

審査報告書

平成 26 年 7 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	ビクトーザ皮下注 18 mg
[一 般 名]	リラグルチド（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 25 年 9 月 26 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 筒（3 mL）中に、リラグルチド（遺伝子組換え）を 18.0 mg 含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 26 年 7 月 8 日

[販 売 名] ビクトーザ皮下注 18 mg
[一 般 名] リラグルチド（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 9 月 26 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。

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

審査報告 (1)

平成 26 年 5 月 13 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ビクトーザ皮下注 18 mg
[一 般 名]	リラグルチド (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 9 月 26 日
[剤形・含量]	1 筒 (3 mL) 中に、リラグルチド (遺伝子組換え) を 18.0 mg 含有する注射剤
[申請時効能・効果]	2 型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

①食事療法、運動療法のみ

②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

(下線部削除¹)

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

(変更なし)

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。なお、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。なお、「非臨床に関する資料」については、既承認の効能・効果に係る承認申請時に提出された資料により評価可能であるとして、新たな資料は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ビクトーザ皮下注 18 mg は、ノボ ノルディスク社 (デンマーク) により製造されたヒトグルカゴン様ペプチド-1 (以下、「GLP-1」) アナログであるリラグルチド (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) を有効成分として含有する注射剤 (以下、「本剤」) である。本邦では 2010 年 1 月に「2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用」の効能・効果にて承認されている。今般申請者は、第 III 相経口血糖降下薬併用試験の成績に基づき、効能・効果を「2 型糖尿病」へ変更することを目的として、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2014 年 5 月現在、海外においては米国及び欧州を含む 85 カ国で承認されている。

2. 臨床に関する資料

¹ 『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』(平成 22 年 7 月 9 日付 薬食審査発 0709 第 1 号) に準じて、現時点の医療現場で本剤との併用が想定される他の経口血糖降下薬 (α -グルコシダーゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬、ビッグuanイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤) との併用療法に係る長期投与試験が実施され、当該試験成績と既承認効能・効果に係る臨床試験成績を以って効能・効果を「2 型糖尿病」に変更することが可能と申請者は判断し、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

(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>

新たな資料は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

新たな資料は提出されていない。

(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、第 III 相経口血糖降下薬併用試験 (NN2211-3924 試験)、第 III 相インスリン併用試験 (NN2211-3925 試験)、既承認時に評価済みの国内臨床試験 (NN2211-1700 試験及び NN2211-1701 試験) の成績が提出された。以下に主な試験成績を記述する。なお、HbA1c は特記しない限り NGSP 値で表記されている。

(1) 第 III 相経口血糖降下薬併用試験 (5.3.5.1-1 : NN2211-3924 試験<2012 年 1 月~2013 年 4 月>)

経口血糖降下薬単剤 (α -グルコシダーゼ阻害薬 (以下、「 α -GI」))、速効型インスリン分泌促進薬 (以下、「グリニド」)、メトホルミン塩酸塩 (以下、「メトホルミン」) 又はピオグリタゾン塩酸塩 (以下、「ピオグリタゾン」) で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 2 型糖尿病患者² (目標被験者数 : 各併用薬 90 例、計 360 例) を対象に、本剤の各併用療法の安全性及び有効性を経口血糖降下薬 2 剤併用療法 (前治療の経口血糖降下薬とは異なる作用機序の経口血糖降下薬を 1 剤追加) と比較する無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法は、本剤群では本剤が予め装填されたプレフィルド製剤と専用の注射針を用いて、1 日 1 回朝又は夕 (可能な限り、投与期間を通じ同じ時間) に、上腕部、腹部又は大腿部に皮下投与 (自己注射) とされた。用量は 1 日 0.3 mg から開始し、1 週間に 0.3 mg ずつ漸増し、1 日 0.9 mg を維持することとされた。対照群 (経口血糖降下薬 2 剤併用療法) では、追加の経口血糖降下薬の種類 (ジペプチジルペプチダーゼ-4 (以下、「DPP-4」) 阻害薬、スルホニルウレア薬 (以下、「SU」)、 α -GI、グリニド、メトホルミン又はピオグリタゾン) 及び用法・用量は、日本の承認範囲内で治験責任医師の判断により決定することとされ、また用法・用量を変更することは可とされた。いずれの群においても、原則として前治療の経口血糖降下薬の種類及び用法・用量は、試験期間中を通じて変更しないこととされたが、重大な又は容認できない低血糖又は有害事象の発現により、治験責任医師の判断で日本における承認用量の下限まで減量することは可とされた。投与期間は 52 週間とされた。

総投与症例 360 例 (本剤群 240 例、対照群 120 例) 全例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団 (FAS : Full Analysis Set) とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 31 例で、内訳は本剤群 22 例 (有害事象 9 例 (α -GI 併用 6 例、グリニド併用 1 例、メトホルミン併用 2 例)、治験実施計画書不遵守 1 例 (グリニド併用)、中止基準 1 例 (メトホルミン併用)、その他 11 例 (α -GI 併用 3 例、グリニド併用 5 例、メトホルミン併用 1 例、ピオグリタゾン併用 2

² スクリーニング時において年齢 20 歳以上、BMI 40.0 kg/m² 未満、HbA1c 7.0 %以上 10.0 %以下で、食事・運動療法に加え、日本で承認されている用法・用量の範囲内の経口血糖降下薬単剤 (α -GI、グリニド、メトホルミン又はピオグリタゾン) による治療を 8 週間以上受けている 2 型糖尿病患者

例))、及び対照群 9 例 (有害事象 4 例 (α-GI 併用 1 例、グリニド併用 1 例、ピオグリタゾン併用 2 例)、治験実施計画書不遵守 2 例 (グリニド併用 1 例、メトホルミン併用 1 例)、その他 3 例 (グリニド併用 1 例、メトホルミン併用 1 例、ピオグリタゾン併用 1 例)) であった。

有効性について、ベースラインから投与後 52 週までの HbA1c 変化量は、表 1 のとおりであった。また、ベースラインから投与後 52 週までの HbA1c の推移は図 1 のとおりであった。

表 1 ベースラインから投与後 52 週までの HbA1c 変化量 (FAS)

	α-GI 併用		グリニド併用		メトホルミン併用		ピオグリタゾン併用	
	本剤群 (n=62 ^{b)})	対照群 (n=30)	本剤群 (n=58)	対照群 (n=31)	本剤群 (n=61)	対照群 (n=31)	本剤群 (n=58)	対照群 (n=28)
ベースライン	7.9±0.8	8.1±0.8	8.3±0.8	8.1±0.7	8.0±0.7	8.0±0.8	8.0±0.8	8.1±0.7
投与後 52 週 ^{a)}	6.7±0.9	7.3±0.7	7.1±1.0	7.1±0.7	6.9±1.1	7.1±1.0	6.6±0.7	7.0±0.8
ベースラインからの HbA1c 変化量	-1.23±0.85	-0.88±0.58	-1.18±0.96	-0.94±0.92	-1.02±0.97	-0.91±0.74	-1.41±0.79	-1.06±0.68

単位：%、平均値±標準偏差

a) Last Observation Carried Forward (LOCF)

b) 投与後の利用可能な HbA1c の値が欠測した症例を FAS から除外

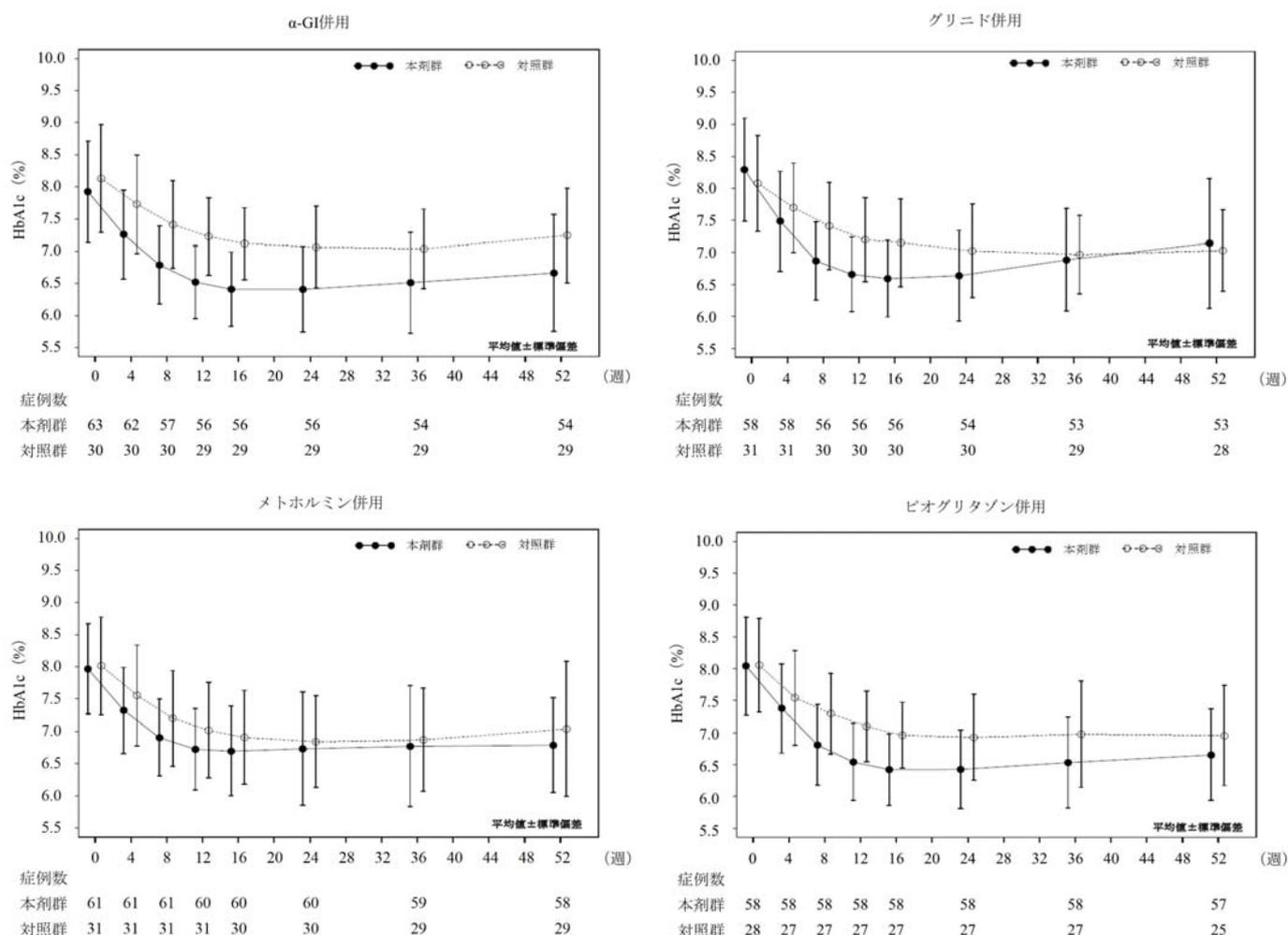


図 1 ベースラインから投与後 52 週までの HbA1c の推移 (FAS)

安全性について、有害事象の発現割合は、α-GI 併用の本剤群 74.6 % (47/63 例)、対照群 70.0 % (21/30 例)、グリニド併用の本剤群 93.1 % (54/58 例)、対照群 87.1 % (27/31 例)、メトホルミン併用の本剤群 91.8 % (56/61 例)、対照群 87.1 % (27/31 例)、ピオグリタゾン併用の本剤群 86.2 % (50/58 例)、対照群 96.4 % (27/28 例) であった。また、治験薬との因果関係が否定できない有害

事象（以下、「副作用」）³の発現割合は、 α -GI併用の本剤群 39.7%（25/63例）、グリニド併用の本剤群 55.2%（32/58例）、メトホルミン併用の本剤群 44.3%（27/61例）、ピオグリタゾン併用の本剤群 41.4%（24/58例）であった。いずれかの本剤群で5%以上に発現した有害事象は、表2のとおりであった。

表2 いずれかの本剤群で5%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	α -GI併用		グリニド併用		メトホルミン併用		ピオグリタゾン併用	
	本剤群 (n=63)	対照群 (n=30)	本剤群 (n=58)	対照群 (n=31)	本剤群 (n=61)	対照群 (n=31)	本剤群 (n=58)	対照群 (n=28)
すべての事象	47 (74.6)	21 (70.0)	54 (93.1)	27 (87.1)	56 (91.8)	27 (87.1)	50 (86.2)	27 (96.4)
鼻咽頭炎	13 (20.6)	9 (30.0)	26 (44.8)	10 (32.3)	29 (47.5)	14 (45.2)	21 (36.2)	14 (50.0)
上気道感染	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (3.2)	6 (9.8)	2 (6.5)	2 (3.4)	0 (0.0)
咽頭炎	4 (6.3)	0 (0.0)	4 (6.9)	0 (0.0)	3 (4.9)	1 (3.2)	0 (0.0)	2 (7.1)
歯肉炎	0 (0.0)	1 (3.3)	3 (5.2)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
胃腸炎	2 (3.2)	1 (3.3)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)	2 (7.1)
便秘	7 (11.1)	1 (3.3)	13 (22.4)	3 (9.7)	11 (18.0)	5 (16.1)	13 (22.4)	3 (10.7)
悪心	6 (9.5)	1 (3.3)	8 (13.8)	0 (0.0)	13 (21.3)	2 (6.5)	4 (6.9)	1 (3.6)
下痢	3 (4.8)	1 (3.3)	2 (3.4)	3 (9.7)	8 (13.1)	3 (9.7)	7 (12.1)	2 (7.1)
腹部不快感	5 (7.9)	0 (0.0)	5 (8.6)	0 (0.0)	6 (9.8)	1 (3.2)	3 (5.2)	0 (0.0)
嘔吐	2 (3.2)	1 (3.3)	1 (1.7)	0 (0.0)	5 (8.2)	1 (3.2)	1 (1.7)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (6.5)	5 (8.2)	3 (9.7)	1 (1.7)	0 (0.0)
背部痛	6 (9.5)	1 (3.3)	3 (5.2)	0 (0.0)	2 (3.3)	1 (3.2)	2 (3.4)	1 (3.6)
糖尿病網膜症	3 (4.8)	2 (6.7)	9 (15.5)	6 (19.4)	4 (6.6)	5 (16.1)	5 (8.6)	3 (10.7)
白内障	0 (0.0)	1 (3.3)	5 (8.6)	0 (0.0)	2 (3.3)	4 (12.9)	1 (1.7)	3 (10.7)
頭痛	2 (3.2)	1 (3.3)	6 (10.3)	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (6.5)	2 (3.4)	1 (3.6)
高血圧	1 (1.6)	2 (6.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	7 (12.1)	1 (3.6)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (10.3)	0 (0.0)	3 (4.9)	1 (3.2)	1 (1.7)	0 (0.0)

