審議結果報告書

平成 30 年 1 月 31 日 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] オゼンピック皮下注 2mg

[一般名] セマグルチド(遺伝子組換え)

[申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

「申請年月日 平成29年2月28日

[審議結果]

平成30年1月26日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

「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。

審查報告書

平成 29 年 11 月 16 日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] オゼンピック皮下注2mg

[一般名] セマグルチド(遺伝子組換え)

「申 請 者〕 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成29年2月28日

[剤形・含量] 1筒 (1.5 mL) 中にセマグルチド (遺伝子組換え) 2.01 mg を含有する注射剤

「申 請 区 分〕 医療用医薬品(1)新有効成分含有医薬品

「本質]

(日 本 名) セマグルチドは、遺伝子組換えヒトグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 類縁体であり、ヒト GLP-1 の 7~37 番目のアミノ酸に相当し、2 番目の Ala 及び 28 番目の Lys は、それぞれ 2-アミノ-2-メチルプロパン酸及び Arg に置換され、1,18-オクタデカン二酸が 1 個の Glu 及び 2 個の 8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸で構成されるリンカーを介して 20 番目の Lys に結合している。セマグルチドは、31 個のアミノ酸残基からなる修飾ペプチドである。

(英名) Semaglutide is a recombinant human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog which corresponds to amino acids 7–37 of human GLP-1, and Ala at position 2 and Lys at position 28 are substituted by 2-amino-2-methylpropanoic acid and Arg, respectively, and Lys residue at position 20 is attached to 1,18-octadecanedioic acid via a linker which consists of a Glu and two 8-amino-3,6-dioxaoctanoic acids. Semaglutide is a modified peptide consisting of 31 amino acid residues.

[構 造]

分子式: C₁₈₇H₂₉₁N₄₅O₅₉

分子量:4113.58

[特記事項] なし

[審查担当部] 新薬審查第一部

「審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の2型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

「効能又は効果]

2型糖尿病

[用法及び用量]

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

[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。

審查報告(1)

平成 29 年 10 月 13 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] オゼンピック皮下注2mg

[一般名] セマグルチド(遺伝子組換え)

[申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成29年2月28日

[剤形・含量] 1筒 (1.5 mL) 中にセマグルチド (遺伝子組換え) 2.01 mg を含有する注射剤

[申請時の効能又は効果] 2型糖尿病

[申請時の用法及び用量]

通常、成人には、セマグルチド(遺伝子組換え)として、週 1 回 0.5 mg を維持用量として皮下注射する。ただし、週 1 回 0.25 mg から開始し、4 週間投与した後、週 1 回 0.5 mg に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週 1 回 0.5 mg を 4 週間以上投与した後には、週 1 回 1.0 mg に増量できる。

[目 次]

1.	起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2.	品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3.	非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4.	非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	.12
5.	毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	.16
6.	生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.	.27
7.	臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	.41
8.	機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	100
۵	家本却生 (1) 作成時における総合証価 1	וחר

「略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、ノボ ノルディスク社(デンマーク)により開発された、GLP-1 アナログであるセマグルチド(遺伝子組換え)を有効成分とする注射剤である。GLP-1 は、小腸の L 細胞から分泌されるインクレチンホルモンであり、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進し、血糖降下作用を有することが知られている。本剤は、ヒト GLP-1 アナログ部分のアミノ酸に結合した長鎖脂肪酸由来の化学構造によってアルブミン結合が促進されること、及びアミノ酸を改変することで、DPP-4 酵素による分解を抑制し、クリアランスを低下させ、持続性を高めた週1回皮下投与用の製剤である。

今般、申請者は2型糖尿病に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。

2017年9月現在、海外において本剤は承認されておらず、2016年12月に米国及び欧州で承認申請を行っている。

なお、本邦においては、GLP-1 受容体作動薬として、エキセナチドの連日投与製剤(1日2回)及び週1回投与製剤、リラグルチドの連日投与製剤(1日1回)、リキシセナチドの連日投与製剤(1日1回)、デュラグルチドの週1回投与製剤が承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

GLP-1 の 9~37 番目に相当するアミノ酸配列について 34 番目のリシンをアルギニンに置換した GLP-1 (9-37) K34R をコードする遺伝子配列と、S.cerevisiae の配列を含む遺伝子配列を融合することで、プレープロ GLP-1 (9-37) K34R 融合タンパク質をコードする遺伝子断片が作製された。この遺伝子断片を発現ベクターに挿入することにより、セマグルチド前駆体の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を S.cerevisiae に導入し、得られた細胞株からセマグルチド前駆体の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB、EPC 及び LEC について、特性解析及び純度試験が ICH Q5B 及び Q5D ガイドラインに 従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、 S.cerevisiae 以外の微生物による汚染は認められなかった。

MCB 及び WCB は-80[°]Cで保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、接種及び細胞増殖、種培養、主培養、清澄化、捕捉()・結晶化、精製()・結晶化、アシル化¹⁾、限外ろ過、結合²⁾、限外ろ過/透析ろ過、精製()・結晶化及び凍結乾燥工程からなる。

重要工程は、種培養、主培養、清澄化、精製 (■■■■)、アシル化、精製 (■■■ 及び ■■)) の工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

¹⁾ GLP-1 の 26 番目に相当するリシンに を導入することにより、アシル化セマグルチド前駆体を製造する TAB

²⁾ GLP-1 の9番目に相当するグルタミン酸に His-Aib ジペプチドを結合することにより、セマグルチドを製造する工程。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程において、生物由来の原料等は使用されていない。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである(それぞれの製法を製法 1、2及び申請製法とする)。製法 1 の原薬を用いて製造された製剤が初期の第 I 相試験及び第 II 相試験に、製法 2 の原薬を用いて製造された製剤が臨床薬理試験及び第 III 相試験に、申請製法の原薬を用いて製造された製剤が第 III 相試験にそれぞれ使用された。

- 製法1から製法2:セマグルチド前駆体の製造方法を選集法から遺伝子組換え法に変更、His-Aibジペプチドの結合工程を導入、精製() 及び) から精製() から精製() 及び) した変更、製造所の変更
- 製法2から申請製法:清澄化工程に遠心分離を導入、アシル化剤 (供給元変更、製造所の変更、製造スケール変更

これらの製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施されている。また、製法1から製法2への変更時には、不純物の毒性試験(「5.7.2.1 不純物の安全性評価」の項を参照)及び生物学的同等性試験も実施されており(「6.1.1 原薬の製造方法が異なる製剤の生物学的同等性試験」の項を参照)、これらの評価から変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている(「2.3 QbD」の項を参照)。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表1に示す特性解析が実施された。

表1 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、アシル化剤結合位置、二次構造、三次構造
物理的化学的性質	分子量、性状、溶解度、pH、等電点、紫外可視吸収スペクトル、吸湿性、 分子変化体(親水性不純物、疎水性不純物、HMWP)
生物学的性質	GLP-1 受容体を介した cAMP の産生亢進

生物学的性質について、ヒトGLP-1 受容体及びルシフェラーゼをコードする発現プラスミドをそれぞれ導入した BHK 細胞を用いた測定系により、本薬が GLP-1 受容体への結合を介してアデニル酸シクラーゼを活性化し、細胞内 cAMP 量を増加させることが確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

2.1.5.3 製造工程由来不純物

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量(MI-HPLC、MI-HPLC MI-HPLC MI

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表2のとおりである。

		原薬の製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態	
巨. 批化只 7	長期保存試験		3	−20±5°C	60 カ月	ポリプロピレン	
区别休1			3	-20±3 C	36 カ月 a)	製スクリューキ	
加速記	- ∕	製法2	3	5±3℃	12 カ月	ャップ b)付き高	
加速記	八岁	申請製法	3	5±3 C	12 刀 月	密度ポリエチレ	
	温度	申請製法	1	$^{\circ}$ C	3 週間	ン製容器	
苛酷試験	光	申請製法	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫 外放射エネルギー200 W・h/m ² 以上		蓋付きのガラス 製容器	

表 2 原薬の主要な安定性試験の概略

a) 60 カ月まで安定性試験継続中、b) 正立保存のため、原薬とスクリューキャップは接触しなかった

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。 苛酷試験(温度)では、 における HMWP の増加及び比活性の低下傾向が認められた。 苛酷試験(光)の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、ポリエチレン製スクリューキャップ付き高密度ポリエチレン製容器を用いて、遮光下、-25~-15℃で保存するとき、60カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、ガラス製カートリッジ (1.5 mL) あたりセマグルチド (遺伝子組換え) 2.01 mg を含有する注射剤である。製剤には、リン酸水素二ナトリウム二水和物、プロピレングリコール、フェノール、塩酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、あらかじめ薬液を充填したカートリッジが専用のペン型注入器に装着されたコンビネーション製品である。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、製剤化(原薬の溶解・薬液調製・無菌ろ過)、充てん、ペン型注入器への組込み、 包装・表示、試験及び保管工程からなる。重要工程は、製剤化及び充てん工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである(それぞれの製法を製法 A、B 及び申請製法とする)。

- 製法 A から製法 B:製剤処方の変更 (原薬から 原薬への変更、含量の変更)、製造所の変更
- 製法 B から申請製法:製造スケール、薬液調製方法及び検査方法の変更

これらの製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施されている。また、製剤処方の変更時には生物学的同等性試験も実施されており(「6.1.1 原薬の製造方法が異なる製剤の生物学的同等性試験」及び「6.1.2 原薬濃度が異なる製剤の生物学的同等性試験及びバイオアベイラビリティ試験」の項を参照)、これらの評価から変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている(「2.3 QbD」の項を参照)。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、pH、確認試験 (HPLC)、純度試験 (HPLC)、 HPLC)、フェノールの含量及び確認試験 (HPLC)、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、注入量精度及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

		なり 表別の	上女は女に圧的歌	/ > TP/LPID	
	製剤の製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 B ^{a)}	3	5±3℃	36 カ月	は見ゴン かご、コカは見
	製法 B ^{b)}	3	3±3C	24 カ月 c)	積層ゴム ヴディスク付属
加速試験	製法 Ba)	3	25±2℃	6カ月	・キャップ及び ■ゴム製プランジャー付
加速武鞅	製法 B ^{b)}	3	25±2 C	6 ル月	■コム製ノフンマー\\ ・ きのガラス製カートリッ
光安定性試験	製法 B ^{b)}	1	総照度 143 万 lu 外放射エネル ³	ix·h 及び総近紫 ドー W·h/m²	ジ

表 3 製剤の主要な安定性試験の概略

- a) 原薬は製法2で製造された、b) 原薬は申請製法で製造された、
- c) 1 ロットは 18 カ月まで実施、36 カ月まで安定性試験継続中、
- d) ゴム(製剤と接触する)と ゴムの2層で構成される

長期保存試験では、含量の低下傾向、 における HMWP の増加傾向、 における親水性不純物、疎水性不純物及び不純物の合計の増加傾向が認められたが、その他の品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、含量の低下、 における HMWP の増加、 における親水性不純物、疎水性不純物及び不純物の合計の増加が認められた。

光安定性試験の結果、カートリッジのみで保存した場合は光に不安定であったが、カートリッジを専用ペン型注入器に組み込んだ場合は曝光から保護された。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器として積層ゴムディスク (ゴム) 付属キャップ 及び ゴム製プランジャー付きのガラス製カートリッジを用い、専用ペン型注入器による遮光下、2~8℃で保存するとき、36カ月とされた。

2.3 ObD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、表 4 に示す CQA の特定等により、品質の管理戦略が構築された。

表 4 特定された CQA 一覧

原薬の COA	親水性不純物、疎水性不純物、HMWP、浸出物、HCP、宿主細胞由来 DNA、残留溶媒、有機酸、塩、無
原来の CQA	機酸及び塩基、セマグルチド含量/生物活性、微生物量、エンドトキシン、性状、乾燥物
	含量、採取容量、注入量精度、親水性不純物、疎水性不純物、HMWP、無菌、エンドトキシン、一次容
製剤の CQA	器及び施栓系からの浸出物、製造物質及び製剤に直接接触する装置からの浸出物、pH、等張性、フェノー
	ル、空気量、性状、工程由来粒子、製品由来粒子

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質はいずれも適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、in vitro でヒト GLP-1 受容体に対する作用、in vivo で正常動物及び 2 型糖尿病モデル動物を用いて血糖降下作用等が検討された。副次的薬理試験として、受容体選択性、体重及び摂餌量、アテローム性動脈硬化に及ぼす作用等が検討された。安全性薬理試験として中枢神経系、心血管系及び呼吸器系等に及ぼす影響が検討された。本薬の開発期間中に、原薬の製造方法が一法から遺伝子組換え法に変更され、一部の非臨床薬理試験では遺伝子組換え原薬が使用された³)。また、薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 In vitro 試験

3.1.1.1 ヒト GLP-1 受容体に対する作用(CTD4.2.1.1-1)

ヒト GLP-1 受容体を発現させた BHK 細胞から得られた細胞膜を用いて、本薬、リラグルチド及び GLP-1 の活性が、cAMP 放出量を指標として検討された。その結果、本薬、リラグルチド及び GLP-1 は 濃度 依 存 的 に cAMP 放出量 を 増 加 さ せ 、 そ の EC_{50} と そ の 95% 信 頼 区間 は そ れ ぞ れ 0.15 [0.10, 0.20] 、0.15 [0.08, 0.23] 及び 0.018 [0.007, 0.029] nmol/L であった。

また、0.005 又は 2%のヒト血清アルブミン存在下で、放射性リガンドの GLP-1 受容体への結合に対する本薬、リラグルチド及び GLP-1 の結合阻害作用が検討された。その結果、 IC_{50} とその 95%信頼区間は、0.005% ヒト血清アルブミン存在下においてそれぞれ 0.95 [0.55, 1.35] 、0.25 [0.19, 0.31] 及び 0.44 [0.33, 0.55] nmol/L、2% ヒト血清アルブミン存在下においてそれぞれ 125 [78, 172]、7.1 [3.6, 10.5] 及び 0.20 [0.16, 0.24] nmol/L であった。

3.1.1.2 灌流ラット膵標本のインスリン分泌に対する作用(CTD4.2.1.1-2)

一晩絶食後の雄性ラット(2 例)から摘出し灌流された膵臓を用いて、約 10 mmol/L のグルコース存在下にて本薬(0.1、0.5、2.0、10、50 及び 200 nmol/L)が低濃度から漸増的に添加され、インスリン分

³⁾遺伝子組換え原薬が使用された非臨床薬理試験は、脳における本薬の局在 (CTD4.2.1.2-4)、視床下部の食欲シグナルに対する作用 (CTD4.2.1.2-5)、LDL 受容体ノックアウトマウスにおけるアテローム性動脈硬化性プラーク形成に対する作用 (CTD4.2.1.2-6)、アポリポプロテイン E ノックアウトマウスにおけるアテローム性動脈硬化性プラーク形成に対する作用 (CTD4.2.1.2-7)であり、それ以外の非臨床薬理試験には 原薬が使用された。

泌に対する作用が検討された。その結果、本薬は濃度依存的にインスリン分泌を増加させ、 EC_{50} はそれぞれ 13 及び 14.5 nmol/L であった。

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 正常ラットにおけるインスリン分泌に対する作用(CTD4.2.1.1-3)

一晩絶食後の雄性ラット(各群 $4\sim8$ 例)に本薬、リラグルチド(各 1、3、10 及び 30 nmol/kg⁴⁾)又は溶媒⁵⁾が単回皮下投与され、その 180 分後に 1 g/kg のグルコース溶液が静脈内投与された。その結果、グルコース負荷 10 分後における血漿中インスリン濃度は本薬群で用量依存的に上昇し、グルコース負荷 60 分後における血糖値は本薬群で用量依存的に低下し、いずれも本薬 30 nmol/kg 群で溶媒群と比較して有意な変化が認められた。一方、リラグルチド群では血漿中インスリン濃度及び血糖値のいずれについても溶媒群と比較して有意な変化は認められなかった。

3.1.2.2 db/db マウスにおける血糖値及び正常マウスの摂餌量に対する作用(CTD4.2.1.1-4)

雄性 db/db マウス $(10\sim12$ 週齢、各群 6 例) に本薬、リラグルチド (4.0.3) (4.00 nmol/kg) 又は溶媒(6.0.3) (4.00 nmol/kg) では溶媒(6.0.3) が単回皮下投与された。その結果、投与 (6.0.4) 時間後の血糖値変化量の (6.0.4) は、本薬群及 びリラグルチド群で 概ね 用量 依存的に 減少 し、(6.0.4) とその (6.0.4) 信頼区間は、本薬群で (6.0.4) に (6.0.4) に

雄性マウス(各群 4 例)に本薬、リラグルチド(各 10 及び 30 nmol/kg)又は溶媒が単回皮下投与された。その結果、投与 24 時間後までの累積摂餌量は、本薬 10 及び 30 nmol/kg 群で溶媒群と比較して有意に減少し、リラグルチド群では溶媒群と比較して有意な変化は認められなかった。

3.1.2.3 db/db マウスにおける HbA1c、血糖値、体重、並びに β 細胞容積及び機能に対する作用 (CTD4.2.1.1-5)

雄性 db/db マウス (9~10 週齢、各群 8~18 例) に本薬 (0.3、1、2、5 及び 15 nmol/kg) 又は溶媒 %が 1日1回 26~28 日間反復皮下投与された。また、本薬 (15 nmol/kg) が 2 日に 1回 26~28 日間反復皮下投与される隔日投与群 (10 例) が設定された。さらに、本薬 15 nmol/kg 群における摂餌量を毎日測定し、次の 24 時間に当該摂餌量と同量の飼料を与える制限給餌群 (10 例) が設定され、溶媒が 1 日 1回 26~28日間反復皮下投与された。その結果、ベースラインからの HbAIc 変化量は、投与 15 日目では本薬 15 nmol/kg 群及び隔日投与群で、投与 22 日目では本薬 0.3、1、2 及び 15 nmol/kg 群並びに隔日投与群で、溶媒群と比較して有意に低下した。制限給餌群では、試験期間を通じて有意な変化は認められなかった。投与 26 日目の投与直前における血糖値は、2 nmol/kg 以上の本薬群で溶媒群と比較して有意に低下し、制限給餌群で本薬 15 nmol/kg 群と比較して有意に高値を示した。試験終了時の血漿中インスリン濃度は、本薬 0.3 及び 1 nmol/kg 群で、溶媒群と比較して有意に上昇した。試験終了時に溶媒群、本薬 1、15 mg/kg 群及び制限給餌群の各 10 例から膵臓が摘出され、β 細胞容積が検討された結果、本薬投

⁴⁾ 試験溶液中の最終濃度に基づく実投与量は、本薬で 0.9、2.6、9.6、32.4 nmol/kg、リラグルチドで 0.6、1.8、6.5 及び 19.5 nmol/kg であった。

⁵⁾ 0.05% Tween 80、145 mmol/L NaCl 含有 50 mmol/L リン酸緩衝液(pH 7.4)

⁶⁾ 0.05% Tween 80 含有 50 mmol/L リン酸緩衝液(pH 8.0)

与による有意な変化は認められなかった。また、試験終了時に溶媒群及び本薬 15 nmol/kg 群の各 4 例から膵臓が摘出され、膵島数及びグルコース誘発インスリン分泌能が検討された結果、膵島数及びグルコース刺激⁷開始後 30~120 分におけるインスリン AUC_{30-120 min} は、本薬 15 nmol/kg 群で溶媒群と比較して有意に増加した。摂餌量については試験期間を通じて本薬投与による有意な影響は認められなかったが、体重は投与 5 日目以降、本薬 2、5 及び 15 nmol/kg 群で溶媒群と比較して有意に減少した。制限給餌群及び本薬 15 nmol/kg の隔日投与群における体重は、試験期間を通じて本薬 15 nmol/kg 群と同程度であった。投与 23 日目における脂肪容積は、2 nmol/kg 以上の本薬群で溶媒群と比較して有意に減少したが、制限給餌群及び本薬 15 nmol/kg の隔日投与群では有意な変化は認められなかった。

3.1.2.4 ミニブタにおけるインスリン分泌に対する作用(CTD4.2.1.1-6)

雄性ミニブタ (6 例) にニコチンアミド (67 mg/kg) 単回静脈内投与後 15 分にストレプトゾシン (125 mg/kg) が単回静脈内投与された。2~4 週間の回復期間後、本薬が隔日反復皮下投与され(初日:0.5 nmol/kg、3 日目:1 nmol/kg、5 日目、7 日目:2 nmol/kg)、投与開始前、最終投与後 1、3 及び7日目に高血糖クランプが実施され、120 分間血糖値が 8 mmol/L に維持された。その結果、グルコース持続静脈内投与開始から 120 分間のグルコース注入量は、本薬の最終投与後 1 及び 3 日目において投与開始前と比較して有意に増加したが、最終投与後 7 日目では有意な変化は認められなかった。グルコース持続静脈内投与開始後 150 分間の血漿中インスリン濃度の AUC_{0-150 min} は、最終投与後 7 日目まで投与開始前と比較して有意に増加した。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 受容体選択性 (CTD4.2.1.2-1 及び 4.2.1.2-2)

ヒトグルカゴン受容体を発現させた BHK 細胞を用い、本薬 (10⁻¹³~10⁻⁶ mol/L) のグルカゴン受容体 に対する活性が、cAMP 放出量を指標として検討された結果、本薬のグルカゴン受容体に対する影響は 認められなかった。また、放射性リガンドを用いて、本薬 (10 μmol/L) の各種受容体への結合親和性が 検討された結果、検討した 68 種類の受容体のうち、50%を超える阻害作用は認められなかった。

3.2.2 体重及び摂餌量等に対する作用

3.2.2.1 食事誘発性肥満ラットにおける体重、脂肪容積及び摂餌量等に対する作用(CTD4.2.1.2-3)

雌性ラット(各群 13~14 例)に標準飼料及びチョコレートを 9 カ月間摂餌させた後、本薬(0.3 及び 1 nmol/kg)又は溶媒®が 1 日 1 回 78~79 日間反復皮下投与された。また、雌性ラット(5 例)に標準飼料を 9 カ月間摂餌させた後、溶媒が 1 日 1 回 78~79 日間皮下投与された。その結果、投与 77 日目の体重、チョコレート摂餌量及びベースラインからの脂肪容積の変化率は、いずれも本薬群で溶媒群と比較して有意に減少したが、標準飼料摂餌量について有意な変化は認められなかった。また、投与 78~79 日目に血中のグルコース、インスリン、グルカゴン、TG、遊離脂肪酸、HDL-C、総コレステロール、レプチン及びアディポネクチン濃度が測定された結果、総コレステロール、遊離脂肪酸及びレプチン濃度が本薬 1 nmol/kg 群で溶媒群と比較して有意に低下した。

⁷⁾ 単離膵島はグルコース濃度が 3 mmol/L の Krebs Ringer 溶液で 40 分間、その後 10 mmol/L の Krebs Ringer 溶液で 40 分間、最後に 3 mmol/L の Krebs Ringer 溶液で 40 分間灌流された。

⁸⁾ リン酸生理食塩液

3.2.2.2 脳における本薬の局在(CTD4.2.1.2-4)

雄性マウス (8 例) に蛍光標識した本薬 (120 nmol/kg) が単回皮下投与、又は雄性マウス (5 例) に蛍光標識した本薬 (1、2、3 及び 4 日目でそれぞれ 30、60、120 及び 120 nmol/kg を 1 日 2 回) が 4 日間反復皮下投与され、摘出後の脳切片における本薬の局在を評価した結果、血液脳関門が存在しない脳室周囲器官 (視床下部の ARC に近接した正中隆起、脳幹の最後野、脳弓下器官、終盤血管器官) の他、血液脳関門で保護された中隔核及び孤束核において蛍光が検出された。また、GLP-1 受容体欠損マウス (2 例) に蛍光標識した本薬が単回皮下投与された結果、脳領域の大部分で蛍光は検出されなかった。

雄性ラット(各群 1~2 例)に蛍光標識した本薬 120 nmol/kg 又は溶媒⁹が単回静脈内投与され、摘出後の脳切片をHoechst核染色及びCARTにより染色し、本薬と神経ペプチドとの共局在を評価した結果、 視床下部 ARC において本薬と CART 陽性神経との共局在が確認された。

さらに、POMC 陽性神経に増強緑色蛍光タンパク質を発現する雄性マウス(8 例)及び NPY 陽性神経にヒト化 Renilla 緑色蛍光タンパク質を発現する雄性マウス(4 例)から視床下部 ARC を含む冠状切片を作製し、電気生理学的測定により本薬 100 nmol/L で刺激後の食欲抑制性 POMC/CART 及び食欲促進性 NPY/AgRP 神経の活性化を評価した。その結果、本薬は POMC/CART 神経を活性化し、NPY/AgRP 神経を阻害することが示された。

3.2.2.3 視床下部の食欲シグナルに対する作用(CTD4.2.1.2-5)

雄性 DIO マウス(20 週齢、各群 12 例)に本薬 0.15 mg/kg 又は溶媒¹⁰⁾が 1 日 1 回 18 日間反復皮下投与された¹¹⁾。また、本薬群における体重に対応するよう摂餌量を調整する制限給餌群(12 例)が設定され、溶媒が 1 日 1 回 18 日間反復皮下投与された。その結果、体重は試験期間を通じて本薬群で溶媒群と比較して有意に減少し、摂餌量は主に投与初期に本薬群で溶媒群と比較して減少する傾向が認められた。また、試験終了時の LCM 法により単離した ARC 及び PVN における食欲抑制性 POMC/CART 神経、食欲促進性 NPY/AgRP 神経の mRNA 発現量が検討された結果、本薬群で ARC における CART mRNA 発現量が溶媒群と比較して有意に増加したが、その他の mRNA 発現量に有意な変化は認められなかった。体重調節群では、ARC における AgRP 及び NPY mRNA 発現量が溶媒群及び本薬群と比較して有意に増加したが、その他の mRNA 発現量に有意な変化は認められなかった。

3.2.2.4 ブタにおける摂餌量に対する作用(CTD4.2.1.2-8)

雌性ブタ(各群3例)に本薬1、3及び10 nmol/kg 又は溶媒のが単回皮下投与された。その結果、投与1~4日目の摂餌量は、溶媒群と比較して本薬群で用量依存的に減少する傾向が認められた。

同様に、雌性ブタ(各群 6 例)に本薬(1 日目:10 nmol/kg、3 日目:4.5 nmol/kg、5 日目及び 6 日目:5 nmol/kg)又は溶媒のが隔日反復皮下投与された。その結果、最終投与後 1 及び 2 日目(投与 6 及び 7 日目)の摂餌量は、溶媒群と比較して本薬群で有意に減少したが、最終投与後 6~8 日(投与 11~13 日目)の摂餌量に有意な変化は認められなかった。

3.2.3 アテローム性動脈硬化に及ぼす作用

_

⁹⁾ リン酸生理食塩液 (pH 7.5)

 $^{^{10)}}$ 0.05% Tween 80、70 mmol/L NaCl 含有 50 mmol/L リン酸緩衝液(pH 7.4)

 $^{^{11)}}$ 1日目に $0.05\,\mathrm{mg/kg}$ 、 2 日目に $^{0.10\,\mathrm{mg/kg}}$ 、 3 日目以降に $^{0.15\,\mathrm{mg/kg}}$ をそれぞれ 1 日1回皮下投与する漸増投与。

3.2.3.1 LDL 受容体ノックアウトマウスにおけるアテローム性動脈硬化性プラーク形成に対する作用(CTD4.2.1.2-6)

雄性 LDL 受容体ノックアウトマウス($11\sim13$ 週齢、各群 $10\sim23$ 例)に本薬 4、12 及び 60 μ g/kg 又は溶媒 10 が 1 日 1 回 17 週間反復皮下投与された。その結果、胸部大動脈における総内表面積に対するプラーク病変面積比は、4 μ g/kg 以上の本薬群で溶媒群と比較して有意に減少した。試験終了時における体重は、本薬 60 μ g/kg 群で溶媒群と比較して有意に減少した。血漿中 TG 濃度は、本薬 60 μ g/kg 群で溶媒群と比較して有意に減少したが、血漿中総コレステロール、VLDL、LDL 及び HDL 濃度については、本薬の投与による有意な変化は認められなかった。

3.2.3.2 アポリポプロテイン E ノックアウトマウスにおけるアテローム性動脈硬化性プラーク形成に対する作用 (CTD4.2.1.2-7)

雌性アポリポプロテイン E ノックアウトマウス (9~12 週齢、各群 8~18 例) に本薬 4、12 及び 60 μ g/kg 又は溶媒 10 が 1 日 1 回 13 週間反復皮下投与された。その結果、胸部大動脈における総内表面積に対するプラーク病変面積比は、本薬 4 μ g/kg 以上の群で溶媒群と比較して有意に減少した。また、試験終了時における体重は、本薬 4 μ g/kg 以上の群で溶媒群と比較して有意に減少した。血漿中 TG 濃度は、本薬 4 μ g/kg 群で溶媒群と比較して有意に低下した。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験として、表5に示す試験が提出された。

項目	試験系	評価項目・ 方法等	投与量	投与 経路	所見	CTD
中枢神経系	SD ラット (雄 6 例/群)	Irwin 法 0.001, 0.022, 0.095 mg/kg (0.24, 5.3, 23.1 nmol/kg)		皮下	0.095 mg/kg: つま先歩行、接触に対する反応性低下、受動性、排尿頻度の増加、鼻部の汚れ、嗜眠及び立毛。	4.2.1.3-1
	HEK293 細胞 (4 標本)	hERG 電流	32.1 mg/L (7.8 µmol/L)	in vitro	影響なし。	4.2.1.3-3
心血管系	摘出ウサギプ ルキンエ線維 (4 標本)	活動電位	0.41, 4.1, 33.7 mg/L (0.1, 1 及び 8.2 μmol/L)	in vitro	影響なし。	4.2.1.3-4
	カニクイザル (雄 4 例)	血圧、心拍数、 及び心電図	1 日目: 0.02 mg/kg (4.9 nmol/kg) 3 日目: 0.08 mg/kg (19.4 nmol/kg) 5 日目: 0.47 mg/kg (114.3 nmol/kg)		影響なし。NOAEL は 0.47 mg/kg と 推察された。	4.2.1.3-5
呼吸器系	SD ラット (雄 6 例/群)	分時換気回数、一回換気量、及び分時 換気量	0.005, 0.021, 0.084 mg/kg (1.2, 5.1, 20.4 nmol/kg)	皮下	影響なし。NOAEL は 0.084 mg/kg と推察された。	4.2.1.3-2
腎機能	SD ラット (雄 8 例/群)	尿中 pH、尿量、尿中電解質	0.005, 0.023, 0.089 mg/kg (1.2, 5.6, 21.6 nmol/kg)	皮下	0.023 及び 0.089 mg/kg: 尿量、尿中 ナトリウム、カリウム及びクロラ イド排泄量の増加(投与 0~8 時間 後)及び減少(投与 8~24 時間後)。	4.2.1.3-6

表 5 安全性薬理試験成績の概略

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の構造と持続性の作用機序について

機構は、天然型ヒトGLP-1との構造の違いを踏まえ、本薬の構造と持続性の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の GLP-1 アナログ領域における天然型ヒト GLP-1 (7-37) と のアミノ酸配列の相同性は94%であり、26位のリジンに親水性リンカーを介して長鎖脂肪酸(オクタデ カン二酸)を付加することにより、血清アルブミンとの非共有結合を増強させ、血中からのクリアラン スを低下させると考えられている(J Med Chem 2015; 58: 7370-80)。in vitroのGLP-1 受容体結合試験に おいて、血清アルブミン濃度は天然型ヒト GLP-1 (7-37) の濃度反応曲線に影響しなかったが、本薬及 びリラグルチドの濃度反応曲線が右側にシフトし、アルブミン結合親和性が高いことが示唆され、その 程度はリラグルチドと比較して本薬で大きかった(CTD4.2.1.1-1)。また、8 位のアラニンを 2-アミノイ ソブチル酸に改変することにより、DPP-4 による分解に抵抗性を示すことで、血漿中半減期を延長させ る(J Med Chem 2015; 58: 7370-80、Regulatory Peptides 1999; 85: 9-24)。なお、本薬は天然型 GLP-1(7-37) と同様にヒト GLP-1 受容体に対する結合親和性及び GLP-1 受容体活性化能を有することを確認してい る (CTD4.2.1.1-1)。ヒトにおける本薬の消失半減期は約1週間と長く、海外臨床薬理試験(3684試験) 12) において、プラセボ及び本剤 1.0 mg の投与開始前、最終投与前及び最終投与 1 週間後における空腹時血 糖(幾何平均値(変動係数%)、以下同様)は、プラセボ群でそれぞれ 8.84(26.5%)、8.75(24.9%)及び 8.73 (26.0%) mmol/L、本剤 1.0 mg 群でそれぞれ 8.98 (23.9%)、6.69 (21.3%) 及び 6.69 (18.5%) mmol/L であったこと等から、定常状態ではヒトにおける投与1週間後までの作用の持続性が確認されている。 なお、マウス及びラットにおける本薬の消失半減期は8時間及び11時間と短く、クリアランスに種差が 認められたため、非臨床試験は本薬の投与頻度を増やして実施されている(1 日 2 回等)。以上より、本 薬は天然型 GLP-1 と比較して血中における安定性が増加しており、ヒトにおいて作用の持続性を有する ことが示されている。

機構は、本薬の構造及び持続性の作用機序に関する申請者の説明を了承した。

3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、安全性薬理試験で認められた影響について、以下のように説明している。ラットを用いた Irwin 試験 (CTD4.2.1.3-1) において、本薬 0.095 mg/kg の投与 2 及び 4 時間後に異常歩行、接触時の反応 低下、受動性、鼻部の汚れ、嗜眠及び立毛が観察され、ラットに本薬 0.095 mg/kg を投与したときの Cmax 及び AUC は、日本人 2 型糖尿病患者に対し最大臨床用量 1.0 mg/週を投与したときの曝露量の 1.2 倍及 び 0.9 倍に相当する。活動性の低下及び受動性は、他の GLP-1 受容体作動薬を急速投与したときに認められる既知の影響であり (Int J Obes, 2006; 30: 1332-40、Physiol Behav 2012; 106: 574-8)、中枢に存在する GLP-1 受容体の活性化により、悪心、味覚嫌悪及び摂餌量減少等が認められる (J Neurosci 2000; 20: 1616-21) ことから、ラット Irwin 試験で認められた行動に対する影響は、胃腸の不快感に起因する可能性があると考える。一方、胃腸の不快感の軽減を目的として用量漸増法による投与を行ったラット及びサルの反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-7 及び 4.2.3.2-11) では、日本人 2 型糖尿病患者に対し 1.0 mg/週を投与したときの AUC の約 21 及び 3.6 倍に相当する用量投与時においても活動性の低

_

¹²⁾ BG (メトホルミン塩酸塩) による治療中の外国人 2 型糖尿病患者を対象に、用量漸増法により本剤のプラセボ若しくは本剤を週1回 反復皮下投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検クロスオーバー試験が実施された。本剤の用法・用量は 0.25 mg を週1回4週間投与、5 週目から 0.5 mg を週1回4週間投与、9 週目から 1.0 mg を週1回4週間投与とされた。

下等を示唆する一般状態の変化は認められなかった。第 III 相臨床試験(3623、3624、3625、3626、3627、4092 及び 4091 試験) 併合解析¹³⁾における神経系障害(SOC)に関連する有害事象の発現割合は、対照群で 11.2%(190/1657 例)、本薬 0.5 mg/週群で 12.1%(165/1373 例)、本薬 1.0 mg/週群で 13.1%(233/1777 例)であり、本剤群で頭痛及び浮動性めまいの発現割合が高い傾向が認められたが、ほとんどの有害事象は非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。以上より、ラットにおいて認められた中枢神経系への作用が、ヒトの安全性に関連する可能性は低いと考える。

ラットを用いた腎機能に及ぼす影響を検討する試験(CTD4.2.1.3-6)において、本薬 0.023 mg/kg 以上の投与 0~8 時間後に一過性の尿量及び尿中ナトリウム等の排泄量の増加が観察され、ラットに本薬 0.023 mg/kg を投与したときの Cmax 及び AUC は、日本人 2型糖尿病患者に対し最大臨床用量 1.0 mg/週を投与したときの曝露量の 0.4 倍及び 0.2 倍に相当する。利尿作用及びナトリウム利尿作用は、GLP-1受容体作動薬による既知の影響であり(Am J Physiol Renal Physiol, 2011; 301: F355-63、Am J Physiol Renal Physiol, 2013; 304: F137-44)、腎における GLP-1受容体作動薬の関与を示唆する報告(J Diabetes Complicat, 2015; 29: 670-4、Diabetes Obes Metab, 2016; 18: 581-9等)がある。一方、ラット 26週間反復投与毒性試験(CTD4.2.3.2-7)において、本薬の反復投与時には尿量及び尿中ナトリウム排泄量は対照群と比較してわずかに多かったが、明確な用量反応関係及び腎における病理組織学的変化は認められなかった。また、心血管アウトカム試験である海外第 III 相 CVOT 試験(3744 試験)14において、本薬 1.0 mg/週投与により、腎障害の発現割合がプラセボ群よりも低いことが認められている(急性腎不全に関連する有害事象:プラセボ群 3.5%(58/1644 例)、本剤 0.5 mg/週群 4.0%(33/823 例)、本剤 1.0 mg/週群 2.3%(19/819 例))。以上を踏まえると、ラットにおいて認められた腎機能への影響が、ヒトに対して安全性上の問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。ラットを用いた Irwin 試験で認められた行動に対する影響が、胃腸の不快感によるものと結論づけるだけの根拠は十分ではないが、漸増投与による非臨床毒性試験及び臨床試験成績を踏まえてヒトにおいて大きな問題になる可能性は低いとする申請者の考えは受入れ可能と考える。また、ラットを用いた腎機能に及ぼす影響を検討する試験で認められた腎機能に対する影響について、ヒトにおいて大きな問題となる可能性は低いとの申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬又は本薬の ³H 標識体をラット、ウサギ及びサルに単回皮下又は単回静脈内投与したときの薬物動態が検討された。また、マウス、ラット及びサルを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復投与したときの薬物動態が検討された。本薬の開発期間中に、原薬の製造方法が 温法から遺伝子組換え法に変更され、一部の非臨床薬物動態試験では遺伝子組換え原薬が使用された¹⁵)。

¹³⁾ 国内第 III 相試験 (4091 及び 4092 試験)、国際共同第 III 相試験 (3623、3626 及び 3627 試験)に外国人 2 型糖尿病患者(目標被験者数 798 例)を対象に、エキセナチド週 1 回投与製剤又は本剤 1.0 mg をそれぞれ週 1 回 56 週間皮下投与したときの有効性及び安全性を評価することを目的とした実薬対照非盲検並行群間比較試験である海外 3624 試験、外国人 2 型糖尿病患者(目標被験者数 1047 例)を対象に、インスリン グラルギン 1 日 1 回又は本剤 0.5、1.0 mg を週 1 回 30 週間皮下投与したときの有効性及び安全性を評価することを目的とした実薬対照非盲検並行群間比較試験である海外 3625 試験を加えた計 7 試験の併合解析。

¹⁴⁾ 外国人 2 型糖尿病患者(目標被験者数 3260 例)を対象に、本剤 0.5 及び 1.0 mg を週 1 回 104 週間皮下投与したときの心血管系イベントを評価することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。主な選択基準として、50 歳以上でスクリーニング時に心血管系疾患の臨床的所見若しくは 60 歳以上でスクリーニング時に心血管系疾患の潜在的所見があり、スクリーニング時のHbA1c が 7.0%以上の患者とされた。前治療として、食事・運動療法のみ、経口血糖降下薬 1~2 剤、持効型インスリン、混合型インスリン又はNPHの単独療法、若しくは経口血糖降下薬 1~2 剤とこれらのインスリン製剤との併用療法が行われている患者とされた。

¹⁵⁾ 遺伝子組換え原薬が使用された非臨床薬物動態試験は、授乳ラットを用いた乳汁中排泄試験(CTD4.2.2.5-3)、ラットを用いた in vivo 代謝試験(CTD4.2.2.4-7 及び4.2.2.4-8) であり、それ以外の非臨床薬物動態試験には 原薬が使用された。

血漿中本薬濃度の測定には、ELISA 法、LOCI 法又は LC-MS/MS 法が用いられ、定量下限は ELISA 法 で 0.500、LOCI 法で 1.00、LC-MS/MS 法で 4.86 nmol/L であった。 生体試料中の放射能の測定には液体シ ンチレーションカウンター法又は定量的全身オートラジオグラフィー法が用いられた。抗セマグルチド 抗体は RIA 法、中和抗体は BHK 細胞を用いた中和抗体測定法で測定された。以下に、主な試験の成績 を記述する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD4.2.2.2-1~3)

雌雄ラット、雌性ウサギ及び雌雄サルに本薬又は本薬の 3H 標識体を単回皮下又は単回静脈内投与し たときの本薬又は放射能濃度の薬物動態パラメータは、表6のとおりであった。

	表 6 本楽又は本楽の H 標識体を単回投与したときの本楽又は放射能濃度の楽物動態パフメータ									
動物種	投与経路	用量	性別	例数	C _{max} (nmol/L)	AUC ^{a)} (nmol·h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	BA (%)	
		(mg/kg)			,	,	(11)	(11)	(%)	
ラット	皮下投与	0.3 ^{b)}	雄	3	$322 \pm 16.2^{\circ}$	$15243 \pm 731^{\text{d}}$	8.7 ± 3.1	31 ± 2.1	_	
791	及「奴子	0.3 ^{b)}	雌	3	$327 \pm 33.4^{\circ}$	$14747 \pm 1381^{\text{d}}$	12	30 ± 0.9		
ウサギ	皮下投与	0.007	雌	5	8.84 ± 0.78	652 ± 67.5	24 ± 0.0	30 ± 7.9	-	
	皮下投与	0.02	雄	2	8.49, 13.2	759, 1020	48, 48	47, 53	87	
サル	及下权子	0.02	雌	2	8.07, 12.1	722, 1080	36, 48	50, 50	86	
9 10	静脈内投与	0.01	雄	2		564, 533	_	61, 68	ı	
	胼胝的权子	0.01	雌	2	_	567 543	_	35 46	_	

平均値又は平均値±標準偏差(例数が2例の場合は個々の値)、一:算出せず

 C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC: 血漿中濃度一時間曲線下面積、 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、

BA:バイオアベイラビリティ

a) ラット:AUC_{0-168h}、ウサギ:AUC_{0-216h}、サル:AUC_{0-408h}、b) 本薬の ³H 標識体、c) 単位:nmol equiv/L、d) 単位:nmol equiv h/L

4.1.2 反復投与(CTD4.2.3.2-7、4.2.3.2-11、4.2.3.4.1-1)

雌雄マウス、雌雄ラット及び雌雄サルに本薬を1日1回又は週2回反復皮下投与したときの薬物動態 パラメータは、表7のとおりであった。

			衣 /	平果を区場及下投与したとさの条物動態ハフメータ					
動物種	用量	/5i */-	測定時点	C _{max} (n	mol/L)	AUC ^{a)} (nı	mol·h/L)	t_{max}	(h)
動物性	里 用里	例数	側足时息	雄	雌	雄	雌	雄	雌
	0.1/1/□	2/時点	1日目		79.5		750		8.0
	0.1 mg/kg/ 目	2/时点	105 週目	_	83.8	_	1110	_	4.0
	0.2 /1 / 🗆	2/時点	1 月 目	185	280	2490	3020	4.0	8.0
マウス	0.3 mg/kg/ ∃	2/时点	105 週目	245	225	3080	3090	8.0	8.0
マリハ	1.0 /1 / 🗆	0 mg/kg/目 2/時点	1月目	717	771	7290	6920	2.0	2.0
	1.0 mg/kg/ □		105 週目	1060	703	13900	8970	4.0	4.0
	3.0 mg/kg/日	2/時点	1日目	1720	_	11000	_	2.0	_
		2/时点	105 週目	3450		39500	_	2.0	
	0.03 mg/kg/日	3/時点	1 日目	29.5	17.9	325	115	3.0	3.0
	0.05 Hig/kg/ [3/时点	28 週目	41.1	55.8	815	989	3.0	3.0
ラット	0.13 mg/kg/目 ^{b)}	3/時点	1 日目	132	159	1680	1890	3.0	6.0
791	0.15 mg/kg/ p	3/时尽	28 週目	213	208	4090	3620	12.0	6.0
	0.6 mg/kg/日 ^{c)}	2/1共占	1 日目	423	622	6480	11300	1.5	1.5
		c) 3/時点	28 週目	897	1030	17700	18500	6.0	6.0

表7 木蔥を戸復皮下投与したレきの薬物動能パラメータ

表7 本薬を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ (続き)

	0.01 mg/kg	6	1 日目	13.6 ± 1.22	14.1 ± 2.59	764 ± 65.1	751 ± 97.0	23 ± 14	20 ± 6.2
	(週2回)	U	52 週目	24.9 ± 2.63	29.3 ± 3.05	1380±155	1540 ± 94.1	18 ± 6.6	14±4.9
サル	0.06 mg/kg ^{d)} (週 2 回)	6	1 月 目	83.8 ± 14.3	95.1 ± 5.54	4570±892	5320±400	14±4.9	16±6.2
9 10		O	52 週目	166 ± 14.0	172±28.9	9260±1310	9210 ± 1380	12 ± 0.0	12 ± 0.0
	0.36 mg/kg ^{e)} (週 2 回)	6	1 日目	663 ± 128	720 ± 118	36400±5020	38400±5190	13±5.9	17 ± 7.4
		6	52 週目	1080 ± 190	1150±131	52500±8970	56900±6530	11 ± 1.6	11±3.3

平均値±標準偏差(マウス及びラットでは、各測定時点の平均値から算出)、-:算出せず C_{max}:最高血漿中濃度、AUC:血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max}:最高血漿中濃度到達時間

4.2 分布 (CTD4.2.2.3-2~3、5.3.2.1-1~2)

雄性白色ラット (12 例、3 例/時点) に本薬の ³H 標識体 0.3 mg/kg を単回皮下投与したとき (血中放射能濃度は投与 72 時間後まで測定)、肺、心筋、松果腺、唾液腺及び褐色脂肪で投与 3 時間後、脈絡叢、副腎髄質、ブドウ膜、尿道球腺、小腸粘膜、骨髄、膵臓、副腎皮質、脾臓及び鼻粘膜で投与 6 時間後、腎臓皮質、歯髄、腎臓髄質、大腸粘膜、甲状腺、肝臓、舌、胃粘膜底部、盲腸粘膜、精巣上体、直腸粘膜、眼窩内涙腺、下垂体等で投与 24 時間後に放射能濃度が最高値を示し、投与 72 時間後における放射能濃度は脳、髄膜、脊髄、白色脂肪を除くすべての組織において検出された。血漿中の放射能濃度よりも高い値を示した組織は認められなかった。放射能濃度が最高値を示した時点の血漿中放射能濃度に対する皮膚及びブドウ膜の放射能濃度比は 0.076 及び 0.166 であった。

雄性有色ラット (9 例、1 例/時点) に本薬の ³H 標識体 0.3 mg/kg を単回皮下投与したとき(血中放射能濃度は投与 672 時間後まで測定)、有色皮膚、白色皮膚及びブドウ膜/網膜は投与 24 時間後に放射能濃度が最高値を示し、血漿中放射能濃度に対する各組織の放射能濃度比は 0.223、0.086 及び 0.245 であった。放射能濃度はブドウ膜/網膜では投与 168 時間後、有色皮膚及び白色皮膚では投与 336 時間後以降に検出下限未満であった。

妊娠ラット(妊娠 18 日目、3 例、1 例/時点)に本薬の ³H 標識体 0.3 mg/kg を単回皮下投与し、投与 3、6 及び 24 時間後の母動物と胎児の各組織中放射能濃度を測定した。その結果、各評価時期における胎盤の放射能濃度は母体血漿中放射能濃度の 0.153、0.190 及び 0.207 倍であった。胎児の肝臓における放射能濃度は投与 6 及び 24 時間後に認められ、母体血漿中放射能濃度の 0.008 及び 0.034 倍であった。胎児の皮膚、脳、肺及び心臓における放射能濃度は投与 24 時間後に認められ、それぞれ母体血漿中放射能濃度の 0.026、0.018、0.014 及び 0.011 倍であった。

マウス、ラット、ウサギ及びサルの血漿における本薬(25 及び $50\,\mu g/mL$)の血漿タンパク結合率(平均値、表面プラズモン共鳴測定)は、マウスで 99.54 及び 99.72%、ラットで 99.37 及び 99.81%、ウサギで 99.96 及び 99.93%、サルで 99.86 及び 99.54%であった(ヒトのデータについては、「6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照)。

4.3 代謝 (CTD4.2.2.4-2~4、4.2.2.4-6、4.2.2.4-8)

雌雄マウス(雌雄各 3 例/時点)に本薬の 3 H 標識体 $0.4\,$ mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 $36\,$ 時間後までにおける血漿中放射能濃度の $AUC_{0.36\,h}$ に対する本薬の割合(平均値、以下同様)は、雄及び雌で83.4 及び82.7%であった。血漿中には雌雄共に $11\,$ 種類の代謝物が認められ、その割合は雄及び雌で $0.09\sim4.8\%$ 及び $0.1\sim4.6\%$ であった。

a) マウス:AUC $_{0\cdot 24\,h}$ 、 ラット:AUC $_{0\cdot 24\,h}$ 、サル:AUC $_{0\cdot 72\,h}$

b) 0.03 mg/kg/目を7日間反復皮下投与後に0.13 mg/kg/日を反復皮下投与とされた。

c) $0.03 \, \text{mg/kg/H}$ を $7 \, \text{日間反復皮下投与とされ}$ 、その後、 $0.13 \, \text{mg/kg/H}$ を $7 \, \text{日間反復皮下投与とされ}$ 、さらに $0.6 \, \text{mg/kg/H}$ を反復皮下投与とされた。d) $0.01 \, \text{mg/kg}$ 週 $2 \, \text{回を } 1$ 週間皮下投与後に $0.06 \, \text{mg/kg}$ を反復皮下投与とされた。e) $0.01 \, \text{mg/kg}$ 週 $2 \, \text{回を } 1$ 週間皮下投与とされ、その後、 $0.06 \, \text{mg/kg}$ 週 $2 \, \text{回を } 1$ 週間皮下投与とされ、さらに $0.36 \, \text{mg/kg}$ を反復皮下投与とされた。

雌雄ラット(雌雄各 1 例/時点)に本薬の 3 H 標識体 0.3 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 72 時間 後までにおける血漿中放射能濃度の $AUC_{0-72 \text{ h}}$ に対する本薬の割合は、雄及び雌で 71%及び 67%であった。血漿中には雌雄共に 10 種類の代謝物が認められ、その割合は雌雄共に 1 未満~7%であった。

雌雄ラット(雌雄各 1 例/時点)に本薬の ³H 標識体 0.04 mg/kg/日を単回皮下投与又は 5 日間反復皮下投与したとき、最終測定時間までにおける血漿中放射能濃度の AUC_{last} に対する本薬の割合は、単回投与時の雄及び雌で 87.9 及び 86.8%、5 日間反復投与時で 77.9 及び 82.3%であった。血漿中の代謝物は単回投与時の雄及び雌で 9 及び 12 種類、5 日間反復投与時では雌雄共に 12 種類認められ、その割合は単回投与時の雄及び雌で 0.28~3.12%及び 0.08~2.95%、5 日間反復投与時で 0.09~3.77%及び 0.05~3.86%であった。

雌雄ラット(雌雄各 3 例)に本薬の ³H 標識体 0.3 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与後 120 時間までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率(平均値、以下同様)は、雄及び雌で 31.1 及び 33.9%であり、本薬は雌のみに認められ、その累積排泄率は 0.6%であった。尿中の代謝物は雄及び雌で 4 及び 6 種類認められ、その累積排泄率は雄及び雌で 0.3~2.4%及び 0.8~3.9%であった。投与後 120 時間までの投与放射能に対する糞中の累積排泄率は、雄及び雌で 26.0 及び 24.4%であり、本薬の累積排泄率は 1.4 及び 0.8%であった。糞中の代謝物は雄及び雌で 12 及び 11 種類認められ、その累積排泄率は雄及び雌で 0.7~3.2%及び 0.6~3.2%であった。投与後 72 時間までの投与放射能に対する胆汁中の累積排泄率は、雄及び雌で 43.2 及び 47.6%であり、本薬の累積排泄率は 12.8 及び 14.6%であった。胆汁中の代謝物は雄及び雌で 11 及び 9 種類認められ、その累積排泄率は雄及び雌で 0.4~4.1%及び 0.7~4.5%であった。

雄性サル (3 例) に本薬の 3 H 標識体 $0.03 \, \text{mg/kg}$ を単回皮下投与したとき、投与 $168 \, \text{時間後までにおける血漿中放射能濃度の}$ AUC $_{0.168 \, \text{h}}$ に対する本薬の割合(平均値、以下同様)は 71% であった。血漿中の代謝物は 4 種類認められ、その割合は $0.3\sim17\%$ であった。投与 $216 \, \text{時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率は } 22.2% であり、本薬は認められなかった。尿中の代謝物は <math>8$ 種類認められ、その累積排泄率は $0.1\sim4.9\%$ であった。投与 $216 \, \text{時間後までの投与放射能に対する糞中の累積排泄率は } 10.2\% であり、本薬の累積排泄率は <math>0.6\%$ であった。糞中の代謝物は 13 種類認められ、その累積排泄率は $0.0\sim0.5\%$ であった。

4.4 排泄 (CTD4.2.2.5-1~3)

雌雄ラット(雌雄各 3 例)に本薬の ³H 標識体 0.3 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 168 時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率(平均値、以下同様)は雄及び雌で 35.6 及び 39.0%、糞中の累積排泄率は 32.6 及び 36.3%、投与 24 時間後までの投与放射能に対する呼気中の累積排泄率は 0.15 及び 0.16%であった。

雄性サル (3 例) に本薬の ³H 標識体 0.03 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 336 時間後までの投与 放射能に対する尿中の累積排泄率 (平均値、以下同様) は 30.3%、糞中の累積排泄率は 20.7%であった。

胆管カニュレーションを施した雌雄ラット(雌雄各 3 例)に本薬の ³H 標識体 0.3 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 96 時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率(平均値、以下同様)は雄及び雌で 29.9 及び 36.7%、糞中の累積排泄率は 2.77 及び 2.06%、胆汁中の累積排泄率は 45.7 及び 51.0%であった。

授乳ラット (分娩後8又は9日目、3例/時点) に本薬の 3 H 標識体 $^{0.3}$ mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 6 、12及び 24 時間後の乳汁/母体血漿中放射能濃度比は $^{0.08}$ ~ $^{0.31}$ であった。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬のメラニン含有組織に対する影響について

機構は、雄性有色ラットを用いた分布試験において、有色皮膚における放射能濃度は白色皮膚と比較して高く、皮膚及びブドウ膜/網膜における放射能濃度は雄性白色ラットを用いた分布試験と比較して高い傾向が認められたことを踏まえて、眼及び皮膚等のメラニン含有組織に対する安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。有色ラットを用いた組織分布試験(CTD4.2.2.3-3)において、血漿中放射能濃度に対する有色皮膚の放射能濃度比は白色皮膚の放射能濃度比よりも高い傾向が認められ、また、有色ラットの血漿中放射能濃度に対するブドウ膜/網膜の放射能濃度比は、白色ラットを用いた組織分布試験(CTD4.2.2.3-2)の結果よりも高い傾向が認められた。しかしながら、有色ラットにおける有色皮膚及びブドウ膜/網膜の放射能濃度は、すべての測定時点において血漿中放射能濃度よりも低く、本薬のメラニン含有組織への結合は限定的であることが示唆された。

有色動物であるカニクイザルに本薬 0.36 mg/kg を週 2 回、52 週間反復皮下投与された毒性試験 (CTD4.2.3.2-11) において、眼又は皮膚に関連した病理組織学的な変化は認められず、その他に実施したカニクイザルを用いた反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-8~10) においても眼又は皮膚に関連した病理組織学的な変化は認められなかった。

臨床試験における眼関連の安全性について、第 III 相臨床試験(3623、3624、3625、3626、3627、4092 及び 4091 試験)併合解析 ¹³⁾における眼障害(SOC)に関連する有害事象の発現割合は、対照群で 4.3%(69/1657 例)、本剤 0.5 mg 群で 5.8%(85/1373 例)、本剤 1.0 mg 群で 3.5%(70/1777 例)であり、重篤な有害事象は対照群で 1 例(白内障)、本剤 0.5 mg 群で 2 例(白内障 2 例)、本剤 1.0 mg 群は認められず、本剤群で特定の事象が多く発現する傾向はなかった。また、皮膚関連の安全性について、当該併合解析における皮膚および皮下組織障害(SOC)に関連する有害事象の発現割合は、対照群で 6.6%(110/1657 例)、本剤 0.5 mg 群で 6.2%(87/1373 例)、本剤 1.0 mg 群で 5.3%(97/1777 例)であり、重篤な有害事象は対照群で 1 例(水疱)、本剤 0.5 mg 群で 3 例(皮膚炎、黄色板腫、皮膚潰瘍、各 1 例)、本剤 1.0 mg 群で 1 例(血管浮腫)であり、本剤群で特定の事象が多く発現する傾向はなかった。

以上より、非臨床試験では眼又は皮膚に関連した病理組織学的な変化は認められず、臨床試験では眼障害、皮膚及び皮下組織障害の有害事象の発現割合は、対照群と本剤群で大きな違いは認められず、本剤群で特定の事象が多く発現する傾向は認められなかったことから、現時点では、本薬によりメラニン含有組織に影響を及ぼすような安全性上の懸念は小さいと考える。

機構は、非臨床試験及び臨床試験の結果から、眼組織及び皮膚等のメラニン含有組織における本薬の 安全性について、臨床上重大な問題が生じる可能性は低いとする申請者の回答を了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験(免疫原性評価、不純物の安全性評価、作用機序解明試験等)が実施された。GLP 非適用で実施された一部の試験については、参考資料として提出された。本薬の開発期間中に、

原薬の製造方法が 法から遺伝子組換え法に変更され、一部の毒性試験では遺伝子組換え原薬が使用された¹⁶。

5.1 単回投与毒性試験(CTD4.2.3.1-1~4.2.3.1-4)

雄性 CD-1 マウスに本薬 $12 \, \text{mg/kg}$ 、雌性 CD-1 マウスに本薬 0.1、0.3、0.6、2.4 及び $12 \, \text{mg/kg}$ を単回皮下投与する試験が実施された。その結果、 $12 \, \text{mg/kg}$ 群で体重減少及び摂餌量減少が認められたが、死亡例は認められず、概略の致死量は $12 \, \text{mg/kg}$ 超と判断された。

