

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。－

電子添文改訂のお知らせ

持続性 GLP-1 受容体作動薬
デュラグルチド(遺伝子組換え)注射液
トルリシティ®皮下注 0.75mg アテオス®
トルリシティ®皮下注 1.5mg アテオス®
TRULICITY® Subcutaneous Injections ATEOS®

2024年6月
日本イーライリリー株式会社

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^(注)
注)注意－医師等の処方箋により使用すること

トルリシティ皮下注 1.5mg アテオスの承認に伴い、電子添文を改訂しましたのでお知らせいたします。
改訂箇所につきまして、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

◆主な改訂内容

- ① 糖尿病網膜症に関する注意を追加し、その他の副作用として「糖尿病網膜症」を新たに設定
- ② 「用法及び用量」の記載更新
- ③ 「組成・性状」および「包装」にトルリシティ皮下注 1.5mg アテオスの情報を追記
- ④ 承認申請に用いた臨床試験等の結果をもとに各項の記載を更新

項目	内容	
8. 重要な基本的注意 11. 副作用	[追記]	8.9 に糖尿病網膜症に関する注意を追加し、11.2 その他の副作用に「糖尿病網膜症」を追加しました。
6. 用法及び用量	[追記]	トルリシティ皮下注 1.5mg アテオスの承認に伴い、記載を更新しました。
3. 組成・性状 22. 包装	[追記]	トルリシティ皮下注 1.5mg アテオスの関連情報を追記しました。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 11. 副作用 15. その他の注意 16. 薬物動態 17. 臨床試験 18. 薬効薬理 23. 主要文献	[追記] [変更]	トルリシティ皮下注 1.5mg アテオスの承認申請に用いた臨床試験等の結果をもとに各項の記載を更新しました。
24. 文献請求先及び問い合わせ先	[変更]	問合せ先の記載整備を行いました。

医薬品添付文書改訂情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)に最新の電子化された添付文書、並びに 医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されます。

トルリシティ皮下注に関する情報は、以下の GS1 バーコードを用いて、専用アプリ「添文ナビ®」よりご確認いただけます。



◆電子添文改訂の解説

<改訂内容①>

「8. 重要な基本的注意」に糖尿病網膜症に関する注意喚起を追加し、「11.2 その他の副作用」に糖尿病網膜症を新たに設定しました。

<改訂理由>

承認申請の参考試験・外国第 3 相試験 (GBDJ 試験) において、プラセボ群と比較して本剤 1.5mg 群でレーザー治療、硝子体切除術又は抗血管内皮増殖因子療法を要する糖尿病網膜症の発現割合が高い傾向が認められていることから、本剤 1.5mg の承認にあたり、糖尿病網膜症のリスクに関して添付文書において注意喚起する事となりました。

[] : 変更箇所

改訂前	改訂後																								
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1~8.8 (略)</p> <p>8.9 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。[15.2 参照]</p> <p>8.10 本剤の自己注射にあたっては、患者に十分な教育訓練を実施した後、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもと実施すること。また、器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。</p> <p>8.11 本剤と DPP-4 阻害剤はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。</p>	<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1~8.8 (略)</p> <p><u>8.9 急激な血糖コントロールの改善に伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪があらわれることがあるので、注意すること。</u></p> <p>8.10 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。[15.2 参照]</p> <p>8.11 本剤の自己注射にあたっては、患者に十分な教育訓練を実施した後、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもと実施すること。また、器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。</p> <p>8.12 本剤と DPP-4 阻害剤はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。</p>																								
<p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用分類</th> <th>(略)</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝胆道</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><u>(新設)</u></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	副作用分類	(略)	1%未満	肝胆道			<u>(新設)</u>			注射部位			<p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用分類</th> <th>(略)</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝胆道</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><u>眼</u></td> <td></td> <td><u>糖尿病網膜症</u></td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	副作用分類	(略)	1%未満	肝胆道			<u>眼</u>		<u>糖尿病網膜症</u>	注射部位		
副作用分類	(略)	1%未満																							
肝胆道																									
<u>(新設)</u>																									
注射部位																									
副作用分類	(略)	1%未満																							
肝胆道																									
<u>眼</u>		<u>糖尿病網膜症</u>																							
注射部位																									

<改訂内容②>

トルリシティ皮下注 1.5mg アテオスの承認に伴い「用法及び用量」の記載を更新しました。

[] : 変更箇所

改訂前	改訂後
<p>6.用法及び用量</p> <p>通常、成人には、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75mg を週に 1 回、皮下注射する。</p>	<p>6.用法及び用量</p> <p>通常、成人には、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75mg を週に 1 回、皮下注射する。<u>なお、患者の状態に応じて 1.5mg を週に 1 回投与に増量できる。</u></p>

<改訂内容③>

「3. 組成・性状」及び「22. 包装」に、トルリシティ皮下注 1.5mg アテオスの関連情報を追記しました。

[_____ :変更箇所]

