

審議結果報告書

平成 24 年 3 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ビデュリオン皮下注用2 mg
[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23年5月20日

[審 議 結 果]

平成 24 年 2 月 24 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、再審査期間は平成 30 年 10 月 26 日までとし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 24 年 2 月 2 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	ビデュリオン皮下注用 2 mg
[一 般 名]	エキセナチド
[申 請 者 名]	日本イーライリリー株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 23 年 5 月 20 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 バイアル中にエキセナチド 2.6 mg を含有し、専用懸濁用液で用時懸濁して使用する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(5) 新剤型医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 24 年 2 月 2 日

[販 売 名] ビデュリオン皮下注用 2 mg
[一 般 名] エキセナチド
[申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 5 月 20 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、胃腸障害、膵炎、注射部位反応、心血管系リスク、腫瘍発生等の安全性に係る情報、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性に係る情報や有効性に係る情報について、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及びチアゾリジン系薬剤(各薬剤単独療法又は併用療法を含む)による治療で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、2 mg を週に 1 回、皮下注射する。

審査報告 (1)

平成 23 年 12 月 21 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ビデュリオン皮下注用 2 mg
[一 般 名]	エキセナチド
[申 請 者 名]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 5 月 20 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にエキセナチド 2.6 mg を含有し、専用懸濁用液で用時懸濁して使用する注射剤
[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剤、ビッグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤（各薬剤単独療法又は併用療法を含む）による治療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、2 mg を週に 1 回、皮下注射する。

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

ビデュリオン皮下注用 2 mg（以下、「本剤」）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グルカゴン様ペプチド-1（Glucagon Like Peptide-1、以下、「GLP-1」）受容体作動薬であるエキセナチドを有効成分として含有する持続性の注射剤である。本邦においては、同じ有効成分の 1 日 2 回投与製剤であるバイエッタ皮下注（バイエッタ皮下注 5 µg ペン 300、同皮下注 10 µg ペン 300、以下、「BID 製剤」）が、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。）を効能・効果として、2010 年 10 月に承認され臨床使用されている。また、類薬としてリラグルチド（遺伝子組換え、1 日 1 回皮下注射）も 2010 年 1 月に承認されている。

BID 製剤は 1 日 2 回の投与が必要であり、インスリン製剤より発現頻度は低いものの低血糖症や軽度ではあるが悪心の発現が多くみられる。また、BID 製剤の本邦での効能・効果は、スルホニルウレア剤（以下、「SU 剤」）との併用に限られている。本剤は、低血糖症や悪心の発現頻度を抑えることにより、治療の利便性及び安全性の向上が期待されること、SU 剤を併用していない患者を含め、インスリン導入を考慮する段階の患者における治療の選択肢を提供することを目的として開発が行われた。本剤は、専用懸濁用液で用時懸濁して用いる注射剤であるが、持続してエキセナチドを放出するように設計されたため、週 1 回投与が可能となった。

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 C* 類縁物質 D*	類縁物質の合計量	—	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	その他の個々の類縁物質	—	██████████
類縁物質 C* 類縁物質 E* 類縁物質 A* 類縁物質 2 類縁物質 F* 類縁物質 G* 類縁物質 H*	類縁物質の合計量	—	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	その他の個々の類縁物質	—	██████████

標準物質は、BID 製剤に用いられている標準物質と同一である。

原薬の申請用安定性試験として、原薬をガラス瓶に入れ、██████████をした検体 (Lonza 社製 ██████████ 2 ロット) について、長期保存試験 (-20°C±5°C、36 ヶ月)、加速試験 (5°C±3°C、██████ ヶ月) 及び苛酷試験 (温度及び湿度 (25°C±2°C/60 %±5 %RH、6 ヶ月)) が実施された。また、同一の安定性試験が原薬を LDPE 袋に入れた検体 (Lonza 社製 ██████████ 2 ロット) について実施された。さらに ██████████ を用いた原薬をガラス瓶に入れ、██████████をした検体 (██████████ 3 ロット) について、長期保存試験 (-20°C±5°C、48 ヶ月)、加速試験 (5°C±3°C、██████ ヶ月) 及び苛酷試験 (温度及び湿度 (25°C±2°C/60 %±5 %RH、6 ヶ月)) も実施された。なお、光安定性試験については、Lonza 社製の原薬を用いた試験は実施されていない。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とんど変化は認められなかった。苛酷試験では、類縁物質の合計量が増加したものの規格値内であった。その他の項目について、変化は認められなかった。

また、予備安定性試験として、原薬をガラス瓶に入れ、██████████をした検体 (Lonza 社製 ██████████ 1 ロット)、LDPE 袋に入れた検体 (Lonza 社製 ██████████ 4 ロット) について、長期保存試験 (-20°C±5°C、██████ ヶ月)、加速試験 (5°C±3°C、██████ ヶ月) 及び苛酷試験 (温度及び湿度 (25°C±2°C/60 %±5 %RH、6 ヶ月)) 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、含量が試験項目とされた。その結果、申請用安定性試験と同様の結果であった。

以上の結果及び ██████████ において光による著明な原薬の分解が認められていることから、Lonza 社製の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-20°C±5°Cで遮光保存する場合、又は LDPE 袋に入れ-20°C±5°Cで遮光保存する場合、48 ヶ月と設定された。

* 新薬承認情報提供時に置換え

■類縁物質の合計量、その他の個々の類縁物質、RP-HPLC：類縁物質の合計量、その他の個々の類縁物質）、水分、放出試験（初期放出性：37°C ■の放出率、完全放出性：37°C ■の放出率（SEC-HPLC））、含量（SEC-HPLC）、共重合体分子量、完全放出性（ ■の放出率（SEC-HPLC））、生物活性及びオリゴマーが試験項目とされた。その結果、いずれの試験項目においても変化は認められなかったことから、■工程後の保存は、■°Cで ■ ヶ月までとされている。

以上の試験成績より、エキセナチドマイクロスフェアの有効期間は2~8°Cで遮光保存する場合、36 ヶ月（30°C4 週間の保存期間を含む）とされ、調製後は速やかに使用することとされた。

2) 懸濁用液

懸濁用液は、粘稠化剤、等張化剤、界面活性剤、緩衝剤及び溶剤からなる。一次包装は、容量 ■ mL の無色ガラス製シリンジである。

懸濁用液は、Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG（ドイツ）及び日本イーライリリー株式会社により製造される。懸濁用液の製造工程は第一工程 ■、第二工程 ■、第三工程 ■、第四工程 ■、第五工程 ■、第六工程 ■、第七工程 ■、第八工程 ■及び第九工程 ■からなり、■工程、■工程及び■工程が重要工程とされている。■工程において、溶液の pH、■、粘度、■工程及び■工程において、フィルターの完全性が管理される。また、本邦に出荷される前にエンドトキシンについても管理がなされる。

懸濁用液の規格及び試験方法として、性状、確認試験（定性反応）、pH、粘度、採取容量試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験及び無菌試験が設定されている。

懸濁用液の安定性試験として、■ 3 ロットについて、長期保存試験（5°C±3°C、25°C±2°C/60±5 %RH、■ ヶ月）及び加速試験（40°C±2°C/75±5 %RH、6 ヶ月）が実施され、性状、pH、不溶性微粒子試験、粘度、無菌及びエンドトキシンが試験項目とされた。また、■ 1 ロットについて光安定性試験（白色光及び近紫外光、総照度 155 万 lux・h 及び総近紫外放射エネルギー237W・h/m²）が実施され、性状、pH、不溶性微粒子試験、粘度、アルデヒド及びアセトン、色及び溶状が試験項目とされた。その結果、加速試験において、粘度のわずかな減少が認められた。また、光安定性試験において、粘度のわずかな減少、安全性の閾値を大きく下回ってはいるもののホルムアルデヒド及びアセトンのわずかな増加が認められた。その他の試験項目について変化はなかった。

予備安定性試験として、■ 3 ロットについて、5°C±3°C、25°C±2°C/60±5 %RH、■ ヶ月）及び加速試験（40°C±2°C/75±5 %RH、6 ヶ月）が実施され、性状、pH、不溶性微粒子試験、粘度、無菌及びエンドトキシンが試験項目とされた。その結果、加速試験において、粘度のわずかな減少が認められたものの、その他の試験項目について変化はなかった。なお、本試験は ■ ヶ月まで継続される予定である。

以上の試験成績より、懸濁用液の有効期間は 2~25℃で保存する場合、36 ヶ月（30℃4 週間の保存期間を含む）とされた。

製剤に関しては、エキセナチドマイクロスフェアと懸濁用液が二次包装において同梱されるため、製剤としての貯法及び有効期間は、2~8℃で遮光して保存する場合、36 ヶ月（30℃4 週間の保存期間を含む）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。Lonza 社製の原薬とマリクロット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（酢酸、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、XXXXXXXXXX及び含量について、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、原薬の類縁物質（表 2）及び残留溶媒については製造方法により相違が認められた。

表 2 原薬の類縁物質

類縁物質の種類		Lonza 社製	マリクロット社製
類縁物質 A*	XXXXXXXXXX	■	■
アミノ酸の付加体	XXXXXXXXXX	■	■
類縁物質 T*	XXXXXXXXXX	■	■
類縁物質 G*	XXXXXXXXXX	■	■
類縁物質 D*	XXXXXXXXXX	■	■
アミノ酸欠損体	XXXXXXXXXX	■	■
類縁物質 B*	XXXXXXXXXX	■	■
類縁物質 J*	XXXXXXXXXX	■	■
類縁物質 K*	XXXXXXXXXX	■	■
類縁物質 L*	XXXXXXXXXX	■	■
アミノ酸の修飾体	XXXXXXXXXX	■	■
類縁物質 M*	XXXXXXXXXX	■	■
類縁物質 N*	XXXXXXXXXX	■	■
類縁物質 C*	XXXXXXXXXX	■	■
類縁物質 O*	XXXXXXXXXX	■	■
切断型ペプチド	XXXXXXXXXX	■	■
類縁物質 P*	XXXXXXXXXX	■	■
類縁物質 Q*	XXXXXXXXXX	■	■
類縁物質 F*	XXXXXXXXXX	■	■
異性体	XXXXXXXXXX	■	■
類縁物質 H*	XXXXXXXXXX	■	■
類縁物質 R*	XXXXXXXXXX	■	■
類縁物質 S*	XXXXXXXXXX	■	■
類縁物質 U*	XXXXXXXXXX	■	■
その他	XXXXXXXXXX	■	■
類縁物質 V*	XXXXXXXXXX	■	■
類縁物質 W*	XXXXXXXXXX	■	■

* 新薬承認情報提供時に置換え

高次構造について、円偏光二色性スペクトル、蛍光分光分析、[REDACTED]を検討した結果、両社において製造された原薬は同様の結果を示した。

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。

以上の結果から、Lonza 社及びマリクロット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) 放出性について

申請者は、エキセナチドマイクロスフェアの放出性について、以下のように説明している。マイクロスフェアが水性の放出試験液に接触すると、マイクロスフェアの表面が[REDACTED]、[REDACTED]、放出される[REDACTED]。続いて、マイクロスフェアが[REDACTED]、[REDACTED]され、[REDACTED]が減少していく[REDACTED]。その後、[REDACTED]が[REDACTED]に達すると、エキセナチドが完全に放出されるまで放出制御された状態で、エキセナチドが放出される[REDACTED]。本剤においては初期放出段階における放出を最小限に抑えることが考慮されている。

機構は、エキセナチドマイクロスフェアの規格及び試験方法に設定された放出試験が *in vivo* での特性をどのように反映しているのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。放出試験はラット及びヒトの試験から得た *in vivo* 薬物動態プロファイルと視覚的に類似していることを確認するため実施されている。初期放出性試験については、投与直後に[REDACTED]特徴を反映しており、初期放出性とヒトにおける[REDACTED]については相関性を示している。また、完全放出性試験については、[REDACTED]、[REDACTED]ことが完全放出性試験及び *in vivo* 薬物動態プロファイルにおいて確認できたことから、放出プロファイルと *in vivo* 薬物動態プロファイルは類似していると判断した。

機構は、以下のように考える。初期放出性については、[REDACTED]と初期放出性試験で設定された時間との間に相違が認められること、完全放出性については、[REDACTED]、その後の[REDACTED]と[REDACTED]に相違が認められる等の相違点もあるが、本剤の特徴的な放出性[REDACTED]について提示された放出試験で管理することは可能と考え、申請者の回答を了承した。

(3) 新添加物について

本剤には、エキセナチドマイクロスフェアの基剤として新添加物の Medisorb 5050 DL 4AP (一般名：d,l-ラクチド-グリコリド共重合体 (50 : 50)) が含有されている。

機構は、本添加物の規格及び試験方法並びに安定性について審査した結果、適切に対応され特段の問題はないものと判断した。また、安全性については、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において PLG 注射部位に炎症性反応及び異物反応がみられたが(「3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要」の項を参照)、臨床試験では許容範囲と考えられる程度にとどまっていることから、使用は差し支えないものと判断した。本添加物の局所刺激性については、使用上やむを得ないと考えられるが、同一部位に皮下投与した場合、皮膚刺激を生じることが明らかであることから、本剤のように投与毎に投与部位を変更する等の刺激性を低減させる工夫を施した上で使用すべきであり、一般的な使用前例としては取り扱わないことが適切であると判断した。

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 vivo* において糖尿病モデル動物を用いた本剤の血糖降下作用等が検討された。安全性薬理試験として、エキセナチド(以下、「本薬」)を用いて膵内分泌及び膵外分泌に及ぼす影響が GLP 下で検討された。なお、副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。

(1) 効力を裏付ける試験

In vivo 試験 (4.2.1.1.1)

① 血糖コントロール、摂餌量及び体重に対する作用

雄性 ZDF ラット (9 週齢、対照群：14 例、本剤群：各 7 例) に溶媒²又は本剤 (1、10、100、1000、3000、9000 µg/例) が単回皮下投与され、摂餌量及び体重が経時的に測定された。また、投与 28 日後に空腹時血糖、投与 10、20 及び 28 日後に HbA1c が測定された。さらに、投与 1、3、10、20 及び 28 日後の血漿中本薬濃度が免疫酵素測定法(以下、「IEMA」)により測定された。その結果、対照群では投与開始時 (0 日) から試験最終日 (28 日) まで HbA1c が経時的に上昇したが、本剤群では用量依存的に HbA1c の上昇が抑制され、その ED₅₀ 値は 74 µg/例±0.1 log units (平均値±標準誤差、以下同様) であった。また、本剤群では用量依存的に空腹時血糖の上昇が抑制され、その ED₅₀ 値は 341 µg/例±0.39 log units であった。本剤群では用量依存的に摂餌量が減少し、その作用は投与初日が最も強く、その後徐々に減弱し、2 週間後以降は一定の抑制作用が維持された。摂餌量減少の ED₅₀ 値は 277 µg/例±0.17 log units であった。体重について、本剤群では投与 10 日後に用量依存的に抑制された。本剤 10 µg/例群及び 100 µg/例群では投与 20 日及び 28 日後に対照群に比べ体重が増加する傾向が認められたが、有意差は認められなかった。本剤 1000 µg/例以上ではい

² スクロースを 2%、硫酸アンモニウムを 0.3% 含有する ProLease 希釈液で懸濁された d,l-ラクチド-グリコリド共重合体 (1 mL/30 ~60 mg microspheres)

れの測定日でも対照群に比べ体重が抑制される傾向が認められたが、有意差は認められなかった。血漿中本薬濃度は、本剤高用量群（1000、3000、9000 µg/例）で経時的に徐々に上昇する傾向がみられたが、100 µg/例群では28日後においても投与1日後の濃度が概ね維持された。28日間の平均血漿中本薬濃度は本剤の投与量に比例していた。平均血漿中本薬濃度と HbA1c との関係から、HbA1c 低下作用に対する血漿中の本薬の EC₅₀ 値は 52 pmol/L±0.06 log units と推定された。

② インスリン感受性に対する作用 (4.2.1.1.1)

①の対照群又は本剤群（1、10、100、1000、3000、9000 µg/例）の ZDF ラット（それぞれ 12、5、6、6、7、5、3 例）を用いて、本剤投与28日後に麻酔下で平均動脈血圧を 80 mmHg 以上に維持し、グルコース投与60分前から投与180分後まで血漿中インスリン濃度が約 1 nmol/L になるようにインスリンが持続静脈内投与され、血糖値が 5.8 mmol/L に維持されるように10分毎に180分間20%グルコースの静脈内注入速度が調節された。その結果、グルコース投与60分後から180分後までの平均静脈内グルコース注入速度は、本剤の用量に依存して上昇した。グルコース注入速度を指標にしたインスリン感受性は、対照群に比べ本剤群で最大2.1倍高く、その ED₅₀ 値は 403 µg/例±0.23 log units であった。

③ 血漿中 C ペプチド濃度上昇作用 (4.2.1.1.1)

②の終了後の対照群又は本剤群（1、10、100 µg/例）の ZDF ラットを用いて静脈内グルコース負荷試験が実施された。1 g/kg のグルコースをボーラス投与した5、10、30、60及び90分後に血漿中 C-ペプチド濃度が測定された結果、本剤の用量に依存して血漿中 C-ペプチド濃度が上昇した。

(2) 安全性薬理試験

膵炎に及ぼす影響 (4.2.1.3.1)

グルカゴン様ペプチド-1 (Glucagon Like Peptide-1、以下、「GLP-1」) 受容体作動薬又はジペプチジルペプチダーゼ-4 (Dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬を投与中の2型糖尿病患者において膵炎が認められるとの報告 (Denker PS, *et al.*, *Diabetes Care*, 2006; 29: 471、Ahmad SR, *et al.*, *N Engl J Med*, 2008; 358: 1970-2、Cure P, *et al.*, *N Engl J Med*, 2008; 358: 1969-72、Buse JP, *et al.*, *Lancet*, 2009; 374: 39-47) に基づき、本薬の膵外分泌機能・組織に対する作用を検討するため、雄性 ZDF ラット (8週齢、各群23例) に溶媒³又は本薬 (6、40、250 µg/kg/日、以下同順) が1日2回91日間反復皮下投与された。経時的 (投与前、投与30、60、90及び120日後) に採血され、血液生化学的検査 (血中アミラーゼ、リパーゼ、グルコース、HbA1c、インスリン) が行われた。各群15例のラットは投与開始から92日後 (13週目) に、残りのラット (各群8例) は投与終了から28日間の休薬後 (120日後、17週目) に、膵臓の病理・免疫組織化学的検査、膵管細胞増殖及びアポトーシスが検討された。膵管細胞の増殖及びアポトーシスは、膵管細胞数に対する Ki-67 に対する免疫組織化学法及び TUNEL (TdT-mediated dUTP nick end labeling) 法で染色された陽性細胞数の比を指標として、対照群の値と比較することにより検討された。本薬の用量はバイエッタ皮下注 (以下、「BID 製

³ 生理食塩液

剤」)において ZDF ラットでの有効性が確認されている用量 (6 µg/kg/日) を低用量とし、公比約 6 で設定された。その結果、本薬群では、投与期間中、いずれの用量でも血中インスリン濃度が対照群と比べて有意に上昇し、血糖値及び HbA1c が有意に低下した。本薬投与終了から 4 週間後 (回復期間終了後) においても、全ての本薬群で血中インスリン濃度は対照群に比べ有意に高い値を示し、血糖値及び HbA1c が低値を示した。血中アミラーゼについて、対照群では投与後 60 日までベースラインと同程度の値を示したが、投与 90 日後 (3 ヶ月後) にはベースラインから上昇し、回復期間終了後も上昇した。本薬群では、投与期間中、対照群に比べ有意に高値を示したが、回復期間終了後、本薬のいずれの用量群も対照群と同程度の値を示した。血中リパーゼについて、対照群では投与 30 日後にベースラインからわずかに上昇したが、本薬群では対照群と比べ有意な上昇は認められなかった。血中アミラーゼは膵臓以外に、肝臓、腎臓及び腸管にもアイソザイムが存在するため必ずしも膵臓由来と言えないが、リパーゼは膵臓に高濃度に分布し膵臓以外では腸管等にわずかに存在するのみであるため膵臓由来であると考えられること、本試験では本薬群の血中アミラーゼが上昇した一方、リパーゼに上昇はみられておらず、他の徴候を伴っていないことから、膵臓に対する有害な作用を示唆するものではないと申請者は判断している。病理組織学的検査では、本薬による用量依存的な膵島肥大 (軽微～中等度) の増加が認められた。本薬群では膵管細胞の増殖、アポトーシスに影響はみられなかった。

なお、トキシコキネティクス群として、上記と同様に雄性 ZDF ラット (対照群 3 例、本薬群 9 例) に溶媒³又は本薬 (6、40、250 µg/kg/日) が 1 日 2 回 91 日間反復皮下投与され、投与 1 日目と 91 日目の血中本薬濃度が酵素結合免疫吸着法 (以下、「ELISA」) により測定された。その結果、投与 91 日目の本薬 6 µg/kg/日群における曝露量 (C_{max} 及び AUC、以下同順) は、日本人 2 型糖尿病患者に本剤 2 mg を週 1 回投与したときの定常状態での曝露量⁴のそれぞれ 4.8 倍及び 0.7 倍であり、本薬 250 µg/kg/日群における曝露量はそれぞれ 321 倍及び 59 倍であった。

<審査の概略>

(1) 膵島肥大について

機構は、膵炎に及ぼす影響を検討した試験 (4.2.1.3.1) において、本薬群で用量依存的な膵島肥大の発現割合の増加が認められていることから、他の非臨床試験 (毒性試験等) において膵島過形成等がみられていないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。膵島肥大 (軽微～中等度) が臨床用量での曝露量に近い曝露量が得られる用量からみられ、用量依存的に増加したことについて、これらの病理組織学的変化は、本薬群における血中インスリン濃度の上昇と相関しており、本薬の膵内分泌組織に対する薬理作用によると考える。一方、正常動物を用いた毒性試験において、サルに BID 製剤 (最高 150 µg/kg/日) を 3 又は 9 ヶ月間にわたり連日皮下投与した試験で軽度の膵島

⁴ GWBW 試験における定常状態での曝露量から算出。C_{max} については抗エキセナチド抗体が高抗体価 (625 以上) であった患者を除いた C_{max,ss} (582 pg/mL)、AUC については高抗体価 (625 以上) であった患者を除いた AUC_{week9 to 10} (60800 pg·h/mL) を 1 日当たりに計算した値 (8686 pg·h/mL) を使用した。

細胞増加が認められたが、この試験以外の BID 製剤を用いた全ての毒性試験（マウス、ラット及びサル）及び本剤を用いた全ての毒性試験（ラット及びサル）では、同様の変化はみられなかった。なお、サルに 150 µg/kg/日を投与したときの曝露量（AUC）は、日本人 2 型糖尿病患者に本剤 2 mg を週 1 回投与したときの曝露量⁴の 115 倍に相当する。

機構は、糖尿病モデル動物と正常動物で本薬を投与した際の膵島肥大に対する作用に差異がみられた理由及び当該事象が 2 型糖尿病患者において生じる可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の膵島肥大に対する作用に糖尿病モデル動物と正常動物で差異が認められた理由は明らかではない。しかしながら、同様の差異は、類薬であるリラグルチドにおいても認められており、ZDF ラットにリラグルチドを 150 µg/kg 1 日 2 回 42 日間（糖尿病発症及び進行する時期を含む）反復投与した結果、対照群と比べて膵β細胞容積の増加が認められたと報告されている（ビクトーザ皮下注 18 mg 承認申請資料概要、Sturis J, *et al.*, *Br J Pharmacol*, 2003; 140: 123-32）。一方、正常ラットにリラグルチドを 200 µg/kg 1 日 2 回 42 日間反復投与した結果、1 週間投与でわずかに膵β細胞容積が増加したものの、42 日間投与後には増加は認められなかったことから、一過性の変化を除き、リラグルチドは正常動物の膵β細胞容積を増加させないと報告されている（ビクトーザ皮下注 18 mg 承認申請資料概要、Bock T, *et al.*, *APMIS*, 2003; 111: 1117-24）。また、糖尿病発症前の ZDF ラット又は膵臓を 60%切除した正常血糖ラットにリラグルチドを 150~200 µg/kg 1 日 2 回、4 日~2 週間投与した結果、膵β細胞量の増加は認められなかったと報告されている（Sturis J, *et al.*, *Br J Pharmacol*, 2003; 140: 123-32）。GLP-1 受容体作動薬では、膵β細胞の新生、増殖又は再生等の作用を介した膵β細胞量維持に重要な役割を果たしている可能性が示唆されており（Drucker DJ, *Mol Endocrinol*, 2003; 17: 161-71）、当該作用に関連するシグナル伝達機構は完全に解明されていないため、本薬で認められた膵β細胞の肥大も膵β細胞量維持に関与している可能性も考えられる。

ヒトへの影響については、2 型糖尿病患者では BID 製剤 1 年間投与後に膵β細胞機能を示す指標（DI⁵）の改善がみられ、BID 製剤 3 年間投与後に 4 週間休薬しても改善がみられるが、同程度の血糖降下作用を示したインスリンラルギンの 3 年間投与後に 4 週間休薬又は BID 製剤 1 年間投与後に 4 週間休薬した場合には改善は消失したとの報告があること（Bunck MC, *et al.*, *Diabetes Care*, 2009; 32:762-8, Bunck MC, *et al.*, *Diabetes Care*, 2011; 34: 2041-7）から、BID 製剤を長期間投与することにより膵β細胞機能の改善が示唆されている。*In vivo* や *in vitro* の報告から、ヒトにおいても膵β細胞量を増加することにより膵β細胞機能が維持される可能性もあると考える。安全性については、国内外の臨床試験及び自発報告の情報から、本薬が膵臓の悪性腫瘍の発生リスクを上昇させるとの情報はいずれも現時点で得られていないが、今後も継続してモニタリングを行う予定である。

機構は、正常動物では本薬を高用量投与しても膵島過形成が認められていないものの、糖尿病モデル動物において薬効用量において薬理作用に起因していると考えられる膵島肥大がみられており、長期投与した際に 2 型糖尿病患者で膵島過形成等が生じる可能性も考えられ

⁵ disposition index、グルコース刺激による C ペプチド初期分泌をインスリン感受性で補正した値。

ることから、ヒトに及ぼす影響については臨床の項で引き続き検討したいと考える（「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> (4) 安全性について 9) 腫瘍発生との関連性」の項を参照）。

(2) GLP-1 受容体を持続的に刺激することによる影響（心血管系への影響を含む）について

機構は、本剤は BID 製剤と比べて長期間血中に維持されるため、GLP-1 受容体を持続的に刺激する可能性があること、GLP-1 又は GLP-1 受容体作動薬が心拍数を増加させること等が報告されていること（Barragán JM, *et al.*, *Am J Physiol*, 1999; 277: E784-91）から、GLP-1 受容体を持続的に刺激することによる影響及び GLP-1 受容体が脱感作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。非臨床試験において、BID 製剤では ZDF ラット及び Zucker fatty (fa/fa) ラットを用いた 8 週間の反復投与試験、本剤では ZDF ラットを用いた単回投与試験 (28 日間の評価) が実施された結果、グルコース依存性の血糖コントロール作用、インスリン分泌促進作用、摂餌量減少作用、体重減少作用、インスリン抵抗性の改善作用及び膵β細胞保護作用が試験終了時まで維持された。また、本剤でのラット 18 週間反復投与毒性試験では、体重減少作用が投与期間終了時まで持続して認められた。脱感作については、*in vitro* 及び *in vivo* で検討された報告がある。*In vitro* では、初代培養ラット膵β細胞に本薬 0.1 及び 1 nM (約 0.4 及び 4.2 ng/mL) が処置された結果、GLP-1 受容体の活性化の指標である cAMP 産生は本薬の添加後数時間内に経時的に低下し、濃度依存的な GLP-1 受容体の脱感作が認められている (Delmeire D, *et al.*, *Biochem Pharmacol*, 2004; 68: 33-9)。また、ラット培養膵β細胞株 INS-1 細胞に GLP-1 又は本薬 100 nM が処置された場合にも脱感作が認められている (Baggio LL, *et al.*, *Diabetes*, 2004; 53:S205-14)。一方、*in vivo* では、Exendin-4⁶のトランスジェニックマウス (MT-Ex マウス) を用いた検討があり、当該マウスの血漿中 Exendin-4 濃度は約 330~434 pg/mL であり、野生型マウス (約 27 pg/mL) より高く (Baggio L, *et al.*, *J Biol Chem*, 2000; 275: 34471-7)、本薬の治療域よりも高い血漿中濃度が持続的に維持された。12~16 週齢の MT-Ex マウスに本薬が投与された結果、野生型マウスと同様にグルコース依存性の血糖コントロール作用及び摂餌量減少作用が認められ、長期間曝露による有効性の減弱は認められておらず、また、膵臓での GLP-1 受容体、インスリン及び転写因子 pancreatic-duodenal homeobox factor-1 (pdx-1) の mRNA 発現量は MT-Ex マウスと野生型マウスで同程度であり、本薬の長期間曝露による影響は認められなかったと報告されている (Baggio LL, *et al.*, *Diabetes*, 2004; 53:S205-14)。

臨床において、本剤は最長 52 週間まで 2 型糖尿病患者に投与され、治療効果の持続性が検討されている。国内 GWBX 試験の本剤群では HbA1c 及び体重が投与 4 週から 26 週まで持続的に減少し、26 週時と 52 週時の HbA1c 及び体重の変化量は同程度であった。GWCK 試験の日本人 2 型糖尿病患者のみで行われた 52 週間投与においても同様に、本剤継続群では HbA1c 及び体重は投与 26 週まで持続的に減少し、26 週時と 52 週時の変化量は同程度であった。ま

⁶ 本薬と同じアミノ酸配列。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。

た、2型糖尿病患者に GLP-1 を持続皮下投与し、高インスリン正常血糖クランプによりインスリン作用を検討した試験においても、投与開始から3ヵ月後においても GLP-1 によるインスリン分泌の促進及びインスリン感受性の改善が認められたと報告されている (Meneilly GS, *et al.*, *Diabetes Care*, 2003; 26:2835-41)。健康成人に GLP-1 を持続静脈内投与すると、投与開始から約5時間で GLP-1 による胃内容物排出速度低下作用が減弱するが、迷走神経の活性化の指標となる血漿中胰ポリペプチド濃度が低下した一方、インスリン分泌作用は減弱しなかったことから、胃内容物排出速度低下作用の減弱は GLP-1 受容体の脱感作によるものではなく、迷走神経を介した作用と推定されることが報告されている (Nauck MA, *et al.*, *Diabetes*, 2011; 60: 1561-5)。

以上の非臨床及び臨床の両面から、GLP-1 受容体を BID 製剤のようにパルス状に刺激した場合又は本剤のように持続的に刺激した場合の両者において、血糖降下作用及びインスリン作用の改善作用は長期間維持されると考える。したがって、*in vitro* では GLP-1 受容体の脱感作が本薬の濃度依存的に認められるものの、*in vivo* 及び臨床試験においては本薬を長期間持続的に曝露させた場合でも有効性の減弱は認められていないことから、GLP-1 受容体の脱感作が起きる可能性は低いと考える。

心血管系への影響については、ラットに Exendin-4 又は GLP-1 を末梢又は脳室内投与すると GLP-1 受容体を介する心拍数増加及び血圧上昇がみられたとの報告があり (Barragán JM, *et al.*, *Regul Pept*, 1996; 67: 63-8、Barragán JM, *et al.*, *Am J Physiol*, 1999; 277: E784-91)、またラットにおける心血管系への影響は中枢神経系を介している可能性も報告されている (Yamamoto H, *et al.*, *J Clin Invest*, 2002; 110: 43-52)。さらに、GLP-1 受容体ノックアウトマウスでは、野生型マウスと比べ安静時の心拍数減少及び左室拡張末期圧の上昇がみられたと報告されている (Gros R, *et al.*, *Endocrinology*, 2003; 144: 2242-52)。しかしながら、ラットに本薬 (0 又は 250 µg/kg/日) を1日2回5日間腹腔内投与した予備的検討において、投与初日には平均動脈血圧及び心拍数が対照群に比べそれぞれ20%及び18%上昇(増加)したものの、それぞれ投与5日目及び3日目には対照群の値と同程度まで回復したことから、影響は一過性であり長期投与した場合に心血管系への影響が必ずしも生じるわけではないと考える。また、マウスに本薬 (2.1 µg) 又は GLP-1 を静脈内又は皮下投与した結果、心拍数増加及び血圧上昇は観察されず、サルに BID 製剤を単回投与した試験において、最高用量である 1000 µg/kg においても心電図、血圧、心拍数に影響はみられなかった (バイエッタ皮下注 5 µg ペン 300 他承認申請資料概要)。サルの3ヵ月間及び9ヵ月間反復投与毒性試験においても、BID 製剤の 150 µg/kg/日までの投与では QTc 間隔を含む心血管系に影響は認められなかった。なお、150 µg/kg/日における曝露量は日本人2型糖尿病患者に本剤 2mg を週1回投与したときの曝露量⁷と比較し C_{max} では 187~364 倍、AUC では 63~115 倍である。本剤について心血管系に対する影響を検討する非臨床試験は実施していないが、BID 製剤及び本剤を用いた毒性試験において心臓重量及び心臓の病理組織学的検査に毒性学的に意義のある変化は認められなかった。以上

⁷ GWBW 試験における定常状態での曝露量から算出。C_{max} については、評価可能集団での C_{max,ss} (1130 pg/mL) 及び高抗体価 (625 以上) の患者を除いた集団での C_{max,ss} (582 pg/mL) を使用した。AUC については、評価可能集団での AUC_{week9 to 10} (111000 pg·h/mL) 及び高抗体価 (625 以上) の患者を除いた集団での AUC_{week9 to 10} (60800 pg·h/mL) を1日当たりに計算した値 (8686 pg·h/mL) を使用した。

より、ラットでは本薬投与により心拍数及び血圧に変化が生じるが一過性であり、マウス及びサルでは同様の変化はみられていないことから、本剤投与により心拍数及び血圧に変化が生じるとしてもごく軽微であると推察される。GWBX 試験及び GWCK 試験において、本剤群ではベースラインから投与 26 週時まで心拍数の平均値がわずかに増加したが、この変化は臨床的に意味のあるものではなく、また、心血管系の有害事象を評価した結果、本剤群で認められた心拍数の増加が心血管系に悪影響を及ぼすことはないと考えた。GWBX 試験及び GWCK 試験では、本剤投与により、血圧低下に加え、血清脂質値の改善、HbA1c 低下及び体重減少が認められた。以上より、本剤が心血管系の安全性に悪影響を及ぼすことはないと考ええる。

機構は、非臨床試験における申請者の回答を了承するが、ヒトに及ぼす影響（脱感作による有効性の持続、持続的刺激による心血管系への影響）については臨床の項で引き続き検討したいと考える（有効性の持続については、「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) 有効性について」、心血管系への影響については、「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> (4) 安全性について 8) 心血管系リスク」の項を参照）。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤をラット及びサルに単回皮下投与したときの薬物動態が検討された。また、ラット及びサルを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき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、IEMA⁸が用いられた。ラットにおける血漿中本薬濃度の定量下限は 10 又は 20 pg/mL であり、サルでは 10 pg/mL とされた。血漿中抗エキセナチド抗体の検出には ELISA⁹が用いられた。

(1) 吸収 (4.2.2.2.2、4.2.2.2.6、4.2.2.2.9~10、4.2.3.2.2、4.2.3.2.6~8、4.2.3.4.1.1)

雄性ラット及び雄性サルに本剤の市販予定製剤である ■■■ 製剤を単回皮下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。

雄性ラット (20 例¹⁰) に本剤 2.4 mg/kg を単回皮下投与したとき¹¹、血漿中濃度推移に 3 つのピークが認められた。第 1 のピークは投与後約 1 時間に、第 2 のピークは数日後 (3 日前後) に、第 3 のピークは約 1 ヶ月後に認められ、最高血漿中濃度 (C_{max}) は、第 2 のピークに認められた。

雄性サルに本剤 0.11 (1 例¹⁰)、0.44 (3 例¹⁰) 又は 1.1 mg/kg (1 例¹⁰) を単回皮下投与し

⁸ BID 製剤と同じ発色基質 (4-MUP) を用いた試験 (サル単回投与薬物動態試験 (4.2.2.2.9) 及びサル 3 ヶ月反復投与毒性試験 (4.2.3.2.7)) 及び環境毒性の低い発色基質 (TMB) に変更した試験 (その他の試験) がある。TMB 法について、ラットでは 2 社 (Amylin 社及び ■■■) 、サルでは Amylin 社でバリデーションが行われた。

⁹ BID 製剤と同じ発色基質 (OPD) を用いた試験 (サル単回投与薬物動態試験 (4.2.2.2.9) 及びサル 3 ヶ月反復投与毒性試験 (4.2.3.2.7)) 及び環境毒性の低い発色基質 (TMB) に変更した試験 (その他の試験) がある。Amylin 社でのみ実施され、バリデーションが行われた。

¹⁰ 抗体陰性例数

¹¹ 表 3 中の S426-2377CA 及び S426-2507AA のロットの製剤を用いた試験 (REST■■■0794R1)

たとき¹²、投与後約1時間に最初のピークが認められ、約1ヵ月後に最高血漿中濃度（C_{max}）となるピークが認められた。

表3 非絶食下で本剤を単回皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

動物種	ラット			サル			
	S426-2377CA 及び S426-2507AA ^{a)}	S426-3206AA ^{b)}	■-017-112 ^{c)}	278-0763			
ロット							
投与量 (mg/kg)	2.4	2.4	2.4	0.11	0.44	1.1	
n	30 (20)	15 (10)	15 (9)	3 (1)	6 (3)	3 (1)	
初期 T _{max} (h)	1.83±2.47 (1.98±2.61)	0.35±0.26 (0.33±0.24)	0.45±0.34 (0.50±0.38)	1.00±0.00 (1.00)	0.75±0.27 (0.83±0.29)	0.83±0.29 (1.00)	
初期 C _{max} (pg/mL)	566±229 (600±246)	1409±408 (1427±396)	1838±426 (1900±405)	189±27 (165)	643±151 (679±162)	1123±221 (890)	
T _{max} (日)	9±12 (5±8)	9±11 (8±11)	12±15 (6±10)	35±7 (43)	16±17 (12±20)	34±4 (29)	
C _{max} (pg/mL)	6576±3349 (6116±2782)	4422±1602 (4551±1630)	3934±1554 (3306±900)	238±89 (165)	1342±965 (780±44)	2453±399 (2170)	
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	1161±474 (1003±185)	951±281 (910±212)	889±464 (659±139)	68.6±23 (43)	223±93 (193±63)	708±21 (730)	
T _{last} (日)	40±3 (39±2)	33±2 (33±2)	37±6 (34±6)	42±2 (43)	42±4 (45±2)	50±0 (50)	
BA (%)	絶対的 BA ^{d)}	39±16 (33±6)	32±9 (30±7)	30±15 (22±5)	NR	NR	12±0.37 (13)
	相対的 BA ^{e)}	85±35 (74±14)	70±21 (67±16)	65±34 (48±10)	NR	NR	22±0.67 (23)

平均値±標準偏差、()内は抗体陰性動物について解析した値、NR：算出されず

初期 C_{max}：投与後8時間までの最高血漿中濃度、初期 T_{max}：初期 C_{max}時の時間、AUC_{0-last}：0時間から定量可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、T_{last}：定量可能な最終時点、BA：生物学的利用率

- a) 市販予定製剤である ■ 製剤。2ロットの結果を合算して解析。■において製造。
b) 市販予定製剤である ■ 製剤。■において ■ で製造。
c) 市販予定製剤である ■ 製剤。Amylin社において ■ で製造。
d) BID製剤を静脈内投与した時の曝露量を対照として推定した絶対的BA。
e) BID製剤を皮下投与した時の曝露量を対照として推定した相対的BA。

本剤反復投与時の初回投与時のAUCに対する最終投与時のAUCを基に算出した蓄積率¹³は、雌雄ラットに本剤（■製及びAmylin社製の本薬を用いた2試験¹⁴）0.3、3又は9 mg/kg（各試験それぞれ17例、13例又は15例及び15例、13例又は7例）を8週間隔週（各試験それぞれ計4回投与）皮下投与したとき、各試験それぞれ2.8～6.5倍及び3.1～7.9倍（投与42及び43日目）、雌雄ラットに本剤1、3又は9 mg/kg（8例、8例又は12例¹⁰）を18週間隔週（計9回投与）皮下投与したとき¹⁵、1.4～5.4倍（投与113日目）、雌雄ラットに本剤0.3、1又は3 mg/kg（13例、11例又は15例¹⁰）を26週間隔週（計13回投与）皮下投与したとき¹⁶、1.7～5.6倍（投与183日目）であった。また、雌雄サルに本剤0.11、0.44又は1.1 mg/kg（6例、1例又は3例¹⁰）を3ヵ月間週1回皮下投与したとき¹⁷、11.8～15.5倍（投与85日目）、雌雄サルに本剤0.11、0.42又は1.1 mg/kg（5例、2例又は3例¹⁰）を9ヵ月週1回皮下投与したとき¹⁸、8.8～28.1倍（投与267日目）であった。なお、3又は9ヵ月間の反復投与によりサルにおいて抗エキセナチド抗体の産生がみられている（サル3ヵ月間投与¹⁷：58%、サル

¹² 表3中の278-0763のロットの製剤を用いた試験（REST■182R1）

¹³ 抗体陰性動物における初回投与時のAUC_{0-t}に対する最終投与時のAUC_{0-t}の比

¹⁴ ラット8週間反復投与毒性試験（■：REST■0307、Amylin社：REST■0043）

¹⁵ ラット18週間反復投与毒性試験（REST■0369）

¹⁶ ラット104週間がん原性試験（REST■0229R1）

¹⁷ サル3ヵ月反復投与毒性試験（REST■289R2）

¹⁸ サル9ヵ月反復投与毒性試験（REST■0370）

9 ヶ月間投与¹⁸ : 72 %)。

(2) 分布

BID 製剤の製造販売承認申請時に提出された試験成績から評価可能と判断され、新たな資料は提出されていない。

(3) 代謝

BID 製剤の製造販売承認申請時に提出された試験成績から評価可能と判断され、新たな資料は提出されていない。

(4) 排泄

BID 製剤の製造販売承認申請時に提出された試験成績から評価可能と判断され、新たな資料は提出されていない。

<審査の概略>

機構は、サルにおいて本剤の投与期間が長くなるにつれて抗体陽性率が上昇する傾向が認められていることから、本剤をヒトに長期投与したときの抗体産生及び本薬の曝露量との関係について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。非臨床及び臨床試験において、投与期間が長いほど抗体陽性率が上昇する傾向が認められた。抗体の存在下では、以下に示すような影響が考えられる。

①本薬の主な排泄機構は腎臓の糸球体濾過であり、単回投与後の消失半減期は数時間であるが、抗体存在下では分子量の大きな抗体-本薬複合体 (150 KDa 以上) が形成されることで本薬の腎クリアランスが低下し、消失半減期が延長することで曝露量が増加する可能性があると考えられる。実際に、ラット及びサルの反復投与毒性試験において、抗体陰性動物と比較して抗体陽性動物では血漿中本薬濃度の上昇が認められており、クリアランスの低下が示唆されている。

②抗体の存在下では、本薬の GLP-1 受容体への結合が阻害される可能性がある他、抗体-本薬複合体の形成により血漿中遊離型本薬濃度が低下することで、本薬の有効性が減弱する可能性があると考えられる。

③*in vitro* 添加回収試験 (詳細は、「4.臨床に関する資料、(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要<提出された資料の概略> バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験 1) 抗エキセナチド抗体の有無による添加回収試験」の項を参照) の結果から、サル及びヒトにおいて、高抗体価 (サル : 3125 以上、ヒト : 625 以上) の抗体の存在下では、IEMA による本薬の定量が阻害され、血漿中本薬濃度が顕著に低値となる。以上より、抗体の存在下では、本薬の腎クリアランスが低下して曝露が持続する一方、遊離型本薬濃度が低下することにより有効性が減弱する可能性があると考えられる。反復投与時の曝露量に対する抗体の影響は、ラット及びサルの反復投与毒性試験のトキシコキネティクス成績に基づき評価したが、抗体の影響には、免疫応答の動物間種差及び個体間差が存在する他、本薬と抗体の血漿中での存在比、抗体の産生速度及び消失速度、抗体価及び抗体の特異性など様々な因子によって変化すると考えることから、非臨床成績のヒトへの外挿性は低いと考える。

