

dulaglutide (genetical recombination) (JAN)
デュラグルチド（遺伝子組換え）
持続性GLP-1受容体作動薬

249

【基本電子添文】 トルリシティ皮下注アテオス2025年3月改訂

【製品】 規制等：[生物] [劇] [処方], [保険通知] 《トルリシティ皮下注0.75mgアテオス 2015.07.03承認》
トルリシティ Trulicity 皮下注アテオス0.75・1.5mg（日本イーライリリー）

【組成】 [注射液（皮下注）]：1キット（0.5mL）中
0.75mg, 1.5mg。pH：6.0～7.0 浸透圧比：約1
チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される

【効能・効果】 2型糖尿病
効能関連注意：本剤の適用は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮する

【用法・用量】 デュラグルチド（遺伝子組換え）として、1回0.75mgを週1回皮下注。なお、患者の状態に応じて1.5mgを週1回投与に増量できる

用法関連注意 ①本剤は週1回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させる ②投与を忘れた場合は、次回投与までの期間が3日間（72時間）以上であれば、気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与する。次回投与までの期間が3日間（72時間）未満であれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与する。なお、週1回投与の曜日を変更する必要がある場合は、前回投与から少なくとも3日間（72時間）以上間隔を空ける

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者 [インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない] ③重症感染症、手術等の緊急の場合 [インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤は適さない]

【重要な基本的注意】 ①本剤はインスリンの代替薬ではない。投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断する。類薬において、インスリン依存状態の患者で、インスリンからGLP-1受容体作動薬に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている ②投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮する ③本剤は持続性製剤であり、中止後も効果が持続する可能性があるため、血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意する（薬物動態①参照） ④使用にあたっては、患者に対し、低血糖症状及びその対処方法について十分説明する（特定背景関連注意①㉔、重大な副作用㉔参照） ⑤低血糖が現れる

ことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意する（重大な副作用㉔参照） ⑥急性膵炎が発現することがあるので、急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）が現れた場合は、中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導する（特定背景関連注意①㉔、重大な副作用㉔参照） ⑦胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、慎重に対応する（特定背景関連注意①㉔、重大な副作用㉔参照） ⑧胆石症、胆嚢炎、胆管炎又は胆汁うっ滞性黄疸が発現するおそれがあるので、腹痛等の腹部症状がみられた場合には、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、適切に対応する（重大な副作用㉔参照） 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現れることがあるので、注意する ⑩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（その他の注意②参照） ⑪自己注射にあたっては、患者に十分な教育訓練を実施後、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。また、器具の安全な廃棄方法について指導を徹底する。添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導する 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 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ㉔重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者：使用経験がなく、胃腸障害の症状が悪化するおそれがある ㉕膵炎の既往歴のある患者（重要な基本的注意⑥⑦、重大な副作用㉔参照） ㉖低血糖を起こすおそれがある次の患者又は状態（重要な基本的注意④、重大な副作用㉔参照） ㉗脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 ㉘栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態 ㉙激しい筋肉運動 ㉚過度のアルコール摂取 ㉛腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者：腸閉塞を起こすおそれがある（重大な副作用㉔参照） ②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。妊娠ラット又はウサギに本剤（ヒトに週1回1.5mgを皮下注時の血漿中曝露量の34又は10倍以上）を投与時、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。妊娠及び授乳期のラットに本剤（ヒトに週1回1.5mgを皮下注時の血漿中曝露量の13倍）を投与時、雌出生児に記憶障害が認められたが、新生児ラットに本剤（ヒトに週1回1.5mgを皮下注時の血漿中曝露量の71倍）を投与時、記憶障害は認められなかった ③授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。乳汁中への移行は不明である ④小児等：小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない ⑤高齢者：患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能が低下していることが多い（薬物動態④㉔参照）

【相互作用】 併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ・ビッグアナイド系薬剤 ・スルホニルウレア剤 ・速効型インスリン分泌促進剤 ・α-グルコシダーゼ阻害剤	低血糖の発現に注意する。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これら	血糖降下作用が増強される

