

再審査報告書

令和 7 年 5 月 21 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス
有 効 成 分 名	デュラグルチド（遺伝子組換え）
申 請 者 名	日本イーライリリー株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	2 型糖尿病
承 認 の 用 法 ・ 用 量*	通常、成人には、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下注射する。
承 認 年 月 日	平成 27 年 7 月 3 日
再 審 査 期 間	8 年
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	*：再審査申請後に、「なお、患者の状態に応じて 1.5 mg を週に 1 回投与に増量できる。」が追記された（令和 6 年 6 月 24 日付け承認事項一部変更承認）。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。

なお、再審査期間中に、安全性検討事項の重要な潜在的リスクに「急性胆道系疾患」が追加され（令和 5 年 5 月）、重要な不足情報の「インスリン製剤との併用時の安全性」及び有効性に関する検討事項の「実臨床における 2 型糖尿病患者でのインスリン製剤との併用療法の有効性」が削除された（令和 3 年 3 月）。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 低血糖 ・ 胃腸障害（重度の下痢、嘔吐等）※¹ ・ 注射部位反応	・ インスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖 ・ 急性膵炎 ・ 腸閉塞 ・ 甲状腺 C 細胞腫瘍 ・ 過敏症反応（アナフィラキシー、血管浮腫等）※² ・ 膵腫瘍 ・ 心血管系リスク ・ 急性胆道系疾患	・ 腎機能障害を有する患者への投与時の安全性 ・ 肝機能障害を有する患者への投与時の安全性 ・ 高齢者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
・ 実臨床における長期投与時の有効性 ・ 2 型糖尿病患者での本剤投与 4 週時の薬力学効果に関する評価		

※¹：「胃腸障害」から「胃腸障害（重度の下痢、嘔吐等）」に項目名が変更された（令和元年 5 月）

※²：「過敏症反応」から「過敏症反応（アナフィラキシー、血管浮腫等）」に項目名が変更された（平成 29 年 8 月）

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 特定使用成績調査 ・ 製造販売後臨床試験（2 型糖尿病患者でのインスリン製剤との併用療法）	・ 特定使用成績調査 ・ 製造販売後臨床試験（2 型糖尿病患者でのインスリン製剤との併用療法） ・ 製造販売後臨床試験（2 型糖尿病患者での食事負荷試験）	・ 該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査、並びに表 4 及び表 5 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

デュラグルチド（トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス）特定使用成績調査	
目的	【主要目的】 日常診療下における国内 2 型糖尿病患者に対し、本剤を長期投与した際の低血糖、急性膵炎及び心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events：MACE）を含む安全性プロファイルを検討する。 【副次目的】 1.ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c：HbA1c）を用いて、血糖コントロールを評価する。 2.Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire（DTSQ）を用いて患者の治療満足度を評価する。
安全性検討事項	低血糖、胃腸障害（重度の下痢、嘔吐等）、注射部位反応、急性膵炎、過敏症反応（アナフィラキシー、血管浮腫等）、心血管系リスク、腎機能障害を有する患者への投与時の安全性、肝機能障害を有する患者への投与時の安全性、高齢者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項	実臨床における長期投与時の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	2 型糖尿病患者
実施期間	平成 28 年 7 月～令和 3 年 5 月
目標症例数	3,150 例（安全性解析対象症例数として 3,000 例）
観察期間	本剤投与開始から 36 カ月間 （本剤投与から 36 カ月以内に投与を中止した場合は、投与中止日まで）
実施施設数	468 施設
収集症例数	3,247 例
安全性解析対象症例数	3,137 例※
有効性解析対象症例数	3,137 例
備考	※収集症例数から 110 例（調査票の安全性に該当するページにひとつでも署名がない 57 例、本剤投与が確認できない 28 例、初回以降来院なし 10 例等）が除外された。

