

審議結果報告書

平成 22 年 9 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] バイエッタ皮下注 5 μ g ペン 300、同皮下注 10 μ g ペン 600、同皮下注 10 μ g ペン 300

[一 般 名] エキセナチド

[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社

[申請年月日] 平成 21 年 8 月 12 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 8 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。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

分子式： C₁₈₄H₂₈₂N₅₀O₆₀S

分子量： 4186.57

化学名：

(日 本 名) L-ヒスチジルグリシル-L-グルタミルグリシル-L-トレオニル-L-フェニルアラニル-L-トレオニル-L-セリル-L-アスパルチル-L-ロイシル-L-セリル-L-リシル-L-グルタミニル-L-メチオニル-L-グルタミル-L-グルタミル-L-グルタミル-L-アラニル-L-バリル-L-アルギニル-L-ロイシル-L-フェニルアラニル-L-イソロイシル-L-グルタミル-L-トリプトファンル-L-ロイシル-L-リシル-L-アスパラギンルグリシルグリシル-L-プロリル-L-セリル-L-セリルグリシル-L-アラニル-L-プロリル-L-プロリル-L-プロリル-L-セリンアミド

(英 名) L-histidylglycyl-L-glutamylglycyl-L-threonyl-L-phenylalanyl-L-threonyl-L-seryl-L-aspartyl-L-leucyl-L-seryl-L-lysyl-L-glutamyl-L-methionyl-L-glutamyl-L-glutamyl-L-glutamyl-L-alanyl-L-valyl-L-arginyl-L-leucyl-L-phenylalanyl-L-isoleucyl-L-glutamyl-L-tryptophanyl-L-leucyl-L-lysyl-L-asparaginyglycylglycyl-L-prolyl-L-seryl-L-serylglycyl-L-alanyl-L-prolyl-L-prolyl-L-prolyl-L-serinamide

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 22 年 8 月 9 日

[販 売 名] バイエッタ皮下注 5 μg ペン 300、同注 10 μg ペン 600、同注 10 μg ペン 300
(バイエッタ注 5 μg ペン 1.2 mL、同注 10 μg ペン 2.4 mL、同注 10 μg ペン 1.2 mL から変更)

[一 般 名] エキセナチド

[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社

[申請年月日] 平成 21 年 8 月 12 日

[審査結果]

提出された資料から、本剤の 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。なお、低血糖症、膵炎、消化器症状、心血管系リスク、並びに腎機能障害、肝機能障害又は胃腸障害を有する患者及び高齢者における安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 2型糖尿病

ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤（ビッグアニド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用を含む）を使用しても十分な効果が得られない場合に限る。

[用法・用量] 通常、成人には、エキセナチドとして、1 回 5 μg を 1 日 2 回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から 1 ヶ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて 1 回 10 μg 、1 日 2 回投与に増量できる。

審査報告 (1)

平成 22 年 6 月 25 日

I. 申請品目

[販 売 名]	バイエッタ注 5 µg ペン 1.2 mL、同注 10 µg ペン 2.4 mL、同注 10 µg ペン 1.2 mL
[一 般 名]	エキセナチド
[申 請 者]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 8 月 12 日
[剤形・含量]	1 キット (1.2 mL、2.4 mL 又は 1.2 mL) 中にエキセナチドを 300 µg、600 µg 又は 300 µg 含有する注射剤
[申請時効能・効果]	2 型糖尿病 {ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤 (他の経口血糖降下薬との併用を含む) を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る。}
[申請時用法・用量]	通常、成人にはエキセナチドとして 1 回 5 µg を 1 日 2 回食前に皮下注射することにより開始する。投与 1 ヶ月を目安として、臨床症状に基づき、1 回 10 µg を 1 日 2 回投与に増量できる。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

バイエッタ注 5 µg ペン 1.2 mL 他は、イーライリリー・アンド・カンパニー及びアミリン・ファーマシューティカルズ社により開発された薬剤であり、化学合成 (ペプチド固相合成法) により製造されたグルカゴン様ペプチド-1 (Glucagon Like Peptide-1、以下、「GLP-1」) 受容体アゴニストであるエキセナチド (以下、「本薬」) を有効成分として含有する注射剤 (以下、「本剤」) である。本薬は、トカゲの一種 (*Heloderma suspectum*) の唾液から単離された 39 個のアミノ酸から構成されるペプチド Exendin-4 と同じアミノ酸配列を有する化合物で、GLP-1 の主成分である GLP-1 (7-36) amide の対応部分のアミノ酸配列において 53 %の相同性を示しており、GLP-1 受容体に結合する。GLP-1 は内因性の哺乳類インクレチンホルモン的一种で、食事摂取によって消化管から血液中に分泌され、GLP-1 受容体に結合することで血糖値の上昇に応じてインスリンの分泌を促進することが知られている (Harada N, *Nihon Rinsho*, 2010; 68: 931-942)。しかしながら、GLP-1 はジペプチジルペプチダーゼ 4 (Dipeptidyl peptidase-4、以下、「DPP-4」) による分解を受けるため血中半減期は非常に短く (静脈内投与後で 1.5 分未満)、治療薬には適さないと考えられている。一方、本剤は N 端から 2 番目のアミノ酸が GLP-1 と異なり、このことに

、その他の個々の類縁物質について規格が設定されている（表1）。また、規格には設定されていないが、、オリゴマー及びエンドトキシンについても検討されている。

表1 規格が設定されている類縁物質及びその生成経路

試験項目	規格項目	生成経路	規格が設定されている原薬
類縁物質 A* 類縁物質 B* 類縁物質 1 類縁物質 D* 類縁物質 E*	類縁物質の合計量	—	
	類縁物質 C*		
	その他の個々の類縁物質	—	
類縁物質 F* 類縁物質 G* 類縁物質 H* 類縁物質 I* 類縁物質 2 類縁物質 J* 類縁物質 K* 類縁物質 L*	類縁物質の合計量	—	
	その他の個々の類縁物質	—	

標準物質は、又は、性状、確認試験、純度試験、水分及び含量が設定され、遮光下℃で保存される。また、を標準物質が設定され、及びが規格として設定され、℃で保存する場合、使用期限はヵ月とされている。

原薬の安定性試験として、ガラス瓶に入れ、又はに入れした検体（スケール、Bachem 社製 3 ロット及び Mallinckrodt 社製 3 ロット）について、長期保存試験（-20℃±5℃、48 ヲ月）、加速試験（5℃±3℃、12 ヲ月）及び苛酷試験（温度及び湿度（25℃±2℃/60%RH、6 ヲ月））が実施された。また、ペトリ皿に入れた検体（スケール、Bachem 社製 1 ロット及び Mallinckrodt 社製 1 ロット）について、苛酷試験（光（白色光及び近紫外光、積算照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m² 以上））が実施された。これらの試験では、性状、類縁物質 1（RP-HPLC）、類縁物質 2（SCX-HPLC）、水分が測定項目とされ、長期保存試験、加速試験、苛酷試験（温度及び湿度）では、含量も試験項目とされた。その結果、長期保存試験では、いずれの項目においてもほ

*新薬承認情報提供時に置き換え

とんど変化は認められなかった。加速試験では、██████社製のロットの██カ月時と██カ月時において、類縁物質の合計量及び██████(類縁物質 1) が規格値を逸脱し、水分は規格値内ではあるが増加が認められた。一方、██████社製のロットにおいては、類縁物質の合計量及び水分はいずれも規格値内であり、増加は認められなかった。その他の項目についても変化は認められなかった。苛酷試験(温度及び湿度)では、██████社製のロットの██、██及び██カ月時において、類縁物質の合計量及び██████(類縁物質 1) が規格値を逸脱し、██カ月時において、その他の個々の類縁物質(類縁物質 1) 及び類縁物質の合計量(類縁物質 2) が規格値を逸脱した。水分は規格値内ではあるが増加が認められた。一方、██████社製のロットにおいては、類縁物質の合計量(類縁物質 1) 及び水分の増加が認められたものの、いずれも規格値内であった。その他の項目について変化は認められなかった。苛酷試験(光)では、Bachem 社製及びMallinckrodt 社製のロットとも光による顕著な分解が認められた。以上の結果から、原薬のリテスト期間は、ガラス瓶に入れ、さらに気密容器に入れて-20℃±5℃で遮光保存する場合、48 カ月と設定された。

(2) 製剤

製剤は、本薬(250 µg/mL)を1.2 mL又は2.4 mL含有する無色澄明な水性注射液である。有効成分の他、緩衝剤(酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸)、等張化剤(D-マンニトール)、保存剤(*m*-クレゾール)及び溶剤(注射用水)を含有する。「バイエッタ注5 µg ペン1.2 mL」及び「バイエッタ注10 µg ペン1.2 mL」の一次包装は、容量██ mLの無色ガラスカートリッジであり、専用の医薬品ペン型注入器(エキセナチド用注入器 5A、エキセナチド用注入器 10B)と組み合わせてキット製剤として用いることを意図して設計されている。「バイエッタ注10 µg ペン2.4 mL」の一次包装は、容量██ mLの無色ガラスカートリッジであり、専用の医薬品ペン型注入器(エキセナチド用注入器 10A)と組み合わせてキット製剤として用いることを意図して設計されている。エキセナチド用注入器の性能は、医療用ペン型注入器の日本工業規格であるJIS T 3226-1(国際規格ISO 11608-1)及び認証基準に適合することが確認され、本邦で認証済み(認証番号 エキセナチド用注入器 5A:221ADBZX00099000、エキセナチド用注入器 10A:221ADBZX00100000、エキセナチド用注入器 10B:221ADBZX00101000)である。

製剤の製造工程は、██████(第一工程)、██████(第二工程)、無菌ろ過工程(第三工程)、██████(第四工程)、██████(第五工程)、保管工程(第六工程)、██████(第七工程)、表示工程(第八工程)、保管工程(第九工程)及び包装・試験・保管工程(第十工程)からなり、██ L又は██ Lのロットサイズにて製造される。第██工程及び第██工程が重要工程とされ、第██工程において、フィルターの完全性、第██工程において、██████及び██████が管理される。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験(SCX-HPLC)、純度試験(SCX-HPLC)

*新薬承認情報提供時に置き換え

(類縁物質の合計量、**類縁物質 M*** ²、**類縁物質 N*** ³、その他の個々の類縁物質 (**類縁物質 F*** を除く)、オリゴマー)、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、pH、*m*-クレゾール、エンドトキシン試験、無菌試験及び含量が設定されている。また、審査の過程において、生物活性も規格及び試験方法として設定された(「<審査の概略>(2)生物活性について」の項を参照)。浸透圧、注射剤の採取容量試験は検討されたが、規格として設定されていない。なお、純度試験(類縁物質(**類縁物質 M***、**類縁物質 N***、その他の個々の類縁物質(**類縁物質 F*** を除く)、オリゴマー))の規格値については、審査の過程において、における承認後のコミットメント対応として実施したロットの出荷試験結果、及び少なくともロットの安定性試験結果を基に規格値が見直された。

製剤の貯法及び有効期間に係る安定性試験として、スケールで製造した1.2 mLカートリッジ及び2.4 mLカートリッジのそれぞれ3ロットについて、長期保存試験(5°C±3°C、36ヵ月)及び加速試験(25°C±5°C、6ヵ月)が実施され、性状、含量、純度試験(SCX-HPLC)(類縁物質の合計量、**類縁物質 M*** ²、**類縁物質 N*** ³、その他の個々の類縁物質(**類縁物質 F*** を除く)、オリゴマー)、pH、*m*-クレゾール、不溶性微粒子試験、エンドトキシン試験、無菌試験、保存効力、生物活性が試験項目とされた。また、1.2 mLカートリッジ及び2.4 mLカートリッジのそれぞれスケール1ロットについて光安定性試験(白色光及び近紫外光、積算照度120万lux・h以上及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m²以上)が実施され、性状、含量、純度試験(RP-HPLC、SCX-HPLC)、*m*-クレゾール、pH、不溶性微粒子試験、及び生物活性が試験項目とされた。その結果、長期保存試験及び加速試験においては、純度試験において各種類縁物質及び合計量に増加傾向が認められ、長期保存試験では規格値内であったものの、加速試験のヵ月時においては、類縁物質の合計量及びが規格値を逸脱した。その他の項目において、ほとんど変化は認められなかった。光安定性試験においては、照射による原薬の顕著な分解が認められた。

ペン型注入器組立て工程が及ぼす本剤の品質及び安定性への影響に係る安定性試験として、1.2 mLカートリッジ及び2.4 mLカートリッジのそれぞれスケール1ロットについて、作業環境のワーストケースを模した状況に時間(時間、°C時間)曝露し、その後ペン型注入器に組み込み、°C±°Cでヵ月又は°Cでヵ月保存による試験が実施され、性状、含量、純度試験(RP-HPLC、SCX-HPLC)、*m*-クレゾール、pH、不溶性微粒子試験、及び生物活性が試験項目とされた。その結果は、長期保存試験結果及び加速試験結果とよく一致しており、ペン型注入器組立て工程が及ぼす本剤の品質及び安定性への影響は認められなかった。

使用時の安定性に係る試験として、1.2 mLカートリッジ(°C±°Cで約ヵ月)及び2.4 mLカートリッジ(°C±°Cで約ヵ月)のそれぞれスケール1ロットをペン型注入器

2

3

*新薬承認情報提供時に置き換え

に組み込んだ検体について、 $\blacksquare^{\circ}\text{C}$ で \blacksquare 時間 \blacksquare 、 $\blacksquare^{\circ}\text{C}\pm\blacksquare^{\circ}\text{C}$ \blacksquare 1日2回32日間反復する試験が実施され、性状、含量、純度試験（RP-HPLC、SCX-HPLC）、pH、*m*-クレゾール、不溶性微粒子試験及び保存効力が試験項目とされた。その結果、いずれの項目においても明確な変化は認められなかった。また、1.2 mLカートリッジ及び2.4 mLカートリッジのそれぞれ \blacksquare スケール1ロット（ $\blacksquare^{\circ}\text{C}\pm\blacksquare^{\circ}\text{C}$ で約 \blacksquare ヵ月保存）をペン型注入器に組み込んだ検体について、 $\blacksquare^{\circ}\text{C}/\blacksquare\%RH$ 又は $\blacksquare^{\circ}\text{C}/\blacksquare\%RH$ で \blacksquare 時間 \blacksquare 、 $\blacksquare^{\circ}\text{C}$ で \blacksquare 時間 \blacksquare 、1日2回針刺しする操作を32日間反復する安定性試験が実施され、性状、色調、溶状、含量、純度試験（類縁物質の合計量、 \blacksquare 、 \blacksquare 、類縁物質 M*、類縁物質 N*、その他個々の類縁物質、オリゴマー）*m*-クレゾール及び不溶性微粒子試験が試験項目とされた。その結果、規格値内ではあったものの、類縁物質の合計量、 \blacksquare 、 \blacksquare 、類縁物質 M*、類縁物質 N*、その他の個々の類縁物質、オリゴマーは増加傾向が認められ、含量は低下傾向が認められた。

以上の試験成績より、本剤の有効期間は2~8°Cで遮光保存する場合、36ヵ月とされ、使用開始後の使用期間として30日間を含むとされた。

<審査の概略>

(1) 製造所の違いによる原薬の品質への影響及びそれら原薬を用いた製剤への影響について

申請者は、以下のように説明している。Bachem社製の原薬とMallinckrodt社製の原薬を比較検討した。性状、確認試験（アミノ酸分析、質量分析、ペプチドマップ）、純度試験（ \blacksquare 、類縁物質（RP-HPLC、合計及び個々）、類縁物質（SCX-HPLC、合計及び個々）、残留溶媒）、水分、 \blacksquare 及び含量（たん白質量法）について、いずれの原薬もその時点における規格に適合し同等と判断した。確認試験については、質量スペクトル、ペプチドマップ、N-末端アミノ酸解析により、いずれの原薬もエキセナチドと一致することを確認した。不純物の特性について比較したところ、水分、 \blacksquare 及び残留溶媒に大きな相違はないものの、 \blacksquare が認められた（表2）。安定性試験について、原薬は $-20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ において安定であり、類縁物質の増加は認められず、それぞれの原薬を用いて製造された製剤の安定性においても相違はなかった。

表2 原薬の類縁物質

類縁物質の種類	Bachem社製	Mallinckrodt社製
類縁物質 K*	\blacksquare	\blacksquare
アミノ酸の付加体 類縁物質 F*	\blacksquare	\blacksquare
類縁物質 A*	\blacksquare	\blacksquare
類縁物質 D*	\blacksquare	\blacksquare
アミノ酸欠損体 類縁物質 H*	\blacksquare	\blacksquare
類縁物質 O*	\blacksquare	\blacksquare
類縁物質 P*	\blacksquare	\blacksquare
類縁物質 Q*	\blacksquare	\blacksquare
類縁物質 R*	\blacksquare	\blacksquare
アミノ酸の修飾体 類縁物質 S*	\blacksquare	\blacksquare
類縁物質 T*	\blacksquare	\blacksquare
類縁物質 U*	\blacksquare	\blacksquare

*新薬承認情報提供時に置き換え

表2 原薬の類縁物質（続き）

類縁物質の種類	Bachem 社製	Mallinckrodt 社製
類縁物質 V*	■	■
類縁物質 W*	■	■
切断型ペプチド	■	■
類縁物質 X*	■	■
類縁物質 L*	■	■
異性体	■	■
類縁物質 G*	■	■
類縁物質 Y*	■	■
オリゴマー	■	■
類縁物質 Z*	■	■

○：検出、－：未検出

高次構造について、円偏光二色性スペクトル、核磁気共鳴スペクトル、蛍光分光分析、
 を検討した結果、両社において製造された原薬は同様な結果を示した。

生物活性について、両社で製造された原薬を用いて製造された製剤は標準物質と比較し、
 同等の生物活性を有した。

安全性について、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用
 いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウスを用いた 28 日間 1 日 2 回皮下投与毒性試験を両社で
 製造された原薬につき実施した結果、毒性所見に相違は認められていない（「3.非臨床に關す
 る資料 (iii) 毒性試験成績の概要 (7) その他の毒性試験」の項を参照）。

以上の結果から、Bachem 社及び Mallinckrodt 社で製造された原薬は、化学的性質、物理的
 性質及び生物学的性質において同等であると判断した。

機構は、製造所により類縁物質が異なることによる原薬及び製剤の有効性及び安全性に与
 える影響は、ロット分析、構造解析、安定性、生物活性及び安全性プロファイルが同等であ
 ること等から特段の問題はないと判断し、申請者の説明を了承した。

(2) 生物活性について

機構は、製剤の規格及び試験方法において、
 、並
 びに から、本邦でも設定するよう
 求めた。

申請者は、製剤の規格及び試験方法として生物活性を設定する旨を回答した。

機構は、回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、*in vitro* において GLP-1 受容体結合作用が検討され、*in vivo* に
 おいて正常動物、2 型糖尿病モデル動物及び肥満モデル動物を用いて効力及び作用機序が検討
 された。安全性薬理コアバッテリー試験については、試験実施当時に ICH S7A の施行下にな
 かった中枢神経系に関する試験を除き、GLP に従って実施された。なお、副次的薬理試験及び

*新薬承認情報提供時に置き換え

薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は実施されなかった。以下、薬理試験の項において GLP-1 (7-36) amide を GLP-1 と略す。

(1) 効力を裏付ける試験

1) GLP-1 受容体アゴニスト作用

① GLP-1 受容体結合作用 (4.2.1.1.10)

ラット膵β細胞株 (RINm5f) 由来の細胞膜を用いて、 $[^{125}\text{I}]$ GLP-1 (7-36) amide に対する本薬及び GLP-1 の結合阻害作用が検討された。その結果、本薬及び GLP-1 は濃度依存的な結合阻害作用を示し、 IC_{50} 値 (平均値±標準誤差) は 0.59 ± 0.10 及び 0.14 ± 0.02 nmol/L であった。結合阻害定数 (K_i 値) はそれぞれ、 0.49 及び 0.12 nmol/L と算出された。

② cAMP 産生作用 (4.2.1.1.9)

ラット膵β細胞株 (RINm5f) 由来の細胞膜を用いて、本薬及び GLP-1 の活性が cAMP 産生量を指標として検討された。その結果、本薬及び GLP-1 による濃度依存的な cAMP 産生が認められ、 EC_{50} 値 (平均値±標準誤差) は 0.31 ± 0.05 及び 0.23 ± 0.06 nmol/L であった。

2) グルコース依存性血糖低下作用

① 糖尿病モデルマウスへの単回投与時の血糖低下作用 (4.2.1.1.1)

雄性 db/db マウス (8~12 週齢、各群 12~27 例) に本薬 (0.001、0.01、0.1、1 及び 10 μg)、GLP-1 (0.1、1、10、100 及び 1000 μg) 又は溶媒として生理食塩液 (66 例) が皮下投与された。同様に、雄性 ob/ob マウス (8~12 週齢、各群 4~14 例) に本薬、GLP-1 又は生理食塩液 (62 例) が投与された。その結果、本薬及び GLP-1 投与 1 時間後の血漿中グルコース濃度は、両モデルマウスにおいて用量依存的に低下した。本薬及び GLP-1 による血糖低下作用の ED_{50} 値 (平均値±標準誤差) は、db/db マウスでは $0.003 \mu\text{g}\pm 0.19$ log units 及び $2.5 \mu\text{g}\pm 0.28$ log units、ob/ob マウスでは $0.009 \mu\text{g}\pm 0.06$ log units 及び $83 \mu\text{g}\pm 0.33$ log units であり、本薬は GLP-1 と比較して強い血糖低下作用を示した。また、db/db マウス及び ob/ob マウス (それぞれ 34 例及び 9 例) に本薬 1 μg が同様に投与された結果、投与前の血漿中グルコース濃度と投与 1 時間後の変化量に相関が認められた。

② 前糖尿病ラットへの反復投与時の血糖低下作用 (4.2.1.1.8)

雄性 Zucker diabetic fatty (以下、「ZDF」) ラット (8 週齢、各群 6~7 例) に本薬 1 μg が 1 日 1 回 (1 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、以下、「QD」) 又は 2 回 (2 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、以下、「BID」)、8 週間皮下投与された。その結果、投与前から投与 8 週間後の $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 増加 (平均値±標準誤差) は、QD 群及び BID 群において 2.7 ± 0.54 及び 1.0 ± 0.32 % であり、対照 (生理食塩液) 群の 6.2 ± 0.46 % と比較し、有意に抑制された。また、空腹時血糖値 (平均値±標準誤差) はそれぞれ投与前値の 174.5 ± 34.5 、 72.4 ± 8.5 及び 278.8 ± 10.5 % であった。

3) グルコース応答性インスリン分泌作用 (4.2.1.1.13)

雄性ラットから摘出された膵島細胞を用いて、グルコース存在下における本薬 (20

nmol/L) 又は GLP-1 (20 nmol/L) によるインスリン分泌作用が検討された。グルコース濃度を 3 から 7.5 mmol/L に上昇させたときの本薬及び GLP-1 によるインスリン分泌 (平均値 ± 標準誤差) は、グルコース濃度上昇前の 13.5 ± 2.8 及び 12.7 ± 3.9 倍であり、グルコース単独の場合の 6.4 ± 1.5 倍と比較して有意な増加が認められた。

4) グルカゴン分泌抑制作用 (4.2.1.1.7)

一晚絶食させた麻酔下の雄性 ZDF ラット (14 週齢、各群 7 例) に高血糖クランプが実施され、グルカゴン分泌に対する本薬の作用が検討された。クランプ開始 60 分後、本薬 (0.21 µg) が 2.1 µg/mL/h で 90 分間静脈内持続投与された。なお、クランプ中の血漿中グルコース濃度は 34 mmol/L (612 mg/dL) に維持された。本薬群及び対照 (生理食塩液) 群のグルカゴン濃度 (平均値 ± 標準誤差) は、投与前 252 ± 32 及び 306 ± 30 pmol/L、投与 15 分後 163 ± 21 及び 282 ± 27 pmol/L、90 分後 165 ± 18 及び 298 ± 26 pmol/L であり、本薬群では対照群と比較して有意な低下が持続した。一方、両群においてインスリン濃度の変化は認められなかった。

5) 胃内容物排出遅延作用 (4.2.1.1.4)

一晚絶食させた覚醒雄性ラットに、本薬 (0.01、0.03、0.1、0.3、1、10 及び 100 µg、各群 3~6 例)、GLP-1 (0.01、0.1、0.3、1、3、10、100 µg、各群 4~10 例) 又は溶媒として生理食塩液 (16 例) が皮下投与され、5 分後に 0.05 % フェノールレッドで標識したメチルセルロースゲル 1.5 mL が経口投与された。その 20 分後に胃が摘出され、胃内容物の 560 nm における吸光度から胃内容物排出遅延作用について検討された。その結果、本薬及び GLP-1 は用量依存的な胃内容物排出遅延作用を示し、ED₅₀ 値 (平均値 ± 標準誤差) はそれぞれ 0.18 µg ± 0.31 log units 及び 6.26 µg ± 0.20 log units であった。

6) 摂餌量に対する作用

① マウスの摂餌量に対する作用 (4.2.1.1.2)

16 時間絶食させた雄性マウス (各群 4 例) に本薬 (0.1、1、10 及び 100 µg/kg) が腹腔内投与され、直後に給餌された。その結果、本薬 100 µg/kg 群の摂餌量は対照 (生理食塩液) 群と比較して本薬投与 30 分及び 6 時間後において 73 及び 83 % 減少し、有意な抑制が認められた。ED₅₀ 値 (平均値 ± 標準誤差) はそれぞれ 0.6 ± 0.07 及び 0.5 µg/kg ± 0.07 log units であった。

② ZDF ラットの摂餌量に対する作用 (4.2.1.1.5)

雄性 ZDF ラット (14 週齢、各群 5~10 例) に本薬 (0.1、1、10 及び 100 µg) 又は対照として生理食塩液が 1 日 1 回 2 週間、その後、1 日 2 回 4 週間の計 6 週間腹腔内投与され、1 日あたりの摂餌量が測定された。その結果、本薬は用量依存的に ZDF ラットの摂餌量を減少させ、その ED₅₀ 値は 0.14 µg ± 0.04 log units であった。

③ 最後野損傷ラットの摂餌量に対する作用 (4.2.1.1.3)

最後野損傷 (APX) 雄性ラット (各群 6 例) 及び偽手術を施した SHAM ラットに、本薬 (0.1、1、3、10 及び 100 µg/kg) 又は対照として生理食塩液が、5 日間の休薬期間においてクロスオーバーで皮下投与され、投与後 12 時間の摂餌量が測定された。その結果、APX ラット及び SHAM ラットの摂餌量は用量依存的に減少し、ED₅₀ 値はそれぞれ 2.0±0.13 及び 11.4 µg/kg±0.11 log units であった。本薬投与による摂餌量減少作用は APX ラット及び SHAM ラットで同程度であった。

7) 体重に対する作用

① 食餌誘発性肥満モデルラットの体重に対する作用 (4.2.1.1.11)

高脂肪食を 4 週間負荷された雄性ラット (各群 6 例) に、皮下浸透圧ポンプを用いて本薬 (3、10 及び 30 µg/kg/日) が 4 週間持続投与され、1 週毎に体重が測定された。その結果、対照 (50 % dimethyl sulfoxide 溶液) 群と比較し本薬による用量依存的な体重減少が認められた。対照群と比較し本薬群における体重減少 (%) は投与 1 週間後で最大であり、投与 4 週間後においても本薬 10 µg/kg/日以上以上の投与量で対照群と比較して有意な体重の減少が認められた。また、投与 4 週間後における本薬群 (3、10 及び 30 µg/kg/日) の血漿中本薬濃度 (平均値±標準誤差) はそれぞれ 3.8±1.9、22.0±6.0 及び 65.9±16.1 pmol/L を示し、体重変化の EC₅₀ 値は 14.3 pmol/L±0.004 log units であった。

② ラット体重に対する摂餌量の影響 (4.2.1.1.6)

雄性 Zucker fatty (fa/fa) ラット (9 週齢、各群 10~11 例) に本薬 (1 回 3 µg/kg) が 1 日 2 回 (6 µg/kg/日) 6 週間皮下投与された。その結果、投与終了時の 1 日あたりの摂餌量 (平均値±標準誤差) は、本薬群、Pair Fed (制限給餌) 群及び対照 (生理食塩液) 群において 27.8±0.3、27.7±0.3 及び 31.9±0.7 g であり、本薬群では対照群と比較して有意に減少した。また、投与終了時の体重 (平均値±標準誤差) はそれぞれ 519±15、530±11 及び 593±8 g であり、本薬群及び Pair Fed 群では対照群と比較して有意に減少した。

8) インスリン抵抗性改善作用 (4.2.1.1.6)

本作用は「7) 体重に対する作用 ②ラット体重に対する摂餌量の影響」と同一の試験において検討された。6 週間投与された各群 8~9 例に対し、最終投与 24 時間後に実施された 180 分間の正常血糖高インスリンクランプ法により、本薬のインスリン抵抗性に対する作用が検討された。遺伝子組換えヒトインスリン 30 U/kg の投与 30 分後からインスリンの持続投与 (100 mU/kg/min、2.4 U/mL) により正常血糖 (105 mg/dL) が維持された。その結果、本薬群、Pair Fed 群及び対照群において、外因性グルコース注入速度は 9.6±0.82、7.2±0.63 及び 3.83±0.61 mg/kg/min であり、本薬群では Pair Fed 群及び対照群と比較して有意に高値を示した。

インスリン感受性 (グルコース注入速度を血漿中インスリン濃度で除した値) については、本薬群では対照群及び Pair Fed 群と比較して有意な上昇が認められ、Pair Fed 群でも対照群

と比較して有意な上昇が認められた。

本薬投与終了後、空腹時における本薬群、Pair Fed 群及び対照群の HbA_{1c} は 2.98±0.04、2.90±0.06 及び 3.78±0.16 %、血漿中インスリン濃度は 6.5±0.9、8.3±1.0 及び 17.1±2.0 ng/mL であり、本薬群及び Pair Fed 群では対照群と比較して有意な低下が認められた。一方、空腹時血糖値に関して、本薬群及び Pair Fed 群では対照群と有意な差はみられなかった。

9) 膵β細胞に対する作用

① 膵β細胞量に対する作用 (4.2.1.1.12)

雄性 Zucker fatty (fa/fa) ラット (9 週齢、各群 6 例) に本薬 (1 回 3 µg/kg) が 1 日 2 回 (6 µg/kg/日) 6 週間皮下投与され、最終投与 24 時間後に 180 分間の正常血糖高インスリンクランプ法が実施された。その後、膵臓切片が作製され、インスリン分泌細胞の免疫染色により、膵β細胞量が検討された。本薬群、Pair Fed 群及び対照 (生理食塩液) 群において、膵島全体の重量に差は認められなかったが、膵β細胞量 (平均値±標準誤差) は 115.2±8.1、133.9±27.1 及び 181.4±24.4 mg/pancreas で、対照群と比較して本薬群で 36 %の有意な減少が認められた。また、本薬群は Pair Fed 群と比較してインスリン感受性で補正した膵β細胞量 (膵β細胞量とインスリン感受性との積) が有意に増加した。

② β細胞機能に対する作用 (4.2.1.1.8)

本作用は「2) グルコース依存性血糖低下作用 ②前糖尿病ラットへの反復投与時の血糖低下作用」と同一の試験において検討された。8 週間の投与が行われた各群 3~6 例に対し、一晚絶食後、正常血糖クランプが実施され、クランプ前及び実施中の血漿中 C ペプチド濃度が測定された。インスリン (50 mU/kg/min、1.2 U/mL) の持続投与開始 60 分後に 20 %グルコースの投与が開始され、正常血糖 (105 mg/dL) が 3 時間維持された。その結果、空腹時の血漿中 C ペプチド濃度 (平均値±標準誤差) は、対照 (生理食塩液) 群の 688.5±80.1 pmol/L に対し、QD 群及び BID 群では 1379.1±134.2 及び 3100.5±925.9 pmol/L、正常血糖クランプの 30~150 分における平均値は対照群の 81.49±16.93 pmol/L に対し、QD 群及び BID 群で 174.4±11.44 及び 311.4±94.6 pmol/L であり、本薬群において有意な上昇が認められた。

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系及び自律神経系に関する試験 (4.2.1.3.2)

雄性マウス (各群 8~10 例) に本薬 (30、300 及び 1500 µg/kg) が静脈内投与され、一般状態及び行動 (Irwin 変法)、自発運動、鎮痛作用 (フェニルキノン誘発ライジング試験)、痙攣誘発作用 (電撃及びペンチレンテトラゾール誘発)、協調運動 (Rota-rod 法) 並びにヘキソバルビタール誘発睡眠時間に対する作用が検討された。その結果、本薬 30 µg/kg 以上の投与量で用量依存的な自発運動の低下が認められ、対照 (生理食塩液) 群と比較して有意な差が認められた。300 及び 1500 µg/kg 群では投与 5 及び 30 分後に握力及び四肢緊張の軽度な低下が認められた。なお、30 及び 300 µg/kg 静脈内投与時の AUC の推定値は 50212 及び

513081 pg·h/mL であり、H8O-JE-GWAQ 試験においてヒトに 10 µg/回を皮下投与したとき⁴ (以下、「臨床用量 (10 µg/回) 投与時」) の AUC (940 pg·h/mL) の 53 及び 546 倍である (機構注: 30 µg/kg については回帰式をもとに機構が算出)。その他の項目に対する本薬の作用は認められなかった。

2) 循環器系に関する試験

① *In vitro* 試験 (4.2.1.3.1)

ヒト ether-à-go-go (hERG) チャネルを発見した HEK293 細胞を用いて、急速活性化遅延整流カリウム電流に対する本薬の作用が検討された。本薬 (5.9 及び 91.1 µmol/L) による hERG チャネル電流の阻害は認められず、91.1 µmol/L は臨床用量 (10 µg/回) 投与時の C_{max} (276.2 pg/mL) の 10^6 倍を超える濃度であった。

② *In vivo* 試験 (サルの循環器系に対する作用) (4.2.1.3.3、4.2.3.2.32)

雌雄サル (各群雌 1、雄 3、計 4 例) に本薬 (30、300 及び 1000 µg/kg) がクロスオーバーで皮下投与され、一般状態、体重、血圧 (収縮期、拡張期及び平均)、左心室内圧最大立ち上がり速度、心拍数、体温、心電図に対する影響がテレメトリー法によって検討された (投与開始 4 日前から外傷があった雄の 1 例は評価に含まれていない)。本薬群で投与後 3 時間にわたり投与量に依存しない身体活動の低下及び軽度の体温低下が認められたが、その他の循環器系パラメータに顕著な影響は認められなかった。