改訂前	改訂後																																																							
<p>3.1 組成</p> <table border="1"> <tr> <td>販売名</td> <td colspan="2">トルリシティ皮下注 0.75mg アテオス</td> </tr> <tr> <td>有効成分</td> <td colspan="2">1 キット中 デュラグルチド(遺伝子組換え) 0.75mg</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">添加剤</td> <td>クエン酸ナトリウム水和物</td> <td>1.37mg</td> </tr> <tr> <td>無水クエン酸</td> <td>0.07mg</td> </tr> <tr> <td>D-マンニトール</td> <td>23.2mg</td> </tr> <tr> <td>ポリソルベート 80</td> <td>0.10mg</td> </tr> </table> <p>3.2 製剤の性状</p> <table border="1"> <tr> <td>販売名</td> <td>トルリシティ皮下注 0.75mg アテオス</td> </tr> <tr> <td>形態</td> <td>固定注射針付きシリンジを注入器にセットしたコンビネーション製品(キット製品)</td> </tr> <tr> <td>性状・剤形</td> <td>無色澄明の液(注射剤)</td> </tr> <tr> <td>pH</td> <td>6.0~7.0</td> </tr> <tr> <td>浸透圧比 (生理食塩液に対する比)</td> <td>約 1</td> </tr> </table> <p>22.包装 0.5mLx2 キット</p>	販売名	トルリシティ皮下注 0.75mg アテオス		有効成分	1 キット中 デュラグルチド(遺伝子組換え) 0.75mg		添加剤	クエン酸ナトリウム水和物	1.37mg	無水クエン酸	0.07mg	D-マンニトール	23.2mg	ポリソルベート 80	0.10mg	販売名	トルリシティ皮下注 0.75mg アテオス	形態	固定注射針付きシリンジを注入器にセットしたコンビネーション製品(キット製品)	性状・剤形	無色澄明の液(注射剤)	pH	6.0~7.0	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 1	<p>3.1 組成</p> <table border="1"> <tr> <td>販売名</td> <td>トルリシティ皮下注 0.75mg アテオス</td> <td>トルリシティ皮下注 1.5mg アテオス</td> </tr> <tr> <td>有効成分</td> <td>1 キット中 デュラグルチド(遺伝子組換え)0.75mg</td> <td>1 キット中 デュラグルチド(遺伝子組換え)1.5mg</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">添加剤</td> <td>クエン酸ナトリウム水和物</td> <td>1.37mg</td> </tr> <tr> <td>無水クエン酸</td> <td>0.07mg</td> </tr> <tr> <td>D-マンニトール</td> <td>23.2mg</td> </tr> <tr> <td>ポリソルベート 80</td> <td>0.10mg</td> </tr> </table> <p>3.2 製剤の性状</p> <table border="1"> <tr> <td>販売名</td> <td>トルリシティ皮下注 0.75mg アテオス</td> <td>トルリシティ皮下注 1.5mg アテオス</td> </tr> <tr> <td>形態</td> <td colspan="2">固定注射針付きシリンジを注入器にセットしたコンビネーション製品(キット製品)</td> </tr> <tr> <td>性状・剤形</td> <td colspan="2">無色澄明の液(注射剤)</td> </tr> <tr> <td>pH</td> <td colspan="2">6.0~7.0</td> </tr> <tr> <td>浸透圧比 (生理食塩液に対する比)</td> <td colspan="2">約 1</td> </tr> </table> <p>22.包装 <u><トルリシティ皮下注 0.75mg アテオス></u> 0.5mLx2 キット <u><トルリシティ皮下注 1.5mg アテオス></u> 0.5mLx2 キット</p>	販売名	トルリシティ皮下注 0.75mg アテオス	トルリシティ皮下注 1.5mg アテオス	有効成分	1 キット中 デュラグルチド(遺伝子組換え)0.75mg	1 キット中 デュラグルチド(遺伝子組換え)1.5mg	添加剤	クエン酸ナトリウム水和物	1.37mg	無水クエン酸	0.07mg	D-マンニトール	23.2mg	ポリソルベート 80	0.10mg	販売名	トルリシティ皮下注 0.75mg アテオス	トルリシティ皮下注 1.5mg アテオス	形態	固定注射針付きシリンジを注入器にセットしたコンビネーション製品(キット製品)		性状・剤形	無色澄明の液(注射剤)		pH	6.0~7.0		浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 1	
販売名	トルリシティ皮下注 0.75mg アテオス																																																							
有効成分	1 キット中 デュラグルチド(遺伝子組換え) 0.75mg																																																							
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物	1.37mg																																																						
	無水クエン酸	0.07mg																																																						
	D-マンニトール	23.2mg																																																						
	ポリソルベート 80	0.10mg																																																						
販売名	トルリシティ皮下注 0.75mg アテオス																																																							
形態	固定注射針付きシリンジを注入器にセットしたコンビネーション製品(キット製品)																																																							
性状・剤形	無色澄明の液(注射剤)																																																							
pH	6.0~7.0																																																							
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 1																																																							
販売名	トルリシティ皮下注 0.75mg アテオス	トルリシティ皮下注 1.5mg アテオス																																																						
有効成分	1 キット中 デュラグルチド(遺伝子組換え)0.75mg	1 キット中 デュラグルチド(遺伝子組換え)1.5mg																																																						
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物	1.37mg																																																						
	無水クエン酸	0.07mg																																																						
	D-マンニトール	23.2mg																																																						
	ポリソルベート 80	0.10mg																																																						
販売名	トルリシティ皮下注 0.75mg アテオス	トルリシティ皮下注 1.5mg アテオス																																																						
形態	固定注射針付きシリンジを注入器にセットしたコンビネーション製品(キット製品)																																																							
性状・剤形	無色澄明の液(注射剤)																																																							
pH	6.0~7.0																																																							
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 1																																																							

<改訂内容④>

トルリシティ皮下注 1.5mg アテオスの承認に伴い、「9.特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.副作用」、「15.その他の注意」、「16.薬物動態」、「17.臨床成績」、「18.薬効薬理」及び「23.主要文献」の記載を更新しました。

