トルリシティ皮下注 0.75mg アテオス

に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利並びに記載内容及びマスキング箇所の責任は日本イーライリリー株式会社に帰属するものであります。
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

再審査資料
1 資料概要
（2 型糖尿病）

（一般名）デュラグルチド（遺伝子組換え）

（販売名）トルリシティ®皮下注 0.75 mg アテオス®

日本イーライリリー株式会社

目　次

章 **頁**

再審査資料 1
1　資料概要 （2 型糖尿病） 1
1.1　再審査申請品目の概要 3
1.2　承認時の状況 3
1.2.1　作用機序及び薬効薬理 3
1.2.2　薬物動態 5
1.2.3　臨床試験成績の概要 9
1.2.4　承認条件 14
1.3　承認から再審査申請に至るまでの経緯 15
1.3.1　承認事項の一部変更、剤形追加の経緯 15
1.3.2　使用上の注意の改訂の経緯 15
1.3.3　医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯 15
1.3.4　国内における使用状況 18
1.3.5　外国における承認、販売状況 18
1.4　安全性に関する検討 20
1.4.1　副作用・感染症発現状況 20
1.4.2　追加の医薬品安全性監視計画の実施結果 26
1.4.3　安全性に関する措置 31
1.4.4　安全性に関する研究報告 32
1.4.5　特定の背景を有する患者への投与に関する情報 32
1.4.6　追加のリスク最小化計画の実施結果 33
1.4.7　その他の安全性に関する事項 33
1.4.8　安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察 34
1.5　有効性に関する検討 37
1.5.1　有効性に関する調査・試験の実施結果 37
1.5.2　有効性に関する措置 38
1.5.3　有効性に関する研究報告 38
1.5.4　その他の有効性に関する事項 38
1.5.5　有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察 39
1.6　総合評価 40
1.6.1　用法及び用量、効能又は効果の変更の要否 40
1.6.2　承認条件の見直しの要否 40
1.6.3　電子添文等記載事項の改訂の要否 40
1.6.4　医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否 40
1.7　引用文献の一覧 41

1.1 再審査申請品目の概要

再審査申請品目の概要は別紙様式 1 を参照。

1.2 承認時の状況

1.2.1 作用機序及び薬効薬理

1.2.1.1 作用部位・作用機序

デュラグルチドはアミノ酸を置換したヒトグルカゴン様ペプチド（Glucagon-like Peptide：GLP）-1 アナログと改変ヒト免疫グロブリン（Immunoglobulin：Ig）G4 Fc 領域との融合タンパク質であり、アミノ酸置換によりジペプチジルペプチダーゼ（Dipeptidyl Peptidase：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[1,2]。デュラグルチドは、膵β細胞膜上の G タンパク質共役受容体である GLP-1 受容体を介してアデニル酸シクラーゼを活性化させ、膵β細胞内の環状 3'-5'-アデノシン一リン酸（Adenosine 3', 5'-Cyclic Monophosphate）濃度を増加させる。その結果、高濃度グルコース存在下でインスリン分泌を亢進する（増幅経路）[2]。

デュラグルチドの主な薬理作用は、①グルコース応答性インスリン分泌作用、②グルカゴン分泌抑制作用であり、これらの作用により、グルコース動態とグルコース代謝を調節し、空腹時及び食後血漿中グルコース濃度が低下し、血糖コントロールを改善する。

1.2.1.2 薬効を裏付ける試験成績

1.2.1.2.1 GLP-1 受容体アゴニスト作用

1.2.1.2.1.1 ヒト GLP-1 受容体に対する結合能（*in vitro*）[2]

デュラグルチドはヒト GLP-1 受容体に 4.20 ± 0.45 nM の阻害定数（K_i）で結合したが、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受容体及びヒトグルカゴン受容体への結合は弱く（K_i はそれぞれ>697 nM 及び>1360 nM）、デュラグルチドはヒト GLP-1 受容体に特異的に結合することが確認された。

1.2.1.2.1.2 ヒト GLP-1 受容体に対する活性化作用（*in vitro*）[2]

デュラグルチドはヒト GLP-1 受容体に対してアゴニスト作用を示した。デュラグルチドの効力は対照（LY307161）と比較して約 2 倍強く、LY307161 の効力は天然 GLP-1(7-37)-OH と比較して約 60%の受容体活性化能を有することから、デュラグルチドの効力は天然 GLP-1(7-37)-OH と同程度であることが示唆される。

1.2.1.2.2 グルコース応答性インスリン分泌作用

1.2.1.2.2.1 ヒトにおける第 1 相及び第 2 相インスリン分泌に対する影響（外国臨床薬理試験［GBCI 試験］）

2 型糖尿病患者（21 例）及び健康被験者（10 例）とも、グルコース負荷後の第 1 相（グルコース投与直後から 10 分後）及び第 2 相（グルコース投与 10 分後から 180 分後）インスリン分泌は、プラセボ投与時と比べてデュラグルチド投与時で増加した。2 型糖尿病患者にデュラグルチドを

投与したとき、第 1 相インスリン分泌及び第 2 相分泌における血中インスリン濃度血漿中濃度-時間曲線下面積（Area Under Curve：AUC）は、プラセボ投与時に対してそれぞれ 7.92 倍及び 2.44 倍増加した。

1.2.1.2.2.2 ヒトにおける空腹時及び食事摂取後のインスリン分泌に対する影響（外国臨床薬理試験［GBCT 試験］）

外国人 2 型糖尿病患者 19 例における Day 38（6 回目投与後最高血漿中濃度到達時間［t_{max}］付近）のインスリン濃度及び C ペプチド濃度のベースラインからの変化量のプラセボ投与群との差（最小二乗平均値）は、空腹時に比べて標準食摂取後 2 時間で大きかったことから、グルコース濃度依存性インスリン分泌が示唆された。

1.2.1.2.3 ヒトにおけるグルカゴン分泌抑制作用（外国第 III 相臨床試験［GBDC 試験］）

外国人 2 型糖尿病患者 267 例における投与 26 週時の空腹時血中グルカゴン濃度の最小二乗平均値はベースライン（平均値：15.11 pmol/L）から 1.71 pmol/L 低下した。さらに、標準食を摂取させた 127 例の食事負荷後の血中グルカゴン濃度の $AUC_{glucagon(0\text{-}3\ hrs)}$（標準食摂取後 0～3 時間）の最小二乗平均値は、ベースライン（平均値：52.71 pmol･hr/L）から 6.89 pmol･hr/L 低下した。また、投与 52 週時の $AUC_{glucagon(0\text{-}3\ hrs)}$の最小二乗平均値は、ベースラインから 9.19 pmol･h/L 低下した。

1.2.1.2.4 ヒトにおける血糖降下作用

1.2.1.2.4.1 血糖コントロールの 1 週間にわたる持続性（国内第 III 相臨床試験［GBDP 試験］）

日本人 2 型糖尿病患者におけるデュラグルチド投与群において、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た。

また、デュラグルチド投与群での投与 26 週時（LOCF*）の直前の投与から 7 日間の 7 ポイント自己測定血糖値（毎食前、毎食の 2 時間後、就寝前）の平均値の推移をベースラインと比較し、デュラグルチド投与群ではすべてのポイントで低下が認められた。直前の投与から 7 日間の 7 ポイント自己測定血糖値の推移が重なっているため、血糖降下作用が 7 日間にわたって持続することが示された。さらに、定常状態におけるデュラグルチドのトラフ及びピーク濃度時点の血糖降下作用は同様であり、血漿中薬物濃度の変動に関わらず、7 日間にわたり一定の血糖降下作用が得られることが確認された。

*LOCF（Last Observation Carried Forward）：投与後のデータが欠測の場合には、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法

1.2.1.2.5 作用発現時間・持続時間

「1.2.2.1 血中濃度の推移」の項参照

1.2.2 薬物動態

1.2.2.1 血中濃度の推移

1.2.2.1.1 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

1.2.2.1.2 臨床試験で確認された血中濃度

デュラグルチドの血漿中濃度は、放射免疫測定法（RIA 法）により測定した。

1.2.2.1.2.1 2 型糖尿病患者での薬物動態（日本人）

1.2.2.1.2.1.1 単回投与試験（国内第 I 相臨床試験：GBCB 試験）

日本人 2 型糖尿病患者 32 例におけるデュラグルチドの消失半減期（$t_{1/2}$）は 87.6 時間、t_{max} は 48 時間であった。デュラグルチド 0.3 mg から 6.0 mg の用量範囲内で用量を 2 倍にしたときの C_{max} の上昇及び $AUC_{0-\infty}$の増加は、それぞれ 1.68 倍（90%信頼区間：1.58、1.79）及び 1.59 倍（90%信頼区間：1.40、1.81）であり、用量の増加より小さかった。

1.2.2.1.2.1.2 反復投与試験（国内第 I 相臨床試験：GBCL 試験）

日本人 2 型糖尿病患者 14 例を対象に、デュラグルチド 1.0 又は 1.5 mg を週 1 回 5 週間（Day-1、8、15、22 及び 29）反復皮下投与したときの血漿中デュラグルチド濃度は、デュラグルチド 2 回目投与後に定常状態に到達した。

1.2.2.1.2.1.3 反復投与試験（国内第 III 相臨床試験：GBDP 試験）

日本人 2 型糖尿病患者 24 例におけるデュラグルチドの 1 回目及び 5 回目投与後の t_{max} は約 48 時間であった。5 回目投与後の定常状態での $t_{1/2}$ は 4.5 日（108 時間）であり、投与 5 回目における AUC_{0-168} に基づく累積係数（5 回目投与／1 回目投与）は 1.45 であった。

1.2.2.1.3 中毒域

該当資料なし

1.2.2.1.4 食事・併用薬の影響

リシノプリル、メトプロロール、アトルバスタチン、経口避妊薬、ジゴキシン、ワルファリン、シタグリプチン、アセトアミノフェン及びメトホルミンとの薬物相互作用試験を実施した。その結果、これらの薬剤をデュラグルチドと併用する場合において、併用薬の用量調整は不要と考えられた。

1.2.2.2 薬物速度論的パラメータ

1.2.2.2.1 解析方法

ノンコンパートメント解析により算出した。

1.2.2.2.2 吸収速度定数

該当資料なし

1.2.2.2.3 消失速度定数

該当資料なし

1.2.2.2.4 クリアランス

日本人2型糖尿病患者24例を対象に、デュラグルチド0.75 mgを週1回反復皮下投与したとき、定常状態における見かけのクリアランス（CL/F）の幾何平均値は 0.0875 L/h（N=23）であった。

1.2.2.2.5 分布容積

日本人2型糖尿病患者24例を対象に、デュラグルチド0.75 mgを週1回反復皮下投与したとき、1 回目投与後における見かけの分布容積（V_z/F）の幾何平均値は 11.9 L であった。

外国人健康被験者 22 例を対象に、デュラグルチド 0.1 mg を単回静脈内投与したときの分布容積（V_z）の幾何平均値は、5.32 L であり、デュラグルチドは主に血液中に分布することが示された。

1.2.2.3 母集団（ポピュレーション）解析

1.2.2.3.1 解析方法

1 次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルにより解析した。

1.2.2.3.2 パラメータ変動要因

国内臨床試験（第 I 相［GBCB、GBCL 試験］、第 II 相［GBCZ 試験］）、外国臨床試験（第 I 相［GBCD］、第 II 相［GBCJ、GBCK、GBDN］）並びに外国第 II／III 試験（GBCF 試験）の用量選択期（Stage 1）のデータ（1065 例［うち日本人 152 例］）より、デュラグルチドの薬物動態は、1 次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルによって表すことができた。最終モデルより算出した薬物動態パラメータの推定値は、吸収速度定数（Ka）が 0.0186 hr^{-1}、クリアランス（CL）が 0.0600 L/hr、中央コンパートメントの分布容積（V2）が 5.15 L、末梢コンパートメントの分布容積（V3）が 2.06 L、コンパートメント間のクリアランス（Q）が 0.0426 L/hr であった。年齢、体重、体格指数（Body Mass Index：BMI）、性別、民族（日本人／外国人）、血清クレアチニン、用量、喫煙及び腎機能を薬物動態に影響を及ぼす可能性のある要因として検討した結果、薬物動態に統計学的に有意な影響を及ぼす要因として体重が特定され、体重の軽い患者でデュラグルチドの曝露量が高くなることが示された。

1.2.2.4 吸収

（外国人データ）

<u>絶対的バイオアベイラビリティ</u>

外国人健康被験者 16 例を対象に、デュラグルチド 1.5 mg 単回皮下投与又はデュラグルチド 0.1 mg 単回静脈内投与した 2 期クロスオーバー試験より、$AUC_{0-\infty}$の最小二乗幾何平均値に基づき算出した静脈内投与に対する皮下投与の絶対的バイオアベイラビリティの推定値（$AUC_{0-\infty}$比［90%信頼区間］）は 0.443（0.395、0.497）、AUC_{0-168} の最小二乗幾何平均値に基づき算出した平均絶対的バイオアベイラビリティ（AUC_{0-168} 比［90%信頼区間］）は 0.371（0.335、0.410）であった。

なお、母集団薬物動態解析より推定した 0.75 及び 1.5 mg の絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 0.647 及び 0.470 であった。

（外国人データ）

<u>相対的バイオアベイラビリティ</u>

外国人健康被験者 8 例を対象に、デュラグルチド 0.75 mg を単回皮下投与又は単回筋肉内投与した 2 期クロスオーバー試験より、皮下投与に対する筋肉内投与の相対的バイオアベイラビリティ（$AUC_{0-\infty}$比［90%信頼区間］）は 0.962（0.858、1.08）であった。

外国人健康被験者 45 例を対象に、3 つの異なる投与部位（腹部、上腕部及び大腿部）にデュラグルチド 1.5 mg 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（$AUC_{0-\infty}$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。

1.2.2.5 分布

該当資料なし

1.2.2.6 代謝

1.2.2.6.1 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

＜参考＞

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。

1.2.2.7 排泄

該当資料なし

1.2.2.8 特定の背景を有する患者

1.2.2.8.1 65 歳以上の 2 型糖尿病患者での薬物動態（外国人）（外国臨床薬理試験［GBCT 試験］）

高齢の外国人 2 型糖尿病患者 29 例（65～76 歳）においてデュラグルチドの薬物動態パラメータは、1 回目（Day-1）及び 6 回目（Day-36）投与後の t_{max} は 48～72 時間、最終投与後の $t_{1/2}$ は 117～131 時間であった。Day 36 の累積係数は、約 1.5 であった。

さらに、本試験の 65 歳以上の 2 型糖尿病患者でのデュラグルチドの薬物動態は、他の 6 試験（国内臨床試験［GBCB、GBCL 及び GBCZ 試験］、外国臨床試験［GBCD、GBCJ 及び GBCK 試験］）の母集団薬物動態モデルを用いて推定した 65 歳未満の 2 型糖尿病患者の薬物動態と全般的に一致していた。

1.2.2.8.2 腎機能障害患者での薬物動態（外国人）（外国臨床薬理試験［GBCM 試験］）

腎機能障害の程度によりデュラグルチドの t_{max} 及び $t_{1/2}$ に明らかな違いは認められなかった。いずれの薬物動態パラメータにおいても、腎機能正常被験者に対する最小二乗幾何平均値の比は末期腎疾患（End-Stage Renal Disease：ESRD）患者で最も小さく、中等度腎機能障害患者で最も大きかった。中等度腎機能障害患者は腎機能正常被験者と比べ、$AUC_{0-\infty}$が約 28%、C_{max} が約 23%、統計学的に有意に増加、上昇した（$p \leq 0.031$）。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、ESRD 患者のデュラグルチドの $AUC_{0-\infty}$の最小二乗幾何平均値の比（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_{max} の最小二乗幾何平均値の比（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。

1.2.2.8.3 肝機能障害患者での薬物動態（外国人）（外国臨床薬理試験［GBDO 試験］）

肝機能障害患者では肝機能正常被験者と比べて統計学的に有意な $AUC_{0-\infty}$の減少及び C_{max} の低下が認められた。$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}（いずれも最小二乗幾何平均値）は中等度肝機能障害患者で最も低く、その値は、肝機能正常被験者の $AUC_{0-\infty}$の約 67%、C_{max} の約 70%であった。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デュラグルチドの $AUC_{0-\infty}$の最小二乗幾何平均値の比（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_{max} の最小二乗幾何平均値の比（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。t_{max} は肝機能障害の重症度の上昇に伴い遅延した。

年齢、腎機能障害又は肝機能障害の要因に基づく、デュラグルチドの用量調整は不要と考えられた。

1.2.3 臨床試験成績の概要

本剤の安全性及び有効性を評価するために実施した第 III 相試験の概要を表 1.2.3-1 に示す。

表 1.2.3-1 日本人患者を含む臨床試験の概要

試験（被験者数 a)	目的	試験デザイン	投与期間	対象集団	投与群、投与方法
国内第 III 相試験					
GBDP 試験（487 例）	プラセボ及びリラグルチドを対照とした本剤単独療法の有効性、安全性の評価	多施設共同、無作為化、二重盲検プラセボ対照、非盲検実薬対照、並行群間比較試験	52 週（主要評価期間 26 週間、継続投与期間 26 週間）	2 型糖尿病患者（日本人）	本剤投与群：本剤 0.75 mg を週 1 回皮下投与 リラグルチド投与群：リラグルチドを 1 週目は 0.3 mg、2 週目は 0.6 mg、残りの期間は 0.9 mg を 1 日 1 回皮下投与 プラセボ投与群：プラセボ（本剤と識別不能）を主要評価期間 26 週間週 1 回皮下投与 プラセボ／本剤投与群：主要評価期間 26 週間完了後に本剤 0.75 mg に切り替え、継続投与期間 26 週間週 1 回皮下投与
GBDY 試験（361 例）	経口血糖降下薬（スルホニル尿素［Sulfonyl Urea：SU］及び／又はビグアナイド）と併用したときのインスリン グラルギンを対照とした本剤の有効性、安全性の評価	多施設共同、無作為化、実薬対照、非盲検、並行群間比較試験	26 週間	2 型糖尿病患者（日本人）	本剤投与群：本剤 0.75 mg を週 1 回皮下投与 インスリン グラルギン投与群：インスリン グラルギンを 1 日 1 回就寝前皮下投与（4～8 単位から開始し、目標血糖値［70～110 mg/dL］にあわせて用量を調節した。）
GBDQ 試験（394 例）	経口血糖降下薬（SU、ビグアナイド、チアゾリジン［Thiazolidinedion：TZD］、α-グルコシダーゼ阻害［α-GI：alpha-Glucosidase Inhibitor］又はグリニド）単剤と併用したときの本剤の安全性、有効性の評価	多施設共同、非無作為化、非盲検試験	52 週間	2 型糖尿病患者（日本人）	本剤 0.75 mg を週 1 回皮下投与 試験期間中、SU、ビグアナイド、TZD、α-GI 又はグリニドは、各々の用法・用量を継続して使用した。

a. 治験薬が投与された被験者数

1.2.3.1 安全性

承認時までの日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験［単独療法（GBDP 試験）、経口血糖降下薬との併用療法（GBDY 及び GBDQ 試験）］における副作用・感染症の発現状況を別紙様式 2 に、各試験の結果を以下に示す。

1.2.3.1.1 比較試験（国内臨床第 III 相試験［GBDP 試験］）（日本人）

1.2.3.1.1.1 副作用の発現割合

副作用の発現割合は、デュラグルチド投与群で 20.4%（57/280 例）、リラグルチド投与群で 27.7%（38/137 例）、プラセボ投与群で 8.6%（6/70 例）であり、プラセボ投与群と比べてデュラ

グルチド投与群で統計学的に有意に高かった（p=0.023）。このうち、2%以上の被験者に発現した副作用は、デュラグルチド投与群では便秘 5.4%（15/280 例）、悪心 4.3%（12/280 例）、下痢 3.9%（11/280 例）、腹部不快感 3.2%（9/280 例）、リラグルチド投与群では悪心 7.3%（10/137 例）、食欲減退 5.8%（8/137 例）、便秘、腹部膨満各 5.1%（7/137 例）、注射部位そう痒感 2.9%（4/137 例）、下痢、腹部不快感各 2.2%（3/137 例）であり、多くは胃腸障害に分類されるものであった。

1.2.3.1.1.2 重篤な副作用の発現割合

重篤な副作用は認められなかった。

1.2.3.1.1.3 死亡症例の有無

死亡例は認められなかった。

1.2.3.1.2 比較試験（国内臨床第 III 相試験［GBDY 試験］）（日本人）

1.2.3.1.2.1 副作用の発現割合

治験薬投与期間中（投与 26 週時まで）の副作用の発現割合はデュラグルチド投与群で 29.8%（54/181 例）、インスリン グラルギン投与群で 2.2%（4/180 例）であり、インスリン グラルギン投与群と比べてデュラグルチド投与群で統計学的に有意に高かった（p<0.001）。このうち、デュラグルチド投与群で 2%以上の被験者に認められた副作用は、下痢 8.3%（15/181 例）、悪心 7.7%（14/181 例）、便秘 6.6%（12/181 例）、リパーゼ増加 3.3%（6/181 例）、嘔吐、食欲減退各 2.8%（5/181 例）であり、多くは胃腸障害に分類されるものであった。インスリン グラルギン投与群で認められた副作用は、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%（1/180 例）であった。後観察期間中に新たに発現した副作用は、デュラグルチド投与群の徐脈 1 例、湿疹 1 例であった。