・チアゾリジン系薬剤 ・DPP-4阻害剤 ・インスリン製剤 ・SGLT2阻害剤等 (重大な副作用③参照)	の薬剤と併用する場合、 低血糖のリスクを軽減す るため、これらの薬剤の 減量を検討する	
血糖降下作用が増強され る薬剤 ・β-遮断剤 ・モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤等 (重大な副作用③参照)	血糖値、その他患者の状 態を十分に観察しながら 投与する	血糖降下作用が増強さ れる
血糖降下作用が減弱され る薬剤 ・アドレナリン ・副腎皮質ステロイド ・甲状腺ホルモン等	血糖値、その他患者の状 態を十分に観察しながら 投与する	血糖降下作用が減弱さ れる
クマリン系薬剤 ・ワルファリンカリウム (薬物動態⑤参照)	ワルファリンの t_{max} が 4～5.5時間遅延したとの 報告がある。類薬(エキ セナチド)で出血を伴う INR増加が報告されてい る	本剤の胃内容物排出遅 延作用による

【副作用】 次の副作用が現れることがあるので、観察を十分に
行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行
う

①**重大な副作用** 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)が現れることがある。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
が現れ、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。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(重要な基本的注意④⑤、特定背景関連注
意①③、相互作用、臨床成績①①～①②参照) ②**アナフィラ
キシー、血管浮腫** (いずれも頻度不明)：蕁麻疹、口唇腫脹、
咽・喉頭浮腫、呼吸困難等の異常が認められた場合には中止
し、適切な処置を行う ③**急性肺炎** (0.1%)：嘔吐を伴う持続
的な激しい腹痛等の異常が認められた場合には中止し、適切
な処置を行う。また、肺炎と診断された場合には、再投与し
ない(重要な基本的注意⑥⑦、特定背景関連注意①③参照)
④**腸閉塞** (頻度不明)：高度の便秘、腹部膨満、持続する腹
痛、嘔吐等の異常が認められた場合には中止し、適切な処置
を行う(特定背景関連注意①④参照) ⑤**重度の下痢、嘔吐**
(いずれも頻度不明)：重度の下痢、嘔吐から脱水を続発し、
急性腎障害に至った例も報告されている ⑥**胆嚢炎、胆管
炎、胆汁うっ滞性黄疸** (いずれも頻度不明)：(重要な基本的
注意⑧参照) ⑦**肝機能障害** (頻度不明)

②その他の副作用

副作用 分類	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
循環器			心拍数増加※1	洞性頻脈、 PR間隔延 長/第一度房 室ブロック ※2
消化器	便秘、悪心、 下痢	食欲減退、消 化不良、嘔 吐、腹部不快 感、腹痛、腹 部膨満	胃食道逆流性 疾患、おく び、胃炎	
肝胆道				胆石症

眼			糖尿病網膜症	
注射部位		注射部位反応 (紅斑、炎 症、痒痒感、 腫脹、発疹等)		
過敏症			過敏症反応 (浮腫、蕁 麻疹等)	
その他			疲労	

※1：心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十
分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行う。

※2：房室ブロックを有する患者等に投与する場合には、患者の
状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を
行う

【適用上の注意】 ①薬剤投与前の注意：注入器の破損又は異常
がないこと、薬液が無色澄明で浮遊物がないことを確認する

②薬剤投与時の注意 ①皮下注射は、腹部、大腿部又は上腕部
に行う。同じ部位の中で注射する場合、毎回注射する場所を変
更する ②希釈せずに皮下注する。静注及び筋注しない 【そ
の他の注意】 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) 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1.5mgを皮下注時の血漿中曝露量の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。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
者に対する安全性は確立していない(重要な基本的注意⑩参照)

【取扱い上の注意】 ①凍結を避け、2～8℃で遮光保存する。凍
結した場合は、使用しない ②室温で保存する場合は、14日以
内に使用する。その際には、遮光にて保存し、また30℃を超え
る場所で保存しない 【保存等】 2～8℃保存。有効期間：24ヵ
月 【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

【薬物動態】 (#：承認用法・用量は、0.75mgを週1回、皮
下注。なお、患者の状態に応じて1.5mgを週1回投与に増量でき
る) ①血中濃度 ②日本人2型糖尿病患者に0.75mgを週1回反
復皮下注時、1回目及び5回目投与後の薬物動態を評価。半減期
($t_{1/2}$)は4.5日(108時間)で、投与5回目における AUC_{0-168h}
の累積係数は1.45。薬物動態パラメータを次に示す
(血漿中濃度推移は電子添文参照)

	1回目(24例)	5回目(24例)
AUC_{0-168h} (ng・hr/mL)	5,860 (21)	8,570※3 (21)
C_{max} (ng/mL)	46.3 (22)	67.7 (24)
t_{max} ※1 (hr)	50.33 (45.87-94.67)	48.00 (22.67-96.48)
$t_{1/2}$ ※2 (hr)	108 (71.3-145)	108※3 (71.7-167)
CL/F (L/hr)	0.0764 (22)	0.0875※3 (21)
Vz/F (L)	11.9 (24)	13.6※3 (35)

