

審査報告書

平成 28 年 11 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] リキスミア皮下注 300 µg
[一 般 名] リキシセナチド
[申 請 者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 2 月 25 日
[剤形・含量] 1 カートリッジ (3 mL) 中にリキシセナチド 300 µg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の 2 型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

2 型糖尿病

[用法及び用量]

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

[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 28 年 10 月 6 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] リキスミア皮下注 300 µg
[一 般 名] リキシセナチド
[申 請 者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 2 月 25 日
[剤形・含量] 1 カートリッジ (3 mL) 中にリキシセナチド 300 µg を含有する注射剤

[申請時の効能又は効果] 2 型糖尿病
ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。
① ~~食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤（ビグアナイド系薬剤との併用を含む）を使用~~
② ~~食事療法、運動療法に加えて持効型溶解インスリンまたは中間型インスリン製剤（スルホニルウレア剤との併用を含む）を使用~~
(取消し線部削除¹⁾)

[申請時の用法及び用量] 通常、成人には、リキシセナチドとして、20 µg を 1 日 1 回朝食前に皮下注射する。ただし、1 日 1 回 10 µg から開始し、1 週間以上投与した後 1 日 1 回 15 µg に増量し、1 週間以上投与した後 1 日 1 回 20 µg に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 20 µg を超えないこと。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	3

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

8. 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	38
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	38

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
BG	Biguanide	ビグアナイド系薬剤
BMI	Body mass index	体格指数
CCr	Creatinine Clearance	クレアチニンクリアランス
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
α -GI	Alpha-glucosidase inhibitor	α -グルコシダーゼ阻害薬
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol	HDL コレステロール
HLT	High level term	高位語
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol	LDL コレステロール
LOCF	Last observation carried forward	－（該当なし）
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mITT	Modified intent-to-treat	－（該当なし）
NGSP	National glycohemoglobin standardization program	国際標準値
PT	Preferred terms	基本語
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	心拍数補正 QT 間隔（Fridericia 式で補正）
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SU	Sulfonylurea	スルホニルウレア剤
TZD	Thiazolidinedione	チアゾリジン系薬剤
グリニド	Rapid-acting insulin secretagogues	速効型インスリン分泌促進薬
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
OAD ガイドライン	－（該当なし）	「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 日付け薬食審査発 0709 第 1 号）
副作用	－（該当なし）	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	－（該当なし）	リキスミア皮下注 300 μ g

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

リキシミア皮下注 300 µg（本剤）は、Zealand Pharma A/S により創製され、その後申請者であるサノフィ・アベンティス株式会社（現：サノフィ株式会社）により開発されたグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬であるリキシセナチドを有効成分とする注射剤である。本邦において、2013 年 6 月に「2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。①食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤（ビグアナイド系薬剤との併用を含む）を使用 ②食事療法、運動療法に加えて持効型溶解インスリンまたは中間型インスリン製剤（スルホニルウレア剤との併用を含む）を使用」を効能・効果として承認されている。

今般申請者は、新たに単独療法並びにビグアナイド系薬剤（BG）、チアゾリジン系薬剤（TZD）、 α -グルコシダーゼ阻害薬（ α -GI）及び速効型インスリン分泌促進薬（グリニド）との併用療法に係る試験成績が得られたことから、効能・効果を「2 型糖尿病」へ変更することを目的として、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2016 年 9 月現在、本剤は欧米を含む 79 カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

初回承認時から新たに提出された評価資料として、単独療法長期投与試験（SFY13476 試験）及び経口血糖降下薬（BG、TZD、 α -GI 及びグリニド）との併用療法長期投与試験（LTS12809 試験）の成績が提出された。また、初回承認時に提出された単独療法に係る EFC6018 及び LTS10888 試験²⁾、スルホニルウレア剤（SU）との併用療法に係る EFC6015 試験並びにインスリン製剤との併用療法に係る EFC10887

²⁾ LTS10888 試験：日本人 2 型糖尿病患者（目標症例数：66 例（本剤 2 段階増量群 33 例、本剤 1 段階増量群 33 例））を対象に、本剤の安全性及び有効性を評価することを目的とした非盲検並行群間比較試験。投与期間は 76 週間とされた。