[]:変更箇所

改訂前	改訂後
<p>9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。妊娠ラット又はウサギに本剤(ヒトに週 1 回本剤 0.75mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 71 又は 21 倍以上)を投与した場合、母動物の摂餌量の減少及び体重の低下に起因した胎児の発育遅延や骨格への影響が認められた^{1),2)}。妊娠及び授乳期のラットに本剤(ヒトに週 1 回本剤 0.75mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 27 倍)を投与した場合、雌出生児に記憶障害が認められたが³⁾、新生児ラットに本剤(ヒトに週 1 回本剤 0.75mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 149 倍)を投与した場合、記憶障害は認められなかった⁴⁾。</p>	<p>9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。妊娠ラット又はウサギに本剤(ヒトに週 1 回本剤 1.5mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 34 又は 10 倍以上)を投与した場合、母動物の摂餌量の減少及び体重の低下に起因した胎児の発育遅延や骨格への影響が認められた^{1),2),5)}。妊娠及び授乳期のラットに本剤(ヒトに週 1 回本剤 1.5mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 13 倍)を投与した場合、雌出生児に記憶障害が認められたが^{3),5)}、新生児ラットに本剤(ヒトに週 1 回本剤 1.5mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 71 倍)を投与した場合、記憶障害は認められなかった^{4),5)}。</p>
<p>11.1 重大な副作用 11.1.1 低血糖(頻度不明) 低血糖症状(脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等)があらわれることがある。また、DPP-4 阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。低血糖症状が認められた場合は、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。[8.4、8.5、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.4、17.2.1 参照]</p>	<p>11.1 重大な副作用 11.1.1 低血糖(頻度不明) 低血糖症状(脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等)があらわれることがある。また、DPP-4 阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。低血糖症状が認められた場合は、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。[8.4、8.5、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.5、17.2.1 参照]</p>
<p>15.その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 国内第 III 相臨床試験における抗デュラグルチド抗体の発現割合は 1.4%(13/910 例)であった。 15.2 非臨床試験に基づく情報 ラットを用いた長期がん原性試験において、甲状腺 C 細胞腺腫及び腫瘍(腺腫及び癌の合算)の発生頻度の増加が認められた(ヒトに週 1 回本剤 0.75mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 12 倍以上)。rasH2 トランスジェニックマウスを用いた短期がん原性試験では、腫瘍の発生は認められなかった⁵⁾。 甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する本剤の安全性は確立していない。[8.9 参照]</p>	<p>15.その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 0.75mg 製剤承認時の国内第 III 相臨床試験における抗デュラグルチド抗体の発現割合は 1.4%(13/910 例)であった。 15.2 非臨床試験に基づく情報 ラットを用いた長期がん原性試験において、甲状腺 C 細胞腺腫及び腫瘍(腺腫及び癌の合算)の発生頻度の増加が認められた(ヒトに週 1 回本剤 1.5mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 5.8 倍以上)。rasH2 トランスジェニックマウスを用いた短期がん原性試験では、腫瘍の発生は認められなかった^{5),5)}。 甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する本剤の安全性は確立していない。[8.10 参照]</p>

改訂前	改訂後																								
<p>16.薬物動態 16.1 血中濃度 日本人 2 型糖尿病患者 24 例に本剤 0.75mg を週 1 回反復皮下投与したとき、1 回目及び 5 回目投与後の薬物動態を評価した。デュラグルチドの半減期(t_{1/2})は 4.5 日(108 時間)であり、投与 5 回目における AUC_{0-168hr} の累積係数は 1.45 であった。 薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す⁶⁾。</p> <p>(中略)</p> <p>日本人 2 型糖尿病患者 14 例に本剤 1^{注 10)}又は 1.5mg^{注 10)}を週 1 回 5 週間反復皮下投与した試験で、血漿中デュラグルチド濃度は本剤 2 回目投与後に定常状態に到達した⁷⁾。[8.3 参照]</p> <p>(該当箇所なし)</p> <p>16.2 吸収 健康成人 45 例に 3 つの異なる投与部位(腹部、上腕部及び大腿部)に本剤 1.5mg 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-∞}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⁸⁾(外国人データ)。 健康成人に本剤 0.75mg を単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの推定値は 65%であった⁹⁾(外国人データ)。</p>	<p>16.薬物動態 16.1 血中濃度 日本人 2 型糖尿病患者 24 例に本剤 0.75mg を週 1 回反復皮下投与したとき、1 回目及び 5 回目投与後の薬物動態を評価した。デュラグルチドの半減期(t_{1/2})は 4.5 日(108 時間)であり、投与 5 回目における AUC_{0-168hr} の累積係数は 1.45 であった。薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す⁷⁾。</p> <p>(中略)</p> <p>日本人 2 型糖尿病患者 7 例に本剤 1.5mg を週 1 回 5 週間反復皮下投与し、1 回目及び 5 回目投与後の薬物動態を評価した。薬物動態パラメータを以下に示す⁸⁾。[8.3 参照]</p> <table border="1" data-bbox="818 779 1471 1010"> <thead> <tr> <th>本剤投与</th> <th>N</th> <th>AUC_{0-168hr} (ng・hr/ mL)</th> <th>C_{max} (ng/mL)</th> <th>t_{max}^{注 4)} (hr)</th> <th>t_{1/2}^{注 5)} (hr)</th> <th>CL/F (L/hr)</th> <th>Vz/F (L)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 回目</td> <td>7</td> <td>10900^{注 6)} (33)</td> <td>87.8 (39)</td> <td>72.00 (48.00- 72.00)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>5 回目</td> <td>7</td> <td>18000 (31)</td> <td>152 (40)</td> <td>48.00 (48.00- 72.00)</td> <td>108 (94.3- 131)</td> <td>0.0834 (31)</td> <td>15.0 (38)</td> </tr> </tbody> </table> <p>CL/F:見かけのクリアランス、Vz/F:見かけの分布容積 幾何平均値(変動係数%) 注 4)中央値(範囲) 注 5)幾何平均値(範囲) 注 6)N=6</p> <p>16.2 吸収 健康成人 45 例に 3 つの異なる投与部位(腹部、上腕部及び大腿部)に本剤 1.5mg 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-∞}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⁹⁾(外国人データ)。 健康成人に本剤 0.75mg 又は 1.5mg を単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの推定値は 65%及び 47%であった¹⁰⁾(外国人データ)。</p>	本剤投与	N	AUC _{0-168hr} (ng・hr/ mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{注 4)} (hr)	t _{1/2} ^{注 5)} (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)	1 回目	7	10900 ^{注 6)} (33)	87.8 (39)	72.00 (48.00- 72.00)	-	-	-	5 回目	7	18000 (31)	152 (40)	48.00 (48.00- 72.00)	108 (94.3- 131)	0.0834 (31)	15.0 (38)
本剤投与	N	AUC _{0-168hr} (ng・hr/ mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{注 4)} (hr)	t _{1/2} ^{注 5)} (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)																		
1 回目	7	10900 ^{注 6)} (33)	87.8 (39)	72.00 (48.00- 72.00)	-	-	-																		
5 回目	7	18000 (31)	152 (40)	48.00 (48.00- 72.00)	108 (94.3- 131)	0.0834 (31)	15.0 (38)																		