なお、サルを用いた反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.32) において、RR 間隔、QT 間隔、心拍数及び QTc 間隔が評価されたが、本薬に関連した影響は認められなかった。当該試験における無毒性量 (150 µg/kg/日) 投与時の AUC (500354 ng·h/mL) は、臨床用量 (10 µg/回) 投与時の AUC (940 ng·h/mL) の 532 倍である。

3) 呼吸器系に関する試験 (4.2.1.3.2)

呼吸器系に対する本薬の作用は、「1) 中枢神経系及び自律神経系に関する試験」並びに、単回及び反復投与毒性試験の中で検討された。マウスに本薬 1500 µg/kg が単回静脈内投与された場合、並びに、ラット及びサルに本薬 30000 及び 5000 µg/kg が漸増単回皮下投与された場合に死亡例は認められず、チアノーゼ等の呼吸器系に関連するような一般状態の変化も認められなかった。また、マウス、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験で肺組織に対する異常は認められなかった。

4) 水及び電解質代謝に関する試験 (4.2.1.3.4)

麻酔下の雌性マウス (各群 3~4 例) に本薬 2.1 µg (60 µg/kg に相当) が皮下投与され、本薬の泌尿器系に対する影響について検討された。その結果、利尿作用及びナトリウム排泄増加作用が認められたが、血圧への影響は認められなかった (2.1 µg/例皮下投与時の AUC の

4 非臨床に関する資料の項では、ヒトにおける曝露量について、H8O-JE-GWAQ 試験においてヒトに 10 µg/回を投与したときの薬物動態パラメータ (AUC 又は C_{max}) の Power Model による推定値が用いられている。

推定値は 68100 pg·h/mL であり、臨床用量（10 µg/回）投与時の AUC（940 pg·h/mL）の 72 倍である。また、マウスを用いた 91 日間 1 日 1 回皮下投与毒性試験（4.2.3.2.9）において、本薬 70 µg/kg/日以上以上の投与により雌性マウスの摂水量が増加する傾向が認められたが、マウスを用いた 182 日間 1 日 2 回皮下投与毒性試験（4.2.3.2.12）及びマウスを用いた 104 週間皮下投与がん原性試験（4.2.3.4.1.1）において、本薬に関連した腎臓への異常は認められなかった（ヒトにおける安全性については「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（3）安全性について 6）腎機能への影響」の項を参照）。

<審査の概略>

受容体選択性について

申請者は、本薬の GLP-1 受容体結合作用が検討された *in vitro* 試験及び糖尿病モデル動物を用いた *in vivo* 試験の結果から、本薬は GLP-1 受容体に対するアゴニスト作用により、血漿中グルコース濃度依存的な血糖低下作用を示すと説明している。また、グルコース依存性のインスリン分泌促進作用、グルカゴン分泌抑制作用及び胃内容物排出遅延作用が本薬による血糖低下の作用機序であると考察している。

機構は、本薬と GLP-1 (7-36) amide とのアミノ酸配列の相同性が 53 %であることから、本薬の GLP-1 受容体に対する特異性について、既承認類薬又は GLP-1 と比較して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット膵β細胞株（RINm5f）由来の細胞膜を用いた結合阻害試験において、本薬及び内因性 GLP-1 の IC₅₀ 値（平均値）は 0.59 及び 0.14 nmol/L、Ki 値は 0.49 及び 0.12 nmol/L であった。したがって、GLP-1 受容体に対し、本薬が内因性 GLP-1 と同程度の結合親和性を有することが示された。一方、他の受容体に対する結合親和性は、ソマトスタチン及び血管作動性腸管ポリペプチド等の消化管ホルモン、又は神経伝達物質の受容体を含む 50 以上の受容体、イオンチャネル並びにトランスポーターの計 67 種類のターゲットについて、特異的リガンドに対する本薬 10 µmol/L の結合阻害を評価した結果、本薬は検討されたすべてのターゲットに対して 50 %以上の阻害作用を示さず、高い結合親和性を持つ可能性は低いと考える。また、Glucose-dependent insulintropic polypeptide（以下、「GIP」）受容体に対する本薬 1 µmol/L の作用が検討された結果、GIP 受容体の特異的リガンドに対する本薬の結合阻害率が 25 %であったと報告されている（Volz A *et al.*, *FEBS Lett.*, 1995; 373: 23-9）。これらの結果から、GLP-1 受容体に対する本薬の高い選択性が示唆された。既承認類薬であるリラグルチドの GLP-1 受容体結合親和性について、Ki 値に関する報告は見あたらなかったが、クローン化ヒト GLP-1 受容体に対する結合阻害試験において、リラグルチドは 0.05、0.1、0.5、1.0 及び 2.0 %のヒト血清アルブミン存在下で、それぞれ 0.52、1.2、5.1、9.3 及び 18 nmol/L の IC₅₀ 値を示したこと、また、GLP-1 受容体を除く 75 以上の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対し、概して結合親和性を示さなかったことが公開されている（ビクトーザ皮下注 18 mg の申請資料概要 2.6.2.2.1.3 及び 2.6.2.3.1）。以上、本薬は GLP-1 受容体に対して生体内 GLP-1 と類似した結合親和性を示し、GLP-1 受容体以外のターゲットに

対し 10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度まで、また GIP 受容体に対しては試験に用いた最大濃度である 1 $\mu\text{mol/L}$ まで、特異的リガンドの結合を 50 %以上阻害しなかったことから、GLP-1 受容体に対する高い選択性 (2000 倍以上) を有しているものと考えられる。

機構は、申請者の回答を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬をマウス、ラット、ウサギ及びサルに単回静脈内、皮下、腹腔内又は静脈内持続投与したときの薬物動態が検討された。また、毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき反復投与時の薬物動態が検討された。血漿中本薬濃度の測定には、放射免疫測定 (IRMA) 法又は免疫酵素測定 (IEMA) 法が、血漿中の抗エキセナチド抗体の検出には酵素結合免疫吸着 (ELISA) 法が用いられた。代謝物の同定には高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法又は高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法が用いられた。IRMA法では本薬及びGLP-1との交差反応性は認められず⁵、マウス、ラット及びウサギの血漿中定量下限及びラットの尿中定量下限は62.8 pg/mLとされた。IEMA法では本薬、GLP-1、グルカゴン及びインスリンとの交差反応性は認められず⁶、サルにおける血漿中定量下限は10 pg/mLであり、マウス、ラット及びウサギでは2.5 pg/mLとされた。IRMA法及びIEMA法との間に血漿試料中本薬濃度に関して高い相関性が認められた。

(1) 吸収 (4.2.2.2.1~4)

雌雄マウス、雌性ウサギ及び雄性サルに単回静脈内及び皮下投与、雄性ラットに単回静脈内、皮下及び腹腔内投与したときの薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。

5 exendin-4 (3-39) 及び GLP-1 (7-36) を 10000 pmol/L (高濃度標準試料の 20 倍) の濃度でヒト血漿試料中に添加しても、本薬の IRMA 法による検出値に影響はなく、交差反応性は認められなかった。

6 exendin-4 (2-39 又は 3-39)、GLP-1 (7-36)、グルカゴン及びインスリンを 1 ng/mL (高濃度標準試料の 5 倍) の濃度でヒト血漿試料中に添加しても、本薬の IEMA 法による検出値に影響はなく、交差反応性は認められなかった。

表3 単回投与時の本薬の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 ^{a)} ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	性別	例数	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	$\text{AUC}^{\text{b)}$ ($\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	F (%)	$t_{1/2}$ (min)
マウス	s.c.	3.6	♀	4	0.5	3468	2687	—	23
		20	♀	4	0.25	31072	21939	67	23
		200	♀	4	0.25	318507	228931	—	60
	i.v.	20	♀	4	0.25	40818 ^{c)}	—	—	10
			♂	4	0.25	46078 ^{c)}	—	—	
ラット	s.c.	6	♂	4	0.5	2344	4856	—	90
		60	♂	5	0.5	17163	54418	75	114
		600	♂	6	0.5	117208	468832	65	216
	i.v.	6	♂	4	—	12139	2888	—	18
			♂	4	—	293020	75348	—	28
			♂	4	—	2699970	719992	—	41
	i.p.	6	♂	5	—	1088	2637	—	125
			♂	4	—	16325	56930	76	174
			♂	5	—	146510	535808	74	157
ウサギ	s.c.	2	♀	4	0.4	1766	4767	—	107
		20	♀	4	1.75	13415	55420	29	127
		200	♀	4	1.31	340808	1331694	—	314
	i.v.	20	♀	3	—	1088001	208222	—	43
サル	s.c.	2	♂	6	0.54	2652	346175	57	54
	i.v.	2	♂	6	—	60473	631539	—	67

t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 C_{max} : 最高血漿中濃度、 AUC : 血漿中濃度時間曲線下面積、

F : 絶対的バイオアベイラビリティ、 $t_{1/2}$: 消失半減期

a) ラットは平均体重 350 g に換算した投与量

b) マウスの皮下投与は 3.6 及び 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与量では $\text{AUC}_{0-2\text{h}}$ 、200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与量では $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$

ラット、ウサギ及びサルの皮下投与は $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ 、 $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$ 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ 、ラットの静脈内投与は 6、60 及び 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与量でそれぞれ $\text{AUC}_{0-2\text{h}}$ 、 $\text{AUC}_{0-5\text{h}}$ 、 $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ 、腹腔内投与は $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ 、その他の動物種は $\text{AUC}_{0-\infty}$

c) 最初の測定時点は投与 15 分後

なお、静脈内投与時のクリアランス及び分布容積⁷⁾は、ラットで 3.7~8.3 mL/min 及び 457~867 mL、サルで 3.3 mL/min/kg 及び 127 mL/kg であった。

雄性ラット（各群3又は5例）に本薬を 2.1、21 及び 210 $\mu\text{g}/\text{h}$ の速度で 3 時間静脈内持続投与したときの定常状態の血漿中本薬濃度及び AUC_{last} は、2.1 $\mu\text{g}/\text{h}$ 群では 4605 pg/mL 及び 11721 $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、21 $\mu\text{g}/\text{h}$ 群では 79534 pg/mL 及び 226044 $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、210 $\mu\text{g}/\text{h}$ 群では 1096732 pg/mL 及び 3193918 $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。 $t_{1/2}$ は 28~49 分であった。

雌雄マウス、雌雄ラット及び雌雄サルを用いた反復投与毒性試験において、薬物動態が検討され（マウス：0~760 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ （1日2回分割、91及び182日間）、0~250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ （1日1回、91日間）、ラット：0~1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ （1日1回、28日間）、0~250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ （1日1回、91日間）、サル：0~1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ （1日1回、28日間）、0~150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ （1日2回分割、91及び273日間）、1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群の雌ラット27日目の曝露量（ C_{max} : 2756699 pg/mL 、 $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$: 4073438 $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）が雄ラット27日目の曝露量（ C_{max} : 1099367 pg/mL 、 $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$: 1653257 $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）と比較して高値を示したことを除き、性差はみられなかった。本薬に対して高い抗体産生が認められたサルにおいては、反復投与による蓄積性が示唆されたが、その他の動物種では蓄積性はみられなかった。

7 サルは定常状態分布容積 (Vd_{ss})

(2) 分布 (4.2.2.3.2~4)

妊娠マウス（各群5例）に本薬6~760 µg/kg/日を妊娠6~18日目⁸及び妊娠ウサギ（各群5例）に本薬2~260 µg/kg/日を妊娠6~24日目⁹に1日2回反復皮下投与したときの胎児の血漿中本薬濃度は、マウスで母動物の0.8~2.5%、ウサギで0~0.8%であった。妊娠ラット（妊娠17~21日、各4又は5例）に本薬21 µg及び210 µgを単回皮下投与したとき、羊水又は胎児血液中に本薬は検出されなかった。

(3) 代謝 (4.2.2.4.1~5)

ラットに本薬10 mgを10分間静脈内持続投与及び20 mgを皮下投与したときの血漿中の本薬のペプチド分解物は、HPLC法で分析した場合、同定されなかった。腎動脈及び腎静脈を結紮した腎結紮ラットに本薬10 mgを静脈内投与及び20 mgを皮下投与したときの血漿中の本薬のペプチド分解物は、LC-MS/MS法で分析した場合、エキセナチド(1-22)、エキセナチド(23-39)及びエキセナチド(1-20)が認められたが、微量であったため濃度は測定できず、SHAMラットではこれらの分解物は認められなかった。

ラット腎臓膜分画存在下における本薬の分解速度は、GLP-1と比較して遅く(1/4~1/5)、本薬及びGLP-1は40分後には完全に分解した。

マウス、ラット、ウサギ及びサル腎臓膜分画における分解で同定された本薬の主要な *in vitro* 分解物は、表4のとおりであった。

表4 腎臓膜分画における分解で同定された本薬の主要な *in vitro* 分解物

主要な <i>in vitro</i> 分解物	マウス	ラット	ウサギ	サル
エキセナチド(1-21)	○	○	○	○
エキセナチド(22-39)	○	○	○	○
エキセナチド(1-22)	○	○	○	○
エキセナチド(23-39)	○	○	○	○
エキセナチド(1-15)	○	○	—	—
エキセナチド(16-39)	○	○	—	—
エキセナチド(1-14)	—	○	—	—
エキセナチド(15-39)	—	○	—	—
エキセナチド(1-34)	○	—	—	—

○：検出、—：未検出

(4) 排泄 (4.2.2.5.3~5)

ラットに本薬を260 µg/hの速度で2時間静脈内持続投与したとき、投与60分後に尿中本薬濃度(平均値±標準偏差、以下同様)は最高値(1.47±1.03 ng/mL)に達し、投与90分後の血漿中本薬濃度は14.5±1.0 µg/mLと、ほぼ定常状態に達した。投与90分後の本薬濃度比(血漿中/尿中)は11364であり、本薬投与2時間の尿中排泄量は最大で35.3 ngと推定され、本薬未変化体の尿中排泄率は総投与量の約0.007%であった。

腎結紮ラットに本薬を21 µg/mL/hの速度で150分静脈内持続投与したときの血漿中本薬濃度は定常状態には到達せず、150分後の血漿中本薬濃度は349112±163254 pg/mLであった。

SHAMラット(対照群)の血漿中本薬濃度は約30分で定常状態に達し、血漿中本薬濃度は

⁸ 妊娠6~17日目までは本薬1日2回投与、妊娠18日目は1回投与。

⁹ 妊娠6~23日目までは本薬1日2回投与、妊娠24日目は1回投与。

79534±18837 pg/mLであった。腎結紮ラットのクリアランス及び $t_{1/2}$ は0.86 mL/min及び326分、SHAMラットでは $t_{1/2}$ は4.3 mL/min及び66.9分であった。

雌マウス（各群3例）に本薬0～760 µg/kg/日を妊娠6日～出産後14日目に1日2回反復皮下投与したとき、最高投与量である760 µg/kg/日群（380 µg/kgを1回目皮下投与）の乳汁中本薬濃度は、血漿中本薬濃度の2.5%であった。

(5) ラット肝障害モデルにおける血漿中薬物動態 (4.2.2.5.1、4.2.2.5.2)

D-ガラクトサミン 400 mg/kg を腹腔内投与した急性肝炎誘発ラット（4例）又は生理食塩液を腹腔内投与した正常ラット（4例）に本薬 210 µg を単回静脈内投与したとき、急性肝炎誘発ラットの $AUC_{0-360 \text{ min}}$ 、クリアランス及び $t_{1/2}$ （平均値±標準偏差、以下同様）は、277.58±156.05 µg·min/mL、0.80±1.01 mL/min 及び 34.42±3.94 分であり、正常ラットでは 379.61±238.20 µg·min/mL、0.74±0.99 mL/min 及び 29.68±3.75 分であった。

チオアセトアミド 200 mg/kg を 12 週間腹腔内投与（3 回/週で 3 週間投与後、2 回/週で 9 週間投与）した肝硬変誘発ラット（4例）又は生理食塩液を同様に投与した正常ラット（6例）に本薬 210 µg を単回静脈内投与したとき、肝硬変誘発ラットの $AUC_{0-360 \text{ min}}$ 、クリアランス及び $t_{1/2}$ は、545.40±335.01 µg·min/mL、0.56±0.42 mL/min 及び 28.64±5.45 分であり、正常ラットでは 497.51±284.24 µg·min/mL、0.62±0.44 mL/min 及び 33.05±3.29 分であった。

<審査の概略>

(1) 分布試験について

申請者は、以下のように説明している。本薬は 39 個の天然アミノ酸からなるペプチドであり、一般にペプチドは体内でペプチド断片、さらに個々のアミノ酸へと代謝され、新たなペプチドやタンパク質の生成に再利用されると考えられ、本薬の組織分布の評価は既存の方法では技術的に困難であることから、分布試験は実施していない。

機構は、本薬の組織分布について、exendin-4 の分布の情報も踏まえて考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。Diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) を用いて、 ^{111}In で標識した $^{111}\text{In-DTPA-Lys}^{40}\text{-Exendin-4}$ をげっ歯類（マウス及びラット）に投与したとき、胃、膵臓、肺、副腎、下垂体で特異的放射活性が検出されたが、肝臓、脂肪組織、筋肉、心臓では検出されず、体内分布は GLP-1 受容体タンパクの発現部位と一致していると報告されている（Gotthardt M *et al.*, *Reg Peptides*, 2006; 137: 162-167）。DTPA との結合部位は Exendin-4 の生理活性に重要と考えられている N 末端ではなく C 末端であること、 $^{111}\text{In-DTPA-Lys}^{40}\text{-Exendin-4}$ をげっ歯類に投与した際の体内分布は GLP-1 受容体の発現部位と概ね一致したことから、当該試験は有用な試験であると考えられる。化学的修飾がなされた $^{111}\text{In-DTPA-Lys}^{40}\text{-Exendin-4}$ の体内分布が、本薬の体内分布と異なる可能性は否定できないものの、この試験成績から本薬も GLP-1 受容体が発現する臓器に主に分布することが示唆される。

機構は、回答を了承した。

(2) 薬物動態学的特性について

機構は、GLP-1 の薬物動態学的特性に関連した非臨床試験成績を提示し、GLP-1 と比較した本薬の特徴を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬及び GLP-1 をラットに静脈内、皮下又は腹腔内投与したときの血中濃度推移を比較した成績が公表されている (Parkes D, et al., *Drug Dev Res*, 2001; 53: 260-267)。麻酔雄性ラットに GLP-1 若しくは本薬を静脈内、皮下又は腹腔内投与した結果、静脈内及び皮下投与時 (0.05、0.5、5 及び 50 nmol/例) の $t_{1/2}$ は GLP-1 では 0.8~4.7 分及び 4.6~7.1 分、本薬では 18~41 分及び 90~216 分であった。GLP-1 及び本薬の皮下投与におけるバイオアベイラビリティ (以下、「BA」) は 44~71 % 及び 65~75 % であり、腹腔内投与時 (0.5、5 及び 50 nmol/例) の $t_{1/2}$ 及び BA は GLP-1 では 0.6~13.5 分及び 36~67 %、本薬では 125~174 分及び 74~76 % であった。静脈内持続投与時の成績から求めた血漿クリアランスは GLP-1 では 35~38 mL/min、本薬では 4~8 mL/min であった。いずれの投与経路においても、 C_{max} 及び AUC は投与量増加に応じて増加した。以上のように、ラットにおける本薬の $t_{1/2}$ は GLP-1 よりも長いという薬物動態学的特性が示されている。

機構は、回答を了承した (ヒトにおける薬物動態学的特性については「4.臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験の概要<審査の概略> (1) 薬物動態学的及び薬力学的特性について」の項を参照)。

(3) 腎臓膜分画における分解物について

機構は、腎臓膜分画における分解物に種差がみられたこと、腎臓以外の部位で本薬が分解される可能性、及び分解物が腎機能障害時に臨床的に重要な影響を及ぼす可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。分解物に種差がみられたことについて、本薬の未変化体の分解速度は、ラット>マウス>サル≒ウサギ=ヒトの順に速く、この順序には切断部位の数との相関性が認められたことから、分解物の種差は、本薬の分解に関与する酵素の違い (反応速度、酵素の種類や発現量、基質特異性など) に起因すると推察される。腎臓以外の部位で本薬が分解される可能性について、腎結紮ラットに本薬を静脈内又は皮下投与したとき、血漿中にエキセナチド (1-22)、エキセナチド (23-39) 及びエキセナチド (1-20) が検出されたが、SHAM ラットの血漿中には分解物が検出されなかったことから、腎臓以外の部位で本薬が分解される可能性が示唆されるが、腎結紮ラットの血漿中で同定された分解物は定量できないほど微量であり、腎臓が本薬の主たる消失経路であると考えられる。また、この血漿中で検出されたエキセナチド (1-22) 及びエキセナチド (23-39) には薬理活性が認められないことから、分解物が腎機能障害時に臨床的に重要な影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、回答を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、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、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験として類縁物質に関する試験が実施されている。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1.1、4.2.3.1.2)

単回投与毒性については、ラット及びカニクイザルを用いた皮下投与試験が実施されている。ラットでは、30000 µg/kg まで死亡及び重篤な毒性はみられず、一般状態の変化として漸増投与による 30000 µg/kg で円背位及び立毛等、単回投与による 3000 µg/kg で体重減少が認められている。カニクイザルでは、5000 µg/kg まで死亡及び重篤な毒性はみられず、漸増投与による 3000 µg/kg 以上で摂餌量の減少が認められている。概略の致死量は、ラットで 30000 µg/kg 以上、カニクイザルで 5000 µg/kg 以上と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、マウス (28、91 及び 182 日間)、ラット (28 及び 91 日間) 及びカニクイザル (5、28、91 及び 273 日間) を用いた皮下投与試験が実施されている。主な影響として、薬理作用とされる体重及び摂餌量の減少の他に、マウス及びラットで耳下腺の好塩基性変化、カニクイザルで嘔吐、下痢及び脾島細胞 (β 細胞) の増加が認められている。マウス (182 日間)、ラット (91 日間) 及びカニクイザル (273 日間) における無毒性量 (マウス : 760 µg/kg/日、ラット : 250 µg/kg/日、カニクイザル : 150 µg/kg/日) 投与時の AUC と臨床用量 (10 µg/回) 投与時の AUC (940 pg·h/mL) との比較では、マウスで 573 倍、ラットで 142 倍 (雄) 又は 143 倍 (雌)、カニクイザルで 532 倍と推定されている。

1) マウスを用いた 28 日間 1 日 2 回皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.1)

雌雄マウスに、異なる製造業者¹⁰ (██████████ (米国、以下、「██████████」))、Bachem 社及び Mallinckrodt 社) により製造された原薬 0 (溶媒¹¹) 又は 760 µg/kg/日を 1 日 2 回に分割して、28 日間皮下投与した試験で、体重増加及び耳下腺の軽微な好塩基性変化がみられたが、原薬間の明らかな相違は認められていない。耳下腺の好塩基性変化は、動物の健康状態や寿命に対して有害な影響はないとの報告 (Jackson CD, *et al.*, *Fundam Appl Toxicol*, 1988; 10: 243-253、Jackson CD, *et al.*, *J Am Coll Toxicol*, 1933; 12: 1-11) があること、及びマウスを用いた 104 週間皮下投与がん原性試験 (4.2.3.4.1.1) で唾液腺腫瘍の発生頻度増加がみられなかったことから、生理学的意義は不明であるものの、毒性学的意義は低いと考えられている。無毒性量は 760 µg/kg/日と判断されている。

10 初期の 4 ロットは、Mallinckrodt 社が保有する ██████████ において製造されたが、当該施設の閉鎖に伴い、製造が Mallinckrodt 社の施設に移管された。

11 マンニトール及び *m*-クレゾール含有 30 mM 酢酸塩緩衝液

2) マウスを用いた 91 日間 1 日 2 回皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.4)

雌雄マウスに、本薬 0 (溶媒¹¹)、6、68、760 µg/kg/日を 1 日 2 回に分割して、91 日間皮下投与した試験で、6 µg/kg/日以上で体重及び摂餌量の増加並びに耳下腺に軽微～軽度の好塩基性変化が認められている。無毒性量は 760 µg/kg/日と判断されている。

3) マウスを用いた 91 日間 1 日 1 回皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.9)

雌雄マウスに、本薬 0 (溶媒¹¹)、18、70、250 µg/kg/日を 1 日 1 回、91 日間皮下投与した試験で、18 µg/kg/日以上で耳下腺の軽度な好塩基性変化、体重及び摂水量の軽度な増加が認められている。なお、30 日間の休薬により、耳下腺の好塩基性変化に回復傾向がみられており、無毒性量は 250 µg/kg/日と判断されている。

4) マウスを用いた 182 日間 1 日 2 回皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.12)

雌雄マウスに、本薬 0 (溶媒¹¹)、18、116、760 µg/kg/日を 1 日 2 回に分割して、182 日間皮下投与した試験で、18 µg/kg/日以上で耳下腺の中等度な好塩基性変化、及び体重の軽度な増加が認められている。また、760 µg/kg/日で心重量 (対体重相対重量) の減少、甲状腺・副甲状腺 (絶対重量) 及び下垂体重量 (絶対重量、対体重相対重量) の増加がみられたが、病理組織学的に異常は認められていない。無毒性量は 760 µg/kg/日と判断されている。

5) ラットを用いた 28 日間 1 日 1 回皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.16)

雌雄ラットに、本薬 0 (溶媒¹²)、10、100、1000 µg/kg/日を 1 日 1 回、28 日間皮下投与した試験で、10 µg/kg/日以上で活動性低下、流涎、体重減少、100 µg/kg/日以上で摂餌量の減少が認められている。10 µg/kg/日以上の雌で副腎重量 (対体重相対重量) の増加がみられたが、病理組織学的に異常は認められていない。無毒性量は 1000 µg/kg/日と判断されている。

6) ラットを用いた 91 日間 1 日 1 回皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.18)

雌雄ラットに、本薬 0 (溶媒¹¹)、18、70、250 µg/kg/日を 1 日 1 回、91 日間皮下投与した試験で、18 µg/kg/日以上で流涎、体重及び摂餌量の減少、摂水量の増加、耳下腺の軽微な好塩基性変化が認められている。なお、30 日間の休薬により、耳下腺の好塩基性変化を除き、いずれも回復傾向がみられている。18 µg/kg/日以上で、副腎重量 (絶対重量、対体重相対重量) の増加、甲状腺・副甲状腺重量 (絶対重量) の減少がみられたが、病理組織学的に異常は認められていない。無毒性量は 250 µg/kg/日と判断されている。

7) サルを用いた 28 日間 1 日 1 回皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.23)

雌雄カニクイザルに、本薬 0 (溶媒¹²)、10、100、1000 µg/kg/日を 1 日 1 回、28 日間皮下投与した試験で、10 µg/kg/日以上で消瘦、100 µg/kg/日以上で体重及び摂餌量の減少、1000 µg/kg/日で下痢及び嘔吐が認められている。1000 µg/kg/日では脾臓及び胸腺重量の減少、並

12 マンニトール含有 30 mM 酢酸塩緩衝液

びに胸腺のリンパ球減少がみられたが、体重及び摂餌量の減少、並びに胃腸障害（嘔吐、下痢等）とともに観察されていることから、ストレスに起因するものと考察されている。100 µg/kg/日までの前述した変化は動物の健康状態に悪影響を及ぼさないとされ、無毒性量は100 µg/kg/日と判断されている。

8) サルを用いた 91 日間 1 日 2 回皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.27)

雌雄カニクイザルに、本薬 0 (溶媒¹¹)、1.2、13.4、150 µg/kg/日を 1 日 2 回に分割して、91 日間皮下投与した試験で、13.4 µg/kg/日以上で胸腺の小型化、150 µg/kg/日で摂餌量及び体重増加量の減少、膵島細胞の軽度な増加が認められている。なお、病理組織学的所見として、胸腺における変性及びアポトーシスの増加、並びに膵 β 細胞への影響は認められていない。無毒性量は 150 µg/kg/日と判断されている。

9) サルを用いた 273 日間 1 日 2 回皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.32)

雌雄カニクイザルに、本薬 0 (溶媒¹¹)、2.2、18、150 µg/kg/日を 1 日 2 回に分割して、273 日間皮下投与した試験で、150 µg/kg/日で体重減少、甲状腺・副甲状腺重量 (対体重相対重量) 及び膵島細胞の軽度な増加がみられ、また、顕著に体重及び摂餌量が減少した 2/12 例で振戦が認められている。Gomori のアルデヒドフクシン染色により、膵島細胞の増加は β 細胞増加を伴うものとされ、血清グルコース濃度への影響、及び膵臓に変性等の変化が認められなかったことから、毒性学的な意義はないと判断されている。甲状腺・副甲状腺重量については、絶対重量に影響はみられず、病理組織学的な異常も認められなかったことから、甲状腺・副甲状腺重量 (対体重相対重量) の増加は、体重減少に起因するとされている。150 µg/kg/日の 2/12 例で薬理作用とされる体重及び摂餌量の顕著な減少がみられたが、当該変化は動物の健康状態に重大な悪影響を及ぼすものでないとされ、また、同群の他の動物では投与量を制限するような変化も認められなかったことから、無毒性量は 150 µg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスを用いた骨髄の小核試験が実施され、いずれの試験においても陰性と判断されている。

(4) がん原性試験

がん原性については、マウス及びラットを用いた 104 週間皮下投与がん原性試験が実施され、ラットで甲状腺 C 細胞 (以下、「C 細胞」) 腺腫の発生頻度増加が 250 µg/kg/日 (AUC の比較では、臨床用量 (10 µg/回) 投与時の AUC (940 pg·h/mL) の 143 倍) の雌で認められている。

1) マウスを用いた 104 週間皮下投与がん原性試験 (4.2.3.4.1.1)

雌雄 CD-1 マウスに、本薬 0 (対照群 2 群 : 溶媒¹¹⁾)、18、70 及び 250 µg/kg/日を 1 日 1 回皮下投与した試験で、本薬群及び対照群において生存動物数が 25/65 例以下に減少したため、雌では投与 96 週間以降、雄では投与 98 週間以降の投与が中止され、104 週に予定された剖検日まで観察が継続されている。本試験では、腫瘍性病変の発生頻度増加はみられず、非腫瘍性変化として、18 µg/kg/日以上で耳下腺の好塩基性変化が認められている。

2) ラットを用いた 104 週間皮下投与がん原性試験 (4.2.3.4.1.2)

雌雄 SD ラットに、本薬 0 (対照群 2 群 : 溶媒¹¹⁾)、18、70 及び 250 µg/kg/日を 1 日 1 回、104 週間皮下投与した試験で、250 µg/kg/日の雌に C 細胞腺腫 (5/65 (対照 1)、3/65 (対照 2)、9/65 (18 µg/kg/日)、7/65 (70 µg/kg/日) 及び 15/65 例 (250 µg/kg/日)) の発生頻度増加がみられ、Fisher の Exact 検定では統計学的に有意であるものの、生存率で調整を行う Peto の傾向検定では統計学的に有意ではないとされている。18 µg/kg/日以上で対照群より高い生存率がみられること、及びラットにおける C 細胞腺腫は加齢に伴って発生することから、C 細胞腺腫の発生頻度増加には、本薬投与による生存率の増加が影響したと考察されている。なお、C 細胞癌は観察されておらず、非腫瘍性変化として、陰核腺の炎症、卵巣の嚢胞、肺の慢性炎症の軽度な増加が認められたが、いずれの変化も加齢ラットで通常みられる自然発生所見であること (Brix AE, *et al.*, *Toxicol Pathol*, 2005; 33: 477-483, McMartin DN, *et al.*, *Toxicol Pathol*, 1992; 20: 212-225, Reznik G & Ward JM, *J Cancer Res Clin Oncol*, 1981; 101: 249-263, Acuña E, *et al.*, *Reprod Biol Endocrinol*, 2009; 7: 64)、及び SD ラットの背景データ (Pettersen JC, *et al.*, *Fundam Appl Toxicol*, 1996; 33: 196-211) の範囲内であることから、いずれの変化も本薬投与による生存率増加に伴う二次的な変化と考察されている。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、マウスを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験、マウス及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、マウスを用いた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が実施されている。本薬投与による催奇形性は示されなかったが、胎児ではマウスで体重減少及び波状肋骨、ウサギで骨格変異及び臍ヘルニア等が認められている。なお、マウス、ラット、ウサギ及びヒトで胎盤通過性が低いこと (4.2.2.3.2、4.2.2.3.3、4.2.2.3.4、4.2.2.3.5)、並びにマウスで乳汁移行性 (4.2.2.5.5) が示されている。

1) マウスを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1.1)

雌雄マウスに本薬 0 (溶媒¹¹⁾)、6、68 及び 760 µg/kg/日を雄は交配 28 日前から剖検まで、雌は交配 15 日前から妊娠 7 日まで 1 日 2 回に分割して皮下投与した試験で、性周期、交尾率、授受胎率、精巣上体尾部の精子数及び精子密度、精子運動率、黄体数、着床数、生存胚数、死亡胚数及び着床前死亡率に影響は認められていない。6 µg/kg/日以上で体重の増加 (交配前期間) が認められたが、動物の健康状態に対する悪影響もみられていないことから、無

毒性量は、親動物の一般毒性及び生殖能について 760 µg/kg/日と判断されている。

2) マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.2)

妊娠マウスに本薬 0 (溶媒¹¹)、6、68、460 及び 760 µg/kg/日を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで 1 日 2 回に分割して皮下投与した試験で、母動物では 6 µg/kg/日以上で摂餌量の減少、460 µg/kg/日以上で体重減少及び体重増加抑制が認められている。胎児では、68 µg/kg/日以上で体重減少、760 µg/kg/日で波状肋骨が観察されているが、いずれの投与群でも催奇形性は認められていない。胎児の波状肋骨は、胎児の発育遅延や母動物に対する毒性と関連して認められる可逆的な骨化遅延であること (Nishimura M, *et al.*, *Arzneimittelforschung*, 1982; 32: 1518-1522, Hayasaka I, *et al.*, *Cong Anom*, 1985; 25: 121-127, Kast A, *Exp Toxicol Pathol*, 1994; 46: 203-210)、マウスを用いた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 (4.2.3.5.3.1) では F₁ 出生児において骨の異常に関連するような所見はみられなかったこと、及び本薬の低い胎盤通過性 (4.2.2.3.2) を勘案し、本試験で観察された波状肋骨は可逆的な骨化遅延であり、妊娠マウスの体重及び摂餌量減少に伴う胎児の発育遅延に起因するものと考察されている。母動物の摂餌量減少については、6 µg/kg/日では軽度の変化であるが、68 µg/kg/日以上で胎児体重に影響していることから、無毒性量は、母動物及び胚・胎児発生について 6 µg/kg/日と判断されている。

