

審議結果報告書

平成 27 年 6 月 9 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] トルリシティ皮下注0.75mgアテオス
[一 般 名] デュラグルチド（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 7 月 31 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 6 月 5 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。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 27 年 5 月 14 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]	トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス
[一 般 名]	デュラグルチド (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	日本イーライリリー株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 26 年 7 月 31 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 キット (0.5 mL) 中に、デュラグルチド (遺伝子組換え) を 0.75 mg 含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[本 質]	
(日 本 名)	デュラグルチドは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1~31 番目は改変型ヒトグルカゴン様ペプチド 1、また 48~275 番目は改変型ヒト IgG4 の Fc ドメインからなり、2、16、30、57、63 及び 64 番目のアミノ酸残基がそれぞれ Gly、Glu、Gly、Pro、Ala 及び Ala に置換されている。デュラグルチドは、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される。デュラグルチドは、275 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質 (分子量: 約 63,000) である。
(英 名)	Dulaglutide is a recombinant fusion glycoprotein containing modified human glucagon-like peptide-1 at positions 1–31 and modified Fc domain of human IgG4 at positions 48–275, and whose amino acid residues at positions 2, 16, 30, 57, 63 and 64 are substituted by Gly, Glu, Gly, Pro, Ala and Ala, respectively. Dulaglutide is produced in Chinese hamster ovary cells. Dulaglutide is a glycoprotein (molecular weight: ca. 63,000) composed of 2 subunits consisting of 275 amino acid residues each.
[構 造]	別紙のとおり
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

```

HGEGTFTSDV SSYLEEQAAK EFIAWLVKGG GGGGGSGGGG SGGGGSAESK
YGPPCPPCPA PEAAGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP
EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC
KVSNKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG
FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTPPVLDSD GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN
VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLG

```

2

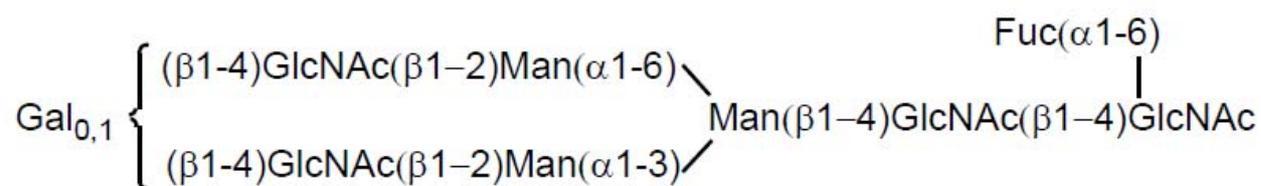
N126：糖鎖結合

C90-C150、C196-C254：鎖内ジスルフィド結合

C55-C55、C58-C58：鎖間ジスルフィド結合

二重下線：改変型ヒトグルカゴン様ペプチド1

主な糖鎖の推定構造：



GlcNAc : N-アセチルグルコサミン

Man : マンノース

Gal : ガラクトース

Fuc : フコース

分子式：

$\text{C}_{2646}\text{H}_{4044}\text{N}_{704}\text{O}_{836}\text{S}_{18}$: 59,669.81 (タンパク質部分、2量体)

単量体 $\text{C}_{1323}\text{H}_{2024}\text{N}_{352}\text{O}_{418}\text{S}_9$: 29,836.92

審査結果

平成 27 年 5 月 14 日

[販 売 名] トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス
[一 般 名] デュラグルチド (遺伝子組換え)
[申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 7 月 31 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、胃腸障害、膵炎、過敏症、心血管系リスク等、並びに腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性等に係る情報については、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、下記の承認条件を付した上で、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、デュラグルチド (遺伝子組換え) として、0.75 mg を週に 1 回、皮下注射する。
[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 27 年 4 月 6 日

I. 申請品目

[販 売 名]	トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス
[一 般 名]	デュラグルチド (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 7 月 31 日
[剤形・含量]	1 キット (0.5 mL) 中に、デュラグルチド (遺伝子組換え) を 0.75 mg 含有する注射剤
[申請時効能・効果]	2 型糖尿病
[申請時用法・用量]	通常、成人には、デュラグルチド (遺伝子組換え) として、0.75 mg を週に 1 回、皮下注射する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

トルリシティ皮下注は、イーライリリー・アンド・カンパニー (米国) により創薬されたデュラグルチド (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) を有効成分とする注射剤 (以下、「本剤」) である。本薬はヒトグルカゴン様ペプチド-1 (以下、「GLP-1」) アナログと改変ヒト免疫グロブリン (以下、「Ig」) G4-Fc 領域をペプチドリンカーで共有結合させた GLP-1 受容体作動薬である。本剤は、ヒト GLP-1 アナログ部分のアミノ酸を改変することで、ジペプチジルペプチダーゼ-4 による不活性化を回避し、ヒト GLP-1 アナログと IgG4-Fc 領域を結合させることで、クリアランスを低下させ、持続性を高めた週 1 回皮下投与用の製剤である。

今般申請者は、2 型糖尿病における本剤の有効性及び安全性が確認できたとして医薬品製造販売承認申請を行った。

本剤は、2014 年 9 月に米国、2014 年 11 月に欧州において承認され、2015 年 2 月現在、その他 4 カ国において承認されている。

なお、本邦においては、GLP-1 受容体作動薬として、エキセナチドの連日投与製剤 (1 日 2 回) 及び週 1 回投与徐放性製剤、リラグルチド (遺伝子組換え) の連日投与製剤 (1 日 1 回)、リキシセナチドの連日投与製剤 (1 日 1 回) が承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 細胞基材の調製及び管理

改変型ヒト GLP-1 及びリンカーペプチドをコードする [REDACTED] により作成した DNA 配列、 [REDACTED] 由来のヒト IgG4 cDNA 配列を基に PCR により作成した改変型ヒト IgG4-Fc 領域の DNA 配列、並びに [REDACTED] ペプチドをコードする DNA 配列を結合後、プラスミドに挿入するこ

とにより遺伝子発現構成体が作製された。当該遺伝子発現構成体をチャイニーズハムスター卵巣(以下、「CHO」)細胞株に導入し、デュラグルチド(遺伝子組換え)(以下、「本薬」)製造に適したリサーチセルバンクが選択された。当該リサーチセルバンクを起源とし、マスターセルバンク(以下、「MCB」)及びワーキングセルバンク(以下、「WCB」)が調製された。

MCB、WCB及び*in vitro*細胞齢の上限まで培養した細胞(以下、「CAL」)について特性解析(細胞の外観、アイソザイム分析、選択マーカー、細胞数倍加レベル、遺伝子コピー数、本薬遺伝子配列又は制限酵素マッピング)が実施され、製造期間中の遺伝的安定性が確認された。また、純度試験(無菌試験、静細菌/真菌活性試験、マイコプラズマ試験、透過型電子顕微鏡観察、*in vitro*ウイルス試験、*in vivo*不顕性ウイルス試験、*in vitro*フォーカス誘発アッセイ、マウス抗体産生試験、ハムスター抗体産生試験、逆転写酵素活性試験、マウス微小ウイルス試験、*in vitro*ウシウイルス試験、ダンハツカネズミ細胞アッセイ又はウシポリオーマウイルス試験)が実施された。げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性のレトロウイルス及びレトロウイルス様粒子以外に、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB及びWCBは液体窒素の気相中で保管される。MCBの更新予定はなく、WCBは必要に応じて更新するとされ、更新時の手順及び判定基準が設定されている。

2) 製造方法

原薬の製造工程は、フラスコ拡大培養、種培養、生産培養、回収、XXXXXXXXXX処理によるウイルス不活化、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXによるウイルス不活化、XXXXXXによるXXXXXX不活化、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXろ過、XXXXXXXXXXろ過及び分注・凍結・保存工程からなる。得られた原薬はポリエチレンテレフタレートグリコール(以下、「PETG」)製ボトルに分注され、XXXXXX°C以下で保存される。製造工程の開発には、クオリティ・バイ・デザイン(以下、「QbD」)の手法も利用され、主に以下の検討がなされ、管理戦略が構築されている。

- ・ 重要品質特性(以下、「CQA」)として、確認試験、凝集体、脱XXXXXX体、脱XXXXXX及び脱XXXXXX体、XXXXXXXXXX体、XXXXXXXXXX体、XXXXXXXXXX体、XXXXXXXXXX体、XXXXXXXXXXの切断体、XXXXXX、製造工程由来不純物(宿主細胞由来タンパク質(以下、「HCP」)、プロテイン A、宿主細胞由来 DNA、XXXXXXXXXX、金属不純物、XXXXXXXXXX、XXXXXX及びXXXXXXXXXX(以下、「XXXXXX」))、外来性感感染性物質、pH、力価及び微生物学的純度を特定。
- ・ リスクアセスメントに基づく重要工程パラメータ(以下、「CPP」)及び重要工程内管理パラメータ(以下、「CIPC」)の特定。

重要工程は、生産培養、XXXXXXXXXX処理によるウイルス不活化、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXによるウイルス不活化、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー及びXXXXXXろ過工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

3) 外来性感感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞として CHO 細胞株が使用されている。MCB 及び WCB 調製時、並びに原薬製造のための培養工程の培地に含まれるXXXXXXXXXXの製造には、

生物由来原料基準に適合したブタ膵臓由来のカルボキシペプチダーゼ及びウシ膵臓由来のトリプシンが使用されている。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている（「1）細胞基材の調製及び管理」の項参照）。また、実生産スケールにおいて、培養終了後の未精製バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ試験（培養法）、*in vitro* ウイルス試験及び定量的 PCR 試験（マウス微小ウイルス）が実施され、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。なお、未精製バルクに対するバイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験及び定量的 PCR 試験（マウス微小ウイルス）が工程内試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、表 1 のとおり精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	マウス白血病ウイルス ^{a)}	マウス微小ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型
処理				
クロマトグラフィー				
処理				
ろ過				
総ウイルスクリアランス指数	>15.9	10.1	>8.8	>9.5

a) マウス白血病ウイルス及びマウス微小ウイルスを用いたウイルスクリアランス試験の結果から算出

4) 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 A、B、C、D 及び E（申請製法）とする）。なお、製法 B から製法 C への変更時には、製剤の処方及び剤形も変更された（「(2) 製剤 3) 製造工程の開発の経緯」の項参照）。なお、国内での臨床試験には、製法 ■ 以降の製法の原薬が使用された。

- 製法 A から製法 B：製造所、生産培養スケール、並びに原薬濃度及び保存容器の変更等
- 製法 B から製法 C：製造所、宿主細胞、生産培養スケール、細胞回収工程、ウイルス不活化工程に用いる ■ の変更、新たなウイルス不活化工程の追加、精製工程に用いるクロマトグラフィーの担体、ろ過工程の変更等
- 製法 C から製法 D：生産培養スケール、■ろ過工程におけるろ過膜、原薬の保存容器の変更等
- 製法 D から製法 E：製造所の変更

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、製法変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。なお、宿主細胞が ■ 細胞株である ■ 細胞株から CHO 細胞株に変更された製法 B から製法 C への変更時には、非臨床試験による評価も実施され、毒性プロファイルの類似性が確認されている。

5) 特性

① 構造

- アミノ酸組成分析、N 末端アミノ酸配列分析、C 末端アミノ酸配列分析、還元 ■ 及び ■ 消化ペプチドマップ分析、還元 ■ 消化ペプチドマップ分析、各ペプチドの液体クロマトグラフィータンデム質量分析（以下、「LC-MS/MS 分析」）並びに IgG サブクラス分析により、

一次構造が解析された。

- ・ 非還元アルキル化 [] 及び [] 消化ペプチドマップ分析、遊離スルフヒドリル分析、遠紫外円偏光二色性（以下、「CD」）スペクトル、フーリエ変換赤外吸収スペクトル（FT-IR）、近紫外 CD スペクトル及び内在性トリプトファン蛍光スペクトル並びに示差走査熱量分析（DSC）により、高次構造が解析された。
- ・ 還元 [] 及び [] 消化ペプチドマップ分析、還元 [] 消化ペプチドマップ分析、各ペプチドの LC-MS/MS 分析、還元条件下におけるキャピラリー [] 電気泳動（以下、「CE-[]」）、中性単糖組成分析、[] キャピラリー電気泳動法（以下、「CE-[]」）、[] 質量分析（ []-MS）、[] による [] を用いたタンデム質量分析（ []-MS/MS）、並びに [] を組み合わせて処理した糖鎖の LC-MS/MS による [] 分析により、糖鎖付加部位及び糖鎖構造が確認された。
- ・ シアル酸分析により、N-アセチルノイラミン酸の含量が確認された。
- ・ 還元 [] 及び [] 消化ペプチドマップ分析、還元 [] 消化ペプチドマップ分析、各ペプチドの LC-MS/MS 分析、並びに酵素部分消化逆相高速液体クロマトグラフィー（以下、「RP-HPLC」）により、改変型ヒト GLP-1 ペプチド領域、リンカー領域及び Fc 領域の各領域に対する翻訳後修飾が認められた。

② 物理的・化学的性質

- ・ 液体クロマトグラフィー質量分析（以下、「LC-MS」）、静的光散乱法（SLS）及び超遠心分析—沈降速度法（SV-AUC）により、分子量が確認された。
- ・ キャピラリー等電点電気泳動により、等電点が確認された。
- ・ キャピラリー [] 電気泳動（以下、「 [] 」）により、 [] バリエントが確認された。
- ・ 非還元条件下における CE-[] 及びサイズ排除クロマトグラフィー（以下、「SEC」）により、 [] バリエントが確認された。
- ・ []-HPLC により、 [] 体、 [] アミノ酸残基の切断体等が確認された。

③ 生物学的性質

- ・ シンチレーション近接アッセイ（SPA）法による競合的リガンド/受容体結合試験より、本薬はヒト GLP-1 受容体に対して特異的に結合することが確認された。
- ・ エフェクター細胞（ヒト末梢血単核球細胞）存在下において、ヒト GLP-1 受容体遺伝子を導入したヒト胎児腎由来 HEK293 細胞株に対する本薬の抗体依存性細胞傷害（以下、「ADCC」）活性は認められなかった。また、CD16a 受容体及び活性化 T 細胞核内因子（NFAT）誘導性ルシフェラーゼレポーター遺伝子を導入したヒト T 細胞性白血病由来 Jurkat 細胞株を用いた ADCC レポーター遺伝子アッセイにおいても、本薬による ADCC 活性は認められなかった。

④ 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

上記の解析結果等より、申請者は、リンカー領域の修飾体である [] 体、Fc 領域の修飾体である [] 体、 [] の [] 体、 [] から [] への [] 体、 [] の [] が形成されていない [] 体、 [] が切断された [] 体及び [] 体、並びに [] 体を目的物質関連物質としている。また、改変型 GLP-1 ペプチド領域の [] アミノ酸残基の切断体（ [] 切断体、 [] と [] の

以上より、原薬の有効期間は、XXXXXXXXXX付 PETG 製ボトルを用いて-65℃以下で保存するとき、48 ヶ月とされた。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、0.5 mL あたり本薬 0.75 mg を含有する皮下投与用注射剤である。製剤には、クエン酸ナトリウム水和物、無水クエン酸、D-マンニトール、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。一次容器はステンレス鋼製針付のガラス製シリンジであり、ブROMOPチルゴム製プランジャーで施栓される。製剤は、ばねの動力により薬液を皮下へ投与するペン型注入器（オートインジェクター）にシリンジを装填したコンビネーション製品であり、紙箱で包装される。ペン型注入器は医療機器として承認申請中である。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、XXXXXXXXXXの調製、薬液の調製、無菌ろ過、充填・施栓、組立て、保管・表示・包装及び試験工程からなる。製造工程の開発には、QbD の手法が利用され、主に以下の検討がなされている。

- ・ CQA として、確認試験、性状、凝集体、脱XXXX体、脱XXXX及び脱XXXX体、XXXXXXXXXX体、XXXXXXXXXX体、XXXXXXXXXXの切断体、XXXXXX、タンパク質含量、微生物学的純度、力価、不溶性微粒子、XXXXXXXXXX、pH 並びにXXXXXXを特定
- ・ リスクアセスメントに基づく CPP 及び CIPC の特定
重要工程は、無菌ろ過及び充填・施栓工程とされている。
製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

3) 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、製剤処方及び剤形の変更（凍結乾燥製剤から溶液製剤への変更、当該変更に伴う処方の変更、及びバイアル製剤からシリンジ製剤への変更）が行われた。凍結乾燥製剤と溶液製剤の品質比較が行われ、変更前後で品質の類似性が確認されている。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（XXXX-HPLC）、pH、純度試験（XXXX-HPLC、XXXXXXXXXX-HPLC、XXXX及び CE-XXXX（XXXXXX））、電荷不均一性（XXXX）、XXXXXXXXXX濃度、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価（XXXXXXXXXXバイオアッセイ法）及び定量法（UV 法）が設定されている。

5) 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表3 製剤の主要な安定性試験の概略

		容れ目	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験		0.75 mg/0.5mL	3	2~8℃	24 ヶ月	ゴム製ブランジャー付きガラスシリンジ
加速試験		0.75 mg/0.5mL	3	25±2℃、60±5%RH	6 ヶ月	
		0.75 mg/0.5mL	3	30±2℃、65±5%RH	6 ヶ月	
苛酷試験		0.75 mg/0.5mL	1	40℃	1 ヶ月	
	熱	0.75 mg/0.5mL	1	40℃	1 ヶ月	ゴム製ブランジャー付きガラスシリンジ又はガラスシリンジの不透明な外包装品
	光	■ mg/0.5mL ^{b)}	1	白色蛍光ランプ（積算照度 120 万 lx・hr）及び近紫外蛍光ランプ（総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² ）、20℃		

a) 製法 ■ 原薬より製造された製剤

b) ■ 申請製剤。■ 申請製剤と添加剤の組成は同一であるが有効成分濃度が異なる。

長期保存試験では、■ のわずかな減少傾向、■ -HPLC における類縁物質、脱 ■ 体及び ■ バリエーションのわずかな増加傾向が認められたが、その他の試験項目も含め、実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。

加速試験では、CE-■ (■) 及び ■ における ■ ピーク及び ■ の減少傾向、並びに ■ -HPLC における類縁物質、脱 ■ 体及び ■ バリエーションの増加傾向が認められた。

苛酷試験（熱）では、CE-■ (■) 及び ■ における ■ ピーク及び ■ の減少傾向、脱 ■ 体の増加傾向、並びに ■ -HPLC における類縁物質及び ■ における ■ バリエーションの増加が認められた。

苛酷試験（光）の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスシリンジを用いて、遮光下、2~8℃で保存するとき、24 ヶ月とされた。

(3) 標準物質

一次標準物質及び常用標準物質は原薬から調製され、■℃以下で保存される。一次標準物質の安定性は、現時点で ■ ヶ月まで確認されており、保存中の安定性は一定期間（最大 ■ 年）ごとに確認される。一次標準物質及び常用標準物質の規格及び試験方法として、性状、確認試験（■-HPLC、ペプチドマップ及び ■）、純度試験（■-HPLC、■-HPLC、■ 及び CE-■ (■)）、電荷不均一性（■）、糖鎖プロファイル（CE-■）、糖鎖結合率（CE-■ (■)）、力価（■ バイオアッセイ法）及び定量法（UV 法）が設定されている。

<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。

ペプチドマップについて

機構は、一次構造の変化や翻訳後修飾等の変化が検出可能なペプチドマップは、本薬の構造の恒常性を確認する上で有用と考える。しかしながら、承認申請時に原薬及び製剤の規格及び試験方法として設定されていたペプチドマップは本薬分子中の改変型 GLP-1 ペプチド部分の一次構造のみを確認することを目的としたものであったことから、本薬分子全体の一次構造の変化や翻訳後修飾等の変化が確認できるように管理することを求めた。

申請者は、承認申請時に設定されていたペプチドマップを削除し、本薬分子全体の一次構造が確認可能となるようなペプチドマップを原薬の規格及び試験方法として設定すると回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、*in vitro* において作用機序、*in vivo* において血糖降下作用等が検討された。安全性薬理試験について、呼吸系及び中枢神経系に対する影響は反復投与毒性試験において検討された。なお、hERG 電流への影響を検討した試験については、非 GLP 下で実施された¹。また、副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。

(1) 効力を裏付ける試験

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)

ヒトグルカゴン様ペプチド-1 (以下、「GLP-1」) 受容体、ヒトグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (以下、「GIP」) 受容体又はヒトグルカゴン受容体を過剰発現させた細胞株²の膜画分を用いて、放射性リガンドの各受容体への結合に対する本薬の阻害作用が検討された³。その結果、デュラグルチド (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) 及び GLP-1 (7-36) -NH₂ (陽性対照) のヒト GLP-1 受容体に対する Ki 値 (幾何平均値±標準誤差) は 4.20±0.45 及び 0.388±0.043 nM、ヒト GIP 受容体に対する Ki 値は>697 及び>94.5 nM、ヒトグルカゴン受容体に対する Ki 値は>1360 及び>23700 nM であった。

ヒト GLP-1 受容体及びルシフェラーゼ遺伝子を発現させた HEK293 細胞を、本薬又は LY307161⁴ (陽性対照) とインキュベートし、GLP-1 受容体刺激による発光が測定された。その結果、本薬のヒト GLP-1 受容体に対する EC₅₀ (平均値±標準誤差) は 12.6±2.5 pM であり、陽性対照 (26.5±1.6 pM) と比較して有意に低かった。

② ラット及びサル膵島のグルコース依存的インスリン分泌に対する作用 (4.2.1.1.3)

ラット膵島細胞を用いて、本薬 (0.1~300 nM) が高濃度のグルコース存在下で 90 分間インキュベートされた。また、ラット膵島細胞を用いて、本薬 (0、3 及び 30 nM) が高濃度 (16.8 mM) 又は低濃度 (2.8 mM) のグルコース存在下で 90 分間インキュベート、若しくは本薬 (0、3 及び 30 nM) が exendin-4 (9-39)⁵ (1 µM) との共存下、高濃度グルコース存在下で 90 分間インキュベートされた。分泌されたインスリン濃度が、酵素結合免疫吸着測定法 (以下、「ELISA 法」) により測定された。その結果、ラット膵島細胞において、高濃度グルコース存在下で本薬は濃度依存的にインスリン分泌を増加させ、本薬の EC₅₀ 値 (平均値±標準偏差) は 4.2±2.9 nM であった。exendin-4 (9-39) 共存下では本薬によるインスリン分泌の増加作用は阻害された。

¹ 試験実施当時は「ヒト用医薬品の心室再分極遅延 (QT 間隔延長) の潜在的可能性に関する非臨床的評価について」 (平成 21 年 10 月 23 日薬食審査発 1023 第 4 号) は適用されていない。

² ヒト GLP-1 受容体及びヒトグルカゴン受容体はヒト胎児腎臓由来 (HEK) 293 細胞、ヒト GIP 受容体はチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞が用いられた。

³ SPA (scintillation proximity assay) ビーズ上に固相化し、¹²⁵I で標識したペプチドリガンド (¹²⁵I-GLP、¹²⁵I-GIP 又は ¹²⁵I-グルカゴン) を添加して測定された。

⁴ 天然型 GLP-1 (7-37) -OH の 8 位アラニンをバリンに置換した合成ペプチド

⁵ GLP-1 受容体アンタゴニスト

サル膵島細胞を用いて、本薬（1、10、30、100 及び 300 nM）が高濃度のグルコース存在下で 90 分間インキュベートされた結果、本薬 300 nM を処置したときに対照（高濃度グルコース存在下で本薬未処置）と比較してインスリン分泌が有意に増加した。

③ 抗体依存性細胞傷害に対する作用（4.2.1.1.4）

抗体の IgG-Fc 領域は、抗体クラス及び特定の標的抗原特性に依存して抗体依存性細胞傷害（以下、「ADCC」）作用を発現することから、本薬の ADCC 活性を誘発する可能性について検討された。ヒト GLP-1 受容体を発現させた HEK293 細胞にヒト末梢血単核球細胞を共存させ、本薬、ヒト IgG1 の非改変 Fc 領域に融合させた GLP-1 アナログ（以下、「非改変 IgG1 アナログ」）又はヒト IgG4 の非改変 Fc 領域に融合させた GLP-1 アナログ（以下、「非改変 IgG4 アナログ」）

（いずれも 0.4 ng/mL～50 µg/mL）を処置したときの細胞傷害性が、乳酸脱水素酵素を測定することにより検討された。その結果、非改変 IgG1 アナログでは濃度依存的な ADCC 活性が認められたが、本薬及び非改変 IgG4 アナログでは ADCC 活性は認められなかった。

2) *In vivo* 試験

① 単回投与試験

i) ラットにおける血中グルコース及びインスリン濃度に対する作用（4.2.1.1.6、4.2.1.1.8）

雄性ラット（各群 5～9 例）に本薬（0.179 及び 1.79 mg/kg）又は溶媒⁶が単回皮下投与され、その 24 及び 72 時間後に絶食下（16 時間）でグルコース（0.5 g/kg）が静脈内投与され、グルコース負荷前後⁷の血中グルコース濃度及びインスリン濃度が測定された。その結果、グルコース濃度について、投与 24 時間後では 0.179 mg/kg 群においてグルコース AUC_{0-30 min} が対照群と比較して有意に減少したが、グルコース AUC_{0-10 min} では有意な差は認められなかった。1.79 mg/kg 群ではグルコース AUC_{0-10 min} 及びグルコース AUC_{0-30 min} が対照群と比較して有意に減少した。投与 72 時間後ではいずれの本薬群でも対照群と比較してグルコース AUC_{0-30 min} は有意に減少したが、グルコース AUC_{0-10 min} は有意な差は認められなかった。インスリン濃度については、投与 24 時間後では 0.179 mg/kg 群でインスリン AUC_{0-10 min} 及びインスリン AUC_{0-30 min} が対照群と比較して有意に増加したが、1.79 mg/kg 群ではいずれの指標も対照群と比較して有意な差は認められなかった。投与 72 時間後では 1.79 mg/kg 群でインスリン AUC_{0-10 min} が対照群と比較して有意に増加したが、インスリン AUC_{0-30 min} では有意な差は認められず、0.179 mg/kg 群ではいずれの指標も対照群と比較して有意な差は認められなかった。

また、雄性ラット（各群 3～18 例）に本薬（0.0179、0.06、0.179 及び 1.79 mg/kg）又は溶媒⁶が単回皮下投与された後、絶食下（16 時間）で生理食塩液を 20 分間点滴静脈内投与、その後グルコースが 50 mg/kg/分で 30 分間、続いて 150 mg/kg/分で 30 分間点滴静脈内投与され、グルコース負荷前後⁸にインスリン濃度が測定された。その結果、血中インスリン濃度⁹について、グル

⁶ 生理食塩液

⁷ グルコース負荷 0 分（グルコース負荷直前）、2、4、6、20 及び 30 分後

⁸ グルコース 50 mg/kg/分負荷直前を 0 分として、-20 分、-10 分、0（以上、生理食塩液の点滴静注）、10、20 及び 30 分後（以上、グルコース 50 mg/kg/分負荷時）、40、50 及び 60 分後（以上、グルコース 150 mg/kg/分負荷時）

⁹ 生理食塩液点滴静注時（-20 分、-10 分、0 分）、グルコース 50 mg/kg/分負荷時（10、20 及び 30 分後）、グルコース 150 mg/kg 分負荷時（40、50 及び 60 分後）の各投与時で平均値が算出された。

コース 50 及び 150 mg/kg/分負荷時ともに本薬 0.179 及び 1.79 mg/kg 群において対照群と比較して有意に上昇した。

ii) サルにおける血中グルコース、インスリン、C-ペプチド、グルカゴン及び GLP-1 濃度に対する作用 (4.2.1.1.7、4.2.1.1.9)

雄性サル (各群 6 例) に絶食下 (16 時間) で溶媒¹⁰が単回皮下投与され、直後にグルコース (0.5 g/kg) が静脈内負荷された。また、グルコース負荷の 2 日後に本薬 (0.1 mg/kg) が単回皮下投与され、本薬投与 4 及び 7 日後に絶食下 (16 時間) でグルコース (0.5 g/kg) が静脈内投与された。グルコース負荷前後¹¹に血中グルコース、インスリン濃度等が測定された。その結果、本薬投与 4 及び 7 日後のグルコース AUC_{0-10 min} は溶媒投与時と比較して有意に低下した¹²。本薬投与 4 及び 7 日後のインスリン AUC_{0-10 min} について、溶媒投与時と比較して有意に上昇したが、血中 C-ペプチド、グルカゴン及び GLP-1 濃度は溶媒投与時と比較して有意な差は認められなかった。

また、雄性サル (6 例) に絶食下 (16~18 時間) で溶媒¹³が単回皮下投与され、その 1~2 時間後にグルコースが 10 mg/kg/分で 20 分間、続いて 25 mg/kg/分で 20 分間点滴静脈内投与された。その 2 日後に本薬 (0.1 mg/kg) が単回皮下投与され、本薬投与 1、5 及び 7 日後にグルコース負荷が同様に実施された。グルコース負荷前後¹⁴に血中グルコース、インスリン濃度等が測定された。その結果、血中グルコース濃度について、本薬投与 1 日後においてのみ溶媒投与時と比較して有意に低下した。インスリン及び血中 C-ペプチド濃度について、本薬投与 1、5 及び 7 日後では溶媒投与時と比較して有意に増加した。血中 GLP-1、グルカゴン及びトリグリセリド濃度について、本薬投与による影響は認められなかった。また、本薬の血中濃度が ELISA 法により定量され、本薬は血中に投与 7 日後まで認められた。

② 反復投与試験

サルにおける血中グルコース、インスリン、C-ペプチド、GLP-1、グルカゴン及びトリグリセリド濃度に対する作用 (4.2.1.1.10)

雄性サル (6 例) に絶食下で溶媒¹³が単回皮下投与され、その 1~2 時間後にグルコースが 10 mg/kg/分で 20 分間、続いて 25 mg/kg/分で 20 分間点滴静脈内投与された。その 2 日後から本薬 (0.1 mg/kg) が週 1 回 3 週間 (計 4 回) 皮下投与され、最終投与の 4 日後にグルコース負荷が同様に実施された。グルコース負荷前後¹⁴に血中グルコース、インスリン濃度等が測定された。その結果、本薬投与後ではグルコース¹⁵、インスリン、血中 C-ペプチド及び GLP-1 濃度が溶媒投与時と比較して有意に増加し、血中トリグリセリド濃度は溶媒投与時と比較して有意に低下し

¹⁰ 0.1%ヒト血清アルブミンを含むリン酸緩衝生理食塩液

¹¹ グルコース 0.5 g/kg 負荷直前を 0 分として、15 分前、0、2.5、5、7.5、10、15、20、30、45 及び 60 分後

¹² 個体毎では、本薬投与 4 日後では 5/6 例、7 日後では 4/6 例に血中グルコース濃度が一過性に低下した後再度上昇する変動が認められたが、各動物の一般状態に異常は認められなかった。

¹³ 0.01% Tween 20 を含むリン酸緩衝生理食塩液

¹⁴ グルコース 10 mg/kg/分負荷直前を 0 分として、10 分前、0、10、20 (25 mg/kg/分負荷直前)、30 及び 40 分後

¹⁵ 血中グルコース濃度が溶媒投与時と比べて有意に増加したことについて、申請者は、グルコース負荷を行った本薬単回投与時には同様の変化は認められなかったこと、溶媒投与時と比較して血中グルコース濃度の上昇が認められたのはグルコース負荷 10 及び 30 分後のみであり一貫した変化は認められなかったこと等から、生物学的に意味のある変化ではないと説明している。

た。血中グルカゴン濃度について、本薬投与による影響は認められなかった。また、本薬の血中濃度が ELISA 法により定量され、本薬は血中に最終投与 4 日後においても認められた。

3) T 細胞エピトープ解析 (4.2.1.1.5)

本薬は IgG の Fc 領域との融合タンパク質であり、異種エピトープに対する抗薬物抗体の形成が懸念されたため、T 細胞エピトープの同定及び予測が可能なアルゴリズムを用いた *in silico* 解析¹⁶により、本薬及び天然型ヒト GLP-1 の T 細胞エピトープが解析された。本薬の C 末端のアミノ酸残基 (ヒト IgG4 の CH2 及び CH3 ドメイン) は天然分子と同一であることから、N 末端について解析された。その結果、天然型ヒト GLP-1 及び本薬は 1 つの部位が T 細胞エピトープとなると予測された。

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響

サル反復投与毒性試験 (4.2.3.2.5)

サルを用いた 1 ヶ月間反復投与毒性試験において、中枢神経系、行動、体温、呼吸深度及び呼吸数に対する影響が検討された結果、いずれの本薬 (1、3 及び 10 mg/kg) 群においても影響は認められなかった。なお、10 mg/kg 投与時の試験 28 日目における最高血漿中濃度 (以下、「C_{max}」) (87.41 µg/mL) は臨床推奨用量投与時の C_{max}¹⁷の約 1291 倍である。

2) 心血管系に及ぼす影響

① HEK293 細胞の hERG 電流への影響 (4.2.1.3.1)

hERG チャネルを安定発現させた HEK293 細胞を用いて、hERG 電流に対する本薬 (0.51、1.52、5.1 及び 15.2 µg/mL) 又は E-4031 (陽性対照: 0.1 µM) の影響が検討された。その結果、処置前値に対する hERG 電流の阻害率は本薬 0.51、1.52、5.1 及び 15.2 µg/mL で 6.9、9.5、18.8 及び 33.4% であった。E-4031 では 90%を超える阻害率であった。なお、申請者は、心室筋細胞の hERG 電流は酸性の細胞外溶液によって阻害されることが報告されており¹⁸、本試験においては原薬のストック溶液の調製に 0.02%ポリソルベート 80 を含む 10 mM クエン酸緩衝液 (pH 6.5) が用いられたことから、hERG 電流に対する溶媒の影響があると考えられるため、本試験成績からは本薬の hERG 電流に対する影響を正確に評価することはできないと説明している。

② 無麻酔サルの心血管系への影響 (4.2.1.3.2)

雌雄サル (雌雄各群 6 例) に無麻酔下で本薬 (1 及び 10 mg/kg) 又は溶媒¹⁹が単回皮下投与され、投与約 74 時間後まで心拍数、左心室内圧最大立ち上がり速度 (以下、「dP/dt_{max}」)、心電図及び全身血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈血圧及び動脈圧) がテレメトリー法により測定された。その結果、試験期間を通じて用量の増加に伴い心拍数の上昇が認められ、1 mg/kg 群では投与 3 及び 5 時間後、10 mg/kg 群では投与 3 時間後に対照群と比較して有意に上昇した。dP/dt_{max}

¹⁶ De Groot AS, *et al.*, *Vaccine*, 2001; 19: 4385-95

¹⁷ 日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 52 週間反復投与試験 (GBDP 試験) において、本剤 0.75 mg を週 1 回反復皮下投与したときの 5 回目投与後の C_{max} (0.0677 µg/mL)

¹⁸ Vereecke J, *et al.*, *Pflügers Arch*, 2000; 439: 739-51

¹⁹ 0.02%ポリソルベート 80 及び 150 mM 塩化ナトリウムを含む 10 mM クエン酸緩衝液、pH6.5

についても用量の増加に伴い上昇が認められ、1 mg/kg 群では投与 33～44 時間後、10 mg/kg 群では投与 11～20、33～44 及び 57～74 時間後において対照群と比較して有意に上昇した。QTcB²⁰間隔について、10 mg/kg 群では投与 24 時間後に対照群と比較して有意に上昇した。血圧について、生理学的に意味のある変化は認められなかった。

なお、1 及び 10 mg/kg 投与時の C_{max}^{21} は臨床推奨用量投与時の C_{max}^{17} の約 78 及び 782 倍である。

<審査の概略>

(1) 本薬の構造と持続性の作用機序について

機構は、天然型 GLP-1 (7-37) との構造の違いを踏まえ、本薬の構造と持続性の作用機序について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は GLP-1 アナログ領域に改変ヒト IgG4-Fc 領域をペプチドリンカーで共有結合させた融合タンパク質であり、改変ヒト IgG4-Fc 領域との融合タンパク質とすることで分子量を増加させ、クリアランスを低下させることにより血中における安定性を増加させている。

本薬の GLP-1 アナログ領域における天然型ヒト GLP-1 (7-37) との相同性は約 90% である。生体内でインスリン分泌作用を示すペプチドとして GLP-1 (7-37) 及び GLP-1 (7-36) amide があり、生体内で主に検出される GLP-1 (7-36) amide をヒトに静脈内投与したとき、GLP-1 はジペプチジルペプチダーゼ-4 (Dipeptidyl peptidase-4、以下、「DPP-4」) による不活性化及び腎排泄により数分の半減期で血中から消失する²²。DPP-4 は GLP-1 の 8 位と 9 位の間を切断するが、8 位のアラニンをグリシンに改変することにより DPP-4 による不活性化が抑制され血中での安定性が改善することが報告されている²³ことから、本薬では 8 位のアラニンをグリシンに改変させている。また、本薬では 36 位のア르기ニンをグリシンに改変することで T 細胞エпитープが消失し、免疫原性の発現が軽減されている。本薬では GLP-1 受容体との結合部位 (主要な結合部位は GLP-1 の 24 位のアラニンから 33 位のバリンまで²⁴) は保持されており、本薬においても天然型 GLP-1 (7-37) と同様にヒト GLP-1 受容体に対する結合特異性を有し(4.2.1.1.1)、ヒト GLP-1 受容体活性化能を有すること(4.2.1.1.2)が確認された。

本薬 0.1 mg/kg をラット又はサルに単回皮下投与した後の血中消失半減期(平均値±標準偏差)は、ラット及びサルにおいて 38.2±2.0 及び 51.6±3.2 時間であった。また、サルに本薬 0.1 mg/kg を単回皮下投与したとき投与 7 日後までインスリン分泌作用が認められ(4.2.1.1.9)、サルに本薬 0.1 mg/kg を週 1 回反復皮下投与したとき、最終投与 4 日後までインスリン分泌作用が認められた(4.2.1.1.10)。なお、サルに本薬 0.1 mg/kg を週 1 回 4 週間反復皮下投与し、最終投与 4 日後の血清中本薬濃度

²⁰ Bazett の補正式

²¹ サルを用いた 1 ヶ月間反復投与毒性試験の試験 1 日目における C_{max} (1 mg/kg 群 : 5.26 µg/mL、10 mg/kg 群 : 52.97 µg/mL)

²² Vilsbøll T, *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88: 220-4

²³ Deacon CF, *et al.*, *Diabetologia*, 1998; 41: 271-8

²⁴ ヒト GLP-1 受容体の N 末端ドメインとヒト GLP-1 を用いた結晶学的解析 (Underwood CR, *et al.*, *J Biol Chem*, 2010; 285: 723-30)

(53.2±8.51 ng/mL、平均値±標準偏差)は、日本人2型糖尿病患者に臨床推奨用量を週1回反復皮下投与したときの定常状態における血漿中濃度²⁵と同程度であった。

また、糖尿病モデル動物を用いた検討として、雌性 *db/db* マウス (5 週齢、各群 10 例) に本薬 10 nmol/kg 又は溶媒²⁶を週 2 回 25 日間反復皮下投与した結果、投与 25 日目までの血糖値 AUC について対照群と比較して有意に低下したことが報告されている²⁷。

以上より、本薬は天然型 GLP-1 と比較して血中における安定性が増加しており、動物を用いた検討において作用の持続性を有することが示されている。

なお、改変ヒト IgG4-Fc 領域について、抗体クラス及び特定の標的抗原特性に依存して ADCC 及び補体依存性細胞傷害作用を発現することから、当該可能性について検討した。IgG4 抗体は補体活性化作用が弱いことが報告されており²⁸、また、*in vitro* で ADCC 活性を誘発しないことが知られている²⁹。本薬は IgG4-Fc 領域を含み、さらに、Fcγ受容体に対する結合親和性をさらに低下させるため³⁰、Fcγ受容体結合部位に改変が加えられている。本薬において ADCC 活性を検討した結果、ADCC 活性は認められなかった (4.2.1.1.4)。また、サル 1 ヶ月間反復投与毒性試験 (4.2.3.2.5) において本薬の補体活性化の有無が評価された結果、試験 0、15 及び 32 日目の C3a 及び Bb 補体分解産物の血漿中濃度に本薬投与に関連した変化は認められなかった。さらに、ラット 6 ヶ月間反復投与毒性試験及びサル 9 ヶ月間反復投与毒性試験 (4.2.3.2.4 及び 4.2.3.2.7) のいずれにおいても病理組織学的検査においてエフェクター機能を介した作用を示唆する所見は認められなかった。以上より、本薬が ADCC 及び補体依存性細胞傷害作用を発現する可能性は低いと考える。

機構は、提出された公表文献も踏まえ、本薬の構造及び持続性の作用機序に関する申請者の回答を了承した。

(2) 心血管系への影響について

機構は、本薬の心血管系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。サルを用いて心血管系への影響を検討した試験 (4.2.1.3.2) において、本薬 1 及び 10 mg/kg 群で心拍数及び dP/dt_{max} の用量依存的な上昇が認められた。本薬による影響は持続的であり、暗期で通常認められる心拍数、dP/dt_{max} の低下が本薬投与では認められず、生理的な血行動態の変化が消失した。これまでに GLP-1 受容体ノックアウト (以下、「GLP-1R-/-」) マウスを用いて GLP-1 受容体を介した血行動態に対する薬理作用が評価されており、2 ヶ月齢の GLP-1R-/-マウスにおいて野生型と比較して心拍数の低下、左室拡張末期圧の上昇等が認められている³¹。また、血行動態に対する作用は正常動物においても評価されており、GLP-1 又は exendin-4 をラットに静脈内持続投与した場合、心拍数及び血圧の上昇が認められている³²。

²⁵ 日本人2型糖尿病患者を対象とした 52 週間反復投与試験 (GBDP 試験) において、本剤 0.75 mg を週 1 回反復皮下投与したときの定常状態における血漿中濃度 : 51.0 ng/mL

²⁶ リン酸緩衝生理食塩液

²⁷ Glaesner W, *et al.*, *Diabetes Metab Res Rev*, 2010; 26: 287-96

²⁸ Burton DR, *et al.*, *Adv Immunol*, 1992; 51: 1-84

²⁹ Brüggemann M, *et al.*, *J Exp Med*, 1987; 166: 1351-61

³⁰ Xu D, *et al.*, *Cell Immunol*, 2000; 200: 16-26

³¹ Gros R, *et al.*, *Endocrinology*, 2003; 144: 2242-52

³² Barragán JM, *et al.*, *Am J Physiol*, 1994; 266: E459-66、Barragán JM, *et al.*, *Regul Pept*, 1996; 67: 63-8