改訂前	改訂後																																																
<p>16.6 特定の背景を有する患者</p> <p>16.6.1 腎機能障害患者 腎機能正常被験者(クレアチニンクリアランス>80mL/min)16例、軽度腎機能障害患者(50<クレアチニンクリアランス≤80mL/min)8例、中等度腎機能障害患者(30≤クレアチニンクリアランス≤50mL/min)8例、高度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス<30mL/min)8例及び血液透析を受けている末期腎疾患患者(3ヵ月以上血液透析を受けている)8例に本剤 1.5mg^{注10)}を単回皮下投与した試験において、腎機能正常被験者に対する軽度、中等度及び高度腎機能障害患者、血液透析を受けている末期腎疾患患者の本剤の AUC_{0-∞}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¹⁰⁾(外国人データ)。</p> <p>16.6.2 肝機能障害患者 肝機能正常被験者 11例、軽度肝機能障害患者(ChildPugh 分類A)6例、中等度肝機能障害患者(Child-Pugh 分類B)6例、高度肝機能障害患者(Child-Pugh 分類C)3例に本剤 1.5mg^{注10)}を単回皮下投与した試験において、肝機能正常被験者に対する軽度、中等度及び高度肝機能障害患者の本剤の AUC_{0-∞}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¹¹⁾(外国人データ)。</p>	<p>16.6 特定の背景を有する患者</p> <p>16.6.1 腎機能障害患者 腎機能正常被験者(クレアチニンクリアランス>80mL/min)16例、軽度腎機能障害患者(50<クレアチニンクリアランス≤80mL/min)8例、中等度腎機能障害患者(30≤クレアチニンクリアランス≤50mL/min)8例、高度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス<30mL/min)8例及び血液透析を受けている末期腎疾患患者(3ヵ月以上血液透析を受けている)8例に本剤 1.5mg を単回皮下投与した試験において、腎機能正常被験者に対する軽度、中等度及び高度腎機能障害患者、血液透析を受けている末期腎疾患患者の本剤の AUC_{0-∞}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¹¹⁾(外国人データ)。</p> <p>16.6.2 肝機能障害患者 肝機能正常被験者 11例、軽度肝機能障害患者(ChildPugh 分類A)6例、中等度肝機能障害患者(Child-Pugh 分類B)6例、高度肝機能障害患者(Child-Pugh 分類C)3例に本剤 1.5mg を単回皮下投与した試験において、肝機能正常被験者に対する軽度、中等度及び高度肝機能障害患者の本剤の AUC_{0-∞}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¹²⁾(外国人データ)。</p>																																																
<p>16.6.3 高齢者 高齢 2 型糖尿病患者(29例、65~76歳)に本剤 0.5^{注10)}、0.75又は 1.5mg^{注10)}を週 1回 6週間反復皮下投与した試験を行った(外国人データ)。 高齢 2 型糖尿病患者に本剤 0.75mg を投与したときのデュラグルチドの薬物動態パラメータを以下に示す¹²⁾(外国人データ)。</p> <table border="1" data-bbox="137 1608 786 1843"> <thead> <tr> <th>本剤投与</th> <th>N</th> <th>AUC_{0-168hr} (ng·hr/mL)</th> <th>C_{max} (ng/mL)</th> <th>t_{max}^{注4)} (hr)</th> <th>t_{1/2}^{注5)} (hr)</th> <th>CL/F (L/hr)</th> <th>Vz/F (L)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1回目</td> <td>11</td> <td>4630 (31)</td> <td>37.7 (33)</td> <td>71.7 (12.0-95.2)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>6回目</td> <td>11</td> <td>6730 (32)</td> <td>51.6 (30)</td> <td>48.0 (24.0-72.5)</td> <td>131^{注6)} (107-189)</td> <td>0.111 (32)</td> <td>19.2^{注6)} (19)</td> </tr> </tbody> </table> <p>CL/F:見かけのクリアランス、Vz/F:見かけの分布容積 幾何平均値(変動係数%) 注4)中央値(範囲) 注5)幾何平均値(範囲) 注6)N=9 母集団薬物動態解析(2型糖尿病患者487例、うち日本人152例)において、65歳未満及び65歳以上の患者の薬物動態の間に大きな違いは認められないものと推定された¹²⁾。[9.8 参照]</p>	本剤投与	N	AUC _{0-168hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{注4)} (hr)	t _{1/2} ^{注5)} (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)	1回目	11	4630 (31)	37.7 (33)	71.7 (12.0-95.2)	-	-	-	6回目	11	6730 (32)	51.6 (30)	48.0 (24.0-72.5)	131 ^{注6)} (107-189)	0.111 (32)	19.2 ^{注6)} (19)	<p>16.6.3 高齢者 高齢 2 型糖尿病患者(29例、65~76歳)に本剤 0.5^{注13)}、0.75又は 1.5mg を週 1回 6週間反復皮下投与した試験を行った(外国人データ)。 高齢 2 型糖尿病患者に本剤 0.75mg を投与したときのデュラグルチドの薬物動態パラメータを以下に示す¹³⁾(外国人データ)。</p> <table border="1" data-bbox="818 1608 1468 1843"> <thead> <tr> <th>本剤投与</th> <th>N</th> <th>AUC_{0-168hr} (ng·hr/mL)</th> <th>C_{max} (ng/mL)</th> <th>t_{max}^{注7)} (hr)</th> <th>t_{1/2}^{注8)} (hr)</th> <th>CL/F (L/hr)</th> <th>Vz/F (L)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1回目</td> <td>11</td> <td>4630 (31)</td> <td>37.7 (33)</td> <td>71.7 (12.0-95.2)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>6回目</td> <td>11</td> <td>6730 (32)</td> <td>51.6 (30)</td> <td>48.0 (24.0-72.5)</td> <td>131^{注9)} (107-189)</td> <td>0.111 (32)</td> <td>19.2^{注9)} (19)</td> </tr> </tbody> </table> <p>CL/F:見かけのクリアランス、Vz/F:見かけの分布容積 幾何平均値(変動係数%) 注7)中央値(範囲) 注8)幾何平均値(範囲) 注9)N=9 母集団薬物動態解析(2型糖尿病患者487例、うち日本人152例)において、65歳未満及び65歳以上の患者の薬物動態の間に大きな違いは認められないものと推定された¹³⁾。[9.8 参照]</p>	本剤投与	N	AUC _{0-168hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{注7)} (hr)	t _{1/2} ^{注8)} (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)	1回目	11	4630 (31)	37.7 (33)	71.7 (12.0-95.2)	-	-	-	6回目	11	6730 (32)	51.6 (30)	48.0 (24.0-72.5)	131 ^{注9)} (107-189)	0.111 (32)	19.2 ^{注9)} (19)
本剤投与	N	AUC _{0-168hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{注4)} (hr)	t _{1/2} ^{注5)} (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)																																										
1回目	11	4630 (31)	37.7 (33)	71.7 (12.0-95.2)	-	-	-																																										
6回目	11	6730 (32)	51.6 (30)	48.0 (24.0-72.5)	131 ^{注6)} (107-189)	0.111 (32)	19.2 ^{注6)} (19)																																										
本剤投与	N	AUC _{0-168hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{注7)} (hr)	t _{1/2} ^{注8)} (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)																																										
1回目	11	4630 (31)	37.7 (33)	71.7 (12.0-95.2)	-	-	-																																										
6回目	11	6730 (32)	51.6 (30)	48.0 (24.0-72.5)	131 ^{注9)} (107-189)	0.111 (32)	19.2 ^{注9)} (19)																																										

