均（変動係数%）

注) 中央値（最小値~最大値）

### 16.2 吸収

外国人健康成人 10 例に本剤 0.5mg を単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、89%であった<sup>8)</sup>。

2 型糖尿病患者 1612 例（うち日本人 555 例）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、本剤を異なる投与部位（腹部、大腿部及び上腕部）に投与したとき、腹部への投与に対する大腿部及び上腕部への投与での定常状態の

本剤曝露量の比の推定値及び90%信頼区間は、0.96 [0.93; 1.00] 及び0.92 [0.89; 0.96] であった。

### 16.3 分布

本剤の血漿中のアルブミンに対する *in vitro* 結合率は99%超であった<sup>9),10)</sup>。

### 16.4 代謝

<sup>3</sup>Hでラベル化した本剤0.5mgを外国人健康男性被験者7例に単回皮下投与した結果、本剤はペプチド骨格のタンパク質分解及び脂肪酸側鎖のβ酸化により代謝されると推定された<sup>11)</sup>。

本剤は、CYP分子種に対して臨床問題となる誘導(CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4/5)あるいは阻害作用(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4/5)を示さなかった<sup>12),13)</sup>(外国人データ、*in vitro*試験)。

### 16.5 排泄

<sup>3</sup>Hでラベル化した本剤0.5mgを外国人健康男性被験者7例に単回皮下投与した結果、最大56日までの総投与放射能に対する尿中及び糞中の放射能排泄率は53.0%及び18.6%であった。総投与放射能のうち、本剤未変化体の尿中放射能排泄率は3.12%であった<sup>11)</sup>。

また、本剤は、ヒトトランスポーター(P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3及びOCT2)に対して臨床問題となる阻害作用を示さなかった<sup>14)</sup>(外国人データ、*in vitro*試験)。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎機能障害被験者における薬物動態

腎機能障害の程度の異なる被験者(クレアチニンクリアランス(Ccr)による分類)における本剤0.5mg単回皮下投与後の薬物動態を、腎機能が正常な被験者(Ccr 80mL/min超)と比較検討した結果を以下に示す<sup>9)</sup>(外国人データ)。

腎機能	AUC <sub>0-inf</sub>	C <sub>max</sub>
	比の推定値 [95%信頼区間]	比の推定値 [90%信頼区間]
軽度/正常 (軽度: Ccr 50超~80mL/min)	0.99 [0.85; 1.16]	0.90 [0.73; 1.11]
中等度/正常 (中等度: Ccr 30超~50mL/min)	1.07 [0.91; 1.27]	0.79 [0.64; 0.99]
重度/正常 (重度: Ccr 30mL/min以下)	1.13 [0.97; 1.32]	0.86 [0.70; 1.06]
末期/正常 (末期: 血液透析を必要とする被験者)	1.10 [0.94; 1.28]	0.82 [0.66; 1.01]

被験者数: 正常14例、軽度10例、中等度11例、重度10例、末期9例

注: 比の推定値及び95%信頼区間又は90%信頼区間は、年齢、性別及び体重で調整した事後解析に基づく。

#### 16.6.2 肝機能障害被験者における薬物動態

肝機能障害の程度の異なる被験者(Child-Pugh scoresに基づく分類)における本剤0.5mg単回皮下投与後の薬物動態を、肝機能が正常な被験者と比較検討した結果を以下に示す<sup>10)</sup>(外国人データ)。

肝機能	AUC <sub>0-inf</sub>	C <sub>max</sub>
	比の推定値 [90%信頼区間]	比の推定値 [90%信頼区間]
軽度/正常 (軽度: Child-Pugh分類A)	0.95 [0.77; 1.16]	0.99 [0.80; 1.23]
中等度/正常 (中等度: Child-Pugh分類B)	1.02 [0.93; 1.12]	1.02 [0.88; 1.18]
重度/正常 (重度: Child-Pugh分類C)	0.97 [0.84; 1.12]	1.15 [0.89; 1.48]

被験者数: 正常18例、軽度8例、中等度10例、重度7例

注: 比の推定値及び90%信頼区間は、年齢、性別及び体重で調整した。

#### 16.6.3 高齢者における薬物動態

2型糖尿病患者1612例(うち日本人555例)を対象とした母集団薬物動態解析の結果、65歳未満に対する65歳以上~75歳未満及び75歳以上の定常状態の平均血漿中濃度の比と90%信頼区間は1.01 [0.99; 1.03] 及び1.04 [1.00; 1.09] と推定された。[9.8参照]

### 16.7 薬物相互作用

本剤1.0mgの定常状態において、メトホルミン、ワルファリン、ジゴキシン、アトルバスタチン、経口避妊薬及びアセトアミノフェンを併用投与したときの薬物動態の結果を以下に示す<sup>15)~17)</sup>(外国人データ)。[18.2.4参照]

経口薬	用量 <sup>a)</sup> mg	対象	N	AUC <sup>b)比</sup> [90%信頼区間] <sup>c)</sup>	C <sub>max</sub> 比 <sup>c)</sup> [90%信頼区間] <sup>c)</sup>	t <sub>max</sub> 差 <sup>d)</sup> [90%信頼区間]
メトホルミン	500	健康被験者	22	1.03 [0.96; 1.11]	0.90 [0.83; 0.98]	0.50 [-0.38; 1.25]
S-ワルファリン	25	健康被験者	22	1.05 [0.99; 1.11]	0.91 [0.85; 0.98]	2.00 [1.25; 2.75]
R-ワルファリン	25	健康被験者	22	1.04 [0.98; 1.10]	0.93 [0.87; 1.00]	1.75 [0.88; 2.50]
ジゴキシン	0.5	健康被験者	26	1.02 [0.97; 1.08]	0.93 [0.84; 1.03]	0.25 [0.00; 0.25]
アトルバスタチン	40	健康被験者	26	1.02 [0.93; 1.12]	0.62 [0.47; 0.82]	1.75 [1.00; 2.50]
エチルエストラジオール	0.03	2型糖尿病	37	1.11 [1.06; 1.15]	1.04 [0.98; 1.10]	0.50 [0.00; 0.50]
レボノルゲステル	0.15	2型糖尿病	40	1.20 [1.15; 1.26]	1.05 [0.99; 1.12]	0.50 [0.25; 0.75]

経口薬	用量 <sup>a)</sup> mg	対象	N	AUC <sup>b)比</sup> [90%信頼区間] <sup>c)</sup>	C <sub>max</sub> 比 <sup>c)</sup> [90%信頼区間] <sup>c)</sup>	t <sub>max</sub> 差 <sup>d)</sup> [90%信頼区間]
パネテモール (アセトアミノフェン)	1500	肥満被験者	28	0.94 [0.88; 1.01]	0.77 [0.67; 0.88]	0.25 [0.13; 0.25]

注: a. 本剤: 開始用量は0.25mg。1.0mgの維持用量へは、0.25mgを4回、0.5mgを4回投与した後に増量した。薬物相互作用は本剤1.0mgを4回投与した後に評価した。併用薬: ワルファリン、ジゴキシン、アトルバスタチン及びパネテモールは単回投与、メトホルミン(1日2回、3.5日)、エチルエストラジオール及びレボノルゲステル(いずれも1日1回、8日)は反復投与。  
b. AUC<sub>0-12h</sub>: メトホルミン、AUC<sub>0-168</sub>: S-及びR-ワルファリン、AUC<sub>0-120h</sub>: ジゴキシン、AUC<sub>0-72h</sub>: アトルバスタチン、AUC<sub>0-24h</sub>: エチルエストラジオール及びレボノルゲステル、AUC<sub>0-5h</sub>: パネテモール  
c. 併用薬の血中濃度に基づく薬物動態パラメータの本剤併用時に対する本剤併用時の比  
d. 中央値の差 (h) (本剤併用時-本剤非併用時)  
e. パネテモールについては95%信頼区間

### 17. 臨床成績

#### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

##### 17.1.1 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)

食事療法及び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388例を対象に無作為割り付けを行い、二重盲検下で本剤0.5mg、本剤1.0mg又はプラセボを週1回、30週間投与した(本剤0.5mg群: 128例(日本人: 19例)、本剤1.0mg群: 130例(日本人: 19例)、プラセボ群: 129例(日本人: 23例))。本剤は、週1回0.25mgで投与を開始し、4週間投与した後に週1回0.5mgへ増量した。1.0mgまで増量する群では、その後週1回0.5mgを4週間投与した後に週1回1.0mgへ増量した。本剤0.5mg及び1.0mgの30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30週までの変化量に関して、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<0.0001、下表参照)。

HbA1c (%)	本剤 0.5mg	本剤 1.0mg	プラセボ
ベースライン <sup>a)</sup>	8.09±0.89 (128)	8.12±0.81 (130)	7.95±0.85 (129)
投与後30週までの変化量 <sup>a)</sup>	-1.56±1.02 (102)	-1.73±1.15 (104)	-0.15±0.94 (84)
群差(本剤-プラセボ) <sup>b)</sup> [95%信頼区間]	-1.43 [-1.71; -1.15]	-1.53 [-1.81; -1.25]	-

a: 平均±標準偏差(症例数)、b: MMRMによる推定値

ベースラインから投与後30週までの体重の変化量(最小二乗平均±標準誤差)は、本剤0.5mg群で-3.7±0.41kg(ベースラインの平均: 89.8kg)、本剤1.0mg群で-4.5±0.41kg(ベースラインの平均: 96.9kg)、プラセボ群で-1.0±0.43kg(ベースラインの平均: 89.1kg)であった。重大な低血糖は報告されなかった。重大な又は血糖値確定(56mg/dL未満)症候性低血糖<sup>18)</sup>は本剤群ではいずれの用量でも認められなかったが、プラセボ群では2例3件報告された<sup>18)</sup>。[11.1.1参照]

注) 重大な低血糖(米国糖尿病学会分類による)又は低血糖症状を伴う血糖値(血糖)が56mg/dL未満の低血糖。

##### 17.1.2 併用療法: メトホルミン又はチアゾリジン系薬剤あるいは両剤との併用、実薬対照二重盲検比較試験(第III相国際共同試験)

2型糖尿病患者1231例を対象に無作為割り付けを行い、メトホルミン又はチアゾリジン系薬剤あるいはこれら2剤による併用療法に追加して、二重盲検下で本剤0.5mg又は本剤1.0mgを週1回、あるいはシタグリプチン100mgを1日1回、56週間投与した(本剤0.5mg群: 409例(日本人: 48例)、本剤1.0mg群: 409例(日本人: 43例)、シタグリプチン群: 407例(日本人: 49例))。本剤は、週1回0.25mgで投与を開始し、4週間投与した後に週1回0.5mgへ増量した。1.0mgまで増量する群では、その後週1回0.5mgを4週間投与した後に週1回1.0mgへ増量した。主要評価項目であるHbA1cのベースラインから投与後56週までの変化量に関して、本剤0.5mg及び本剤1.0mgのシタグリプチンに対する非劣性が検証された(非劣性マージン: 0.3%) (下表参照)。

HbA1c (%)	本剤 0.5mg	本剤 1.0mg	シタグリプチン 100mg
ベースライン <sup>a)</sup>	8.01±0.92 (409)	8.04±0.93 (409)	8.17±0.92 (407)
投与後56週までの変化量 <sup>a)</sup>	-1.40±1.08 (328)	-1.64±1.04 (331)	-0.79±1.05 (285)
群差(本剤-シタグリプチン) <sup>b)</sup> [95%信頼区間]	-0.77 [-0.92; -0.62]	-1.06 [-1.21; -0.91]	-

a: 平均±標準偏差(症例数)、b: MMRMによる推定値

日本人でのメトホルミン単剤との併用結果を下表に示す。

HbA1c (%)	本剤 0.5mg	本剤 1.0mg	シタグリプチン 100mg
ベースライン <sup>a)</sup>	8.16±0.97 (46)	8.06±0.96 (42)	8.41±0.80 (48)
投与後56週までの変化量 <sup>a)</sup>	-1.84±0.81 (41)	-1.97±0.80 (34)	-0.82±1.02 (35)
群差(本剤-シタグリプチン) <sup>b)</sup> [95%信頼区間]	-1.29 [-1.64; -0.93]	-1.52 [-1.90; -1.15]	-

a: 平均±標準偏差(症例数)、b: MMRMによる推定値

全集団において、本剤群ではいずれの用量でも重大な低血糖は認められなかったが、シタグリプチン群では2件報告された。重大な又は血糖値確定(56mg/dL未満)症候性低血糖は、本剤0.5mg群で7例7件、本剤1.0mg群で2例2件、シタグリプチン群で5例5件報告された<sup>19)</sup>。



## 22. 包装

1 筒 1.5mL : 1 本

## 23. 主要文献

- 1) 社内資料: Combined fertility and embryo-foetal development study in rats (NN207361) (2018年3月23日承認, CTD2.4.4.3)
- 2) 社内資料: Embryo-foetal development study in rabbits (NN207360) (2018年3月23日承認, CTD2.4.4.3)
- 3) 社内資料: Embryo-foetal development study in cynomolgus monkeys (NN208486) (2018年3月23日承認, CTD2.4.4.3)
- 4) 社内資料: Embryo-foetal and pre- and postnatal development study in cynomolgus monkeys (NN210061) (2018年3月23日承認, CTD2.4.4.3)
- 5) 社内資料: 104-week subcutaneous carcinogenicity study in rats (NN207363) (2018年3月23日承認, CTD2.4.4.1)
- 6) 社内資料: 104-week subcutaneous carcinogenicity study in mice (NN207362) (2018年3月23日承認, CTD2.4.4.1)
- 7) Ikushima I., et al.: Adv Ther. 2018; 35 (4) : 531-44
- 8) 社内資料: 第 I 相臨床試験 (NN9535-3687) (2018年3月23日承認, CTD2.7.2.3)
- 9) Marbury T.C., et al.: Clin Pharmacokinet. 2017; 56 (11) : 1381-90
- 10) Jensen L., et al.: Diabetes Obes Metab. 2018; 20 (4) : 998-1005
- 11) Jensen L., et al.: Eur J Pharm Sci. 2017; 104 : 31-41
- 12) 社内資料: *In vitro* evaluation of semaglutide as an inducer of cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes. (NN215048) (2018年3月23日承認, CTD2.7.2.1)
- 13) 社内資料: *In vitro* evaluation of semaglutide as an inhibitor of cytochrome P450 (CYP) enzymes in cryopreserved human hepatocytes. (NN214196) (2018年3月23日承認, CTD2.7.2.1)
- 14) 社内資料: *In vitro* evaluation of semaglutide as an inhibitor of human P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 and OCT2 transporters. (NN215026) (2018年3月23日承認, CTD2.7.2.1)
- 15) Kapitza C., et al.: J Clin Pharmacol. 2015; 55 (5) : 497-504
- 16) Hausner H., et al.: Clin Pharmacokinet. 2017; 56 (11) : 1391-401
- 17) Blundell J., et al.: Diabetes Obes Metab. 2017; 19 (9) : 1242-51
- 18) Sorli C., et al.: Lancet Diabetes Endocrinol. 2017; 5 (4) : 251-60
- 19) Ahrén B., et al.: Lancet Diabetes Endocrinol. 2017; 5 (5) : 341-54
- 20) Rodbard HW., et al.: J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103 (6) : 2291-301
- 21) Seino Y., et al.: Diabetes Obes Metab. 2018; 20 (2) : 378-88
- 22) Kaku K., et al.: Diabetes Obes Metab. 2018; 20 (5) : 1202-12
- 23) 社内資料: Four weeks dose response study in db/db mice of the GLP-1 analogue semaglutide with regard to its effects on blood glucose, food intake, body weight and beta-cell function and mass. (MmLa070620) (2018年3月23日承認, CTD2.6.2.2)
- 24) Kapitza C., et al.: Diabetologia. 2017; 60 (8) : 1390-9
- 25) 社内資料: 第 I 相臨床試験 (NN9535-3684) (2018年3月23日承認, CTD2.5.3.4)
- 26) 社内資料: Insulin secretion in the isolated perfused rat pancreas in response to semaglutide. (JStu050701) (2018年3月23日承認, CTD2.6.2.2)
- 27) 社内資料: Duration of action of pharmacodynamic effect on insulin secretion in minipigs. (BidR050301) (2018年3月23日承認, CTD2.6.2.2)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室  
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1  
Tel 0120-180363 (フリーダイヤル)

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**ノボ ノルディスク ファーマ株式会社**  
東京都千代田区丸の内2-1-1  
www.novonordisk.co.jp

オゼンピック®、Ozempic®及びペンニードル®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。



GLP-1受容体作動薬/2型糖尿病治療剤  
持続性エキセナチド注射剤

ビデュリオン®皮下注用2mgペン

BYDUREON® Subcutaneous Injection Pen

貯法：2～8℃で保存  
有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品

承認番号	22700AMX00617
販売開始	2015年5月

注意－医師等の処方箋により使用すること

**2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)**

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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[輸液及びインスリン製剤による速やかな高血糖の治療が必須となるので、本剤の投与は適さない。]
- 2.3 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。]
- 2.4 透析患者を含む重度腎機能障害のある患者[9.2.1、16.6.1参照]

**3. 組成・性状****3.1 組成**

販売名	ビデュリオン皮下注用2mgペン
有効成分	1キット中 <sup>(注)</sup> エキセナチド 2.76mg
添加剤	エキセナチドマイクロスフェア： d,l-ラクチド・グリコリド共重合体(50：50)51.3mg、 精製白糖 1.10mg 懸濁用液： カルメロースナトリウム 26mg、塩化ナトリウム 5.5mg、 ポリソルベート20 0.85mg、リン酸二水素ナトリウム一水和物 0.83mg、リン酸一水素ナトリウム・七水和物 0.69mg、 pH調節剤 適量

注)本剤1キットを投与する場合、投与される薬液はエキセナチドとして2mgを含む。

**3.2 製剤の性状**

販売名	ビデュリオン皮下注用2mgペン
性状	エキセナチドマイクロスフェア：白色の粉末 懸濁用液：無色～微黄色～微褐色澄明の液
pH	懸濁用液：5.8～7.2
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	懸濁用液：約1

**4. 効能又は効果****2型糖尿病**

ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、ビッグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤(各薬剤単独療法又は併用療法を含む)による治療で十分な効果が得られない場合に限る。

**5. 効能又は効果に関連する注意**

本剤は、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、ビッグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤の各薬剤の単独療法、又はスルホニルウレア剤とビッグアナイド系薬剤、スルホニルウレア剤とチアゾリジン系薬剤、ビッグアナイド系薬剤とチアゾリジン系薬剤との併用療法を行っても十分な効果が得られない場合に限り適用を考慮すること。[8.1参照]

**6. 用法及び用量**

通常、成人には、エキセナチドとして、2mgを週に1回、皮下注射する。

**8. 重要な基本的注意**

- 8.1 本剤からバイエッタ皮下注に切り替える際には、本剤とバイエッタ皮下注では併用可能な薬剤が異なることに留意すること。[5.参照]

- 8.2 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。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、インスリン製剤からエキセナチド製剤に切り替え、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。
- 8.3 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、適切に他の治療薬への切り替えを行うこと。
- 8.4 本剤の投与を新たに開始する際には効果発現までの期間を考慮すること。空腹時血糖が低下し安定するまでに約3週間かかる場合がある。
- 8.5 本剤中止後も効果が持続する可能性を考慮し、本剤中止後も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こと。本剤は持続性製剤であるため、本剤中止後も有効血中濃度が持続する。[16.1.1、16.1.2参照]
- 8.6 バイエッタ皮下注から切り替える際には一時的に血糖値が上昇することがあるので留意すること。なお、一般的に血糖値は投与2週間以内に改善がみられる。
- 8.7 急性膵炎が発現した場合は、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。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。[9.1.2、11.1.3参照]
- 8.8 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。[9.1.2、11.1.3参照]
- 8.9 インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤又はジペプチルペプチダーゼ-4阻害剤との併用については、検討が行われていない。
- 8.10 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。[9.1.4、11.1.1参照]
- 8.11 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。[11.1.1参照]
- 8.12 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。[15.2参照]
- 8.13 本剤の臨床試験において心拍数の増加がみられている。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こと。
- 8.14 本剤の自己注射にあたって、以下の点に留意すること。
  - ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、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で実施すること。
  - ・全ての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。

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意****9.1 合併症・既往歴等のある患者****9.1.1 糖尿病胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者**

胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。十分な使用経験がない。

**9.1.2 膵炎の既往のある患者**

[8.7、8.8、11.1.3参照]

**9.1.3 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者**

腸閉塞を起こすおそれがある。[11.1.5参照]

### 9.1.4 低血糖を起こすおそれの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者  
[8.10、11.1.1参照]

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 重度腎機能障害のある患者

重度の腎機能障害のある患者(透析患者又はクレアチニンクリアランス[CL<sub>CR</sub>]が30mL/min未満の患者)には投与しないこと。本剤の消化器系副作用により忍容性が認められていない。[2.4、16.6.1参照]

#### 9.2.2 中等度又は軽度の腎機能障害のある患者

本剤の長期臨床試験の併合解析において、スルホニルウレア剤との併用時に、軽度の腎機能障害(CL<sub>CR</sub>=50~80 mL/min)を有する患者では腎機能が正常な患者と比べ軽微な低血糖症及び低血糖症状の発現割合が高く、また国内外における中等度の腎機能障害(CL<sub>CR</sub>=30~50 mL/min)を有する患者での検討例数は少数である。[16.6.1参照]

### 9.3 肝機能障害患者

中等度以上の肝機能障害患者の安全性を検討した臨床試験は実施していない。

国内臨床試験において、肝疾患、急性肝炎、慢性肝炎の顕著な臨床徴候又は症状が認められる患者またはスクリーニング時にALTが基準値の2.5倍を超える患者は除外されている。

### 9.5 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こと。

動物実験では、妊娠ウサギにエキセナチド22µg/kg/日(ヒトに本剤の2mgを1週間に1回皮下投与した場合の血漿中曝露量の49.5倍)以上又は妊娠マウスにエキセナチド68µg/kg/日(ヒトに本剤の2mgを1週間に1回皮下投与した場合の血漿中曝露量の5.4倍)以上を皮下投与した場合に、母動物の体重減少及び摂餌量低下に起因した胎児の発育遅延(ウサギ)、胎児骨格への影響並びに胎児と新生児の発育遅延(マウス)が報告されている。また、妊娠ラットに本剤0.3mg/kg(ヒトに本剤の2mgを1週間に1回皮下投与した場合の血漿中曝露量の1.7倍)以上を3日に1回皮下投与した場合、胎児の体重低下が認められたが、3mg/kg(ヒトに本剤の2mgを1週間に1回皮下投与した場合の血漿中曝露量の10.9倍)まで催奇形性は認められなかった<sup>1)</sup>。

### 9.6 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こと。動物実験(授乳マウス)では、乳汁中へ移行することが報告されている<sup>2)</sup>。

### 9.7 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。

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。[16.6.2参照]

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ピグアナイド系薬剤 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 ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤 インスリン製剤 SGLT2阻害剤 等 [11.1.1参照]	低血糖の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用が増強される薬剤 β-遮断剤 サリチル酸誘導体 モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤 等	低血糖の発現に注意すること。 血糖値モニター、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	
血糖降下作用が減弱される薬剤 アドレナリン 副腎皮質ステロイド 甲状腺ホルモン 等	血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。 食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。 併用時は血糖値コントロールに注意し、血糖値モニター、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム [16.7.2参照]	バイエッタ皮下注においてワルファリンのt <sub>max</sub> が約2時間遅延したとの報告がある <sup>3)</sup> 。 ときに出血をとまなう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。
HMG-CoA還元酵素阻害剤 [16.7.1参照]	バイエッタ皮下注においてロバスタチン(国内未承認)のAUCが40%、C <sub>max</sub> が28%低下し、t <sub>max</sub> が4時間遅延したとの報告がある <sup>4)</sup> 。	

## 11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 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、知覚異常等)を起こすことがある。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している経口糖尿病用薬を一時的に中止するか、あるいは減量するなど慎重に投与すること。  
また、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、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こと。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こと。[8.10、8.11、9.1.4、10.2、17.1.1、17.1.2参照]

#### 11.1.2 腎不全(頻度不明)

腎障害が知られている薬剤を使用している患者又は脱水状態に至る悪心・嘔吐・下痢等の症状のある患者において、急性腎障害、慢性腎不全の悪化、クレアチニン上昇、腎機能障害があらわれ透析を必要とする例が報告されている。

#### 11.1.3 急性膵炎(0.2%)

急性膵炎に特徴的な症状(嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等)に注意すること。膵炎と診断された場合には、本剤を再投与しないこと。非常にまれであるが、壊死性又は出血性膵炎あるいは死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されている。[8.7、

8.8、9.1.2参照]

11.1.4 アナフィラキシー反応、血管浮腫(頻度不明)

11.1.5 腸閉塞(頻度不明)

高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止する。[9.1.3参照]