雄性 SD ラットに本薬 7.5 mg/kg、雌性 SD ラットに本薬 0.1、0.3、0.6、1.2 及び 7.5 mg/kg を単回皮下 投与する試験が実施された。その結果、すべての投与群で円背位、鎮静、立毛、赤色鼻汁及び紅涙並び に摂水量の低下、体重減少を伴う摂餌量の低下が認められたが、死亡例は認められず、概略の致死量は 7.5 mg/kg 超と判断された。

雌雄 CD-1 マウスに本薬 6 及び 9 mg/kg を単回静脈内投与する試験が実施された。その結果、すべての投与群で活動性亢進、振戦、頻呼吸及び体重減少が認められ、9 mg/kg 群で尾の黒斑化、啼鳴、立毛が数例に認められたが、死亡例は認められず、概略の致死量は 9 mg/kg 超と判断された。

雌雄 SD ラットに本薬 3.75 及び 5 mg/kg を単回静脈内投与する試験が実施された。その結果、すべての投与群で活動性低下、振戦、歩行異常、頻呼吸、円背位、軟便、立毛、並びに、性器周囲、鼻口部、顔部若しくは前趾の汚れ等が認められたが、死亡例は認められず、概略の致死量は 5 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、マウスでは最長 13 週間、ラットでは最長 26 週間、カニクイザルでは最長 52 週間の試験が実施された。主な変化として、本薬の薬理作用及びその二次的影響と考えられる変化(すべての動物種:摂餌量及び体重の減少、種々の臓器重量変化、げっ歯類:肝細胞におけるグリコーゲン沈着減少、ラット:十二指腸ブルンナー腺の肥大)が認められた。マウスで認められた甲状腺 C 細胞過形成は、本薬の薬理作用に関連する変化であったが、腫瘍性変化に進展しうる変化であったことから、毒性変化と判断されている。

5.2.1 マウス 13 週間反復皮下投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-3)

雌雄 CD-1 マウスに溶媒¹⁷⁾、本薬 1、3 及び 10 mg/kg を 1 日 1 回、13 週間反復皮下投与した。その結果、投与期間中に 10 mg/kg/日の TK サテライト群の 1 例が死亡、1 mg/kg/日群の雄 2 例(いずれも第 72 日)及び 3 mg/kg/日群の雄 1 例(第 5 日)が死亡又は安楽死処置された。1 mg/kg/日群で認められた 2 例の麻酔死を除き、死因は特定されていないが、他の試験も含めて類似の突然死が認められていないことから、本薬投与との関連性はないものと判断された。本薬群で体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少、血中 TG 濃度の減少傾向、血中カルシトニンの増加、限局性甲状腺 C 細胞の過形成及び鰓後腺管の拡張の発現頻度の増加、3 mg/kg/日以上の群で円背位及び立毛、10 mg/kg/日群で肝重量の減少、肝細胞におけるグリコーゲン沈着減少、小葉中心性肝細胞肥大及び甲状腺 C 細胞集簇の発現頻度の増加が認められた。

¹⁶⁾ 遺伝子組換え原薬が使用された毒性試験は、幼若ラットを用いた 11 週間毒性試験及び 4 週間回復性試験 (CTD4.2.3.5.4-2) 、ラットを用いた 13 週間比較毒性試験 (CTD4.2.3.7.6-2) 、*in vitro* 遺伝毒性試験 (CTD4.2.3.3.1-2 及び 4.2.3.3.1-4) 、ウサギの局所刺激性試験 (CTD4.2.3.6-1) であり、それ以外の毒性試験には 原薬が使用された。

^{17) 1.42} mg/mL リン酸水素ニナトリウム水和物、14.0 mg/mL プロピレングリコール、5.5 mg/mL フェノール(pH7.4)

小葉中心性肝細胞肥大は本薬投与に関連する変化と考えられたが、より長期間投与したマウスがん原性 試験(3 mg/kg/日)では認められなかった。

以上より、1 mg/kg/日群で限局性甲状腺 C 細胞の過形成が認められたことから、無毒性量は 1 mg/kg/日未満と判断されている。

5.2.2 ラット 13 週間反復皮下投与毒性試験及び 4 週間回復性試験(CTD4.2.3.2-6)

雌雄 SD ラットに溶媒 ¹⁷⁾、本薬 0.01、0.1 及び 0.86 mg/kg を 1 日 1 回、13 週間皮下投与した¹⁸⁾。また、各群に回復試験群が設定され、4 週間の休薬による回復性が検討された。本薬群で、体重増加抑制、摂餌量減少、血中 TG の減少、種々の臓器重量変化、血中クレアチニンの減少、血中カリウムの減少、総タンパクの減少、0.86 mg/kg/日群で円背位が認められた。これらの変化は、本薬の薬理作用及びその二次的作用に関連する変化、あるいは、関連する病理組織学的変化を伴わない変化であった。休薬期間終了時においても、雌の血中 TG は軽微な減少が認められたが、変化の程度は小さく、関連する病理組織学的変化も認められなかったことから、摂餌量減少との関連性が推察されている。

以上より、無毒性量は 0.86 mg/kg/日と判断された。

5.2.3 ラット 26 週間反復皮下投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (CTD4.2.3.2-7)

雌雄 SD ラットに溶媒 ¹⁷、本薬 0.03、0.13 及び 0.6 mg/kg を 1 日 1 回、26 週間皮下投与した¹⁹。また、各群に回復試験群が設定され、4 週間の休薬による回復性が検討された。投与期間中に 0.03 mg/kg/日群の 1 例が死亡、休薬期間中に対照群の 1 例が安楽死処置されたが、いずれも自然発生性腫瘍が原因と考えられている。本薬群で痩せた体型、体重増加抑制、摂餌量の減少傾向、ヘモグロビン量及び赤血球数の増加、網状赤血球数の減少、APTT の延長、ヘマトクリット値の増加/増加傾向、ALP 活性値の増加、血中尿素の増加、血中クレアチニンの減少、血中 TG の減少、血中アルブミンの減少、血中総蛋白の減少、血中 α1 グロブリンの減少、尿量の増加、尿蛋白濃度の減少、尿ナトリウム濃度の増加、尿カリウム濃度の減少、種々の臓器における臓器重量の変化、肝細胞におけるグリコーゲン沈着減少、十二指腸ブルンナー腺の肥大の増加等が認められた。これらの変化は、本薬の薬理作用及びその二次的作用に関連する変化、あるいは、関連する病理組織学的変化を伴わない変化であり、休薬期間終了時には、いずれの変化も回復性が認められている。

以上より、無毒性量は 0.6 mg/kg/日と判断された。ラットに無毒性量(0.6 mg/kg/日)を 1 日 1 回、 26 週間投与したときの曝露量($AUC_{tau,ss}$)は 18100 nmol·h/L であり、日本人における最大臨床用量(1.0 mg/g) 担与時の曝露量20の約 21 倍であった。

5.2.4 サル 13 週間反復皮下投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (CTD4.2.3.2-10)

 $^{18)}$ 本試験の2週間前に溶媒群及び0.01 mg/kg 群では溶媒を1日1回2週間、0.1 mg/kg 群では2週間前に溶媒を1日1回1週間投与後に0.01 mg/kgを1日1回1週間、0.86 mg/kg 群では2週間前に0.01 mg/kgを1日1回1週間投与後に0.1 mg/kgを1日1回1週間投与する用量漸増期間が設定された。

¹⁹⁾ 本試験の2週間前に溶媒群では溶媒を1日1回2週間、0.03 mg/kg 群では0.03 mg/kg を1日1回2週間、0.13及び0.6 mg/kg 群では0.03 mg/kgを1日1回1週間投与後に0.13 mg/kgを1日1回1週間投与する用量漸増期間が設定された。

 $^{^{20)}}$ 日本人 2 型糖尿病患者に本剤 1.0 mg を週 1 回投与したときの最大臨床用量 AUC $_{\mathrm{tau,ss}}$ の推定値:5930 $\mathrm{nmol\cdot h/L}$

雌雄カニクイザルに溶媒 ¹⁷⁾、本薬 0.01、0.1 及び 1.0 mg/kg を週 2 回、13 週間皮下投与した²¹⁾。また、各群に回復試験群が設定され、4 週間の休薬による回復性が検討された。投与期間中に、1.0 mg/kg 群の一部の個体で摂餌量の減少及び体重の減少に関連した脱水が継続したため、休薬並びに用量変更 (0.5 mg/kg) が行われた²²⁾。本薬群で血中尿素濃度の減少、血中ナトリウム及び塩素濃度の増加、甲状腺重量の減少、0.1 mg/kg 以上の群で脱水、体重の減少、尿中カリウム濃度の増加、1.0/0.5 mg/kg 群で尿量の減少、心臓重量及び肝臓重量の低値が認められた。休薬期間終了時には、いずれの変化も回復性あるいは回復傾向が認められている。

以上より、 $1.0 \, \text{mg/kg}$ 群で重度の脱水による安楽死処置例が認められたことから、無毒性量は $0.1 \, \text{mg/kg/}$ 日と判断された。

5.2.5 サル 52 週間反復皮下投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (CTD4.2.3.2-11)

雌雄カニクイザルに溶媒 ¹⁷⁾、本薬 0.01、0.06 及び 0.36 mg/kg を週 2 回、52 週間皮下投与した²³⁾。また、各群に回復試験群が設定され、4 週間の休薬による回復性が検討された。本薬群で体重増加抑制、摂餌量の減少、ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度及び赤血球数の減少、血中グルコースの減少、尿中塩素の増加、心臓重量の減少、膵臓重量の減少、胸腺重量の減少、甲状腺/副甲状腺重量の増加、胸腺の小型化、胸腺の皮質退縮・退行、0.06 mg/kg 以上で血中総タンパク質の減少、血中 β グロブリンの減少、尿中ナトリウムの増加、前立腺重量の増加、精巣重量の増加、0.36 mg/kg 群で脱水を示す皮膚のたるみ、活動性低下を示す行動及び円背位、血中コレステロールの増加、A/G 比の増加、洞頻脈を示す二段脈波形及び持続性の左脚ブロック波形が認められた。0.36 mg/kg 群に認められた ECG 波形の異常を除き、これらの変化は本薬の薬理作用及びその二次的作用に関連する変化、用量相関性が認められない変化、関連する病理組織学的変化を伴わない変化若しくは自然発生性の変化と考えられた。休薬期間終了時には、血液パラメータの減少並びに尿中カリウムの増加が認められたが、変化の程度が小さいあるいは病理組織学的変化が認められなかった。

以上より、 $0.36 \,\mathrm{mg/kg}$ 群に ECG 波形の異常が認められたことから、無毒性量は $0.06 \,\mathrm{mg/kg}$ と判断された。サルに無毒性量($0.06 \,\mathrm{mg/kg}$)を週 $2 \,\mathrm{回}$ 、52週間投与したときの曝露量($\mathrm{AUC}_{\mathrm{tau,ss}}$)は $9235 \,\mathrm{nmol \cdot h/L}$ であり、日本人における最大臨床用量($1.0 \,\mathrm{mg/}$ 週)投与時の曝露量 20 の約 $3.6 \,\mathrm{em}$ 6であった。

5.3 遺伝毒性試験(CTD4.2.3.3.1-1~4.2.3.3.1-4、4.2.3.3.2-1)

原薬を用いて、細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験及びラット骨髄を用いた小核試験、並びに遺伝子組換え原薬を用いて、細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いる染色体異常試験が実施された結果、遺伝毒性は認められなかった。

 $^{21)}$ 本試験の 2 週間前に溶媒群及び 0.01 mg/kg 群では溶媒を週 2 回 2 週間、0.1 mg/kg 群では溶媒を週 2 回 1 週間投与後に、0.01 又は 0.03 mg/kg をそれぞれ週 1 回ずつ 1 週間、1.0 mg/kg/日群では 0.01 又は 0.03 mg/kg/日をそれぞれ週に 1 回ずつ 1 週間投与後に、0.1 又は 0.3 mg/kg/日をさらにそれぞれ週に 1 回ずつ 1 週間投与する用量漸増期間が設定された。

 $^{^{22)}}$ 1.0 mg/kg 群の雌 3 例で脱水が継続したため、同群の雌雄全例に対し、第 18 日目から休薬された。本薬投与の影響が認められなかった雌については、第 25 日から 0.5 mg/kg の用量で、投与の影響が認められた雌 3 例については、補水液と電解質サプリメントを与えた上で、第 29 日から 0.5 mg/kg の用量で投与が再開された。その後、雌 2 例で脱水が認められ(第 32 日)、それら 2 例について、再度投与が休止されたが、休薬後も症状の回復が認められず、第 36 日に切迫屠殺された。雄については、第 22 日目から 1.0 mg/kg の用量で投与が再開されたが、その後、雄 1 例で脱水が継続して認められたため、第 32 日に用量が 0.5 mg/kg に変更された。

 $^{^{23)}}$ 本試験の2週間前に溶媒群及び $^{0.01}$ mg/kg 群では溶媒を週2回2週間、 $^{0.06}$ mg/kg 群では溶媒を週2回1週間投与後に、 $^{0.01}$ mg/kg を週2回1週間、 $^{0.36}$ mg/kg 群では $^{0.01}$ mg/kg を週2回1週間投与後に $^{0.06}$ mg/kg を週2回1週間投与する用量漸増期間が設定された。

5.4 がん原性試験

マウス及びラットでがん原性試験が実施され、いずれの試験においても、甲状腺 C 細胞の腫瘍性病変が認められている。甲状腺 C 細胞腫瘍に関しては、他の GLP-1 受容体作動薬におけるげっ歯類のがん原性試験でも報告されている(Endocr 2010; 151: 1473-86)げっ歯類特有の腫瘍であり、ヒトへの外挿性はないものと考察されている。

5.4.1 マウス 104 週間皮下投与がん原性試験(CTD4.2.3.4.1-1)

雌雄 CD-1 マウスに溶媒 17 、 0.1^{24} 、0.3、1.0 及び 3.0^{25} mg/kg を 1 日 1 回、104 週間皮下投与した。本薬群において、甲状腺 C 細胞腺腫及び腺癌の発現頻度の増加が認められた。また、非腫瘍性病変として、甲状腺 C 細胞過形成、十二指腸ブルンナー腺の内腔拡張の発現頻度の増加が認められた。

以上より、非発がん用量は雄では 0.3 mg/kg/日未満、雌では 0.1 mg/kg/日未満と判断された。

雄性マウスに 0.3 mg/kg/日、雌性マウスに 0.1 mg/kg/日を週 1 回投与したときの曝露量($AUC_{tau,ss}$)は、雄で 3085 nmol·h/L 及び雌で 1110 nmol·h/L であり、日本人における最大臨床用量(1.0 mg/週)投与時の曝露量 $^{20)}$ のそれぞれ約 3.7 倍及び約 1.3 倍であった。

5.4.2 ラット 104 週間皮下投与がん原性試験(CTD4.2.3.4.1-2)

雌雄 SD ラットに溶媒 ¹⁷⁾、本薬 0.0025、0.01、0.025 及び 0.1 mg/kg を 1 日 1 回、104 週間皮下投与した ²⁶⁾。本薬投与群で、甲状腺 C 細胞腺腫及び腺癌の発現頻度の増加が認められた。また、非腫瘍性病変として、甲状腺 C 細胞過形成、十二指腸ブルンナー腺の内腔拡張の発現頻度の増加が認められた。

以上より、非発がん用量は 0.0025 mg/kg/日未満と判断された。

ラットに $0.0025 \text{ mg/kg/日を週1回投与したときの血漿中本薬濃度は検出限界(}4.86 \text{ nmol/L)未満であったことから、曝露量(AUC<math>_{tau,ss}$)は算出できなかった。なお、 $0.01 \text{ mg/kg/日を週1回投与したときの曝露量(}AUC_{tau,ss}$)は、 $293 \text{ nmol} \cdot h/L$ であり、日本人における最大臨床用量($1.0 \text{ mg/週)投与時の曝露量}^{20}$ の約 0.3 倍であった。

5.5 生殖発生毒性試験

受胎能及び胚・胎児発生に関する試験(ラット)、胚・胎児発生に関する試験(ウサギ及びカニクイザル)、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(カニクイザル)、幼若動物を用いた毒性試験(ラット)が実施された。なお、胚・胎児発生を評価するための動物種としてミニブタも検討されたが(CTD4.2.3.7.7-1)、忍容性が確認された用量における曝露量がカニクイザルよりも低かったことから、カニクイザルが選択された。

5.5.1 ラット受胎能及び胚・胎児発生に関する試験(CTD4.2.3.5.1-3)

-

²⁴⁾ 雌のみ

²⁵⁾ 雄のみ

 $^{^{26)}}$ 本試験のはじめの 2 週間に 0.025 mg/kg 群では 0.01 mg/kg を 1 日 1 回 1 週間投与後に、0.025 mg/kg を 1 日 1 回 1 週間、0.1 mg/kg 群では 0.01 mg/kg を 1 日 1 回 1 週間投与後に、0.025 mg/kg を 1 日 1 回 1 週間投与する用量漸増期間が設定された。

雌雄 SD ラットに、溶媒 ¹⁷⁾、本薬 0.01、0.03 及び 0.09 mg/kg を 1 日 1 回、雄では交配 4 週間前から雌の解剖時(妊娠 20 日)まで、雌では交配 2 週間前から妊娠 17 日まで、皮下投与した²⁷⁾。雄では、本薬群で体重増加抑制、摂餌量の減少、前立腺の絶対重量の減少、0.03 mg/kg/日以上の群で精巣相対重量の増加が認められたが、受胎能には影響は認められなかった。母動物では、本薬群で体重増加抑制、摂餌量の減少、性周期日数の延長傾向²⁸⁾、黄体数の減少、着床数の減少、生存同腹児数の減少及び同腹児重量の低下が、0.09 mg/kg 群で妊娠子宮重量及び胎盤重量の減少が認められた。SD ラットでは、食餌制限及び体重減少により性周期が延長し、黄体数が減少することが報告されていることから(Birth Defects Res Part B 2005; 74: 431-41)、性周期及び黄体数に及ぼす影響は、本薬の薬理作用による二次的な適応反応と判断された。胚・胎児発生に関して、0.03 mg/kg/日以上の群で、内臓異常(軽微な異常として脳室拡張並びに右鎖骨下動脈起始部の変異を有する胎児/同腹児の発現頻度の増加、重篤な異常として食道後方部大動脈弓、重複大動脈弓若しくは膜様部心室中隔欠損)、0.09 mg/kg/日の群で骨格異常(上顎と頬骨の架橋性骨化/部分癒合、肋軟骨、頸肋との癒合/部分癒合を有する肋骨の部分癒合、及び尾椎の配列異常)を有する胎児/同腹児の発現頻度の増加)が認められた。

以上より、雌雄親動物の繁殖能並びに授受胎能に対する無毒性量は $0.09 \, \text{mg/kg/日}$ 、胚・胎児発生に対する無毒性量は $0.01 \, \text{mg/kg/日}$ と判断された。胚・胎児発生に対する無毒性量投与時の曝露量 $(AUC_{tau,ss})$ は $82.9 \, \text{nmol·h/L}$ であり、日本人における最大臨床用量 $(1.0 \, \text{mg/J})$ 投与時の曝露量 $^{20)}$ の約 0.1 倍であった。

5.5.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験(CTD4.2.3.5.2-3)

妊娠 NZW ウサギに溶媒 $^{17)}$ 、本薬 0.001、0.0025 及び 0.0075 mg/kg を 1 日 1 回、妊娠 $6\sim19$ 日まで皮下 投与した。

母動物への影響として、本薬群で体重増加抑制、体重及び摂餌量及び摂水量の減少、不妊動物の発現(対照群:0例、0.001 mg/kg/日群:2例、0.0025 mg/kg/日群:1例、0.0075 mg/kg/日群:1例)、0.0025 mg/kg/日以上の群で糞量の減少、有意差を伴わない用量相関性のある着床後胚損失率の増加が認められた。不妊動物(4例)では、黄体が認められず、着床も観察されなかったことから、投与との関連性は不明であった。着床後胚損失率の増加については、主として早期吸収胚の増加に伴う同腹児数の減少に起因する変化と考えられている。胚・胎児発生への影響として、本薬群で軽微な骨格異常(頭蓋骨の縫合、裂溝/過剰縫合、胸骨分節中心の追加、胸骨分節の架橋性骨化/部分癒合/癒合、中指骨/指骨の不完全骨化/骨化欠損)の発現頻度の増加、0.0025 mg/kg/日以上の群で前趾彎曲の発現頻度の増加、0.0075 mg/kg/日群で軽微な内臓異常(腎盂拡張)の発現頻度の増加が認められた。ウサギでは食餌制限により妊娠損失及び胎児異常の増加が生じることが報告されている(Birth Defects Res Part B 2005; 74: 424-30、Fund Appl Toxicol 1986; 7: 272-86)ことから、着床後胚損失率の増加並びに軽微な骨格及び内臓異常は摂餌量及び体重に及ぼす顕著な母動物への二次的影響と考えられたが、本薬の胚・胎児発生に及ぼす直接的影響の可能性も否定できないと考えられた。

28) 性周期の評価において、用量反応性は明らかではないが、本薬群で 4/5 日周期又は 5 日周期を有する雌の数がやや増加する傾向が 認められた。

2.1

²⁷⁾ 本試験の2週間前に溶媒群及び0.01 mg/kg 群では溶媒を1日1回2週間、0.03 mg/kg 群では溶媒を1日1回1週間投与後に、0.01 mg/kgを1日1回1週間、0.09 mg/kg 群では0.01 mg/kgを1日1回1週間投与後に、0.03 mg/kgを1日1回1週間投与する用量漸増期間が設定された。

以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 0.0075 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 0.001 mg/kg/日と判断された。胚・胎児発生に対する無毒性量投与時の曝露量(AUC_{tau,ss})は 20.2 nmol・h/L であり、日本人における最大臨床用量 (1.0 mg/週) 投与時の曝露量 ²⁰⁾の約 0.03 倍であった。

5.5.3 カニクイザル胚・胎児発生に関する試験 (CTD4.2.3.5.2-5)

妊娠カニクイザルに溶媒 $^{17)}$ 、本薬 0.015、0.075 及び 0.15 mg/kg を 3 日に 1 回、妊娠 $20\sim50$ 日まで皮下投与した $^{29)}$ 。

母動物への影響として、本薬群で体重減少³0)、0.075 mg/kg 以上の群で痩せた状態、0.15 mg/kg 群で悪液質、脱水又は活動性低下が認められた。胚・胎児発生への影響として、本薬群で外表変異(多巣性うっ血、真皮及び皮下の多巣性出血)並びに手首の捻れ及び硬化、0.075 mg/kg 群で内臓変異(肝臓:肝嚢胞、限局性血管拡張)並びに奇形(脳:右大脳半球奇形を生じる頭蓋骨における血液貯留、腎臓:癒合腎)、0.075 mg/kg 以上の群で骨格奇形(頸胸椎境界部での椎骨と肋骨における第1 腰椎の配列移動)の発現頻度が背景値を上回って認められた。手首の硬化と赤色化の原因は、子宮における胎児の位置によるものと考えられたこと、ペントバルビタールによる安楽死処置により皮膚の赤色化が認められたこと、試験実施時には、皮膚の赤色化は試験施設でこれまで認められていなかったが、試験実施以降、同一試験施設で対照群において皮膚の赤色化が認められたことから、投与との関係はないものと判断されている。

以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 0.15 mg/kg、胚・胎児発生に対する無毒性量は 0.015 mg/kg と判断された。胚・胎児発生に対する無毒性量投与時の曝露量 (AUC_{tau,ss}) は 2000 nmol・h/L であり、日本人における最大臨床用量 (1.0 mg/週) 投与時の曝露量 ²⁰⁾の約 0.8 倍であった。

5.5.4 カニクイザル胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験 (CTD4.2.3.5.3-1)

妊娠カニクイザルに溶媒 $^{17)}$ 、本薬 0.015、0.075 及び 0.15 mg/kg を 3 日に 1 回、妊娠 $20\sim140$ 日まで皮下投与した $^{29)}$ 。

母動物への影響として、本薬群で体重減少、0.075 mg/kg 以上の群で早期妊娠損失率の増加が認められた。出生児への影響として、0.075 mg/kg 以上の群で出生後新生児における死亡の発現頻度の増加が認められたが、溶媒群における新生児の死亡動物の発現頻度が試験実施施設の背景値と比較して非常に低かったこと、出生時に本薬に関連した病変が認められなかったことから、投与に関連した変化ではないと考えられている。また、0.075 mg/kg 以上の群で出生後第1日における体重の低値が認められたが、投与期間終了後以降に、これらの群の母動物又は新生児は溶媒群と比較して体重増加量が高い傾向を示し、出生後第180~182日の時点では、溶媒群との間に差は認められなかった。

 $^{^{29)}}$ 本試験は交配後の 16 日に妊娠が認められた雌に対し、妊娠 16 及び 18 日に溶媒群では溶媒、 $^{0.015}$ mg/kg 群では $^{0.015}$ mg/kg 群では妊娠 16 日に $^{0.015}$ mg/kg、妊娠 18 日に $^{0.075}$ 及び $^{0.15}$ mg/kg 群では妊娠 16 日に $^{0.015}$ mg/kg、妊娠 18 日に $^{0.075}$ mg/kg を単回投与する用量漸増投与が設定された。

³⁰⁾ 摂餌量の低下を伴う(一般状態観察において検出)

5.5.5 幼若ラットを用いた試験(CTD4.2.3.5.4-2)

幼若 SD ラットに溶媒 ¹⁷⁾(自由摂餌群及び制限給餌群)、本薬 0.02(制限給餌群)、0.13(制限給餌 群)及び 0.6 mg/kg(自由摂餌群)を1日1回、生後21から97日まで皮下投与した31)。また、各群に回 復試験群が設定され、4週間の休薬による幼若動物の繁殖能及び回復性が検討された。

本薬群で投与部位における皮膚の痂皮の発現頻度の増加、体重の減少、摂餌量の減少、膣開口の遅延、 亀頭包皮分離完了の遅延が認められ、0.6 mg/kg/日群で亀頭包皮分離開始の遅延が認められた。本薬によ る体重の減少の程度は、自由摂取若しくは制限給餌を行った溶媒群における体重の減少の程度よりも大 きく、制限給餌による影響よりも大きいことが示唆された。類薬であるリラグルチドを投与した肥満ラ ットにおいて、体重減少にエネルギー消費量の相対的な増加との関連が示唆されてい る(Diabetes 2007: 56: 8-15) ことを踏まると、制限給餌以外の要因として、本薬がラットのエネルギー消 費量に影響を及ぼした可能性が考えられたが、詳細は不明である。その他、病理組織学的検査で十二指 腸ブルンナー腺の肥大が認められたが、雌の性周期サイクル、雌雄の発情行動、雌雄の生殖能又は受胎 能、妊娠中期までの雌の妊娠維持能等に本薬投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

以上より、性成熟の到達遅延が認められたが、その後の成長並びに生殖機能には影響は認められなか ったことから、無毒性量は 0.6 mg/kg/日と判断された。

5.6 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性は、マウス、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験、ウサギ及びブタを用いた 局所刺激性試験(CTD4.2.3.6-1、CTD4.2.3.6-2)で評価され、ヒトにおける安全性上の懸念となりうる変 化は認められなかった。

5.7 その他の試験

5.7.1 免疫原性評価

反復投与毒性試験(13週以上)について、抗セマグルチド抗体産生を検討した結果、抗セマグルチド 抗体の影響を受けた動物はわずかであったこと、体重に及ぼす薬理作用が認められていること、TK 測 定により本薬の曝露が確認されていることから、抗セマグルチド抗体産生は毒性試験結果に影響を及ぼ さないものと判断された。

5.7.2 不純物および溶出物の安全性評価

5.7.2.1 不純物の安全性評価

不純物の安全性評価の一環として、雌雄 SD ラットに溶媒¹⁷⁾、製造直後の 原薬0.86 mg/kg 及び強制 劣化32)させた 原薬0.86 mg/kg を1日1回、4週間皮下投与し33)(CTD4.2.3.7.6-1)、その毒性を比較した 結果、不純物による影響は認められなかった。また、雌雄 SD ラットに溶媒17)、 原薬0.48 mg/kg、遺

 $^{^{31)}}$ 生後 21 ~27 日に溶媒群では溶媒、 $^{0.02}$ mg/kg 群では $^{0.02}$ mg/kg を 1 日 1 回、 $^{0.13}$ 及び $^{0.6}$ mg/kg 群では生後 21 ~24 日に $^{0.02}$ mg/kg を1日1回投与後に、生後 25~27 日に 0.13 mg/kg を1日1回投与する用量漸増期間が設定された。なお、制限給餌処置については、 自由摂餌群を3日間先行して投与を実施し、それらの摂餌量データを制限給餌群に反映させた。

^{32) 37℃}で3カ月間の加速条件下で強制劣化させた。

³³⁾ 対照群については溶媒を2週間、 原薬群(製造直後)及び 原薬群(強制劣化)については 0.01 及び 0.1 mg/kg をそれぞれ 1 週間ずつ、皮下投与する2週間の用量漸増期間後、所定の濃度が4週間投与されている。

伝子組換え原薬0.45 mg/kg を1日1回、13週間皮下投与し 34)(CTD4.2.3.7.6-2)、その毒性を比較した 35 結果、不純物による影響は認められなかった。

5.7.2.2 容器施栓系からの溶出物の安全性評価

長期保存後の本剤中に、BHT が検出されたため、ヒトでの最大臨床用量である 1 mg/週投与時の BHT の投与量を基に、PDE に対する安全域を算出した結果、227,000 倍の安全域が確保されている。従って、容器施栓系から溶出し得る BHT は安全性上の懸念を有さないと判断されている。

5.7.3 作用機序解明試験

5.7.3.1 甲状腺 C 細胞腫瘍に関する試験

5.7.3.1.1 ラット甲状腺 C 細胞における GLP-1 受容体の活性化に関する試験(CTD4.2.3.4.3-1)

本薬のラットの甲状腺 C 細胞受容体に対する活性化能を検討するため、内因性 GLP-1、エキセナチド、リラグルチド及び本薬をラット甲状腺 C 細胞培養株 MTC6-23(ラット甲状腺 C 細胞癌から樹立した細胞株)に処理し、その時の cAMP の蓄積を測定することで、甲状腺 C 細胞の GLP-1 受容体活性化能を in vitro で比較した。その結果、すべての GLP-1 受容体作動薬による受容体の最大活性に差異は認められなかった。なお、薬物により力価(GLP-1 受容体の活性化能)に差異が認められ、本薬の受容体活性化能はリラグルチドと同程度であったが、内因性 GLP-1 及びエキセナチドよりも受容体活性化能は低かった。

5.7.3.1.2 げっ歯類における血漿中カルシトニン濃度測定に関する試験

血漿中カルシトニン濃度の増加は甲状腺 C 細胞における GLP-1 受容体の増加のマーカーと考えられていることから、本薬投与によるカルシトニン濃度の増加が甲状腺 C 細胞過形成又は腫瘍性病変が誘発される前段階で生じるか否かを検討するため、マウス及びラットに本薬を投与したときの血漿中カルシトニン濃度が測定された。マウスでは、甲状腺 C 細胞の変化が投与 2 週間後に認められたことから(CTD4.2.3.2-2)、本薬を単回投与したときの血漿中カルシトニン濃度を評価した(CTD4.2.3.4.3-2、4.2.3.4.3-3)。ラットでは、GLP-1 受容体作動薬を投与1カ月後に血漿中カルシトニン濃度が増加することが報告されている(Endocr 2010; 151: 1473-86)ことから、本薬を1日1回6週間皮下反復投与したときの血漿中カルシトニン濃度を評価した(CTD4.2.3.4.3-4)。その結果、マウスでは、甲状腺 C 細胞腫瘍の発現用量である 1mg/kg/日の用量で血漿中カルシトニン濃度の増加が認められた。ラットでは、甲状腺 C 細胞腫瘍の発現用量である 0.1mg/kg 以上の用量において、病理組織学的に甲状腺 C 細胞における変化が認められていない状況下で、血漿中カルシトニン濃度の増加が認められた。

5.7.3.2 胚・胎児毒性に関する検討試験

5.7.3.2.1 ラットを用いた試験

ラット受胎能及び胚・胎児発生に関する試験(CTD4.2.3.5.1-3)で認められた胚・胎児発生毒性の作用機序を明らかにするため、*in vivo* 又は *in vitro*(全胚培養)の試験系を用いて、作用機序解明試験を実施した結果(CTD4.2.3.7.3-1~4.2.3.7.3-15)、反転卵黄嚢胎盤に存在する GLP-1 受容体が本薬投与によって

34) 対照群については溶媒を 2 週間、 原薬群及び遺伝子組換え原薬群については 0.008 及び 0.0075 mg/kg をそれぞれ 1 週間、0.08 及び 0.075 mg/kg をそれぞれ 2 週目に皮下投与する 2 週間の用量漸増期間後、所定の濃度が 13 週間投与されている。

³⁵⁾ 両群ともに 0.6 mg/kg の投与量になるよう計画されていたが、実投与液の含量が両群ともに 20~25%程度低かったため、実測データに基づく投与量が記載されている。なお、両群の間で、投与量に軽微な差が認められたが、用量は近似していること、TK パラメータに差が認められなかったことから、両群の比較は可能と判断されている。

活性化し、反転卵黄嚢細胞における母胎から胚への飲小胞による栄養輸送が阻害されることで、胚・胎児毒性が誘発された可能性が考えられた。

5.7.3.2.2 カニクイザル卵黄嚢を用いた検討試験(CTD4.2.3.7.3-10)

カニクイザル卵黄嚢における GLP-1 受容体の発現を明らかにするため、カニクイザルから単離した器官形成初期 (GD34~42) の卵黄嚢を用いて、免疫組織化学的検査及び *in situ* ハイブリダイゼーション法による局在解析、並びに、RT-PCR 解析を実施した結果、カニクイザルの卵黄嚢に GLP-1 受容体の発現は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 甲状腺 C 細胞腫瘍について

申請者は、マウス及びラットを用いたがん原性試験で認められた甲状腺 C 細胞腺腫/癌の発生頻度増 加に対するヒトにおける安全性について、以下のように説明している。甲状腺 C 細胞腫瘍の発生頻度増 加が、雄性マウスでは 0.3 mg/kg/日(最大臨床用量投与時の曝露量 ²⁰⁾の約 3.7 倍)、雌性マウスで は 0.1 mg/kg/日(最大臨床用量投与時の曝露量 ²⁰⁾の約 1.3 倍)、雌雄ラットでは 0.0025 mg/kg/日(曝露量 は検出限界未満)から認められた。げっ歯類における甲状腺 C 細胞腫瘍の発現率の増加は、他の GLP-1 受容体作動薬のげっ歯類を用いたがん原性試験においても認められている変化である。げっ歯類の甲状 腺 C 細胞には多くの GLP-1 受容体が発現していることから (J Nucl Med 2007: 48: 736-43、 Endocr 2010; 151: 1473-86 等)、甲状腺 C 細胞腫瘍の発現率の増加は GLP-1 受容体の活性化に伴うクラ スエフェクトとしての変化と考えられている(Endocr 2010; 151: 1473-86)。本薬をげっ歯類に投与した とき、甲状腺 C 細胞過形成又は腫瘍性病変が認められる前にカルシトニン濃度が上昇することが確認さ れている(CTD4.2.3.4.3-2、4.2.3.4.3-3、4.2.3.4.3-4)。非げっ歯類では、サルに本薬 0.36 mg/kg を週 2 回(最 大臨床用量投与時の曝露量²⁰⁾の約22倍)、52週間反復皮下投与(CTD4.2.3.2-11)したとき、甲状腺C 細胞に変化は認められず、血漿中カルシトニン濃度の上昇も認められなかった。さらに、本剤の臨床試 験において、本剤投与後のカルシトニン値に臨床的意義のある変化は認められていない。一方、ヒト甲 状腺 C 細胞における GLP-1 受容体の発現に関して、正常な甲状腺、甲状腺 C 細胞過形成、甲状腺乳頭 癌ではその発現は認められなかったが、一部の甲状腺髄様癌においては GLP-1 受容体の発現が認められ ている (Mod Pathol. 2015; 28: 391-402) ため、GLP-1 受容体の発現が認められる甲状腺髄様癌について は、本剤の標的となる可能性が考えられる。しかしながら、本剤の臨床試験では甲状腺髄様癌の発現は 認められていない。また、現在実施中の甲状腺髄様癌レジストリー研究においても持続性 GLP-1 受容体 作動薬と甲状腺髄様癌との関係性は認められていない (FDA EMDAC Background document Victoza (liraglutide) – LEADER Advisory Committee 20 June 2017) 。

以上を踏まえると、げっ歯類で認められた GLP-1 受容体を介した甲状腺 C 細胞腫瘍について、ヒトで生じる可能性は低いものと考える。しかしながら、げっ歯類において本薬に起因する腫瘍が認められていること、ヒトにおいても一部の腫瘍が本剤の標的になる可能性があることを踏まえ、本剤の添付文書に、非臨床試験で認められたこれらの試験の結果等を記載し、また、製造販売後に甲状腺髄様癌に対する情報収集を行う予定である。

機構は、毒性学的観点から以上の説明を了承するが、ヒトにおける安全性については、臨床の項で引き続き検討したいと考える(「7.R.3.9 腫瘍発生との関連性」の項を参照)。

5.R.2 胚・胎児発生毒性について

機構は、胚・胎児発生に関する試験で認められた胚・胎児毒性について、ヒトにおける安全性への影響を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット受胎能及び胚・胎児発生に関する試験(CTD4.2.3.5.1-3)では、0.03 mg/kg/日以上の用量(最大臨床用量投与時の曝露量 ²⁰⁾の約 0.3 倍)で、胚・胎児の死亡、生育遅延、軽微~重度の内臓及び骨格異常を含む胚・胎児毒性が認められた。当該毒性に対する作用機序解明試験(CTD4.2.3.7.3-1~4.2.3.7.3-15)を実施した結果、反転卵黄嚢胎盤がラット胚の栄養供給に必須である胎生 9~13 日の器官形成期に、本薬の胚毒性が誘発されたこと、胎生 11.5 日のラット卵黄嚢組織に GLP-1 受容体が発現すること、ラット卵黄嚢で発現した GLP-1 受容体は cAMP の増加により受容体が活性化すること、当該変化は特異的 GLP-1 受容体拮抗薬(exendin 9-39)を添加することで阻害されること、また、本薬を投与した妊娠ラットの反転卵黄嚢胎盤に本薬が達すること、本薬により卵黄嚢細胞の飲小胞形成不全が誘発されたこと等が明らかとなった。これらの結果から、反転卵黄嚢胎盤に存在する GLP-1 受容体が本薬投与によって活性化し、反転卵黄嚢細胞における母胎から胚への飲小胞による栄養輸送が阻害されることで、胚・胎児毒性が誘発された可能性が考えられた。しかしながら、当該変化について、ラットに胚毒性を誘発するその他の作用機序を完全には否定できないと考える。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験(CTD4.2.3.5.2-3)では、0.0025 mg/kg/日以上の用量(最大臨床用量投与時の曝露量 20)の約 0.3 倍)で早期妊娠損失、軽微な骨格異常及び内臓異常(腎盂の拡張)の発現頻度の増加が認められた。ウサギでは食餌制限により妊娠損失及び胎児異常が誘発されることが知られている(Birth Defects Res Part B 2005; 74: 424-30、Toxicology 1981;22:255-9)。当該試験では、体重及び摂餌量の減少が認められていることから、ウサギで認められた胎児異常は本薬の母動物に対する二次的影響によるものと考えられるが、本薬投与による直接的な影響を否定することはできないと考える。

カニクイザルでは、胚・胎児発生に関する試験(CTD4.2.3.5.2-5)の 0.075 mg/kg 以上の用量(最大臨床用量投与時の曝露量 ²⁰⁾の約 4.1 倍)で外表異常及び骨格異常が認められた。認められた異常の一部(脊椎の配列移動、右大脳半球奇形を生じる頭蓋骨における血液貯留、癒合腎、肝嚢胞)は、試験実施施設においてこれまで認められていない胎児所見であった。なお、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験(CTD4.2.3.5.3-1)では、0.075 mg/kg 以上の用量(最大臨床用量投与時の曝露量 ²⁰⁾の約 2.6 倍)で早期妊娠損失率の増加が認められたが、胚・胎児発生に関する試験(CTD4.2.3.5.2-5)では認められなかった。上述の変化は試験間で整合性がなく、また、サルを用いた生殖毒性試験の背景対照データが限定的であったことから、霊長類の生殖生物学及び毒性学に関する専門家らによる評価が行われ(CTD4.2.3.7.3-17)、外表異常及び骨格異常は催奇形性を示唆する変化ではなく、早期妊娠損失の増加は本薬の母動物に及ぼす胎児毒性に関連した変化と判断されている。

以上より、ヒトの胚に本薬が直接作用する可能性は低いと考えられるが、認められた異常所見とヒトとの関連性を完全に否定することはできないと考えることから、当該結果を情報提供するとともに、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対して、本剤の使用を推奨しないことを注意喚起する予定である。

機構は、生殖発生毒性試験で認められた胚・胎児毒性が最大臨床用量投与時の曝露量²⁰⁾を大きく下回る曝露量で発現していることから、添付文書において適切に情報提供を行う必要があると考える。

5.R.3 膵臓に対する影響について

機構は、反復投与毒性試験で認められた膵臓の変化について、ヒトにおける安全性への影響を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット 13 週間比較試験(CTD4.2.3.7.6-2)では膵外分泌腺におけ る軽微な限局性腺房細胞萎縮及び単核性炎症細胞の発現が低頻度に認められた。本試験と同時期に当該 試験実施施設で行われたラット 13 週間試験(15 試験)の背景データと比較すると、雄ではいずれも背 景データの範囲内であったが、雌では限局性腺房細胞萎縮の発現頻度及び単核性炎症細胞のグレードが 背景データの範囲を逸脱した。しかしながら、膵外分泌腺における限局性腺房細胞萎縮及び単核性炎症 細胞はラットでよく認められる自然発生所見であること(A Color Atlas; 2012: 17-36)、当該試験の膵臓 で認められた所見は、線維化、腺房細胞壊死、腺房細胞空胞化及びアポトーシスの増加、浮腫又は急性 炎症反応(好中球の存在)等の兆候を伴わなかったこと、さらに、がん原性試験を含む他のラットの反 復投与毒性試験において、本薬投与に関連した膵臓の病理組織学的変化が観察されなかったことから、 本薬投与との関連性はなく、膵炎を示唆するものではないと考える。カニクイザルを用いた用量設定試 験(CTD4.2.3.2-8)では、膵外分泌腺におけるびまん性又は限局性の腺房細胞の脱顆粒が認められたが、 膵外分泌腺における腺房細胞の脱顆粒及びチモーゲン顆粒の減少は、摂餌量の減少、絶食、ストレス及 び一般状態の悪化に関連することが知られている (Atlas of Toxicological Pathology; 2014: 77-107、 Toxicologic Pathology; 2013: 313-365)。当該試験では、最大耐量を超えた高用量の本薬が投与されたとき に、一般状態、体重及び摂餌量に著しい影響が認められたことから、腺房細胞の脱顆粒の減少は摂餌量 に及ぼす本薬の二次的作用の影響と考える。また、サルの 52 週間反復皮下投与毒性及び 4 週間回復性試 験(CTD4.2.3.2-11)で認められた膵臓重量の低下は軽微な変化であり、本薬投与との関連性は明らかで ないと考える。なお、本薬について糖尿病モデル動物の膵臓の病理組織学的評価を含めた試験は実施さ れていないが、これまでに実施されている他の GLP-1 受容体作動薬(リラグルチド及びエキセナチド) における糖尿病モデル動物の膵臓に、GLP-1 受容体作動薬投与に関連した変化は認められていない (Am J Physiol Endocrinol Metab 2012; 303: E253–E264)

以上より、本薬の非臨床試験で認められた膵臓における所見は、ヒトの膵臓に対する安全性に懸念となるものではないと考える。なお、臨床試験では、本剤投与により認められたリパーゼ及びアミラーゼの増加は膵炎の発現を示唆するものではないと判断されているが、2型糖尿病患者では、2型糖尿病を有さない場合と比較して、急性膵炎の発症リスクが $2\sim3$ 倍高いと推定されていることから(Diabetes Care 2009; 32: 834-8、Diabetes Obesity & Metabolism 2010; 12: 766-71)、インクレチン関連薬(GLP-1 受容体作動薬又は DPP-4 阻害薬)の使用による急性膵炎の発症リスクは否定できないことを踏まえ、添付文書で急性膵炎について注意喚起する予定である。

機構は、毒性学的観点から以上の説明を了承するが、ヒトにおける安全性については、臨床の項で引き続き検討したいと考える(「7.R.3.3 膵炎、胆嚢に関連する有害事象」の項を参照)。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の主な臨床試験で使用された製剤の内訳は表 8 のとおりであった。本剤の開発過程において、原薬の製造方法が 法 法から遺伝子組換え法に変更された。品質特性に関する同等性/同質性評価の結果、変更前後の原薬、及び変更前後の原薬を用いて製造した製剤の同等性/同質性が確認されている(「2.1.4

製造工程の開発の経緯」及び「2.2.3 製造工程の開発の経緯」の項を参照)。なお、申請製剤は、遺伝子組換え原薬が製剤中に 1.34 mg/mL の濃度で含有される製剤である。

原薬の製法	原薬の濃度	開発の相(試験名)				
原案の表伝	原衆の (長)	国内試験	海外試験(国際共同治験を含む)			
法	1、3、10 mg/mL ^{a)}	_	第1相(1820、3679、3633 ^{b)} 、3616、3819 試験) 第II 相(1821 試験)			
	1.34 mg/mL	_	第 I 相(4010 試験)			
	1、3、10 mg/mL	_	第 I 相(3687 試験)			
遺伝子組換え法	1.34 mg/mL ^{c)}	第 I 相(3634 試験) 第 III 相(4091、4092 試験)	第 I 相 (4010、3789、3652、3651、3817、3818、3635、3684、3685 試験) 第 III 相 (3623 ^{d)} 、3626 ^{d)} 、3627 ^{d)} 、3744、3624、3625 試験)			
該业力1						

表 8 主な臨床試験で使用された製剤

ヒト生体試料中の本薬濃度はLOCI法又はLC-MS/MS法が用いられ、血漿中の本薬濃度の定量下限はLOCI法で0.500、LC-MS/MS法で0.729 nmol/L、尿中の本薬濃度の定量下限はLC-MS/MS法で0.729 nmol/Lであった。生体試料中の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法、代謝物分析にはラジオクロマトグラフィー法が用いられた。ヒト血漿中抗セマグルチド抗体はRIA法、中和抗体はBHK細胞を用いた中和抗体測定法で測定された。

生物薬剤学に関する参考資料として、海外で実施された生物学的同等性試験及びバイオアベイラビリティ試験(3687試験)、生物学的同等性試験(3679及び4010試験)の成績が提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

6.1.1 原薬の製造方法が異なる製剤の生物学的同等性試験 (CTD5.3.1.2-2:4010 試験 < 2012 年 12 月~2013 年 5 月 > 参考資料)

外国人健康成人男女(目標被験者数 24 例)を対象に、製造工程が異なる原薬を用いて製造された製剤の生物学的同等性を比較検討するため、無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、 製剤 (1.34 mg/mL) 0.5 mg 又は遺伝子組換え製剤 (1.34 mg/mL) 0.5 mg を単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は7~11 週間とされた。

無作為に割り付けられ本剤が投与された 28 例全例が安全性解析対象集団及び FAS³⁶とされ、FAS を対象に薬物動態解析を行った。

薬物動態について、製剤に対する遺伝子組換え製剤の血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比(遺伝子組換え製剤/型製剤)とその90%信頼区間は、1.04 [0.99, 1.08] 及び1.04 [1.02, 1.06] であり、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は 製剤投与時で 66.7% (18/27 例)及び 48.1% (13/27 例)、遺伝子組換え製剤投与時で 67.9% (19/28 例)及び 60.7% (17/28 例)であった。 死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。 臨床検査値について、 製剤投与時の 1 例にリパーゼの増加、遺伝子組換え製剤投与時の 1 例に白血球減少症及び好中球減少

^{-:}該当なし

a) 1820、1821 試験では1及び10 mg/mL、3679 試験では1、3 及び10 mg/mL、3633、3819 試験では3 mg/mL、3616 試験では10 mg/mL 濃度の製剤が使用された。

b) 海外居住歴が 5 年以内の日本人被験者を含む第 I 相試験

c) 由語制剂

d) 日本人被験者を含む国際共同治験

³⁶⁾ FAS28 例のうち、1 例は除外基準(スクリーニング時の血中ナトリウム値が基準値未満)に抵触していたが、誤って無作為割付けされ、第1期において遺伝子組換え製剤が投与された。その後、当該被験者は、第2期において製剤が投与されず試験中止となったため、 製剤の投与例数は27 例であった。

症が認められたが、いずれも試験終了時までに正常値に回復した。バイタルサイン及び心電図に臨床的 に意味のある変動は認められなかった。

6.1.2 原薬濃度が異なる製剤の生物学的同等性試験及びバイオアベイラビリティ試験 (CTD5.3.1.2-3:3687試験<2014年9月~2015年1月>参考資料)

外国人健康成人男女(目標被験者数 40 例)を対象に、原薬濃度が異なる遺伝子組換え製剤の生物学的同等性を比較検討するため、並びに絶対的 BA を検討するため、生物学的同等性の検討では無作為化二重盲検 2 期不完備クロスオーバー試験、絶対的 BA の検討では無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、生物学的同等性の検討では 1 mg/mL 製剤、3 mg/mL 製剤又は 10 mg/mL 製剤 0.5 mg を 単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は $7\sim9$ 週間とされた。絶対的 BA の検討では 1 mg/mL 製剤 0.5 mg を 単回皮下投与又は 1 mg/mL 製剤 0.25 mg を 単回静脈内投与とされ、各期の休薬期間は $7\sim9$ 週間とされた。

生物学的同等性の検討では無作為に割り付けられ本剤が投与された 32 例全例が安全性解析対象集団 及び FAS とされ、FAS を対象に薬物動態解析を行った。なお、FAS のうち薬物動態パラメータを算出するために必要な血漿中本薬濃度の推移が得られなかった 2 例を除く 30 例に対して薬物動態解析が行われた。絶対的 BA の検討では無作為割付けされ本剤が投与された 10 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS を対象に薬物動態解析を行った。

生物学的同等性の検討について、3 mg/mL 製剤に対する 1 mg/mL 製剤の血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比(1 mg/mL 製剤/3 mg/mL 製剤)とその 90%信頼区間は、0.91 [0.84, 1.00] 及び 1.02 [0.99, 1.05] 、10 mg/mL 製剤に対する 1 mg/mL 製剤の血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比(1 mg/mL 製剤/10 mg/mL 製剤)とその 90%信頼区間は、0.71 [0.65, 0.78] 及び 0.97 [0.94, 1.01] 、10 mg/mL 製剤に対する 3 mg/mL 製剤の血漿中本薬濃度の C_{max} 及び 0.97 [0.94, 0.97] 、10 mg/mL 製剤に対する 3 mg/mL 製剤の血漿中本薬濃度の 0.970.95 [0.92, 0.970.96] で 0.970.96 [0.92, 0.990] であった。

絶対的 BA の検討について、単回静脈内投与時に対する単回皮下投与時の用量で補正した AUC_{0-inf} の 幾何平均値の比(皮下投与/静脈内投与) とその 95%信頼区間は、0.89 [0.83, 0.94] であった。

安全性について、生物学的同等性の検討では有害事象及び副作用の発現割合は 1 mg/mL 製剤投与時で71.4%(15/21 例)及び61.9%(13/21 例)、3 mg/mL 製剤投与時で83.3%(15/18 例)及び72.2%(13/18 例)、10 mg/mL 製剤投与時で76.2%(16/21 例)及び76.2%(16/21 例)であった。重篤な有害事象は、1 mg/mL 製剤投与時の1 例(腸の軸捻転)に認められ、副作用と判断され、投与中止とされた。死亡例は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。絶対的 BA の検討では有害事象及び副作用の発現割合は、皮下投与時で80.0%(8/10 例)及び60.0%(6/10 例)、静脈内投与時で100%(10/10 例)及び80.0%(8/10 例)であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国内の1試験(3634試験)及び海外の2試験(3633³⁷⁾及び3652試験)の成績が提出された。参考資料として、海外の13試験(1820、3687、4010、3789、3616、3651、3817、3818、3819、3635、3679、3684及び3685試験)の成績及び2型糖尿病患者を対象とした5試験(3623、3626、4091、3624及び3744試験)を含む薬物動態解析の結果が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験成績も提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験(CTD5.3.2.1-1、5.3.2.1-2、5.3.2.2-3~5、5.3.2.3-1、5.3.2.3-2)

ヒトにおける本薬(25 又は 50 μ g/mL)の血漿タンパク結合率(平均値、表面プラズモン共鳴法)は 99.6~99.8%、本薬(50 μ g/mL)のヒト血清アルブミンの結合率は 99.8~100%であった。

ヒト由来中性エンドペプチダーゼと本薬 (5 μmol/L) をインキュベーションした結果、ペプチド断片 及びアミノ酸に段階的に切断された 19 種類の代謝物が特定された。

ヒト肝細胞を用いて、本薬($0.03\sim15~\mu mol/L$)の誘導作用を検討した結果、CYP1A2、2B6 及び 3A4/5 の酵素活性及び mRNA を誘導しなかった。ヒト肝細胞を用いて、本薬($0\sim40~\mu mol/L$)の阻害作用を検討した結果、 IC_{50} は CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 で $5~\mu mol/L$ 超、CYP3A4/5 で $40~\mu mol/L$ 超であった。

P-gp を発現させたヒト結腸癌由来細胞株、乳がん耐性タンパク質を発現させたイヌ腎臓尿細管上皮細胞由来細胞株、OATP1B1 及び 1B3、有機アニオントランスポーター1 及び 3、有機カチオントランスポーター2 を発現させたヒト胎児由来腎臓細胞株を用いて、本薬($0.05\sim10~\mu mol/L$)の各トランスポーターに対する阻害作用を検討した結果、OATP1B1 及び OATP1B3 の IC_{50} は 3.50 及び $2.95~\mu mol/L$ であり、その他の各トランスポーターでは IC_{50} は算出されなかった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験(CTD5.3.3.3-2:3634 試験<2014 年 5 月~10 月>)

日本人及び外国人健康成人男性(目標被験者数 44 例:日本人 22 例、外国人 22 例)を対象に、本剤を 反復皮下投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、プラセボ対照無作為化二 重盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、各ステップにおいて本剤のプラセボ又は本剤を週 1 回皮下投与とされた。ステップ 1 では本剤の開始用量は 0.25~mg とされ、4 週間後に維持用量として 0.5~mg まで増量し 9 週間皮下投与とされた。ステップ 2 では本剤の開始用量は 0.25~mg とされ、4 週間後に 0.5~mg に増量し、さらに 4 週間後に維持用量として 1.0~mg まで増量し 5 週間皮下投与とされた。各ステップの被験者(22~何)のうち、プラセボに 6 例(日本人 3 例、外国人 3 例)、本剤群に 16~何(日本人 8 例、外国人 8 例)が無作為に割り付けられた。

無作為に割り付けられた 44 例(日本人 22 例(プラセボ群 6 例、本剤群 16 例)、外国人 22 例(プラセボ群 6 例、本剤群 16 例))全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS を対象に薬物動態及び薬力学的作用解析を行った。なお、FAS のうち被験者の申し出により治験を中止した 3 例(いずれも本剤群の外国人)を除く 41 例に対して薬力学的作用解析が行われ、このうち本剤が投与された 29 例に対して薬物動態解析が行われた。

³⁷⁾ 海外居住歴が5年以内の日本人被験者を含む第1相試験

薬物動態について、本剤の反復投与後における薬物動態パラメータは、表9のとおりであった。

スター 平用の反復文子及におり 3米の動態バング									
用量	対象	例数	C _{max} (nmol/L)	$\begin{array}{c} AUC_{0\text{-}168h}\\ (nmol \cdot h/L) \end{array}$	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	
0.5 mg	日本人	8 例	25.1 (17.8)	3583 (17.8)	30.0 [12.0, 72.0]	145 (8.0)	0.034 (17.8)	7.11 (12.8)	
0.5 mg	外国人	7例	23.7 (7.5)	3371 (2.4)	36.0 [24.0, 72.0]	159 (9.0)	0.036 (2.4)	8.25 (11.1)	
1.0 mg	日本人	8 例	51.6 (11.1)	7449 (12.2)	36.0 [18.0, 96.0]	163 (10.9)	0.033 (12.2)	7.69 (14.0)	
1.0 mg	外国人	6例	50.6 (17.5)	7490 (17.9)	30.0 [24.0, 72.0]	167 (13.2)	0.032 (17.9)	7.84 (19.6)	
AN (-7 16 /	7/国八		30.0 (17.3)	,	30.0 [24.0, 72.0]	107 (13.2)	0.032 (17.9)	7.84 (19.0	

表 9 本剤の反復投与後における薬物動態パラメータ

幾何平均値(変動係数%)、t_{max}は中央値[範囲]

 C_{max} : 最高血漿中濃度、 AUC_{0-168h} : 投与後 168 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、

 $\mathbf{t}_{1/2}$: 消失半減期、 $\mathbf{CL/F}$: 見かけのクリアランス、 $\mathbf{V}_{\mathbf{z}}/\mathbf{F}$: 見かけの分布容積

薬力学的作用について、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1.0 mg 群におけるベースラインから最終評価時(投与 92 日目)における空腹時血糖変化量(平均値±標準偏差)は、日本人で 9.3 ± 10.2 、 2.7 ± 6.2 及び 0.2 ± 7.9 mg/dL、外国人で 8.4 ± 4.4 、 5.1 ± 7.4 及び -4.5 ± 9.2 mg/dL であり、体重の変化量は日本人で 0.6 ± 1.6 、 -1.7 ± 2.7 及び -5.3 ± 1.7 kg、外国人で 0.9 ± 0.8 、 -2.9 ± 1.5 及び -7.0 ± 2.2 kg であった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、日本人では、プラセボ群 16.7%(1/6 例)及び 16.7%(1/6 例)、本剤 0.5 mg 群 75.0%(6/8 例)及び 50.0%(4/8 例)、本剤 1.0 mg 群 62.5%(5/8 例)及び 62.5%(5/8 例)、本剤 0.5 mg 群 50.0%(4/8 例)及び 37.5%(3/8 例)、本剤 1.0 mg 群 62.5%(5/8 例)及び 37.5%(3/8 例)、本剤 1.0 mg 群 62.5%(5/8 例)及び 62.5%(5/8 例)であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値について、本剤 0.5 mg 投与群の日本人 1 例で CRP の上昇及び γ -GTP の上昇、本剤 1.0 mg 投与群の日本人 1 例で γ -GTP の上昇、プラセボ投与群の外国人 1 例で CRP の上昇が認められたが、いずれも試験終了時までに正常値に回復した。バイタルサイン及び心電図について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.2.2 海外マスバランス試験 (CTD5.3.3.1-2:3789 試験 < 2014 年 2 月~4 月 > 参考資料)

外国人健康成人男性(目標被験者数 7 例)を対象に、本薬の ³H 標識体を単回皮下投与したときの薬物動態を検討するための非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬の ³H 標識体 0.5 mg を単回皮下投与とされた。

総投与例数7例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASを対象に薬物動態解析を行った。

薬物動態について、血漿中本薬濃度の C_{max} (幾何平均値(変動係数%)、以下同様)は 10.9 (18.2) 10.9 18.2) 10.9 18.20 10.90 18.20 10.90 18.20 10.90 18.20 10.90 18.20 10.90 18.20 19.