改訂前

16.7 薬物相互作用

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

併用薬	本剤投与	N	併用薬に対する影響		
			AUC比 [90%信頼 区間]	C _{max} 比 [90%信頼 区間]	t _{max} 差(hr) [90%信頼 区間]
本剤 1mg ^{注10)} を週1回反復皮下投与					
アセトアミノフェン 1000mg ^{注7)} [18.5参照]	1回目	22/22	0.88 [0.85,0.92]	0.64 [0.59,0.70]	1.00 [0.73,1.73]
	4回目	22/21	1.05 [1.01,1.08]	0.94 [0.87,1.03]	0.02 [-0.50,0.53]
	4回目 2週間後	22/21	1.00 [0.96,1.03]	1.04 [0.96,1.14]	-0.02 [-0.50,0.09]
本剤 3mg ^{注10)} を週1回反復皮下投与					
アセトアミノフェン 1000mg ^{注7)} [18.5参照]	1回目	8/8	0.89 [0.83,0.95]	0.50 [0.43,0.59]	2.15 [1.02,1.73]
	4回目	8/6	1.13 [1.05,1.23]	0.96 [0.82,1.14]	0.97 [0.00,1.48]
	4回目 2週間後	8/6	1.05 [0.97,1.14]	0.97 [0.82,1.14]	0.49 [-0.03,1.02]
本剤 1.5mg ^{注10)} を単回皮下投与又は週1回反復皮下投与					
リシノプリル 5~40mg	1回目	23/22	1.06 [0.91,1.24]	0.95 [0.81,1.12]	-0.50 [-1.00,0.00]
	4回目	23/18	1.05 [0.89,1.24]	1.02 [0.86,1.21]	1.00 [1.00,1.00]
メプロロール 100mg	単回	20/19	1.19 [1.11,1.28]	1.32 [1.20,1.45]	1.00 [0.00,3.00]
ワルファリン 10mg [10.2参照]	単回				
S-ワルファリン		28/25	0.99 [0.96,1.01]	0.78 [0.74,0.83]	4.02 [3.00,5.00]
R-ワルファリン		28/25	0.99 [0.96,1.02]	0.86 [0.82,0.90]	5.50 [4.00,8.00]
メトホルミン速 放性製剤	2回目	12/12	1.12 [1.02,1.22]	0.88 [0.80,0.98]	0.02 [-0.05,1.03]
	4回目	12/11	1.15 [1.05,1.26]	0.99 [0.89,1.10]	-0.02 [-1.03,1.02]
ジゴキシシン 0.25mg	1回目	21/21	0.96 [0.88,1.03]	0.78 [0.67,0.92]	0.50 [0.00,1.50]
	2回目	21/20	0.96 [0.89,1.04]	0.83 [0.71,0.98]	0.50 [0.00,0.50]
アトルバスタチン 40mg	単回	27/27	0.79 [0.75,0.82]	0.30 [0.25,0.36]	-
経口避妊薬 ^{注8)}	単回				
ノルエルゲ ストロミン ^{注9)}		19/14	0.90 [0.83,0.98]	0.74 [0.65,0.85]	2.00 [0.00,2.00]
エチニルエ ストラジオール		19/14	0.99 [0.90,1.09]	0.87 [0.79,0.97]	0.30 [0.00,2.00]
シタグリブチン 100mg	1回目	28/29	1.01 [0.86,1.17]	0.89 [0.73,1.08]	0.50 [0.00,1.02]
	2回目	28/27	0.93 [0.79,1.09]	0.77 [0.63,0.94]	0.50 [0.00,1.00]

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

N:本剤非投与時/本剤併用投与時

AUC:AUC_{0-24hr}(ワルファリンとアトルバスタチンは AUC_{0-∞})

改訂後

16.7 薬物相互作用

本剤とアセトアミノフェン¹⁴⁾、リシノプリル¹⁵⁾、メプロロール¹⁵⁾、ワルファリン¹⁶⁾、メトホルミン¹⁷⁾、ジゴキシシン¹⁸⁾、アトルバスタチン¹⁹⁾、経口避妊薬²⁰⁾及びシタグリブチン²¹⁾を併用した薬物相互作用試験の結果を下表に示す(外国人データ)。