1.2.3.1.2.2 重篤な副作用の発現割合

治験薬投与期間中（投与 26 週時まで）及び後観察期に、重篤な副作用は認められなかった。

1.2.3.1.2.3 死亡症例の有無

治験薬投与期間中（投与 26 週時まで）及び後観察期に、死亡例は認められなかった。

1.2.3.1.3 安全性試験（国内臨床第 III 相試験［GBDQ 試験］）（日本人）

1.2.3.1.3.1 副作用の発現割合

副作用の発現割合は、全体で 34.5%（136/394 例）、SU 併用群で 44.3%（58/131 例）、ビグアナイド併用群で 23.0%（14/61 例）、α-GI 併用群で 32.3%（21/65 例）、TZD 併用群で 25.8%（17/66 例）、グリニド併用群で 36.6%（26/71 例）であった。このうち、2%以上の被験者に発現した副作用は、全体で悪心 7.4%（29/394 例）、便秘 7.1%（28/394 例）、下痢 6.3%（25/394 例）、リパーゼ増加 4.8%（19/394 例）、食欲減退 3.6%（14/394 例）、消化不良 3.3%（13/394 例）、嘔

吐 3.0%（12/394 例）、腹部膨満 2.5%（10/394 例）、腹部不快感、注射部位そう痒感各 2.0%（8/394 例）、SU 併用群で悪心 12.2%（16/131 例）、便秘 10.7%（14/131 例）、下痢 9.2%（12/131 例）、リパーゼ増加、食欲減退各 6.9%（9/131 例）、嘔吐 5.3%（7/131 例）、消化不良 4.6%（6/131 例）、腹部膨満 3.1%（4/131 例）、頻脈、膵酵素異常各 2.3%（3/131 例）、ビグアナイド併用群で下痢 6.6%（4/61 例）、リパーゼ増加、膵酵素増加各 4.9%（3/61 例）、便秘、悪心、食欲減退各 3.3%（2/61 例）、α-GI 併用群で便秘 12.3%（8/65 例）、悪心 6.2%（4/65 例）、リパーゼ増加 4.6%（3/65 例）、下痢、嘔吐、腹部膨満、食欲減退各 3.1%（2/65 例）、TZD 併用群で悪心 7.6%（5/66 例）、嘔吐、注射部位そう痒感各 4.5%（3/66 例）、下痢、腹部膨満、腹部不快感、リパーゼ増加各 3.0%（2/66 例）、グリニド併用群で下痢 7.0%（5/71 例）、消化不良 5.6%（4/71 例）、便秘、注射部位そう痒感各 4.2%（3/71 例）、悪心、胃炎、腹部膨満、リパーゼ増加各 2.8%（2/71 例）であり、多くは胃腸障害であった。後観察期間中に新たに発現した副作用は、SU 併用群でリパーゼ増加、蛋白尿各 1 例、TZD 併用群でリパーゼ増加 1 例、グリニド併用群で膵酵素増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 1 例であった。

1.2.3.1.3.2 重篤な副作用の発現割合

治験薬投与期間中に発現した重篤な副作用は SU 併用群の胆管結石、浮腫及び胃腺癌各 1 例であった。

1.2.3.1.3.3 死亡症例の有無

治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）及び後観察期に死亡は認められなかった。

1.2.3.2 有効性

1.2.3.2.1 比較試験（国内臨床第 III 相試験［GBDP 試験］）（日本人）

<u>主要評価項目：投与 26 週時における HbA1c 値のベースラインからの変化量</u>

- 投与 26 週時における HbA1c 値（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、デュラグルチド投与群とリラグルチド投与群でベースラインより統計学的に有意に低下した（いずれも $p<0.001$）（表 1.2.3-2）。
- デュラグルチド投与群とプラセボ投与群の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は-1.57%（-1.79%、-1.35%）（$p<0.001$）であり、主要目的であるプラセボに対するデュラグルチド 0.75 mg の優越性[a]が示された。
- デュラグルチド投与群とリラグルチド投与群の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は-0.10%（-0.27%、0.07%）であり、95%信頼区間の上限が非劣性マージンの 0.4%未満であったため、副次目的であるリラグルチドに対するデュラグルチド 0.75 mg の非劣性が示されたが、優越性[a]は示されなかった。
- 副次解析として実施した、治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set：PPS）での繰り返し測定値に関する混合効果モデル（Mixed effects Model with Repeated Measurements：MMRM）の結果及び最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）での LOCF*を用いた共分散分析（Analysis of Covariance：ANCOVA）の結果も、上記の結果を支持するものであった。

・ベースラインからの HbA1c 値の低下量は、投与 4 週時から投与 26 週時まで、プラセボ投与群と比べてデュラグルチド投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）。

a.95%信頼区間の上限が 0 未満

*LOCF：投与後のデータが欠測の場合には、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法

表 1.2.3-2　投与 26 週時における HbA1c 値（%）のベースラインからの変化量（FASa）

	ベースライン(%) (Mean±SD)	26週時(%) (LS Mean±SE)	26週時変化量(%) (LS Mean±SE)	p値[b]
プラセボ投与群	8.18 ± 0.81 (N=68)	8.27 ± 0.10 (N=63)	0.14 ± 0.10	0.167
デュラグルチド投与群	8.15 ± 0.77 (N=280)	6.70 ± 0.05 (N=270)	−1.43 ± 0.05	<0.001
リラグルチド投与群	8.08 ± 0.88 (N=136)	6.80 ± 0.07 (N=128)	−1.33 ± 0.07	<0.001

N：欠測値のない被験者数
Mean：平均値、SD：標準偏差、LS Mean：最小二乗平均値、SE：標準誤差
a. レスキュー治療開始後のデータを除く
b. p 値は、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析

以上より、日本人 2 型糖尿病患者で、デュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与の長期単独療法の有効性が示された。

1.2.3.2.2　比較試験（国内臨床第 III 相試験［GBDY 試験］）（日本人）

主要評価項目：投与 26 週時における HbA1c 値のベースラインからの変化量

・投与 26 週時における HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）に投与群間で統計学的有意差が認められ、デュラグルチド投与群とインスリン グラルギン投与群の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は-0.54%（-0.67%、-0.41%）（p<0.001）であり、両側 95%信頼区間の上限が非劣性マージンの 0.4%未満であったことから、インスリン グラルギンに対するデュラグルチド 0.75 mg の非劣性が示された。また、両側 95%信頼区間の上限が 0 未満であったことから、インスリン グラルギンに対するデュラグルチド 0.75 mg の優越性 [a] も示された（p<0.001）（表 1.2.3-3）。
・ベースラインからの HbA1c 値の低下量は、投与 8 週時から投与 26 週時まで、インスリン グラルギン投与群と比べてデュラグルチド投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）（図 1.2.3-1）。

a.第 1 種の過誤が 2.5%（片側）に保たれるように事前に計画した有意差検定に基づく。

表 1.2.3-3　投与 26 週時における HbA1c 値（%）のベースラインからの変化量（FAS）

	ベースライン(%) (Mean±SD)	26週時(%) (LS Mean±SE)	26週時変化量(%) (LS Mean±SE)
デュラグルチド投与群	8.06 ± 0.82 (N=178)	6.58 ± 0.05 (N=173)	−1.44 ± 0.05
インスリン グラルギン投与群	7.99 ± 0.87 (N=179)	7.12 ± 0.05 (N=176)	−0.90 ± 0.05

N:欠測値のない被験者数
Mean:平均値、SD:標準偏差、LS Mean:最小二乗平均値、SE:標準誤差

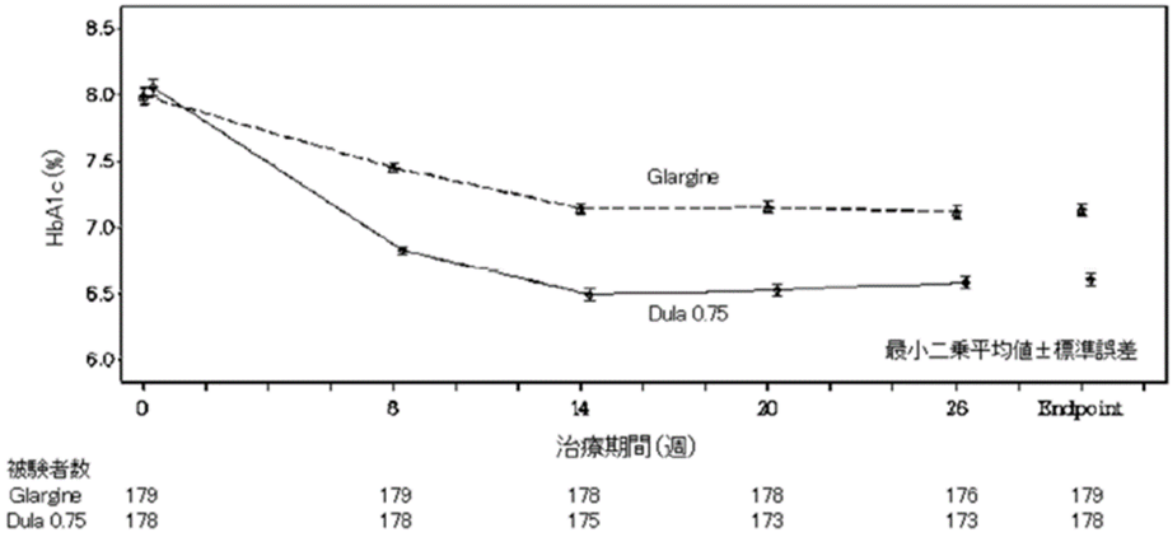

図 1.2.3-1　ベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの HbA1c 値（%）の推移

・副次解析として実施した、PPS での MMRM の結果及び FAS での LOCF*を用いた ANCOVA の結果も、上記の結果を支持するものであった。

*LOCF：投与後のデータが欠測の場合には、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法

1.2.3.2.3　安全性試験（国内臨床第 III 相試験［GBDQ 試験］）（日本人）

<u>投与 52 週時における HbA1c 値のベースラインからの変化量</u>

・いずれの併用群でも、投与 14 週時から投与 52 週時（LOCF*）までベースラインからの統計学的に有意な低下が認められた（いずれも p<0.001、t 検定）。投与 52 週時（LOCF*）における HbA1c 値のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）は、-1.69%±0.13%（TZD 併用群）から-1.57%±0.11%（ビグアナイド併用群）の範囲であった（表 1.2.3-4）。

*LOCF：投与後のデータが欠測の場合には、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法

表 1.2.3-4　投与 52 週時における HbA1c 値（%）のベースラインからの変化量（FAS）

併用薬	ベースライン	52週時（LOCF）	
	HbA1c値（%）	HbA1c値（%）	変化量（%）
SU（N=131）	8.87 ± 0.10	7.20 ± 0.09	−1.67 ± 0.09
ビグアナイド（N=61）	8.22 ± 0.12	6.66 ± 0.10	−1.57 ± 0.11
α−GI（N=65）	8.10 ± 0.12	6.46 ± 0.11	−1.65 ± 0.11
TZD（N=66）	8.35 ± 0.15	6.66 ± 0.11	−1.69 ± 0.13
グリニド（N=71）	8.59 ± 0.14	6.95 ± 0.14	−1.65 ± 0.13
全体（N=394）	8.51 ± 0.06	6.86 ± 0.05	−1.65 ± 0.05

（平均値±標準誤差）

1.2.4　承認条件

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。

1.3 承認から再審査申請に至るまでの経緯

1.3.1 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯

1.3.1.1 承認事項の一部変更

新たな用法及び用量の追加のため、令和 5 年 3 月 31 日に製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、現在審査中である。

1.3.1.2 再審査期間の延長

該当なし

1.3.1.3 剤形追加

販売名「トルリシティ皮下注 1.5 mg アテオス」として、剤形追加のため令和 5 年 3 月 31 日に製造販売承認申請を行い、現在審査中である。

1.3.2 使用上の注意の改訂の経緯

使用上の注意の改訂の経緯を別紙様式 3 に示す。

1.3.3 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

医薬品リスク管理計画の実施状況を別紙様式 4 に示す。また、変更の経緯を表 1.3.3- 1 に示す。

表 1.3.3- 1 医薬品リスク管理計画の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項の変更の経緯

変更年月	項目	変更の概要
2015 年 8 月	-	初版
2015 年 11 月	4. リスク最小化計画の概要 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧	市販直後調査の実施状況を更新
2016 年 2 月	7. 添付資料	特定使用成績調査契約書の添付
2016 年 3 月	7. 添付資料	特定使用成績調査実施計画書（改訂版）の添付
2016 年 4 月	1. 医薬品リスク管理計画の概要 2. 医薬品安全性監視計画の概要 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧	製造販売後臨床試験に関する記載追加
2017 年 1 月	1. 医薬品リスク管理計画の概要 2. 医薬品安全性監視計画の概要 4. リスク最小化計画の概要 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画	市販直後調査に関する活動状況の更新、記載削除

表 1.3.3- 1　医薬品リスク管理計画の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項の変更の経緯（続き）

変更年月	項目	変更の概要
2017 年 8 月	1. 医薬品リスク管理計画の概要 2. 医薬品安全性監視計画の概要 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧	1. 「重要な潜在的リスク 過敏症反応」に関する変更 2. 製造販売後臨床試験の名称の追加 3. 製造販売後臨床試験の有効性に関する検討事項への追加
2019 年 5 月	1. 医薬品リスク管理計画の概要 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧	1. 「重要な特定されたリスク 胃腸障害」に関する変更 ・特に注意喚起が必要と判断された事象（重度の下痢、嘔吐）を追加 ・設定理由を記載 2. 安全性検討事項のリスク最小化活動に関する変更 ・添付文書にて注意喚起を行っている項目の変更
2021 年 3 月	1. 医薬品リスク管理計画の概要 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧	1. 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）に関する変更 ・医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由から削除 ・重要な不足情報から削除 ・有効性に関する検討事項から削除 ・医薬品安全性監視計画の概要 追加の医薬品安全性監視活動から削除 ・有効性に関する調査・試験の計画の概要から削除 2. 製造販売後臨床試験（2 型糖尿病患者での食事負荷試験）に関する変更 ・有効性に関する調査・試験の名称を該当なしに変更 ・調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由を該当なしに変更 ・有効性に関する調査・試験の計画の概要から削除 3. 医薬品安全性監視計画及び有効性

表 1.3.3- 1　医薬品リスク管理計画の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項の変更の経緯（続き）

変更年月	項目	変更の概要
2023 年 5 月	1. 医薬品リスク管理計画の概要 2. 医薬品安全性監視計画の概要 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧	1. 重要な潜在的リスクに急性胆道系疾患を新たに追加し、以下の内容を記載した ・重要な潜在的リスクとした理由 ・医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 ・リスク最小化活動の内容及びその選択理由 2. 追加の医薬品安全性監視活動である特定使用成績調査の「実施状況」並びに「報告書の作成予定日」を更新した 3. 2.に伴い、以下の対応を行った ・1.1 安全性検討事項の各項目のうち、「医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由」の欄から追加の医薬品安全性監視活動（特定使用成績調査）に関する内容を削除し、選択理由を「通常の医薬品安全性監視活動に対する理由」に変更 ・1.2 有効性に関する検討事項の「実臨床における長期投与時の有効性」について、「有効性に関する調査・試験の名称」及び「調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由」を「該当なし」に変更 ・2.医薬品安全性監視計画の概要から特定使用成績調査を削除 ・3.有効性に関する調査・試験の計画の概要を「該当なし」に変更

1.3.3.1　追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査を、2016 年 7 月から 2021 年 7 月まで実施した。調査の概要を別紙様式 5 に示す。また、製造販売後臨床試験の概要を別紙様式 7 に示す。なお、製造販売後データベース調査は実施していないため、別紙様式 6 は添付していない。

1.3.3.2　追加のリスク最小化計画の概要

追加のリスク最小化活動の概要を別紙様式 8 に示す。

1.3.4 国内における使用状況

1.3.4.1 出荷数量の推移

出荷数量の推移を表 1.3.4- 1 に示す。

表 1.3.4- 1 出荷数量の推移

調査単位期間 1)	第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 4 回	第 5 回	第 6 回	第 7 回	第 8 回
トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオスの出荷数量	[redacted]							

調査単位期間 1)	第 9 回	第 10 回	第 10 回～再審査期間終了	合計
トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオスの出荷数量	[redacted]			

1) 調査単位期間
第 1 回：2015 年 3 月 18 日～2015 年 9 月 17 日　第 2 回：2015 年 9 月 18 日～2016 年 3 月 17 日
第 3 回：2016 年 3 月 18 日～2016 年 9 月 17 日　第 4 回：2016 年 9 月 18 日～2017 年 3 月 17 日
第 5 回：2017 年 3 月 18 日～2017 年 9 月 18 日　第 6 回：2017 年 9 月 19 日～2018 年 9 月 18 日
第 7 回：2018 年 9 月 19 日～2019 年 9 月 18 日　第 8 回：2019 年 9 月 19 日～2020 年 9 月 18 日
第 9 回：2020 年 9 月 19 日～2021 年 9 月 18 日　第 10 回：2021 年 9 月 19 日～2022 年 9 月 18 日
第 10 回～再審査期間終了：2022 年 9 月 19 日～2023 年 7 月 2 日

1.3.4.2 推定使用患者数

再審査期間中の使用患者数は、[redacted] 人と推定する。これは [redacted] をもとに算出した。

1.3.5 外国における承認、販売状況

本剤は 2014 年 9 月に米国で承認されて以来、2023 年 7 月時点で、米国及び欧州を含む 85 の国及び地域において承認されている。

2023 年 7 月時点の米国及び欧州の承認、販売状況をそれぞれ表 1.3.5-1 及び表 1.3.5-2 に示す。

表 1.3.5-1 米国における承認、販売状況

国名	米国
販売名	Trulicity
会社名	Eli Lilly and Company
発売年	2014年
剤形	注射剤
含量	[プレフィルドペン] 1本当たり、注射液0.5 mL(デュラグルチド 0.75 mg)を含む。 1本当たり、注射液0.5 mL(デュラグルチド 1.5 mg)を含む。 1本当たり、注射液0.5 mL(デュラグルチド 3.0 mg)を含む。 1本当たり、注射液0.5 mL(デュラグルチド 4.5 mg)を含む。
効能又は効果	本剤は、成人及び10歳以上の小児2型糖尿病患者の血糖コントロールを改善するため、食事及び運動療法の補助療法として適用される。
用法及び用量	[成人] 本剤開始時の推奨用量は0.75 mgの週1回投与である。さらなる血糖コントロール改善のため現在の投与量を4週間以上経過後、1.5 mgずつ増量可能である。最大推奨用量は4.5 mgの週1回投与である。 [小児] 本剤開始時の推奨用量は0.75 mgの週1回投与である。さらなる血糖コントロール改善のため0.75 mgを週1回、4週間以上経過後、最大推奨用量1.5 mgまで増量可能である。 本剤は週1回、食事に関係なく1日のいつの時点でも投与してよい。本剤は腹部、大腿部又は上腕部に皮下注射する。

表 1.3.5-2 欧州における承認、販売状況

国名	欧州
販売名	Trulicity
会社名	Eli Lilly Nederland B.V.
発売年	2015年
剤形	注射剤
含量	[プレフィルドペン] 1本当たり、注射液0.5 mL(デュラグルチド 0.75 mg)を含む。 1本当たり、注射液0.5 mL(デュラグルチド 1.5 mg)を含む。 1本当たり、注射液0.5 mL(デュラグルチド 3.0 mg)を含む。 1本当たり、注射液0.5 mL(デュラグルチド 4.5 mg)を含む。
効能又は効果	本剤は、成人2型糖尿病患者の血糖コントロールの改善を目的として使用する。 [単剤療法] 食事及び運動療法で血糖が十分にコントロールされない患者において、メトホルミンに対する忍容性が認められない又は禁忌に該当するためメトホルミンの使用が不適切であると考えられる患者に使用する。 [併用療法] 食事及び運動療法に加えて他の血糖降下薬による治療で血糖が十分にコントロールされない患者において、これら血糖降下薬と併用して使用する。
用法及び用量	[単剤療法] 推奨用量は0.75 mg/週である。 [併用療法] 推奨用量は1.5 mg/週である。 身体機能が低下している患者に対しては、0.75 mg/週を開始用量として考慮してもよい。 さらなる血糖コントロール改善のため、1.5 mg/週を4週間以上経過後3.0 mg/週まで、3.0 mg/週を4週間以上経過後4.5 mg/週まで増量可能である。最大用量は4.5 mg/週である。 本剤は腹部、大腿部又は上腕部に皮下注射する。静脈内又は筋肉内へ投与しないこと。食事に関係なく1日のいつの時点でも投与してよい。