\*11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系		浮動性めまい	頭痛、味覚異常、傾眠	
* 消化器	悪心(12.7%)、下痢、嘔吐、便秘、食欲減退	消化不良、腹部不快感、腹部膨満	鼓腸、腹痛、逆流性食道炎、上腹部痛、胃炎、胃排出遅延	おくび
肝臓			肝機能異常	
腎臓				血中クレアチニン増加
代謝異常			体重減少	脱水
皮膚			発疹、そう痒症、紅斑、脱毛症、じん麻疹	全身性そう痒症、斑状皮疹、丘疹
注射部位	注射部位硬結(19.7%)、注射部位そう痒感	注射部位結節 <sup>注)</sup> 、注射部位紅斑	注射部位疼痛、注射部位出血、注射部位腫脹	注射部位発疹、注射部位膿瘍、注射部位蜂巣炎
その他			疲労	

注)注射部位結節の発現は重合体マイクロスフェア(*d,l*-ラクチド・グリコリド共重合体)製剤による特徴として知られている。外国での臨床試験における報告では、ほとんどの結節は無症候性であり、投与の中止に至らず、4~8週間で改善した。

13. 過量投与

13.1 症状

バイエッタ皮下注の外国臨床試験において1回100µg(バイエッタ皮下注の最大推奨用量の10倍)が投与された2型糖尿病患者で、重度の悪心・嘔吐及び血糖値の急激な低下が報告されている<sup>5)</sup>。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

14.1.1 使用前に専用懸濁液に濁りが無く浮遊物が無いか確認を行うこと。懸濁後、白色から白濁色になっているのを確認できたときのみ使用すること。

14.1.2 本剤は専用懸濁液と懸濁後すぐに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射針は付属のものを用いること。

14.2.2 投与経路

必ず皮下投与とし、静脈内、筋肉内には投与しないこと。

14.2.3 投与部位

腹部、大腿部又は上腕部に皮下投与すること。同一部位に繰り返し注射することは避けることが望ましい。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

タンパク製剤及びペプチド製剤では免疫原性を示すことが知られており、本剤投与により抗体が発現する可能性がある。高抗体価の患者で有効性が減弱する可能性が示唆されている。

なお、ほとんどの患者で、抗体価の程度は時間がたつにつれて低下する。海外の臨床試験では、試験終了時点で低抗体価の患者は約45%で認められたが、血糖コントロールは抗体陰性の患者と同様であった。一方、高抗体価の患者は約5%で認められたが、各々の患者の血糖コントロールにはばらつきがあり有効性を予測できるものではなかった。また、注射部位反応は抗体陰性の患者において発現率が低く、高抗体価の患者において発現率が高い傾向が認められた。

15.2 非臨床試験に基づく情報

エキセナチド量として0.3、1.0、3.0mg/kg/回の用量で本剤を2週

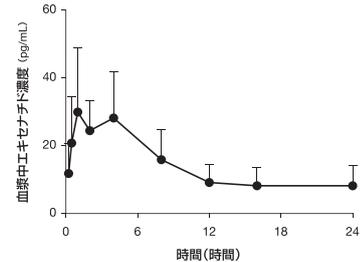
に1回投与したがん原性試験において、全投与群のラットで甲状腺C細胞腫瘍(腺腫及びC細胞癌の合計)の発生頻度が増加した(ヒトに本剤の2mgを週1回投与した場合の血漿中曝露量の1.1~16.2倍に相当)。甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。[8.12参照]

16. 薬物動態

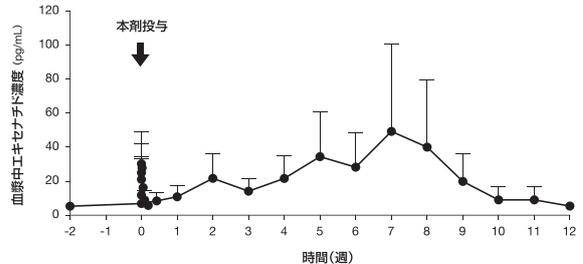
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

2型糖尿病患者に、バイエッタ皮下注5µgを1日3回<sup>注1)</sup>14日間投与後、本剤2.5mg<sup>注2)</sup>を単回皮下投与したとき、本剤投与から8時間以内に第1段階(初期バースト)の放出が認められた。その後、血漿中エキセナチド濃度は約10週間維持され、投与12週時には投与前の濃度まで低下した<sup>6)</sup>(外国人での成績)。これらの濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。[8.5参照]



本剤2.5mg単回投与後24時間までの血漿中エキセナチド濃度



本剤2.5mg単回投与時の試験終了時(12週時)までの血漿中エキセナチド濃度 (定量下限(10pg/mL)未満の血漿中濃度は5pg/mLとして計算した。)

本剤2.5mg単回投与時の薬物動態パラメータ

	エキセナチドQW 2.5mg (n=11)
投与後0~48時間	
C <sub>max</sub> (pg/mL)	29.2(5.92)
t <sub>max</sub> (h) a)	2.1(0.0-8.0)
投与後48時間~試験終了	
C <sub>max</sub> (pg/mL)	67.2(9.22)
t <sub>max</sub> (day) a)	48.1(35.0-61.0)
投与後0時間~試験終了	
AUC(pg・h/mL)	40378(4903)
C <sub>av</sub> (pg/mL)	20.0(2.43)

C<sub>av</sub>: 平均血漿中濃度  
幾何平均値(標準誤差)

a)算術平均値(範囲)

16.1.2 反復投与

2型糖尿病患者14例(高抗体価の被験者を除く)<sup>注3)</sup>に本剤0.8<sup>注2)</sup>及び2.0mgを週1回10週間反復皮下投与したときの血漿中エキセナチド濃度は初回投与から8週まで徐々に増加し、投与8週目で定常状態に到達した。投与中止後、血漿中エキセナチド濃度は約10週間で定量下限(10pg/mL)付近まで低下した<sup>7)</sup>。

	0.8mg	2.0mg
Day 1		
n <sup>a)</sup>	8	6
C <sub>max</sub> (pg/mL)	64.3(90.4)	137(85.6)
t <sub>max</sub> (h) b)	2.00(0.980~8.00)	2.00(0.500~8.00)
Week 9 to 10		

	0.8mg	2.0mg
n <sup>a)</sup>	8	5
C <sub>max,ss</sub> (pg/mL)	141(20.6)	582(61.1)
C <sub>av,ss</sub> (pg/mL)	81.2(26.2)	345(31.7)
t <sub>max,ss</sub> (h) <sup>b)</sup>	2.08(1.88~72.0)	95.9(1.92~216)
AUC <sub>week 9 to 10</sub> (pg·h/mL)	13900(25.6)	60800(29.0)

C<sub>av,ss</sub>: 定常状態における平均血漿中濃度

AUC<sub>week 9 to 10</sub>: 投与9~10週のAUC

幾何平均値(変動係数%)

a) 高抗体価の被験者を除く

b) 中央値(範囲)

第III相比較試験において、2型糖尿病患者(高抗体価の被験者を除く)<sup>注3)</sup>に本剤2.0mgを週1回26週間反復投与したとき、8、12、20、26週時の血漿中エキセナチド濃度のトラフ値[幾何平均値(変動係数%)]は、それぞれ203(63)、254(52)、248(74)、236(79)pg/mLであった(各73、78、86、88例)<sup>8)</sup>。[8.5参照]

注1) バイエッタ皮下注の承認された用法・用量は、エキセナチドとして、5μg又は10μgを1日2回皮下投与である。

注2) 本剤の承認された用法・用量は、エキセナチドとして、2mgを週に1回皮下投与である。

注3) エキセナチド抗体の抗体価625以上の被験者の検体では、エキセナチド抗体が血漿中濃度測定に影響することが示唆されたことから、薬物動態解析から除いた。

## 16.2 吸収

外国第III相試験の継続投与期間に本剤2.0mgを3つの異なる投与部位(腹部:41例、上腕部:35例、大腿部:40例)に週1回12週間反復投与したとき、腹部投与群に対する上腕部投与群及び大腿部投与群の血漿中エキセナチド濃度の最小二乗幾何平均値の比(90%信頼区間)は、それぞれ1.01(0.79、1.29)及び0.93(0.73、1.18)であった<sup>9)</sup>。

## 16.4 代謝

GLP-1分解に関与する内因性ペプチド分解酵素であるジペプチジルペプチダーゼ-4を用いた*in vitro*試験において、エキセナチドはこの酵素による分解に対して抵抗性であることが示された。エキセナチドは腎臓で分解されると考えられ、ヒト腎臓膜分画を用いた試験においてアミノ酸配列21-22位間、22-23位間で切断された4つのフラグメント(エキセナチド(1-21)、エキセナチド(22-39)、エキセナチド(1-22)及びエキセナチド(23-39))が検出された<sup>10)、11)</sup>。

## 16.5 排泄

非臨床試験から、エキセナチドは主として腎臓で分解されることにより消失することが示された。ラットに静脈内持続投与した試験において、尿中に未変化体はほとんど存在しなかったことから、エキセナチドは腎臓で糸球体濾過を受けた後に分解されるものと考えられる<sup>11)</sup>。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 腎機能障害患者

外国第II相試験及び第III相試験2試験の母集団薬物動態解析(625以上の抗体価が観察された時点を除く)により、本剤2.0mgを反復投与したときの定常状態の血漿中エキセナチド濃度の中央値は、正常被験者と比較して軽度及び中等度の腎機能障害患者で22.8%及び74.3%高くなると推定された<sup>12)</sup>。

### バイエッタ皮下注のデータ

健康成人(C<sub>LCR</sub>>80mL/min)8例、軽度腎機能障害患者(C<sub>LCR</sub>=50~80mL/min)8例、中等度腎機能障害患者(C<sub>LCR</sub>=30~50mL/min)6例及び血液透析を受けている末期腎不全患者(C<sub>LCR</sub>≤30mL/min)8例にバイエッタ皮下注5又は10μgを単回皮下投与した試験において、バイエッタ皮下注のt<sub>1/2</sub>はそれぞれ1.45、2.12、3.16及び5.95時間であり、腎機能低下に伴いt<sub>1/2</sub>は延長した<sup>13)</sup>。また、本試験と2型糖尿病患者(C<sub>LCR</sub>>50mL/min)を対象とした単回投与時のデータを併合して見かけのクリアランスを解析したところ、正常腎機能を有する被験者に対し軽度、中等度腎機能障害患者及び末期腎不全患者で見かけのクリアランスはそれぞれ約13%、36%及び84%低下した<sup>13)</sup>。[2.4、9.2.1、9.2.2参照]

### 16.6.2 高齢者

高齢2型糖尿病患者(15例、75~85歳、C<sub>LCR</sub>=30~80mL/min)にバイエッタ皮下注5又は10μgを単回皮下投与したときのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は、成人2型糖尿病患者(15例、45~65歳、C<sub>LCR</sub>≥

50mL/min)に比べそれぞれ12%及び41%増加した<sup>14)</sup>。(外国人での成績)[9.8参照]

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 ロバスタチン(HMG-CoA還元酵素阻害剤)

バイエッタ皮下注10μg投与後にロバスタチンを投与したとき、ロバスタチンのt<sub>max</sub>は4時間遅延し、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は28%及び40%低下した。なお、外国第III相試験3試験(30週のプラセボ対照試験)の併合解析では、HMG-CoA還元酵素阻害剤服用中の被験者の脂質プロファイルは本剤併用により影響を受けなかった<sup>4)</sup>。(バイエッタ皮下注のデータ、外国人での成績)[10.2参照]

### 16.7.2 ワルファリン

バイエッタ皮下注10μg投与後にワルファリンを投与したとき、ワルファリンのt<sub>max</sub>は遅延したが、C<sub>max</sub>及びAUCは変化しなかった<sup>3)</sup>。(バイエッタ皮下注のデータ、外国人での成績)[10.2参照]

### 16.7.3 経口避妊薬

バイエッタ皮下注投与1時間前に経口避妊薬を投与した場合、C<sub>max</sub>及びt<sub>max</sub>にもほとんど影響はなかった<sup>15)</sup>。(バイエッタ皮下注のデータ、外国人での成績)

## 16.7.4 その他の薬剤

### (1) アセトアミノフェン

2型糖尿病患者に本剤2.0mgを週1回14週間又はバイエッタ皮下注10μgを1日2回14週間投与後、本剤群には空腹時又は食後に、バイエッタ皮下注群には食後にアセトアミノフェン1000mgを併用投与した。本剤群では、ベースラインと比べアセトアミノフェンのAUC<sub>0-5h</sub>はほとんど変化しなかった。また、アセトアミノフェンのC<sub>max</sub>のわずかな低下、t<sub>max</sub>のわずかな遅延が認められた。バイエッタ皮下注群では、ベースラインと比べアセトアミノフェンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-5h</sub>の低下、t<sub>max</sub>の遅延が認められた<sup>16)</sup>。(外国人での成績)

投与群	n	ベースラインに対するAUC <sub>0-5h</sub> 比[90%CI]	ベースラインに対するC <sub>max</sub> 比[90%CI]	t <sub>max</sub> (h)	
				ベースライン <sup>a)</sup> [範囲]	14週時[範囲]
本剤	空腹時	0.96 [0.84, 1.10]	0.84 [0.72, 0.99]	0.98 [0.25, 3.0]	1.4 [0.25, 3.0]
	食後	0.96 [0.84, 1.09]	0.95 [0.81, 1.11]	0.90 [0.25, 3.4]	1.3 [0.25, 5.2]
バイエッタ	食後	0.80 [0.70, 0.92]	0.79 [0.66, 0.93]	0.87 [0.25, 1.8]	2.0 [0.25, 5.2]

AUC<sub>0-5h</sub>比、C<sub>max</sub>比: 最小二乗幾何平均値、t<sub>max</sub>: 算術平均値

a) ベースラインは投与開始3日前に評価した。

### (2) リシノプリル

バイエッタ皮下注投与後にリシノプリルを投与したとき、リシノプリルのt<sub>max</sub>は遅延したが、C<sub>max</sub>及びAUCは変化しなかった<sup>17)</sup>。(バイエッタ皮下注のデータ、外国人での成績)

### (3) ジゴキシシン

バイエッタ皮下注投与後にジゴキシシンを投与したとき、ジゴキシシンのC<sub>max</sub>は低下しt<sub>max</sub>は遅延したが、AUCは変化しなかった<sup>18)</sup>。(バイエッタ皮下注のデータ、外国人での成績)

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第III相比較試験

経口血糖降下薬単剤(ビグアナイド系薬剤)又は2剤(ビグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤)を服用し十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者427例(本剤投与群:215例、インスリン群:212例)に、本剤2.0mgを週1回又はインスリン群を1日1回皮下に追加投与した。

主要評価項目は、投与開始時(ベースライン)から投与26週時までのHbA<sub>1c</sub>の変化量とした。その結果、HbA<sub>1c</sub>変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、本剤投与群-1.11%±0.06%、インスリン群-0.68%±0.06%であった。HbA<sub>1c</sub>変化量の群間差は-0.43%±0.08%(95%信頼区間:-0.59%,-0.26%)であり、群間差の95%信頼区間の上限が0.4%未満であることから、本剤のインスリン群に対する非劣性が示された。

体重の変化量(ベースラインから26週後、最小二乗平均値±標準誤差)は本剤投与群で-1.67±0.17kgと減少したのに対し、インスリン群で0.34±0.17kgと増加した。

本剤投与群215例中、投与後26週間で低血糖症は21例(9.8%)に

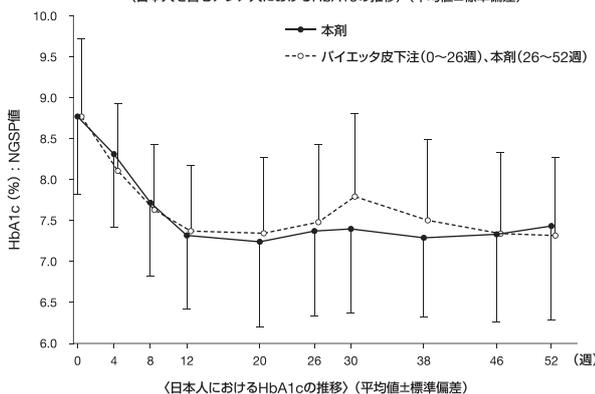
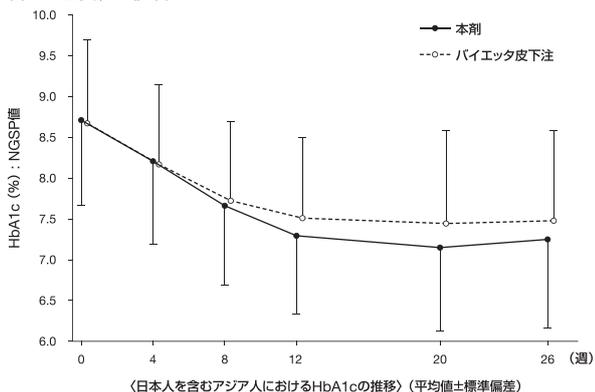
認められ、第三者の手助けを必要とした低血糖症は認められなかった。なお、本試験ではスルホニルウレア剤を本剤開始前に中止している<sup>19)</sup>。

投与後26週間の副作用発現頻度は、本剤投与群で58.6% (126/215例)及びインスリングルタミン群で15.6% (33/212例)であった。主な副作用は注射部位硬結(本剤投与群27.0% [58/215例]、インスリングルタミン群1.4% [3/212例])及び悪心(本剤投与群11.2% [24/215例]、インスリングルタミン群1.9% [4/212例])であった。[11.1.1参照]

### 17.1.2 アジア地域での第III相比較試験

本試験は日本、中国、韓国、インド及び台湾で実施した国際共同試験で、経口血糖降下薬単剤(スルホニルウレア剤、ピグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤)又はこれらの経口血糖降下薬を2種類併用で服用し効果不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤2.0mgを週1回又はバイエッタ皮下注10 $\mu$ gを1日2回皮下投与した。無作為割付された後、1回以上治験薬を投与された被験者は678例(本剤投与群: 340例、バイエッタ皮下注群: 338例)であり、そのうち日本人の割合は22.9% [155例(本剤投与群: 78例、バイエッタ皮下注群: 77例)]であった。主要評価項目は、投与開始時(ベースライン)から投与26週時までのHbA<sub>1c</sub>の変化量とした。その結果、HbA<sub>1c</sub>変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、本剤投与群-1.43%±0.07%、バイエッタ皮下注群-1.12%±0.07%であった。HbA<sub>1c</sub>変化量の群間差は-0.31%±0.09% (95%信頼区間: -0.49%、-0.14%)であり、群間差の95%信頼区間の上限が0.4%未満であることから、本剤投与群のバイエッタ皮下注群に対する非劣性が示された。

なお、日本人被験者には26週から52週まで本剤を投与する継続投与期間を設定し、136例(本剤投与群: 74例、バイエッタ皮下注群: 62例)が移行した。



空腹時血糖値の変化量(ベースラインから26週後、最小二乗平均値±標準誤差)は、本剤投与群-40.57±2.36mg/dL、バイエッタ皮下注群-23.90±2.45mg/dLであり、投与群間に統計学的有意差が認められた(p<0.001)。体重の変化量(ベースラインから26週後、最小二乗平均値±標準誤差)は本剤投与群-1.63±0.16kg、バイエッタ皮下注群-2.45±0.16kgであり、本剤投与群と比べバイエッタ皮下注群で統計学的に有意に大きかった(p<0.001)。

本剤投与群340例中、投与後26週間で低血糖症はスルホニルウレア剤を併用した59/264例(22.3%)、スルホニルウレア剤を併用しなかった4/76例(5.3%)に認められ、第三者の手助けを必要とした低血糖症は認められなかった<sup>20),21)</sup>。

投与後26週間の副作用発現頻度は、本剤投与群で42.6% (145/340例)及びバイエッタ皮下注群で45.6% (154/338例)であった。

主な副作用は悪心(本剤投与群9.1% [31/340例]、バイエッタ皮下注群23.7% [80/338例])、嘔吐(本剤投与群7.1% [24/340例]、バイエッタ皮下注群9.8% [33/338例])、下痢(本剤投与群6.2% [21/340例]、バイエッタ皮下注群5.3% [18/338例])及び注射部位硬結(本剤投与群10.0% [34/340例]、バイエッタ皮下注群0.6% [2/338例])であった。

日本人被験者における投与後52週間の副作用発現頻度は、本剤投与群で60.3% (47/78例)であった。主な副作用は注射部位硬結34.6% (27/78例)、悪心15.4% (12/78例)及び嘔吐14.1% (11/78例)であった。[11.1.1参照]

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

本剤の有効成分であるエキセナチドは化学合成されたペプチドで、トカゲ(Heloderma Suspectum)由来のエキセンディン-4 (Exendin-4)と同じ39個のアミノ酸配列を有し、そのN末端配列がヒトGLP-1と異なることから、内因性ペプチド分解酵素であるジペプチジルペプチダーゼ-4による分解に抵抗性を示し、作用が持続する。本剤は、このエキセナチドを生分解性のd,l-ラクチド・グリコリド共重合体(50:50) (PLGA)のマイクロ粒子内に包埋することにより、1週間に1回の皮下投与で、エキセナチドを1日2回皮下投与する製剤(バイエッタ皮下注)と同様な効果を示すよう設計された徐放性製剤である。

### 18.2 GLP-1受容体アゴニスト作用

エキセナチドは、*in vitro*試験において内因性GLP-1と同様にGLP-1受容体に結合し、細胞内cAMPを増加させるGLP-1アゴニスト活性を示した<sup>22)</sup>。

### 18.3 血糖上昇抑制作用

#### 18.3.1 血糖降下作用

日本人2型糖尿病患者を対象とした10週間の試験において、0.8<sup>注)</sup>及び2.0mgの本剤を週1回反復皮下投与した。投与開始時(ベースライン)から投与10週時までのHbA<sub>1c</sub>変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ群で-0.4±0.3%、本剤0.8mg<sup>注)</sup>群で-1.0±0.7%、本剤2.0mg群で-1.5±0.7%であった。空腹時血糖値変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ群で-20.5±20.4mg/dL、本剤0.8mg<sup>注)</sup>群で-25.2±10.9mg/dL、本剤2.0mg群で-50.8±27.8mg/dLであった。また、食事負荷試験の結果、食後2時間の血糖値の変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ群で-8.8±26.9mg/dL、本剤0.8mg<sup>注)</sup>群で-50.0±41.1mg/dL、本剤2.0mg群で-59.7±26.8mg/dLであった<sup>9)</sup>。

糖尿病モデルであるZDFラット(Zucker diabetic fatty (ZDF)/Gmi<sup>TM</sup>- (fa/fa))を用いた単回皮下投与試験において、本剤は1カ月後の空腹時血糖値及びHbA<sub>1c</sub>を溶媒対照群に比し有意に改善し、本剤の作用が持続することが確認された<sup>23)</sup>。

注)本剤の承認された用法・用量は、エキセナチドとして、2mgを週に1回皮下投与である。

#### 18.3.2 グルコース依存性血糖降下作用

糖尿病疾患モデルマウス(db/db及びob/ob)を用いた*in vivo*試験において、エキセナチドは血糖降下作用を示し、血中グルコース濃度の投与前値と投与前後の変化量に相関が認められた<sup>24)</sup>。

#### 18.3.3 グルコース応答性インスリン分泌作用

ラット膵島細胞を用いた*in vitro*インスリン分泌能試験において、エキセナチドは低グルコースレベルでは作用を示さず、高グルコースレベルで認められるインスリン分泌を増強した<sup>25)</sup>。また、糖尿病モデルラットを用いた*in vivo*反復投与試験において、エキセナチドは摂餌量を同等にした対照群に比し膵β細胞重量に有意な変化を示さなかったが、インスリン感受性を有意に改善し、膵β細胞重量とインスリン感受性との積(インスリン感受性で補正した膵β細胞量)を有意に増加した<sup>26)</sup>。更に糖尿病モデルラットを用いた*in vivo*反復投与試験において、エキセナチドは溶媒対照群に比し、血漿中Cペプチドを有意に増加した<sup>23)</sup>。同様に、ZDFラットを用いた本剤の単回投与試験において、投与1カ月後でもインスリン感受性の改善及び血漿中Cペプチドの増加が確認された<sup>27)</sup>。

#### 18.3.4 グルカゴン分泌抑制作用

ラットを用いた*in vivo*高血糖クランプ試験において、エキセナチドは溶媒対照群に比し、グルカゴン分泌を有意に抑制した<sup>28)</sup>。

### 18.3.5 胃内容物排出遅延作用

ラットを用いた *in vivo* 胃内容物排出試験において、エキセナチドは用量に依存した胃内容物排出遅延作用を示した<sup>29)</sup>。

### 18.4 体重減少作用

ラットを用いた *in vivo* 反復投与試験において、エキセナチドは摂餌量を抑制し、溶媒投与群に比し有意な体重減少を示した<sup>26)</sup>。ZDFラットを用いた本剤の単回投与試験においても用量依存的に摂餌量は低下し、投与10日後での体重減少が確認された<sup>27)</sup>。

### 18.5 インスリン抵抗性改善作用

ラットにエキセナチドを反復投与した後に実施した *in vivo* 正常血糖高インスリンクランプ試験において、エキセナチドはグルコース注入速度/血漿中インスリン濃度比を溶媒対照群に比し有意に上昇させ、インスリン抵抗性改善作用を示した<sup>26)</sup>。同様な作用は、ZDFラットを用いた本剤の単回投与試験において、投与1カ月後でも確認された<sup>27)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