機構は、抗体の影響の種差については不明であるが、動物と同様にヒトにおいても抗体陽性例で血漿中本薬濃度が高くなる傾向及び高抗体価の患者では有効性が減弱する傾向が認められていることから、ヒトにおける抗体の影響についてはさらなる検討が必要と考える（有効性への影響については、「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) 有効性について 1) 高抗体価の患者における有効性」、安全性への影響については、「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> (4) 安全性について 5) 抗エキセナチド抗体産生と免疫反応について」の項を参照）。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の安全性は、**BID** 製剤の製造販売承認申請時に提出された単回投与毒性試験、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の成績により評価可能と判断され、本申請に際しては、製剤の変更及びそれに伴う曝露状態の変化による影響を確認するために、本剤を用いた反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験が実施された。

(1) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、原薬では **CD-1** マウス (28 日間)、本剤では **SD** ラット (8 週間、18 週間) 及び **カニクイザル** (3 ヶ月間、9 ヶ月間) における皮下投与試験が実施された。主な所見として、**d, l-ラクチド-グリコリド共重合体 (50 : 50)** (以下、「**PLG**」) 対照群及び本剤群の注射部位に、紅斑、腫脹、肥厚及び肉芽腫性炎症等がみられたが、いずれも回復性が認められた。なお、ラットにおける無毒性量 (9 mg/kg/2 週) 及び **カニクイザル** における無毒性量 (1.1 mg/kg/週) での **AUC** は、日本人 2 型糖尿病患者に本剤 2 mg を週 1 回投与したときの定常状態での曝露量⁴ (**AUC**) と比較して、それぞれ 16.0~17.8 倍 (ラット)、9.0 倍 (**カニクイザル**) とされている。

1) マウスにおける 28 日間反復投与毒性試験 (エキセナチド原薬の比較) (4.2.3.2.1)

雌雄 **CD-1** マウスに、異なる製造業者 () 及び () により製造された原薬 0 (溶媒¹⁹) 及び 760 µg/kg/日を 1 日 2 回に分割し、28 日間皮下投与する試験が実施され、原薬投与により耳下腺の好塩基性変化がみられたが、原薬間の明らかな差異は認められなかった。申請者は、げっ歯類における耳下腺の好塩基性変化について、それに起因する毒性変化及び腫瘍が報告されていないことから (Jackson CD, *et al.*, *Fundam Appl Toxicol*, 1988; 10: 243-53, Jackson CD, *et al.*, *J Am Coll Toxicol*, 1993; 12: 1-11)、いずれの原薬投与でも認められた耳下腺の塩基性変化は、毒性学的に意義のない所見と考察している。

2) ラットにおける 8 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2.2~3)

¹⁹ 4.3%D-マンニトール及び0.22% m-クレゾール含有酢酸ナトリウム緩衝液

により で製造された製剤、及び Amylin 社により で製造された製剤の安全性を評価するため、雌雄 SD ラットに、本剤 0 (溶媒²⁰)、0 (基剤：PLG²¹)、0.3、3 及び 9 mg/kg/回を 2 週に 1 回 8 週間 (計 4 回投与) 皮下投与する試験が製剤毎に実施された。いずれの製剤でも 0.3 mg/kg 以上で摂餌量及び体重の減少傾向、並びに PLG 対照群及び 9 mg/kg 群で注射部位に軽微な肉芽腫性炎症の増加が認められたが、12 週間の休薬により回復性が認められた。本試験で認められた変化は動物の健康状態に悪影響を及ぼさないと判断され、いずれの製剤を用いた試験でも、無毒性量は 9 mg/kg と判断されている。

3) ラットにおける 18 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2.6)

雌雄 SD ラットに、本剤 0 (溶媒²⁰)、0 (基剤：PLG²¹)、1、3 及び 9 mg/kg/回を 2 週に 1 回 18 週間 (計 9 回投与) 皮下投与する試験が実施され、1 mg/kg 以上で摂餌量の減少傾向、並びに PLG 対照群及び本剤群で注射部位に肉芽腫性炎症の増加が認められたが、13 週間の休薬により回復性が認められた。本試験で認められた変化は動物の健康状態に悪影響を及ぼさないと判断され、無毒性量は 9 mg/kg と判断されている。

4) カニクイザルにおける 3 ヶ月間反復投与毒性試験 (4.2.3.2.7)

雌雄カニクイザルに、本剤 0 (溶媒²⁰)、0 (基剤：PLG²²)、0.11、0.44 及び 1.1 mg/kg/回を週 1 回 3 ヶ月間皮下投与する試験が実施され、本剤群で注射部位に結節、膿瘍、発赤、肉芽腫性炎症、また PLG 対照群で結節、肉芽腫性炎症の増加が認められたが、これらの変化については 13 週間の休薬により回復性が認められた。本試験で認められた変化は動物の健康状態に悪影響を及ぼさないと判断され、無毒性量は 1.1 mg/kg と判断されている。

5) カニクイザルにおける 9 ヶ月間反復投与毒性試験 (4.2.3.2.8)

雌雄カニクイザルに、本剤 0 (溶媒²⁰)、0 (基剤：PLG²²)、0.11、0.42 及び 1.1 mg/kg/回を週 1 回 9 ヶ月間皮下投与する試験が実施され、PLG 対照群及び本剤群の注射部位に紅斑、浮腫、肉芽腫性炎症の増加が認められたが、これらの変化については 13 週間の休薬により回復性が認められた。本試験で認められた変化は動物の健康状態に悪影響を及ぼさないと判断され、無毒性量は 1.1 mg/kg と判断されている。

(2) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1~5、4.2.3.3.2-1)

遺伝毒性については、原薬 () 及び異なる製造業者 (、Amylin 社) により製造された各製剤を評価するために、細菌を用いた復帰突然変異試験 (4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2、4.2.3.3.1.3)、及びチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた *in vitro* 染

²⁰ 3%カルメロースナトリウム及び0.1%ポリソルベート 20 含有リン酸緩衝生理食塩液

²¹ 170 mg/kg/回。ラットにおける本剤の高用量群 (9 mg/kg 群) が曝露される PLG と同量。

²² 20 mg/kg/回。サルにおける本剤の高用量群 (1.1 mg/kg 群) が曝露される PLG と同量。

色体異常試験（4.2.3.3.1.4、4.2.3.3.1.5、4.2.3.3.1.6）が実施され、いずれの遺伝毒性試験においても結果は陰性であった。

(3) がん原性試験

がん原性については、本薬の持続した曝露による影響を確認するため、本剤を用いた SD ラットにおける 104 週間の皮下投与試験が実施され、雌の高用量群（3 mg/kg/回）において甲状腺 C 細胞（以下、「C 細胞」）癌、及び腎細胞癌の発生頻度の増加が認められた。同群での AUC は、日本人 2 型糖尿病患者に本剤 2 mg を週 1 回投与したときの定常状態での曝露量⁴（AUC）の 15.7 倍とされている。

ラットにおけるがん原性試験（4.2.3.4.1.1）

雌雄 SD ラットに、本剤 0（溶媒²⁰）、0（基剤：PLG²³）、0.3、1 及び 3 mg/kg/回を 2 週に 1 回 104 週間皮下投与する試験が実施され、1 mg/kg 以上の雄及び 0.3 mg/kg 以上の雌で C 細胞腺腫（雄：9/70（溶媒）、9/70（PLG）、20/70（0.3 mg/kg）、32/70（1 mg/kg）及び 33/70 例（3 mg/kg）；以下同様、雌：5/70、9/70、22/70、19/70 及び 21/70 例）、並びに 3 mg/kg の雌で C 細胞癌（雌：0/70、1/70、1/70、1/70 及び 4/70 例）及び腎細胞癌（雌：0/70、1/70、0/70、0/70、3/70）の発生頻度増加が認められた。また、非腫瘍性病変として、PLG 対照群及び本剤群の投与部位にマクロファージの浸潤を主徴とする軽度の肉芽腫が認められた。

(4) 生殖発生毒性試験

本薬の生殖発生毒性については、**BID** 製剤の製造販売承認申請時に、マウス及びウサギにおける生殖発生毒性試験で評価されたが、欧州医薬品評価委員会（CHMP）より本薬の持続した曝露による胚・胎児発生への影響についての検討が要望されたことから、本剤を用いてラットにおける胚・胎児発生に関する試験が実施された。

ラットにおける胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.1）

妊娠 SD ラットに本薬 0（溶媒²⁰）、0.3、1 及び 3 mg/kg/回を妊娠 6～15 日まで 3 日に 1 回（妊娠 6、9、12 及び 15 日）皮下投与する試験が実施され、母動物では、0.3 mg/kg 以上で妊娠 6～20 日に体重減少、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。胎児では、0.3 mg/kg 以上で体重減少、3 mg/kg で環椎の骨化遅延が観察されたが、いずれの投与群でも催奇形性は認められなかった。胎児の体重減少及び骨化遅延については、本剤投与により妊娠ラットの体重増加及び摂餌量が抑制されたことによる二次的作用として惹起されたと申請者は考察している。無毒性量は、母動物及び胚・胎児発生について 0.3 mg/kg 未満と判断されている。

(5) 局所刺激性試験

²³ 60 mg/kg/回。ラットにおける本薬の高用量群（3 mg/kg 群）が曝露される PLG と同量。

本剤の局所刺激性は反復投与毒性試験の中で評価され、本剤の投与量増加に伴い注射部位における肉芽腫性炎症の発現頻度増加及び重篤化が認められ、PLG 対照群でも本剤群と同様の注射部位反応が認められたが、休薬により回復性が認められた。なお、本剤投与による局所反応は PLG に関連するものと判断された。

<審査の概略>

がん原性について

機構は、がん原性試験で認められた C 細胞癌の発生頻度増加に関して、発生機序を説明するとともに、ヒトにおける安全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。BID 製剤では GLP-1 受容体がパルス状に刺激されるのに対し、本剤では持続的に刺激されること、また、持続的に GLP-1 受容体を刺激するとされている類薬のリラグルチドでは、ラットにおいて C 細胞癌の発生頻度増加が認められていることから（杉井寛、他、日本薬理学雑誌 2010; 136: 233-41）、本剤投与による C 細胞癌の発生頻度増加は、GLP-1 受容体への持続的的刺激による増殖反応の亢進によるものと考えられる。げっ歯類では甲状腺に GLP-1 受容体の発現が認められているが、サル及びヒトではほとんど認められていない（Crespel A, *et al.*, *Endocrinology*, 1996; 137: 3674-80, Lamari Y, *et al.*, *FEBS Lett*, 1996; 393: 248-52, Körner M, *et al.*, *J Nucl Med*, 2007; 48: 736-43, Bjerre Knudsen L, *et al.*, *Endocrinology*, 2010; 151: 1473-86）。また、マウス及びラットでは、GLP-1 受容体の活性化により C 細胞からカルシトニンが分泌され、C 細胞の増殖及び腫瘍発生につながるとされているが、サル及びヒトではカルシトニン分泌は誘導されず、BID 製剤及び本剤を用いたカナクイザルにおける 9 ヶ月間反復投与毒性試験においても C 細胞の増殖及び腫瘍発生は認められていない。さらに、リラグルチドをサルに 20 ヶ月間連日投与しても C 細胞の過形成及び腫瘍は認められない（Bjerre Knudsen L, *et al.*, *Endocrinology*, 2010; 151: 1473-86）。以上を勘案すると、本剤群で認められた C 細胞腫瘍の発生頻度増加は、げっ歯類に特異的なものであり、非げっ歯類では惹起されない可能性が高いと考える。また、本剤及び BID 製剤の臨床試験、BID 製剤の市販後自発報告においても、本剤投与による甲状腺髄様癌の発生リスクの上昇は示唆されていない。以上より、本剤のがん原性試験で認められた C 細胞の増殖や腫瘍がヒトで発生するリスクは低いと考えるが、リスクを完全には否定できないことから、本剤の添付文書においてはこれらの所見を記載し、注意喚起する予定である。

機構は、雌性ラットで認められた腎細胞癌の発生頻度増加に関して、ヒトにおける安全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。本剤のがん原性試験では、溶媒対照群と比較すると 3 mg/kg の雌で腎細胞癌の発生頻度に有意な増加が認められ、当該発生頻度（3/70 例、4.3%）は試験実施施設における背景データ（0~3.3%）をわずかに上回っていた。しかしながら、雄ではいずれの用量でも腎細胞癌の発生頻度の増加は認められなかった。また、PLG 対照群と比較した場合には、3 mg/kg の雌においても腎細胞癌の発生頻度に有意な増加は認められなかった。生体内で PLG は D,L-乳酸、グリコール酸及び乳酸グリコールに加水分解され、その多くが CO₂ 及び H₂O に代謝され呼気中に排泄されること（グラデックス LA10.8 mg デ

ポ承認申請資料概要)、PLG 類似物質を含む既承認薬 (リスパダールコンスタ筋注用 25 mg 他、ゾラデックス 1.8 mg デポ他、リュープリン注射用 1.88 他、サンドスタチン LAR 筋注用 10 mg 他) の情報等を勘案すると、PLG 自体が腎細胞癌の発生に関与する可能性は低いと考える。さらに、本剤のがん原性試験で認められた腎細胞癌の形態学的特徴は、ラットの自然発生で生じる病変と類似しており (Hard GC, *et al.*, *Toxicol Pathol*, 2008; 36: 388-96)、本剤を用いたラットにおける 18 週間反復投与毒性試験及びがん原性試験では尿細管細胞過形成の発現頻度の増加は認められなかった。したがって、雌性ラットでの腎細胞癌の発生頻度増加が、本剤投与による影響である可能性は低いと考える。また、本剤の長期臨床試験の併合解析²⁴ (本剤群 2494 例) において、腎臓の新生物に関する有害事象は認められなかった。以上を踏まえ、本剤投与によりヒトで腎細胞癌の発生リスクが上昇する可能性は低いと考える。

機構は、毒性学的観点から以上の回答を了承するが、臨床の項においてさらに検討したいと考える (「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> (4) 安全性について 9) 腫瘍発生との関連性」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 2993LAR-105 試験を LAR-105 試験、H8O-JE-GWBW 試験を GBWW 試験と略記している。

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本剤の臨床開発において処方異なる製剤 () が使用されたが、評価資料とされた臨床試験では全て が使用され、ヒトでの生物学的同等性試験は実施されていない。ただし、 については 製剤が使用され、国内第 I 相反復投与試験 (GWBW 試験) においては 、国内第 III 相試験 (GWBX 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (GWCK 試験) においては で製造された市販予定製剤が使用された。免疫酵素測定法 (以下、「IEMA」) によるヒト血漿中本薬濃度の定量下限は、2.5、10 又は 20 pg/mL であった。血漿中抗エキセナチド抗体の検出には酵素結合免疫吸着法 (以下、「ELISA」) が用いられた。

生物薬剤学に関する資料として、ALK23-001 試験、LAR-101 試験、LAR-102 試験、BCB107 試験、LAR-105 Comparability Assessment 試験、BCB108 試験の成績が参考資料として提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験

1) 抗エキセナチド抗体の有無による添加回収試験 (5.3.1.4.4、参考資料)

²⁴ 20 年 月 日時点での臨床試験の併合解析：国内 GBWW 試験、国内 GBWX 試験、国際共同 GWCK 試験、海外 LAR-104 試験、海外 LAR-105 試験、海外 GWBR 試験、海外 GWDC 試験、海外 BCB108 試験、海外 BCB106 試験、海外 GWCH 試験、海外 GWDE 試験

血漿中本薬濃度の定量における抗エキセナチド抗体の影響を検討するため、海外 LAR-104 試験で本剤が投与された患者の血漿検体に本薬を添加し回収率を検討する添加回収試験が行われた。LAR-104 試験における本剤群の患者から、ベースライン（本剤投与前）、最高抗体価発現時及び試験終了時の 3 時点での血漿検体を用い、最高抗体価に基づきグループ分けされた（抗体陰性、最高抗体価 25、125、625、3125 及び 15625）。全ての検体の原液又は希釈液（5 及び 125 倍希釈）について、それぞれ 2 分割した一方に 200 pg/mL の本薬を添加、他方には本薬を添加せず、IEMA で血漿中本薬濃度が測定され、抗体価別の回収率²⁵が算出された。抗体価別の血漿中本薬濃度に対する回収率は、表 4 のとおりであった。

表 4 抗体価別の血漿中本薬濃度測定に対する回収率

最高抗体価	ベースライン時		最高抗体価発現時		試験終了時	
	例数	原液	例数	原液	例数	原液
抗体陰性	9	76±8	7	79±7	9	73±15
25	3	103±7	0	— ^{a)}	3	77±26
125	7	86±12	5	71±13	7	27±25
625	3	98±8	2	52±55	3	0
3125	3	73±15	3	15±19	3	28±43
15625	2	77±2	2	0	2	0

回収率 (%) 平均値±標準偏差

a) 異なった採血ポイントの検体を選択された。

2) ██████████ で製造された本剤の同等性試験 (5.3.1.2.1 : LAR-105 Comparability Assessment 試験<20██年██月~20██年██月>参考資料)

外国人 2 型糖尿病患者²⁶ (計画例数 210 例、██████████ 製剤 : 105 例、██████████ 製剤 105 例) を対象に、2 社の ██████████ (██████████ : ██████████ 製剤、Amylin 社 : ██████████ 製剤 (市販予定製剤)) で製造された製剤を投与したときの有効性、薬物動態及び安全性に及ぼす作用が同程度であることを検討するため、無作為化非盲検比較試験が LAR-105 試験から継続して実施された (LAR-105 試験の薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 患者における薬物動態及び薬力学の検討 5) 海外第 III 相試験」の項を参照)。

用法・用量は、██████████ 製剤 2 mg 又は ██████████ 製剤 2 mg を週 1 回 18 週間自己注射による皮下投与とされた。

総投与例数 217 例 (██████████ 製剤群 109 例、██████████ 製剤群 108 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、そのうち、██████████ 製剤群で本剤の投与が不十分 (投与 18 週時までの投与回数が 14 回未満、投与 10~18 週で投与していない回数が 5 回以上、投与開始前 8 週間以内で投与していない回数が 3 回以上又は投与予定の製剤以外の投与が 1 回以上) であった 9 例を除く 208 例 (██████████ 製剤群 109 例、██████████ 製剤群 99 例) が有効性解析対象集団とされ、196 例 (██████████ 製剤群 102 例、██████████ 製剤群 94 例) が薬物動態解析対象集団とされた。

²⁵ 回収率 (%) = [エキセナチドを添加した検体の測定値 / (エキセナチド未添加の検体の測定値+200 (pg/mL))] ×100

²⁶ LAR-105 試験の投与 30 週以降の期間を定めない評価期間 (Comparability assessment period) に参加している食事療法及び運動療法のみを行っている、又はそれらに加えてメトホルミン塩酸塩 (以下、「メトホルミン」)、スルホニルウレア系薬剤 (以下、「SU 剤」)、又はチアゾリジン系薬剤 (以下、TZD 剤) を一定用量で服用している、又は上記経口血糖降下薬を 2 剤併用している患者が対象とされた。

薬物動態について、ベースラインから投与 20 週までの血漿中本薬濃度のトラフ値の推移は、表 5 のとおりであった。

表 5 本剤反復投与時の各時点における血漿中本薬濃度のトラフ値^{a)}

測定時期	製剤群 (n=102)	製剤群 (n=94)
ベースライン	215 (161)	190 (88)
投与 4 週時	208 (106)	169 (94)
投与 8 週時	215 (148)	136 (71)
投与 10 週時	177 (158)	125 (72)
投与 12 週時	183 (181)	134 (85)
投与 16 週時	197 (144)	153 (151)
投与 18 週時	203 (72)	157 (101)
投与 20 週時	197 (58)	149 (77)

単位：pg/mL、幾何平均値（算術平均値の変動係数%）

a) 投与 24 週時までの間に抗エキセナチド抗体が高抗体価であった患者及び血漿中本薬濃度が外れ値を示した患者を除く。

AUC_{ss} 及び C_{ss}²⁷ の幾何平均値の比 ([] 製剤 / [] 製剤) とその両側 90 % 信頼区間はいずれも 0.77 [0.70, 0.85] であった。投与 20 週時での投与直後の C_{max,ss,0-6 h} (幾何平均値 (変動係数)) は、 [] 製剤群で 343 pg/mL (82 %)、 [] 製剤群で 251 pg/mL (68 %) であった。C_{max,ss,0-6 h} の幾何平均値の違いがトラフ濃度の違いを反映しているか否かを検討した初期バースト C_{max,ss,0-6 h}²⁸ の幾何平均値の比 ([] 製剤 / [] 製剤) とその両側 90 % 信頼区間は 0.94 [0.80, 1.11] であった。

有効性について、投与 18 週時におけるベースライン (投与 0 週時) からの HbA1c 変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、 [] 製剤群で 0.25±0.06 %、 [] 製剤群で 0.43±0.06 % であった。また、投与群間の差 (最小二乗平均値) とその 95 % 信頼区間は 0.17 [0.01, 0.34] であり、95 % 信頼区間の上限値が事前に規定していた非劣性マージン 0.4 % を下回ったことから、Amylin 社の [] 製剤の [] の [] 製剤に対する非劣性が示された。

安全性について、有害事象の発現割合は、 [] 製剤群で 51.4 % (56/109 例)、 [] 製剤群で 61.1 % (66/108 例) であった。高頻度 (5 % 以上) に認められた有害事象は、鼻咽頭炎 ([] 製剤群 : 9.2 % (10/109 例)、 [] 製剤群 : 11.1 % (12/108 例))、副鼻腔炎 ([] 製剤群 : 5.5 % (6/109 例)、 [] 製剤群 : 7.4 % (8/108 例)) 及び背部痛 ([] 製剤群 : 6.4 % (7/109 例)) であった。重篤な有害事象として、急性胆嚢炎 ([] 製剤群 : 1 例) 及び限局性感染 ([] 製剤群 : 1 例) が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例は認められず、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に临床上問題となる異常は認められなかった。なお、 [] で製造された市販予定製剤は、 [] で製造された製剤と品質特性の比較により、製剤の品質への影響はないと判断されている。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

²⁷ 投与 12 週時から 20 週時までの血漿中本薬濃度に基づく値。

²⁸ 投与 168 時間後のトラフ値から投与前値を減じた値。

評価資料として、国内第 I 相反復投与試験（GWBW 試験）、国内第 III 相試験（GWBX 試験）及び海外 QT/QTc 評価試験（BCB112 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、海外臨床試験（LAR-102、LAR-103、LAR-104、LAR-105、BCB106、BCB107、BCB108、GWBR 試験）の成績及び母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析（5.3.3.5.1）の結果が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) 患者における薬物動態及び薬力学の検討

1) 海外第 II 相単回投与試験（5.3.4.2.2：LAR-103 試験<20 年 月～20 年 月>参考資料）

外国人 2 型糖尿病患者²⁹（計画例数 80 例、各群 16 例）を対象に、本剤単回投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、導入期間（14 日間）に非盲検下でバイエッタ皮下注（以下、「**BID 製剤**」）5 µg を 1 日 3 回朝食 15 分前、夕食 15 分前及び就寝前に皮下投与した後、二重盲検下でプラセボ、本剤 2.5、5、7 又は 10 mg を単回皮下投与とされ、12 週間の後観察期間が設定された。

総投与例数 62 例（プラセボ群 15 例、本剤 2.5 mg 群 14 例、本剤 5 mg 群 10 例、本剤 7 mg 群 12 例、本剤 10 mg 群 11 例）全例が安全性解析対象集団とされ、後観察期間に試験を中止した 4 例（追跡不能 3 例（プラセボ群、本剤 2.5 mg 群、本剤 10 mg 群、各 1 例）、重篤な有害事象 1 例（プラセボ群））を除いた 58 例（プラセボ群 13 例、本剤 2.5 mg 群 13 例、本剤 5 mg 群 10 例、本剤 7 mg 群 12 例、本剤 10 mg 群 10 例）が薬力学解析対象集団、54 例（プラセボ群 13 例、本剤 2.5 mg 群 11 例、本剤 5 mg 群 9 例、本剤 7 mg 群 11 例、本剤 10 mg 群 10 例）が薬物動態の解析対象集団とされた。

薬物動態について、血漿中本薬濃度（平均値、以下同様）は 3 相のピークを示した。第 1 相は投与 8 時間後に認められ約 16～167 pg/mL まで上昇し、その後 30 時間後まで低下し約 6～29 pg/mL の範囲で推移した。第 2 相は、投与 3 日後から投与 1 週後の間に徐々に上昇し、投与 2 週間後まで約 22～75 pg/mL まで継続して上昇し、第 3 相まで一定濃度を保った。第 3 相は、投与 5 週間後までに再上昇し、投与 6 週間又は 7 週間後まで上昇を続け、試験期間中におけるピーク濃度（約 49～129 pg/mL）に到達した。本剤単回投与時の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。

表 6 本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ^{a)}（海外 LAR-103 試験）

パラメータ	本剤 2.5 mg 群 (n=11)	本剤 5 mg 群 (n=9)	本剤 7 mg 群 (n=11)	本剤 10 mg 群 (n=10)
AUC _{Day1-StudyTerm} (pg·h/mL)	40378 (48)	89907 (37)	95336 (60)	110263 (41)
C _{ave,Day1-StudyTerm} (pg/mL)	20.0 (48.2)	45.1 (36.5)	46.0 (61.3)	54.0 (41.6)
C _{max,48 h-StudyTerm} (pg/mL)	67.2 (58.8)	135.2 (41.2)	141.7 (55.6)	158.2 (48.9)
T _{max 48 h-StudyTerm} ^{b)} (日)	48.1 (35.0-61.0)	45.0 (34.9-56.0)	40.7 (14.3-64.0)	38.6 (9.1-62.0)

幾何平均値（算術平均値の変動係数%）、AUC_{Day1-StudyTerm}：Day1（投与 0 時間）から試験終了時までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{ave,Day1-studyTerm}：Day1（投与 0 時間）から試験終了時までの平均血漿中濃度、C_{max,48 h-studyTerm}：投与後 48 時間から試験終了時までの最高血漿中濃度、T_{max 48 h-StudyTerm}：投与後 48 時間から試験終了時までの最高血漿中濃度到達時間

a) ベースラインの血漿中本薬濃度が高かった 4 例（本剤 2.5 mg 群 2 例、本剤 5 mg 群 1 例、本剤 7 mg 群 1 例）を除く。

b) 平均値（最小値-最大値）

²⁹ 主な選択基準：スクリーニング時において、BMI 25～40 kg/m²、HbA1c（NGSP 値）が 7.0～10.0 %であり、過去 3 ヶ月以上メトホルミンを一定用量で服用している又は食事療法及び運動療法を受けている又はそれらを併用している 30～65 歳の 2 型糖尿病患者。

薬力学について、投与2日後におけるベースライン（投与0週）からの空腹時血糖変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群、本剤2.5、5、7及び10 mg群でそれぞれ、1.7±57.6、-32.8±60.9、-32.2±33.1、-48.9±46.6及び-17.3±61.8 mg/dLであった。

安全性について、BID製剤を投与した導入期間における有害事象の発現割合は50.0%（34/68例）であり、最も発現割合が高かった有害事象は、悪心（19.1%（13/68例））であった。その他、軽度から中等度の低血糖症が3例に認められた。観察期間（本剤投与期間及び後観察期間）における有害事象の発現割合は、プラセボ群93.3%（14/15例）、本剤2.5 mg群50.0%（7/14例）、本剤5 mg群50.0%（5/10例）、本剤7 mg群83.3%（10/12例）、本剤10 mg群72.7%（8/11例）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」）のうち、器官別大分類の「一般・全身障害および投与部位の状態」の有害事象の発現割合が最も高くプラセボ群で46.7%（7/15例）、本剤2.5 mg群で14.3%（2/14例）、本剤5 mg群で10.0%（1/10例）、本剤7 mg群で25.0%（3/12例）、本剤10 mg群で18.2%（2/11例）に認められた。副作用と判断された低血糖症は本剤群の3例（本剤2.5 mg群、本剤7 mg群、本剤10 mg群、各1例）に認められ、程度は軽度又は中等度であった。重篤な有害事象が導入期間に1例（心筋梗塞）及び観察期間中のプラセボ群に1例（冠動脈疾患）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例は認められず、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2) 国内第I相反復投与試験（5.3.4.2.1：GWBW試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

日本人2型糖尿病患者（計画例数30例、各群10例）を対象に、本剤反復投与時の安全性、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二重盲検並行群間試験が実施された（試験デザインの詳細、薬力学及び安全性成績については「(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>（1）臨床薬理試験」の項を参照）。

本剤0.8又は2 mgを反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表7のとおりであった。血漿中本薬濃度は抗エキセナチド抗体の影響を受けることが示唆されていることから、高抗体価（625以上³⁰）の患者を除いた集団についても算出した。血漿中本薬濃度のトラフ値は、いずれの投与群でも投与1週時から徐々に上昇し、投与8週時には定常状態に到達し、最終投与後は徐々に低下した。

³⁰ 抗エキセナチド抗体の有無による添加回収試験（5.3.1.4.4）において、高抗体価（625以上）の患者の検体では、回収率が悪いため、本薬の正確な定量が困難であると申請者が判断した値。

表7 本剤 0.8 mg 又は 2 mg を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ (国内 GWBW 試験)

パラメータ	評価可能集団				高抗体価 (625 以上) の患者を除いた集団			
	1 日目		投与 9~10 週		1 日目		投与 9~10 週	
	本剤 0.8 mg (n=9)	本剤 2 mg (n=9)	本剤 0.8 mg (n=9)	本剤 2 mg (n=9)	本剤 0.8 mg (n=8)	本剤 2 mg (n=6)	本剤 0.8 mg (n=8)	本剤 2 mg (n=5)
AUC _{0-8h} (pg·h/mL)	145 (114)	333 (51.6)	NA	NA	188 (54.0)	406 (48.2)	NA	NA
C _{max} (pg/mL)	55.2 (104)	101 (89.1)	NA	NA	64.3 (90.4)	137 (85.6)	NA	NA
T _{max} ^{a)} (h)	2.00 (0.98-8.0)	2.00 (0.50-8.0)	NA	NA	2.00 (0.98-8.0)	2.00 (0.50-8.0)	NA	NA
AUC _{week9 to 10} (pg·h/mL)	NA	NA	14600 (28.9)	111000 (108)	NA	NA	13900 (25.6)	60800 (29.0)
C _{max,ss} (pg/mL)	NA	NA	149 (26.0)	1130 (123)	NA	NA	141 (20.6)	582 (61.1)
C _{ss,ave} (pg/mL)	NA	NA	84.4 (27.3)	645 (112)	NA	NA	81.2 (26.2)	345 (31.7)
T _{max,ss} ^{a)} (h)	NA	NA	2.08 (1.88-72)	23.9 (0.00-216)	NA	NA	2.08 (1.88-72)	95.9 (1.92-216)

幾何平均値 (変動係数%)、NA: 該当なし、AUC_{0-8h}: 投与後 8 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

AUC_{week9 to 10}: 投与 9 週目から 10 週目の血漿中濃度-時間曲線下面積

a) 中央値 (最小値-最大値)

3) 海外第 II 相試験 (5.3.4.2.3 : LAR-104 試験 <20 年 月~ 月> 参考資料)

外国人 2 型糖尿病患者 (計画例数 48 例、各群 12 例) を対象に、本剤反復投与時の安全性、薬物動態、有効性及び薬力学を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験が実施された (試験のデザインの詳細、有効性及び安全性成績については「(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> (2) 第 II 相試験」の項を参照)。

薬物動態 (本剤 0.8 mg 群 16 例、本剤 2 mg 群 15 例) について、血漿中本薬濃度は投与 1~7 週まで用量の増加とともに上昇し、投与 7 週時には定常状態に到達し、投与 15 週時 (最終投与時) まで概ね投与 6~7 週時の濃度域で維持された。投与 15 週時の血漿中本薬濃度 (平均値±標準偏差) は本剤 0.8 mg 群で 104.4±55.4 pg/mL、本剤 2 mg 群で 233.5±193.0 pg/mL であり、最終投与時から 7 週間には治療効果発現に必要な最低濃度 (50 pg/mL) 未満となり、最終投与時から約 10 週間には定量下限未満となった。本剤 0.8 mg 又は 2 mg を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。

表 8 本剤 0.8 mg 又は 2 mg を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ (海外 LAR-104 試験)

パラメータ	評価可能集団				高抗体価 (625 以上) の患者を除いた集団			
	1 日目		投与 14~15 週		1 日目		投与 14~15 週	
	本剤 0.8 mg (n=15)	本剤 2 mg (n=12)	本剤 0.8 mg (n=15)	本剤 2 mg (n=12)	本剤 0.8 mg (n=13)	本剤 2 mg (n=9)	本剤 0.8 mg (n=13)	本剤 2 mg (n=9)
AUC _{0-12h} (pg·h/mL)	137 (43)	403 (46)	NA	NA	140 (43)	387 (41)	NA	NA
C _{max,0-12h} (pg/mL)	18.9 (35.8)	53.1 (69.2)	NA	NA	19.5 (36)	47.4 (39)	NA	NA
T _{max,0-12h} ^{a)} (h)	2.0 (1.5-8.0)	4.0 (0.5-12.0)	NA	NA	2.0 (1.5-4.0)	4.0 (1.0-8.0)	NA	NA
AUC _{week14 to 15} (pg·h/mL)	NA	NA	18808 (69)	43935 (58)	NA	NA	21800 (63)	55800 (46)
C _{max,ss} (pg/mL)	NA	NA	148 (79)	347 (44)	NA	NA	165 (75)	426 (27)
C _{ss,ave} (pg/mL)	NA	NA	103 (50)	248 (46)	NA	NA	116 (44)	309 (29)
T _{max,ss} ^{a)} (h)	NA	NA	71.7 (2.0-191)	87.8 (2.0-168)	NA	NA	72.6 (2.0-191)	71.6 (2.0-168)

幾何平均値 (算術平均値の変動係数%)、NA: 該当なし、AUC_{0-12h}: 投与後 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max,0-12h}: 投与後 12 時間までの最高血漿中濃度、T_{max,0-12h}: 投与後 12 時間までの最高血漿中濃度到達時間、AUC_{week14 to 15}: 投与 14 週時から 15 週時の血漿中濃度-時間曲線下面積

a) 中央値 (最小値-最大値)

4) 国内第 III 相試験 (5.3.5.1.1 : GWBX 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人 2 型糖尿病患者 (計画例数 420 例、各群 210 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、インスリン グラルギン (遺伝子組換え、以下、「グラルギン」) を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性及び安全性成績については「(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> (3) 第 III 相試験 2) 国内第 III 相試験」の項を参照)。

薬物動態について、本剤 2 mg を反復皮下投与したときの各評価時点 (投与 8、12、20 及び 26 週時) における血漿中本薬濃度のトラフ値は、表 9 のとおりであった。なお、高抗体価 (625 以上) の患者については、抗体が血漿中本薬濃度測定に影響を及ぼすことが示唆されたため、除外された。各評価時点における血漿中本薬濃度のトラフ値は、既承認の BID 製剤から推定された治療効果発現に必要な血漿中濃度範囲内 (50~350 ng/mL) であった。

表 9 本剤 2 mg を反復皮下投与したときの各評価時点における血漿中本薬濃度のトラフ値^{a)} (国内 GWBX 試験)

測定時期	部分集団	例数	幾何平均値 (pg/mL)	変動係数 (%)	最大値	中央値	最小値
投与 8 週時	全体	73	203	63	1020	192	42.0
	抗体陰性	23	169	52	384	156	60.9
	抗体陽性	50	220	67	1020	217.5	42.0
投与 12 週時	全体	78	254	52	1120	251	81.5
	抗体陰性	17	239	45	539	240	93.1
	抗体陽性	61	258	54	1120	266	81.5
投与 20 週時	全体	86	248	74	2070	237	31.3
	抗体陰性	21	201	56	657	213	78.7
	抗体陽性	65	265	78	2070	251	31.3
投与 26 週時	全体	88	236	79	1360	238	41.6
	抗体陰性	26	233	62	875	232	67.4
	抗体陽性	62	237	87	1360	241	41.6

a) ベースライン (投与 0 週) における値が測定可能な患者 115 例

5) 海外第 III 相試験 (5.3.5.1.6 : LAR-105 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>参考資料)

外国人 2 型糖尿病患者³¹（計画例数 300 例、各群 150 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、**BID 製剤を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験**が実施された。

本試験は、**BID 製剤を投与する導入期間（3 日間）、本剤又は BID 製剤を投与する「実薬対照の評価期間」（30 週間）及び本剤を 22 週間以上投与する「期間を定めない評価期間」**から構成された。

用法・用量は、導入期間に **BID 製剤 5 µg** を 1 日 2 回皮下投与した後、実薬対照の評価期間に本剤群は **本剤 2 mg** を週 1 回皮下投与、**BID 群は 4 週間 BID 製剤を 5 µg**、その後 **BID 製剤を 10 µg** 朝食前及び夕食前 60 分以内に腹部に 1 日 2 回自己注射による皮下投与とされた。期間を定めない評価期間では、本剤群及び **BID 群** ともに **本剤 2 mg** を週 1 回 22 週間以上皮下投与とされた。なお、本剤を投与開始する際、最初の 5 回は治験実施医療機関で投与することとされ、その後は自己注射又は治験実施医療機関での投与が可能とされた。

総投与例数 295 例（**BID 群 147 例、本剤群 148 例**）全例が有効性及び安全性解析対象集団とされ、本剤群の 129 例が薬物動態解析対象集団とされた。

実薬対照の評価期間の薬物動態について、本剤投与後、血漿中本薬濃度は投与 6 週時まで徐々に上昇し、投与 10 週時には定常状態に達し、投与 30 週時まで治療効果発現に必要な濃度域で推移した。本剤 2 mg を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 10 のとおりであった。

表 10 本剤 2 mg を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ（海外 LAR-105 試験）

パラメータ	薬物動態解析対象集団 (n=129) ^{a)}		抗体陰性の集団 ^{b)}	
	1 日目 (n=127)	投与 29~30 週 (n=114)	1 日目 (n=25)	投与 29~30 週 (n=23)
AUC _{0-6 h} (pg·h/mL)	196 (75)	NA	176 (51)	NA
C _{max,0-6 h} (pg/mL)	44.5 (76.1)	NA	41.4 (48.1)	NA
T _{max,0-6 h} ^{c)} (h)	4.0 (1.50, 6.00)	NA	2.0 (1.50, 6.00)	NA
AUC _{week29 to 30} (pg·h/mL)	NA	50484 (70)	NA	52640 (53)
C _{max,ss} (pg/mL)	NA	432.7 (86.3)	NA	436.5 (48.1)
C _{ss,ave} (pg/mL)	NA	300.2 (69.8)	NA	312.7 (53.3)
T _{max,ss} ^{c)} (h)	NA	22.8 (1.2, 167.8)	NA	6.0 (1.0, 167.7)

幾何平均値（算術平均値の変動係数%）、NA：該当なし、AUC_{0-6 h}：投与後 6 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max,0-6 h}：投与後 6 時間までの最高血漿中濃度、T_{max,0-6 h}：投与後 6 時間までの最高血漿中濃度到達時間、AUC_{week29 to 30}：投与 29 週時から 30 週時の血漿中濃度-時間曲線下面積

- a) 本剤の投与期間が 180 日未満であった患者及び本剤投与期間にシタグリブチンリン酸塩水和物が併用された患者を除く 129 例の結果
 b) 薬物動態解析対象集団のうち、抗エキセナチド抗体が陰性であった集団
 c) 幾何平均値（10 %点, 90 %点）

6) 海外第 II 相及び第 III 相試験の PPK 解析（5.3.3.5.1：LAR-104 試験及び LAR-105 試験、参考資料）

外国人 2 型糖尿病患者を対象とした海外臨床試験（LAR-104 試験及び LAR-105 試験）における 3188 点の血漿中本薬濃度データを用いて、母集団の定常状態における平均血漿中本薬濃度（C_{ss,ave}）と用量の関係を検討するため、非線形混合モデル法（ソフトウェア：NONMEM（versionIV））による PPK 解析が実施された。PPK 解析には、血漿中本薬濃度が定常状態

³¹ 主な選択基準：スクリーニング時において、BMI 25~45 kg/m²、HbA1c（NGSP 値）が 7.1 %~11.0 %で、過去 2 ヶ月以上メトホルミン、SU 剤、TZD 剤、SU 剤+メトホルミン、TZD 剤+メトホルミン、SU 剤+TZD 剤のいずれかを一定用量で服用している又は食事療法及び運動療法を受けている 16 歳以上の 2 型糖尿病患者。

に達したと考えられる LAR-104 試験の投与 8~14 週時及び LAR-105 試験の投与 10 週時以降の血漿中本薬濃度データが用いられた。解析対象は、165 例（LAR-104 試験 26 例、LAR-105 試験 139 例）であり、平均年齢は 55.3 歳（最小値~最大値：19~80 歳、以下同様）、平均体重は 98.5 kg（56.5~157.9 kg）、平均クレアチニンクリアランス（以下、「 C_{CR} 」）は 86.1 mL/min（31.8~150.0 mL/min）であった。共変量として、ベースラインの C_{CR} 、年齢、性別、標準体重、BMI、抗エキセナチド抗体の抗体価³²（0、25 及び 125）、XXXXXXXXXX及び併用薬（メトホルミン塩酸塩（以下、「メトホルミン」）、チアゾリジン系薬剤（以下、「TZD 剤」）、スルホニルウレア系薬剤（以下、「SU 剤」））がステップワイズ法により検討された結果、ベースラインの C_{CR} 、抗エキセナチド抗体の抗体価（0、25 及び 125）及びXXXXXXXXXXが最終モデルに組み込まれた。最終モデルでの PPK 解析の結果、血漿中本薬濃度が一番高くなる（推定値：825 pg/mL）要因は、中等度の腎機能障害（ C_{CR} =30 mL/min）、抗体価 125、XXXXXXXXXXと推定された。一方、血漿中本薬濃度が一番低くなる（推定値：266 pg/mL）要因は、腎機能正常（ C_{CR} =84.6 mL/min）、抗体陰性、XXXXXXXXXXと推定された。

また、腎機能障害別³³の本剤 2 mg 投与後の $C_{ss,ave}$ の推定値は、表 11 のとおりであった。

表 11 腎機能障害別の本剤 2 mg 投与後の $C_{ss,ave}$ の推定値（海外 LAR-104 試験及び海外 LAR-105 試験）

部分集団	平均値（標準偏差）	最小値	中央値	最大値
腎機能正常患者（n=84）	333.8（160.1）	116.6	300.3	1074.7
軽度腎機能障害患者（n=56）	439.9（264.4）	225.3	368.7	1562.9
中等度腎機能障害患者（n=10）	549.6（273.1）	162.1	523.4	1076.8

単位：pg/mL

7) 投与部位の検討

海外第 III 相試験（5.3.5.1.3：BCB106 試験<20XXXX年XX月~20XXXX年XX月>参考資料）

外国人 2 型糖尿病患者³⁴（計画例数 514 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、シタグリブチンリン酸塩水和物（以下、「シタグリブチン」）及びピオグリタゾン塩酸塩（以下、「ピオグリタゾン」）を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。対照薬との比較期間（26 週間）を完了した後、全例に本剤が投与される非盲検継続投与期間が設定された。非盲検継続投与期間に本剤が 14 週間以上腹部に投与され、血漿中本薬濃度が定常状態に達していた全ての患者（135 例、各群 45 例）を対象に、腹部と異なる部位に皮下投与したときの有効性及び薬物動態への影響を検討するため投与部位評価試験が実施された。

投与部位評価試験における用法・用量は、本剤 2 mg を腹部、上腕部又は大腿部のいずれかに週 1 回 12 週間³⁵自己注射による皮下投与とされた。

³² 高抗体価（625 以上）の患者は解析から除外され、抗体価 0、25 及び 125 の患者から得られたデータはそれぞれ全体の 42、36 及び 22%であった。

³³ Cockcroft-Gault の計算式により算出されたクレアチニンクリアランス（ C_{CR} ）から、正常（ C_{CR} >80 mL/min）、軽度障害（50< C_{CR} ≤80 mL/min）、中等度障害（30< C_{CR} ≤50 mL/min）に分類された。

³⁴ 主な選択基準：スクリーニング時において、BMI 25~45 kg/m²、HbA1c（NGSP 値）が 7.1%~11.0%で、過去 2 ヶ月以上メトホルミン塩酸塩を一定用量で服用している 18 歳以上の 2 型糖尿病患者。

³⁵ BCB106 試験の治験薬投与開始時から起算して 40 週時（投与部位評価試験のベースライン）から 52 週時までの 12 週間

総投与例数 135 例が安全性解析対象集団とされ、116 例（腹部投与群 41 例、上腕部投与群 35 例、大腿部投与群 40 例）が有効性及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、投与 12 週時の血漿中本薬濃度の上腕部投与群及び大腿部投与群の腹部投与群に対する最小二乗幾何平均値の比とその両側 90 %信頼区間は、それぞれ 1.01 [0.79, 1.29] 及び 0.93 [0.73, 1.18] であった。