1.4 安全性に関する検討

本剤の電子添文の「使用上の注意」から予測できない（以下、未知）副作用・感染症の発現状況を別紙様式 9 に、副作用・感染症症例報告における発現状況を別紙様式 10 に示す。なお、製造販売承認時から一貫して電子的に報告を行っているため、「副作用・感染症症例報告の目次」（別紙様式 11）は添付していない。

1.4.1 副作用・感染症発現状況

承認日から再審査期間満了日まで（2015 年 7 月 3 日～2023 年 7 月 2 日）に 19,846 例 25,402 件の副作用情報を収集した。

1.4.1.1 未知の副作用の発現状況

再審査期間中に入手した未知の副作用の発現状況を別紙様式 9 に示す。当該期間中に収集した未知の副作用は 6,470 例 7,784 件で、重篤 509 件であった。報告の多かった主な未知の重篤副作用は脱水 29 件、死亡 28 件、高血糖 15 件であった。

脱水の転帰は、回復又は軽快 23 件、未回復 1 件、不明 5 件であった。脱水については、胃腸障害（嘔吐、下痢）に起因している可能性もあり、本剤との関連性についての検討は困難であった。重度の下痢、嘔吐に起因した脱水、急性腎障害については、重大な副作用に記載し注意喚起しており、これらについてさらなる対応は不要と判断した。胃腸障害に起因した急性腎障害、腎機能障害については、1.4.1.3.1.2 項に詳細を記載する。

基本語（Preferred Term：PT）が死亡と報告された症例については、1.4.1.2 項に発現状況の詳細を記載する。

高血糖 15 件では、そのほとんどが他剤からの切り替え時に発現していた。1.4.1.3.2.1 項に発現状況の詳細を記載する。

推定使用患者数から、本剤との関連性が明確な症例の集積について、想定を超える状況ではないことから、現時点において追加の安全対策は不要と評価した。

1.4.1.2 重篤な副作用発現状況

重篤な副作用は 698 例 956 件であった。報告の多かった主な重篤な副作用は、嘔吐 71 件、低血糖 58 件、食欲減退 53 件であった。

重篤な副作用のうち、転帰が死亡であった副作用は 69 件であった。主な事象は死亡 28 件、嘔吐 3 件、心筋梗塞 3 件であった。嘔吐、心筋梗塞の詳細については、1.4.1.3.1.2 項及び 1.4.1.3.2.7 項に詳細な発現状況を記載する。報告事象名が死亡であった症例 28 例については、表 1.4.1-1 に示すとおり、死因となる情報が得られなかった。

表 1.4.1-1 報告事象名が死亡であった症例一覧

年齢/性別	基本語	原疾患	合併症/既往歴	発現までの日数	併用薬	本剤以外の要因
60 歳代/[redacted]	死亡	2 型糖尿病	アルコール摂取、元タバコ使用者、家族性危険因子、脂質異常症、高血圧	[redacted]	ボグリボース、テルミサルタン、フェノフィブラート	情報不十分
80 歳代/[redacted]	死亡	2 型糖尿病	認知症	不明	不明	情報不十分
60 歳代/[redacted]	死亡	2 型糖尿病	不明	不明	不明	情報不十分
70 歳代/[redacted]	死亡	2 型糖尿病	高コレステロール血症	[redacted]	グリメピリド、アトルバスタチンカルシウム水和物	情報不十分
60 歳代/[redacted]	死亡	2 型糖尿病	アルコール摂取、たばこ使用者、乾癬、便秘、胃潰瘍、蜂巣炎	[redacted]	ルビプロストン、アカルボース、ラベプラゾールナトリウム、酸化マグネシウム	情報不十分
70 歳代/不明	死亡	2 型糖尿病	骨癌	不明	インスリン デグルデク（遺伝子組換え）・インスリン アスパルト（遺伝子組換え）配合剤	情報不十分
不明/不明	死亡	2 型糖尿病	不明	不明	不明	情報不十分
70 歳代/[redacted]	死亡	2 型糖尿病	壊疽、悪性新生物、認知症、過食	不明	グリメピリド、インスリン デグルデク（遺伝子組換え）、フロセミド、トラセミド	情報不十分
不明/[redacted]	死亡	不明	透析	不明	不明	情報不十分
70 歳代/[redacted]	死亡	2 型糖尿病	心筋梗塞、認知症、間質性肺疾患	[redacted]	その他のホルモン剤（抗ホルモン剤を含む）	情報不十分
60 歳代/[redacted]	死亡	2 型糖尿病	便秘、睡眠時無呼吸症候群、糖尿病性ニューロパチー、脂質異常症、虫垂炎、非たばこ使用者、高血圧	[redacted]	アカルボース、アムロジピンベシル酸塩、シンバスタチン、センノシド A・B カルシウム塩、ピオグリタゾン塩酸塩、インスリン　リスプロ（遺伝子組換え）、スボレキサント、エペリゾン塩酸塩、テルミサルタン、メトホルミン塩酸塩、インスリン グラルギン（遺伝子組換え）、プレガバリン、エスゾピクロン、ラメルテオン、酸化マグネシウム	情報不十分
40 歳代/[redacted]	死亡	不明	不明	不明	不明	情報不十分
90 歳代/不明	死亡	糖尿病	認知症	不明	不明	情報不十分
90 歳代/[redacted]	死亡	不明	不明	不明	リバーロキサバン、ニフェジピン、ビソプロロールフマル酸塩、ベラパミル塩酸塩	情報不十分
80 歳代/[redacted]	死亡	2 型糖尿病	慢性腎臓病、末梢動脈閉塞性疾患、脂質異常症、高血圧	[redacted]	レパグリニド	情報不十分
不明/不明	死亡	不明	不明	不明	不明	情報不十分
不明/不明	死亡	不明	不明	不明	不明	情報不十分
不明/不明	死亡	不明	不明	不明	不明	情報不十分
不明/不明	死亡	不明	不明	不明	不明	情報不十分
不明/不明	死亡	不明	不明	不明	不明	情報不十分
50 歳代/[redacted]	死亡	2 型糖尿病	不明	不明	インスリン グラルギン（遺伝子組換え）、ミチグリニドカルシウム水和物・ボグリボース配合剤	情報不十分

表 1.4.1-1 報告事象名が死亡であった症例一覧（続き）

年齢/性別	基本語	原疾患	合併症/既往歴	発現までの日数	併用薬	本剤以外の要因
不明/不明	死亡	不明	不明	不明	不明	情報不十分
不明/[redacted]	死亡	不明	不明	不明	不明	情報不十分
不明/不明	死亡	不明	不明	不明	不明	情報不十分
80 歳代/[redacted]	死亡	不明	不明	不明	不明	情報不十分
不明/不明	死亡	不明	不明	不明	不明	情報不十分
60 歳代/[redacted]	死亡	2 型糖尿病	不明	不明	不明	情報不十分
不明/[redacted]	死亡	糖尿病	不明	不明	不明	情報不十分

1.4.1.3 医薬品リスク管理計画における安全性検討事項

2015 年 7 月 3 日～2023 年 7 月 2 日に収集した副作用等のうち、本剤の医薬品リスク管理計画において安全性検討事項として重要な特定された又は潜在的リスクとして設定している副作用の発現状況を表 1.4.1-2 に示す。

表 1.4.1-2 重要な特定された又は潜在的リスクとして設定している副作用の発現状況

安全性検討事項	副作用・感染症の発現状況（件数）		
重要な特定されたリスクの副作用	**総数**	**重篤（うち、転帰死亡）**	**非重篤**
低血糖注 1	724	75	649
胃腸障害（重度の下痢、嘔吐等）注 2	11,165	320（8）	10,845
悪心	5,600	49(1)	5,551
下痢	1,665	30(1)	1,635
嘔吐注 3	1,293	71(3)	1,222
注射部位反応注 4	4,933	4	4,929
重要な潜在的リスク			
インスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖注 5	14	13(1)	1
急性膵炎	47	45(1)	2
腸閉塞注 6	17	13	4
甲状腺 C 細胞腫瘍	0	0	0
過敏症反応（アナフィラキシー、血管浮腫等）			
過敏症反応（過敏症・1 型過敏症・薬物過敏症）	15	0	15
過敏症反応（アナフィラキシー反応）	4	4	0
過敏症反応（血管浮腫）	3	0	3
膵腫瘍注 7	12	12（2）	0
心血管系リスク			
心血管系リスク（心拍数増加）	45	0	45
心血管系リスク（PR 間隔延長）	0	0	0
急性胆道系疾患注 8	29	24	5

注 1：低血糖、無自覚性低血糖、低血糖昏睡、低血糖性脳症、低血糖性意識消失、食後低血糖、低血糖性痙攣を含めて集計した。
注 2：器官別大分類の胃腸障害で集計した。下段に主な事象を示す。
注 3：噴出性嘔吐を含めて集計した。
注 4：PT に「注射部位」を含む事象を集計した。
注 5：PT が高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、ケトアシドーシス、正常血糖アシドーシス、高血糖性高浸透圧性昏睡、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症例を集計した。
注 6：PT が腸閉塞、小腸閉塞を含めて集計した。
注 7：PT が膵癌、膵癌第 4 期、膵腺癌、遠隔転移を伴う膵癌を含めて集計した。
注 8：PT が胆嚢炎、胆管炎、急性胆嚢炎、胆嚢胆管炎で集計した。

1.4.1.3.1 重要な特定されたリスク

1.4.1.3.1.1 低血糖

低血糖のうち、重篤と判断された 75 件の転帰は、不明を除きほとんどが回復又は軽快であった。未回復は低血糖及び低血糖性脳症が各 1 件報告された。この低血糖 1 件は、製造販売後調査における併存疾患の進行による死亡例と同一症例であった。

本剤以外のインスリン、インスリン分泌系促進薬との併用療法における発現が多かったことから、本剤以外の要因も影響した可能性があり、本剤との因果関係も明確ではなかった。

推定使用患者数から、本剤との関連性が明確な症例の集積について、想定を超える状況ではないこと、ほとんどの症例において転帰が回復又は軽快されていること等から、現時点において追加の安全対策は不要と評価した。

1.4.1.3.1.2 胃腸障害（重度の下痢、嘔吐等）

重篤な下痢又は嘔吐を発現した患者で、その後脱水又は急性腎障害に至った症例は、5 例であった。上記 5 例の胃腸障害について、転帰不明の 3 例を除きいずれも回復又は軽快であった。

器官別大分類の胃腸障害に分類される事象の発現において、転帰が死亡であった症例が 6 例 8 件が報告された。

情報が得られている症例については、高齢、合併症（腎疾患、心疾患、脂質異常症）、併用薬等の本剤以外の要因も影響した可能性があり、本剤との因果関係も明確ではなかった。以下に転帰が死亡であった 6 症例の経過を示す。このうち転帰が死亡であった嘔吐の症例は 3 例であった。（1.4.1.2 項の嘔吐 3 件と同例）

症例 1：7[redacted] 歳、嘔吐と下痢が発現し、死亡に至った。合併症は、脳梗塞後遺症、高血圧、閉塞性動脈硬化症等であった。発現までの期間、併用薬及び死亡に至る経緯等の情報は得られておらず、本剤との因果関係は明確ではなかった。

症例 2：8[redacted] 歳、嘔吐の転帰が死亡であった。透析患者で、高血圧、狭心症、弁膜症を合併していた。本剤投与後の [redacted] 日後に食事がとれず嘔吐を繰り返し死亡に至った。併用薬及び剖検の結果は得られていない。高齢であったことに加え、腎機能障害及び心疾患等の患者素因が影響した可能性も考えられる。

症例 3：8[redacted] 歳、嘔吐の転帰が死亡であった。インスリングラルギンを使用、トホグリフロジン 20 mg、メトホルミン 500 mg を併用開始し、その後インスリングラルギンを中止し本剤を開始した。高血糖、嘔吐、食事摂取不良となり、死亡に至った症例であった。本症例は本剤を含む数種類の糖尿病薬の追加や切り替えが行われており、他の薬剤も要因として考えられた。

症例 4：8[redacted] 歳、悪心の転帰が死亡であった。腎不全を合併していた。発現までの期間、併用薬、既往歴及び死亡に至る経緯等の情報は得られておらず、本剤との因果関係は明確ではなかった。

症例 5：80 歳代、急性膵炎の転帰が死亡であった。透析中の腎不全患者であった。投与後に急性膵炎により死亡に至ったとの報告を得たが、死亡に至るまでの経過及び剖検の有無等の情報は得られておらず、本剤との因果関係は明確ではなかった。

症例 6：7[redacted] 歳、腸管虚血及び麻痺性イレウスの転帰が死亡であった。既往歴に胆嚢摘出術があり、慢性腎不全、骨粗鬆症、神経因性膀胱、うつ病、高血圧、脂質異常症を合併していた。併用薬も複数服用していた。腎機能障害の検査目的で入院していたが腎機能低下があり、また、コントロール不良のため、本剤以外の 2 型糖尿病薬に切り替えを行っていた。その後、本剤に切り替えを行ったが、腹部不快感と嘔吐を発現、イレウスと診断され胃管挿入し、治療開始した。さらにその後、腹部が固くなり、CT による精査で非腸閉塞性腸管虚血と診断され、敗血性ショック及び DIC（播種性血管内凝固）を併発した。また、腹腔内膿瘍形成も確認され、全身管理を行うも死亡に至った。患者素因、2 型糖尿病薬の切り替えによる影響等、本剤以外の要因も影響した可能性があり、本剤との因果関係も明確ではなかった。

電子添文にて、重篤な嘔吐・下痢から脱水を経て腎障害に至ることについて、すでに注意喚起をしていること、また、推定使用患者数から、本剤との関連性が明確な症例の集積について、想定を超える状況ではないことから、現時点において追加の安全対策は不要と評価した。

通常の医薬品安全性監視活動として、再審査期間中に収集した胃腸障害の発現状況を評価したところ、特記すべき傾向や変化は認められなかった。

1.4.1.3.1.3 注射部位反応

注射部反応のうち、重篤であると判断された事象は 2 例 4 件発現していた。転帰不明の 1 例を除いた 3 件（1 例）の転帰は回復であった。この 1 例については、接触性皮膚炎の既往があり、本剤投与開始約 1 ヵ月後より注射部位を中心として広範囲のかゆみや発赤が出現、数日後に消退するエピソードを繰り返した。

非重篤事象については、一貫した原因は認められず、これらの多くは注射行為もしくは投与手技による影響も考えられた。不明を除く転帰はほとんどが回復又は軽快であった。

1.4.1.3.2 重要な潜在的リスク

1.4.1.3.2.1 インスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖

重篤な高血糖又は糖尿病性ケトアシドーシスを含む事象をもとに、インスリン中止に伴う情報の有無を確認した。インスリン中止又は切り替え時に伴って重篤な高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、ケトアシドーシス及び高血糖性意識消失が 14 件集積された。このうち、高血糖の 1 例は転帰死亡であった。

死亡した 1 例は 1.4.1.3.1.2 項の胃腸障害の項で記載した症例 3 で詳細を述べている。

14 件の背景を確認したところ、これら重篤な高血糖関連事象は、本剤に起因したものというより、薬剤の切り替えによる影響が考えられた。

本剤の推定使用患者数から想定を超える状況ではなく、本剤に直接的に関連性が明確な症例の集積がなかったこと、また、同クラス他剤での報告から、本剤においても電子添文で本リスクに対する注意喚起は継続して行っており、現時点において追加の安全対策は不要と評価した。

1.4.1.3.2.2 急性膵炎

急性膵炎の重篤 45 例のうち 1 例死亡が報告された。死亡例については 1.4.1.3.1.2 項の症例 5 の症例に記載した。

GLP-1 受容体作動薬の後ろ向きコホート研究の結果から、2 型糖尿病患者では、2 型糖尿病を有さない集団と比べて膵炎の発現リスクが 2.8 倍高いことが報告されている [3)]。本剤の推定使用患者数から算出した急性膵炎の発現割合は 1%以下と低いことから、想定された範囲を超える報告数ではないと考える。

得られている情報も少ないことから、評価が困難であるが、飲酒歴及び過去の既往等の報告のある症例もあり、患者素因による影響も考えられること、不明、死亡を除く転帰はほとんどが回復又は軽快であること、また、推定使用患者数から、本剤との関連性が明確な症例の集積について、想定を超える状況ではないことから、現時点において追加の安全対策は不要と評価した。

1.4.1.3.2.3 腸閉塞

腸閉塞 15 件及び小腸閉塞 2 件の集積があった。重篤な腸閉塞について、得られている情報から腹部の手術歴が「有」の患者における発現は 3 件であった。転帰不明の 3 例を除きいずれも回復又は軽快であった。

1.4.1.3.2.4 甲状腺 C 細胞腫瘍

再審査期間中に甲状腺 C 細胞腫瘍の副作用の集積はなかった。

1.4.1.3.2.5 過敏症反応（アナフィラキシー、血管浮腫等）

過敏症反応（アナフィラキシー反応）の重篤例が 4 例 4 件報告された。うち 1 例は投与後 [redacted] 日目の症例であった。2 例は本剤以外の併用薬の影響も考えられた。4 例すべて回復又は軽快していた。

1.4.1.3.2.6 膵腫瘍

膵腫瘍の重篤例は 12 件報告され、うち 2 例の死亡例が報告された。死亡例については発現までの期間、併用薬及び死亡に至る経緯等の情報は得られておらず、本剤との因果関係は明確ではなかった。

メタアナリシスの結果、糖尿病患者における膵癌リスク（summary RRs）は 1.94 と報告されており [4)]、また、日本における人口当たりの膵腫瘍の罹患率（人口あたりの罹患率は 34.8 例［男性

36.3 例、女性 33.3 例］［人口 10 万対］）5)及び推定使用患者数をもとに評価した結果、膵腫瘍の発現割合は想定された範囲を超える報告数ではないと考える。

1.4.1.3.2.7 心血管系リスク

心拍数増加は非重篤副作用として 45 件収集された。PR 間隔延長の収集はなく、ほとんどが回復又は軽快している。

心血管系のリスクとして、脳梗塞、心筋梗塞、脳出血の重篤副作用について集計した。不安定狭心症の報告はなかった。

急性心筋梗塞 7 件（死亡 2 件）、脳梗塞 7 件（死亡 1 件）、心筋梗塞 5 件（死亡 3 件）、脳幹出血 2 件、被殻出血、脳出血（死亡）、くも膜下出血及び虚血性脳梗塞が各 1 件であった。これらの症例は、高齢、合併症として高血圧、脂質異常症及び肥満、過去の虚血性心疾患等の既往歴等、心血管系疾患のリスク因子を有する症例であった。本剤以外の要因も影響した可能性があり、本剤との因果関係も明確ではなかった。

推定使用患者数から、本剤との関連性が明確な症例の集積について、想定を超える状況ではないことから、現時点において追加の安全対策は不要と評価した。

1.4.1.3.2.8 急性胆道系疾患

急性胆道系疾患として胆嚢炎、急性胆嚢炎、胆管炎、胆嚢胆管炎の重篤副作用について検討した。胆嚢炎 15 件、急性胆嚢炎 4 件、胆管炎 4 件、胆嚢胆管炎 1 件が収集された。転帰不明を除きすべてが回復・軽快であった。電子添文にて、急性胆道系疾患についてはすでに注意喚起をしていること、また、推定使用患者数から、本剤との関連性が明確な症例の集積について、想定を超える状況ではないことから、現時点において追加の安全対策は不要と評価した。

1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

1.4.2.1 特定使用成績調査（H9X-JE-B005 調査）

2016 年 7 月から 2021 年 5 月まで特定使用成績調査（H9X-JE-B005 調査）（以下、B005 調査）を実施した。詳細は「205_製造販売後調査等の報告書-1」参照。

B005 調査では 3,277 例が登録され、3,137 例を安全性解析対象症例とした。医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に該当する副作用・感染症発現状況を別紙様式 12(1)に、副作用・感染症の発現状況を別紙様式 15(1)に示す。

1.4.2.1.1 副作用・感染症発現状況

副作用・感染症の発現状況を別紙様式 15(1)に示す。

副作用発現割合は 7.36%（231/3,137 例）であり、主な副作用は、悪心 1.66%（52/3,137 例）、食欲減退 0.73%（23/3,137 例）、嘔吐 0.54%（17/3,137 例）、便秘 0.48%（15/3,137 例）、下痢 0.41%（13/3,137 例）であった。重篤な副作用発現割合は 1.12%（35/3,137 例）であり、主な重篤な副作用（3 例以上に発現）は、死亡 0.16%（5/3,137 例）、低血糖及び急性心筋梗塞各 0.10%（3/3,137 例）であった。死亡の 5 例について、全ての症例で死因は不明であった。

