

## 審議結果報告書

平成 21 年 12 月 3 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ビクトーザ皮下注 18mg  
[一 般 名] リラグルチド (遺伝子組換え)  
[申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 20 年 7 月 14 日

### [審 議 結 果]

平成 21 年 11 月 27 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上程することとされた。

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

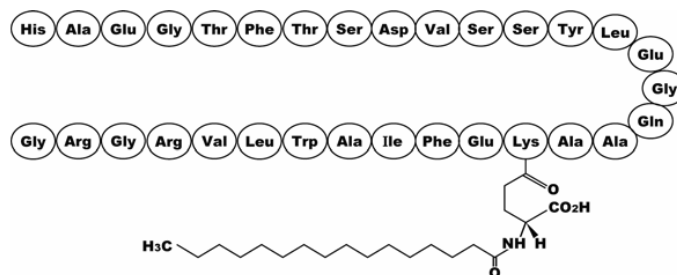
## 審査報告書

平成 21 年 11 月 10 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]	ビクトーザ皮下注 18 mg (ビクトーザ注 18 mg から変更)
[一 般 名]	リラグルチド (遺伝子組換え)
[申 請 者]	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 7 月 14 日
[剤形・含量]	1 筒 (3 mL) 中に、リラグルチド (遺伝子組換え) を 18.0 mg 含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式：  $C_{172}H_{265}N_{43}O_{51}$

分子量： 3751.20

化学名：

- (日 本 名) 34 番目のリジン残基をアルギニン残基に置換したヒトグルカゴン様ペプチド-1 の 7-37 番目のアミノ酸残基をコードする DNA の発現により組換え体で產生される 31 個のアミノ酸残基からなるポリペプチドのリジン残基の  $\epsilon$ -アミノ基に *N*-パルミトイルグルタミン酸が  $\gamma$ -位で結合した修飾ポリペプチド
- (英 名) Modified polypeptide of 31 amino acid residues with a covalent linkage at the  $\gamma$ -position of *N*-palmitoylglutamic acid to the  $\epsilon$ -amino group of Lys. The polypeptide is produced in a recombinant cell by expression of DNA encoding amino acid residues at

position 7-37 of human glucagon-like peptide-1 with substitution of Arg for Lys at position 34

[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第一部

## 審査結果

平成 21 年 11 月 10 日

[販 売 名] ビクトーザ皮下注 18 mg (ビクトーザ注 18 mg から変更)

[一 般 名] リラグルチド (遺伝子組換え)

[申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 7 月 14 日

[特 記 事 項] なし

[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ふまえると安全性は許容可能と判断する。なお、心血管イベント、膵炎及び腫瘍（甲状腺腫瘍及び神経内分泌系腫瘍等）の発現等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 2 型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

① 食事療法、運動療法のみ

② 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

[用法・用量] 通常、成人には、リラグルチド (遺伝子組換え) として、0.9 mg を 1 日 1 回朝又は夕に皮下注射する。ただし、1 日 1 回 0.3 mg から開始し、1 週間以上の間隔で 0.3 mg ずつ増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 0.9 mg を超えないこと。

## 審査報告 (1)

平成 21 年 9 月 29 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	ビクトーザ注 18 mg
[一 般 名]	リラグルチド (遺伝子組換え)
[申 請 者]	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 7 月 14 日
[剤形・含量]	1 筒 (3 mL) 中に、リラグルチド (遺伝子組換え) を 18.0 mg 含有する注射剤
[申請時効能・効果]	2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 (1) 食事療法、運動療法のみ (2) 食事療法、運動療法に加えて経口糖尿病薬を使用
[申請時用法・用量]	通常、成人には、リラグルチドとして、1 日 1 回 0.9 mg を皮下注射する。ただし、1 日 1 回 0.3 mg から開始し、0.3 mg ずつ増量する。増量の間隔は 1 週間以上とする。注射時刻は毎日一定とする。
[特記事項]	特になし

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

提出され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

ビクトーザ注 18 mg は、ノボ ノルディスク社 (デンマーク) により製造されたヒトグルカゴン様ペプチド-1 (以下、「GLP-1」) アナログ (一般名: リラグルチド (遺伝子組換え)、以下、「本薬」) を有効成分として含有する注射剤 (以下、「本剤」) である。

GLP-1 は、下部消化管の L 細胞より分泌されるインクレチンホルモンであり (Nauck MA, *et al.*, *Diabetologia*, 1993; 36: 741-744, Gutniak MK, *et al.*, *Diabetes Care*, 1994; 17: 1039-1044)、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を刺激し、血糖降下作用を有することが知られている (Holst JJ, *Annu Rev Physiol*, 1997; 59: 257-271)。2 型糖尿病患者では GLP-1 の分泌能が低下していることが示唆されていることから (Toft-Nielsen MB, *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 3717-3723)、GLP-1 は 2 型糖尿病の治療に適した薬剤候補であると考えられる。しかしながら、GLP-1 は内因性の dipeptidyl peptidase-4 (以下、「DPP-4」) により速やかに分解されるため、消失半減期が非常に短く (静脈内投与後で 1.5 分未満)、治療薬としては適していない。

本薬は、GLP-1 の分子を修飾することにより、24 時間にわたり血中濃度及び薬理作用が持続

することを企図して開発された薬物であり、1日1回投与でグルコース濃度依存的なインスリン分泌の改善等の作用により、低血糖の発現リスクを上昇させることなく血糖コントロールを改善又は正常化することが期待されている。これらの作用は、特に日本人2型糖尿病患者ではインスリン分泌能が低いことを考慮すると、日本人2型糖尿病患者の治療において有用であると期待される（清野裕、他、日本臨床 1994; 52: 2686-2692、Fukushima M, et al., *Diabetes Res Clin Pract*, 2004; 66S: S37-S43、Fukushima M, et al., *Metabolism*, 2004; 53: 831-835）。

本邦においては、2002年より臨床試験が開始され、今般、2型糖尿病に対する本薬の有用性が確認できたとして、製造販売承認申請が行われた。

海外においては、米国及び欧州で2008年5月に本薬の承認申請が行われ、欧州では2009年6月に承認された。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

本薬は、発現プラスミド pKV308 を導入した酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) を用いて遺伝子組換え DNA 技術を応用して製造され、GLP-1 の 7-37 番目のアミノ酸残基からなるフラグメントの 34 番目のリジン残基をアルギニン残基に置換し、26 番目のリジン残基の ε-アミノ基に [REDACTED] パルミチン酸が付加された修飾ポリペプチド (C<sub>172</sub>H<sub>265</sub>N<sub>43</sub>O<sub>51</sub>、分子量: 3751.20) である。今般、有効成分として本薬を 1 mL 中 6 mg 含有する無色澄明な水性注射液 3 mL をカートリッジに充てんし、医薬品ペン型注入器であるリラグルチドペンに装着した「ビクトーザ注 18 mg」が申請された。

### (1) 原薬

#### 1) 製造方法

##### ① セルバンクシステムの構築

合成オリゴヌクレオチド由来の GLP-1 [7-37] をコードする遺伝子を PCR 反応に供することで得られたリラグルチド前駆体をコードする DNA 及び *S.cerevisiae* に由来する [REDACTED] リーダー配列をコードする DNA の一部を変更した DNA を、大腸菌/酵母シャトルベクターに挿入することにより、発現ベクター pKV308 が作製された。

pKV308 を *S.cerevisiae* に形質転換させ、サザンブロット分析及び液体クロマトグラフィー (HPLC) によるリラグルチド前駆体の収率から形質転換体を評価して得られたリラグルチド前駆体産生株をイニシャル・セル・クローン (ICC) とした。ICC の単一コロニーからマスター・セル・バンク (MCB) が調製され、MCB からワーキング・セル・バンク (WCB) が調製された。

##### ② セルバンクの性質及び管理

MCB、WCB、製造条件を超えて培養した細胞 (LEC; パイロットスケールで WCB から [REDACTED] 時間培養したもの) 及び製造条件で培養が終了した細胞 (EPC; 実生産スケールで WCB

から■■時間培養したもの)について特性解析試験が行われ(表1、2参照)、いずれの測定結果も判定基準に適合した。

表1 MCB、WCBにおける特性解析試験結果

試験項目	判定基準	結果	
		MCB (ロット番号:■■■)	WCB (ロット番号:■■■)
微生物学的純度	<i>S.cerevisiae</i> 以外の微生物のコロニーを認めない。	適合	適合
生菌数	10 <sup>7</sup> CFU/mL以上	■■×10 <sup>7</sup> CFU/mL(■■■)	■■×10 <sup>7</sup> CFU/mL(■■■)
表現型	■■■■イムノプロットティングを行うとき、測定したすべてのコロニー(■■個以上)は陽性反応を示す。	適合	適合
生成物の確認試験(HPLC)	HPLCで確認するとき、生成物は■■■■である。	適合	適合
発現プラスミドの転位(サザンプロット法)	適当な制限酵素で消化して得られるプラスミドのフラグメントパターンは予期したものである。	適合	適合
補足試験(MCBのみ)			
DNA配列	コードDNA配列はICCのDNA予期配列と同一である。	適合	
プラスミドコピー数	適用外、科学的評価に基づいて行う。	細胞あたり■■コピー。	
プラスミド保持率	適用外、科学的評価に基づいて行う。	プラスミドの脱落は認められなかった。	
菌株の同定	適用外、科学的評価に基づいて行う。	<i>S.cerevisiae</i> ■■■■ ex ■■■■と同定された。	

表2 LEC、EPCにおける特性解析試験結果

試験項目	判定基準	結果	
		LEC	EPC
微生物学的純度	汚染を認めない。	適合	適合
生菌数	設定せず	■■×10 <sup>7</sup> CFU/mL	■■×10 <sup>7</sup> CFU/mL
表現型	陽性反応を示さないコロニーは■■%■■■	陽性反応を示さないコロニーは■■%■■■、測定した■■個のコロニーはすべて陽性	陽性反応を示さないコロニーは■■%■■■、測定した■■個のコロニーはすべて陽性
生成物の確認試験(HPLC)	HPLCで確認するとき、生成物は■■■■である。	適合	適合
発現プラスミドの転位(サザンプロット法)	プラスミド転位は■■%■■■	プラスミド転移は■■~■■%	プラスミド転移は■■%
補足試験(EPCのみ)			
DNA配列	コードDNA配列はMCB(■■■)のコードDNA配列と同一である。		適合
プラスミドコピー数	適用外、科学的評価に基づいて行う。		細胞あたり■■コピー
プラスミド保持率	適用外、科学的評価に基づいて行う。		プラスミドの脱落は認められなかった。

セルバンクの安定性を確認するために、MCB及びWCBを■■°Cで保存した■■カ月間の安定性試験成績が提出され、いずれの結果も判定基準に適合した。本試験は継続して実施され、年1回の割合でモニターされる。MCBは更新の予定はない。WCBは理論的に■■年分の量が確保されており、バイアル残数が■■~■■個になった時点でWCBが更新される予定である。更新の際には、表1と同様に特性解析を行い(補足試験を除く)、試験項目に適合することを確認する。

### ③ 製造工程

本薬の製造工程は、培養工程、回収工程及び精製工程からなり、Novo Nordisk A/S [ ] で製造される。

本薬製造の培養工程では、WCB のバイアルに含まれる細胞をフェルンバッハフラスコ内で [ ] 寒天培地に播種する（工程 1）。その後、炭素源（ [ ] 又は [ ] ）及び複合培地（ [ ] 、塩、ビタミン）を含む培養液を用いて種培養槽で培養し（工程 2：種培養）、 [ ] 培養により増殖を行い、その後、 [ ] 培養を行う（工程 3：主培養）。

回収工程では、培養終了後 [ ] を [ ] に調整してリラグルチド前駆体を溶解させ [ ] 回の遠心分離により酵母細胞を除去し（工程 4：澄清化）、 [ ] 捕集クロマトグラフを用いてリラグルチド前駆体を捕集する（工程 5：捕集）。工程 5 で得られる溶出液を [ ] ～ [ ] に調整し、沈殿を生成させる（工程 6：沈殿生成）。

精製工程では、工程 6 で得られた沈殿物を [ ] 緩衝液に溶解し、pH を調整後、 [ ] 緩衝液及び [ ] を加え [ ] を単離し（工程 7： [ ] ） [ ] を含む緩衝液に溶かしたのち [ ] イオン交換クロマトグラフにより不純物を溶出させ（溶出液 1）、その後に前駆体を得る（溶出液 2）（工程 8： [ ] イオン交換クロマトグラフィー）。さらに、 [ ] クロマトグラフで精製し（工程 9： [ ] クロマトグラフィー（ [ ] -HPLC））、pH [ ] ～ [ ] に調整し、冷後、遠心分離により沈殿を単離させる（工程 10：沈殿生成）。工程 10 で得られるリラグルチド前駆体の 26 位リジン残基の ε-アミノ基を [ ] アシル化条件で [ ] パルミチン酸で置換し、目的物質であるリラグルチドが生成される（工程 11：アシル化）。さらに、 [ ] イオン交換クロマトグラフ（工程 12： [ ] イオン交換クロマトグラフィー）及び [ ] クロマトグラフ（工程 13： [ ] -HPLC）で精製後、pH [ ] ～ [ ] に調整し遠心分離により沈殿を単離させる（工程 14：沈殿生成）。工程 14 で得られた沈殿物を [ ] 水溶液に溶解し、pH 約 [ ] で [ ] ～ [ ] °C 約 [ ] [ ] したのち、凍結乾燥を行い（工程 15：凍結乾燥）原薬を得る。なお、原薬が生菌数及び乾燥減量の規格及び [ ] に適合しない場合は工程 [ ] 、 [ ] に適合しない場合は工程 [ ] 及び工程 [ ] 、工程 10 の工程内管理試験（試験方法 RP-HPLC）の判定基準に適合しない場合は工程 [ ] 、 [ ] 及び [ ] で [ ] が実施される。

工程内管理試験として、工程 1 では残培養液の汚染、工程 2 では無菌、汚染、工程 3 では pH、無菌、汚染、表現型、発現プラスミドの転位、工程 4 及び 5 では pH、工程 6 ではリラグルチド前駆体、不純物（rRt [ ] ）、工程 8 では負荷量、溶出液 1 の [ ] 及び [ ] 濃度、工程 9 では主ピークの保持容量、工程 10 では不純物（rRt [ ] ）及び宿主由来タンパク質（HCP）、工程 11 では [ ] 濃度及び pH、工程 12 では負荷量及び [ ] （以下、 [ ] ）、工程 13 では溶出液の [ ] 濃度及び [ ] 及び [ ] 、工程 14 では親水性不純物及びピーク 4（ [ ] -リラグルチド及び [ ] -リラグルチド）、工程 15 では pH、温度、



時間が設定されている。

プロセス・バリデーションとして、培養工程の工程 1 では残液の外來微生物汚染、工程 2 では無菌及び外來微生物汚染、工程 3 では無菌、外來微生物汚染、培養細胞の表現系、発現プラスミドの転位に加え操作パラメータのバリデーションとして pH が評価された。

回収工程の工程 6 ではリラグルチド前駆体の確認試験に適合し、不純物 (rRt [ ]、rRt [ ]) はそれぞれ [ ] %以下、 [ ] %以下であった。

精製工程の工程 7 では、HCP 含量、工程 8 では不純物 (rRt [ ])、負荷量、溶出液 1 の [ ] 及び [ ] 濃度、工程 9 では HCP 含量、主ピークの保持容量、工程 10 では不純物 (rRt [ ]、rRt [ ] 及び rRt [ ])、HCP 含量、リラグルチド前駆体の純度、工程 11 では、リラグルチド純度、 [ ] 濃度、pH、工程 12 ではピーク 4 ( [ ]-リラグルチド及び [ ]-リラグルチド)、負荷量、 [ ] [ ]、工程 13 では溶媒 SO24 及び SO25 の [ ] 濃度、 [ ] 及び [ ] [ ]、工程 14 では親水性不純物、ピーク 4 ( [ ]-リラグルチド及び [ ]-リラグルチド)、不純物総量、工程 15 では、 [ ] の不純物量、 [ ] の pH、温度及び [ ]、 [ ]、残留溶媒が評価された。

#### ④ 重要工程及び重要中間体の管理

主培養 (工程 3)、 [ ]-HPLC (工程 [ ]、工程 [ ])、アシル化 (工程 11)、 [ ]イオン交換クロマトグラフィー (工程 [ ])、凍結乾燥 (工程 15) が重要工程とされた。

また、重要な操作パラメータとして pH (工程 3、4、5)、負荷量、溶出 (不純物) の [ ] 及び [ ] 濃度 (工程 8)、主ピークの保持容量 (工程 9)、アシル化を行う前の [ ] [ ] の濃度及び pH (工程 11)、負荷量、 [ ] [ ] (工程 12)、溶出溶媒 SO24 及び SO25 中の [ ] 濃度、 [ ] 及び [ ] [ ] (工程 13)、 [ ] の pH、温度、 [ ] (工程 15) が設定されている。なお、重要中間体は設定されていない。

#### ⑤ 製造工程の開発の経緯

開発過程において、原薬製造工程は大別して [ ] 回変更された (キャンペーン 1~7)。細胞株について、キャンペーン 3 では発現ベクター [ ] からアンピシリン耐性遺伝子を削除した pKV308 に変更され、細胞株を [ ] から現行の [ ] に変更された。また、工程 3 では、キャンペーン 4 以降において培養方法を [ ] 培養 ( [ ] m<sup>3</sup>) から [ ] 培養 ( [ ] m<sup>3</sup>) に変更され、培地も変更された。リラグルチド前駆体を濃縮する工程 5 では、キャンペーン 2 の前にカラム樹脂を [ ]イオン交換カラムから現行の [ ]カラム [ ] に変更された。また、キャンペーン 2 で、安定した中間体を得るために沈殿生成を行う工程 6 が導入された。

工程 7 では、██████████によるペプチドの分解を避けるため、キャンペーン 4A から██████████緩衝液に変更された。キャンペーン 2 では工程 8 と工程 9 の順序が入れ替えられた。工程 11 では、キャンペーン 4A より前は、約███%の有機溶媒(██████████)でアシル化を行っていたが、より高純度のものが得られる条件(███%未満)に変更された。また、キャンペーン 4B で工程 11 の後に沈殿生成、遠心分離による単離工程が導入されたが、品質には影響しなかったためキャンペーン 6 で取りやめられた。工程 12 はリラグルチドの██████████の除去効率を高めるためキャンペーン 4B から導入した。工程 15 におけるリラグルチドの凍結乾燥について、キャンペーン 2 では██████████を凍結乾燥していたが、キャンペーン 3 では██████████を用いて行われた。安定性の向上を図るため、キャンペーン 4Ar では███を██████████から██████████に変更された。キャンペーン 4B では工程 14 で得られる沈殿物を███(███°C 以下)に溶かしたが、室温で確実に溶解できることが判明したため、キャンペーン 4Br から室温での溶解に変更された。キャンペーン 6 以降では、██████████を抑制するために██████████条件下での██████████を導入し凍結乾燥を行う██████████を██████████へ変更された。キャンペーン 6 と 7 の間では、精製工程の施設をパイロットスケールから実生産スケールに変更された。

## 2) 特性

本薬の特性解析として構造(N-末端アミノ酸配列、アミノ酸組成、ペプチドマップ、円二色性スペクトル、質量分析、バイオアッセイ(cAMP 定量法))、物理的・化学的性質(SDS-PAGE、等電点電気泳動、性状(外観)、溶解度、pH、紫外吸収スペクトル、吸湿性、RP-HPLC、サイズ排除クロマトグラフィー(SE-HPLC))について検討されている。

N-末端アミノ分析(エドマン分解法)は理論値と一致し、アミノ酸組成分析(酸加水分解、ニンヒドリン反応、陰イオン交換カラム分離)による検討の結果、一次構造は加水分解後の回収率が低いセリンを除き理論値と一致した。

ペプチドマップ(Glu-C 消化)の結果、不完全な酵素消化によるピークが検出されたものの、4 個のペプチドフラグメント(P1~4)の保持時間は二次標準物質と一致した。

円二色性スペクトルでは、原薬のペプチド骨格は $\alpha$ ヘリックスを含む二次構造を有することが示された。

SDS-PAGE の結果、分子量は 3000~4000 Da であり、質量分析(MALDI-TOF MS 法)の結果、分子質量は理論値に相当する 3751.1 Da であった。等電点電気泳動の結果、原薬の等電点は約 4.9 であった。

原薬は、白色の粉末であり、溶解度はアルカリ条件下で 270 mg/mL 以上であるが、pH が低下するに従い溶解度は低下し等電点付近の pH4~5 で最低値(約 0.05 mg/mL)を示し、pH2.5 では 0.8 mg/mL 以下であった。原薬を 1 mg/mL で水に溶かしたところ pH は約 9.3 であった。紫外吸収スペクトルの結果、282 nm に極大波長を認めた。吸湿性は相対湿度 20~60 % で吸湿速度は一定しており、相対湿度 50 % のとき平均水分含量は約 10 % を示したが、相対湿度 60~100 % では、吸湿速度は増大した。

RP-HPLCの結果、主ピークの保持時間は16～20分であった。SE-HPLCの結果、単量体リラグルチドのピークと高分子タンパク質（HMWP）（主に二量体・三量体）が検出された。

生物活性については、本薬がヒトGLP-1受容体を形質導入したBHK細胞を刺激し、ヒトGLP-1受容体の細胞内メッセンジャーであるcAMPを用量依存的に生成させることを利用した*in vitro*生物活性分析法が開発され、RP-HPLC定量法で測定した含量（mg/mg）に対する生物活性（mg/mg）が比活性と定義され約1であった。

### 3) 目的物質関連物質及び不純物

#### ① 目的物質関連物質

RP-HPLCで検出された、XXXXXXXXXX-リラグルチド、XXXXXXXXXX-リラグルチド、リラグルチドXXXXXX及びXXXXXXリラグルチドが目的物質関連物質とされた。

#### ② 目的物質由来不純物

RP-HPLCで検出されたXXXXXXリラグルチド、XXXXXXXXXX-リラグルチド、XXXXXXリラグルチド、リラグルチドXXXXXX、XXXXXXXXXX-リラグルチド、XXXXXXリラグルチド、XXXXXXリラグルチド、リラグルチドXXXXXX酸素<sup>\*</sup>、リラグルチドXXXXXX酸素<sup>\*</sup>、リラグルチドXXXXXXXXXX-リラグルチド、XXXXXXリラグルチド、リラグルチド二量体及びXXXXXX-HPLCで検出されたHMWPが目的物質由来不純物とされた。

①及び②は原薬の規格及び試験方法により管理されている他（4）原薬の管理の項を参照、前駆体として工程6においてXXXXXX-リラグルチド、工程10においてリラグルチドXXXXXX、XXXXXX-リラグルチド、XXXXXXXXXXリラグルチド、リラグルチドとして工程14においてXXXXXX-リラグルチド、XXXXXX-リラグルチド、XXXXXXリラグルチド、XXXXXX-リラグルチド、XXXXXX-リラグルチド、リラグルチドXXXXXXが工程内規格値により管理されている。

キャンペーン7の実生産スケールにおけるロット分析において、リラグルチド関連不純物総量はXX～XX%、ピーク4に相当するリラグルチド関連不純物A（XXXXXXXXXX-リラグルチド、XXXXXX-リラグルチド）は $\leq$ XX%、リラグルチド関連不純物B（XXXXXXXXXX-リラグルチド、リラグルチドXXXXXX、XXXXXX-リラグルチド、XXXXXXリラグルチド）はXX～XX%、リラグルチド関連不純物C（リラグルチドXXXXXX）はXX～XX%、その他のXXXXXXリラグルチド関連不純物（XXXXXXXXXX-リラグルチド、XXXXXX-リラグルチド、XXXXXXリラグルチド、リラグルチドXXXXXX酸素<sup>\*</sup>、リラグルチドXXXXXX酸素<sup>\*</sup>、リラグルチドXXXXXX、XXXXXXリラグルチド、XXXXXXリラグルチド、XXXXXX-リラグルチド）はXX～XX%、その他のXXXXXXリラグルチド関連不純物（リラグルチド二量体）は $\leq$ XX%、HMWPは $\leq$ XX%であった。

#### ③ 製造工程由来不純物

製造工程由来不純物として、HCP及び残留溶媒・緩衝剤成分（エタノール、TEA、NMP、

<sup>\*</sup>新薬承認情報提供時に訂正（訂正前：酵素）

トリス、酢酸塩、NHS (N-hydroxy succinimide) が挙げられるが、精製工程で恒常的に十分除去されることが確認されている。また、HCP 含量は原薬では [REDACTED] の際に [REDACTED] [REDACTED] となるため、工程内管理試験 (工程 [REDACTED]) で [REDACTED] ppm 以下に管理されている。

#### 4) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状(外観)、確認試験 ([REDACTED]-HPLC)、純度試験 (リラグルチド関連不純物の総量、リラグルチド関連不純物 A、リラグルチド関連不純物 B、リラグルチド関連不純物 C、その他の [REDACTED] リラグルチド関連不純物、その他の [REDACTED] リラグルチド関連不純物、HMWP、[REDACTED])、乾燥減量、エンドトキシン、微生物限度、比活性及び定量法が設定されている。なお、目的物質関連物質及び目的物質由来不純物は、リラグルチド関連不純物 A ([REDACTED]-リラグルチド、[REDACTED]-リラグルチド)、リラグルチド関連不純物 B ([REDACTED]-リラグルチド、リラグルチド [REDACTED]、[REDACTED] リラグルチド、[REDACTED]-リラグルチド)、リラグルチド関連不純物 C (リラグルチド [REDACTED])、その他の [REDACTED] リラグルチド関連不純物 ([REDACTED]-リラグルチド、[REDACTED] リラグルチド、[REDACTED]-リラグルチド、リラグルチド [REDACTED] 酵素、リラグルチド [REDACTED] 酵素、リラグルチド [REDACTED]、[REDACTED] リラグルチド、[REDACTED]-リラグルチド、[REDACTED]-リラグルチド)、その他の [REDACTED] リラグルチド関連不純物 (リラグルチド二量体) として管理されている。

#### 5) 標準物質

一次標準物質 (PRM) 及び二次標準物質 (SRM) は、原薬と同様の製造方法により製造され、PRM は SRM の確認試験及びリラグルチド含量の定量に使用される。PRM の規格及び試験方法として確認試験 (アミノ酸配列、分子量)、純度試験 (リラグルチド関連不純物の総量)、均一性 (SE-HPLC/RP-HPLC) 及び含量が設定されている。RPM は-18℃以下で保存したとき [REDACTED] 年間安定とされた。

SRM は、原薬及び製剤の出荷試験及び安定性試験に使用される。SRM の規格及び試験方法として確認試験 (RP-HPLC)、純度試験 (リラグルチド関連不純物の総量、HMWP)、均一性 (RP-HPLC) 及び含量が設定されている。ガラスバイアルに充てんされ、-14℃以下で保存したとき [REDACTED] 年間安定とされた。

#### 6) 容器及び施栓系

本薬は [REDACTED] ([REDACTED]) 製の栓付 [REDACTED] L 及び [REDACTED] L 容 [REDACTED] 製気密容器に保管され、[REDACTED] ゴム製シーリングを挿入したポリエチレン製キャップで施栓される。

#### 7) 安定性

パイロットスケールの原薬 3 ロットについて、長期保存試験 ([REDACTED] ± [REDACTED] °C、[REDACTED] ヶ月) 及び加速試験 ([REDACTED] ± [REDACTED] °C/12 ヶ月) が実施され、原薬 1 ロットについて苛酷試験が実施された。安定性試験に用いる試料の容器・施栓系は [REDACTED] 製の栓付 50 mL 容 [REDACTED] 製気密容器であ

る。一方、製造に用いる栓は安定性試験の栓と異なり [ ] 製であるが、吸湿性を指標とした検討及びリラグルチド原薬の両容器に対する適合性試験（25°C±2°C、[ ] 週間保存時におけるリラグルチド関連不純物、HMWP 及び外来成分（浸出物及び抽出物）の生成の有無）が行われ、本安定性試験条件が製造に用いる保存条件を反映することが示された。光安定性試験は試料の適当量をガラス製容器にとり実施された。

長期保存試験及び加速試験の試験項目として、性状（外観）、確認試験（[ ]-HPLC）、定量法、リラグルチド関連不純物の総量、リラグルチド関連不純物 A、リラグルチド関連不純物 B、リラグルチド関連不純物 C、その他の [ ] リラグルチド関連不純物、その他の [ ] リラグルチド関連不純物、HMWP、乾燥減量、比活性及び微生物限度が設定された。その結果 長期保存試験において [ ] ヶ月保存した場合及び加速試験において [ ] ヶ月保存した場合、いずれの試験項目においても顕著な変化は認められなかった。

苛酷試験として、原薬については、光（25°C、120 万 lx・hr 以上）、熱（50°C、60°C、70°C /1 週間）が検討された。試料は栓付ガラス製バイアルに 150 mg ずつ充てんし、閉栓して保存された。苛酷試験の試験項目として、純度試験（リラグルチド関連不純物の総量、リラグルチド関連不純物 A、リラグルチド関連不純物 B、リラグルチド関連不純物 C、その他の [ ] リラグルチド関連不純物、その他の [ ] リラグルチド関連不純物）、HMWP 及び定量法が設定された。また、主ピークの同定は質量分析法が用いられた。温度に対する安定性では、温度依存的にその他の [ ] リラグルチド関連不純物、リラグルチド関連不純物 B、その他のリラグルチド [ ] 不純物の量が増加した。光に対する安定性では顕著な変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、気密容器にて [ ] °C 以下で保存するとき、「[ ] ヶ月」とされた。なお、原薬の長期保存試験については [ ] ヶ月まで継続中である。

## (2) 製剤

### 1) 製剤及び処方

申請製剤は、有効成分として本薬を 1 mL 中 6.0 mg 含有する無色澄明な水性注射液である。有効成分の他、1 mL 中に緩衝剤（1.42 mg リン酸水素二ナトリウム二水和物）、防腐剤（5.5 mg フェノール）、等張化剤（14.0 mg プロピレングリコール）、pH 調整剤（2 mol/L 塩酸、2 mol/L 水酸化ナトリウム）及び溶剤（注射用水）を含有する。フェノールは [ ] % 過量仕込みされている。製剤の一次包装は、容量 3 mL の無色ガラスカートリッジである。カートリッジの栓はラテックスフリーラミネートゴムディスクを付したキャップからなる。ラミネートゴムは [ ] 及び [ ] の二層からなり、[ ] の層が製剤と接触する。カートリッジの底面は [ ] 製プランジャーで密封されている。本剤は、カートリッジ製剤を JIS 規格の「A 型」注射針を使用するように設計されたペン型注入器（ビクターザ注 18 mg 用医薬品ペン型注入器：リラグルチドペン）に組み込んだキット製剤である。リラグルチドペンは、JIS T3226-1/ISO 11608-1 で規定された注入量精度の規格に適合することが確認され、本邦で認証済み（認証番号：第

220AABZX00343000 号) である。

## 2) 製剤開発

開発の過程において、非臨床試験及び臨床試験に用いられた製剤の処方及び製造工程の変更が行われた。開発初期の緩衝剤は  $\text{mg/mL}$  及び  $\text{mg/mL}$  であったが、緩衝剤を  $\text{mg/mL}$  リン酸水素二ナトリウム二水和物とすることで pH が一定に保たれ、物理的・化学的安定性が向上した。その他、等張化剤を からプロピレングリコールに変更し、pH の への変更に合わせて 濃度が  $\text{mg/mL}$  から  $\text{mg/mL}$  に変更された。

## 3) 製造工程

カートリッジ製剤の製造工程は、添加剤 ( ) を注射用水で溶解し (溶液 I)、 (溶液 II) を加える。 と を混合した後、pH を約 に調整し注射用水で定容する (工程 1)。滅菌ろ過、充てん及び施栓 (工程 2)、組立て (工程 3)、試験、検査、包装及び表示 (工程 4) を行う。各ロットは L スケールで製造される。工程 1 では、及び、工程 2 ではバイオバーデン、使用前後のフィルターの完全性、栓の完全性及び充てん量が管理され、充てん後、及び容易に認識できる外来性粒子について検査が実施される。なお、工程 が重要工程とされている。

## 4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (HPLC)、凝固点降下、pH、純度試験 (1) (リラグルチド関連不純物の総量、リラグルチド関連不純物 A、リラグルチド関連不純物 B、リラグルチド関連不純物 C、その他の リラグルチド関連不純物、その他の リラグルチド関連不純物)、純度試験 (2) (HMWP)、フェノール、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、注入量精度及び定量法が設定されている。また、採取容量試験については工程内管理を実施していることから、規格には設定されていない。

## 5) 安定性

### ① 貯法及び有効期間に係る安定性試験

製剤の安定性について、以下のように検討された。

パイロットスケールで製造したカートリッジ製剤 3 ロットにおいて、長期保存試験 ( $5\pm 3^\circ\text{C}/30$  ヶ月)、加速試験 ( $25\pm 2^\circ\text{C}$  ヶ月)、苛酷試験 ( $\pm^\circ\text{C}$  ヶ月) が実施され、性状 (外観)、確認試験 (HPLC)、pH、純度試験 (1) (リラグルチド関連不純物の総量、リラグルチド関連不純物 A、リラグルチド関連不純物 B、リラグルチド関連不純物 C、その他の リラグルチド関連不純物、その他の リラグルチド関連不純物)、純度試験 (2) (HMWP)、フェノール、定量法、比活性が試験項目として検討された (以下の試験

項目については長期保存試験のみ実施：凝固点降下、不溶性微粒子、エンドトキシン、無菌、保存効力試験)。

長期保存試験の結果、リラグルチド関連不純物の総量、リラグルチド関連不純物 B、その他の $\blacksquare$ 関連不純物及び HMWP が増加した。その他の項目については、顕著な変化は認められなかった。加速試験及び苛酷試験の結果、リラグルチド関連不純物及び HMWP が増加し、リラグルチド量が減少した。

## ② 使用時の安定性に係る試験

使用時の安定性を検討するため、本薬 6.0 mg/mL をカートリッジに  $\blacksquare$  mL 及び  $\blacksquare$  mL 充てんし、 $5\pm 3^\circ\text{C}$  で  $\blacksquare$  ヶ月間保存後、 $30\pm 2^\circ\text{C}$  で 32 日間保存された。32 日間の保存中、カートリッジを  $\blacksquare$  日あたり  $\blacksquare$  回転させ、週  $\blacksquare$  回ゴム栓の針刺しを同じ針で  $\blacksquare$  回行った。性状(外観)、pH、フェノール、定量法、リラグルチド関連不純物の総量、リラグルチド関連不純物 A、リラグルチド関連不純物 B、リラグルチド関連不純物 C、その他の $\blacksquare$ リラグルチド関連不純物、その他の $\blacksquare$ リラグルチド関連不純物、HMWP、保存効力試験、不溶性微粒子が試験項目とされた。その結果、使用時安定性はいずれの試料でも同様であり、すべての試験項目が規格に適合した。

## ③ 光安定性試験

カートリッジ製剤、カートリッジ製剤をペン型注入器(リラグルチドペンと安定性に及ぼす影響が同様と考えられる)に組み込んだもの及び、試験の対照として本薬 3 mL カートリッジ製剤をアルミホイルで遮光したものについて光安定性試験(総照度約 130 万 lx·hr/総近紫外放射エネルギー約  $500\text{ W}\cdot\text{h}/\text{m}^2$   $\blacksquare$  ~  $\blacksquare$   $^\circ\text{C}$ )が実施され、性状(外観)、pH、リラグルチド関連不純物の総量、リラグルチド関連不純物 A、リラグルチド関連不純物 B、リラグルチド関連不純物 C、その他の $\blacksquare$ リラグルチド関連不純物、その他の $\blacksquare$ リラグルチド関連不純物、HMWP、フェノール、定量法、比活性が試験項目とされた。その結果、カートリッジ製剤においてその他の $\blacksquare$ 関連不純物及び HMWP が規格を逸脱したが、カートリッジ製剤をペン型注入器に組み込んだもの及びアルミホイルで遮光したものについては、いずれの試験項目も規格に適合した。

以上の試験成績より、製剤の有効期間は、密封容器に入れ、凍結を避け、 $5\pm 3^\circ\text{C}$  に遮光して保存するとき 30 ヶ月間とされ、使用開始後の使用期間は開封後  $30^\circ\text{C}$  以下、暗所の保存において 1 ヶ月間とされた。

## <審査の概略>

### (1) *In vitro* 生物活性定量法について

機構は、本剤の生物活性の評価に用いられた *in vitro* 生物活性定量法が GLP-1 及びそのアナログの生物活性を評価するのに妥当な方法であるのか、期待される臨床効果との関連性も

含め説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。GLP-1 の主要効果である膵  $\beta$  細胞からのインスリン分泌、膵  $\beta$  細胞の増殖及びグルカゴン分泌阻害作用は、cAMP の上昇を介することが示唆されている。リラグルチド原薬の品質管理に用いる本生物活性定量法は、本薬でヒト GLP-1 受容体を発現する BHK 細胞を刺激し、細胞中 cAMP 濃度を測定することから、標的細胞における生理学的並びに臨床的主要効果を反映していると考ええる。

機構は、生物活性定量法に特段の問題はないと考え、回答を了承した。

## (2) GLP-1 アナログの持続作用について

### 1) アルブミン結合

機構は、本薬の持続作用のメカニズムがアルブミンとの結合によるものとされていることから、アミノ酸置換及びアシル鎖の付加による GLP-1 誘導体の生物活性の変化について説明し、アシル鎖のアルブミン結合能を評価する必要があるか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。アルブミン非存在下、クローン化ヒト GLP-1 受容体上で、本薬及び GLP-1 の力価はそれぞれ  $61 \pm 7$  pM 及び  $55 \pm 19$  pM であり、同等の生物活性を有していた。しかし、アルブミン存在下においては、GLP-1 は影響を受けなかったが、本薬の受容体結合能はアルブミン濃度依存的に影響を受けた。アルブミン濃度の上昇に伴い本薬の受容体親和性が低下したのは、本薬がアルブミンに結合したためである。アルブミン結合は、本薬の構造に依存すると考えられることから、原薬の規格試験（確認試験）において、本薬の構造の同一性を確認することにより、一定のアルブミン結合能を有することが担保されることが考える。したがって、原薬の各ロットにおいてアルブミン結合能は測定しておらず、原薬又は製剤の出荷試験にアルブミン結合能は設定していない。

機構は、原薬及び製剤の確認試験等からアルブミン結合能について担保可能と考え、回答を了承した。

### 2) 脱アシル体

機構は、リラグルチドの脱アシル化が生じた場合、受容体親和性の上昇及び半減期短縮が生じ、有効性へ大きな影響を及ぼす可能性があると考ええる。そこで、設定された規格試験法において脱アシル体を検出可能であるか、また、原薬及び製剤の劣化試験を含め、これまでに脱アシル体が検出されたことがないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。アシル化後のリラグルチドの脱アシル体の量は、親水性不純物の一部として、工程 14 における工程内試験で管理されている。また、開発過程においては、リラグルチドの脱アシル体はいずれの原薬ロットにおいても恒常的に存在しないことが示されている。

機構は、脱アシル体が工程 14 以降で生じる可能性はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。脱アシル体が工程 14 以降で生じるためには、原薬や製剤では存在しない極端な pH により、構造中のアミド結合が化学的に分解する必要がある



と考える。したがって、水性条件ではアミド結合の加水分解は起こらず、原薬中に脱アシル体が共存する可能性はないと考える。

機構は、原薬の工程 14 以降及び製剤において pH が管理されていることから、アミド結合が分解するような条件になる可能性は低いと考え、回答を了承した。

### (3) pH について

機構は、一般的に皮下注射剤の pH は 7.4 付近とすることが望ましいとされているが、申請製剤は pH8.15 と高いことについて、安全性に問題がないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。開発初期の製剤は pH ■■■ に設定していたが、物理学的安定性及び患者の利便性を考慮した ■■■℃での安定性を確保するため、pH8.15 に変更した。ブタにおける局所刺激試験の結果、局所反応に pH の違いは影響しなかった。また、pH8.15 の製剤を用いた臨床試験において、注射部位に関する有害事象に特段の問題は認められなかった（「3.非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要<提出された資料の概略> (6) 局所刺激性試験」及び 4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 4) 注射部位障害及び免疫原性」の項を参照)。