3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.3)

妊娠ニュージーランドホワイト (以下、「NZW」) ウサギに本薬 0 (溶媒¹¹)、0.2、22、156、及び 260 µg/kg/日を妊娠 6 日から妊娠 18 日まで 1 日 2 回に分割して皮下投与した試験で、母動物については、22 µg/kg/日以上で顕著な摂餌量及び体重の減少、156 µg/kg/日で 1/20 例の流産が観察されている。流産は制限給餌により誘発されるとの報告 (Matsuzawa T *et al.*, *Toxicology*. 1981; 22: 255-259, Petrere JA *et al.*, *Fundam Appl Toxicol*. 1993; 21: 517-522) があることから、摂餌量の減少に伴う二次的な作用とされている。胎児については、22 µg/kg/日以上で骨格変異 (肋骨対数増加、骨化腰椎数減少、胸骨癒合増加等)、臍ヘルニア及び胆嚢小型化の発生頻度増加、及び 156 µg/kg/日以上で平均吸収胚数の増加がみられている。無毒性量は、母動物及び胚・胎児発生について 0.2 µg/kg/日と判断されている。

4) Pair Fed 群を設定したウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.7.3.1)

摂餌量減少による胚・胎児発生への影響を検討するために、妊娠 NZW ウサギに本薬 0 (溶媒¹¹)、2、22、及び 260 µg/kg/日を妊娠 6 日から妊娠 18 日まで 1 日 2 回に分割して皮下投与した試験が実施され、さらに溶媒のみを投与した妊娠ウサギに、2、22、及び 260 µg/kg/日群の各平均摂餌量を給餌する無処置 Pair Fed 群 (制限給餌群) が追加されている。母動物では 260 µg/kg/日で 1/20 例に死亡がみられ、2 µg/kg/日以上で体重、摂餌量及び摂水量の減少、22 µg/kg/日以上で流産が認められている。胎児では、22 µg/kg/日以上で骨格変異 (肋骨対数及び骨化腰椎数の増加、骨化腰椎数の減少) 及び臍ヘルニアの発生頻度増加が認められている。

22 µg/kg/日以上でみられた骨格変異は、Pair Fed 群で同様に認められたことから、母動物の摂餌量減少に起因するものと考察されている。また、本試験では胆嚢小型化の発生頻度増加がみられないこと、及び NZW ウサギでは遺伝的要因による胆嚢の小型化が報告されていること (Holson JF, *et al.*, *Developmental and reproductive toxicology*, Taylor and Francis, 2006; 329-424) から、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.3) で観察された胆嚢小型化は、用量依存性が認められないことも勘案して偶発的な変化とされている。2 µg/kg/日での母動物の体重、摂餌量及び摂水量の減少は重度でなく、妊娠維持や胎児体重への悪影響もみられていないことから、無毒性量は、母動物について 2 µg/kg/日、胚・胎児発生について 0.2 µg/kg/日と判断されている。

5) マウスを用いた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 (4.2.3.5.3.1)

妊娠マウスに、本薬 0 (溶媒¹¹)、6、68 及び 760 µg/kg/日を妊娠 6 日から分娩後 20 日まで 1 日 2 回に分割して皮下投与した試験で、母動物では 6 µg/kg/日以上で摂餌量減少、68 µg/kg/日以上で体重増加抑制が認められている。F₁ 出生児については、68 µg/kg/日以上で体重減少、760 µg/kg/日で出生児の生存率減少がみられたが、一般状態、身体分化、機能発達、性成熟、生殖機能等への影響は認められていない。6 µg/kg/日での母動物の摂餌量減少は、一時的かつ体重の変化も伴わないことから、無毒性量は、母動物及び F₁ 出生児の発育・機能発達について 6 µg/kg/日、F₁ 出生児の生殖機能について 760 µg/kg/日と判断されている。

(6) 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性は反復投与毒性試験の中で評価され、いずれの試験においても投与部位での刺激性は認められていない。

(7) その他の毒性試験

類縁物質に関する試験 (4.2.3.2.1、4.2.3.3.1.1~6、4.2.3.7.6.1)

異なる製造業者 (■■■■、Bachem 社及び Mallinckrodt 社) により製造された各原薬に含まれる類縁物質の安全性を評価するために、遺伝毒性試験 (細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験)、及びマウスを用いた 28 日間 1 日 2 回皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.1) が実施されている。いずれの遺伝毒性試験でも陰性の結果が示され、マウスを用いた 28 日間 1 日 2 回皮下投与毒性試験での毒性所見に原薬の違いによる明らかな相違は認められていない。また、製剤に含まれる類縁物質の安全性を評価するために、本剤及び熱負荷製剤 (50°C で 10 日間加熱処理) のマウスを用いた 28 日間 1 日 2 回皮下投与毒性試験 (4.2.3.7.6.1) が実施され、無処理製剤と熱負荷製剤の間で毒性所見に明らかな相違は認められていない。

<審査の概略>

(1) C 細胞腫について

機構は、GLP-1 受容体がげっ歯類の C 細胞上に発現し、GLP-1 及び Exendin-4 の刺激によるカルシトニン分泌が明らかにされていること (Lamari Y, *et al.*, *FEBS Letters*, 1996; 393: 248-252, Crespel A, *et al.*, *Endocrinology*, 1996; 137: 3674-3680, Yamada C, *et al.*, *Endocrinology*, 2008; 149: 574-579)、及びリラグルチドのげっ歯類 (マウス及びラット) を用いたがん原性試験において、C 細胞腺種及び C 細胞腺癌の発生頻度増加が報告されていること (「ビクトーザ皮下注 18 mg」審査報告書 (平成 21 年 11 月 10 日)) を踏まえて、本薬のラットを用いた 104 週間皮下投与がん原性試験で認められた C 細胞腺腫の発生機序、及びヒトにおける安全性について考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットを用いた 104 週間皮下投与がん原性試験 (4.2.3.4.1.2) で認められた甲状腺由来の良性腫瘍の発生頻度増加は、Peto の傾向検定では統計学的に有意でないものの、リラグルチドと同様に、本薬は GLP-1 受容体アゴニストであることから、GLP-1 受容体を介した C 細胞刺激によるエピジェネティックな作用により生じたものと考えられる。リラグルチドでは C 細胞腫瘍の発生頻度が高く、悪性腫瘍 (C 細胞腺癌) の発生も認められるが、本薬は短時間作用型であることから、GLP-1 受容体刺激が過剰にならず、癌化に至らない C 細胞の増殖性変化が観察されたと考える。ラットで認められた C 細胞腫瘍の発生増加は、ヒト曝露量の 100 倍以上の投与量をラットに 2 年間投与した場合にみられた所見であること、臨床試験及び外国市販後データでは、本薬投与に関連があると結論される甲状腺腫瘍や C 細胞に関連する悪性腫瘍はみられていないことから、临床上の明らかなリスクではないと考える。

機構は、ラットにおける C 細胞腫瘍の発生頻度増加については、本薬の薬理作用に起因するものと考えられることから、添付文書案のその他の注意の項における「生存率で調整した場合、対照群と比較して統計学的に有意な発生頻度の増加は認められなかった。」との記載を削除するよう指示した。

申請者は、当該記載を削除すると回答した。

(2) 膵島細胞の増加について

機構は、カニクイザルでみられた膵島細胞の増加機序を考察し、ヒトにおける安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。GLP-1 は膵 β 細胞の新生や増殖、再生などの作用を介して膵 β 細胞量や機能維持に重要な役割を果している可能性が示唆されており (Drucker DJ, *Mol Endocrinol*, 2003; 17: 161-171)、本薬も膵 β 細胞量を増加させることが確認されている (4.2.1.1.12, 4.2.1.1.8)。また、サルを用いた 273 日間 1 日 2 回皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.32) における膵島細胞の増加は、臨床用量 (10 $\mu\text{g}/\text{回}$) 投与時の AUC (940 $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$) の 532 倍に相当する高用量において軽微～軽度な変化としてみられたもので、血清グルコース濃度への影響、及び膵臓に他の病理組織学的所見は認められていないことから、本薬の臨床使用に際して重篤な安全性上の懸念を示唆する変化ではないと考えられる。一方、国内外の臨床試験では重篤な報告はなく、外国市販後データにおいて、本薬投与との関連性が否定されない 2

例の膵神経内分泌腫瘍の自発報告があるものの、1 例目については本薬投与開始前後に既に膵腫瘍の存在を疑うような検査所見が認められること、2 例目については内分泌腫瘍に特異的な臨床症状の記載や確定診断のための組織所見に関する情報が得られていないことから、現時点での国内外の臨床データからは、本薬投与による膵神経内分泌腫瘍発生の懸念があるとは結論できないと考える。

(3) 臍ヘルニアについて

機構は、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.3 及び 4.2.3.7.3.1）でみられた臍ヘルニアについて、本薬投与との関連性を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ウサギを用いた 2 つの胚・胎児発生に関する試験について、臍ヘルニアの発現機序を検討したところ、投与期間終了時の臍ヘルニア胎児をもつ母動物の体重及び摂餌量、並びに当該母動物の同腹児体重は、臍ヘルニア胎児をもたない母動物よりも低い傾向がみられた。さらに、Pair Fed 群を設定したウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.7.3.1）では、臍ヘルニア胎児をもつ母動物で、摂水量の減少及び飢餓状態を示唆する所見と考えられる総蛋白値の減少、及び β -ヒドロキシ酢酸と乳酸値の上昇傾向が投与期間終了時に認められている。以上のことから、本薬投与期間中には、摂餌量、摂水量及び体重の顕著な減少から母動物の栄養状態が不良となり、その二次的な影響として胎児発育が遅延して臍ヘルニアが発現したと考える。母動物に高度な摂餌量減少が認められた時期と胎児の腹壁孔が閉鎖する時期（妊娠 12.5 日～妊娠 20 日）が一致すること（DeSesso JM, *Handbook of Developmental Toxicology*, CRC Press, 1997; 111-174）、臍ヘルニアを有する胎児が少数の母動物の同腹内に限定してみられたこと、及び母動物の極端な摂餌量減少により胎児に臍ヘルニアが発現するとの報告（Clark RL, *et al.*, *Fundam Appl Toxicol*, 1986; 7: 272-286）があること、本薬の胎盤通過性が低いこと（4.2.2.3.4）は、本薬投与による臍ヘルニアの発現が母動物に対する薬理作用である体重減少及び摂餌量減少に起因する間接的なものであることを支持していると考えられる。

機構は、毒性学的観点から以上の（1）から（3）に関する回答を了承するが、本薬の薬理作用を踏まえ、C 細胞腺腫及び膵神経内分泌腫瘍に関して臨床の項において検討したいと考える（「4.臨床に関する資料<審査の概略>（3）安全性について 5）悪性新生物の発生」の項を参照）。

4. 臨床に関する資料

本項では試験名について、例えば 2993-118 試験を 118 試験、H8O-JE-GWAQ 試験を GWAQ 試験と略記している。

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本剤の臨床開発では原薬の製造プロセス、製剤処方及び製造プロセスが異なる 8 種類の製剤

(AC2993-F1～F8)があり、国内臨床試験（第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験）では、市販予定製剤（AC2993-F8）が使用された。

IRMA 法及び IEMA 法のヒト血漿中定量下限は、62.8 pg/mL 及び 1.5 pg/mL であった。

生物薬剤学に関する試験として、皮下投与時の BA を検討した外国の投与部位比較 BA 試験（118 試験）の成績が参考資料として提出された。

投与部位比較 BA 試験（5.3.1.1.1：118 試験＜2002 年 11 月～2003 年 2 月＞参考資料）

外国人 2 型糖尿病患者（目標例数 28 例）を対象に、3 つの異なる投与部位（腹部、上腕部、大腿部）における本剤単回皮下投与時の BA を検討するため、無作為化非盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 10 µg を単回皮下投与又は本剤 1 µg を静脈内投与¹³とされた。

総投与例数 28 例の全例が安全性解析対象集団とされ、このうち本剤が過量投与（100 µg 皮下投与）された 3 例を除く 25 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、静脈内投与時の CL（中央値（最小値～最大値）、以下同様）及び Vd は 9.47（3.7～27.2）L/h 及び 21.84（8.2～61.4）L であった¹⁴。皮下投与時の BA（AUC_{0-∞}比 [90% 信頼区間]）は、腹部で 1.21 [0.96, 1.53]、上腕部で 1.13 [0.89, 1.43] 及び大腿部で 1.18 [0.93, 1.49] であり、静脈内投与時の AUC_{0-∞}の個体間変動が大きく、一部の被験者で AUC_{0-∞}が低値を示したことから BA が 1 を超える値となった。

安全性について、有害事象の発現割合は 67.9%（19/28 例 105 件）であり、投与部位ごとの内訳は、腹部投与 11 例 36 件、上腕部投与 10 例 26 件、大腿部投与 10 例 35 件、静脈内投与 7 例 8 件であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）の発現割合は 64.3%（18/28 例 96 件）であり、主なものは嘔気 35.7%（10 例 25 件）、頭痛 25.0%（7 例 16 件）、嘔吐 21.4%（6 例 9 件）及び浮遊性めまい 17.9%（5 例 6 件）であった。重篤な有害事象として、本剤が過量投与された 3 例において、高度の嘔気及び嘔吐、急激な血糖値の低下が認められ、そのうち 1 例に高度の低血糖症が認められた。本剤が過量投与された 3 例は治験が中止された。バイタルサイン、身体検査及び心電図に臨床上問題となる異常、死亡例は認められなかった。

(ii) 臨床薬理試験の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として、国内の GWAQ 及び GWAV 試験、参考資料として、外国の 101、102、103、104、105、106、108、109、110、111、121、122、124、GWAB、GWAC、GWAE、GWAF、GWAG、GWAJ、GWAM、GWBC、GWCC、GWCI、GWBD、GWBJ 試験の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及びヒト胎盤通過に関する *ex vivo* 試験の成績も提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

13 朝食摂取 1 時間後投与（n=6）、朝食摂取 15 分前投与（n=22）

14 被験者 1 例のクリアランスが外れ値であったため、解析から除いた（n=24）。

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及びヒト胎盤通過に関する *ex vivo* 試験 (4.2.2.3.1、4.2.2.3.5)

ヒト胎盤から精製された DPP-4 による本薬及び GLP-1 の分解を *in vitro* で比較した結果、本薬及び GLP-1 における 180 分後の残存率は、約 100 % 及び約 40 % であった。

ヒトの腎臓膜分画における分解で同定された本薬の主要な *in vitro* 分解物はエキセナチド (1-21)、エキセナチド (22-39)、エキセナチド (1-22) 及びエキセナチド (23-39) であった。

本薬のヒト赤血球への移行について検討した結果、本薬の約 82 % が血漿画分に分布し、約 18 % が赤血球に分布した。

本薬のヒト胎盤通過について検討するため、*ex vivo* ヒト胎盤灌流システムを用いて、胎盤を通過しないことが知られている対照ペプチド (インスリン) と本薬 (300 pg/mL 及び 3000 pg/mL) を含む灌流液を灌流した結果、灌流液中の胎児側インスリン濃度は母体側濃度の 0.5 ~ 5.4 % であり、本薬を含む灌流液中の胎児側本薬濃度は母体側濃度の 0.8 ~ 1.7 % であった。

(2) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験

1) 国内臨床試験

① 第 I 相単回/反復投与試験 (5.3.3.2.1 : GWAQ 試験 <2004 年 7 月 ~ 2005 年 2 月 >)

日本人 2 型糖尿病患者 (目標例数 40 例、各群 10 例) を対象に、本剤反復皮下投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、投与 1 日目にすべての被験者にプラセボ、以降は A 群及び B 群ではプラセボ又は本剤 2.5 µg、及びプラセボ又は本剤 5 µg (投与 2 ~ 10 日目)、C 群及び D 群ではプラセボ (投与 2 ~ 10 日目) 若しくは本剤 5 µg (投与 2 ~ 5 日目) 投与後に 10 µg 又は 15 µg (投与 6 ~ 10 日目) をペン型注入器を用いて腹部に皮下投与とされた。投与 1、2 及び 10 日目では朝食摂取 15 分前に 1 日 1 回、投与 3 ~ 9 日目では朝食及び夕食の摂取 15 分前に 1 日 2 回投与とされた。なお、各群にはプラセボ群 2 例、本剤群が 8 例設定された。

総投与例数 40 例 (本剤 32 例、プラセボ 8 例) の全例が安全性解析対象集団とされ、このうち本剤が投与された 32 例が投与 2 日目の薬物動態解析対象とされ、有害事象により治験を中止した 3 例及び本剤 2.5 µg 投与時の血漿中本薬濃度が他の被験者に比べて著しく低かった 1 例を除く 28 例が投与 10 日目の薬物動態解析対象とされた。また、総投与例数 40 例の全例が投与 1 及び 2 日目の薬力学解析対象とされ、このうち有害事象により治験を中止した 3 例及び投与 10 日目に嘔吐が発現した 1 例を除く 36 例が投与 10 日目の薬力学解析対象とされた。

本薬の薬物動態パラメータは、表 5 のとおりであった。

表5 単回（投与2日目）及び反復（投与10日目）投与時の本薬の薬物動態パラメータ

投与量 (μg)	n	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL/F (L/h)	V/F (L)
2.5 (投与2日目)	8	55.5 (23.1)	1.3 (0.5-2.5)	1.54 (0.94-3.06)	206 (29.9)	12.1 (29.9)	27.0 (27.2)
5 (投与2日目)	24	113 (33.5)	1.5 (0.5-2.5)	1.27 (0.84-1.71)	405 (34.2)	12.3 (34.2)	22.7 (36.4)
2.5 (投与10日目)	7	53.7 (34.5)	1.5 (0.5-2.5)	1.85 (1.20-2.31)	167 ^{a)} (31.7)	11.3 (28.1)	30.2 (31.9)
5 (投与10日目)	8	121 (34.9)	1.3 (0.5-3.0)	1.35 ^{b)} (0.77-1.99)	408 ^{a)} (24.1)	10.5 ^{b)} (23.1)	20.4 ^{b)} (39.6)
10 (投与10日目)	8	286 (33.1)	1.5 (0.5-2.0)	1.30 (0.93-1.61)	944 ^{a)} (35.2)	10.1 (31.8)	19.1 (30.2)
15 (投与10日目)	5	428 (34.3)	2.0 (0.5-2.5)	1.58 (1.24-2.63)	1520 ^{a)} (26.6)	9.63 (26.3)	21.9 (30.3)

t_{max} ：中央値（最小値-最大値）、 $t_{1/2}$ ：幾何平均値（最小値-最大値）、その他：幾何平均値（変動係数%）

CL/F：見かけのクリアランス、V/F：見かけの分布容積

a) $AUC_{\tau,ss}$

b) n=6

薬理学について、投与6時間までの食後血糖値は本剤2.5~10 μg 投与まで用量依存的に低下したが、15 μg 群では10 μg 群と同程度であった（投与10日目の食後血糖値の AUC_{0-6h} （平均値（CV%）、以下同様）は、10 μg 群で791（12.7%） $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{dL}$ 、15 μg 群で828（28.3%） $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{dL}$ ）。2.5 μg を単回又は反復投与後の血清中インスリン濃度推移はプラセボ投与後と同程度であったが、本剤5~15 μg を反復投与したとき、血糖値が低い間（特に食後約3~4時間）の血清中インスリン濃度はプラセボ群と比較して低下した。2.5 μg 単回又は反復投与後の血漿中グルカゴン濃度推移はプラセボ投与後と同程度であったが、5~15 μg を投与したとき、血漿中グルカゴン濃度はプラセボ群と比較して低下した。本剤投与10日目のベースライン（投与1日目）からの食後血糖値の AUC_{0-3h} 変化量と本剤の AUC_{0-3h} の関係を E_{max} モデルにより解析したとき、 E_{max} 及び E_{50} は、557 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{dL}$ 及び158 $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{dL}$ と推定された。

安全性について、有害事象の発現割合は57.5%（23/40例143件）であり、発現が多かった有害事象は悪心15例45件（5 μg ：5例8件、10 μg ：6例28件、15 μg ：4例9件）及び腹部膨満感13例40件（プラセボ：1例2件、5 μg ：3例6件、10 μg ：4例11件、15 μg ：5例21件）であった。本剤が投与された32例のうち、43.8%（14例120件）が副作用とされた。死亡及び重篤な有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床問題となる異常は認められなかった。

② 第II相用量反応試験（5.3.5.1.1.2：GWAV試験<2006年9月~2007年5月>）

日本人2型糖尿病患者（目標例数151例、各群10例）を対象に、本剤反復皮下投与時の薬物動態、薬理学及び用量反応性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された（試験デザインの詳細及び安全性成績については、「4.臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要（1）第II相用量反応試験」の項を参照）。

薬物動態について、反復投与時（第12週目）の C_{max} 及び AUC_{0-3h} （幾何平均値（CV%）、以下同様）は、2.5 μg 群（27例）では88.6（51.7%） pg/mL 及び191（46.4%） $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、5 μg 群（29例）では156（44.0%） pg/mL 及び368（42.7%） $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、10 μg 群（28例）

では 356 (64.0 %) pg/mL 及び 792 (55.5 %) pg·h/mL であった。本剤 2.5、5 及び 10 µg 群の t_{max} (中央値 (最小値～最大値)、以下同様) は、1.25 (0.62～3.25)、2.08 (0.00～3.25) 及び 2.25 (0.75～3.25) 時間であった。

薬力学¹⁵について、本剤を 12 週間反復皮下投与したときの食後血糖値は本剤 2.5～10 µg の範囲で用量依存的に低下し、食後血清中インスリン濃度は本剤 2.5～10 µg の範囲で用量依存性はみられず、プラセボ投与後と同程度であった。本剤を 12 週間反復皮下投与したときの食後血漿中グルカゴン濃度は本剤 2.5～10 µg の範囲で用量依存性はみられなかったが、プラセボ投与後の血漿中グルカゴン濃度と比較して低下した。

抗エキセナチド抗体陰性被験者の本剤投与12週目における本薬のAUC_{0-3h} (幾何平均値 (CV %)、以下同様) は、本剤2.5、5 及び10 µg群で161 (49.3 %)、368 (38.9 %) 及び707 (54.0 %) pg·h/mL、抗エキセナチド抗体陽性被験者 (抗体価 : ≥25) では、211 (42.4 %)、367 (52.1 %) 及び873 (56.3 %) pg·h/mLであり、AUC_{0-3h}の分布は同様であった。

③ 第 I 相単回/反復投与試験及び第 II 相用量反応試験における母集団薬物動態 (5.3.3.5.1 : GWAQ 及び GWAV 試験)

両試験より得られた 2 型糖尿病患者 123 例、922 測定点の血漿中本薬濃度データを用いて 1 次吸収、1 次消失の 1-コンパートメントモデルを基本モデルとし、非線形混合効果モデル法 (ソフトウェア : NONMEM (version VI)) による母集団薬物動態 (PPK) 解析が実施された。解析対象者の平均年齢は 58.0 歳 (最小値～最大値 : 22.2～75.9 歳、以下同様)、平均体重は 68.3 kg (50.0～115 kg)、平均クリアチニンクリアランスは 93.6 mL/min (34.7～216 mL/min) であった。共変量として、抗エキセナチド抗体の有無、抗体価、性別、年齢、体重、クレアチニンクリアランス及び投与量をステップワイズ法により検討した結果、CL/F に対してクレアチニンクリアランス、抗エキセナチド抗体の有無及び投与量が共変量として、最終モデルに組み込まれた。PPK 解析の結果、正常な腎機能を有する抗体陰性被験者に本剤 5 µg を投与したときの CL/F は 8.97 L/h と推定され、正常な腎機能を有する被験者に本剤 10 µg を投与したときの抗体陽性及び抗体陰性被験者の CL/F は 4.53 L/h 及び 8.08 L/h と推定された。

2) 外国臨床試験 (参考資料)

① 高齢者単回投与試験 (5.3.3.3.3 : GWCC 試験 <20■■年■■月～20■■年■■月>)

外国人 2 型糖尿病患者 (目標例数 30 例) を対象に、本剤単回皮下投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学に及ぼす加齢の影響を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 5、10 µg 又はプラセボを朝食摂取 15 分前に単回皮下投与とされた。

15 投与 12 週目の解析可能例数 (食後血糖値) : プラセボ群 39 例、2.5 µg 群 34 例、5 µg 群 32 例、10 µg 群 31 例、(食後血清中インスリン) : プラセボ群 37 例、2.5 µg 群 33 例、5 µg 群 30 例、10 µg 群 26 例、(食後血漿中グルカゴン) : プラセボ群 39 例、2.5 µg 群 34 例、5 µg 群 31 例、10 µg 群 31 例

総投与例数 30 例¹⁶（対照群：46～65 歳、男性 10 例、女性 5 例、高齢者群：75～85 歳、男性 12 例、女性 3 例）全例が薬物動態、薬力学¹⁷及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、投与量で補正した C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び CL/F の比（高齢者群/対照群）とその 90 %信頼区間は 1.12 [0.69, 1.81]、1.41 [0.95, 2.08] 及び 0.71 [0.48, 1.05] であり、高齢者群では対照群と比較し、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が 12 %及び 41 %増加し、 CL/F は 29 %低下した。

薬力学について、高齢者群及び対照群において、本剤投与により食後血清中グルコース濃度は用量依存的に低下し、高齢者群は対照群と同程度以上の食後血清中グルコース濃度上昇抑制効果を示した。食後血清中インスリン濃度は、対照群と比較し高齢者群で高値であったが、本剤の血清中インスリン濃度への影響は両群で同様であった。

安全性について、有害事象は 34 例 81 件認められ、このうち 22 例 48 件が副作用とされ、内訳は悪心 11 例 12 件（5 μ g：1 例 1 件、10 μ g：6 例 7 件（高齢者群）、5 μ g：1 例 1 件、10 μ g：3 例 3 件（対照群））、浮動性めまい 6 例 6 件（プラセボ：1 例 1 件、5 μ g：1 例 1 件、10 μ g：2 例 2 件（高齢者群）、10 μ g：2 例 2 件（対照群））、嘔吐 6 例 6 件（5 μ g：1 例 1 件、10 μ g：3 例 3 件（高齢者群）、5 μ g：1 例 1 件、10 μ g：1 例 1 件（対照群））であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床問題となる異常は認められなかった。

② 腎機能障害者薬物動態試験（5.3.3.3.2：GWAB 試験<2003 年 5 月～2003 年 10 月>）

外国人成人男女を対象に、腎機能障害を有する被験者における本剤の薬物動態、安全性及び忍容性を検討するため、非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、健康成人 (C_{CR} : >80 mL/min) 及び軽度腎機能障害者 (C_{CR} : >50、 \leq 80 mL/min) には本剤 10 μ g（各 8 例）、中等度腎機能障害者 (C_{CR} : >30、 \leq 50 mL/min) には本剤 5 又は 10 μ g（5 例又は 2 例）¹⁸、スクリーニング前の少なくとも 1 ヶ月以上、血液透析を必要とする末期腎疾患患者 (C_{CR} : \leq 30 mL/min、以下、「ESRD 患者」) には本剤 5 μ g（8 例）を朝食摂取 15 分前に単回皮下投与した。

総投与例数 31 例の全例が安全性解析対象集団とされ、このうち血漿中本薬濃度が他の被験者に比べて著しく低かった 1 例（本剤 10 μ g が投与された中等度腎機能障害者）を除く 30 例が薬物動態解析対象とされた。

本薬の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。

16 高齢者群には軽度腎機能障害（Cockcroft & Gault 式により推定されたクレアチニンクリアランス（以下、「 C_{CR} 」） : >50、 \leq 80 mL/min）及び中等度腎機能障害（ C_{CR} : >30、 \leq 50 mL/min）を有する被験者が 11 例及び 4 例組み入れられ、対照群には正常腎機能（ C_{CR} : >80 mL/min）及び軽度腎機能障害を有する被験者が 10 例及び 5 例組み入れられた。

17 2 例の被験者では血清試料の取り扱い及び保管が不適切であったため、薬力学的パラメータの一部又はすべてを算出していない。

18 2 例では 5 μ g を投与すべきところ、10 μ g が誤投与された。

表 6 腎機能障害別の本薬の薬物動態パラメータ

	投与量	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (pg·h/mL)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
健康成人	10μg (n=8)	821 (61.0)	2.0 (1.0-3.0)	1.45 (0.94-2.02)	2930 (31.4)	3.41 (31.4)	7.11 (40.2)
軽度腎機能 障害者	10μg (n=8)	470 (24.6)	2.0 (0.5-3.0)	2.12 (1.56-3.36)	2080 (17.4)	4.80 (17.4)	14.7 (21.9)
中等度腎機能 障害者	5μg (n=5)	202 (19.9)	2.5 (1.0-3.0)	3.16 (1.82-7.01)	1150 (15.2)	4.35 (15.2)	19.5 (49.8)
	10μg (n=1)	353			2090	4.79	24.1
ESRD 患者	5μg (n=8)	601 (69.4)	2.0 (1.0-4.0)	5.95 (4.27-7.58)	5380 (42.2)	0.93 (42.2)	7.97 (43.9)

t_{max} : 中央値 (最小値-最大値)、t_{1/2} : 平均値 (最小値-最大値)、その他 : 幾何平均値 (変動係数%)

本剤皮下投与時の t_{1/2} は腎機能低下に伴い延長し、ESRD 患者では最も顕著に延長した。CL/F は、健康成人と比較し、軽度及び中等度腎機能障害者ではほぼ同程度であったが、ESRD 患者では顕著に低下した。

安全性について、有害事象は 64.5 % (20 例 73 件) (健康成人 : 8 例 28 件、軽度腎機能障害者 : 5 例 17 件、ESRD 患者 : 7 例 28 件) 認められ、発現割合が高かった有害事象は嘔吐 51.6 % (16 例 25 件)、悪心 51.6 % (16 例 17 件)、頭痛 38.7 % (12 例 15 件) 及び浮動性めまい 9.7 % (3 例 4 件) であった。嘔吐は ESRD 患者の 1 例 2 件が高度と判断された以外は中等度であった。健康成人での悪心はほとんどが軽度であり、軽度腎機能障害者及び ESRD 患者の悪心はほとんどが中等度であった。悪心又は嘔吐を発現した健康成人 (1/8 例) 及び軽度腎機能障害者 (1/3 例) 及び ESRD 患者 (7/8 例) に対しては制吐剤が投与されたが、その他の被験者の悪心又は嘔吐はいずれも自然寛解した。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

③ QTc 間隔に対する影響試験 (5.3.4.1.3 : GWCI 試験<2008 年 4 月~7 月>)

外国人成人男女を対象に、本剤単回皮下投与時の 12 誘導心電図の QTc 間隔に対する影響を検討するため、プラセボ対照無作為化被験者/評価者盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、忍容性を評価するための PartA では本剤 10 μg を 3 日間 1 日 1 回反復投与され、心電図を評価するための PartB では本剤 10 μg、モキシフロキサシン 400 mg (陽性対照) 又はプラセボを単回投与とされた。各期の休薬期間は少なくとも 5 日間とされた。

総投与例数 70 例全例が PartA での安全性解析対象とされ、このうち本剤投与による有害事象により試験を中止した 7 例及び同意撤回により中止した 1 例を除く 62 例が PartB での薬物動態、12 誘導心電図データ及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、本剤 10 μg を単回皮下投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-∞}の幾何平均値 (変動係数) は、208 pg/mL (40 %) 及び 812 pg·h/mL (31 %) であった。

12 誘導心電図について、QTcF 間隔は、すべての評価時点で本剤とプラセボ投与時の平均値の差の両側 90 %信頼区間の上限は 10 msec 未満 (3.45~8.00 msec) であった。陽性対照のモキシフロキサシン群では、すべての評価時点で 10 msec を上回った (12.05~16.85

msec)。血漿中本薬濃度及び血漿中グルコース濃度と QTcF 間隔のベースラインからの変化量との間にわずかな正の相関¹⁹及び負の相関²⁰が認められたが、いずれも変化の程度は小さかった。血漿中インスリン濃度及び血清中カリウム濃度と QTcF 間隔のベースラインからの変化量の間に関連性は認められなかった。

安全性について、有害事象は PartA では 58.6 % (41 例 112 件)、PartB では本剤群で 50.0 % (31 例 59 件)、モキシフロキサシン群で 22.6 % (14 例 19 件)、プラセボ群で 17.7 % (11 例 12 件)であった。発現割合が高かった有害事象は PartA では、悪心 33 % (23 例 39 件)、嘔吐 20 % (14 例 23 件)、頭痛 13 % (9 例 12 件)、PartB の本剤群では悪心 28 % (17 例 18 件)、頭痛 10 % (6 例 6 件)、浮動性めまい 8 % (5 例 5 件)であり、いずれも副作用とされた。本試験の PartA において、実施計画書で定めた中止基準（食事摂取ができない高度な悪心又は 1 回以上の嘔吐の発現）により 7 例が試験を中止した。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

④ 投与時期の検討試験 (5.3.4.2.6 : GWAJ 試験<2003 年 8 月～9 月>)

外国人 2 型糖尿病患者を対象に、食後血糖に対する本剤の投与時間の影響を検討するため、プラセボ対照無作為化非盲検 6 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 10 µg を朝食摂取 60 分前、15 分前、食直前、30 分後及び 60 分後、又は朝食摂取 15 分前にプラセボを単回皮下投与とされた。

総投与例数 18 例全例が安全性解析対象²¹とされ、このうち同意撤回による 1 例を除く 17 例が薬力学解析対象とされた。

薬力学について、プラセボ投与時に対する本剤投与時の食後グルコースの薬力学パラメータは、表 7 のとおりであった。

表7 プラセボ投与時に対する本剤投与時の食後グルコースの薬力学パラメータ

本剤の投与時期	AUC _{0-6 h} (mg・min/dL)	C _{max} (mg/dL)	C _{min} (mg/dL)
朝食 60 分前	-13163.3 [-16858.0, -9468.54]	-78.65 [-96.61, -60.69]	-15.91 [-24.99, -6.83]
朝食 15 分前	-12738.5 [-16383.1, -9093.93]	-76.23 [-93.92, -58.53]	-20.99 [-29.94, -12.04]
食直前	-13024.5 [-16738.0, -9310.93]	-70.15 [-88.19, -52.11]	-26.55 [-35.66, -17.43]
朝食 30 分後	-10468.4 [-14122.1, -6814.74]	-22.06 [-39.76, -4.37]	-30.98 [-39.94, -22.02]
朝食 60 分後	-10892.9 [-14533.2, -7252.48]	-11.13 [-28.82, 6.56]	-36.12 [-45.06, -27.17]