1.4.2.1.2 安全性検討事項の発現状況

安全性検討事項ごとの副作用発現割合を別紙様式 12(1)に示す。

1.4.2.1.2.1 低血糖

低血糖の副作用発現割合は 0.13%（4/3,137 例）であり、重篤は 3 件であった。重篤例のうち 1 例は 80 歳代であり、重篤例の 3 例はいずれもインスリンまたは／かつインスリン分泌系刺激薬（SU 薬）を併用している患者であった。転帰は他の要因（合併症）による死亡例の 1 例が未回復で、残りの 2 例はいずれも回復又は軽快であった。

1.4.2.1.2.2 胃腸障害（重度の下痢、嘔吐等）

胃腸障害の副作用発現割合は 3.38%（106/3,137 例）であり、主な副作用は悪心 1.66%、嘔吐 0.54%、便秘 0.48%及び下痢 0.41%であった。胃腸障害による死亡はなく、そのほとんどが非重篤であり回復又は軽快であった。発現日及び転帰日がともに得られている事象において、持続期間を算出したところ中央値は 29.0 日であった。承認時までの副作用発現状況（胃腸障害［21.05%］）からも発現割合及び重篤性について、特に新たな懸念となる事項はなかった。

1.4.2.1.2.3 注射部位反応

注射部位反応の副作用発現割合は 0.38%（12/3,137 例）であり、注射部位そう痒感 0.22%、注射部位硬結及び注射部位疼痛各 0.06%及び注射部位紅斑 0.03%であった。すべて非重篤で 10 例は回復／軽快であり、不明及び未回復が各 1 例であった。承認時までの副作用発現状況からも発現割合及び重篤性について、特に新たな懸念となる事項はなかった。

1.4.2.1.2.4 急性膵炎

急性膵炎の副作用発現割合は 0.03%（1/3,137 例）であり、重篤であった。該当の 1 例は急性膵炎により入院したが発現時の状況及び処置等の情報は得られておらず、転帰は回復であった。

1.4.2.1.2.5 過敏症反応（アナフィラキシー、血管浮腫等）

過敏症反応の副作用発現割合は 0.32%（10/3,137 例）であり、すべて非重篤であった。内訳は発疹 0.22%、血圧低下、過敏症、蕁麻疹がそれぞれ 0.03%であった。転帰は 1 例を除き回復又は軽快であった。

1.4.2.1.2.6 心血管系リスク

4 Pattern-Major Adverse Cardiovascular Events（4P-MACE：［4 種類の MACE〔心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳血管障害及び入院を要する不安定狭心症〕を含む］）の副作用発現割合は 0.13%（4/3,137 例）であり、すべて重篤であった。内訳は急性心筋梗塞 3 例及び脳幹出血 1 例であった。転帰は、急性心筋梗塞の 1 例が死亡、それ以外の 3 例は軽快であった。死亡した 1 例は 7[redacted] 歳で本剤以外の糖尿病治療薬を併用しており、トリグリセリド、LDL コレステロールが

高い患者であった。Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases（J-DOIT3（「糖尿病合併症を抑制するための介入試験」）6)では、従来の治療を受けた患者 1,271 人中 93 人で心血管イベントが発生し、冠状動脈イベントは 4.4%、脳血管イベントは 2.9%で発生した。心血管イベントの定義が異なるため直接比較はできないが、心血管イベント（4P-MACE を含む）に相当する副作用の発現割合は、2 型糖尿病患者において想定される範囲であると考える。

1.4.2.1.2.7 腎機能障害を有する患者への投与時の安全性

患者背景項目別の副作用発現割合において、腎機能障害合併の有無別及び腎機能障害重症度（推定糸球体濾過速度［estimated Glomerular Filtration Rate：eGFR］区分）別で副作用発現割合を集計した。腎機能障害合併「無」が 6.59%（170/2,578 例）、腎機能障害合併「有」が 10.91%（61/559 例）であり、また、eGFR が 15 mL/min/1.73m^2 以上 29 mL/min/1.73m^2 以下の患者、及び 15 mL/min/1.73m^2 未満の患者において副作用発現割合が高かった（11.24%［10/89 例］、16.44%［12/73 例］）。

eGFR が 29 mL/min/1.73m^2 以下の患者における死亡は 3 件であった。このうち、15 mL/min/1.73m^2 以上 29 mL/min/1.73m^2 以下の患者で事象名「死亡」が 2 件報告されたが、死因、死亡に至る経緯等情報が得られておらず、本剤との因果関係を評価することが困難であった。残りの 1 件は、15 mL/min/1.73m^2 未満の患者における「肺の悪性新生物」であり、当該疾患の進行による死亡であった。腎機能障害患者における主な副作用（3 例以上に発現）は、悪心 12 例、食欲減退 10 例、嘔吐 6 例、便秘 4 例、浮動性めまい、下痢及び注射部位そう痒感各 3 例であった。腎機能障害患者における心血管イベントおよび死亡のリスクは高いと報告されている 7)が、本調査では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の大分類に含まれる事象であり、本剤における主な副作用と同様であったことから、腎機能障害を有する患者集団において、新たな懸念となる事象は認められなかった。

1.4.2.1.2.8 肝機能障害を有する患者への投与時の安全性

肝機能障害の有無別による副作用は、「有」が 6.84%、「無」が 7.44%であり、発現割合に有意差は認められなかった。

1.4.2.1.3 副作用発現に影響を及ぼす要因

安全性解析対象症例 3,137 例について、以下の患者背景項目別に副作用発現状況の検討を行った。

患者背景：性別、年齢、糖尿病の種類、糖尿病罹病期間、糖尿病家族歴（2 親等まで）、患者の受診状況、身長、体重、BMI、アレルギー歴、喫煙歴、飲酒状況、妊娠の有無（女性）、パートナーの妊娠の有無（男性）、文書による同意取得の有無（DTSQ）、前治療薬（本剤投与開始直前の糖尿病治療薬）の有無、既往歴の有無、既往歴（肝機能障害、腎機能障害、心脳血管系疾患［四肢血管系事象を含む］）の有無、合併症の有無、合併症（肝機能障害、腎機能障害、心脳血管系疾患［四肢血管系事象を含む］）

の有無、肝機能障害重症度、eGRF、アルブミン尿、投与開始前の HbA1c（%）

有意差検定は FIsher 正確検定又はχ^2検定を用い P 値 5%未満（P<0.05）を有意差ありとした。その結果、P 値 5%未満（P<0.05）となった項目は、年齢、糖尿病罹病期間、BMI、前治療薬の有無、既往歴の有無、合併症の有無及び合併症（腎機能障害及び心疾患）の有無であった。肝機能障害の有無別による副作用発現割合に有意差は認められなかった。以下に要因について検討した結果を記載する。なお、合併症（腎機能障害）については、1.4.2.1.2.7 の腎機能障害を有する患者への投与時の安全性に記載する。

高齢、2 型糖尿病の長い罹病期間、低い BMI、2 型糖尿病の前治療薬「有」、既往歴「有」、合併症（腎機能障害及び心疾患）「有」、低い eGFR が副作用発現割合の増加に影響を与えうる因子であることが考えられるが、これらの背景因子自体が交絡因子として存在していることから、リスク因子を特定することは困難であり、副作用の個別の事象の発現割合との間に明確な関連性は見いだせなかった。

年齢区分別の副作用発現割合は 65 歳未満が 5.91%（91/1,539 例）、65 歳以上 75 歳未満が 7.83%（68/869 例）、75 歳以上が 9.88%（72/729 例）で、年齢が高いほど副作用発現割合が高かったが、発現した副作用の種類に大きな差は認められなかった。

高齢者については、電子添文（9.特定の背景を有する患者に関する注意）において、慎重に投与するように既に注意喚起をおこなっている。高齢者では、電子添文で記載のとおり生理機能が低下していることが多く、慎重に投与することについて継続して注意喚起を行うことが重要であると考える。

今後も通常の医薬品安全性監視活動及び通常のリスク最小化活動を継続することにより管理可能であり、新たな対策が必要な安全性懸念事項はなかった。

1.4.2.2 製造販売後臨床試験（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）

2016 年 9 月から 2018 年 6 月まで「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）（以下、GBGF 試験）を実施した。詳細は「205_製造販売後調査等の報告書-2」参照。

GBGF 試験では 159 例が組み入れられ、本剤群に 120 例、プラセボ群に 39 例が無作為割付された。医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に該当する副作用・感染症発現状況を別紙様式 12(2)に、副作用・感染症の発現状況を別紙様式 15(2)に示す。

GBGF 試験では死亡例はなかったが、プラセボ群で 2.6%（1/39 例）（うつ病及び自殺企図各 1 件）及び本剤群で 5.0%（6/120 例）（白内障、低血糖、大腸ポリープ、肺腺癌、筋炎及び変形性関節症各 1 例）に重篤な有害事象が報告された。プラセボ群では 17.9%（7/39 例）が、本剤群では 4.2%（5/120 例）で有害事象により試験薬の投与が中止された。ベースラインから投与 16 週時までに、1 件以上 treatment-emergent adverse event（TEAE）が発現した患者の割合は、本剤群 52.5%（63/120 例）、プラセボ群 53.8%（21/39 例）であった。

投与 16 週時までに低血糖（血糖値≤70 mg/dL 又は症候性低血糖症）を発現した被験者の割合は、合計で 63 例（39.6%）（本剤群で 51 例［42.5%］、プラセボ群で 12 例［30.8%］）であり、両群間に統計学的な有意差は認められなかった（p=0.258）。

投与 56 週時までに重症低血糖を発現した被験者は、本剤と混合型インスリン製剤を併用した 1 例で、第三者の手助けを必要とする重症低血糖が発現した。本被験者は昼食をとることができず、意識を消失し、近医に運ばれた。グルコースが投与され、本被験者は意識を回復した。本事象は回復と判断され、同日に被験者は退院した。

低血糖の発現割合において、本剤群とプラセボ群に統計学的な有意差が認められていないが、本剤とインスリン併用による低血糖の発現割合は他の経口糖尿病の併用と比べると高いため、引き続き電子添文に記載されている併用時の注意を行う。

本剤の安全性プロファイルについては、特に新たな懸念となる事項はなかった。

1.4.2.3 製造販売後臨床試験（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）

2017 年 10 月から 2018 年 2 月まで「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）（以下、GBGK 試験）を実施した。詳細は「205_製造販売後調査等の報告書-3」参照。

GBGK 試験では、45～72 歳の日本人 2 型糖尿病患者 12 例（男性 10 例、女性 2 例）を組み入れた。医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に該当する副作用・感染症発現状況を別紙様式 12(3)に、副作用・感染症の発現状況を別紙様式 15(3)に示す。

GBGK 試験では、死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。治療中の有害事象発現割合はプラセボ群（4 例 5 件）より本剤群（5 例 8 件）の方がわずかに高かった。副作用は本剤群（3 例 5 件）でのみ報告されたが、いずれも軽度であった。GBGK 試験で本剤を投与された日本人患者に安全性上の懸念は認められなかった。

日本人 2 型糖尿病患者において、本剤の週 1 回反復皮下投与の忍容性は良好であった。

GBGK 試験で本剤を投与された患者において、臨床検査所見、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に安全性上の懸念は認めなかった。

1.4.3 安全性に関する措置

1.4.3.1 国内

該当なし。

1.4.3.2 外国

外国措置報告の状況を別紙様式 13 に示す。再審査期間中に総合機構に報告した外国措置報告は 4 報であった。

1 報目は外国の市販後症例において、アナフィラキシー反応に関連する報告が認められ、推定使用患者数を用いた発現率は非常に稀と評価したが、事象の重篤性を鑑み企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）の「C.8 Undesirable Effects」の項にアナフィラキシー反応に関する情報が追記された。

国内の電子添文では、「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を禁忌とし、「その他の副作用」の項に「過敏症反応（浮腫、蕁麻疹等）」を記載していたが、当該 CCDS の改訂を受け、「重大な副作用」の項にアナフィラキシー反応を追記することを総合機構と検討した。その結果、2017 年 5 月 30 日付薬生安通知による添付文書、医薬品リスク管理計画書並びに患者向医薬品ガイド等の改訂を行った。

2 報目は米国における、トルリシティの小売業者レベルでの自主回収に関する情報を入手した。

トルリシティ 1.5 mg/0.5 mL のシリンジがトルリシティ 0.75 mg/0.5 mL として包装され、トルリシティ 0.75 mg/0.5 mL に一部（約 2%）含まれ出荷されていた。

なお、日本国内に出荷された製品への影響はなく、対応は不要と判断した。

3 報目は、米国における、Cardinal Health によるトルリシティの小売業者レベルでの自主回収に関する情報を入手した。

悪天候のため宅配便業者が誤って製品のラベルに記載されている保管条件外の温度に、製品をさらしたことにより自主回収に至っている。

なお、日本国内に出荷された製品への影響はなく、対応は不要と判断した。

4 報目は本剤の CCDS が改訂された。

GLP-1 受容体作動薬における胆嚢又は胆道疾患のリスクは小さいが増加することを示唆した最近のメタアナリシスと、GLP-1 クラスでの急性胆嚢疾患のリスクに関する本剤の米国添付文書の改訂を指示した米国食品医薬品局の safety labelling change notification を受け、REWIND 試験において本剤投与により胆嚢炎が増加することを説明するために検出バイアスの評価を行った。Kaplan-Meier 分析を用いて胆嚢炎の発症までの時間を評価したところ、プラセボ群に比べ本剤群で胆嚢炎のハザード比が有意に高いことが示された。胆嚢炎の発現率の差は、投与開始後の早期より認められ、試験期間中持続した。この結果から胆嚢炎を本剤のシグナルとした。

本剤のシグナルとして胆嚢炎について検討した結果、胆嚢炎は本剤の副作用と考えられたため、本剤の CCDS を改訂した。

変更点を以下に示す:

C.8 Undesirable Effects

臨床成績： 成人（18 歳以上）、本剤 1.5 mg

胆嚢炎

血糖コントロール試験の本剤投与群において、胆嚢炎が 0.1%に認められた（Uncommon）。

1.4.4 安全性に関する研究報告

研究報告の状況を別紙様式 14 に示す。再審査期間中に総合機構に報告した研究報告は 1 報であった。

該当の研究では、大規模な多施設の集約された電子カルテデータベースを利用し、グルカゴン様ペプチド-1 受容体作動薬（Glucagon-like Peptide Receptor Agonist : GLP-1 RA）の使用に関連する様々な悪性腫瘍のリスクを調査した後、アメリカ食品医薬品局有害事象報告システムを用いて調査結果が検証された。その結果、GLP-1 RA は曝露反応関係を伴い、前立腺がん、肺がん、および結腸がんの発生リスク低下と関連していた。また、GLP-1 RA は、甲状腺がんの発生リスク増加と関連していた。甲状腺がんについては、本剤電子添文においても注意喚起をおこなっており、本研究報告による本剤へのベネフィットリスクバランスへの影響はなく、対応は不要と判断した。

1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

特定の背景を有する患者への投与について、特定使用成績調査（B005 調査）での検討結果を以下に示す。なお、製造販売後臨床試験（GBGF 試験及び GBGK 試験）では検討を実施しなかった。

1.4.5.1 小児

小児（15 歳未満）に該当する症例はなかった。

1.4.5.2 高齢者

年齢区別（75 歳未満／75 歳以上）の副作用発現割合は、75 歳未満が 6.60%（159/2,408 例）、75 歳以上が 9.88%（72/729 例）で 75 歳以上が 75 歳未満に比べ副作用発現割合が高かった（p=0.004）。

また、年齢区別（65 歳未満／65 歳以上）の副作用発現割合は、65 歳未満が 5.91%（91/1,539 例）、65 歳以上が 8.76%（140/1,598 例）で 65 歳以上が 65 歳未満に比べ副作用発現割合が高かった（p=0.003）。

年齢区分別の副作用発現割合に統計学的有意差が認められたが、他の背景因子の調整や詳細な解析は行われていないため、慎重に解釈する必要がある。

高齢者については 1.4.2.1.3 に記載のとおり、電子添文（9.特定の背景を有する患者に関する注意）において、慎重に投与するように既に注意喚起をおこなっており、新たな対策が必要な安全性懸念事項はなかった。

1.4.5.3 妊婦

妊娠症例及びパートナーの妊娠が各 2 例報告された。このうち、妊娠症例及びパートナーの妊娠の各 1 例については症例登録時の患者情報が「妊娠」であったが調査期間中の妊娠はなかった。また、残りの妊娠症例及びパートナーの妊娠の各 1 例については、1 例が有害事象なしで出産であり、残りの 1 例の妊娠の転帰は不明であった。

以上の結果から、新たな対策が必要な安全性懸念事項はなかった。

1.4.5.4 腎機能障害を有する患者

腎機能障害合併の有無別の副作用発現割合は、腎機能障害合併「無」が 6.59%（170/2,578 例）、腎機能障害合併「有」が 10.91%（61/559 例）であり、「有」の副作用発現割合が高かった（p<0.001）。

腎機能障害合併の有無別の副作用発現割合に統計学的有意差が認められたが、他の背景因子の調整や詳細な解析は行われていないため、慎重に解釈する必要がある。

以上の結果から、新たな対策が必要な安全性懸念事項はなかった。

1.4.5.5 肝機能障害を有する患者

肝機能障害合併の有無別の副作用発現割合は、肝機能障害合併「無」が 7.44%（204/2,742 例）、肝機能障害合併「有」が 6.84%（27/395 例）であり、有意差は認められなかった（p=0.757）。

以上の結果から、新たな対策が必要な安全性懸念事項はなかった。

1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果

市販直後調査以外の追加のリスク最小化活動は実施しなかった。

1.4.7 その他の安全性に関する事項

1.4.7.1 医療機器不具合

重篤な健康被害は 1 件で、操作ミスのためキャップの取り外し不能により、本剤を 5 日間投与できず、高血糖が発現した症例が報告された。血糖コントロールのため入院に至ったが、練習用のペンを用いて説明したことでその後患者は問題なく投与できるようになり、回復した。

重篤な健康被害のおそれがある事象として、注射針の収納困難が 529 件、動作不能が 1 件（いずれも感染のおそれ）、注射針の折れ（製品の体内遺残のおそれ）が 31 件報告された。いずれも感染や製品の体内遺残の健康被害は発生していない。なお、本品は用量固定の一回使い切り製剤であり、不具合が発生した場合に継続使用されることはない。

非重篤な健康被害は 157 件で、うち 10 件以上報告された事象は注射部位疼痛 48 件、血中ブドウ糖増加 29 件、注射部位出血 12 件であった。注射部位疼痛について、動作不能や注入不能、注射針の収納困難、曲がり、折れが不具合として報告されている。血中ブドウ糖増加について、動作不能や注入不能、注射針の突出不能、曲がりにより、適切に投与できなかった症例などが報告されている。注射部位出血については、動作不能、注射針の収納困難や曲がりが報告されている。

また、再審査期間中に以下対応を実施した。

- 注射針の収納困難が報告されたため、当該注入器の中央部を強くつままないよう注意喚起する医療従事者向けリーフレットの作成、配布を実施した（2016 年 9 月）。
- 当該注入器の中央部を強くつままない旨の注意喚起及び注射完了の合図に関する記載（音と時間の記載が混在していたことから、注射完了を「カチッという大きな音」で確認する記載に変更）について、取扱説明書を改訂した（2017 年 6 月）。
- キャップの取り外し不能が報告されたため、取り外したキャップを確認する旨を注意喚起する医療従事者及び患者向けリーフレットの作成、配布を実施した（2020 年 9 月）。

以上より、懸念となる健康被害は報告されておらず、適正使用のための情報提供を行っていることから、新たな安全対策は不要と判断する。引き続き不具合報告の収集状況や発生原因に留意し、適正使用情報等の収集に努める。

1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

1.4.8.1 安全性検討事項

1.4.8.1.1 重要な特定されたリスク

本剤の重要な特定されたリスクである「低血糖」「胃腸障害（重度の下痢、嘔吐等）」「注射部位反応」について 1.4.1.3 項及び 1.4.2.1.2 項に記述した集積状況を踏まえて検討した。

「低血糖」については、電子添文（8. 重要な基本的注意、9. 特定の背景を有する患者に関する注意、10. 相互作用、11.1 重大な副作用）及び患者向医薬品ガイドに低血糖に関する注意と対処法を記載して注意喚起を行っている。現行の注意喚起や集積情報における重篤性及び転帰の状況から、これまでに実施してきた通常の医薬品安全性監視活動及び通常のリスク最小化活動は適切であったと考える。

「胃腸障害（重度の下痢、嘔吐等）」については、電子添文（9. 特定の背景を有する患者に関する注意、11.2 その他の副作用）及び患者向医薬品ガイドに胃腸障害に関する注意と対処法を記載して注意喚起を行っている。また、電子添文（11.1 重大な副作用）及び患者向医薬品ガイドに、胃腸障害から脱水及び急性腎障害に至る旨の注意喚起及びその対処法を記載し、注意喚起している。現行の注意喚起や集積情報における重篤性及び転帰の状況から、これまでに実施してきた通常の医薬品安全性監視活動及び通常のリスク最小化活動は適切であったと考える。