試験も評価資料として提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。なお、以下においてヘモグロビン A1c (HbA1c) は国際標準値 (NGSP) で表記した。

7.1 国際共同第 III 相単独療法試験 (CTD5.3.5.1-1 : EFC6018 試験<2008 年 5 月~2009 年 12 月>)

日本及び外国³⁾において、食事・運動療法で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者 (目標症例数 360 例: プラセボ 2 段階増量群 60 例、プラセボ 1 段階増量群 60 例、本剤 2 段階増量群 120 例、本剤 1 段階増量群 120 例) を対象に、本剤の単独療法の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検⁴⁾並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、スクリーニング時の前 3 カ月間に血糖降下薬が投与されておらず、スクリーニング時の HbA1c が 7%以上 10%以下の成人の 2 型糖尿病患者とされた。

本試験は、プラセボ導入期 (1 週間)、治験薬投与期 (12 週間) 及び後観察期 (3 日間) から構成された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤を 1 日 1 回朝食前 1 時間以内に皮下投与 (自己注射) とされ、開始用量は 10 µg とされた。その後、本剤 2 段階増量群では用量を投与 1 週間後に 15 µg、投与 2 週間後に 20 µg に増量し、それ以降は 20 µg を維持することとされ、本剤 1 段階増量群では用量を投与 2 週間後に 20 µg に増量し、それ以降は 20 µg を維持することとされた。なお、忍容性が認められなかった場合、本剤 2 段階増量群では 15 µg、さらに必要であれば 10 µg へ減量可能とされ、本剤 1 段階増量群では 10 µg へ減量可能とされた。減量した場合、4 週間以内に再度増量を試みることとされ、それでも 20 µg で忍容性が認められない場合は 15 µg 又は 10 µg を維持することとされた。なお、投与 0~8 週において空腹時血糖が 270 mg/dL 超、投与 8~12 週において空腹時血糖が 240 mg/dL 超であることが複数回確認された場合、医師の判断によりレスキュー治療 (メトホルミン塩酸塩が第一選択とされた) の開始が考慮された。

総投与症例 361 例 (プラセボ併合群 122 例 (プラセボ 2 段階増量群 61 例、プラセボ 1 段階増量群 61 例)、本剤 2 段階増量群 120 例、本剤 1 段階増量群 119 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。ベースライン後に有効性評価指標の測定が行われなかった 2 例 (プラセボ 1 段階増量群、本剤 1 段階増量群、各 1 例) を除く 359 例が modified intent-to-treat (mITT) 集団とされ、mITT 集団が有効性の主たる解析対象集団とされた。治験中止例は 30 例で、その内訳はプラセボ併合群 9 例 (有害事象 1 例、有効性の欠如 1 例、コンプライアンス不良 1 例、その他 6 例)、本剤 2 段階増量群 10 例 (有害事象 5 例、コンプライアンス不良 1 例、その他 4 例)、本剤 1 段階増量群 11 例 (有害事象 3 例、その他 8 例) であった。レスキュー治療が行われた被験者は、プラセボ併合群で 3 例、本剤 2 段階増量群で 2 例、本剤 1 段階増量群で 1 例であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 変化量は、表 1 のとおりであった。全集団において本剤 2 段階増量群とプラセボ併合群との間に統計学的に有意な差が認められた場合に、本剤 1 段階増量群とプラセボ併合群の比較を行うとされた。その結果、いずれの本剤群においてもプラセボ併合群と比較して統計学的に有意な差が認められた。

3) 米国、ポーランド、ベルギー、ルーマニア、ウクライナ、ロシア、韓国、インド、イスラエル、メキシコ、チュニジア

4) 増量法の間では盲検性は維持されていないが、各増量法におけるプラセボ群と本剤群の間には二重盲検性が維持されている。

表 1 ベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 変化量 (EFC6018 試験: mITT 集団)