尿中排泄について、総投与放射能に対する投与後 56 日間の累積尿中放射能排泄率(幾何平均値(変動係数%))は 53.0(8.2)%であった。投与後 42 日間の総投与放射能のうち、本薬及び 21 種類の代謝物の累積尿中放射能排泄率は 3.12%及び 0.96~14.2%であった。

糞中排泄について、総投与放射能に対する投与後 56 日間の累積糞中放射能排泄率(幾何平均値(変動係数%))は 18.6(19.9)%であった。投与後 21 日間の総投与放射能のうち、7 種類の代謝物の累積糞中放射能排泄率は 0.11~1.49%であり、本薬は認められなかった。

 $^{^{38)}}$ $_{6}$ 種類のうち $_{1}$ 種類(P3B)は、本薬のペプチド骨格 $_{19-20}$ 位が切断され、 $_{20-37}$ 位のアミノ酸を有するペプチド配列と同定された。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は 100% (7/7 例) 及び 42.9% (3/7 例) であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 国内第 III 相単独及び併用療法長期投与試験 (CTD5.3.5.1-7:4091 試験 < 2014 年 8 月 ~ 2016 年 2 月 >)

食事・運動療法又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬1剤による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人2型糖尿病患者(目標被験者数595例(経口血糖降下薬群119例、本剤0.5 mg 群238例、本剤1.0 mg 群238例))を対象に、本剤の単独療法及び経口血糖降下薬との併用療法における長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、実薬対照無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された(試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.2 国内第 III 相単独及び併用療法長期投与試験」の項を参照)。

薬物動態について、本剤 0.5 又は 1.0 mg を週 1 回 56 週間皮下投与したときの各評価時期における血 漿中本薬濃度の幾何平均値(変動係数)は、表 10 のとおりであった。

双 10 平用で	1.週 1.월 30 週间及 []	メテレにこと 少年 肝川	167巻1におりる皿氷十/	や来版及の及門下均能	2 (发到所数)
	4 週間後	8 週間後	16 週間後	30 週間後	56 週間後
本剤 0.5 mg 群	7.32 (54.03) ^{b)} 238 例	15.19(57.31) 237 例	15.65(51.70) 235 例	16.12(43.82) 231 例	15.92(53.16) 221 例
本剤 1.0 mg 群	7.58 (51.78) ^{b)} 238 例	15.48(55.76) ^{c)} 233 例	31.79(57.25) 222 例	33.76(44.42) 214 例	33.38(49.36) 205 例

表 10 本剤を调 1 回 56 调間皮下投与したときの各評価時期における血漿中本薬濃度の幾何平均値(変動係数)^{a)}

幾何平均値(変動係数%)、単位:nmol/L

- a) 4、8、16、30 及び 56 週の規定来院時に測定された血中本薬濃度の幾何平均値(変動係数)
- b) 本剤 0.25 mg 投与時の血漿中本薬濃度
- c) 本剤 0.5 mg 投与時の血漿中本薬濃度

6.2.3.2 国際共同第 III 相単独療法試験(CTD5.3.5.1-2:3623 試験 < 2014 年 2 月 ~ 2015 年 5 月 >)

日本及び外国において、食事・運動療法で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者(目標被験者数 390 例(プラセボ群、本剤 0.5 mg 群、本剤 1.0 mg 群:各 130 例))を対象に、本剤の単独療法の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された(試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.3 国際共同第 III 相単独療法試験」の項を参照)。

薬物動態について、本剤 0.5 又は 1.0 mg を週 1 回 30 週間皮下投与したときの各評価時期における血 漿中本薬濃度の幾何平均値(変動係数)は、表 11 のとおりであった。

表 11 本剤を週 1 回 30 週間皮下投与したときの各評価時期における血漿中本薬濃度の幾何平均値(変動係数)

	4週間後	8 週間後	16 週間後	30 週間後
本剤 0.5 mg 群	5.78(88.56) ^{b)}	10.13(118.03)	10.11(129.83)	9.82(150.76)
	119 例	114 例	106 例	97 例
本剤 1.0 mg 群	4.53(133.77) ^{b)}	7.90(171.03) ^{c)}	15.06(212.70)	14.38(263.86)
	122 例	115 例	108 例	102 例

幾何平均值(変動係数%)、単位:nmol/L

- a) 4、8、16 及び30 週の規定来院時に測定された血中本薬濃度の幾何平均値(変動係数)
- b) 本剤 0.25 mg 投与時の血漿中本薬濃度
- c) 本剤 0.5 mg 投与時の血漿中本薬濃度

6.2.3.3 国際共同第 III 相併用療法長期投与試験 (BG 単独、TZD 単独又は BG と TZD との併用) (CTD5.3.5.1-4:3626 試験 < 2013 年 2 月 ~ 2015 年 10 月 >)

日本及び外国において BG 及び/又は TZD で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者(目標被験者数 1200 例(シタグリプチン群、本剤 0.5mg 群、本剤 1.0mg 群:各群 400 例))を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、シタグリプチンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された(試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.4 国際共同第 III 相併用療法長期投与試験」の項を参照)。

薬物動態について、本剤 0.5 又は 1.0 mg を週 1 回 56 週間皮下投与したときの各評価時期における血 漿中本薬濃度の幾何平均値(変動係数)は、表 12 のとおりであった。

-		4週間後	8 週間後	16 週間後	30 週間後	56 週間後				
	本剤 0.5 mg 群	5.98(89.01) ^{b)} 230 例	11.39(76.28) 218 例	12.05(76.41) 211 例	10.94(116.64) 206 例	9.97(147.28) 200 例				
	本剤 1.0 mg 群	5.84(61.87) ^{b)} 203 例	11.93(84.79) ^{c)} 195 例	22.07(98.64) 188 例	18.24(152.89) 182 例	18.97(162.65) 175 例				

表 12 本剤を週 1 回 56 週間皮下投与したときの各評価時期における血漿中本薬濃度の幾何平均値(変動係数) **

幾何平均値(変動係数%)、単位:nmol/L

- a) 4、8、16、30 及び 56 週の規定来院時に測定された血中本薬濃度の幾何平均値(変動係数)
- b) 本剤 0.25 mg 投与時の血漿中本薬濃度
- c) 本剤 0.5 mg 投与時の血漿中本薬濃度

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 腎機能障害者における薬物動態試験 (CTD5.3.3.3-3:3616 試験 < 2009 年 2 月 ~ 2010 年 7 月 > 参考資料)

外国人成人男女(目標被験者数 56 例)を対象に、腎機能障害の程度別(Ccr(mL/min)³⁹⁾が正常:80<Ccr、軽度障害:50<Ccr≤80、中等度障害:30<Ccr≤50、重度障害(Ccr≤30 mL/min)及び血液透析を必要とする末期腎不全)における薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、 製剤 (10 mg/mL) 0.5 mg を単回皮下投与とされた。なお、試験当初は、重度腎機能障害者 3 例及び末期腎不全患者 3 例を対象に 10 μg/kg の用量を単回皮下投与とされたが、重度腎機能障害者 2 例及び末期腎不全患者 2 例に悪心/嘔吐、重度腎機能障害者 1 例に悪心の胃腸障害が発現したため、用量を 0.5 mg に変更して試験が再開された。

総投与例数 56 例(腎機能正常者 14 例、軽度腎機能障害者 11 例、中等度腎機能障害者 11 例、重度腎機能障害者 10 例及び末期腎不全患者 10 例)が安全性解析対象集団とされ、このうち有害事象(悪心)により治験を中止した軽度腎機能障害者 1 例及びすべての評価時期において測定した血漿中本薬濃度が定量下限未満であった末期腎不全患者 1 例を除く 54 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、腎機能正常者及び腎機能障害者における薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。腎機能正常者に対する軽度、中等度、重度腎機能障害者及び末期腎不全患者の血漿中本薬濃度の C_{max} の調整済み幾何平均値の比とその 90%信頼区間は 0.90[0.73,1.11]、0.79[0.64,0.99]、0.86[0.70,1.06]及び 0.82 [0.66, 1.01] 、 AUC_{0-inf} の 調 整 済 み 幾 何 平 均 値 の 比 と 95% 信 頼 区 間 40) は 0.99 [0.85, 1.16] 、1.07 [0.91, 1.27] 、1.13 [0.97, 1.32] 及び 1.10 [0.94, 1.28] であった。

_

³⁹⁾ Cockcroft-Gault の計算式により算出された Ccr

⁴⁰⁾ 本試験における主要評価項目としての算出パラメータは腎機能正常者に対する軽度、中等度、重度腎機能障害者及び末期腎不全患者の血漿中本薬濃度のAUC_{0-inf}の調整済み幾何平均値の比と 95%信頼区間であった。なお、腎機能正常者に対する軽度、中等度、重度腎機能障害者及び末期腎不全患者の血漿中本薬濃度の AUC_{0-inf} の調整済み幾何平均値の比と 90%信頼区間は 0.99 [0.87, 1.13]、1.07 [0.94, 1.23]、1.14 [1.00, 1.29]及び1.10 [0.96, 1.25]であった。

腎機能正常者 軽度腎機能障害者 中等度腎機能障害者 重度腎機能障害者 末期腎不全患者 パラメータ (14 例) (11例) (10 例) (10 例) (9 例) C_{max} (nmol/L) 10.83 ± 3.34 10.02 ± 2.14 9.67 ± 3.12 10.30 ± 3.42 7.60 ± 1.82 2684.3 ± 683.6 2658.1 ± 519.4^{a} $3051.9 \pm 592.0^{b)}$ 3247.5 ± 680.7 2600.8 ± 435.2 AUC_{0-inf} (nmol·h/L) $\underline{t_{max} \ (h)}$ 24 [8, 66] 35 [14, 96] 24 [14, 96] 41 [16, 96] 51 [28, 72] $t_{1/2}$ (h) 184.45 ± 27.45 170.92 ± 24.36^{a} $202.78 \pm 28.53^{\text{b}}$ 227.80 ± 55.51 246.70 ± 45.14 CL/F (L/h) 0.0484 ± 0.0140 $0.0472 \pm 0.0085^{a)}$ $0.0413 \pm 0.0085^{b)}$ 0.0391 ± 0.0091 0.0480 ± 0.0087 $11.93 \pm 2.12^{\overline{b}}$ V_z/F (L) 13.05 ± 4.91 $11.54 \pm 2.11^{a)}$ 12.78 ± 4.24 17.01 ± 3.75

表 13 腎機能正常者及び腎機能障害者における薬物動態パラメータ

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲] 、C_{max}:最高血漿中濃度、AUC_{0-inf}:投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、CL/F: 見かけのクリアランス、 V_{z}/F : 見かけの分布容積

腎機能正常者、軽度、中等度、重度腎機能障害者及び末期腎不全患者における血漿タンパク結合率は、 いずれも99%以上であった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は腎機能正常者で71.4%(10/14例)及び57.1%(8/14例)、軽度腎機能障害者で63.6%(7/11例)及び54.5%(6/11例)、中等度腎機能障害者で72.7%(8/11例)及び72.7%(8/11例)、重度腎機能障害者で90.0%(9/10例)及び90.0%(9/10例)、末期腎不全患者で40.0%(4/10例)及び40.0%(4/10例)であった。投与中止に至った有害事象は、軽度腎機能障害者1例(悪心)に認められ、副作用と判断された。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.4.2 肝機能障害者における薬物動態試験 (CTD5.3.3.3.4:3651 試験 < 2014 年 8 月 ~ 2015 年 6 月 > 参 考資料)

外国人成人男女(目標被験者数 45 例)を対象に、肝機能障害の程度別(Child-Pugh スコアによる肝機能障害の分類:スコア 5~6(軽度)、スコア 7~9(中等度)、スコア 10~15(重度))における薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.5 mg を単回皮下投与とされた。

総投与例数 44 例(肝機能正常者 19 例、軽度肝機能障害者 8 例、中等度肝機能障害者 10 例、重度肝機能障害者 7 例)が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS を対象に薬物動態解析を行った。なお、FAS のうち被験者の申し出により治験を中止した肝機能正常者 1 例を除く 43 例に対して薬物動態解析が行われた。

薬物動態について、肝機能正常者及び肝機能障害者における薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった。肝機能正常者に対する軽度、中等度及び重度肝機能障害者の血漿中本薬濃度の C_{max} の調整済み幾何平均値の比とその90%信頼区間は、0.99 [0.80, 1.23]、1.02 [0.88, 1.18] 及び1.15 [0.89, 1.48]、 AUC_{0-inf} の調整済み幾何平均値の比と90%信頼区間は0.95 [0.77, 1.16]、1.02 [0.93, 1.12] 及び0.97 [0.84, 1.12] であった。

b) 10 例

表 14 肝機能正常者及び肝機能障害者における薬物動態パラメータ

パラメータ	肝機能正常者	軽度肝機能障害者	中等度肝機能障害者	重度肝機能障害者
ハノメータ	(18 例)	(8 例)	(10 例)	(7例)
C _{max} (nmol/L)	10.1 ± 3.4	9.3±2.3	10.8 ± 2.7	10.3 ± 2.9
AUC _{0-inf} (nmol·h/L)	3184±1039 ^{a)}	2905 ± 689	3318 ± 627	2842 ± 284
t _{max} (h)	65.8 [30.0, 167.5]	65.9 [54.4, 119.8]	77.8 [23.8, 144.1]	53.6 [29.9, 144.9]
t _{1/2} (h)	150±13 ^{a)}	155±9	151±16	164 ± 20
CL/F (L/h)	$0.042\pm0.014^{a)}$	0.045 ± 0.015	0.038 ± 0.007	0.043 ± 0.004

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値[範囲]

 C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC $_{0-inf}$: 投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、CL/F: 見かけのクリアランス

a) 17 例

肝機能正常者、軽度、中等度、重度肝機能障害者における血漿タンパク結合率は、いずれも 99%以上であった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は肝機能正常者で 21.1%(4/19 例)及び 15.8%(3/19 例)、軽度肝機能障害者で 12.5%(1/8 例)及び 0%(0/8 例)、中等度肝機能障害者で 40.0%(4/10 例)及び 10.0%(1/10 例)、重度肝機能障害者で 14.3%(1/7 例)及び 0%(0/7 例)であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.5 薬物相互作用試験 (CTD5.3.3.4-2:3817 試験 < 2013 年 12 月~2014 年 8 月>参考資料、CTD5.3.3.4-3:3818 試験 < 2014 年 9 月~2015 年 4 月>参考資料、CTD5.3.3.4-1:3819 試験 < 2011 年 3 月~2012 年 1 月>参考資料)

本剤⁴¹⁾1.0 mg を皮下投与したときの薬物相互作用試験の結果は表 15 のとおりであった。

3817 及び 3818 試験では外国人健康成人、3819 試験では外国人 2 型糖尿病の閉経後女性患者を対象に 実施された。

表 15 薬物相互作用試験の結果

試験 番号	用量	相互作用を検討した 薬物とその用量	血漿中における測定対象	単独投与時に対する併用投与時の 血漿中薬物動態パラメータの比較			
番り		架物とての用里		C_{max}	AUC ^{a)}	t _{max}	
		メトホルミン塩酸塩	メトホルミン	0.90	1.03	0.50	
		500 mg 1 目 2 回	(22 例)	[0.83, 0.98]	[0.96, 1.11]	[-0.38, 1.25]	
3817 試験 ^{b)}	1.0		S-ワルファリン	0.91	1.05	2.00	
381/ 武帜 **	1.0 mg	ワルファリン	(22 例)	[0.85, 0.98]	[0.99, 1.11]	[1.25, 2.75]	
		25 mg	R-ワルファリン	0.93	1.04	1.75	
			(22 例)	[0.87, 1.00]	[0.98, 1.10]	[0.88, 2.50]	
			アトルバスタチン	0.62	1.02	1.75	
			(26 例)	[0.47, 0.82]	[0.93, 1.12]	[1.00, 2.50]	
		アトルバスタチン	o-ヒドロキシアトルバスタチン	0.72	1.08	2.25	
3818 試験 🖰	1 0 ma	40 mg	(26 例)	[0.56, 0.94]	[0.99, 1.18]	[1.00, 3.50]	
3818 武鞅 7	1.0 mg		<i>p</i> -ヒドロキシアトルバスタチン	1.34	2.08	1.50	
			(26 例)	[1.02, 1.76]	[1.62, 2.68]	[-0.75, 4.00]	
		ジゴキシン	ジゴキシン	0.93	1.02	0.25	
		0.5 mg	(26 例)	[0.84, 1.03]	[0.97, 1.08]	[0.00, 0.25]	

_

^{41) 3819} 試験では、 製剤 (3 mg/mL) が使用された。

表 15 薬物相互作用試験の結果 (続き)

		経口避妊薬 (エチニルエストラ	エチニルエストラジオール (37 例)	1.04 [0.98, 1.10]	1.11 [1.06, 1.15]	0.50 [0.00, 0.50]
3819 試験 ^{d)} 1.0) mg	ジオール 0.03 mg 及 びレボノルゲストレ ル 0.15 mg)	レボノルゲストレル (40 例)	1.05 [0.99, .1.12]	1.20 [1.15, 1.26]	0.50 [0.25, 0.75]

単独投与時に対する併用投与時の被併用薬の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比とその90%信頼区間、

t_{max}は中央値の差[90%信頼区間]、C_{max}:最高血漿中濃度、AUC:血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max}:最高血漿中濃度到達時間

- a) メトホルミン塩酸塩との薬物相互作用: $AUC_{0-12\,h}$ 、ワルファリンとの薬物相互作用: $AUC_{0-168\,h}$ 、アトルバスタチンとの薬物相互作用: $AUC_{0-120\,h}$ 、ジゴキシンとの薬物相互作用: $AUC_{0-120\,h}$ 、経口避妊薬との薬物相互作用: $AUC_{0-24\,h}$
- b) 1 日目及び 101 日目からメトホルミン塩酸塩 500~mg を 1 日 2 回 3.5 日間反復経口投与、11 日目及び 111 日目にワルファリン 25~mg を 1 日 1 回単回経口投与とされた。本剤は、18 日目から 0.25~mg を週 1 回 4 週間投与、46 日目から 0.5~mg 週 1 回 4 週間投与、74 日 目から 1.0~mg を週 1 回 6 週間反復皮下投与とされた。
- c) 1 日目及び 100 日目にアトルバスタチン $40\,\mathrm{mg}$ を 1 日 1 回単回経口投与、8 日目及び 107 日目にジゴキシン $0.5\,\mathrm{mg}$ を 1 日 1 回単回経口投与とされた。本剤は、14 日目から $0.25\,\mathrm{mg}$ を週 1 回 4 週間投与、42 日目から $0.5\,\mathrm{mg}$ を週 1 回 4 週間投与、70 日目から $1.0\,\mathrm{mg}$ を週 1 回 6 週間反復皮下投与とされた。
- d) 第1期に経口避妊薬を1日1回8日間反復経口投与、第2期に 製剤(3 mg/mL) 0.25 mg を週1回4週間投与、5週目から0.5 mg を週1回4週間投与、9週目から1.0 mg を週1回5週間反復皮下投与とされ、投与12週目(1.0 mg 投与から4週目)に経口避妊薬を1日1回8日間反復経口投与とされた。

6.2.6 薬力学試験

6.2.6.1 胃内容物排出に対する影響試験(CTD5.3.4.1-2:3685 試験<2014 年 3 月〜2015 年 1 月>参考資料)

外国人肥満男女⁴²⁾(目標被験者数 30 例)を対象に、本剤の胃内容物排出速度に対する作用を検討する ため、無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各期に本剤のプラセボ又は本剤を週 1 回皮下投与とされた。本剤の開始用量は 0.25 mg とされ、4週間後に 0.5 mg に増量し、さらに 4 週間後に維持用量として 1.0 mg まで増量し 5 週間皮下投与とされた。プラセボ又は本剤 1.0 mg の最終投与 12 時間後にアセトアミノフェン 1.5 g を単回経口投与とされた。各期の休薬期間は $5\sim7$ 週間とされた。

無作為に割り付けられた 30 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS を対象に薬物動態及び薬力学的作用解析を行った。なお、FAS のうち有害事象(胃腸障害)により治験を中止した 2 例を除く 28 例に対して薬物動態及び薬力学的作用解析が行われた。

薬物動態について、プラセボ又は本剤 $1.0 \, mg$ を反復投与したときの血漿中アセトアミノフェンの薬物動態パラメータは表 $16 \,$ のとおりであった。プラセボ投与時に対する本剤 $1.0 \, mg$ 投与時の血漿中アセトアミノフェンの C_{max} 、 $AUC_{0-1 \, h}$ 、 $AUC_{0-5 \, h}$ の幾何平均値の比(本剤/プラセボ)とその 95%信頼区間は、 $0.77 \, [0.67, 0.88]$ 、 $0.73 \, [0.61, 0.87]$ 及び $0.94 \, [0.88, 1.01]$ 、 t_{max} の中央値の差(本剤ープラセボ)とその 90%信頼区間は、 $0.25 \, [0.13, 0.25]$ 時間であった。

表 16 プラセボ又は本剤 1.0 mg を反復投与したときの血漿中アセトアミノフェンの薬物動態パラメータ

	C _{max} (µg/mL)	$AUC_{0-1 h}$ (µg·h/mL)	$AUC_{0-5 h}$ (µg·h/mL)	t _{max} (h)
プラセボ(28 例)	18.3 ± 5.3	12.4 ± 3.4	41.1 ± 7.8	0.29 [0.28, 0.75]
本剤 1.0 mg(28 例)	14.3±4.8	9.8±3.9	39.5±11.2	0.50 [0.25, 5.00]

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値[範囲]

 C_{max} : 最高血漿中アセトアミノフェン濃度、 AUC_{0-1h} : 投与後 1 時間までの血漿中アセトアミノフェン濃度-時間曲線下面積、 AUC_{0-5h} : 投与後 5 時間までの血漿中パラセタモール濃度-時間曲線下面積、

t_{max}:最高血漿中濃度到達時間

薬力学的作用について、プラセボ又は本剤 1.0~mg の最終投与 12~時間後に食事負荷が実施され、空腹時に対する食後 5~時間までの血漿中グルコース濃度の $AUC_{0.5~h}$ 変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ投与時で $3.43\pm2.52~mmol\cdot h/mL$ 、本剤 1.0~mg 投与時で $2.09\pm2.03~mmol\cdot h/mL$ であった。

⁴²⁾ スクリーニング時の BMI(kg/m²)が 30 以上 45 以下、HbA1c が 6.5%未満の 18 歳以上の男女

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合はプラセボ投与時で82.1%(23/28 例)及び53.6%(15/28 例)、本剤投与時で90.0%(27/30 例)及び83.3%(25/30 例)であった。投与中止に至った有害事象は、本剤投与時の2 例(胃腸障害、各1 例)に認められ、いずれも副作用と判断された。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。バイタルサインについて、プラセボ投与後の観察期間中に血圧上昇が1 例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。臨床検査値及び心電図について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.6.2 QT/QTc 評価試験(CTD5.3.4.1-1:3652 試験<2014年2月~2015年4月>)

外国人健康成人男女(目標被験者数 168 例)を対象に、モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与を陽性対照とした本剤反復皮下投与時の QTc 間隔に対する影響を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤のプラセボ又は本剤を週1回皮下投与とされた。本剤の開始用量は0.25 mg とされ、4週間後に0.5 mg、さらに4週間後に1.0 mg に増量し、その後、維持用量として1.5 mg まで増量し4週間皮下投与とされた。プラセボ群では、投与開始48時間前又は最終投与後48時間にモキシフロキサシン400 mg を単回経口投与とされ、本剤群では投与開始48時間前及び最終投与後48時間にモキシフロキサシンのプラセボを単回経口投与とされた。

無作為に割り付けられ、治験薬投与を受けた 166 例全例(プラセボ群 83 例、本剤群 83 例)が安全性解析対象集団及び FAS とされた。このうち投与開始前に治験中止したプラセボ群 1 例(被験者の申し出)、本剤群 1 例(心電図異常)を除く 164 例に対して心電図の解析が行われ、そのうち本剤が投与された 82 例に対して薬物動態解析が行われた。

薬物動態について、本剤 0.25、0.5、1.0 及び 1.5 mg を週 1 回 4 週間ずつ反復皮下投与したときのそれ ぞれの最終投与時における薬物動態パラメータは、表 17 のとおりであった。

双1/ 平用を廻	.1回4週間リラン/	メー1女子したこと	ひとて 4 いて ひと耳びがい	メチ 吋における条	270到底/ / / /
用量	AUC _{0-48 h}	C_{max}	AUC _{0-168 h}	t_{max}	CL/F
用里	(nmol·h/L)	(nmol/L)	$(nmol \cdot h/L)$	(h)	(L/h)
0.25 mg	479 (20.0)	11.9 (19.3)	1589 (18.0)	26 [12, 48]	
0.25 mg	82 例	82 例	81 例	82 例	_
0.5 ma	917 (22.0)	22.1 (20.7)	3081 (20.0)	27 [12, 48]	
0.5 mg	81 例	81 例	81 例	81 例	_
1.0	1795 (23.0)	42.7 (20.9)	6077 (20.0)	27 [12, 48]	
1.0 mg	80 例	80 例	79 例	80 例	_
1.5	2962 (19.0)	72.6 (20.8)	9928 (18.0)	27 [12, 48]	0.037 (17.7)
1.5 mg	76 例	76 例	76 例	76 例	76 例

表 17 本剤を週1回4週間ずつ皮下投与したときのそれぞの最終投与時における薬物動態パラメータ

幾何平均値(変動係数%)、t_{max}は中央値 [範囲]、一:算出せず

 C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC $_{0\cdot 168\,h}$: 投与後 168 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、CL/F: 見かけのクリアランス

心電図について、 $QTcI^{43}$ 間隔のベースラインからの変化量の推定値における本剤 $1.5 \,\mathrm{mg}$ 投与時とプラセボ投与時との差の調整済み平均値 44 とその 90%信頼区間は、-6.56[-10.14, -2.98] ~ -3.16 [-6.62,0.29] ms となり、信頼区間の上限は $10 \,\mathrm{ms}$ を下回った。モキシフロキサシン投与時では、プラセボ投与時との差の調整済み平均値 45 とその 95%信頼区間は、投与後 3 時間及び 6 時間後に 12.29[10.97,13.61] 及び 8.87 [7.12,10.61] ms となり、信頼区間の下限が $5 \,\mathrm{ms}$ を上回った。ベースラインで調整した PR 間

⁴³⁾ ベースラインの QT 間隔で調整し、被験者毎に心拍数で補正した QT 間隔

⁴⁴⁾ 治療(プラセボ又は本剤 1.5 mg)を固定効果、ベースラインの QTc 間隔を共変量とする MMRM を用いた推定値

⁴⁵⁾ 治療(モキシフロキサシンプラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg)、投与時期、被験者を固定効果、ベースラインの QTc 間隔を共変量とする MMRM を用いた推定値

隔の変化量の推定値における本剤 $0.5\sim1.5$ mg 投与時とプラセボ投与時の差の調整済み平均値とその 90%信頼区間は、3.53 [-1.08, 8.15] ~10.72 [6.25, 15.20] ms であり、本剤で PR 間隔の延長が認められたが、本剤の用量依存的な延長作用は認められなかった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群で 78.3% (65/83 例) 及び 54.2% (45/83 例)、本剤群で 83.1% (69/83 例)及び 78.3% (65/83 例)であった。重篤な有害事象は、本剤群 1 例(鎖骨骨折)に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 4 例(尿路感染、四肢痛/頭痛、靭帯捻挫、悪心/頭痛/無月経/浮動性めまい、各 1 例)、本剤群 2 例(食欲減退/腹部不快感/悪心、湿疹/食欲減退/疲労/悪心/適用部位紅斑、各 1 例)に認められ、このうち本剤群 2 例の各事象は副作用と判断された。死亡例は認められなかった。バイタルサインについて、本剤群ではプラセボ群と比較して、ベースラインからの心拍数が増加する傾向が認められた(プラセボ群: 2 bpm、本剤群: 10 bpm)。臨床検査値及び心電図について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.7 母集団薬物動態解析(CTD5.3.3.5-1)

2型糖尿病患者を対象に国内外で実施された第III相試験5試験(国際共同第III相試験:3623、3626、3624試験、海外第III相 CVOT 試験(3744試験) 14 、国内第III相試験:4091試験)の 16 12例(男性927例、女性685例)から得られた6781点の血漿中本薬濃度データを用いて、PPK解析が実施された(使用したソフトウエア:NONMEM(ver.7.1.2))。

PPK 解析対象とされた被験者の各背景項目(平均値[範囲]、以下同様)について、年齢は57 [20,86]歳、体重が86.2 [39.7, 198.3] kg、BMIが31.1 [16.3,72.8] kg/m²、糖尿病罹患期間が8.1 [0,48.9] 年、ベースラインでのHbA1cが8.2 [5.9,13.1] %であった。

基本モデルとして、一次吸収及び一次排泄過程を伴う 1-コンパートメントモデルが構築された。見かけのクリアランス (CL/F) 及び見かけの分布容積 (V/F) に対する共変量として、性別、年齢 (18~64 歳、65~74 歳、75 歳以上)、人種(白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人)、民族(非ヒスパニック 又は非 ラテン、ヒスパニック 又は ラテン)、体重、eGFR (90 mL/min 以上、60~89 mL/min、30~59 mL/min、30 mL/min 未満)、本剤維持用量 (0.5 又は 1.0 mg) 及び投与部位(腹部、大腿部、上腕)がフルモデル法により検討された。

最終モデルから得られた共変量の検討の結果、体重が本薬の薬物動態に影響を及ぼす変動要因であると考えられ、体重が85kgの被験者に対し、55kg及び127kgの被験者では平均血漿中本薬濃度が1.40倍及び0.73倍となることが推定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内外の薬物動態の比較について

機構は、本剤の日本人及び外国人における薬物動態の類似性について説明するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。日本人及び外国人健康成人男性を対象とした 3634 試験における薬物動態パラメータは、日本人と外国人で類似しており(表 9)、本剤 0.5 及び 1.0 mg を週 1 回反復投与したときの定常状態における AUC_{0-168 h} の幾何平均値の比(日本人/外国人)とその 95%信頼区間は、1.06 [0.92, 1.23] 及び 0.99 [0.85, 1.16] 、C_{max} の幾何平均値の比(日本人/外国人)とその 95%信頼区間区間は 1.06 [0.91, 1.23] 及び 1.02 [0.87, 1.19] であった。

本剤 0.5 及び 1.0 mg を週 1 回 30 週間及び 56 週間投与した国際共同第 III 相試験である 3623 及び 3626 試験における国内外の薬物動態を比較検討した。用量を 1.0 mg で補正したときの投与 16 週以降の定常

状態における本剤投与後の日数別の血漿中本薬濃度を日本人と外国人の2型糖尿病患者で比較した結果、表18のとおりであった。日本人2型糖尿病患者における血漿中本薬濃度の測定例数は外国人と比較して少ないことから、厳密な比較は困難であるが、本剤投与後の血漿中本薬濃度は、外国人2型糖尿病患者と比較して日本人2型糖尿病患者でやや高い傾向が認められた。PPK解析結果から本薬の曝露量に影響を与える共変量として体重が同定されていることから、この日本人と外国人の血漿中本薬濃度の違いの一因としては、患者背景の体重差が考えられた(日本人:75.9 kg(平均値、以下同様)、外国人:93.2 kg)。

表 18 日本人及び外国人 2 型糖尿病患者の定常状態(投与 16 週以降)における本剤投与後の日数別の血漿中本薬濃度 (3623 及び 3626 試験)

	対象	投与後1日目	投与後2日目	投与後3日目	投与後4日目	投与後5日目	投与後6日目	投与後7日目
	日本人	38.95(18.9)	20.62(230.4)	38.69(35.1)	32.59(35.1)	31.72(18.7)	32.95(20.4)	28.04(39.2)
	(例数)	(14例)	(11例)	(11例)	(14例)	(14例)	(16例)	(103例)
:	外国人	27.48(68.7)	30.90 (62.5)	28.05 (67.6)	27.96(53.9)	23.52(67.4)	22.80 (55.2)	21.79(54.4)
	(例数)	(161例)	(101例)	(70例)	(70例)	(100例)	(189例)	(510例)

幾何平均值(変動係数%)、単位:nmol/L/mg

機構は、国内外の薬物動態の比較について、健康成人における国内外の薬物動態が同程度であったが、2型糖尿病患者では外国人と比較して日本人で血漿中本薬濃度が高い傾向が認められ、その要因の一つが体重の違いにあるとする申請者の説明を了承するが、その体重の影響が有効性及び安全性に与える影響については、臨床の項において引き続き検討したいと考える(「7.R.1 国際共同治験の結果の解釈について」の項を参照)。

6.R.2 投与タイミングについて

申請者は、本剤を投与予定日に投与しなかった場合の投与タイミングについて、以下のように説明している。本剤を投与予定日に投与しなかった場合に投与予定日から1、2、3、4、5 及び 6 日遅れて投与(次回投与予定日の6、5、4、3、2 及び 1 日前に投与) し、その後、次回の投与予定日に本剤を投与したときの血漿中本薬濃度を投与予定日に本剤を投与したときの血漿中本薬濃度をシミュレーション46)を用いて比較したところ、投与予定日に投与しなかったときの血漿中本薬濃度の Cmin がそれぞれ8.7、16.7、24.1、30.9、37.1 及び 42.7%低下し、その後、次回の投与予定日に本剤を投与したときの血漿中本薬濃度の Cmax がそれぞれ2.7、5.6、8.6、11.3、13.6 及び 14.7%増加すると予想され、さらに本剤1回分(1週間)の投与を忘れたときの血漿中本薬濃度の Cmin は47.8%低下し、その後、次回の投与予定日に本剤を投与したときの血漿中本薬濃度の Cmin は47.8%低下し、その後、次回の投与予定日に本剤を投与したときの血漿中本薬濃度のトラフ値が、本剤を忘れずに投与した場合の定常状態のトラフ値と比較して低くなることが予想され、その場合の血漿中本薬濃度は投与を忘れた日から3週間後に忘れずに投与した場合の定常状態の濃度に近づくと予想された。一方で、本剤を予定投与日から5日遅れて投与(次回投与予定日の2日前に投与)した場合では、翌週以降の血漿中本薬濃度は忘れずに投与した場合の血漿中本薬濃度よりもわずかに高くなると予想されたが、次回の予定投与日から2週間後には忘れずに投与した場合の定常状態の濃度に近づくことが予想された。

このように、国内第 III 相試験 (4091 及び 4092 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (3623、3626 及び 3627 試験) では週 1 回毎週同じ曜日に本剤を投与することとされたが、投与を忘れたときの投与タイミング については、遅れて投与したときの C_{max} の増加の程度や投与を 1 回分忘れて投与したときの血漿中濃度

⁴⁶⁾ 国内第 III 相試験(4091 試験)、国際共同第 III 相試験(3623、3626 試験)及び海外第 III 相試験(3624 試験)において本剤 1.0 mg を週 1 回腹部に皮下投与したときの血漿中本薬濃度データを用いて、被験者背景を体重 85 kg の腎機能が正常な 65 歳以下の白人女性患者を仮定してシミュレーションが実施された。

が忘れずに投与した場合の定常状態の血漿中本薬濃度に近づくまでに必要な時間を鑑みて、次回投与予定日までの日数が 2 日間以上であれば気づいた時点で投与可能とし、2 日間未満であれば次回投与日に投与することとして試験が実施された。これらの試験では本剤の投与忘れに関する日付や時刻の情報は収集されなかったため、予定日に投与されなかった場合の安全性を詳細に検討することは困難であったが、本剤 0.5 mg 及び 1.0 mg 投与時の忍容性は良好であった。

本剤 1.0 mg よりも高用量を投与したときの安全性について、日本人及び外国人健康成人を対象とした 第 I 相試験(3633 試験)では用量漸増法により本剤 1.2 mg を週 1 回 6 週間皮下投与したところ、重篤な 有害事象は認められなかった。また、外国人健康成人男女を対象とした QT/QTc 評価試験(3652 試験)では用量漸増法により本剤 1.5 mg を週 1 回 4 週間皮下投与したところ、本剤 1.5 mg 投与後に重篤な有 害事象が 1 例(鎖骨骨折)認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復に至った。 さら に、外国人 2 型糖尿病患者を対象とした海外第 II 相試験(1821 試験)では用量漸増法により本剤 1.6 mg を週 1 回 10 週間皮下投与したところ、重篤な有害事象が 2 例 2 件(てんかん、帯状疱疹、各 1 例)認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復に至った。

以上のように、投与予定日から $1\sim6$ 日遅れて投与したときの C_{max} は投与を忘れずに投与した場合と比較して増加することが予想されたが、その増加は持続的ではなく、その後の血漿中本薬濃度は投与を忘れずに投与した場合の定常状態の濃度までに速やかに低下すること、投与予定日に本剤を投与しなかった場合に投与可能とする次回投与日までの日数を 5 日以内として規定した第 III 相試験における本剤 0.5 mg 及び 1.0 mg 投与時の安全性や本剤 1.0 mg よりも高用量を投与したときの臨床試験における忍容性は良好であったことから、投与を忘れたときの投与タイミングの規定や安全性について特段の問題はないと考える。

機構は、本薬の薬物動態に基づくシミュレーション結果を確認し、投与を忘れたときの投与タイミングを規定した国内第 III 相試験(4091 及び 4092 試験)及び国際共同第 III 相試験(3623、3626 及び 3627 試験)の安全性の成績等を踏まえ、投与予定日に本剤を投与しなかった場合に投与可能とする次回投与日までの日数を 5 日以内とする申請者の説明を了承した(本剤の安全性については、「7.R.3 安全性について」の項を参照)。

6.R.3 胃内容物排泄遅延作用に対する影響について

機構は、本剤が胃内容物排泄遅延作用を有することを踏まえ、薬物相互作用の可能性について、薬物相互作用試験成績や腸溶性製剤又は徐放性製剤との併用投与時の影響も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。胃内容物排泄に対する影響試験(3685 試験)において、本剤の胃内容物排泄遅延作用を検討した結果、プラセボ投与時に対する本剤 1.0 mg 投与時の血漿中アセトアミノフェンの C_{max} 及び $AUC_{0.1h}$ はそれぞれ 23%及び 27%低下したことから、本剤の胃内容物排泄遅延作用が認められた。本剤とアトルバスタチンとの薬物相互作用試験(3818 試験)では、本剤との併用投与により、アトルバスタチンの C_{max} が 38%低下し、 t_{max} が 1.75 時間遅延した。アトルバスタチンの代謝物のうち、主要な活性代謝物である o-ヒドロキシアトルバスタチンも同様に C_{max} が 28%低下し、 t_{max} が 2.25 時間遅延した(表 15)。 アトルバスタチンは胃での溶解性が比較的低い化合物である (Pharm Res 1993; 10: 1461-5)ことから、本剤の胃内容物排泄遅延作用により、アトルバスタチンが胃に残存して、緩徐に腸に到達するため、腸での溶解及び吸収の開始が遅れたことが原因である可能性が考えられた。しかしながら、アトルバスタチン及び主要な活性代謝物である o-ヒドロキシアトルバスタ

チンの AUC_{0-72h} は本剤との併用においても大きな変動はなかったことから、本剤と併用する際にアトルバスタチンの用量を調整する必要はないと考える。その他、本剤とメトホルミン塩酸塩、ワルファリン、ジゴキシン及び経口避妊薬との併用において、本剤の胃内容物排出遅延作用によって、 t_{max} が $0.25\sim2.00$ 時間遅延したが、 C_{max} 及び AUC は大きな変動はなかった(表 15)。なお、本剤とワルファリンとの薬物相互作用試験(3817 試験)では、投与 168 時間にわたって INR を測定しており、ワルファリン単独投与時に対する本剤併用投与時の $iAUC_{INR,\,0-168\,h}$ (INR の増加量に対する $AUC_{0-168\,h}$) 及び INR_{max} の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)とその 90%信頼区間は、1.05 [0.87,1.28] 及び 1.04 [0.99,1.10] であり、本剤の併用投与により INR に大きな影響は及ぼさなかった。

腸溶性製剤及び徐放性製剤との併用投与時の影響について、これらの製剤を併用したときの薬物動態及び薬力学的作用に関するデータは検討されていない。本剤と腸溶性製剤又は徐放性製剤との併用では、本剤の胃内容物排泄遅延作用により胃内滞留時間が長くなることで、小腸での吸収がさらに遅延する可能性がある。しかしながら、胃内容物排泄に対する影響試験(3685 試験)において、本剤投与によって、血漿中アセトアミノフェンの C_{max} 及び AUC_{0-1 h} が低下し、胃内容物排泄遅延作用が認められたが、AUC_{0-5 h}に大きな変動はなく、t_{max} も 0.25 時間程度の遅延であったことから、その作用による影響は小さいと考えられる。なお、国内第 III 相臨床試験において、4092 試験では、本剤 0.5 mg 群の 17.5%(18/103例)、本剤 1.0 mg 群の 9.8%(10/102 例)、シタグリプチン群の 16.5%(17/103 例)、4091 試験では、本剤 0.5 mg 群の 21.3%(51/239 例)、本剤 1.0 mg 群の 22.4%(54/241 例)、経口血糖降下薬群の 20.8%(25/120例)が腸溶性製剤又は徐放性製剤を投与期間中に少なくとも 1 回服用していたが、両試験において、腸溶性製剤又は徐放性製剤を併用した被験者と全集団の有害事象における発現割合及び単位時間当たりの有害事象の発現件数に大きな違いは認められず、本剤とこれらの製剤との併用によって安全性に影響を与える傾向は認められなかった。

以上のことから、本剤は胃内容物排泄遅延作用を有するが、臨床的に問題となるような薬物相互作用の影響はないと考える。

機構は、申請者の回答を了承するが、製造販売後に引き続き併用薬に関する情報収集に努め、併用薬剤に関する薬物動態への影響等の新たな知見が得られた際には、注意喚起の要否等について検討する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、国内第 I 相試験 (3634 試験)、海外第 I 相試験 (3633³⁷⁾及び 3652 試験)、国内第 III 相試験 (4091 及び 4092 試験)、国際共同第 III 相試験 (3623、3626 及び 3627 試験)、海外第 III 相 CVOT 試験 (3744 試験) ¹⁴⁾の成績が提出された(表 19) (国内及び海外の第 I 相試験の成績については、「6.2 臨床薬理試験」の項を参照)。また、参考資料として、海外第 I 相試験 13 試験、海外第 II 相試験 1 試験、海外第 III 相試験 2 試験の成績が提出された。

表 19 有効性及び安全性に関する評価資料の一覧

				双 19 有 为 压及 U 女 主 压 L		1只有11-2 元	
資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	投与 被験者数	試験の概略	主な 評価項目
	国内	3634	I	日本人及び外国人健康成人男性	44	プラセボ又は本剤 (0.5 mg 又は 1.0 mg) を 投与した反復投与試験	安全性 PK
	海外	3633	I	日本人及び外国人健康成人男性	84	プラセボ又は本剤 (0.1 mg、0.2 mg、0.4 mg 、0.8 mg、1.2 mg) を投与した反復投与試験	>
	海外	3652	I	外国人健康成人男女	166	プラセボ、モキシフロキサシン 400 mg 又は 本剤 (1.5 mg) を投与した QT/QTc 評価試験	安全性
	国内	4092	III	日本人2型糖尿病患者	308	シタグリプチン (100 mg) を1日1回経口 投与又は本剤 (0.5 mg 及び1.0 mg) を週1 回皮下投与した30週間の単独療法試験	有効性 安全性
評価	国内 4091 III		III	日本人2型糖尿病患者	600	経口血糖降下薬1剤経口投与又は本剤(0.5 mg 又は1.0 mg)を週1回皮下投与した56週間の単独及び併用療法長期投与試験	有効性 安全性
₽⊤ IIЩ	国際共同	3623	III	日本人を含む2型糖尿病患者	387	プラセボ又は本剤 (0.5 mg 及び 1.0 mg) を 週 1 回皮下投与した 30 週間の単独療法試験	有効性 安全性
	国際共同	3626	III	日本人を含む2型糖尿病患者	1225	シタグリプチン (100 mg) を1日1回経口 投与又は本剤 (0.5 mg 及び1.0 mg) を週1 回皮下投与した 56 週間の併用療法長期投 与試験	有効性
	国際共同	3627	III	日本人を含む2型糖尿病患者	396	プラセボ又は本剤 (0.5 mg 及び 1.0 mg) を 週 1 回皮下投与した 30 週間のインスリン 併用試験	有効性 安全性
	海外	3744	III	外国人2型糖尿病患者	3286	プラセボ又は本剤 (0.5 mg 又は 1.0 mg) を 週1回皮下投与した 104 週間の心血管アウ トカム試験	安全性

以下に、主な試験の成績を記述する。なお、以下において HbA1c は NGSP 値で表記し、安全性については、特記のない限り、治験薬投与期に加えて後観察期まで47の期間の成績を記述した。

7.1 国内第 III 相単独療法試験(CTD5.3.5.1-8: 4092 試験 < 2014 年 10 月 ~ 2015 年 11 月 >)

食事・運動療法又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬1剤による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人2型糖尿病患者(目標被験者数306例(シタグリプチン群、本剤0.5 mg群、本剤1.0 mg群:各群102例))を対象に、本剤の単独療法の安全性及び有効性を検討するため、シタグリプチンを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、スクリーニング時までの 30 日以上前から食事・運動療法を受けており、スクリーニング時の HbA1c が 7.0%以上 10.5%以下、又はスクリーニング時までの 30 日以上前から食事・運動療法 に加え、経口血糖降下薬による単独療法を受けており 48 、スクリーニング時の HbA1c が 6.5%以上 9.5%以下の 20 歳以上の 2 型糖尿病患者とされた。

本試験は、スクリーニング期(2週間)、治験薬投与期(30週間)、後観察期(5週間)から構成された。なお、スクリーニング時に経口血糖降下薬単剤で治療中の被験者には8週間のwash-out期間が設定された。

⁴⁷⁾ 安全性について、on-treatment 期間 (治験薬投与期開始日から以下の評価項目ごとに定義される後観察期まで)の安全性情報が評価された。有害事象、イベント判定委員会で評価された事象、心電図、低血糖及び抗セマグルチド抗体については、治験薬の最終投与日の42日後、後観察期来院日、又は試験中止日のいずれかのうち最初の日を、臨床検査値、身体所見及びバイタルサインは、治験薬の最終投与日の7日後、後観察期来院日、又は試験中止日のいずれかのうち最初の日を当該期間の終了日と定義した。

 $^{^{48)}}$ SU、グリニド、 α -GI、TZD 又は BG のうち、いずれか 1 剤を承認最大用法・用量の 1/2 以下で治療中の被験者

用法・用量は、本剤 49 を週 1 回大腿部、腹部又は上腕部に皮下投与(自己注射)、又はシタグリプチン 100 mg を 1 日 1 回経口投与とされた。本剤の開始用量は 0.25 mg とされ、4 週間後に 0.5 mg に増量し、本剤 1.0 mg 群ではさらに 4 週間後に 1.0 mg まで増量することとされた。なお、投与 $0\sim5$ 週において空腹時血糖が 270 mg/dL 超、投与 $6\sim11$ 週において空腹時血糖が 240 mg/dL 超、投与 $12\sim30$ 週において空腹時血糖が 200 mg/dL 超であることが確認された場合、医師の判断によりレスキュー治療の開始が考慮された。

無作為に割り付けられた被験者 308 例(シタグリプチン群 103 例、本剤 0.5 mg 群 103 例、本剤 1.0 mg 群 102 例)全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 5 例(シタグリプチン群 2 例、本剤 1.0 mg 群 3 例)であり、中止理由は被験者の申し入れによる中止 4 例(シタグリプチン群 1 例、本剤 1.0 mg 群 3 例)、後観察期の来院なし 1 例(シタグリプチン群 1 例)であった。

有効性について、ベースラインから投与30週時までのHbA1c変化量は、表20のとおりであった。

12.2	表 20 ハーヘノインから投与 30 旭時までの HOAIC 変化量 (4092 試練 . FAS)							
投与群	ベースライン	投与30週時	ベースライン からの変化量	シタグリプチン群 との群間差 ^{a)}				
シタグリプチン群	8.20±0.89 (103 例)	7.34±0.89 (95 例)	-0.83±0.82 (95 例)	_				
本剤 0.5 mg 群	8.23±1.02 (103 例)	6.28±0.61 (98 例)	-1.93±0.97 (98 例)	-1.13 [-1.32, -0.94]				
本剤 1.0 mg 群	8.01±0.85 (102 例)	5.91±0.59 (87 例)	-2.14±1.00 (87 例)	$\begin{bmatrix} -1.44 \\ [-1.63, -1.24] \end{bmatrix}$				

表 20 ベースラインから投与 30 週時までの HbA1c 変化量 (4092 試験: FAS)

単位:%、平均値±標準偏差、群間差:最小二乗平均 [95%信頼区間]、一:該当せず、レスキュー治療後のデータを除く a) 治療及びスクリーニング時の前治療を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量、すべての効果と共変量について来院内 で入れ子構造とした MMRM 法

他の主な評価項目の結果(ベースラインから投与30週時までの変化量)は、表21のとおりであった。

	シタグリプチン群(103 例)	本剤 0.5 mg 群(103 例)	本剤 1.0 mg 群(102 例)
体重(kg)	0.02±1.96(103 例)	-2.19±2.53(103 例)	-3.88±3.67(102 例)
空腹時血糖(mg/dL)	-26.72±28.84(102 例)	-49.81±30.24(102 例)	-58.37±29.61(102 例)
HbA1c 7.0%未満達成割合 a)	35.0(36 例)	84.5(87 例)	95.1(97 例)
HbA1c 6.5%以下達成割合 a)	15.5(16 例)	70.9(73 例)	87.3(89 例)
平均血糖値(mg/dL) ^{b)}	-37.31±37.26 (98 例)	-64.61±44.27(98 例)	-71.51±44.79(101 例)
平均食後血糖増加量(mg/dL) ^{c)}	-22.74±43.34(97 例)	-32.21±46.93(98 例)	-42.39±42.94(101 例)
収縮期血圧(mmHg)	-1.73±11.82(103 例)	-6.03±12.69(103 例)	-9.12±12.41(102 例)
拡張期血圧(mmHg)	-1.36±8.46(103 例)	-1.64±7.03(103 例)	-3.68±8.59(102 例)
T L H			

表 21 他の主な評価項目の結果 (ベースラインから投与 30 週時までの変化量、4092 試験: FAS)

治療及びスクリーニング時の前治療を固定効果、各項目のベースラインを共変量、すべての効果と共変量について来院内で入れ子構造とした MMRM 法に基づく予測値によって投与終了時のデータを補完。レスキュー治療後のデータを除く

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、シタグリプチン群 66.0% (68/103 例)及び 17.5% (18/103 例)、本剤 0.5 mg 群 74.8% (77/103 例)及び 47.6% (49/103 例)、本剤 1.0 mg 群 71.6% (73/102 例)及び 47.1% (48/102 例)であった。

いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表22のとおりであった。

平均値±標準偏差

a) 投与30週時におけるHbA1c 7.0%未満又は6.5%以下の達成割合 (%)

b)1日7点(朝食前、朝食後90分、昼食前、昼食後90分、夕食前、夕食後90分、就寝前)の血糖自己測定値における時間曲線下面積を台形法で算出して測定時間で除した値が平均血糖値とされた。

c) 1日7点(朝食前、朝食後90分、昼食前、昼食後90分、夕食前、夕食後90分、就寝前)における血糖自己測定値を基に、3回の食事前後の血糖自己測定値の差の平均値から算出した値が平均食後血糖増加量とされた。

⁴⁹⁾ 投与予定日に投与できなかった場合、次回の予定された投与まで2日以上であれば、気づいた時点で投与することされ、2日未満であれば、その回は投与せず、次の投与予定日に投与するとされた。

表 22 いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (4092 試験:安全性解析対象集団)

* <i>P P</i>	シタグリプチン群 (103 例)			.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	
事象名			` `	3 例)	(102 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	66.0 (68)	17.5 (18)	74.8 (77)	47.6 (49)	71.6 (73)	47.1 (48)
鼻咽頭炎	29.1 (30)	0 (0)	16.5 (17)	0 (0)	17.6 (18)	0 (0)
悪心	0 (0)	0 (0)	10.7 (11)	9.7 (10)	12.7 (13)	12.7 (13)
腹部不快感	0 (0)	0 (0)	3.9 (4)	3.9 (4)	6.9 (7)	6.9 (7)
上腹部痛	1.9 (2)	1.0 (1)	3.9 (4)	2.9 (3)	2.9 (3)	1.0 (1)
嘔吐	1.0 (1)	1.0 (1)	3.9 (4)	3.9 (4)	2.0 (2)	1.0 (1)
便秘	3.9 (4)	2.9 (3)	14.6 (15)	13.6 (14)	11.8 (12)	9.8 (10)
下痢	1.9 (2)	1.0 (1)	6.8 (7)	3.9 (4)	8.8 (9)	4.9 (5)
慢性胃炎	3.9 (4)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	0 (0)
齲歯	3.9 (4)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
リパーゼ増加	3.9 (4)	1.9 (2)	9.7 (10)	6.8 (7)	6.9 (7)	5.9 (6)
アミラーゼ増加	1.9 (2)	0 (0)	5.8 (6)	4.9 (5)	2.0 (2)	2.0 (2)
糖尿病網膜症	3.9 (4)	0 (0)	3.9 (4)	1.9 (2)	2.0 (2)	1.0 (1)
食欲減退	0 (0)	0 (0)	8.7 (9)	7.8 (8)	7.8 (8)	6.9 (7)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.18.0)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、シタグリプチン群 2 例、本剤 0.5 mg 群 6 例、本剤 1.0 mg 群 2 例認められ、シタグリプチン群の 1 例(腎後性腎不全)及び本剤 0.5 mg 群の 1 例(前立腺炎)は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、シタグリプチン群 2 例、本剤 0.5 mg 群 3 例、本剤 1.0 mg 群 11 例に認められ、シタグリプチン群の 2 例(肝臓血管腫、腎後性腎不全)、本剤 0.5 mg 群の 1 例(便秘/おくび/食欲減退)、本剤 1.0 mg 群の 10 例(悪心 2 例、食欲減退、下痢、腹部不快感、腹部膨満、悪心/腹痛、腹部不快感/下痢、アミラーゼ増加/リパーゼ増加、食欲減退/体重減少、各 1 例)は副作用と判断された。

低血糖について、血糖値確定低血糖 50 は本剤 1.0 mg 群のみで認められ、その発現割合は 1.0% (1/102 例) であった。重大な低血糖 51)は認められなかった。

臨床検査値及びバイタルサインについて、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

7.2 国内第 III 相単独及び併用療法長期投与試験 (CTD5.3.5.1-7: 4091 試験 < 2014 年 8 月 ~ 2016 年 2 月 >)

食事・運動療法又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬1剤による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人2型糖尿病患者(目標被験者数595例(経口血糖降下薬群119例、本剤0.5 mg 群238例、本剤1.0 mg 群238例)) を対象に、本剤の単独療法及び経口血糖降下薬(SU、グリニド、α-GI 又はTZDのいずれか)との併用療法における長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、実薬対照無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された(薬物動態については、「6.2.3.1 国内第 III 相単独及び併用療法長期投与試験」の項を参照)。

主な選択基準は、スクリーニング時までの 30 日以上前から食事・運動療法を受けており、スクリーニング時の HbA1c が 7.0%以上 10.5%以下、又はスクリーニング時までの 60 日以上前から食事・運動療法に加え、経口血糖降下薬(SU、グリニド、 α -GI 又は TZD)のうち、いずれか 1 剤を一定の用量で投与され、スクリーニング時の HbA1c が 7.0%以上 10.5%以下の 20 歳以上の 2 型糖尿病患者とされた。

本試験は、スクリーニング期(2週間)、治験薬投与期(56週間)、後観察期(5週間)から構成された。

⁵⁰⁾ 重大な低血糖、又は低血糖の症状の有無に関わらず血糖値が 3.1 mmol/L (56 mg/dL) 未満と確認された低血糖

⁵¹⁾ 第三者による処置(糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置)が必要な低血糖

用法・用量は、前治療(食事・運動療法又は経口血糖降下薬 1 剤による治療)に加えて、本剤(0.5 mg 又は 1.0 mg)又は経口血糖降下薬(DPP-4 阻害薬、SU、グリニド、BG、α-GI 又は TZD)1 剤を投与することとされた。本剤 ⁴⁹⁾は週 1 回大腿部、腹部又は上腕部に皮下投与(自己注射)とされた。本剤の開始用量は 0.25 mg とされ、4 週間後に 0.5 mg に増量し、本剤 1.0 mg 群ではさらに 4 週間後に 1.0 mg まで増量することとされた。併用される経口血糖降下薬の用法・用量は、前治療により使用していた経口血糖降下薬とは異なる作用機序の経口血糖降下薬を投与され、投与 8 週までに用法・用量を調節可能とされたが、その後は原則として変更しないこととされた。なお、投与 0~5 週において空腹時血糖が 270 mg/dL 超、投与 6~11 週において空腹時血糖が 240 mg/dL 超、投与 12~56 週において空腹時血糖が 200 mg/dL 超であることが確認された場合、医師の判断によりレスキュー治療の開始が考慮された。

無作為に割り付けられた被験者のうち未投与中止例 1 例を除く 600 例(経口血糖降下薬群 120 例⁵²⁾(単独療法 35 例、SU 併用 33 例、グリニド併用 17 例、α-GI 併用 18 例、TZD 併用 17 例)、本剤 0.5 mg 群 239 例(単独療法 68 例、SU 併用 68 例、グリニド併用 34 例、α-GI 併用 35 例、TZD 併用 34 例)、本剤 1.0 mg 群 241 例(単独療法 68 例、SU 併用 69 例、グリニド併用 36 例、α-GI 併用 34 例、TZD 併用 34 例))全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 22 例(経口血糖降下薬群 6 例、本剤 0.5 mg 群 6 例、本剤 1.0 mg 群 10 例)であり、中止理由は被験者の申し入れによる中止 18 例(経口血糖降下薬群 4 例(単独療法 2 例、SU 併用 2 例)、本剤 0.5 mg 群 5 例(SU 併用 1 例、α-GI 併用 2 例、TZD 併用 2 例)、本剤 1.0 mg 群 9 例(単独療法 7 例、SU 併用 1 例、α-GI 併用 1 例))、死亡 2 例(経口血糖降下薬群 1 例(単独療法 1 例)、本剤 0.5 mg 群 1 例(TZD 併用 1 例))、後観察期の来院なし 2 例(経口血糖降下薬群 1 例(単独療法 1 例)、本剤 1.0 mg 群 1 例(単独療法 1 例))であった。