機構は、製剤の規格及び試験方法において pH が管理されていること、臨床試験において特段の問題はみられていないことから、回答を了承した。

### (4) HCP の規格について

機構は、酵母で生産したインスリン製剤の市販実績に基づいたインスリン製剤に混入する HCP 量と本剤の 1 日用量に含まれる HCP 量及び臨床試験における本剤の用量と HCP 量との関係等から、HCP の規格値の妥当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。酵母で生産したインスリン製剤（ヒトインスリン（遺伝子組換え）、インスリン アスパルト（遺伝子組換え）及びインスリン デテミル（遺伝子組換え））の原薬に含まれる HCP 量は、工程内管理値として ■■■ ppm 以下である。インスリン製剤の 1 日用量の平均が 40 単位と推定され、最大用量は 80（インスリン デテミル）～100 単位であること、ヒトインスリン及びインスリン アスパルトは 1 単位が 6 nmol、インスリン デテミルは 1 単位が 24 nmol に相当することをふまえると、原薬中の HCP 量を ■■■ ppm とした場合の HCP の 1 日最大曝露量は ■■■～■■■ ng である。

本邦における本剤の 1 日用量（維持用量）は 0.9 mg であり、申請規格上限（■■■ ppm）の HCP を含有する原薬由来の 1 日 HCP 曝露量は ■■■ ng である。高含量の HCP（HCP 量：■■■～■■■ ppm、加重平均 ■■■ ppm）を含む原薬ロットから製造した製剤を用いた臨床試験（NN2211-1796）の結果、抗体産生は低く、有効性及び安全性は他の第Ⅲ相試験と同様であり免疫原性は低いとの結論が得られている。なお、NN2211-1796 試験における用量は 0.6、1.2、1.8 mg であり、1.8 mg 投与した場合の 1 日 HCP 曝露量は ■■■ ng に相当し、本邦における申請規格上限の HCP を含有する原薬由来の 1 日 HCP 曝露量を上回るものである。したがって、申請規格上限（■■■ ppm）の HCP を含む製剤の有効性及び安全性は確認されているものと考

える。

国内第Ⅲ相試験（NN2211-1700、NN2211-1701）で用いた製剤の原薬ロットの HCP 量を分析した結果、HCP 量は ■ ppm 未満であり、キャンペーン 7 の個々のロット分析の結果、HCP 量は ■ ppm 未満であった。以上をふまえ、HCP の申請規格値 ■ ppm 以下は、妥当であると考えられる。

機構は、酵母で生産したインスリン製剤及び本剤の 1 日 HCP 最大曝露量に大きな差がなく、インスリン製剤の市販実績において免疫原性に関する問題は特段生じていないこと、NN2211-1796 試験において申請規格上限（■ ppm）の HCP を含む製剤の有効性及び安全性が検討されていることから、規格値上限の HCP を含む製剤を用いた場合においても特段の問題はないと考え、回答を了承した。

### 3. 非臨床に関する資料

#### (i) 薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、*in vitro* において GLP-1 受容体に対する作用及び作用機序が検討され、*in vivo* において正常動物、2 型糖尿病モデル動物及び肥満モデル動物を用いて効力及び作用が検討された。副次的薬理試験として、受容体選択性が検討された。安全性薬理試験については、ICH S7A 及び ICH S7B のガイドラインに基づいて実施された。なお、薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は実施されていない。

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) *In vitro* 薬理試験

###### ① ヒト GLP-1 受容体に対する作用 (4.2.1.1.1)

ヒト GLP-1 受容体を発現させた BHK 細胞から得られた細胞膜を用いて、アルブミン非存在下における本薬及び GLP-1 の活性が、cAMP 産生量を指標として検討された。その結果、本薬及び GLP-1 は濃度依存的に cAMP 産生量を上昇させ、その EC<sub>50</sub> 値（平均値±SD）はそれぞれ 61±7.1 及び 55±19 pmol/L であった。

また、ヒト GLP-1 受容体及び G<sub>s</sub> タンパク質を発現させた BHK 細胞を用いて、高濃度のアルブミンを含むブタもしくはヒト血漿存在下における、本薬及び GLP-1 の活性が同様に検討された。その結果、ブタ及びヒト血漿存在下における EC<sub>50</sub> 値は、本薬で 127±60 及び 100±9 nmol/L、GLP-1 で 1.4±0.9 及び 1.7±0.4 nmol/L であった。

###### ② 各種動物の GLP-1 受容体に対する作用 (4.2.1.1.2、4.2.1.1.3)

各種動物の GLP-1 受容体を発現させた BHK 細胞から得られた細胞膜を用いて、本薬の活性が cAMP 産生量を指標として検討された。その結果、本薬はいずれの動物種の GLP-1 受容体も活性化し、サル EC<sub>50</sub> 値（平均値とその 95% 信頼区間）は 5.36[4.46, 6.45] pmol/L、ブタ、ウサギ、マウス及びラットの EC<sub>50</sub> 値（平均値±SD）はそれぞれ 9.28±3.8、14.9±6.0、

20.0±4.8 及び 23.6±2.9 pmol/L であった。

#### ③ 血清アルブミン存在下におけるヒト GLP-1 受容体への結合 (4.2.1.1.4)

クローン化ヒト GLP-1 受容体を発現させた BHK 細胞から得られた細胞膜を用いて、ヒト血清アルブミン (以下、「HSA」) 又はウシ血清アルブミン (以下、「BSA」) 存在下における本薬及び GLP-1 の GLP-1 受容体結合能が検討された。その結果、GLP-1 の濃度反応曲線に対して HSA 及び BSA は影響を及ぼさなかったが、本薬の濃度反応曲線は HSA 及び BSA の濃度に依存して右側に移動した。HSA 濃度 0.05、0.1、0.5、1.0 及び 2.0 % における本薬の IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.52、1.2、5.1、9.3 及び 18 nmol/L であった。

#### ④ オリゴマー構造 (4.2.1.1.5)

製剤における本薬の構造が、円偏光二色性分光法、<sup>1</sup>H-NMR 及び分析超遠心法により検討された。その結果、本薬は脂肪酸が複合体の核をなすミセル様の 7 量体を形成することが示された。

#### ⑤ 灌流マウス膵ランゲルハンス島からのインスリン分泌に対する作用 (4.2.1.1.10)

単離し灌流されたマウス膵ランゲルハンス島を用いて、本薬及び GLP-1 (それぞれ 1~1000 nmol/L) のインスリン分泌に対する作用が、ランゲルハンス島 100 個当たりのインスリン分泌量 (fmol/分) として検討された。その結果、本薬は 1~100 nmol/L の濃度範囲においてインスリン分泌を GLP-1 と同程度に増加させた。なお、GLP-1 1000 nmol/L でインスリン分泌が低下したことについて、申請者はばらつきによる影響であると考察している。

#### ⑥ 灌流ラット膵臓のインスリン分泌に対するグリピジドとの併用効果 (4.2.1.1.11)

一晚絶食後の雄性ラットから摘出し灌流された膵臓を用いて、本薬 (300 pmol/L 及び 3 nmol/L) と SU 剤であるグリピジド (30 nmol/L) を併用したときのインスリン分泌に対する作用が検討された。その結果、グリピジド単独群、グリピジドと本薬 300 pmol/L 併用群及び 3 nmol/L 併用群におけるインスリン AUC<sub>28-45 min</sub> はそれぞれ 7785、13892 及び 42615 pmol/L・min であった (機構注：併用効果を確認する試験であるが、本薬単独群は設定されていない)。

#### ⑦ ラット膵ランゲルハンス島 β 細胞のアポトーシスに対する作用 (4.2.1.1.13)

新生ラット (2~6 日齢) から単離した膵ランゲルハンス島を用いて、DNA を 7-アミノアクチノマイシン D で染色し、β 細胞のアポトーシスに対する本薬 (1~1000 nmol/L) の作用が検討された。その結果、対照 (リン酸緩衝液) 群ではアポトーシスを起こした膵ランゲルハンス島 β 細胞は全体の 2.7% であったのに対して、サイトカイン処理群及び遊離脂肪酸処理群ではそれぞれ 19.8 及び 55.3% であり、アポトーシス細胞の増加が認められた。本薬は、サイトカイン及び遊離脂肪酸により誘発されたアポトーシスを濃度依存的に抑制し、

本薬 1000 nmol/L の前処置により、アポトーシス細胞数はそれぞれ全体の 3.9 及び 26.9 % に減少した。

#### ⑧ 初代培養ラット $\beta$ 細胞の増殖に対する作用 (4.2.1.1.12)

新生ラット (3~5 日齢) から単離した膵ランゲルハンス島を 5~7 日間培養し、 $\beta$  細胞の増殖に及ぼす本薬、GLP-1、胃酸分泌抑制ポリペプチド (以下、「GIP」) 及びグルカゴン (それぞれ 10~100 nmol/L) の作用が、総  $\beta$  細胞中のブロモデオキシウリジン (以下、「BrdU」) 陽性細胞数を指標として検討された。本薬、GLP-1 及び GIP は、処理前には全体の 3.5~4 % であった BrdU 陽性細胞を 6~7 % に増加させたが、グルカゴンは  $\beta$  細胞増殖に影響を及ぼさなかった。なお、GLP-1 受容体アンタゴニストである exendin (9-39) (1  $\mu$ mol/L) を併用することにより、本薬 (100 nmol/L) の  $\beta$  細胞増殖作用は完全に抑制された。

このことから申請者は、本薬の  $\beta$  細胞増殖作用は GLP-1 及び GIP と同程度であり、GLP-1 受容体を介すると考察している。

### 2) *In vivo* 薬理試験

#### ① 正常動物及び糖尿病モデル動物における作用 (単回投与)

##### a) ob/ob マウスの血漿中グルコース濃度及び摂餌量に対する作用 (4.2.1.1.16)

雌性 ob/ob マウス (5~6 週齢、各群 9~10 例) に本薬 (30、100、300 及び 1000  $\mu$ g/kg) が皮下投与された。その結果、いずれの用量群においても対照 (0.2 % ヒト血清アルブミンを含む生理食塩液) 群と比べて血漿中グルコース濃度の低下が認められ、その効果は投与 10 時間後で最大に達した。1000  $\mu$ g/kg 群において、投与 24 時間後の摂餌量は投与前と比べて 67 % 減少した。なお、摂餌量の低下に伴い、用量依存的な体重減少が認められた。

##### b) ZDF ラットの血漿中グルコース濃度及び摂餌量に対する作用 (4.2.1.1.17)

雄性 ZDF ラット (14 週齢、各群 5 例) に本薬 (6.6、66、660 及び 6600  $\mu$ g/kg) が皮下投与された。その結果、660 及び 6600  $\mu$ g/kg 群では対照 (マンニトールを含むリン酸緩衝液) 群と比較し、本薬投与 2~6 時間後において血漿中グルコース濃度の低下が認められた。また、投与 24 時間後には、66  $\mu$ g/kg 以上の用量で用量依存的な摂餌量減少が認められた。

##### c) 正常ブタの血漿中インスリン濃度及びグルカゴン濃度に対する作用 (4.2.1.1.18)

雌性正常ブタ (各群 6 例) に覚醒及び非絶食下で本薬 (50、100 及び 200 nmol/animal) が皮下投与され、その 5 時間後にグルコース (0.2 g/kg) が静脈内投与された。その結果、本薬 200 nmol/animal の投与により、血漿中グルコース濃度の上昇が対照 (マンニトールを含むリン酸緩衝液) 群と比べて有意に抑制された。また、対照群と比べ血漿中グルカゴン濃度上昇の有意な抑制が認められ、対照群及び本薬群 (200 nmol/animal) における  $AUC_{\text{glucagon}}_{0-40 \text{ min}}$  (平均値 $\pm$ SEM) はそれぞれ 761 $\pm$ 39 及び 604 $\pm$ 46 pmol/L であった。なお、血漿中インスリン濃度については対照群と差は認められなかった。

## ② 糖尿病モデル動物における作用（反復投与）

### a) ob/ob マウスの血漿中グルコース濃度及び体重に対する作用（4.2.1.1.19）

雌性 ob/ob マウス（9 週齢、各群 10 例）に本薬（100 µg/kg）が 1 日 2 回 2 週間皮下投与された。対照（リン酸緩衝液）群及び本薬群の  $AUC_{\text{glucose}}$ （平均値±SEM）は、1 日目には 427±17 及び 235±17 mmol/L·hr、8 日目には 556±20 及び 417±15 mmol/L·hr、15 日目には 525±14 及び 378±24 mmol/L·hr であり、いずれの時点においても対照群と比べて本薬群で  $AUC_{\text{glucose}}$  の有意な低下が認められた。なお、体重の変化に群間差は認められなかった。

### b) db/db マウスの血漿中グルコース濃度、体重、摂餌量及び β 細胞容積に対する作用（4.2.1.1.21、4.2.1.1.22）

雌性 db/db マウス（10～11 週齢、各群 10 例）に本薬（200 µg/kg）が 1 日 2 回 2 週間皮下投与された。その結果、測定を行った投与 1、8 及び 15 日目のいずれにおいても、本薬群は対照（リン酸緩衝液）群と比べ  $AUC_{\text{glucose}}$  の有意な低下が認められた。本薬群では、投与 1 日目の摂餌量が対照群と比べ有意に減少したが、投与 7～14 日目の摂餌量は有意に増加した。投与 14 日目における対照群及び本薬群の体重（平均値±SEM）は、それぞれ 46.4±0.4 及び 45.1±0.2 g であり、本薬群の体重は対照と比べ、有意に低値を示した。本薬投与 2 週間後に BrdU（100 mg/mL）が腹腔内投与され、作製された膵臓標本において、β 細胞の増殖の程度は対照群の約 3 倍高かった。さらに、本薬群では、対照群と比べて全膵細胞中の β 細胞容積が有意に増加した。

### c) ZDF ラットの糖尿病進行に対する作用（4.2.1.1.23、4.2.1.1.24）

雄性 ZDF ラット（6 週齢、各群 7～8 例）に本薬（150 µg/kg）が 1 日 2 回 6 週間皮下投与された。その結果、投与 28 及び 38 日目における本薬群の血漿中グルコース濃度は対照（リン酸緩衝液）群と比べ、約 2 分の 1 に低下した。さらに、対照群と比べ、投与 38 日目においてインスリン分泌量が増加し、 $HbA_{1c}$  は 3.1 % 低下した。本薬群と同量の飼料を摂取させた pair-feeding 群と比較すると、本薬群では  $AUC_{\text{glucose}}$  の有意な低下が認められた。また、BrdU の腹腔内投与後に作製された膵臓標本において、対照群と比べ本薬群では β 細胞容積の増加が認められた。

### d) 高カロリー飼料摂餌スナネズミの血漿中グルコース濃度に対する作用（4.2.1.1.25）

雌雄スナネズミ（各群 6～7 例）に高カロリー飼料（3.1 kcal/g）を 3 週間摂餌させ、早朝の血漿中グルコース濃度が約 10 mmol/L 以上となった動物に、本薬（12.5、25、50、100、150 及び 300 µg/kg）が 1 日 1 回 28 日間皮下投与された。その結果、本薬は血漿中グルコース濃度を用量依存的に低下させ、本薬 300 µg/kg 群では高カロリー摂餌開始時と同程度まで低下した。また、 $HbA_{1c}$ （平均値±SEM）は、対照（リン酸緩衝液）群では 10.81±0.40 % であったのに対し、本薬 300 µg/kg 群では 6.41±0.45 % であり、本薬群で有意な低下が認めら

れた。

e) ニコチンアミド及びストレプトゾトシンを投与したミニプタにおける血漿中グルコース濃度及び胃内容物排出能に対する作用 (4.2.1.1.26)

雄性ミニプタ (各群 6 例) にニコチンアミド (43 mg/kg) 及びストレプトゾトシン (以下、「STZ」、125 mg/kg) が静脈内投与された。その 4 週間後から本薬 (3.3 µg/kg) が 1 日 1 回 4 週間皮下投与され、投与開始 2 及び 4 週間目の本薬皮下投与後にグルコース (2 g/kg) 及びパラセタモール (500 mg) が混餌投与された。その結果、対照 (リン酸緩衝液) 群を 100 % としたときの本薬群の  $AUC_{\text{glucose } 0-120 \text{ min}}$  (平均値±SD) は、投与開始 2 及び 4 週間目でそれぞれ 74±12 及び 59±15 % であり、本薬群で低下していた。また、胃内容物排出能の指標であるパラセタモールの  $AUC_{0-120 \text{ min}}$  は、投与 2 及び 4 週間目において対照群と比べてそれぞれ 80±14 及び 51±24 % に低下した。

③ 正常動物及び肥満動物における作用

a) 正常ラット及び視床下部 GLP-1 受容体欠損ラットの摂餌量及び体重に対する作用 (4.2.1.1.28)

雄性正常ラット (各群 10 例) 及びグルタミン酸ナトリウム (MSG、4 mg/kg) の皮下投与により視床下部 GLP-1 受容体を欠損させた雄性ラット (以下、「MSG 投与ラット」、12~14 週齢、各群 8 例) に、本薬 (10、50 及び 200 µg/kg) 及び対照として 1 % BSA を含む生理食塩液がクロスオーバー法により皮下投与された。その結果、正常ラットの 50 及び 200 µg/kg 群並びに MSG 投与ラットの 200 µg/kg 群において、投与後 12 時間における摂餌量及び摂水量の減少が認められ、200 µg/kg 群では尿量の増加も認められた。

また、雄性正常ラット (各群 8 例) 及び MSG 投与ラット (各群 8 例) に本薬 (100 及び 200 µg/kg) が 1 日 2 回 10 日間皮下投与された。その結果、本薬 200 µg/kg 群において、正常ラットでは投与 7 日目から、MSG 投与ラットでは投与 6 日目から 15 日目までの期間を通じ、対照 (1 % BSA を含む生理食塩液) 群と比べて有意な体重減少が認められた。また、MSG 投与ラットの 200 µg/kg 群において、摂餌量の減少が認められた。正常ラットでは、本薬投与 1 日目に尿量の増加及び摂水量の減少が認められたが、投与 2~3 日目の尿量及び 3~4 日目の摂水量は対照群と同程度であった。さらに、正常ラット及び MSG 投与ラットの 200 µg/kg 群において、摂餌量の減少に伴った排糞量減少が認められた。

申請者は、MSG 投与ラットにおいても本薬による摂餌量の減少が認められたことから、本薬の摂餌量減少作用に視床下部 GLP-1 受容体は関与していない可能性があると考えしている。

b) 高脂肪飼料摂餌肥満ラットの体重、摂餌量、血漿中グルコース濃度、血漿中インスリン濃度及び脂肪重量に対する作用 (4.2.1.1.29)

雄性高脂肪飼料摂餌肥満 (DIO) ラット (19 週齢、各群 10 例) に、本薬 (200 及び 300 µg/kg、

1日2回皮下)、シブトラミン(5 mg/kg、1日1回経口)、リモナバン(0~14日目:5 mg/kg、15~28日目:10 mg/kg、1日1回経口)が4週間投与された。その結果、対照(0.5%ナトロゾル(w/v)水溶液及びPBSの両方)群と比較し、本薬群ではいずれの用量においても摂餌量の減少、体重増加の抑制、並びに鼠径部皮下、精巣上体、腸間膜及び腎周囲の脂肪重量の減少が認められ、シブトラミン群及びリモナバン群と比較しても、本薬200 µg/kg群で体重増加が有意に抑制された。本薬群は、血漿中グルコース濃度、血漿中インスリン濃度及びHbA<sub>1c</sub>において、対照群との間に有意な差は認められなかったが、投与終了後に2 g/kgのグルコースを経口負荷した結果、AUC<sub>glucose</sub>及びAUC<sub>insulin</sub>が低下した。

#### c) 肥満ミニブタの摂餌量及び体重に対する作用 (4.2.1.1.30)

肥満雌性ミニブタ(18~19ヵ月齢、試験開始日の体重93.7±6.1 kg、各群6例)に本薬が1日1回7週間皮下投与された(7 µg/kgを4日間、5 µg/kgを3日間、3 µg/kgを8日間投与された後、個体ごとに2 µg/kgずつ増量し、投与開始3週間後から終了までは全個体に7 µg/kgが投与された)。その結果、摂餌量は抑制され、投与開始3週間以内に定常状態に達し、本薬の用量が7 µg/kgに固定された後の4週間も同程度で推移した。本薬投与終了後4日以内に摂餌量は投与前の水準まで増加した。本薬投与前及び投与終了後において、摂餌量(平均値±SEM)がそれぞれ18.4±0.6及び19.2±0.5メガジュール(MJ)/日であったのに対し、本薬投与期間中、定常状態にあった4週間においては7.3±0.3 MJ/日であり、無処置の正常体重のブタにおける摂餌量と同程度であった。体重は7週間の投与期間中に4.3±1.2 kg(4~5%)減少し、投与終了後7週間で7.0±1.0 kg増加した。

#### d) 肥満サルの摂餌量及び体重に対する作用 (4.2.1.1.31)

肥満アカゲザル(5例、平均体重15.8±1.2 kg、体脂肪25%以上:体重過多、耐糖能異常であるが、糖尿病を発症していない)に溶媒(マンニトールを含むリン酸緩衝液)のみが3週間皮下投与されたのち、本薬(30 µg/kg)が1日2回4日間皮下投与された。その結果、本薬投与前には722±31 kcal/日であった摂餌量(平均値±SEM)が44±9.1 kcal/日まで減少し、体重は投与前と比べて0.40±0.12 kg減少したが、休薬により摂餌量は投与前のレベルまで増加した。

9日間の休薬期間後に再度、本薬(10 µg/kg)が1日2回16日間皮下投与された。その結果、投与期間中の摂餌量は457±52 kcal/日に減少し、体重は投与前と比べて0.24±0.16 kg減少したが、投与終了後、摂餌量は投与前のレベルまで増加した。

#### e) キャンディー摂取 DIO ラットの体重、摂餌量及びエネルギー消費量に対する作用 (4.2.1.1.32)

通常飼料及びキャンディー(20 g/日)を摂取させた雌性ラット(各群9例)に本薬(200 µg/kg)が1日2回12週間皮下投与され、体重、摂餌量及びエネルギー消費量に対する影響が検討された。その結果、対照(マンニトールを含むリン酸緩衝液)群ではキャンディ

一摂取により、体重、脂肪重量及び摂餌に伴うエネルギー消費量の増加が認められたが、本薬群では正常体重の対照ラットと同程度まで体重が減少し、摂餌量の増加、キャンディー摂取量及び摂取カロリーの減少が認められた。

本薬群では体重が減少したにもかかわらず、キャンディーを摂取した対照群に比べてエネルギー消費量が減少していなかったことから、本薬はエネルギー消費量を保持させる効果を有することが示唆されたと申請者は考察している。

**f) 抗精神病薬オランザピンで誘発されたラットの肥満及び耐糖能異常に対する作用 (4.2.1.1.33)**

雌性ラット（各 20 例）にオランザピン（1.75 mg/24 hr）又はその溶媒（乳酸リン酸緩衝液、pH 6）が 4 週間持続皮下投与された。投与開始 2 週間目からオランザピン群及び溶媒群のそれぞれに、本薬及び対照としてリン酸緩衝液が 1 日 2 回 2 週間皮下投与された（各群 10 例）。本薬は 100 µg/kg から投与を開始して 50 µg/kg ずつ増量し、本薬投与 3 日目からは 200 µg/kg が皮下投与された。その結果、本薬群では、オランザピン投与による体重、摂餌量、鼠径部皮下脂肪重量、腸間膜脂肪重量、後腹膜脂肪重量、血漿中グルコース濃度及び総コレステロール濃度の増加が抑制された。投与 25 日目に 2 g/kg のグルコースを経口投与したとき、本薬投与により、オランザピン投与により上昇した  $AUC_{\text{glucose}}$  は溶媒群と同程度まで有意に低下した。

**④ 作用機序**

**a) ニコチンアミド及びストレプトゾトシンが投与されたミニプタにおけるグルコースクランプ試験時のグルコース注入量、血漿中インスリン濃度及びグルカゴン濃度に対する作用 (4.2.1.1.34)**

雄性ミニプタ（各群 6 例）にニコチンアミド（100 mg/kg）及び STZ（125 mg/kg）が静脈内投与された。その 4 週間後、絶食下で本薬（2 µg/kg）が静脈内投与され、グルコースクランプ法により、投与開始 30 分後から 80 分間、血漿中グルコース濃度が 27.0~36.0 mg/dL に維持された。その結果、対照（0.2 % HSA を含む生理食塩液）群及び本薬群において、 $AUC_{\text{GIR } 30-110 \text{ min}}$ （平均値±SEM）は 233±59 及び 462±68 mg/kg、 $AUC_{\text{insulin } 30-110 \text{ min}}$ （平均値±SEM）は 9014±2952 及び 15367±5438 pmol/L·min、 $AUC_{\text{glucagon } 70-110 \text{ min}}$ （平均値±SEM）は 832±360 及び 531±82 mmol/L·min であり、本薬群においてグルコース注入量の増加、グルコース濃度依存的なインスリン分泌の促進及び血漿中グルカゴン濃度の低下が認められた。

**b) Zucker Obese ラットの血漿中グルコース濃度及び摂餌量に対する作用 (4.2.1.1.17)**

インスリン抵抗性非糖尿病モデルとして、雄性 Zucker Obese (ZO) ラット（8~9 週齢、各群 5 例）に本薬（150 µg/kg）が 1 日 2 回 1 週間（合計 15 回）皮下投与された。その結果、投与終了後に 2 g/kg のグルコースを経口投与したとき、 $AUC_{\text{glucose}}$  に変化は認められなかったが、 $AUC_{\text{insulin}}$ （平均値±SEM）は対照（マンニトールを含むリン酸緩衝液）群及び本薬群



でそれぞれ  $46118 \pm 9512$  及び  $81885 \pm 6889$  pmol/L·min であり、本薬の投与により増加した。1 週間の試験期間を通し、**对照** 群及び本薬群における摂餌量はそれぞれ 43 及び 30 g/例/日、体重増加量（平均値±SEM）はそれぞれ  $29 \pm 3$  及び  $1 \pm 3$  g であり、本薬群で低値を示した。

**c) 正常ラットの  $\beta$  細胞容積に対する作用 (4.2.1.1.35)**

雄性ラット（各群 6 例）に本薬（200  $\mu$ g/kg）が 1 日 2 回 6 週間皮下投与され、抗インスリン抗体を用いてインスリンを含む  $\beta$  細胞を免疫染色することで、本薬の  $\beta$  細胞容積に対する作用が検討された。その結果、本薬群において投与 1 週間目に一過性の  $\beta$  細胞容積の増加が認められたが、投与 6 週間後においては**对照**（マンニトールを含むリン酸緩衝液）群との間に有意な差は認められなかった。

**d) ZDF ラットの  $\beta$  細胞容積に対する作用 (4.2.1.1.36, 4.2.1.1.37)**

雄性 ZDF ラット（8 週齢、各群 10 例）に本薬（200  $\mu$ g/kg）が 1 日 2 回 13 日間皮下投与された。その結果、26 回投与後に実施されたグルコース（1 g/kg）経口負荷後の**对照**（マンニトールを含むリン酸緩衝液）群及び本薬群の  $AUC_{\text{glucose}}$ （平均値±SEM）は、それぞれ  $1682 \pm 117$  及び  $1194 \pm 50$  mmol/L·min であった。

雄性 ZDF ラット（8 週齢、各群 10 例）に本薬（200  $\mu$ g/kg）が 1 日 2 回 2 週間皮下投与され、膵臓切片において BrdU 細胞測定及びインスリンの免疫染色が行われた。その結果、本薬群では**对照**群と比べてインスリンによる染色強度が増加し、 $\beta$  細胞増殖及び  $\beta$  細胞容積（平均値±SEM）は、**对照**群と比べてそれぞれ 70 %（**对照**群： $0.46 \pm 0.07$  %、本薬群： $0.13 \pm 0.04$  %）及び 26 %減少した。

申請者は、これらの結果は血漿中グルコース濃度が正常であるとき、 $\beta$  細胞増殖及び  $\beta$  細胞容積は本薬により増加しないことを示していると説明している（機構注：正常ラットにおける群が設定されていないため、血漿中グルコース濃度が正常であるときに認められた作用であるとは判断できない）。

**e) 正常ラットの体重、摂餌量及びエネルギー消費量に対する作用 (4.2.1.1.38, 4.2.1.1.39)**

雄性ラット（各群 8 例）に本薬（150  $\mu$ g/kg）を皮下投与したところ、 $O_2$  消費量、 $CO_2$  産生量、エネルギー消費量及び呼吸交換率に対する影響は認められなかった。

また、雄性ラット（各群 8 例）に本薬（200  $\mu$ g/kg）が 1 日 2 回 7 日間皮下投与された。その結果、投与 2 日以内に体重が 11 %減少し、投与 3 日目までの摂餌量は 27 %減少したが、エネルギー消費量に対する影響は認められなかった。

**3) その他の薬理試験**

**① ピオグリタゾン又はアトルバスタチンとの併用効果 (4.2.1.1.27)**

血糖値 30 mmol/L 以上のインスリン抵抗性 ZDF ラット（14 週齢、各群 10 例）に、本薬（200  $\mu$ g/kg、皮下）及びピオグリタゾン（5 mg/kg、経口）が 1 日 2 回 6 週間併用投与され

た。その結果、血漿中グルコース濃度の低下、血漿中インスリン濃度の上昇、HbA<sub>1c</sub>の低下及びグルコース（2 g/kg）経口負荷後の血漿中グルコース濃度の低下が認められ、体重、鼠径部皮下脂肪重量及び腎周囲脂肪重量が増加した一方で、摂餌量及び摂水量は減少し、血漿中トリグリセリド及び遊離脂肪酸濃度は低下した。

HMG-CoA還元酵素阻害剤であるアトルバスタチン（30 mg/kg、経口）との併用試験も同様に実施され、血漿中インスリン濃度の上昇、HbA<sub>1c</sub>の低下、総コレステロール濃度の低下及びグルコース経口負荷後の血漿中グルコース濃度の低下が認められた。

## (2) 副次的薬理試験

### 1) 受容体選択性（4.2.1.1.6～4.2.1.1.9）

ヒトグルカゴン受容体を発現させた BHK 細胞から得られた細胞膜を用いて、本薬のグルカゴン受容体に対する活性が cAMP 産生量を指標として検討された。その結果、本薬のグルカゴン受容体に対する影響は認められなかった。また、放射性リガンドを用いて、本薬の各種受容体への結合親和性が検討された。その結果、1 回目及び 2 回目のスクリーニング試験において、本薬は 39 種及び 75 種の異なる受容体並びにイオンチャネルに対して交差反応が認められず、本薬 10 µmol/L で 58 % の抑制が認められたポンペニン受容体については、3 回目のスクリーニングで影響は認められなかった。

## (3) 安全性薬理試験

### 1) 中枢神経系に及ぼす影響

#### ① マウスの中中枢神経系に及ぼす影響（Irwin 改良法）（4.2.1.3.1、4.2.1.3.2）

雄性マウス（各群 6 例）に本薬（0.02、0.2 及び 2.0 mg/kg）、溶媒（マンニトールを含むリン酸緩衝液）が皮下投与され、行動及び中枢神経機能に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬投与による行動変化の発現頻度は陰性対照（生理食塩液）及び溶媒群と同様に 6 例中 1～2 例であり、本薬による影響は認められなかった。なお、2.0 mg/kg 群の C<sub>max</sub> は 592.5 nmol/L であり、最大推奨臨床用量（MRHD）相当量の 33 倍であった。

#### ② マウスのヘキソバルビタール誘発睡眠時間への影響（4.2.1.3.3）

雄性マウス（各群 6 例）に本薬（0.02、0.2 及び 2.0 mg/kg）又は対照としてマンニトールを含むリン酸緩衝液が皮下投与された 2 時間後、ヘキソバルビタール（70 mg/kg）が腹腔内投与されたが、ヘキソバルビタール誘発睡眠時間への本薬の影響は認められなかった。

#### ③ マウスのアルコール誘発睡眠時間への影響（4.2.1.3.4）

雄性マウス（各群 6 例）に本薬（0.02、0.2 及び 2.0 mg/kg）又は対照としてマンニトールを含むリン酸緩衝液を皮下投与した 2 時間後、エタノール（4.5 mg/kg）が腹腔内投与されたが、アルコール誘発睡眠時間への本薬の影響は認められなかった。

## 2) ラットの呼吸器系への影響 (4.2.1.3.5)

覚醒下の雄性ラット (各群 10 例) に本薬 (0.02、0.2 及び 2.0 mg/kg) 又は対照としてマンニトールを含むリン酸緩衝液が皮下投与されたが、気管狭窄、呼吸数、一回換気量及び毎分換気量への本薬の影響は認められなかった。

## 3) 心血管系に及ぼす影響

### ① 形質転換させた HEK293 細胞の hERG テール電流への影響 (4.2.1.3.6)

hERG cDNA を形質転換させ安定的に発現させた HEK293 細胞のテール電流に及ぼす本薬 (0.14、0.29 及び 1.43  $\mu\text{mol/L}$ ) の影響が検討された。本薬はいずれの濃度においても hERG テール電流へ影響を及ぼさなかった。なお、1.43  $\mu\text{mol/L}$  は MRHD 投与時におけるヒト  $C_{\text{max}}$  の約 78 倍に相当する。

### ② 灌流摘出ウサギ心臓の QT 間隔及び MAP 持続時間への影響 (4.2.1.3.7)

灌流摘出ウサギ心臓を用いて、本薬 (0.14、0.29 及び 1.43  $\mu\text{mol/L}$ ) の QT 間隔及び MAP 持続時間延長作用が検討された。本薬はいずれの濃度においても不整脈、ECG 及び MAP 波形の異常を引き起こさなかった。本薬投与により軽度だが濃度依存的な心拍数の増加が認められた。

### ③ ラットの心血管系への影響 (テレメトリー法) (4.2.1.3.8、4.2.1.3.9)

雄性ラット (4 例) に本薬 (0.02、0.2 及び 2.0 mg/kg) を皮下投与したところ、0.02 mg/kg 群では投与 24 時間後までの最大血圧、最小血圧及び平均血圧、心拍数、体温並びに自発運動量への影響は認められなかった。対照 (マンニトールを含むリン酸緩衝液) 群と比較し、0.2 mg/kg 群では、投与 7.5~16.5 時間後における最大血圧、最小血圧及び平均血圧の有意な上昇、7.5~24 時間後における心拍数のわずかな増加、5~12 時間後における体温の有意な低下が認められた。2 mg/kg 群では、投与 0.5~22.5 時間後における最大血圧、最小血圧及び平均血圧の上昇、1.5~16 時間後における有意な体温の低下が認められた。自発運動量への影響が散発的に認められたが、本薬との明確な関連は認められなかった。本薬の血漿中濃度は用量依存的に上昇し、投与 8 時間後 (0.02 mg/kg) 又は 4 時間後 (0.2 及び 2.0 mg/kg) に  $C_{\text{max}}$  に達した。0.02、0.2 及び 2.0 mg/kg 群の  $C_{\text{max}}$  はそれぞれ 6009、74333 及び 1044993 pmol/L であり、MRHD 投与時におけるヒト  $C_{\text{max}}$  の約 0.33、4.04 及び 56.9 倍に相当する。

### ④ 覚醒カニクイザルの心血管系への影響 (テレメトリー法) (4.2.1.3.10)

覚醒雄性カニクイザル (各群 6 例) に本薬 (0.02、0.2 及び 2.0 mg/kg) を皮下投与したところ、投与 22 時間後までの最大血圧、最小血圧及び平均血圧、心拍数、ECG (QRS、PR 及び QT 間隔)、体温並びに自発運動量への影響は認められなかった。サル 4 週間毒性試験 (4.2.3.2.9) の結果より算出された  $C_{\text{max}}$  は約 600 nmol/L であり、MRHD 投与時におけるヒト  $C_{\text{max}}$  の約 33 倍に相当する。

#### 4) 腎機能に及ぼす影響 (4.2.1.3.11)

水負荷雄性ラット (各群 6 例) に本薬 (0.02、0.2 及び 2.0 mg/kg) が皮下投与され、2、6 及び 24 時間後に採取された尿を用いて、尿量、尿中の電解質濃度及び酵素活性等の腎機能に及ぼす本薬の影響が検討された。本薬群における投与 6 時間後の尿比重及び重量モル浸透圧濃度は、対照 (マンニトールを含むリン酸緩衝液) 群と比較し有意に低下した。また、2.0 mg/kg 群では  $\gamma$ -GTP 活性が有意に低下した。さらに、0.2 及び 2.0 mg/kg 群において、投与 2 ~ 6 時間後に尿量が増加し、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  及び  $\text{Cl}^-$  排泄量の増加が認められた。対照群、0.2 及び 2.0 mg/kg 群における投与 2 時間の  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  及び  $\text{Cl}^-$  排泄量 (平均値 $\pm$ SD) は、 $\text{Na}^+$  についてそれぞれ 0.203 $\pm$ 0.125、0.513 $\pm$ 0.213 及び 1.277 $\pm$ 0.255 mmol、 $\text{K}^+$  についてそれぞれ 0.275 $\pm$ 0.175、0.435 $\pm$ 0.091 及び 0.472 $\pm$ 0.094 mmol、 $\text{Cl}^-$  についてそれぞれ 0.200 $\pm$ 0.140、0.512 $\pm$ 0.202 及び 1.128 $\pm$ 0.175 mmol であった。投与 24 時間後においても、0.2 mg/kg 群で  $\text{Na}^+$  及び  $\text{Cl}^-$  排泄量の増加並びに尿比重の低下が、2.0 mg/kg 群で尿比重、重量モル浸透圧濃度及び尿中総タンパク量の有意な増加、 $\text{Na}^+$  及び  $\text{Cl}^-$  排泄量の減少並びに尿 pH の低下が認められた。

#### 5) 自律神経系に及ぼす影響 (モルモット摘出回腸) (4.2.1.3.12)

モルモット摘出回腸標本において、本薬 (0.14、0.29 及び 1.43  $\mu\text{mol/L}$ ) による影響は認められず、さらに、ヒスタミン及び塩化バリウムによる収縮反応に対する影響は認められなかったが、1.43  $\mu\text{mol/L}$  によりアセチルコリンによる収縮反応を軽微かつ可逆的に低下させた。

### <審査の概略>

#### (1) 作用機序について

申請者は、以下のように説明している。*In vitro* 試験において、本薬によるラット及びマウスの膵ランゲルハンス島からのインスリン分泌の促進作用、 $\beta$  細胞増殖促進作用及びアポトーシスの抑制作用が認められた。また、正常動物、糖尿病モデル動物及び肥満モデル動物を用いた *in vivo* 試験において、本薬による絶食時及び摂食後の血漿中グルコース濃度、血漿中グルコース濃度 AUC 及び  $\text{HbA}_{1c}$  の低下が認められた。さらに、STZ が投与されたブタに対してグルコースクランプ法が実施された結果から、本薬は GLP-1 と同様に、血漿中インスリン濃度の上昇及び血漿中グルカゴン濃度の低下を促し、その結果として血漿中グルコース濃度を低下させることが示唆された。主な作用機序として、膵 GLP-1 受容体を介する膵  $\beta$  細胞でのグルコース依存性インスリン分泌の促進、グルカゴン分泌の低下、 $\beta$  細胞増殖及び  $\beta$  細胞容積の増加、並びに胃内容物排出能の抑制等が考えられる。

機構は、ヒト GLP-1 アナログである本薬が、GLP-1 受容体に作用することにより、グルコース濃度依存性インスリン分泌の促進、グルカゴン分泌の低下を引き起こし、血糖低下作用を示すことについては妥当な説明であると考えられる。

#### (2) 薬理作用の持続性について

申請者は、本薬の薬理作用の持続性について、皮下投与された本薬が、自己会合により緩徐に吸収されること及び血清アルブミンと結合して DPP-4 及び中性エンドペプチダーゼ (NEP) による分解を受けにくくなることで、GLP-1 と比べて  $t_{1/2}$  が延長し、作用時間が持続すると説明している。

機構は、本薬の薬理作用の持続性について GLP-1 と比較して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は血清アルブミンとの結合率が高いこと、注射液中においてミセル様の 7 量体として存在するため持続的な吸収に寄与していると考えられること、DPP-4 及び NEP の代謝酵素に対する本薬の分子自体の安定性が示されたことから、代謝酵素に対する安定性が高いと考える。*In vitro* の GLP-1 受容体結合試験において、HSA 濃度は GLP-1 の濃度反応曲線に影響を及ぼさず、一方、本薬では HSA の添加により濃度反応曲線が右側に移動した。