以上のように、GLP-1 受容体を介した薬理作用として心拍数及び左室機能に対する影響が知られており、サルで認められた本薬投与時の心拍数及び dp/dt_{max} の上昇は、GLP-1 受容体を介した薬理作用に関連した変化と考えられた。本薬 1 及び 10 mg/kg 群の曝露量は、サル 1 ヶ月間反復投与毒性試験に基づくと臨床推奨用量のそれぞれ約 78 及び 782 倍と推定された (4.2.1.3.2)。なお、本薬 1、3 及び 10 mg/kg を投与したサル 1 ヶ月間反復投与毒性試験では、心拍数の変化は認められなかった (4.2.3.2.5)。サル 3 及び 9 ヶ月間反復投与毒性試験では最高用量である本薬 8.15 mg/kg 群で統計学的に有意な心拍数の上昇が認められたが (4.2.3.2.6 及び 4.2.3.2.7)、この変化は対照群と比較してわずかであり正常範囲内であったことから毒性学的に意義のある変化と判断しなかった。

以上より、サルを用いた安全性薬理試験では薬理作用に関連した心拍数の持続的な上昇が認められたが、反復投与毒性試験では毒性学的に意義のある心拍数の上昇は認められなかった。また、反復投与毒性試験の剖検及び病理組織学的検査において、心血管系に対する有害作用を示唆する毒性所見は認められなかった。さらに、QT/QTc 評価試験を含む臨床試験では臨床的に問題となる心血管系に対する影響は認められていないことから、サルで認められた本薬の心血管系に対する影響はヒトにおけるリスクを示唆するものではないと考える。

機構は、非臨床における本薬の心血管系に対する影響についての申請者の回答は受入れ可能と考えるが、ヒトの心血管系に対する影響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 (「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 7) 心血管系リスクについて」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>

マウス、ラット、ウサギ及びサルにおける反復投与時の薬物動態は、皮下投与による毒性試験で得られたトキシコキネティクスデータに基づき検討された。分布、代謝及び排泄に関する試験は実施されなかった。血漿中の本薬濃度は、ELISA 法により測定され、定量下限は、マウスで 2.0 ng/mL、ラットで 0.8 又は 1.0 ng/mL³³、ウサギで 0.5 ng/mL、及びサルで 0.8 又は 2.0 ng/mL³⁴であった。抗デュラグルチド抗体の測定³⁵には表面プラズモン共鳴 (SPR) 法又は ELISA 法が用いられ、定量下限は、SPR 法で 0.881 µg/mL、ELISA 法で 0.658 µg/mL であった。内因性 GLP-1 交差反応性の測定には SPR 法が用いられ、定量下限は 1 µg/mL であった。以下に主な試験の成績を記述する。

吸収 (4.2.3.2.1、4.2.3.2.4、4.2.3.2.7、4.2.3.4.1.1、4.2.3.4.2.1、4.2.3.5.2.2、4.2.3.7.3.2)

本薬を反復皮下投与³⁶ (週 2 回投与) 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。本薬を反復皮下投与したときの消失半減期 (平均値) は、Zucker 糖尿病肥満 (以下、「ZDF」) ラットを用いた 3 ヶ月間反復皮下投与毒性試験の本薬 0.5、1.5 及び 5 mg/kg 群において 1 日目で 10.7、

³³ 4.2.3.2.3、4.2.3.2.4、4.2.3.4.1.1、4.2.3.5.2.1、4.2.3.5.3.1、4.2.3.5.4.1、4.2.3.7.3.1 及び 4.2.3.7.3.2 で 0.8 ng/mL、4.2.3.2.2 で 1.0 ng/mL であった。

³⁴ 4.2.3.2.5、4.2.3.2.6、4.2.3.2.7 で 0.8 ng/mL、4.2.3.7.3.3 で 2.0 ng/mL であった。

³⁵ SPR 法では血清中本薬濃度が 0.01 µg/mL より高いときに、ELISA 法では血清中本薬濃度が 1 µg/mL (高濃度 Quality Control (QC) 試料) 又は 0.163 µg/mL (低濃度 QC 試料) より高いときに、抗体の検出に干渉作用を示した。

³⁶ ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験においては、妊娠 7、10、13、16 及び 19 日に皮下投与

9.01 及び 9.50 時間、88 日目で 9.66、10.3 及び 8.47 時間、サルを用いた 9 ヶ月反復皮下投与毒性試験の本薬 8.15 mg/kg 群の雄及び雌において 274 日目で 173.77 及び 173.42 時間であった。

表 4 本薬を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	例数	測定時点	C _{max} (µg/mL)		AUC _{0-96h} (µg·h/mL)		t _{max} (h)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス	1	2	1 日目	2.87	2.87	62.0	62.4	12.0	12.0
			29 日目	3.25	2.70	118	80.6	12.0	12.0
	10	2	1 日目	27.2	24.5	724	604	12.0	12.0
			29 日目	32.5	21.5	1394	896	12.0	12.0
	100	2	1 日目	180	170	6385	5379	12.0	12.0
			29 日目	264	193	9292	8100	12.0	12.0
	0.3	3	1 日目	0.860±0.108	0.653 ^{b)}	23.1±1.48 ^{b)}	19.3±1.08 ^{b)}	4.0	4.0
			176 日目	0.414±0.0864	0.391±0.0116	6.76±1.55 ^{b)}	10.5±0.600 ^{b)}	4.0	4.0
	1	3	1 日目	2.56±0.457	2.23±0.0742	51.2±7.98 ^{b)}	50.3±4.86 ^{b)}	4.0	12.0
			176 日目	0.645±0.0324	0.769±0.239	24.2±2.32 ^{b)}	22.4±1.59 ^{b)}	12.0	4.0
	3	3	1 日目	8.09±0.341	8.00±0.630	201±17.3 ^{b)}	179±15.5 ^{b)}	12.0	12.0
			176 日目	1.17±0.160	1.69±0.627	33.1±1.95 ^{b)}	40.9±5.65 ^{b)}	12.0	12.0
ラット	1.63	3	1 日目	2.72	3.42	86.4 ^{c)}	114 ^{c)}	12.0	12.0
			183 日目	3.58	2.46	137 ^{c)}	105 ^{c)}	24.0	12.0
	4.89	3	1 日目	6.60	6.89	199 ^{c)}	253 ^{c)}	12.0	12.0
			183 日目	9.76	13.15	301 ^{c)}	294 ^{c)}	24.0	12.0
	16.29	3	1 日目	14.25	20.57	452 ^{c)}	646 ^{c)}	12.0	12.0
			183 日目	37.55	33.56	1203 ^{c)}	1387 ^{c)}	24.0	24.0
	0.05	3	1 週目	0.0751	0.0875	2.04±0.278 ^{b)}	2.31±0.141 ^{b)}	12.0	12.0
			52 週目	0.0914	0.120	4.05±0.385 ^{b)}	4.07±0.414 ^{b)}	24.0	24.0
	0.5	3	1 週目	0.765	0.836	23.3±1.27 ^{b)}	27.8±2.16 ^{b)}	12.0	12.0
			52 週目	1.11	1.16	62.4±5.94 ^{b)}	56.7±7.16 ^{b)}	24.0	24.0
	1.5	3	1 週目	2.25	2.75	76.6±2.63 ^{b)}	90.3±4.23 ^{b)}	12.0	12.0
			52 週目	2.88	3.25	162±9.91 ^{b)}	155±14.7 ^{b)}	24.0	12.0
5	3	1 週目	6.05	6.42	208±7.88 ^{b)}	236±18.9 ^{b)}	12.0	12.0	
		52 週目	10.0	8.46	366±55.6 ^{b)}	563±60.4 ^{b)}	24.0	48.0	
ZDF ラット	0.5	3	1 日目	0.765±0.034 ^{b)}	—	19.4±1.1 ^{b)}	—	12.0	—
			88 日目	0.591 ^{a)}	—	21.2±2.87 ^{b)}	—	24.0	—
	1.5	3	1 日目	2.33±0.136 ^{b)}	—	56.3±4.36 ^{b)}	—	12.0	—
			88 日目	1.67±0.163 ^{b)}	—	65.4±4.39 ^{b)}	—	24.0	—
	5.0	3	1 日目	7.11±1.16 ^{b)}	—	174±14.2 ^{b)}	—	12.0	—
			88 日目	7.10±0.336 ^{b)}	—	238±8.36 ^{b)}	—	24.7	—
ウサギ	0.04	3	妊娠 7 日目	—	0.15±0.02	—	6.62±0.50 ^{c)}	—	12.0±0.0
			妊娠 19 日目	—	0.12±0.09	—	4.81±3.88 ^{c)}	—	13.3±10.1
	0.12	3	妊娠 7 日目	—	0.45±0.06	—	22.30±3.31 ^{c)}	—	20.0±6.9
			妊娠 19 日目	—	0.51±0.08	—	21.81±8.26 ^{c)}	—	16.0±6.9
	0.41	3	妊娠 7 日目	—	1.31±0.05	—	65.38±6.14 ^{c)}	—	16.0±6.9
			妊娠 19 日目	—	1.63±0.18	—	64.59±23.48 ^{c)}	—	20.0±6.9
サル	0.41	4	1 日目	1.58±0.15	1.46±0.08	79.2±13.0	73.6±8.18	10.0±4.00	12.0±0.00
			274 日目	3.28±1.51	4.33±4.40	174±62.1	237±242	16.0±9.80	15.0±11.5
	1.63	4	1 日目	5.39±0.66	5.83±0.77	332±37.9	321±42.3	15.0±6.00	10.0±4.00
			274 日目	10.79±3.09	13.94±3.68	691±168	747±116	24.0±17.0	21.0±6.00
	8.15	6	1 日目	27.75±5.76	25.26±5.93	1487±230	1351±168	12.67±6.41	16.0±6.20
			274 日目	74.47±24.38	72.25±12.47	3412±581	4249±908	20.67±8.16	24.8±15.6

平均値±標準偏差、マウス、ラット及び ZDF ラットを用いた試験の t_{max} は中央値、— : 実施せず、NC : 算出せず
 C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{0-96h} : 投与 96 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間

a) n=2

b) 平均値±標準誤差

c) AUC_{0-last} : 最終定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

<審査の概略>

申請者は、本薬の分布、代謝及び排泄について、以下のように説明している。本薬の分布、代謝及び排泄に関する非臨床試験は実施していないが、一般的に分子量の大きいタンパク質は、細胞膜透過

が制限されるため、組織への移行性が低い³⁷。また、内因性免疫グロブリンの代謝及び排泄については、タンパク質の異化作用によりリソソーム内で低分子のペプチドになり最終的にアミノ酸まで分解され消失すると考えられる³⁸。本薬は GLP-1 アナログに改変ヒト IgG-Fc 領域を融合した高分子タンパク質であり、ヒトにおける検討結果より、組織への移行性は低く、DPP-4 により分解された後は一般的な内因性免疫グロブリンと同様に代謝及び排泄されると考えられる。

機構は、本薬の分布、代謝及び排泄に関する申請者の説明は受入れ可能と考える。また、反復投与後に本薬の曝露量の変動が認められている点について、動物種による抗体産生の影響は明らかにされていないが、本薬がヒト GLP-1 アナログ及び改変ヒト IgG4-Fc 領域を融合したタンパク質製剤であることを踏まえ、ヒトにおける抗体産生の影響については、臨床の項で引き続き検討したい（「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 5) 抗デュラグルチド抗体産生における影響」の項を参照）。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていない。本薬の急性毒性は、心血管系への影響を検討したサルを用いた安全性薬理試験 (4.2.1.3.2)、並びにマウス (4.2.3.2.1)、ラット (4.2.3.2.2) 及びサル (4.2.3.2.5) を用いた反復皮下投与毒性試験で評価された。

サルを用いた安全性薬理試験において、最高用量 (10 mg/kg) では死亡例はみられず、嘔吐及び摂餌量の減少が認められた。マウス、ラット及びサルを用いた 1 ヶ月間反復皮下投与毒性試験において、最高用量 (それぞれ 100、20 及び 10 mg/kg) の初回投与時における忍容性は良好であり、死亡例は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

マウス (2 週間及び 1 ヶ月間)、ラット (2 週間、1、3 及び 6 ヶ月間) 及びサル (1、3 及び 9 ヶ月間) の反復皮下投与毒性試験が実施された。その結果、マウス、ラット及びサルにおいて、摂餌量及び体重の減少等が認められた。ラット (6 ヶ月間) 及びサル (9 ヶ月間) における無毒性量 (ラット : 16.29 mg/kg、サル : 8.15 mg/kg) での曝露量 (AUC_{0-t}) は、臨床推奨用量 (1 回 0.75 mg、週 1 回) 投与時の曝露量³⁹と比較して、ラットで 264 倍、サルで 774 倍であった。

1) マウスを用いた 1 ヶ月間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.1)

³⁷ Vugmeyster Y, *et al.*, *World J Biol Chem*, 2012; 3(4): 73-92

³⁸ Lobo ED, *et al.*, *J Pharm Sci*, 2004; 93: 2645-68

³⁹ 日本人 2 型糖尿病患者に臨床推奨用量 (1 回 0.75 mg、週 1 回) 投与時の曝露量 (AUC_{0-t} : 8.57 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)

雌雄 001178-W マウス⁴⁰に、本薬 0 (溶媒⁴¹)、1、10 及び 100 mg/kg が週 2 回、4 週間 (計 9 回) 皮下投与された。その結果、1 mg/kg 以上の群で赤血球パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値) の低値、1 mg/kg 以上の群の雄で網状赤血球数の減少、10 mg/kg 以上の群で摂餌量及び体重の減少が認められた。10 mg/kg 以上の群で肝臓重量の減少及び肝細胞空胞化の減少、10 mg/kg 以上の群の雄で脾臓のチモーゲン顆粒の減少、10 mg/kg 以上の群の雌で平均赤血球容積及び網状赤血球数の低値、100 mg/kg 群の雌で子宮重量の減少及び子宮萎縮が認められた。いずれの所見も摂餌量及び体重の減少に関連した変化と申請者は判断している。無毒性量は 100 mg/kg と判断された。

2) ラットを用いた 1 ヶ月間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.2)

雌雄 F344 ラットに、本薬 0 (溶媒⁴²)、2、6 及び 20 mg/kg が週 2 回、5 週間 (計 10 回) 皮下投与された。その結果、2 mg/kg 以上の群で摂餌量及び体重の減少が認められた。6 mg/kg 以上の群の雄で胸腺萎縮、20 mg/kg 群の雄で精細管の萎縮、両側精巣上体の内腔細胞残屑、精子数の減少、前立腺及び精囊の分泌減少、20 mg/kg 群の雌で発情間期 II を示す例数の増加が認められた。いずれの所見も摂餌量及び体重の減少に関連した変化であり、毒性学的意義は低いと申請者は判断している。20 mg/kg 群の雄で投与部位に慢性炎症及び出血が認められた。無毒性量は 20 mg/kg と判断された。

3) ラットを用いた 3 ヶ月間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.3)

雌雄 SD ラットに、本薬 0 (溶媒⁴²)、1.63、4.89 及び 16.29 mg/kg⁴³が週 2 回、13 週間 (計 27 回) 皮下投与された。その結果、1.63 mg/kg 以上の群で摂餌量及び体重の減少が認められた。無毒性量は 16.29 mg/kg と判断された。

4) ラットを用いた 6 ヶ月反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.4)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁴²)、1.63、4.89 及び 16.29 mg/kg⁴³が週 2 回、6 ヶ月間 (計 53 回) 皮下投与された。その結果、1.63 mg/kg 以上の群で摂餌量及び体重の減少、4.89 mg/kg 以上の群の雌及び 16.29 mg/kg 群の雄で削瘦が認められた。いずれの所見も 1 ヶ月間の休薬により回復性が認められた。無毒性量は 16.29 mg/kg と判断された。

5) サルを用いた 1 ヶ月間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.5)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (溶媒⁴²)、1、3 及び 10 mg/kg が週 2 回、4 週間 (計 9 回) 皮下投与された。その結果、1 mg/kg 以上の群で、摂餌量及び体重の減少、投与部位における軽微～軽度の慢性炎症が認められた。無毒性量は 10 mg/kg と判断された。

6) サルを用いた 3 ヶ月間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.6)

⁴⁰ 短期がん原性試験に用いる CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (「rasH2 トランスジェニック」) マウスの野生型

⁴¹ 0.02%ポリソルベート 80 及び 4.7%マンニトールを含む 10 mM クエン酸緩衝液、pH6.5

⁴² 0.02%ポリソルベート 80 及び 150 mM 塩化ナトリウムを含む 10 mM クエン酸緩衝液、pH6.5

⁴³ 本薬の分析に用いたデュラグルチドの吸光係数が最終報告書作成後に更新され投与量が修正された。

雌雄カニクイザルに本薬0（溶媒⁴²）、0.41、1.63及び8.15 mg/kg⁴³が週2回、13週間（計27回）皮下投与された。その結果、0.41 mg/kg以上の群の雄で摂餌量の減少、1.63 mg/kg以上の群の雄で体重の減少が認められた。いずれの所見も1ヵ月間の休薬により回復性が認められた。無毒性量は8.15 mg/kgと判断された。

7) サルを用いた9ヵ月反復皮下投与毒性試験（4.2.3.2.7）

雌雄カニクイザルに本薬0（溶媒⁴²）、0.41、1.63及び8.15 mg/kg⁴³が週2回、9ヵ月間（計79回）皮下投与された。その結果、8.15 mg/kg群の雌（6例中1例）で、摂餌量の減少を伴う円背位及び脱水症状等の一般状態の悪化が認められたことから安楽死されたが、当該個体の死因について、投与開始前からの一般状態不良に起因すると申請者は判断している。0.41 mg/kg以上の群で摂餌量及び体重の減少等が認められた。0.41 mg/kg以上の群の雄で、免疫フェノタイピングにおける末梢T細胞、B細胞及びNK細胞の減少が認められたが、免疫機能に対するその他の影響を伴わないことから、毒性学的意義は低いと申請者は判断している。無毒性量は8.15 mg/kgと判断された。

(3) 遺伝毒性試験

本薬が天然型アミノ酸で構成されるタンパク質であり、核酸や染色体と直接相互作用する可能性が低いと判断され、遺伝毒性試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

SDラットを用いた皮下投与がん原性試験及びrasH2トランスジェニックマウスを用いた皮下投与短期がん原性試験が行われた。その結果、ラットにおいて、甲状腺C細胞（以下、「C細胞」）の限局性過形成及びC細胞腺腫/癌（合算）の発生頻度増加が認められた。SDラット及びrasH2トランスジェニックマウスにおける腫瘍発生に関する無影響量（ラット:0.05 mg/kg、マウス:3.0 mg/kg）における曝露量（AUC_{0-τ}）は、臨床推奨用量投与時の曝露量³⁹の0.83倍及び7.6倍であった。

1) ラットを用いた104週間皮下投与がん原性試験（4.2.3.4.1.1）

雌雄SDラットに、本薬0（溶媒⁴¹）、0.05、0.5、1.5及び5 mg/kgが週2回、104週間の皮下投与が計画されたが、溶媒対照群において、生存例が20例/性/群を下回ったことから、93週で試験が終了された。その結果、腫瘍性病変として、0.5 mg/kg以上の群でC細胞腺腫及びC細胞腺腫/癌（合算）の発生頻度増加が認められ、関連する増殖性病変として、0.5 mg/kg以上の群の雌でC細胞の限局性過形成、1.5 mg/kgの雄及び5 mg/kg群でC細胞のびまん性過形成の発生頻度増加が認められた。

非腫瘍性病変について、本薬投与による影響は認められなかった。腫瘍に関する無影響量は0.05 mg/kgと判断された。

2) マウスを用いた26週間皮下投与がん原性試験（4.2.3.4.2.1）

雌雄rasH2トランスジェニックマウスに、本薬0（溶媒⁴¹）、0.3、1及び3 mg/kgが週2回、26週間皮下投与された。本薬群において、C細胞腺腫/癌を含め本薬投与に起因する腫瘍の発生頻度増加及び関連する増殖性変化は認められなかった。非腫瘍性病変として、0.3 mg/kg以上の群でC

細胞の細胞質肥大及びカルシウム染色性の増加、0.3 mg/kg 以上の群の雌で髄外造血の亢進が認められた。腫瘍に関する無影響量は 3 mg/kg と判断された。

(5) 生殖発生毒性試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）、胚・胎児発生に関する試験（ラット及びウサギ）、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（ラット）、新生児を用いた毒性試験（ラット）が実施された。その結果、胚・胎児発生に関する試験では催奇形性は認められなかったが、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において、生後 70 日の出生児の雌に記憶障害が認められた。

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

① 雄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）

雄性 SD ラットに本薬 0（溶媒⁴²）、1.63、4.89 及び 16.3 mg/kg⁴³ が、交配前 4 週間から交配期間の 2 週間、3 日に 1 回皮下投与された。その結果、1.63 mg/kg 以上の群で、摂餌量及び体重の減少、4.89 mg/kg 以上の群で、精囊/凝固腺及び前立腺重量の減少、16.3 mg/kg 群で、精巣上体及び精巣重量の減少等が認められた。いずれの所見も制限給餌した雄性 SD ラットにおいて雄性生殖器の重量減少が報告されていること⁴⁴、当該臓器において病理組織学的変化が認められないことから、毒性学的意義は低いと申請者は判断している。生殖機能（精子検査、交尾率、受精率、雌雄受胎率及び交配所用日数）への影響は認められなかった。無毒性量は、親動物の一般毒性、生殖機能及び初期胚発生について 16.3 mg/kg と判断された。

② 雌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（4.2.3.5.1.2）

雌性 SD ラットに本薬 0（溶媒⁴²）、1.63、4.89 及び 16.3 mg/kg⁴³ が、交配前 2 週間から妊娠 4～6 日まで、3 日に 1 回皮下投与された。その結果、1.63 mg/kg 以上の群で摂餌量及び体重の減少、4.89 mg/kg 以上の群で黄体数の減少、着床数及び生存胎児数の減少並びに発情休止期の延長等が認められた。いずれの所見も摂餌制限した雌性 SD ラットにおいて、発情周期の延長、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少⁴⁵、並びに発情周期の延長及び同腹児数の減少が報告されていることから⁴⁶、毒性学的意義は低いと申請者は判断している。交尾率、受精率及び受胎率に対する本薬の影響は認められなかった。無毒性量は、親動物の一般毒性について 1.63 mg/kg 未満、生殖機能について 1.63 mg/kg と判断された。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.1）

妊娠 SD ラットに、本薬 0（溶媒⁴²）、0.49、1.63 及び 4.89 mg/kg⁴³ が、妊娠 6～15 日に、3 日に 1 回皮下投与され、妊娠 20 日に帝王切開された。その結果、母動物では、0.49 mg/kg 以上の群で摂餌量及び体重の減少等が認められた。胎児では、1.63 mg/kg 以上の群で体重の減少、4.89 mg/kg 群で体重低下に伴う骨化変異（頭蓋骨及び椎弓の骨化度低下、胸骨核分節及び舌骨の未骨化）が

⁴⁴ Chapin RE, et al., *Fundam Appl Toxicol*, 1993; 20: 23-9, O'Connor JC, et al., *Toxicol Sci*, 2000; 54: 338-54

⁴⁵ Chapin RE, et al., *Fundam Appl Toxicol*, 1993; 20: 23-9, Terry KK, et al., *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 2005; 74: 431-41

⁴⁶ Rasmussen KM, et al., *J Nutr*, 1987; 117: 1959-66, Seki M, et al., *J Toxicol Sci*, 1997; 22: 427-37

認められた。胎児の所見について、母動物の摂餌量及び体重の減少に関連した二次的变化とされ、胎児発生に対する本薬の直接的な作用に起因する所見ではないと申請者は判断している。無毒性量は、母動物の一般毒性について 0.49 mg/kg 未満、胚・胎児発生について 0.49 mg/kg と判断された。無毒性量における曝露量 (AUC_{0-τ}) は、臨床推奨用量投与時の曝露量³⁹と比較して 7.2 倍であった。

② ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.2)

妊娠 NZW ウサギに、本薬 0 (溶媒⁴²)、0.04、0.12 及び 0.41 mg/kg⁴³が、妊娠 7~19 日に、3 日に 1 回皮下投与され、妊娠 29 日に帝王切開された。その結果、母動物では、0.12 mg/kg 以上の群で摂餌量及び体重の減少等が認められた。胎児では、0.41 mg/kg 群で骨格に対する影響 (椎骨異常、第 13 肋骨、第 27 前仙椎椎骨及び肋骨の骨化度低下) が認められた。胎児の所見について、母動物の摂餌量及び体重の減少に関連した二次的变化とされ、胎児発生に対する本薬の直接的な作用ではないと申請者は判断している。無毒性量は、母動物の一般毒性について 0.04 mg/kg、胚・胎児発生について 0.12 mg/kg と判断され、無毒性量 (0.12 mg/kg) における曝露量 (AUC_{0-τ}) は、臨床推奨用量投与時の曝露量³⁹と比較して 7.2 倍であった。

3) 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 (4.2.3.5.3.1)

妊娠 SD ラットに、本薬 0 (溶媒⁴⁷)、0.2、0.49 及び 1.63 mg/kg が、妊娠 6~18 日及び哺育 1~19 日に、3 日に 1 回皮下投与された。その結果、母動物では、0.49 mg/kg 以上の群で摂餌量及び体重の減少等が認められた。F₁ 出生児では、1.63 mg/kg 群で体重の減少、自発運動量の増加 (生後 21 日)、1.63 mg/kg 群の雌で聴覚性驚愕反応の減少 (生後 22 日) が認められた。生後約 60 日における評価では本薬投与による影響が認められないこと、生後のラットにおける自発運動量は、生後 15 日に最大に達し、その後 10 日程度で急激に低下すると報告⁴⁸されていることから、生後 21 又は 22 日における自発運動量及び聴覚性驚愕反応の変化は、新生児期の体重の減少と発育遅延に関連した変化と申請者は判断している。また 1.63 mg/kg 群の雌で Biel 型水迷路を用いた学習・記憶評価において、回避時間及びエラー回数の増加が認められた。F₁ 出生児の生殖及び発生については、本薬投与による影響は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性について 0.2 mg/kg と判断された。F₁ 出生児の発生神経毒性について無毒性量は 1.63 mg/kg (雄) 及び 0.49 mg/kg (雌) と判断され、無毒性量における曝露量 (AUC_{0-τ}) は、臨床推奨用量投与時の曝露量³⁹と比較して、雄で 26.8 倍及び、雌で 7.3 倍であった。また、F₁ 出生児の生殖及び発生について無毒性量は 1.63 mg/kg と判断された。

4) 新生児ラットを用いた毒性試験 (4.2.3.5.4.1)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁴⁷)、0.5、2.0 及び 7.0 mg/kg が、生後 7 日から 91 日まで、3 日に 1 回皮下投与され、性成熟、生殖機能及び中枢神経系の発達への影響が検討された⁴⁹。その結果、7.0 mg/kg 群で体重増加、性成熟期の血中成長ホルモン (GH) の増加、同群の雌で膈開口及び春機発動 (性成熟) の早期化、同群の雄で性成熟期の血中黄体ホルモン (LH) 及びエストロゲンの増

⁴⁷ 0.02%ポリソルベート 80 及び 4.6%マンニトールを含む 10 mM クエン酸緩衝液、pH6.5

⁴⁸ Campbell BA, et al., *Science*, 1969; 166: 635-7

⁴⁹ 0、0.5 及び 2.0 mg/kg 群の給餌量は 7 mg/kg 群の平均摂餌量となるように調整された (最低給餌量: 8 g/日)。

加が認められた。生後 70 日の Biel 型水迷路を用いた学習・記憶評価及び雌雄の生殖機能において、本薬投与による影響は認められなかった。無毒性量は、性成熟について 2.0 mg/kg、一般毒性、発生神経毒性、生殖毒性及び胚生存率について 7.0 mg/kg と判断された。

(6) 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性は、マウス (4.2.3.2.1) ラット (4.2.3.2.2~4) 及びサル (4.2.3.2.5~7) を用いた反復皮下投与毒性試験、ラット (4.2.3.4.1.1) 及びマウス (4.2.3.4.2.1) を用いたがん原性試験、並びに生殖発生毒性試験 (4.2.3.5.1.1~2、4.2.3.5.2.1~2、4.2.3.5.3.1) で評価され、毒性学的意義のある投与部位反応は認められなかった。

(7) その他の毒性試験

C 細胞及び膵臓に対する本薬の影響を詳細に評価するため、ラット及びサルを用いた 1 年間反復皮下投与毒性試験、並びに 2 型糖尿病モデル動物である ZDF ラットを用いた 3 ヶ月間反復皮下投与毒性試験が実施された。

1) ラットを用いた 1 年間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.7.3.1)

雄性 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁴¹) 及び 5 mg/kg が週 2 回、52 週間皮下投与され、C 細胞量及び血中カルシトニン濃度 (ベースライン及びカルシウム刺激時) への影響が経時的 (12、24、36 及び 52 週) に検討された。その結果、C 細胞の限局性/多巣性の肥大/過形成の発現頻度増加、カルシトニン/Ki67 共染色細胞比率の増加が認められた。一方、血中カルシトニン濃度への影響及び C 細胞のびまん性増加は認められなかった。

2) ZDF ラットを用いた 3 ヶ月間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.7.3.2)

雄性 ZDF ラットに本薬 0 (溶媒⁴⁷)、0.5、1.5 及び 5 mg/kg が週 2 回、13 週間皮下投与され、膵外分泌腺バイオマーカー及び膵臓組織に対する影響⁵⁰が評価された⁵¹。その結果、5 mg/kg 群では、腎障害に起因する死亡例 (20 例中 1 例) が認められ、当該死亡例では膵腺房に好中球性炎症が認められた。膵臓では、5 mg/kg 群で膵腺房の好中球性炎症が認められた。0.5 mg/kg 以上の群で小葉間膵管における膵管上皮の増加、腺房萎縮及び島細胞の過形成、総アミラーゼ活性及び膵アミラーゼ活性の軽度な上昇、1.5 mg/kg 以上の群で膵管周囲の好中球性炎症が認められた。膵外分泌腺の組織及び機能について無毒性量は 1.5 mg/kg と判断された。無毒性量における曝露量 (AUC_{0-τ}) は、臨床推奨用量投与時の曝露量³⁹と比較して 13.4 倍であった。

3) サルを用いた 1 年間皮下投与毒性試験 (4.2.3.7.3.3)

雄性カニクイザルに本薬 0 (溶媒⁴⁷) 及び 8.15 mg/kg が第 1 週では週 1 回、それ以降は週 2 回、合計 52 週間皮下投与され、甲状腺及び膵臓への影響が検討された。その結果、甲状腺については、本薬投与による血中カルシトニン濃度 (ベースライン及びカルシウム刺激時) 及び C 細胞容積への影響は認められなかった。また膵臓については、小葉間膵管における杯細胞の増加が観察された

⁵⁰ ヘマトキシリン・エオジン染色、サイトケラチン 19 (上皮マーカー) /Ki67 共染色並びにサイトケラチン 19/TdT-mediated dUTP nick-end labeling (TUNEL) 共染色が実施され、膵管の細胞増殖性及びアポトーシスを評価した。

⁵¹ GLP-1 受容体作動薬の安全性評価のために、FDA からインスリン抵抗型糖尿病モデル動物を用いた 3 ヶ月間反復投与毒性試験における膵臓の病理組織学的評価が求められたため実施された。

が、膵管内腔上皮細胞及び膵上皮細胞に増殖活性の増加は認められず、異形成性の膵管増殖及びヒト膵上皮内腫瘍性病変に相当する病変も認められなかったことから、毒性学的意義は低いと申請者は判断している。本薬投与による血中アミラーゼ及びリパーゼ活性への影響は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 甲状腺C細胞腫瘍について

申請者は、ラットを用いたがん原性試験で認められたC細胞腺腫/癌の発生頻度増加に対するヒトにおける安全性について、以下のように説明している。

ラットを用いた104週間皮下投与がん原性試験では、本薬0.5 mg/kg以上でC細胞腺腫及びC細胞腺腫/癌（合算）の発生頻度増加が認められ、腫瘍発生に関する無影響量は0.05 mg/kg（臨床推奨用量投与時の曝露量³⁹の0.829倍）であった。ラットを用いた1年間反復皮下投与毒性試験において、経時的な病理組織学的検査を実施し、C細胞の増殖性を評価した結果、52週までC細胞量の経時的なびまん性増加が認められていないことから、本薬群におけるラットC細胞腺腫/癌の発生頻度の増加は、加齢に伴いラットに好発する自然発生によるC細胞腫瘍に対する本薬の影響が原因と考えられる。他のGLP-1受容体作動薬（リラグルチド（遺伝子組換え）、エキセナチド及びリキシセナチド）のラットを用いたがん原性試験においてもC細胞腺腫/癌の発生頻度増加が報告されており、リラグルチド（遺伝子組換え）及びエキセナチドのラットがん原性試験では、臨床推奨用量投与時の曝露量と同程度の曝露量でC細胞腺腫の発生頻度増加が認められている⁵²。

一方、非げっ歯類では、サルを用いた1年間反復皮下投与毒性試験において、本薬8.15 mg/kg（臨床推奨用量投与時の曝露量³⁹の約774倍）でC細胞の増殖性変化は認められておらず、他のGLP-1受容体作動薬におけるイヌ及びサルを用いた反復投与毒性試験においてもC細胞の増殖性変化は報告されていない⁵²。

以上の結果を踏まえると、本薬を含むGLP-1受容体作動薬のC細胞腺腫/癌の発生に対する影響は、マウス及びラットにおいてのみ認められる事象である可能性が高いと考えられる。しかしながら、本薬投与によるC細胞増殖の発現機序は不明であること、ヒトでもラットC細胞腫瘍に相当する不顕性甲状腺髄様癌の発生が稀にみられること⁵³、ヒトとサルでGLP-1受容体作動薬のC細胞に対する反応性が類似するかは不明であることから、ヒトにおける本薬の安全性については慎重に評価する必要があると考える。

以上より、ラットで認められたC細胞腺腫/癌の発生頻度増加について添付文書に記載し、製造販売後においてもヒトC細胞腫瘍に対する情報収集を行う予定である。

機構は、毒性学的観点から以上の説明を了承するが、ヒトにおける安全性については、臨床の項において引き続き検討したいと考える（「4.臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（3）安全性9）腫瘍発生との関連性」の項参照）。

(2) 出生児及び新生児に対する影響について

⁵² ビクトーザ皮下注18 mg（リラグルチド（遺伝子組換え））審査報告書（2009年）、バイエッタ皮下注5 µgペン300他（エキセナチド）審査報告書（2010年）、リキシミア皮下注300 µg（リキシセナチド）審査報告書（2013年）

⁵³ Valle LA, et al., *J Clin Endocrinol Metab*, 2011; 96: E109-13

機構は、生殖発生毒性試験で認められた出生児に対する影響及び新生児ラットを用いた毒性試験で認められた生殖内分泌関連ホルモンへの影響について、ヒトへの安全性に関して説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットを用いた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では、高用量（1.63 mg/kg）群において、母動物の摂餌量及び体重の減少に伴う発育遅延とともに F1 出生児（雌）に記憶障害（平均回避時間の延長及び平均エラー数の増加）が認められた。一方、新生児ラットを用いた毒性試験の高用量（7.0 mg/kg）群では、記憶障害は認められなかったことから、本薬が出生児及び新生児において記憶障害等の発生神経毒性を示す可能性は低いと考える。新生児ラットを用いた毒性試験では、高用量（7.0 mg/kg）群において、性成熟期の血中 GH、LH 及びエストロゲンの増加並びに性成熟の早期化（雌）が認められた。しかしながら、性成熟期は施設背景値の範囲内であること、雌雄生殖器に病理組織学的な異常及び生殖機能に影響が認められないことから、当該所見の毒性学的重要性は低いと考える。

以上より、出生児及び新生児における記憶障害への影響に関する試験結果を情報提供した上で、妊婦、授乳中の女性に対し本薬の使用を推奨しないことを注意喚起する予定である。

機構は、出生児及び新生児における記憶障害に対する申請者の回答を了承するが、新生児ラットを用いた毒性試験における性成熟期の生殖内分泌関連ホルモン増加及び性成熟の早期化（雌）については、現時点で本薬投与との関連性が明らかではないことから適切な情報提供が必要と考える。

(3) 膵臓への影響について

機構は、ZDF ラットを用いた 3 ヶ月間反復皮下投与毒性試験で認められた膵臓所見について、ヒトへの安全性に関する説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。膵臓所見として、本薬 5 mg/kg 群で膵腺房の好中球性炎症が認められた。また、0.5 mg/kg 以上の群で小葉間膵管における膵管上皮の増加、腺房萎縮及び島細胞の過形成、総アミラーゼ活性及び膵アミラーゼ活性の軽度な上昇、1.5 mg/kg 以上の群で膵管周囲の好中球性炎症が認められた。0.5 及び 1.5 mg/kg の群で認められた病理組織学的所見は、ZDF ラットの自然発生病変と比較して軽度な発現頻度及び程度の上昇であり、0.5 mg/kg 以上の群で認められたアミラーゼ活性の上昇は、膵炎モデルラットにおける膵炎発症時と比較して低値であること⁵⁴から、これらの毒性学的意義は低いと考える。exendin-4 を投与した非糖尿病ラットにおいて膵炎が認められ、膵臓の炎症性変化が認められていることが報告されている⁵⁵。一方では、exendin-4 を投与した同様の試験において膵炎は認められないとの報告もある⁵⁶。以上から、exendin-4 を投与した非糖尿病ラットの膵臓で認められた消化酵素の漏出に伴う腺房の線維化、破壊及び炎症細胞浸潤（pancreatic acinar inflammation）⁵⁵と本薬 5 mg/kg 群で認められた膵腺房の好中球性炎症が類似しているかを比較した。その結果、本薬投与時の膵臓において、腺房の破壊及び線維化が認められていないこと、本薬投与時のアミラーゼ活性は膵炎モデルラットにおける膵炎発症時と比較して低いこと⁵⁴から、本薬投与時の膵腺房の好中球性炎症の所見は炎症細胞浸潤（pancreatic acinar inflammation）

⁵⁴ 溶媒対照群と比較して 0.5 mg/kg 以上の群で試験 92 日の総アミラーゼ活性が 13～33%、膵アミラーゼ活性が 12～33% 上昇した。個体毎の評価において、溶媒対照群及び本薬投与群ともに膵アミラーゼ活性の上昇と炎症性所見の発現（好中球性炎症又は混合細胞性炎症）との間に関連性は認められなかった。文献調査（2013～2014 年、10 報）では、膵炎モデルラットにおけるアミラーゼ活性は、対照群と比較して約 3 倍の上昇が認められる。

⁵⁵ Nachnani JS, *et al.*, *Diabetologia*, 2010; 53: 153-9

⁵⁶ Gier B, *et al.*, *Diabetes*, 2012; 61: 1250-62

を示唆する所見に該当しないと考えられるため、ヒトの膵炎に対する安全性に懸念となるものではないと考える。

機構は、毒性学的観点から申請者の回答を了承するが、ヒトにおける安全性については、臨床の項において引き続き検討したいと考える（「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性 3) 膵炎」の項参照）。

4. 臨床に関する資料

本項では試験名について、例えば H9X-JE-GBDP 試験を GBDP 試験と略記している。

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

デュラグルチド（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）を有効成分とする製剤（以下、「本剤」）の臨床開発には、凍結乾燥製剤、バイアル製剤、プレフィルドシリンジ製剤及びペン型注入器（オートインジェクター）製剤（以下、「シングルユースペン」）の4種類の製剤が使用された。市販予定製剤は、注射液のシングルユースペンであり、国内臨床試験では、第I相及び第II相試験では注射液のバイアル製剤、第III相試験では注射液のプレフィルドシリンジ製剤が使用された。

ヒト血漿中本薬濃度は放射免疫測定（RIA）法により測定され、定量下限は 5.0 ng/mL であった。ヒト血清中の抗デュラグルチド抗体⁵⁷はアフィニティー精製ポリクローナル抗体を用いた酵素免疫測定（ELISA）法により測定され、定量下限は 93.7 µg/mL であった。ヒト血清中のデュラグルチド中和抗体及び内因性ヒトグルカゴン様ペプチド-1（以下、「GLP-1」）中和抗体は、ヒト GLP-1 受容体及び cAMP 応答配列-ルシフェラーゼエンハンサー配列を発現させた細胞を用いて測定され、陽性対照として本薬に対するモノクローナル抗体を用いたときの定量下限は 0.391 µg/mL であった。

生物薬剤学試験に関する評価資料として、外国人健康成人を対象としたシングルユースペン及びプレフィルドシリンジ製剤の生物学的同等性試験（GBDT 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象としたバイオアベイラビリティ試験（GBDR 試験）及び投与部位の検討試験（GBCN 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。

(1) 外国人健康成人を対象とした試験

1) 生物学的同等性試験（5.3.1.2.1 : GBDT 試験<2012年3月～6月>）

外国人健康成人男女（目標被験者数 50 例）を対象に、本剤をプレフィルドシリンジ又はシングルユースペンを用いて単回皮下投与したときの生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1.5 mg をプレフィルドシリンジ又はシングルユースペンを用いて単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は 28 日以上とされた。

総投与例数 50 例全例が安全性解析対象集団とされ、プレフィルドシリンジは 2 例（薬物動態データの未取得及び投与時刻の記録なし、各 1 例）を除く 48 例が、シングルユースペンは 3 例（薬物動態データの未取得）を除く 47 例が薬物動態解析対象集団とされた。

⁵⁷ 抗デュラグルチド抗体について、IgG だけでなく、すべてのアイソタイプが検出可能である。

薬物動態について、プレフィルドシリンジ使用時に対するシングルユースペン使用時の無限大時間まで外挿した本薬血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 $AUC_{0-\infty}$ 」）及び最高血漿中濃度（以下、「 C_{max} 」）の最小二乗幾何平均値の比（シングルユースペン/プレフィルドシリンジ）とその90%信頼区間は、1.02 [0.998, 1.04] 及び1.02 [0.983, 1.06] であり、プレフィルドシリンジとシングルユースペンは生物学的に同等であると判断された。 t_{max} の中央値はいずれも48.0時間であった。

安全性について、有害事象は28/50例に認められたがいずれも軽度であった。このうち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」）は、プレフィルドシリンジ使用時の18/49例に44件（食欲減退8件、悪心6件、頭痛5件、嘔吐4件、無力症3件、腹部膨満、下痢、便秘、心窩部不快感、各2件、胃食道逆流性疾患、消化不良、腹部不快感、腹痛、上腹部痛、おくび、浮動性めまい、非心臓性胸痛、異常な夢、上気道咳症候群、各1件）、シングルユースペン使用時の14/47例に27件（便秘、食欲減退、各6件、頭痛、悪心、胃食道逆流性疾患、各4件、嘔吐、腹部膨満、消化不良、各1件）認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プレフィルドシリンジ使用前に発現した1件（尿路感染）、シングルユースペン使用時に1件（湿性咳嗽）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されたが、湿性咳嗽は試験終了時まで持続した。

2) バイオアベイラビリティ試験 (5.3.1.1.2 : GBDR 試験<2011年2月~8月>参考資料)

外国人健康成人男女（目標被験者数30例）を対象に、本剤を単回静脈内投与及び単回皮下投与したときの絶対バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）、及び本剤を単回皮下投与及び単回筋肉内投与したときの相対BAを検討するため、無作為化非盲検2群2期クロスオーバー試験⁵⁸が実施された。