有効性について、投与 12 週時における上腕部投与群及び大腿部投与群の腹部投与群に対するベースラインからの HbA1c 変化量³⁶の群間差（最小二乗平均値、以下同様）とその 95 %信頼区間は、それぞれ -0.2 [-0.5, 0.2] 及び 0.1 [-0.3, 0.4] %であった。また、投与 12 週時における上腕部投与群及び大腿部投与群の腹部投与群に対するベースラインからの空腹時血糖変化量³⁷の群間差とその 95 %信頼区間は、-10 [-27, 8] 及び -1 [-18, 16] mg/dL であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、腹部投与群、上腕部投与群、大腿部投与群でそれぞれ 46.7 % (21/45 例)、46.7 % (21/45 例)、44.4 % (20/45 例) であった。高頻度 (5 % 以上) に認められた有害事象は、悪心 (腹部投与群 3 例、上腕部投与群 2 例、大腿部投与群 2 例) であった。

(2) 薬物相互作用の検討

胃内容物排出速度の検討

海外第 III 相試験 (5.3.5.1.6 : LAR-105 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月> 参考資料)

LAR-105 試験の一部の患者 (75 例) を対象に、本剤の胃内容物排出速度に対する作用が検討された (LAR-105 試験の詳細は「(1) 患者における薬物動態及び薬力学の検討 5) 海外第 III 相試験」の項を参照)。

用法・用量は、**BID 製剤 5 µg** を 1 日 2 回 3 日間皮下投与する導入期間の投与 1 日目は、本剤群はアセトアミノフェン 1000 mg を空腹時 (25 例) 又は食後 (26 例、アセトアミノフェン投与と同時に食事、以下同様) に単回経口投与、**BID 群**はアセトアミノフェン 1000 mg を食後 (24 例) に単回経口投与とされ、胃内容物排出速度評価試験 (約 5 時間) を実施した後、本剤群、**BID 群**とも食前 15 分に **BID 製剤 5 µg** を皮下投与とされた。投与 14 週時には、本剤群はアセトアミノフェン 1000 mg を空腹時又は食後に単回経口投与、胃内容物排出速度評価試験 (約 5 時間) を実施した後、食前 15 分に本剤 2mg を皮下投与とされた。**BID 群**はアセトアミノフェン 1000 mg を食後に単回経口投与、胃内容物排出速度評価試験 (約 5 時間) を実施した後、食前 15 分に **BID 製剤 10 µg** を皮下投与とされた。

胃内容物排出速度は、経時的に血漿中アセトアミノフェン濃度を測定することにより評価され、本剤又は **BID 製剤**を反復皮下投与したときのアセトアミノフェンの薬物動態パラメータは、表 12 のとおりであった。

³⁶ ベースライン (40 週時) における HbA1c (平均値±標準誤差) は、腹部投与群、上腕部投与群及び大腿部投与群においてそれぞれ、7.3±0.2、7.4±0.2 及び 7.2±0.2 %

³⁷ ベースライン (40 週時) における空腹時血糖 (平均値±標準誤差) は、腹部投与群、上腕部投与群及び大腿部投与群においてそれぞれ、134±9、138±8 及び 132±8 mg/dL

表 12 本剤又は BID 製剤を反復皮下投与したときのアセトアミノフェンの薬物動態パラメータ (海外 LAR-105 試験)

パラメータ	投与群	アセトアミノフェンの投与タイミング	ベースライン	投与 14 週時	14 週時/ベースライン [90%信頼区間]
C _{max,0-5 h} (µg/mL)	本剤群	空腹時 (n=25)	12.49 (1.01)	10.52 (0.70)	0.84 [0.72, 0.99]
		食後 (n=26)	11.22 (0.99)	10.61 (0.75)	0.95 [0.81, 1.11]
AUC _{0-5 h} (µg·min/mL)	本剤群	空腹時 (n=25)	1795 (130)	1732 (97)	0.96 [0.84, 1.10]
		食後 (n=26)	1729 (113)	1651 (141)	0.96 [0.84, 1.09]
T _{max,0-5 h} ^{a)} (min)	本剤群	空腹時 (n=25)	60.00 (15.0-180.0)	78.00 (15.0-180.0)	NR
		食後 (n=26)	60.00 (15.0-206.0)	60.00 (15.0-312.0)	NR
T _{max,0-5 h} ^{a)} (min)	BID 群	空腹時 (n=25)	60.00 (15.0-180.0)	78.00 (15.0-180.0)	NR
		食後 (n=24)	41.50 (15.0-105.0)	60.00 (15.0-310.0)	NR

幾何平均値 (標準誤差)、ベースライン：導入期間の 1 日目、NR：算出されず

C_{max,0-5 h}：投与後 5 時間までの最高血漿中濃度、AUC_{0-5 h}：投与後 5 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

T_{max,0-5 h}：投与後 5 時間までの最高血漿中濃度到達時間

a) 中央値 (最小値-最大値)

(3) 薬力学試験

QT 間隔への影響の検討 (5.3.4.1.1 : BCB112 試験<20 年 月 月>)

外国人健康成人 (計画例数最大 100 例) を対象に、本薬の漸増静脈内投与時の QTc 間隔への影響を検討するため、プラセボ及びモキシフロキサシンを対照とした無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬投与期では、治験薬投与 1 日目、2 日目及び 3 日目に血漿中本薬濃度が 200、300 又は 500 pg/mL となるように本薬を漸増して静脈内投与とされ、モキシフロキサシン投与期は治験薬投与 1~3 日目にプラセボを静脈内投与、2 日目にモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与とされ、プラセボ投与期は治験薬投与 1~3 日目にプラセボを静脈内投与とされた。各期のウォッシュアウト期間は 5 日間とされた。

総投与例数 86 例全例が安全性解析対象集団とされ、試験中止となった 11 例 (有害事象 3 例、同意撤回 5 例、治験担当医師の判断 2 例、治験実施計画書からの逸脱 1 例) 及び心電図測定時点の 5 分以内に嘔吐が発現した 1 例を除く 3 期の心電図測定を完了した 74 例が薬物動態及び心電図データの解析対象集団とされた。

薬物動態について、血漿中本薬濃度の到達目標を 200、300 及び 500 pg/mL としたときの定常状態での血漿中本薬濃度 (幾何平均値±標準誤差 (10 %点, 90 %点)) は、それぞれ 252.74±8.454 (197.1, 327.0)、399.14±11.936 (309.7, 526.9) 及び 626.65±21.159 (484.0, 858.9) pg/mL であった。

心電図について、QTcP 間隔³⁸のベースラインとの差における本剤投与期とプラセボ投与期の群間差 (最小二乗平均値) とその両側 90 %信頼区間は、本薬の目標血漿中濃度 200、300 及び 500 pg/mL でそれぞれ -1.36 [-2.21, -0.5]、-2.02 [-2.88, -1.16] 及び -1.13 [-2.11, -0.15] ms であり、片側 95 %信頼区間の上限値 (両側 90 %信頼区間の上限値) はいずれも 10 ms を下回った。一方、投与後 1、2 及び 3 時間の QTcP 間隔と時間を一致させたベースラインとの差におけるモキシフロキサシン (陽性対照) 投与期とプラセボ投与期の群間差 (最小二乗

³⁸ 対数線形回帰モデルから推定された試験集団データに対する補正方法。

平均値)とその両側 90 %信頼区間は 5.47 [2.82, 8.12]、10.56 [8.46, 12.67] 及び 10.92 [8.71, 13.13] ms であり、投与 2 及び 3 時間後における群間差の片側 95 %信頼区間の下側値(両側 90 %信頼区間の下限値)が 5 ms より大きかったことから、分析感度が保たれていると判断された。

安全性について、有害事象は、本薬投与期 88.8 % (71/80 例)、プラセボ投与期 25.0 % (21/84 例)、モキシフロキサシン投与期 22.5 % (18/80 例) に認められた。高頻度 (5 %以上) に認められた有害事象は、悪心 36 例 (本薬投与期 36 例、プラセボ投与期 1 例、モキシフロキサシン投与期 2 例)、嘔吐 23 例 (本薬投与期 23 例、モキシフロキサシン投与期 1 例)、頭痛 21 例 (本薬投与期 16 例、プラセボ投与期 6 例、モキシフロキサシン投与期 2 例)、胃食道逆流性疾患 20 例 (本薬投与期 18 例、プラセボ投与期 3 例、モキシフロキサシン投与期 2 例)、消化不良 16 例 (本薬投与期 14 例、プラセボ投与期 2 例)、食欲減退 15 例 (本薬投与期 15 例)、味覚異常 9 例 (本薬投与期 7 例、モキシフロキサシン投与期 2 例)、腹部膨満 8 例 (本薬投与期 8 例)、浮動性めまい 7 例 (本薬投与期 6 例、プラセボ投与期 1 例)、便秘 7 例 (本薬投与期 7 例)、接触性皮膚炎 7 例 (本薬投与期 5 例、プラセボ投与期 1 例、モキシフロキサシン投与期 1 例)、注射部位血管外漏出 7 例 (本薬投与期 3 例、プラセボ投与期 1 例、モキシフロキサシン投与期 3 例)、腹痛 6 例 (本薬投与期 6 例)、下痢 5 例 (本薬投与期 4 例、モキシフロキサシン投与期 1 例)、早期満腹 4 例 (本薬投与期 4 例) であった。モキシフロキサシン投与期の 1 例 (血中クレアチンホスホキナーゼ増加) は重篤な有害事象と判断され、試験中止となった。また、本薬投与期の 2 例 (悪心、嘔吐) も試験中止となった。バイタルサインについて、本薬投与によりベースラインから 16.8 bpm の心拍数増加が認められたが (プラセボでは 5.5 bpm の心拍数増加)、拡張期血圧、収縮期血圧は基準値の範囲内であった。

<審査の概略>

(1) 国内外の薬物動態及び薬力学の比較

機構は、既承認の BID 製剤 (10 µg/回を 1 日 2 回) と本剤 (2 mg/週) を反復投与した時の定常状態での曝露量を比較し、日本人において本剤では BID 製剤に比べどの程度曝露量が増加するのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。日本人における BID 製剤と本剤の曝露量の比較については、本剤投与時の $C_{ss,ave}$ が BID 製剤 10 µg 投与時の C_{max} に近い値になるように本剤の用量が設定されたことから、本剤投与時の C_{max} は BID 製剤投与時の C_{max} と比べて高くなると想定され、日本人 2 型糖尿病患者では本剤の $C_{max,ss}$ (GWBW 試験 : 1130 pg/mL) は BID 製剤 (339 pg/mL³⁹) の約 3 倍であった。また、AUC について、BID 製剤では投与後 12 時間で本薬はほぼ消失するが、本剤では忍容性及び血糖コントロールの改善のため本薬の血漿中濃度が一定に維持されるように設計されたことから、BID 製剤と本剤の 1 週間の AUC⁴⁰を比較した。そ

³⁹ BID 製剤の製造販売承認申請時に提出された国内 GWAQ 試験及び国内 GWAV 試験の併合解析データ。

⁴⁰ 異なる投与間隔で投与する BID 製剤 (2 回/日) と本剤 (1 回/週) を比較するため、BID 製剤 10 µg を 1 日 2 回 1 週間投与したときの AUC の合計 (14 回投与) と本剤 2 mg を週 1 回反復皮下投与したときの 1 週間の AUC を比較。

の結果、日本人 2 型糖尿病患者では、本剤の AUC (GWBW 試験：111000 pg・h/mL) は BID 製剤 (13216 pg・h/mL⁴¹) の約 8 倍であった。本剤で曝露量が高くなった理由について、血漿中濃度の変動が BID 製剤に比べ大きく、症例数の少ない GWBW 試験 (9 例) で一部の患者に高い血漿中濃度が認められたことによるものとする。

機構は、外国人と日本人に本剤 (2 mg/週) を反復投与した時の定常状態での曝露量を比較した上で、国内外の薬物動態/薬力学 (以下、「PK/PD」) の類似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。本剤の民族差について、本薬は主に腎臓で排泄され、皮下投与のため初回通過効果を受けないこと、BID 製剤の薬物動態では顕著な民族差は認められておらず、全身循環に入った後の薬物動態は本剤にも適用できると考えることから、本剤の薬物動態に民族差が生じる可能性は低いと考える。本剤の PK/PD 比較に際し、高抗体価 (625 以上) の患者では、抗体が血漿中本薬濃度測定に影響を及ぼすことが示唆されており、本薬の正確な定量が困難と判断したため (「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要<提出された資料の概略>バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験 1) 抗エキセナチド抗体の有無による添加回収試験」の項を参照)、高抗体価の患者を除いて比較した。

薬物動態について、本剤 2 mg を週 1 回反復投与したときの定常状態における各パラメータは表 13 のとおりであり、 $C_{ss,ave}$ 、 $C_{max,ss}$ 及び AUC の値及びその分布は日本人と外国人で類似していたため、顕著な民族差はないと考える。

表 13 本剤 2 mg を週 1 回反復投与したときの定常状態^{a)}における $C_{ss,ave}$ 、 $C_{max,ss}$ 及び AUC

パラメータ		日本人		
		外国人		
		GWBW 試験 (n=5 ^{b)})	LAR-104 試験 (n=9)	LAR-105 試験 (n=86)
$C_{ss,ave}$ (pg/mL)	幾何平均値	345	309	326
	幾何変動係数 (%)	32	29	54
	最小値	276	193	87
	中央値	292	299	318
	最大値	566	519	1634
$C_{max,ss}$ (pg/mL)	幾何平均値	582	426	477
	幾何変動係数 (%)	61	25	65
	最小値	327	338	121
	中央値	576	392	437
	最大値	1100	674	3514
AUC (pg・h/mL)	幾何平均値	60800	55800	54800
	幾何変動係数 (%)	29	41	54
	最小値	46411	32101	14610
	中央値	59571	50992	53283
	最大値	95061	122908	274652

a) GWBW 試験：投与 9～10 週時、LAR-104 試験：投与 14～15 週時、LAR-105 試験：投与 29～30 週時

b) 1 例は投与 8～11 週及び 16 週時に異常値を示したため除外された。

薬力学について、試験デザインが類似している国内 GWBW 試験と海外 LAR-104 試験における空腹時血糖のベースラインからの変化量の推移は図 1 のとおりであり、投与 10 週目まで徐々に減少し、その経時変化は外国人及び日本人で類似していた。

⁴¹ BID 製剤の製造販売承認申請時に提出された国内 GWAQ 試験のデータを 14 倍 (14 回分の投与) した値。

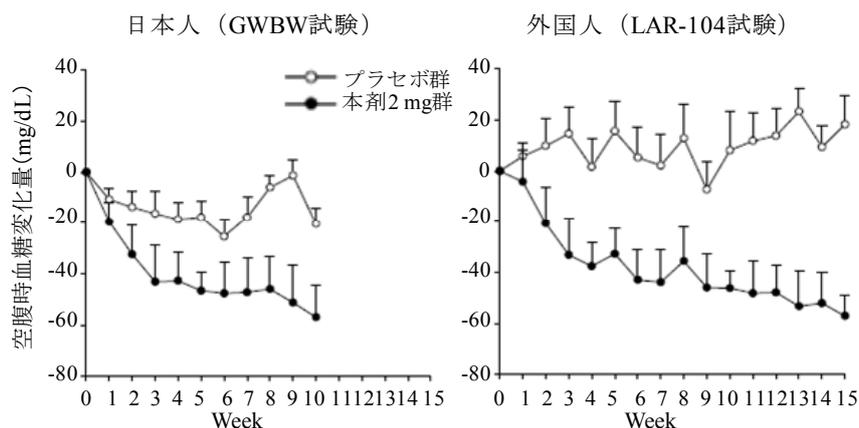


図1 ベースラインからの空腹時血糖変化量の推移（平均値±標準誤差、高抗体価（625以上）の患者を除く）

さらに、国際共同第 III 相試験（GWCK 試験）において、日本人及び外国人における空腹時血糖の推移を比較した結果、ベースラインからの変化量は類似していた（表 14）。以上の結果から、空腹時血糖の経時変化は日本人と外国人で類似しており、薬力学的作用についても顕著な民族差はないと考える。

表 14 本剤 2 mg を週 1 回反復投与したときの空腹時血糖変化量の推移（GWCK 試験、高抗体価（625以上）の患者を除く）

変化量	日本人 (n=65)	外国人 (n=230)
(ベースライン値)	162.45±39.02 (n=63)	163.95±44.09 (n=227)
ベースラインからの変化量 (12 週時)	-40.52±33.19 (n=63)	-41.51±45.49 (n=212)
ベースラインからの変化量 (26 週時)	-37.45±37.11 (n=62)	-43.03±42.04 (n=206)
ベースラインからの変化量 (LOCF)	-37.12±36.91 (n=63)	-39.97±47.72 (n=227)

単位：mg/dL、平均値±標準偏差

機構は、薬力学（空腹時血糖変化量）の比較において、プラセボ群の推移が日本人（GWBW 試験）と外国人（LAR-104 試験）でやや異なるものの、臨床用量として選択された本剤 2 mg 群での推移は日本人及び外国人とも同様であること、両試験とも探索的な試験であること、国際共同第 III 相試験（GWCK 試験）においても空腹時血糖の推移に日本人と外国人との間に大きな違いはないことが確認されたことから、国内外の PK/PD に臨床的に問題となるような大きな違いはみられていないと考え、これらの回答を了承した。

(2) 投与タイミング

機構は、**BID** 製剤と本剤の薬物動態学的特徴の違いを踏まえた上で、本剤の申請用法・用量に投与タイミングを規定する必要がないと判断した理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。**BID** 製剤投与後、本薬は速やかに吸収され（ T_{max} ：約 2 時間）、速やかに排泄される（ $t_{1/2}$ ：約 2.4 時間）。また、投与後数時間以内に、血中グルコース濃度が上昇し、それに応じてすぐ血中インスリン濃度が上昇する。さらに、**GWJ** 試験⁴²では、食前 60 分から食後 60 分までの種々のタイミングで **BID** 製剤を投与し、食後血中グルコース濃度を評価した結果、いずれの投与タイミングでも食後のグルコース AUC が著しく低

⁴² 外国人 2 型糖尿病患者を対象に食後血糖に対する食事摂取時間と **BID** 製剤の投与タイミングを検討した 6 期クロスオーバー試験。

下したが、食後のグルコースの C_{max} は、食前（60 分、15 分前及び食直前）投与時に著しく低下した。一方、食後（30 分及び 60 分後）投与時における食後のグルコースの C_{max} はプラセボ投与時と同様であったが、 C_{max} 到達以降、血中グルコース濃度は急激に低下し、また、一部の患者で一過性に血中グルコース濃度の大きな低下が認められた。以上の結果から、**BID** 製剤では食前 60 分以内の投与が適切と判断した。一方、本剤は **BID** 製剤と異なり、ピーク値とトラフ値の変動が小さく、持続的に本薬が放出される薬物動態学的特徴から、食事とのタイミングに関係なく投与が可能と考える。本剤では投与後 10 週間に亘って持続的に血漿中本薬濃度が維持されるため、投与タイミングの違いは定常状態の血漿中本薬濃度に大きな影響を及ぼさないと考える。以上のことから、本剤は食事に関係なくどのタイミングでも投与できると考える。

機構は、本剤の投与タイミングと有効性及び安全性の関係を説明するよう求めた。

相談者は、以下のように回答した。GWBX 試験及び GWCK 試験を含む第 III 相試験では投与タイミングを規定しなかったが、海外 LAR-105 試験では、試験途中から本剤の投与時間と食事時間を記録し、投与タイミングを規定する必要性を検討した。空腹時投与例⁴³と非空腹時投与例⁴⁴において、①試験全体の評価期間（52 週間）のうち 20 回以上で本剤投与時間と食事時間が記録されている患者⁴⁵（空腹時投与例：63 例、非空腹時投与例：30 例）、②試験開始から 30 週間の評価期間において 30/30 回（全投与）の本剤投与時間と食事時間が記録されている患者（空腹時投与例：33 例、非空腹時投与例：11 例）の 2 つの部分集団を用いて、有効性及び安全性の比較を行った。有効性について、ベースラインから投与 30 週までの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は、部分集団①では空腹時投与例及び非空腹時投与例（以下同順）でそれぞれ -1.72 ± 1.00 及び -1.58 ± 0.93 %、部分集団②では -1.48 ± 0.95 及び -1.56 ± 0.37 %であった。ベースラインから投与 30 週までの空腹時血糖変化量は、部分集団①ではそれぞれ -47.0 ± 48.0 及び -46.6 ± 42.4 mg/dL、部分集団②では -46.6 ± 30.8 及び -57.9 ± 38.2 mg/dL であった。ベースラインから投与 30 週までの体重変化量は、部分集団①ではそれぞれ -4.62 ± 6.30 及び -3.61 ± 5.76 kg、部分集団②では -3.63 ± 3.69 及び -5.22 ± 7.68 kg であった。安全性について、有害事象の発現割合は、部分集団①ではそれぞれ 88.9 %（56/63 例）及び 80.0 %（24/30 例）、部分集団②ではそれぞれ 81.8 %（27/33 例）及び 72.7 %（8/11 例）であり、空腹時投与例と非空腹時投与例で主な有害事象の事象名に違いはみられなかった。低血糖症状の発現割合は、部分集団①ではそれぞれ 20.6 %（13/63 例）及び 20.0 %（6/30 例）、部分集団②では 12.1 %（4/33 例）及び 18.2 %（2/11 例）であった。以上より、食事時間を記録した例数が限られているものの、両部分集団ともに空腹時投与例及び非空腹時投与例との間に有効性及び安全性の大きな違いは認められなかった。以上より、本剤の用法・用量に投与タイミングを規定する必要はないと考える。

機構は、これらの回答を了承した。

⁴³ 食事時間が記録されている全日数の 90 %以上で食後 10 時間以降に本剤を投与した患者。

⁴⁴ 空腹時投与例に該当しない患者。

⁴⁵ 52 週間で 20 日以上の本剤投与時間と食事時間が記録されている場合、その関係は 30 週間の評価期間においても同様であると仮定。

(3) 胃内容物排出速度への影響

機構は、血漿中アセトアミノフェン濃度を指標とした胃内容物排出速度の検討において、本剤群では胃内容物排出速度の低下が BID 群と比べて小さ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。BID 製剤では 1 日に 2 回 C_{max} に到達する一方、本剤ではピーク値とトラフ値の差が小さく、持続的に本薬が曝露される。BID 製剤では、投与後約 2 時間で C_{max} に到達し、その後血漿中本薬濃度は約 8 時間で定量下限未満まで速やかに低下した。一方、本剤の週 1 回投与では、血漿中本薬濃度は徐々に上昇し、約 7~8 週間で定常状態に到達した。以上のような薬物動態の違いが、胃内容物排出速度の低下に影響した可能性があると考ええる。また、健康成人にグルカゴン様ペプチド-1 (Glucagon Like Peptide-1、以下、「GLP-1」) を持続静脈内投与したとき、迷走神経を介した作用により GLP-1 の胃内容物排出速度低下作用が減弱するという報告もある (Nauck MA, *et al.*, *Diabetes*, 2011; 60: 1561-5) ことから、本剤でも同様に、持続的に本薬が曝露されることにより、迷走神経を介した作用により胃内容物排出速度低下作用が BID 群と比較して小さくなった可能性が考えられる。さらに、類薬であるリラグルチドにおいても、2 型糖尿病患者を対象にした単回投与試験において、同様の胃内容物排出速度低下が認められているが (Juhl CB, *et al.*, *Diabetes*, 2002; 51: 424-9)、1 日 1 回 1 週間の反復投与では胃内容物排出速度低下は認められなかったことが報告されている (Degn KB, *et al.*, *Diabetes*, 2004; 53: 1187-94)。リラグルチドの半減期は約 11~15 時間 (Elbrønd B, *et al.*, *Diabetes Care*, 2002; 25: 1398-1404) であり、1 日 1 回反復投与時には血漿中濃度が維持されている。これらの結果は、リラグルチドと同様に本剤においても反復投与時に胃内容物排出速度低下作用が減弱されることを示していると考ええる。

機構は、腸溶性製剤又は徐放性製剤を服用する患者において、本剤との併用時に本剤の胃内容物排出速度遅延作用により薬物相互作用が生じる可能性はないか、国内外の臨床試験成績に基づき説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。GWBW 試験及び GWCK 試験に組み入れられた日本人のうち、本剤投与期間中に腸溶性製剤 (プロトンポンプ阻害剤 (ラベプラゾールナトリウム、ランソプラゾール、オメプラゾール)、GWBW 試験: 15 例、GWCK 試験: 10 例) 又は徐放性製剤 (ニフェジピン、GWBW 試験: 7 例、GWCK 試験: 3 例又はベザフィブラート、GWBW 試験: 2 例、GWCK 試験: 1 例) を併用した患者は限られるものの、これらの薬剤の吸収低下を示唆するような有効性及び安全性の変化は確認されなかった。血漿中アセトアミノフェン濃度を指標とした胃内容物排出速度の検討結果から、併用される経口薬の薬物動態の変化はわずかと考えられ、本剤と併用したときの腸溶性製剤の胃残存時間は酸抵抗性を示す範囲内と推察される。また、徐放性製剤についても薬力学的作用に影響しないと推察される。

機構は、これらの回答を了承した。

(4) 腎機能障害患者への投与について

機構は、腎機能障害患者への投与において、薬物動態、有効性及び安全性の観点から、用量を調整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。BID 製剤の腎機能障害患者を対象とした試験において C_{CR} が 30 mL/min 未満のとき、本薬のクリアランスの顕著な低下が認められたことから、BID 製剤と同様に重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者への本剤の投与は避ける必要があると判断し、添付文書（案）において当該患者への投与は禁忌とした。外国人 2 型糖尿病患者を対象とした LAR-104 試験及び LAR-105 試験の PPK 解析において、腎機能の程度別（正常：84 例、軽度障害：56 例及び中等度障害：10 例）の $C_{ss,ave}$ を推定した結果、軽度及び中等度の腎機能障害患者の $C_{ss,ave}$ （中央値）は腎機能正常患者と比べてそれぞれ 22.8 % 及び 74.3 % 高くなると推定されたが、分布は重なっていた（「<提出された資料の概略>（1）患者における薬物動態及び薬力学の検討 6）海外第 II 相及び第 III 相試験の PPK 解析」の項を参照）。また、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした GWBX 試験において、血漿中本薬濃度（ $C_{min,ss}$ ）を腎機能障害の程度別に腎機能正常患者と比較したところ、軽度及び中等度腎機能障害患者では、 $C_{min,ss}$ （中央値）はそれぞれ 36 % 及び 47 % 上昇したが、分布は同様であった。有効性について、LAR-105 試験における腎機能障害の程度別のベースラインから投与 30 週までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、腎機能正常患者、軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者（以下同順）においてそれぞれ -1.79 ± 0.116 % (n=82)、 -1.92 ± 0.131 % (n=56) 及び -2.14 ± 0.303 % (n=10) であった。また、GBWX 試験におけるベースラインから投与 26 週までの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ -0.95 ± 1.16 % (n=105)、 -1.19 ± 1.07 % (n=91) 及び -1.13 ± 0.69 % (n=18) であった。安全性について、LAR-105 試験における腎機能障害の程度別の有害事象の発現割合は、それぞれ 85.4 % (70/82 例)、89.3 % (50/56 例) 及び 90.0 % (9/10 例) であった。また、GBWX 試験では、それぞれ 87.6 % (92/105 例)、83.7 % (77/92 例) 及び 100.0 % (18/18 例) であった。以上より、軽度から中等度の腎機能障害患者において用量を調整する必要はないと考える。

機構は、有効性及び安全性には腎機能の程度による大きな影響はみられていないことから、軽度から中等度の腎機能障害患者において用量を調整する必要はないという申請者の説明は理解するものの、腎機能の悪化に伴い血漿中本薬濃度が上昇する可能性が示唆されていることから、安全性への影響については臨床の項において引き続き検討したいと考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（7）特別な患者集団について 1）腎機能障害患者」の項を参照）。

(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>

評価資料として、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 I 相反復投与試験（GWBW 試験）、日本人及びアジア人 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（GWCK 試験）及び国内第 III 相試験（GBWX 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、海外第 I 相試験 2 試験、第 II 相試験 5 試験、第 III 相試験 6 試験の計 13 試験の成績が提出された。なお、

HbA1c は GWBW 試験においては JDS 値⁴⁶、GWBX 試験、GWCK 試験及び海外臨床試験においては NGSP 値⁴⁷で表記されている。

(1) 臨床薬理試験

国内第 I 相反復投与試験 (5.3.4.2.1 : GWBW 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

日本人 2 型糖尿病患者⁴⁸ (計画例数 30 例、各群 10 例) を対象に、本剤反復投与時の安全性、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二重盲検並行群間試験が実施された (薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略 >

(1) 患者における薬物動態及び薬力学の検討 2) 国内第 I 相反復投与試験」の項を参照)。

本試験は、前観察期間⁴⁹ (1~3 週間)、治験薬投与期間 (10 週間) 及び後観察期間 (10 週間) から構成された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 0.8 mg 又は 2 mg を朝空腹時に週 1 回 10 週間皮下投与とされた。

総投与例数 30 例 (プラセボ群 10 例、本剤 0.8 mg 群 10 例、本剤 2 mg 群 10 例) のうち、中止例 1 例 (本剤 2 mg 群) を除く 29 例が安全性及び薬力学解析対象集団とされた。試験中止例は 2 例 (治験実施計画書の違反 (誤用量投与) 1 例 (本剤 2 mg 群)、治験担当医師の判断 1 例 (本剤 0.8 mg 群)) であった。

薬力学パラメータである HbA1c 及び空腹時血糖のベースラインから後観察期間終了時までの変化量の推移は、表 15 のとおりであった。

表 15 HbA1c 及び空腹時血糖のベースラインからの変化量の推移 (GBWB 試験)

評価項目	評価時期	プラセボ群 (n=10)	本剤 0.8 mg 群 (n=9 ^{a)})	本剤 2 mg 群 (n=9)
HbA1c (%)	治験薬投与期間終了時 (10 週)	-0.40±0.28	-1.14±0.49	-1.48±0.72
	後観察期間終了時 (20 週)	-0.07±0.38	-0.59±0.71	-0.66±0.88
空腹時血糖 (mg/dL)	治験薬投与期間終了時 (10 週)	-20.5±20.4	-25.8±11.4	-50.8±27.8
	後観察期間 (11 週)	-13.6±18.3	-23.6±14.1	-48.2±30.6
	後観察期間 (12 週)	-2.8±14.7	-22.3±22.8	-39.3±34.4
	後観察期間 (14 週)	-10.2±21.9	-19.7±23.0	-40.9±33.4
	後観察期間 (16 週)	-11.3±18.8	-14.9±19.2	-30.4±52.6
	後観察期間 (18 週)	-13.4±11.4	11.6±29.1	3.8±29.0
	後観察期間終了時 (20 週)	-14.9±16.8	13.2±30.3	6.3±37.5

平均値±標準偏差

a) 測定値が欠測していた中止例 1 例を除く 9 例の結果。

安全性について、治験薬投与期間における有害事象の発現割合は、プラセボ群 90.0% (9/10 例)、本剤 0.8 mg 群 90.0% (9/10 例)、本剤 2 mg 群 88.9% (8/9 例) であり、副作用の発現割合は、プラセボ群 60.0% (6/10 例)、本剤 0.8 mg 群 90.0% (9/10 例)、本剤 2 mg 群 88.9%

⁴⁶ 日本糖尿病学会 (Japan Diabetes Society) に基づく値。

⁴⁷ 米国糖化ヘモグロビン標準化プログラム (National Glycohaemoglobin Standardization Program) に基づく値。日本糖尿病学会では、「HbA1c (国際標準値) = HbA1c (JDS 値) + 0.4%」が HbA1c (NGSP 値) に相当する値としている。

⁴⁸ 主な選択基準: スクリーニング時 (治験薬投与開始 1~3 週間前) において、体重が 50 kg 以上、HbA1c (JDS 値) が 6.5~10.0%、食事療法及び運動療法のみを行っている、若しくはそれらに加え経口血糖降下薬 (1 剤又は 2 剤) を一定用量で服用している 20 歳~75 歳の 2 型糖尿病患者。

⁴⁹ α-グルコシダーゼ阻害薬 (以下、「α-GI」) 又は速効型インスリン分泌促進薬を服用している患者は、1 週間以上のウォッシュアウト期間を設けたため、2~3 週間。α-GI 又は速効型インスリン分泌促進薬を服用していない患者は、1~2 週間。なお、SU 剤、ビッグアナイド系薬剤 (以下、「BG 剤」) 又は TZD 剤は、試験期間中も継続して服用することとされた。

(8/9 例) であった。後観察期間における有害事象⁵⁰の発現割合は、プラセボ群 60.0 % (6/10 例)、本剤 0.8 mg 群 70.0 % (7/10 例)、本剤 2 mg 群 66.7 % (6/9 例) であった。本試験期間中に死亡例、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象は認められなかった。

本試験期間中に多く認められた有害事象 (いずれかの投与群で治験薬投与期間及び後観察期間における有害事象の発現割合が 40 %以上) は、注射部位硬結、注射部位そう痒感及び食欲不振であった。治験薬投与期間では注射部位硬結がプラセボ群 6 例、本剤 0.8 mg 群 8 例、本剤 2 mg 群 8 例に認められたが、本剤 0.8 mg 群の 1 例 (中等度) を除いて軽度であった。また、注射部位そう痒感がプラセボ群 2 例、本剤 0.8 mg 群 4 例、本剤 2 mg 群 4 例に認められたが、本剤 0.8 mg 群の 1 例 (中等度) を除いて軽度であった。食欲不振は、本剤 0.8 mg 群 1 例、本剤 2 mg 群 4 例に認められたが、いずれも軽度であった。いずれの事象も全て副作用と判断された。その他、悪心及び嘔吐の有害事象は、本剤 2 mg 群 (それぞれ 3 例及び 1 例) にのみ認められ、いずれも軽度であったが、副作用と判断された。低血糖症は、本剤群の 2 例 (本剤 0.8 mg 群 1 例、本剤 2 mg 群 1 例) に中等度の事象が認められ、副作用と診断されたが、試験中止には至らなかった。なお、本剤 0.8 mg 群の患者は本剤投与開始時に TZD 剤及び SU 剤 (グリメピリド 4 mg/日) が併用されていたが、血中グルコース減少が認められたため、SU 剤が減量 (グリメピリド 2mg/日) された後、低血糖症が本剤投与期間中に発現した。また、本剤 2 mg 群の患者は、SU 剤 (グリメピリド 2 mg/日) が併用されており、低血糖症が本剤投与期間中に発現し、後観察期間 (本剤投与終了 3~4 週間後) にも再度低血糖症が発現したため、SU 剤が減量 (グリメピリド 1 mg/日) された。

後観察期間 (本剤投与終了後 10 週間) における有害事象⁵⁰のうち、3 例以上に認められた有害事象は、注射部位硬結 (プラセボ群 3 例、本剤 0.8 mg 群 3 例、本剤 2 mg 群 0 例) のみであり、副作用と判断されたが、いずれも軽度であった。低血糖症については、後観察期間の本剤 2 mg 群の 1 例で中等度の事象が認められ、副作用と判断された。

臨床検査値について、本剤投与期間に血中アミラーゼ増加が本剤 0.8 mg 群の 2 例に認められた。本試験期間中 (治験薬投与期間及び後観察期間) にアミラーゼ値の上昇がいずれの本剤群でも認められたが、基準値の範囲内であった。トリグリセリドの減少が本剤 2 mg 群で本試験期間中に認められた。平均拡張期血圧について、投与 1 週時から投与 10 週時まで本剤 2 mg 群で上昇が認められたが、基準値の範囲内であった。いずれの本剤群でも平均心拍数の増加が認められた。以上の臨床検査値の異常及びバイタルサインの変化は、いずれも臨床的に問題となる変化ではなかった。その他の臨床検査値、バイタルサイン又は心電図に関して、臨床的に問題となる変化は認められなかった。抗エキセナチド抗体について、抗体陽性となった患者の割合が最も高かったのは投与 6 及び 9 週時であり、61.1 % (11/18 例) であった。投与 6 及び 9 週時に高抗体価 (625 以上) となった患者の割合は 16.7 % (3/18 例) であったが、後観察期間終了時に高抗体価 (625 以上) となった患者はいなかった。

(2) 第 II 相試験

海外第 II 相試験 (5.3.4.2.3 : LAR-104 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 > 参考資料)

⁵⁰ 治験薬投与期間終了時以降に新たに発現した有害事象又は重症度が悪化した事象。

外国人2型糖尿病患者⁵¹（計画例数45例、各群15例）を対象に、本剤反復投与時の安全性、薬物動態、有効性及び薬力学を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 患者における薬物動態及び薬力学の検討 3) 海外第II相試験」の項を参照）。

本試験は、導入期間（3日間）、治験薬投与期間（15週間）及び後観察期間（12週間）から構成された（導入期間、治験薬投与期間を通じて二重盲検法が用いられた）。

用法・用量は、導入期間はプラセボ又はBID製剤5µgを1日2回3日間朝食前及び夕食前15分以内に腹部に自己注射による皮下投与、治験薬投与期間（15週間）はプラセボ、本剤0.8mg又は2mgを朝食前15分以内に週1回10週間皮下投与とされた。

総投与例数45例（プラセボ群14例、本剤0.8mg群16例、本剤2mg群15例）全例が安全性及び薬力学解析対象集団とされた。試験中止例は2例（プラセボ群2例（導入期間1例；浮動性めまい、治験薬投与期間1例；血糖コントロール不良））であった。

薬力学パラメータであるHbA1c及び空腹時血糖のベースライン（導入期間開始前）から後観察期間終了時までの変化量の推移は、表16のとおりであった。

表16 HbA1c及び空腹時血糖のベースラインからの変化量の推移（海外LAR-104試験）

評価項目	評価時期	プラセボ群 (n=14)	本剤0.8mg群 (n=16)	本剤2mg群 (n=15)
HbA1c (%)	治験薬投与期間終了時 (15週)	0.43±0.96 ^{a)}	-1.35±1.18	-1.73±1.23
	後観察期間終了時 (27週)	0.58±0.84 ^{b)}	-0.69±1.22	-0.55±1.40
空腹時血糖 (mg/dL)	治験薬投与期間 (10週)	8.2±54.1 ^{a)}	-44.6±66.9	-33.7±32.1
	治験薬投与期間 (15週)	18.2±41.9 ^{a)}	-42.7±62.6	-39.0±36.1
	後観察期間終了時 (27週)	10.5±48.4 ^{b)}	-7.6±40.9	6.0±42.9

平均値±標準偏差、Last Observation Carried Forward (LOCF)（後観察期間終了時(27週)を除く）

a) 導入期間における中止例1例を除く13例の結果。

b) 導入期間における中止例1例及び後観察期間における中止例1例を除く12例の結果。

安全性について、本試験期間（導入期間、治験薬投与期間及び後観察期間）における有害事象⁵²の発現割合は、プラセボ群85.7%（12/14例）、本剤0.8mg群87.5%（14/16例）、本剤2mg群60.0%（9/15例）であり、副作用の発現割合は、プラセボ群42.9%（6/14例）、本剤0.8mg群50.0%（8/16例）、本剤2mg群33.3%（5/15例）であった。導入期間の有害事象の発現割合はプラセボ群14.3%（2/14例）、本剤0.8mg群6.3%（1/16例）、本剤2mg群20.0%（3/15例）であった。治験薬投与期間及び後観察期間では、プラセボ群84.6%（11/13例）、本剤0.8mg群87.5%（14/16例）、本剤2mg群53.3%（8/15例）であった。本試験期間中に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は後観察期間中の2例（本剤0.8mg群1例（尿路結石）、本剤2mg群1例（狭心症））に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。試験中止に至った有害事象は、導入期間にプラセボ群で1例（浮動性めまい）認められた。

⁵¹ 主な選択基準：スクリーニング時において、BMI 25~45 kg/m²、HbA1c (NGSP値) が7.1~11.0%、空腹時血糖が≥260 mg/dL未滿、食事療法及び運動療法のみを行っている、若しくはスクリーニング時までの3ヵ月間以上メトホルミンを一定用量で服用している又はそれらを併用している18歳~75歳の2型糖尿病患者で以下を除くもの。

- ・スクリーニング時の過去3ヵ月間にTZD剤又はSU剤治療を受けた者。
- ・スクリーニング時の過去1年間にインスリン製剤治療を受けた者。
- ・消化管運動に影響する薬剤を常時服用している者。

⁵² 治験薬投与期間に初めて発現した有害事象又は導入期間開始時に認められており、かつ導入期間開始時から治験薬投与期間終了後90日以内に悪化した事象。

治験薬投与期間及び後観察期間中に多く認められた有害事象（いずれかの投与群で有害事象の発現割合が10%以上）は、悪心、胃腸炎、低血糖症、関節痛、注射部位挫傷、下痢、注射部位そう痒感、歯膿傷、高血圧、発疹であった。治験薬投与期間及び後観察期間における注射部位反応（挫傷、紅斑、疼痛、そう痒感）は、プラセボ群2例（そう痒感）、本剤0.8 mg群3例（挫傷2例、そう痒感1例）、本剤2 mg群4例（挫傷1例、紅斑1例、疼痛1例、そう痒感1例）に認められたが、いずれも軽度であり、副作用と判断された。また、悪心は、プラセボ群2例、本剤0.8 mg群3例、本剤2 mg群4例に認められ、いずれも軽度であったが、プラセボ群の1例以外は副作用と判断された。低血糖症が本剤0.8 mg群4例に認められいずれも軽度であったが、2例は副作用と判断された。

臨床検査値、バイタルサイン又は心電図に関して、臨床的に問題となる変動及び変化は認められなかった。抗エキセナチド抗体について、治験薬投与期間において抗体陽性となった患者の割合が最も高かったのは投与12週時であり、80.6%（25/31例）であった。投与12週時に高抗体価（625以上）であった患者の割合は19.4%（6/31例）であり、後観察期間終了時では22.6%（7/31例）であった。

(3) 第III相試験

1) 国際共同第III相試験（5.3.5.1.2 : GWCK試験（26週時、全集団）<20■■年■■月~20■■年■■月>、5.3.5.1.2.2 : GWCK試験（62週時、日本人集団）<20■■年■■月~20■■年■■月>、5.3.5.1.2.1 : GWCK試験（36週時、外国人集団）<20■■年■■月~20■■年■■月>）日本及びアジア⁵³の2型糖尿病患者⁵⁴（計画例数680例、各群340例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、BID製剤を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、治験薬投与期間（26週間）及び後観察期間（10週間）から構成されたが、日本人患者のみ、長期投与時の安全性を検討するため26週間の治験薬投与期間の後、26週間の継続投与期間及び後観察期間（10週間）が設定された。なお、併用する経口血糖降下薬別（SU剤の有無）及び参加国を因子とした層別無作為割り付けが行われた。

用法・用量は、治験薬投与期間では本剤群は本剤2 mgを腹部に週1回（±2日）自己注射による皮下投与とされ、BID群は4週間BID製剤を5 µg、その後BID製剤を10 µg朝食前及び夕食前60分以内に腹部、大腿部又は上腕部に1日2回自己注射による皮下投与とされた。BID群に割り付けられた日本人は、治験薬投与期間終了時に、本剤2 mgを週1回自己注射による皮下投与に変更することとされた（以下、「BID/本剤群」）。本剤群に割り付けられた日本人は、継続投与期間も同一の用法・用量を継続することとされた（以下、「本剤継続群」）。なお、試験期間を通して、経口血糖降下薬の用量は変更しないこととされたが、

⁵³ インド、韓国、台湾、中国

⁵⁴ 主な選択基準：スクリーニング時（治験薬投与開始2週間前）において、BMI 21~35 kg/m²、HbA1c（NGSP値）7.1%~11.0%、体重が安定（スクリーニング時までの少なくとも90日間において変動が5%を超えないこと）し、スクリーニング時までの少なくとも90日間においてSU剤、メトホルミン、TZD剤、SU剤+メトホルミン、SU剤+TZD剤、メトホルミン+TZD剤のいずれかを一定用量（最小維持用量以上、最大承認用量（又は最大耐量）以下）で服用している20歳以上の2型糖尿病患者。スクリーニング時にα-GI又は速効型インスリン分泌促進薬を使用している患者は治験薬投与1週間前からこれらの薬剤の服用が中止された。

SU 剤を併用している患者については、治験薬投与期間開始時に各国で推奨されている最小維持用量に減量することとされ、その後、試験期間を通して原則増量しないこととされたが、低血糖症を発現した場合は、医師の判断で SU 剤を中止することが可能とされた。その後は SU 剤の使用は原則再開しないこととされた。本剤群に割り付けられた患者は投与 0、1 及び 2 週時、BID 群に割り付けられた患者は、継続投与期間開始後 0、1 及び 2 週時（投与 26、27 及び 28 週）に自己注射又は医療関係者による注射を受けるために来院することとされ、その後は患者の希望があれば来院可能とされた。