### 一般的名称

エキセナチド(Exenatide)(JAN)

### 化学名

L-histidylglycyl-L-glutamylglycyl-L-threonyl-L-phenylalanyl-L-threonyl-L-seryl-L-aspartyl-L-leucyl-L-seryl-L-lysyl-L-glutamyl-L-methionyl-L-glutamyl-L-glutamyl-L-glutamyl-L-alanyl-L-valyl-L-arginyl-L-leucyl-L-phenylalanyl-L-isoleucyl-L-glutamyl-L-tryptophanyl-L-leucyl-L-lysyl-L-asparaginylglycylglycyl-L-prolyl-L-seryl-L-serylglycyl-L-alanyl-L-prolyl-L-prolyl-L-prolyl-L-serinamide

### 分子式

C<sub>184</sub>H<sub>282</sub>N<sub>50</sub>O<sub>60</sub>S

### 分子量

4186.57

### 性状

本品は白色の粉末である。水及びジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールに溶けにくく、アセトニトリル及びエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

### 化学構造式

H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Ala-  
1 5 10 15  
Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-  
20 25 30 35  
Pro-Ser-NH<sub>2</sub>  
39

## 20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避け、2～8℃の冷蔵で遮光保存すること。

20.2 やむを得ず室温で保存する場合は、30℃以下で遮光して保存し、4週間以内に使用すること。針詰まりが生じるおそれがあるので、30℃を超える場所で保存しないこと。

## 22. 包装

[1キット(注射針(23G)付きペン×1)]

## 23. 主要文献

- 1) 社内資料(血液-胎盤関門通過性 動物実験)
- 2) 社内資料(乳汁中への移行 動物実験)
- 3) Soon D, et al. J Clin Pharmacol. 2006;46(10):1179-1187
- 4) Kothare PA, et al. Int J Clin Pharmacol Ther. 2007;45(2):114-120
- 5) Calara F, et al. Clin Ther. 2005;27(2):210-215
- 6) Fineman M, et al. Clin Pharmacokinet. 2011;50(1):65-74

7) Iwamoto K, et al. Endocr J. 2009;56(8):951-962

8) 社内資料(26週間反復投与データ(第III相比較試験：GWBX試験))

9) 社内資料(投与部位による薬物動態)

10) 社内資料(代謝(参考 *in vitro*))

11) Copley K, et al. Curr Drug Metab. 2006;7(4):367-374

12) 社内資料(腎機能障害患者における薬物動態)

13) Linnebjerg H, et al. Br J Clin Pharmacol. 2007;64(3):317-327

14) Linnebjerg H, et al. Int J Clin Pharmacol Ther. 2011;49(2):99-108

15) Kothare PA, et al. BMC Clin Pharmacol. 2012;12:8. doi: 10.1186/1472-6904-12-8

16) 社内資料(薬物相互作用(胃内容物排出遅延作用：外国人での成績))

17) 社内資料(薬物動態学的相互作用 リシノプリル併用(外国人))

18) Kothare PA, et al. J Clin Pharmacol. 2005;45(9):1032-1037

19) Inagaki N, et al. Clin Ther. 2012;34(9):1892-1908

20) Ji L, et al. J Diabetes Investig. 2013;4(1):53-61

21) Onishi Y, et al. J Diabetes Investig. 2013;4(2):182-189

22) Göke R, et al. J Biol Chem. 1993;268(26):19650-19655

23) 社内資料：薬効薬理試験(ラット)

24) Young AA, et al. Diabetes. 1999;48(5):1026-1034

25) Parkes DG, et al. Metabolism. 2001;50(5):583-589

26) Gedulin BR, et al. Endocrinology. 2005;146(4):2069-2076

27) Gedulin BR, et al. Diabetologia. 2005;48:1380-1385

28) 社内資料：グルカゴン分泌抑制作用(ラット)

29) 社内資料：胃内容物排出遅延作用(ラット)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

TEL 0120-189-115

<https://www.astrazeneca.co.jp>

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元(輸入)

**アストラゼネカ株式会社**  
大阪市北区大深町3番1号

®：アストラゼネカグループの登録商標です。  
© AstraZeneca 2013

**AstraZeneca** 

日本標準商品分類番号	872499
承認番号	22200AMX00236000
販売開始	2010年6月

\* 2019年5月改訂(第1版)

貯 法：凍結を避け、2～8℃に保存  
有効期間：製造後30ヵ月

ヒトGLP-1 アナログ注射液  
リラグルチド(遺伝子組換え)

劇薬  
処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

**ビクトーザ<sup>®</sup>皮下注18mg**

Victoza<sup>®</sup> Subcutaneous Injection 18mg

(注)注意—医師等の処方箋により使用すること



## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、1型糖尿病患者〔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。〕
- 2.3 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。〕

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

1筒(3mL)

有効成分	リラグルチド(遺伝子組換え)	18.0mg
添加剤	リン酸水素二ナトリウム二水和物	4.26mg
	フェノール	16.5mg
	プロピレングリコール	42.0mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量

本剤は出芽酵母を用いて製造される。

### 3.2 製剤の性状

剤形・性状	注射液 本剤は無色澄明の液であり、濁りを認めない。
pH	7.90～8.40
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.9～1.1

## 4. 効能又は効果

### 2型糖尿病

### 5. 効能又は効果に関連する注意

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、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。

### \*6. 用法及び用量

通常、成人には、リラグルチド(遺伝子組換え)として、0.9mgを維持用量とし、1日1回朝又は夕に皮下注射する。ただし、1日1回0.3mgから開始し、1週間以上の間隔で0.3mgずつ増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減し、1日0.9mgで効果が不十分な場合には、1週間以上の間隔で0.3mgずつ最高1.8mgまで増量できる。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は、1日1回朝又は夕に投与するが、投与は可能な限り同じ時刻に行うこと。

\*7.2 胃腸障害の発現を軽減するため、低用量より投与を開始し、用量の漸増を行うこと。

良好な忍容性が得られない患者では減量を考慮し、さらに症状が持続する場合は、休薬を考慮すること。1～2日間の減量又は休薬で症状が消失すれば、減量前又は休薬前の用量の投与を再開できる。

### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はインスリンの代替薬ではない。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、インスリンから本剤に切り替え、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。

- 8.2 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、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- 8.3 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。〔9.1.4、11.1.1参照〕
- 8.4 低血糖症状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には注意すること。〔11.1.1参照〕
- 8.5 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。〔9.1.2、11.1.2参照〕
- 8.6 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等、慎重に対応すること。〔9.1.2、11.1.2参照〕
- 8.7 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。〔15.2参照〕
- 8.8 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
  - ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
  - ・全ての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。
- 8.9 本剤とDPP-4阻害剤はいずれもGLP-1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。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者  
腸閉塞を起こすおそれがある。〔11.1.3参照〕

9.1.2 膵炎の既往歴のある患者  
〔8.5、8.6、11.1.2参照〕

9.1.3 糖尿病胃不全麻痺、炎症性腸疾患等の胃腸障害のある患者  
十分な使用経験がなく、胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。

9.1.4 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者  
〔8.3、11.1.1参照〕

#### \*9.5 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を使用すること。

ラットにおいて最大臨床用量である1.8mg投与時の約18.3倍の曝露量に相当する1.0mg/kg/日で早期胚死亡の増加、ウサギにおいて最大臨床用量である1.8mg投与時の約0.76倍の曝露量に相当する0.05mg/kg/日で母動物の摂餌量減少に起因するものと推測される胎児の軽度の骨格異常が認められている。

### 9.6 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こと。

ラットで乳汁中への移行が報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、胃腸障害及び低血糖が発現しやすい。

特に糖尿病用薬との併用時には低血糖発現リスクが高くなるおそれがある。[16.6.3参照]

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 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 SGLT2阻害剤 インスリン製剤 等 [11.1.1参照]	低血糖症の発現に注意し、定期的な血糖測定を行うこと。特に、スルホニルウレア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ため、これらの薬剤の減量を検討すること。 スルホニルウレア剤と本剤の併用時に両剤の投与タイミングを朝とした場合は、低血糖が発現する可能性が高くなることがある。	血糖降下作用が増強される。

## 11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 低血糖(頻度不明)

脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等の低血糖症状があらわれることがある。また、重篤な低血糖症状があらわ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には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。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こと。また、患者の状態に応じて、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を減量するなど適切な処置を行うこと。[8.3、8.4、9.1.4、10.2、17.1.1-17.1.5参照]

#### 11.1.2 膵炎(頻度不明)

嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、急性膵炎と診断された場合は、本剤の投与を中止し、再投与は行わないこと。なお海外にて、非常にまれであるが壊死性膵炎の報告がある。[8.5、8.6、9.1.2参照]

#### 11.1.3 腸閉塞(頻度不明)

高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.1参照]

## \* 11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	0.2~1%未満	頻度不明
感染症			胃腸炎	
血液及びリンパ系障害			貧血	
内分泌障害		甲状腺腫瘍		
代謝及び栄養障害		食欲減退	高脂血症	脱水
神経系障害			頭痛、浮動性めまい、感覚鈍麻、味覚異常	
眼障害		糖尿病性網膜症		
心臓障害			心室性期外収縮	心拍数増加 <sup>(注1)</sup>
血管障害			高血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽	
胃腸障害	便秘、悪心	下痢、腹部不快感、消化不良、腹部膨満、嘔吐、腹痛	胃食道逆流性疾患、胃炎、おくび	鼓腸
肝胆道系障害			肝機能異常	胆嚢炎、胆石症
皮膚及び皮下組織障害			じん麻疹、そう痒症、紅斑、湿疹、発疹	
全身障害及び投与部位状態		注射部位反応(紅斑、発疹、内出血、疼痛等)	倦怠感、胸痛	
臨床検査 <sup>(注2)</sup>		膵酵素(リパーゼ、アミラーゼ等)増加	ALT増加、AST増加、体重減少	

注1)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こと。

注2)これらの臨床検査値の変動に関連した症状は認められなかった。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤投与時の注意

#### 14.1.1 投与時

(1) 本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。

本剤はA型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。

(2) 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

(3) 1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

#### 14.1.2 投与部位

皮下注射は、腹部、大腿、上腕に行う。

注射場所は毎回変更し、前回の注射場所より2~3cm離すこと。

#### 14.1.3 投与経路

静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

#### 14.1.4 その他

(1) 本剤は他の製剤との混合により、成分が分解するおそれがあるため、本剤と他の製剤を混合しないこと。

(2) 注射後は必ず注射針を外すこと。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。

針を付けたままにすると、液漏れや針詰まりにより正常に注射できないおそれがある。また、薬剤の濃度変化や感染症の原因となることがある。

(3) カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

(4) カートリッジに薬液を補充してはならない。

(5) カートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

本剤とワルファリンとの薬物相互作用は検討していない。併用する際にはPT-INR等のモニタリングの実施等を考慮すること。類薬でワルファリンとの併用時にPT-INR増加の報告がある。

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

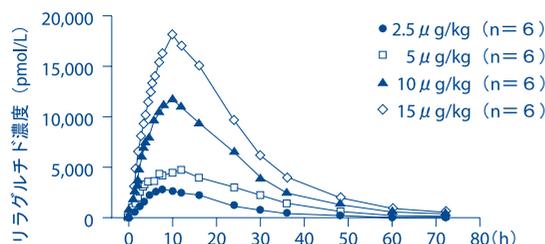
ラット及びマウスにおける2年間がん原性試験において、非致死性の甲状腺C細胞腫瘍が認められた。血中カルシトニン値上昇、甲状腺腫、甲状腺新生物等の甲状腺関連の有害事象が臨床試験において報告されている。なお、国内外で実施された臨床試験プログラムにおいて、甲状腺に関連する有害事象の発現頻度は、本剤投与群(3.3件/100人・年)及びプラセボ群(3.0件/100人・年)で同程度であった<sup>1)</sup>。甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。[8.7参照]

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 健康成人における単回皮下投与後の薬物動態

32例の健康日本人成人男子に本剤2.5、5、10及び15 $\mu$ g/kg(体重60kgとすると、本剤0.15、0.3、0.6及び0.9mgに相当)又はプラセボを単回皮下投与した。皮下投与された本剤は緩徐に吸収され( $t_{max}$ :7.5~11時間、中央値)、半減期10~11時間(平均値)で血漿中から消失した<sup>1)</sup>。



健康日本人成人男子における単回投与後の血漿中濃度(平均 $\pm$ SD)

#### 16.1.2 2型糖尿病患者における反復皮下投与後の薬物動態

15例の日本人2型糖尿病患者に、本剤5及び10 $\mu$ g/kg(体重60kgとすると、本剤0.3及び0.6mgに相当)又はプラセボを1週間に5 $\mu$ g/kgずつ漸増する投与方法にて1日1回14日間反復皮下投与した。最終投与後の $t_{max}$ は9~12時間(中央値)であり、半減期は14~15時間(平均値)であった。反復投与後の累積係数は1.6~1.8と算出された<sup>1)</sup>。

日本人2型糖尿病患者に本剤0.9mgを1日1回14週間投与した際の14週後の本剤濃度の平均値 $\pm$ 標準偏差は10.1 $\pm$ 4.2nmol/Lであった(42例)<sup>2)</sup>。272例の日本人2型糖尿病患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、本剤1.8mgを1日1回投与した際の定常状態における平均血漿中濃度(推定値)は、20.9nmol/Lであった<sup>16)</sup>。

### 16.2 吸収

本剤5 $\mu$ g/kg皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは、55 $\pm$ 37%であった(6例)<sup>3)</sup>(外国人データ)。

### 16.3 分布

本剤のヒト血漿に対する*in vitro*タンパク結合率は、0.1~1000nmol/L( $10^6$ ~ $10^{10}$ mol/L)の濃度範囲において、98.7~99.2%であった。また、ヒト血清アルブミン及び $\alpha$ -酸性糖タンパクに対する*in vitro*結合率は、それぞれ99.4%及び99.3%であった。

### 16.4 代謝

本剤は、GLP-1に比べて緩やかにDPP-4及び中性エンドペプチダーゼにより代謝されることが*in vitro*試験において示されている。

<sup>3</sup>Hでラベル化した本剤を健康成人に単回投与後、血漿中に検出されたラベル体は主に未変化体であった。その

他に2つの代謝物が検出され、全放射能の9%以下及び5%以下に相当した。

ヒト肝ミクロゾームにおいて、CYP分子種の薬物代謝酵素活性の本剤による阻害作用を検討した結果、最高100 $\mu$ mol/Lの濃度まで、CYP分子種(CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4)に対する本剤の阻害作用は認められないか、非常に弱いものであった[50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)>100 $\mu$ mol/L](外国人データ)。

### 16.5 排泄

<sup>3</sup>Hでラベル化した本剤を健康成人に単回投与後、尿及び糞中に未変化体は検出されなかった。本剤の関連代謝物として排泄された放射能の排泄率は、総放射能に対して尿中で6%、糞中で5%であった。これらは3種類の代謝物であり、投与後6~8日までに尿又は糞中に排泄された(外国人データ)。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎機能障害被験者における薬物動態

腎機能障害の程度の異なる外国人被験者[クレアチニンクリアランス(Ccr)による分類]における本剤0.75mg単回皮下投与後の薬物動態を、腎機能が正常な被験者(Ccr 80mL/min超)と比較検討した結果を以下に示す<sup>4)</sup>(外国人データ)。

腎機能	AUC <sub>0-inf</sub>	C <sub>max</sub>
	比の推定値 [90%信頼区間]	比の推定値 [90%信頼区間]
軽度/正常 (軽度: Ccr 50超~80mL/min)	0.67 [0.54;0.85]	0.75 [0.57;0.98]
中等度/正常 (中等度: Ccr 30超~50mL/min)	0.86 [0.70;1.07]	0.96 [0.74;1.23]
重度/正常 (重度: Ccr 30mL/min以下)	0.73 [0.57;0.94]	0.77 [0.57;1.03]
末期/正常 (末期: 血液透析を必要とする被験者)	0.74 [0.56;0.97]	0.92 [0.67;1.27]

被験者数: 正常6例、軽度6例、中等度7例、重度5例、末期6例

注: 比の推定値及び90%信頼区間は、年齢及び体重で調整した。

#### 16.6.2 肝機能障害被験者における薬物動態

肝機能障害の程度の異なる外国人被験者[Child-Pugh scoresに基づく分類]における本剤0.75mg単回皮下投与後の薬物動態を、肝機能が正常な被験者と比較検討した結果を以下に示す<sup>5)</sup>(外国人データ)。

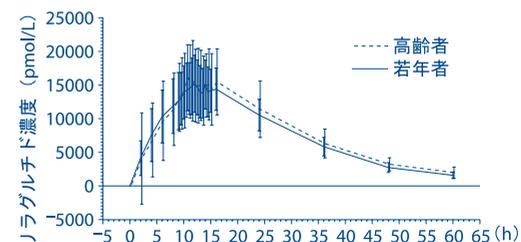
肝機能	AUC <sub>0-inf</sub>	C <sub>max</sub>
	比の推定値 [90%信頼区間]	比の推定値 [90%信頼区間]
軽度/正常 (軽度: Child-Pugh分類A)	0.77 [0.53;1.11]	0.89 [0.65;1.21]
中等度/正常 (中等度: Child-Pugh分類B)	0.87 [0.60;1.25]	0.80 [0.59;1.09]
重度/正常 (重度: Child-Pugh分類C)	0.56 [0.39;0.81]	0.71 [0.52;0.97]

被験者数: 正常6例、軽度6例、中等度6例、重度6例

注: 比の推定値及び90%信頼区間は、年齢、性及び体重で調整した。

#### 16.6.3 高齢者における薬物動態

本剤1mg単回投与後の薬物動態を健康な若年者(21~45歳:平均年齢33歳)及び高齢者(65~83歳:平均年齢69歳)で比較した。若年者及び高齢者における本剤の曝露は同程度であった[AUC<sub>0-t</sub>の比(高齢者/若年者)と90%信頼区間:0.94[0.84;1.06]]<sup>6)</sup>(外国人データ)。<sup>9.8参照</sup>



若年者及び高齢者における単回投与後の血漿中濃度(平均 $\pm$ SD)

## 16.7 薬物相互作用

本剤の薬物相互作用の検討には、溶解性及び膜透過性の異なる薬剤を用いた。本剤1.8mg又はプラセボ反復投与後の定常状態において、パラセタモール、アトルバスタチン、グリセオフルビン、リシノプリル及びジゴキシンとの単回投与後の薬物動態を比較検討した結果を下表に示す。また、経口避妊薬中のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルについても同様に検討した結果を表に示す(外国人データ)。

経口薬	投与量	N	AUC <sub>0-∞</sub> 比		C <sub>max</sub> 比		t <sub>max</sub> 差(h)	
			[90%信頼区間]	[90%信頼区間]	[90%信頼区間]	[90%信頼区間]		
パラセタモール	1.0g	18	1.04[0.97;1.10]	0.69[0.56;0.85]	0.25[0.00;1.54]			
アトルバスタチン	40mg	42	0.95[0.89;1.01]	0.62[0.53;0.72]	1.25[1.00;1.50]			
グリセオフルビン	500mg	22	1.10[1.01;1.19]	1.37[1.24;1.51]	0.00[-7.00;2.00]			
リシノプリル	20mg	40	0.85[0.75;0.97]	0.73[0.63;0.85]	2.00[2.00;3.00]			
ジゴキシン	1mg	27	0.84[0.72;0.98] <sup>※</sup>	0.69[0.60;0.79]	1.125[0.50;1.25]			
エチニルエストラジオール	0.03mg	21	1.06[0.99;1.13]	0.88[0.79;0.97]	1.50[1.00;2.50]			
レボノルゲストレル	0.15mg	14	1.18[1.04;1.34]	0.87[0.75;1.00]	1.50[0.50;2.00]			

比：本剤/プラセボ、差：本剤-プラセボ

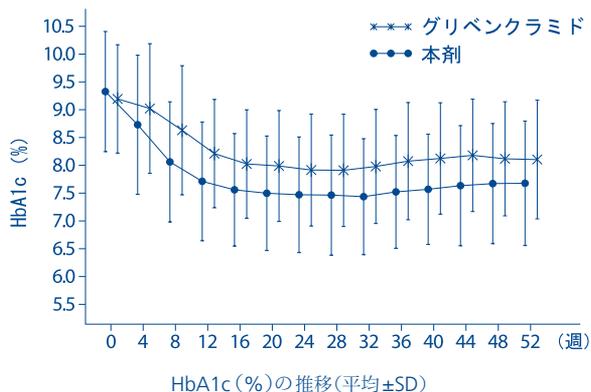
注：AUC<sub>0-72h</sub>

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 単独療法(国内第Ⅲ相試験)

食事療法又は食事療法に加え経口糖尿病薬単剤投与にて治療中の2型糖尿病患者400例を対象とし、本剤1日0.9mg(268例)又はグリベンクラミド1日1.25~2.5mg(132例)を52週投与した。本剤は、毎週0.3mgずつ漸増し、0.9mgまで増量した。プライマリーエンドポイントである投与後24週のHbA1cを指標とした血糖コントロールに関して、本剤のグリベンクラミドに対する非劣性が検証された(非劣性マージン：0.4%)。投与後24週のHbA1cが治療目標である6.9%未満を達成した被験者の割合は、本剤投与群で26.9%、グリベンクラミド投与群で10.6%であった。その他の結果は下表のとおりであった<sup>7)</sup>。



項目	投与開始前の平均	投与群	投与後24週		群差(95%信頼区間)
			N	最小二乗平均(標準誤差)	
HbA1c (%)	9.30	本剤	263	7.38(0.07)	-0.51 (-0.72,-0.31)
		グリベンクラミド	130	7.90(0.10)	
FPG (mg/dL)	202.6	本剤	261	137.2(1.9)	-12.9 (-18.2,-7.5)
		グリベンクラミド	130	150.1(2.5)	
AUC <sub>PG,0-3h</sub> (h•mg/dL)	888.63	本剤	243	577.54(9.53)	-93.05 (-119.61,-66.50)
		グリベンクラミド	119	670.60(12.69)	

投与開始前から投与後24週までの体重の変化量は、本剤投与群において-0.92kg、グリベンクラミド投与群において0.99kgであった<sup>7)</sup>。

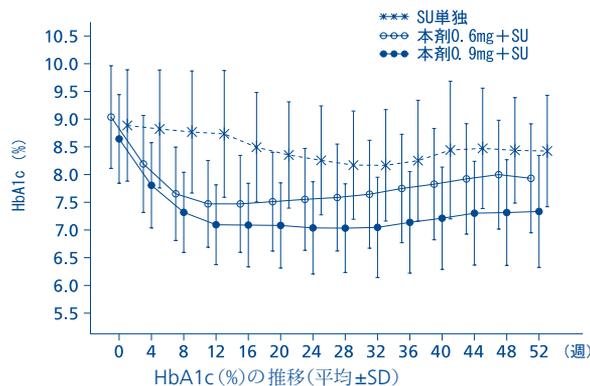
投与後52週までの重大でない低血糖(血糖値<56mg/dL)の発現は、グリベンクラミド群(1.10<sup>※</sup>)に比べて、本剤投与群(0.19<sup>※</sup>)で低かった(注：被験者1人1年間あたりの低血糖発現件数<sup>8)</sup>)。[11.1.1参照]

#### 17.1.2 スルホニルウレア剤(SU剤)との併用療法(国内第Ⅲ相試験)

グリベンクラミド、グリクラジド又はグリメピリドにて治療中の2型糖尿病患者264例を対象とし、本剤1日

0.6mg(88例)、0.9mg(88例)又はプラセボ(88例)を朝又は夕に、投与中のSU剤と併用して52週投与した。プライマリーエンドポイントである投与後24週のHbA1cを指標とした血糖コントロールに関して、本剤0.9mgとSU剤との併用療法のSU剤単独療法に対する優越性が検証された(p<0.0001)。

本剤0.9mgとSU剤の併用療法とSU剤単独療法との間に有意差が認められたため、本剤0.6mgとSU剤の併用療法とSU剤との併用療法との比較を実施し、本剤0.6mgとSU剤との併用療法についてもSU剤単独療法に対する優越性が認められた(p<0.0001)。投与後24週のHbA1cが治療目標である6.9%未満を達成した被験者の割合は、本剤0.6mg+SU併用療法群で23.9%、本剤0.9mg+SU併用療法群で46.6%、SU単独療法群で4.5%であった。その他の結果は下表のとおりであった<sup>9)</sup>。



項目	投与開始前の平均	投与群	投与後24週		群差(95%信頼区間)
			N	最小二乗平均(標準誤差)	
HbA1c (%)	8.84	本剤0.6mg+SU	86	7.41(0.11)	-1.02 (-1.27,-0.77)
		本剤0.9mg+SU	87	7.14(0.11)	
		SU剤単独	88	8.43(0.11)	
FPG (mg/dL)	171.1	本剤0.6mg+SU	85	132.2(3.5)	-26.4 (-34.5,-18.2)
		本剤0.9mg+SU	86	126.2(3.5)	
		SU剤単独	87	158.5(3.5)	
AUC <sub>PG,0-3h</sub> (h•mg/dL)	767.28	本剤0.6mg+SU	83	614.58(14.75)	-111.15 (-147.61,-74.68)
		本剤0.9mg+SU	84	575.50(15.01)	
		SU剤単独	71	725.72(15.71)	