CL/F：見かけのクリアランス。Vz/F：見かけの分布容積。幾
何平均値(変動係数%)。※1：中央値(範囲)。※2：幾何平均
値(範囲)。※3：23例

③日本人2型糖尿病患者7例に1.5mgを週1回5週間反復皮下注

	1回目 (7例)	5回目 (7例)
AUC _{0-168hr} (ng・hr/mL)	10,900※ ³ (33)	18,000 (31)
C _{max} (ng/mL)	87.8 (39)	152 (40)
t _{max} ※ ¹ (hr)	72.00 (48.00-72.00)	48.00 (48.00-72.00)
t _{1/2} ※ ² (hr)	—	108 (94.3-131)
CL/F (L/hr)	—	0.0834 (31)
V _z /F (L)	—	15.0 (38)

CL/F：見かけのクリアランス。V_z/F：見かけの分布容積。幾何平均値（変動係数％）。※¹：中央値（範囲）。※²：幾何平均値（範囲）。※³：6例

②吸収（外国人データ）：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1.5mgを単回皮下注時、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0.985（0.956, 1.02）。健康成人に0.75mg又は1.5mgを単回皮下注時の絶対的バイオアベイラビリティの推定値は65％及び47％ ③代謝：一般的な蛋白異化経路によってアミノ酸に分解されると推定 ④特定の背景を有する患者 ⑤腎機能障害患者（外国人データ）：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1.5mgを単回皮下注した試験で、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）。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） ⑥肝機能障害患者（外国人データ）：肝機能正常被験者11例、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh分類A）6例、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）6例、高度肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）3例に1.5mgを単回皮下注した試験で、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）。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） ⑦高齢者（外国人データ） ⑧高齢2型糖尿病患者（29例、65～76歳）に0.5[#], 0.75又は1.5mgを週1回6週間反復皮下注した試験を行った。高齢2型糖尿病患者に0.75mgを投与時の薬物動態パラメータを次に示す

	1回目 (11例)	6回目 (11例)
AUC _{0-168hr} (ng・hr/mL)	4,630 (31)	6,730 (32)
C _{max} (ng/mL)	37.7 (33)	51.6 (30)
t _{max} ※ ¹ (hr)	71.7 (12.0-95.2)	48.0 (24.0-72.5)
t _{1/2} ※ ² (hr)	—	131※ ³ (107-189)
CL/F (L/hr)	—	0.111 (32)

	1回目 (11例)	6回目 (11例)
AUC _{0-168hr} (ng・hr/mL)	4,630 (31)	6,730 (32)
C _{max} (ng/mL)	37.7 (33)	51.6 (30)
t _{max} ※1 (hr)	71.7 (12.0-95.2)	48.0 (24.0-72.5)
t _{1/2} ※2 (hr)	—	131※3 (107-189)
CL/F (L/hr)	—	0.111 (32)

CL/F：見かけのクリアランス。V_Z/F：見かけの分布容積。幾何平均値（変動係数%）。※1：中央値（範囲）。※2：幾何平均値（範囲）。※3：9例

④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（特定背景関連注意⑤参照）

⑤薬物相互作用（外国人データ）：本剤とアセトアミノフェン，リシノプリル，メトプロロール，ワルファリン，メトホルミン，ジゴキシン，アトルバスタチン，経口避妊薬及びシタグリブチンを併用した薬物相互作用試験の結果を次表に示す〔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，本剤単回皮下注又は週1回反復皮下注2日後（約48時間後：本剤t_{max}に相当）に評価。アセトアミノフェンは※1参照。シタグリブチンは本剤投与1日後に評価。例数：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-∞}）。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〕

併用薬	本剤投与	AUC比*	C _{max} 比*	t _{max} 差 (hr) *
アセトアミノ フェン 1,000mg ※1 (薬効薬理⑤ 参照)	1回目 (22/22例)	0.88 [0.85, 0.92]	0.64 [0.59, 0.70]	1.00 [0.73, 1.73]
	4回目 (22/21例)	1.05 [1.01, 1.08]	0.94 [0.87, 1.03]	0.02 [-0.50, 0.53]
	4回目2週後 (22/21例)	1.00 [0.96, 1.03]	1.04 [0.96, 1.14]	-0.02 [-0.50, 0.09]