有効性について、ベースラインから投与 56 週時までの HbA1c 変化量(MMRM、平均値 \pm 標準偏差)は、経口血糖降下薬群 $-0.67\pm1.00\%$ 、本剤 0.5 mg 群 $-1.71\pm0.92\%$ 、本剤 1.0 mg 群 $-2.06\pm0.94\%$ であった。単独療法及び併用療法別における主な評価項目の結果(ベースラインから投与 56 週時までの変化量)は表 23 のとおりであった。

_

⁵²⁾ 経口血糖降下薬群 120 例: 単独療法 35 例 (DPP-4 阻害薬 24 例、SU4 例、グリニド 1 例、BG 5 例、TZD 1 例)、SU 併用 33 例 (DPP-4 阻害薬 25 例、BG 4 例、α-GI 1 例、TZD 3 例)、グリニド併用 17 例 (DPP-4 阻害薬 8 例、BG 7 例、α-GI 2 例)、α-GI 併用 18 例 (DPP-4 阻害薬 6 例、SU 2 例、BG 10 例)、TZD 併用 17 例 (DPP-4 阻害薬 11 例、SU 1 例、BG 5 例)

表 23 単独療法及び併用療法別における主な評価項目の結果 (ベースラインから投与 56 週時までの変化量、4091 試験:FAS)

X 25 平级原因及∪ 川川原因か	11-401/ 公工/4日		77.5孩子50 週刊よくの友		
		経口血糖降下薬群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	
	単独療法	-0.63±0.86(35 例)	-1.74±0.86(68 例)	-1.95±0.79(68 例)	
	SU 併用	-0.34±1.08(33 例)	-1.83±0.87 (68 例)	-2.08±0.98(69 例)	
HbA1c (%)	グリニド併用	-0.88±1.00(17 例)	-1.42±0.88(34 例)	-2.24±0.92(36 例)	
	α-GI 併用	-1.13±1.19(18 例)	-2.06±1.05(35 例)	-2.06±0.78(34 例)	
	TZD 併用	-0.72±0.73(17 例)	-1.33±0.85 (34 例)	-2.09±1.24 (34 例)	
	単独療法	0.10±1.78(35 例)	-2.20±3.63(68 例)	-3.84±3.73 (68 例)	
	SU 併用	1.12±1.76(33 例)	-0.88±2.73 (68 例)	-3.30±3.58(69 例)	
体重(kg)	グリニド併用	-1.15±3.92(17 例)	-0.95±2.98(34 例)	-2.22±4.80(36 例)	
	α-GI 併用	-0.16±2.64(18 例)	-1.87±3.54(35 例)	-4.40±4.69(34 例)	
	TZD 併用	1.95±2.76(17 例)	-1.18±4.86(34 例)	-1.28±4.86(34 例)	
	単独療法	-14.13±33.27(35 例)	-43.57±28.11 (68 例)	-47.67±30.28 (68 例)	
	SU 併用	1.36±31.75(33 例)	-43.05±30.43 (68 例)	-47.79±27.94(69 例)	
空腹時血糖(mg/dL)	グリニド併用	-25.85±38.37 (17 例)	-34.60±33.61 (34 例)	-55.37±35.43 (36 例)	
	α-GI 併用	-30.11±28.65 (18 例)	-49.41±38.94 (35 例)	-49.03±24.05 (34 例)	
	TZD 併用	-10.07±25.71 (17 例)	-35.73±26.75 (34 例)	-46.88±52.47 (33 例)	
	単独療法	31.4(11 例)	92.6 (63 例)	95.6(65 例)	
	SU 併用	27.3 (9 例)	69.1 (47 例)	91.3(63 例)	
HbA1c 7.0%未満達成割合 a)	グリニド併用	64.7(11 例)	88.2 (30 例)	86.1 (31 例)	
1101110 ,1070/14/14/22/94011	α-GI 併用	50.0 (9 例)	91.4 (32 例)	91.2(31 例)	
	TZD 併用	58.8(10 例)	82.4 (28 例)	88.2(30 例)	
	単独療法	11.4 (4 例)	79.4(54 例)	82.4 (56 例)	
	SU併用	3.0 (1例)	50.0(34 例)	81.2(56 例)	
HbA1c 6.5%以下達成割合 a)	グリニド併用	29.4 (5 例)	76.5(26 例)	69.4(25 例)	
1101116 0.570公 建灰阳山	α-GI 併用	27.8 (5 例)	77.1 (27 例)	88.2(30例)	
	TZD 併用	17.6(3例)	82.4 (28 例)	76.5(26 例)	
	単独療法	-27.60±41.51 (35 例)	-63.17±42.12 (64 例)	-64.45±47.53 (61 例)	
	SU併用	-22.18±48.15 (27 例)	-57.78±39.49(67 例)	-71.25±44.88 (61 例)	
平均血糖値(mg/dL)b)	グリニド併用	-54.58±37.11 (15 例)	-57.87±39.92 (30 例)	-88.33±47.95 (33 例)	
~ JIIII //Jii E (IIIg/UL)	α-GI 併用	-46.39±52.11(16 例)	-68.72±45.89(34 例)	-63.95±37.48 (31 例)	
	TZD 併用	-46.39±32.11 (16 例) -26.74±31.27 (16 例)	-38.55±32.41 (31 例)	-63.51±47.25 (31 例)	
	単独療法	-26.74±31.27 (16 例) -3.45±40.43 (35 例)	-38.35±32.41 (31 例) -24.55±47.37 (64 例)	-63.31 <u>4</u> 7.23 (31 例) -26.48 <u>4</u> 6.13 (61 例)	
亚内含丝血糖增加是 (mg/JI) c)	SU 併用 グリニド併用	-15.24±42.08(27 例)	-16.61±46.11 (66 例)	-28.75±40.82 (61 例)	
平均食後血糖増加量(mg/dL) ^{c)}		-29.44±41.39(15 例)	-18.57±49.20 (30 例)	-28.45±37.85 (33 例)	
	α-GI 併用	-19.15±32.52(16 例)	-20.05±39.79(34 例)	-28.60±40.47 (31 例)	
	TZD 併用 単独療法	-38.88±35.40(16 例)	-26.66±44.09 (31 例)	-34.59±37.32 (31 例)	
		-1.56±9.80 (35 例)	-1.14±12.07 (68 例)	-3.18±11.98 (68 例)	
佐安田五尺 / · · · · ·	SU併用	2.27±14.30(33 例)	-1.28±14.31 (68 例)	-4.18±14.93(69 例)	
収縮期血圧(mmHg)	グリニド併用	0.58±11.70(17 例)	-2.81±10.49(34 例)	-7.26±10.71 (36 例)	
	α-GI 併用	2.94±13.00(18 例)	-3.30±11.10 (35 例)	-2.69±8.87 (34 例)	
	TZD 併用	-3.12±13.96(17 例)	-2.53±11.23 (34 例)	-1.47±9.98(34 例)	
	単独療法	0.45±5.94(35 例)	-0.20±7.07(68 例)	-0.90±6.73(68 例)	
	SU 併用	-2.83±7.54 (33 例)	-0.73±9.96 (68 例)	-1.90±8.11 (69 例)	
拡張期血圧(mmHg)	グリニド併用	1.79±8.57(17 例)	-0.80±6.12(34 例)	-0.26±5.71 (36 例)	
	α-GI 併用	0.37±7.78(18 例)	-0.94±8.03(35 例)	0.32±7.14 (34 例)	
	TZD 併用	-3.94±9.64(17 例)	-2.02±6.67 (34 例)	-0.14±6.93(34 例)	

平均値±標準偏差

治療及びスクリーニング時の前治療を固定効果、各項目のベースラインを共変量、すべての効果と共変量について来院内で入れ子構造とした MMRM 法に基づく予測値によって投与終了時のデータを補完。レスキュー治療後のデータを除く。

単独療法及び併用療法別のベースラインから投与 56 週時までの HbA1c 変化量の経時推移は、図 1 及 び図 2 のとおりであった。

a) 投与56週時におけるHbA1c 7.0%未満又は6.5%以下の達成割合(%)

b) 1日7点(朝食前、朝食後90分、昼食前、昼食後90分、夕食前、夕食後90分、就寝前)の血糖自己測定値における時間曲線下面積を台 形法で算出して測定時間で除した値が平均血糖値とされた。

c) 1日7点 (朝食前、朝食後90分、昼食前、昼食後90分、夕食前、夕食後90分、就寝前) における血糖自己測定値を基に、3回の食事前後の血糖自己測定値の差の平均値から算出した値が平均食後血糖増加量とされた。

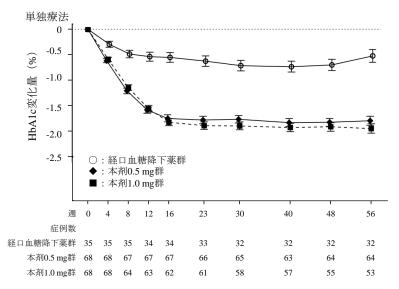
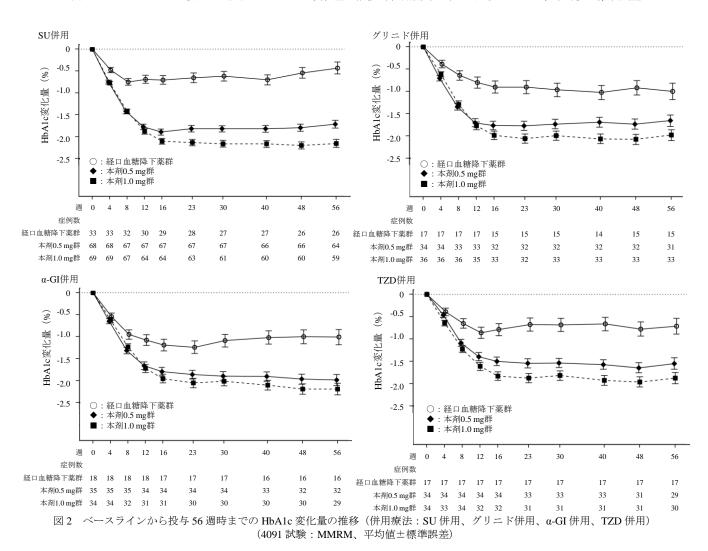


図 1 ベースラインから投与 56 週時までの HbA1c 変化量の推移(単独療法) (4091 試験: MMRM、平均値±標準誤差)



安全性 53 について、有害事象及び副作用の発現割合は、本剤 0.5~mg 群で 86.2%(206/239 例)及び 44.4%(106/239 例)、本剤 1.0~mg 群で 88.0%(212/241 例)及び 57.3%(138/241 例)であった。経口

⁵³⁾ 経口血糖降下薬群の有害事象について、治験薬との因果関係及び投与中止に至ったか否かの情報は収集されなかった。

血糖降下薬群の有害事象の発現割合は 71.7% (86/120 例) であった。単独療法及び各併用療法のいずれかの本剤群で10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 24 及び表 25 のとおりであった。

表 24 単独療法及び各併用療法のいずれかの本剤群において 10%以上に発現した有害事象の発現状況 (4091 試験:安全性解析対象集団)

			(40	91 試験:安全	医压胜机 对缘身	RIJ)			
		単独療法			SU 併用			グリニド併用	
事象名	経口血糖	本剤	本剤	経口血糖	本剤	本剤	経口血糖	本剤	本剤
尹豕石	降下薬群	0.5 mg 群	1.0 mg 群	降下薬群	0.5 mg 群	1.0 mg 群	降下薬群	0.5 mg 群	1.0 mg 群
	(35 例)	(68 例)	(68 例)	(33 例)	(68 例)	(69 例)	(17 例)	(34 例)	(36 例)
すべての	71.4 (25)	01.2 (62)	86.8 (59)	(2) ((21)	82.4 (56)	00.4 (61)	70.6 (12)	04.1 (22)	07.2 (25)
事象	71.4 (25)	91.2 (62)	86.8 (59)	63.6 (21)	82.4 (56)	88.4 (61)	70.6 (12)	94.1 (32)	97.2 (35)
便秘	2.9 (1)	20.6 (14)	20.6 (14)	0 (0)	19.1 (13)	14.5 (10)	11.8 (2)	29.4 (10)	16.7 (6)
悪心	0 (0)	14.7 (10)	22.1 (15)	0 (0)	11.8 (8)	23.2 (16)	5.9 (1)	8.8 (3)	19.4 (7)
下痢	2.9 (1)	8.8 (6)	17.6 (12)	6.1 (2)	10.3 (7)	14.5 (10)	0 (0)	8.8 (3)	25.0 (9)
腹部不快	0 (0)	5.9 (4)	2.9 (2)	0 (0)	10.3 (7)	10.1 (7)	0 (0)	8.8 (3)	5.6 (2)
感									
齲歯	2.9 (1)	1.5 (1)	0 (0)	3.0 (1)	1.5 (1)	1.4 (1)	0 (0)	2.9 (1)	8.3 (3)
鼻咽頭炎	34.3 (12)	25.0 (17)	19.1 (13)	33.3 (11)	32.4 (22)	46.4 (32)	29.4 (5)	44.1 (15)	36.1 (13)
咽頭炎	2.9 (1)	4.4 (3)	5.9 (4)	0 (0)	2.9 (2)	4.3 (3)	0 (0)	5.9 (2)	0 (0)
リパーゼ	5.7 (2)	10.3 (7)	13.2 (9)	0 (0)	8.8 (6)	18.8 (13)	0 (0)	5.9 (2)	11.1 (4)
増加									
アミラー ゼ増加	2.9 (1)	5.9 (4)	5.9 (4)	0 (0)	0 (0)	10.1 (7)	0 (0)	0 (0)	2.8 (1)
背部痛	5.7 (2)	0 (0)	5.9 (4)	3.0 (1)	2.9 (2)	8.7 (6)	11.8 (2)	5.9 (2)	2.8 (1)
食欲減退	0 (0)	11.8 (8)	11.8 (8)	0 (0)	4.4 (3)	13.0 (9)	0 (0)	14.7 (5)	16.7 (6)
糖尿病網膜症	2.9 (1)	0 (0)	2.9 (2)	6.1 (2)	5.9 (4)	10.1 (7)	11.8 (2)	11.8 (4)	5.6 (2)
		α-GI 併用			TZD 併用				•
事象名	経口血糖	本剤	本剤	経口血糖	本剤	本剤			
尹豕石	降下薬群	0.5 mg 群	1.0 mg 群	降下薬群	0.5 mg 群	1.0 mg 群			
	(18 例)	(35 例)	(34 例)	(17 例)	(34 例)	(34 例)			
すべての 事象	77.8 (14)	77.1 (27)	76.5 (26)	82.4 (14)	85.3 (29)	91.2 (31)			
便秘	11.1 (2)	11.4 (4)	8.8 (3)	0 (0)	11.8 (4)	8.8 (3)			
悪心	0 (0)	17.1 (6)	11.8 (4)	0 (0)	5.9 (2)	11.8 (4)			
下痢	16.7 (3)	11.4 (4)	8.8 (3)	11.8 (2)	11.8 (4)	11.8 (4)			
腹部不快感	0 (0)	2.9 (1)	2.9 (1)	0 (0)	0 (0)	8.8 (3)			
齲歯	11.1 (2)	2.9 (1)	0 (0)	5.9 (1)	5.9 (2)	2.9 (1)			
鼻咽頭炎	44.4 (8)	45.7 (16)	29.4 (10)	29.4 (5)	32.4 (11)	20.6 (7)			
咽頭炎	5.6 (1)	2.9 (1)	2.9 (1)	0 (0)	11.8 (4)	2.9 (1)	1		
リパーゼ 増加	0 (0)	5.7 (2)	5.9 (2)	0 (0)	11.8 (4)	14.7 (5)			
アミラー ゼ増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.8 (3)	2.9 (1)			
背部痛	11.1 (2)	2.9 (1)	2.9 (1)	17.6 (3)	11.8 (4)	2.9 (1)			
食欲減退	0 (0)	2.9 (1)	23.5 (8)	0 (0)	2.9 (1)	2.9 (1)	1		
糖尿病網膜症	0 (0)	0 (0)	2.9 (1)	5.9 (1)	8.8 (3)	11.8 (4)			

発現割合%(発現例数)、MedDRA(ver.18.0)

表 25 単独療法及び各併用療法のいずれかの本剤群で 10%以上に発現した副作用の発現状況 (4091 試験:安全性解析対象集団)

双 43 中 密原 伝 及 し	一日田畑源伝のバータ	4 U// V// 円// C 1	070以上に光光した		」(4091 四侧火,久日	医压胜的 对多来回/
	単独療法		SU 1	并用	グリニ	ド併用
事象名	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群
	(68 例)	(68 例)	(68 例)	(69 例)	(34 例)	(36 例)
すべての事象	51.5 (35)	63.2 (43)	41.2 (28)	60.9 (42)	52.9 (18)	55.6 (20)
便秘	17.6 (12)	19.1 (13)	14.7 (10)	14.5 (10)	23.5 (8)	16.7 (6)
悪心	14.7 (10)	20.6 (14)	8.8 (6)	21.7 (15)	5.9 (2)	19.4 (7)
下痢	5.9 (4)	10.3 (7)	4.4 (3)	10.1 (7)	0 (0)	16.7 (6)
リパーゼ増加	8.8 (6)	13.2 (9)	7.4 (5)	17.4 (12)	5.9 (2)	11.1 (4)
食欲減退	10.3 (7)	10.3 (7)	4.4 (3)	11.6 (8)	11.8 (4)	16.7 (6)
	α-GI	併用	TZD	併用		
事象名	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	本剤 0.5 mg	本剤 1.0 mg 群		
	(35 例)	(34 例)	群(34 例)	(34 例)		
すべての事象	34.3 (12)	41.2 (14)	38.2 (13)	55.9 (19)		
便秘	11.4 (4)	8.8 (3)	8.8 (3)	8.8 (3)		
悪心	17.1 (6)	11.8 (4)	5.9 (2)	11.8 (4)		
下痢	8.6 (3)	5.9 (2)	5.9 (2)	5.9 (2)		
リパーゼ増加	5.7 (2)	5.9 (2)	8.8 (3)	14.7 (5)		
食欲減退	0 (0)	20.6 (7)	2.9 (1)	2.9 (1)		

発現割合%(発現例数)、MedDRA(ver.18.0)

死亡例は、経口血糖降下薬群 1 例 (溺死 (単独療法))、本剤 0.5 mg 群 1 例 (遠隔転移を伴う乳癌 (TZD 併用)) に認められた。本剤 0.5 mg 群 1 例について治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象 は、経口血糖降下薬群 8 例、本剤 0.5 mg 群 19 例、本剤 1.0 mg 群 12 例認められ、本剤 0.5 mg 群の 2 例(リンパ腫(単独療法)、大腸腺腫(SU 併用))、本剤 1.0 mg 群の 4 例(食道癌(単独療法)、冠 動脈狭窄/経皮的冠インターベンション(単独療法)、大腸ポリープ(単独療法)、急性腎盂腎炎(グリ ニド併用)) は副作用と判断された。本剤の投与中止に至った有害事象は、本剤 0.5 mg 群 14 例、本 剤 1.0 mg 群 26 例認められ、本剤 0.5 mg 群の 8 例(腹部不快感(単独療法)、リンパ腫(単独療法)、 便秘/悪心(単独療法)、便秘(SU 併用)、腹部膨満(グリニド併用)、悪心(α-GI 併用)、悪心(α-GI 併用)、食欲減退(TZD 併用))、本剤 1.0 mg 群の 24 例(悪心(単独療法)、悪心(単独療法)、食 欲減退(単独療法)、下痢(単独療法)、下痢(単独療法)、消化不良(単独療法)、体重減少(単独 療法)、血小板減少(単独療法)、咽喉絞扼感(単独療法)、腹部膨満/便秘/腹痛/食欲減退(単独療法)、 悪心(SU 併用)、消化不良(SU 併用)、消化不良(SU 併用)、頻尿/悪心/下痢(SU 併用)、悪心/嘔 吐(SU併用)、悪心/浮動性めまい(SU併用)、悪心(グリニド併用)、食欲減退(グリニド併用)、 倦怠感/体重減少/食欲減退 (グリニド併用)、食欲減退 (α-GI 併用)、倦怠感/悪心/食欲減退 (α-GI 併用)、 体重減少/食欲減退(α-GI 併用)、味覚異常(TZD 併用)、末梢冷感/頭痛/悪心(TZD 併用))は副作用 と判断された。

低血糖について、血糖値確定低血糖 $^{50)}$ の発現割合は、経口血糖降下薬群 3.3%(4/120 例:単独療法 1 例、SU 併用 3 例)、本剤 0.5 mg 群 2.5 %(6/239 例:SU 併用 3 例、グリニド 1 例、 α -GI 併用 1 例、TZD 併用 1 例)、本剤 1.0 mg 群 4.6 %(11/241 例:SU 併用 11 例)であった。重大な低血糖 51)は認められなかった。

臨床検査値及びバイタルサインについて、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

7.3 国際共同第 III 相単独療法試験(CTD5.3.5.1-2:3623 試験<2014年2月~2015年5月>)

日本及び外国⁵⁴⁾において、食事・運動療法で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者(目標被験者数 390 例(プラセボ群、本剤 0.5 mg 群、本剤 1.0 mg 群:各 130 例))を対象に、本剤の

⁵⁴⁾ 米国、カナダ、英国、イタリア、ロシア、メキシコ、南アフリカ

単独療法の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された(薬物動態については、「6.2.3.2 国際共同第 III 相単独療法試験」の項を参照)。

主な選択基準は、スクリーニング時までの 30 日以上前から食事・運動療法を受けており、かつスクリーニング時の HbA1c が 7.0%以上 10.0%以下の 18 歳以上(日本人は 20 歳以上)の 2 型糖尿病患者とされた。

本試験は、スクリーニング期(2週間)、治験薬投与期(30週間)及び後観察期(5週間)から構成された。

用法・用量は、本剤のプラセボ又は本剤 49 を週 1 回大腿部、腹部又は上腕部に皮下投与(自己注射)とされた。本剤の開始用量は 0.25~mg とされ、4~週間後に 0.5~mg に増量し、本剤 1.0~mg 群ではさらに 4~ug 週間後に 1.0~mg まで増量することとされた。なお、投与 $0\sim5~ug$ において空腹時血糖が 270~mg/dL 超、投与 $6\sim11~ug$ において空腹時血糖が 240~mg/dL 超、投与 $12\sim30~ug$ において空腹時血糖が 200~mg/dL 超であることが確認された場合、医師の判断によりレスキュー治療の開始が考慮された。

無作為に割り付けられた被験者のうち未投与中止例 1 例を除く 387 例(プラセボ群 129 例(うち日本人 23 例)、本剤 0.5 mg 群 128 例(うち日本人 19 例)、本剤 1.0 mg 群 130 例(うち日本人 19 例))全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 29 例(プラセボ群 12 例、本剤 0.5 mg 群 10 例(うち日本人 1 例)、本剤 1.0 mg 群 7 例)であり、中止理由は追跡不能 13 例(プラセボ群 7 例、本剤 0.5 mg 群 4 例、本剤 1.0 mg 群 2 例)、後観察期の来院なし 12 例(プラセボ群 3 例、本剤 0.5 mg 群 4 例、本剤 1.0 mg 群 5 例)、被験者の申し入れによる中止 4 例(プラセボ群 2 例、本剤 0.5 mg 群 2 例(うち日本人 1 例))であった。

有効性について、主要評価項目である FAS におけるベースラインから投与 30 週時までの HbA1c 変化 量は表 26 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の群間差の 95%信頼区間の上限が 0 を下回ったことから、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された。

	投与群	ベースライン	投与 30 週時	ベースライン からの変化量	プラセボ群との 群間差 ^{a)}	p値 ^{a)b)}
	プラセボ群	7.95±0.85 (129 例)	7.69±1.16 (84 例)	-0.15±0.94 (84 例)	_	_
全集団	本剤 0.5 mg 群	8.09±0.89 (128 例)	6.47±0.87 (102 例)	-1.56±1.02 (102 例)	-1.43 [-1.71, -1.15]	< 0.0001
	本剤 1.0 mg 群	8.12±0.81 (130 例)	6.41±1.07 (104 例)	-1.73±1.15 (104 例)	-1.53 [-1.81, -1.25]	< 0.0001
	プラセボ群	8.10±0.65 (23 例)	8.22±0.77 (21 例)	0.14±0.55 (21 例)	_	_
日本人 集団	本剤 0.5 mg 群	8.14±0.76 (19 例)	6.39±0.50 (18 例)	-1.72±0.82 (18 例)	-1.90 [-2.25, -1.54]	_
\(\(\text{\tint{\text{\tin}\text{\ti}\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\tin}\text{\texi}\text{\text{\text{\text{\text{\texi}}\tint{\text{\ti}}}\tint{\text{\text{\text{\text{\text{\texi}\text{\text{\text{\t	本剤 1.0 mg 群	8.23±0.65 (19 例) 野門美、長小二垂巫b	5.87±0.33 (18 例)	-2.33±0.57 (18 例)	-2.50 [-2.86-, -2.14]	_

表 26 ベースラインから投与 30 週時までの HbA1c 変化量 (3623 試験: FAS)

主な副次評価項目の結果(ベースラインから投与30週時までの変化量)は、表27のとおりであった。

単位:%、平均値±標準偏差、群間差:最小二乗平均[95%信頼区間]、一:該当せず、レスキュー治療後のデータを除く

a) 治療及び国を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量、すべての効果と共変量について入れ子構造とした MMRM 法、 高用量群からの閉手順による多重性の調整

b) 有意水準両側 5%

表27 主な副次評価項目の結果(ベースラインから投与30週時までの変化量、3623試験:FAS)

全集団	プラセボ群(129例)	本剤0.5 mg群(128例)	本剤1.0 mg群(130例)
体重 (kg)	-0.89±3.46(129例)	-3.68±4.03(128例)	-4.67±5.19(130例)
空腹時血糖(mg/dL)	-9.89±39.70(127例)	-43.50±46.03(125例)	-43.13±49.31 (129例)
HbA1c 7.0%未満達成割合 ^{a)}	24.8(32例)	74.2(95例)	72.3(94例)
HbA1c 6.5%以下達成割合a)	13.2(17例)	59.4(76例)	60.0(78例)
平均血糖値(mg/dL) ^{b)}	-8.57±38.14(101例)	-45.21±45.12(113例)	-49.16±47.55(119例)
平均食後血糖増加量(mg/dL) ^{c)}	-5.33±33.26(101例)	-18.07±35.55(113例)	-18.85±39.41(119例)
収縮期血圧(mmHg)	-2.01±11.23(129例)	-2.29±12.58(128例)	-2.74±11.58(130例)
拡張期血圧(mmHg)	0.60±7.59(129例)	-0.73±6.88(128例)	0.22±7.60(130例)
日本人集団	プラセボ群(23例)	★文IO 5 冊〉 (10/元I)	本剤1.0 mg群(19例)
日半八朱凹	ノノビ小群 (2319月)	本剤0.5 mg群(19例)	平河1.0 IIIg矸(1977)
体重(kg)	-0.47±1.26(23例)	→ 月10.5 mg群 (19例) —1.85±2.74 (19例)	-4.03±2.46(19例)
体重(kg) 空腹時血糖(mg/dL)		-	-
体重(kg)	-0.47±1.26(23例)	-1.85±2.74(19例)	-4.03±2.46(19例)
体重 (kg) 空腹時血糖 (mg/dL)	-0.47±1.26(23例) 0.15±19.56(23例)	-1.85±2.74 (19例) -37.15±34.68 (19例)	-4.03±2.46(19例) -55.53±24.19(19例)
体重(kg) 空腹時血糖(mg/dL) HbA1c 7.0%未満達成割合 ^{a)}	-0.47±1.26 (23例) 0.15±19.56 (23例) 4.3 (1/23例)	-1.85±2.74 (19例) -37.15±34.68 (19例) 84.2 (16/19例)	-4.03±2.46(19例) -55.53±24.19(19例) 100.0(19/19例)
体重(kg) 空腹時血糖(mg/dL) HbA1c 7.0%未満達成割合 ^{a)} HbA1c 6.5%以下達成割合 ^{a)}	-0.47±1.26 (23例) 0.15±19.56 (23例) 4.3 (1/23例) 0 (0/23例)	-1.85±2.74 (19例) -37.15±34.68 (19例) 84.2 (16/19例) 52.6 (10/19例)	-4.03±2.46(19例) -55.53±24.19(19例) 100.0(19/19例) 89.5(17/19例)
体重 (kg) 空腹時血糖 (mg/dL) HbA1c 7.0%未満達成割合 ^{a)} HbA1c 6.5%以下達成割合 ^{a)} 平均血糖値 (mg/dL) ^{b)}	-0.47±1.26 (23例) 0.15±19.56 (23例) 4.3 (1/23例) 0 (0/23例) 7.72±35.24 (21例)	-1.85±2.74 (19例) -37.15±34.68 (19例) 84.2 (16/19例) 52.6 (10/19例) -59.64±42.06 (19例)	-4.03±2.46 (19例) -55.53±24.19 (19例) 100.0 (19/19例) 89.5 (17/19例) -76.12±29.21 (18例)

平均値±標準偏差

治療及び国を固定効果、各項目のベースラインを共変量、すべての効果と共変量について入れ子構造とした MMRM 法に基づく予測値によって投与終了時のデータを補完。レスキュー治療後のデータを除く。

- a) 投与30週時におけるHbA1c 7.0%未満又は6.5%以下の達成割合(%)
- b) 1日7点 (朝食前、朝食後90分、昼食前、昼食後90分、夕食前、夕食後90分、就寝前) の血糖自己測定値における時間曲線下面積を 台形法で算出して測定時間で除した値が平均血糖値とされた。
- c) 1日7点(朝食前、朝食後90分、昼食前、昼食後90分、夕食前、夕食後90分、就寝前)における血糖自己測定値を基に、3回の食事前後の血糖自己測定値の差の平均値から算出した値が平均食後血糖増加量とされた。

安全性について、全集団のいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用、日本人集団のいずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、それぞれ表 28 及び表 29 のとおりであった。

表 28 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (3623 試験(全集団):安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群	(129 例)	本剤 0.5 mg	詳(128 例)	本剤 1.0 mg	; 群(130 例)
尹 豕石	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	53.5 (69)	14.7 (19)	64.1 (82)	33.6 (43)	56.2 (73)	35.4 (46)
悪心	7.8 (10)	5.4 (7)	20.3 (26)	18.0 (23)	23.8 (31)	20.8 (27)
下痢	2.3 (3)	0.8 (1)	12.5 (16)	9.4 (12)	10.8 (14)	7.7 (10)
嘔吐	1.6 (2)	0.8 (1)	3.9 (5)	3.9 (5)	6.9 (9)	6.2 (8)
消化不良	2.3 (3)	0.8 (1)	5.5 (7)	3.9 (5)	3.8 (5)	3.1 (4)
便秘	0.8 (1)	0.8 (1)	6.3 (8)	5.5 (7)	3.8 (5)	0.8 (1)
頭痛	6.2 (8)	2.3 (3)	11.7 (15)	3.1 (4)	6.9 (9)	3.1 (4)
鼻咽頭炎	5.4 (7)	0 (0)	4.7 (6)	0 (0)	4.6 (6)	0 (0)
リパーゼ増加	3.9 (5)	1.6 (2)	6.3 (8)	5.5 (7)	3.8 (5)	3.1 (4)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.18.0)

表 29 いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (3623 試験 (日本人集団):安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ郡	羊(23 例)	本剤 0.5 mg	群(19例)	本剤 1.0 mg	g 群(19 例)
尹豕石	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	39.1 (9)	8.7 (2)	47.4 (9)	21.1 (4)	57.9 (11)	52.6 (10)
鼻咽頭炎	21.7 (5)	0 (0)	5.3 (1)	0 (0)	5.3 (1)	0 (0)
胃腸炎	4.3 (1)	0 (0)	10.5 (2)	0 (0)	5.3 (1)	0 (0)
悪心	0 (0)	0 (0)	10.5 (2)	10.5 (2)	26.3 (5)	21.1 (4)
腹部不快感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.8 (3)	15.8 (3)
下痢	0 (0)	0 (0)	5.3 (1)	5.3 (1)	15.8 (3)	10.5 (2)
リパーゼ増加	4.3 (1)	4.3 (1)	21.1 (4)	15.8 (3)	10.5 (2)	10.5 (2)
アミラーゼ増加	0 (0)	0 (0)	10.5 (2)	5.3 (1)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.18.0)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 5 例、本剤 0.5 mg 群 7 例、本剤 1.0 mg 群 7 例認められ、本剤 1.0 mg 群 0 1 例 (心膜炎) は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、

プラセボ群 3 例、本剤 $0.5 \, \text{mg}$ 群 8 例、本剤 $1.0 \, \text{mg}$ 群 7 例認められ、プラセボ群 1 例(悪心/浮動性めまい)、本剤 $0.5 \, \text{mg}$ 群 7 例(蕁麻疹、悪心/浮動性めまい、下痢、リパーゼ増加、リビドー減退/下痢、嘔吐/下痢、腹部不快感)、本剤 $1.0 \, \text{mg}$ 群 5 例(冷汗/悪心/食欲減退、嘔吐/悪心、頭痛、嘔吐、心窩部不快感(日本人))は副作用と判断された。

低血糖について、血糖値確定低血糖 $^{50)}$ の発現割合は、プラセボ群 1.6%(2/129 例)、本剤 0.5 mg 群 1.6%(2/128 例)、本剤 1.0 mg 群 0%(0/130 例)であった。重大な低血糖 $^{51)}$ は認められなかった。 臨床検査値及びバイタルサインについて、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

7.4 国際共同第 III 相併用療法長期投与試験 (BG 単独、TZD 単独又は BG と TZD との併用) (CTD5.3.5.1-4:3626 試験 < 2013 年 12 月 ~ 2015 年 10 月 >)

日本及び外国⁵⁵⁾において、BG 及び/又は TZD で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者(目標被験者数 1200 例(シタグリプチン群、本剤 0.5 mg 群、本剤 1.0 mg 群:各群 400 例)) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、シタグリプチンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された(薬物動態については、「6.2.3.3 国際共同第 III 相併用療法長期投与試験」の項を参照)。

主な選択基準は、スクリーニング時までの 90 日以上前から BG 単独、TZD 単独又は BG と TZD の併用により、各薬剤が一定の用量で投与され(メトホルミン塩酸塩 1500 mg/日以上又は最大耐用量、ピオグリタゾン 30 mg/日以上又は最大耐用量、ロシグリタゾン⁵⁶⁾4 mg 以上又は最大耐用量の用量で投与)、かつスクリーニング時の HbA1c が 7.0%以上 10.5%以下の 18 歳以上(日本人は 20 歳以上)の 2 型糖尿病患者とされた。

本試験は、スクリーニング期(2週間)、治験薬投与期(56週間)及び後観察期(5週間)から構成された。

用法・用量は、本剤のプラセボ若しくは本剤 49 を週 1 回大腿部、腹部又は上腕部に皮下投与(自己注射)、又はシタグリプチンのプラセボ若しくはシタグリプチン $100\,\mathrm{mg}$ を 1 日 1 回経口投与とされた。本剤の開始用量は $0.25\,\mathrm{mg}$ とされ、4 週間後に $0.5\,\mathrm{mg}$ に増量し、本剤 $1.0\,\mathrm{mg}$ 群及びシタグリプチン/本剤 $1.0\,\mathrm{mg}$ プラセボ群ではさらに 4 週間後に $1.0\,\mathrm{mg}$ まで増量することとされた。併用する $1.0\,\mathrm{mg}$ 及び/又は $1.0\,\mathrm{mg}$ は $1.0\,\mathrm{mg}$ は $1.0\,\mathrm{mg}$ は $1.0\,\mathrm{mg}$ まで増量することとされた。併用する $1.0\,\mathrm{mg}$ は $1.0\,\mathrm{mg}$ は $1.0\,\mathrm{mg}$ は $1.0\,\mathrm{mg}$ は $1.0\,\mathrm{mg}$ まで増量することとされた。併用する $1.0\,\mathrm{mg}$ と $1.0\,\mathrm{mg}$ は $1.0\,$

無作為に割り付けられた被験者のうち未投与中止例 6 例を除く 1225 例⁵⁷⁾(シタグリプチン群 407 例(うち日本人 49 例)、本剤 0.5 mg 群 409 例(うち日本人 48 例)、本剤 1.0 mg 群 409 例(うち日本人 43 例)) 全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 68 例(シタグリプチン群 23 例(うち日本人 1 例)、本剤 0.5 mg 群 23 例、本剤 1.0 mg 群 22 例)であり、主な中止理由は被験者の申し入れによる中止 31 例(シタグリプチン群 10 例(うち日本人 1 例)、

⁵⁵⁾ アルゼンチン、ブルガリア、チェコ、香港、ハンガリー、インド、メキシコ、ノルウェー、ポルトガル、ルーマニア、ロシア、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、タイ、トルコ、ウクライナ

⁵⁶⁾ 国内未承認薬

⁵⁷⁾ シタグリプチン群 407 例のうち、BG 併用 381 例(うち日本人 48 例)、BG 及び TZD 併用 23 例(うち日本人 1 例)、BG 及び TZD の配合剤 1 例、その他 2 例(BG 及び SU 併用 1 例、TZD 併用 1 例)、本剤 0.5 mg 群 409 例のうち、BG 併用 384 例(うち日本人 46 例)、BG 及び TZD 併用 21 例(うち日本人 1 例)、その他 3 例(BG 及び SU 併用 1 例、TZD 併用 2 例(うち日本人 1 例))、本剤 1.0 mg 群 409 例のうち、BG 併用 389 例(うち日本人 42 例)、BG 及び TZD 併用 18 例、その他 2 例(TZD 併用 2 例(うち日本人 1 例))

本剤 $0.5 \, \text{mg}$ 群 $10 \, \text{例}$ 、本剤 $1.0 \, \text{mg}$ 群 $11 \, \text{例}$)、追跡不能 $11 \, \text{例}$ (シタグリプチン群 $4 \, \text{例}$ 、本剤 $0.5 \, \text{mg}$ 群 $5 \, \text{例}$ 、本剤 $1.0 \, \text{mg}$ 群 $2 \, \text{例}$)、後観察期の来院なし $7 \, \text{例}$ (シタグリプチン群 $3 \, \text{例}$ 、本剤 $0.5 \, \text{mg}$ 群 $2 \, \text{例}$ 、本剤 $1.0 \, \text{mg}$ 群 $2 \, \text{例}$)、死亡 $6 \, \text{M}$ (シタグリプチン群 $3 \, \text{M}$ 、本剤 $0.5 \, \text{mg}$ 群 $2 \, \text{M}$ 、本剤 $1.0 \, \text{mg}$ 群 $1 \, \text{M}$)等であった。

有効性について、主要評価項目である FAS におけるベースラインから投与 56 週時までの HbA1c 変化 量は表 30 及び図 3 のとおりであり、信頼区間の上限が事前に定めた非劣性マージンの 0.3% 未満であったことから、本剤 0.5 mg 群及び本剤 1.0 mg 群のシタグリプチン群に対する非劣性が示された。

	表 30 ベースフインから投与 56 適時までの HbAlc 変化量 (3626 試験: FAS)							
	投与群	ベースライン	投与 56 週時	ベースライン からの変化量	シタグリプチン群 との群間差 ^{a)}			
	シタグリプチン群	8.17±0.92 (407 例)	7.15±0.99 (285 例)	-0.79±1.05 (285 例)	_			
全集団	本剤 0.5 mg 群	8.01±0.92 (409 例)	6.56±0.87 (328 例)	-1.40±1.08 (328 例)	-0.77 [-0.92, -0.62]			
	本剤 1.0 mg 群	8.04±0.93 (409 例)	6.37±0.86 (331 例)	-1.64±1.04 (331 例)	-1.06 [-1.21, -0.91]			
	シタグリプチン群	8.42±0.80 (49 例)	7.39±0.92 (36 例)	-0.84±1.02 (36 例)	_			
日本人 集団	本剤 0.5 mg 群	8.15±0.97 (48 例)	6.26±0.71 (43 例)	-1.82±0.80 (43 例)	-1.26 [-1.62, -0.90]			
	本剤 1.0 mg 群	8.09±0.96 (43 例)	6.16±0.76 (35 例)	-1.92±0.85 (35 例)	$\begin{bmatrix} -1.44 \\ $			

表 30 ベースラインから投与 56 週時までの HbA1c 変化量 (3626 試験: FAS)

a) 来院、信僚及び国を固定効果、ベースソインの HbAIc を共変重、来院と信僚、来院と国及び来院とベースソインの HbAIc を交互作用、同一被験者内において無構造共分散行例を仮定した MMRM 法、高用量群からの閉検定手順による多重性の調整

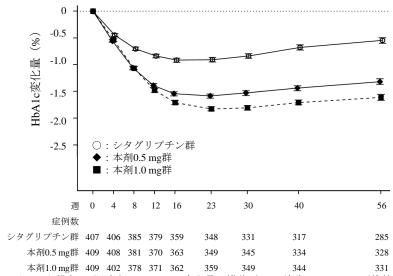


図 3 ベースラインから投与 56 週時までの HbA1c 変化量の推移 (3626 試験: MMRM、平均値±標準誤差)

主な副次評価項目の結果(ベースラインから投与56週時までの変化量)は、表31のとおりであった。

単位:%、平均値±標準偏差、群間差:最小二乗平均 [95%信頼区間]、一:該当せず、レスキュー治療後のデータを除くa)来院、治療及び国を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量、来院と治療、来院と国及び来院とベースラインの

⁵⁸⁾ 糖尿病領域における HbA1c 変化量に関する非劣性マージンとして 0.3% は一般的に受け入れられている数値であること (FDA Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention, 2008 及び EMA Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus, 2012) から、0.3%が非劣性 マージンとして設定された。

表 31 主な副次評価項目の結果(ベースラインから投与 56 週時までの変化量、3626 試験: FAS)

入井口	これがリープイン(科(407 左))	十寸(05 形 (400 亿)	→ 対 1 0
全集団	シタグリプチン群(407 例)	本剤 0.5 mg 群(409 例)	本剤 1.0 mg 群(409 例)
体重(kg)	-1.89±4.52(407 例)	-4.34±4.37(409 例)	-6.12±5.31(409 例)
空腹時血糖(mg/dL)	-21.73±38.32(379 例)	-36.92±41.28(395 例)	-45.36±35.59(390 例)
HbA1c 7.0%未満達成割合 a)	36.4(148 例)	68.9(282 例)	78.5(321 例)
HbA1c 6.5%以下達成割合 a)	20.4(83 例)	52.6(215 例)	66.0(270 例)
平均血糖値(mg/dL) ^{b)}	-27.54±40.70(284 例)	-46.05±40.63(327 例)	-52.62±38.93(338 例)
平均食後血糖増加量(mg/dL) ^{c)}	-14.12±38.80 (283 例)	-19.08±41.44(324 例)	-22.39±36.87(336 例)
収縮期血圧(mmHg)	-2.23±11.77(407 例)	-5.17±14.01(409 例)	-5.58±14.31 (409 例)
拡張期血圧 (mmHg)	-0.91±8.46(407 例)	-2.10±9.57(409 例)	-2.01±9.42(409 例)
日本人集団	シタグリプチン群(49 例)	本剤 0.5 mg 群(48 例)	本剤 1.0 mg 群(43 例)
日本人集団 体重(kg)	シタグリプチン群 (49 例) -0.29±1.91 (49 例)	本剤 0.5 mg 群(48 例) -4.09±4.11(48 例)	本剤 1.0 mg 群(43 例) -4.83±4.61(43 例)
体重(kg)	-0.29±1.91(49 例)	-4.09±4.11(48 例)	-4.83±4.61(43 例)
体重(kg) 空腹時血糖(mg/dL)	-0.29±1.91(49 例) -24.76±34.06(48 例)	-4.09±4.11 (48 例) -47.73±32.58 (46 例)	-4.83±4.61 (43 例) -49.04±27.96 (42 例)
体重(kg) 空腹時血糖(mg/dL) HbA1c 7.0%未満達成割合 ^{a)}	-0.29±1.91 (49 例) -24.76±34.06 (48 例) 26.5 (13 例)	-4.09±4.11 (48 例) -47.73±32.58 (46 例) 79.2 (38 例)	-4.83±4.61 (43 例) -49.04±27.96 (42 例) 90.7 (39 例)
体重(kg) 空腹時血糖(mg/dL) HbA1c 7.0%未満達成割合 ^{a)} HbA1c 6.5%以下達成割合 ^{a)}	-0.29±1.91 (49 例) -24.76±34.06 (48 例) 26.5 (13 例) 12.2 (6 例)	-4.09±4.11 (48 例) -47.73±32.58 (46 例) 79.2 (38 例) 70.8 (34 例)	-4.83±4.61 (43 例) -49.04±27.96 (42 例) 90.7 (39 例) 79.1 (34 例)
体重(kg) 空腹時血糖(mg/dL) HbAlc 7.0%未満達成割合 ^{a)} HbAlc 6.5%以下達成割合 ^{a)} 平均血糖値(mg/dL) ^{b)}	-0.29±1.91 (49 例) -24.76±34.06 (48 例) 26.5 (13 例) 12.2 (6 例) -26.54±44.28 (36 例)	-4.09±4.11 (48 例) -47.73±32.58 (46 例) 79.2 (38 例) 70.8 (34 例) -61.79±38.40 (44 例)	-4.83±4.61 (43 例) -49.04±27.96 (42 例) 90.7 (39 例) 79.1 (34 例) -49.61±34.14 (36 例)

平均値±標準偏差

来院、治療及び国を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量、来院と治療、来院と国及び来院とベースラインの HbA1c を交互 作用、同一被験者内において無構造共分散行例を仮定した MMRM 法に基づく予測値によって投与終了時のデータを補完。レスキュー治療後のデータを除く。

- a) 投与56週時におけるHbA1c 7.0%未満又は6.5%以下の達成割合(%)
- b) 1日7点(朝食前、朝食後90分、昼食前、昼食後90分、夕食前、夕食後90分、就寝前)の血糖自己測定値における時間曲線下面 積を台形法で算出して測定時間で除した値が平均血糖値とされた。
- c)1日7点(朝食前、朝食後90分、昼食前、昼食後90分、夕食前、夕食後90分、就寝前)における血糖自己測定値を基に、3回の食事前後の血糖自己測定値の差の平均値から算出した値が平均食後血糖増加量とされた。

安全性について、全集団のいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用、日本人集団のいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、それぞれ表 32 及び表 33 のとおりであった。

表 32 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (3626 試験(全集団):安全性解析対象集団)

事象名	シタグリプチン	ン群(407 例)	本剤 0.5 mg 群(409 例)		本剤 1.0 mg 群(409 例)	
1,37,1	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	71.7 (292)	20.1 (82)	74.8 (306)	41.1 (168)	71.4 (292)	43.0 (176)
悪心	7.4 (30)	3.4 (14)	17.8 (73)	15.2 (62)	17.6 (72)	16.1 (66)
下痢	7.1 (29)	1.5 (6)	13.2 (54)	8.3 (34)	13.0 (53)	9.5 (39)
嘔吐	2.7 (11)	1.5 (6)	8.1 (33)	6.1 (25)	10.0 (41)	8.3 (34)
消化不良	2.2 (9)	1.5 (6)	6.4 (26)	3.4 (14)	4.9 (20)	3.7 (15)
便秘	2.0 (8)	0.2 (1)	4.4 (18)	2.2 (9)	5.6 (23)	3.2 (13)
鼻咽頭炎	10.3 (42)	0 (0)	12.2 (50)	0.2 (1)	7.1 (29)	0.2 (1)
インフルエンザ	6.6 (27)	0.5 (2)	4.4 (18)	0 (0)	5.4 (22)	0.2 (1)
頭痛	4.2 (17)	0.5 (2)	6.4 (26)	1.7 (7)	7.1 (29)	2.7 (11)
リパーゼ増加	7.1 (29)	4.2 (17)	8.1 (33)	5.1 (21)	7.8 (32)	6.4 (26)
食欲減退	2.7 (11)	2.0 (8)	6.6 (27)	5.9 (24)	6.6 (27)	6.1 (25)

発現割合%(発現例数)、MedDRA(ver.18.0)

表 33 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (3626 試験 (日本人集団) : 安全性解析対象集団)

事象名	シタグリプチ	ン群 (49 例)	本剤 0.5 mg	本剤 0.5 mg 群(48 例)		群(43 例)
尹豕石	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	有害事象
すべての事象	79.6 (39)	18.4 (9)	83.3 (40)	45.8 (22)	81.4 (35)	48.8 (21)
悪心	12.2 (6)	6.1 (3)	12.5 (6)	10.4 (5)	16.3 (7)	14.0 (6)
下痢	6.1 (3)	4.1 (2)	8.3 (4)	4.2 (2)	11.6 (5)	7.0 (3)
嘔吐	4.1 (2)	2.0 (1)	10.4 (5)	6.3 (3)	16.3 (7)	16.3 (7)
消化不良	4.1 (2)	4.1 (2)	8.3 (4)	4.2 (2)	7.0 (3)	7.0 (3)
腹部不快感	0 (0)	0 (0)	6.3 (3)	6.3 (3)	2.3 (1)	2.3 (1)
便秘	4.1 (2)	0 (0)	8.3 (4)	6.3 (3)	7.0 (3)	7.0 (3)
胃食道逆流性疾患	0 (0)	0 (0)	2.1 (1)	0 (0)	7.0 (3)	4.7 (2)
齲歯	4.1 (2)	0 (0)	8.3 (4)	0 (0)	2.3 (1)	0 (0)
慢性胃炎	0 (0)	0 (0)	6.3 (3)	0 (0)	4.7 (2)	0 (0)
鼻咽頭炎	34.7 (17)	0 (0)	41.7 (20)	0 (0)	30.2 (13)	0 (0)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	2.1 (1)	0 (0)	7.0 (3)	2.3 (1)
インフルエンザ	6.1 (3)	0 (0)	6.3 (3)	0 (0)	7.0 (3)	0 (0)
リパーゼ増加	4.1 (2)	4.1 (2)	16.7 (8)	16.7 (8)	9.3 (4)	9.3 (4)
アミラーゼ増加	2.0 (1)	2.0 (1)	6.3 (3)	6.3 (3)	4.7 (2)	4.7 (2)
食欲減退	2.0 (1)	2.0 (1)	10.4 (5)	10.4 (5)	7.0 (3)	7.0 (3)

発現割合%(発現例数)、MedDRA(ver.18.0)

死亡例は、シタグリプチン群 3 例(虚血性脳卒中、交通事故、死亡)、本剤 0.5 mg 群 2 例(虚血性心 筋症、心血管障害)、本剤 1.0 mg 群 1 例(心肺停止)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は 否定された。重篤な有害事象は、シタグリプチン群 29 例、本剤 0.5 mg 群 30 例、本剤 1.0 mg 群 30 例認 められ、シタグリプチン群の 1 例(冠動脈疾患)、本剤 0.5 mg 群の 7 例(膵炎 2 例、上腹部痛/下痢/食 欲減退/失神/疲労、薬剤性肝障害、腹部リンパ節腫脹/脾臓病変、白内障、ヘモグロビン減少)、本剤 1.0 mg 群の2例(うっ血性心筋症、膵臓障害/急性胆嚢炎)は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象 は、シタグリプチン群 12 例、本剤 0.5 mg 群 33 例、本剤 1.0 mg 群 39 例認められ、シタグリプチン群の 5 例(悪心/腹痛、浮動性めまい/霧視/空腹/上腹部痛/悪心、水疱、皮膚炎、眼瞼浮腫/過敏症/咽頭炎)、本 剤 0.5 mg 群の 29 例(下痢/悪心、消化不良、各 4 例、胃腸障害、下痢、悪心、各 2 例、上腹部痛/悪心/嘔 吐、悪心/腹痛/嘔吐/下痢、腹部不快感、悪心/嘔吐/上腹部痛、腹部膨満/下痢、おくび/下痢、胃腸障害/悪 心、胃潰瘍、膵炎、無力症/食欲減退、リパーゼ増加、アミラーゼ増加、体重減少、胃腸炎/腹痛、腹部不 快感/食欲減退(日本人)、薬物性肝障害、各 1 例)、本剤 1.0 mg 群の 34 例(下痢 5 例、悪心 5 例(う ち日本人1例)、悪心/嘔吐4例(うち日本人1例)、嘔吐3例(うち日本人2例)、嘔吐/下痢2例、悪 心/悪心/悪心/悪心/腹部不快感/腹部不快感/注意力障害/下痢/腹痛/浮動性めまい/失神/頭痛/錯感覚/上腹部 痛/胸痛/筋肉痛、悪心/食欲減退、消化不良/食欲減退、胃腸障害/胃腸障害/消化不良/胃食道逆流性疾患、 悪心/腹痛、下痢/腹痛、腹部不快感、無力症/便秘、便秘、食欲減退/疲労(日本人)、疼痛、嗜眠、リパー ゼ増加、うつ血性心筋症(日本人)、消化不良、各1例)は副作用と判断された。

低血糖について、血糖値確定低血糖 $^{50)}$ の発現割合は、シタグリプチン群 1.7%(7/407 例)、本剤 0.5 mg 群 2.7%(11/409 例)、本剤 1.0 mg 群 1.0%(4/409 例)であった。重大な低血糖 $^{51)}$ はシタグリプチン群で 2 例 2 件認められた。

臨床検査値及びバイタルサインについて、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

7.5 国際共同第 III 相インスリン併用試験(インスリン併用又はインスリン及び BG との併用) (CTD5.3.5.1-3:3627 試験 < 2014 年 12 月 ~ 2015 年 11 月 >)

日本及び外国⁵⁹⁾において、基礎インスリン又は基礎インスリン及びBGの併用で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者(目標被験者数 390 例(プラセボ群、本剤 0.5 mg 群、本剤 1.0 mg 群:各 130 例))を対象に、本剤のインスリン製剤との併用療法における有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、スクリーニング時までの90日以上前から基礎インスリン (0.25 単位/kg/日又は20 単位/日以上のインスリン グラルギン、インスリン デテミル、インスリン デグルデク及び/又はNPH) の単独療法、又は基礎インスリンに加えてBG (メトホルミン塩酸塩1500 mg/日以上又は最大耐用量) との併用療法を受けており、基礎インスリンの1日投与量の変動が±20%以内で、かつスクリーニング時のHbA1cが7.0%以上10.0%以下の18歳以上(日本人は20歳以上)の2型糖尿病患者とされた。

本試験は、スクリーニング期(2週間)、治験薬投与期(30週間)、後観察期(5週間)から構成された。

用法・用量は、本剤のプラセボ又は本剤 49を週 1 回大腿部、腹部又は上腕部に皮下投与(自己注射)とされた。本剤の開始用量は 0.25 mg とされ、4 週間後に 0.5 mg に増量し、本剤 1.0 mg 群ではさらに 4 週間後に 1.0 mg まで増量することとされた。併用される基礎インスリンの用量について、投与 0~12 週までの期間は、来院前の直前 3 日間の自己血糖測定値の平均値が 56 mg/dL 未満の場合、基礎インスリンを 4 単位減量(ただし、用量が 45 単位を超える場合は、10%の減量を推奨)、56 mg/dL 以上 71 mg/dL 未満の場合、基礎インスリンを 2 単位減量(ただし、用量が 45 単位を超える場合は、5%の減量を推奨)することが可能とされた。スクリーニング時の HbA1c が 8.0%以下の場合は、投与開始時にインスリン用量を 20%減量することとされ、投与 10~16 週までの期間は、来院前の直前 3 日間の血糖自己測定値の平均値が 71 mg/dL 以上 100 mg/dL 未満の場合は基礎インスリンの用量調節は行わず、100 mg/dL 以上 120 mg/dL 未満の場合は 2 単位増量、140 mg/dL 以上 180 mg/dL 未満の場合は 4 単位増量、120 mg/dL 以上 140 mg/dL 未満の場合は 2 単位増量、140 mg/dL 以上 180 mg/dL 未満の場合は 4 単位増量、180 mg/dL 以上の場合は 6~8 単位増量することが可能とされたが、本剤投与開始前の基礎インスリンの用量を超えないこととされた。メトホルミン塩酸塩は用法・用量を変更しないこととされた。なお、投与 0~5 週において空腹時血糖が 270 mg/dL 超、投与 6~11 週において空腹時血糖が 240 mg/dL 超、投与 12~30 週において空腹時血糖が 200 mg/dL 超であることが確認された場合、医師の判断によりレスキュー治療の開始が考慮された。

無作為に割り付けられた被験者のうち未投与中止例 1 例を除く 396 例(プラセボ群 133 例(うち日本人 22 例)、本剤 0.5 mg 群 132 例(うち日本人 17 例)、本剤 1.0 mg 群 131 例(うち日本人 22 例))全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 17 例(プラセボ群 7 例、本剤 0.5 mg 群 5 例、本剤 1.0 mg 群 5 例)であり、中止理由は追跡不能 11 例(プラセボ群 6 例、本剤 0.5 mg 群 3 例、本剤 1.0 mg 群 2 例)、被験者の申し入れによる中止 5 例(プラセボ群 1 例、本剤 0.5 mg 群 2 例、本剤 1.0 mg 群 2 例)、後観察期の来院なし 1 例(本剤 1.0 mg 群 1 例)であった。

有効性について、主要評価項目である FAS におけるベースラインから投与 30 週時までの HbA1c 変化 量は表 34 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の群間差の 95%信頼区間の上限が 0 を下回ったことから、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された。

⁵⁹⁾ 米国、ドイツ、セルビア、スロバキア

表 34 ベースラインから投与 30 週時までの HbA1c 変化量 (3627 試験: FAS)

S S T S T S T S S S S S S S S S S S S S							
	投与群	ベースライン	投与 30 週時	ベースライン からの変化量	プラセボ群との 群間差 ^{a)}	p 値 ^{a) b)}	
	プラセボ群	8.42±0.88 (133 例)	8.13±1.24 (94 例)	-0.19±1.07 (94 例)	_	_	
全集団	本剤 0.5 mg 群	8.36±0.83 (132 例)	6.87±0.97 (111 例)	-1.46±1.08 (111 例)	-1.35 [-1.61, -1.10]	< 0.0001	
	本剤 1.0 mg 群	8.31±0.82 (131 例)	6.45±0.82 (108 例)	-1.87±0.91 (108 例)	-1.75 [-2.01, -1.50]	< 0.0001	
	プラセボ群	8.35±0.77 (22 例)	8.00±0.93 (17 例)	-0.25±0.72 (17 例)	_	ı	
日本人 集団	本剤 0.5 mg 群	8.64±0.82 (17 例)	6.49±1.00 (13 例)	-2.08±0.89 (13 例)	-1.93 [-2.49, -1.38]		
	本剤 1.0 mg 群	8.27±0.73 (22 例)	5.94±0.57 (17 例)	-2.36±0.58 (17 例)	-2.50 [-3.06, -1.95]	_	