投与開始前から投与後24週までの体重の変化量は、本剤0.6mg+SU併用療法群において0.06kg、本剤0.9mg+SU併用療法群において-0.37kg、SU単独療法群において-1.12kgであった<sup>9)</sup>。

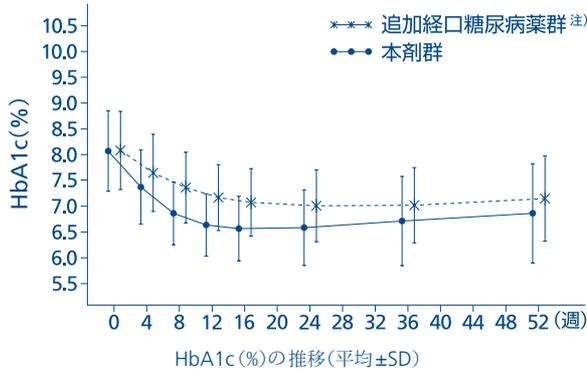
投与後52週までの重大でない低血糖(血糖値<56mg/dL)の発現において、本剤とSU剤との併用療法群とSU単独療法群との間に差は認められなかった(被験者1人1年間あたりの低血糖発現件数：本剤0.6mg+SU併用療法群1.44、本剤0.9mg+SU併用療法群1.37、SU単独療法群1.29)<sup>10)</sup>。[11.1.1参照]

#### 17.1.3 経口糖尿病薬との併用療法(国内第Ⅲ相試験)

経口糖尿病薬(速効型インスリン分泌促進剤、メトホルミン、α-グルコシダーゼ阻害剤又はチアゾリジン系薬剤)単剤にて治療中の2型糖尿病患者360例を対象とし、前治療の経口糖尿病薬を層別因子として無作為割り付けを行い、本剤1日0.9mg(240例)又は追加の経口糖尿病薬(前治療と異なる機序による薬剤。国内で承認された効能又は効果、用法及び用量に従う)(120例)を、投与中の経口糖尿病薬と併用して52週間投与した。

投与後52週におけるHbA1cの変化量(平均±SD)は、本剤と経口糖尿病薬の併用療法(以下、本剤群)で-1.21±0.90% (ベースライン：8.1±0.8%)、経口糖尿病薬を追加した2剤併用療法(以下、追加経口糖尿病薬群)<sup>11)</sup>で、-0.95±0.74% (ベースライン：8.1±0.8%)

であった。投与後52週のHbA1cが治療目標である7.0%未満を達成した被験者の割合は、本剤群で64.9%、追加経口糖尿病薬群で45.8%であった<sup>11)</sup>。



注)追加経口糖尿病薬群における追加の経口糖尿病薬の内訳は、DPP-4阻害剤51例、メトホルミン30例、α-グルコシダーゼ阻害剤16例、スルホニルウレア剤14例、チアゾリジン系薬剤5例、速効型インスリン分泌促進剤4例であった。

本剤群における前治療の経口糖尿病薬別のHbA1cの変化量は以下のとおりであった<sup>12)</sup>。

HbA1c(%)	N	投与開始時	投与後52週までの変化量
速効型インスリン分泌促進剤	58	8.3 (0.8)	-1.18 (0.96)
メトホルミン	61	8.0 (0.7)	-1.02 (0.97)
α-グルコシダーゼ阻害剤	62	7.9 (0.8)	-1.23 (0.85)
チアゾリジン系薬剤	58	8.0 (0.8)	-1.41 (0.79)

平均(SD)

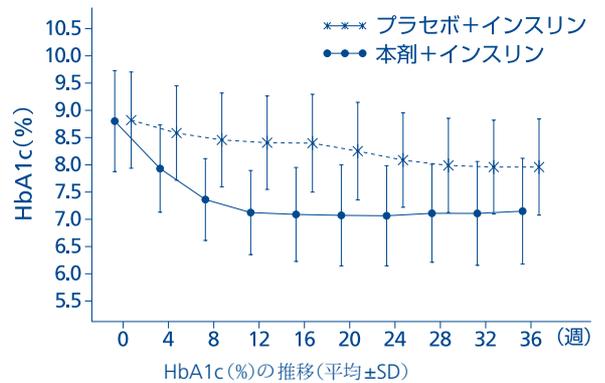
重大な低血糖は認められず、重大でない低血糖(血糖値<56mg/dL)の発現は少なく、52週間の投与期間中に、本剤群で240例中2例(0.8%) (α-グルコシダーゼ阻害剤併用:1例、チアゾリジン系薬剤併用:1例)に計7件、追加経口糖尿病薬群で120例中2例(1.7%) (速効型インスリン分泌促進剤+メトホルミン併用:1例、チアゾリジン系薬剤+メトホルミン併用:1例)に計2件報告された。重大でない低血糖の被験者1人1年間あたりの発現件数は、本剤群で0.03、追加経口糖尿病薬群で0.02であった<sup>11)</sup>。[11.1.1参照]

#### 17.1.4 インスリン製剤との併用療法(国内第III相試験)

インスリン製剤(Basalインスリン、混合型インスリン又はBasal-Bolus療法)にて治療中の2型糖尿病患者257例を対象とし、前治療のインスリン療法を層別因子として無作為割り付けを行い、本剤0.9mg(127例)又はプラセボ(130例)を1日1回、インスリン製剤と併用して36週間投与した。インスリン投与量は、投与開始後の最初の16週間では固定し、その後の20週間では自己測定による血糖値及び投与量調節ガイドラインに従って調節された。

プライマリーエンドポイントであるHbA1cのベースラインから投与後16週までの変化量に関して、本剤とインスリン(固定用量)の併用療法のインスリン単独療法(固定用量;プラセボ併用)に対する優越性が検証された[群差(本剤とインスリンの併用療法-インスリン単独療法)の推定値:-1.30% [95%信頼区間:-1.47;-1.13]、p<0.0001]。インスリン投与量を調節した期間を含む投与後36週の評価でも、本剤とインスリンの併用療法のインスリン単独療法に対する優越性が確認された[群差(本剤とインスリンの併用療法-インスリン単独療法)の推定値:-0.81% [95%信頼区間:-0.99;-0.63]、p<0.0001]。

投与後16週のHbA1cが治療目標である7.0%未満を達成した被験者の割合は、本剤とインスリンの併用療法で52.8%、インスリン単独療法で3.1%、投与後36週では、本剤とインスリンの併用療法で55.9%、インスリン単独療法で9.3%であった<sup>13)</sup>。



前治療のインスリン療法別のHbA1cの変化量は以下のとおりであった<sup>13)14)</sup>。

HbA1c(%)	N	投与開始時	投与後16週	投与後36週
本剤+インスリン併用	127	8.8 (0.9)	-1.73 (0.88)	-1.68 (0.92)
Basal	50	9.0 (0.9)	-1.87 (0.65)	-1.61 (0.86)
混合型インスリン	50	8.5 (1.0)	-1.61 (1.08)	-1.81 (1.02)
Basal-bolus	27	8.9 (0.9)	-1.68 (0.79)	-1.58 (0.82)
インスリン単独療法(プラセボ併用)	129	8.8 (0.9)	-0.43 (0.64)	-0.88 (0.75)
Basal	50	9.0 (0.9)	-0.41 (0.60)	-0.66 (0.81)
混合型インスリン	51	8.8 (1.0)	-0.53 (0.72)	-1.14 (0.67)
Basal-bolus	28	8.6 (0.8)	-0.31 (0.56)	-0.80 (0.65)

平均(SD)

重大な低血糖は認められなかった。重大でない低血糖(血糖値<56mg/dL)は、36週間の投与期間中に、本剤とインスリンの併用療法で127例中42例(33.1%) [Basalインスリン:50例中8例(16.0%)、混合型インスリン:50例中21例(42.0%)、Basal-Bolus療法:27例中13例(48.1%)]、インスリン単独療法で130例中36例(27.7%) [Basalインスリン:50例中4例(8.0%)、混合型インスリン:52例中23例(44.2%)、Basal-Bolus療法:28例中9例(32.1%)]で報告された。本剤とインスリンの併用療法で血糖コントロールにおける優越性が確認されたが、重大でない低血糖の発現に、本剤とインスリンの併用療法(1.2<sup>註</sup>)及びインスリン単独療法(1.3<sup>註</sup>)間で有意差は認められなかった[群比(本剤とインスリンの併用療法/インスリン単独療法)の推定値:0.94 [95%信頼区間:0.52;1.70]、注:被験者1人1年間あたりの発現件数]<sup>13)</sup>。[11.1.1参照]

#### \* 17.1.5 リラグルチド1.8mg/日の有効性及び安全性の検討

##### (1) 単独療法(国内第III相試験)

リラグルチド0.9mg/日による12週間(観察期間)の治療で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者466例を対象とし、本剤1日0.9mg(233例)又は本剤1日1.8mg(233例)を26週間投与した(主要期間)。本剤1.8mg群ではさらに26週間延長した(延長期間)。無作為割り付け後、本剤1.8mg群では1週間に0.3mgずつ、1.8mgまで漸増した。プライマリーエンドポイントである投与後26週のHbA1cの変化量について、本剤1.8mgの本剤0.9mgに対する優越性が検証された。

HbA1c(%)	N	無作為割り付け時	投与後26週までの変化量	群差(95%信頼区間)
本剤1.8mg	233	8.14 (1.02)	-0.23 (0.90)	-0.40
本剤0.9mg	233	8.10 (0.87)	0.17 (0.85)	(-0.55;-0.24)

平均(SD)

26週間の主要期間中、重大な低血糖は認められなかった。重大な又は血糖値確定低血糖<sup>註</sup>が本剤0.9mg群で1件報告された[注:重大な低血糖(米国糖尿病学会分類による)又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値(血漿)が56mg/dL未満の低血糖]<sup>15)</sup>。

##### (2) 経口糖尿病薬との併用療法(国内第III相試験)

経口糖尿病薬(メトホルミン、α-グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤、スルホニルウレア剤、SGLT-2阻害剤又は速効型インスリン分泌促進剤)単剤にて治療中

の2型糖尿病患者を対象とし、本剤1日1.8mg(273例)を投与中の経口糖尿病薬と併用して52週間投与した。併用した経口糖尿病薬別の投与後52週におけるHbA1cの変化量は、以下のとおりであった。

HbA1c(%)	N	投与開始時	投与後52週までの変化量
メトホルミン	47	8.30(0.90)	-2.09(0.98)
α-グルコシダーゼ阻害剤	41	8.30(1.05)	-1.90(1.09)
チアゾリジン系薬剤	42	8.15(0.94)	-1.84(0.80)
スルホニルウレア剤	42	8.44(1.08)	-1.56(0.93)
SGLT-2阻害剤	61	8.33(0.91)	-1.74(0.89)
速効型インスリン分泌促進剤	40	8.38(1.11)	-1.67(0.76)
平均(SD)			

重大な低血糖は認められなかった。重大な又は血糖値確定低血糖<sup>注</sup>が6例(スルホニルウレア剤併用:4例、チアゾリジン系薬剤併用:1例、速効型インスリン分泌促進剤併用:1例)に計13件報告された<sup>16)</sup>[注:重大な低血糖(米国糖尿病学会分類による)又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値(血漿)が56mg/dL未満の低血糖]。[11.1.1参照]

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

生体で分泌されるインクレチンホルモンであるグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)は、グルコース濃度依存的に膵β細胞からインスリンを分泌させる。本剤はヒトGLP-1アナログで、GLP-1受容体を介して作用することにより、cAMPを増加させ、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進させる。さらにグルコース濃度依存的にグルカゴン分泌を抑制する。

本剤は自己会合により緩徐に吸収されること、アルブミンと結合して代謝酵素(DPP-4及び中性エンドペプチダーゼ)に対する安定性を示すことで、作用が持続する<sup>17)18)19)</sup>。

### 18.2 血糖降下作用

18.2.1 2型糖尿病モデルであるob/obマウス及びdb/dbマウスにおいて、本剤投与により血漿中グルコース濃度が低下し、またdb/dbマウスにおいて膵臓のβ細胞容積を増加させた<sup>20)</sup>。

18.2.2 15例の日本人2型糖尿病患者に、本剤5及び10µg/kg(体重60kgとすると、0.3及び0.6mgに相当)又はプラセボを1週間に5µg/kgずつ漸増する投与方法にて1日1回14日間反復皮下投与した。反復投与後の血漿中グルコース濃度(AUC<sub>glucose,0-24h</sub>/24)は、プラセボ投与群に対して5µg/kg投与群で20%、10µg/kg投与群で31%低下した<sup>1)</sup>。

### 18.3 糖代謝改善作用

18.3.1 ZDFラットにおけるグルコース経口負荷(1g/kg)試験において、本剤は糖代謝を改善した<sup>21)</sup>。

18.3.2 15例の日本人2型糖尿病患者に、本剤5及び10µg/kg(体重60kgとすると、0.3及び0.6mgに相当)又はプラセボを1週間に5µg/kgずつ漸増する投与方法にて1日1回14日間反復皮下投与した。反復投与後の血漿中インスリン濃度(AUC<sub>insulin,0-24h</sub>/24)は、プラセボ投与群に対して5µg/kg投与群で23%、10µg/kg投与群で99%増加した<sup>1)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

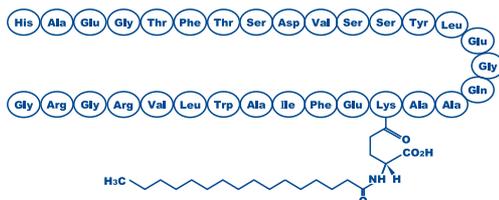
一般名: リラグルチド(遺伝子組換え) [命名法: JAN]

Liraglutide (Genetical Recombination) [命名法: JAN]

分子式: C<sub>172</sub>H<sub>265</sub>N<sub>43</sub>O<sub>51</sub>

分子量: 3751.20

構造式:



## 20. 取扱い上の注意

使用開始後は、キャップ等により遮光して室温に保管し、30日以内に使用すること。

## 22. 包装

1筒 3mL : 2本

## 23. 主要文献

- 1) 景山茂ほか: 内分泌・糖尿病科. 2007; 24(1): 95-104
- 2) 社内資料: 第II相臨床試験(NN2211-1334) (2010年1月20日承認、CTD2.7.2.3、5.3.5.1)
- 3) 社内資料: 第I相臨床試験(NN2211-1149) (2010年1月20日承認、CTD2.7.1.2)
- 4) 社内資料: 第I相臨床試験(NN2211-1329) (2010年1月20日承認、CTD2.7.2.3、2.7.6.14)
- 5) Flint A et al.: Br J Clin Pharmacol. 2010; 70(6): 807-14
- 6) Damholt B et al.: J Clin Pharmacol. 2006; 46: 635-41
- 7) Seino Y et al.: Curr Med Res Opin. 2010; 26(5): 1013-22
- 8) Kaku K et al.: J Diabetes Investig. 2011; 2(6): 441-7
- 9) Kaku K et al.: Diabetes Obes Metab. 2010; 12(4): 341-7
- 10) Seino Y et al.: J Diabetes Investig. 2011; 2(4): 280-6
- 11) Kaku K et al.: J Diabetes Investig. 2016; 7(1): 76-84
- 12) Kiyosue A et al.: J Diabetes Investig. 2018; 9(4): 831-9
- 13) Seino Y et al.: J Diabetes Investig. 2016; 7(4): 565-73
- 14) Kaneko S et al.: J Diabetes Investig. 2018; 9(4): 840-9
- 15) 社内資料: 第III相臨床試験(NN2211-4174)
- 16) 社内資料: 第III相臨床試験(NN9068-4183)
- 17) Holst JJ: Annu Rev Physiol. 1997; 59: 257-71
- 18) Knudsen LB et al.: J Med Chem. 2004; 47(17): 4128-34
- 19) Degn KB et al.: Diabetes. 2004; 53(5): 1187-94
- 20) Rolin B et al.: Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002; 283(4): E745-52
- 21) Sturis J et al.: Br J Pharmacol. 2003; 140: 123-32

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室  
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1  
Tel 0120-180363 (フリーダイヤル)

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**ノボ ノルディスク ファーマ株式会社**  
東京都千代田区丸の内2-1-1  
www.novonordisk.co.jp

ビクトーザ®、Victoza®及びペンニードル®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。

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 15mg アテオス

## 1.8 添付文書 (案)

日本イーライリリー株式会社

## 目次

1.8 添付文書 (案) .....	1
1.8.1 添付文書 (案) .....	1
1.8.2 効能又は効果 (案) 及びその設定根拠.....	8
1.8.2.1 効能又は効果 (案) .....	8
1.8.2.2 設定根拠.....	8
1.8.3 用法及び用量 (案) 並びにその設定根拠.....	9
1.8.3.1 用法及び用量 (案) .....	9
1.8.3.2 設定根拠.....	9
1.8.3.2.1 用法及び用量 (案) の設定根拠.....	9
1.8.3.2.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠.....	11
1.8.4 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠.....	12

## 1.8 添付文書 (案)

### 1.8.1 添付文書 (案)

マンジャロ皮下注 2.5mg アテオス、同 5mg アテオス、同 7.5mg アテオス、同 10mg アテオス、同 12.5mg アテオス及び同 15mg アテオスの添付文書 (案) を以下に示す。

20xx年xx月作成(第1版)

持続性 GIP/GLP-1 受容体作動薬  
チルゼパチド注射液

日本標準商品分類番号

87 2499

貯法: 2~8℃で保存  
有効期間: 24 ヶ月

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>

Mounjaro<sup>®</sup> Subcutaneous Injection ATEOS<sup>®</sup>

劇薬

処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

	2.5mg	5mg	7.5mg	10mg	12.5mg	15mg
承認番号						
販売開始	-	-	-	-	-	-

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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。]
- 2.3 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。]

4. 効能又は効果

2型糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

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、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。

6. 用法及び用量

通常、成人には、チルゼパチドとして週1回5mgを維持用量とし、皮下注射する。ただし、週1回2.5mgから開始し、4週間投与した後、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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は週1回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。

7.2 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こと。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こと。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)以上間隔を空けること。

7.3 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こと。

7.4 本剤投与による用量依存的な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こと。 [9.8参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はインスリンの代替薬ではない。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。

8.2 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こと。

8.3 本剤は持続性製剤であり、本剤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こと。 [16.1参照]

8.4 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。 [9.1.3, 11.1.1参照]

8.5 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こと。 [11.1.1参照]

8.6 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
マンジャロ皮下注 2.5mg アテオス	1キット中 チルゼパチド2.5mg	
マンジャロ皮下注 5mg アテオス	1キット中 チルゼパチド5mg	
マンジャロ皮下注 7.5mg アテオス	1キット中 チルゼパチド7.5mg	リン酸水素二ナトリウム七水和物 0.7mg 塩化ナトリウム 4.1mg
マンジャロ皮下注 10mg アテオス	1キット中 チルゼパチド10mg	塩酸 適量 水酸化ナトリウム 適量
マンジャロ皮下注 12.5mg アテオス	1キット中 チルゼパチド12.5mg	
マンジャロ皮下注 15mg アテオス	1キット中 チルゼパチド15mg	

3.2 製剤の性状

販売名	形態	性状・剤形	pH	浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)
マンジャロ皮下注 2.5mg アテオス	固定注射針付きシリンジを注入器にセットしたコンビネーション製品(キット製品)	無色~微黄色~微褐色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液(注射剤)	6.5 ~ 7.5	約1
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 15mg アテオス				

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。

[9.1.2、11.1.2 参照]

8.7 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。 [9.1.2、11.1.2 参照]

8.8 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。 [15.2 参照]

8.9 過度の体重減少がみられた場合は、本剤の減量又は投与中止を考慮すること。投与開始時の Body Mass Index (BMI) が 23kg/m<sup>2</sup> 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。 [9.8 参照]

8.10 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。

8.11 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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 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。

#### 9.1.2 膵炎の既往歴のある患者

[8.6、8.7、11.1.2 参照]

#### 9.1.3 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

[8.4、11.1.1 参照]

### 9.5 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こと。

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薬の曝露量を下回る用量（臨床最大用量での C<sub>max</sub> 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<sup>1)</sup>。

### 9.6 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こと。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。

### 9.7 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。

### 9.8 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こと。一般に生理機能が低下していることが多い。 [7.4、8.9 参照]

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビッグアナイド系薬剤 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 [11.1.1 参照]	低血糖の発現に注意すること。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こと。	血糖降下作用が増強される。
経口避妊薬 [16.7参照]	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 [16.7参照]	GLP-1受容体作動薬との併用によりワルファリンの t <sub>max</sub> 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。

## 11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 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）があらわれることがある。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あらわ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こと。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こと。 [8.4、8.5、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.4 参照]

#### 11.1.2 急性膵炎（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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合は、再投与は行わないこと。 [8.6、8.7、9.1.2 参照]

### 11.2 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 <sup>注1)</sup> 、低血圧 <sup>注1)</sup> 、血圧低下 <sup>注1)</sup>
消化器	悪心 <sup>注2)</sup> 、嘔吐 <sup>注2)</sup> 、下痢 <sup>注2)</sup> 、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
注射部位		注射部位反応（紅斑、そう痒感、疼痛、腫脹等）	
臨床検査		膵アミラーゼ増加、リパーゼ増加、体重減少	
その他		疲労	

注 1) 持続的な心拍数の増加、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。

注 2) 特に本剤の用量漸増時期に胃腸障害があらわれることがある。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。

14. 適用上の注意

14.1 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こと。

14.2 薬剤投与時の注意

皮下注射は、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こと。静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の第III相試験7試験（5119例）において、抗薬物抗体が評価可能な5025例のうち、抗チルゼパチド抗体が51.1%（2570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%（1705例）及び14.2%（716例）に発現した。チルゼパチドの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。

15.2 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（それぞれ最大臨床推奨用量をヒトに皮下投与した際のAUCの0.12、0.36及び1.02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10mg/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が増加は認められなかった<sup>1)</sup>。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。[8.8参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人2型糖尿病患者29例に本剤5mg、10mg又は15mgを週1回皮下投与（いずれの用量においても週1回2.5mgで投与を開始し、以後4週間ごとに2.5mgずつ増量）したとき、32週目投与後の薬物動態を評価した。本剤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日であり、 $C_{max}$ 及びAUC<sub>(0-168)</sub>の幾何平均値は概ね用量比例的に増加した。[8.3参照] 薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す<sup>2)</sup>。

表1) 血漿中チルゼパチドの薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	$t_{max}$ (h) <sup>注1)</sup>	$t_{1/2}$ (h) <sup>注2)</sup>	$C_{max}$ (ng/mL)	AUC <sub>(0-168)</sub> (ng・h/mL)	CL/F (L/h)	$V_z/F$ (L)
5mg (N=7)	24.63 (8.00- 48.00)	146 (121-269) <sup>注3)</sup>	835 (23)	94800 (16) <sup>注4)</sup>	0.0528 (16) <sup>注4)</sup>	11.1 (51) <sup>注3)</sup>
10mg (N=10)	23.57 (8.00- 72.00)	121 (104-156) <sup>注4)</sup>	1730 (46)	197000 (36)	0.0507 (36)	9.47 (48) <sup>注4)</sup>
15mg (N=9)	24.08 (8.00- 47.50)	122 (103-148) <sup>注4)</sup>	2370 (21)	288000 (21)	0.0502 (22) <sup>注5)</sup>	9.43 (19) <sup>注4)</sup>

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%）

- 注1) 中央値（範囲）
- 注2) 幾何平均値（範囲）
- 注3) N=5
- 注4) N=6
- 注5) N=7

日本人2型糖尿病患者11例に本剤5mgを週1回皮下投与したとき、薬物動態パラメータは表2のとおりであった<sup>3)</sup>。

表2) 投与1回目及び8回目における血漿中チルゼパチドの薬物動態パラメータ

投与量	本剤投与	例数	$t_{max}$ (h) <sup>注6)</sup>	$t_{1/2}$ (h) <sup>注7)</sup>	$C_{max}$ (ng/mL)	AUC <sub>(0-168)</sub> (ng・h/mL)	CL/F (L/h)	$V_z/F$ (L)
5mg	1回目	11	48.00 (23.98- 72.00)	-	364 (20)	48800 (16)	-	-
	8回目	11	48.00 (23.83- 48.00)	127 (112- 144)	838 (22)	104000 (19)	0.029 (21)	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%）

注6) 中央値（範囲）

注7) 幾何平均値（範囲）

16.2 吸収

健康成人54例に3つの異なる投与部位（腹部、上腕部及び大腿部）に本剤5mgを単回皮下投与したとき、腹部投与に対する上腕部及び大腿部投与でのAUC<sub>(0-∞)</sub>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]であった<sup>4)</sup>（外国人データ）。健康成人20例に本剤5mgを単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの推定値は80%であった<sup>5)</sup>（外国人データ）。