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J ver15.1

死亡例は、 α -GI併用の本剤群の1例（肺の悪性新生物）で認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、 α -GI併用の本剤群2例（単径ヘルニア、肺の悪性新生物）、対照群2例（ヘルペス性髄膜炎、胸痛）、グリニド併用の本剤群6例（前立腺癌第2期、腸炎、脳梗塞、糖尿病網膜症、良性前立腺肥大症、肺癌第2期 細胞タイプ不明）、対照群2例（胃癌第2期、感音性難聴）、メトホルミン併用の本剤群2例（転倒、心不全）、対照群0例、ピオグリタゾン併用の本剤群1例（冠動脈硬化症）、対照群6例（胃癌、大腸癌、変形性関節症、足骨折、交通事故、四肢手術）に認められた。前立腺癌第2期、糖尿病網膜症、肺癌第2期 細胞タイプ不明、心不全及び冠動脈硬化症は副作用と判断された。治験中止に至った有害事象は、 α -GI併用の本剤群6例（萎縮性胃炎、注射部位発疹/注射部位紅斑、胃炎、肺の悪性新生物、悪心、腹部不快感）、対照群1例（発疹）、グリニド併用の本剤群1例（前立腺癌第2期）、対照群1例（胃癌第2期）、メトホルミン併用の本剤群2例（悪心、糖尿病）、対照群0例、ピオグリタゾン併用の本剤群0例、対照群2例（胃癌、大腸癌）に認められた。

低血糖⁴について、確定低血糖は、 α -GI併用の本剤群で1例1件、グリニド併用の対照群で1例1件、ピオグリタゾン併用の本剤群で1例6件、ピオグリタゾン併用の対照群で1例1件発現した。重篤な有害事象の定義に合致する低血糖及び重大な低血糖は認められなかった。

³ 本試験において治験薬は本剤のみであるため、本剤が投与されなかった対照群で発現した有害事象に関しては治験薬との因果関係は評価されていない。

⁴ 低血糖の分類：米国糖尿病学会による低血糖の分類及びノボ ノルディスク社が定義する「重大でない低血糖（低血糖症状を伴い、血糖値（血漿）が3.1 mmol/L（56 mg/dL）未満又は2.8 mmol/L（50 mg/dL）未満であり、被験者自身による処置が可能であった場合。又は低血糖症状を伴わないが、血糖値（血漿）が3.1 mmol/L（56 mg/dL）未満、あるいは血糖値（全血）が2.8 mmol/L（50 mg/dL）、未満であった場合）」を用いて分類された。「重大な低血糖」及び「重大でない低血糖」を併合し、「確定低血糖」とした。

(2) 第 III 相インスリン併用試験 (5.3.5.1-2 : NN2211-3925 試験<2012 年 4 月~2013 年 3 月>)

インスリン製剤で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 2 型糖尿病患者⁵ (目標被験者数 : 254 例) を対象に、本剤のインスリン併用療法の有効性及び安全性を検討することを目的として、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、プラセボ又は本剤が予め装填されたプレフィルド製剤と専用の注射針を用いて、1 日 1 回朝又は夕 (可能な限り、投与期間を通じ同じ時間) に、上腕部、腹部又は大腿部に皮下投与 (自己注射) とされた。用量は 1 日 0.3 mg から開始し、1 週間に 0.3 mg ずつ漸増し、1 日 0.9 mg を維持するとされた。投与開始から投与後 16 週までは、原則として併用するインスリンの用法・用量は変更しないこととされたが、容認できない低血糖又は有害事象が発現した場合には、治験責任医師の判断により減量することは可とされた。投与後 16 週から 36 週までは、個々の被験者の血糖自己測定値及び予め規定されたアルゴリズム⁶に基づきインスリン用量の調節をするとされた。投与期間は 36 週間とされた。

総投与症例 257 例 (プラセボ群 130 例、本剤群 127 例) 全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 11 例で、内訳はプラセボ群 5 例 (有害事象 1 例、中止基準 1 例、その他 3 例)、本剤群 6 例 (有害事象 1 例、中止基準 1 例、その他 4 例) であった。

有効性について、主要評価項目とされたベースラインから投与後 16 週までの HbA1c 変化量は表 3 のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された ($p<0.0001$)。

表 3 ベースラインから投与後 16 週までの HbA1c 変化量 (FAS)

投与群	ベースライン	投与後 16 週 ^{a)}	ベースラインからの変化量 ^{a)}	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	p 値 ^{b)}
プラセボ群 (n=129 ^{c)})	8.8±0.9	8.4±0.9	-0.43±0.64	—	—
本剤群 (n=127)	8.8±0.9	7.1±0.9	-1.73±0.88	-1.30 [-1.47, -1.13]	p<0.0001

単位 : %、平均値±標準偏差

a) LOCF

b) 投与群及び前治療のインスリン治療 (Basal インスリンによる治療、混合型インスリンによる治療又は Basal-Bolus 療法) 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、有意水準両側 5%

c) 投与後の利用可能な HbA1c の値が欠測した症例を FAS から除外

副次評価項目であるベースラインから投与後 36 週までの HbA1c 変化量は、プラセボ群で -0.88±0.75 %、本剤群で -1.68±0.92 % であった。また、ベースラインから投与後 36 週までの HbA1c の推移は、図 2 のとおりであった。

⁵ スクリーニング時において年齢 20 歳以上、BMI 45.0 kg/m²未満、HbA1c 7.5 %以上 11.0 %以下で、スクリーニングの 12 週間以上前より、食事・運動療法に加え、インスリン治療 (Basal インスリンによる治療、混合型インスリンによる治療又は Basal-Bolus 療法) を継続中 (ただし、12 週間以上当該治療法に変更がなく、1 日総インスリン用量の変動が±20 %以内かつスクリーニング時の用量が 10 単位/日以上) の 2 型糖尿病患者

⁶ アルゴリズムに基づき Basal インスリン又は混合型インスリンの用量が調節された。
減量基準 : 朝食前又は夕食前血糖自己測定値が <80 mg/dL の場合は 2 単位、<56 mg/dL の場合は 4 単位を減量することとされた。なお、Basal インスリン又は混合型インスリンの用量が 45 単位を超える場合は用量の 10 % を減量することとされた。
増量基準 : 朝食前及び夕食前血糖自己測定値の平均値が ≤110 mg/dL の場合は調整せず、111~126 mg/dL の場合は 1 単位、127~144 mg/dL の場合は 2 単位、145~162 mg/dL の場合は 3 単位、≥163 mg/dL の場合は 4 単位以上を増量することとされた。
なお、Basal-Bolus 療法を受けている被験者では原則として Basal インスリンの用量の調整を優先することとされた。Bolus インスリンの用量の調整は、治験責任医師の判断により行うこととされた。

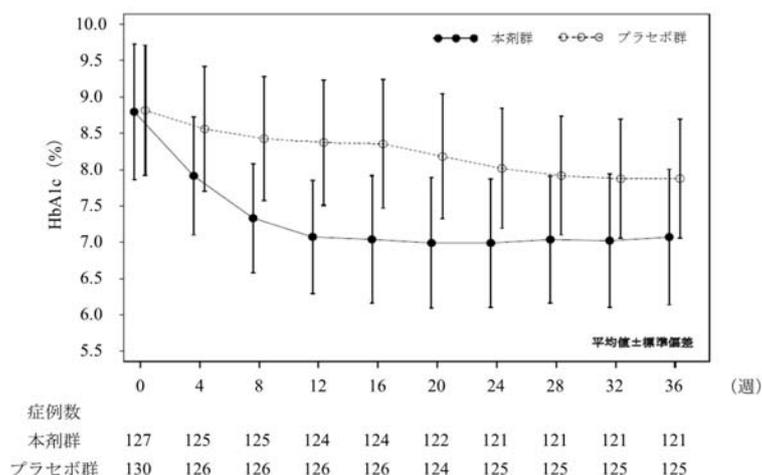


図2 ベースラインから投与後36週までのHbA1cの推移 (FAS)

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 81.5% (106/130 例)、本剤群 85.8% (109/127 例) であり、副作用の発現割合はプラセボ群 19.2% (25/130 例)、本剤群 44.9% (57/127 例) であった。いずれかの群で5%以上に発現した有害事象は、表4のとおりであった。

表4 いずれかの群で5%以上発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (n=130)	本剤群 (n=127)
すべての事象	106 (81.5)	109 (85.8)
鼻咽頭炎	40 (30.8)	55 (43.3)
胃腸炎	7 (5.4)	4 (3.1)
悪心	7 (5.4)	14 (11.0)
下痢	4 (3.1)	15 (11.8)
便秘	2 (1.5)	15 (11.8)
消化不良	0 (0.0)	7 (5.5)
糖尿病網膜症	13 (10.0)	9 (7.1)
背部痛	7 (5.4)	6 (4.7)
頭痛	6 (4.6)	8 (6.3)
高血圧	6 (4.6)	8 (6.3)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver15.1

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4例 (急性心筋梗塞、脳梗塞、肺炎、良性前立腺肥大症)、本剤群6例 (高血圧、白内障/黄斑線維症、腰部脊柱管狭窄症、頸動脈狭窄、脳幹血栓症、狭心症) に認められ、脳幹血栓症及び狭心症は副作用と判断された。治験中止に至った有害事象は、本剤群1例 (脳幹血栓症)、プラセボ群1例 (急性心筋梗塞) であった。

低血糖⁴について、確定低血糖の発現割合は、プラセボ群 27.7% (36/130 例) 161 件、本剤群 33.1% (42/127 例) 123 件であった。重篤な有害事象の定義に合致する低血糖及び重大な低血糖は認められなかった。

(3) 第III相試験 (5.3.5.1-3、4 : NN2211-1700 試験<2006年12月~2008年5月>)

日本人2型糖尿病患者⁷ (目標被験者数 : 378 例) を対象に、本剤の単独療法のグリベンクラミド単独療法に対する非劣性を検証することを目的として、無作為化並行群間比較試験が実施された。本試験は、経口血糖降下薬の wash-out を目的とした4~6週間の観察期間、24週間の二重盲検期と28週間の非盲検期により構成された。なお、本試験について、HbA1cはJDS値で表記されている。

⁷ スクリーニング時において年齢20歳以上、BMI 35.0 kg/m²未満、HbA1c 7.0%以上10.0%未満で、食事療法のみ又は食事療法に加え経口血糖降下薬 (α-GI、グリニド、ピグアナイド系薬剤、スルホンアミド薬、スルホニルウレア薬 (承認最大用量の1/2以下の用量を使用している患者)、チアゾリジン系薬剤) 単独投与にて治療を受けている2型糖尿病患者

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

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

有効性について、主要評価項目とされた投与後24週のHbA1cは表5のとおりであり、本剤群とグリベンクラミド群の群間差〔95%信頼区間〕は-0.50 [-0.70, -0.30] %であり、95%信頼区間の上限が事前に設定した非劣性限界値0.4%を下回ったことから、本剤群のグリベンクラミド群に対する非劣性が示された。

表5 投与後24週のHbA1cの解析結果（FAS）

投与群	ベースライン	投与後24週 ^{a)}	グリベンクラミド群との群間差 ^{b)} 〔95%信頼区間 ^{c)} 〕	ベースラインからの変化量
本剤群 (n=263 ^{d)})	8.91±1.08	7.17±1.18	-0.50 [-0.70, -0.30]	-1.74±1.06
グリベンクラミド群 (n=130 ^{d)})	8.80±0.97	7.61±1.13		-1.18±1.03

単位：%、平均値±標準偏差

a) LOCF

b) 最小二乗平均

c) 投与群及び前治療（食事療法、経口血糖降下薬単剤投与による治療）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

d) ベースライン又は投与後の利用可能なHbA1cの値が欠測、併用禁止薬剤を使用した症例をFASから除外

ベースラインから投与後52週のHbA1c変化量は、本剤群で-1.48±1.12%、グリベンクラミド群で-0.95±1.06%であった。また、ベースラインから投与後52週までのHbA1cの推移は図3のとおりであった。