単位:%、平均値±標準偏差、群間差:最小二乗平均 [95%信頼区間]、一:該当せず、レスキュー治療後のデータを除く

- a) 治療、国、スクリーニング時の HbA1c (8.0%以下又は 8.0%超) 及び BG 併用の有無を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量、すべての効果と共変量について来院内で入れ子構造、同一被験者内において無構造共分散行列を仮定した MMRM 法、高用量群からの閉検定手順による多重性の調整
- b) 有意水準両側 5%

主な副次評価項目の結果(ベースラインから投与30週時までの変化量)は、表35のとおりであった。

表35 主な副次評価項目の結果(ベースラインから投与30週時までの変化量、3627試験: FAS)

全集団	プラセボ群(133例)	本剤0.5 mg群(132例)	本剤1.0 mg群(131例)
体重(kg)	-1.29±3.97(133例)	-3.70±3.53(132例)	-6.47±4.27(131例)
空腹時血糖(mg/dL)	-7.43±50.99(132例)	-32.80±63.47(130例)	-39.82±49.06(130例)
HbA1c 7.0%未満達成割合 ^{a)}	10.5(14例)	60.6(80例)	78.6(103例)
HbA1c 6.5%以下達成割合 ^{a)}	4.5(6例)	40.9(54例)	61.1(80例)
平均血糖值b)	-14.44±50.60(111例)	-47.25±44.94(122例)	-53.22±42.74(118例)
平均食後血糖増加量c)	-0.68±45.83(111例)	-18.26±37.60(121例)	-20.40±39.94(118例)
基礎インスリン用量 ^{d)}	0.96(9.97)(131例)	0.90(17.69)(131例)	0.85 (26.42) (130例)
収縮期血圧	-1.15±13.83(133例)	-4.23±15.29(132例)	-7.17±15.27(131例)
拡張期血圧	-2.42±7.45(133例)	-1.68±9.05(132例)	-1.41±9.21(131例)
日本人集団	プラセボ群(22例)	本剤0.5 mg群(17例)	本剤1.0 mg群(22例)
体重(kg)	-0.08±1.26(22例)	-2.26±2.25(17例)	-6.87±3.96(22例)
空腹時血糖(mg/dL)	-9.08±26.61(22例)	-25.76±43.25(17例)	-29.87±27.03 (22例)
HbA1c 7.0%未満達成割合a)	4.5(1例)	70.6(12例)	100.0(22例)
HbA1c 6.5%以下達成割合a)	4.5(1例)	52.9(9例)	81.8(18例)
平均血糖值 ^{b)}	-12.65±44.32(18例)	-76.90±46.04(13例)	-57.40±43.06(18例)
平均食後血糖増加量 ^{c)}	-3.38±35.88(18例)	-39.00±30.39(13例)	-31.39±26.51 (18例)
基礎インスリン用量 ^{d)}	0.98 (5.78) (22例)	0.94(15.21)(17例)	0.77(30.17)(22例)
収縮期血圧	-3.85±14.28(22例)	-7.32±16.30(17例)	-14.92±14.99(22例)
拡張期血圧	-4.79±7.09(22例)	-1.17±11.20(17例)	-3.54±8.55(22例)

平均値±標準偏差

治療、国、スクリーニング時のHbAlc (8.0%以下又は8.0%超)及びBG併用の有無を固定効果、各項目のベースラインを共変量、すべての効果と共変量について来院内で入れ子構造、同一被験者内において無構造共分散行列を仮定したMMRMに基づく予測値によって投与終了時のデータを補完。レスキュー治療後のデータを除く。

- a) 投与30週時におけるHbA1c 7.0%未満又は6.5%以下の達成割合(%)
- b) 1日7点(朝食前、朝食後90分、昼食前、昼食後90分、夕食前、夕食後90分、就寝前)の血糖自己測定値における時間曲線下面積を 台形法で算出して測定時間で除した値が平均血糖値とされた。
- c) 1日7点 (朝食前、朝食後90分、昼食前、昼食後90分、夕食前、夕食後90分、就寝前) における血糖自己測定値を基に、3回の食事前後の血糖自己測定値の差の平均値から算出した値が平均食後血糖増加量とされた。
- d) ベースライン時に対する投与30週時の基礎インスリン用量比、幾何平均値(変動係数%)、LOCF

安全性について、全集団のいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用、日本人集団のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、それぞれ表 36 及び表 37 のとおりであった。

表 36 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (3627 試験(全集団): 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群	(133 例)	本剤 0.5 mg 和	詳(132 例)	本剤 1.0 mg 群(131 例)	
尹豕石	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	57.9 (77)	12.8 (17)	68.9 (91)	30.3 (40)	64.1 (84)	34.4 (45)
悪心	4.5 (6)	3.0 (4)	11.4 (15)	9.8 (13)	16.8 (22)	16.0 (21)
下痢	1.5 (2)	0 (0)	4.5 (6)	2.3 (3)	6.9 (9)	2.3 (3)
嘔吐	3.0 (4)	2.3 (3)	6.1 (8)	5.3 (7)	11.5 (15)	7.6 (10)
鼻咽頭炎	10.5 (14)	0 (0)	8.3 (11)	0 (0)	4.6 (6)	0 (0)
尿路感染	6.0 (8)	0 (0)	1.5 (2)	0 (0)	3.1 (4)	0 (0)
上気道感染	3.0 (4)	0 (0)	6.1 (8)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)
リパーゼ増加	3.0 (4)	2.3 (3)	9.1 (12)	7.6 (10)	5.3 (7)	3.1 (4)
食欲減退	0.8 (1)	0 (0)	3.8 (5)	3.8 (5)	5.3 (7)	4.6 (6)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.18.0)

表 37 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (3627 試験 (日本人集団): 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ郡	羊(22 例)	本剤 0.5 mg	群(17 例)	本剤 1.0 mg	本剤 1.0 mg 群(22 例)		
尹豕石	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用		
すべての事象	72.7 (16)	4.5 (1)	64.7 (11)	29.4 (5)	63.6 (14)	36.4 (8)		
悪心	4.5 (1)	0 (0)	17.6 (3)	17.6 (3)	9.1 (2)	9.1 (2)		
下痢	4.5 (1)	0 (0)	11.8 (2)	5.9 (1)	4.5 (1)	4.5 (1)		
便秘	4.5 (1)	4.5 (1)	11.8 (2)	5.9 (1)	4.5 (1)	4.5 (1)		
腹部不快感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9.1 (2)	9.1 (2)		
嘔吐	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9.1 (2)	4.5 (1)		
鼻咽頭炎	27.3 (6)	0 (0)	23.5 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
膀胱炎	9.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
食欲減退	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9.1 (2)	9.1 (2)		

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.18.0)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 9 例、本剤 0.5 mg 群 8 例、本剤 1.0 mg 群 12 例認められ、本剤 0.5 mg 群の 1 例(体重減少)、本剤 1.0 mg 群の 3 例(低血糖症、低血糖性意識消失、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎)は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1 例、本剤 0.5 mg 群 6 例、本剤 1.0 mg 群 8 例認められ、プラセボ群 1 例(倦怠感)、本剤 0.5 mg 群 6 例(悪心/発疹(日本人)、悪心(日本人)、急性膵炎、体重減少、急性肝炎、食欲減退/不眠症)、本剤 1.0 mg 群 8 例(嘔吐 2 例(うち日本人 1 例)、悪心 2 例(うち日本人 1 例)、腹部不快感(日本人)、腹部膨満、血中クレアチニン増加、蕁麻疹)は副作用と判断された。

低血糖について、血糖値確定低血糖 $^{50)}$ の発現割合は、プラセボ群 11.3%(15/133 例)、本剤 0.5 mg 群 13.6%(18/132 例)、本剤 1.0 mg 群 16.0%(21/131 例)であった。重大な低血糖 $^{51)}$ はプラセボ群で 1 例 1 件、本剤 1.0 mg 群で 2 例 2 件認められた。日本人では血糖値確定低血糖がプラセボ群で 3 例 3 件、本剤 0.5 mg 群で 1 例 2 件、本剤 1.0 mg 群で 2 例 3 件認められ、重大な低血糖は認められなかった。

臨床検査値及びバイタルサインについて、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国際共同治験の結果の解釈について

機構は、国際共同治験として実施された国際共同第 III 相試験(3623、3626 及び3627 試験)の結果の解釈に際しては、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号)及びICH E5 ガイドラインに基づき、以下のとおり検討した。

7.R.1.1 3623 試験について

7.R.1.1.1 民族的要因について

申請者は、以下のように説明している。3623 試験における日本人集団と全集団との間でベースラインの被験者背景について、内因性民族的要因(年齢、HbA1c、空腹時血糖、eGFR、性別、BMI、糖尿病罹病期間)の類似性を検討した。その結果、日本人集団と全集団のベースラインの被験者背景は表 38 のとおりであり、日本人集団では全集団と比較して男性の割合が高く、BMI が低く、糖尿病罹病期間が長い傾向が認められた。しかし、これらの違いは本剤の有効性及び安全性の評価に大きな影響を及ぼさないものと考えられた(次項で後述)。

	27.50		本人集団(61 例		八来四次〇工来	全集団 (387 例)	
Ŋ	頁目	プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群
		(23 例)	(19 例)	(19 例)	(129 例)	(128 例)	(130 例)
年齢(歳)		54.2 ± 10.7	57.3±9.6	59.5±9.6	53.9±11.0	54.6±11.1	52.7±11.9
HbA1c (%)		8.10 ± 0.65	8.14 ± 0.76	8.23 ± 0.65	7.95 ± 0.85	8.09 ± 0.89	8.12 ± 0.81
空腹時血糖(mg	:/dL)	162.9 ± 22.92	158.3 ± 37.93	168.2 ± 34.09	174.4 ± 49.85	174.1 ± 49.89	178.5 ± 44.99
eGFR (mL/min/1	.73 m ²)	97.13 ± 17.15	91.26 ± 14.58	98.89 ± 12.99	100.2 ± 24.97	95.91 ± 26.23	100.9 ± 27.74
作別 a)	男性	19 (82.6)	16 (84.2)	17 (89.5)	59 (45.7)	68 (53.1)	50 (38.5)
1生为1~	女性	4 (17.4)	3 (15.8)	2 (10.5)	70 (54.3)	60 (46.9)	80 (61.5)
	平均値±標準偏差	26.12 ± 5.49	24.98 ± 3.96	25.86 ± 3.00	32.40 ± 6.86	32.46 ± 7.62	33.92±8.43
	25 未満 a)	11 (47.8)	11 (57.9)	8 (42.1)	18 (14.0)	18 (14.1)	13 (10.0)
BMI (kg/m²)	25 以上 30 未満 a)	8 (34.8)	5 (26.3)	9 (47.4)	30 (23.3)	33 (25.8)	32 (24.6)
	30 以上 35 未満 a)	2 (8.7)	3 (15.8)	2 (10.5)	45 (34.9)	37 (28.9)	38 (29.2)
	35 以上 a)	2 (8.7)	0 (0)	0 (0)	36 (27.9)	40 (31.3)	47 (36.2)
糖尿病	平均値±標準偏差	6.44 ± 3.94	8.86 ± 6.86	7.46 ± 5.94	4.06 ± 5.48	4.85 ± 6.11	3.65 ± 4.89
福水州 罹病期間(年)	10 年未満 a)	18 (78.3)	14 (73.7)	16 (84.2)	112 (86.8)	108 (84.4)	120 (92.3)
1年7/1797月111(十)	10 年以上 a)	5 (21.7)	5 (26.3)	3 (15.8)	17 (13.2)	20 (15.6)	10 (7.7)

表 38 ベースラインの被験者背景 (3623 試験 日本人集団及び全集団: FAS)

7.R.1.1.2 日本人集団と全集団における有効性について

申請者は、以下のように説明している。3623 試験における主要評価項目であるベースラインから投 与 30 週時までの HbA1c 変化量は、日本人集団及び全集団のいずれにおいても、本剤 0.5 mg 及び本 剤 1.0 mg の両投与群ではプラセボ群と比較して大きく、プラセボ群との群間差は本剤 0.5 mg より本 剤 1.0 mg で大きい傾向が認められた (表 26)。日本人集団と全集団のベースラインの被験者背景で違いが認められた性別、BMI 及び糖尿病罹病期間について、サブグループ別に主要評価項目である HbA1c 変 化量を検討した結果、両集団のいずれのサブグループにおいても本剤群で HbA1c の低下が認められた (表 39)。

平均値±標準偏差

a) 例数 (割合%)

表 39 性別、BMI 及び糖尿病罹病期間の違いによるベースラインから投与 30 週時までの HbA1c 変化量の比較 (3623 試験 日本人集団及び全集団・FAS)

				半八集団及び主集	: I . I Ab)	人供口	
			日本人集団	ı		全集団	ı
I	頁目	プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群
		(23 例)	(19 例)	(19 例)	(129 例)	(128 例)	(130 例)
	男性	0.14 ± 0.53	-1.92 ± 0.70	-2.36 ± 0.58	-0.02 ± 0.93	-1.62 ± 0.93	-1.77 ± 1.14
性別	力性	(17 例)	(15 例)	(16 例)	(52 例)	(48 例)	(62 例)
1主力1	女性	0.15 ± 0.75	-0.70 ± 0.69	-2.10	-0.37 ± 0.94	-1.50 ± 1.10	-1.68 ± 1.18
	女性	(4 例)	(3例)	(2例)	(32 例)	(54 例)	(42 例)
	25 未満	-0.09 ± 0.31	-1.57 ± 0.98	-2.21 ± 0.58	-0.15 ± 0.49	-1.48 ± 0.87	-1.90 ± 1.12
	23 木個	(10 例)	(11 例)	(7例)	(15 例)	(16 例)	(11 例)
	25 以上 30 未満	0.27 ± 0.70	-2.10 ± 0.45	-2.50 ± 0.55	-0.01 ± 1.18	-1.36 ± 1.16	-1.64 ± 1.46
BMI (kg/m²)		(7 例)	(4例)	(9 例)	(23 例)	(24 例)	(25 例)
Divii (kg/iii)	30 以上 35 未満				-0.20 ± 0.80	-1.56 ± 0.99	-1.58 ± 1.05
	30 以上 33 水闸	0.47 ± 0.62^{a}	-1.73 ± 0.47^{a}	-2.00^{a}	(29 例)	(30例)	(33 例)
	35 以上	(4 例)	(3例)	(2例)	-0.26 ± 1.14	-1.74 ± 1.04	-1.89 ± 1.03
	33 以上				(17 例)	(32例)	(35 例)
	10 年未満	0.08 ± 0.46	-1.79 ± 0.84	-2.29 ± 0.58	-0.19 ± 0.96	-1.59 ± 0.98	-1.78 ± 1.11
糖尿病	10 中不何	(16 例)	(14 例)	(16 例)	(75 例)	(84 例)	(97 例)
罹病期間(年)	10 年以上	0.32 ± 0.83	-1.45 ± 0.81	-2.70	0.17 ± 0.77	-1.41 ± 1.22	-1.04 ± 1.57
	10 平以工	(5 例)	(4例)	(2例)	(9 例)	(18 例)	(7 例)

単位:%、平均値又は平均値生標準偏差、レスキュー治療後のデータを除く

7.R.1.1.3 日本人集団と全集団における安全性について

申請者は、以下のように説明している。3623 試験における日本人集団及び全集団における有害事象の発現状況は表 40 のとおりであり、有害事象の発現割合は、日本人集団ではプラセボ群と比較して本剤 1.0 mg 群で高かったが、全集団ではプラセボ群と比較して本剤 0.5 mg 群で高かった。有害事象の単位時間あたりの発現件数は、いずれの集団でもプラセボ群と比較して本剤群で多かった。副作用、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況について、両集団に大きな違いは認められなかった。また、本剤投与時に頻度高く認められている有害事象である胃腸障害について、両集団の有害事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。胃腸障害の有害事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。胃腸障害の有害事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数について、日本人集団では本剤 0.5 mg 群と比較して本剤 1.0 mg 群で高かったが、全集団では本剤 0.5 mg 群と本剤 1.0 mg 群で大きな違いは認められなかった。日本人集団で発現した胃腸障害のうち、重篤な有害事象は本剤 0.5 mg 群の 1 例(胃炎/食道炎)であり、投与中止に至った有害事象は本剤 1.0 mg 群の 1 例(心窩部不快感)であった。低血糖について、血糖値確定低血糖の発現件数は少なく、日本人集団では認められなかった。

a) 日本人集団では BMI(kg/m²)が 30 以上のサブグループにおける HbA1c 変化量を示す

表 40 日本人集団及び全集団における有害事象の発現状況 (3623 試験:安全性解析対象集団)

	表 40 日本人	表団及い主集団にる	600 6月吾事家の発	死 (7023 武)	. 女王汪胜例对参与	長凹/
		日本人集団			全集団	
	プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群
	(23 例)	(19 例)	(19例)	(129 例)	(128 例)	(130 例)
すべての有害事象	39.1 (9)	47.4 (9)	57.9 (11)	53.5 (69)	64.1 (82)	56.2 (73)
9・、この有音事家	[123]	[227]	[210]	[275]	[452]	[328]
すべての副作用	8.7 (2)	21.1 (4)	52.6 (10)	14.7 (19)	33.6 (43)	35.4 (46)
9 * C C O / EUT F / TD	[19]	[122]	[105]	[49]	[206]	[160]
重篤な有害事象	0 (0)	5.3 (1)	0 (0)	3.9 (5)	5.5 (7)	5.4 (7)
里馬な行音事系	[0]	[16]	[0]	[7]	[12]	[10]
投与中止に至った	0 (0)	0 (0)	5.3 (1)	2.3 (3)	6.3 (8)	5.4 (7)
有害事象	[0]	[0]	[8]	[6]	[20]	[13]
胃腸障害	4.3 (1)	15.8 (3)	52.6 (10)	14.7 (19)	38.3 (49)	38.5 (50)
月励悍古	[6]	[89]	[113]	[52]	[175]	[140]
すべての低血糖。	0 (0)	5.3 (1)	10.5 (2)	5.4 (7)	4.7 (6)	8.5 (11)
9・、 このルム血格 ツ	[0]	[8.1]	[24.2]	[24.6]	[14.9]	[17.1]
血糖值確定低血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.6 (2)	1.6 (2)	0 (0)
糖 b)	[0]	[0]	[0]	[4.9]	[2.5]	[0]

発現割合% (発現例数) [単位時間あたりの発現件数 (発現件数/100人・年)]

また、日本人集団と全集団のベースラインの被験者背景で違いが認められた性別、BMI 及び糖尿病罹病期間について、サブグループ別の有害事象及び胃腸障害の発現状況には両集団間で大きな違いは認められなかった(表 41)。

表 41 性別、BMI 及び糖尿病罹病期間の違いによる有害事象及び胃腸障害の発現状況 (3623 試験、日本人集団及び全集団:安全性解析対象集団)

			日本人集団	上来回 : 女工压/肝		全集団			
項	目	プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群		
		(23 例)	(19 例)	(19 例)	(129 例)	(128 例)	(130 例)		
			すべてのフ	有害事象					
	男性	31.6 (6)	50.0 (8)	58.8 (10)	51.4 (36)	56.7 (34)	57.5 (46)		
性別	力压	[117.5]	[164.7]	[172.1]	[255.9]	[366.9]	[317.3]		
王/0,1	女性	75.0 (3)	33.3 (1)	50.0 (1)	55.9 (33)	70.6 (48)	54.0 (27)		
	女性	[148.2]	[544.4]	[519.7]	[299.1]	[525.6]	[345.2]		
	25 未満	36.4 (4)	45.5 (5)	50.0 (4)	38.9 (7)	50.0 (9)	53.8 (7)		
	23	[67.3]	[203.4]	[201.8]	[109.3]	[286.3]	[300.6]		
	25 以上 30 未満	25.0 (2)	40.0 (2)	55.6 (5)	40.0 (12)	51.5 (17)	53.1 (17)		
BMI		[37.4]	[202.5]	[213.6]	[106.3]	[354.4]	[286.5]		
(kg/m^2)	30 以上 35 未満				64.4 (29)	67.6 (25)	60.5 (23)		
	30 以上 33 不何	75.0 (3) a)	66.7 (2) a)	100 (2) a)	[349.8]	[572.6]	[333.6]		
	35 以上	[447.7]	[349.8]	[222.7]	58.3 (21)	77.5 (31)	55.3 (26)		
	33 以上				[412.6]	[493.0]	[360.2]		
	10 年未満	38.9 (7)	35.7 (5)	50.0 (8)	52.7 (59)	64.8 (70)	54.2 (65)		
糖尿病	10 十个個	[140.9]	[117.1]	[175.2]	[283.7]	[495.5]	[322.4]		
罹病期間 (年)	10 年以上	40.0 (2)	80.0 (4)	100 (3)	58.8 (10)	60.0 (12)	80.0 (8)		
	四十以上	[58.9]	[577.1]	[454.1]	[214.7]	[230.1]	[394.3]		

発現割合% (発現例数) [単位時間あたりの発現件数 (発現件数/100人・年)]

a) 重大な低血糖、症候性低血糖、無症候性低血糖、血糖値が確認できない症候性低血糖、相対的な血糖低下による低血糖症

b) 重大な低血糖又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が 56 mg/dL 未満

a) 日本人集団では BMI(kg/m^2)が 30 以上のサブグループにおける有害事象及び胃腸障害の発現状況を示す

表 41 性別、BMI 及び糖尿病罹病期間の違いによる有害事象及び胃腸障害の発現状況 (3623 試験、日本人集団及び全集団:安全性解析対象集団) (続き)

	·	023 F (10)() F /T	日本人集団	4. 女工压炉机构:	水米四/ ()加飞	全集団	
項	目	プラセボ群 (23 例)	本剤 0.5 mg 群 (19 例)	本剤 1.0 mg 群 (19 例)	プラセボ群 (129 例)	本剤 0.5 mg 群 (128 例)	本剤 1.0 mg 群 (130 例)
		•	胃腸隔	章害	•		
<i>bt</i> -□1	男性	5.3 (1) [7.8]	12.5 (2) [29.1]	52.9 (9) [108.7]	17.1 (12) [50.7]	38.3 (23) [156.5]	38.8 (31) [122.2]
性別	女性	0 (0)	33.3 (1) [395.9]	50.0 (1) [148.5]	11.9 (7) [52.6]	38.2 (26) [191.4]	38.0 (19) [169.4]
	25 未満	0 (0)	9.1 (1) [108.5]	50.0 (4) [141.3]	0 (0)	27.8 (5) [109.5]	53.8 (7) [180.3]
BMI	25 以上 30 未満	0 (0)	20.0 (1) [67.5]	55.6 (5) [98.6]	13.3 (4) [26.6]	39.4 (13) [151.9]	43.8 (14) [121.4]
(kg/m²)	30 以上 35 未満	25.0 (1) a)	33.3 (1) a)	50.0 (1) a)	20.0 (9) [61.7]	37.8 (14) [206.0]	34.2 (13) [143.6]
	35 以上	[37.3]	[50.0]	[74.2]	16.7 (6) [88.1]	42.5 (17) [195.6]	34.0 (16) [139.3]
糖尿病	10 年未満	5.6 (1) [8.3]	7.1 (1) [10.6]	43.8 (7) [73.8]	14.3 (16) [53.4]	40.7 (44) [188.4]	35.8 (43) [133.5]
罹病期間 (年)	10 年以上	0 (0)	40.0 (2) [339.5]	100 (3) [389.3]	17.6 (3) [39.0]	25.0 (5) [107.4]	70.0 (7) [220.8]

発現割合% (発現例数) [単位時間あたりの発現件数 (発現件数/100人・年)]

7.R.1.2 3626 試験について

7.R.1.2.1 民族的要因について

申請者は、以下のように説明している。3626 試験における日本人集団と全集団との間でベースラインの被験者背景について、内因性(年齢、HbA1c、空腹時血糖、eGFR、性別、BMI、糖尿病罹病期間)及び外因性(糖尿病前治療薬)の民族的要因の類似性について検討した。その結果、日本人集団と全集団のベースラインの被験者背景は表 42 のとおりであり、日本人集団では全集団と比較して男性の割合が高く、BMI が低い傾向が認められた。しかし、これらの違いは本剤の有効性及び安全性の評価に大きな影響を及ぼさないものと考えられた(次項で後述)。

表 42 ベースラインの被験者背景 (3626 試験 日本人集団及び全集団: FAS)

日本人集団 (140 例) 全集団 (1225 例) <u>シタグリプチン</u>群 項目 本剤 1.0 mg 群 シタグリプチン群 本剤 0.5 mg 群本剤 1.0 mg 群 本剤 0.5 mg 群 (49 例) (48 例) (43 例) (407 例) (409 例) (409 例) $54.8 \pm \overline{10.2}$ 50.9 ± 10.2 56.0 ± 9.4 年齢 (歳) 51.8 ± 10.5 54.7 ± 9.7 54.6 ± 10.4 8.17 ± 0.92 8.42 ± 0.80 8.15 ± 0.97 8.09 ± 0.96 8.01 ± 0.92 8.04 ± 0.93 HbA1c (%) 空腹時血糖 (mg/dL) 171.2 ± 33.35 163.4 ± 34.19 157.1 ± 28.91 172.9 ± 38.84 168.1 ± 42.96 167.4 ± 39.93 eGFR (mL/min/1.73m2) 108.3 ± 24.83 103.6 ± 21.64 103.9 ± 20.34 100.9 ± 22.73 99.12 ± 24.87 99.86 ± 21.65 35 (72.9) 208 (51.1) 207 (50.6) 205 (50.1) 26 (53.1) 26 (60.5) 性別 a) 23 (46.9) 13 (27.1) 17 (39.5) 199 (48.9) 202 (49.4) 204 (49.9) 平均値±標準偏差 27.11 ± 3.94 28.72 ± 4.61 28.45 ± 6.06 32.45 ± 5.81 32.43 ± 6.22 32.50 ± 6.61 25 未満 a) 40 (9.8) 15 (30.6) 15 (31.3) 12 (27.9) 45 (11.0) 36 (8.8) BMI (kg/m^2) 110 (26.9) 25 以上 30 未満 a) 14 (28.6) 21 (43.8) 22 (51.2) 101 (24.8) 127 (31.1) 30 以上 35 未満 a) 15 (30.6) 4 (8.3) 7 (16.3) 140 (34.4) 120 (29.3) 126 (30.8) 35 以上 a) 2 (4.7) 126 (31.0) 5 (10.2) 8 (16.7) 134 (32.8) 120 (29.3) 6.70 ± 5.56 糖尿病罹病期間 (年) 9.45 ± 6.46 8.33 ± 4.43 8.83 ± 6.99 6.60 ± 5.08 6.44 ± 4.66 RG^{a)} 49 (100.0) 47 (97.9) 42 (97.7) 405 (99.5) 403 (98.5) 406 (99.3) 糖尿病前治療薬 5) TZDa) 1 (2.0) 2 (4.2) 1 (2.3) 23 (5.7) 23 (5.6) 20 (4.9)

7.R.1.2.2 日本人集団と全集団における有効性について

a) 日本人集団では BMI (kg/m²) が 30 以上のサブグループにおける有害事象及び胃腸障害の発現状況を示す

平均値±標準偏差

a) 例数 (割合%)、b) BG 及び TZD との併用の重複例も含む

申請者は、以下のように説明している。3626 試験における主要評価項目であるベースラインから投与 56 週時までの HbA1c 変化量は、日本人集団及び全集団のいずれにおいても、本剤 0.5 mg 及び本剤 1.0 mg の両投与群ではシタグリプチン群と比較して大きく、シタグリプチン群との群間差は本剤 0.5 mg より本剤 1.0 mg で大きい傾向が認められた(表 30)。日本人集団と全集団のベースラインの被験者背景で違いが認められた性別及び BMI について、サブグループ別に主要有効性評価項目である HbA1c 変化量を検討した結果、両集団のいずれのサブグループにおいても本剤群で HbA1c の低下が認められた(表 43)。

			(3626 試験、日	本人集団及び全集	[団:FAS)			
			日本人集団		全集団			
	項目	シタグリプチン	本剤 0.5 mg	本剤 1.0 mg	シタグリプチン	本剤 0.5 mg	本剤 1.0 mg	
		群(49例)	群(48例)	群(43例)	群(407例)	群(409 例)	群(409 例)	
	男性	-0.87 ± 0.87	-1.69 ± 0.81	-2.06 ± 0.93	-0.80 ± 0.97	-1.41 ± 1.10	-1.68 ± 1.07	
性別	为1生	(19 例)	(31 例)	(20 例)	(151 例)	(159 例)	(165 例)	
1生別	女性	-0.81 ± 1.19	-2.16 ± 0.68	-1.75 ± 0.72	-0.77 ± 1.14	-1.38 ± 1.06	-1.61 ± 1.02	
	女性	(17 例)	(12 例)	(15 例)	(134 例)	(169 例)	(166 例)	
	25 未満	-1.20 ± 0.92	-1.85 ± 0.79	-1.81 ± 0.86	-0.80 ± 0.86	-1.47 ± 1.15	-1.54 ± 0.70	
	2.3 /人们可	(12 例)	(13 例)	(7例)	(31 例)	(35 例)	(24 例)	
	25 以上 30 未満	-0.75 ± 0.94	-1.72 ± 0.71	-1.95 ± 0.96	-0.81 ± 0.87	-1.22 ± 0.93	-1.67 ± 1.06	
BMI	25 以上 30 水间	(11 例)	(18 例)	(19 例)	(67 例)	(79 例)	(100 例)	
(kg/m ²)	30 以上 35 未満				-0.82 ± 1.10	-1.37 ± 1.05	-1.60 ± 1.00	
	30 以上 33 水间	-0.60 ± 1.15^{a}	-1.95 ± 0.97^{a}	-1.96 ± 0.64^{a}	(104 例)	(95 例)	(104 例)	
	35 以上	(13 例)	(12例)	(9例)	-0.73 ± 1.20	-1.51 ± 1.16	-1.68 ± 1.14	
	33 以上				(83 何)	(110 何)	(103 6日)	

表 43 性別及び BMI の違いによるベースラインから投与 56 週時までの HbA1c 変化量の比較

単位:%、平均値±標準偏差、レスキュー治療後のデータを除く

7.R.1.2.3 日本人集団と全集団における安全性について

申請者は、以下のように説明している。3626 試験における日本人集団及び全集団の有害事象の発現状況は表 44 のとおりであった。いずれの集団においても、有害事象の発現割合は、本剤群とシタグリプチン群、本剤群の 2 用量間で大きな違いは認められなかったが、有害事象の単位時間あたりの発現件数は、シタグリプチン群と比較して本剤群で多かった。副作用、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況について、両集団に大きな違いは認められなかった。また、胃腸障害の有害事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、シタグリプチン群と比較して本剤群で高かった。胃腸障害の有害事象の発現割合は、両集団ともに大きな違いは認められなかったが、単位時間あたりの発現件数については、日本人集団では本剤 0.5 mg 群と比較して本剤 1.0 mg 群で高かったが、全集団では本剤 0.5 mg 群と本剤 1.0 mg 群で大きな違いは認められなかった。日本人集団で発現した胃腸障害のうち、重篤な有害事象は本剤 1.0 mg 群の 1 例 (腸閉塞)であり、投与中止に至った有害事象は本剤 0.5 mg 群の 1 例 (腹部不快感)、本剤 1.0 mg 群の 4 例 (嘔吐 2 例、悪心/嘔吐、悪心)であった。低血糖について、血糖値確定低血糖は日本人集団では認められなかった。

a) 日本人集団では BMI (kg/m²) が 30 以上のサブグループにおける HbA1c 変化量を示す

表 44 日本人集団及び全集団における有害事象の発現状況(3626 試験:安全性解析対象集団)

		日本人集団			全集団	
	シタグリプチン	本剤 0.5 mg	本剤 1.0 mg 群	シタグリプチン	本剤 0.5 mg	本剤 1.0 mg
	群(49例)	群(48例)	(43 例)	群(407 例)	群(409 例)	群(409 例)
すべての有害	79.6 (39)	83.3 (40)	81.4 (35)	71.7 (292)	74.8 (306)	71.4 (292)
事象	[192.7]	[274.8]	[356.3]	[234.8]	[333.7]	[315.2]
すべての副作	18.4 (9)	45.8 (22)	48.8 (21)	20.1 (82)	41.1 (168)	43.0 (176)
用	[26.5]	[97.1]	[189.3]	[34.6]	[104.5]	[152.5]
重篤な有害事	4.1 (2)	4.2 (2)	9.3 (4)	7.1 (29)	7.3 (30)	7.3 (30)
象	[3.5]	[3.7]	[8.9]	[8.6]	[12.6]	[8.6]
投与中止に至	0 (0)	2.1 (1)	14.0 (6)	2.9 (12)	8.1 (33)	9.5 (39)
った有害事象	[0]	[3.7]	[17.8]	[4.6]	[13.1]	[16.2]
胃腸障害	28.6 (14)	41.7 (20)	51.2 (22)	23.6 (96)	43.5 (178)	39.9 (163)
月肠桿古	[44.2]	[86.1]	[180.4]	[38.6]	[106.1]	[127.4]
すべての低血	8.2 (4)	12.5 (6)	7.0 (3)	11.3 (46)	8.3 (34)	9.3 (38)
糖 a)	[14.1]	[23.8]	[13.4]	[13.0]	[15.2]	[19.0]
血糖值確定低	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.7 (7)	2.7 (11)	1.0 (4)
血糖 b)	[0]	[0]	[0]	[1.5]	[2.8]	[2.3]

発現割合% (発現例数) [単位時間あたりの発現件数 (発現件数/100人・年)]

また、日本人集団と全集団のベースラインの被験者背景で違いが認められた性別及び BMI について、サブグループ別の有害事象及び胃腸障害の発現状況には両集団間で大きな違いは認められなかった(表 45)。

表 45 性別及び BMI の違いによる有害事象及び胃腸障害の発現状況 (3626 試験、日本人集団及び全集団:安全性解析対象集団)

表 45 性別	11/X O BINI 17/ET I		日本人集団	14/17/L (3020 p-1/g)	[、日本人集団及∪ 	全集団	开川川 (水木田)
	項目	シタグリプチン	本剤 0.5 mg	本剤 1.0 mg	シタグリプチン	主来回 本剤 0.5 mg	本剤 1.0 mg
	Z I	群 (49 例)	群 (48 例)	群 (43 例)	群 (407 例)	群(409 例)	群(409 例)
		49 (71)			407 [7]	4 (409 [7])	4 (409 [7])
	1			有害事象	T ,		
	男性	80.8 (21)	80.0 (28)	80.8 (21)	72.6 (151)	73.9 (153)	70.2 (144)
性別	> 1.11	[182.7]	[272.8]	[365.9]	[221.8]	[299.8]	[278.6]
12.03	女性	78.3 (18)	92.3 (12)	82.4 (14)	70.9 (141)	75.7 (153)	72.5 (148)
	714	[203.6]	[280.5]	[342.9]	[248.7]	[367.0]	[352.7]
	25 未満	80.0 (12)	86.7 (13)	83.3 (10)	70.0 (28)	82.2 (37)	75.0 (27)
	2.5 / 八	[167.9]	[246.4]	[437.5]	[140.9]	[400.9]	[297.7]
	25 以上 30 未満	92.9 (13)	76.2 (16)	77.3 (17)	78.2 (79)	80.9 (89)	74.0 (94)
DMI (1/2)	23 以上 30 不何	[218.9]	[219.0]	[383.7]	[268.8]	[367.4]	[360.3]
BMI (kg/m ²)	20 以 1. 25 七津				70.7 (99)	70.8 (85)	70.6 (89)
	30 以上 35 未満	70.0 (14) a)	91.7 (11) a)	88.9 (8) a)	[252.4]	[289.8]	[225.4]
	25 DL L	[191.9]	[404.4]	[216.8]	68.3 (86)	70.9 (95)	68.3 (82)
	35 以上				[217.8]	[325.3]	[364.2]
			胃腸	障害			
	H LL	26.9 (7)	34.3 (12)	42.3 (11)	21.2 (44)	39.6 (82)	40.0 (82)
kit. III I	男性	[30.4]	[86.8]	[232.5]	[29.0]	[102.9]	[109.7]
性別	1.14	30.4 (7)	61.5 (8)	64.7 (11)	26.1 (52)	47.5 (96)	39.7 (81)
	女性	[59.2]	[84.1]	[107.2]	[48.9]	[109.3]	[145.6]
	0.5 -t->tts	6.7 (1)	53.3 (8)	58.3 (7)	17.5 (7)	57.8 (26)	52.8 (19)
	25 未満	[24.0]	[75.8]	[218.8]	[30.0]	[163.8]	[118.5]
	25 101 20 +0#	42.9 (6)	28.6 (6)	50.0 (11)	27.7 (28)	50.0 (55)	44.9 (57)
DMI (1 / 2)	25 以上 30 未満	[42.6]	[68.9]	[214.6]	[44.7]	[144.3]	[168.2]
BMI (kg/m²)	20 11 25 + 14				26.4 (37)	35.0 (42)	34.1 (43)
	30 以上 35 未満	35.0 (7) a)	50.0 (6) a)	44.4 (4) a)	[44.9]	[85.1]	[66.4]
	25 DL L	[59.7]	[127.7]	[66.0]	19.0 (24)	41.0 (55)	36.7 (44)
	35 以上				[29.8]	[77.6]	[149.9]

発現割合% (発現例数) [単位時間あたりの発現件数 (発現件数/100人・年)]

7.R.1.3 3627 試験について

7.R.1.3.1 民族的要因について

a) 重大な低血糖、症候性低血糖、無症候性低血糖、血糖値が確認できない症候性低血糖、相対的な血糖低下による低血糖症

b) 重大な低血糖又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が 56 mg/dL 未満

a) 日本人集団では BMI が 30 以上のサブグループにおける有害事象及び胃腸障害の発現状況を示す

申請者は、以下のように説明している。3627 試験における日本人集団と全集団との間でベースラインの被験者背景について、内因性(年齢、HbA1c、空腹時血糖、eGFR、性別、BMI、糖尿病罹病期間)及び外因性(糖尿病前治療薬)の民族的要因の類似性について検討した。その結果、日本人集団と全集団のベースラインの被験者背景は表 46 のとおりであり、日本人集団では全集団と比較して BMI 及び BGを使用していた被験者の割合が低い傾向が認められた。しかし、これらの違いは本剤の有効性及び安全性の評価に大きな影響を及ぼさないものと考えられた(次項で後述)。

	A TO							
				本人集団(61	例)		全集団(396 例)	
	項目		プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	プラセボ群	本剤 0.5 mg	本剤 1.0 mg 群
		(22例)	(17 例)	(22例)	(133 例)	群(132 例)	(131 例)	
年齢(歳)			62.0 ± 8.3	55.1±8.2	58.4±9.0	58.8 ± 10.9	59.1 ± 10.3	58.5±9.0
HbA1c (%)			8.35 ± 0.77	8.64 ± 0.82	8.27 ± 0.73	8.42 ± 0.88	8.36 ± 0.83	8.31 ± 0.82
空腹時血糖(mg	/dL)		119.6 ± 35.46	134.7 ± 53.05	123.9 ± 30.06	154.1 ± 46.66	161.0 ± 62.38	152.5 ± 50.91
eGFR (mL/min/1	.73m ²)		95.36 ± 19.08	101.7 ± 23.68	92.14 ± 15.52	90.97 ± 25.37	91.88 ± 26.30	91.06±23.41
性別 a)		男性	9 (40.9)	12 (70.6)	15 (68.2)	71 (53.4)	74 (56.1)	77 (58.8)
1生加 7	女性		13 (59.1)	5 (29.4)	7 (31.8)	62 (46.6)	58 (43.9)	54 (41.2)
	平均値	土標準偏差	25.70 ± 2.92	28.30 ± 5.68	25.73 ± 3.71	31.77 ± 6.05	32.77 ± 6.01	32.00 ± 6.41
	25	未満 a)	7 (31.8)	5 (29.4)	9 (40.9)	15 (11.3)	10 (7.6)	16 (12.2)
BMI (kg/m²)	25 以」	上30 未満 a)	14 (63.6)	7 (41.2)	11 (50.0)	40 (30.1)	38 (28.8)	36 (27.5)
	30 以」	上35 未満 a)	1 (4.5)	3 (17.6)	1 (4.5)	41 (30.8)	41 (31.1)	43 (32.8)
	35	以上 a)	0 (0)	2 (11.8)	1 (4.5)	37 (27.8)	43 (32.6)	36 (27.5)
糖尿病罹病期間 (年)		14.22 ± 8.62	14.10 ± 9.23	16.33 ± 6.93	13.30±7.98	12.91 ± 7.59	13.74 ± 7.82	
BG ^{a)} by		11 (50.0)	12 (70.6)	16 (72.7)	110 (82.7)	110 (83.3)	110 (84.0)	
糖尿病前治療薬	DU"	なし	11 (50.0)	5 (29.4)	6 (27.3)	23 (17.3)	22 (16.7)	21 (16.0)
糖尿病則冶療楽·		インスリン 単位/kg/日)	0.44±0.19	0.38±0.15	0.39 ± 0.12	0.47 ± 0.24	0.49 ± 0.31	0.47±0.29

表 46 ベースラインの被験者背景 (3627 試験 日本人集団及び全集団: FAS)

7.R.1.3.2 日本人集団と全集団における有効性について

申請者は、以下のように説明している。3627 試験における主要評価項目であるベースラインから投与 30 週時までの HbA1c 変化量は、日本人集団及び全集団のいずれにおいても、本剤 0.5 mg 及び本剤 1.0 mg の両投与群ではプラセボ群と比較して大きく、プラセボ群との群間差は本剤 0.5 mg より本剤 1.0 mg で大きい傾向が認められた(表 34)。日本人集団と全集団のベースラインの被験者背景で違いが認められた BMI 及び前治療の BG 併用の有無について、サブグループ別に主要有効性評価項目である HbA1c 変化量を検討した結果、両集団のいずれのサブグループにおいても本剤群で HbA1c の低下が認められた(表 47)。

平均値±標準偏差 a) 例数(割合%)

表 47 BMI 及び併用薬の使用状況の違いによるベースラインから投与 30 週時までの HbA1c 変化量の比較 (3627 試験、日本人集団及び全集団: FAS)

			日本人集団			全集団	
Ŋ	項目		本剤 0.5 mg 群(17 例)	本剤 1.0 mg 群(22 例)	プラセボ 群(133 例)	本剤 0.5 mg 群 (132 例)	本剤 1.0 mg 群 (131 例)
	25 未満	-0.20±1.02 (6 例)	-2.33±0.42 (3 例)	-2.70±0.78 (4 例)	-0.12±0.85 (9 例)	-1.61±0.91 (7 例)	-1.95±0.92 (11 例)
BMI (kg/m²)	25 以上 30 未満	-0.27±0.55 (11 例)	-2.38±1.23 (5 例)	-2.35±0.46 (11 例)	-0.03±0.93 (31 例)	-1.65±1.05 (31 例)	-2.26±0.99 (33 例)
DMI (kg/III)	30以上35未満		-1.64 ± 0.60	-1.75	-0.44±1.10 (30 例)	-1.36±1.05 (37 例)	-1.66±0.90 (34 例)
	35以上		(5 例)	(2例)	-0.12±1.29 (24 例)	-1.37±1.17 (36 例)	-1.64±0.70 (30 例)
BG 併用	あり	-0.43±0.77 (9 例)	-2.02±0.99 (10 例)	-2.26±0.61 (12 例)	-0.26±1.06 (77 例)	-1.43±1.07 (94 例)	-1.87±0.90 (89 例)
政府	なし	-0.04±0.64 (8 例)	-2.30±0.46 (3 例)	-2.60±0.46 (5 例)	0.10±1.10 (17 例)	-1.65±1.13 (17 例)	-1.84±0.98 (19 例)

単位:%、平均値又は平均値±標準偏差、-:データなし、レスキュー治療後のデータを除く

7.R.1.3.3 日本人集団と全集団における安全性について

申請者は、以下のように説明している。3627 試験における日本人集団及び全集団の有害事象の発現状況は表 48 のとおりであった。いずれの集団においても、有害事象の発現割合は、本剤群とプラセボ群、本剤の 2 用量間で大きな違いは認められなかったが、有害事象の単位時間あたりの発現件数は、本剤 1.0 mg 群及びプラセボ群と比較して本剤 0.5 mg 群がわずかに多かった。副作用、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現状況について、両集団に大きな違いは認められなかった。また、胃腸障害の有害事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、両集団ともプラセボ群と比較して本剤群で高かったが、本剤の用量間に明らかな違いは認められなかった。日本人集団で発現した胃腸障害のうち、重篤な有害事象は認められず、投与中止に至った有害事象は本剤 0.5 mg 群の 2 例(悪心 2 例)、本剤 1.0 mg 群の 3 例(悪心、腹部不快感、嘔吐)であった。低血糖について、血糖値確定低血糖の発現件数は日本人集団で少なく、本剤群において全集団と比較して発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 48 日本人集団及び全集団における有害事象の発現状況 (3627 試験:安全性解析対象集団)

		日本人集団		全集団			
	プラセボ群	プラセボ群 本剤 0.5 mg		本剤 1.0 mg プラセボ群		本剤 1.0 mg	
	(22 例)	群(17例)	群(22例)	(133 例)	群(132 例)	群(131 例)	
すべての有害事象	72.7 (16) [191.5]	64.7 (11) [254.8]	63.6 (14) [170.7]	57.9 (77) [265.2]	68.9 (91) [370.5]	64.1 (84) [298.0]	
すべての副作用	4.5 (1) [7.1]	29.4 (5) [66.0]	36.4 (8) [85.3]	12.8 (17) [33.3]	30.3 (40) [111.6]	34.4 (45) [92.8]	
重篤な有害事象	4.5 (1) [7.1]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	6.8 (9) [13.1]	6.1 (8) [11.9]	9.2 (12) [20.8]	
投与中止に至った 有害事象	0 (0) [0]	11.8 (2) [28.3]	13.6 (3) [23.3]	0.8 (1) [1.2]	4.5 (6) [9.5]	6.1 (8) [14.7]	
胃腸障害	13.6 (3) [35.5]	41.2 (7) [84.9]	31.8 (7) [62.1]	15.8 (21) [44.0]	27.3 (36) [85.5]	34.4 (45) [97.7]	
すべての低血糖 ^{a)}	40.9 (9) [270]	35.3 (6) [132]	72.7 (16) [473]	29.3 (39) [210]	36.4 (48) [274]	48.1 (63) [355]	
血糖値確定低血糖 b)	13.6 (3) [21.3]	5.9 (1) [18.9]	9.1 (2) [23.3]	11.3 (15) [42.8]	13.6 (18) [46.3]	16.0 (21) [48.9]	

発現割合% (発現例数) [単位時間あたりの発現件数 (発現件数/100人・年)]

また、日本人集団と全集団で違いが認められた BMI 及び BG 併用の有無について、サブグループ別の有害事象及び胃腸障害の発現状況には両集団間に大きな違いはなかった(表 49)。

a) 日本人集団では BMI が 30 以上のサブグループにおける HbA1c 変化量を示す

a) 重大な低血糖、症候性低血糖、無症候性低血糖、血糖値が確認できない症候性低血糖、相対的な血糖低下による低血糖症、b) 重大な低血糖又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が 56 mg/dL 未満

表 49 BMI 及び併用薬の使用状況の違いによる有害事象の発現状況 (3627 試験、日本人集団及び全集団:安全性解析対象集団)

衣 49 BMI 及い併用架の使用仏依の遅いによる有音事象の宪境仏依(3027 武駅、								
項目		日本人集団			全集団			
		プラセボ	本剤 0.5 mg	本剤 1.0 mg	プラセボ	本剤 0.5 mg	本剤 1.0 mg	
		群(22例)	群(17例)	群(22例)	群(133 例)	群(132 例)	群(131 例)	
すべての有害事象								
BMI (kg/m²)	25 未満	71.4 (5)	60.0 (3)	88.9 (8)	53.3 (8)	50.0 (5)	81.3 (13)	
		[192.0]	[190.8]	[286.7]	[162.3]	[164.8]	[293.6]	
	25 以上 30 未満	71.4 (10)	57.1 (4)	54.5 (6)	65.0 (26)	63.2 (24)	58.3 (21)	
		[187.5]	[280.8]	[135.2]	[224.6]	[352.2]	[252.6]	
	30 以上 35 未満				61.0 (25)	78.0 (32)	55.8 (24)	
		100 (1) a)	80.0 (4) a)	0 (0) a)	[331.4]	[463.6]	[220.9]	
	35 以上	[287.6]	[268.8]	[0]	48.6 (18)	69.8 (30)	72.2 (26)	
					[271.0]	[335.3]	[432.4]	
BG 併用	あり	81.8 (9)	66.7 (8)	56.3 (9)	55.5 (61)	66.4 (73)	58.2 (64)	
		[224.9]	[181.7]	[150.1]	[249.4]	[343.9]	[265.1]	
	なし	63.6 (7)	60.0 (3)	83.3 (5)	69.6 (16)	81.8 (18)	95.2 (20)	
		[157.4]	[449.6]	[224.6]	[339.4]	[517.0]	[468.9]	
胃腸障害								
	25 未満	14.3 (1)	60.0 (3)	44.4 (4)	6.7 (1)	50.0 (5)	37.5 (6)	
BMI (kg/m²)		[42.7]	[114.5]	[95.6]	[23.2]	[91.5]	[90.4]	
	25 以上 30 未満	7.1 (1)	42.9 (3)	27.3 (3)	12.5 (5)	28.9 (11)	41.7 (15)	
		[22.1]	[86.4]	[54.1]	[32.1]	[77.8]	[122.0]	
	30 以上 35 未満				24.4 (10)	26.8 (11)	25.6 (11)	
		100 (1) a)	20.0 (1) a)	0 (0) a)	[60.2]	[125.1]	[56.2]	
	35 以上	[287.6]	[59.7]	[0]	13.5 (5)	20.9 (9)	36.1 (13)	
					[45.9]	[51.6]	[124.2]	
BG 併用	あり	18.2 (2)	33.3 (4)	31.3 (5)	17.3 (19)	23.6 (26)	34.5 (38)	
		[56.2]	[64.9]	[53.6]	[49.0]	[77.2]	[87.4]	
	なし	9.1 (1)	60.0 (3)	33.3 (2)	8.7 (2)	45.5 (10)	33.3 (7)	
		[14.3]	[138.4]	[84.2]	[20.4]	[131.2]	[151.3]	

発現割合% (発現例数) [単位時間あたりの発現件数 (発現件数/100人・年)]

機構は、以上の国際共同治験の結果の解釈について、以下のように考える。2 型糖尿病の診断基準、治療目標、治療方法には本邦と国際共同治験への参加各国で大きな違いはなく、国際共同第 III 相試験(3623、3626 及び 3627 試験)における内因性及び外因性民族的要因の違いについても、ベースラインの被験者背景において日本人集団と全集団との間で一部違いが認められたが、これらの違いが本剤の有効性及び安全性の評価に及ぼす影響は大きくないことを確認した。また、主要評価項目であるベースラインからの HbA1c 変化量については、全集団において本剤群の対照群に対する優越性や非劣性が認められていること、日本人集団と全集団との間に大きな違いがないことが確認されていること等から、両集団における有効性に明らかな乖離は認められず、一貫性が認められていると判断して差し支えない。また、日本人集団と全集団との間に臨床的に大きな問題となるような安全性上の違いはなく、日本人に特有の安全性上の懸念は認められていないと解釈して差し支えない。以上の検討結果から、国際共同第III 相試験(3623、3626 及び 3627 試験)の全集団の成績を日本人 2 型糖尿病患者に対する本剤の有効性及び安全性の評価に用いることに大きな問題はないと判断した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 単独療法における有効性

機構は、以下のように考える。国際共同第 III 相単独療法試験(3623 試験)において、主要評価項目であるベースラインから投与 30 週時までの HbA1c 変化量は、表 26 のとおりであり、プラセボ群と本剤群 との 群間 差 (調整済み平均値) とその 95% 信頼区間は、本剤 0.5 mg 群ではー1.43 [-1.71, -1.15]%、1.0 mg 群では-1.53 [-1.81, -1.25]%であり、本剤 0.5 mg 群及び 1.0 mg

a) 日本人集団では BMI が 30 以上のサブグループにおける有害事象及び胃腸障害の発現状況を示す

群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、国内第 III 相単独療法試験(4092 試験)において、ベースラインから投与 30 週時までの HbA1c 変化量について、シタグリプチン群との群間差(調整済み平均値)とその 95% 信頼区間は、本剤 0.5 mg 群では-1.13 [-1.32, -0.94]%、1.0 mg 群では-1.44[-1.63, -1.24]%であった(表 20)。さらに、国内第 III 相単独及び併用療法長期投与試験(4091試験)の単独療法における長期投与時の有効性について、ベースラインから投与 56 週時までの HbA1c変化量(調整済み平均値生標準誤差)は、本剤 0.5 mg 群で -1.80 ± 0.09 %、1.0 mg 群で -1.94 ± 0.09 %であり、投与 56 週間にわたり効果の持続が確認されている(図 1)。以上を踏まえると、本剤 0.5 mg 及び 1.0 mg の単独療法における有効性は示されていると判断する。

7.R.2.2 併用療法における有効性

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相単独及び併用療法長期投与試験(4091 試験)に おける本剤と SU、グリニド、 α -GI 及び TZD との併用療法の有効性について、いずれの併用療法においても投与 56 週にわたり HbA1c 低下効果が維持されている(表 23、図 2)。また、国際共同第 III 相併用療法長期投与試験(3626 試験)において、BG 及び/又は TZD で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者を対象に本剤投与時の有効性を検討した結果、投与 56 週にわたり HbA1c 低下効果が維持されている(表 30、図 3)。なお、3626 試験では無作為に割り付けられた被験者のうち 94.2%(1154/1225 例)(日本人 97.1%(136/140 例))が本剤と BG のみの併用例であり、BG のみの併用例におけるベースラインから投与 56 週時までの HbA1c 変化量(調整済み平均値±標準誤差)は、シタグリプチン群ー0.54±0.06%(269 例)、本剤 0.5 mg 群ー1.31±0.05%(312 例)、本剤 1.0 mg 群ー1.61±0.05%(316 例)であり、全体の結果と同様に HbA1c の低下効果が認められ、日本人集団の結果(シタグリプチン群ー0.53±0.13%(35 例)、本剤 0.5 mg 群ー1.82±0.12%(41 例)、本剤 1.0 mg 群ー2.05±0.14%(34 例))においても全集団と大きな違いは認められなかった。

インスリン併用療法について、国際共同第 III 相インスリン併用試験(3627 試験)において、基礎インスリン又は基礎インスリン及び BG の併用で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者を対象に本剤投与時の有効性を検討した結果、投与 30 週時までの HbA1c 変化量について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された(表 34)。

以上より、本剤の各併用療法における有効性は示されていると考える⑩。

機構は、国内第 III 相単独及び併用療法長期投与試験(4091 試験)、国際共同第 III 相併用療法長期投与試験(3626 試験)及び国際共同第 III 相インスリン併用試験(3627 試験)における結果より、各併用療法の有効性は確認されていると考える。

7.R.3 安全性について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相単独療法試験(4092 試験)、国内第 III 相単独及び併用療法長期投与試験(4091 試験)、国際共同第 III 相単独療法試験(3623 試験)における単独療法の有害事象の発現状況は表 50、国内第 III 相単独及び併用療法長期投与試験(4091 試験)、国際共同第 III 相併用療法長期投与試験(3626 試験)、国際共同第 III 相インスリン併用試験(3627 試験)における各併用療法の有害事象の発現状況は表 51 のとおりであり、本剤における安全性上の大きな懸念は認め

^{60) 4091} 試験開始時点では本邦において SGLT2 阻害薬は販売されていなかったため、4091 試験では SGLT2 阻害薬との併用療法の検討 はなされていないが、その後、別途、国内を含め本剤と SGLT2 阻害薬との併用試験(4269 試験)が実施中である。

表 50 単独療法における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	4092 試験(単独療法、投与 30 週)			4091 試験(単独療法、投与 56 週)			
	シタグリプチン 群(103 例)	本剤 0.5 mg 群 (103 例)	本剤 1.0 mg 群 (102 例)	経口血糖降下 薬群(35 例)	本剤 0.5 mg 群 (68 例)	本剤 1.0 mg 群 (68 例)	
すべての有害事象	66.0 (68) [267.4]	74.8 (77) [331.8]	71.6 (73) [312.6]	71.4 (25) [194.9]	91.2 (62) [339.1]	86.8 (59) [385.2]	
すべての副作用	17.5 (18) [34.5]	47.6 (49) [135.3]	47.1 (48) [147.6]	_	51.5 (35) [111.7]	63.2 (43) [154.1]	
重篤な有害事象	1.9 (2) [4.3]	5.8 (6) [10.2]	2.0 (2) [3.2]	11.4 (4) [12.8]	10.3 (7) [9.1]	5.9 (4) [7.1]	
投与中止に至った有害事象	1.9 (2) [5.8]	2.9 (3) [7.3]	10.8 (11) [23.8]	_	5.9 (4) [6.5]	16.2 (11) [20.0]	
	3623 試験(単独療法、投与 30 週)						
	全集団			日本人集団			
	プラセボ群 (129 例)	本剤 0.5 mg 群 (128 例)	本剤 1.0 mg 群 (130 例)	プラセボ群 (23 例)	本剤 0.5 mg 群 (19 例)	本剤 1.0 mg 群 (19 例)	
すべての有害事象	53.5 (69) [275]	64.1 (82) [452]	56.2 (73) [328]	39.1 (9) [123]	47.4 (9) [227]	57.9 (11) [210]	
すべての副作用	14.7 (19) [49]	33.6 (43) [206]	35.4 (46) [160]	8.7 (2) [19]	21.1 (4) [122]	52.6 (10) [105]	
重篤な有害事象	3.9 (5) [7]	5.5 (7) [12]	5.4 (7) [10]	0 (0)	5.3 (1) [16]	0 (0)	
投与中止に至った有害事象	2.3 (3) [6]	6.3 (8) [20]	5.4 (7) [13]	0 (0)	0 (0)	5.3 (1) [8]	

発現割合%(発現例数) [単位時間あたりの発現件数(発現件数/100人・年)]