16.3 分布

本剤は主に血漿アルブミンと強く結合（結合率:99.06%）する<sup>6)</sup>。

16.4 代謝

本剤の代謝経路は、一般的なタンパク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である。

16.5 排泄

本剤は代謝され主に尿中及び糞便中に排泄される。未変化体は尿中及び糞便中には認められなかった<sup>7)</sup>。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能正常被験者（eGFR≥90mL/min/1.73m<sup>2</sup>）14例、軽度腎機能障害患者（eGFR:60~89mL/min/1.73m<sup>2</sup>）8例、中等度腎機能障害患者（eGFR:30~59mL/min/1.73m<sup>2</sup>）8例、重度腎機能障害患者（eGFR<30mL/min/1.73m<sup>2</sup>）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例に本剤5mgを単回皮下投与した試験において、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<sub>(0-∞)</sub>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]であった。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]であった<sup>8)</sup>（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

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例に本剤5mgを単回皮下投与した試験において、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<sub>(0-∞)</sub>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]であった。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]であった<sup>9)</sup>（外国人データ）。

16.6.3 高齢者

国内外の臨床試験19試験より得られた5802例（日本人1086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された<sup>10)</sup>。

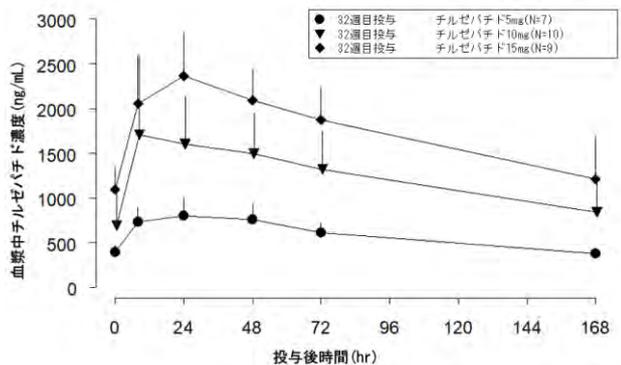


図1) 日本人2型糖尿病患者の血漿中チルゼパチド濃度（平均値+標準偏差）

16.7 薬物相互作用

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を表3に示す<sup>11), 12)</sup> (外国人データ)。[10.2、18.2.6 参照]

表3) 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	本剤投与量	本剤投与	例数	併用薬に対する影響		
				C <sub>max</sub> 比 [信頼区間]	AUC比 [信頼区間]	t <sub>max</sub> 差(hr) [信頼区間]
健康成人女性に本剤を単回投与						
経口避妊薬 <sup>注8)</sup>						
ノルエルゲストロミン <sup>注9)</sup>	5mg	単回	25/25	0.45 [0.40, 0.51]	0.78 [0.71, 0.84]	4.50 [1.50, 5.00]
エチニルエストラジオール			24/24	0.41 [0.36, 0.47]	0.79 <sup>注10)</sup> [0.73, 0.85]	4.23 [1.50, 6.50]
2型糖尿病患者に本剤を週1回反復投与						
アセトアミノフェン <sup>注11)</sup> [18.2.6参照]	0.5mg	1回目	9/11	1.10 [0.83, 1.45]	1.11 [0.88, 1.39]	0.00 [-1.00, 1.00]
		4回目	9/11	1.15 [0.87, 1.52]	1.09 [0.87, 1.37]	-0.17 [-1.00, 1.00]
	5mg	1回目	8/11	0.50 [0.37, 0.66]	0.75 [0.59, 0.95]	1.00 [0.00, 2.25]
		4回目	6/11	0.92 [0.67, 1.26]	1.05 [0.82, 1.36]	0.83 [-1.00, 2.00]
	10mg <sup>注12)</sup>	4回目	11/11	0.64 [0.49, 0.83]	1.04 [0.84, 1.29]	1.00 [0.00, 2.00]
	15mg <sup>注13)</sup>	4回目	10/11	0.60 [0.46, 0.79]	1.07 [0.86, 1.33]	1.00 [1.00, 2.00]

例数: 本剤併用投与時/本剤非投与時

AUC: 経口避妊薬は AUC<sub>(0-t)</sub>、アセトアミノフェンは AUC<sub>(0-last)</sub>

C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 差: プラセボ群に対する本剤群の中央値の差

信頼区間: 経口避妊薬は 90%信頼区間、アセトアミノフェンは 95%信頼区間

注 8) ノルゲステマト 0.25mg (国内未承認)、エチニルエストラジオール 0.035mg

注 9) ノルゲステマトの活性代謝物

注 10) 例数: 21/21

注 11) 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 時間後に投与された

注 12) 本剤 5、5、10、10mg の順に週 1 回投与

注 13) 本剤 5、5、10、15mg の順に週 1 回投与

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 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 週間投与した (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 で投与を開始し、以後 4 週間ごとに 2.5mg ずつ増量した。

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)<sup>13)</sup>。

表 1) HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量

HbA1c (%)	本剤 5mg	本剤 10mg	本剤 15mg	プラセボ
ベースライン <sup>注 1)</sup>	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 <sup>注 2)</sup>	-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) <sup>注 3)</sup> [95%信頼区間]	-1.91 [-2.18, -1.63]	-1.93 [-2.21, -1.65]	-2.11 [-2.39, -1.83]	-

注 1) 平均±標準偏差 (症例数)

注 2) 最小二乗平均±標準誤差 (症例数)、MMRM による推定値

注 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) であった。

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) であった。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) であった。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) であった。[11.1.1 参照]

17.1.2 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 週間投与した (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 で投与を開始し、以後 4 週間ごとに 2.5mg ずつ増量した。

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)<sup>14)</sup>。

表 2) HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量

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 <sup>注 4)</sup>	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 <sup>注 5)</sup>	-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) <sup>注 6)</sup> [95%信頼区間]	-1.09 [-1.27, -0.90]	-1.27 [-1.45, -1.08]	-1.53 [-1.71, -1.35]	-

注 4) 平均±標準偏差 (症例数)

注 5) 最小二乗平均±標準誤差 (症例数)、MMRM による推定値

注 6) 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) であった。

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 群で 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) であった。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) であった。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) であった。[11.1.1 参照]

17.1.3 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 週間追加投与した（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 で投与を開始し、以後 4 週間ごとに 2.5mg ずつ増量した。

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（ $p < 0.001$ ）<sup>15)</sup>。

表 3) HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量

HbA1c (%)	本剤 5mg	本剤 10mg	本剤 15mg	プラセボ
ベースライン 注 7)	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 量注 8)	-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) 注 9)	-1.30 [-1.52, -1.07]	-1.66 [-1.88, -1.43]	-1.65 [-1.88, -1.43]	-
[95%信頼区間]				

注 7) 平均 ± 標準偏差 (症例数)

注 8) 最小二乗平均 ± 標準誤差 (症例数)、MMRM による推定値

注 9) 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 であった。

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) であった。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) であった。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) であり、悪心、及び嘔吐は認められなかった。[11.1.1 参照]

17.1.4 非盲検長期（52 週間）安全性試験（第 III 相国内試験）

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、 $\alpha$ -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 週間追加投与した（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 で投与を開始し、以後 4 週間ごとに 2.5mg ずつ増量した。本試験の結果を下表に示す<sup>16)</sup>。

表 4) HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量

HbA1c (%)	ベースライン 注 10)	投与後 52 週までの変化量注 11)		
		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 (19)	-3.03 ± 0.22 (16)
$\alpha$ -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)

注 10) 平均 ± 標準偏差 (症例数)

注 11) 最小二乗平均 ± 標準誤差 (症例数)、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）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、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用で -3.7、-8.9 及び -8.0kg、チアゾ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 であった。

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) であった。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) であった。[11.1.1 参照]

18. 薬効薬理

18.1 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させる。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あり、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する。

18.2 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）皮下投与後の定常状態において行われた。

18.2.1 GIP 受容体及び GLP-1 受容体アゴニスト活性

本剤は、*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<sup>17)</sup>。

18.2.2 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した<sup>18)</sup>（外国人データ）。

18.2.3 グルコース応答性インスリン分泌

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、本剤はグルコース依存性インスリン分泌を促進した<sup>17)</sup>。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、本剤はグルコース依存性インスリン分泌を刺激した<sup>17)</sup>。

2 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した<sup>19)</sup>（外国人データ）。

18.2.4 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した<sup>19)</sup>（外国人データ）。

18.2.5 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した<sup>19)</sup>（外国人データ）。

18.2.6 胃内容排出速度

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あり、4 週間の反復投与で減弱した<sup>12)</sup>（外国人データ）。[16.7 参照]

19. 有効成分に関する理化学的知見

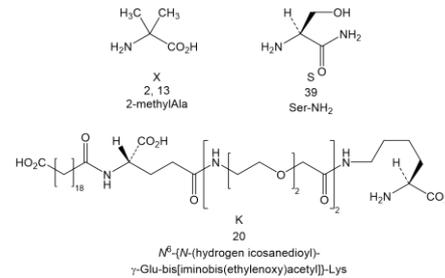
一般的名称： チルゼパチド (Tirzepatide) [JAN]

分子式：  $C_{223}H_{448}N_{48}O_{68}$

分子量： 4813.45

性状： 白色の粉末である。

化学構造式：  $YN\text{EGTFTSDY SIXLKDIAQK} \text{AFVQWL IAGG PSSGAPPPS}$



本質： チルゼパチドは、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。さらに、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。チルゼパチドは 39 個のアミノ酸残基からなる合成ペプチドである。

20. 取扱い上の注意

- 20.1 凍結を避け、2~8°C で遮光保存すること。凍結した場合は、使用しないこと。
- 20.2 室温で保存する場合は、30°C を超えない場所で外箱から出さずに保存し、21 日以内に使用すること。

## 21. 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。

## 22. 包装

- 〈マンジャロ皮下注 2.5mg アテオス〉  
0.5mL×2 キット
- 〈マンジャロ皮下注 5mg アテオス〉  
0.5mL×2 キット
- 〈マンジャロ皮下注 7.5mg アテオス〉  
0.5mL×2 キット
- 〈マンジャロ皮下注 10mg アテオス〉  
0.5mL×2 キット
- 〈マンジャロ皮下注 12.5mg アテオス〉  
0.5mL×2 キット
- 〈マンジャロ皮下注 15mg アテオス〉  
0.5mL×2 キット

## 23. 主要文献

- 1) 社内資料: チルゼバチドの毒性試験
- 2) 社内資料: 日本人 2 型糖尿病患者の薬物動態
- 3) 社内資料: 日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 1 相試験 (GPGC 試験)
- 4) 社内資料: 投与部位の影響を評価した試験
- 5) 社内資料: 絶対的バイオアベイラビリティを評価した試験
- 6) 社内資料: 血漿蛋白結合
- 7) 社内資料: マスバランス試験
- 8) 社内資料: 腎機能障害患者における薬物動態試験 (GPGG 試験)
- 9) 社内資料: 肝機能障害患者における薬物動態試験 (GPGQ 試験)
- 10) 社内資料: 母集団薬物動態解析
- 11) 社内資料: 経口避妊薬との薬物相互作用試験 (GPGR 試験)
- 12) 社内資料: 外国人健康被験者及び 2 型糖尿病患者の薬物動態及び薬力学 (GPGA 試験)
- 13) 社内資料: 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相国際共同試験 (単独療法) (GPGK 試験)
- 14) 社内資料: 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相国内試験 (単独療法) (GPGO 試験)
- 15) 社内資料: 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相国際共同試験 (併用療法) (GPGI 試験)
- 16) 社内資料: 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相国内試験 (併用療法) (GPGP 試験)
- 17) 社内資料: チルゼバチドの薬理試験
- 18) 社内資料: 外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第 I 相試験 (GPGT 試験)
- 19) 社内資料: チルゼバチドの薬力学的効果

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社 医薬情報問合せ窓口  
〒651-0086 神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号  
TEL: 0120-360-605 (医療関係者向け)  
www.lillymedical.jp

## 26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

**日本イーライリリー株式会社**  
神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号

®: 登録商標

## 1.8.2 効能又は効果 (案) 及びその設定根拠

### 1.8.2.1 効能又は効果 (案)

2型糖尿病
-------

### 1.8.2.2 設定根拠

本申請効能又は効果 (案) は、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン (厚生労働省 2010 年)」に準じて実施した以下に示すチルゼパチドの 2 型糖尿病 (T2DM) を対象とした国内第 3 相試験及び日本を含む国際共同第 3 相試験より得られたチルゼパチドの有効性及び安全性成績に基づき設定した。

- 国内第 3 相試験
  - I8F-JE-GPGO 試験 (単独療法長期投与試験、以下 GPGO 試験)
  - I8F-JE-GPGP 試験 (併用療法長期投与試験、以下 GPGP 試験)
- 国際共同第 3 相試験
  - I8F-MC-GPGK 試験 (単独療法試験、以下 GPGK 試験)
  - I8F-MC-GPGI 試験 (インスリン併用療法試験、以下 GPGI 試験)

これらの試験では、チルゼパチドは 5 mg、10 mg、及び 15 mg の 3 用量を維持用量として、週 1 回皮下投与した。いずれの用量も開始用量は 2.5 mg とし、各維持用量まで 2.5 mg ずつ 4 週間隔で漸増する方法とした。漸増期間が最も長いチルゼパチド 15 mg でも、少なくとも 16 週間は維持用量を定常状態で投与できるデザインとした。

主な有効性の評価項目はヘモグロビン A1c (HbA1c) と体重のベースラインからの平均変化量であり、GPGO、GPGP、GPGK、及び GPGI 試験では、主要評価時点 (投与 40 又は 52 週時) において、チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群のいずれの群においても対照群と比較して統計学的な有意差が認められた。このことから、チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg が臨床的に意味のある HbA1c 低下及び体重減少をもたらすことが示された。また、チルゼパチドの週 1 回投与で認められた有効性が 52 週間維持することが確認された。また、実臨床でチルゼパチドによる治療の対象となり得る幅広い治療ステージの集団で、チルゼパチドの有効性が認められた。

また、GPGK 及び GPGI 試験の日本人集団では、HbA1c、体重及び空腹時血糖値に関するいずれの評価項目でもプラセボ群と比較してチルゼパチド群で有効な結果が得られており、全体集団と同様の傾向が認められた。

さらに、健康被験者及び T2DM 患者を対象とした第 1~3 相の 19 試験でチルゼパチドの安全性を広く検討した結果、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体作動薬と同様に、悪心、嘔吐、及び下痢が全体で最も多く認められた有害事象であり、治験薬の投与後の悪心、嘔吐、及び下痢のそれぞれの発現割合、並びに統合した発現割合は、用量の高い群でより高かった。悪心、嘔吐、及び下痢の発現割合はチルゼパチドの用量漸増期間で高く、維持用量定常状態に達した後は低下した。チルゼパチドを 2.5 mg の低用量から開始し、その後 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ緩やかに用量漸増することで、胃腸関連有害事象の忍容性が改善した。

ベネフィット・リスクバランスに影響を与える可能性が最も高いリスクとして特定された急性膵炎については、臨床事象判定委員会で確定された症例は少なかった。類薬の GLP-1 受容体作動薬による急性膵炎のリスクは医療現場ではよく知られており、通常の医薬品安全性監視活動を通じての情報収集、及び添付文書などでの注意喚起で管理可能であると考えられる。

また、GPGK 及び GPGI 試験で、有害事象、重篤な有害事象、胃腸関連有害事象、及びバイタルサインを日本人集団と全体集団で比較した結果、脈拍数の増加を除き、いずれの試験でも日本人集団と全体集団で安全性の結果に大きな違いはなかった。国内第 3 相試験である GPGO 試験では 12 例 (チルゼパチド群 : 10 例、デュラグルチド群 : 2 例)、GPGP 試験では 10 例で不整脈及び心伝導障害の有害事象が報告された。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、治験薬との因果関係はないと判断された。それ以外の事象は大部分が軽度ですべて非重篤であった。いずれの試験でも、脈拍数の増加に伴う有害事象を含め、日本人集団のみで発現割合が顕著に高く、かつ臨床的に問題となる事象は認められず、日本人集団に特異的な安全性上の懸念は認められなかった。

このように、臨床試験の結果、チルゼパチドは、T2DM のさまざまな治療ステージで、良好な安全性プロファイルを有しながら、週 1 回の簡便な投与方法で厳格な血糖コントロール及び優れた体重減少を達成できることが示された。

以上より、2 型糖尿病患者に対して本剤の有用性が認められたことから、第 1.8.2.1 項の効能又は効果 (案) を設定した。

### 1.8.3 用法及び用量 (案) 並びにその設定根拠

#### 1.8.3.1 用法及び用量 (案)

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 5 mg で効果不十分な場合は、4 週間以上の間隔で 2.5 mg ずつ増量できる。ただし、最大用量は週 1 回 15 mg までとする。

<用法及び用量に関連する注意> 注：投与を忘れた場合の注意のみ抜粋

7.2 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こと。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こと。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) 以上間隔を空けること。

#### 1.8.3.2 設定根拠

##### 1.8.3.2.1 用法及び用量 (案) の設定根拠

本申請用法及び用量 (案) は、チルゼパチドの T2DM を対象とした国内第 3 相試験 (GPGO 及び GPGP 試験) 及び日本を含む国際共同第 3 相試験 (GPGK 及び GPGI 試験) より得られたチルゼパチドの有効性及び安全性成績に基づき設定した。詳細については、第 2.7.3.4.2 項に記載した。

### 国内第3相試験の結果

GPGO 試験では、主要評価項目である HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量について、多重性の調整のもとで、チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群のデュラグルチド 0.75 mg 群に対する優越性が示された (いずれも  $p < 0.001$ )。最も用量の低いチルゼパチド 5 mg 群でも -2.37% と臨床的に意味のあるベースラインからの低下が認められた (デュラグルチド 0.75 mg 群に対する差 [95%信頼区間 (CI)] : -1.09% [-1.27, -0.90])。また、HbA1c のベースラインからの低下量はチルゼパチドの用量が高いほど大きかった。

体重のベースラインから投与 52 週時までの変化量についても、多重性の調整のもとで、チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群のデュラグルチド 0.75 mg 群に対する優越性が示された (いずれも  $p < 0.001$ )。

GPGP 試験では対照群は設定していないものの、投与 52 週時の HbA1c はチルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群でベースラインから低下した。最も用量の低い 5 mg 群でも -2.57% と臨床的に意味のあるベースラインからの低下が認められた。また、HbA1c のベースラインからの低下量はチルゼパチドの用量が高いほど大きかった。他の評価項目も GPGO 試験の結果と一貫していた。

GPGO 及び GPGP 試験の安全性プロファイルはおおむね良好であった。詳細については、第 2.5.5 項に記載した。

### 国際共同第3相試験の結果

GPGK 及び GPGI 試験の全体集団では、主要評価項目である HbA1c のベースラインから投与 40 週時までの変化量について、多重性の調整のもとで、チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された (いずれも  $p < 0.001$ )。最も用量の低い 5 mg 群でも -1.87% (プラセボ群に対する差 [95% CI] : -1.91% [-2.18, -1.63]) (GPGK 試験) 及び -2.23% (プラセボ群に対する差 [95% CI] : -1.30% [-1.52, -1.07]) (GPGI 試験) と臨床的に意味のあるベースラインからの低下が認められた。

体重のベースラインから投与 40 週時までの変化量についても、多重性の調整のもとで、チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された (いずれも  $p < 0.001$ )。

GPGK 及び GPGI 試験の安全性プロファイルはおおむね良好であった。詳細については、第 2.5.5 項に記載した。

以上、国内第3相試験及び国際共同第3相試験の結果より、T2DM に対するチルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg の有効性並びに良好な安全性プロファイルが示され、良好なベネフィット・

リスクプロファイルが認められたことから、第3相試験で用いた用法及び用量が臨床用量として適切であると判断した。

また、GPGK 及び GPGI 試験の日本人集団の有効性は全体集団と一貫しており、日本人集団と全体集団の安全性プロファイルに臨床的に問題となるような重要な違いは認められなかったこと、第3相試験の日本人及び外国人の薬物動態 (PK) は類似していたことから、第3相試験で用いた用法及び用量を日本人 T2DM 患者にも適用することは妥当であると考えられたため、第1.8.3.1項の用法及び用量 (案) を設定した。

#### 1.8.3.2.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

母集団 PK 解析で構築した最終モデルを用いて、投与忘れの影響をシミュレーションして検討した。

予定した投与日からの経過日数が4日間以内 (すなわち、次回投与までの期間が3日間 [72時間] 以上) の場合、気づいた時点で直ちに忘れた回のチルゼパチドを投与すると、次の予定された投与により一過性の血漿中チルゼパチド濃度の増加が認められるが、その程度は約15%である。予定した投与日からの経過日数が5日間以上の場合、忘れた回のチルゼパチドを投与すると、その次の投与により、曝露量が約20%以上増加する可能性がある。

このことから、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する。また、次回投与までの期間が3日間 (72時間) 未満であれば忘れた回は投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与することが適切であると考えられた。いずれの場合も、患者はその後、通常の週1回の投薬スケジュールを再開する。また、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) 以上間隔を空けることが適切であると考えられた。

以上より、1.8.3.1項の用法及び用量に関連する注意 (案) を設定した。

### 1.8.4 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

本剤の使用上の注意 (案) は、本剤の臨床試験結果、企業中核データシート [Company Core Data Sheet (CCDS)]、医薬品リスク管理計画書 (案) 及び国内で承認されているグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体作動薬の使用上の注意を踏まえて設定した。

使用上の注意 (案)	設定根拠
<p><b>2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)</b></p> <p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2.2 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。]</p> <p>2.3 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。]</p>	<p>2.1 CCDS 及び GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>2.2 これらの患者はインスリン製剤による治療が必須であり、CCDS 及び GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>2.3 GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。</p>
<p><b>5. 効能又は効果に関連する注意</b></p> <p>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、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p>	<p>GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。</p>
<p><b>7. 用法及び用量に関連する注意</b></p> <p>7.1 本剤は週 1 回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。</p>	<p>本剤は週 1 回投与の薬剤であることから、本剤の薬物動態プロファイルに基づき設定した。</p>
<p>7.2 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こと。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こと。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) 以上間隔を空けること。</p>	<p>1.8.3.2.2 項参照。</p>
<p>7.3 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こと。</p>	<p>胃腸障害や体重減少が用量依存的に多くなる傾向が認められることから、胃腸障害への忍容性や体重への影響等も考慮の上で、増量や減量の必要性を検討する旨の注意喚起を設定した。</p>
<p>7.4 本剤投与による用量依存的な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こと。 [9.8 参照]</p>	
<p><b>8. 重要な基本的注意</b></p> <p>8.1 本剤はインスリンの代替薬ではない。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。</p> <p>8.2 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確認し、3~4 ヶ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こと。</p> <p>8.3 本剤は持続性製剤であり、本剤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こと。 [16.1 参照]</p> <p>8.4 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。 [9.1.3、11.1.1 参照]</p> <p>8.5 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こと。 [11.1.1 参照]</p>	<p>GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>CCDS 及び GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。</p>

使用上の注意 (案)	設定根拠
8.6 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。 [9.1.2、11.1.2 参照]	
8.7 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。 [9.1.2、11.1.2 参照]	
8.8 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。 [15.2 参照]	医薬品リスク管理計画書 (案) に基づき、また GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。
8.9 過度の体重減少がみられた場合は、本剤の減量又は投与中止を考慮すること。投与開始時の Body Mass Index (BMI) が 23kg/m <sup>2</sup> 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。 [9.8 参照]	本剤の臨床試験では BMI が 23kg/m <sup>2</sup> 未満の患者は除外されていたことから設定した。また、本剤投与中に過度の体重減少が認められた患者に対して漫然と投与が継続されることがないように、本剤の減量又は投与継続可否に関して注意喚起を設定した。
8.10 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。	自己注射に対する基本的注意として設定した。
8.11 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。	GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 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。	これらの患者を対象とした臨床試験は実施しておらず慎重に投与する必要があることから、CCDS に基づき設定した。
9.1.2 膵炎の既往歴のある患者 [8.6、8.7、11.1.2 参照]	
9.1.3 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 [8.4、11.1.1 参照]	GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。
9.5 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こと。 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薬の曝露量を下回る用量（臨床最大用量での C <sub>max</sub> 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餌量の低値及び体重の低値を伴うものであった。	妊娠又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、これらの患者における本剤の安全性は確立していないため、CCDS 及び GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。
9.6 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こと。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。	本剤のヒト乳汁中への移行は不明であり、CCDS に基づき設定した。
9.7 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。	18歳未満の小児における有効性及び安全性は確立していないため、CCDS に基づき設定した。
9.8 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こと。一般に生理機能が低下していることが多い。 [7.4、8.9 参照]	GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。