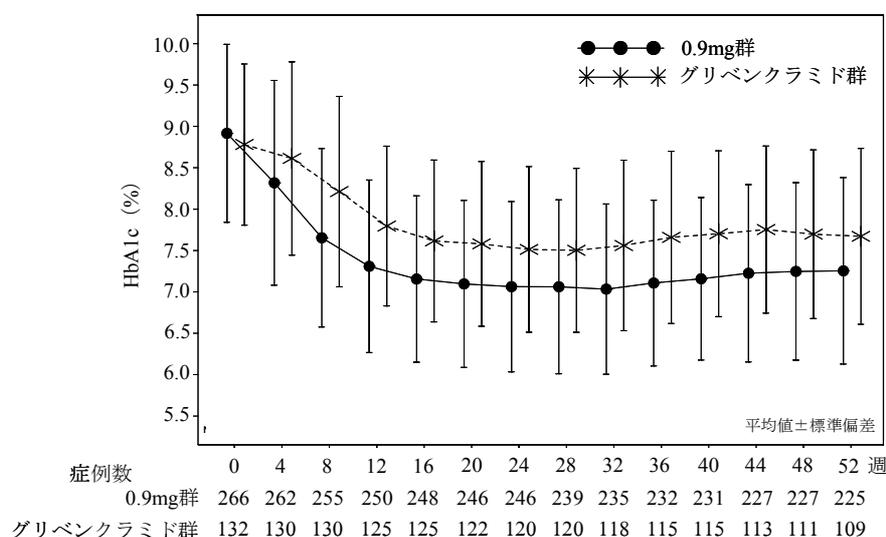


図3 ベースラインから投与後52週までのHbA1cの推移（FAS）

安全性について、有害事象の発現割合は本剤群 91.4 % (245/268 例)、グリベンクラミド群 91.7 % (121/132 例) であり、副作用の発現割合は本剤群 35.4 % (95/268 例)、グリベンクラミド群 25.0 % (33/132 例) であった。いずれかの群で 5 %以上に発現した有害事象は、表 6 のとおりであった。

表 6 いずれかの群で 5 %以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

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

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver11.0

死亡例は、本剤群で 1 例 (胃腸炎) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤群 20 例 (心筋梗塞 2 例、胃腸炎、脊椎靭帯骨化症、多発性骨髄腫、腎細胞癌、急性心筋梗塞、直腸癌、脳室腹腔シャント機能不全、胃癌、嘔吐、便秘/前立腺癌、神経因性膀胱、肺炎、睡眠時無呼吸症候群、結腸ポリープ切除、血中クレアチンキナーゼ (以下、「CK」) 増加/血中 CK-MB 増加/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加/乳酸脱水素酵素増加、関節炎、子宮内膜症、甲状腺新生物)、グリベンクラミド群 14 例 (脳梗塞 2 例、壊疽、節足動物刺傷、転移性新生物、結腸ポリープ、浮動性めまい/嘔吐、胆石症、鼠径ヘルニア、自殺企図、交通事故、ボーエン病、心筋梗塞、喉頭癌) に認められた。なお、本剤群の嘔吐、急性心筋梗塞、及びグリベンクラミド群の浮動性めまい、転移性新生物、心筋梗塞は副作用と判断された。治験中止に至った有害事象は、本剤群 20 例 (心筋梗塞 2 例、嘔吐 2 例、胃腸炎、肝機能異常、便秘/下痢、胃不快感/下痢、胃腸障害、多発性骨髄腫、腎細胞癌、急性心筋梗塞、直腸癌、胃癌、前立腺癌、浮動性めまい、C-反応性蛋白増加、子宮内膜症、甲状腺新生物、注射部位発疹)、グリベンクラミド群 8 例 (壊疽、脳梗塞、結腸ポリープ、浮動性めまい/嘔吐、鼠径ヘルニア、交通事故、心筋梗塞、喉頭癌) に認められた。

低血糖⁸について、確定低血糖の発現割合は、本剤群 10.4 % (28/268 例) 45 件、グリベンクラミド群 27.3 % (36/132 例) 132 件であった。重篤な有害事象の定義に合致する低血糖及び重大な低血糖は認められなかった。

⁸ 低血糖の分類:

・自覚症状を伴う低血糖は以下に分類した。

- ① 「重大な低血糖」—低血糖に起因する意識低下等の高度の中枢神経系機能低下が疑われる場合で、第三者による処置が不可欠であった場合
- ② 「低血糖症状」—被験者自身による処置が可能であった場合で、血糖値の測定なし又は血漿中グルコース濃度 56 mg/dL 以上
- ③ 「重大でない低血糖」—被験者自身による処置が可能であった場合で、血漿中グルコース濃度 56 mg/dL 未満
 - ・自覚症状を伴わない低血糖 (血漿中グルコース濃度 56 mg/dL 未満) は「重大でない低血糖」とした。
 - ・「重大な低血糖」及び「重大でない低血糖」を併合し、「確定低血糖」とした。

(4) 第 II/III 相試験 (5.3.5.1-5, 6 : NN2211-1701 試験<2006 年 11 月~2008 年 4 月>)

SU で治療中の日本人 2 型糖尿病患者⁹ (目標被験者数: 各用量 114 例 (プラセボ群 38 例、本剤群 76 例)、計 228 例) を対象に、本剤の SU 併用療法の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化並行群間比較試験が実施された。本試験は、4 週間の観察期間、24 週間の二重盲検期¹⁰と 28 週間の非盲検期により構成された。なお、本試験について、HbA1c は JDS 値で表記されている。

用法は、プラセボ又は本剤が予め装填されたプレフィルド製剤と専用の注射針を用いて、1 日 1 回朝又は夕 (可能な限り、投与期間を通じ同じ時間) に、上腕部、腹部又は大腿部に皮下投与 (自己注射) とされた。用量は 1 日 0.3 mg から開始し、1 週間に 0.3 mg ずつ漸増し、1 日 0.6 mg 又は 0.9 mg を維持することとされた。原則として、前治療の SU の用法・用量は変更しないこととされたが、重大な又は容認できない低血糖が発現した場合には、日本における承認用量の下限まで減量は可とされた。

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

有効性について、主要評価項目とされた投与後 24 週の HbA1c は表 7 のとおりであり、0.9 mg+SU 群の SU 単独群に対する優越性が示された ($p<0.0001$)。

表 7 投与後 24 週の HbA1c の解析結果 (FAS)

投与群	ベースライン	投与後 24 週 ^{a)}	SU 単独群との群間差 ^{b)} [95%信頼区間] ^{c)}	p 値 ^{d)}	ベースライン からの変化量
0.6 mg+SU 群 (n=86 ^{d)})	8.60±0.92	7.14±0.89	-1.00 [-1.24, -0.75]	p<0.0001	-1.46±0.95
0.9 mg+SU 群 (n=87 ^{d)})	8.23±0.78	6.67±0.83	-1.27 [-1.51, -1.02]	p<0.0001	-1.56±0.84
SU 単独群 (n=88)	8.45±0.99	8.06±1.13	—	—	-0.40±0.93

単位: %、平均値±標準偏差

a) LOCF

b) 最小二乗平均

c) 投与群及び前治療の SU (グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド) を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析モデル、閉検定手順による検定の多重性の調整 (高用量から)、有意水準両側 5%

d) ベースライン又は投与後の利用可能な HbA1c の値が欠測した症例を FAS から除外

ベースラインから投与後 52 週の HbA1c 変化量は、0.6 mg+SU 群で $-1.09\pm 0.84\%$ 、0.9 mg+SU 群で $-1.30\pm 0.91\%$ 、SU 単独群で $-0.06\pm 1.29\%$ であった。また、ベースラインから投与後 52 週までの HbA1c の推移は図 4 のとおりであった。

⁹ スクリーニング時において年齢 20 歳以上、BMI 35.0 kg/m² 未満、HbA1c 7.0 %以上 10.0 %未満で、食事療法に加え、グリベンクラミド (1.25~10 mg/日)、グリクラジド (40~160 mg/日) 又はグリメピリド (1~6 mg/日) にて 8 週間以上治療を受けている 2 型糖尿病患者

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

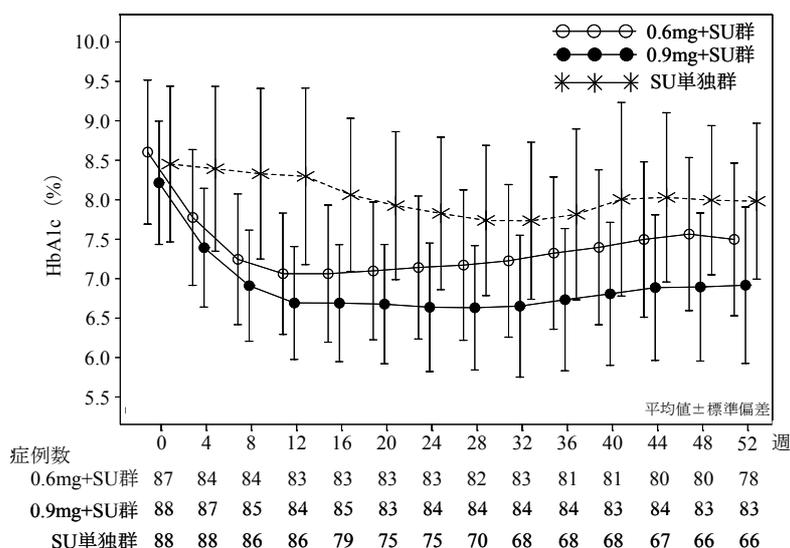


図4 ベースラインから投与後52週までのHbA1cの推移 (FAS)

安全性について、有害事象の発現割合は0.6 mg+SU群 95.5 % (84/88 例)、0.9 mg+SU群 89.8 % (79/88)、SU 単独群 94.3 % (83/88 例) であった。また、副作用の発現割合は0.6 mg+SU群 38.6 % (34/88 例)、0.9 mg+SU群 35.2 % (31/88 例)、SU 単独群 38.6 % (34/88 例) であった。いずれかの群で5%以上に発現した有害事象は、表8のとおりであった。

表8 いずれかの群で5%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	0.6 mg+SU 群 (n=88)	0.9 mg+SU 群 (n=88)	SU 単独群 (n=88)
すべての事象	84 (95.5)	79 (89.8)	83 (94.3)
鼻咽頭炎	37 (42.0)	38 (43.2)	35 (39.8)
下痢	7 (8.0)	14 (15.9)	7 (8.0)
便秘	8 (9.1)	11 (12.5)	4 (4.5)
糖尿病性網膜症	8 (9.1)	11 (12.5)	7 (8.0)
背部痛	10 (11.4)	7 (8.0)	6 (6.8)
上気道の炎症	9 (10.2)	6 (6.8)	5 (5.7)
浮動性めまい	5 (5.7)	6 (6.8)	2 (2.3)
齲歯	5 (5.7)	5 (5.7)	1 (1.1)
頭痛	10 (11.4)	4 (4.5)	8 (9.1)
胃炎	3 (3.4)	4 (4.5)	8 (9.1)
関節痛	6 (6.8)	3 (3.4)	1 (1.1)
高血圧	5 (5.7)	3 (3.4)	4 (4.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6 (6.8)	2 (2.3)	1 (1.1)
転倒・転落	5 (5.7)	2 (2.3)	2 (2.3)
倦怠感	5 (5.7)	1 (1.1)	5 (5.7)
感覚鈍麻	5 (5.7)	0 (0.0)	5 (5.7)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver11.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、0.6 mg+SU群 4 例 (食道癌、突発難聴、変形性脊椎炎、肺炎)、0.9 mg+SU群 3 例 (喉頭蓋嚢胞、虚血性大腸炎、感染性滑液包炎)、SU 単独群 5 例 (高血糖、白内障手術、皮膚良性新生物、胆嚢炎、結腸腺腫) に認められ、突発難聴、胆嚢炎、結腸腺腫は副作用と判断された。治験中止に至った有害事象は、0.6 mg+SU群 5 例 (胃不快感、食道癌、AST 増加/アラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加、突発難聴、胃腸炎)、0.9 mg+SU群 2 例 (薬疹、頭痛/羞明/筋痛/浮動性めまい)、SU 単独群 2 例 (高血糖、胆嚢炎) に認められた。

低血糖⁸について、確定低血糖の発現割合は、0.6 mg+SU 群 31.8 % (28/88 例) 118 件、0.9 mg+SU 群 44.3 % (39/88 例) 115 件、SU 単独群 17.0 % (15/88 例) 95 件であった。重篤な有害事象の定義に合致する低血糖及び重大な低血糖は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、単独療法及び SU 併用療法が既に承認されており、本申請に際して実施された第 III 相経口血糖降下薬併用試験 (NN2211-3924 試験、以下、「3924 試験」) 及び第 III 相インスリン併用試験 (NN2211-3925 試験、以下、「3925 試験」) により、SU 以外の経口血糖降下薬及びインスリン併用療法における安全性及び有効性が確認されたこと (「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項を参照) から、本剤は併用薬の種類を問わず 2 型糖尿病治療薬の選択肢の 1 つになり得ると考える。

(2) 有効性について

機構は、以下のように考える。α-GI 併用療法、グリニド併用療法、ビグアナイド系薬剤 (以下、「BG」) 併用療法及びチアゾリジン系薬剤 (以下、「TZD」) 併用療法の有効性について、3924 試験の結果から、各併用サブグループにおいて、本剤群ではベースラインと比較して HbA1c が低下し、その後維持された (図 1)。またその効果は、既承認の効能・効果に係る第 III 相試験 (単独療法) (NN2211-1700 試験、以下、「1700 試験」) 及び第 II/III 相試験 (SU 併用療法) (NN2211-1701 試験、以下、「1701 試験」) の本剤投与群と同程度であることを確認した (表 1、表 9)。

表 9 ベースラインから投与後 52 週までの HbA1c 変化量 (3924 試験、1700 試験及び 1701 試験：本剤投与群) (FAS)