表 51 併用療法における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	衣 31 //	川原仏における日		(女生)生胜例 对家	来凹/		
	4091 試験(投与 56 週)						
		SU 併用		グリニド併用			
	経口血糖降下薬 群(33例)	本剤 0.5 mg 群 (68 例)	本剤 1.0 mg 群 (69 例)	経口血糖降下 薬群(17例)	本剤 0.5 mg 群 (34 例)	本剤 1.0 mg 群 (36 例)	
すべての有害事象	63.6 (21) [150.4]	82.4 (56) [346.4]	88.4 (61) [401.7]	70.6 (12) [234.8]	94.1 (32) [424.9]	97.2 (35) [394.5]	
すべての副作用	_	41.2 (28) [95.9]	60.9 (42) [156.1]	_	52.9 (18) [113.5]	55.6 (20) [166.9]	
重篤な有害事象	3.0 (1) [2.7]	5.9 (4) [6.4]	5.8 (4) [5.4]	5.9 (1) [5.2]	2.9 (1) [10.6]	5.6 (2) [5.1]	
投与中止に至った有 害事象	_	2.9 (2) [2.6]	10.1 (7) [14.9]	_	5.9 (2) [5.3]	8.3 (3) [12.6]	
	α-GI 併用			TZD 併用			
	経口血糖降下薬 群(18 例)	本剤 0.5 mg 群 (35 例)	本剤 1.0 mg 群 (34 例)	経口血糖降下 薬群(17例)	本剤 0.5 mg 群 (34 例)	本剤 1.0 mg 群 (34 例)	
すべての有害事象	77.8 (14) [273.6]	77.1 (27) [275.5]	76.5 (26) [271.7]	82.4 (14) [174.7]	85.3 (29) [279.4]	91.2 (31) [358.5]	
すべての副作用	_	34.3 (12) [66.3]	41.2 (14) [80.4]	_	38.2 (13) [80.2]	55.9 (19) [147.1]	
重篤な有害事象	11.1 (2) [14.2]	8.6 (3) [7.7]	2.9 (1) [2.8]	0 (0)	11.8 (4) [15.5]	2.9 (1) [2.7]	
投与中止に至った有害事象		5.7 (2) [5.1]	8.8 (3) [16.6]	-	11.8 (4) [12.9]	5.9 (2) [10.7]	

発現割合% (発現例数) [単位時間あたりの発現件数(発現件数/100人・年)]

^{- :} 治験薬との因果関係及び投与中止に至ったか否かの情報は収集されず

^{- :} 治験薬との因果関係及び投与中止に至ったか否かの情報は収集されず

表 51 併用療法における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団) (続き)

		3626 試験	(投与 56 週)							
1		3626 試験(投与 56 週)								
BG 及び/又は TZD 併用										
<u> </u>		BG	のみ併用							
	全集団			日本人集団						
シタグリプチ	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	シタグリプチン	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群					
ン群(407 例)	(409 例)	(409 例)	群(49例)	(48 例)	(43 例)					
71.7 (292)	74.8 (306)	71.4 (292)	79.6 (39)	83.3 (40)	81.4 (35)					
[234.8]	[333.7]	[315.2]	[192.7]	[274.8]	[356.3]					
71.7 (273)	74.5 (286)	71.2 (277)	79.2 (38)	82.6 (38)	83.3 (35)					
[237.0]	[327.0]	[309.3]	[189.5]	[245.0]	[365.7]					
20.1 (82)	41.1 (168)	43.0 (176)	18.4 (9)	45.8 (22)	48.8 (21)					
[34.6]	[104.5]	[152.5]	[26.5]	[97.1]	[189.3]					
19.2 (73)	40.1 (154)	41.9 (163)	16.7 (8)	45.7 (21)	50.0 (21)					
[33.6]	[100.0]	[145.1]	[25.3]	[90.0]	[194.3]					
7.1 (29)	7.3 (30)	7.3 (30)	4.1 (2)	4.2 (2)	9.3 (4)					
[8.6]	[12.6]	[8.6]	[3.5]	[3.7]	[8.9]					
7.1 (27)	7.6 (29)	7.7 (30)	4.2 (2)	4.3 (2)	9.5 (4)					
[8.7]	[13.1]	[9.0]	[3.6]	[3.8]	[9.1]					
2.9 (12)	8.1 (33)	9.5 (39)	0 (0)	2.1 (1)	14.0 (6)					
[4.6]	[13.1]	[16.2]	[0]	[3.7]	[17.8]					
3.1 (12)	7.6 (29)	9.0 (35)	0 (0)	2.2 (1)	14.3 (6)					
[4.9]	[12.2]	[15.6]	[0]	[3.8]	[18.3]					
		3627 試験	(投与30週)							
		インスリン	/ (±BG) 併用							
	全集団			日本人集団						
プラセボ群		本剤 1.0 mg 群	プラセボ群		本剤 1.0 mg 群					
			(22 例)		(22 例)					
					63.6 (14)					
[265.2]	[370.5]	[298.0]	[191.5]	[254.8]	[170.7]					
12.8 (17)	30.3 (40)	34.4 (45)	4.5 (1)	29.4 (5)	36.4 (8)					
[33.3]	[111.6]	[92.8]	[7.1]	[66.0]	[85.3]					
6.8 (9)	6.1 (8)	9.2 (12)	4.5 (1)	0 (0)	0 (0)					
[13.1]	[11.9]	[20.8]	[7.1]	[0]	[0]					
0.8 (1)	4.5 (6)	6.1 (8)	0 (0)	11.8 (2)	13.6 (3)					
					[23.3]					
	ン群 (407 例) 71.7 (292) [234.8] 71.7 (273) [237.0] 20.1 (82) [34.6] 19.2 (73) [33.6] 7.1 (29) [8.6] 7.1 (27) [8.7] 2.9 (12) [4.6] 3.1 (12) [4.9] プラセボ群 (133 例) 57.9 (77) [265.2] 12.8 (17) [33.3] 6.8 (9) [13.1]	シタグリプチ ン群 (407 例) 本剤 0.5 mg 群 (409 例) 71.7 (292) 74.8 (306) [333.7] 71.7 (273) 74.5 (286) [327.0] 20.1 (82) 41.1 (168) [104.5] 19.2 (73) 40.1 (154) [100.0] 7.1 (29) 7.3 (30) [8.6] [8.7] [13.1] 2.9 (12) 8.1 (33) [4.6] [4.6] [13.1] 3.1 (12) 7.6 (29) [4.9] [4.9] [12.2] 全集団 本剤 0.5 mg 群 (133 例) 57.9 (77) 68.9 (91) [265.2] [370.5] 12.8 (17) 30.3 (40) [33.3] [111.6] 6.8 (9) 6.1 (8) [13.1] [11.9]	全集団 シタグリプチ ン群 (407 例) 本剤 0.5 mg 群 (409 例) 本剤 1.0 mg 群 (409 例) 71.7 (292) 74.8 (306) 71.4 (292) [234.8] [333.7] [315.2] 71.7 (273) 74.5 (286) 71.2 (277) [237.0] [309.3] 309.3] 20.1 (82) 41.1 (168) 43.0 (176) [34.6] [104.5] [152.5] 19.2 (73) 40.1 (154) 41.9 (163) [33.6] [100.0] [145.1] 7.1 (29) 7.3 (30) 7.3 (30) [8.6] [12.6] [8.6] 7.1 (27) 7.6 (29) 7.7 (30) [8.7] [13.1] [9.0] 2.9 (12) 8.1 (33) 9.5 (39) [4.6] [13.1] [16.2] 3.1 (12) 7.6 (29) 9.0 (35) [4.9] [12.2] [15.6] 3627 試験 インスリン 全集団 プラセボ群 (133 例) (131 例) 57.9 (77) 68.9 (91) 64.1 (84) [265.2] [370.5]	全集団 シタグリプチ 本剤 0.5 mg 群 (409 例) (409 例) 群 (409 例) 打 (409 例) 群 (409 例) 群 (409 例) 打 (409 例) 群 (409 例) 群 (409 例) 打 (409 例) 推 (409 M) 推	全集団 日本人集団 シタグリプチン群 (407 例) 本剤 0.5 mg 群 (409 例) 本剤 1.0 mg 群 (409 例) シタグリプチン 群 (49 例) 本剤 0.5 mg 群 (49 例) 71.7 (292) 74.8 (306) 71.4 (292) 79.6 (39) 83.3 (40) [234.8] [333.7] [315.2] [192.7] [274.8] 71.7 (273) 74.5 (286) 71.2 (277) 79.2 (38) 82.6 (38) [237.0] [327.0] [309.3] [189.5] [245.0] 20.1 (82) 41.1 (168) 43.0 (176) 18.4 (9) 45.8 (22) [34.6] [104.5] [152.5] [26.5] [97.1] 19.2 (73) 40.1 (154) 41.9 (163) 16.7 (8) 45.7 (21) [33.6] [100.0] [145.1] [25.3] [90.0] 7.1 (29) 7.3 (30) 7.3 (30) 4.1 (2) 4.2 (2) [8.6] [12.6] [8.6] [3.5] [3.7] 7.1 (27) 7.6 (29) 7.7 (30) 4.2 (2) 4.3 (2) [8.7] [13.1] [16.2] [0] [3.7] 3.1					

発現割合%(発現例数) [単位時間あたりの発現件数(発現件数/100人・年)]

BG 及び/又は TZD 併用: BG のみ併用、TZD のみ併用、BG+TZD 併用 インスリン (\pm BG) 併用: インスリンのみ併用、インスリン+BG 併用

機構は、4091 試験について、併用された糖尿病治療薬の種類又は用量の違いによる安全性への影響を 説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。4091 試験について、SU 併用におけるグリメピリドの用量別(2 mg/日以下及び 2 mg/日超)の有害事象の発現割合は、本剤 0.5 mg 群で 82.9%(34/41 例)及び 86.7%(13/15 例)、本剤 1.0 mg 群で 85.1%(40/47 例)及び 100%(12/12 例)、グリクラジドの用量別(40 mg/日以下及び 40 mg/日超)の有害事象の発現割合は、本剤 0.5 mg 群で 100%(4/4 例)及び 33.3%(1/3 例)、本剤 1.0 mg 群で 100%(4/4 例)及び 100%(2/2 例)、グリベンクラミドの用量別(1.25 mg/日以下及び 1.25 mg/日超)の有害事象の発現割合は、本剤 0.5 mg 群で 0%(0 例)及び 80.0%(4/5 例)、本剤 1.0 mg 群で 0%(0/1 例)及び 100%(3/3 例)、TZD 併用におけるピオグリタゾンの用量別(15 mg/日以下及び 15 mg/日超)の有害事象の発現割合は、本剤 0.5 mg 群で 95.2%(20/21 例)及び 69.2%(9/13 例)、本剤 1.0 mg 群で 93.8%(15/16 例)及び 88.9%(16/18 例)、グリニド併用における薬剤の種類別の有害事象の発現割合は、ナテグリニドの場合本剤 0.5 mg 群及び 1.0 mg 群で 71.4%(5/7 例)及び 100%(6/6 例)、ミチグリニドカルシウム水和物の場合本剤 0.5 mg 群及び 1.0 mg 群で 100%(17/17 例)及び 95.0%(19/20 例)、レパグリニドの場合、本剤 0.5 mg 群及び 1.0 mg 群で 100%(10/10 例)及び 100%(10/10 例)、α-GI 併用における薬剤の種類別の有害事象の発現割合は、ボグリボースの場合、本剤 0.5 mg 群及び 1.0 mg 群

で 72.7% (8/11 例) 及び 88.9% (8/9 例)、ミグリトールの場合、本剤 0.5 mg 群及び 1.0 mg 群で 88.9% (16/18 例) 及び 72.2% (13/18 例)、アカルボースの場合、本剤 0.5 mg 群及び 1.0 mg 群で 50.0% (3/6 例)及び 71.4% (5/7 例)であり、併用例数が少ないサブグループがあり結果の解釈には限界があるが、特定の種類又は用量で有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。

機構は、以下のように考える。単独療法及び各併用療法における有害事象の発現状況を踏まえると、 適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能である。また、併用された糖尿病治療 薬の用量及び種類による安全性への影響についても特段の問題は認められていないと考えるが、併用さ れた糖尿病治療薬の種類や用量による安全性への影響について検討例数が少なかったものがある点、ま た、日本人が参加した臨床試験において、基礎インスリン併用における長期投与時の安全性が検討され ていないことを踏まえると、製造販売後に引き続き本剤投与時の安全性に関する情報収集に努める必要 があると考える。

なお、安全性を評価する上で注目すべき以下の事象について、機構はさらに検討した。

7.R.3.1 低血糖

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相単独療法試験(4092 試験)、国際共同第 III 相単独療法試験(3623 試験)、国内第 III 相単独及び併用療法長期投与試験(4091 試験)における単独療法の低血糖の発現状況は表 52 のとおりであった。4092 試験では本剤群のみで低血糖が発現したが、3623及び 4091 試験の単独療法では、対照群と本剤群で大きな違いはなく、本剤 0.5 及び 1.0 mg 群で用量依存的な低血糖の増加は認められなかった。

	双 J2 中强源:	MICAOL) O EXIMA		王压胜仍对多来回。	<u>'</u>	
	4092試験	(単独療法、投	与30週)	3623試験	(単独療法、投与	-30週)
	シタグリプチン	本剤0.5 mg群	本剤1.0 mg群	プラセボ群	本剤0.5 mg群	本剤1.0 mg群
	群(103例)	(103例)	(102例)	(129例)	(128例)	(130例)
すべての低血糖a)	0 (0)	7.8 (8)	9.8 (10)	5.4 (7)	4.7 (6)	8.5 (11)
9~~~0万以血格~	0 [0]	16 [23.3]	11 [17.5]	20 [24.6]	12 [14.9]	14 [17.1]
重大な低血糖り	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
里人な似血棉?	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
症候性低血糖 ^{c)}	0 (0)	1.9 (2)	3.9 (4)	1.6 (2)	1.6 (2)	3.8 (5)
近天11年14月11日 167	0 [0]	3 [4.4]	4 [6.3]	8 [9.8]	3 [3.7]	5 [6.1]
無症候性低血糖d)	0 (0)	3.9 (4)	3.9 (4)	1.6 (2)	3.1 (4)	3.8 (5)
無症医性似血循	0 [0]	4 [5.8]	4 [6.3]	6 [7.4]	4 [5.0]	5 [6.1]
血糖値が確認できない症	0 (0)	1.9 (2)	2.0 (2)	1.6 (2)	0.8 (1)	0.8 (1)
候性低血糖 ^{e)}	0 [0]	2 [2.9]	2 [3.2]	3 [3.7]	1 [1.2]	3 [3.7]
相対的な血糖低下による	0 (0)	1.9 (2)	1.0 (1)	2.3 (3)	0.8 (1)	0.8 (1)
低血糖症 ^{f)}	0 [0]	7 [10.2]	1 [1.6]	3 [3.7]	4 [5.0]	1 [1.2]
血糖値確定低血糖 ^{g)}	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	1.6 (2)	1.6 (2)	0 (0)
皿/福旭作化以皿/信º′	0 [0]	0 [0]	1 [1.6]	4 [4.9]	2 [2.5]	0 [0]
血糖値確定夜間低血糖 ^{g)h)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)
	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	1 [1.2]	0 [0]
L fl. 7% 田宝(人o/ / 7% 田 広(米)	↑ T CII. マシ TE /山。	***) [. 年]	-		

表 52 単独療法における低血糖の発現状況 (安全性解析対象集団)

- a) 重大な低血糖、症候性低血糖、無症候性低血糖、血糖値が確認できない症候性低血糖、相対的な血糖低下による低血糖症
- b) 第三者の援助を必要とする低血糖が発現した場合
- c) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合
- d) 低血糖症状は認められないが、血糖値が70 mg/dL以下の場合
- e) 低血糖症状が認められるが、血糖値は測定されていない場合(ただし、血糖値が70 mg/dL以下と推定される場合)
- f)被験者により低血糖の症状が報告され、低血糖症が認められると解釈するが、血糖値は70 mg/dL 超の場合
- g) 重大な低血糖又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が 56 mg/dL 未満
- h) 夜間低血糖:午前0時1分から午前5時59分までに発現した低血糖

上段:発現割合%(発現例数)、下段:発現件数 [発現件数/100 人·年]

表 52 単独療法における低血糖の発現状況(安全性解析対象集団)(続き)

	人名 中国派因记忆 包围掘机	元元代仇(女主压所仍对家亲国)	
		4091 試験(単独療法、投与 56 週	
	経口血糖降下薬群(35例)	本剤 0.5 mg 群(68 例)	本剤 1.0 mg 群(68 例)
すべての低血糖 a	5.7 (2)	2.9 (2)	10.3 (7)
9~1001以血槽が	2 [5.1]	2 [2.6]	7 [10.0]
重大な低血糖 り	0 (0)	0 (0)	0 (0)
里人な仏皿牌 7	0 [0]	0 [0]	0 [0]
症候性低血糖®	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	0 [0]	0 [0]	0 [0]
無症候性低血糖 d)	5.7 (2)	1.5 (1)	4.4 (3)
無延快性似血瘤	2 [5.1]	1 [1.3]	3 [4.3]
血糖値が確認できない症候	0 (0)	0 (0)	4.4 (3)
性低血糖 ^{e)}	0 [0]	0 [0]	3 [4.3]
相対的な血糖低下による低	0 (0)	1.5 (1)	1.5 (1)
血糖症 ^{f)}	0 [0]	1 [1.3]	1 [1.4]
血糖 <i>体</i> 发生压血糖。)	2.9 (1)	0 (0)	0 (0)
血糖値確定低血糖 g)	1 [2.6]	0 [0]	0 [0]
血糖値確定夜間低血糖 g)h)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
业榜"但惟处仪间忆 <u></u> 据。""	0 [0]	0 [0]	0 [0]

上段: 発現割合%(発現例数)、下段: 発現件数[発現件数/100人·年]

- a) 重大な低血糖、症候性低血糖、無症候性低血糖、血糖値が確認できない症候性低血糖、相対的な血糖低下による低血糖症
- b) 第三者の援助を必要とする低血糖が発現した場合
- c) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合
- d) 低血糖症状は認められないが、血糖値が 70 mg/dL 以下の場合
- e) 低血糖症状が認められるが、血糖値は測定されていない場合(ただし、血糖値が70 mg/dL以下と推定される場合)
- f) 被験者により低血糖の症状が報告され、低血糖症が認められると解釈するが、血糖値は70 mg/dL 超の場合
- g) 重大な低血糖又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が 56 mg/dL 未満
- h) 夜間低血糖:午前0時1分から午前5時59分までに発現した低血糖

国内第 III 相単独及び併用療法長期投与試験(4091 試験)における各併用療法の低血糖の発現状況は表 53、国際共同第 III 相併用療法長期投与試験(3626 試験)及び国際共同第 III 相インスリン併用試験(3627 試験)における低血糖の発現状況は表 54 のとおりであった。4091 試験における各併用療法の低血糖の発現について、SU 併用では、無症候性低血糖及び血糖値が確認できない症候性低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数が、対照である経口血糖降下薬群と比較して本剤 0.5 mg 群及び 1.0 mg 群で高い傾向が認められ、血糖値確定低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、経口血糖降下薬群及び本剤 0.5 mg 群と比較して本剤 1.0 mg 群で高い傾向が認められた。TZD 併用では、本剤群のみで低血糖が発現したが、グリニド及びα-GI 併用では、経口血糖降下薬群と本剤群で明らかな違いは認められず、本剤 0.5 及び 1.0 mg 群で用量依存的な低血糖の増加は認められなかった。3626 試験における低血糖の発現について、シタグリプチン群と本剤群で大きな違いは認められなかった。3627 試験では、低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、全体的にプラセボ群と比較して本剤群で高く、本剤 0.5 mg 群よりも 1.0 mg 群で高い傾向が認められた。なお、基礎インスリンの用量別(全集団の平均以下及び平均超)及び種類別(インスリン グラルギン、インスリン デテミル、インスリン デグルデク、NPH)の違いによる低血糖の発現状況への明らかな影響は認めなかった。

表 53 4091 試験における併用療法別の低血糖の発現状況 (安全性解析対象集団)

	表 53 4091 試験における併用療法別の低血糖の発現状況 (安全性解析対象集団)							
			4091 試験	き(投与 56 週)				
		SU 併用			グリニド併用			
	経口血糖降下	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	経口血糖降下	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群		
	薬群(33 例)	(68 例)	(69 例)	薬群(17 例)	(34 例)	(36 例)		
すべての低血糖 a)	21.2 (7)	30.9 (21)	43.5 (30)	17.6 (3)	23.5 (8)	16.7 (6)		
9・・この展 血格	24 [65.6]	79 [101.0]	91 [123.5]	6 [31.3]	27 [71.3]	16 [40.5]		
重大な低血糖 り	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
里八な以血化	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]		
症候性低血糖 °)	9.1 (3)	8.8 (6)	20.3 (14)	5.9 (1)	11.8 (4)	5.6 (2)		
近1天1上山城 ·	11 [30.1]	21 [26.8]	24 [32.6]	2 [10.4]	10 [26.4]	7 [17.7]		
無点层無低而無力	9.1 (3)	19.1 (13)	17.4 (12)	11.8 (2)	8.8 (3)	2.8 (1)		
無症候性低血糖 d)	4 [10.9]	23 [29.4]	40 [54.3]	2 [10.4]	5 [13.2]	1 [2.5]		
血糖値が確認できない症	6.1 (2)	11.8 (8)	13.0 (9)	5.9 (1)	5.9 (2)	11.1 (4)		
候性低血糖 ^{e)}	2 [5.5]	21 [26.8]	16 [21.7]	2 [10.4]	3 [7.9]	4 [10.1]		
相対的な血糖低下による	12.1 (4)	2.9 (2)	11.6 (8)	0 (0)	11.8 (4)	8.3 (3)		
低血糖症 ^{f)}	7 [19.1]	14 [17.9]	11 [14.9]	0 [0]	9 [23.8]	4 [10.1]		
4. 体体学(C.4. 4. c)	9.1 (3)	4.4 (3)	15.9 (11)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)		
血糖值確定低血糖 g)	3 [8.2]	6 [7.7]	17 [23.1]	0 [0]	1 [2.6]	0 [0]		
ム wt はなける オ 用 ば ム wt の b)	0 (0)	2.9 (2)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
血糖値確定夜間低血糖 g)h)	0 [0]	2 [2.6]	2 [2.7]	0 [0]	0 [0]	0 [0]		
		α-GI 併用			TZD 併用			
	経口血糖降下	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	経口血糖降下	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群		
	薬群(18 例)	(35 例)	(34 例)	薬群(17 例)	(34 例)	(34 例)		
すべての低血糖 ^{a)}	11.1 (2)	11.4 (4)	5.9 (2)	0 (0)	14.7 (5)	17.6 (6)		
多くしの区皿裙が	2 [9.4]	6 [15.3]	2 [5.5]	0 [0]	15 [38.8]	10 [26.8]		
丢上かにも体 b)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
重大な低血糖り	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]		
产品收价 4 Mt c)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)		
症候性低血糖 ^{c)}	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	2 [5.2]	0 [0]		
for re- les (d. /cf. / . det d)	5.6 (1)	8.6 (3)	5.9 (2)	0 (0)	2.9 (1)	5.9 (2)		
無症候性低血糖 d)	1 [4.7]	5 [12.8]	2 [5.5]	0 [0]	9 [23.3]	2 [5.4]		
血糖値が確認できない症	5.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.9 (1)	11.8 (4)		
候性低血糖 [®]	1 [4.7]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	1 [2.6]	7 [18.7]		
相対的な血糖低下による	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)	0 (0)	8.8 (3)	2.9 (1)		
低血糖症 ^{f)}	0 [0]	1 [2.6]	0 [0]	0 [0]	3 [7.8]	1 [2.7]		
	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)		
血糖值確定低血糖 g)	0 [0]	1 [2.6]	0 [0]	0 [0]	5 [12.9]	0 [0]		
	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
血糖値確定夜間低血糖 g)h)	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]		
				0 [0]	0 [0]	0 [0]		

上段:発現割合%(発現例数)、下段:発現件数 [発現件数/100人・年]

- a) 重大な低血糖、症候性低血糖、無症候性低血糖、血糖値が確認できない症候性低血糖、相対的な血糖低下による低血糖症
- b) 第三者の援助を必要とする低血糖が発現した場合
- c) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が70 mg/dL以下の場合
- d) 低血糖症状は認められないが、血糖値が 70 mg/dL 以下の場合
- e) 低血糖症状が認められるが、血糖値は測定されていない場合 (ただし、血糖値が 70 mg/dL 以下と推定される場合)
- f) 被験者により低血糖の症状が報告され、低血糖症が認められると解釈するが、血糖値は 70 mg/dL 超の場合
- g) 重大な低血糖又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が 56 mg/dL 未満
- h) 夜間低血糖:午前0時1分から午前5時59分までに発現した低血糖

表 54 3626 試験及び 3627 試験における低血糖の発現状況 (安全性解析対象集団)

3626試験 (BG及び/又はTZD併用、投与56週) 3627試験 (インスリン (±BG) 併用、投与30週)									
				3627試験(イン)	- , , ,	仟用、投与30週)			
	シタグリプチン	本剤0.5 mg群	本剤1.0 mg群	プラセボ群	本剤0.5 mg群	本剤1.0 mg群			
	群(407例)	(409例)	(409例)	(133例)	(132例)	(131例)			
すべての低血糖 ^{a)}	11.3 (46)	8.3 (34)	9.3 (38)	29.3 (39)	36.4 (48)	48.1 (63)			
9~~~0万以血格~	59 [13.0]	66 [15.2]	82 [19.0]	177 [210]	231 [274]	291 [355]			
重大な低血糖 ^{b)}	0.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	1.5 (2)			
里八4似血焰,	2 [0.4]	0 [0]	0 [0]	1 [1.2]	0 [0]	2 [2.4]			
症候性低血糖 ^{c)}	4.9 (20)	3.9 (16)	5.4 (22)	15.8 (21)	16.7 (22)	29.8 (39)			
近 <u>快性似</u> 血棉 /	24 [5.3]	27 [6.2]	27 [6.3]	68 [80.9]	56 [66.5]	123 [150]			
無症候性低血糖d)	3.7 (15)	4.6 (19)	2.9 (12)	18.0 (24)	27.3 (36)	32.1 (42)			
無症医性医血循	18 [4.0]	32 [7.3]	43 [10.0]	99 [118]	163 [194]	135 [165]			
血糖値が確認できない症	1.2 (5)	0.7 (3)	1.2 (5)	3.0 (4)	1.5 (2)	4.6 (6)			
候性低血糖 ^{e)}	5 [1.1]	3 [0.7]	5 [1.2]	8 [9.5]	6 [7.1]	8 [9.8]			
相対的な血糖低下による	2.2 (9)	1.0 (4)	1.5 (6)	0.8 (1)	1.5 (2)	5.3 (7)			
低血糖症 ^{f)}	10 [2.2]	4 [0.9]	7 [1.6]	1 [1.2]	2 [2.4]	23 [28.1]			
血糖値確定低血糖 ^{g)}	1.7 (7)	2.7 (11)	1.0 (4)	11.3 (15)	13.6 (18)	16.0 (21)			
1111/12 1月/1年/上7月111/12。	7 [1.5]	12 [2.8]	10 [2.3]	36 [42.8]	39 [46.3]	40 [48.9]			
血糖値確定夜間低血糖g)h)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	3.8 (5)	3.0 (4)	3.1 (4)			
皿/福旭推足仪间仏皿/槽。	0 [0]	0 [0]	2 [0.5]	18 [21.4]	9 [10.7]	6 [7.3]			

上段:発現割合%(発現例数)、下段:発現件数[発現件数/100人・年]

BG 及び/又は TZD 併用: BG のみ併用、TZD のみ併用、BG+TZD 併用

インスリン (±BG) 併用:インスリンのみ併用、インスリン+BG 併用

- a) 重大な低血糖、症候性低血糖、無症候性低血糖、血糖値が確認できない症候性低血糖、相対的な血糖低下による低血糖症
- b) 第三者の援助を必要とする低血糖が発現した場合
- c) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合
- d) 低血糖症状は認められないが、血糖値が70 mg/dL以下の場合
- e) 低血糖症状が認められるが、血糖値は測定されていない場合(ただし、血糖値が70 mg/dL以下と推定される場合)
- f) 被験者により低血糖の症状が報告され、低血糖症が認められると解釈するが、血糖値は 70 mg/dL 超の場合
- g) 重大な低血糖又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が 56 mg/dL 未満
- h) 夜間低血糖:午前0時1分から午前5時59分までに発現した低血糖

重篤な有害事象として報告された低血糖⁶¹⁾は、3626 試験のシタグリプチン群 1 例 1 件(低血糖性意識 消失)、3627 試験の本剤 1.0 mg 群の 2 例 2 件(低血糖性意識消失、低血糖症)のみであった。

本剤の心血管アウトカム試験である海外第 III 相 CVOT 試験(3744 試験) 14 について、前治療として SU 又はインスリンの単独療法、SU 及びインスリンの併用療法、SU 又はインスリン以外の治療法における低血糖の発現状況は表 55 のとおりであり、主に本剤と SU 又はインスリンの併用で低血糖が多く認められた。本試験において、重篤な有害事象として報告された低血糖 61)は、低血糖性意識消失がプラセボ群 0.2%(4/1644 例)7 件、本剤 0.5 mg 群 0.6%(5/823 例)5 件、本剤 1.0 mg 群 0.4%(3/819 例)3 件、低血糖症がプラセボ群 0.5%(8/1644 例)10 件、本剤 0.5 mg 群 0.9%(7/823 例)8 件、本剤 1.0 mg 群 0.1%(1/819 例)1 件と少なく、投与群間で大きな違いは認められなかった。

-

⁶¹⁾ PT に「低血糖」の用語が含まれる事象

表 55 3744 試験(CVOT 試験、投与 104 週)における前治療別の低血糖の発現状況(安全性解析対象集団)

<u> </u>	Viol. (CTOI project		aot) Ohilliamina	13(33)			
		SU 単独療法	T		インスリン単独療法		
	プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	
	(434 例)	(230 例)	(219 例)	(678 例)	(358 例)	(345 例)	
すべての低血糖 [®]	32.3 (140)	42.2 (97)	43.4 (95)	59.4 (403)	56.7 (203)	58.6 (202)	
9 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	743 [91.9]	356 [84.8]	571 [143.1]	3815 [305.7]	1840 [281.6]	1742 [290.5]	
重大な低血糖り	0.5 (2)	1.3 (3)	1.4 (3)	2.1 (14)	2.2 (8)	0.9 (3)	
重八な区皿福	4 [0.5]	3 [0.7]	3 [0.8]	23 [1.8]	8 [1.2]	7 [1.2]	
症候性低血糖 [©]	18.7 (81)	26.5 (61)	26.9 (59)	45.6 (309)	41.6 (149)	44.6 (154)	
正医住民	378 [46.8]	172 [40.9]	281 [70.4]	2170 [173.9]	1061 [162.4]	1101 [183.6]	
無症候性低血糖 d)	17.7 (77)	21.3 (49)	28.3 (62)	34.4 (233)	33.8 (121)	34.2 (118)	
	306 [37.9]	157 [37.4]	246 [61.6]	1331 [106.6]	668 [102.2]	512 [85.4]	
血糖値が確認できない症	3.2 (14)	3.0 (7)	3.2 (7)	7.2 (49)	5.6 (20)	6.7 (23)	
候性低血糖 [®]	22 [2.7]	17 [4.0]	14 [3.5]	148 [11.9]	40 [6.1]	51 [8.5]	
相対的な血糖低下による	3.0 (13)	2.6 (6)	4.6 (10)	7.2 (49)	4.5 (16)	7.5 (26)	
低血糖症 ^{f)}	27 [3.3]	7 [1.7]	24 [6.0]	135 [10.8]	47 [7.2]	59 [9.8]	
ハギアや	1.2 (5)	0 [0]	0.9 (2)	1.0 (7)	1.7 (6)	1.7 (6)	
分類不能	6 [0.7]	0 (0)	3 [0.8]	8 [0.6]	16 [2.4]	12 [2.0]	
女性体体与(C. 4. 4.t. h)	14.5 (63)	18.7 (43)	19.6 (43)	37.6 (255)	35.8 (128)	34.2 (118)	
血糖値確定低血糖 h)	187 [23.1]	80 [19.0]	141 [35.3]	1182 [94.7]	547 [83.7]	450 [75.0]	
~ wt (trop () 7 HI ((5.5 (24)	4.3 (10)	4.1 (9)	15.5 (105)	12.8 (46)	9.9 (34)	
血糖値確定夜間低血糖 g) h)	47 [5.8]	15 [3.6]	18 [4.5]	281 [22.5]	99 [15.2]	89 [14.8]	
	SU 及	びインスリン併月	用療法		SU 又はインスリン以外		
	プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	
	(276 例)	(117 例)	(131 例)	(256 例)	(118 例)	(124 例)	
	54.7 (151)	59.8 (70)	68.7 (90)	19.5 (50)	13.6 (16)	12.9 (16)	
すべての低血糖 a)	1243 [241.8]	792 [375.9]	773 [324.5]	172 [37.0]	69 [33.8]	42 [20.3]	
	3.3 (9)	1.7 (2)	2.3 (3)	0.4 (1)	0.8 (1)	0 (0)	
重大な低血糖り	12 [2.3]	3 [1.4]	3 [1.3]	1 [0.2]	1 [0.5]	0 [0]	
	39.9 (110)	44.4 (52)	45.8 (60)	10.5 (27)	8.5 (10)	5.6 (7)	
症候性低血糖 c)	636 [123.7]	492 [233.5]	382 [160.4]	88 [18.9]	48 [23.5]	15 [7.2]	
	32.2 (89)	38.5 (45)	46.6 (61)	10.5 (27)	5.9 (7)	8.1 (10)	
無症候性低血糖 d)	509 [99.0]	254 [120.6]	276 [115.9]	70 [15.1]	11 [5.4]	22 [10.6]	
血糖値が確認できない症	4.7 (13)	8.5 (10)	9.2 (12)	1.6 (4)	2.5 (3)	0 (0)	
候性低血糖の	25 [4.9]	23 [10.9]	33 [13.9]	4 [0.9]	4 [2.0]	0 [0]	
相対的な血糖低下による	10.5 (29)	8.5 (10)	8.4 (11)	1.2 (3)	3.4 (4)	2.4 (3)	
低血糖症が	52 [10.1]	13 [6.2]	30 [12.6]	8 [1.7]	5 [2.4]	5 [2.4]	
EX.1111.1/10.711.	2.5 (7)	3.4 (4)	4.6 (6)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	
分類不能	9 [1.8]	7 [3.3]	4.6 (6)	1 [0.2]	0 [0]	0 [0]	
	27.2 (75)	39.3 (46)	49 [20.6]	7.0 (18)	8.5 (10)	3.2 (4)	
血糖值確定低血糖 h)	331 [64.4]	196 [93.0]	189 [79.3]	46 [9.9]	20 [9.8]	7 [3.4]	
			17.6 (23)	0.8 (2)			
血糖値確定夜間低血糖 g) h)		17.9 (21) 58 [27.5]	47 [19.7]		0.8 (1) 3 [1.5]	0 (0)	
上四, 双相相人似 (双相周)		58 [27.5] +粉 「		10 [2.2]	3 [1.5]	U LUJ	

上段:発現割合%(発現例数)、下段:発現件数[発現件数/100人·年]

- a) 重大な低血糖、症候性低血糖、無症候性低血糖、血糖値が確認できない症候性低血糖、相対的な血糖低下による低血糖症
- b) 第三者の援助を必要とする低血糖が発現した場合
- c) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合
- d) 低血糖症状は認められないが、血糖値が70 mg/dL以下の場合
- e) 低血糖症状が認められるが、血糖値は測定されていない場合(ただし、血糖値が70 mg/dL以下と推定される場合)
- f)被験者により低血糖の症状が報告され、低血糖症が認められると解釈するが、血糖値は70 mg/dL 超の場合
- g) 重大な低血糖又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が 56 mg/dL 未満
- h) 夜間低血糖:午前0時1分から午前5時59分までに発現した低血糖

発現時期別の低血糖の発現状況について、国内第 III 相試験(4091 及び 4092 試験)及び国際共同第 III 相試験(3623、3626 及び 3627 試験)において、特定の時期に多く発現する傾向は認められず、本剤の直近の投与後の特定の経過日数の時点でも低血糖の発現が多くなる傾向は認められなかった。

以上、臨床試験成績から、本剤投与時の低血糖の発現リスクは、SU 又はインスリンとの併用療法においてわずかに増加する傾向が認められたが、単独療法及びその他の糖尿病薬との併用療法では低血糖のリスクは増加しないと考えられた。

機構は、臨床試験成績から、SU及びインスリン併用時に低血糖の発現が多い傾向が認められたため、低血糖に関して適切な注意喚起を行うとともに、製造販売後も引き続き低血糖に関する事象の情報収集に努める必要があると考える。

7.R.3.2 胃腸障害

腸障害

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相単独療法試験(4092 試験)、国際共同第 III 相単 独療法試験(3623 試験)、国内第Ⅲ 相単独及び併用療法長期投与試験(4091 試験)における単独療法 の胃腸障害(SOC)の発現状況は表 56、国内第 III 相単独及び併用療法長期投与試験(4091 試験)にお ける各併用療法、国際共同第 III 相併用療法長期投与試験(3626 試験)及び国際共同第 III 相インスリン 併用試験(3627試験)における併用療法の胃腸障害(SOC)の発現状況は表 57 のとおりであった。いず れの試験でも、胃腸障害の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、対照群と比較して本剤群で高い 傾向が認められた。いずれかの投与群で5%以上に発現した胃腸障害の有害事象は、悪心、下痢、嘔吐、 便秘、消化不良、腹部不快感であった。いずれの試験でも、ほとんどの胃腸障害の有害事象は非重篤で、 その重症度は軽度又は中等度であり、試験終了時の転帰が回復又は軽快であった。本剤群の胃腸障害の 有害事象は、ほとんどが副作用と判定された。3626試験では、重篤な胃腸障害の有害事象はシタグリプ チン群及び本剤 1.0 mg 群と比較して本剤 0.5 mg 群で多く認められたが、重篤な胃腸障害の有害事象を PT 別に検討したところ、いずれかの事象が多く発現している傾向は認められなかった。投与中止に至った 胃腸障害の有害事象の発現割合は、4092、4091 及び 3627 試験では、本剤 0.5 mg 群と比較して本剤 1.0 mg 群で高い傾向が認められたが、本剤 1.0 mg 群における投与中止に至った胃腸障害の有害事象の大部分 は、本剤の用量が 1.0 mg に到達する前の投与後 8 週間以内の用量漸増期間に発現していた。併用療法別 の発現状況について、4091 試験の本剤群では、単独療法と比較して各経口糖尿病薬との併用で胃腸障害 の有害事象の発現の頻度が明らかに増加する傾向はなかった。

4092 試験(単独療法、投与30週) 3623 試験 (単独療法、投与30週) シタグリプチン _ 本剤 1.0 mg 群 __ 本剤 0.5 mg 群 _ 本剤 1.0 mg 群 本剤 0.5 mg 群 プラセボ群 群(103例) (103 例) (129例) (128 例) (130例) (102 例) 16.5 (17) 41.2 (42) 14.7 (19) 38.3 (49) 38.5 (50) 37.9 (39) すべての胃腸障害 [40.3] [91.7] [130.1] [51.6] [175.3] [140.2] 0 (0)0 (0)0 (0)0.8(1)0.8 (1) 0 (0)重篤な胃腸障害 [0] [0] [0] [2.5] [2.5] [0] 投与中止に至った胃 0 (0)1.0 (1) 6.9 (7) 0.8(1)3.9 (5) 3.1 (4) 腸障害 [6.1] [8.7] [2.9] [14.3] [1.2] 4091 試験(単独療法、投与 56 週) 経口血糖降下薬群 (35 例) 本剤 1.0 mg 群 (68 例) 本剤 0.5 mg 群 (68 例) すべての胃腸障害 14.3 (5) [20.5] 55.9 (38) [107.8] 60.3 (41) [131.2] 重篤な胃腸障害 0 (0)[0] 2.9 (2) [2.6] 1.5 (1) [1.4] 投与中止に至った胃 2.9 (2) [3.9] 8.8 (6) [11.4]

表 56 単独療法における胃腸障害 (SOC) の発現状況 (安全性解析対象集団)

発現割合% (発現例数) [単位時間あたりの発現件数 (発現件数/100人・年)]、一:投与中止に至ったか否かの情報は収集されず

表 57 併用療法における胃腸障害 (SOC) の発現状況 (安全性解析対象集団)

陽障害		及 37								
経口血糖降下薬				4091 試験	(投与 56 週)					
群 (33 例) (68 例) (69 例) 薬群 (17 例) (34 例) (36 例) すべての胃腸障害			SU 併用			グリニド併用				
すべての胃腸障害 18.2 (6) [19.1] 48.5 (33) [103.5] 50.7 (35) [36.5] 35.3 (6) [102.9] 61.8 (21) [139.1] 55.6 (20) [139.1] 重篤な胃腸障害 0 (0) [0] [0] [0] [1.4] [0] [0] [0] 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) [0] [0] 2.9 (1) 2.8 (1) [2.6] [2.5] 2.9 (1) 2.8 (1) [2.6] [2.5] 2.9 (1) 2.8 (1) [2.6] [2.5] 2.5 (1) [2.6] [2.5] 1.5 (1) [2.6] [2.5] 4.6 (1) [2.6] [2.6] [2.5] 4.6 (1) [2.6] [2.7] [2.7] [2.7] [2.8] [2.8] [2.7] [2.8		経口血糖降下薬	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	経口血糖降下	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群			
重篤な胃腸障害 [19.1] [103.5] [130.3] [36.5] [102.9] [139.1] 重篤な胃腸障害 0 (0) 0 (0) 1.4 (1) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 2.9 (1) [0] [0] [0] [0] [0] [0] [0] [0] [0] [0]		群 (33 例)	(68 例)	(69 例)	薬群(17 例)	(34 例)	(36 例)			
重篤な胃腸障害 0 00 0 00 1.4 (1) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 1.5 (1) 1.4 (1) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 1.4 (1) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 1.4 (1) 0 (0) 0 (0) 1.4 (1) 0 (0) 1.4 (1) 0 (0) 1.4 (1) 0 (0) 1.4 (1) 0 (0) 1.4 (1) 0 (0) 1.4 (1) 0 (0) 1.4 (1) 0 (0) 1.4 (1) 0 (0) 1.4 (1) 0 (0) 1.4 (1) 0 (0) 1.4 (1) 0 (0) 1.4 (1) 0 (0) 1.4 (1) 0 (0) 1.4 (1) 0 (0) 1.4 (1) 1.4 (1) 0 (0) 1.4 (1) 1.4 (1) 0 (0) 1.4 (1) 1.4 (1) 0 (0) 1.4 (1) 1.4 (1) 0 (0) 1.4 (1) 0 (0) 1.4 (1)	オップの思想陪宝	18.2 (6)	48.5 (33)	50.7 (35)	35.3 (6)	61.8 (21)	55.6 (20)			
重篤な胃腸障害 [0] [0] [1.4] [0] [0] [0] [0] [0] [2.6] 投与中止に至った胃 - 1.5(1) 8.7(6) - 2.9(1) 2.8(1) [2.6] [2.5] 1.3] [10.9]	9 * くり月肠障古	[19.1]	[103.5]	[130.3]	[36.5]	[102.9]	[139.1]			
接与中止に至った胃	舌笠わ思眼陰宝	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
撮障害	里馬な月肠障庁	[0]	[0]	[1.4]	[0]	[0]	[0]			
な-GI 併用 TZD 併用 経口血糖降下薬 群 (18 例) 本剤 0.5 mg 群 (35 例) 本剤 1.0 mg 群 (34 例) 経口血糖降下 薬群 (17 例) 本剤 0.5 mg 群 (34 例) 本剤 1.0 mg 群 (34 例) すべての胃腸障害 22.2 (4) 51.4 (18) 38.2 (13) 17.6 (3) 55.9 (19) 61.8 (21) 重篤な胃腸障害 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 2.9 (1) 0 (0) 度し [0] [0] [0] [0] [2.6] [0] 投与中止に至った胃 5.7 (2) 2.9 (1) - 0 (0) 2.9 (1) [0] [5.1] [2.8] 3627 試験 (インスリン (±BG) 併用、投与30週) シタグリプチン 本剤 0.5 mg 群 (409 例) 本剤 1.0 mg 群 (409 例) プラセボ群 (407 例) 本剤 1.0 mg 群 (131 例) すべての胃腸障害 23.6 (96) 43.5 (178) 39.9 (163) 15.8 (21) 27.3 (36) 34.4 (45) [38.6] [106.1] [127.4] [44.0] [85.5] [97.7] 重篤な胃腸障害 0.7 (3) 2.7 (11) 1.0 (4) 0 (0) 0 (0) 0.8 (1) 重篤な胃腸障害 0.7 (3) 2.7 (11) 1.0 (4) 0 (0) 0 (0) 0.8 (1) 重篤な胃腸障害 0.7 (3) 6.6 (27) 7.6 (31) 0 (0) 2.3 (3) 4.6 (6)	投与中止に至った胃		1.5 (1)	8.7 (6)		2.9 (1)	2.8 (1)			
経口血糖降下薬 群 (18 例) (35 例) (34 例) 薬群 (17 例) (34 例) (32 例) (33 例) (33 例) (33 例) (33 例) (33 M) (腸障害	_	[1.3]	[10.9]	_	[2.6]	[2.5]			
群 (18 例) (35 例) (34 例) 薬群 (17 例) (34 例) (35 月間			α-GI 併用			TZD 併用				
すべての胃腸障害 22.2 (4) 51.4 (18) 38.2 (13) 17.6 (3) 55.9 (19) 61.8 (21) [66.0] [79.1] [63.8] [20.0] [72.4] [91.0] [91.0] [63.8] [20.0] [72.4] [91.0] [91.0] [91.0] [0] [0] [0] [0] [0] [0] [0] [0] [0] [経口血糖降下薬	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	経口血糖降下	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群			
すべての胃腸障害 [66.0] [79.1] [63.8] [20.0] [72.4] [91.0] 重篤な胃腸障害 0 (0) 0 (0) 0 (0) [0] [0] [0] [0] [2.6] [0] [0] [0] [0] [2.6] [0] [0] [0] [0] [0] [0] [0] [0] [0] [0		群(18例)	(35 例)	(34 例)	薬群(17 例)	(34 例)	(34 例)			
重篤な胃腸障害	ナベアの思眼陪宝	22.2 (4)	51.4 (18)	38.2 (13)	17.6 (3)	55.9 (19)	61.8 (21)			
単馬な育勝障害 [0] [0] [0] [0] [2.6] [0] 投与中止に至った胃 - 5.7 (2) 2.9 (1) - 0 (0) 2.9 (1) [0] [5.1] [2.8] - 0 (0) 2.9 (1) [0] [2.7] 場際管害 3626 試験 (BG 及び/又は TZD 併用、投与 56 週) 3627 試験 (インスリン (±BG) 併用、投与 30 週) シタグリプチン 本剤 0.5 mg 群 本剤 1.0 mg 群 プラセボ群 本剤 0.5 mg 群 本剤 1.0 mg 群 (409 例) (409 例) (133 例) (132 例) (131 例) すべての胃腸障害 23.6 (96) 43.5 (178) 39.9 (163) 15.8 (21) 27.3 (36) 34.4 (45) [38.6] [106.1] [127.4] [44.0] [85.5] [97.7] 重篤な胃腸障害 0.7 (3) 2.7 (11) 1.0 (4) 0 (0) 0 (0) 0.8 (1) [0.9] [3.7] [1.2] [0] [0] [1.2] 投与中止に至った胃 0.7 (3) 6.6 (27) 7.6 (31) 0 (0) 2.3 (3) 4.6 (6)	9 * くの月肠障古	[66.0]	[79.1]	[63.8]	[20.0]	[72.4]	[91.0]			
接与中止に至った胃	舌笠わ思眼陰宝	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)			
勝障害	里馬な月肠障古	[0]		[0]	[0]	[2.6]	[0]			
3626 試験(BG 及び/又は TZD 併用、投与 56 週) 3627 試験(インスリン(生BG)併用、投与 30 週) シタグリプチン 本剤 0.5 mg 群 本剤 1.0 mg 群 (407 例)	投与中止に至った胃		5.7 (2)	2.9 (1)		0 (0)	2.9 (1)			
シタグリプチン 群 (407 例) 本剤 0.5 mg 群 (409 例) 本剤 1.0 mg 群 (409 例) プラセボ群 (133 例) 本剤 0.5 mg 群 (132 例) 本剤 1.0 mg 群 (131 例) すべての胃腸障害 23.6 (96) [38.6] 43.5 (178) [106.1] 39.9 (163) [127.4] 15.8 (21) [44.0] 27.3 (36) [85.5] 34.4 (45) [97.7] 重篤な胃腸障害 0.7 (3) [0.9] 2.7 (11) [3.7] 1.0 (4) [1.2] 0 (0) [0] 0 (0) [0] 0.8 (1) [1.2] 投与中止に至った胃 0.7 (3) 6.6 (27) 7.6 (31) 0 (0) 2.3 (3) 4.6 (6)	腸障害	_	[5.1]	[2.8]	_	[0]	[2.7]			
群 (407 例) (409 例) (409 例) (133 例) (132 例) (131 例) すべての胃腸障害 23.6 (96) 43.5 (178) 39.9 (163) 15.8 (21) 27.3 (36) 34.4 (45) [85.5] [97.7] 重篤な胃腸障害 0.7 (3) 2.7 (11) 1.0 (4) 0 (0) 0 (0) 0.8 (1) [0.9] [3.7] [1.2] [0] [0] [1.2] 投与中止に至った胃 0.7 (3) 6.6 (27) 7.6 (31) 0 (0) 2.3 (3) 4.6 (6)		3626 試験(BG 🏻	及び/又は TZD 併月	用、投与 56 週)	3627 試験(イン	ンスリン(±BG) 伊	幷用、投与 30 週)			
すべての胃腸障害 23.6 (96) 43.5 (178) 39.9 (163) 15.8 (21) 27.3 (36) 34.4 (45) [106.1] [127.4] [44.0] [85.5] [97.7] 重篤な胃腸障害 0.7 (3) 2.7 (11) 1.0 (4) 0 (0) 0 (0) 0.8 (1) [0.9] [3.7] [1.2] [0] [0] [1.2] 投与中止に至った胃 0.7 (3) 6.6 (27) 7.6 (31) 0 (0) 2.3 (3) 4.6 (6)		シタグリプチン	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群			
106.1 127.4 144.0 185.5 197.7 107.7 109.7 1		群(407 例)	(409 例)	(409 例)	(133 例)	(132 例)	(131 例)			
重篤な胃腸障害 0.7 (3) [0.9] 2.7 (11) [1.2] 1.0 (4) [0.9] 0 (0) [0.9] 0.8 (1) [1.2] 投与中止に至った胃 0.7 (3) [0.9] 6.6 (27) 7.6 (31) 0 (0) [0.9] 2.3 (3) 4.6 (6)	オベアの思眼陪宝	23.6 (96)	43.5 (178)	39.9 (163)	15.8 (21)	27.3 (36)	34.4 (45)			
単馬な育勝障害 [0.9] [3.7] [1.2] [0] [0] [1.2] 投与中止に至った胃 0.7 (3) 6.6 (27) 7.6 (31) 0 (0) 2.3 (3) 4.6 (6)	9・、この月	[38.6]	[106.1]	[127.4]	[44.0]	[85.5]	[97.7]			
授与中止に至った胃 0.7 (3) 6.6 (27) 7.6 (31) 0 (0) 2.3 (3) 4.6 (6)	・ 電管なりは	0.7 (3)	2.7 (11)	1.0 (4)	0 (0)		0.8 (1)			
			[3.7]				[1.2]			
腸障害 [1.1] [9.6] [11.8] [0] [3.6] [12.2]	投与中止に至った胃		6.6 (27)			2.3 (3)	4.6 (6)			
	腸障害	[1.1]	[9.6]	[11.8]	[0]	[3.6]	[12.2]			

発現割合%(発現例数) [単位時間あたりの発現件数(発現件数/100人・年)]、-: 投与中止に至ったか否かの情報は収集されず BG 及び/又は TZD 併用: BG のみ併用、TZD のみ併用、BG+TZD 併用 インスリン(\pm BG)併用: インスリンのみ併用、インスリン+BG 併用

胃腸障害の有害事象の発現時期について、いずれの試験の本剤群においても、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の大部分は、投与開始後約12週までに最初の胃腸障害の有害事象を発現していた。平均累積関数に基づく検討では、胃腸障害の有害事象の被験者1例あたりの平均発現件数は試験期間を通して増加していたが、多くの事象は投与開始後約3~4カ月までに発現しており、その後の発現は少なくなる傾向が認められた。いずれかの投与群で5%以上に発現した胃腸障害(悪心、下痢、嘔吐、便秘、消化不良、腹部不快感)の有害事象の持続時間について、下痢の持続時間(各試験の中央値、以下同様)は、対照群で2~11日間、本剤群で3~8日間であり、いずれの試験でも比較的短かった。悪心の持続時間は、3623及び3626試験のすべての投与群で1~8日間、4092及び4091及び3627試験のすべての投与群で8~38日間であった。嘔吐の持続時間は、4092試験以外の試験のすべての投与群で1~3日間であった。便秘の持続時間は3627試験を除く試験毎に違いが認められた(プラセボ群23日間、シタグリプチン群42~238日間、経口血糖降下薬群198日間、本剤群19~169日間)。また、3623及び3626試験における消化不良の持続時間は対照群で18~22日間、本剤群で1~46日間であり、4092及び4091試験における腹部不快感の持続時間は本剤群のみで認められ5~144日間であった。

以上の臨床試験成績から、本剤投与と胃腸障害の有害事象との関連が認められたが、臨床的に問題となるような大きな懸念はないと考えられた。

機構は、申請者の説明を了承するが、胃腸障害は本剤投与時に発現割合が高かった事象の一つであることから、その発現割合等について適切な注意喚起を行う必要があると考える。

7.R.3.3 膵炎、胆嚢に関連する有害事象

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験(4091 及び 4092 試験)及び国際共同第 III 相試験(3623、3626 及び 3627 試験)において、専門医から構成されるイベント判定委員会により膵炎と確定された事象は、3626 試験のみで本剤 0.5 mg 群 3 例 3 件、本剤 1.0 mg 群 1 例 1 件に認められた。

膵炎に関連する有害事象⁶²⁾は、3626 試験では、シタグリプチン群 2 例 2 件 (慢性膵炎 2 例)、本剤 0.5 mg 群 3 例 5 件 (膵炎、膵炎、急性膵炎/壊死性膵炎/膵膿瘍)、本剤 1.0 mg 群 2 例 2 件 (膵炎、慢性膵炎)に認められた。そのうち、本剤 0.5 mg 群の 2 例 2 件 (膵炎 2 例)は副作用と判断され、シタグリプチン群 1 例 1 件 (慢性膵炎)、本剤 0.5 mg 群 2 例 2 件 (膵炎、急性膵炎)、本剤 1.0 mg 群 1 例 1 件 (慢性膵炎)は投与中止に至った。本剤 0.5 mg 群 3 例 4 件 (膵炎 2 例、急性膵炎/壊死性膵炎)は重篤な有害事象と判断され、転帰は回復又は回復したが後遺症ありであった。3627 試験では、本剤 0.5 mg 群 1 例 1 件 (急性膵炎)に認められ、副作用と判断され、投与中止に至ったが、非重篤であり、転帰は回復した。4092、4091及び 3623 試験では膵炎に関連する事象は認められなかった。

胆嚢に関連する有害事象⁶³⁾について、4092 試験では本剤 0.5 mg 群 1 例 1 件(血中ビリルビン増加)、本剤 1.0 mg 群 3 例 3 件(胆嚢炎、胆石症、高ビリルビン血症)、4091 試験では本剤 0.5 mg 群 4 例 4 件(胆石症 4 例(単独療法、グリニド併用、各 2 例))、本剤 1.0 mg 群 2 例 2 件(胆石症 2 例(単独療法、グリニド併用))、3623 試験では本剤 0.5 mg 群 3 例 3 件(胆石症 3 例)、本剤 1.0 mg 群 1 例 1 件(胆石症)、3626 試験ではシタグリプチン群 9 例 9 件(胆石症 6 例、慢性胆嚢炎 2 例、血中アルカリホスファターゼ増加 1 例)、本剤 0.5 mg 群 4 例 4 件(胆石症、慢性胆嚢炎、黄疸、血中アルカリホスファターゼ増加)、本剤 1.0 mg 群 1 の 例 11 件(胆石症 6 例、急性胆嚢炎、胆石症/急性胆嚢炎、胆嚢炎、血中ビリルビン増加、各 1 例)、3627 試験では本剤 0.5 mg 群 3 例 3 件(胆石症、胆嚢障害、血中アルカリホスファターゼ増加)、本剤 1.0 mg 群 1 例 1 件(急性胆嚢炎)に認められた。そのうち、4092 試験の本剤 1.0 mg 群の胆嚢炎、3623 試験の本剤 0.5 mg 群の胆石症、3626 試験のシタグリプチン群の胆石症、本剤 0.5 mg 群の胆石症、本剤 1.0 mg 群の胆石症、急性胆嚢炎、胆石症/急性胆嚢炎、胆嚢炎、3627 試験の本剤 1.0 mg 群の担石症、急性胆嚢炎、胆石症/急性胆嚢炎、胆嚢炎、3627 試験の本剤 1.0 mg 群の急性胆嚢炎は重篤な有害事象と判断された。いずれの試験においても、投与中止に至った事象は認められなかった。

海外第 III 相 CVOT 試験(3744 試験)¹⁴及び第 III 相試験併合解析 ¹³におけるイベント判定委員会から膵炎と確定された事象、膵炎に関連する有害事象及び胆嚢に関連する有害事象における発現状況は表 58 のとおりであった。3744 試験及び第 III 相試験併合解析におけるイベント判定委員会から膵炎と確定された事象について、いずれの投与群においても発現例数は少なく、第 III 相試験併合解析における対照群ではエキセナチド週 1 回投与製剤の投与を受けた被験者のみで認められた。ほとんどの事象は、軽度の急性膵炎と分類され、本剤群で発現した 8 例の被験者は膵炎に関連する既往症等を有しており、特定の時点に多く発現している傾向はなかった。膵炎に関連する有害事象及び胆嚢に関連する有害事象の発現状況についても、いずれの投与群でも大きな違いは認められなかったが、第 III 相試験併合解析では、胆嚢に関連する事象が対照群と比較して本剤群でやや多い傾向が認められた。この違いは、主に本剤群で胆石症の事象が多く認められたことによると考えられたが(胆石症:対照群 0.5%(8/1657 例)、本剤 0.5 mg 群 0.7%(10/1373 例)、本剤 1.0 mg 群 1.1%(19/1777 例))、胆石症における重篤な有害事象は、いずれの投与群も 2 例と同程度であった。