用法・用量は、絶対BAの検討では本薬0.1mgを単回静脈内投与及び本薬1.5mgを単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は28日以上とされた。また、相対BAの検討では本薬0.75mgを単回皮下投与及び単回筋肉内投与とされ、各期の休薬期間は28日以上とされた。

総投与例数30例全例⁵⁹が安全性解析対象集団とされ、絶対BAの検討がなされた16例全例が絶対BAの薬物動態解析対象集団とされ、相対BAの検討がなされた8例（皮下投与8例、筋肉内投与7例（追跡不能1例を除く））が相対BAの薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、単回静脈内投与時に対する単回皮下投与時の絶対BA⁶⁰の最小二乗幾何平均値の比（皮下投与/静脈内投与）とその90%信頼区間は、0.443 [0.395, 0.497] であり、皮下投与時に対する筋肉内投与時の相対BAの最小二乗幾何平均値の比（筋肉内投与/皮下投与）とその90%信頼区間は、0.962 [0.858, 1.08] であった。

安全性について、有害事象は絶対BAの検討がなされた静脈内投与時の7/16例に11件、皮下投与時の9/16例に22件、相対BAの検討がなされた皮下投与時の2/8例に4件、筋肉内投与時の3/8例に5件認められた。このうち副作用は、絶対BAの検討がなされた皮下投与時の8例19件（頭痛7件、食欲減退、消化不良、各3件、悪心2件、腹痛、異常感覚、胃食道逆流性疾患、嘔吐、各1件）、静脈内投与時の4例4件（頭痛2件、悪心、カンジダ症、各1件）、相対BAの検討がな

⁵⁸ 絶対BA及び相対BAの検討前に、絶対BAを検討する際の用量を決定するため、試験に参加した被験者6例において本薬0.1mgの静脈内投与がなされた。

⁵⁹ 絶対BAを検討する際の用量を決定するために本薬0.1mgを静脈内投与された6例を含む。

⁶⁰ 本薬を投与したときの投与量で補正した $AUC_{0-\infty}$ に基づき算出された。

された皮下投与時の2例4件（消化不良2件、嘔吐、悪心、各1件）、筋肉内投与時の2例2件（嘔吐、浮動性めまい、各1件）認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

3) 投与部位の検討試験（5.3.1.1.1：GBCN試験<20●年●月～●月>参考資料）

外国人健康成人男女（目標被験者数50例）を対象に、投与部位（腹部、上腕部及び大腿部）における本剤単回皮下投与時の薬物動態及び安全性を検討するため、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1.5mgを上腕部、大腿部又は腹部に単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は28日以上とされた。

総投与例数45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、腹部投与時に対する上腕部及び大腿部投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均値の比（上腕部又は大腿部/腹部）とその90%信頼区間は、上腕部投与時で0.984 [0.925, 1.05] 及び0.973 [0.941, 1.01]、大腿部投与時で0.890 [0.838, 0.944] 及び0.989 [0.956, 1.02]であった。また、腹部、上腕部及び大腿部投与時の t_{max} （中央値（最小値, 最大値））は、48.0 (24.0, 72.0)、48.0 (12.0, 72.0) 及び48.0 (12.0, 120) 時間、 $t_{1/2}$ （幾何平均値（最小値, 最大値））は、102 (80.7, 155)、103 (75.0, 146) 及び107 (75.6, 194) 時間、見かけのクリアランス（CL/F）（幾何平均（変動係数%））は、0.0996 (24)、0.101 (25) 及び0.101 (20) L/hであった。

安全性について、有害事象は、腹部投与時の37/43例（86.0%）に117件、上腕部投与時の33/40例（82.5%）に95件、大腿部投与時の33/44例（75.0%）に136件認められ、このうち副作用は、腹部投与時の35例100件、上腕部投与時の32例81件、大腿部投与時の33例117件に認められた。いずれかの投与部位において発現割合が5%超の副作用は、食欲減退（腹部投与時に22例、上腕部投与時に16例及び大腿部投与時に17例、以下同順）、悪心（11、14及び14例）、頭痛（9、7及び12例）、腹部膨満（5、7及び4例）、嘔吐（4、3及び7例）、おくび（3、3及び7例）、下痢（6、4及び4例）、消化不良（5、5及び3例）、浮動性めまい（1、3及び4例）、四肢痛（0、0及び4例）、上腹部痛（3、2及び1例）、疲労（3、2及び3例）、鼻閉（0、1及び3例）であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、大腿部投与時に1例（歯膿瘍）、腹部投与時に1例（発疹）認められ、このうち発疹（重症度は軽度）は副作用と判断された。

(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、国内第I相単回投与試験（GBCB試験）、国内第I相反復投与試験（GBCL試験）、国内第II相試験（GBCZ試験）、国内第III相試験（GBDP試験）及び海外QT/QTc評価試験（GBCC試験）の成績が提出された。参考資料として、海外臨床試験14試験（GBCA、GBCD、GBCT、GBCM、GBDO、GBCO、GBCP、GBCQ、GBCR、GBCS、GBDW、GBCI、GBCH及びGBDM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。

(1) 患者における検討

1) 国内第I相単回投与試験（GBCB試験：5.3.3.2.1<20●年●月～●月>）

日本人 2 型糖尿病患者⁶¹（目標被験者数 40 例）を対象に、本剤を単回皮下投与したときの安全性、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被験者及び評価者盲検用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 0.3、1、3 又は 6 mg を単回皮下投与とされた⁶²。各コホートの被験者（10 例）のうち、プラセボ群に 2 例、本剤群に 8 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 40 例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち 38 例⁶³が薬力学的作用解析対象集団（投与 3 日目は 37 例）、30 例⁶⁴が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤単回皮下投与時の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5 本剤単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

用量	0.3 mg (n=8)	1 mg (n=7)	3 mg (n=7)	6 mg (n=8)
C _{max} (ng/mL)	28.3 (29.1)	75.8 (47.3)	140 (35.3)	289 (21.7)
AUC _{0-168 h} (ng·h/mL)	2990 (23.6)	8470 (31.3)	15500 (43.5)	36900 (20.4)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	—	17100 (56.7) ^{a)}	26000 (17.0) ^{b)}	55400 (17.3)
t _{max} (h)	60 (48, 72)	48 (24, 96)	72 (48, 96)	48 (24, 72)
t _{1/2} (h)	—	115 (74.9, 213) ^{a)}	85.0 (70.9, 102) ^{b)}	77.8 (65.8, 84.7)
CL/F (L/h)	—	0.0586 (56.7) ^{a)}	0.116 (17.0) ^{b)}	0.108 (17.3)
Vz/F (L)	—	9.74 (9.37) ^{a)}	14.2 (14.9) ^{b)}	12.2 (23.8)

幾何平均値（変動係数%）、t_{max} は中央値（最小値、最大値）、t_{1/2} は幾何平均値（最小値、最大値）、—：算出せず
 C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-168 h}：投与 168 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-∞}：投与後 0 時間～無限大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、t_{1/2}：消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、Vz/F：見かけの分布容積

a) n=4

b) n=5

薬力学的作用について、プラセボ群、本剤 0.3、1、3 及び 6 mg 群の空腹時血漿中グルコース濃度（最小二乗平均値±標準誤差）は、投与 1 日目では 157.35±6.01、153.31±6.04、151.53±5.98、164.50±6.07 及び 160.31±6.02 mg/dL、投与 3 日目では 154.85±6.01、127.12±6.04、125.53±5.98、117.19±6.07 及び 132.50±6.02 mg/dL、投与 8 日目では 143.73±6.01、130.93±6.04、120.16±5.98、108.00±6.07 及び 120.81±6.02 mg/dL であった。

安全性について、有害事象は、プラセボ群に 4/8 例、本剤 0.3 mg 群に 5/8 例、1 mg 群に 3/8 例、3 mg 群に 7/8 例及び 6 mg 群に 8/8 例認められ、このうち副作用はプラセボ群の 2/8 例に 2 件（下痢）、0.3 mg 群の 1/8 例に 1 件（腹部膨満）、1 mg 群の 2/8 例に 2 件（下痢、嘔吐）、3 mg 群の 7/8 例に 15 件（便秘、食欲不振、各 4 件、悪心 3 件、下痢、嘔吐、腹部膨満、消化不良、各 1 件）及び 6 mg 群の 8/8 例に 25 件（頻脈、嘔吐、各 5 件、便秘、悪心、各 4 件、腹部膨満 2 件、下痢、消化不良、心窩部不快感、食欲不振、起立性低血圧症、各 1 件）認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 国内第 I 相反復投与試験（GBCL 試験：5.3.3.2.2<20 年 月～20 年 月>）

⁶¹ 主な選択基準：スクリーニング時における HbA1c（JDS 値）が 6.5%以上 10.0%以下、BMI が 18.5 以上 35.0 kg/m²以下、体重が 100 kg 以下の 30 歳以上 75 歳未満の 2 型糖尿病患者。

⁶² 薬力学的作用検討のため、-1、1、3 及び 8 日目に規定された食事が摂取された。

⁶³ 規定された食事を取得しなかった投与 3 日目の 3 例、投与 8 日目の 2 例は薬力学的作用解析対象集団から除外された。

⁶⁴ 本剤を投与された 32 例のうち薬物動態パラメータを算出するための測定値が不足していた 2 例は薬物動態解析対象集団から除外された。

日本人 2 型糖尿病患者⁶⁵（目標被験者数 20 例）を対象に、本剤を反復皮下投与したときの安全性、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被験者及び評価者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、本剤 1 又は 1.5 mg を週 1 回 5 週間反復皮下投与とされた。各コホートの被験者（10 例）のうち、プラセボ群に 3 例、本剤群に 7 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 20 例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち本剤が投与された 14 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤初回投与後（1 日目）及び最終投与後（29 日目）の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。AUC_{0-168h} に基づく累積係数（最終投与/初回投与）（幾何平均値（変動係数%））は、本剤 1 mg 群で 1.51（29）、1.5 mg 群で 1.64（18）であった。

表 6 本剤初回投与後（1 日目）及び最終投与後（29 日目）の薬物動態パラメータ

パラメータ	初回投与後（1 日目）		最終投与後（29 日目）	
	1 mg (n=7)	1.5 mg (n=7)	1 mg (n=7)	1.5 mg (n=7)
C _{max} (ng/mL)	52.4 (43)	87.8 (39)	71.8 (43)	152 (40)
AUC _{0-168h} (ng·h/mL)	5750 (28)	10900 (33) a)	8690 (41)	18000 (31)
t _{max} (h)	72 (48, 144)	72 (48, 72)	48 (48, 144)	48 (48, 72)
t _{1/2} (h)	—	—	110 (86.5, 221)	108 (94.3, 131)
CL _{ss} /F (L/h)	—	—	0.115 (41)	0.0834 (31)
V _{ss} /F (L)	—	—	20.1 (63)	15.0 (38)

幾何平均値（変動係数%）、t_{max} は中央値（最小値、最大値）、t_{1/2} は幾何平均値（最小値、最大値）、—：算出せず

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-168h}：投与 168 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、

t_{1/2}：消失半減期、CL_{ss}/F：定常状態における見かけの全身クリアランス、V_{ss}/F：定常状態における見かけの分布容積

a) n=6

薬力学的作用について、最終投与後 36 日目におけるベースラインからの HbA1c 変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、プラセボ群で 0.17±0.29%、本剤 1 mg 群で-1.21±0.23%、1.5 mg 群で-1.06±0.25%であった。

安全性について、有害事象はプラセボ群の 3/6 例、本剤 1 mg 群の 2/7 例、1.5 mg 群の 4/7 例に認められ、このうち副作用は 1 mg 群の 2 例（便秘/上腹部痛/胃不快感/早期満腹/背部痛、排便回数減少/食欲減退）、1.5 mg 群の 4 例（悪心/食欲減退/鼓腸、便秘/食欲減退/早期満腹、背部痛、発疹/アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加/血中コレステロール増加/血中トリグリセリド増加/γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加/血中アルカリホスファターゼ増加）認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

3) 国内第 III 相検証的試験（GBDP 試験：5.3.5.1.2<2012 年 4 月～2014 年 5 月>）

日本人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 490 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ため、プラセボ及びリラグルチド（遺伝子組換え）（以下、「リラグルチド」）を対照としたプラセボ対照無作為化被験者及び評価者盲検並びに実薬対照無作為化非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、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> (3) 1) 国内第 III 相検証的試験（単独療法）」の項を参照）。

⁶⁵ 主な選択基準：スクリーニング時（又はその前 4 週間以内）における BMI が 18.5 以上 35.0 kg/m² 以下、体重が 100 kg 以下の 20 歳以上 75 歳未満の 2 型糖尿病患者で以下を満たす者。

・食事及び運動療法のみでコントロールされている場合はスクリーニング時の HbA1c（JDS 値）が 6.5%以上 10.0%以下。

・経口血糖降下薬を使用している場合はスクリーニング時の HbA1c（JDS 値）が 9.0%以下で、ベースラインまでに 14 日間以上（チアゾリジン系薬剤（TZD）を使用している場合は 3 ヶ月以上）のウォッシュアウト期間が必要。

薬物動態について、本剤 0.75 mg を週 1 回反復皮下投与したときの初回（1 日目）及び 5 回（29 日目）投与後の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。AUC_{0-168h} に基づく累積係数（5 回投与/初回投与）（幾何平均値（変動係数%））は、1.45（11）であった。

表 7 本剤 0.75 mg を週 1 回反復皮下投与したときの初回（1 日目）及び 5 回目投与後の薬物動態パラメータ

パラメータ	投与 1 日目 (n=24)	投与 29 日目 (n=24)
C _{max} (ng/mL)	46.3 (22)	67.7 (24)
AUC _{0-168h} (ng·h/mL)	5860 (21)	8570 (21) ^{a)}
t _{max} (h)	50.33 (45.87, 94.67)	48.00 (22.67, 96.48)
t _{1/2} (h)	108 (71.3, 145)	108 (71.7, 167) ^{a)}
CL/F 又は CL _{ss} /F (L/h)	0.0764 (22)	0.0875 (21) ^{a)}
V/F 又は V _{ss} /F (L)	11.9 (24)	13.6 (35) ^{a)}

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

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-168h}：投与 168 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、CL/F：見かけのクリアランス（投与 1 日目）、CL_{ss}/F：定常状態における見かけの全身クリアランス（投与 29 日目）、V/F：見かけの分布容積（投与 1 日目）、V_{ss}/F：定常状態における見かけの分布容積（投与 29 日目）

a) n=23

(2) 内因性要因の検討

1) 腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験（GBCM 試験：5.3.3.3.1<20 年 月～20 年 月> 参考資料）

外国人成人男女（目標被験者数 48 例）を対象に、本剤単回皮下投与時の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1.5 mg を単回皮下投与とされた。

総投与例数 48 例（腎機能⁶⁶正常者 16 例、軽度腎機能障害者 8 例、中等度腎機能障害者 8 例、高度腎機能障害者 8 例、末期腎疾患（以下、「ESRD」）患者 8 例）全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤 1.5 mg 単回皮下投与時の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。腎機能正常者に対する各腎機能障害者の C_{max} 及び AUC_{0-∞} の最小二乗幾何平均値の比（腎機能障害者/腎機能正常者）とその 90%信頼区間は、軽度腎機能障害者では 1.13 [0.963, 1.31] 及び 1.20 [1.06, 1.35]、中等度腎機能障害者では 1.23 [1.05, 1.43] 及び 1.28 [1.13, 1.44]、高度腎機能障害者では 1.20 [1.02, 1.40] 及び 1.14 [1.00, 1.29]、ESRD 患者では 1.11 [0.950, 1.30] 及び 1.12 [0.995, 1.26] であった。

⁶⁶ 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（以下「Ccr」）から、腎機能正常者は Ccr>80 mL/min、軽度腎機能障害者は 50<Ccr≤80 mL/min、中等度腎機能障害者は 30≤Ccr≤50 mL/min、高度腎機能障害者は Ccr<30 mL/min、末期腎疾患患者は 3 ヶ月以上血液透析を受けた患者とされた。

表 8 本剤 1.5 mg 単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能正常者 (n=16)	軽度腎機能障害者 (n=8)	中等度腎機能障害者 (n=8)	高度腎機能障害者 (n=8)	ESRD 患者 (n=8)
C _{max} (ng/mL)	74.7 (29)	86.1 (15)	92.3 (26)	85.0 (20)	84.6 (13)
AUC _{0-168 h} (ng·h/mL)	9460 (25)	10900 (11)	11400 (23)	10200 (19)	10400 (11)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	15900 (24) ^{a)}	19700 (18)	20500 (12)	17000 (15) ^{b)}	18300 (14)
t _{max} (h)	48.10 (12.02, 96.05)	71.38 (47.37, 94.47)	71.73 (47.88, 97.02)	59.95 (47.60, 97.47)	60.68 (46.70, 72.33)
t _{1/2} (h)	108 (84.4, 169) ^{a)}	119 (96.9, 187)	137 (83.3, 168)	103 (88.8, 121) ^{b)}	123 (90.6, 203)
CL/F (L/h)	0.0941 (24) ^{a)}	0.0763 (18)	0.0730 (12)	0.0881 (15) ^{b)}	0.0819 (14)
Vz/F (L)	14.6 (23) ^{a)}	13.1 (13)	14.4 (36)	13.1 (22) ^{b)}	14.6 (20)

幾何平均値 (変動係数%)、t_{max} は中央値 (最小値, 最大値)、t_{1/2} は幾何平均値 (最小値, 最大値)

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{0-168 h}: 投与 168 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-∞}: 投与後無限大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、t_{1/2}: 消失半減期、CL/F: 定常状態における見かけの全身クリアランス、Vz/F: 定常状態における見かけの分布容積

a) n=15

b) n=7

安全性について、有害事象は腎機能正常者の 15/16 例、軽度腎機能障害者の 8/8 例、中等度腎機能障害者の 7/8 例、高度腎機能障害者の 7/8 例、ESRD 患者の 7/8 例に認められた。

このうち副作用は、腎機能正常者の 14/16 例に 35 件 (食欲減退 7 件、悪心 6 件、頭痛 4 件、おくび、疲労、各 3 件、消化不良、下痢、各 2 件、浮動性めまい、頻脈、腹部不快感、上腹部痛、鼓腸、硬便、注射部位腫脹、口渇、各 1 件)、軽度腎機能障害者の 8/8 例に 32 件 (食欲減退、悪心、頭痛、腹部膨満、各 4 件、嘔吐、浮動性めまい、各 3 件、消化不良、おくび、無力症、各 2 件、腹痛、血圧上昇、心拍数増加、動悸、各 1 件)、中等度腎機能障害者の 7/8 例に 31 件 (悪心 5 件、食欲減退 4 件、頭痛、消化不良、おくび、各 3 件、嘔吐、腹部膨満、頻脈、便秘、各 2 件、浮動性めまい、疲労、血中クレアチニン増加、頸部痛、体重減少、各 1 件)、高度腎機能障害者の 7/8 例に 16 件 (食欲減退 3 件、悪心、消化不良、腹部膨満、各 2 件、頭痛、頻脈、下痢、便秘、心拍数増加、呼吸困難、血便排泄、各 1 件)、ESRD 患者の 4/8 例に 20 件 (頭痛、嘔吐、各 4 件、食欲減退、悪心、消化不良、おくび、頻脈、下痢、腹部不快感、腹痛、上腹部痛、血圧上昇、鼓腸、傾眠、各 1 件) 認められた。

死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、軽度腎機能障害者の 1 例 (穿孔性虫垂炎) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

2) 肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験 (GBDO 試験: 5.3.3.3.3<2010 年 11 月~2011 年 11 月>参考資料)

外国人成人男女 (目標被験者数 30 例) を対象に、本剤単回皮下投与時の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1.5 mg を単回皮下投与とされた。

総投与例数 26 例 (肝機能⁶⁷正常者 11 例、軽度肝機能障害者 6 例、中等度肝機能障害者 6 例、高度肝機能障害者⁶⁸ 3 例) 全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤 1.5 mg 単回皮下投与時の薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。肝機能正常者に対する肝機能障害者の C_{max} 及び AUC_{0-∞} の最小二乗幾何平均値の比 (肝機能障害者

⁶⁷ 肝機能障害者は Child-Pugh スコアにより分類された (軽度肝機能障害: スコア 5-6、中等度肝機能障害: スコア 7-9、高度肝機能障害: スコア 10-15)。

⁶⁸ 2 型糖尿病患者 2 例を含む

/肝機能正常者)とその90%信頼区間は、軽度肝機能障害者では0.791 [0.654, 0.957] 及び0.774 [0.649, 0.922]、中等度肝機能障害者では0.703 [0.582, 0.849] 及び0.669 [0.556, 0.805]、高度肝機能障害者では0.761 [0.597, 0.971] 及び0.791 [0.632, 0.989] であった。

表9 本剤1.5 mg 単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	肝機能正常者 (n=11)	軽度肝機能障害者 (n=6)	中等度肝機能障害者 (n=6)	高度肝機能障害者 (n=3)
C _{max} (ng/mL)	84.5 (29)	63.0 (30)	58.1 (28)	61.3 (18)
AUC _{0-168 h} (ng·h/mL)	10200 (26)	7670 (27)	7220 (19)	7660 (13)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	16300 (24)	12200 (26)	11200 (14) ^{a)}	12500 (5)
t _{max} (h)	48.00 (24.02, 72.02)	48.01 (47.95, 72.02)	59.96 (47.10, 95.97)	71.93 (71.90, 71.98)
t _{1/2} (h)	104 (88.6, 116)	101 (86.2, 116)	88.2 (75.1, 104) ^{a)}	99.2 (76.4, 121)
CL/F (L/h)	0.0920 (24)	0.123 (26)	0.135 (14) ^{a)}	0.120 (5)
Vz/F (L)	13.8 (27)	17.9 (27)	17.1 (20) ^{a)}	17.1 (24)

幾何平均値(変動係数%)、t_{max}は中央値(最小値, 最大値)、t_{1/2}は幾何平均値(最小値, 最大値)

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{0-168 h}: 投与168時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

AUC_{0-∞}: 投与後無限大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、t_{1/2}: 消失半減期、

CL/F: 見かけの全身クリアランス、Vz/F: 見かけの分布容積

a) n=5

安全性について、有害事象は肝機能正常者の10/11例、軽度肝機能障害者の5/6例、中等度肝機能障害者の5/6例、高度肝機能障害者の1/3例に認められた。

このうち副作用は、肝機能正常者の10/11例に34件(食欲減退8件、悪心、嘔吐、頭痛、おくび、各3件、腹部膨満、便秘、消化不良、各2件、疲労、下痢、上腹部痛、ALT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、浮動性めまい、筋痙縮、全身性そう痒症、各1件)、軽度肝機能障害者の5/6例に18件(悪心6件、嘔吐5件、食欲減退4件、頭痛2件、下痢1件)、中等度肝機能障害者の3/6例に3件(おくび、疲労、鉄欠乏性貧血、各1件)、高度肝機能障害者の1/3例に5件(食欲減退、頭痛、おくび、疲労、リパーゼ増加、各1件)認められた。

死亡例及び投与中止に至った有害事象は1例(高度肝機能障害者の急性肝不全)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、高度肝機能障害者の1例(急性肝不全)、中等度肝機能障害者の1例(鉄欠乏性貧血)に認められ、鉄欠乏性貧血は副作用と判断された。

3) 高齢者を対象とした臨床薬理試験(GBCT試験: 5.3.3.3.2 <20 年 月 ~ 月> 参考資料)

65歳以上の外国人2型糖尿病患者⁶⁹⁾(目標被験者数40例)を対象に、本剤反復皮下投与時の安全性、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⁷⁰⁾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、本剤0.5、0.75又は1.5 mgを週1回6週間反復皮下投与とされた。

総投与例数37例(65歳以上69歳以下26例、70歳以上75歳以下10例、76歳以上1例)全例が安全性及び薬力学的作用解析対象集団とされ、本剤が投与された29例が薬物動態解析対象集団とされた。

⁶⁹⁾ 主な選択基準: スクリーニング時におけるHbA1c(NGSP値)が6.5%以上9.5%以下、BMIが18.5kg/m²以上35.0kg/m²以下の2型糖尿病患者。スルホニルウレア系薬剤、α-グルコシダーゼ阻害薬又は速効型インスリン分泌促進薬を処方されていた被験者はメトホルミン塩酸塩に変更され、3週間以上使用し治験薬初回投与7日前から一定用量を使用された。

⁷⁰⁾ BMIが30kg/m²未満の被験者が各群最低4例含まれるように割り付け、BMIが30kg/m²以上の被験者は無作為に割り付けられた。

薬物動態について、本剤を週1回反復皮下投与したときの初回（1日目）及び6回（36日目）投与後の薬物動態パラメータは表10のとおりであった。AUC_{0-168h}に基づく累積係数（6回投与/初回投与）（幾何平均値（変動係数%））は、本剤0.5、0.75及び1.5mg群で、1.48（17）、1.45（17）及び1.51（19）であった。

表10 初回（1日目）及び最終（36日目）投与後の血漿中本薬の薬物動態パラメータ

パラメータ	0.5 mg		0.75 mg		1.5 mg	
	投与1日目 (n=9)	投与36日目 (n=9)	投与1日目 (n=11)	投与36日目 (n=11)	投与1日目 (n=9)	投与36日目 (n=8)
C _{max} (ng/mL)	24.8 (44)	34.6 (37)	37.7 (33)	51.6 (30)	62.2 (23)	89.4 (30)
AUC _{0-168h} (ng·h/mL)	3160 (41)	4680 (42)	4630 (31)	6730 (32)	7700 (22)	11300 (29)
t _{max} (h)	72.0 (48.0, 95.5)	48.0 (12.0, 72.0)	71.7 (12.0, 95.2)	48.0 (24.0, 72.5)	48.0 (24.0, 95.8)	48.0 (24.0, 72.0)
t _{1/2} (h)	—	123 (113, 134) ^{a)}	—	131 (107, 189) ^{b)}	—	117 (98.1, 147)
CL/F (L/h)	—	0.107 (42)	—	0.111 (32)	—	0.133 (29)
V _z /F (L)	—	18.0 (21) ^{a)}	—	19.2 (19) ^{b)}	—	22.5 (24)

幾何平均値（変動係数%）、t_{max}は中央値（最小値、最大値）、t_{1/2}は幾何平均値（最小値、最大値）、—：算出せず

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-168h}：投与168時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、V_z/F：最終状態における見かけの分布容積

a) n=7

b) n=9

薬力学的作用について、投与36日目におけるベースラインからのHbA1c変化量（最小二乗平均値とその90%信頼区間）は、プラセボ群で-0.102 [-0.266, 0.0620] %、本剤0.5mg群で-0.521 [-0.681, -0.361] %、0.75mg群で-0.482 [-0.620, -0.344] %、1.5mg群で-0.649 [-0.813, -0.485] %であった。

安全性について、有害事象はプラセボ群の7/8例、本剤0.5mg群の5/9例、0.75mg群の4/11例及び1.5mg群の6/9例認められ、このうち副作用は、プラセボ群の4/8例に4件（体重減少3件、斑状丘疹状皮疹1件）、0.5mg群の2/9例に6件（悪心3件、浮動性めまい2件、食欲減退1件）、0.75mg群の3/11例に6件（血中アミラーゼ増加、リパーゼ増加、各2件、体重減少、便秘、各1件）、1.5mg群の4/9例に5件（血圧上昇、悪心、浮動性めまい、食欲減退、頻脈、各1件）に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、1.5mg群の1例（心筋梗塞）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

(3) 薬物相互作用試験 (5.3.3.4.1 : GBCR 試験<2011年9月~11月>、5.3.3.4.2 : GBCO 試験<2011年3月~8月>、5.3.3.4.3 : GBCP 試験<2010年12月~2011年3月>、5.3.3.4.4 : GBCQ 試験<2011年10月~2012年2月>、5.3.3.4.5 : GBCS 試験<2011年9月~12月>、5.3.3.4.6 : GBDW 試験<2011年8月~2012年4月>、いずれも参考資料)

本剤1.5mgを皮下投与したときの薬物相互作用試験の結果は表11のとおりであった。GBCO試験におけるリシノプリルとの薬物相互作用の検討では外国人高血圧症患者、GBCQ試験では外国人健康成人女性、GBDW試験では外国人2型糖尿病患者、その他の試験は外国人健康成人を対象に実施された。

表 11 薬物相互作用試験の結果

試験番号	本剤用量	被併用薬	血漿中における測定対象	単独投与時に対する併用投与時の血漿中薬物動態パラメータ ^{a)} の比較		
				C _{max}	AUC ^{b)}	t _{max}
GBCO	1.5 mg	リシノプリル ^{c)}	リシノプリル 単独時 n=23、併用時 n=22	0.9538 [0.8116, 1.1211]	1.0632 [0.9107, 1.2412]	2.00 [1.00, 2.00]
		メトプロロールコハク酸塩 (メトプロロール酒石酸塩として) 100 mg	メトプロロール 単独時 n=20、併用時 n=19 ^{d)}	1.32 [1.20, 1.45]	1.19 [1.11, 1.28]	1.00 [0.00, 3.00]
GBCP	1.5 mg	アトルバスタチンカルシウム水和物 (アトルバスタチンとして) 40 mg	アトルバスタチン 単独時 n=27、併用時 n=27	0.296 [0.246, 0.355]	0.786 [0.752, 0.821]	— ^{j)}
			<i>o</i> -ヒドロキシアトルバスタチン (活性代謝物) 単独時 n=27、併用時 n=27	0.393 [0.330, 0.467]	0.937 [0.887, 0.990]	— ^{k)}
GBCQ	1.5 mg	経口避妊薬 (ノルゲスチメート 0.25 mg 及びエチニルエストラジオール 0.035 mg)	ノルエルゲストロミン (活性代謝物) 単独時 n=19、併用時 n=14 ^{d)}	0.740 [0.648, 0.845]	0.903 [0.832, 0.980]	2.00 [0.00, 2.00]
			エチニルエストラジオール 単独時 n=19、併用時 n=14	0.874 [0.790, 0.967]	0.991 [0.901, 1.09]	0.30 [0.00, 2.00]
GBCR	1.5 mg	ジゴキシシン 0.25 mg ^{d)}	ジゴキシシン 単独時 n=21、併用時 n=21	0.782 [0.666, 0.919]	0.955 [0.884, 1.03]	0.500 [0.00, 1.50]
GBCS	1.5 mg	ワルファリンナトリウム 10 mg	<i>S</i> -ワルファリン 単独時 n=28、併用時 n=25 ^{e)}	0.783 [0.737, 0.833]	0.986 [0.959, 1.01]	4.02 [3.00, 5.00]
			<i>R</i> -ワルファリン 単独時 n=28、併用時 n=25 ^{e)}	0.857 [0.817, 0.900]	0.989 [0.958, 1.02]	5.50 [4.00, 8.00]
GBDW	1.5 mg	シタグリプチンリン酸塩水和物 (シタグリプチンとして) 100 mg	シタグリプチン 単独時 n=28、併用時 n=29 ^{h)}	0.889 [0.729, 1.08]	1.01 [0.862, 1.17]	0.500 [0, 1.02]
			本薬 単独時 n=26、併用時 n=29 ⁱ⁾	1.27 [1.16, 1.40]	1.38 [1.24, 1.53]	24.0 [12.0, 36.0]

単独投与時に対する併用投与時の血漿中本薬又は被併用薬の血漿中薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間]、t_{max} は中央値の差 [90%信頼区間]、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、—：算出せず

a) 被併用薬の血漿中濃度 (GBCR 試験においては血清中濃度) は、GBCO、GBCQ、GBCR 試験では本剤投与 48 時間後から 24 時間、GBCP 試験では本剤投与 48 時間後から 56 時間、GBCS 試験では本剤投与 48 時間後から 144 時間及び GBDW 試験では本剤投与 24 時間後から 24 時間測定された。

b) GBCO、GBCQ、GBCR、GBDW 試験は AUC_{0-∞}：投与間隔内の血漿中濃度-時間曲線下面積、GBCP、GBCS 試験は AUC_{0-∞}：無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積

c) 用量は、スクリーニング時に各被験者が服用していた用量

d) 1 回目は、負荷用量として 0.5 mg を 1 日 2 回投与

e) t_{max} の比較における単独時は n=19、AUC の比較における併用時は n=17

f) t_{max} の比較における単独時は n=14

g) t_{max} の比較における単独時は n=25

h) t_{max} の比較における併用時は n=28

i) AUC の比較における併用時は n=27、t_{max} の比較における併用時は n=26

j) t_{max} (中央値 (最小値, 最大値)) は、単独投与時 0.5 (0.5, 3.00) 時間及び併用投与時 3.00 (0.50, 12.0) 時間

k) t_{max} (中央値 (最小値, 最大値)) は、単独投与時 1.0 (0.5, 3.00) 時間及び併用投与時 6.00 (0.50, 24.0) 時間

(4) 薬力学試験

1) 胃内容物排出に対する影響試験 (GBCH 試験：5.3.4.1.3<20 年 月～ 月>参考資料)

外国人健康成人男女 (目標被験者数 30 例) を対象に、本剤の胃内容物排出速度に対する作用を検討するため、無作為化非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1 mg 又は 3 mg を週 1 回 4 週間皮下投与とされ、本剤投与開始 1 日前、投与 3、24 及び 36 日目にアセトアミノフェン 1 g を経口投与とされた。

総投与例数 30 例全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

本剤反復投与時の血漿中アセトアミノフェンの薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。

表 12 血漿中アセトアミノフェンの薬物動態パラメータ（本剤投与開始前に対する各観察時点における比）

投与日数	本剤 1 mg			本剤 3 mg		
	3	24	36	3	24	36
C_{max}	0.644 [0.591, 0.702]	0.943 [0.865, 1.03]	1.04 [0.957, 1.14]	0.503 [0.433, 0.585]	0.964 [0.816, 1.14]	0.968 [0.819, 1.14]
AUC_{0-24h}	0.884 [0.854, 0.915]	1.05 [1.01, 1.08]	0.998 [0.964, 1.03]	0.885 [0.825, 0.949]	1.13 [1.05, 1.23]	1.05 [0.971, 1.14]
t_{max}	1.00 [0.733, 1.73]	0.016 [-0.500, 0.533]	-0.016 [-0.500, 0.091]	2.15 [1.02, 3.97]	0.967 [0, 1.48]	0.492 [-0.033, 1.02]

最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間]、 t_{max} は中央値の差 [90%信頼区間]

C_{max} : 最高血漿中濃度、 AUC_{0-24h} : 投与後 24 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

安全性について、有害事象は本剤 1 mg 群に 17/22 例、3 mg 群に 8/8 例認められ、このうち副作用は、1 mg 群の 14/22 例に 38 件（食欲不振 13 件、悪心 7 件、頭痛 5 件、腹部膨満、疲労、鼓腸、各 2 件、嘔吐、便秘、腹痛、下痢、味覚異常、傾眠、回転性めまい、各 1 件）、3 mg 群の 7/8 例に 26 件（食欲不振 8 件、消化不良 4 件、悪心、嘔吐、各 3 件、腹部膨満、便秘、早期満腹、各 2 件、疲労、腹痛、各 1 件）認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、3 mg 群の 1 例（嘔吐、重症度は中等度）に認められ、副作用と判断された。

2) 胃内容物排出に対する影響試験（GBDM 試験：5.3.4.2.2 試験<2010 年 9 月～2011 年 7 月>参考資料）

外国人 2 型糖尿病患者⁷¹を対象（目標被験者数 30 例）に、本剤の胃内容物排出速度及びメトホルミン塩酸塩（以下、「メトホルミン」）の薬物動態に対する作用を検討するため、プラセボ対照無作為化⁷²被験者及び評価者盲検⁷³試験が実施された。

用法・用量は、1 週目にプラセボ、2～5 週目にプラセボ又は本剤 1.5 mg を週 1 回皮下投与された。3、10、17、24 及び 31 日目の朝に、放射標識された固形食を 15 分以内に摂取し、摂取 3 時間後までは 5 分間隔、摂取 3～6 時間後は 10 分間隔、摂取 6～12 時間後は 30 分間隔、摂取 16 及び 24 時間後にそれぞれ 1 回、胃内残存放射能がシンチグラフィにより測定された。スクリーニング時にメトホルミンを投与されていた被験者は、メトホルミンの薬物動態を検討するため、投与 3、17 及び 31 日目のメトホルミン投与前及び投与 1、2、4、8、12 及び 24 時間後に採血された。

総投与例数 38 例全例が安全性解析対象集団とされ、25 例⁷⁴が薬力学的作用解析対象集団、メトホルミンが投与された 19 例がメトホルミンの薬物動態解析対象集団とされた。

薬力学的作用について、本剤を皮下投与したときのシンチグラフィパラメータは表 13 のとおりであった。

⁷¹ 主な選択基準：スクリーニング時の HbA1c（NGSP 値）が 6.5%以上 9.5%以下であり、食事及び運動療法のみ又は経口血糖降下薬の単独療法によりコントロールされている 18 歳以上 75 歳以下、BMI が 18.5kg/m²以上 40.0 kg/m²以下の 2 型糖尿病患者。経口血糖降下薬は、治験薬初回投与 7 日以上前から一定用量を使用された。

⁷² メトホルミンの徐放性製剤を服用している被験者（4 例）は本剤群に割り付けられ、その他の被験者は無作為に割り付けられた。

⁷³ 1 週目は被験者に対し、2～5 週目は被験者及び評価者に対して盲検化された。

⁷⁴ 選択除外基準違反の 11 例、本剤投与前に試験を中止した 1 例、及び試験中にフルオキセチンを使用した 1 例が除外された。

表 13 本剤を皮下投与したときのシンチグラフィパラメータ

パラメータ	測定時期 (試験開始からの日数)	試験開始 3 日目に対する各観察時点の 最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間]	
		プラセボ群	本剤群
AUC (%h)	10	0.992 [0.882, 1.12]	2.37 [2.03, 2.76]
	17	1.09 [0.962, 1.23]	2.08 [1.78, 2.43]
	24	0.992 [0.878, 1.12]	2.01 [1.72, 2.35]
	31	1.00 [0.892, 1.13]	1.93 [1.64, 2.27]
t ₁₀ (h)	10	1.01 [0.84, 1.21]	1.93 [1.40, 2.65]
	17	1.11 [0.92, 1.34]	2.00 [1.44, 2.77]
	24	0.95 [0.79, 1.15]	2.18 [1.57, 3.02]
	31	1.09 [0.91, 1.31]	2.24 [1.60, 3.12]
t ₅₀ (h)	10	0.98 [0.86, 1.13]	2.19 [1.83, 2.62]
	17	1.12 [0.97, 1.29]	1.94 [1.61, 2.33]
	24	1.02 [0.89, 1.18]	1.91 [1.59, 2.29]
	31	1.01 [0.88, 1.17]	1.84 [1.52, 2.22]
t ₉₀ (h)	10	0.94 [0.87, 1.02]	1.88 [1.59, 2.21]
	17	1.06 [0.98, 1.15]	1.91 [1.63, 2.24]
	24	0.98 [0.90, 1.06]	1.77 [1.51, 2.06]
	31	1.02 [0.95, 1.10]	1.75 [1.50, 2.04]

AUC：残留放射能-時間曲線下面積、t₁₀：10%の残留放射能が胃内から消失するまでの時間、t₅₀：50%の残留放射能が胃内から消失するまでの時間、t₉₀：90%の残留放射能が胃内から消失するまでの時間

プラセボ群：試験開始 3 日目：n=10、10 日目：n=10、17 日目：n=9、24 日目：n=9、31 日目：n=10

本剤群：試験開始 3 日目：n=15、10 日目：n=15 (t₉₀ は n=11)、17 日目：n=14 (t₉₀ は n=12)、24 日目：n=14 (t₉₀ は n=13)、31 日目：n=13

メトホルミンに対する薬物動態について、血漿中メトホルミン濃度の試験開始 3 日目に対する試験開始 17 及び 31 日目の C_{max} 及び AUC_τ の最小二乗幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、C_{max} で 0.88 [0.80, 0.98] 及び 0.99 [0.89, 1.10]、AUC_τ で 1.12 [1.02, 1.22] 及び 1.15 [1.05, 1.26]、t_{max} の中央値の差とその 90%信頼区間は 0.02 [-0.05, 1.03] 及び -0.02 [-1.03, 1.02] 時間であった。

安全性について、有害事象は、プラセボ投与時に 18/38 例⁷⁵ (プラセボ群 7/13 例、本剤群のプラセボ投与時 11/25 例)、本剤投与時に 20/24 例に認められ、このうち副作用は、プラセボ投与時の 10 例 19 件、本剤投与時の 16 例 137 件に認められた。主に認められた副作用 (本剤投与時で 10 件以上) は、悪心 (プラセボ投与時 3 件、本剤投与時 24 件)、下痢 (プラセボ投与時 1 件、本剤投与時 18 件)、消化不良 (プラセボ投与時 1 件、本剤投与時 18 件)、食欲減退 (プラセボ投与時 1 件、本剤投与時 12 件)、嘔吐 (プラセボ投与時 1 件、本剤投与時 11 件) であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本剤群の 2 例 (浮動性めまい及び嘔吐、重症度は高度) に認められ、副作用と判断された。

3) QT/QTc 評価試験 (GBCC 試験：5.3.4.1.1<20 年 月～ 月>)

外国人健康成人男女を対象に、本剤単回皮下投与時の QTc 間隔に対する影響を検討するため、無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。試験開始時には、本剤 7 mg、モキシフロキサシン及びプラセボの 3 期クロスオーバー法により本剤単回投与時の QTc 間隔に及ぼす影響を評価することが計画され (目標被験者数 100 例)、本剤 7 mg が 54 例に投与されたが、悪心及び嘔吐が高頻度に発現する等忍容性が低かったため、本剤の用量を 4 mg に試験計画が変更され (本剤 7 mg 投与済みの被験者をあわせた目標被験者数は 150 例)、本剤 4 mg が 55 例に投与された。その後、4 mg 投与時も悪心及び嘔吐が顕著に発現したため、本剤 4 mg が 55 例に投与された後、

⁷⁵ プラセボ群の 1～5 週目及びプラセボが投与された本剤群の 1 週目に発現した有害事象を含む。

試験は中止された。なお、本剤 7 mg と 4 mg の両方を投与された被験者はなく、両集団に重なりはなかった。

用法・用量は、各期に本剤（4 又は 7 mg）、モキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボが単回投与された。本剤又は本剤のプラセボは単回皮下投与とされ、モキシフロキサシン及びモキシフロキサシンのプラセボは単回経口投与とされた。各期の休薬期間は少なくとも 21 日間とされた。

総投与例数 147 例（本剤 4 mg：55 例、本剤 7 mg：54 例、モキシフロキサシン：115 例、プラセボ：109 例）が薬物動態、薬力学的作用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 4 及び 7 mg を単回皮下投与したときの C_{max} （幾何平均値（変動係数%））は 347 (29) 及び 476 (31) ng/mL、 t_{max} （中央値（最小値, 最大値））は 48.0 (24.0, 72.0) 及び 48.0 (24.0, 72.3) 時間であった⁷⁶。