	3924 試験				1700 試験	1701 試験
	α-GI 併用 (n=62)	グリニド併用 (n=58)	メトホルミン 併用 (n=61)	ピオグリタゾ ン併用 (n=58)	本剤群 (n=263)	0.9 mg+SU 群 (n=87)
ベースライン	7.9±0.8	8.3±0.8	8.0±0.7	8.0±0.8	9.3±1.1	8.6±0.8
ベースラインからの HbA1c 変化量	-1.23±0.85	-1.18±0.96	-1.02±0.97	-1.41±0.79	-1.51±1.14	-1.32±0.93

単位：%、平均値±標準偏差

インスリン併用療法の有効性については、3925 試験において、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証され (表 3)、HbA1c 低下効果が 36 週間にわたり維持されたことを確認した (図 2)。さらに、背景因子による有効性への影響を検討した結果、インスリン治療の種類、ベースライン時の空腹時血清 C-ペプチド、インスリン製剤の 1 日用量別のサブグループ解析の結果、有効性に大きな違いはないことを確認した (表 10)。

表 10 背景因子別の投与後 16 週におけるベースラインからの HbA1c 変化量 (3925 試験) (FAS)

背景因子		投与群	例数	HbA1c (%)		
				ベースライン	投与後 16 週 ^{a)}	ベースラインからの変化量 (%)
インスリン治療の種類	Basal	プラセボ群	50	9.0±0.9	8.5±1.0	-0.41±0.60
		本剤群	50	9.0±0.9	7.1±0.8	-1.87±0.65
	混合型	プラセボ群	51	8.8±1.0	8.2±0.9	-0.53±0.72
		本剤群	50	8.5±1.0	6.9±1.0	-1.61±1.08
	Basal-bolus	プラセボ群	28	8.6±0.8	8.3±0.8	-0.31±0.56
		本剤群	27	8.9±0.9	7.3±0.8	-1.68±0.79
インスリン製剤の 1 日用量	平均値未満 ^{b)}	プラセボ群	79	8.7±0.9	8.2±0.9	-0.48±0.62
		本剤群	68	8.6±0.8	6.8±0.8	-1.75±0.91
	平均値以上 ^{b)}	プラセボ群	50	9.0±0.9	8.7±0.8	-0.36±0.67
		本剤群	59	9.1±1.0	7.4±0.9	-1.71±0.84
ベースラインの空腹時血清 C-ペプチド	0.5 ng/mL 以下	プラセボ群	36	8.8±0.9	8.3±1.0	-0.48±0.69
		本剤群	30	8.8±0.9	7.1±0.9	-1.65±0.74
	0.5 ng/mL 超	プラセボ群	38	8.9±0.9	8.4±0.7	-0.42±0.63
		本剤群	40	8.7±0.9	7.1±0.8	-1.61±0.84
	1.0 ng/mL 未満	プラセボ群	55	8.8±0.9	8.4±1.0	-0.41±0.62
		本剤群	57	8.9±1.0	7.1±0.9	-1.85±0.96

平均値±標準偏差

a) LOCF

b) インスリン製剤の種類は区別せずにベースラインのインスリン製剤の 1 日用量の平均値 (29.06 単位) が算出された。

以上より、本剤の 2 型糖尿病に対する有効性は確認できたと考える。

(3) 安全性について

申請者は、以下のように説明している。3924 試験 (経口血糖降下薬併用療法) 及び 3925 試験 (インスリン併用療法) と、既承認効能・効果に係る臨床試験 (1700 試験及び 1701 試験) における有害事象の発現状況は、表 11 のとおりであった。

表 11 有害事象の発現状況 (3924 試験、3925 試験、1700 試験及び 1701 試験：本剤投与群)

	3924 試験				3925 試験 ^{a)}	1700 試験	1701 試験
	α-GI 併用 (n=63)	グリニド併用 (n=58)	メトホルミン併用 (n=61)	ピオグリタゾン併用 (n=58)	本剤群 (インスリン併用) (n=127)	本剤群 (n=268)	0.9 mg+SU 群 (n=88)
有害事象	47 (74.6) 167 [301]	54 (93.1) 212 [393]	56 (91.8) 253 [427]	50 (86.2) 185 [320]	109 (85.8) 379 [449]	245 (91.4) 1098 [456]	79 (89.8) 364 [432]
副作用	25 (39.7) 49 [88]	32 (55.2) 59 [109]	27 (44.3) 58 [98]	24 (41.4) 43 [74]	57 (44.9) 86 [102]	95 (35.4) 184 [76]	31 (35.2) 68 [81]
重篤な有害事象	2 (3.2) 2 [4]	6 (10.3) 6 [11]	2 (3.3) 2 [3]	1 (1.7) 1 [2]	6 (4.7) 7 [8]	20 (7.5) 24 [10]	3 (3.4) 3 [4]
治験薬の投与中止に至った有害事象	6 (9.5) 7 [13]	1 (1.7) 1 [2]	2 (3.3) 2 [3]	0 (0.0) 0 [0]	1 (0.8) 1 [1]	20 (7.5) 22 [9]	2 (2.3) 5 [6]

上段：発現例数 (発現割合%)

下段：発現件数 [単位時間あたりの発現件数：件/100 人・年]

a) 36 週間投与

有害事象及び副作用の発現状況について、3924 試験における各併用サブグループ又は 3925 試験におけるインスリン併用と既承認効能・効果に係る臨床試験 (1700 試験及び 1701 試験) の成績との間に明らかな違いはなかった。また、いずれの臨床試験においても、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の単位時間あたりの発現件数は少なく、特定の傾向はみられなかった。

機構は、3924 試験において、併用する経口血糖降下薬の種類又は用量による安全性への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。3924 試験の α -GI 及びグリニド併用の本剤群における併用する経口血糖降下薬の種類別の有害事象及び器官別大分類（以下、「SOC」）「胃腸障害」の発現状況は、表 12 のとおりであった。

表 12 併用する経口血糖降下薬の種類別の有害事象及び SOC「胃腸障害」の発現状況（3924 試験：本剤群）

	α -GI 併用			グリニド併用		
	アカルボース (n=10)	ボグリボース (n=28)	ミグリトール (n=25)	ナテグリニド (n=28)	ミチグリニド カルシウム 水和物 (n=24)	レバグリニド (n=6)
有害事象	6 (60.0) 24 [267]	24 (85.7) 79 [317]	17 (68.0) 64 [298]	24 (85.7) 91 [355]	24 (100.0) 92 [411]	6 (100.0) 29 [488]
SOC「胃腸障害」	3 (30.0) 5 [56]	13 (46.4) 17 [68]	9 (36.0) 21 [98]	17 (60.7) 23 [90]	13 (54.2) 19 [85]	2 (33.3) 4 [67]

上段：発現例数（発現割合%）

下段：発現件数 [単位時間あたりの発現件数：件/100 人・年]

α -GI 及びグリニド併用において、各経口血糖降下薬サブグループの被験者数に偏りがあることから、結果の解釈に注意が必要であるものの、有害事象及び SOC「胃腸障害」の発現状況に、各経口血糖降下薬の間で明らかな違いはなかった。

また、併用する経口血糖降下薬の用量別の有害事象の発現状況について、用量毎の被験者数が比較的多いメトホルミン及びピオグリタゾンについて検討した。メトホルミン及びピオグリタゾン併用の本剤群における用量別の有害事象及び SOC「胃腸障害」の発現状況は、表 13 のとおりであった。

表 13 併用する経口血糖降下薬の用量別の有害事象及び SOC「胃腸障害」の発現状況（3924 試験：本剤群）

	メトホルミン併用		ピオグリタゾン併用	
	750mg/日以下 (n=32)	750mg/日超 (n=29)	15 mg/日 (n=37)	15 mg/日超 (n=21)
有害事象	28 (87.5) 162 [522]	28 (96.6) 91 [323]	31 (83.8) 110 [299]	19 (90.5) 75 [358]
SOC「胃腸障害」	24 (75.0) 46 [148]	14 (48.3) 26 [92]	16 (43.2) 26 [71]	11 (52.4) 15 [72]

上段：発現例数（発現割合%）

下段：発現件数 [単位時間あたりの発現件数：件/100 人・年]

なお、確定低血糖⁴については発現件数が少なく（ α -GI 併用のアカルボースで 1 例 1 件、ピオグリタゾン併用の 15 mg/日で 1 例 6 件）、併用する経口血糖降下薬の種類又は用量による特定の発現傾向はみられなかった。

以上から、3924 試験において、併用する経口血糖降下薬の種類又は用量による安全性への影響はないと考えられた。

機構は、日本人におけるインスリン併用療法の長期投与時の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。インスリン併用療法で最も懸念される有害事象は低血糖（特に併用開始直後の低血糖発現リスクの上昇）と考えられる。3925 試験の本剤群において、投与開始後早期（4 週以内）では、4 週以降と比較して低血糖の発現リスクが高いものの、既承認効能・効果の SU 併用療法と同程度であり、投与開始後 4 週以降は試験期間を通して低血糖の発現リスクが上昇することはなかった（「1）低血糖」の項を参照）。また、3925 試験における 36 週間のインスリン併用療法の安全性プロファイルは、他の臨床試験の結果と大きく異ならなかった（表 11 参照）。

海外臨床試験（NN2211-1842 試験¹¹）において、本剤 1.8 mg 及びメトホルミンにインスリンデテミルを 52 週間上乘せ投与した際の安全性が検討された。有害事象の発現割合は、本剤 1.8 mg、メトホルミン及びインスリンデテミル併用群（以下、「インスリン併用群」）72.4 %（118/163 例）、本剤 1.8 mg 及びメトホルミン併用群（以下、「インスリン非併用群」）64.2 %（102/159 例）、SOC「胃腸障害」の発現割合は、インスリン併用群 31.9 %（52/163 例）、インスリン非併用群 28.3 %（45/159 例）であり、インスリン併用群ではインスリン非併用群と比較して明らかな違いはなかった。低血糖について、重大な低血糖は両群で認められず、重大でない低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、インスリン併用群 12.9 %（21/163 例）及び 22.8 件/100 人・年、インスリン非併用群 3.1 %（5/159 例）及び 20.2 件/100 人・年であり、両群で単位時間あたりの発現件数に明らかな違いはなかった。患者背景、本剤の用量及び併用薬（メトホルミンの有無）に違いがあることから、結果の解釈には注意が必要であるが、長期間のインスリン併用療法により、予期しない安全性の懸念はないと考える。

以上、国内外の臨床試験成績及び市販後データを検討した結果、インスリン併用療法の長期安全性について、特記すべき問題点はないと考える。なお、製造販売後調査において、インスリン併用療法の長期投与時（1 年）の安全性情報を収集する予定である。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験結果から、 α -GI 併用療法、グリニド併用療法、BG 併用療法、TZD 併用療法における有害事象の発現状況について、既承認効能・効果と比較して大きな違いはないことを確認した。また、併用する経口血糖降下薬の種類又は用量による安全性への影響についても特段の問題はないことを確認した。したがって、以下 1) ～7) の個別の事象等についての検討も踏まえ、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能と考えるが、臨床試験における検討例数は限られていること等から、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。なお、インスリン併用療法については、3925 試験における 36 週間投与の安全性成績は既承認効能・効果の成績と大きな違いはないことから、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問題はないと考える。しかしながら、日本人における本剤とインスリン併用時の 1 年以上の長期投与時の安全性の検討がなされていないこと、長期投与が検討された海外臨床試験（NN2211-1842 試験）において、インスリン併用群とインスリン非併用群で重大でない低血糖の単位時間あたりの発現件数に明らかな違いはみられないものの、発現割合はインスリン併用群で高いことから、製造販売後調査において長期投与時（1 年間）の安全性情報を収集する必要があると考える。

1) 低血糖

機構は、経口血糖降下薬併用療法及びインスリン併用療法における低血糖の発現リスク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。低血糖⁴の発現状況について、3924 試験（経口血糖降下薬併用療法）における確定低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、 α -GI 併用の本剤群 1.6 %（1/63 例）及び 2 件/100 人・年、グリニド併用の本剤群 0.0 %（0/58 例）及び 0 件/100 人・年、メ

¹¹ メトホルミン単独療法（1500 mg/日以上）、又はメトホルミン（1500 mg/日以上）及び SU（最大承認用量の 1/2 以下）の併用療法で治療中の外国人 2 型糖尿病患者を対象に、メトホルミン、本剤 1.8 mg とインスリン デテミル又はメトホルミンと本剤 1.8 mg を併用した際の効果を比較するために実施された非盲検並行群間第 III 相試験（投与期間 26 週間、延長 26 週間）

トホルミン併用の本剤群 0.0 % (0/61 例) 及び 0 件/100 人・年、ピオグリタゾン併用の本剤群 1.7 % (1/58 例) 及び 10 件/100 人・年であった。夜間確定低血糖は α -GI 併用の本剤群に 1 例 1 件のみ認められた。インスリン併用療法について、3925 試験 (インスリン併用療法) における確定低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群 27.7 % (36/130 例) 及び 187 件/100 人・年、本剤群 33.1 % (42/127 例) 及び 146 件/100 人・年、夜間確定低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群 8.5 % (11/130 例) 及び 32 件/100 人・年、本剤群 4.7 % (6/127 例) 及び 12 件/100 人・年と、投与群間で大きな違いはなかった。

既承認効能・効果に係る臨床試験 (1700 試験及び 1701 試験) について、確定低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、1700 試験 (単独療法) の本剤群 10.4 % (28/268 例) 及び 19 件/100 人・年、1701 試験 (SU 併用療法) の 0.9 mg+SU 群 44.3 % (39/88 例) 及び 136 件/100 人・年であった。

