## 審議結果報告書

平成 25 年 5 月 31 日 医薬食品局審査管理課

[販 売 名] リクスミア皮下注 300 µg

[一般名]リキシセナチド[申請者名]サノフィ株式会社[申請年月日]平成24年6月11日

## [審議結果]

平成25年5月24日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本剤の再審査期間は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された。

また、本品目の販売名については、医療安全上の観点から「リキスミア皮下注 300 µg」に変更することとされた。

#### 審查報告書

平成25年5月7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] リクスミア皮下注 300 µg

[一般名] リキシセナチド

[申請者名] サノフィ株式会社

[申請年月日] 平成24年6月11日

[剤形・含量] 1 カートリッジ (3 mL) 中にリキシセナチド 300 μg を含有する注射剤

[申請区分] 医療用医薬品(1)新有効成分含有医薬品

[化学構造]

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-NH<sub>2</sub>

分子式: C<sub>215</sub>H<sub>347</sub>N<sub>61</sub>O<sub>65</sub>S

分子量: 4858.49

化学名:

(日本名) リキシセナチドは、合成エキセンジン-4類縁体であり、38番目の Pro 残基が欠失し、 C末端に6個の Lys 残基が結合している。 リキシセナチドは、44個のアミノ酸残基 からなるペプチドである。

(英名) Lixisenatide is a synthetic analog of exendin-4 in which Pro residue at position 38 is removed and 6 Lys residues are attached at the C-terminal. Lixisenatide is a peptide consisting of 44 amino acid residues.

[特記事項] なし

[審查担当部] 新薬審査第一部

## 審査結果

平成 25 年 5 月 7 日

[販売名] リクスミア皮下注 300 µg

[一般名] リキシセナチド

[申請者名] サノフィ株式会社

[申請年月日] 平成24年6月11日

#### [審査結果]

提出された資料から、本剤の2型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、低血糖症、胃腸障害、膵炎、注射部位反応、抗体産生による安全性及び有効性への影響、腎機能への影響、過敏症反応、心血管系リスク、腫瘍発生、臨床試験で検討例数が少なかった腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性、スルホニルウレア剤及び高用量メトホルミン併用時の安全性及び有効性、基礎インスリン併用における長期投与時の安全性及び有効性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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

#### 「効能・効果」 2型糖尿病

ただし、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、運動療法に加えてスルホニルウレア剤(ビグアナイド系薬剤と の併用を含む)を使用
- ② 食事療法、運動療法に加えて持効型溶解インスリンまたは中間型インスリン製剤 (スルホニルウレア剤との併用を含む)を使用

## [用法・用量]

通常、成人には、リキシセナチドとして、 $20~\mu g$  を  $1~\rm H~I$  回朝食前に皮下注射する。ただし、 $1~\rm H~I$  回  $10~\mu g$  から開始し、 $1~\rm J$  週間以上投与した後  $1~\rm H~I$  回  $15~\mu g$  に増量し、 $1~\rm J$  週間以上投与した後  $1~\rm H~I$  回  $20~\mu g$  に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、 $1~\rm H~I$   $20~\mu g$  を超えないこと。

#### 審查報告(1)

平成 25 年 3 月 22 日

## I. 申請品目

[販売名] リクスミア皮下注 300 µg

[一般名] リキシセナチド

[申請者名] サノフィ・アベンティス株式会社(現:サノフィ株式会社)

「申請年月日」 平成24年6月11日

[剤形・含量] 1 カートリッジ (3 mL) 中にリキシセナチド 300 μg を含有する注射剤

「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

- ② 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤(ビグアナイド系薬剤との併用含む)を使用
- ③ 食事療法、運動療法に加えて持効型溶解インスリンまたは中間型インスリン製剤 (スルホニルウレア剤との併用含む)を使用

[申請時用法・用量]

通常、成人には、リキシセナチドとして、 $20~\mu g$  を  $1~\rm H~I$  回朝食前または夕食前に皮下注射する。ただし、 $1~\rm H~I$  回  $10~\mu g$  から開始し、 $1~\rm J$  週間以上投与した後  $1~\rm H~I$  回  $15~\mu g$  に増量し、 $1~\rm J$  週間以上投与した後  $1~\rm H~I$  回  $20~\mu g$  に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、 $1~\rm H~I$   $20~\mu g$  を超えないこと。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

リクスミア皮下注 300  $\mu$ g は、Zealand Pharma A/S により創製され、その後申請者であるサノフィ・アベンティス株式会社(現:サノフィ株式会社)により開発されたグルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1、以下、「GLP-1」)受容体作動薬であるリキシセナチド(以下、「本薬」)を有効成分とする注射剤(以下、「本剤」)である。

GLP-1 は、食事に応答して消化管から分泌され、膵臓からのインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制することで食後血糖の調節に重要な役割を果たしているが、生体内に広く存在するジペプチジルペプチダーゼ-4(Dipeptidyl Peptidase-4、以下、「DPP-4」)により急速に分解不活化され、その半減期は約  $90\sim120$  秒と短い。本剤は DPP-4 による切断に抵抗性を示す exendin- $4^1$ の構造に類似した GLP-1 受容体作動薬であり、GLP-1 受容体に結合することでインスリン分泌を促進し、血糖降下作用を発揮する。

<sup>「</sup>トカゲの一種(Heloderma suspectum)の唾液から単離された 39 個のアミノ酸から構成されるペプチド。

今般申請者は、2型糖尿病における本剤とスルホニルウレア剤(ビグアナイド系薬剤との併用含む) 又は本剤と基礎インスリン(スルホニルウレア剤との併用含む)の併用療法の有効性及び安全性が確認できたとして承認申請を行った。なお、本剤の については、申請後に申請者により効能・効果から除かれた。

2013年3月現在、本剤は欧州において承認されており、米国において申請中である。

なお、国内においては、GLP-1 受容体作動薬としてリラグルチド(遺伝子組換え)及びエキセナチドが既に承認されている。

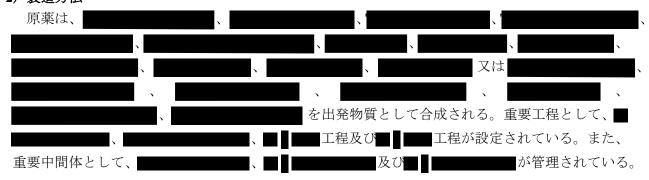
#### 2. 品質に関する資料

#### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

#### 1) 特性

### 2) 製造方法



## 3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(アミノ酸配列、分子量)、純度試験(酢酸イオン、類縁物質 1~3、構成アミノ酸の異性体、高分子タンパク質(いずれも HPLC)、残留溶媒( ガスクロマトグラフィー))、 (HPLC)、水分、エンドトキシン、微生物限度及び定量法 (HPLC) が設定されている。

#### 4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりであり、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であることが確認された。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール 3 ロット	-20±5°C	成り行き		36 ヵ月
加速試験	パイロットスケール 3ロット	5±3℃	成り行き	ガラス瓶	6 ヵ月
加速武鞅	パイロットスケール 3 ロット	25±2℃	60±5 %RH		1ヵ月

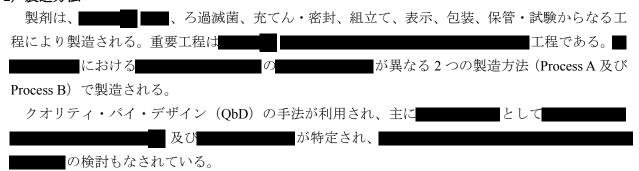
以上より、原薬のリテスト期間は、気密容器に入れ、 $-20\pm5$ ℃で遮光して保存するとき、36 ヵ月と設定された。

#### (2) 製剤

#### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

本剤は、1 mL あたりリキシセナチド 0.1 mg を含有する無色透明な皮下投与用注射剤である。本剤には、L-メチオニン、酢酸ナトリウム水和物、グリセリン、塩酸及び水酸化ナトリウム、*m-*クレゾール及び注射用水が添加剤として含まれる。本剤の一次包装は、3 mL カートリッジであり、針刺し部は ゴム栓付きアルミニウム製フランジキャップ、注射器との接触面の施栓系は ゴム製のゴムピストンである。専用注入器であるリキシセナチドペンと 3 mL カートリッジを組み合わせた使い捨てキット製剤であり、リキシセナチドペンは本邦で認証済み(認証番号:224AABZX00177000)である。

## 2) 製造方法



#### 3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(HPLC)、pH、純度試験(類縁物質、高分子タンパク質(いずれも HPLC))、エンドトキシン、採取容量、不溶物異物、不溶性微粒子、無菌(メンブランフィルター法)及び定量法(リキシセナチド、m-クレゾール、 (いずれも HPLC))が設定されている。

#### 4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。長期保存試験、加速試験、苛酷試験、光安定性試験、 使用時の安定性試験<sup>2</sup>及びサイクルテスト<sup>3</sup>の結果、類縁物質の総量及び高分子タンパク質の経時的

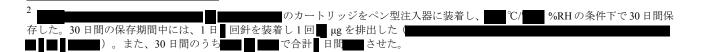


表 2 製剤の安定性試験									
試験名	基準ロット	製造方法	温度	湿度	保存形態	保存期間			
長期保存試験	実生産スケール 3 ロット	Process A	5±3℃	成り行き	ゴム栓及びアルミニウム製フランジキャップ付	36 ヵ月			
加速試験	実生産スケール 3 ロット	Process A	25±2℃	60±5 %RH	き無色ガラスカートリッジ	6 ヵ月			
長期保存試験	実生産スケール 1 ロット	Process B	5±3℃	成り行き	ゴム栓及びアルミニ ウム製フランジキャップ付	カ月 (継続中)			
加速試験	実生産スケール 1 ロット	Process B	25±2℃	60±5 %RH	き無色ガラスカートリッジ をペン型注入器に装着	6 ヵ月			

表 2 製剤の安定性試験

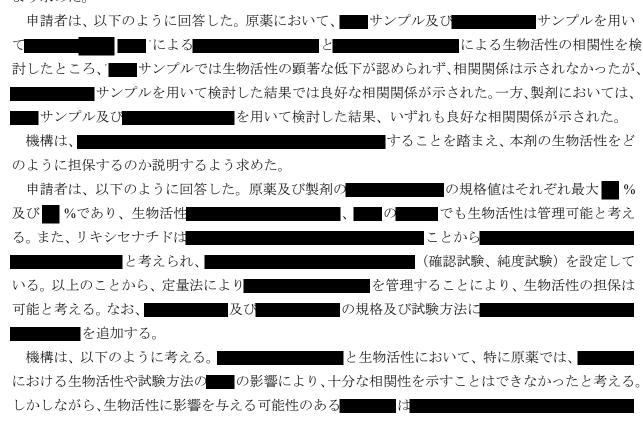
以上より、製剤の有効期間は、ガラスカートリッジで凍結を避け、 $2\sim8$ ℃に遮光して保存するとき、36 ヵ月と設定された。また、使用開始後の使用期間は、使用開始後は冷蔵庫内に保存せず、遮光して 25℃以下で保存するとき、30 日間と設定された。なお、 $Process\ B$  で製造した製剤の長期保存試験は $\blacksquare$  ヵ月まで継続予定である。

#### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

#### 生物活性について

機構は、原薬及び製剤の規格及び試験方法において生物活性を設定しないことの妥当性を説明するよう求めた。



#### 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、in vivo において正常動物及び 2 型糖尿病モデル動物を用いて血糖降下作用等が検討された。副次的薬理試験として、心血管系に対する薬理作用及び各種受容体等に対する結合プロファイルが検討された。安全性薬理試験として中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響が検討された<sup>4</sup>。なお、薬力学的薬物相互作用については検討されなかった。

## (1) 効力を裏付ける試験

#### 1) In vitro 試験

## ①ヒト GLP-1 受容体に対する作用(4.2.1.1-1、4.2.1.1-2)

ヒト GLP-1 受容体を発現させたチャイニーズハムスター卵巣(以下、「CHO」)細胞を用いて、本薬及び天然型ヒト GLP-1 の GLP-1 受容体に対する結合能が検討された。その結果、本薬及び天然型ヒト GLP-1 の IC $_{50}$ 値(平均値±標準誤差、以下同様)は  $1.43\pm0.24$  及び  $5.48\pm1.28$  nmol/L であり、Ki 値は  $1.33\pm0.22$  及び  $5.09\pm1.19$  nmol/L であった。

#### ②灌流ラット膵標本のグルコース応答性インスリン分泌に対する作用(4.2.1.1-3)

雄性ラットから摘出した膵臓を本薬(10 nmol/L)又は天然型ヒト GLP-1(10 nmol/L)を含む灌流液 $^5$ で灌流し、灌流液のグルコース濃度 $^6$ を変更することにより、グルコース応答性インスリン分泌に対する作用が検討された。その結果、ベースライン時にはいずれの処置でもインスリン分泌作用を示さなかったが、高グルコース濃度下では本薬及び天然型ヒト GLP-1 は対照(灌流液のみ)と比較してインスリン分泌を有意に増加させた。なお、対照、本薬及び天然型ヒト GLP-1 処置  $10\sim60$  分後におけるインスリン AUC $_{10-60\,\mathrm{min}}$  (中央値(四分位範囲))は、それぞれ 775.5(629)、3784(2146)及び 2391.5(1521) $\mu\mathrm{g}\cdot\mathrm{min}/\mathrm{L}$  であった。

## 2) In vivo 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)

i) db/db マウスにおける血糖値に対する作用(4.2.1.1-4、4.2.1.1-5)

雄性 db/db マウス (8 週齢、各群 7~8 例) に絶食下で本薬 (0.826、8.26、82.6 及び 826 μg/kg)

 $<sup>^4</sup>$  hERG カリウム電流に対する作用を検討した試験は、試験実施当時「安全性薬理試験ガイドラインについて」(平成 13 年 6 月 21 日 医薬審発第 902 号、以下、「安全性薬理試験ガイドライン」)においてコアバッテリー試験としての実施が求められていなかった。また、雄性ラットを用いた動脈圧及び血糖値に対する作用を検討した試験は、試験実施当時安全性薬理試験ガイドラインの適用下になかったため非 GLP 下で実施された。

Krebs-Ringer-bicarbonate solution

 $<sup>^6</sup>$  灌流液のグルコース濃度を 5.6 mmol/L(100.89 mg/dL)で 10 分間処置した後に 16.5 mmol/L(297.26 mg/dL)で 30 分間刺激し、その後 5.6 mmol/L(100.89 mg/dL)に戻して 20 分間処置された。

又は溶媒<sup>7</sup>が単回腹腔内投与され、その15分後にグルコース液(1g/kg)が経口負荷され、グル コース負荷240分後まで血糖値が経時的に測定された。その結果、各時点で測定した血糖値とべ ースラインの血糖値との差のグルコース AUC $_{0-240\,\mathrm{min}}$ (平均値±標準誤差)は対照群で 294.05±50.30 g·min/L、本薬 0.826、8.26、82.6 及び 826 μg/kg 群で 123.08±33.37、88.40±30.49、2.32±11.74 及び -21.32±27.05 g·min/L と、本薬群のいずれも対照群と比較して有意に低下した。

雄性 db/db マウス (11~18 週齢、各群 7~9 例) に絶食下で本薬 (486 μg/kg) 又は溶媒<sup>8</sup>が単回 腹腔内投与され、グルコース負荷(グルコース液(1g/kg)の経口負荷)のタイミングを投与15 ~1440 分後まで9とし、グルコース負荷 240 分後までの血糖値がそれぞれのタイミング毎に経時 的に測定された。その結果、本薬投与 15~720 分後にグルコース負荷した群のグルコース  $AUC_{0-240 \, min}$  は対照群と比較してそれぞれ有意に低下した。

#### ii) 正常マウスにおける胃内容物排出遅延作用(4.2.1.1-6)

雄性マウス(各群 5~15 例) に絶食下で本薬(0.0024~4859 μg/kg)、exendin-4(0.4187~41866 цg/kg) 又は溶媒<sup>8</sup>が単回腹腔内投与された。投与 10 分後に色素溶液<sup>10</sup>0.5 mL が経口投与され、 色素溶液投与から30分後に胃を摘出し、胃内の残存色素濃度が測定された。その結果、本薬及 び exendin-4 は胃内容物排出率を低下させ、ED50値とその 95 %信頼区間はそれぞれ 31.05 [16.42, 58.79] 及び 54.00 [23.95, 121.83] µg/kg であった。

#### iii) ZDF ラットにおける血糖値に対する作用(4.2.1.1-7)

雄性 obese Zucker Diabetic Fatty(以下、「ZDF」)ラット(11 週齢、各群 8 例)に絶食下で本薬 (1、5 及び 10 μg/kg) 又は溶媒<sup>11</sup>が単回皮下投与、及び雄性 lean ZDF ラット(11 週齢、8 例) に溶媒が単回皮下投与され、その30分後にグルコース液(2g/kg)が経口負荷された。その結果、 obese 対照群におけるグルコース負荷 0 分後と 30 分後の血糖値の差(血糖値変動)(平均値±標 準誤差、以下同様)は 77.40±5.73 mg/dL であり、lean 対照群(23.74±4.07 mg/dL)と比較して有 意に上昇した。また、obese 本薬群(1、5及び10 μg/kg)における血糖値変動はそれぞれ51.21±11.67、 32.65±7.85 及び 22.79±7.30 mg/dL であり、本薬 5 及び 10 μg/kg 群において obese 対照群と比較し て有意に低下した。

# iv) 正常イヌにおける血糖値、血漿中インスリン濃度及び血漿中 C-ペプチド濃度に対する作用 (4.2.1.1-8)

雄性イヌ (各群 6~9 例) に絶食下で本薬 (0.146、0.486、1.46 及び 4.86 μg/kg)、exendin-4 (0.126、 0.487、1.256 及び 4.187 μg/kg) 又は溶媒<sup>12</sup>が単回皮下投与され、その 30 分後にグルコース液 (2 g/kg) が経口負荷された。その結果、グルコース負荷後 180 分間のグルコース AUC<sub>0-180 min</sub> につ

生理食塩液

<sup>0.1%</sup>ウシ血清アルブミン含有リン酸緩衝生理食塩液 (pH7.4)

<sup>9</sup> 本薬投与 15、30、60、90、120、150、180、240、300、360、420、480、540、600、660、720、1080、1260 及び 1440 分後にグルコー ス液が経口負荷された。

<sup>10 1.5 %</sup>メチルセルロース及び 0.05 %メチルレッド含有水溶液

<sup>11</sup> リン酸緩衝生理食塩液(pH4.5)

<sup>12</sup> HOE901 (インスリン グラルギン) placebo solution (pH4.5)

いて、本薬及び exendin-4 のいずれの投与群においても対照群と比較して有意な低下は認められなかった。グルコース負荷後 180 分間のインスリン  $AUC_{0-180\,\text{min}}$  (平均値±標準誤差、以下同様) は、本薬 0.146、0.486、1.46 及び 4.86  $\mu\text{g/kg}$  群でそれぞれ  $195.71\pm29.17$ 、 $192.08\pm41.63$ 、 $174.75\pm36.29$  及び  $148.09\pm20.53$  ng·min/mL、exendin-4 0.126、0.487、1.256 及び 4.187  $\mu\text{g/kg}$  群においてそれぞれ  $195.21\pm30.34$ 、 $198.21\pm20.92$ 、 $141.79\pm23.74$  及び  $145.11\pm25.41$  ng·min/mL と、本薬 0.146、1.46 及び 4.86  $\mu\text{g/kg}$  群並びに exendin-4 のすべての投与群では対照群( $403.16\pm73.77$  ng·min/mL)と比較して有意に低下した。なお、グルコース負荷後 180 分間の血漿中 C-ペプチド  $AUC_{0-180\,\text{min}}$  について、本薬及び exendin-4 のいずれの投与群においても対照群との間に有意な差は認められなかった。

## v) 正常イヌにおけるリラグルチドとの比較(4.2.1.1-9)

雄性イヌ(各群 6 例)に絶食下で本薬(1  $\mu$ g/kg)、リラグルチド(50 及び 100  $\mu$ g/kg)又は溶媒 <sup>7</sup>が単回皮下投与され、その 30 分後にグルコース液(2 g/kg)が経口負荷された。その結果、投与後 270 分間のグルコース  $AUC_{0-270\,\text{min}}$ (平均値±標準誤差、以下同様)は、本薬群で 240.69±5.81 g·min/L、リラグルチド 50 及び 100  $\mu$ g/kg 群で 267.72±6.39 及び 258.53±12.72 g·min/L と、本薬群では対照群(277.09±9.47 g·min/L)と比較して有意な低下が認められたが、リラグルチド群ではいずれの用量でも対照群と比較して有意な低下は認められなかった。投与後 270 分間のグルカゴン  $AUC_{0-270\,\text{min}}$  は、本薬群で 317.3±32.11 pg·h/mL、リラグルチド 50 及び 100  $\mu$ g/kg 群で 335.6±24.34及び 343.7±30.08 pg·h/mL と、本薬群及びリラグルチド群のいずれにおいても対照群 (455.2±35.57 pg·h/mL) と比較して有意な低下が認められた。なお、投与後 270 分間のインスリン  $AUC_{0-270\,\text{min}}$  及び C ペプチド  $AUC_{0-270\,\text{min}}$  について、本薬群及びリラグルチド群のいずれにおいても対照群との間に有意な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)

i) db/db マウスにおける1日2回6週間反復投与したときの血糖値、空腹時血糖値、HbA1c、飲水量及び膵B細胞に対する作用(4.2.1.1-10、4.2.1.1-11)

雄性 db/db マウス(6~8 週齢、各群 15 例)に本薬(4.86、48.6 及び 486  $\mu$ g/kg/回、以下同順)又は溶媒  $^8$  が 1 日 2 回 6 週間腹腔内投与された。その結果、試験期間中に実施されたすべてのグルコース負荷  $^{13}$ におけるグルコース負荷後 240 分間のグルコース  $^{13}$ におけるグルコース負荷後 240 分間のグルコース  $^{13}$ における対照群と比較して有意に低下した。投与 41 日目における対照群及び本薬群のグルコース  $^{13}$  ないずれの用量においても対照群と比較して有意に低下した。投与 41 日目における対照群及び本薬群のグルコース  $^{13}$  ないずれの指針を表す。空腹時血糖値  $^{14}$  について、投与 14 日目では本薬群のいずれの用量においても対照群との間に有意な差は認められなかったが、投与開始から 43 日目(最終観察日)では本薬群のいずれの用量においても対照群との間に有意な差は認められなかったが、投与開始から 43 日目(最終観察日)では本薬群のいずれの用量においても対照群と比較して有意に低下した(それぞれ 260.5±26.7、149.1±15.1、146.0±13.0 及び 166.6±20.7 mg/dL)。投与最終日の HbA1c は本薬群

<sup>13</sup> 群分け時(試験開始3日前)並びに試験1、14及び41日目に実施された。投与15分後にグルコース液(1 g/kg)が経口負荷され、グルコース負荷240分後までの血糖値が経時的に測定された。

<sup>14</sup> 群分け時並びに試験 1、14、41 及び 43 日目に測定された。

において用量依存的に低下し、本薬群のいずれの用量においても対照群と比較して有意に低下した(それぞれ 8.4±0.4、7.0±0.3、6.5±0.3 及び 6.2±0.3 %)。また、1 日あたりの飲水量について、本薬群では用量依存的に低下し、いずれの用量においても対照群と比較して有意に低下した。さらに、投与最終日に各群 5 例を用いて膵臓切片が作製され、抗インスリン抗体を用いて免疫染色をし、インスリン陽性細胞面積から容積が算出された結果、本薬群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

# ii) db/db マウスにおける 1 日 1 回 90 日間反復投与したときの血糖値、空腹時血糖値、HbA1c、 飲水量、体重及び膵β細胞に対する作用(4.2.1.1-12)

雄性 db/db マウス (6~10 週齢、各群 9~11 例) に本薬 (486 μg/kg) 又は溶媒 <sup>8</sup> が 1 日 1 回 90 日間反復腹腔内投与された。投与50日目までは本薬群及び対照群の2群に分けて投与され、51 ~90 日目は各群を本薬群及び対照群にさらに分けて投与された。なお、投与 1~90 日目まで溶 媒が投与された群をグループ 1 (以下、「G1」)、 $1\sim50$  日目に溶媒、 $51\sim90$  日目に本薬が投与さ れた群をグループ 2 (以下、「G2」)、 $1\sim50$  日目に本薬、 $51\sim90$  日目に溶媒が投与された群をグ ループ 3 (以下、「G3」) 及び 1~90 日目まで本薬が投与された群をグループ 4 (以下、「G4」) と された。その結果、投与 51~90 日目に実施されたグルコース負荷<sup>15</sup>におけるグルコース負荷後 240 分間のグルコース AUC<sub>0-240 min</sub> について、G2、G3 及び G4 では G1 と比較して有意に低下し た。空腹時血糖値について、投与1~50日目の本薬群では対照群と比較して有意に低下した。投 与 51~90 日目の G2、G3 及び G4 では G1 と比較して有意に低下したが、G3 では G4 と比較し て有意に上昇した。投与終了時における HbA1c (平均値±標準誤差、以下同様) について、G4 (6.65±0.22%) では G1 (7.99±0.51%) と比較して低下したが、他のグループも含め各グループ の間に有意な差は認められなかった。1日あたりの飲水量について、投与1~50日目では本薬群 では対照群と比較して有意に低下し、51~90 日目の G2 及び G4 では G1 と比較して有意に低下 した。体重について、投与 51~90 日目の G4 では G1 と比較して有意に増加した。また、膵β細 胞におけるインスリン mRNA の発現について、G4(21.8±4.1 pg/μg)では G1(10.7±3.6 pg/μg) と比較して高値であったが、有意な差は認められなかった。

# iii)ZDF ラットにおける 12 週間持続皮下投与したときの血糖値、HbA1c、摂餌量、体重及び血 漿中インスリン濃度に対する作用(4.2.1.1-13)

雄性 obese ZDF ラット (8 週齢、各群 8 例) に本薬 (0.486、4.86 及び 48.6  $\mu$ g/kg/日)、exendin-4 (4.187  $\mu$ g/kg/日) 又は溶媒<sup>16</sup>が 12 週間持続皮下投与、及び雄性 lean ZDF ラット (8 週齢、各群 8 例) に本薬 (48.6  $\mu$ g/kg/日) 又は溶媒が 12 週間持続皮下投与された。なお、obese 各投与群は 投与開始 5.5 週間後に標準食から高脂肪食に切り替えた上で飼育された。その結果、投与開始 1 週間後及び高脂肪食への切り替えから 5.5 週間後(投与開始 11 週後)に実施されたグルコース 負荷<sup>17</sup>におけるグルコース負荷後 180 分間のグルコース AUC $_{0.180\,\text{min}}$ について、すべての obese 本

 $<sup>^{15}</sup>$  試験 67、78、90 日目に実施された。本薬投与後一晩絶食させ、翌日の午前中にグルコース液( $1\,\mathrm{g/kg}$ )が経口負荷され、グルコース 負荷  $240\,$  分後までの血糖値が経時的に測定された。  $^{16}$   $^{16}$   $^{16}$ 

<sup>17</sup> 投与開始 1 週間後及び高脂肪食への切り替えから 5.5 週間後(投与開始 11 週間後)に一晩絶食させ、グルコース液(2 g/kg)が経口

薬群及び exendin-4 群では obese 対照群と比較して有意な低下は認められなかった。投与終了時における HbA1c(平均値±標準誤差、以下同様)は、obese 対照群、obese 本薬群(0.486、4.86及び 48.6  $\mu$ g/kg/日)及び exendin-4 群ではそれぞれ 7.80±0.12、7.70±0.23、7.41±0.30、5.16±0.25及び 7.25±0.23%と、obese 本薬 48.6  $\mu$ g/kg/日群では obese 対照群と比較して有意に低下した。一方、lean 対照群及び lean 本薬群の間に有意な差は認められなかった。平均摂餌量は obese 対照群で 989.7 g/例、obese 本薬群 (0.486、4.86及び 48.6  $\mu$ g/kg/日)及び exendin-4 群ではそれぞれ 1063.6、998.9、860.9及び 964.3 g/例と、obese 本薬 48.6  $\mu$ g/kg/日群では対照群と比較して低かった。同様に、lean 本薬群の平均摂餌量(548.3 g/例)は lean 対照群(651.8 g/例)と比較して低かった。体重について、試験期間を通じて obese 本薬群及び lean 本薬群では各対照群と比較して有意な低下は認められなかった。また、試験終了時における血漿中インスリン濃度は obese 対照群、obese 本薬群 (0.486、4.86及び 48.6  $\mu$ g/kg/日)及び exendin-4 群ではそれぞれ 20.682±3.501、27.927±2.669、27.279±6.914、58.828±6.472及び 30.522±5.593 ng/L と、obese 本薬 48.6  $\mu$ g/kg/日群では obese 対照群と比較して有意に上昇した。一方、lean 対照群及び lean 本薬群の間に有意な差は認められなかった。

## iv) ZDF ラットにおける膵臓機能に対する作用(4.2.1.1-14)

雄性 obese ZDF ラット(12 週齢、各群 6~7 例)及び雄性 lean ZDF ラット(12 週齢、各群 6 例)に本薬(50  $\mu$ g/kg/日)又は溶媒 <sup>11</sup> が 6 週間持続皮下投与された。投与終了時に膵臓を摘出し灌流液のグルコース濃度 <sup>6</sup>を変更することにより、グルコース応答性インスリン分泌に対する作用が検討された。その結果、処置  $10\sim60$  分後におけるインスリン  $AUC_{10-60\ min}$ (平均値±標準誤差)は obese 本薬群及び obese 対照群ではそれぞれ  $2026\pm390$  及び  $507\pm137$   $\mu$ g·min/L と、obese 本薬群では obese 対照群と比較して有意に上昇した。一方、lean 本薬群及び lean 対照群の間に有意な差は認められなかった。

#### (2) 副次的薬理試験

#### 1) ラット摘出心臓における虚血再灌流誘発性傷害に対する作用(4.2.1.2-1)

ラット摘出心臓を用いて、左冠動脈の左前下行枝が閉塞され、閉塞の 35 分後に本薬(0.3 nmol/L)、GLP-1 (0.3 nmol/L)、リラグルチド (0.3 nmol/L) 又は溶媒<sup>18</sup>が添加され、その 10 分後に再灌流が120 分間実施された。その結果、左心室の総面積及び虚血域面積について、いずれの投与群でも対照群との間に有意な差は認められなかった。左心室の梗塞面積及び梗塞面積/虚血域面積の比については、いずれの投与群でも対照群と比較して有意に低下したが、再灌流の 5 分後に測定された左心室圧、収縮力、冠血流量及び心拍数については対照群との間に有意な差は認められなかった。

# 2) アポリポプロテイン E ノックアウトマウスにおけるアテローム動脈硬化性プラーク形成に対する作用(4.2.1.2-2)

雄性アポリポプロテイン E ノックアウト (以下、「ApoE KO」) マウス (10~11 週齢、各群 17~

負荷され、グルコース負荷180分後までの血糖値が経時的に測定された。

<sup>18 0.1 %</sup>ウシ血清アルブミン含有 0.9 %塩化ナトリウム溶液

18 例)に本薬(最初の 4 週間は 3.6 μg/例/日、その後の 12 週間は 5.04 μg/例/日)又は溶媒<sup>19</sup>が 16 週間持続皮下投与された。また、無処置の対照として野生型(以下、「WT」)雄性マウス(10 例)が用いられた。その結果、投与前、投与 35 及び 112 日後における血清中総コレステロール値について、ApoE KO 対照群では WT 群と比較して有意に上昇した。投与 35 及び 112 日後における血清中総コレステロール値について、ApoE KO 本薬群では ApoE KO 対照群と比較して有意に低下した。また、fast lipoprotein chromatography 法によりリポタンパク質分画へのコレステロールの分布が検討された結果、本薬投与により非高比重リポ蛋白質(以下、「非 HDL」)分画(超低比重リポ蛋白質及び低比重リポ蛋白質(以下、「LDL」))が低下した。投与 112 日後における肝比重量並びに肝臓のコレステロール、トリグリセライド及びリン脂質濃度について、ApoE KO 本薬群と ApoE KO 対照群との間に有意な差は認められなかった。さらに、組織学的検査及び MRI 画像検査により投与 112 日後にアテローム硬化性プラーク形成が定量された結果、大動脈弓の総内表面積、大動脈の総内表面積及び大動脈基部総面積に対するプラーク面積の比について、ApoE KO 対照群では WT 群と比較して有意に上昇し、ApoE KO 本薬群では ApoE KO 対照群と比較して有意に低下した。

## 3) 受容体結合プロファイル (4.2.1.2-3~4.2.1.2-7)

89 種類の放射性リガンド結合試験及び 2 種類の細胞機能試験が実施され、受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに対する本薬(100 nmol/L)の結合阻害作用が検討された結果、N 型  $Ca^{2+}$ チャネルに対し 71 %の結合阻害作用がみられたが、その他については 50 %を超える影響を示すものはなかった。また、パッチクランプ法により培養ラット後根神経節ニューロンの天然型 N型  $Ca^{2+}$ チャネルに対する本薬(1 及び 10  $\mu$ mol/L)の作用が検討された結果、本薬 1 及び 10  $\mu$ mol/L により 20 及び 52 %の抑制がみられた。なお、本薬の N 型  $Ca^{2+}$ チャネルに対する  $IC_{50}$  値は約 10  $\mu$ mol/L(48.6  $\mu$ g/mL)であり、ヒトに本薬 20  $\mu$ g を 1 日 1 回皮下投与したときの  $C_{max}^{20}$ の 47184 倍である。

## (3) 安全性薬理試験

#### 1) 中枢神経系に及ぼす影響

## ①ラットの中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3-1)

雄性ラット (各群 6 例) に本薬 (0.1、1、10、50、150 及び 500  $\mu$ g/kg) 又は溶媒<sup>21</sup>が単回静脈内投与され、Irwin 変法を用いて一般行動、自律神経系及び運動機能に対する影響が検討された。その結果、1  $\mu$ g/kg 群の 1 例で投与 5 分後に筋緊張の低下が認められ、10  $\mu$ g/kg 以上の投与群で軽度の自発運動及び筋緊張の低下並びに軽度の無関心、飼育ケージ内での異常な離散行動及び軽度から中等度の正向反射障害が認められたものの、それらは試験 2 日目には消失した。50  $\mu$ g/kg 投与群の 1 例で軽度かつ短期間の間代性痙攣が認められた。なお、本薬 1 及び 10  $\mu$ g/kg を単回静脈内投与したときの推定血中濃度は約 20 及び 200  $\mu$ g/kg であり、ヒトに本薬 20  $\mu$ g を 1 日 1 回皮下投与したときの  $\mu$ g/kg と比較して 19 及び 190 倍である。

12

Isotonic aqueous sodium acetate buffered glycerol solution (pH4.5)

 $<sup>^{20}</sup>$  PDY6797 試験(5.3.5.1-1)の日本人 2 型糖尿病患者(抗リキシセナチド抗体陽性例)における最終投与日の  $C_{max}$ (1.03 ng/mL)。

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> リン酸緩衝生理食塩液(pH7.4)

#### ②マウスの中枢神経系に及ぼす影響(4.2.1.3-2)

雄性マウス (各群 8 例) に本薬 (20、200 及び 2000  $\mu$ g/kg) 又は溶媒  $^7$ が単回皮下投与され、Irwin 変法を用いて一般行動、自律神経及び運動機能に対する影響が検討された結果、すべての投与群 において影響は認められなかった。なお、本薬 2000 μg/kg を1日1回皮下投与したときの曝露量 (AUC:570 ng·h/mL)はヒトに本薬 20 μg を 1 日 1 回皮下投与したときの曝露量<sup>22</sup>と比較して 69.3 倍である。

## 2) 心血管系に及ぼす影響

## ①In vitro 試験(4.2.1.3-3、4.2.1.3-4)

hERG チャネルを安定的に発現させた CHO 細胞を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬(10 及び 30 μg/mL) の作用が検討された。その結果、hERG カリウム電流に対する抑制率<sup>23</sup>は本薬 10 及び 30 μg/mL でそれぞれ 12.5 及び 37.3 %であった。なお、本薬 10 μg/mL はヒトに本薬 20 μg を 1日1回皮下投与したときの $C_{\text{max}}^{20}$ と比較して9709倍である。

また、ウサギプルキンエ線維を用いて静止膜電位、振幅、活動電位の最大立ち上がり速度及び 活動電位持続時間に対する本薬 (0.01、0.1 及び 1 µg/mL) 又は溶媒<sup>24</sup>の作用が 3、1 及び 0.2 Hz の 刺激頻度条件下で検討された結果、いずれの刺激頻度でも静止膜電位又は活動電位パラメータに 顕著な影響は認められなかった。

## ②In vivo 試験

## i) ラットを用いた試験(4.2.1.3-5)

雄性 Wistar ラット (7 例) に本薬 (50、150 及び 500 μg/kg) が 30 分間隔で累積静脈内投与又 は溶媒<sup>8</sup>が静脈内投与され、動脈圧及び血糖値に対する作用が検討された。その結果、本薬 50 μg/kg の投与により平均動脈圧(以下、「MAP」)の速やかかつ対照群と比較して有意な上昇が認 められ、血糖値についても有意な上昇が認められたが、本薬 150 及び 500 μg/kg の投与による MAP 及び血糖値のさらなる上昇は認められなかった。また、雄性 Wistar ラット及び SD ラット (各 4 例) に本薬 (500 μg/kg) 又は溶媒 <sup>21</sup> が静脈内投与された。その結果、Wistar ラットにお いて MAP 及び血糖値に対する影響は認められなかった。一方、SD ラットにおいて本薬投与に より対照群と比較して有意な MAP の上昇が認められ、血糖値についても持続的で有意な上昇が 認められた。 申請者は、ラットにおいて本薬投与により認められた MAP の上昇について、GLP-1 受容体作動薬のクラスエフェクトであることが知られているが、本薬や他の GLP-1 受容体作動 薬を他の動物種に投与したときには認められないことから<sup>25</sup>、ラットに特異的なものであると説 明している。

 $<sup>^{22}</sup>$  PDY6797 試験(5.3.5.1-1)の日本人 2 型糖尿病患者(抗リキシセナチド抗体陽性例)における最終投与日の曝露量(AUC: 8.22 ng・

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> 対照値(同一細胞に対照溶液(NaCl 130 mM; KCl 5 mM; sodium acetate 2.8 mM; MgCl<sub>2</sub>; 1 mM; HEPES, 10 mM; glucose 10 mM; CaCl<sub>2</sub> 1 mM, pH7.4)を灌流したときに計測された値)に対する割合。

<sup>25</sup> イヌを用いた試験 (4.2.1.3-6) 、Liraglutide (Injection) for the treatment of Patients with Type 2 Diabetes. NDA 22-341 FDA briefing document. 、 FDA: Center for Drug Evaluation and Research. NDA 21-773 - Pharmacology Review, Edwards CMB et al., Exp Physio, 1997;82:709-716

## ii) イヌを用いた試験(4.2.1.3-6、4.2.1.3-7)

麻酔下イヌ(雌雄各群 2 例)に本薬又は溶媒  $^{21}$  が 30 分間静脈内点滴投与され、心血管系に及ぼす影響が検討された。本薬は 0.1、1.0 及び 10  $\mu$ g/kg の用量で漸増投与された。その結果、心拍数、動脈圧(収縮期圧、拡張期圧及び平均血圧)、心電図パラメータ(PR、QRS、QT、QTcB 及び QTcF 間隔)、大腿動脈血流量、血管抵抗及び T 波の形態に対する影響は認められなかった。なお、本薬 10  $\mu$ g/kg を静脈内投与したときの曝露量(AUC:118 ng·h/mL)はヒトに本薬 20  $\mu$ g を 1 日 1 回皮下投与したときの曝露量  $^{22}$  と比較して 14.4 倍である。

また、麻酔下雄性イヌ(各群 8 例)に本薬  $10~\mu g/kg$  又は溶媒 $^{26}$ が 30~分間静脈内点滴投与された後、インスリン グラルギン 0.1~IU/kg 又は溶媒 $^{27}$ が急速静脈内投与され、本薬とインスリン グラルギンを併用投与したときの心拍数、心電図パラメータ(QRS、PQ、QTcF 及び QTcW $^{28}$ 間隔)及び血清中カリウム濃度が測定された。その結果、本薬単独群において、対照群と比較して投与中及び投与終了時に有意な心拍数の上昇及び有意な PQ 間隔の短縮が認められたが、その他のパラメータに対する影響は認められなかった。併用群では、対照群 $^{29}$ と比較して有意な血清中グルコース濃度及び血清中カリウム濃度の低下、有意な心拍数の上昇、投与 60~分後まで認められる可逆性の心電図の変化 (ST 部分の上昇、T 波の形態及び振幅の変化)並びに有意な QT 間隔 (QTcF 及び QTcW を含む)の延長が認められたが、これらはインスリン グラルギン単独群で認められた影響と同様であった。

#### 3) 呼吸器系に及ぼす影響 (4.2.1.3-6)

麻酔下イヌ(雌雄各群 2 例)に本薬又は溶媒  $^{21}$  が 30 分間静脈内点滴投与され、呼吸器系に対する影響が検討された。本薬は 0.1、1.0、10  $\mu$ g/kg の用量で漸増投与された。その結果、対照群と比較して呼吸数、1 回換気量、毎分換気量、最大吸気流量及び最大呼気流量に対し、本薬投与による有意な変化は認められなかった。なお、本薬 10  $\mu$ g/kg を静脈内投与したときの曝露量 (AUC: 118  $\mu$ g·h/mL) はヒトに本薬 20  $\mu$ g を 1 日 1 回皮下投与したときの曝露量 1 と比較して 14.4 倍である。

## <審査の概略>

## (1) 薬理作用の持続性について

機構は、本薬の構造と薬理作用の持続性との関係について、天然型ヒト GLP-1 及び exendin-4 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 exendin-4 と構造が類似した合成 GLP-1 受容体作動薬であり、44個のアミノ酸で構成され、N末端から37個のアミノ酸配列は exendin-4 と同じであり84%の相同性を示すが、38位のプロリンの欠失及びC-末端への6個のリシンの挿入により物理化学的特性が変わり、exendin-4 よりも血漿中での安定性が増している。また、本薬と天然型ヒトGLP-1の循環血中における活性体であるGLP-1 (7-36) アミドとのアミノ酸配列の相同性は47%であるが、公

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> 申請者により作成された本薬に対するプラセボ。

<sup>27</sup> 申請者により作成されたインスリン グラルギンに対するプラセボ。

<sup>28</sup> Van de Water の補正式を用いて算出。

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> 本薬のプラセボ投与後にインスリン グラルギンのプラセボを投与した群。

表文献30のデータに基づき NMR 構造比較に基づくドッキングモデリングを実施したところ、本薬は GLP-1 受容体において GLP-1 と類似した結合性を示すことが示唆されている。また、GLP-1 の N 末 端から2番目のアミノ酸のアラニンがグリシンに置換されることにより、DPP-4による分解作用を 受けにくくなることが知られている (Deacon CF et al., Diabetologia, 1998; 41: 271-278)。本薬及び exendin-4 は N-末端から2番目のアラニンがグリシンに置換されており、本薬ではマウス、ラット、 ウサギ、イヌ、ブタ及びヒト血漿中で本薬の安定性が改善することが示されている(4.2.2.4-2)。

以上より、N 末端から2番目のアラニンをグリシンへ置換することにより、本薬が DPP-4 による 分解から保護されることに加え、16位のグルタミン酸塩及び C-末端の伸張を有することにより天然 型 GLP-1 よりも安定性が増していると考えられる (Henchey LK et al., Current Opinion in Chemical Biology, 2008; 12: 692–697)

なお、本薬について、本薬の1日1回反復皮下投与時の有効性を検討した試験は実施していない。 db/db マウスに本薬を単回腹腔内投与したときの曝露量は単回皮下投与時と比較して高い一方、消 失半減期は同程度であったこと<sup>31</sup>から、腹腔内投与後の曝露時間は皮下投与後よりも長いと考えら れる。両投与経路の直接的な比較はできないものの、db/db マウスを用いて本薬の単回腹腔内投与 15 分から 24 時間後に経口グルコース負荷を実施した試験において、本薬投与 12 時間後までに実施 されたグルコース負荷でグルコース AUC の有意な低下が認められた (4.2.1.1-5)。また、db/db マウ スを用いて本薬を 1 日 1 回反復腹腔内投与又は同用量で 1 日 2 回反復腹腔内投与した試験結果 (4.2.1.1-10、4.2.1.1-12) 及び ZDF ラットを用いて本薬を持続皮下投与した試験結果(4.2.1.1-13) を踏まえると、本薬の反復投与時の有効性は確認されていると考える。

機構は、本薬の構造と薬理作用の持続性との関係について申請者の回答を了承した。なお、非臨 床試験において本薬投与 24 時間後までの薬理作用の持続性及び本薬を反復皮下投与したときの有 効性について検討されていないことから、本薬の反復投与時の有効性については引き続き臨床の項 において検討したいと考える(ヒトにおける有効性については「4. 臨床に関する資料(iii)有効性 及び安全性試験成績の概要<審査の概略>(3)国際共同試験の結果の解釈について」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>

本薬又は本薬の<sup>3</sup>H 又は <sup>14</sup>C 標識体をマウス、ラット、ウサギ、イヌ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、本薬をウサギに持続皮下投与、マウス、ラッ ト及びイヌに反復皮下投与したときの薬物動態も検討された。血漿中の本薬及び総リキシセナチド 濃度 $^{32}$ の測定には LC-MS 法又は二重サンドイッチ酵素免疫測定 $^{33}$ (以下、「ELISA」)法 $^{34}$ 、抗リキ

Neidigh JW et al., Biochemistry, 2001; 40: 13188-13200, Runge S et al., J Biol Chem, 2008; 283: 11340-11347, Underwood CR et al., J Biol Chem, 2010; 285: 723-730

雄性 db/db マウスに本薬 4860 μg/kg を単回腹腔内投与したときの C<sub>max</sub>、AUC 及び見かけの消失半減期は 2760.48 μg/L、578.34 mg・ min/L 及び 103 min、本薬 4860 μg/kg を単回皮下投与したときの C<sub>max</sub>、AUC 及び見かけの消失半減期は 1613.52 μg/L、256.12 mg·min/L 

<sup>33</sup> 最初に開発された ELISA 法では、抗リキシセナチド抗体の影響を受けることが判明し、総リキシセナチド濃度測定のための第一世 代測定法が開発された。続いて第二世代測定法が開発され、第一世代と第二世代測定法においては、測定法間類似性が示された。その 後、第三世代測定法が開発され、この測定法と以前の測定法について、検査施設間再現性が認められている。

 $<sup>^{34}</sup>$  LC-MS 法は初期の非臨床薬物動態試験で用いられ、トキシコキネティクス(以下、「TK」)の検討には ELISA 法が用いられた。

シセナチド抗体の測定には ELISA 法が用いられた。ラット、イヌ及びブタにおける LC-MS 法の血 漿中本薬未変化体濃度の定量下限は 12.6、16.5 及び 19.9 ng/mL であった。ELISA 法の本薬未変化体 濃度の定量下限はマウス及びラットで 50 pg/mL、ウサギ及びイヌで 40 pg/mL、血漿中総リキシセナ チド濃度の定量下限はマウス及びイヌで 100 pg/mL、ラットで 50 pg/mL であった。生体試料中の放 射能の測定には液体シンチレーションカウンター法、定量的全身オートラジオグラフィが用いられ た。また、代謝物の同定には高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析(以下、「LC-MS/MS」) 法が用いられた。以下に主な試験の成績を記述する。なお、各試験における用量は1回あたりの用 量として記載した。