機構は、本薬の薬理作用の持続性について、本薬と GLP-1 を *in vivo* の同じ試験系で比較した結果があれば提示して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。GLP-1 と本薬の薬物動態プロファイルが異なることから (Knudsen LB, *et al.*, *J Med Chem*, 2000; 43: 1664-1669)、両者の薬力学的プロファイルを同じ試験系で直接比較することは困難である。静脈内投与した場合の GLP-1 の  $t_{1/2}$  は約 1.5 分と短いため (Knudsen LB, *et al.*, *J Med Chem*, 2000; 43: 1664-1669)、正常ブタに GLP-1 の静脈内持続注入を行った予備試験では、グルコース負荷による高血糖状態 (10 nmol/L) から投与前値以下に血糖値が低下し、その後 (GLP-1 持続注入終了後 50 分) 投与前値まで回復した。本試験結果から、 $t_{1/2}$  が長い (2.6.4.1) 本薬をグルコース負荷 5 時間前に皮下投与した場合 (4.2.1.1.18) と同様に、GLP-1 は血糖低下作用を示すが、グルコース負荷前から持続注入する必要があることが示された。したがって、正常ブタに対し GLP-1 を投与した *in vivo* 試験において、本薬と同様の血糖低下作用を示すためには、GLP-1 は持続注入する必要があると考える。

機構は、本薬の薬理作用の持続性について、データに基づいた薬理的な説明が十分になされているとは言えないが、本薬の薬物動態もふまえた説明については理解可能であることから、回答を了承した (「3.非臨床に関する資料 (ii) 薬物動態試験成績の概要<審査の概略>」の項を参照)。

### (3) 心血管系への作用について

申請者は、安全性薬理試験で認められた作用について、以下のように説明している。ラットにおける心血管系及び腎機能に及ぼす本薬の作用は GLP-1 受容体を介した作用であったが、MRHD でヒトの約 33 倍量が曝露されたサルではそれらの作用は認められなかった。したがって、安全性薬理試験で認められたいずれの作用もヒトの安全性に関連するものではないと考える。

機構は、ラットに本薬 0.2 mg/kg を皮下投与することにより、投与後 7.5~16.5 時間のいくつかの時点で平均血圧の有意な上昇が認められ、投与後 24 時間まで心拍数のわずかな増加が

認められたことについて、ZDF ラットにおける HbA<sub>1c</sub> の低下が認められた用量が 0.2 mg/kg 前後であったこと、本薬の t<sub>1/2</sub> がラットでは 3.6 時間であるのに対し、ヒトでは 14~15 時間と長いこと、ラットにおける心拍数増加は 24 時間持続していたことから、ヒトに投与したときの心血管系への影響について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。GLP-1 及び GLP-1 アゴニストがラットの血圧及び心拍数に影響を及ぼすことは知られている (Barragán JM, *et al.*, *Am J Physiol*, 1994; 226: E459-E466、Barragán JM, *et al.*, *Regulatory Peptides*, 1996; 67: 63-68、Barragán JM, *et al.*, *Am J Physiol*, 1999; 277: E784-E791、Bojanowska E & Stempniak B, *Regulatory Peptides*, 2000; 91: 75-81、Yamamoto H, *et al.*, *J Clin Invest*, 2002; 110: 43-52、Gardiner SM, *et al.*, *J Pharm Exp Ther*, 2006; 316: 852-859、Mack C, *et al.*, *Drug Development Research*, 2006; 67: 553-558)。しかしながら、GLP-1 アゴニストによる血圧上昇はラットにのみ認められている。テレメータを装着した非拘束・覚醒カニクイザルでは、ラットと同様の用量 (0.02~2.0 mg/kg) の本薬を投与しても、血圧及び心拍数に変化はみられなかった (4.2.1.3.10)。カニクイザルにおける曝露は、C<sub>max</sub> に基づけば、日本人における最大臨床用量 0.9 mg/日の約 33 倍であった。

ヒトにおいては、国内長期投与試験における本薬 0.9 mg 群でのベースラインから投与後 52 週の収縮期血圧の変化量が -3.0~-2.6 mmHg と、本薬群で対照群に比べて収縮期血圧が低下する傾向が認められている。一方、心拍数については、国内の第Ⅲ相試験において、本薬群で対照群と比較して +4.7~4.8 拍/分の増加が認められた。機序としては、収縮期血圧の低下に対する代償性反応や、GLP-1 の血管拡張作用に対する代償性反応、交感神経-副交感神経バランスの変化による可能性が考えられる。しかしながら、心拍数の増加はわずかであり、投与開始初期 (4 週以内) にのみ認められ、その後は増加することはなかった。また、すべての中期及び長期投与試験において報告された不整脈に関連する重篤な有害事象の発現率は、本薬群で 2.8 件/1000 人・年、プラセボ対照群で 2.2 件/1000 人・年、実薬対照群で 2.9 件/1000 人・年であり、本薬群において不整脈に関連する重篤な有害事象の発現率の増加は認められなかった。以上より、ラットにおいて薬効薬理作用を示す用量で認められた心血管系への作用が、ヒトの安全性に関連する可能性は低いと考える。

機構は、血圧及び心拍数の増加が GLP-1 受容体を介した作用である以上、受容体結合親和性やシグナル伝達に種差がある可能性等も考慮した考察がなされるべきであり、ラットにおいてのみ認められると結論づけるだけの根拠は十分ではないと考える。しかしながら、覚醒時のカニクイザルにおいて、MRHD の 33 倍量を投与しても心血管系パラメータの変化は認められなかったことを考慮すると、薬理的には大きな問題となる可能性は低いと考え、回答を了承した。なお、ヒトにおける心血管系への影響に関しては、「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 9) 心血管系への影響について」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>

本薬又は標識体 ( $^{14}\text{C}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^3\text{H}$ ) をマウス、ラット、ウサギ、サル及びブタに単回静脈内又は単回皮下投与したときの薬物動態が検討された。また、毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき反復投与時の薬物動態が検討された。血漿中本薬濃度の測定には、ラジオイムノアッセイ (RIA) 法又は酵素免疫吸着測定 (ELISA) 法が用いられ、長期反復投与毒性試験及びすべての臨床試験では ELISA 法が用いられた。RIA 法では本薬及び GLP-1 の双方が検出され、血漿中検出限界は、マウスで ■ pmol/L、ラット及びサルで ■ pmol/L、ウサギで ■ pmol/L であった。ELISA 法では生体中 GLP-1 との交差反応は示さず、血漿中定量下限は、ラット以外の動物種で ■ pmol/L、ラットで ■ pmol/L であった。用量及び血漿中濃度が低い場合は、両法による値はほぼ同様であったが、高用量では ELISA 法による値が高く、両法で最大 ■ 倍の差が認められた。

**(1) 吸収 (4.2.2.2.4~6、4.2.3.1.5、4.2.3.2.1~11、4.2.3.4.1.1、4.2.3.4.1.2、4.2.3.5.2.1、4.2.3.7.3.23、4.2.3.7.3.26)**

マウス、ラット、ウサギ、サル及びブタに単回静脈内又は皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。

皮下投与時の注射部位からの本薬の吸収は良好であり、バイオアベイラビリティ (以下、「BA」) はサルで 53 %、ブタで 76 % であった。見かけの分布容積は小さく、ほぼ血漿容量に相当する値であったことから、本薬の大部分は循環血中に存在すると考えられた。薬物動態は雌雄で同様であり、用量に依存した顕著な変化は認められないと考えられた。

表3 単回投与時の本薬の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	性別	例数	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (nmol/L)	AUC <sup>a)</sup> (nmol/L·h)	F (%)	CL <sup>b)</sup> (L/h/kg)	V <sub>z</sub> <sup>c)</sup> (L/kg)	t <sub>1/2</sub> (h)
マウス	s.c.	0.1	♂	2	8	75.1	1155		0.0231	0.229	6.9
		0.5	♂	2	6	522.5	6891		0.0193	0.178	6.4
		1.0	♂	2	4	1246.0	15554		0.0171	0.138	5.6
		5.0	♂	2	4	6505.5	100125		0.0133	0.153	7.9
		0.1	♀	2	4	74.7	990		0.0269	0.256	6.6
		0.5	♀	2	4	666.5	4888		0.0273	0.148	3.8
		1.0	♀	2	4	1132.0	12345		0.0216	0.200	6.4
		5.0	♀	2	6	5145.5	64378		0.0207	0.144	4.8
ラット	s.c.	0.1	♂	2	6	69.7	868		0.0308	0.189	4.3
		0.25	♂	2	4	180	2130		0.0313	0.219	4.8
		1.0	♂	2	6	675	9460		0.0282	0.251	6.2
		0.1	♀	2	6	84.3	875		0.0305	0.129	2.9
		0.25	♀	2	6	196	2130		0.0313	0.199	4.4
		1.0	♀	2	8	560	7290		0.0365	0.274	5.2
ウサギ	s.c.	0.01 <sup>d)</sup>	♀	2	4,8	9,11	158,159				6.3,7.4
		0.02 <sup>d)</sup>	♀	2	8,8	15,19	265,296				7.0,7.1
ブタ	i.v.	0.00188 <sup>d)</sup>	♀	4			35±13		0.016±0.006	0.23±0.05	10±2
	s.c.	0.00188 <sup>d)</sup>	♀	4	7±3	1.1±0.1	27±12	76±18			14±2
サル	i.v.	5 <sup>d)</sup>	♂	2			112835,121540		0.0108,0.0120	0.10,0.20	6.1,12.9
		5 <sup>d)</sup>	♀	2			174273,242094		0.0054,0.0078	0.05,0.06	5.7,6.3
	s.c.	0.05	♂	4	7±1	24.5±4.2	407±21				6.2-8.3
		0.5	♂	4	8±1	384±54.5	6550±927				6.6-10.1
		5	♂	6	8±2	4900±628.2	87800±8325				6.3-12.7
		5 <sup>d)</sup>	♂	2	6,12	2601,4056	68719,718250	61,60			7.9,17.7
		0.05	♀	4	8±1	35.1±7.2	560±111				5.7-8.8
		0.5	♀	4	7±1	450±91.3	7870±1369				8.4-9.7
		5	♀	6	9±2	5160±808.9	118000±22601				7.6-17.0
		5 <sup>d)</sup>	♀	2	6,8	4099,7197	78372,115138	45,48			6.2,7.0

t<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間、C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度、AUC: 血漿中濃度時間曲線下面積、F: 絶対的バイオアベイラビリティ、CL: 全身クリアランス、V<sub>z</sub>: 分布容積、t<sub>1/2</sub>: 消失半減期

a)ブタは AUC<sub>0-24h</sub>、その他の動物種は AUC<sub>0-inf</sub>

b)マウス及びラットは CL/f

c)マウス及びラットは V<sub>z</sub>/f

d)RIA 法で測定

マウス及びラット: 各採血時点の平均値から算出、ウサギ: 2 例の値、ブタ: 平均値±SD、サル: 平均値±SD、t<sub>1/2</sub>は範囲、RIA 法で測定した群は 2 例の値

反復投与時の薬物動態は、長期投与毒性試験のトキシコキネティクス (マウス: 投与期間 104 週までの 4 試験、ラット: 同 104 週までの 6 試験、ウサギ: 同 16 日間の 1 試験、サル: 同 87 週までの 6 試験、ブタ: 同 5 日間の 1 試験) として実施し、1 日 1 回反復皮下投与において、マウス、ラット及びサルでは血漿中濃度の累積は認められないか又は軽微であったが、ブタでは定常状態時トラフ濃度は 1.3 倍に増加した。サルでは 52 及び 87 週間反復投与毒性試験で抗リラグチド抗体が検出されたが、本薬の曝露量と抗体産生に相関は認められなかった。ラット及びマウスでは抗体産生は認められなかった。

## (2) 分布 (4.2.2.3.1~9, 4.2.2.5.1, 4.2.2.5.2, 5.3.2.1.3)

ラット (雌雄各 1 又は 3 例/時点) に放射能標識体 (<sup>3</sup>H-[Pal]、<sup>14</sup>C 又は <sup>125</sup>I) を 0.1、0.15 又は 1 mg/kg 単回又は 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与、ラット (雄 1 例/時点) に放射能標識体 (<sup>3</sup>H-[Tyr]) を 1 mg/kg 単回静脈内投与、有色ラット (雄 1 例/時点) に放射能標識体 (<sup>3</sup>H-[Pal]) を 0.15 mg/kg 単回皮下投与したときの組織分布が検討された。投与後 4 時間以内の分布は未



変化体を反映すると考えられ、放射能標識位置によらず肝臓、肺、腎臓及び副腎等の血流量の多い組織で高い放射能が認められ、脳、骨格筋、胸腺、眼及び前立腺では低く、組織と血漿の放射能濃度の比は、いずれの組織でも1未満であった。本薬の分布は血流量を反映し、特別な取り込み又は分布を示さないと考えられた。投与後4時間以降の組織分布パターンは、放射能標識位置に依存して異なった。本薬は、代謝によりアミノ酸と脂肪酸に分解され、投与後24時間以降の放射能分布は、低分子の分解産物（ペプチド等）を反映していると考えられた。放射能の組織分布は、雌雄間、有色及び白色組織間で同様であった。

妊娠ラット（各3例/時点）に放射能標識体（ $^{14}\text{C}$ 又は $^{125}\text{I}$ ）を0.1又は1 mg/kg 単回皮下投与、妊娠ラットに本薬1 mg/kg 及び妊娠ウサギに本薬0.05 mg/kg を1日1回5日間反復皮下投与したときの組織分布が検討され、本薬は胎盤を通過するものの、本薬又は関連物質の胎児又は羊水への取り込みは低いと考えられた。

マウス、ラット、ウサギ、サル及びブタにおける本薬の血漿タンパク結合率（0.1 nmol/L～0.1 mmol/L、*in vitro*）は、95.8～99.8%であった。

### (3) 代謝 (4.2.2.4.2～12、5.3.2.2.1、5.3.2.2.2、5.3.2.3.1～4)

本薬はペプチド鎖及び[ ]を[ ]付加した脂肪酸より構成される。*In vitro* 及び *in vivo* 試験、ヒト血清アルブミン付加（6%）条件下でのラット肝及び腎灌流試験より、本薬は、複数の器官・組織において DPP-4 及び NEP によりペプチド断片及びアミノ酸に段階的に切断され、切断部位は GLP-1 について報告されている部位と同様であると考えられた。また、本薬の代謝プロファイルは動物種間で同様であった。

本薬は、ヒト CYP 分子種の酵素活性を阻害せず（ $\text{IC}_{50}$  : >100  $\mu\text{mol/L}$ ）、ラットに本薬を最大1 mg/kg、4週間反復投与時の総 CYP 量及び各 CYP 分子種の活性に与える影響は小さかった。

### (4) 排泄 (4.2.2.5.1～6)

ラット（雌雄各3例）に放射能標識体（ $^{14}\text{C}$ 又は $^{125}\text{I}$ ）を0.1又は1 mg/kg 単回又は1日1回7日間反復皮下投与、雌雄サル（各3例）に放射能標識体（ $^3\text{H}$ -[Pal]）を0.05又は5 mg/kg 単回皮下投与したときの放射能の排泄が検討された。ラットにおいて、 $^{125}\text{I}$  標識体投与時の放射能の累積回収率は94～101%であり、主に尿中に排泄された。 $^{14}\text{C}$  標識体投与時の放射能の累積回収率は92～93%であり、大部分が呼気中に $^{14}\text{CO}_2$ として排泄された。また、投与後168時間の残尿中に放射能は7～10%残存した。サルにおいて、 $^3\text{H}$ -[Pal] 標識体投与後168時間の放射能の累積回収率は約30%と低く大部分が尿中に排泄され、生成した $^3\text{H}_2\text{O}$ の一部は肺及び汗腺から排泄され、その他は水分として体内に残存すると考えられた。

授乳期ラット（各3例/時点）に放射能標識体（ $^3\text{H}$ -[Pal]、 $^{14}\text{C}$ 又は $^{125}\text{I}$ ）を1 mg/kg 単回皮下投与したとき、児動物の乳汁を介した本薬及び関連代謝物の推定最大摂取量は、母動物への1日あたりの用量の約0.3%であると推定された。

#### (5) 薬物動態学的薬物相互作用 (4.2.1.1.26)

ブタにおいて、投与後2時間までのパラセタモールのAUCは、パラセタモール単独投与時と比較して本薬との併用2週時に80%、試験終了時には50%まで低下し、本薬による胃内容物排出能抑制作用が示された。

#### <審査の概略>

機構は、GLP-1受容体が存在する組織に対する本薬の分布について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。GLP-1受容体は、全身の組織に広く分布し、脳や膵ラ氏島及び消化管に存在する他、その機能は明確ではないものの肺、下垂体、心臓、腎臓及び肝臓にも分布が認められている (Kiefer TJ & Habener JF, *Endocrine Reviews*, 1999; 20: 876-913, Holst JJ, *Physiol Rev*, 2007; 87: 1409-1439)。放射能標識体を用いた定量的組織分布試験及び全身オートラジオグラフィの結果、放射能は主に血漿中に存在し、特定の組織に放射能が分布する傾向は認めず、これは本薬の血漿中タンパク結合率が高いことによると考える。したがって、GLP-1受容体発現組織又はその他の組織に対する本薬の特別な分布又は蓄積は認められないと考える。

機構は、アルブミンへの結合率の変化と本薬又はGLP-1の $t_{1/2}$ あるいは薬理作用の持続性に関連したデータを示し、GLP-1と比較した本薬の特徴を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬はGLP-1誘導体に脂肪酸を付加した作用持続型のヒトGLP-1アナログであり1日1回の注射に適した薬物動態学的特徴を有する。GLP-1は消化管及び循環血中における分解、腎及び肝クリアランスにより消失する。本薬は、 $t_{1/2}$ を延長させ薬理作用を持続化させるためにアルブミンに結合するようデザインされた。本薬のタンパク結合率は高く、cAMP産生を指標としたヒトGLP-1受容体活性化能試験においても、アルブミンの添加により本薬の濃度反応曲線は右方に移動し、本薬のタンパク非結合体のみが薬理作用の発現に関与していることが示唆された。一方、GLP-1の受容体結合プロファイルはアルブミン濃度の増加により影響を受けず、本薬と比較してタンパク結合率は極めて低いと考える。また、注射液中では本薬はミセル様の7量体として存在しており、この自己結合が注射部位からの本薬の持続的放出に寄与していると考えられる。DPP-4及びNEP存在下での*in vitro*試験及び*in vivo*試験に基づき同定された本薬の切断部位はGLP-1についてDPP-4及びNEPを用いて同定された切断部位と同じであったが、本薬は高い血漿タンパク結合及び7量体の形成によりDPP-4及びNEPによる分解に対する代謝的安定性を示すと考えられた。以上より、GLP-1と比較した本薬の特徴は、上述した複数の要因によるものと考えられる。

機構は、回答を了承した(「4.臨床に関する資料(ii)臨床薬理試験成績の概要<審査の概略>(1)薬物動態及び薬力学について1)本薬の特徴について」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>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性

試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及び不純物に関する試験が実施された。

#### (1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1.1～4.2.3.1.5)

マウス、ラット及びカニクイザルにおける皮下及び静脈内投与試験が実施された。概略の致死量は投与経路に関わらず、マウス、ラットで 10 mg/kg 超、カニクイザルで 5 mg/kg 超と判断された。用量は、マウス及びラット (10 mg/kg) については動物における曝露量がヒトにおける曝露量の 100 倍になることを見込んで、また、カニクイザル (5 mg/kg) については、先行するカニクイザル最大耐量設定試験 (4.2.3.2.7) 及びカニクイザル 14 日間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.8) の結果より、皮下投与での忍容性が認められる用量として設定された。投与後の症状として、マウス及びラットでは摂餌量の低下及び体重の低値が認められた。摂餌量の減少及び体重の低値は本薬の食欲中枢の抑制及び消化管運動の抑制に関連した薬理作用によるものと考えられている (Drucker DJ, *Endocrinol*, 2001; 142: 521-527)。カニクイザルにおいては、摂餌量に変化はみられず、体重増加抑制のみが認められた。

#### (2) 反復投与毒性試験

マウス (1 及び 3 ヶ月)、ラット (1、3 及び 6 ヶ月)、及びカニクイザル (1、3 及び 12 ヶ月) において皮下投与で実施された。いずれの動物種においても本薬の薬理作用と考えられる摂餌量の減少及び体重の低値が認められた。マウスでは甲状腺 C 細胞の過形成が認められた。無毒性量はマウス 3 ヶ月投与試験で 0.2 mg/kg/日未満、ラット 6 ヶ月投与試験で 1.0 mg/kg/日、カニクイザル 12 ヶ月投与試験で 5.0 mg/kg/日と判断され、無毒性量における曝露量 ( $AUC_{0-24h}$ ) は、ヒトの予定臨床用量 (体重 60 kg のヒトに最大用量 0.9 mg を投与したとして 15 µg/kg) と比較した場合、ラットで 14 倍、カニクイザルで 132 倍であった。

##### 1) マウス 1 ヶ月間皮下投与試験 (4.2.3.2.1)

マウス (雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (対照)、0.1、0.5、1.0 及び 5.0 mg/kg/日を 1 ヶ月間皮下投与した結果、0.1 mg/kg/日以上で摂餌量の低下が、0.5 mg/kg/日以上で体重の低値がみられたが、毒性学的意義は認められず、無毒性量は 5.0 mg/kg/日と判断されている。最高用量は 10 mg/kg/日に対する忍容性がみられた単回投与毒性試験、及び 5 mg/kg/日でわずかな体重減少がみられた 7 日間予備試験を基に設定された。

##### 2) マウス 3 ヶ月間皮下投与試験 (4.2.3.2.2)

マウス (雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (対照)、0.2、1.0 及び 5.0 mg/kg/日を 3 ヶ月間皮下投与した結果、0.2 mg/kg/日以上で摂餌量の低下及び体重の低値が認められた。0.2 mg/kg/日以上で赤血球数及びヘマトクリット値の低値が認められたが、対応する病理学的変化が観察されていないことから、毒性学的意義は不明であった。

0.2 mg/kg/日以上で甲状腺 C 細胞過形成が認められたことから、メカニズム検討試験 (4.2.3.7.3) が別途実施されている。C 細胞過形成は、各群 14 例の投与 13 週におけるトキ

シコキネティクス評価のためのサテライト群を含めた23～24例(雌雄合算で46～48例)中、低用量側より0/46、17/47、18/48、23/48において観察された。雌雄差は認められなかった。本薬投与全群でC細胞過形成が認められたことから、無毒性量は0.2 mg/kg/日未満と判断されている。

### 3) ラット1、3、及び6ヵ月間皮下投与試験 (4.2.3.2.4～4.2.3.2.6)

ラット(1及び3ヵ月間投与：雌雄各10例/群、6ヵ月間投与：雌雄各15例/群、3ヵ月間投与でのみ1ヵ月間の回復試験群(雌雄各5例/群)を設定)に本薬0(対照)0.1、0.25及び1.0 mg/kg/日を反復皮下投与した結果、1、3及び6ヵ月間試験のいずれにおいても0.1 mg/kg/日以上で摂餌量の低下及び体重の低値がみられたが、毒性学的意義のある所見とは考えられていない。3ヵ月間試験の1.0 mg/kg/日では投与期間中に円背、歩行失調及び興奮性歩行並びに立毛が投与1～2週に認められた。これらの一般状態における変化は、類薬のエクセナチド(国内未承認)においても認められている一般的な不快行動であるとの報告があり(Mack C, *et al.*, *Drug Dev Res*, 2006; 67: 553-558)、毒性影響とは判断されていない。また、6ヵ月間試験の0.1 mg/kg/日以上において、相対重量で10%以下となる心臓重量の低下が認められたが、用量依存性は認められず、また病理組織学的変化が認められていないことから、毒性影響とは判断されていない。いずれも無毒性量は1.0 mg/kg/日と判断されている。予定臨床用量との曝露量比は20倍(1ヵ月間試験)、24倍(3ヵ月間試験)及び14倍(6ヵ月間試験)であった。

### 4) カニクイザル1ヵ月間皮下投与試験 (4.2.3.2.9)

カニクイザル(雌雄各3例/群)に本薬0(対照)、0.05、0.5及び5.0 mg/kg/日を1ヵ月間反復皮下投与した結果、0.05 mg/kg/日以上で摂餌量の低下が、0.5 mg/kg/日以上で体重の低値が認められた。0.05 mg/kg/日以上で雄において、膵臓重量の高値が認められたが、有意差はなく、また膵臓の絶対重量(5 mg/kg/日で3.68 g)及び相対重量(5 mg/kg/日で0.207 g)はいずれも、本試験の前後2年間程度に当該施設において得られた雄における背景値(1996～2000年、絶対重量; 平均3.52 g、最大4.31 g、相対重量; 平均0.168 g、最大0.216 g)の範囲内の値であった。また、膵炎を示唆する病理組織像を含め、膵臓の病理学的変化は観察されていないことから、毒性学的意義のある所見とは考えられていない。本薬に対する抗体は、いずれの動物においても検出されなかった。無毒性量は5.0 mg/kg/日と判断されている。

### 5) カニクイザル3ヵ月間皮下投与試験及び2週間回復試験 (4.2.3.2.10)

カニクイザル(雌雄各4例/群、0及び5.0 mg/kg/日のみ回復試験群雌雄各2例)に本薬0(対照)0.05、0.5及び5.0 mg/kg/日を3ヵ月間反復皮下投与した結果、0.05 mg/kg/日以上で摂餌量の低下が、0.5 mg/kg/日以上で体重の低値が認められたが、毒性学的意義のある所見とは考えられていない。本薬に対する抗体は、いずれの動物においても検出されなかった。無毒性量は5.0 mg/kg/日と判断されている。

#### 6) カニクイザル 12 ヶ月間皮下投与試験及び 4 週間回復試験 (4.2.3.2.11)

カニクイザル (雌雄各 4 例/群、0 及び 5.0 mg/kg/日のみ回復試験群雌雄各 2 例) に本薬 0 (対照) 0.05、0.5 及び 5.0 mg/kg/日を 12 ヶ月間反復皮下投与した結果、0.5 mg/kg/日以上で摂餌量の低下及び体重の低値が認められたが、毒性学的意義のある所見とは考えられていない。また、0.5 mg/kg/日以上で膵臓重量の高値が認められた。しかしながら、膵炎を示唆する病理組織像を含め、膵臓の病理学的変化は観察されておらず、毒性学的意義のある所見とは考えられていない。無毒性量は 5.0 mg/kg/日と判断されている。

#### (3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2、4.2.3.3.2.1、4.2.3.3.2.2)

遺伝毒性については、細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラット骨髄を用いた小核試験、ラット末梢血及び骨髄を用いた小核試験を実施した結果、遺伝毒性は認められなかった。

#### (4) がん原性試験

マウス及びラットでがん原性試験が実施され、マウス、ラットいずれにおいても甲状腺 C 細胞の腫瘍性病変が認められている。マウスでは、血漿中カルシトニン濃度の高値が認められている。げっ歯類での C 細胞腫誘発に関するメカニズム検討試験では、C 細胞腫が、本薬投与による同細胞上の GLP-1 受容体の持続的な活性化を介した同細胞からのカルシトニン分泌によって誘導されることが示唆されたと考察されている。また、この現象はげっ歯類特有のものであり、ヒトへの外挿性はないものと考察されている。

#### 1) マウス 2 年間がん原性試験 (4.2.3.4.1.1)

CD-1 マウス (雌雄各 67 例/群、0 及び 3.0 mg/kg/日のみ雌雄各 79 例) に本薬 0 (対照)、0.03、0.2、1.0 及び 3.0 mg/kg/日を 104 週間反復皮下投与した結果、0.2 mg/kg/日以上で甲状腺 C 細胞の限局性過形成が (雄: 0/79、0/66、1/65、11/67、30/79、雌: 0/75、0/66、7/67、10/66、22/76)、1.0 mg/kg/日以上で C 細胞腺腫が (雄: 0/79、0/66、0/65、9/67、15/79、雌: 0/75、0/66、0/67、4/66、15/76)、3.0 mg/kg/日群では C 細胞腺癌がみられ (雄: 0/79、0/66、0/65、0/67、0/79、雌: 0/75、0/66、0/67、0/66、2/76)、いずれの所見に関しても用量相関性が認められた。これらの所見について、明確な雌雄差は認められなかった。また、雄で少数ながら甲状腺濾胞細胞腺腫が (1/79、1/66、0/65、2/67、1/79)、雄の 3.0 mg/kg/日で 1 例の甲状腺濾胞細胞癌が認められた。0.03 mg/kg/日以上で、カルシトニンの血漿中濃度の高値が認められた。

なお、マウスがん原性試験の最高用量の雌死亡例において膵臓の炎症性細胞の浸潤が 50 例中 7 例認められている (対照群は 56 例中 1 例のみ) (4.2.3.4.1)。

表4 マウスがん原性試験における脾臓所見（脾炎及び脾臓での炎症細胞浸潤）

用量 (mg/kg/日)	雄										雌									
	生存例					死亡例					生存例					死亡例				
	0	0.03	0.2	1	3	0	0.03	0.2	1	3	0	0.03	0.2	1	3	0	0.03	0.2	1	3
解析例数	39	34	37	38	32	40	33	30	29	47	23	14	23	23	26	56	53	43	43	50
脾炎	1	1	0	0	1	2	1	1	1	0	0	1	1	1	2	0	2	2	2	1
脾臓での 炎症細胞浸潤	0	3	3	2	6	2	1	0	1	3	3	4	5	3	2	1	4	2	0	7

投与0、26、52、78及び104週において本薬に対する抗体測定を実施したが、抗体の産生は認められなかった。

## 2) ラット2年間がん原性試験 (4.2.3.4.1.2)

SDラット（雌雄各50例/群）に本薬0（対照）、0.075、0.25及び0.75 mg/kg/日を104週間反復皮下投与した結果、剖検において0.75 mg/kg/日以上で甲状腺腫大が認められた（雄:0/50、0/50、5/50、7/50、雌:0/50、0/50、1/50、2/50）。甲状腺腫大については、雄に好発する傾向が認められた。また病理組織学的検査では全群で、甲状腺C細胞の限局性過形成（雄:11/50、14/49、20/50、24/50、雌:14/50、14/49、27/49、24/50）、C細胞腺腫（雄:6/50、8/49、21/50、23/50、雌:5/50、13/49、16/49、28/50）及びC細胞癌（雄:1/50、4/49、3/50、7/50、雌:0/50、0/49、2/49、3/50）がみられ、いずれの所見も用量依存性が認められた。限局性過形成及びC細胞腺腫については、雌雄差は認められなかったが、C細胞癌については、雄に好発する傾向が認められた。各群において0～2例認められた甲状腺濾胞細胞腺腫又は甲状腺濾胞細胞癌を含め、上記以外に投与に関連した腫瘍は観察されていない。抗体測定は実施されていない。

## 3) マウス及びラットにおけるC細胞腫形成に関するメカニズム検討試験 (4.2.3.7.3.1)

マウス及びラットにおいて甲状腺C細胞腫が誘発されたことから、腫瘍形成に関するメカニズム解析のため、以下の①～⑤の試験が実施された。

### ① マウス、ラット、カニクイザル及びヒトC細胞におけるGLP-1受容体発現に関する試験

毒性試験で用いられた各動物種及びヒトのGLP-1受容体について、発現の度合いを比較する目的で、以下の試験が実施された。

免疫組織化学的染色（4.2.3.7.3.2）により、CD-1マウス、SDラット、カニクイザル及びヒトの甲状腺C細胞における、GLP-1受容体の発現が確認された。本手法による定量的評価はなされていない。

次に、*in vitro*のC細胞を用いた試験系（ラット：rMTC6-23及びCA77、ヒト：TT、ヒトC細胞腫由来）を用いて、RT-PCR法（4.2.3.7.3.7）により検討した結果、GLP-1受容体mRNAの相対的量はラットではヒトの14倍以上あることが示された。また*in situ*ハイブリダイゼーション法（4.2.3.7.3.3）による検討では、カニクイザル及びヒト甲状腺組織におけ

る GLP-1 受容体の mRNA は検出限界以下であった。

以上より、C 細胞における GLP-1 受容体の発現はラットにおいて顕著であり、カンクイザル及びヒトでは極めて低いことが示された。

## ② *In vitro* における C 細胞 GLP-1 受容体刺激とカルシトニン分泌に関する試験

①で明らかにされたラット及びヒトの間での GLP-1 受容体の発現の差が、本薬投与後において細胞レベルでどのような生物学的特性の差となって現れるのかを明らかにする目的で、以下の試験が実施された。

*In vitro* の C 細胞 (ラット : rMTC6-23 及び CA77、ヒト : TT、ヒト C 細胞腫由来 : SINJ、SHER-1 及び MTC-SK) を用いて、本薬及び GLP-1 受容体アゴニスト (GLP-1 及びエクセナチド) 投与後における cAMP 上昇及びカルシトニン分泌を指標にした受容体生物活性の検討 (4.2.3.7.3.8 及び 4.2.3.7.3.9) の結果、ラット C 細胞においては cAMP の上昇及びカルシトニン分泌が顕著に観察され、同受容体アンタゴニスト exendin (9-39) により阻害されたことから、同受容体を介するものであることが示された。一方、ヒト C 細胞においては、cAMP 活性及びカルシトニン分泌はいずれも検出限界付近であった (本薬及び GLP-1 受容体アゴニストによる cAMP の増加量は、ラット C-細胞系 MTC6-23 において約 40 倍に対し、ヒト C-細胞系 TT においては約 2 倍) (4.2.3.7.3.8)。

以上より、ラットにおいては、本薬投与後に細胞内 cAMP 上昇を通じて C 細胞からのカルシトニン分泌が顕著に起こるのに対し、ヒトにおいてはその反応はラットに比べて低いことが判明した。この結果は、①の結果を、GLP-1 受容体の下流で起こる生物学的事象の側面から裏付けたものである。

## ③ *In vivo* におけるカルシトニン合成及び C 細胞過形成に関する試験

①及び②において明らかにされた、ラットにおける C 細胞での GLP-1 受容体の高発現及び C 細胞からのカルシトニンの分泌という細胞レベルでの事象が、がん原性試験において観察された C 細胞腫とどのように関係するのかを明らかにする目的で、さらにこれらの現象がカンクイザルにおいても起きるのかを明らかにする目的で、以下の試験が実施された。

「マウス 9 週間投与予備試験-カルシトニン分泌及び mRNA 転写活性の検討、甲状腺 C 細胞の病理学的検査」(4.2.3.7.3.15) において、雌雄 80 例/群に本薬 0 (対照)、0.2 及び 5.0 mg/kg/日を 9 週間反復皮下投与後、また「雄性ラットにおける 6 週間反復皮下投与時のカルシウムホメオスタシス及び甲状腺 C 細胞及び濾胞細胞の相対容積に対する影響及び 2 週間回復試験」(4.2.3.7.3.20) において、雄 64 例/群に 0 (対照) 及び 0.75 mg/kg/日を 6 週間反復皮下投与した上で、カルシトニン分泌及び mRNA 転写活性の検討、並びに C 細胞の増殖性変化の検討を行った。その結果、マウス及びラットへの本薬投与により、C 細胞の増殖性変化が認められる前に血漿中カルシトニン濃度が上昇していることが示された。カルシトニン転写活性の上昇の度合いは、マウスでは 0.2 及び 5 mg/kg/日群で、投与 2 週間後にそれぞれ対照群の 2.0 倍及び 4.0 倍、ラットでは 0.75 mg/kg/日群で、投与 4 週間後に対照群

の1.5倍であった。次に、「カニクイザル20ヵ月間メカニズム検討試験」(4.2.3.7.3.23)においては、雌雄各5例/群に、本薬0(対照)、0.25及び5.0mg/kg/日を皮下投与し、4週間おきに血漿中カルシトニン濃度の測定、並びに免疫組織化学染色法を用いた定量的評価によりC細胞の増殖性変化を検討した。その結果、ヒトの予定臨床用量の100倍以上(曝露量比)に相当する5.0mg/kg/日においても、血漿中カルシトニンの上昇は認められず、C細胞腫も発生しなかった。

以上より、マウス及びラットで認められる本薬投与後のC細胞からのカルシトニン分泌は、時間経過より考えて、C細胞過形成の原因となっている可能性があり、これらの現象は20ヵ月間カニクイザル試験においては起きないことが示された。

①～③の結果をまとめると、マウス及びラットにおける本薬投与後の甲状腺C細胞の過形成については、本薬がC細胞上のGLP-1受容体に作用した結果、細胞内cAMP上昇を通じて、C細胞からのカルシトニン分泌亢進をもたらし、さらにC細胞からの持続的なカルシトニン分泌が慢性的にC細胞を刺激し、C細胞の過形成を引き起こすものと推測された。また、C細胞腫の形成に種差が存在することについては、腫瘍誘発に関与するGLP-1受容体がげっ歯類で高発現していることによると考察された。

次に、マウス及びラットにおける本薬投与後のC細胞腫の発生メカニズムに関し、上記①～③以外のメカニズムが存在する可能性を検証する目的で、以下④及び⑤の試験が実施された。

#### ④ ラット及びヒトC細胞への増殖刺激性に関する試験

「ラット甲状腺C細胞rMTC6-23及びCA77、ヒト甲状腺C細胞TT、ラットインスリンノーマINS1E細胞を用いた試験」(4.2.3.7.3.10)において、ヒト及びラットC細胞に対する、GLP-1、エクセナチド及び本薬の直接的な細胞増殖誘発能が評価された。ラットインスリンノーマ細胞は、GLP-1の用量に依存して増殖する(Buteau J, *et al.*, *Diabetologia*, 1999; 42: 856-864)ことから、ラットインスリンノーマ細胞を陽性対照として本試験が実施された。その結果、GLP-1及び本薬により、ラットインスリンノーマ細胞は増殖したが、ラット及びヒトC細胞の増殖はみられなかったことから、本薬投与によるC細胞の細胞増殖誘発作用は否定された。

#### ⑤ GLP-1受容体以外の受容体への反応性に関する試験

ヒトカルシトニン受容体を発現させたBHK細胞を用いた試験(4.2.3.7.3.11)において、本薬がカルシトニン受容体と交差反応を示すことによるフィードバック効果を検討する目的で、また「CCK2受容体及びBB2受容体を発現させたラット膝細胞系AR42Jを用いた試験」(4.2.3.7.3.12)において、本薬がボンベシン(BB2)、ニューロメン及びコレシストキニン(CCK)の受容体を介してC細胞増殖の初期段階に関与する可能性を検討する目的で、それぞれの受容体を発現させた細胞に対する受容体結合試験が実施された。その結果、本薬がこれらいずれの受容体に対しても交叉反応性を示さなかったことから、C細胞



の GLP-1 以外の受容体を介した腫瘍発生メカニズムの可能性は低いと考えられている。

④及び⑤の結果により、①～③の結論は支持されるものと考えられている。

#### (5) 生殖発生毒性試験

ラットにおける受胎能及び胚・胎児発生に関する試験、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、及びラットにおける出生前後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。

ラットでは、雄性親動物で精巣及び前立腺重量の減少、雌性親動物で早期胚死亡の増加、ウサギでは、母動物の摂餌量減少に起因するものと推測される胎児の軽度の骨格異常が認められた。

なお、本薬については低いながら胎盤通過性及び乳汁移行性が示されている（4.2.2.3.8、4.2.2.3.9、4.2.2.5.2～5）。

#### 1) ラットにおける受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.1.2）

SD ラット（雌雄各 24 例/群）に本薬 0（対照）、0.1、0.25 及び 1.0 mg/kg/日を、雌は交配前 4 週から雌の剖検時（妊娠 20 日）まで、雌は交配前 2 週から妊娠 17 日まで反復皮下投与した。雌雄とも 0.1 mg/kg/日以上で薬理作用に起因すると考えられる摂餌量の減少と体重の低値がみられたが、毒性学的意義のある所見とは考えられていない。雄動物における変化では、0.25 mg/kg/日以上で精嚢重量の減少が、さらに 1.0 mg/kg/日で前立腺重量の減少が観察された。精巣及び卵巣の病理組織学的異常は観察されなかった。また、雄では交配及び生殖能に対する影響はみられなかった。胚・胎児に対する影響では、1.0 mg/kg/日で早期胚死亡数の増加と波状肋骨の増加が認められた。無毒性量は、親動物の一般毒性に対しては雄が 0.1 mg/kg/日（日本人 MRHD との曝露量比 2 倍）、雌が 1.0 mg/kg/日（日本人 MRHD との曝露量比 21 倍）、雄親動物の生殖能に対しては 1.0 mg/kg/日（日本人 MRHD との曝露量比 21 倍）、雌の生殖能及び次世代への影響に対しては 0.25 mg/kg/日（日本人 MRHD との曝露量比 6 倍）と判断されている。雄親動物でみられた精嚢重量の減少については、投与 1 週において最も顕著であった摂餌量の減少に起因する可能性が高く、本薬投与患者においては摂食及び栄養状態は管理可能であることから、臨床上の懸念はほとんどないものと考えられている。