心電図について、本剤 4 mg 投与の被験者データを用いたとき、本剤 4 mg 投与時のモデルで補正した QTc 間隔⁷⁷のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差（以下、「 $\Delta\Delta QTcM$ 」）は、24 時間後に最大値となり、最小二乗平均値とその両側 90%信頼区間は-3.4 [-6.1, -0.7] msec と、信頼区間の上限値は 10 msec を下回った。本剤 7 mg 投与時における $\Delta\Delta QTcM$ の最小二乗平均値の信頼区間の上限値においても 10 msec を下回った⁷⁸。他の補正法を用いた QTc 間隔⁷⁹（QTcF、QTcI 及び QTcP 間隔）についても検討され、いずれの補正法においても本剤投与時におけるベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差（最小二乗平均値）の両側 90%信頼区間の上限値は 10 msec を下回った。

モキシフロキサシン投与について、本剤 4 mg 投与の被験者データを用いたとき、モキシフロキサシン投与時の $\Delta\Delta QTcM$ の最小二乗平均値とその両側 90%信頼区間は、投与 2 時間後では 6.1 [3.9, 8.3]、投与 4 時間後では 6.9 [4.7, 9.1] msec、投与 8 時間後では 7.9 [5.8, 10.0] msec であった⁸⁰。本剤 4 又は 7 mg 投与の被験者データを用いたとき、 $\Delta\Delta QTcM$ の最小二乗平均値とその両側 90%信頼区間は投与 2 時間後では 6.5 [4.8, 8.1] msec、投与 4 時間後では 7.4 [5.7, 9.0] msec、投与 8 時間後では 7.9 [6.1, 9.7] msec であり、他の補正法（QTcF 及び QTcI 間隔）においてもモキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時の差（最小二乗平均値）の両側 90%信頼区間の下限値は投与 4 及び 8 時後で 5 msec を超えた⁸¹。

安全性について、有害事象はプラセボ投与時に 35/109 例、本剤 4 mg 投与時に 49/55 例及び 7 mg 投与時に 51/54 例認められ、このうち副作用はプラセボ投与時の 14/109 例、本剤 4 mg 投与時の 47/55 例、7 mg 投与時の 49/54 例に認められた。いずれかの投与時に発現割合が 5%超の副作用は、

⁷⁶ モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したときの血漿中モキシフロキサシンの C_{max} （幾何平均値（変動係数%））は 1950 (25) ng/mL、 t_{max} （中央値（最小値, 最大値））は 2.07 (1.97, 8.00) 時間であった。

⁷⁷ QT 間隔のベースラインからの変化量を応答変数、RR 間隔のベースラインからの変化量を連続共変量、薬剤（本剤 4 mg 又はプラセボ）、シークエンス、投与期、観察時点、薬剤と観察時点の交互作用を固定効果、被験者、被験者と観察時点の交互作用、被験者と薬剤の交互作用を用量効果とする混合効果共分散分析モデルを用いた推定値

⁷⁸ 本剤 4 mg 又は 7 mg 投与の被験者データを用い、本剤 7 mg とプラセボ投与時のデータ（109 例）の差が推定された。

⁷⁹ QTcF 間隔は Fridericia の補正式により補正した QTc 間隔、QTcI 間隔は被験者毎に補正した QTc 間隔、QTcP 間隔は被験者集団で補正した QTc 間隔

⁸⁰ 本剤 4 mg を投与された被験者において、モキシフロキサシン投与後 2 又は 4 時間時点のいずれかで、時間を一致させたベースラインからの QTc 間隔の変化量に関して、モキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時の差（最小二乗平均値）の片側 95%信頼区間の下限が 5 msec を超えた場合に、分析感度は確立されると計画された。なお、本剤 4 mg を投与された被験者においては分析感度を満たせなかったが、事後的に本剤 4 又は 7 mg を投与された被験者データを用いたときには分析感度を満たしていた。

⁸¹ 他の補正法（QTcF 及び QTcI 間隔）について、本剤 4 又は 7 mg 投与の被験者データを用いたとき、投与 2、4 及び 8 時間後におけるモキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時の差（最小二乗平均値）の両側 90%信頼区間は、QTcF 間隔では 6.7 [5.0, 8.4] msec、7.3 [5.6, 9.0] msec 及び 7.8 [6.0, 9.6] msec、QTcI 間隔では 6.2 [4.6, 7.8] msec、7.3 [5.6, 8.9] msec 及び 7.7 [6.0, 9.5] msec であった。

悪心（プラセボ投与時 5 例、4 mg 投与時 33 例、7 mg 投与時 40 例及びモキシフロキサシン投与時 5 例、以下同順）、嘔吐（1、28、36 及び 2 例）、食欲不振（3、27、19 及び 3 例）、頭痛（7、9、12 及び 2 例）、浮動性めまい（0、8、6 及び 2 例）、下痢（3、3、5 及び 5 例）、おくび（0、10、5 及び 1 例）、消化不良（0、4、6 及び 1 例）、腹痛（0、5、3 及び 1 例）、疲労（2、4、1 及び 2 例）、動悸（0、1、3 及び 0 例）であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 4 mg 投与時に 2 例（心房細動及び急性膵炎）、7 mg 投与時に 3 例（膵炎、慢性胆嚢炎及び悪心/嘔吐）認められ、このうち、4 mg 投与時の急性膵炎、7 mg 投与時の膵炎、悪心/嘔吐は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ投与時の 4 例（高血糖、貧血、ウイルス感染、悪心）、本剤 4 mg 投与時の 2 例（急性膵炎、膵炎）、7 mg 投与時の 4 例（嘔吐、膵炎、慢性胆嚢炎、リパーゼ増加）、モキシフロキサシン投与時の 5 例（貧血、房室ブロック、血圧上昇、心電図 QT 延長、ウイルス感染）に認められ、このうち急性膵炎、膵炎、嘔吐及びリパーゼ増加は副作用と判断された。

(5) その他の検討

母集団薬物動態解析 (5.3.3.5.1)

国内外の第 I 相試験（GBCB、GBCL 及び GBCD 試験）、国内外の第 II 相試験（GBCZ、GBCJ、GBCK 及び GBDN 試験）及び海外第 II/III 相試験（GBCF 試験⁸²）における 4388 点（うち日本人は 797 点）の血漿中本薬濃度の測定値を用いて、本薬の薬物動態に対する共変量を同定するため、1 次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルを基本モデルとした非線形混合効果モデルによる母集団薬物動態解析（以下、「PPK 解析」、使用したソフトウェア：NONMEM (version 7.2)）が実施された。解析対象は 1065 例（うち日本人は 152 例）（男性 586 例、女性 479 例）であり、被験者背景（平均値（最小値～最大値））について、年齢は 56（24～87）歳、BMI は 32（19～52）kg/m²、体重は 88（45～156）kg、血清クレアチニン値は 75.9（35～155）μmol/L、クレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault）は 116（33～385）mL/min であった。

本薬の薬物動態に影響を及ぼす要因として、年齢、体重、BMI、性別、民族（日本人/外国人）、血清クレアチニン、用量、喫煙及び腎機能を検討した結果、最終モデルにおいて、バイオアベイラビリティ（F1）に対しベースラインの体重、クリアランス（CL）に対し喫煙、吸収速度定数（以下、「Ka」）に対し民族（日本人）が、統計学的に有意な共変量として特定され、外国人及び日本人の Ka はそれぞれ 0.0186 h⁻¹ 及び 0.0219 h⁻¹ と推定され、日本人において Ka が 17.6%高かった。

<審査の概略>

(1) 本剤の薬物動態学的特徴について

申請者は、以下のように説明している。本剤の GLP-1 アナログ領域は、天然型ヒト GLP-1 (7-37) と約 90%の相同性があり、ジペプチジルペプチダーゼ-4 (Dipeptidyl peptidase-4、以下、「DPP-4」) による不活性化の抑制及び免疫原性の低下等の特徴を有するように改変されている。リラグルチド（1 日 1 回投与製剤）、リキシセナチド（1 日 1 回投与製剤）、及びエキセナチド（1 日 2 回投与製剤）の反復投与後の t_{max} は、9～12、1.5～1.75 及び 1.3～1.5 時間、t_{1/2} は 14～15、2.12～2.45 及び 1.30～1.35 時間であるのに対して、本剤の反復投与後の t_{max} は 48 時間、t_{1/2} は 108 時間と長い特徴を示

⁸² PPK においては、本剤の用量が決定されるまで、プラセボ群、本剤群（0.25、0.5、0.75、1、1.5、2 及び 3 mg）及びシタグリプチン群のいずれかに割り付けられた投与期（Stage1）のデータのみ用いられた。

す。一方、エキセナチドの週1回投与製剤は徐放性製剤であり、反復投与後の t_{max} は95.9時間と長く、投与中止後に血漿中エキセナチド濃度が定量下限(10 pg/mL)付近まで低下するのに約10週間かかるのに対して、本剤は $t_{1/2}$ の7倍に相当する約4.5週で体内から消失すると予測される。また、分子量が約3.8~4.9 kDaであるリラグルチド、リキシセナチド及びエキセナチドに比べて、本剤の分子量は約63 kDaと大きい。高分子化合物は間質液から多孔性リンパ管に取り込まれ、リンパ液は血管系にゆっくりと流れ込むことから、投与部位からの高分子化合物の吸収は長時間にわたる⁸³。そのため、分子サイズが大きい本薬は抗体と同様にリンパ系を介して吸収されると考えられ、全身循環への移行が遅く、 t_{max} が類薬に比べて長くなると考えられる。

機構は、類薬と比較した本剤の薬物動態学的特徴に関する申請者の説明を了承した。

(2) 投与タイミングについて

機構は、投与タイミングについて、次回投与予定日までの日数が3日以上あれば投与できることとしていることの適切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。投与予定日に投与しなかった場合に投与予定日から1、2、3、4、5及び6日遅れて投与(次回投与予定日の6、5、4、3、2及び1日前に投与)したときの血漿中本薬濃度について、シミュレーション⁸⁴を行ったところ、 C_{max} が6、10、16、23、29及び35%増加すると予測された。国内第I相試験(GBCL試験)では臨床推奨用量である本剤0.75 mgより高用量の本剤1 mg及び1.5 mgを週1回5週間反復投与し、本剤1.5 mg群において収縮期血圧の上昇、1 mg群において脈拍数の上昇が認められたが、安全性上の重大な問題は認められず、忍容性は良好であった。本剤1 mg及び1.5 mg投与時の C_{max} は71.8及び152 ng/mLであった。日本人2型糖尿病患者に臨床推奨用量である0.75 mgを週1回投与したときの定常状態の C_{max} は67.7 ng/mL(GBDP試験)であり、次回投与予定日の3日前に投与した場合における C_{max} の約23%の上昇を考慮しても、GBCL試験での1.5 mg投与時の C_{max} を超えることはないと予測された。また、一時的に血漿中本薬濃度が約23%増加しても、次の投与予定日にスケジュール通りに投与したとき、血漿中本薬濃度はスケジュール通り投与したときと同程度まで低下すると予測された。

国内第II相及び第III相試験(GBCZ、GBDP、GBDY及びGBDQ試験)では、投与予定日に投与できなかった場合に投与予定日から3日以内(± 3 日)に投与することと規定して臨床試験を実施した。少なくとも1回以上本剤を予定日以外(7日間隔以外の投与)に投与した被験者の割合は62.7%(643/1025例)であった。予定日以外に投与した回数では2回が最も多く、その割合は予定日以外に投与した被験者の24.9%(160/643例)であった。治験薬投与期間中2回目の投与以降に発現したすべての有害事象について、直前の投与とその前の投与との投与間隔別に単位時間当たりの有害事象の発現件数⁸⁵を算出した。その結果、投与間隔が4、5、6、7、8、9及び10日において単位時間当たりの有害事象の発現件数は2.29、3.18、2.56、2.56、2.53、2.31及び3.19件/人・年であり、投与間隔による明らかな単位時間当たりの有害事象の発現件数の差は認められなかった。また、次回投与

⁸³ Lobo ED, et al., *J Pharm Sci*, 2004; 93(11), 2645-68

⁸⁴ 国内外の第I相試験(GBCB、GBCL及びGBCD試験)、国内外の第II相試験(GBCZ、GBCJ、GBCK及びGBDN試験)、海外第II/III相試験(GBCF試験)の用量選択期のデータを用いて、体重(平均値 \pm 標準偏差)を 71 ± 12.3 kgと同じ体重分布で喫煙者と非喫煙者の割合を3:7と仮定してシミュレーションが実施された。

⁸⁵ 投与間隔ごとに、治験薬投与後から次回投与までを評価期間として、その期間に発現した有害事象の発現件数を算出した。単位時間当たりの発現件数については、投与間隔ごとの有害事象総発現件数を総評価期間で除した値として算出した。

までの間隔が4～6日の場合に発現した有害事象のうち、重症度が高度の事象は3件（軟部組織の良性新生物、大腸ポリープ、膝蓋骨骨折）であったが、いずれの事象も試験期間中に消失し、治験薬との因果関係は否定された。

以上より、投与予定日に投与しなかった場合に投与可能とする次回投与予定日までの日数を3日（72時間）以上とすることは適切であると考ええる。

機構は、本薬の薬物動態に基づくシミュレーション結果及び臨床試験において投与予定日に投与されなかった場合の有害事象の発現状況を確認し、本薬の薬物動態及び臨床試験における安全性の観点から、投与予定日に投与しなかった場合に投与可能とする次回投与日までの日数を3日以上とする申請者の説明を了承した。

(3) 胃内容物排出に対する影響について

機構は、本剤が胃内容物排出遅延作用を有することを踏まえ、注意喚起の必要性を腸溶性製剤及び徐放性製剤との併用投与時の影響も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。薬物相互作用試験における血漿中薬物動態パラメータの比較（併用投与時/単独投与時）について、経口避妊薬のノルエルゲストロミン（GBCQ 試験）及びアトルバスタチン（GBCP 試験）投与では、本剤との併用投与により経口避妊薬の C_{max} と AUC が有意に低下し、 t_{max} が遅延した。また、ワルファリン（GBCS 試験）投与ではワルファリンの t_{max} が遅延した。いずれにおいても本薬の胃内容物排出遅延作用によると考えられるが、経口避妊薬では血液中薬物濃度の個体間変動が大きく、エチニルエストラジオールでは AUC が4倍近く変動すること⁸⁶、アトルバスタチンでは薬物動態の変動は30%を超えること⁸⁷が報告されている。

患者を対象とした臨床試験におけるこれらの薬剤との併用例について、経口避妊薬は国内第III相試験で1例の被験者が併用していたが、妊娠の報告はなかった。海外第II/III相及び第III相試験では53例が併用し、このうち2例で妊娠が報告された。スタチン系薬剤との併用例は、国内第III相試験で262例⁸⁸あり、当該被験者における血清脂質（総コレステロール、HDL-C、トリグリセリド）の平均変化量についていずれもベースラインからの悪化は認められなかった。ワルファリンカリウムとの併用例は、国内第III相試験で8例あったが、これらの被験者で凝固系に関連する重大な有害事象は報告されなかった。また、海外第II/III相及び第III相試験では22例が併用しており3例で高度な有害事象が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。なお、ワルファリンの用量は収集していなかったことから、増量又は減量が必要となったかどうかは不明である。

腸溶性製剤及び徐放性製剤との併用投与時の影響について、徐放性製剤の吸収プロファイルは、胃内滞留時間や徐放性製剤の種類に依存すると考える。なお、本剤と腸溶性製剤併用時の薬物動態及び薬力学データは検討されていない。メトプロロール徐放性製剤の併用投与を行った薬物相互作用試験（GBCO 試験）において、メトプロロール単独投与時に対する本剤1.5mgとの併用時の曝露量の比とその90%信頼区間は AUC_r で1.19 [1.11, 1.28]、 C_{max} で1.32 [1.20, 1.45] と、併用投与時においてメトプロロールの曝露量の増加が認められたが、増加の程度は小さく、個体間変動（AUC

⁸⁶ Kothare PA, et al., *BMC Clin Pharmacol*, 2012; 12(8): 1-9

⁸⁷ Narwal R, et al., *Clin Pharmacokinet*, 2010; 49(10): 693-702

⁸⁸ ロスバスタチンカルシウム、アトルバスタチンカルシウム水和物（配合剤を含む）、ピタバスタチンカルシウム、プラバスタチンナトリウム、フルバスタチンナトリウム、シンバスタチン

で最大 69%) の範囲内であった。また、本剤との併用時とメトプロロール単独投与時の t_{max} の差とその 90%信頼区間は 1.00 [0, 3.00] であり、本剤との併用により 1 時間遅延した。

一般に、胃内滞留時間の延長により、徐放性製剤の薬物の放出が増加し、わずかに曝露量が増加する可能性がある。胃内容物排出に対する本剤の影響を検討した第 I 相試験 (GBDM 試験) において、本剤 1.5 mg 又はプラセボを投与しシンチグラフィを用いて胃内容物排出作用を検討した結果、本剤初回投与時に胃内容物排出が約 2 時間遅延したが、反復投与により減弱した。したがって、胃内容物排出遅延の影響は本剤の胃内容物排出への影響が強い投与初期に限られており、長期投与での本剤の影響は小さいと考えられる。

国内第 III 相試験では、本剤投与例 917 例中、腸溶性製剤を併用した被験者 142 例、徐放性製剤を併用した被験者 70 例において、3 件 (膝蓋骨骨折、脳梗塞及び胸膜炎) に高度な有害事象が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

以上より、本剤の胃内容物排出遅延により、腸溶性製剤及び徐放性製剤の薬物動態が影響を受ける可能性が考えられるが、海外臨床薬理試験での薬物動態及び国内第 III 相試験での安全性の結果から臨床的に問題となるような影響はないと考える。したがって、本剤の胃内容物排出遅延作用について、注意喚起する必要はないと考える。

なお、薬物相互作用試験において、一般的に有効治療血中濃度の範囲が狭いと考えられているジゴキシンにおいて、単独投与時と比べて本剤併用時の C_{max} (最小二乗幾何平均値) で最大約 22% の低下が認められたが、AUC では影響は認められず、国内第 III 相試験でジゴキシンを併用した 2 例において有害事象は認められなかった。また、海外第 II/III 相及び第 III 相試験において、本剤とジゴキシンを併用した 28 例のうち 23 例に有害事象が認められたが、心不全 (2 例) は心不全発現後にジゴキシンが投与され、心房細動 (3 例) は治験薬との因果関係は否定され、他の循環器系の有害事象についても本剤投与直後に認められた事象はなかった。

機構は、本剤が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ると考ええる。なお、本剤との併用時における注意喚起の必要性については、専門協議を踏まえて判断したい。

(4) PR 間隔延長について

申請者は、以下のように説明している。QT/QTc 評価試験 (GBCC 試験) における本剤 4 mg 投与時、7 mg 投与時及びモキシフロキサシン投与時における PR 間隔のプラセボ投与時との差は表 14 のとおりであり、本剤 4 及び 7 mg 投与時では軽度の PR 間隔の延長が認められた。なお、モキシフロキサシン投与時は、投与 12 時間後にのみ PR 間隔の短縮が認められた。試験期間中、1 例でモキシフロキサシン投与後に間欠的な中等度の第一度房室ブロックが 1 件認められた。

表 14 QT/QTc 試験 (GBCC 試験) における PR 間隔のプラセボ投与時との差

投与後の時間	本剤4 mg投与時	本剤7 mg投与時	モキシフロキサシン投与時
2時間後	0.5 [-3.1, 4.0]	1.5 [-1.9, 4.9]	0.2 [-2.1, 2.5]
4時間後	1.8 [-1.7, 5.4]	4.4 [1.0, 7.8]	-2.0 [-4.3, 0.4]
8時間後	5.9 [2.3, 9.4]	4.7 [1.3, 8.1]	-2.0 [-4.3, 0.4]
12時間後	6.1 [2.6, 9.6]	4.7 [1.3, 8.1]	-2.4 [-4.7, -0.0]
24時間後	8.3 [4.7, 11.8]	3.9 [0.5, 7.3]	0.0 [-2.3, 2.3]
48時間後	4.7 [1.1, 8.2]	0.9 [-2.5, 4.3]	1.1 [-1.2, 3.4]
72時間後	4.6 [1.1, 8.1]	0.0 [-3.4, 3.4]	2.1 [-0.2, 4.5]
168時間後	8.3 [4.8, 11.9]	6.7 [3.2, 10.1]	-0.8 [-3.1, 1.6]

最小二乗平均値と95%信頼区間

国内第 I 相試験 (GBCB 及び GBCL 試験) においても中央判定機関の循環器専門医による評価を行った。GBCB 試験では、本剤 0.3、1、3 又は 6 mg 単回投与後の PR 間隔のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) について、いずれの本剤投与群においても、いずれかの時点でプラセボ群と比べて延長が認められ、本剤 3 mg 群でプラセボ群との差が最も大きかったが、PR 間隔の延長に明らかな用量依存性は認められなかった。GBCL 試験において、PR 間隔の推移は 1 回目と 5 回目投与時で同様のプロファイルであり、反復投与により PR 間隔の変化は認められなかった。本剤 1 及び 1.5 mg 反復投与後の PR 間隔のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) は、いずれの観察時点でもプラセボ群に対して統計学的に有意な延長は認められず、PR 間隔の延長に明らかな用量依存性は認められなかった。

機構は、PR 間隔延長が認められた機序について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。一般的に、交感神経が活性化されると心拍数は増加し、心拍依存性に房室結節内の伝導速度が上昇することで PR 間隔は短縮する。逆に、交感神経の抑制や副交感神経の亢進が生じると心拍数は減少し、PR 間隔は延長する。マウスにおいて GLP-1 受容体アゴニストの exendin-4 は、疑核にある迷走神経心臓枝への神経伝達物質を減少させ、その結果として心拍変動の減少及び副交感神経亢進による心臓への作用が減弱することが報告されている⁸⁹ことから、自律神経系の作用のみを前提とすれば、GLP-1 受容体作動薬の副交感神経抑制による交感神経の相対的な活性により、自律神経系の生理学的反応では心拍数が増加し、PR 間隔は短縮すると考えられる。しかしながら、本剤の臨床試験では心拍数の増加 (3~4 bpm) 及び PR 間隔の延長 (2~3 msec) が認められた。本剤を含む GLP-1 受容体作動薬において収縮期血圧低下と心拍数増加が報告されており⁹⁰、本剤の臨床試験で認められた PR 間隔の延長を自律神経系の作用のみで説明することは困難である。近年、心筋細胞の洞結節内に GLP-1 受容体が発現していることが報告され⁹¹、GLP-1 受容体作動薬の心拍変動への直接的な作用や心筋細胞への伝導に影響している可能性が示唆された。さらに、心房心筋細胞に GLP-1 受容体が局在しており、GLP-1 受容体作動薬により心房性ナトリウム利尿ペプチドの分泌が亢進し、血液循環動態に影響を及ぼすことが報告されている⁹²。

以上より、本剤による PR 間隔延長は、自律神経系の作用だけでなく、様々な循環生理作用により影響を受けていると考えられるが、現時点では、PR 間隔延長の明らかなメカニズムは不明であり、今後の更なる検討が必要と考えられる。

⁸⁹ Griffioen KJ, et al., *Cardiovasc Res*, 2011; 89(1): 72-8

⁹⁰ Ferdinand KC, et al., *Hypertension*, 2014; 64(4): 731-7, Robinson LE, et al., *BMJ Open*, 2013; 24; 3(1)

⁹¹ Pyke C, et al., *Endocrinology*, 2014; 155(4): 1280-90

⁹² Kim M, et al., *Nat Med*, 2013; 19(5): 567-75

機構は、申請者の説明に特段の問題はないと考えるが、PR 間隔延長に伴う有害事象について、臨床の項で引き続き検討したい（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 8) PR 間隔の延長」の項を参照）。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 I 相単回投与試験（GBCB 試験）及び国内第 I 相反復投与試験（GBCL 試験）、外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（GBDT 試験）及び Thorough QT/QTc 試験（GBCC 試験）、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 II 相用量設定試験（GBCZ 試験）及び第 III 相試験（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、海外第 I 相試験 16 試験、海外第 II 相試験 3 試験、海外第 II/III 相試験 1 試験、海外第 III 相試験 4 試験の計 24 試験の成績が提出された。なお、HbA1c は国内第 II 相及び第 III 相試験（GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）、並びに海外臨床試験においては NGSP 値⁹³で表記されている。

(1) 臨床薬理試験

国内 GBCB、GBCL 試験、海外 GBDT、GBCC 試験の概略及び主な安全性試験成績については、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項を参照。

(2) 国内第 II 相用量設定試験（5.3.5.1.1 : GBCZ 試験<2009 年 12 月～2010 年 12 月>）

日本人 2 型糖尿病患者⁹⁴（目標被験者数 144 例、各群 36 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、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、スクリーニング期（2 週間）、前観察期⁹⁵、治験薬投与期（12 週間）及び後観察期⁹⁶（4 週間）から構成された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 0.25、0.5 又は 0.75 mg を週 1 回（±3 日⁹⁷）12 週間腹部に皮下投与とされた⁹⁸。

総投与例数 145 例（プラセボ群 37 例、本剤 0.25 mg 群 36 例、0.5 mg 群 37 例、0.75 mg 群 35 例）全例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下、「FAS」）とされ、

⁹³ 米国糖化ヘモグロビン標準化プログラム (National Glycohaemoglobin Standardization Program) に基づく値。日本糖尿病学会では、「HbA1c (NGSP 値) = 1.02 x HbA1c (JDS 値) + 0.25%」で換算されるとしている。

⁹⁴ 主な選択基準：スクリーニング時（前観察期の約 2 週間前）において、BMI が 18.5 kg/m² 以上 40.0 kg/m² 未満で、食事・運動療法のみ又は DPP-4 阻害薬を除く経口血糖降下薬の単独療法を受けている 20 歳以上 75 歳未満の 2 型糖尿病患者で以下を満たす者。

・前治療が食事・運動療法のみ場合は、スクリーニング時及び治験薬投与開始時（ベースライン）の HbA1c が 7.0% 以上 9.5% 以下
・前治療で経口血糖降下薬の単独療法を受けている場合は、スクリーニング時の HbA1c が 6.0% 以上 8.5% 以下、かつウォッシュアウト後（ベースライン）の HbA1c が 7.0% 以上 9.5% 以下。

⁹⁵ 前治療が食事・運動療法のみ場合は 4 週間、チアゾリジン系薬剤（TZD）以外の経口血糖降下薬の場合は 8 週間以上、TZD の場合は 12 週間以上

⁹⁶ 後観察期では、治験責任（担当）医師により、GLP-1 受容体作動薬及び DPP-4 阻害薬を除く糖尿病用薬の治療を開始することが可能とされた。

⁹⁷ 投与予定日に投与できなかった場合、投与予定日から 3 日以内に投与するとされ、3 日以内に投与できない場合は、その回は投与せず、次の投与予定日に投与するとされた。

⁹⁸ 割付け後に高血糖が持続した場合、医師の判断により、DPP-4 阻害薬以外の経口血糖降下薬又はインスリンによるレスキュー治療を行うことが可能とされたが、レスキュー治療された患者はいなかった。

FAS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 7 例（プラセボ群 3 例、本剤 0.25 mg 群 1 例、0.5 mg 群 1 例、0.75 mg 群 2 例）であり、その内訳は有害事象 3 例（0.5 mg 群 1 例、0.75 mg 群 2 例）、被験者の判断 2 例（プラセボ群）、選択基準違反 1 例（プラセボ群）、追跡不能 1 例（0.25 mg 群）であった。

有効性について、主要評価項目である FAS におけるベースライン（治験薬投与開始時）から投与 12 週時までの HbA1c 変化量は、表 15 のとおりであった。ベースラインからの変化量に統計学的に有意な用量反応性が認められた（ $p < 0.001$ 、mixed effects model with repeated measurements（以下、「MMRM」）において 1 次の対比係数を用いた対比検定、有意水準両側 5%）。

表 15 ベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 変化量（GBCZ 試験：FAS）

投与群	ベースライン ^{a)}	投与 12 週時 (LOCF)	変化量 ^{a)b)}	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)b)}	p 値 ^{a)b)c)}
プラセボ群 (n=37)	7.96±0.65	7.80±0.86	-0.18±0.09	—	p<0.001
本剤 0.25 mg 群 (n=36)	8.05±0.66	7.14±0.56	-0.90±0.09	-0.72 [-0.95, -0.48]	
本剤 0.5 mg 群 (n=37)	7.98±0.66	6.84±0.56	-1.15±0.08	-0.97 [-1.20, -0.73]	
本剤 0.75 mg 群 (n=35)	7.98±0.61	6.69±0.59	-1.35±0.09	-1.17 [-1.41, -0.93]	

単位：%、平均値±標準偏差（変化量については調整済み平均値±標準誤差）、—：該当せず

LOCF：Last Observation Carried Forward

a) ベースラインのデータしかなく、MMRMの解析から除外されたプラセボ群1例、本剤0.75 mg群1例を除く結果。

b) 投与群、前治療の経口血糖降下薬の有無、ベースラインのBMI（25 kg/m²未満又は以上）、Visit及び投与群とVisitの交互作用を固定効果、ベースラインのHbA1cを共変量、被験者を変量効果としたMMRM。

c) MMRMにおいて1次の対比係数を用いた対比検定、有意水準両側5%

主な副次評価項目について、ベースラインから投与 12 週時までの空腹時血糖の変化量（LOCF、平均値±標準偏差）は、プラセボ群-9.47±22.72、本剤 0.25 mg 群-30.51±38.48、0.5 mg 群-26.92±39.19、0.75 mg 群-37.39±22.22 mg/dL であった。ベースラインから投与 12 週時までの体重の変化量（LOCF、平均値±標準偏差）は、プラセボ群-0.87±2.07、本剤 0.25 mg 群 0.30±1.77、0.5 mg 群-0.45±1.94、0.75 mg 群-0.54±1.64 kg であった。

安全性について、治験薬投与期における有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群 43.2%（16/37 例）及び 5.4%（2/37 例）、本剤 0.25 mg 群 47.2%（17/36 例）及び 8.3%（3/36 例）、0.5 mg 群 48.6%（18/37 例）及び 24.3%（9/37 例）、0.75 mg 群 42.9%（15/35 例）及び 14.3%（5/35 例）であった。治験薬投与期において、いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 16 のとおりであった。後観察期において新たに発現した事象又は増悪した有害事象の発現割合は、プラセボ群 2.7%（1/37 例）、本剤 0.25 mg 群 13.9%（5/36 例）、0.5 mg 群 10.8%（4/37 例）、0.75 mg 群 5.7%（2/35 例）であり、各投与群で 2 例以上に認められた事象は鼻咽頭炎（本剤 0.25 mg 群で 2 例）のみであった。

表 16 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況（GBCZ 試験：安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群 (n=37)		本剤0.25 mg群 (n=36)		本剤0.5 mg群 (n=37)		本剤0.75 mg群 (n=35)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	16 (43.2)	2 (5.4)	17 (47.2)	3 (8.3)	18 (48.6)	9 (24.3)	15 (42.9)	5 (14.3)
鼻咽頭炎	6 (16.2)	0 (0.0)	3 (8.3)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	3 (8.6)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.6)	2 (5.7)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (16.2)	6 (16.2)	2 (5.7)	2 (5.7)
季節性アレルギー	1 (2.7)	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)
下痢	2 (5.4)	1 (2.7)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (2.9)	1 (2.9)
頭痛	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数（発現割合）、MedDRA ver.14.0

試験期間中に死亡例は本剤 0.75 mg 群に 1 例（膵癌）認められたが、治験薬との因果関係は否定された⁹⁹。重篤な有害事象は本剤 0.25 mg 群に 1 例（第 7 脳神経麻痺）、0.75 mg 群に 1 例（膵癌、前述の死亡例）認められ、投与中止に至ったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本剤 0.25 mg 群に 1 例（第 7 脳神経麻痺）、0.5 mg 群に 1 例（心電図異常）、0.75 mg 群に 2 例（膵癌、末梢血管障害）認められた。このうち、0.5 mg 群の 1 例（心電図異常）と 0.75 mg 群の 1 例（末梢血管障害）はいずれも副作用と判断されたが、投与中止後に回復した。

低血糖について、低血糖¹⁰⁰の発現割合は本剤 0.5 mg 群 2.7% (1/37 例)、0.75 mg 群 5.7% (2/35 例) であり、その他の投与群では認められなかった。重症低血糖¹⁰¹は認められなかった。後観察期に低血糖は認められなかった。

臨床検査値について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。バイタルサインについて、脈拍数はプラセボ群に比べて本剤の各投与群で軽度が増加したが、有害事象とされたものはなかった。収縮期血圧及び拡張期血圧に臨床的に問題となる変化は認められなかった。12 誘導心電図について、プラセボ群と比較して、本剤群で PR 間隔の有意な延長が認められたが、その他の心電図パラメータに臨床的に問題となる変化は認められなかった。抗デュラグルチド抗体について、試験期間中にプラセボ群の 2 例にベースライン時から抗体が認められたが、本剤群で認められた被験者はいなかった。

(3) 第 III 相試験

1) 国内第 III 相検証的試験（単独療法）（5.3.5.1.2 : GBDP 試験<2012 年 4 月～2014 年 5 月>）

日本人 2 型糖尿病患者¹⁰²（目標被験者数 490 例、プラセボ群 70 例、本剤群 280 群、実薬対照群 140 例、1 : 4 : 2 の割付け）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ及びリラグルチドを対照としたプラセボ対照無作為化二重盲検及び実薬対照無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 患者における検討 3) 国内第 III 相検証的試験」の項を参照）。

本試験は、スクリーニング期（2 週間）、前観察期¹⁰³、治験薬投与期（26 週間）、継続投与期（26 週間）及び後観察期¹⁰⁴（30 日間）から構成された。

用法・用量は、治験薬投与期ではプラセボ群又は本剤群はプラセボ又は本剤 0.75 mg を週 1 回（±3 日⁹⁷）腹部に自己注射による皮下投与とされた。リラグルチド群は、第 1 週目にリラグルチド 0.3 mg、2 週目に 0.6 mg、それ以降は 0.9 mg を添付文書に基づき 1 日 1 回朝又は夜に自己注射による皮下投与とされた。治験薬投与期にプラセボ群に割り付けられた被験者は、継続投与期にお

⁹⁹ 治験薬の初回投与直前に実施した臨床検査においてアミラーゼ、リパーゼの上昇が認められ、MRI 検査の結果、膵癌であることが判明し、初回投与後に治験を中止しその 5 ヶ月後に死亡した。

¹⁰⁰ 重症低血糖に該当しない相対的な血糖低下（低血糖症状は報告されているが血糖値は 70 mg/dL 超）を除く低血糖

¹⁰¹ 糖摂取やグルカゴン投与などの実施に第三者の援助を必要とした場合

¹⁰² 主な選択基準：スクリーニング時（前観察期の約 2 週間前）において、BMI が 18.5 以上 35.0 kg/m² 未満で、食事・運動療法のみ又はチアゾリジン系薬剤（TZD）を除く経口血糖降下薬の単独療法を受けている 20 歳以上の 2 型糖尿病患者で以下を満たす者。

・前治療が食事・運動療法のみ場合は、スクリーニング時及びベースライン時の 1 週間前の HbA1c が 7.0%以上 10.0%以下。

・前治療で経口血糖降下薬の単独療法を受けている場合は、スクリーニング時の HbA1c が 6.5%以上 9.0%以下、かつウォッシュアウト後（ベースラインの 1 週間前）の HbA1c が 7.0%以上 10.0%以下。

¹⁰³ 前治療が食事・運動療法のみ場合は 2 週間、経口血糖降下薬による治療を受けていた場合は 8 週間

¹⁰⁴ 後観察期では、治験責任（担当）医師により、GLP-1 受容体作動薬、DPP-4 阻害薬又はインスリン製剤の長期投与（14 日間超）を除く糖尿病用薬の治療を開始することが可能とされ、本剤群では 18%（50/280 例）が他の糖尿病用薬を追加した。

いて本剤 0.75 mg を週 1 回腹部に自己注射による皮下投与に変更することとされた（以下、「プラセボ/本剤群」）。治験薬投与期に本剤群及びリラグルチド群に割り付けられた被験者は、継続投与期も同一の用法・用量を継続することとされた（以下、本剤投与を継続した群は「本剤継続群」）。

割付け後治験薬が投与されなかった 5 例を除く総投与例数 487 例（プラセボ群 70 例、本剤群 280 例、リラグルチド群 137 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた¹⁰⁵。治験薬投与期における治験中止例は 25 例（プラセボ群 7 例、本剤群 9 例、リラグルチド群 9 例）であり、その内訳は有害事象 4 例（本剤群 3 例、リラグルチド群 1 例）、被験者の判断 19 例（プラセボ群 5 例、本剤群 6 例、リラグルチド群 8 例）、治験担当医師の判断 2 例（プラセボ群）であった。治験薬投与期（投与 26 週）の完了例は 462 例（プラセボ群 63 例、本剤群 271 例、リラグルチド群 128 例）であった。継続投与期における治験中止例は 16 例（本剤継続群 8 例、リラグルチド群 4 例、プラセボ/本剤群 4 例）であり、その内訳は有害事象 9 例（本剤継続群 3 例、リラグルチド群 3 例、プラセボ/本剤群 3 例）、被験者の判断 5 例（本剤継続群 3 例、リラグルチド群 1 例、プラセボ/本剤群 1 例）、治験実施計画書からの逸脱 1 例（本剤継続群）、追跡不能 1 例（本剤継続群）であった。継続投与期（投与 52 週）の完了例は 446 例（本剤継続群 263 例、リラグルチド群 124 例、プラセボ/本剤群 59 例）であった。

有効性について、主要評価項目である FAS におけるベースラインから治験薬投与期終了時（投与 26 週時）までの HbA1c 変化量の本剤群とプラセボ群の群間差（調整済み平均値）とその 95%信頼区間は-1.57 [-1.79, -1.35] %であり、95%信頼区間の上限が 0 を下回ったことから、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された。また、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された場合に、本剤群とリラグルチド群の比較を行うこととされ、本剤群とリラグルチド群の群間差（調整済み平均値）とその 95%信頼区間は-0.10 [-0.27, 0.07] %であり、95%信頼区間の上限が事前に定めた非劣性マージンの 0.4%¹⁰⁶未満であったことから、リラグルチド群に対する本剤群の非劣性が示された（表 17）。

表 17 ベースラインから治験薬投与期終了時（投与 26 週時）までの HbA1c 変化量（GBDP 試験：FAS）

投与群	ベースライン ^{a)}	投与 26 週時 (LOCF) ^{a)}	変化量 ^{a)} (LOCF)	調整済み変化量 ^{a)b)}	本剤群と対照群との比較における群間差 [95%CI] ^{a),b)}
プラセボ群 (n=70)	8.18±0.81	8.28±1.03	0.10±0.79	0.14±0.10	-1.57 [-1.79, -1.35]
本剤群 (n=280)	8.15±0.77	6.70±0.84	-1.46±0.83	-1.43±0.05	—
リラグルチド群 (n=137)	8.08±0.88	6.73±0.79	-1.34±0.88	-1.33±0.07	-0.10 [-0.27, 0.07]

単位：%、平均値±標準偏差、調整済み変化量については調整済み平均値±標準誤差、—：該当せず、CI：信頼区間

a) ベースラインのデータしかなく MMRM の解析から除外されたプラセボ群 2 例、リラグルチド群 1 例を除く結果

b) 投与群、前治療の経口血糖降下薬の有無、ベースラインの BMI (25 kg/m² 未満又は以上)、Visit、投与群と Visit の交互作用を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量、被験者を変量効果とした MMRM

¹⁰⁵ 割付け後に重症/持続性高血糖が発現又は治験薬投与を中止した場合、医師の判断で経口血糖降下薬によるレスキュー治療を行うことが可能とされた。11 例（プラセボ群 6 例 (8.6%)、本剤群 3 例 (1.1%)、リラグルチド群 2 例 (1.5%)）が 26 週間の計画された治験薬投与期にレスキュー治療を受けた。レスキュー治療後のデータは有効性の解析からは除外されたが、安全性データには含まれている。

¹⁰⁶ 糖尿病領域における非劣性マージンとして 0.4%はよく用いられている数値であること（FDA Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention, 2008）、本邦で実施したリラグルチドのプラセボ対照試験において、プラセボ群とリラグルチド群の群間差の点推定値が-1.85%と-1.27%であり、0.4%は大幅に小さい値であることから設定された。

また、ベースラインから投与 52 週までの HbA1c 変化量の推移は、図 1 のとおりであった。

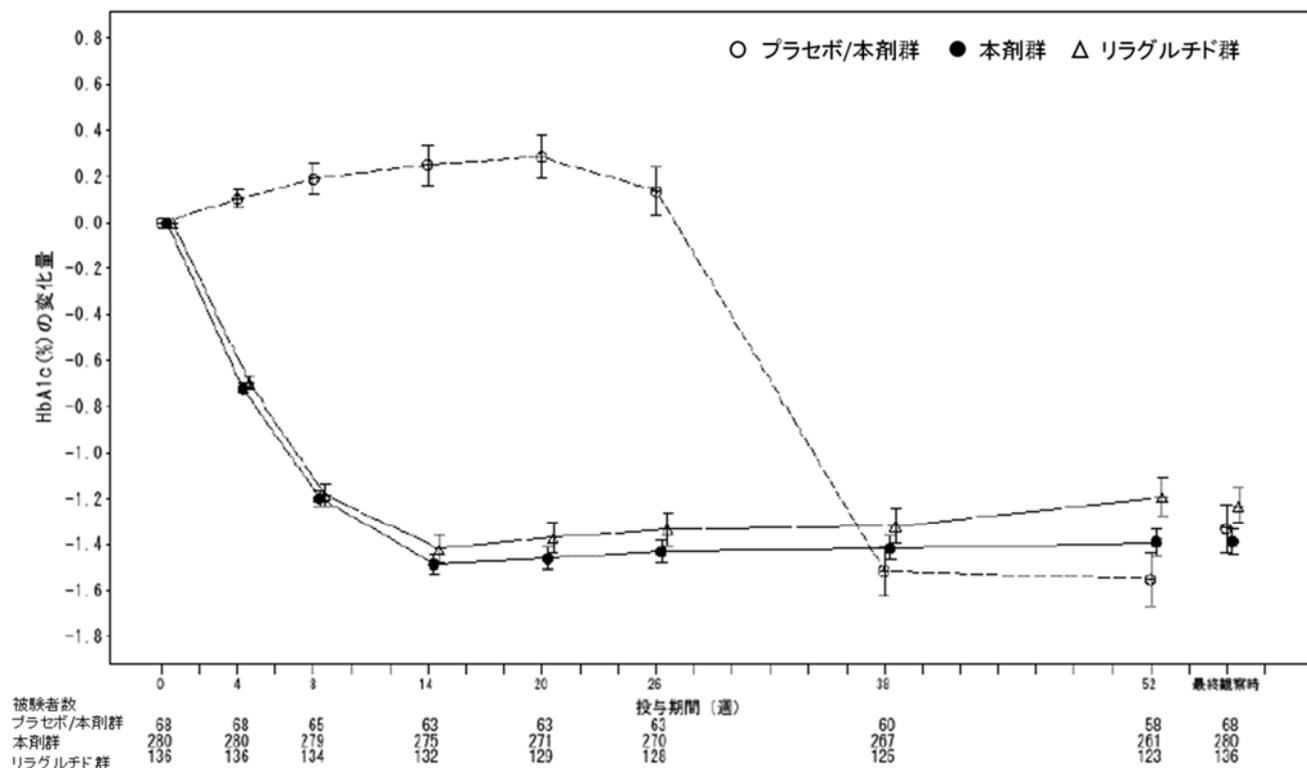


図 1 ベースラインから投与 52 週までの HbA1c 変化量の推移 (GBDP 試験 : FAS)
(MMRM による各時点及び ANCOVA による投与 52 週時 LOCF の最小二乗平均値±標準誤差)