# (1) 吸収(4.2.2.2-1、4.2.2.2-4、4.2.2.2-8、4.2.2.2-11、4.2.2.2-13、4.2.3.4.2-2、4.2.3.2-6、4.2.3.2-10)

本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。

			衣 3 合動物性に	- 平楽を早凹前	脈門又は皮下投	チレにとさ	の楽物期態/	ヽフメータ		
動物種	性別	投与	用量	$C_{max}$	AUC (min·	$T_{max}$	t <sub>1/2</sub>	CL	$V_{ss}$	F
到70厘 1生が	1生万1	経路	(µg/kg)	(ng/mL)	$\mu g/mL)$	(min)	(min)	(mL/min/kg)	(mL/kg)	(%)
ラット	雄	s.c.	4860 (n=6)	549±199	41±21	18.1±4.1	30.5±10.5	5.9±1.4 <sup>a)</sup>	284±108 <sup>b)</sup>	4.3±1.9
791	雄	i.v.	486 (n=5)	8082±2046	87±19	0	48.6±10.2	5.8±1.4	98±36	NC
イヌ	雄	s.c.	199 (n=4)	194±53	131±83	128±26	342±206	2.2±1.6 a)	790±230 b)	102±75
1 ^	雄	i.v.	102 <sup>c)</sup> (n=4)	1050±214	71±11	30	60±25	1.5±0.2	104±45	NC
ブタ	雌	s.c.	530 (n=3)	190±15	75±10	120±23	159±20	5.1±0.2 a)	1650±360 <sup>b)</sup>	71±17
19	H性	iv	88~97c) (n=3)	413+29	18~20	NC	53+5	5.0+0.6	192+22	NC

まつ 夕動物種に大変が、単同数脈内ワけ中下机上したしたの変物動能パニコ. カ

平均値±標準偏差、NC:算出されず

s.c.:皮下投与、i.v.:静脈內投与、 $C_{max}$ :最高血漿中濃度、AUC:血漿中濃度-時間曲線下面積、 $T_{max}$ :最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$ : 消失相半減期、CL:見かけのクリアランス、 $V_{ss}$ :見かけの分布容積、F:バイオアベイラビリティ

- a) CL×F で補正。
- b) V×F で補正。 c) 点滴静注 (30分)。

雌雄マウス、ラット35及びイヌに本薬を1日2回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは、

表 4 のとおりであった。

動物種	用量	測定日	C <sub>max</sub> (n	g/mL)	AUC <sub>0-24 h</sub> (	ng·h/mL)
19月7月1世	(µg/kg BID)	側足口	雄	雌	雄	雌
	200	1	140	108	202	151
	(n=3/時点)	92	659	543	428	1410
マウス	1000	1	666	544	895	753
マッヘ	(n=3/時点)	92	2250	2470	28400	6600
	2000	1	1080	1080	1670	1530
	(n=3/時点)	92	4220	4260	25400	25700
	200	1	41.5	41.1	113	108
	(n=3/時点)	29	612	357	4570	4120
	(II-2/147 m/)	92	1440	1460	19200	23500
	1000 <sup>b)</sup>	1	63.9	79.5	197	203
ラット <sup>a)</sup>	(n=3/時点)	29	1170	935	11100	16000
	(11-2/147777)	92	5510	3930	35200	31600
	2000	1	140	121	287	518
	2000 (n=3/時点)	29	718	1960	9740	7220
	(II-3/时点)	92	3170	2160	42800	14100

表 4 各動物種に本薬を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

 $<sup>^{35}</sup>$  ラットを用いた  $^{4}$  週間反復静脈内投与毒性試験が実施されたが、 $^{7}$  TK の測定用の試料は安定期間内に測定されなかったためデータは 提示されていない。

表 4 各動物種に本薬を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ (続き)

動物種	用量	測定日	C <sub>max</sub> (n	g/mL)	AUC <sub>0-24 h</sub> (	ng·h/mL)
到77万里	(µg/kg BID)	例足口	雄	雌	雄	雌
	20	1	22	26	215	208
	(n=3)	28	41	46	389	483
	(11-3)	91	175	110	3045	1249
	300/100 <sup>b)</sup> (n=3 <sup>c)</sup> )	1	150	165	1389	1313
イヌ		28	356	136	4906	1848
		91	798	211	15873	3600
	1000/400/250 <sup>d)</sup> (n=5 <sup>c)</sup> )	1	406	373	4514	3730
		28	138	198	1615	2619
		91	934	1432	19246	28103

平均值、BID:1日2回投与

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度(初回、2回目投与のうち高い方)、AUC<sub>0-24h</sub>: 投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積(初回及び2回目投与両方を含む)

- a) 投与 6 週までと 7 週以降は異なるロットの薬剤を使用しているが、動物には一定量の薬剤が投与された。29 日目 及び 92 日目の試料は抗リキシセナチド抗体発現のため、改良 TK 測定法を確立した後、再定量された。投与液調整時にペプチド含量を考慮した補正が行われなかったため、実際の用量は 165.6、828.2 及び 1656.4  $\mu g/kg$ 。
- b) 29 日目以降 100 μg/kg BID に減量された。
- c) 雄の1例において投与20日から28日まで減量されたため、28日目の雄は300/100群でn=2、1000/400/250群でn=4。
- d) 15 日目以降 400 μg/kg BID に減量され、さらに 29 日目以降 250 μg/kg BID に減量された。

ウサギ (3 例) に本薬  $71 \mu g/kg$  を 76 時間持続皮下投与したときの薬物動態が検討された結果、定常状態の血漿中本薬濃度は  $2.36\pm0.58 \mu g/L$  (投与速度  $1.0 \mu g/h/kg$  における調整値) であった。

マウス、ラット及びウサギの単回投与時には曝露量は概ね用量比例的な増加が認められたが、反復投与時には非線形な増加であった。また、TK評価においては、大半の動物が抗リキシセナチド抗体陽性であり、抗体産生に伴い、曝露量が増加する傾向が認められた。いずれの動物種も、用量や投与期間により本薬の蓄積率にはばらつきが認められた。また、曝露量の性差に一定の傾向は認められなかった。

#### (2) 分布 (4.2.2.3-1~5)

雄性ラット (1 例/時点) に本薬 <sup>3</sup>H 又は <sup>14</sup>C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内又は皮下投与したときの組織分布が検討された。本薬 <sup>3</sup>H 標識体の皮下投与 15 分後においては、血漿中放射能濃度 0.2213 μgEq/g に対し、膵臓、腎皮質、唾液腺、甲状腺及び肺でそれぞれ 2.98、2.40、2.19、1.83 及び 1.61 倍と高かったが、その他の組織には少量が広く分布するのみであった。脳及び脂肪では投与 336 時間後、脊髄では 168 時間後、その他の組織では投与 24 時間以内に最高値を示した。静脈内投与 5 分後においては、全身に分布が認められ、特に腎皮質、腎臓、腎髄質、副腎及び甲状腺では血漿中濃度と比較して 5.87、3.41、1.37、1.25 及び 1.30 倍と高かった。本薬 <sup>14</sup>C 標識体投与時の放射能濃度は皮下投与 15 分後で血漿中放射能濃度 0.31 μgEq/g に対し、腎皮質及び腎臓において 10.68 及び 5.10 倍と高値(3.31 及び 1.58 μgEq/g)であり、静脈内投与時にも同様の部位で高かった。水晶体以外の組織では皮下投与 48 時間以内に最高値を示したが、水晶体では投与 168 時間後で最高値を示し、投与 3 ヵ月後においても 0.83 μgEq/g と高かった(他の組織はすべて 0.2 μgEq/g 以下)。脳内に認められた本薬の量は血漿中本薬濃度の約 2.4 %であったことから、本薬の血液脳関門通過は少ないと考えられると申請者は考察している。

妊娠ラット(妊娠 17 日目、2 例/時点(本薬  $^{14}$ C 標識体)、4 例/時点(本薬))及び妊娠ウサギ(妊娠 18 日目、1 例/時点(本薬  $^{14}$ C 標識体)、4 例/時点(本薬))に本薬  $^{14}$ C 標識体又は本薬 1 及び  $^{0.5}$  mg/kg を単回皮下投与し、胎盤通過性が検討された。ラットにおける投与放射能は母動物の体内に広く分布し、腎臓で高い放射能濃度(5.34  $\mu$ gEq/g)が認められた。妊娠 17 日目における本薬  $^{14}$ C 標識体投

与 15 分後の放射能の血漿中濃度比(胎児/母動物)及び胎盤濃度比は 0.15 及び 0.24 であり、24 時間後では 1.53 及び 0.87 であった。本薬皮下投与 15 分後の本薬血漿中濃度比(胎児/母動物)は 0.0014であり、24 時間後においては胎児で薬物は検出限界未満であり、羊水については 15 分後及び 24 時間後いずれの時点でも検出限界未満であった。また、ウサギでは、本薬 <sup>14</sup>C 標識体皮下投与 24 時間後において胎児の肝臓(3.41 μgEq/g)で放射能濃度が高かったが、本薬投与 3 時間後の血漿中における胎児及び母動物の本薬濃度比(胎児/母動物)は 0.0001 未満から 0.003 であった。

イヌ及びラットにおける本薬  $(0.05\sim10000 \text{ ng/mL})$  の血漿タンパク結合率 (平均値、超遠心分離法) は、 $36\sim69$  及び  $46\sim79$  %であった (ヒトのデータについては、54 に臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要 5 提出された資料の概略 5 (1) ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照)。

#### (3) 代謝 (4.2.2.4-1、4.2.2.4-2)

マウス、ラット、ウサギ及びイヌ由来の腎臓及び肝臓の S9 画分を用いて、本薬の代謝について 検討した結果、マウス及びラットの肝臓の S9 画分では 60 分後における本薬未変化体は 40 %以上で あり、他の動物種と比較して安定性が高かった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びブタのヘパリン添加血漿を用いて本薬の安定性が検討された結果、半減期(平均値±標準偏差)はそれぞれ212±1<sup>36</sup>、224±19、521±66、322±3及び564±44分であった(ヒトのデータについては、「4.臨床に関する資料(ii)臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略>(1)ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照)。

#### (4) 排泄 (4.2.2.5-1)

授乳中ラット (分娩 11 日後、3 例) に本薬 <sup>14</sup>C 標識体を 1 mg/kg 単回皮下投与したとき、投与 24 時間後の乳汁/血漿中放射能濃度比は 3.2 であり、投与 24 時間後までに投与放射能の約 9.4 %が乳汁中に認められた。また、投与 2 時間後から、仔ラットの胃内容物中に放射能が検出され、投与 24 時間後の胃内容物中にみられた放射能の約 0.01 %が本薬未変化体に相当するものであった。

#### <審査の概略>

## 本薬の分布について

機構は、本薬標識体投与 24 時間後以降に、軟骨部及び水晶体周辺に比較的高い分布が認められたことについて、本薬のこれらの組織に対する残存性及び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。ラットにおいて本薬標識体皮下投与後に軟骨部及び水晶体 ( $^{14}$ C 標識体投与時) 周辺で高い分布が認められ、投与 3 ヵ月後においても定量下限以上の放射能濃度がみられたことについては、本薬標識体の生体内での安定性を考慮する必要があると考える。本薬  $^{14}$ C 標識体は投与後早期に揮発性の分解物(大部分は  $^{14}$ CO<sub>2</sub> と推測される)となること及び体内に長期にわたり放射能が広く分布することから、本薬の迅速な代謝及び本薬由来の  $^{14}$ C-リシン又は  $^{14}$ C-リシンを含む誘導体を材料とする異化及びタンパク合成が示唆される。したがって、低濃度の放射能の分布は投与後の早期に生成した分解物に起因していると考える。

本薬及び <sup>14</sup>C を含む代謝物は塩基性残基(リシン)を有するためカチオンの性質を有し、末端か

<sup>36</sup> dh/dh マウスのデータ。複数の系統を混合されたマウスのデータは 476±60 分。

らの代謝物は、未変化体と比較して迅速に全身分布する。また、放射能標識されたリシンは異化及びタンパク合成を受けると考えられる。一方、軟骨部やメラニンは、全体としてアニオン性の特性を有することから、カチオンに対して親和性を有していると考えられる。したがって、軟骨部やメラニンを含有する組織は、これらの性質に基づく固有の親和性(濃縮や長期残存を含む)により、本薬由来の塩基性代謝物が以上のような分布を示すと考える。このことは弱塩基性の他の薬物でも報告されている(Leblanc B. et al., Regulatory Toxicity and Pharmacology., 1998: 28; 124-132)。なお、本薬の毒性試験において軟骨部分(病理組織学的検査)及び眼(検眼鏡検査及び病理組織学的検査)には異常所見はみられておらず、本薬は軟骨部分及び眼への毒性は示さないものと考える。

第 III 相試験<sup>37</sup>における「筋骨格系および結合組織障害」の TEAE 発現割合は、日本人集団のプラセボ群で 16.9%(25/148 例)、本剤群で 19.9%(36/181 例)、外国人集団のプラセボ群で 18.9%(173/913 例)、本剤群で 23.1%(449/1946 例)、全集団のプラセボ群で 18.7%(198/1061 例)、本剤群で 22.8%(485/2127 例)であった。この TEAE の発現割合の違いは主に背部痛によるものであった。これら TEAE の発現割合の違いはわずかなものであり、特に安全性上の懸念となるものはないと考えられた。

第 III 相試験 <sup>37</sup>における「眼障害」の TEAE 発現割合は、日本人集団のプラセボ群及び本剤群ともに 12.2 %(プラセボ群 18/148 例、本剤群 22/181 例)、外国人集団のプラセボ群で 5.4 %(49/913 例)、本剤群で 6.6 %(129/1946 例)、全集団のプラセボ群及び本剤群で 6.3 %(67/1061 例)及び 7.1 %(151/2127 例)であった。また、白内障の発現割合は日本人集団のプラセボ群で 0.0 %(0/148 例)、本剤群で 1.7 %(3/181 例)、外国人集団のプラセボ群で 0.9 %(8/913 例)、本剤群で 1.2 %(24/1946 例)、全集団のプラセボ群で 0.8 %(8/1061 例)、本剤群で 1.3 %(27/2127 例)であった。

以上のことから、本薬標識体投与後の低濃度の放射能の持続的分布は、投与後早期に生成した分解物に起因していると考えられ、臨床においても特に安全性上の懸念となるものはないと考えた。 機構は、申請者の回答を了承した。

#### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、 生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験が実施された。なお、各試験における用量は1回あたりの用量として記載した。

#### (1) 単回投与毒性試験

#### 1) マウスを用いた単回投与毒性試験(4.2.3.1-1、4.2.3.1-2)

雌雄 CD-1 マウス (各群 5 例) に本薬 500 μg/kg を単回皮下投与又は単回静脈内投与する試験が 実施された。死亡例はなく、静脈内投与では雄の 1 例で一過性の嗜眠が認められた。以上より、マ ウスにおける概略の致死量は、500 μg/kg 超と判断された。

<sup>37</sup> EFC6018 試験 (5.3.5.1-3)、EFC6015 試験 (5.3.5.1-4)、EFC10887 試験 (5.3.5.1-5)、EFC6014 試験 (5.3.5.1-6)、EFC6016 試験 (5.3.5.1-7)、EFC10743 試験 (5.3.5.1-8)

## 2) ラットを用いた単回投与毒性試験(4.2.3.1-3~4.2.3.1-6)

雌雄 Wistar ラット(各群 5 例)に本薬 5000 μg/kg を単回皮下投与又は単回静脈内投与する試験が実施された。死亡例はなく、軽度な体重減少又は体重増加量の抑制が認められた。静脈内投与では立毛、自発運動の減少等がみられたが、いずれの所見も回復した。

雌雄 Wistar ラット (主試験:各群 10 例、TK 試験:各群 10 例)に溶媒<sup>38</sup>、本薬 50、125 及び 500 μg/kg を単回皮下投与する試験が実施された。死亡例はなく、一般状態等に本薬投与の影響はみられなかった。

雌雄 Wistar ラット (主試験: 各群 10 例、TK 群: 各群 10 例) に溶媒 <sup>38</sup>、本薬 1.0、2.5 及び 10 μg/kg を単回静脈内投与する試験が実施された。死亡例はなく、一般状態等に本薬投与の影響はみられなかった。

以上より、ラットの皮下及び静脈内投与における概略の致死量は 5000 µg/kg 超、単回投与による無毒性量は皮下投与で 500 µg/kg、静脈内投与で 10 µg/kg と判断された。

## 3) イヌを用いた単回投与毒性試験(4.2.3.1-7、4.2.3.1-8)

雌雄ビーグル犬(各群 4 例)に溶媒<sup>38</sup>、本薬 10、40、200 μg/kg を単回皮下投与する試験が実施された。死亡例はなく、一般状態等に本薬投与の影響はみられなかった。

雌雄ビーグル犬(各群 4 例)に溶媒  $^{38}$ 、本薬  $^{5}$ 、 $^{20}$ 、 $^{100}$   $^{100}$ 

以上より、イヌの単回投与による無毒性量は皮下投与で 200 µg/kg、静脈内投与で 100 µg/kg と判断された。

### (2) 反復投与毒性試験

マウス(13週間)、ラット(5日間、2週間、13週間、6ヵ月間)及びイヌ(4週間、13週間、8ヵ月、12ヵ月間)の反復皮下投与毒性試験及びラット(4週間)反復静脈内投与毒性試験が実施された。ラット及びイヌでは薬理作用による体重減少又は体重増加の抑制及び摂餌量の減少がみられた。イヌでは精巣及び精巣上体における精細管拡張、精子停滞等が認められ、本薬投与との関連性が示唆された。なお、いずれの動物種においても13週間以上の投与により抗リキシセナチド抗体産生がみられたが、本薬に対する中和作用及び抗原抗体複合体の沈着を示唆する所見(糸球体腎炎等)はみられなかった。マウス13週間投与時、ラット6ヵ月間投与時及びイヌ12ヵ月間投与時(いずれも無毒性量投与時)における本薬の曝露量(AUC<sub>0-24h</sub>)と、臨床用量における曝露量<sup>40</sup>(AUC<sub>0-24h</sub>)に対する比(雌雄の順)は、マウスで1015倍、647倍、ラットで2620倍、1770倍、イヌで6.3倍、1690倍であった。

#### 1) マウスを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験(4.2.3.4.2-2)

\_

<sup>38</sup> リン酸緩衝生理食塩液

<sup>39</sup> 橈側皮静脈による 30 分間の点滴投与。

<sup>40</sup> ACT6011 試験における曝露量の最高値(抗リキシセナチド抗体陽性例:20.1 ng·h/mL)と比較。

雌雄 CD-1 マウス(主試験:各群 10 例、TK 試験<sup>41</sup>:対照群各 6 例、本薬群各 66 例)に溶媒<sup>42</sup>、 本薬 20、200、1000、2000 µg/kg を 1 日 2 回 13 週間反復皮下投与<sup>43</sup>する試験が実施された。本薬群 で投与初期に顕著な体重増加量の増加、投与部位の炎症及び線維化に発現頻度の増加傾向及び重度 化がみられた。また、本薬群の雌及び 200 μg/kg 以上の雄で投与1週間における摂餌量及び摂水量 の減少、200 μg/kg 以上の雌及び 1000 μg/kg 以上の雄で肝臓のグリコーゲン空胞の増加傾向が認め られ、グリコーゲン空胞の増加は本薬の薬理作用に起因するグリコーゲン蓄積作用による変化と考 えられた。以上より、無毒性量は 2000 μg/kg と判断された。

## 2) ラットを用いた 2 週間皮下投与毒性試験及び 2 週間回復性試験(4.2.3.2-4)

雌雄 SD ラット(主試験:各群 10 例、TK 試験:本薬群各 12 例、対照群各 2 例)に溶媒 <sup>42</sup>、本 薬 2、20 及び 200 μg/kg を 1 日 2 回 2 週間反復皮下投与する試験が実施された(溶媒及び 200 μg/kg 群では2週間の休薬群(各群5例)が設けられた)。死亡例はなく、本薬群で体重増加量の抑制、 摂餌量の減少、雄で脾臓重量の減少、2 μg/kg 以上の雄及び 20 μg/kg 以上の雌で自発運動量の減少、 20 µg/kg 以上の雄で副腎重量の増加及び胸腺重量の減少、200 µg/kg 群で投与部位の混合炎症性細 胞浸潤に重度化がみられた。なお、休薬群により回復性が示された。以上より、無毒性量は 200 μg/kg と判断された。

## 3) ラットを用いた 13 週間皮下投与毒性試験及び 4 週間回復性試験(4.2.3.2-14)

雌雄 SD ラット(主試験:各群 10 例、TK 試験:各本薬群 18 例、各対照群 3 例)に溶媒 <sup>42</sup>、本 薬 5、20、200、1000 及び 2000 ug/kg を 1 日 2 回 13 週間反復皮下投与<sup>44</sup>する試験が実施された(溶 媒、200 及び 2000 μg/kg 群では 4 週間の休薬群(各群 5 例)が設けられた)。本薬群で嗜眠、口の 擦り付け、流涎及び四肢のばたつき、雄で体重増加量の抑制及び摂餌量の減少、白血球数の低値傾 向、赤血球系パラメータの変動、副腎重量の増加等がみられたが、明らかな用量依存性はなく病理 組織学的変化がみられないことから毒性学的意義の低い変化と考えられた。以上より、無毒性量は 2000 μg/kg と判断された。

## 4) ラットを用いた 6 ヵ月反復皮下投与毒性試験及び 4 週間回復性試験(4.2.3.2-15)

雌雄 SD ラット(主試験:各群 15 例、TK 試験:各本薬群 18 例、各対照群 3 例)に溶媒 <sup>42</sup>、本 薬 5、100、2000 μg/kg を 1 日 2 回 6 ヵ月間反復皮下投与する試験が実施された(溶媒及び 2000 μg/kg 群では4週間の休薬群(各群5例)が設けられた)。本薬群で皮下投与時の異常発声、体重増加量 の抑制、摂餌量の減少、副腎重量の増加及び脾臓重量の減少、100 μg/kg 以上の雄の群で投与部位 における線維化に発現頻度の増加及び重度化がみられたが、休薬群により回復性が示唆された。な お、2000 μg/kg 群の雄では精細管の萎縮/壊死及び無精子症/精子減少症に発現頻度の増加(各 6/15

42 0.9 %生理食塩液

 $<sup>^{41}</sup>$  投与  $^{13}$  週目に採取した試料では抗リキシセナチド抗体により測定が阻害されたため、追加試験として  $^{CD-1}$  雌雄マウス( $^{TK}$  測定試 験:本薬群各66例、対照群各12例、抗リキシセナチド抗体測定試験:本薬群各20例、対照群各20例)に本薬0(溶媒)、200、1000、 2000 μg/kg を 1 日 2 回 13 週間投与する試験が実施された。

<sup>43</sup> 投与液調整時にペプチド含量を考慮した補正が行われなかったため、実際の用量は、16.6、165.6、828.2 及び 1656.4 μg/kg。

<sup>&</sup>lt;sup>44</sup> 投与液調整時にペプチド含量を考慮した補正が行われなかったため、実際の用量は、4.1、16.6、165.6、828.2 及び 1656.4 μg/kg。

例)がみられたが、試験実施施設における同時期、同系統ラットの対照群で 4/15 例にみられたこと、精細管の萎縮は 1 年齢以上の加齢ラットでみられる背景的所見として知られている<sup>45</sup>ことを踏まえ、本薬投与と関連性はないと考えられた。以上より、無毒性量は 2000 μg/kg と判断された。

#### 5) ラットを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-10)

雌雄 SD ラット (主試験: 各群 10 例、TK 試験: 各本薬群 9 例)に溶媒<sup>46</sup>、本薬 3、10 及び 30 μg/kg を 1 日 2 回 4 週間反復静脈内投与する試験が実施された。死亡例はなく、本薬群で異常歩行、立毛、自発運動の減少、不規則呼吸/頻呼吸、円背位及び部分的な閉眼、投与初期における摂餌量の減少及び摂水量の増加、本薬群の雄で体重増加量の抑制がみられた。以上より、無毒性量は 30 μg/kg と判断された。

## 6) イヌを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-17)

雌雄ビーグル犬(各群 3 例)に溶媒  $^{42}$ 、本薬 10、40 及び 200 µg/kg を 1 日 2 回 4 週間反復皮下投与する試験が実施された。本薬群で投与初期に顕著な摂餌量の減少、投与部位の炎症及び線維芽細胞の増殖の発現頻度の増加傾向、10 µg/kg 以上の雌及び 40 µg/kg 以上の雄の群で体重増加量の抑制がみられた。以上より、無毒性量は 200 µg/kg と判断された。

## 7) イヌを用いた13週間反復皮下投与毒性試験及び4週間回復性試験(4.2.3.2-19)

雌雄ビーグル犬 (各群 3 例) に溶媒 <sup>42</sup>、本薬 20、300/100 及び 1000/400/250 <sup>47</sup> μg/kg を 1 日 2 回 13 週間反復皮下投与する試験が実施された(溶媒及び 1000/400/250 μg/kg 群では 4 週間の休薬群(各群 2 例) が設けられた)。本薬群では体重減少、投与初期に顕著な摂餌量の減少、投与部位の炎症及び線維化の重度化、本薬群の雌及び中用量群以上の雄で削痩、本薬群の雌及び高用量群の雄で嘔吐、中用量群以上で精子停滞及び精細管拡張が認められた。これらの所見には休薬による回復性が示された。以上より、無毒性量は雄で 20 μg/kg、雌で 250 μg/kg と判断された。

## 8) イヌを用いた12ヵ月反復皮下投与毒性試験(4.2.3.2-20)

雌雄ビーグル犬 (各群 4 例) に溶媒 <sup>42</sup>、本薬 2、200 及び 1000 μg/kg を 1 日 2 回 12 ヵ月間反復皮下投与<sup>48</sup>する試験が実施された。本薬群で体重増加量の抑制又は体重減少、摂餌量の減少、嘔吐及び異常発声の増加傾向がみられた。また、中用量以上の群で精細管の空胞化及び萎縮、精子低形成に発現頻度の増加及び重度化、精巣上体における精子減少症、無精子症、精巣上体管の拡張及び上皮変性、高用量群では精巣における精子停滞に発現頻度の増加及び重度化、投与部位の皮下組織における線維化に発現頻度の増加及び重度化が認められた。以上より、無毒性量は雄で 2 μg/kg、雌で 1000 μg/kg と判断された。

<sup>45</sup> Lee KP *et al., Toxicologic Pathology* 1993: 21; 292-302、Greaves P & Facini JM., *Rat Histopathology*, Elsevier Science Publishers, 1984: 163 <sup>46</sup> クエン酸ナトリウム緩衝液

 $<sup>^{47}</sup>$  高用量( $1000~\mu g/kg$ )及び中用量群( $300~\mu g/kg$ )では顕著な体重減少のため、投与 15~日目に  $1000~\mu g/kg$  から  $400~\mu g/kg$ 、投与 29~日目に  $400~\mu g/kg$  から  $250~\mu g/kg$  又は  $300~\mu g/kg$  から  $100~\mu g/kg$  へ減量された。

<sup>&</sup>lt;sup>48</sup> 中用量以上の群では 2 μg/kg から 3 日毎に用量を漸増させ、中用量群 (200 μg/kg) では 31 日目、高用量群 (1000 μg/kg) では 85 日目 に最終用量に到達させた。

## 9) 雄性幼若イヌを用いた 8 ヵ月間反復投与毒性試験 (4.2.3.5.4-2)

雄ビーグル犬(16~17週齢各群4例)に溶媒<sup>42</sup>、本薬5、20及び200 μg/kgを1日2回(以下、「BID」)又は200 μg/kgを1日1回(以下、「QD」)8ヵ月間反復皮下投与<sup>49</sup>する試験が実施<sup>50</sup>された(溶媒対照、ペアフィーディング対照、200 μg/kg QD群及び200 μg/kg BID群では8週間休薬群(各群2例)が設けられた)。200 μg/kg BID群では、投与2週間に削痩、皮膚弾性低下、摂餌停止、協調運動失調、震え及び攣縮、一過性の自発運動減少が認められた。また、本薬群で体重増加量の抑制、20 μg/kg BID以上の用量群で精巣に精細管拡張、空胞の増加及び精子停滞、精巣上体における管腔拡張、上皮変性及び精子数減少、投与部位における混合細胞浸潤及び線維化に発現頻度の増加及び重度化が認められた。なお、投与期間中にみられた変化には回復性が認められた。また、ペアフィーディング対照群の平均体重は200 μg/kg BID群と同程度であることが示された。以上より、無毒性量は5 μg/kgと判断された。なお、245日目における5 μg/kg BIDにおけるAUCは49.4 ng·h/mLであり臨床用量における曝露量<sup>40</sup>の2.5倍であった。

## (3) 遺伝毒性試験(4.2.3.3.1-1~6、4.2.3.3.2-1)

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験、マウス単回静脈内投与による骨髄小核試験が実施された。いずれの試験も陰性であり、本薬は遺伝毒性を有さないと判断された。

## (4) がん原性試験

マウス及びラットを用いた104週間皮下投与がん原性試験が行われ、甲状腺C細胞腺腫の増加がマウスでは1000 μg/kg群の雄、ラットでは本薬群の雌雄に認められた。また、甲状腺C細胞癌の発生がラットでは200 μg/kg以上の雌雄に認められた。類薬においてもげっ歯類の甲状腺C細胞に対する増殖作用が認められていること<sup>51</sup>、GLP-1受容体がヒトと比較してげっ歯類の甲状腺C細胞で高頻度に発現<sup>52</sup>することから、クラスエフェクトによるものと判断された。また、本薬のC細胞増殖作用に関する検討試験の成績(4.2.3.4.3)から、類薬と同様の発生機序であることが裏付けられ、マウス及びラットがん原性試験でみられたC細胞の増殖性変化が臨床使用時に問題となる可能性は低いと判断された。

## 1) マウスを用いた 104 週間皮下投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-1)

CD-1雌雄マウス(主試験:各群60例、TK試験:各本薬群51例、各対照群18例、抗リキシセナチド抗体測定試験:本薬群各12例、対照群各6例)に本薬溶媒<sup>42</sup>、本薬40、200及び1000 μg/kgを1日2回2年間皮下投与する試験が実施された。本薬群では体重増加量の増加及び腹部膨満の発現頻度の増加が認められた。1000 μg/kg群の雄に甲状腺C細胞腺腫の増加(4/60例)、200 μg/kg群の雄及び1000 μg/kg群の雌に巣状C細胞過形成の増加(8/59例及び11/59例)が認められた。なお、40及び200

<sup>49</sup> 最終用量の 25 %、50 %、100 %の 3 段階用量として 4 日毎に漸増された。

<sup>50</sup> 制限給餌の影響を検討するために、200 μg/kg BID 群と同量の飼料を与えるペアフィーディング対照群も設定された。

FDA: Center for Drug Evaluation and Research. NDA 21-773 - Pharmacology Review. FDA: Liraglutide: Pharmacology/Toxicology review of thyroid c-cell tumors in rats and mice, 2009

<sup>&</sup>lt;sup>32</sup> Korner M et al., J Nucl Med 2007; 48(5): 736-743, Crespel A et al., Endocrinology 1996; 137: 3674-3680

μg/kg群の雄各1例に甲状腺C細胞腺腫が認められたものの、40 μg/kg群の過形成と腺腫の合計には 有意差がみられず、動物供給元の背景対照データベースで報告された自然発生頻度の範囲内(雄: 最大2.0%、雌:最大3.3%) であること、Registry of Industrial Toxicology Animal-data (以下、「RITA」) の背景対照データベースにおける自然発生頻度の範囲内(雄: $0\sim1.7\%$ 、雌:0%)であったこと から、40 μg/kg群の雄1例で認められた甲状腺C細胞腺腫は偶発的な変化と考えられた。また、200 μg/kg群以上で子宮内膜腺癌 (200 μg/kg群: 3/60例、1000 μg/kg群: 2/60例) が認められたが、有意 差がみとめられたのは200 μg/kg群のみであったこと、当該用量における発生頻度(5 %)はRITA の背景対照データベースの同系統マウスにおける子宮内膜腺癌の自然発生頻度の範囲内(0~8%) であること、子宮内膜腺過形成の発生頻度に増加はみられず、卵巣及び膣<sup>53</sup>には本薬投与に関連す る所見はみられなかったことから、自然発生性の腫瘍であると判断された。以上より、無毒性量は 雄で40 μg/kg、雌で200 μg/kgと判断された。なお、176日目における雄の40 μg/kg群のAUC<sub>0-24 h</sub>は67.3 ng·h/mL、雌の200 μg/kg群のAUC<sub>0-24 h</sub>は706 ng·h/mLであり、それぞれ臨床用量における曝露量<sup>40</sup>の 3.3及び35倍であった。

## 2) ラットを用いた 104 週間皮下投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-2)

雌雄SDラット(主試験: 各群60例、TK試験及び抗リキシセナチド抗体測定試験: 本薬群各18例、 対照群各6例) に溶媒<sup>42</sup>、本薬40、200及び1000 μg/kgを1日2回2年間皮下投与する試験が実施された。 本薬群で体重増加量の抑制、腹囲膨満及び流涎、本薬群でC細胞腺腫及び巣状過形成の増加、200 μg/kg以上の群で甲状腺C細胞癌(200 μg/kg群: 雄3/58例、雌1/55例、1000 μg/kg群: 雄1/60例、雌2/59 例)がみられた。C細胞腺腫及び巣状過形成に関する無毒性量は決定できず、C細胞癌に対する無 毒性量は40 μg/kgと判断された。なお、359日目における40 μg/kg群のAUC<sub>0-24 h</sub>は雄で8290 ng·h/mL、 雌で $6620 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ で、それぞれ臨床用量における曝露量 $^{40}$ の412倍及び329倍であった。

#### (5) 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、胚・胎児発生に関する試験及び ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験並びにウサギを用いた胚・ 胎児発生に関する試験が実施された。ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験では骨化遅延 がみられたが、本薬の胎盤通過性は低いことから(4.2.2.3-3~4)本薬が胚・胎児に直接的な影響を 示す可能性は低く、また、類薬でも母動物の摂餌量減少に伴う胎児の発育遅延及び骨化遅延がみら れることから54、母動物毒性に伴う二次的な変化と考えられた。

#### 1) ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(4.2.3.5.1-1)

雌雄SDラット(各群24例)に溶媒 $^{42}$ 、本薬2、29及び414  $\mu$ g/kgを1日2回反復皮下投与 $^{55}$ する試験 が実施された。本薬群では自発運動量の低下及び流涎、本薬群の雄では投与後1~29日(交配前期

全群で扁平上皮細胞過形成がみられ1000 μg/kg 群では対照群に比較して発現頻度の上昇がみられたが、対照群でもみられる自然発生 性の変化であることから毒性学的意義はないと判断された。

Brent RL et al., Birth Defects: Original Article Series 1985; 21(5): 1-8. Cappon GD et al., Birth Defects Research (Part B) 2005; 74: 424-430. Chahoud I.et al., Brazilian Journal Medical and Biological Research 2005; 38: 565-75, FDA: Center for Drug Evaluation and Research. NDA 21-773 - Pharmacology Review. Available.
55 雄には交配前 4 週間、交配期間中及び交尾成立後の剖検前日まで、雌には交配前 2 週間、交配期間中及び妊娠 6 日まで投与。

間)に体重増加量の抑制及び摂食餌量の減少、本薬群の雌では交配前期間及び妊娠期間中に摂餌量の減少、414 μg/kg群では妊娠期間中に体重増加量の変動(妊娠3~6日では抑制、妊娠6~10日に増加)がみられた。以上より、無毒性量は414 μg/kgと判断された。

#### 2) 妊娠ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験(用量設定試験)(4.2.3.5.2-1)

交尾が確認された雌性 SD ラット(各群 6 例)に溶媒 <sup>42</sup>、本薬 70、1000 及び 2000 μg/kg を妊娠 6 ~17 日にかけて 1 日 2 回反復皮下投与する試験が実施された。母動物では、本薬群で自発運動の減少、立毛、摂餌量の減少、体重増加量の抑制及び胎盤重量の減少、胚・胎児では本薬群で胎児の発育遅延(胎児体重の低値及び頭胴長の減少)、1000 μg/kg 以上で胚胎児の早期吸収及び死亡率の増加がみられた。

#### 3) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験(4.2.3.5.2-2)

交尾が確認された SD 雌性ラット (主試験:対照群 32 例、本薬群 30 例、TK 試験:対照群 3 例、本薬群 15 例) に溶媒 <sup>42</sup>、2.5、35 及び 500 μg/kg を妊娠 6~17 日 (TK 群では妊娠 12 日まで) に 1 日 2 回反復皮下投与する試験が実施された。母動物では、本薬群で投与期間を通じて自発運動量の低下、立毛、体重増加量の抑制及び投与初期に顕著な摂餌量の減少が認められた。胚・胎児では、本薬群で骨化遅延傾向 (各群 1 例にみられた多発性の骨格奇形を含む)、500 μg/kg 群で体重減少、胎児の頭胴長の短縮がみられた。なお、骨格奇形は胎児の長骨における骨化の不十分な部位での湾曲を主としていること、全体的な骨化不全がみられることから奇形というよりは形成不全と考えられた。以上より、母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 2.5 μg/kg 未満と判断された。

#### 4) 妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験(用量設定試験)(4.2.3.5.2-5)

交尾が確認された雌性Himalayanウサギ (各群6例) に溶媒 $^{42}$ 、本薬40、200及び1000  $\mu$ g/kgを妊娠 6~18日に1日2回反復皮下投与する試験が実施された。母動物では、本薬群で自発運動の減少、立毛、体重及び摂餌量の減少、1000  $\mu$ g/kg群で早産、胚・胎児では1000  $\mu$ g/kg群で体重減少及び頭胴長の短縮がみられた。

#### 5) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験(4.2.3.5.2-6)

交尾が確認された雌性Himalayanウサギ(主試験:各群20例、TK試験:対照群3例、各本薬群9例)に溶媒 $^{42}$ 、本薬2.5、25及び250  $\mu$ g/kgを妊娠6~18日(TK群は妊娠6~12日)に1日2回反復皮下投与する試験が実施された。母動物では、本薬群で投与期間中に自発運動量の減少、立毛、体重及び摂餌量の減少、胚・胎児では本薬群で多発奇形 $^{56}$ (2.5  $\mu$ g/kg群で2例、25  $\mu$ g/kg群で2例)、骨化遅延、25  $\mu$ g/kg以上で胆嚢の小型化及び欠損(25  $\mu$ g/kg群で各1例、250  $\mu$ g/kg群で各2例)、250  $\mu$ g/kg群で生存率の減少傾向及び第13肋骨過剰の発現頻度の増加がみられた。本薬群でみられた4例の多発奇形については用量相関がなく、追加試験では対照群のみにみられた $^{57}$ ことから遺伝的・環境的要因に

25

<sup>56</sup> 胸腹部の閉鎖不全、全体幹の欠損、神経管の閉鎖不全等。

<sup>&</sup>lt;sup>57</sup> 胸腹壁破裂、気管欠損、胆嚢欠損等を含む多発奇形。

よるものと判断された。また、胆嚢の小型化は同系統のウサギで自然発生がみられる<sup>58</sup>ことから偶発的変化、肋骨過剰は母体毒性に関連した変化と考えられた<sup>59</sup>。以上より、無毒性量は決定できず、 追加試験が実施された。

## 6) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験(追加試験)(4.2.3.5.2-9)

交尾が確認された雌性 Himalayan ウサギ(主試験:各群 20 例、TK 試験:対照群 3 例、各本薬群 9 例)に溶媒  $^{42}$ 、本薬 0.15、1 及び 2.5  $\mu$ g/kg を妊娠  $6\sim18$  日(TK 群は妊娠 6 日~12 日)に 1 日 2 回反復皮下投与する試験が実施された。母動物では、1  $\mu$ g/kg 以上の群で自発運動の減少、立毛、体重及び摂餌量の減少がみられた。以上より、母動物に関する無毒性量は 0.15  $\mu$ g/kg、胚・胎児に関する無毒性量は 2.5  $\mu$ g/kg と判断された。なお、無毒性量における妊娠 12 日目における 0.15  $\mu$ g/kg 群の  $AUC_{0.24\,h}$  は 0.929 ng·h/mL、2.5  $\mu$ g/kg 群の  $AUC_{0.24\,h}$  は 41.5 ng·h/mL であり、それぞれ臨床用量における曝露量 $^{60}$ の 1.1 倍及び 49 倍であった。

# 7) ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(用量設定試験) (4.2.3.5.3-1)

妊娠 SD ラット (各群 6 例) に溶媒  $^{42}$ 、本薬  $^{2.5}$ 、35 及び  $^{500}$   $^{42}$  を妊娠  $^{6}$  日から分娩後  $^{3}$  日まで  $^{1}$  日  $^{2}$  回反復皮下投与する試験が実施された。母動物では、本薬群で自発運動量の低下、立毛、体重及び摂食量の減少、哺育及び授乳行動の低下がみられた。 $^{51}$  出生児では本薬群で発育遅延傾向、 $^{500}$   $^{42}$  は、 $^{42}$  日生存率に減少がみられた。

## 8) ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(4.2.3.5.3-2)

交尾が確認された雌性 SD ラット (各群 24 例) に溶媒  $^{42}$ 、本薬 2、20 及び 200  $\mu$ g/kg を妊娠 6 日 ~分娩後 20 日まで 1 日 2 回反復皮下投与する試験が実施された。母動物では、本薬群で自発運動量の低下、立毛、体重及び摂餌量の減少がみられた。 $F_1$ 出生児では、本薬群の雄で生後 14 日まで体重増加量の抑制傾向、20  $\mu$ g/kg 以上の群で被毛成長の遅延、200  $\mu$ g/kg 群で出生児死亡率の増加がみられた。離乳後  $F_1$  動物では本薬投与の影響はみられなかった。以上より、母動物の無毒性量は決定できず、出生前及び出生後の発生に関する無毒性量は 2  $\mu$ g/kg と判断された。

## (6) 局所刺激性試験(4.2.3.6-1~4.2.3.6-3)

雌性 New Zealand White ウサギ (各群 4 例) に対照液 (生理食塩水) 及び本薬 100 μg/mL を含有する製剤を皮下、筋肉内、静脈内及び動脈内に 0.5 mL、静脈周囲に 0.1 mL 投与する試験が実施された (投与 120 時間後の組織学的検査 (各群 2 例) による回復性の確認を含む)。皮下投与時の忍容性は中等度 (軽微から軽度の壊死と混合性炎症細胞を伴った線維化)、静脈内又は動脈内投与時の忍容性は良好又は限定的 (混合性の炎症細胞を伴う結合組織の部分的な変化)、静脈周囲投与時及び筋肉内投与時の忍容性は不良 (混合性の炎症細胞を伴う血管の壊死等) であった。同様の試験条件下で、

Beyer PE et al., Teratogenesis Carcinogenesis and Mutagenesis 1986; 6: 419-429

<sup>&</sup>lt;sup>58</sup> Viertel B et al., Laboratory Animal 2003; 37(1): 19-36

 $<sup>^{60}</sup>$  胚・胎児毒性試験における投与期間は十分な抗リキシセナチド抗体産生を誘導するには不十分と考えられたため、抗リキシセナチド抗体陰性例の曝露量(AUC: 0.848 ng·h/mL)により比較。

本薬を含有しないプラセボ製剤を投与した場合の忍容性は、皮下投与時で中等度、静脈内投与時で良好、筋肉内及び静脈周囲投与時で不良、動脈内投与時で限定的であった。また、本薬の含有濃度を変えずに EDTA 及びヒスチジンを除いた改変製剤を投与した場合の忍容性は、筋肉内及び皮下投与時で良好、静脈周囲投与時で不良であった。以上より、改変前の製剤(プラセボ製剤を含む)でみられた局所刺激性は特定の添加剤(EDTA 及びヒスチジン)に起因すると考えられたため、臨床試験及び申請製剤には使用されなかった。

#### (7) その他の毒性試験

#### 1) 甲状腺 C 細胞の増殖作用に関する検討試験

本薬のがん原性試験でみられた甲状腺 C 細胞の増殖作用に関する機序検討として、以下の試験が実施された。

# ①ラット及びヒトの甲状腺 C 細胞及び甲状腺濾胞細胞における GLP-1 受容体発現 (4.2.3.4.3-3~4.2.3.4.3-6、参考資料)

4 ヵ月齢及び 12 ヵ月齢の無処置雄性ラットの甲状腺組織から C 細胞及び濾胞細胞を分離した RNA 試料によりカルシトニン及び GLP-1 受容体の発現量を定量する試験<sup>61</sup>が実施された。ラットでは GLP-1 受容体の発現が甲状腺 C 細胞にみられたのに対し、濾胞細胞にはほとんどみられないことが示された。また、病状を有さないヒトの甲状腺組織(ホルマリン固定あるいは凍結組織)から C 細胞及び濾胞細胞を分離した RNA 試料により、カルシトニン、サイログロブリン及び GLP-1 受容体の発現量を定量する試験 <sup>61</sup> が実施され、ヒト甲状腺組織では C 細胞及び濾胞上皮細胞のいずれにおいても GLP-1 受容体の発現はわずか、あるいは全く認められないことが示された。

#### ②ラットとヒトの C 細胞で比較した本薬の機能的活性(4.2.3.4.3-7、参考資料)

GLP-1受容体作動薬である本薬、GLP-1 (7-36) アミド、exendin-4及びリラグルチド、並びにGIP 受容体作動薬であるGIPを用いてラット甲状腺C細胞癌由来細胞 株 (以下、「ラット細胞株」) 及びヒト甲状腺髄様癌由来 細胞株 (以下、「ヒト細胞株」) に対する影響を機能的cAMPアッセイにより検討する試験が実施された。ラット細胞株では4種の各GLP-1受容体作動薬で強い反応がみられたが、ヒト細胞株では弱い反応が認められるのみであった。一方、比較対照としてのGIPではラット細胞株及びヒト細胞株のいずれも強い反応が誘発された。以上より、GLP-1受容体反応性にはラットとヒトで種差があることが示された。

#### ③マウスにおけるカルシトニン放出及び増殖マーカーに対する影響試験(4.2.3.4.3-8)

雌雄 CD-1 マウス(主試験:各群 10 例、カルシトニン測定試験:各対照群 12 例、各本薬群 24 例)に溶媒  $^{42}$ 及び本薬 2000  $\mu$ g/kg を 1 日 1 回又は 2000  $\mu$ g/kg 1 日 2 回を 1 日皮下投与する試験が実施され、5 日間の休薬(各群 5 例)により回復性が確認された。本薬群では投与前及び対照群と比較してカルシトニン濃度の上昇(約 2 倍)が 24 時間以内に認められた。

#### ④ラットにおけるカルシトニン放出及び増殖マーカーに対する影響試験(4.2.3.4.3-9)

27

<sup>61</sup> カルシトニン発現量が各分画における純度の指標として使用された。

雌雄 SD ラット(主試験:各群 10 例、カルシトニン測定試験:各対照群 6 例、各本薬群 12 例)に溶媒  $^{42}$  及び本薬 2000  $\mu$ g/kg を 1 日 1 回、又は 2000  $\mu$ g/kg 1 日 2 回を 1 日皮下投与する試験が実施され、5 日間の休薬(各群 5 例)により回復性が確認された。本薬群では投与前及び対照群と比較してカルシトニン濃度の上昇は認められなかった。