併用薬	本剤投与	AUC比*	C _{max} 比*	t _{max} 差 (hr) *
アセトアミノ フェン 1,000mg ※1 (薬効薬理⑤ 参照)	1回目 (8/8例)	0.89 [0.83, 0.95]	0.50 [0.43, 0.59]	2.15 [1.02, 1.73]
	4回目 (8/6例)	1.13 [1.05, 1.23]	0.96 [0.82, 1.14]	0.97 [0.00, 1.48]
	4回目2週後 (8/6例)	1.05 [0.97, 1.14]	0.97 [0.82, 1.14]	0.49 [-0.03, 1.02]

併用薬	本剤投与	AUC比*	C _{max} 比*	t _{max} 差 (hr)*
リシノブリン 5～40mg	1回目 (23/22例)	1.06 [0.91, 1.24]	0.95 [0.81, 1.12]	-0.50 [-1.00, 0.00]
	4回目 (23/18例)	1.05 [0.89, 1.24]	1.02 [0.86, 1.21]	1.00 [1.00, 1.00]
メトプロロール 100mg	単回 (20/19例)	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 (相互作用参照)	単回			

S-ワルファリン	(28/25例)	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例)	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例)	1.12 [1.02, 1.22]	0.88 [0.80, 0.98]	0.02 [-0.05, 1.03]
	4回目 (12/11例)	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例)	0.96 [0.88, 1.03]	0.78 [0.67, 0.92]	0.50 [0.00, 1.50]
	2回目 (21/20例)	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例)	0.79 [0.75, 0.82]	0.30 [0.25, 0.36]	—
経口避妊薬※2 ノルエルゲストロミン※3 エチニルエスト トラジオール	単回 (19/14例)	0.90 [0.83, 0.98]	0.74 [0.65, 0.85]	2.00 [0.00, 2.00]
	(19/14例)	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例)	1.01 [0.86, 1.17]	0.89 [0.73, 1.08]	0.50 [0.00, 1.02]
	2回目 (28/27例)	0.93 [0.79, 1.09]	0.77 [0.63, 0.94]	0.50 [0.00, 1.00]

※1：アセトアミノフェンの薬物動態は、本剤週1回4週間反復皮下注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）、更に本剤最終投与の2週間後に評価。※2：ノルゲステマト0.25mg（国内未発売）、エチニルエストラジオール0.035mg。※3：ノルゲステマトの活性代謝物

【臨床成績】①有効性及び安全性に関する試験 ①国内第Ⅱ相プラセボ対照二重盲検用量反応試験：食事・運動療法、又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤投与（試験開始前にウォッシュアウト）にて治療中の2型糖尿病患者145例を対象に、本剤0.25[#]、0.5[#]、0.75mg又はプラセボを週1回12週間皮下注 ⑦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[#]群-0.90 ± 0.09%、本剤0.5mg[#]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（ $p < 0.001$, t 検定） ④投与12週時までの副作用発現割合は、本剤0.25mg[#]群3/36例（8.3%）、本剤0.5mg[#]群9/37例（24.3%）、本剤0.75mg群5/35例（14.3%）、プラセボ群2/37例（5.4%）。主な副作用（発現割合5%以上）は、本剤0.5mg[#]群では悪心6/37例（16.2%）、上腹部痛2/37例（5.4%）、本剤0.75mg群では便秘及び悪心が各2/35例（5.7%） ⑤投与12週時までの低血糖（症候性低血糖又は血糖値が70mg/dL以下）は本剤0.5mg[#]群1/37例（2.7%）、本剤0.75mg群2/35例（5.7%）に認められたが、第三者の手助けを必要とする低血糖は認められなかった（重大な副作用①参照）。[#]：承認用法・用量は、0.75mgを週1回、皮下注。なお、患者の状態に応じて1.5mgを週1回投与に増量できる ⑥国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験（実薬対照非盲検比較試験）：食事・運動療法、又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤投与（試験開始前にウ