治験薬投与期における主な副次評価項目の結果 (ベースラインから投与 26 週時までの変化量) は、表 18 のとおりであった。また、空腹時血糖及び体重のベースラインから投与 52 週時までの経時的な変化量は、表 19 のとおりであった。

表 18 主な副次評価項目の結果 (ベースラインから投与 26 週時までの変化量、GBDP 試験 : FAS)

評価項目	プラセボ群	本剤群	リラグルチド群
空腹時血糖 (mg/dL)	1.60±31.38 (n=63)	-39.77±36.18 (n=276)	-35.87±29.63 (n=134)
体重 (kg)	-0.64±2.08 (n=70)	-0.04±2.36 (n=280)	-0.38±2.24 (n=136)
朝食前後の血糖変動 (mg/dL) ^{a)}	-7.35±56.70 (n=69)	-29.49±47.58 (n=277)	-26.62±51.49 (n=133)
昼食前後の血糖変動 (mg/dL) ^{a)}	-5.89±57.05 (n=69)	-20.20±56.88 (n=277)	-24.08±58.00 (n=132)
夕食前後の血糖変動 (mg/dL) ^{a)}	-11.06±51.56 (n=69)	-17.64±56.03 (n=276)	-16.79±57.72 (n=133)
平均血糖値 (mg/dL) ^{b)}	-1.62±46.51 (n=69)	-52.70±36.86 (n=277)	-48.34±36.80 (n=133)
総コレステロール (mg/dL)	-0.5±27.5 (n=65)	-6.4±23.1 (n=273)	-8.6±28.8 (n=129)
LDL コレステロール (mg/dL)	-1.0±23.0 (n=60)	-4.5±20.6 (n=272)	-5.0±22.5 (n=128)
HDL コレステロール (mg/dL)	2.0±10.1 (n=65)	0.1±8.1 (n=273)	0.4±8.4 (n=129)
空腹時トリグリセリド (mg/dL)	-4.9±106.5 (n=65)	-16.5±80.0 (n=273)	-24.3±128.1 (n=129)

平均値±標準偏差、LOCF

a) ベースラインと投与 26 週時の来院前 2 週間以内の連続しない 2 日間の 1 日 7 点 (朝食前、朝食後 2 時間、昼食前、昼食後 2 時間、夕食前、夕食後 2 時間、就寝前) の自己測定血糖値を基に食後 2 時間値から食前値を引いた値から算出。

b) 1 日 7 点の平均値

表 19 主な副次評価項目の結果（ベースラインからの変化量、GBDP 試験：FAS）

評価項目	評価時期	本剤継続群	リラグルチド群	プラセボ/本剤群
空腹時血糖 (mg/dL)	第 14 週 (治験薬投与期)	-39.66±31.23 (n=276)	-36.84±26.79 (n=134)	4.65±37.12 (n=62)
	第 26 週 (治験薬投与期終了時)	-40.51±35.94 (n=271)	-36.22±28.82 (n=128)	0.95±31.21 (n=62)
	第 38 週 (継続投与期)	-39.96±33.21 (n=267)	-31.97±33.37 (n=125)	-44.90±31.26 (n=59)
	第 52 週 (継続投与期終了時)	-40.94±33.88 (n=262)	-33.77±36.94 (n=123)	-40.32±34.59 (n=57)
体重 (kg)	第 4 週 (治験薬投与期)	-0.12±1.28 (n=280)	-0.28±1.08 (n=135)	-0.19±1.08 (n=70)
	第 14 週 (治験薬投与期)	-0.12±2.08 (n=276)	-0.35±1.88 (n=133)	-0.67±1.75 (n=63)
	第 26 週 (治験薬投与期終了時)	0.01±2.34 (n=270)	-0.35±2.29 (n=128)	-0.66±2.16 (n=63)
	第 32 週 (継続投与期)	0.24±2.39 (n=267)	0.05±2.19 (n=128)	-0.88±3.09 (n=61)
	第 38 週 (継続投与期)	0.03±2.52 (n=266)	-0.10±2.39 (n=124)	-1.11±3.51 (n=61)
	第 52 週 (継続投与期終了時)	-0.16±2.80 (n=260)	-0.10±2.40 (n=122)	-1.08±4.04 (n=58)

平均値±標準偏差

安全性について、治験薬投与期における有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群 55.7% (39/70 例) 及び 8.6% (6/70 例)、本剤群 56.1% (157/280 例) 及び 20.4% (57/280 例)、リラグルチド群 55.5% (76/137 例) 及び 27.7% (38/137 例) であった。治験薬投与期にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 20 のとおりであった。

表 20 いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況
(GBDP 試験 (治験薬投与期：26 週間) 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (n=70)		本剤群 (n=280)		リラグルチド群 (n=137)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	39 (55.7)	6 (8.6)	157 (56.1)	57 (20.4)	76 (55.5)	38 (27.7)
鼻咽頭炎	4 (5.7)	0 (0.0)	37 (13.2)	0 (0.0)	16 (11.7)	0 (0.0)
便秘	3 (4.3)	1 (1.4)	19 (6.8)	15 (5.4)	8 (5.8)	7 (5.1)
下痢	1 (1.4)	0 (0.0)	16 (5.7)	11 (3.9)	5 (3.6)	3 (2.2)
悪心	1 (1.4)	1 (1.4)	15 (5.4)	12 (4.3)	11 (8.0)	10 (7.3)
腹部不快感	1 (1.4)	1 (1.4)	9 (3.2)	9 (3.2)	3 (2.2)	3 (2.2)
リバーゼ増加	1 (1.4)	1 (1.4)	7 (2.5)	4 (1.4)	3 (2.2)	1 (0.7)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.1)	5 (1.8)	7 (5.1)	7 (5.1)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)
高血圧	2 (2.9)	0 (0.0)	5 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)
上腹部痛	2 (2.9)	0 (0.0)	4 (1.4)	3 (1.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.4)	2 (0.7)	3 (2.2)	2 (1.5)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (1.1)	4 (2.9)	4 (2.9)
咽頭炎	3 (4.3)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)
背部痛	1 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	8 (5.8)	8 (5.8)
注射部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (2.2)	3 (2.2)
インフルエンザ	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)
熱傷	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	2 (2.9)	1 (1.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.7)
感覚鈍麻	3 (4.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	1 (0.7)
上顎炎	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
不眠症	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA (ver.16.1)

治験薬投与期と継続投与期を含む投与期間での有害事象の発現割合は、本剤継続群 66.1% (185/280 例)、リラグルチド群 68.6% (94/137 例)、プラセボ/本剤群¹⁰⁷56.5% (35/62 例) であり、本剤継続群で 2%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は表 21 のとおりであった。後観察期において新たに発現した事象又は増悪した有害事象の発現割合は、本剤継続群 8.9% (25/280 例)、リラグルチド群 12.4% (17/137 例)、プラセボ/本剤群 8.1% (5/62 例) であり、そのうち各投与群で 2 例以上に認められた事象は本剤継続群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (1.4% (4/280

¹⁰⁷ 本剤が投与された期間 (継続投与期 (第 26~52 週)) における発現割合。以下同様。

例)) 及び鼻咽頭炎 (1.1% (3/280 例)) であった。

表 21 本剤継続群で 2%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (GBDP 試験 (52 週間)、安全性解析対象集団)

	本剤継続群 ^{a)} (n=280)		リラグルチド群 ^{a)} (n=137)		プラセボ/本剤群 ^{b)} (n=62)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	185 (66.1)	68 (24.3)	94 (68.6)	39 (28.5)	35 (56.5)	10 (16.1)
鼻咽頭炎	52 (18.6)	0 (0.0)	24 (17.5)	0 (0.0)	3 (4.8)	0 (0.0)
便秘	22 (7.9)	17 (6.1)	11 (8.0)	8 (5.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
下痢	20 (7.1)	11 (3.9)	6 (4.4)	3 (2.2)	5 (8.1)	2 (3.2)
悪心	17 (6.1)	12 (4.3)	11 (8.0)	10 (7.3)	1 (1.6)	1 (1.6)
腹部膨満	12 (4.3)	9 (3.2)	7 (5.1)	7 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
リパーゼ増加	10 (3.6)	5 (1.8)	3 (2.2)	1 (0.7)	1 (1.6)	1 (1.6)
腹部不快感	9 (3.2)	9 (3.2)	5 (3.6)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	8 (2.9)	1 (0.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	8 (2.9)	0 (0.0)	6 (4.4)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)
高血圧	7 (2.5)	0 (0.0)	4 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)
気管支炎	7 (2.5)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA (ver.17.0)

a) 治験薬投与期及び継続投与期 (第 0~52 週) の結果。

b) 継続投与期 (第 26~52 週) の結果

試験期間中に死亡例はスクリーニング期に 1 例¹⁰⁸認められた。治験薬投与期における重篤な有害事象はプラセボ群 2 例 (手骨折、肩回旋筋腱板症候群)、本剤群 3 例 (腰部脊柱管狭窄症、結腸癌/大腸ポリープ、細菌感染)、リラグルチド群 2 例 (膵癌、肺腺癌) に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。本剤群の細菌感染、リラグルチド群の膵癌は投与中止に至った。継続投与期における重篤な有害事象は、本剤継続群 7 例 (腰部脊柱管狭窄症、結腸癌、胆管結石、胃腸炎、大腸ポリープ、突発難聴、直腸癌)、リラグルチド群 5 例 (頭蓋内動脈瘤、好酸球増加症、椎間板突出、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎/HIV 感染、大腿骨頸部骨折)、プラセボ/本剤群¹⁰⁷4 例 (浸潤性乳管癌、前立腺癌、創傷感染、卵巣癌) に認められた。このうち、本剤継続群の胆管結石、結腸癌の各 1 例、リラグルチド群のニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1 例、プラセボ/本剤群の前立腺癌は副作用と判断された。後観察期において新たに発現した重篤な有害事象は、本剤継続群に腰部脊柱管狭窄症、プラセボ/本剤群に膵癌が認められ、膵癌が副作用と判断された。

治験薬投与期における投与中止に至った有害事象は、本剤群 6 例 (細菌感染、薬疹、胃腸炎、甲状腺機能亢進症、注射部位発疹、結腸癌)、リラグルチド群 6 例 (腹部不快感 2 例、便秘、食欲減退、悪心、膵癌、各 1 例) に認められ、プラセボ群では認められなかった¹⁰⁹。このうち、本剤群の薬疹及び注射部位発疹、リラグルチド群の腹部不快感 2 例、悪心、便秘、食欲減退の各 1 例は副作用と判断された。継続投与期における投与中止に至った有害事象は、本剤継続群 6 例 (注射部位発疹、胆管結石、突発難聴、直腸癌、肝機能検査異常、ラクナ梗塞)、リラグルチド群 4 例 (脳内動脈瘤手術、好酸球増加症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、蕁麻疹)、プラセボ/本剤群 4 例 (浸潤性乳管癌、前立腺癌、卵巣癌、腹部不快感) に認められ¹¹⁰、本剤継続群の注射部位発疹 2 例、

¹⁰⁸ 交通事故による死亡。

¹⁰⁹ 本剤群 2 例 (薬疹、細菌感染) は本剤投与中止となったが治験は継続した。本剤群 1 例 (注射部位発疹)、リラグルチド群 5 例 (腹部不快感、悪心、便秘、食欲減退、腹部不快感) は治験薬投与中止となり、その後、被験者の判断により治験中止となった。残りの 4 例 (本剤群 3 例、リラグルチド群 1 例) は治験薬投与中止時に治験中止となった。

¹¹⁰ 本剤群 2 例 (肝機能検査異常、注射部位発疹)、リラグルチド群 1 例 (脳内動脈瘤手術) は治験薬投与中止となったが治験は継続した。本剤群 1 例 (胆管結石) は本剤投与中止となった後、治験実施計画書からの逸脱により治験中止となった。プラセボ/本剤群 1 例 (腹部不快感) は治験薬投与中止となった後、被験者の判断により治験中止となった。残りの 9 例 (本剤群 3 例、リラグルチド群 3 例、プラセボ/本剤群 3 例) は治験薬投与中止時に治験中止となった。

薬疹、胆管結石、肝機能検査異常各 1 例、リラグルチド群の腹部不快感 2 例、悪心、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、便秘、食欲減退各 1 例、プラセボ/本剤群の前立腺癌及び腹部不快感は副作用と判断された。

低血糖について、治験薬投与期（投与 26 週）における低血糖¹⁰⁰の発現割合は、プラセボ群 1.4%（1/70 例）、本剤群 2.1%（6/280 例）、リラグルチド群 1.5%（2/137 例）であった。重症低血糖¹⁰¹はいずれの投与群においても認められなかった。投与 52 週（治験薬投与期及び継続投与期を含む）における低血糖の発現割合は、本剤継続群 2.9%（8/280 例）、リラグルチド群 2.9%（4/137 例）、プラセボ/本剤群 1.6%（1/62 例）であった。重症低血糖はいずれの投与群においても認められなかった。後観察期において、低血糖はプラセボ/本剤群 1 例¹¹¹、本剤継続群 1 例に認められた。

臨床検査値について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。バイタルサインについて、脈拍数は、治験薬投与期（26 週間）において、本剤群ではプラセボ群に比較して軽度増加する傾向が認められたが、リラグルチド群と同程度であり、52 週投与後に本剤継続群でさらに脈拍数が増加することはなかった。収縮期血圧及び拡張期血圧について、治験薬投与期及び継続投与期において、臨床的に問題となる変化は認められなかった。12 誘導心電図について、治験薬投与期及び継続投与期において、QTcF 間隔に臨床的に問題となる変化は認められず、PR 間隔もリラグルチド群と本剤継続群で違いは認められなかった。試験期間中に本剤継続群の 3 例が抗デュラグルチド抗体陽性¹¹²となった。

2) 国内第 III 相試験（併用療法）（5.3.5.1.3 : GBDY 試験<2012 年 6 月～2013 年 7 月>）

スルホニルウレア系薬剤（以下、「SU」）及び/又はビグアナイド系薬剤（以下、「BG」）で治療中の日本人の 2 型糖尿病患者¹¹³（目標被験者数 360 例、各群 180 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、インスリン グラルギン（遺伝子組換え）（以下、「インスリン グラルギン」）を対照とした実薬対照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、スクリーニング期（2 週間）、導入期（2 週間）、治験薬投与期（26 週間）及び後観察期¹¹⁴（30 日間）から構成された。

用法・用量は、治験薬投与期では本剤群は本剤 0.75 mg を週 1 回（±3 日⁹⁷）腹部に自己注射による皮下投与とされた。インスリン グラルギン群はインスリン グラルギンを添付文書に基づき 1 日 1 回就寝前に自己注射による皮下投与とされた。インスリンの投与量は、4～8 単位（約 0.1 単位/kg）から開始し、目標血糖値（70～110 mg/dL）となるよう用量調整方法（表 22）に従い治験責任（分担）医師の指示により調整する¹¹⁵こととされた。

¹¹¹ 後観察期に他の糖尿病薬を開始した被験者。

¹¹² 抗体価がベースラインの 4 倍以上に上昇した場合、抗体陽性と定義

¹¹³ 主な選択・除外基準：スクリーニング時（導入期の約 2 週間前）において、HbA1c が 7.0%以上 10.0%未満、BMI 18.5 kg/m² 以上 35 kg/m² 未満の 20 歳以上の 2 型糖尿病患者で以下を満たす者。

・ 8 週間以上 SU 及び/又は BG を一定用量かつ規定した用量範囲内（グリベンクラミド：2.5～5 mg/日、グリクラジド：60～80 mg/日、グリメピリド：2～3 mg/日、メトホルミン：750～1500 mg/日、プロホルミン塩酸塩：100～150 mg/日）で服用しているが、SUのみを使用している場合はスクリーニング時のクレアチニンクリアランス 30 mL/分未満の患者、BGを使用している場合はスクリーニング時の血清クレアチニン濃度が男性で 1.5 mg/dL 以上、女性で 1.4 mg/dL 以上、又はクレアチニンクリアランス 60 mL/分未満の患者は除外された。

¹¹⁴ 後観察期では、治験責任（担当）医師により、GLP-1 受容体作動薬及び DPP-4 阻害薬を除く糖尿病用薬の治療を開始することが可能とされ、3%（6/181 例）が他の糖尿病用薬を追加した。

¹¹⁵ 原則として投与開始 8 週間までは週 1 回、以降は必要に応じて調整することとされた。

表 22 インスリン グラルギンの用量調整方法

Visit 前の直前 3 日間の空腹時血糖 ^{a)} の平均値	インスリン グラルギンの用量
70 mg/dL 以下又は低血糖症状がみられた場合	1~2 単位減量
70 mg/dL 超 110 mg/dL 以下	変更なし
110 mg/dL 超 160 mg/dL 以下	1~2 単位増量
160 mg/dL 超	2~4 単位増量

a) 自己測定血糖値

総投与例数 361 例（本剤群 181 例、インスリン グラルギン群 180 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた¹¹⁶。治験中止例は 11 例（本剤群 8 例、インスリン グラルギン群 3 例）であり、その内訳は有害事象 4 例（本剤群 3 例、インスリン グラルギン群 1 例）、被験者の判断 3 例（本剤群 2 例、インスリン グラルギン群 1 例）、治験担当医師の判断 3 例（本剤群 2 例、インスリン グラルギン群 1 例）、追跡不能 1 例（本剤群）であった。

有効性について、主要評価項目である FAS におけるベースラインから治験薬投与期終了時（投与 26 週時）までの HbA1c 変化量（調整済み平均値±標準誤差）の本剤群とインスリン グラルギン群の群間差とその 95%信頼区間は-0.54 [-0.67, -0.41] %であり、信頼区間の上限が事前に定めた非劣性マージンの 0.4%¹¹⁷未満であったことから、本剤群のインスリン グラルギン群に対する非劣性が示された（表 23）。

表 23 ベースラインから治験薬投与期終了時（投与 26 週時）までの HbA1c 変化量（GBDY 試験 FAS）

投与群	ベースライン ^{a)}	投与 26 週時 ^{a)} (LOCF)	変化量 ^{a)} (LOCF)	調整済み変化量 ^{a,b)}	群間差 ^{a,b)} [95%信頼区間]
本剤群 (n=181)	8.06±0.82	6.63±0.74	-1.43±0.74	-1.44±0.05	-0.54
インスリン グラルギン群 (n=180)	7.99±0.87	7.12±0.78	-0.87±0.72	-0.90±0.05	[-0.67, -0.41]

単位：%、平均値±標準偏差、調整済み変化量は調整済み平均値±標準誤差

a) ベースラインのデータしかなく MMRM の解析から除外された本剤群 3 例、インスリン グラルギン群 1 例を除く結果

b) 投与群、経口血糖降下薬（SU、BG 又は BG と SU の併用）、ベースラインの BMI（25 kg/m²未満又は以上）、Visit 及び投与群と Visit の交互作用を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量、被験者を変量効果とした MMRM

治験薬投与期における主な副次評価項目の結果（ベースラインから第 26 週時までの変化量）は、表 24 のとおりであった。

表 24 主な副次評価項目の結果（ベースラインから投与26週時までの変化量、GBDY試験 FAS）

主な副次評価項目	本剤群	インスリン グラルギン群
空腹時血糖 (mg/dL)	-36.0±35.5 (n=176)	-37.1±36.1 (n=176)
体重 (kg)	-0.49±2.23 (n=180)	0.90±2.28 (n=180)
朝食前後の血糖変動 (mg/dL) ^{a)}	-17.53±49.63 (n=178)	1.04±51.25 (n=179)
昼食前後の血糖変動 (mg/dL) ^{a)}	-11.68±60.22 (n=178)	3.13±59.74 (n=179)
夕食前後の血糖変動 (mg/dL) ^{a)}	-15.60±61.70 (n=177)	-0.85±69.31 (n=178)
平均血糖値 ^{b)}	-43.18±33.04 (n=178)	-23.59±31.48 (n=179)
総コレステロール (mg/dL)	-3.54±12.16 (n=171)	2.04±14.22 (n=176)
LDLコレステロール (mg/dL)	-4.52±17.74 (n=167)	6.52±26.16 (n=168)
HDLコレステロール (mg/dL)	2.75±14.50 (n=171)	1.99±15.91 (n=176)
空腹時トリグリセリド (mg/dL)	-2.20±37.22 (n=171)	2.54±48.89 (n=176)

平均値±標準偏差、LOCF

a) ベースラインと投与26週の来院前2週間以内の連続しない2日間の1日7点（朝食前、朝食後、昼食前、昼食後、夕食前、夕食後、就寝前）の自己測定血糖値を基に食後2時間値から食前値を引いた値から算出。

b) 1日7点の平均値

¹¹⁶ 割付け後に重症/持続性高血糖が発現又は治験薬投与を中止した場合、医師の判断で経口血糖降下薬又はインスリンによるレスキュー治療を行うことが可能とされた。3 例（本剤群 1 例、インスリン グラルギン群 2 例）が 26 週間の治験薬投与期にレスキュー治療を受けた。レスキュー治療後のデータは有効性の解析からは除外されたが、安全性データには含まれている。

¹¹⁷ 糖尿病領域における非劣性マージンとして 0.4%はよく用いられている数値であること（FDA Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention, 2008）から、0.4%が非劣性マージンとして設定された。

安全性について、治験薬投与期における有害事象及び副作用の発現割合は、本剤群 75.1% (136/181 例) 及び 29.8% (54/181 例)、インスリン グラルギン群 61.7% (111/180 例) 及び 2.2% (4/180 例) であった。治験薬投与期にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 25 のとおりであった。後観察期において新たに発現した事象又は増悪した有害事象の発現割合は、本剤群 9.4% (17/181 例)、インスリン グラルギン群 8.3% (15/180 例) であり、そのうち各投与群で 2 例以上に認められた事象は鼻咽頭炎 (本剤群 2.2% (4/181 例)、インスリン グラルギン群 2.2% (4/180 例)) 及び湿疹 (インスリン グラルギン群 1.1% (2/180 例)) であった。

表 25 いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況
(GBDY 試験 (26 週間) 安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (n=181)		インスリン グラルギン群 (n=180)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	136 (75.1)	54 (29.8)	111 (61.7)	4 (2.2)
鼻咽頭炎	49 (27.1)	0 (0.0)	46 (25.6)	0 (0.0)
下痢	22 (12.2)	15 (8.3)	4 (2.2)	0 (0.0)
悪心	17 (9.4)	14 (7.7)	2 (1.1)	0 (0.0)
便秘	16 (8.8)	12 (6.6)	6 (3.3)	1 (0.6)
嘔吐	9 (5.0)	5 (2.8)	2 (1.1)	0 (0.0)
リパーゼ増加	9 (5.0)	6 (3.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
インフルエンザ	6 (3.3)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
高血圧	6 (3.3)	0 (0.0)	6 (3.3)	0 (0.0)
食欲減退	5 (2.8)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	5 (2.8)	1 (0.6)	5 (2.8)	0 (0.0)
湿疹	5 (2.8)	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)
腹部膨満	4 (2.2)	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)
消化不良	4 (2.2)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病網膜症	4 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
気管支炎	4 (2.2)	0 (0.0)	7 (3.9)	0 (0.0)
咽頭炎	4 (2.2)	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)
胃腸炎	4 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)
齲蝕	3 (1.7)	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)
胃炎	2 (1.1)	1 (0.6)	4 (2.2)	0 (0.0)
靭帯捻挫	1 (0.6)	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA (ver.16.1)

試験期間中に死亡例は認められなかった。治験薬投与期における重篤な有害事象は、本剤群 9 例 (脳梗塞 2 例、急性心筋梗塞、胆石症/過形成性胆嚢症、転倒/膝蓋骨骨折、肝癌破裂、尿管結石、結腸新生物、尿路感染、各 1 例)、インスリン グラルギン群 3 例 (肛門膿瘍、脊髄梗塞、第 7 脳神経麻痺) に認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。本剤群の急性心筋梗塞、肝癌破裂、脳梗塞の各 1 例及びインスリン グラルギン群の第 7 脳神経麻痺 1 例は投与中止に至った。後観察期において新たに発現した重篤な有害事象は本剤群に 1 例 (蜂巣炎)、インスリン グラルギン群に 1 例 (腎摘除) 認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

治験薬投与期における投与中止に至った有害事象は、本剤群 6 例 (湿疹、急性心筋梗塞、脳梗塞、肝癌破裂、嘔吐、体重減少)、インスリン グラルギン群 2 例 (湿疹、第 7 脳神経麻痺) に認められた¹¹⁸。本剤群の嘔吐、体重減少は副作用と判断された。

¹¹⁸ 本剤群 1 例 (湿疹)、インスリン グラルギン群 1 例 (第 7 脳神経麻痺) は治験薬投与中止となったが治験は継続された。本剤群 2 例 (嘔吐、体重減少) は本剤投与中止となり、その後、被験者の判断により治験中止となった。残りの 4 例 (本剤群 3 例、インスリン グラルギン群 1 例) は治験薬投与中止時に治験中止となった。

低血糖について、治験薬投与期における低血糖¹⁰⁰の発現割合は、本剤群 26.0% (47/181 例)、インスリン グラルギン群 47.8% (86/180 例)であった。重症低血糖¹⁰¹はいずれの投与群においても認められなかった。後観察期において、低血糖の発現割合は、本剤群 8.0% (14/176 例)、インスリン グラルギン群 3.9% (7/179 例)¹¹⁹であった。

臨床検査値について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。バイタルサインについて、脈拍数は、治験薬投与期において、本剤群ではインスリン グラルギン群に比較して軽度増加した。収縮期血圧について、本剤群では大きな変化はなく、インスリン グラルギン群ではわずかに増加する傾向が認められた。拡張期血圧について、いずれの群においても大きな変化は認められなかった。12 誘導心電図について、QTcF 間隔は、いずれの群においても大きな変化はなかった。PR 間隔は、本剤群ではインスリン グラルギン群に比較して軽度延長した。試験期間中に本剤群の 1 例が抗デュラグルチド抗体陽性¹¹²となった。

3) 国内第 III 相併用療法長期投与試験 (5.3.5.2.1: GBDQ 試験<2011 年 12 月~2013 年 12 月>)

いずれかの血糖降下薬 (SU、BG、 α -グルコシダーゼ阻害薬 (以下、「 α -GI」)、チアゾリジン系薬剤 (以下、「TZD」) 又は速効型インスリン分泌促進薬 (以下、「グリニド」)) で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者¹²⁰ (目標被験者数 365 例 (SU 併用群: 121 例、BG、 α -GI、TZD 及びグリニド併用群: 各 61 例)) を対象に、併用療法における本剤の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照長期投与試験が実施された。

本試験は、スクリーニング期 (2 週間)、導入期 (2 週間)、治験薬投与期 (52 週間)、後観察期 (30 日間) から構成された。

用法・用量は、治験薬投与期では各併用群とも本剤 0.75 mg を週 1 回 (± 3 日⁹⁷) 腹部に自己注射による皮下投与とされた。各併用群における被併用薬の用法・用量は、治験薬投与期を通じて一定とされたが、低血糖の発現状況から治験担当医師が安全性に問題があると判断した場合は併用薬を減量すること、また、治験薬投与開始 26 週以降に HbA1c 8.0%以上が持続して認められる場合は、被併用薬の承認用法・用量の範囲で用法・用量を変更することが可能とされたが、52 週間を通して概ね用量の変更はなかった。

¹¹⁹ 後観察期に他の糖尿病薬を開始した被験者 1 例を含む。

¹²⁰ 主な選択・除外基準: スクリーニング時 (導入期の約 2 週間前) において、HbA1c が 7.0%以上 11.0%以下、BMI が 18.5kg/m² 以上 35.0 kg/m² 未満の 20 歳以上の 2 型糖尿病患者で以下を満たす者。

・少なくとも 3 ヶ月間は SU、BG、TZD、 α -GI 又はグリニドを単独で使用し、少なくとも 8 週間は規定した用量範囲内 (グリベンクラミド: 5 mg/日以上、グリクラジド: 60 mg/日以上、グリメピリド: 2 mg/日以上、メトホルミン: 500 mg/日以上、ブホルミン塩酸塩: 100 mg/日以上、アカルボース: 300 mg/日以上、ボグリボース: 0.6 mg/日以上、ミグリトール: 150 mg/日以上、ナテグリニド: 270 mg/日以上、ミチグリニドカルシウム水和物: 30 mg/日以上、レバグリニド: 1.5 mg/日以上、ピオグリタゾン塩酸塩 (ピオグリタゾンとして): 15 mg/日以上) かつ一定用量で使用。

・BG 以外の経口血糖降下薬を使用している場合はスクリーニング時のクレアチニンクリアランス 30 mL/分以上、BG を使用している場合はスクリーニング時の血清クレアチニン濃度が男性で 1.5 mg/dL 未満、女性で 1.4 mg/dL 未満、又はクレアチニンクリアランス 60 mL/分以上の患者。

総投与例数 394 例（SU 併用群¹²¹131 例、BG 併用群¹²²61 例、 α -GI 併用群¹²³65 例、TZD 併用群¹²⁴66 例、グリニド併用群¹²⁵71 例）全例が FAS とされ、FAS が安全性及び有効性解析対象集団とされた。366 例が 52 週間の治験薬投与期を完了した。治験中止例は 28 例（SU 併用群 10 例、BG 併用群 2 例、 α -GI 併用群 8 例、TZD 併用群 3 例、グリニド併用群 5 例）であり、その内訳は有害事象 19 例（SU 併用群 8 例、BG 併用群 1 例、 α -GI 併用群 6 例、TZD 併用群 2 例、グリニド併用群 2 例）、治験実施計画書からの逸脱 4 例（SU 併用群 2 例、 α -GI 併用群 1 例、グリニド併用群 1 例）、治験担当医師の判断 2 例（TZD 併用群、グリニド併用群）、追跡不能 2 例（ α -GI 併用群、グリニド併用群）、被験者の判断 1 例（BG 併用群）であった。

有効性について、主要評価項目は設定されず、複数設定された評価項目のうち FAS におけるベースラインから治験薬投与期終了時（投与 52 週時）までの HbA1c 変化量は表 26、HbA1c 変化量の推移は図 2 のとおりであった。

表26 ベースラインから治験薬投与期終了時（投与52週時）までのHbA1c変化量（GBDQ試験 FAS）

投与群	例数	ベースライン	投与52週時 ^{a)}	ベースラインからの変化量 ^{a)}
SU併用群	n=131	8.87±1.10	7.20±1.06	-1.67±1.09
BG併用群	n=61	8.22±0.91	6.66±0.81	-1.57±0.87
α -GI併用群	n=65	8.10±0.95	6.46±0.92	-1.65±0.86
TZD併用群	n=66	8.35±1.20	6.66±0.91	-1.69±1.06
グリニド併用群	n=71	8.59±1.16	6.95±1.20	-1.65±1.06

単位：%、平均値±標準偏差、a) LOCFによる欠測値の補完

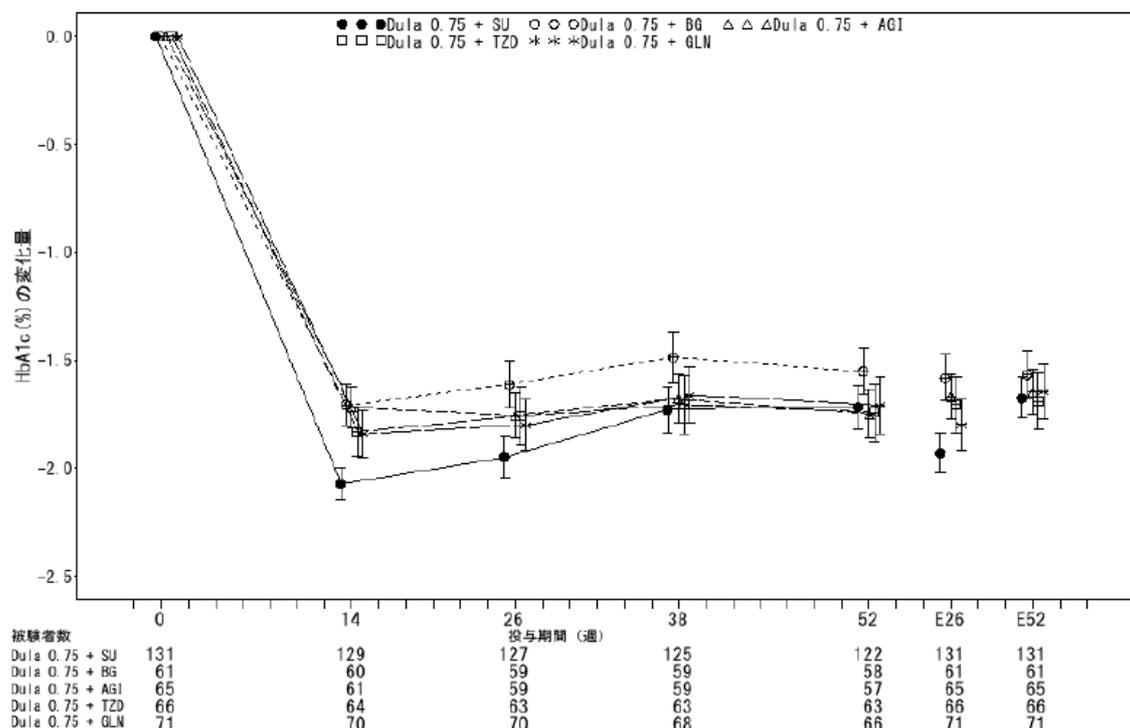


図2 ベースラインから投与52週までのHbA1c変化量の推移（LOCF）（平均値±標準誤差）（GBDQ試験：FAS）

- ¹²¹ グリメピリド 118 例（2 mg/日 74 例、3 mg/日 31 例、4 mg/日 6 例、6 mg/日 7 例）、グリベンクラミド 3 例（5 mg/日 1 例、7.5 mg/日 2 例）、グリクラジド 10 例（60 mg/日 5 例、80 mg/日 4 例、120 mg/日 1 例）
- ¹²² メトホルミン 61 例（500 mg/日 22 例、750 mg/日 25 例、1000 mg/日 4 例、1500 mg/日 10 例）、ブホルミン塩酸塩 0 例
- ¹²³ ボグリボース 35 例（0.6 mg/日 25 例、0.9 mg/日 10 例）、ミグリトール 29 例（150 mg/日 29 例）、アカルボース 1 例（300 mg/日 1 例）
- ¹²⁴ ピオグリタゾン塩酸塩 66 例（15 mg/日 36 例、30 mg/日 30 例）
- ¹²⁵ ミチグリニドカルシウム水和物 41 例（30 mg/日 38 例、45 mg/日 3 例）、ナテグリニド 24 例（270 mg/日 23 例、360 mg/日 1 例）、レパグリニド 6 例（1.5 mg/日 6 例）

他の主な評価項目の解析結果は、表 27 のとおりであった。

表27 ベースラインから治験薬投与期終了時（投与52週時）までの空腹時血糖及び体重の変化量（GBDQ試験 FAS）

投与群	空腹時血糖値 (mg/dL)			体重 (kg)		
	ベースライン	投与52週時 ^{a)}	ベースラインからの変化量 ^{a)}	ベースライン	投与52週時 ^{a)}	ベースラインからの変化量 ^{a)}
SU併用群 (n=131)	181.6±43.6	138.5±38.2	-43.2±43.1	70.02±12.61	70.12±12.92	0.10±2.78
BG併用群 (n=61)	160.8±35.8	124.7±22.2	-36.0±32.8	74.53±11.96	73.66±12.24	-0.87±3.12
α-GI併用群 (n=65)	165.6±40.0	118.6±22.3	-47.0±37.7	70.21±12.50	68.97±12.64	-1.24±3.40
TZD併用群 (n=66)	165.2±43.2	125.5±43.5	-39.6±40.8	75.15±15.64	76.17±15.90	1.02±2.82
グリニド併用群 (n=71)	180.7±37.8	134.9±36.0	-45.8±33.5	68.73±12.87	68.77±13.67	0.04±2.22

平均値±標準偏差

a) LOCFによる欠測値の補完

安全性について、治験薬投与期における有害事象及び副作用の発現割合は、SU 併用群 85.5% (112/131 例) 及び 44.3% (58/131 例)、BG 併用群 83.6% (51/61 例) 及び 23.0% (14/61 例)、α-GI 併用群 70.8% (46/65 例) 及び 32.3% (21/65 例)、TZD 併用群 80.3% (53/66 例) 及び 25.8% (17/66 例)、グリニド併用群 73.2% (52/71 例) 及び 36.6% (26/71 例) であった。いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象は表 28、副作用は表 29 のとおりであった。後観察期において新たに発現した事象又は増悪した有害事象の発現割合は、SU 併用群 13.7% (18/131 例)、BG 併用群 14.8% (9/61 例)、α-GI 併用群 13.8% (9/65 例)、TZD 併用群 12.1% (8/66 例)、グリニド併用群 9.9% (7/71 例) であった。各投与群で2例以上に認められた事象はなかった。

表 28 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象（GBDQ 試験：FAS）

事象名	SU併用群 (n=131)	BG併用群 (n=61)	α-GI併用群 (n=65)	TZD併用群 (n=66)	グリニド併用群 (n=71)
すべての有害事象	112 (85.5)	51 (83.6)	46 (70.8)	53 (80.3)	52 (73.2)
便秘	20 (15.3)	3 (4.9)	8 (12.3)	3 (4.5)	5 (7.0)
下痢	13 (9.9)	9 (14.8)	3 (4.6)	5 (7.6)	7 (9.9)
悪心	17 (13.0)	2 (3.3)	4 (6.2)	5 (7.6)	3 (4.2)
嘔吐	8 (6.1)	1 (1.6)	3 (4.6)	3 (4.5)	1 (1.4)
消化不良	6 (4.6)	2 (3.3)	1 (1.5)	0 (0.0)	5 (7.0)
鼻咽頭炎	31 (23.7)	16 (26.2)	11 (16.9)	16 (24.2)	16 (22.5)
咽頭炎	7 (5.3)	2 (3.3)	3 (4.6)	6 (9.1)	0 (0.0)
気管支炎	10 (7.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.0)	2 (2.8)
インフルエンザ	6 (4.6)	7 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.2)
挫傷	2 (1.5)	4 (6.6)	1 (1.5)	2 (3.0)	2 (2.8)
リパーゼ増加	11 (8.4)	6 (9.8)	6 (9.2)	3 (4.5)	2 (2.8)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.1)	1 (1.4)
食欲減退	10 (7.6)	3 (4.9)	3 (4.6)	1 (1.5)	2 (2.8)
背部痛	8 (6.1)	2 (3.3)	2 (3.1)	6 (9.1)	1 (1.4)
高血圧	5 (3.8)	3 (4.9)	4 (6.2)	2 (3.0)	3 (4.2)

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J ver.16.1

表 29 いずれかの投与群で5%以上に発現した副作用（GBDQ 試験：FAS）

事象名	SU併用群 (n=131)	BG併用群 (n=61)	α-GI併用群 (n=65)	TZD併用群 (n=66)	グリニド併用群 (n=71)
すべての副作用	58 (44.3)	14 (23.0)	21 (32.3)	17 (25.8)	26 (36.6)
便秘	14 (10.7)	2 (3.3)	8 (12.3)	1 (1.5)	3 (4.2)
下痢	12 (9.2)	4 (6.6)	2 (3.1)	2 (3.0)	5 (7.0)
悪心	16 (12.2)	2 (3.3)	4 (6.2)	5 (7.6)	2 (2.8)
嘔吐	7 (5.3)	0 (0.0)	2 (3.1)	3 (4.5)	0 (0.0)
消化不良	6 (4.6)	2 (3.3)	1 (1.5)	0 (0.0)	4 (5.6)
リパーゼ増加	9 (6.9)	3 (4.9)	3 (4.6)	2 (3.0)	2 (2.8)
食欲減退	9 (6.9)	2 (3.3)	2 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J ver.16.1

試験期間中に死亡例は認められなかった。治験薬投与期における重篤な有害事象は、SU 併用群 9 例（急性心筋梗塞、胆管結石、胸膜炎、胃癌、脳振盪、不安定狭心症、浮腫、膵酵素異常、胃腺癌）、BG 併用群 3 例（軟部組織の良性新生物、大腸ポリープ、前立腺炎）、 α -GI 併用群 4 例（卵巣新生物、心筋虚血、胆管炎/胆管癌、冠動脈狭窄）、TZD 併用群 1 例（骨盤骨折）、グリニド併用群 2 例（足関節部骨折、大腸ポリープ）に認められた。そのうち、SU 併用群の胆管結石、浮腫、胃腺癌は副作用と判断された。後観察期において新たに発現した重篤な有害事象は、グリニド併用群で 1 例（直腸癌）が報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬投与期における投与中止に至った有害事象は、SU 併用群 8 例（悪心、急性心筋梗塞、胃腺癌、興味の減少、注射部位反応、黄斑浮腫、浮腫、急性膵炎）、BG 併用群 1 例（便秘）、 α -GI 併用群 6 例（悪心 2 例、胆管炎、卵巣新生物、動悸、嘔吐、各 1 例）、TZD 併用群 2 例（背部痛、胆道仙痛）、グリニド併用群 1 例（不安）に認められた。そのうち、SU 併用群の悪心、胃腺癌、興味の減少、注射部位反応、浮腫、急性膵炎、BG 併用群の便秘、 α -GI 併用群の悪心 2 例、動悸、嘔吐、各 1 例は副作用と判断された。

低血糖について、低血糖¹⁰⁰の発現割合は、SU 併用群 33.6% (44/131 例)、BG 併用群 3.3% (2/61 例)、 α -GI 併用群 6.2% (4/65 例)、TZD 併用群 6.1% (4/66 例)、グリニド併用群 9.9% (7/71 例)であった。重症低血糖¹⁰¹はいずれの投与群においても認められなかった。本剤群において、後観察期において、低血糖の発現割合は SU 併用群 5.4% (7/130 例)、 α -GI 併用群 1.6% (1/64 例)、グリニド併用群 1.4% (1/69 例)であり¹²⁶、他の併用群では認められなかった。