発現時期別の発現状況については、3924 試験において、本剤群では α -GI 併用の 1 例が投与後 22 週に 1 件、ピオグリタゾン併用の 1 例が投与後 15 週に 1 件及び投与後 16~20 週に 5 件発現しており、特定の時期に多く発現する傾向はみられなかった。一方、3925 試験及び既承認効能・効果に係る臨床試験 (1700 試験及び 1701 試験) においては、表 14 のとおりであった。3925 試験では、プラセボ群及び本剤群ともに、投与開始後早期 (0~ \leq 4 週) における確定低血糖の単位時間あたりの発現件数が 4 週以降と比較して高い傾向がみられた。1700 試験の本剤群では、投与開始後早期 (0~ \leq 4 週) の確定低血糖の発現件数がその後の 4 週 (4<~ \leq 8 週) の発現件数と比較して多かったが、臨床的に意味のある違いとは考えられなかった。1701 試験の 0.9 mg+SU 群では、投与開始後早期 (0~ \leq 4 週) の発現が多く、その後低下傾向がみられた。

表 14 発現時期別の確定低血糖の発現状況 (3925 試験、1700 試験及び 1701 試験)

発現時期	3925 試験		1700 試験	1701 試験
	プラセボ群	本剤群	本剤群	0.9 mg+SU 群
試験全体	36/130 (27.7) 161 [187]	42/127 (33.1) 123 [146]	28/268 (10.4) 45 [19]	39/88 (44.3) 115 [136]
0~ \leq 4 週間	13/130 (10.0) 29 [297]	24/127 (18.9) 36 [373]	6/268 (2.2) 8 [40]	15/88 (17.0) 22 [331]
4<~ \leq 8 週間	8/126 (6.3) 14 [145]	5/125 (4.0) 13 [136]	4/258 (1.6) 4 [20]	6/86 (7.0) 10 [153]
8<~ \leq 16 週間	11/126 (8.7) 19 [98]	9/124 (7.3) 11 [58]	10/253 (4.0) 12 [31]	18/85 (21.2) 28 [215]
16<~ \leq 24 週間	17/125 (13.6) 27 [141]	15/123 (12.2) 25 [134]	4/247 (1.6) 6 [16]	11/85 (12.9) 21 [162]
>24 週間	27/125 (21.6) 72 [254]	18/121 (14.9) 38 [138]	9/244 (3.7) 15 [12]	20/84 (23.8) 34 [75]

上段：発現例数/解析対象例数 (発現割合%)

下段：発現件数 [単位時間あたりの発現件数：件/100 人・年]

以上、本剤単独療法及び SU 以外のいずれの経口血糖降下薬併用療法においても、投与開始後早期における低血糖の発現リスクが上昇することはなかった。SU 併用療法とインスリン併用療法では、投与開始後早期における低血糖発現リスクは高かったものの、SU 併用療法とインスリン併用療法における投与開始後早期の低血糖の発現は同程度であった。

なお、3925 試験におけるインスリン療法の種類別の低血糖の発現状況については表 15 のとおりであった。各インスリン療法サブグループにおける確定低血糖の発現件数が少ないため、結果の解釈には注意が必要であるが、Basal インスリン療法サブグループ及び Basal-Bolus 療法サブグループにおいて、確定低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数に投与群間で大きな違いはなかつ

た。混合型インスリン療法サブグループでは、単位時間あたりの発現件数はプラセボ群と比較して本剤群で少ない傾向がみられたが、発現割合は両投与群で同程度であった。確定夜間低血糖の発現件数は、いずれのインスリン療法サブグループにおいても両投与群で少なかった。

表 15 インスリン療法別の確定低血糖の発現状況 (3925 試験)

インスリン療法	確定低血糖		夜間確定低血糖	
	プラセボ群 (n=130)	本剤群 (n=127)	プラセボ群 (n=130)	本剤群 (n=127)
Basal	4/50 (8.0) 11 [32]	8/50 (16.0) 19 [57]	2/50 (4.0) 3 [9]	2/50 (4.0) 2 [6]
Basal-bolus	9/28 (32.1) 45 [242]	13/27 (48.1) 52 [290]	2/28 (7.1) 8 [43]	1/27 (3.7) 3 [17]
混合型	23/52 (44.2) 105 [311]	21/50 (42.0) 52 [157]	7/52 (13.5) 17 [50]	3/50 (6.0) 5 [15]

上段：発現例数/解析対象例数 (発現割合%)

下段：発現件数 [単位時間あたりの発現件数：件/100人・年]

機構は、以下のように考える。3924 試験の結果から、各経口血糖降下薬併用療法 (α -GI、グリニド、BG 及び TZD 併用療法) では、既承認効能・効果と比較して低血糖の発現リスクが上昇する傾向はみられなかった。インスリン併用療法では、3925 試験の結果から、既承認効能・効果 (単独療法) と比較して低血糖の発現リスクが高いものの、プラセボ群と比較して特に高い傾向はみられないことを確認した。一方、インスリン療法の種類別の検討では、申請者は Basal インスリン療法サブグループ及び Basal-Bolus 療法サブグループにおける確定低血糖の発現割合はプラセボ群と本剤群の間で大きな違いがないと説明しているが、プラセボ群と比較して本剤群で若干高い傾向がみられていること、並びに国内ではインスリン併用療法について長期投与時 (52 週間) の検討が行われておらず、海外臨床試験 (NN2211-1842 試験) (52 週間) においてインスリン併用群ではインスリン非併用群と比較して重大でない低血糖の発現割合が高いことから、製造販売後調査において、インスリン併用療法における低血糖の発現リスクを検討することが適切と考える。

2) 胃腸障害 (膵炎を含む)

申請者は、以下のように説明している。SOC「胃腸障害」の有害事象の発現状況について、3924 試験 (経口血糖降下薬併用療法) における SOC「胃腸障害」の有害事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、表 16 のとおりであった。メトホルミン併用で他の併用療法と比較して発現割合が高く、単位時間あたりの発現件数も多かった。また、いずれの併用療法においても、最も高頻度で認められた事象は便秘で、多くは副作用と判断された。3925 試験 (インスリン併用療法) における SOC「胃腸障害」の有害事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群 20.0% (26/130 例) 及び 43 件/100 人・年、本剤群 52.0% (66/127 例) 及び 116 件/100 人・年であり、本剤群で多く発現した。主な事象は、悪心、下痢、便秘及び消化不良であった (表 4)。いずれも非重篤の事象であり、本剤群の 1 例 1 件に発現した中等度の便秘以外の重症度は軽度であった。

既承認効能・効果に係る臨床試験 (1700 試験及び 1701 試験) について、SOC「胃腸障害」の有害事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、1700 試験 (単独療法) の本剤群 45.1% (121/268 例) 及び 93 件/100 人・年、1701 試験 (SU 併用療法) の 0.9 mg+SU 群 47.7% (42/88 例) 及び 90 件/100 人・年であった。

発現時期別の発現状況については表 16 のとおりであり、いずれの臨床試験においても、投与開始後 4 週までは単位時間あたりの発現件数が多かったが、その後低下傾向がみられた。

表 16 発現時期別の SOC「胃腸障害」の有害事象の発現状況（3924 試験、3925 試験、1700 試験及び 1701 試験：本剤投与群）

発現時期	3924 試験				3925 試験 ^{a)}	1700 試験	1701 試験
	α-GI 併用	グリニド併用	メトホルミン併用	ピオグリタゾン併用	本剤群（インスリン併用）	本剤群	0.9 mg+SU 群
試験全体	25/63 (39.7) 43 [78]	32/58 (55.2) 46 [85]	38/61 (62.3) 72 [121]	27/58 (46.6) 41 [71]	66/127 (52.0) 98 [116]	121/268 (45.1) 224 [93]	42/88 (47.7) 76 [90]
0～≤4 週間	16/63 (25.4) 23 [493]	18/58 (31.0) 23 [523]	25/61 (41.0) 35 [748]	19/58 (32.8) 21 [472]	42/127 (33.1) 47 [487]	52/268 (19.4) 78 [385]	18/88 (20.5) 22 [331]
4<～≤8 週間	1/58 (1.7) 1 [23]	6/56 (10.7) 8 [186]	7/61 (11.5) 7 [151]	4/58 (6.9) 5 [112]	9/125 (7.2) 10 [105]	14/258 (5.4) 15 [76]	6/86 (7.0) 6 [92]
8<～≤16 週間	0/56 (0.0) 0 [0]	3/56 (5.4) 4 [47]	7/60 (11.7) 8 [87]	5/58 (8.6) 6 [67]	8/124 (6.5) 9 [47]	16/253 (6.3) 17 [44]	8/85 (9.4) 10 [77]
16<～≤24 週間	3/56 (5.4) 3 [35]	2/55 (3.6) 2 [24]	4/60 (6.7) 4 [43]	2/58 (3.4) 2 [22]	10/123 (8.1) 13 [69]	18/247 (7.3) 22 [58]	7/85 (8.2) 10 [77]
>24 週間	12/56 (21.4) 16 [55]	9/54 (16.7) 9 [32]	11/60 (18.3) 18 [57]	6/58 (10.3) 7 [23]	15/121 (12.4) 19 [69]	62/244 (25.4) 92 [74]	21/84 (25.0) 28 [62]

上段：発現例数/解析対象例数（発現割合%）

下段：発現件数 [単位時間あたりの発現件数：件/100 人・年]

a) 36 週間投与

以上、3924 試験及び 3925 試験における SOC「胃腸障害」の有害事象の発現状況は、既承認効能・効果に係る臨床試験（1700 試験及び 1701 試験）の結果と比較して明らかな違いはなかった。

膵炎に関する有害事象¹²はいずれの臨床試験においても発現しなかった。リパーゼ又はアミラーゼの上昇に関する有害事象¹³は、3924 試験では α-GI 併用の本剤群で 3 例 4 件、グリニド併用の本剤群で 1 例 1 件、メトホルミン併用の本剤群で 3 例 3 件、ピオグリタゾン併用の本剤群で 1 例 1 件に認められた。これらの有害事象のうち、アミラーゼ増加 1 例 1 件（α-GI 併用）、高リパーゼ血症 1 例 1 件（α-GI 併用）及びリパーゼ増加 5 例 5 件（α-GI 併用 2 例 2 件、ピオグリタゾン併用、グリニド併用、メトホルミン併用、各 1 例 1 件）は副作用と判断されたが、いずれの事象も非重篤かつ重症度は軽度であった。3925 試験では、リパーゼ又はアミラーゼの上昇に関する有害事象は、本剤群の 3 例 5 件に発現したが、プラセボ群では発現しなかった。アミラーゼ増加 2 例 2 件及びリパーゼ増加 2 例 2 件は副作用と判断されたが、いずれの事象も非重篤かつ重症度は軽度であった。1700 試験及び 1701 試験ではリパーゼ又はアミラーゼが臨床検査測定項目に含まれておらず、これらの上昇に関する有害事象は報告されなかった。

以上、臨床試験成績から、各経口血糖降下薬併用療法（α-GI、グリニド、BG 及び TZD 併用療法）及びインスリン併用療法では、既承認効能・効果と比較して胃腸障害及び膵炎の発現リスクが上昇する傾向はみられなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

3) 甲状腺への影響

申請者は、以下のように説明している。甲状腺及びカルシトニンの上昇に関する有害事象¹⁴の発現状況について、3924 試験（経口血糖降下薬併用療法）では、α-GI 併用の本剤群 1 例 1 件（血中カルシトニン増加）、ピオグリタゾン併用の本剤群 2 例 2 件（甲状腺嚢腫）、メトホルミン併用の

¹² 3924 及び 3925 試験：MedDRA/J ver15.1 の標準検索式（SMQ）「急性膵炎」及び高位用語（HLT）「急性および慢性膵炎」、1700 及び 1701 試験：MedDRA/J ver11.0 の PT の用語中に「膵炎」を含むすべての事象

¹³ 3924 及び 3925 試験：MedDRA/J ver15.1 の PT 「アミラーゼ異常」、「アミラーゼ増加」、「高アミラーゼ血症」、「高リパーゼ血症」、「リパーゼ異常」、「リパーゼ増加」

¹⁴ 3924 及び 3925 試験：MedDRA/J ver15.1 の標準検索式（SMQ）「甲状腺機能障害」、「甲状腺機能低下症」、「甲状腺機能亢進症」、PT 「甲状腺腫瘍」、「甲状腺嚢腫」、「甲状腺舌管嚢胞」、「甲状腺 C 細胞過形成」、「血中カルシトニン異常」、「血中カルシトニン増加」、1700 及び 1701 試験：個別の事象ごとに該当性が判断された。

本剤群 1 例 1 件（甲状腺嚢腫）に認められた。発現件数は少なく、特定の併用療法で多く発現する傾向はみられなかった。これらの事象はすべて非重篤かつ重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。3925 試験（インスリン併用療法）では、甲状腺及びカルシトニンの上昇に関する有害事象は認められなかった。

既承認効能・効果に係る臨床試験（1700 試験及び 1701 試験）における甲状腺及びカルシトニンの上昇に関する有害事象の発現割合は、1700 試験（単独療法）では本剤群 9 例 10 件（甲状腺腫 2 例 2 件、甲状腺嚢腫 1 例 1 件、甲状腺機能亢進症 1 例 1 件、甲状腺新生物 2 例 2 件、血中カルシトニン増加 2 例 3 件、甲状腺超音波検査異常 1 例 1 件）に認められ、1701 試験（SU 併用療法）の 0.9 mg+SU 群では認められなかった。これらの有害事象のうち、1700 試験の本剤群の甲状腺機能亢進症 1 例 1 件、血中カルシトニン増加 2 例 2 件は副作用と判断されたが、これらの事象はすべて非重篤かつ甲状腺機能亢進症（中等度）を除き重症度は軽度であった。