本剤投与時とプラセボ投与時の血漿中グルコースの平均値の差とその90%信頼区間

朝食前 (60、15 分前) 及び朝食直前に本剤を投与したとき、食後グルコースの C_{max} は著しく低下し、朝食後 (30、60 分後) 投与ではプラセボ投与時と同程度であった。ベースライン値で補正した食後グルコース AUC_{0-6 h} は、いずれの投与時期でもプラセボ投与時と比

19 非線形混合効果モデルによる傾き [95%信頼区間] =0.02 [0.01, 0.03] (p<0.001)

20 非線形混合効果モデルによる傾き [95%信頼区間] =-1.45 [-2.18, -0.73] (p<0.001)

21 プラセボ投与時 (n=17)、本剤朝食 60 分前投与時 (n=18)、本剤朝食 15 分前投与時 (n=18)、本剤食直前投与時 (n=17)、本剤朝食 30 分後投与時 (n=17)、本剤朝食 60 分後投与時 (n=17)

べ著しく低下した。血漿中インスリン濃度は食前又は食直前に本剤を投与したとき、プラセボ投与時と比べ低値を示したが、食後投与時には高値を示した。

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ投与時 5.9 % (1 例 1 件)、本剤朝食 60 分前投与時 50 % (9 例 16 件)、本剤朝食 15 分前投与時 61.1 % (11 例 18 件)、本剤食直前投与時 70.6 % (12 例 29 件)、本剤朝食 30 分後投与時 58.8 % (10 例 17 件)、本剤朝食 60 分後投与時 58.8 % (10 例 15 件) であった。主な消化器症状は、本剤朝食 60 分前投与時で悪心 (2 例 2 件)、消化不良 (1 例 1 件)、嘔吐 (2 例 3 件)、胃不快感 (1 例 1 件)、下痢 (2 例 2 件)、本剤朝食 15 分前投与時で悪心 (4 例 4 件)、消化不良 (1 例 1 件)、嘔吐 (2 例 3 件)、下痢 (1 例 1 件)、本剤食直前投与時で悪心 (3 例 3 件)、消化不良 (5 例 5 件)、嘔吐 (1 例 2 件)、胃不快感 (2 例 2 件)、下痢 (1 例 1 件)、上腹部痛 (1 例 3 件)、本剤朝食 30 分後投与時で悪心 (4 例 5 件)、消化不良 (2 例 2 件)、嘔吐 (1 例 1 件)、胃不快感 (2 例 2 件)、本剤朝食 60 分後投与時で悪心 (3 例 3 件)、消化不良 (3 例 3 件)、嘔吐 (1 例 1 件)、胃不快感 (1 例 1 件) であった。本剤の食後投与時に、18 例中 8 例に一過性の血漿中グルコースの低下²²が認められた。死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

⑤ 胃内容物排出に対する影響試験 (5.3.4.2.7 : GWAM 試験<2005 年 1 月~6 月>)

外国人 2 型糖尿病患者を対象に、胃内容物排出速度に対する本剤皮下投与時の影響を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、朝食及び夕食摂取 15 分前にプラセボ、本剤 5 又は 10 μg ²³を 1 日 2 回、4 日間皮下投与、5 日目の朝にプラセボ、本剤 5 又は 10 μg を皮下投与、その 15 分後に放射標識した試験食 (固形食 : ⁹⁹mTc 標識した卵、液体 : ¹¹¹In 標識した水) を摂取し、胃内残存放射能がシンチグラフィにより測定された。各期の休薬期間は 3~16 日間とされた。

総投与例数 17 例全例²⁴が安全性解析対象とされ、このうち本剤 10 μg 投与において中等度の有害事象 (下痢及び腹部膨満) が認められ、試験中止とされた 1 例を除く 16 例が薬力学解析対象とされた。

本剤 5 及び 10 μg 群の固形食の T50²⁵は、プラセボ投与時と比べ、51.7 分及び 109.8 分延長した。本剤 5 及び 10 μg 投与時の液体の T50 は、プラセボ投与時と比べ 53.1 分及び 80.3 分延長した。固形食及び液体の T50 は自律神経障害の有無にかかわらず同程度であった。本剤の AUC_{0-t} と固形食の T50 のプラセボ投与時からの変化量の関係をシグモイド E_{max} モデルにより解析したとき、T50 は最大で約 3 時間延長することが推定された。

安全性について、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

22 血漿中グルコース 50 mg/dL 未満

23 本剤 10 μg 群では 1 日目及び 2 日目には 5 μg が投与された。

24 被験者 17 例のうち 7 例が自律神経障害を有する 2 型糖尿病患者であった。

25 胃内残存放射能が 50 % となる時間

⑥ 薬物相互作用試験 (5.3.3.4.1 : 121 試験<2003年6月~8月>)

外国人成人男女を対象に、アセトアミノフェンの薬物動態に対する本剤併用投与時の影響を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検6期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 10 µg 又はプラセボを朝食摂取 15 分前に単回皮下投与し、本剤投与 1 時間前、0、1、2 及び 4 時間後又はプラセボ投与と同時にアセトアミノフェン (1000 mg/30 mL) を単回経口投与とされた。

総投与例数 40 例全例が安全性解析対象とされ、このうち有害事象により試験を中止した 1 例を除く 39 例が薬物動態解析対象とされた。

アセトアミノフェンの薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。

表 8 各投与方法におけるアセトアミノフェンの薬物動態パラメータ

投与方法	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-12h} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
プラセボとアセトアミノフェンの同時投与	16.0 (0.8) (n=39)	50.7 (2.2) (n=39)	0.6 (0.3) (n=39)	2.5 (1.7- 3.5) (n=39)
本剤投与 1 時間前にアセトアミノフェン投与	15.3 (0.8) (n=39)	45.2 (2.0) (n=39)	0.6 (0.3) (n=39)	2.9 (1.5- 7.2) (n=39)
本剤とアセトアミノフェンの同時投与	9.8 (0.7) (n=37) ^{a)}	39.1 (2.4) (n=37) ^{a)}	0.9 (1.6) (n=37) ^{a)}	3.0 (1.6- 6.3) (n=37) ^{a)}
本剤投与 1 時間後にアセトアミノフェン投与	6.9 (0.4) (n=34) ^{a)}	38.7 (2.1) (n=34) ^{a)}	4.2 (1.2) (n=34) ^{a)}	2.6 (1.5- 5.5) (n=34) ^{a)}
本剤投与 2 時間後にアセトアミノフェン投与	7.3 (0.4) (n=39)	37.8 (2.1) (n=39)	3.3 (1.2) (n=39)	2.5 (1.7- 4.5) (n=39)
本剤投与 4 時間後にアセトアミノフェン投与	9.3 (0.5) (n=39)	42.9 (2.2) (n=39)	1.6 (1.0) (n=39)	2.9 (1.5- 6.6) (n=39)

t_{max} : 平均値 (標準誤差)、t_{1/2} : 平均値 (最小値-最大値)、その他 : 幾何平均値 (標準誤差)

a) アセトアミノフェン投与1時間以内に嘔吐した被験者又は少なくとも2種の投与方法を完了しなかった被験者を解析対象から除外

本剤投与 0~4 時間後にアセトアミノフェンを投与したとき、プラセボ同時投与と比べ、アセトアミノフェンの t_{max} は 0.3~3.6 時間遅延し、C_{max} 及び AUC_{0-12h} は 38.8~56.9 %及び 15.4~25.4 %低下した。

安全性について、有害事象は 80.0 % (32/40 例) 169 件認められ、発現割合が高かった有害事象は、嘔気 75.0 % (30 例 80 件)、嘔吐 47.5 % (19 例 50 件)、頭痛 25.0% (10 例 18 件)、浮動性めまい 20.0 % (8 例 10 件) であり、これらの有害事象はいずれも本剤群で認められ、副作用とされた。嘔気及び嘔吐の発現割合は、本剤投与 1 時間前にアセトアミノフェンを投与した群では 47.5 %及び 27.5 %、本剤とアセトアミノフェンを同時に投与した群では 52.5 %及び 30.0 %、本剤投与 1 時間後にアセトアミノフェンを投与した群では 38.5 %及び 23.1 %、本剤投与 2 時間後にアセトアミノフェンを投与した群では 33.3 %及び 15.4 %、本剤投与 4 時間後にアセトアミノフェンを投与した群では 25.6 %及び 12.8 %であり、本剤とアセトアミノフェンの投与間隔が開くに従って、嘔気及び嘔吐の発現割合は低下した。本剤とアセトアミノフェンを同時に投与した群において、中等度の嘔気が 1 例認められ試験が中止された。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

⑦ その他の薬物相互作用試験 (5.3.3.4.2～6 : GWAC<2005年1月～2月>、GWAE<2003年6月～11月>、GWAF<2003年5月～7月>、GWAG<2003年5月～8月>、GWBC試験<20■■年■■月～20■■年■■月>)

外国人成人男女を対象 (GWAC 及び GWAF 試験は外国人成人男性のみ、GWBC 試験は外国人成人女性のみを対象) に、薬物相互作用試験が実施された。それらの結果は、表 9 のとおりであった。なお、本剤は食事摂取約 15 分前に皮下投与とされた。

表 9 その他の薬物相互作用試験の結果 (外国人)

試験番号	本剤の投与量	相互作用を検討した薬物とその投与量	測定対象 (例数)	C _{max} ^{a)} 比 ^{b)} [90%CI]	AUC ^{c)} 比 ^{b)} [90%CI]	t _{max} 差 ^{d)} (Min-Max)
GWAC	10 µg	ワルファリン 25 mg	(R) -ワルファリン (n=15)	1.05 [1.00, 1.09]	1.11 [1.06, 1.17]	1.00 (-)
			(S) -ワルファリン (n=15)	0.97 [0.93, 1.01]	1.06 [1.01, 1.11]	2.00 (-)
GWAE	10 µg	リシノプリル 5-20 mg	リシノプリル ^{e)} (n=19, 18)	0.93 [0.86, 1.02]	0.97 [0.90, 1.04]	2.00 (-2.0-7.0)
GWAF	10 µg	ジゴキシン 0.25 mg	ジゴキシン (n=21) ^{f)}	0.82 [0.75, 0.89]	0.95 [0.90, 1.00]	2.50 (0.0-3.5)
GWAG	10 µg	ロバスタチン 40 mg	ロバスタチン ^{g)} (n=17)	0.72 [0.57, 0.91]	0.60 [0.50, 0.71]	4.00 (0.0-6.0)
GWBC	10 µg	エチニルエストラジオール 30 µg (EE) 及びレボノルゲストレル 150 µg (LV) (配合剤として投与)	EE (本剤 1 時間前経口投与) ^{h)} (n=25)	0.91 [0.83, 0.99]	0.96 [0.91, 1.02]	0.00 (-)
			EE (本剤 30 分後経口投与) ^{h)} (n=25, 26)	0.54 [0.49, 0.58]	0.96 [0.91, 1.02]	4.05 (-)
			LV (本剤 1 時間前経口投与) ^{h)} (n=25)	1.05 [0.94, 1.16]	0.96 [0.90, 1.03]	-0.08 (-)
			LV (本剤 30 分後経口投与) ^{h)} (n=25, 26)	0.59 [0.53, 0.65]	1.09 [1.01, 1.17]	3.75 (-)
			EE (本剤 1 時間前経口投与) ⁱ⁾ (n=24, 21)	0.85 [0.78, 0.93]	0.94 [0.88, 1.01]	0.00 (-)
			EE (本剤 30 分後経口投与) ⁱ⁾ (n=24, 23)	0.55 [0.50, 0.60]	0.96 [0.90, 1.04]	3.00 (-)
			LV (本剤 1 時間前経口投与) ⁱ⁾ (n=24, 21)	1.01 [0.92, 1.10]	1.00 [0.92, 1.09]	-0.08 (-)
			LV (本剤 30 分後経口投与) ⁱ⁾ (n=24, 23)	0.73 [0.67, 0.79]	1.05 [0.96, 1.14]	3.50 (-)

CI=信頼区間、-:算出していない

- a) GWAE は投与量及び体重で補正した C_{max,ss}、GWAF は C_{max,ss}、GWAC、GWAG、GWBC は C_{max} 及び C_{max,ss}
b) GWAC、GWAE、GWAF、GWAG は併用投与/ワルファリン単独投与、本剤投与/プラセボ投与、併用投与/ジゴキシン単独投与、併用投与/ロバスタチン単独投与の幾何平均比
c) GWAE は投与量及び体重で補正した AUC_{τ,ss}、GWAF は AUC_{τ,ss}、GWAC、GWAG は AUC_∞、GWBC は AUC_∞及び AUC_{τ,ss}
d) GWAC、GWBC は併用投与-ワルファリン単独投与、併用投与-EE 及び LV 単独投与の中央値の差、GWAE、GWAF、GWAG は、併用投与-プラセボ投与 (16 例)、併用投与-ジゴキシン単独投与 (21 例)、併用投与-ロバスタチン単独投与 (17 例) の差の中央値 (最小値-最大値)
e) 本剤投与前に 30 日間以上リシノプリルを服用している軽度～中等度の高血圧を有する患者 (プラセボ群: 19 例、本剤群: 18 例)
f) ジゴキシン単独群では 22 例
g) 国内未承認薬 (Hydroxy-Methylglutaryl CoenzymeA (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬、Mevacor® 40 mg 錠)、(ロバスタチン単独群では 21 例)
h) 併用投与/EE 及び LV 単独投与の C_{max}、AUC_∞の幾何平均比、併用投与-EE 及び LV 単独投与の中央値の差 (経口避妊薬単独投与群: 25 例、経口避妊薬 1 時間前投与群: 25 例、経口避妊薬 30 分後投与群: 26 例)
i) 併用投与/EE 及び LV 反復投与の C_{max}、AUC_{τ,ss}の幾何平均比、併用投与-EE 及び LV 反復投与の中央値の差 (経口避妊薬単独投与群: 24 例、経口避妊薬 1 時間前投与群: 21 例、経口避妊薬 30 分後投与群: 23 例)

< 審査の概略 >

(1) 薬物動態学的及び薬力学的特性について

機構は、類薬等と比較した本剤の薬物動態学的及び薬力学的特性について、本剤の臨床薬

理試験等の成績を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。薬物動態については、日本人健康成人を対象にリラグルチド 15、20 及び 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を反復皮下投与した際の CL/F (平均値)、 V_d/F (平均値) 及び t_{max} (中央値) は、15.4~18.7 $\text{mL}/\text{h}/\text{kg}$ 、0.339~0.404 L/kg 及び 7.0~8.0 時間とリラグルチドの吸収及び消失は緩やかであり (Irie S, *et al.*, *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2008; 46: 273-279)、これはリラグルチドの構造中に脂肪酸が付加されており、アルブミンへの結合能が高く、DPP-4 による代謝を受けにくいこと (Knudsen LB, *et al.*, *J Med Chem*. 2000; 43: 1664-1669、Russell-Jones D, *Mol Cell Endocrinol*. 2009; 297: 137-140) によるものと考えられる。さらに、静脈内投与時と比較して皮下投与時の $t_{1/2}$ が長く、皮下投与後にゆっくりと吸収されることも血漿中濃度が持続することの一因であると考えられた。一方、本剤を日本人被験者に皮下投与した際の t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、単回投与時で 1.3~1.5 時間及び 1.27~1.54 時間 (2.5 及び 5 μg 投与)、反復投与時で 1.3~2.0 時間及び 1.30~1.85 時間 (2.5~15 μg 投与) であることから、本剤は類薬のリラグルチドと比較して吸収時間、消失時間及び血漿中濃度の持続時間が短いという薬物動態学的特性を有していると考えられた。薬力学については、日本人 2 型糖尿病患者を対象に本剤 (GWBB 試験) 又はリラグルチド (Kaku K, *et al.*, *Diabetes Obes Metab*, 2010; 12: 341-347) と SU 剤を併用投与したときの 7 ポイント自己測定血糖値プロファイル (24 週時) を比較した結果、本剤は食後血糖値についてはより大きな低下作用を示したが、空腹時血糖値についてはリラグルチドと同程度の血糖値までの低下は認められなかったことから、リラグルチドと比較して、食後血糖値に対する作用は強いものの、空腹時血糖値に対する作用は弱いという薬力学的特性を有していると考えられた。また、リラグルチドの定常状態において、アセトアミノフェン、ジゴキシン、リシノプリル、グリセオフルビン、アトルバスタチン及び経口避妊薬 (EE 及び LV の配合剤) との薬物相互作用が検討されており、併用薬 (経口剤) の C_{max} の低下及び t_{max} の延長が認められるものの、AUC には影響は認められていない。このようにリラグルチドの胃内容物排出遅延作用の影響は小さく、併用薬 (経口剤) の用量調節の必要はないとされている。一方、本剤については、本剤投与後に、アセトアミノフェン、ジゴキシン、ワルファリン、リシノプリル、ロバスタチン及び経口避妊薬 (EE 及び LV の配合剤) との薬物相互作用試験を実施しており (「(ii) 臨床薬理試験の概要 (2) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験 2) 外国臨床試験 (参考資料) ⑥薬物相互作用試験、⑦その他の薬物相互作用試験」の項を参照)、一部を除き、併用薬 (経口剤) の C_{max} の低下、 t_{max} の延長が認められるものの、AUC には影響は認められなかったことから、併用薬 (経口剤) の用量調節の必要はないと考える。ただし、一部の抗生物質などの治療濃度域が狭い治療薬は、吸収プロファイルの変化を避けるため、少なくとも本剤投与 1 時間前に投与することが推奨される。以上のように、胃内容物排出遅延作用の薬力学的特性については、両薬剤の試験デザイン及び薬物動態特性が異なることから比較することはできないと考えるが、本剤はリラグルチドと比べて血中持続時間が短いことから、胃内容物排出作用の程度は、投与からの経過時間に依存する。したがって、本剤投与の少なくとも 1 時間前に併用薬 (経口剤) を投与することにより、本剤による胃内容物排出遅延を回避することが可能であると考えられる。

機構は、回答を了承した。なお、提出された試験成績を踏まえ、本剤は胃内容物排出遅延作用により、併用薬（経口剤）の吸収遅延及び低下作用を示すことがあることから、吸収遅延により効果が減弱する可能性のある治療薬や治療濃度域が狭い治療薬等と本剤を併用する際は、注意する必要があると考える。

(2) 腎機能障害を有する患者への投与について

機構は、外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第 II 相試験の単回投与時の成績²⁶（以下、「単回投与統合データ」）において、腎機能の低下に伴い CL/F が低下したことについて、GWAB 試験の成績を踏まえ、軽度及び中等度腎機能障害者における本剤の用法・用量を調節する必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。GWAB 試験では、軽度及び中等度の腎機能障害者における本剤の CL/F は健康成人と比較して大きな相違はなかったが、ESRD 患者では顕著に低下し、 $t_{1/2}$ は腎機能の低下に従って延長した（健康成人：1.45 h、軽度腎機能障害者：2.12 h、中等度腎機能障害者：3.16 h、ESRD 患者：5.95 h）。当該試験における健康成人の血漿中濃度は、他の試験における同投与量での血漿中濃度と比べて高値を示し、CL/F は低値を示したことから、GWAB 試験において腎機能障害を有する被験者での CL/F の低下を過小評価することを避けるため、単回投与統合データと当該試験の成績を併せ、本剤の腎機能に対する影響を評価した。その結果、軽度及び中等度の腎機能障害者の CL/F は、健康成人と比べて約 13 % 及び約 36 % 低下した。しかし、本剤 10 μg /回を投与したときの軽度腎機能障害者、及び本剤 5 又は 10 μg /回を投与したときの中等度腎機能障害者における忍容性はいずれも良好であった。当該試験で得られた軽度及び中等度の腎機能障害者における血漿中濃度を基に、これらの被験者に本剤 10 μg /回を 1 日 2 回反復投与したときの血漿中濃度推移のシミュレーションを行った結果、本剤の治療濃度域（50～350 pg/mL ）よりわずかに高かったが、定常状態における血漿中濃度は単回投与時の血漿中濃度とほぼ同程度であり、血漿中濃度の蓄積性はないと推察された。以上より、軽度及び中等度の腎機能障害者において本剤の用法・用量を調節する必要性はないと考える。なお、本剤の用法・用量は、すべての患者において 5 μg /回を 1 日 2 回投与から開始し、患者の臨床症状に応じて 10 μg /回に増量可能としていることから、軽度及び中等度の腎機能障害者への対応は可能であると考えられる。

機構は、以下のように考える。申請者は GWAB 試験から軽度及び中等度腎機能障害者における忍容性は良好であり、シミュレーション解析より血漿中濃度の蓄積性はないと推察しているが、消化器症状の発現割合が上昇するとされる治療濃度域（50～350 pg/mL ）を超えた結果であったこと、腎臓は本薬の消失に関与する主要な臓器であり、腎機能の低下に伴って本薬の消失の遅延が認められること、中等度腎機能障害者における検討例数は少ないことから、腎機能障害を有する患者には本剤を慎重に投与する必要があると考える。この点については臨床の項において引き続き検討したい（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (4) 特別な患者集団について 1) 腎機能障害を有する患者」の項を参照）。

26 102、103、104、107、110、118 試験における単回投与時の薬物動態データ

(3) 抗エキセナチド抗体について

機構は、国内外の PPK 解析において、CL/F に対して抗エキセナチド抗体の有無が共変量として検出されたことを踏まえ、本剤の薬物動態に及ぼす抗エキセナチド抗体の影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。GWAV 試験において抗エキセナチド抗体の影響を検討した結果、最終評価時（投与 12 週目又は試験中止時）に抗体陽性であった被験者の割合は、本剤 2.5、5 及び 10 μg 群で 45.9、29.7 及び 45.9 %であり、また、抗体陽性被験者と抗体陰性被験者の $\text{AUC}_{0-3\text{h}}$ の分布は同様であった。また、国内の PPK 解析²⁷では、本剤の CL/F に対して C_{CR} 及び抗エキセナチド抗体の有無が有意な共変量として検出され、抗体陰性及び抗体陽性の被験者の CL/F²⁸は、8.08 及び 4.53 L/h と推定された。外国の PPK 解析²⁹では、CL/F に対して体重及び抗エキセナチド抗体の有無、V/F に対して体重及び抗エキセナチド抗体の抗体価の影響が有意な共変量として検出され、同じ体重の被験者に本剤を投与したときの CL/F は、抗体陽性被験者では抗体陰性被験者の約半分に低下し、V/F は抗体価の上昇とともに増加すると推察された。一方、 E_{max} 及び AUC_{50} をパラメータとしたシグモイド型阻害 E_{max} モデルにより、本剤の曝露量-反応関係のモデル解析を行った結果、グルコース $\text{AUC}_{0-3\text{h}}$ のベースライン値が同じと仮定したとき、抗体陽性被験者では抗体陰性被験者と比べ、本剤の血糖降下作用は減弱すると推察されたが、モデル解析から推定されたグルコース $\text{AUC}_{0-3\text{h}}$ の最大減少率は、被験者個々のグルコース $\text{AUC}_{0-3\text{h}}$ の減少率の分布にはばらつきが大きかったものの、抗体陰性及び抗体陽性被験者で 34 %及び 26 %であり、顕著な差は認められず、抗体の有無では一定の傾向は認められなかった。以上のように、日本人及び外国人被験者において、抗体陰性の被験者と比べて抗体陽性被験者では本剤の CL/F が低下し、血漿中本薬濃度が上昇すると推察されたが、本剤の血糖降下作用における両者の差は小さく、抗体の有無によって本剤の用量を調節する必要はないと考える。なお、GWAV 試験成績及び国内 PPK 解析結果では、異なるデータセット及び解析方法を用いたため、本剤の薬物動態に及ぼす抗エキセナチド抗体の影響について異なる結果が得られたと考えられる。

機構は、GWAV 試験及び国内外 PPK 解析からは、本剤の薬物動態に及ぼす抗エキセナチド抗体の影響について一貫した結果が得られていないと考える。一方、抗エキセナチド抗体の有無が薬力学に与える影響は小さいと推察されたことについては、有効性及び安全性の観点を含めてさらに検討したいと考える「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 4) 抗エキセナチド抗体産生と免疫反応」の項を参照)。

(4) 薬物相互作用について

機構は、本剤とジゴキシンとの併用投与時において、ジゴキシン単独投与時と比較して

27 短期間投与試験である GWAQ 試験では抗体産生や抗体価のピークを評価することはできないため、抗体価は測定せず、陰性（抗体価=0）として解析が実施された。

28 国内 PPK 解析における解析対象者の C_{CR} の中央値（90.7 mL/min）を用いて算出した。

29 短期間投与試験である 6 試験（102、103、104、105、110 及び 118 試験）の抗体は陰性（抗体価=0）として解析が実施された。

$t_{\max,ss}$ が遅延したことから、ジゴキシン併用投与時の $t_{\max,ss}$ の遅延の機序及び安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。医療現場において、ジゴキシンはうっ血性心不全の治療や心房細動などによる頻脈の治療に用いられており、その経口投与による維持療法においては、一定以上の血中濃度を維持することが重要とされている。本剤とジゴキシンの薬物相互作用試験成績から、 $t_{\max,ss}$ は約2.5時間延長し、 $C_{\max,ss}$ は統計学的に有意に低下（約18%）したものの、すべての被験者の $C_{\max,ss}$ はジゴキシンの治療濃度域に含まれており、臨床的に問題となる影響は認められず、本剤とジゴキシンの併用は治療上問題ないと考える。また、患者の病態によっては、ジゴキシン飽和療法において、ジゴキシンの薬効の発現を緊急に要する場合があるが、その場合、注射剤を用いて静脈内へ投与することが一般的である。本剤とジゴキシンの経口投与との併用においてジゴキシンの $t_{\max,ss}$ が遅延する原因は、本剤の胃内容物排出遅延作用によるものであり、本剤とジゴキシンの静脈内投与による併用ではジゴキシンの薬物動態は変化せず、臨床的な問題は生じないと考える。

機構は、本邦で承認されているHMG-CoA還元酵素阻害薬と本剤との薬物相互作用について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。外国長期プラセボ対照比較試験（112、113及び115試験）及び実薬対照比較試験（GWAA及びGWAD試験）においてHMG-CoA還元酵素阻害薬³⁰を服用している外国人2型糖尿病患者を対象に、本剤群、プラセボ群又はインスリン（インスリンアスパルト又はインスリングルルギン）群間の空腹時脂質プロファイル³¹及びHMG-CoA還元酵素阻害薬の投与量を比較した。その結果、本剤群、プラセボ群及びインスリン群間で脂質プロファイルに違いは認められず、HMG-CoA還元酵素阻害薬服用例のうち、治験中にHMG-CoA還元酵素阻害薬の投与量が増量された被験者の割合は、外国長期プラセボ対照比較試験では、本剤群（5 µg：4.7%、10 µg：1.1%）とプラセボ群（2.3%）で相違は認められず、外国長期実薬対照比較試験では、本剤群（3.2%）とインスリン群（3.9%）で同程度であったことから、本剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬の相互作用は臨床的に問題とはならないと考える。本剤投与後に国内既承認のHMG-CoA還元酵素阻害薬を併用投与した場合、本剤の胃内容物排出遅延作用によりHMG-CoA還元酵素阻害薬の t_{\max} は遅延し、 C_{\max} は低下すると推察され、HMG-CoA還元酵素阻害薬の吸収に影響を及ぼすと考えられる。

機構は、胃内容物排出遅延による薬物吸収への影響が考えられる腸溶性製剤又は徐放性製剤と本剤との相互作用について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。非臨床試験及び臨床試験において、胃の収縮運動に対する本剤の影響は検討していないが、外国臨床試験（112、113及び115試験）において本剤とメトホルミン及びグリピジド（国内未承認）の速放性製剤又は徐放性製剤を併用投与した被験者の投与30週時（LOCF）のHbA_{1c}変化量は、速放性製剤併用時と徐放性製剤併用時で相違は認められなかった。また、国内のGWAV及びGWBB試験において、本剤が投与された被験

30 アトルバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン及びプラバスタチン

31 LDL コレステロール、HDL コレステロール、総コレステロール及び中性脂肪

者のうち腸溶性製剤であるプロトンポンプ阻害剤（以下、「PPI」）を服用した被験者は5例及び21例であり、このうち2例では食欲減退（GWAV試験：1例）及び血中クレアチニン増加（GWBB試験：1例）により試験が中止されたが、その他の被験者は試験を完了した。試験を完了した被験者においては、PPIの使用理由となる合併症又は有害事象の悪化は認められなかった。以上のことから、例数は限られるものの、国内外の臨床試験において徐放性製剤又は腸溶性製剤と本剤を併用したとき、それら併用薬の吸収低下を示唆するような変化は確認されなかった。なお、市販後は国内外の自発報告及び製造販売後調査において腸溶性製剤や徐放性製剤併用症例の情報を蓄積し、検討を行う予定である。

機構は、以下のように考える。本剤は胃内容物排出遅延作用を有していることから、国内外の自発報告及び製造販売後調査において腸溶性製剤や徐放性製剤と本剤併用時の相互作用に関して情報収集するとの回答に問題はないと考える。しかしながら、吸収遅延により効果が減弱する可能性のある治療薬や治療濃度域が狭い治療薬等と本剤との相互作用について検討することも重要と考えることから、これらの治療薬と本剤併用時の相互作用に関しても情報収集する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、国内のGWAQ、GWAV及びGWBB試験の成績が提出された。また、参考資料として、外国の44の試験成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する（GWAQ試験の成績については、「(ii) 臨床薬理試験の概要 (2) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験 1) 国内臨床試験①」の項を参照）。

(1) 第II相用量反応試験 (5.3.5.1.1.2 : GWAV試験<2006年9月~2007年5月>)

日本人2型糖尿病患者³²（目標被験者数140例、各群35例）を対象に、本剤の血糖コントロールに関する用量反応関係を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化並行群間比較試験³³が実施された。

用法・用量は、1~5週間の観察期間（ α -GI又は速効型インスリン分泌促進剤を服用中の場合は2~3週間のwash-outを実施）の後、プラセボ³⁴、本剤2.5 μ g、5 μ g又は10 μ g/回を1日2回、朝食及び夕食前15分（食事前60分から食直前の間）に、ペン型注入器を用いて腹部に皮下投与（自己注射）とされた。投与期間は12週間とされた。なお、10 μ g群については最初の4週間に5 μ g/回、以降の8週間に10 μ g/回を皮下投与とされた。

総投与例151例（プラセボ群40例、2.5 μ g群37例、5 μ g群37例、10 μ g群37例）全例がFull

32 主な選択基準：①20歳以上75歳以下、②体重50kg以上、③経口血糖降下薬（SU剤の単独療法、SU剤及びビグアナイド系薬剤（以下、「BG剤」）の併用療法、SU剤及びチアゾリジン系薬剤（以下、「TZD剤」）の併用療法を受けており、同意取得時までの90日間ではSU剤、BG剤、TZD剤の投与量が一定、④同意取得時のHbA_{1c}が7.0%以上10.0%以下。 α -グルコシダーゼ阻害剤（以下、「 α -GI」）、速効型インスリン分泌促進剤を併用している場合は、同意取得時のHbA_{1c}が6.5%以上9.5%以下、⑤SU剤単独療法の場合は最大維持量以上かつ最高投与量以下を服用。

33 注射容量は非盲検とされ、本剤とプラセボ間を盲検化する部分的二重盲検試験として実施された。

34 各用量に対応（同容量）したプラセボが各用量と同じ用法で投与された。

Analysis Set (以下、「FAS」とされ、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。治験中止例は14例で、中止理由の内訳は有害事象(プラセボ群1例、2.5 µg群3例、5 µg群4例、10 µg群5例)及び治験実施計画書からの逸脱(10 µg群1例)であった。

有効性について、主要評価項目とされたベースライン(投与0週目)から最終評価時(投与12週目)までのHbA_{1c}変化量は表10のとおりであり、本剤のすべての投与群でプラセボ群と比べて有意に改善した(いずれもp<0.001、Williamsの多重比較法、有意水準片側2.5%)。

表10 ベースラインから最終評価時(投与12週目)までのHbA_{1c}変化量

	プラセボ群	2.5 µg群	5 µg群	10 µg群
ベースライン(投与0週目)	8.07±0.73 (n=40)	7.99±0.80 (n=37)	7.90±0.76 (n=37)	7.91±0.87 (n=37)
最終評価時(投与12週目)	8.1±0.90 (n=40)	7.1±0.92 (n=36 ^{a)})	6.7±0.74 (n=37)	6.5±0.75 (n=37)
変化量	0.02±0.64 (n=40)	-0.93±0.65 (n=36 ^{a)})	-1.24±0.65 (n=37)	-1.41±0.86 (n=37)
プラセボ群との群間差[95%信頼区間]	—	-0.95 [-1.24, -0.65]	-1.26 [-1.56, -0.97]	-1.43 [-1.77, -1.09]
p値 ^{b)}	—	<0.001	<0.001	<0.001

平均値±標準偏差(例数)、Last Observation Carried Forward(以下、「LOCF」)

a) FASから投与開始後のHbA_{1c}未測定1例を除外した36例で評価

b) Williamsの多重比較法、有意水準片側2.5%

また、主な副次評価項目の結果は、表11のとおりであった。

表11 ベースラインから最終評価時(投与12週目)までの主な副次評価項目の変化量

主な副次評価項目	プラセボ群 (n=40)	2.5 µg群 (n=36)	5 µg群 (n=37)	10 µg群 (n=37)
空腹時血糖値変化量 (mg/dL)	6.0±30.6	-18.6±34.3	-25.0±42.5	-28.9±35.6
総コレステロール変化量 (mg/dL)	1.7±17.6	-4.0±26.5	-9.3±25.7	-15.7±33.0
中性脂肪変化量 (mg/dL)	-24.5±112.7	-0.4±98.2	-32.5±88.4	-61.9±212.5
LDLコレステロール変化量 (mg/dL)	0.8±17.9	-4.3±23.4	-4.4±20.1	-1.3±22.1
HDLコレステロール変化量 (mg/dL)	0.8±5.4	-3.4±5.9	-3.7±7.1	-5.7±8.2
体重変化量 (kg)	-0.69±1.47	0.08±1.28	-0.24±1.75	-1.27±2.00