#### ⑤CD-1 マウス及び GLP-1R(-/-)KO マウスにおけるカルシトニン放出試験 (4.2.3.4.3-10、参考資料)

雌雄CD-1マウス及びGLP-1受容体ノックアウトマウス(以下、「KOマウス」)(各群8例)に、溶媒 $^{42}$ 、本薬1000  $\mu$ g/kgを1日2回2週間皮下投与する試験が実施された。CD-1マウスでは、本薬群の雄に体重減少及び摂餌量の減少、本薬群の雌雄に投与期間終了時のカルシトニン濃度の上昇がみられた。KOマウスでは、本薬群の雌雄に体重減少及びカルシトニン濃度の低値がみられた。なお、対照群では両系統のマウスで同等のカルシトニン濃度であった。以上より、本薬の甲状腺C細胞に対する作用はGLP-1受容体を介することが示唆された。

## 2) イヌの精巣及び精巣上体でみられた所見に関する検討試験(4.2.3.7.3-1、参考資料)

13 週間以上のイヌの反復投与毒性試験における精巣及び精巣上体の所見について、ヒトへの外 挿性を検討するため、精巣及び精巣上体(ラット、イヌ、ヒト)における GLP-1 受容体発現量が RNA 試料により測定された。精巣上体の各分節(頭部、体部及び尾部)では頭部で GLP-1 受容体 発現量の種差が大きく、イヌはラットと比較して 4000 倍以上、ヒトと比較して 3.8 倍、精巣上体 全体の試料としてイヌはラットと比較して 184 倍、ヒトと比較して 10 倍高いことが確認された。 また、精巣試料として、イヌはラットと比較して 100 倍、ヒトと比較して 10 倍高いことが確認された。 ないた。以上より、イヌではラット及びヒトと比較して、精巣上体及び精巣における GLP-1 受容体 発現量が高いことから、GLP-1 受容体活性に関する感受性が高い可能性が示唆された。

#### 3) 不純物等の安全性確認試験

不純物の安全性確認及び臨床試験に使用するロットの安全性確認のために、以下の試験が実施された。

## ①苛酷条件下で保存したロットのマウスを用いた14日間反復皮下投与毒性試験(4.2.3.7.6-1)

雌雄CD-1マウス (各群10例) に溶媒 $^{42}$ 、本薬 $^{62}$ 2、20及び200  $\mu$ g/kgを1日2回14日間反復皮下投与する試験が実施された。20  $\mu$ g/kg以上の本薬群ではマウスを用いた13週間反復皮下投与毒性試験(4.2.3.4.2-2)と同様に体重増加量の増加がみられたが、不純物による影響は認められなかった。以上より、無毒性量は200  $\mu$ g/kgと判断された。

## ②臨床試験ロットのラットを用いた14日間反復皮下投与毒性試験(4.2.3.7.6-2)

雌雄SDラット(各群10例)に溶媒 $^{42}$ 、本薬 $^{63}$ 2、20及び200  $\mu$ g/kgを1日2回14日間反復皮下投与する試験が実施された。本薬群で体重増加量の抑制、摂餌量の減少、摂水量の増加がみられたが、不純物による影響は認められなかった。以上より、無毒性量は200  $\mu$ g/kgと判断された。

<sup>62 40°</sup>Cで1ヵ月間の苛酷条件下で保存したロット(不純物含有量は10.4%)。

<sup>63</sup> 臨床試験ロット (不純物会量は0.6%)

## ③不純物の安全性確認のためのラットを用いた13週間反復皮下投与毒性試験(4.2.3.7.6-3)

雌雄SDラット(各群10例)に溶媒<sup>42</sup>及び本薬<sup>64</sup>200 μg/kgを1日2回13週間反復皮下投与する試験が実施された。本薬群で流涎、体重増加量の抑制、摂餌量の減少及び投与部位の線維化がみられたが、非苛酷条件下で保存した製剤と苛酷条件下で保存した製剤で毒性学的意義のある差はみられなかった。

## <審査の概略>

#### (1) 精巣の所見について

機構は、13週間以上のイヌの反復投与毒性試験でみられた精巣及び精巣上体の所見について、本薬のイヌ及びヒトにおける標的部位への結合親和性、薬理活性に関する種差、精巣上体組織(頭部、体部、尾部)におけるGLP-1受容体の発現量の相違、本薬の臨床試験成績及び類薬の臨床使用実績等を踏まえてヒトの精巣における安全性に懸念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。ヒト以外の動物種における本薬とGLP-1受容体の結合親和性 については検討していないが、他のGLP-1受容体作動薬では、ほ乳類(ブタ、ウサギ、マウス)の GLP-1受容体に対してGLP-1の結合親和性は同程度であったとの報告がある(Knuddsen L. et al., Regulatory Peptides 2012: 175; 21-29)。このことから、ヒトGLP-1受容体活性を持つGLP-1受容体作 動薬であれば、ほ乳類のGLP-1受容体に対して同等の活性をもつと推察される。また、ヒト、イヌ 及びラットの精巣上体組織(頭部、体部、尾部)におけるGLP-1受容体の発現量を調べたところ、 最も高いGLP-1受容体の発現量がみられたのはイヌの精巣上体頭部であり、ヒトの精巣上体頭部と 比較して3.8倍高い発現量であった。このことから、イヌは精巣上体におけるGLP-1受容体活性に対 する感受性が高いことが示唆される。さらに、雄性生殖器毒性の専門家に本薬のイヌを用いた反復 投与毒性試験成績等の詳細な検討を依頼したところ、輸出管又は精巣上体頭部における体液再吸収 の阻害により精巣上体内の体液量の増加が生じ、それに伴う背圧の上昇によって二次的な変化(精 巣上体内管の拡張、上皮変性等)を示すものと考えられた。GLP-1が体液の調整に関与するか明ら かではないが、GLP-1と同様にグルカゴンファミリーに属するセクレチンは、精巣上体頭部におけ る体液及び電解質の移送調節に関与することが知られており (Chow BK. et al., Biological Reprod 2004: 70:1594-1599)、内腔へのクロール分泌増加を介して体液の再吸収を阻害すると考えられてい る。これらを踏まえると、イヌでみられた精巣及び精巣上体への影響は、本薬のGLP-1受容体を介 した体液再吸収阻害作用による二次的な変化と考えられる。また、本薬を健康被験者に長期投与し た際の精子形成能に関する影響を検討する試験(TDR11215試験 $^{65}$ 、5.3.4.1-4)では、ヒトの精子形 成に問題となる影響を及ぼさないことが確認された。さらに、各精液パラメータ(精子濃度66、総 精子数、精子運動率、精子正常形態率)及び生殖ホルモン濃度67(血清総テストステロン、血清遊

<sup>64 40°</sup>C で 2 週間の苛酷条件下で保存したロット(不純物濃度: 7.1 %、不純物 Des-(1-3)体濃度: 0.54 %)又はリキシセナチド濃度を除いて申請製剤と同一処方のロット。

<sup>&</sup>lt;sup>65</sup> 本剤 20 μg 又はプラセボを 1 日 1 回 26 週間反復皮下投与し、最終投与時の精子濃度がベースラインに対して少なくとも 50 %以上低下した被験者の割合(%)をもとに評価。本薬群のプラセボ群に対する差の両側 95 %信頼区間の上限が 20 %未満の場合に非劣性と判断された。

 $<sup>^{66}</sup>$  ベースライン、 $^{26}$  週時に少なくとも  $^{48}$  時間以上  $^{120}$  時間未満の間隔で  $^{2}$  回実施した精子検査で平均値が算出された。

<sup>&</sup>lt;sup>67</sup> 性ホルモン濃度測定用試料は Day1 の投与前、Day28、56、84、112、140、181 及び最終観察日(Day196)に採取。

離型テストステロン、卵胞刺激ホルモン(FSH)、黄体形成ホルモン(LH))に対する影響もみられなかったことから、本薬投与はヒトの雄性生殖能に対して有害作用を及ぼさないと考えられた。 以上より、イヌでみられた精子低形成等の所見は種特異的な変化であり、臨床的に問題となることはないと考える。

機構は、健康被験者を対象にTDR11215試験が実施され、精子形成能に関してプラセボ群に対する非劣性が示されたこと、各精液パラメータ及び生殖ホルモン濃度等に影響がみられていないことから、臨床使用時に大きな問題となる可能性は低いと考える。しかしながら、精巣上体頭部における体液再吸収の阻害作用と本薬によるGLP-1受容体活性との関連性は明らかでないことから発現機序の説明が十分でなく、イヌを用いた反復皮下投与毒性試験の無毒性量における本薬の曝露量(AUC<sub>0-24h</sub>)と臨床試験における曝露量(AUC<sub>0-24h</sub>)の比<sup>68</sup>を踏まえると、毒性学的観点からヒトにおける安全性の説明は十分なされていないと考える。また、本薬は長期投与が想定される薬剤であること、イヌでは投与期間の長期化に伴って精巣及び精巣上体における所見が重度となる傾向がみられることを踏まえ、添付文書での注意喚起等を行う必要がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。投与期間による比較では、精巣及び精巣上体所見の重篤度の進行が示されるものの、各試験で管腔拡張がみられたすべてのイヌに精巣上体起始部における変性性変化がみられたわけではない。輸出管及び起始部の機能障害による体液圧障害が管腔拡張の原因と考えられ、上皮変性はこの機能障害による遅発性かつ進行性の変化と考えられる。TDR11215試験ではヒトの精子形成能への潜在的な影響を適確に評価するため複数回の精子形成サイクルで検証すべきと考えられたことから、当該臨床試験の投与期間は2回の精子形成サイクル<sup>69</sup>に亘って本薬が曝露されるように26週間の投与期間を設定したが、精子形成及び生殖ホルモンを含む他の精子関連パラメータに対して本薬の影響を示唆する所見は認められず、臨床的に問題となる可能性は低いと考えるが、安全性情報提供の観点から添付文書で注意喚起する。

機構は、申請者の回答を了承した。

#### (2) 甲状腺C細胞腫瘍について

機構は、ラット及びマウスのがん原性試験でみられた甲状腺C細胞腫瘍について、本薬のC細胞増殖作用に関する検討試験の成績(4.2.3.4.3)及び類薬での発現状況<sup>70</sup>等を踏まえ、臨床使用時に問題となる可能性は低いとする申請者の考えは理解するものの、臨床用量における曝露量( $AUC_{0.24\ h}$ )とがん原性試験の無毒性量における曝露量( $AUC_{0.24\ h}$ )との比<sup>71</sup>を踏まえて、添付文書で注意喚起する必要がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。マウスがん原性試験ではC細胞癌はみられず、C細胞の巣状過 形成及びC細胞腺腫に対する無毒性量は雄で40 μg/kg BID、雌で200 μg/kg BIDで、それぞれ臨床用量

<sup>&</sup>lt;sup>68</sup> ACT6011 試験における曝露量の最高値(抗リキシセナチド抗体陽性例の AUC:20.1 ng·h/mL)と比較して、12 ヵ月間反復皮下投与毒性試験の無毒性量における曝露量は約6倍、幼若動物を用いた8ヵ月反復皮下投与毒性試験では2.5倍。

<sup>69</sup> 精原細胞から成熟精子への分化には約3ヵ月を要する。

<sup>70</sup> FDA: Center for Drug Evaluation and Research. NDA 21-773 - Pharmacology Review. FDA: Liraglutide: Pharmacology/Toxicology review of thyroid c-cell tumors in rats and mice, 2009

 $<sup>^{11}</sup>$  ACT6011 試験における曝露量の最高値(抗リキシセナチド抗体陽性例:20.1  $\mathrm{ng\cdot h/mL}$ )と比較して、マウスがん原性試験の無毒性量における曝露量は雄で 3.3 倍、雌で 35 倍。

における曝露量 $^{72}$ ( $AUC_{0.24\,h}$ )の9.3倍及び97倍であった。また、ラットがん原性試験ではC細胞癌に対する無毒性量が $40\,\mu$ g/kg BIDで、臨床用量における曝露量( $AUC_{0.24\,h}$ )の比は雄で1140倍、雌で913倍、C細胞の巣状過形成及びC細胞腺腫に対する無毒性量は決定できなかった。甲状腺C細胞における増殖性変化は、げっ歯類で特に高い感受性を有する非遺伝毒性的機序によるものと考えられ、予定臨床用量ではヒトへの懸念はないことが示唆される。しかしながら、安全性情報提供の観点から添付文書で注意喚起する。

機構は、申請者の回答を了承した。なお、ヒトでの腫瘍発生リスクについては、臨床の項において引き続き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>(5) 安全性について9) 腫瘍発生との関連性」の項を参照)。

#### 4. 臨床に関する資料

## (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

## <提出された資料の概略>

本剤の臨床開発には、 A 又は B 及び注射液が使用され(表 5)、国内臨床試験(評価資料)では注射液が使用された。

	衣 3 合 合 献 に わり る 使 用 聚 角									
試験の種類	製剤	濃度	試験番号							
	A	25 μg/mL <sup>a)</sup>	01-016							
第Ⅰ相試験	注射液	100 μg/mL	BDR6864, INT10408, INT10409, INT10782, INT10783, INT6052, INT6863, PDY10433, PDY11431, PDY11941, PDY11824, POP11320, POP11814, POP6053, TES6865, TES11807, TDR11215							
第 II 相試験	В	25 μg/mL <sup>a)</sup>	ACT6011							
	注射液	100 μg/mL	PDY10931、PDY6797 <sup>b)</sup> 、DRI6012							
第 III 相試験	注射液	100 μg/mL	EFC6015 <sup>b</sup> ), EFC6018 <sup>b</sup> ), EFC6019, EFC10887 <sup>b</sup> ), EFC6014, EFC6016, EFC10743, EFC10780, LTS10888 <sup>b</sup> )							
生物学的同等性試験	注射液	50 μg/mL 100 μg/mL	BEQ11094							

表 5 各試験における使用製剤

ヒト生体試料中の本薬の定量には ELISA 法 (第  $1\sim3$  世代) が用いられ、血漿中総本薬濃度の定量下限は第 1 世代では 20 pg/mL、第 2 及び 3 世代は 11.87 pg/mL であった。

生物薬剤学に関する参考資料として、生物学的同等性試験<sup>73</sup> (BEQ11094 試験)及び肥満被験者を対象とした注射部位別のバイオアベイラビリティ試験 (BDR6864 試験)の成績が提出された。以下に、BDR6864 試験の成績を記述する。

肥満被験者を対象とした注射部位別バイオアベイラビリティ試験(5.3.1.2-2:BDR6864<20 年 月~20 年 月~参考資料)

外国人の肥満被験者74(目標被験者数 42例)を対象に、注射部位(腹部、上腕部、大腿部)別の

\_

A 及び B は組成が異なる。 a) mL で したときの濃度

b) 国内臨床試験(国際共同治験を含む)

 $<sup>^{72}</sup>$  ACT6011 試験における曝露量の平均値(抗リキシセナチド抗体陽性例の AUC:7.25 ng · h/mL) との比較。

<sup>73</sup> 外国人健康成人を対象とした本剤 50 μg/mL 製剤と本剤 100 μg/mL 製剤の生物学的同等性試験。

<sup>&</sup>lt;sup>74</sup> BMI が 27.0 以上 45.0 kg/m<sup>2</sup>以下の健康男女。

本剤単回皮下投与時の相対的バイオアベイラビリティを検討するため、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、各期に本剤 10 µg を仰臥位で臍周囲の腹部、上腕部又は大腿部に単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は 48 時間とされた。

総投与例 43 例全例が薬物動態75及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤皮下投与後の腹部投与に対する上腕部及び大腿部投与の血漿中本薬未変化体の $C_{max}$ の比(上腕部/腹部、大腿部/腹部)の点推定値とその両側 90 %信頼区間は、1.00[0.92, 1.09]及び 0.86 [0.79, 0.94]、 $AUC_{\infty}$ では 0.99 [0.89, 1.11] 及び 1.02 [0.90, 1.14] であった。

## (ii) 臨床薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

評価資料として、PDY6797、DRI6012、TES6865 及び TES11807 試験、参考資料として海外臨床試験 17 試験の成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。なお、各試験における用量は1回あたりの用量として記載した。

## (1) ヒト生体試料を用いた試験(4.2.2.4-1、4.2.2.4-2、5.3.2.1-1、5.3.2.2-1~3、5.3.2.3-2)

ヒトにおける本薬(500~50000 pg/mL)の血漿タンパク結合率(平均値、超遠心分離法)は、52.5~56.2 %であった。ヒトのヘパリン添加血漿を用いて、本薬(4850 ng/mL)の安定性が検討された結果、半減期(平均値±標準偏差)は 2094±598 分であった。ヒト肝及び腎の S9 画分を用いて本薬の代謝を検討した結果、28 種類の代謝物が認められ、そのうち肝及び腎では 10 種類の共通する代謝物が認められた。蛋白の主な開列部位に関連するアミノ酸はフェニルアラニン及びアラニンであった。

ヒト肝細胞を用いて、本薬(180~180000 pg/mL)の各種代謝酵素(CYP1A、2B6、2C9 及び 3A)に対する誘導能を検討した結果、誘導能は認められなかった。ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬(0~9.7× $10^7$  pg/mL)の各分子種(CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A)に対する阻害作用を検討した結果、いずれの CYP 分子種に対してもほとんど阻害作用を示さなかった(IC $_{50}$  値>97  $\mu$ g/mL(CYP1A2、2B6、2C9、2C19、2D6 及び 3A)、 $IC_{50}$  値>9.7× $10^8$  pg/mL(CYP2C8))。

また、ヒト有機カチオントランスポーター(以下、「hOCT」)2及びヒト有機アニオントランスポーターポリペプチド(以下、「hOATP」)1B1 の発現細胞(CHO-hOCT2及び HEK-hOATP1B1)を用いて、本薬(180~180000 pg/mL)の取り込みを検討した結果、hOCT2及び hOATP1B1 に対する阻害作用は認められなかった。

## (2) 健康成人における検討

## 第 I 相反復投与試験(5.3.3.3-3: POP11320 試験<20 年 月~ 月>参考資料)

外国人(中国人)の健康成人(目標被験者数 22 例)を対象に、本剤を反復皮下投与したときの薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 10 μg を 1 日 1 回朝食 30 分前に 7 日間、その後 20 μg を 1 日 1 回朝食 30 分

 $<sup>^{75}</sup>$  1期目に本剤を大腿部投与後、治験中止となった 1 例は他部位投与の解析対象から除外された。

前に7日間反復皮下投与76とされた。

総投与例 22 例全例が安全性解析対象集団とされ、個人的な理由により治験中止となった 1 例を除く 21 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤 10 及び 20 μg 反復皮下投与時の抗体陰性例と抗体陽性例別の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。

表 6 本剤 10 及び 20	g反復皮下投与時の抗体陰性例と抗体陽性例別の血漿中未変化体の薬物動態パラ;	メータ
-----------------	---------------------------------------	-----

	測定日	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>τ</sub> (pg·h/mL)	$T_{max}$ (h)	CL <sub>SS</sub> /F (L/h)	t <sub>1/2z</sub> (h)
抗体陰性	7 日目	86.2±27.6	332±289 <sup>a)</sup>	1.00 (0.50, 2.50)	42.5±21.3 <sup>a)</sup>	1.58±0.527 <sup>a)</sup>
(n=19)	14 日目	160±50.1	607±361 <sup>b)</sup>	1.50 (1.00, 3.00)	39.5±14.3b)	1.80±0.491 <sup>b)</sup>
抗体陽性	7 日目	54.8±12.7	188±28.3	1.00 (1.00, 1.00)	53.9±8.12	1.79±0.206
(n=2) c)	14 日目	122±67.8	411±83.6	1.00 (1.00, 1.00)	49.7±10.1	1.95±0.885

平均值±標準偏差、T<sub>max</sub>:中央値(最小値,最大値)

 $C_{max}$ : 最高血漿中濃度、 $AUC_{\tau}$ : 投与間隔内の血漿中濃度-時間曲線下面積、 $T_{max}$ : 最高血漿中濃度到達時間、 $CL_{ss}/F$ : 全身クリアランス、 $t_{1/2z}$ : 終末相における見かけの消失半減期

a) n=17、b) n=18、c) 薬物動態評価時の抗体陽性例 (いずれも試験開始時点で抗体陽性であった)。

## (3) 患者における検討

## 1) インスリン分泌反応試験 (5.3.4.2-1: PDY10433 試験 < 20 年 月 ~ 月 > 参考資料)

外国人の2型糖尿病患者<sup>77</sup>(目標被験者数20例)を対象に、本剤のインスリン分泌に対する効果を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤  $20 \mu g$  を絶食下に単回皮下投与とされた。なお、投与 1.5 時間前に血糖値調整 (99.1 mg/dL) のためインスリンを静脈内投与され、インスリン投与開始から約 1.5 時間後まで継続された。また、プラセボ又は本剤投与 2 時間後に 50 %グルコース注射液 0.3 g/kg を 30 秒以上かけて静脈内投与とされた。各期の休薬期間は  $1\sim7$  日間とされた。

総投与症例 22 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされ、有害事象による治験中止の 2 例<sup>78</sup>を除く 20 例が薬力学的作用解析対象集団とされた。

薬物動態について、 $C_{max}$ (平均値±標準偏差、以下同様)は  $83.9\pm21.3$  pg/ml、 $t_{1/2z}$ は  $2.56\pm0.68$  時間、 $AUC_{last}$ は  $449\pm149$  pg·h/mL、 $AUC_{\infty}$ は  $529\pm165$  pg·h/mL、 $T_{max}$ (中央値(最小値,最大値))は 1.98(1.00, 4.00)時間であった。

薬力学的作用について、プラセボに対する本剤投与時のインスリン  $AUC_{0-10 \ min}$  の幾何平均の比(本剤投与時/プラセボ投与時)の推定値とその両側 90 %信頼区間は  $6.60 \ [5.00, 8.72 \ ]$  であり、本剤投与時のインスリン 1 相分泌に著明な増加が認められた。同様に、インスリン  $AUC_{10-120 \ min}$  では  $2.96 \ [2.65, 3.29 \ ]$ 、 $2.96 \ [2.65, 3.29 \ ]$ 、 $2.96 \ [2.65, 3.29 \ ]$ 、 $2.96 \ [2.65, 3.29 \ ]$ 、 $2.96 \ [2.65, 3.29 \ ]$ 、 $2.96 \ [2.65, 3.29 \ ]$ 、 $2.96 \ [2.65, 3.29 \ ]$ 、 $2.96 \ [2.65, 3.29 \ ]$  であった。一方、グルカゴン分泌に影響は認められなかった。

<sup>76</sup> 以下、特に記述していない場合は、腹部への皮下投与。

<sup>77</sup> 食事及び運動療法のみ又はメトホルミン塩酸塩で治療を受けている 18歳以上 65歳以下、BMI 25.0~35.0 kg/m<sup>2</sup>、HbA1c 6.0以上 8.5%以下の 2 型糖尿病患者。

<sup>78</sup> プラセボしか投与されていない 1 例及び本剤しか投与されていない 1 例。

## 2) 第Ⅰ相単回皮下投与試験(5.3.3.2-1:01-016 試験<20 年 月~20 年 月~30 年 月>参考資料)

外国人の2型糖尿病患者<sup>79</sup>(目標被験者数36例)を対象に、本剤単回皮下投与時の安全性、忍容性及び最大耐用量を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

用法・用量 $^{80}$ は、プラセボ又は本剤(1、3、10、20 又は 40  $\mu$ g)を単回皮下投与(大腿部)とされ、投与 1 時間後に食事 $^{81}$ が負荷された。

総投与症例 28 例全例が薬力学的作用及び安全性解析対象集団とされた。

薬力学的作用について、本剤 10 μg 以上の用量群では、食事負荷後に血糖値の上昇はみられなかった。このとき、投与 1 時間後の血糖値は用量増加に伴い低下する傾向(プラセボ群(平均値±標準偏差、以下同様):  $181\pm45.2$  mg/dL、1 μg 群: $176\pm37.4$  mg/dL、3 μg 群: $180\pm39.2$  mg/dL、10 μg 群: $170\pm96.5$  mg/dL、20 μg 群: $123\pm24.6$  mg/dL、40 μg 群: $123\pm19.8$  mg/dL)が認められ、血漿インスリンは低用量群(1 及び 3 μg 群)では投与  $2\sim3$  時間後に上昇(約  $40\sim50$  μIU/mL)した後、低下に転じたのに対し、高用量群( $10\sim40$  μg 群)では横ばいあるいは漸増であり、インスリン分泌は抑制されていた。C-ペプチドはインスリンと同様に、低用量群(1 及び 3 μg 群)では  $2\sim4$  時間で上昇が認められたが、高用量群( $10\sim40$  μg 群)では低下あるいは横ばいであった。グルカゴン濃度は食事負荷後、低用量群(1 及び 3 μg 群)においては上昇する傾向(90 pg/mL 程度)が認められたが、投与 3 時間後までに食事負荷前の値まで回復し、高用量群( $10\sim40$  μg 群)では大きな変化は認められなかった。

## 3) 国際共同第 II 相試験(5.3.5.1-1: PDY6797 試験<20 年 月~20 年 月~20 年 月~)

日本人及び外国人の2型糖尿病患者(目標被験者数120例:日本人60例、外国人60例)を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された(試験デザイン、有効性及び安全性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 第 II 相試験 1) 国際共同第 II 相試験」の項を参照)。

薬物動態について、反復投与最終日の抗体陰性例と抗体陽性例別の薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。

	集団	用法・用量	例 数	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>τ</sub> (pg·h/mL)	AUC <sub>0-10h</sub> (pg·h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	CL <sub>(τ)</sub> /F (L/h)	t <sub>1/2</sub> (h)
		10 μg QD	20	80.4 (31.3)	367 (38.0)	362 (37.1)	1.50 (0.48, 2.50)	32.3 (50.6)	2.19 (27.4)
抗	В	20 μg QD	16	172 (35.5)	869 (46.6)	807 (42.6)	1.75 (0.48, 2.50)	28.1 (45.0)	2.50 (21.5)
体	本	30 μg QD	9	194 (27.6)	1100 (30.5)	989 (28.9)	1.47 (0.92, 2.50)	30.1 (36.3)	3.11 (21.6)
陰	1	10 μg BID	18	73.7 (45.4)	330 (51.1)	_	1.50 (0.47, 2.50)	44.2 (99.8)	2.73 (33.6)
性	人	20 μg BID	16	145 (56.8)	658 (45.7)	_	1.50 (0.00, 4.50)	39.0 (59.3)	2.64 (29.1)
		30 μg BID	10	184 (34.5)	899 (22.9)	_	1.50 (0.48, 2.50)	35.0 (23.2)	2.68 (18.9)

表 7 反復投与最終日の抗体陰性例と抗体陽性例の薬物動態パラメータ

\_

 $<sup>^{79}</sup>$  食事療法、運動療法及び(又は)インスリン以外の 1 種類の経口血糖降下薬により治療中の 18 以上 65 歳以下、BMI 40 kg/m²以下、スクリーニング時の空腹時血糖値が  $125\sim250$  mg/dL(薬物療法を受けている場合は  $110\sim250$  mg/dL)の 2 型糖尿病患者。

<sup>&</sup>lt;sup>80</sup> 本剤 60 μg の投与が計画されていたが、40 μg 群において組入れ及び投与の中止基準を満たす有害事象(本剤投与後の悪心)が認められたため、40 μg 群の残りの被験者及び 60 μg 群の登録及び投与が中止された。

<sup>81</sup> 炭水化物 82 g、タンパク質 20 g、脂質 8 g を含有する混成食。

表 7 反復投与最終日の抗体陰性例と抗体陽性例の薬物動態パラメータ (続き)

	び / 及び予取が日グル件伝圧的これ件物圧的ツ来物動感・ノ / ク (M.C)										
	集	用法・用量	例	$C_{max}$	$\mathrm{AUC}_{ au}$	$AUC_{0-10h}$	$T_{max}$	$CL_{(\tau)}/F$	t <sub>1/2</sub>		
	寸	加拉 加重	数	(pg/mL)	(pg·h/mL)	(pg·h/mL)	(h)	(L/h)	(h)		
	外	10 μg QD	16	61.6 (51.1)	325 (49.3)	295 (54.4)	2.50 (1.00, 3.50)	40.1 (64.8)	3.82 (67.7)		
抗		20 μg QD	14	133 (89.0)	941 (113)	813 (102)	2.49 (1.52, 3.50)	35.6 (61.7)	3.05 (18.3)		
体	国	30 μg QD	8	95.8 (44.1)	574 (61.3)	523 (56.7)	3.00 (1.50, 3.50)	96.9 (104)	2.84 (30.3)		
陰	人	10 μg BID	17	48.2 (55.9)	255 (72.7)	l	2.00 (0.00, 3.50)	95.3 (116)	5.30 (71.5) c)		
性	八	20 μg BID	16	101 (36.9)	571 (38.3) a)	l	1.98 (0.48, 2.50)	42.2 (55.1) a)	3.13 (26.3) a)		
		30 μg BID	13	151 (34.0)	897 (37.5)	l	1.50 (0.98, 3.50)	38.3 (40.8)	3.12 (26.1)		
	1	10 μg QD	0	_	_	-	_	_	_		
		20 μg QD	1	1030	8220	6520	2.58	2.43	4.17		
	日本	30 μg QD	2	1700 (103)	26400 (123)	13500 (109)	2.50 (2.50, 2.50)	4.66 (123)	9.23 (106)		
		10 μg BID	1	81.0	467	1	1.50	21.4	2.82		
抗	人	20 μg BID	3	260 (36.6)	1450 (45.0)	1	1.00 (1.00, 2.00)	16.0 (47.4)	3.51 (12.9)		
体		30 μg BID	5	542 (116)	4010 (132) b)	1	2.50 (0.48, 6.50)	19.4 (70.9) b)	4.82 (44.4) b)		
陽		10 μg QD	0	_	_	-		_	_		
性	fel.	20 μg QD	1	138	— d)	118	0.480	— d)	— d)		
	外	30 μg QD	6	972 (82.6)	9530 (95.5)	6850 (90.3)	3.54 (2.50, 4.50)	6.78 (103)	5.32 (51.3)		
	国	10 μg BID	0	_	_	-	_	_	_		
	人	20 μg BID	2	676 (126)	5170 (134)		1.26 (0.00, 2.52)	38.8 (134)	7.24 (72.1)		
		30 μg BID	4	2670 (110)	22200 (109)	_	4.00 (0.48, 4.50)	15.3 (148)	10.2 (75.3)		

平均値(変動係数%)、-: 算出又は該当せず、 $T_{max}$ : 中央値(最小値,最大値)、QD は  $\tau$ =24 h、BID は  $\tau$ =10 h

 $C_{max}$ : 最高血漿中濃度、 $AUC_{\tau}$ : 投与間隔内の血漿中濃度-時間曲線下面積、 $AUC_{0\cdot10\,h}$ : 0 時間から 10 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 $T_{max}$ : 最高血漿中濃度到達時間、 $CL_{(\tau)}$ /F: 全身クリアランス、 $t_{1/2}$ : 終末相における見かけの消失半減期 a) n=15、b) n=4、c) n=16、d) n=0

## 4) 第 II 相試験(5.3.4.2-2: ACT6011 試験<20 年 月~ 月>参考資料)

外国人の2型糖尿病患者<sup>82</sup>(目標被験者数:60例、各群20例)を対象に、本剤の増量投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、前観察期間(2日間)、治験薬投与期間(28日間)及び後観察期間(最長14日間)から構成された。

用法・用量は、本剤群では本剤 5  $\mu$ g を開始用量とし、その後 4 日毎に 2.5  $\mu$ g ずつ 20  $\mu$ g 又は最大忍容量まで増量しながら、1 日 2 回(以下、「BID」)朝食及び夕食 15 分前又は 1 日 1 回(以下、「QD」)朝食 15 分前に本剤、夕食 15 分前にプラセボを皮下投与とされた。プラセボ群ではプラセボを 1 日 2 回朝食及び夕食 15 分前に皮下投与とされた。

総投与症例 64 例全例が薬力学的作用及び安全性解析対象集団とされた。また、37 例が薬物動態 解析<sup>83</sup>対象集団とされた。

薬物動態について、投与4、12及び28日目の抗体陰性例と抗体陽性例における薬物動態パラメータは、表8のとおりであった。

表 8 投与 4、12 及び 28 日目の抗体陰性例と抗体陽性例における薬物動態パラメータ

	測定日	用法・用量	$\begin{array}{c} C_{max0:14\text{-}23:55} \\ _h \ (pg/mL) \end{array}$	$\frac{C_{max0:14-9:55  h}}{(pg/mL)}$	C <sub>max9:55-23:5</sub> 5 h (pg/mL)	AUC <sub>0:14-23</sub> :55 h (pg· h/mL)	AUC <sub>0:14-9:5</sub> <sub>5 h</sub> (pg· h/mL)	AUC <sub>9:55-23:</sub> <sub>55 h</sub> (pg· h/mL)	T <sub>max0:14-23:5</sub> <sub>5 h</sub> (h)	T <sub>max0:14-9:55</sub> <sub>h</sub> (h)	T <sub>max9:55-23:55 h</sub> (h)
抗体	4	5 μg QD (n=9)	37.3±11.8	37.3±11.8	_	267.6 ±129.6 <sup>b)</sup>	198.4± 60.2	_	1.25 (0.75, 1.25)	1.25 (0.75, 1.25)	_
陰性	目	5 μg BID (n=11)	50.9±17.2	47.3±16.9	41.9±14.3	512.6± 152.3	228.6± 88.0	269.2 ±97.9	2.25 (0.75, 14.25)	1.75 (0.75, 2.25)	11.25 (10.75, 14.25)

<sup>82</sup> 2種類以下の経口血糖降下薬(SU剤又はメトホルミン塩酸塩)で治療中の18以上70歳以下、BMI 35 kg/m²以下、HbA1c 7.0以上10%以下の2型糖尿病患者。

83 Day14 において抗体陽性症例はなかったが、Day29 において抗体陽性となった症例は Day28 の解析から除外された。

表 8 投与4、12及び28日目の抗体陰性例と抗体陽性例における薬物動態パラメータ(続き)

	測定日	用法・用量	C <sub>max0:14-23:55</sub> h (pg/mL)	C <sub>max0:14-9:55 h</sub> (pg/mL)	C <sub>max9:55-23:5</sub> 5 h (pg/mL)	AUC <sub>0:14-23</sub> :55 h (pg· h/mL)	AUC <sub>0:14-9:5</sub> <sub>5 h</sub> (pg· h/mL)	AUC <sub>9:55-23:</sub> <sub>55 h</sub> (pg• h/mL)	T <sub>max0:14-23:5</sub> <sub>5 h</sub> (h)	T <sub>max0:14-9:55</sub> <sub>h</sub> (h)	T <sub>max9:55-23:55 h</sub> (h)
	12 日	10 μg QD (n=9)	82.7±36.9	82.7±36.9	_	420.5± 178.2	357.1± 133.9		1.25 (0.75, 1.75)	1.25 (0.75, 1.75)	_
抗体	目	10 μg BID (n=11)	108.6± 23.8	102.8± 23.3	90.9±26.3	916.0± 249.2	468.6± 132.2	438.2 ±150.7	2.25 (1.25, 11.25)	1.75 (0.75, 2.25)	11.25 (10.75, 13.25)
陰性	28 日	20 μg QD (n=9)	187.2± 69.8	187.2± 69.8	_	847.8± 337.3	749.0± 280.4	_	1.25 (0.75, 2.25)	1.25 (0.75, 2.25)	_
	目	20 μg BID (n=11)	234.4± 90.3	216.1± 100.6	187.4± 54.0	1788.6± 709.2	841.4± 368.5	936.3 ±425.1	1.25 (0.75, 13.25)	1.25 (0.75, 2.38)	11.25 (10.75, 13.25)
	4 日 目	5 μg QD (n=8)	40.6±11.7	40.6±11.7	_	229.2± 104.1	178.6± 48.3	_	1.50 (0.75, 3.25)	1.50 (0.75, 3.25)	_
		5 μg BID (n=9)	51.2±20.3	48.1±15.3	43.6±23.4	506.7± 160.9	223.4± 73.6	260.2 ±108.1	1.75 (0.75, 11.75)	1.75 (0.75, 3.25)	11.25 (10.75, 13.25)
抗体	12	10 μg QD (n=8)	93.7±29.0	93.7±29.0	_	411.9± 130.3	353.3± 106.2		1.25 (0.75, 1.75)	1.25 (0.75, 1.75)	_
陽性	目目	10 μg BID (n=9)	104.3± 40.4	94.8±33.8	100.3± 41.9	945.9± 338.3	427.3± 160.9	501.6 ±198.2	10.75 (1.25, 11.75)	1.75 (0.75, 2.25)	11.25 (10.75, 14.25)
	28 日	20 μg QD (n=10)	703.6± 525.4	696.3± 521.9	_	7250.7± 7027.5	4395.8± 3606.1	_	2.75 (0.75, 20.00)	2.25 (0.75, 6.25)	_
	目	20 μg BID (n=8)	2504.1± 2938.7	2066.2± 2494.2	2485.2± 2913.8	40904.7± 52422.1	16179.1± 21144.8	24725.6±3 1479.7	1.75 (1.25, 4.92)	2.25 (1.25, 4.92)	1.75 (1.25, 4.92)

C<sub>max</sub>、AUC:平均値±標準偏差、T<sub>max</sub>:中央値(最小値,最大値)、一:算出せず、C<sub>max</sub>:最高血漿中濃度、T<sub>max</sub>:最高血漿中濃度到達時間、

AUC:血漿中濃度-時間曲線下面積

a) n=9, b) n=8

薬力学的作用について、投与 4 日目における朝食後の血糖値  $AUC_{0:14-4:55\,h}$ のベースラインからの変化量(平均値±標準誤差)はプラセボ群で  $3.0\pm44.62$  mg·h/dL(n=22)、QD 群で-378.3 $\pm44.58$  mg·h/dL(n=21)、BID 群で-360.0 $\pm45.97$  mg·h/dL(n=21)であった。本剤の胃内容物排出遅延作用について  $^{13}$ C-オクタン酸呼気試験  $^{84}$ を用いて検討した結果、ベースラインからの胃内容物排出のラグタイム及び半減期の変化量はプラセボ群で-14~11 分及び-24~5 分であったが、QD 群及び BID 群では>100 分及び>160 分であり、本剤投与による胃内容物排出遅延作用が認められた。

## 5) 海外第 II 相試験(5.3.5.1-2: DRI6012 試験<20 年 月~20 年 月~20 年 月~)

外国人の2型糖尿病患者(目標被験者数500例)を対象に、本剤の有効性、安全性及び用量反応 関係を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (試験のデザインの詳細、用法・用量、有効性及び安全性については「(iii) 有効性及び安全性試 験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 第 II 相試験 2) 海外第 II 相試験」の項を参照)。

薬物動態について、抗体陰性例と抗体陽性例別の薬物動態パラメータは、表 9 のとおりであった。

表 9 抗体陰性例と抗体陽性例別の薬物動態パラメータ

	用法・用量	例数	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-4.5 h</sub> (pg·h/mL)	T <sub>max</sub> (h)
	5 μg QD	5	28.36 (10.21)	89.78 (3.56) <sup>a)</sup>	2.58 (1.3, 4.5)
抗体陰性	10 μg QD	13	52.16 (48.55)	174.75 (51.73) b)	2.00 (0.4, 3.6)
加神层性	20 μg QD	11	108.39 (39.11)	298.37 (35.50) <sup>c)</sup>	2.45 (0.6, 3.9)
	30 μg QD	7	116.24 (37.32)	406.13 (37.48)	1.02 (0.9, 2.5)

<sup>84</sup> 99 % $^{13}$ C-オクタン酸 100 mg 含有の標準朝食摂取後、99 % $^{13}$ C-オクタン酸は十二指腸から吸収され肝臓で酸化されるため、被験者から呼気を収集し、赤外アイソトープ分析器で $^{13}$ CO $_2$ / $^{12}$ CO $_2$ 比を測定して胃内容物排泄速度が算出された。

	表 9 抗体陰性例と抗体陽性例別の薬物動態パラメータ (続き)										
	用法・用量	例数	C <sub>max</sub> (pg/mL)	$AUC_{0-4.5 h}$ (pg·h/mL)	T <sub>max</sub> (h)						
	5 μg BID	5	35.27 (20.50)	107.69 (24.68) <sup>a)</sup>	3.47 (1.5, 4.5)						
抗体陰性	10 μg BID	6	58.06 (42.36)	210.91 (47.48) <sup>d)</sup>	1.94 (0.9, 3.5)						
1九件层压	20 μg BID	4	155.00 (73.95)	516.98 (67.55)	1.00 (0.4, 2.5)						
	30 μg BID	2	178.62 (9.74)	583.86 (24.10)	1.31 (1.0, 1.6)						
	5 μg QD	7	210.85 (149.16)	1097.48 (133.72) e)	4.48 (2.5, 4.6)						
	10 μg QD	5	434.72 (114.21)	2401.94 (102.65) e)	3.50 (1.1, 4.8)						
	20 μg QD	6	538.35 (117.20)	948.78 (103.17) <sup>e)</sup>	2.38 (1.0, 4.5)						
抗体陽性	30 μg QD	9	1195.95 (81.48)	4031.60 (89.98) <sup>f)</sup>	2.53 (0.4, 4.5)						
加平物性	5 μg BID	14	231.86 (102.92)	987.69 (102.31) g)	2.53 (0.5, 4.5)						
	10 μg BID	12	498.44 (119.45)	955.77 (61.53) <sup>d)</sup>	3.42 (1.0, 4.6)						
	20 μg BID	9	678.35 (95.73)	3848.80 (94.00) <sup>c)</sup>	2.47 (0.4, 4.5)						
	30 μg BID	11	1534.08 (80.23)	6271.90 (83.18) <sup>c)</sup>	2.58 (0.5, 4.4)						

幾何平均(変動係数%)、T<sub>max</sub>:中央値(最小値,最大値)、C<sub>max</sub>:最高血漿中濃度、AUC<sub>04.5 h</sub>: 0 から 4.5 時間までの血漿中濃度 -時間曲線下面積、T<sub>max</sub>:最高血漿中濃度到達時間

a) n=3, b) n=10, c) n=7, d) n=5, e) n=4, f) n=8, g) n=10

## 6) 第 II 相実薬対照試験 (5.3.4.2-3: PDY10931 試験 < 20 年 月 > 参考資料)

外国人の2型糖尿病患者<sup>85</sup>(目標被験者数:120例(本剤群60例、リラグルチド群60例))を対 象として、本剤の食後血糖値に対する効果を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実 施された。

本試験は、開始用量投与期間(2週間)及び維持用量投与期間(2週間)から構成された。

用法・用量は、開始用量投与期間には本剤 10 μg を 1 日 1 回空腹時に 2 週間反復皮下投与、又は リラグルチド 0.6 mg を 1 日 1 回空腹時に 1 週間反復皮下投与後、リラグルチド 1.2 mg を 1 日 1 回 空腹時に1週間反復皮下投与とされた。維持用量投与期間には本剤20 μg 又はリラグルチド1.8 mg を1日1回空腹時に反復皮下投与とされた。

総投与症例 148 例全例が安全性解析対象集団とされ、143 例86が薬力学的作用解析対象集団とさ れた。

薬力学的作用について、食前値を基準とした食後血糖値(PPG)AUC0:304:30hの投与28日目にお けるベースラインからの変化量の平均値と標準誤差は本剤群で-227.25±9.93 mg·h/dL (n=75)、リラ グルチド群で-72.83 $\pm$ 10.30  $mg \cdot h/dL$  (n=68) であり、本剤群でリラグルチド群よりも統計学的に有 意な減少が認められた (p<0.0001、共分散分析モデル $^{87}$ )。また、遊離インスリンのインスリン AUC<sub>0:30-4:30 h</sub>はリラグルチド群において 5.34 μIU·h/mL であった一方、本剤群では-64.22 μIU·h/mL であった。プロインスリン AUC<sub>0:30-4:30 h</sub>は投与前後で本剤群、リラグルチド群とも大きな変化は認 められなかった。C-ペプチド AUC<sub>0:30-4:30 h</sub> はベースラインと比較して本剤群で減少 (-5.03 ng·h/mL) が認められた一方、リラグルチド群では上昇(1.04 ng·h/mL)した。グルカゴン AUC<sub>0:30-4:30 h</sub>は本 剤群、リラグルチド群ともに減少したが、本剤群の方が減少幅は大きく(本剤群:-46.71 pg·h/mL、 リラグルチド群:-25.28 pg·h/mL)、リラグルチド群と比較して統計学的に有意な減少であった。

## (4) 内因性要因の検討

1) 高齢及び若年者対象第 I 相単回投与試験(5.3.3.3-1: POP11814 試験<20 年 月~ 月>参考

<sup>&</sup>lt;sup>85</sup> 1.5 g/日以上のメトホルミン塩酸塩でコントロール不十分な 18 以上 74 歳以下、HbA1c 6.5 以上 9.0 %以下の 2 型糖尿病患者。なお、 BMI が 20 kg/m<sup>2</sup>以下、37 kg/m<sup>2</sup>以上の患者は除外された。

<sup>86</sup> 有害事象による中止4例(本剤群2例、リラグルチド群2例)、プロトコル逸脱による1例(リラグルチド群)は除外された。

<sup>87</sup> 投与群及び実施医療機関を固定効果、AUC<sub>0:30-4:30 h</sub>のベースライン値を共変量とした共分散分析モデル。

#### 資料)

外国人の健康な高齢及び若年者<sup>88</sup> (目標被験者数 36 例)を対象に、本剤を単回皮下投与したと きの薬物動態を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 20 µg を朝食 30 分前に単回皮下投与とされた。

総投与例36例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤 20 μg 単回皮下投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、 表 10 のとおりであった。

	衣 10 本剤 20 μg 単凹及下投与時の皿聚甲木変化体の栗物動態パフメータ										
	例数	$C_{max}$ (pg/mL)	$\mathrm{AUC}_{\infty}$ $(\mathrm{pg} \cdot \mathrm{h/mL})$	$\begin{array}{c} AUC_{last} \\ (pg \cdot h/mL) \end{array}$	CL/F (L/h)	V <sub>z</sub> /F (L)	$t_{1/2z}$ (h)	T <sub>max</sub> (h)			
若年者	18	179±50.0	776±297	733±291	27.9 (51.3)	69.7 (44.6)	1.77±0.379	1.51 (0.50, 3.0)			
高齢者	18	173±46.1	1060±440	970±394	20.6 (53.3)	82.2 (36.1)	2.83±0.607	1.75 (1.00, 3.02)			

平均值±標準偏差、CL/F、 $V_z/F$ :幾何平均值(変動係数%)、 $T_{max}$ :中央値(最小値,最大値)、 $C_{max}$ :最高血漿中濃度、 $AUC_{\infty}$ :血漿中 濃度-時間曲線下面積、AUC<sub>last</sub>: 0 時間から定量下限を上回る濃度の測定可能な最終時間までの濃度-時間曲線下面積、CL/F: 見かけの 全身クリアランス、 $V_z$ F:見かけの分布容積、 $t_{1/2z}$ :終末相における見かけの消失半減期、 $T_{max}$ :最高血漿中濃度到達時間

薬物動態について、血漿中本薬未変化体の Cmax、AUClast、AUC。及び t<sub>1/2</sub> の比(高齢者/若年者) の点推定値とその両側 90 %信頼区間は、0.94 [0.81, 1.09]、1.26 [1.03, 1.55]、1.29 [1.06, 1.57] 及 び 1.57 [1.41, 1.75] であった。

# 2) 腎機能障害者における単回皮下投与試験(5.3.3.3-2: POP6053 試験<20 年 月~20 年 年 月~20 年 年 月 >参考資料)

外国人の腎機能障害者<sup>89</sup>(目標被験者数 32 例、各群 8 例)における本剤の薬物動態を検討する ため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 5 μg を朝食 30 分前に単回皮下投与とされた。