併用薬	本剤投与	N	併用薬に対する影響		
			AUC比 [90%信頼 区間]	C _{max} 比 [90%信頼 区間]	t _{max} 差(hr) [90%信頼 区間]
本剤 1mg ^{注13)} を週1回反復皮下投与					
アセトアミノフェン 1000mg ^{注10)} [18.5参照]	1回目	22/22	0.88 [0.85,0.92]	0.64 [0.59,0.70]	1.00 [0.73,1.73]
	4回目	22/21	1.05 [1.01,1.08]	0.94 [0.87,1.03]	0.02 [-0.50,0.53]
	4回目 2週間後	22/21	1.00 [0.96,1.03]	1.04 [0.96,1.14]	-0.02 [-0.50,0.09]
本剤 3mg ^{注13)} を週1回反復皮下投与					
アセトアミノフェン 1000mg ^{注10)} [18.5参照]	1回目	8/8	0.89 [0.83,0.95]	0.50 [0.43,0.59]	2.15 [1.02,1.73]
	4回目	8/6	1.13 [1.05,1.23]	0.96 [0.82,1.14]	0.97 [0.00,1.48]
	4回目 2週間後	8/6	1.05 [0.97,1.14]	0.97 [0.82,1.14]	0.49 [-0.03,1.02]
本剤 1.5mgを単回皮下投与又は週1回反復皮下投与					
リシノプリル 5~40mg	1回目	23/22	1.06 [0.91,1.24]	0.95 [0.81,1.12]	-0.50 [-1.00,0.00]
	4回目	23/18	1.05 [0.89,1.24]	1.02 [0.86,1.21]	1.00 [1.00,1.00]
メプロロール 100mg	単回	20/19	1.19 [1.11,1.28]	1.32 [1.20,1.45]	1.00 [0.00,3.00]
ワルファリン 10mg [10.2参照]	単回				
S-ワルファリン		28/25	0.99 [0.96,1.01]	0.78 [0.74,0.83]	4.02 [3.00,5.00]
R-ワルファリン		28/25	0.99 [0.96,1.02]	0.86 [0.82,0.90]	5.50 [4.00,8.00]
メトホルミン速 放性製剤	2回目	12/12	1.12 [1.02,1.22]	0.88 [0.80,0.98]	0.02 [-0.05,1.03]
	4回目	12/11	1.15 [1.05,1.26]	0.99 [0.89,1.10]	-0.02 [-1.03,1.02]
ジゴキシシン 0.25mg	1回目	21/21	0.96 [0.88,1.03]	0.78 [0.67,0.92]	0.50 [0.00,1.50]
	2回目	21/20	0.96 [0.89,1.04]	0.83 [0.71,0.98]	0.50 [0.00,0.50]
アトルバスタチン 40mg	単回	27/27	0.79 [0.75,0.82]	0.30 [0.25,0.36]	-
経口避妊薬 ^{注11)}	単回				
ノルエルゲ ストロミン ^{注12)}		19/14	0.90 [0.83,0.98]	0.74 [0.65,0.85]	2.00 [0.00,2.00]
エチニルエ ストラジオール		19/14	0.99 [0.90,1.09]	0.87 [0.79,0.97]	0.30 [0.00,2.00]
シタグリブチン 100mg	1回目	28/29	1.01 [0.86,1.17]	0.89 [0.73,1.08]	0.50 [0.00,1.02]
	2回目	28/27	0.93 [0.79,1.09]	0.77 [0.63,0.94]	0.50 [0.00,1.00]

本剤投与:アセトアミノフェンとシタグリブチン以外の併用薬の薬物動態は、本剤単回皮下投与又は週1回反復皮下投与2日後(約48時間後:本剤 t_{max} に相当)に評価した。アセトアミノフェンは注10)参照。シタグリブチンは本剤投与1日後に評価した。

N:本剤非投与時/本剤併用投与時

AUC:AUC_{0-24hr}(ワルファリンとアトルバスタチンは AUC_{0-∞})