平均値±標準偏差、LOCF

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群65.0% (26/40例)、2.5 µg群78.4% (29/37例)、5 µg群89.2% (33/37例)、10 µg群94.6% (35/37例)であった。副作用の発現割合は、プラセボ群35.0% (14/40例)、2.5 µg群54.1% (20/37例)、5 µg群70.3% (26/37例)、10 µg群86.5% (32/37例)であった。いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象は、表12のとおりであった。

表12 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象

事象名	プラセボ群 (n=40)	2.5 µg群 (n=37)	5 µg群 (n=37)	10 µg群 (n=37)
すべての有害事象	26 (65.0)	29 (78.4)	33 (89.2)	35 (94.6)
低血糖症	4 (10.0)	10 (27.0)	16 (43.2)	20 (54.1)
悪心	0 (0.0)	4 (10.8)	3 (8.1)	13 (35.1)
血中ブドウ糖減少	4 (10.0)	3 (8.1)	8 (21.6)	8 (21.6)
鼻咽頭炎	11 (27.5)	9 (24.3)	3 (8.1)	7 (18.9)
食欲不振	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	5 (13.5)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)	5 (13.5)
嘔吐	0 (0.0)	2 (5.4)	5 (13.5)	3 (8.1)
便秘	2 (5.0)	4 (10.8)	4 (10.8)	3 (8.1)
下痢	0 (0.0)	1 (2.7)	4 (10.8)	3 (8.1)
胃不快感	1 (2.5)	2 (5.4)	4 (10.8)	3 (8.1)

表 12 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象（続き）

事象名	プラセボ群 (n=40)	2.5 µg 群 (n=37)	5 µg 群 (n=37)	10 µg 群 (n=37)
季節性アレルギー	1 (2.5)	2 (5.4)	1 (2.7)	3 (8.1)
頭痛	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (2.7)	3 (8.1)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.8)	2 (5.4)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
注射部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	2 (5.4)
上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.4)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)
血中CK増加	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)
皮下出血	2 (5.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)

発現例数（発現割合%）、CK：クレアチンホスホキナーゼ、MedDRA ver.10.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象として2.5 µg 群の1例に腱断裂（1件）がみられ、治験中止に至ったが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象以外の治験中止に至った有害事象は、プラセボ群で1例（発疹）、2.5 µg 群で2例（低血糖症1例、異物感1例）、5 µg 群で4例（低血糖症2例、下痢及び胃部不快感、各1例）、10 µg 群で5例（食欲減退2例、低血糖症、悪心及び嘔吐、各1例）みられた。

低血糖症の発現割合は、プラセボ群10.0%（4/40例）、2.5 µg 群27.0%（10/37例）、5 µg 群43.2%（16/37例）、10 µg 群54.1%（20/37例）であり、いずれの事象も副作用と判断された。重症度については、5 µg 群の1例（中等度）以外はすべて軽度であった。

悪心の発現割合は、プラセボ群0.0%（0/40例）、2.5 µg 群10.8%（4/37例）、5 µg 群8.1%（3/37例）、10 µg 群35.1%（13/37例）であり、いずれの事象も副作用と判断された。

注射部位反応³⁵の発現割合は、プラセボ群2.5%（1/40例）、2.5 µg 群0.0%（0/37例）、5 µg 群2.7%（1/37例）、10 µg 群10.8%（4/37例）であり、重症度は10 µg 群に発現した中等度の1例1件を除き、いずれも軽度と判断された。

抗エキセナチド抗体については、ベースラインの抗体価陽性例の割合は2.5 µg 群8.1%（3/37例）、5 µg 群0.0%（0/37例）、10 µg 群10.8%（4/37例）であった。最終評価時の抗体価陽性例の割合は2.5 µg 群51.4%（19/37例）、5 µg 群29.7%（11/37例）、10 µg 群51.4%（19/37例）であった。また、抗体産生陽性例³⁶の割合は、2.5 µg 群54.1%（20/37例）、5 µg 群40.5%（15/37例）、10 µg 群48.6%（18/37例）であった。

バイタルサインについて、血圧については、臨床的に意味のある変動は認められなかった。心電図所見における心拍数のベースラインから最終評価時までの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群1±7.9 bpm、2.5 µg 群1±7.9 bpm、5 µg 群5±8.9 bpm、10 µg 群5±10.9 bpmであった。

35 「injection site bruising」、「injection site erythema」、「injection site hyper-sensitivity」、「injection site pain」、「injection site pruritus」、「injection site rash」、「injection site reaction」、「injection site urticaria」（MedDRA基本語）の有害事象が注射部位反応とされた。

36 「ベースラインで抗エキセナチド抗体が検出できず、その後の来院時に抗体が検出された被験者」又は「ベースラインで抗体が検出され、その後の来院時でベースラインと比べて5倍希釈段階の3段階以上高い抗体価が検出された被験者」が抗体産生陽性と判定された。

(2) 第 III 相臨床試験 (5.3.5.1.1.1、5.3.5.1.1.1 : GWBB 試験<2007 年 12 月~2009 年 6 月>)

日本人2型糖尿病患者³⁷ (目標被験者数175例、プラセボ群35例、本剤群各70例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的に、プラセボ対照無作為化並行群間比較試験が実施された³⁸。

本試験は二重盲検下で治験薬の投与を24週間行う「二重盲検期」と、その後、非盲検下で治験薬の投与を28週間行う「非盲検期」の2つの期間で構成された。

用法・用量は、3~6週間の観察期間 (α -GI又は速効型インスリン分泌促進剤を服用中の場合は2~3週間のwash-outを実施) の後、プラセボ³⁹、本剤5 μ g又は10 μ g/回を1日2回、朝食前及び夕食前15分 (食事前60分から食直前の間) にペン型注入器を用いて腹部に皮下投与 (自己注射) とされた。なお、二重盲検期の最初の4週間は本剤群では本剤5 μ g/回、以降の20週間は5 μ g又は10 μ g/回を皮下投与とされた。非盲検期では、二重盲検期にプラセボが投与された被験者も含め最初の4週間は本剤5 μ g/回、以降の24週間は5 μ g又は10 μ g/回を皮下投与とされた (以下、二重盲検期にプラセボが投与され非盲検期の治療期 (4週以降) に本剤5 μ g又は10 μ g/回が投与された群を「プラセボ/5 μ g群」又は「プラセボ/10 μ g群」)。

総投与例数179例 (プラセボ群35例、5 μ g群72例、10 μ g群72例) 全例がFASとされ、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。二重盲検期での治験中止例は27例で、中止理由の内訳は有害事象 (プラセボ群1例、5 μ g群6例、10 μ g群18例) 及び治験実施計画書からの逸脱 (5 μ g群1例、10 μ g群1例) であった。二重盲検期を終了した152例のうち、非盲検期で本剤が投与される前に有害事象により治験中止となった2例 (プラセボ/10 μ g群及び5 μ g群の各1例) を除く150例 (プラセボ/5 μ g群17例、プラセボ/10 μ g群16例、5 μ g群64例、10 μ g群53例) が非盲検期 (28週間) に移行した。非盲検期での治験中止例は13例で、中止理由の内訳は被験者の意思2例 (プラセボ/10 μ g群、5 μ g群、各1例)、有害事象8例 (プラセボ/10 μ g群4例、5 μ g群2例、10 μ g群2例)、治験責任医師の判断1例 (10 μ g群)、治験実施計画書からの逸脱1例 (10 μ g群)、高血糖又は血糖コントロール不良1例 (5 μ g群) であった。

有効性について、主要評価項目とされたベースライン (投与0週目) から二重盲検期終了時 (投与24週目) までのHbA_{1c}変化量は表13のとおりであり、本剤のいずれの投与群でもプラセボ群と比べて有意に改善した (いずれも $p<0.001$ 、ベースラインのHbA_{1c}を共変量とした共分散分析モデル、Bonferroniの方法に基づき有意水準両側2.5%)。

37 主な選択基準 : ①20 歳以上 75 歳以下、②経口血糖降下薬 (SU 剤の単独療法、SU 剤及び BG 剤の併用療法、SU 剤及び TZD 剤の併用療法) を服用している患者、③HbA_{1c} 値 7.0 % 以上 10.0 % 以下、④同意取得時より遡って 90 日間、経口血糖降下薬の投与量に変更がなく、SU 剤単独療法では最大維持量以上かつ最高投与量以下の SU 剤を服用している患者。

38 注射容量は非盲検とされ、本剤とプラセボ間を盲検化する部分的二重盲検試験として実施された。

39 各用量に対応 (同容量) したプラセボが各用量と同じ用法で投与された。

表13 ベースライン（投与0週目）から二重盲検期終了時（投与24週目）までのHbA_{1c}変化量

	プラセボ群	5 µg群	10 µg群
ベースライン（投与0週目）	8.1±0.85 (n=35)	8.3±0.84 (n=72)	8.2±1.02 (n=72)
二重盲検期終了時（投与24週目）	7.9±1.09 (n=35)	6.9±1.07 (n=71 ^{a)})	6.6±0.98 (n=72)
変化量	-0.2±0.83 (n=35)	-1.4±0.89 (n=71 ^{a)})	-1.6±1.10 (n=72)
プラセボ群との群間差 ^{b)} [97.5%信頼区間]	—	-1.06 [-1.47, -0.64]	-1.33 [-1.75, -0.92]
p値 ^{b,c)}	—	<0.001	<0.001

平均値±標準偏差（例数）、LOCF

- a) FASから投与開始後の利用可能なHbA_{1c}の存在しなかった1例を除いた71例で評価
- b) ベースラインのHbA_{1c}を共変量とした共分散分析モデル
- c) Bonferroniの方法に基づき有意水準両側2.5%

なお、ベースラインから非盲検期終了時（投与52週目）までのHbA_{1c}変化量の推移は、図1のとおりであった。プラセボ/5 µg群及びプラセボ/10 µg群における非盲検期開始時（投与24週目）から非盲検期終了時（投与52週目）までのHbA_{1c}変化量（平均値±標準偏差）は-1.12±0.72%及び-1.47±1.15%であった。

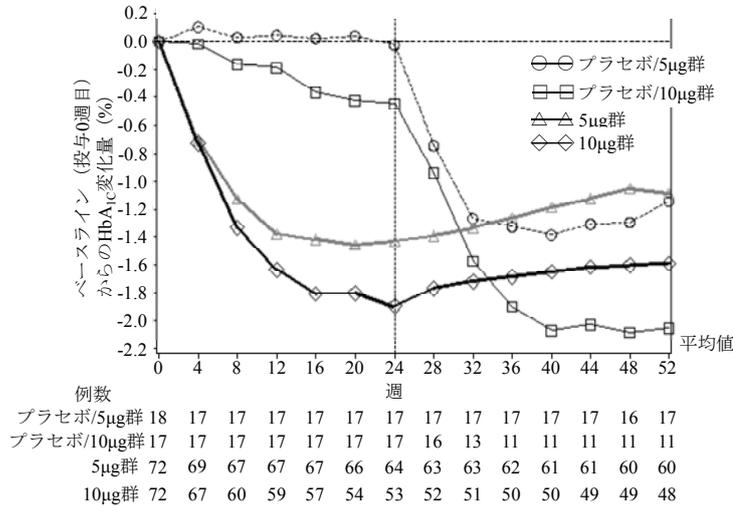


図1 ベースラインから非盲検期終了時（投与52週目）までのHbA_{1c}変化量の推移

また、主な副次評価項目の変化量の結果は、表14のとおりであった。

表14 ベースラインから二重盲検期終了時（投与24週目）までの主な副次評価項目の変化量の結果

主な副次評価項目	プラセボ群 (n=35)	5 µg群 (n=71)	10 µg群 (n=72)
空腹時血糖値変化量 (mg/dL)	-6±24.7	-25±39.7	-30±38.7
1,5-AG変化量 (µg/mL) ^{a)}	0.7±1.68	5.3±4.40	4.5±4.41
総コレステロール変化量 (mg/dL)	-5±22.2	-14±28.3	-7±26.6
中性脂肪変化量 (mg/dL)	-5±42.9	4±131.3	4±68.1
LDLコレステロール変化量 (mg/dL)	-3±20.7	-9±25.4	-5±20.8
HDLコレステロール変化量 (mg/dL)	-1±7.1	-5±7.6	-4±5.9
体重変化量 (kg)	-0.5±1.97	-0.4±2.05	-1.5±2.68

平均値±標準偏差、LOCF

- a) プラセボ群32例、本剤5 µg群64例、10 µg群66例で評価

ベースラインから非盲検期終了時（投与52週目）までの体重変化量（平均値±標準偏差）は、5 µg群-0.23±2.05 kg、10 µg群-1.61±3.43 kgであった。

安全性について、二重盲検期における有害事象の発現割合はプラセボ群74.3% (26/35例)、

5 µg群97.2 % (70/72例)、10 µg群94.4 % (68/72例)、副作用の発現割合はプラセボ群37.1 % (13/35例)、5 µg群76.4 % (55/72例)、10 µg群84.7 % (61/72例)であった。二重盲検期にいずれかの投与群で5 %以上に発現した有害事象は、表15のとおりであった。

表 15 二重盲検期にいずれかの投与群で5 %以上発現した有害事象

事象名	プラセボ群 (n=35)	5 µg 群 (n=72)	10 µg 群 (n=72)
すべての有害事象	26 (74.3)	70 (97.2)	68 (94.4)
低血糖症	8 (22.9)	37 (51.4)	42 (58.3)
悪心	3 (8.6)	18 (25.0)	26 (36.1)
血中ブドウ糖減少	4 (11.4)	10 (13.9)	18 (25.0)
嘔吐	1 (2.9)	3 (4.2)	12 (16.7)
便秘	1 (2.9)	10 (13.9)	11 (15.3)
食欲減退	1 (2.9)	7 (9.7)	9 (12.5)
胃不快感	1 (2.9)	7 (9.7)	9 (12.5)
鼻咽頭炎	8 (22.9)	8 (11.1)	9 (12.5)
食欲不振	1 (2.9)	2 (2.8)	8 (11.1)
消化不良	0 (0.0)	3 (4.2)	5 (6.9)
下痢	2 (5.7)	8 (11.1)	4 (5.6)
異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.6)
倦怠感	2 (5.7)	2 (2.8)	4 (5.6)
血中 CK 増加	2 (5.7)	0 (0.0)	3 (4.2)
上腹部痛	2 (5.7)	3 (4.2)	2 (2.8)
気管支炎	2 (5.7)	1 (1.4)	2 (2.8)
頭痛	1 (2.9)	4 (5.6)	2 (2.8)
湿疹	0 (0.0)	4 (5.6)	2 (2.8)

発現例数 (発現割合)、CK : クレアチンホスホキナーゼ、MedDRA ver.11.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は6例に8件認められ、その内訳はプラセボ群4例5件 (胃癌、胃粘膜病変/十二指腸炎、冠動脈狭窄、睡眠時無呼吸症候群、各1例)、5 µg群2例3件 (前立腺癌、大うつ病/糖尿病性ケトアシドーシス)であった。このうち、プラセボ群の胃粘膜病変/十二指腸炎のみ副作用と判断された。また、3例 (プラセボ群1例: 胃粘膜病変、5 µg群2例: 前立腺癌、糖尿病性ケトアシドーシス) では治験中止に至った。重篤な有害事象以外で治験中止に至った有害事象は22例に認められ、内訳は5 µg群4例 (胃部不快感、食欲不振、脳梗塞、胸部不快感、各1例)、10 µg群18例 (悪心11例、食欲不振2例、嘔吐2例、味覚異常1例、低血糖症1例、血中クレアチニン増加1例)であった。5 µg群の脳梗塞 (1例) 以外は、副作用と判断された。

低血糖症の発現割合は、プラセボ群22.9 % (8/35例)、5 µg群51.4 % (37/72例)、10 µg群58.3 % (42/72例)であり、5 µg群の1例以外はすべて副作用と判断された。重症度については、10 µg群の1例 (中等度) 以外はすべて軽度であった。

注射部位反応の発現割合は、プラセボ群 0.0 % (0/35 例)、5 µg 群 5.6 % (4/72 例)、10 µg 群 5.6 % (4/72 例) であり、5 µg 群と 10 µg 群の各 2 例が副作用と判断された。いずれの事象も重症度は軽度と判断された。

バイタルサインについて、血圧には臨床的に意味のある変動は認められなかった。心電図所見における心拍数のベースラインから最終評価時までの変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群 0±5.8 bpm、5 µg 群 1±8.0 bpm、10 µg 群 1±8.3 bpm であった。

長期投与時の安全性について、二重盲検期と非盲検期を併せた52週間 (以下、「全投与期

間」)での有害事象の発現割合は、5 µg群98.6 % (71/72例)、10 µg群100.0 % (72/72例)、副作用の発現割合は5 µg群80.6 % (58/72例)、10 µg群88.9 % (64/72例)であった。全投与期間にいずれかの投与群で5 %以上に発現した有害事象は、表16のとおりであった。

表 16 いずれかの投与群で5 %以上に発現した有害事象 (全投与期間)

事象名	5 µg 群 (n=72)	10 µg 群 (n=72)
すべての有害事象	71 (98.6)	72 (100.0)
低血糖症	40 (55.6)	44 (61.1)
悪心	18 (25.0)	27 (37.5)
血中ブドウ糖減少 ^{a)}	14 (19.4)	24 (33.3)
鼻咽頭炎	24 (33.3)	22 (30.6)
嘔吐	4 (5.6)	15 (20.8)
便秘	12 (16.7)	13 (18.1)
腹部不快感	10 (13.9)	12 (16.7)
食欲減退	7 (9.7)	9 (12.5)
食欲不振	2 (2.8)	8 (11.1)
下痢	11 (15.3)	6 (8.3)
胃炎	6 (8.3)	5 (6.9)
消化不良	3 (4.2)	5 (6.9)
異常感	2 (2.8)	5 (6.9)
湿疹	6 (8.3)	4 (5.6)
抜歯	2 (2.8)	4 (5.6)
背部痛	5 (6.9)	4 (5.6)
倦怠感	3 (4.2)	4 (5.6)
気管支炎	5 (6.9)	3 (4.2)
上腹部痛	4 (5.6)	3 (4.2)
頭痛	8 (11.1)	2 (2.8)
季節性アレルギー	4 (5.6)	2 (2.8)
上気道の炎症	4 (5.6)	1 (1.4)
歯周炎	4 (5.6)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合)、MedDRA ver.12.0

a) 血中ブドウ糖減少: 血糖値 70 mg/dL 未満で低血糖症状が認められないもの (「<審査の概略> (3) 安全性 1) 低血糖症」の項を参照)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象が14例に19件認められ、内訳は、プラセボ/5 µg群2例4件 (胃粘膜病変/十二指腸炎、脳梗塞/片麻痺)、プラセボ/10 µg群4例4件 (胃癌、冠動脈狭窄、睡眠時無呼吸症候群、肺炎)、5 µg群5例7件 (前立腺癌、大うつ病/糖尿病性ケトアシドーシス、尿管結石/脳循環不全、急性膵炎、肺炎)、10 µg群3例4件 (糖尿病性網膜症/網膜静脈閉塞、脳幹梗塞、大腸癌)であった。二重盲検期終了後に重篤な有害事象が発現した被験者は、プラセボ/5 µgの1例 (脳梗塞/片麻痺)、プラセボ/10 µgの1例 (膵炎)、5 µg群の3例 (尿管結石/脳循環不全、急性膵炎、肺炎)、10 µg群の3例 (糖尿病性網膜症/網膜静脈閉塞、脳幹梗塞、大腸癌)で、プラセボ/10 µgの1例 (膵炎)、5 µg群の2例 (急性膵炎、肺炎、各1例)では治験中止に至った。重篤な有害事象以外で治験中止に至った有害事象は28例報告された。このうち二重盲検期終了後、治験薬の投与中止に至った有害事象は6例に認められ、内訳はプラセボ/10 µg群3例 (食欲不振、頭痛、嘔吐、各1例)、5 µg群1例 (糖尿病性腎症)、10 µg群2例 (下痢、低血糖症、各1例)であった。

低血糖症の発現割合は、全投与期間では5 µg群55.6 % (40/72例)、10 µg群61.1 % (44/72例)であり、5 µg群の1例以外はすべて副作用と判断された。重症度については、10 µg群の2例 (中等度) 以外はいずれも軽度であった。二重盲検期にプラセボを投与された被験者の非盲検期

での低血糖症の発現割合は、プラセボ/5 µg群29.4 % (5/17例)、プラセボ/10 µg群75.0 % (12/16例)であった。

膵炎については、プラセボ/10 µg群で1例（膵炎：高度）、5 µg群で1例（急性膵炎：中等度）認められ、2例とも副作用と判断された。

注射部位反応は、5 µg群、10 µg群ともに4.2 % (3/72例)に発現し、各2例が副作用とされた。いずれの事象も重症度は軽度と判断された。

抗エキセナチド抗体については、ベースラインでの抗体価陽性例は、プラセボ群では認められず、5 µg群で8.3 % (6/72例)、10 µg群で4.2 % (3/72例)認められた。全投与期間の最終評価時における抗体価陽性例の割合は、5 µg群61.1 % (44/72例)、10 µg群45.8 % (33/72例)であった。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内のGWBB試験において、本剤5 µg及び10 µg群ではプラセボ群と比較してHbA_{1c}の有意な改善が示されたことから、本剤はSU剤を含む経口血糖降下薬の併用療法で十分な効果が得られない2型糖尿病患者に対して、インスリン製剤以外の選択肢として有用な薬剤であると考え。類薬のDPP-4阻害薬（GLP-1を分解するDPP-4を阻害することで内因性GLP-1の血中濃度を維持し、血糖降下作用を示す薬剤）は経口剤であることから、臨床的位置付けが注射剤である本剤とは異なると考えられ、また、早期（軽症）の2型糖尿病患者に対する経口血糖降下薬は多数存在することから、本剤は経口血糖降下薬で十分な効果が得られないインスリン導入前の患者に対して経口血糖降下薬に追加投与される形で主に使用されるものとする。欧米をはじめとする諸外国では、2型糖尿病の治療アルゴリズム（Nathan DM, *et al.*, *Diabetes Care*, 2009; 32: 193-203.）において、食事療法・運動療法に加えてBG剤と他の経口血糖降下薬の併用療法で十分な効果が得られない場合に本剤を追加投与するとされており、本剤を含めたGLP-1受容体アゴニストによる治療は、経口血糖降下薬による治療とインスリン製剤による治療の間に位置付けられている。したがって、本剤の投与対象となる患者は、インスリン分泌能が著しく低下しており、インスリン導入が望ましい段階にある患者と考えられるが、インスリン療法への患者の強い抵抗感から適切な時期にインスリン療法が開始できず、その後にインスリン療法を開始しても病期の進行により血糖コントロールが困難であることが医療現場では問題となっている（Brown JB, *et al.*, *Diabetes Care*, 2004; 27: 1535-1540）。本剤は慎重な用量調節を必要とするインスリン製剤とは異なり、5 µg/回、1日2回投与で治療を開始でき、また、一部の経口血糖降下薬やインスリン製剤では副作用として体重増加がみられるのに対し、本剤ではGWBB試験において10 µg/回の投与により52週間にわたる体重減少の維持効果が示されている。

機構は、本剤の単独療法の開発を行わなかった理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。前述したように、本剤はインスリン導入前の患者に対

して経口血糖降下薬に追加投与する形で主に使用されると考え、国内臨床試験は、併用療法のみを対象として実施した。なお、米国では本剤は2005年に経口血糖降下薬との併用療法について承認された後、2009年10月に本剤単独療法についても承認されている。したがって、今後、国内においてもGLP-1受容体アゴニストを早期（軽症）の段階から使用することについて医療現場から要望が高まる可能性はあると考えるが、本剤については現時点で日本人における単独療法の臨床試験成績がないことから、本申請の効能・効果に本剤単独療法を含めていない。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験成績から、SU剤単独療法、及びSU剤と他の経口血糖降下薬の併用療法（「SU剤のみ」、「SU剤+BG剤」及び「SU剤+TZD剤」）に本剤を追加投与したときの有効性が示され（「(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（「(3) 安全性について」の項を参照）から、本剤は新たな治療の選択肢の1つになり得ると考える。

類薬のリラグルチドは国内で単独療法の開発が行われ、既に承認されているのに対し、本剤の申請効能・効果がSU剤を含む経口血糖降下薬との併用療法のみであり、単独療法が含まれないことについては、既承認の経口血糖降下薬が多数存在する中で、インスリン製剤のような慎重な用量調節を要しないとしても、注射剤であるGLP-1受容体アゴニストが国内の早期（軽症）の2型糖尿病患者にどの程度受け入れられるのか現時点で不明であり、本剤は経口血糖降下薬で十分な効果が得られないインスリン導入前の患者に対して経口血糖降下薬に追加投与される形で主に使用されるものと考えられることから、日本人における本剤単独療法の有効性及び安全性は検討されていない旨を添付文書等で注意喚起することにより、医療現場において特段の問題は生じないと考える。一方、米国とEUとで本剤単独療法の承認状況が現時点で異なっていること（米国：承認済、EU：未承認）、GLP-1受容体アゴニストの長期投与時の有効性及び安全性データが海外も含めて十分集積されているとは言えないこと等から、GLP-1受容体アゴニストの単独療法の適否を含めた臨床的位置付けは今後国内外ともに変化する可能性があると考えられる。したがって、現時点で本剤単独療法を効能・効果に含めることが必要であるとは結論できないが、本剤単独療法の開発の必要性を含めてGLP-1受容体アゴニストの臨床的位置付けについては、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(2) 有効性について

機構は、以下のように考える。GWBB 試験において主要評価項目とされたベースラインから二重盲検期終了時（投与 24 週目）までの HbA_{1c} 変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群-0.2±0.83 %、5 µg 群-1.4±0.89 %及び 10 µg 群-1.6±1.10 %、本剤群とプラセボ群の群間差 [97.5 %信頼区間] は、5 µg 群-1.06 [-1.47, -0.64] 及び 10 µg 群-1.33 [-1.75, -0.92] であり、プラセボ群と比べて本剤の各群において有意な改善が示されている（いずれも p<0.001、ベースラインの HbA_{1c} を共変量とした共分散分析モデル、Bonferroni の方法に基づき有意水準両側 2.5 %）。また、当該試験におけるベースラインから非盲検期終了時（投与 52 週目）までの HbA_{1c} 変化量は 5 µg 群-1.09±0.89 %及び 10 µg 群-1.59±0.98%であり、本剤の効果の持続

が確認されている。以上より、本剤の有効性は示されていると考える。

なお、併用薬による有効性への影響について、申請者は、GWAV 及び GWBB 試験において、併用薬別（「SU 剤のみ」、「SU 剤+BG 剤」又は「SU 剤+TZD 剤」）に本剤追加投与時の HbA_{1c} 変化量を検討した結果（表 17 及び表 18）から、併用薬にかかわらずプラセボ群より本剤群での HbA_{1c} 変化量が大きく、併用薬による有効性への影響はみられていないと考察している。

表 17 ベースラインから最終評価時（投与 12 週目）までの HbA_{1c} 変化量（併用薬別：GWAV 試験）

併用薬	HbA _{1c} (%)	プラセボ群 (n=40)	2.5 µg 群 (n=37)	5 µg 群 (n=37)	10 µg 群 (n=37)
全体	ベースライン	8.07±0.73 (40)	7.99±0.80 (37)	7.90±0.76 (37)	7.91±0.87 (37)
	変化量	0.02±0.64 (40)	-0.93±0.65 (36)	-1.24±0.65 (37)	-1.41±0.86 (37)
SU 剤のみ	ベースライン	8.00±0.08 (4)	8.19±0.88 (7)	7.98±1.06 (4)	8.25±0.66 (4)
	変化量	0.15±0.53 (4)	-0.77±0.81 (7)	-1.50±0.73 (4)	-1.65±0.99 (4)
SU 剤+BG 剤	ベースライン	8.14±0.68 (27)	7.93±0.81 (21)	7.88±0.69 (28)	7.92±0.92 (26)
	変化量	-0.13±0.55 (27)	-0.98±0.58 (20)	-1.17±0.59 (28)	-1.38±0.81 (26)
SU 剤+TZD 剤	ベースライン	7.86±0.99 (9)	7.96±0.79 (9)	7.96±1.05 (5)	7.71±0.81 (7)
	変化量	0.42±0.79 (9)	-0.93±0.74 (9)	-1.44±0.96 (5)	-1.40±1.07 (7)

平均値±標準偏差（例数）、LOCF

表 18 ベースラインから二重盲検期終了時（投与 24 週目）までの HbA_{1c} 変化量（併用薬別：GWBB 試験）

併用薬	HbA _{1c} (%)	プラセボ群 (n=35)	5 µg 群 (n=72)	10 µg 群 (n=72)
全体	ベースライン	8.1±0.85 (35)	8.3±0.84 (72)	8.2±1.02 (72)
	変化量	-0.28±0.15 (35)	-1.34±0.11 (71)	-1.62±0.11 (72)
SU 剤のみ	ベースライン	8.00±0.77 (6)	8.54±0.80 (5)	7.96±0.82 (12)
	変化量	-0.60±1.18 (6)	-1.54±1.02 (5)	-1.29±1.13 (12)
SU 剤+BG 剤	ベースライン	8.17±0.90 (23)	8.29±0.82 (55)	8.35±1.15 (41)
	変化量	-0.01±0.71 (23)	-1.40±0.92 (54)	-1.63±1.13 (41)
SU 剤+TZD 剤	ベースライン	8.00±0.81 (6)	8.13±0.97 (12)	8.09±0.84 (19)
	変化量	-0.75±0.59 (6)	-1.12±0.73 (12)	-1.79±1.02 (19)

平均値±標準偏差（例数）、LOCF

機構は、併用薬による有効性への影響（表17及び表18）については、「SU剤+BG剤」の層ではベースラインから最終評価時（GWAV試験）又は二重盲検期終了時（GWBB試験）までのHbA_{1c}変化量に試験全体と大きな相違は認められていないものの、「SU剤のみ」及び「SU剤+TZD剤」の層では例数が「SU剤+BG剤」の層に比べて少ないことから、製造販売後調査において引き続き併用薬による有効性（HbA_{1c}変化量等）への影響に関して情報収集する必要があると考える。

機構は、糖尿病において肥満の有無や体重変化が血糖コントロールに影響すると考えられていることから、肥満の有無と本剤投与時の体重変化量との関連性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ベースラインでのBMIが25 kg/m²以上の場合を肥満あり、25 kg/m²未満を肥満なしと定義し、体重変化量を比較検討したところ、GWAV試験のベースラインから最終評価時（投与12週目）までの体重変化量（平均値）は、肥満ありではプラセボ群-0.60 kg (n=21)、2.5 µg 群-0.48 kg (n=13)、5 µg 群-0.62 kg (n=16) 及び10 µg 群-1.09 kg (n=15)、肥満なしではプラセボ群-0.78 kg (n=19)、2.5 µg 群 0.40 kg (n=23)、5 µg 群 0.05 kg (n=21) 及び10 µg 群-1.39 kg (n=22) であった。同様に、GWBB試験のベースラインから二

重盲検期終了時（投与 24 週目）までの体重変化量（平均値）は、肥満ありではプラセボ群-0.41 kg (n=18)、5 µg 群-0.51 kg (n=25) 及び 10 µg 群-1.74 kg (n=40)、肥満なしではプラセボ群-0.57 kg (n=17)、5 µg 群-0.30 kg (n=46) 及び 10 µg 群-1.30 kg (n=32) であり、両試験における体重変化量に肥満の有無による大きな相違はみられなかった。さらに、GWBB 試験のベースラインから非盲検期終了時（投与 52 週目）までの体重変化量（平均値）は、肥満ありでは 5 µg 群-0.89 kg (n=20) 及び 10 µg 群-2.09 kg (n=30)、肥満なしでは 5 µg 群 0.11 kg (n=40) 及び 10 µg 群-0.82 kg (n=18) であり、本剤の長期投与時においても肥満の有無による体重変化量に大きな相違はみられなかった。

機構は、体重への影響について、GWAV 及び GWBB 試験では、肥満の有無によらず、10 µg 群でプラセボ群よりも体重が減少する傾向が認められたのに対し、5 µg 群では認められなかったことを確認した。しかしながら、限られた例数での検討結果であることから、体重変化に関しては、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

(3) 安全性について

機構は、以下のように考える。本剤投与時の安全性について、すべての有害事象の発現割合は、GWAV（12 週間投与）及び GWBB 試験（24 週間投与：二重盲検期）のいずれにおいてもプラセボ群より本剤群で高く、申請者が提出した併用薬別に検討した結果（表 19）においても同様の傾向が認められている。また、5 µg/回投与時と比べて 10 µg/回投与時には低血糖症、悪心、食欲不振等の発現割合が高い傾向がみられている（表 12 及び表 15）。以上を踏まえると、低血糖症、消化器症状を含め以下の 1) ~7) について個別に検討した結果、現時点で大きな問題がみられていないことから、適正使用がなされる限り本剤の安全性は許容可能と考えるが、5 µg/回から 10 µg/回への増量時には安全性に留意する必要があると考える（「(6) 用法・用量について」の項を参照）。なお、両試験での検討例数は限られており、また、併用薬が「SU 剤のみ」及び「SU 剤+TZD 剤」の層での例数が少ないこと等から、製造販売後調査において引き続き併用薬による安全性への影響に関して情報収集する必要があると考える。

表 19 併用薬別の有害事象の発現状況（FAS）

併用薬	GWAV 試験 (12 週間投与)				GWBB 試験 (24 週間投与：二重盲検期)		
	プラセボ群 (n=40)	2.5 µg 群 (n=37)	5 µg 群 (n=37)	10 µg 群 (n=37)	プラセボ群 (n=35)	5 µg 群 (n=72)	10 µg 群 (n=72)
すべての有害事象	26/40 (65.0)	70/37 (97.2)	33/37 (89.2)	35/37 (94.6)	26/35 (74.3)	70/72 (97.2)	38/72 (92.7)
SU 剤のみ	4/4 (100)	4/7 (57.1)	4/4 (100)	4/4 (100)	5/6 (83.3)	5/5 (100)	12/12 (100)
SU 剤+BG 剤	16/27 (59.3)	17/21 (81.0)	25/28 (89.3)	24/26 (92.3)	17/23 (73.9)	53/55 (96.4)	38/41 (92.7)
SU 剤+TZD 剤	6/9 (66.7)	8/9 (88.9)	4/5 (80.0)	7/7 (100)	4/6 (66.7)	12/12 (100)	18/19 (94.7)

発現例数/当該層の例数（発現割合%）

1) 低血糖症

機構は、国内臨床試験（GWAV 及び GWBB 試験）における「低血糖症」と「血中ブドウ糖減少」の定義について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。両試験とも「低血糖症」及び「血中ブドウ糖減少」に