臨床検査値について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。バイタルサインについて、脈拍数がベースラインから軽度上昇した。収縮期血圧及び拡張期血圧について、いずれの群においても大きな変化は認められなかった。12 誘導心電図について、QTcF 間隔は、いずれの群においても大きな変化は認められなかったが、PR 間隔について、軽度の延長が認められた。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。本邦において使用可能な GLP-1 受容体作動薬は、連日投与製剤としては、エキセナチド（1 日 2 回投与製剤）、リキシセナチド（1 日 1 回投与）及びリラグルチド（1 日 1 回投与）、週 1 回投与製剤としては、エキセナチド徐放性製剤（週 1 回投与製剤）である。

これらの GLP-1 受容体作動薬は、作用持続時間から血中の消失半減期が 2~5 時間までの短時間作用型（エキセナチド（1 日 2 回投与製剤）、リキシセナチド）と消失半減期が 12 時間から数日間の長時間作用型（リラグルチド、エキセナチド徐放性製剤（週 1 回投与製剤））の 2 つに大別されると言われている¹²⁷。短時間作用型は食後血糖の上昇を強力に抑制するが、消化管運動抑制に伴う悪心や嘔吐が発現しやすい。一方、長時間作用型は空腹時及び食後の血糖値を低下させ、悪心や嘔吐も少ない。本剤は週 1 回投与製剤であるため、投与頻度が少ない。また、同じ週 1 回投与であるエキセナチドの週 1 回投与徐放性製剤では投与時に薬剤を懸濁させる必要があり、注射針が太い(23 ゲージ)が、本剤はシリンジにあらかじめ注射液が充填されているペン型注入器を用いており、注

¹²⁶ 後観察期に他の糖尿病薬を開始した被験者 2 例（SU 併用群 1 例、グリニド併用群 1 例）を含む。

¹²⁷ Meier JJ, *Nat Rev Endocrinol*, 2012; 8: 728-42

射針も細い（29 ゲージ）。したがって、本剤は利便性が高いと考えられることから、2 型糖尿病治療薬の新たな選択肢の一つになると考える。

機構は、本剤の有効性は示され（「(2) 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能（「(3) 安全性について」の項を参照）と考えることから、本剤は2 型糖尿病治療薬の新たな選択肢の一つになり得ると考える。

(2) 有効性について

1) 単独療法の有効性について

申請者は、以下のように説明している。国内第III相検証的試験（GBDP試験）において、主要評価項目であるベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量について、プラセボ群と本剤群との群間差（調整済み平均値）とその95%信頼区間は、-1.57 [-1.79, -1.35] %であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された（表17）。また、本剤群とリラグルチド群の群間差（調整済み平均値）とその95%信頼区間は-0.10 [-0.27, 0.07] %であり、95%信頼区間の上限が事前に定めた非劣性マージンの0.4%未満であったことから、リラグルチド群に対する本剤群の非劣性が示された（表17）。ベースラインのHbA1c別でのベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量に対する本剤群とプラセボ群との群間差（調整済み平均値）とその95%信頼区間は、8.5%以下では-1.41 [-1.66, -1.15] %（n=183）、8.5%超では-1.93 [-2.28, -1.57] %（n=87）であり、ベースラインのHbA1cが高いほどHbA1c変化量の群間差は大きい傾向が認められた。また、ベースラインから投与26週時及び52週時までのHbA1c変化量（調整済み平均値±標準誤差）について、本剤群で-1.43±0.05及び-1.39±0.06%、リラグルチド群で-1.33±0.07及び-1.19±0.08%であった。

機構は、以下のように考える。単独療法のGBDP試験において、主要評価項目であるベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示され、また、1日1回投与製剤であるリラグルチドに対し非劣性も示されている（表17）。さらに、ベースラインから投与52週までのHbA1c変化量について、本剤の効果が維持されていること（図1）及び国内第II相用量設定試験（GBCZ試験）成績（表15）も含め、単独療法の有効性は示されていると考える。

2) 併用療法の有効性について

機構は、国内GBDQ試験におけるベースラインからのHbA1c変化量について、いずれの併用群においても投与52週まで本剤の効果（HbA1c低下）が維持されていること（表26、図2）から、各併用療法の有効性は確認されていると考える。

(3) 安全性について

申請者は、以下のように説明している。国内第III相試験（GBDP、GBDY及びGBDQ試験）における有害事象の発現状況について検討した結果、本剤の安全性上の大きな懸念は認められなかった（表30）。

表 30 国内第 III 相試験における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団^{a)})

GBDP 試験 (単独療法試験)	投与 26 週			投与 52 週		
	プラセボ群 (n=70)	本剤群 (n=280)	リラグルチド 群 (n=137)	本剤継続群 (n=280)	リラグルチド 群 (n=137)	プラセボ /本剤群 ^{b)} (n=62)
すべての有害事象	39 (55.7)	157 (56.1)	76 (55.5)	185 (66.1)	94 (68.6)	35 (56.5)
すべての副作用	6 (8.6)	57 (20.4)	38 (27.7)	68 (24.3)	39 (28.5)	10 (16.1)
重篤な有害事象	2 (2.9)	3 (1.1)	2 (1.5)	9 (3.2)	7 (5.1)	5 (8.1)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	5 (1.8)	6 (4.4)	11 (3.9)	10 (7.3)	4 (6.5)
GBDY 試験 (SU 及び/又は BG 併用療法試験: 投与 26 週)						
事象名	本剤群 (n=181)	インスリン グラルギン群 (n=180)				
すべての有害事象	136 (75.1)	111 (61.7)				
すべての副作用	54 (29.8)	4 (2.2)				
重篤な有害事象	9 (5.0)	3 (1.7)				
投与中止に至った有害事象	6 (3.3)	2 (1.1)				
GBDQ 試験 (併用療法長期投与試験: 投与 52 週)						
事象名	SU 併用群 (n=131)	BG 併用群 (n=61)	α -GI 併用群 (n=65)	TZD 併用群 (n=66)	グリニド併用群 (n=71)	
すべての有害事象	112 (85.5)	51 (83.6)	46 (70.8)	53 (80.3)	52 (73.2)	
すべての副作用	58 (44.3)	14 (23.0)	21 (32.3)	17 (25.8)	26 (36.6)	
重篤な有害事象	9 (6.9)	3 (4.9)	4 (6.2)	1 (1.5)	2 (2.8)	
投与中止に至った有害事象	8 (6.1)	1 (1.6)	6 (9.2)	2 (3.0)	1 (1.4)	

発現例数 (発現割合%)

a) GBDQ 試験は FAS、b) 本剤が投与された期間 (継続投与期 (第 26~52 週)) における発現割合

機構は、併用された糖尿病治療薬の用量又は種類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。国内 GBDY 試験について、SU 併用群における用量別 (グリメピリド換算¹²⁸で 2 mg/日以下及び 2 mg/日超、以下同順) の有害事象の発現割合は、本剤群で 71.9% (64/89例) 及び 71.4% (20/28例)、インスリン グラルギン群で 57.5% (50/87例) 及び 55.6% (15/27例) であり、いずれの投与群においても用量による明らかな違いはなかった。BG 併用群におけるメトホルミンの用量別 (750 mg/日以下及び 750 mg/日超、以下同順) の有害事象の発現割合は、本剤群で 72.4% (55/76例) 及び 80.0% (56/70例)、インスリン グラルギン群で 62.0% (49/79例) 及び 71.6% (48/67例) であり、いずれの投与群においてもメトホルミン 750 mg/日超で有害事象の発現割合が高かった。SU 及び BG の用量別の安全性について、特定の事象に差異が認められることはなかった。

国内 GBDQ 試験について、SU 併用群における SU の用量別 (2 mg/日以下及び 2 mg/日超) の有害事象の発現割合は、88.1% (74/84例) 及び 80.9% (38/47例) であり、用量の違いによる大きな違いはなかった。BG 併用群におけるメトホルミンの用量別 (750 mg/日以下及び 750 mg/日超、以下同順) の有害事象の発現割合は、80.9% (38/47例) 及び 92.9% (13/14例) であり、メトホルミン 750 mg/日超で発現割合が高かった。なお、メトホルミン 750 mg/日超群で発現割合が高かった有害事象は器官別大分類「感染症および寄生虫症」であり (用量別の発現割合は 44.7% (21/47例) 及び 64.3% (9/14例))、副作用とされた事象はなかった。 α -GI 併用群における種類別の有害事象の発現割合は、ミグリトール 69.0% (20/29例)、ボグリボース 71.4% (25/35例) であり、併用薬の種類による大きな違いはなかった。アカルボースについては 1 例 (有害事象発現あり) のみであるため、比較は困難であった。TZD 併用群におけるピオグリタゾン塩酸塩 (以下、「ピオグリタゾン」) の用量 (ピオグリタゾンとしての量、以下同じ) 別 (15 mg/日以下及び 15 mg/日超) の有害事象の発現割合は、80.6% (29/36例)

¹²⁸ グリメピリド: グリベンクラミド: グリクラジド = 2 : 5 : 80 で換算 (Mudaliar S, Henry RR, *The oral antidiabetic agents*, In: *Porte D, Diabetes Mellitus, 6th ed.*, ed. by Sherwin RS, Baron A, Ellenberg & Rifkin's. New York: McGraw-Hill; 2003. Chapter 32.)

及び80.0% (24/30例) であり、大きな違いはなかった。なお、浮腫（末梢性浮腫を含む）に関しては、ピオグリタゾン15 mg/日超で10.0% (3/30例) に認められたが、程度は軽度から中等度であった。グリニド併用群における種類別の有害事象の発現割合は、ミチグリニドカルシウム水和物（以下、「ミチグリニド」）75.6% (31/41例)、ナテグリニド66.7% (16/24例)、レパグリニド83.3% (5/6例) であり、ミチグリニドとナテグリニドで大きな違いは認められなかった。レパグリニドについては被験者数が少なく、比較は困難であった。

インスリンとの併用について、海外GBDD試験¹²⁹における投与52週までの有害事象の発現割合は、本剤0.75 mg群78.5% (230/293例)、1.5 mg群73.6% (217/295例)、インスリン グラルギン群69.6% (206/296例) であり、インスリン グラルギン群と比べて、本剤群で有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められたが、用量の増加に伴って発現割合が高くなることはなかった。重篤な有害事象の発現割合は、本剤0.75 mg群15.0% (44/293例)、1.5 mg群9.2% (27/295例)、インスリン グラルギン群18.2% (54/296例) であった。

機構は、以下のように考える。単独療法及び各併用療法における有害事象の発現状況を踏まえると、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である。また、併用された糖尿病治療薬の用量及び種類による安全性への影響についても特段の問題はみられていないと考えるが、併用された糖尿病治療薬の種類や用量による安全性への影響について検討例数が少なかったものがある点を含め、製造販売後調査において引き続き安全性に関して情報収集する必要がある。なお、安全性を評価する上で注目すべき以下の事象について、機構はさらに検討した。

1) 低血糖

申請者は、以下のように説明している。国内 GBCZ 試験における低血糖¹⁰⁰の発現割合は本剤 0.5 mg 群 2.7% (1/37 例)、0.75 mg 群 5.7% (2/35 例) であり、プラセボ群又は本剤 0.25 mg 群では認められなかった。いずれの低血糖も無症候性低血糖¹³⁰であり、重症低血糖¹⁰¹及び夜間低血糖¹³¹は認められなかった。

国内 GBDP 試験（単独療法）における低血糖の発現状況は表 31 のとおりであり、投与 26 週では、本剤群ではプラセボ群と比較してすべての低血糖の発現割合及び単位時間当たりの発現件数は高かったが、リラグルチド群ではプラセボ群と同程度であった。重症低血糖は認められず、夜間低血糖は本剤群でのみ認められた。投与 52 週においては、すべての低血糖の発現割合及び単位時間当たりの発現件数は本剤継続群とリラグルチド群で同程度であった。

¹²⁹ GBDD 試験：外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤（1.5 mg 及び 0.75 mg）又はインスリン グラルギンをインスリン リスプロ（遺伝子組換え）（食前投与）と併用投与したときの有効性及び安全性を比較した無作為化並行群間比較試験（実薬について非盲検、本剤用量について二重盲検）（主要解析期 26 週間+継続投与期 26 週間）。

¹³⁰ 低血糖症状は認められないが、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合

¹³¹ 低血糖症状が就寝後から起床までに発現した場合

表 31 GBDP 試験（単独療法）における低血糖の発現状況（安全性解析対象集団^{a)}）

	投与26週			投与52週		
	プラセボ群 (n=70)	本剤群 (n=280)	リラグルチド群 (n=137)	プラセボ/ 本剤群 ^{b)} (n=62)	本剤継続群 (n=280)	リラグルチド群 (n=137)
すべての低血糖 ^{c)}	1 (1.4)	6 (2.1)	2 (1.5)	1 (1.6)	8 (2.9)	4 (2.9)
	1 [0.03]	10 [0.07]	2 [0.03]	9 [0.28]	13 [0.05]	9 [0.07]
夜間低血糖 ^{d)}	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.7)
	0 [0.00]	4 [0.03]	0 [0.00]	0 [0.00]	4 [0.01]	6 [0.04]
重症低血糖 ^{e)}	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	0 [0.00]	0 [0.00]	0 [0.00]	0 [0.00]	0 [0.00]	0 [0.00]
症候性低血糖 ^{f)}	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
	0 [0.00]	1 [0.01]	0 [0.00]	0 [0.00]	2 [0.01]	0 [0.00]
無症候性低血糖 ^{g)}	1 (1.4)	4 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	5 (1.8)	3 (2.2)
	1 [0.03]	6 [0.04]	1 [0.02]	0 [0.00]	7 [0.02]	8 [0.06]
血糖値が確認できない症候性低血糖 ^{h)}	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.7)	1 (1.6)	2 (0.7)	1 (0.7)
	0 [0.00]	3 [0.02]	1 [0.01]	9 [0.28]	4 [0.01]	1 [0.01]
相対的な血糖低下による低血糖症 ⁱ⁾	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (0.4)	0 (0.0)
	0 [0.00]	1 [0.01]	0 [0.00]	3 [0.09]	1 [0.00]	0 [0.00]

上段：発現例数（発現割合%）、下段：発現件数 [発現件数/人・年]

- a) レスキュー治療開始後のデータを除く
- b) 本剤が投与された期間（継続投与期（第26～52週））における発現割合
- c) 重症低血糖に該当しない相対的な血糖低下（低血糖症状は報告されているが血糖値は70 mg/dL 超）を除く低血糖
- d) 低血糖症状が就寝後から起床までに発現した場合
- e) 第三者の援助を必要とする低血糖が発現した場合
- f) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が70 mg/dL 以下の場合
- g) 低血糖症状は認められないが、血糖値が70 mg/dL 以下の場合
- h) 低血糖症状が認められるが、血糖値は測定されていない場合（ただし、血糖値が70 mg/dL 以下と推定される場合）
- i) 被験者により低血糖の症状が報告され、低血糖症が認められると解釈するが、血糖値は70 mg/dL 超の場合

国内 GBDY 試験（SU 及び/又は BG 併用療法試験）における低血糖の発現状況は表 32 のとおりであり、いずれの併用療法においても、すべての低血糖の発現割合及び単位時間当たりの発現件数はインスリン グラルギン群と比べて本剤群で低かった。本剤群、インスリン グラルギン群ともに、すべての低血糖の発現割合は、SU を併用していない場合と比べて SU 併用で高かった。本剤投与期間中に SU 併用の 13 例が SU の用量を減量した。減量前後におけるすべての低血糖の単位時間当たりの発現件数（発現件数/人・年）は、減量前が 16.41 及び減量後が 2.69 であり、SU を減量することで低血糖の発現割合が低くなった。重症低血糖は認められず、夜間低血糖の発現割合及び単位時間当たりの発現件数はインスリン グラルギン群と比べて本剤群で低かった。

表 32 GBDY 試験 (SU 及び/又は BG 併用療法試験) における低血糖の発現状況 (投与 26 週 安全性解析対象集団^{a)})

	本剤群				インスリン グラルギン群			
	全体 (n=181)	SUのみ 併用 (n=34)	BGのみ 併用 (n=64)	SU+BG 併用 (n=83)	全体 (n=180)	SUのみ 併用 (n=33)	BGのみ 併用 (n=66)	SU+BG 併用 (n=81)
すべての低血糖 ^{b)}	47 (26.0)	12 (35.3)	8 (12.5)	27 (32.5)	86 (47.8)	21 (63.6)	15 (22.7)	50 (61.7)
	117 [1.33]	39 [2.44]	10 [0.31]	68 [1.66]	315 [3.53]	83 [5.05]	39 [1.20]	193 [4.80]
夜間低血糖 ^{c)}	16 (8.8)	7 (20.6)	1 (1.6)	8 (9.6)	48 (26.7)	12 (36.4)	8 (12.1)	28 (34.6)
	45 [0.53]	17 [1.14]	2 [0.06]	26 [0.63]	190 [2.13]	57 [3.46]	27 [0.83]	106 [2.65]
重症低血糖 ^{d)}	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	0 [0.00]	0 [0.00]	0 [0.00]	0 [0.00]	0 [0.00]	0 [0.00]	0 [0.00]	0 [0.00]
症候性低血糖 ^{e)}	14 (7.7)	3 (8.8)	1 (1.6)	10 (12.0)	27 (15.0)	6 (18.2)	1 (1.5)	20 (24.7)
	19 [0.21]	3 [0.18]	1 [0.03]	15 [0.37]	67 [0.75]	11 [0.68]	2 [0.06]	54 [1.35]
無症候性低血糖 ^{f)}	34 (18.8)	10 (29.4)	5 (7.8)	19 (22.9)	66 (36.7)	18 (54.5)	11 (16.7)	37 (45.7)
	73 [0.84]	24 [1.56]	7 [0.22]	42 [1.02]	217 [2.43]	67 [4.07]	31 [0.96]	119 [2.96]
血糖値が確認できない症候性低血糖 ^{g)}	11 (6.1)	2 (5.9)	2 (3.1)	7 (8.4)	26 (14.4)	4 (12.1)	6 (9.1)	16 (19.8)
	25 [0.28]	12 [0.71]	2 [0.06]	11 [0.27]	31 [0.35]	5 [0.30]	6 [0.18]	20 [0.50]
相対的な血糖低下による低血糖症 ^{h)}	8 (4.4)	1 (2.9)	2 (3.1)	5 (6.0)	21 (11.7)	5 (15.2)	2 (3.0)	14 (17.3)
	12 [0.13]	1 [0.06]	2 [0.06]	9 [0.22]	34 [0.38]	8 [0.49]	2 [0.06]	24 [0.59]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：発現件数 [発現件数/人・年]

- a) レスキュー治療開始後のデータを除く
- b) 重症低血糖に該当しない相対的な血糖低下 (低血糖症状は報告されているが血糖値は 70 mg/dL 超) を除く低血糖
- c) 低血糖症状が就寝後から起床までに発現した場合
- d) 第三者の援助を必要とする低血糖が発現した場合
- e) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合
- f) 低血糖症状は認められないが、血糖値が 70 mg/dL 以下の場合
- g) 低血糖症状が認められるが、血糖値は測定されていない場合 (ただし、血糖値が 70 mg/dL 以下と推定される場合)
- h) 被験者により低血糖の症状が報告され、低血糖症が認められると解釈するが、血糖値は 70 mg/dL 超の場合

国内 GBDQ 試験 (併用療法長期投与試験) における低血糖の発現状況は表 33 のとおりであり、SU 併用群のすべての低血糖の発現割合及び単位時間当たりの発現件数は、他の併用群と比べて高かった。本剤投与期間中に 27 例 (SU 併用群 24 例、 α -GI 併用群 1 例、TZD 併用群 1 例、グリニド併用群 1 例) が併用する経口血糖降下薬を減量した。各被験者の併用薬の減量前及び減量後におけるすべての低血糖の単位時間当たりの発現件数 (発現件数/人・年) は、SU 併用群で 26.37 及び 1.48、 α -GI 併用群で 0.00 及び 0.00、TZD 併用群で 2.01 及び 0.00、グリニド併用群で 7.83 及び 0.00 であり、SU 併用群では減量することで低血糖の発現割合が低くなった。重症低血糖は認められなかった。

表 33 GBDO 試験（併用療法長期投与試験）における低血糖の発現状況（投与 52 週 FAS）

	SU併用群 (n=131)	BG併用群 (n=61)	α-GI併用群 (n=65)	TZD併用群 (n=66)	グリニド併用群 (n=71)
すべての低血糖 ^{a)}	44 (33.6)	2 (3.3)	4 (6.2)	4 (6.1)	7 (9.9)
	138 [1.24]	2 [0.03]	4 [0.36]	5 [0.08]	9 [0.13]
夜間低血糖 ^{b)}	9 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	12 [0.09]	0 [0.00]	0 [0.00]	0 [0.00]	1 [0.01]
重症低血糖 ^{c)}	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	0 [0.00]	0 [0.00]	0 [0.00]	0 [0.00]	0 [0.00]
症候性低血糖 ^{d)}	13 (9.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)
	44 [0.39]	0 [0.00]	0 [0.00]	0 [0.00]	4 [0.06]
無症候性低血糖 ^{e)}	24 (18.3)	1 (1.6)	3 (4.6)	2 (3.0)	4 (5.6)
	59 [0.45]	1 [0.02]	3 [0.10]	2 [0.03]	4 [0.06]
血糖値が確認できない症候性低血糖 ^{f)}	16 (12.2)	1 (1.6)	1 (1.5)	2 (3.0)	1 (1.4)
	35 [0.40]	1 [0.02]	1 [0.27]	3 [0.05]	1 [0.01]
相対的な血糖低下による低血糖症 ^{g)}	18 (13.7)	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (3.0)	1 (1.4)
	31 [0.28]	0 [0.00]	2 [0.03]	3 [0.05]	1 [0.01]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数 [発現件数/人・年]

- a) 重症低血糖に該当しない相対的な血糖低下（低血糖症状は報告されているが血糖値は 70 mg/dL 超）を除く低血糖
- b) 低血糖症状が就寝後から起床までに発現した場合
- c) 第三者の援助を必要とする低血糖が発現した場合
- d) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合
- e) 低血糖症状は認められないが、血糖値が 70 mg/dL 以下の場合
- f) 低血糖症状が認められるが、血糖値は測定されていない場合（ただし、血糖値が 70 mg/dL 以下と推定される場合）
- g) 被験者により低血糖の症状が報告され、低血糖症が認められると解釈するが、血糖値は 70 mg/dL 超の場合

インスリンとの併用について、海外 GBDD 試験¹²⁹における低血糖の発現状況は表 34 のとおりであり、本剤（0.75 mg 及び 1.5 mg）又はインスリン グラルギンを食前投与のインスリン リスプロ（遺伝子組換え）（以下、「インスリン リスプロ」）と併用した場合におけるすべての低血糖の発現割合は、本剤とインスリン グラルギンで同程度であったが、単位時間当たりの発現件数は、インスリン グラルギンに比べて本剤（0.75 mg 及び 1.5 mg）の方が概ね低かった。重症低血糖の単位時間あたりの発現件数は投与群間で同程度であった。

表 34 GBDD 試験（Bolus インスリンとの併用）における低血糖の発現状況（安全性解析対象集団⁴⁾）

	投与26週			投与52週		
	本剤0.75 mg群 (n=292)	本剤1.5 mg群 (n=291)	インスリン グラルギン群 (n=295)	本剤0.75 mg群 (n=292)	本剤1.5 mg群 (n=291)	インスリン グラルギン群 (n=295)
すべての低血糖 ^{b)}	258 (88.4)	250 (85.9)	264 (89.5)	263 (90.1)	252 (86.6)	266 (90.2)
	7436 [52.30]	6194 [43.79]	9211 [63.21]	12666 [47.42]	11287 [41.52]	15498 [55.93]
夜間低血糖 ^{c)}	132 (45.2)	136 (46.7)	181 (61.4)	157 (53.8)	158 (54.3)	199 (67.5)
	652 [4.69]	527 [3.68]	1329 [9.16]	988 [3.87]	957 [3.52]	2097 [7.80]
重症低血糖 ^{d)}	5 (1.7)	6 (2.1)	11 (3.7)	7 (2.4)	10 (3.4)	15 (5.1)
	11 [0.08]	7 [0.06]	14 [0.10]	15 [0.05]	11 [0.06]	22 [0.09]
症候性低血糖 ^{e)}	242 (82.9)	228 (78.4)	243 (82.4)	250 (85.6)	235 (80.8)	247 (83.7)
	5514 [38.68]	4588 [32.33]	6470 [44.39]	9367 [35.03]	8461 [30.98]	11069 [39.90]
無症候性低血糖 ^{f)}	179 (61.3)	174 (59.8)	198 (67.1)	196 (67.1)	191 (65.6)	207 (70.2)
	1779 [12.66]	1422 [10.13]	2447 [16.71]	3067 [11.56]	2571 [9.55]	3990 [14.20]
血糖値が確認できない症候性低血糖 ^{g)}	35 (12.0)	36 (12.4)	44 (14.9)	39 (13.4)	39 (13.4)	45 (15.3)
	82 [0.55]	78 [0.57]	116 [0.81]	119 [0.44]	90 [0.36]	164 [0.61]
相対的な血糖低下による低血糖症 ^{h)}	55 (18.8)	51 (17.5)	70 (23.7)	66 (22.6)	64 (22.0)	79 (26.8)
	297 [2.18]	206 [1.44]	348 [2.35]	420 [1.94]	356 [1.28]	426 [1.54]

上段：発現例数（発現割合%）、下段：発現件数 [発現件数/人・年]

- a) レスキュー治療開始後のデータを除く
- b) 重症低血糖に該当しない相対的な血糖低下（低血糖症状は報告されているが血糖値は 70 mg/dL 超）を除く低血糖
- c) 低血糖症状が就寝後から起床までに発現した場合
- d) 第三者の援助を必要とする低血糖が発現した場合
- e) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合
- f) 低血糖症状は認められないが、血糖値が 70 mg/dL 以下の場合
- g) 低血糖症状が認められるが、血糖値は測定されていない場合（ただし、血糖値が 70 mg/dL 以下と推定される場合）
- h) 被験者により低血糖の症状が報告され、低血糖症が認められると解釈するが、血糖値は 70 mg/dL 超の場合

国内第 II 相及び第 III 相試験の本剤群におけるすべての低血糖¹⁰⁰の発現回数別の発現割合は表 35 のとおりであり、いずれの試験においても、低血糖を発現した被験者の多くは発現回数が 1 回であった。2 回以上の低血糖を発現した被験者の割合は、SU 併用時（GBDY 及び GBDQ 試験）で本剤単独投与時（GBCZ 及び GBDP 試験）や、SU 以外の他の薬剤との併用時（GBDQ 試験）と比べて高かった。夜間低血糖についても同様の傾向であった。

表 35 国内第 II 相及び第 III 相試験の本剤 0.75 mg 群における低血糖の発現回数別の被験者の割合（安全性解析対象集団^{a)}）

試験名	投与期間	併用薬	本剤群の例数	低血糖発現回数別の被験者の割合 (%)				
				0回	1回	2回	3回	4回以上
GBCZ	12週間	単独療法	35	94.3 (33)	5.7 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
GBDP	26週間	単独療法	280	97.9 (274)	1.1 (3)	0.7 (2)	0.4 (1)	0.0 (0)
GBDP	52週間	単独療法	280	97.1 (272)	1.4 (4)	1.1 (3)	0.4 (1)	0.0 (0)
GBDY	26週間	SUのみ併用	34	64.7 (22)	14.7 (5)	5.9 (2)	8.8 (3)	5.9 (2)
		BGのみ併用	64	87.5 (56)	10.9 (7)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)
		SU+BG併用	83	67.5 (56)	13.3 (11)	6.0 (5)	8.4 (7)	4.8 (4)
GBDQ	52週間	SU併用	131	66.4 (87)	13.7 (18)	8.4 (11)	1.5 (2)	9.9 (13)
		BG併用	61	96.7 (59)	3.3 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
		α -GI併用	65	93.8 (61)	6.2 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
		TZD併用	66	93.9 (62)	4.5 (3)	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
		グリニド併用	71	90.1 (64)	8.5 (6)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.0 (0)

被験者の割合%（発現例数）

a) GBDQ 試験は FAS

低血糖の発現時期について、国内 GBDP 試験では低血糖の発現は少なく、発現時期に明らかな傾向は認められなかった。国内 GBDY 試験においては、全体として明らかな傾向は認められず、インスリン グラルギン群も同様であった。国内 GBDQ 試験においては、SU 併用群の低血糖の発現例数及び発現件数は、投与開始 0～2 週でやや多い傾向が認められた。夜間低血糖については、いずれの試験においても発現時期に明らかな傾向は認められなかった。

本剤の直近の投与日から次回投与日までの 1 週間以内における経過日数別の低血糖及び夜間低血糖の発現状況について、経過日数により単位時間当たりの発現件数に大きな違いはなかった（表 36）。

表 36 本剤の直近の投与日から次回投与日までの 1 週間以内における経過日数別の低血糖の発現状況

試験名	本剤群の例数		経過日数						
			0日	1日	2日	3日	4日	5日	6日
GBCZ 試験	108	すべての低血糖	0	0.58	0.29	0	0.30	0.31	0
		夜間低血糖	0	0	0	0	0	0	0
GBDP 試験	342	すべての低血糖	0.19	0.07	0.07	0.02	0.02	0.09	0.05
		夜間低血糖	0.05	0.02	0	0	0	0.02	0
GBDY 試験	181	すべての低血糖	1.50	1.50	1.34	1.34	0.95	1.12	1.33
		夜間低血糖	0.32	0.55	0.63	0.63	0.40	0.32	0.67
GBDQ 試験	394	すべての低血糖	0.59	0.43	0.37	0.31	0.48	0.45	0.30
		夜間低血糖	0.06	0.04	0.04	0.04	0.02	0.04	0.02

単位時間当たりの発現件数（件数/人・年）

なお、低血糖の消失日及び消失時間をデータとして収集していなかったため、低血糖の持続時間に関する検討はできなかった。しかしながら、国内第 II 相及び第 III 相試験において、低血糖を繰り返して発現した被験者は少なく、夜間低血糖の明らかな増加傾向も認められなかった。

以上より、本剤単独投与時及び SU 以外の経口血糖降下薬との併用時には、低血糖の発現割合、及び単位時間当たりの発現件数は低く、安全性の懸念は低いと考える。SU 併用時の低血糖の発現割合及び単位時間当たりの発現件数は、本剤単独投与時及び SU 以外の経口血糖降下薬との併用時と比べて高かったが、SU の減量により低血糖の単位時間当たりの発現件数は減少した。したがっ

て、本剤をSUと併用して投与する際には、低血糖の発現に十分注意し、必要に応じてSUの減量及び中止を考慮する必要がある。また、臨床現場において本剤とインスリン製剤との併用が想定されることから、本剤とインスリン製剤との併用療法における安全性を検討するための製造販売後臨床試験を実施する。

機構は、申請者の説明を了承するが、単独療法と比べてグリニド併用療法やSU併用療法で低血糖の有害事象の発現割合が高い傾向が認められたこと、本剤とインスリンとの併用療法については国内での検討がなされていないことから、低血糖について適切に注意喚起を行うとともに、製造販売後調査等において引き続き低血糖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。国内第III相試験（GBDP、GBDY及びGBDQ試験）において、器官別大分類の胃腸障害のうち、発現割合が高かった有害事象は、悪心（3.3%～13.0%）、嘔吐（1.4%～6.1%）、便秘（4.5%～15.3%）及び下痢（4.6%～14.8%）であった。国内GBDP試験（単独療法）における胃腸障害の発現状況並びに発現割合の高い事象（悪心、嘔吐、下痢、便秘）の程度別の発現状況は表37のとおりであった。投与26週において、プラセボ群又はリラグルチド群と本剤群で胃腸障害及び個別の事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。投与52週において、リラグルチド群と本剤継続群で胃腸障害及び個別の事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。多くは重症度が軽度又は中等度であったが、本剤群の便秘1例が高度であった。高度の便秘が認められた症例は4歳女性で、投与2日後から22日後まで事象の発現が認められたが、処置なく回復し、投与は継続された。本剤群で重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められず、リラグルチド群の2例（便秘、悪心）が投与中止に至った。

表37 GBDP試験における胃腸障害及び主な事象（悪心、嘔吐、下痢及び便秘）の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	程度	投与26週			投与52週		
		プラセボ群 (n=70)	本剤群 (n=280)	リラグルチド 群 (n=137)	プラセボ/ 本剤群 ^{a)} (n=62)	本剤継続群 (n=280)	リラグルチド 群 (n=137)
SOC「胃腸障害」	全体	11 (15.7)	61 (21.8)	42 (30.7)	13 (21.0)	76 (27.1)	51 (37.2)
悪心	全体	1 (1.4)	15 (5.4)	11 (8.0)	1 (1.6)	17 (6.1)	11 (8.0)
	軽度	1 (1.4)	12 (4.3)	11 (8.0)	1 (1.6)	14 (5.0)	10 (7.3)
	中等度	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	1 (0.7)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	全体	0 (0.0)	5 (1.8)	1 (0.7)	0 (0.0)	5 (1.8)	1 (0.7)
	軽度	0 (0.0)	4 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	4 (1.4)	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	全体	1 (1.4)	16 (5.7)	5 (3.6)	5 (8.1)	20 (7.1)	6 (4.4)
	軽度	1 (1.4)	16 (5.7)	5 (3.6)	5 (8.1)	20 (7.1)	6 (4.4)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	全体	3 (4.3)	19 (6.8)	8 (5.8)	1 (1.6)	22 (7.9)	11 (8.0)
	軽度	2 (2.9)	15 (5.4)	6 (4.4)	1 (1.6)	18 (6.4)	8 (5.8)
	中等度	1 (1.4)	3 (1.1)	2 (1.5)	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (2.2)
	高度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

発現例数（発現割合%）、MedDRA ver.16.1、52週はMedDRA ver.17.0

a) 本剤が投与された期間（継続投与期（第26～52週））における発現割合

国内GBDY試験（SU及び/又はBG併用療法試験）においては、器官別大分類「胃腸障害」並びに悪心、嘔吐、下痢及び便秘の発現割合について、本剤群ではインスリン グラルゲン群と比べて

発現割合が高かった（表 38）。いずれも重症度は軽度であり、重篤な有害事象は認められなかったが、本剤群の 1 例（嘔吐）が投与中止に至った。

表 38 GBDY 試験における悪心、嘔吐、下痢及び便秘の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	程度	本剤群				インスリン グラルギン群			
		全体 (n=181)	SUのみ 併用 (n=34)	BGのみ 併用 (n=64)	SU+BG 併用 (n=83)	全体 (n=180)	SUのみ 併用 (n=33)	BGのみ 併用 (n=66)	SU+BG 併用 (n=81)
SOC「胃腸障害」	全体	62 (34.3)	11 (32.4)	26 (40.6)	25 (30.1)	25 (13.9)	4 (12.1)	8 (12.1)	13 (16.0)
悪心	全体	17 (9.4)	2 (5.9)	7 (10.9)	8 (9.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.2)
	軽度	17 (9.4)	2 (5.9)	7 (10.9)	8 (9.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.2)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	全体	9 (5.0)	0 (0.0)	5 (7.8)	4 (4.8)	2 (1.1)	1 (3.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
	軽度	9 (5.0)	0 (0.0)	5 (7.8)	4 (4.8)	2 (1.1)	1 (3.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	全体	22 (12.2)	4 (11.8)	12 (18.8)	6 (7.2)	4 (2.2)	0 (0.0)	2 (3.0)	2 (2.5)
	軽度	22 (12.2)	4 (11.8)	12 (18.8)	6 (7.2)	4 (2.2)	0 (0.0)	2 (3.0)	2 (2.5)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	全体	16 (8.8)	4 (11.8)	4 (6.3)	8 (9.6)	6 (3.3)	1 (3.0)	0 (0.0)	5 (6.2)
	軽度	16 (8.8)	4 (11.8)	4 (6.3)	8 (9.6)	6 (3.3)	1 (3.0)	0 (0.0)	5 (6.2)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数（発現割合%）、MedDRA ver.16.1

国内 GBDQ 試験（併用療法長期投与試験）において、悪心、嘔吐及び便秘の発現割合について、SU 併用群は他の併用群と比べて高かったが、いずれも重症度は軽度又は中等度であった（表 39）。重篤な有害事象は認められなかったが、投与中止に至った有害事象として、悪心が SU 併用群 1 例及び α -GI 併用群 2 例、嘔吐が α -GI 併用群 1 例、便秘が BG 併用群 1 例に認められた。

表 39 GBDQ 試験（併用療法長期投与）における悪心、嘔吐、下痢及び便秘の発現状況（投与 52 週 FAS）

事象名	程度	SU併用群 (n=131)	BG併用群 (n=61)	α -GI併用群 (n=65)	TZD併用群 (n=66)	グリニド併用群 (n=71)
SOC「胃腸障害」	全体	56 (42.7)	18 (29.5)	19 (29.2)	23 (34.8)	27 (38.0)
悪心	全体	17 (13.0)	2 (3.3)	4 (6.2)	5 (7.6)	3 (4.2)
	軽度	16 (12.2)	2 (3.3)	2 (3.1)	5 (7.6)	3 (4.2)
	中等度	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	全体	8 (6.1)	1 (1.6)	3 (4.6)	3 (4.5)	1 (1.4)
	軽度	7 (5.3)	1 (1.6)	2 (3.1)	3 (4.5)	1 (1.4)
	中等度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	全体	13 (9.9)	9 (14.8)	3 (4.6)	5 (7.6)	7 (9.9)
	軽度	12 (9.2)	7 (11.5)	3 (4.6)	5 (7.6)	7 (9.9)
	中等度	1 (0.8)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	全体	20 (15.3)	3 (4.9)	8 (12.3)	3 (4.5)	5 (7.0)
	軽度	15 (11.5)	3 (4.9)	6 (9.2)	2 (3.0)	5 (7.0)
	中等度	5 (3.8)	0 (0.0)	2 (3.1)	1 (1.5)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数（発現割合%）、MedDRA ver.16.1

発現時期について、国内 GBDP 試験において、悪心の発現割合は、投与開始後数週間以内は本剤群及びリラグルチド群ともに高く、その後発現割合は低下した。嘔吐及び下痢の発現割合は 52 週間を通して低かった。便秘の発現割合は 26 週間を通してプラセボ群と比べて本剤群及びリラグルチド群で高かったが、52 週間を通して本剤継続群とリラグルチド群で大きな違いはなかった。

国内 GBDY 試験において、本剤群で認められた悪心、嘔吐、下痢及び便秘は、治験薬投与期間を通して発現割合に顕著な変動は認められなかった。

国内 GBDQ 試験において、悪心の発現割合は、投与開始後の数週間以内は高く、その後は低下した。嘔吐、下痢及び便秘の発現割合は、治験薬投与期間を通して顕著な変動は認められなかった。

インクレチン関連薬において注意喚起されている消化管閉塞について、国内第 II 相及び第 III 相試験においては認められなかった。プラセボ又は実薬を対照とした国内外の第 II 相及び第 III 相試験の併合解析¹³²において、消化管狭窄および閉塞に分類される有害事象¹³³の発現割合はメトホルミン群 0.4% (1/268 例)、インスリン グラルギン群 0.4% (2/558 例)、エキセナチド (1 日 2 回投与製剤) 群 0.4% (1/276 例)、本剤 0.75 mg 群 0.1% (2/1765 例) 及び 1.5 mg 群 0.1% (2/1762 例) であり、プラセボ群及びシタグリプチンリン酸塩水和物 (以下、「シタグリプチン」) 群では、消化管閉塞は認められなかった。消化管閉塞の発現割合は、実薬対照群と本剤 0.75 及び 1.5 mg 群で同程度であり、本剤群での発現割合に用量反応性は認められなかった。

以上より、国内第 III 相試験 (GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験) における悪心、嘔吐、下痢及び便秘の本剤群での発現割合は、プラセボ群及びインスリン グラルギン群と比べて高かったが、リラグルチド群と同程度であった。ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、重篤な事象の発現はなかった。また、事象の発現により投与中止に至った被験者はわずかであった。悪心は、多くの被験者で投与後数週間以内に発現したが、その後、発現割合は低下した。また、消化管閉塞に関して、国内外の臨床試験での発現割合は低く、対照群と同程度であり、本剤投与によるこれらの事象の発現リスクの増加は示唆されなかった。

機構は、本剤は週 1 回投与の持続性製剤であることから、胃腸症状の発現時間が遷延する可能性がないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤 (週 1 回投与) とリラグルチド (1 日 1 回投与) を比較した国内第 III 相試験 (GBDP 試験)、及び本剤 (週 1 回投与) とエキセナチド (1 日 2 回投与製剤) を比較した海外 GBDA 試験¹³⁴において、胃腸症状 (悪心、嘔吐、下痢、便秘) の持続日数は、表 40 のとおりであった。症状によって持続日数に違いはあるが、本剤群で胃腸症状の持続期間が明らかに遷延している傾向は認められなかった。

¹³² プラセボ又は実薬を対象とした国内 GBCZ 試験、海外 GBCJ 試験 (SU、BG、TZD、DPP-4 阻害薬のうち 2 種類との併用療法)、海外 GBCK 試験 (単独療法)、海外 GBDN (DPP-4 阻害薬以外の経口血糖降下薬との併用療法)、海外 GBCF 試験 (メトホルミンとの併用療法)、海外 GBDA 試験 (メトホルミン及び TZD との併用療法)、海外 GBDB (メトホルミン及びグリメビドとの併用療法)、海外 GBDC 試験 (単独療法) 及び海外 GBDD 試験 (インスリン リスプロとの併用療法) の計 9 試験の併合解析。

¹³³ MedDRA の高位グループ用語 (HGLT) である消化管狭窄および閉塞に分類される事象

¹³⁴ GBDA 試験：最大耐量のメトホルミン及びビオグリタゾンを使用している外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 0.75 mg、1.5 mg 又はエキセナチドを 52 週間投与したときの有効性及び安全性を比較したプラセボ (盲検) 及び実薬対照 (非盲検) 無作為化並行群間比較試験 (プラセボ投与期間は 26 週)。有効性の主要解析は投与 26 週時。