以上、3924 試験及び 3925 試験の結果から、各経口血糖降下薬併用療法（ α -GI、グリニド、BG 及び TZD 併用療法）及びインスリン併用療法において、甲状腺及びカルシトニンの上昇に関する有害事象の発現件数は少なく、既承認効能・効果と比較して発現リスクが上昇する傾向はみられなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

4) 注射部位障害及び免疫原性

申請者は、以下のように説明している。注射部位障害に関する有害事象¹⁵の発現状況について、3924 試験（経口血糖降下薬併用療法）における発現割合は、 α -GI 併用の本剤群 7.9 %（5/63 例 7 件）、グリニド併用の本剤群 1.7 %（1/58 例 1 件）、メトホルミン併用の本剤群 3.3 %（2/61 例 2 件）、ピオグリタゾン併用の本剤群 6.9 %（4/58 例 5 件）に認められ、特定の併用療法で多く発現する傾向はみられなかった。これらの事象はすべて非重篤かつ重症度は軽度であり、11 件は副作用と判断された。 α -GI 併用の 1 例 2 件（注射部位発疹/注射部位紅斑）は試験中止に至った。3925 試験（インスリン併用療法）では、注射部位障害に関する有害事象はプラセボ群 0.8 %（1/130 例 1 件）、本剤群 1.6 %（2/127 例 2 件）に認められた。いずれの事象も非重篤かつ重症度は軽度で、治験薬との因果関係は否定された。

既承認効能・効果に係る臨床試験（1700 試験及び 1701 試験）における注射部位障害に関する有害事象の発現割合は、1700 試験（単独療法）では本剤群 6.3 %（17/268 例）、1701 試験（SU 併用療法）では 0.9 mg+SU 群 5.7 %（5/88 例）であった。これらの事象はすべて非重篤で、1700 試験の本剤群の 2 件（注射部位発疹：中等度）を除き重症度は軽度であった。中等度の注射部位発疹 1 件を発現した 1 例（本剤群）は試験中止に至った。

¹⁵ 3924 及び 3925 試験：MedDRA/J ver15.1 の高位用語（HLT）「投与部位反応 NEC」、「適用および滴下投与部位反応」、「注入部位反応」、「リポジストロフィー」、「注射部位反応」、1700 及び 1701 試験：事前に定義した MedDRA/J ver11.0 の PT に基づき収集された。

免疫原性に関する有害事象¹⁶の発現状況について、3924 試験では α -GI 併用の本剤群 1 例 1 件、グリニド併用の本剤群 2 例 2 件、ピオグリタゾン併用の本剤群 1 例 1 件に認められ、特定の併用療法で多く発現する傾向はみられなかった。これらの事象はすべて非重篤で、グリニド併用の本剤群 1 件（蕁麻疹：中等度）を除き重症度は軽度であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。3925 試験（インスリン併用療法）では、免疫原性に関する有害事象はプラセボ群 4 例 4 件、本剤群 2 例 2 件に認められた。これらの事象はすべて非重篤かつ重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

既承認効能・効果に係る臨床試験（1700 試験及び 1701 試験）における免疫原性に関する有害事象の発現割合は、1700 試験（単独療法）では本剤群 2.2 %（6/268 例）、1701 試験（SU 併用療法）では 0.9 mg+SU 群 0.0 %（0/88 例）であった。これらの事象はすべて非重篤かつ重症度は軽度であり、1700 試験の本剤群 1 例 1 件（蕁麻疹）を除き、治験薬との因果関係は否定された。

以上、3924 試験及び 3925 試験の結果から、各経口血糖降下薬併用療法（ α -GI、グリニド、BG 及び TZD 併用療法）及びインスリン併用療法において、注射部位障害及び免疫原性に関する有害事象の発現件数は少なく、既承認効能・効果と比較して発現リスクが上昇する傾向はみられなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

5) 腫瘍の発現

申請者は、以下のように説明している。新生物に関する有害事象¹⁷の発現状況について、3924 試験（経口血糖降下薬併用療法）では、 α -GI 併用の本剤群 4.8 %（3/63 例）5 件、グリニド併用の本剤群 5.2 %（3/58 例）5 件、メトホルミン併用の本剤群 6.6 %（4/61 例）6 件、ピオグリタゾン併用の本剤群 8.6 %（5/58 例）5 件に認められ、特定の併用療法で多く発現する傾向はみられなかった。新生物に関する有害事象は、各投与群で数件以下の報告であり、特定の事象が多く認められることはなかった。新生物に関する有害事象の多く（18/21 件）は非重篤であった。グリニド併用の本剤群 2 例 3 件（前立腺癌/前立腺癌第 2 期、肺癌第 2 期 細胞タイプ不明）は副作用と判断された。 α -GI 併用の本剤群 1 例（肺の悪性新生物）、グリニド併用の本剤群 1 例（前立腺癌第 2 期）は投与中止に至った。3925 試験（インスリン併用療法）では、新生物に関する有害事象の発現割合はプラセボ群 3.1 %（4/130 例）4 件、本剤群 1.6 %（2/127 例）3 件であった。これらの事象はすべて非重篤かつ重症度は軽度であった。プラセボ群で報告された 2 件（肺新生物、リンパ管腫）は副作用と判断された。

既承認効能・効果に係る臨床試験（1700 試験及び 1701 試験）における新生物に関する有害事象の発現割合は、1700 試験（単独療法）では本剤群 4.1 %（11/268 例）、1701 試験（SU 併用療法）

¹⁶ 3924 及び 3925 試験：MedDRA/J ver15.1 の標準検索式（SMQ）「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態」、「血管浮腫」、「重症皮膚副作用」、「喘息/気管支痙攣」、「ギラン・バレー症候群」、「血管炎」、「全身性エリテマトーデス」、PT「投与薬に対する記録された過敏症」、「2 型過敏症」、「4 型過敏症」、「血清病」、「血清病様反応」、「尿中クリオグロブリン陽性」、「クリオグロブリン」、「クリオグロブリン尿」、「急性間質性肺臓炎」、「肉芽腫肺臓炎」、「肺臓炎」、「細線維性糸球体腎炎」、「糸球体腎炎」、「急性糸球体腎炎」、「慢性糸球体腎炎」、「膜性増殖性糸球体腎炎」、「膜性糸球体腎炎」、「微小病変糸球体腎炎」、「増殖性糸球体腎炎」、「急速進行性糸球体腎炎」、「イムノタクトイド糸球体腎炎」、「メサンギウム増殖性糸球体腎炎」、「免疫複合体濃度増加」、「3 型免疫複合体型反応」、1700 及び 1701 試験：MedDRA/J ver11.0 の標準検索式（SMQ）「アナフィラキシー反応」、「血管浮腫」、「重症皮膚副作用」

¹⁷ 3924 及び 3925 試験：MedDRA/J ver15.1 の SOC「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）」、1700 及び 1701 試験：MedDRA/J ver11.0 の SOC「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）」

では 0.9 mg+SU 群 0.0 % (0/88 例) であった。新生物に関する有害事象は、特定の事象が多く認められることはなかった。

以上、3924 試験及び 3925 試験の結果から、各経口血糖降下薬併用療法 (α -GI、グリニド、BG 及び TZD 併用療法) 及びインスリン併用療法において、既承認効能・効果と比較して新生物の発現リスクが上昇する傾向はみられなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

6) 心血管系への影響

機構は、経口血糖降下薬との併用療法及びインスリン併用療法における心血管系リスク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。心血管系リスクについて、3924 試験 (経口血糖降下薬併用療法)、3925 試験 (インスリン併用療法)、既承認効能・効果に係る臨床試験 (1700 試験及び 1701 試験) における SOC 「心臓障害」及び SOC 「血管障害」の有害事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、表 17 のとおりであった。SOC 「心臓障害」の有害事象のほとんどは各 1 件の発現であり、特定の事象が多く認められることはなかった。SOC 「血管障害」の有害事象で最も高頻度で認められた事象は高血圧であった。重篤な有害事象について、3924 試験ではメトホルミン併用の本剤群で 1 例 (心不全)、ピオグリタゾン併用の本剤群で 1 例 (冠動脈硬化症) が報告された。3925 試験では本剤群で 2 例 (高血圧、狭心症) 及びプラセボ群で 1 例 (急性心筋梗塞) が報告された。

既承認効能・効果に係る臨床試験 (1700 試験及び 1701 試験) では、重篤な有害事象として 1700 試験 (単独療法) の本剤群で 3 例 (心筋梗塞 2 例、急性心筋梗塞 1 例) に認められ、1701 試験 (SU 併用療法) では認められなかった。

表 17 心血管系の有害事象の発現状況 (3924 試験、3925 試験、1700 試験及び 1701 試験：本剤投与群)

	3924 試験				3925 試験 ^{a)}	1700 試験	1701 試験
	α -GI 併用	グリニド併用	メトホルミン併用	ピオグリタゾン併用	本剤群 (インスリン併用)	本剤群	0.9 mg+SU 群
SOC 「心臓障害」	2/63 (3.2) 2 [4]	1/58 (1.7) 1 [2]	2/61 (3.3) 2 [3]	2/58 (3.4) 2 [3]	4/127 (3.1) 5 [6]	17/268 (6.3) 20 [8]	9/88 (10.2) 11 [13]
SOC 「血管障害」	3/63 (4.8) 3 [5]	1/58 (1.7) 1 [2]	2/61 (3.3) 2 [3]	7/58 (12.1) 8 [14]	9/127 (7.1) 11 [13]	17/268 (6.3) 20 [8]	3/88 (3.4) 3 [4]

上段：発現例数/解析対象例数 (発現割合%)

下段：発現件数 [単位時間あたりの発現件数：件/100 人・年]

a) 36 週間投与

3924 試験、3925 試験及び既承認効能・効果に係る臨床試験 (1700 試験及び 1701 試験) におけるバイタルサイン、脂質パラメータ及び体重の変化量は、表 18 のとおりであった。バイタルサイン (収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数) について、いずれの試験においても、本剤群では脈拍 (平均値) は投与後 4 週にわずかに増加し、その後は一定であった。血圧については、試験期間中に収縮期血圧 (平均値) はいずれの試験においても低下し、拡張期血圧は変化が小さかった。脂質パラメータ (総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセリド) 及び体重については、いずれの試験においても、試験期間中の変化は小さく、一貫した特定の傾向はみられなかった。

表 18 投与後 52 週のバイタルサイン、脂質パラメータ及び体重の変化 (3924 試験、3925 試験、1700 試験及び 1701 試験：本剤投与群)

評価項目	3924 試験				3925 試験 ^{a)}	1700 試験	1701 試験
	α-GI 併用	グリニド併用	メトホルミン併用	ピオグリタゾン併用	本剤群 (インスリン併用)	本剤群	0.9 mg+SU 群
収縮期血圧 (mmHg)	-4.1±11.8 (62)	-2.9±13.7 (58)	-5.6±13.4 (61)	-3.0±13.5 (58)	-3.1±14.0 (127)	-3.0±15.1 (266)	-2.6±15.4 (88)
拡張期血圧 (mmHg)	-1.1±7.0 (62)	0.1±10.3 (58)	-2.4±9.5 (61)	-1.6±7.7 (58)	-0.3±9.3 (127)	-1.2±9.3 (266)	0.4±8.9 (88)
脈拍 (拍/分)	5.7±8.9 (62)	5.8±9.9 (58)	7.0±10.4 (61)	5.5±11.1 (58)	4.8±10.0 (127)	3.8±11.6 (266)	4.6±9.3 (88)
総コレステロール (mg/dL)	-3.3±22.3 (61)	-10.2±28.0 (57)	-6.2±27.8 (61)	-10.3±22.7 (58)	-1.6±24.5 (127)	-7.2±28.1 (262)	-8.8±27.1 (87)
LDL-コレステロール (mg/dL)	-2.6±19.5 (61)	-5.9±23.9 (57)	-4.6±23.6 (61)	-6.4±18.6 (58)	-2.1±19.6 (127)	-4.5±21.6 (262)	-4.2±20.4 (87)
HDL-コレステロール (mg/dL)	1.0±7.3 (61)	-0.2±6.8 (57)	1.1±6.4 (61)	0.7±9.2 (58)	-0.2±7.3 (127)	2.0±9.9 (262)	2.7±9.1 (87)
トリグリセリド (mg/dL)	-12.7±106.1 (61)	-18.5±86.8 (57)	2.2±93.2 (61)	-20.1±63.9 (58)	0.4±53.1 (127)	1.3±74.2 (262)	-21.1±79.6 (87)
体重 (kg)	-1.30±2.57 (61)	-0.64±3.10 (58)	-1.58±2.83 (61)	0.18±2.99 (58)	0.20±2.33 (127)	-0.75±2.67 (265)	-0.03±2.16 (87)

平均値±標準偏差 (解析対象例数)

a) 36 週間投与

心電図所見については、いずれの臨床試験においても、ベースライン時に「正常」又は「異常、臨床的に問題なし」であったが、投与後 52 週 (3925 試験においては 36 週) において「異常、臨床的に問題あり」へと変化した被験者は各本剤群で 0~3 例であった。

以上、3924 試験及び 3925 試験の結果から、各経口血糖降下薬併用療法 (α-GI、グリニド、BG 及び TZD 併用療法) 及びインスリン併用療法において、既承認効能・効果と比較して心血管系リスクが上昇する傾向はみられなかった。さらに、心血管系リスクの高い患者における本剤長期投与時の心血管系に対する安全性について検討するため、海外で長期心血管アウトカム試験¹⁸ (無作為化プラセボ対照二重盲検試験、症例数 9000 例以上) を実施中であり、2016 年に完了予定である。