総投与例数 678 例⁵⁵（本剤群 340 例（うち日本人 78 例）、BID 群 338 例（うち日本人 77 例））全例が安全性解析対象集団及び有効性の最大の解析対象集団（Intent-to-treat、以下、「ITT」）とされた。治験薬投与期間開始時から起算して 26 週目時点での完了例は、本剤群 307 例、BID 群 266 例であった。継続投与期に移行した日本人 136 例（本剤継続群 74 例、BID/本剤群 62 例）全例が安全性解析対象集団とされた。治験薬投与期間開始時から起算して 52 週目時点での完了例は本剤継続群 70 例、BID/本剤群 57 例であった。試験中止例は、治験薬投与期間では 105 例で中止理由の内訳は有害事象 50 例（本剤群 15 例（日本人 1 例）、BID 群 35 例（日本人 11 例））、治験実施計画書からの逸脱 27 例（本剤群 9 例、BID 群 18 例（日本人 3 例））、同意撤回 15 例（本剤群 4 例、BID 群 11 例（日本人 1 例））、治験担当医師の判断 6 例（本剤群 2 例（日本人 1 例）、BID 群 4 例）、効果不十分 4 例（本剤群 2 例（日本人）、BID 群 2 例）、追跡不能 2 例（BID 群）、選択基準非合致 1 例（本剤群）であった。日本人の継続投与期間における試験中止例は 9 例で、中止理由の内訳は有害事象 5 例（本剤継続群 3 例、BID/本剤群 2 例）、効果不十分 2 例（BID/本剤群）、治験実施計画書からの逸脱 1 例（本剤継続群）、治験担当医師の判断 1 例（BID/本剤群）であった。後観察期間における中止例 1 例（BID/本剤群）の中止理由は治験担当医師の判断であった。

有効性について、主要評価項目である ITT におけるベースライン（治験薬投与開始時）から治験薬投与期間終了時（投与 26 週）までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は本剤群-1.43±0.07、BID 群-1.12±0.07 %であり、群間差とその 95 %信頼区間は-0.31 [-0.49, -0.14] と、信頼区間の上限値が事前に設定した非劣性限界値（0.4 %）未満であったことから、本剤群の BID 群に対する非劣性が示された（表 17）。

表 17 ベースラインから治験薬投与期間終了時（投与 26 週）までの HbA1c 変化量（ITT）

投与群	ベースライン	投与 26 週 (LOCF)	変化量	変化量の最小二乗平均値 ^{a)}
本剤群 (n=340)	8.71 (1.04) ^{b)}	7.32 (1.14) ^{b)}	-1.39 (1.17) ^{b)}	-1.43±0.07
BID 群 (n=338)	8.67 (1.03) ^{c)}	7.61 (1.16) ^{c)}	-1.06 (1.18) ^{c)}	-1.12±0.07
投与群間の比較	最小二乗平均値 ^{a)}		95 %信頼区間 ^{a)}	
本剤群 vs. BID 群	-0.31±0.09		[-0.49, -0.14]	

単位：%、平均値（標準偏差）、最小二乗平均値±標準誤差

a) 投与群、ベースラインの HbA1c、参加国、経口血糖降下薬（SU 剤の有無）、Visit、投与群と Visit の交互作用を固定効果、患者を変量効果とした混合効果モデルによる反復測定のコメンタリー分析により算出。

b) ベースライン又は治験薬投与後全ての HbA1c の測定値がない 2 例を除いた 338 例での結果。

c) ベースライン又は治験薬投与後全ての HbA1c の測定値がない 3 例を除いた 335 例での結果。

⁵⁵ 海外 1 施設における GCP 違反（1 施設 10 例）を除く

また、ベースラインから治験薬投与期間終了時（投与26週）までのHbA1c変化量の推移は、図2のとおりであった。なお、日本人集団におけるベースラインから継続投与期間終了時（投与52週）までのHbA1c変化量の推移は、図3のとおりであった。

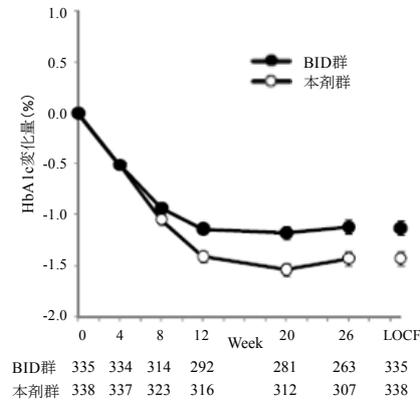


図2 ベースラインから投与26週までのHbA1c変化量の推移（全集団）（最小二乗平均値±標準誤差）

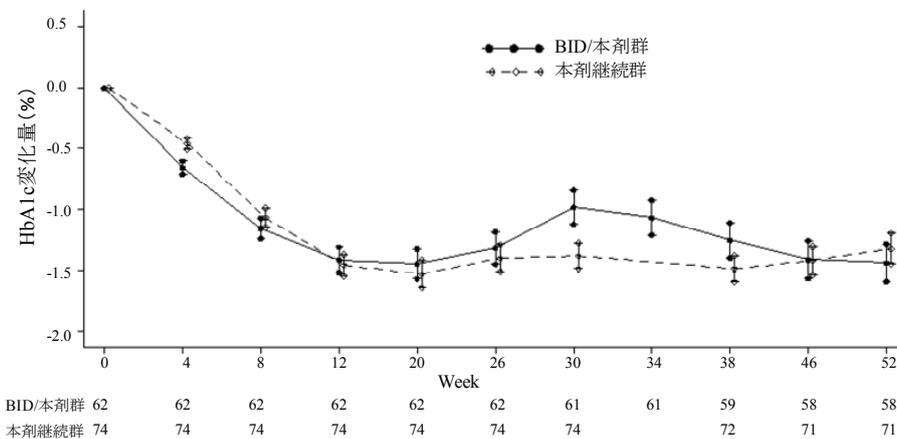


図3 ベースラインから投与52週までのHbA1c変化量の推移（日本人集団）（平均値±標準誤差）

全集団における主な副次評価項目のベースラインから治験薬投与期間終了時（26週）までの結果は、表18のとおりであった。また、日本人集団における空腹時血糖変化量及び体重変化量のベースラインから継続期間終了時（投与52週）までの推移は、表19のとおりであった。

表18 ベースラインから治験薬投与期間終了時（投与26週）までの主な副次評価項目の結果（全集団）

主な副次評価項目	本剤群 (n=340)	BID群 (n=338)
空腹時血糖 (mg/dL)	-36.20±46.29 (n=335)	-21.67±58.22 (n=330)
体重 (kg)	-1.55±2.63 (n=337)	-2.20±2.74 (n=333)
朝食前後の変動（食後2時間値） (mg/dL) ^{a)}	-26.71±51.51 (n=322)	-57.89±63.15 (n=307)
昼食前後の変動（食後2時間値） (mg/dL) ^{a)}	-15.79±59.97 (n=321)	-30.86±61.37 (n=307)
夕食前後の変動（食後2時間値） (mg/dL) ^{a)}	-14.38±54.47 (n=321)	-45.11±67.26 (n=307)
日中平均値 (mg/dL) ^{a) b)}	-45.15±41.59 (n=321)	-46.54±46.40 (n=307)
総コレステロール (mg/dL)	-8.06±28.57 (n=336)	-6.66±38.74 (n=332)
LDLコレステロール (mg/dL)	-5.83±25.32 (n=323)	-6.34±26.79 (n=324)
HDLコレステロール (mg/dL)	-0.56±6.60 (n=336)	-0.66±6.99 (n=332)
空腹時トリグリセリド (mg/dL)	-11.73±104.72 (n=336)	3.28±210.5 (n=332)

平均値±標準偏差、LOCF

a) 自己測定血糖値

b) ベースラインと投与26週の来院前2日間に亘る1日6点（朝食前、朝食後、昼食前、昼食後、夕食前、夕食後）の自己測定血糖値の平均値から算出。

表 19 ベースラインから継続投与期間終了時（投与 52 週）までの主な副次評価項目の結果（日本人集団）

主な副次評価項目	評価時期	本剤群 (n=74)	BID 群 (n=62)
空腹時血糖 (mg/dL)	治験薬投与期間 (12 週)	-39.31±32.26 (n=73)	-24.98±39.05 (n=61)
	治験薬投与期間終了時 (26 週)	-36.93±35.93 (n=72)	-24.35±38.59 (n=62)
		本剤継続群 (n=74)	BID/本剤群 (n=62)
	継続投与期間 (38 週)	-37.98±38.13 (n=71)	-36.15±40.44 (n=58)
	継続投与期間終了時 (52 週)	-31.06±41.30 (n=70)	-30.03±37.46 (n=58)
体重 (kg)	治験薬投与期間 (4 週)	-0.01±1.13 (n=73)	-0.08±1.04 (n=60)
	治験薬投与期間 (12 週)	-0.46±1.91 (n=72)	-0.97±2.01 (n=62)
	治験薬投与期間終了時 (26 週)	-0.50±2.72 (n=74)	-1.65±2.41 (n=62)
		本剤継続群 (n=74)	BID/本剤群 (n=62)
	継続投与期間 (30 週)	-0.44±2.93 (n=74)	-0.99±2.33 (n=61)
	継続投与期間 (38 週)	-1.03±3.04 (n=70)	-1.50±2.96 (n=59)
	継続期間終了時 (52 週)	-0.95±3.09 (n=71)	-1.27±2.80 (n=58)

平均値±標準偏差

安全性について、全集団における治験薬投与期間での有害事象の発現割合は、本剤群 67.4 % (229/340 例)、BID 群 74.0 % (250/338 例)、副作用の発現割合は、本剤群 42.6 % (145/340 例)、BID 群 45.6 % (154/338 例) であった。治験薬投与期間に全集団のいずれかの投与群で発現割合が 2 % を超えた有害事象及びその副作用は表 20、日本人集団のいずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 21 のとおりであった。

表 20 いずれかの投与群で発現割合が 2 % を超えた有害事象及びその副作用（全集団）
（治験薬投与期間（26 週間））

事象名	本剤群 (n=340)		BID 群 (n=338)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	67.4 (229)	42.6 (145)	74.0 (250)	45.6 (154)
悪心	10.9 (37)	9.1 (31)	26.3 (89)	23.7 (80)
嘔吐	8.2 (28)	7.1 (24)	12.1 (41)	9.8 (33)
脂質異常症	10.0 (34)	0.0 (0)	9.8 (33)	0.0 (0)
下痢	9.7 (33)	6.2 (21)	8.3 (28)	5.3 (18)
食欲減退	4.7 (16)	3.5 (12)	9.5 (32)	6.8 (23)
便秘	5.9 (20)	3.2 (11)	7.1 (24)	5.0 (17)
注射部位硬結	10.3 (35)	10.0 (34)	0.6 (2)	0.6 (2)
ミクロアルブミン尿	4.4 (15)	0.0 (0)	5.3 (18)	0.0 (0)
注射部位そう痒感	5.6 (19)	5.6 (19)	2.7 (9)	2.1 (7)
注射部位結節	5.9 (20)	5.0 (17)	0.0 (0)	0.0 (0)
上気道感染	4.1 (14)	0.0 (0)	4.1 (14)	0.0 (0)
浮動性めまい	3.8 (13)	2.1 (7)	3.8 (13)	2.7 (9)
鼻咽頭炎	2.9 (10)	0.0 (0)	4.1 (14)	0.0 (0)
胃酸過多	3.5 (12)	1.8 (6)	2.4 (8)	0.6 (2)
頭痛	2.1 (7)	0.6 (2)	3.3 (11)	2.1 (7)
腹部膨満	3.2 (11)	2.4 (8)	1.8 (6)	1.5 (5)
高リパーゼ血症	1.8 (6)	1.8 (6)	3.3 (11)	3.3 (11)
糖尿病性腎症	1.2 (4)	0.0 (0)	3.6 (12)	0.0 (0)
高脂血症	2.4 (8)	1.2 (4)	1.8 (6)	0.0 (0)
腹部不快感	0.3 (1)	0.3 (1)	3.6 (12)	3.6 (12)
消化不良	1.5 (5)	1.2 (4)	2.4 (8)	1.5 (5)
高血圧	1.2 (4)	0.0 (0)	2.4 (8)	0.3 (1)
発熱	3.2 (11)	0.0 (0)	0.3 (1)	0.0 (0)
気管支炎	0.9 (3)	0.0 (0)	2.1 (7)	0.0 (0)
動悸	0.0 (0)	0.0 (0)	2.1 (7)	1.2 (4)

発現割合%（発現例数）、MedDRA（ver.13.1）を同一 version の MedDRA/J で読替え

表 21 いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象及びその副作用（日本人集団）
（治験薬投与期間（26 週間））

	本剤群 (n=78)		BID 群 (n=77)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	79.5 (62)	59.0 (46)	79.2 (61)	57.1 (44)
悪心	14.1 (11)	12.8 (10)	40.3 (31)	37.7 (29)
注射部位硬結	33.3 (26)	33.3 (26)	1.3 (1)	1.3 (1)
便秘	12.8 (10)	9.0 (7)	19.5 (15)	14.3 (11)
嘔吐	10.3 (8)	10.3 (8)	13.0 (10)	11.7 (9)
鼻咽頭炎	10.3 (8)	0.0 (0)	11.7 (9)	0.0 (0)
下痢	9.0 (7)	6.4 (5)	9.1 (7)	9.1 (7)
食欲減退	2.6 (2)	2.6 (2)	11.7 (9)	10.4 (8)
注射部位そう痒感	9.0 (7)	9.0 (7)	5.2 (4)	3.9 (3)
腹部不快感	0.0 (0)	0.0 (0)	11.7 (9)	11.7 (9)
膵酵素増加	7.7 (6)	6.4 (5)	1.3 (1)	0.0 (0)
背部痛	3.8 (3)	0.0 (0)	3.9 (3)	1.3 (1)
気管支炎	2.6 (2)	0.0 (0)	5.2 (4)	0.0 (0)
注射部位紅斑	6.4 (5)	6.4 (5)	1.3 (1)	1.3 (1)
腹部膨満	3.8 (3)	1.3 (1)	2.6 (2)	2.6 (2)
頭痛	2.6 (2)	1.3 (1)	3.9 (3)	2.6 (2)
上気道感染	3.8 (3)	0.0 (0)	2.6 (2)	0.0 (0)
消化不良	3.8 (3)	3.8 (3)	1.3 (1)	1.3 (1)
リパーゼ異常	3.8 (3)	3.8 (3)	1.3 (1)	1.3 (1)
関節痛	0.0 (0)	0.0 (0)	3.9 (3)	0.0 (0)
デンタルケア	3.8 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA（ver.13.1）を同一 version の MedDRA/J で読替え

また、日本人集団における継続投与期間（26 週間）での有害事象の発現割合は、本剤継続群 73.0 %（54/74 例）、BID/本剤群 64.5 %（40/62 例）であった。本剤継続群における投与 0 週から 52 週までの有害事象の発現割合は 89.7 %（70/78 例）であり、本剤継続群（52 週間投与）で 3 例以上に発現した有害事象及びその副作用は表 22 のとおりであった。後観察期間における有害事象⁵⁶の発現割合は、本剤継続群 31.1 %（23/74 例）、BID/本剤群 21.0 %（13/62 例）であった。本剤投与終了後の後観察期間において、継続している事象、消失した事象、新たに発現した事象について、日本人集団のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象は表 23、外国人集団のいずれかの投与群で発現割合が 2 %を超えた有害事象は表 24 のとおりであった。

⁵⁶ 継続投与期間終了時以降に新たに発現した有害事象又は重症度が悪化した事象。

表 22 本剤継続群（52 週間投与）で 3 例以上に発現した有害事象及びその副作用（日本人集団）

	本剤継続群 ^{a)} (n=78)		本剤継続群 ^{b)} (n=74)		BID/本剤群 ^{b)} (n=62)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	89.7 (70)	60.3 (47)	73.0 (54)	20.3 (15)	64.5 (40)	27.4 (17)
注射部位硬結	34.6 (27)	34.6 (27)	2.7 (2)	2.7 (2)	8.1 (5)	8.1 (5)
鼻咽頭炎	16.7 (13)	0.0 (0)	10.8 (8)	0.0 (0)	17.7 (11)	0.0 (0)
悪心	16.7 (13)	15.4 (12)	4.1 (3)	4.1 (3)	4.8 (3)	3.2 (2)
嘔吐	15.4 (12)	14.1 (11)	8.1 (6)	6.8 (5)	3.2 (2)	3.2 (2)
便秘	14.1 (11)	10.3 (8)	2.7 (2)	0.0 (0)	3.2 (2)	3.2 (2)
下痢	9.0 (7)	6.4 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.6 (1)	1.6 (1)
注射部位そう痒感	9.0 (7)	9.0 (7)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
注射部位紅斑	7.7 (6)	7.7 (6)	1.4 (1)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
背部痛	6.4 (5)	0.0 (0)	2.7 (2)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)
膵酵素増加	6.4 (5)	6.4 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
上気道感染	6.4 (5)	0.0 (0)	2.7 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
気管支炎	5.1 (4)	0.0 (0)	2.7 (2)	0.0 (0)	3.2 (2)	0.0 (0)
浮動性めまい	5.1 (4)	1.3 (1)	2.7 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
消化不良	5.1 (4)	5.1 (4)	2.7 (2)	2.7 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
リパーゼ異常	5.1 (4)	5.1 (4)	1.4 (1)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
腹部膨満	3.8 (3)	1.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)
血中アミラーゼ異常	3.8 (3)	3.8 (3)	2.7 (2)	2.7 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
食欲減退	3.8 (3)	2.6 (2)	2.7 (2)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
デンタルケア	3.8 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)
胃炎	3.8 (3)	1.3 (1)	2.7 (2)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
頭痛	3.8 (3)	1.3 (1)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
脂肪肝	3.8 (3)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)
帯状疱疹	3.8 (3)	0.0 (0)	2.7 (2)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)
不眠症	3.8 (3)	0.0 (0)	4.1 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
逆流性食道炎	3.8 (3)	1.3 (1)	2.7 (2)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
蕁麻疹	3.8 (3)	1.3 (1)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA（ver.14.0）を同一 version の MedDRA/J で読替え

a) 本剤が投与された治験薬投与期間及び継続投与期間（投与 0～52 週）の結果。

b) 本剤が投与された継続投与期間（投与 26～52 週）の結果

表 23 後観察期間（10 週間）にいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象（日本人集団）

	本剤継続群 (n=74)			BID/本剤群 (n=62)		
	継続している事象 ^{a)}	消失した事象 ^{b)}	新たに発現した事象	継続している事象 ^{a)}	消失した事象 ^{b)}	新たに発現した事象
有害事象全体	68.9 (51)	31.1 (23)	31.1 (23)	62.9 (39)	27.4 (17)	21.0 (13)
便秘	10.8 (8)	2.7 (2)	0.0 (0)	17.7 (11)	8.1 (5)	3.2 (2)
注射部位硬結	12.2 (9)	8.1 (6)	0.0 (0)	8.1 (5)	3.2 (2)	0.0 (0)
悪心	4.1 (3)	1.4 (1)	0.0 (0)	14.5 (9)	3.2 (2)	0.0 (0)
気管支炎	4.1 (3)	2.7 (2)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.6 (1)
食欲減退	1.4 (1)	1.4 (1)	0.0 (0)	3.2 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	1.4 (1)	0.0 (0)	5.4 (4)	3.2 (2)	1.6 (1)	1.6 (1)
膵酵素増加	4.1 (3)	2.7 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
下痢	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.2 (2)	1.6 (1)	0.0 (0)
体位性めまい	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.2 (2)	3.2 (2)	0.0 (0)
糖尿病性網膜症	0.0 (0)	0.0 (0)	4.1 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
逆流性食道炎	2.7 (2)	1.4 (1)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)	1.6 (1)
足部白癬	2.7 (2)	1.4 (1)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
浮動性めまい	2.7 (2)	1.4 (1)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.6 (1)
不眠症	2.7 (2)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA（ver.14.0）を同一 version の MedDRA/J で読替え

a) 継続投与期間終了時に継続している事象。

b) 継続投与期間終了時に継続しており、かつ後観察期間の間に消失した事象。

表 24 後観察期間（10 週間）にいずれかの投与群で発現割合が 2%を超えた有害事象（外国人集団）

	本剤群 (n=266)			BID 群 (n=276)		
	継続している事象 ^{a)}	消失した事象 ^{b)}	新たに発現した事象	継続している事象 ^{a)}	消失した事象 ^{b)}	新たに発現した事象
有害事象全体	42.1 (112)	14.3 (38)	7.5 (20)	43.8 (121)	13.0 (36)	10.5 (29)
脂質異常症	11.3 (30)	0.0 (0)	0.0 (0)	10.9 (30)	0.0 (0)	0.0 (0)
ミクロアルブミン尿	4.9 (13)	0.4 (1)	0.0 (0)	5.8 (16)	0.4 (1)	0.0 (0)
糖尿病性腎症	3.4 (9)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.3 (12)	0.4 (1)	0.0 (0)
食欲減退	1.5 (4)	1.5 (4)	0.0 (0)	4.7 (13)	4.3 (12)	0.0 (0)
悪心	1.5 (4)	1.5 (4)	0.4 (1)	3.6 (10)	2.9 (8)	0.0 (0)
注射部位結節	4.9 (13)	2.3 (6)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
胃酸過多	2.6 (7)	0.4 (1)	0.0 (0)	2.2 (6)	0.4 (1)	0.0 (0)
便秘	2.3 (6)	1.1 (3)	0.0 (0)	2.2 (6)	1.4 (4)	0.4 (1)
高脂血症	2.6 (7)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.8 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)
高リパーゼ血症	0.8 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.2 (6)	0.0 (0)	0.0 (0)
高血圧	0.8 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.2 (6)	0.0 (0)	0.0 (0)
注射部位硬結	2.6 (7)	1.5 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA（ver.13.1）を同一 version の MedDRA/J で読替え

a) 継続投与期間終了時に継続している事象。

b) 継続投与期間終了時に継続しており、かつ後観察期間の間に消失した事象。

試験期間中に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、治験薬投与期間（26 週間）では、本剤群 3.8%（13/340 例、脳梗塞、転倒/下肢骨折、腔出血、急性膵炎、血中カルシトニン増加、気管支肺炎/糖尿病性ケトアシドーシス、胃炎、脳梗塞/大脳動脈閉塞、慢性副鼻腔炎、冠動脈疾患、ヘモフィルス性肺炎（日本人）、小腸出血/心房頻脈（日本人）、両麻痺（日本人））、BID 群 3.0%（10/338 例、急性心筋梗塞、転移性新生物、大動脈瘤、転移性リンパ節癌、腱断裂、足関節部骨折、急性腎盂腎炎、硝子体出血/一過性全健忘、イレウス（日本人）、肺炎（日本人））に認められた。本剤群で認められた急性膵炎、血中カルシトニン増加、胃炎は副作用と判断された。また、本剤群の急性膵炎、胃炎、両麻痺、BID 群での大動脈瘤、イレウスを発現した患者は試験中止に至った。日本人集団の継続投与期間（26 週間）では、本剤継続群 2.7%（2/74 例、機械的イレウス、脳梗塞）、BID/本剤群 3.2%（2/62 例、蜂巣炎、皮下組織膿瘍）に認められた。BID/本剤群で認められた皮下組織膿瘍は副作用と判断され、試験中止に至った。後観察期間では、本剤継続群では一過性脳虚血発作、子宮内胎児死亡、腎結石症/腎盂腎炎、結腸ポリープ、高血糖、筋骨格痛/頸部痛/交通事故、BID/本剤群では上肢骨折/大腿骨骨折、甲状腺癌が認められ、BID/本剤群の甲状腺癌は副作用と判断された。

試験中止に至った有害事象は、治験薬投与期間では、本剤群 4.4%（15/340 例、注射部位結節 2 例、発疹 2 例、嘔吐、下痢、胃炎、頭痛、硬結、注射部位硬結、注射部位そう痒感、急性膵炎、鼻硬腫、結核、両麻痺（日本人））、BID 群 10.4%（35/338 例、悪心 12 例（うち日本人 7 例）、嘔吐 6 例、胃酸過多 2 例、動悸 2 例、発疹、下痢、上腹部痛、不安、大動脈瘤、便秘（日本人）、食欲減退（日本人）、うつ病、アレルギー性皮膚炎、浮動性めまい、心窩部不快感（日本人）、イレウス（日本人）、妊娠）に認められ、本剤群の両麻痺、BID 群の悪心 2 例、嘔吐、大動脈瘤、うつ病、不安、妊娠、イレウス、便秘の各 1 例以外は副作用と判断された。日本人集団の継続投与期間では、本剤継続群 4.1%（3/74 例、湿疹、高血糖、悪心）、BID/本剤群 3.2%（2/62 例、膵酵素検査異常、皮下組織膿瘍）に認められ、本剤継続群の高血糖を除き副作用と判断された。

低血糖症について、重度の低血糖症⁵⁷は治験薬投与期間の BID 群の 1 例のみに認められ、継続投与期間及び後観察期間では認められなかった。軽微な低血糖症⁵⁸の発現割合は、治験薬投与期間では本剤群 5.6 % (19/340 例)、BID 群 9.8 % (33/338 例)であった。日本人集団の継続投与期間では、本剤継続群 10.8 % (8/74 例)、BID/本剤群 8.1 % (5/62 例)であり、全て SU 剤が併用されていた。低血糖症状⁵⁹の発現割合は、治験薬投与期間では本剤群 16.5 % (56/340 例)、BID 群 23.1 % (78/338 例)であった。日本人集団の継続投与期間では、本剤継続群 6.8 % (5/74 例)、BID/本剤群 11.3 % (7/62 例)であった。後観察期間について、日本人集団では、本剤継続群 5.4 % (4/74 例)、BID/本剤群 11.3 % (7/62 例)に低血糖症が認められた。外国人集団では本剤群 1.1 % (3/261 例)、BID 群 1.9 % (5/269 例)に低血糖症が認められ、本剤群の 3 例中 2 例、BID 群の 5 例中 4 例では SU 剤が併用されていた。

バイタルサインについて、安全性に影響を及ぼす変化は認められなかった。

2) 国内第 III 相試験 (5.3.5.1.1 : GWBX 試験 (26 週時) <20 年 月~20 年 月>、 5.3.5.1.1.1 : GWBX 試験 (62 週時) <20 年 月~20 年 月>)

日本人の 2 型糖尿病患者⁶⁰ (計画例数 420 例、各群 210 例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、グラルギンを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 患者における薬物動態及び薬力学の検討 4) 国内第 III 相試験」の項を参照)。

本試験は、前観察期間 (3 週間)、治験薬投与期間 (26 週間)、継続投与期間 (26 週間) 及び後観察期間 (10 週間) から構成された。

用法・用量は、治験薬投与期間では本剤群は本剤 2 mg を腹部に週 1 回 (±1 日) 自己注射による皮下投与とされ、グラルギン群はグラルギンを 4U から開始し、用量調整方法 (表 25) に従い、1 日 1 回就寝前に腹部、大腿部又は上腕部に自己注射による皮下投与とされた。なお、血糖値が 54 mg/dL より低下又は低血糖症の症状がみられた場合は、グラルギンの減量又は一時的な中止が可能とされた。

⁵⁷ 重度の低血糖症：低血糖症による症状により意識喪失又は発作に至ったが、グルカゴン又はグルコース投与により速やかに回復したエピソードかつ患者が低血糖症による症状を自覚したか否かにかかわらず、重度の意識障害又は行動障害のため、第三者の介助を必要とした低血糖症が確認された場合 [血糖値が 3.0 mmol/L (54 mg/dL) 未満]。

⁵⁸ 軽微な低血糖症：低血糖症による徴候又は症状が発現したと患者自身が判断した時 (自己処置により消失又は自然に消失する事象) かつその時の自己測定による血糖値が 3.0 mmol/L (54 mg/dL) 未満である場合。

⁵⁹ 低血糖症状：軽微な低血糖症及び重度の低血糖症に該当しない低血糖。

⁶⁰ 主な選択基準：スクリーニング時 (治験薬投与開始 3 週間前) において、BMI 18~35 kg/m²、体重が安定 (スクリーニング時までの少なくとも 90 日間において変動が 5 % を超えないこと) し、スクリーニング時までの少なくとも 90 日間において、BG 剤、BG 剤+TZD 剤、BG 剤+SU 剤、BG 剤+TZD 剤+SU 剤又は BG 剤若しくは BG 剤+TZD 剤に加えて α -GI 若しくは速効型インスリン分泌促進薬のいずれかを一定用量 (最小維持用量以上、最大承認用量以下) で服用している 20 歳以上の 2 型糖尿病患者で以下を満たす者。スクリーニング時に α -GI 又は速効型インスリン分泌促進薬を使用している患者は治験薬投与 2 週間前からこれらの薬剤の服用が中止された。

- ・スクリーニング時に SU 剤を服用している患者 (約 60 %) はスクリーニング時の HbA1c (NGSP 値) が 7.1~10.0 % で、治験薬投与 2 週間前からこれらの薬剤の服用が中止された。

- ・スクリーニング時に SU 剤を服用していない患者 (約 40 %) はスクリーニング時の HbA1c (NGSP 値) が 7.1~11.0 %。

表 25 グラルギンの用量調整方法

1 日おきに連続して 3 回測定した空腹時血糖 ^{a)} の平均値	グラルギンの用量
< 100 mg/dL (5.5 mmol/L)	変更なし
100 ≤ < 139 mg/dL (5.5 ≤ < 7.7 mmol/L)	2U 追加
≥ 140 mg/dL (≥ 7.8 mmol/L)	4U 追加

a) 自己測定血糖値

グラルギン群に割り付けられた患者は、治験薬投与期間終了時に、本剤 2 mg を週 1 回自己注射による皮下投与に変更することとされた（以下、「グラルギン/本剤群」）。本剤群に割り付けられた患者は、継続投与期間においても同一の用法・用量を継続することとされた（以下、「本剤継続群」）。なお、試験期間を通して、経口血糖降下薬の用量は変更しないこととされた。本剤群に割り付けられた患者は投与 0、1 及び 2 週時、グラルギン群に割り付けられた患者は、継続投与期間開始後 0、1 及び 2 週時（投与 26、27 及び 28 週）に自己注射又は医療関係者による注射を受けるために来院することとされ、その後は患者の希望があれば来院可能とされた。

総投与例数 427 例（本剤群 215 例、グラルギン群 212 例）全例が安全性解析対象集団及び有効性の最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下、「FAS」）とされた。治験薬投与期間開始時から起算して 26 週目時点での完了例は、本剤群 193 例、グラルギン群 201 例であった。治験薬投与期間開始時から起算して 52 週目時点での完了例は、本剤継続群 178 例、グラルギン/本剤群 177 例であった。試験中止例は、治験薬投与期間では 33 例で、中止理由の内訳は死亡（本剤群 1 例）、有害事象 17 例（本剤群 11 例、グラルギン群 6 例）、治験実施計画書からの逸脱 3 例（本剤群 2 例、グラルギン群 1 例）、同意撤回 3 例（本剤群 2 例、グラルギン群 1 例）、治験担当医師の判断 3 例（本剤群 1 例、グラルギン群 2 例）、効果不十分 4 例（本剤群）、追跡不能 1 例（本剤群）、治験依頼者による判断 1 例（グラルギン群）であった。継続投与期間における試験中止例は 39 例で、中止理由の内訳は有害事象 19 例（本剤継続群 3 例、グラルギン/本剤群 16 例）、効果不十分 10 例（本剤継続群 5 例、グラルギン/本剤群 5 例）、同意撤回 4 例（本剤継続群 2 例、グラルギン/本剤群 2 例）、治験担当医師の判断 3 例（本剤継続群 2 例、グラルギン/本剤群 1 例）、治験実施計画書からの逸脱 2 例（本剤継続群）、選択基準に不適合 1 例（本剤継続群）であった。

有効性について、主要評価項目である FAS におけるベースライン（治験薬投与開始時）から治験薬投与期間終了時（投与 26 週）までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤群 -1.11 ± 0.06 %、グラルギン群 -0.68 ± 0.06 %であり、群間差とその 95 %信頼区間は -0.43 [$-0.59, -0.26$] と、信頼区間の上限が事前に設定した非劣性限界値（0.4 %）未満であったことから、本剤群のグラルギン群に対する非劣性が示された（表 26）。

表 26 ベースラインから治験薬投与期間終了時（投与 26 週）までの HbA1c 変化量（FAS）

投与群	ベースライン	投与 26 週 (LOCF)	変化量	変化量の最小二乗平均値 ^{a)}
本剤群 (n=215)	8.51 (0.82) ^{b)}	7.44 (1.10) ^{b)}	-1.07 (1.09) ^{b)}	-1.11±0.06 ^{b)}
グラルギン群 (n=212)	8.50 (0.79)	7.86 (0.96)	-0.64 (0.83)	-0.68±0.06
投与群間の比較	最小二乗平均値 ^{a)}		95%信頼区間 ^{a)}	
本剤群 vs. グラルギン群	-0.43±0.08		[-0.59, -0.26]	

単位：%、平均値（標準偏差）、最小二乗平均値±標準誤差

a) 投与群、ベースライン HbA1c 値（8.5%未満/以上）、経口血糖降下薬（ビッグアナイド系薬剤又はビッグアナイド系薬剤とチアゾリジン系薬剤の併用）、SU 剤による前治療の有無を因子とし、ベースライン HbA1c 値を共変量とした共分散分析により算出。

b) ベースライン又は治験薬投与後全ての HbA1c の測定値がない 1 例を除いた 214 例での結果。

また、ベースラインから継続投与期間終了時（投与 52 週）までの HbA1c 変化量の推移は、図 4 のとおりであった。

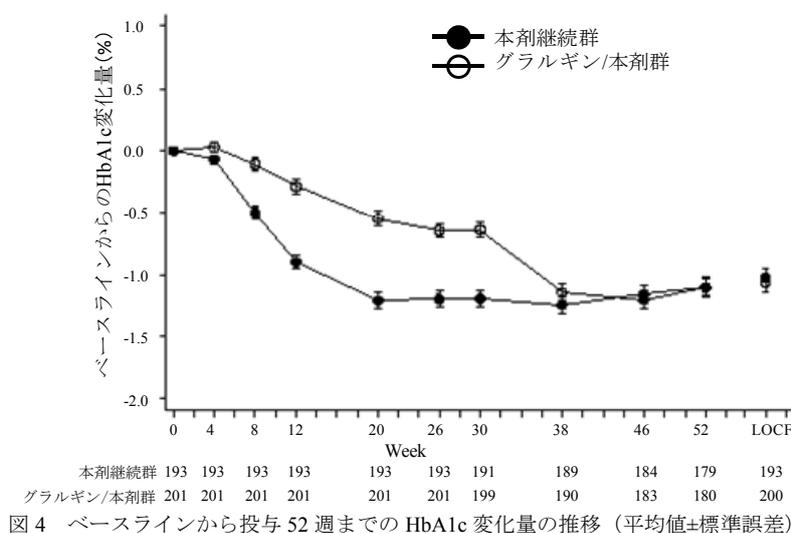


図 4 ベースラインから投与 52 週までの HbA1c 変化量の推移（平均値±標準誤差）

主な副次評価項目の結果は、表 27 及び表 28 のとおりであった。

表 27 ベースラインから治験薬投与期間終了時（投与 26 週）までの主な副次評価項目の結果

主な副次評価項目	本剤群 (n=215)	グラルギン群 (n=212)
空腹時血糖 (mg/dL)	-45.40±46.11 (n=212)	-40.44±39.78 (n=211)
体重 (kg)	-1.83±2.71 (n=214)	0.18±2.06 (n=212)
朝食前後の変動（食後2時間） (mg/dL) ^{a)}	-31.18±49.81 (n=195)	-6.26±45.73 (n=200)
昼食前後の変動（食後2時間） (mg/dL) ^{a)}	-23.22±57.71 (n=193)	5.69±64.45 (n=200)
夕食前後の変動（食後2時間） (mg/dL) ^{a)}	-27.67±66.76 (n=192)	0.42±63.52 (n=199)
日中平均値 ^{a)b)}	-67.09±45.16 (n=185)	-52.56±39.52 (n=193)
総コレステロール (mg/dL)	-14.97±24.88 (n=213)	-8.30±28.53 (n=212)
LDLコレステロール (mg/dL)	-13.09±20.89 (n=210)	-7.44±22.97 (n=207)
HDLコレステロール (mg/dL)	-1.37±7.11 (n=213)	-0.78±7.93 (n=212)
空腹時トリグリセリド (mg/dL)	-4.61±73.61 (n=213)	-7.64±117.19 (n=212)

平均値±標準偏差、LOCF

a) 自己測定血糖値

b) ベースラインと投与 26 週の来院前の連続していない 2 日間に亘る 1 日 7 点（朝食前、朝食後、昼食前、昼食後、夕食前、夕食後、就寝前）の自己測定血糖値の平均値から算出。

表 28 ベースラインから継続投与期間終了時（投与 52 週）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	評価時期	本剤群 (n=193)	グラルギン群 (n=201)
空腹時血糖 (mg/dL)	治験薬投与期間 (12 週)	-47.95±37.44 (n=193)	-52.15±41.67 (n=199)
	治験薬投与期間終了時 (26 週)	-50.05±41.48 (n=193)	-39.99±40.10 (n=201)
		本剤継続群 (n=193)	グラルギン/本剤群 (n=201)
	継続投与期間 (38 週)	-48.51±42.78 (n=188)	-49.96±37.99 (n=189)
	継続投与期間終了時 (52 週)	-46.25±40.83 (n=178)	-43.35±40.61 (n=180)
体重 (kg)	治験薬投与期間 (4 週)	-0.33±1.22 (n=193)	-0.02±1.18 (n=201)
	治験薬投与期間 (12 週)	-1.24±1.85 (n=193)	0.11±1.71 (n=201)
	治験薬投与期間終了時 (26 週)	-1.81±2.73 (n=193)	0.25±2.01 (n=201)
		本剤継続群 (n=193)	グラルギン/本剤群 (n=201)
	継続投与期間 (30 週)	-1.59±2.71 (n=193)	-0.31±2.08 (n=199)
	継続投与期間 (38 週)	-1.84±2.82 (n=189)	-1.39±2.12 (n=190)
	継続投与期間終了時 (52 週)	-1.40±2.93 (n=180)	-1.46±2.45 (n=180)

平均値±標準偏差

安全性について、治験薬投与期間にいずれかの投与群で発現割合が 2%を超えた有害事象及びその副作用は、表 29 のとおりであった。

表 29 いずれかの投与群で発現割合が 2%を超えた有害事象及びその副作用（治験薬投与期間（26 週間））

事象名	本剤群 (n=215)		グラルギン群 (n=212)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	87.0 (187)	58.6 (126)	64.2 (136)	15.6 (33)
鼻咽頭炎	25.6 (55)	0.5 (1)	21.2 (45)	0.0 (0)
注射部位硬結	27.0 (58)	27.0 (58)	1.4 (3)	1.4 (3)
悪心	12.6 (27)	11.2 (24)	2.8 (6)	1.9 (4)
便秘	11.2 (24)	7.0 (15)	3.3 (7)	0.9 (2)
下痢	8.8 (19)	5.6 (12)	2.4 (5)	0.9 (2)
嘔吐	8.4 (18)	6.5 (14)	2.4 (5)	0.9 (2)
硬結	8.4 (18)	7.9 (17)	0.0 (0)	0.0 (0)
注射部位そう痒感	6.5 (14)	6.5 (14)	0.0 (0)	0.0 (0)
腹部不快感	5.1 (11)	4.7 (10)	0.9 (2)	0.0 (0)
頭痛	1.4 (3)	0.0 (0)	4.7 (10)	1.4 (3)
食欲減退	5.1 (11)	4.2 (9)	0.5 (1)	0.5 (1)
糖尿病性網膜症	2.3 (5)	0.9 (2)	3.3 (7)	0.9 (2)
リパーゼ増加	4.2 (9)	3.7 (8)	0.9 (2)	0.5 (1)
気管支炎	3.3 (7)	0.0 (0)	1.4 (3)	0.0 (0)
上気道の炎症	2.8 (6)	0.0 (0)	1.9 (4)	0.0 (0)
血中アミラーゼ増加	2.8 (6)	2.3 (5)	1.4 (3)	0.9 (2)
背部痛	0.5 (1)	0.0 (0)	3.3 (7)	0.5 (1)
浮動性めまい	1.4 (3)	0.9 (2)	2.4 (5)	0.5 (1)
注射部位紅斑	3.3 (7)	3.3 (7)	0.5 (1)	0.0 (0)
関節周囲炎	1.4 (3)	0.0 (0)	2.4 (5)	0.0 (0)
挫傷	2.3 (5)	0.0 (0)	0.9 (2)	0.0 (0)
糖尿病性腎症	0.5 (1)	0.0 (0)	2.8 (6)	0.0 (0)
咽頭炎	0.9 (2)	0.0 (0)	2.4 (5)	0.0 (0)
関節痛	0.0 (0)	0.0 (0)	2.8 (6)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA（ver.13.1）を同一 version の MedDRA/J で読替え

また、治験薬投与期間（26 週間）と継続投与期間（26 週間）にいずれかの投与群で発現割合が 2%を超えた有害事象及びその副作用は表 30 のとおりであった。

表 30 いずれかの投与群で発現割合が 2%を超えた有害事象及びその副作用

事象名	本剤継続群 ^{a)} (n=215)		本剤継続群 (n=193) ^{b)}		グラルギン/本剤群 ^{b)} (n=201)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	91.2 (196)	64.7 (139)	63.7 (123)	20.7 (40)	79.6 (160)	59.2 (119)
注射部位硬結	37.2 (80)	37.2 (80)	3.6 (7)	3.6 (7)	19.4 (39)	19.4 (39)
鼻咽頭炎	35.8 (77)	0.5 (1)	22.3 (43)	0.0 (0)	19.4 (39)	0.0 (0)
悪心	14.0 (30)	12.6 (27)	3.1 (6)	3.1 (6)	20.4 (41)	20.4 (41)
便秘	13.0 (28)	8.4 (18)	1.6 (3)	0.5 (1)	11.4 (23)	8.0 (16)
嘔吐	12.6 (27)	9.8 (21)	8.8 (17)	6.2 (12)	6.5 (13)	6.0 (12)
下痢	10.2 (22)	6.0 (13)	3.6 (7)	1.0 (2)	8.5 (17)	4.0 (8)
腹部不快感	9.3 (20)	5.6 (12)	5.2 (10)	1.6 (3)	3.0 (6)	1.5 (3)
注射部位そう痒感	8.4 (18)	8.4 (18)	0.5 (1)	0.5 (1)	9.0 (18)	9.0 (18)
食欲減退	6.0 (13)	5.1 (11)	1.0 (2)	0.5 (1)	9.5 (19)	9.5 (19)
注射部位紅斑	6.0 (13)	6.0 (13)	1.0 (2)	1.0 (2)	2.0 (4)	2.0 (4)
リパーゼ増加	6.0 (13)	5.1 (11)	3.1 (6)	2.6 (5)	7.0 (14)	5.0 (10)
血中アミラーゼ増加	4.2 (9)	3.7 (8)	3.1 (6)	3.1 (6)	2.5 (5)	1.0 (2)
気管支炎	3.7 (8)	0.0 (0)	0.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
挫傷	3.7 (8)	0.0 (0)	2.1 (4)	0.0 (0)	1.5 (3)	0.0 (0)
上気道の炎症	3.7 (8)	0.0 (0)	1.0 (2)	0.0 (0)	0.5 (1)	0.0 (0)
背部痛	3.3 (7)	0.0 (0)	3.1 (6)	0.0 (0)	1.5 (3)	0.0 (0)
頭痛	2.8 (6)	0.0 (0)	1.6 (3)	0.0 (0)	3.0 (6)	1.5 (3)
口腔咽頭痛	2.8 (6)	0.5 (1)	1.6 (3)	0.0 (0)	1.5 (3)	0.0 (0)
齲蝕	2.3 (5)	0.0 (0)	1.0 (2)	0.0 (0)	1.0 (2)	0.0 (0)
糖尿病性網膜症	2.3 (5)	0.9 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.5 (5)	1.0 (2)
胃炎	2.3 (5)	0.5 (1)	0.5 (1)	0.0 (0)	4.0 (8)	1.0 (2)
インフルエンザ	2.3 (5)	0.0 (0)	0.5 (1)	0.0 (0)	1.0 (2)	0.0 (0)
筋骨格硬直	2.3 (5)	0.0 (0)	2.1 (4)	0.0 (0)	0.5 (1)	0.0 (0)
酵素増加	2.3 (5)	2.3 (5)	1.0 (2)	1.0 (2)	1.0 (2)	1.0 (2)
逆流性食道炎	2.3 (5)	0.9 (2)	1.6 (3)	0.5 (1)	1.5 (3)	0.0 (0)
上気道感染	2.3 (5)	0.0 (0)	0.5 (1)	0.0 (0)	0.5 (1)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.14.0) を同一 version の MedDRA/J で読替え

a) 本剤が投与された治験薬投与期間及び継続投与期間 (投与 0~52 週) の結果。

b) 本剤が投与された継続投与期間 (投与 26~52 週) の結果。

後観察期間における有害事象⁵⁶の発現割合は、本剤継続群 25.6% (55/215 例)、グラルギン/本剤群 23.6% (50/212 例)であった。後観察期間における有害事象のうち発現割合が 2%を超えた有害事象は、鼻咽頭炎 (本剤継続群 2.3% (5/215 例)、グラルギン/本剤群 2.8% (6/212 例))のみであった。