	投与群	ベースライン	投与 12 週時 ^{b)}	ベースラインからの変化量 ^{b)}	変化量の群間差 ^{c)}	p 値 ^{c,d)}
全集団 ^{a)}	プラセボ併合群 (112 例)	8.07±0.92	7.80±1.35	-0.27±1.09	—	—
	本剤 2 段階増量群 (113 例)	7.97±0.91	7.20±1.19	-0.77±0.94	-0.54 [-0.785, -0.300]	<0.0001
	本剤 1 段階増量群 (114 例)	8.06±0.85	7.11±0.89	-0.94±0.72	-0.66 [-0.903, -0.423]	<0.0001
日本人集団	プラセボ併合群 (10 例)	8.17±0.81	7.98±0.85	-0.19±0.38	—	—
	本剤 2 段階増量群 (17 例)	8.45±0.86	7.75±1.25	-0.70±1.09	-0.41 [-1.123, 0.306]	—
	本剤 1 段階増量群 (16 例)	8.28±0.53	7.01±0.63	-1.27±0.59	-1.12 [-1.862, -0.381]	—

単位: %, 平均値±標準偏差、最小二乗平均 [95%信頼区間]、—: 該当せず、レスキュー治療後のデータを除く。

a) レスキュー治療開始又は治療薬の投与中止より 3 日後以前の測定値が存在しないため、プラセボ併合群の 9 例、本剤 2 段階増量群の 7 例、本剤 1 段階増量群の 4 例が解析から除外された。

b) Last Observation Carried Forward (LOCF) による欠測値の補完

c) 投与群、スクリーニング時の HbA1c、体格指数 (BMI) 及び国を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析モデル

d) 有意水準両側 5%

安全性について、全集団における有害事象及び治療薬との因果関係が否定できない有害事象(副作用)の発現割合は、プラセボ併合群 45.1% (55/122 例) 及び 13.1% (16/122 例)、本剤 2 段階増量群 52.5% (63/120 例) 及び 27.5% (33/120 例)、本剤 1 段階増量群 54.6% (65/119 例) 及び 33.6% (40/119 例) であった。全集団においていずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は表 2、日本人集団においていずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は表 3 のとおりであった。

表 2 いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (EFC6018 試験 (全集団): 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ併合群		本剤群			
	併合群 (122 例)		2 段階増量群 (120 例)		1 段階増量群 (119 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	45.1 (55)	13.1 (16)	52.5 (63)	27.5 (33)	54.6 (65)	33.6 (40)
悪心	4.1 (5)	2.5 (3)	24.2 (29)	21.7 (26)	20.2 (24)	18.5 (22)
頭痛	11.5 (14)	3.3 (4)	8.3 (10)	4.2 (5)	7.6 (9)	3.4 (4)
嘔吐	0.0 (0)	0.0 (0)	7.5 (9)	7.5 (9)	6.7 (8)	6.7 (8)
浮動性めまい	2.5 (3)	1.6 (2)	7.5 (9)	4.2 (5)	3.4 (4)	2.5 (3)
鼻咽頭炎	3.3 (4)	0 (0)	5.0 (6)	0 (0)	4.2 (5)	0 (0)
低血糖症	1.6 (2)	0 (0)	3.3 (4)	2.5 (3)	0.8 (1)	0.8 (1)
上腹部痛	0 (0)	0 (0)	3.3 (4)	1.7 (2)	1.7 (2)	1.7 (2)
便秘	0.8 (1)	0.8 (1)	3.3 (4)	0.8 (1)	1.7 (2)	0.8 (1)
背部痛	1.6 (2)	0 (0)	3.3 (4)	0 (0)	1.7 (2)	0 (0)
疲労	0.8 (1)	0 (0)	3.3 (4)	0.8 (1)	0.8 (1)	0.0 (0)
食欲減退	0.8 (1)	0 (0)	2.5 (3)	2.5 (3)	4.2 (5)	4.2 (5)
下痢	2.5 (3)	1.6 (2)	2.5 (3)	0 (0)	3.4 (4)	0.8 (1)
注射部位そう痒感	0 (0)	0 (0)	1.7 (2)	1.7 (2)	3.4 (4)	3.4 (4)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	1.7 (2)	0.8 (1)	3.4 (4)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.17.1