表 40 悪心、嘔吐、下痢及び便秘の発現割合と持続日数の比較（投与 52 週 安全性解析対象集団）

		国内GBDP試験（投与52週）		海外GBDA試験（投与52週）		
		本剤0.75 mg群 (n=280)	リラグルチド群 (n=137)	本剤0.75 mg群 (n=280)	本剤1.5 mg群 (n=279)	エキセナチド群 (n=276)
悪心	発現例数（発現割合%） ^{a)}	17 (6.1)	11 (8.0)	47 (16.8)	81 (29.0)	77 (27.9)
	発現件数 ^{b)}	25	18	56	103	78
	持続日数 ^{b)}	4.4±6.14 2.0 (1, 28)	11.5±14.92 4.0 (1, 53)	32.6±78.00 3.0 (1, 393)	36.9±78.34 5.0 (1, 375)	51.6±90.53 13.0 (1, 405)
嘔吐	発現例数（発現割合%） ^{a)}	5 (1.8)	1 (0.7)	17 (6.1)	47 (16.8)	33 (12.0)
	発現件数 ^{b)}	6	2	29	65	49
	持続日数 ^{b)}	1.3±0.52 1.0 (1, 2)	1.0±0.00 1.0 (1, 1)	21.3±78.92 1.0 (1, 392)	3.2±9.15 1.0 (1, 74)	17.3±55.17 1.0 (1, 321)
下痢	発現例数（発現割合%） ^{a)}	20 (7.1)	6 (4.4)	26 (9.3)	36 (12.9)	21 (7.6)
	発現件数 ^{b)}	23	6	44	60	29
	持続日数 ^{b)}	29.2±60.66 3.0 (1, 278)	66.0±155.30 2.5 (2, 383)	35.8±90.00 2.0 (1, 367)	13.4±36.14 3.0 (1, 227)	5.4±7.38 2.0 (1, 31)
便秘	発現例数（発現割合%） ^{a)}	22 (7.9)	11 (8.0)	5 (1.8)	16 (5.7)	5 (1.8)
	発現件数 ^{b)}	18	5	4	16	5
	持続日数 ^{b)}	94.9±102.21 64.0 (1, 361)	187.2±148.17 154.0 (42, 383)	44.8±30.73 35.0 (20, 89)	8.2±8.67 4.0 (1, 26)	57.8±118.66 4.0 (2, 270)

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値（最小値、最大値）

a) 試験終了時に持続中のイベントを含む

b) 試験終了時に持続中のイベントは含まれていない。

機構は、申請者の説明を了承するが、消化器症状は本剤投与時に発現割合が高かった事象の一つであることから、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消化器症状に関して情報収集する必要があると考える。

3) 膵炎

申請者は、以下のように説明している。国内第 II 相及び第 III 相試験¹³⁵において、急性膵炎（疑いも含む）を専門医で構成される外部判定委員会で判定¹³⁶した。

国内 GBCZ、GBDP 及び GBDY 試験において、外部判定委員会で膵炎と判定された被験者はいなかった。国内 GBDQ 試験において、外部判定委員会で SU 併用群の 2 例が膵炎と判定された。1 例は 4 歳の男性で、投与 4 週の臨床検査にてリパーゼ値の増加（206 U/L（基準値範囲：0～60））、膵アミラーゼ値の増加（97 U/L（基準値範囲：13～53））が認められたため CT 検査を実施し、薬剤性急性膵炎と診断され試験を中止した。副作用と判断されたが、膵炎の典型的な徴候及び症状は認められていないことから、重篤ではないと判断された。中止時の臨床検査にて、基準値上限以下（リパーゼ値が 28 U/L、膵アミラーゼ値が 17 U/L）に低下していることが確認され、薬剤性急性膵炎は回復したと判断された。もう 1 例は 7 歳の女性で、試験参加の 4 ヶ月前に膵腫瘍と診断されていた。本剤投与 1 ヶ月後の膵アミラーゼ値は 26 IU/L（基準値範囲：14～41）、リパーゼ値は 28 IU/L（基準値範囲：7～45）であった。超音波内視鏡下穿刺吸引術を実施し、膵腫瘍は治験薬投与前と比べて変化はなかったが、2 時間後に膵酵素値の急激な上昇（膵アミラーゼ値：1035 IU/L、リパーゼ値：3157 IU/L）と上腹部圧痛が認められた。CT 検査の結果、急性膵炎を示唆する所見は認められなかったことから、当該事象は急性膵炎ではなく、膵酵素異常と判断され、超音波内視鏡

¹³⁵ 第 III 相試験においては、治験薬投与開始以降にリパーゼ値又はアミラーゼ値が基準値上限の 3 倍以上となった場合、症状の有無にかかわらずリパーゼ値又はアミラーゼ値の再測定を実施し、腹部単純コンピュータ断層撮影 (CT) 又は腹部造影 CT もしくは核磁気共鳴画像診断法 (MRI) が行われた。

¹³⁶ 以下の 3 項目のうち 2 項目以上に該当するとき、急性膵炎と診断した。1) 急性膵炎の特徴である腹痛がある。2) アミラーゼ値又はリパーゼ値が基準値上限の 3 倍以上である。3) CT 又は MRI で急性膵炎に特徴的な所見がある。

下穿刺吸引術により引き起こされたと判断された。膵酵素異常は超音波内視鏡下穿刺吸引術から4日目には軽快した（同日の膵アミラーゼ値：22 IU/L、リパーゼ値：25 IU/L）。

プラセボ又は実薬を対照とした国内外の第 II 相及び第 III 相試験の併合解析¹³²においては、外部判定委員会によって9例（プラセボ群1例、本剤群5例、シタグリプチン群3例）が膵炎と判定された。膵炎の種類は、急性膵炎が6例、慢性膵炎が2例、不明が1例であった。重症度が高度と判定されたのは1例（プラセボ群）であった。外部判定委員会で急性膵炎と判定された事象の単位時間当たりの発現件数（件/1000人・年）は、プラセボ群3.523、本剤群0.566及びシタグリプチン群4.707であった。外部判定委員会で慢性膵炎と判定された事象の単位時間当たりの発現件数（件/1000人・年）は、本剤群で0.566であり、他の投与群では慢性膵炎と判定された事象はなかった。

膵酵素について、国内 GBCZ 試験においてベースラインでは基準値範囲内で治験薬投与開始後に基準値上限を超えた被験者の割合は、リパーゼ値ではプラセボ群、本剤0.25 mg 群、0.5 mg 群、0.75 mg 群で、それぞれ2.7%（1/37例）、8.6%（3/35例）、8.6%（3/35例）及び5.9%（2/34例）、アミラーゼ値では、それぞれ2.7%（1/37例）、8.6%（3/35例）、8.3%（3/35例）及び2.9%（1/34例）であった。また、ベースライン値にかかわらず治験薬投与後にリパーゼ値又はアミラーゼ値が基準値上限の3倍を超えた被験者は本剤0.75 mg 群に1例⁹⁹（初回投与直前にリパーゼ値及びアミラーゼ値の上昇が認められ初回投与後に中止）認められ、他の投与群では認められなかった。

国内 GBDP 試験において、ベースラインでは基準値範囲内で治験薬投与後に基準値上限を超えた被験者の割合は、リパーゼ値ではプラセボ群、本剤群及びリラグルチド群で、それぞれ4.9%（3/61例）、18.5%（47/254例）及び29.8%（36/121例）、アミラーゼ値ではそれぞれ6.5%（4/62例）、4.2%（11/261例）及び6.5%（8/124例）であった。また、ベースライン値にかかわらず治験薬投与後に基準値上限の3倍を超えた被験者の割合は、リパーゼ値ではプラセボ群には認められず、本剤群及びリラグルチド群で、1.5%（4/275例）及び1.5%（2/131例）と同程度認められた。アミラーゼ値ではプラセボ群で1.5%（1/65例）認められたが、本剤群及びリラグルチド群では認められなかった。基準値上限の3倍を超えたいずれの被験者も治験薬の投与は継続され、基準値上限以下に低下したか、又は低下傾向となった。なお、投与52週においても同様の傾向が認められた。

国内 GBDY 試験において、ベースラインでは基準値範囲内で治験薬投与後に基準値上限を超えた被験者の割合は、リパーゼ値では本剤群及びインスリン グラルギン群で、それぞれ26.3%（41/156例）及び3.6%（6/165例）であり、アミラーゼ値ではそれぞれ8.3%（14/169例）及び5.4%（9/168例）であった。また、ベースライン値にかかわらず治験薬投与後に基準値上限の3倍を超えた被験者の割合は、リパーゼ値では本剤群及びインスリン グラルギン群で、それぞれ3.4%（6/175例）及び0.6%（1/179例）であり、アミラーゼ値ではいずれの投与群でも認められなかった。基準値上限の3倍を超えたいずれの被験者も治験薬の投与は継続され、基準値上限以下に低下したか、又は低下傾向であった。

国内 GBDQ 試験において、ベースラインでは基準値範囲内で治験薬投与後に基準値上限を超えた被験者の割合は、リパーゼ値では併用群全体で34.9%（126/361例）、アミラーゼ値では併用群全体で10.1%（37/367例）であった。また、ベースライン値にかかわらず治験薬投与後に基準値上限の3倍を超えた被験者の割合は、リパーゼ値では併用群全体で4.1%（16/394例）、アミラーゼ値では併用群全体で0.8%（3/394例）であった。リパーゼ値が基準値上限の3倍を超えた被験者のうち、1例は急性膵炎のため治験薬の投与が中止されたが（前述のSU併用群における急性膵炎の発現例）、他は治験薬の投与が継続され、リパーゼ値は基準値上限以下に低下したか、又は低下傾

向であった。アミラーゼ値が基準値上限の 3 倍を超えた被験者のいずれも治験薬の投与は継続され、アミラーゼ値は基準値上限以下に低下したか、又は低下傾向であった。

以上より、本剤による膵酵素値の増加は認められたが、膵炎発現リスクの明らかな増加は示されなかった。

機構は、本剤群で膵酵素値の上昇が認められていることを踏まえ、本剤の添付文書において類薬と同様に膵炎について注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き膵炎に関して情報収集する必要があると考える。

4) 注射部位反応

申請者は以下のように説明している。国内 GBCZ 試験において注射部位反応に関連する有害事象¹³⁷は報告されなかった。

国内 GBDP 試験において、注射部位反応に関連する有害事象の発現割合は、本剤群 2.1% (6/280 例)、リラグルチド群 4.4% (6/137 例) であり、プラセボ群では認められなかった。最も多く認められた事象は、注射部位そう痒感であり、本剤群 3 例、リラグルチド群 4 例に認められた。注射部位反応に関連する有害事象のいずれの事象も重症度は軽度又は中等度であった。本剤群の 1 例が、中等度の注射部位発疹により試験を中止した。なお、投与 52 週においても同様の傾向が認められた。

国内 GBDY 試験において、注射部位反応に関連する有害事象の発現割合は、本剤群 1.7% (3/181 例)、インスリン グラルギン群 0.6% (1/180 例) であった。特定の事象が多く発現する傾向は認められず、いずれの事象も重症度は軽度であり、試験を中止した被験者はいなかった。

国内 GBDQ 試験において、注射部位反応に関連する有害事象の発現割合は併用群全体で 4.8% (19/394 例) であった。最も多く認められた事象は、注射部位そう痒感であり、2.5% (10/394 例) 認められた。注射部位反応に関連する有害事象のいずれの事象も重症度は軽度又は中等度であった。SU 併用群で、中等度の注射部位反応により 1 例が試験を中止した。

プラセボ対照の国内外の第 II 相及び第 III 相試験の併合解析¹³⁸において、注射部位反応に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.9% (6/703 例)、本剤群 1.7% (38/2213 例) であった。最も多く認められた事象は、プラセボ群及び本剤群ともに注射部位血腫で、発現割合は 0.4% (3/703 例) 及び 0.8% (17/2213 例) であった。本剤群 0.75 mg 群の 1 例が中等度の注射直後反応のため、本剤 1.5 mg 群の 1 例が高度の注射部位疼痛のため、試験を中止した。

対照薬が注射剤である海外臨床試験 (GBDA、GBDB 及び GBDD 試験) における注射部位反応に関連する有害事象の発現割合について、海外 GBDA 試験 (治験薬投与期間 52 週間) では、本剤 0.75 mg 群 5.0% (14/280 例)、1.5 mg 群 2.9% (8/279 例)、エキセナチド (1 日 2 回投与製剤) 群 5.1% (14/276 例) であった。海外 GBDB 試験 (治験薬投与期間 78 週間) では、本剤 0.75 mg 群 0.7% (2/272 例)、1.5 mg 群 0.7% (2/273 例)、インスリン グラルギン群 0.0% (0/262 例) であった。

¹³⁷ MedDRA の高位用語 (HLT) の注射部位反応に分類される事象

¹³⁸ プラセボを対象とした国内 GBCZ 試験、海外 GBCF (メトホルミンとの併用療法)、海外 GBCJ (SU、BG、TZD、DPP-4 阻害薬のうち 2 種類との併用療法)、海外 GBCK (単独療法)、海外 GBDA (メトホルミン及び TZD との併用療法)、海外 GBDN (DPP-4 阻害薬以外の経口血糖降下薬との併用療法) の計 6 試験の併合解析

海外 GBDD 試験（治験薬投与期間 52 週間）では、本剤 0.75 mg 群 1.4%（4/293 例）、1.5 mg 群 0.3%（1/295 例）、インスリン グラルギン群 0.0%（0/296 例）であった。

以上より、国内の臨床試験における注射部位反応に関連する有害事象の発現割合は低く、高度なものはなかった。海外の臨床試験においても、注射部位反応に関連する有害事象の発現割合は低かった。

機構は、本剤投与により認められた注射部位に関連する有害事象の多くは軽度又は中等度であることから、大きな懸念はみられていないと考えるが、注射部位反応により試験を中止した被験者も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) 抗デュラグルチド抗体産生における影響

申請者は、以下のように説明している。国内 GBCZ 試験の本剤群において、ベースライン及び治験薬投与後に抗デュラグルチド抗体陽性¹¹²となった被験者はいなかった。国内第 III 相試験（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）で本剤が投与され、抗デュラグルチド抗体の測定結果を有する 910 例中 13 例が抗デュラグルチド抗体陽性であり、その内訳は、国内 GBDP 試験では本剤群 280 例中 3 例（1.1%）、国内 GBDY 試験では本剤群 181 例中 1 例（0.6%）、国内 GBDQ 試験では 394 例中 9 例¹³⁹（2.3%）であった。抗体陽性であった 13 例中 1 例（GBDP 試験）を除く 12 例でデュラグルチド中和抗体が認められた。内因性 GLP-1 交差反応性抗体も 1 例（中和抗体が認められた被験者とは異なる GBDP 試験の被験者）を除く 12 例に認められ、内因性 GLP-1 中和抗体を有していたのは 4 例（GBDY 試験 1 例、GBDQ 試験 3 例：いずれの被験者もデュラグルチド中和抗体、内因性 GLP-1 交差反応性抗体も陽性）であった。

抗デュラグルチド抗体による有効性への影響について、本剤投与後に抗デュラグルチド抗体陽性となった被験者が少なかったことから、関連性を明確にすることは困難であるが、ベースラインからの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は、投与 26 週時では抗デュラグルチド抗体陽性で $-1.41 \pm 1.54\%$ （n=13）、抗体陰性で $-1.60 \pm 0.89\%$ （n=839）、投与 52 週時では抗デュラグルチド抗体陽性で $-1.58 \pm 1.52\%$ （n=12）、抗体陰性で $-1.55 \pm 0.97\%$ （n=662）であり、抗体の有無による大きな違いはなかった。国内第 III 相試験において抗デュラグルチド抗体陽性の被験者のうち、GBDQ 試験の 1 例では投与 26 週に抗体価 2 倍、投与 38 週に抗体価 32 倍となり、投与 38 週で効果不十分のために治験薬の投与を中止した。当該被験者において、投与 26 週では内因性 GLP-1 交差反応性抗体が認められたがデュラグルチド中和抗体及び内因性 GLP-1 中和抗体は認められず、投与 38 週では内因性 GLP-1 交差反応性抗体、デュラグルチド中和抗体及び内因性 GLP-1 中和抗体のいずれも認められた。

抗デュラグルチド抗体による安全性への影響について、国内 GBDP 試験において抗デュラグルチド抗体陽性 3 例のうち 1 例では有害事象は認められなかった。2 例（軽度のリパーゼの増加/鼻咽頭炎、腰部脊柱管狭窄症/接触性皮膚炎）で有害事象が認められた。国内 GBDY 試験において、

¹³⁹ SU 併用群 1 例、 α -GI 併用群 1 例、TZD 併用群 3 例、グリニド併用群 4 例

抗デュラグルチド抗体陽性の1例において、軽度の悪心の有害事象が認められた。国内 GBDQ 試験において、抗デュラグルチド抗体陽性9例のうち、有害事象は7例25件¹⁴⁰認められた。

海外の第II相及び第III相試験¹⁴¹において本剤投与後に抗デュラグルチド抗体陽性の被験者の割合は0~3.7%で、合計64例に抗デュラグルチド抗体が発現した。このうち、8例に重篤な有害事象（低血糖2例、リンパ節炎、虫垂炎、骨髄炎、胃腸炎、不安定狭心症、腸炎/低血糖、各1例）が認められたが、治験薬の投与が中止された被験者はいなかった。

以上より、国内の第II相及び第III相試験並びに併合解析において、本剤投与後に抗デュラグルチド抗体を発現した被験者の割合は低く、抗体産生による有効性及び安全性に影響は認められなかった。

機構は、臨床試験において抗デュラグルチド抗体を発現した症例は少なく、抗体産生による有効性及び安全性への影響も認められていないことから、申請者の見解に特段の問題はないと考える。

6) 過敏症

申請者は、以下のように説明している。国内 GBCZ 試験において、過敏症関連の有害事象¹⁴²は認められなかった。国内 GBDP 試験（投与52週）において、過敏症関連の有害事象の発現割合は、本剤群0.7%（2/280例、眼瞼浮腫、薬疹、各1例）リラグルチド群2.2%（3/137例、蕁麻疹3例）であり、プラセボ/本剤群1.4%（1/70例、喘息、プラセボ投与期間中に発現）であった。その他、本剤群で認められた軽度の薬疹1例が、過敏症の可能性があると判断された。国内 GBDY 試験において、過敏症関連の有害事象の発現割合は、インスリン グラルギン群0.4%（1/180例、慢性蕁麻疹（軽度））であり、本剤群では過敏症関連の有害事象は認められなかった。国内 GBDQ 試験において、過敏症関連の有害事象の発現割合は、併用群全体で1.5%（6/394例、蕁麻疹5例（α-GI併用群2例、SU併用群、BG併用群、TZD併用群、各1例）、顔面腫脹1例（BG併用群））であり、いずれの事象も重症度は軽度であった。

プラセボ対照の国内外の第II相及び第III相試験の併合解析¹³⁸において、過敏症関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群0.7%（5/703例）、本剤群0.3%（7/2213例）と同程度であった。最も多く認められた事象は蕁麻疹であり、プラセボ群0.3%（2/703例）及び本剤群0.2%（5/2213例）に認められた。

プラセボ又は実薬を対照とした国内外の第II相及び第III相試験の併合解析¹³²において、本剤群における過敏症関連の有害事象の発現割合は0.5%（19/3907例）であった。このうち3例が高度

¹⁴⁰ 鼻咽頭炎/紫斑（SU併用群）、腹部膨満/悪心/関節痛/裂傷/足部白癬/気管支炎（2件）/痔核/下痢/注射部位そう痒感（TZD併用群）、リパーゼ増加/アミラーゼ増加（TZD併用群）、脂肪肝/胃炎/糖尿病網膜症/体重増加（TZD併用群）、注射部位そう痒感/鼻咽頭炎/体重増加（グリニド併用群）、不眠症/便秘/痛風（グリニド併用群）、関節痛（グリニド併用群）。TZD併用群の1例2件（脂肪肝（軽度から中等度への悪化）/体重増加）とグリニド併用群の1例1件（不眠症）が中等度であったが、その他はすべて軽度な事象であった。

¹⁴¹ プラセボ又は実薬を対象とした海外第II相試験（GBCJ（SU、BG、TZD、DPP-4阻害薬のうち2種類との併用療法）、GBCK（単独療法）、及びGBDN（DPP-4阻害薬以外の経口血糖降下薬との併用療法）試験）、海外第II/III相試験（GBCF（メトホルミンとの併用療法）試験）、海外第III相試験（GBDA（メトホルミン及びTZDとの併用療法）、GBDB（メトホルミン及びグリメピリドとの併用療法）、GBDC（単独療法）、及びGBDD（インスリンリスプロとの併用療法）試験）の計8試験

¹⁴² MedDRA 標準検索式（SMQ）の「アナフィラキシー反応（狭域）」、「血管浮腫（狭域）」、及び「重症皮膚副作用（狭域）」に該当する事象

又は注目すべき有害事象と判断された。1例目は海外 GBCF 試験¹⁴³の本剤 0.75 mg 群の 4 歳コーカシアン女性で、本剤投与開始約 21 ヶ月後に、水疱性変化を伴う中等度の重篤な多形紅斑（基本語：ステイブンス・ジョンソン症候群）が認められたが、治験薬を中止することなく 9 日後に当該事象は消失し、計画通り試験を完了した。重症度は中等度で副作用と判断されたが、粘膜病変を伴わない紅斑性の丘疹の発現日に投与を開始したオキサシリンとの関連性が示唆された。2例目は海外 GBCF 試験¹⁴³の本剤 0.75 mg 群の 4 歳アジア人女性で、本剤投与開始約 32 週後にアナフィラキシーショックが認められ、1 日間続いたが、治験薬投与中止には至らず、計画通り試験を完了した。重症度は中等度であり、食物アレルギーと関連ありと判断され、治験薬との因果関係は否定された。3例目は海外 GBCJ 試験¹⁴⁴の本剤 1.0/2.0 mg 群の 5 歳ヒスパニック系男性であり、第 4 週の本剤 1.0 mg 投与 7 日後に高度の蕁麻疹が認められたが、その日のうちに回復し、投与は継続され計画通り試験を完了した。この事象は重篤と判断されず、治験薬との因果関係は否定された。

過敏症関連の有害事象を発現した被験者において、治験薬投与後に抗デュラグルチド抗体を発現した被験者はいなかったことから、抗デュラグルチド抗体の発現と過敏症関連の有害事象の発現の関連性は低いことが示唆された。

以上より、国内の臨床試験における過敏症に関連する有害事象の発現割合は低く、海外の臨床試験においても、過敏症関連の有害事象の発現割合は低かった。

機構は、本剤投与により認められた過敏症関連の有害事象の発現は少なく、多くの事象は重症度が軽度であることから、大きな懸念はみられていないと考えるが、臨床試験における検討例数は限られていることから、製造販売後調査において引き続き過敏症に関して情報収集する必要があると考える。

7) 心血管系リスク

機構は、臨床試験における心血管系事象の発現状況、バイタルサイン、生理機能検査及び血液生化学的検査の結果から、本剤の心血管系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。本剤の臨床試験では、心血管系及び脳血管系の有害事象¹⁴⁵について心血管イベントへの該当性を外部判定委員会で評価した。国内 GBCZ 試験では心血管イベントと判定された事象はなかった。国内 GBDP 試験において、心血管イベントと判定された事象はなかった。国内 GBDY 試験において、心血管イベントと判定された事象は本剤群 4 例（脳梗塞 2 例、急性心筋梗塞/経皮的冠インターベンション、狭心症、各 1 例）、インスリン グラルギン群 1 例（脊髄梗塞/頭蓋内動脈瘤）に認められたが、致命的な事象はなかった¹⁴⁶。重篤な有害事象は、本剤群の 3 例（脳梗塞 2 例、急性心筋梗塞 1 例）、インスリン グラルギン群の 1 例（脊髄梗塞）に

¹⁴³ GBCF 試験：メトホルミンを使用している外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤及びシタグリブチンを 24 ヶ月間投与したときの有効性及び安全性を比較したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（プラセボ投与期間は 6 ヶ月）。有効性の主要解析は投与 52 週時。本剤の用量は、stage I では、0.25、0.5、0.75、1.0、1.5、2.0 及び 3.0 mg の 7 用量、stage II では 0.75 及び 1.5 mg の 2 用量とされた。

¹⁴⁴ GBCJ 試験：過体重又は肥満の外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤を 16 週間投与したときの有効性及び安全性を比較したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。本剤の用量は、0.5（4 週間）/1.0（12 週間）、1.0（16 週間）及び 1.0（4 週間）/2.0 mg（12 週間）の 3 用量とされた。

¹⁴⁵ 心血管系死亡、並びに心筋梗塞、入院を要する不安定狭心症、入院を要する心不全、冠状動脈インターベンション（冠動脈バイパス・グラフト又は経皮的冠動脈インターベンション等）、脳血管障害及び一過性脳虚血発作を含む脳血管イベント

¹⁴⁶ 本剤群の狭心症の症例は試験終了後に経皮的冠インターベンションが実施された。インスリン グラルギン群の頭蓋内動脈瘤は試験完了後に認められた。

認められた。脳梗塞及び急性心筋梗塞の各 1 例は、当該事象により試験を中止した。国内 GBDQ 試験において、心血管イベントと判定された事象は本剤群 5 例 (SU 併用群 3 例 (冠動脈形成/うっ血性心不全/急性心筋梗塞、脳梗塞、冠動脈ステント/不安定狭心症)、 α -GI 併用群 2 例 (冠動脈バイパス/心筋虚血、経皮的冠インターベンション)) に認められたが、致命的な事象はなかった。重篤な有害事象は、SU 併用群に 2 例 (急性心筋梗塞、不安定狭心症) 及び α -GI 併用群に 2 例 (冠動脈狭窄、心筋虚血) 認められた。

国内第 II 相及び第 III 相試験 (GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験) の併合解析において、本剤群及び対照群における主要な心血管イベント (心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、入院を要する不安定狭心症及び非致死性脳血管障害) の単位時間当たりの発現件数 (件/1000 人・年) は、非致死性心筋梗塞では 1.19 及び 0.00、入院を要する不安定狭心症では 1.19 及び 0.00、非致死性脳血管障害では 3.58 及び 3.48 であった。

プラセボ又は実薬を対照とした国内外の第 II 相及び第 III 相試験の併合解析¹³²において、主要な心血管イベントの発現割合は本剤群 0.67% (26/3885 例)、対照群 1.18% (25/2125 例) であり、Cox 比例ハザードモデルによる対照群に対する本剤群のハザード比及びその 98.02%信頼区間は、0.57 [0.30, 1.10] であった。事象別では、心血管系死亡で 0.35 [0.07, 1.87]、非致死性心筋梗塞で 0.35 [0.13, 0.95]、入院を要する不安定狭心症で 0.28 [0.05, 1.46]、非致死性脳血管障害で 1.61 [0.42, 6.20] であった。本剤群及び対照群における心血管イベントの発現割合は、心血管系死亡では 0.08% (3/3885 例) 及び 0.24% (5/2125 例)、非致死性心筋梗塞では 0.23% (9/3885 例) 及び 0.66% (14/2125 例)、入院を要する不安定狭心症では 0.08% (3/3885 例) 及び 0.28% (6/2125 例)、非致死性脳血管障害では 0.31% (12/3885 例) 及び 0.19% (4/2125 例) であった。

バイタルサインについて、血圧 (座位収縮期血圧及び拡張期血圧、以下同順) のベースラインからの変化量 (調整済み平均値) は、国内 GBCZ 試験の投与 12 週では、プラセボ群-0.02 及び-2.40 mmHg、本剤 0.75 mg 群-4.38 及び-3.64 mmHg であった。国内 GBDP 試験の投与 52 週では、本剤継続群 1.45 及び 1.56 mmHg、リラグルチド群-1.58 及び 1.27 mmHg であり、大きな変化はなかった。国内 GBDY 試験の投与 26 週では、本剤群 0.39 及び 0.34 mmHg、インスリン グラルギン群 2.69 及び 0.31 mmHg であり、大きな変化はなかった。国内 GBDQ 試験の投与 52 週では、SU 併用群-1.88 及び-0.74 mmHg、BG 併用群 0.91 及び 0.50 mmHg、 α -GI 併用群-0.59 及び-0.01 mmHg、TZD 併用群 1.00 及び 0.54 mmHg、グリニド併用群-2.11 及び-1.08 mmHg であり、いずれの併用群でも大きな変化はなかった。

脈拍数について、ベースラインからの変化量 (調整済み平均値) は、国内 GBCZ 試験の投与 12 週では、本剤 0.75 mg 群 1.32 bpm、プラセボ群-3.44 bpm であった。国内 GBDP 試験の投与 52 週では、本剤継続群 3.45 bpm、リラグルチド群 4.99 bpm であった。国内 GBDY 試験の投与 26 週では、本剤群 2.98 bpm、インスリン グラルギン群-0.98 bpm であった。国内 GBDQ 試験の投与 52 週では、SU 併用群 2.77 bpm、BG 併用群 3.05 bpm、 α -GI 併用群 1.71 bpm、TZD 併用群 1.81 bpm 及びグリニド併用群 3.70 bpm であった。脈拍数増加に関連する有害事象について、国内 GBCZ 試験では認められず、国内 GBDP 試験では本剤継続群で 5 例 (1.8%) に動悸、リラグルチド群で 1 例 (0.7%) に心室性期外収縮が認められた。重症度は本剤継続群の動悸 1 例中等度と判断されたが、他は軽度であった。副作用と判断されたのは本剤継続群の動悸 1 例 (重症度は軽度) のみであった。国内 GBDY 試験では、本剤群で 1 例に心拍数増加 (軽度)、インスリン グラルギン群で動悸 (軽度) 及び上室性頻脈 (中等度) が各 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。

国内 GBDQ 試験では、頻脈 4 例 (SU 併用群 3 例、 α -GI 併用群 1 例)、動悸 3 例 (SU 併用群 1 例、 α -GI 併用群 1 例、グリニド併用群 1 例)、不整脈 1 例 (グリニド併用群)、心房細動 1 例 (SU 併用群) が認められた。このうち、頻脈 4 例及び動悸 1 例 (α -GI 併用群) が副作用と判断された。重症度は、動悸 (α -GI 併用群) は高度と判断され、投与中止に至ったが、他はいずれも軽度であった。

座位脈拍数がベースラインから 5 bpm を超えて増加した被験者の割合について、国内 GBDP 試験の投与 26 週時では、プラセボ群 25.7% (18/70 例)、本剤群 38.9% (109/280 例)、リラグルチド群 48.5% (66/136 例)、投与 52 週時では、本剤継続群 39.3% (110/280 例)、リラグルチド群 50.7% (69/136 例) であった。国内 GBDY 試験の投与 26 週時では、本剤群 35.6% (64/180 例)、インスリン グラルギン群 17.2% (31/180 例) であった。

体重について、ベースラインからの変化量 (調整済み平均値) は、国内 GBCZ 試験の投与 12 週では、本剤 0.75 mg 群-0.58 kg、プラセボ群-0.84 kg であった。国内 GBDP 試験の投与 52 週では、本剤継続群-0.17 kg、リラグルチド群-0.13 kg であった。国内 GBDY 試験の投与 26 週では、本剤群 -0.48 kg、インスリン グラルギン群 0.94 kg であった。国内 GBDQ 試験の投与 52 週では、SU 併用群 0.10 kg、BG 併用群-0.87 kg、 α -GI 併用群-1.24 kg、TZD 併用群 1.02 kg、グリニド併用群 0.04 kg であった。

脂質パラメータについて、総コレステロール (以下、「TC」)、LDL コレステロール (以下、「LDL-C」)、HDL コレステロール (以下、「HDL-C」) 及びトリグリセリド (以下、「TG」) (以下同順) のベースラインからの変化量 (調整済み平均値) は、国内 GBDP 試験の投与 52 週では、本剤継続群-7.8、-5.5、-0.5 及び-10.8 mg/dL、リラグルチド群-9.0、-6.5、-1.0 及び-9.3 mg/dL であった。国内 GBDY 試験の投与 26 週では、本剤群-8.5、-6.6、0.9 及び-16.2 mg/dL、インスリン グラルギン群 1.6、2.9、0.5 及び-10.3 mg/dL であった。国内 GBDQ 試験の投与 52 週では、SU 併用群 -5.1、-2.7、0.1 及び-17.7 mg/dL、BG 併用群-7.7、-5.3、2.0 及び-16.6 mg/dL、 α -GI 併用群-8.8、-7.2、2.3 及び-15.5 mg/dL、TZD 併用群-15.7、-12.2、-1.4 及び-18.5 mg/dL、グリニド併用群-6.4、-6.1、-0.1 及び 0.0 mg/dL であった。

以上より、国内外の臨床試験において、本剤による心血管イベントの発現リスクの明らかな増大は認められなかった。バイタルサイン及び臨床検査所見については、本剤投与により血圧に関しては明らかな変化は認められなかった。脈拍数については本剤群で一貫して増加が認められたが、増加の程度は、リラグルチド群と比べて大きくなることはなく、上室性不整脈又は心室性頻脈性不整脈などの有害事象が対照群と比べて増加することもなかったことから、臨床的に意味のある変化ではないと考える。体重については、本剤単独療法では変化は認められず、併用療法ではその併用薬により体重への影響に差が認められた。脂質パラメータについては、本剤投与により改善が認められた。

なお、心血管イベントの発症リスクが高い 2 型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照心血管アウトカム試験を海外で実施中である。

機構は、以下のように考える。臨床試験において、本剤投与により脈拍数の増加が認められているが、問題となるような血圧、体重、脂質パラメータの変化が認められておらず、本剤投与による心血管イベントの明らかな増加も認められていない。したがって、申請者の回答は概ね了承可能である。しかしながら、臨床試験における検討例数及び評価期間は限られていること、脈拍数の増加

が認められていること等から、製造販売後調査等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。

8) PR 間隔の延長

申請者は、以下のように説明している。QT/QTc 評価試験 (GBCC 試験) において、本剤 4 及び 7 mg 投与時では PR 間隔の延長が認められたが、国内第 II 相及び第 III 相試験 (GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験) において、第二度房室ブロック以上の房室伝導障害が認められた被験者はいなかった。

PR 間隔について、ベースラインからの変化量 (調整済み平均値) は、国内 GBCZ 試験の投与 12 週時ではプラセボ群-1.74 msec、本剤 0.25 mg 群 3.53 msec、0.5 mg 群 1.04 msec、0.75 mg 群 2.22 msec であり、本剤 0.25 mg 群で延長が認められたが、本薬血漿中濃度と PR 間隔のベースラインからの変化量の間には明確な相関はみられなかった。国内 GBDP 試験の投与 26 週時では、プラセボ群-0.45 msec、本剤群 2.20 msec、リラグルチド群 2.07 msec、52 週時では、本剤継続群 2.81 msec、リラグルチド群 3.71 msec であった。国内 GBDY 試験の投与 26 週時では、本剤群 3.08 msec、インスリン グラルギン群-0.69 msec であった。国内 GBDQ 試験の投与 52 週時では、SU 併用群 1.81 msec、BG 併用群 2.28 msec、 α -GI 併用群 3.25 msec、TZD 併用群 0.83 msec、グリニド併用群 1.63 msec であった。

ベースラインの PR 間隔が 200 msec 以下で治験薬投与後に 200 msec 超となった被験者の割合は、国内 GBCZ 試験ではプラセボ群 5.7% (2/35 例)、本剤 0.25 mg 群 5.7% (2/35 例) であり、本剤 0.5 mg 群及び 0.75 mg 群では認められなかった。国内 GBDP 試験では投与 26 週でプラセボ群 5.1% (3/59 例)、本剤群 2.0% (5/254 例)、リラグルチド群 5.1% (6/118 例) であり、プラセボ群及びリラグルチド群に比べて本剤群で発現割合が増加することはなかった。投与 52 週では本剤継続群 4.7% (12/255 例)、リラグルチド群 6.7% (8/119 例) であった。国内 GBDY 試験では本剤群 5.6% (9/160 例)、インスリン グラルギン群 1.2% (2/164 例) であった。国内 GBDQ 試験では併用群全体で 6.4% (23/361 例) であった。

プラセボ又は実薬を対照とした国内外の第 II 相及び第 III 相試験の併合解析¹³² について、ベースラインの PR 間隔が 200 msec 以下で治験薬投与後に 200 msec 超となった被験者の割合は、プラセボ群 2.4% (16/669 例)、本剤 0.75 mg 群 3.8% (62/1629 例)、本剤 1.5 mg 群 4.2% (67/1609 例) であった。

以上より、本剤投与によりわずかな PR 間隔の延長は認められるが、臨床的に重要な第二度房室ブロックが認められなかったことから、臨床的に重要なリスクはないと考えられる。

機構は、申請者の説明は概ね了承可能と考えるが、臨床試験における検討例数及び評価期間が限られていることから、製造販売後調査において房室ブロック等の PR 延長に関連する事象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。器官別大分類「良性、悪性および詳細不明の新生物」に分類される有害事象について、国内 GBCZ 試験では本剤 0.75 mg 群に 1 例 (副腎腺種/腺癌⁹⁹) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

国内 GBDP 試験では、本剤継続群に 4 例（結腸癌 3 例、子宮平滑筋腫 1 例）、リラグルチド群に 2 例（十二指腸新生物/膵癌/甲状腺新生物 1 例、皮膚乳頭腫 1 例）、プラセボ/本剤群に 4 例 5 件（プラセボ投与期 2 件（子宮平滑筋腫、髄膜腫）、本剤投与期 3 件（浸潤性乳管癌、卵巣癌、前立腺癌）、髄膜腫と浸潤性乳管癌は同一症例）、後観察期に 1 例（膵癌）認められた。本剤継続群の結腸癌 1 例、プラセボ/本剤群の本剤投与期の前立腺癌 1 例及び後観察期の膵癌 1 例は副作用と判断された。前立腺癌の症例は 6 歳男性で治験薬投与開始 251 日目に発現が認められ投与中止となった。治験薬投与開始から約 8 ヶ月後（本剤投与開始からは約 2 ヶ月後）の事象であることから、治験担当医師は副作用と判断した。膵癌の症例は 6 歳男性で治験薬の投与終了約 1 ヶ月後にアミラーゼとリパーゼの上昇が認められ、投与終了約 2 ヶ月後に膵癌と診断された。

国内 GBDY 試験においては、本剤群に 2 例（結腸新生物、肝癌破裂）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。

国内 GBDQ 試験においては、SU 併用群に 4 例（皮膚乳頭腫、胃腺癌、胃癌、新生物）、BG 併用群に 1 例（軟部組織の良性新生物/軟部組織新生物）、 α -GI 併用群に 2 例（胆管癌、卵巣新生物）、TZD 併用群に 1 例（皮膚乳頭腫）、後観察期のグリニド併用群に 1 例（直腸癌）認められた。そのうち、SU 併用群の胃腺癌は副作用と判断された。胃腺癌の症例は 6 歳男性で治験薬投与開始 283 日目に発現が認められ投与中止となった。

プラセボ又は実薬を対照とした国内外の第 II 相及び第 III 相試験の併合解析¹³²において、悪性腫瘍に関連する事象¹⁴⁷の発現割合及び単位時間あたりの発現件数（件/1000 人・年）は、プラセボ群 1.0%（7/703 例）及び 24.6、本剤群 1.2%（48/4006 例）及び 13.9、シタグリプチン群 2.1%（9/439 例）及び 14.1、エキセナチド群 1.1%（3/276 例）及び 12.7、インスリン グラルギン群 2.2%（12/558 例）及び 19.3 であり、発現状況は群間で類似していた。メトホルミン群（GBDC 試験¹⁴⁸）では悪性腫瘍に関連する事象は報告されなかった。いずれかの群で 3 例以上に認められた各癌腫（甲状腺新生物/甲状腺癌、乳癌、基底細胞癌）の単位時間あたりの発現件数（件/1000 人・年）について、甲状腺新生物/甲状腺癌はプラセボ群 0、本剤群 1.98、シタグリプチン群 1.57、エキセナチド群 4.23、インスリン グラルギン群 3.22、乳癌はプラセボ群 0、本剤群 1.70、シタグリプチン群 1.57、エキセナチド群 0、インスリン グラルギン群 3.22、基底細胞癌はプラセボ群 0、本剤群 1.98、シタグリプチン群 1.57、エキセナチド群 0、インスリン グラルギン群 0 であった。

ラットを用いた 24 ヶ月間投与がん原性試験において、他の GLP-1 受容体作動薬と同様に、雌雄のラットで甲状腺 C 細胞の過形成及び腫瘍の発現頻度の増加が認められたことから、国内外の第 II 相及び第 III 相試験において、甲状腺癌の発現状況及び甲状腺に特異的な血清カルシトニンを検討した。

甲状腺癌の発現状況について、プラセボ又は実薬を対照とした国内外の第 II 相及び第 III 相試験の併合解析¹³²における本剤群の甲状腺癌の発現割合及び単位時間あたりの発現件数（件/1000 人・年）は 0.07%（3/4006 例）及び 0.85 であり、そのうち甲状腺髄様癌は 0.02%（1/4006 例）及び 0.28、甲状腺乳頭癌は 0.05%（2/4006 例）及び 0.57 であり、他の投与群で認められなかった。甲状腺癌を発現した症例数が少ないことから、本剤の甲状腺癌に対するリスクを評価することは困難であった。

¹⁴⁷ MedDRA 標準検索式（SMQ）「悪性および詳細不明の腫瘍（狭域）」に該当する事象

¹⁴⁸ GBDC 試験：外国人早期 2 型糖尿病患者を対象に、本剤（0.75 mg 又は 1.5 mg）又はメトホルミンを 52 週間投与したときの有効性及び安全性を比較した実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。有効性の主要解析は投与 26 週時。

甲状腺髄様癌を発現した症例は海外 GBCF 試験¹⁴³の 5 歳コーカシアン女性で、用量選択期で本剤 2 mg 群に割り付けられ、投与 6 ヶ月後に治験実施計画書に基づき投与を中止した。カルシトニン値はベースラインで 91.5 pg/mL、投与中止時で 61.7 pg/mL、投与中止から 3 ヶ月後で 82.8 pg/mL であった。超音波検査の結果、両側性に多発性小結節が認められ、結節の細針吸引の結果、濾胞性新生物と一致する甲状腺上皮細胞が認められた。投与中止 6 ヶ月後に、左側甲状腺切除術を実施し、左甲状腺髄様癌と診断された。その後もカルシトニン値の高値が持続し、多発性内分泌腫瘍症 2 型又は甲状腺髄様癌に関連する RET プロトオンコジーン変異に対するヘテロ接合が陽性であったこと、甲状腺右葉に残存する小結節があったことから、右側甲状腺切除術を実施し、甲状腺髄様癌と診断された。ベースラインのカルシトニン値は基準値上限の約 8 倍であり、ベースラインからカルシトニン値が増加しなかったことに加えて、既存の RET プロトオンコジーン生殖細胞系列変異が陽性の被験者であったため、治験開始時に既に存在していた合併症であると考えられる。

甲状腺乳頭癌を発現した 1 例目は、海外 GBCF 試験の 4 歳アジア人女性で、本剤 1.5 mg が投与された。甲状腺腫瘍の家族歴があった。定期検査で甲状腺結節が認められたため、甲状腺全摘出術が行われ、多発性甲状腺乳頭癌と診断された。被験者は甲状腺結節が認められた 1 週間以内に治験薬の投与を中止したが、104 週間の試験を完了した。試験期間中にカルシトニン値が 1.0 pg/mL を超えることはなかった。甲状腺乳頭癌を発現した 2 例目は、海外 GBDB 試験の 4 歳コーカシアン女性で、本剤 1.5 mg が投与された。投与開始から約 3 ヶ月後、多発性の甲状腺結節が認められ、甲状腺結節の発見から約 5 ヶ月後、治験薬の投与を中止した。1 週間後、甲状腺摘出術を実施し、濾胞型乳頭癌と診断された。試験期間中にカルシトニン値が 4.9 pg/mL を超えることはなかった。