機構は、臨床試験成績から、各経口血糖降下薬併用療法 (α-GI、グリニド、BG 及び TZD 併用療法) 及びインスリン併用療法では、心血管系有害事象の発現状況、バイタルサイン、脂質パラメータ及び心電図等への明らかな影響は認められず、既承認効能・効果と比較して心血管系リスクの明らかな上昇は認められていないことを確認した。また、海外長期心血管アウトカム試験の結果が得られた場合は、速やかに医療現場に情報提供し、適切に対応するべきであると考えている。

7) 糖尿病性ケトアシドーシス

機構は、本剤の国内における市販後に発現した糖尿病性ケトアシドーシスについて、本申請に伴い安全対策の内容を変更する必要はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。2010 年 6 月 11 日の発売開始から 2010 年 9 月 24 日の間に糖尿病性ケトアシドーシス 2 件、高血糖 7 件が報告された。そのうち、糖尿病性ケトアシドーシス 2 件、高血糖 6 件については、インスリン治療が中止され、本剤に切替えられた症例であったことから、インスリンから本剤への切替えに関して適正使用のお願いの配布を行った。しかしながら、発売開始から 2010 年 10 月 7 日までの間に糖尿病性ケトアシドーシス 4 例、高血糖 16 例が報告された。そのうち 17 例はインスリン治療が中止され、本剤に切替えられた症例であったことから、使

¹⁸ 心血管系リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象に、本剤の心血管系に対する安全性を評価することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (目標被験者数 9000 例以上) が実施中である。用法・用量は本剤 (最高用量 1.8 mg/日) 又はプラセボを 1 日 1 回投与とされている。主要評価項目は「心血管系死亡、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中の発現頻度」とされている。

用上の注意を改訂するとともに、安全性速報の配布を行った。安全性速報の配布後は糖尿病ケトアシドーシスの報告件数は減少しており、本申請に伴い現行の安全対策の変更は不要と考える。

機構は、現行の安全対策を徹底することを前提とすれば、インスリン治療からの不適切な本剤への切替えに伴う糖尿病性ケトアシドーシスの発現リスクを低減することは可能と考える。

(4) 効能・効果について

機構は、以下のように考える。『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成22年7月9日付 薬食審査発 0709 第1号）（以下、「OAD ガイドライン」）において、当該ガイドラインに基づき医療現場で併用が想定される既承認の経口血糖降下薬と治験薬の2剤併用療法の臨床試験を実施する等によって治験薬の有用性が確認された場合、効能・効果の記載は「2型糖尿病」とすることが適当である旨が示されている。本剤は経口血糖降下薬ではないが、OAD ガイドラインに準じて3924試験が実施され、 α -GI 併用療法、グリニド併用療法、BG 併用療法及びTZD 併用療法における長期投与時の安全性及び有効性が確認されたこと、さらに3925試験において、インスリン併用療法における安全性及び有効性が確認されたことから、既承認の単独療法及びSU 併用療法の成績を含めて本剤の効能・効果を「2型糖尿病」へ変更することに問題はないと考える。なお、本剤とDPP-4阻害薬は主な作用機序が類似しており、現時点では医療現場で併用が推奨される組合せとは想定されないことから、DPP-4阻害薬との併用療法の臨床試験は実施されていないものの、本剤の効能・効果を「2型糖尿病」へ変更することに問題はないと考える。

(5) 用法・用量について

機構は、既承認用法・用量で実施された3924試験及び3925試験の結果、 α -GI併用療法、グリニド併用療法、BG併用療法及びTZD併用療法における長期投与時の安全性及び有効性、並びにインスリン併用療法における安全性及び有効性が確認されたことから、既承認の用法・用量を変更する必要はないと考える。

(6) 特別な患者集団について

3924試験（経口血糖降下薬併用療法）及び3925試験（インスリン併用療法）と、既承認効能・効果に係る臨床試験（1700試験及び1701試験）を対象に、以下の特別な患者集団について検討した。

1) 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。腎機能障害による安全性への影響について、ベースラインのクレアチニンクリアランス（以下、「Ccr」、Cockcroft & Gault 計算式により推定）により、「正常」（ $Ccr > 80 \text{ mL/min}$ ）、「軽度」（ $50 < Ccr \leq 80 \text{ mL/min}$ ）、「中等度」（ $30 < Ccr \leq 50 \text{ mL/min}$ ）の腎機能障害サブグループに分類して検討した。なお、「重度」（ $Ccr \leq 30 \text{ mL/min}$ ）に該当する被験者はいなかった。また、「中等度」に該当する被験者は、3924試験（経口血糖降下薬併用療法）及び3925試験（インスリン併用療法）ともに少なく、意味のある検討はできなかった。腎機能障害サブグループ別の有害事象の発現状況は、表19のとおりであった。

表 19 腎機能障害の程度別^{a)}の有害事象の発現状況 (3924 試験、3925 試験、1700 試験及び 1701 試験：本剤投与群)

	腎機能障害の程度 ^{a)}	3924試験				3925試験 ^{b)}	1700試験	1701試験
		α-GI併用	グリニド併用	メトホルミン併用	ピオグリタゾン併用	本剤群(インスリン併用)	本剤群	0.9 mg+SU群
有害事象	正常	29/42 (69.0) 94 [265]	33/36 (91.7) 126 [367]	43/47 (91.5) 187 [405]	35/41 (85.4) 120 [294]	70/81 (86.4) 253 [462]	198/216 (91.7) 922 [469]	58/66 (87.9) 275 [430]
	軽度	17/20 (85.0) 69 [363]	16/17 (94.1) 62 [406]	12/13 (92.3) 58 [479]	15/17 (88.2) 65 [383]	38/44 (86.4) 125 [442]	43/48 (89.6) 172 [419]	18/19 (94.7) 76 [439]
	中等度	1/1 (100.0) 4 [395]	5/5 (100.0) 24 [542]	1/1 (100.0) 8 [803]	—	1/2 (50.0) 1 [72]	4/4 (100.0) 4 [131]	3/3 (100.0) 13 [439]
SOC「胃腸障害」	正常	15/42 (35.7) 23 [65]	20/36 (55.6) 28 [82]	27/47 (57.4) 45 [97]	15/41 (36.6) 21 [51]	44/81 (54.3) 66 [121]	97/216 (44.9) 176 [90]	30/66 (45.5) 55 [86]
	軽度	9/20 (45.0) 19 [100]	11/17 (64.7) 17 [111]	10/13 (76.9) 23 [190]	12/17 (70.6) 20 [118]	22/44 (50.0) 32 [113]	23/48 (47.9) 47 [114]	10/19 (52.6) 17 [98]
	中等度	1/1 (100.0) 1 [99]	1/5 (20.0) 1 [23]	1/1 (100.0) 4 [401]	—	0/2 (0.0) 0 [0]	1/4 (25.0) 1 [33]	2/3 (66.7) 4 [135]
確定低血糖	正常	1/42 (2.4) 1 [3]	0/36 (0.0) 0 [0]	0/47 (0.0) 0 [0]	0/41 (0.0) 0 [0]	23/81 (28.4) 59 [108]	24/216 (11.1) 41 [21]	25/66 (37.9) 80 [125]
	軽度	0/20 (0.0) 0 [0]	0/17 (0.0) 0 [0]	0/13 (0.0) 0 [0]	1/17 (5.9) 6 [35]	18/44 (40.9) 63 [223]	4/48 (8.3) 4 [10]	11/19 (57.9) 27 [156]
	中等度	0/1 (0.0) 0 [0]	0/5 (0.0) 0 [0]	0/1 (0.0) 0 [0]	—	1/2 (50.0) 1 [72]	0/4 (0.0) 0 [0]	3/3 (100.0) 8 [270]

上段：発現例数/解析対象例数（発現割合％）

下段：発現件数 [単位時間あたりの発現件数：件/100人・年]

a) Cockcroft-Gault 式による腎機能障害分類 正常：Ccr>80 mL/min、軽度障害：50<Ccr≤80 mL/min、中等度障害：30<Ccr≤50 mL/min と定義

b) 36 週間投与

3924 試験において、有害事象について、いずれの併用サブグループにおいても、発現割合及び単位時間あたりの発現件数に、腎機能障害サブグループ間で多少の違いが認められたが、一貫した傾向はみられなかった。SOC「胃腸障害」の有害事象については、いずれの併用サブグループにおいても、腎機能正常のサブグループと比較して軽度腎機能障害のサブグループで発現割合が高い傾向がみられた。低血糖について、確定低血糖を発現した被験者は少なく、本剤群では腎機能正常のサブグループで 1 例 1 件（α-GI 併用）、軽度腎機能障害のサブグループで 1 例 6 件（ピオグリタゾン併用）に認められた。

3925 試験において、有害事象の発現状況について、腎機能正常のサブグループと軽度腎機能障害のサブグループで発現割合及び単位時間あたりの発現件数に大きな違いはなかった。SOC「胃腸障害」の有害事象についても、腎機能正常のサブグループと軽度腎機能障害のサブグループで大きな違いはなかった。低血糖について、確定低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、腎機能正常のサブグループではプラセボ群 23.3％（20/86 例）及び 177 件/100 人・年、本剤群 28.4％（23/81 例）及び 108 件/100 人・年、軽度腎機能障害のサブグループではプラセボ群 37.2％（16/43 例）及び 209 件/100 人・年、本剤群 40.9％（18/44 例）及び 223 件/100 人・年、中等度腎機能障害のサブグループではプラセボ群 0.0％（0/1 例）及び 0 件/100 人・年、本剤群 50.0％（1/2 例）及び 72 件/100 人・年であった。腎機能正常のサブグループ及び軽度腎機能障害のサブグループでは投与群間で明らかな違いはなかった。一方、腎機能障害サブグループ間の検討では、いずれの投与群でも、腎機能正常のサブグループと比較して軽度腎機能障害のサブグループで確定低血糖の発現割合が高く、単位時間あたりの発現件数が多い傾向がみられた。

各試験の成績を比較した結果、有害事象の腎機能障害サブグループごとの発現割合及び単位時間あたりの発現件数に、試験間で明らかな違いはなかった。SOC「胃腸障害」の有害事象について、1700試験及び1701試験では、腎機能正常のサブグループと比較して軽度腎機能障害のサブグループ

でわずかに発現割合が高く、単位時間あたりの発現件数が多い傾向がみられた。この傾向は3924試験でもみられたが、3925試験ではみられなかった。低血糖については、3924試験では他の3試験と比較して発現件数が少なく、腎機能障害との関連はみられなかった。3925試験では、本剤群において、腎機能正常のサブグループと比較して軽度腎機能障害のサブグループで確定低血糖の発現割合が高く、単位時間あたりの発現件数が多い傾向がみられたが、1701試験でも同様の傾向がみられた。

以上、3924試験の各併用サブグループ及び3925試験における腎機能別の安全性成績について、既承認の本剤単独療法（1700試験）及びSU併用療法（1701試験）と比較して明らかに異なる傾向はみられなかった。

機構は、国内臨床試験成績から、各経口血糖降下薬併用療法（ α -GI、グリニド、BG及びTZD併用療法）及びインスリン併用療法における腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況に既承認効能・効果と比較して大きな違いがないことを確認した。しかしながら、中等度以上の腎機能障害患者における検討例数が限られており、特に高度の腎機能障害患者については検討されていないこと等から、製造販売後調査において引き続き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。肝機能障害による安全性への影響について、ベースラインのAST値/ALT値の少なくとも一方が正常上限を超える被験者を「肝機能障害あり」と定義して検討した。肝機能障害サブグループ別の有害事象の発現状況は、表20のとおりであった。

表20 肝機能障害の有無別^{a)}の有害事象の発現状況（3924試験、3925試験、1700試験及び1701試験：本剤投与群）

	肝機能障害の有無 ^{a)}	3924試験				3925試験 ^{b)}	1700試験	1701試験
		α -GI併用	グリニド併用	メトホルミン併用	ピオグリタゾン併用	本剤群（インスリン併用）	本剤群	0.9 mg+SU群
有害事象	なし	38/51 (74.5) 145 [333]	50/54 (92.6) 193 [386]	45/49 (91.8) 210 [437]	43/50 (86.0) 167 [335]	101/117 (86.3) 347 [447]	223/243 (91.8) 1012 [466]	66/72 (91.7) 295 [432]
	あり	9/12 (75.0) 22 [185]	4/4 (100.0) 19 [480]	11/12 (91.7) 43 [383]	7/8 (87.5) 18 [225]	8/10 (80.0) 32 [467]	22/25 (88.0) 86 [370]	13/16 (81.3) 69 [433]
SOC「胃腸障害」	なし	23/51 (45.1) 41 [94]	31/54 (57.4) 44 [88]	33/49 (67.3) 63 [131]	25/50 (50.0) 39 [78]	61/117 (52.1) 87 [112]	112/243 (46.1) 206 [95]	35/72 (48.6) 64 [94]
	あり	2/12 (16.7) 2 [17]	1/4 (25.0) 2 [50]	5/12 (41.7) 9 [80]	2/8 (25.0) 2 [25]	5/10 (50.0) 11 [160]	9/25 (36.0) 18 [78]	7/16 (43.8) 12 [75]
確定低血糖	なし	1/51 (2.0) 1 [2]	0/54 (0.0) 0 [0]	0/49 (0.0) 0 [0]	1/50 (2.0) 6 [12]	38/117 (32.5) 105 [135]	25/243 (10.3) 42 [19]	33/72 (45.8) 98 [143]
	あり	0/12 (0.0) 0 [0]	0/4 (0.0) 0 [0]	0/12 (0.0) 0 [0]	0/8 (0.0) 0 [0]	4/10 (40.0) 18 [263]	3/25 (12.0) 3 [13]	6/16 (37.5) 17 [107]