表 3 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (EFC6018 試験 (日本人集団): 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ併合群		本剤群			
	併合群 (10 例)		2 段階増量群 (17 例)		1 段階増量群 (16 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	50.0 (5)	0 (0)	82.4 (14)	47.1 (8)	81.3 (13)	75.0 (12)
悪心	0 (0)	0 (0)	35.3 (6)	35.3 (6)	56.3 (9)	56.3 (9)
鼻咽頭炎	30.0 (3)	0 (0)	23.5 (4)	0 (0)	6.3 (1)	0 (0)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	17.6 (3)	17.6 (3)	25.0 (4)	25.0 (4)
食欲減退	0 (0)	0 (0)	11.8 (2)	11.8 (2)	18.8 (3)	18.8 (3)
頭痛	0 (0)	0 (0)	11.8 (2)	11.8 (2)	12.5 (2)	12.5 (2)
消化不良	0 (0)	0 (0)	5.9 (1)	5.9 (1)	12.5 (2)	12.5 (2)
腹部膨満	0 (0)	0 (0)	5.9 (1)	5.9 (1)	18.8 (3)	18.8 (3)
おくび	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (2)	12.5 (2)
発疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (2)	12.5 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.17.1

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

低血糖について、低血糖症の発現割合は、プラセボ併合群 1.6%（2/122 例）、本剤 2 段階増量群 3.3%（4/120 例）及び本剤 1 段階増量群 0.8%（1/119 例）であった。症候性低血糖症⁵⁾の発現割合は、プラセボ併合群 1.6%（2/122 例）、本剤 2 段階増量群 2.5%（3/120 例）及び本剤 1 段階増量群 0.8%（1/119 例）であり、重症症候性低血糖症⁶⁾は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.2 国内単独療法長期投与試験（CTD5.3.5.2-1：SFY13476 試験＜2013 年 11 月～2015 年 3 月＞）

日本人 2 型糖尿病患者（目標症例数 360 例）を対象に、本剤の単独療法における長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が実施された。

主な選択基準は、20 歳以上の血糖降下薬が投与されていない又はスクリーニング時の前 3 カ月間に経口血糖降下薬 1 剤（スクリーニング時の前 6 カ月間に TZD が投与された場合を除く）が一定の用量で投与された 2 型糖尿病患者で、以下のいずれかの基準を満たす者とされた（①スクリーニング時の前 3 カ月間に経口血糖降下薬が投与されていない場合は、スクリーニング時の HbA1c が 7%以上 9.5%以下、②スクリーニング時の前 3 カ月間に経口血糖降下薬 1 剤を一定用量で投与されていた場合、観察期開始時に経口血糖降下薬の投与を中止することとされ、スクリーニング時の HbA1c が 6.5%以上 8.5%以下かつ観察期終了時の HbA1c が 7%以上 9.5%以下）。

本試験は、観察期（6 週間）、治験薬投与期（24 週間又は 52 週間⁷⁾）及び後観察期（3 日間）から構成された。

用法・用量は、本剤を 1 日 1 回朝食前 1 時間以内に皮下投与（自己注射）とされ、開始用量は 10 µg とされた。その後、本剤の用量を投与 1 週間後に 15 µg、投与 2 週間後に 20 µg に増量し、それ以降は 20 µg を維持することとされた。なお、忍容性が認められない場合、用量を 15 µg へ減量し、さらに必要であれば 10 µg へ減量可能とされた。減量した場合、4 週間以内に再度増量を試みることとされたが、それでも 20 µg で忍容性が認められない場合は 15 µg 又は 10 µg を維持することとされた。なお、投与 4～8 週において空腹時血糖が 270 mg/dL 超、投与 8～12 週において空腹時血糖が 240 mg/dL 超、投与 12～24 週において空腹時血糖が 200 mg/dL 超又は HbA1c が 8.5%超、投与 24 週以降において空腹時血糖が 180 mg/dL 超又は HbA1c が 8.0%超であることが複数回確認された場合、医師の判断によりレスキュー治療の開始が考慮された。

⁵⁾ 低血糖症状を伴い、血漿グルコース値が 60 mg/dL（3.3 mmol/L）未満、又は血漿グルコース値が測定されていない場合は炭水化物の経口投与、ブドウ糖静脈内投与又はグルカゴンの投与により速やかに回復した事象と定義された。

⁶⁾ 低血糖症状を伴い、その症状に直接起因する急性の神経障害のために被験者自身で処置を行うことができず、他人の介助を必要とした事象のうち、以下のいずれかの条件を満たすものと定義された。