63) SMQ の胆道障害、胆道系に関連する臨床検査、徴候および症状、胆嚢関連障害、胆石が関連する障害、感染性胆道系障害に該当する 事象

⁶²⁾ SMQ の急性膵炎(狭域)、HLT の急性および慢性膵炎に該当する事象

表 58 3744 試験 (CVOT 試験) 及び第 III 相試験併合解析におけるイベント判定委員会から膵炎と確定された事象、 膵炎に関連する有害事象及び胆嚢に関連する有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	3744	1試験(投与 104:	週)	第 III 相試験併合解析 a)			
	プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	対照群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	
	(1644 例)	(823 例)	(819 例)	(1657 例)	(1373 例)	(1777 例)	
膵炎 b)	0.6 (10)	0.6 (5)	0.4 (3)	0.2 (3)	0.4 (5)	0.2 (3)	
IP 9人	[0.33]	[0.34]	[0.21]	[0.2]	[0.5]	[0.2]	
膵炎に関連する有害	0.7 (11)	0.9 (7)	0.4 (3)	0.4 (7)	0.4 (5)	0.3 (6)	
事象	[0.4]	[0.5]	[0.2]	[0.5]	[0.6]	[0.4]	
胆嚢に関連する有害	3.4 (56)	3.5 (29)	3.2 (26)	0.8 (14)	1.3 (18)	1.7 (30)	
事象	[2.4]	[2.6]	[2.1]	[1.0]	[1.6]	[2.1]	

発現割合%(発現例数) [単位時間あたりの発現件数(発現件数/100人・年)]

膵酵素値について、海外第 III 相 CVOT 試験(3744 試験)¹⁴⁾及び第 III 相試験併合解析 ¹³⁾におけるリパーゼ及び/又はアミラーゼ増加に関連する有害事象⁶⁴⁾の発現状況、並びにベースライン時にリパーゼ又はアミラーゼが基準値上限の 2 倍未満の被験者において、投与終了時に基準値上限の 2 倍以上 5 倍以下又は 5 倍超に増加した被験者の割合は表 59 のとおりであった。リパーゼ及び/又はアミラーゼ増加に関連する有害事象は、いずれもプラセボ群又は対照群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が認められたが、重篤な有害事象は 3744 試験の本剤 1.0 mg 群 1 例 2 件(アミラーゼ増加/リパーゼ増加)に認められた。リパーゼ又はアミラーゼが増加した被験者の割合について、いずれもプラセボ群又は対照群と比較して本剤群で多い傾向が認められたが、試験中のリパーゼ又はアミラーゼ増加の程度は、ほとんどが基準値上限の 2 倍未満であった。

表 59 3744 試験 (CVOT 試験) 及び第 III 相試験併合解析におけるリパーゼ及び/又はアミラーゼ増加に関連する有害事象の発現状況、 並びにベースラインから投与終了時までにリパーゼ又はアミラーゼが増加した被験者の割合(安全性解析対象集団)

		374	4 試験(投与 10-	4 週)	第 III 相試験併合解析 a)			
		プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	対照群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	
		(1644 例)	(823 例)	(819 例)	(1657 例)	(1373 例)	(1777 例)	
	又はアミラーゼ増	8.1 (133)	11.2 (92)	11.2 (92)	6.9 (117)	9.7 (133)	9.3 (168)	
加に関連する有	f害事象 b)	[6.8]	[9.6]	[11.8]	[12.3]	[17.0]	[15.7]	
	2倍以上5倍以下	2.17	4.92	4.20	2.3 (37/1612)	3.4 (45/1326)	4.6 (79/1725)	
リパーゼの		(34/1566)	(38/772)	(33/786)	2.8 (25/908)	2.4 (15/634)	4.8 (49/1023)	
971-69	5 倍超	0.57	0.65	1.02	0.5 (8/1612)	0.5 (6/1326)	0.9 (16/1725)	
	3 信炮	(9/1566)	(5/772)	(8/786)	0.9 (8/908)	0.3 (2/634)	0.8 (8/1023)	
	2倍以上5倍以下	0.37	0.75	1.36	0.7 (11/1642)	0.9 (12/1355)	1.0 (17/1763)	
アミラーゼの	2倍以上3倍以下	(6/1622)	(6/803)	(11/807)	1.0 (9/922)	0.6 (4/644)	1.0 (10/1047)	
/ \ / \ E /	5 倍超	0	0	0	0 (0/1642)	0 (0/1355)	0 (0/1763)	
	3 旧旭	(0/1622)	(0/803)	(0/807)	0 (0/922)	0 (0/644)	0 (0/1047)	

投与終了時:3744 試験(投与104週)、第Ⅲ相試験併合解析(投与30週:上段、投与56週:下段)

以上の臨床試験成績から、膵炎の発現リスクが本剤投与時に上昇する懸念は認められず、胆嚢に関連する事象については、胆石症の発現が対照群と比較して本剤群で多い傾向が認められたが、臨床的に問題となる事象は少なかった。なお、膵炎は生命に関わる合併症であるため、添付文書等において注意喚起を行い、製造販売後に引き続き膵炎及び胆石症の発現状況について情報収集を行う予定である。

a) 国内第 III 相試験 (4091 及び 4092 試験) 、国際共同第 III 相試験 (3623、3626 及び 3627 試験) 、海外第 III 相試験 (3624、3625 試験) の計 7 試験の併合解析

b) イベント判定委員会により確定された膵炎

a) 国内第 III 相試験 (4091 及び 4092 試験)、国際共同第 III 相試験 (3623、3626 及び 3627 試験)、海外第 III 相試験 (3624、3625 試験)の計 7 試験の併合解析

b) 発現割合%(発現例数) [単位時間あたりの発現件数(発現件数/100人・年)]

c) 発現割合% (投与終了時に基準値上限 2 倍以上 5 倍以下又は 5 倍超に該当する被験者数/ベースライン時に基準値上限 2 倍未満の被験者数)、LOCF

⁶⁴⁾ PT の高リパーゼ血症、リパーゼ増加、リパーゼ異常、リパーゼ、高アミラーゼ血症、アミラーゼ増加、アミラーゼ異常、アミラーゼに該当する事象

機構は、本剤群で膵酵素値の増加が認められていることを踏まえ、本剤の添付文書において膵炎について注意喚起を行うとともに、製造販売後も引き続き膵炎、胆嚢に関連する事象等の情報収集に努める必要があると考える。

7.R.3.4 注射部位反応

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験(4091 及び4092 試験)及び国際共同第 III 相試験(3623、3626 及び3627 試験)において、注射部位反応に関連する有害事象⁶⁵⁾の発現状況は、4092 試験では本剤 0.5 mg 群 1 例 1 件(注射部位内出血)、4091 試験では本剤 0.5 mg 群 1 例 4 件(注射部位熱感、注射部位疼痛、各 2 件)、本剤 1.0 mg 群 1 例 1 件(注射部位硬結)、3623 試験ではプラセボ群 1 例 1 件(注射部位内出血)、本剤 0.5 mg 群 1 例 4 件(注射部位不快感 2 件、注射部位紅斑、注射部位疼痛、各 1 件)、3626 試験ではシタグリプチン群 2 例 2 件(注射部位不快感、血管穿刺部位血腫)、本剤 0.5 mg 群 2 例 2 件(注射部位疼痛、注射部位疼疹)、本剤 1.0 mg 群 1 例 1 件(注射部位そう痒感)、3627 試験ではプラセボ群 1 例 1 件(注射部位疼痛)に認められ、4092 試験の本剤 0.5 mg 群 1 例 1 件(注射部位内出血)、3626 試験のシタグリプチン群 2 例 2 件(注射部位不快感、血管穿刺部位血腫)、本剤 0.5 mg 群 1 例 1 件(注射部位発疹)以外は副作用と判断された。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められず、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

海外第 III 相 CVOT 試験(3744 試験)¹⁴⁾及び海外第 III 相試験(海外 3624 及び 3625 試験)では、3624 試験を除き、注射部位反応に関連する有害事象の発現割合は約 1%と低く、重篤な有害事象及び投与中 止に至った有害事象は認められず、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。海外 3624 試験における 注射部位反応に関連する有害事象の発現割合は、本剤群と比較して対照群(エキセナチド週1回投与製 剤群)で高い傾向が認められた(対照群:22.0%(89/405 例)128 件、本剤群:1.2%(5/404 例)8 件)。

以上の臨床試験成績から、本剤投与時の注射部位反応に関連する事象の発現は少なく、臨床的に問題 となる可能性は低いと考える。

機構は、臨床試験成績から、本剤投与時の注射部位反応に関連する事象の発現は少なく、重篤な有害 事象も報告されていないことから、大きな懸念は認められていないとする申請者の見解に特段の問題は ないと考える。

7.R.3.5 アレルギー反応

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験(4091 及び 4092 試験)及び国際共同第 III 相試験(3623、3626 及び 3627 試験)におけるアレルギー反応及び免疫複合体病に関連する有害事象の発現状況は表 60 のとおりであった。

アレルギー反応に関連する有害事象⁶⁰について、4092、3623 及び 3627 試験では発現件数が少なかった。4091 試験では、SU、グリニド及び TZD 併用において発現割合及び単位時間あたりの発現件数が経口血糖降下薬群と比較して本剤群でわずかに高かった。3626 試験では、発現割合及び単位時間あたりの発現件数は投与群間で大きな違いは認められなかった。重篤な有害事象は、3626 試験の本剤 0.5 mg 群 2 例 3 件(皮膚炎、舌腫脹/咽頭浮腫)、本剤 1.0 mg 群の 1 例 1 件(血管浮腫)、3627 試験の本剤 1.0 mg

⁶⁵⁾ HLT の投与部位反応、適用および滴下投与部位反応、注入部位反応、注射部位反応に該当する事象

⁶⁶⁾ SMQ のアナフィラキシー反応(狭域)、血管浮腫(狭域)、重症皮膚副作用(狭域)、アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態(狭域)、過敏症(狭域)に該当する事象

群1例1件(薬物過敏症)で認められた。重症度が重度の有害事象は3623 試験の本剤0.5 mg 群1例1件(気管支痙攣)、3627 試験の本剤1.0 mg 群1例1件(薬物過敏症)のみで、ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、試験終了時の転帰が回復又は軽快であった。投与中止に至った有害事象は、3623 試験の本剤0.5 mg 群1例1件(蕁麻疹)、3626 試験のシタグリプチン群3例4件(皮膚炎、蕁麻疹、眼瞼浮腫/過敏症)、本剤1.0 mg 群1例1件(顔面腫脹)、3627 試験の本剤0.5 mg 群1例1件(発疹)、本剤1.0 mg 群1例1件(蕁麻疹)に認められた。

免疫複合体病に関連する有害事象⁶⁷⁾について、いずれの試験においても発現件数は少なく、投与群間で大きな違いは認められなかった。重篤な有害事象は 3623 試験の本剤 1.0 mg 群 1 例 1 件(心膜炎)、投与中止に至った有害事象は 4091 試験の本剤 1.0 mg 群 1 例 1 件(血小板数減少)に認められ、いずれも副作用と判断された。いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であり、ほとんどの事象は、試験終了時の転帰が回復又は軽快であった。

表 60 単独療法及び併用療法におけるアレルギー反応及び免疫複合体病に関連する有害事象の発現状況(安全性解析対象集団)

一个人	3623 試題		: 30 调)	4092 試験(単独療法、投与30週))				
	プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	シタグリプチン	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群		
	(129 例)	(128 例)	(130 例)	群(103 例)	(103 例)	(102 例)		
アレルギー反応	0.8 (1) [1.2]	2.3 (3) [3.7]	1.5 (2) [2.4]	5.8 (6) [10.1]	2.9 (3) [4.4]	2.9 (3) [4.8]		
免疫複合体病	3.9 (5) [6.1]	1.6 (2) [2.5]	0.8 (1) [1.2]	1.0 (1) [1.4]	1.0 (1) [1.5]	0 (0) [0]		
			4091 試験(単独療	法、投与56週)				
	経口血糖降下	薬群(35 例)	本剤 0.5 mg	群 (68 例)	本剤 1.0 mg	群 (68 例)		
アレルギー反応	8.6 (3)	[7.7]	5.9 (4)	[5.2]	7.4 (5)	[7.1]		
免疫複合体病	2.9 (1)	[2.6]	2.9 (2)	[2.6]	2.9 (2)	2.9 (2) [2.9]		
		SU 併用			グリニド併用			
	経口血糖降下薬 本剤 0.5 mg 群		本剤 1.0 mg 群	経口血糖降下薬	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群		
	群(33 例)	(68 例)	(69 例)	群(17例)	(34 例)	(36 例)		
アレルギー反応	3.0 (1) [2.7]	10.3 (7) [10.2]	5.8 (4) [5.4]	0 (0) [0]	8.8 (3) [15.8]	11.1 (4) [15.2]		
免疫複合体病	0 (0) [0]	2.9 (2) [2.6]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]		
		α-GI 併用			TZD 併用	2.9 (2) [2.9]		
	経口血糖降下薬	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	経口血糖降下薬	本剤 0.5 mg 群			
	群(18例)	(35 例)	(34 例)	群(17例)				
アレルギー反応	5.6 (1) [4.7]	5.7 (2) [7.7]	2.9 (1) [2.8]	0 (0) [0]	. , , ,			
免疫複合体病	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]		
		3626 試験			3627 試験			
		/又は TZD 併用、技		(インスリ)				
	シタグリプチン 本剤 0.5 mg 群		本剤 1.0 mg 群		プラセボ群 本剤 0.5 mg 群 本剤 1.			
	群(407 例) (409 例)		(409 例)	(133 例)	(132 例)	(131 例)		
アレルギー反応	4.9 (20) [4.9]		2.9 (12) [2.8]	0.8 (1) [1.2]	2.3 (3) [4.8]	5.3 (7) [9.8]		
免疫複合体病	1.0 (4) [1.1]	0.7 (3) [0.7]	0.5 (2) [0.5]	0 (0) [0]	1.5 (2) [2.4]	1.5 (2) [2.4]		

発現割合%(発現例数) [単位時間あたりの発現件数(発現件数/100人・年)]

BG 及び/又は TZD 併用: BG のみ併用、、TZD のみ併用、BG+TZD 併用 インスリン (\pm BG) 併用: インスリンのみ併用、インスリン+BG 併用

海外第 III 相 CVOT 試験(3744 試験) 14 及び第 III 相試験併合解析 13 において、アレルギー反応及び免疫複合体病に関連する有害事象の発現状況は、表 61 のとおりであり、対照群と本剤群で大きな違いは認められなかった。3744 試験においてアレルギー反応及び免疫複合体病に関連する重篤な有害事象の発現割合は、それぞれプラセボ群で 0.1%(2/1644 例)及び 0.6%(10/1644 例)、本剤 0.5 mg 群でいずれも 0.6%(5/823 例)、本剤 1.0 mg 群で 0.2%(2/819 例)及び 0.5%(4/819 例)であった。3744 試験ではプラセボ群でアナフィラキシー反応、アナフィラキシーショックがそれぞれ 1 例、本剤 0.5 mg 群でアナフィラキシーショックが 1 例に認められ、本剤 1.5 mg 群のアナフィラキシーショックは、1 年以上本剤

⁶⁷⁾ SMQ の全身性エリテマトーデス(広域及び狭域)、血管炎(広域及び狭域)、ギラン・バレー症候群(狭域)に該当する事象

が投与された後に発現しており、他の併用薬による副作用として報告され、本剤との因果関係は否定された。

表 61 3744 試験 (CVOT 試験) 及び第 III 相試験併合解析におけるアレルギー反応及び免疫複合体病に関連する有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

		νL	ഥ/			
	374	4 試験(投与 104 년	圄)	第	Ⅲ 相試験併合解析	r̄ a)
	プラセボ群 本剤 0.5 mg 群 本剤 1.0 mg 群			対照群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群
	(1644 例)	(1644 例) (823 例) (819 例)		(1657 例)	(1373 例)	(1777 例)
アレルギー反応	6.0 (98) [4.1]	5.5 (45) [3.4]	5.5 (45) [3.3]	3.5 (57) [5.1]	4.2 (59) [6.2]	3.8 (70) [4.8]
免疫複合体病	4.9 (80) [2.9]	3.8 (31) [2.1]			1.0 (14) [1.2]	0.8 (15) [1.0]

発現割合%(発現例数)「単位時間あたりの発現件数(発現件数/100人・年)]

以上の臨床試験成績から、本剤投与時のアレルギー反応に関連する有害事象の発現は少なく、臨床的 に問題となる可能性は低いと考える。

機構は、臨床試験成績から、本剤投与時に発現したアレルギー反応及び免疫複合体病に関連する有害事象の多くは重症度が軽度であり、現時点で得られている情報から臨床的に問題となる可能性は低いと考える申請者の考察は受入れ可能と考えるが、一方で、重篤な有害事象も各臨床試験で少なからず認められていることから、製造販売後も引き続きアレルギー反応に関連する事象の情報収集に努める必要があると考える。

7.R.3.6 抗セマグルチド抗体産生による影響

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験(4091 及び 4092 試験)及び国際共同第 III 相試験(3623、3626 及び 3627 試験)における抗体産生の状況について、4092 試験では、本剤 $1.0 \, \mathrm{mg}$ 群で $1 \, \mathrm{M}$ 例が抗セマグルチド抗体陽性となったが、後観察期の来院時には抗セマグルチド抗体陰性となった。3623 試験では、 $11 \, \mathrm{M}$ (本剤 $0.5 \, \mathrm{mg}$ 群 $6 \, \mathrm{M}$ 、本剤 $1.0 \, \mathrm{mg}$ 群 $5 \, \mathrm{M}$) がベースライン後に抗セマグルチド抗体陽性となり、このうち $8 \, \mathrm{M}$ (本剤 $0.5 \, \mathrm{mg}$ 群、本剤 $1.0 \, \mathrm{mg}$ 群、各 $4 \, \mathrm{M}$) が内因性 GLP-1 に対する交叉抗体を有していた。4091 試験では、本剤 $0.5 \, \mathrm{mg}$ 群で $2 \, \mathrm{M}$ 、本剤 $1.0 \, \mathrm{mg}$ 群で $1 \, \mathrm{M}$ 例が抗セマグルチド抗体陽性となり、本剤 $1.0 \, \mathrm{mg}$ 群の $1 \, \mathrm{M}$ 例が内因性 GLP-1 に対する交叉反応を有していた。3626 試験では、本剤群の $6 \, \mathrm{M}$ (本剤 $0.5 \, \mathrm{mg}$ 群 $4 \, \mathrm{M}$ 、本剤 $1.0 \, \mathrm{mg}$ 群 $2 \, \mathrm{M}$)がベースライン後に抗セマグルチド抗体陽性となり、このうち $3 \, \mathrm{M}$ (本剤 $0.5 \, \mathrm{mg}$ 群 $2 \, \mathrm{M}$) 本剤 $1.0 \, \mathrm{mg}$ 群 $1 \, \mathrm{M}$) が内因性 GLP-1 に対する交叉反応を有していた。3627 試験では抗セマグルチド抗体陽性となった被験者はいなかった。いずれの試験においても、抗セマグルチド抗体陽性だった被験者において、本剤又は内因性 GLP-1 に対する中和作用を有する抗体は認められなかった。

海外第 III 相 CVOT 試験(3744 試験) 14 及び第 III 相試験併合解析 13 では、ベースライン後のいずれかの時点で抗セマグルチド抗体陽性であった被験者の割合は低く($1\sim2\%$)、本剤又は内因性 GLP-1 に対する中和作用を有する抗体は認められなかった。

抗セマグルチド抗体による有効性への影響について、本剤投与後に抗セマグルチド抗体陽性となった 被験者が少なかったことから、関連性を明確にすることは困難であるが、抗セマグルチド抗体に起因す る HbA1c の上昇は認められなかった。

抗セマグルチド抗体による安全性への影響について、第 III 相試験併合解析 ¹³において、抗セマグルチド抗体陽性例及び陰性例における有害事象の発現割合は 62.8% (20/32 例)及び 70.3% (2296/3118 例)であった。抗セマグルチド抗体陽性において重篤な有害事象は 1 例 (胃潰瘍)、アレルギー反応に関連

a) 国内第 III 相試験 (4091 及び 4092 試験) 、国際共同第 III 相試験 (3623、3626 及び 3627 試験) 、海外第 III 相試験 (3624、3625 試験) の計 7 試験の併合解析

する有害事象は1例(発疹)のみで認められ、免疫複合体病及び注射部位反応に関連する有害事象は認められず、抗セマグルチド抗体の有無によって安全性が大きく異なることはなかった。

以上の臨床試験成績から、抗セマグルチド抗体陽性となった被験者は少なく、抗体産生による有効性 及び安全性に影響は認められなかった。

機構は、臨床試験において抗セマグルチド抗体を発現した症例は少なく、抗体産生による有効性及び 安全性への影響も認められていないことから、申請者の見解に特段の問題はないと考える。

7.R.3.7 糖尿病網膜症

申請者は、以下のように説明している。 国内第 III 相試験(4091 及び 4092 試験)及び国際共同第 III 相 試験(3623、3626及び3627試験)における糖尿病網膜症に関連する有害事象69の発現割合について、4092 試験ではシタグリプチン群 3.9% (4/103 例、糖尿病網膜症 4 例)、本剤 0.5 mg 群 3.9% (4/103 例、糖尿 病網膜症 4 例)、本剤 1.0 mg 群 3.9% (4/102 例、糖尿病網膜症、網膜出血、各 2 例) 、4091 試験では経 口血糖降下薬群 5.8% (7/120 例、糖尿病網膜症 6 例 (単独療法 1 例、SU 併用 2 例、グリニド併用 2 例、TZD 併用 1 例)、網膜出血 1 例(単独療法))、本剤 0.5 mg 群 6.7%(16/239 例、糖尿病網膜症 10 例(SU 併 用 4 例、グリニド併用 3 例、TZD 併用 3 例)、網膜出血 2 例(単独療法 2 例)、網膜滲出物 2 例(グリ ニド併用2例)、糖尿病網膜症/網膜出血/網膜出血(グリニド併用)、黄斑症(単独療法)、各1例)、 本剤 1.0 mg 群 7.9% (19/241 例、糖尿病網膜症 15 例(単独療法 2 例、SU 併用 6 例、グリニド併用 2 例、 α-GI 併用 1 例、TZD 併用 4 例)、糖尿病網膜症/黄斑症(SU 併用)、黄斑症(グリニド併用)、網膜出 血(単独療法)、糖尿病性網膜浮腫(SU併用)、各1例)、3626 試験ではシタグリプチン群 1.0%(4/407 例、糖尿病網膜症 3 例、硝子体剥離 1 例)、本剤 0.5 mg 群 0.7%(3/409 例、糖尿病網膜症、網膜症、黄 斑症)、本剤 1.0 mg 群 0% (0/409 例)、3627 試験ではプラセボ群 0% (0/133 例)、本剤 0.5 mg 群 2.3% (3/132 例、黄斑浮腫/糖尿病網膜症、網膜剥離、視力低下)、本剤 1.0 mg 群 0% (0/131 例) であり、3623 試験 では認められなかった。いずれの試験においても、投与群間で発現割合に大きな違いは認められず、重 篤な有害事象、重症度が重度の有害事象、投与中止に至った有害事象も認められなかった。

4092 及び 4091 試験では、ベースライン時及び投与終了時に眼底検査/眼底写真を実施した。眼底検査/眼底写真の所見がベースライン時の「正常」から投与終了後に「異常、臨床的に問題あり」となった被験者は少なく、その発現割合は対照群と本剤群で大きな違いは認められなかった(4092 試験:シタグリプチン群 3.8%(3/102 例)、本剤 0.5 mg 群 2.6%(2/99 例)、本剤 1.0 mg 群 1.2%(1/89 例)、4091 試験:経口血糖降下薬群 5.4%(5/116 例)、本剤 0.5 mg 群 5.9%(11/222 例)、本剤 1.0 mg 群 6.7%(11/210 例))。

海外第 III 相 CVOT 試験(3744 試験) 14 について、専門医から構成されるイベント判定委員会により無作為割付けから試験終了時の後観察期までの期間に、糖尿病網膜症に関連する合併症の事象が評価された。その発現割合及び単位時間あたりの発現件数(件/ 100 人・年)は、プラセボ群 $^{1.8}$ %(29/ 1649 例)及び $^{1.1}$ (件/ 100 人・年)、本剤 $^{0.5}$ mg 群 $^{3.0}$ %(25/ 826 例)及び $^{1.6}$ (件/ 100 人・年)、本剤 $^{1.0}$ mg 群 $^{3.0}$ %(25/ 822 例)及び 25 822 例)及び 25 821 例)及び 25 822 例)

83

⁶⁸⁾ PT の黒内障、嚢胞様黄斑浮腫、糖尿病性失明、糖尿病性眼病変、糖尿病性緑内障、糖尿病性網膜浮腫、糖尿病網膜症、糖尿病性ぶどう膜炎、滲出性網膜症、黄斑虚血、黄斑浮腫、黄斑部混濁、黄斑偽円孔、黄斑症、夜盲、視神経乳頭浮腫、視神経乳頭血管炎、網膜、沈着物、網膜剥離、網膜滲出物、網膜出血、網膜虚血、網膜血管新生、網膜浮腫、網膜蒼白、網膜血管閉塞、網膜症、増殖性網膜症、突然視力消失、視力低下、一過性視力低下、硝子体細胞、硝子体剥離、硝子体出血、硝子体混濁に該当する事象

比 [95%信頼区間] は 1.76 [1.11,2.78] であったが、本剤 0.5 mg 群と 1.0 mg 群で用量依存的な違いは認 められなかった。糖尿病網膜症に関連する合併症を発現した被験者は、試験の全集団と比較して糖尿病 罹病期間が長く(全集団:13.89年、合併症被験者:17.53年)、ベースラインの HbA1c が高く(全集団: 8.70%、合併症被験者:9.37%)、ベースライン時にインスリンの投与を受けていた被験者の割合(全集 団:58.0%(1913/3297例)、合併症被験者:75.9%(60/79例))及び糖尿病網膜症の既往歴を有する被 験者の割合(全集団:29.4%(969/3297例)、合併症被験者:83.5%(66/79例))が高かった。これらは 既知の糖尿病網膜症のリスク因子(糖尿病罹病期間が長いこと、血糖コントロール不良、インスリンの 使用及び糖尿病網膜症の既往がある等)と一致していた。なお、糖尿病網膜症に関連する合併症を発現 したプラセボ群と本剤群の被験者背景は同様であった。また、糖尿病網膜症に関連する合併症に対する 本剤の影響が、初期の急激な血糖値の低下によるものかを検討した。最初の糖尿病網膜症に関連する合 併症を発現するまでの時間は、事前に規定された解析では本剤群はプラセボ群よりも高かったが(ハザー ド比 [95%信頼区間] : 1.76 [1.11, 2.78])、直近 3 カ月の血糖値の平均を反映すると考えられる投与 後 16 週における HbA1c の変化量及び交絡の可能性のある因子(ベースラインの HbA1c、糖尿病罹病期 間及び網膜症既往歴)で調整した事後的な分析では、ハザード比が低くなった(ハザード比[95%信頼 区間]:1.22 [0.71,2.09])。この結果、糖尿病網膜症の既往歴を有する患者において、血糖値の急激な 低下は糖尿病網膜症の発症又は悪化につながるという知見を支持するものと考えられた。

第 III 相試験併合解析 ¹³について、無作為割付けから試験終了時の後観察期までの期間における糖尿病網膜症に関連する有害事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数(件/100 人・年)は、対照群 2.0%(31/1657 例)及び 2.1(件/100 人・年)、本剤 0.5 mg 群 2.1%(32/1373 例)及び 2.6(件/100 人・年)、本剤 1.0 mg 群 1.5%(30/1777 例)及び 1.9(件/100 人・年)であり、投与群間で大きな違いは認められず、重篤な有害事象、重症度が重度の有害事象、投与中止に至った有害事象も認められなかった。

以上の臨床試験成績より、3744 試験以外の第 III 相試験ではベースライン時に処置を要する増殖網膜症又は黄斑症を有する被験者は除外されており、糖尿病網膜症のリスクの増加は示唆されなかった。一方、3744 試験では眼障害に関する除外基準は設定しておらず、プラセボ群と比較して本剤群で糖尿病網膜症のリスクが増加する傾向が認められたが、この要因としては主に糖尿病網膜症の既往歴を有する被験者において顕著であった。

機構は、以下のように考える。糖尿病網膜症について、申請者も説明するように 3744 試験以外ではいずれの試験においても本剤群と対照群とで発現割合に大きな違いは認められていないため、糖尿病網膜症が本剤投与時のリスクなのか、必ずしも明確にはなっていないと考えるものの、3744 試験において本剤群で当該リスクが増加する要因の一つとしてその既往歴等も指摘されていることから、製造販売後も引き続き糖尿病網膜症に関連する有害事象や各患者の既往歴等に関する情報収集に努め、得られた情報を踏まえ注意喚起の要否等について検討する必要があると考える。

7.R.3.8 心血管系リスク

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験(4091 及び4092 試験)及び国際共同第 III 相試験(3623、3626 及び3627 試験)において、専門医から構成されるイベント判定委員会により心血管系事象が評価された。4092 試験では、本剤 0.5 mg 群 2 例 2 件(急性冠動脈症候群⁶⁹⁾、冠動脈ステント

⁶⁹⁾ イベント判定委員会により同定された事象

挿入)、4091 試験では、本剤 0.5 mg 群 1 例 1 件(心不全(単独療法))、本剤 1.0 mg 群 1 例 1 件(経皮的冠インターベンション(単独療法))、3623 試験では本剤 0.5 mg 群 1 例 1 件(一過性脳虚血発作)、本剤 1.0 mg 群 1 例 2 件(急性心筋梗塞/冠動脈血行再建)、3626 試験ではシタグリプチン群 4 例 5 件(虚血性脳卒中/虚血性脳卒中、心筋梗塞、虚血性脳卒中、死亡)、本剤 0.5 mg 群 2 例 3 件(心不全/虚血性心筋症、心血管障害)、本剤 1.0 mg 群 3 例 5 件(心筋梗塞/狭心症、うっ血性心筋症、心不全/心肺停止)、3627 試験ではプラセボ群 2 例 2 件(冠動脈バイパス、心不全)、本剤 0.5 mg 群 4 例 5 件(急性冠動脈症候群 69)、急性冠動脈症候群/冠動脈ステント挿入、虚血性脳卒中、心カテーテル検査)、本剤 1.0 mg 群 1 例 1 件(冠動脈バイパス)であった。いずれの試験においてもイベント判定委員会により確定された心血管系事象は少なく、投与群間で大きな違いは認められなかった。また、心血管系に関連した事象700の発現状況は表 62 のとおりであり、投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 62 単独療法及び併用療法における心血管系に関連する事象の発現状況(安全性解析対象集団)

4092 討	、験(単独療法、投与 :	30 週)	3623 討	、験(単独療法、投与	30 週)			
シタグリプチン群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群			
(103 例)	(103 例)	(102 例)	(129 例)	(128 例)	(130 例)			
5.8 (6) [8.6]	3.9 (4) [8.7]	6.9 (7) [11.1]	7.8 (10) [12]	3.9 (5) [10]	3.8 (5) [7]			
	4091 試験 (単独療法、投与 56 週)							
経口血糖降下	薬群(35 例)	本剤 0.5 mg	羊 (68 例) 本剤 1.0 mg 群 (68 例)					
5.7 (2)	[5.1]	5.9 (4)	[5.2]	7.4 (5)	[11.4]			
SU 併用				グリニド併用				
経口血糖降下薬群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	経口血糖降下薬群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群			
(33 例)	(68 例)	(69 例)	(17 例)	(34 例)	(36 例)			
6.1 (2) [5.5]	8.8 (6) [8.9]	5.8 (4) [5.4]	11.8 (2) [15.7]	8.8 (3) [13.2]	8.3 (3) [7.6]			
	α-GI 併用			TZD 併用				
経口血糖降下薬群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	経口血糖降下薬群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群			
(18 例)	(35 例)	(34 例)	(17 例)	(34 例)	(34 例)			
0 (0) [0]	8.6 (3) [7.7]	0 (0) [0]	5.9 (1) [5.0]	8.8 (3) [10.3]	11.8 (4) [10.7]			
3626 試験(BO	G 及び/又は TZD 併用、	. 投与 56 週)	3627 試験(イン	/スリン (±BG) 併月	月、投与 30 週)			
シタグリプチン群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群			
(407 例)	(407 例) (409 例)		(133 例)	(132 例)	(131 例)			
9.3 (38) [11.5]	10.0 (41) [11.7]	10.8 (44) [12.8]	6.0 (8) [14.3]	9.1 (12) [15.4]	5.3 (7) [11.0]			

発現割合%(発現例数) [単位時間あたりの発現件数(発現件数/100人・年)]

BG 及び/又は TZD 併用: BG のみ併用、TZD のみ併用、BG+TZD 併用 インスリン (\pm BG) 併用: インスリンのみ併用、インスリン+BG 併用

不整脈に関連する有害事象⁷¹⁾について、4092 試験ではシタグリプチン群 3 例 3 件(動悸 2 例、第一度 房室ブロック 1 例)、本剤 0.5 mg 群 1 例 1 件(意識消失)、本剤 1.0 mg 群 2 例 2 件(第一度房室ブロック、心室性期外収縮)、4091 試験では経口血糖降下薬群 2 例 2 件(完全房室ブロック(単独療法)、心房細動(グリニド併用))、本剤 0.5 mg 群 9 例 10 件(動悸 4 例(SU 併用 2 例、単独療法 1 例、α-GI 併用 1 例)、第二度房室ブロック(α-GI 併用)、意識消失(単独療法)、上室性期外収縮(TZD 併用)、 右脚ブロック(SU 併用)、心房細動/心室性期外収縮(TZD 併用)、各 1 例)、本剤 1.0 mg 群 9 例 10 件(動悸 2 例(単独療法 1 例、グリニド併用 1 例)、上室性期外収縮 2 例(SU 併用 2 例)、第一度房室ブロック(単独療法)、不整脈(単独療法)、脚ブロック/脚ブロック(単独療法)、右脚ブロック(SU 併用)、心室性期外収縮(SU 併用)、各 1 例)、3623 試験ではプラセボ群 3 例 3 件(動悸 2 例、洞性徐脈 1 例)、本剤 0.5 mg 群 2 例 3 件(徐脈/上室性期外収縮、上室性期外収縮)、3626 試験ではシタグリプチン群 9 例 9 件(右脚ブロック 2 例、動悸、頻脈、第二度房室ブロック、心房細動、心室性期外収縮、徐脈、両側性脚ブロック、各 1 例)、本剤 0.5 mg 群 14 例 17 件(頻脈、心拍数増加、失神、各 2 例、

-

⁷⁰⁾ SMQ の中枢神経系血管障害、血管炎、虚血性心疾患、不整脈、心不全、心筋症、塞栓および血栓、ショック、トルサード・ド・ポアント/QT 延長に該当する事象

⁷¹⁾ SMQ の不整脈に該当する事象

頻脈/頻脈、動悸/心拍数増加/心房細動、心房細動、動悸、第一度房室ブロック、心室性期外収縮、意識消失、心停止、各 1 例)、本剤 1.0 mg 群 17 例 18 件(心房細動、期外収縮、各 3 例、頻脈、洞性頻脈、動悸、第一度房室ブロック、第二度房室ブロック、右脚ブロック、心室性期外収縮、心室性期外収縮/左脚ブロック、心肺停止、上室性期外収縮、失神、各 1 例)、3627 試験では本剤 0.5 mg 群 3 例 3 件(頻脈、第一度房室ブロック、心房細動)であり、いずれの試験においても投与群間で大きな違いは認められず、ほとんどの事象が非重篤であり、重症度は軽度又は中等度で、投与中止には至らなかった。

低血圧に関連する有害事象⁷²⁾について、4092 試験では本剤 0.5 mg 群 1 例 1 件 (血圧低下)、本剤 1.0 mg 群 1 例 1 件 (起立性低血圧)、3623 試験では本剤 0.5 mg 群 1 例 1 件 (低血圧)、3626 試験ではシタグリプチン群 2 例 2 件 (低血圧、起立性低血圧)、本剤 0.5 mg 群 6 例 6 件 (低血圧 5 例、起立性低血圧 1 例)、本剤 1.0 mg 群 3 例 3 件 (低血圧 2 例、起立性低血圧 1 例)、3627 試験では本剤 1.0 mg 群 1 例 1 件 (低血圧)であり、4091 試験では認められず、いずれの試験でも重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

国内第 III 相試験(4091 及び 4092 試験)及び国際共同第 III 相試験(3623、3626 及び 3627 試験)において、ベースライン時の心電図所見が「正常」で、投与終了時(投与 30 週又は投与 56 週)に「異常、臨床的に問題あり」と判断された事象は少なく(4092 試験のシタグリプチン群 1 例、3623 試験の本剤群 1.0 mg 群 1 例、3626 試験のシタグリプチン群 1 例、本剤 0.5 mg 群 2 例、本剤 1.0 mg 群 3 例)、本剤投与後の心電図所見の大部分は「正常」であり、各投与群で大きな違いは認められなかった。

脈拍数について、ベースラインから投与終了時までの平均変化量は、4092 試験のシタグリプチン群、本剤 0.5 mg 群及び本剤 1.0 mg 群で 1.41、4.48 及び 5.80 拍/分、4091 試験の経口血糖降下薬群、本剤 0.5 mg 群及び本剤 1.0 mg 群で 1.73、4.30 及び 5.14 拍/分、3623 試験のプラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び本剤 1.0 mg 群で 0.01、1.89 及び 2.32 拍/分、3626 試験のシタグリプチン群、本剤 0.5 mg 群及び本剤 1.0 mg 群で 0.76、1.47 及び 2.01 拍/分、3627 試験のプラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び本剤 1.0 mg 群で 0.79、1.38 及び 4.17 拍/分であり、本剤群では対照群と比較して脈拍数が増加する傾向が認められた。

体重について、本剤群では対照群と比較して体重が低下する傾向が認められ、長期投与時においてもその低下作用が維持されており、本剤 0.5 mg よりも本剤 1.0 mg で用量依存的な低下傾向が認められた(表 21、表 23、表 27、表 31 及び表 35)。

血圧について、収縮期血圧は本剤投与後 23~30 週まで徐々に低下し、投与終了時における収縮期血圧は、対照群と比較して本剤群でより低下する傾向が認められた。拡張期血圧についても本剤投与によって低下する傾向が認められたが、いずれの試験においてもその低下作用は本剤群と対照群で大きな違いは認められなかった(表 21、表 23、表 27、表 31 及び表 35)。

脂質パラメータについて、国内第 III 相試験(4091 及び 4092 試験)及び国際共同第 III 相試験(3623、3626 及び 3627 試験) におけるベースラインから投与終了時までの脂質パラメータの変化量は表 63 のとおりであり、対照群と比較して本剤群で改善傾向が認められ、本剤 0.5 mg 群よりも本剤 1.0 mg 群でその改善傾向は比較的大きかった。

.

⁷²⁾ PT の血圧低下、拡張期血圧低下、起立血圧低下、収縮期血圧低下、吸気時収縮期血圧低下、拡張期低血圧、低血圧、平均動脈圧低下、 起立性低血圧、処置による低血圧に該当する事象

表 63 単独療法及び併用療法における脂質パラメータのベースラインから投与終了時までの変化量

_	え63 単独療法及び	F用療法におけるJ	冒質パフメータのペー	-スラインから投与終	「時までの変化量	
	4092 試験(単独療法、投与				(単独療法、投与30週)	
	シタグリプチン群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群
	(103 例)	(102 例)	(102 例)	(128 例)	(126 例)	(130 例)
総コレステロール	-12.99 ± 26.95	-24.99 ± 23.71^{a}	-35.05 ± 26.31^{a}	3.39 ± 36.91	-2.91 ± 34.47	-14.36 ± 32.88
LDL-C	-12.54 ± 23.85	-19.94 ± 20.48^{a}	-27.80 ± 22.70^{b}	-1.78 ± 22.63	-0.72 ± 29.26	-8.97 ± 21.88
HDL-C	-1.72 ± 8.56	-3.47 ± 8.74	-2.10 ± 8.17	0.39 ± 6.51	0.81 ± 7.75	-0.12 ± 6.26
TG	9.55 ± 205.19	-10.97 ± 68.09	-30.34 ± 109.33^{a}	20.51 ± 214.64	-24.16 ± 121.79	-18.76 ± 201.63
			4091 試験(単独療	療法、投与 56 週)		
	経口血糖降下薬	軽群(35 例)	本剤 0.5 mg	群 (68 例)	本剤 1.0 mg	群 (68 例)
総コレステロール	0.06±2	21.49	-10.53	5 ± 16.50	-16.51	± 20.68
LDL-C	1.15±2	22.36	-6.38	± 17.74	-10.81	± 17.92
HDL-C	1.79±	7.48	-0.1	1 ± 7.00	-0.91	±10.60
TG	-15.56=	68.70	-25.20)±85.34	-25.02	2±77.77
			4091 試験(投与 56 週)		
		SU 併用			グリニド併用	
	経口血糖降下薬群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	経口血糖降下薬群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群
	(33 例)	(68 例)	(69 例)	(17 例)	(34 例)	(36 例)
総コレステロール	-0.30 ± 20.90	-13.07 ± 22.99	-18.37 ± 22.43	-5.20 ± 20.62	-12.26 ± 17.82	-10.88 ± 23.30
LDL-C	-2.02 ± 22.68	-7.87 ± 21.87	-12.21 ± 19.78	-6.37 ± 20.47	-9.08 ± 14.78	-4.18 ± 20.13
HDL-C	-1.07 ± 6.79	-0.39 ± 7.33	-1.53 ± 8.57	-1.87 ± 7.93	-2.32 ± 5.71	-2.57 ± 8.86
TG	35.79 ± 316.30	-26.63 ± 70.91	-27.58 ± 69.03	12.49 ± 48.69	-5.56 ± 41.08	-23.58 ± 84.28
		α-GI 併用			TZD 併用	
	経口血糖降下薬群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	経口血糖降下薬群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群
	(18 例)	(35 例)	(34 例)	(17 例)	(34 例)	(33 例)
総コレステロール	-13.83 ± 29.51	-12.29 ± 18.87	-18.66 ± 21.11	-4.59 ± 33.48	-17.55 ± 24.31	-17.06 ± 27.27
LDL-C	-11.73 ± 23.49	-9.66 ± 21.95	-12.90 ± 19.52	-1.75 ± 28.54	-9.88 ± 19.89	-9.82 ± 21.90
HDL-C	-3.04 ± 6.47	0.72 ± 7.34	2.08 ± 8.68	-4.27 ± 10.33	-2.56 ± 6.85	-2.09 ± 6.41
TG	15.55 ± 112.92	-23.69 ± 104.29	-39.86 ± 52.11	6.91 ± 46.55	-26.81 ± 83.86	-24.29 ± 61.44
		及び/又は TZD 併月	用、投与 56 週)	3627 試験(インス	スリン (±BG) 併用、投与 30 週)	
	シタグリプチン群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群
	(383 例)	(396 例)	(392 例)	(132 例)	(130 例)	(131 例)
総コレステロール	-3.04 ± 31.93	-7.76 ± 31.23	-5.78 ± 34.59	-4.70 ± 27.94	-15.44 ± 31.31	-11.16 ± 29.01
LDL-C	0.82 ± 28.12	-4.63 ± 25.62	-2.48 ± 27.18	-4.81 ± 25.64	-9.56 ± 26.04	-8.65 ± 26.19
HDL-C	-0.22 ± 6.46	-0.05 ± 6.33	1.57 ± 9.36	-2.15 ± 6.64	-2.35 ± 6.96	-1.86 ± 7.84
TG	-25.02 ± 98.47	-25.39 ± 112.14	-27.97 ± 182.41	4.22 ± 75.40	-31.67 ± 211.29	-2.92 ± 94.66

単位:mg/dL、平均値±標準偏差、MMRMに基づく予測値によって投与終了時のデータを補完、レスキュー治療後のデータを除くa) 101 例、b) 99 例

海外第 III 相 CVOT 試験(3744 試験)¹⁴⁾について、無作為割付けから試験終了時の後観察期までの期間においてイベント判定委員会より確定された MACE(心血管事象に起因する死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中)に含まれるいずれかの事象が最初に発現するまでの期間を評価した結果、本剤群のプラセボ群に対するハザード比(本剤群/プラセボ群)とその 95%信頼区間は 0.74 [0.58, 0.95] であり、95%信頼区間の上限値が事前に設定した非劣性の許容限界値(1.8)を下回ったことから、本剤群のプラセボ群に対する非劣性が示された(表 64)。

表 64 最初に発現した MACE (心血管事象に起因する死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中) の発現状況 (FAS) ®

OF AMICENICE WACE (CEEE) SOLL	、分野の山山山が区坐、分野の	ITMP TO SESENCE (I AS
	プラセボ群(1649 例)	本剤群(1648 例)
イベント判定委員会より確定された最初に発現した MACEの被験者	8.9 (146)	6.6 (108)
心血管イベントに起因する死亡	2.4 (40)	2.2 (37)
非致死性心筋梗塞	3.9 (64)	2.8 (46)
非致死性脳卒中	2.5 (42)	1.5 (25)
ハザード比(本剤群/プラセボ群) [95%信頼区間] b	_	0.74 [0.58, 0.95]

発現割合%(発現例数)

海外第 III 相 CVOT 試験 (3744 試験) 及び第 III 相試験併合解析 ¹³⁾について、無作為割付けから試験 終了時の後観察期までの期間において、専門医から構成されるイベント判定委員会により心血管事象と

a) 無作為割付けから試験終了時の後観察期までの期間、b) Cox の比例ハザードモデル

確定された事象、心血管系、不整脈及び低血圧に関連する有害事象の発現状況は表 65 のとおりであり、 各投与群で大きな違いは認められなかった。

35 3744 的族(CVOI 的族)及O另面有的族所自併例における心血自然に因達する有音争家の光光化的(女主任併析对家来自						
	374	4 試験(投与 104 词	圈)	第 Ⅲ 相試験併合解析 ^ы		
	プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	対照群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群
	(1649 例)	(826 例)	(822 例)	(1657例)	(1373 例)	(1777例)
心血管事象®	15.4 (254)	13.1 (108)	10.8 (89)	0.8 (14)	1.0 (13)	0.8 (14)
心皿官争家?	[11.85]	[11.24]	[8.53]	[1.0]	[1.3]	[1.2]
心血管系に関連す	34.9 (576)	32.4 (268)	28.8 (237)	8.1 (136)	8.0 (110)	9.2 (163)
る事象	[37.7]	[32.9]	[29.4]	[11.0]	[11.7]	[12.7]
不整脈に関連する	11.4 (188)	11.5 (95)	11.4 (94)	2.6 (43)	2.8 (40)	3.2 (58)
事象	[7.4]	[7.0]	[7.4]	[2.8]	[3.6]	[3.9]
低血圧に関連する	2.5 (41)	3.0 (25)	2.6 (21)	0.3 (5)	0.8 (11)	0.9 (16)
事象	[1.5]	[1.6]	[1.3]	[0.3]	[1.0]	[1.1]

表 65 3744 試験 (CVOT 試験) 及び第 III 相試験併合解析における心血管系に関連する有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団 a))

このように、本剤の投与においても他の GLP-1 受容体作動薬と同様に脈拍数の増加が認められたが、脈拍数の増加が心血管及び他の器官と関連した問題となる臨床所見は認められなかった。本剤群では対照群と比較して収縮期血圧が低下する傾向が認められたが、本剤群で低血圧に関連する有害事象の発現の頻度が対照群と比較して高くなることはなかった。QT/QTc 評価試験では、本剤投与による QTc 間隔の延長は認められなかった。一方、当該試験において本剤投与後に PR 間隔の延長は認められたが、房室ブロック(第2度又は第3度)の発現は認められず、第 III 相臨床試験においても PR 間隔延長に関連する有害事象について臨床的に問題となる懸念は認められなかった。また、各臨床試験では、心電図所見及び報告された有害事象に基づき、房室ブロックの発現リスクの増加は示唆されなかった。

以上の臨床試験成績において、本剤投与時に心血管系リスクに関連する有害事象の発現が増加する傾向は認められず、臨床検査結果からも、心血管系リスクの増加を示唆する結果は認められなかった。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績において、本剤投与により脈拍数の増加が認められているが、問題となるような血圧、体重、脂質パラメータの変化等は認められていないこと、海外第 III 相 CVOT 試験 (3744 試験) においても本剤投与による心血管イベントの増加も認められていないことを踏まえると、申請者の見解は了承可能と考える。ただし、本剤の日本人患者に対する検討例数及び投与期間は必ずしも十分ではないことから、製造販売後も引き続き心血管系疾患に関する発現状況の情報収集に努める必要があると考える。

7.R.3.9 腫瘍発生との関連性

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験(4091 及び 4092 試験)及び国際共同第 III 相試験(3623、3626 及び 3627 試験)において、専門医から構成されるイベント判定委員会により新生物の事象が評価された。4092 試験では、シタグリプチン群 4 例 5 件(大腸ポリープ、胆嚢ポリープ、膵癌第 4 期/子宮ポリープ、胃ポリープ)、本剤 0.5 mg 群 2 例 2 件(消化管粘膜下腫瘍、胆嚢ポリープ)、本剤 1.0 mg 群 2 例 3 件(直腸ポリープ/結腸直腸の良性新生物⁷³⁾、膀胱癌)であり、シタグリプチン群の膵癌第 4 期、本剤 1.0 mg 群の膀胱癌は悪性新生物と判断された。甲状腺新生物は認められなかった。4091

発現割合%(発現例数) [単位時間あたりの発現件数(発現件数/100人・年)]

a) 無作為割付けから試験終了時の後観察期までの期間

b) 国内第 III 相試験(4091 及び 4092 試験)、国際共同第 III 相試験(3623、3626 及び 3627 試験)、海外第 III 相試験(3624、3625 試験)の計 7 試験の併合解析

c) イベント判定委員会により確定された心血管事象

⁷³⁾ イベント判定委員会により新生物と特定された事象

試験では、経口血糖降下薬群 6 例 6 件(胃ポリープ 2 例、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫(以上、 単独療法)、遠隔転移を伴う膵癌(SU 併用)、腺癌(グリニド併用)、血管脂肪腫(α-GI 併用)、各 1 例)、本剤 0.5 mg 群 15 例 17 件(大腸ポリープ、リンパ腫(以上、単独療法)、胃ポリープ、大腸ポリー プ、大腸腺腫、肺腺癌、大腸ポリープ/大腸腺腫(以上、SU 併用)、大腸ポリープ、大腸ポリープ、皮膚 乳頭腫、胃ポリープ、遠隔転移を伴う乳癌、遠隔転移を伴う膵癌(以上、TZD 併用)、胃ポリープ/大腸 腺腫、胆嚢ポリープ(以上、α-GI 併用)、各 1 例)、本剤 1.0 mg 群 21 例 27 件(大腸ポリープ、胆嚢ポ リープ、胃ポリープ、良性前立腺肥大症、食道癌/大腸腺腫、直腸癌/肝臓血管腫(以上、単独療法)、大 腸ポリープ、胃ポリープ、大腸ポリープ、膀胱乳頭腫、大腸ポリープ/大腸ポリープ、胃癌、膀胱移行上 皮癌(以上、SU併用)、大腸ポリープ、胆嚢ポリープ/胃ポリープ、大腸腺腫/直腸ポリープ、卵巣嚢胞(以 上、グリニド併用)、胆嚢ポリープ(TZD併用)、肛門ポリープ/大腸ポリープ、胃ポリープ、胆嚢ポリー プ(以上、α-GI 併用)、各1例)であり、経口血糖降下薬群のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、遠 隔転移を伴う膵癌、腺癌、本剤 0.5 mg 群のリンパ腫、遠隔転移を伴う乳癌、肺腺癌、遠隔転移を伴う膵 癌、本剤 1.0 mg 群の直腸癌、胃癌、膀胱移行上皮癌は悪性新生物と判断された。甲状腺新生物は認めら れなかった。3623 試験では、本剤 0.5 mg 群 5 例 5 件(子宮平滑筋腫 2 例、皮膚有棘細胞癌、乳癌、大腸 ポリープ、各 1 例)、本剤 1.0 mg 群 4 例 4 件(基底細胞癌、前立腺癌、心線維腫、胆嚢ポリープ)であ り、本剤 0.5 mg 群の皮膚有棘細胞癌、乳癌、本剤 1.0 mg 群の基底細胞癌、前立腺癌は悪性新生物と判断 された。甲状腺新生物は認められなかった。3626 試験ではシタグリプチン群 11 例 13 件(子宮平滑筋 腫 2 例、膵嚢胞、外陰部扁平上皮癌、脂肪腫、胆嚢ポリープ/遠隔転移を伴う神経内分泌癌/直腸結腸の良 |性新生物 ⁷³| 、遠隔転移を伴う新生物、甲状腺腺腫、子宮平滑筋腫、血管腫、血管筋脂肪腫、各 1 例)、 本剤 0.5 mg 群 4 例 4 件(眼瞼の良性新生物、尿管ポリープ、皮膚良性新生物、胃ポリープ)、本剤 1.0 mg 群 10 例 11 件(大腸ポリープ 2 例、甲状腺腺腫、膀胱癌、乳頭様甲状腺癌、胆嚢ポリープ/胃ポリープ、 胆嚢ポリープ、食道ポリープ、肝臓血管腫、大腸腺腫、各1例)であり、シタグリプチン群の遠隔転移 を伴う神経内分泌癌、遠隔転移を伴う新生物、本剤 1.0 mg 群の膀胱癌、乳頭様甲状腺癌は悪性新生物と 判断された。甲状腺新生物はシタグリプチン群1例1件(甲状腺腺腫)、本剤1.0 mg 群2例2件(甲状 腺腺腫、乳頭様甲状腺癌) に認められた。3627 試験では、プラセボ群 1 例 1 件(大腸腺腫)、本剤 0.5 mg 群 4 例 5 件(副鼻腔炎、基底細胞癌/皮膚の良性新生物 73)、大腸腺腫、日光角化症)であり、本剤 0.5 mg 群の基底細胞癌は悪性新生物と判断された。甲状腺新生物は認められなかった。

4091 試験における新生物の発現割合は、本剤 0.5 mg 群及び対照群と比較して本剤 1.0 mg 群で比較的高かったが(経口血糖降下薬群 5.0%、本剤 0.5 mg 群 6.3%、本剤 1.0 mg 群 8.7%)、結腸直腸の良性新生物(経口血糖降下薬群 0 件、本剤 0.5 mg 群 8 件、本剤 1.0 mg 群 10 件)を除いて、各投与群で発現した種類(原発組織又は臓器)、良悪性(良性、前悪性又は悪性)について特定の傾向は示唆されなかった。結腸直腸の良性新生物は最も高頻度で報告された事象であり、すべて本剤群で報告され、これらの事象の大部分は、被験者の定期検査に関連して報告されたものであったが、経口血糖降下薬群と本剤群との間に認められた違いについて、既往歴や既知の生活習慣因子等の説明できる要因は認められなかった。4091 試験以外の各臨床試験では、本剤群と対照群で新生物の発現状況に大きな違いは認められなかった。

海外第 III 相 CVOT 試験(3744 試験) ¹⁴⁾及び第 III 相試験併合解析 ¹³⁾における専門医から構成されるイベント判定委員会により無作為割付けから試験終了時の後観察期までの期間において新生物と確定された事象の発現状況は表 66 のとおりであった。3744 試験において、新生物(甲状腺新生物も含む)の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群と比較して本剤 1.0 mg 群で高かったが、本

剤 0.5 mg 群ではプラセボ群よりも低かった。新生物のうち、各被験者で最初に報告された新生物(以降、最初の新生物)について、本剤群とプラセボ群を比較する事後的な解析を行った結果、すべての新生物、悪性新生物及び前悪性新生物について、本剤群とプラセボ群との間に明らかな違いは認められなかったが、良性新生物については、プラセボ群と比較して本剤群で多く発現する傾向が認められた(ハザード比[95%信頼区間]:1.35 [0.99,1.84])。この違いは、特定の種類の良性新生物によるものではなく、違いが認められた時期はいずれも試験初期であった。甲状腺新生物はプラセボ群で2例2件(甲状腺腫、乳頭様甲状腺癌、各1例)、本剤1.0 mg 群で2例2件(甲状腺腫瘤、遠隔転移を伴う甲状腺癌、各1例)に認められた。第 III 相試験併合解析では、新生物(甲状腺新生物を含む)の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、対照群と比較して本剤群でわずかに高かった。最初の新生物について、本剤群と対照群を比較する事後的な解析を行った結果、本剤群でわずかに多く発現する傾向が認められたが(ハザード比[95%信頼区間]:1.28 [0.86,1.90])、悪性新生物、前悪性新生物及び良性新生物別で、本剤群と対照群で大きな違いは認められなかった。甲状腺新生物は対照群で1例1件(甲状腺腺腫)、本剤1.0 mg群で4例4件(甲状腺の良性新生物、濾胞性甲状腺癌、甲状腺腺腫、乳頭様甲状腺癌、各1例)に認められた。

	双 00 5744 内域 (CVOI 的域) 及U另 III 有时候则自用例(CVV) 分别主物 "少无光机"(女主任所例《来国)												
			3744 試験(投与 104 週)			第 Ⅲ 相試験併合解析 [©]							
		プラセ	ボ群	本剤 0.5	i mg 群	本剤 1.0) mg 群	対照	群	本剤 0.5	mg 群	本剤 1.0	mg 群
		(1649)例)	(826	例)	(822	例)	(1657	'例)	(1373	例)	(1777	例)
Г	すべての新生物	8.4 (139)	[4.79]	8.0 (66)	[4.27]	10.8 (89)	[7.53]	2.2 (35)	[2.7]	2.6 (38)	[3.3]	2.9 (55)	[3.8]
Γ	悪性新生物	4.2 (70)	[2.12]	3.1 (26)	[1.64]	4.9 (40)	[3.06]	0.6 (9)	[0.6]	0.8 (11)	[0.9]	0.9 (16)	[1.0]
	甲状腺新生物	0.1 (2)	[0.06]	0 (0)	[0]	0.2 (2)	[0.12]	<0.1 (1)	[<0.1]	0 (0)	[0]	0.2 (4)	[0.2]

表 66 3744 試験(CVOT 試験)及び第 III 相試験併合解析における新生物 ^{a)}の発現状況(安全性解析対象集団 ^{b)})

血清カルシトニン値について、第 III 相試験併合解析において、ベースラインから投与 30 週時までの 血清カルシトニン値の変化量(平均値±標準偏差)は対照群で -0.13 ± 1.99 ng/L、本剤 0.5 mg 群で -0.09 ± 1.44 ng/L、本剤 1.0 mg 群で -0.01 ± 1.43 ng/L であり、対照群と本剤群で臨床的に問題となる 違いは認められなかった。