ォッシュアウト）にて治療中の2型糖尿病患者487例（本剤群：280例、プラセボ群：70例、リラグルチド群：137例）を対象とし、本剤0.75mg又はプラセボを週1回（二重盲検）、又はリラグルチド0.9mgを1日1回（非盲検）26週間皮下注 ⑦主要評価項目のベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、本剤群-1.43 ± 0.05%、プラセボ群0.14 ± 0.10%、群間差-1.57%（95%信頼区間：-1.79%、-1.35%）。またHbA1c変化量のリラグルチド群との群間差は-0.10%（95%信頼区間：-0.27%、0.07%）で、群間差の95%信頼区間の上限が0.4%未満であることから、本剤のリラグルチドに対する非劣性が示された。なお、ベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、本剤群-1.39 ± 0.06%、リラグルチド群-1.19 ± 0.08%、群間差-0.20%（95%信頼区間：-0.39%、-0.01%） ④投与52週時までの副作用発現割合は、本剤群68/280例（24.3%）、リラグルチド群39/137例（28.5%）。主な副作用（発現割合2%以上）は、本剤群では便秘6.1%、悪心4.3%、下痢3.9%、腹部膨満3.2%、腹部不快感3.2%、リラグルチド群では悪心7.3%、便秘5.8%、食欲減退5.8%、腹部膨満5.1%、注射部位痒感3.6%、下痢2.2%、腹部不快感2.2% ⑤投与52週時までの低血糖（症候性低血糖又は血糖値が70mg/dL以下）は、本剤群8/280例（2.9%）、リラグルチド群4/137例（2.9%）に認められたが、第三者の手助けを必要とする低血糖は認められなかった（重大な副作用①参照） ③国内第Ⅲ相実薬対照非盲検比較試験：食事・運動療法に加えスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤の単剤又は両剤で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者361例（本剤群：181例、インスリングルルギン群：180例）を対象に、本剤0.75mgを週1回又はインスリングルルギンを1日1回26週間皮下注 ⑦主要評価項目のベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、本剤群-1.44 ± 0.05%、インスリングルルギン群-0.90 ± 0.05%。HbA1c変化量の群間差は-0.54%（95%信頼区間：-0.67%、-0.41%）で、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 ④投与26週時までの副作用発現割合は、本剤群54/181例（29.8%）、インスリングルルギン群4/180例（2.2%）。主な副作用は、本剤群（発現割合2%以上）では下痢8.3%、悪心7.7%、便秘6.6%、リバーゼ増加3.3%、嘔吐2.8%、食欲低下2.8%、インスリングルルギン群では便秘、糖尿病神経障害、異常感、注射部位内出血、末梢性浮腫が各0.6% ⑤投与26週時までの低血糖（症候性低血糖又は血糖値が70mg/dL以下）は本剤群47/181例（26.0%）、インスリングルルギン群86/180例（47.8%）に認められたが、第三者の手助けを必要とする低血糖は認められなかった ⑤体重のベースラインから26週までの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は本剤群-0.48 ± 0.17kg、インスリングルルギン群0.94 ± 0.17kg（重大な副作用①参照） ④国内第Ⅲ相非盲検併用療法長期投与試験：食事・運動療法に加えて、経口血糖降下薬単剤で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤0.75mgを週1回52週間併用投与。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 ⑦体重は α -グルコシダーゼ阻害剤併用群及びビグアナイド系薬剤併用群で減少、スルホニルウレア剤併用群及び速効型インスリン分泌促進剤併用群で不変、チアゾリジン系薬剤併用群で増加 ④投与52週時までの主な副作用（発現割合

2%以上)は、悪心7.4%、便秘7.1%、下痢6.3%、リパーゼ増加4.8%、食欲減退3.6%、消化不良3.3%、嘔吐3.0%、腹部膨満2.5%、腹部不快感2.0%、注射部位痒感2.0% ⑤投与52週時までの低血糖(症候性低血糖又は血糖値が70mg/dL以下)は、スルホニルウレア剤併用時に増加する傾向が認められたが、第三者の手助けを必要とする低血糖は認められなかった(重大な副作用④参照)

併用薬	HbA1c※1 (%)	体重※1 (kg)	副作用※2 (%)	低血糖※2 (%)
スルホニルウ レア剤 (131 例)	-1.67 ± 0.09	0.10 ± 0.24	44.3	33.6
α-グルコシダ ーゼ阻害剤 (65例)	-1.65 ± 0.11	-1.24 ± 0.42	32.3	6.2
ビグアナイド系 薬剤 (61例)	-1.57 ± 0.11	-0.87 ± 0.40	23.0	3.3
チアゾリジン系 薬剤 (66例)	-1.69 ± 0.13	1.02 ± 0.35	25.8	6.1
速効型インス リン分泌促進 剤 (71例)	-1.65 ± 0.13	0.04 ± 0.26	36.6	9.9