「注射部位反応」については、電子添文（11.2 その他の副作用、14.2 薬剤投与時の注意）及び患者向医薬品ガイドに注射部位反応に関する注意と対処法を記載して注意喚起している。現行の注意喚起や集積情報における重篤性及び転帰の状況から、これまでに実施してきた通常の医薬品安全性監視活動及び通常のリスク最小化活動は適切であったと考える。

以上のことから、特定されたリスクについて、今後も通常の医薬品安全性監視活動及び通常のリスク最小化活動を継続することが適切であり、新たな医薬品安全性監視活動やリスク最小化活動の必要はないと考える。

1.4.8.1.2 重要な潜在的リスク

本剤の重要な潜在的リスクである「インスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖」「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）」「膵腫瘍」「心血管系リスク」「急性胆道系疾患」について 1.4.1.3 項及び 1.4.2.1.2 項に記述した集積状況を踏まえて検討した。

「インスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖」について、電子添文（2. 禁忌［次の患者には投与しないこと］、8. 重要な基本的注意）にて糖尿病性ケトアシドーシス又は高血糖に関して記載し注意喚起を行っており、現行の電子添文の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

「急性膵炎」について、電子添文（8. 重要な基本的注意、9. 特定の背景を有する患者に関する注意、11.1 重大な副作用）にて膵炎に関して記載し注意喚起を行っており、現行の電子添文の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

「腸閉塞」について、電子添文（9. 特定の背景を有する患者に関する注意、11.1 重大な副作用）に記載し注意喚起を行っており、現行の電子添文の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

「甲状腺 C 細胞腫瘍」について、電子添文（8. 重要な基本的注意、15. その他の注意）にて甲状腺関連の症候に関して記載し注意喚起を行っており、現行の電子添文の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

「過敏症反応（アナフィラキシー、血管浮腫等）」について、電子添文（2. 禁忌［次の患者には投与しないこと］、11.1 重大な副作用）に記載し注意喚起を行っており、現行の電子添文の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

「膵腫瘍」及び「心血管系リスク」について、糖尿病患者における発症リスク、合併症、既往歴、併用薬及び患者背景等の影響が考えられる症例又は詳細情報が得られず評価不能な症例等で、本剤以外の要因も影響した可能性があり、本剤との因果関係も明確ではなかった。

「急性胆道系疾患」について、電子添文（8. 重要な基本的注意、11.1 重大な副作用）に記載し注意喚起を行っており、現行の電子添文の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

1.4.8.1.3 重要な不足情報

「腎機能障害を有する患者への投与時の安全性」及び「肝機能障害を有する患者への投与時の安全性」について、特定使用成績調査（B005 調査）で、特殊な背景を有する患者における安全性等について検討した。腎機能障害の合併が「有」の患者において、副作用の割合が高かったが、主な副作用は食欲減退や胃腸障害など本剤における主な副作用と同様であり、特有な副作用の発現傾向は認められなかった。肝機能障害の有無において、発現割合に有意差は認められなかった。以上のことから、追加の安全対策は不要と考えた。

「高齢者への投与時の安全性」について、電子添文（9. 特定の背景を有する患者に関する注意）にて高齢者に関して記載し注意喚起を行っており、現行の電子添文の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

また、過去の医薬品リスク管理計画書にて「重要な不足情報」としていた「インスリン製剤との併用時の安全性」について、電子添文（11.1 重大な副作用の 11.1.1 低血糖、10. 相互作用 10.2 併用注意［併用に注意すること］）にてインスリン製剤併用時の注意喚起を行っており、現行の電子添文の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

1.4.8.2 安全性検討事項以外に考察が必要と考えられる安全性に関する事項

1.4.8.2.1 転帰死亡の副作用

転帰死亡の副作用について、1.4.1.2 項に記述した集積状況を踏まえて検討した。再審査期間中に集積した転帰死亡の副作用はいずれも、本剤以外の要因（高齢、併用薬等）が考えられる、もしくは詳細不明で評価困難な症例であった。本剤の関与を強く示唆する症例はなく、現時点では新たな安全対策は不要と考える。今後も安全性情報の収集に努め、安全対策の要否について適宜検討を行っていくこととする。

1.4.8.2.2 「使用上の注意」から予測できない副作用

未知の副作用について、1.4.1.11.4.1 項に記述した集積を踏まえて検討した。脱水、急性膵炎、高血糖、胆嚢炎については、電子添文（11.1 重大な副作用）に記載し注意喚起を行っている。現行の電子添文の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

今後も安全性情報の収集に努め、安全対策の要否について適宜検討を行っていくこととする。

1.4.8.3 特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験

1.4.2.1～1.4.2.3 項で述べたとおり、特定使用成績調査（B005 調査）及び製造販売後臨床試験（GBGF 試験及び GBGK 試験）において副作用発現状況及び特殊な背景を有する患者における安全性等について検討した結果、新たに注意喚起が必要な安全性上の懸念は認められなかった。

以上のことから、新たな追加のリスク最小化計画は不要と考える。

1.4.8.4 安全性に関する考察のまとめ

1.4.8.1～1.4.8.3 項での考察のとおり、再審査期間中に得られた情報から、安全性上の新たな懸念を示唆する報告はなかった。また、外国措置報告においても、安全性に関する新たな問題は認められなかったことから、本剤の安全性に関する新たな懸念は認められず、最新の安全性プロファイルから変更はないと評価し、新たな対応は不要と考える。

1.5 有効性に関する検討

1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果

1.5.1.1 特定使用成績調査（H9X-JE-B005 調査）

2016 年 7 月から 2021 年 5 月まで B005 調査を実施した。詳細は「205_製造販売後調査等の報告書-1」参照。

B005 調査では 3,277 例が登録され、3,137 例を有効性解析対象症例とした。有効性に関して、副次目的として HbA1c を用いた血糖コントロール、糖尿病治療満足度質問票（Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire：DTSQ）を用いた治療の患者満足度を調査した。

HbA1c、空腹時血糖値及び随時血糖値に有意な改善が認められた。この改善は本剤投与開始から 1 ヵ月以内に認められ、最長で 3 年間持続した。投与開始前から最終評価時点までの平均変化量は、それぞれ–0.761 ± 1.710%、–19.57 ± 58.86 mg/dL、–27.25 ± 90.80 mg/dL であった。

投与開始前の DTSQ 総スコアの平均値は 23.35 であり、最終評価時点のスコアの平均変化量は 3.40 ± 6.68 であった。

年齢区分別での投与開始前からの HbA1c 変化量の平均は、65 歳未満が–0.69 ± 1.742%、65 歳以上 75 歳未満が–0.70 ± 1.603%、75 歳以上が–1.01 ± 1.747%で、75 歳以上の患者で HbA1c が最も低下した。

eGFR 区分別では、投与開始前から最終評価時点までの HbA1c 変化量の平均について、eGFR が 90 mL/min/1.73m^2 以上の患者で –1.11 ± 1.970%、eGFR が 90 mL/min/1.73m^2 未満の患者で –0.75 ± 1.699%であった。

以上のことから B005 調査では実臨床における長期投与時の有効性の欠如は認められなかった。

1.5.1.2 製造販売後臨床試験（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）

日本人におけるインスリン製剤との併用に関する検討は行われておらず、実臨床下においてはインスリン製剤との併用療法が想定される。インスリン製剤との併用療法の有効性を検討することを目的に 2016 年 9 月から 2018 年 6 月まで GBGF 試験を実施した。詳細は「205_製造販売後調査等の報告書-2」参照。

GBGF 試験では 159 例が組み入れられ、本剤群に 120 例、プラセボ群に 39 例が無作為割付された。主要目的は、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 種類の経口抗糖尿病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 回のデュラグルチド 0.75 mg との併用の優越性を示すことであった。主要評価項目を投与 16 週時における HbA1c のベースラインからの変化量とした。

ベースラインからの HbA1c 値の変化量

主要解析（繰り返し測定値に関する混合効果モデル）における、投与 16 週時の HbA1c のベースラインからの最小二乗平均の変化量（標準誤差、以下同様）は、本剤群–1.45%（0.06）、プラセボ群 0.06%（0.10）であった。最小二乗平均の差（95%信頼区間）は–1.50%（–1.73%、–1.28%）であった。投与 16 週時のプラセボに対する本剤 0.75 mg の優越性が示された（p<0.001）。

1.5.1.3 製造販売後臨床試験（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）

承認時までに実施された臨床試験において、日本人 2 型糖尿病患者での本剤投与後の食事負荷試験及び食後の糖代謝ホルモンの測定が行われていないため 2017 年 10 月から 2018 年 2 月まで GBGK 試験を実施した。詳細は「205_製造販売後調査等の報告書-3」参照。

GBGK 試験では、45～72 歳の日本人 2 型糖尿病患者 12 例（男性 10 例、女性 2 例）を組み入れた。

主要目的は、0 時間から 4 時間までの血糖値 AUC（$AUC_{[0\text{-}4h]}$）のベースラインから 4 週時までの変化量を本剤投与 4 週時の薬力学効果としてプラセボと比較して評価することとした。主要評価項目は、血糖値 $AUC_{(0\text{-}4h)}$ のベースラインから 4 週時までの変化量とした。

血糖値 $AUC_{(0\text{-}4h)}$ のベースラインから 4 週時までの変化量

食後 0～240 分の血糖値は、第 1 週から一貫して、プラセボ群より本剤群で低かった。また、本剤群ではプラセボ群と比較して、第 1、2 及び 4 週時の血糖値 AUC 及び血糖上昇曲線下面積（iAUC）が、第 2 週の投与 0 時間から 1 時間までの $iAUC_{(0\text{-}1h)}$ を除き、全例でベースラインから統計学的に有意に減少した（p<0.05、主要評価：4 週時 $AUC_{[0\text{-}4h]}$、本剤とプラセボ群との最小二乗平均の差：-254.02 mg h/dL、95%CI［-337.76, -170.28 mg h/dL］）。

1.5.2 有効性に関する措置

1.5.2.1 国内

該当なし。

1.5.2.2 外国

該当なし。

1.5.3 有効性に関する研究報告

該当なし。

1.5.4 その他の有効性に関する事項

該当なし。

1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

特定使用成績調査（B005 調査）及び製造販売後臨床試験（GBGF 試験及び GBGK 試験）の結果から、有効性の欠如を示唆する所見は認められなかった。

1.6 総合評価

1.6.1 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否

再審査期間中に集積した副作用情報の検討結果、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の実施結果並びに外国措置報告より、本剤の安全性に関する新たな懸念及び有効性の欠如を示す結果は認められず、現行の用法及び用量、効能又は効果からの変更は不要と考える。

1.6.2 承認条件の見直しの要否

「1.2.4 承認条件」に記載したとおり、本剤の 2015 年 7 月 3 日の製造販売承認取得時に、医薬品リスク管理計画の策定及び実施が承認条件とされた。

再審査期間終了時までに安全性上の新たな懸念及び有効性に関する問題は認められていないことから、医薬品リスク管理計画書に基づく医薬品リスク管理計画は終了する。

1.6.3 電子添文等記載事項の改訂の要否

未知事象、重篤事象及び医薬品リスク管理計画における安全性検討事項を確認した結果、安全性上の新たな懸念を示唆する報告はなく、特段の問題は認められないため、電子添文等記載事項の改訂は不要と考える。

1.6.4 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否

通常の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動は継続して実施するが、安全性上の新たな懸念及び有効性に関する問題は認められていないことを踏まえ、医薬品リスク管理計画書に基づく医薬品リスク管理計画は終了する。

1.7 引用文献の一覧

1) Glaesner W, Vick AM, Millican R, et al. Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein. *Diabetes Metab Res Rev.*. 2010;26(4):287-296. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.1080

2) 田牧千裕, 竹内雅和, 岩本紀之 他. 週 1 回投与が可能な持効型 GLP-1 受容体作動薬デュラグルチド（遺伝子組換え）の薬理学的特性および臨床試験成績 *日本薬理学雑誌*. 2015;146(4):215-224.

3) Noel RA, Braun DK, Patterson RE, et al. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care.* 2009;32(5):834-838. https://diabetesjournals.org/care/article/32/5/834/29591/Increased-Risk-of-Acute-Pancreatitis-and-Biliary

4) Ben Q, Xu M, Ning X, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer.* 2011;47(13):1928-1937. https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049(11)00147-X/fulltext

5) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん統計：膵臓. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/10_pancreas.html

6) Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases：J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(12):951-964. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30327-3

7) Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-1305. https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031

別紙様式 1

再審査申請品目の概要

承認番号	22700AMX00701000	承認年月日	2015 年 7 月 3 日
薬効分類	872499	再審査期間	8 年（2015 年 7 月 3 日～2023 年 7 月 2 日）
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		
含量及び剤形	1 キット中デュラグルチド（遺伝子組換え）0.75 mg（注射剤）		
用法及び用量	通常、成人には、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下注射する。		
効能又は効果	2 型糖尿病		
薬価収載年月日	2015 年 8 月 31 日	発売年月日	2015 年 9 月 16 日
承認事項の一部変更年月日及びその事項	該当なし		
備考	本製品はコンビネーション製品である。 製造販売後調査等管理責任者：[redacted] 担当者：[redacted] 連絡先：TEL [redacted]（ダイヤルイン）　FAX [redacted]		

別紙様式2

承認時までの副作用・感染症の発現状況

試験名：日本人2型糖尿病患者を対象とした第III相臨床試験

［単独療法（GBDP試験）、経口血糖降下薬との併用療法（GBDY及びGBDQ試験）］

解析対象集団：安全性解析対象症例

	承認時までの状況	
安全性解析対象症例数	917	
副作用等の発現症例数	272	
副作用等の発現割合	29.66	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合：%）	
感染症および寄生虫症	5	(0.55)
胃腸炎	1	(0.11)
歯肉炎	1	(0.11)
帯状疱疹	2	(0.22)
歯髄炎	1	(0.11)
口腔ヘルペス	1	(0.11)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4	(0.44)
胃腺癌	1	(0.11)
結腸癌	1	(0.11)
膵癌	1	(0.11)
前立腺癌	1	(0.11)
血液およびリンパ系障害	3	(0.33)
貧血	2	(0.22)
赤血球増加症	1	(0.11)
内分泌障害	1	(0.11)
甲状腺機能低下症	1	(0.11)
代謝および栄養障害	24	(2.62)
高尿酸血症	1	(0.11)
食欲減退	23	(2.51)
精神障害	1	(0.11)
興味の減少	1	(0.11)
神経系障害	12	(1.31)
自律神経失調	1	(0.11)
浮動性めまい	2	(0.22)
頭痛	3	(0.33)
感覚鈍麻	1	(0.11)
坐骨神経痛	2	(0.22)
傾眠	3	(0.33)
振戦	1	(0.11)
眼障害	2	(0.22)
糖尿病網膜症	1	(0.11)
網膜出血	1	(0.11)
耳および迷路障害	1	(0.11)
回転性めまい	1	(0.11)
心臓障害	8	(0.87)
狭心症	1	(0.11)
徐脈	1	(0.11)
動悸	2	(0.22)
頻脈	4	(0.44)
血管障害	1	(0.11)
末梢冷感	1	(0.11)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.11)
しゃっくり	1	(0.11)

別紙様式2

承認時までの副作用・感染症の発現状況

試験名：日本人2型糖尿病患者を対象とした第III相臨床試験

［単独療法（GBDP試験）、経口血糖降下薬との併用療法（GBDY及びGBDQ試験）］

解析対象集団：安全性解析対象症例

	承認時までの状況	
安全性解析対象症例数	917	
副作用等の発現症例数	272	
副作用等の発現割合	29.66	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合：%）	
胃腸障害	193	(21.05)
腹部不快感	19	(2.07)
腹部膨満	22	(2.40)
腹痛	6	(0.65)
上腹部痛	6	(0.65)
異常便	1	(0.11)
慢性胃炎	3	(0.33)
便秘	57	(6.22)
下痢	53	(5.78)
口内乾燥	1	(0.11)
消化不良	20	(2.18)
おくび	3	(0.33)
硬便	1	(0.11)
鼓腸	4	(0.44)
胃炎	6	(0.65)
胃食道逆流性疾患	4	(0.44)
胃酸過多	1	(0.11)
悪心	56	(6.11)
膵酵素異常	3	(0.33)
急性膵炎	1	(0.11)
嘔吐	20	(2.18)
胃障害	1	(0.11)
消化管運動障害	1	(0.11)
肝胆道系障害	3	(0.33)
胆管結石	2	(0.22)
脂肪肝	1	(0.11)
皮膚および皮下組織障害	9	(0.98)
皮膚嚢腫	1	(0.11)
薬疹	1	(0.11)
湿疹	1	(0.11)
そう痒症	4	(0.44)
蕁麻疹	1	(0.11)
白斑症	1	(0.11)
筋骨格系および結合組織障害	5	(0.55)
背部痛	2	(0.22)
筋痙縮	1	(0.11)
結節性変形性関節症	1	(0.11)
四肢痛	1	(0.11)
腎および尿路障害	3	(0.33)
頻尿	1	(0.11)
蛋白尿	1	(0.11)
非感染性膀胱炎	1	(0.11)

別紙様式2

承認時までの副作用・感染症の発現状況

試験名：日本人2型糖尿病患者を対象とした第III相臨床試験

［単独療法（GBDP試験）、経口血糖降下薬との併用療法（GBDY及びGBDQ試験）］

解析対象集団：安全性解析対象症例

	承認時までの状況	
安全性解析対象症例数	917	
副作用等の発現症例数	272	
副作用等の発現割合	29.66	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合：%）	
一般・全身障害および投与部位の状態	39	(4.25)
胸部不快感	1	(0.11)
疲労	2	(0.22)
異常感	1	(0.11)
注射部位皮膚炎	2	(0.22)
注射部位紅斑	4	(0.44)
注射部位過敏反応	1	(0.11)
注射部位硬結	2	(0.22)
注射部位疼痛	1	(0.11)
注射部位そう痒感	12	(1.31)
注射部位発疹	2	(0.22)
注射部位反応	6	(0.65)
倦怠感	2	(0.22)
浮腫	2	(0.22)
末梢性浮腫	2	(0.22)
発熱	1	(0.11)
注射部位腫脹	2	(0.22)
注入部位硬結	1	(0.11)
注射部位不快感	1	(0.11)
硬結	1	(0.11)
注射部位湿疹	1	(0.11)
臨床検査	57	(6.22)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.22)
アミラーゼ増加	9	(0.98)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.22)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(0.22)
拡張期血圧上昇	1	(0.11)
血圧上昇	2	(0.22)
血中尿素増加	1	(0.11)
血中尿酸増加	1	(0.11)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.11)
心拍数増加	1	(0.11)
リパーゼ増加	33	(3.60)
肝機能検査異常	1	(0.11)
前立腺特異性抗原増加	1	(0.11)
皮膚テスト陽性	1	(0.11)
体重減少	3	(0.33)
便潜血陽性	1	(0.11)
膵酵素増加	7	(0.76)

MedDRA/J version (21.0)

別紙様式 3

使用上の注意の改訂の経緯

改訂年月	改訂内容	改訂理由
2016 年 3 月	薬効分類名を「持効性 GLP-1 受容体作動薬」より「持続性 GLP-1 受容体作動薬」に変更。	自主改訂
2016 年 9 月	処方制限解除。	自主改訂：処方制限が解除されたことによる改訂
2017 年 5 月	重大な副作用に「アナフィラキシー、血管浮腫」を追記。	企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）の変更に基づく厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知（薬生安発 0530 第 1 号）による改訂（平成 29 年 5 月 30 日付）
2019 年 5 月	重大な副作用に「重度の下痢、嘔吐」を追記。	CCDS の変更に基づく厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知（薬生安発 0509 第 3 号）による改訂（令和元年 5 月 9 日付）
	新記載要領に基づき添付文書の様式を変更。	医療用医薬品添付文書の記載要領改正による改訂
2021 年 1 月	「重要な基本的注意」の記載を一部削除し、「臨床成績」の項に、国内製造販売後臨床試験（インスリン製剤との併用療法）の臨床成績を追記。	自主改訂：国内製造販売後臨床試験（インスリン製剤との併用療法）による改訂
2023 年 2 月	重要な基本的注意及び重大な副作用に、「急性胆道系疾患関連事象（胆嚢炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸、胆石症）」に関する記載を追記。	CCDS の変更に基づく厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知（薬生安発 0214 第 2 号）による改訂（令和 5 年 2 月 14 日付）
	その他の副作用に、「副作用分類：肝胆道に胆石症（頻度不明）」を追記。	自主改訂

別紙様式 4

医薬品リスク管理計画の実施状況

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） ・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） ・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		

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
・市販直後調査 ・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）	・市販直後調査