総投与例32例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、腎機能障害別の薬物動態パラメータは、表 11 のとおりであった。

パラメータ	腎機能正常者	軽度腎機能障害者	中等度腎機能障害者	重度腎機能障害者
1775-9	(n=8)	(n=8)	(n=8)	(n=8)
C <sub>max</sub> (pg/mL)	54.4±28.2	50.4±18.7	54.1±27.0	64.4±15.3
AUC <sub>last</sub> (pg·h/mL)	210±89.7	211±104	274±116	346±116
AUC <sub>∞</sub> (pg⋅h/mL)	270±92.6	285±94.2	336±104	397±129
AUC <sub>0-24 h</sub> (pg·h/mL)	219±91.2	221±107	285±116	358±120
T <sub>max</sub> (h)	2.25 (0.50, 3.00)	2.25 (0.50, 3.00)	2.29 (1.50, 3.50)	1.77 (1.50, 3.52)
t <sub>1/2</sub> (h)	2.62±0.996	2.41±1.21	2.62±0.844	2.87±1.15
CL/F (L/h)	20.3±6.20	19.3±6.54	16.3±5.66	14.1±5.39
V <sub>z</sub> /F (L)	67.3±23.6	55.4±21.0	55.8±20.7	53.3±13.7
MRT (h)	4.42±1.42	4.40±0.989	5.02±1.03	5.29±1.55

表 11 腎機能障害別の薬物動態パラメータ

平均値±標準偏差、T<sub>max</sub>:中央値(最小値,最大値)、C<sub>max</sub>:最高血漿中濃度、AUC<sub>last</sub>: 0 時間から定量下限を上回る濃度の測 定可能な最終時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC<sub>∞</sub>: 血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC<sub>0:24</sub>h: 0 時間から 24 時間ま での血漿中濃度-時間曲線下面積、T<sub>max</sub>:最高血漿中濃度到達時間、t<sub>1/2</sub>:消失半減期、CL/F:全身クリアランス、V<sub>z</sub>/F:終末 相における見かけの分布容積、MRT: 平均滞留時間

 $<sup>^{88}</sup>$  高齢者: 65 歳以上 (75 歳以上が少なくとも 30 %含まれる) 、若年者: 18~45 歳。

<sup>&</sup>lt;sup>89</sup> 年齢 18~75歳、BMI 18.5~35 kg/m²、体重 50 kg 超の被験者。2 型糖尿病患者の場合は、さらに HbA1c 10.0 %以下、空腹時血糖値 250 mg/dL 以下の2種類以下の経口血糖降下薬で治療中の患者。腎機能正常者: CL<sub>c</sub>>80 mL/min、軽度腎機能障害者: 50≤CL<sub>c</sub>≤80 mL/min、 中等度腎機能障害者:30≤CL<sub>cr</sub><50 mL/min、高度腎機能障害者:CL<sub>cr</sub><30 mL/min で非透析者。

腎機能正常者に対する各腎機能障害者の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0.24 h}$ 、 $AUC_{last}$  及び  $AUC_{\infty}$ の幾何平均の比の点推定値及び 90 %信頼区間は、表 12 のとおりであった。

表	12	腎機能重症度別の腎機能正常者に対する薬物動態パラメータの比	r.
48	14	- 自1及HC 早ルL/文 ルリッノ 自1及HC 11. 由 1日 (ヒハ) リ 7. 米 1/2 到北// ・ ノ ノ ・ ノ ノ ・ ノ ソ ノ ノ	

幾何平均値の比	軽度腎機能障害者/腎機能正常者	中等度腎機能障害者/腎機能正常者	重度腎機能障害者/腎機能正常者
Cmax比	0.98 [0.68, 1.41]	0.99 [0.69, 1.43]	1.29 [0.90, 1.86]
AUC <sub>0-24 h</sub> 比	0.95 [0.64, 1.41]	1.28 [0.86, 1.91]	1.66 [1.11, 2.47]
AUC <sub>last</sub> 比	0.94 [0.62, 1.41]	1.28 [0.85, 1.93]	1.67 [1.12, 2.51]
AUC∞比	1.05 [0.76, 1.45]	1.24 [0.91, 1.70]	1.46 [1.08, 1.97]
CL/F 比	0.95 [0.69, 1.31]	0.80 [0.59, 1.10]	0.68 [0.51, 0.92]

### (5) 薬物相互作用の検討

薬物相互作用試験 (5.3.3.4-1~6: INT10408 試験 < 20 年 月 / 月 / 1 月 > 、INT10409 試験 < 20 年 月 / 20 日 / 2

外国人の健康成人を対象 (INT10408 及び INT10409 試験は外国人の健康成人男性を対象、INT6052 試験は外国人の閉経後健康成人女性を対象) に、薬物相互作用試験が実施された。それらの結果は、表 13 のとおりであった。

表 13 薬物相互作用試験の結果(外国人)

			X 13 未协门		1111/10/2017 (71日)			
試験番号	用法・ 用量 <sup>a)</sup>	相互作用を 検討した薬 物とその用 量	測定対象	例数	C <sub>max</sub> 比 <sup>b)</sup> [90 %信頼区 間]	AUC 比 <sup>b)</sup> [90 %信頼区 間]	単独投与時(又 はプラセボ併用 時)のT <sub>max</sub> (h) (中央値(最小 値,最大値))	併用投与時の T <sub>max</sub> (h) (中央値(最 小値, 最大 値))
INT10408	20 μg QD <sup>c)</sup>	ワルファリ ン (25 mg)	S-ワルファリン <sup>d)</sup>	16	0.81 [0.68, 0.96] <sup>e)</sup>	1.03 [0.87, 1.22]	1.00 (1.00, 8.00)	8.00 (1.00, 12.05)
	20 μg QD°		アトルバスタチン (朝投 与)	18	0.69 [0.55, 0.86]	1.08 [0.99, 1.18] <sup>g)</sup>	1.50 (0.50, 4.00)	4.03 (0.50, 10.03)
			アトルバスタチン (夕投 与)	18	1.66 [1.36, 2.03]	1.27 [1.18, 1.36] <sup>g)</sup>	2.00 (1.00, 4.00)	1.76 (1.00, 4.02)
INT10409			p-ヒドロキシアトルバ スタチン (朝投与)	18	1.44 [1.27, 1.62]	1.47 [1.32, 1.63] <sup>g)</sup>	6.00 (0.50, 9.98)	10.00 (4.00, 24.00)
INT10409			p-ヒドロキシアトルバ スタチン (夕投与)	18	1.52 [1.32, 1.75]	1.48 [1.37, 1.60] <sup>g)</sup>	4.00 (1.00, 24.00)	3.02 (1.00, 23.98)
			o-ヒドロキシアトルバ スタチン (朝投与)	18	0.92 [0.79, 1.07]	1.23 [1.14, 1.33] <sup>g)</sup>	3.00 (0.50, 9.98)	8.00 (4.00, 10.03)
			o-ヒドロキシアトルバ スタチン (夕投与)	18	1.37 [1.16, 1.61]	1.31 [1.21, 1.43] <sup>g)</sup>	4.00 (1.02, 6.00)	3.00 (1.00, 6.00)
INT10782	20 μg	ラミプリル <sup>h)</sup> (5 mg)	ラミプリル	26	0.37 [0.29, 0.46]	1.21 [1.06, 1.39] <sup>g)</sup>	0.50 (0.25, 0.75)	2.78 (0.52, 6.02)
IN110/82	QD c)		ラミプリラート <sup>i)</sup>	26	1.02 [0.92, 1.14]	1.11 [1.06, 1.16] <sup>g)</sup>	2.50 (1.50, 5.00)	5.02 (2.03, 8.02)
INT10783	20 μg QD <sup>c)</sup>	ジゴキシン <sup>j)</sup> (0.25 mg)	ジゴキシン	24	0.74 [0.64, 0.86]	0.94 [0.87, 1.01] <sup>g)</sup>	0.52 (0.50, 6.00)	2.00 (0.50, 4.02)
		経口避妊薬	EE(本剤投与 11 時間後)	25	0.99 [0.90, 1.09]	1.03 [0.97, 1.09]		2.00 (0.97, 3.00)
	10	エストラジ オール	EE(本剤投与1時間前)	25	0.93 [0.84, 1.02]	1.00 [0.94, 1.06]	2.00	2.00 (0.50, 2.00)
INT6052	10 μg QD	10 μg	EE(本剤投与 1 時間後)	25	0.48 [0.43, 0.53]	1.06 [1.00, 1.12]	(0.97, 2.00)	4.00 (0.93, 12.00)
			EE(本剤投与 4 時間後)	25	0.61 [0.56, 0.68]	0.96 [0.91, 1.02]		3.00 (2.00, 8.00)

表 13 薬物相互作用試験の結果(外国人)(続き)

数 15 未以自立[[/][[[]][[]][[]][[]][[]][[]][[]][[]][[								
試験番号	用法・ 用量 <sup>a)</sup>	相互作用を 検討した薬 物とその用 量	測定対象	例数	C <sub>max</sub> 比 <sup>b)</sup> [90 %信頼区 間]	AUC 比 <sup>b)</sup> [90 %信頼区 間]	単独投与時(又 はプラセボ併用 時)のT <sub>max</sub> (h) (中央値(最小 値,最大値))	併用投与時の T <sub>max</sub> (h) (中央値(最 小値, 最大 値))
	INT6052 10 μg QD (エガ オー QD (EE) mg、 ι ルゲス	経口避妊薬(エチニル	LV(本剤投与 11 時間後)	25	1.00 [0.88, 1.15]	1.02 [0.94, 1.11]		1.00 (0.92, 6.00)
D.IT.(0.52			LV(本剤投与 1 時間前)	25	1.01 [0.89, 1.16]	0.99 [0.92, 1.08]	0.97	0.97 (0.50, 2.00)
11/1/0032			LV(本剤投与 1 時間後)	25	0.54 [0.48, 0.62]	1.20 [1.10, 1.31]	(0.97, 2.00)	4.00 (0.50, 8.00)
			LV (本剤投与 4 時間後)	25	0.80 [0.70, 0.92]	1.14 [1.05, 1.24]		2.00 (2.00, 8.00)
	10 μg QD	の μg アセトアミ	アセトアミノフェン (本 剤投与 1 時間前投与)	15	0.97 [0.78, 1.19]	0.97 [0.92, 1.02]		0.50 (0.25, 2.00)
INT6863			アセトアミノフェン(本 剤投与1時間後投与)	15	0.71 [0.57, 0.87]	0.95 [0.91, 1.00]	$0.25^{k)} (0.25, 2.00)$	4.50 (0.50, 6.00)
		(1000 mg)	アセトアミノフェン (本 剤投与 4 時間後投与)	15	0.69 [0.56, 0.85]	0.95 [0.91, 1.00]		2.00 (0.50, 4.00)

- a) 併用投与時の本剤の用量。
- b) 幾何平均の比の点推定値、AUCはAUC。を示す。
- c) 本剤 10 μg QD 投与後、20 μg QD で投与された。
- d) ラセミ体であるワルファリンの効力の強い方の鏡像異性体
- e) ワルファリン単独投与を受けてから併用投与を受け、R-及びS-ワルファリンの血漿中曝露量が平均値の約20%しかなくINR上昇が認められなかった被験者1名を含む。当該症例を除外した場合に影響は認められなかった。
- g) AUC, の幾何平均の比の点推定値
- h) 薬力学について、ラミプリル単独投与時に対する併用投与時の AcSDKP (N-Acetyl-Seryl-Aspartyl-Lysyl-Proline) の  $AUC_{0.24~h}$  のベース ラインからの変化量の比 (併用投与時/ラミプリル単独投与時) の点推定値及びその両側 90 %信頼区間は、1.19 [1.03, 1.37] であり、 $C_{max}$  は併用投与時にわずかに高く、 $T_{max}$  は 4 時間まで延長した。
- i) ラミプリルの活性代謝物
- j) ジゴキシンは朝食又は夕食時(中程度脂肪食)に 240 mL の非炭酸水とともに投与された。ジゴキシン単独投与時、本剤併用投与時と もに血漿中ジゴキシン濃度低値を示した 1 例を含めたデータであるが、当該症例を除いても結果は同様であった。
- k) プラセボ投与1時間前にアセトアミノフェンを投与したときのデータ

#### (6) 薬力学試験

## 1) 低血糖クランプ試験(5.3.4.1-2: PDY11941 試験<20 年 月~ 月>参考資料)

外国人の健康成人(目標被験者数 18 例)を対象に、低血糖クランプ法を用いて本剤単回皮下投与時の薬力学的作用について検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

低血糖クランプステップとして、ベースラインステップ(60 分)の後、プラセボ又は本剤 20  $\mu$ g を単回皮下投与とされた。続いて、ステップ 1 からステップ 3 まで各 60 分間のクランプが実施され(グルコース濃度はステップ 1:3.9 mmol/L、ステップ 2:3.1 mmol/L、ステップ 3:2.5 mmol/L)、ステップ 3 の後には回復ステップ(120 分)が設けられた。各期の休薬期間は  $4\sim5$  週間とされた。

総投与例 18 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされ、有害事象による中止の1 例を除外した17 例が薬力学的作用解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤投与時の  $C_{max}$  (平均値±標準偏差、以下同様) は  $140\pm46.2$  pg/mL、 $t_{1/2}$  は  $2.30\pm0.64$  時間、 $AUC_{last}$  は  $612\pm201$  pg·h/mL、 $AUC_{\infty}$ は  $697\pm178$  pg·h/mL、 $T_{max}$  (中央値(最小値,最大値))は 1.50 (1.00, 3.00) 時間であった。

薬力学的作用について、2.5 mmol/L クランプ期間における 30 分間平均グルカゴン濃度の幾何平均値の比(本剤投与時/プラセボ投与時)の点推定値とその両側 90 %信頼区間は、1.04 [0.97, 1.12] であった。コルチゾール、エピネフリン及びノルエピネフリンの幾何平均値の比(本剤投与時/プラセボ投与時)の点推定値は、すべてのステップを通して 0.88~1.43 の範囲であった。一方、成長ホルモンについてはベースラインステップで 1.45、ステップ 1 及び 2 では 2 を超え、ステップ 3 では 0.93、回復ステップでは 0.66 と低下した。また、C-ペプチド及び遊離インスリンはグルコース濃度低下とともに低下が認められ、2.5 mmol/L クランプ期間においてはそれぞれ 1.49 及び 1.00 であった。

# 2) QT/QTc 評価試験(5.3.4.1-6: TES11807 試験<20 年 月~20 年 月~20 年 月>)

外国人の健康成人(目標被験者数:260例)を対象に、本剤反復皮下投与時のQT/QTc間隔への影響を検討するため、プラセボ及びモキシフロキサシン(陽性対照)を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された<sup>90</sup>。

用法・用量は、20 μg QD 群では、本剤 10 μg を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与され、続けて 15 μg を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与後、20 μg を 1 日 1 回 14 日間反復皮下投与(いずれも朝食 15 分前投与)とされた。なお、プラセボは  $1\sim27$  日目に本剤のプラセボを 1 日 1 回反復皮下投与(夕食 15 分前投与)及びモキシフロキサシンのプラセボを 1 日 1 回 28 日間反復庭口投与(朝食 1 時間前投与)とされた。本剤 30 μg BID 群では、本剤 10 μg を 1 日 2 回 7 日間反復皮下投与され、続けて 20 μg を 1 日 2 回 7 日間反復皮下投与後、30 μg を 1 日 2 回 14 日間反復皮下投与(いずれも朝夕食 15 分前(投与 28 日目は朝のみ)投与)とされた。なお、プラセボは投与  $1\sim28$  日目にモキシフロキサシンのプラセボが 1 日 1 回反復経口投与(朝食 1 時間前投与)とされた。プラセボ群には、本剤のプラセボが 1 日 2 回 28 日間反復皮下投与(朝夕食 15 分前(投与 28 日目は朝のみ)投与)及びモキシフロキサシンのプラセボが 1 日 1 回 28 日間反復経口投与(朝食 1 時間前投与)とされた。モキシフロキサシン群には、モキシフロキサシンのプラセボが 1 日 1 回 27 日間反復経口投与及びモキシフロキサシン 400 mg が 28 日目に単回経口投与(朝食 1 時間前)とされた。なお、プラセボは本剤のプラセボが 1 日 2 回 27 日間反復皮下投与(朝今食 15 分前(投与 28 日目は朝のみ)投与)とされた。

総投与例 264 例(男性 159 例、女性 105 例)全例が安全性解析対象集団とされ、244 例が薬力学的作用解析対象集団 $^{91}$ 、123 例が薬物動態 $^{92}$ 解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤投与時の抗体陰性例と抗体陽性例別の薬物動態パラメータは、表 14 の とおりであった。

可 同意撤回した17例、投与28日目において心電図が多数欠落していた2例、28日目の投与後1時間以内に嘔吐により中止となった1例は薬力学的解析対象から除外された。

<sup>92</sup> 28 日目までに同意撤回した 17 例は薬物動態解析対象から除外された。

表 14 本剤投与時の抗体陰性例と抗体陽性例別の薬物動態パラメータ

	公 11 ////// / / / / / / / / / / / / / /									
	用量	例数	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>last</sub> (h· pg/mL)	$AUC_{\tau}\ (h\boldsymbol{\cdot} pg/mL)$	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)			
抗体陰性	20 μg QD	32	144±56.7	705±331	765±357	1.52 (1.00, 5.02)	2.29±0.515			
加冲层注	30 μg BID	28	209±87.7	979±346	960±320	1.50 (0.50, 3.00)	2.57±0.452			
抗体陽性 a)	20 μg QD	27	662±655	8700±11700	8710±11700	2.02 (1.00, 6.00)	7.91±6.44			
	30 μg BID	33	945±1080	12500±19100	7090±9390	2.00 (0.50, 5.02)	8.51±7.01			

平均值±標準偏差、T<sub>max</sub>:中央値(最小値,最大値)

 $C_{max}$ : 最高血漿中濃度、 $AUC_{last}$ : 0 時間から定量下限を上回る濃度の測定可能な最終時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 $AUC_{\tau}$ : 投与間隔内の血漿中濃度-時間曲線下面積、 $T_{max}$ : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{l/2}$ : 終末相における見かけの消失半減期 a) 投与 28 日目における抗体陽性例。

心電図について、28 日目の QTcF 間隔 $^{93}$ のベースラインとの差における本剤群とプラセボ群との差 (以下、「 $\Delta\Delta$ QTcF」) の最小二乗平均値とその両側 90 %信頼区間 $^{94}$ は、本剤 20  $\mu$ g QD 群及び本剤 30  $\mu$ g BID 群ともに投与 3 時間後に最大値(20  $\mu$ g QD 群:4.60 [2.34, 6.87] ms、30  $\mu$ g BID 群:5.48 [3.22, 7.75] ms)となり、信頼区間の上限は 10 ms を下回った。モキシフロキサシン群の投与3~5 時間後の  $\Delta\Delta$ QTcF の最小二乗平均値とその両側 90 %信頼区間は、10.61 [8.66, 12.55] ms であり、90 %信頼区間の下限は 5 ms を上回った。

安全性について、有害事象はプラセボ群の 38/66 例に 159 件、20 μg QD 群の 54/68 例に 583 件、30 μg BID 群の 55/65 例に 662 件、モキシフロキサシン群(投与前/後)のそれぞれ 34/65 例に 102 件、15/63 例に 22 件認められた。このうち副作用はプラセボ群の 35/66 例に 137 件、20 μg QD 群の 52/68 例に 564 件、30 μg BID 群の 52/65 例の 642 件、モキシフロキサシン群(投与前/後)のそれぞれ 31/65 例に 91 件、9/63 例に 16 件認められた。重篤な有害事象が 20 μg QD 群の 1 例(扁桃周囲膿瘍による入院)に認められたが、因果関係は否定された。死亡例、その他の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った被験者はプラセボ群で 3 例(尿道膿瘍、過敏症、腹痛、各1 例)、20 μg QD 群で 5 例(好中球減少症 3 例、扁桃周囲膿瘍、アレルギー性皮膚炎/そう痒症/熱感、各1 例)、30 μg BID 群で 3 例(好中球減少症、過敏症、腹痛、各1 例)、モキシフロキサシン群で 2 例(そう痒性皮疹、上腹部痛、各1 例)であった。

抗リキシセナチド抗体について、投与 28 日目において抗リキシセナチド抗体陽性となった被験者は 20 μg QD 群で 27 例、30 μg BID 群において 33 例であった。

### (7) その他の試験

## 

外国人の過体重又は肥満成人男性<sup>95</sup>(目標被験者数 254 例)を対象に、本剤反復投与時の精子濃度に対する影響を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。 用法・用量はプラセボ又は本剤 10 μg を朝食前 1 時間以内に 1 日 1 回 3 日間反復皮下投与され、続けてプラセボ又は本剤 15 μg を朝食前 1 時間以内に 1 日 1 回 4 日間反復皮下投与後にプラセボ又は本剤 20 μg を朝食前 1 時間以内に 1 日 1 回 175 日間反復皮下投与とされた。

総投与例275例全例が安全性解析対象集団とされ、217例が薬力学的作用解析対象集団とされた。

-

<sup>93</sup> Fridericia の補正式によって補正した QT 間隔。

<sup>94</sup> 投与群及び性別を固定効果、時間を一致させたベースライン QTcF 値を共変量とした線形固定効果モデル。

<sup>95</sup> BMI が 27.0~37.0 kg/m² の成人男性。

薬力学的作用について、投与 26 週における精子濃度 $^{96}$ の幾何平均の比の点推定値(本剤群/プラセボ群)とその両側 90 %信頼区間は 1.02 [0.91, 1.13] であった。主要評価項目である精子濃度がベースラインに対し 50 %以上減少した被験者の割合は本剤群で 8.93 %(10/112 例)、プラセボ群で 3.81 %(4/105 例)で、2 群の割合の差に対する両側 95 %信頼区間の上限は 12.44 %であり、その上限が事前に設定した非劣性限界値(20 %)を下回ったことから、本剤群のプラセボ群に対する非劣性が示された。また、総精子数、精子運動率、精子正常形態率、生殖ホルモン(総テストステロン、遊離型テストステロン、FSH 及び LH)、精漿中中性  $\alpha$  グルコシダーゼ及びインヒビン B に対しても影響は認められなかった。

#### 2) 母集団薬物動態解析(5.3.3.5-1~4)

第 I 相試験(BDR6864 及び POP6053 試験)及び第 II 相試験(PDY6797 及び DRI6012 試験)の 4 試験より得られた 503 例 4313 点の血漿中本薬未変化体濃度データを用いて 1-コンパートメントモデルを基本モデルとし、非線形混合効果モデル法(ソフトウェア: NONMEM(version7.1))による母集団薬物動態(PPK)解析が実施された。見かけのクリアランス(以下、「CL/F」)に対して予測正常体重(以下、「PNWT」)、腎クリアランス(CL<sub>R</sub>)、クレアチニンクリアランス(以下、「CL $_{\rm cr}$ 」)及び腎外クリアランス(CL $_{\rm N}$ )を、見かけの分布容積(以下、「V/F」)に対して PNWT を、平均吸収時間(以下、「MAT」)に対して PNWT、注射部位(大腿部:  $f_{\rm thigh}$ )、人種差(外国人(アジア):  $f_{\rm Asian}$ )を共変量としてステップワイズ法により検討した結果、CL/F に対して PNWT 及び CL $_{\rm cr}$  が、V/F に対して PNWT が、MAT に対して注射部位及び人種差が共変量として、最終モデルに組み込まれた。

最終モデルを用いたシミュレーションの結果から、PNWT が 70 kg から 35 kg に減少すると、CL<sub>cr</sub> が 6 L/h (健康成人)、2 L/h (重度腎機能障害者) 及び 0 L/h (末期腎疾患患者) の場合、AUC が 1.2、1.4 及び 1.7 倍に上昇し、PNWT が 70 kg から 140 kg に増加すると、AUC が 0.78、0.68 及び 0.59 倍に減少し、その最大変動幅はそれぞれ 42、72 及び 111 %と推定された。上述の PPK 解析で得られた PK モデルを基に第 III 相試験データ  $^{97}$  (EFC6018、EFC6015 及び EFC10887 試験) を用いて、新たな共変量の探索を目的とし、NONMEM を用いた混合効果モデル解析が実施されたが、新たな共変量は同定されなかった。

## <審査の概略>

#### (1) 国内外における薬物動態及び薬力学の違いについて

機構は、日本人集団における曝露量が外国人集団と比較して高い傾向が認められることから、国内外における本剤の薬物動態及び薬力学の違い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。薬物動態について、PDY6797 試験の日本人集団における AUC (幾何平均) は、明かでないもののやや高い傾向が示された (20 μg QD 群における抗体陰性例の AUC:785 pg·h/mL (日本人集団)、691 pg·h/mL (外国人集団))。日本人集団及び外国人集団のいず

<sup>96</sup> ベースライン、26 週時に少なくとも 48 時間以上 120 時間未満の間隔で 2 回精子検査が実施され平均値が算出された。

<sup>97</sup> EFC6018 試験より 184 例 393 点、EFC6015 試験より 401 例 734 点、EFC10887 試験より 135 例 330 点の血漿中濃度データが用いられた

れにおいても薬物動態パラメータの個体間変動は比較的大きく、日本人集団及び外国人集団間で曝露量が大きく重なっていること、AUC(幾何平均)の日本人集団及び外国人集団間の差には用量との関連がみられないことも考慮すると、日本人集団と外国人集団の AUC は QD 又は BID のいずれの用量においても明らかな差はないと考えられる。

PDY6797 試験を含む第 I 相、第 II 相試験 4 試験のデータを利用して構築した PPK モデルに基づく、第 III 相試験(EFC6018、EFC6015 及び EFC10887 試験)で得られたデータの PPK 解析を行った結果、本剤曝露量への影響を検討した共変量のうち、腎機能と体重の他に、人種(日本人/外国人)は独立した交絡因子として影響しないと考えられた。本剤増量中の空腹時血糖値(以下、「FPG」)について、PDY6797 試験データを用いて PK/PD モデリングで評価したところ、人種、性別及び体重を潜在的な共変量として検討した場合、体重を共変量として導入することにより、性別及び人種の影響は消失した。また、PDY6797 試験データでの食後血糖値(以下、「PPG」)の AUC<sub>0:29-4:30 h</sub>のベースラインからの変化量に日本人集団と外国人集団との間で差が認められ、体重の影響が示唆されたが、これを FPG で補正すると PPG に対する人種又は体重の効果が消失した。

これらのことから、日本人集団で食後血糖値の変化量が大きかったのは、日本人集団の方が平均 体重は小さく、また、本剤血中濃度が高かったことに加えて空腹時血糖値の差に起因していると考 えられた。

安全性について、PDY6797 試験 $^{98}$ において、TEAE(日本人集団(プラセボ群、QD 群(本剤 10~15 µg)、BID 群(本剤 10~15 µg)、以下同様)): 61.9 %、85.0 %、77.3 %、外国人集団: 84.2 %、94.7 %、73.7 %)、さらに悪心(日本人集団: 0 %、50.0 %、18.2 %、外国人集団: 5.3 %、31.6 %、21.1 %)、嘔吐(日本人集団: 0 %、10.0 %、18.2 %、外国人集団: 0 %、15.8 %、10.5 %)、下痢(日本人集団: 4.8 %、5.0 %、22.7 %、外国人集団: 21.1 %、10.5 %、21.1 %)及び低血糖(日本人集団: 14.3 %、20.0 %、31.8 %、外国人集団: 0 %、21.1 %、10.5 %)を日本人集団及び外国人集団別にみた場合だけでなく、用量別にみても、日本人集団に対する特別な懸念は認められず、日本人及び外国人に関連した違いは認められなかった。

機構は、国内外の薬力学の差の一つの要因が体重であることは了承できると考えるものの、PDY6797 試験結果からは、薬物動態データについて個々の日本人の曝露量(AUC 及び C<sub>max</sub>) は外国人よりも高い傾向にあること、薬力学的に認められた差が大きいことから、国内外の薬物動態に違いがないと結論づけることは困難と考える。以上を踏まえ、本剤の国内外の薬物動態及び薬力学

44

<sup>98</sup> 日本人集団(プラセボ群: n=21、本剤 QD 群: n=20、本剤 BID 群: n=22)、外国人集団(プラセボ群: n=19、本剤 QD 群: n=19、本剤 BID 群: n=19)

の違いについては、有効性及び安全性の観点から臨床の項において引き続き検討したいと考える (「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>(3) 国際共同試験の結果の解釈について」 の項を参照」)。

#### (2) 抗体産生による薬物動態への影響について

申請者は、本薬の薬物動態に対する抗リキシセナチド抗体の影響について、以下のように説明している。健康成人( $20 \mu g \ QD$  投与時)について、TES6865 試験(投与期間:4週間)において抗体陽性例(約30%)では、抗体陰性例と比較して  $AUC_{\tau}$ は約7倍、 $C_{max}$ は約3倍上昇した。同様に、TES11807 試験(投与期間:4週間、抗体陽性例:約40~50%)においてはそれぞれ約5及び3倍、TDR11215 試験(投与期間:26週間、抗体陽性例:約75~80%)では、約5及び4倍上昇した。投与期間の短い試験(最長17日間)では、抗体陽性例は認められたが本薬の平均血漿中濃度に対して問題となる影響は与えなかった。

2 型糖尿病患者について、ACT6011 試験で本薬の曝露量の明らかな上昇が認められたのは、最高用量で投与期間が最長となった場合のみであった。抗体陽性例では、抗体陰性例と比較して、AUC及び  $C_{max}$  は 20  $\mu$ g QD 群で約 6 及び 3 倍、20  $\mu$ g BID 群で約 8 及び 5 倍に上昇し、CL/F の低下、 $t_{1/2}$  の延長も認められた。PDY6797 試験では抗体陽性例は少数(日本人集団 11/42 例、外国人集団 11/38 例)であったが、用量及び投与期間が最高であった 30  $\mu$ g QD 及び BID 群で AUC 及び  $C_{max}$  の大幅な上昇が認められた。抗体陰性例と比較して、抗体陽性例の AUC $_{\tau}$  及び  $C_{max}$  は、日本人では 30  $\mu$ g QD 群で約 12 及び 6 倍、30  $\mu$ g BID 群で約 3 及び 2 倍であり、外国人では 30  $\mu$ g QD 群で約 15 及び 8 倍、30  $\mu$ g BID 群で約 9 及び 7 倍であった。また、CL/F の低下、 $t_{1/2}$  延長も認められた。DRI6012 試験では、AUC $_{0.4.5\,h}$  及び  $C_{max}$  は用量との関係に一貫性は認められず、抗体陰性例と比較して抗体陽性例で約 3~14 倍の範囲で上昇が認められた。

さらに、EFC10887 試験では、すべての抗体陰性例において投与前に血漿中リキシセナチド濃度が定量下限未満であったことから、これらの被験者では蓄積は認められないと考える。一方、抗体陽性例での蓄積率は投与1~2時間後において5.1、投与4~6時間後において8.8であった。

機構は、本薬の抗体陽性例における曝露量上昇の要因、曝露量上昇が有効性及び安全性に及ぼす 影響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。TES11807 試験の試料を用いて、ヒト血漿中の抗リキシセナチド抗体と結合した本薬の性質を表面プラズモン共鳴法で確認したところ、28 日投与後の抗リキシセナチド抗体は、本薬と可逆的な結合をしていることが示された。血漿中総リキシセナチド濃度を測定した場合、抗体陽性例では抗リキシセナチド抗体と複合体を形成した本薬も総リキシセナチドとして測定されるため、見かけの曝露量が高くなっていると考えられる。抗体陽性例において、本薬の半減期の延長が認められているものの、その延長が 2 倍未満であることは、抗体-薬物複合体からの本薬の遊離を示唆していると考えられる。EFC6015 及び EFC10887 試験の併合データによる投与24 週の HbA1c 変化量の調整済み平均値とその 95 %信頼区間<sup>99</sup>は、日本人集団において-0.74 [-0.962, -0.516] % (抗体陽性例 81 例) 及び-0.86 [-1.178, -0.545] % (抗体陰性例 33 例)、全集団において-0.80 [-0.944, -0.659] % (抗体陽性例 312 例) 及び-0.76 [-0.930, -0.588] % (抗体陰性例 169 例) であっ

\_

<sup>99</sup> 分散の逆数を重みとした母数モデルに基づくメタアナリシス。

た。EFC6015 試験による投与 76 週の HbA1c 変化量は、日本人集団において-0.64 [-0.988, -0.289] % (抗体陽性例 26 例) 及び-1.97 [-5.170, 1.237] % (抗体陰性例 3 例)、全集団において-0.77 [-0.908, -0.633] % (抗体陽性例 180 例) 及び-0.97 [-1.254, -0.690] % (抗体陰性例 60 例) であった。投与 24 週及び投与 76 週の HbA1c 変化量は日本人集団及び全集団のいずれでも抗リキシセナチド抗体産生の有無に関わらず同程度で、抗体濃度と HbA1c 変化量との間に明確な関連性は認められなかった。したがって、抗体産生の有無は個々の被験者における本剤の有効性を予測する因子ではないと考える。

安全性について、第 III 相臨床試験の抗リキシセナチド抗体の有無別の TEAE の発現割合は、日本人集団の抗体陽性例で 90.8%(167/184 例)、抗体陰性例で 90.2%(55/61 例)、外国人集団の抗体陽性例で 82.0%(1217/1484 例)、抗体陰性例で 73.6%(420/571 例)であり、抗体産生の有無に関わらず同程度であった。注射部位反応の発現割合は、日本人集団の抗体陽性例で 8.2%、(15/184 例)抗体陰性例で 3.3%(2/61 例)、外国人集団の抗体陽性例で 5.7%(84/1484 例)、抗体陰性例で 2.5%(14/571 例)と、いずれも抗体陽性例でやや高かったものの、抗体の有無に関わらず大部分が軽度であった。

以上より、抗体陽性例においては見かけの曝露量が高くなると考えられるものの、本剤の有効性 及び安全性に影響を及ぼさないと考えられる。

機構は、臨床試験成績からは、抗体産生により薬物動態に影響が認められる場合であっても、有効性及び安全性への大きな影響は認められていないが、本剤は長期投与が想定される薬剤であること、臨床試験における投与期間及び検討例数が限られていることから、製造販売後において引き続き抗体発現の影響に関して情報収集する必要があると考える。なお、抗体産生の影響については臨床の項において引き続き検討する(「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (4) 有効性について 3) 抗リキシセナチド抗体価の有効性評価への影響」及び「(5) 安全性について 5) 抗リキシセナチド抗体産生と免疫反応について」の項を参照)。

### (3) 薬物相互作用について

機構は、本剤の胃内容物排出遅延作用による薬物相互作用について、薬物相互作用試験結果を踏まえ説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。経口避妊薬及びアセトアミノフェンとの薬物相互作用について、本剤をアセトアミノフェン又は経口避妊薬投与前4時間以内に投与したとき、T<sub>max</sub>の延長(アセトアミノフェン併用時:1.75~4.25時間、経口避妊薬併用時:1~3時間)及びC<sub>max</sub>の低下(アセトアミノフェン併用時:約30%低下、経口避妊薬併用時:約20~50%低下)が認められ、アセトアミノフェン又は経口避妊薬を本剤投与1時間前に投与したとき又は経口避妊薬を本剤の投与11時間後に投与したときには影響はみられなかった。これらの試験成績から、本剤の投与タイミングによって曝露量(AUC)には影響を及ぼさなかったが、本剤は代謝又は輸送経路に対する薬物相互作用の影響とは異なり、本剤の胃内容物排出遅延作用によって薬物間相互作用が発現する可能性が考えられる。ACT6011試験において、本剤を1日1回朝反復皮下投与したとき、標準朝食後の血糖値変動に胃内容物排出遅延作用の影響が認められた。この影響は昼食及び夕食時には次第に消失したことから、投与後4時間以上の消化管吸収により有効性がもたらされるような併用薬については、その吸収を持続的に遅らせる影響はないと考えられるが、吸収遅延により効果が減弱される薬剤に

ついては、添付文書の相互作用の項において注意喚起する必要があると考える。

機構は、本剤が胃内容排出遅延作用を有することを踏まえ、腸溶性製剤や徐放性製剤との併用投 与時の影響についても説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。日本人患者が参加したEFC6015試験成績を用い、基礎治療として徐放性SU剤の投与を受けていた患者(スクリーニング時にプラセボ群の60/286例、本剤群の149/570例(このうち3例が日本人)が徐放性SU剤の投与を受けていた)におけるHbA1c変化量について検討したところ、本剤群ではHbA1c変化量の調整平均<sup>100</sup>は、すべての集団(日本人集団、外国人集団及び全集団)でSU剤の剤形(速放性製剤又は徐放性製剤)に関わらず、-0.87%から-0.73%の範囲であり、同様の値で一貫していた。プラセボ群では、サブグループ間で調整平均に差が認められ、外国人集団及び全集団では、徐放性SU剤投与例のHbA1c変化量(外国人集団及び全集団:-0.26%)の調整平均は、速放性SU剤投与例(外国人集団:-0.11%、全集団:-0.04%)より大きかった。日本人集団では、プラセボ群の速放性SU剤投与例のHbA1c変化量はベースライン時から増加した(調整平均(標準誤差)は0.23%(0.137)、平均値±標準偏差は0.19±0.78)。以上より、HbA1c変化量の調整平均はプラセボ群ではばらつきがみられたものの、本剤群では併用したSU剤の剤形に関わらず一貫して有効性が認められた。

安全性について、EFC6015試験の主要評価期間において、徐放性SU剤投与例の全集団におけるTEAEの発現割合は、速放性SU剤投与例と比べて低い傾向が認められた(徐放性SU剤投与例:プラセボ群59.7%(37/62例)、本剤群55.9%(85/152例)、速放性SU剤投与例:プラセボ群61.4%(137/223例)、本剤群72.7%(307/422例))。この傾向は、本剤群における全評価期間でも同様であった(徐放性SU剤投与例:71.1%(108/152例)、速放性SU剤投与例:85.3%(360/422例))。また、本試験における日本人集団のみによるサブグループ解析は、徐放性製剤投与例が少ないために意味のあるものではなかった。

糖尿病用薬以外の腸溶性製剤や徐放性製剤の併用投与について、EFC6015、EFC10887及びLTS10888試験の7例<sup>101</sup>(ニフェジピン(以下、「NF」)徐放性製剤5例、ベザフィブラート(以下、「BF」)徐放性製剤1例、NF徐放性製剤/BF徐放性製剤1例)の日本人被験者で徐放性製剤が併用されていた。6例のNF徐放性製剤投与例では、試験中に用量変更はなく血圧も安定していたが、1例<sup>102</sup>(NF徐放性製剤投与例)でDay 6に増量が実施された。また、NF徐放性製剤/BF徐放性製剤併用例において、血清脂質は安定していた。これら7例において、安全性上問題となるような有害事象は認められなかった。

日本人が参加した臨床試験において腸溶性製剤投与例はなかったが、腸溶性製剤や小腸上部でのみ吸収される薬剤については、腸溶性製剤の胃内滞留時間が延長したとしても、反復投与後の $C_{max}$  は絶食下投与での定常状態における $C_{max}$ と変わらないという報告がある (Willis JV *et al., Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1981; 19: 33-7) 。このことから、有効成分に吸収部位特異性がなければ、胃内容物排出遅延作用は定常状態の血漿中濃度に影響する可能性は小さいと推察される。

<sup>100</sup> 投与群、スクリーニング時の HbA1c 値 (8.0 %未満、8.0 %以上)、スクリーニング時のメトホルミン塩酸塩の使用の有無、実施国、SU 剤のカテゴリー(速放性製剤、徐放性製剤)、投与群と SU 剤のカテゴリーの交互作用を固定効果、ベースライン時の HbA1c の値を共変量とした共分散分析モデル。

 $<sup>^{101}</sup>$  NF 徐放性製剤併用の  $^{1}$  例は逸脱により、他の  $^{1}$  例は投与期間延長に同意せず治験中止となった

 $<sup>^{102}</sup>$  当該被験者の血圧は、導入期から 4 週間は  $^{150}$  mmHg 前後で推移し、以降は  $^{130}$  mmHg 前後で推移した。

以上より、徐放性製剤及び腸溶性製剤の併用時に本剤投与による悪影響が生じる可能性は低いと 考えるが、データが限られたものであることから、製造販売後の医薬品安全性監視活動において情報収集を行う。

機構は、本剤は胃内容物排出遅延作用を有していることから、製造販売後調査において併用薬に関する情報収集を行うことは重要であり、また、吸収遅延により効果が減弱される可能性のある治療薬等と本剤との相互作用について予め添付文書等において注意喚起が必要であると考えることから、申請者の回答を了承した。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

## <提出された資料の概略>

評価資料として、海外臨床薬理試験(TES6865及びTES11807試験)、国際共同第 II 相試験(PDY6797試験)、海外第 II 相試験(DRI6012試験)、国際共同第 III 相試験 3 試験(EFC6015、EFC10887及びEFC6018試験)及び国内第 III 相非盲検試験(LTS10888試験)の成績が提出された。また、参考資料として、海外臨床試験 24 試験の成績が提出された。なお、以下において HbA1c は NGSP 値で表記されている。

### (1) 臨床薬理試験

TES11807 試験 $^{103}$ については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要(6) 薬力学試験2)QT/QTc 評価試験」の項を参照。

## (2) 第Ⅱ相試験

# 1) 国際共同第 II 相試験(5.3.5.1-1: PDY6797 試験<20 年 月~20 年 月~20 年 月~)

日本人及び外国人<sup>104</sup>の2型糖尿病患者<sup>105</sup>(目標被験者数120例:日本人60例、外国人60例)を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検<sup>106</sup>並行群間比較試験が実施された。

本試験は単回投与期と反復投与期から構成された。

用法・用量は、単回投与期では本剤 5  $\mu$ g 又は 10  $\mu$ g を単回皮下投与とされた。反復投与期の用法は、1日2回投与(以下、「BID」)群では本剤を朝夕食前 30 分に皮下投与、1日1回投与(以下、「QD」)群では本剤を朝食前 30 分に皮下投与、プラセボを夕食前 30 分に皮下投与、プラセボ群ではプラセボを朝夕食前 30 分に皮下投与とされた。用量は、本剤 QD 群及び本剤 BID 群ともに、開始用量を1回5  $\mu$ g 又は 10  $\mu$ g として、1週間毎に1回5  $\mu$ g ずつ 30  $\mu$ g まで増量するとされた。投与期間は、開始用量が1回5  $\mu$ g の被験者は5週間とされた。

総投与症例数 120 例 (プラセボ群 40 例、本剤群 80 例:本剤 QD 群 39 例、本剤 BID 群 41 例)

<sup>103</sup> 限られた被験者数と測定結果のばらつきのため、TES6865 試験実施後に再度 QT/QTc 評価試験として TES11807 試験が実施された (脚注 90 を参照)。なお、本審査報告では TES11807 試験の結果のみ記載した。

<sup>104</sup> ドイツ、オランダ、オーストラリア、南アフリカ

<sup>105</sup> SU 剤のみ又は SU 剤とメトホルミン塩酸塩の併用で治療中 (スクリーニングの時点で少なくとも 3 ヵ月前から用法及び用量を変更 しておらず、かつ、その他の糖尿病治療薬を使用していない)で、20 以上 75 歳以下、BMI 35 kg/m<sup>2</sup>以下、HbAlc 7.0 以上 10.0 %以下の 2 刑籍尾痛患者

<sup>106</sup> 用量間では盲検性は維持できないが、プラセボ群、本剤群、1 日投与回数の間には二重盲検が維持されている。

の日本人と外国人の内訳は、日本人はプラセボ群 21 例、本剤 QD 群 20 例、本剤 BID 群 22 例、外国人はプラセボ群 19 例、本剤 QD 群 19 例、本剤 BID 群 19 例であった。総投与症例の全例が安全性解析対象集団とされ、治験実施計画書からの逸脱により 10 例(日本人 5 例:本剤 QD 群 3 例、本剤 BID 群 2 例、外国人 5 例:プラセボ群 1 例、本剤 QD 群 2 例、本剤 BID 群 2 例)を除外したPP(per-protocol population)集団が有効性の主たる解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である PP 集団における標準食食後血漿グルコース-時間曲線下面 積(以下、「PPG-AUC $_{0:29-4:30~h}$ 」)のベースラインから最大忍容量での最終評価時までの変化量は、 表 15 のとおりであった。

表 15 ベースラインから最大忍容量での最終評価時までの PPG-AUC<sub>0:294:301</sub> 変化量 (PDY6797 試験 全集団: PP 集団)

	プラセボ群 (n=39)	本剤 QD 群(n=34)	本剤 BID 群(n=37)
ベースライン <sup>a) c)</sup>	887.0±166.9	830.0±156.1	870.8±175.6
最終評価時 a) c)	772.4±140.5	420.4±105.7	473.5±126.9
ベースラインからの変化量 <sup>a)c)</sup>	-114.5±126.6	-409.6±170.6	-397.3±202.8
プラセボ群との変化量の群間差	_	-333.4	-288.8
[95 %信頼区間] b) c)		[-386.78, -280.00]	[-340.63, -237.00]

a) 平均値±標準偏差 (mg·h/dL)

なお、日本人集団及び外国人集団における結果については、表 16 のとおりであった。

表 16 ベースラインから最大忍容量での最終評価時までの PPG-AUC<sub>0:294:30 h</sub> 変化量 (PDY6797 試験 日本人集団及び外国人集団: PP 集団)

		日本人集団			外国人集団	
	プラセボ群	本剤 QD 群	本剤 BID 群	プラセボ群	本剤 QD 群	本剤 BID 群
	(n=21)	(n=17)	(n=20)	(n=18)	(n=17)	(n=17)
ベースライン <sup>a) c)</sup>	871.6±156.3	877.0±157.8	861.3±197.1	905.9±182.1	782.9±143.6	881.9±151.7
最終評価時 <sup>a)c)</sup>	783.8±136.6	377.2±109.2	434.9±130.5	758.4±148.2	463.6±84.6	518.9±109.5
ベースラインからの変化量 <sup>a) c)</sup>	-87.8±127.6	-499.8±155.3	-426.4±240.9	-147.6±121.0	-319.3±136.4	-363.0±146.1
プラセボ群との変化量の群間差 [95 %信頼区間] <sup>b)c)</sup>	ı	-406.7 [-479.53, -333.77]	-346.3 [-416.04, -276.56]	_	-260.1 [-338.52, -181.73]	-231.3 [-307.96, -154.71]

a) 平均値±標準偏差 (mg·h/dL)

主な副次評価項目の結果は、表 17 のとおりであった。

表 17 主な副次評価項目の結果 (PDY6797 試験 日本人集団及び外国人集団: PP 集団)