ついて明確に定義しなかったが、被験者の症状に基づき診断名が付けられた場合は当該診断名を、そうでない場合には症状や臨床検査値異常を有害事象として報告することとされていた。したがって、血糖値にかかわらず、血糖値低下に関連する症状を発現し低血糖症と診断された場合に「低血糖症」として報告されたものとする。「血中ブドウ糖減少」については、GWBB 試験では血糖値 70 mg/dL 未満で低血糖症状が認められない場合を判断基準としており、GWAV 試験でも同様に判断されたものと推察される。

機構は、低血糖症に関するリスク評価においては、無自覚の血糖値低下についても評価することが重要であり、「低血糖症」のみでなく「血中ブドウ糖減少」と併せて検討することが適切と考え、両事象を併せた「低血糖症関連事象」の発現状況について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。「低血糖症関連事象」の発現割合及び発現件数は、GWAV 試験ではプラセボ群 17.5% (7/40 例) 19 件、2.5 µg 群 32.4% (12/37 例) 32 件、5 µg 群 48.6% (18/37 例) 130 件及び 10 µg 群 64.9% (24/37 例) 121 件であった。GWBB 試験の投与 24 週目まで (二重盲検期) ではプラセボ群 25.7% (9/35 例) 40 件、5 µg 群 52.8% (38/72 例) 181 件及び 10 µg 群 62.5% (45/72 例) 311 件、投与 52 週目まで (全投与期間) では 5 µg 群 59.7% (43/72 例) 257 件及び 10 µg 群 69.4% (50/72 例) 409 件であった。治験中止に至った「低血糖症関連事象」は、GWAV 試験では 2.5 µg 群の 1 例、5 µg 群の 2 例及び 10 µg 群の 1 例に認められ、GWBB 試験 (全投与期間) では 10 µg 群の 2 例に認められたが、重症低血糖⁴⁰は報告されず、重症度が中等度の事象を発現した被験者は、GWAV 試験では 5 µg 群の 1 例及び 10 µg 群の 1 例、GWBB 試験 (全投与期間) では 10 µg 群の 2 例のみであった。

また、併用薬別の「低血糖症関連事象」の発現状況について GWAV 試験では表 20 のとおりであり、検討例数は少ないものの「SU 剤のみ」の層で発現割合が低かった。一方、GWBB 試験では表 21 のとおりであり、同様に検討例数を考慮する必要はあるが、各層で大きな相違はみられなかった。

表 20 「低血糖症関連事象」の発現状況 (併用薬別: GWAV 試験)

併用薬	プラセボ群 (n=40)	2.5 µg 群 (n=37)	5 µg 群 (n=37)	10 µg 群 (n=37)
全体	7/40 (17.5) [19]	12/37 (32.4) [32]	18/37 (48.6) [130]	24/37 (64.9) [121]
SU 剤のみ	0/4 (0.0) [0]	1/7 (14.3) [1]	1/4 (25.0) [6]	1/4 (25.0) [6]
SU 剤+BG 剤	5/27 (18.5) [14]	4/21 (19.0) [10]	14/28 (50.0) [87]	17/26 (65.4) [87]
SU 剤+TZD 剤	2/9 (22.2) [5]	7/9 (77.8) [21]	3/5 (60.0) [37]	6/7 (85.7) [28]

発現例数/当該層の例数 (発現割合%) [発現件数]

表 21 「低血糖症関連事象」の発現状況 (併用薬別: GWBB 試験)

併用薬	二重盲検期 (24 週間)			全投与期間 (52 週間)	
	プラセボ群 (n=35)	5 µg 群 (n=72)	10 µg 群 (n=72)	5 µg 群 (n=72)	10 µg 群 (n=72)
全体	9/35 (25.7) [40]	38/72 (52.8) [181]	45/72 (62.5) [311]	43/72 (59.7) [257]	50/72 (69.4) [409]
SU 剤のみ	1/6 (16.7) [5]	3/5 (60.0) [10]	9/12 (75.0) [45]	3/5 (60.0) [10]	10/12 (83.3) [49]
SU 剤+BG 剤	7/23 (30.4) [34]	29/55 (52.7) [145]	21/41 (51.2) [153]	31/55 (56.4) [217]	25/41 (61.0) [214]
SU 剤+TZD 剤	1/6 (16.7) [1]	6/12 (50.0) [26]	15/19 (78.9) [113]	9/12 (75.0) [30]	15/19 (78.9) [146]

発現例数/当該層の例数 (発現割合%) [発現件数]

40 他人の介助が必要な低血糖症状が発現し、血糖値が 50 mg/dL 未満若しくは炭水化物の経口摂取、又はグルカゴン若しくはグルコースの投与後に血糖値が回復した事象が「重症低血糖」と定義された。

さらに、ベースラインのSU剤の投与量、投与期間別の「低血糖症関連事象」の発現状況は、表22（GWAV試験）及び表23（GWBB試験）のとおりであった。

表22 「低血糖症関連事象」の発現状況（ベースラインのSU剤の投与量、投与期間別：GWAV試験）

SU剤の投与量	投与期間	プラセボ群 (n=40)	2.5 µg 群 (n=37)	5 µg 群 (n=37)	10 µg 群 (n=37)
全体		7/40 (17.5) [19]	12/37 (32.4) [32]	18/37 (48.6) [130]	24/37 (64.9) [121]
低用量 ^{a)}	0週< ≤4週	3/8 (37.5) [6]	1/8 (12.5) [3]	5/11 (45.5) [8]	4/8 (50.0) [4]
	4週< ≤8週	1/8 (12.5) [1]	1/8 (12.5) [2]	2/10 (20.0) [9]	1/8 (12.5) [5]
	8週< ≤12週	0/8 (0.0) [0]	1/8 (12.5) [2]	0/8 (0.0) [0]	0/8 (0.0) [0]
	12週<	0/5 (0.0) [0]	0/5 (0.0) [0]	0/4 (0.0) [0]	0/5 (0.0) [0]
	投与期間全体	3/8 (37.5) [7]	2/8 (25.0) [7]	5/11 (45.5) [17]	4/8 (50.0) [9]
中用量 ^{b)}	0週< ≤4週	1/15 (6.7) [2]	3/18 (16.7) [8]	4/12 (33.3) [20]	5/16 (31.3) [16]
	4週< ≤8週	0/15 (0.0) [0]	5/18 (27.8) [8]	2/11 (18.2) [10]	8/15 (53.3) [29]
	8週< ≤12週	0/15 (0.0) [0]	3/18 (16.7) [4]	3/11 (27.3) [10]	2/14 (14.3) [2]
	12週<	0/13 (0.0) [0]	0/15 (0.0) [0]	0/7 (0.0) [0]	0/8 (0.0) [0]
	投与期間全体	1/15 (6.7) [2]	7/18 (38.9) [20]	5/12 (41.7) [40]	10/16 (62.5) [47]
高用量 ^{c)}	0週< ≤4週	3/17 (17.6) [8]	3/11 (27.3) [3]	7/14 (50.0) [37]	5/13 (38.5) [31]
	4週< ≤8週	2/17 (11.8) [2]	1/10 (10.0) [2]	3/14 (21.4) [16]	8/13 (61.5) [19]
	8週< ≤12週	0/17 (0.0) [0]	0/9 (0.0) [0]	3/14 (21.4) [19]	6/13 (46.2) [14]
	12週<	0/13 (0.0) [0]	0/7 (0.0) [0]	1/10 (10.0) [1]	1/10 (10.0) [1]
	投与期間全体	3/17 (17.6) [10]	3/11 (27.3) [5]	8/14 (57.1) [73]	10/13 (76.9) [65]

発現例数/当該層の例数（発現割合%）[発現件数]

a) 低用量：グリメピリド≤2 mg/日、グリクラジド≤40 mg/日、グリベンクラミド≤2.5 mg/日

b) 中用量：グリメピリド2 mg/日<≤4 mg/日、グリクラジド40 mg/日<≤80 mg/日、グリベンクラミド2.5 mg/日<≤5 mg/日

c) 高用量：グリメピリド4 mg/日<、グリクラジド80 mg/日<、グリベンクラミド5 mg/日<

表23 「低血糖症関連事象」の発現状況（ベースラインのSU剤の投与量、投与期間別：GWBB試験の二重盲検期）

SU剤の投与量	投与期間	プラセボ群 (n=35)	5 µg 群 (n=72)	10 µg 群 ^{a)} (n=72)
全体		9/35 (25.7) [40]	38/72 (52.8) [181]	45/72 (62.5) [311]
低用量 ^{a)}	0週< ≤4週	1/9 (11.1) [1]	8/20 (40.0) [14]	6/21 (28.6) [10]
	4週< ≤8週	1/9 (11.1) [1]	2/20 (10.0) [3]	2/21 (9.5) [5]
	8週< ≤12週	1/9 (11.1) [1]	2/20 (10.0) [6]	2/20 (10.0) [3]
	12週< ≤16週	1/9 (11.1) [1]	2/19 (10.5) [2]	4/20 (20.0) [4]
	16週< ≤20週	0/9 (0.0) [0]	3/19 (15.8) [4]	2/20 (10.0) [3]
	20週< ≤24週	1/9 (11.1) [2]	2/19 (10.5) [2]	3/18 (16.7) [11]
	24週<	1/6 (16.7) [1]	0/13 (0.0) [0]	1/15 (6.7) [1]
投与期間全体	2/9 (22.2) [7]	11/20 (55.0) [31]	8/21 (38.1) [37]	
中用量 ^{b)}	0週< ≤4週	2/12 (16.7) [2]	7/21 (33.3) [13]	10/21 (47.6) [47]
	4週< ≤8週	2/12 (16.7) [3]	6/20 (30.0) [14]	13/19 (68.4) [45]
	8週< ≤12週	1/12 (8.3) [1]	3/20 (15.0) [7]	1/15 (6.7) [1]
	12週< ≤16週	1/12 (8.3) [1]	1/20 (5.0) [1]	3/14 (21.4) [7]
	16週< ≤20週	0/12 (0.0) [0]	1/20 (5.0) [4]	5/14 (35.7) [6]
	20週< ≤24週	1/12 (8.3) [1]	2/20 (10.0) [4]	4/14 (28.6) [8]
	24週<	0/10 (0.0) [0]	0/13 (0.0) [0]	1/10 (10.0) [1]
投与期間全体	3/12 (25.0) [8]	8/21 (38.1) [43]	17/21 (81.0) [115]	
高用量 ^{c)}	0週< ≤4週	2/14 (14.3) [10]	16/31 (51.6) [39]	12/30 (40.0) [55]
	4週< ≤8週	1/13 (7.7) [1]	9/30 (30.0) [21]	13/29 (44.8) [45]
	8週< ≤12週	2/13 (15.4) [4]	6/30 (20.0) [11]	5/28 (17.9) [13]
	12週< ≤16週	4/13 (30.8) [7]	7/29 (24.1) [13]	10/26 (38.5) [18]
	16週< ≤20週	2/13 (15.4) [2]	6/29 (20.7) [7]	7/25 (28.0) [13]
	20週< ≤24週	1/13 (7.7) [1]	7/29 (24.1) [13]	6/23 (26.1) [14]
	24週<	0/6 (0.0) [0]	1/22 (4.5) [3]	1/17 (5.9) [1]
投与期間全体	4/14 (28.6) [25]	19/31 (61.3) [107]	20/30 (66.7) [159]	

発現例数/当該層の例数（発現割合%）[発現件数]

a) 低用量：グリメピリド≤2 mg/日、グリクラジド≤40 mg/日、グリベンクラミド≤2.5 mg/日

b) 中用量：グリメピリド2 mg/日<≤4 mg/日、グリクラジド40 mg/日<≤80 mg/日、グリベンクラミド2.5 mg/日<≤5 mg/日

c) 高用量：グリメピリド4 mg/日<、グリクラジド80 mg/日<、グリベンクラミド5 mg/日<

機構は、添付文書案には低血糖のリスクを低下させるためにSU剤の減量を考慮する旨（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項）、低血糖症が認められた場合にSU剤を減量するなど慎重に投与する旨（「重大な副作用 1）低血糖」の項）が記載されていることについて、臨床試験成績に基づくSU剤減量の具体的な方法、及び本剤又は併用薬（経口血糖降下薬）を減量する必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は血中グルコース依存性にインスリン分泌を促進する作用機序であることから、低血糖症の発現リスクは小さい薬剤と考える。2008年5月1日時点の併合データベースに含まれる、低血糖症⁴¹の症例報告書を用いた長期投与試験（投与期間12週間以上：GWAA、GWAD、GWAK、GWAO、GWAP、GWBA、GWBJ、GWBH、117及び119試験）のデータ（プラセボ群422例、本剤群2,200例）において、SU剤使用の有無別での低血糖症の発現割合（%）、発現件数/1,000人・年を検討したところ、SU剤を使用しなかった被験者ではプラセボ群5.1%（12/234例）278.5、本剤群9.6%（68/710例）284.6、SU剤を使用した被験者ではプラセボ群9.6%（18/188例）558.0、本剤群44.1%（657/1,490例）2409.9であり、SU剤を使用しなかった被験者と比べてSU剤を使用した被験者で発現割合及び発現件数/1,000人・年が高かった。また、2008年5月1日までに完了した外国臨床試験において、本剤群で重症低血糖症⁴²を発現した25例中24例がSU剤を併用していた。以上より、本剤追加投与時の低血糖症の発現リスクは主に併用されていたSU剤によるものと考えられる。

国内のGWAV試験においては、低血糖症状発現時の血糖値が70 mg/dL未満の場合にSU剤の減量又は投与中止を検討すると規定した。一方、GWBB試験では、70 mg/dL未満の血糖値又は低血糖症状が認められた場合に、SU剤の投与量を50%以下に減量することを検討すると規定した。治験薬投与中に低血糖症状関連事象を一度でも発現した被験者のうち、SU剤を減量又は投与中止された被験者の割合は、GWAV試験ではプラセボ群14.3%（1/7例）、2.5 µg群8.3%（1/12例）、5 µg群55.6%（10/18例）及び10 µg群75.0%（18/24例）、GWBB試験（二重盲検期）ではプラセボ群44.4%（4/9例）、5 µg群71.1%（27/38例）及び10 µg群80.0%（36/45例）、GWBB試験（全投与期間）では5 µg群65.1%（28/43例）及び10 µg群80.0%（40/50例）であった。SU剤の減量又は投与中止による有効性への影響について、GWBB試験（全投与期間）におけるSU剤の減量又は投与中止の有無別のベースラインから投与52週目までのHbA_{1c}変化量（平均値）は、減量又は投与中止されなかった層では5 µg群-1.08%（n=36）及び10 µg群-1.22%（n=25）、減量又は投与中止された層では5 µg群-1.09%

41 「低血糖症」の定義は、低血糖症と関連がある徴候若しくは症状がある場合、又は徴候、症状にかかわらず血糖値が60 mg/dL未満の場合とされた。また、低血糖症の情報は有害事象の症例報告書ではなく、低血糖症エピソードの症例報告書から収集された。

42 重症低血糖症の定義は以下のとおりであった。

GWAA、GWAD、GWAK、GWAO、GWAP、GWBA、GWBJ、GWBH、117及び119試験：他人の介助が必要な低血糖症状が発現し、血糖値が50 mg/dL未満若しくは炭水化物の経口摂取、又はグルカゴン若しくはグルコースの投与後に血糖値が回復した事象。

112、113及び115試験：他人の介助が必要な低血糖症状が発現し、生命が脅かされる状況となった事象

112E、113E及び115E試験：他人の介助が必要な低血糖症状

(n=24) 及び 10 µg 群-2.05% (n=24) であった。なお、SU 剤の減量又は投与中止後に HbA_{1c} が上昇傾向を示した被験者が 5 例 (5 µg 群 4 例、10 µg 群 1 例) 認められたが、SU 剤を減量又は投与中止された被験者と減量又は投与中止されなかった被験者において、HbA_{1c} 変化量 (平均値) に大きな相違はみられなかった。

以上の国内外の臨床試験成績等を踏まえると、本剤追加投与時に低血糖症が発現した場合、併用薬のSU剤を適宜減量して対応する旨を注意喚起することが適切と考えた。一方、SU剤の減量方法については、SU剤の減量方法を具体的に規定しなかったGWAV試験と、SU剤の投与量を50 %以下に減量すると規定したGWBB試験との間に低血糖症の発現状況に大きな相違は認められなかったことから、添付文書において一律にSU剤の減量方法を記載することは困難と考え、医師の判断により患者の状態に応じてSU剤を適宜減量する旨を注意喚起することが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。SU 剤はその作用機序や血糖降下作用の強さから経口血糖降下薬の中で最も低血糖の発現に留意すべき薬剤と考えられていること、国内外の臨床試験成績から、検討例数が必ずしも十分とは言えないものの、高用量の SU 剤との併用時に「低血糖症関連事象」の発現割合が高い傾向がみられており、SU 剤の投与量が本剤と SU 剤併用時の「低血糖症関連事象」の発現に大きく影響していると考えられること、本剤と SU 剤併用療法は患者の状態によっては長期にわたり行われる可能性があること、5 µg/回投与時と比べて 10 µg/回投与時には低血糖症の発現割合が高い傾向がみられていること (表 12 及び表 15)、「低血糖症関連事象」は患者の予後に影響し得る重要な事象であること、類薬の DPP-4 阻害剤で SU 剤との併用により重篤な低血糖症が報告されていること等を踏まえ、添付文書において、本剤投与中に定期的な血糖測定を行う旨等、低血糖症に関して適切に注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き低血糖症に関して情報収集する必要があると考える。なお、添付文書における低血糖症に関する注意喚起の内容や低血糖症が発現した場合の対処方法 (本剤又は併用薬の減量、投与中止等) 等の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

2) 消化器症状

機構は、国内のGWAV及びGWBB試験における「消化器症状に関連する有害事象」(胃腸障害 (器官別大分類)、食欲不振及び食欲減退) について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。両試験において、「消化器症状に関連する有害事象」のうち最も多く認められた事象は「悪心」であり、10 µg群で最も発現割合が高かった。これらの発現状況は、表24～表26のとおりであった。

表 24 「消化器症状に関連する有害事象」及び「悪心」の発現状況（GWAV 試験）

	重症度	プラセボ群 (n=40)	2.5 µg 群 (n=37)	5 µg 群 (n=37)	10 µg 群 (n=37)
消化器症状に 関連する有害事象 (悪心を含む)	全体	6 (15.0)	12 (32.4)	16 (43.2)	24 (64.9)
	軽度	5 (12.5)	11 (29.7)	13 (35.1)	21 (56.8)
	中等度	1 (2.5)	1 (2.7)	3 (8.1)	3 (8.1)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	治験中止に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	4 (10.8)
悪心	全体	0 (0.0)	4 (10.8)	3 (8.1)	13 (35.1)
	軽度	0 (0.0)	3 (8.1)	2 (5.4)	11 (29.7)
	中等度	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.7)	2 (5.4)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	治験中止に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)

当該層の発現例数（発現割合）

表 25 「消化器症状に関連する有害事象」及び悪心の発現状況（GWBB 試験の二重盲検期）

	重症度	プラセボ群 (n=35)	5 µg 群 (n=72)	10 µg 群 (n=72)
消化器症状に 関連する有害事象 (悪心を含む)	全体	10 (28.6)	44 (61.1)	47 (65.3)
	軽度	7 (20.0)	40 (55.6)	36 (50.0)
	中等度	2 (5.7)	4 (5.6)	10 (13.9)
	高度	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.4)
	治験中止に至った事象	1 (2.9)	3 (4.2)	15 (20.8)
悪心	全体	3 (8.6)	18 (25.0)	26 (36.1)
	軽度	2 (5.7)	17 (23.6)	20 (27.8)
	中等度	1 (2.9)	1 (1.4)	5 (6.9)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	治験中止に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (15.3)

当該層の発現例数/（発現割合）

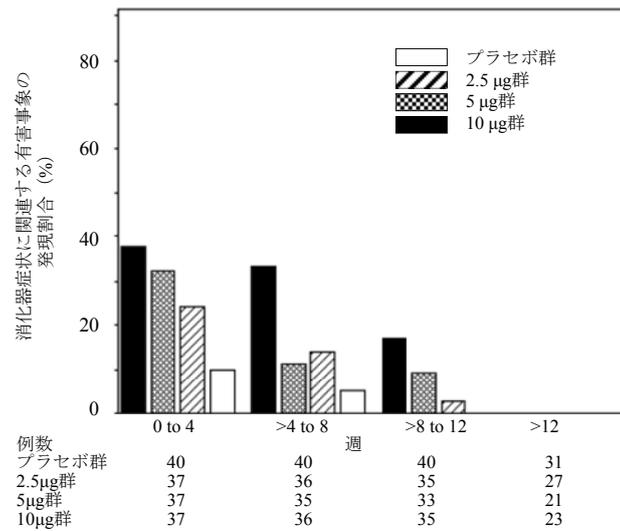
表 26 「消化器症状に関連する有害事象」及び悪心の発現状況（GWBB 試験の全投与期間）

	重症度	プラセボ/5 µg 群 (n=17) ^{a)}	プラセボ/10 µg 群 (n=16) ^{a)}	5 µg 群 (n=72)	10 µg 群 (n=72)
消化器症状 に関連する 有害事象 (悪心を含 む)	全体	10 (58.8)	12 (75.0)	49 (68.1)	52 (72.2)
	軽度	10 (58.8)	8 (50.0)	43 (59.7)	40 (55.6)
	中等度	0 (0.0)	3 (18.8)	6 (8.3)	11 (15.3)
	高度	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
	治験中止に至った事象	0 (0.0)	3 (18.8)	3 (4.2)	16 (22.2)
悪心	全体	6 (35.3)	8 (50.0)	18 (25.0)	27 (37.5)
	軽度	6 (35.3)	7 (43.8)	17 (23.6)	21 (29.2)
	中等度	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.4)	5 (6.9)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	治験中止に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (15.3)

当該層の発現例数（発現割合）

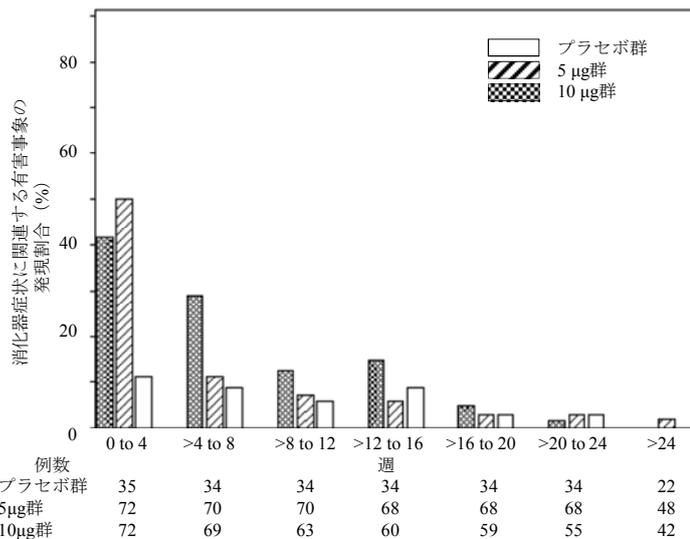
a) 二重盲検期終了後の非盲検期（28 週間）で発現した事象を集計

両試験における投与期間別の「消化器症状に関連する有害事象」の発現割合は図2（GWAV 試験）及び図3（GWBB試験）のとおりであり、両試験のいずれの投与群でも最初の4週間の発現割合が最も高く、また、投与期間を通じて概ね10 µg群で高かった。



※ 10 µg群では、最初の4週間は5 µg群と同様に5 µg/回を投与された

図2 投与期間別の消化器症状に関連する有害事象の発現割合 (GWAV試験)



※ 10 µg群では、最初の4週間は5 µg群と同様に5 µg/回を投与された

図3 投与期間別の消化器症状に関連する有害事象の発現割合 (GWBB試験)

機構は、「消化器症状に関連する有害事象」の発現と併用薬との関連性について、申請者から示された表27 (GWAV試験) 及び表28 (GWBB試験) から、検討例数を考慮する必要はあるものの、消化器症状の発現に留意すべき薬剤と考えられているBG剤の併用の有無が「消化器症状に関連する有害事象」の発現に大きく影響していないことを確認した。

表 27 「消化器症状に関連する有害事象」の発現状況（併用薬、BG 剤併用の有無別：GWAV 試験）

併用薬	プラセボ群 (n=40)	2.5 µg 群 (n=37)	5 µg 群 (n=37)	10 µg 群 (n=37)
BG 剤併用あり (SU 剤+BG 剤)	3/27 (11.1)	7/21 (33.3)	11/28 (39.3)	17/26 (65.4)
BG 剤併用なしの合計 (SU 剤のみ)	3/13 (23.1)	5/16 (31.3)	5/9 (55.6)	7/11 (63.6)
(SU 剤+TZD 剤)	1/4 (25.0)	0/7 (0.0)	3/4 (75.0)	4/4 (100.0)
	2/9 (22.2)	5/9 (55.6)	2/5 (40.0)	3/7 (42.9)

発現例数/当該層の例数（発現割合%）

表 28 「消化器症状に関連する有害事象」の発現状況（併用薬、BG 剤併用の有無別：GWBB 試験）

併用薬	二重盲検期（24 週間）			全投与期間（52 週間）	
	プラセボ群 (n=35)	5 µg 群 (n=72)	10 µg 群 (n=72)	5 µg 群 (n=72)	10 µg 群 (n=72)
BG 剤併用あり (SU 剤+BG 剤)	5/23 (21.7)	35/55 (63.6)	28/41 (68.3)	39/55 (70.9)	30/41 (73.2)
BG 剤併用なしの合計 (SU 剤のみ)	5/12 (41.7)	9/17 (52.9)	19/31 (61.3)	10/17 (58.8)	22/31 (71.0)
(SU 剤+TZD 剤)	3/6 (50.0)	3/5 (60.0)	10/12 (83.3)	4/5 (80.0)	10/12 (83.3)
	2/6 (33.3)	6/12 (50.0)	9/19 (47.4)	6/12 (50.0)	12/19 (63.2)

発現例数/当該層の例数（発現割合%）

機構は、消化器症状が発現した場合の対応方法について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。発現した消化器症状が急性膵炎によるものか否かの鑑別を速やかに行うことが必要であり、急性膵炎が疑われた場合は本剤の投与を中止するとともに適切な処置を行う必要がある。臨床試験成績から、悪心は本剤投与開始後又は本剤増量後4週間以内に発現することが多いものの、ほとんどが軽度又は中等度で特に処置を必要とせず、軽快又は消失している。したがって、迅速な処置が必要でないと判断された場合、経過観察を行うことで問題はないと考えられ、また、食事をゆっくり摂取すること、満腹感がある場合には食事を摂取しないことが悪心の予防に有効である場合がある。さらに、本剤の投与タイミングの調節により悪心が軽快するとの報告 (Triplitt C, *et al.*, *J Manag Care Pharm*, 2007; 13Suppl C: S2-16) もある。一方、経過観察後に症状が悪化した場合や、症状に患者が耐えられない場合等では、本剤投与量が10 µg/回であれば5 µg/回に減量することが適切であり、本剤投与量が5 µg/回であれば本剤の投与中止を検討する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。消化器症状が発現した場合は、申請者も述べているとおり、急性膵炎によるものか否かの鑑別を速やかに行うことが重要であり、急性膵炎が疑われた場合は本剤の投与を中止するとともに適切な処置を行い、再投与しない旨等の注意喚起が必要と考える。これらの急性膵炎に関する対応方法については、添付文書に適切に記載するとともに、医療現場向けの資材等でも情報提供する必要があると考える（急性膵炎に係る注意喚起及び対応方法等については「3）膵炎」の項を参照）。なお、5 µg/回投与時と比べて10 µg/回投与時には悪心、食欲不振等の発現割合が高い傾向がみられていること（表 12 及び表 15）、悪心や嘔吐の発現時における食事摂取量や本剤の投与タイミングの調節、消化器症状の発現と腎機能障害との関連性（「6）腎機能への影響」の項を参照）についても留意する必要があると考える。以上を踏まえ、製造販売後調査において引き続き消化器症状に関して情報収集する必要があると考える。

3) 膵炎

機構は、国内外の臨床試験成績や外国市販後データから、本剤投与時の膵炎発現例の背景や経過等に一定の傾向がみられていないか詳細な説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内のGWBB試験では2例に2件（5 µg群：投与175日後に急性膵炎（中等度）を発現、プラセボ/10 µg群：投与245日後に膵炎（高度）を発現）の膵炎がみられた。前者は63歳の男性で、食後に心窩部痛、嘔吐がみられたため救急外来を受診し、胃腸炎と診断されてH₂ブロッカー等の投与を受けた。症状が改善したため帰宅したが、翌日の臨床検査で血中アミラーゼ増加（1410 IU/L）がみられ、急性膵炎と診断されたため治験中止となった。その後、入院下での標準的な治療により回復した。後者は34歳の男性で、悪心、腹痛、嘔吐、発熱がみられたため医療機関を受診した。H₂ブロッカー等の投与を受けたものの症状が改善しないため2日後に再度受診した。臨床検査で血中アミラーゼ増加（327 IU/L：うち膵型アミラーゼ223 IU/L）及び血中リパーゼ増加（1330 IU/L）がみられたため、H₂ブロッカー等の投与、治験薬の休薬、絶食と水分補給を指示されて帰宅した。しかしながら、翌日も症状が持続し、CT検査により総胆管結石嵌頓による膵炎と診断されたため、外来通院下で標準的な治療が行われ、その後回復した。当該被験者も治験中止となった。以上の2例とも膵炎発症の危険因子である胆石を合併しており、膵炎については副作用と判断された。その他、GWAV試験の2.5 µg群の1例、GWBB試験（全投与期間）の10 µg群の1例に血中アミラーゼ増加が発現した。

2008年8月31日時点の外国臨床試験の併合データ（本剤群3,331例〈約3,043人・年〉、プラセボ群991例、インスリン群658例）において、膵炎が9例に9件（急性膵炎5件、膵炎3件、慢性膵炎1件）みられた。内訳は本剤群7例、プラセボ群1例、インスリン群1例で、死亡例はなかった。膵炎の発現例数/1,000人・年は、本剤群2.3、プラセボ群2.7、インスリン群2.5と同程度であった。また、本剤群の1例に膵酵素上昇（血中リパーゼ増加）がみられたが、プラセボ群又はインスリン群ではみられなかった。外国市販後データ（調査期間：2005年4月28日～2009年9月30日、推定曝露1,362,890人・年）において、800例の膵炎が報告されている。本剤投与患者における膵炎の発現例数/1,000人・年は約0.59であり、米国の一般集団における0.7（Frey CF, *et al.*, *Pancreas* 2006; 33: 336-344、Fagenholz PJ, *et al.*, *Ann Epidemiol* 2007; 17: 491-497）と同程度であった。さらに、外国市販後データにおいて2009年4月1日から2009年9月30日までに報告された膵炎発現例（165例172件）を分析した結果、事象の内訳は膵炎128件、急性膵炎33件、壊死性膵炎5件、出血性膵炎5件、慢性膵炎1件で、年齢情報が得られた115例における平均年齢は56.7歳（26歳～76歳）であった。本剤投与開始から発現までの期間が判明した63例における発現までの平均日数は約231日であった。膵酵素上昇に関連する事象は44例報告され、そのうち7例は膵炎とともに報告された。さらに、2005年4月28日～2009年9月30日までの外国市販後データに集積された膵炎報告例800例から無作為に抽出された315例について、膵炎の診断の確実性及び交絡因子の存在に関して消化器専門医で構成された外部独立判定委員会による評価が行われた。膵炎の診断の確実性については、43例が「definite」、56例が「probable」、31例が「possible」、165例が「indeterminate」、20例が「categorical

disagreement」と評価された。これら「definite」、「probable」及び「possible」に分類された130例のうち45例に本剤以外の要因が示唆された。45例中27例に胆嚢疾患、5例にトリグリセリド増加、5例に膵腫瘍/悪性腫瘍、2例にアルコールの過剰摂取歴、2例に膵炎の発生の関連性が疑われる併用薬の使用、1例に慢性膵炎の既往、1例に内視鏡的逆行性胆道膵管造影後合併症が確認された。

2型糖尿病患者では非糖尿病患者に比べると膵炎の発現割合が2.8倍高いという報告 (Noel RA, *et al.*, *Diabetes Care*, 2009; 32: 834-838) があることから、糖尿病自体が膵炎の危険因子と考えられるが、膵炎の既往のある患者を慎重投与として適切な注意喚起を行うとともに、GWBB試験において膵炎が2例に認められていることを踏まえ、製造販売後に本剤の安全性、特に膵炎に関する情報の収集と確認を目的とした特定使用成績調査を実施する予定である。

機構は、医療現場において本剤投与時に急性膵炎が疑われた場合の対応方法について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。急性膵炎の初期症状が見逃されることのないよう、また速やかに適切な診断が行われるよう、添付文書案の重要な基本的注意の項において、嘔吐を伴うような持続的な重度の腹痛など、急性膵炎に特徴的な症状がみられた場合は、速やかに医師の診断を受けるよう指導する旨、必要に応じて血中・尿中の臨床検査や画像診断等の実施を考慮する旨の注意喚起を行う。また、市販後の「使用上の注意の解説」において、「急性膵炎診療ガイドライン2010第3版」(急性膵炎診療ガイドライン2010改訂出版委員会編)に基づき、急性膵炎が疑われた場合の診断手順等について医療現場に情報提供を行う予定である。さらに、患者に対する情報提供として、膵炎の初期症状(嘔吐、激しい上腹部痛、腰背部痛等)及び医療機関を受診する必要性を記載した患者向け小冊子及び本剤服用カードを作成し、配布する予定である。

機構は、以下のように考える。膵炎に関する申請者の見解に大きな問題はないと考えるが、GWBB試験において2例に膵炎(うち1例は急性膵炎)がみられたこと、外国の臨床試験及び市販後データにおいて膵炎の発現が多く報告され死亡例もみられていること、一般的な消化器症状(嘔気、嘔吐、腹痛等)と急性膵炎の初期症状の鑑別には困難が伴うことが予想されること等から、添付文書における注意喚起、医療従事者や患者に対する情報提供等の適切性については、外国市販後データも参考に十分検討しておく必要があると考える。以上の点については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

4) 抗エキセナチド抗体産生と免疫反応

機構は、抗エキセナチド抗体産生による安全性及び有効性への影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。安全性への影響について、GWBB試験(全投与期間、52週間)では、本剤投与時のすべての有害事象、低血糖症関連事象、消化器症状に関連する有害事象、注射部位反応の発現割合と抗エキセナチド抗体産生の有無に明らかな関連性は認められなかった(表29)。