表 4 製造販売後臨床試験 I の概要

経口血糖降下薬の併用又は非併用下でのインスリン併用 2 型糖尿病患者を対象としたデュラグルチドの有効性及び安全性を評価する第 4 相試験（H9X-JE-GBGF 試験）	
目的	【主要目的】 日本人 2 型糖尿病患者を対象として、投与 16 週時の HbA1c のベースラインからの変化量について、1～2 種類の経口血糖降下薬併用の有無を問わず、インスリン療法と週 1 回のプラセボとの併用に対するインスリン療法と週 1 回の本剤 0.75 mg との併用の優越性を示すこと。 【副次目的】 併用療法の最長 16 週間の有効性及び安全性をプラセボと比較すること、並びに最長 52 週間の長期的な有効性及び最長 56 週間の長期的な安全性（後観察期間を含む）を評価すること。
安全性検討事項	低血糖、インスリン製剤との併用時の安全性
有効性に関する検討事項	実臨床における 2 型糖尿病患者でのインスリン製剤との併用療法の有効性
試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検（16 週間）後に非盲検（36 週間）（計 52 週間）
対象患者	1～2 種類の経口血糖降下薬の併用又は非併用下でのインスリン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
実施期間	平成 28 年 9 月～平成 30 年 6 月
用法・用量	本剤 0.75 mg 又はプラセボを週 1 回皮下注射で投与する。
観察期間	56 週間（4 週間の後観察期間を含む）
予定症例数	約 160 例（本剤：120 例、プラセボ：40 例）
評価項目	有効性：投与 16 週時における HbA1c のベースラインからの変化量 安全性：投与 16 週間の本剤 0.75 mg とプラセボの安全性の比較（安全性検討事項については低血糖の発現割合及び副作用発現状況）
投与症例数	159 例（本剤：120 例、プラセボ：39 例）
安全性解析対象症例数	159 例
有効性解析対象症例数	159 例
備考	

表 5 製造販売後臨床試験 II の概要

日本人 2 型糖尿病患者を対象としたデュラグルチドの薬力学効果を評価する第 4 相試験 (H9X-JE-GBGK 試験)	
目的	日本人 2 型糖尿病患者を対象に、以下に示す本剤投与 4 週時の薬力学効果をプラセボと比較して評価すること。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	2 型糖尿病患者での本剤投与 4 週時の薬力学効果に関する評価
試験デザイン	単施設、無作為化、クロスオーバー、単盲検、プラセボ対照試験
対象患者	日本人 2 型糖尿病患者
実施期間	平成 29 年 10 月～平成 30 年 2 月
用法・用量	本剤 0.75 mg 又はプラセボを週 1 回皮下注射で投与する。
観察期間	12～14 週間
予定症例数	約 12 例
評価項目	有効性：0 時間から 4 時間までの血糖値-時間曲線下面積 (AUC _{0-4h}) のベースラインから 4 週時までの変化量
投与症例数	12 例
安全性解析対象症例数	12 例
有効性解析対象症例数	12 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験 I における発現状況は、それぞれ表 6 及び表 7 のとおりであった。承認時の治験副作用発現状況と比べ、発現頻度及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表 6 特定使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	3,137	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク		
低血糖 ^{※1}	3 (0.1)	1 (0.0)
胃腸障害 (重度の下痢、嘔吐等) ^{※2}	5 (0.2)	102 (3.3)
注射部位反応 ^{※3}	0	12 (0.4)
重要な潜在的リスク		
急性膵炎 ^{※4}	1 (0.0)	0
過敏症反応 (アナフィラキシー、血管浮腫等) ^{※5}	0	10 (0.3)
心血管系リスク ^{※6}	6 (0.2)	1 (0.0)
①心血管系事象 ^{※7}	4 (0.1)	0
②RMP に基づく心血管系リスク ^{※8}	2 (0.1)	1 (0.0)

MedDRA/J version (24.0)