#### 2) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.2）

妊娠ウサギ（20 例/群）に本薬 0（対照）、0.01、0.025 及び 0.05 mg/kg/日を妊娠 6 日から 18 日まで反復皮下投与した。最高用量（0.05 mg/kg/日）は、当該試験のための DRF 予備試験の 0.1 mg/kg/日において、摂餌量の激減及び体重の減少が認められたことから設定された。0.01 mg/kg/日以上で、薬理作用に起因する摂餌量の減少と体重の低値がみられたが、毒性影響とは考えられていない。0.05 mg/kg/日で、上顎骨と頬骨の結合又は癒合の骨格変異を有する胎児数の増加が認められた。また 0.025 及び 0.05 mg/kg/日で、過剰肋骨を有する胎児数の増加が認められたが、母動物において投与初期に摂餌量減少及び体重低値がみられたことによるものと考えられている（Rogers JM, *et al.*, *Birth Defects Res*, 2004; 71: 17-25）。無毒性量は、

母動物の一般毒性及び生殖毒性に対しては 0.05 mg/kg/日（日本人 MRHD との曝露量比 1.7 倍）、胎児の発生に対しては軽度の骨格異常が観察されたことから、0.01 mg/kg/日（日本人 MRHD との曝露量比 0.3 倍）と判断されている。

### 3) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3.1）

妊娠ラット（24 例/群）に本薬 0（対照）、0.1、0.25 及び 1.0 mg/kg/日を妊娠 6 日から哺育 24 日まで反復皮下投与した。0.1 mg/kg/日以上の F0 動物において摂餌量の減少と体重の低値がみられたが、毒性学的意義のある所見とは考えられていない。F1 動物においては、0.1 mg/kg/日以上で体重の低値が認められ、これは F0 動物においての F1 出生児に関する無毒性量の根拠となっている。1.0 mg/kg/日の雄では対照群との比較で 10 %程度の低値が離乳後も継続したが、性成熟及び発育状態、離乳後の行動・機能・発達検査による発達度並びに生殖能に投与の影響や、催奇形性は認められなかった。F2 動物においては、1.0 mg/kg/日で平均同腹児重量の低値が認められ、F1 動物における体重の低値に起因するものと考えられている。無毒性量は、F0 母動物の一般毒性及び生殖能に関しては 1.0 mg/kg/日（日本人 MRHD との曝露量比 21 倍）、F1 出生児に関する無毒性量は哺育期間において出生児体重の低値が観察されたことが考慮され 0.1 mg/kg/日未満と判断されている。

### (6) 局所刺激性試験（4.2.3.6.1、4.2.3.6.2、4.2.3.6.3）

投与局所における刺激性については、第 1、第 2 及び第 3 処方製剤間での検討が、ブタを用いて実施されている。いずれの製剤とも、単回皮下投与後 2 日目又は 5 日目に、投与部位において軽度～中等度の炎症反応が観察された。局所刺激性について、各被験物質間で差は認められなかった。

### (7) 不純物に関する試験（4.2.3.7.6.1）

本薬の劣化不純物を評価するため、ラット 1 ヶ月間反復皮下投与毒性試験が実施された。ラット（雌雄各 10 例/群）に本薬 0（対照）、本薬第 3 処方製剤及び第 4 処方製剤（上市予定製剤）の強制劣化品（37℃、2 ヶ月保存）をそれぞれ 1.0 mg/kg/日投与した結果、いずれも薬理作用に起因する体重及び摂餌量の低値が認められた。心臓及び唾液腺の重量低値が両製剤投与で認められ、特に第 4 処方製剤強制劣化品投与群においてわずかに低値であったが、いずれもその程度は相対重量にして約 10 %であった。また ALT 及び AST の高値が両製剤投与群で認められた。しかしながら、上記いずれの所見も病理組織学的に異常は認められなかったことから、毒性学的に意義の乏しい変化と申請者は説明している。

## <審査の概略>

### (1) 甲状腺 C 細胞腫について

機構は、げっ歯類を用いた本薬の反復投与毒性試験及びがん原性試験において認められたカルシトニン分泌亢進とそれに伴う C 細胞腺腫の誘発は、類薬のエクセナチドにおいても認

められている (Federal Drug Administration, USA. Byetta (exenatide) , FDA pharmacology review, 2005) ことから、C 細胞腺腫のヒトへの外挿性を検討する上で、エクセナチド投与例で甲状腺腫瘍の報告がないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。エクセナチドの臨床試験及び市販後調査 (FDA 審査報告書 2005 年、FDA SRS-AERS 市販後調査データベース、及び欧州公開医薬品審査報告書 (EPAR, 2005 年 12 月)) の有害事象を検索した結果、被験薬との因果関係ありとされた甲状腺腫瘍 (C 細胞腺腫/C 細胞癌) は認められていない。

さらに機構は、本薬の臨床試験 (NN2211-1334、1436、1573 及び 1574) において認められた乳頭様甲状腺癌に関し、本薬投与がその発生に関与した可能性を検討する上で、ヒト甲状腺濾胞細胞に GLP-1 受容体が存在していたか否かについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒト甲状腺の正常組織に対して免疫組織化学染色を行った結果、甲状腺において、濾胞細胞を含め、C 細胞以外の細胞に GLP-1 受容体が存在しないことを確認した (4.2.3.7.3.2)。また、マウス及びラットがん原性試験結果において、濾胞細胞腫瘍の増加は認められず、C 細胞腫と濾胞細胞腫瘍の発生に関連性はみられなかった。

機構は、本薬の臨床試験において認められた乳頭様甲状腺癌については、げっ歯類で誘発された C 細胞腫と発生機序が異なり関連性はないと考える。また、申請者の前述の回答より、本薬投与が原因となってヒトで髄様癌 (C 細胞癌) が発生する可能性は低いと考える。しかしながら、申請者が引用したエクセナチドの市販後調査結果は調査期間が限られたものであること (例; 英国の場合約 2 年)、本薬についてはマウス及びラットを用いたがん原性試験において用量依存的に C 細胞癌が認められたのに対し、エクセナチドについては腺腫の段階に留まる C 細胞腫がラットのみにおいて認められ、かつ、C 細胞腺腫の形成には用量依存性が認められていない。したがって、本薬の臨床使用により髄様癌を含む C 細胞腫が生成する可能性について留意する必要があると考える。また、本薬のメカニズム検討試験において検討された GLP-1 受容体以外の分子はあくまで文献上、C 細胞の増殖に関わるとして報告のあった分子に限られていることから、本薬がこれ以外の未報告の分子を通じて、C 細胞腫の発生に寄与する可能性は完全には否定できないものとする。以上をふまえ機構は、本薬のがん原性試験で認められた甲状腺 C 細胞腫の結果を重視し、これを添付文書案に記載する必要性について申請者に検討を求めた。

申請者は、当該所見を添付文書案に記載することについて同意すると回答した。

機構は、添付文書案への具体的な記載内容について、申請者に検討を求めているところである。なお、ヒトにおける甲状腺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) 安全性について 3) 甲状腺への影響」の項を参照。

## (2) 膵臓の炎症細胞浸潤について

マウスがん原性試験の最高用量において膵臓の炎症性細胞の浸潤が認められていることに

ついて (4.2.3.4.1.1)、海外臨床試験において本薬投与との因果関係が「可能性あり」と判定された膵炎が 2 例報告されており (NN2211-1572 及び NN2211-1797 各 1 例)、類薬のエクセナチドの市販後調査においても有害事象として膵炎が報告されていることから、機構は、本薬のヒトにおける膵炎発症のリスクについて説明を求めた。

申請者は、マウスがん原性試験でみられた膵臓の炎症性細胞浸潤は限局性であり、無処置対照群でも散見される所見で、海外臨床試験でみられた膵炎とは関連性のない所見であると回答した。

機構は、マウスの限局的な炎症細胞浸潤はヒト膵炎との関連性がないとする申請者の回答については、表 4 において、投与群ごとの膵臓での炎症細胞浸潤と膵炎の発現に相関が認められないことに加え、同様の結論を主張する文献が存在し (Greaves P, Chapter 9: Histopathology of preclinical toxicity studies. Third edition, 2007; 457-569)、さらにげっ歯類での膵炎をヒト膵炎のモデルとして疑問視する文献が存在する (Case RM, *Pancreatology*; 2006; 6: 180-190) こともふまえ、回答を了承した。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

###### <提出された資料の概略>

本剤の臨床試験においては、原薬の製造プロセス、製剤処方及び製造プロセスが異なる 4 種類の製剤 (第 1~4 処方製剤) が使用された。市販予定の製剤は、第 4 処方製剤であり、国内第Ⅱ/Ⅲ相及び第Ⅲ相臨床試験で使用された。

ヒト生体試料中の本薬は、タンパク結合及び非結合体の両分子種について、ELISA 法 (定量下限  $\blacksquare$  pmol/L) により測定された。抗リラグルチド抗体の測定には RIA 法を用い、抗体陽性と判定された試料は、培養細胞法を用いてリラグルチド中和能が測定された。

生物薬剤学に関する試験として、皮下投与時のバイオアベイラビリティ及び 4 種類の製剤の生物学的同等性を検討した海外臨床試験 (NN2211-1149、1331、1636、1692、1693、1745) の成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

##### (1) バイオアベイラビリティ試験 (5.3.1.1.1: 試験番号 NN2211-1149<1999 年 3 月~12 月>、参考資料)

外国人健康成人男性を対象に本剤単回投与時の忍容性、薬物動態、薬力学及び BA を検討するため、無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、本剤 8 用量 (1.25、2.5、5、10、12.5、15、17.5 又は 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ : 第 1 処方製剤) の単回皮下投与 (各群: 本剤 6 例、プラセボ 2 例) 及び 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  群の被験者は皮下投与後少なくとも 7 日間の wash out 期間をあけて本剤 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  又はプラセボの単回静脈内投与とされた。なお、各群のうち 3 例 (本剤 2 例、プラセボ 1 例) については、治験薬投与後約 9 時間から 2 時間経静脈的ブドウ糖負荷試験 (以下、「IVGTT」) が実施された。また、1.25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の用量群は 2 回実施された。

総投与例 72 例（本剤 54 例、プラセボ 18 例）全例が安全性及び薬力学解析対象<sup>1</sup>とされ、本剤が投与された 54 例のうち規定量が投与されなかった 5 例（1.25 µg/kg 群 3 例、5 µg/kg 群 2 例）を除外した 49 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、皮下投与後の本薬は緩徐に吸収され、 $t_{max}$  は投与後約 9～12 時間、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  は 2.5～20 µg/kg の範囲で用量と比例した。5 µg/kg（当該試験における被験者の体重より 0.29～0.49 mg に相当）における皮下投与後の BA は 55±37% であった。

薬力学について、平均グルコース濃度は、解析対象の 61 例においては、本剤投与後にはプラセボと比較して低い傾向であったが、IVGTT 被験者（20 例）ではこの傾向は認められなかった。インスリン濃度は、IVGTT 被験者（20 例）においては、本剤投与後に高い傾向であったが、解析対象の 61 例ではこの傾向は認められなかった。グルカゴン濃度（解析対象 61 例、IVGTT 被験者 20 例）、血清中レプチン濃度（69 例）及び尿量（72 例）は、プラセボと比較して本剤投与による影響は認められなかった。

安全性について、有害事象の発現状況は 1.25 µg/kg 投与群 9 例 17 件、2.5 µg/kg 投与群 5 例 5 件、5 µg/kg 皮下投与群 3 例 4 件、5 µg/kg 静脈内投与群 4 例 7 件、10 µg/kg 投与群 4 例 18 件、12.5 µg/kg 投与群 4 例 9 件、15 µg/kg 投与群 5 例 10 件、17.5 µg/kg 投与群 5 例 15 件、20 µg/kg 投与群 6 例 17 件、プラセボ皮下投与群 7 例 17 件、プラセボ静脈内投与群 1 例 1 件であり、多くは浮動性めまい及び頭痛であった。20 µg/kg 投与群の 6 例全例が消化管障害に分類される有害事象を計 13 件発現し、このうち 1 件（嘔吐）は重度であった。

## (2) 投与部位比較バイオアベイラビリティ試験 (5.3.1.2.5: 試験番号 NN2211-1745<2007 年 2 月～5 月>、参考資料)

外国人健康成人男女を対象に 3 つの異なる投与部位（腹部、大腿部、上腕部）における本剤単回投与時の薬物動態を検討するため、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.6 mg（第 4 処方製剤）を単回皮下投与とされ、wash out 期間は 1～3 週間とされた。

総投与例 21 例（22～49 歳）全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、皮下投与時の比較 BA ( $AUC_{0-inf}$  比 [90% 信頼区間]) は、大腿部/腹部で 0.81 [0.76, 0.86]、上腕部/腹部で 0.90 [0.83, 0.96] 及び上腕部/大腿部で 1.11 [1.03, 1.19] であり、大腿部/腹部では各比較 BA の 90% 信頼区間は事前に規定した 0.80～1.25 を逸脱した。

安全性について、有害事象は腹部投与で 2 例 3 件、大腿部投与で 2 例 2 件、上腕部投与で 3 例 5 件認められ、このうち 7 件（悪心 6 件、頭部圧迫感 1 件）は治験薬との因果関係が否定されない有害事象（以下、「副作用」）であった。

<sup>1</sup>尿量については 72 例全例、レプチンについては 3 例（規定量が投与されなかった 5 µg/kg 群 2 例、血糖値の高かった (7.3 mmol/L、IVGTT 実施前に食事をした疑い) 17.5 µg/kg 群 1 例) を除外した 69 例、全被験者におけるグルコース、グルカゴン及びインスリンについては 11 例（IVGTT 実施時間の異なる 1 回目の 1.25 µg/kg 群 8 例全例、前述の 5 µg/kg 群 2 例及び 17.5 µg/kg 群 1 例）を除外した 61 例、IVGTT 被験者におけるグルコース、グルカゴン及びインスリンについては 7 例（IVGTT 実施時間の異なる 1 回目の 1.25 µg/kg 群 3 例全例、比較対照となる前述の 17.5 µg/kg 群 1 例の除外のために 17.5 µg/kg 群 3 例全例、前述の 5 µg/kg 群 1 例）を除外した 20 例が解析対象とされた。

(3) 生物学的同等性試験 (5.3.1.2.1~4 : 試験番号 NN2211-1331、1636、1692、1693<2004年5月~7月、2005年1月~3月、2007年1月~4月、2006年4月~6月>、参考資料)

外国人健康成人男女 (NN2211-1331 : 19~43 歳、NN2211-1636 : 18~45 歳、NN2211-1692 : 19~27 歳、NN2211-1693 : 19~28 歳) を対象に、臨床開発で使用した 4 製剤間の生物学的同等性を検討するため、無作為化二重盲検 (NN2211-1331 は単盲検) クロスオーバー試験が実施された。それらの結果は、表 5 のとおりであった。

表 5 生物学的同等性試験の結果

試験番号	製剤	用量	C <sub>max</sub> 比 [90%信頼区間]	AUC <sub>0-4</sub> 比 [90%信頼区間]
NN2211-1331	第 2 処方製剤と第 3 処方製剤 (pH [ ])	1 mg	0.96 [0.89, 1.04]	0.98 [0.92, 1.04]
NN2211-1636	pH [ ] と pH [ ] の第 3 処方製剤	0.75 mg	0.93 [0.88, 1.00]	0.93 [0.89, 0.98]
	pH [ ] と pH [ ] の第 3 処方製剤	0.75 mg	1.02 [0.96, 1.09]	1.02 [0.97, 1.07]
NN2211-1692	第 4 処方製剤と第 4 処方最終製剤	0.72 mg	1.02 [0.91, 1.14]	0.99 [0.92, 1.06]
NN2211-1693	第 3 処方製剤 (pH [ ]) と第 4 処方製剤	0.71 mg	1.04 [0.95, 1.13]	1.06 [1.00, 1.13]

変更前後の製剤間における C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-inf</sub> 比の 90%信頼区間は、事前に規定した 0.80~1.25 に含まれた。第 1 処方製剤は第 2 処方製剤 (5 mg/mL) と同一製剤であることから、以上の成績より、臨床開発に用いられた全ての製剤に関して、変更直前の製剤との生物学的同等性は示された。

安全性について、NN2211-1636 試験において、pH [ ] の第 3 処方製剤投与後に 1 件の重篤な有害事象 (中等度の嘔吐、因果関係有、中止例) が報告された以外、臨床的に問題となる有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、皮下投与された本薬の吸収機構及び吸収に影響を及ぼす要因、並びに NN2211-1745 試験において腹部投与時と比較して大腿部投与時の BA が低かったことが臨床的に問題とならないと判断した根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。皮下投与された薬物は、毛細血管又はリンパ管を介して全身循環に吸収される。分子量が 1000 Da までの低分子では、毛細血管壁での透過性は高く薬物の移行に対して毛細血管壁はほとんど障害とはならないが、高分子では毛細血管での透過性は低く血管への直接移行は限定され、溶解性高分子は、リンパ管を介して間接的に血流へ移行する (Supersaxo A, et al., *Pharmaceutical Research*, 1990; 7: 167-169)。本薬は、水溶液や製剤中では自己会合により 7 量体を形成し、皮下投与後には本薬のモノマーが 7 量体から徐々に放出され毛細血管又はリンパ管を介して全身循環に移行する、又は 7 量体がリンパ管から直接血流に移行しモノマーに解離する。以上より、本薬の吸収には皮下組織とリンパ管が関与することから、注射部位及びその近傍の皮膚構造に影響を与える皮膚の状態により本薬の吸収に影響を受けると考える。

腹部投与時と比較して大腿部投与時の BA が低かったことが臨床的に問題とならないと判

断した根拠については、以下のように考える。大腿部投与では、腹部投与と比較して吸収速度が遅延しAUCが低下したものと考える。インスリン製剤等でも投与部位によりBAに違いがみられることが報告されており（Frid A & Linde B, *Diabet Med*, 1992; 9: 236-239, Clauson PG & Linde B, *Diabetes Care*, 1995; 18: 986-991）、吸収速度に違いがみられる機序については完全に解明されていないものの、投与部位の毛細血管の密度、膜透過性及び血流量の違いが影響するものと考えられる。本薬はグルコース濃度依存的にインスリンを分泌することから、規定量（0.9 mg）の投与により低血糖のリスクを増大させることなく血糖降下作用が得られると考える。したがって、投与部位により血中濃度に相違がみられた場合でも、安全性及び有効性の観点から臨床的に問題はなく、3つの投与部位（上腕部、腹部又は大腿部）いずれにおいても同じ用量で投与可能と考える。

機構は、回答を了承した。

## (ii) 臨床薬理試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 10 試験（血漿タンパク結合 2 試験、代謝 5 試験、薬物相互作用 3 試験、いずれも参考資料）、国内臨床試験（NN2211-1326、1551、1694、1591、1334、いずれも評価資料）及び海外臨床試験（NN2211-1224、1327～1330、1332、1573、1589、1608、1698、1699、2063、いずれも参考資料）の成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

#### (1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験（5.3.2.1.1～4、5.3.2.2.1、5.3.2.2.2、5.3.2.3.1～4）

ヒトにおける本薬の血漿タンパク結合率（0.1 nmol/L～1 μmol/L、*in vitro*）は男性で 98.8～99.2 %、女性で 98.7～99.1 %、ヒト血清アルブミン（HSA）及び α-酸性糖タンパクへの本薬の結合率（10 nmol/L、*in vitro*）は 99.4 % 及び 99.3 % であった。ヒト血漿において、本薬 10 nmol/L の *in vitro* タンパク結合率は、ワルファリン、フロセミド、トルブタミド、ジアゼパム、グリベンクラミド、ニカルジピン、レパグリニド、アスピリン、バルプロ酸、アセノクマロール、フェノクロプモン、メトホルミン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、ミリスチン酸及びパルミチン酸の影響を受けなかった。

本薬は GLP-1 の代謝に関与する DPP-4 及び NEP によりペプチド断片及びアミノ酸に段階的に切断された。最初の切断部位は、ペプチド骨格の 18-19 位、19-20 位、27-28 位及び 28-29 位であり、その後さらに短いペプチド（グルタミン酸と脂肪酸が付加したリジンを含む）に代謝された。切断部位は GLP-1 で報告されている部位と同じであったが、ヒト肝細胞中での本薬の代謝は GLP-1 と比較して遅かった。本薬の代謝速度は HSA 濃度に依存し、低濃度の HSA 存在下では本薬の代謝速度は増大したが、1～5 % の HSA 濃度範囲では代謝速度の変化は小さく、ヒト血漿中で本薬は安定であった。一方、GLP-1 はヒト血漿中で速やかに広範な代謝を受けた。DPP-4 及び NEP とのインキュベーションにより生成した本薬の代謝物は *in vivo* で認められた代謝物に対応していた。本薬は、ヒト CYP 分子種の酵素活性を阻害しな

った ( $IC_{50} : >100 \mu\text{mol/L}$ )。

以上より、本薬により CYP の阻害又は血漿タンパク結合に関連する薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

## (2) 臨床薬物動態

### 1) 国内臨床試験

#### ① 第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1.1 : 試験番号 NN2211-1326<2002 年 12 月～2003 年 3 月>)

日本人健康成人男性 (目標例数 40 例、各群 8 例) を対象に本剤 2.5～17.5  $\mu\text{g/kg}$  単回皮下投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、各群 8 例 (本剤 6 例、プラセボ 2 例) に本剤 (2.5、5、10、15 又は 17.5  $\mu\text{g/kg}$ ) 又はプラセボを単回皮下投与とされた。なお、15  $\mu\text{g/kg}$  群での有害事象 (悪心及び/又は嘔吐、治験薬との因果関係「有」) の発現により、17.5  $\mu\text{g/kg}$  投与は中止された。

総投与例 32 例 (22.1 $\pm$ 1.7 歳、本剤 24 例、プラセボ 8 例) 全例が薬物動態及び安全性解析対象とされ、薬力学解析において胃腸障害に分類される有害事象のため摂取食事が少なかった 15  $\mu\text{g/kg}$  投与群の 2 例が除外された。本薬の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。

表 6 単回皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

用量 ( $\mu\text{g/kg}$ )	$AUC_{0-\text{inf}}$ ( $\text{h} \cdot \text{pmol/L}$ )	$C_{\text{max}}$ ( $\text{pmol/L}$ )	$t_{\text{max}}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$\lambda_z$ (1/h)	CL/F (L/h/kg)	$V_z/F$ (L/kg)	MRT (h)
2.5	64005.2 (11724.3)	3129.0 (834.6)	7.50 (4.5-10.0)	10.13 (0.81)	0.06865 (0.00504)	0.01070 (0.00185)	0.1573 (0.0363)	19.32 (1.94)
5	134242.7 (14563.8)	4857.8 (720.6)	11.00 (8.0-12.0)	11.03 (1.18)	0.06335 (0.00676)	0.01002 (0.00105)	0.1590 (0.0175)	22.27 (2.60)
10	295248.0 (74748.6)	12267.3 (2601.8)	10.00 (5.5-12.0)	11.35 (0.87)	0.06135 (0.00497)	0.00961 (0.00281)	0.1558 (0.0380)	21.18 (2.59)
15	447940.0 (83133.1)	18378.0 (2937.9)	10.00 (8.0-12.0)	10.88 (0.90)	0.06402 (0.00527)	0.00921 (0.00181)	0.1440 (0.0270)	21.23 (2.94)

$\lambda_z$  : 消失速度定数、MRT : 平均滞留時間  
平均値 (SD)、 $t_{\text{max}}$  のみ中央値 (最小値-最大値)

本薬の吸収は緩徐であり、投与後 7.5～11 時間 (中央値) で  $C_{\text{max}}$  に達した後、 $t_{1/2}$  10～11 時間 (平均値) の 1 相性の消失を示した。 $AUC_{0-\text{inf}}$  及び  $C_{\text{max}}$  は用量に比例した。

薬力学について、本剤投与後 11 時間に摂取した食事に伴うインスリン分泌は、空腹時 (投与後 11 時間まで) 及び食後の平均血清中インスリン濃度において投与群による相違はみられなかった。空腹時には投与群による血清中グルコース濃度に相違はみられなかったが、食後では用量に依存してグルコース濃度のピークは減少し、血清中グルコース濃度の AUC においても投与群による相違が認められた。食後のグルカゴン濃度は 10 及び 15  $\mu\text{g/kg}$  で顕著に低下した。

安全性について、有害事象は 4 例に 9 件 (2.5  $\mu\text{g/kg}$  投与群 1 例 2 件、15  $\mu\text{g/kg}$  投与群 3 例 7 件) 発現し、15  $\mu\text{g/kg}$  投与群の 50.0 % (3/6 例) に胃腸障害 (悪心及び/又は嘔吐) が認められた。臨床検査値、心電図及びバイタルサインに臨床上問題になる異常は認められ



なかった。

### ② 第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1.2 : 試験番号 NN2211-1551 <2003 年 9 月～2004 年 3 月>)

日本人健康成人男性 (目標例数 24 例、各群 8 例) を対象に本剤 5～15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  反復皮下投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、各群 8 例 (本剤 6 例、プラセボ 2 例) に本剤 (5、10 又は 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 又はプラセボを 1 日 1 回反復皮下投与 (5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  群 : 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  21 日間投与、10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  群 : 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  7 日間、10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  14 日間投与、15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  群 : 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  7 日間、10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  7 日間、15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  7 日間投与) とされた。

総投与例 24 例 (24.7 $\pm$ 2.1 歳、本剤 18 例、プラセボ 6 例) 全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。本薬の薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。

表 7 反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

用量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	AUC <sub>0-24</sub> (h $\cdot$ pmol/L)	C <sub>max</sub> (pmol/L)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	$\lambda_z$ (1/h)	CL/F (L/h/kg)	V <sub>Z</sub> /F (L/kg)	MRT (h)
5	138671.3 (16181.2)	7691.0 (794.0)	9.00 (4.0-24.0)	13.98 (1.09)	0.04987 (0.00397)	0.009732 (0.001193)	0.1955 (0.0238)	25.18 (2.77)
10	269333.2 (45464.4)	15269.2 (2793.7)	8.00 (5.0-10.0)	13.67 (0.97)	0.05102 (0.00362)	0.010128 (0.001608)	0.1998 (0.0376)	23.90 (2.20)
15	397468.7 (97412.0)	22414.3 (5041.6)	8.50 (5.0-10.0)	13.38 (0.78)	0.05195 (0.00313)	0.010610 (0.002733)	0.2023 (0.0410)	22.97 (3.47)

平均値 (SD)、t<sub>max</sub>のみ中央値 (最小値-最大値)

反復投与期間におけるトラフ濃度の推移より血漿中濃度は比較的速やかに定常状態に達し、最終投与時の t<sub>max</sub> は 8～9 時間 (中央値)、t<sub>1/2</sub> は 13～14 時間 (平均値) であった。AUC<sub>0-24</sub> 及び C<sub>max</sub> は用量に比例し、反復投与時の累積係数は 1.4～1.6 であった。

薬力学について、本剤 21 日間反復投与後では、本剤投与前の血清中グルコース濃度の 24 時間プロファイルと比較して食事摂取によるグルコース濃度上昇は小さく、また、プラセボと比較してグルコース濃度に対する本剤投与の影響が認められた。

安全性について、有害事象は 2 例に 3 件 (5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与群 1 例 1 件 : 鼻咽頭炎、プラセボ群 1 例 2 件 : アラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加及び発疹) 発現した。有害事象による中止例はなく、心電図及びバイタルサインに関して臨床上問題になる異常は認められなかった。リラグルチド抗体は検出されなかった。

### ③ 第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1.3 : 試験番号 NN2211-1694 <2006 年 1 月～4 月>)

日本人健康成人男性 (目標例数 24 例、各群 8 例) を対象に本剤 15～25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  反復皮下投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、各群 8 例 (本剤 6 例、プラセボ 2 例) に本剤 (15、20 又は 25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 又はプラセボを 1 日 1 回反復皮下投与 (15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与群 : 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  7 日間、10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  7 日間、15

μg/kg 21 日間投与、20 μg/kg 投与群：5 μg/kg 7 日間、10 μg/kg 7 日間、15 μg/kg 7 日間、20 μg/kg 14 日間投与、25 μg/kg 投与群：5 μg/kg 7 日間、10 μg/kg 7 日間、15 μg/kg 7 日間、20 μg/kg 7 日間、25 μg/kg 7 日間投与）とされた。

総投与例 24 例（23.1±2.4 歳、本剤 18 例、プラセボ 6 例）全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。本薬の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。

表 8 反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

用量 (μg/kg)	AUC <sub>0-24</sub> (h・pmol/L)	C <sub>max</sub> (pmol/L)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	λ <sub>z</sub> (1/h)	CL/F (L/h/kg)	V <sub>z</sub> /F (L/kg)	MRT (h)	C <sub>trough</sub> (pmol/L)
15	217412.7 (45412.8)	13767.5 (3065.8)	7.0 (5-12)	15.00 (1.32)	0.04647 (0.00443)	0.019020 (0.003685)	0.4117 (0.0871)	22.72 (2.75)	5475.7 (1549.9)
20	356999.2 (93532.6)	19463.5 (5256.8)	8.0 (7-14)	15.38 (1.63)	0.04547 (0.00458)	0.015777 (0.003952)	0.3483 (0.0913)	24.68 (3.38)	10075.7 (3252.8)
25	397752.8 (146950.6)	21253.3 (7998.1)	7.0 (1-10)	15.02 (1.24)	0.04637 (0.00367)	0.018047 (0.004207)	0.3903 (0.0946)	23.95 (3.66)	11503.3 (4438.1)

C<sub>trough</sub>：トラフ濃度  
 平均値 (SD)、t<sub>max</sub>のみ中央値 (最小値-最大値)

最終投与時の t<sub>max</sub> は 7～8 時間 (中央値)、t<sub>1/2</sub> は 15 時間 (平均値) であった。AUC<sub>0-24</sub>、C<sub>max</sub> 及びトラフ値は用量に応じて増大、20 及び 25 μg/kg では被験者間変動が大きく、回帰直線の傾きの推定値 [95 %信頼区間] は、それぞれ 1.16 [0.54, 1.78]、0.82 [0.18, 1.45] 及び 1.46 [0.71, 2.21] であった。

薬力学について、本薬の用量増加に伴い最終投与後の血漿中グルコース及び血清中インスリン濃度は低下した。

安全性について、有害事象は発現せず、臨床検査値、甲状腺エコー検査、心電図及びバイタルサインに関して臨床問題となる異常は認められなかった。抗リラグルトド抗体の産生は示唆されなかった。

#### ④ 第 I 相反復投与試験 (5.3.3.2.1：試験番号 NN2211-1591<2003 年 12 月～2004 年 3 月>)

日本人 2 型糖尿病患者男女 (目標症例数 16 例、各用量群 8 例) を対象に本剤 5 及び 10 μg/kg 反復皮下投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、各群 8 例本剤 6 例、プラセボ 2 例に用量漸増方法で本剤 (5 又は 10 μg/kg) 又はプラセボを 1 日 1 回反復皮下投与 (5 μg/kg 群：5 μg/kg 14 日間投与、10 μg/kg 群：5 μg/kg 7 日間、10 μg/kg 7 日間投与) とされた。

無作為割り付けされた被験者 16 例のうち 10 μg/kg 投与群の 1 例が個人的な理由により治験薬投与前に治験を中止し、総投与症例 15 例 (57.0±6.1 歳、本剤 11 例、プラセボ 4 例) 全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。本薬の薬物動態パラメータは、表 9 のとおりであった。

表9 反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

用量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	AUC <sub>0-24</sub> (h $\cdot$ pmol/L)	C <sub>max</sub> (pmol/L)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	$\lambda_z$ (1/h)	CL/F <sup>a)</sup> (L/h/kg)	V <sub>z</sub> /F <sup>a)</sup> (L/kg)	MRT (h)	C <sub>trough Day7</sub> (pmol/L)	C <sub>trough Day14</sub> (pmol/L)
5	119024.8 (26978.2)	6113.3 (1062.9)	9.0 (7-14)	14.00 (1.58)	0.050 (0.006)	0.0141 (0.0052)	0.289 (0.112)	25.67 (1.97)	3618.7 (1118.2)	3636.8 (561.1)
10	237346.2 (63093.7)	13202.4 (4438.3)	12.0 (10-16)	14.54 (1.90)	0.048 (0.006)	0.0107 (0.0056)	0.230 (0.126)	27.78 (4.11)	4085.4 (820.0)	8190.0 (1716.2)

平均値 (SD)、t<sub>max</sub>のみ中央値 (最小値-最大値)

a)AUC<sub>0-inf</sub> (最終投与後) / AUC<sub>0-24</sub> (最終投与後)

反復投与期間におけるトラフ濃度の推移より血漿中濃度は比較的速やかに定常状態に達し、最終投与時の t<sub>max</sub> は 9～12 時間 (中央値)、t<sub>1/2</sub> は 14～15 時間 (平均値) であった。AUC<sub>0-24</sub> 及び C<sub>max</sub> は用量に比例し、反復投与時の累積係数は 1.6～1.8 であった。

薬力学について、空腹時グルコース濃度はベースラインと比較して反復投与期間中に低下したが、プラセボと比較して、本剤 5 又は 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与後の低下は速やかであり、低下の程度は大きかった。平均グルコース濃度についてもプラセボと比較して本剤 5 又は 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与群では有意に低かった ( $p < 0.001$ )。また、ベースラインでは食後のグルコース濃度のピークは食後 2 時間であったが、本剤 5 又は 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与後には食後 1 時間であった。プラセボと比較して 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  では平均インスリン濃度は高い値で推移した。

安全性について、有害事象は 3 例に 3 件 (5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  群 1 例 1 件：便秘、10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  群 2 例 2 件：便秘、皮膚色素脱失) 発現した。2 例 2 件 (5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  群、10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  群の 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与時各 1 例 1 件) にみられた便秘については治験薬との因果関係ありと判断されたが、いずれも軽度であった。有害事象による投与中止例はなく、心電図及びバイタルサインに関して臨床問題になる異常は認められなかった。抗リラグチド抗体は検出されなかった。

#### ⑤ 第Ⅱ相臨床試験 (5.3.5.1.1 : 試験番号 NN2211-1334 < 2005 年 3 月～2006 年 5 月 >)

日本人 2 型糖尿病患者 (57.3 $\pm$ 8.2 歳) を対象に本剤 4 用量 (0.1～0.9 mg) 及びプラセボの血糖コントロールに関する用量反応関係を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (試験デザイン及び安全性成績については、「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 (1) 第Ⅱ相臨床試験」の項を参照)。

各投与群における本薬の血漿中濃度は、表 10 のとおりであった。

表 10 本薬の血漿中濃度

投与群	0 週	2 週	6 週	10 週	14 週 (LOCF)
プラセボ群	9.0 $\pm$ 0.0 (45)	10.3 $\pm$ 8.9 (45)	10.3 $\pm$ 8.2 (40)	11.4 $\pm$ 9.4 (40)	9.5 $\pm$ 3.4 (46)
0.1 mg 群	9.0 $\pm$ 0.0 (45)	2112.9 $\pm$ 976.5 (44)	2048.1 $\pm$ 930.4 (41)	1924.3 $\pm$ 916.6 (41)	1997.5 $\pm$ 909.0 (45)
0.3 mg 群	9.0 $\pm$ 0.0 (46)	5032.4 $\pm$ 1932.6 (46)	4862.8 $\pm$ 2023.5 (45)	4587.4 $\pm$ 2715.8 (43)	4230.7 $\pm$ 1794.3 (46)
0.6 mg 群	9.3 $\pm$ 2.3 (44)	11076.2 $\pm$ 4129.8 (42)	9559.6 $\pm$ 4734.4 (42)	8243.2 $\pm$ 4660.6 (43)	9210.6 $\pm$ 4180.4 (45)
0.9 mg 群	9.0 $\pm$ 0.0 (43)	9419.7 $\pm$ 4334.3 (42)	12442.3 $\pm$ 4888.7 (41)	10752.5 $\pm$ 5232.2 (41)	9676.0 $\pm$ 4519.4 (44)

平均値 $\pm$ SD (例数)

## 2) 海外臨床試験 (参考資料)

### ① 第Ⅰ相単回投与試験 (5.3.3.1.5 : 試験番号 NN2211-1699 < 2006 年 11 月～12 月 >)

外国人健康成人男性を対象に、本薬の <sup>3</sup>H 標識体の単回皮下投与時の血漿及び尿糞中代謝

物を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬 0.75 mg (<sup>3</sup>H標識体と非標識体の混合液) を単回皮下投与とされ、血液は投与後 60 時間まで、尿及び便は排泄終了基準<sup>2</sup>に達した時点又は投与後 14 日のいずれか早い時点まで採取された。

総投与例 7 例 (47~60 歳) 全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、投与後 2~24 時間の血漿放射能における本薬の割合は 89~100 % と高かった。2 種類の代謝物が検出され、DPP-4 及び NEP を用いた *in vitro* 試験成績との比較より、ヒトにおける生体内での代謝には DPP-4 及び NEP が関与していることが示唆された。投与放射能の 20 % が尿中にトリチウム水及び 3 種類の代謝物として検出され、6 % が糞中に 3 種類の代謝物として検出された。尿及び糞中には未変化体は検出されなかった。

安全性について、有害事象は 5 例に 7 件発現し、最も多かった有害事象は浮動性めまいであった。

#### ② 高齢者単回投与試験 (5.3.3.3.1 : 試験番号 NN2211-1327<2004 年 4 月~6 月>)

外国人健康成人男女を対象に、健康若年者と健康高齢者並びに健康男性と健康女性における本剤の薬物動態及び安全性を比較するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1 mg を腹部に単回皮下投与とされた。

総投与例 32 例 (若年者 : 21~45 歳、男女各 8 例、高齢者 : 65~83 歳、男女各 8 例) 全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、AUC<sub>0-t</sub> の比 (高齢者/若年者) とその 90 % 信頼区間は 0.94 [0.84, 1.06] であり、その他の薬物動態パラメータも若年者と高齢者で統計学的に有意な差はなかった。また、女性における血漿中濃度は男性と比較して高く、AUC<sub>0-t</sub> 及び C<sub>max</sub> の比 (女性/男性) とその 90 % 信頼区間は、体重による補正でそれぞれ 1.08 [0.93, 1.26] 及び 0.96 [0.83, 1.11] となり、AUC<sub>0-t</sub> 及び C<sub>max</sub> の相違は体重によるものと考えられた。

安全性について、有害事象は 8 例に 16 件 (男性若年者 1 例 3 件、女性若年者 6 例 11 件、女性高齢者 1 例 2 件) 発現し、多くみられた有害事象は頭痛 (4 件)、嘔吐 (4 件) 及び悪心 (3 件) であった。

#### ③ 腎機能障害者薬物動態試験 (5.3.3.3.2 : 試験番号 NN2211-1329<2005 年 9 月~2006 年 3 月>)

外国人成人男女を対象に、正常な腎機能<sup>3</sup>を有する被験者と程度の異なる腎機能障害を有する被験者における本剤の薬物動態、安全性及び忍容性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.75 mg を大腿部に単回皮下投与とされた。

<sup>2</sup>排泄された放射能レベルがプールされた 24 時間検体において 1000 dpm/g

<sup>3</sup>腎機能障害の程度は Cockcroft & Gault 式により推定されたクレアチニンクリアランス (以下、「C<sub>CRJ</sub>」) 値に基づく分類。被験者の健康状態及び腎機能障害の程度は、スクリーニング時の身体所見、バイタルサイン、既往歴、心電図及び臨床検査結果により評価

総投与症例 30 例（31～82 歳、腎機能正常群（ $C_{CR}>80$  mL/min、以下、「正常群」）6 例、軽度腎機能障害群（ $50<C_{CR}\leq 80$  mL/min、以下、「軽度群」）6 例、中等度腎機能障害群（ $30<C_{CR}\leq 50$  mL/min、以下、「中等度群」）7 例、重度腎機能障害群（ $C_{CR}\leq 30$  mL/min、以下、「重度群」）5 例、末期腎機能障害群（連続携行式腹膜透析を実施中：以下、「末期群」）6 例、男性 22 例、女性 8 例）全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。腎機能正常群に対する腎機能障害群の  $AUC_{0-inf}$  及び  $C_{max}$  の比は、表 11 のとおりであった。

表 11 腎機能障害と曝露量の関係

腎機能	$AUC_{0-inf}$ 比 [90%信頼区間]	$C_{max}$ 比 [90%信頼区間]
軽度群/正常群	0.67 [0.54, 0.85]	0.75 [0.57, 0.98]
中等度群/正常群	0.86 [0.70, 1.07]	0.96 [0.74, 1.23]
重度群/正常群	0.73 [0.57, 0.94]	0.77 [0.57, 1.03]
末期群/正常群	0.74 [0.56, 0.97]	0.92 [0.67, 1.27]