以上の臨床試験成績から、本剤投与と腫瘍発生との関連性は示されなかった。また、甲状腺新生物について発現件数は低く、対照群と本剤群で大きな違いは認められず、いずれの試験においても甲状腺 C細胞腫瘍は認められなかった。

機構は、臨床試験成績から、腫瘍発生に関連する事象の発現リスクの上昇を示唆する所見は認められていないとする申請者の説明に大きな問題はないと考えるため、現時点では、本薬の非臨床毒性試験でも発現が認められている甲状腺 C 細胞腫瘍に関する発現状況等、類薬と同様の内容を添付文書等で情報提供することで差し支えないと考える。ただし、製造販売後も引き続き情報収集に努め、得られた情報に応じて今後も適宜注意喚起の要否等を検討することが適切と考える。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。本剤は週1回投与製剤であり、連日投与が必要なGLP-1受容体作動薬(リラグルチド(1日1回投与)、リキシセナチド(1日1回投与)、エキセナチド(1日2回

発現割合%(発現例数) [単位時間あたりの発現件数(発現件数/100人・年)]

a) イベント判定委員会により確定された新生物

b) 無作為割付けから試験終了時の後観察期までの期間

c) 国内第 III 相試験 (4091 及び 4092 試験)、国際共同第 III 相試験 (3623、3626 及び 3627 試験)、海外第 III 相試験 (3624、3625 試験)の計 7 試験の併合解析

投与製剤))と比較して、投与頻度が少なく利便性が高いものと考える。また、本剤はカートリッジにあらかじめ注射液が充填されているペン型注入器を用いており、投与時に薬剤を懸濁させる必要があるエキセナチドの週1回投与製剤と比較して簡便に投与ができる。また、本剤は用量漸増法を用いて維持用量に到達させることから、患者個々の忍容性を確認しながら増量でき、GLP-1 受容体作動薬に共通する事象として知られる胃腸障害の有害事象の軽減につながると考える。以上より、本剤の週1回投与は、2型糖尿病患者における薬物治療の選択肢の1つになると考えられる。

機構は、本剤の有効性が示され(「7.R.2 有効性について」の項を参照)、安全性は許容可能と考えること(「7.R.3 安全性について」の項を参照)から、本剤は2型糖尿病治療薬の選択肢の1つになり得ると考える。

7.R.5 効能又は効果について

機構は、以下のように考える。OAD ガイドラインにおいて、当該ガイドラインに基づき、単独療法の臨床試験及び医療現場で併用が想定される既承認の経口血糖降下薬と治験薬の2剤併用療法の臨床試験を実施する等して治験薬の有用性が確認された場合、効能・効果の記載は「2型糖尿病」とすることが適当である旨が示されている。本剤は経口血糖降下薬ではないが、OAD ガイドラインに準じて臨床試験が実施され、単独療法及び併用療法の有効性が示され(「7.R.2 有効性について」の項を参照)、安全性は許容可能と考えること(「7.R.3 安全性について」の項を参照)から、本剤の効能・効果を「2型糖尿病」とすることに問題はないと判断した。なお、本剤と DPP-4 阻害薬は主な作用機序が類似しており、現時点では医療現場で併用が推奨される組合せとして想定されないことから、DPP-4 阻害薬との併用療法の臨床試験は実施されていないが、本剤の効能・効果を「2型糖尿病」とすることに問題はないと考える。

7.R.6 用法及び用量について

申請者は、以下のように説明している。本薬の薬物動態学的特徴として、 t_{max} は約 $1\sim3$ 日、 $t_{1/2}$ は約1 週間であり、本剤は週1 回投与製剤に適した持続的な薬物動態プロファイルが示されている。

海外用量設定試験(1821 試験) 74 において、本剤 0.1、0.2、0.4、0.8、0.8(0.4 \rightarrow 0.8 mg の漸増法)及び 1.6(0.4 \rightarrow 0.8 \rightarrow 1.6 mg の漸増法)mg を週 1 回投与したときの有効性として、ベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 変化量は、-0.58、-0.90、-1.10、-1.46、-1.44 及び-1.69%であり、用量依存的に HbA1c が低下した。一方で、安全性について、本剤 0.1、0.2、0.4、0.8、0.8(漸増法)及び 1.6(漸増法)mg における胃腸障害の有害事象の発現割合は、34.0%(16/47 例)、20.9%(9/43 例)、45.8%(22/48 例)、78.6%(33/42 例)、62.8%(27/43 例)及び 74.5%(35/47 例)、投与中止に至った胃腸障害の有害事象の発現割合は、0%(0/47 例)、4.7%(2/43 例)、8.3%(4/48 例)、14.3%(6/42 例)、18.6%(8/43 例)及び 27.7%(13/47 例)であり、用量依存的に胃腸障害の有害事象及び投与中止に至った胃腸障害の有害事象の発現割合が高く、用量漸増法を実施しなかった 0.8 mg 群と比較して、用量漸増法を用いた 0.8 mg 群で胃腸障害の有害事象の発現割合が低下する傾向が認められた。1821 試験のデータに基づ

⁷⁴⁾ 食事・運動療法又は BG (メトホルミン塩酸塩 1500 mg/日以上) による治療で十分な血糖コントロールが得られていない外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤のプラセボ若しくは本剤を週1回皮下投与、又はリラグルチド1.2 mg 若しくは 1.8 mg を1日1回皮下投与したときの有効性及び安全性を検討する12週間の無作為化二重盲検(本剤)並行群間比較試験が実施された。本剤は、0.1、0.2、0.4及び0.8 mg 群と、開始用量を本剤0.4 mg とされ、1週間後に0.8 mg に増量した0.8 mg 群、さらに続けて1週間後に0.8 mg から1.6 mg まで増量した1.6 mg 群から構成され、本剤が週1回12週間皮下投与とされた。

いて用量反応モデルを構築し、用量とベースラインからの HbA1c 変化量との関係を検討した。その際、 第 III 相臨床試験で用いる用量は、低用量としてベースラインからの HbA1c 変化量がプラセボと比較し て 0.5%以上高い用量、低用量と高用量におけるベースラインからの HbA1c 変化量の差が 0.3%以上認め られる用量を選定基準とした。その結果、当該モデルより、ベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 変化量は、プラセボでー0.45%、本剤 0.5 mg でー1.27%及び本剤 1.0 mg でー1.62%、低用量と高用量にお けるベースラインからの HbA1c 変化量の差は 0.35% と推定され、第 III 相臨床試験の用量として上述の 設定基準及び臨床試験成績の忍容性の観点から、本剤 0.5 及び 1.0 mg の 2 用量が選択された。また、1821 試験において、胃腸障害の有害事象の発現割合が1週間の用量漸増期間を設定したことで低下する傾向 や、胃腸障害の発現が概ね投与後 12 週の間で低下する傾向も認められたことから、より長い 4 週間の用 量漸増期間を設定することによって、胃腸障害の有害事象の発現が低下すると予想された。そこで、第 III 相臨床試験実施前に、2型糖尿病を有する外国人女性患者を対象とした経口避妊薬との薬物相互作用 試験(3819 試験) 75)において、胃腸障害の忍容性を検討するための用法・用量として、本剤 0.25 mg を 週1回4週間皮下投与することを開始用量とし、続いて0.5 mgを週1回4週間投与した後に1.0 mgを 週1回5週間投与する、より緩徐な用量漸増法を用いる試験を実施した。その結果、1821試験との直接 的な比較は困難であるが、本剤投与時の胃腸障害のうち嘔吐による有害事象の発現割合は 3819 試験で 低く(3819 試験:9.3%(4/43 例)、1821 試験(0.8 mg 群及び 0.8 mg 漸増法群):40.5%(17/42 例)及 び 30.2%(13/43 例))、3819 試験の胃腸障害における投与中止に至った胃腸障害の有害事象は1例のみ であり、重症度が重度の有害事象は認められなかった。以上のことから、第 Ⅲ 相臨床試験では、本 剤 0.25 mg 週 1 回 4 週間皮下投与を開始用量とした用量漸増法を用いて試験を実施することとした。な お、日本人における用量については、日本人及び外国人健康成人男性を対象とした 3634 試験における薬 物動態パラメータは日本人と外国人で大きな違いはなかったこと(「6.R.1 国内外の薬物動態の比較に ついて」の項を参照)、1821 試験成績を用いて日本人2型糖尿病患者に第III 相臨床試験で用いる用法・ 用量を投与したときの HbA1c 変化量を日本人と外国人被験者で曝露量-反応関係が同様であると仮定 した上で推定した結果、本剤 0.5 及び 1.0 mg を週 1 回皮下投与したときのベースラインから投与 12 週 時までの HbA1c 変化量はプラセボと比較して-1.0 及び-1.4%低下するものと推定され、日本人の方が 外国人よりも HbA1c 変化量は約 0.2% 大きくなる傾向が認められたが、日本人で外国人と異なる用量を 設定する必要はないと考えられた。

国内第 III 相試験(4091 及び 4092 試験)及び国際共同第 III 相試験(3623、3626 及び 3627 試験)において、本剤 0.5 及び 1.0 mg を 0.25 mg の開始用量で用量漸増法を用いて投与した結果、単独療法及び各併用療法のいずれにおいても、用量依存的な HbA1c 低下作用が得られ(「7.R.2 有効性について」の項を参照)、有害事象の発現割合は本剤 0.5 及び 1.0 mg で同程度であり、用量依存的な安全性の懸念は特段認められなかった(「7.R.3 安全性について」の項を参照)。以上のことから、胃腸障害の発現の軽減が期待できる用量漸増法を用いて、開始用法・用量を週 1 回 0.25 mg として 4 週間皮下投与することとし、日本人 2 型糖尿病患者の大部分が本剤 0.5 mg により適切な血糖コントロールが得られることが示されていることから、0.5 mg を維持用量として、効果不十分な場合には、0.5 mg を 4 週間以上投与した後に 1.0 mg まで増量できる用法・用量とした。

75) 食事・運動療法又はメトホルミン塩酸塩による治療で十分な血糖コントロールが得られていない外国人 2 型糖尿病女性患者を対象 に、本剤と経口避妊薬との薬物相互作用を検討するための非盲検非対照クロスオーバー試験が実施された。本剤の用法・用量 は 0.25 mg を週 1 回 4 週間投与、5 週目から 0.5 mg を週 1 回 4 週間投与、5 週目から 0.5 mg を週 1 回 5 週間反復皮下投与とされ、合計 13 週間投与とされた。

なお、投与タイミングについては、国内第 III 相試験(4091 及び 4092 試験)及び国際共同第 III 相試験(3623、3626 及び 3627 試験)において週 1 回毎週同じ曜日に本剤を投与することとされたが、本薬の薬物動態に基づくシミュレーション結果(「6.R.2 投与タイミングについて」の項を参照)を踏まえて、投与予定日に本剤を投与しなかった場合は、次回投与予定日までの日数が 2 日間以上であれば気づいた時点で投与可能とし、2 日間未満であれば次回投与日に投与することとして試験が実施され、この投与法に関する特段の懸念は認められなかった。

機構は、以下のように考える。本剤の用法・用量については、薬物動態、有効性及び安全性が検討された臨床試験成績から、週1回0.5 mg を維持用量とし、1.0 mg まで増量可能とすることに大きな問題はない。また、用量漸増法については、胃腸障害の発現が減少する傾向が認められること等から、週1回0.25 mg を開始用量とし、1.0 mg まで増量する場合においても0.5 mg を4週間以上皮下投与とすることに大きな問題はない。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7 特別な背景を有する患者集団について

7.R.7.1 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験 (4092 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (3623 試験) における腎機能障害の程度別 (ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m²) が正常:90 以上、軽度障害:60 以上 90 未満、中等度障害:30 以上 60 未満)の有害事象の発現状況は表 67 のとおりであった。3623 試験の中等度腎機能障害患者の例数が限られていることから、厳密な比較は困難であるが、いずれの試験においても、腎機能障害の程度別のすべてのサブグループにおいて、有害事象の発現割合及び/又は単位時間あたりの発現件数は、対照群と本剤群で同程度、又は胃腸障害では対照群と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、腎機能障害の程度に応じて有害事象が大きく増加する傾向は認められなかった。

表 67 3623 及び 4092 試験における腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況(安全性解析対象集団)

207 302		伏におりる 行成形 早古り住反か	3623 試験(投与 30 週)		
	腎機能	プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	
	正常	52.7 (49/93) [263.5]	60.9 (42/69) [414.2]	54.1 (46/85) [299.0]	
すべての有害事象	軽度障害	51.7 (15/29) [263.4]	66.0 (35/53) [482.2]	59.0 (23/39) [311.5]	
	中等度障害	71.4 (5/7) [498.6]	83.3 (5/6) [612.4]	66.7 (4/6) [962.0]	
	正常	16.1 (15/93) [59.1]	29.0 (20/69) [155.9]	36.5 (31/85) [144.0]	
すべての副作用	軽度障害	13.8 (4/29) [27.4]	37.7 (20/53) [251.6]	30.8 (12/39) [125.4]	
	中等度障害	0 (0/7) [0]	50.0 (3/6) [367.5]	50.0 (3/6) [705.5]	
	正常	2.2 (2/93) [5.1]	5.8 (4/69) [14.0]	5.9 (5/85) [9.2]	
重篤な有害事象	軽度障害	6.9 (2/29) [11.0]	5.7 (3/53) [12.0]	5.1 (2/39) [12.1]	
	中等度障害	14.3 (1/7) [24.9]	0 (0/6) [0]	0 (0/6) [0]	
	正常	5.4 (5/93) [13.5]	5.8 (4/69) [18.6]	7.1 (6/85) [11.1]	
低血糖 a)	軽度障害	6.9 (2/29) [65.9]	3.8 (2/53) [12.0]	10.3 (4/39) [20.2]	
	中等度障害	0 (0/7) [0]	0 (0/6) [0]	16.7 (1/6) [96.2]	
	正常	17.2 (16/93) [60.8]	36.2 (25/69) [132.6]	36.5 (31/85) [127.3]	
胃腸障害	軽度障害	6.9 (2/29) [11.0]	39.6 (21/53) [206.7]	41.0 (16/39) [129.4]	
	中等度障害	14.3 (1/7) [99.7]	50.0 (3/6) [367.5]	50.0 (3/6) [448.9]	
	EX 4/k 4/L		4092 試験(投与 30 週) ^{b)}		
	腎機能	シタグリプチン群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	
ナップの女宝恵角	正常	69.7 (46/66) [285.8]	73.8 (48/65) [334.9]	69.0 (49/71) [302.7]	
すべての有害事象	軽度障害	59.5 (22/37) [234.9]	76.3 (29/38) [326.6]	77.4 (24/31) [334.3]	
すべての副作用	正常	21.2 (14/66) [42.8]	49.2 (32/65) [151.2]	46.5 (33/71) [145.6]	
9 TO CODENTERN	軽度障害	10.8 (4/37) [19.9]	44.7 (17/38) [108.9]	48.4 (15/31) [152.0]	
壬佐か士中市在	正常	1.5 (1/66) [4.5]	6.2 (4/65) [9.3]	2.8 (2/71) [4.6]	
重篤な有害事象	軽度障害	2.7 (1/37) [4.0]	5.3 (2/38) [11.7]	0 (0/31) [0]	
低血糖 ^{a)}	正常	0 (0/66) [0]	7.7 (5/65) [11.6]	8.5 (6/71) [16.2]	
1571117/13	軽度障害	0 (0/37) [0]	7.9 (3/38) [42.8]	12.9 (4/31) [20.3]	
胃腸障害	正常	19.7 (13/66) [49.5]	36.9 (24/65) [95.4]	39.4 (28/71) [117.9]	
日加悍百	軽度障害	10.8 (4/37) [23.9]	39.5 (15/38) [85.5]	45.2 (14/31) [157.0]	

発現割合%(発現例数/解析対象例数) [単位時間あたりの発現件数(発現件数/100人・年)]

海外第 III 相 CVOT 試験 (3744 試験) ¹⁴⁾及び第 III 相試験併合解析 ¹³⁾における腎機能障害の程度別(ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m²) が正常:90以上、軽度障害:60以上90未満、中等度障害:30以上60未満、重度障害:15以上30未満、末期腎不全:15未満)の有害事象の発現状況は表 68のとおりであった。3744 試験では重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者が組み入れられたものの、その例数は少ないことから厳密な比較は困難であるが、3744 試験及び第 III 相試験併合解析においても腎機能の程度に応じて有害事象が大きく増加する傾向は認められなかった。

a) 重大な低血糖、症候性低血糖、無症候性低血糖、血糖値が確認できない症候性低血糖、相対的な血糖低下による低血糖症

b) 中等度腎機能障害患者は該当なし

表 68 3744 試験 (CVOT 試験) 及び第 III 相試験併合解析における腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

08 3/44 武映(CVUI		1 相武級併合解例にわける育機		元先代仇(女主任府仍对家亲自
	腎機能	Mm'/	3744 試験(投与 104 週)	→ ヤ リ 1 ヘ
	» »	プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群
	正常	87.1 (431/495) [278.7]	82.6 (204/247) [281.8]	89.0 (218/245) [348.7]
	軽度障害	87.4 (596/682) [296.6]	91.7 (300/327) [343.9]	86.8 (310/357) [333.1]
すべての有害事象	中等度障害	90.9 (369/406) [371.7]	91.7 (209/228) [374.5]	89.6 (172/192) [377.5]
	重度障害	92.6 (50/54) [409.4]	90.0 (18/20) [390.2]	85.7 (18/21) [397.3]
	末期腎疾患	100.0 (7/7) [462.3]	100.0 (1/1) [334.7]	100.0 (4/4) [456.9]
	正常	27.7 (137/495) [35.3]	40.9 (101/247) [62.4]	49.4 (121/245) [114.2]
	軽度障害	32.4 (221/682) [40.7]	47.4 (155/327) [97.0]	52.1 (186/357) [99.5]
すべての副作用	中等度障害	41.1 (167/406) [54.6]	49.1 (112/228) [82.9]	57.8 (111/192) [114.3]
	重度障害	38.9 (21/54) [76.8]	55.0 (11/20) [166.7]	52.4 (11/21) [130.5]
	末期腎疾患	71.4 (5/7) [78.4]	100.0 (1/1) [143.4]	75.0 (3/4) [114.2]
	正常	31.9 (158/495) [35.3]	25.1 (62/247) [29.6]	25.7 (63/245) [25.8]
	軽度障害	32.8 (224/682) [35.4]	33.3 (109/327) [36.5]	26.6 (95/357) [33.3]
重篤な有害事象	中等度障害	39.4 (160/406) [53.1]	38.6 (88/228) [57.9]	36.5 (70/192) [38.7]
	重度障害	51.9 (28/54) [81.2]	20.0 (4/20) [26.7]	42.9 (9/21) [75.4]
	末期腎疾患	57.1 (4/7) [125.4]	100.0 (1/1) [47.8]	75.0 (3/4) [57.1]
	正常	40.4 (200/495) [181.2]	37.7 (93/247) [122.6]	44.5 (109/245) [160.3]
	軽度障害	44.1 (301/682) [175.6]	44.6 (146/327) [215.7]	50.7 (181/357) [248.8]
低血糖 b)	中等度障害	50.2 (204/406) [228.6]	59.6 (136/228) [270.2]	51.0 (98/192) [239.2]
	重度障害	61.1 (33/54) [393.8]	50.0 (10/20) [346.8]	57.1 (12/21) [153.7]
	末期腎疾患	85.7 (6/7) [227.3]	100 (1/1) [143.4]	75.0 (3/4) [214.2]
	正常	31.7 (157/495) [38.1]	44.1 (109/247) [60.0]	49.4 (121/245) [105.1]
	軽度障害	33.3 (227/682) [36.3]	53.8 (176/327) [90.9]	52.1 (186/357) [86.5]
胃腸障害	中等度障害	38.2 (155/406) [49.0]	50.4 (115/228) [82.9]	55.7 (107/192) [96.3]
	重度障害	40.7 (22/54) [57.9]	70.0 (14/20) [183.4]	47.6 (10/21) [107.3]
	末期腎疾患	42.9 (3/7) [23.5]	100.0 (1/1) [47.8]	50.0 (2/4) [57.1]
	E△ 100 71~		第 III 相試験併合解析 a)	
	腎機能	対照群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群
	正常	68.7 (738/1078) [267.1]	71.9 (602/829) [381.2]	70.5 (801/1128) [344.0]
すべての有害事象	軽度障害	69.3 (376/541) [316.5]	75.2 (385/509) [336.4]	76.4 (460/599) [406.2]
	中等度障害	58.4 (22/38) [339.8]	79.4 (28/35) [564.1]	82.1 (39/48) [671.6]
	正常	20.7 (233/1078) [54.0]	39.8 (332/829) [125.3]	42.2 (481/1128) [149.0]
すべての副作用	軽度障害	24.7 (137/541) [69.6]	41.2 (211/509) [129.8]	50.0 (303/599) [184.5]
	中等度障害	13.4 (5/38) [47.7]	30.2 (11/35) [153.8]	53.3 (26/48) [377.3]
	正常	5.0 (53/1078) [6.7]	6.5 (54/829) [10.7]	7.4 (82/1128) [10.5]
重篤な有害事象	軽度障害	7.4 (40/541) [10.2]	6.8 (35/509) [14.0]	5.2 (31/599) [8.3]
2.17 11 17 77	中等度障害	5.0 (2/38) [12.2]	8.9 (3/35) [19.7]	10.5 (5/48) [25.8]
	正常	18.9 (206/1078) [54.9]	15.6 (130/829) [53.7]	19.4 (219/1128) [62.4]
低血糖 り	軽度障害	23.2 (129/541) [92.8]	15.0 (76/509) [67.3]	20.3 (121/599) [69.0]
	中等度障害	29.5 (11/38) [311.4]	33.4 (12/35) [304.5]	34.0 (16/48) [258.3]
	正常	21.5 (232/1078) [46.4]	41.5 (349/829) [119.5]	39.0 (446/1128) [127.7]
胃腸障害	軽度障害	23.1 (126/541) [58.4]	41.9 (217/509) [107.1]	47.6 (287/599) [165.7]
14/4/017-14	中等度障害	22.4 (8/38) [66.2]	40.3 (14/35) [148.5]	45.5 (21/48) [309.8]
圣現割合%(発現例数 発現割合%(発現例数		「単位時間あたりの発現件数	(発現件数/100人・年)]	13.3 (21/40) [307.0]

発現割合%(発現例数/解析対象例数) [単位時間あたりの発現件数(発現件数/100人・年)]

以上の臨床試験成績より、中等度以上における腎機能障害患者での検討例数が少なかったが、腎機能 障害患者における本剤投与時の安全性に大きな問題は認められなかった。

機構は、腎機能障害患者における本剤の薬物動態について腎機能障害の程度別で検討した結果、大きな影響はなかったこと(「6.2.4.1 腎機能障害者における薬物動態試験」の項を参照)、また、中等度以上の腎機能障害患者における検討が限られている点は考慮する必要があると考えるが、腎機能障害の程度別のサブグループで安全性のリスクが特に上昇する傾向は認められていないことを踏まえると、上記の申請者の見解に特段の問題はないと考える。

a) 国内第 III 相試験 (4091 及び 4092 試験) 、国際共同第 III 相試験 (3623、3626 及び 3627 試験) 、海外第 III 相試験 (3624、3625 試験) の計 7 試験の併合解析

b) 重大な低血糖、症候性低血糖、無症候性低血糖、血糖値が確認できない症候性低血糖、相対的な血糖低下による低血糖症

7.R.7.2 肝機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験 (4092 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (3623 試験)における肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況は表 69 のとおりであり、有害事象の発現割合 及び/又は単位時間あたりの発現件数は、対照群と本剤群で同程度、又は胃腸障害では対照群と比較して 本剤群で高い傾向が認められたが、肝機能障害の有無によって有害事象の発現割合が大きく異なる傾向 は認められなかった。

表 69 3623 及び 4092 試験における肝機能障害の有無別 "の有害事象の発現状況(安全性解析対象集団)					
	肝機能障害		3623 試験(投与 30 週) ^{b)}		
	の有無	プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	
すべての有害事象	なし	55.6 (55/99) [267.7]	62.5 (65/104) [381.8]	56.2 (59/105) [329.9]	
9・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	あり	46.7 (14/30) [298.6]	69.6 (16/23) [755.6]	56.0 (14/25) [319.8]	
すべての副作用	なし	14.1 (14/99) [50.0]	31.7 (33/104) [159.7]	34.3 (36/105) [158.9]	
9 · · CODENTE/TO	あり	16.7 (5/30) [46.3]	39.1 (9/23) [427.7]	40.0 (10/25) [163.0]	
重篤な有害事象	なし	3.0 (3/99) [4.8]	5.8 (6/104) [13.7]	4.8 (5/105) [9.1]	
里馬な行音学家	あり	6.7 (2/30) [15.4]	4.3 (1/23) [7.1]	8.0 (2/25) [12.5]	
低血糖の	なし	5.1 (5/99) [25.8]	2.9 (3/104) [7.6]	8.6 (9/105) [18.2]	
PZIIII VIII	あり	6.7 (2/30) [20.6]	13.0 (3/23) [49.9]	8.0 (2/25) [12.5]	
胃腸障害	なし	14.1 (14/99) [46.8]	36.5 (38/104) [143.0]	40.0 (42/105) [146.8]	
月加厚音	あり	16.7 (5/30) [66.9]	43.5 (10/23) [320.8]	32.0 (8/25) [112.9]	
	肝機能障害	4092 試験(投与 30 週)			
	の有無	シタグリプチン群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	
すべての有害事象	なし	67.0 (61/91) [276.7]	73.3 (66/90) [335.5]	71.6 (63/88) [335.8]	
9、「〇月古事家	あり	58.3 (7/12) [197.1]	84.6 (11/13) [306.9]	71.4 (10/14) [170.1]	
すべての副作用	なし	15.4 (14/91) [32.6]	46.7 (42/90) [136.9]	47.7 (42/88) [158.7]	
9 Y C CODENTECTS	あり	33.3 (4/12) [49.3]	53.8 (7/13) [125.0]	42.9 (6/14) [79.4]	
重篤な有害事象	なし	2.2 (2/91) [4.9]	5.6 (5/90) [10.0]	1.1 (1/88) [1.8]	
里馬な有音争家	あり	0 (0/12) [0]	7.7 (1/13) [11.4]	7.1 (1/14) [11.3]	
低血糖®	なし	0 (0/91) [0]	8.9 (8/90) [26.7]	8.0 (7/88) [14.8]	
145.111.4店 3	あり	0 (0/12) [0]	0 (0/13) [0]	21.4 (3/14) [34.0]	
胃腸障害	なし	16.5 (15/91) [40.7]	36.7 (33/90) [90.1]	40.9 (36/88) [138.4]	
月/	あり	16.7 (2/12) [37.0]	46.2 (6/13) [102.3]	42.9 (6/14) [79.4]	

海外第 III 相 CVOT 試験 (3744 試験) ¹⁴⁾及び第 III 相試験併合解析 ¹³⁾における肝機能障害の有無別の 有害事象の発現割状況は表 70 のとおりであり、肝機能障害の有無によって有害事象の発現割合が大き く異なる傾向は認められなかった。

発現割合%(発現例数/解析対象例数) [単位時間あたりの発現件数(発現件数/100人・年)]

a) 肝機能障害ありをベースラインの AST 又は ALT の少なくとも一方が正常上限超、肝機能障害なしをベースラインの AST 及 びALTの両者とも正常上限以下と定義

b) 本剤 0.5 mg 群において、肝機能障害の有無が不明な被験者が1例該当した。

c) 重大な低血糖、症候性低血糖、無症候性低血糖、血糖値が確認できない症候性低血糖、相対的な血糖低下による低血糖症

表 70 3744 試験 (CVOT 試験) 及び第 III 相試験併合解析における肝機能障害の有無別 ºの有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	肝機能障害		3744 試験(投与 104 週)	
	の有無	プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群
すべての有害事象	なし	88.0 (1258/1429) [315.6]	89.5 (648/724) [339.8]	88.1 (638/724) [353.6]
9 へくの有舌事家	あり	90.7 (186/205) [292.6]	83.0 (73/88) [289.8]	88.9 (80/90) [320.7]
ナップの可収用	なし	33.5 (479/1429) [43.3]	46.7 (338/724) [87.1]	52.8 (382/724) [108.9]
すべての副作用	あり	33.2 (68/205) [45.9]	40.9 (36/88) [62.9]	52.2 (47/90) [104.0]
重篤な有害事象	なし	34.1 (488/1429) [40.8]	33.8 (245/724) [43.2]	29.8 (216/724) [34.3]
里馬な月古尹豕	あり	40.5 (83/205) [42.0]	19.3 (17/88) [19.2]	25.6 (23/90) [25.9]
低血糖の	なし	46.0 (658/1429) [199.6]	47.2 (342/724) [209.2]	50.3 (364/724) [217.4]
15.111.7/2	あり	39.0 (80/205) [178.7]	44.3 (39/88) [170.1]	42.2 (38/90) [216.7]
胃腸障害	なし	34.1 (487/1429) [40.7]	51.1 (370/724) [81.6]	52.6 (381/724) [95.4]
月肠悍舌	あり	34.6 (71/205) [38.8]	44.3 (39/88) [78.4]	47.8 (43/90) [90.5]
	肝機能障害		第 Ⅲ 相試験併合解析 ^{b)}	
	の有無	対照群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群
すべての有害事象	なし	68.2 (912/1338) [282.2]	72.2 (816/1121) [362.5]	72.1 (1049/1447) [367.0]
9、「0万百事家	あり	70.2 (215/310) [286.5]	79.3 (194/244) [401.2]	76.0 (251/325) [386.5]
すべての副作用	なし	20.8 (288/1338) [56.7]	38.2 (431/1121) [120.9]	44.7 (651/1447) [167.4]
9 · · C O DENTE PITT	あり	26.4 (84/310) [69.9]	47.9 (118/244) [160.3]	47.9 (158/325) [155.0]
重篤な有害事象	なし	6.1 (82/1338) [8.6]	6.4 (72/1121) [11.9]	6.5 (94/1447) [9.7]
里馬な月古尹豕	あり	4.4 (13/310) [5.2]	7.2 (18/244) [11.9]	7.6 (24/325) [11.2]
低血糖 [©]	なし	21.0 (287/1338) [72.8]	16.2 (181/1121) [65.8]	21.1 (306/1447) [76.0]
14人1111人作品	あり	17.7 (55/310) [62.2]	14.3 (35/244) [45.8]	15.9 (51/325) [34.3]
胃腸障害	なし	21.4 (287/1338) [49.1]	41.4 (471/1121) [111.7]	41.9 (611/1447) [144.8]
育腸障害	あり	23.8 (73/310) [56.8]	43.1 (106/244) [139.1]	43.6 (143/325) [139.8]

[|]発現割合% (発現例数/解析対象例数) [単位時間あたりの発現件数 (発現件数/100人・年)]

以上の臨床試験成績より、肝機能障害患者における本剤投与時の安全性に大きな問題は認められなかった。

機構は、肝機能障害患者における本剤の薬物動態について肝機能障害の程度別で検討した結果、大きな影響はなかったこと(「6.2.4.2 肝機能障害者における薬物動態試験」の項を参照)、肝機能障害の有無別で安全性のリスクが特に上昇する傾向は認められていないことを踏まえると、上記の申請者の見解に特段の問題はないと考える。

7.R.7.3 高齢者

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験 (4092 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (3623 試験) における年齢別の有害事象の発現状況は表 71 のとおりであった。65 歳未満及び 65 歳以上 75 歳未満のサブグループにおいて、有害事象の発現割合及び/又は単位時間あたりの発現件数は、対照群と本剤群で同程度、又は胃腸障害では対照群と比較して本剤群で高い傾向が認められた。年齢別の比較では、本剤群の胃腸障害の発現割合が、65 歳未満の患者と比較して、65 歳以上 75 歳未満の患者で高い傾向が認められたが、その他の有害事象は、75 歳以上の患者例数が限られていることから厳密な比較は困難であったものの、年齢による有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。

a) 肝機能障害ありをベースラインの AST 又は ALT の少なくとも一方が正常上限超、肝機能障害なしをベースラインの AST 及び ALT の両者とも正常上限以下と定義

b) 国内第 III 相試験(4091 及び 4092 試験)、国際共同第 III 相試験(3623、3626 及び 3627 試験)、海外第 III 相試験(3624、3625 試験)の計 7 試験の併合解析

c) 重大な低血糖、症候性低血糖、無症候性低血糖、血糖値が確認できない症候性低血糖、相対的な血糖低下による低血糖症

表 71 3623 及び 4092 試験における年齢別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

		,	3623 試験(投与 30 週)	***************************************	
	年齢	プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	
	65 歳未満	53.3 (56/105) [269.0]	62.7 (64/102) [423.2]	54.5 (60/110) [309.1]	
すべての有害事象	65 歳以上 75 歳未満	52.4 (11/21) [336.0]	65.0 (13/20) [627.1]	75.0 (12/16) [548.8]	
	75 歳以上	66.7 (2/3) [99.1]	83.3 (5/6) [417.9]	25.0 (1/4) [37.5]	
	65 歳未満	15.2 (16/105) [49.3]	30.4 (31/102) [174.8]	33.6 (37/110) [138.8]	
すべての副作用	65 歳以上 75 歳未満	14.3 (3/21) [56.0]	45.0 (9/20) [360.8]	56.3 (9/16) [358.8]	
	75 歳以上	0 (0/3) [0]	50.0 (3/6) [278.6]	0 (0/4) [0]	
	65 歳未満	3.8 (4/105) [7.5]	4.9 (5/102) [12.3]	5.5 (6/110) [8.6]	
重篤な有害事象	65 歳以上 75 歳未満	4.8 (1/21) [8.0]	10.0 (2/20) [17.2]	6.3 (1/16) [21.1]	
	75 歳以上	0 (0/3) [0]	0 (0/6) [0]	0 (0/4) [0]	
	65 歳未満	5.7 (6/105) [13.4]	5.9 (6/102) [18.4]	8.2 (9/110) [12.9]	
低血糖 a)	65 歳以上 75 歳未満	4.8 (1/21) [88.0]	0 (0/20) [0]	12.5 (2/16) [52.8]	
	75 歳以上	0 (0/3) [0]	0 (0/6) [0]	0 (0/4) [0]	
	65 歳未満	15.2 (16/105) [53.8]	36.3 (37/102) [164.1]	36.4 (40/110) [127.4]	
胃腸障害	65 歳以上 75 歳未満	14.3 (3/21) [48.0]	45.0 (9/20) [206.2]	56.3 (9/16) [263.8]	
	75 歳以上	0 (0/3) [0]	50.0 (3/6) [278.6]	25.0 (1/4) [37.5]	
	左點	4092 試験(投与 30 週)			
	年齢	シタグリプチン群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	
	65 歳未満	64.4 (47/73) [260.1]	72.7 (48/66) [269.7]	69.8 (44/63) [323.3]	
すべての有害事象	65 歳以上 75 歳未満	70.8 (17/24) [269.8]	78.8 (26/33) [450.9]	73.5 (25/34) [289.2]	
	75 歳以上	66.7 (4/6) [346.2]	75.0 (3/4) [405.4]	80.0 (4/5) [326.7]	
	65 歳未満	13.7 (10/73) [28.5]	47.0 (31/66) [116.9]	44.4 (28/63) [155.4]	
すべての副作用	65 歳以上 75 歳未満	20.8 (5/24) [36.8]	45.5 (15/33) [158.0]	50.0 (17/34) [129.6]	
	75 歳以上	50.0 (3/6) [98.9]	75.0 (3/4) [258.0]	60.0 (3/5) [163.3]	
	65 歳未満	1.4 (1/73) [4.1]	3.0 (2/66) [4.5]	3.2 (2/63) [5.0]	
重篤な有害事象	65 歳以上 75 歳未満	0 (0/24) [0]	12.1 (4/33) [23.2]	0 (0/34) [0]	
	75 歳以上	16.7 (1/6) [24.7]	0 (0/4) [0]	0 (0/5) [0]	
低血糖 a)	65 歳未満	0 (0/73) [0]	10.6 (7/66) [15.7]	9.5 (6/63) [15.0]	
	65 歳以上 75 歳未満	0 (0/24) [0]	3.0 (1/33) [41.8]	8.8 (3/34) [19.9]	
	75 歳以上	0 (0/6) [0]	0 (0/4) [0]	20.0 (1/5) [32.7]	
	65 歳未満	13.7 (10/73) [34.5]	30.3 (20/66) [74.2]	41.3 (26/63) [137.9]	
胃腸障害	65 歳以上 75 歳未満	20.8 (5/24) [36.8]	51.5 (17/33) [125.5]	41.2 (14/34) [104.7]	
	75 歳以上	33.3 (2/6) [123.6]	50.0 (2/4) [110.6]	40.0 (2/5) [196.0]	

発現割合%(発現例数/解析対象例数) [単位時間あたりの発現件数(発現件数/100人・年)]

海外第 III 相 CVOT 試験 (3744 試験) ¹⁴⁾及び第 III 相試験併合解析 ¹³⁾における年齢別の有害事象の発現割合は表 72 のとおりであり、胃腸障害及び食欲減退の有害事象の発現割合は、65 歳未満の患者と比較して 65 歳以上の患者で高い傾向が認められたが、低血糖の発現割合には年齢別で大きな違いは認められなかった。

a) 重大な低血糖、症候性低血糖、無症候性低血糖、血糖値が確認できない症候性低血糖、相対的な血糖低下による低血糖症

表 72 3744 試験 (CVOT 試験) 及び第 III 相試験併合解析における年齢別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

衣 12 3144 武歌	(CVOI Miny)及US	第 III 相談映所百牌例におりる中断別の有音争家の光光状化(女主性牌例対象集団)			
	年齢	0 - 1 10 70	3744 試験(投与 104 週)		
		プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	
	65 歳未満	87.0 (733/843) [304.2]	87.6 (387/442) [314.2]	86.9 (358/412) [329.8]	
すべての有害事象	65 歳以上 75 歳未満	90.8 (579/638) [317.3]	90.2 (277/307) [352.5]	88.9 (288/324) [359.1]	
	75 歳以上	86.5 (141/163) [346.9]	91.9 (68/74) [391.6]	91.6 (76/83) [433.9]	
	65 歳未満	31.9 (269/843) [39.7]	44.1 (195/442) [79.1]	50.2 (207/412) [96.1]	
すべての副作用	65 歳以上 75 歳未満	33.9 (216/638) [45.1]	49.5 (152/307) [87.6]	53.7 (174/324) [116.7]	
	75 歳以上	40.5 (66/163) [59.2]	44.6 (33/74) [102.6]	61.4 (51/83) [143.8]	
	65 歳未満	32.5 (274/843) [37.4]	27.6 (122/442) [32.5]	28.4 (117/412) [29.6]	
重篤な有害事象	65 歳以上 75 歳未満	37.3 (238/638) [45.0]	36.5 (112/307) [47.7]	28.7 (93/324) [34.7]	
	75 歳以上	38.0 (62/163) [48.3]	40.5 (30/74) [58.5]	36.1 (30/83) [49.6]	
	65 歳未満	44.6 (376/843) [176.0]	45.0 (199/442) [165.4]	46.4 (191/412) [169.6]	
低血糖 6	65 歳以上 75 歳未満	46.1 (294/638) [230.7]	49.5 (152/307) [261.3]	53.4 (173/324) [273.6]	
	75 歳以上	45.4 (74/163) [168.9]	47.3 (35/74) [217.0]	47.0 (39/83) [242.1]	
	65 歳未満	32.3 (272/843) [39.4]	46.6 (206/442) [75.3]	49.5 (204/412) [84.1]	
胃腸障害	65 歳以上 75 歳未満	34.3 (219/638) [38.9]	53.4 (164/307) [84.2]	53.1 (172/324) [102.2]	
	75 歳以上	44.8 (73/163) [53.8]	60.8 (45/74) [107.6]	60.2 (50/83) [126.8]	
	65 歳未満	1.7 (14/843) [1.0]	8.8 (39/442) [5.2]	6.8 (28/412) [5.2]	
食欲減退	65 歳以上 75 歳未満	1.4 (9/638) [0.9]	11.1 (34/307) [7.0]	9.9 (32/324) [6.0]	
20,000	75 歳以上	3.1 (5/163) [1.8]	14.9 (11/74) [11.0]	19.3 (16/83) [13.0]	
		第 Ⅲ 相試験併合解析 ^{a)}			
	年齢	対照群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1.0 mg 群	
	65 歳未満	67.5 (840/1248) [276.1]	72.7 (758/1034) [367.1]	72.3 (997/1372) [361.6]	
すべての有害事象	65 歳以上 75 歳未満	73.1 (259/355) [307.7]	74.9 (222/294) [367.9]	73.8 (260/348) [395.4]	
7 (511 11 7 3)	75 歳以上	69.2 (37/54) [308.6]	76.5 (35/45) [440.9]	77.2 (44/57) [458.1]	
	65 歳未満	21.2 (272/1248) [58.3]	39.7 (411/1034) [124.4]	44.1 (609/1372) [160.2]	
すべての副作用	65 歳以上 75 歳未満	23.6 (88/355) [60.8]	40.2 (120/294) [138.2]	49.7 (175/348) [185.9]	
A C (A) HILLIAN	75 歳以上	22.5 (15/54) [60.7]	51.6 (23/45) [177.1]	45.6 (26/57) [177.4]	
	65 歳未満	4.8 (60/1248) [6.8]	6.3 (66/1034) [11.8]	6.6 (90/1372) [9.5]	
 重篤な有害事象	65 歳以上 75 歳未満	8.6 (31/355) [11.2]	7.1 (21/294) [10.6]	7.0 (24/348) [11.1]	
里馬は有古ず豕	75 歳以上	6.8 (4/54) [9.9]	11.6 (5/45) [28.0]	6.7 (4/57) [14.6]	
	65 歳未満	19.7 (248/1248) [58.4]		18.7 (259/1372) [62.0]	
 低血糖 ^り	65 歳以上 75 歳未満				
以 川相 9		(. , , ,	. (,	
	75 歳以上	20.7 (11/54) [130.4]	17.4 (8/45) [96.2]	28.0 (16/57) [81.6]	
	65 歳未満	20.7 (259/1248) [48.4]	40.0 (417/1034) [114.1]	40.5 (560/1372) [137.8] 46.7 (164/348) [163.3]	
胃腸障害	(6 井) □ □ □ 井 土 井				
胃腸障害	65 歳以上 75 歳未満	26.7 (95/355) [55.0]	45.6 (137/294) [120.7]		
胃腸障害 	75 歳以上	20.2 (12/54) [72.2]	56.4 (26/45) [150.7]	53.1 (31/57) [188.6]	
	75 歳以上 65 歳未満	20.2 (12/54) [72.2] 2.0 (25/1248) [2.6]	56.4 (26/45) [150.7] 5.9 (62/1034) [8.1]	53.1 (31/57) [188.6] 6.7 (94/1372) [8.1]	
食欲減退	75 歳以上	20.2 (12/54) [72.2]	56.4 (26/45) [150.7]	53.1 (31/57) [188.6]	

発現割合%(発現例数/解析対象例数) [単位時間あたりの発現件数(発現件数/100人・年)]

以上の臨床試験成績より、胃腸障害の有害事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数が、65 歳以上の高齢者で高くなる傾向が認められたが、低血糖などのその他の有害事象が高齢者で高くなる傾向は認められなかった。しかしながら、多くの高齢者では生理的機能が低下しているため、高齢者に対して本剤を投与する際には、患者の状態を注意深く観察し、慎重に使用する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。65歳以上の高齢者では胃腸障害等の有害事象の発現が65歳未満の患者よりも多い傾向が認められていること、75歳以上の患者数が限られていることから、添付文書において高齢者を慎重投与に設定し、注意喚起を行うことが適切である。また、製造販売後も引き続き高齢者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

a) 国内第 III 相試験(4091 及び 4092 試験)、国際共同第 III 相試験(3623、3626 及び 3627 試験)、海外第 III 相試験(3624、3625 試験)の計 7 試験の併合解析

b) 重大な低血糖、症候性低血糖、無症候性低血糖、血糖値が確認できない症候性低血糖、相対的な血糖低下による低血糖症

申請者は、以下のように説明している。本剤の使用実態下における安全性及び有効性に係る情報収集を目的とした長期使用に関する特定使用成績調査(観察期間3年、調査期間5年、解析対象例数3000例)の実施を予定しており、低血糖、甲状腺C細胞腫瘍、胆石症、急性膵炎等の発現状況を検討する。

機構は、以下のように考える。当該調査では、現時点で本剤との因果関係が明らかになっていない事象や、情報が不足していると考える患者集団における安全性情報を中心に情報収集する必要がある。その他、「7.R.3 安全性について」の項等で議論した各事象についても製造販売後に広く情報収集し、得られた情報・結果を踏まえて適宜注意喚起の要否等について検討する必要がある。なお、製造販売後の調査の詳細については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD5.3.5.1-2、CTD5.3.5.1-3、CTD5.3.5.1-4、CTD5.3.5.1-7、CTD5.3.5.1-8)に対してGCP実地調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCPに従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び治験依頼者に改善すべき事項として各々通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- ・ 原資料と症例報告書の不整合(有害事象の未記載)
- ・ 治験実施計画書からの逸脱(治験薬の用法・用量に係る規定の不遵守)

治験依頼者

・ 原資料と症例報告書の不整合に関し、モニタリングで適切に把握していなかった

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の2型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、週1回投与のGLP-1受容体作動薬であり、2型糖尿病における治療の選択肢を提供するものである。また機構は、低血糖、胃腸障害、膵炎、膵癌等の安全性に係る情報等ついては、製造販売後にさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えない と考える。

以上

審査報告(2)

平成 29 年 11 月 15 日

申請品目

[販売名] オゼンピック皮下注2mg

[一般名] セマグルチド(遺伝子組換え)

[申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

「申請年月日 平成29年2月28日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審查内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 国際共同治験の結果の解釈について

機構は、以下のように考えた。2 型糖尿病の診断基準、治療目標、治療方法には本邦と国際共同治験への参加各国で大きな違いはなく、国際共同第 III 相試験(3623、3626 及び 3627 試験)における内因性及び外因性民族的要因の違いについても、ベースラインの被験者背景において日本人集団と全集団との間で一部違いが認められたが、これらの違いが本剤の有効性及び安全性の評価に及ぼす影響は大きくないことを確認した。また、主要評価項目であるベースラインからの HbA1c 変化量については、全集団において本剤群の対照群に対する優越性や非劣性が認められていること、日本人集団と全集団との間に大きな違いがないことが確認されていること等から、両集団における有効性に明らかな乖離は認められず、一貫性が認められていると判断して差し支えない。また、日本人集団と全集団との間に臨床的に大きな問題となるような安全性上の違いはなく、日本人に特有の安全性上の懸念は認められていないと解釈して差し支えない。以上の検討結果から、国際共同第 III 相試験(3623、3626 及び 3627 試験)の全集団の成績を日本人 2 型糖尿病患者に対する本剤の有効性及び安全性の評価に用いることに大きな問題はないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 有効性について

機構は、以下のように考えた。国際共同第 III 相単独療法試験(3623 試験)において、主要評価項目であるベースラインから投与 30 週時までの HbA1c 変化量について、プラセボ群と本剤群との群間差 (調整済み平均値) とその 95%信頼区間は、本剤 0.5 mg 群では-1.43 [-1.71, -1.15] %、1.0 mg 群では-1.53 [-1.81, -1.25] %であり、本剤 0.5 mg 群及び 1.0 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証されている。また、国内第 III 相単独療法試験(4092 試験)において、ベースラインから投与 30 週時までの HbA1c 変化量について、シタグリプチン群との群間差(調整済み平均値)とその 95%信頼区間は、本

剤 0.5 mg 群では-1.13 [-1.32, -0.94] %、1.0 mg 群では-1.44 [-1.63, -1.24] %であり、国内第 III 相単独及び併用療法長期投与試験(4091 試験)の単独療法における長期投与時の有効性について、ベースラインから投与 56 週時までの HbA1c 変化量(調整済み平均値生標準誤差)は、本剤 0.5 mg 群で $-1.80\pm0.09\%$ 、1.0 mg 群で $-1.94\pm0.09\%$ と投与 56 週間にわたり効果の持続が確認されている。

併用療法の有効性については、国内第 III 相単独及び併用療法長期投与試験(4091 試験)、国際共同第 III 相併用療法長期投与試験(3626 試験)及び国際共同第 III 相インスリン併用試験(3627 試験)における結果から、各併用療法の有効性は確認されている。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 安全性について

機構は、以下のように考えた。単独療法及び各併用療法における有害事象の発現状況を踏まえると、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能である。また、併用された糖尿病治療薬の用量及び種類による安全性への影響についても特段の問題は認められていないと考えるが、併用された糖尿病治療薬の種類や用量による安全性への影響について検討例数が少なかったものがあること、また、日本人が参加した臨床試験において、基礎インスリン併用における長期投与時の安全性が検討されていないことを踏まえると、製造販売後には引き続き本剤投与時の安全性に関する情報収集に努める必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.4 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。OAD ガイドラインにおいて、当該ガイドラインに基づき、単独療法の臨床試験及び医療現場で併用が想定される既承認の経口血糖降下薬と治験薬の2剤併用療法の臨床試験を実施する等して治験薬の有用性が確認された場合、効能・効果の記載は「2型糖尿病」とすることが適当である旨が示されている。本剤は経口血糖降下薬ではないが、OAD ガイドラインに準じて臨床試験が実施され、単独療法及び併用療法の有効性が示され、安全性は許容可能と考えることから、本剤の効能・効果を「2型糖尿病」とすることに問題はない。なお、本剤と DPP-4 阻害薬は主な作用機序が類似しており、現時点では医療現場で併用が推奨される組合せとして想定されないことから、DPP-4 阻害薬との併用療法の臨床試験は実施されていないが、本剤の効能・効果を「2型糖尿病」とすることに問題はないと考える。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.5 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。本剤の用法・用量については、薬物動態、有効性及び安全性が検討された臨床試験成績から、週 1 回 0.5 mg を維持用量とし、1.0 mg まで増量可能とすることに大きな問題はない。また、用量漸増法については、胃腸障害の発現が減少する傾向が認められること等から、週 1 回 0.25 mg を開始用量とし、1.0 mg まで増量する場合においても 0.5 mg を 4 週間以上皮下投与とすることに大きな問題はない。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、用法・用量を以下のように整備するよう申請者に求め、適切な対応がなされたことを確認した。

「用法・用量】

通常、成人には、セマグルチド(遺伝子組換え)として週1回0.5 mgを維持用量とし、皮下注射する。 ただし、週 1 回 $0.25~\mathrm{mg}$ から開始し、4 週間投与した後、週 1 回 $0.5~\mathrm{mg}$ に増量する。なお、患者の状態 に応じて適宜増減するが、週1回0.5 mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、週1回1.0 mg まで増量することができる。

1.6 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議に おける専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表73 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 74 及び表 75 に示す追加の医薬 品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 73 医薬品リスク管理計画(案)における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	・甲状腺髄様癌 (甲状腺 C 細胞腫瘍) ・急性膵炎 ・膵癌 ・腸閉塞 ・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 ・糖尿病網膜症関連事象 ・胚・胎児毒性	・日本人における心血管系リスク への影響			
有効性に関する検討事項					
該当たし	_				

表 74 医薬品リスク管理計画 (案) における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

五	で世来的女工任霊化的場合という状子に自然で祝女		
追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動		
市販直後調査	・市販直後調査による情報提供		
特定使用成績調査			

表 75 特定使用成績調査計画の骨子(案)

目 的	2 型糖尿病患者における市販後の日常診療下での本剤の長期投与の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	2型糖尿病患者
観察期間	3年
予定症例数	3000 例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬・併用療法、安全性評価(有害事象(低血糖、甲状腺髄様癌(甲状腺 C 細胞腫瘍)、膵癌、糖尿病網膜症関連事象、心血管系リスク等)、臨床検査値等)、有効性評価(HbAIc等)

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・ 用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品である ことから、再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製 剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

「効能・効果」

2型糖尿病

[用法・用量]

通常、成人には、セマグルチド(遺伝子組換え)として、週1回 $0.5 \,\mathrm{mg}$ を維持用量として、皮下注射する。ただし、週1回 $0.25 \,\mathrm{mg}$ から開始し、4週間投与した後、週1回 $0.5 \,\mathrm{mg}$ に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週1回 $0.5 \,\mathrm{mg}$ を4週間以上投与した後でも効果不十分な場合には、週1回 $1.0 \,\mathrm{mg}$ にまで増量することができる。

(申請時より取消線部削除、下線部追加)

[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。

以上

[略語等一覧]

略語 A/G 比 AgRP	英語 Albumin/globulin ratio	日本語
		アルブミン/グロブリン比
1 0 2 1 1	Agouti related neuropeptide	アグーチ関連ペプチド
	I I I I I I I I I I I I I I I I I I I	
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ARC	Arcuatenucleus	弓状核
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェ
	risparate animotransferase	ラーゼ
AUC	Area under the drug plasma	^ 血漿中濃度-時間曲線下面積
	concentration-time curve	
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BG	Biguanide	メトホルミン塩酸塩
ВНК	Baby hamster kidney	仔ハムスター腎
BHT	Butyl Hydroxy Toluene	ブチルヒドロキシトルエン
BMI	Body mass index	体格指数
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシンーリン酸
CART	Cocaine- and amphetamine-regulated Transcript	コカイン・アンフェタミン調節転写産物
Ccr	Creatinine clearance	
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CQA	Critical quality attributes	重要品質特性
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
EC ₅₀	Effective concentration resulting in 50%	50%有効濃度
ED ₅₀	50 % effective dose	50%有効量
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EPC	- (該当なし)	生産株の細胞齢の上限細胞
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
НСР	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HDL	High density lipoprotein	高比重リポタンパク
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol	高比重リポタンパクコレステロール
HEK 細胞	Human embryonic kidney cell	ヒト胎児腎臓細胞
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャ ネル遺伝子
HLT	High Level Term	高位語
HMWP	High-molecular-weight protein	高分子タンパク質
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度

ICH-E5 ガイドライ	_ ((「外国臨床データを受け入れる際に考
ICH-E3	(成当なし)	慮すべき民族的要因について (平成10
ICH Q5B ガイドラ	(章な 火 ナ> 1)	年8月11日付け医薬審第672号) 「組換え DNA 技術を応用したタンパク
	一 (該ヨなし)	
イン		質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構
		成体の分析について」(平成10年1月6
	(34a)(c).) \	日付け医薬審第3号)
ICH Q5D ガイドラ	- (該当なし)	「『生物薬品(バイオテクノロジー応用
イン		医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細
		胞基剤の由来、調製及び特性解析』につ
		いて」(平成12年7月14日付け医薬審
		第 873 号)
INR	International normalized ratio	国際標準比
LCM	Laser capture microdissection	レーザーキャプチャーマイクロダイセ
		クション
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass	高速液体クロマトグラフィー/タンデム
	spectrometry	質量分析
LDL	Low density lipoprotein	低比重リポタンパク質
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol	低比重リポタンパクコレステロール
LEC	- (該当なし)	実生産における継代数を超えて培養さ
		れた細胞
LOCF	Last observation carried forward	- (該当なし)
LOCI	Luminescent oxygen channelling	蛍光酸素チャンネリング免疫測定
	Immunoassay	
LSC	Liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events	心血管事象に起因する死亡、非致死性心
		筋梗塞、非致死性脳卒中
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical dictionary for regulatory	ICH 国際医薬用語集
	Activities	
MMRM	Mixed-effects model repeated measures	反復測定混合効果モデル
NGSP	National glycohemoglobin	国際標準値
	standardization program	
NPH	Neutral Protamine Hagedorn	中間型インスリン
NPY	Neuropeptide Y	ニューロペプチドY
OAD ガイドライン	- (該当なし)	『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関
		するガイドライン」について』(平成22
		年7月9日付け薬食審査発0709第1号)
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペ
		プチド
PDE	Permitted daily exposure	1 日に許容される限度値(1 日曝露許容
		量)
POMC	Pro-opiomelanocortin	プロオピオメラノコルチン
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred terms	基本語
PVN	Paraventricular hypothalamic nucleus	室傍核
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
- 5r	- 5-Jeoprotein	1 /VI / Y / '/

QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QTcI	Individual heart-rate corrected QT	個別の被験者データを用いた心拍数補
-	interval	正法により補正した QT 間隔
RIA	Radioimmunoassay	放射免疫測定
-HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
S.cerevisiae	Saccharomyces cerevisiae	
-HPLC	-high pressure liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
SGLT	Sodium glucose co-transpoter	ナトリウム・グルコース共輸送担体
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SU	Sulfonylurea	スルホニルウレア剤
TG	Triglyceride	トリグリセリド
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
t_{max}	Time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
TZD	Thiazolidinedione	チアゾリジン系薬剤
VLDL	Very low density lipoprotein	超低密度リポタンパク質
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
α-GI	Alpha-glucosidase inhibitor	α-グルコシダーゼ阻害薬
γ-GTP	Gamma-glutamyl-transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
遺伝子組換え原薬	- (該当なし)	セマグルチド前駆体を遺伝子組換え技 術を用いて製造した原薬
遺伝子組換え製剤	- (該当なし)	セマグルチド(遺伝子組換え)製剤(= 本剤)
遺伝子組換え法	- (該当なし)	遺伝子組換え技術を用いた培養法
インスリン グラルギン	- (該当なし)	インスリン グラルギン (遺伝子組換え)
インスリン デグ ルデク	- (該当なし)	インスリン デグルデク (遺伝子組換え)
インスリン デテミル	- (該当なし)	インスリン デテミル (遺伝子組換え)
	- (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
グリニド	Rapid-acting insulin secretagogues	速効型インスリン分泌促進薬
原薬	- (該当なし)	セマグルチド前駆体を
	(10)	法を用いて製造した原薬
製剤	- (該当なし)	セマグルチド前駆体を
		■法を用いて製造した原薬を使用した 製剤
法	- (該当なし)	法
シタグリプチン	- (該当なし)	シタグリプチンリン酸塩水和物

デュラグルチド	- (該当なし)	デュラグルチド (遺伝子組換え)
副作用	- (該当なし)	治験薬との因果関係が否定できない有
		害事象
本剤	- (該当なし)	オゼンピック皮下注 2 mg
本薬	- (該当なし)	セマグルチド
リラグルチド	- (該当なし)	リラグルチド(遺伝子組換え)
1 mg/mL 製剤	- (該当なし)	セマグルチド(遺伝子組換え)製
		剤(1 mg/mL)
3 mg/mL 製剤	- (該当なし)	セマグルチド(遺伝子組換え)製
		剤 (3 mg/mL)
10 mg/mL 製剤	- (該当なし)	セマグルチド(遺伝子組換え)製
		剤(10 mg/mL)