表 29 有害事象の発現状況（抗体産生の有無別：GWBB 試験の全投与期間）

	5 µg群 (n=72)		10 µg群 (n=72)	
	陰性 (n=24)	陽性 (n=48)	陰性 (n=38)	陽性 (n=34)
すべての有害事象	24 (100.0)	47 (97.9)	38 (100.0)	34 (100.0)
低血糖症関連事象	15 (62.5)	28 (58.3)	29 (76.3)	21 (61.8)
消化器症状に関連する有害事象	13 (54.2)	36 (75.0)	32 (84.2)	20 (58.8)
注射部位反応				
注射部位紅班	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	2 (5.9)
注射部位内出血	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.9)
注射部位疼痛	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.6)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.9)
注射部位湿疹	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位不快感	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数（発現割合%）

注射部位反応と抗エキセナチド抗体産生との関連性について、外国長期投与試験（外国長期対照試験10試験及び長期非対照試験6試験：2008年5月1日時点で完了）の併合データベースでは、注射部位反応の発現割合は抗エキセナチド抗体陰性患者よりも陽性患者で高く（陽性患者2.5%（36/1414例）、陰性患者0.7%（10/1462例））、また、抗エキセナチド抗体価が低い患者（抗体価125以下）よりも抗体価が高い患者（抗体価625以上）において高く（抗体価125以下1.8%（16/894例）、抗体価625以上5.0%（16/322例））、抗エキセナチド抗体と免疫反応によると考えられる注射部位反応との間に関連性が認められた。また、2009年9月30日までに集積された外国臨床試験成績において、重大な過敏症（アナフィラキシー反応及び血管浮腫）が3例に4件（アナフィラキシー反応2例2件、血管浮腫2例2件）認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されており、治験薬投与が継続又は事象回復後に治験薬が再投与されていた。外国市販後データ（調査期間：2005年4月28日～2009年9月30日、推定曝露1,362,890人・年）において、重大な過敏症の報告は57例59件のみであった。以上のように、抗エキセナチド抗体産生と過敏症との関連性は現時点で明確とは言えず、また、重大な過敏症の発現割合が非常に低いことから、国内で製造販売後調査を実施しても新たな知見は得られないと考える。ただし、重大な過敏症について添付文書案の重大な副作用の項に記載して注意喚起を行うとともに、引き続き定期的なモニタリングを実施する予定であり、注射部位反応についても、添付文書案において注意喚起を行う予定である。また、アジア人の2型糖尿病患者（日本人を含む）を対象に [] 試験 [] [] において、本剤1日2回 [] 週間投与時の抗エキセナチド抗体価を測定しており、抗体産生と有害事象発現との関連性について情報収集していることから、抗体産生と安全性との関連性を検討するための製造販売後調査の実施は予定していないが、 [] 試験の結果から抗体産生による安全性上のリスクが認められた場合は別途対応を検討する。

有効性への影響については、GWBB 試験（全投与期間）において、抗エキセナチド抗体

産生の有無⁴³別にベースラインから二重盲検期終了時(投与 24 週目)及び非盲検期終了時(投与 52 週目)までの HbA_{1c} 変化量を検討したが、抗エキセナチド抗体産生の有無別で HbA_{1c} 変化量に大きな相違は認められなかった。また、Positive-Higher⁴⁴におけるベースラインからの投与 52 週目までの HbA_{1c} 変化量(平均値±標準偏差)は 5 µg 群で-0.70±1.56 % (n=2)、10 µg 群で-0.58±0.78 % (n=4)であり、陰性例及び Positive-Low¹¹に比べて HbA_{1c} 変化量が小さかったが(陰性例: 5 µg 群-1.16±0.89 % (n=28)、10 µg 群-1.70±1.10 % (n=21)、Positive-Low: 5 µg 群-1.04±0.88 % (n=30)、10 µg 群-1.67±0.83 % (n=23))、Positive-Higher が 6 例と少なく、抗体産生と HbA_{1c} 変化量との関連性を評価することは困難であった。

機構は、以下のように考える。抗体産生による安全性への影響について、国内のGWBB及びGWAV試験において、外国長期投与試験の併合データベースにおける結果と同様に、抗体価陽性例で注射部位反応の発現割合がやや高い傾向がみられている。有効性への影響については、GWBB試験のPositive-HigherではHbA_{1c}変化量が小さい傾向がみられている。しかしながら、国内臨床試験における検討例数が少ないことから、現在実施中のGWCK試験、及び今後実施予定の製造販売後調査等において、引き続き抗体産生による安全性及び有効性への影響、アナフィラキシーショック等重篤な過敏症を発現した患者における抗体産生状況に関して情報収集する必要があると考える。

5) 悪性新生物の発生

機構は、本剤投与による甲状腺癌を含む悪性新生物の発生への影響について、国内外の臨床試験成績及び外国市販後データを踏まえて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内のGWAQ、GWAV及びGWBB試験では、甲状腺癌の発生は認められなかった。2009年3月31日までに完了した外国長期投与試験の併合データでは、本剤群の1例に甲状腺癌(甲状腺乳頭癌)が発生したとの報告がある。外国市販後データ(調査期間: 2005年4月28日~2009年9月30日: 推定曝露1,362,890人・年)でも11例の甲状腺癌の発生が報告されているが、C細胞由来の髄様癌の発生は報告されていない。

悪性新生物については、GWBB試験で3例(プラセボ群: 胃癌、本剤5 µg群: 前立腺癌、10 µg群: 大腸癌、各1例)に発生したが、いずれも本剤の投与開始前から悪性新生物が存在していたと考えられ、本剤との因果関係は否定されている。

外国長期対照試験 15 試験及び長期非対照試験 8 試験の併合データベース(本剤群 3,504 例、対照群 1,826 例(プラセボ群 1,108 例、インスリン群 718 例): 2009年3月31日時点)では、本剤群の48例(男性28例、女性20例)に悪性新生物が認められたとの報告がある。本剤投与前に悪性新生物が認められていた被験者及び適切な診断が行われていなかった被験者の10例及び皮膚癌が発生した7例を除くと、悪性新生物の発生件数/100,000人・年は男

43 抗エキセナチド抗体産生有りは、「ベースライン時に抗体が検出されず、その後の来院で検出されるようになった場合」又は「ベースライン時に抗体が検出され、その後の来院でベースラインと比べて5倍希釈段階の3段階以上高い抗体価が検出された場合」と定義された。

44 抗エキセナチド抗体が検出できなかった被験者を陰性、抗体価が125以下であった被験者をPositive-Low、抗体価が625以上の被験者をPositive-Higherとされた。

性 884.6、女性 737.8 であった。長期対照試験 15 試験の併合データにおいて、本剤群で 18/2516 例（男性 10 例、女性 8 例）、対照群（プラセボ群又はインスリン群）では 5/1826 例（男性 4 例、女性 1 例）に悪性新生物が認められたとの報告がある。両群の悪性新生物の発生割合とその 95 %信頼区間は、本剤群の男性で 0.734 % [0.352,1.345]、対照群の男性で 0.428 % [0.117, 1.093]、本剤群の女性で 0.694 % [0.300, 1.363]、対照群の女性で 0.112 % [0.003,0.623] であった。外国市販後データ（調査期間：2005 年 4 月 28 日～2009 年 3 月 31 日、推定曝露 1,016,420 人・年）では、本剤投与患者において悪性又は悪性が疑われる新生物の発生が 231 例報告され、発生件数/100,000 人・年は、全体 22.7、乳癌 3.14、膵癌 4.7、甲状腺癌 0.9 であった。米国の一般集団における悪性新生物の発現件数/100,000 人・年は、悪性新生物全体では男性において 965.1 (55～59 歳)、1542.3 (60～64 歳)、女性において 819.0 (55～59 歳)、1080.2 (60～64 歳)、乳癌 127.8、膵癌 11.4、甲状腺癌 8.4 であることから (Ries LAG, *et al.* (eds.), SEER Cancer Statistics Review 1975-2004. National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/)、数値を直接比較することはできないものの、本剤投与患者における膵癌以外の悪性新生物の発生リスクは米国の一般集団より高くないと推察され、また、糖尿病患者は非糖尿病患者と比較して膵癌の発生リスクが約 2 倍高いこと (R Huxley, *et al.*, *British Journal of Cancer*, 2005; 92: 2076-2083) から、本剤投与患者における結果は一般糖尿病患者と比較して高くないと考える。

機構は、ヒトでは褐色細胞腫、インスリノーマ等の神経内分泌系の腫瘍細胞で GLP-1 受容体が高率に発現していることが知られており、また、サルを用いた非臨床試験において膵臓 β 細胞増加が認められていることを踏まえ、本剤長期投与時の神経内分泌系腫瘍の発生状況、及び本剤投与が神経内分泌系腫瘍の発生に影響する可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。2009 年 9 月 30 日時点で、国内外の臨床試験において神経内分泌系腫瘍は認められていないが、外国市販後データ（調査期間：2005 年 4 月 28 日～2009 年 9 月 30 日、推定曝露 1,362,890 人・年）では、医療従事者による神経内分泌系腫瘍の自発報告が 6 例（膵神経内分泌腫瘍、カルチノイド腫瘍、各 3 例）あった。米国の一般集団における神経内分泌系腫瘍の発生率（発生例数/100,000 人・年）が 5.25 であること (Yao JC, *et al.*, *J Clin Oncol*, 2008; 26: 3063-3072) から、本剤投与が神経内分泌系腫瘍の発生に影響している可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績及び外国市販後データにおいて、現時点では甲状腺 C 細胞由来の髄様癌は認められていないことを確認した。しかしながら、本剤は新有効成分含有医薬品であり、日本人における検討例数が限られていること、マウスを用いた非臨床試験において C 細胞過形成が認められたこと、類薬の GLP-1 受容体アゴニストにおいてマウス及びラットで C 細胞腫の発生が誘発されたこと等を踏まえ、添付文書において甲状腺 C 細胞腫の発生リスクが高い甲状腺髄様癌の既往のある患者、及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者における本剤の安全性は確立されていない旨の注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き甲状腺及び神経内分泌系腫瘍を含めた悪性新生物に関して情報収集する必要があると考える。

6) 腎機能への影響

機構は、臨床試験成績等を踏まえ、本剤投与時の消化器症状により一過性を含む腎機能障害が生じる可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内のGWAV（12週間投与）及びGWBB試験（全投与期間：52週間投与）において、腎機能障害と関連する有害事象を発現した被験者が3例（GWAV試験：血中尿素増加（プラセボ群の1例）、GWBB試験：糖尿病性腎症（5 µg群の1例）、血中クレアチニン増加（10 µg群の1例））みられた。血中クレアチニン増加の1例で食欲減退がみられたものの、3例とも悪心、嘔吐は発現しなかった。

外国臨床試験において、治験薬投与後に血清クレアチニンの異常値（1.5 mg/dL超）が認められた被験者の割合は、2008年5月1日までに完了した長期プラセボ対照比較試験の併合データでは、プラセボ群2.2%（19/873例）、本剤群2.7%（39/1,445例）、2008年5月1日までに完了した長期実薬対照比較試験の併合データでは、インスリン群0.6%（4/637例）、本剤群0.9%（6/676例）であり、長期非対照試験の併合データでは6.0%（96/1,609例）であった。以上のように、血清クレアチニンの異常値が認められた被験者の割合は本剤群、プラセボ群及びインスリン群ともに低く、本剤の長期投与によって腎機能障害に関連する臨床検査値異常や有害事象が発現する可能性は低いと考える。

機構は、外国市販後データにおける腎機能障害発現例の詳細、及び2009年11月にFDAから腎機能障害に関して添付文書の改訂が指示された経緯について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。2005年4月28日から2008年10月29日までに（2008年9月までの処方数660万以上）、78例の腎機能障害の発現（急性腎不全62例、腎機能障害16例）についてFDAに報告された。当該事象発現までの投与期間は3日～2年、平均年齢は60歳であり、17.9%（14/78例）は慢性腎疾患（4例の慢性腎不全を含む）の既往を有していた。94.9%（74/78例）では心不全、高血圧、利尿薬服用等、腎機能障害の危険因子を1つ以上有しており、53.8%（42/78例）は下痢・嘔吐などの体液減少に関連する事象を発現していた。91%（71/78例）で入院が必要とされ、4例が死亡した。18例は透析が必要となり、2例は腎移植が必要となった。透析が必要となった患者で既往に関する情報が得られた8例のうち6例は腎機能障害の既往がなかった。さらに、事象発現後に本剤投与を中止された63例中39例では投与中止後に徴候・症状の改善が認められたが、1例では本剤の再投与後に腎機能障害が再度確認された。以上のように、腎機能障害の報告数は少ないものの、本剤投与時に重篤な腎機能障害を来す可能性があることから、FDAは腎機能障害発現リスクについて米国添付文書の改訂を指示し、当該指示を受けて重度の腎機能障害を有する患者には使用すべきでない旨、中等度の腎機能障害を有する患者を慎重投与とする旨、本剤投与中には腎機能障害の悪化に注意し、腎機能障害が疑われた場合は継続の必要性を検討する旨等の注意喚起を行った。また、2008年10月1日から2009年9月30日までの外国市販後データにおいて、95例の腎機能障害（急性腎不全36例を含む）が報告された。10.5%（10/95例）は腎機能障害の既往を有しており、また、37.9%（36/95例）では下痢・嘔吐などの体液減少に関連する有害事象を発現していた。転帰が判明していた56例中24例で医療施設での処置が行われ（うち6例に透析が行われ

れた)、5例が死亡したとされている。

機構は、以下のように考える。GWAV及びGWBB試験の本剤群で腎機能障害関連の有害事象は2例に認められたのみで、うち消化器症状を発現したのは1例であったことを確認した。しかしながら、両試験の被験者は腎機能正常患者又は軽度腎機能障害患者であり、中等度以上の腎機能障害患者における安全性はほとんど検討されていない。一方、外国市販後データでの腎機能障害の報告例には、消化器症状による脱水が誘因と考えられる患者、腎機能障害の既往のない患者が含まれていたことを踏まえると、消化器症状の発現時や本剤の増量後には腎機能に関して慎重に経過観察する旨の注意喚起を行う必要性を検討するとともに、腎機能障害を有する患者を慎重投与の対象とする必要があると考える（「(4) 特別な患者集団について 1) 腎機能障害を有する患者」の項を参照）。

7) 心血管系リスク

機構は、本剤の心血管系リスクへの影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内では、器官別大分類の心臓障害に含まれる有害事象がGWBB試験（二重盲検期：24週間）で3例に認められた。内訳はプラセボ群1例（冠動脈狭窄）、本剤5 μ g群1例（動悸）、10 μ g群1例（動悸）であり、いずれも重症度は軽度であった。脳血管障害に関連する有害事象の発現割合は、GWBB試験の二重盲検期（24週間）ではプラセボ群で2.9%（1/35例：頸動脈狭窄）、本剤5 μ g群で2.8%（2/72例：頸動脈狭窄、脳梗塞、各1例）、10 μ g群で1.4%（1/72例：頸動脈硬化症）に認められ、全投与期間（52週間）では、プラセボ/5 μ g群で5.9%（1/17例：脳梗塞）、5 μ g群で6.9%（5/72例：頸動脈狭窄2例、脳循環不全、脳梗塞、大脳動脈狭窄、各1例）、10 μ g群で2.8%（2/72例：頸動脈硬化症、脳幹梗塞、各1例）に認められた。2008年5月1日までに完了した外国長期対照試験の併合データにおける脳血管障害に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ対照試験の本剤群で0.2%（3/1,473例：一過性脳虚血発作、脳血管発作、ラクナ梗塞、各1例）、プラセボ群で0.3%（3/905例：脳梗塞2例、一過性脳虚血発作1例）、実薬対照試験の本剤群で0.0%（0/704例）、インスリン群で0.2%（1/658例：脳血管発作）であり、いずれの投与群でも発現割合は低かった。2008年5月1日までに完了した外国長期非対照試験の併合データでは本剤群の1.2%（20/1,648例）にみられ、内訳は一過性脳虚血発作（7例）、頸動脈狭窄（6例）、脳血管発作（4例）、脳出血（1例）、脳梗塞（1例）、脳血管障害（1例）であった。

バイタルサインについては、GWAV及びGWBB試験（二重盲検期）の結果、本剤群ではプラセボ群と比較して血圧が上昇する傾向は認められなかった。脈拍については、GWAQ試験の本剤10 μ g及び15 μ g群において、投与9日目に24時間平均脈拍数がそれぞれ9.67 bpm及び9.66 bpm上昇したが、臨床的に問題となる変化とは判断されなかった。

心電図については、ベースラインからの変化が認められ、最終観察時に臨床的に問題のある異常な心電図所見と判断されたのは、GWBB試験（二重盲検期）ではプラセボ群の1例、5 μ g群の6例、10 μ g群の4例、GWAV試験ではプラセボ群の2例、2.5 μ g群の3例、5 μ g

群の2例、10 µg 群の2例であったが、いずれの所見も有害事象と判断されなかった。心電図の各パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 期間、QT 間隔、QTcF 間隔）について、GWAV 試験では、本剤5 µg 群及び10 µg 群でプラセボ群より心拍数が上昇する傾向が認められたが、臨床的に問題となる変化とは判断されなかった。GWBB 試験では、いずれのパラメータの変化もプラセボ群と同様であった。

脂質代謝に関する臨床検査値については、GWAV 及びGWBB 試験（二重盲検期）の本剤群において、HDL コレステロールがプラセボ群に比べて低下する傾向が認められたが、正常範囲内での変動であった。脂質異常症に関連する有害事象は、本剤群では認められなかった。以上、国内臨床試験において、本剤投与によるバイタルサイン、心電図、脂質代謝に関して、心血管系リスク上昇が疑われる変化は認められなかった。

外国臨床試験については、長期対照試験15試験及び長期非対照試験8試験の併合データ（本剤群3,504例、対照群1,569例（プラセボ群1,108例、インスリン群718例）：2009年3月31日までに完了）では、冠動脈疾患又は虚血と関連がある疾患の発現率（発現例数/1,000人・年）は、本剤群39.8、プラセボ群45.3、インスリン群27.6であった。不整脈又は心臓の伝導系と関連がある疾患の発現率（発現件数/1,000人・年）は、本剤群20.9、プラセボ群40.8、インスリン群23.0であった。

さらに、FDAの新規の糖尿病治療薬における心血管系リスク評価に関するガイダンス（2008年12月）に基づき、2008年9月30日までに完了した外国長期対照試験を主体とした12試験の併合データ（112、113、115、GWAV、GWAP、GWBA、GWBJ、GWCD、GWAA、GWAD、GWAK及びGWAO試験：本剤群2,316例、対照群1,629例（プラセボ群971例、インスリン群658例））をもとに、致死的心血管事象についてメタアナリシスを行い、本剤の心血管系リスクを対照群（プラセボ群及びインスリン群）と比較した。その際、主要エンドポイントとしてSMQ MACE（standardized MedDRA query major adverse cardiovascular event）⁴⁵、副次的心血管エンドポイントとしてCustom MACE⁴⁶を用いた。解析の結果、対照群に対する本剤群のリスク比とその95%信頼区間は、SMQ MACEでは0.92 [0.56,1.51]、Custom MACEでは0.88 [0.33, 2.31]であった。以上のように、外国臨床試験の併合データを解析した結果、本剤はプラセボやインスリンと比較して、心血管系リスクを上昇させるものではないと考えられたことから、現時点では本剤の心血管系リスク評価を目的とした長期投与試験を行う予定はないが、今後も心臓障害に関してモニタリングを継続する予定である。

機構は、以下のように考える。本剤は新有効成分含有医薬品であること、国内外において新規糖尿病用薬の心血管系リスク評価が重視されていること、国内臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていること、日本人と外国人の2型糖尿病患者における心血管系リスクが同様と判断できないこと等から、製造販売後調査において引き続き心血管系リスクに関して情報収集する必要があると考える（「(7) 製造販売後調査について」の項を参照）。な

45 Standardised MedDRA Queries の“Myocardial infarction”及び“Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents.”に属する全ての基本語（MedDRA ver.11.0）に該当する有害事象名で抽出。

46 SMQ MACE に該当する有害事象名から FDA が採択した有害事象名で抽出

お、心血管系リスクの評価方法等については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(4) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害を有する患者

申請者は、以下のように説明している。腎機能障害を有する外国人被験者を対象としたGWAB試験及び第II相試験の併合データ（102、103、104、107、110及び118試験（皮下投与群））をもとに本剤の薬物動態に対する腎機能障害の影響を検討したところ、本剤のCL/Fは、腎機能正常者（ $C_{CR} > 80$ mL/min）と比べて、軽度腎機能障害者（ $C_{CR} > 50 \sim 80$ mL/min）では約13%、中等度腎機能障害者（ $C_{CR} > 30 \sim 50$ mL/min）では約36%、ESRD患者では約84%低下した。日本人2型糖尿病患者については、腎機能が正常、軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者のPPK解析の結果、本剤のCL/Fの有意な共変量として C_{CR} が検出されたものの、CL/Fの低下の程度は小さく投与量の調節は不要と考えられた。

GWAV及びGWBB試験について、腎機能別（ C_{CR} でカテゴリー化）の有害事象の発現状況を検討した結果（表30及び表31）、両試験ともにすべての有害事象の発現割合は、本剤のいずれの投与群でも「正常」の層と比べて「軽度」の層で高い傾向がみられたが、大きな相違ではなかった。低血糖症関連事象の発現割合は、GWAV試験の5 µg群及び10 µg群、並びにGWBB試験の10 µg群では、「軽度」の層では「正常」の層と比べて高い傾向がみられた。なお、「中等度」の層の例数は両試験とも他の層と比べて少なく、有害事象発現との関連性を検討することは困難であった。

表 30 有害事象の発現状況（ベースラインの腎機能別：GWAV 試験）

	カテゴリー ^{a)}	プラセボ群 (n=40)	2.5 µg群 (n=37)	5 µg群 (n=37)	10 µg群 (n=37)
すべての有害事象	正常	20/31 (64.5)	19/24 (79.2)	23/27 (85.2)	29/31 (93.5)
	軽度	6/9 (66.7)	10/12 (83.3)	8/8 (100.0)	5/5 (100.0)
	中等度	—	0/1 (0.0)	2/2 (100.0)	1/1 (100.0)
低血糖症関連事象	正常	6/31 (19.4)	8/24 (33.3)	12/27 (44.4)	18/31 (58.1)
	軽度	1/9 (11.1)	4/12 (33.3)	5/8 (62.5)	5/5 (100.0)
	中等度	—	0/1 (0.0)	1/2 (50.0)	1/1 (100.0)
消化器症状に関連する有害事象	正常	6/31 (19.4)	8/24 (33.3)	9/27 (33.3)	20/31 (64.5)
	軽度	0/9 (0.0)	4/12 (33.3)	5/8 (62.5)	3/5 (60.0)
	中等度	—	0/1 (0.0)	2/2 (100.0)	1/1 (100.0)

発現例数/当該層の例数（発現割合%）、—：該当せず

a) 正常： $C_{CR} > 80$ mL/min、軽度： $50 < C_{CR} \leq 80$ mL/min、中等度： $30 < C_{CR} \leq 50$ mL/minと定義

表 31 有害事象の発現状況（ベースラインの腎機能別：GWBB 試験の二重盲検期）

	カテゴリー ^{a)}	プラセボ群 (n=35)	5 µg群 (n=72)	10 µg群 (n=72)
すべての有害事象	正常	20/28 (71.4)	55/57 (96.5)	54/58 (93.1)
	軽度	6/7 (85.7)	15/15 (100.0)	13/13 (100.0)
	中等度	—	—	1/1 (100.0)
低血糖症関連事象	正常	6/28 (21.4)	33/57 (57.9)	33/58 (56.9)
	軽度	3/7 (42.9)	5/15 (33.3)	11/13 (84.6)
	中等度	—	—	1/1 (100.0)
消化器症状に関連する有害事象	正常	10/28 (35.7)	31/57 (54.4)	39/58 (67.2)
	軽度	0/7 (0.0)	13/15 (86.7)	7/13 (53.8)
	中等度	—	—	1/1 (100.0)

発現例数/当該層の例数（発現割合%）、—：該当せず

a) 正常： $C_{CR} > 80$ mL/min、軽度： $50 < C_{CR} \leq 80$ mL/min、中等度： $30 < C_{CR} \leq 50$ mL/minと定義

2008年5月1日までに完了した外国長期対照試験の併合データにおける、腎機能別の有害事象の発現割合を表32に示す。本剤群、プラセボ群、インスリン群のいずれにおいても、「正常」の層と「軽度」の層では、低血糖症を除いて大きな相違はみられなかった。悪心、嘔吐の発現割合は、「正常」及び「軽度」の層と比べて、「中等度」の層で高い傾向がみられたが、腎機能障害を有する被験者では腎クリアランスが低下しているために本剤の曝露量が増加し、消化器症状に対する忍容性が低くなったためと考えられた。しかしながら、「中等度」の層では他の層と比べて例数が非常に少なく、意味のある結論を導くことは困難であった。

表 32 有害事象の発現状況（ベースラインの腎機能別：外国長期対照試験の併合データ）

	カテゴリー ^{a)}	本剤群	プラセボ群	インスリン群
すべての有害事象	正常	1536/1884 (81.5)	525/794 (66.1)	375/552 (67.9)
	軽度	237/281 (84.3)	69/107 (64.5)	72/99 (72.7)
	中等度	11/11 (100.0)	0/3 (0.0)	7/7 (100.0)
低血糖症	正常	498/1884 (26.4)	63/794 (7.9)	259/552 (46.9)
	軽度	112/281 (39.9)	8/107 (7.5)	61/99 (61.6)
	中等度	8/11 (72.7)	0/3 (0.0)	6/7 (85.7)
悪心	正常	738/1884 (39.2)	100/794 (12.6)	32/552 (5.8)
	軽度	117/281 (41.6)	10/107 (9.3)	0/99 (0.0)
	中等度	7/11 (63.6)	0/3 (0.0)	0/7 (0.0)
嘔吐	正常	239/1884 (12.7)	16/794 (2.0)	19/552 (3.4)
	軽度	51/281 (18.1)	3/107 (2.8)	3/99 (3.0)
	中等度	2/11 (18.2)	0/3 (0.0)	1/7 (14.3)
血中クレアチニン増加	正常	2/1884 (0.1)	1/794 (0.1)	0/552 (0.0)
	軽度	1/281 (0.4)	1/107 (0.9)	1/99 (1.0)
	中等度	0/11 (0.0)	0/3 (0.0)	0/7 (0.0)

発現例数/当該層の例数（発現割合%）

a) 正常： $C_{CR} > 80 \text{ mL/min}$ 、軽度： $50 < C_{CR} \leq 80 \text{ mL/min}$ 、中等度： $30 < C_{CR} \leq 50 \text{ mL/min}$ と定義

外国市販後データ（調査期間：2005年4月28日から2009年9月30日、推定曝露1,362,890人・年）で、有害事象が発現した11,502例（30,304件）のうち、腎機能障害を有する患者は155例であった。腎機能障害を有する患者における「急性腎不全」及び「腎不全」の報告率（報告件数/総報告件数（%））はそれぞれ2.0%（16/786件）及び1.7%（13/786件）と、有害事象発現例全体（それぞれ0.3%（104/30,304件）、0.3%（84/30,304件））と比べて高かった。以上より、国内外の臨床試験成績から、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者に本剤を投与したときの安全性に及ぼす影響は小さく、投与量の調節は不要と考える。一方、末期又は重度の腎機能障害患者については、外国臨床試験（GWAB試験）の結果、ESRD患者では、本剤の5 µg/回投与時でも忍容性が低いことが示されており、本剤を投与しないことが望ましいと考える。外国市販後データにおいて、腎機能障害を有する患者では急性腎不全及び腎不全の報告率が高かったことも踏まえ、添付文書案において重度の腎機能障害のある患者（クレアチンクリアランス値が30 mL/min未満、又は透析を必要とする患者）を慎重投与と記載し、また、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に腎不全について記載し、注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績において、本剤投与群におけるすべての有害事象、低血糖症に関連する有害事象の発現割合は、軽度腎機能障害者では腎機能正常の被験者と比較して高い傾向が認められ、消化器症状に関連する有害事象の発現割合は、

GWAV、GWBB試験の10 µg群を除き、軽度腎機能障害者で腎機能正常の被験者と比較して高い傾向がみられた。一方、中等度腎機能障害者の検討例数は少なく評価は困難と考える。重度腎機能障害者については、GWAB試験において、ESRD患者に対する5 µgの単回投与時に消化器症状（悪心7例8件：軽度1例1件及び中等度6例7件、嘔吐7例10件：中等度6例8件、重度1例2件）が多く発現しており、また、健康成人及び軽度腎機能障害者と比べて重症度が高かった。重度腎機能障害者では尿毒症等によって消化器症状を来たしやすいう上に、脱水によって腎機能が悪化しやすいとされているが、国内外の臨床試験において、透析治療を受けていない重度腎機能障害者における安全性は検討されていない。外国市販後データにおいて、消化器症状による脱水が腎機能障害又は急性腎不全発現の誘因と考えられる報告がなされている。

以上を踏まえると、重度の腎機能障害を有する患者において、本剤投与によるベネフィットがリスクを上回るとは現時点で判断できず、本剤の投与を避けることが適切と考える。また、軽度の腎機能障害を有する患者においても、外国長期対照試験の併合データにおいて低血糖症及び消化器症状を含む有害事象の発現割合が腎機能正常の被験者と比べて高い傾向がみられること、中等度の腎機能障害を有する被験者の検討例数が少ないこと、外国市販後データにおいて腎機能障害が悪化した例が報告されていることから、腎機能の低下、低血糖症及び消化器症状等の発現に注意しながら、慎重に投与する必要があり、適切な情報提供と注意喚起を行うことが必要である。さらに、製造販売後調査において引き続き腎機能障害を有する患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。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。

2) 肝機能障害を有する患者

機構は、国内臨床試験において肝機能障害を有する患者（観察期間開始時に肝障害を合併していると治験責任（分担）医師が判断した患者、又はスクリーニング検査におけるALT若しくはASTが基準値上限の2.5倍以上の患者）が除外されたことから、肝機能障害を有する患者における本剤の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は主に腎排泄され、また、非臨床試験（ラット肝障害モデル）において肝機能障害が本剤の薬物動態パラメータに重要な影響を及ぼさないことが示されていることから、肝機能障害を有する患者における安全性評価を目的とした臨床試験は実施していない。GWAV及びGWBB試験では肝機能障害を有する患者を除外したが、GWBB試験についてベースラインのAST又はALTが基準値上限を超えていた被験者を肝機能障害患者に近い集団と想定して、肝機能障害が有効性及び安全性に及ぼす影響を評価した。その結果は表33のとおりであり、AST及びALTが基準値上限以下の被験者（以下、「カテゴリー①」）、AST又はALTが基準値上限を超える被験者（以下、「カテゴリー②」）における有害事象の発現状況は、カテゴリー②の例数が少ないものの、カテゴリー②で特異的に発現した有害事象は認められず、両カテゴリー間に大きな相違はみられなかった。

表33 有害事象の発現状況（ベースラインの肝機能障害別：GWBB試験の二重盲検期）

	プラセボ群 (n=35)		5 µg群 (n=72)		10 µg群 (n=72)	
	カテゴリー① ^{a)} (n=30)	カテゴリー② ^{a)} (n=5)	カテゴリー① ^{a)} (n=65)	カテゴリー② ^{a)} (n=7)	カテゴリー① ^{a)} (n=60)	カテゴリー② ^{a)} (n=12)
すべての有害事象	22 (73.3) [85]	4 (80.0) [28]	63 (96.9) [319]	7 (100.0) [44]	56 (93.3) [432]	12 (100.0) [102]
低血糖症関連事象	6 (20.0) [19]	3 (60.0) [21]	33 (50.8) [161]	5 (71.4) [20]	39 (65.0) [260]	6 (50.0) [51]
消化器症状に関連する有害事象	9 (30.0) [26]	1 (20.0) [1]	38 (58.5) [82]	6 (85.7) [10]	37 (61.7) [85]	10 (83.3) [37]

発現例数（発現割合%）[発現件数]

a) カテゴリー①：AST及びALTが基準値上限以下の被験者、カテゴリー②：AST又はALTが基準値上限を超える被験者

なお、本剤群でAST又はALTが基準値上限の3倍を超えた被験者は2例（5 µg群、10 µg群、各1例）であったが、10 µg群の被験者では本剤投与継続中にベースラインと同程度まで回復しており、5 µg群の例では膵炎発症に伴う増加と考えられた。

外国市販後データ（調査期間：2005年4月28日～2009年9月30日、推定曝露1,362,890人・年）において、本剤投与に関連して全世界で市販後（自発報告、文献、規制情報を含む）に報告された有害事象の累積例数は11,502例（30,304件）で、そのうち肝機能障害を有する患者は59例（317件）であった。肝機能障害を有する患者における報告率（報告件数/総報告件数%）が1%以上の事象は表34のとおりであり、肝機能障害を有する患者で特徴的な事象はみられなかった。

表34 肝機能障害を有する患者における報告率が1%以上の事象
（外国市販後データ：2005年4月28日～2009年9月30日）

事象名	肝機能障害を有する患者 317件 (59例)	有害事象全体 30,304件 (11,502例)
悪心	22 (6.9)	2964 (9.8)
体重減少	15 (4.7)	1846 (6.1)
血中ブドウ糖増加	11 (3.5)	1605 (5.3)
嘔吐	10 (3.2)	1197 (3.9)
血中ブドウ糖減少	6 (1.9)	522 (1.7)
下痢	6 (1.9)	600 (2.0)
腹痛	5 (1.6)	353 (1.2)
上腹部痛	5 (1.6)	265 (0.9)
リパーゼ増加	5 (1.6)	123 (0.4)
適応外使用	5 (1.6)	238 (0.8)
頭痛	4 (1.3)	295 (1.0)
膵炎	4 (1.3)	585 (1.9)

報告率：報告件数/総報告件数 (%) と定義
報告件数（報告率%）、

以上より、肝機能障害を有する患者に本剤を投与した場合にリスクが上昇する可能性は示唆されておらず、肝機能障害を有する患者に本剤を投与する場合に特別な注意は必要ないと考える。