下記リスクの定義において、MedDRA 器官別大分類を SOC、高位グループ用語を HLGT、高位語を HLT、基本語を PT、標準検索式を SMQ とする。

※1：PT 低血糖

※2：SOC 胃腸障害 (以下の HLGT を除く；消化管血行障害、良性消化管新生物、腹部ヘルニアおよびその他の腹壁状態、膵外分泌障害、唾液腺疾患、歯牙および歯肉の状態、憩室疾患、舌疾患)

- ※3 : HLT 投与部位反応
 ※4 : SMQ 急性膵炎（狭域）、HLT 急性および慢性膵炎
 ※5 : SMQ 過敏症反応、（狭域）（注射部位反応を除く）、SMQ 血管浮腫（狭域）、SMQ アナフィラキシー反応（狭域）、SMQ アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（狭域）
 ※6 : ①と②の合計
 ※7 : SMQ 心筋梗塞（狭域）でかつ死亡を除く、SMQ 中枢神経系出血および脳血管性疾患（狭域）でかつ死亡を除く、SOC 心臓障害かつ転帰が死亡、SOC 血管障害（HLGT 高血圧性血管障害、HLGT 血圧低下、非特異的血圧障害およびショック、HLGT 血管感染および炎症を除く）かつ転帰が死亡、HLGT 中枢神経系血管障害かつ転帰が死亡、HLGT 肺血管障害かつ転帰が死亡、PT 不安定狭心症（入院を要するもの）
 ※8 : SMQ 上室性頻脈性不整脈、SMQ 心室性頻脈性不整脈、SMQ 伝導障害、SMQ 非特異的頻脈性不整脈用語、SMQ 不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状

表 7 製造販売後臨床試験 I における副作用発現状況

	プラセボ/本剤群		本剤/本剤群	
安全性解析対象症例数	39		120	
安全性検討事項	重篤	非重篤	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク				
低血糖※ ¹	0	0	1 (0.8)	0

MedDRA/J version (21.0)

下記リスクの定義において、MedDRA 基本語を PT とする。

※¹ : PT 低血糖

重要な潜在的リスクのうち、「インスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖」¹⁾、「腸閉塞」²⁾、「甲状腺 C 細胞腫瘍」³⁾、「膵腫瘍」⁴⁾ 及び「急性胆道系疾患」⁵⁾ については、通常の医薬品安全性監視活動において発現状況を検討した。

再審査期間中に「インスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖」として、重篤 13 件、非重篤 1 件、「腸閉塞」として重篤 13 件、非重篤 4 件、「膵腫瘍」として重篤 12 件、「急性胆道系疾患」として重篤 24 例、非重篤 5 例がそれぞれ報告された。「甲状腺 C 細胞腫瘍」の報告はなかった。いずれも自発報告であり、検討の限界はあるものの、「膵腫瘍」以外は「使用上の注意」において注意喚起されており、重篤性等の発現傾向に特段の変化は認められていないこと、「膵腫瘍」については、情報不足により因果関係の評価が困難な症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例が集積している状況ではないことを踏まえると、現時点で追加の安全対策は不要と判断した。

重要な不足情報について、項目別の副作用発現状況は表 8 のとおりであった。

¹⁾ PT 高血糖、PT 糖尿病性ケトアシドーシス、PT ケトアシドーシス、PT 正常血糖アシドーシス、PT 高血糖性高浸透圧性昏睡、PT 高血糖性意識消失のうちインスリン中止に伴うものと評価できる副作用

²⁾ PT に「腸閉塞」を含む事象

³⁾ PT 甲状腺 C 細胞腫瘍

⁴⁾ PT に「膵」を含む事象のうち、PT 急性膵炎、PT 再発性膵炎、PT 自己免疫膵炎、PT 慢性膵炎、PT 膵炎、PT 膵酵素検査異常、PT 膵酵素増加、PT 膵腫大、PT 膵嚢胞を除いた事象