※1: ベースラインから52週までの変化量(平均値 ± 標準誤差)。※2: 52週間の発現割合

⑥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(1.5mg群: 391例, 0.75mg群: 195例)を対象に、1.5mg又は0.75mgを週1回52週間皮下注。前治療がDPP-4阻害剤の場合は投与開始時に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 ⑦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、1.5mg群-1.53 ± 0.04%, 0.75mg群-1.25 ± 0.06%で、群間差は-0.29% (95%信頼区間: -0.43%, -0.14%)であり、1.5mgの0.75mgに対する優越性が示された。また、1.5mg群及び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 ⑧投与52週時までの副作用発現割合は、1.5mg群147/391例(37.6%)、0.75mg群54/195例(27.7%)。主な副作用(発現割合5%以上)とその発現割合は、1.5mg群では便秘10.7%、悪心8.4%、下痢7.7%、腹部不快感6.1%、0.75mg群では便秘8.2% ⑨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(重大な副作用④参照) ⑩製造販売後調査等 国内製造販売後臨床試験(インスリン製剤との併用療法): インスリン製剤(基礎インスリン療法、混合型インスリン療法、又は基礎/食前インスリン療法)にて治療中の2型糖尿病患者159例(本剤群: 120例, プラセボ群: 39例)を対象に、本剤0.75mg又はプラセボを週1回16週間皮下注(二重盲検)、その後本剤0.75mgを週1回36週間皮下注(非盲検) ⑪主要評価項目のベースラインから投与16週時までのHbA1c変化量(最小二乗平均値 ± 標準誤差)は、本剤群-1.45 ± 0.06%, プラセボ群0.06 ± 0.10%, 群間差-1.50% (95%信頼区間: -1.73%, -1.28%)で、本剤のプラセボに対する優越性が示された。なお、ベースラインから投与52週時までの本剤群のHbA1c変化量(最小二乗平均値 ± 標準誤差)は-1.09 ± 0.07% ⑫投与52週時までに本剤群で認めら

れた主な副作用(発現割合5%以上)は、便秘9.2%、食欲減退7.5%、腹部不快感6.7%、悪心5.8%、下痢5.0%、リパーゼ増加5.0% ⑬低血糖(症候性低血糖又は血糖値が70mg/dL以下)は、投与16週時までに、本剤群51/120例(42.5%)、プラセボ群12/39例(30.8%)で認められ、本剤と混合型インスリン療法が併用された1例で第三者の手助けを必要とする低血糖が報告された(重大な副作用④参照) 【薬効薬理】 ①作用機序: 本剤はアミノ酸を置換したヒトGLP-1アナログと改変ヒトIgG4 Fc領域との融合蛋白質で、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。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 ②血糖降下作用: 2型糖尿病患者に0.3[#]、1.0[#]、3.0[#]及び6.0mg[#]を単回皮下注時、いずれの用量でもプラセボ群に対して投与3日目の空腹時及び食後血糖値が統計学的に有意に低下。また、2型糖尿病患者に0.75mgを週1回皮下注時、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。[#]: 承認用法・用量は、0.75mgを週1回、皮下注。なお、患者の状態に応じて1.5mgを週1回投与に増量できる ③グルコース応答性インスリン分泌作用 ④ラットインスリンノーマ細胞株並びにラット及びカニクイザル由来の膵島細胞を用いた*in vitro*インスリン分泌能試験で、本剤はグルコース低濃度条件下ではインスリン分泌作用を示さず、高濃度条件下でインスリン分泌を亢進。また、GLP-1受容体拮抗薬によりこのインスリン分泌亢進作用は阻害。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で、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 ⑤外国人2型糖尿病患者に1.5mgを単回皮下注時、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)での血中インスリン濃度AUCは、プラセボ投与時に対して増加 ⑥グルカゴン分泌抑制作用(外国人データ): 2型糖尿病患者に0.75mg及び1.5mgを週1回皮下注時、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 ⑦胃内容排出遅延作用(外国人データ): 2型糖尿病患者に1.5mgを週1回4週間皮下注したシンチグラフィを用いた試験で、胃内の残留放射能が50%減少するのにかかる時間(t₅₀)が約2時間遅延。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(アセトアミノフェンによる評価は薬物動態⑤参照)

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

【保険通知】 平成27年8月31日保医発第0831第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について トルリシティ皮下注 0.75mgアテオス ①本製剤は、グルカゴン様ペプチド-1受容体

アゴニストであり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること ②本製剤は、針付注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針

加算は算定できないものであること ③本製剤の自己注射を行っている者に対して、血糖自己測定値に基づく指導を行うために血糖自己測定器を使用した場合には、インスリン製剤の自己注射を行っている者に準じて、医科点数表区分番号「C150」血糖自己測定器加算を算定できるものであること