正常群 n=6、軽度群 n=6、中等度群 n=7、重度群 n=5、末期群 n=6  
年齢及び体重で調整

腎機能障害群の  $AUC_{0-inf}$  及び  $C_{max}$  は正常群と比較して低かったが、腎機能障害の程度との間に明確な関係は認められなかった。年齢、体重及び  $C_{CR}$  値で調整した  $AUC_{0-inf}$  の検討に基づき、 $C_{CR}$  値に基づく腎機能の程度は本薬の  $AUC_{0-inf}$  に影響しないと考えられた。

安全性について、治験薬投与後の有害事象は 20 例に 41 件（正常群 100%（6/6 例）14 件、軽度群 67%（4/6 例）7 件、中等度群 43%（3/7 例）6 件、重度群 40%（2/5 例）5 件、末期群 83%（5/6 例）9 件）発現した。多くみられた有害事象は、頭痛 6 例 8 件、嘔吐 4 例 5 件及び悪心 4 例 4 件であった。嘔吐については、重度群で 20%（1/5 例）1 件、末期群で 50%（3/6 例）4 件報告され、他の群では認められなかった。胃腸障害に関する有害事象はすべて軽度又は中等度で、発現後 1～2 日で消失が確認された。死亡例及び重篤な有害事象は報告されなかった。

以上より、腎機能障害患者において、本剤の用法・用量を調節する必要はないと考えられた。

#### ④ 肝機能障害者薬物動態試験（5.3.3.3.3：試験番号 NN2211-1328<2006 年 3 月～6 月>）

外国人成人男女を対象に、正常な肝機能<sup>4</sup>を有する被験者と程度の異なる肝機能障害を有する被験者における本剤の薬物動態、安全性及び忍容性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.75 mg を大腿部に単回皮下投与とされた。

総投与症例 24 例（21～61 歳、正常群、軽度群（Child-Pugh 分類グレード A）、中等度群（Child-Pugh 分類グレード B）、重度群（Child-Pugh 分類グレード C）各群 6 例、男性 14 例、女性 10 例）全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。1 例が投与後の来院日に来院しなかったため治験を中止された。肝機能正常群に対する肝機能障害群の  $AUC_{0-inf}$  及び  $C_{max}$

<sup>4</sup>肝機能障害の程度は Child-Pugh スコアに基づく分類、被験者の健康状態及び肝機能障害の程度は、スクリーニング時の身体所見、バイタルサイン、既往歴、心電図及び臨床検査結果により評価

の比は、表 12 のとおりであった。

表 12 肝機能障害と曝露量の関係

肝機能	AUC <sub>0-inf</sub> 比 [90%信頼区間]	C <sub>max</sub> 比 [90%信頼区間]
軽度群/正常群	0.77 [0.53, 1.11]	0.89 [0.65, 1.21]
中等度群/正常群	0.87 [0.60, 1.25]	0.80 [0.59, 1.09]
重度群/正常群	0.56 [0.39, 0.81]	0.71 [0.52, 0.97]

正常群 n=6、軽度群 n=6、中等度群 n=6、重度群 n=6  
年齢、性及び体重で調整

肝機能障害群の AUC<sub>0-inf</sub> 及び C<sub>max</sub> は正常群と比較して低かった。アルブミン濃度と AUC<sub>0-inf</sub> の間に有意な正の相関 (p=0.041) が認められたが、肝機能障害の程度及びアルブミン濃度を含めた検討においては、いずれも AUC<sub>0-inf</sub> に影響はみられず、肝機能障害の程度と AUC<sub>0-inf</sub> 間にみられた関係が、アルブミン濃度が低値であることによるものか、肝機能障害に由来する他の原因によるものかは不明であった。

安全性について、有害事象は中等度群の 3 例に 3 件 (悪心、気管支炎、頭痛) 発現し、このうち 2 例 2 件 (悪心、頭痛) は副作用とされ、いずれも程度は中等度であったが、発現後 1 日で消失が確認された。

以上より、肝機能障害患者において、本剤の用法・用量を調節する必要はないと考えられた。

#### ⑤ 薬物相互作用試験 (5.3.3.4.1 : 試験番号 NN2211-1330 <2006 年 11 月~2007 年 4 月>)

閉経後の外国人健康女性を対象に、経口避妊薬の薬物動態に対する本剤反復投与の影響を検討するため、二重盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1.8 mg (1 週間に 0.6 mg ずつ漸増) 又はプラセボを 1 日 1 回 3 週間反復皮下投与、反復投与後の定常状態において本剤又はプラセボ投与後 7 時間に経口避妊薬 1 錠 (エチニルエストラジオール 0.03 mg、レボノルゲストレル 0.15 mg) を単回経口投与とされた。

総投与症例数 21 例 (58.3±4.9 歳) 全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、AUC<sub>0-inf</sub>、C<sub>max</sub> 及び t<sub>max</sub> の比は、表 13 のとおりであった。

表 13 本剤と経口避妊薬併用時の経口避妊薬の薬物動態

経口避妊薬	AUC <sub>0-inf</sub> 比 <sup>a)</sup> [90%信頼区間]	C <sub>max</sub> 比 <sup>a)</sup> [90%信頼区間]	t <sub>max</sub> 差 <sup>b)</sup> [90%信頼区間]
エチニルエストラジオール	1.06 [0.99, 1.13]	0.88 [0.79, 0.97]	1.50 [1.00, 2.50]
レボノルゲストレル	1.18 [1.04, 1.34] <sup>c)</sup>	0.87 [0.75, 1.00]	1.50 [0.50, 2.00]

a)本剤/プラセボ

b)本剤-プラセボ

c)AUC<sub>0-t</sub>では同等であった (1.15 [1.06, 1.24])

安全性について、有害事象及び副作用の発現件数はプラセボ群と比較して本剤群で多く、主な事象は悪心、食欲減退、疲労、頭痛及び浮動性めまいであった。

以上より、本剤は経口避妊薬の薬物動態に影響を与えず、また、併用時の安全性に問題は無いと考えられた。

⑥ 薬物相互作用試験 (5.3.3.4.2 : 試験番号 NN2211-1608 <2006年5月~2007年4月>)

外国人健康成人男女を対象に、リシノプリル、アトルバスタチン、グリセオフルビン及びジゴキシンの吸収並びに胃内 pH に対する本剤反復投与の影響を検討するため、2パートから成るプラセボ対照 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1.8 mg (1 週間に 0.6 mg ずつ漸増) 又はプラセボを 1 日 1 回 5 週間反復皮下投与、反復投与後の定常状態においてパート A ではリシノプリル 20 mg 又はアトルバスタチン 40 mg、パート B ではグリセオフルビン 500 mg 又はジゴキシシン 1 mg を単回経口投与とされた。

パート A については総投与例 42 例 (男性 29 例、女性 13 例) 全例が薬物動態及び安全性解析対象とされ、パート B については総投与例 28 例 (男性 27 例、女性 1 例) 全例が安全性解析対象とされ、このうち大麻陽性のため治験が中止された 1 例を除外した 27 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、 $AUC_{0-inf}$ 、 $C_{max}$  及び  $t_{max}$  の比は、表 14 のとおりであった。

表 14 本剤と併用時の各併用薬の薬物動態

併用薬	BCS <sup>a)</sup> クラス	$AUC_{0-inf}$ 比 <sup>b)</sup>	$C_{max}$ 比 <sup>b)</sup>	$t_{max}$ 差 <sup>c)</sup>
		[90%信頼区間]	[90%信頼区間]	[90%信頼区間]
アトルバスタチン	II	0.95 [0.89, 1.01]	0.62 [0.53, 0.72]	1.25 [1.00, 1.50]
グリセオフルビン	II	1.10 [1.01, 1.19]	1.37 [1.24, 1.51]	0.00 [-7.0, 2.00]
リシノプリル	III	0.85 [0.75, 0.97]	0.73 [0.63, 0.85]	2.00 [2.00, 3.00]
ジゴキシシン	IV	0.84 [0.72, 0.98] <sup>d)</sup>	0.69 [0.60, 0.79]	1.125 [0.50, 1.25]

a)Biopharmaceutics Classification System (II: 難溶性/高膜透過性、III: 易溶性/低膜透過性、IV: 難溶性/低膜透過性)<sup>5)</sup>

b)本剤/プラセボ

c)本剤-プラセボ

d) $AUC_{0-72}$ 比 [90%信頼区間]

グリセオフルビン及びアトルバスタチン単回投与時の  $AUC_{0-∞}$  は本薬の定常状態及びプラセボ投与後で事前に規定した同等の範囲内 (比の 90%信頼区間が 0.80~1.25) であった。リシノプリル及びジゴキシンの  $AUC$  は本剤との併用により低下した。各併用薬の  $C_{max}$  の低下及び  $t_{max}$  の遅延が認められたが、本薬の胃内容排出抑制作用を反映したものと考えられた。

安全性について、有害事象及び副作用の発現件数はプラセボ群と比較して本剤群で多く、主な事象は悪心、下痢、嘔吐、食欲減退、体重減少、疲労及び冷感であった。併用時の有害事象の発現件数は本剤及びプラセボ間で同様であった。プラセボ群の 1 件で重篤な有害事象 (骨盤骨折、因果関係なし)、治験期間中に 22 件の低血糖 (8 件はプラセボ) が報告された。

<sup>5)</sup>FDA 2000. Guidance for Industry: Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for intermediate release solid oral dosage forms containing certain active moieties/active ingredients based on a biopharmaceutics classification system. Rockville, MD: CDER. 2007.

⑦ 薬物相互作用試験 (5.3.4.2.5 : 試験番号 NN2211-1698<2006年10月~2007年5月>)

外国人 2 型糖尿病患者男女を対象に、本剤とパラセタモールの薬物相互作用並びに食後血漿中グルコース及びインスリン濃度、胃内容排出等に対する本剤反復投与の影響を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1.8 mg (1 週間に 0.6 mg ずつ漸増) 又はプラセボを 1 日 1 回 3 週間反復皮下投与、薬物相互作用の検討では反復投与後の定常状態においてパラセタモール 1 g、食後血漿中グルコース濃度等の検討では各用量の投与後 1 週間にパラセタモール 1.5 g をそれぞれ単回経口投与とされた。

総投与症例数 18 例 (48~70 歳、男性 14 例、女性 4 例) 全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、パラセタモールの  $AUC_{0-inf}$ 、 $C_{max}$  の比 (本剤/プラセボ) 及び  $t_{max}$  の差 (本剤-プラセボ) とその 90%信頼区間は 1.04 [0.97, 1.10]、0.69 [0.56, 0.85] 及び 0.25 [0.00, 1.54] であった。 $C_{max}$  の低下及び  $t_{max}$  の遅延は本薬による胃内容排出抑制作用に起因するものと考えられた。

薬力学について、プラセボ投与と比較して本剤反復投与後では、食後グルコース  $AUC_{0-300min}$  は低く、空腹時血糖は低下し、食後の血糖上昇が抑制され、空腹時インスリン濃度の上昇及び食後のインスリン分泌の促進が認められた。胃内容排出に対する作用 (血漿中パラセタモール濃度により評価) において、パラセタモールの  $C_{max}$  及び  $t_{max}$  の値より、本薬による食後 1 時間までの胃内容排出の遅延が示唆された。

安全性について、有害事象は 9 例に 18 件発現し、多くみられた有害事象は鼻咽頭炎及び頭痛であった。

<審査の概略>

(1) 本薬の薬物動態及び薬力学特性について

1) 本薬の特徴について

機構は、本薬の臨床薬理学的特徴として、1 日 1 回投与で 24 時間血中濃度を維持し薬理作用が持続する旨の申請者の主張を裏付ける臨床試験成績を提示の上、GLP-1 と比較して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。GLP-1 の  $t_{1/2}$  は、静脈内投与で 1.5 分、皮下投与で 1.5 時間である (Gutniak MK, *et al.*, *Diabetes Care*, 1994; 17: 1039-1044)。日本人における皮下投与時の本薬の  $t_{1/2}$  (平均値) は、単回投与で 10~11 時間 (NN2211-1326 試験: 健康成人)、反復投与で 13~14 時間、15 時間及び 14~15 時間 (NN2211-1551 試験: 健康成人、NN2211-1694 試験: 健康成人、NN2211-1591 試験: 2 型糖尿病患者、以下同様) であった。また、皮下投与時の  $t_{max}$  は、単回投与で 7.5~11 時間、反復投与で 8~9 時間、7~8 時間及び 9~12 時間であり、投与部位からの本薬の吸収は緩徐であった。1 日 1 回反復投与時のトラフ濃度はピーク濃度のほぼ 1/2 であり、次の投与までの 24 時間における血漿中濃度の変動は小さ



かった。GLP-1 を 16 又は 24 時間の連続注入により 7 日間投与したとき、16 時間群では注入を行わなかった夜間及び朝食前にグルコース濃度の上昇がみられたことから、グルコース濃度を正常値に維持するためには、GLP-1 を 24 時間連続注入する必要があることが報告されている (Larsen J, *et al.*, *Diabetes Care*, 2001; 24: 1416-1421)。本薬については、2 型糖尿病患者に 1 日 1 回反復投与した場合に投与後 24 時間までのグルコース濃度が維持された (NN2211-1591)。さらに NN2211-1334、1701 及び 1700 試験において、グルコース濃度が低く維持され、また、グルコース濃度を段階的に上昇させたときには、本薬はグルコース濃度に応じて健康成人と同程度までインスリン反応性を改善し、空腹時グルコース濃度が正常範囲の場合は、インスリン分泌に対する作用は認められなかった。

機構は、提出された複数の臨床薬理試験成績より、GLP-1 と異なり本薬の吸収は緩徐で消失が遅く、1 日 1 回皮下投与にて 24 時間血中濃度の維持が可能であること、このような薬物動態特性により、グルコース濃度依存的に 24 時間血糖コントロールが得られるとする申請者の回答を了承した (「3.非臨床に関する資料 (ii) 薬物動態試験成績の概要<審査の概略>」の項を参照)。

## (2) 薬物動態の用量比例性について

機構は、NN2211-1694 試験では 20 µg/kg 以上の用量、NN2211-1334 試験では 0.6 mg/日以上の用量 (60 kg 換算で 10 µg/kg) で血漿中濃度の被験者間変動がより一層増大し、薬物動態に用量比例性がみられなかっ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。NN2211-1694 試験において、20 及び 25 µg/kg 投与群における各時点の血漿中濃度の変動係数 (CV %) は同程度であったが、20 µg/kg では 6 例の血漿中濃度が幅広く分布していたのに対し、25 µg/kg では 1 例の血漿中濃度が他の被験者と比べて高かった。また、NN2211-1334 試験では、14 週時点 (LOCF) の血漿中濃度は、0.9 mg 群では 0.6 mg 群よりわずかに高く、血漿中濃度の CV (%) は、すべての投与群で同程度 (40 %前後) であった。各投与群約 45 例の被験者において、0.6 mg 群では 65 歳以上の被験者の割合及び平均年齢が他の投与群と比べてわずかに高かったが、被験者背景に投与群間の差はみられなかった。用量と血漿中濃度の関係は男女で異なり、女性では用量比例性がみられたが男性では 0.9 mg 群の血漿中濃度は 0.6 mg 群と同程度であった。治験薬の投与遵守状況は良好であったが、最終投与から採血までの時間を明確に規定していなかったことが薬物動態の用量比例性がみられなかった一因と考えるが詳細は不明である。なお、薬物動態を評価した国内臨床試験 (NN2211-1326 及び 1551 試験) から、少なくとも 15 µg/kg (日本人では 0.9 mg に相当) までの用量範囲で薬物動態はほぼ用量比例性を示すと考える。一方、NN2211-1334 試験において有効性のエンドポイントである HbA<sub>1c</sub> 及び空腹時血糖値は、0.1 ~ 0.9 mg/日の範囲で男女とも用量比例性がみられた。14 週時点 (LOCF) の血漿中濃度が同程度であったにも関わらず 0.9 mg 群の HbA<sub>1c</sub> 変化量がより大きかったことは、投与期間 (14 週) を通じた血漿中濃度の相違が HbA<sub>1c</sub> 変化量に影響したものと考える。

機構は、回答を了承するが、薬物動態学的及び臨床的な観点から、0.6 mg/日の有用性につ

いて検討する必要があると考える（「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>（6）用法・用量1）用量」の項を参照）。

### （3）肝機能障害及び腎機能障害患者について

機構は、海外臨床試験（NN2211-1573、1328 及び 1329 試験）の被験者について、肝機能及び腎機能に関連する臨床検査値、アルブミン濃度及び $\alpha_1$ -酸性糖タンパクと本薬の曝露量を整理し、肝機能及び腎機能障害患者における本薬の曝露量低下の機序を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。NN2211-1573 試験におけるクレアチニン及びBUNと本薬1日あたりの曝露量（モデルより推定した投与間隔毎のAUC）の関係において、わずかではあるもののクレアチニン及びBUNが高いほど曝露量が低下する傾向を示した。しかしながら、年齢、体重及び $C_{CR}$ 値で調整した $AUC_{0-inf}$ の回帰分析結果より、 $C_{CR}$ 値に基づく腎機能の程度は本薬の曝露量に影響せず、また、 $C_{CR}$ 値が最も低かった被験者（重度群、14 mL/min）と最も高かった被験者（正常群、132 mL/min）の $AUC_{0-inf}$ の比の推定値及びその95%信頼区間は0.88 [0.58, 1.34]であり、BUN等でみられた傾向と同様であった。NN2211-1329 試験におけるアルブミン濃度は、肝機能障害患者を対象としたNN2211-1328 試験における値より高く、アルブミン濃度と本薬の曝露量の間には明確な関係は認められなかった。NN2211-1573 試験の臨床検査値と本薬1日あたりの曝露量の間において、アルブミン濃度及び総蛋白が低値、肝機能関連酵素値が高値であるほど、本薬の曝露量が低下する傾向がみられた。異なるアルブミン濃度における本薬の代謝速度を*in vitro*で検討した結果、アルブミン濃度が低い場合に本薬の代謝速度は大きくなったが、健康成人及びNN2211-1328 試験の重度肝機能障害群のアルブミン濃度範囲を含む1~5%のアルブミン濃度が本薬の代謝速度に及ぼす影響は最大でも2倍であり、これはNN2211-1328 試験の結果と合致する。少なくとも重度の肝機能障害患者での曝露量の低下はアルブミン濃度が低かったことが一因と考えるが、肝機能障害患者における本薬の曝露量低下の機序は、アルブミン濃度が低値であることによるものか肝機能障害に由来する他の原因によるものかは明確ではなかった。

機構は、NN2211-1328 及び 1329 試験における胃腸障害（副作用）の発現時期と本薬の血漿中濃度、国内 NN2211-1334 試験における軽度~中等度の肝機能及び腎機能障害を有する患者での血漿中濃度と有害事象を整理し、本薬の曝露量と安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。NN2211-1328 及び 1329 試験において、胃腸障害の有害事象は1例1件及び9例11件報告され、悪心及び嘔吐のほとんどは $C_{max}$ に近い血漿中濃度で発現しており、他の単回投与試験と同様の傾向であったが、胃腸障害発現時の血漿中濃度は3000 pmol/L未満から18577 pmol/Lまで異なっており、腎機能及び肝機能障害の程度に依存した一定の傾向はみられなかった。一方、NN2211-1334 試験におけるトラフ濃度の結果から、腎機能及び肝機能が軽度に低下している被験者において、本薬の曝露量が低下する傾向はみられず、段階的な用量漸増方法を用いた反復投与後の血漿中濃度については、0.9 mg/日までの用量範囲において有害事象又は胃腸障害の発現との間に明確な関係は認められなかった。以上より、これらの患者においては曝露量が低下する傾向を示すことから、安全性に問

題が生じる可能性は低い、有効性の低下につながる可能性があり、血糖コントロールの状態を注意深くモニターする必要があると考える。

機構は、提出された試験成績より、肝機能及び腎機能障害者では本薬の曝露量は低下する傾向を示すものの、機能障害の程度と曝露量低下に明確な関係は認められず、安全性にも大きな問題はないと考えられることから、回答を了承した。

#### (4) 薬物相互作用について

NN2211-1608 及び 1698 試験より、難溶性のグリセオフルピンを除き、併用薬の  $C_{max}$  は低下し  $t_{max}$  が延長していることから、他剤との併用時には本薬の胃内容排出抑制効果による併用薬の吸収速度の低下が懸念される。この点に関して、機構は、①治療域が狭いジゴキシンの有効性に及ぼす  $C_{max}$  低下 (30%) の影響、②腸溶性製剤及び徐放性製剤併用時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。

① ジゴキシシン 1 mg 単回投与後の血漿中濃度は、本剤投与により、プラセボ投与と比べて吸収の遅延及び  $C_{max}$  の低下がみられたが、6時間以降はプラセボ投与後と同様の推移を示した。このデータに基づき、維持用量 0.25 mg/日における定常状態時濃度を推定したところ、投与後数時間の血漿中濃度は異なるものの、トラフ濃度は本剤及びプラセボ投与時で同様であった。また、国内外の長期投与試験におけるジゴキシシン又はメチルジゴキシシン併用時に強心作用の減弱を示唆するような心血管系の有害事象の発現はなかった。以上より、本剤併用時においてジゴキシシンの用量調節の必要はないと判断した。

② 腸溶性製剤及び徐放性製剤では、製剤の胃内滞留時間が長くなり消化管からの吸収が遅延するおそれがある。空腹期の胃腸の収縮運動の周期的なパターン (migrating motor complex) に対する本薬の影響は検討しなかったが、NN2211-1700 及び 1701 試験のオメプラゾール腸溶錠との併用時の有害事象の発現状況から、本薬の胃内容排出に対する作用は、腸溶性製剤や徐放性製剤の有効性及び安全性に影響するほど大きなものではないと考える。なお、これらの製剤との併用時の影響については、製造販売後調査において、併用の有無別で副作用の傾向等を確認することにより、安全性への影響を検討する予定である。

機構は、以上の回答について了承するものの、提出された試験において薬物-製剤間の相互作用は検討されていないことから、腸溶性製剤及び徐放性製剤との併用については製造販売後の安全性及び有効性に関する情報収集が必要と考える。

#### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、国内で実施された第 I 相臨床薬理試験 (NN2211-1326、1551、1591、1694)、第 II 相臨床試験 (NN2211-1334)、第 II/III 相臨床試験 (NN2211-1701)、第 III 相臨床試験 (NN2211-1700) の成績が提出された。なお、NN2211-1334 試験、NN2211-1700 試験及び 2211-1701 試験は自己注射により実施されている。第 I 相臨床薬理試験の成績につ

いては、「4.臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項を参照。

**(1) 第Ⅱ相臨床試験 (5.3.5.1.1 : 試験番号 NN2211-1334<2005年3月~2006年5月>)**

日本人2型糖尿病患者<sup>6</sup> (目標被験者数:各用量50例<本剤投与群40例、プラセボ群10例>、計200例)を対象に、本剤4用量及びプラセボの血糖コントロールに関する用量反応関係を検討することを目的として、無作為化並行群間比較試験<sup>7</sup>が実施された。

用法・用量は、8週間の観察期間(経口糖尿病薬単独投与による治療中の被験者は、8週間のwash-outを実施)の後、プラセボ、本剤0.1mg(0.1mg14週間)、0.3mg(0.3mg14週間)、0.6mg(0.3mg1週間→0.6mg13週間)又は0.9mg(0.3mg1週間→0.6mg1週間→0.9mg12週間)を1日1回夜(可能な限り毎日同じ時間)に腹部に皮下投与(自己注射)とされた。

総投与症例226例(プラセボ群46例、0.1mg群45例、0.3mg群46例、0.6mg群45例、0.9mg群44例、以下同順)全例が、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団(FAS: Full Analysis Set)とされた。試験中止症例は16例で、内訳はプラセボ群8例(有害事象1例、治療効果なし1例、その他6例)、本剤0.1mg群2例(試験実施計画書不遵守1例、治療効果なし1例)、0.3mg群3例(試験実施計画書不遵守1例、治療効果なし1例、その他1例)、0.6mg群1例(治療効果なし1例)、0.9mg群2例(有害事象1例、その他1例)であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与後14週(LOCF)のHbA<sub>1c</sub>は、表15に示すように本剤用量の増加に伴いHbA<sub>1c</sub>が単調に低下することが統計学的に有意に認められた(p<0.001、投与群及び前治療<食事療法、経口糖尿病薬単独投与による治療>を固定効果、ベースラインのHbA<sub>1c</sub>を共変量とした共分散分析モデルの下、プラセボ群、0.1mg群、0.3mg群、0.6mg群、0.9mg群に対比係数<-2、-1、0、1、2>を用いた対比に対するF検定)。

<sup>6</sup>来院1において年齢20歳以上75歳未満、BMI30.0kg/m<sup>2</sup>未満、HbA<sub>1c</sub>7.0%以上10.0%未満の、食事療法又は食事療法に加え経口糖尿病薬単独投与にて治療中の2型糖尿病患者。経口糖尿病薬: ビグアナイド薬、スルホンアミド薬、スルホニル尿素薬(SU剤: 承認最大用量の1/2以下の用量を使用している患者)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬( $\alpha$ -GI薬)、インスリン分泌促進薬。

<sup>7</sup>各用量で投与方法が異なるため、各用量は識別可能であったが、各用量において本剤群及びプラセボ群の割り付けは二重盲検化された。

表 15 HbA<sub>1c</sub> の解析結果 (FAS)

投与群	ベースライン <sup>a)</sup>	14 週時 <sup>a)</sup>	p 値 <sup>b)c)</sup>	プラセボ群との差 <sup>d)</sup> [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	ベースライン からの変化量 <sup>a)</sup>
プラセボ群 (n=46)	8.43 (1.02)	8.52 (1.23)	p<0.001	—	0.10 (0.72)
0.1mg 群 (n=45)	8.50 (0.84)	7.78 (0.91)		-0.79 [-1.08, -0.50]	-0.72 (0.74)
0.3 mg 群 (n=46)	8.24 (0.92)	7.17 (1.01)		-1.22 [-1.50, -0.93]	-1.07 (0.60)
0.6 mg 群 (n=45)	8.21 (0.83)	6.71 (0.92)		-1.64 [-1.93, -1.35]	-1.50 (0.84)
0.9 mg 群 (n=44)	8.12 (0.98)	6.45 (0.77)		-1.85 [-2.14, -1.56]	-1.67 (0.81)

a) 平均値 (SD) %

b) 投与群及び前治療 (食事療法、経口糖尿病薬単独投与による治療) を固定効果、ベースラインの HbA<sub>1c</sub> を共変量とした共分散分析モデル

c) プラセボ群、0.1 mg 群、0.3 mg 群、0.6 mg 群、0.9 mg 群に对比係数 (-2, -1, 0, 1, 2) を用いた対比に対する F 検定

d) 最小二乗平均%

副次評価項目について、投与後 14 週 (LOCF) の空腹時血糖値 (mg/dL) [最小二乗平均 ±SE、以下同様] は、プラセボ群 173.8±4.2、0.1 mg 群 160.2±4.2、0.3 mg 群 151.3±4.1、0.6 mg 群 132.9±4.2、0.9 mg 群 129.2±4.3 であった。投与後 14 週 (LOCF) の食後血糖値 AUC (glucose, 0-3 時間) (mg/dL・h) は、プラセボ群 741.83±17.21、0.1 mg 群 682.37±16.16、0.3 mg 群 626.22±16.10、0.6 mg 群 556.41±15.82、0.9 mg 群 511.41±16.23 であった。投与後 14 週 (LOCF) の体重 (kg) は、プラセボ群 61.21±0.24、0.1 mg 群 62.08±0.24、0.3 mg 群 62.30±0.24、0.6 mg 群 62.05±0.24、0.9 mg 群 61.68±0.25 であった。

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 67.4 % (31/46 例) 65 件、0.1 mg 群 55.6 % (25/45 例) 62 件、0.3 mg 群 69.6 % (32/46 例) 67 件、0.6 mg 群 73.3 % (33/45 例) 78 件、0.9 mg 群 75.0 % (33/44 例) 63 件、副作用の発現割合はプラセボ群 19.6 % (9/46 例) 10 件、0.1 mg 群 24.4 % (11/45 例) 16 件、0.3 mg 群 23.9 % (11/46 例) 19 件、0.6 mg 群 40.0 % (18/45 例) 28 件、0.9 mg 群 27.3 % (12/44 例) 12 件であった。死亡例はなく、重篤な有害事象が本剤 0.6 mg 群 1 例 (乳頭様甲状腺癌)、本剤 0.9 mg 群 1 例 (転倒) に発現した。投与中止となった有害事象はプラセボ群 1 例 (腹部不快感/ウイルス性胃腸炎)、本剤 0.9 mg 群 1 例 (上腹部痛) に発現した。いずれかの群で 5 % 以上に発現した有害事象は、表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象

	プラセボ群 (n=46)	0.1 mg 群 (n=45)	0.3 mg 群 (n=46)	0.6 mg 群 (n=45)	0.9 mg 群 (n=44)
すべての事象	31 (67.4) 65	25 (55.6) 62	32 (69.6) 67	33 (73.3) 78	33 (75.0) 63
鼻咽頭炎	13 (28.3) 14	10 (22.2) 12	16 (34.8) 18	14 (31.1) 15	13 (29.5) 15
便秘	4 (8.7) 4	1 (2.2) 1	1 (2.2) 1	5 (11.1) 6	3 (6.8) 3
下痢	2 (4.3) 2	3 (6.7) 5	2 (4.3) 4	1 (2.2) 1	4 (9.1) 4
悪心	1 (2.2) 1	1 (2.2) 1	5 (10.9) 6	2 (4.4) 2	3 (6.8) 3
胃不快感	1 (2.2) 1	3 (6.7) 3	0 (0.0) 0	2 (4.4) 3	1 (2.3) 1
胃炎	0 (0.0) 0	1 (2.2) 1	1 (2.2) 1	0 (0.0) 0	3 (6.8) 3
甲状腺新生物	3 (6.5) 3	7 (15.6) 8	1 (2.2) 1	2 (4.4) 2	1 (2.3) 1
上気道の炎症	0 (0.0) 0	4 (8.9) 4	2 (4.3) 2	0 (0.0) 0	1 (2.3) 1

発現例数 (発現割合%) 発現件数

低血糖<sup>8</sup>の発現割合は、プラセボ群 4.3% (2/46 例) 2 件、0.1 mg 群 4.4% (2/45 例) 3 件、0.3 mg 群 6.5% (3/46 例) 6 件、0.6 mg 群 4.4% (2/45 例) 3 件、0.9 mg 群 9.1% (4/44 例) 7 件であった。臨床検査値については、好酸球、血清クレアチニン、Na 及び遊離T3 で、本剤の用量増加に伴い投与期間中に上昇する傾向がみられたが、臨床的に問題となる変化ではなかった。心電図については、臨床的に問題となる変化はみられなかった。抗リラグルチド抗体については、最終来院時 (投与後 15 週 : LOCF) に抗リラグルチド抗体が陽性化した被験者はプラセボ群 2.2% (1/46 例)、0.1 mg 群 6.7% (3/45 例)、0.3 mg 群 0.0% (0/46 例)、0.6 mg 群 4.4% (2/45 例)、0.9 mg 群 13.6% (6/44 例) であり、スクリーニング時の最大値である 3.1% B/T を超える被験者は存在しなかった。

## (2) 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (5.3.5.1.3 : 試験番号 NN2211-1701 <2006 年 11 月~2008 年 4 月>)

SU 剤で治療中の日本人 2 型糖尿病患者<sup>9</sup> (目標被験者数 : 各用量 114 例 (本剤投与群 76 例、プラセボ群 38 例)、計 228 例) を対象に、本剤の SU 剤併用療法の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化並行群間比較試験が実施された。本試験は、4 週間の観察期間、24 週間の二重盲検期<sup>10</sup>と 28 週間の非盲検期により構成された。

用法・用量は、本剤又はプラセボが予め装填されたプレフィルド製剤専用の注射針を用いて、1 日 1 回朝又は夕 (可能な限り、投与期間を通じ同じ時間) に、上腕部、腹部又は大腿部に皮下投与 (自己注射) とされた。用量は 1 週間に 0.3 mg ずつ漸増し、原則として、被験者は投与開始来院までに投与されていた SU 剤を用法・用量を変更せずに継続したが、重大な又は容認できない低血糖が発現した場合のみ、SU 剤を日本における承認用量範囲の下

<sup>8</sup> 低血糖の分類 : 自覚症状を伴う低血糖は以下に分類

① 低血糖に起因する意識低下等の高度の中樞神経系機能低下が疑われ、第三者による処置が不可欠であった場合 → 「重大な低血糖」

② 被験者自身による処置が可能であった場合、血糖値の測定なし又は血漿中グルコース濃度 56 mg/dL 以上 → 「低血糖症状」  
血漿中グルコース濃度 56 mg/dL 以下 → 「重大でない低血糖」

自覚症状を伴わない低血糖値 (血漿中グルコース濃度 55 mg/dL 以下) は「生化学的低血糖」と定義

<sup>9</sup> 来院 1 において年齢 20 歳以上、BMI 35.0 kg/m<sup>2</sup> 未満、HbA<sub>1c</sub> 7.0% 以上 10.0% 未満で、食事療法に加えグリベンクラミド (1.25~10 mg/日)、グリクラジド (40~160 mg/日) 又はグリメピリド (1~6 mg/日) にて 8 週間以上治療中の 2 型糖尿病患者。

<sup>10</sup> 各用量で投与方法が異なるため、各用量は識別可能であったが、各用量において本剤群及びプラセボ群の割り付けは二重盲検化された。

限まで減量することを可とされた。

総投与症例 264 例 (0.6 mg+SU 群 88 例、0.9 mg+SU 群 88 例、SU 単独群 88 例) 全例が FAS とされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。治験中止症例は 36 例で、内訳は 0.6 mg+SU 群 10 例 (有害事象 5 例、治療効果なし 2 例、その他 3 例)、0.9 mg+SU 群 4 例 (有害事象 2 例、治験実施計画書不遵守 1 例、その他 1 例)、SU 単独群 22 例 (有害事象 2 例、治療効果なし 17 例、その他 3 例) であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与後 24 週 (LOCF) の HbA<sub>1c</sub> において、0.9 mg+SU 群の SU 単独群に対する優越性が示された (表 17)。なお、本試験では、0.9 mg+SU 群と SU 単独群の間に有意差が認められた場合に、0.6 mg+SU 群と SU 単独群の比較を行うとされた。

表 17 投与後 24 週 (LOCF) の HbA<sub>1c</sub> の解析結果 (FAS)

投与群	ベースライン <sup>a)</sup>	投与後 24 週 <sup>a)</sup>	SU 単独群との差 <sup>c)</sup> [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	p 値 <sup>b)</sup>	ベースライン からの変化量 <sup>a)</sup>
0.6 mg+SU 群 (n=86 <sup>d)</sup> )	8.60 (0.92)	7.14 (0.89)	-1.00 [-1.24, -0.75]	p<0.001	-1.46 (0.95)
0.9 mg+SU 群 (n=87 <sup>d)</sup> )	8.23 (0.78)	6.67 (0.83)	-1.27 [-1.51, -1.02]	p<0.001	-1.56 (0.84)
SU 単独群 (n=88)	8.45 (0.99)	8.06 (1.13)	—	—	-0.40 (0.93)

a) 平均値 (SD) %

b) 投与群及び前治療の SU 剤 (グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド) を固定効果、ベースラインの HbA<sub>1c</sub> を共変量とした共分散分析モデル

c) 最小二乗平均%

d) ベースライン又は投与終了・中止時投与 24 週 (LOCF) の HbA<sub>1c</sub> の値が欠測した症例を FAS から除外

副次評価項目について、投与後 24 週 (LOCF) の HbA<sub>1c</sub> が 6.5%未満を達成した被験者の割合は、0.6 mg+SU 群 23.9% (21/88 例)、0.9 mg+SU 群 46.6% (41/88)、SU 単独群 4.5% (4/88 例) であった。投与後 24 週 (LOCF) の空腹時血糖値 (mg/dL) [最小二乗平均±SE、以下同様] は、0.6 mg+SU 群 132.2±3.5、0.9 mg+SU 群 126.2±3.5、SU 単独群 158.5±3.5、食事負荷試験における食後血糖 2 時間値 (mg/dL) は、0.6 mg+SU 群 217.0±6.3、0.9 mg+SU 群 202.8±6.4、SU 単独群 265.9±6.7 であった。

投与後 52 週 (LOCF) のベースラインからの HbA<sub>1c</sub> 変化量は、表 18 のとおりであった。また、投与期間中の HbA<sub>1c</sub> の経時推移は、図 1 のとおりであった。

表 18 投与後 52 週 (LOCF) のベースラインからの HbA<sub>1c</sub> 変化量

投与群	ベースライン	投与後 52 週	ベースラインからの変化量
0.6 mg+SU 群 (n=86 <sup>d)</sup> )	8.60 (0.92)	7.51 (0.98)	-1.09 (0.84)
0.9 mg+SU 群 (n=87 <sup>d)</sup> )	8.23 (0.78)	6.93 (0.99)	-1.30 (0.91)
SU 単独群 (n=88)	8.45 (0.99)	8.39 (1.32)	-0.06 (1.29)

平均値 (SD) %

a) ベースライン又は投与終了・中止時の HbA<sub>1c</sub> の値が欠測した症例を FAS から除外

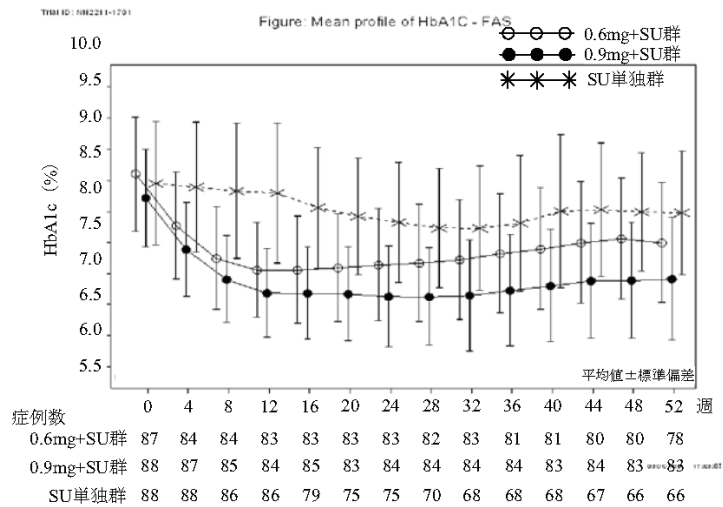


図1 投与期間中のHbA<sub>1c</sub>の経時推移

投与後52週（LOCF）のベースラインからの体重の変化量（平均値±SD）は、0.6 mg+SU群 0.07±1.87 kg、0.9 mg+SU群 -0.03±2.16 kg、SU単独群 -1.07±2.16 kgであり、投与後52週（LOCF）の体重における本剤投与群とプラセボ群の群間差〔95%信頼区間〕は、0.6 mg+SU群で 1.13 [0.51, 1.75]、0.9 mg+SU群で 1.04 [0.42, 1.66]であった。

安全性について、有害事象の発現割合は0.6 mg+SU群 95.5% (84/88例) 417件、0.9 mg+SU群 89.8% (79/88) 364件、SU単独群 94.3% (83/88例) 352件、副作用の発現割合は0.6 mg+SU群 38.6% (34/88例) 75件、0.9 mg+SU群 35.2% (31/88例) 68件、SU単独群 38.6% (34/88例) 57件であった。最も高頻度で発現した器官別大分類の有害事象は「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」であり、「胃腸障害」に分類される有害事象の発現割合は、SU単独群（38.6% (34/88例)）に比べて本剤投与群（0.6 mg+SU群 48.9% (43/88例）、0.9 mg+SU群 47.7% (42/88例)）で高かった。いずれかの群で5%以上に発現した有害事象は、表19のとおりであった。



表 19 いずれかの群で5%以上に発現した有害事象

	0.6 mg+SU 群 (n=88)	0.9 mg+SU 群 (n=88)	SU 単独群 (n=88)
すべての事象	84 (95.5) 417	79 (89.8) 364	83 (94.3) 352
鼻咽頭炎	37 (42.0) 63	38 (43.2) 51	35 (39.8) 61
下痢	7 (8.0) 8	14 (15.9) 17	7 (8.0) 10
便秘	8 (9.1) 9	11 (12.5) 12	4 (4.5) 7
糖尿病性網膜症	8 (9.1) 8	11 (12.5) 11	7 (8.0) 7
背部痛	10 (11.4) 10	7 (8.0) 8	6 (6.8) 6
上気道の炎症	9 (10.2) 12	6 (6.8) 8	5 (5.7) 5
浮動性めまい	5 (5.7) 7	6 (6.8) 7	2 (2.3) 2
齲歯	5 (5.7) 5	5 (5.7) 5	1 (1.1) 1
頭痛	10 (11.4) 11	4 (4.5) 4	8 (9.1) 9
胃炎	3 (3.4) 3	4 (4.5) 4	8 (9.1) 8
関節痛	6 (6.8) 6	3 (3.4) 3	1 (1.1) 1
高血圧	5 (5.7) 5	3 (3.4) 3	4 (4.5) 5
ALT 増加	6 (6.8) 7	2 (2.3) 2	1 (1.1) 1
転倒・転落	5 (5.7) 5	2 (2.3) 3	2 (2.3) 2
倦怠感	5 (5.7) 6	1 (1.1) 2	5 (5.7) 6
感覚鈍麻	5 (5.7) 6	0 (0.0) 0	5 (5.7) 5