改訂前	改訂後
<p>AUC 比、C_{max} 比:本剤併用投与時/本剤非投与時 t_{max} 差:本剤併用投与時-本剤非投与時</p> <p>注 7)アセトアミノフェンの薬物動態は、本剤週 1 回 4 週間反復皮下投与時の初回及び最終投与の 2 日後(約 48 時間後:本剤 t_{max} に相当)、さらに本剤最終投与の 2 週間後に評価した。</p> <p>注 8)ノルゲステメート 0.25mg(国内未発売)、エチニルエストラジオール 0.035mg</p> <p>注 9)ノルゲステメートの活性代謝物</p> <p>注 10)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75mg を週に 1 回、皮下注射する。」である。</p>	<p>AUC 比、C_{max} 比:本剤併用投与時/本剤非投与時 t_{max} 差:本剤併用投与時-本剤非投与時</p> <p>注 10)アセトアミノフェンの薬物動態は、本剤週 1 回 4 週間反復皮下投与時の初回及び最終投与の 2 日後(約 48 時間後:本剤 t_{max} に相当)、さらに本剤最終投与の 2 週間後に評価した。</p> <p>注 11)ノルゲステメート 0.25mg(国内未発売)、エチニルエストラジオール 0.035mg</p> <p>注 12)ノルゲステメートの活性代謝物</p> <p>注 13)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75mg を週に 1 回、皮下注射する。<u>なお、患者の状態に応じて 1.5mg を週に 1 回投与に増量できる。</u>」である。</p>
<p>17.臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 国内第 II 相プラセボ対照二重盲検用量反応試験(省略)主要評価項目のベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、本剤 0.25mg 注 1)群-0.90±0.09%、本剤 0.5mg 注 1)群-1.15±0.08%、本剤 0.75mg 群-1.35±0.09%、プラセボ群-0.18±0.09%であり、本剤 0.75mg 群でより低下した(p<0.001、t 検定)²¹⁾。</p> <p>(中略)</p> <p>注 1)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には、デュラグルチド(遺伝子組換え)として 0.75mg を週に 1 回、皮下注射する。」である。</p> <p>17.1.2 国内第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験(実薬対照非盲検比較試験)(省略)</p> <p>なお、ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、本剤群-1.39±0.06%、リラグルチド群-1.19±0.08%、群間差-0.20%(95%信頼区間:-0.39%、-0.01%)であった^{22),23)}。</p> <p>17.1.3 国内第 III 相実薬対照非盲検比較試験(省略)</p> <p>HbA1c 変化量の群間差は-0.54%(95%信頼区間:-0.67%、-0.41%)であり、群間差の 95%信頼区間の上限が 0.4%未満であることから、本剤のインスリングルルギンに対する非劣性が示された²⁴⁾。</p> <p>17.1.4 国内第 III 相非盲検併用療法長期投与試験</p> <p>食事・運動療法に加えて、経口血糖降下薬単剤で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 0.75mg を週 1 回 52 週間併用投与した。いずれの併用療法においても、投与開始初期から HbA1c 及び空腹時血糖が低下し始め、52 週間にわたって効果が持続した²⁵⁾。</p>	<p>17.臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 国内第 II 相プラセボ対照二重盲検用量反応試験(省略)主要評価項目のベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、本剤 0.25mg 注 1)群-0.90±0.09%、本剤 0.5mg 注 1)群-1.15±0.08%、本剤 0.75mg 群-1.35±0.09%、プラセボ群-0.18±0.09%であり、本剤 0.75mg 群でより低下した(p<0.001、t 検定)²²⁾。</p> <p>(中略)</p> <p>注 1)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には、デュラグルチド(遺伝子組換え)として 0.75mg を週に 1 回、皮下注射する。<u>なお、患者の状態に応じて 1.5mg を週に 1 回投与に増量できる。</u>」である。</p> <p>17.1.2 国内第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験(実薬対照非盲検比較試験)(省略)</p> <p>なお、ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、本剤群-1.39±0.06%、リラグルチド群-1.19±0.08%、群間差-0.20%(95%信頼区間:-0.39%、-0.01%)であった^{23),24)}。</p> <p>17.1.3 国内第 III 相実薬対照非盲検比較試験(省略)</p> <p>HbA1c 変化量の群間差は-0.54%(95%信頼区間:-0.67%、-0.41%)であり、群間差の 95%信頼区間の上限が 0.4%未満であることから、本剤のインスリングルルギンに対する非劣性が示された²⁵⁾。</p> <p>17.1.4 国内第 III 相非盲検併用療法長期投与試験</p> <p>食事・運動療法に加えて、経口血糖降下薬単剤で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 0.75mg を週 1 回 52 週間併用投与した。いずれの併用療法においても、投与開始初期から HbA1c 及び空腹時血糖が低下し始め、52 週間にわたって効果が持続した²⁶⁾。</p>

改訂前	改訂後
<p>(省略)</p> <p>(該当箇所なし)</p> <p>17.2 製造販売後調査等 17.2.1 国内製造販売後臨床試験(インスリン製剤との併用療法) (省略)なお、ベースラインから投与 52 週時までの本剤群の HbA1c 変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は $-1.09\pm 0.07\%$であった²⁶⁾。</p>	<p>(省略)</p> <p>17.1.5 国内第 III 相実薬対照二重盲検比較試験 食事・運動療法に加えて、経口血糖降下薬単剤で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者 586 例(本剤 1.5mg 群:391 例、本剤 0.75mg 群:195 例)を対象に、本剤 1.5mg 又は 0.75mg を週 1 回 52 週間皮下投与した。前治療が DPP-4 阻害剤の場合は本剤投与開始時に DPP-4 阻害剤の投与を中止し、他の経口血糖降下薬の場合は当該薬剤の投与を継続した。主要評価項目のベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、本剤 1.5mg 群 $-1.53\pm 0.04\%$、本剤 0.75mg 群 $-1.25\pm 0.06\%$で、群間差は -0.29%(95%信頼区間: -0.43%、-0.14%)であり、本剤 1.5mg の本剤 0.75mg に対する優越性が示された。 また、本剤 1.5mg 群及び本剤 0.75mg 群とともに、ベースラインからの HbA1c の低下は、投与 52 週時まで持続した²⁷⁾。 投与 52 週時までの副作用発現割合は、本剤 1.5mg 群 147/391 例(37.6%)、本剤 0.75mg 群 54/195 例(27.7%)であった。主な副作用(発現割合 5%以上)とその発現割合は、本剤 1.5mg 群では便秘 10.7%、悪心 8.4%、下痢 7.7%、腹部不快感 6.1%、本剤 0.75mg 群では便秘 8.2%であった。 投与 52 週時までの低血糖(血糖値 54mg/dL 以上 70mg/dL 未満)の発現割合は、いずれの群においても、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進剤併用時に、他の経口血糖降下薬併用時又は本剤単独投与時に比較して高い傾向が認められたが、第三者の手助けを必要とする低血糖は認められなかった。[11.1.1 参照]</p> <p>17.2 製造販売後調査等 17.2.1 国内製造販売後臨床試験(インスリン製剤との併用療法) (省略)なお、ベースラインから投与 52 週時までの本剤群の HbA1c 変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は $-1.09\pm 0.07\%$であった²⁸⁾。</p>
<p>18.薬効薬理 18.1 作用機序 本剤はアミノ酸を置換したヒト GLP-1 アナログと改変ヒト IgG4Fc 領域との融合タンパク質であり、アミノ酸置換により DPP-4 による分解に抵抗性を示し、分子量の増加により吸収速度及び腎クリアランスが低下することで作用が持続する^{27),28)}。本剤は膵β細胞の GLP-1 受容体に結合し、細胞内 cAMP 濃度を上昇させ、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を亢進する²⁸⁾。</p> <p>18.2 血糖降下作用 2 型糖尿病患者に本剤 0.3 注)、1.0 注)、3.0 注)及び 6.0mg 注)を単回皮下投与したとき、いずれの用量においてもプラセボ群に対して投与 3 日目の空腹時及び食後血糖値が</p>	<p>18.薬効薬理 18.1 作用機序 本剤はアミノ酸を置換したヒト GLP-1 アナログと改変ヒト IgG4Fc 領域との融合タンパク質であり、アミノ酸置換により DPP-4 による分解に抵抗性を示し、分子量の増加により吸収速度及び腎クリアランスが低下することで作用が持続する^{29),30)}。本剤は膵β細胞の GLP-1 受容体に結合し、細胞内 cAMP 濃度を上昇させ、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を亢進する³⁰⁾。</p> <p>18.2 血糖降下作用 2 型糖尿病患者に本剤 0.3 注)、1.0 注)、3.0 注)及び 6.0mg 注)を単回皮下投与したとき、いずれの用量においてもプラセボ群に対して投与 3 日目の空腹時及び食後血糖値が</p>