死亡例が本剤群に 1 例認められた。死亡例は 61 歳の女性で、心疾患の既往歴はなかったが、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高血圧等を合併していた。治験薬投与開始後 1 週 (8 日目) の通院途中で意識を失い救急搬送された。バイタルサインは測定不能であり、処置が行われたが死亡し心不全と診断された。なお、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、治験薬投与期間 (26 週間) では、本剤群 2.8% (6/215 例、心不全、心房細動、喘息発作重積、腓骨骨折/脛骨骨折、胆汁うっ滞性黄疸、ラクナ梗塞)、グラルギン群 2.4% (5/212 例、急性胆嚢炎、胆嚢炎、高血糖、低血糖症、出血性腸憩室炎)に認められた。グラルギン群で認められた高血糖及び低血糖症は副作用と判断された。また、本剤群の心不全、喘息発作重積、胆汁うっ滞性黄疸、グラルギン群で急性胆嚢炎、高血糖、低血糖症、出血性腸憩室炎を発現した患者は試験中止に至った。継続投与期間 (26 週間) では、本剤継続群 2.6% (5/193 例、手骨折、熱中症、前立腺癌、手根管除圧、静脈瘤)、グラルギン/本剤群 3.5% (7/201 例、白内障、蜂巣炎/糖尿病性足病変、脊椎すべり症、直腸癌、脳梗塞、第 3 脳神経麻痺、意識消失)に認められた。本剤継続群で認められた前立腺癌は、副作用と判断

された。また、グラルギン/本剤群の脳梗塞、糖尿病性足病変を発現した患者は試験中止に至った。後観察期間では、本剤継続群では自殺企図、下咽頭癌、膵癌、低酸素症/意識消失、ネフローゼ症候群、うっ血性心不全、グラルギン/本剤群では甲状腺癌 2 例、感音性難聴、不安定狭心症、食欲減退/ミトコンドリア DNA 突然変異が認められた。本剤継続群の下咽頭癌、低酸素症/意識消失、グラルギン/本剤群の甲状腺癌 2 例、食欲減退は副作用と判断された。

試験中止に至った有害事象は、治験薬投与期間では、本剤群 5.1 % (11/215 例、嘔吐 2 例、心不全、食欲減退、接触性皮膚炎、注射部位硬結、注射部位そう痒感、胆汁うっ滞性黄疸、汎血球減少症、喘息発作重積、体重減少)、グラルギン群 2.8 % (6/212 例、背部痛、急性胆嚢炎、出血性腸憩室炎、高血糖、低血糖症、増殖性網膜症) に認められ、本剤群の汎血球減少症、注射部位硬結、嘔吐、体重減少、食欲減退、接触性皮膚炎、注射部位そう痒感 (各 1 例)、グラルギン群の高血糖、低血糖症 (各 1 例) は、副作用と判断された。継続投与期間では、本剤継続群 1.6 % (3/193 例、嘔吐、悪心、糖尿病性網膜浮腫)、グラルギン/本剤群 8.0 % (16/201 例、嘔吐 4 例、悪心 2 例、注射部位硬結 2 例、脳梗塞、胆石症、糖尿病性足病変、糖尿病性網膜症、胃炎、過敏症、鉄欠乏性貧血、倦怠感) に認められ、本剤継続群の糖尿病性網膜浮腫及びグラルギン/本剤群の脳梗塞、糖尿病性足病変、胃炎を除き副作用と判断された。

低血糖症について、試験期間中に重度の低血糖症は認められなかった。軽微な低血糖症の発現割合は、治験薬投与期間では本剤群 0.5 % (1/215 例)、グラルギン群 1.9 % (4/212 例)、継続投与期間では、本剤継続群 0.0 % (0/193 例)、グラルギン/本剤群 1.0 % (2/201 例) であった。低血糖症状の発現割合は、治験薬投与期間では本剤群 9.3 % (20/215 例)、グラルギン群 19.8 % (42/212 例)、継続投与期間では、本剤継続群 3.6 % (7/193 例)、グラルギン/本剤群 5.0 % (10/201 例) であった。後観察期間では、本剤継続群 2.8 % (6/212 例)、グラルギン/本剤群 4.3 % (9/209 例) に低血糖症が認められた。

バイタルサインについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

申請者は、投与頻度が週 1 回の本剤と 1 日 2 回の BID 製剤の使い分けについて、以下のよう
に説明している。本剤は BID 製剤の新規製品ラインとして開発された持続性製剤であり、
投与頻度の観点から BID 製剤と比べて患者の負担が小さく、治療導入時に投与頻度が障害と
なる可能性は低いと考える。しかしながら、臨床試験成績から、安全性については、例えば
BID 製剤では投与初期の悪心の発現割合が高かったのに対し本剤では BID 製剤と比べて低か
った一方、注射部位反応の発現割合は本剤の方が BID 製剤より高かったこと等、治療導入時
の患者の忍容性に違いが生じる可能性があると考え。有効性については、臨床試験成績か
ら HbA1c や空腹時血糖の低下作用は、本剤の方が BID 製剤より強いことが示された。一方、
BID 製剤は体重減少作用、食後血糖値低下作用が本剤より強く、また、食事前後における血
糖値の変動幅が本剤投与時より小さかった。投与対象については、BID 製剤は SU 剤を使用

している患者に適用が限られているが、本剤ではインスリン導入を考慮する段階の2型糖尿病患者全体に適用可能となることを企図して開発を行った。以上のように、本剤と BID 製剤は同じ有効成分の製剤であるものの、患者の血糖コントロール状態、経口血糖降下薬の使用状況、患者の忍容性に応じた使い分けが可能になるものと考ええる。

機構は、以下のように考える。第 III 相試験（GWCK 試験及び GWBX 試験）において本剤の有効性が示され（「(2) 国際共同第 III 相試験（GWCK 試験）の結果の解釈について」及び「(3) 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（「(2) 国際共同第 III 相試験（GWCK 試験）の結果の解釈について」及び「(4) 安全性について」の項を参照）から、本剤は2型糖尿病治療薬の新たな選択肢の1つになり得るものと考ええる。なお、医療現場において本剤から BID 製剤に切り替えられる症例、GLP-1 受容体作動薬として本剤が初めて投与される症例、安全性等の理由から本剤の投与が中止される症例等が考えられることを踏まえ、本剤と BID 製剤とでは投与対象が異なる旨及び本剤の効果が現れるまでに期間を要する旨（「(5) 効能・効果について」の項を参照）、並びに本剤の投与中止後であっても本剤投与に関連すると考えられる事象が発現する可能性がある旨（「(4) 安全性について10) 本剤投与終了後の安全性」の項を参照）について注意喚起を行う必要があると考える。

(2) 国際共同第 III 相試験（GWCK 試験）の結果の解釈について

機構は、GWCK 試験の結果の解釈に際しては、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成19年9月28日付、薬食審査発第0928010号、以下、「国際共同治験の指針」）及び ICH-E5 ガイドラインに基づき、以下のように検討した。

1) 内因性及び外因性民族的要因

機構は、GWCK 試験に参加したアジア各国における内因性及び外因性民族的要因の違いが本剤の有効性及び安全性の評価に及ぼす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。糖尿病の診断基準については、本邦では①早朝空腹時血糖値 126 mg/dL 以上、②75 gOGTT（75 g 経口ブドウ糖負荷試験）で2時間値 200 mg/dL 以上、③随時血糖値 200 mg/dL 以上、④HbA1c（JDS 値）が 6.1 %以上（HbA1c（国際標準値）が 6.5 %以上）、のいずれかが確認された場合は糖代謝異常が「糖尿病型」と判定され、①～③のいずれかと④が確認された場合は糖尿病と診断してよいとされている。GWCK 試験では、アジア各国を含む国際的な診断基準と同じ基準が用いられたことから、糖尿病の診断基準に参加各国で違いはないと考える。治療についても、食事療法・運動療法から開始し、食事療法・運動療法を2～3 ヶ月継続しても血糖コントロール不良の場合は経口血糖降下薬又はインスリン製剤が用いられ、患者の病態や治療薬の特徴を考慮して治療薬が選択される点も含めて参加各国で同様である。病態については、2型糖尿病の発症にはインスリン分泌不足（膵β細胞障害）とインスリン抵抗性の増大が大きく関与していると考えられているが、日本人を含めたアジア人の2型糖尿病患者ではインスリン分泌不足の寄与が大きいとされており（Fukushima M, *et al.*, *Metabolism*, 2004; 53: 831-5, DeFronzo RA, *et al.*, *Metabolism*, 1989; 38: 387-95, Nakanishi S, *et al.*, *Biomed. Pharmacother*, 2004; 58: 571-7, Chaturvedi N, *et al.*, *Diabetologia*, 2001; 44: S65-71, Lee ET, *et al.*, *Diabetologia*, 2001; 44: S3-13, Nakagami T, *et al.*,

Diabetologia, 2003; 46: 1063-70)、参加各国ではインスリン分泌促進作用を有する SU 剤が汎用され、必要に応じてビッグアナイド系薬剤（以下、「BG 剤」）、 α -グルコシダーゼ阻害薬、TZD 剤も使用されている点は同様である。以上のように、GWCK 試験に参加した各国と本邦とでは、主たる内因性及び外因性民族的要因に大きな違いはないと考えられることから、本剤の有効性及び安全性の評価に及ぼす影響は小さいものとする。

機構は、以下のように考える。内因性及び外因性民族的要因については、GWCK 試験に参加したアジアの各国と本邦とでは食事習慣に違いがあると考えられること、本剤の作用機序と関連する内因性の GLP-1 に民族差があるのか否か不明であること等、現時点で内因性及び外因性民族的要因が類似していると結論できる状況ではないとする。しかしながら、糖尿病の診断、2 型糖尿病の病態及び治療方法については参加各国で同様と考えられること、本剤投与時の薬物動態及び薬力学に大きな違いはみられていないこと（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (1) 国内外の薬物動態及び薬力学の比較」の項を参照）、本剤と有効成分が同じ BID 製剤の参加各国における承認用法・用量が同様であることも踏まえ、回答を了承した。なお、以降においては、GWCK 試験に組み入れられた患者の背景の違いが評価に及ぼす影響も考慮して評価を行った。

2) 日本人集団と全集団における有効性

機構は、日本人集団と全集団における有効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。全集団における主要評価項目であるベースラインから投与 26 週までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値±標準誤差）の主解析の結果、本剤群 $-1.43\pm 0.07\%$ 、BID 群 $-1.12\pm 0.07\%$ であり、群間差の 95%信頼区間 $[-0.49, -0.14]$ の上限値が事前に規定していた許容限界値の 0.4%未満であったことから、本剤群の BID 群に対する非劣性が示された（表 17）。また、副解析として実施した日本人集団と全集団におけるベースラインから投与 26 週までの HbA1c 変化量は表 31 のとおりであり、本剤群及び BID 群ともに日本人集団と全集団で大きな違いは認められなかった。

表 31 ベースラインから投与 26 週までの HbA1c 変化量 (GWCK 試験)

	日本人集団		外国人集団 ^{a)}		全集団	
	本剤群 (n=78)	BID 群 (n=77)	本剤群 (n=260)	BID 群 (n=258)	本剤群 (n=338)	BID 群 (n=335)
HbA1c 変化量	-1.38 ± 0.13	-1.22 ± 0.13	-1.45 ± 0.08	-1.09 ± 0.08	-1.43 ± 0.07	-1.13 ± 0.07
群間差(本剤群-BID群)	-0.16 ± 0.15		-0.35 ± 0.09		-0.30 ± 0.08	
95%信頼区間 ^{b)}	$[-0.45, 0.13]$		$[-0.53, 0.17]$		$[-0.46, -0.15]$	
p 値 ^{b)}	0.288		<0.001		<0.001	

単位：%、最小二乗平均値±標準誤差、LOCF

a) 国際共同試験の指針では、全集団での結果と日本人集団での結果に一貫性が得られるよう国際共同試験を計画すべきである旨が記載されていることから、本審査報告においては基本的に、当該指針に基づき日本人集団と全集団の結果を記載したが、主要評価項目である HbA1c 変化量については参考までに外国人集団の結果も記載した。

b) 投与群、ベースラインにおける HbA1c、参加国（日本人集団の解析時には除く）、経口血糖降下薬（SU 剤の有無）を因子とした共分散分析により算出。

なお、ベースラインの患者背景は表 32 のとおりであり、日本人集団と全集団では HbA1c、BMI、体重等に大きな違いは認められなかったが、年齢、腎機能の程度³³（正常、軽度障害、中等度障害）の割合に違いが認められた。

表 32 ベースラインの患者背景 (GWCK 試験)

項目	日本人集団		全集団	
	本剤群 (n=78)	BID 群 (n=77)	本剤群 (n=340)	BID 群 (n=338)
HbA1c (%)	8.8±0.9	8.7±0.9	8.7±1.0	8.7±1.0
8.5 未満	41.0 (32)	45.5 (35)	43.2 (147)	46.2 (156)
8.5 以上	59.0 (46)	54.5 (42)	56.8 (193)	53.8 (182)
BMI (kg/m ²)	25.9±3.4	26.1±3.7	26.4±3.5	26.7±3.4
25 未満	45.3 (34)	40.8 (31)	40.4 (133)	34.2 (115)
25 以上	54.7 (41)	59.2 (45)	59.6 (196)	65.8 (221)
体重 (kg)	68.2±12.8	69.0±12.4	69.6±12.4	70.4±12.1
年齢 (歳)	61±10	61±9	55±11	56±10
65 未満	59.0 (46)	63.6 (49)	80.9 (275)	81.1 (274)
65 以上	41.0 (32)	36.4 (28)	19.1 (65)	18.9 (64)
腎機能の程度				
正常	42.3 (33)	48.1 (37)	67.9 (231)	68.3 (231)
軽度障害	47.4 (37)	44.2 (34)	28.8 (98)	29.3 (99)
中等度障害	10.3 (8)	7.8 (6)	3.2 (11)	2.4 (8)

平均値±標準偏差、割合% (例数)

そこで、それらの違いが有効性評価に及ぼす影響を検討した。年齢については、全集団におけるベースラインから投与 26 週までの HbA1c 変化量 (最小二乗平均値±標準誤差、以下同様) は、65 歳未満では本剤群-1.40±0.07 % (n=273)、BID 群-1.11±0.07 % (n=272)、65 歳以上では本剤群-1.60±0.14 % (n=65)、BID 群-1.26±0.14 % (n=63) であり、日本人集団の 65 歳未満では本剤群-1.20±0.15 % (n=46)、BID 群-1.22±0.14 % (n=49)、65 歳以上では本剤群-1.66±0.18 % (n=32)、BID 群-1.26±0.20 % (n=28) であった。同じ投与群の比較において日本人集団と全集団との間に大きな違いはみられなかった。また、腎機能の程度については、全集団における腎機能正常患者では本剤群-1.44±0.08 % (n=230)、BID 群-1.10±0.08 % (n=230)、軽度腎機能障害患者では本剤群-1.46±0.11 % (n=97)、BID 群-1.16±0.12 % (n=97)、中等度腎機能障害患者では本剤群-1.12±0.32 % (n=11)、BID 群-1.91±0.37 % (n=8)、日本人集団における腎機能正常患者では本剤群-1.32±0.17 % (n=33)、BID 群-1.17±0.17 % (n=37)、軽度腎機能障害患者では本剤群-1.38±0.17 % (n=37)、BID 群-1.12±0.18 % (n=34)、中等度腎機能障害患者では本剤群-1.57±0.33 % (n=8)、BID 群-1.99±0.38 % (n=6) であった。中等度腎機能障害患者では検討例数が少なく解釈が困難であるが、本剤群の方が BID 群より有効性が低下しており、同じ投与群の比較において日本人集団と全集団との間に大きな違いはみられなかった。

また、副次評価項目についても日本人集団と全集団の結果を比較したところ、ベースラインからの投与 26 週までの副次評価項目の変化量は、表 33 のとおりであり、血糖コントロールに関する指標は日本人集団と全集団で概ね類似していた。

表 33 ベースラインから投与 26 週までの副次評価項目の変化量 (GWCK 試験)

副次評価項目	日本人集団		全集団	
	本剤群 (n=78)	BID 群 (n=77)	本剤群 (n=338)	BID 群 (n=335)
空腹時血糖 (mg/dL)	-35.46±35.93 (n=76)	-19.11±38.44 (n=77)	-36.20±46.29 (n=335)	-21.67±58.22 (n=330)
自己測定血糖値 (mg/dL)				
朝食前	-34.86±38.45 (n=77)	-15.43±42.79 (n=72)	-33.38±39.17 (n=323)	-23.23±42.65 (n=307)
朝食 2 時間後	-72.12±62.25 (n=77)	-95.24±85.33 (n=72)	-59.93±58.38 (n=322)	-81.05±70.43 (n=307)
昼食前	-48.38±49.07 (n=77)	-20.94±56.64 (n=72)	-35.79±53.67 (n=323)	-24.38±57.89 (n=307)
昼食 2 時間後	-76.12±61.12 (n=77)	-54.37±75.26 (n=72)	-52.96±63.66 (n=322)	-55.56±63.64 (n=307)
夕食前	-48.44±47.26 (n=77)	-6.10±61.59 (n=72)	-36.75±53.92 (n=322)	-24.98±57.56 (n=307)
夕食 2 時間後	-65.32±58.19 (n=77)	-87.21±72.48 (n=72)	-51.70±58.12 (n=322)	-70.12±72.73 (n=307)
日中平均値	-58.08±38.14 (n=77)	-46.55±48.72 (n=72)	-45.15±41.59 (n=321)	-46.54±46.40 (n=307)
朝食前後の変動	-37.21±49.76 (n=77)	-78.83±75.35 (n=72)	-26.71±51.51 (n=322)	-57.89±63.15 (n=307)
昼食前後の変動	-25.08±64.72 (n=77)	-32.14±65.47 (n=72)	-15.79±59.97 (n=321)	-30.86±61.37 (n=307)
夕食前後の変動	-14.94±58.63 (n=77)	-81.82±76.65 (n=72)	-14.38±54.47 (n=321)	-45.11±67.26 (n=307)
体重 (kg)	-0.48±2.67 (n=78)	-1.65±2.30 (n=76)	-1.55±2.63 (n=337)	-2.20±2.74 (n=333)

平均値±標準偏差、LOCF

機構は、日本人集団では全集団及び外国人集団よりも体重の減少量が小さかった原因について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。全集団及び全ての参加国において、本剤群、BID 群ともにベースラインの体重⁶¹の大きな違いはなく、ベースラインの体重とベースラインから投与 26 週までの体重変化量に明確な相関は認められなかった。日本人集団におけるベースラインの体重及びベースラインから投与 26 週までの体重変化量の分布は、他の参加国の分布と重なっており、また、全ての参加国で体重の減少が認められた。日本人集団で全集団よりも体重の減少量が小さかった原因を経口血糖降下薬の違いや BMI 等の観点から検討した結果、明確な原因を見出すことはできなかったものの、両集団とも BID 群及び本剤群で体重減少が認められ、また、BID 群の方が本剤群よりも体重の減少量が大きいという傾向は一致していた。

機構は、以下のように考える。主要評価項目である HbA1c 変化量について、全集団において本剤群の BID 群に対する非劣性が検証されていること、日本人集団と全集団との間に大きな違いはみられていないこと、また、日本人集団と外国人集団との間においても大きな違いがないことが確認されていること、空腹時血糖等の血糖コントロールに係る副次評価項目の一部において BID 群と本剤群のいずれにおいても日本人集団と全集団との間にやや違いがみられているものの、有効性を疑うような結果ではないこと、背景因子（年齢、腎機能障害の程度）の違いによる HbA1c 変化量に対する影響は臨床的に問題となるような大きなものではないことが確認されていること等から、日本人集団と全集団における有効性に明らかな乖離は認められず、日本人集団と全集団の傾向に一貫性がみられておりと解釈して差し支えないと考える。

⁶¹ 参加各国のベースラインの体重（中央値 [最小値, 最大値]）：日本；BID 群 68.90 [43.70, 101.40] kg、本剤群 66.90 [43.30, 108.00] kg、中国；BID 群 70.00 [44.00, 98.00] kg、本剤群 68.40 [41.20, 101.00] kg、インド；BID 群 69.40 [49.00, 108.00] kg、本剤群 68.70 [45.80, 107.00] kg、韓国；BID 群 71.10 [51.90, 97.40] kg、本剤群 68.20 [53.00, 91.00] kg、台湾；BID 群 70.60 [51.00, 113.00] kg、本剤群 71.95 [52.40, 113.00] kg

3) 日本人集団と全集団における安全性

機構は、日本人集団と全集団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。治験薬投与期間（26 週間）における日本人集団及び全集団で認められた有害事象の発現割合は、全集団（本剤群 67.4 %、BID 群 74.0 %）と比べ日本人集団（本剤群 79.5 %、BID 群 79.2 %）で高かった。日本人集団及び全集団で発現割合に違いがみられた主な有害事象は表 34 のとおりであり、本剤群では全集団よりも日本人集団において、脂質異常症及び注射部位結節を除き有害事象の発現割合が高い傾向がみられた。低血糖症の発現状況は表 35 のとおりであり、低血糖症状は BID 群及び本剤群ともに全集団より日本人集団において発現割合が高い傾向がみられたが、軽微な低血糖症及び低血糖症状とも両集団において BID 群と比べ本剤群で発現割合が低く、軽微な低血糖症については本剤群で両集団との間に大きな違いはみられなかった。また、その他の有害事象について、両集団との間に発現割合の大きな違いは認められなかった。

表 34 日本人集団及び全集団で発現割合に違いがみられた主な有害事象
(治験薬投与期間 (26 週間) : GWCK 試験)

事象名	日本人集団		全集団	
	本剤群 (n=78)	BID 群 (n=77)	本剤群 (n=340)	BID 群 (n=338)
有害事象全体	79.5 (62)	79.2 (61)	67.4 (229)	74.0 (250)
悪心	14.1 (11)	40.3 (31)	10.9 (37)	26.3 (89)
嘔吐	10.3 (8)	13.0 (10)	8.2 (28)	12.1 (41)
便秘	12.8 (10)	19.5 (15)	5.9 (20)	7.1 (24)
脂質異常症	1.3 (1)	1.3 (1)	10.0 (34)	9.8 (33)
注射部位硬結	33.3 (26)	1.3 (1)	10.3 (35)	0.6 (2)
注射部位そう痒感	9.0 (7)	5.2 (4)	5.6 (19)	2.7 (9)
注射部位結節	0.0 (0)	0.0 (0)	5.9 (20)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	10.3 (8)	11.7 (9)	2.9 (10)	4.1 (14)

発現割合% (発現例数)

表 35 低血糖症の発現状況 (治験薬投与期間 (26 週間) : GWCK 試験)

事象名	日本人集団		全集団	
	本剤群 (n=78)	BID 群 (n=77)	本剤群 (n=340)	BID 群 (n=338)
軽微な低血糖症	7.7 (6)	19.5 (15)	5.6 (19)	9.8 (33)
低血糖症状	25.6 (20)	32.5 (25)	16.5 (56)	23.1 (78)

発現割合% (発現例数)

日本人集団と全集団でやや違いが認められた患者背景（年齢及び腎機能の程度）の違いが安全性評価へ及ぼす影響を検討した。年齢については、全集団の治験薬投与期間（26 週間）における有害事象の発現割合は、65 歳未満では本剤群 65.5 %（180/275 例）、BID 群 75.9 %（208/274 例）、65 歳以上では本剤群 75.4 %（49/65 例）、BID 群 65.6 %（42/64 例）と、本剤群では 65 歳未満と比べ 65 歳以上で有害事象の発現割合がやや高かった。本剤群では下痢の発現割合が 65 歳以上で 4.6 %（3/65 例）と、65 歳未満での 10.9 %（30/275 例）より低かったが、その他の有害事象の発現割合に两部分集団間に大きな違いは認められなかった。日本人集団における 65 歳未満では本剤群 76.1 %（35/46 例）、BID 群 79.6 %（39/49 例）、65 歳以上では本剤群 84.4 %（27/32 例）、BID 群 78.6 %（22/28 例）と、全集団と同様、本剤群では 65 歳未満と比べ 65 歳以上で有害事象の発現割合がやや高かった。本剤群の下痢の発現割合は、65 歳以上で 3.1 %（1/32 例）と、65 歳未満での 13.0 %（6/46 例）より低かった。腎機能の程度³³については、全集団の治験薬投与期間（26 週間）における有害事象の発現

割合は、腎機能正常患者では本剤群 65.4 % (151/231 例)、BID 群 72.7 % (168/231 例)、軽度腎機能障害患者では本剤群 68.4 % (67/98 例)、BID 群 74.7 % (74/99 例)、中等度腎機能障害患者では本剤群 100.0 % (11/11 例)、BID 群 100.0 % (8/8 例)であった。本剤群で腎機能の悪化に伴い発現割合が高くなる事象は認められなかった。日本人集団における腎機能正常患者では本剤群 78.8 % (26/33 例)、BID 群 75.7 % (28/37 例)、軽度腎機能障害患者では本剤群 75.7 % (28/37 例)、BID 群 79.4 % (27/34 例)、中等度腎機能障害患者では本剤群 100.0 % (8/8 例)、BID 群 100.0 % (6/6 例)であった。全集団及び日本人集団ともに中等度腎機能障害患者については検討例数が少なく解釈が困難であるが、腎機能正常患者と軽度腎機能障害患者とでは両集団の間に大きな違いはみられなかった。以上より、患者の背景の一部の違いが日本人集団と全集団の安全性評価に影響を及ぼすものではないと考える。

機構は、日本人集団では全集団と比べて全体の有害事象、悪心、便秘、低血糖症等の有害事象の発現割合が高い傾向がみられたことについて、参加各国における有害事象の収集及び評価方法の違いの有無、及び日本人集団と全集団における有害事象の発現時期の違いの有無を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。有害事象の収集及び評価方法については、参加各国の実施医療機関では治験依頼者が規定する統一方法が用いられたため違いはない。治験薬との因果関係がないと推測される上気道感染や鼻咽頭炎を含め、日本人集団の方が全集団よりも全体の有害事象の発現割合が高かった原因は、日本以外の参加各国と比べて日本の治験担当医師が慎重かつ厳密に有害事象を収集、報告した可能性が考えられる。しかしながら、これらの有害事象の多くは軽度であり、また、日本人集団で多く認められた主な有害事象と全集団で多く認められた主な有害事象は同様であった。日本人集団で発現割合が高かった低血糖症、便秘、悪心、注射部位反応関連の有害事象の発現時期を検討したところ、全集団と比べて特定の傾向はみられていないことから、有害事象の発現時期に日本人集団と全集団との間に大きな違いはないと考える。

機構は、以下のように考える。申請者が日本人集団で全集団よりも有害事象の発現割合が高い傾向がみられた原因として、日本の治験担当医師が積極的に有害事象を収集した可能性を説明しているが、GWCK 試験が国際共同治験であり、日本人集団と全集団の安全性を適切に比較検討するためには有害事象の収集及び評価方法について予め詳細に規定しておくべきであったと考える。しかしながら、参加各国における BID 群と本剤群との間に有害事象の発現傾向に明らかな乖離は認められていないこと、また、日本人集団と全集団との間に臨床的に大きな問題となるような安全性上の違いはみられていないことから、GWCK 試験において日本人における安全性上の懸念はみられていないと解釈して差し支えないと考える。

4) 併用薬（経口血糖降下薬）の評価への影響

機構は、併用薬（経口血糖降下薬）の評価への影響について、**BID 製剤の適用となる患者**「SU 剤単独療法、SU 剤と BG 剤の併用療法、又は SU 剤と TZD 剤の併用療法を行っても十分な効果が得られない患者」（以下、「**BID 製剤の適用患者**」）と適用とならない患者「**BG 剤単独療法、TZD 剤単独療法、BG 剤と TZD 剤の併用療法、又は SU 剤、BG 剤及び TZD 剤の併用療法を行っても十分な効果が得られない患者**」（以下、「**BID 製剤の適用外患者**」）における結果に基づき、日本人集団と全集団との間に違いがないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。**BID 製剤の適用患者**においては、体重変化量を除き、日本人集団と全集団との間に有効性及び安全性の明らかな違いは認められなかった（表 36 及び表 37）。**BID 製剤の適用外患者**においては、本剤群の体重変化量、有害事象全体、便秘、注射部位硬結、注射部位そう痒感及び低血糖症等の発現割合に日本人集団と全集団との間に違いがみられたものの、日本人の検討例数が少ないことを考慮すると、日本人集団と全集団との間に併用薬（経口血糖降下薬）の評価への影響に関して大きな違いはないと考える。

表 36 ベースラインから投与 26 週までの各評価項目の変化量 (GWCK 試験)

部分集団	評価項目	日本人集団		全集団	
		本剤群	BID 群	本剤群	BID 群
BID 製剤の適用患者	HbA1c ^{a)} (%)	-1.31±0.13 (n=66)	-1.15±0.13 (n=66)	-1.30±0.07 (n=257)	-0.99±0.07 (n=256)
	空腹時血糖 (mg/dL)	-35.24±37.84 (n=64)	-17.63±39.38 (n=66)	-33.55±49.63 (n=254)	-20.02±60.33 (n=253)
	体重 (kg)	-0.45±2.80 (n=66)	-1.65±2.28 (n=65)	-1.34±2.57 (n=256)	-2.11±2.75 (n=255)
BID 製剤の適用外患者	HbA1c ^{a)} (%)	-1.29±0.28 (n=12)	-1.20±0.29 (n=11)	-1.52±0.14 (n=81)	-1.33±0.14 (n=79)
	空腹時血糖 (mg/dL)	-36.63±24.49 (n=12)	-28.00±32.38 (n=11)	-44.53±32.60 (n=81)	-27.12±50.67 (n=77)
	体重 (kg)	-0.60±1.89 (n=12)	-1.63±2.52 (n=11)	-2.23±2.71 (n=81)	-2.47±2.69 (n=78)

HbA1c：最小二乗平均値±標準誤差、空腹時血糖及び体重：平均値±標準偏差、LOCF

a) 投与群、国及び投与群と国の交互作用を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析により算出。

表 37 日本人集団及び全集団で発現割合に違いがみられた有害事象及び低血糖症の発現状況
(治験薬投与期間 (26 週間) : GWCK 試験)

部分集団		日本人集団		全集団	
BID 製剤の適用患者	事象名	本剤群 (n=66)	BID 群 (n=66)	本剤群 (n=258)	BID 群 (n=257)
	有害事象全体	78.8 (52)	77.3 (51)	68.6 (177)	74.3 (191)
	悪心	15.2 (10)	39.4 (26)	11.2 (29)	27.6 (71)
	嘔吐	12.1 (8)	13.6 (9)	8.5 (22)	14.4 (37)
	便秘	6.1 (4)	16.7 (11)	4.7 (12)	7.0 (18)
	脂質異常症	1.5 (1)	1.5 (1)	8.5 (22)	8.2 (21)
	注射部位硬結	30.3 (20)	1.5 (1)	10.5 (27)	0.8 (2)
	注射部位そう痒感	6.1 (4)	6.1 (4)	5.0 (13)	3.5 (9)
	注射部位結節	0.0 (0)	0.0 (0)	7.4 (19)	0.0 (0)
	鼻咽頭炎	10.6 (7)	9.1 (6)	3.5 (9)	3.5 (9)
	軽微な低血糖症	9.1 (6)	21.2 (14)	7.0 (18)	12.5 (32)
	低血糖症状	27.3 (18)	34.8 (23)	20.2 (52)	26.8 (69)
BID 製剤の適用外患者	事象名	本剤群 (n=12)	BID 群 (n=11)	本剤群 (n=82)	BID 群 (n=81)
	有害事象全体	83.3 (10)	90.9 (10)	63.4 (52)	72.8 (59)
	悪心	8.3 (1)	45.5 (5)	9.8 (8)	22.2 (18)
	嘔吐	0.0 (0)	9.1 (1)	7.3 (6)	4.9 (4)
	便秘	50.0 (6)	36.4 (4)	9.8 (8)	7.4 (6)
	脂質異常症	0.0 (0)	0.0 (0)	14.6 (12)	14.8 (12)
	注射部位硬結	50.0 (6)	0.0 (0)	9.8 (8)	0.0 (0)
	注射部位そう痒感	25.0 (3)	0.0 (0)	7.3 (6)	0.0 (0)
	注射部位結節	0.0 (0)	0.0 (0)	1.2 (1)	0.0 (0)
	鼻咽頭炎	8.3 (1)	27.3 (3)	1.2 (1)	6.2 (5)
	軽微な低血糖症	0.0 (0)	9.1 (1)	1.2 (1)	1.2 (1)
	低血糖症状	16.7 (2)	18.2 (2)	4.9 (4)	11.1 (9)

発現割合% (発現例数)

機構は、試験開始時 (20 年 月) の本邦では 750 mg/日を超えるメトホルミンの使用が承認されていなかったのに対し、日本以外の参加各国では使用可能であったこと、2010 年 5 月から本邦でも 750 mg/日を超えるメトホルミンの使用が可能となったことを踏まえ、メトホルミンの用量と有効性及び安全性の関係について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。有効性について、メトホルミン 750 mg/日以下では、ベースラインから投与 26 週までの HbA1c 変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、日本人集団の本剤群で $-1.13\pm 0.15\%$ (n=48)、BID 群で $-1.18\pm 0.15\%$ (n=48)、全集団の本剤群で $-1.30\pm 0.19\%$ (n=78)、BID 群で $-1.30\pm 0.25\%$ (n=76) と、同じ投与群の比較において日本人集団と比べ全集団では変化量がやや大きかった。同様に、空腹時血糖変化量 (平均値±標準偏差) は、日本人集団の本剤群で -37.31 ± 38.45 mg/dL (n=48)、BID 群で -24.21 ± 41.42 mg/dL (n=48)、全集団の本剤群で -36.75 ± 37.16 mg/dL (n=78)、BID 群で -21.97 ± 49.38 mg/dL (n=76) と、同じ投与群の比較において両集団で変化量は同程度であった。体重変化量 (平均値±標準偏差) は、日本人集団の本剤群で -1.12 ± 2.58 kg (n=48)、BID 群で -2.20 ± 2.26 kg (n=48)、全集団の本剤群で -1.17 ± 2.48 kg (n=77)、BID 群で -2.22 ± 2.77 kg (n=76) と、同じ投与群の比較において両集団で変化量は同程度であった。

一方、日本人集団ではメトホルミン 750 mg/日以下の患者を組み入れる旨を規定していたことから、全集団での結果から 750 mg/日以下の部分集団と 750 mg/日を超える部分集団の比較を行った。HbA1c 変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、750 mg/日以下の本剤群で $-1.30\pm 0.19\%$ (n=78)、BID 群で $-1.30\pm 0.25\%$ (n=76)、750 mg/日を超える本剤群で $-1.48\pm 0.09\%$ (n=208)、BID 群で $-1.16\pm 0.09\%$ (n=214) と、本剤群については 750 mg/日を超える部分集

団で変化量がやや大きかった。同様に、空腹時血糖変化量（平均値±標準偏差）は、750 mg/日以下の本剤群で -36.75 ± 37.16 mg/dL (n=78)、BID 群で -21.97 ± 49.38 mg/dL (n=76)、750 mg/日を超える本剤群で -36.34 ± 51.19 mg/dL (n=208)、BID 群で -23.30 ± 64.54 mg/dL (n=209) と、本剤群については两部分集団で変化量は同程度であった。体重変化量（平均値±標準偏差）は、750 mg/日以下の本剤群で -1.17 ± 2.48 kg (n=77)、BID 群で -2.22 ± 2.77 kg (n=76)、750 mg/日を超える本剤群で -2.09 ± 2.53 kg (n=208)、BID 群で -2.44 ± 2.76 kg (n=213) と、両投与群とも 750 mg/日を超える部分集団で変化量が大きかった。以上のように、本剤群における HbA1c 及び空腹時血糖の変化量について、750 mg/日以下の部分集団と 750 mg/日を超える部分集団との間に大きな違いはなかった。

安全性について、有害事象の発現割合は、750 mg/日以下では日本人集団の本剤群で 75.0 % (36/48 例)、BID 群で 81.3 % (39/48 例)、全集団の本剤群で 67.1 % (53/79 例)、BID 群で 80.5 % (62/77 例) と、同じ投与群の比較において両集団で同様であった。日本人集団及び全集団で発現割合に違いが認められた主な有害事象のうち、悪心、嘔吐、便秘、注射部位そう痒感及び鼻咽頭炎について、750 mg/日以下での日本人集団と全集団との間に発現割合に大きな違いは認められなかった。軽微な低血糖症の発現割合は、日本人集団の本剤群で 8.3 % (4/48 例)、BID 群で 20.8 % (10/48 例)、全集団の本剤群で 6.3 % (5/79 例)、BID 群で 18.2 % (14/77 例) と、同じ投与群の比較において両集団で同様であった。低血糖症状の発現割合についても、日本人集団の本剤群で 16.7 % (8/48 例)、BID 群で 37.5 % (18/48 例)、全集団の本剤群で 17.7 % (14/79 例)、BID 群で 32.5 % (25/77 例) と、同じ投与群の比較において両集団で同様であった。

全集団における有害事象の発現割合は、750 mg/日以下の部分集団の本剤群で 67.1 % (53/79 例)、BID 群で 80.5 % (62/77 例)、750 mg/日を超える部分集団の本剤群で 64.1 % (134/209 例)、BID 群で 71.8 % (155/216 例) と、本剤群については两部分集団で大きな違いは認められなかった。日本人集団及び全集団で発現割合に違いが認められた主な有害事象のうち、本剤群では注射部位硬結 [750 mg/日以下の部分集団：24.1 % (19/79 例)、750 mg/日を超える部分集団：3.3 % (7/209 例)] 及び便秘 [750 mg/日以下の部分集団：12.7 % (10/79 例)、750 mg/日を超える部分集団：3.3 % (7/209 例)] の発現割合が 750 mg/日以下の部分集団で高かった。その他の有害事象について、两部分集団で発現割合に大きな違いは認められなかった。軽微な低血糖症の発現割合は、750 mg/日以下の部分集団の本剤群で 6.3 % (5/79 例)、BID 群で 18.2 % (14/77 例)、750 mg/日を超える部分集団の本剤群で 5.3 % (11/209 例)、BID 群で 6.0 % (13/216 例)、低血糖症状の発現割合は、750 mg/日以下の部分集団の本剤群で 17.7 % (14/79 例)、BID 群で 32.5 % (25/77 例)、750 mg/日を超える部分集団の本剤群で 13.4 % (28/209 例)、BID 群で 19.4 % (42/216 例) と、本剤群については两部分集団で大きな違いは認められなかった。

以上のように、メトホルミン 750 mg/日以下の日本人集団と全集団では、有効性及び安全性に明らかな違いは認められず、また、全集団におけるメトホルミン 750 mg/日以下の部分集団とメトホルミン 750 mg/日を超える部分集団においても、体重変化量に違いがみられたことを除き、明らかな違いは認められなかった。

5) 抗エキセナチド抗体価の有効性評価への影響

機構は、抗エキセナチド抗体価（以下、「抗体価」）と HbA1c 変化量の関係について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤群及び BID 群ともに、抗体価と HbA1c 変化量の関係に日本人集団と全集団との間に大きな違いは認められなかった（表 38）。また、本剤群及び BID 群ともに、日本人集団及び全集団のいずれにおいても、抗体陰性及び低抗体価の患者ではベースラインから有意な HbA1c の低下が認められた。一方、高抗体価の患者では、日本人集団及び全集団ともに、抗体陰性及び低抗体価の患者に比べ HbA1c 変化量は小さかったが、高抗体価の患者の検討例数が少なかったことから、このような結果になった可能性は否定できないと考える。

表 38 ベースラインから投与 26 週までの抗体価別^{a)}の HbA1c 変化量 (GWCK 試験)

投与群	項目	日本人集団			全集団		
		抗体陰性 (n=23)	低抗体価 (n=42)	高抗体価 (n=13)	抗体陰性 (n=130)	低抗体価 (n=161)	高抗体価 (n=45)
本剤群	ベースライン	8.58±0.75	8.77±0.98	9.34±0.97	8.65±0.99	8.75±1.09	8.82±0.97
	投与 26 週時	7.01±0.61	7.25±0.86	8.93±1.43	7.04±1.05	7.21±0.94	8.50±1.33
	変化量	-1.57±0.79	-1.52±0.95	-0.41±0.90	-1.60±1.09	-1.54±1.09	-0.32±1.05
BID 群	ベースライン	8.64±0.80	8.88±1.03	8.15±0.95	8.66±1.02	8.67±1.02	9.08±1.25
	投与 26 週時	7.57±0.80	7.52±1.10	7.88±1.40	7.61±1.14	7.47±1.11	8.90±1.49
	変化量	-1.07±0.90	-1.36±1.12	-0.28±0.87	-1.05±1.21	-1.20±1.11	-0.18±0.84

単位：％、平均値±標準偏差、LOCF

a) 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価が 25 以上であった患者又はベースラインで抗体陽性でその後に抗体価が 3 倍以上となった患者を抗エキセナチド抗体陽性とし、抗体価が 625 未満の患者を低抗体価、抗体価が 625 以上の患者を高抗体価とした。

機構は、4) 及び 5) については以下のように考える。メトホルミンの用量の違いを含めて、併用薬（経口血糖降下薬）の有効性評価への影響については、全集団と日本人集団における BID 製剤の適用患者での体重減少に違いがみられたものの、HbA1c 変化量及び空腹時血糖変化量に違いはみられていない。BID 製剤の適用外患者では、検討例数は少ないが、HbA1c、空腹時血糖及び体重の変化量に大きな違いはみられていない。抗体価の有効性評価への影響については、抗体陰性患者と低抗体価の患者との間に大きな違いは認められていないと考える。なお、高抗体価の患者の検討例数が少なく、また、高抗体価患者では十分な効果が得られない可能性が否定できないこと（GWBX 試験成績を含めた検討結果については、「(3) 有効性について 1) 高抗体価の患者における有効性」の項を参照）を勘案すると、その旨を適切に情報提供するとともに、製造販売後調査において抗体価と有効性及び安全性の関係に関して情報収集する必要があると考える。

安全性評価への影響については、BID 製剤の適用患者での本剤の有害事象の発現割合は、概ね全集団よりも日本人集団でやや高かった。しかしながら、BID 製剤の適用患者と適用外患者における本剤の有効性及び安全性に大きな違いはみられていない。

以上より、前述した 1) ～3) と 4) 及び 5) の検討結果から、GWCK 試験の全集団での成績を含めて日本人における本剤の有効性及び安全性を以降の項において評価することに大きな問題はないと考える。

(3) 有効性について

1) 高抗体価の患者における有効性

申請者は、以下のように説明している。GWCK試験におけるベースラインから投与26週までの抗体価別のHbA1c変化量は表39、同様にGWBX試験におけるベースラインから投与26週までの抗体価別のHbA1c変化量は表40のとおりであり、両試験とも高抗体価の患者では抗体陰性患者及び低抗体価の患者と比べてHbA1c変化量は小さかった。

表 39 ベースラインから投与 26 週までの抗体価別^{a)}の HbA1c 変化量 (GWCK 試験 (全集団))

部分集団	投与群	ベースライン	投与 26 週時	変化量
抗体陰性	本剤群 (n=130)	8.65±0.99	7.04±1.05	-1.60±1.09
	BID 群 (n=226)	8.66±1.02	7.61±1.14	-1.05±1.21
低抗体価	本剤群 (n=161)	8.75±1.09	7.21±0.94	-1.54±1.09
	BID 群 (n=97)	8.67±1.02	7.47±1.11	-1.20±1.11
高抗体価	本剤群 (n=45)	8.82±0.97	8.50±1.33	-0.32±1.05
	BID 群 (n=10)	9.08±1.25	8.90±1.49	-0.18±0.84