上段：発現例数/解析対象例数（発現割合%）

下段：発現件数〔単位時間あたりの発現件数：件/100人・年〕

a) 肝機能障害の有無はAST値/ALT値のいずれも正常上限以下の被験者を「なし」、AST値/ALT値の少なくとも一方が正常上限を超える被験者を「あり」と定義

b) 36週間投与

3924試験において、有害事象の発現割合は、いずれの併用サブグループにおいても、「肝機能障害なし」のサブグループと比較して「肝機能障害あり」のサブグループで高くなる傾向はみられなかった。SOC「胃腸障害」の発現状況については、いずれの併用サブグループにおいても、「肝機能障害あり」のサブグループでSOC「胃腸障害」の有害事象を発現した被験者は少なく、特定の有害事象が多く発現する傾向はみられなかった。低血糖について、確定低血糖を発現した4例の被験者は、いずれも「肝機能障害なし」のサブグループであった。

3925 試験において、有害事象及び SOC「胃腸障害」の有害事象の発現状況について、肝機能障害の有無により大きな違いはなかった。低血糖について、確定低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、「肝機能障害なし」のサブグループではプラセボ群 28.1 % (34/121 例) 及び 195 件/100 人・年、本剤群 32.5 % (38/117 例) 及び 135 件/100 人・年と、投与群間で明らかな違いはなかった。「肝機能障害あり」のサブグループでは、プラセボ群 22.2 % (2/9 例) 及び 81 件/100 人・年、本剤群 40.0 % (4/10 例) 及び 263 件/100 人・年であった。

各試験の成績を比較した結果について、「肝機能障害あり」のサブグループの被験者数が少ないため、結果の解釈には注意が必要であるものの、有害事象の肝機能障害サブグループごとの発現割合及び単位時間あたりの発現件数に、試験間で明らかな違いはなかった。SOC「胃腸障害」の有害事象について、1700 試験及び 1701 試験では、「肝機能障害なし」のサブグループと比較して「肝機能障害あり」のサブグループでわずかに発現割合が低く、単位時間あたりの発現件数が少なかった。同様の傾向は 3924 試験でもみられたが、3925 試験ではみられなかった。低血糖については、いずれの試験でも、確定低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数と肝機能障害の有無に特に関連はみられなかった。

以上、3924 試験の各併用サブグループ及び 3925 試験における肝機能別の安全性成績について、既承認の本剤単独療法 (1700 試験) 及び SU 併用療法 (1701 試験) と比較して明らかに異なる傾向はみられなかった。

機構は、国内臨床試験成績から、各経口血糖降下薬併用療法 (α -GI、グリニド、BG 及び TZD 併用療法) 及びインスリン併用療法における肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況に既承認効能・効果と比較して大きな違いがないことを確認した。なお、国内の臨床試験において肝機能障害患者に対する本剤長期投与時のデータが少ないことから、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。

3) 高齢者

申請者は、以下のように説明している。年齢別 (65 歳未満又は 65 歳以上) の有害事象の発現状況は、表 21 のとおりであった。

表 21 年齢別の有害事象の発現状況 (3924 試験、3925 試験、1700 試験及び 1701 試験：本剤投与群)

	年齢区分	3924試験				3925試験 ^{a)}	1700試験	1701試験
		α -GI併用	グリニド併用	メトホルミン併用	ピオグリタゾン併用	本剤群 (インスリン併用)	本剤群	0.9 mg+SU群
有害事象	65 歳未満	29/39 (74.4) 115 [330]	32/35 (91.4) 128 [385]	40/43 (93.0) 152 [361]	33/39 (84.6) 117 [301]	59/70 (84.3) 210 [448]	171/188 (91.0) 784 [458]	44/49 (89.8) 195 [406]
	65 歳以上	18/24 (75.0) 52 [253]	22/23 (95.7) 84 [406]	16/18 (88.9) 101 [590]	17/19 (89.5) 68 [359]	50/57 (87.7) 169 [450]	74/80 (92.5) 314 [452]	35/39 (89.7) 169 [466]
SOC「胃腸障害」	65 歳未満	16/39 (41.0) 28 [80]	20/35 (57.1) 28 [84]	24/43 (55.8) 44 [104]	15/39 (38.5) 21 [54]	35/70 (50.0) 55 [117]	80/188 (42.6) 148 [86]	20/49 (40.8) 26 [54]
	65 歳以上	9/24 (37.5) 15 [73]	12/23 (52.2) 18 [87]	14/18 (77.8) 28 [164]	12/19 (63.2) 20 [106]	31/57 (54.4) 43 [115]	41/80 (51.3) 76 [109]	22/39 (56.4) 50 [138]
確定低血糖	65 歳未満	0/39 (0.0) 0 [0]	0/35 (0.0) 0 [0]	0/43 (0.0) 0 [0]	0/39 (0.0) 0 [0]	22/70 (31.4) 57 [122]	17/188 (9.0) 25 [15]	19/49 (38.8) 53 [110]
	65 歳以上	1/24 (4.2) 1 [5]	0/23 (0.0) 0 [0]	0/18 (0.0) 0 [0]	1/19 (5.3) 6 [32]	20/57 (35.1) 66 [176]	11/80 (13.8) 20 [29]	20/39 (51.3) 62 [171]

上段：発現例数/解析対象例数 (発現割合%)

下段：発現件数 [単位時間あたりの発現件数：件/100 人・年]

a) 36 週間投与

3924 試験において、各年齢サブグループに含まれる被験者数は少なく、結果の解釈には注意が必要であるものの、有害事象及び SOC「胃腸障害」の有害事象の発現状況について、各併用サブグループでの発現割合及び単位時間あたりの発現件数に、年齢サブグループ間で多少の違いがみられたが、特定の傾向はみられなかった。低血糖について、確定低血糖の発現状況は、本剤群では、65 歳以上のサブグループの 2 例 (α -GI 併用、ピオグリタゾン併用) に 7 件発現した。

3925 試験において、有害事象及び SOC「胃腸障害」の有害事象の発現状況に年齢サブグループ間で大きな違いはなかった。低血糖について、確定低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、65 歳未満のサブグループではプラセボ群 29.4 % (25/85 例) 及び 195 件/100 人・年、本剤群 31.4 % (22/70 例) 及び 122 件/100 人・年、65 歳以上のサブグループではプラセボ群 24.4 % (11/45 例) 及び 172 件/100 人・年、本剤群 35.1 % (20/57 例) 及び 176 件/100 人・年であり、投与群間及び年齢サブグループ間で明らかな違いはなかった。

各試験の成績を比較した結果、有害事象及び SOC「胃腸障害」の有害事象の年齢サブグループごとの発現割合及び単位時間あたりの発現件数に、試験間で明らかな違いはなかった。低血糖について、3924 試験では他の 3 試験と比較して発現件数が少なく年齢との関連はみられなかった。1700 試験又は 1701 試験では、確定低血糖の発現割合は 65 歳以上のサブグループで高く、単位時間あたりの発現件数が多い傾向がみられたが、3925 試験では、年齢サブグループ間で明らかな違いはなかった。

以上、3924 試験の各併用サブグループ及び 3925 試験における年齢別の安全性成績について、既承認の本剤単独療法 (1700 試験) 及び SU 併用療法 (1701 試験) と比較して明らかに異なる傾向はみられなかった。

機構は、国内臨床試験結果から、各経口血糖降下薬併用療法 (α -GI、グリニド、BG及びTZD併用療法) 及びインスリン併用療法における年齢別の有害事象の発現状況は、既承認の本剤単独療法及び本剤とSU併用療法と比較して大きな違いがないことを確認した。なお、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。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。SU 以外の血糖降下薬を併用する 2 型糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査 (症例数 1000 例、観察期間 1 年間) を実施する。調査項目については、現在実施中の単独療法又は SU 併用療法中の 2 型糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査と同様にすることで、既承認効能・効果と比較できるようにする。なお、現在実施中の特定使用成績調査において、SU 以外の血糖降下薬を併用している症例が 38 % (2 種類以上の血糖降下薬を使用した場合の重複を含む) 認められている。

機構は、低血糖等の安全性に係る情報に加え、インスリン併用療法における長期投与時の安全性、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性について、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の2型糖尿病に対する有効性は示され、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。また機構は、低血糖等の安全性に係る情報に加え、インスリン併用療法における長期投与時の安全性、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性については、さらに検討が必要と考える。

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

審査報告 (2)

平成 26 年 7 月 7 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ビクトーザ皮下注 18 mg
[一 般 名]	リラグルチド (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 9 月 26 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) 有効性及び安全性について

機構は、以下のように考えた。 α -グルコシダーゼ阻害薬（以下、「 α -GI」）併用療法、速効型インスリン分泌促進薬（以下、「グリニド」）併用療法、ビッグアナイド系薬剤（以下、「BG」）併用療法及びチアゾリジン系薬剤（以下、「TZD」）併用療法の有効性について、第 III 相経口血糖降下薬併用試験（NN2211-3924 試験、以下、「3924 試験」）の結果、各併用サブグループにおいて、本剤群ではベースラインと比較して HbA1c が低下し、その後維持された。またその効果は、既承認の効能・効果に係る第 III 相試験（単独療法）（NN2211-1700 試験、以下、「1700 試験」）及び第 II/III 相試験（スルホニルウレア薬（以下、「SU」）併用療法）（NN2211-1701 試験、以下、「1701 試験」）の本剤投与群と同程度であることを確認した。さらに、第 III 相インスリン併用試験（NN2211-3925 試験、以下、「3925 試験」）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、HbA1c 低下効果が 36 週間にわたり維持されたことを確認した。以上から、既承認の効能・効果を含めて、2 型糖尿病に対する有効性は確認されたと考えた。

安全性について、3924 試験から、 α -GI 併用療法、グリニド併用療法、BG 併用療法、TZD 併用療法における有害事象の発現状況について、既承認効能・効果と比較して大きな違いはないことを確認した。適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能と考えたが、臨床試験における検討例数は限られていること等から、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考えた。また、インスリン併用療法についても、3925 試験における 36 週間投与の安全性成績は既承認効能・効果の成績と大きな違いはないことから、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問題はないと考えた。しかしながら、日本人における本剤とインスリン併用時の 1 年以上の長期投与時の安全性の検討がなされていないこと、長期投与が検討された海外臨床試験（NN2211-1842 試験）において、インスリン併用群ではインスリン非併用群と比較して低血糖の発現割合が高いことから、製造販売後調査において長期投与時の安全性情報を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。

(2) 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成 22 年 7 月 9 日付 薬食審査発 0709 第 1 号）（以下、「OAD ガイドライン」）において、当該ガイドラインに基づき医療現場で併用が想定される既承認の経口血糖降下薬と治験薬の 2 剤併用療法の臨床試験を実施する等によって治験薬の有用性が確認された場合、効能・効果の記載は「2 型糖尿病」とすることが適当である旨が示されている。本剤は経口血糖降下薬ではないが、OAD ガイドラインに準じて 3924 試験が実施され、 α -GI 併用療法、グリニド併用療法、BG 併用療法及び TZD 併用療法における長期投与時の安全性及び有効性が確認されたこと、さらに 3925 試験において、インスリン併用療法における安全性及び有効性が確認されたことから、既承認の単独療法及び SU 併用療法の成績を含めて本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」へ変更することに問題はないと考えた。なお、本剤とジペプチジルペプチダーゼ-4（以下、「DPP-4」）阻害薬は主な作用機序が類似しており、現時点では医療現場で併用される組合せとは想定されないことから、DPP-4 阻害薬との併用療法の臨床試験は実施されていないものの、本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」へ変更することに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。

(3) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「（7）製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- ・ インスリン併用療法における長期投与時の安全性
- ・ 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

機構は、以上の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に求めたところ、申請者は了解した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 22 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 23 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 22 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 低血糖 ・ 急性膵炎 ・ 腸閉塞 ・ 胃腸障害 ・ インスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖 ・ アレルギー反応及び注射部位反応 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 甲状腺髄様癌（甲状腺 C 細胞腫瘍） ・ 新生物 ・ 心血管系リスク ・ 抗リラグルチド抗体産生の影響 ・ 腎機能低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 高齢者への投与時における安全性 ・ 腎機能障害患者への投与時における安全性 ・ 肝機能障害患者への投与時における安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 日常臨床における長期投与時の有効性 ・ 日常臨床における 2 型糖尿病患者でのリラグルチドと SU 以外の血糖降下薬の併用療法の有効性 		

表 23 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・特定使用成績調査（SU 以外の糖尿病治療薬との併用）（表 24 参照） ^{a)}	該当なし

a) 今般追加される効能・効果に対して実施予定の追加の医薬品安全性監視活動

表 24 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	SU 以外の糖尿病治療薬及び本剤が投与された患者における安全性及び有効性を把握することを目的とする。
調査方法	中央登録方式
対象患者	2 型糖尿病患者（SU 以外の糖尿病治療薬を使用する患者）
観察期間	1 年間
予定症例数	1000 例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬剤の投与状況、食事・運動療法の遵守状況、有効性評価（HbA1c 等）、安全性評価（低血糖、高血糖、胃腸障害、甲状腺への影響、心血管系障害、新生物、膵炎等）

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、5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載事項の不備

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は今般追加される効能・効果を含めて、本剤の初回承認時に設定された期間の残余期間（平成 30 年 1 月 19 日まで）と設定する。

[効能・効果]	2 型糖尿病
[用法・用量]	通常、成人には、リラグルチド（遺伝子組換え）として、0.9 mg を 1 日 1 回朝又は夕に皮下注射する。ただし、1 日 1 回 0.3 mg から開始し、1 週間以上の間隔で 0.3 mg ずつ増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 0.9 mg を超えないこと。