別紙様式 5

使用成績調査の概要

調査の名称：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（HbA1c 値及び DTSQ）
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	2016 年 7 月～2021 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 ヵ月間。本剤投与から 36 ヵ月以内に投与を中止した場合は、投与中止日までを観察期間とした。
実施施設数	468 施設（調査への協力が得られ、契約を締結した施設数）
収集症例数	3,277 例（調査票未回収症例 30 例を含む）
安全性解析対象	3,137 例
有効性解析対象	3,137 例
備考	・実施期間：調査計画時点では症例登録期間は 2018 年 7 月までであり、調査終了予定日は 2021 年 7 月であったが、登録症例数が調査予定症例数に達したため、2018 年 5 月末をもって登録受付を終了し、2021 年 5 月に調査を終了した。 ・調査の詳細な報告書：205_製造販売後調査等の報告書-1 ・実施計画書の主な変更点： 2016 年 3 月 28 日（第 1.4 版）：調査期間、登録期間の変更

別紙様式 7

製造販売後臨床試験の概要

試験の名称：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 週時のヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c : 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 回のトルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス（以下、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	第 4 相、無作為化、プラセボ対照試験、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	2016 年 9 月～2018 年 6 月
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	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を比較すること（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	・総括報告書：205_製造販売後調査等の報告書-2

別紙様式 7

製造販売後臨床試験の概要（続き）

試験の名称：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、プラセボ対照第 4 相試験
対象患者	日本人 2 型糖尿病患者
実施期間	2017 年 10 月～2018 年 2 月
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	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（$AUC_{0\text{-}4h}$）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	・総括報告書：205_製造販売後調査等の報告書-3 ・実施計画書の主な変更点：いずれも軽微な変更

別紙様式 8

追加のリスク最小化活動の概要

市販直後調査	
目的	トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス（以下、本剤）の「2 型糖尿病」に対する承認、及びその販売直後において、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行い、適正使用に関する理解を促す（以下、注意喚起等）とともに、重篤な副作用、感染症又は不具合（以下、副作用等）の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施することにより、副作用等の被害を最小限にすることを主な目的とした。
安全性検討事項	-
具体的な方法	本剤を納入する予定及び納入した医療機関の医師等を対象に「納入前の説明と協力依頼」及び「納入後の定期的な協力依頼と注意喚起」を行った。また、納入前に説明が実施できない又は事前に納入が予想されなかった医療機関については、納入日又は納入を知った日から 2 週間以内を目安として、「協力依頼と注意喚起」を行った。 有害事象又は不具合の発生情報を入手した場合には、製造販売後安全管理業務手順書に定める手順に従った。
実施期間	2015 年 9 月 16 日（販売開始日）～2016 年 3 月 15 日
備考	-

別紙様式9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]
合計	6470	7784	395	509	6138	7275
感染症および寄生虫症	103	109	36	40	67	69
虫垂炎	1	1	1	1		
穿孔性虫垂炎	1	1	1	1		
菌血症	1	1	1	1		
気管支炎	2	2			2	2
膀胱炎	1	1			1	1
憩室炎	3	3	2	2	1	1
蓄膿	1	1			1	1
壊疽	1	1			1	1
胃腸炎	8	8	2	2	6	6
大腸菌性胃腸炎	1	1	1	1		
ウイルス性胃腸炎	2	2			2	2
性器カンジダ症	1	1			1	1
歯肉炎	1	1			1	1
帯状疱疹	4	4	2	2	2	2
感染	2	2	1	1	1	1
インフルエンザ	3	3	1	1	2	2
注射部位膿瘍	6	6			6	6
上咽頭炎	16	16			16	16
食道カンジダ症	1	1			1	1
口腔カンジダ症	1	1			1	1
腹膜炎	1	1	1	1		
咽頭炎	1	1			1	1
肺炎	3	3	2	2	1	1
誤嚥性肺炎	14	14	10	10	4	4
化膿性分泌物	1	1			1	1
腎盂腎炎	1	1	1	1		
急性腎盂腎炎	1	1	1	1		
腎膿瘍	1	1	1	1		
敗血症	1	1	1	1		
敗血症性ショック	1	1	1	1		
尿道炎	1	1	1	1		
尿路感染	7	7	3	3	4	4
腟感染	1	1			1	1
ウイルス性発疹	1	1			1	1
外陰部炎	1	1			1	1
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	1	1	1		
気腫性膀胱炎	1	1	1	1		
腰筋膿瘍	1	1	1	1		
腹部膿瘍	1	1	1	1		
ウイルス性腸炎	1	1	1	1		
化膿	1	1			1	1
性器膿瘍	1	1			1	1
ダニ皮膚炎	1	1			1	1
口腔ヘルペス	1	1			1	1
ＣＯＶＩＤ－１９	6	6	1	1	5	5
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	1	1			1	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	31	35	29	33	2	2
胆管癌	1	1	1	1		
ボーエン病	1	1			1	1
乳癌	1	1	1	1		
胃癌	4	4	4	4		
脂肪腫	1	1	1	1		
肝転移	1	1	1	1		
肺転移	1	1	1	1		
悪性新生物	2	2	2	2		
膵癌	7	7	7	7		
遠隔転移を伴う膵癌	1	1	1	1		
直腸腺癌	1	1	1	1		
直腸癌	1	1	1	1		
胃転移	1	1	1	1		
腫瘍出血	1	1	1	1		
横隔膜転移	1	1	1	1		
膵腺癌	1	1	1	1		
遠隔転移を伴う肝癌	1	1	1	1		
肺の悪性新生物	1	1	1	1		
膵癌第４期	3	3	3	3		
腎新生物	1	1	1	1		
血液学的悪性疾患	1	1	1	1		
耳の良性新生物	1	1			1	1
再発肝癌	1	1	1	1		
血液およびリンパ系障害	11	11	4	4	7	7
貧血	7	7	2	2	5	5
播種性血管内凝固	1	1	1	1		
鉄欠乏性貧血	1	1			1	1
白血球減少症	1	1			1	1

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]
正色素性正球性貧血	1	1	1	1		
免疫系障害	4	4			4	4
アミロイドーシス	1	1			1	1
過敏症	1	1			1	1
化学物質アレルギー	1	1			1	1
金属アレルギー	1	1			1	1
内分泌障害	6	6	2	2	4	4
クッシング症候群	1	1	1	1		
甲状腺腫	1	1			1	1
甲状腺機能亢進症	3	3	1	1	2	2
低アルドステロン症	1	1			1	1
代謝および栄養障害	378	403	78	85	305	318
アシドーシス	1	1	1	1		
アルコール不耐性	1	1			1	1
悪液質	1	1			1	1
脱水	52	52	29	29	23	23
糖尿病	13	14	1	1	12	13
コントロール不良の糖尿病	109	109	4	4	105	105
糖尿病性ケトアシドーシス	6	6	5	5	1	1
糖尿病性ケトーシス	2	2	1	1	1	1
拒食	3	3			3	3
電解質失調	1	1			1	1
体液貯留	1	1	1	1		
高カルシウム血症	2	2	1	1	1	1
高コレステロール血症	1	1			1	1
高血糖	74	74	15	15	59	59
高カリウム血症	1	2			1	2
高乳酸血症	2	2			2	2
高ナトリウム血症	1	1	1	1		
過食	2	2			2	2
高トリグリセリド血症	1	1	1	1		
高尿酸血症	1	1			1	1
低カリウム血症	7	7	2	2	5	5
低ナトリウム血症	5	5	1	1	4	4
食欲亢進	42	42			42	42
ケトアシドーシス	3	3	2	2	1	1
ケトーシス	9	9	5	5	4	4
乳酸アシドーシス	3	3	3	3		
テタニー	1	1			1	1
体重変動	5	5			5	5
体重減少不良	1	1			1	1
インスリン分泌障害	3	3			3	3
水分摂取量減少	1	1			1	1
代謝障害	1	1	1	1		
脂質異常症	1	1			1	1
栄養補給障害	4	4	1	1	3	3
栄養障害	1	1	1	1		
食欲減退	1	1	1	1		
高アミラーゼ血症	2	2	1	1	1	1
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	3	3	3	3		
過小食	26	26	1	1	25	25
成人潜在性自己免疫性糖尿病	1	1			1	1
１型糖尿病	1	1			1	1
高リパーゼ血症	1	1			1	1
正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス	4	4	3	3	1	1
精神障害	101	109	6	6	95	103
攻撃性	1	1			1	1
激越	1	1			1	1
アルコールによる宿酔	1	1			1	1
アルコール症	1	1			1	1
怒り	1	1			1	1
不安	5	5			5	5
無感情	4	4			4	4
興味の減少	1	1			1	1
譫妄	2	2			2	2
妄想	1	1			1	1
抑うつ気分	6	6			6	6
うつ病	9	9			9	9
不快気分	1	1			1	1
摂食障害	2	2			2	2
幻覚	3	3	1	1	2	2
幻聴	2	2			2	2
幻視	1	1			1	1
初期不眠症	3	3			3	3
不眠症	27	27			27	27
易刺激性	3	3			3	3
気力低下	2	2			2	2
言葉もれ	1	1			1	1

別紙様式9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]
中期不眠症	1	1			1	1
悪夢	1	1			1	1
徘徊癖	1	1			1	1
落ち着きのなさ	3	3			3	3
夢遊症	1	1			1	1
ストレス	1	1			1	1
自殺企図	2	2	2	2		
無為	8	8			8	8
抑うつ症状	5	5	1	1	4	4
精神障害	2	2			2	2
異常行動	2	2			2	2
精神症状	2	2			2	2
精神病性障害	1	1	1	1		
悪性カタトニー	1	1	1	1		
神経系障害	565	624	64	69	504	555
味覚消失	11	11			11	11
意識変容状態	6	6	3	3	3	3
失外套症候群	1	1	1	1		
自律神経失調	1	1			1	1
脳幹出血	2	2	2	2		
脳出血	1	1	1	1		
脳梗塞	7	7	7	7		
脳血管発作	1	1	1	1		
頚腕症候群	1	1			1	1
コリン作動性症候群	1	1	1	1		
認知症	7	7	1	1	6	6
意識レベルの低下	6	6	4	4	2	2
糖尿病性高浸透圧性昏睡	1	1	1	1		
注意力障害	1	1			1	1
浮動性めまい	166	166	3	3	163	163
体位性めまい	9	9			9	9
異常感覚	1	1			1	1
構語障害	1	1			1	1
味覚不全	42	42			42	42
ジスキネジア	2	2			2	2
てんかん	1	1	1	1		
顔面麻痺	2	2	1	1	1	1
頭部不快感	7	7			7	7
頭痛	113	113	2	2	111	111
片麻痺	1	1			1	1
運動過多	1	1			1	1
感覚鈍麻	32	32	1	1	31	31
味覚減退	6	6			6	6
低血糖昏睡	9	9	9	9		
低血糖性脳症	3	3	3	3		
第３脳神経麻痺	2	2	1	1	1	1
意識消失	8	8	8	8		
記憶障害	3	3	1	1	2	2
精神的機能障害	2	2			2	2
片頭痛	2	2			2	2
神経痛	2	2			2	2
正常圧水頭症	1	1	1	1		
錯感覚	5	5			5	5
嗅覚錯誤	7	7			7	7
ヘルペス後神経痛	1	1			1	1
失神寸前の状態	2	2			2	2
痙攣発作	3	3	1	1	2	2
感覚障害	1	1			1	1
傾眠	57	57			57	57
会話障害	1	1			1	1
くも膜下出血	1	1	1	1		
失神	4	4	3	3	1	1
振戦	15	15	1	1	14	14
低血糖性痙攣	2	2	2	2		
平衡障害	1	1			1	1
起立障害	1	1			1	1
認知障害	2	2			2	2
被殻出血	1	1	1	1		
虚血性脳梗塞	1	1	1	1		
運動機能障害	1	1			1	1
脳血管狭窄	1	1			1	1
低血糖性意識消失	3	3	3	3		
温度覚過敏	1	1			1	1
味覚過敏	1	1			1	1
高血糖性意識消失	1	1	1	1		
心停止後症候群	1	1	1	1		
表情減少	1	1			1	1
味覚障害	43	43	1	1	42	42

別紙様式9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]
嗅覚障害	1	1			1	1
ブレインフォグ	2	2			2	2
眼障害	70	75	9	9	61	66
眼の異常感	2	2			2	2
失明	1	1	1	1		
白内障	3	3	2	2	1	1
結膜出血	1	1			1	1
糖尿病性網膜浮腫	4	4			4	4
糖尿病網膜症	5	5	1	1	4	4
複視	2	2			2	2
ドライアイ	1	1			1	1
眼脂	1	1			1	1
眼の障害	1	1			1	1
眼痛	2	2			2	2
流涙増加	1	1			1	1
黄斑変性	1	1			1	1
黄斑浮腫	1	1			1	1
眼充血	2	2			2	2
老視	1	1			1	1
網膜動脈閉塞	1	1			1	1
網膜剥離	1	1	1	1		
網膜出血	4	4	3	3	1	1
網膜症	2	2			2	2
眼瞼腫脹	4	4			4	4
霧視	20	20			20	20
視力低下	6	6			6	6
視力障害	2	2			2	2
硝子体出血	1	1	1	1		
眼瞼そう痒症	1	1			1	1
グレア	1	1			1	1
眼部不快感	1	1			1	1
眼瞼刺激	1	1			1	1
眼窩周囲不快感	1	1			1	1
耳および迷路障害	15	15			15	15
難聴	1	1			1	1
乗物酔い	1	1			1	1
耳鳴	4	4			4	4
回転性めまい	3	3			3	3
聴力低下	3	3			3	3
突発性難聴	3	3			3	3
心臓障害	100	105	33	34	68	71
急性心筋梗塞	7	7	7	7		
アダムス・ストークス症候群	1	1	1	1		
狭心症	2	2	1	1	1	1
不整脈	10	10			10	10
心房細動	5	6	2	3	3	3
房室ブロック	1	1			1	1
完全房室ブロック	1	1	1	1		
徐脈	4	4			4	4
左脚ブロック	2	2	1	1	1	1
心アミロイドーシス	1	1			1	1
心不全	4	4	4	4		
急性心不全	3	3	3	3		
うっ血性心不全	1	1	1	1		
心肺停止	3	3	3	3		
心血管障害	1	1	1	1		
期外収縮	1	1			1	1
心筋梗塞	5	5	5	5		
心筋虚血	1	1	1	1		
動悸	43	44			43	44
上室性頻脈	3	3			3	3
心室性期外収縮	1	1			1	1
心室細動	1	1	1	1		
徐脈性不整脈	1	1			1	1
心障害	1	1	1	1		
血管障害	54	54	5	5	49	49
動脈硬化症	1	1			1	1
血圧変動	1	1			1	1
循環虚脱	1	1	1	1		
高血圧	11	11	1	1	10	10
低血圧	5	5			5	5
起立性低血圧	2	2			2	2
蒼白	2	2			2	2
末梢冷感	7	7			7	7
ショック	1	1	1	1		
高安動脈炎	1	1	1	1		
血行不全	1	1			1	1
出血	8	8			8	8

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]
血管障害	1	1			1	1
ほてり	7	7			7	7
大動脈硬化症	1	1	1	1		
内出血	4	4			4	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	76	82	8	8	68	74
喘息	2	2			2	2
咳嗽	4	4			4	4
発声障害	1	1			1	1
呼吸困難	10	10			10	10
労作性呼吸困難	1	1			1	1
鼻出血	3	3			3	3
喀血	1	1			1	1
しゃっくり	19	19			19	19
間質性肺疾患	7	7	4	4	3	3
喉頭痛	1	1			1	1
肺障害	1	1	1	1		
鼻閉	3	3			3	3
胸水	2	2			2	2
湿性咳嗽	2	2			2	2
肺塞栓症	1	1	1	1		
呼吸不全	2	2	2	2		
アレルギー性鼻炎	1	1			1	1
鼻漏	2	2			2	2
咽喉刺激感	2	2			2	2
あくび	8	8			8	8
上気道の炎症	1	1			1	1
喉頭不快感	1	1			1	1
口腔咽頭不快感	3	3			3	3
口腔咽頭痛	2	2			2	2
咽頭異常感覚	1	1			1	1
咽頭腫脹	1	1			1	1
胃腸障害	408	419	43	47	366	372
異常便	3	3			3	3
腹水	1	1			1	1
呼気臭	2	2			2	2
便習慣変化	1	1			1	1
口唇炎	2	2			2	2
慢性胃炎	3	3			3	3
虚血性大腸炎	4	4	2	2	2	2
潰瘍性大腸炎	2	2			2	2
便意切迫	3	3			3	3
齲歯	1	1			1	1
下痢	1	1	1	1		
口内乾燥	3	3			3	3
ダンピング症候群	2	2			2	2
十二指腸潰瘍	1	1			1	1
出血性十二指腸潰瘍	1	1	1	1		
嚥下障害	4	4			4	4
腸炎	1	1	1	1		
変色便	1	1			1	1
硬便	6	6			6	6
白色便	1	1			1	1
鼓腸	1	1			1	1
胃潰瘍	1	1	1	1		
胃十二指腸潰瘍	1	1	1	1		
胃腸障害	235	235	2	2	233	233
歯肉出血	1	1			1	1
歯肉肥厚	1	1			1	1
歯肉腫脹	1	1			1	1
舌痛	3	3			3	3
血便排泄	2	2			2	2
胃酸過多	3	3			3	3
回腸潰瘍	1	1	1	1		
麻痺性イレウス	1	1	1	1		
胃排出不全	12	12	2	2	10	10
腸管拡張症	1	1			1	1
腸管虚血	1	1	1	1		
口唇乾燥	1	1			1	1
マロリー・ワイス症候群	3	4	2	2	1	2
口腔内出血	1	1			1	1
悪心	1	1	1	1		
食道潰瘍	1	1			1	1
口腔内不快感	3	3			3	3
膵嚢胞	1	1			1	1
急性膵炎	2	2	2	2		
慢性膵炎	1	1			1	1
再発性膵炎	2	2	2	2		
耳下腺腫大	1	1			1	1

別紙様式9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]
直腸ポリープ	1	1	1	1		
口内炎	4	4			4	4
舌苔	1	1			1	1
舌変色	1	1			1	1
地図状舌	1	1			1	1
舌あれ	1	1			1	1
歯痛	1	1			1	1
上部消化管出血	1	1			1	1
腸の軸捻転	1	1	1	1		
嘔吐	3	3	3	3		
口唇障害	1	1			1	1
肛門出血	1	1			1	1
排便困難	3	3			3	3
機械的イレウス	7	7	6	6	1	1
消化管運動低下	4	4			4	4
消化管運動過剰	2	2			2	2
胃運動低下	7	7			7	7
心窩部不快感	1	1			1	1
膵腫大	2	2	2	2		
糞塊	1	1			1	1
胃障害	2	2			2	2
顕微鏡的大腸炎	1	1	1	1		
腸壁気腫症	10	10	5	5	5	5
直腸しぶり	3	3			3	3
口の感覚鈍麻	7	7	2	2	5	5
口の錯感覚	1	1			1	1
逆流性胃炎	1	1			1	1
消化管浮腫	1	1			1	1
腹部症状	7	7			7	7
腹部ヘルニア	1	1	1	1		
消化管運動障害	2	2			2	2
門脈ガス血症	2	2	2	2		
胃腸音異常	2	2			2	2
食道運動低下	1	1			1	1
肛門そう痒症	1	1			1	1
自己免疫性膵炎	1	1	1	1		
嵌頓大腿ヘルニア	1	1	1	1		
肛門失禁	3	3			3	3
舌不快感	1	1			1	1
排便障害	1	1			1	1
肝胆道系障害	79	83	20	23	60	60
胆道仙痛	1	1	1	1		
慢性肝炎	1	1	1	1		
肝不全	1	1	1	1		
肝機能異常	58	58	9	9	49	49
脂肪肝	1	1			1	1
黄疸	2	2	2	2		
肝障害	11	11	4	4	7	7
門脈閉塞	1	1			1	1
胆嚢腫大	1	1	1	1		
薬物性肝障害	6	6	4	4	2	2
皮膚および皮下組織障害	540	580	13	14	528	566
脱毛症	31	31			31	31
円形脱毛症	2	2			2	2
水疱	4	4			4	4
肝斑	1	1			1	1
冷汗	19	19			19	19
皮膚アミロイドーシス	1	1			1	1
頭部粃糠疹	1	1			1	1
褥瘡性潰瘍	2	2	1	1	1	1
皮膚炎	1	1			1	1
アレルギー性皮膚炎	5	5			5	5
アトピー性皮膚炎	1	1			1	1
接触皮膚炎	7	7			7	7
薬疹	34	34	1	1	33	33
皮膚乾燥	2	2			2	2
湿疹	32	32	1	1	31	31
皮脂欠乏性湿疹	1	1			1	1
紅斑	38	38	2	2	36	36
多形紅斑	2	2			2	2
結節性紅斑	1	1			1	1
皮下出血	12	13			12	13
毛髪変色	1	1			1	1
毛質異常	1	1			1	1
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1	1			1	1
多汗症	16	16			16	16
爪変色	2	2			2	2
注射痕	6	6			6	6