機構は、以下のように考える。一般に肝機能障害を有する患者は有害事象に対する忍容性が低いと考えられるが、国内臨床試験では肝機能障害を有する患者における検討例数が少なく、また、重度の肝機能障害を有する患者における安全性は検討されていないことから、添付文書において肝機能障害を有する患者に対して慎重に投与する旨の注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患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。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。

3) 胃腸障害を有する患者

機構は、胃腸障害を有する患者のうち、重度の胃腸障害を有する患者のみを慎重投与としたことについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内のGWAV及びGWBB試験では、投与開始前に重度の胃腸障害を有していた患者（観察期間開始時から起算して1年前以内に臨床上問題となる胃腸障害（胃潰瘍、イレウス、胆石症、膵炎など）の既往がある又は治験責任（分担）医師がそれらの胃腸障害を合併していると判断した患者）は組み入れられなかった。投与開始前に軽度の胃腸障害を有していた被験者⁴⁷の割合は、GWAV試験ではプラセボ群30.0%（12/40例）、2.5 µg群43.2%（16/37例）、5 µg群29.7%（11/37例）、10 µg群32.4%（12/37例）、GWBB試験（二重盲検期：24週間）ではプラセボ群34.3%（12/35例）、5 µg群43.1%（31/72例）、10 µg群30.6%（22/72例）であった。中等度の胃腸障害を有する患者は、GWAV試験では5 µg群の1例、10 µg群の1例、GWBB試験（二重盲検期）ではプラセボ群の1例であった。これらの患者のうち、本剤投与により胃腸障害が悪化した被験者は、GWBB試験（二重盲検期）では4例（5 µg群2例（便秘）、10 µg群2例（胃炎、便秘））認められたが、いずれも軽度から中等度への悪化であった。

胃不全麻痺を含む重度の胃腸障害を有する患者における本剤の安全性の検討は行われておらず、本剤投与によって悪心、嘔吐、下痢などの消化器系の有害事象を発現する可能性があるため、重度の胃腸障害を有する患者での本剤の投与は推奨されない旨が企業中核データシート及び米国添付文書に記載されている。以上より、国内の添付文書案においても「重度の胃腸障害のある患者」を慎重投与に設定し、注意喚起することは適切であると考ええる。

機構は、以下のように考える。重度の胃腸障害を有する患者における本剤投与時の安全性は国内外の臨床試験において検討されていないが、国内のGWAV及びGWBB試験では、軽度の胃腸障害を有する被験者において本剤投与後に問題となるほどの症状の悪化はみられていないことから、重度の胃腸障害のある患者のみを慎重投与とする申請者の見解に特段の問題はないと考える。しかしながら、国内の両試験における検討例数が少ないことから、製造販売後調査において引き続き胃腸障害を有する患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。

4) 高齢者

申請者は、以下のように説明している。高齢者における安全性については、GWAV及びGWBB試験における有害事象の発現割合について、同意取得時の年齢が65歳未満の被験者と65歳以上の被験者で比較検討した（表35及び表36）。GWAV試験の本剤投与群では、低血糖関連事象の発現割合が65歳以上の層で高かった。また、悪心の発現割合が5 µg群及び10 µg群の65歳以上の層で高く、消化器症状に関連する有害事象の発現割合も5 µg群では65歳以上の層で高かったが、10 µg群では同程度であった。GWBB試験における低血糖症関連事象の発現割合は、10 µg群では65歳以上の層で高かった。また、本剤投与群での悪心、便

47 器官別大分類の胃腸障害を合併症として有する被験者、又は登録から投与開始までに胃腸障害が発現又は悪化した被験者。

秘、食欲不振及び食欲減退の発現割合は 65 歳以上の層で高く、消化器症状に関連する有害事象の発現割合も 5 µg 群では 65 歳以上の層で高かったが、10 µg 群では同程度であった。

表 35 有害事象の発現状況（同意取得時の年齢別：GWAV 試験）

	プラセボ群 (n=40)		2.5 µg群 (n=37)		5 µg群 (n=37)		10 µg群 (n=37)	
	65歳未満 (n=24)	65歳以上 (n=16)	65歳未満 (n=23)	65歳以上 (n=14)	65歳未満 (n=23)	65歳以上 (n=14)	65歳未満 (n=28)	65歳以上 (n=9)
すべての有害事象	15 (62.5)	11 (68.8)	19 (82.6)	10 (71.4)	20 (87.0)	13 (92.9)	26 (92.9)	9 (100.0)
低血糖症関連事象	5 (20.8)	2 (12.5)	6 (26.1)	6 (42.9)	10 (43.5)	8 (57.1)	17 (60.7)	7 (77.8)
消化器症状に関連する有害事象	4 (16.7)	2 (12.5)	7 (30.4)	5 (35.7)	7 (30.4)	9 (64.3)	18 (64.3)	6 (66.7)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.0)	1 (7.1)	1 (4.3)	2 (14.3)	9 (32.1)	4 (44.4)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (7.1)	4 (17.4)	1 (7.1)	3 (10.7)	0 (0.0)
便秘	2 (8.3)	0 (0.0)	3 (13.0)	1 (7.1)	1 (4.3)	3 (21.4)	2 (7.1)	1 (11.1)
食欲不振	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	3 (10.7)	2 (22.2)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.7)	1 (7.1)	3 (10.7)	2 (22.2)

発現例数（発現割合%）

表 36 有害事象の発現状況（同意取得時の年齢別：GWBB 試験の二重盲検期）

	プラセボ群 (n=35)		5 µg群 (n=72)		10 µg群 (n=72)	
	65歳未満 (n=27)	65歳以上 (n=8)	65歳未満 (n=53)	65歳以上 (n=19)	65歳未満 (n=46)	65歳以上 (n=26)
すべての有害事象	19 (70.4)	7 (87.5)	51 (96.2)	19 (100.0)	44 (95.7)	24 (92.3)
低血糖症関連事象	6 (22.2)	3 (37.5)	29 (54.7)	9 (47.4)	24 (52.2)	21 (80.8)
消化器症状に関連する有害事象	9 (33.3)	1 (12.5)	29 (54.7)	15 (78.9)	30 (65.2)	17 (65.4)
悪心	3 (11.1)	0 (0.0)	10 (18.9)	8 (42.1)	16 (34.8)	10 (38.5)
嘔吐	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (10.5)	8 (17.4)	4 (15.4)
便秘	1 (3.7)	0 (0.0)	7 (13.2)	3 (15.8)	5 (10.9)	6 (23.1)
食欲不振	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (5.3)	3 (6.5)	5 (19.2)
食欲減退	1 (3.7)	0 (0.0)	4 (7.5)	3 (15.8)	2 (4.3)	7 (26.9)

発現例数（発現割合%）

機構は、以下のように考える。75 歳以上の高齢者を対象に薬物動態を検討した GWCC 試験において、高齢者群では対照群（45~65 歳）より曝露量が増加しており、また、一般に高齢者では腎機能が低下していることが多いことも勘案すると、高齢者において本剤の曝露量が増加する可能性に留意すべきと考える。国内の臨床試験において、低血糖症関連事象の発現割合は 10 µg 群では 65 歳以上の層が 65 歳未満の層より高い傾向が認められた。消化器症状関連の有害事象の発現割合は、5 µg 群で 65 歳以上の方が 65 歳未満より高い傾向が認められ、10 µg 群では消化器症状関連の有害事象の発現割合に相違はなかったものの、食欲不振及び食欲減退の発現割合が 65 歳以上の層で高い傾向がみられた。以上を踏まえると、添付文書において高齢者への投与、特に 10 µg/回への増量は慎重に行う旨を注意喚起するとともに、製造販売後調査において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。

(5) 効能・効果について

機構は、以下のように考える。国内臨床試験（GWAV 及び GWBB 試験）で有効性及び安全性が検討されたのは、SU 剤を中心とした経口血糖降下薬の投与によっても効果不十分な場合

(「SU 剤のみ」、「SU 剤+BG 剤」及び「SU 剤+TZD 剤」)であり、その他の経口血糖降下薬と本剤を併用したときの有効性及び安全性は検討されていないことから、効能・効果に「他の経口血糖降下薬との併用を含む」との記載を行うことは不適切と考える。また、単独療法に関する成績がない旨を注意喚起する必要があると考える。効能・効果については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。用法については、本剤 0.08 µg/kg 1 日 2 回 (BID) 又は 1 日 3 回 (TID) 28 日間皮下投与による 107 試験において、BID (朝食前及び夕食前投与) 群における血糖降下作用は、BID (朝食前及び就寝前投与) 群と比較して大きく、TID (朝食前、夕食前及び就寝前投与) 群と比較してもほぼ同様であった。投与時期の検討試験 (GWAJ 試験) の結果、食後投与時には食後血糖値が上昇したが、食前 60 分、食前 15 分及び食直前投与時には食後血糖値の上昇が認められなかった。これらの結果を踏まえて 1 日 2 回朝食前及び夕食前 60 分以内に投与する用法にて臨床試験が実施され、本剤の有効性及び安全性が認められたことから、外国における用法は 1 日 2 回朝食前及び夕食前の 60 分以内の任意の時間に投与するとされた。国内の GWAQ 試験により得られた $t_{1/2}$ の値 (平均値: 1.27~1.85 h) は、本剤の 1 日 2 回投与を支持するものであった。また、同様の用法で実施した国内の GWAV 及び GWBB 試験において、本剤の有効性及び安全性が確認された。

用量については、外国臨床試験 (108 試験等) により、本剤の投与量を漸増する方が漸増しない場合と比較して消化器系の副作用が軽減することが示されたことから、国内の GWAQ 試験においては、10 µg 群及び 15 µg 群では 5 µg /回から投与が開始され、投与 5 日目に規定された投与量への増量が行われた。その結果、15 µg/回を投与した被験者のうち 3 例が悪心及び嘔吐により試験を中止されたこと、本剤の食後血糖値の低下作用は 2.5~10 µg 群で用量依存的に認められたものの、15 µg 群では 10 µg 群を上回る作用は認められなかったことから、本剤の最大投与量は 10 µg/回と考えられた。その後、GWAV 及び GWBB 試験において、5 µg 及び 10 µg 群 (10 µg 群では 5 µg/回から投与を開始し 1 ヶ月後に 10 µg/回へ増量) の有効性が認められ、また、10 µg 群では 5 µg 群と比べて血糖コントロールが大きく改善した。安全性について、10 µg 群では 5 µg 群よりも悪心・嘔吐等の消化器症状、低血糖症の発現割合が高かったものの、重大な安全性上の問題は認められなかった。以上を踏まえ、国内における用量・用法を設定した。

機構は、本剤の用量について、投与 1 ヶ月を目安として、臨床症状に基づき 1 回 10 µg に増量できるとされているが、増量するべきでない臨床症状について、臨床試験成績等から具体的に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外の臨床試験は、5 µg/回から 10 µg/回へ強制的に増量するデザインであったため、10 µg/回に増量できない場合の検討を行っていない。International Diabetes Center のガイド (Mazze RS, et al., *International Diabetes Center*, 2009) では、10 µg/回投与中に重度な悪心や嘔吐を認めた場合は 5 µg/回への減量や投与中止を推奨し

ていることもあり、増量できない場合の臨床症状としては、主に消化器症状を想定している。したがって、5 µg/回、1日2回で投与開始後に悪心や嘔吐などの消化器症状が発現し、当該事象の改善がみられず臨床医が10 µg/回への増量に懸念を抱く場合は、5 µg/回投与による治療を継続することが望ましい。

機構は、以下のように考える。本剤の用法について、1日2回食前に皮下注射するとされているが、臨床試験で規定された用法及び成績から、1日2回朝夕食前投与とすることが適切と考える。一方、用量については、消化器症状が持続する患者に対して、本剤の5 µg/回から10 µg/回への増量を行わないことが望ましいとする申請者の見解は適切と考えるが、GWAV及びGWBB試験において、低血糖症関連事象の発現割合が5 µg群より10 µg群で高いことも踏まえると、高齢者、腎機能障害者等、低血糖症発現リスクが高いと考えられる患者に対して増量を考慮する場合は、リスク・ベネフィットの観点から増量の適否を慎重に判断した上で増量する旨を注意喚起する必要があると考える。また、本剤10 µg/回を投与中の患者が消化器症状を発現した場合、患者背景及び副作用の発現状況によっては、5 µg/回への減量が適切と判断される場合があると考えられるが、本剤のデバイスが投与量固定（5 µg/回投与専用及び10 µg/回投与専用）とされていることから、本剤10 µg/回を投与中の患者において安全上の問題等から医師により5 µg/回への減量が必要と判断された場合の対応方法について、申請者に検討を求めているところである。

以上、用法・用量については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(7) 製造販売後調査について

申請者は、本剤の使用実態下における安全性（特に膵炎に関する有害事象発現状況）及び有効性に係る情報収集を目的とした特定使用成績調査（目標症例数■■■■例、観察期間■■■■間）の実施を予定している。

機構は、当該調査の目標症例数及び観察期間の設定根拠について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。目標症例数は、GWBB試験での急性膵炎の発現率が0.8%（2/255例）であったこと、0.8%の副作用を95%の確率で少なくとも1例検出するために必要な症例数が■■■■例と算出されたことから安全性評価対象例数を■■■■例とし、さらに安全性評価対象外（全体の■■■■%）の■■■■例を考慮して■■■■例と設定した。膵炎の発現時期は、2005年4月から2008年8月31日までの外国市販後データに集積された報告例（330例）では90日以内が110例、91日以降が97例、時期不明が123例であったこと、2008年4月1日から2009年9月30日までの外国市販後データで集積され、発現時期が判明している113例での平均発現時期は■■■■であったことから、調査期間を■■■■間と設定することで、急性膵炎のほとんどの発現について確認することが可能と考えた。

機構は、製造販売後調査においては膵炎のみでなく、低血糖症、消化器症状、悪性新生物、心血管系リスク等の安全性に係る情報、併用薬（経口血糖降下剤）や抗体産生が安全性及び有効性に及ぼす影響、腎機能障害、肝機能障害、胃腸障害を有する患者や高齢者における安全性、体重への影響等について引き続き情報収集する必要があると考えており、申請者にさ

らなる検討を求めているところである。以上の点、特に心血管系リスクの評価方法については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

III. 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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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が実施された。その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき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。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1-1、5.3.5.1.1.1.1 及び 5.3.5.1.1.2）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、他の医療機関に治験に係る業務の一部委託に関し契約が締結されていない事例が認められ、さらに原資料と症例報告書の不整合（有害事象の未記載）が認められた。また、治験依頼者において上記の件に関し手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言い難い事例が認められたが、提出された承認申請資料に基づき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。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の SU 剤等との併用による 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。なお、機構は、膵炎、低血糖症、消化器症状、悪性新生物、心血管系リスク等の安全性に係る情報、併用薬や抗体産生が安全性及び有効性に及ぼす影響、腎機能障害、肝機能障害、胃腸障害を有する患者や高齢者における安全性等についてはさらに検討が必要であり、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

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、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 8 月 9 日

I. 申請品目

- [販 売 名] バイエッタ皮下注 5 µg ペン 300、同注 10 µg ペン 600、同注 10 µg ペン 300
(バイエッタ注 5 µg ペン 1.2 mL、同注 10 µg ペン 2.4 mL、同注 10 µg ペン 1.2 mL から変更⁴⁸)
- [一 般 名] エキセナチド
- [申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
- [申請年月日] 平成 21 年 8 月 12 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「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、本申請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 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、類薬のリラグルチドは国内で単独療法の開発が行われ、既に承認されているのに対し、本剤の申請効能・効果が SU 剤を含む経口血糖降下薬との併用療法のみであり、単独療法が含まれないことについては、既承認の経口血糖降下薬が多数存在する中で、インスリン製剤のような慎重な用量調節を要しないとしても、注射剤である GLP-1 受容体アゴニストが国内の早期（軽症）の 2 型糖尿病患者にどの程度受け入れられるのか現時点で不明であり、本剤は経口血糖降下薬で十分な効果が得られないインスリン導入前の患者に対して経口血糖降下薬に追加投与される形で主に使用されるものと考えられることから、日本人における本剤単独療法の有効性及び安全性は検討されていない旨を添付文書等で注意喚起することにより、医療現場において特段の問題は生じないと考えた。一方、米国と EU とで本剤単独療法の承認状況が現時点で異なっていること（米国：承認済、EU：未承認）、GLP-1 受容体アゴニストの長期投与時の有効性及び安全性データが海外も含めて十分集積されているとは言えないこと等から、GLP-1 受容体アゴニストの単独療法の適否を含めた臨床的位置付けは今後国内外ともに変化する可能性があり、現時点で本剤単独療法を効能・効果に含めることが必要であるとは結論できないと考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。

48 「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日医薬発第935号）に基づき、申請時の販売名が変更された。

(2) 有効性について

機構は、GWBB 試験において主要評価項目とされたベースラインから二重盲検期終了時（投与 24 週目）までの HbA_{1c} 変化量、及び当該試験におけるベースラインから非盲検期終了時（投与 52 週目）までの HbA_{1c} 変化量から、本剤の有効性は示されていると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。

(3) 安全性について

1) 低血糖症

機構は、SU 剤はその作用機序や血糖降下作用の強さから経口血糖降下薬の中で最も低血糖の発現に留意すべき薬剤と考えられていること、国内外の臨床試験成績から、検討例数が必ずしも十分とは言えないものの、高用量の SU 剤との併用時に「低血糖症関連事象」の発現割合が高い傾向がみられており、SU 剤の投与量が本剤と SU 剤併用時の「低血糖症関連事象」の発現に大きく影響していると考えられること、本剤の SU 剤との併用療法は患者の状態によっては長期にわたり行われる可能性があること、5 µg/回投与時と比べて 10 µg/回投与時には低血糖症の発現割合が高い傾向がみられていること（表 12 及び表 15）、「低血糖症関連事象」は患者の予後に影響し得る重要な事象であること、類薬の DPP-4 阻害剤で SU 剤との併用により重篤な低血糖症が報告されていること等を踏まえ、添付文書において、本剤投与中に定期的な血糖測定を行う旨等、低血糖症に関して適切に注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き低血糖症に関して情報収集する必要があると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、添付文書において、本剤投与中に定期的な血糖測定を行う旨、「使用上の注意」の改訂について」（平成 22 年 4 月 27 日付薬食安発 0427 第 1 号）の内容にならひ、SU 剤との併用に係る類薬と同様の注意喚起を記載する等、低血糖症に関して適切な注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き低血糖症に関して情報収集するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。SU 剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、SU 剤の減量を検討する旨を添付文書の重要な基本的注意の項において注意喚起する。また、重大な副作用の項において、低血糖症状が認められた場合に、本剤あるいは併用している経口血糖降下薬を一時的に中止するか、あるいは減量する等の対処方法を記載する。さらに、製造販売後調査においては、低血糖症の発現状況等を確認する（「(7) 製造販売後調査について」の項を参照）。

機構は、これらの回答を了承した。

2) 膵炎

機構は、GWBB 試験において 2 例に膵炎（うち 1 例は急性膵炎）がみられたこと、外国の臨床試験及び市販後データにおいて膵炎の発現が多く報告され死亡例もみられていること、一般的な消化器症状（嘔気、嘔吐、腹痛等）と急性膵炎の初期症状の鑑別には困難が伴うことが予想されること等から、添付文書における注意喚起、医療従事者や患者に対する情報提供等の

適切性については、外国市販後データも参考に十分検討しておく必要があると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員から、軽症の急性膵炎は見逃される可能性があるため、急性膵炎が疑われる場合の詳細な診断について情報提供が必要であるとの意見が示された。以上を踏まえ機構は、急性膵炎の初期症状や対処方法、胃腸障害が発現した場合の対応等について、適切に注意喚起するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。添付文書において、急性膵炎が発現した場合は、本剤の投与を中止し、再投与しない旨、急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導する旨、胃腸障害が発現した場合は、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応する旨を記載して注意喚起する。

機構は、これらの回答を了承した。

3) 悪性新生物の発生

機構は、類薬の GLP-1 受容体アゴニストにおいてマウス及びラットで C 細胞腫の発生が誘発されたこと等を踏まえ、添付文書において甲状腺 C 細胞腫の発生リスクが高い甲状腺髄様癌の既往のある患者、及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者における本剤の安全性は確立されていない旨の注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き悪性新生物に関して情報収集する必要があるか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤及びリラグルチドの 2 年間のがん原性試験において甲状腺 C 細胞腫瘍の発生率の増加が認められている。本剤はリラグルチドと同様に遺伝毒性物質ではなく、両薬剤はともに GLP-1 受容体アゴニストであることから、本剤のラットがん原性試験でみられた甲状腺 C 細胞腺腫の発生機序として、DNA、遺伝子や染色体といった遺伝物質に対する作用というよりむしろ、甲状腺の増殖性変化に対するエピジェネティックな作用機序 (epigenetic mechanism) によるものであると考えられた。一方、本剤では雌ラットの高用量群 (250 µg/kg/日、ヒトの血漿中曝露量の 143 倍に相当) においてのみ甲状腺 C 細胞腺腫が増加したのに対し、リラグルチドでは雌雄マウスの中用量以上 (1 mg/kg/日、ヒトの血漿中曝露量の 13.1 倍に相当)、雄ラットの中用量以上 (0.25 mg/kg/日、ヒトの血漿中曝露量の 2.4 倍に相当)、並びに雌ラット的全投与群 (0.075 mg/kg/日、ヒトの血漿中曝露量の 0.5 倍に相当) で甲状腺 C 細胞腺腫の増加が観察された。さらに、リラグルチドでは雄ラットの高用量群 (0.75 mg/kg/日、ヒトの血漿中曝露量の 8.1 倍に相当) で、甲状腺 C 細胞癌の発現率の統計学的に有意な増加も認められている (対照群の 2% に対して高用量群は 14%)。このように、両薬剤はともに GLP-1 受容体アゴニストであるにもかかわらず、本剤に比べてリラグルチドでは C 細胞腫瘍の発現率が高く、本剤では認められなかった悪性腫瘍が発現した。その理由として、リラグルチドは長時間作用型で作用が持続することから、C 細胞に持続的な過剰刺激が与えられていることと関係している可能性が推察される。一方、本剤はリラグルチドに比べると短時間作用型であり、C 細胞への刺激時間が短くなると考えられ、本剤投与によりラットでみられた甲状腺 C 細胞の変化は、GLP-1 受容体刺激に関連する腫瘍化の過程において癌化には至らない

増殖性変化として観察されたものであることが考えられた。また、臨床において、これまでの国内外の臨床試験及び海外市販後における甲状腺髄様癌の発現に関する報告はなかった。米国での承認日（2005年4月28日）から2010年3月31日までの期間における本剤の推定曝露量は1,508,535人・年であることから、現時点では本剤が甲状腺髄様癌の発現を惹起するとは考え難いが、製造販売後調査において悪性新生物に関して情報収集する。以上、薬理作用、非臨床毒性試験結果、国内外の臨床試験及び海外の市販後の情報について検討した結果、がん原性試験で認められた甲状腺C細胞の腫瘍化及びヒトにおける甲状腺髄様癌に対する影響に関して、本剤投与による臨床上的の明らかなリスクがあるとは考えていないことから、添付文書での甲状腺髄様癌に関する注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。GLP-1受容体アゴニストの長期投与時の安全性データが海外も含めて十分に蓄積されているとは言えず、また、本剤が甲状腺髄様癌の既往のある患者、甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対して甲状腺C細胞腫瘍の発生リスクを増加させるのか不明であると考え。しかしながら、国内外の臨床試験及び海外の市販後を含めて相当数の患者へ本剤が投与されているのに対し、現時点で甲状腺髄様癌の発現はみられていないこと、海外規制当局において本剤の市販後に検討がなされた結果、甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する注意喚起が求められなかったこと等を踏まえると、申請者の回答のうち、製造販売後調査において悪性新生物に関して情報収集するが、現時点では添付文書での甲状腺髄様癌に関する注意喚起は不要と考えることについて了承した。

4) 心血管系リスク

機構は、本剤は新有効成分含有医薬品であること、国内外において新規糖尿病用薬の心血管系リスク評価が重視されていること、国内臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていること、日本人と外国人の2型糖尿病患者における心血管系リスクが同様と判断できないこと等から、製造販売後調査において引き続き心血管系リスクに関して情報収集する必要があると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部の委員から、海外のメタアナリシスと比較できるような製造販売後調査を計画すべきであるとの意見が示された。以上を踏まえ機構は、製造販売後調査において心血管系リスクに関して情報収集するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。心血管系事象の発現状況を確認するために、目標症例数3000例、観察期間3年間の製造販売後調査を実施する。日本人の2型糖尿病患者を対象とした疫学調査であるJDCS（Japan Diabetes Complication Study）において、心血管系事象の発現率は約20/1000人・年であったことを踏まえると、本剤の継続率が3年間で■%、本調査で検出できる心血管系事象の発現頻度が一般的な糖尿病患者と同等であると仮定すれば、3000例規模の調査を実施することにより■例（■%）程度の心血管系事象が観察されることになり、心血管系事象について十分に検討可能な例数であると考え。さらに、本調査において、有害事象、本剤の投与期間の情報を収集するため、海外における心血管系事象についてのメタアナリシスと同様の解析が実施可能と考える（詳細は「(7) 製造販売後調査について」の項を参

照)。

機構は、以上の回答を了承した。

(4) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害を有する患者

機構は、重度の腎機能障害を有する患者において、本剤投与によるベネフィットがリスクを上回るとは現時点で判断できず、本剤の投与を避けることが適切と考えた。また、軽度の腎機能障害を有する患者においても、外国長期対照試験の併合データにおいて低血糖症及び消化器症状を含む有害事象の発現割合が腎機能正常の被験者と比べて高い傾向がみられること、中等度の腎機能障害を有する被験者の検討例数が少ないこと、外国市販後データにおいて腎機能障害が悪化した例が報告されていることから、腎機能の低下、低血糖症及び消化器症状等の発現に注意しながら、慎重に投与する必要があると、適切な情報提供と注意喚起を行うことが必要であると考えた。さらに、製造販売後調査において引き続き腎機能障害を有する患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た。この機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員から、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者については、特定使用成績調査を別途実施する必要があるのではないかと意見が示された。以上を踏まえ機構は、透析患者を含む重度の腎機能障害を有する患者を禁忌とすること、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者を慎重投与とすること、特定使用成績調査において軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者における有害事象に関して情報収集することを検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。重度の腎機能障害を有する患者は、本剤の消化器系副作用により忍容性が認められていないため、本剤の投与を禁忌とし、軽度、中等度の腎機能障害のある患者に対しては十分な使用経験がないため、慎重投与とする旨を添付文書に記載する。また、製造販売後調査に関しては、公表されている糖尿病用薬の製造販売後調査の結果 (Kawamori *et al.*, *Diabetes Res Clin Pract*, 2007; 229-235、新薬と臨牀. *J.New Rem.&Clin.*, 2008; 57: 1857-1876、Taki *et al.*, *Adv Ther*, 2005; 22: 513-526) から、糖尿病患者の10~20%は腎機能障害を合併していると推察される。このことから、3000例規模の製造販売後調査を実施することにより、300例以上の腎機能障害を有する患者の情報収集が可能と考えられる。腎機能障害を有する患者に関しては登録状況を定期的に確認することで、少なくとも100例の確保に努め、確保できない場合は調査計画を見直すこととする。なお、腎機能障害の程度を把握するために本剤投与開始前、本剤投与開始後の血清クレアチニン値を調査項目として盛り込む予定である。以上のように、長期使用に関する特定使用成績調査の登録症例の中で腎機能障害を有する患者の層別解析を実施することで、安全性及び有効性、腎機能障害の程度に応じた適切な投与量に関する情報が収集できると考える。

機構は、これらの回答を了承した。

2) 肝機能障害を有する患者

機構は、一般に肝機能障害を有する患者は有害事象に対する忍容性が低いと考えられるが、

国内臨床試験では肝機能障害を有する患者における検討例数が少なく、また、重度の肝機能障害を有する患者における安全性は検討されていないことから、添付文書において肝機能障害を有する患者に対して慎重に投与する旨の注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患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た。この機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、添付文書における注意喚起及び製造販売後調査における情報収集について検討を求めたところ、添付文書において肝機能障害を有する患者に対して慎重に投与する旨の注意喚起を行い、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者における安全性に関して情報収集する旨が回答されたことから、機構は回答を了承した。

(5) 効能・効果について

機構は、国内臨床試験（GWAV 及び GWBB 試験）で有効性及び安全性が検討されたのは、SU 剤を中心とした経口血糖降下薬の投与によっても効果不十分な場合（「SU 剤のみ」、「SU 剤+BG 剤」及び「SU 剤+TZD 剤」）であり、その他の経口血糖降下薬と本剤を併用したときの有効性及び安全性は検討されていないことから、効能・効果に「他の経口血糖降下薬との併用を含む」との記載を行うことは不適切と考えた。また、単独療法に関する成績がない旨を注意喚起する必要があると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員から、以下の意見が示された。

- ・2型糖尿病 ただし、食事療法・運動療法に加えて SU 剤単独あるいは SU 剤+BG 剤、あるいは SU 剤+TZD 剤を使用しても十分な効果が得られない場合に限る旨の記載とし、臨床試験で検討された併用薬剤の組み合わせを具体的に記載してほしい。
- ・医療現場では、SU 剤単独治療から本剤の追加投与へ至るケースは少なく、SU 剤と他の経口血糖降下薬の併用に本剤が追加投与されるケースの方が多いと考えられるため、SU 剤を使用しても…と記載した場合は本剤のメリットを得られる患者が限定されてしまう可能性がある。以上を踏まえ機構は、効能・効果を変更するよう求めたところ、以下の記載に変更する旨の回答がなされたことから、機構は回答を了承した。

(申請時)

2型糖尿病

{ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤（他の経口血糖降下薬との併用を含む）を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る。}

(変更後：下線部変更)

2型糖尿病

ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤（ビグアナイド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用を含む）を使用しても十分な効果が得られない場合に限る。

(6) 用法・用量について

機構は、本剤の用法について、1日2回食前に皮下注射するとされているが、臨床試験で規定された用法及び成績から、1日2回朝夕食前投与とすることが適切と考えた。一方、用量については、消化器症状が持続する患者に対して、本剤の5 µg/回から10 µg/回への増量を行わないことが望ましいとする申請者の見解は適切と考えるが、GWAV及びGWBB試験において、低血糖症関連事象の発現割合が5 µg群より10 µg群で高い傾向がみられていることも踏まえると、高齢者、腎機能障害者等、低血糖症発現リスクが高いと考えられる患者に対して増量を考慮する場合は、リスク・ベネフィットの観点から増量の適否を慎重に判断した上で増量する旨を注意喚起する必要があると考えた。また、本剤10 µg/回を投与中の患者が消化器症状を発現した場合、患者背景及び副作用の発現状況によっては、5 µg/回への減量が適切と判断される場合があると考えられるが、本剤のデバイスが投与量固定（5 µg/回投与専用及び10 µg/回投与専用）とされていることから、本剤10 µg/回を投与中の患者において安全上の問題等から医師により5 µg/回への減量が必要と判断された場合の対応方法について検討する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、申請時の用法・用量を以下のように変更するよう求めるとともに、添付文書において、1回5 µgから10 µgに増量した後に、低血糖や消化器症状が増加する傾向が認められているため、少なくとも投与開始から1ヵ月以上経過観察を行い、また、有効性と安全性を考慮して、1回10 µgへの増量の可否を慎重に判断する旨の注意喚起を行うよう求めた。

(申請時)

通常、成人にはエキセナチドとして1回5 µgを1日2回食前に皮下注射することにより開始する。投与1ヵ月を目安として、臨床症状に基づき、1回10 µgを1日2回投与に増量できる。

(変更後：下線部変更)

通常、成人には、エキセナチドとして、1回5 µgを1日2回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から1ヵ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて1回10µg、1日2回投与に増量できる。

申請者は、以下のように回答した。上記のとおり用法・用量を変更する。また、添付文書において、1回5 µgから10 µgに増量した後に、低血糖や胃腸障害が増加する傾向が認められているため、少なくとも投与開始から1ヵ月以上経過観察を行い、また、有効性と安全性を考慮して、1回10 µgへの増量の可否を慎重に判断する旨の注意喚起を行う。なお、本剤10 µg/回を投与中の患者において安全上の問題等から医師により5 µg/回への減量が必要と判断された場合は、投与を一時中断する等の対応方法を医療関係者及び患者へ情報提供する。

機構は、以上の回答を了承した。

(7) 製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査においては膵炎のみでなく、低血糖症、消化器症状、悪性新生物、

心血管系リスク等の安全性に係る情報、併用薬（経口血糖降下薬）や抗体産生が安全性及び有効性に及ぼす影響、腎機能障害、肝機能障害、胃腸障害を有する患者や高齢者における安全性、体重への影響等について引き続き情報収集する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、製造販売後調査の計画案を提示するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。有害事象として、膵炎、心血管系事象、低血糖症、消化器症状及び悪性新生物に関連する副作用の発現状況の確認を目的とした観察期間3年間、目標症例数3000例の長期使用に関する特定使用成績調査を実施する。エキセナチド抗体に関しては、有害事象（過敏症）の発現に抗体産生が関与していると疑われ、調査担当医師により抗体価の測定が必要と判断された場合に測定を実施し、その結果を検討する予定である。また、腎機能・肝機能障害の有無、胃腸障害の有無、高齢者及び非高齢者における層別解析を実施し、副作用発現割合、発現した副作用の傾向及び内容等を探索的に検討し、必要に応じ安全確保措置の実施を行う予定である（腎機能障害を有する患者における情報収集については、「(4) 特別な患者集団について 1) 腎機能障害を有する患者」の項を参照）。

機構は、回答を了承した。

III. 審査報告(1)の訂正事項

機構は、審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
7	上 13	-20℃±5℃	-15℃以下
27	上 9	0.2 µg/kg/日	2 µg/kg/日
30	上 7	目標例数 28 例	目標例数 24 例
30	上 14-15	90 %信頼区間	95 %信頼区間
32	上 10	158 pg·h/dL	158 pg·h/mL
32	下 7	目標例数 151 例、各群 10 例	目標例数 140 例、各群 35 例
53	上 2	併用薬による有効性への影響について、申請者は	申請者が示したように
55	上 1	明確に定義しなかったが	(削除)
63	上 5	が確認された	、1 例に併発している疾患、1 例に複数の原因が確認された
66	下 7	マウス	ラット

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 2型糖尿病

ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤（ビッグアニド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用を含む）を使用しても十分な効果が得られない場合に限る。

[用法・用量] 通常、成人には、エキセナチドとして、1回 5 µg を 1日 2回朝夕食前に皮下注

射する。投与開始から1ヵ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて1回10 µg、1日2回投与に増量できる。