発現例数 (発現割合%) 発現件数

死亡例はなかった。重篤な有害事象は、0.6 mg+SU 群 4 例 (食道癌、突発難聴、変形性脊椎炎、肺炎)、0.9 mg+SU 群 3 例 (喉頭蓋嚢胞、虚血性大腸炎、感染性滑液包炎)、SU 単独群 5 例 (高血糖、白内障手術、皮膚良性新生物、胆嚢炎、結腸腺腫) が報告された。治験中止に至った有害事象は、0.6 mg+SU 群 5 例 (胃不快感、食道癌、AST 増加/ALT 増加、突発難聴、胃腸炎)、0.9 mg+SU 群 2 例 (蕁麻疹、頭痛/羞明/筋痛/浮動性めまい)、SU 単独療法群 2 例 (高血糖、胆嚢炎) であった。

低血糖<sup>11</sup>の発現割合は、0.6 mg+SU 群 53.4% (47/88 例) 257 件、0.9 mg+SU 群 64.8% (57/88 例) 313 件、SU 単独群 31.8% (28/88 例) 221 件であった。低血糖について、重篤な有害事象の定義に合致する低血糖及び重大な低血糖はみられなかった。糖尿病性網膜症を含む「眼障害」に分類される有害事象の発現割合は、0.6 mg+SU 群 20.5% (18/88 例)、0.9 mg+SU 群 26.1% (23/88 例)、SU 単独群 19.3% (17/88 例) であった。抗リラグルチド抗体については、ベースラインではすべての被験者で陰性であったが、0.6 mg+SU 群 14.8% (13/88 例)、0.9 mg+SU 群 15.9% (14/88 例) で投与後 53 週<sup>12</sup> (LOCF) に陽性となり、このうちそれぞれ 11 例及び 2 例は GLP-1 交叉抗体<sup>13</sup>も陽性であった。なお、SU 単独群では陽性例は報告されなかった。

### (3) 第Ⅲ相臨床試験 (5.3.5.1.2 : 試験番号 NN2211-1700 <2006 年 12 月～2008 年 5 月>)

<sup>11</sup>低血糖の分類：自覚症状を伴う低血糖は以下に分類

- ① 低血糖に起因する意識低下等の高度の中枢神経系機能低下が疑われる場合で、第三者による処置が不可欠であった場合→「重大な低血糖」
- ② 被験者自身による処置が可能であった場合、血糖値の測定なし又は血漿中グルコース濃度 56 mg/dL 以上→「低血糖症状」  
血漿中グルコース濃度 56 mg/dL 以下→「重大でない低血糖」

自覚症状を伴わない低血糖値 (血漿中グルコース濃度 55 mg/dL 以下) は「重大でない低血糖」とした

<sup>12</sup>抗リラグルチド抗体については、本剤最終投与後から 4～10 日経過して、血漿中の本剤が抗体測定に干渉しない濃度に達したと考えられる投与後 53 週の測定結果が主要な結果とされた

<sup>13</sup>抗リラグルチド抗体が陽性となった検体については、GLP-1 交叉抗体の測定が行われた

日本人 2 型糖尿病患者<sup>14</sup>（目標被験者数 378 例〈本剤 0.9 mg 群 252 例、グリベンクラミド群 126 例〉）を対象に、本剤単独投与のグリベンクラミド単独投与に対する非劣性を検証することを目的として、無作為化並行群間比較試験が実施された。本試験は、経口糖尿病剤の wash-out を目的とした 4～6 週間の観察期間、24 週間の二重盲検期と 28 週間の非盲検期により構成された。

用法・用量は、本剤又は本剤プラセボが予め装填されたプレフィルド製剤専用の注射針を用いて、1 日 1 回朝又は夕（可能な限り、投与期間を通じ同じ時間）に、上腕部、腹部又は大腿部に皮下投与（自己注射）とされた。用量は 1 週間に 0.3 mg ずつ漸増し、2 週間かけて 0.9 mg まで増量することとされた。グリベンクラミド又はグリベンクラミドプラセボは 1 日 1 回（朝食前又は朝食後）又は 1 日 2 回（朝夕食前又は食後）経口投与とされ、グリベンクラミドの用量は 1.25 mg から開始し、原則として、投与後 4 週に 2.5 mg まで増量し、その後は 2.5 mg を継続することとされた。重大な又は容認できない低血糖が発現した場合には、グリベンクラミドを 1.25 mg まで減量することを可とした。

総投与症例 400 例（0.9 mg 群 268 例、グリベンクラミド群 132 例）全例が FAS とされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。治験中止症例は 65 例で、内訳は 0.9 mg 群 43 例（有害事象 20 例、治験実施計画書不遵守 1 例、治療効果なし 10 例、その他 12 例）、グリベンクラミド群 22 例（有害事象 8 例、治験実施計画書不遵守 2 例、治療効果なし 9 例、その他 3 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与後 24 週（LOCF）の HbA<sub>1c</sub> において、0.9 mg 群とグリベンクラミド群の群間差 [95%信頼区間] は -0.50 [-0.70, -0.30] であり、95%信頼区間の上限が、事前に設定した非劣性限界値 0.4% を下回ったことから、0.9 mg 群のグリベンクラミド群に対する非劣性が示された（表 20）。

表 20 投与後 24 週（LOCF）の HbA<sub>1c</sub> の解析結果（FAS）

投与群	ベースライン <sup>a)</sup>	投与後 24 週時 <sup>a)</sup>	グリベンクラミド群との差 <sup>b)</sup> [95%信頼区間]	ベースラインからの変化量 <sup>a)</sup>
0.9 mg 群 (n=263 <sup>c)</sup> )	8.91 (1.08)	7.17 (1.18)	-0.50 [-0.70, -0.30]	-1.74 (1.06)
グリベンクラミド群 (n=130 <sup>c)</sup> )	8.80 (0.97)	7.61 (1.13)		-1.18 (1.03)

a) 平均値 (SD) %

b) 最小二乗平均%、投与群及び前治療（食事療法、経口糖尿病薬単剤投与による治療）を固定効果、ベースラインの HbA<sub>1c</sub> を共変量とした共分散分析モデル

c) ベースライン又は投与終了・中止時の HbA<sub>1c</sub> の値が欠測、併用禁止薬剤を使用した症例を FAS から除外

副次評価項目について、投与後 24 週（LOCF）の HbA<sub>1c</sub> が 6.5% 未満を達成した被験者の割合は、0.9 mg 群 26.9% (72/268 例)、グリベンクラミド群 10.6% (14/132 例) であった。

投与後 24 週（LOCF）の空腹時血糖値 (mg/dL) [最小二乗平均±SE、以下同様] は、0.9 mg

<sup>14</sup> 来院 1 において年齢 20 歳以上、BMI 35.0 kg/m<sup>2</sup> 未満、HbA<sub>1c</sub> 7.0% 以上 10.0% 未満の、食事療法のみ実施中又は食事療法に加え経口糖尿病薬単剤投与にて治療中の 2 型糖尿病患者。経口糖尿病薬：ビグアナイド薬、スルホンアミド薬、スルホニル尿素薬 (SU 剤：承認最大用量の 1/2 以下の用量を使用している患者)、α-グルコシダーゼ阻害薬 (α-GI 薬)、インスリン分泌促進薬、インスリン抵抗性改善薬。

群 137.2±1.9、グリベンクラミド群 150.1±2.5 であった。食事負荷試験における食後血糖 2 時間値 (mg/dL) は、0.9 mg 群 196.3±4.2、グリベンクラミド群 238.0±5.5 であった。投与後 52 週 (LOCF) のベースラインからの HbA<sub>1c</sub> 変化量は表 21、投与期間中の HbA<sub>1c</sub> の経時推移は図 2 のとおりであった。

表 21 投与後 52 週 (LOCF) のベースラインからの HbA<sub>1c</sub> 変化量

投与群	ベースライン	投与後 52 週	ベースラインからの変化量
0.9 mg 群 (n=263 <sup>a)</sup> )	8.91 (1.08)	7.43 (1.32)	-1.48 (1.12)
グリベンクラミド群 (n=130 <sup>a)</sup> )	8.80 (0.97)	7.84 (1.21)	-0.95 (1.06)

平均値 (SD) %

a) ベースライン又は投与終了・中止時の HbA<sub>1c</sub> の値が欠測、併用禁止薬剤を使用した症例を FAS から除外

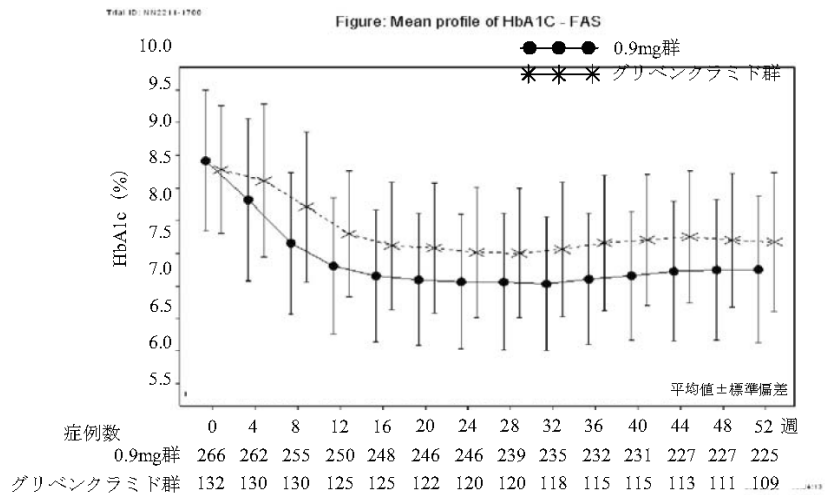


図 2 投与期間中の HbA<sub>1c</sub> の経時推移

投与後 52 週 (LOCF) のベースラインからの体重の変化量 (kg) [平均値±SD] は、0.9 mg 群 -0.75±2.67 kg、グリベンクラミド群 0.96±2.26 kg であり、投与後 52 週 (LOCF) の体重における群間差 [95%信頼区間] は -1.71 [-2.25, -1.18] であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 0.9 mg 群 91.4% (245/268 例) 1098 件、グリベンクラミド群 91.7% (121/132 例) 511 件、副作用の発現割合は 0.9 mg 群 35.4% (95/268 例) 184 件、グリベンクラミド群 25.0% (33/132 例) 60 件であった。高頻度で発現した器官別大分類の有害事象は「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」であり、「胃腸障害」に分類される有害事象の発現割合は、グリベンクラミド群 (36.4% (48/132 例)) に比べて 0.9 mg 群 (45.1% (121/268 例)) で高かった。いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象は、表 22 のとおりであった。

表 22 いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象

	0.9 mg 群 (n=268)	グリベンクラミド群 (n=132)
すべての事象	245 (91.4) 1098	121 (91.7) 511
鼻咽頭炎	100 (37.3) 183	57 (43.2) 94
下痢	26 (9.7) 31	9 (6.8) 12
上気道の炎症	25 (9.3) 48	9 (6.8) 10
便秘	22 (8.2) 24	7 (5.3) 8
背部痛	17 (6.3) 17	9 (6.8) 9
糖尿病性網膜症	16 (6.0) 16	9 (6.8) 10
頭痛	15 (5.6) 22	6 (4.5) 11
悪心	14 (5.2) 24	2 (1.5) 3
胃不快感	14 (5.2) 21	3 (2.3) 5
気管支炎	11 (4.1) 13	8 (6.1) 11
高血圧	11 (4.1) 11	7 (5.3) 7
関節痛	8 (3.0) 9	11 (8.3) 11
咽喉頭疼痛	2 (0.7) 2	7 (5.3) 7

発現例数 (発現割合%) 発現件数

死亡例は、0.9 mg 群で 1 例 (胃腸炎) が報告されたが、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、0.9 mg 群 7.5 % (20/268 例：心筋梗塞 2 例、胃腸炎、脊椎靭帯骨化症、多発性骨髄腫、腎細胞癌、急性心筋梗塞、直腸癌、脳室腹腔シャント機能不全、胃癌、嘔吐、便秘/前立腺癌、神経因性膀胱、肺炎、睡眠時無呼吸症候群、結腸ポリープ切除、血中 CK 増加/血中 CK-MB 増加/AST 増加/LDH 増加、関節炎、子宮内膜症、甲状腺新生物、各 1 例)、グリベンクラミド群 10.6 % (14/132 例：脳梗塞 2 例、壊疽、節足動物刺傷、転移性新生物、結腸ポリープ、浮動性めまい/嘔吐、胆石症、鼠径ヘルニア、自殺企図、交通事故、ポーエン病、心筋梗塞、喉頭癌、各 1 例) に発現した。治験中止に至った有害事象は、0.9 mg 群 7.5 % (20/268 例：心筋梗塞 2 例、嘔吐 2 例、胃腸炎、肝機能異常、便秘/下痢、胃不快感/下痢、胃腸障害、多発性骨髄腫、腎細胞癌、急性心筋梗塞、直腸癌、胃癌、前立腺癌、浮動性めまい、C-反応性蛋白増加、子宮内膜症、甲状腺新生物、注射部位発疹、各 1 例)、グリベンクラミド群 6.1 % (8/132 例：壊疽、脳梗塞、結腸ポリープ、浮動性めまい/嘔吐、鼠径ヘルニア、交通事故、心筋梗塞、喉頭癌) に発現した。

低血糖<sup>15</sup>の発現割合は 0.9 mg 群 24.6 % (66/268 例) 167 件、グリベンクラミド群 41.7 % (55/132 例) 460 件であった。低血糖について、重篤な有害事象の定義に合致する低血糖及び重大な低血糖はみられなかった。カルシトニンについては、血中カルシトニン増加が 0.9 mg 群 0.7 % (2/268 例) でみられたが、グリベンクラミド群ではみられなかった。糖尿病性網膜症を含む「眼障害」に分類される有害事象は、0.9 mg 群で 17.5 % (47/268 例) 53 件、グリベンクラミド群で 21.2 % (28/132 例) 33 件報告された。抗リラグルチド抗体については、ベースラインではすべての被験者で陰性であり、投与後 53 週 (LOCF) において、0.9 mg 群の 12.3 % (33/268 例) で抗リラグルチド抗体陽性となり、このうち 16 例は GLP-1 交叉抗体についても陽性であった。グリベンクラミド群の 1 例で抗リラグルチド抗体陽性が報告されたが、GLP-1 交叉抗体は陰性であった。

<sup>15</sup>低血糖の定義：NN2211-1701 試験の項を参照

## <審査の概略>

### (1) 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床試験成績及び本剤が注射剤であることをふまえ、本剤の臨床的位置付けについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は新規の作用機序を有する GLP-1 アナログ製剤であり、比較的早期の 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (NN2211-1700) によって、SU 剤であるグリベンクラミド群に対する 0.9 mg 群の非劣性が検証され、また、グリベンクラミドと比べて低血糖の発現割合が低く、体重増加を抑制することが示された。さらに、第Ⅱ/Ⅲ相試験 (NN2211-1701) によって、SU 剤単独療法で血糖コントロールが不十分な比較的病期が進行した 2 型糖尿病患者に対する本剤と SU 剤併用療法の SU 剤単独療法に対する優越性が検証された。以上より、早期の患者から比較的病期が進行した患者まで、幅広い層の 2 型糖尿病患者に対して本剤は有用であると考え。一方、本剤は注射剤であることを考慮すると、毎日の自己注射に対する抵抗感により、特に早期の患者において本剤が投与されるケースは限られると予想される。したがって、本剤の臨床的ベネフィットは、経口糖尿病薬単剤では十分な血糖コントロールが得られない比較的病期が進行した患者において特に大きいと考える。なお、病期が進行しインスリン依存状態となった患者に対しては、インスリン強化療法による治療が必要になると考える。

機構は、本剤は新規作用機序を有しており、2 型糖尿病患者の治療において選択肢の一つとなり得ると考えるが、本剤は注射剤であることから、インスリン製剤と同様に、早期の患者よりも、比較的病期が進行した患者に使用される可能性が高いと考える。その場合、最近の医療現場では、インスリン非依存状態でも経口糖尿病薬で十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者に対して、経口糖尿病薬とインスリン製剤の併用が行われていることをふまえ、どのような場合に本剤とインスリン製剤を使い分けるべきか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。経口糖尿病薬との併用療法を検討した海外 NN2211-1697 試験において、インスリン グラルギン併用群 (インスリン グラルギン+メトホルミン+グリメピリド) に対する本剤併用群 (本剤+メトホルミン+グリメピリド) の非劣性が検証されている。国内では本剤とインスリンとの比較試験は行われていないが、インスリンは煩雑な用量調節や頻回の血糖値測定を要すること、体重増加を来すこと、低血糖のリスクが伴うことから、インスリン療法は医師及び患者双方に広く受け入れられているとは言い難い。一方、本剤は、煩雑な用量調節を必要とせず、血糖降下作用が強いにも関わらず低血糖の発現リスクが低いこと、体重を増加させないことから、経口糖尿病薬との併用療法において、インスリン製剤の使用に抵抗を示す患者からも受け入れられやすいと考える。

機構は、国内臨床試験によって本剤単独療法及び本剤と SU 剤の併用療法における有効性及び安全性が示されていること (「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項を参照) から、国内において単独療法及び SU 剤併用療法に使用可能な薬剤として本剤は選択肢の 1 つになり得ると判断し、回答を了承した。

## (2) 有効性について

### 1) 単独療法

機構は、国内第Ⅲ相臨床試験（NN2211-1700：本剤単独療法）においてグリベンクラミド（SU 剤）を対照薬とした根拠、及びグリベンクラミドの維持用量を 2.5 mg/日と規定したことの適切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。当該試験では、食事療法のみ実施中又は食事療法に加え経口糖尿病薬の単独療法にて治療中の比較的早期の 2 型糖尿病患者を対象とした。日本人 2 型糖尿病患者ではインスリン分泌の低下が顕著であるとの報告（清野裕、他、日本臨床 1994; 52: 2686-2692、Fukushima M, *et al.*, *Diabetes Res Clin Pract*, 2004; 66S:S37-S43、Fukushima M, *et al.*, *Metabolism*, 2004; 53: 831-835）から、国内では SU 剤は早期の 2 型糖尿病患者に広く使用されている。また、グリベンクラミドは国内で使用されている SU 剤の中で最も効力が強い薬剤と考えられており、かつ長期投与時の安全性が確立されていることから対照薬とした。グリベンクラミドの承認用量は 1.25～10 mg/日であるが、低血糖発現のおそれがあるため通常の維持用量は 2.5 mg/日と考えられていること（日本糖尿病学会編、糖尿病学の進歩 2004: 38; 71-75）から、当該試験においてグリベンクラミドの維持用量を 2.5 mg/日と規定した。

機構は、以下のように考える。NN2211-1700 試験においてグリベンクラミドが対照薬とされ、その維持用量が 2.5 mg/日と規定されたことについては、医療現場における SU 剤の使用実態をふまえると、大きな問題はないと考える。当該試験において、主要評価項目とされた投与後 24 週（LOCF）の HbA<sub>1c</sub>において、0.9 mg 群のグリベンクラミド群に対する非劣性が示され、また、投与後 24 週（LOCF）のベースラインからの HbA<sub>1c</sub>変化量（平均値±SD）は 0.9 mg 群で-1.74±1.06 %、グリベンクラミド群で-1.18±1.03 %であったこと、当該試験において 52 週間投与時の効果の持続が確認されたことから、本剤単独療法の有効性は示されたと考える。

### 2) SU 剤併用療法

機構は、第Ⅱ/Ⅲ相試験（NN2211-1701）において、併用された SU 剤の用量別に本剤の有効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。投与後 24 週（LOCF）のベースラインからの HbA<sub>1c</sub>変化量について、SU 剤の高用量群（グリベンクラミド 5 mg/日以上、グリメピリド 4 mg/日以上、グリクラジド 80 mg/日以上）と低用量群（グリベンクラミド 5 mg/日未満、グリメピリド 4 mg/日未満、グリクラジド 80 mg/日未満）に層別して有効性を考察したところ、すべての投与群において高用量群の方が低用量群より HbA<sub>1c</sub>変化量が大きかったが、これは SU 剤が高用量であった被験者では低用量であった被験者に比べベースラインにおける HbA<sub>1c</sub>値が高かったことによると考えられた（表 23）。また、有効性の主要評価項目とされた投与後 24 週（LOCF）の HbA<sub>1c</sub>に関し、SU 剤の用量（高用量群又は低用量群）と投与群との間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（p=0.8175、共分散分析モデル）。以上よ

り、HbA<sub>1c</sub> で示される本剤の有効性に及ぼす SU 剤の用量の影響は小さいことが示唆された。

表 23 SU 剤の用量別の HbA<sub>1c</sub> 変化量 (FAS) (NN2211-1701 試験)

評価時期	0.6 mg+SU 群		0.9 mg+SU 群		SU 単独群	
	低用量 (n=47)	高用量 (n=39)	低用量 (n=53)	高用量 (n=34)	低用量 (n=55)	高用量 (n=33)
ベースライン	8.32 (0.72)	8.94 (1.02)	8.07 (0.74)	8.47 (0.78)	8.28 (0.92)	8.75 (1.04)
投与後 24 週	7.03 (0.84)	7.27 (0.94)	6.58 (0.78)	6.81 (0.89)	8.02 (1.02)	8.12 (1.32)
ベースラインから 投与後 24 週の変化量 平均値 (SD) %	-1.29 (0.90)	-1.67 (0.98)	-1.49 (0.96)	-1.67 (0.61)	-0.26 (0.73)	-0.63 (1.15)

機構は、以下のように考える。NN2211-1701 試験で主要評価項目とされた投与後 24 週 (LOCF) の HbA<sub>1c</sub> において、0.9 mg+SU 群の SU 単独群に対する優越性が示され、また、投与後 24 週 (LOCF) のベースラインからの HbA<sub>1c</sub> 変化量 (平均値±SD) (%) は、0.9 mg+SU 群で-1.56±0.84、SU 単独群で-0.40±0.93 であったこと、当該試験において 52 週間投与時の効果の持続が確認されたことから、本剤と SU 剤併用療法の有効性は示されたと考える。

### 3) 体重への影響

機構は、投与後 24 週 (LOCF) の体重は、NN2211-1700 試験では本剤群においてグリベンクラミド群より有意に低かったが (p<0.001、共分散分析モデル)、NN2211-1701 試験では本剤群 (0.6 mg+SU 群、0.9 mg+SU 群) において SU 単独群より有意に高かったこと (p<0.001、p=0.007、共分散分析モデル) をふまえ、本剤投与時の体重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。投与後 24 週 (LOCF) のベースラインからの体重変化量 (平均値) は、NN2211-1700 試験では 0.9 mg 群-0.92 kg、NN2211-1701 試験では 0.6 mg+SU 群 0.06 kg、0.9 mg+SU 群-0.37 kg と、両試験の本剤群ではほとんど増加しなかったが、NN2211-1700 試験におけるグリベンクラミド群では 0.99 kg の増加が認められた。海外検証的試験の NN2211-1436 試験 (本剤用量：0.6、1.2 及び 1.8 mg、グリメピリド併用療法、26 週間投与)、NN2211-1572 試験 (本剤用量：0.6、1.2 及び 1.8 mg、メトホルミン併用療法、26 週間投与)、NN2211-1573 試験 (本剤用量：1.2 及び 1.8 mg、本剤単独療法、52 週間投与)、NN2211-1574 試験 (本剤用量：1.2 及び 1.8 mg、ロシグリタゾン及びメトホルミン併用療法、26 週間投与)、NN2211-1697 試験 (本剤用量：1.8 mg、グリメピリド及びメトホルミン併用療法、26 週間投与) における、最終評価時のベースラインからの体重変化量の平均 (推定値) については、NN2211-1436 試験の 0.6 mg+SU 群が 0.7 kg、1.2 mg+SU 群が 0.3 kg で、SU 単独群 (-0.1 kg) に比べて増加したものの、その他の試験では、本剤群で 1.0~2.8 kg 低下しており、40~60 %の被験者で 0~5 %、20~30 %の被験者で 5 %以上の減少がみられた。外国人非糖尿病肥満患者を対象にした NN8022-1807 試験では、本剤 3.0 mg/日投与後に 5 %超又は 10 %超の体重減少がみられた被験者の割合はそれぞれ 75 %及び 37 %、投与後 52 週における体重減少 (平均値) は、3.0 mg 投与群で 7.8 kg であり、プラセボ群との差は 5.8 kg であった。

国内臨床試験では、本剤投与によって海外臨床試験と同程度の体重減少は認められなかったものの、体重増加を来たさなかった。この結果は、本剤と同程度の血糖コントロール改善を示す他の治療薬（インスリン、SU剤）では体重増加を来たすこと等から、本剤投与によって体重増加を来たさないことは臨床的に意味があると考えられる。

機構は、本剤投与によって体重増加を来たさないとする申請者の見解は理解するが、国内 NN2211-1701 試験の 0.6 mg+SU 群、海外 NN2211-1436 試験の 0.6 mg+SU 群及び 1.2 mg+SU 群において、SU 単独群に比べて体重が増加する傾向が認められており、一貫した結果が得られていないと考える。したがって、体重への影響については、製造販売後調査において確認することが適切と考える。

### (3) 安全性について

#### 1) 低血糖

申請者は、以下のように説明している。

長期投与による国内 NN2211-1700 試験（本剤単独療法）及び NN2211-1701 試験（SU 剤併用療法）において、重大な低血糖及び重篤な低血糖は報告されなかったが、投与期間別の低血糖の発現状況を検討したところ（表 24）、NN2211-1700 試験では、いずれの層においても低血糖の発現割合は 0.9 mg 群がグリベンクラミド群より低かった。NN2211-1701 試験では、最初の 24 週間では本剤のいずれの群でも SU 単独群より発現件数が多く、特に最初の 4 週間では 0.9 mg+SU 群で 0.6 mg+SU 群より多かった。

表 24 すべての低血糖の発現状況（投与期間別）

投与期間	NN2211-1700 試験		NN2211-1701 試験		
	0.9 mg 群	グリベンクラミド群	0.6 mg+SU 群	0.9 mg+SU 群	SU 単独群
試験全体	66/268 (24.6) 167 [0.694]	55/132 (41.7) 460 [3.843]	47/88 (53.4) 257 [3.131]	57/88 (64.8) 313 [3.715]	28/88 (31.8) 221 [2.990]
0~<4 週間	26/268 (9.7) 36 [1.779]	31/132 (23.5) 76 [7.539]	23/88 (26.1) 56 [8.456]	32/88 (36.4) 99 [14.899]	11/88 (12.5) 22 [3.289]
4≤~<24 週間	32/258 (12.4) 56 [0.585]	45/130 (34.6) 243 [5.083]	36/85 (42.4) 134 [4.202]	44/86 (51.2) 133 [4.094]	22/87 (25.3) 92 [2.985]
24 週間<~	32/244 (13.1) 75 [0.602]	30/120 (25.0) 141 [2.281]	21/83 (25.3) 67 [1.538]	32/84 (38.1) 81 [1.795]	20/70 (28.6) 107 [2.939]

発現例数/解析対象例数（発現割合%）

発現件数 [発現率：件/人・年]

また、NN2211-1700 試験における低血糖発現に対する前治療の影響を検討したところ、0.9 mg 群では、「すべての低血糖」及び「重大でない低血糖」の発現割合は、前治療が食事療法のみでの被験者と経口糖尿病薬による治療を実施していた被験者で同様であったが、「低血糖症状」の発現率は、食事療法のみを実施していた被験者で高い傾向が見られた（表 25）。



表 25 低血糖の発現状況（前治療の種類別）（NN2211-1700 試験）

低血糖分類	前治療	0.9 mg 群 (n=268)	グリベンクラミド群 (n=132)
すべての低血糖	食事療法のみ	13/50 (26.0) 56 [1.237]	12/23 (52.2) 107 [5.322]
	経口糖尿病薬あり	53/218 (24.3) 111 [0.568]	43/109 (39.4) 353 [3.544]
重大でない低血糖	食事療法のみ	6/50 (12.0) 7 [0.155]	8/23 (34.8) 35 [1.741]
	経口糖尿病薬あり	22/218 (10.1) 38 [0.195]	28/109 (25.7) 97 [0.974]
低血糖症状	食事療法のみ	11/50 (22.0) 49 [1.083]	10/23 (43.5) 72 [3.581]
	経口糖尿病薬あり	42/218 (19.3) 73 [0.374]	40/109 (36.7) 256 [2.570]

発現例数/解析対象例数（発現割合%）

発現件数 [発現率：件/人・年]

機構は、臨床試験で規定されていた本剤の投与時期（朝又は夕）が低血糖発現に影響する可能性について説明を求めた

申請者は、以下のように回答した。NN2211-1700 試験（本剤単独療法）では、朝投与と夕投与とで同様であったが、NN2211-1701 試験（SU 剤併用療法）では、朝投与した場合には低血糖の発現がいずれの低血糖分類でも多かった（表 26）。この原因を特定することには至らなかったが、朝に本剤と SU 剤を投与した場合には、それぞれの血中濃度が高くなる時間帯が重なることにより低血糖が発現する可能性があると考えられた。

表 26 本剤の投与時期（朝又は夕）別の低血糖の発現状況

低血糖分類	投与時期	NN2211-1700 試験		NN2211-1701 試験		
		0.9 mg 群 (n=268)	グリベンクラミド群 (n=132)	0.6 mg+SU 群 (n=88)	0.9 mg+SU 群 (n=88)	SU 単独群 (n=88)
すべての低血糖	朝	38/161 (23.6) 104 [0.720]	33/82 (40.2) 305 [4.236]	32/57 (56.1) 204 [3.909]	42/62 (67.7) 263 [4.385]	19/62 (30.6) 146 [2.745]
	夕	28/107 (26.2) 63 [0.655]	22/50 (44.0) 155 [3.249]	15/31 (48.4) 53 [1.773]	15/26 (57.7) 50 [2.060]	9/26 (34.6) 75 [3.618]
重大でない低血糖	朝	12/161 (7.5) 12 [0.083]	22/82 (26.8) 81 [1.125]	19/57 (33.3) 95 [1.821]	30/62 (48.4) 99 [1.651]	8/62 (12.9) 65 [1.222]
	夕	16/107 (15.0) 33 [0.343]	14/50 (28.0) 51 [1.069]	9/31 (29.0) 23 [0.769]	9/26 (34.6) 16 [0.659]	7/26 (26.9) 30 [1.447]
低血糖症状	朝	34/161 (21.1) 92 [0.637]	30/82 (36.6) 224 [3.111]	26/57 (45.6) 109 [2.089]	35/62 (56.5) 164 [2.734]	18/62 (29.0) 81 [1.523]
	夕	19/107 (17.8) 30 [0.312]	20/50 (40.0) 104 [2.180]	11/31 (35.5) 30 [1.003]	10/26 (38.5) 34 [1.401]	8/26 (30.8) 45 [2.171]

発現例数/解析対象例数（発現割合%）

発現件数 [発現率：件/人・年]

機構は、国内長期投与試験の結果から、0.9 mg 群ではグリベンクラミド群に比べて低血糖の発現は少なかったものの、投与開始初期（0～4 週）の発現率（件/人・年）は、4 週以降の期間における発現率より高い傾向がみられたこと、前治療で経口糖尿病薬による治療が実施されていなかった被験者で、実施されていた被験者よりも低血糖の発現率が高い傾向がみられたこと、SU 剤併用時には SU 剤単独時よりも投与 0～24 週間において低血糖の発現率が高い傾向がみられたこと、また、本剤朝投与では夕投与より本剤用量に関わらず低血糖の

発現率が高い傾向がみられたことについて、添付文書等において注意喚起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。

NN2211-1700 及び 1701 試験における胃腸障害の有害事象の発現状況を表 27 に示す。また、投与初期の 4 週間に胃腸障害の事象を発現した被験者の割合は、NN2211-1700 試験では 0.9 mg 群 19.4 % (52/268 例)、グリベンクラミド群 9.8 % (13/132 例)、NN2211-1701 試験では 0.6 mg+SU 群 14.8 % (13/88 例)、0.9 mg+SU 群 20.5 % (18/88 例)、SU 単独群 11.4 % (10/88 例) と、いずれの試験でも対照群に比べ本剤群で高く、NN2211-1701 試験では発現割合が本剤用量に依存する傾向が認められた (図 3)。

表 27 胃腸障害の有害事象の発現状況

	NN2211-1700 試験 (本剤単独療法)		NN2211-1701 試験 (SU 剤併用療法)			
	0.9 mg 群 (n=268)	グリベンクラミド群 (n=132)	0.6 mg+SU 群 (n=88)	0.9 mg+SU 群 (n=88)	SU 単独群 (n=88)	
有害事象全体 (胃腸障害)	121 (45.1) 224	48 (36.4) 81	43 (48.9) 57	42 (47.7) 76	34 (38.6) 60	
重篤な有害事象	2 (0.7) 2	3 (2.3) 3	0 (0.0) 0	1 (1.1) 1	0 (0.0) 0	
重症度	軽度	116 (43.3) 215	47 (35.6) 77	42 (47.7) 52	41 (46.6) 73	34 (38.6) 58
	中等度	8 (3.0) 9	3 (2.3) 4	5 (5.7) 5	3 (3.4) 3	1 (1.1) 2
	重度	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
副作用	52 (19.4) 86	16 (12.1) 26	18 (20.5) 21	21 (23.9) 34	15 (17.0) 22	
中止に至った有害事象	5 (1.9) 7	3 (2.3) 3	1 (1.1) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	

発現例数 (発現割合%) 発現件数

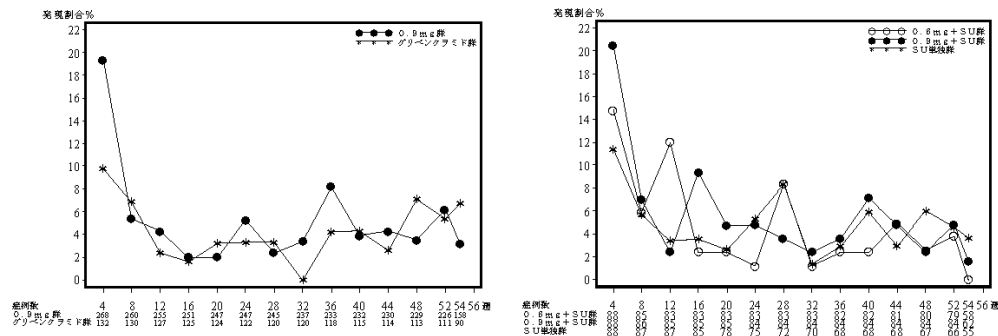


図 3 投与週毎の胃腸障害の発現割合 (左: NN2211-1700 試験、右: NN2211-1701 試験)

機構は、本剤投与開始後に胃腸障害が発現した場合の投与方法について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験において、本剤投与中に報告された胃腸障害の大部分は、投与開始後 4~6 週以内に発現し、それらの重症度は軽度~中等度で、かつ全般に一過性であったことから、胃腸障害が発現した場合でも、通常は、投与時間や用量を変更することなく、本剤投与を継続することが可能であると考え。一方、便秘、下痢や悪心などが 1 ヶ月以上持続するような場合は、一時的に 0.6 mg への減量又は休薬を考慮し

でもよいと考える。この方法は、国内の検証試験では忍容性が認められない場合は投与中止としていたが、海外臨床試験では胃腸障害の症状を軽減するために一時的に減量した被験者が報告され、多くの場合30～50%の減量であったことに基づいており、1～2日程度の減量又は休薬で症状が消失すれば、推奨用量（0.9 mg）での投与再開は可能と考える。2日以上休薬した場合には、1週間に0.3 mg ずつ漸増する方法にて推奨用量の0.9 mg まで増量する。

機構は、回答を了承するが、胃腸障害が発現した場合の投与方法（減量、休薬、投与再開等）については、添付文書等において注意喚起するとともに、製造販売後において胃腸障害に関する情報を引き続き収集する必要があると考える（0.6 mg の有用性については、「(6) 用法・用量1) 用量」の項を参照）。

### 3) 甲状腺への影響

申請者は、以下のように説明している。

国内外の臨床試験の本剤群における甲状腺に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群と同様であったが、実薬対照群と比較すると高かった（表 28）。本剤群で最も発現割合が高かった事象は血中カルシトニン増加であったが、プラセボ群と同様の発現割合であった。甲状腺新生物の発現割合は実薬対照群と比較して高かったが、プラセボ群と同程度であった。なお、甲状腺新生物の大部分は良性の甲状腺結節であり、本剤群で有害事象とされた結節（基本語：甲状腺新生物）の約 50 %は、甲状腺エコー検査を投与開始前及び試験終了時に実施した NN2211-1334 試験で報告されたものであった。

表 28 甲状腺に関連する有害事象の発現状況  
国内外のすべての中期投与試験\*及び長期投与試験\*\* (Safety Analysis Set)

器官別大分類 基本語	本剤群	プラセボ群	実薬対照群	全対照群
被験者数 (総曝露 (人・年))	n=4505 (3671.5)	n=907 (466.6)	n=1474 (1195.2)	n=2381 (1661.8)
甲状腺に関連するすべての有害事象	95 (2.1) 123 [33.5]	13 (1.4) 14 [30.0]	21 (1.4) 22 [18.4]	34 (1.4) 36 [21.7]
臨床検査	46 (1.0) 51 [13.9]	6 (0.7) 6 [12.9]	7 (0.5) 7 [5.9]	13 (0.5) 13 [7.8]
血中カルシトニン増加	37 (0.8) 40 [10.9]	5 (0.6) 5 [10.7]	5 (0.3) 5 [4.2]	10 (0.4) 10 [6.0]
血中甲状腺刺激ホルモン増加	6 (0.1) 8 [2.2]	1 (0.1) 1 [2.1]	1 (0.1) 1 [0.8]	2 (0.1) 2 [1.2]
甲状腺超音波検査異常	1 (0.0) 1 [0.3]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]
サイロキシン減少	1 (0.0) 1 [0.3]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.1) 1 [0.8]	1 (0.0) 1 [0.6]
血中カルシトニン異常	1 (0.0) 1 [0.3]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]
内分泌障害	34 (0.8) 39 [10.6]	4 (0.4) 4 [8.6]	13 (0.9) 13 [10.9]	17 (0.7) 17 [10.2]
甲状腺腫	19 (0.4) 20 [5.4]	1 (0.1) 1 [2.1]	2 (0.1) 2 [1.7]	3 (0.1) 3 [1.8]
甲状腺機能低下症	5 (0.1) 5 [1.4]	1 (0.1) 1 [2.1]	5 (0.3) 5 [4.2]	6 (0.3) 6 [3.6]
甲状腺機能亢進症	4 (0.1) 4 [1.1]	1 (0.1) 1 [2.1]	2 (0.1) 2 [1.7]	3 (0.1) 3 [1.8]
甲状腺嚢腫	4 (0.1) 4 [1.1]	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.1) 1 [0.8]	1 (0.0) 1 [0.6]
自己免疫性甲状腺炎	3 (0.1) 3 [0.8]	1 (0.1) 1 [2.1]	1 (0.1) 1 [0.8]	2 (0.1) 2 [1.2]
甲状腺腫瘍	2 (0.0) 2 [0.5]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]
中毒性結節性甲状腺腫	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.1) 1 [0.8]	1 (0.0) 1 [0.6]
慢性甲状腺炎	1 (0.0) 1 [0.3]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]
甲状腺痛	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.1) 1 [0.8]	1 (0.0) 1 [0.6]
良性、悪性及び詳細不明の新生物	30 (0.7) 33 [9.0]	4 (0.4) 4 [8.6]	2 (0.1) 2 [1.7]	6 (0.3) 6 [3.6]
甲状腺新生物	24 (0.5) 25 [6.8]	3 (0.3) 3 [6.4]	1 (0.1) 1 [0.8]	4 (0.2) 4 [2.4]
乳頭様甲状腺癌	3 (0.1) 3 [0.8]	1 (0.1) 1 [2.1]	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.0) 1 [0.6]
甲状腺癌	2 (0.0) 2 [0.5]	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.1) 1 [0.8]	1 (0.0) 1 [0.6]
良性副甲状腺腫瘍	1 (0.0) 1 [0.3]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]
甲状腺の良性新生物	2 (0.0) 2 [0.5]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]