使用上の注意 (案)		設定根拠																									
<p><b>10. 相互作用</b> <b>10.2 併用注意 (併用に注意すること)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>                     糖尿病用薬                      ビグアナイド系薬剤                      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                      [11.1.1 参照]                 </td> <td>                     低血糖の発現に注意すること。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こと。                 </td> <td>                     血糖降下作用が増強される。                 </td> </tr> <tr> <td>                     経口避妊薬                      [16.7参照]                 </td> <td>                     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。                 </td> <td>                     本剤の胃内容物排出遅延作用による。                 </td> </tr> <tr> <td>                     クマリン系薬剤                      ワルファリンカリウム                      [16.7参照]                 </td> <td>                     GLP-1 受容体作動薬との併用によりワルファリンの <math>t_{max}</math> 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。                 </td> <td>                     本剤の胃内容物排出遅延作用による。                 </td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 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 [11.1.1 参照]	低血糖の発現に注意すること。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こと。	血糖降下作用が増強される。	経口避妊薬 [16.7参照]	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 [16.7参照]	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。	<p>糖尿病用薬に関して、CCDS 及び GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。経口避妊薬に関して、本剤との薬物相互作用試験で、本剤との併用により、経口避妊薬の曝露量の低下が認められていることから設定した。ワルファリンに関して、本剤とワルファリンとの併用経験が限られていることから、既存の GLP-1 受容体作動薬でのワルファリンとの併用に関する使用上の注意を参考に設定した。</p>													
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																									
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 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 [11.1.1 参照]	低血糖の発現に注意すること。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こと。	血糖降下作用が増強される。																									
経口避妊薬 [16.7参照]	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 [16.7参照]	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。																									
<p><b>11. 副作用</b> 次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 <b>11.1 重大な副作用</b> <b>11.1.1 低血糖 (頻度不明)</b> 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) があらわれることがある。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あらわ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こと。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こと。 [8.4、8.5、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.4 参照]</p>		<p>CCDS 及び GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。</p>																									
<p><b>11.1.2 急性膵炎 (0.1%未満)</b> 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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合は、再投与は行わないこと。 [8.6、8.7、9.1.2 参照]</p>		<p>GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。</p>																									
<p><b>11.2 その他の副作用</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用分類</th> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td></td> <td>心拍数増加<sup>注1)</sup>、低血圧<sup>注1)</sup>、血圧低下<sup>注1)</sup></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心<sup>注2)</sup>、嘔吐<sup>注2)</sup>、下痢<sup>注2)</sup>、便秘、腹痛、消化不良、食欲減退</td> <td>腹部膨満、胃食道逆流性疾患、おくび</td> <td>鼓腸</td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td></td> <td>注射部位反応 (紅斑、そう痒感、疼痛、腫脹等)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td></td> <td>膵アミラーゼ増加、リパーゼ増加、体重減少</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>疲労</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		副作用分類	5%以上	1~5%未満	1%未満	循環器			心拍数増加 <sup>注1)</sup> 、低血圧 <sup>注1)</sup> 、血圧低下 <sup>注1)</sup>	消化器	悪心 <sup>注2)</sup> 、嘔吐 <sup>注2)</sup> 、下痢 <sup>注2)</sup> 、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	注射部位		注射部位反応 (紅斑、そう痒感、疼痛、腫脹等)		臨床検査		膵アミラーゼ増加、リパーゼ増加、体重減少		その他		疲労		<p>臨床試験の結果から本剤投与との間に関連性があると判断された事象を CCDS に基づき副作用として設定した (低血圧、血圧低下、体重減少を除く)。低血圧、血圧低下及び体重減少は、CCDS において副作用に含まれないが、臨床試験で全体集団と比べて日本人で発現割合が高い傾向がみられたため設定した。 なお、事象の頻度は 4 種の評価試験 (GPGK 試験、GPGI 試験、GPGO 試験及び GPGP 試験) における頻度に基づき算出した。</p>	
副作用分類	5%以上	1~5%未満	1%未満																								
循環器			心拍数増加 <sup>注1)</sup> 、低血圧 <sup>注1)</sup> 、血圧低下 <sup>注1)</sup>																								
消化器	悪心 <sup>注2)</sup> 、嘔吐 <sup>注2)</sup> 、下痢 <sup>注2)</sup> 、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																								
注射部位		注射部位反応 (紅斑、そう痒感、疼痛、腫脹等)																									
臨床検査		膵アミラーゼ増加、リパーゼ増加、体重減少																									
その他		疲労																									

使用上の注意 (案)	設定根拠
<p>注1) 持続的な心拍数の増加、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。</p> <p>注2) 特に本剤の用量漸増時期に胃腸障害があらわれることがある。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。</p>	
<p><b>14. 適用上の注意</b> <b>14.1 薬剤投与前の注意</b> 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こと。</p>	<p>投与前に目視により本剤の品質に異常がないか確認することを記載した。</p>
<p><b>14.2 薬剤投与時の注意</b> 皮下注射は、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こと。静脈内及び筋肉内に投与しないこと。</p>	<p>CCDS 及び GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。</p>
<p><b>15. その他の注意</b> <b>15.1 臨床使用に基づく情報</b> 国内外の第 III 相試験 7 試験 (5119 例) において、抗薬物抗体が評価可能な 5025 例のうち、抗チルゼパチド抗体が 51.1% (2570 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% (1705 例) 及び 14.2% (716 例) に発現した。チルゼパチドの 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。</p>	<p>2 型糖尿病患者を対象とした 7 つの第 3 相臨床試験の結果について、CCDS に基づき設定した。</p>
<p><b>15.2 非臨床試験に基づく情報</b> 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 (それぞれ最大臨床推奨用量をヒトに皮下投与した際の AUC の 0.12、0.36 及び 1.02 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 ヶ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。 [8.8 参照]</p>	<p>医薬品リスク管理計画書 (案) 及び CCDS に基づき設定した。</p> <p>これらの患者を対象とした本剤の臨床試験は実施されていないことから設定した。</p>

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 15mg アテオス

## 1.9 一般的名称に係る文書

日本イーライリリー株式会社

薬生薬審発 0601 第 1 号  
令和 3 年 6 月 1 日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長  
( 公 印 省 略 )

### 医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて(平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知)」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称(以下「JAN」という。)について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

(参照)

「日本医薬品一般的名称データベース」<https://jpdbs.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>  
(別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。)

別添

(別表2) INNに記載された品目の我が国における医薬品一般的名称

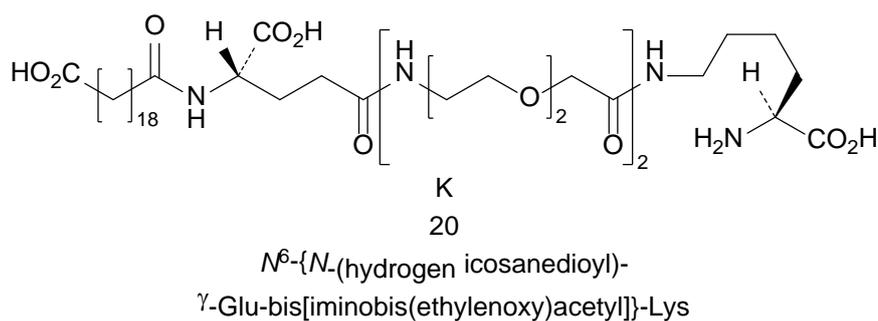
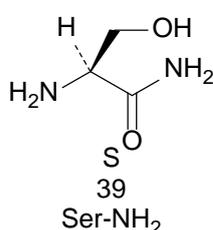
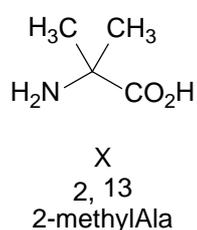
(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号 302-4-B10

JAN (日本名) : チルゼパチド

JAN (英名) : Tirzepatide

YXEGTFTSDY SIXLDKIAQK AFVQWLIAGG PSSGAPPPS



C<sub>225</sub>H<sub>348</sub>N<sub>48</sub>O<sub>68</sub>

チルゼパチドは、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。さらに、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。チルゼパチドは 39 個のアミノ酸残基からなる合成ペプチドである。

Tirzepatide is an agonist of human glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors, whose amino acid residues at positions 2 and 13 are 2-methylAla, and the C-terminus is amidated Ser. A 1,20-icosanedioic acid is attached to Lys at position 20 via a linker which consists of a Glu and two 8-amino-3,6-dioxaoctanoic acids. Tirzepatide is a synthetic peptide consisting of 39 amino acid residues.

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

**Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 63**  
**Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 63**  
**Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 63**  
**(WHO Drug Information, Vol. 24, No. 1, 2010)**

p.62 *suprimáse* *insertese*  
 iodine (<sup>124</sup>I) girentuximab iodo (<sup>124</sup>I) girentuximab

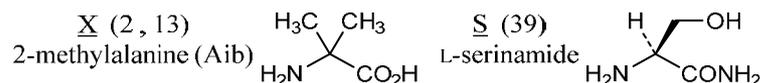
**Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 81**  
**Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 81**  
**Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 81**  
**(WHO Drug Information, Vol. 33, No. 1, 2019)**

p.123 **tirzepatidum**  
 tirzepatide *replace the structure by the following one*  
 tirzépatide *remplacer la structure par la suivante*  
 tirzepatida *sustitúyase la estructura por la siguiente*

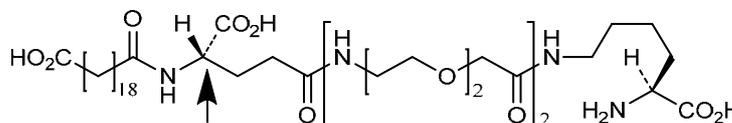
Sequence / Séquence / Secuencia

YXEGTFTSDY SIXLKD<sup>X</sup>IAQK AFVQWLIAGG PSSGAPPPS 39

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



K (20): *N*<sup>6</sup>-{*N*-(hydrogen icosanedioyl)-  
 γ-Glu-bis[iminobis(ethylenoxy)acetyl]}-Lysine



**Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 83**  
**Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 83**  
**Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 83**  
**(WHO Drug Information, Vol. 34, No. 1, 2020)**

p.34 **betibeglogenum autotemcelum #**  
 betibeglogene autotemcel *replace the description by the following one*  
 bétibéglogène autotemcel *remplacer la description par la suivante*  
 betibeglogén autotemcel *sustitúyase la descripción por la siguiente*

autologous CD34+ hematopoietic stem cells **obtained from mobilised peripheral blood of patients with beta-thalassemia**, transduced *ex vivo* with *betibeglogene darolentivec* (116)(78), a self-inactivating human immunodeficiency virus-1 (HIV-1)-derived lentiviral vector encoding a T87Q-mutated form of the human hemoglobin subunit beta (HBB, beta-globin) gene under the control of a human β-globin promoter and a 3' β-globin enhancer.

cellules souches hématopoïétiques CD34+ autologues **obtenues à partir de sang périphérique mobilisé de patients atteints de bêta-thalassémie**, transduites *ex vivo*

Recommended INN: List 81

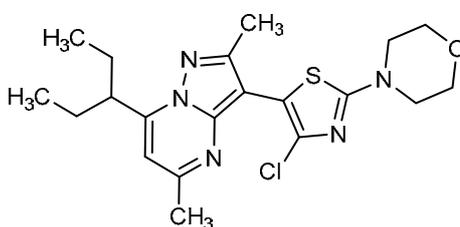
WHO Drug Information, Vol. 33, No. 1, 2019

**tildacerfontum**

tildacerfont 3-[4-chloro-2-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl]-2,5-dimethyl-7-(pentan-3-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine

tildacerfont 3-[4-chloro-2-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl]-2,5-diméthyl-7-(pentan-3-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine

tildacerfont 3-[4-cloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]-2,5-dimetil-7-(pentan-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina

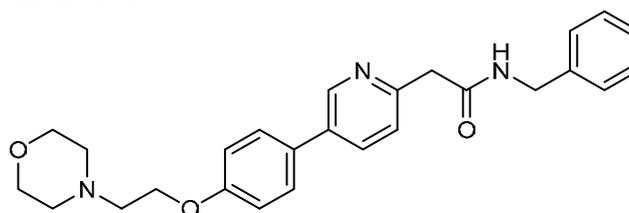
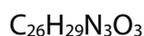


**tirbanibulinum**

tirbanibulin *N*-benzyl-2-(5-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl}pyridin-2-yl)acetamide

tirbanibuline *N*-benzyl-2-(5-{4-[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]phényl}pyridin-2-yl)acetamide

tirbanibulina *N*-bencil-2-(5-{4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}piridin-2-il)acetamida



**tirzepatidum**

tirzepatide L-tyrosyl-2-methylalanyl-L- $\alpha$ -glutamylglycyl-L-threonyl-L-phenylalanyl-L-threonyl-L-seryl-L- $\alpha$ -aspartyl-L-tyrosyl-L-seryl-L-isoleucyl-2-methylalanyl-L-leucyl-L- $\alpha$ -aspartyl-L-lysyl-L-isoleucyl-L-alanyl-L-glutaminy-L- $N^6$ -[(2*S*)-22,42-dicarboxy-10,19,24-trioxo-3,6,12,15-tetraoxa-9,18,23-triazadotetracontan-1-oyl]-L-lysyl-L-alanyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-glutaminy-L-tryptophyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-alanyl-glycylglycyl-L-prolyl-L-seryl-L-seryl-glycyl-L-alanyl-L-prolyl-L-prolyl-L-prolyl-L-serinamide

tirzépatide L-tyrosyl-2-méthylalanyl-L- $\alpha$ -glutamylglycyl-L-thréonyl-L-phénylalanyl-L-thréonyl-L-séryl-L- $\alpha$ -aspartyl-L-tyrosyl-L-séryl-L-isoleucyl-2-méthylalanyl-L-leucyl-L- $\alpha$ -aspartyl-L-lysyl-L-isoleucyl-L-alanyl-L-glutaminy-L- $N^6$ -[(2*S*)-22,42-dicarboxy-10,19,24-trioxo-3,6,12,15-tétraoxa-9,18,23-triazadotétracontan-1-oyl]-L-lysyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-valyl-L-glutaminy-L-tryptophyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-alanyl-glycylglycyl-L-prolyl-L-séryl-L-sérylglycyl-L-alanyl-L-prolyl-L-prolyl-L-prolyl-L-sérinamide

tirzepatida

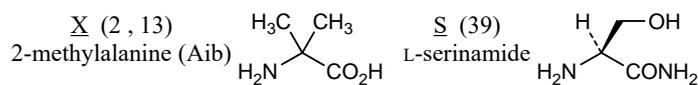
L-tirosil-2-metilalanil-L- $\alpha$ -glutamilglicil-L-treonil-L-fenilalanil-L-treonil-L-seril-L- $\alpha$ -aspartil-L-tirosil-L-seril-L-isoleucil-2-metilalanil-L-leucil-L- $\alpha$ -aspartil-L-lisil-L-isoleucil-L-alanil-L-glutaminil- $N^6$ -[(22*S*)-22,42-dicarboxi-10,19,24-trioxo-3,6,12,15-tetraoxa-9,18,23-triazadotetracontan-1-oil]-L-lisil-L-alanil-L-fenilalanil-L-valil-L-glutaminil-L-triptofil-L-leucil-L-isoleucil-L-alanilglicilglicil-L-prolil-L-seril-L-serilglicil-L-alanil-L-prolil-L-prolil-L-prolil-L-serinamida

C<sub>225</sub>H<sub>348</sub>N<sub>48</sub>O<sub>68</sub>

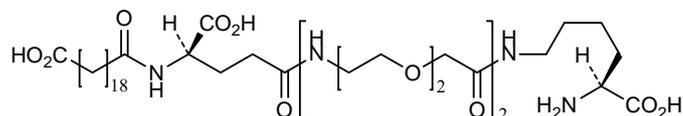
Sequence / Séquence / Secuencia

YXEGTFTSDY SIXLDKIAQK AFVQWLIAGG PSSGAPPPS 39

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



K (20)  $N^6$ -{*N*-(hydrogen icosanedioyl)- $\gamma$ -Glu-bis[iminobis(ethylenoxy)acetyl]}-Lysine



tofersenum  
tofersen

*all-P-ambo-2'-O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)adenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioguanlylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)guanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)guanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyluridine

tofersen

*tout-P-ambo-2'-O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)adénylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioguanlylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)guanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)guanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyluridine

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 15mg アテオス

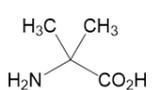
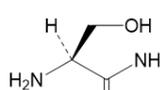
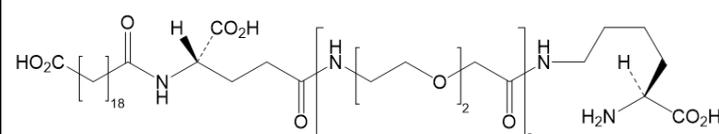
## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

## 目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ .....	1
------------------------------	---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	チルゼパチド及びその製剤
構造式	<p style="text-align: center;"> <math>\underline{\text{YX}}\underline{\text{EGTFT}}\underline{\text{SDY}} \quad \underline{\text{SIX}}\underline{\text{L}}\underline{\text{DKIAQK}} \quad \underline{\text{AFVQWLIAGG}} \quad \underline{\text{PSSGAPPPS}}</math> </p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>X 2, 13 2-methylAla</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>S 39 Ser-NH<sub>2</sub></p> </div> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">  <p>K 20 N<sup>6</sup>-{N-(hydrogen icosanedioyl)- γ-Glu-bis[iminobis(ethylenoxy)acetyl]}-Lys</p> </div>
効能・効果	2型糖尿病
用法・用量	<p>通常、成人には、チルゼパチドとして週1回5mgを維持用量とし、皮下注射する。ただし、週1回2.5mgから開始し、4週間投与した後、週1回5mgに増量する。</p> <p>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。</p>
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	<p>原体：チルゼパチド</p> <p>製剤：</p> <p>マンジャロ皮下注 2.5mg アテオス (1キット中チルゼパチド 2.5 mg 含有)</p> <p>マンジャロ皮下注 5mg アテオス (1キット中チルゼパチド 5 mg 含有)</p> <p>マンジャロ皮下注 7.5mg アテオス (1キット中チルゼパチド 7.5 mg 含有)</p> <p>マンジャロ皮下注 10mg アテオス (1キット中チルゼパチド 10 mg 含有)</p> <p>マンジャロ皮下注 12.5mg アテオス (1キット中チルゼパチド 12.5 mg 含有)</p> <p>マンジャロ皮下注 15mg アテオス (1キット中チルゼパチド 15 mg 含有)</p>

毒性	単回投与				
	動物種	性	投与経路	LD <sub>0</sub> (単位)	
	マウス	♂♀	皮下	>30 <sup>a</sup>	
	ラット	♂♀	皮下	>3 <sup>b</sup>	
	サル	♂♀	皮下	>0.5 <sup>c</sup>	
	<sup>a</sup> : 4週間反復投与毒性試験の初回投与後の所見に基づき推定。 <sup>b</sup> : 6カ月反復投与毒性試験の初回投与後の所見に基づき推定。 <sup>c</sup> : 6カ月反復投与毒性試験の初回投与後の所見に基づき推定。				
	反復投与 (皮下投与)				
	動物種	投与期間	投与量 (mg/kg)	NOAEL (mg/kg)	特記すべき異常所見
	マウス	4週	1, 3, 30	30	≥1: 体重↓、消瘦(3 mg/kg 除く)、赤血球数↓(雌)、ヘモグロビン↓(雌)、ヘマトクリット↓(雌)、グルコース↓(雄)、尿素窒素↑(雄)、卵巣黄体数↓、子宮及び子宮頸部; 萎縮、腫; 上皮萎縮、副腎; 皮質 X 帯の退縮及び空胞変性↓(雌)、顎下腺; 顆粒管分泌枯渇(雌)、肝: グリコーゲン↓(雄)、肝重量↓(雄) ≥3: アルブミン↑(雄)、膵臓; 腺房細胞におけるチモーゲン顆粒↓(雄)
	ラット	1ヵ月	0.15, 0.5, 1.5	1.5	≥0.15: 体重↓、摂餌量↓、赤血球数↓(雌)、ヘモグロビン↓(雌)、ヘマトクリット↓(雌)、総タンパク↓(雄)、アルブミン↓(雄)、ALP↑(雄) ≥0.5: 総タンパク↓(雌)、アルブミン↓(雌)、ALP↑(雌)、Ca↓、グロブリン↓(雄) 1.5: 尿量↑(雄)、尿比重↓(雄)
	ラット	6ヵ月	0.5, 1.5, 3	3	≥0.5: 体重↓、摂餌量↓、網状赤血球数↓、アミラーゼ↓(雌)、総タンパク↓、アルブミン↓、グロブリン↓、総コレステロール↓、トリグリセリド↓、Ca↓(雌)、膵臓; 腺房細胞におけるチモーゲン枯渇/びまん性萎縮(雌)/膵島線維化↓(雄)/膵島色素↓(雄)、皮膚/皮下組織; 脂肪細胞萎縮、大腿骨骨髓; 脂肪細胞↓(雌) ≥1.5: アミラーゼ↓(雄)、膵臓; びまん性萎縮(雄)、脾臓; 髓外造血↓、副腎; 皮質空胞化↓(雄)、心臓; 心筋症↓(雄) 3: 円背位、大腿骨骨髓; 脂肪細胞↓(雄)、心臓; 心筋症↓(雌)
	サル	1ヵ月	0.05, 0.15, 0.5	0.15	≥0.05: 摂餌量↓(雌)、心臓; 脂肪組織萎縮(雌)、皮膚/皮下組織; 脂肪組織萎縮(雌) ≥0.15: 体重↓、摂餌量↓(雄)、心拍数↑(雄)、膵臓; 腺房細胞におけるチモーゲン顆粒↓(雌)、大腿骨骨髓; 脂肪組織萎縮(雌)、心臓; 脂肪組織萎縮(雄)、皮膚/皮下組織; 脂肪組織萎縮(雄) 0.5: 消瘦(雌)、膵臓; 腺房細胞におけるチモーゲン顆粒↓(雄)、大腿骨骨髓; 脂肪組織萎縮(雄)
	サル	6ヵ月	0.05, 0.15, 0.5	0.5	≥0.05: 体重増加量↓(雄)、尿量↑(雄) ≥0.15: 摂餌量↓(雌)、脱水、心拍数↑ 0.5: 体重増加量↓(雌)、摂餌量↓(雄)、膵臓; チモーゲン顆粒↓(雌)
	略語: ↑=増加、↓減少、ALP=アルカリフォスファターゼ、Ca=カルシウム、NOAEL=無毒性量。				
副作用	2型糖尿病患者を対象とした国内第3相試験及び日本を含む国際共同第3相試験において、本剤を投与した1638例中(日本人症例1048例を含む)797例(48.7%)に因果関係を否定できない有害事象(臨床検査値以上を含む)が認められた。				
	副作用の種類		例数 (発現割合)		
	悪心		257 (15.7%)		

	<table> <tbody> <tr> <td>食欲減退</td> <td>182 (11.1%)</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>154 (9.4%)</td> </tr> <tr> <td>便秘</td> <td>152 (9.3%)</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>99 (6.0%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><hr/></td> </tr> <tr> <td>臨床検査値異常の種類</td> <td>例数 (発現割合)</td> </tr> <tr> <td>リパーゼ増加</td> <td>51 (3.1%)</td> </tr> <tr> <td>体重減少</td> <td>28 (1.7%)</td> </tr> <tr> <td>アミラーゼ増加</td> <td>26 (1.6%)</td> </tr> <tr> <td>心拍数増加</td> <td>11 (0.7%)</td> </tr> <tr> <td>膵酵素増加</td> <td>6 (0.4%)</td> </tr> </tbody> </table>	食欲減退	182 (11.1%)	下痢	154 (9.4%)	便秘	152 (9.3%)	嘔吐	99 (6.0%)	<hr/>		臨床検査値異常の種類	例数 (発現割合)	リパーゼ増加	51 (3.1%)	体重減少	28 (1.7%)	アミラーゼ増加	26 (1.6%)	心拍数増加	11 (0.7%)	膵酵素増加	6 (0.4%)
食欲減退	182 (11.1%)																						
下痢	154 (9.4%)																						
便秘	152 (9.3%)																						
嘔吐	99 (6.0%)																						
<hr/>																							
臨床検査値異常の種類	例数 (発現割合)																						
リパーゼ増加	51 (3.1%)																						
体重減少	28 (1.7%)																						
アミラーゼ増加	26 (1.6%)																						
心拍数増加	11 (0.7%)																						
膵酵素増加	6 (0.4%)																						
会社	日本イーライリリー株式会社 製剤：輸入																						

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 15mg アテオス

## 1.12 添付資料一覧

日本イーライリリー株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部 (モジュール3) : 品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.1	General Information	Eli Lilly and Company	(20■■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.S.2	Manufacture	Eli Lilly and Company	(20■■年■月)	Eli Lilly and Company /■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	国外	社内報	評価資料	-
3.2.S.3	Characterisation	Eli Lilly and Company	(20■■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.S.4	Control of Drug Substance	Eli Lilly and Company	(20■■年■月)	Eli Lilly and Company /■■■■ ■■■■ ■■■■	国外	社内報	評価資料	-
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	Eli Lilly and Company	(20■■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.S.6	Container Closure System	Eli Lilly and Company	(20■■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.S.7	Stability	Eli Lilly and Company	(20■■年■月)	Eli Lilly and Company /■■■■ ■■■■ ■■■■	国外	社内報	評価資料	-

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	Eli Lilly and Company	(20■■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	Eli Lilly and Company	(20■■年■月)	Eli Lilly and Company /■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	国外	社内報	評価資料	-
3.2.P.3	Manufacture	Eli Lilly and Company	(20■■年■月)	Eli Lilly and Company /■■■■ ■■■■ ■■■■	国外	社内報	評価資料	-
3.2.P.4	Control of Excipients	Eli Lilly and Company	(20■■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.P.5	Control of Drug Product	Eli Lilly and Company	(20■■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	Eli Lilly and Company	(20■■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.P.7	Container Closure System	Eli Lilly and Company	(20■■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.P.8	Stability	Eli Lilly and Company	(20■■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-

tirzepatide

## 3.2.A その他

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.A.1	Facilities and Equipment	Eli Lilly and Company	(20■年■月)	-	国外	社内報	評価資料	-
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	Eli Lilly and Company	(20■年■月)	-	国外	社内報	評価資料	-
3.2.A.3	Novel Excipients	Eli Lilly and Company	(20■年■月)	-	国外	社内報	評価資料	-