	次 17 主动的代码 对自己的 11 不同								
		日本人集団				外国人集団			
		プラセボ群	本剤 QD 群	本剤 BID 群	プラセボ群	本剤 QD 群	本剤 BID 群		
DDC AVIC (a)	10 机片時	-81.1±68.7	-417.7±135.0	-325.8±244.3	-79.6±81.9	-225.6±143.4	-218.9±107.5		
	10 μg 投与時	(n=20)	(n=17)	(n=19)	(n=17)	(n=17)	(n=17)		
	20 μg 投与時	-43.8±154.1	-509.0±132.1	-398.5±274.1	-111.5±138.3	-283.5±166.6	-308.2±132.4		
PPG-AUC <sub>0:29-4.30h</sub> <sup>a)</sup>		(n=20)	(n=17)	(n=19)	(n=17)	(n=17)	(n=17)		
	30 μg 投与時	-85.0±130.3	-462.1±124.6	-426.9±251.8	-147.6±121.0	-328.6±151.0	-363.0±146.1		
	30 μg 汉子时	(n=20)	(n=11)	(n=16)	(n=17)	(n=13)	(n=17)		
空腹時血糖値 <sup>b)</sup>	最大忍容量	-7.8±25.6	-34.6±22.6	-51.2±25.2	-25.3±44.4	-31.0±28.7	-38.9±46.2		
至阪吋皿楣框 7	取人心谷里	(n=21)	(n=17)	(n=20)	(n=18)	(n=17)	(n=17)		

a) ベースラインから各投与時での最終評価時までの標準食朝食後 PPG-AUC<sub>0:29-4,30h</sub>の変化量。平均値±標準偏差 (mg·h/dL)

安全性について、有害事象の発現割合は、日本人集団ではプラセボ群 61.9 % (13/21 例)、本剤 QD 群 85.0 % (17/20 例)、本剤 BID 群 77.3 % (17/22 例)、外国人集団ではプラセボ群 84.2 % (16/19 例)、本剤 QD 群 94.7 % (18/19 例)、本剤 BID 群 73.7 % (14/19 例) であった。副作用の発現割合

b) 投与群、コホート、日本人及び外国人、及び投与群と、日本人及び外国人の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデル

c) プラセボ群の1例において、ベースラインのデータが欠測のため解析から除外された。

b) 投与群、コホート、日本人及び外国人、及び投与群と、日本人及び外国人の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした 共分散分析モデル

c) 外国人集団のプラセボ群の1例において、ベースラインのデータが欠測のため解析から除外された。

b) ベースラインから最大忍容量での最終評価時までの空腹時血糖の変化量。平均値±標準偏差 (mg/dL)

は、日本人集団ではプラセボ群 38.1 % (8/21 例)、本剤 QD 群 70.0 % (14/20 例)、本剤 BID 群 72.7 % (16/22 例)、外国人集団ではプラセボ群 21.1 % (4/19 例)、本剤 QD 群 68.4 % (13/19 例)、本剤 BID 群 47.4 % (9/19 例) であった。主な有害事象は胃腸障害であり、最も発現割合が高かった有害事象は悪心であった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した日本人集団及び外国人集団毎の有害事象及び副作用は、表 18、表 19 のとおりであった。

表 18 いずれかの投与群で2例以上に発現した日本人集団及び外国人集団毎の有害事象(PDY6797試験 安全性解析対象集団)

		日本人集団			外国人集団	
事象名	プラセボ群	本剤 QD 群	本剤 BID 群	プラセボ群	本剤 QD 群	本剤 BID 群
	(n=21)	(n=20)	(n=22)	(n=19)	(n=19)	(n=19)
全体	61.9 (13)	85.0 (17)	77.3 (17)	84.2 (16)	94.7 (18)	73.7 (14)
鼻咽頭炎	14.3 (3)	20.0 (4)	4.5 (1)	10.5 (2)	0.0 (0)	5.3 (1)
低血糖症	9.5 (2)	20.0 (4)	31.8 (7)	0.0 (0)	26.3 (5)	10.5 (2)
食欲減退	0.0 (0)	15.0 (3)	4.5 (1)	5.3 (1)	10.5 (2)	21.1 (4)
頭痛	4.8 (1)	15.0 (3)	0.0 (0)	36.8 (7)	15.8 (3)	21.1 (4)
浮動性めまい	4.8 (1)	15.0 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.3 (1)	5.3 (1)
振戦	0.0 (0)	10.0 (2)	0.0 (0)	5.3 (1)	5.3 (1)	5.3 (1)
咳嗽	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	10.5 (2)	0.0 (0)	10.5 (2)
口腔咽頭痛	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	10.5 (2)
悪心	0.0 (0)	50.0 (10)	18.2 (4)	5.3 (1)	31.6 (6)	21.1 (4)
下痢	4.8 (1)	5.0 (1)	22.7 (5)	21.1 (4)	10.5 (2)	21.1 (4)
嘔吐	0.0 (0)	10.0 (2)	18.2 (4)	0.0 (0)	15.8 (3)	10.5 (2)
便秘	4.8 (1)	10.0 (2)	13.6 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.3 (1)
腹部膨満	0.0 (0)	10.0 (2)	0.0 (0)	5.3 (1)	10.5 (2)	5.3 (1)
消化不良	0.0 (0)	0.0 (0)	9.1 (2)	0.0 (0)	10.5 (2)	5.3 (1)
おくび	0.0 (0)	10.0 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	10.5 (2)
腹部不快感	4.8 (1)	5.0 (1)	9.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.3 (1)
鼓腸	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	15.8 (3)
腹痛	4.8 (1)	10.0 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
多汗症	0.0 (0)	15.0 (3)	18.2 (4)	0.0 (0)	10.5 (2)	15.8 (3)
冷汗	4.8 (1)	0.0 (0)	9.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
疲労	0.0 (0)	0.0 (0)	9.1 (2)	5.3 (1)	5.3 (1)	15.8 (3)
悪寒	0.0 (0)	15.0 (3)	4.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
異常感	0.0 (0)	0.0 (0)	9.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.13.1)

表 19 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した日本人集団及び外国人集団毎の副作用 (PDY6797 試験 安全性解析対象集団)

		日本人集団			外国人集団	
事象名	プラセボ群 (n=21)	本剤 QD 群 (n=20)	本剤 BID 群 (n=22)	プラセボ群 (n=19)	本剤 QD 群 (n=19)	本剤 BID 群 (n=19)
全体	38.1 (8)	70.0 (14)	72.7 (16)	21.1 (4)	68.4 (13)	47.4 (9)
低血糖症	9.5 (2)	15.0 (3)	27.3 (6)	0.0 (0)	21.1 (4)	10.5 (2)
食欲減退	0.0 (0)	15.0 (3)	4.5 (1)	5.3 (1)	10.5 (2)	21.1 (4)
頭痛	0.0 (0)	10.0 (2)	0.0 (0)	5.3 (1)	5.3 (1)	0.0 (0)
浮動性めまい	4.8 (1)	15.0 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.3 (1)	0.0 (0)
振戦	0.0 (0)	10.0 (2)	0.0 (0)	5.3 (1)	5.3 (1)	5.3 (1)
悪心	0.0 (0)	50.0 (10)	18.2 (4)	5.3 (1)	31.6 (6)	15.8 (3)
下痢	0.0 (0)	0.0 (0)	13.6 (3)	5.3 (1)	5.3 (1)	0.0 (0)
嘔吐	0.0 (0)	10.0 (2)	18.2 (4)	0.0 (0)	10.5 (2)	5.3 (1)
便秘	0.0 (0)	10.0 (2)	13.6 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
腹部膨満	0.0 (0)	10.0 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	10.5 (2)	0.0 (0)
消化不良	0.0 (0)	0.0 (0)	9.1 (2)	0.0 (0)	5.3 (1)	5.3 (1)
おくび	0.0 (0)	10.0 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	10.5 (2)
腹部不快感	4.8 (1)	5.0 (1)	9.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.3 (1)
鼓腸	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	10.5 (2)
腹痛	0.0 (0)	10.0 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
多汗症	0.0 (0)	15.0 (3)	13.6 (3)	0.0 (0)	10.5 (2)	5.3 (1)
冷汗	4.8 (1)	0.0 (0)	9.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
悪寒	0.0 (0)	15.0 (3)	4.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
異常感	0.0 (0)	0.0 (0)	9.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合%(発現例数)、MedDRA/J(ver.13.1)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、日本人集団では認められず、外国人集団ではプラセボ群の1例(冠動脈疾患)、本剤BID群の1例(第二度房室ブロック)に認められた。いずれの事象も治験薬の投与中止に至ったが、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、日本人集団では本剤BID群の1例(ウイルス性胃腸炎)、外国人集団ではプラセボ群の1例(冠動脈疾患)及び本剤BID群の1例(高血圧/第二度房室ブロック)に認められた。

低血糖について、症候性低血糖症 $^{107}$ の発現割合は、日本人集団ではプラセボ群  $^{14.3}$  % ( $^{3}$ /21 例)、本剤 QD 群  $^{20.0}$  % ( $^{4}$ /20 例)、本剤 BID 群  $^{31.8}$  % ( $^{7}$ /22 例)、外国人集団ではプラセボ群  $^{0.0}$  % ( $^{0}$ /19 例)、本剤 QD 群  $^{21.1}$  % ( $^{4}$ /19 例)、本剤 BID 群  $^{10.5}$  % ( $^{2}$ /19 例) であった。なお、症候性低血糖症を発現した被験者全員が SU 剤を併用していた。重症症候性低血糖症 $^{108}$ は認められなかった。

バイタルサイン及び臨床検査値について、臨床的に特に意味のある変動は認められなかった。心電図所見について、冠動脈疾患の重篤な有害事象を除き、臨床的に意味のある変動は認められなかった。また、QTcF間隔が500ms以上であった被験者はプラセボ群1例、ベースラインからのQTcF間隔が60msを超える延長と示した被験者は、プラセボ群1例認められた。

注射部位反応については、日本人集団ではプラセボ群の1例(適用部位紅斑)、外国人集団では本剤QD群の1例(注射部位疼痛及び注射部位反応)に認められた。

抗リキシセナチド抗体については、投与終了時で日本人集団の26.2%(11/42例)及び外国人集団の28.9%(11/38例)が抗体陽性であった。日本人集団の1例ではベースライン時から抗体陽性であり、治験期間を通して低い抗体価で推移した。

## 2) 海外第 II 相試験 (5.3.5.1-2: DRI6012 試験 < 20 年 月 ~ 20 年 月 ~ 20 年 月 > )

外国人<sup>109</sup>の2型糖尿病患者<sup>110</sup>(目標被験者数500例)を対象に、本剤の有効性、安全性及び用量 反応関係を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検<sup>106</sup>並行群間比較試験が実 施された。

用法・用量は、2週間のプラセボ導入期の後に、プラセボ(プラセボを朝夕食前)、本剤 5  $\mu$ g、10  $\mu$ g、20  $\mu$ g 若しくは 30  $\mu$ g を QD (本剤を朝食前、プラセボを夕食前) 又は本剤 1 回 5  $\mu$ g、10  $\mu$ g、20  $\mu$ g 若しくは 30  $\mu$ g を BID (朝夕食前) 皮下投与とされた。1 回量として 20  $\mu$ g 又は 30  $\mu$ g の投与群に割り付けられた被験者 (QD、BID 群ともに)では、開始用量を 1 回 10  $\mu$ g とされ、割付用量まで 1 回量を 1 週間毎に 5  $\mu$ g ずつ増量するとされた。投与期間は 13 週間とされた。

総投与症例 542 例(プラセボ群 109 例、本剤 5  $\mu$ g QD 群 55 例、本剤 10  $\mu$ g QD 群 52 例、本剤 20  $\mu$ g QD 群 55 例、本剤 30  $\mu$ g QD 群 54 例、本剤 5  $\mu$ g BID 群 53 例、本剤 10  $\mu$ g BID 群 56 例、本剤 20  $\mu$ g BID 群 54 例、本剤 30  $\mu$ g BID 群 54 例)の全例が安全性解析対象集団とされた。ベースライン

<sup>107</sup> 症候性低血糖症とは、低血糖症状を伴い、血漿グルコース値が 60 mg/dL (3.3 mmol/L) 未満、又は血漿グルコース値が測定されていない場合は炭水化物の経口投与、ブドウ糖静脈内投与又はグルカゴンの投与により速やかに回復した事象と定義した。

<sup>108</sup> 重症症候性低血糖症とは、低血糖症状を伴い、その症状に直接起因する急性の神経障害のために被験者自身で処置を行うことができず、他人の介助を必要とした事象のうち、以下のいずれかの条件を満たすものと定義した。

<sup>•</sup> 血漿グルコース値が 36 mg/dL (2.0 mmol/L) 未満。

<sup>・</sup>血漿グルコース値が測定されていない場合は、炭水化物の経口投与、ブドウ糖静脈内投与又はグルカゴンの投与により速やかに回復 した。

<sup>109</sup> 米国、ブラジル、カナダ、ポーランド、ルーマニア、ロシア、ウクライナ

 $<sup>^{110}</sup>$  スクリーニングの時点で 3 ヵ月以上 1 日 1 g 以上の一定用量のメトホルミン塩酸塩で治療を受けている、30 以上 75 歳以下、BMI 25 ~40 kg/m²、HbA1c 7.0 以上 9.0 %未満の 2 型糖尿病患者。

後の有効性評価指標が測定されなかった 13 例 (プラセボ群 1 例、本剤 10  $\mu$ g QD 群 1 例、本剤 20  $\mu$ g QD 群 2 例、本剤 30  $\mu$ g QD 群 2 例、本剤 5  $\mu$ g BID 群 2 例、本剤 10  $\mu$ g BID 群 2 例、本剤 20  $\mu$ g BID 群 2 例、本剤 30  $\mu$ g BID 群 1 例)を除く 529 例が Intent-to-treat (以下、「ITT」) 集団とされ、ITT 集団が有効性の主たる解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である ITT 集団におけるベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量は、表 20 のとおりであった。なお、各 BID 投与群(プラセボ群、本剤 5  $\mu$ g BID 群、本剤 10  $\mu$ g BID 群、本剤 20  $\mu$ g BID 群、本剤 30  $\mu$ g BID 群)に対して対比係数 [-2, -1, 0, 1, 2] を用いた傾向性検定により統計学的に有意な差が認められた場合に、各 QD 投与群(プラセボ群、本剤 5  $\mu$ g QD 群、本剤 10  $\mu$ g QD 群、本剤 20  $\mu$ g QD 群、本剤 30  $\mu$ g QD 群)に対して対比係数 [-2, -1, 0, 1, 2] を用いた傾向性検定を実施するとされた。その結果、いずれの傾向性検定においても統計学的に有意な差が認められた(それぞれ  $\mu$ 0.0001、有意水準両側 5%)。

衣 20 ペ	表 20 ペーペノインから取於計画時までの HOAIc 変化重 (DR10012 試験 主集団 : HII 集団)									
投与群	ベースライン	最終評価時	ベースライン からの変化量	変化量の群間差 [95 %信頼区間] <sup>a)</sup>	p値 <sup>a), b)</sup>	p値 <sup>a), b)</sup>				
プラセボ群 (n=108)	7.53±0.63	7.32±0.73	-0.21±0.71	_	_	_				
本剤 5 μg QD 群 (n=55)	7.58±0.72	7.08±0.75	-0.50±0.58	-0.28 [-0.472,-0.091]		_				
本剤 10 μg QD 群(n=51)	7.53±0.64	7.01±0.67	-0.52±0.55	-0.31 [-0.508, -0115]	<0.0001	_				
本剤 20 μg QD 群 (n=53)	7.58±0.66	6.85±1.03	-0.73±0.73	-0.50 [-0.695, -0.310]	<0.0001	-				
本剤 30 μg QD 群 (n=52)	7.53±0.67	6.75±0.78	-0.78±0.63	-0.57 [-0.768, -0.377]		_				
本剤 5 μg BID 群 (n=51)	7.58±0.56	6.90±0.76	-0.68±0.64	-0.47 [-0.661, -0.271]	_					
本剤 10 μg BID 群(n=54)	7.53±0.61	6.73±0.63	-0.80±0.44	-0.59 [-0.784, -0.401]	_	< 0.0001				
本剤 20 μg BID 群 (n=52)	7.62±0.67	6.82±0.61	-0.80±0.62	-0.57 [-0.760, -0.372]	_	~0.0001				
本剤 30 μg BID 群 (n=53)	7.47±0.52	6.59±0.55	-0.88±0.55	-0.69 [-0.878, -0.492]	_					

表 20 ベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量 (DRI6012 試験 全集団: ITT 集団)

主な副次評価項目について、空腹時血糖値のベースラインから最終評価時までの変化量 (平均値 ±標準偏差、以下同様) は、プラセボ群-3.97±35.80、本剤 5  $\mu$ g QD 群-8.66±31.60、本剤 10  $\mu$ g QD 群-9.22±25.93、本剤 20  $\mu$ g QD 群-11.88±30.23、本剤 30  $\mu$ g QD 群-18.37±25.93、本剤 5  $\mu$ g BID 群-3.46±30.59、本剤 10  $\mu$ g BID 群-19.68±23.30、本剤 20  $\mu$ g BID 群-22.29±27.46、本剤 30  $\mu$ g BID 群-26.53±40.43  $\mu$ g BID 群-26.53±40.43  $\mu$ g BID 群-3.86±56.33、本剤 20  $\mu$ g QD 群-43.84±53.13、本剤 10  $\mu$ g QD 群-73.86±56.33、本剤 20  $\mu$ g QD 群-57.97±63.23、本剤 30  $\mu$ g QD 群-76.23±39.46、本剤 5  $\mu$ g BID 群-37.09±57.86、本剤 10  $\mu$ g BID 群-56.57±46.47、本剤 20  $\mu$ g BID 群-73.33±55.72、本剤 30  $\mu$ g BID 群-87.07±72.47  $\mu$ g/dL であった。

安全性について、いずれかの投与群で3例以上に発現した有害事象及び副作用は、表 21、表 22 のとおりであった。

表 2.	表 21 いすれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象 (DRI6012 試験 安全性解析対象集団)								
プラセボ 本剤 QD 群				本剤 I	BID 群				
事象名	群	5 μg	10 μg	20 μg	30 μg	5 μg	10 μg	20 μg	30 μg
	(n=109)	(n=55)	(n=52)	(n=55)	(n=54)	(n=53)	(n=56)	(n=54)	(n=54)
全体	59.6 (65)	56.4 (31)	50.0 (26)	67.3 (37)	77.8 (42)	56.6 (30)	57.1 (32)	70.4 (38)	74.1 (40)
インフルエンザ	4.6 (5)	0.0 (0)	1.9 (1)	1.8 (1)	3.7 (2)	1.9 (1)	1.8 (1)	5.6 (3)	1.9 (1)
鼻咽頭炎	4.6 (5)	0.0 (0)	3.8 (2)	1.8 (1)	1.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.7 (2)
食欲減退	1.8 (2)	1.8 (1)	3.8 (2)	3.6 (2)	5.6 (3)	3.8 (2)	5.4 (3)	9.3 (5)	7.4 (4)
低血糖症	0.9 (1)	1.8 (1)	3.8 (2)	3.6 (2)	3.7 (2)	5.7 (3)	1.8 (1)	5.6 (3)	1.9 (1)

表 21 いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象 (DRI6012 試験 安全性解析対象集団)

平均値±標準偏差(%)

a) 投与群及び国を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析モデル

b) 有意水準両側 5 %。各投与群(プラセボ群、本剤 5  $\mu$ g BID 群、本剤 10  $\mu$ g BID 群、本剤 20  $\mu$ g BID 群、本剤 30  $\mu$ g BID 群)に対して対比係数 [-2,-1,0,1,2] を用いた傾向性検定により統計学的に有意な差が認められた場合に、各投与群(プラセボ群、本剤 5  $\mu$ g QD 群、本剤 10  $\mu$ g QD 群、本剤 20  $\mu$ g QD 群、本剤 30  $\mu$ g QD 群)に対して対比係数 [-2,-1,0,1,2] を用いた傾向性検定を実施するとされた。

表 21 いずれかの投与群で3例以上に発現した有害事象(DRI6012試験 安全性解析対象集団)(続き)

	プラセボ		本剤(	QD 群			本剤 I	BID 群	
事象名	群	5 μg	10 μg	20 μg	30 μg	5 μg	10 μg	20 μg	30 μg
	(n=109)	(n=55)	(n=52)	(n=55)	(n=54)	(n=55)	(n=52)	(n=54)	(n=54)
頭痛	10.1 (11)	12.7 (7)	5.8 (3)	12.7 (7)	13.0 (7)	13.2 (7)	8.9 (5)	11.1 (6)	7.4 (4)
浮動性めまい	6.4 (7)	1.8 (1)	7.7 (4)	7.3 (4)	11.1 (6)	5.7 (3)	8.9 (5)	3.7 (2)	9.3 (5)
振戦	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (1)	3.8 (2)	7.1 (4)	3.7 (2)	0.0 (0)
味覚異常	0.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.5 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (1)
左脚ブロック	2.8 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
悪心	4.6 (5)	7.3 (4)	11.5 (6)	25.5 (14)	35.2 (19)	7.5 (4)	14.3 (8)	22.2 (12)	33.3 (18)
下痢	7.3 (8)	5.5 (3)	7.7 (4)	9.1 (5)	7.4 (4)	5.7 (3)	7.1 (4)	11.1 (6)	25.9 (14)
嘔吐	0.9 (1)	3.6 (2)	5.8 (3)	5.5 (3)	18.5 (10)	5.7 (3)	7.1 (4)	7.4 (4)	3.7 (2)
消化不良	1.8 (2)	1.8 (1)	3.8 (2)	3.6 (2)	3.7 (2)	1.9 (1)	3.6 (2)	7.4 (4)	3.7 (2)
腹痛	1.8 (2)	1.8 (1)	1.9 (1)	1.8 (1)	7.4 (4)	0.0 (0)	7.1 (4)	1.9 (1)	5.6 (3)
上腹部痛	0.0 (0)	3.6 (2)	0.0 (0)	5.5 (3)	3.7 (2)	1.9 (1)	0.0 (0)	3.7 (2)	5.6 (3)
便秘	1.8 (2)	1.8 (1)	1.9 (1)	0.0 (0)	5.6 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.6 (3)	3.7 (2)
多汗症	0.9 (1)	3.6 (2)	0.0 (0)	1.8 (1)	5.6 (3)	1.9 (1)	3.6 (2)	5.6 (3)	7.4 (4)
背部痛	0.9 (1)	0.0 (0)	3.8 (2)	3.6 (2)	7.4 (4)	1.9 (1)	1.8 (1)	3.7 (2)	1.9 (1)
四肢痛	2.8 (3)	1.8 (1)	1.9 (1)	3.6 (2)	3.7 (2)	1.9 (1)	0.0 (0)	3.7 (2)	0.0 (0)
関節痛	3.7 (4)	1.8 (1)	0.0 (0)	1.8 (1)	0.0 (0)	1.9 (1)	3.6 (2)	3.7 (2)	1.9 (1)
無力症	0.0 (0)	0.0 (0)	3.8 (2)	9.1 (5)	5.6 (3)	0.0 (0)	3.6 (2)	3.7 (2)	9.3 (5)
注射部位血腫	0.9 (1)	3.6 (2)	1.9 (1)	0.0 (0)	3.7 (2)	3.8 (2)	3.6 (2)	5.6 (3)	3.7 (2)
注射部位疼痛	0.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.8 (1)	7.4 (4)	0.0 (0)	1.8 (1)	0.0 (0)	5.6 (3)
疲労	2.8 (3)	0.0 (0)	1.9 (1)	1.8 (1)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)
過量投与	4.6 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	9.1 (5)	7.4 (4)	0.0 (0)	1.8 (1)	9.3 (5)	9.3 (5)

発現割合%(発現例数)、MedDRA/J (ver.13.1)

表 22 いずれかの投与群で 3 例以上に発現した副作用 (DRI6012 試験 安全性解析対象集団)

	プラセボ		本剤(	QD 群			本剤 I	BID 群	
事象名	群	5 μg	10 μg	20 μg	30 μg	5 μg	10 μg	20 μg	30 μg
	(n=109)	(n=55)	(n=52)	(n=55)	(n=54)	(n=53)	(n=56)	(n=54)	(n=54)
全体	22.9 (25)	18.2 (10)	36.5 (19)	38.2 (21)	53.7 (29)	18.9 (10)	32.1 (18)	48.1 (26)	51.9 (28)
食欲減退	1.8 (2)	1.8 (1)	3.8 (2)	1.8 (1)	5.6 (3)	3.8 (2)	3.6 (2)	9.3 (5)	7.4 (4)
低血糖症	0.9 (1)	1.8 (1)	1.9 (1)	3.6 (2)	1.9 (1)	1.9 (1)	1.8 (1)	5.6 (3)	1.9 (1)
頭痛	4.6 (5)	1.8 (1)	1.9 (1)	1.8 (1)	5.6 (3)	5.7 (3)	0.0 (0)	7.4 (4)	5.6 (3)
浮動性めまい	3.7 (4)	0.0 (0)	5.8 (3)	7.3 (4)	7.4 (4)	3.8 (2)	5.4 (3)	3.7 (2)	3.7 (2)
振戦	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (1)	1.9 (1)	5.4 (3)	1.9 (1)	0.0 (0)
悪心	2.8 (3)	5.5 (3)	9.6 (5)	18.2 (10)	33.3 (18)	3.8 (2)	10.7 (6)	20.4 (11)	24.1 (13)
下痢	0.9 (1)	3.6 (2)	7.7 (4)	5.5 (3)	1.9 (1)	0.0 (0)	1.8 (1)	5.6 (3)	9.3 (5)
嘔吐	0.9 (1)	0.0 (0)	1.9 (1)	3.6 (2)	16.7 (9)	3.8 (2)	3.6 (2)	5.6 (3)	3.7 (2)
消化不良	1.8 (2)	0.0 (0)	3.8 (2)	3.6 (2)	1.9 (1)	0.0 (0)	1.8 (1)	7.4 (4)	1.9 (1)
腹痛	0.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	1.8 (1)	1.9 (1)	5.6 (3)
便秘	0.9 (1)	1.8 (1)	1.9 (1)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.6 (3)	1.9 (1)
多汗症	0.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.6 (3)	0.0 (0)	3.6 (2)	5.6 (3)	5.6 (3)
無力症	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (1)	1.8 (1)	1.9 (1)	0.0 (0)	1.8 (1)	1.9 (1)	5.6 (3)
注射部位疼痛	0.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.8 (1)	7.4 (4)	0.0 (0)	1.8 (1)	0.0 (0)	5.6 (3)
疲労	2.8 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.8 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)

発現割合%(発現例数)、MedDRA/J(ver.13.1)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群の 3 例 (穿孔性虫垂炎、扁平上皮癌、脳血管発作、各 1 例)、本剤 10 μg QD 群の 1 例 (アナフィラキシー反応)、本剤 20 μg QD 群の 1 例 (急性骨髄性白血病)、本剤 30 μg QD 群の 3 例 (基底細胞癌、意識消失、失神、各 1 例)、本剤 10 μg BID 群の 1 例 (非心臓性胸痛)、本剤 20 μg BID 群の 2 例 (胆嚢穿孔、胸痛、各 1 例) に認められ、そのうち、本剤 10 μg QD 群の 1 例 (アナフィラキシー反応) 及び本剤 30 μg QD 群の 1 例 (意識消失) は副作用と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 2 例 (穿孔性虫垂炎、蕁麻疹、各 1 例)、本剤 5 μg QD 群の 1 例 (過敏症)、本剤 10 μg QD 群の 2 例 (アナフィラキシー反応、浮動性めまい/頻脈、各 1 例)、本剤 20 μg QD 群の 2 例 (悪心、急性骨髄性白血病、各 1 例)、本剤 30 μg QD 群の 6 例 (悪心/嘔吐 2 例、嘔吐 2 例、意識消失、トランス

アミナーゼ上昇、各 1 例)、本剤 10 μg BID 群の 2 例(悪心、蕁麻疹、各 1 例)、本剤 20 μg BID 群の 8 例(悪心 2 例、悪心/噴出性嘔吐/食欲減退、下痢/鼓腸/頭痛/傾眠/多汗症、下痢、胆嚢穿孔、疲労、注射部位過敏反応、各 1 例)、本剤 30 μg BID 群の 4 例(注射部位反応 2 例、悪心、悪心/浮動性めまい/嘔吐、各 1 例)に認められ、そのうち、プラセボ群の 1 例(蕁麻疹)、本剤 5 μg QD 群の 1 例(過敏症)、本剤 10 μg QD 群の 2 例(アナフィラキシー反応、浮動性めまい/頻脈)、本剤 30 μg QD 群の 6 例(悪心/嘔吐 2 例、嘔吐 2 例、意識消失、トランスアミナーゼ上昇)本剤 10 μg BID 群の 2 例(悪心/嘔吐 2 例、本剤 20 μg BID 群の 7 例(悪心 2 例、悪心/噴出性嘔吐/食欲減退、鼓腸/頭痛/傾眠/多汗症、下痢、疲労、注射部位過敏反応)及び本剤 30 μg BID 群の 4 例(注射部位反応 2 例、悪心/浮動性めまい/嘔吐、各 1 例)は副作用と判断された。なお、本剤 5 μg BID 群では、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

低血糖について、症候性低血糖症の発現割合は、プラセボ群 0.9% (1/109 例)、本剤 5  $\mu g$  QD 群 1.8% (1/55 例)、本剤 10  $\mu g$  QD 群 3.8% (2/52 例)、本剤 20  $\mu g$  QD 群 1.8% (1/55 例)、本剤 30  $\mu g$  QD 群 1.9% (1/54 例)、本剤 5  $\mu g$  BID 群 5.7% (3/53 例)、本剤 10  $\mu g$  BID 群 1.8% (1/56 例)、本剤 20  $\mu g$  BID 群 5.6% (3/54 例)、本剤 30  $\mu g$  BID 群 1.9% (1/54 例) であった。重症症候性低血糖症は認められなかった。

バイタルサインについて、収縮期血圧上昇に関する臨床的に意味のある異常所見(治験期間中のいずれかの時点で160 mmHg 以上でかつ20 mmHg 以上の上昇)が認められた被験者の割合は、プラセボ群9.2%(10/109 例)、本剤投与群5.5%(24/433 例)であった。また、収縮期血圧低下に関する臨床的に意味のある異常所見(95 mmHg 以下でかつベースラインから20 mmHg 以上の低下)は、本剤群のみ11 例に認められた。心拍数増加に関する臨床的に意味のある異常所見(120 回/分以上でかつベースラインから20 回/分以上の増加)は、本剤10 μg BID 群及び本剤20 μg BID 群の各1 例に認められた。心電図所見について、心拍数減少に関する臨床的に意味のある異常所見(50 回/分以下でかつベースラインから20 回/分以上の減少)は、本剤10 μg QD 群の1 例に認められた。また、QTcF 間隔が500 ms 以上であった被験者はプラセボ群3例、本剤20 μg QD 群1例に、ベースラインからのQTcF 間隔が60 msを超える延長と示した被験者は、プラセボ群4例、本剤5 μg QD 群2例、本剤20 μg QD 群1例、本剤5 μg QD 群2例、本剤30 μg BID 群3 例認められた。

注射部位反応は、プラセボ群の1例、本剤30μg BID 群の4例に認められた。

抗リキシセナチド抗体について、投与終了時に抗体陽性であった被験者の割合は本剤 5  $\mu$ g QD 群 58.2 %(32/55 例)、本剤 10  $\mu$ g QD 群 43.1 %(22/51 例)、本剤 20  $\mu$ g QD 群 49.1 %(26/53 例)、本剤 30  $\mu$ g QD 群 57.7 %(30/52 例)、本剤 5  $\mu$ g BID 群 62.7 %(32/51 例)、本剤 10  $\mu$ g BID 群 66.7 %(36/54 例)、本剤 20  $\mu$ g BID 群 71.2 %(37/52 例)、本剤 30  $\mu$ g BID 群 62.3 %(33/53 例)であった。

### (3) 第 III 相試験

1) 国際共同第 III 相試験 (SU 剤併用又は SU 剤及びメトホルミン塩酸塩<sup>111</sup>併用) (5.3.5.1-4:EFC6015 試験 < 20 年 月 ~ 20 年 月 > )

日本人及び外国人<sup>112</sup>の2型糖尿病患者<sup>113</sup>(目標被験者数855例:プラセボ群285例、本剤群570

<sup>111</sup> 以下、メトホルミン塩酸塩はメトホルミンと記載する。

<sup>112</sup> 米国、ドイツ、ブルガリア、チェコ、オランダ、ルーマニア、ロシア、韓国、台湾、タイ、インド、イスラエル、トルコ、エジプ

例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重 盲検並行群間比較試験が実施された。

用法は、1週間のプラセボ導入期の後に、プラセボ又は本剤を1日1回朝食前1時間以内に上腕 部、腹部又は大腿部に皮下投与(自己注射)とされた。用量は、開始用量を 10 μg として、1 週間 毎に1回5 μg ずつ20 μg まで増量するとされた。投与期間は76週間以上とされた。SU 剤の用量 については、スクリーニング時の HbA1c が 8.0 %未満の場合は 25~50 %減量するとされ、低血糖 症が認められず空腹時の血糖自己測定値の大部分が 126 mg/dL 以上であれば、投与 4 週~12 週の 間にスクリーニング時の用量まで増量可能とされた。また、重症症候性低血糖症が認められた場合、 又は2件以上の症候性低血糖症が疑われる事象が発現した場合は、SU 剤の用量を適宜減量すると された。

総投与症例 859 例(プラセボ群 286 例、本剤群 573 例)の全例が安全性解析対象集団(プラセボ 群 285 例、本剤群 574 例 115) とされ、ベースライン後の有効性評価指標の測定が行われなかった 本剤群の3例を除く856例が modified intent-to-treat(以下、「mITT」)集団とされ、mITT集団が有 効性の主たる解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である mITT 集団におけるベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量は表 23 のとおりであり、全集団において本剤群とプラセボ群の間に統計学的に有意 な差が認められた (p<0.0001、有意水準両側5%、共分散分析モデル<sup>114</sup>)。

	衣 23 ペースフィンル	10 仅 子 24 週 吋 ま	COMMAND	(EFC0013 武)()	王集団及び日本八集団・111111	た凹/
	投与群	ベースライン	投与 24 週時 (LOCF)	ベースライン からの変化量 (LOCF)	変化量の群間差 [95 %信頼区間] <sup>b)</sup>	p 値 <sup>b)</sup>
全集団	プラセボ群 (n=274)	8.22±0.83	8.10±1.11	-0.12±0.82	-0.74 [-0.867, -0.621]	< 0.0001
a)	本剤群(n=544)	8.28±0.86	7.40±1.00	-0.88±0.93	-0.74 [-0.807, -0.021]	
日本人	プラセボ群(n=51)	8.62±0.79	8.81±1.15	0.19±0.78	-1.10 [-1.407, -0.803]	
焦団	未刻群 (n−76)	8 38+0 02	7.53+1.03	0.86+0.84	-1.10 [-1.40/, -0.803]	_

**車 22** ベーフラインから投与 24 週時までの UbA16 亦化号 (EEC6015 封験) 全年団及び日本 / 集団・mITT 集団)

ベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量の推移は、図 1 のとおりであった。

平均值±標準偏差(%)

a) 救済薬投与後又は治験薬の投与中止から3日後以降の測定値しか存在しないため、プラセボ群の12例、本剤群の26例が解析から 除外された。

b) 有意水準両側5%、共分散分析モデル

<sup>113</sup> スクリーニング時点の1年以上前に2型糖尿病と診断されており、スクリーニング前3ヵ月間、SU剤を一定の用量(各地域での最 高推奨用量以上)で投与され、メトホルミンを併用している場合にはスクリーニング前3ヵ月間は1.5g/日以上(ただし、日本では0.75 

使用の有無及び国(日本人集団の解析時には除外)を固定効果、ベースラインの HbAIc を共変量とした共分散分析モデル。

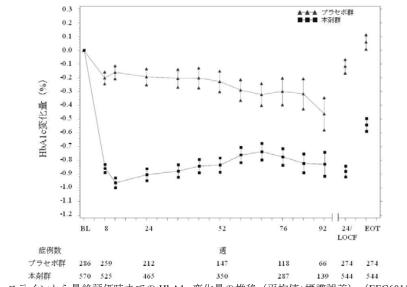


図 1 ベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量の推移(平均値±標準誤差) (EFC6015 試験)

主な副次評価項目の結果は、表 24 のとおりであった。

表 24 主な副次評価項目の結果 (EFC6015 試験 全集団: mITT)

評価項目		プラセボ群 (n=286)	本剤群(n=570)
	ベースライン	167.44±42.70 (n=283)	174.22±40.35 (n=564)
空腹時血糖値(mg/dL)	投与24週時までの変化量(LOCF)	-1.86±36.05 (n=283)	-16.75±42.68 (n=564)
	投与 76 週時までの変化量	-7.64±44.3 (n=119)	-16.3±43.9 (n=287)
	ベースライン	298.20±67.46 (n=120)	299.31±73.61 (n=249)
食後2時間血糖値(mg/dL)	投与24週時までの変化量(LOCF)	2.10±66.79 (n=120)	-108.10±97.14 (n=249)
	投与 76 週時までの変化量	-21.3±72.44 (n=46)	-73.5±90.59 (n=107)
	ベースライン	84.52±22.81 (n=278)	82.58±21.88 (n=554)
体重 (kg)	投与24週時までの変化量(LOCF)	-0.89±2.48 (n=278)	-1.67±3.08 (n=554)
	投与 76 週時までの変化量	-1.89±3.86 (n=117)	-2.14±3.83 (n=287)
投与 24 週時に HbA1c 7.0 %未満を	達成した被験者の割合 (%) (LOCF) a)	13.5 %(37/274 例)	36.4%(198/544例)
投与 24 週時に HbA1c 6.5 %以下を	達成した被験者の割合 (%) (LOCF) a)	4.7 %(13/274 例)	19.3 %(105/544 例)
投与 24 週時までに救済治療が必要	要とされた被験者の割合	12.6%(36/286例)	4.0 %(23/570 例)

平均值±標準偏差

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 75.8%(216/285 例<sup>115</sup>)、本剤群 81.5%(468/574 例)、副作用の発現割合はプラセボ群 31.9%(91/285 例)、本剤群 48.4%(278/574 例)であった。全集団のいずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及びその副作用、並びに日本人集団のいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 25、表 26のとおりであった。

表 25 いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用

(EFC6015 試験 全集団:安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群	(n=285)	本剤群(n=574)		
争家名	有害事象	副作用	有害事象	副作用	
全体	75.8 (216)	31.9 (91)	81.5 (468)	48.4 (278)	
鼻咽頭炎	20.4 (58)	0.0 (0)	15.9 (91)	0.0 (0)	
上気道感染	7.4 (21)	0.0 (0)	7.5 (43)	0.0 (0)	
インフルエンザ	3.9 (11)	0.0 (0)	5.2 (30)	0.0 (0)	

<sup>115</sup> 1例の被験者において、プラセボ群に割り付けられたが、誤って本剤の薬剤キットが配付され、治験期間の大部分(561日のうち 543日) 投与されたため、この被験者は、有効性解析集団の mITT 集団ではプラセボ群として集計され、安全性解析集団では本剤群として集計された。

a) 救済治療が行われた被験者、治験薬が3日間以上投与中止された被験者は除外された。

表 25 いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用 (EFC6015 試験 全集団:安全性解析対象集団)(続き)

(El C	0013 武峽 主来已			
事象名	プラセボ郡	¥ (n=285)		(n=574)
争然石	有害事象	副作用	有害事象	副作用
気管支炎	2.5 (7)	0.0 (0)	4.4 (25)	0.0 (0)
低血糖症	19.3 (55)	12.6 (36)	24.6 (141)	19.3 (111)
食欲減退	2.8 (8)	1.8 (5)	4.5 (26)	4.0 (23)
浮動性めまい	6.3 (18)	1.8 (5)	10.5 (60)	5.6 (32)
頭痛	7.0 (20)	2.5 (7)	7.7 (44)	2.1 (12)
振戦	1.1 (3)	1.1 (3)	3.1 (18)	1.7 (10)
高血圧	3.9 (11)	0.7 (2)	4.4 (25)	0.2 (1)
咳嗽	4.2 (12)	0.0 (0)	2.4 (14)	0.0 (0)
悪心	8.8 (25)	4.2 (12)	28.0 (161)	23.3 (134)
下痢	9.5 (27)	3.9 (11)	12.4 (71)	3.7 (21)
嘔吐	5.3 (15)	1.1 (3)	10.6 (61)	7.1 (41)
消化不良	1.4 (4)	0.4 (1)	5.9 (34)	3.8 (22)
便秘	3.9 (11)	2.1 (6)	5.2 (30)	2.6 (15)
腹痛	2.8 (8)	1.1 (3)	3.8 (22)	0.9 (5)
腹部膨満	1.1 (3)	0.4 (1)	3.7 (21)	1.9 (11)
上腹部痛	2.5 (7)	0.7 (2)	3.0 (17)	0.7 (4)
背部痛	4.2 (12)	0.4 (1)	6.3 (36)	0.0 (0)
関節痛	3.9 (11)	0.0 (0)	3.5 (20)	0.0 (0)
四肢痛	2.1 (6)	0.0 (0)	3.0 (17)	0.0 (0)
疲労	2.1 (6)	0.4 (1)	4.4 (25)	1.4 (8)
無力症	2.5 (7)	1.1 (3)	4.2 (24)	2.3 (13)
血中ブドウ糖減少	3.9 (11)	2.1 (6)	5.2 (30)	3.3 (19)
転倒	4.2 (12)	0.0 (0)	1.7 (10)	0.0 (0)
※相割△0/ (※相例粉)	MadDDA/I (var 1	2 1)	•	·

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J (ver.13.1)

表 26 いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象及びその副作用 (EFC6015 試験 日本人集団:安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ郡	¥ (n=51)	本剤群 (n=76)		
<b>事</b> 家石	有害事象	副作用	有害事象	副作用	
全体	94.1 (48)	45.1 (23)	97.4 (74)	65.8 (50)	
鼻咽頭炎	56.9 (29)	0.0 (0)	46.1 (35)	0.0 (0)	
インフルエンザ	0.0 (0)	0.0 (0)	5.3 (4)	0.0 (0)	
気管支炎	2.0 (1)	0.0 (0)	6.6 (5)	0.0 (0)	
胃腸炎	3.9 (2)	2.0 (1)	5.3 (4)	1.3 (1)	
膀胱炎	0.0 (0)	0.0 (0)	5.3 (4)	0.0 (0)	
蜂巣炎	5.9 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	
低血糖症	17.6 (9)	5.9 (3)	28.9 (22)	25.0 (19)	
食欲減退	0.0 (0)	0.0 (0)	6.6 (5)	6.6 (5)	
浮動性めまい	2.0 (1)	2.0 (1)	7.9 (6)	6.6 (5)	
頭痛	9.8 (5)	3.9 (2)	5.3 (4)	0.0 (0)	
糖尿病性網膜症	9.8 (5)	5.9 (3)	9.2 (7)	2.6 (2)	
高血圧	5.9 (3)	3.9 (2)	2.6 (2)	0.0 (0)	
悪心	2.0 (1)	0.0 (0)	26.3 (20)	25.0 (19)	
下痢	15.7 (8)	7.8 (4)	18.4 (14)	6.6 (5)	
嘔吐	7.8 (4)	2.0 (1)	5.3 (4)	3.9 (3)	
消化不良	0.0 (0)	0.0 (0)	14.5 (11)	13.2 (10)	
便秘	15.7 (8)	9.8 (5)	15.8 (12)	13.2 (10)	
齲歯	3.9 (2)	0.0 (0)	6.6 (5)	0.0 (0)	
背部痛	7.8 (4)	0.0 (0)	11.8 (9)	0.0 (0)	
関節痛	5.9 (3)	0.0 (0)	3.9 (3)	0.0 (0)	
四肢痛	2.0 (1)	0.0 (0)	5.3 (4)	0.0 (0)	
弾発指	7.8 (4)	2.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	
疲労	0.0 (0)	0.0 (0)	5.3 (4)	1.3 (1)	
空腹	3.9 (2)	0.0 (0)	5.3 (4)	2.6 (2)	
倦怠感	2.0 (1)	2.0 (1)	5.3 (4)	2.6 (2)	
転倒	7.8 (4)	0.0 (0)	2.6 (2)	0.0 (0)	
挫傷	5.9 (3)	0.0 (0)	2.6 (2)	0.0 (0)	
交通事故	2.0 (1)	0.0 (0)	5.3 (4)	0.0 (0)	
経皮的冠インターベンション	5.9 (3)	2.0 (1)	1.3 (1)	0.0 (0)	

発現割合%(発現例数)、MedDRA/J(ver.13.1)

死亡例は、本剤群の2例(心筋梗塞、突然死)に認められたが、治験薬との因果関係は否定され た116。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 12.3 % (35/285 例)、本剤群 10.1 % (58/574 例) であった。そのうち、最も発現割合が高かった器官別大分類「心臓障害」に属する有害事象の発現 割合は、プラセボ群 1.8 % (5/285 例)、本剤群 2.1 % (12/574 例) であった。治験薬の中止に至っ た有害事象の発現割合は、プラセボ群 7.7 % (22/285 例)、本剤群 12.4 % (71/574 例) で、そのう ち本剤群で最も多く認められた悪心の発現割合はプラセボ群 0.4%(1/285 例)、本剤群 4.2%(24/574 例)であった。

低血糖について、症候性低血糖症の発現割合はプラセボ群 17.9 % (51/285 例)、本剤群 22.1 % (127/574 例) で、そのうち重症症候性低血糖症の発現割合はプラセボ群 0.4 % (1/285 例)、本剤 群 0.3% (2/574例) であった。

バイタルサインについて、ベースラインから投与終了時までの平均血圧変化量(収縮期及び拡張 期の順) は、プラセボ群で-2.2及び-1.4 mmHg、本剤群で-1.8及び-1.0 mmHg と、両群ともわずか な低下が認められた。心拍数のベースラインから投与終了時までの変化量(平均値)は、プラセボ 群 0.1 回/分、本剤群-0.1 回/分と、両群とも変化量はわずかであった。心電図変化については、ベ ースライン時に臨床的に意味のある異常所見がなく、かつ治験薬投与期間中に臨床的に意味のある 異常所見<sup>117</sup>が認められた被験者は、プラセボ群の 5 例、本剤群の 2 例であった。

注射部位反応の発現割合は、プラセボ群 2.8 % (8/285 例)、本剤群 4.9 % (28/574 例)で、本剤 群の3例では治験薬の投与中止に至ったが、重篤と判断された事象はなかった。

抗リキシセナチド抗体について、抗体陽性例の割合は、ベースライン時ではプラセボ群 2.0 % (5/252 例)、本剤群 6.7% (34/504 例)、投与 24 週時ではプラセボ群 9.2% (22/238 例)、本剤群 62.3% (215/345 例)、投与 76 週時ではプラセボ群 8.6 % (15/175 例)、本剤群 77.2 % (261/338 例) であ った。

# 2) 国際共同第 III 相試験(インスリン併用又はインスリン及び SU 剤併用)(5.3.5.1-5: EFC10887 試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人及び外国人118の2型糖尿病患者119(目標被験者数300例:各投与群150例)を対象に、本 剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較 試験が実施された。

用法は、1週間のプラセボ導入期の後に、プラセボ又は本剤を1日1回朝食前1時間以内に上腕 部、腹部又は大腿部に皮下投与(自己注射)とされた。用量は、開始用量を10 µgとして、1 週間 毎に1回5 μg ずつ20 μg まで増量するとされた。投与期間は24週間とされた。基礎インスリンの 用量については、スクリーニング時の HbA1c が 7.5 %以下の場合は 20 %減量、低血糖症が認めら

<sup>116</sup> 当該 2 例の他に、治験薬投与中止後に死亡例がプラセボ群の 1 例(呼吸不全)、本剤群の 1 例(多臓器不全)に認められたが、い ずれも治験薬との因果関係は否定された。