⁵⁾ PT 胆嚢炎、PT 胆管炎、PT 急性胆嚢炎、PT 胆嚢胆管炎

表 8 特定使用成績調査における重要な不足情報に関する検討

安全性解析対象症例数			3,137
重要な不足情報			副作用発現例数/症例数 (副作用発現割合%)
高齢者への投与時の安全性	65 歳未満		91/1,539 (5.9)
	65 歳以上 75 歳未満		68/869 (7.8)
	75 歳以上		72/729 (9.9)
腎機能障害を有する患者への投与時の安全性	腎機能障害	なし	170/2,578 (6.6)
		あり	61/559 (10.9)
	eGFR (mL/min/1.73m ²)	≥90	24/458 (5.2)
		60-89	82/996 (8.2)
		45-59	32/345 (9.3)
		30-44	17/196 (8.7)
		15-29	10/89 (11.2)
		<15	12/73 (16.4)
		未測定	153/980 (15.6)
肝機能障害を有する患者への投与時の安全性	肝機能障害	なし	204/2,742 (7.4)
		あり	27/395 (6.8)

「高齢者への投与時の安全性」について、年齢が高くなるにつれて副作用発現割合が高かったが、高齢者集団に特異的な副作用の発現傾向は認められなかった。なお、「使用上の注意」において、高齢者については慎重に投与するよう注意喚起されている。

「腎機能障害を有する患者への投与時の安全性」について、腎機能障害を合併している症例で副作用発現割合が高かったが、臨床試験での副作用発現割合（GBDP 試験：10.4%（eGFR：30 以上 60 未満）、27.5%（eGFR：60 以上 90 未満）と比較すると、特定使用成績調査における副作用発現割合は高くなかった。また、腎機能障害患者で報告された主な副作用の多くは胃腸障害に分類される事象であり、腎機能障害を有する患者集団に特異的な副作用の発現傾向は認められなかった。

「肝機能障害を有する患者への投与時の安全性」について、肝機能障害の有無により副作用発現割合及び発現した副作用の種類に違いはなかった。

以上を踏まえ、重要な不足情報に関して、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

4.1.1 特定使用成績調査

特定使用成績調査における副作用発現割合は、7.4%（231/3,137 例）であった。主な副作用（基本語別で総数 10 件以上）は、悪心 1.7%（52/3,137 例）、食欲減退 0.7%（23/3,137 例）、嘔吐 0.5%（17/3,137 例）、便秘 0.5%（15/3,137 例）、下痢 0.4%（13/3,137 例）であり、そのほとんどが非重篤で、転帰は回復又は軽快であった。承認時までの臨床試験における副作用発現状況（29.7%（272/917 例））と比較して、特定使用成績調査における副作用発現割合は高くなく、本剤の安全性について新たな懸念は認められなかった。

4.1.2 製造販売後臨床試験 I（H9X-JE-GBGF 試験）

製造販売後臨床試験 I における投与 16 週時までの副作用発現状況は、プラセボ/本剤群で 23.1%（9/39 例）、本剤/本剤群で 25.8%（31/120 例）であった。主な副作用（発現割合 5%以上）は、プラセボ/本剤群で便秘 10.3%（4/39 例）、本剤/本剤群で腹部不快感、便秘、食欲減退各 6.7%（8/120

例)、悪心 5.8% (7/120 例) であった。

投与 52 週時までの副作用発現状況は、プラセボ/本剤群で 43.6% (17/39 例)、本剤/本剤群で 33.3% (40/120 例) であった。主な副作用 (発現割合 5%以上) は、プラセボ/本剤群で便秘 12.8% (5/39 例)、腹部不快感 10.3% (4/39 例)、下痢、消化不良各 7.7% (3/39 例) であり、本剤/本剤群で便秘 9.2% (11/120 例)、食欲減退 7.5% (9/120 例)、腹部不快感 6.7% (8/120 例)、悪心 5.8% (7/120 例)、下痢及びリパーゼ増加各 5.0% (6/120 例) であった。また、症候性低血糖又は血糖値が 70 mg/dL 以下の低血糖⁶⁾ は、投与 16 週時までに、プラセボ/本剤群 30.8% (12/39 例)、本剤/本剤群 42.5% (51/120 例) で認められ、本剤と混合型インスリン療法が併用された本剤/本剤群の 1 例で第三者の手助けを必要とする重篤な低血糖が報告されたが、転帰は回復であった。