## 3.2.R 各種の要求資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.R	Regional Information	-	-	-	-	-	-	-

## 第4部 (モジュール4) : 非臨床試験報告書

## 4.2 試験報告書

## 4.2.1 薬理試験

## 4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.1.1.1	DBT201: In Vitro Receptor Binding Affinity of LY3298176 for the Cloned Human, Monkey, Rat, and Mouse Gastric Inhibitory Peptide (GIP) and Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) Receptors	■■■■■	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.2	ENDO123: In Vitro LY3298176 GLP-1 and GIP Receptor Radioligand Binding and Induced Intracellular cAMP Accumulation on Recombinant Human GLP-1, GCG, and GIP Receptors in HEK293 Cell Lines with Varying Receptor Densities	■■■■■	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.3	QSB24: In-Vitro Functional Activity of LY3298176 on Human and Mouse GIP, Human GLP-1, Human GLP-2, and Human Glucagon Receptors	■■■■■	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.4	ENDO124: In Vitro LY3298176 Induced GTP Recruitment to Gs-Alpha G Protein Subunits on Recombinant Human GIP and GLP-1 Receptors in HEK293 p2 Membrane Preparations	■■■■■	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.5	QSB171: In Vitro LY3298176 Induced $\beta$ -Arrestin-2 Recruitment to Recombinant Human GIP and GLP-1 Receptors in CHO-K1 PathHunter® Cells	■■■■■	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.6	ENDO125: In Vitro LY3298176 Induced Receptor Internalization of Recombinant Human GIP and GLP-1 Receptors in HEK293 Cells	■■■■■	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.7	DBT203: Effects of LY3298176 on Insulin Secretion In Vitro from Rat and Mouse Pancreatic Islets	■■■■■	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.8	ENDO130: In Vitro Activity for LY3298176 in Human Adipocyte cAMP and Lipolysis Assay	■■■■■	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.9	ENDO126: The In Vivo Effect of LY3298176 in Intraperitoneal Glucose Tolerance Test in Mice	■■■■■	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.10	DBT205: In Vivo Effect of LY3298176 on Insulin Secretion in Male Wistar Rats in an Intravenous Glucose Tolerance Test	■■■■■	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.11	ENDO127: Chronic Dosing of LY3298176 Improves Insulin Sensitization in an Insulin-Resistant Rat Model	■■■■■	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.12	ENDO128: Chronic Dosing of LY3298176 Improves Insulin Sensitization in an Insulin-Resistant Mouse Model	■■■■■	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.13	ENDO129: LY3298176 Dosed In Vivo Changed Branched-chain Amino Acid Levels in Plasma and Brown Adipose Tissue in Obese Mice	■■■■■	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.14	DBT207: In Vivo LY3298176-Mediated Effects on Gastric Emptying in DIO Mice	■■■■■	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.15	DBT206: In Vivo Modulation of Food Intake and Energy Utilization in DIO Mice Following Administration of LY3298176	■■■■■	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-

## tirzepatide

4.2.1.1.16	Urva et al. 2020: The novel dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide transiently delays gastric emptying similarly to selective long-acting GLP-1 receptor agonists.	Shweta Urva	(2020年10月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.17	Coskun et al. 2018: LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept.	Tamer Coskun	(2018年12月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-

## 4.2.1.2 副次的薬力試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

## 4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.1.3.1	180917.FMD: Effects of LY3298176 (Compound 3298176) on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	■■■■■	20■■年■月~20■■年■月	■■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.3.2	8323700: Cardiovascular Safety Pharmacology Evaluation of LY3298176 Administered by Subcutaneous Injection to Male Telemetry-Instrumented Conscious Nonhuman Primates	■■■■■	20■■年■月~20■■年■月	■■■■■	国外	社内報	評価資料	-

## 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

## 4.2.2 薬物動態試験

## 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.2.1.1	170034VKM_EII_R1: Method Validation for the Quantitation of LY3298176 (GIP707) in Mouse Plasma by LC/HRMS	■■■■■	(20■■年■月)	■■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.1.2	140498VKM_EII_R1: Method Validation for the Quantitation of LY3298176 (GIP707) in Rat Plasma by HRAM LC/MS	■■■■■	(20■■年■月)	■■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.1.3	151686VKM_EII_R1: Method Validation for the Quantitation of LY3298176 (GIP707) in Rabbit Plasma by HRAM LC/MS	■■■■■	(20■■年■月)	■■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.1.4	140501VKM_EII_R1: Method Validation for the Quantitation of LY3298176 (GIP707) in Monkey Plasma by HRAM LC/MS	■■■■■	(20■■年■月)	■■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.1.5	■■■■-14-061-255: Validation of a GLP Bioactivity Assay for the Detection of Active Drug Product LY3298176 in Rat Serum	■■■■■	(20■■年■月)	■■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.1.6	■■■■-14-061-251: Validation of a GIP Bioactivity Assay for the Detection of Active Drug Product LY3298176 in Rat Serum	■■■■■	(20■■年■月)	■■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.1.7	■■■■-15-061-365: Validation of a GIP Bioactivity Assay for the Detection of Active Drug Product LY3298176 in Pooled Rabbit Serum	■■■■■	(20■■年■月)	■■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.1.8	■■■■-15-061-367: Validation of a GLP-1 Bioactivity Assay for the Detection of Active Drug Product LY3298176 in Pooled Rabbit Serum	■■■■■	(20■■年■月)	■■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.1.9	■■■■-14-061-253: Validation of a GIP Bioactivity Assay for the Detection of Active Drug Product LY3298176 in Monkey Serum	■■■■■	(20■■年■月)	■■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.1.10	■■■■-14-061-257: Validation of a GLP Bioactivity Assay for the Detection of Active Drug Product LY3298176 in Monkey Serum	■■■■■	(20■■年■月)	■■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.1.11	LY3298176-C14-syn-nonclin: Synthesis of [ <sup>14</sup> C <sub>4</sub> ]-LY3298176	■■■■■	(20■■年■月)	■■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.1.12	LY3298176-C14-syn-clinical: Batch Record for the Synthesis of [ <sup>14</sup> C <sub>4</sub> ]-LY3298176 (Drug Substance)	■■■■■	(20■■年■月)	■■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.1.13	201224PVDJS_EII: Partial Method Validation for the Quantitation of LY3298176 (GIP707) in Mouse Plasma by HESI-II LC/HRMS	■■■■■	(20■■年■月)	■■■■■	国外	社内報	評価資料	-

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.2.2.1	8332485: Pharmacokinetics of LY3298176 in Female New Zealand White Rabbits Following a Single Subcutaneous Dose of 0.3 mg/kg LY3298176	■■■■■ ■■■■■	(20■■年■■月)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.2.2	8301451 LO PK: Pharmacokinetics of LSN3298176 in Cynomolgus Monkeys after a Single Intravenous or Subcutaneous Administration of LSN3298176	■■■■■	(20■■年■■月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-

4.2.2.3 分布

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.2.3.1	LY3298176-fu: In Vitro Protein Binding of Fluorescent N-Labeled LY3298176 in Human Serum Albumin, Human Alpha-1-Acid Glycoprotein, Human Plasma, Rat Serum Albumin, Rat Plasma, Monkey Serum Albumin, and Monkey Plasma	■■■■■	(20■■年■■月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-

4.2.2.4 代謝

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.2.4.1	8404-127ME: Metabolite Profiling and Identification of [ <sup>14</sup> C]LY3298176 in Sprague Dawley Rats Following a Single 3 mg/kg (133 μCi/kg Subcutaneous Dose)	■■■■■ ■■■■■	(20■■年■■月)	■■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.4.2	8404128ME: Metabolite Profiling and Identification of [ <sup>14</sup> C]LY3298176 in Cynomolgus Monkeys Following a Single 0.5 mg/kg (20 μCi/kg) Subcutaneous Dose	■■■■■ ■■■■■	(20■■年■■月)	■■■■■	国外	社内報	評価資料	-

4.2.2.5 排泄

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.2.5.1	8404127: Pharmacokinetics, Metabolism, and Elimination of [ <sup>14</sup> C]LY3298176 in Male Sprague Dawley Rats, and Distribution of Radioactivity Associated with [ <sup>14</sup> C]LY3298176 in Male Long Evans and Male Sprague Dawley Rats Following a Single Subcutaneous Dose of [ <sup>14</sup> C]LY3298176 (PK/Excretion/QWBA Sections)	■■■■■ ■■■■■	(20■■年■■月)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.5.2	8404128: Pharmacokinetics, Metabolism, and Elimination of [ <sup>14</sup> C]LY3298176 in Male Cynomolgus Monkeys Following a Single Subcutaneous Dose of [ <sup>14</sup> C]LY3298176	■■■■■ ■■■■■	(20■■年■■月)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国外	社内報	評価資料	-

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.2.1	8376621: A Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in 001178-W (Wild Type) RasH2 Mice Administered LY3298176 Twice Weekly by Subcutaneous Injection for 4 Weeks	■■■■■	20■■年■■月~20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.2.2	8325822: A Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats Given LY3298176 by Subcutaneous Injection Twice Weekly for 1 Month	■■■■■	20■■年■■月~20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.2.3	8337876: A Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats Given LY3298176 by Subcutaneous Injection Twice Weekly for 6 Months with a 4-Month Recovery Phase	■■■■■	20■■年■■月~20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.2.4	8325823: A Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in Monkeys Given LY3298176 Once Weekly by Subcutaneous Injection for 1 Month	■■■■■	20■■年■■月~20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.2.5	8336517: A Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in Monkeys Given LY3298176 Once Weekly by Subcutaneous Injection for 6 Months with a 4-Month Recovery Phase	■■■■■	20■■年■■月~20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国外	社内報	評価資料	-

## tirzepatide

## 4.2.3.3 遺伝毒性試験

## 4.2.3.3.1 In Vitro試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

## 4.2.3.3.2 In Vivo試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.3.2.1	8395235: Tirzepatide (LY3298176): Rat Bone Marrow Micronucleus Assay		20■■年■■月~20■■年■■月		国外	社内報	評価資料	-

## 4.2.3.4 がん原性試験

## 4.2.3.4.1 長期がん原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.4.1.1	8392734: A Carcinogenicity and Toxicokinetic Study in Rats Administered LY3298176 Twice Weekly by Subcutaneous Injection for 104 Weeks		20■■年■■月~20■■年■■月		国外	社内報	評価資料	-

## 4.2.3.4.2 短期または中期がん原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.4.2.1	8392063: A Carcinogenicity and Toxicokinetic Study in 001178 RasH2 Mice Administered LY3298176 Twice Weekly by Subcutaneous Injection for 26 Weeks		20■■年■■月~20■■年■■月		国外	社内報	評価資料	-

## 4.2.3.4.3 その他の試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

## 4.2.3.5 生殖発生毒性試験

## 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.5.1.1	00353430: A Male Fertility and Toxicokinetic Study of LY3298176 Administered Twice Weekly by Subcutaneous Injection in Sprague Dawley Rats		20■■年■■月~20■■年■■月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.5.1.2	WIL-353356: A Fertility and Early Embryonic Development and Toxicokinetic Study with LY3298176 Administered by Subcutaneous Injection in Female Sprague Dawley Rats		20■■年■■月~20■■年■■月		国外	社内報	評価資料	-

## 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.5.2.1	WIL-353352: A Dose Range-Finding and Toxicokinetic Study with LY3298176 Administered by Subcutaneous Injection in Pregnant Sprague Dawley Rats		20■■年■■月~20■■年■■月		国外	社内報	参考資料	-
4.2.3.5.2.2	WIL-353354: An Embryo-Fetal Development and Toxicokinetic Study of LY3298176 Administered by Subcutaneous Injection on Gestation Days 6, 10, 13 and 17 in Sprague-Dawley Rats		20■■年■■月~20■■年■■月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.5.2.3	WIL-353353: A Dose Range-Finding and Toxicokinetic Study with LY3298176 Administered by Subcutaneous Injection in Pregnant New Zealand White Rabbits		20■■年■■月~20■■年■■月		国外	社内報	参考資料	-
4.2.3.5.2.4	WIL-353355: An Embryo-Fetal Development and Toxicokinetic Study of LY3298176 Administered by Subcutaneous Injection on Gestation Days 7 and 14 in New Zealand White Rabbits		20■■年■■月~20■■年■■月		国外	社内報	評価資料	-

## 4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.5.3.1	00353460: A Pre- and Postnatal Development Study, Including Maternal Function, of LY3298176 Administered Twice Weekly by Subcutaneous Injection in Sprague Dawley Rats		20■■年■■月~20■■年■■月		国外	社内報	評価資料	-

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.5.4.1	00353459: A Subcutaneous Injection Range-Finding Juvenile Toxicity Study in Sprague Dawley Rats Administered LY3298176 Every Four Days from Postnatal Day 21 through 41		20■年■月~20■年■月		国外	社内報	参考資料	-
4.2.3.5.4.2	00353469: A Subcutaneous Injection Juvenile Toxicity Study in Sprague Dawley Rats Administered LY3298176 Every Three Days from Postnatal Day 21 through 84		20■年■月~20■年■月		国外	社内報	評価資料	-

4.2.3.6 局所刺激性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.4 依存性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.7.6.1	8394210: An Impurity Qualification Study in Rats Administered LY3298176 Twice Weekly by Subcutaneous Injection for Two Weeks		20■年■月~20■年■月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.7.6.2	8420235: An Impurity Qualification Study in Rats Administered LY3298176 Twice Weekly by Subcutaneous Injection for 2 Weeks		20■年■月~20■年■月		国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.7.6.3	AG13AF.502E.BTL: Bacterial Reverse Mutation Assay		20■年■月~20■年■月		国外	社内報	評価資料	-

4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献	申請電子 データの 提出有無
4.3.1	Glucagon-like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation.	Bjerre Knudsen L et al.	-	-	-	Endocrinology. 2010; 151(4):1473-1486.	参考文献	-
4.3.2	Nonproliferative and Proliferative Lesions of the Rat and Mouse Endocrine System.	Brändli-Baiocco A et al.	-	-	-	J Toxicol Pathol. 2018;31(3 Suppl):1S-95S.	参考文献	-
4.3.3	Chronic toxicity and carcinogenicity studies of the long-acting GLP-1 receptor agonist dulaglutide in rodents.	Byrd RA et al.	-	-	-	Endocrinology. 2015; 156(7):2417-2428.	参考文献	-

## tirzepatide

4.3.4	Gastrointestinal hormones and regulation of gastric emptying.	Camilleri et al.	-	-	-	Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2019;26(1):3-10.	参考文献	-
4.3.5	Trophic and steroidogenic effects of water deprivation on the adrenal gland of the adult female rat.	Chatelain D et al.	-	-	-	Reg Peptides 2003; 11:249-255.	参考文献	-
4.3.6	LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept.	Coskun et al.	-	-	-	Mol Metab. 2018; 18:3-14.	参考文献	-
4.3.7	Pancreatic safety of incretin-based drugs: FDA and EMA assessment.	Egan AG et al.	-	-	-	New Eng J Med. 2014; 370:794-797.	参考文献	-
4.3.8	Interpreting stress responses during routine toxicity studies: a review of the biology, impact, and assessment.	Everds NE et al.	-	-	-	Toxicol Pathol. 2013;41(4):560-614.	参考文献	-
4.3.9	Human GIP(3-30)NH2 inhibits G protein-dependent as well as G protein-independent signaling and is selective for the GIP receptor with high-affinity binding to primate but not rodent GIP receptors.	Gabe MBN et al.	-	-	-	Biochem Pharmacol. 2018;150:97-107.	参考文献	-
4.3.10	Necrotizing gastritis associated with Clostridium septicum in a rabbit.	Garcia JP et al.	-	-	-	J Vet Diagn Invest. 2014; 26(5):669-673.	参考文献	-
4.3.11	Cardiovascular and hemodynamic effects of Glucagon-like Peptide-1.	Goodwill AG et al.	-	-	-	Rev Endocr Metab Disord. 2014; 15:209-217.	参考文献	-
4.3.12	Advances in the physiology of gastric emptying.	Goyal RK et al.	-	-	-	Neurogastroenterol Motil. 2019;31(4):e13546.	参考文献	-
4.3.13	Current practices in the preclinical safety assessment of peptides.	Heidel SM et al.	-	-	-	Pharmaceutical Sciences Encyclopedia: Drug Discovery, Development, and Manufacturing. John Wiley & Sons, Inc; 2010.	参考文献	-
4.3.14	Targeting GLP-1 receptor trafficking to improve agonist efficacy.	Jones B. et al.	-	-	-	Nat Commun. 2018;Apr 23,9(1):1602.	参考文献	-
4.3.15	The relative protective effects of moderate dietary restriction versus dietary modification on spontaneous cardiomyopathy in male Sprague-Dawley rats.	Kemi M et al.	-	-	-	Toxicol Pathol. 2000;28(2):285-296.	参考文献	-
4.3.16	Ultrastructure of pancreatic exocrine cells of the rat during starvation.	Kitagawa T et al.	-	-	-	Histology and Histopathology. 1986;1(1):49-57.	参考文献	-
4.3.17	Nutritional requirements of the pancreas.	Longnecker DS	-	-	-	Toxicology of the pancreas. Boca Raton (FL): CRC Press, Taylor and Francis Group. 2005; p191-205.	参考文献	-
4.3.18	Disconnect between signalling potency and in vivo efficacy of pharmacokinetically optimised biased glucagon-like peptide-1 receptor agonists.	Lucey M	-	-	-	Mol Metab. 2020 Jul;37:100991.	参考文献	-
4.3.19	The role of $\beta$ -arrestins in the termination and transduction of G-protein-coupled receptor signals.	Luttrell LM et al.	-	-	-	J of Cell Sci. 2002;115:455-465.	参考文献	-
4.3.20	G protein-coupled receptor sorting to endosomes and lysosomes.	Marchese A et al.	-	-	-	Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2008;48:601-629.	参考文献	-
4.3.21	Gastric inhibitory polypeptide does not inhibit gastric emptying in humans.	Meier JJ et al.	-	-	-	Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004 Apr; 286(4):E621-625.	参考文献	-
4.3.22	Gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes.	Nauck MA et al.	-	-	-	Diabetes. 2004;53(Suppl 3):S190-S196.	参考文献	-
4.3.23	Nonproliferative and proliferative lesions of the gastrointestinal tract, pancreas and salivary glands of the rat and mouse.	Nolte T et al.	-	-	-	J Toxicol Pathol. 2016;29(1):71S.	参考文献	-
4.3.24	Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and in animals.	Olson H et al.	-	-	-	Regul Toxicol Pharmacol. 2000; 32:56-67.	参考文献	-
4.3.25	Mechanisms of discoordination of contractile activity in the gastroduodenal zone during psychogenic stress in rabbits.	Ovsyannikov VI et al.	-	-	-	Bull Exp Biol Med. 2015; 159(4):446-449.	参考文献	-

## tirzepatide

4.3.26	Effects of tirzepatide, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, on metabolic profile in patients with type 2 diabetes.	Pirro V et al.	-	-	-	Diabetologia.2020 ;63(Suppl 1):S73.	参考文献	-
4.3.27	Liraglutide in type 2 diabetes: From pharmacological development to clinical practice.	Rossi MC et al.	-	-	-	Acta Biomedica.2009;80(2):93-101.	参考文献	-
4.3.28	GIPR agonism mediates weight-independent insulin sensitization by tirzepatide in obese mice.	Samms RJ et al.	-	-	-	J Clin Invest. 2021;131(12):e146353.	参考文献	-
4.3.29	An industry perspective on the utility of short-term carcinogenicity testing in transgenic mice in pharmaceutical development.	Storer RD et al.	-	-	-	Toxicol Pathol. 2010;38:51-61.	参考文献	-
4.3.30	Interlaboratory comparison of short-term carcinogenicity studies using CB6F1-rasH2 transgenic mice.	Takaoka M et al.	-	-	-	Toxicol Pathol. 2003;31:191-199.	参考文献	-
4.3.31	Potentials and limitations of nonclinical safety assessment for predicting clinical adverse drug reactions: correlation analysis of 142 approved drugs in Japan.	Tamaki C et al.	-	-	-	J Toxicol Sci. 2013;38:581-598.	参考文献	-
4.3.32	Effects of feed restriction on fertility in female rats.	Terry KK et al.	-	-	-	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2005 Oct; 74(5):431-441.	参考文献	-
4.3.33	Dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide improves beta-cell function and insulin sensitivity in type 2 diabetes.	Thomas MK et al.	-	-	-	J Clin Endocrinol Metab. 2021 Jan 23;106(2):388-396.	参考文献	-
4.3.34	Proliferative and non-proliferative lesions of the rat and mouse hepatobiliary system.	Thoolen B et al.	-	-	-	Toxicol Pathol. 2010;38(7 Suppl):5S-81S.	参考文献	-
4.3.35	Genotoxicity assessment of peptide/protein-related biotherapeutics: points to consider before testing.	Thybaud V et al.	-	-	-	Mutagenesis. 2016;31:375-384.	参考文献	-
4.3.36	The novel dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide transiently delays gastric emptying similarly to selective long-acting GLP-1 receptor agonists.	Urva S et al.	-	-	-	Diabetes Obes Metab. 2020 Oct;22(10):1886-1891.	参考文献	-
4.3.37	Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist.	Willard FS et al.	-	-	-	JCI Insight. 2020;5(17):e140532.	参考文献	-
4.3.38	BCAA catabolism in brown fat controls energy homeostasis through SLC25A44.	Yoneshiro T et al.	-	-	-	Nature. 2019 Aug;572(7771):614-619.	参考文献	-
4.3.39	[EMA] European Medicines Agency. Questions and answers on the 'Note for guidance of photosafety testing.' 2011.	-	-	-	-	-	参考文献	-
4.3.40	[FDA] United States Food and Drug Administration. Pharmacology/Toxicology NDA/BLA Review and Evaluation. Semaglutide. 2017.	-	-	-	-	-	参考文献	-
4.3.41	The [ <sup>35</sup> S]GTP gamma S binding assay: approaches and applications in pharmacology.	Harrison C et al.	-	-	-	Life Sci. 2003;74(4):489-508.	参考文献	-

## 第5部 (モジュール5) : 臨床試験報告書

## 5.2 全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-	無

## 5.3 臨床試験報告書

## 5.3.1 生物薬剤学試験報告書

## 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.1.1.1	治験総括報告書 I8F-MC-GPHI試験 : Effect of Injection Site on the Relative Bioavailability of a Single Dose of Tirzepatide in Subjects with Low and High Body Mass Indices	-	2019年9月-2020年4月	米国	国外	-	参考資料	有
5.3.1.1.2	治験総括報告書 I8F-MC-GPGS試験 : A Study to Compare the Pharmacokinetics of Tirzepatide Administered Subcutaneously by an Autoinjector versus *製剤C注 in Healthy Subjects	-	2019年■月-20■年■月	シンガポール	国外	-	参考資料	無
5.3.1.1.3	治験総括報告書 I8F-MC-GPGE試験 : Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of a Solution Formulation of Tirzepatide in Healthy Subjects	-	2017年12月-2018年12月	米国	国外	-	参考資料	無

注) 申請製剤と処方と同じで容器のみ異なる



5.3.1.4.12	バリデーション報告書: ■■■-17-061-750. Native GIP(1-42) Neutralizing Antibody Assay-Specific Validation Report	-	(20■■年■■月)	■■■■■	国外	-	参考資料	無
5.3.1.4.13	バリデーション報告書: ■■■-17-061-534. Native GIP(1-42) Neutralizing Antibody Assay for LY3298176 Assay Validation Report	-	(20■■年■■月 [Amendment■■]、20■■年■■月 [Addendum■■])	■■■■■	国外	-	参考資料	無
5.3.1.4.14	バリデーション報告書: ■■■-17-061-749. Anti-GLP -1 Neutralizing Antibody Assay Validation Report	-	(20■■年■■月)	■■■■■	国外	-	参考資料	無
5.3.1.4.15	バリデーション報告書: ■■■-17-061-551. Anti-GLP -1 Neutralizing Antibody Assay for LY3298176 Validation Report	-	(20■■年■■月 [Original]; 20■■年■■月 [Addendum■■])	■■■■■	国外	-	参考資料	無
5.3.1.4.16	バリデーション報告書: ■■■-20-061-1158. Anti-LY3298176 Neutralizing Antibody Assay In-Study Cut Point Report in Support of Clinical Protocols I8F-MC -GPGK(a), I8F-MC -GPGH(a), I8F-MC -GPGI, I8F-MC -GPGM, I8F-MC -GPGN, I8F-JE -GPGP, I8F-JE -GPGO	-	(20■■年■■月)	■■■■■	国外	-	参考資料	無