<sup>117</sup> 心拍数:50 bpm以下かつベースラインから20 bpm以上減少又は120 bpm以上かつベースラインから20 bpm以上増加、PR間隔:220 ms 以上かつベースラインから 20 ms 以上増加、QRS 間隔: 120 ms 以上、QTc 間隔: 450 ms 超(男性)、470 ms 超(女性)、500 ms 超 (男女) 又はベースラインから 60 ms を超える延長。

<sup>118</sup> 韓国、フィリピン、台湾

<sup>119</sup> スクリーニングの1年以上前に2型糖尿病と診断され、スクリーニング前に3ヵ月以上基礎インスリン療法を受けており、スクリ ーニング前の少なくとも2ヵ月間に10単位/日以上投与されているHbA1cが7.0以上10.0%以下(スクリーニング時)の患者。

れなければ投与 4~12 週の間にスクリーニング時の用量まで増量可能とされ、それ以降の変更は、スクリーニング時の用量の 20 %以内とされた。SU 剤については、スクリーニング時の HbA1c が 8.0 %未満の場合、少なくとも用量の 25 %減量(最小用量の場合は中止)するとされ、低血糖症が 認められず、空腹時の血糖自己測定値の大部分が 126 mg/dL 以上であれば、投与 4~12 週の間にスクリーニング時の用量まで増量可能とされた。また、2 件以上の症候性低血糖症、又は 1 件以上の 重症症候性低血糖症が発現した場合には、まず SU 剤を 25 %以上減量(最小用量の場合は中止) するとされ、その後さらに 2 件以上の症候性低血糖症又は 1 件以上の重症症候性低血糖症が発現した場合には、必要に応じて基礎インスリンを減量するとされた。

総投与症例 311 例 (プラセボ群 157 例、本剤群 154 例) の全例が安全性解析集団及び mITT 集団 とされ、mITT 集団が有効性の主たる解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である mITT 集団におけるベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量は、表 27 のとおりであり、全集団において、本剤群とプラセボ群の間に統計学的に 有意な差が認められた(p<0.0001、有意水準両側 5%、共分散分析モデル $^{120}$ )。

	2 21 7 7 7 7 7	21X 121 2 11 8	C ·> Horne 灰旧里	(El Closs) if the	エ水団次しドイバスは	1.11111
	投与群	ベースライン	投与 24 週時 (LOCF)	ベースライン からの変化量 (LOCF)	変化量の群間差 [95 %信頼区間] <sup>b)</sup>	p 値 <sup>b)</sup>
全集団	プラセボ群 (n=154)	8.53±0.78	8.55±1.09	0.02±0.85	-0.88	< 0.0001
a)	本剤群(n=146)	8.53±0.73	7.64±1.24	-0.90±1.22	[-1.116, -0.650]	<0.0001
日本人	プラセボ群(n=87)	8.53±0.80	8.79±1.03	0.26±0.75	-1.12	
集団	本剤群 (n=72)	8.55±0.71	7.70±1.26	-0.85±1.25	[-1.429, -0.809]	_

表 27 ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量 (EFC10887 試験 全集団及び日本人集団: mITT 集団)

ベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量の推移は、図 2 のとおりであった。

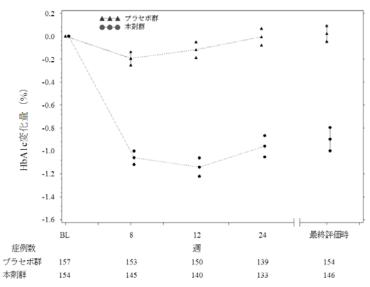


図 2 ベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量の推移(平均値±標準誤差) (EFC10887 試験)

主な副次評価項目の結果は、表 28 のとおりであった。

平均值±標準偏差(%)

a) 救済薬投与後又は治験薬の投与中止から3日後以降の測定値しか存在しないため、プラセボ群の3例、本剤群の8例が解析から除外された。

b) 有意水準両側5%、共分散分析モデル

<sup>120</sup> 投与群(本剤群又はプラセボ群)、スクリーニング時の HbA1c(8.0 %未満又は 8.0 %以上)、スクリーニング時の SU 剤の使用の有無及び国(日本人集団の解析時には除外)を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析モデルにより算出。

表 28 主な副次評価項目の結果 (EFC10887 試験 全集団: mITT 集団)

	五 改图19代刊图 大月 5 州山外 (21 010007日	—,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	
評価項目		プラセボ群(n=157)	本剤群(n=154)
変形時の糖店 (···-/JI )	ベースライン	139.69±40.48 (n=157)	137.70±41.57 (n=148)
空腹時血糖値(mg/dL)	投与 24 週時までの変化量(LOCF)	8.76±49.63 (n=157)	-4.87±48.35 (n=148)
食後2時間血糖値(mg/dL)	ベースライン	324.05±65.86 (n=142)	322.19±58.87 (n=131)
及後2時间皿棉框(Mg/dL)	投与24週時までの変化量(LOCF)	-6.64±71.52 (n=142)	-148.24±102.40 (n=131)
体重(kg)	ベースライン	65.60±12.47 (n=157)	65.99±12.94 (n=150)
平里(Kg)	変化量(LOCF)	-0.02±1.54 (n=157)	-0.39±2.68 (n=150)
基礎インスリンの用量(単位/日)	ベースライン	24.11±14.18 (n=157)	24.87±14.02 (n=151)
基礎インスリンの用里(単位/日)	変化量 (LOCF)	139.69±40.48 (n=157)   137.70±41.57 (n=148)     (LOCF)	-1.42±4.42 (n=151)
投与 24 週時に HbA1c 7.0 %未満を達成	戈した被験者の割合(%)(LOCF) a)	5.2(8/154 例)	35.6(52/146 例)
投与 24 週時に HbA1c 6.5 %以下を達成	戈した被験者の割合(%)(LOCF) a)	1.3(2/154 例)	17.8(26/146 例)
救済治療が必要とされた被験者の割合	````	3.2 %(5/157 例)	1.3 %(2/154 例)

平均值±標準偏差

安全性について、全投与期間における有害事象の発現割合はプラセボ群 70.1 % (110/157 例)、本剤群 89.0 % (137/154 例)、副作用の発現割合はプラセボ群 24.8 % (39/157 例)、本剤群 66.2 % (102/154 例) であった。全集団のいずれかの投与群で 3 %以上に発現した有害事象及びその副作用、並びに日本人集団のいずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 29、表 30 のとおりであった。

表 29 いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用 (EFC10887試験 全集団:安全性解析対象集団)

-1-6-6	プラセボ群	<u> 主来団: 女主団</u>		(n=154)
事象名	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	70.1 (110)	24.8 (39)	89.0 (137)	66.2 (102)
鼻咽頭炎	12.7 (20)	0.0 (0)	13.6 (21)	0.0 (0)
上気道感染	0.6 (1)	0.0 (0)	4.5 (7)	0.0 (0)
低血糖症	23.6 (37)	13.4 (21)	43.5 (67)	29.2 (45)
食欲減退	0.0 (0)	0.0 (0)	6.5 (10)	5.2 (8)
頭痛	1.9 (3)	0.6 (1)	10.4 (16)	4.5 (7)
浮動性めまい	5.1 (8)	1.3 (2)	8.4 (13)	3.9 (6)
振戦	3.2 (5)	1.9 (3)	4.5 (7)	2.6 (4)
霧視	0.0 (0)	0.0 (0)	3.2 (5)	1.3 (2)
動悸	0.6 (1)	0.0 (0)	3.9 (6)	1.3 (2)
高血圧	4.5 (7)	0.0 (0)	1.3 (2)	0.0 (0)
悪心	4.5 (7)	3.8 (6)	39.6 (61)	35.7 (55)
嘔吐	1.9 (3)	0.6 (1)	18.2 (28)	16.9 (26)
腹部不快感	0.6 (1)	0.6 (1)	7.1 (11)	5.8 (9)
消化不良	0.0 (0)	0.0 (0)	7.1 (11)	5.8 (9)
下痢	2.5 (4)	1.3 (2)	6.5 (10)	2.6 (4)
便秘	2.5 (4)	1.3 (2)	5.2 (8)	4.5 (7)
上腹部痛	0.6 (1)	0.0 (0)	3.2 (5)	0.0 (0)
多汗症	1.3 (2)	0.6 (1)	3.2 (5)	1.3 (2)
無力症	7.6 (12)	3.8 (6)	6.5 (10)	3.9 (6)
転倒	1.3 (2)	0.0 (0)	3.2 (5)	0.0 (0)

発現割合%(発現例数)、MedDRA/J(ver.13.1)

表 30 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及びその副作用 (EFC10887 試験 日本人集団:安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ郡	洋 (n=87)	本剤群(n=72)		
争家名	有害事象	副作用	有害事象	副作用	
全体	66.7 (58)	21.8 (19)	87.5 (63)	72.2 (52)	
鼻咽頭炎	19.5 (17)	0.0 (0)	19.4 (14)	0.0 (0)	
低血糖症	17.2 (15)	10.3 (9)	36.1 (26)	23.6 (17)	
食欲減退	0.0 (0)	0.0 (0)	9.7 (7)	8.3 (6)	
振戦	3.4 (3)	2.3 (2)	5.6 (4)	4.2 (3)	
悪心	3.4 (3)	2.3 (2)	36.1 (26)	34.7 (25)	
嘔吐	3.4 (3)	1.1 (1)	18.1 (13)	18.1 (13)	
腹部不快感	0.0 (0)	0.0 (0)	12.5 (9)	11.1 (8)	

a) 救済治療が行われた被験者、治験薬が3日間以上投与中止された被験者は除外された。

表 30 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及びその副作用 (EFC10887 試験 日本人集団:安全性解析対象集団)(続き)

	(出 210007 ) (例 首 11700 ( )							
	事象名	プラセボ郡	業 (n=87)	本剤群(n=72)				
		有害事象	副作用	有害事象	副作用			
	下痢	3.4 (3)	2.3 (2)	5.6 (4)	4.2 (3)			
	便秘	3.4 (3)	2.3 (2)	8.3 (6)	8.3 (6)			
	背部痛	2.3 (2)	0.0 (0)	5.6 (4)	0.0 (0)			

発現割合%(発現例数)、MedDRA/J (ver.13.1)

死亡例はプラセボ群の1例(自殺既遂)に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象(死亡例含む)は、プラセボ群の9例(肺炎、乳癌、結腸ポリープ/直腸癌、自殺既遂、皮膚裂傷/前房出血/網膜出血、喘息、鼻中隔湾曲、肝障害、下肢骨折、各1例)、本剤群の10例(脳梗塞、脳梗塞/呼吸不全/流涎過多(呼吸不全/流涎過多は治験薬の投与中止後の発現)、上気道感染/手骨折、耳帯状疱疹、嘔吐/高血圧クリーゼ、結腸ポリープ、悪心、子宮脱、軟骨損傷、関節損傷、各1例)に認められた。そのうち、プラセボ群の1例(肝障害)、本剤群の3例(結腸ポリープ、悪心、嘔吐)は副作用と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群3.2%(5/157例)、本剤群9.1%(14/154例)であった。そのうち、最も多く認められた有害事象は悪心及び嘔吐であったが、プラセボ群では認められず、本剤群での発現割合はそれぞれ3.9%(6/154例)及び2.6%(4/154例)であった。

低血糖について、症候性低血糖症の発現割合は、プラセボ群 23.6 % (37/157 例)、本剤群 42.9 % (66/154 例) であった。重症症候性低血糖症は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図については、臨床的に意味のある異常所見 <sup>117</sup> を検討した結果、本剤 群でいずれも臨床的に問題となる変化は認められなかった。

注射部位反応の発現割合は、プラセボ群 1.3 % (2/157 例)、本剤群 1.3 % (2/154 例) で、いずれ も重篤又は重度でなく、治験薬の投与中止に至らなかった。

抗リキシセナチド抗体について、抗体陽性例の割合はベースライン時では本剤群 3.3% (5/153例)、投与 24 週時では本剤群 78.0% (110/141例) であった。プラセボ群はベースライン時に 7 例が抗体陽性で、投与期間を通じて 5 例が陽性のまま推移した。

# 3) 国際共同第 III 相試験(単独療法)(5.3.5.1-3: EFC6018 試験<20 年 月~20 年 月~20 年 月~)

日本人及び外国人<sup>121</sup>の2型糖尿病患者<sup>122</sup>(目標被験者数360例:各投与群120例)を対象に、本 剤単独投与時の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検<sup>123</sup> 並行群間比較試験が実施された。

用法は、1週間のプラセボ導入期の後に、プラセボ又は本剤を1日1回朝食前1時間以内に上腕部、腹部又は大腿部に皮下投与(自己注射)とされた。用量は、1段階増量群では10  $\mu$ gを2週間投与後20  $\mu$ gに増量された。2段階増量群では10  $\mu$ gを1週間投与後15  $\mu$ gを1週間投与、その後20  $\mu$ gに増量された。なお、増量中に忍容性が認められなかった場合は1段階増量群では10  $\mu$ g、2段階増量群では10  $\mu$ g 又は15  $\mu$ g で維持可能とされ、15  $\mu$ g への増量後に忍容性が認められなかっ

<sup>121</sup> 米国、ポーランド、ベルギー、ルーマニア、ウクライナ、ロシア、韓国、インド、イスラエル、メキシコ、チュニジア 122 スクリーニング時点の2ヵ月以上前に2型糖尿病と診断され、スクリーニングの時点で3ヵ月間糖尿病治療薬を投与されていない、BMI 20 kg/m² 超、HbAlc 7.0 以上 10.0 %以下の患者。

<sup>123</sup> 増量群間では盲検性は維持できていないが、プラセボ群と各本剤増量群の間には二重盲検性が維持されている。

た場合は  $10~\mu g$  に減量可能とされた。また、 $20~\mu g$  への増量後に忍容性が認められなかった場合  $10~\mu g$  に減量、 $2~\theta g$  段階増量群では  $10~\mu g$  に減量、 $2~\theta g$  と要があればその後  $10~\mu g$  に減量可能とされた。投与期間は  $12~\theta g$  間とされた。

総投与症例 361 例(プラセボ併合群 122 例(プラセボ 1 段階増量群 61 例、プラセボ 2 段階増量 群 61 例)、本剤 1 段階増量群 119 例、本剤 2 段階増量群 120 例)の全例が安全性解析対象集団とさ れた。ベースライン後の有効性評価指標の測定が行われなかった 2 例(プラセボ 1 段階増量群、本 剤 1 段階増量群、各 1 例)を除く 359 例が mITT 集団とされ、mITT 集団が有効性の主たる解析対 象集団とされた。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 変化量は、表 31 のとおりであった。全集団において本剤 2 段階増量群とプラセボ併合群との間に統計学的に有意な差が認められた場合に本剤 1 段階増量群とプラセボ併合群の比較が行うとされた。その結果、いずれの本剤群でもプラセボ併合群と比較して統計学的に有意な差が認められた(それぞれ p<0.0001、有意水準両側 5%、共分散分析モデル124)。

表 31 ベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 変化量 (EFC6018 試験 全集団及び日本人集団: mITT 集団)

	投与群	ベースライン	最終評価時 (LOCF)	ベースラインか らの変化量 (LOCF)	変化量の群間差 [95 %信頼区 間] <sup>b)</sup>	p 値 <sup>b)</sup>
	プラセボ併合群(n=112)	8.07±0.92	7.80±1.35	-0.27±1.09	_	_
全集団 a)	本剤 1 段階増量群(n=114)	8.06±0.85	7.11±0.89	-0.94±0.72	-0.66 [-0.903, -0.423]	< 0.0001
	本剤 2 段階増量群(n=113)	7.97±0.91	7.20±1.19	-0.77±0.94	-0.54 [-0.785, -0.300]	< 0.0001
	プラセボ併合群(n=10)	8.17±0.81	7.98±0.85	-0.19±0.38	_	_
日本人集団	本剤 1 段階増量群(n=16)	8.28±0.53	7.01±0.63	-1.27±0.59	-1.12 [-1.862, -0.381]	_
来凹	本剤 2 段階増量群(n=17)	8.45±0.86	7.75±1.25	-0.70±1.09	-0.41 [-1.123, 0.306]	_

平均值±標準偏差(%)

ベースラインから最終評価時までのHbA1c変化量の推移は、図3のとおりであった。

a) 救済薬投与後又は治験薬の投与中止から3日後以降の測定値しか存在しないため、プラセボ群の9例、本剤1段階増量群の4例、本剤2段階増量群の7例が解析から除外された。

b) 有意水準両側5%、共分散分析モデル

 $<sup>^{124}</sup>$  投与群(本剤 2 段階増量群及びプラセボ群、本剤 1 段階増量群及びプラセボ群)、スクリーニング時の HbA1c( $8.0\,\%$ 未満又は  $8.0\,\%$ 以上)、BMI( $30\,\text{kg/m}^2$ 未満又は  $30\,\text{kg/m}^2$ 以上)及び国(日本人集団の解析時には除外)を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とした分散分析モデルにより算出。

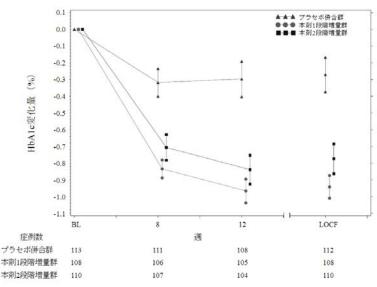


図 3 ベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量の推移(平均値±標準誤差) (EFC6018 試験)

主な副次評価項目について、ベースラインから最終評価時までの空腹時血糖値変化量(平均値生標準偏差)は、プラセボ併合群で 4.43±45.41、本剤 1 段階増量群で-15.63±29.11、本剤 2 段階増量群で-11.81±35.12 mg/dL であった。同様に、食後 2 時間血糖値変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ併合群で-10.28±79.97、本剤 1 段階増量群で-104.02±70.20、本剤 2 段階増量群で-85.93±81.53 mg/dL であった。体重変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ併合群で-1.98±2.77、本剤 1 段階増量群で-1.92±2.78、本剤 2 段階増量群で-2.01±2.68 kg であった。最終評価時に HbA1c が 7.0 %未満となった被験者の割合は、プラセボ併合群で 26.8%(30/112 例)、本剤 1 段階増量群で 46.5%(53/114 例)、本剤 2 段階増量群で 52.2%(59/113 例)、6.5%以下となった被験者の割合は、プラセボ併合群で 12.5%(14/112 例)、本剤 1 段階増量群で 25.4%(29/114 例)、本剤 2 段階増量群で 31.9%(36/113 例)であった。救済治療が必要となった被験者の割合は、プラセボ併合群で 2.5%(3/121 例)、本剤 1 段階増量群で 0.8%(1/118 例)、本剤 2 段階増量群で 1.7%(2/120 例)であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ併合群 45.1 % (55/122 例)、本剤 1 段階増量 群 54.6 % (65/119 例)、本剤 2 段階増量群 52.5 % (63/120 例)、副作用の発現割合は、併合プラセボ群 13.1 % (16/122 例)、本剤 1 段階増量群 33.6 % (40/119 例)、本剤 2 段階増量群 27.5 % (33/120 例)であった。全集団のいずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象及びその副作用、並びに日本人集団のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 32、表 33 のとおりであった。

表 32 いずれかの投与群で3例以上に発現した有害事象及び副作用(EFC6018試験 全集団:安全性解析対象集団)

12 32 V 9 4 C/J 4 C	71文子件 ( 3 例以.	上に光光した作音	一学家及い町下巾	(EFC0016 时次	王耒田 . 女王日	上 所 內 水 来 凹 /		
	プライ	プラセボ群		本剤群				
事象名	併合群	(n=122)	1 段階増量郡	業(n=119)	2 段階増量群	詳(n=120)		
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用		
全体	45.1 (55)	13.1 (16)	54.6 (65)	33.6 (40)	52.5 (63)	27.5 (33)		
鼻咽頭炎	3.3 (4)	0.0 (0)	4.2 (5)	0.0 (0)	5.0 (6)	0.0 (0)		
上気道感染	0.0 (0)	0.0 (0)	3.4 (4)	0.0 (0)	1.7 (2)	0.8 (1)		
咽頭炎	2.5 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.7 (2)	0.0 (0)		
胃腸炎	2.5 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.0 (0)		
食欲減退	0.8 (1)	0.0 (0)	4.2 (5)	4.2 (5)	2.5 (3)	2.5 (3)		
低血糖症	1.6 (2)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.8 (1)	3.3 (4)	2.5 (3)		
頭痛	11.5 (14)	3.3 (4)	7.6 (9)	3.4 (4)	8.3 (10)	4.2 (5)		
浮動性めまい	2.5 (3)	1.6 (2)	3.4 (4)	2.5 (3)	7.5 (9)	4.2 (5)		

表 32 いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象及び副作用 (EFC6018 試験 全集団:安全性解析対象集団) (続き)

	プラセボ群		本剤群				
事象名	併合群	(n=122)	1 段階増量郡	¥ (n=119)	2 段階増量額	詳(n=120)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	
動悸	0.0 (0)	0.0 (0)	2.5 (3)	1.7 (2)	0.8 (1)	0.0 (0)	
口腔咽頭痛	2.5 (3)	0.0 (0)	2.5 (3)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.0 (0)	
悪心	4.1 (5)	2.5 (3)	20.2 (24)	18.5 (22)	24.2 (29)	21.7 (26)	
嘔吐	0.0 (0)	0.0 (0)	6.7 (8)	6.7 (8)	7.5 (9)	7.5 (9)	
下痢	2.5 (3)	1.6 (2)	3.4 (4)	0.8 (1)	2.5 (3)	0.0 (0)	
上腹部痛	0.0 (0)	0.0 (0)	1.7 (2)	1.7 (2)	3.3 (4)	1.7 (2)	
便秘	0.8 (1)	0.8 (1)	1.7 (2)	0.8 (1)	3.3 (4)	0.8 (1)	
腹部膨満	0.0 (0)	0.0 (0)	2.5 (3)	2.5 (3)	0.8 (1)	0.8 (1)	
背部痛	1.6 (2)	0.0 (0)	1.7 (2)	0.0 (0)	3.3 (4)	0.0 (0)	
注射部位そう痒感	0.0 (0)	0.0 (0)	3.4 (4)	3.4 (4)	1.7 (2)	1.7 (2)	
疲労	0.8 (1)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.0 (0)	3.3 (4)	0.8 (1)	
無力症	0.8 (1)	0.0 (0)	2.5 (3)	0.8 (1)	0.8 (1)	0.0 (0)	
転倒	2.5 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	

発現割合%(発現例数)、MedDRA/J (ver.13.1)

表 33 いずれかの投与群で2例以上に発現した有害事象及び副作用(FFC6018試験 日本人集団:安全性解析対象集団)

② 35 V 9 4 U V V 1 X 子杆 C 2 内外上に元先しに有言事家及び断下用(Li Cool 6 P V 家) 「 本八来回・女主に肝川							
	プラセボ群		本剤群				
事象名	併合群	(n=10)	1 段階増量	群 (n=16)	2 段階増量	群(n=17)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	
全体	50.0 (5)	0.0 (0)	81.3 (13)	75.0 (12)	82.4 (14)	47.1 (8)	
鼻咽頭炎	30.0 (3)	0.0 (0)	6.3 (1)	0.0 (0)	23.5 (4)	0.0 (0)	
食欲減退	0.0 (0)	0.0 (0)	18.8 (3)	18.8 (3)	11.8 (2)	11.8 (2)	
頭痛	0.0 (0)	0.0 (0)	12.5 (2)	12.5 (2)	11.8 (2)	11.8 (2)	
悪心	0.0 (0)	0.0 (0)	56.3 (9)	56.3 (9)	35.3 (6)	35.3 (6)	
嘔吐	0.0 (0)	0.0 (0)	25.0 (4)	25.0 (4)	17.6 (3)	17.6 (3)	
消化不良	0.0 (0)	0.0 (0)	12.5 (2)	12.5 (2)	5.9 (1)	5.9 (1)	
腹部膨満	0.0 (0)	0.0 (0)	18.8 (3)	18.8 (3)	5.9 (1)	5.9 (1)	
おくび	0.0 (0)	0.0 (0)	12.5 (2)	12.5 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	
発疹	0.0 (0)	0.0 (0)	12.5 (2)	12.5 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	

発現割合%(発現例数)、MedDRA/J (ver.13.1)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群の5例(結腸癌第3期、急性心筋梗塞、イレウス、血中ブドウ糖増加、尺骨骨折、各1例)、本剤2段階増量群の1例(甲状腺腫)に認められ、プラセボ群の1例(急性心筋梗塞)は副作用と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の1例(結腸癌第3期)、本剤1段階増量群の3例(悪心2例、高血圧/嘔吐/上腹部痛/悪心1例)、本剤2段階増量群の5例(悪心2例、食欲減退/悪心/嘔吐、大腸炎、血便排泄、各1例)に認められ、プラセボ群の1例(結腸癌第3期)及び本剤2段階増量群の2例(血便排泄、大腸炎、各1例)を除く事象は副作用と判断された。

低血糖について、症候性低血糖症の発現割合は、プラセボ群 1.6 % (2/122 例)、本剤 1 段階増量群 0.8 % (1/119 例)、本剤 2 段階増量群 2.5 % (3/120 例) であった。重症症候性低血糖症は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図について、臨床的に意味のある異常所見 <sup>117</sup> を検討した結果、いずれ も臨床的に問題となる変化は認められなかった。

注射部位反応については、プラセボ群では発現せず、発現割合は本剤 1 段階増量群 5.9 % (7/119 例)、本剤 2 段階増量群 3.3 % (4/120 例) であった。そのうち、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

抗リキシセナチド抗体について、抗体陽性例の割合は投与 12 週時で本剤 1 段階増量群 59.8 % (52/87 例)、本剤 2 段階増量群 55.7 % (49/88 例) であった。

# 4) 国内第 III 相非盲検試験(5.3.5.2-1:LTS10888 試験<20 年 月~20 年 月~20 年 月~)

日本人の2型糖尿病患者<sup>125</sup>(目標被験者数66例:1段階増量群、2段階増量群、各33例)を対象に、本剤を1日1回、1段階増量法又は2段階増量法で単独投与した場合の安全性について評価することを目的として、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、1週間のプラセボ導入期の後に、本剤を1日1回朝食前1時間以内に上腕部、腹部又は大腿部に皮下投与(自己注射)とされた。用量は、1段階増量群では10 $\mu$ gを2週間投与後20 $\mu$ gに増量された。2段階増量群では10 $\mu$ gを1週間投与後15 $\mu$ gを1週間投与、その後20 $\mu$ gに増量された。全投与期間は76週間とされた。

総投与症例 69 例 (1 段階増量群 36 例、2 段階増量群 33 例) の全例が安全性解析対象及び mITT 集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、ベースラインから最終投与時までの HbA1c 変化量(平均値±標準偏差 [95 % 信頼区間]) は、1 段階増量群 (n=35) で-0.44±1.11 [-0.82, -0.06] %、2 段階増量群 (n=32) で-0.18±1.35 [-0.67, 0.31] %であった。また、mITT 集団における本剤併合群の HbA1c 変化量の推移は、図 4 のとおりであった。

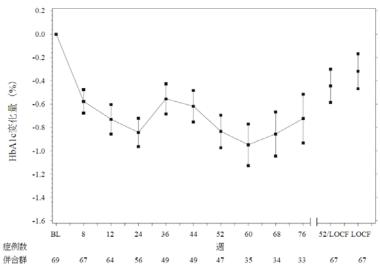


図 4 ベースラインから投与 76 週までの HbA1c 変化量の推移 (LTS10888 試験: mITT 集団) (平均値±標準誤差)

安全性について、主要評価項目である投与24週間における有害事象の発現割合は、1段階増量群88.9%(32/36例)、2段階増量群81.8%(27/33例)であった。主な副次評価項目である投与76週間における有害事象の発現割合は、併合群91.3%(63/69例)(1段階増量群94.4%(34/36例)、2段階増量群87.9%(29/33例))であった。

投与24週間におけるいずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及びその副作用は表34、 投与76週間における併合群で5%以上に発現した有害事象及びその副作用は表35のとおりであった。

65

<sup>125</sup> スクリーニングの2ヵ月以上前に2型糖尿病と診断され、スクリーニング前3ヵ月間に一定用量のSU剤又は $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬のいずれか1剤を除き糖尿病治療薬が投与されていない(両剤はプラセボ導入期前に中止)、10.0 以上 10.0 以上 10.0 以下の患者。

表 34 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及びその副作用(LTS10888試験 投与24週間)

<b>市</b> 色力	1 段階増量	群 (n=36)	2 段階増量	:群 (n=33)
事象名	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	88.9 (32)	80.6 (29)	81.8 (27)	66.7 (22)
鼻咽頭炎	8.3 (3)	0.0 (0)	9.1 (3)	0.0 (0)
食欲減退	19.4 (7)	19.4 (7)	18.2 (6)	18.2 (6)
低血糖症	2.8 (1)	2.8 (1)	9.1 (3)	6.1 (2)
頭痛	5.6 (2)	2.8 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
あくび	0.0 (0)	0.0 (0)	6.1 (2)	6.1 (2)
悪心	50.0 (18)	47.2 (17)	36.4 (12)	36.4 (12)
腹部不快感	16.7 (6)	16.7 (6)	12.1 (4)	12.1 (4)
消化不良	2.8 (1)	2.8 (1)	12.1 (4)	12.1 (4)
嘔吐	2.8 (1)	2.8 (1)	12.1 (4)	9.1 (3)
腹部膨満	0.0 (0)	0.0 (0)	9.1 (3)	9.1 (3)
便秘	5.6 (2)	5.6 (2)	6.1 (2)	6.1 (2)
歯痛	0.0 (0)	0.0 (0)	6.1 (2)	0.0 (0)
上腹部痛	5.6 (2)	5.6 (2)	3.0 (1)	0.0 (0)
下痢	8.3 (3)	2.8 (1)	3.0 (1)	0.0 (0)
背部痛	0.0 (0)	0.0 (0)	6.1 (2)	0.0 (0)
疲労	5.6 (2)	5.6 (2)	6.1 (2)	3.0 (1)
早期満腹	11.1 (4)	11.1 (4)	3.0 (1)	3.0 (1)
<b>挫傷</b>	5.6 (2)	0.0 (0)	3.0 (1)	0.0 (0)

発現割合%(発現例数) MedDRA/J (ver.13.1)

表 35 併合群で5%以上に発現した有害事象及びその副作用(LTS10888 試験 投与76週間)

日辞 じ 3 70以上に 光況	した作音争家及いての前	下用 (LISIU000 武鞅 1)
事象名	併合群	(n=69)
尹豕石	有害事象	副作用
全体	91.3 (63)	76.8 (53)
鼻咽頭炎	31.9 (22)	0.0 (0)
食欲減退	18.8 (13)	18.8 (13)
低血糖症	8.7 (6)	7.2 (5)
悪心	43.5 (30)	42.0 (29)
腹部不快感	15.9 (11)	15.9 (11)
便秘	7.2 (5)	7.2 (5)
消化不良	7.2 (5)	7.2 (5)
嘔吐	7.2 (5)	5.8 (4)
上腹部痛	5.8 (4)	2.9 (2)
下痢	5.8 (4)	1.4 (1)
早期満腹	7.2 (5)	7.2 (5)
疲労	5.8 (4)	4.3 (3)
挫傷	7.2 (5)	0.0 (0)

発現割合%(発現例数) MedDRA/J (ver.13.1)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、投与24週間では2段階増量群の2例(胃腸炎、皮膚裂傷、各1例)、投与76週間全体では、併合群の3例(胃腸炎、皮膚裂傷、白内障/椎間板突出、各1例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、投与24週間では1段階増量群の4例(悪心、腹部不快感、蕁麻疹、好中球数減少、各1例)、2段階増量群の3例(糖尿病性網膜症、悪心、悪心/便秘/嘔吐、各1例)、投与76週間全体では、併合群の10例(好中球数減少3例、悪心2例、糖尿病性網膜症、悪心/便秘/嘔吐、腹部不快感、蕁麻疹、非心臓性胸痛、各1例)に認められた。

低血糖について、症候性低血糖症の発現割合は、投与24週間で1段階増量群2.8 % (1/36例)、2 段階増量群6.1 % (2/33例)、投与76週間全体では、併合群7.2 % (5/69例)であった。重症症候性 低血糖症は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図については、臨床的に意味のある異常所見<sup>117</sup>を検討した結果、いずれ も臨床的に問題となる変化は認められなかった。 注射部位反応の発現割合は、投与24週間では段階増量群11.1%(4/36例)、2段階増量群9.1%(3/33例)、投与76週間全体では併合群10.1%(7/69例)であったが、いずれも軽度であり重篤又は治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

抗リキシセナチド抗体について、ベースライン時には抗体陽性例はみられなかったが、その後の抗体陽性例の割合は投与24週間では1段階増量群57.1% (20/35例)、2段階増量群71.0% (22/31例)、投与52週では1段階増量群80.6% (25/31例)、2段階増量群84.6% (22/26例)、投与76週では1段階増量群63.0% (17/27例)、1段階増量群70.0% (14/20例)であった。

#### <審査の概略>

### (1) 本剤 に係る臨床データパッケージの充足性について

機構は、本剤 の申請用法・用量における 担保 投与症例数が 試験 の 例と少数にもかかわらず、申請データパッケージにおいて本剤 が評価可能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。本剤の開発においては、 を参考に の日本人に 本剤が投与されるように計画した。その結果、EFC6015 試験 (本剤と SU 剤又は本剤と SU 剤及びメトホルミン併用療法) で 63 例及び LTS10888 試験 (本剤 で 57 例 (1 段階増量群 31 例、2 段階増量群 26 例) の日本人データが得られた。しかしながら、機構の指摘を踏まえ、本剤 の日本人における十分な を評価するためには追加の臨床試験成績が必要と考え、本申請においては、本剤と SU 剤(ビグアナイド系薬剤との併用含む)との併用療法、及び本剤と基礎インスリン(SU 剤との併用含む)との併用療法に関する効能・効果に変更する。なお、本剤 については、『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』(平成 22 年 7 月 9 日 薬食審査発第 0709 第 1 号)に従った「2 型糖尿病」の効能・効果取得に向けた今後の開発において追加の臨床試験成績を取得する。

機構は、以下のように考える。本剤は国際共同試験で開発された一方、本邦においては「胃腸障害」、「悪心」の発現状況等から海外の用法・用量(1 段階増量法)とは異なる 2 段階増量法が選択されている(「(7) 用法・用量について」の項を参照)。また、本剤 は海外で承認されていない効能・効果<sup>126</sup>であることも踏まえると、本剤の に係る臨床データパッケージは充足されておらず、日本人における本剤 安全性及び有効性についてさらなる確認が必要と考える。この点については、本申請において効能・効果を変更し、追加の臨床試験成績を取得するとの申請者の対応は適切と考える。以上より、本申請については、本剤と SU 剤(ビグアナイド系薬剤との併用含む)の併用療法、及び本剤と基礎インスリン(SU 剤との併用含む)の併用療法に関して審査を行うこととした。

#### (2) 臨床的位置付けについて

機構は、国際共同第 III 相試験において本剤の有効性が示され(「(3) 国際共同試験の結果の解釈について」及び「(4) 有効性について」の項を参照)、安全性は許容可能と考えること(「(3) 国際共同試験の結果の解釈について」及び「(5) 安全性について」の項を参照)から、GLP-1 受容体作

67

<sup>126</sup> 申請者は、欧州では 、本剤の は申請していないと説明している。

動薬である本剤は2型糖尿病治療薬の新たな選択肢の1つになり得ると考える。

### (3) 国際共同試験の結果の解釈について

機構は、国際共同第 III 相試験(EFC6015 及び EFC10887 試験)の結果の解釈に際しては、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19年9月28日、薬食審査発第0928010号、以下、「国際共同治験の指針」)及び ICH-E5 ガイドラインに基づき、以下のように検討した。

### 1) 内因性及び外因性民族的要因について

機構は、国際共同試験に参加した各国における内因性及び外因性民族的要因の違いが本剤の有効性及び安全性の評価に及ぼす影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。2型糖尿病の疾患定義、診断基準、薬効評価、治療目標及び治療法に本邦と参加各国で違いはないと考える。内因性及び外因性民族的要因の違いについては、ベースラインの被験者背景(内因性民族的要因:年齢、性別、体重、外因性民族的要因:併用薬の用量及び種類)において日本人集団と全集団間で一部違いがみられたが、これらの違いが本剤の有効性及び安全性の評価に及ぼす影響は大きくないと考えられた(「日本人集団と全集団における有効性」及び「日本人集団と全集団における安全性」の項で後述)。

機構は、国際共同試験に参加した各国と本邦との間には食事習慣に違いがあると考えられること、本剤の作用機序と関連する内因性の GLP-1 に民族差があるのか否か不明であることを踏まえ、現時点で内因性及び外因性民族的要因が類似していると結論できる状況ではないと考える。しかしながら、2型糖尿病の疾患定義、診断基準、病態及び治療法等は本邦を含め参加各国で同様と考えられること、本剤投与時の薬物動態及び薬力学に国内外で差がないと結論づけることは困難であるものの(「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (1) 国内外における薬物動態及び薬力学の違いについて」の項を参照)、臨床的有効性及び安全性に大きな違いはみられていないことを踏まえ、申請者の回答を了承した。なお、以降においては、各国際共同試験に組み入れられた被験者背景の違いが評価に及ぼす影響も考慮して評価を行った。

## 2) SU 剤 (メトホルミンとの併用含む) との併用試験 (EFC6015 試験)

#### ①日本人集団と全集団における有効性

申請者は、以下のように説明している。主要評価項目であるベースラインから投与 24 週時までの HbAlc 変化量について、表 36 に示したように日本人集団及び全集団で一貫した有効性が示され、また、外国人集団においても同様の有効性が示された。他の評価項目については、ベースラインから投与 24 週までの空腹時血糖値変化量の群間差(本剤群-プラセボ群)とその 95 %信頼区間は、日本人集団で-11.71 [-23.179, -0.246] mg/dL、全集団で-11.40 [-16.563, -6.241] mg/dL であった。また、投与 24 週時に HbAlc が 6.5 %以下に達した本剤群の被験者の割合は、日本人集団で16.4 %(12/73 例)、全集団で 19.3 %(105/544 例)、7.0 %未満に達した本剤群の被験者の割合は、日本人集団で 31.5 %(23/73 例)、全集団で 36.4 %(198/544 例)と、両集団で大きな違いは認められなかった。さらに、HbAlc の低下効果は、日本人集団及び全集団のいずれでも投与後 76 週間にわたって維持された(ベースラインから投与 76 週時までの HbAlc 変化量(平均値±標準誤差)日本人集団:プラセボ群-0.41±0.97 %(n=19)、本剤群-0.49±1.17 %(n=46)、全集団:プラセボ群

-0.30±1.05% (n=118)、本剤群-0.78±1.02% (n=287))。

表 36 ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量 (EEC6015 封驗 日本人集団 外国人集団及び全集団・mITT 集団)

1)	EFC0013 武鞅 「	3 半八集凹、クト	国人集団及び3	E.果凹:MIII 界	€凹/	
	日本人集団		外国人	全集	美団	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	
	( 51)	( 70)	( 225)	( 404)	( 200)	l

	日本人集団		外国人	.集団 <sup>a)</sup>	全集団	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
	(n=51)	(n=76)	(n=235)	(n=494)	(n=286)	(n=570)
HbA1c 変化量	$0.19\pm0.78$	-0.86±0.84	-0.19±0.81	-0.89±0.95	-0.12±0.82	-0.88±0.93
群間差 [95 %信頼区間] b)	-1.10 [-1.407, -0.803]		-0.66 [-0.79	91, -0.522]	-0.74 [-0.867, -0.621]	
p 値 <sup>b)</sup>	< 0.0001		<0.0	0001	< 0.0001	

平均値±標準偏差(%)、LOCF

なお、ベースラインの被験者背景は表 37 のとおりであり、日本人集団では全集団と比べて体 重が低く、男性及び 65 歳以上の被験者の割合が高い傾向がみられた。また、「SU 剤及びメトホル ミン併用」被験者の割合は日本人集団では全集団より低かった。メトホルミンの用量については、 本試験の組み入れが行われた 20 年~20 年当時の国内では 750 mg/日を超えるメトホルミンの 投与が承認されていなかったため、日本人集団ではメトホルミンの用量が 750 mg/日超の被験者 はプラセボ群で4例、本剤群で2例と少なかったのに対し、外国人集団では750 mg/日以下の被 験者はいなかった。なお、SU剤の用量は、国内と海外での承認用量が異なることもあり、全集団 で高かったが、組み入れ時にSU剤の用量が最高推奨用量を下回っていた場合は除外されたため、 低用量の患者はいなかった。

表 37 ベースラインの被験者背景(EFC6015 試験 日本人集団及び全集団: mITT 集団)

公 57 · 八 7 · 1 · 0 以歌名自京《El C0015 四歌《日本八宋回次》至宋回:III11 宋回》						
項目		日本人集団(n=127)		全集団(n=856)		
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	
		(n=51)	(n=76)	(n=286)	(n=570)	
HbA1c (%)		8.59±0.81	8.41±0.93	8.21±0.84	8.27±0.86	
体重 (kg)		69.92±16.61	65.30±11.48	84.34±22.83	82.42±21.78	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25 未満	45.1 (23)	56.6 (43)	23.4 (67)	23.3 (133)	
	25 以上 30 未満	43.1 (22)	36.8 (28)	30.1 (86)	33.2 (189)	
	30以上	11.8 (6)	6.6 (5)	46.5 (133)	43.5 (248)	
性別	男性	68.6 (35)	63.2 (48)	52.4 (150)	49.8 (284)	
	女性	31.4 (16)	36.8 (28)	47.6 (136)	50.2 (286)	
年齢	65 歳未満	60.8 (31)	64.5 (49)	74.1 (212)	77.0 (439)	
	65 歳以上	39.2 (20)	35.5 (27)	25.9 (74)	23.0 (131)	
併用する糖尿病治療薬	SU 剤	29.4 (15)	38.2 (29)	16.1 (46)	15.4 (88)	
	SU 剤及びメト	70.6 (36)	61.8 (47)	83.9 (240)	84.6 (482)	
	ホルミン	/0.0 (30)	01.8 (47)	83.9 (240)	84.0 (482)	
メトホルミンの用量	750 以下	88.9 (32)	95.7 (45)	13.3 (32)	9.3 (45)	
(mg/目)	750超1500以下	11.1 (4)	4.3 (2)	22.1 (53)	21.0 (101)	
	1500 超	0.0 (0)	0.0 (0)	64.6 (155)	69.7 (336)	
A 1 1 1 1 1 A 241 A 2 1 1 1 1 A 2						

平均值±標準偏差、割合% (例数)

日本人集団と全集団で違いがみられた性別、体重、年齢、メトホルミン併用の有無について、 サブグループ別に主要有効性評価項目である HbA1c 変化量を検討した結果、いずれのサブグルー プでも両集団で本剤の有効性が認められた(表 38)。

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

b) 投与群(本剤群又はプラセボ群)、スクリーニング時の HbA1c(8.0%未満又は8.0%以上)、スクリーニング時のメトホ ルミン使用の有無及び国(全集団の解析時のみ)を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析モデルに より算出。

表 38 性別、体重、年齢及び併用薬の使用状況の違いによる HbA1c 変化量の比較 (FFC6015 試験 日本人集団及び全集団: mITT 集団)

(EFC0015 枫树 日本八条团及 0 主采团,III 1 采团)						
項目		日本人	人集団 全集団		集団	
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	
		(n=50)	(n=73)	(n=274)	(n=544)	
性別	男性	0.13±0.80 (n=35)	-0.76±0.93 (n=47)	-0.12±0.83 (n=142)	-0.96±0.90 (n=274)	
1生力1	女性	0.34±0.75 (n=15)	-1.04±0.64 (n=26)	-0.12±0.81 (n=132)	-0.80±0.97 (n=270)	
体重 (kg)	60 未満	0.52±0.82 (n=13)	-1.09±0.93 (n=29)	0.05±0.85 (n=36)	-1.05±0.81 (n=76)	
	60 以上 80 以下	-0.00±0.75 (n=27)	-0.64±0.78 (n=38)	-0.18±0.77 (n=97)	-0.85±0.88 (n=214)	
	80 超	0.31±0.74 (n=10)	-1.08±0.34 (n=6)	-0.12±0.84 (n=141)	-0.85±1.01 (n=254)	
年齢	65 歳未満	0.24±0.84 (n=31)	-0.74±0.87 (n=47)	-0.08±0.85 (n=204)	-0.86±0.97 (n=419)	
	65 歳以上	0.13±0.69 (n=19)	-1.07±0.76 (n=26)	-0.23±0.73 (n=70)	-0.96±0.82 (n=125)	
メトホルミン併用	あり	0.02±0.76 (n=35)	-0.87±0.71 (n=44)	-0.16±0.80 (n=232)	-0.91±0.91 (n=458)	
	なし	0.59±0.70 (n=15)	-0.84±1.03 (n=29)	0.13±0.89 (n=42)	-0.74±1.03 (n=86)	

平均值±標準偏差

機構は、以下のように考える。主要評価項目である HbA1c 変化量について、全集団において本 剤群のプラセボ群に対する優越性が検証されていること、日本人集団と全集団との間に大きな違いがないことが確認されていること、被験者背景の違いによる HbA1c 変化量に対する影響は臨床的に問題となるような大きなものではないことが確認されていること等から、両集団における有効性に明らかな乖離は認められず、両集団の傾向に一貫性がみられていると解釈し、本剤と SU 剤 (メトホルミンとの併用含む)の併用療法の有効性は示されていると判断して差し支えないと考える。

### ②日本人集団と全集団における安全性

申請者は、以下のように説明している。EFC6015 試験(全評価期間)における有害事象の発現 割合は、日本人集団のプラセボ群 94.1% (48/51例)、本剤群 97.4% (74/76例)、全集団のプラセ ボ群 75.8 % (216/285 例)、本剤群 81.5 % (468/574 例) と、両群とも日本人集団では全集団と比 べて高かった。重篤な有害事象の発現割合は、日本人集団のプラセボ群 13.7 % (7/51 例)、本剤 群 13.2 % (10/76 例)、全集団のプラセボ群 12.3 % (35/285 例)、本剤群 10.1 % (58/574 例) と、 両集団においてプラセボ群と本剤群では同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の 発現割合は、日本人集団のプラセボ群 5.9 % (3/51 例)、本剤群 17.1 % (13/76 例)、全集団のプラ セボ群 7.7% (22/285 例)、本剤群 12.4% (71/574 例) であった。器官別大分類「感染症および寄 生虫症」、「眼障害」、「胃腸障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「一般・全身障害および投与 部位の状態」及び「傷害、中毒および処置合併症」について、本剤群の発現割合は日本人集団で は全集団よりも高かった。このうち、本剤群とプラセボ群との発現割合に違いがみられた「胃腸 障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」に該当し、日本人集団で全集団より発現割 合が5%以上高かった有害事象は「下痢」、「消化不良」、「便秘」及び「齲歯」であった。評価期 間別の発現割合を検討した結果、これらの事象の多くが投与12週までに認められ、主要評価期間 (投与 24 週間) 以降に本剤群でプラセボ群と比べて発現割合が著しく上昇する傾向はなかった (表 39)。

表 39 日本人集団及び全集団における評価期間別の主な胃腸障害の発現状況 (FFC6015 試験 日本人集団及び全集団::安全性解析対象集団)