別紙様式9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]
寝汗	2	2			2	2
皮膚疼痛	3	3			3	3
類天疱瘡	14	14	6	6	8	8
光線過敏性反応	1	1			1	1
そう痒症	156	156			156	156
乾癬	1	1	1	1		
紫斑	1	1			1	1
発疹	105	105			105	105
紅斑性皮疹	3	3	1	1	2	2
斑状皮疹	1	1			1	1
そう痒性皮疹	21	21			21	21
皮膚変色	5	5			5	5
皮膚障害	3	3			3	3
皮膚びらん	2	2			2	2
皮膚剥脱	3	3			3	3
皮膚病変	1	1			1	1
皮膚臭異常	4	4			4	4
皮膚潰瘍	1	1	1	1		
皮下気腫	1	1			1	1
汗の変色	1	1			1	1
裂毛	2	2			2	2
血管性紫斑病	1	1			1	1
黄色皮膚	3	3			3	3
掌蹠膿疱症	1	1			1	1
皮膚のつっぱり感	2	2			2	2
皮膚硬結	5	5			5	5
皮膚腫脹	1	1			1	1
中毒性皮疹	1	1			1	1
乾癬様皮膚炎	1	1			1	1
手皮膚炎	2	2			2	2
アレルギー性そう痒症	1	1			1	1
皮膚症状	5	5			5	5
皮膚滲出液	1	1			1	1
筋骨格系および結合組織障害	143	163	5	5	138	158
関節痛	20	20	1	1	19	19
関節炎	2	2			2	2
関節障害	2	2			2	2
背部障害	1	1			1	1
背部痛	42	42	2	2	40	40
骨障害	1	1			1	1
側腹部痛	1	1			1	1
関節拘縮	1	1	1	1		
関節滲出液	1	1			1	1
関節腫脹	1	1			1	1
筋障害	1	1			1	1
筋痙縮	12	12			12	12
筋力低下	17	17			17	17
筋肉痛	13	13			13	13
頚部痛	3	3			3	3
四肢痛	15	15			15	15
関節リウマチ	2	2			2	2
弾発指	1	1			1	1
運動性低下	1	1			1	1
筋緊張	2	2			2	2
筋骨格系胸痛	1	1			1	1
筋骨格硬直	13	13			13	13
筋骨格不快感	3	3			3	3
四肢不快感	3	3			3	3
血清反応陰性関節炎	2	2	1	1	1	1
サルコペニア	1	1			1	1
リウマチ性障害	1	1			1	1
腎および尿路障害	93	96	29	29	64	67
尿路結石	1	1	1	1		
着色尿	5	5			5	5
排尿困難	7	7			7	7
血尿	2	2			2	2
ケトン尿	1	1			1	1
腎炎	1	1	1	1		
腎硬化症	1	1			1	1
ネフローゼ症候群	1	1	1	1		
夜間頻尿	2	2			2	2
頻尿	16	16			16	16
多尿	3	3			3	3
蛋白尿	1	1			1	1
腎障害	2	2	1	1	1	1
腎不全	7	7	7	7		
腎臓痛	1	1			1	1
尿失禁	1	1			1	1

別紙様式9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]
尿閉	2	2	1	1	1	1
尿異常	2	2			2	2
尿細管間質性腎炎	3	3	2	2	1	1
尿臭異常	6	6			6	6
排尿回数減少	1	1			1	1
糖尿病性腎症	1	1			1	1
腎機能障害	19	19	6	6	13	13
慢性腎臓病	1	1	1	1		
急性腎障害	8	8	7	7	1	1
腎前性腎不全	1	1	1	1		
妊娠、産褥および周産期の状態	1	1			1	1
低出生体重児	1	1			1	1
生殖系および乳房障害	20	20			20	20
女性化乳房	2	2			2	2
閉経期症状	2	2			2	2
月経遅延	3	3			3	3
陰部そう痒症	4	4			4	4
外陰膣そう痒症	1	1			1	1
男性性機能不全	1	1			1	1
会陰痛	1	1			1	1
勃起不全	4	4			4	4
外陰部湿疹	1	1			1	1
重度月経出血	1	1			1	1
先天性、家族性および遺伝性障害	1	1			1	1
あざ	1	1			1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2892	3109	37	37	2856	3072
石灰沈着症	1	1			1	1
胸部不快感	9	9			9	9
胸痛	6	6	1	1	5	5
悪寒	5	5			5	5
死亡	28	28	28	28		
活動性低下	1	1			1	1
不快感	3	3			3	3
薬物相互作用	1	1			1	1
顔面浮腫	1	1	1	1		
異常感	53	53			53	53
冷感	10	10			10	10
熱感	7	7			7	7
歩行障害	9	9			9	9
全身性浮腫	1	1			1	1
空腹	28	28			28	28
高体温症	2	2			2	2
低体温	1	1			1	1
注射部位内出血	332	332			332	332
注射部位皮膚炎	3	3			3	3
注射部位溢出	5	5			5	5
注射部位血腫	10	10			10	10
注射部位出血	442	443			442	443
注射部位過敏反応	5	5			5	5
注射部位肥厚	1	1			1	1
注射部位硬結	93	93	1	1	92	92
注射部位腫瘤	12	12			12	12
注射部位疼痛	1618	1621			1618	1621
注射部位知覚異常	1	1			1	1
注射部位反応	1	1			1	1
注射部位小水疱	12	12			12	12
注射部位熱感	12	12			12	12
足のもつれ	2	2			2	2
倦怠感	1	1			1	1
浮腫	14	14			14	14
末梢性浮腫	12	12			12	12
疼痛	36	36			36	36
発熱	61	61	3	3	58	58
腫脹	6	6			6	6
治療効果増強	1	1			1	1
口渇	17	17			17	17
末梢腫脹	3	3			3	3
注射部位冷感	1	1			1	1
注射部位変色	17	17			17	17
体調不良	29	29	3	3	26	26
注入部位疼痛	1	1			1	1
注射部位不快感	4	4			4	4
注射部位結節	3	3			3	3
投与部位疼痛	21	21			21	21
注射部位瘢痕	1	1			1	1
早期満腹	10	10			10	10
硬結	22	22			22	22
粘膜びらん	1	1			1	1

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]
ポリープ	1	1			1	1
異物感	1	1			1	1
穿刺部位疼痛	3	3			3	3
注射部位分泌	10	10			10	10
注射部位丘疹	1	1			1	1
注射部位損傷	9	9			9	9
注射部位乾燥	1	1			1	1
注射部位皮膚剥脱	1	1			1	1
ワクチン接種部位疼痛	1	1			1	1
ワクチン接種部位腫脹	1	1			1	1
医療機器関連損傷	67	67			67	67
脂肪組織減少	1	1			1	1
投与部位炎症	1	1			1	1
投与部位紅斑	2	2			2	2
投与部位内出血	3	3			3	3
投与部位分泌	1	1			1	1
投与部位出血	11	11			11	11
投与部位臭	1	1			1	1
投与部位異常感覚	1	1			1	1
投与部位そう痒感	4	4			4	4
投与部位腫脹	2	2			2	2
投与部位冷感	1	1			1	1
投与部位溢出	2	2			2	2
投与部位硬結	1	1			1	1
治療用製品効果増強	1	1			1	1
注射部位脂肪織炎	1	1			1	1
臨床検査	1450	1602	35	42	1419	1560
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	38	39	3	3	35	36
尿中アルブミン陽性	2	2			2	2
アンモニア増加	1	1			1	1
アミラーゼ増加	29	29	3	3	26	26
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	35	35	3	3	32	32
血中アルブミン減少	2	2			2	2
血中カルシウム増加	2	2			2	2
血中コレステロール増加	3	3			3	3
血中コリンエステラーゼ減少	1	1			1	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9	9			9	9
血中クレアチニン増加	19	19	3	3	16	16
血中ブドウ糖異常	6	6			6	6
血中ブドウ糖増加	270	270	7	7	263	263
血中免疫グロブリンＡ増加	1	1			1	1
血中インスリン減少	1	1			1	1
血中インスリン増加	1	1			1	1
血中乳酸脱水素酵素増加	1	1			1	1
血中乳酸増加	1	1			1	1
血中カリウム減少	4	4			4	4
血中カリウム増加	4	4			4	4
血圧異常	1	1			1	1
血圧低下	20	20	1	1	19	19
拡張期血圧低下	1	1			1	1
血圧上昇	35	36			35	36
収縮期血圧低下	2	2			2	2
収縮期血圧上昇	2	2			2	2
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2	2			2	2
血中トリグリセリド減少	3	3			3	3
血中トリグリセリド増加	6	6			6	6
血中尿素増加	3	3	1	1	2	2
血中尿酸増加	1	1			1	1
血中亜鉛減少	1	1			1	1
体温低下	2	2			2	2
Ｃ－反応性蛋白増加	5	5			5	5
癌胎児性抗原増加	1	1			1	1
薬物濃度減少	3	3			3	3
薬物特異性抗体陽性	1	1			1	1
好酸球数増加	8	8			8	8
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	7			7	7
糸球体濾過率減少	2	2	1	1	1	1
尿中ブドウ糖	1	1			1	1
尿中ブドウ糖陽性	2	2			2	2
グリコヘモグロビン異常	5	5			5	5
グリコヘモグロビン減少	14	14			14	14
グリコヘモグロビン増加	187	187	3	3	184	184
ヘマトクリット減少	1	1			1	1
ヘモグロビン減少	1	1			1	1
ヘモグロビン増加	1	1			1	1
高比重リポ蛋白減少	2	2			2	2
高比重リポ蛋白増加	1	1			1	1
インスリンＣペプチド減少	1	1			1	1

別紙様式9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]
国際標準比減少	1	1			1	1
国際標準比増加	4	4			4	4
眼圧上昇	2	2			2	2
臨床検査異常	1	1			1	1
リパーゼ増加	19	19	3	3	16	16
脂質異常	1	1			1	1
肝機能検査異常	17	17			17	17
低比重リポ蛋白増加	1	1			1	1
リンパ球数増加	1	1			1	1
好中球数減少	2	2			2	2
血小板数減少	5	5			5	5
尿中蛋白陰性	1	1			1	1
プロトロンビン時間延長	2	2			2	2
脈拍異常	1	1			1	1
赤血球数減少	2	2			2	2
呼吸数増加	1	1			1	1
尿中ナトリウム増加	1	1			1	1
体重減少	607	607	10	10	597	597
体重増加	92	92			92	92
白血球数減少	4	4			4	4
白血球数増加	7	7			7	7
血中ブドウ糖変動	5	6			5	6
血中リン増加	1	1			1	1
便量減少	1	1			1	1
好酸球百分率増加	1	1			1	1
尿中蛋白陽性	1	1			1	1
遊離トリヨードチロニン減少	1	1			1	1
抗インスリン抗体増加	1	1			1	1
トランスアミナーゼ上昇	3	3			3	3
遊離サイロキシン減少	1	1			1	1
体重異常	1	1			1	1
血中ケトン体増加	2	2	1	1	1	1
尿中ケトン体陽性	2	2			2	2
胆道超音波検査異常	1	1			1	1
血中ビリルビン異常	1	1			1	1
血中アルカリホスファターゼ増加	6	6			6	6
尿量減少	2	2			2	2
尿量増加	2	2			2	2
肝酵素上昇	2	2	1	1	1	1
血液検査異常	1	1			1	1
膵酵素検査異常	1	1			1	1
膵酵素増加	1	1			1	1
リンパ球形態異常	1	1			1	1
握力低下	1	1			1	1
足関節上腕血圧比減少	1	1			1	1
血中トリプシン増加	2	2			2	2
ウエスト周囲径増加	2	2			2	2
ボディ・マス・インデックス異常	1	1	1	1		
ポリメラーゼ連鎖反応陽性	1	1			1	1
肝機能検査値上昇	23	23	1	1	22	22
胃内残渣量増加	1	1			1	1
グリコアルブミン増加	5	5			5	5
傷害、中毒および処置合併症	66	78	10	17	56	61
事故	1	1			1	1
足関節部骨折	2	2	1	1	1	1
節足動物咬傷	1	1			1	1
転倒	13	13	5	5	8	8
大腿骨骨折	1	1	1	1		
骨折	1	1	1	1		
頭部損傷	1	1	1	1		
免疫反応	2	2			2	2
損傷	1	1			1	1
関節脱臼	1	1	1	1		
靭帯捻挫	2	2	1	1	1	1
肋骨骨折	1	1	1	1		
交通事故	2	2	1	1	1	1
皮下血腫	2	2			2	2
外傷性血腫	1	1			1	1
伝染病曝露	1	1			1	1
挫傷	3	3	1	1	2	2
創傷	1	2	1	2		
外傷性出血	1	1			1	1
口唇損傷	1	1			1	1
溺水	1	1	1	1		
四肢損傷	1	1			1	1
外傷後疼痛	1	1			1	1
熱中症	5	5			5	5
汚染医療機器曝露	28	28			28	28

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]
外傷後頚部症候群	1	1			1	1
皮膚接触を介した曝露	1	1			1	1

MedDRA/J version (26.0)

注1) 各副作用等の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。

注2) 同一症例において、基本語（PT）が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

別紙様式10

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数											
	2015年03月18日～2015年09月17日	2015年09月18日～2016年03月17日	2016年03月18日～2016年09月17日	2016年09月18日～2017年03月17日	2017年03月18日～2017年09月18日	2017年09月19日～2018年09月18日	2018年09月19日～2019年09月18日	2019年09月19日～2020年09月18日	2020年09月19日～2021年09月18日	2021年09月19日～2022年09月18日	2022年09月19日～2023年07月02日	再審査期間中の合計
感染症および寄生虫症		1	7	4	3	4	6	5	1	3	2	36
虫垂炎			1									1
穿孔性虫垂炎			1									1
菌血症					1							1
膿瘍炎			2									2
胃腸炎								2				2
大腸菌性胃腸炎					1							1
帯状疱疹				1		1						2
感染								1				1
インフルエンザ							1					1
腹膜炎			1									1
肺炎		1					1					2
誤嚥性肺炎			2	1	1	2	2			1	1	10
腎盂腎炎								1				1
急性腎盂腎炎							1					1
腎膿瘍				1								1
敗血症							1					1
敗血症性ショック											1	1
尿道炎						1						1
尿路感染					1			1		1		3
クロストリジウム・ディフィシレ感染									1			1
気腫性膀胱炎				1								1
腰筋膿瘍			1									1
腹部膿瘍											1	1
ウイルス性腸炎							1					1
ＣＯＶＩＤ－１９										1		1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				3	3	9	6	2	4	1	1	29
胆管癌				1								1
乳癌						1						1
胃癌				1			1			1	1	4
脂肪腫							1					1
肝転移									1			1
肺転移									1			1
悪性新生物					1				1			2
膵癌						3	3		1			7
遠隔転移を伴う膵癌						1						1
直腸腺癌						1						1
直腸癌								1				1
胃転移									1			1
腫瘍出血				1								1
横隔膜転移				1								1
膵腺癌						1						1
遠隔転移を伴う肝癌									1			1
肺の悪性新生物							1					1
膵癌第４期					1	2						3
腎新生物					1							1
血液学的悪性疾患								1				1
再発肝癌						1						1
血液およびリンパ系障害			1		1		1				1	4
貧血					1		1					2
播種性血管内凝固											1	1
正色素性正球性貧血			1									1
免疫系障害				1	1			2				4
アナフィラキシー反応				1	1			2				4
内分泌障害								2				2
クッシング症候群								1				1
甲状腺機能亢進症								1				1
代謝および栄養障害		8	13	8	15	28	35	22	22	21	6	178
アシドーシス										1		1
脱水		1	1	1	3	4	9	3	9	2		33
糖尿病								1				1
コントロール不良の糖尿病							1	1		2		4
糖尿病性ケトアシドーシス					1	1	1	2				5
糖尿病性ケトーシス			1									1
体液貯留											1	1
高カルシウム血症							1					1
高血糖		2	2		4	2		2	1	1		14

別紙様式10

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数											
	2015年03月18日～2015年09月17日	2015年09月18日～2016年03月17日	2016年03月18日～2016年09月17日	2016年09月18日～2017年03月17日	2017年03月18日～2017年09月18日	2017年09月19日～2018年09月18日	2018年09月19日～2019年09月18日	2019年09月19日～2020年09月18日	2020年09月19日～2021年09月18日	2021年09月19日～2022年09月18日	2022年09月19日～2023年07月02日	再審査期間中の合計
高ナトリウム血症										1		1
高トリグリセリド血症								1				1
低血糖		2	2	4	5	12	9	8	6	7	2	57
低カリウム血症			1	1								2
低ナトリウム血症							1					1
ケトアシドーシス						1	1					2
ケトーシス						2	1		1	1		5
乳酸アシドーシス								1		2		3
代謝障害						1						1
栄養補給障害								1				1
栄養障害						1						1
食欲減退		3	6	2	1	6	16	4	9	3	3	53
高アミラーゼ血症							1					1
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群			1			1				1		3
過小食										1		1
正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス					1					2		3
精神障害						1	1			2	1	5
幻覚						1						1
自殺企図										1		1
抑うつ症状											1	1
精神病性障害							1					1
悪性カタトニー										1		1
神経系障害		5	5	12	1	6	13	8	2	8	4	64
意識変容状態						1		1			1	3
失外套症候群						1						1
脳幹出血							1				1	2
脳出血							1					1
脳梗塞				2			2	1	1	1		7
脳血管発作				1								1
コリン作動性症候群											1	1
認知症							1					1
意識レベルの低下		1		1		1				1		4
糖尿病性高浸透圧性昏睡				1								1
浮動性めまい				1		1	1					3
てんかん						1						1
顔面麻痺				1								1
頭痛						1		1				2
感覚鈍麻						1						1
低血糖昏睡		2	3				3			1		9
低血糖性脳症		1	1					1				3
第３脳神経麻痺							1					1
意識消失		1	1		1		2	2			1	8
記憶障害										1		1
正常圧水頭症											1	1
痙攣発作										1		1
くも膜下出血							1					1
失神				1			1	1				3
振戦				1								1
低血糖性痙攣										2		2
被殻出血								1				1
虚血性脳梗塞				1								1
低血糖性意識消失				2					1			3
高血糖性意識消失			1									1
心停止後症候群										1		1
味覚障害							1					1
眼障害						5	1		3			9
失明									1			1
白内障						1			1			2
糖尿病網膜症						1						1
網膜剥離									1			1
網膜出血						2	1					3
硝子体出血						1						1
心臓障害		1	3	2	1	2	14	3	2	4	1	33
急性心筋梗塞							4	1	1	1		7
アダムス・ストークス症候群							1					1
狭心症						1						1
心房細動							2					2
完全房室ブロック										1		1

別紙様式10

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数											
	2015年03月18日～2015年09月17日	2015年09月18日～2016年03月17日	2016年03月18日～2016年09月17日	2016年09月18日～2017年03月17日	2017年03月18日～2017年09月18日	2017年09月19日～2018年09月18日	2018年09月19日～2019年09月18日	2019年09月19日～2020年09月18日	2020年09月19日～2021年09月18日	2021年09月19日～2022年09月18日	2022年09月19日～2023年07月02日	再審査期間中の合計
左脚ブロック							1					1
心不全		1			1		2					4
急性心不全							2			1		3
うっ血性心不全				1								1
心肺停止			1				1			1		3
心血管障害							1					1
心筋梗塞			2	1		1					1	5
心筋虚血								1				1
心室細動									1			1
心障害								1				1
血管障害			1	1			1	1		1		5
循環虚脱			1									1
高血圧							1					1
ショック										1		1
高安動脈炎								1				1
大動脈硬化症				1								1
呼吸器、胸郭および縦隔障害					2	2	2	2		1		9
呼吸困難					1							1
間質性肺疾患					1	1		1		1		4
肺障害							1					1
肺塞栓症						1						1
呼吸不全							1	1				2
胃腸障害		7	17	27	25	39	46	43	35	25	11	275
腹部不快感							1					1
腹部膨満			1			1						2
腹痛				2	1		1		1	1	1	7
下腹部痛			1									1
上腹部痛								2				2
虚血性大腸炎							1		1			2
便秘		1	2	1	1	1	1	1		2		10
下痢		1	1	2	4	1	8	4	5	3	1	30
出血性十二指腸潰瘍				1								1
腸炎						1						1
胃潰瘍								1				1
出血性胃炎				1								1
胃食道逆流性疾患						2	1			1		4
胃十二指腸潰瘍									1			1
胃腸障害								1		1		2
回腸潰瘍							1					1
イレウス		1		3	1	3	1	2	5	3		19
麻痺性イレウス					2	3	3		1	1	1	11
胃排出不全				1		1						2
腸管虚血											1	1
腸閉塞			2			1	2	2	4	1		12
マロリー・ワイス症候群			1							1		2
悪心		1	5	7	4	8	6	9	5	4		49
膵炎			1	3	1	2	2	1			2	12
急性膵炎		3	2	2	4	8	9	8	2	2	5	45
再発性膵炎					1	1						2
直腸ポリープ									1			1
小腸閉塞				1								1
腸の軸捻転							1					1
嘔吐		1	5	11	8	7	11	14	9	4	1	71
亜イレウス			1									1
機械的イレウス				1	1			1	2		1	6
心窩部不快感								1				1
膵腫大							1	1				2
顕微鏡的大腸炎									1			1
腸壁気腫症						1		1	1	1	1	5
口の感覚鈍麻						1		1				2
腹部ヘルニア										1		1
門脈ガス血症			1								1	2
自己免疫性膵炎						1						1
嵌頓大腿ヘルニア				1								1
肝胆道系障害			4	6	2	5	13	10	4	5	3	52
胆管結石				1		1	2					4
胆道仙痛							1					1
胆管炎							2		1		1	4