上記の結果を踏まえ、添付文書に臨床試験成績を追記し、重要な不足情報から「インスリン製剤との併用時の安全性」を削除した (令和 3 年 3 月)。

4.1.3 製造販売後臨床試験 II (H9X-JE-GBGK 試験)

製造販売後臨床試験 II における副作用発現状況は、プラセボ投与期で 0% (0/12 例)、本剤投与期で 25% (3/12 例) であった。発現した副作用は悪心、下痢、食欲減退各 1 例であり、本剤の安全性について新たな懸念は認められなかった。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用症例報告のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は重篤 395 例 509 件、非重篤 6,138 例 7,275 件、予測できる重篤な副作用は 374 例 447 件であった。なお、感染症報告⁷⁾ はなかった。

「使用上の注意」から予測できない主な副作用⁸⁾ は表 9 のとおりであった。また、本剤との因果関係が否定できない肝機能障害関連 (肝機能異常等) の症例が集積したことから、再審査申請後に「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に「肝機能障害」を追記した (令和 7 年 3 月)。その他の副作用に関しては、情報不足により因果関係の評価が困難な症例の報告、合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も情報収集に努めることとした。

表 9 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	6,470	7,784	395	509	6,138	7,275
感染症および寄生虫症	103	109	36	40	67	69
誤嚥性肺炎	14	14	10	10	4	4
代謝および栄養障害	378	403	78	85	305	318
脱水	52	52	29	29	23	23
コントロール不良の糖尿病	109	109	4	4	105	105
高血糖	74	74	15	15	59	59

⁶⁾ 副作用として報告されていない事象を含む

⁷⁾ 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 68 条の 10 第 1 項に基づき本品目の使用によるものと疑われるものとして報告された感染症

⁸⁾ 基本語別で総数 50 件又は重篤 10 件以上

副作用の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	6,470	7,784	395	509	6,138	7,275
神経系障害	565	624	64	69	504	555
浮動性めまい	166	166	3	3	163	163
頭痛	113	113	2	2	111	111
傾眠	57	57	0	0	57	57
胃腸障害	408	419	43	47	366	372
胃腸障害	235	235	2	2	233	233
肝胆道系障害	79	83	20	23	60	60
肝機能異常	58	58	9	9	49	49
皮膚および皮下組織障害	540	580	13	14	528	566
そう痒症	156	156	0	0	156	156
発疹	105	105	0	0	105	105
一般・全身障害および投与部位の状態	2,892	3,109	37	37	2,856	3,072
死亡	28	28	28	28	0	0
異常感	53	53	0	0	53	53
注射部位内出血	332	332	0	0	332	332
注射部位出血	442	443	0	0	442	443
注射部位硬結	93	93	1	1	92	92
注射部位疼痛	1,618	1,621	0	0	1,618	1,621
発熱	61	61	3	3	58	58
医療機器関連損傷	67	67	0	0	67	67
臨床検査	1,450	1,602	35	42	1,419	1,560
血中ブドウ糖増加	270	270	7	7	263	263
グリコヘモグロビン増加	187	187	3	3	184	184
体重減少	607	607	10	10	597	597
体重増加	92	92	0	0	92	92

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査

特定使用成績調査における HbA1c 値の測定値及び変化量（平均値±標準偏差）は表 10 のとおりであり、本剤投与開始前と比較して、すべての時点で HbA1c 値の平均値は低かった。