(EFC6015 試験 日本人集団及い主集団::女生性脾析対象集団)						
		日本人	集団	全集	<b>美団</b>	
事象名	評価期間	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	
		(n=51)	(n=76)	(n=285)	(n=574)	
悪心	投与12週間	0.0 (0)	23.7 (18)	5.3 (15)	23.3 (134)	
	主要評価期間 <sup>a)</sup>	2.0 (1)	25.0 (19)	7.0 (20)	25.3 (145)	
	全評価期間 <sup>b)</sup>	2.0 (1)	26.3 (20)	8.8 (25)	28.0 (161)	
	投与12週間	5.9 (3)	10.5 (8)	4.9 (14)	6.1 (35)	
下痢	主要評価期間 <sup>a)</sup>	7.8 (4)	11.8 (9)	6.7 (19)	8.9 (51)	
	全投与期間 <sup>b)</sup>	15.7 (8)	18.4 (14)	9.5 (27)	12.4 (71)	
嘔吐	投与12週間	2.0 (1)	5.3 (4)	2.1 (6)	7.5 (43)	
	主要評価期間 <sup>a)</sup>	3.9 (2)	5.3 (4)	3.5 (10)	8.7 (50)	
	全評価期間 <sup>b)</sup>	7.8 (4)	5.3 (4)	5.3 (15)	10.6 (61)	
	投与12週間	0.0 (0)	11.8 (9)	0.4 (1)	4.2 (24)	
消化不良	主要評価期間 <sup>a)</sup>	0.0 (0)	11.8 (9)	0.4 (1)	5.4 (31)	
	全評価期間 <sup>b)</sup>	0.0 (0)	14.5 (11)	1.4 (4)	5.9 (34)	
便秘	投与12週間	7.8 (4)	6.6 (5)	2.1 (6)	3.0 (17)	
	主要評価期間 <sup>a)</sup>	11.8 (6)	7.9 (6)	2.8 (8)	3.5 (20)	
	全評価期間 <sup>b)</sup>	15.7 (8)	15.8 (12)	3.9 (11)	5.2 (30)	
齲歯	投与12週間	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	
	主要評価期間 <sup>a)</sup>	0.0 (0)	1.3 (1)	0.0 (0)	0.2 (1)	
	全評価期間 <sup>b)</sup>	3.9 (2)	6.6 (5)	0.7 (2)	1.2 (7)	

発現割合%(発現例数)

また、日本人集団と全集団で違いがみられた性別、年齢、体重、メトホルミン併用の有無について、サブグループ別の有害事象の発現割合には両集団間に大きな違いはみられなかったことから(表 40)、これらの被験者背景の違いが本剤の安全性評価に大きな影響を与えないと考えられた。

表 40 性別、年齢、体重及びメトホルミン併用の有無による有害事象の発現状況 (EFC6015 試験 日本人集団及び全集団:安全性解析対象集団)

項目		日本人集団		全集団	
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
		(n=51)	(n=76)	(n=285)	(n=574)
性別	男性	94.3 (33/35)	97.9 (47/48)	78.0 (117/150)	84.5 (240/284)
	女性	93.8 (15/16)	96.4 (27/28)	73.3 (99/135)	78.6 (228/290)
年齢	65 歳未満	96.8 (30/31)	95.9 (47/49)	77.3 (163/211)	81.3 (360/443)
	65 歳以上	90.0 (18/20)	100.0 (27/27)	71.6 (53/74)	82.4 (108/131)
体重(kg)	60 未満	100.0 (13/13)	96.9 (31/32)	86.8 (33/38)	89.3 (75/84)
	60以上80以下	96.4 (27/28)	100.0 (38/38)	71.3 (72/101)	82.4 (187/227)
	80 超	80.0 (8/10)	83.3 (5/6)	76.0 (111/146)	78.3 (206/263)
メトホルミン併用・	あり	91.7 (33/36)	97.9 (46/47)	77.0 (184/239)	81.9 (398/486)
	なし	100.0 (15/15)	96.6 (28/29)	69.6 (32/46)	79.5 (70/88)

発現割合%(発現例数/該当するカテゴリーにおける例数)

胃腸障害について、日本人集団と全集団で本剤群の発現割合に全評価期間における 5 %以上の差がみられた主な事象は「下痢」、「消化不良」、「便秘」及び「齲歯」であったが、発現割合の差は概ね投与 12 週までの発現によるものであり (表 39)、その後の長期投与時にみられた差は臨床的に意味のあるものとは考えにくく、本剤の長期安全性を評価する上で大きな影響はないと考えられた。メトホルミン併用の有無別の胃腸障害の発現割合は、日本人集団のメトホルミン併用ありの場合はプラセボ群 36.1 %(13/36 例)、本剤群 68.1 %(32/47 例)、メトホルミン併用なしの場合はプラセボ群 60.0 %(9/15 例)、本剤群 62.1 %(18/29 例)、全集団のメトホルミン併用ありの場合はプラセボ群 29.3 %(70/239 例)、本剤群 49.2 %(239/486 例)、メトホルミン併用なしの場

a) 投与 24 週間

b) 投与 76 週間以上

合はプラセボ群 30.4 % (14/46 例)、本剤群 47.7 % (42/88 例) と、両集団においてメトホルミン 併用の有無で本剤群における発現割合に大きく異なる傾向はみられなかった。

症候性低血糖症の発現割合は、SU 剤併用、SU 剤及びメトホルミン併用ともに、本剤群では日本人集団と全集団間に明らかな違いはみられず、多くの事象が主要評価期間に発現する傾向がみられた(表 41)。SU 剤併用では、本剤群での 100 人年あたりの症候性低血糖症の発現件数は日本人集団で全集団より多かった。重症症候性低血糖症は、SU 剤及びメトホルミン併用でのプラセボ群の 1 例(日本人)、本剤群の 2 例(外国人)に認められた。治験薬の投与中止に至った低血糖はSU 剤併用での本剤群の 1 例(外国人)に認められたのみであり、両集団とも少数の発現であった。

(EFC6015 試験 日本人集団及び全集団:安全性解析対象集団)						
	評価期間	日本人集団		全集団		
	計1川州11	プラセボ群 (n=51)	本剤群(n=76)	プラセボ群 (n=285)	本剤群(n=574)	
	投与 12 週間	20.0 (3/15)	20.7 (6/29)	8.7 (4/46)	17.0 (15/88)	
SU 剤併用	主要評価期間 a)	20.0 (3/15)	20.7 (6/29)	8.7 (4/46)	18.2 (16/88)	
SU剂肝用	全評価期間 b)	20.0 (3/15)	24.1 (7/29)	15.2 (7/46)	22.7 (20/88)	
		4 [14.8]	46 [99.7]	22 [32.4]	77 [61.5]	
CIT ALL ARY	投与 12 週間	5.6 (2/36)	14.9 (7/47)	9.6 (23/239)	11.1 (54/486)	
SU 剤及びメ トホルミン 併用	主要評価期間 a)	5.6 (2/36)	14.9 (7/47)	13.0 (31/239)	14.8 (72/486)	
	△並在和目 b)	13.9 (5/36)	23.4 (11/47)	18.4 (44/239)	22.0 (107/486)	
	全評価期間 6)	12 [21.1]	28 [37.1]	208 [60.7]	312 [44.3]	

表 41 日本人集団及び全集団における評価期間別の症候性低血糖症の発現状況 (PEC6015 試験 日本人集団及び全集団・安全性解析対象集団)

上段:発現割合%(発現例数/各カテゴリーにおける例数)、全評価期間の下段:発現件数 [発現件数/100人年]

注射部位反応の発現割合は、主要評価期間では、日本人集団のプラセボ群 3.9% (2/51 例)、本 剤群 6.6% (5/76 例)、全集団のプラセボ群 1.8% (5/285 例)、本剤群 4.5% (26/574 例)であった。全評価期間では、日本人集団のプラセボ群 5.9% (3/51 例)、本剤群 9.2% (7/76 例)、全集団のプラセボ群 2.8% (8/285 例)、本剤群 4.9% (28/574 例)と、主要評価期間及び全評価期間において両投与群とも日本人集団では全集団よりも高かったが、両集団のいずれも本剤群とプラセボ群との間に大きな違いはみられなかった。また、両集団ともに大部分の事象の重症度は軽度であり、重度及び重篤な事象はなく、本剤群で治験薬の投与中止に至った事象の発現例数は日本人集団の1例、全集団の2例と少なかった。さらに、両集団の本剤群において主要評価期間に大部分の事象が発現しており、全評価期間で主要評価期間と比べて発現割合が大きく上昇する傾向はみられなかった。よって、両集団でみられた発現割合の違いは本剤の長期安全性を評価する上で大きな影響はないと考えられた。

以上より、全集団の結果に基づき日本人における本剤の安全性を評価することは可能と考える。 機構は、日本人集団で全集団と比べて一部の有害事象の発現状況に違いはみられているものの、 臨床的に大きな問題となるような安全性上の違いではないと考える申請者の説明に特段の問題は なく、日本人における安全性上の懸念はみられていないと解釈して差し支えないと考える。なお、 日本人での高用量(750 mg/日超)メトホルミン併用時の検討例数が少ないことから、製造販売後 調査において引き続き高用量(750 mg/日超)メトホルミン併用時の安全性に関して、情報収集す る必要があると考える。

# 3) 基礎インスリン (SU 剤との併用含む) との併用試験 (EFC10887 試験)

#### ①日本人集団と全集団における有効性

a) 投与24週間

b) 投与76週間以上

機構は、日本人集団と全集団における有効性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。EFC10887 試験の主要評価項目であるベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量は表 42 のとおりであり、日本人集団及び全集団で一貫した有効性が示された。また、外国人集団においても同様の有効性が示された。投与 24 週時に HbA1c が6.5 %以下に達した被験者の割合は、全集団の本剤群 17.8 % (26/154 例)、日本人集団の本剤群12.9 % (9/72 例)、7.0 %未満に達した被験者の割合は、全集団の本剤群35.6 % (52/154 例)、日本人集団の本剤群31.4 % (22/72 例) であった。ベースラインから投与 24 週までの空腹時血糖値変化量の本剤群とプラセボ群の群間差(本剤群-プラセボ群)とその95 %信頼区間は、日本人集団では-17.27 [-30.781, -3.763] mg/dL、全集団では-12.04 [-22.062, -2.015] mg/dL であった。同様に、1 日基礎インスリン用量の群間差については、日本人集団では-0.70 [-1.297, -0.112] 単位/日、全集団では-1.29 [-2.097, -0.477] 単位/日と、いずれの評価項目でも両集団で大きな違いは認められなかった。

表 42 ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量 (EFC10887 試験 日本人集団、外国人集団及び全集団: mITT 集団)

	(Li Cioco) i tol pri yokan yo akan i mi i kan							
	日本人集団(n=159)		外国人集団(n=152) <sup>a)</sup>		全集団(n=311)			
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
	(n=87)	(n=72)	(n=70)	(n=82)	(n=157)	(n=154)		
HbA1c 変化量	0.26±0.75	-0.85±1.25	-0.28±0.87	-0.94±1.21	0.02±0.85	-0.90±1.22		
群間差 [95 %信頼区間] b)	-1.12 [-1.429, -0.809]		-0.62 [-0.973, -0.260]		-0.88 [-1.116, -0.650]			
p 値 <sup>b)</sup>	< 0.0001		0.0008		< 0.0001			

平均值±標準偏差(%)、LOCF

なお、ベースラインの被験者背景は表 43 のとおりであり、日本人集団では全集団と比べて男性被験者の割合が高い傾向がみられた。また、基礎インスリンのみ併用する被験者の割合が日本人集団では全集団より高く、併用された基礎インスリンの用量及び高用量 SU 剤併用例の割合は全集団で高い傾向がみられた。

表 43 ベースラインの被験者背景 (EFC10887 試験 日本人集団及び全集団:mITT 集団)

項目		日本人集団	(n=159)	全集団 (n=311)	
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
		(n=87)	(n=72)	(n=157)	(n=154)
HbA1c (%)		8.52±0.80	8.53±0.71	8.52±0.78	8.54±0.73
体重(kg)		66.73±14.21	67.35±13.90	65.60±12.47	65.93±13.00
年齢 (歳)		57.1±10.7	59.1±10.5	58.0±10.1	58.7±10.2
性別	男性	65.5 (57)	66.7 (48)	51.0 (80)	44.8 (69)
1生力]	女性	34.5 (30)	33.3 (24)	49.0 (77)	55.2 (85)
併用する糖尿病	基礎インスリンのみ	40.2 (35)	43.1 (31)	29.3 (46)	29.9 (46)
治療薬	基礎インスリン及び SU 剤併用	59.8 (52)	56.9 (41)	70.7 (111)	70.1 (108)
併用された基礎イン	併用された基礎インスリンの用量(単位/日)		18.57±8.89	24.11±14.18	24.85±13.96
高用量 SU 剤併用 a) あ	5 b	46.2 (24/52)	48.8 (20/41)	59.5 (66/111)	61.1 (66/108)

平均値±標準偏差、割合%(例数)

性別、SU 剤併用の有無及び SU 剤の用量の違いが有効性評価に及ぼす影響を検討した結果(表44)、日本人集団では女性被験者で HbA1c 変化量が大きい傾向がみられたが、他のサブグループ

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

b) 投与群(本剤群又はプラセボ群)、スクリーニング時の HbA1c(8.0 %未満又は 8.0 %以上)、スクリーニング時の SU 剤併用の有無及び国(全集団の解析時のみ)を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析モデルにより算出。

a) 高用量 SU 剤併用: グリメピリド 3 mg/日以上、グリベンクラミド 5 mg/日以上、グリクラジド 80 mg/日以上.

でも両集団で一貫して本剤の有効性が認められた。

表 44 性別、SU 剤併用の有無及び SU 剤の使用状況別の HbA1c 変化量(EFC10887 試験 日本人集団及び全)
---

項目		日本人:	集団	全集団		
		プラセボ群(n=86)	本剤群(n=70)	プラセボ群 (n=154)	本剤群(n=146)	
性別	男性	0.41±0.155 (n=57)	-0.55±0.161 (n=46)	0.08±0.163 (n=80)	-0.81±0.173 (n=65)	
生列	女性	0.51±0.201 (n=29)	-0.91±0.216 (n=24)	0.12±0.150 (n=74)	-0.76±0.157 (n=81)	
SU 剤併用	あり	0.32±0.81 (n=52)	-0.84±1.49 (n=40)	0.04±0.88 (n=109)	-0.91±1.36 (n=103)	
30 A1117711	なし	0.16±0.65 (n=34)	-0.87±0.85 (n=30)	-0.01±0.76 (n=45)	-0.87±0.83 (n=43)	
高用量 SU	あり	0.43±0.83 (n=24)	-1.21±0.87 (n=19)	0.11±0.90 (n=65)	-1.21±1.06 (n=61)	
剤併用 a)	なし	0.19±0.79 (n=25)	-0.50±1.85 (n=21)	-0.01±0.82 (n=37)	-0.54±1.60 (n=38)	

平均值±標準偏差

機構は、以下のように考える。主要評価項目である HbA1c 変化量について、全集団において本 剤群のプラセボ群に対する優越性が検証されていること、日本人集団と全集団との間及び日本人 集団と外国人集団との間に大きな違いがないことが確認されていること、被験者背景の違いによる HbA1c 変化量に対する影響は臨床的に問題となるような大きなものではないことが確認されていること等から、両集団における有効性に明らかな乖離は認められず、両集団の傾向に一貫性がみられていると解釈し、本剤と基礎インスリン(SU剤との併用含む)の併用療法の有効性は示されていると判断して差し支えないと考える。

### ②日本人集団と全集団における安全性

EFC10887 試験(全評価期間(投与24週間))における有害事象の発現割合は、日本人集団のプラセボ群66.7%(58/87例)、本剤群87.5%(63/72例)、全集団のプラセボ群70.1%(110/157例)、本剤群89.0%(137/154例)であった。重篤な有害事象の発現割合は、日本人集団のプラセボ群6.9%(6/87例)、本剤群2.8%(2/72例)、全集団のプラセボ群5.7%(9/157例)、本剤群6.5%(10/154例)と、両投与群で同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、日本人集団のプラセボ群4.6%(4/87例)、本剤群6.9%(5/72例)、全集団のプラセボ群3.2%(5/157例)、本剤群9.1%(14/154例)であった。

本剤群で発現した主な有害事象は、両集団ともに「低血糖症」及び器官別大分類「胃腸障害」であった。日本人集団で全集団より発現割合(全評価期間)が高かった主な有害事象は「鼻咽頭炎」(日本人集団:プラセボ群 19.5 % (17/87 例)、本剤群 19.4 % (14/72 例)、全集団:プラセボ群 12.7 % (20/157 例)、本剤群 13.6 % (21/154 例))及び「腹部不快感」(日本人集団:プラセボ群 0.0 % (0/87 例)、本剤群 12.5 % (9/72 例)、全集団:プラセボ群 0.6 % (1/157 例)、本剤群 7.1 % (11/154 例))であったが、「鼻咽頭炎」の発現割合はプラセボ群と本剤群で同程度であった。「低血糖症」(日本人集団:プラセボ群 17.2 % (15/87 例)、本剤群 36.1 % (26/72 例)、全集団:プラセボ群 23.6 % (37/157 例)、本剤群 43.5 % (67/154 例))及び「頭痛」(日本人集団:プラセボ群 2.3 % (2/87 例)、本剤群 2.8 % (2/72 例)、全集団:プラセボ群 1.9 % (3/157 例)、本剤群 10.4 % (16/154 例))は、全集団で日本人集団より発現割合が高かった。

主な被験者背景について、日本人集団と全集団では性別の分布に違いがみられたが、有害事象の発現割合は、日本人集団の男性被験者ではプラセボ群 66.7% (38/57例)、本剤群 85.4% (41/48例)、女性被験者ではプラセボ群 66.7% (20/30例)、本剤群 91.7% (22/24例) であった。全集団の男性被験者ではプラセボ群 67.5% (54/80例)、本剤群 85.5% (59/69例)、女性被験者ではプラ

a) 高用量 SU 剤: グリメピリド 3 mg/日以上、グリベンクラミド 5 mg/日以上、グリクラジド 80 mg/日以上.

セボ群 72.7 % (56/77 例)、本剤群 91.8 % (78/85 例) と、両集団とも有害事象の発現割合に性別による大きな違いはみられず、両集団間にみられた性別の分布の違いは本剤の安全性評価に大きな影響を与えないと考えられた。

胃腸障害について、認められた主な事象は両集団で同様であり、また、プラセボ群及び本剤群での発現割合に両集団で大きな違いはみられず、本剤群の大部分の事象が投与12週までに発現していた(表 45)。日本人集団で全集団より本剤群での発現割合が5%以上高かった事象は「腹部不快感」であったが、発現割合の差は投与12週までの発現によるものであった。投与中止に至った胃腸障害についても、日本人集団の3例すべてが投与12週間で発現し、全集団では投与12週間で8例、投与24週間で9例に発現しており、両集団において大部分の事象が投与12週間に発現していた。

表 45	日本人集団及び全集団における評価期間別の主な胃腸障害 🖹 の発現状況	2
	FFC10887 試驗 日本人集団及び全集団・安全性解析対象集団)	

(EFC10887 試験 日本人集団及び主集団:女生性脾析对家集団)								
		日本ノ	人集団	全集団				
事象名	評価時期	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群			
		(n=87)	(n=72)	(n=157)	(n=154)			
悪心	投与12週間	2.3 (2)	36.1 (26)	3.8 (6)	38.3 (59)			
老心	全評価期間 <sup>b)</sup>	3.4 (3)	36.1 (26)	4.5 (7)	39.6 (61)			
嘔吐	投与12週間	1.1 (1)	16.7 (12)	0.6 (1)	16.9 (26)			
hlm F.T.	全投与期間 <sup>b)</sup>	3.4 (3)	18.1 (13)	1.9 (3)	18.2 (28)			
腹部不快感	投与12週間	0.0 (0)	12.5 (9)	0.6 (1)	7.1 (11)			
版前个大松	全評価期間 <sup>b)</sup>	0.0 (0)	12.5 (9)	0.6 (1)	7.1 (11)			
消化不良	投与12週間	0.0 (0)	2.8 (2)	0.0 (0)	6.5 (10)			
相化小皮	全評価期間 <sup>b)</sup>	0.0 (0)	4.2 (3)	0.0 (0)	7.1 (11)			
下痢	投与12週間	3.4 (3)	5.6 (4)	1.9 (3)	6.5 (10)			
[`7年]	全評価期間 <sup>b)</sup>	3.4 (3)	5.6 (4)	2.5 (4)	6.5 (10)			
便秘	投与12週間	3.4 (3)	8.3 (6)	2.5 (4)	5.2 (8)			
1史秘	全評価期間 <sup>b)</sup>	3.4 (3)	8.3 (6)	2.5 (4)	5.2 (8)			

発現割合%(発現例数)

- a) いずれかの集団で発現割合が5%以上の胃腸障害
- b) 投与 24 週間

「基礎インスリンのみ併用」の場合の本剤群における症候性低血糖症の発現割合及び 100 人年あたりの症候性低血糖症の発現件数について、両集団で大きな違いはなかった。「基礎インスリン及び SU 剤併用」の場合では、プラセボ群及び本剤群のいずれでも全集団では日本人集団より症候性低血糖症の発現割合が高く、「基礎インスリンのみ併用」の場合と比べて、本剤群における症候性低血糖症の発現割合が高かった。特に「高用量 SU 剤併用あり」の場合では、「高用量 SU 剤併用なし」の場合より本剤群、プラセボ群ともに症候性低血糖症の発現割合が高くなる傾向がみられた(表 46)。また、併用された基礎インスリンの用量の違いによる影響については、日本人集団及び全集団のいずれにおいても、SU 剤併用の有無に関わらず、「高用量基礎インスリン併用あり」の場合で「高用量基礎インスリン併用なし」の場合と比べて、本剤群、プラセボ群ともに症候性低血糖症の発現割合及び 100 人年あたりの発現件数が多い傾向がみられた。

表 46 日本人集団及び全集団における症候性低血糖症の発現状況 (EFC10887 試験 日本人集団及び全集団:安全性解析対象集団)

	日本人集団		全集団		
	プラセボ群(n=87)	本剤群(n=72)	プラセボ群 (n=157)	本剤群(n=154)	
基礎インスリンのみ併用	22.9 (8/35)	32.3 (10/31)	28.3 (13/46)	32.6 (15/46)	
	16 [103.5]	19 [137.4]	28 [135.7]	29 [147.9]	
基礎インスリン及び SU 剤	13.5 (7/52)	39.0 (16/41)	21.6 (24/111)	47.2 (51/108)	
併用	12 [51.0]	54 [301.8]	74 [147.8]	165 [353.5]	

### 表 46 日本人集団及び全集団における症候性低血糖症の発現状況 (EFC10887 試験 日本人集団及び全集団:安全性解析対象集団)(続き)

		日本ノ	集団	全集団		
		プラセボ群(n=87)	本剤群(n=72)	プラセボ群 (n=157)	本剤群(n=154)	
+ 10		16.7 (4/24)	40.0 (8/20)	24.2 (16/66)	53.0 (35/66)	
高用量 SU 剤	あり	9 [79.4]	30 [349.9]	55 [182.4]	118 [426.0]	
併用 <sup>a)</sup>	なし	8.0 (2/25)	38.1 (8/21)	13.2 (5/38)	39.5 (15/38)	
		2 [18.5]	24 [257.6]	14 [84.3]	45 [261.7]	
古田見甘朮	あり	22.6 (7/31)	45.5 (10/22)	30.8 (24/78)	55.0 (44/80)	
高用量基礎 インスリン - 併用 <sup>b)</sup>	めり	15 [104.8]	25 [286.9]	71 [198.8]	125 [377.9]	
	<i>t</i> a 1	14.3 (8/56)	32.0 (16/50)	16.5 (13/79)	29.7 (22/74)	
	なし	13 [52.7]	48 [208.6]	31 [88.6]	69 [207.8]	

上段:発現割合%(発現例数/各カテゴリーにおける例数)下段:発現件数 [発現件数/100人年]

- a) 高用量 SU 剤: グリメピリド 3 mg/日以上、グリベンクラミド 5 mg/日以上、グリクラジド 80 mg/日以上
- b) 高用量基礎インスリン: 20 単位/日超

重症低血糖症は認められず、治験薬の投与中止に至った低血糖症は、「基礎インスリン及び SU 剤併用」の本剤群 3 例(うち日本人 2 例)に認められた。評価時期別の低血糖症の発現割合を検討したところ、両集団とも本剤群では投与初期に高く、その後の期間では本剤群、プラセボ群ともに低かった。

以上のように、低血糖症の発現状況は日本人集団と全集団で同様と考えられた。

注射部位反応について、日本人集団での発現割合はプラセボ群 1.1 % (1/87 例)、本剤群 2.8 % (2/72 例)、全集団での発現割合はプラセボ群 1.3 % (2/157 例)、本剤群 1.3 % (2/154 例) であった。いずれの事象も投与 12 週までに発現し、重症度は軽度であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

機構は、日本人集団と全集団では一部の有害事象の発現状況に違いがみられているものの、臨 床的に大きな問題となるような安全性上の違いではないと考える申請者の説明に特段の問題はな く、日本人における安全性上の懸念はみられていないと解釈して差し支えないと考える。

機構は、1)~3)の検討結果から、EFC6015及びEFC10887試験の全集団の成績を日本人2型糖 尿病患者の成績とみなすことに大きな問題はないと考える。

# (4) 有効性について

# 1) SU剤(メトホルミンとの併用含む)との併用療法

機構は、本剤と SU 剤 (メトホルミンとの併用含む)の併用療法の有効性については、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された EFC6015 試験の成績から示されていると考える (「(3) 国際共同治験の結果の解釈について」の項を参照)。

# 2) 基礎インスリン (SU 剤との併用含む) との併用療法

機構は、本剤と基礎インスリン (SU剤との併用含む)の併用療法の有効性については、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された EFC10887 試験の成績から示されていると考える (「(3) 国際共同治験の結果の解釈について」の項を参照)。

# 3) 抗リキシセナチド抗体価の有効性評価への影響

申請者は、以下のように説明している。EFC10887 及び EFC6015 試験のベースラインから投与

24 週時 (LOCF) までの HbA1c 変化量について、抗体産生の有無 (陽性又は陰性) 別に評価した。 EFC6015 及び EFC10887 試験の併合データでは、投与 24 週時に抗体産生の有無の情報及び HbA1c 値が得られた本剤群の被験者 (全集団 481 例、日本人集団 114 例) における HbA1c 変化量の調整 平均 [95 %信頼区間] は、全集団の抗体陽性例 (n=312) では-0.80 [-0.944, -0.659] %、抗体陰性例 (n=169) では-0.76 [-0.930, -0.588] %であった。日本人集団の抗体陽性例 (n=81) では-0.74 [-0.962,-0.516] %、抗体陰性例 (n=33) では-0.86 [-1.178, -0.545] %と、両集団において抗体産生の有無によらず大きな違いはみられなかった。 EFC6015 試験では、投与 76 週時に抗体産生の有無の情報及び HbA1c 値が得られた本剤群の被験者 (全集団 240 例、日本人集団 29 例)における HbA1c 変化量の平均 [95 %信頼区間] は、全集団の抗体陽性例 (n=180) では-0.77 [-0.908, -0.633] %、抗体陰性例 (n=60) では-0.97 [-1.254, -0.690] %であった。日本人集団の抗体陽性例 (26 例) では-0.64 [-0.988,-0.289] %、抗体陰性例 (n=3) では-1.97 [-5.170, 1.237] %と、投与 24 週時までの結果 (EFC6015 及び EFC10887 試験の併合データ) と同様の傾向が認められた。

機構は、臨床試験成績において抗体価が大きく上昇する傾向はみられておらず、また、抗体産生の程度と有効性に明らかな関連性は認められていないことを確認した。なお、日本人における本剤長期投与時の抗体産生に関する情報が限られていることから、製造販売後調査において引き続き抗体産生と有効性との関連性について情報収集する必要があると考える(抗体産生と安全性との関連性については、「(5)安全性について 5) 抗リキシセナチド抗体産生と免疫反応について」の項を参照)。

### (5) 安全性について

機構は、国際共同第III相試験(EFC6015及びEFC10887試験)における有害事象及び副作用の発現 状況(表 25、表 26、表 29及び表 30)等から、適切な注意喚起及び情報提供がなされることを前 提とすれば本剤の安全性は許容可能と考えるが、個別の事象についてさらに検討した。

## 1) 低血糖症

申請者は、以下のように説明している。SU剤(メトホルミンとの併用含む)と本剤の併用について EFC6015 試験で検討した結果、症候性低血糖症の発現割合は本剤群ではプラセボ群より高かったが、重症症候性低血糖症及び投与中止に至った低血糖症の発現は少なかった。また、基礎インスリン (SU剤との併用含む)と本剤の併用について EFC10887 試験で検討した結果、症候性低血糖症の発現割合は本剤群ではプラセボ群より高く、特に基礎インスリン及び SU剤を併用した場合に発現割合が高くなる傾向がみられたが、重症症候性低血糖症及び投与中止に至った低血糖症の発現は少なかった(「(3)国際共同試験の結果の解釈について 2) SU剤(メトホルミンとの併用含む)との併用試験(EFC6015 試験)②日本人集団と全集団における安全性」及び「3)基礎インスリン(SU剤との併用含む)との併用試験(EFC10887 試験)②日本人集団と全集団における安全性」の項を参照)。

以上のように、本剤と SU 剤又は基礎インスリンと併用した場合には、症候性低血糖症の発現割合が本剤群ではプラセボ群より高く、基礎インスリン及び SU 剤の両方を本剤と併用した場合に特に発現割合が高かった。また、症候性低血糖症の発現割合は投与初期にやや高く、基礎インスリンのみを併用した場合には、「高用量基礎インスリン併用あり」の場合の発現割合が「高用量基礎イ

ンスリン併用なし」の場合より高かった。以上を考慮すると、本剤投与開始時には、低血糖症の発現リスクを軽減するために、必要に応じて併用する SU 剤又は基礎インスリン用量の減量を考慮すべきと考えられた。

機構は、低血糖症の発現状況に関して大きな懸念はみられていないと考えるが、低血糖症は患者の長期予後に関連する重要な副作用であること、SU 剤又は基礎インスリンと併用する場合は特に注意を要すること、臨床試験における検討例数は限られていること等から、低血糖症のリスクについて適切な注意喚起及び情報提供を行うとともに、製造販売後調査において引き続き低血糖症に関して情報収集する必要があると考える。

### 2) 胃腸障害

申請者は、以下のように説明している。第 III 相プラセボ対照試験<sup>127</sup>併合データにおける「悪心」の発現割合は、主要評価期間ではプラセボ群 6.2 %(66/1061 例)、本剤群 26.1 %(556/2127 例)、全評価期間ではプラセボ群 7.7 %(82/1061 例)、本剤群 28.5 %(607/2127 例)であった。「嘔吐」の発現割合は、主要評価期間ではプラセボ群 1.8 %(19/1061 例)、本剤群 10.5 %(224/2127 例)、全評価期間ではプラセボ群 2.8 %(30/1061 例)、本剤群 12.4 %(263/2127 例)と、いずれの事象も大部分が主要評価期間に発現した。重篤な「悪心」及び「嘔吐」は、主要評価期間でそれぞれ本剤群の 2 例(いずれも外国人)に認められたが、それ以降に新たな発現はなかった。治験薬の投与中止に至った事象について、「悪心」は本剤群では主要評価期間に 65 例(日本人 13 例、外国人 52 例)、全評価期間に 72 例(日本人 13 例、外国人 59 例)に発現し、「嘔吐」は主要評価期間に 26 例(日本人 2 例、外国人 26 例)に発現した。

以上のように、本剤投与時に認められた胃腸障害の主な有害事象である「悪心」及び「嘔吐」は、主として投与初期に発現するものの、重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は少なかった。なお、日本人が参加した国際共同試験(EFC6015 及び EFC10887 試験)の成績(「(3) 国際共同試験の結果の解釈について 2) SU 剤(メトホルミンとの併用含む)との併用試験(EFC6015 試験)②日本人集団と全集団における安全性」及び「3) 基礎インスリン(SU 剤との併用含む)との併用試験(EFC10887 試験)②日本人集団と全集団における安全性」の項参照)から、日本人集団では全集団と比べて胃腸障害の発現割合が高かったが、発現割合の差は投与12 週までの発現によるものであり、重篤な事象及び治験薬投与中止に至った事象は両集団とも少なかったことから、特に問題にならないと考えられた。

機構は、日本人が参加した国際共同試験において発現した多くの胃腸障害は軽度又は中等度であり、臨床的に問題となるような懸念は臨床試験成績からは認められていないことを確認した。しかしながら、日本人集団では全集団と比べて発現割合が高い傾向が一貫してみられており、また、臨床試験における日本人の検討例数は限られていることから、添付文書において適切な注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き胃腸障害に関して情報収集する必要があると考える。

# 3) 膵炎 (アミラーゼ、リパーゼの上昇を含む)

<sup>127</sup> 日本人患者を含む国際共同試験(EFC6015、EFC10887 及び EFC6018 試験)及び海外臨床試験(EFC6014、EFC6016 及び EFC10743 試験) 申請者は、以下のように説明している。膵炎との関連が疑われる有害事象<sup>128</sup>について、第 III 相プラセボ対照試験併合データ(全評価期間)における「膵炎」、「急性膵炎」、「慢性膵炎」等の膵炎に特異的な有害事象(class 2)の発現割合は、プラセボ群で 0.2 %(2/1061 例:膵炎、急性膵炎、各 1 例)、本剤群で 0.4 %(9/2127 例:膵炎 5 例、急性膵炎 2 例、慢性膵炎 2 例)であり、日本人集団には発現しなかった。「膵炎」が認められた本剤群の 5 例中の 2 例では「膵炎」と確定診断されたが、他の 3 例は「膵炎の疑い」と報告された。「急性膵炎」が認められた本剤群の 2 例は、本剤投与開始後 1 年を超えた時期に症状が発現した。膵炎との関連が疑われる有害事象の 100 人年あたりの発現例数は、プラセボ群で 0.65 例、本剤群で 1.20 例、本剤群のプラセボ群に対する相対リスクとその 95 %信頼区間は 1.92 [0.91, 4.48] であった。本剤群とプラセボ群との差は、主に診断に対する特異性が低い Class 3 の有害事象によるものと考えられた。第 II 相及び第 III 相試験<sup>129</sup>併合データ(全評価期間)においても、膵炎が疑われる有害事象は日本人集団では発現せず、全集団の本剤群での発現割合は 1.2 %(38/3304 例)であった。

臨床検査値(膵酵素)については、第 III 相プラセボ対照試験併合データ(全評価期間)において、アミラーゼが基準値上限の 3 倍以上に上昇した被験者の割合はプラセボ群で 0.2 %(2/1051 例)、本剤群で 0.4 %(9/2100 例)であった。リパーゼが基準値上限の 3 倍以上に上昇した被験者の割合は、プラセボ群で 2.0 %(21/1051 例)、本剤群で 2.3 %(48/2100 例)であった。アミラーゼ及びリパーゼのいずれも基準値上限の 3 倍以上に上昇した本剤群の 1 例は「急性膵炎」と診断され、本剤の投与中止に至った。また、リパーゼの基準値上限の 3 倍以上の上昇が認められた本剤群の 4 例は「リパーゼ増加」の有害事象と判断され、本剤の投与中止に至った。日本人集団では、アミラーゼ又はリパーゼの基準値上限の 3 倍以上の上昇は認められなかった。

実薬対照第 III 相試験(EFC6019 及び EFC10780 試験)について、EFC6019 試験では本剤群で 1.6% (5/318 例)、エキセナチド群で 2.8 % (9/316 例) に膵酵素 (リパーゼ又はアミラーゼ) の上昇が認められたが、「膵炎」と確定診断された事象は、エキセナチド群の 1 例 (軽度の化学物質性の膵炎)のみであった。膵炎との関連が疑われる有害事象として、本剤群の 1 例に重度の「リパーゼ増加」が認められた。重篤な有害事象はみられなかった。EFC10780 試験では、本剤群で 3.8% (6/158 例)、シタグリプチンリン酸塩水和物群で 1.2% (2/161 例) に膵炎に特異的又は膵炎の疑いに関連する膵酵素の上昇が認められた。なお、膵炎と確定診断された事象、膵炎との関連が疑われる重篤な有害事象、重度の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上のように、膵炎のリスクの増加を示唆する結果は認められなかった。

機構は、本剤投与中に膵炎の確定診断がなされた事象の報告は少なく、日本人で認められていないものの、第 III 相プラセボ対照試験併合データにおいて、本剤群での膵炎との関連が疑われる有害事象の発現リスクはプラセボ群と比べて高い傾向が認められていることを踏まえ、添付文書にお

<sup>128</sup> 膵炎との関連が疑われる有害事象は、以下の基準により確認された。

Class 1: SMQ「急性膵炎」の急性膵炎の腹痛に関連した基本語(カテゴリーC)(腹部膨満、腹痛、上腹部痛、腹部硬直、腹部圧痛、急性腹症、消化器痛、腹壁反跳痛、腹部コンパートメント症候群、腹部不快感、下腹部痛、又は腹部症状)を有し、かつリパーゼ又はアミラーゼが基準値上限の3倍以上となった被験者。

Class 2: SMQ「急性膵炎」の狭域検索用語(カテゴリーA)の基本語(膵炎、急性膵炎、慢性膵炎、再発性膵炎等)を有する被験者。 Class 3: 発現時期は問わず SMQ「急性膵炎」の広域検索用語(カテゴリーB及びカテゴリーC)を有する被験者。

<sup>&</sup>lt;sup>129</sup> 日本人患者を含む国際共同試験(PDY6797、EFC6015、EFC10887 及び EFC6018 試験)、国内臨床試験(LTS10888 試験)及び海外臨床試験(ACT6011、DRI6012、PDY10931、EFC6014、EFC6016、EFC10743、EFC6019 及び EFC10780 試験)

いて膵炎について注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き膵炎に関して情報収集する必要があると考える。

### 4) 注射部位反応

申請者は、以下のように説明している。第 III 相プラセボ対照試験併合データにおける注射部位 反応の発現割合は、主要評価期間ではプラセボ群 1.4%(15/1061 例)、本剤群 3.9%(83/2127 例)、全評価期間ではプラセボ群 1.9%(20/1061 例)、本剤群 4.7%(101/2127 例)と、いずれの評価期間でも本剤群ではプラセボ群と比べて発現割合が高かったが、主要評価期間と比べて全評価期間で大きく上昇する傾向はみられなかった。また、大部分の事象は軽度であり、治験薬の投与中止に至った事象は全評価期間では 9 例(日本人 1 例、外国人 8 例)に認められたが、重篤な事象は認められなかった。さらに、全評価期間において注射部位反応を発現した被験者の大部分(80/101 例)が 1 回のみの発現であった。第 II 相及び第 III 相試験併合データの本剤群(全評価期間)では 5.4%(160/2950 例)と、同様の傾向が認められた。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績において、本剤投与時における注射部位反応の発現割合は低く、投与継続とともに発現割合が大きく上昇する傾向はみられていないこと、重篤な事象は報告されていないことから、大きな懸念はないものと考える。しかしながら、本剤群ではプラセボ群と比べて発現割合が高い傾向がみられることから、添付文書において注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き注射部位反応に関して情報収集する必要があると考える。

### 5) 抗リキシセナチド抗体産生と免疫反応について

申請者は、以下のように説明している。第 III 相試験<sup>130</sup>併合データ(全評価期間)における抗体産生の有無別の有害事象の発現割合は、全集団では抗体陽性例で 83.0 %(1384/1668 例)、抗体陰性例で 75.2 %(475/632 例)であった。日本人集団では抗体陽性例で 90.8 %(167/184 例)、抗体陰性例で 90.2 %(55/61 例)と、両集団のいずれでも抗体産生の有無による違いはなかった。注射部位反応の発現割合は、全集団の抗体陽性例で 5.9 %(99/1668 例)、抗体陰性例で 2.5 %(16/632 例)であった。日本人集団では抗体陽性例で 8.2 %(15/184 例)、抗体陰性例で 3.3 %(2/61 例)と、両集団において抗体陽性例で発現割合が高かったが、抗体の有無にかかわらず、大部分の事象の重症度は軽度であった。アレルギー反応評価委員会(以下、「ARAC」)によりアレルギー反応と判定された有害事象の抗体産生の有無別の発現割合は、全集団の抗体陽性例で 2.0 %(33/1668 例)、抗体陰性例で 1.9 %(12/632 例)であった。日本人集団では抗体陽性例で 3.3 %(6/184 例)、抗体陰性例で 3.3 %(2/61 例)と、抗体産生の有無による違いはなかった。症候性低血糖症については、日本人が参加した第 III 相試験の成績を検討した結果(表 47)、抗体産生の有無による大きな違いは認められなかった。

<sup>130</sup> 日本人患者を含む国際共同試験(EFC6015、EFC10887 及び EFC6018 試験)、国内臨床試験(LTS10888 試験)及び海外臨床試験(EFC6014、EFC6016、EFC10743、EFC6019及び EFC10780 試験)

表 47 日本人が参加した第 III 相試験における抗体産生有無別の本剤群の症候性低血糖症の発現割合 (全評価期間:安全性解析対象集団)

(24) [4]///(4) (24)							
試験番号		日本人	集団	全集団			
		抗体陽性	抗体陰性	抗体陽性	抗体陰性		
EFC6015	SU剤のみ併用	26.3 (5/19)	22.2 (2/9)	20.3 (12/59)	29.6 (8/27)		
EFC0013	SU剤及びメトホルミン併用	26.3 (10/38)	12.5 (1/8)	22.9 (84/367)	19.4 (21/108)		
EFC10887	基礎インスリンのみ併用	28.0 (7/25)	50.0 (3/6)	28.6 (10/35)	50.0 (5/10)		
	基礎インスリン及びSU剤併用	26.7 (8/30)	72.7 (8/11)	40.8 (31/76)	62.5 (20/32)		
EFC6018 <sup>a)</sup>		0.0 (0/15)	0.0 (0/15)	0.8 (1/122)	2.9 (3/105)		
LTS10888 <sup>a)</sup>		7.0 (4/57)	8.3 (1/12)	_			

発現割合%(発現例数/各カテゴリーにおける例数)

機構は、本剤投与時に抗体価が上昇する傾向が認められているものの、抗体産生による安全性への明らかな影響は認められていないことを確認した。しかしながら、日本人における本剤長期投与時の抗体産生に関する情報が限られていることから、製造販売後調査において引き続き抗体産生と免疫反応に関して情報収集する必要があると考える。

### 6) 腎機能への影響

申請者は、以下のように説明している。第 III 相プラセボ対照試験併合データ(全評価期間)における腎臓に関連した有害事象の発現割合は、全集団のプラセボ群で 1.3 %(14/1061 例)、本剤群で 0.9 %(20/2127 例)であった。本剤群でよくみられ、かつプラセボ群よりも発現割合が高かった事象は、「血中クレアチニン増加」(プラセボ群 1 例、本剤群 7 例)及び「急性腎不全」(プラセボ群 1 例、本剤群 3 例)であった。日本人集団では本剤群の 1 例のみに「糖尿病性腎症」が認められた。本剤群での腎臓に関連した有害事象の発現割合は低く、ほとんどの事象の重症度は軽度であった。また、血清クレアチニン値の potentially clinically significant abnormality(以下、「PCSA」)(ベースラインから 30 %以上の変化)が認められた被験者の割合(全評価期間)は、全集団のプラセボ群で 11.8 %(121/1023 例)、本剤群で 14.6 %(291/1997 例)であった。日本人集団のプラセボ群で 3.4 %(5/146 例)、本剤群で 6.3 %(11/174 例)と、両集団のいずれでも投与群間に明確な違いはみられなかった。なお、第 II 相及び第 III 相試験併合データの本剤群でも、第 III 相プラセボ対照試験併合データと同様の傾向が認められた。

機構は、腎臓に関連した有害事象の発現割合及び血清クレアチニン値の PCSA が認められた被験者の割合は本剤群とプラセボ群とも低く、投与群間で明らかな違いはみられないとする申請者の説明に特に問題はないと考える。しかしながら、本剤群で血清クレアチニン増加及び急性腎不全の有害事象の発現割合が高い傾向が認められていることから、製造販売後調査において引き続き腎機能への影響に関して情報収集する必要があると考える。

### 7) 過敏症反応

申請者は、以下のように説明している。第 III 相プラセボ対照試験併合データ(全評価期間)において、ARAC によりアレルギー反応と判定された有害事象の発現割合は、プラセボ群で 1.2 % (13/1061 例)、本剤群で 1.8 % (39/2127 例) であった。このうち、プラセボ群の 1 例及び本剤群の 10 例では治験薬との因果関係は否定されなかった。日本人集団では本剤群のみ 3 例(接触性皮膚炎、アナフィラキシーショック、血管浮腫)に発現し、このうち 1 例(血管浮腫)では治験薬と

a) 1 段階増量群と 2 段階増量群を併合した結果を示した。

の因果関係は否定されなかった。また、大部分の事象の重症度はグレード  $1^{131}$ 又はグレード  $2^{132}$ であり、重篤な有害事象と判定されたのは 8 例 9 件(うち日本人 1 例)であった。なお、「アナフィラキシーショック」が本剤群で 2 件(うち日本人 1 件)認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。第 II 相及び第 III 相試験併合データ(全評価期間)における本剤群の発現割合は 1.8 %(59/3262 例)と、第 III 相プラセボ対照試験併合データと同程度であった。

機構は、申請者の説明は概ね了承できるものと考えるが、本剤との因果関係が否定できないない 血管浮腫及び重篤なアレルギー反応が報告されていることを踏まえ、過敏症反応の発現について添 付文書において注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き過敏症反応に関して情 報収集する必要があると考える。

### 8) 心血管系リスク

申請者は、以下のように説明している。第 III 相プラセボ対照試験併合データ(全評価期間)における心血管系(脳血管障害を含む)に関連する有害事象  $^{133}$  の発現割合は、プラセボ群で 5.1% (54/1061 例:うち日本人 6 例)、本剤群で 6.8% (145/2127 例:うち日本人 12 例)と、両群で大きな違いはみられなかった。

脂質パラメータの変動については、第 III 相プラセボ対照試験併合データ(全評価期間)における総コレステロールの PCSA (7.74 mmol/L 以上) が認められた被験者の割合は、プラセボ群で 4.4% (41/939 例)、本剤群で 3.6% (65/1811 例) であった。トリグリセライドの PCSA (4.6 mmol/L 以上) が認められた被験者の割合は、プラセボ群で 10.0% (94/940 例)、本剤群で 10.8% (196/1817 例)と、両群間に明確な違いはみられなかった。第 II 相及び第 III 相試験併合データの本剤群でも、第 III 相プラセボ対照試験併合データと同様の結果であった。また、全評価期間における総コレステロール、HDL-C、LDL-C 及びトリグリセライドの平均値の経時推移では、いずれの投与群でもベースラインから臨床的に意味のある変動は認められなかった。

バイタルサインについて、第 III 相プラセボ対照試験併合データ(全評価期間)における収縮期血圧が 95 mmHg 以下かつベースラインからの低下が 20 mmHg 以上を示した被験者の割合は、プラセボ群で 2.4 %(25/1057 例)、本剤群で 3.0 %(64/2110 例)であった。収縮期血圧 160 mmHg 以上かつベースラインからの上昇が 20 mmHg 以上を示した被験者の割合は、プラセボ群で 10.3 %(109/1057 例)、本剤群で 10.4 %(219/2110 例)と、両群間に明確な違いはみられなかった。なお、拡張期血圧及び心拍数の PCSA(収縮期血圧: 45 mmHg 以下かつベースラインからの低下が 10 mmHg 以上、心拍数: 50 bpm 以下かつベースラインからの低下が 20 bpm 以上、120 bpm 以上かつベースラインからの上昇が 20 bpm 以上)が認められた被験者は、両群で少数に認められるのみであった。また、第 II 相及び第 III 相試験を併合した本剤群においても、第 III 相プラセボ対照試験を併合した本剤群と同様の結果であった。全評価期間における収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数(平均値)の経時推移では、いずれの投与群でもベースラインからの臨床的に意味のある変動は認められなかった。