単位：%、平均値±標準偏差、LOCF

a) 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価が 25 以上であった患者又はベースラインで抗体陽性でその後に抗体価が 3 倍以上となった患者を抗エキセナチド抗体陽性とし、抗体価が 625 未満の患者を低抗体価、抗体価が 625 以上の患者を高抗体価とした。

表 40 ベースラインから投与 26 週までの抗体価別^{a)}の HbA1c 変化量 (GWBX 試験の本剤群)

部分集団	ベースライン	投与 26 週時	変化量
抗体陰性 (n=68)	8.63±0.85	7.33±0.83	-1.30±0.84
低抗体価 (n=118)	8.47±0.83	7.25±0.97	-1.23±0.98
高抗体価 (n=27)	8.34±0.68	8.51±1.55	0.16±1.31

単位：%、平均値±標準偏差、LOCF

a) 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価が 25 以上であった患者又はベースラインで抗体陽性でその後に抗体価が 3 倍以上となった患者を抗エキセナチド抗体陽性とし、抗体価が 625 未満の患者を低抗体価、抗体価が 625 以上の患者を高抗体価とした。

機構は、GWCK 試験及び GWBX 試験の本剤群において高抗体価を示した患者では抗体陰性患者及び低抗体価の患者と比べて HbA1c 変化量が小さかった理由、及び抗体価と有効性との関係について注意喚起する必要性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。両試験の本剤群において投与 26 週時の抗体価が高値であった患者では、抗体陰性患者及び低抗体価の患者と比べて HbA1c 変化量が小さい傾向がみられたが、いずれの試験でも高抗体価の患者は少数であった。試験期間中に高抗体価を示した本剤群の患者では、両試験ともに抗体価は投与開始約 8 週後にピークとなり、時間の経過とともに低下する傾向が認められた。

投与早期の抗体価が本剤の有効性に及ぼす影響について、GWBX 試験の投与 8 週時及び GWCK 試験の投与 4 週時 (各試験における初回の抗体価評価時期) における抗体価とベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量の関係を検討した結果、両試験ともに抗体陰性患者、低抗体価の患者及び高抗体価の患者の HbA1c 変化量の範囲は同様であった。

抗体陰性患者又は低抗体価の患者と比べ、高抗体価の患者で HbA1c の平均低下量が小さかった原因として、体内を循環している抗エキセナチド抗体が受容体に結合できる血中本薬

濃度を低下させ、高抗体価の一部の患者において血糖降下作用が減弱したことが考えられるが、以上の検討結果を踏まえると、個々の患者において投与開始早期の抗体価からその後のHbA1c変化量を予測することは困難と考える。したがって、他の糖尿病用薬と同様に、個々の患者の血糖コントロール状況をモニタリングして本剤の有効性を慎重に判断するべきであり、抗体価と有効性の関係について注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、GWCK試験及びGWBX試験を併せても、高抗体価の患者について検討例数が少ないこと、高抗体価が有効性に大きく影響する可能性が否定できないことから、抗体価と有効性との関係について適切な情報提供を行うとともに、製造販売後調査において抗体価と有効性との関係に加えて安全性に関しても情報収集する必要があると考える。

2) SU剤のウォッシュアウトがGWBX試験の有効性評価に及ぼす影響

機構は、GWBX試験において、前治療薬としてSU剤が投与されていた患者（以下、「SU剤前治療あり」）では治験薬投与2週間前にSU剤をウォッシュアウトすると規定されていたことから、SU剤のウォッシュアウトが有効性評価に及ぼす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。SU剤前治療あり（本剤群60.0 %（129/215例）、グラルギン群59.4 %（126/212例））及びSU剤前治療なし（本剤群40.0 %（86/215例）、グラルギン群40.6 %（86/212例））の部分集団について、SU剤前治療ありの部分集団ではSU剤をウォッシュアウト後両投与群とも一過性にHbA1cが上昇して投与4週までその傾向が続き、本剤群では投与8週以降、グラルギン群では投与20週以降にベースラインと比べてHbA1cの低下が認められた（表41）。長期投与時の継続投与期間の結果から、ベースラインから最終評価時までのHbA1c変化量はSU剤前治療なしの部分集団よりSU剤前治療ありの部分集団で小さかった。SU剤のウォッシュアウトの影響を正確に評価することは困難であるものの、ベースラインからのHbA1c変化量がSU剤がウォッシュアウトされたSU剤前治療ありの部分集団でSU剤前治療なしの部分集団より小さかった原因として、ベースラインのHbA1cには直前（2週間前）のSU剤のウォッシュアウトによる血糖値上昇の影響が完全には反映されておらず、ベースラインからの変化量が過小評価されたことが原因の一つとして考えられる。しかしながら、SU剤前治療ありの部分集団においても十分なHbA1cの改善が認められた。

表 41 前治療薬としてSU剤使用の有無別のベースラインからのHbA1c変化量 (GWBX試験)

評価時期	本剤群		グラルギン群	
	SU剤前治療あり (n=128 ^{a)})	SU剤前治療なし (n=86)	SU剤前治療あり (n=126)	SU剤前治療なし (n=86)
治療薬投与期間 (26週間)				
(ベースライン値)	8.59±0.76	8.40±0.91	8.61±0.71	8.33±0.88
投与4週	0.17±0.46 (n=128)	-0.40±0.33 (n=85)	0.24±0.52 (n=126)	-0.28±0.29 (n=86)
投与8週	-0.14±0.73 (n=126)	-0.94±0.50 (n=85)	0.19±0.79 (n=125)	-0.55±0.46 (n=85)
投与12週	-0.51±0.83 (n=121)	-1.32±0.67 (n=84)	0.02±0.90 (n=123)	-0.73±0.57 (n=85)
投与20週	-0.83±1.02 (n=121)	-1.57±0.91 (n=82)	-0.33±0.84 (n=121)	-0.85±0.74 (n=85)
投与26週	-0.92±0.95 (n=115)	-1.56±0.89 (n=81)	-0.48±0.84 (n=119)	-0.87±0.78 (n=84)
LOCF	-0.79±1.08	-1.48±0.97	-0.49±0.83	-0.85±0.78
継続投与期間 (26週間)	本剤継続群		グラルギン/本剤群	
	SU剤前治療あり (n=112)	SU剤前治療なし (n=81)	SU剤前治療あり (n=118)	SU剤前治療なし (n=83)
(ベースライン値)	8.56±0.75	8.43±0.91	8.59±0.69	8.34±0.88
投与26週	-0.93±0.92 (n=112)	-1.56±0.89 (n=81)	-0.48±0.84 (n=118)	-0.87±0.78 (n=83)
投与30週	-0.93±0.96 (n=112)	-1.58±0.88 (n=79)	-0.42±0.90 (n=116)	-0.94±0.77 (n=83)
投与38週	-1.00±1.00 (n=109)	-1.57±0.86 (n=80)	-0.91±0.91 (n=110)	-1.47±0.79 (n=80)
投与46週	-0.95±0.97 (n=105)	-1.44±0.80 (n=79)	-0.98±0.95 (n=106)	-1.50±0.82 (n=77)
投与52週	-0.91±0.95 (n=100)	-1.35±0.80 (n=79)	-0.88±1.09 (n=103)	-1.39±0.91 (n=77)
LOCF	-0.80±1.02	-1.34±0.80	-0.83±1.12	-1.37±0.90

単位：%、平均値±標準偏差

a) ベースライン又は治療薬投与後全てのHbA1cの測定値がない1例を除く。

機構は、表41をみる限り、本剤群及びグラルギン群ともSU剤のウォッシュアウトが評価に影響を及ぼしていると考え、ウォッシュアウトされた患者の割合に両投与群で大きな偏りはなく、また、HbA1c変化量の推移も踏まえると、この影響がGWBX試験における有効性評価結果を覆すものではないと考える。

機構は、以下のように考える。1) 及び2) の検討結果を含め、本剤群のグラルギン（持効型インスリン製剤）群に対する非劣性が検証されたGWBX試験の成績、及び本剤群のBID群に対する非劣性が検証されたGWCK試験の成績から、本剤の有効性は示されていると考える。ただし、グラルギン群に対する非劣性が検証されたことについては、インスリン依存状態の患者においてインスリン製剤からGLP-1受容体作動薬に切り替えられた際、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスを発現した例が報告されているため、本剤が持効型インスリン製剤と同様に使用可能であると安易に解釈すべきではないと考える。以上を踏まえ、GLP-1受容体作動薬である本剤がインスリン製剤の代替薬ではない旨の適切な注意喚起及び情報提供が必要であり、また、本剤とBID製剤との使い分けも含めて、本剤の選択に際しては患者の病態等から医師が慎重に判断する必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

(4) 安全性について

機構は、国際共同第III相試験（GWCK試験）及び国内第III相試験（GWBX試験）における有害事象及び副作用の発現状況（表20～表24、表29及び表30）から、適切な注意喚起及び情報提供がなされることを前提とすれば本剤の安全性は許容可能と考えるが、個別の事象についてさらに検討した。

1) 低血糖症

申請者は、以下のように説明している。重度の低血糖症は、本剤群では GWCK 試験及び GWBX 試験のいずれにおいても認められず、GWCK 試験の 1 例 (BID 群) に認められた。当該患者は、SU 剤を併用していた外国人女性で、投与 26 週の日中に意識を消失し、血糖値が 53 mg/dL であったためグルコースが投与された結果、速やかに回復し試験を完了した。GWBX 試験及び GWCK 試験における低血糖症に関連する有害事象の発現割合は、表 42 及び表 43 のとおりであった。軽微な低血糖症の発現割合は、GWCK 試験では本剤群 5.6 % (19/340 例)、BID 群 9.8 % (33/338 例)、GWBX 試験では本剤群 0.5 % (1/215 例)、グラルギン群 1.9 % (4/212 例) と、本剤群では対照群より低かった。低血糖症状の発現割合は、GWCK 試験では本剤群 16.5 % (56/340 例)、BID 群 23.1 % (78/338 例)、GWBX 試験では本剤群 9.3 % (20/215 例)、グラルギン群 19.8 % (42/212 例) と、本剤群では対照群より低かった。GWCK 試験において、スクリーニング時に SU 剤が併用されていなかった患者 (以下、「SU 剤併用なし」) における軽微な低血糖症の発現割合は、本剤群 1.3 % (1/76 例)、BID 群 1.4 % (1/71 例)、低血糖症状の発現割合は本剤群 5.3 % (4/76 例)、BID 群 11.3 % (8/71 例) であった。一方、スクリーニング時に SU 剤が併用されていた患者 (以下、「SU 剤併用あり」) における軽微な低血糖症の発現割合は、本剤群 6.8 % (18/264 例)、BID 群 12.0 % (32/267 例)、低血糖症状の発現割合は本剤群 19.7 % (52/264 例)、BID 群 26.2 % (70/267 例) であった。

表 42 低血糖症の発現状況 (治験薬投与期間 (26 週間) : GWBX 試験及び GWCK 試験)

GWBX試験	本剤群 (n=215)	グラルギン群 (n=212)
軽微な低血糖症	0.5 (1)	1.9 (4)
低血糖症状	9.3 (20)	19.8 (42)
日中に発現した低血糖症 ^{a)}	9.3 (20)	12.3 (26)
夜間に発現した低血糖症 ^{a)}	0.9 (2)	10.4 (22)
GWCK試験 (全集団)	本剤群 (n=340)	BID群 (n=338)
軽微な低血糖症	5.6 (19)	9.8 (33)
日中に発現した低血糖症 ^{a)}	4.1 (14)	9.2 (31)
夜間に発現した低血糖症 ^{a)}	2.4 (8)	1.5 (5)
SU剤併用なし ^{c)}	1.3 (1)	1.4 (1)
SU剤併用あり ^{d)}	6.8 (18)	12.0 (32)
低血糖症状	16.5 (56)	23.1 (78)
日中に発現した低血糖症 ^{a)}	13.5 (46)	21.6 (73)
夜間に発現した低血糖症 ^{a)}	3.8 (13)	5.3 (18)
SU剤併用なし ^{c)}	5.3 (4)	11.3 (8)
SU剤併用あり ^{d)}	19.7 (52)	26.2 (70)

発現割合% (発現例数)

- 朝食後から就寝前に生じた低血糖症を「日中に発現した低血糖症」、就寝後から朝食前に生じた低血糖症を「夜間に発現した低血糖症」と定義。
- 重度の低血糖症、軽微な低血糖症及び低血糖症状を含む
- 本剤群 76 例、BID 群 71 例
- 本剤群 264 例、BID 群 267 例

表 43 日本人集団における低血糖症の発現状況（治験薬投与期間（26 週間）：GWCK 試験）

GWCK 試験（日本人集団）	本剤群（n=78）	BID 群（n=77）
軽微な低血糖症	7.7（6）	19.5（15）
日中に発現した低血糖症 ^{a)}	7.7（6）	19.5（15）
夜間に発現した低血糖症 ^{a)}	1.3（1）	1.3（1）
SU 剤併用なし ^{b)}	0.0（0）	9.1（1）
SU 剤併用あり ^{c)}	9.1（6）	21.2（14）
低血糖症状	25.6（20）	32.5（25）
日中に発現した低血糖症 ^{a)}	24.4（19）	32.5（25）
夜間に発現した低血糖症 ^{a)}	2.6（2）	5.2（4）
SU 剤併用なし ^{b)}	16.7（2）	18.2（2）
SU 剤併用あり ^{c)}	27.3（18）	34.8（23）

発現割合%（発現例数）

- a) 朝食後から就寝前に生じた低血糖症を「日中に発現した低血糖症」、就寝後から朝食前に生じた低血糖症を「夜間に発現した低血糖症」と定義。
 b) 本剤群 12 例、BID 群 11 例
 c) 本剤群 66 例、BID 群 66 例

本剤の臨床試験⁶²では、海外 GWBR 試験⁶³の 3 例（本剤群 1 例、グラルギン群 2 例）に重度の低血糖症が認められた。本剤群で認められた 1 例は SU 剤が併用されていなかった患者で、投与 10 週時に血糖値が 2.2 mmol/L（39.6 mg/dL）となる低血糖症が発現し、第三者の介助（糖分の提供）を受けた。本剤の長期臨床試験の併合解析⁶⁴における 1000 人・年あたりの全ての低血糖症（重度の低血糖症、軽微な低血糖症及び低血糖症状）の発現割合とその 95% 信頼区間は、本剤群の SU 剤併用あり例では 2822.5 [2431, 3259] 例、SU 剤併用なし例では 416.0 [331.8, 515.0] 例、BID 製剤の SU 剤併用あり例では 2608.7 [2062, 3256] 例、SU 剤併用なし例では 248.2 [128.3, 433.6] 例と、SU 剤併用あり例で発現割合が高かった。

以上より、本剤では BID 製剤と比べ低血糖のリスクが低く、また、グラルギンと比べても低かった。しかしながら、SU 剤と併用した場合に低血糖のリスクが上昇するため、SU 剤を併用している場合には低血糖の発現を慎重にモニターし、低血糖症が認められた場合には SU 剤の減量又は投与中止を考慮することが必要と考える。

機構は、GWCK 試験において低血糖症がみられた場合は治験担当医師の判断により SU 剤の投与中止が可能とされていたことから、SU 剤が中止された患者の例数を投与時期別に説明した上で、時期毎の中止例数に違いがみられていないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。GWCK 試験では、SU 剤単剤を使用又は SU 剤に加えて BG 剤又は TZD 剤を併用している患者ではベースライン時に SU 剤の用量を参加各国の最小維持用量に減量するとされていたが、SU 剤の承認用量に参加各国間で大きな違いはない。SU 剤使用患者における時期毎の SU 剤の中止状況は、表 44 のとおりであった。SU 剤の中

⁶² 国内 GWBW 試験、海外 LAR-102 試験（単回投与）、海外 LAR-103 試験（単回投与）、海外 LAR-104 試験、海外 LAR-105 試験、海外 BCB106 試験、海外 GWBR 試験、海外 GWDC 試験、海外 BCB108 試験及び海外 LAR-105 継続投与試験。

⁶³ GWBR 試験：メトホルミン単剤又はメトホルミンと SU 剤の併用で効果不十分な外国人 2 型糖尿病患者を対象に本剤 2 mg/週又はグラルギン（1 日 1 回、Yki-Järvinen らのアルゴリズムを使用（Yki-Järvinen, *et al.*, *Diabetes Care*, 2007; 30:1364-9））を 26 週間投与した第 III 相実薬対照無作為化非盲検比較試験。少なくとも 130 週間継続する長期継続投与試験を現在実施中。

⁶⁴ 2009 年 7 月 31 日時点までに総括報告書完了又はデータロックされた臨床試験を併合（Integrated Completed Studies Database（ICSD））した解析のうち、対照群を設定した有効性及び安全性の評価試験：国内 GWBW 試験、海外 LAR-104 試験、海外 LAR-105 試験、海外 BCB106 試験、海外 GWBR 試験。

止例数⁶⁵は、BID 群では投与 0～1 週で 5 例、その後、投与 26 週までの週当たりの中止例数は 0.5～2 例と減少した。一方、本剤群では、26 週間の治験薬投与期間を通して週当たりの中止例数は 0.75～2.25 例であり、投与期間を通して大きな変化は認められなかった。

表 44 SU 剤使用患者における時期毎の SU 剤の中止状況 (GWCK 試験の全集団)

時期	本剤群			BID 群		
	Visit 毎の例数	SU 剤中止例数	中止割合 (%)	Visit 毎の例数	SU 剤中止例数	中止割合 (%)
ベースライン	264	1	0.4	267	2	0.7
0～1 週	264	1	0.4	267	5	1.9
1～2 週	261	1	0.4	265	1	0.4
2～4 週	259	2	0.8	261	2	0.8
4～8 週	253	5	2.0	246	8	3.3
8～12 週	245	9	3.7	230	6	2.6
12～20 週	243	6	2.5	220	4	1.8
20～26 週	240	6	2.5	207	3	1.4
全体	264	31	11.7	267	31	11.6

次に、GWCK 試験の SU 剤使用患者における治験薬投与期間 (26 週間) での低血糖症の発現状況は、表 45 のとおりであり、低血糖症 (「軽微な低血糖症」又は「低血糖症状」) を発現した例数⁶⁶は BID 群では投与 0～1 週で 18 例 (軽微な低血糖症 0 例+低血糖症状 18 例) と最も多く、その後減少し投与 20～26 週では週当たり 2.7 例 (軽微な低血糖症又は低血糖症状を発現した 16 例を 6 (週) で除した値) となった。一方、本剤群では投与 8 週時までは週当たりの発現例数は 6～7.5 例であり、その後、投与 26 週では週当たり 1.6～2.8 例と減少した。なお、日本人において、52 週間を通して本剤群での週当たりの発現例数は 0～2.5 例であり、投与期間を通して明らかな変化は認められなかった。低血糖症を発現した全ての患者で SU 剤が中止されたわけではなく、また、26 週間の治験薬投与期間での本剤群で治験薬投与開始時と投与 26 週とで低血糖症を発現した患者の例数にやや違いが認められたが、低血糖症を発現した患者の週当たりの例数と SU 剤が中止された患者の週当たりの例数において、投与期間を通して大きな変化がみられないという傾向は同様であった。

表 45 SU 剤使用患者における時期毎の低血糖症 (「軽微な低血糖症」又は「低血糖症状」) の発現状況 (GWCK 試験の全集団)

時期	本剤群			BID 群		
	Visit 毎の例数	発現例数	発現割合 (%)	Visit 毎の例数	発現例数	発現割合 (%)
ベースライン	264	4	1.5	267	2	0.7
0～1 週	264	6	2.3	267	18	6.7
1～2 週	261	7	2.7	265	16	6.0
2～4 週	259	15	5.8	261	16	6.1
4～8 週	253	24	9.5	246	38	15.4
8～12 週	245	11	4.5	230	22	9.6
12～20 週	243	13	5.3	220	24	10.9
20～26 週	240	11	4.6	207	16	7.7
全体	264	59	22.3	267	85	31.8

以上のように、本剤が投与された患者において、週当たりの SU 剤の中止例数と中止時期に一定の傾向は認められなかった。

⁶⁵ 投与時期別の SU 剤の中止例数を検討するにあたり、各 Visit 間で中止した例数を用いた。各 Visit 間隔の期間が異なるため、週当たりで評価した。ベースラインはスクリーニング時から治験薬投与開始時まで SU 剤を中止した例数を示す。

⁶⁶ 投与時期別の低血糖症の発現例数を検討するにあたり、各 Visit 間で低血糖症を発現した例数を用いた。各 Visit 間隔の期間が異なるため、週当たりの発現例数で評価した。ベースラインは治験薬投与開始 1 週間前から治験薬投与開始時まで低血糖症を発現した例数を示す。

機構は、以下のように考える。国内の GWCK 試験及び GWBX 試験において、本剤群で重度の低血糖症はみられておらず、また、GWCK 試験のスクリーニング時に SU 剤併用なしの患者では軽微な低血糖症及び低血糖症状の発現割合が低く、さらに、SU 剤の非併用下で実施された GWBX 試験でも低血糖症の発現割合は低い。GWCK 試験において BID 群では低血糖症を発現し SU 剤が中止された患者が投与初期に多い一方、本剤群ではそのような傾向はみられていない。以上より、低血糖症に関して懸念はみられていないと考えるが、低血糖症は患者の長期予後に関連する重要な副作用であること、SU 剤と併用する場合は注意を要すること、臨床試験における検討例数は限られていること等から、低血糖のリスクについて適切な注意喚起及び情報提供を行うとともに、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。

2) 胃腸障害

申請者は、以下のように説明している。GBWX 試験及び GWCK 試験で認められた胃腸障害とその重症度は、表 46 及び表 47 のとおりであった。GBWX 試験の治験薬投与期間（26 週間）において発現割合が高かった胃腸障害の内訳は、悪心 [本剤群 12.6 % (27/215 例)、グラルギン群 2.8 % (6/212 例)]、便秘 [(本剤群 11.2 % (24/215 例)、グラルギン群 3.3 % (7/212 例)]、下痢 [本剤群 8.8 % (19/215 例)、グラルギン群 2.4 % (5/212 例)]、嘔吐 [本剤群 8.4 % (18/215 例)、グラルギン群 2.4 % (5/212 例)]、腹部不快感 [(本剤群 5.1 % (11/215 例)、グラルギン群 0.9 % (2/212 例)] であり、それらの事象の多くは軽度であった。同様に、GWCK 試験の治験薬投与期間（26 週間）において発現割合が高かった胃腸障害の内訳は、悪心 [本剤群 10.9 % (37/340 例)、BID 群 26.3 % (89/338 例)]、嘔吐 [本剤群 8.2 % (28/340 例)、BID 群 12.1 % (41/338 例)]、下痢 [本剤群 9.7 % (33/340 例)、BID 群 8.3 % (28/338 例)]、便秘 [本剤群 5.9 % (20/340 例)、BID 群 7.1 % (24/338 例)] であり、それらの事象の多くは軽度又は中等度であった。BID 群では悪心 2 例及び嘔吐 3 例に高度の事象が認められたが、本剤群では当該有害事象について高度の事象は認められなかった。

表 46 いずれかの投与群で 2%以上に認められた胃腸障害^{a)}とその重症度
(治験薬投与期間 (26 週間) : GWBX 試験及び GWCK 試験)

GWBX試験	本剤群 (n=215)	重症度	グラルギン群 (n=212)	重症度
胃腸障害	39.1 (84)	—	18.9 (40)	—
悪心	12.6 (27)	軽度のみ	2.8 (6)	軽度のみ
便秘	11.2 (24)	中等度1例、軽度23例	3.3 (7)	中等度1例、軽度6例
下痢	8.8 (19)	軽度のみ	2.4 (5)	軽度のみ
嘔吐	8.4 (18)	中等度1例、軽度17例	2.4 (5)	軽度のみ
腹部不快感	5.1 (11)	軽度のみ	0.9 (2)	軽度のみ
GWCK試験 (全集団)	本剤群 (n=340)	重症度	BID群 (n=338)	重症度
胃腸障害	31.8 (108)	—	45.0 (152)	—
悪心	10.9 (37)	中等度4例、軽度33例	26.3 (89)	高度2例、中等度15例、軽度72例
嘔吐	8.2 (28)	中等度5例、軽度23例	12.1 (41)	高度3例、中等度12例、軽度26例
下痢	9.7 (33)	中等度8例、軽度25例	8.3 (28)	中等度5例、軽度23例
便秘	5.9 (20)	中等度1例、軽度19例	7.1 (24)	中等度4例、軽度20例
胃酸過多	3.5 (12)	高度1例、中等度4例、軽度7例	2.4 (8)	中等度8例
腹部膨満	3.2 (11)	軽度のみ	1.8 (6)	軽度のみ
腹部不快感	0.3 (1)	中等度	3.6 (12)	軽度のみ
消化不良	1.5 (5)	軽度のみ	2.4 (8)	軽度のみ

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.13.1) を同一 version の MedDRA/J で読替え

a) SOC 「胃腸障害」に分類される有害事象

表 47 日本人集団のいずれかの投与群で 3 例以上に認められた胃腸障害^{a)}とその重症度
(治験薬投与期間 (26 週間) : GWCK 試験)

GWCK 試験 (日本人集団)	本剤群 (n=78)	重症度	BID 群 (n=77)	重症度
胃腸障害	43.6 (34)	—	61.0 (47)	—
悪心	14.1 (11)	軽度のみ	40.3 (31)	中等度 3 例、軽度 28 例
嘔吐	10.3 (8)	軽度のみ	13.0 (10)	中等度 2 例、軽度 8 例
下痢	9.0 (7)	軽度のみ	9.1 (7)	軽度のみ
便秘	12.8 (10)	軽度のみ	19.5 (15)	中等度 2 例、軽度 13 例
腹部膨満	3.8 (3)	軽度のみ	2.6 (2)	軽度のみ
腹部不快感	0.0 (0)	—	11.7 (9)	軽度のみ
消化不良	3.8 (3)	軽度のみ	1.3 (1)	軽度のみ

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.13.1) を同一 version の MedDRA/J で読替え

a) SOC 「胃腸障害」に分類される有害事象

なお、GWCK 試験の日本人集団における投与時期毎の悪心及び嘔吐の発現割合は、それぞれ図 5 及び図 6 のとおりであった。

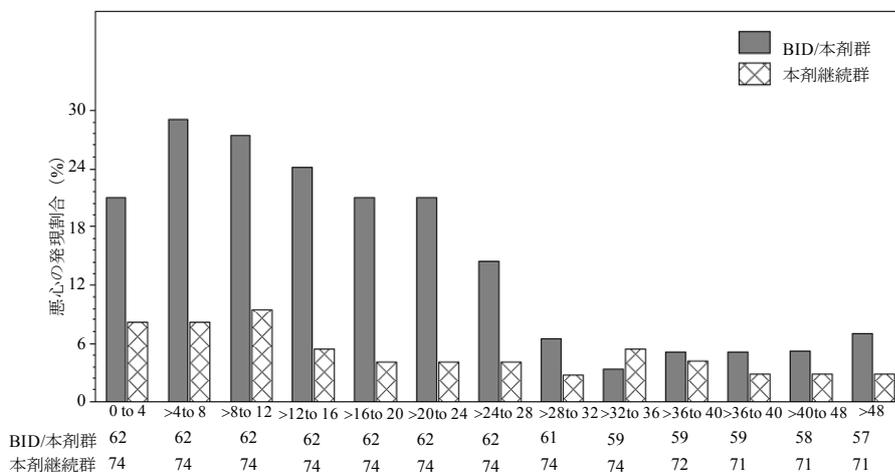


図 5 日本人集団における投与時期毎の悪心の発現割合 (GWCK 試験)

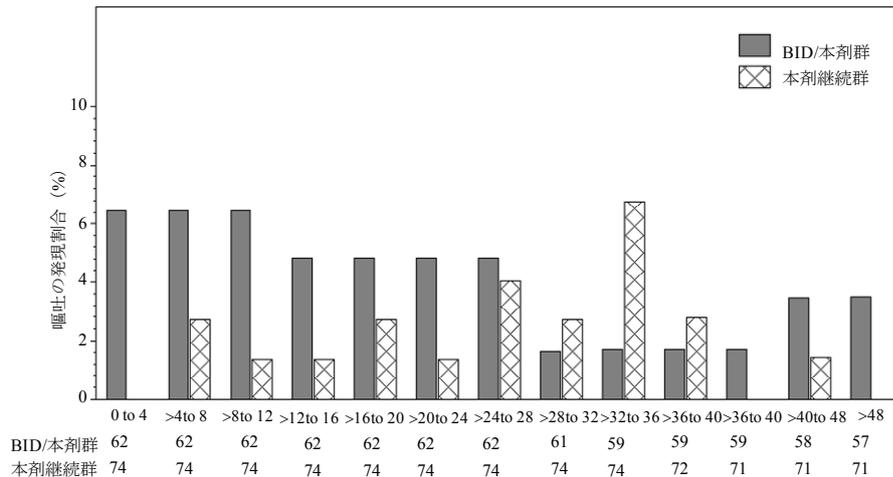


図 6 日本人集団における投与時期毎の嘔吐の発現割合 (GWCK 試験)

機構は、以下のように考える。日本人患者が対象に含まれている GWBX 試験及び GWCK 試験の本剤群では BID 群と比べ高度の胃腸障害は少なく、多くは軽度又は中等度であったことから、臨床的に問題となるような胃腸障害の懸念は臨床試験成績からはみられていないと考える。しかしながら、胃腸障害は本剤投与時に発現割合が高かった事象の一つであること、臨床試験における検討例数は限られていることから、BID 製剤と同様に本剤の添付文書におい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胃腸障害に関して情報収集する必要があると考える。

3) 膵炎 (アミラーゼ、リパーゼの上昇を含む)

機構は、GWCK 試験の本剤群で急性膵炎を発症した患者の転帰等を詳細に説明した上で、本剤の膵炎リスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。BID 製剤での市販後の自発報告において、壊死性又は出血性膵炎あるいは死亡に至るなどの致命的な経過をたどった事例が含まれており、当該自発報告に基づき、膵炎は GLP-1 受容体作動薬において注意喚起が必要な事象とされている。GWCK 試験では、本剤群の 1 例 (外国人) で急性膵炎の発現が認められた。当該患者は、投与開始約 6 ヶ月後に急性膵炎 (リパーゼ 188 U/L) と診断され試験が中止され、副作用と判断された。また、当該患者は、CT スキャンにおいてびまん性の軽度の膵腫大が認められたが、膵管拡張、膵周囲液貯留等の所見はなく、診断の約 2.5 ヶ月後に本事象が回復した。当該患者には試験参加前に膵酵素異常の病歴があり、治験薬投与開始から 20 週目に持続性のリパーゼ高値がみられたが、膵炎の症状は認められなかった。

GWCK 試験において、アミラーゼが基準値上限の 2 倍を超えた患者は、BID 群で 1 例、本剤群で 2 例みられたが、基準値上限の 3 倍を超えた患者はいなかった。リパーゼが基準値上限の 2 倍を超えた患者は、本剤群で 10 例 (うち 4 例は基準値上限の 3 倍を超え、さらに 1 例は基準値上限の 5 倍を超えた)、BID 群で 12 例 (うち 6 例は基準値上限の 3 倍を超え、さらに 1 例は基準値上限の 5 倍を超えた) みられた。GBWX 試験では、膵炎の発現は認められていないが、アミラーゼが基準値上限の 2 倍を超えた患者は、本剤群で 1 例、グラルギ

ン群で3例（うち1例は基準値上限の3倍を超えた）みられた。リパーゼが基準値上限の2倍を超えた患者は、本剤群で18例（うち5例は基準値上限の3倍を超えた）、グラルギン群で6例（うち1例は基準値上限の3倍を超えた）みられた。なお、国内第I相試験（GWBW試験）では、本剤0.8 mg投与により血中アミラーゼ増加が2例に認められたが、血中アミラーゼ増加に伴う臨床症状は認められなかった。

本剤の長期臨床試験の併合解析²⁴において、本剤群の5例（GWCK試験、海外GWBR試験⁶³、海外BCB108試験⁶⁷の各1例、海外GWDE試験⁶⁸の2例）、シタグリプチン群の1例、ピオグリタゾン群の2例に膵炎が認められた。GWBR試験の1例では、投与開始約4.5ヵ月後にアミラーゼ及びリパーゼの増加が認められ、治験薬の投与中止の数日後、中等度の浮腫性膵炎と診断され、診断の約2ヵ月後に本事象が回復した。BCB108試験の1例は脂質異常症を合併しており、投与開始約61日後に腹痛がみられ膵炎と診断されたが、CTスキャンにおいて腹部及び骨盤腔内に急性炎症性の異常は確認されなかった。本事象は3日後に回復したが試験中止となった。GWDE試験の1例では、投与開始約3ヵ月後に嘔吐、膵酵素増加（アミラーゼ438.4 U/L、リパーゼ2155.3 U/L）がみられ急性膵炎と診断され、胆石症が確認されて試験中止となった。もう1例では、アミラーゼ及びリパーゼの増加（ベースライン：アミラーゼ110 U/L、リパーゼ99 U/L、4週目：アミラーゼ335 U/L及びリパーゼ694 U/L、8週目：アミラーゼ217 U/L及びリパーゼ224 U/L）がみられ、CTスキャンにおいて膵腫大が認められたが急性膵炎の所見はなく、無症候性の膵炎と判断されて試験中止となった。以上の膵炎が認められた患者のうち、症状が進行し壊死性膵炎又は出血性膵炎となった患者はなかった。

本剤の膵炎リスクについては、曝露量で調整した1000人・年あたりの膵炎の発現割合とその95%信頼区間は、実薬対照試験の本剤群5.5 [1.8, 12.8] 例、シタグリプチン群6.5 [0.2, 36.2] 例、ピオグリタゾン群13.8 [1.7, 49.7] 例であった。実薬対照試験及び非対照長期試験を含む発現割合は、本剤群2.4 [0.8, 5.7] 例、インスリン群0 [0.0, 9.0] 例であった。BID製剤の臨床試験⁶⁹における曝露量で調整した1000人・年あたりの膵炎の発現割合とその95%信頼区間は、長期プラセボ対照試験ではBID群4.4 [1.2, 11.4] 例、プラセボ群1.8 [0.0, 10.2] 例、長期実薬対照試験ではBID群0.0 [0.0, 6.4] 例、インスリン群1.9 [0.0, 10.4] 例であった。対照試験及び非対照長期試験を含む発現割合は、BID群2.2 [1.0, 4.1] 例、プラセボ群1.8 [0.0, 10.2] 例であった。

以上より、BID製剤及び本剤の臨床試験において、曝露量で調整した膵炎の発現割合に大きな違いは認められなかったが、今後もモニタリングを継続していくことが必要と考える。

⁶⁷ BCB108試験：食事療法・運動療法又は経口血糖降下薬（SU剤、メトホルミン又はTZD剤の単剤又は併用）で効果不十分な外国人2型糖尿病患者を対象に本剤2 mg又はBID製剤を26週間投与した第III相実薬対照無作為化非盲検比較試験。

⁶⁸ GWDE試験（申請データパッケージ外）：食事療法・運動療法に加え経口血糖降下薬（SU剤、メトホルミン、メトホルミンとSU剤の併用又はメトホルミンとピオグリタゾンの併用）で効果不十分な外国人2型糖尿病患者を対象に本剤2 mgを週1回又はリラグルチド1.8 mgを1日1回26週間投与した第III相実薬対照無作為化非盲検比較試験。

⁶⁹ BID製剤の臨床試験の併合解析：112試験、113試験、115試験、112E試験、113E試験、115E試験、117試験、119試験、GWAA試験、GWAD試験、GWAK試験、GWAN試験、GWAO試験、GWAP試験、GWAY試験、GWBA試験、GWBB試験、GWBG試験、GWBH試験、GWBK試験、GWBM試験、GWBN試験、GWBO試験、GWCD試験、GWCG試験、GWCO試験、GWCV試験

機構は、曝露量で調整した膵炎の発現割合は BID 製剤と本剤とで大きく異なるわけではないものの、本剤群でも急性膵炎を含む膵炎の発現が認められていることを踏まえ、本剤の添付文書においても BID 製剤と同様に膵炎について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膵炎に関して情報収集する必要があると考える。

4) 注射部位反応

機構は、注射部位反応について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外で実施した第 II 相試験 (LAR-104 試験) における皮下の結節形成の発現割合は、プラセボ群 53.8% (7/13 例)、本剤群 77.4% (24/31 例) であり、いずれの投与群でも注射部位結節 (平均直径 0.5~0.75 cm) が認められた。しかしながら、ほとんどの結節は無症候性で試験継続に影響するものではなく、また、投与 4~8 週間までに回復した。d, l-ラクチド-グリコリド共重合体 (50 : 50) (以下、「PLG」) を基剤とする他の持続性製剤及び LAR-104 試験で認められた結節を考慮し、その後の本剤の臨床試験では、結節形成が痛み、硬化、発赤、出血、炎症等を伴う場合のみ有害事象として記録した。GWBX 試験及び GWCK 試験における注射部位に関連する有害事象⁷⁰とその重症度は、表 48 及び表 49 のとおりであった。

表 48 いずれかの投与群で 2%以上認められた注射部位に関連する有害事象^{a)}とその重症度
(治験薬投与期間 (26 週間) : GWBX 試験及び GWCK 試験)

GWBX試験	本剤群 (n=215)	重症度	グラルギン群 (n=212)	重症度
注射部位反応に関連する有害事象全体	40.0 (86)	—	2.8 (6)	—
注射部位硬結	27.0 (58)	中等度1例、軽度57例	1.4 (3)	軽度のみ
硬結	8.4 (18)	軽度のみ	0.0 (0)	—
注射部位そう痒感	6.5 (14)	軽度のみ	0.0 (0)	—
注射部位紅斑	3.3 (7)	軽度のみ	0.5 (1)	軽度
GWCK試験 (全集団)	本剤群 (n=340)	重症度	BID群 (n=338)	重症度
注射部位反応に関連する有害事象全体	20.3 (69)	—	4.4 (15)	—
注射部位硬結	10.3 (35)	中等度2例、軽度33例	0.6 (2)	軽度のみ
注射部位結節	5.9 (20)	中等度6例、軽度14例	0.0 (0)	—
注射部位そう痒感	5.6 (19)	中等度2例、軽度17例	2.7 (9)	中等度2例、軽度7例

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.13.1) を同一 version の MedDRA/J で読替え

a) 脚注 70 参照

表 49 日本人集団のいずれかの投与群で 3 例以上認められた注射部位に関連する有害事象^{a)}とその重症度
(治験薬投与期間 (26 週間) : GWCK 試験)

GWCK 試験 (日本人集団)	本剤群 (n=78)	重症度	BID 群 (n=77)	重症度
注射部位反応に関連する有害事象全体	38.5 (30)	—	7.8 (6)	—
注射部位硬結	33.3 (26)	中等度 1 例、軽度 25 例	1.3 (1)	軽度
注射部位そう痒感	9.0 (7)	軽度のみ	5.2 (4)	軽度のみ
注射部位紅斑	6.4 (5)	軽度のみ	1.3 (1)	軽度

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.13.1) を同一 version の MedDRA/J で読替え

a) 脚注 70 参照

⁷⁰ MedDRA の PT における硬結、注入部位紅斑、注入部位そう痒感、注射部位紅斑、注射部位血管外漏出、注射部位血腫、注射部位硬結、注射部位腫瘍、注射部位結節、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位発疹、注射部位反応、注射部位腫脹、皮膚小結節、皮下結節

なお、GWBX 試験における投与時期毎の注射部位に関連する有害事象の発現割合は、図 7 のとおりであり、本剤群では投与 12 週まで上昇し、その後経時的に低下した

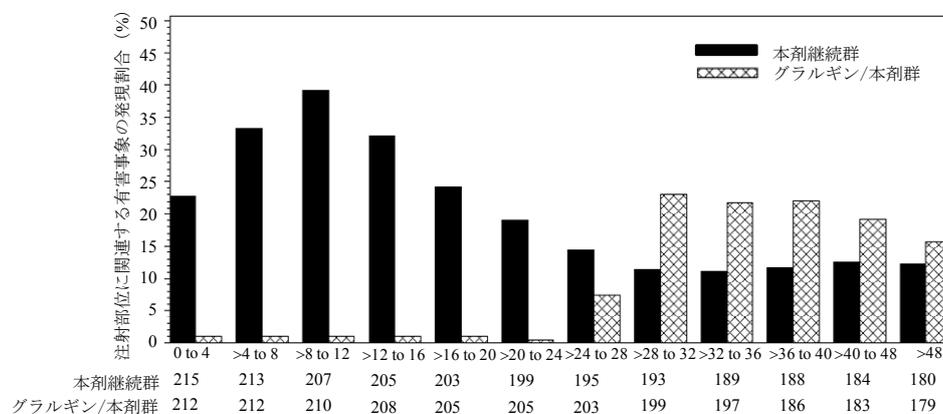


図 7 投与時期毎の注射部位に関連する有害事象の発現割合 (GWBX 試験)

GWBX 試験の治験薬投与期間 (26 週間) において、本剤群で発現割合が高かった注射部位に関連する有害事象は、注射部位硬結⁷¹ [本剤群 35.3 % (76/215 例)、グラルギン群 1.4 % (3/212 例)] 及び注射部位そう痒感 [本剤群 6.5 % (14/215 例)、グラルギン群 0.0 %] であり、それらの事象は重症度が軽度又は中等度であった。本剤群では 76 例 187 件、グラルギン群では 3 例 3 件に注射部位硬結⁷¹ が認められ、本剤群の 12.3 % (23/187 件) 及びグラルギン群の 100 % (3/3 件) の患者では、回復中又は軽快中と判断されたが、26 週間の評価期間中に回復しなかった。26 週間の評価期間中に回復した注射部位硬結及び硬結のうち、48.8 % (80/164 件) は 8 週以内に、90.2 % (148/164 件) は 16 週以内に消失した。試験中止に至った有害事象は、本剤群で 2 例 (注射部位硬結 1 例 (中等度)、注射部位そう痒感 1 例 (軽度)) に認められた。中止に至った注射部位硬結の 1 例については、投与開始から約 1 週間後に発現が認められ、1 ヶ月間以上継続し投与が中止されたが、中止後の後観察期間中に回復が認められた。

GWCK 試験における注射部位に関連する有害事象の発現割合は、本剤群では投与 8 週まで上昇し、12 週以降に低下した。治験薬投与期間 (26 週間) において、本剤群で発現割合の高かった注射部位に関連する有害事象は、注射部位硬結 [本剤群 10.3 % (35/340 例)、BID 群 0.6 % (2/338 例)]、注射部位結節 [本剤群 5.9 % (20/340 例)、BID 群 0.0 %] 及び注射部位そう痒感 [本剤群 5.6 % (19/340 例)、BID 群 2.7 % (9/338 例)] であり、それらの事象は重症度が軽度又は中等度であった。本剤群では 41 例 151 件、BID 群では 2 例 2 件に注射部位硬結が認められ、本剤群の 4.6 % (7/151 件) の患者は未回復であり、1.3 % (2/151 件) の患者は回復中又は軽快中であった。本剤群において、回復した注射部位硬結のうち 41.5 % (59/142 件) は 8 週以内に、83.8 % (119/142 件) は 16 週以内に回復した。BID 群の 2 件はいずれも回復した。試験中止に至った注射部位に関連する有害事象は、本剤群で 5 例

⁷¹ 後に注射部位硬結であることが確認された MedDRA の PT の硬結の事象を含む。

(注射部位結節(中等度、軽度、各1例)、注射部位硬結(中等度1例)、硬結(中等度1例)及び注射部位そう痒感(軽度1例))に認められた。

以上より、本剤群で認められた注射部位反応の多くは軽度又は中等度であり試験中止となった患者は少数であった。しかしながら、注射部位反応は本剤群で発現割合が高かった事象の一つであることから、特に注射部位結節の発現については、添付文書において注意喚起を行うこととする。

機構は、以下のように考える。本剤投与により認められた注射部位に関連する有害事象は軽度又は中等度であること、投与継続とともに発現割合が低下していることから、大きな懸念はみられていないと考える。しかしながら、試験中止となった患者が少数ながらもおり、かつ注射部位反応は本剤投与時に発現割合が高かった事象の一つであることから、添付文書におい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注射部位反応に関して情報収集する必要があると考える。