発現例数 (発現割合%) 発現件数 [発現率: 件/1000人・年]

\*: 投与期間が5週を超えて24週未満の探索的試験。国内 NN2211-1334、海外 NN2211-1571、1310、1333、2072、1499、NN8022-1807 試験 (延長除く)

\*\*\*: 投与期間24週以上の検証試験。国内 NN2211-1700、1701、海外 NN2211-1573、1572、1436、1574、1697、1797、NN8022-1807 試験 (延長)

カルシトニンについては、長期投与による国内 NN2211-1700 及び 1701 試験において、血中カルシトニン増加は NN2211-1700 試験の 0.9 mg 群で 2 例 3 件報告され、2 例 2 件が副作用と判断されたが、いずれも投与終了後に回復が確認された。投与後 52 週 (LOCF) のベースラインからの血中カルシトニンの変化量を検討した結果、NN2211-1700 試験の 0.9 mg 群とグリベンクラミド群の群間差 [95%信頼区間] (pg/mL) は 0.157 [0.013, 0.302] で、NN2211-1701 試験では、本剤群と SU 単独群の群間差 [95%信頼区間] (pg/mL) は、0.6 mg+SU 群では 0.052 [-0.109, 0.213]、0.9 mg+SU 群では -0.013 [-0.174, 0.148] であり、いずれの投与群も臨床的に意味のある違いとは考えられなかった。さらに、多くの被験者の測定値が定量限界の 2.0 pg/mL 未満であったため、血中カルシトニンの変動を「定量限界未満」、「定量限界以上～基準値上限未満」、「基準値上限以上～基準値上限の 2 倍未満」、「基準値上限の 2 倍以上」の 4 つのカテゴリーに分類して検討した。その結果、投与後 52 週 (LOCF) にベースライン時より高いカテゴリーにシフトした被験者は、NN2211-1700 試験では 0.9 mg 群 7 例、グリベンクラミド群 3 例、NN2211-1701 試験では 0.6 mg+SU 群 5 例、0.9 mg+SU 群 2 例、SU 単独群 2 例であり、いずれの投与群でも有意な変化はみられなかった (NN2211-1700 試験: 0.9 mg 群 p=0.3197、グリベンクラミド群 p=0.1046、NN2211-1701 試験: 0.6 mg+SU 群 p=0.3690、0.9 mg+SU 群 p=0.5630、SU 単独群 p=0.5773、Agresti 検定)。

海外第 III 相臨床試験（海外 NN2211-1436、1572、1573、1574、1697 及び 1797 試験）では、血中カルシトニン（平均値）は、試験期間を通して、すべての投与群で定量限界の下限の 0.7 ng/L（国内試験では pg/mL と表記）から 1.0 ng/L 未満で推移していた。本剤の 2 年間投与による海外 NN2211-1573 及び 1572 試験において、一度でも 20 ng/L を超えた被験者の割合は、本剤群（1.67%）と実薬対照群（1.88%）で同様であった。血中カルシトニン増加の有害事象の発現率（件/1000 人・年）は、海外長期投与試験（NN2211-1572、1573、1436、1574、1697 試験）の統合データにおいて、0.6 mg 群 23.2、1.2 mg 群 8.3、1.8 mg 群 13.3、プラセボ群 18.9、実薬対照群 6.8 と、本剤用量と発現率に関連性はみられず、NN2211-1572 試験の 0.6 mg+メトホルミン併用群の 1 例以外はすべて非重篤であった。商品化された標準的な検査法の定量限界下限は 2 ng/L であり、追加検査が必要とされる血中カルシトニンは、非喫煙者、H<sub>2</sub> ブロッカー及びプロトンポンプインヒビターを使用していない患者で通常 15~20 ng/L と考えられていることから（Costante G, *et al.*, *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2009; 5: 35-44、Rink T, *et al.*, *Thyroid*. 2009; 19: 327-332）、臨床試験で認められた血中カルシトニンの変化は、臨床的に有意ではないと考えられた。

機構は、国内外の臨床試験の本剤群で甲状腺新生物の発現が認められており、また、海外臨床試験では本剤との因果関係が否定できない甲状腺癌の発現が報告されていることをふまえて、甲状腺に関する検査の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。甲状腺エコー検査には、ヒト甲状腺 C-細胞の変化を評価するための十分な感度及び特異度はないとされており（Schwerk WB, *et al.*, *Cancer*, 1985; 55: 624-630）、一般人口において甲状腺結節の罹患率は高く、年齢とともに上昇することが知られていることから（Gough J *et al.*, *World J Sur*, 2008; 32: 1264-1268）、医療現場において 2 型糖尿病患者に一律に甲状腺エコー検査を実施する意義は小さいと考える。頸部触診は、追加検査の必要性を判断する際に有用と考えられているが、実施を必須とすれば不必要な追加検査が実施される可能性が懸念される。カルシトニンについては前述のように、長期投与による国内外のいずれの臨床試験においても、被験者の多くで、血中カルシトニンが感度の高いカルシトニンアッセイの定量限界下限付近を推移していたこと、血中カルシトニンの推移に本剤群と対照群とで違いはみられなかったことから、血中カルシトニンを定期的に測定する意義は小さいと考える。なお、すべての臨床試験で報告された甲状腺に関する有害事象の発現割合を添付文書に記載するとともに、製造販売後調査において、甲状腺に関する有害事象の発現状況を注意深く監視する予定である。

機構は、国内外の臨床試験成績から、本剤投与と血中カルシトニン増加を含む甲状腺の異常との関連性が示唆されていないとする申請者の見解に特段の問題はないと考えるが、非臨床試験において、マウス及びラットで C 細胞腫の発現が誘発されたこと、対象疾患をふまえると本剤は長期投与が想定される薬剤であること、甲状腺腫瘍は多くの場合増大するまで無症状で経過することから、本剤投与中は頸部触診等により甲状腺関連の症候の有無を確認し、

異常が認められた場合には血中カルシトニン等の甲状腺関連検査を実施するよう注意喚起することが適切と考える。以上については、専門協議をふまえて最終的に判断したい。

#### 4) 注射部位障害及び免疫原性

申請者は、以下のように説明している。

長期投与による国内臨床試験において注射部位障害を発現した被験者の割合は、NN2211-1700 試験（本剤単独療法）では0.9 mg群 6.3 %（17/268 例）、グリベンクラミド群 0.0 %（0/132 例）、NN2211-1701 試験（SU剤併用療法）では0.6 mg+SU群 6.8 %（6/88 例）、0.9 mg+SU群 5.7 %（5/88 例）、SU単独群 3.4 %（3/88 例）と、対照群（本剤のプラセボ投与）に比べ本剤群で高く、発現割合の高かった事象は注射部位紅斑及び注射部位内出血であった。NN2211-1700 試験の0.9 mg群で2件のみ中等度の事象（注射部位発疹）が発現し、その他はすべて軽度であった。中等度の注射部位発疹1件を発現した被験者（1例）は、本事象のために治験を中止した。海外の長期投与試験<sup>16</sup>では、注射部位障害の発現率（件/1000人・年）は0.6 mg群 15.5、1.2 mg群 23.6、1.8 mg群 35.5、プラセボ群 32.0、実薬対照群 18.9であり、本剤用量の増加に伴い発現率が上昇する傾向が認められた。なお、1.8 mg群（海外で承認されている本剤の最高用量）とプラセボ群の発現率が同様であったことから、本剤用量の増加に伴う発現率の上昇は、注射量の増加と関連している可能性が考えられた。

長期投与による国内 NN2211-1700 及び 1701 試験における免疫原性に関連する有害事象の発現について、「アナフィラキシー反応」、「血管浮腫」及び「重症皮膚副作用」を検討したところ、蕁麻疹7件（本剤群のみ）、歯肉腫脹3件（本剤群2件、対照群1件）及び口腔浮腫1件（本剤群）報告され、対照群に比べ本剤群で発現割合が高い傾向がみられた（NN2211-1700 試験：0.9 mg 群 2.2 %（6/268 例）、グリベンクラミド群 0.8 %（1/132 例）、NN2211-1701 試験：0.6 mg+SU 群 4.5 %（4/88 例）、0.9 mg+SU 群 0 %（0/88 例）、SU 単独群 0.0 %（0/88 例））。本剤群のみで認められた7件の蕁麻疹のうち3件については、治験薬との因果関係について「可能性あり」と判断された。重症度については、いずれも軽度又は中等度で、重篤な有害事象及び投与中止に至った事象はなかった。国内外のすべての中期投与試験及び長期投与試験（表 28 の脚注を参照）における免疫原性に関連する有害事象の発現率は、本剤群 13.3 件/1000 人・年、対照群 6.0 件/1000 人・年と、本剤群で高い傾向が認められたが、大部分は軽度の事象であった。以上をふまえ、添付文書案の副作用の項に、蕁麻疹の発現について記載し注意喚起を行うこととする。

機構は、国内外の臨床試験における注射部位障害及び免疫原性に関連する有害事象の発現割合は、既承認のインスリン製剤と大きな違いはなく、添付文書（案）の副作用の項で注意喚起を行うとする申請者の回答を了承するが、製造販売後調査において引き続き注射部位障害及び免疫原性に関して情報収集する必要があると考える。

<sup>16</sup> NN2211-1697 試験及び NN2211-1797 試験を除くすべての海外長期投与試験において、プラセボ群及び実薬対照群の被験者には本剤のプラセボが投与され、NN2211-1697 試験及び NN2211-1797 試験では実薬対照として非盲検下でそれぞれインスリン グラルギン及びエクセナチドが投与された。

## 5) 抗リラグルチド抗体の産生

機構は、抗リラグルチド抗体の産生が本剤の安全性及び有効性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。NN2211-1700 及び 1701 試験の実施計画書で規定されていた抗リラグルチド抗体の陽性/陰性の判定基準（カットオフ値）が不適切であった<sup>17</sup>ことから、新たなカットオフ値によるデータを用いて再検討した。その結果、NN2211-1700 試験の投与後 53 週（LOCF）に、本剤群で抗リラグルチド抗体陽性であった被験者は 14.7 %（33/225 例）であり、これらの被験者における投与後 52 週（LOCF）のベースラインからの HbA<sub>1c</sub> 変化量（平均値±SD、以下同様）は -1.76±0.80 % で、本剤群全体の -1.48±1.12 % と大きく変わらず、NN2211-1701 試験においても、投与後 53 週（LOCF）に抗リラグルチド抗体陽性であった被験者は 0.6 mg+SU 群 16.9 %（13/77 例）、0.9 mg+SU 群 16.9 %（14/83 例）であり、これらの被験者における投与後 52 週（LOCF）のベースラインからの HbA<sub>1c</sub> 変化量は、0.6 mg+SU 群 -1.36±0.70 %、0.9 mg+SU 群 -1.51±0.88 % と、それぞれの投与群全体での変化量（0.6 mg+SU 群 -1.09±0.84 %、0.9 mg+SU 群 -1.30±0.91 %）と大きく変わらなかった。NN2211-1700 及び 1701 試験の本剤群において、投与後 53 週（LOCF）における抗リラグルチド抗体陽性例で多く発現した有害事象（器官別大分類）は、「感染症及び寄生虫症」、「胃腸障害」、「筋骨格系および結合組織障害」で、発現割合及び発現件数は被験者全体と同様であった（表 29）。本剤群の抗体陽性例において、免疫原性に関連する有害事象は NN2211-1700 試験で 1 件（歯肉腫脹）、1701 試験で 1 件（0.6 mg+SU 群、蕁麻疹）報告され、蕁麻疹については治験薬との因果関係は可能性ありと判断されたが、いずれも軽度であった。以上より、抗リラグルチド抗体の産生による安全性への大きな影響はないと考える。

表 29 投与後 53 週（LOCF）におけるリラグルチド抗体陽性例の有害事象の発現状況

有害事象 (器官別大分類)		NN2211-1700 試験		NN2211-1701 試験	
		0.9 mg 群	0.6 mg+SU 群	0.6 mg+SU 群	0.9 mg+SU 群
感染症及び寄生虫症	全体	132/268 (49.3) 267	47/88 (53.4) 86	51/88 (58.0) 83	
	抗体陽性例	19/33 (57.6) 33	7/13 (53.8) 13	6/14 (42.9) 10	
胃腸障害	全体	121/268 (45.1) 224	43/88 (48.9) 57	42/88 (47.7) 76	
	抗体陽性例	14/33 (42.4) 19	6/13 (46.2) 7	6/14 (42.9) 18	
筋骨格系および結合組織障害	全体	65/268 (24.3) 85	28/88 (31.8) 38	23/88 (26.1) 30	
	抗体陽性例	12/33 (36.4) 15	5/13 (38.5) 6	2/14 (14.3) 2	

発現例数/解析対象例数（発現割合%） 発現件数

機構は、回答を了承するが、製造販売後調査において引き続き抗リラグルチド抗体の産生に関して情報収集する必要があると考える。

<sup>17</sup>抗リラグルチド抗体の陽性/陰性の判定に用いるカットオフ値は投与前の 100 試料の測定値から算出したカットオフ値及び  $1.96 \times \text{sqrt}(2) \times \text{SD}$  として算出したカットオフ値の 2 つを用いたが、これらの試料の測定バッチ間の変動が大きかった結果、カットオフ値が低くなり、対照群で抗リラグルチド抗体陽性の被験者が多く認められたため、すべての投与前試料の測定値から算出したを用いてカットオフ値及びすべての投与前試料の 97.5 パーセンタイル値として算出したカットオフ値を用いることに変更された

## 6) 膵炎

申請者は、以下のように説明している。

国内臨床試験では膵炎の報告はなかったが、海外臨床試験において9例9件の膵炎（急性膵炎7例7件、慢性膵炎2例2件）が報告された。内訳は、本剤群8例8件（発現率2.2件/1000人・年）、対照群1例1件（発現率0.6件/1000人・年）であった。治験薬との因果関係が「可能性あり」と判断された事象は2例2件（1.2 mg+メトホルミン併用群、1.8 mg+OAD群各1例1件）であった。重症度については、慢性膵炎の1例1件（NN2211-1797試験）以外はすべて重篤な有害事象と判断され、治験薬投与 669 日目に急性膵炎を発現した 1.8 mg 群の1例（NN2211-1573試験：60歳代の女性）が死亡に至ったが、本剤との因果関係は否定された。急性膵炎を発現した他の6例については、1例が休業し（転帰：回復）、5例が治験薬の投与を中止された（転帰：4例は回復、1例は不明）。慢性膵炎を発現した2例では本剤の投与が継続された。国内外のすべての中期投与試験及び長期投与試験（表28の脚注を参照）での膵炎の発現率は、本剤群2.2件/1000人・年、対照群0.6件/1000人・年であり、発現率に差がみられたが、本剤用量別の膵炎の発現率は、<0.6 mg 群：0.0、0.6 mg 群：1.8、0.6~<1.2 mg 群：0.0、1.2 mg 群：2.3、1.2~1.8 mg 群：0.0、1.8 mg 群：3.0、1.8 mg~3.0 mg 群：2.1件/1000人・年と、本剤用量と膵炎の発現に関連性は認められなかった。膵炎を発現した被験者の多くが膵炎発症の危険因子を有していたこと、2型糖尿病患者における膵炎の発現率は、年齢及び性別を考慮した一般人口に比べ3倍高いとされ、1.5~4.5件/1000人・年と推定されていることから（Yadav D & Lowenfels AB, *Pancreas*, 2006; 33: 323-330, Noel R, *et al.*, *Diabetes Care*, 2009; 32: 834-838）、現時点で本剤投与と膵炎の発現に明確な因果関係は確立されていないと考える。

機構は、本剤投与時に胃腸障害の発現がみられていることをふまえ、急性膵炎と胃腸障害の鑑別、及び急性膵炎への対応方法について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。急性膵炎は急性腹症の一種であることから、症状のみから急性膵炎と胃腸障害を鑑別することは一般に困難であると考え。本剤投与時の急性膵炎への対応方法については、患者向け説明文書（案）及び医療機関向け説明文書（案）を作成し、急性膵炎が疑われる、通常嘔吐を伴う持続的な重度の腹痛が認められた場合、速やかに適切な検査（画像検査、膵特異的酵素の測定等）により精査を行うことが重要である旨の注意喚起を行う予定である。

機構は、NN2211-1700試験の0.9 mg 群で1例の死亡（死因：胃腸炎）が報告されていることについて、当該症例の臨床経過及び本剤との因果関係が否定された根拠について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。死亡例は60歳代の女性で、高血圧症、高脂血症、爪白癬、足白癬、不整脈、白内障、糖尿病性末梢神経障害及び糖尿病性腎症を合併していた。投与開始34日目より腹部膨満感、下痢、嘔吐、発熱等が出現したため、投与開始36日目に治験実施医療機関に入院となった（入院時所見：体温37.5度、血圧91/49 mmHg、随時血糖254 mg/dL、白血球29700/μL、CPK 400 IU、クレアチニン1.82 mg/dL、CRP 15.75 mg/dL、イ



インフルエンザテスト及びトロポニンTテスト陰性、安静時心電図、胸部及び腹部X線正常)。急性胃腸炎と診断され、治験薬投与継続の上、治療が開始されたが、入院十数時間後に高熱、悪寒、戦慄が出現し、入院翌日(投与開始37日目)に死亡が確認された。治験責任医師により、死因は「胃腸炎」、直接の死因は「嘔吐物による気道閉塞」と報告されたが、死因についての外部の消化器内科学専門医による評価は、「白血球高値、CRP高値並びに体温が高いことから、死因は通常の胃腸炎ではなく、消化管の細菌感染による敗血症性ショックによる可能性が高い。神経障害により、疼痛に対する感受性が低かった可能性があることから、虫垂炎、胆管炎、胆石症又は膵炎等、疼痛を伴う疾患の可能性が否定できないが、超音波検査やCTが実施されていないため、これ以上診断を特定できない」であった。申請者は、外部の消化器内科学専門医の見解に同意しており、本症例の死因の一つとして、膵炎の可能性を完全に否定することはできないと考えるが、入手可能なすべてのデータに基づいても診断を確定することはできなかった。以上をふまえ、膵炎に関しては製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考えており、現在海外で計画中の市販後長期心血管アウトカム試験(無作為化プラセボ対照二重盲検試験、予定症例数:6000~10000例、予定試験期間:最大5年間)において、膵炎の発現状況を調査する予定である。

機構は、以下のように考える。NN2211-1700試験で報告された死亡例について、画像検査等による精査が十分に行われておらず、神経障害を合併していることから、膵炎を発現していた可能性を完全に否定できないと考える。国内臨床試験において、膵炎の報告はなかったが、本剤投与時に胃腸障害が高頻度で発現しており、上述の死亡例が報告されていること、海外臨床試験では、膵炎の有害事象の発現が本剤群で認められ、死亡例も報告されていること、類薬のGLP-1アナログで膵炎の副作用が報告されていること(FDA Safety information, Aug 18, 2008)、膵炎と胃腸障害の鑑別が困難であることをふまえ、本剤投与中に胃腸障害が発現した際には、膵炎の可能性を考慮し必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応する必要があることについて添付文書(案)において注意喚起するとともに、本剤投与中に膵炎を発症した患者に対しては、本剤の投与再開を避けること等の具体的な注意喚起を行う必要があると考える。さらに、製造販売後調査及び市販後長期心血管アウトカム試験において、本剤投与時の膵炎を含む胃腸障害の発現状況について引き続き検討し、結果を速やかに医療機関に情報提供する必要があると考える。以上の点については、専門協議をふまえて最終的に判断したい。

#### 7) 糖尿病性網膜症

機構は、長期投与による国内 NN2211-1701 試験の本剤群で眼底所見に異常がみられた被験者の割合が対照群より高かったことから、本剤投与と糖尿病性網膜症悪化との関連性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 NN2211-1700 試験及び 1701 試験において、投与期間(52週間)中における糖尿病性網膜症(眼底所見が「正常」から「異常」になった

症例のみでなく、「異常」であった症例の悪化も含む)の発現割合は、NN2211-1700 試験では 0.9 mg 群 6.0 % (16/268 例)、グリベンクラミド群 6.8 % (9/132 例)と、両群で同様であったが、NN2211-1701 試験では 0.6 mg+SU 群 9.1 % (8/88 例)、0.9 mg+SU 群 12.5 % (11/88 例)、SU 単独群 8.0 % (7/88 例)と、0.9 mg+SU 群で高かった。一般的に、長期間にわたって血糖コントロール不良の状態が続いていた場合、短期間で急激な血糖コントロールの改善によって一時的に糖尿病性網膜症が悪化する可能性があることが知られている。NN2211-1701 試験の 0.6 mg+SU 群では、糖尿病性網膜症発現例で投与群全体に比べてベースラインの HbA<sub>1c</sub> 及び空腹時血糖が高く、投与後 4 週、24 週、52 週のベースラインからの HbA<sub>1c</sub> 及び空腹時血糖の変化量が大きい傾向がみられたが、他の本剤群では糖尿病性網膜症発現例と投与群全体で大きな違いはみられず、本剤投与による血糖コントロール改善と糖尿病性網膜症の発現に関して一貫した傾向はみられなかった (表 30)。また、ベースラインの糖尿病性網膜症合併の有無と糖尿病性網膜症の発現割合との関連性は認められず (表 31)、0.9 mg+SU 群で糖尿病罹病期間 (平均値) が長いことが、0.9 mg+SU 群で糖尿病性網膜症の発現割合が高かった要因と考える。

表 30 糖尿病性網膜症発現例における血糖コントロールの推移

評価時期 <sup>a)</sup>	NN2211-1700 試験		NN2211-1701 試験				
	0.9 mg 群		0.6 mg+SU 群		0.9 mg+SU 群		
	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>							
ベースライン	全体	266	8.92 (1.08)	87	8.60 (0.91)	88	8.21 (0.78)
	糖尿病性網膜症発現例	16	8.76 (0.72)	8	9.35 (1.11)	11	8.12 (0.46)
投与後 4 週	全体	261	-0.59 (0.53)	83	-0.87 (0.40)	87	-0.83 (0.35)
	糖尿病性網膜症発現例	16	-0.74 (0.27)	8	-1.18 (0.56)	11	-0.79 (0.28)
投与後 24 週	全体	245	-1.83 (1.01)	82	-1.49 (0.96)	84	-1.59 (0.84)
	糖尿病性網膜症発現例	16	-1.51 (0.84)	8	-2.43 (1.14)	11	-1.43 (0.78)
投与後 52 週 (LOCF)	全体	263	-1.48 (1.12)	86	-1.09 (0.84)	87	-1.30 (0.91)
	糖尿病性網膜症発現例	16	-1.39 (1.03)	8	-1.99 (0.80)	11	-1.32 (0.78)
<b>空腹時血糖 (mg/dL)</b>							
ベースライン	全体	268	204.2 (51.1)	88	177.3 (40.4)	88	164.8 (37.3)
	糖尿病性網膜症発現例	16	198.1 (48.7)	8	206.3 (60.7)	11	158.5 (44.1)
投与後 4 週	全体	256	-66.6 (38.1)	83	-51.4 (41.1)	86	-50.7 (33.9)
	糖尿病性網膜症発現例	16	-64.8 (36.2)	8	-85.4 (58.3)	11	-43.2 (39.9)
投与後 24 週	全体	246	-65.5 (41.2)	83	-41.0 (36.1)	84	-41.0 (33.8)
	糖尿病性網膜症発現例	16	-64.1 (38.7)	8	-78.3 (49.1)	11	-38.0 (30.2)
投与後 52 週 (LOCF)	全体	261	-57.5 (42.5)	85	-33.8 (37.7)	86	-32.8 (35.2)
	糖尿病性網膜症発現例	16	-53.1 (34.6)	8	-67.0 (61.9)	11	-30.8 (41.8)

a)ベースラインを除く各評価時期のデータは、ベースラインからの変化量を示す

表 31 糖尿病性網膜症の発現状況 (糖尿病性網膜症合併の有無別)

	NN2211-1700 試験		NN2211-1701 試験			
	0.9 mg 群 (n=268)	グリベンクラミド群 (n=132)	0.6 mg+SU 群 (n=88)	0.9 mg+SU 群 (n=88)	SU 単独群 (n=88)	
糖尿病罹病期間 <sup>a)</sup> (年)	8.13 (6.68)	8.48 (6.84)	9.33 (5.77)	11.61 (7.68)	10.06 (7.28)	
全体	16/268 (6.0) 16	9/132 (6.8) 10	8/88 (9.1) 8	11/88 (12.5) 11	7/88 (8.0) 7	
糖尿病性網膜症合併	あり	6/62 (9.7) 6	4/36 (11.1) 5	4/23 (17.4) 4	2/27 (7.4) 2	1/18 (5.6) 1
	なし	10/206 (4.9) 10	5/96 (5.2) 5	4/65 (6.2) 4	9/61 (14.8) 9	6/70 (8.6) 6

発現例数/解析対象例数 (発現割合%) 発現件数

a)スクリーニング時における糖尿病罹病期間の平均値 (SD)

機構は、NN2211-1700 試験及び 1701 試験における低血糖の発現状況と糖尿病性網膜症の発現との関連性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。すべての低血糖の発現率（件/人・年）については、NN2211-1701 試験の 0.9 mg+SU 群では糖尿病性網膜症発現例で投与群全体に比べて高く（7.36 対 3.71）、同様の傾向は、NN2211-1700 のグリベンクラミド群でも認められた（7.67 対 3.84）。一方、NN2211-1700 試験の 0.9 mg 群及び NN2211-1701 試験の 0.6 mg+SU 群では、糖尿病性網膜症発現例では投与群全体に比べて低かったことから（0.26 対 0.69 及び 0.88 対 3.13）、本剤投与による一貫した傾向はみられなかった。

機構は、国内臨床試験において、本剤投与と糖尿病性網膜症悪化との関連は示唆されなかったとする申請者の考察に大きな問題はないと考えるが、血糖コントロールの急激な改善、特に低血糖の発現が糖尿病性網膜症を悪化させる可能性があることから、長期間にわたって血糖コントロール不良の状態が続いていた患者に本剤を投与する場合は、低血糖の発現に注意して血糖コントロール改善をはかるとともに、眼底の状態に留意する必要があると考える。

#### 8) 腫瘍の発現

申請者は、以下のように説明している。長期投与による NN2211-1700 及び 1701 試験において、「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）」の器官別大分類に分類される有害事象（以下、「新生物」）の発現割合は、本剤群と対照群で同様であった（本剤単独療法：0.9 mg 群 4.1%（11/268 例）、グリベンクラミド群 4.5%（6/132 例）、SU 剤併用療法：0.6 mg+SU 群 1.1%（1/88 例）、0.9 mg+SU 群 0.0%（0/88 例）、SU 単独群 4.5%（4/88 例）。重篤な新生物の有害事象は、本剤群で 7 例 7 件、対照群で 5 例 5 件報告され、このうち 9 件（本剤群 6 件、対照群 3 件）は悪性腫瘍であった。海外長期投与試験での新生物の発現率（件/1000 人・年）は、0.6 mg 群 15.5、1.2 mg 群 31.9、1.8 mg 群 26.0、プラセボ群 10.7、実薬対照群 12.6 と、本剤群の方が実薬対照群より高かった。最も発現率の高かった事象は甲状腺新生物であった。

機構は、本剤が GLP-1 受容体を介する作用機序を有しており、ヒト神経内分泌系の腫瘍細胞の一部で GLP-1 受容体が高率に発現していることから、本剤長期投与時の神経内分泌系腫瘍発現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。ヒトでは、褐色細胞腫、インスリノーマ、ガストリノーマ、脳腫瘍や胚芽腫において GLP-1 受容体の発現が高いことが報告されているが、本剤の開発において神経内分泌系腫瘍の発現は報告されていない。一方、一般人口における神経内分泌系腫瘍の発現割合は、10 万人に 2 人未満と報告されており（Taal BG, *et al.*, *Neuroendocrinology*, 2004; 80 (Suppl 1) : 3-7）、また、神経内分泌系腫瘍の増殖に GLP-1 受容体刺激が関与する可能性や GLP-1 受容体刺激が腫瘍を有するヒトに危険である可能性について文献から確認できなかったことから、神経内分泌系腫瘍の発現に関する注意喚起の必要性は低いと考える。

機構は、本剤は新規作用機序を有する薬剤であり、また、海外の市販後の臨床データも十分集積されていないことから、製造販売後調査において甲状腺腫瘍及び神経内分泌系腫瘍を含めた腫瘍に関する情報収集を行う必要があると考える。

## 9) 心血管系への影響

機構は、本剤投与による心血管系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。心血管系への影響について、器官別大分類の「心臓障害」及び「血管障害」における有害事象の発現状況を検討した。NN2211-1700 及び 1701 試験（いずれも 52 週間投与）における「心臓障害」の発現割合は、NN2211-1700 試験では 0.9 mg 群 6.3 % (17/268 例)、グリベンクラミド群 10.6 % (14/132 例)、NN2211-1701 試験では 0.6 mg+SU 群 5.7 % (5/88 例)、0.9 mg+SU 群 10.2 % (9/88 例)、SU 単独群 9.1 % (8/88 例) であった。「血管障害」の発現割合は、NN2211-1700 試験では 0.9 mg 群 6.3 % (17/268 例)、グリベンクラミド群 7.6 % (10/132 例)、NN2211-1701 試験では 0.6 mg+SU 群 5.7 % (5/88 例)、0.9 mg+SU 群 3.4 % (3/88 例)、SU 単独群 6.8 % (6/88 例) と、本剤群と対照群に大きな違いはみられなかった。

さらに、心血管系リスクに関する FDA との協議においては、本剤の臨床開発プログラムは、2 型糖尿病の新しい治療法に関連する心血管系リスクを前向きに評価するようデザインされたものではなかったが、臨床開発プログラムを通して相当数の主要心血管イベント (MACE : Major Adverse Cardiovascular Events) が認められたため、心血管系リスクを後ろ向きに評価することが可能であった。広義の MACE 解析の結果、本剤群と全対照群 (プラセボ群と実薬対照群を併合した群) の発現割合の比の点推定値は 1 未満、95 % 信頼区間の上限は 1.8 未満であり、本剤群の発現割合は全対照群に比べて低かった (表 32)。さらに、高齢者、腎機能障害患者及び病態の比較的進行した患者等、心血管系リスクの高い患者における本剤長期投与時の心血管系の安全性について検討するため、海外で市販後長期心血管アウトカム試験 (無作為化プラセボ対照二重盲検試験、予定症例数 : 6000~10000 例、予定試験期間 : 最大 5 年間) を実施する予定であり、心血管死、非致死的心筋梗塞又は非致死の脳卒中の複合エンドポイントとして規定される MACE の点推定値を求めることとしている。当該試験の実施計画書について EMEA 及び FDA と協議中であるが、最終報告書の提出は 2016 年第 1 四半期になる見込みである。

表 32 国内外の臨床試験における MACE\*の解析結果

	投与群		本剤群と全対照群 <sup>a)</sup> の 発現割合の比 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	
	本剤群 (n=4022)	全対照群 (n=1760)		
対象集団 A1	曝露 (人・年)	1771.8	787.6	
	すべての MACE	48 (1.2) 49 [27.7]	24 (1.4) 27 [34.3]	0.92 [0.56, 1.50]
	重篤な MACE	15 (0.4) 15 [8.5]	8 (0.5) 8 [10.2]	0.80 [0.34, 1.90]
対象集団 A2	曝露 (人・年)	1879.5	1045.7	
	すべての MACE	51 (1.2) 52 [27.7]	35 (1.5) 39 [37.3]	0.87 [0.57, 1.34]
	重篤な MACE	16 (0.4) 16 [8.5]	16 (0.7) 16 [15.3]	0.67 [0.32, 1.41]
対象集団 B	曝露 (人・年)	2882	1486	
	すべての MACE	(1.6) 71 [24.6]	(1.9) 50 [33.6]	0.88 [0.61, 1.28]
	重篤な MACE	(0.6) 25 [8.7]	(0.8) 19 [12.8]	0.83 [0.44, 1.56]

発現例数 (発現割合%) 発現件数 [発現率: 件/1000 人・年]

対象集団 A1: すべての第Ⅱ相及び第Ⅲ相ランダム化二重盲検比較試験の被験者集団

対象集団 A2: A1+実薬対照非盲検試験の被験者集団

対象集団 B: A2+非盲検長期投与期の被験者集団

\*: MACE エンドポイントは、心血管系死亡と、MedDRA 標準検索式の「Myocardial infarction」と「Central Nervous System Hemorrhages and Cerebrovascular Accidents」に該当する事象で示した

a) プラセボ群と実薬対照群を併合した群

b) 試験を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 推定値

機構は、国内外の臨床試験成績から、本剤投与による心血管系疾患に対する影響は認められていないとする申請者の回答に大きな問題はないと考えるが、本剤は新規作用機序を有する薬剤であること、海外における市販後の臨床データが十分集積されていないこと、日本人と外国人の 2 型糖尿病患者における心血管系リスク自体が同様と判断できないこと等から、製造販売後に日本人における心血管系リスク評価を行うことの必要性や、必要な場合の評価方法等については、専門協議をふまえて最終的に判断したい。

#### (4) 特別な患者集団について

##### 1) 腎機能障害患者

機構は、腎機能障害患者においては、用量を調節せずに使用可能と申請者が説明していることについて、腎機能障害患者を対象とした NN2211-1329 試験は、臨床用量の 0.9 mg より低用量の 0.75 mg 単回投与による試験であったことから、腎機能障害患者における 0.9 mg 投与時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。当該試験において、0.75 mg 単回投与時の曝露量は、腎機能障害患者では腎機能正常者より低かったが、腎機能障害の程度と本剤の曝露量に明確な関係はみられなかった。本剤の薬物動態はほぼ線形で時間非依存性を示すことから、当該試験で得られた 0.75 mg 単回投与時の薬物動態を反復投与後に適用することは可能と判断した。安全性については、当該試験で認められたすべての有害事象及び胃腸障害の発現割合は、腎機能障害の程度により層別したとき、各層で大きな違いはみられなかったことから、本剤投与時の安全性と腎機能障害の程度に関連性はないと考えられた。長期投与による国内 NN2211-1700 及び 1701 試験におけるすべての有害事象、胃腸障害及びすべての低血糖の発現状況を腎機能障害の程度別に検討した結果を表 33 に示す。すべての有害事象の発現率 (件/人・年) は、NN2211-1701 試験の 0.6 mg+SU 群では、軽度腎障害において、

他の投与群に比べてやや高い傾向がみられたが、全般に本剤群及び対照群（SU 単独群及びグリベンクラミド群）で同様であった。胃腸障害の発現率は、NN2211-1701 試験の 0.6 mg+SU 群では、正常に比べ軽度腎障害で高かったのに対し、対照群では軽度腎障害に比べて正常で高い傾向がみられた。すべての低血糖の発現率は、NN2211-1700 試験（単独療法）では、0.9 mg 群では正常と軽度腎障害で同様であったが、グリベンクラミド群では正常に比べて軽度腎障害で高かった。NN2211-1701 試験（SU 剤併用療法）では、0.6 mg+SU 群及び SU 単独群において、正常に比べて軽度腎障害で高かったが、0.9 mg+SU 群では、腎機能障害の程度による違いはなかった。

表 33 すべての有害事象、胃腸障害及びすべての低血糖の発現状況（ベースラインの腎機能別）

腎機能障害の程度 <sup>a)</sup>	NN2211-1700 試験 (本剤単独療法)		NN2211-1701 試験 (SU 剤併用療法)		
	0.9 mg 群 (n=268)	グリベンクラミド 群 (n=132)	0.6 mg+SU 群 (n=88)	0.9 mg+SU 群 (n=88)	SU 単独群 (n=88)
すべての有害事象					
正常	198/216 (91.7) 922 [4.69]	89/98 (90.8) 378 [4.15]	64/68 (94.1) 297 [4.57]	58/66 (87.9) 275 [4.30]	67/71 (94.4) 281 [4.76]
軽度	43/48 (89.6) 172 [4.19]	29/31 (93.5) 112 [4.21]	19/19 (100.0) 115 [7.12]	18/19 (94.7) 76 [4.39]	14/15 (93.3) 49 [3.78]
中等度	4/4 (100.0) 4 [1.31]	3/3 (100.0) 21 [9.85]	1/1 (100.0) 5 [5.02]	3/3 (100.0) 13 [4.39]	2/2 (100.0) 22 [11.04]
胃腸障害					
正常	97/216 (44.9) 176 [0.90]	39/98 (39.8) 64 [0.70]	31/68 (45.6) 40 [0.62]	30/66 (45.5) 55 [0.86]	29/71 (40.8) 52 [0.88]
軽度	23/48 (47.9) 47 [1.14]	7/31 (22.6) 10 [0.38]	12/19 (63.2) 17 [1.05]	10/19 (52.6) 17 [0.98]	4/15 (26.7) 6 [0.46]
中等度	1/4 (25.0) 1 [0.33]	2/3 (66.7) 7 [3.28]	0/1 (0.0) 0 [0.00]	2/3 (66.7) 4 [1.35]	1/2 (50.0) 2 [1.00]
すべての低血糖					
正常	56/216 (25.9) 150 [0.76]	37/98 (37.8) 292 [3.21]	34/68 (50.0) 149 [2.29]	39/66 (59.1) 243 [3.80]	20/71 (28.2) 134 [2.27]
軽度	9/48 (18.8) 16 [0.39]	17/31 (54.8) 158 [5.94]	12/19 (63.2) 94 [5.82]	15/19 (78.9) 59 [3.41]	6/15 (40.0) 78 [6.02]
中等度	1/4 (25.0) 1 [0.33]	1/3 (33.3) 10 [4.69]	1/1 (100.0) 14 [14.05]	3/3 (100.0) 11 [3.71]	2/2 (100.0) 9 [4.52]

発現例数/該当例数（発現割合%）発現件数、[発現率（件/人・年）]

a)腎機能障害の程度は、Cockcroft&Gault 式で算出されるクレアチニンクリアランス (C<sub>CR</sub>) により、正常 (C<sub>CR</sub>>80 mL/min)、軽度 (50<C<sub>CR</sub>≤80 mL/min)、中等度 (30<C<sub>CR</sub>≤50 mL/min)、重度 (C<sub>CR</sub>≤30 mL/min) に分類

海外長期投与試験について、有害事象の発現状況を腎機能の程度で分類したところ（表 34）、正常に比べて軽度腎障害で、すべての有害事象の発現率（件/人・年）が高い傾向が 1.2 mg 群及び 1.8 mg 群でみられたが、実薬対照群でも同様の傾向がみられた。胃腸障害の有害事象については、正常に比べ軽度腎障害で発現率が高い傾向が 1.2 mg 群及び 1.8 mg 群でみられたが、実薬対照群でも同様の傾向が認められた。すべての低血糖の発現率（件/人・年）については、NN2211-1436 試験（グリメピリド併用療法：26 週間投与）の本剤群では、正常に比べて軽度腎障害で高い傾向がみられた（1.2 mg 群：正常 2.50、軽度腎障害 3.38、1.8 mg 群：正常 2.34、軽度腎障害 3.90）。一方、NN2211-1573 試験（単独療法：二重盲検期間 52 週、非盲検延長期間 52 週）の本剤群では、腎機能障害の程度による相違はみられなかった（1.2 mg 群：正常 0.7、軽度腎障害 0.3、1.8 mg 群：正常 0.5、軽度腎障害 0.4）。

表 34 すべての有害事象及び胃腸障害の発現状況（ベースラインの腎機能別）  
— 海外長期投与試験\*（Safety Analysis Set）

腎機能障害の程度 <sup>a)</sup>	0.6 mg 群	1.2 mg 群	1.8 mg 群	プラセボ群	実薬対照群
	n=475 (欠測 2 例)	n=896 (欠測 1 例)	n=1551 (欠測 6 例)	n=524 (欠測 4 例)	n=1185 (欠測 5 例)
すべての有害事象					
正常	293/383 (76.5) 1110 [3.059]	595/749 (79.4) 2695 [3.686]	956/1330 (71.9) 3966 [3.888]	307/452 (67.9) 845 [3.544]	695/992 (70.1) 2575 [3.111]
軽度	59/82 (72.0) 212 [2.619]	117/141 (83.0) 583 [5.218]	158/200 (79.0) 620 [5.024]	35/64 (54.7) 104 [2.601]	129/170 (75.9) 462 [4.041]
中等度又は重度 <sup>b)</sup>	5/8 (62.5) 31 [5.293]	4/5 (80.0) 9 [2.564]	11/15 (73.3) 49 [6.449]	2/4 (50.0) 13 [12.0]	10/18 (55.6) 21 [3.211]
胃腸障害					
正常	143/383 (37.3) 246 [0.678]	332/749 (44.3) 680 [0.930]	540/1330 (40.6) 1235 [1.211]	82/452 (18.1) 124 [0.520]	237/992 (23.9) 449 [0.542]
軽度	31/82 (37.8) 56 [0.692]	76/141 (53.9) 179 [1.602]	105/200 (52.5) 235 [1.904]	9/64 (14.1) 15 [0.375]	40/170 (23.5) 90 [0.787]
中等度又は重度 <sup>b)</sup>	2/8 (25.0) 5 [0.854]	1/5 (20.0) 2 [0.570]	7/15 (46.7) 14 [1.843]	1/4 (25.0) 3 [2.788]	3/18 (16.7) 8 [1.223]