132 全身性のカテコールアミン剤又は全身性のコルチコステロイド剤が投与された場合。

<sup>131</sup> 全身性の薬剤を投与しなかった又は抗ヒスタミン剤のみが投与された場合。

<sup>133</sup> SOC「心臓障害」又は HLT「Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents」に該当する有害事象。

心電図について、日本人が参加した EFC6018 試験では、全集団においてベースラインから QTcF 間隔  $^{93}$  が 60 ms を超える延長を示した被験者は認められず、ベースラインから QTcF 間隔が 30~60 ms の延長を示した被験者の割合はプラセボ群で 0.9 %(1/113 例)、本剤群で 0.9 %(2/221 例)であったが、日本人集団では認められなかった。また、PR 間隔が 220 ms かつベースラインから 20 ms 以上の延長を示した被験者は、プラセボ群で 1.8 %(2/113 例:日本人 1 例)、本剤群で 0.5 %(1/218 例:日本人)であった。EFC6018 試験以外の第 III 相プラセボ対照試験併合データ(全評価期間)では、心電図のベースライン時の正常又は欠測から投与開始後に異常へ変化した被験者の割合は、プラセボ群で 14.7 %(93/634 例)、本剤群で 15.9 %(208/1306 例)と、両群間に明確な違いはみられなかった。

体重について、日本人が参加した第 III 相プラセボ対照試験におけるベースライン時から投与 24 週時(EFC6018 試験では 12 週時)までの体重の変化量の調整平均の範囲は、プラセボ群では 0.06 kg~-1.98 kg、本剤群では-0.38 kg~-1.96 kg であり、本剤投与時により体重が増加する傾向はみられなかった。

以上のように、有害事象の発現状況、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の結果から、本剤 投与時の心血管系への安全性の懸念は認められなかった。

機構は、本剤投与により問題となるような血圧及び心拍数の変動や脂質パラメータの増加等は認められていないことから、申請者の説明は概ね了承できるものと考える。しかしながら、臨床試験における検討例数は限られていること等から、現在実施中の心血管イベント試験(EFC11319試験:予定登録症例数 6000 例、日本人組入れ予定症例数 120 例)に加え、製造販売後調査において引き続き心血管系リスクに関して情報収集する必要があると考える。

### 9) 腫瘍発生との関連性

申請者は、以下のように説明している。第 III 相プラセボ対照試験併合データにおける全評価期間での器官別大分類「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)」の発現割合は、プラセボ群で 2.7 %(29/1061 例)、本剤群で 2.5 %(54/2127 例)、100 人年あたりの発現例数はプラセボ群で 2.9 例、本剤群で 2.6 例と、両群間で大きな違いはなかった。日本人集団ではプラセボ群の 3 例(「直腸癌」、「腎細胞癌」、「大腸腺腫」)、本剤群の 4 例(「胃癌」、「声門癌」、「子宮平滑筋腫」、「脂肪腫」)にみられた。最もよくみられた事象は甲状腺新生物に関する有害事象(「甲状腺新生物」及び「甲状腺の良性新生物」)であり、「甲状腺癌」はプラセボ群の 1 例に認められたが、本剤群では認められなかった。「膵癌」は本剤群の 3 例で認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。第 II 相及び第 III 相試験併合データの本剤群の器官別大分類「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)」の発現割合は 2.0 %(67/3304 例:うち日本人 4 例)と同様であった。

実薬対照第 III 相試験(EFC6019 及び EFC10780 試験)について、EFC6019 試験での器官別大分類の「良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)」の発現割合は、本剤群で3.1%(10/318 例)、エキセナチド群で1.6%(5/316 例)であった。このうち、悪性の事象は本剤群の10 例中1 例(「転移性新生物」)、エキセナチド群の5 例中4 例(「前立腺癌」、「基底細胞癌」、「甲状腺癌」、「膵癌」)にみられた。EFC10780 試験では、器官別大分類の「良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)」は報告されなかった。

甲状腺 C 細胞増殖との関連が疑われる有害事象の発現割合については、第 III 相プラセボ対照試験併合データの全評価期間及び投与終了後の観察期間までを含む期間において、プラセボ群で 0.8 % (9/1061 例:「甲状腺腫」5 例、「甲状腺新生物」2 例、「甲状腺の良性新生物」、「甲状腺癌」各 1 例)、本剤群で 0.9 % (19/2127 例:「甲状腺新生物」10 例、「甲状腺腫」6 例、「甲状腺の良性新生物」2 例、「甲状腺 C 細胞過形成」1 例)と、両群間で違いはなかった。第 II 相及び第 III 相試験併合データの本剤群の発現割合は 0.7 % (23/3304 例)(「甲状腺新生物」11 例、「甲状腺腫」7 例、「甲状腺の良性新生物」3 例、「甲状腺 C 細胞過形成」、「甲状腺嚢腫」各 1 例)と同様の結果であり、日本人集団では認められなかった。

臨床検査値(カルシトニン値)については、第 III 相プラセボ対照試験併合データ(全評価期間)において、カルシトニン値 20 ng/L 以上 50 ng/L 未満が認められた被験者の割合は、プラセボ群で 1.8%(16/867 例)、本剤群で 1.5%(26/1682 例)と、両群で同程度であった。カルシトニン値 20 ng/L 以上が認められた被験者のうち 7 例(プラセボ群 1 例及び本剤群 6 例、いずれも外国人)は、「血中カルシトニン増加」(非重篤)により治験薬の投与中止に至った。また、本剤群の 1 例では投与開始の翌日で既にカルシトニン値が 24 ng/L と高値であり、「甲状腺 C 細胞過形成」(重篤)と診断され、投与後 64 日に治験薬の投与中止に至った。カルシトニン値 50 ng/L 以上が認められた被験者の割合は、プラセボ群で 0.1%(1/867 例)、本剤群で 0.5%(8/1682 例)と同程度であったが、大部分の被験者のベースライン値は不明であった。プラセボ群でカルシトニン値 50 ng/L 以上が認められた被験者は「甲状腺癌」(甲状腺髄様癌、重篤)と診断され、治験薬の投与中止に至った。日本人集団では、カルシトニン値が 20 ng/L 以上に上昇した被験者は認められなかった。第 II 相及び第 III 相試験併合データ(全評価期間)の本剤群において、カルシトニン値 20 ng/L 以上 50 ng/L 未満は 1.5%(32/2166 例)、カルシトニン値 50 ng/L 以上は 0.4%(8/2166 例)に認められた。日本人集団では、カルシトニン値 20 ng/L 以上は認められなかった。

実薬対照第 III 相試験 (EFC6019 及び EFC10780 試験) について、EFC6019 試験では、本剤群及びエキセナチド群の各 4 例に「血中カルシトニン増加」(カルシトニン値 20 ng/L 以上 50 ng/L 未満)が認められた。また、エキセナチド群の 1 例は投与後 500 日に「甲状腺癌」と診断されたが、カルシトニン値の上昇は認められなかった。 EFC10780 試験では、カルシトニン値上昇は本剤群で認められず、シタグリプチン群の 1 例に認められたが、非重篤であり治験薬の投与中止に至らなかった。以上のように、新生物に関する有害事象、甲状腺 C 細胞増殖との関連が疑われる事象及び臨床検査値異常の発現状況から、本剤投与時の甲状腺腫瘍を含む腫瘍の発現リスクの増加を示唆する結果は認められなかった。

機構は、腫瘍発生については、現時点で本剤投与時における明らかなリスク上昇は認められていないと考えるが、甲状腺への影響について注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き腫瘍(特に甲状腺の悪性腫瘍、膵臓の悪性腫瘍等)発生との関連性に関して情報収集する必要があると考える。

# 10) 基礎インスリン併用時の長期安全性について

機構は、日本人における本剤と基礎インスリン併用時の長期安全性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤と基礎インスリンを長期間併用した場合の安全性に関し ては、海外 EFC6016 試験<sup>134</sup>で検討されていることから、EFC10887 試験(24 週間投与)の日本人 集団と、海外 EFC6016 試験の全集団 (外国人) の 24 週間の安全性プロファイルを比較し、EFC6016 試験の成績を日本人集団に使用できるか検討した。被験者背景について、EFC6015 試験の日本人 集団及び全集団と同様に、性別の分布及び体重で両集団間に違いがみられたが、EFC6015 試験で は各サブグループ間での有害事象の発現割合に大きな違いはみられなかったことから(「(3) 国際 共同試験の結果の解釈について 2) SU 剤 (メトホルミンとの併用含む) との併用試験 (EFC6015 試験)②日本人集団と全集団における安全性」の項を参照)、EFC10887試験の日本人集団と EFC6016 試験の全集団についても、本剤の安全性評価に大きな影響を与えないと考えられた。また、併用す る基礎インスリンの用量は EFC6016 試験の全集団で高かった。両試験に共通した本剤と基礎イン スリンのみを併用する被験者における基礎インスリンの用量別の症候性低血糖症の発現割合を検 討したところ、EFC10887 試験の日本人集団の低用量群(15 単位/日以下)ではプラセボ群 16.7 % (3/18 例)、本剤群 27.3 % (3/11 例)、高用量群 (15 単位/日超) ではプラセボ群で 29.4 % (5/17 例)、 本剤群で 35.0 % (7/20 例)、EFC6016 試験の全集団における低用量群(40 単位/日以下)ではプラ セボ群で 21.1 % (4/19 例)、本剤群で 26.5 % (9/34 例)、高用量群(40 単位/日超)ではプラセボ群 で 23.5 % (4/17 例)、本剤群で 36.4 % (12/33 例) と、両集団でも併用する基礎インスリンの用量 が高い被験者で症候性低血糖症の発現割合が高くなる傾向がみられた。

有害事象の発現状況について、本剤群で発現した主な有害事象は、両集団ともに「低血糖症」及び器官別大分類「胃腸障害」であった。器官別大分類「胃腸障害」の発現割合は、EFC10887 試験の日本人集団では61.1%(44/72例)、EFC6016 試験の全集団では40.2%(132/328例)と、EFC10887 試験の日本人集団で高かったが、発現割合の差は主に投与12週までに発現した事象によるものであり、両集団とも重度の事象及び治験薬の投与中止に至った事象は少なかった。本剤と基礎インスリンのみを併用した被験者での症候性低血糖症の発現割合は、EFC10887 試験の日本人集団ではプラセボ群で22.9%(8/35例)、本剤群で32.3%(10/31例)、EFC6016 試験の全集団ではプラセボ群で22.2%(8/36例)、本剤群で31.3%(21/67例)と、両集団間で明らかな違いはみられなかった。

なお、EFC6016 試験での投与期間別の有害事象の発現割合は、主要評価期間(投与 24 週間)ではプラセボ群で 68.3%(114/167 例)、本剤群で 73.5%(241/328 例)であった。全評価期間(投与 76 週間以上)ではプラセボ群で 85.6%(143/167 例)、本剤群で 87.5%(287/328 例)であった。本剤と基礎インスリンのみを併用した被験者での症候性低血糖症の発現割合は、主要評価期間ではプラセボ群で 22.2%(8/36 例)、本剤群で 31.3%(21/67 例)であった。全評価期間ではプラセボ群で 33.3%(12/36 例)、本剤群で 43.3%(29/67 例)と、いずれも主要評価期間と全評価期間でその群間差に大きな違いはみられなかった。また、長期投与によりプラセボ群に対する発現割合が明らかに上昇する有害事象はみられなかった。

以上のように、EFC10887 試験の日本人集団と EFC6016 試験の全集団の投与 24 週間での安全性 プロファイルは同様であったことから、日本人の本剤と基礎インスリン併用時の長期安全性評価に 海外 EFC6016 試験の成績を用いることは可能であり、また、EFC6016 試験では長期投与時にプラ

<sup>134</sup> 基礎インスリン(メトホルミン併用又は非併用下)で効果不十分な外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤又はプラセボを上乗せして 24 週間及び延長投与(76 週間以上)した二重盲検比較試験。

セボ群と本剤群の発現割合の差が明らかに大きくなる有害事象はみられなかったことから、日本人においても長期的な安全性が認められると考えられた。

機構は、本剤と基礎インスリンの長期にわたる併用について適切な注意喚起が行われ、慎重に投与される限りは安全性上の大きな懸念はないと考えるが、日本人における本剤と基礎インスリン併用時の長期安全性の検討がなされていないことから、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

### (6) 効能・効果について

機構は、本剤と SU 剤 (メトホルミンとの併用含む)の併用療法、及び本剤と基礎インスリン (SU 剤との併用含む)の併用療法の有効性が示され (「(4) 有効性について」の項を参照)、安全性は許容可能と考えること (「(5) 安全性について」の項を参照) から、効能・効果を「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、運動療法に加えてスルホニルウレア剤 (ビグアナイド系薬剤との併用含む)を使用、②食事療法、運動療法に加えて持効型溶解インスリンまたは中間型インスリン製剤 (スルホニルウレア剤との併用含む)を使用」とすることに大きな問題はないと考える。なお、基礎インスリンとの併用療法については、インスリン依存状態の2型糖尿病患者に対する有効性及び安全性は検討されていないことから、患者のインスリン依存状態について確認する旨、及び併用投与の可否を慎重に判断する旨を注意喚起する必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

#### (7) 用法・用量について

機構は、本邦における増量法について、外国(1段階増量法)と異なる2段階増量法を選択した 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。第 III 相試験の EFC6018 及び LTS10888 試験で増量法の違いに よる有効性及び安全性を検討した。EFC6018 試験の全集団におけるベースラインから投与 12 週時 までの HbA1c 変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ併合群(n=112)で-0.27±1.09 %、1 段階増 量群 (n=114) で-0.94±0.72%、2 段階増量群 (n=113) で-0.77±0.94%であった。LTS10888 試験にお けるベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量(平均値±標準偏差)は、1 段階増量群(n=33) で-0.74±0.79%、2段階増量群(n=23)で-0.99±1.07%と、両試験でも大きな違いはみられなかった。 安全性については、発現割合が高かった器官別大分類「胃腸障害」及び「悪心」の発現割合を両試 験で検討した。EFC6018 試験における「胃腸障害」の発現割合は、日本人集団の1段階増量群で75.0% (12/16 例)、2 段階増量群で 41.2 % (7/17 例)、「悪心」の発現割合は 1 段階増量群で 56.3 % (9/16 例)、2段階増量群で35.3%(6/17例)であった。外国人集団の「胃腸障害」の発現割合は1段階増 量群で 25.2% (26/103 例)、2 段階増量群で 31.1% (32/103 例)、「悪心」の発現割合は 1 段階増量群 で 14.6% (15/103例)、2段階増量群で 22.3% (23/103例)と、いずれの有害事象の発現割合も外国 人集団と比べて日本人集団で高く、また、日本人集団では2段階増量群と比べて1段階増量群で高 かった。LTS10888 試験における「胃腸障害」の発現割合は、2 段階増量群で 63.6 % (21/33 例)、1 段階増量群で 77.8% (28/36例)、「悪心」の発現割合は2段階増量群で36.4% (12/33例)、1段階増 量群で 50.0% (18/36 例) と、1 段階増量群で 2 段階増量群より高かった。また、最終投与時点で維 持用量である 20 μg に到達した被験者の割合は、EFC6018 試験の日本人集団では 2 段階増量群で

100% (17/17例)、1 段階増量群で75.0% (12/16例)、外国人集団では2 段階増量群で89.3% (92/103例)、1 段階増量群で90.3% (93/103例) であった。LTS10888 試験の2 段階増量群で81.8% (27/33例)、1 段階増量群で72.2% (26/36例) と、EFC6018 試験の日本人集団及びLTS10888 試験(日本人のみ)ともに1 段階増量群よりも2 段階増量群で高かった。

以上のように、日本人では外国人に比べて悪心等の胃腸障害が生じやすいが、2 段階増量法は日本人において胃腸障害の発現の軽減が期待できる増量法であり、本剤の推奨用量である 20 μg に到達し維持できる可能性を高めることで、本剤による最適な治療効果を得られると考えられたことから、日本人の増量法として 2 段階増量法を選択した。

機構は、開始用量及び維持用量について、本邦でも外国と同様の設定が可能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。用量反応試験(海外 DRI6012 試験)の結果、有効性の主要評価項目である HbA1c 変化量の調整平均のプラセボ群との差は用量依存的であった。しかしながら、30 μg QD 群、10 μg BID 群及び 20 μg BID 群で認められた差(-0.57~-0.59 %)は、20 μg QD 群で認められた差(-0.50 %)と比べて大きくなく、有害事象の発現割合は用量依存的に増加したことから、1 日 20 μg を超える用量における追加的なベネフィットは小さいと判断され、1 日 20 μg が推奨された。さらに、20 μg QD 群及び 10 μg BID 群を比較したところ有効性に差はなく、安全性について、器官別大分類「胃腸障害」の発現割合は 20 μg QD 群 25.5 %、10 μg BID 群 14.3 %と、20 μg QD 群の方が高かったが、治験薬の投与中止に至った胃腸障害の発現割合はいずれの投与群でも 1.8 %と低く、臨床上の違いは認められないと考えられたこと、1 日 1 回投与(QD)は 1 日 2 回投与(BID)より利便性が高いと考えられたことから、20 μg QD が選択された。また、異なる用法・用量を検討した海外の 01-016 及び ACT6011 試験の結果からも、10 μg QD を開始用量、20 μg QD を維持用量とすることが支持された。

日本人における用量については、国際共同第 II 相試験 (PDY6797 試験) の結果、薬物動態について、日本人集団と外国人集団の曝露量の違いは日本人で異なる用量を推奨するものではなく (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (1) 国内外における薬物動態及び薬力学の違いについて」の項を参照)、薬力学についても、両集団において 1 日量 20 μg を超える用量における追加的なベネフィットは小さいと判断され、さらに BID 群では QD 群に比べて効果の増強が認められなかった。安全性についても、有害事象の発現割合は日本人集団と外国人集団で違いはなく、悪心の発現割合は全体では QD 群の日本人集団で外国人集団に比べて高かったが、20 μg 反復投与時における発現割合は外国人集団と同様であった(日本人集団:20 μg QD 投与時 25.0 % (5/20 例)、20 μg BID 投与時 9.1 % (2/22 例)、外国人集団:20 μg QD 投与時 21.1 % (4/19 例)、20 μg BID 投与時 15.8 % (3/19 例))。以上の成績は、20 μg QD の用法・用量を日本人でも支持するものであった。さらに、日本人が参加した第 III 相国際共同試験(EFC6015 及び EFC10887 試験)において、本剤 20 μg QD により日本人集団で全集団と同様の有効性が得られており、かつ良好な安全性及び忍容性が認められたことから、日本人の開始用法として 10 μg QD、維持用量として 20 μg QD を設定することは妥当であると判断した。なお、投与タイミングについては、海外 EFC6014 試験 135 において、1 日 1 回朝投与だけでな

<sup>135</sup> メトホルミンで効果不十分な外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤又はプラセボを上乗せして 24 週間及び延長投与した二重盲検比 較試験。

く1日1回夕投与も評価した。ベースラインから最終評価時(投与24週時)までのHbA1c変化量の調整平均は本剤朝投与群-0.87%、本剤夕投与群-0.75%と、いずれの投与タイミングでも臨床的に意味のあるHbA1cの低下が認められた。また、安全性についても、有害事象の発現割合は本剤朝投与群84.7%(216/255例)、本剤夕投与群83.5%(213/255例)、症候性低血糖症の発現割合は本剤朝投与群7.1%(18/255例)、本剤夕投与群8.6%(22/255例)と、投与群間に意味のある違いはみられなかった。

機構は、用法・用量について、臨床試験成績に基づき、海外と同様に本邦での本剤の開始用量を10 μg QD、維持用量を20 μg QDとすることに大きな問題はないと考える。一方、増量法については、胃腸障害の発現が減少する傾向がみられること等から、海外と異なる2段階増量法を選択することに大きな問題はないと考える。なお、投与タイミングについては、日本人が参加した臨床試験では夕食前投与が検討されておらず、また、1日1回朝投与と1日1回夕投与が検討された海外EFC6014試験は本申請効能・効果と異なる患者(メトホルミンで効果不十分な患者)を対象に実施した試験である。本剤とSU剤又は本剤と基礎インスリンを併用する場合は、特に低血糖の発現について1日1回朝投与と1日1回夕投与について比較検討する必要があると考えるが、それらの比較検討がなされていないことを踏まえ、「通常、朝食前投与」とすることが適切と考える。以上については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

# (8) 特別な患者集団について

#### 1) 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。第III相プラセボ対照試験併合データ(全評価期間)における、ベースライン時の腎機能別による有害事象全体の発現割合は(表 48)、腎機能正常に比べて軽度腎機能障害ありでプラセボ群と本剤群との差がやや大きかった。この主な原因は、器官別大分類「胃腸障害」及び器官別大分類「代謝および栄養障害」でみられた差であった。中等度腎機能障害を有する被験者では、腎機能正常及び軽度腎機能障害ありより有害事象全体の発現割合が高かったが、中等度腎機能障害ありの被験者数が少なかったため、結果の解釈に限界がある。なお、重度腎機能障害ありについてはプラセボ群の3例のみであり、検討できなかった。重篤な有害事象については、いずれのサブグループでもプラセボ群と本剤群で同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合については、腎機能正常及び中等度腎機能障害ありに比べて軽度腎機能障害ありで投与群間の差がやや大きかった。

表 48 ベースライン時の腎機能別 <sup>a)</sup>の有害事象及び低血糖症の発現状況 (第 III 相プラセボ対照試験併合データ (全評価期間):安全性解析対象集団)

	腎機能正常(n=2570)		軽度腎機能障害あり(n=565)		中等度腎機能障害あり(n=48)	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
	(n=839)	(n=1731)	(n=199)	(n=366)	(n=20)	(n=28)
有害事象全体	74.6 (626)	80.4 (1391)	73.4 (146)	84.7 (310)	75.0 (15)	89.3 (25)
重篤な有害事象	8.6 (72)	8.9 (154)	11.1 (22)	11.7 (43)	10.0 (2)	7.1 (2)
治験薬の投与中止 に至った有害事象	4.9 (41)	8.1 (141)	5.0 (10)	16.4 (60)	15.0 (3)	17.9 (5)
器官別大分類 「胃腸障害」	26.7 (224)	47.1 (816)	22.6 (45)	53.6 (196)	25.0 (5)	60.7 (17)

### 表 48 ベースライン時の腎機能別 <sup>a)</sup>の有害事象及び低血糖症の発現状況 (第 III 相プラセボ対照試験併合データ(全評価期間): 安全性解析対象集団)(続き)

	腎機能正常(n=2570)		軽度腎機能障害あり(n=565)		中等度腎機能障害あり(n=48)	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
	(n=839)	(n=1731)	(n=199)	(n=366)	(n=20)	(n=28)
器官別大分類「代謝 および栄養障害」	21.7 (182)	24.3 (420)	25.6 (51)	37.2 (136)	45.0 (9)	25.0 (7)
低血糖症	15.1 (127)	18.0 (311)	21.6 (43)	28.1 (103)	45.0 (9)	21.4 (6)

発現割合%(発現例数)

症候性低血糖症については(表 49)、EFC6015試験でのSU剤のみ併用又はSU剤及びメトホルミン併用、並びにEFC10887試験での基礎インスリンのみ併用又は基礎インスリン及びSU剤との併用において、発現割合及び100人年あたりの発現件数は、いずれの投与群でも軽度腎機能障害ありで腎機能正常より高い傾向がみられたが、プラセボ群と本剤群との発現割合の差と腎機能との関連性はみられなかった。なお、中等度腎機能障害ありの被験者数が少なく、一定の傾向はみられなかった。

表 49 ベースライン時の腎機能別の症候性低血糖症の発現状況 (EFC6015 及び EFC10887 試験 (全評価期間): 安全性解析対象集団)

(EFC0013 及 O EFC1088 / 武峽 (主計圖朔司):女主性脾何对家集団/							
EFC6015 試験	腎機能正常		軽度腎機能障害あり		中等度腎機能障害あり		
	プラセボ群(n=25)	本剤群 (n=62)	プラセボ群 (n=18)	本剤群(n=26)	プラセボ群 (n=3)	本剤群 (n=0)	
SU 剤のみ併用	4.0 (1)	19.4 (12)	22.2 (4)	30.8 (8)	66.7 (2)	_	
	15 [39.6]	31 [34.5]	5 [18.4]	46 [129.9]	2 [71.5]		
SU 剤及びメト	プラセボ群(n=192)	本剤群(n=389)	プラセボ群 (n=45)	本剤群(n=94)	プラセボ群 (n=2)	本剤群 (n=3)	
ホルミン併用	16.7 (32)	21.3 (83)	26.7 (12)	24.5 (23)	0.0 (0)	33.3 (1)	
がルミン肝用	160 [58.8]	199 [34.9]	48 [71.1]	112 [85.3]	0 [0.0]	1 [29.0]	
EFC10887 試験	腎機能正常		軽度腎機能障害あり		中等度腎機能障害あり		
## / 11	プニレビ形 ( 25)	[der[.m)/ / 4.0.)	0				
	プラセボ群(n=25)	本剤群(n=19)	プラセボ群(n=13)	本剤群(n=24)	プラセボ群(n=7)	本剤群 (n=3)	
基礎インスリン	フラセホ群 (n=25) 24.0 (6)	本剤群 (n=19) 26.3 (5)	プラセボ群 (n=13) 23.1 (3)	本剤群(n=24) 41.7 (10)	プラセボ群(n=7) 57.1(4)	本剤群 (n=3) 0.0 (0)	
基礎インスリン のみ併用							
のみ併用	24.0 (6)	26.3 (5)	23.1 (3)	41.7 (10)	57.1 (4)	0.0 (0)	
	24.0 (6) 9 [78.8]	26.3 (5) 10 [117.4]	23.1 (3) 10 [162.7]	41.7 (10) 19 [196.3]	57.1 (4) 9 [346.8]	0.0 (0) 0 [0.0]	

上段:発現割合%(発現例数)、下段:発現件数[発現件数/100人年]、一:該当なし

なお、重度の腎機能障害を有する患者及び末期腎不全を有する患者での本剤の使用経験がないことから、添付文書の慎重投与において注意喚起を行い、市販後には自発報告と文献調査から安全性に関する情報を収集する予定である。

機構は、国内外の臨床試験において、軽度の腎機能障害を有する被験者では腎機能が正常な被験者と比べて低血糖症の発現割合が高いこと、国内外における中等度以上の腎機能障害を有する被験者での検討例数が少なく、特に重度の腎機能障害を有する患者及び末期腎不全を有する患者では曝露量の増加が示唆されるものの、臨床試験において検討がなされていないことから、製造販売後調査において引き続き腎機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

# 2) 肝機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。第III相プラセボ対照試験併合データ(全評価期間)にお

a) Cockcroft-Gault の計算式により算出されたクレアチニンクリアランスから、腎機能正常 (CL<sub>CR</sub>>80 mL/min)、軽度腎機能障害 (50≤CL<sub>CR</sub><80 mL/min)、中等度腎機能障害 (30≤CL<sub>CR</sub><50 mL/min)、重度腎機能障害 (CL<sub>CR</sub><30 mL/min) に分類された。

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

ける、ベースライン時の肝障害に関連した合併症<sup>136</sup>の有無別の有害事象全体、重篤な有害事象及び 治験薬の投与中止に至った有害事象等の発現割合について、いずれの投与群でもサブグループ間で 大きな違いはみられなかった。

表 50 ベースライン時の肝障害に関連した合併症の有無別の有害事象の発現状況 (第 III 相プラセボ対昭試験併合データ(全評価期間):安全性解析対象集団)

(为面面) / (工间间) / (工间间) / (工间间)				
	合併症あり		合併症なし	
	プラセボ群(n=101)	本剤群(n=195)	プラセボ群 (n=960)	本剤群(n=1932)
有害事象全体	69.3 (70)	78.5 (153)	75.0 (720)	81.5 (1575)
重篤な有害事象	8.9 (9)	8.2 (16)	9.4 (90)	9.5 (183)
治験薬の投与中止に至った有害事象	6.9 (7)	9.7 (19)	5.0 (48)	9.7 (187)
器官別大分類「胃腸障害」	23.8 (24)	49.7 (97)	26.0 (250)	48.2 (932)
器官別大分類「代謝および栄養障害」	9.9 (10)	31.8 (62)	24.3 (233)	26.0 (502)
低血糖症	7.9 (8)	22.6 (44)	17.9 (172)	19.5 (376)

発現割合%(発現例数)

症候性低血糖症については(表 51)、EFC6015試験では、SU剤のみ併用の集団では合併症を有する被験者数が少なかったが、SU剤のみ併用又はSU剤及びメトホルミン併用のいずれにおいても、肝障害に関連した合併症ありでは合併症なしに比べてプラセボ群と本剤群との発現割合の差が大きかった。EFC10887試験では、基礎インスリン併用又は基礎インスリン及びSU剤併用のいずれにおいても、肝障害に関連する合併症を有するプラセボ群で症候性低血糖症の発現割合が低く、100人年あたりの件数が少ない傾向がみられたものの、本剤群では合併症の有無で明らかな違いはみられなかった。重症症候性低血糖症については、EFC6015試験のSU剤及びメトホルミン併用の場合に、合併症ありではプラセボ群の1例(日本人)、合併症なしでは本剤群の2例(外国人)にのみ認められた。

表 51 ベースライン時の肝障害に関連した合併症の有無別の症候性低血糖症の発現状況 (EFC6015 及び EFC10887 試験(全評価期間):安全性解析対象集団)

(EFC6015 及び EFC10887 試験 (全評恤期間): 安全性解析对家集団)					
EFC6015 試験	合併症あり		合併症なし		
	プラセボ群 (n=5)	本剤群(n=11)	プラセボ群(n=41)	本剤群(n=77)	
SU 剤のみ併用	0.0 (0)	45.5 (5)	17.1 (7)	19.5 (15)	
	0 [0.0]	38 [243.4]	22 [37.2]	39 [35.6]	
	プラセボ群(n=35)	本剤群 (n=62)	プラセボ群(n=204)	本剤群(n=424)	
SU剤及びメトホルミン併用	14.3 (5)	27.4 (17)	19.1 (39)	21.2 (90)	
	9 [16.3]	36 [38.2]	199 [69.2]	276 [45.2]	
EFC10887 試験	合併症	合併症あり		合併症なし	
	プラセボ群 (n=8)	本剤群 (n=6)	プラセボ群(n=38)	本剤群(n=40)	
基礎インスリンのみ併用	25.0 (2)	33.3 (2)	28.9 (11)	32.5 (13)	
	2 [53.3]	4 [168.3]	26 [154.0]	25 [145.1]	
	プラセボ群(n=20)	本剤群(n=22)	プラセボ群(n=91)	本剤群 (n=86)	
基礎インスリン及び SU 剤併用	5.0 (1)	40.9 (9)	25.3 (23)	48.8 (42)	
	5 [55.1]	29 [307.3]	69 [168.3]	136 [365.2]	

上段:発現割合%(発現例数)、下段:発現件数[発現件数/100人年]

機構は、申請者の説明に特段の問題はないと考えるが、肝機能障害を有する被験者における検討例数が限られていることから、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

\_

<sup>136</sup> 肝障害に関連した合併症の定義: SubSMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、「肝臓の先天性、家族性、新生児および遺伝性障害」、「明確にアルコール関連と報告された事象」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」、「非感染性肝炎」、「肝感染」、「良性肝新生物(嚢胞およびポリープを含む)」、「悪性または詳細不明な肝新生物」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」、「肝臓に関連する凝固および出血障害」、「妊娠関連の肝障害」

### 3) 高齢者

申請者は、以下のように説明している。第 III 相プラセボ対照試験併合データ(全評価期間)におけるベースライン時の年齢別(65 歳未満、65 歳以上)の有害事象の発現割合は、概して 65 歳未満に比べて 65 歳以上でプラセボ群と本剤群との差がやや大きかった。器官別大分類「代謝および栄養障害」、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも 65 歳未満に比べて 65 歳以上で高かった(表 52)。

表 52 ベースライン時の年齢別の有害事象の発現状況(第 III 相プラセボ対照試験併合データ(全評価期間): 安全性解析対象集団)

	65 歳未満(n=2565)		65 歳以上(n=623)	
	プラセボ群(n=817)	本剤群(n=1748)	プラセボ群(n=244)	本剤群 (n=379)
有害事象全体	75.2 (614)	80.7 (1410)	72.1 (176)	83.9 (318)
重篤な有害事象	7.7 (63)	8.1 (142)	14.8 (36)	15.0 (57)
治験薬の投与中止に至った有害事象	4.3 (35)	8.3 (145)	8.2 (20)	16.1 (61)
器官別大分類「胃腸障害」	26.6 (217)	48.1 (840)	23.4 (57)	49.9 (189)
器官別大分類「代謝および栄養障害」	22.4 (183)	25.5 (446)	24.6 (60)	31.1 (118)
低血糖症	16.5 (135)	18.4 (321)	18.4 (45)	26.1 (99)

発現割合%(発現例数)

症候性低血糖症については(表 53)、EFC6015試験では、SU剤のみ併用又はSU剤及びメトホルミンと併用のいずれにおいても、本剤群における症候性低血糖症の発現割合は65歳未満及び65歳以上で高程度であったが、100人年あたりの症候性低血糖症の件数は65歳未満に比べて65歳以上で高い傾向がみられた。EFC10887試験では、基礎インスリン及びSU剤併用において、本剤群及びプラセボ群ともに、症候性低血糖症の発現割合及び100人年あたりの症候性低血糖症の件数が65歳以上で高い傾向がみられた。基礎インスリンのみ併用では、本剤群の症候性低血糖症の発現割合が65歳以上で高い傾向がみられたものの、100人年あたりの件数は各カテゴリー間で同程度であった。しかしながら、基礎インスリンのみ併用の65歳以上の被験者数が少なく、結果の解釈は困難であった。重症症候性低血糖症については、EFC6015試験ではSU剤及びメトホルミン併用の場合に、65歳以上のプラセボ群の1例(日本人)、65歳未満の本剤群の2例(外国人)に認められたが、EFC10887試験では認められなかった。

表 53 ベースライン時の年齢別の症候性低血糖症の発現状況 (EFC6015 及び EFC10887 試験 (全評価期間):安全性解析対象集団)

EFC6015 試験	65 歳未満		65 歳以上	
	プラセボ群(n=33)	本剤群(n=61)	プラセボ群 (n=13)	本剤群 (n=27)
SU 剤のみ併用	9.1 (3)	23.0 (14)	30.8 (4)	22.2 (6)
	17 [38.1]	41 [48.7]	5 [21.5]	36 [87.7]
	プラセボ群(n=178)	本剤群(n=382)	プラセボ群(n=61)	本剤群(n=104)
SU 剤及びメトホルミン併用	17.4 (31)	21.5 (82)	21.3 (13)	24.0 (25)
	164 [64.0]	209 [37.1]	44 [50.9]	103 [73.3]
EFC10887 試験	65 歳未	満	65 歳	以上
EFC10887 試験	65 歳未 プラセボ群(n=30)	満 本剤群(n=34)	65 歳 プラセボ群 (n=16)	以上 本剤群(n=12)
EFC10887 試験 基礎インスリンのみ併用				
	プラセボ群 (n=30)	本剤群(n=34)	プラセボ群 (n=16)	本剤群(n=12)
	プラセボ群 (n=30) 30.0 (9)	本剤群 (n=34) 29.4 (10)	プラセボ群 (n=16) 25.0 (4)	本剤群 (n=12) 41.7 (5)
	プラセボ群 (n=30) 30.0 (9) 18 [134.1]	本剤群 (n=34) 29.4 (10) 21 [146.8]	プラセボ群 (n=16) 25.0 (4) 10 [138.7]	本剤群(n=12) 41.7 (5) 8 [150.8]

上段: 発現割合%(発現例数)、下段: 発現件数[発現件数/100人年]

なお、高齢者については、一般的に低血糖症を起こしやすいことから、添付文書の慎重投与の項において注意喚起を行う予定である。

機構は、高齢者において、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象の発現割合が高いこと、 100 人年あたりの低血糖症の発現件数が特に SU 剤併用時に高い傾向がみられていること、高齢者 における検討例数が限られていることから、製造販売後調査において引き続き高齢者における安全 性に関して情報収集する必要があると考える。

### (9) 製造販売後調査の計画について

申請者は、以下のように説明している。本剤の使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性に関する情報収集を目的とした特定使用成績調査(調査症例数 3000 例、観察期間 3 年間)を予定しており、SU 剤のみ又は SU 剤及びメトホルミンとの 1 年以上の併用症例数、基礎インスリンとの1 年以上の併用症例数をそれぞれ 800 例以上のデータを収集する予定である。また、本剤の医薬品リスク管理計画書(案)に挙げられているリスクのうち、本調査においては重要な特定されたリスクとして、胃腸障害(悪心及び嘔吐)、低血糖、重要な潜在的リスクとして、心血管事象、急性膵炎、甲状腺髄様癌、悪性新生物、重要な不足情報として、高齢者(75 歳以上)での使用経験の情報を収集する予定である。

機構は、以下のように考える。本剤の製造販売後調査において、低血糖症、胃腸障害、膵炎、注射部位反応、抗体産生による安全性及び有効性への影響、腎機能への影響、過敏症反応、心血管系リスク、腫瘍発生、臨床試験で検討例数が少なかった腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性、SU剤及び高用量メトホルミン併用時の安全性及び有効性に関して情報収集する必要があると考える。また、日本人が参加した臨床試験において基礎インスリン併用における長期投与時の安全性が検討されていないことから、それらについても情報収集する必要があると考える。なお、製造販売後調査の詳細については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

# 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を実施した。その結果、 提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 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、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4、5.3.5.1-5、5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。なお、低血糖症、胃腸障害、膵炎、注射部位反応、抗体産生による安全性及び有効性への影響、腎機能への影響、過敏症反応、心血管系リスク、腫瘍発生、臨床試験で検討例数が少なかった腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性、SU剤及び高用量メトホルミン併用時の安全性及び有効性、基礎インスリン併用における長期投与時の安全性については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

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

# 審査報告(2)

平成 25 年 5 月 1 日

# I. 申請品目

[販売名] リクスミア皮下注 300 µg

[一般名] リキシセナチド

[申請者名] サノフィ株式会社

[申請年月日] 平成24年6月11日

### II. 審査内容

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

### (1) 国際共同試験の結果の解釈について

# 1) SU 剤 (メトホルミンとの併用を含む) との併用試験 (EFC6015 試験)

機構は、以下のように考えた。有効性に関して、主要評価項目である HbA1c 変化量について、全集団において本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証されていること、日本人集団と全集団との間に大きな違いがないことが確認されていること、被験者背景の違いによる HbA1c 変化量に対する影響は臨床的に問題となるような大きなものではないことが確認されていること等から、両集団における有効性に明らかな乖離は認められず、両集団の傾向に一貫性がみられていると解釈し、本剤と SU 剤 (メトホルミンとの併用を含む)の併用療法の有効性は示されていると判断して差し支えないと考えた。

安全性に関して、日本人集団で全集団と比べて一部の有害事象の発現状況に違いはみられているものの、臨床的に大きな問題となるような安全性上の違いではないと考える申請者の説明に特段の問題はなく、日本人における安全性上の懸念はみられていないと解釈して差し支えないと考えた。なお、日本人での高用量(750 mg/日超)メトホルミン併用時の検討例数が少ないことから、製造販売後調査において引き続き高用量(750 mg/日超)メトホルミン併用時の安全性に関して、情報収集する必要があると考えた。

### 2) 基礎インスリン (SU 剤との併用を含む) との併用試験 (EFC10887 試験)

機構は、以下のように考えた。有効性に関して、主要評価項目である HbA1c 変化量について、全集団において本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証されていること、日本人集団と全集団との間及び日本人集団と外国人集団との間に大きな違いがないことが確認されていること、被験者背景の違いによる HbA1c 変化量に対する影響は臨床的に問題となるような大きなものではないことが確認されていること等から、両集団における有効性に明らかな乖離は認められず、両集団の傾向に一貫性がみられていると解釈し、本剤と基礎インスリン (SU 剤との併用を含む)の併用療法の有効性は示されていると判断して差し支えないと考えた。

安全性に関して、日本人集団と全集団では一部の有害事象の発現状況に違いがみられているものの、 臨床的に大きな問題となるような安全性上の違いではないと考える申請者の説明に特段の問題はなく、 日本人における安全性上の懸念はみられていないと解釈して差し支えないと考えた。

機構は、上記 1) 及び 2) の検討結果から、EFC6015 及び EFC10887 試験の全集団の成績を日本人 2 型糖尿病患者の成績とみなすことに大きな問題はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

# (2) 安全性について

機構は、国際共同第 III 相試験(EFC6015 及び EFC10887 試験)における有害事象及び副作用の発現 状況等から、適切な注意喚起及び情報提供がなされることを前提とすれば本剤の安全性は許容可能と考 えた。なお、低血糖症等の個別の事象についてさらに検討した結果から、製造販売後調査において低血 糖症等を含めた安全性に関して情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

# (3) 効能・効果について

機構は、本剤と SU 剤 (メトホルミンとの併用を含む)の併用療法、及び本剤と基礎インスリン (SU 剤との併用を含む)の併用療法の有効性が示され、安全性は許容可能と考えることから、効能・効果を「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、運動療法に加えてスルホニルウレア剤 (ビグアナイド系薬剤との併用を含む)を使用、②食事療法、運動療法に加えて持効型溶解インスリンまたは中間型インスリン製剤 (スルホニルウレア剤との併用を含む)を使用」とすることに大きな問題はないと考えた。なお、基礎インスリンとの併用療法については、インスリン依存状態の2型糖尿病患者に対する有効性及び安全性は検討されていないことから、患者のインスリン依存状態について確認する旨、及び併用投与の可否を慎重に判断する旨を注意喚起する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

### (4) 用法・用量について

機構は、臨床試験成績に基づき、海外と同様に本邦での本剤の開始用量を 10 μg 1 日 1 回、維持用量を 20 μg 1 日 1 回とすることに大きな問題はないと考えた。一方、増量法については、胃腸障害の発現が減少する傾向がみられること等から、海外と異なる 2 段階増量法を選択することに大きな問題はないと考えた。なお、投与タイミングについては、日本人が参加した臨床試験では夕食前投与が検討されておらず、また、1 日 1 回朝投与と 1 日 1 回夕投与が検討された海外 EFC6014 試験は本申請効能・効果と異なる患者(メトホルミンで効果不十分な患者)を対象に実施した試験であった。本剤と SU 剤又は本剤と基礎インスリンを併用する場合は、特に低血糖の発現について 1 日 1 回朝投与と 1 日 1 回夕投与について比較検討する必要があると考えるが、それらの比較検討がなされていないことを踏まえ、「通常、朝食前投与」とすることが適切と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量を変更するよう求めた。

申請者は、以下の用法・用量に変更する旨を回答した。

通常、成人には、リキシセナチドとして、 $20~\mu g$  を 1~1~1 回朝食前に皮下注射する。ただし、1~1~1 回  $10~\mu g$  から開始し、1~1 週間以上投与した後 1~1~1 回  $15~\mu g$  に増量し、1~1 週間以上投与した後 1~1~1 回  $20~\mu g$  に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、 $1~1~2~0~\mu g$  を超えないこと。

機構は、回答を了承した。

# (5) 製造販売後調査の計画について

機構は、以下のように考えた。本剤の製造販売後調査において、低血糖症、胃腸障害、膵炎、注射部位反応、抗体産生による安全性及び有効性への影響、腎機能への影響、過敏症反応、心血管系リスク、腫瘍発生、臨床試験で検討例数が少なかった腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性、SU剤及び高用量メトホルミン併用時の安全性及び有効性に関して情報収集する必要があると考えた。また、日本人が参加した臨床試験において基礎インスリン併用における長期投与時の安全性が検討されていないことから、それらについても情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、上記の点を踏まえた製造販売後調査計画(案)を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性に関する情報収集を目的とした特定使用成績調査(調査症例数 3000 例、観察期間 3 年間)において調査項目として、患者背景、本剤投与状況、併用薬(薬剤名、投与量等)、臨床経過(HbA1c、血清クレアチニン等)、臨床検査、有害事象(低血糖症、その他の有害事象)等を設定し、重要な特定されたリスクである低血糖症、胃腸障害、過敏症反応に加え、重要な潜在的リスク又は重要な不足情報等(膵炎、注射部位反応、抗体産生による安全性及び有効性への影響、腎機能への影響、心血管系リスク、腫瘍発生、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性、SU剤及び高用量メトホルミン併用時の安全性及び有効性、基礎インスリン併用における長期投与時の安全性)について情報収集を行う。

機構は、回答を了承した。

# III. 審査報告(1)の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
8	下から1行目	その結果、グルコース負荷後 180 分間の	その結果、血糖値変動について、本薬及
	から	グルコース AUC <sub>0-180 min</sub> について、本薬及	び exendin-4 のいずれの投与群において
		び exendin-4 のいずれの投与群において	も対照群と比べて有意な低下が認められ
		も対照群と比較して有意な低下は認めら	たものの、グルコース負荷後 180 分間の
		れなかった。	グルコース AUC <sub>0-180 min</sub> について、本薬及
			び exendin-4 のいずれの投与群において
			も対照群と比較して有意な低下は認めら
			れなかった。
15	21 行目	本薬を反復皮下投与	本薬を1日1回反復皮下投与
74	表 44	日本人集団 プラセボ群	日本人集団 プラセボ群
		男性 0.41±0.155 (n=57)	男性 0.26±0.76 (n=57)
		女性 0.51±0.201 (n=29)	女性 0.26±0.74 (n=29)

頁	行	訂正前	訂正後
同上	同上	日本人集団 本剤群	日本人集団 本剤群
		男性 -0.55±0.161 (n=46)	男性 -0.71±1.37 (n=46)
		女性 -0.91±0.216 (n=24)	女性 -1.12±0.96 (n=24)
同上	同上	全集団 プラセボ群	全集団 プラセボ群
		男性 0.08±0.163 (n=80)	男性 0.06±0.88 (n=80)
		女性 0.12±0.150 (n=74)	女性 -0.02±0.82 (n=74)
同上	同上	全集団 本剤群	全集団 本剤群
		男性 -0.81±0.173 (n=65)	男性 -0.84±1.29 (n=65)
		女性 -0.76±0.157 (n=81)	女性 -0.94±1.17 (n=81)
87	17 行目	20 μg QD 群 25.5 %、10 μg BID 群 14.3 %	20 μg QD 群 41.8 %、10 μg BID 群 26.8 %

### IV. 総合評価

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

# [効能・効果] 2型糖尿病

ただし、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、運動療法に加えてスルホニルウレア剤(ビグアナイド系薬剤と の併用を含む)を使用
- ② 食事療法、運動療法に加えて持効型溶解インスリンまたは中間型インスリン製剤 (スルホニルウレア剤との併用を含む)を使用

# [用法・用量]

通常、成人には、リキシセナチドとして、 $20~\mu g$  を  $1~\rm H~1$  回朝食前に皮下注射する。ただし、 $1~\rm H~1$  回  $10~\mu g$  から開始し、 $1~\rm J$  週間以上投与した後  $1~\rm H~1$  回  $15~\mu g$  に増量し、 $1~\rm J$  週間以上投与した後  $1~\rm H~1$  回  $20~\mu g$  に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、 $1~\rm H~20~\mu g$  を超えないこと。