表 10 特定使用成績調査における HbA1c 値の平均値及び変化量（有効性解析対象症例）

測定時期	測定値		変化量	
	症例数	測定（%）※	症例数	変化量（%）※
投与開始前	2,849	8.474±1.650	—	—
1 カ月後	2,506	7.907±1.292	2,354	-0.543±0.901
3 カ月後	2,677	7.537±1.278	2,524	-0.917±1.484
6 カ月後	2,473	7.560±1.263	2,312	-0.882±1.537
12 カ月後	2,323	7.588±1.255	2,172	-0.816±1.488
18 カ月後	1,982	7.567±1.269	1,866	-0.785±1.522
24 カ月後	2,008	7.591±1.260	1,871	-0.755±1.513
36 カ月後	1,785	7.571±1.240	1,658	-0.771±1.546
最終評価時	3,007	7.692±1.443	2,775	-0.761±1.710

※平均値±標準偏差

5.2 製造販売後臨床試験 I（H9X-JE-GBGF 試験）

製造販売後臨床試験 I における有効性の主要評価項目は、投与 16 週時の HbA1c 値のベースラ

インからの変化量とされた。その結果は表 11 のとおりであり、投与 16 週時の HbA1c 値のベースラインからの最小二乗平均の差の信頼区間の上限は 0 を下回り、プラセボに対する本剤の優越性が示された ($p<0.001$)。

表 11 HbA1c 値のベースラインから本剤投与 16 週時までの変化量

	症例数	最小二乗平均の変化量 ($\pm$ 標準誤差) (%)	最小二乗平均の差 [95%信頼区間] (%)	p 値
プラセボ/本剤群	36	0.06 $\pm$ 0.10	—	—
本剤/本剤群	116	-1.45 $\pm$ 0.06	-1.50 [-1.73, -1.28]	<0.001

以上の結果を踏まえ、有効性に関する検討事項の「実臨床における 2 型糖尿病患者でのインスリン製剤との併用療法の有効性」を削除した（令和 3 年 3 月）。

5.3 製造販売後臨床試験 II (H9X-JE-GBGK 試験)

製造販売後臨床試験 II における有効性の主要評価項目は、投与 0 時間から投与 4 時間後までの血糖値 AUC（以下、「血糖値 AUC_(0-4h)」）のベースラインから本剤投与 4 週時までの変化量とされた。その結果は表 12 のとおりであり、本剤投与 4 週時の血糖値 AUC_(0-4h)はベースラインから有意に減少した ($p<0.001$)。

表 12 血糖値 AUC_(0-4h)のベースラインから投与 4 週時までの変化量

	症例数	最小二乗平均 [95%信頼区間]	最小二乗平均の変化量 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	12	15.56 [-71.27, 102.39]	—	—
本剤群	12	-238.46 [-293.87, -183.05]	-254.02 [-337.76, -170.28]	<0.0001

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 4 件、研究報告は 1 件であり、その概要は表 13 のとおりであった。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 13 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 企業中核データシートを改訂し、アナフィラキシー反応のリスクを追記（平成 28 年 12 月） ② 米国における規格の異なる製品の誤ラベルによる自主回収（令和 3 年 8 月） ③ 米国における卸売業者の温度管理不備に基づく自主回収（令和 4 年 6 月） ④ 企業中核データシートを改訂し、胆嚢炎のリスクを追記（令和 4 年 8 月）
研究報告	① グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体作動薬の使用により、メトホルミン塩酸塩の使用時と比較して、前立腺がん、肺がん及び結腸がんの発生リスクが低下し、甲状腺がんの発生リスクが増加したとするデータベース調査結果に関する報告（令和 3 年 10 月）
備考	再審査期間終了後に下記の措置報告（1 件）が報告されている。 ・企業中核データシートを改訂し、全身麻酔又は深鎮静中の誤嚥のリスクを追記（令和 5 年 10 月）

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上