発現例数/該当例数（発現割合％） 発現件数【発現率：（件/人・年）】

\*：投与期間 24 週以上の海外検証試験（NN2211-1573、1572、1436、1574、1697、1797 試験）

a)腎機能障害の程度は、Cockcroft&Gault 式で算出されるクレアチニンクリアランス（ $C_{CR}$ ）により、正常（ $C_{CR}>80$  mL/min）、軽度（ $50 < C_{CR} \leq 80$  mL/min）、中等度（ $30 < C_{CR} \leq 50$  mL/min）、重度（ $C_{CR} \leq 30$  mL/min）に分類

b)重度に分類された被験者は 2 例（0.6 mg 群 1 例、1.8 mg 群 1 例）

これらの国内外の長期投与試験成績から、軽度の腎機能障害者では、腎機能正常者に比べて本剤投与による胃腸障害の発現率が高い傾向が示唆された。しかし、国内の臨床用量（0.9 mg）投与時の腎機能正常者と軽度腎機能障害者における発現率の差はわずかなものであり、臨床的に問題となる程度ではないと考える。

機構は、腎機能障害の程度と本剤の曝露量に明確な関係はみられないとする申請者の見解は理解するが、一般的に進行した腎機能障害を合併する患者は身体への負荷に対する忍容性が低く、本剤の主な副作用である胃腸障害による影響が懸念される。国内外の長期投与試験結果において、本剤投与による胃腸障害の発現率が腎機能正常者に比べて軽度腎機能障害者で高い傾向がみられること、中等度以上の腎機能障害を合併した 2 型糖尿病患者に対する本剤長期投与の経験がほとんどないことから、腎機能障害を合併する患者に対しては慎重に投与する必要がある、さらに、製造販売後調査において引き続き腎機能障害患者の安全性に関して情報収集を行う必要があると考える。以上については、専門協議をふまえて最終的に判断したい。

## 2) 肝機能障害患者

機構は、肝機能障害患者において、用量を調節せずに使用可能と申請者が説明していることについて、肝機能障害者を対象とした NN2211-1328 試験は、臨床用量の 0.9 mg より低用量の 0.75 mg 単回投与による試験であったことから、肝機能障害患者における 0.9 mg 投与時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。当該試験において、肝機能障害者では本剤の代謝・排泄の遅延は認められず、曝露量は肝機能正常者に比べて低く、重度群での曝露量は正常

群の56%であった。有害事象は中等度群3例（悪心、気管支炎、頭痛、各1例）のみに発現したが、正常群、軽度群、重度群では発現せず、本剤の曝露量が高かったためではないと考えられた。

国内の第Ⅱ相以降の試験では、トランスアミナーゼ値（AST値/ALT値）が80 IU/Lを超える被験者を除外していたため、長期投与によるNN2211-1700及び1701試験で報告されたすべての有害事象、胃腸障害、肝胆道系障害（器官別大分類）、低血糖の発現状況について、ベースラインのAST値/ALT値のいずれも正常上限以下の被験者（カテゴリー1）と、少なくとも一方が正常上限を超える被験者（カテゴリー2）に分けて検討した（表35）。その結果、すべての有害事象及び低血糖の発現率は、両カテゴリーの被験者で同様であり、胃腸障害の発現率については、カテゴリー1の被験者に比べカテゴリー2の被験者でやや低く、肝胆道系障害の発現率については、カテゴリー1の被験者に比べカテゴリー2の被験者で高い傾向がすべての投与群で認められた。

表 35 有害事象の発現状況（ベースラインのAST値/ALT値のカテゴリー別）

AST 値/ALT 値 のカテゴリー <sup>a)</sup>	NN2211-1700 試験		NN2211-1701 試験		
	0.9 mg 群	グリベンクラミド群	0.6 mg+SU 群	0.9 mg+SU 群	SU 単独群
	n=268	n=132	n=88	n=88	n=88
すべての有害事象					
1	223/243 (91.8) 1012 [4.66]	109/120 (90.8) 471 [4.29]	72/76 (94.7) 353 [4.96]	66/72 (91.7) 295 [4.32]	68/73 (93.2) 297 [4.90]
2	22/25 (88.0) 86 [3.70]	12/12 (100.0) 40 [4.00]	12/12 (100.0) 64 [5.89]	13/16 (81.3) 69 [4.33]	15/15 (100.0) 55 [4.12]
胃腸障害の有害事象					
1	112/243 (46.1) 206 [0.95]	44/120 (36.7) 76 [0.69]	39/76 (51.3) 51 [0.72]	35/72 (48.6) 64 [0.94]	30/73 (41.1) 51 [0.84]
2	9/25 (36.0) 18 [0.78]	4/12 (33.3) 5 [0.50]	4/12 (33.3) 6 [0.55]	7/16 (43.8) 12 [0.75]	4/15 (26.7) 9 [0.67]
肝胆道系の有害事象					
1	9/243 (3.7) 10 [0.05]	6/120 (5.0) 7 [0.06]	2/76 (2.6) 2 [0.03]	3/72 (4.2) 3 [0.04]	7/73 (9.6) 7 [0.12]
2	2/25 (8.0) 2 [0.09]	1/12 (8.3) 1 [0.10]	2/12 (16.7) 2 [0.18]	4/16 (25.0) 4 [0.25]	2/15 (13.3) 2 [0.15]
すべての低血糖					
1	57/243 (23.5) 153 [0.70]	52/120 (43.3) 455 [4.15]	43/76 (56.6) 248 [3.48]	47/72 (65.3) 254 [3.72]	24/73 (32.9) 183 [3.02]
2	9/25 (36.0) 14 [0.60]	3/12 (25.0) 5 [0.50]	4/12 (33.3) 9 [0.83]	10/16 (62.5) 59 [3.70]	4/15 (26.7) 38 [2.85]

有害事象又は低血糖を発現した被験者数/カテゴリーの被験者（有害事象又は低血糖を発現した被験者の割合%）  
発現件数 [発現率：(件/人・年)]

a)カテゴリー1: AST値/ALT値のいずれも正常上限以下の被験者、カテゴリー2: AST値/ALT値の少なくとも一方が正常上限を超える被験者

以上のように、国内臨床試験において、ベースラインのAST値/ALT値で示される肝機能障害の程度と有害事象の発現状況に特段の傾向は認められなかったことから、本剤0.9mgまでの用量範囲では、肝機能障害を合併する患者において安全性に問題が生じる可能性は低いと考える。一方、肝機能障害患者における本剤の曝露量の減少は有効性の低下につながる可能性があることから、これらの患者では血糖コントロールを注意深くモニターする必要があると考える。



機構は、以下のように考える。一般に肝機能障害を合併する患者は有害事象に対する忍容性が低いと考えられるが、国内の臨床試験において肝機能障害患者に対する本剤長期投与時のデータが少なく、重度の肝機能障害患者は検討されていない。さらに、本剤の曝露量の減少による有効性低下の可能性を否定できないことから、肝機能障害を有する患者に対しては慎重に投与する必要があると、さらに、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者の安全性に関して情報収集する必要があると考える。以上については、専門協議をふまえて最終的に判断したい。

### 3) 高齢者

機構は、高齢者における本剤の有効性及び安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。有効性については、長期投与による NN2211-1700 及び 1701 試験において、投与後 24 週の HbA<sub>1c</sub> は年齢と投与群との間に統計学的に有意な交互作用は認められず (NN2211-1700 試験では  $p=0.9427$ 、NN2211-1701 試験では  $p=0.6113$ 、共分散分析モデル)、本剤の有効性 (HbA<sub>1c</sub> 低下) に及ぼす年齢の影響は小さいと考える。安全性については、両試験における投与後 52 週での低血糖及び胃腸障害の発現状況を、65 歳未満の非高齢者と 65 歳以上の高齢者との間で比較したところ、非高齢者に比べ高齢者において胃腸障害の発現割合がやや高い傾向がみられた (表 36)。この傾向は、本剤群だけでなく SU 単独群 (NN2211-1701 試験) でも認められた。すべての低血糖についても、非高齢者と比較して 65 歳以上の高齢者において全般的に発現割合が高い傾向は本剤群だけでなく、グリベンクラミド群 (NN2211-1700 試験) と SU 単独群 (NN2211-1701 試験) でも認められた。したがって、65 歳以上において胃腸障害及び低血糖の発現割合が高いことは、対照群を含めて全般にみられる傾向と考えられた。胃腸障害の発現については、添付文書において、本剤 0.9 mg で良好な忍容性が得られない患者には、0.6 mg への減量を考慮する旨を注意喚起する予定であり、この注意事項はすべての患者に適用されることから、高齢者に対する注意喚起は必要ないとする。

表 36 年齢別の有害事象の発現状況

年齢区分	NN2211-1700 試験		NN2211-1701 試験		
	0.9 mg 群	グリベンクラミド群	0.6 mg+SU 群	0.9 mg+SU 群	SU 単独群
	n=268	n=132	n=88	n=88	n=88
すべての有害事象					
65 歳未満	171/188 (91.0) 784	78/88 (88.6) 326	52/55 (94.5) 243	44/49 (89.8) 195	54/58 (93.1) 207
65 歳以上	74/80 (92.5) 314	43/44 (97.7) 185	32/33 (97.0) 174	35/39 (89.7) 169	29/30 (96.7) 145
因果関係の否定できない有害事象					
65 歳未満	62/188(33.0)126	20/88(22.7)39	25/55 (45.5) 56	14/49 (28.6) 26	21/58 (36.2) 40
65 歳以上	33/80(41.3)58	13/44(29.5)21	9/33 (27.3) 19	17/39 (43.6) 42	13/30 (43.3) 17
胃腸障害の有害事象					
65 歳未満	80/188(42.6)148	32/88(36.4)52	24/55 (43.6) 32	20/49 (40.8) 26	21/58 (36.2) 33
65 歳以上	41/80(51.3)76	16/44(36.4)29	19/33 (57.6) 25	22/39 (56.4) 50	13/30 (43.3) 27
すべての低血糖 <sup>a)</sup>					
65 歳未満	45/188 (23.9) 98 [0.573]	34/88 (38.6) 245 [3.023]	27/55 (49.1) 104 [2.002]	29/49 (59.2) 145 [3.016]	17/58 (29.3) 122 [2.495]
65 歳以上	21/80 (26.3) 69 [0.994]	21/44 (47.7) 215 [5.563]	20/33 (60.6) 153 [5.075]	28/39 (71.8) 168 [4.643]	11/30 (36.7) 99 [3.958]

発現例数/解析対象例数 (発現割合%) 発現件数

a) 発現例数/解析対象例数 (発現割合%) 発現件数、[発現率 (件/人・年)]

機構は、本剤の有効性に及ぼす年齢の影響は小さいと考えるものの、本剤投与時の胃腸障害、低血糖の発現が 65 歳以上の高齢者で高い傾向を示していることから、高齢者では本剤投与時に胃腸障害及び低血糖が発現しやすく、特に SU 剤併用時には低血糖の発現リスクが高くなることを添付文書（案）等において注意喚起する必要があると考える。

### (5) 効能・効果

機構は、経口糖尿病薬との併用については、国内では SU 剤との併用試験しか行われておらず、SU 剤以外の経口糖尿病薬と併用したときの有効性及び安全性が検討されていないことから、食事療法・運動療法に加えて経口糖尿病薬を使用しても十分な効果が得られない場合に限る旨の表記は適切ではないと考え、申請者に改めるよう求めた。

申請者は、経口糖尿病薬との併用について、食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤 (SU 剤) を使用しても十分な効果が得られない場合に限る旨の表記に改めると回答した。

機構は、既承認の経口糖尿病薬における効能・効果をふまえ、「食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用」とする必要があると考える。

### (6) 用法・用量

#### 1) 用量

機構は、胃腸障害の軽減を目的として、段階的漸増方法 (1 日 1 回 0.3 mg から開始し、0.3 mg ずつ増量する。増量の間隔は 1 週間以上とする。) を用法・用量として規定した理由を説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。段階的漸増法は、一過性である有害事象の発現リスクを軽減する方法として受け入れられており、胃腸障害が主な副作用であるメトホルミンや類薬のエクセナチドでは、実際の治療で段階的漸増法が行われている。日本人健康成人男性を

対象とした NN2211-1326 試験では、15 µg/kg（体重 60 kg の場合 0.9 mg に相当）が単回投与された 6 例中 3 例で悪心、嘔吐が発現し、本剤用量を制限する要因となった。このため、日本人健康成人男性を対象とした第 I 相反復投与試験（NN2211-1551、NN2211-1694 試験）及び第 II 相臨床試験（NN2211-1334 試験、2 型糖尿病患者を対象とした第 I 相反復投与試験（NN2211-1591 試験）において、本剤の開始用量を 0.3 mg（第 I 相反復投与試験では 5 µg/kg）とし、1 週間以上の間隔をあけて 0.3 mg（第 I 相反復投与試験では 5 µg/kg）ずつ増量する段階的漸増法を用いた。その結果、NN2211-1326 試験より高用量の 20 µg/kg 及び 25 µg/kg を投与した NN2211-1694 試験では胃腸障害の報告はなく、NN2211-1326 試験と同量を投与した第 II 相試験（NN2211-1334 試験：14 週間投与）では、胃腸障害の発現割合は 0.1 mg 群 17.8 %（8/45 例）、0.3 mg 群 15.2 %（7/46 例）、0.6 mg 群 31.1 %（14/45 例）、0.9 mg 群 29.5 %（13/44 例）、プラセボ群 23.9 %（11/46 例）と、本剤の用量増加に伴う胃腸障害の発現割合の上昇はみられなかった。

機構は、段階的漸増法についての申請者の回答を了承するが、臨床用量として 0.9 mg/日未満の用量を設定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。本剤の単独療法、及び SU 剤併用療法のいずれにおいても、本剤の臨床用量は 0.9 mg/日であると考え。しかしながら、0.9 mg/日の投与に忍容性を示さない患者も存在すると推察されることから、添付文書において本剤 0.9 mg で良好な忍容性が得られない患者には、0.6 mg への減量を考慮する旨の注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。第 II 相臨床試験（NN2211-1334 試験）の成績から本剤の用量として 0.9 mg/日が選択され、第 III 相臨床試験（NN2211-1700 試験）において 0.9 mg/日のグリベンクラミドに対する非劣性が検証され、さらに当該試験において 52 週間投与時の効果の持続が確認されたことから、通常用量を 0.9 mg/日とすることは妥当と考える。0.6 mg/日については、NN2211-1334 試験において、投与 14 週のベースラインからの HbA<sub>1c</sub> 変化量（%）のプラセボ群との差（平均値 [95%信頼区間]）が -1.64 [-1.93, -1.35] であることが示されており、0.9 mg/日の成績と比較して大きく劣ることはなかったこと（0.9 mg/日：-1.85 [-2.14, -1.56]）、また、NN2211-1701 試験において、0.6 mg と SU 剤の併用効果が確認されたことから、0.6 mg 長期投与時の安全性及び有効性は検討されていないものの、0.9 mg 投与時に安全上の問題が生じ減量が必要とされる場合、0.3 mg から段階的に増量する過程において 0.6 mg で血糖コントロールが得られ、かつ 0.9 mg への増量が必要とされない場合、あるいは安全上の問題により 0.6 mg から 0.9 mg への増量が困難と判断される場合に、0.6 mg/日投与を可能とするのを認めることは差し支えないと考える。以上の点については専門協議をふまえて最終的に判断したい。

## 2) 投与タイミング

機構は、国内 NN2211-1700 及び 1701 試験では朝又は夕投与と規定して実施されたにもかかわらず、申請時の用法・用量において、投与タイミングに関して「注射時刻は毎日一定とする」とした根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の朝又は夕投与後の薬物動態モデルでは、 $C_{max}$  及び  $C_{min}$  との差は朝投与又は夕投与に関わらず血中濃度に比べ小さく、投与時期が本剤の効果に与える影響は小さいことが示唆されている。また、NN2211-1700 及び 1701 試験では、有効性評価項目の投与後 24 週の  $HbA_{1c}$  や空腹時血糖値の推移に、投与時期（朝又は夕投与）による違いは認められず、海外 NN2211-1573 試験においても同様の結果であった。以上のように、NN2211-1700 及び 1701 試験では朝（起床時から朝食後まで）又は夕（夕食前から就寝前まで）投与の臨床データしか得られていないが、本剤は理論的には一日のどの時間でも投与可能と考えられることから、患者のライフスタイルに応じて最適な投与時間を設定することが可能であると結論した。

機構は、国内 NN2211-1700 及び 1701 試験では、朝投与と夕投与で低血糖の発現状況が異なる傾向が認められたことから、投与タイミングは臨床試験で検討された朝又は夕（可能な限り同じ時間）とすることが適切と考える。なお、SU 剤と本剤の併用時に両剤の投与タイミングを朝とした場合は、低血糖が発現する可能性が高くなる旨を情報提供すべきと考える。

#### (7) 製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査（案）を提示するように申請者に求めた。

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として、症例数 1800 例、観察期間 24 ヶ月を予定している。特定使用成績調査等により何らかの問題点が認められた場合は、製造販売後臨床試験の実施を検討する。

機構は、本剤は新規の作用機序を有する薬剤であり、海外の市販後データも十分集積されているとは言えないことから、非臨床試験及び臨床試験の結果をふまえ、膵炎を含む胃腸障害の発現、甲状腺への影響、腫瘍発現への影響、抗リラグチド抗体産生による影響、腎機能障害合併例、肝機能障害合併例、高齢者に対する長期投与時の安全性、体重への影響及び併用薬に関して、製造販売後調査において引き続き情報収集を行う必要があると考える。また「(3) 安全性について 9) 心血管系への影響」の項で述べたように、日本人と外国人の 2 型糖尿病患者における心血管系リスク自体が同様と判断できないこと等から、製造販売後に日本人における心血管系リスク評価を行うことの必要性や、必要な場合の評価方法等については、専門協議をふまえて最終的に判断したいと考える。

### 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、その結果、特に問題は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

#### 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 及び 5.3.5.1.3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において原資料と症例報告書の不整合（有害事象の未記載）、実施医療機関の長が調査審議を行わせていた治験審査委員会の設置者と契約を締結していない事例、治験実施計画書からの逸脱（仮登録手続の不遵守）が認められたものの、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

#### IV. 総合評価

提出された資料から、2 型糖尿病に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットをふまえると、安全性は許容可能と判断する。

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 21 年 11 月 10 日

### 1. 申請品目

[販 売 名]           ビクトーザ皮下注 18 mg (ビクトーザ注 18 mgから変更<sup>18)</sup>)  
[一 般 名]           リラグルチド (遺伝子組換え)  
[申 請 者]           ノボ ノルディスク ファーマ株式会社  
[申請年月日]       平成 20 年 7 月 14 日

### 2. 審査内容

専門協議では、医薬品医療機器総合機構 (機構) の判断は支持された。専門協議における検討を踏まえ、機構は以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

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) 安全性について

##### 1) 甲状腺への影響

機構は、国内外の臨床試験成績から、本剤投与と血中カルシトニン増加を含む甲状腺の異常との関連性が示唆されていないとする申請者の見解に特段の問題はないと考えるが、非臨床試験において、マウス及びラットで C 細胞腫の発現が誘発されたこと、本剤は長期投与が想定される薬剤であること、甲状腺腫瘍は多くの場合増大するまで無症状で経過することから、本剤投与中は頸部触診等により甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には血中カルシトニン等の甲状腺関連検査を実施するよう注意喚起することが適切と考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員より、GLP-1 アナログが甲状腺 C 細胞由来の甲状腺髄様癌の増殖を促進する可能性があり、また、遺伝性の甲状腺髄様癌が多いこと等から、甲状腺髄様癌を合併する患者 (既往を有する患者を含む) 及び甲状腺髄様癌の家族歴がある患者に対しては慎重投与とすべきであるとの意見が述べられた。

以上をふまえ機構は、本剤投与中には頸部触診等により甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には精査を行う旨の注意喚起を行うよう申請者に求めるとともに、国内臨床試験 (NN2211-1334 試験、NN2211-1700 試験及び NN2211-1701 試験) では悪性腫瘍を有する患者又は悪性腫瘍の既往のある患者が除外されたこと、さらに NN2211-1334 試験では甲状腺悪性腫瘍の家族歴、既往歴のある患者が除外されたことから、甲状腺髄様癌の既往又は家族歴のある患者への本剤投与に係る注意喚起を行う必要性について、申請者に検討を求めた。

<sup>18</sup> 「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成 12 年 9 月 19 日医薬発第 935 号) に基づき、申請時の販売名が変更された。

申請者は、以下のように回答した。添付文書において本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するように指導する旨の注意喚起を行う。また、甲状腺髄様癌の既往のある患者への本剤の投与経験はなく、甲状腺髄様癌の家族歴のある患者への投与についても情報が得られていない。ラット及びマウスのがん原性試験で認められた甲状腺C細胞腫瘍は、ヒトとの関連性は低いと考えられるが、完全に否定できるものではないことから、高リスクの患者に対しては注意喚起を行うことが適切と判断し、添付文書において、甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する本剤の安全性は確立されていない旨の注意喚起を行う。

機構は、回答を了承した。

## 2) 膵炎

機構は、国内臨床試験において、膵炎の報告はなかったものの、本剤投与時に胃腸障害が高頻度で発現しており、膵炎を発現していた可能性を完全には否定できない死亡例が報告されていること、海外臨床試験において、膵炎の有害事象の発現が本剤群で認められ、死亡例も報告されていること、類薬である GLP-1 受容体アゴニストで膵炎の副作用が報告されていること (FDA Safty information, Aug 18, 2008)、膵炎と胃腸障害の鑑別が困難であることをふまえ、①本剤投与中に胃腸障害が発現した際には、膵炎の可能性を考慮し必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮すること、②本剤投与中に膵炎を発現した患者に対しては、再投与を避けること、等の具体的な注意喚起を行う必要があると考えた。さらに、製造販売後調査及び海外市販後長期心血管アウトカム試験において、本剤投与時の膵炎を含む胃腸障害の発現状況について引き続き検討し、結果を速やかに医療機関に情報提供する必要があると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員より、膵炎を有する患者への本剤投与に係る注意喚起を行う必要性について十分検討する必要があるとの意見が述べられた。

以上をふまえ機構は、添付文書の重要な基本的注意において、胃腸障害が発現した際には、膵炎の可能性を考慮し必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応する必要があること、並びに膵炎が発現した際には本剤投与を中止し再投与しないことについて、注意喚起を行うよう申請者に求めるとともに、膵炎の既往のある患者への本剤投与に係る注意喚起を行う必要性について、申請者に検討を求めた。

申請者は、以下のように回答した。添付文書において、胃腸障害が発現した場合、膵炎の可能性を考慮し必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること、急性膵炎が発現した場合は本剤投与を中止し再投与しないこと、急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛）があらわれた場合は投与を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導する旨の注意喚起を行う。膵炎の発現と本剤投与の関連性を完全に否定することはできないと考えるが、膵炎の既往のある患者における本剤の使用経験は限られたものであり、これらの患者においては再発に注意しながら慎重に投与する必要があると考えるため、膵炎の既往歴のある患者を慎重投与とする等の注意喚起を行う。

機構は、回答を了承した。

### 3) 心血管系への影響

機構は、国内外の臨床試験成績から、本剤投与による心血管系疾患に対する影響は認められていないとする申請者の回答に大きな問題はないと考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。しかしながら、機構は、本剤は新規作用機序を有する薬剤であること、現時点では海外における市販後の臨床データが十分集積されていないこと、日本人と外国人の2型糖尿病患者における心血管系リスク自体が同様と判断できないこと等から、製造販売後に日本人における心血管系リスクに関して検討を行う必要性や、必要な場合の評価方法等について専門委員に意見を求めた。専門委員から、以下のような意見が述べられた。

- ・ 「心血管リスクの評価を前向きに行う必要性は高い。わが国の2型糖尿病コホート研究である“糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究（JDCStudy（曾根博仁、他、*BIO Clinica* 2007; 22: 353-360））”において、心血管イベントの発現率は15～18人/1000人・年であり、本剤の心血管イベントへの作用を明らかにするためには、2000人以上を対象に3年間以上の観察期間を設定した調査を実施することが望ましい。評価項目としては、MACEでのエンドポイントが妥当と考える。」
- ・ 「日本人における心血管リスクを検討するには、海外と同様、ランダム化比較試験を行うしかないと考える。しかしながら、日本人では欧米人よりも心血管イベントの発現率が低いため、海外で計画されている試験よりも多くの症例数が必要になり、現実的ではないと考える。」
- ・ 「心血管リスクの評価においては、本剤の血清脂質及び脈拍への影響も検討すること。」

以上をふまえ機構は、日本人における心血管イベントについては、可能な限り海外市販後長期心血管アウトカム試験を参照できるようなデザイン（症例数、観察期間等）による調査を検討するよう申請者に求めた。

申請者は、製造販売後調査実施計画書（案）を提示した上で、以下のように回答した。長期使用における安全性及び有効性に関する問題点等を把握することを目的として、長期使用に係る特定使用成績調査を実施する。観察期間は3年間とし、海外市販後長期心血管アウトカム試験及びJDCStudyの結果と心血管イベントの発現状況について比較考察ができるよう、調査完了目標症例数を3000例とする。本調査では心血管系イベント（急性心筋梗塞、不安定狭心症、血管再開通術、脳血管イベント、入院を要する心不全）を重点調査項目の1つ（その他の重点調査項目については、「(5) 製造販売後調査について」の項を参照）とし、心血管系イベントに関連する事象が認められた場合は、心血管系イベントとリスクファクターとして考えられる要因（脂質、血圧、脈拍、体重等）、心電図等の検査結果を調査する。

機構は、心血管系リスク評価に係る製造販売後調査実施計画書（案）に大きな問題はないと判断し、回答を了承した。

### (2) 腎機能障害患者への投与について

機構は、国内外の長期投与試験において、本剤投与による胃腸障害の発現割合が腎機能正常



者に比べて軽度腎機能障害者で高い傾向がみられたこと、中等度以上の腎機能障害を合併した2型糖尿病患者に対する本剤長期投与の経験がほとんどないことから、腎機能障害を合併する患者に対しては慎重に投与する必要があり、さらに、製造販売後調査において引き続き腎機能障害患者の安全性に関して情報収集する必要があると考えた。この機構の判断は、専門委員により支持された。以上をふまえ機構は、腎機能障害患者を慎重投与とし、腎機能障害患者への投与に関しては十分に検討されていない旨を添付文書において注意喚起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。添付文書において腎機能障害患者を慎重投与とし、腎機能障害患者に対する投与経験が限られている旨の注意喚起を行う。

機構は、回答を了承した。

### (3) 胃腸障害を有する患者への投与について

専門協議において、一部の専門委員より、糖尿病性神経障害が進行した患者では胃腸障害の発現割合が高くなることが懸念されるため、胃腸障害を有する患者に対して慎重に投与する必要があるのではないかとの意見が述べられた。

以上をふまえ機構は、国内臨床試験（NN2211-1334、NN2211-1700 及び NN2211-1701 試験）において、糖尿病性神経障害等による慢性的な胃腸障害を併発している患者における本剤投与時の胃腸障害の発現状況を考察し、当該患者に対する注意喚起の必要性について、申請者に検討を求めた。

申請者は、以下のように回答した。糖尿病性神経障害患者における胃腸障害の発現については、背景因子として糖尿病性神経障害と、胃腸障害（器官別大分類）に分類されるいずれかの疾患を併発している患者を抽出し、これらの患者における胃腸障害の発現状況を検討した。本剤群で、胃腸障害の有害事象を1件以上発現した患者の割合は、糖尿病性神経障害と胃腸障害の双方を併発している患者においては、それ以外の患者に比べやや高かった（NN2211-1700 試験の0.9 mg群【併発例：61.9%（13/21例）、非併発例：43.7%（108/247例）】、NN2211-1701 試験の0.6 mg+SU群【併発例：62.5%（5/8例）、非併発例：47.5%（38/80例）】、0.9 mg+SU群【併発例：77.8%（7/9例）、非併発例：44.3%（35/79例）】）。同様の傾向は、NN2211-1701 試験のSU単独群においてもみられた（併発例：50.0%（4/8例）、非併発例：37.5%（30/80例））が、NN2211-1700 試験のグリベンクラミド群ではみられなかった（併発例：25.0%（3/12例）、非併発例：37.5%（45/120例））。糖尿病性神経障害と胃腸障害の双方を併発している患者において、治験期間中に報告された胃腸障害の種類は様々であり、一定の傾向はみられなかった。また、NN2211-1700 及び NN2211-1701 試験において、胃腸障害の有無別、糖尿病性神経障害の有無別に胃腸障害の有害事象の発現状況を検討したところ（下表参照）、胃腸障害を併発している患者では、糖尿病性神経障害の有無に関らず、胃腸障害の有害事象の発現割合が高い傾向がみられた。一方、NN2211-1334 試験では、各群における該当患者の例数が少なく、糖尿病性神経障害と胃腸障害の疾患の双方を併発している患者と、併発していない患者において、胃腸障害の発現状況を比較することは困難であったが、糖尿病性神経障害と胃腸障害の疾患の双方を併発し

ている被験者において胃腸障害の発現頻度が高い傾向はみられなかった。

以上のように、糖尿病性神経障害と胃腸障害の双方を併発している患者において、本剤投与との明らかな因果関係は示唆されていないことから、当該患者に対して特に注意喚起を行う必要はないと考える。

表 ベースラインでの胃腸障害の有無別、糖尿病性神経障害の有無別の胃腸障害の有害事象の発現状況  
(NN2211-1700 試験及び NN2211-1701 試験)

胃腸障害	糖尿病性 神経障害	NN2211-1700 試験 (本剤単独療法)		NN2211-1701 試験 (SU 剤併用療法)		
		0.9 mg 群 (n=268)	グリベンクラミ ド群 (n=132)	0.6 mg+SU 群 (n=88)	0.9 mg+SU 群 (n=88)	SU 単独群 (n=88)
あり	あり	13/21 (61.9)	3/12 (25.0)	5/8 (62.5)	7/9 (77.8)	4/8 (50.0)
	なし	37/76 (48.7)	17/33 (51.5)	16/26 (61.5)	12/23 (52.2)	8/21 (38.1)
	全体	50/97 (51.5)	20/45 (44.4)	21/34 (61.8)	19/32 (59.4)	12/29 (41.4)
なし	あり	9/30 (30.0)	7/17 (41.2)	3/9 (33.3)	8/16 (50.0)	3/8 (37.5)
	なし	62/141 (44.0)	21/70 (30.0)	19/45 (42.2)	15/40 (37.5)	19/51 (37.3)
	全体	71/171 (41.5)	28/87 (32.2)	22/54 (40.7)	23/56 (41.1)	22/59 (37.3)

発現例数/該当例数 (発現割合%)

専門協議後照会回答 091020-C-007 表 C-007-3 を改変して機構が作成

機構は、国内臨床試験 (NN2211-1700 及び NN2211-1701 試験) において、胃腸障害を合併する患者では糖尿病性神経障害の有無にかかわらず胃腸障害の有害事象の発現割合が高い傾向がみられており、糖尿病性神経障害と胃腸障害の双方を併発している患者において、本剤投与との明らかな因果関係は示唆されていないとする申請者の見解に特段の問題はないと考える。しかしながら、胃腸障害を併発している患者に対する本剤の投与経験は少なく、重度の胃腸障害を有する患者に対する安全性は確立していないと考え、重度の胃腸障害を有する患者を慎重投与とするよう申請者に求めた。

申請者は、添付文書において、糖尿病胃不全麻痺、炎症性腸疾患等の胃腸障害を有する患者を慎重投与とし、安全性が十分に検討されていない旨の注意喚起を行うと回答した。

機構は、回答を了承した。

#### (4) 肝機能障害患者への投与について

機構は、一般に肝機能障害を合併する患者は有害事象に対する忍容性が低いと考えられること、国内臨床試験において肝機能障害患者に対する本剤長期投与時のデータが少なく、重度の肝機能障害患者における安全性が検討されていないこと等から、肝機能障害を有する患者に対しては慎重に投与する必要があると、さらに、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者の安全性に関して情報収集する必要があると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。

以上をふまえ機構は、肝機能障害患者を慎重投与とし、肝機能障害患者への投与に関しては十分に検討されていない旨を添付文書において注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者は、添付文書において、肝機能障害患者を慎重投与とし、肝機能障害患者に対する投与経験が限られている旨の注意喚起を行うと回答した。

機構は、回答を了承した。

#### (5) 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。国内臨床試験成績に基づき、通常の用量を 0.9 mg/日とすることは妥当と考えた。0.6 mg/日については、NN2211-1334 試験において 0.9 mg/日の成績と比較して大きく劣ることはなかったこと、また、NN2211-1701 試験において、0.6 mg と SU 剤の併用効果が確認されたことから、0.6 mg 長期投与時の安全性及び有効性は検討されていないものの、0.9 mg 投与時に安全上の問題が生じ減量が必要とされる等の場合に、0.6 mg/日投与を認めても差し支えないと考えた。投与タイミングについては、NN2211-1701 試験（SU 剤併用療法）では朝投与と夕投与で低血糖の発現状況が異なる傾向が認められたことから、臨床試験で検討された朝又は夕（可能な限り同じ時間）とすることが適切であり、SU 剤と本剤の併用時に両剤の投与タイミングを朝とした場合は、低血糖が発現する可能性が高くなる旨を注意喚起すべきと考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上をふまえ機構は、申請時の用法・用量を以下のように変更するよう申請者に求めるとともに、添付文書において、投与は可能な限り同じ時刻に行う旨、及び SU 剤と本剤の併用時に両剤の投与タイミングを朝とした場合は低血糖が発現する可能性が高くなる旨の注意喚起を行うよう申請者に求めた。

##### （申請時）

通常、成人には、リラグルチドとして、1 日 1 回 0.9 mg を皮下注射する。ただし、1 日 1 回 0.3 mg から開始し、0.3 mg ずつ増量する。増量の間隔は 1 週間以上とする。注射時刻は毎日一定とする。

##### （変更後：下線部変更）

通常、成人には、リラグルチド（遺伝子組換え）として、0.9 mg を 1 日 1 回朝又は夕に皮下注射する。ただし、1 日 1 回 0.3 mg から開始し、1 週間以上の間隔で 0.3 mg ずつ増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 0.9 mg を超えないこと。

申請者は、以下のように回答した。上記のとおり用法・用量を変更する。また、添付文書において、本剤は 1 日 1 回朝又は夕に投与するが、投与は可能な限り同じ時刻に行う旨、及び SU 剤と本剤の併用時に両剤の投与タイミングを朝とした場合は低血糖が発現する可能性が高くなる旨の注意喚起を行う。

機構は、回答を了承した。

#### (6) 製造販売後調査について

機構は、本剤は新規の作用機序を有する薬剤であり、海外の市販後データも十分集積されているとは言えないことから、非臨床試験及び臨床試験の結果をふまえ、膵炎を含む胃腸障害の発現、甲状腺への影響、腫瘍発現への影響、抗リラグルチド抗体産生による影響、腎機能障害

合併例、肝機能障害合併例、高齢者に対する長期使用時の安全性、体重への影響及び併用薬に関して、製造販売後調査において引き続き情報収集を行う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。以上をふまえ機構は、製造販売後調査実施計画書（案）を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、製造販売後調査実施計画書（案）を提示した上で、以下のように回答した。本剤の長期使用における安全性及び有効性に関する問題点等を把握することを目的として、観察期間3年間、調査完了目標症例数3000例の長期使用に係る特定使用成績調査を実施する。重点調査項目は、胃腸障害の発現、甲状腺への影響、腫瘍、膵炎及び心血管イベント（詳細については、「(1)安全性について3)心血管系への影響」の項を参照）とし、胃腸障害が認められた場合は発現時の治療状況等を調査する。甲状腺に関連する事象が発現した症例に対し、カルシトニンが測定されている場合は、本剤投与前・投与開始後の検査値を調査し、触診、甲状腺エコー、生検等が実施されていた場合はその結果を調査する。腫瘍に関連する事象が認められた場合は、背景因子を調査し、関連する検査が実施されていた場合はその内容を調査する。膵炎に関連する事象が発現した症例においてアミラーゼ、リパーゼが測定されていた場合は、本剤投与前・投与開始後の検査値を調査し、画像検査等が実施されていた場合はその内容を調査する。また、有害事象の発現に抗体産生が関与していると疑われ、調査担当医師により抗体価の測定が必要と判断された場合は、抗リラグルトド抗体の抗体価を測定する。さらに、体重への影響、併用薬の影響、本剤の治療状況等を評価項目とし、腎機能障害、肝機能障害等を有する患者での安全性及び有効性も検討する。

機構は、製造販売後調査実施計画書（案）に大きな問題はないと判断し、回答を了承した。

### 3. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)を、以下のとおり訂正するが、機構は、本訂正によって審査報告(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
8	22	██████████	██████████
11	28	██████████)製の栓付L及びL容██████████製	(██████████)製の栓付L及びL容██████████製
11	29	ポリエチレン製	HDPE製
14	4	██████████関連不純物及びHMWPが増加した。	██████████関連不純物、その他の██████████関連不純物及びHMWPが増加した。
14	28~29	暗所の保存において	遮光して保存するとき
18	13	4.2.1.1.10	4.2.1.1.6
18	14	を用いて、本薬及びGLP-1	を用いて、グルコース存在下における本薬及びGLP-1
18	19	4.2.1.1.11	4.2.1.1.7
18	26	4.2.1.1.13	4.2.1.1.9
19	3	4.2.1.1.12	4.2.1.1.8
19	15	4.2.1.1.16	4.2.1.1.12
19	21	4.2.1.1.17	4.2.1.1.13
19	26	4.2.1.1.18	4.2.1.1.14
20	2	4.2.1.1.19	4.2.1.1.15
20	9	4.2.1.1.21、4.2.1.1.22	4.2.1.1.17、4.2.1.1.18
20	19	4.2.1.1.23、4.2.1.1.24	4.2.1.1.19、4.2.1.1.20

20	27	4.2.1.1.25	4.2.1.1.21
21	3	4.2.1.1.26	4.2.1.1.22
21	14	4.2.1.1.28	4.2.1.1.24
21	33	4.2.1.1.29	4.2.1.1.25
22	9	4.2.1.1.30	4.2.1.1.26
22	20	4.2.1.1.31	4.2.1.1.27
22	31	4.2.1.1.32	4.2.1.1.28
23	8	4.2.1.1.33	4.2.1.1.29
23	21	4.2.1.1.34	4.2.1.1.30
23	30	4.2.1.1.17	4.2.1.1.13
24	4	4.2.1.1.35	4.2.1.1.31
24	10	4.2.1.1.36、4.2.1.1.37	4.2.1.1.32、4.2.1.1.33
24	24	4.2.1.1.38、4.2.1.1.39	4.2.1.1.34、4.2.1.1.35
24	31	4.2.1.1.27	4.2.1.1.23
25	9	4.2.1.1.6～4.2.1.1.9	4.2.1.2.1～4.2.1.2.4
50	表9	注釈 a)	(削除)
58	35	及び 2211-1701 試験	及び NN2211-1701 試験
62	10	投与後 24 週 (LOCF) の	投与後 24 週の
65	23	投与後 24 週 (LOCF) の	投与後 24 週の
73	5～6	表 27 に示す。また、投与初期の	表 27 に示す。投与初期の
75	16	Agresti 検定	Agresti 検定 (Agresti A.Biometrics, 1983; 39: 505-10)

#### 4. 総合評価

以上の審査をふまえて機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 2 型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

- ① 食事療法、運動療法のみ
- ② 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

[用法・用量] 通常、成人には、リラグルチド（遺伝子組換え）として、0.9 mg を 1 日 1 回朝又は夕に皮下注射する。ただし、1 日 1 回 0.3 mg から開始し、1 週間以上の間隔で 0.3 mg ずつ増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 0.9 mg を超えないこと。