・ 血漿グルコース値が 36 mg/dL（2.0 mmol/L）未満

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

⁷⁾ 最初に組み入れられた 140 例において治験薬投与期が 52 週間とされた。

総投与症例 361 例（24 週間投与例 221 例、52 週間投与例 140 例）全例が安全性解析対象集団及び mITT 集団とされ、mITT 集団が有効性の主たる解析対象集団とされた。治験中止例は、24 週間投与例では 30 例（有害事象 23 例、有効性の欠如 1 例、コンプライアンス不良 2 例、その他 4 例）、52 週間投与例では 14 例（有害事象 12 例、有効性の欠如 2 例）であった。レスキュー治療が行われた被験者は、52 週間投与例で 2 例であり、24 週間投与例では認められなかった。

有効性について、ベースラインから投与 24 週時及び 52 週時までの HbA1c 変化量は表 4、HbA1c 変化量の推移は図 1 のとおりであった。

表 4 ベースラインから投与 24 週時及び 52 週時までの HbA1c 変化量（SFY13476 試験：mITT 集団）

	投与 24 週時（359 例 ^{a)} ）	投与 52 週時（139 例 ^{a)} ）
ベースライン	7.81±0.61	7.78±0.58
最終評価時 ^{b)}	6.86±0.66	7.02±0.85
ベースラインからの変化量 ^{b)}	-0.94±0.73	-0.76±0.88

単位：％、平均値±標準偏差、レスキュー治療後のデータを除く。

a) レスキュー治療開始又は治験薬の投与中止より 14 日後以前の測定値が存在しないため、投与 24 週時までの 2 例、投与 52 週時までの 1 例が解析から除外された。

b) LOCF による欠測値の補完

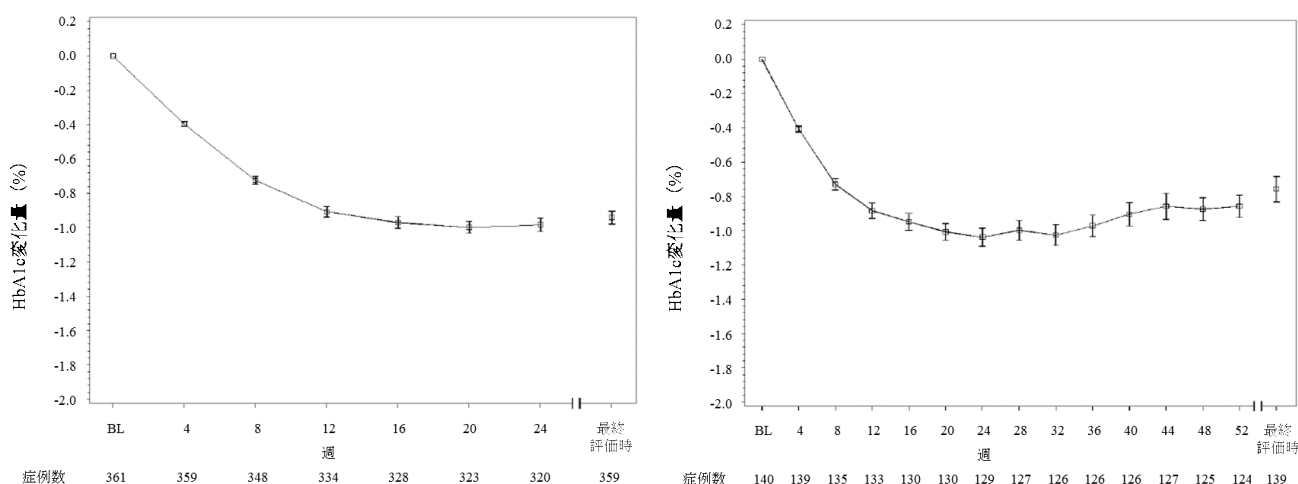


図 1 ベースラインから投与 24 週時及び 52 週時までの HbA1c 変化量の推移（SFY13476 試験：mITT 集団）（平均値±標準誤差）

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、24 週間で 74.2%（268/361 例）及び 54.8%（198/361 例）、52 週間で 83.6%（117/140 例）及び 55.0%（77/140 例）であった。いずれかの投与期間で 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 5 のとおりであった。