血清カルシトニン値について、国内外の第 II 相及び第 III 相試験では治験薬投与後にベースライン（スクリーニング値とベースライン値の平均値）から 50%以上上昇し、かつ最大値が 20 pg/mL 以上となった被験者について、臨床的に問題となる可能性があるものとして評価した。国内第 II 相及び第 III 相試験（GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）では、いずれの投与群においてもベースラインからの増加は認められず、臨床的に問題となる可能性があるとは判断された被験者もいなかった。

血清カルシトニンを測定した国内外の第 II 相及び第 III 相試験の併合解析¹⁴⁹において、臨床的に問題となる可能性があるとは判断された被験者の割合及び単位時間当たりの例数（例/1000 人・年）は、プラセボ群 0.3%（2/605 例）及び 7.75、本剤 0.75 mg 群 0.6%（11/1765 例）及び 6.38、本剤 1.5 mg 群 0.8%（13/1733 例）及び 7.72、シタグリプチン群 0.7%（3/439 例）及び 4.71、エキセナチド群 0.4%（1/276 例）及び 4.23、インスリン グラルギン群 0.7%（4/558 例）及び 6.44 であり、プラセボ群、本剤 0.75 mg 群、1.5 mg 群及びインスリン グラルギン群で同程度であった。

投与期間 26 週以上のプラセボを対照とした海外第 II 相及び第 III 相試験の併合解析¹⁵⁰において、血清カルシトニン値（pg/mL）の最終観察時点におけるベースラインからの変化量のプラセボ群と本剤群との群間差（調整済み平均値）とその 95%信頼区間は、0.17 [-0.03, 0.36] pg/mL であり、顕著な差は認められなかった。

¹⁴⁹ 血清カルシトニンを測定した国内 GBCZ 試験及び海外試験 6 試験（GBCF（メトホルミンとの併用療法）、GBDA（メトホルミン及び TZD との併用療法）、GBDB（メトホルミン及びグリメピリドとの併用療法）、GBDC（単独療法）、GBDD（インスリン リスプロとの併用療法）及び GBDN（DPP-4 阻害薬以外の経口血糖降下薬との併用療法））の併合解析

¹⁵⁰ GBCF（メトホルミンとの併用療法）、GBDA（メトホルミン及び TZD との併用療法）、GBDN（DPP-4 阻害薬以外の経口血糖降下薬との併用療法）の海外 3 試験の併合解析

以上より、国内外の第 II 相及び第 III 相試験の結果から、本剤投与により悪性腫瘍全般又は特定の癌腫の発現率を上昇させる明確なデータは得られなかった。

機構は、臨床試験における検討例数及び評価期間は限られているが、非臨床試験において甲状腺腫瘍が認められていることから、甲状腺腫瘍に対する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悪性腫瘍に関して情報収集する必要があると考える。

10) 腎機能への影響

申請者は以下のように説明している。GLP-1 受容体作動薬では嘔吐や下痢等の消化器症状と関連して急性腎不全が報告されていることから、腎機能への影響を検討した。

国内第 II 相及び第 III 相試験において急性腎不全¹⁵¹を発現した被験者はいなかった。

投与期間 26 週以上のプラセボを対照とした海外第 II 相及び第 III 相試験の併合解析¹⁵⁰において、急性腎不全の発現割合はプラセボ群 0.4% (2/568 例)、本剤群 0.1% (2/1670 例) であり、いずれの投与群においても発現割合は低く、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高くなることはなかった。

臨床検査値について、国内 GBCZ、GBDP 及び GBDY 試験において、クレアチニン値及び eGFR 値¹⁵²に臨床的に問題となる変化は認められなかった。国内 GBDQ 試験におけるベースラインから投与 52 週時までの変化量の平均値について、クレアチニン値に関しては、BG 併用群 (-0.02) 及び TZD 併用群 (-0.03) でベースラインから減少、eGFR 値に関しては、TZD 併用群で増加 (3.70) が認められた。

投与期間 26 週以上のプラセボを対照とした海外第 II 相及び第 III 相試験の併合解析¹⁵⁰について、血清クレアチニン値に変化はなかった。eGFR 値¹⁵³のベースラインは投与群間で同程度であり、ベースラインからの変化量 (mL/min/1.73 m²) の平均値は、プラセボ群 (-0.82) と比べて本剤群 (-1.64) で大きかったが、臨床的に問題となる変化とは考えられなかった。投与開始後に eGFR 値が 60 未満となった被験者の割合は、本剤群及びプラセボ群で、それぞれ 8.4% (137/1623 例) 及び 8.7% (48/551 例) と同程度であった。

なお、尿アルブミン/クレアチニン比 (以下、「UACR」) について、国内 GBCZ 試験では臨床的に問題となる変化は認められなかった。国内 GBDP 試験において、ベースラインからの変化量は投与 26 週時ではプラセボ群と比べて本剤群で減少し、投与 52 週では本剤継続群とリラグルチド群で減少した。国内 GBDY 試験において、ベースラインからの変化量はインスリングルルギン群と比べて本剤群で減少した。国内 GBDQ 試験において、いずれの併用群でもベースラインから変化は認められなかった。

以上より、本剤投与により、腎機能低下の発現リスクが高くなる傾向はみられていないと考える。

¹⁵¹ SMQ の狭域検索で「急性腎不全」に該当する事象

¹⁵² 日本人用に調整した MDRD 計算式を用いて算出した (Matsuo S, *et al.*, *Am J Kidney Dis*, 2009; 53(6): 982-92)。eGFR=175×[serum creatinine^{-1.154}]×[age^{-0.203}]×[女性の場合は×0.742]×[日本人の場合は×0.808]

¹⁵³ CKD Epidemiology (CKD-EPI) 計算式 (Levey AS, *et al.*, *Ann Intern Med*, 2009; 150(9): 604-12) を用いて算出

機構は、特段の問題は認められていないと考えるが、臨床試験における検討例数及び評価期間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。

(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、OAD ガイドラインに基づき既承認の経口血糖降下薬と治験薬の 2 剤併用療法（医療現場で併用が想定される組合せ）の臨床試験を実施する等し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た臨床試験により単独療法及び併用療法の有効性が示され（「(2) 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と考えること（「(3) 安全性について」の項を参照）から、本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」と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が、本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」とすることに問題はないと考える。

(5) 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。日本人 2 型糖尿病患者対象の国内第 I 相単回投与試験（GBCB 試験）では、本剤 0.3 mg から血糖降下作用が認められた。日本人 2 型糖尿病患者対象の国内第 I 相反復投与試験（GBCL 試験）において、プラセボ投与時と比べて本剤 1 mg 群で脈拍数が増加し（ベースラインから 7.14 bpm の増加）、本剤 1.5 mg 群で収縮期血圧が上昇した（ベースラインから 4.63 mmHg の上昇）。これらの結果から、第 II 相以降の日本人 2 型糖尿病患者を対象とした試験では、最大用量を 0.75 mg とした。

第 II 相用量反応試験（GBCZ 試験）において、日本人 2 型糖尿病患者を対象にプラセボ、本剤 0.25、0.5 又は 0.75 mg を週 1 回 12 週間投与した結果、HbA1c 及び空腹時血糖値の用量依存的な低下が認められ、安全性の懸念は認められなかった。したがって、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）の用量として 0.75 mg を選択した。

本剤単独療法の国内 GBDP 試験において、主要評価項目とされたベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量について、プラセボに対する本剤 0.75 mg の週 1 回投与の優越性、並びにリラグルチドに対する本剤 0.75 mg の週 1 回投与の非劣性が示された。また、国内 GBDP 試験において薬物動態を検討した結果、最高血漿中濃度到達時間（ t_{max} ）は約 48 時間、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は約 4.5 日であり、持続的な薬物動態プロファイルが示された。さらに、直近の投与から 7 日間の 7 ポイント自己測定血糖値（毎食前、毎食後 2 時間、就寝前）について、投与 26 週時の本剤 0.75 mg 群では各ポイントの血糖値がいずれもベースラインと比べて低下し、1 日目と 7 日目で同様であり、7 日間にわたって血糖コントロールが持続していた（図 3）。

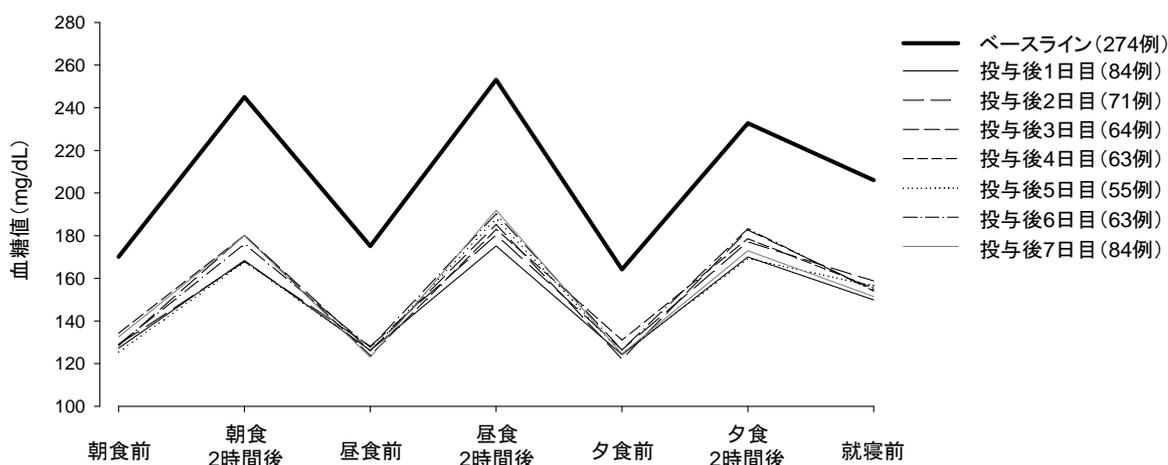


図3 投与26週時の本剤0.75 mg群における直近の投与から7日間の7ポイント自己測定血糖値 (GBDP試験、平均値)

併用療法長期投与試験である国内GBDQ試験において、本剤0.75 mgの週1回投与と経口血糖降下薬 (SU、BG、 α -GI、TZD 又はグリニド) の併用療法を検討した結果、いずれの併用群においても、HbA1cの低下が認められ、投与52週時まで効果が維持された。また、国内GBDY試験 (SU及び/又はBGとの併用療法) において、主要評価項目とされたベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量について、インスリン グラルギンに対する本剤0.75 mgの週1回投与の非劣性が示された。

国内第III相試験 (GBDP、GBDY及びGBDQ試験) で認められた有害事象の多くは軽度から中等度であり、本剤0.75 mgの単独療法及び併用療法における安全性は概ね良好であった。臨床的に問題となる血圧の上昇は認められず、脈拍数の増加は3~4 bpm程度であった。

以上を踏まえ、日本人2型糖尿病患者においては本剤0.75 mgの週1回投与が推奨用量と判断した。

なお、本剤は週1回投与製剤であるため、誤って連日投与されることによる過量投与の可能性について、900例以上の被験者に投与された国内第III相試験では過量投与は1例も報告されなかったが、添付文書及び取扱説明書において、本剤が週1回投与製剤であることを明記し、注意喚起を行う予定である。

機構は、本剤を漸増投与する必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。既存の連日投与 (1日1~2回投与) のGLP-1受容体作動薬では、血中薬物濃度が急激に上昇することに起因して、投与初期に悪心等の消化器症状が認められることから、消化器症状の軽減のため、投与開始時に漸増投与されている。一方、本剤は、吸収が緩徐で、消失半減期が長いため、週1回投与で血漿中濃度は徐々に上昇して投与開始から2~4週後に定常状態に到達する。したがって、開始時に用量漸増する必要はないと考え、第II相以降の臨床試験では、用量漸増を用いず、本剤0.75 mgの固定用量で投与した。国内第II相及び第III相試験で認められた消化器症状のほとんどは軽度から中等度であり、重篤な消化器症状の発現はなかった。悪心は投与開始から4週以内に発現する傾向があるが、国内第III相試験で発現した悪心について、重症度が高度の事象は認められず、いずれも軽度から中等度であった (表37~表39)。

以上より、本剤を漸増投与する必要性はないと考える。

機構は、以下のように考える。国内第 III 相試験において本剤 0.75 mg の週 1 回投与でプラセボ群に対する優越性が示されており、リラグルチドに対する非劣性も示されている。また、本剤 0.75 mg を投与したときの血漿中濃度は徐々に上昇し、消失半減期は長く、本剤 0.75 mg 投与時における消化器症状の多くは軽度の事象である。したがって、漸増投与せず、本剤 0.75 mg の週 1 回投与とすることに特段の問題はない。なお、連日投与されることのないよう、適切な情報提供が必要である。

(6) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。本剤は、タンパク質の異化作用によりリソソーム内でペプチド及びアミノ酸に分解されると推定されるため、腎機能障害による本剤の薬物動態への影響はないと考えられる。薬物動態について、軽度から末期腎不全の外国人腎機能障害者を対象に本剤を単回投与したGBCM試験において、薬物動態に顕著な差はなく、臨床的に問題となる影響は認められなかった（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 内因性要因の検討 1) 腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験」の項を参照）。国内臨床試験を含む母集団薬物動態解析においても、本剤の薬物動態に対する腎機能障害の影響は認められなかった（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (5) その他の検討 母集団薬物動態解析」の項を参照）。

安全性について、国内第III相試験（GBDP及びGBDY試験）におけるベースラインのeGFR別の有害事象の発現状況は表41～表43のとおりであった。腎機能障害の程度による明らかな影響は認められなかったが、GBDY試験では本剤群及びインスリン グラルギン群ともに、ベースラインのeGFR (mL/min/1.73 m²) が30以上60未満の被験者では90以上の被験者に比べて低血糖の発現割合が高い傾向が認められた。

表 41 eGFR 別の有害事象の発現状況 (GBDP 試験 (投与 26 週) 安全性解析対象集団)

	eGFR (mL/min/1.73 m ²) ^{a)}								
	30 以上 60 未満			60 以上 90 未満			90 以上		
	プラセボ群 (n=5)	本剤群 (n=48)	リラグルチド群 (n=33)	プラセボ群 (n=52)	本剤群 (n=189)	リラグルチド群 (n=84)	プラセボ群 (n=13)	本剤群 (n=43)	リラグルチド群 (n=20)
すべての有害事象	3 (60.0)	21 (43.8)	17 (51.5)	31 (59.6)	107 (56.6)	48 (57.1)	5 (38.5)	29 (67.4)	11 (55.0)
すべての副作用	1 (20.0)	5 (10.4)	10 (30.3)	5 (9.6)	45 (23.8)	21 (25.0)	0 (0.0)	7 (16.3)	7 (35.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (1.1)	2 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
低血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.9)	6 (3.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化器症状 ^{b)}	0 (0.0)	4 (8.3)	5 (15.2)	5 (9.6)	34 (18.0)	12 (14.3)	0 (0.0)	5 (11.6)	3 (15.0)

発現例数 (発現割合%)

a) 血清クレアチニン値を用いた MDRD 式により算出、b) 悪心、嘔吐、下痢、便秘の事象

表 42 eGFR 別の有害事象の発現状況 (GBDP 試験 (投与 52 週) 安全性解析対象集団)

	eGFR (mL/min/1.73 m ²) ^{a)}					
	30 以上 60 未満		60 以上 90 未満		90 以上	
	本剤継続群 (n=48)	リラグルチド群 (n=33)	本剤継続群 (n=189)	リラグルチド群 (n=84)	本剤継続群 (n=43)	リラグルチド群 (n=20)
すべての有害事象	26 (54.2)	21 (63.6)	129 (68.3)	58 (69.0)	30 (69.8)	15 (75.0)
すべての副作用	5 (10.4)	11 (33.3)	52 (27.5)	21 (25.0)	11 (25.6)	7 (35.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (3.0)	5 (2.6)	5 (6.0)	4 (9.3)	1 (5.0)
低血糖	0 (0.0)	1 (3.0)	8 (4.2)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化器症状 ^{b)}	4 (8.3)	6 (18.2)	40 (21.2)	14 (16.7)	6 (14.0)	3 (15.0)

発現例数 (発現割合%)

a) 血清クレアチニン値を用いた MDRD 式により算出、b) 悪心、嘔吐、下痢、便秘の事象

表 43 eGFR 別の有害事象の発現状況 (GBDY 試験、安全性解析対象集団)

	eGFR (mL/min/1.73 m ²) ^{a)}					
	30 以上 60 未満		60 以上 90 未満		90 以上	
	本剤群 (n=24)	インスリン グルルギン群 (n=21)	本剤群 (n=128)	インスリン グルルギン群 (n=118)	本剤群 (n=29)	インスリン グルルギン群 (n=41)
すべての有害事象	19 (79.2)	11 (52.4)	94 (73.4)	75 (63.6)	23 (79.3)	25 (61.0)
すべての副作用	8 (33.3)	0 (0.0)	38 (29.7)	3 (2.5)	8 (27.6)	1 (2.4)
重篤な有害事象	2 (8.3)	1 (4.8)	7 (5.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (2.4)
低血糖	8 (33.3)	14 (66.7)	34 (26.6)	53 (44.9)	5 (17.2)	19 (46.3)
消化器症状 ^{b)}	7 (29.2)	2 (9.5)	32 (25.0)	8 (6.8)	10 (34.5)	3 (7.3)

発現例数 (発現割合%)

a) 血清クレアチニン値を用いた MDRD 式により算出、b) 悪心、嘔吐、下痢、便秘の事象

プラセボ又は実薬を対象とした国内外の第 II 相及び第 III 相試験の併合解析¹³²における、ベースラインの eGFR 別の安全性に関する各事象の発現状況は表 44、低血糖の発現状況は表 45 のとおりであった。本剤群において、ベースラインの eGFR の違いにより大きな違いは認められなかった。低血糖について、プラセボ群及び本剤群ともに、ベースラインの eGFR が 60 未満の被験者では 90 以上の被験者に比べて低血糖の発現割合が高い傾向が認められたが、すべての低血糖の 40% 以上がインスリン併用試験 (GBDD 試験) で発現していた。

表 44 eGFR 別の有害事象の発現状況 (国内外の併合解析 安全性解析対象集団)

	eGFR (mL/min/1.73 m ²) ^{a)}								
	60 未満 ^{a)}			60 以上 90 未満			90 以上		
	プラセボ群 (n=52)	本剤 0.75 mg 群 (n=121)	本剤 1.5 mg 群 (n=129)	プラセボ群 (n=394)	本剤 0.75 mg 群 (n=957)	本剤 1.5 mg 群 (n=928)	プラセボ群 (n=257)	本剤 0.75 mg 群 (n=628)	本剤 1.5 mg 群 (n=642)
有害事象	37 (71.2)	96 (79.3)	103 (79.8)	242 (61.4)	705 (73.7)	693 (74.7)	167 (65.0)	454 (72.3)	480 (74.8)
副作用	13 (25.0)	48 (39.7)	53 (41.1)	77 (19.5)	283 (29.6)	379 (40.8)	44 (17.1)	172 (27.4)	225 (35.1)
重篤な有害事象	0 (0.0)	13 (10.7)	11 (8.5)	13 (3.3)	87 (9.1)	80 (8.6)	14 (5.5)	46 (7.3)	47 (7.3)
消化器症状 ^{b)}	8 (15.4)	36 (29.8)	49 (38.0)	43 (10.9)	228 (23.8)	328 (35.3)	27 (10.5)	139 (22.1)	194 (30.2)
心血管イベント	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (0.5)	8 (0.8)	8 (0.9)	1 (0.4)	4 (0.6)	3 (0.5)

発現例数 (発現割合%)

a) 血清クレアチニン値を用いた MDRD 式により算出。eGFR (mL/min/1.73m²) が 30 未満 (高度腎機能障害) の被験者は本剤群で 2 例のみであったため、60 未満に含めて集計した。

b) 悪心、嘔吐、下痢、便秘の事象

表 45 eGFR 別の低血糖の発現状況 (国内外の併合解析 安全性解析対象集団)

	eGFR (mL/min/1.73 m ²) ^{a)}								
	60 未満			60 以上 90 未満			90 以上		
	プラセボ群 (n=52)	本剤 0.75 mg 群 (n=121)	本剤 1.5 mg 群 (n=129)	プラセボ群 (n=394)	本剤 0.75 mg 群 (n=957)	本剤 1.5 mg 群 (n=928)	プラセボ群 (n=257)	本剤 0.75 mg 群 (n=628)	本剤 1.5 mg 群 (n=642)
低血糖	6 (11.5)	54 (44.6)	56 (43.4)	30 (7.6)	343 (35.8)	344 (37.1)	23 (9.0)	201 (32.0)	207 (32.2)
	0.294	0.519	0.530	0.192	0.364	0.383	0.215	0.310	0.316
夜間低血糖	3 (5.8)	27 (22.3)	30 (23.3)	8 (2.0)	164 (17.1)	150 (16.2)	4 (1.6)	93 (14.8)	100 (15.6)
	0.147	0.260	0.284	0.051	0.174	0.167	0.037	0.144	0.153
重症低血糖	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	9 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.5)
	0.000	0.010	0.000	0.000	0.003	0.010	0.000	0.005	0.005

上段: 発現例数 (発現割合%)、下段: 単位時間あたりの発現件数 (発現件数/人・年)

a) 血清クレアチニン値を用いた MDRD 式により算出。eGFR (mL/min/1.73m²) が 30 未満 (高度腎機能障害) の被験者は本剤群で 2 例のみであったため、60 未満に含めて集計した。

以上より、本剤の薬物動態又は安全性に対する腎機能障害の影響は認められていないと考える。

なお、高度腎機能障害患者については、海外 GBCM 試験において、CrCL が 30 mL/min 未満の高度腎障害被験者と正常腎機能被験者とで本剤の血漿中濃度に差異は認められていないが、国内外の第 II 相及び第 III 相試験において、eGFR が 30 未満の高度腎機能障害患者は本剤群で 2 例と少なかったため、高度腎機能障害患者に対する本剤の安全性については、海外で現在実施中の中等度腎機能障

害患者（eGFRが30以上60未満）及び高度腎機能障害患者（eGFRが30未満）を対象とした臨床試験及び今後実施予定の製造販売後調査において総合的に評価する予定である。

機構は、申請者の説明を了承するが、国内外の臨床試験において中等度以上の腎機能障害患者における検討は限られていること、GBDY試験において中等度腎機能障害患者では低血糖の発現割合が高い傾向が認められていることから、製造販売後調査等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。本剤は、タンパク質の異化作用によりリソソーム内でペプチド及びアミノ酸に分解されると推定されるため、肝機能障害による本剤の薬物動態への影響はないと考えられる。軽度から高度の外国人肝機能障害患者を対象に本剤を単回投与したGBDO試験の結果、肝機能正常者と比べ軽度から高度の肝機能障害患者で約30%程度のAUC及びC_{max}の低下が認められた（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 内因性要因の検討2) 肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験」の項を参照）。なお、国内第III相試験（GBDP、GBDY及びGBDQ試験）では、肝疾患の明らかな徴候や症状を有する患者、急性肝炎、慢性肝炎と診断されている患者、もしくはALTが基準範囲上限の3倍以上である患者は除外した。

有効性について、国内GBDP試験における肝機能障害¹⁵⁴の有無別のベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量（調整済み平均値±標準誤差）について、「肝機能障害なし」では本剤継続群-1.44±0.06%（n=238）、リラグルチド群-1.19±0.09%（n=117）、「肝機能障害あり」では本剤継続群-1.31±0.14%（n=42）、リラグルチド群-1.40±0.21%（n=19）であり、本剤群において肝機能障害の有無による大きな違いはなかった。国内GBDY試験における肝機能障害の有無別のベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量（調整済み平均値±標準誤差）について、「肝機能障害なし」では本剤群-1.46±0.05%（n=139）、インスリン グラルギン群-0.90±0.05%（n=143）、「肝機能障害あり」では本剤継続群-1.32±0.10%（n=39）、インスリン グラルギン群-0.87±0.11%（n=36）であり、本剤群において肝機能障害の有無による大きな違いはなかった。国内GBDQ試験における肝機能障害の有無別のベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量（調整済み平均値±標準誤差）について、「肝機能障害なし」ではSU併用群-1.63±0.10%（n=117）、BG併用群-1.48±0.11%（n=46）、α-GI併用群-1.60±0.11%（n=57）、TZD併用群-1.60±0.14%（n=54）、グリニド併用群-1.67±0.14%（n=62）、「肝機能障害あり」ではSU併用群-2.01±0.39%（n=14）、BG併用群-1.83±0.31%（n=15）、α-GI併用群-1.99±0.43%（n=8）、TZD併用群-2.11±0.36%（n=12）、グリニド併用群-1.47±0.37%（n=9）であり、いずれの併用群においても肝機能障害により有効性が明確に減少する傾向は認められなかった。

安全性について、国内第III相試験（GBDP及びGBDY試験）におけるベースラインの肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況は表46～表48のとおりであり、肝機能による明らかな影響は認められなかった。

¹⁵⁴ 肝機能障害なしをベースライン時のAST及びALTがいずれも基準値上限以下であった場合、肝機能障害ありをAST又はALTが基準値上限を超える場合に分類した。

表 46 肝機能障害の有無別^{a)}の有害事象の発現状況 (GBDP 試験 (投与 26 週) 安全性解析対象集団)

	肝機能障害あり			肝機能障害なし		
	プラセボ群 (n=10)	本剤群 (n=42)	リラグルチド 群 (n=19)	プラセボ群 (n=60)	本剤群 (n=238)	リラグルチド 群 (n=118)
すべての有害事象	7 (70.0)	27 (64.3)	10 (52.6)	32 (53.3)	130 (54.6)	66 (55.9)
すべての副作用	1 (10.0)	9 (21.4)	5 (26.3)	5 (8.3)	48 (20.2)	33 (28.0)
重篤な有害事象	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (1.3)	2 (1.7)
低血糖	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	6 (2.5)	1 (0.8)
消化器症状 ^{b)}	1 (10.0)	8 (19.0)	4 (21.1)	4 (6.7)	35 (14.7)	16 (13.6)

発現例数 (発現割合%)

a) 肝機能障害ありをベースラインの AST 又は ALT の少なくとも一方が正常上限超、肝機能障害なしをベースラインの AST 及び ALT の両者とも正常上限以下と定義

b) 悪心、嘔吐、下痢、便秘の事象

表 47 肝機能障害の有無別^{a)}の有害事象の発現状況 (GBDP 試験 (投与 52 週) 安全性解析対象集団)

	肝機能障害あり		肝機能障害なし	
	本剤継続群 (n=42)	リラグルチド群 (n=19)	本剤継続群 (n=238)	リラグルチド群 (n=118)
すべての有害事象	28 (66.7)	13 (68.4)	157 (66.0)	81 (68.6)
すべての副作用	12 (28.6)	5 (26.3)	56 (23.5)	34 (28.8)
重篤な有害事象	1 (2.4)	0 (0.0)	8 (3.4)	7 (5.9)
低血糖	0 (0.0)	1 (5.3)	8 (3.4)	3 (2.5)
消化器症状 ^{b)}	13 (31.0)	5 (26.3)	37 (15.5)	18 (15.3)

発現例数 (発現割合%)

a) 肝機能障害ありをベースラインの AST 又は ALT の少なくとも一方が正常上限超、肝機能障害なしをベースラインの AST 及び ALT の両者とも正常上限以下と定義

b) 悪心、嘔吐、下痢、便秘の事象

表 48 肝機能障害の有無別^{a)}の有害事象の発現状況 (GBDY 試験 (投与 26 週) 安全性解析対象集団)

	肝機能障害あり		肝機能障害なし	
	本剤群 (n=41)	インスリン グルルギン群 (n=36)	本剤群 (n=140)	インスリン グルルギン群 (n=144)
すべての有害事象	26 (63.4)	24 (66.7)	110 (78.6)	87 (60.4)
すべての副作用	9 (22.0)	1 (2.8)	45 (32.1)	3 (2.1)
重篤な有害事象	1 (2.4)	1 (2.8)	8 (5.7)	2 (1.4)
低血糖	7 (17.1)	10 (27.8)	40 (28.6)	76 (52.8)
消化器症状 ^{b)}	7 (17.1)	5 (13.9)	42 (30.0)	8 (5.6)

発現例数 (発現割合%)

a) 肝機能障害ありをベースラインの AST 又は ALT の少なくとも一方が正常上限超、肝機能障害なしをベースラインの AST 及び ALT の両者とも正常上限以下と定義

b) 悪心、嘔吐、下痢、便秘の事象

以上より、本剤が肝代謝ではないことと一致して、本剤の薬物動態又は安全性に対して肝機能障害による影響は認められなかった。

機構は、申請者の説明を了承するが、臨床試験における検討例数は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。

3) 高齢者

申請者は、以下のように説明している。65 歳以上の外国人 2 型糖尿病患者を対象とした GBCT 試験における薬物動態は、他の臨床試験で得られた非高齢者 (65 歳未満) と類似しており、母集団薬物動態解析でも、年齢による影響は認められなかった (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (5) その他の検討 母集団薬物動態解析」の項を参照)。本剤の高齢者に対する安全性について、国内 GBDP 及び GBDY 試験におけるベースラインの年齢別の有害事象の

発現状況は表 49～表 51 のとおりであった。GBDY 試験において、本剤群の 65 歳以上の被験者では 65 歳未満の被験者と比べて低血糖の発現割合が高い傾向が認められ、GBDY 試験のインスリン グラルギン群でも同様の傾向が認められた。その他、年齢と有害事象の発現との関連性に一定の傾向は認められなかった。

表 49 年齢別の有害事象の発現状況 (GBDP 試験 (投与 26 週) 安全性解析対象集団)

	65 歳未満			65 歳以上		
	プラセボ群 (n=57)	本剤群 (n=212)	リラグル チド群 (n=98)	プラセボ群 (n=13)	本剤群 (n=68)	リラグル チド群 (n=39)
すべての有害事象	31 (54.4)	116 (54.7)	52 (53.1)	8 (61.5)	41 (60.3)	24 (61.5)
すべての副作用	5 (8.8)	39 (18.4)	26 (26.5)	1 (7.7)	18 (26.5)	12 (30.8)
重篤な有害事象	1 (1.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (1.5)	2 (5.1)
低血糖	1 (1.8)	4 (1.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	1 (2.6)
消化器症状 ^{a)}	5 (8.8)	32 (15.1)	17 (17.3)	0 (0.0)	11 (16.2)	3 (7.7)

発現例数 (発現割合%)

a) 悪心、嘔吐、下痢、便秘の事象

表 50 年齢別の有害事象の発現状況 (GBDP 試験 (投与 52 週) 安全性解析対象集団)

	65 歳未満		65 歳以上	
	本剤継続群 (n=212)	リラグルチド群 (n=98)	本剤継続群 (n=68)	リラグルチド群 (n=39)
すべての有害事象	136 (64.2)	65 (66.3)	49 (72.1)	29 (74.4)
すべての副作用	49 (23.1)	27 (27.6)	19 (27.9)	12 (30.8)
重篤な有害事象	7 (3.3)	3 (3.1)	2 (2.9)	4 (10.3)
低血糖	6 (2.8)	3 (3.1)	2 (2.9)	1 (2.6)
消化器症状 ^{a)}	39 (18.4)	19 (19.4)	11 (16.2)	4 (10.3)

発現例数 (発現割合%)

a) 悪心、嘔吐、下痢、便秘の事象

表 51 年齢別の有害事象の発現状況 (GBDY 試験 (投与 26 週) 安全性解析対象集団)

	65 歳未満		65 歳以上	
	本剤群 (n=136)	インスリン グラルギン群 (n=133)	本剤群 (n=45)	インスリン グラルギン群 (n=47)
すべての有害事象	100 (73.5)	82 (61.7)	36 (80.0)	29 (61.7)
すべての副作用	41 (30.1)	3 (2.3)	13 (28.9)	1 (2.1)
重篤な有害事象	4 (2.9)	2 (1.5)	5 (11.1)	1 (2.1)
低血糖	30 (22.1)	59 (44.4)	17 (37.8)	27 (57.4)
消化器症状 ^{a)}	40 (29.4)	10 (7.5)	9 (20.0)	3 (6.4)

発現例数 (発現割合%)

a) 悪心、嘔吐、下痢、便秘の事象

プラセボ又は実薬を対照とした国内外の第 II 相及び第 III 相試験の併合解析¹³² について、ベースラインの年齢別の有害事象の発現状況は表 52 のとおりであり、年齢により大きな違いは認められなかった。ベースラインの年齢別の低血糖の発現状況は表 53 のとおりであり、いずれの年齢層においてもプラセボ群に比較して本剤群で高かった。プラセボ群及び本剤群ともに 75 歳以上の被験者では 65 歳未満の被験者と比べて低血糖が増加していたが、低血糖を発現した被験者の 40% 以上はインスリン併用試験 (GBDD 試験) の被験者であった。

表 52 年齢別の有害事象の発現状況（国内外の併合解析 安全性解析対象集団）

	65歳未満			65歳以上			75歳以上		
	プラセボ群 (n=582)	本剤 0.75 mg 群 (n=1395)	本剤 1.5 mg 群 (n=1385)	プラセボ群 (n=121)	本剤 0.75 mg 群 (n=311)	本剤 1.5 mg 群 (n=315)	プラセボ群 (n=11)	本剤 0.75 mg 群 (n=33)	本剤 1.5 mg 群 (n=32)
有害事象	375 (64.4)	1035 (74.2)	1037 (74.9)	71 (58.7)	220 (70.7)	240 (76.2)	6 (54.6)	22 (66.7)	29 (90.6)
副作用	108 (18.6)	419 (30.0)	531 (38.3)	26 (21.5)	84 (27.0)	126 (40.0)	0 (0.0)	7 (21.2)	16 (50.0)
重篤な有害事象	21 (3.6)	113 (8.1)	104 (7.5)	6 (5.0)	33 (10.6)	34 (10.8)	1 (9.1)	5 (15.2)	3 (9.4)
消化器症状 ^{a)}	62 (10.7)	329 (23.6)	460 (33.2)	16 (13.2)	74 (23.8)	111 (35.2)	1 (9.1)	7 (21.2)	13 (40.6)
心血管イベント	1 (0.2)	9 (0.7)	8 (0.6)	2 (1.7)	4 (1.3)	5 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数（発現割合%）

a) 悪心、嘔吐、下痢、便秘の事象

表 53 年齢別の低血糖の発現状況（国内外の併合解析 安全性解析対象集団）

	65歳未満			65歳以上			75歳以上		
	プラセボ群 (n=582)	本剤 0.75 mg 群 (n=1395)	本剤 1.5 mg 群 (n=1385)	プラセボ群 (n=121)	本剤 0.75 mg 群 (n=311)	本剤 1.5 mg 群 (n=315)	プラセボ群 (n=11)	本剤 0.75 mg 群 (n=33)	本剤 1.5 mg 群 (n=32)
低血糖	41 (7.0)	466 (33.4)	472 (34.1)	18 (14.9)	132 (42.4)	135 (42.9)	3 (27.3)	17 (51.5)	14 (43.8)
	0.174	0.335	0.341	0.378	0.436	0.485	0.674	0.574	0.604
夜間 低血糖	8 (1.4)	220 (15.8)	224 (16.2)	7 (5.8)	64 (20.6)	56 (17.8)	2 (18.2)	9 (27.3)	7 (21.9)
	0.034	0.158	0.162	0.147	0.212	0.201	0.449	0.304	0.302
重症 低血糖	0 (0.0)	4 (0.3)	8 (0.6)	0 (0.0)	3 (1.0)	4 (1.3)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
	0.000	0.003	0.006	0.000	0.010	0.014	0.000	0.034	0.000

上段：発現例数（発現割合%）、下段：単位時間あたりの発現件数（発現件数/人・年）

機構は、プラセボ群を含め低血糖の発現が高齢者で高い傾向が認められていること、75歳以上での検討例数が限られていることから、製造販売後調査において引き続き75歳以上を含めた高齢者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

(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。本剤の使用実態下における安全性及び有効性に係る情報収集を目的とした長期使用に関する特定使用成績調査（観察期間 ■ 年間、調査期間 ■ 年、解析対象例数 ■ 例）の実施を予定しており、高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者の安全性及び有効性に関しては、当該調査から該当症例を抽出し評価することを計画している。なお、現在、心血管イベントの発症リスクが高い2型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照心血管アウトカム試験を海外で実施中である。

機構は、以下のように考える。当該調査においては、低血糖症、消化器症状、膵炎、注射部位反応、過敏症、心血管系リスク、腫瘍発生等の安全性に係る情報、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性に係る情報や有効性に係る情報を収集する必要がある。心血管系リスク（「(4) 安全性について7) 心血管系リスク」の項を参照）については、本剤による心血管系リスクの明らかな上昇が認められているわけではないが、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていること、本剤投与における心血管系リスク評価のために臨床試験が海外で実施中であること等から、当該試験の結果を含めて今後も引き続き検討していく必要があると判断する。なお、詳細は専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。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（5.3.3.2.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.3、5.3.5.2.1）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及び治験依頼者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及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・原資料と症例報告書の不整合

治験依頼者

- ・原資料と症例報告書の不整合に関し、モニタリングで把握していたにもかかわらず必要な対応をしていなかった

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の2型糖尿病に対する有効性は示されていると判断する。安全性については許容可能と考えるが、低血糖、胃腸障害、膵炎、注射部位反応、過敏症、心血管系リスク、腫瘍発生等の安全性に係る情報、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性に係る情報や有効性に係る情報について、製造販売後調査等において引き続き収集する必要があると考える。

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

審査報告 (2)

平成 27 年 5 月 14 日

I. 申請品目

[販 売 名]	トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス
[一 般 名]	デュラグルチド (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 7 月 31 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) 有効性について

機構は、以下のように考えた。単独療法の GBDP 試験において、主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示され、また、1 日 1 回投与製剤であるリラグルチド (遺伝子組換え) に対し非劣性も示されている。さらに、ベースラインから投与 52 週までの HbA1c 変化量について、本剤の効果が維持されていること及び国内第 II 相用量設定試験 (GBCZ 試験) 成績も含め、単独療法の有効性は示されている。

併用療法の有効性について、国内 GBDQ 試験におけるベースラインからの HbA1c 変化量について、いずれの併用療法群においても投与 52 週まで本剤の効果 (HbA1c 低下) が維持されていることから、各併用療法の有効性は確認されている。

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、以下のように考えた。単独療法及び各併用療法における有害事象の発現状況を踏まえると、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である。また、併用された糖尿病治療薬の用量及び種類による安全性への影響についても特段の問題はみられていないが、併用された糖尿病治療薬の種類や用量による安全性への影響について検討例数が少なかったものがある点を含め、製造販売後調査において引き続き安全性に関して情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、速効型インスリン分泌促進薬の中にはスルホニルウレア系薬剤と同程度の血糖降下作用を示す薬剤が報告されていることから、速効型インスリン分泌促進薬についても低血糖に関して注意喚起が必要であるとの意見が示された。

以上を踏まえ機構は、速効型インスリン分泌促進薬についても低血糖に関して注意喚起を求め、適切に対応がなされたことを確認した。

(3) 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、OAD ガイドラインに基づき既承認の経口血糖降下薬と治験薬の 2 剤併用療法（医療現場で併用が想定される組合せ）の臨床試験を実施する等し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た臨床試験により単独療法及び併用療法の有効性が示され、安全性は許容可能と考えたことから、本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」とすることに問題はない。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が、本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」とすることに問題はない。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(4) 用法・用量及び投与タイミングについて

機構は、以下のように考えた。国内第 III 相試験において本剤 0.75 mg の週 1 回投与でプラセボ群に対する優越性が示されており、リラグルチドに対する非劣性も示されている。また、既存の連日投与の GLP-1 受容体作動薬では、血漿中濃度が急激に上昇することに起因して投与初期に悪心等の消化器症状が認められるのに対して、本剤 0.75 mg を投与したときの血漿中濃度は徐々に上昇し、消失半減期は長く、本剤 0.75 mg 投与時における消化器症状の多くは軽度の事象である。したがって、漸増投与せず、本剤 0.75 mg の週 1 回投与とすることに特段の問題はない。なお、連日投与されることのないよう、適切な情報提供が必要である。

投与タイミングについては、本薬の薬物動態に基づくシミュレーション結果及び臨床試験において投与予定日に投与されなかった場合の有害事象の発現状況を確認し、投与予定日に投与しなかった場合、次回投与予定日までの日数が 3 日間以上あれば気づいた時点で投与可能とする申請者の説明は了承可能である。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(5) 胃内容物排出に対する影響について

機構は、本剤は胃内容物排出遅延作用を有していること、ワルファリンカリウムとの併用時に t_{max} が延長していること等から、ワルファリンカリウムと本剤との併用時における注意喚起を行うとともに、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が必要と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。機構は、ワルファリンカリウムとの併用時における t_{max} の延長について、添付文書の併用注意の項において注意喚起を行うよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

(6) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告 (1) の「II. 提出された資料の概略及び審査の概略 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> (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し、製造販売後調査における必要症例数は心血管系リスク、膵炎、低血糖等を検討するため 3000 例とすべきと考える。

- ・ 胃腸障害
- ・ 注射部位反応
- ・ 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
- ・ 腸閉塞
- ・ 心血管系リスク

機構は、以上の点について申請者に対応を求めたところ、申請者から以下の医薬品リスク管理計画（案）の概要（表 54、表 55）及び特定使用成績調査計画の骨子（案）（表 56）が示され、それらの内容に問題がないことを確認した。

表 54 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 ・ 胃腸障害 ・ 注射部位反応 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 急性膵炎 ・ 甲状腺 C 細胞腫瘍 ・ 過敏症反応 ・ 膵腫瘍 ・ 腸閉塞 ・ 心血管系リスク 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎機能障害を有する患者への投与時の安全性 ・ 肝機能障害を有する患者への投与時の安全性 ・ 高齢者への投与時の安全性 ・ インスリン製剤との併用時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 実臨床における長期投与時の有効性 ・ 実臨床における 2 型糖尿病患者でのインスリン製剤との併用療法の有効性 		

表 55 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
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査 ・ 製造販売後臨床試験^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供

a) 本剤の承認後にインスリン製剤との併用療法に係る臨床試験を実施予定

表 56 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	日常臨床下における 2 型糖尿病患者に対する本剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	2 型糖尿病患者
観察期間	3 年
予定症例数	3150 例（安全性解析対象例数として 3000 例）
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬・併用療法、安全性評価（有害事象、臨床検査値、心電図）、有効性評価（HbA1c 等）

(7) 製剤について

承認申請中であったペン型注入器は医療機器として承認された（承認番号：22700BZX00144000）。

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
58	上 11	グリニド併用群 <u>1</u> 例（不安）	グリニド併用群 <u>2</u> 例（不安、慢性甲状腺炎）
60	表 30	GBDQ 試験におけるグリニド併用群の投与中止に至った有害事象： <u>1</u> (1.4)	<u>2</u> (2.8)

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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。本剤は新有効成分含有医薬品であることから、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、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果]	2型糖尿病
[用法・用量]	通常、成人には、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に1回、皮下注射する。
[承認条件]	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。