5) 抗エキセナチド抗体産生と免疫反応について

機構は、抗エキセナチド抗体産生と安全性との関係について、抗エキセナチド抗体の発現時期も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。GWBX 試験の投与 26 週時に抗エキセナチド抗体陽性であった患者は、本剤群の 213 例中 145 例 [低抗体価 (625 未満) : 55.4 % (118/213 例)、高抗体価 (625 以上) : 12.7 % (27/213 例)] であり、抗体陰性は 68 例 (31.9 %) であった。抗体価別の有害事象の発現割合は、抗体陰性患者で 88.2 % (60/68 例)、低抗体価の患者で 86.4 % (102/118 例)、高抗体価の患者で 85.2 % (23/27 例) と、抗体価による違いはみられなかった。悪心の発現割合は、抗体陰性患者で 22.1 % (15/68 例)、低抗体価の患者で 9.3 % (11/118 例)、高抗体価の患者で 3.7 % (1/27 例) と、抗体価が高くなるほど低かったが、その他の有害事象の発現割合に、抗体価による大きな違いはみられなかった。免疫に関連する有害事象⁷²の発現割合は、抗体陰性患者で 36.8 % (25/68 例)、低抗体価の患者で 44.9 % (53/118 例)、高抗体価の患者で 51.9 % (14/27 例) と、抗体価が高くなるほど高かった。器官別大分類の「一般・全身障害及び投与部位の状態」の有害事象の発現割合は、抗体陰性患者で 38.2 % (26/68 例)、低抗体価の患者で 42.4 % (50/118 例)、高抗体価の患者で 48.1 % (13/27 例) と、抗体価が高くなるほど高かった。その他の有害事象の発現割合に、抗体価による大きな違いはみられなかった。

GWCK 試験の投与 26 週時に抗体陽性であった患者は、本剤群で 336 例中 206 例 [低抗体価 (625 未満) : 47.9 % (161/336 例)、高抗体価 (625 以上) : 13.4 % (45/336 例)] であり、抗体陰性は 130 例 (38.7 %) であった。BID 群では 333 例中 107 例 [低抗体価 (625 未満) : 29.1 % (97/333 例)、高抗体価 (625 以上) : 3.0 % (10/333 例)] が抗体陽性であり、抗体陰性は 226 例 (67.9 %) であった。抗体価別の有害事象の発現割合は、抗体陰性の本剤群で 66.2 % (86/130 例)、BID 群で 75.2 % (170/226 例)、低抗体価の本剤群で 65.8 % (106/161

⁷² 免疫に関連する有害事象：SMQ でアレルギー反応や免疫関連の PT を基に抽出。

例)、BID群で70.1% (68/97例)、高抗体価の本剤群で80.0% (36/45例)、BID群で90.0% (9/10例)と、BID群及び本剤群ともに高抗体価の患者で発現割合の上昇が認められたが、高抗体価の患者は多くはなかった。免疫に関連する有害事象の発現割合は、抗体陰性の本剤群で16.9% (22/130例)、BID群で6.6% (15/226例)、低抗体価の本剤群で23.6% (38/161例)、BID群で14.4% (14/97例)、高抗体価の本剤群で40.0% (18/45例)、BID群で40.0% (4/10例)と、BID群及び本剤群とも抗体価の上昇に応じて発現割合の上昇が認められた。「一般・全身障害および投与部位の状態」に相当する有害事象の発現割合は、抗体陰性の本剤群で17.7% (23/130例)、BID群で6.6% (15/226例)、低抗体価の本剤群で26.7% (43/161例)、BID群で14.4% (14/97例)、高抗体価の本剤群で51.1% (23/45例)、BID群で40.0% (4/10例)と、BID群及び本剤群とも抗体価の上昇に応じて発現割合の上昇が認められた。その他の有害事象について、抗体価による大きな違いは認められなかった。

本剤群における抗体陰性患者及び低抗体価の患者と比べ高抗体価の患者で発現割合が高かった器官別大分類の「一般・全身障害および投与部位の状態」の有害事象及び免疫に関連する有害事象について、重症度はほとんどが軽度であり、高抗体価の患者で重症度が悪化する傾向は認められなかった(表50及び表51)。

表50 抗体価別の「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「免疫に関連する有害事象」の発現状況
(治験薬投与期間(26週間):GWBX試験及びGWCK試験の本剤群)

		GWBX試験			GWCK試験(全集団)		
		抗体陰性 ^{a)} (n=68)	低抗体価 ^{a)} (n=118)	高抗体価 ^{a)} (n=27)	抗体陰性 ^{a)} (n=130)	低抗体価 ^{a)} (n=161)	高抗体価 ^{a)} (n=45)
一般・全身障害 および 投与部位の状態	軽度	36.8 (25)	42.4 (50)	48.1 (13)	17.7 (23)	22.4 (36)	44.4 (20)
	中等度	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.3 (7)	6.7 (3)
	重度	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
	合計	38.2 (26)	42.4 (50)	48.1 (13)	17.7 (23)	26.7 (43)	51.1 (23)
免疫に関連する 有害事象	軽度	26.5 (18)	36.4 (43)	44.4 (12)	16.2 (21)	18.0 (29)	33.3 (15)
	中等度	1.5 (1)	0.8 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.0 (8)	6.7 (3)
	重度	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.6 (1)	0.0 (0)
	合計	27.9 (19)	37.3 (44)	44.4 (12)	16.9 (22)	23.6 (38)	40.0 (18)

発現割合%(発現例数)

a) 投与26週時の結果

表51 抗体価別の「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「免疫に関連する有害事象」の発現状況
(治験薬投与期間(26週間):GWCK試験の日本人集団)

		GWCK試験(日本人集団)		
		抗体陰性 ^{a)} (n=23)	低抗体価 ^{a)} (n=42)	高抗体価 ^{a)} (n=13)
一般・全身障害および 投与部位の状態	軽度	34.8 (8)	38.1 (16)	46.2 (6)
	中等度	0.0 (0)	2.4 (1)	0.0 (0)
	重度	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
	合計	34.8 (8)	40.5 (17)	46.2 (6)
免疫に関連する 有害事象	軽度	30.4 (7)	42.9 (18)	53.8 (7)
	中等度	0.0 (0)	2.4 (1)	0.0 (0)
	重度	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
	合計	30.4 (7)	45.2 (19)	53.8 (7)

発現割合%(発現例数)

a) 投与26週時の結果

GWBX試験、GWCK試験ともに当該有害事象のうち、重篤な有害事象は認められなかったため、これらの有害事象の重篤性に及ぼす抗体価の影響は明らかではなかった。当該事象

により試験中止に至った有害事象は、GWBX 試験で 2 例、GWCK 試験で 7 例に認められ、抗体価別の内訳は、GWBX 試験では抗体陰性 1 例、低抗体価 1 例、GWCK 試験では抗体陰性 1 例、低抗体価 1 例、高抗体価 5 例であった。試験中止に至った有害事象は高抗体価の患者で多い傾向が認められたが、両試験間で一貫した傾向は認められなかった。

GWBX 試験及び GWCK 試験では投与開始約 8 週後に抗体価がピークに到達し、その後低下する傾向がみられたことから、投与早期の抗体価とその後の安全性への影響について、GWBX 試験の投与 8 週時及び GWCK 試験の投与 4 週時（各試験における初回の抗体価評価時期）の抗体価に基づき、それ以降に発現した有害事象の発現割合を検討した。その結果、両試験ともに、投与早期に抗体価が高値となった患者でその後に特定の有害事象の発現割合が増加する傾向はみられなかった。また、ほとんどの有害事象は軽度であり、高抗体価の患者で有害事象が悪化する傾向は認められなかった（表 52）。

表 52 抗体価別の有害事象の重症度別の発現状況
(治験薬投与期間 (26 週間) : GWBX 試験及び GWCK 試験)

		GWBX 試験			GWCK 試験		
		抗体陰性 ^{a)} (n=56)	低抗体価 ^{a)} (n=94)	高抗体価 ^{a)} (n=61)	抗体陰性 ^{b)} (n=210)	低抗体価 ^{b)} (n=73)	高抗体価 ^{b)} (n=44)
1 件以上の有害事象を 発現した患者の割合	軽度	50.0 (28)	52.1 (49)	34.4 (21)	41.9 (88)	37.0 (27)	22.7 (10)
	中等度	1.8 (1)	4.3 (4)	3.3 (2)	5.7 (12)	8.2 (6)	2.3 (1)
	重度	1.8 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.3 (7)	5.5 (4)	0.0 (0)
	合計	53.6 (30)	56.4 (53)	37.7 (23)	51.0 (107)	50.7 (37)	25.0 (11)

GWBX 試験は投与 8 週時以降、GWCK 試験は投与 4 週時以降に発現した患者の発現割合%（発現例数）

a) 投与 8 週時の結果

b) 投与 4 週時の結果

GWBX 試験の投与 8 週時及び GWCK 試験の投与 4 週時以降に重篤な有害事象がそれぞれ 3 例及び 12 例に認められた。それぞれの抗体価別の内訳は、GWBX 試験では抗体陰性 2 例、低抗体価 1 例、GWCK 試験では抗体陰性 7 例、低抗体価 5 例であり、高抗体価の患者で重篤な有害事象は認められなかった。GWBX 試験の投与 8 週時及び GWCK 試験の投与 4 週時以降に発現し試験中止に至った有害事象は、GWBX 試験で 3 例、GWCK 試験で 5 例に認められた。抗体価別の内訳は、GWBX 試験では抗体陰性 1 例、高抗体価 2 例、GWCK 試験では抗体陰性 4 例、抗体価不明 1 例であり、高抗体価の患者において試験中止に至った有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

また、海外臨床試験（LAR-105 試験、BCB106 試験、GWBR 試験⁶³）では、本剤群の 42～48%が低抗体価（125 以下）であり、6～23%が高抗体価（625 以上）であった。本剤群で抗体陰性患者と比べ抗体陽性患者で発現割合が高かった事象は注射部位に関連する事象であり、その内訳は注射部位そう痒感（抗体陽性 9.1%（27/296 例）、抗体陰性 3.9%（9/231 例））、注射部位紅斑（抗体陽性 5.1%（15/296 例）、抗体陰性 1.3%（3/231 例））及び注射部位結節（抗体陽性 4.7%（14/296 例）、抗体陰性 1.7%（4/231 例））であった。注射部位に関連する有害事象に抗エキセナチド抗体との関連性が認められたが、その他の有害事象では臨床的に意味のある影響は認められなかった。なお、BID 製剤の投与を中止した患者における BID 製剤の再投与の安全性を検討し、BID 製剤の再投与により臨床的に重要な有害事象のリスク上昇は認められなかったことが報告されている（Faludi P, *et al.*, *Peptides*, 2009; 30: 1771-4）。

機構は、高抗体価の患者でみられた免疫に関する有害事象及び「一般・全身障害および投与部位の状態」の有害事象はほとんどが軽度であり、また、抗体価が有害事象の重症度を悪化させる傾向は認められていないが、抗体価の上昇に応じて本剤群における注射部位に関連する有害事象の発現割合が高い傾向がみられていること等から、製造販売後調査において引き続き抗体産生と免疫反応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、本剤の長期投与による腎機能の悪化の懸念を含め、本剤の腎機能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。海外において BID 製剤の市販後に急性腎不全の自発報告があったことから、BID 製剤では国内外の添付文書に重大な副作用として腎不全が記載されているが、本剤が腎実質に直接影響を与えるのではなく、嘔吐及び下痢等に伴う脱水が主な原因と考える。GWCK 試験では本剤継続群の 1 例（6 歳の日本人女性）に中等度の急性腎不全が認められ、嘔吐が発現し絞扼性イレウスと診断された。なお、嘔吐はさらに悪化し脱水に伴う腎機能の悪化から急性腎不全（非重篤）と診断されたが回復し、治験薬との因果関係は否定された。腎機能の悪化について、本剤継続群では GWBX 試験では 1/215 例（0.5%）に GWCK 試験では 1/78 例（1.3%）に、正常から軽度への悪化、GBWX 試験では 3/215 例（1.4%）に軽度から中等度への悪化が認められた。両試験において、高度の腎機能障害は認められなかった。本剤の臨床試験の併合解析⁷³では、急性腎不全は本剤群では発現せず、対照群 2 例（BID 群 1 例、ピオグリタゾン群 1 例）に発現した。BID 群の症例（海外 LAR-105 試験）は、6 歳男性で治験薬投与開始 37 日目に腎結石症の増悪が認められ、44 日目に血清クレアチニン（11.58 mg/dL）及び血中尿素窒素（92 mg/dL）が高値を示したため、腎結石を伴う腎不全と診断された。重篤な有害事象とされ、試験中止となったが、治験薬との因果関係は否定された。海外 BCB108 試験⁶⁷及び海外 GWDC 試験⁷⁴では急性腎不全に付随する事象は発現しなかった。当該併合解析では腎機能の悪化が 7 例（本剤群 3 例、BID 群 1 例、BID/本剤群 1 例、メトホルミン群 1 例、ピオグリタゾン群 1 例）に認められた。なお、本剤群の 3 例に重篤な事象はみられず、その発現期間が長期化又は悪化した事象として報告されることもなかった。

以上より、本剤では BID 製剤と比べて胃腸障害の発現が少ないため、嘔吐、下痢等の一過性の体液減少による腎前性の腎不全が起こる懸念は小さいと考えるが、BID 製剤と同様に添付文書において注意喚起を行う予定である。

⁷³ 2009 年 7 月 31 日時点までに総括報告書完了又はデータロックされた臨床試験を併合（Integrated Completed Studies Database (ICSD)）した解析：国内 GWBW 試験、海外 LAR-102 試験（単回投与）、海外 LAR-103 試験（単回投与）、海外 LAR-104 試験、海外 LAR-105 試験、海外 BCB106 試験、海外 GWBR 試験及び海外 LAR-105 継続投与試験（非対照試験）。

⁷⁴ GWDC 試験：TZD 剤単剤又はメトホルミンと TZD 剤の併用で効果不十分な外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 2 mg を投与し安全性を検討する第 III 相非盲検試験。少なくとも 52 週間継続することとされた。

機構は、以下のように考える。BID 製剤と比べて胃腸障害の発現が少ないため、嘔吐、下痢等の一過性の体液減少による腎前性の腎不全が起こる懸念は BID 製剤より小さいとする申請者の回答は概ね理解できる。しかしながら、国内 GWCK 試験の本剤群で嘔吐から脱水に伴う急性腎不全が認められていることから、本剤においても BID 製剤と同様に腎不全について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腎機能への影響に関して情報収集する必要があると考える。

7) 過敏症反応

申請者は、以下のように説明している。国内 GWBX 試験では、グラルギン/本剤群の 1 例に過敏症が認められた。当該患者は 3 歳の男性で、グラルギンを 26 週間投与後に本剤が投与され、本剤投与開始 15 日目に軽度の過敏症を発現し、本剤投与が中止された。過敏症は本剤最終投与から 77 日目に消失し、副作用と判断された。海外の LAR-104 試験及び LAR-105 試験では、消化器関連の副作用に対する忍容性及び過敏症反応（アナフィラキシーや血管浮腫）を検討するため、本剤投与開始前に BID 製剤を 3 日間投与する導入期間を設定した。その結果、LAR-105 試験では、本剤群では BID 群に比べ悪心及び嘔吐の有害事象の発現割合が低かった。この結果より、本剤の投与に先立ち BID 製剤を投与する必要はないと考えた。本剤の開発過程において急性、重度の過敏症反応の発現はなく、また、BID 製剤の開発過程においても、BID 製剤との因果関係ありと判断されたアナフィラキシーは認められなかった。さらに、2011 年 9 月 30 日時点で、本邦での BID 製剤の市販後に重篤なアナフィラキシー、血管浮腫は報告されていない（出荷数量から算出した BID 製剤の本邦における推定曝露量は約 3400 人・年）。海外では、2011 年 3 月 31 日時点で、市販後に重篤なアナフィラキシーが 55 例に 55 件報告されており、そのうち発現までの期間について情報が得られた 12 件の平均日数は 26.3 日（1～116 日）、中央値は 18.5 日であった。また、重篤な血管浮腫が 37 例に 37 件報告され、そのうち 13 件の平均日数は 66.8 日（1～621 日）、中央値は 21 日であった（出荷数量から算出した BID 製剤の全世界における重篤な過敏症の推定曝露量は 1,735,718 人・年）。以上のように、BID 製剤の市販後データから、重度の過敏性反応の発現は稀であり、発現時期も投与 1 日後から 1 年後以上と多様であったことから、本剤投与前に BID 製剤を投与しても、本剤投与時の急性、重度の過敏症反応の発現を予測することは困難と考える。

機構は、本剤投与開始に先立ち BID 製剤を投与しても本剤投与時の過敏症反応の予測は困難とする申請者の回答は概ね了承できるものと考えるが、BID 製剤の市販後に重篤なアナフィラキシー及び血管浮腫が報告されていることを踏まえ、過敏症反応の発現について BID 製剤と同様に添付文書において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過敏症反応に関して情報収集する必要があると考える。

8) 心血管系リスク

機構は、GWBX 試験及び GWCK 試験の本剤群で心拍数の増加がみられており、GWCK 試験の本剤群では BID 群と比べ有意な増加がみられていること、両試験では心疾患の既往のある患者が除外されていたことから、本剤の心血管系リスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。両試験における器官別大分類の「心臓障害」の発現割合は、表 53 のとおりであった。GWBX 試験の本剤群では 2 例（心房細動、心不全）が重篤な有害事象として報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。このうち心不全を発現した患者は当該事象により死亡した。GWCK 試験では、本剤群の 2 例（心房頻脈、冠動脈疾患）、BID 群の 1 例（急性心筋梗塞）が重篤な有害事象として報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、BID 群で動悸を発現した 7 例のうちの 2 例が当該事象のため試験中止となった。両試験とも継続投与期間では重篤な有害事象として報告された心血管系の有害事象はなかった。

表 53 心臓障害^{a)}の発現状況（治験薬投与期間（26 週間）：GWBX 試験及び GWCK 試験）

GWBX試験	本剤群 (n=215)	重症度	グラルギン群 (n=212)	重症度
心臓障害	2.8 (6)	—	1.4 (3)	—
心房細動	0.9 (2)	中等度のみ	0.0 (0)	—
動悸	0.5 (1)	軽度	0.5 (1)	軽度
頻脈	0.9 (2)	軽度のみ	0.0 (0)	—
冠動脈硬化	0.0 (0)	—	0.5 (1)	中等度
心不全	0.5 (1)	高度 (死亡)	0.0 (0)	—
プリントメタル狭心症	0.0 (0)	—	0.5 (1)	軽度
GWCK試験 (全集団)	本剤群 (n=340)	重症度	BID群 (n=338)	重症度
心臓障害	0.9 (3)	—	2.4 (8)	—
動悸	0.0 (0)	—	2.1 (7)	中等度4例、軽度3例
急性心筋梗塞	0.0 (0)	—	0.3 (1)	高度
狭心症	0.3 (1)	軽度	0.0 (0)	—
心房頻脈	0.3 (1)	中等度	0.0 (0)	—
冠動脈疾患	0.3 (1)	高度	0.0 (0)	—

発現割合%（発現例数）、MedDRA (ver.13.1) を同一 version の MedDRA/J で読替え

a) SOC 「心臓障害」に分類される有害事象

心拍数について、ベースラインから投与 26 週までの変化量（平均値±標準偏差）は、GWBX 試験では本剤群 4.24±9.87 bpm (n=215)、グラルギン群-0.04±7.68 bpm (n=212) と、グラルギン群と比べ本剤群で心拍数の増加が認められた。GWCK 試験では本剤群 3.35±10.02 bpm (n=340)、BID 群 0.95±8.89 bpm (n=338) と、BID 群と比べ本剤群で心拍数の増加が認められた。海外臨床試験の併合解析⁷⁵においても、本剤群 2.56±10.05 bpm (n=918)、BID 群 0.64±9.57 bpm (n=268) と、心拍数の増加が認められたが臨床的に意味がある変化ではないと考える。リラグルチドなど他の GLP-1 受容体作動薬でもわずかな心拍数の増加が認められていることを踏まえると、クラスエフェクトの可能性があると考える。さらに、GWBX 試験、GWCK 試験及び海外臨床試験の併合解析において、投与群毎にベースラインからの心拍数の最大変化量のカテゴリカル解析を実施したところ、全ての投与群でベースラインからのわずかな心拍数の増加が認められ、それぞれの投与群の約半数の患者で、投与後の少なくとも 1 時点で 20 bpm 以下ではあるが 5 bpm を超える心拍数の増加が認められた。本剤群では 20 bpm を超える心拍数の増加が認められた割合が対照群と比べ高かった。GWBX 試験、

⁷⁵ 海外 LAR105 試験、海外 BCB106 試験、海外 GWBR 試験、海外 BCB108 試験、海外 GWCH 試験における併合解析

GWCK 試験及び海外臨床試験のそれぞれについて、全集団（本剤群と対照群の合計）及び本剤群におけるベースラインからの心拍数の増加が 20 bpm を超えた回数別に、心血管系の有害事象（ストレス心筋症、冠動脈攣縮、狭心症及び不安定狭心症を加えた主要な心血管イベント）の発現割合を検討した結果、有害事象の明らかな発現リスクの上昇は認められなかった。

心電図について、GWBW 試験では、QTc 間隔が 450 msec を超えた患者が本剤 0.8 mg 群で 1 例、本剤 2.0 mg 群で 1 例及びプラセボ群で 3 例に認められたが、臨床的に問題ないと判断された。試験期間中、他の心電図パラメータについて、臨床的に有意な変化は認められなかった。また、QTc 間隔に異常が認められた患者の割合について、本剤 0.8 mg 群と 2.0 mg 群との間、又は本剤群とプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。GWBX 試験及び GWCK 試験では、スクリーニング時のみ心電図検査を実施し、投与開始後の心電図検査は実施しなかった。海外では、QT/QTc 評価試験及び LAR-105 試験において QT 間隔と薬物動態の評価を行ったが、臨床的に意味のある QT 延長は認められず、QT 間隔と血漿中本薬濃度との関連性は認められなかった。

血圧について、ベースラインから投与 26 週までの収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量（平均値±標準偏差）は、GWBX 試験の本剤群（n=215）で -4.54 ± 14.04 及び -1.13 ± 9.25 mmHg、グラルギン群（n=212）で -2.56 ± 14.29 及び -2.54 ± 8.88 mmHg、GWCK 試験の本剤群（n=340）で -5.33 ± 15.99 及び -1.47 ± 9.52 mmHg、BID 群（n=338）で -5.22 ± 16.23 及び -2.24 ± 9.56 mmHg と、対照群と比べ本剤群で収縮期血圧及び拡張期血圧の低下傾向が認められた。

体重について、ベースラインから投与 26 週までの体重変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、GWBX 試験の本剤群で -1.67 ± 0.17 kg（n=215）、グラルギン群で 0.34 ± 0.17 kg（n=212）、GWCK 試験の本剤群で -1.63 ± 0.16 kg（n=340）、BID 群で -2.45 ± 0.16 kg（n=338）と、本剤群でベースラインから統計学的に有意な減少が認められた。

脂質への影響について、GWBX 試験及び GWCK 試験とも本剤群及び対照群（BID 群、グラルギン群）で、投与 26 週時に総コレステロール及び LDL コレステロールのベースラインからの低下が認められたが、HDL コレステロール及びトリグリセリドの変化は認められなかった。

本剤の長期臨床試験の併合解析⁷⁶の結果、本剤群の 2.9%（43/1478 例）の患者（対照薬との比較期間、継続投与期間及び非対照継続投与期間を含む）において「心臓障害」の発現が認められた。24～30 週間の実薬対照との比較期間における「心臓障害」の発現割合は、本剤群 1.7%（16/918 例）、BID 群 1.9%（5/268 例）、実薬（シタグリプチン、ピオグリタゾン、グラルギン及びメトホルミン）対照群 1.2～3.3%であり、大きな違いはみられなかったが、本剤群の 1.2%（18/1478 例）の患者において、「心臓障害」に関連する重篤な有害事象が認められた。24～30 週間の実薬対照との比較期間における「心臓障害」に関連する重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 0.4%（4/918 例）、BID 群 1.1%（3/268 例）、実薬（シ

⁷⁶ 2010 年 9 月 30 日時点での臨床試験の併合解析：国内 GWBW 試験、海外 LAR-104 試験、海外 LAR-105 試験（継続投与試験を含む）、海外 BCB106 試験（継続投与試験を含む）、海外 GWBR 試験（継続投与試験を含む）、海外 GWDC 試験、海外 BCB108 試験及び海外 GWCH 試験。

タグリプチン、ピオグリタゾン、グラルギン及びメトホルミン) 対照群 0.0~1.5 %であり、大きな違いはみられなかった。

なお、現在、海外において、血糖コントロールを目的とした現行の通常治療と併用したときの、2型糖尿病患者における本剤の心血管イベントに対する影響を確認するため、長期プラセボ対照二重盲検試験 (BCB109 試験)⁷⁷を実施中である。また、国内の製造販売後調査において、本剤の心拍数を含む心血管系に対する影響を検討する予定である。

機構は、本剤投与によりやや心拍数の増加が認められているものの、問題となるような血圧の上昇や脂質パラメータの増加等は認められていないことから、申請者の回答は概ね了承できるものと考えるが、臨床試験における検討例数は限られていること等から、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。

9) 腫瘍発生との関連性

申請者は、以下のように説明している。GWBX 試験及び GWCK 試験の治験薬投与期間 (26 週間) の本剤群では、器官別大分類の「良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」は認められなかった。一方、GWCK 試験では BID 群の 7 例 (肝臓血管腫 (軽度)、転移性リンパ節癌 (高度)、リンパ系新生物 (軽度)、転移性新生物 (高度)、腭新生物 (軽度) 及び甲状腺新生物 (軽度)、子宮平滑筋腫 (軽度)、各 1 例) に認められ、転移性リンパ節癌及び転移性新生物が重篤な有害事象とされたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。継続投与期間 (26 週間) では、GWCK 試験では認められず、GWBX 試験の本剤継続群の 2 例 (前立腺癌 1 例 (中等度)、子宮平滑筋腫 1 例 (軽度))、グラルギン/本剤群の 3 例 (直腸癌 1 例 (中等度)、子宮平滑筋腫 2 例 (軽度)) に認められた。本剤継続群の前立腺癌 1 例、グラルギン/本剤群の子宮平滑筋腫 1 例は副作用と判断された。GWBW 試験では、悪性新生物に関連する事象は認められなかった。本剤の臨床試験の併合解析⁶²では、本剤群の 19 例に認められた。このうち、重篤な有害事象は 6 例 (膀胱癌 2 例、乳癌 1 例、肺の悪性新生物 1 例、前立腺癌 1 例及び結腸癌第 2 期 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

機構は、本剤の甲状腺腫瘍及び膵臓の悪性腫瘍に対するリスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。甲状腺腫瘍について、本剤のラットがん原性試験で甲状腺 C 細胞腺腫、甲状腺 C 細胞過形成が認められたが、当該事象は類薬のリラグルチドでも認められており、ラット C 細胞に存在する GLP-1 受容体が持続的に刺激されることによって引き起こされた可能性があると考え (Parks M, *et al.*, *N Engl J Med*, 2010; 362: 774-7)。

GWCK 試験で認められた甲状腺新生物について、当該患者は 71 歳の日本人男性で、BID 製

⁷⁷ BCB109 試験：外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤と現行の通常治療を併用した際の大血管イベントに対する影響を評価することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験 (目標症例数約 9500 例) であり、現在実施中である。症例登録は約 3 年、最終割付け症例から少なくとも 4 年の観察期間を設定。用法・用量は、本剤 2 mg 又はプラセボを週 1 回皮下投与とされた。主要評価項目は「主要複合エンドポイント (心血管関連死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中) の初回発現までの時間」とされた。全世界 500 施設で実施 (アジアでの実施国：中国、香港、インド、韓国、フィリピン、台湾、マレーシア)。

剤の投与開始 169 日後に軽度で良性の甲状腺結節が確認されたが、治験薬との因果関係は否定され、投与は継続された。また、アルカリホスファターゼを含む肝胆系の数値に悪化はなく、カルシトニンについても試験期間を通して基準値の範囲⁷⁸を逸脱することはなかった。本剤の長期臨床試験の併合解析⁷⁹において、日本人では GWBX 試験で 2 例（グラルギン/本剤群の後観察期間）、GWCK 試験では 1 例（BID/本剤群の後観察期間）に甲状腺癌が報告された。GWCK 試験の 1 例は本剤の投与期間が 1 日と短かったため、本剤との因果関係は否定された。3 例とも甲状腺超音波検査により発見された甲状腺乳頭癌であり、GLP-1 受容体作動薬において懸念されている甲状腺 C 細胞に起因する甲状腺髄様癌とは異なっていた。疫学データによると甲状腺癌の新規発生患者は 10 万人あたり 8.1 人と少ないが（2006 年日本全国地域がん登録）、積極的な検査を行った場合の発生頻度は大きく上昇し、集団検診で 0.4~0.88 %（剖検例で 10 %前後）との報告がある（岩崎博幸, *臨床外科*, 2007; 62: 39-46）。本剤投与中に報告された甲状腺癌 3 例が甲状腺超音波検査の実施により発見されたことから、GWBX 試験 0.48 %（2/416 例⁸⁰）、GWCK 試験 0.71 %（1/140 例⁸⁰）の発生割合は積極的な検査を行った場合の発生頻度と比較すると高くないものと考えられる。海外では、BCB106 試験において甲状腺癌が 1 例（シタグリプチン群）認められたが、甲状腺乳頭癌と診断された。C 細胞より分泌されるカルシトニンは、甲状腺髄様癌を検出するバイオマーカーとして用いられると考え（Parks M, *et al.*, *N Engl J Med*, 2010; 362: 774-7）、C 細胞に対する影響を評価するために、GWBX 試験、GWCK 試験及び一部の海外臨床試験（GWBR 試験⁶³及び GWDC 試験⁷⁴等）においてカルシトニンを測定した。GWBX 試験では試験期間中にカルシトニンが 20 pg/mL を超えた患者は認められなかったのに対し、GWCK 試験では男性 7 例（本剤群 4 例（うち日本人 1 例）、BID 群 3 例）に認められた。7 例中ベースラインで基準値上限を超えていた患者は本剤群の 3 例（うち日本人 1 例）であった。当該 3 例のうち 1 例では投与 12 週時に基準値の範囲内⁷⁸となったが、投与 26 週時に 20 pg/mL を超え、もう 1 例（日本人）は、投与 12 週時及び投与 26 週時とも 20 pg/mL を超え、残り 1 例ではベースラインのカルシトニンは 20 pg/mL 未満であり、投与 12 週時及び投与 26 週時に 20 pg/mL を超えた。ベースラインで基準値の範囲内であった 4 例（本剤群 1 例、BID 群 3 例）のうち 3 例（本剤群 1 例、BID 群 2 例）は投与 12 週時及び投与 26 週時に 20 pg/mL を超えたが、BID 群の残りの 1 例は、投与 12 週時に 20 pg/mL を超えたものの、投与 26 週時に基準値の範囲内となった。海外臨床試験について、GWBR 試験では、試験期間中（84 週間）にカルシトニンが 20 pg/mL を超えた患者は男性 4 例（本剤群 1 例、グラルギン群 3 例）であった。ベースラインのカルシトニンは測定していなかったが、本剤群の 1 例及びグラルギン群の 1 例は、最終評価時（それぞれ 60 週時及び 84 週時）にカルシトニンが基準値の範囲内⁷⁸となった。他のグラルギン群の 2 例は、最終評価時（それぞれ 72 週時及び 84 週時）にカルシトニンが 20

⁷⁸ 男性：0~18.2 pg/mL、女性：0~11.5 pg/mL

⁷⁹ 2011 年 3 月 31 日時点までに総括報告書完了又はデータロックされた 13 試験。国内 GWBW 試験、国内 GWBX 試験、国際共同 GWCK 試験、LAR-104 試験、LAR-105 試験（継続投与期間も含む）、BCB106 試験（継続投与期間も含む）、GWBR 試験（継続投与期間も含む）、GWCH 試験、GWDC 試験、BCB108 試験、GWDE 試験、臨床薬理試験 2 試験（LAR-102 試験、LAR-103 試験）。

⁸⁰ 試験期間中に 1 回でも本剤を投与した例数（GWCK 試験は日本人のみ）。

pg/mL を超えていた。GWDC 試験では男性 3 例（本剤群）であった。1 例は最終評価時（52 週時）にカルシトニンが基準値の範囲内⁷⁸となったが、2 例は最終評価時（52 週時）に 20 pg/mL を超えていた。以上より、本剤群で臨床的に問題となるカルシトニン濃度の変化はみられていないと考える。

膵臓の悪性腫瘍については、GWBX 試験の本剤群において後観察期間に膵臓癌が 1 例に認められた。当該患者は 7 歳の男性で、投与開始 29 日後に腹部エコーにて主膵管及び総胆管の拡張が認められ、36 日目の投与後試験中止となり、最終投与 34 日後に膵頭部癌と診断された。血清アミラーゼが治験薬投与後 188 IU/L まで上昇したが、その後回復した。その他の膵酵素（尿中アミラーゼ、リパーゼ）、腫瘍マーカーの上昇は認められなかった。本事実の進行度から治験薬投与開始前に発生していたものと考えられたため、治験薬との因果関係は否定された。GWCK 試験で認められた膵新生物について、当該患者は 5 歳の日本人男性で BID 製剤の投与開始 95 日後、軽度の膵新生物（膵管内乳頭粘液性腫瘍）が確認されたが、治験薬との因果関係は否定され、投与が継続された。肝胆系の数値に悪化はなく、また、膵内分泌ホルモンであるグルカゴンや膵外分泌系酵素のアミラーゼ及びリパーゼも臨床的に問題となる上昇は認められなかった。BID 製剤の臨床試験の併合解析⁸¹において、BID 製剤 4261 例、プラセボ 1319 例、インスリン 951 例投与例のうち、BID 群及びインスリン群で各 1 例の膵臓の悪性腫瘍が報告された。2011 年 9 月 30 日現在、BID 製剤の市販後に本邦では膵新生物は報告されていない。海外の市販後では 2011 年 3 月 31 日時点で、114 例に膵臓の悪性腫瘍が報告された。膵臓の悪性腫瘍との関連性の評価にあたり、報告症例の病歴、併用薬、合併症の観点から膵臓の悪性腫瘍発現のリスクの有無を確認したが、BID 製剤投与との関連を明確に示す情報は現時点で得られていない。

以上のように、現時点ではヒトでのリスクは不明であることから、甲状腺腫瘍については BID 製剤と同様に、添付文書において注意喚起を行う予定である。膵臓の悪性腫瘍については、国内外の臨床試験及び自発報告から、本薬が膵臓の悪性腫瘍発現のリスク上昇を示唆する情報は得られていないと考えるが、今後も膵臓の悪性腫瘍に関してはモニタリングを行う予定であり、また、海外においては大規模なデータベースを用いた薬剤疫学研究によってこれらの潜在的リスクを検討しているところである。

機構は、以下のように考える。甲状腺 C 細胞に起因する甲状腺髄様癌の発生は認められていないものの、カルシトニンが一部の患者で上昇していることから、長期の影響について引き続き検討していく必要があると考える。膵臓の悪性腫瘍については、現時点で膵臓の悪性腫瘍発現のリスク上昇に関する情報は得られていないと考えるが、甲状腺への影響について

⁸¹ 2010 年 9 月 30 日時点の BID 製剤の臨床試験の併合解析：101 試験、102 試験、103 試験、104 試験、105 試験、106 試験、107 試験、108 試験、109 試験、110 試験、111 試験、112 試験、112E 試験、113 試験、113E 試験、115 試験、115E 試験、116 試験、117 試験、118 試験、119 試験、120 試験、121 試験、122 試験、124 試験、BCA403 試験、GWBG 試験、GWBH 試験、GWAB 試験、GWAE 試験、GWAG 試験、GWAJ 試験、GWAM 試験、GWBC 試験、GWCC 試験、GWCI 試験、GWCJ 試験、GWAC 試験、GWAF 試験、GWBD 試験、GWAQ 試験、GWAV 試験、GWBB 試験、GWAA 試験、GWAD 試験、GWAK 試験、GWAN 試験、GWAO 試験、GWAP 試験、GWBA 試験、GWBJ 試験、GWBO 試験、GWBP 試験、GWCD 試験、GWCG 試験、GWBN 試験、GWAU 試験、GWAY 試験、GWBM 試験、GWCO 試験、GWCV 試験

注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において腫瘍（特に甲状腺の悪性腫瘍、膵臓の悪性腫瘍等）発生との関連性に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

10) 本剤投与終了後の安全性

機構は、本剤は持続性製剤であり、GWBW 試験及び LAR-104 試験の結果から、本剤の投与終了後においても血漿中本薬濃度が治療濃度域（50～300 pmol/mL）に少なくとも 7 週間は維持されていることを踏まえ、本剤投与終了後に新たな糖尿病用薬を用いる場合の注意喚起の必要性、及び投与中止後血中から消失するまで 10 週間程度かかり、ただちに体外に排出されない旨の注意喚起を行う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。本剤の投与終了後においても血漿中本薬濃度が治療濃度域に維持される可能性があるため、新たな糖尿病用薬の投与を開始する場合には、そのことを考慮した治療を行う旨を注意喚起する必要があると考える。また、直ちに体外に排出できない旨についても適切な情報提供を行う必要があると考える。以上を踏まえ、添付文書（案）の薬物動態の項に、投与中止後血漿中本薬濃度が約10週間で定量下限まで低下する旨を記載する。

機構は、本剤の投与終了後の注意喚起については、本剤群ではGWBW試験、GWCK試験、GWBX試験の後観察期間において低血糖症の発現が認められていること、GWCK試験の後観察期間中にみられた事象のうち本剤投与に関連すると考えられる事象（注射部位硬結、悪心、便秘等）があったこと（表23及び表24）から、投与終了後に他の糖尿病用薬を用いる際には本剤の持続性（ただちに体外に排出されないこと）を考慮する必要がある旨適切に注意喚起する必要があると考える（後観察期間における有害事象は、「<提出された資料の概略>」の項を参照）。

(5) 効能・効果について

機構は、既承認の BID 製剤と本剤の投与対象が異なる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。本剤と BID 製剤は同じ有効成分であるものの、製剤設計の違いに基づき、薬物動態や薬力学的特徴（血糖降下作用、胃内容物排出作用等）に違いがあり、投与頻度も本剤は週 1 回、BID 製剤は 1 日 2 回と異なる等、血糖コントロールの程度や安全性プロファイルは同一ではない。糖尿病治療全体での BID 製剤の位置付けは、インスリン治療導入前の SU 剤を含む経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者が BID 製剤の投与対象と考えた。一方、本剤は週 1 回の投与が可能であるため、患者の注射療法開始に対する抵抗感が小さいと予想された。以上より、BID 製剤よりも投与対象を広げ、より多くの 2 型糖尿病患者に治療の機会を提供できることを企図して本剤の国内開発を行った。国内第 III 相試験（GWBX 試験）では、BG 剤単独療法又は BG 剤と TZD 剤の併用療法を行っている日本人 2 型糖尿病患者を対象に、HbA1c 変化量について対照薬（グラルギン）に対する非劣性が示された。国際共同第 III 相試験（GWCK 試験）では、経口血糖降下薬単剤（SU 剤、BG 剤、TZD 剤）又は 2 剤併用（SU 剤と BG 剤、SU 剤と TZD 剤、BG 剤と TZD 剤）で治療中のアジア人 2 型糖尿病患者を対象に、HbA1c 変化量について対照薬（BID

製剤)に対する非劣性が示された。また、**BID** 製剤の適用患者である **SU** 剤併用患者 (**SU** 剤単剤、**SU** 剤と **BG** 剤、**SU** 剤と **TZD** 剤)においてベースラインから有意な **HbA1c** 変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) の低下が示された (表 36)。さらに、**BID** 製剤の適用外患者 (**BG** 剤単剤、**BG** 剤と **TZD** 剤併用、検討例数は少ないものの、**TZD** 剤単剤、**SU** 剤、**BG** 剤及び **TZD** 剤併用)においても本剤の有効性が示された。以上より、**SU** 剤単剤、**BG** 剤単剤、**TZD** 剤単剤、**SU** 剤と **BG** 剤併用、**BG** 剤と **TZD** 剤併用、**SU** 剤と **TZD** 剤併用で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を本剤の効能・効果に含めることは妥当であると考える。

機構は、本剤では図1で示されているように、空腹時血糖の推移から、本剤の効果が投与後 3週以降で安定して得られていることから、本剤の効果の安定に要する期間を注意喚起する必要はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。**GWBW**試験において、本剤 2 mg を週1回反復投与したときに空腹時血糖の低下が安定するまでは、投与開始後3週間を要しているが、空腹時血糖は投与開始1週間後にベースラインから 22.7 ± 16.5 mg/dL (平均値±標準偏差、以下同様)、2週間後には 36.1 ± 26.1 mg/dL 低下した。一方、日本人2型糖尿病患者を対象とした**BID**製剤の第III相試験 (**GWBB**試験)において、**BID**製剤 10 µg を1日2回反復投与した試験では、空腹時血糖は投与開始4週間後にベースラインから 34 ± 34.9 mg/dL、24週間後には 36 ± 36.3 mg/dL 低下した。本剤投与開始2週間後には**BID**製剤 (10 µg) 投与と同様の空腹時血糖の低下が認められた。空腹時血糖の低下が安定するまで3週間程度要することに対する安全性上のリスクとしては、投与開始後1~2週間で期待したほどの血糖値の低下がみられていないことにより、**SU**剤等が追加された場合に起こる低血糖症が考えられる。しかしながら、**SU**剤との併用による低血糖のリスクを軽減するために**SU**剤の減量を検討すること、及び低血糖症が認められた場合に経口血糖降下薬を一時的に中止又は減量すること等、対処方法について注意喚起を行う予定である。したがって、本剤投与開始後、効果の安定に要する期間について注意喚起する必要はないと考える。

機構は、図3及び表19で示されているように、**BID**/本剤群ではベースラインからの**HbA1c**変化量及び体重変化量が、**BID**製剤からの切り替え後に一過性に上昇していることから、**BID**製剤からの切り替え時にその旨を注意喚起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、長期にわたり血漿中本薬濃度が持続する製剤で、本薬の放出による投与初期の血漿中本薬濃度の上昇が緩やかであるため、血糖降下作用の発現まで時間を要することが懸念される。**BID** 製剤からの切り替え後に一時的に有効性が低下することについては、添付文書の重要な基本的注意の項に、バイエッタ皮下注から切り替える際には一時的に血糖値が上昇することがあるので留意すること、一般的に血糖値は投与 2 週間以内に改善がみられる旨を注意喚起する。体重減少は副次的な効果であるため、添付文書においてその効果の減弱の可能性について注意喚起する必要性はないと考える。

機構は、以下のように考える。本剤と **BID** 製剤とでは投与対象や効果発現時期等が異なる旨を適切に注意喚起及び情報提供することを前提とすれば、効能・効果に大きな問題はないと考える。本剤と **BID** 製剤の投与対象が一部異なることについては、市販後の臨床使用状況

に応じて BID 製剤の効能・効果の見直しを検討する必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえた上で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。海外第 II 相試験 (LAR-103 試験) 結果から、本剤を週 1 回反復皮下投与したときの定常状態における血漿中本薬濃度が、BID 製剤 10 μg の効果発現に必要な血漿中濃度 (約 50 pg/mL) に達する用量として 0.8 mg、BID 製剤 10 μg 投与時の C_{max} (211 pg/mL) に達する用量として 2 mg が必要と推測され、両用量を海外第 II 相試験 (LAR-104 試験) で設定した。本剤 (0.8 mg 又は 2 mg) を週 1 回 15 週間反復皮下投与することにより目標としていた曝露量に達し、HbA1c、空腹時血糖が本剤 0.8 mg 群より本剤 2 mg 群で低下した。BID 製剤における PPK 解析において日本人と外国人で薬物動態に顕著な差がみられなかったことから、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 I 相反復投与試験 (GWBW 試験) においても本剤の用量として 0.8 mg 及び 2 mg を選択した。高抗体価 (625 以上) の患者を除いた本剤 2 mg 群の $C_{\text{ss,ave}}$ の幾何平均値は LAR-104 試験と同程度であり (表 13)、HbA1c、空腹時血糖が本剤 0.8 mg 群より本剤 2 mg 群で低下した (表 15)。また、忍容性にも問題はみられなかった。以上の結果より、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験 (GWBX 試験) 及び日本人及びアジア人 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (GWCK 試験) では本剤の用量として 2 mg を選択した。国内第 III 相試験 (GWBX 試験) では、投与 12 週時から投与 26 週時までの血漿中本薬濃度のトラフ値はほぼ一定であり (表 9)、治療効果発現に必要な血漿中濃度 (50~350 pg/mL) の範囲内であった。また、国際共同第 III 相試験 (GWCK 試験) 及び国内第 III 相試験 (GWBX 試験) のいずれにおいても本剤の有効性が認められ、安全性上の重大な問題も認められなかったことから、日本人 2 型糖尿病患者において 2 mg が臨床用量として適切であると判断した。