別紙様式10

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数											
	2015年03月18日～2015年09月17日	2015年09月18日～2016年03月17日	2016年03月18日～2016年09月17日	2016年09月18日～2017年03月17日	2017年03月18日～2017年09月18日	2017年09月19日～2018年09月18日	2018年09月19日～2019年09月18日	2019年09月19日～2020年09月18日	2020年09月19日～2021年09月18日	2021年09月19日～2022年09月18日	2022年09月19日～2023年07月02日	再審査期間中の合計
胆嚢炎			2	1	1	1	2	3	2	2	1	15
急性胆嚢炎			1	1			2					4
胆石症			1				1	3	1	2	1	9
慢性肝炎								1				1
肝不全								1				1
肝機能異常				3		3	1	2				9
黄疸				1					1			2
胆汁うっ滞性黄疸			1			1						2
肝障害							3		1			4
胆嚢胆管炎										1		1
胆嚢腫大									1			1
薬物性肝障害					1		1	2				4
皮膚および皮下組織障害				1	3	2	1	1	3	2	3	16
褥瘡性潰瘍								1				1
薬疹											1	1
湿疹										1		1
紅斑					1				1			2
類天疱瘡					1	2			2		1	6
乾癬									1			1
紅斑性皮疹				1								1
皮膚潰瘍										1		1
蕁麻疹					1		1				1	3
筋骨格系および結合組織障害					2	1			1	1		5
関節痛						1						1
背部痛					1				1			2
関節拘縮										1		1
血清反応陰性関節炎					1							1
腎および尿路障害		1	1	4	1	1	7	3	5	5	1	29
尿路結石								1				1
腎炎				1								1
ネフローゼ症候群							1					1
腎障害							1					1
腎不全					1		2	2	2			7
尿閉				1								1
尿細管間質性腎炎							1			1		2
腎機能障害		1					1		2	1	1	6
慢性腎臓病				1								1
急性腎障害			1			1	1		1	3		7
腎前性腎不全				1								1
一般・全身障害および投与部位の状態		1	1	5	3	6	9	6	4	7	3	45
無力症		1				1						2
胸痛					1							1
死亡					1	5	7	1	4	7	3	28
顔面浮腫					1							1
注射部位紅斑				1								1
注射部位硬結				1								1
注射部位そう痒感				1								1
注射部位反応								1				1
倦怠感			1	2		1		1				5
発熱				1			1	1				3
体調不良				1			1	2				4
臨床検査			4	1	3	5	6	7	3	5	2	36
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			1				1	1				3
アミラーゼ増加			2								1	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1			1	1					3
血中クレアチニン増加					1		2					3
血中ブドウ糖減少				1								1
血中ブドウ糖増加			1					1	2	3		7
血圧低下						1						1
血中尿素増加								1				1
糸球体濾過率減少						1						1
グリコヘモグロビン増加						1		1		1		3
リパーゼ増加			1		1			1				3
体重減少						2	2	2	1	2	1	10
血中ケトン体増加						1						1
肝酵素上昇							1					1
ボディ・マス・インデックス異常						1						1
肝機能検査値上昇					1							1

別紙様式10

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数											
	2015年03月18日～2015年09月17日	2015年09月18日～2016年03月17日	2016年03月18日～2016年09月17日	2016年09月18日～2017年03月17日	2017年03月18日～2017年09月18日	2017年09月19日～2018年09月18日	2018年09月19日～2019年09月18日	2019年09月19日～2020年09月18日	2020年09月19日～2021年09月18日	2021年09月19日～2022年09月18日	2022年09月19日～2023年07月02日	再審査期間中の合計
傷害、中毒および処置合併症				1		1	2	3			3	10
足関節部骨折								1				1
転倒				1			1	1			2	5
大腿骨骨折											1	1
骨折						1						1
頭部損傷							1					1
関節脱臼								1				1
靭帯捻挫								1				1
肋骨骨折							1					1
交通事故								1				1
挫傷											1	1
創傷							1					1
溺水								1				1
出荷数量	[redacted]											

MedDRA/J version (26.0)

別紙様式12(1)

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査名：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

解析対象集団：安全性解析対象症例

安全性解析対象症例数	3137	
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）
低血糖	3 （ 0.10）	1 （ 0.03）
低血糖	3 （ 0.10）	1 （ 0.03）
急性膵炎	1 （ 0.03）	0 （ 0.00）
急性膵炎	1 （ 0.03）	0 （ 0.00）
心血管系事象（MACE）	4 （ 0.13）	0 （ 0.00）
急性心筋梗塞	3 （ 0.10）	0 （ 0.00）
脳幹出血	1 （ 0.03）	0 （ 0.00）
RMPに基づく心血管系リスク（心拍数増加、PR延長）	2 （ 0.06）	1 （ 0.03）
心房細動	1 （ 0.03）	0 （ 0.00）
左脚ブロック	1 （ 0.03）	0 （ 0.00）
失神	0 （ 0.00）	1 （ 0.03）
胃腸障害	5 （ 0.16）	102 （ 3.25）
腹部不快感	0 （ 0.00）	8 （ 0.26）
腹部膨満	0 （ 0.00）	2 （ 0.06）
腹痛	0 （ 0.00）	2 （ 0.06）
上腹部痛	0 （ 0.00）	1 （ 0.03）
慢性胃炎	0 （ 0.00）	2 （ 0.06）
虚血性大腸炎	1 （ 0.03）	0 （ 0.00）
便秘	0 （ 0.00）	15 （ 0.48）
下痢	0 （ 0.00）	13 （ 0.41）
消化不良	0 （ 0.00）	1 （ 0.03）
胃潰瘍	1 （ 0.03）	0 （ 0.00）
胃食道逆流性疾患	0 （ 0.00）	1 （ 0.03）
胃腸障害	0 （ 0.00）	2 （ 0.06）
胃排出不全	1 （ 0.03）	0 （ 0.00）
腸閉塞	0 （ 0.00）	1 （ 0.03）
悪心	1 （ 0.03）	51 （ 1.63）
嘔吐	0 （ 0.00）	17 （ 0.54）
機械的イレウス	1 （ 0.03）	0 （ 0.00）
軟便	0 （ 0.00）	3 （ 0.10）
注射部位反応	0 （ 0.00）	12 （ 0.38）
注射部位紅斑	0 （ 0.00）	1 （ 0.03）
注射部位硬結	0 （ 0.00）	2 （ 0.06）
注射部位疼痛	0 （ 0.00）	2 （ 0.06）
注射部位そう痒感	0 （ 0.00）	7 （ 0.22）
過敏症反応	0 （ 0.00）	10 （ 0.32）
血圧低下	0 （ 0.00）	1 （ 0.03）
過敏症	0 （ 0.00）	1 （ 0.03）
発疹	0 （ 0.00）	7 （ 0.22）
蕁麻疹	0 （ 0.00）	1 （ 0.03）

副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver.24.0」に基づき分類した。

別紙様式12(2)

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査名：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）

解析対象集団：安全性評価対象症例

	プラセボ/デュラグルチド群		デュラグルチド/デュラグルチド群	
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：%）
低血糖	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 0.8）	0（ 0.0）
低血糖	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 0.8）	0（ 0.0）
急性膵炎	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 0.8）
リパーゼ増加	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 0.8）
RMPに基づく心血管系リスク（心拍数増加、PR延長）	0（ 0.0）	2（ 5.1）	0（ 0.0）	1（ 0.8）
動悸	0（ 0.0）	2（ 5.1）	0（ 0.0）	1（ 0.8）
胃腸障害	0（ 0.0）	13（ 33.3）	0（ 0.0）	28（ 23.3）
便秘	0（ 0.0）	5（ 12.8）	0（ 0.0）	11（ 9.2）
腹部不快感	0（ 0.0）	4（ 10.3）	0（ 0.0）	8（ 6.7）
下痢	0（ 0.0）	3（ 7.7）	0（ 0.0）	6（ 5.0）
悪心	0（ 0.0）	1（ 2.6）	0（ 0.0）	7（ 5.8）
消化不良	0（ 0.0）	3（ 7.7）	0（ 0.0）	2（ 1.7）
腹部膨満	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	3（ 2.5）
嘔吐	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	3（ 2.5）
便習慣変化	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 0.8）
硬便	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 0.8）
胃腸障害	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 0.8）
胃酸過多	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 0.8）
注射部位反応	0（ 0.0）	1（ 2.6）	0（ 0.0）	3（ 2.5）
注射部位そう痒感	0（ 0.0）	1（ 2.6）	0（ 0.0）	1（ 0.8）
注射部位反応	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	2（ 1.7）
注射部位紅斑	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 0.8）
注射部位腫脹	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 0.8）
過敏症反応	0（ 0.0）	3（ 7.7）	0（ 0.0）	1（ 0.8）
多形紅斑	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 0.8）
アレルギー性皮膚炎	0（ 0.0）	1（ 2.6）	0（ 0.0）	0（ 0.0）
湿疹	0（ 0.0）	1（ 2.6）	0（ 0.0）	0（ 0.0）
過敏症	0（ 0.0）	1（ 2.6）	0（ 0.0）	0（ 0.0）

副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver.21.0」に基づき分類した。

別紙様式12(3)

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査名：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）

解析対象集団：安全性評価対象症例

	プラセボ投与期		デュラグルチド投与期	
安全性解析対象症例数	12		12	
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：%）
胃腸障害	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	2（ 16.7）
下痢	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 8.3）
悪心	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 8.3）

副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver.20.0」に基づき分類した。

別紙様式 13

外国措置報告の状況

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA 識別番号	種類
企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）の「C.8 Undesirable Effects」の項にアナフィラキシー反応に関する情報が追記された。	アメリカ	Dulaglutide：Core Labelling Update（[redacted]-[redacted]-20[redacted]）,Eli Lilly & Company,Core Labelling Update：Dulaglutide,20[redacted],1-6	7-16001038	安全性
米国における、トルリシティの小売業者レベルでの自主回収に関する情報を入手した。	アメリカ	Recall Notification for TRULICITY® (dulaglutide),（未公表）Eli Lilly and Company,20[redacted]	AG-21000682	安全性
米国における、Cardinal Health によるトルリシティの小売業者レベルでの自主回収に関する情報を入手した。	アメリカ	URGENT DRUG RECALL,Eli Lilly Company,Recall Customer letter by Cardinal Health,2022	AG-22000261	安全性
CCDS の「C.8 Undesirable Effects」の項に胆嚢炎に関する情報が追記された。	アメリカ	Dulaglutide: Core Data Sheet,未公表	AG-22000581	安全性

別紙様式 14

研究報告の状況

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA 識別番号	種類
大規模な多施設の集約された電子カルテデータベースを利用し、グルカゴン様ペプチド-1 受容体作動薬（Glucagon-like Peptide Receptor Agonist：GLP-1 RA）の使用に関連する様々な悪性腫瘍のリスクを調査した後、アメリカ食品医薬品局有害事象報告システムを用いて調査結果が検証された。その結果、GLP-1 RA は曝露反応関係を伴い、前立腺がん、肺がん及び結腸がんの発生リスク低下と関連していた。また、GLP-1 RA は、甲状腺がんの発生リスク増加と関連していた。	Differential Risk of Cancer Associated with Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists: Analysis of Real-world Databases,Wang Jiasheng, Kim Chang H,Endocrine research : 1-8. (Aug 30, 2021),2021,1-8	AF-21000462	安全性

別紙様式15(1)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査名：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(H9X-JE-B005調査)

解析対象集団：安全性解析対象症例

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	3137	
副作用の発現症例数	231	
副作用の発現割合	7.36	
副作用の種類	副作用の種類別発現症例数 （発現割合）	
感染症および寄生虫症	5	(0.16)
気管支炎	1	(0.03)
上咽頭炎	3	(0.10)
尿路感染	1	(0.03)
創傷感染	1	(0.03)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	(0.10)
乳癌	1	(0.03)
膵癌	1	(0.03)
肺の悪性新生物	1	(0.03)
血液およびリンパ系障害	1	(0.03)
貧血	1	(0.03)
免疫系障害	1	(0.03)
過敏症	1	(0.03)
内分泌障害	1	(0.03)
甲状腺機能亢進症	1	(0.03)
代謝および栄養障害	44	(1.40)
糖尿病	5	(0.16)
コントロール不良の糖尿病	7	(0.22)
高血糖	2	(0.06)
高カリウム血症	1	(0.03)
高尿酸血症	1	(0.03)
低血糖	4	(0.13)
脂質異常症	1	(0.03)
食欲減退	23	(0.73)
精神障害	2	(0.06)
不眠症	1	(0.03)
無為	1	(0.03)
神経系障害	19	(0.61)
脳幹出血	1	(0.03)
認知症	1	(0.03)
浮動性めまい	9	(0.29)
頭痛	4	(0.13)
神経痛	1	(0.03)
失神寸前の状態	1	(0.03)
失神	1	(0.03)
温度覚過敏	1	(0.03)
味覚障害	1	(0.03)
眼障害	3	(0.10)
黄斑変性	1	(0.03)
網膜出血	1	(0.03)
硝子体出血	1	(0.03)
耳および迷路障害	1	(0.03)

別紙様式15(1)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査名：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(H9X-JE-B005調査)

解析対象集団：安全性解析対象症例

		製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数		3137	
副作用の発現症例数		231	
副作用の発現割合		7.36	
副作用の種類		副作用の種類別発現症例数 （発現割合）	
	回転性めまい	1	(0.03)
心臓障害		10	(0.32)
	急性心筋梗塞	3	(0.10)
	狭心症	1	(0.03)
	心房細動	1	(0.03)
	左脚ブロック	1	(0.03)
	急性心不全	2	(0.06)
	うっ血性心不全	1	(0.03)
	心筋虚血	1	(0.03)
血管障害		3	(0.10)
	高血圧	3	(0.10)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		5	(0.16)
	間質性肺疾患	1	(0.03)
	鼻閉	1	(0.03)
	誤嚥性肺炎	1	(0.03)
	肺塞栓症	1	(0.03)
	アレルギー性鼻炎	1	(0.03)
胃腸障害		108	(3.44)
	腹部不快感	8	(0.26)
	腹部膨満	2	(0.06)
	腹痛	2	(0.06)
	上腹部痛	1	(0.03)
	慢性胃炎	2	(0.06)
	虚血性大腸炎	1	(0.03)
	便秘	15	(0.48)
	下痢	13	(0.41)
	消化不良	1	(0.03)
	胃潰瘍	1	(0.03)
	胃食道逆流性疾患	1	(0.03)
	胃腸障害	2	(0.06)
	胃排出不全	1	(0.03)
	腸閉塞	1	(0.03)
	悪心	52	(1.66)
	急性膵炎	1	(0.03)
	耳下腺腫大	1	(0.03)
	嘔吐	17	(0.54)
	機械的イレウス	1	(0.03)
	軟便	3	(0.10)
肝胆道系障害		4	(0.13)
	胆石症	1	(0.03)
	肝機能異常	2	(0.06)
	肝障害	1	(0.03)

別紙様式15(1)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査名：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(H9X-JE-B005調査)

解析対象集団：安全性解析対象症例

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	3137	
副作用の発現症例数	231	
副作用の発現割合	7.36	
副作用の種類	副作用の種類別発現症例数 （発現割合）	
皮膚および皮下組織障害	14	(0.45)
褥瘡性潰瘍	1	(0.03)
紅斑	1	(0.03)
そう痒症	4	(0.13)
発疹	7	(0.22)
蕁麻疹	1	(0.03)
筋骨格系および結合組織障害	4	(0.13)
関節痛	2	(0.06)
背部痛	1	(0.03)
筋痙縮	1	(0.03)
腎および尿路障害	2	(0.06)
尿路結石	1	(0.03)
慢性腎臓病	1	(0.03)
生殖系および乳房障害	2	(0.06)
閉経期症状	1	(0.03)
外陰部湿疹	1	(0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	32	(1.02)
死亡	5	(0.16)
疲労	3	(0.10)
異常感	3	(0.10)
空腹	1	(0.03)
注射部位紅斑	1	(0.03)
注射部位硬結	2	(0.06)
注射部位疼痛	2	(0.06)
注射部位そう痒感	7	(0.22)
倦怠感	7	(0.22)
末梢性浮腫	1	(0.03)
発熱	1	(0.03)
口渇	1	(0.03)
臨床検査	18	(0.57)
尿中アルブミン陽性	1	(0.03)
血中ブドウ糖増加	2	(0.06)
血圧低下	1	(0.03)
血圧上昇	2	(0.06)
血中トリグリセリド増加	2	(0.06)
グリコヘモグロビン減少	1	(0.03)
グリコヘモグロビン増加	2	(0.06)
高比重リポ蛋白減少	2	(0.06)
脂質異常	1	(0.03)
体重減少	2	(0.06)
体重増加	1	(0.03)
トランスアミナーゼ上昇	1	(0.03)

別紙様式15(1)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査名：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(H9X-JE-B005調査)

解析対象集団：安全性解析対象症例

		製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数		3137	
副作用の発現症例数		231	
副作用の発現割合		7.36	
副作用の種類		副作用の種類別発現症例数 （発現割合）	
	足関節上腕血圧比減少	1	(0.03)
傷害、中毒および処置合併症		1	(0.03)
	熱中症	1	(0.03)

副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver.24.0」に基づき分類した。

別紙様式15(2)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

試験名：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）

解析対象集団：安全性解析対象症例

	製造販売後調査等の状況（GBGF試験）	
薬剤群	プラセボ/デュラグルチド群	デュラグルチド/デュラグルチド群
安全性解析対象症例数	39	120
副作用の発現症例数	17	40
副作用の発現割合	43.6	33.3
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（発現割合：%）	
免疫系障害	1 (2.6)	0 (0.0)
過敏症	1 (2.6)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (5.1)	10 (8.3)
食欲減退	2 (5.1)	9 (7.5)
低血糖	0 (0.0)	1 (0.8)
神経系障害	1 (2.6)	1 (0.8)
浮動性めまい	1 (2.6)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (0.8)
眼障害	0 (0.0)	3 (2.5)
白内障	0 (0.0)	1 (0.8)
糖尿病網膜症	0 (0.0)	1 (0.8)
黄斑浮腫	0 (0.0)	1 (0.8)
心臓障害	2 (5.1)	1 (0.8)
動悸	2 (5.1)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (0.8)
鼻出血	0 (0.0)	1 (0.8)
胃腸障害	13 (33.3)	28 (23.3)
便秘	5 (12.8)	11 (9.2)
腹部不快感	4 (10.3)	8 (6.7)
下痢	3 (7.7)	6 (5.0)
悪心	1 (2.6)	7 (5.8)
消化不良	3 (7.7)	2 (1.7)
腹部膨満	0 (0.0)	3 (2.5)
嘔吐	0 (0.0)	3 (2.5)
便習慣変化	0 (0.0)	1 (0.8)
硬便	0 (0.0)	1 (0.8)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (0.8)
胃酸過多	0 (0.0)	1 (0.8)
肝胆道系障害	1 (2.6)	0 (0.0)
門脈閉塞	1 (2.6)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (5.1)	1 (0.8)
アレルギー性皮膚炎	1 (2.6)	0 (0.0)
湿疹	1 (2.6)	0 (0.0)
多形紅斑	0 (0.0)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (5.1)	4 (3.3)
注射部位そう痒感	1 (2.6)	1 (0.8)
注射部位反応	0 (0.0)	2 (1.7)
倦怠感	1 (2.6)	1 (0.8)
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (0.8)
注射部位腫脹	0 (0.0)	1 (0.8)
臨床検査	1 (2.6)	8 (6.7)
リパーゼ増加	0 (0.0)	6 (5.0)
血中トリプシン増加	0 (0.0)	2 (1.7)
肝機能検査値上昇	1 (2.6)	1 (0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.8)

MedDRA/J version (21.0)

別紙様式15(3)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

試験名：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）

解析対象集団：安全性解析対象症例

	製造販売後調査等の状況（GBGK試験）	
	プラセボ投与期	デュラグルチド投与期
安全性解析対象症例数	12	12
副作用の発現症例数	0	3
副作用の発現割合	0.0	25.0
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（発現割合：%）	
胃腸障害	0 (0.0)	2 (16.7)
悪心	0 (0.0)	1 (8.3)
下痢	0 (0.0)	1 (8.3)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (8.3)
食欲減退	0 (0.0)	1 (8.3)

MedDRA/J version (20.0)