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.2.1	In Vitro Protein Binding of Fluorescent N-Labeled LY3298176 in Human Serum Albumin, Human Alpha-1-Acid Glycoprotein, Human Plasma, Rat Serum Albumin, Rat Plasma, Monkey Serum Albumin, and Monkey Plasma	-	(20■■年■■月)	■■■■■	国外	-	参考資料	無

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.2.2.1	治験総括報告書 I8F-MC-GPGR試験: Effect of Tirzepatide on Oral Contraceptive Pharmacokinetics in Healthy Female Subjects	-	2020年■■月-2021年2月	米国	国外	-	参考資料	有
5.3.2.2.2	Evaluation of the Potential Tirzepatide-Mediated Delayed Gastric Emptying Effect on the Pharmacokinetics of Acetaminophen, Atorvastatin, Digoxin, Ethinylestradiol, Lisinopril, Metformin, Metoprolol, Norgestimate, Sitagliptin, and S-Warfarin Using a Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling Approach	-	(20■■年■■月)	■■■■■	国外	-	参考資料	無
5.3.2.2.3	In Vitro Interaction of LY3298176 with CYP3A, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 and CYP1A2 in Human Hepatic Microsomes	-	(20■■年■■月)	■■■■■	国外	-	参考資料	無
5.3.2.2.4	In Vitro Evaluation of the Effects of LY3298176 on Cytochromes P450 in Cultured Human Hepatocytes	-	(20■■年■■月)	■■■■■	国外	-	参考資料	無
5.3.2.2.5	In Vitro Assessment of LY3298176 for MATE1 and MATE2-K Inhibition Potential	-	(20■■年■■月)	■■■■■	国外	-	参考資料	無
5.3.2.2.6	In Vitro Assessment of LY3298176 for OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, and OAT3 Inhibition Potential	-	(20■■年■■月)	■■■■■	国外	-	参考資料	無
5.3.2.2.7	In Vitro Assessment of LY3298176 for Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) and P-Glycoprotein (P-gp) Inhibition Potential	-	(20■■年■■月)	■■■■■	国外	-	参考資料	無

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期容容性試験報告

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.1.1	治験総括報告書 I8F-MC-GPGA試験: A Single- and Multiple-Ascending Dose Study in Healthy Subjects to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of LY3298176 and Multiple Doses in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	-	2016年5月-2017年6月	シンガポール、米国	国外	-	参考資料	有

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期容容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.3.3.1	治験総括報告書 I8F-MC-GPGQ試験： Pharmacokinetics of LY3298176 Following Administration to Subjects with Impaired Renal Function	-	2018年■月-2019年 8月	米国	国外	-	参考資料	有
5.3.3.3.2	治験総括報告書 I8F-MC-GPGQ試験：A Single Dose Pharmacokinetic Study of Tirzepatide in Subjects with Varying Degrees of Hepatic Impairment	-	2019年7月-2020年 9月	米国	国外	-	参考資料	有

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.3.5.1	Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Modeling and Simulation Synopsis	-	(20■年■月)	■	国外	-	参考資料	有
5.3.3.5.2	Population Pharmacokinetic Analysis and Exposure-Response Analyses of Tirzepatide for the Treatment of T2DM	-	(20■年■月)	■	国外	-	参考資料	有

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.4.1.1	治験総括報告書 I8F-MC-GPHX試験：Disposition of [14C]-Tirzepatide Following Subcutaneous Administration in Healthy Male Participants	-	2020年7月-2020年 10月	イギリス	国外	-	参考資料	無

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.4.2.1	治験総括報告書 I8F-MC-GPGT試験：The Effect of Tirzepatide on $\alpha$ and $\beta$ Cell Function and Insulin Sensitivity in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	-	2019年6月-2021年 4月	ドイツ	国外	-	参考資料	無
5.3.4.2.2	治験総括報告書 I8F-JE-GPGC試験：A Multiple-Ascending Dose Study in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of LY3298176	-	2017年11月-2018 年■月	日本	国内	-	評価資料	有

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.5.1.1	治験総括報告書 I8F-MC-GPGB試験：A Phase 2 Study of Once-Weekly LY3298176 Compared with Placebo and Dulaglutide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	-	2017年■月-2018年 ■月	米国、ポーランド、スロバキア	国外	-	参考資料	無
5.3.5.1.2	治験総括報告書 I8F-MC-GPGF試験：A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Month Trial of LY3298176 versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	-	2017年■月-2018 年4月	米国	国外	-	参考資料	無
5.3.5.1.3	治験総括報告書 I8F-MC-GPGK試験：A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Three Tirzepatide Doses versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes, Inadequately Controlled with Diet and Exercise Alone	-	2019年6月-2020年 10月	インド、日本他	国内外	-	評価資料	有
5.3.5.1.4	治験総括報告書 I8F-MC-GPGL試験：A Phase 3, Randomized, Open-Label Trial Comparing Efficacy and Safety of Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly as Add-on Therapy to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes	-	2019年7月-2021年 2月	アルゼンチン、オーストラリア他	国外	-	参考資料	無
5.3.5.1.5	治験総括報告書 I8F-MC-GPGH試験：A Randomized, Phase 3, Open-Label Trial Comparing the Effect of LY3298176 versus Titrated Insulin Degludec on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes	-	2019年4月-2021年 1月	アルゼンチン、オーストラリア他	国外	-	参考資料	無
5.3.5.1.6	治験総括報告書 I8F-MC-GPGM試験：Efficacy and Safety of LY3298176 Once Weekly versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk.	-	2018年11月-2021 年4月	アルゼンチン、オーストラリア他	国外	-	参考資料	無

## tirzepatide

5.3.5.1.7	治験総括報告書 I8F-MC-GPGI試験：A Randomized, Phase 3, Double-blind Trial Comparing the Effect of the Addition of Tirzepatide versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Insulin Glargine with or without Metformin	-	2019年8月-2021年1月	ドイツ、日本他	国内外	-	評価資料	有
5.3.5.1.8	治験総括報告書 I8F-JE-GPGO試験：A Phase 3 Study of Tirzepatide Monotherapy Compared to Dulaglutide 0.75 mg in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	-	2019年5月-2021年3月	日本	国内	-	評価資料	有

## 5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間(報告書承認年月)	試験実施場所	報種類(国内、国外)	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.2.1	治験総括報告書 I8F-JE-GPGP試験：A Phase 3, Long-Term Safety Study of Tirzepatide in Combination with Monotherapy of Oral Antihyperglycemic Medications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	-	2019年3月-2021年2月	日本	国内	-	評価資料	有

## 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間(報告書承認年月)	試験実施場所	報種類(国内、国外)	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.3.1	Integrated Summary of Safety	-	(20■年■月)	-	国内外	-	参考資料	有
5.3.5.3.2	Program Safety Analysis Plan for Tirzepatide (LY3298176)	-	(第■版：20■年■月)	-	国内外	-	参考資料	無
5.3.5.3.3	Tirzepatide Cardiovascular Event Risk Assessment Cardiovascular Meta-analysis	-	(20■年■月)	-	国内外	-	参考資料	無
5.3.5.3.4	Integrated Summary of Immunogenicity	-	(20■年■月)	-	国内外	-	参考資料	無
5.3.5.3.5	Table of Significant and Notable Patients (TOSNP)	-	(20■年■月)	-	国内外	-	参考資料	無
5.3.5.3.6	Analyses for Japanese population (Study GPGK and GPGI)	-	(20■年■月)	-	国内	-	評価資料	有

## 5.3.5.4 その他の試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間(報告書承認年月)	試験実施場所	報種類(国内、国外)	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

## 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間(報告書承認年月)	試験実施場所	報種類(国内、国外)	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

## 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

## 5.3.7.1 症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間(報告書承認年月)	試験実施場所	報種類(国内、国外)	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.1.1	症例一覧表 I8F-JE-GPGC試験	-	-	-	国内	-	評価資料	無
5.3.7.1.2	症例一覧表 I8F-MC-GPGK試験	-	-	-	国内外	-	評価資料	無
5.3.7.1.3	症例一覧表 I8F-MC-GPGI試験	-	-	-	国内外	-	評価資料	無
5.3.7.1.4	症例一覧表 I8F-JE-GPGO試験	-	-	-	国内	-	評価資料	無
5.3.7.1.5	症例一覧表 I8F-JE-GPGP試験	-	-	-	国内	-	評価資料	無

5.3.7.2 有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.7.2.1	有害事象発現症例一覧表 I8F-JE-GPGC試験	-	-	-	国内	-	評価資料	無
5.3.7.2.2	有害事象発現症例一覧表 I8F-MC-GPGK試験	-	-	-	国内外	-	評価資料	無
5.3.7.2.3	有害事象発現症例一覧表 I8F-MC-GPGI試験	-	-	-	国内外	-	評価資料	無
5.3.7.2.4	有害事象発現症例一覧表 I8F-JE-GPGO試験	-	-	-	国内	-	評価資料	無
5.3.7.2.5	有害事象発現症例一覧表 I8F-JE-GPGP試験	-	-	-	国内	-	評価資料	無

5.3.7.3 重篤な有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.7.3.1	重篤な有害事象発現症例一覧表 I8F-MC-GPGK試験	-	-	-	国内外	-	評価資料	無
5.3.7.3.2	重篤な有害事象発現症例一覧表 I8F-MC-GPGI試験	-	-	-	国内外	-	評価資料	無
5.3.7.3.3	重篤な有害事象発現症例一覧表 I8F-JE-GPGO試験	-	-	-	国内	-	評価資料	無
5.3.7.3.4	重篤な有害事象発現症例一覧表 I8F-JE-GPGP試験	-	-	-	国内	-	評価資料	無

5.3.7.4 臨床検査値異常症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.7.4.1	臨床検査値異常症例一覧表 I8F-JE-GPGC試験	-	-	-	国内	-	評価資料	無
5.3.7.4.2	臨床検査値異常症例一覧表 I8F-MC-GPGK試験	-	-	-	国内外	-	評価資料	無
5.3.7.4.3	臨床検査値異常症例一覧表 I8F-MC-GPGI試験	-	-	-	国内外	-	評価資料	無
5.3.7.4.4	臨床検査値異常症例一覧表 I8F-JE-GPGO試験	-	-	-	国内	-	評価資料	無
5.3.7.4.5	臨床検査値異常症例一覧表 I8F-JE-GPGP試験	-	-	-	国内	-	評価資料	無

5.3.7.5 臨床検査値変動図

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

## 5.4 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献	申請電子 データの 提出有無
5.4.1	Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men.	Abate N, Garg A, Peshock RM, et al.	-	-	-	J Clin Invest. 1995;96(7):88-98.	参考文献	-
5.4.2	5. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes: standards of medical care in diabetes—2021.	[ADA] American Diabetes Association.	-	-	-	Diabetes Care. 2021a;44(Suppl 1):S53-S72.	参考文献	-
5.4.3	6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes—2021.	ADA.	-	-	-	Diabetes Care. 2021b;44(Suppl 1):S73-S84.	参考文献	-
5.4.4	8. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes—2021.	ADA.	-	-	-	Diabetes Care. 2021c;44(Suppl 1):S100-S110.	参考文献	-
5.4.5	9. Pharmacological approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes—2021.	ADA.	-	-	-	Diabetes Care. 2021d;44(Suppl 1):S111-S124.	参考文献	-
5.4.6	10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes—2021.	ADA.	-	-	-	Diabetes Care. 2021e;44(Suppl 1):S125-S150.	参考文献	-
5.4.7	11. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes—2021.	ADA.	-	-	-	Diabetes Care. 2021f;44(Suppl 1):S151-S167.	参考文献	-
5.4.8	Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes.	ADVANCE Collaborative Group.	-	-	-	N Engl J Med. 2008;358(24):2560-2572.	参考文献	-
5.4.9	Liver disease and diabetes: association, pathophysiology, and management.	Ahmadieh H, Azar ST.	-	-	-	Diabetes Res Clin Pract. 2014;104(1):53-62.	参考文献	-
5.4.10	Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): a 56-week, open-label, randomized clinical trial.	Ahmam AJ, Capehorn M, Charpentier G, et al.	-	-	-	Diabetes Care. 2018; 41(2):258-266.	参考文献	-
5.4.11	Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomized trial.	Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, et al.	-	-	-	Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):341-354.	参考文献	-
5.4.12	General aspects of diabetes mellitus.	Alam U, Asghar O, Azmi S, Malik RA.	-	-	-	Handb Clin Neurol. 2014;126:211-222.	参考文献	-
5.4.13	Body weight considerations in the management of type 2 diabetes.	Apovian CM, Okemah J, O'Neil PM.	-	-	-	Adv Ther. 2019;36:44-58.	参考文献	-
5.4.14	Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomized, open-label, parallel-group, multicenter, multinational, phase 3a trial.	Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al.	-	-	-	Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):355-366.	参考文献	-
5.4.15	Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: a review.	Bain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR.	-	-	-	Diabetes Obes Metab. 2019;21:454-466.	参考文献	-
5.4.16	Risk factors for type 2 diabetes mellitus: an exposure-wide umbrella review of meta-analyses.	Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E.	-	-	-	PLoS ONE. 2018;13:e0194127.	参考文献	-
5.4.17	Glucagon-like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation.	Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, et al.	-	-	-	Endocrinology. 2010;151(4):1473-1486.	参考文献	-
5.4.18	The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire change version (DTSQc) evaluated in insulin glargine trials shows greater responsiveness to improvements than the original DTSQ.	Bradley C, Plowright R, Steward J, et al.	-	-	-	Health Qual Life Outcomes. 2007;5:57.	参考文献	-
5.4.19	Insulin-associated weight gain in obese type 2 diabetes mellitus patients: What can be done?	Brown A, Guess N, Dornhorst A, et al.	-	-	-	Diabetes Obes Metab. 2017;19(12):1655-1668.	参考文献	-
5.4.20	Triglycerides and triglyceride-rich lipoproteins in the causal pathway of cardiovascular disease.	Budoff M.	-	-	-	Am J Cardiol. 2016;118(1):138-145.	参考文献	-

## tirzepatide

5.4.21	2019 Update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).	Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al.	-	-	-	Diabetes Care. 2020;43:487-493.	参考文献	-
5.4.22	GLP-1 receptor agonists and pancreatic safety concerns in type 2 diabetic patients: data from cardiovascular outcome trials.	Cao C, Yang S, Zhou Z.	-	-	-	Endocrine. 2020; 68: 518–525.	参考文献	-
5.4.23	Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study.	Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, et al.	-	-	-	Am J Epidemiol. 1997;145:614-619.	参考文献	-
5.4.24	Understanding the gap between efficacy in randomized controlled trials and effectiveness in real-world use of GLP-1 RA and DPP-4 therapies in patients with type 2 diabetes.	Carls GS, Tuttle E, Tan RD, Huynh J, et al.	-	-	-	Diabetes Care. 2017;40(11):1469-1478.	参考文献	-
5.4.25	Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study.	Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, et al.	-	-	-	Diabetes Care. 2011;34(10):2237-2243.	参考文献	-
5.4.26	Epidemiology, management, and economic evaluation of screening of gallstone disease among type 2 diabetics: a systematic review.	Chen L, Peng YT, Chen FL, Tung TH.	-	-	-	World J Clin Cases. 2015;3(7):599-606.	参考文献	-
5.4.27	Enhanced insulin sensitivity in successful, long-term weight loss maintainers compared with matched controls with no weight loss history.	Clamp LD, Hume DJ, Lambert EV, Kroff J.	-	-	-	Nutr Diabetes. 2017;7:e282.	参考文献	-
5.4.28	LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept.	Coskun T, Sloop KW, Loghin C, et al.	-	-	-	Mol Metab. 2018;18:3-14.	参考文献	-
5.4.29	Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).	Davies MJ, D' Alessio DA, Fradkin J, et al.	-	-	-	Diabetologia. 2018;61:2461-2498.	参考文献	-
5.4.30	Abdominal obesity and metabolic syndrome.	Després JP, Lemieux I.	-	-	-	Nature. 2006;444(7121):81-887.	参考文献	-
5.4.31	Type 2 diabetes in the real world: the elusive nature of glycemic control.	Edelman SV, Polonsky WH.	-	-	-	Diabetes Care. 2017;40(11):1425-1432.	参考文献	-
5.4.32	Pancreatic safety of incretin-based drugs—FDA and EMA assessment.	Egan AG, Blind E, Dunder K, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2014;370(9):794-797.	参考文献	-
5.4.33	Trends in diabetes treatment and control in U.S. adults, 1999-2018.	Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E.	-	-	-	N Engl J Med. 2021;384:2219-2228.	参考文献	-
5.4.34	Efficacy and tolerability of tirzepatide, a dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate different dose-escalation regimens.	Frias JP, Nauck MA, Van J, et al.	-	-	-	Diabetes Obes Metab. 2020;22(6):938-946.	参考文献	-
5.4.35	Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020 executive summary.	Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al.	-	-	-	Endocr Pract. 2020;26(1):107-139.	参考文献	-
5.4.36	Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial.	Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.	-	-	-	Lancet. 2019; 394: 121-130.	参考文献	-
5.4.37	Hypoglycemia in patient with type 2 diabetes treated with insulin: it can happen.	Heller SR, Peyrot M, Oates SK, Taylor AD.	-	-	-	BMJ Open Diabetes Res Care. 2020;8(1):e001194.	参考文献	-
5.4.38	Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes.	Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2017; 377: 1228-1239.	参考文献	-
5.4.39	Weight loss, glycemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or insulin in a large cohort database.	Horton ES, Silberman C, Davis KL, Berria R.	-	-	-	Diabetes Care. 2010;33:1759-1765.	参考文献	-
5.4.40	Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus.	Iglay K, Hannachi H, Howie PJ, et al.	-	-	-	Curr Med Res Opin. 2016;32(7):1243-1252.	参考文献	-
5.4.41	Drug-induced hypoglycaemia in type 2 diabetes.	Inkster B, Zammitt NN, Frier BM.	-	-	-	Expert Opin Drug Saf. 2012;11(4):597-614.	参考文献	-

## tirzepatide

5.4.42	Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.	Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.	-	-	-	Diabetes Care. 2015;38:140-149.	参考文献	-
5.4.43	Quantification of lean bodyweight.	Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, et al.	-	-	-	Clin Pharmacokinet. 2005;44:1051-1065.	参考文献	-
5.4.44	Long-term weight loss and metabolic health in adults concerned with maintaining or losing weight: findings from NHANES.	Knell G, Li Q, Pettee Gabriel K, Shuval K.	-	-	-	Mayo Clin Proc. 2018;93(11):1611-1616.	参考文献	-
5.4.45	Differential effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on heart rate.	Lorenz M, Lawson F, Owens D, et al.	-	-	-	Cardiovasc Diabetol. 2017;16(1):6.	参考文献	-
5.4.46	Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus.	Marín-Peñalver JJ, Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, del Cañizo-Gómez FJ.	-	-	-	World J Diabetes. 2016;7(17):354-395.	参考文献	-
5.4.47	Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes.	Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2016a;375(19):1834-1844.	参考文献	-
5.4.48	Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes.	Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.	-	-	-	Engl J Med. 2016b;375(4):311-22.	参考文献	-
5.4.49	Assessing patient PREFERence between the dulaglutide pen and the semaglutide pen: a crossover study (PREFER).	Matza LS, Boye KS, Steward KD, et al.	-	-	-	Diabetes Obes Metab. 2020;22(3):355-364.	参考文献	-
5.4.50	Estimands in diabetes clinical trials.	Min T, Bain SC.	-	-	-	Lancet. 2020;8(3):P181-183.	参考文献	-
5.4.51	The role of tirzepatide, dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in the management of type 2 diabetes: the SURPASS clinical trials.	Min T, Bain SC.	-	-	-	Diabetes Ther. 2021;12:143-157.	参考文献	-
5.4.52	Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials.	Monami M, Nreu B, Scatena A, et al.	-	-	-	Diabetes Obes Metab. 2017; 19(9):1233-1241.	参考文献	-
5.4.53	Assessment of pancreas safety in the development program of once-weekly GLP-1 receptor agonist dulaglutide.	Nauck MA, Frossard J-L, Barkin JS, et al.	-	-	-	Diabetes Care. 2017;40:647-654.	参考文献	-
5.4.54	Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement.	Neeland I, Ross R, Després JP, et al.	-	-	-	Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7:715-725.	参考文献	-
5.4.55	Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study.	Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL.	-	-	-	Diabetes Care. 2009; 32(5): 834-8.	参考文献	-
5.4.56	The treatment of type 2 diabetes.	Pfeiffer AFH, Klein HH.	-	-	-	Dtsch Arztebl Int. 2014;111(5):69-82.	参考文献	-
5.4.57	Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatic cancer: a meta-analysis with trial sequential analysis.	Pinto LC, Falchetta MR, Rados DV, et al.	-	-	-	Sci Rep. 2019; 9: 2375.	参考文献	-
5.4.58	Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors.	Polonsky WH and Henry RR.	-	-	-	Patient Prefer Adherence. 2016;10: 1299-1307.	参考文献	-
5.4.59	Clinical inertia and its impact on treatment intensification in people with type 2 diabetes mellitus.	Reach G, Pechtner V, Gentilella R, et al.	-	-	-	Diabetes Metab. 2017;43(6):501-511.	参考文献	-
5.4.60	Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): a randomized, controlled trial.	Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, et al.	-	-	-	J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(6):2291-2301.	参考文献	-
5.4.61	Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a consensus statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity.	Ross R, Neeland I, Yamashita S, et al.	-	-	-	Nat Rev Endocrinol. 2020;16(3):177-189.	参考文献	-
5.4.62	Weight loss and improvement in comorbidity: differences at 5%, 10%, 15%, and over.	Ryan DH, Yockey SR.	-	-	-	Curr Obes Rep. 2017;6(2):187-194.	参考文献	-

## tirzepatide

5.4.63	Use of Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire in diabetes care: importance of patient-reported outcomes.	Saisho Y.	-	-	-	Int J Environ Res Public Health. 2018;15(5):947.	参考文献	-
5.4.64	SGLT2 inhibitors: the star in the treatment of type 2 diabetes?	Saisho Y.	-	-	-	Diseases. 2020;8(2):14.	参考文献	-
5.4.65	Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis.	Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al.	-	-	-	Diabetes. 2017;66:241-255.	参考文献	-
5.4.66	Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicenter phase 3a trial.	Sorli C, Harashima S-I, Tsoukas GM, et al.	-	-	-	Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5:251-260.	参考文献	-
5.4.67	Amylase, lipase, and acute pancreatitis in people with type 2 diabetes treated with liraglutide: results from the LEADER randomized trial.	Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani MLM, et al.	-	-	-	Diabetes Care. 2017;40:966-972.	参考文献	-
5.4.68	Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes.	Storgaard H, Cold F, Gluud LL, et al.	-	-	-	Diabetes Obes Metab. 2017; 19(6):906-908.	参考文献	-
5.4.69	Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications with type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study.	Stratton IM, Adler AI, Neil AW, et al.	-	-	-	BMJ. 2000;321(7258):405-412.	参考文献	-
5.4.70	Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis.	Sun F, Wu S, Guo S, et al.	-	-	-	Diabetes Res Clin Pract. 2015; 110(1):26-37.	参考文献	-
5.4.71	Serum triglycerides predict first cardiovascular events in diabetic patients with hypercholesterolemia and retinopathy.	Tada H, Kawashiri MA, Nomura A, et al.	-	-	-	Eur J Prev Cardiol. 2018;25(17):1852-1860.	参考文献	-
5.4.72	New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes.	Taskinen MR, Borén J.	-	-	-	Atherosclerosis. 2015;239(2):483-495.	参考文献	-
5.4.73	Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes.	Trujillo J.	-	-	-	J Clin Pharm Ther. 2020;45 Suppl 1(Suppl 1):43-60.	参考文献	-
5.4.74	Effects of dulaglutide on thyroid C cells and serum calcitonin in male monkeys.	Vahle JL, Byrd RA, Blackbourne JL, et al.	-	-	-	Endocrinology. 2015;156(7):2409-2416.	参考文献	-
5.4.75	Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease.	Van Gaal LF, Mertens IL, DeBlock CE.	-	-	-	Nature. 2006;444:875-880.	参考文献	-
5.4.76	Incretin receptors in non-neoplastic and neoplastic thyroid C cells in rodents and humans: relevance for incretin-based diabetes therapy.	Waser B, Beetschen K, Pellegata NS, Reubi JC.	-	-	-	Neuroendocrinology. 2011;94(4):291-301.	参考文献	-
5.4.77	Cardiovascular Effects of Incretin-Based Therapies.	White WB, Baker WL.	-	-	-	Annu Rev Med. 2016; 67:245-60.	参考文献	-
5.4.78	Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes.	Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al.	-	-	-	Diabetes Care. 2011;34:1481-1486.	参考文献	-
5.4.79	Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention.	Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W.	-	-	-	Int J Med Sci. 2014;11(11):1185-1200.	参考文献	-
5.4.80	Glucose variability and coronary artery disease.	Xia J, Yin C.	-	-	-	Heart Lung Circ. 2019;28(4):553-559.	参考文献	-
5.4.81	Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities.	Zammitt NN, Frier BM.	-	-	-	Diabetes Care. 2005;28(12):2948-2961.	参考文献	-
5.4.82	Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomized controlled trials.	Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al.	-	-	-	Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(6):431-437.	参考文献	-

提出すべき資料がない項目リスト