機構は、用時懸濁が不要な BID 製剤と比較して、やや煩雑な用時懸濁作業が必要な本剤において無理なく自己注射可能であるのか、本剤の使用が想定される患者層及び臨床試験の実施状況等を踏まえ説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。日本人では 14 例 (GWBX 試験 : 10/416 例、GWCK 試験 : 4/140 例) の患者が実施計画書で規定されている来院に加えて実施医療機関の治験担当者 (以下、「担当者」) の立ち会いの下で自己注射を実施、又は担当者による注射を受けていた。うち 1 例は一度自己注射に失敗して予備の治験薬を使用しなければならなかったことから、自己注射可能であるか確認するために規定外の来院にて担当者立ち会いの下での自己注射を行った。また、2 例は自己注射に慣れていなかったため、治験担当医師が規定外の来院で確認が必要と判断し、追加で 8 週間程度の担当者の立ち会いの下での自己注射を実施したが、これら 3 例の患者も最終的に担当者の立ち会いなしで自己注射が可能となった。残りの 11 例では、患者本人の希望で担当者の立ち会いの下での自己注射、又は担当者による注射を受けた。このうち 6 例は投与開始当初又は規定来院時のみの数回、立ち会いの下での自己注射となったが、それ以外の投与時は立ち会いなしでも自己注射が可能であった。その他 5 例の患者においては、医学的、臨床的な理由ではなく患者本人の希望により、治験期間を通じ

て担当者の立会いの下での自己注射、又は担当者による注射を受けた。いずれの試験においても、自己注射が理由で治験を中止した患者はなかった。また、自己注射に関して実施計画書の規定外の手順を要した患者の背景に特に共通性は認められなかった。以上の結果より、市販後の適正使用のための取扱い説明書等を作成するとともに、自己注射を開始する患者に対し使用方法を説明する医療関係者向け情報提供資材作成を予定していることから、無理なく自己注射が可能であると考ええる。

機構は、国内外の臨床試験等における懸濁作業中の針詰まりの不具合について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。GWCK 試験（日本人集団）及び GWBX 試験における針詰まりの発生割合⁸²は、0.12 %（23 件/19878 回）であり、多くは「プランジャーが押せなかった」であった。針関連の苦情が報告された患者の年齢層に偏りはなく、また、報告日も投与開始後 8 日目から最大 343 日目（中央値 90 日）であり、操作の不慣れにより注射液の調整操作に影響が生じたとは判断できないと考えるため、誤操作によるものか否かは判断できなかった。本邦の市販予定製剤と同じキットを用いた海外臨床試験でも針詰まりの割合は約 0.1 %（0.06～0.13 %）であり、針詰まりの割合はそれほど高くないと考えられた。以上を踏まえ、十分な指導を行うことや患者向け取扱い説明書等の資材を充実させることで不具合は低減できると考える。

機構は、以下のように考える。本剤の用法・用量を2 mg週1回投与とすることに大きな問題はないと考える。ただし、用時懸濁が不要なBID製剤と比較して、本剤ではやや煩雑な用時懸濁作業が必要となることから、適正使用のための十分な指導や資材による情報提供を行う必要があり、また、針詰まり等の理由により投与ができなくなることで治療に大きな支障をきたさぬよう適切な対応を講じておく必要があると考える。

(7) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。本剤は主に腎において排泄されるが、安全性について、GWCK試験及びGWBX試験において腎機能障害の程度別の有害事象を検討した結果、軽度から中等度の腎機能障害患者において腎機能の低下の程度に従って安全性が懸念されるような状況は認められていない（表54及び表55）。低血糖症について、本剤の長期臨床試験の併合解析⁶⁴におけるSU剤併用例の腎機能障害の程度別の軽度な低血糖症の発現割合は、腎機能正常患者では本剤群15.4 %（18/117例）、BID群13.3 %（6/45例）、軽度腎機能障害患者では本剤群20.0 %（4/20例）、BID群57.1 %（4/7例）、低血糖症状の発現割合は、腎機能正常患者では本剤群26.5 %（31/117例）、BID群26.7 %（12/45例）、軽度腎機能障害患者では本剤群30.0 %（6/20例）、BID群57.1 %（4/7例）であり、軽度腎機能障害患者では軽微な低血糖症と低血糖症状の発現割合が高かった。メトホルミン併用例では、腎機能正常患者で

⁸² GWCK 試験の日本人症例及び GWBX 試験全症例の本剤投与日数の総計を 7（週 7 日）で除することにより、投与総回数を推定して算出。

は本剤群1.7% (7/413例)、BID群1.1% (1/88例)、軽度腎機能障害患者では本剤群5.3% (2/38例)、BID群0.0% (0/4例)、低血糖症状の発現割合は、腎機能正常患者では本剤群8.0% (33/413例)、BID群9.1% (8/88例)、軽度腎機能障害患者では本剤群5.3% (2/38例)、BID群0.0% (0/4例) であり、腎機能の障害の程度による明らかな違いは認められなかった。

表 54 腎機能正常又は軽度腎機能障害の患者において、いずれかの投与群で発現割合が5%を超えた有害事象の腎機能障害の程度別^{a)}の発現状況 (治験薬投与期間 (26 週間) : GWCK 試験)

	本剤群 (n=340)			BID群 (n=338)		
	正常 (n=231)	軽度 (n=98)	中等度 (n=11)	正常 (n=231)	軽度 (n=99)	中等度 (n=8)
有害事象全体	65.4 (151)	68.4 (67)	100.0 (11)	72.7 (168)	74.7 (74)	100.0 (8)
便秘	4.8 (11)	9.2 (9)	0.0 (0)	5.6 (13)	10.1 (10)	12.5 (1)
下痢	10.4 (24)	9.2 (9)	0.0 (0)	8.2 (19)	7.1 (7)	25.0 (2)
悪心	11.3 (26)	7.1 (7)	36.4 (4)	22.5 (52)	34.3 (34)	37.5 (3)
嘔吐	7.8 (18)	7.1 (7)	27.3 (3)	11.3 (26)	13.1 (13)	25.0 (2)
注射部位硬結	9.5 (22)	11.2 (11)	18.2 (2)	0.4 (1)	0.0 (0)	12.5 (1)
注射部位結節	5.2 (12)	7.1 (7)	9.1 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
注射部位そう痒感	6.9 (16)	3.1 (3)	0.0 (0)	2.2 (5)	3.0 (3)	12.5 (1)
食欲減退	6.1 (14)	2.0 (2)	0.0 (0)	8.7 (20)	10.1 (10)	25.0 (2)
脂質異常症	10.0 (23)	10.2 (10)	9.1 (1)	10.8 (25)	8.1 (8)	0.0 (0)
高リパーゼ血症	1.3 (3)	2.0 (2)	9.1 (1)	2.2 (5)	6.1 (6)	0.0 (0)
浮動性めまい	5.2 (12)	1.0 (1)	0.0 (0)	3.9 (9)	4.0 (4)	0.0 (0)
マイクロアルブミン尿	4.3 (10)	5.1 (5)	0.0 (0)	3.0 (7)	10.1 (10)	12.5 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.13.1) を同一 version の MedDRA/J で読替え

a) Cockcroft-Gault の計算式により算出されたクレアチニンクリアランスから、正常 ($C_{CR} > 80$ mL/min)、軽度障害 ($50 < C_{CR} \leq 80$ mL/min)、中等度障害 ($30 < C_{CR} \leq 50$ mL/min) に分類された。

表 55 腎機能正常又は軽度腎機能障害の患者において、いずれかの投与群で発現割合が5%を超えた有害事象の腎機能障害の程度別^{a)}の発現状況 (治験薬投与期間 (26 週間) : GWBX 試験)

	本剤群 (n=215)			グラルギン群 (n=212)		
	正常 (n=105)	軽度 (n=92)	中等度 (n=18)	正常 (n=108)	軽度 (n=90)	中等度 (n=14)
有害事象全体	87.6 (92)	83.7 (77)	100.0 (18)	61.1 (66)	71.1 (64)	42.9 (6)
悪心	14.3 (15)	7.6 (7)	27.8 (5)	1.9 (2)	4.4 (4)	0.0 (0)
便秘	8.6 (9)	15.2 (14)	5.6 (1)	6.5 (7)	0.0 (0)	0.0 (0)
下痢	5.7 (6)	13.0 (12)	5.6 (1)	1.9 (2)	2.2 (2)	7.1 (1)
嘔吐	6.7 (7)	7.6 (7)	22.2 (4)	0.9 (1)	3.3 (3)	7.1 (1)
腹部不快感	4.8 (5)	5.4 (5)	5.6 (1)	0.9 (1)	1.1 (1)	0.0 (0)
注射部位硬結	28.6 (30)	25.0 (23)	27.8 (5)	0.9 (1)	2.2 (2)	0.0 (0)
硬結	6.7 (7)	8.7 (8)	16.7 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
注射部位そう痒感	5.7 (6)	7.6 (7)	5.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	30.5 (32)	19.6 (18)	27.8 (5)	26.9 (29)	17.8 (16)	0.0 (0)
頭痛	2.9 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	6.5 (7)	3.3 (3)	0.0 (0)
上気道の炎症	1.0 (1)	5.4 (5)	0.0 (0)	3.7 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.13.1) を同一 version の MedDRA/J で読替え

a) Cockcroft-Gault の計算式により算出されたクレアチニンクリアランスから、正常 ($C_{CR} > 80$ mL/min)、軽度障害 ($50 < C_{CR} \leq 80$ mL/min)、中等度障害 ($30 < C_{CR} \leq 50$ mL/min) に分類された。

機構は、本剤投与によるリスクとして申請者が挙げている有害事象⁸³のうち、胃腸障害、注射部位反応⁸⁴、腎機能障害、心血管系リスク⁸⁵、急激な体重減少⁸⁶、抗エキセナチド抗体及

⁸³ 胃腸障害、低血糖、注射部位反応、エキセナチド抗体、腎機能障害、急性膵炎、甲状腺腫瘍、心血管系リスク及び急激な体重減少

⁸⁴ 注射直後反応、注射部位皮膚炎、注射部位湿疹、注射部位紅斑、注射部位過敏反応、注射部位硬結、注射部位炎症、注射部位斑、注射部位結節、注射部位浮腫、注射部位丘疹、注射部位光線過敏反応、注射部位そう痒感、注射部位膿疱、注射部位発疹、注射部位反応、注射部位リコール反応、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹、注射部位血管炎、注射部位小水疱及び注射部位熱感

⁸⁵ SOC の「心臓障害」に分類される有害事象、HLGT の「心血管系検査 (酵素検査を除く)」、「心臓治療手技」及び「血管治療手技」に分類される有害事象、PT の「心臓死」、「胸部不快感」、「胸痛」、「心突然死」及び「突然死」

び低血糖症について、腎機能障害の程度により本剤群においてBID群より発現割合が高かった事象はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。BID製剤と本剤を比較した国内外の臨床試験の併合解析⁸⁷では、注射部位反応及び高抗体価の発現割合がBID群より本剤群で高い傾向がみられたが、その発現割合と腎機能障害の程度との間に関連性は認められなかった。低血糖症について、腎機能正常及び軽度腎機能障害患者ではSU剤併用の有無にかかわらず、軽微な低血糖症及び低血糖症状の発現割合は、BID群と比べ本剤群で低い傾向がみられた。中等度腎機能障害患者ではSU剤併用例において軽微な低血糖症の発現割合はBID群と比べ本剤群で低かったが、低血糖症状の発現割合はBID群と比べ本剤群で高く、一貫した傾向は認められなかった（表56及び表57）。しかしながら、軽度及び中等度の腎障害患者の十分な使用経験がないため、腎障害患者の投与についてはBID製剤と同様の注意喚起を行い、重度の腎機能障害患者及び末期腎不全患者への投与はBID製剤と同様に禁忌とする予定である。

表 56 腎機能障害の程度別^{a)}の有害事象の発現状況（BID製剤と比較した国内外の臨床試験の併合解析）

	本剤群 (n=601)			BID群 (n=599)		
	正常 (n=462)	軽度 (n=125)	中等度 (n=14)	正常 (n=467)	軽度 (n=124)	中等度 (n=8)
胃腸障害 ^{b)}	36.1 (167)	36.8 (46)	42.9 (6)	43.9 (205)	54.0 (67)	50.0 (4)
注射部位反応 ^{c)}	18.2 (84)	16.0 (20)	21.4 (3)	2.8 (13)	4.0 (5)	12.5 (1)
腎機能障害 ^{d)}	0.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.0 (0)
心血管系リスク ^{e)}	3.0 (14)	1.6 (2)	7.1 (1)	3.2 (15)	4.0 (5)	0.0 (0)
急激な体重減少 ^{f)}	4.8 (22)	0.8 (1)	7.1 (1)	4.3 (20)	1.6 (2)	0.0 (0)
高抗体価 ^{g)}	14.4 (65)	12.8 (16)	7.1 (1)	3.9 (18)	2.5 (3)	12.5 (1)

発現割合%（発現例数）

- a) Cockcroft-Gault の計算式により算出されたクレアチンクリアランスから、正常 ($C_{CR} > 80$ mL/min)、軽度障害 ($50 < C_{CR} \leq 80$ mL/min)、中等度障害 ($30 < C_{CR} \leq 50$ mL/min) に分類された（クレアチニン測定と体重測定が同じ来院時に揃っていない場合は欠測値）。
- b) SOC「胃腸障害」に分類される有害事象
- c) 脚注84参照
- d) 腎不全、急性腎不全、慢性腎不全及び腎機能障害
- e) 脚注85参照
- f) 脚注86参照
- g) 最終評価時の測定値に基づき抗体価が625以上であった患者の割合（抗エキセナチド抗体のデータを有する患者は本剤群では正常452例、軽度125例、中等度14例、BID群では正常456例、軽度119例、中等度8例）

⁸⁶ ベースラインを含む連続した2時点で1.5 kg/週を超える体重減少が認められた場合と定義した。Visit間の体重変化量をその期間で割った値で1週間あたりの体重減少を評価した。

⁸⁷ 国際共同第III相試験（GWCK試験）、海外BCB108試験、海外LAR-105試験

表 57 腎機能障害の程度別^{a)}の低血糖症の発現状況 (BID 製剤と比較した国内外の臨床試験の併合解析)

		本剤群 (n=601)			BID群 (n=599)		
		正常 (n=462)	軽度 (n=125)	中等度 (n=14)	正常 (n=467)	軽度 (n=124)	中等度 (n=8)
SU剤併用 あり		n=248	n=88	n=11	n=253	n=95	n=6
	重度の低血糖症	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
	軽微な低血糖症	10.5 (26)	3.4 (3)	9.1 (1)	11.5 (29)	14.7 (14)	16.7 (1)
	低血糖症状	21.8 (54)	25.0 (22)	45.5 (5)	23.7 (60)	34.7 (33)	0.0 (0)
SU剤併用 なし		n=214	n=37	n=3	n=214	n=29	n=2
	重度の低血糖症	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
	軽微な低血糖症	0.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.5 (1)	3.4 (1)	0.0 (0)
	低血糖症状	7.5 (16)	2.7 (1)	0.0 (0)	8.9 (19)	6.9 (2)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)

a) Cockcroft-Gault の計算式により算出されたクレアチンクリアランスから、正常 ($C_{CR} > 80 \text{ mL/min}$)、軽度障害 ($50 < C_{CR} \leq 80 \text{ mL/min}$)、中等度障害 ($30 < C_{CR} \leq 50 \text{ mL/min}$) に分類された (クレアチニン測定と体重測定が同じ来院時に揃っていない場合は欠測値)。

機構は、国内試験において、腎機能障害の程度別の有害事象の発現割合に大きな違いはみられていないものの、本剤の長期臨床試験の併合解析において、SU剤との併用時に、軽度の腎機能障害を有する患者では腎機能が正常な患者と比べ軽微な低血糖症及び低血糖症状の発現割合が高いこと、国内外における中等度の腎機能障害患者での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腎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。

2) 肝機能障害患者

機構は、GWCK試験及びGWBX試験では、肝疾患、急性肝炎、慢性肝炎の顕著な臨床徴候又は症状が認められる患者又はスクリーニング時にアラニンアミノトランスアミナーゼ (ALT) が基準値の2.5倍を超える患者が除外されていたことから、肝機能障害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。肝機能障害の有無別に本剤の安全性を検討した結果、GWCK試験及びGWBX試験において、肝機能障害ありの患者における有害事象全体の発現割合は肝機能障害なしの患者と大きな違いはなく、肝機能障害の有無と有害事象の発現との関連性に一定の傾向は認められなかった (表58及び表59)。低血糖症について、GWCK試験では本剤群及びBID群ともに、SU剤併用の有無にかかわらず、肝機能障害の有無による明らかな違いは認められず、GWBX試験でも本剤群で肝機能障害の有無による明らかな違いは認められなかった (表60及び表61)。

表 58 肝機能障害なし又はありの患者において、いずれかの投与群で発現割合が5%を超えた有害事象の肝機能障害の有無別^{a)}の発現状況（治験薬投与期間（26週間）：GWCK試験）

	本剤群 (n=340)		BID群 (n=338)	
	障害なし (n=278)	障害あり (n=62)	障害なし (n=283)	障害あり (n=55)
有害事象全体	66.9 (186)	69.4 (43)	73.1 (207)	78.2 (43)
悪心	10.4 (29)	12.9 (8)	26.1 (74)	27.3 (15)
嘔吐	8.6 (24)	6.5 (4)	11.7 (33)	14.5 (8)
下痢	10.1 (28)	8.1 (5)	8.5 (24)	7.3 (4)
便秘	5.8 (16)	6.5 (4)	7.8 (22)	3.6 (2)
注射部位硬結	11.2 (31)	6.5 (4)	0.7 (2)	0.0 (0)
注射部位そう痒感	5.4 (15)	6.5 (4)	2.5 (7)	3.6 (2)
注射部位結節	5.8 (16)	6.5 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)
無力症	2.2 (6)	0.0 (0)	0.7 (2)	5.5 (3)
上気道感染	4.3 (12)	3.2 (2)	3.5 (10)	7.3 (4)
脂質異常症	11.5 (32)	3.2 (2)	10.2 (29)	7.3 (4)
食欲減退	4.7 (13)	4.8 (3)	9.5 (27)	9.1 (5)
高脂血症	2.2 (6)	3.2 (2)	1.1 (3)	5.5 (3)
浮動性めまい	4.0 (11)	3.2 (2)	3.5 (10)	5.5 (3)
頭痛	2.2 (6)	1.6 (1)	2.5 (7)	7.3 (4)
マイクロアルブミン尿	4.3 (12)	4.8 (3)	6.0 (17)	1.8 (1)
糖尿病性腎症	1.4 (4)	0.0 (0)	3.2 (9)	5.5 (3)
背部痛	1.1 (3)	3.2 (2)	0.7 (2)	5.5 (3)
消化不良	1.8 (5)	0.0 (0)	1.4 (4)	7.3 (4)

発現割合%（発現例数）、MedDRA（ver.13.1）を同一 version の MedDRA/J で読替え

a) スクリーニング時のアラニンアミノトランスアミナーゼ（ALT）が基準値上限を超える患者を合併症ありと定義

表 59 肝機能障害なし又はありの患者において、いずれかの投与群で発現割合が5%を超えた有害事象の肝機能障害の有無別^{a)}の発現状況（治験薬投与期間（26週間）：GWBX試験）

	本剤群 (n=215)		グラルギン群 (n=212)	
	障害なし (n=176)	障害あり (n=39)	障害なし (n=167)	障害あり (n=45)
有害事象全体	85.2 (150)	94.9 (37)	64.7 (108)	62.2 (28)
便秘	11.4 (20)	10.3 (4)	4.2 (7)	0.0 (0)
悪心	11.4 (20)	17.9 (7)	3.6 (6)	0.0 (0)
嘔吐	8.5 (15)	7.7 (3)	1.8 (3)	4.4 (2)
下痢	7.4 (13)	15.4 (6)	2.4 (4)	2.2 (1)
腹部不快感	4.5 (8)	7.7 (3)	1.2 (2)	0.0 (0)
注射部位硬結	26.7 (47)	28.2 (11)	1.8 (3)	0.0 (0)
硬結	9.7 (17)	2.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
注射部位そう痒感	5.7 (10)	10.3 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	26.1 (46)	23.1 (9)	19.2 (32)	28.9 (13)
気管支炎	2.8 (5)	5.1 (2)	1.8 (3)	0.0 (0)
リパーゼ増加	5.1 (9)	0.0 (0)	0.6 (1)	2.2 (1)
食欲減退	4.0 (7)	10.3 (4)	0.0 (0)	2.2 (1)
頭痛	1.1 (2)	2.6 (1)	5.4 (9)	2.2 (1)
胆石症	0.0 (0)	5.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
鼻炎	0.6 (1)	5.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
紅斑	0.6 (1)	5.1 (2)	0.0 (0)	2.2 (1)
そう痒症	0.6 (1)	7.7 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA（ver.13.1）を同一 version の MedDRA/J で読替え

a) スクリーニング時のアラニンアミノトランスアミナーゼ（ALT）が基準値上限を超える患者を合併症ありと定義

表 60 肝機能障害の有無別^{a)}の低血糖症の発現状況（治験薬投与期間（26 週間）：GWCK 試験）

	本剤群 (n=340)		BID 群 (n=338)		
	障害なし (n=278)	障害あり (n=62)	障害なし (n=283)	障害あり (n=55)	
SU剤併用あり	n=212		n=224		
	n=52		n=43		
	重度の低血糖症	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.3 (1)
	軽微な低血糖症	6.1 (13)	9.6 (5)	11.6 (26)	14.0 (6)
低血糖症状	18.9 (40)	23.1 (12)	26.8 (60)	23.3 (10)	
SU剤併用なし	n=66		n=59		
	n=10		n=12		
	重度の低血糖症	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
	軽微な低血糖症	1.5 (1)	0.0 (0)	1.7 (1)	0.0 (0)
低血糖症状	4.5 (3)	10.0 (1)	11.9 (7)	8.3 (1)	

発現割合%（発現例数）

a) スクリーニング時のアラニンアミノトランスアミナーゼ（ALT）が基準値上限を超える患者を合併症ありと定義

表 61 肝機能障害の有無別^{a)}の低血糖症の発現状況（治験薬投与期間（26 週間）：GWBX 試験）

	本剤群 (n=340)		グラルギン群 (n=338)	
	障害なし (n=176)	障害あり (n=39)	障害なし (n=167)	障害あり (n=45)
重度の低血糖症	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
軽微な低血糖症	0.6 (1)	0.0 (0)	2.4 (4)	0.0 (0)
低血糖症状	9.7 (17)	7.7 (3)	23.4 (39)	6.7 (3)

発現割合%（発現例数）

a) スクリーニング時のアラニンアミノトランスアミナーゼ（ALT）が基準値上限を超える患者を合併症ありと定義

機構は、本剤投与によるリスクとして申請者が挙げている有害事象のうち、胃腸障害、注射部位反応、腎機能障害、心血管系リスク、急激な体重減少、抗エキセナチド抗体及び低血糖症について、肝機能障害の有無により本剤群でBID群より発現割合が高かった事象がないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外のBID製剤と本剤を比較した臨床試験の併合解析⁸⁷では、注射部位反応及び高抗体価の発現割合がBID群に比べ本剤群で高い傾向がみられたが、その発現割合に肝機能障害の有無による明らかな違いは認められなかった（表62及び表63）。

表 62 肝機能障害^{a)}の有無別の有害事象の発現状況（BID 製剤と比較した国内外の臨床試験の併合解析）

	本剤群 (n=617)		BID群 (n=606)	
	障害なし (n=493)	障害あり (n=124)	障害なし (n=498)	障害あり (n=108)
胃腸障害 ^{b)}	35.7 (176)	36.3 (45)	45.6 (227)	49.1 (53)
注射部位反応 ^{c)}	17.2 (85)	20.2 (25)	3.4 (17)	2.8 (3)
腎機能障害 ^{d)}	0.0 (0)	0.8 (1)	0.2 (1)	0.0 (0)
心血管系リスク ^{e)}	2.6 (13)	3.2 (4)	3.2 (16)	4.6 (5)
急激な体重減少 ^{f)}	3.2 (16)	6.5 (8)	3.6 (18)	3.7 (4)
高抗体価 ^{g)}	13.0 (63)	16.4 (20)	3.7 (18)	3.8 (4)

発現割合%（発現例数）

a) ベースラインのアラニンアミノトランスアミナーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限を超える患者を障害ありと定義

b) SOC「胃腸障害」に分類される有害事象

c) 脚注84参照

d) 腎不全、急性腎不全、慢性腎不全及び腎機能障害

e) 脚注85参照

f) 脚注86参照

g) 最終評価時の測定値に基づき抗体価が625以上であった患者の割合（抗エキセナチド抗体のデータを有する患者は本剤群では障害なし484例、障害あり122例、BID群では障害なし486例、障害あり104例）

表 63 肝機能障害^{a)}の有無別の低血糖症の発現状況 (BID 製剤と比較した国内外の臨床試験の併合解析)

		本剤群 (n=617)		BID群 (n=606)	
		障害なし (n=493)	障害あり (n=124)	障害なし (n=498)	障害あり (n=108)
SU剤併用あり		n=288	n=72	n=302	n=56
	重度の低血糖症	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.8 (1)
	軽微な低血糖症	8.7 (25)	8.3 (6)	12.3 (37)	12.5 (7)
	低血糖症状	22.9 (66)	25.0 (18)	27.5 (83)	23.2 (13)
SU剤併用なし		n=205	n=52	n=196	n=52
	重度の低血糖症	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
	軽微な低血糖症	0.5 (1)	0.0 (0)	1.0 (2)	0.0 (0)
	低血糖症状	5.9 (12)	9.6 (5)	9.2 (18)	5.8 (3)

発現割合% (発現例数)

- a) ベースラインのアラニンアミノトランスアミナーゼ (ALT) 又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) が基準値上限を超える患者を障害ありと定義

機構は、以下のように考える。国内臨床試験において、肝機能障害の有無と有害事象の発現との関連性に一定の傾向は認められておらず、また、BID製剤と本剤を比較した臨床試験において肝機能障害の有無にかかわらず本剤に特徴的な有害事象の発現状況は本剤群とBID群とで同程度であったことから、現時点で臨床的に大きな問題となるような懸念はみられていないと考える。しかしながら、中等度以上の肝機能障害患者の安全性は検討されていないこと等から、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。

3) 高齢者

申請者は、以下のように説明している。本剤の高齢者に対する安全性について、GWCK試験及びGWBX試験において65歳未満、65歳以上の部分集団に分けて検討した結果、年齢と有害事象の発現との関連性に一定の傾向は認められなかった (表 64 及び表 65)。

表 64 65歳未満又は65歳以上のいずれかの投与群で発現割合が5%を超えた有害事象の発現状況 (治験薬投与期間 (26週間) : GWCK 試験)

	本剤群 (n=340)		BID群 (n=338)	
	65歳未満 (n=275)	65歳以上 (n=65)	65歳未満 (n=274)	65歳以上 (n=64)
有害事象全体	65.5 (180)	75.4 (49)	75.9 (208)	65.6 (42)
便秘	5.5 (15)	7.7 (5)	6.2 (17)	10.9 (7)
下痢	10.9 (30)	4.6 (3)	8.4 (23)	7.8 (5)
悪心	10.9 (30)	10.8 (7)	25.5 (70)	29.7 (19)
嘔吐	8.0 (22)	9.2 (6)	12.0 (33)	12.5 (8)
注射部位硬結	9.5 (26)	13.8 (9)	0.4 (1)	1.6 (1)
注射部位結節	6.5 (18)	3.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
注射部位そう痒感	5.8 (16)	4.6 (3)	2.6 (7)	3.1 (2)
鼻咽頭炎	2.2 (6)	6.2 (4)	4.0 (11)	4.7 (3)
上気道感染	3.6 (10)	6.2 (4)	4.7 (13)	1.6 (1)
食欲減退	5.8 (16)	0.0 (0)	9.1 (25)	10.9 (7)
脂質異常症	10.5 (29)	7.7 (5)	10.2 (28)	7.8 (5)
ミクログアルブミン尿	4.7 (13)	3.1 (2)	4.7 (13)	7.8 (5)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.13.1) を同一 version の MedDRA/J で読替え

表 65 65 歳未満又は 65 歳以上のいずれかの投与群で発現割合が 5%を超えた有害事象の発現状況
(治験薬投与期間 (26 週間) : GWBX 試験)

	本剤群 (n=215)		グラルギン群 (n=212)	
	65歳未満 (n=160)	65歳以上 (n=55)	65歳未満 (n=156)	65歳以上 (n=56)
有害事象全体	87.5 (140)	85.5 (47)	64.1 (100)	64.3 (36)
悪心	13.8 (22)	9.1 (5)	3.8 (6)	0.0 (0)
便秘	11.9 (19)	9.1 (5)	3.8 (6)	1.8 (1)
下痢	9.4 (15)	7.3 (4)	1.9 (3)	3.6 (2)
嘔吐	7.5 (12)	10.9 (6)	1.9 (3)	3.6 (2)
腹部不快感	5.6 (9)	3.6 (2)	1.3 (2)	0.0 (0)
注射部位硬結	29.4 (47)	20.0 (11)	1.3 (2)	1.8 (1)
硬結	8.8 (14)	7.3 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)
注射部位そう痒感	6.9 (11)	5.5 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	25.0 (40)	27.3 (15)	25.6 (40)	8.9 (5)
気管支炎	2.5 (4)	5.5 (3)	1.3 (2)	1.8 (1)
食欲減退	4.4 (7)	7.3 (4)	0.6 (1)	0.0 (0)
頭痛	1.9 (3)	0.0 (0)	5.8 (9)	1.8 (1)
挫傷	1.3 (2)	5.5 (3)	0.6 (1)	1.8 (1)
関節痛	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (3)	5.4 (3)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.13.1) を同一 version の MedDRA/J で読替え

機構は、本剤投与によるリスクとして申請者が挙げている有害事象のうち、胃腸障害、注射部位反応、腎機能障害、心血管系リスク、急激な体重減少、抗エキセナチド抗体及び低血糖症について、年齢により本剤群でBID群より発現割合が高かった事象がないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の長期臨床試験の併合解析²⁴では、注射部位反応及び高抗体価の発現割合がBID群に比べ本剤群で高い傾向がみられたが、その発現割合に年齢による明らかな違いは認められなかった (表66及び表67)。

表 66 ベースラインの年齢別の有害事象の発現状況 (本剤の長期臨床試験の併合解析: 海外 GWDC 試験を含まない)

	本剤群 (n=1985)			BID群 (n=606)		
	65歳未満 (n=1627)	65~74歳 (n=323)	75歳以上 (n=35)	65歳以下 (n=498)	65~74歳 (n=92)	75歳以上 (n=16)
胃腸障害 ^{a)}	34.6 (563)	37.8 (122)	28.6 (10)	45.2 (225)	52.2 (48)	43.8 (7)
注射部位反応 ^{b)}	18.3 (297)	16.7 (54)	5.7 (2)	3.2 (16)	4.3 (4)	0.0 (0)
腎機能障害 ^{c)}	0.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.1 (1)	0.0 (0)
心血管系リスク ^{d)}	3.1 (51)	3.1 (10)	0.0 (0)	4.2 (21)	0.0 (0)	0.0 (0)
急激な体重減少 ^{e)}	12.3 (200)	7.7 (25)	8.6 (3)	3.6 (18)	3.3 (3)	6.3 (1)
高抗体価 ^{f)}	11.9 (158)	9.3 (25)	3.4 (1)	3.5 (17)	4.5 (4)	6.3 (1)

発現割合% (発現例数)

a) SOC 「胃腸障害」に分類される有害事象

b) 脚注84参照

c) 腎不全、急性腎不全、慢性腎不全及び腎機能障害

d) 脚注85参照

e) 脚注86参照

f) 最終評価時の測定値に基づき抗体価が625以上であった患者の割合 (抗エキセナチド抗体のデータを有する患者は本剤群では65歳未満1331例、65~74歳269例、75歳以上29例、BID群では65歳未満485例、65~74歳89例、75歳以上16例)

表 67 ベースラインの年齢別の低血糖症の発現状況（本剤の長期臨床試験の併合解析）

		本剤群 (n=2119)			BID群 (n=606)		
		65歳未満 (n=1741)	65～74歳 (n=340)	75歳以上 (n=38)	65歳以下 (n=498)	65～74歳 (n=92)	75歳以上 (n=16)
SU剤併用 あり		n=602	n=145	n=12	n=283	n=62	n=13
	重度の低血糖症	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
	軽微な低血糖症	12.5 (75)	11.0 (16)	16.7 (2)	12.0 (34)	14.5 (9)	7.7 (1)
	低血糖症状	21.6 (130)	29.7 (43)	33.3 (4)	25.4 (72)	33.9 (21)	23.1 (3)
SU剤併用 なし		n=1139	n=195	n=26	n=215	n=30	n=3
	重度の低血糖症	0.0 (0)	0.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
	軽微な低血糖症	1.8 (21)	2.1 (4)	3.8 (1)	0.9 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
	低血糖症状	7.8 (89)	5.6 (11)	3.8 (1)	8.4 (18)	10.0 (3)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）

機構は、国内臨床試験において、年齢と本剤投与時の有害事象の発現との関連性に一定の傾向は認められていないものの、75歳以上での検討例数が限られていることから、製造販売後調査において引き続き75歳以上を含めた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。

(8) 製造販売後調査の計画について

申請者は、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に係る情報収集を目的とした長期使用に関する特定使用成績調査（観察期間3年間、調査期間4年、調査例数1000例）の実施を予定しており、高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者の安全性及び有効性に関しては、当該調査から該当症例を抽出し評価することを計画している。なお、現在、血糖コントロールを目的とした現行の通常治療と併用したときの、2型糖尿病患者における本剤の心血管イベントに対する影響を確認するため、長期プラセボ対照二重盲検試験（BCB109試験⁷⁷⁾を海外で実施中である。

機構は、以下のように考える。当該調査においては、低血糖症、胃腸障害、膵炎、注射部位反応等の安全性に係る情報、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性に係る情報や有効性に係る情報を収集する必要があると考える。心血管系リスク（「(4) 安全性について 8) 心血管系リスク」の項を参照）については、本剤による心血管系リスクの明らかな上昇が認められているわけではないが、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、本剤投与における心血管系リスク評価のために BCB109 試験が海外で実施中であること等から、本剤の当該調査において情報収集するのみでなく、BID 製剤における製造販売後調査や BCB109 試験の結果を含めて今後も引き続き検討していく必要があると考える。なお、製造販売後調査の内容については申請者にさらなる検討を求めているところであり、詳細は専門協議を踏まえた上で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、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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、5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の実施医療機関において、サンプルバンキングへの参加同意を取得していない被験者のサンプルバンキング用採血が実施されていた事例が認められた。なお、当該事項に気付いたため、検体は分析する前に廃棄された。また、治験責任医師の説明によれば、事後的に採血及び検体の廃棄について被験者に説明して了承を得たとのことであった。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

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ていると判断する。安全性については、許容可能と考えるものの、低血糖症、胃腸障害、膵炎、注射部位反応等の安全性に係る情報、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性に係る情報や有効性に係る情報について、製造販売後調査において引き続き収集する必要があると考える。

専門協議での検討をふまえて特に問題がないと判断できる場合には、2 型糖尿病を効能・効果として本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 2 月 2 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ビデュリオン皮下注用 2 mg
[一 般 名]	エキセナチド
[申 請 者 名]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 5 月 20 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) 国際共同第 III 相試験（GWCK 試験）の結果の解釈について

機構は、GWCK 試験の結果の解釈に際しては、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付、薬食審査発第 0928010 号）及び ICH-E5 ガイドラインに基づき、内因性及び外因性民族的要因、日本人集団と全集団における有効性について検討した。その結果、本剤投与時の両集団における薬物動態及び薬力学に大きな違いはみられていないこと、本剤と有効成分が同じ BID 製剤の参加各国における承認用法・用量が同様であること、GWCK 試験の主要評価項目である HbA1c 変化量について、全集団において本剤群の BID 群に対する非劣性が検証され、日本人集団と全集団との間に大きな違いはみられておらず、日本人集団と外国人集団との間においても大きな違いがないことが確認されていること、空腹時血糖等の血糖コントロールに係る副次評価項目の一部において BID 群と本剤群のいずれにおいても日本人集団と全集団との間にやや違いがみられているものの、有効性を疑うような結果ではないこと、背景因子（年齢、腎機能障害の程度）の違いによる HbA1c 変化量に対する影響は臨床的に問題となるような大きなものではないことが確認されていること等から、日本人集団と全集団における有効性に明らかな乖離は認められず、日本人集団と全集団の傾向に一貫性がみられていると解釈して差し支えないと考えた。

安全性については、参加各国における BID 群と本剤群との間に有害事象の発現傾向に明らかな乖離は認められていないこと、また、日本人集団と全集団との間に臨床的に大きな問題となるような安全性上の違いはみられていないことから、GWCK 試験において日本人における安全性上の懸念はみられていないと解釈して差し支えないと考えた。

さらに、併用薬（経口血糖降下薬）の評価への影響及び抗エキセナチド抗体価の有効性評価への影響についても検討した結果も含め、GWCK 試験の全集団での成績を含めて日本人における

本剤の有効性及び安全性を評価することに大きな問題はないと考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 有効性について

機構は、高抗体価の患者における有効性及び SU 剤のウォッシュアウトが国内第 III 相試験（GWBX 試験）の有効性評価に及ぼす影響を含めて検討した結果、インスリングラルギンを対照に実施された GWBX 試験において本剤群のインスリングラルギン群に対する非劣性が検証され、BID 製剤を対照に実施された GWCK 試験において本剤群の BID 群に対する非劣性が検証されたことから、本剤の有効性は示されていると考えた。ただし、インスリングラルギン群に対する非劣性が検証されたことについては、インスリン依存状態の患者においてインスリン製剤から GLP-1 受容体作動薬に切り替えられた際、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスを発現した例が報告されているため、本剤が持効型インスリン製剤と同様に使用可能であると安易に解釈すべきではないと考えた。以上を踏まえ、本剤が持効型インスリン製剤と同様に使用可能であると安易に解釈すべきではなく、GLP-1 受容体作動薬である本剤がインスリン製剤の代替薬ではない旨の適切な注意喚起及び情報提供が必要であり、また、本剤と BID 製剤との使い分けも含めて、本剤の選択に際しては患者の病態等から医師が慎重に判断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。なお、本剤がインスリン製剤の代替薬ではない旨の注意喚起及び情報提供は添付文書や資材において行われることとなっており、この点については必要な対応がなされることを機構は確認した。

(3) 安全性について

1) 低血糖症

機構は、GWCK 試験及び GWBX 試験において、本剤群で重度の低血糖症はみられていないものの、低血糖症は患者の長期予後に関連する重要な副作用であること、SU 剤と併用する場合は注意を要すること、臨床試験における検討例数は限られていること等から、低血糖のリスクについて適切な注意喚起及び情報提供を行うとともに、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申請者に求めた。

申請者は、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とともに、製造販売後調査において他の糖尿病用薬との併用時の安全性（特に低血糖症）との関連性も含めて低血糖症の発現状況を検討する予定であると回答した。

機構は、回答を了承した。

2) 心血管系リスク

機構は、臨床試験において問題となるような血圧の上昇や脂質パラメータの増加等は認められていないものの、本剤投与によりやや心拍数の増加が認められていること、臨床試験におけ

る検討例数は限られていること等から、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。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員から、現時点で大きな懸念はみられていないものの、臨床試験において心拍数の増加が持続的に認められており、本剤は長期使用されることが想定されることから、心拍数の増加が持続的にみられた患者については、十分に観察し適切な処置を行う旨の注意喚起が必要であるとの意見が示された。以上を踏まえ機構は、添付文書等において心拍数の増加に関して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心血管系リスクに関して情報収集するよう申請者に求めた。

申請者は、添付文書において本剤の臨床試験で心拍数の増加がみられた旨、心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行う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とともに、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予定であると回答した。

機構は、回答を了承した（製造販売後調査の詳細については、「(6) 製造販売後調査について」の項を参照）。

3) 腫瘍発生との関連性

機構は、甲状腺C細胞に起因する甲状腺髄様癌の発生は認められていないものの、カルシトニンが一部の患者で上昇していることから、甲状腺への影響について注意喚起を行うとともに、長期の影響について引き続き検討していく必要があると考えた。膵臓の悪性腫瘍については、現時点で膵臓の悪性腫瘍発生のリスク上昇に関する情報は得られていないと考えるが、製造販売後調査において腫瘍（特に甲状腺の悪性腫瘍、膵臓の悪性腫瘍等）発生との関連性に関して引き続き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、添付文書において甲状腺への影響につい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腫瘍（特に甲状腺の悪性腫瘍、膵臓の悪性腫瘍等）発生との関連性に関して情報収集するよう申請者に求めた。

申請者は、添付文書の重要な基本的注意及びその他の注意の項において甲状腺への影響について注意喚起するとともに、製造販売後調査において腫瘍（特に甲状腺の悪性腫瘍、膵臓の悪性腫瘍等）の発生状況を確認する予定であり、また、国内の自発報告、及び海外で実施されている臨床試験及び疫学研究等の結果を総合的に評価し、腫瘍の発生との関連性について検討すると回答した。

機構は、回答を了承した。

(4) 効能・効果について

機構は、本剤と BID 製剤とでは投与対象や効果発現時期等が異なる旨を適切に注意喚起及び情報提供することを前提とすれば、効能・効果に大きな問題はないと考えるが、本剤と BID 製剤の投与対象が一部異なることについては、市販後の臨床使用状況に応じて BID 製剤の効能・効果の見直しを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、市販後の臨床使用状況に応じて BID 製剤の効能・効果の見直しを検討するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の市販後の臨床使用状況を基に BID 製剤の効能・効果の見直しを検討すると回答した。

機構は、回答を了承した。

(5) 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量を 2 mg 週 1 回投与とすることに大きな問題はないと考えた。ただし、用時懸濁が不要な BID 製剤と比較して、本剤ではやや煩雑な用時懸濁作業が必要となることから、適正使用のための十分な指導や資材による情報提供を行う必要があり、また、針詰まり等の理由により投与ができなくなることで治療に大きな支障をきたさぬよう適切な対応を講じておく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。なお、患者向けの詳細な説明資材のみでなく、医療関係者向けの資材も作成中であり、この点については必要な対応がなされることを機構は確認した。

(6) 製造販売後調査について

機構は、申請者が実施を予定している本剤の使用実態下における安全性及び有効性に係る情報収集を目的とした長期使用に関する特定使用成績調査（観察期間 3 年間、調査期間 4 年、調査例数 1000 例）について、現時点で大きな問題はないと考えるが、低血糖症、胃腸障害、膵炎、注射部位反応等の安全性に係る情報、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性に係る情報や有効性に係る情報を収集する必要があると考えた。また、心血管系リスクについては、本剤による心血管系リスクの明らかな上昇が認められているわけではないものの、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、本剤投与における心血管系リスク評価を目的とした BCB109 試験が海外で実施中であること等から、本剤の当該調査において情報収集するのみでなく、BID 製剤における製造販売後調査や BCB109 試験の結果を含めて今後も引き続き検討してい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。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申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。長期使用に関する特定使用成績調査（観察期間 3 年間、調査期間 4 年、調査例数 1000 例）において、低血糖、胃腸障害、注射部位反応、過敏症反応、急性膵炎、腎機能障害、心血管系リスク、腫瘍発生（特に甲状腺腫瘍、膵臓の悪性腫瘍）等に関する情報を有害事象として収集する。また、併用薬の情報を収集し、他の糖尿病用薬との併用時の安全性（特に低血糖症）との関連性も含めて検討する予定である。心血管系リスクについては、心血管イベントが発現した症例については本剤中止後 8～10 週間後を目安に可能な限り追跡し、BCB109 試験で検査項目として設定された体重、身長、血圧、脈拍数、HbA1c 及び血中脂質（LDL コレステロール、総コレステロール、トリグリセリド、HDL コレステロール）を本調査においても設定し、本剤投与による影響を検討する予定である。さらに、有害事象（血糖コントロール不良を含む）の原因として抗体産生による影響が疑われ、医療関係者が必要と判断した場合、抗エキセナチド抗体の抗体価を測定して、安全性及び有効性に関する情報を評価する予定である。

機構は、回答を了承した。

III. 審査報告(1)の訂正事項

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	訂正前	訂正後
89	25	胃内容物排出作用等	胃内容物排出 <u>遅延</u> 作用等

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・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本剤の再審査期間は、既承認のバイエッタ皮下注 5 μ g ペン 300 他に付与された再審査期間に合致するよう平成 30 年 10 月 26 日までとすることが適切と判断する。また、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[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、ビッグアニイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤(各薬剤単独療法又は併用療法を含む)による治療で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、2 mg を週に 1 回、皮下注射する。