改訂前	改訂後
<p>統計学的に有意に低下した²⁹⁾。 また、2型糖尿病患者に本剤 0.75mg を週 1 回皮下投与したとき、投与 26 週時の 7 ポイント自己測定血糖値(毎食前及び食後 2 時間並びに就寝前)がすべてのポイントでベースラインから低下し、その低下は投与間隔である 7 日間持続した⁶⁾。</p> <p>18.3 グルコース応答性インスリン分泌作用 (省略)ラット及びカニクイザルを用いた in vivo グルコース負荷試験において、本剤はグルコース濃度に依存的なインスリン分泌作用を示した²⁸⁾。 2型糖尿病患者に本剤 1.5mg^{注)}を単回皮下投与したとき、グルコース急速投与によりインスリンの第 1 相分泌(グルコース投与直後から 10 分後)及び第 2 相分泌(グルコース投与 10 分後から 180 分後)における血中インスリン濃度 AUC は、プラセボ投与時に対して増加した³⁰⁾(外国人データ)。</p> <p>18.4 グルカゴン分泌抑制作用 2型糖尿病患者に本剤 0.75mg を週 1 回皮下投与したとき、投与 26 週時の空腹時血中グルカゴン濃度及び食事負荷後の血中グルカゴン濃度の AUC(食後 0~3 時間)は、ベースラインから低下した³¹⁾(外国人データ)。</p> <p>18.5 胃内容排出遅延作用 (省略)胃内容排出に対する影響(t₅₀)は、初回投与後が最も大きく、本剤の 2、3 及び 4 回目投与の 2 日後では初回投与に対してそれぞれ 88%、87%及び 84%に短縮した¹⁶⁾(外国人データ)。<u>[アセトアミノフェンによる評価は 16.7 参照]</u> 注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75mg を週に 1 回、皮下注射する。」である。</p>	<p>統計学的に有意に低下した³¹⁾。 また、2型糖尿病患者に本剤 0.75mg を週 1 回皮下投与したとき、投与 26 週時の 7 ポイント自己測定血糖値(毎食前及び食後 2 時間並びに就寝前)がすべてのポイントでベースラインから低下し、その低下は投与間隔である 7 日間持続した⁷⁾。 <u>注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75mg を週に 1 回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて 1.5mg を週に 1 回投与に増量できる。」である。</u></p> <p>18.3 グルコース応答性インスリン分泌作用 (省略)ラット及びカニクイザルを用いた in vivo グルコース負荷試験において、本剤はグルコース濃度に依存的なインスリン分泌作用を示した³⁰⁾。 2型糖尿病患者に本剤 1.5mg を単回皮下投与したとき、グルコース急速投与によりインスリンの第 1 相分泌(グルコース投与直後から 10 分後)及び第 2 相分泌(グルコース投与 10 分後から 180 分後)における血中インスリン濃度 AUC は、プラセボ投与時に対して増加した³²⁾(外国人データ)。</p> <p>18.4 グルカゴン分泌抑制作用 2型糖尿病患者に本剤 0.75mg 及び 1.5mg を週 1 回皮下投与したとき、投与 26 週時の空腹時血中グルカゴン濃度及び食事負荷後の血中グルカゴン濃度の AUC(食後 0~3 時間)は、ベースラインから低下した³³⁾(外国人データ)。</p> <p>18.5 胃内容排出遅延作用 (省略)胃内容排出に対する影響(t₅₀)は、初回投与後が最も大きく、本剤の 2、3 及び 4 回目投与の 2 日後では初回投与に対してそれぞれ 88%、87%及び 84%に短縮した¹⁷⁾(外国人データ)。<u>[アセトアミノフェンによる評価は 16.7 参照]</u></p>
<p>23.主要文献 1)~31) (省略)</p>	<p>23.主要文献 1)~4) (省略) 5) 社内資料:非臨床試験の概括評価 6)~26) (省略) 27) 社内資料:日本人 2 型糖尿病患者における第 III 相実薬対照二重盲検比較試験(GBGQ 試験) 28)~33) (省略)</p>

<改訂内容⑤>

「24. 文献請求先及び問い合わせ先」のリリーメディカルの URL を更新しました。

[_____ :変更箇所]

改訂前	改訂後
24.文献請求先及び問い合わせ先 日本イーライリリー株式会社医薬情報問合せ窓口 〒651-0086 神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号 TEL:0120-360-605(医療関係者向け) www.lillymedical.jp	24.文献請求先及び問い合わせ先 日本イーライリリー株式会社 医薬情報問合せ窓口 〒651-0086 神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号 TEL:0120-360-605(医療関係者向け) medical.lilly.com/jp

本「電子添文改訂のお知らせ」に記載の改訂内容は以下のホームページでもご確認いただけます。

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー 医薬情報問合せ窓口

0120-360-605^{※1} (医療関係者向け)

受付時間 月曜日～金曜日 8:45～17:30^{※2}

※1 通話料は無料です。携帯電話からでもご利用いただけます。
尚、IP電話からはフリーダイヤルをご利用できない場合があります。

※2 祝祭日及び当社休日を除きます。

medical.lilly.com/jp



®:登録商標
TLC-N015(R0)
2024 年 6 月作成

製造販売元

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号