表 5 いずれかの投与期間で 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況（SFY13476 試験：安全性解析対象集団）

事象名	24 週間（361 例）		52 週間（140 例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	74.2 (268)	54.8 (198)	83.6 (117)	55.0 (77)
悪心	33.2 (120)	33.0 (119)	31.4 (44)	30.7 (43)
鼻咽頭炎	16.6 (60)	0 (0)	31.4 (44)	0 (0)
嘔吐	8.0 (29)	7.8 (28)	11.4 (16)	10.7 (15)
便秘	7.8 (28)	6.9 (25)	5.7 (8)	5.0 (7)
腹部不快感	6.9 (25)	6.9 (25)	5.7 (8)	5.7 (8)
下痢	4.7 (17)	2.5 (9)	5.0 (7)	2.9 (4)
背部痛	1.9 (7)	0 (0)	4.3 (6)	0 (0)
無力症	2.8 (10)	1.7 (6)	3.6 (5)	2.1 (3)
胃炎	1.1 (4)	0 (0)	3.6 (5)	0 (0)
食欲減退	5.0 (18)	4.7 (17)	2.9 (4)	2.9 (4)
咽頭炎	3.3 (12)	0 (0)	2.9 (4)	0 (0)
頭痛	3.9 (14)	3.6 (13)	1.4 (2)	1.4 (2)

発現割合（発現例数）、MedDRA/J ver.17.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、24 週間投与例に 3 例（足骨折、小脳梗塞、脳梗塞）、52 週間投与例に 7 例（低血糖性意識消失、脳梗塞/腸炎、膀胱結石、上腕骨骨折、急性心筋梗塞、静脈瘤、脳梗塞）認められ、52 週間投与例の 1 例（低血糖性意識消失）は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、24 週間投与例に 23 例（悪心 11 例、食欲減退/倦怠感、悪心/嘔吐、各 2 例、小脳梗塞、脳梗塞、おくび/悪心/悪寒/あくび/無感情、悪心/心窩部不快感、動悸/悪心、低血糖症/浮動性めまい、不快気分、乳頭様甲状腺癌、各 1 例）、52 週間投与例に 11 例（悪心 4 例、悪心/心窩部不快感、湿疹、異常感/腹部膨満/食欲減退、消化不良/歯肉炎/頭痛、嘔吐、好中球減少症、肝腫瘍、各 1 例）認められ、24 週間投与例の 19 例（悪心 10 例、食欲減退/倦怠感、悪心/嘔吐、各 2 例、おくび/悪心/悪寒/あくび/無感情、悪心/心窩部不快感、動悸/悪心、低血糖/浮動性めまい、不快気分、各 1 例）及び 52 週間投与例の 9 例（悪心 4 例、悪心/心窩部不快感、湿疹、異常感/腹部膨満/食欲減退、消化不良/歯肉炎/頭痛、嘔吐、各 1 例）は副作用と判断された。

低血糖について、低血糖症の発現割合は、24 週間で 2.2%（8/361 例）、52 週間で 2.1%（3/140 例）であった。症候性低血糖症の発現割合は、24 週間で 1.9%（7/361 例）、52 週間で 2.1%（3/140 例）であった。重症症候性低血糖症は投与 24 週までに 1 例に認められ、重篤な有害事象（低血糖性意識消失）として報告された。

バイタルサイン及び心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.3 国内併用療法長期投与試験（CTD5.3.5.2-3：LTS12809 試験＜2013 年 9 月～2015 年 7 月＞）

食事・運動療法に加え、経口血糖降下薬（BG、TZD、 α -GI 又はグリニド）1 剤による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 2 型糖尿病患者（目標症例数 292 例、各群 73 例）を対象に、本剤との各併用療法における長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が実施された。

主な選択基準は、スクリーニング時の前 3 カ月間に経口血糖降下薬 1 剤（BG、TZD、 α -GI 又はグリニド）を一定の用量で投与され、スクリーニング時の HbA1c が 7%以上 9.5%以下である 20 歳以上の 2 型糖尿病患者とされた。

本試験は、治験薬投与期（52 週間）及び後観察期（3 日間）から構成された。

用法・用量は、本剤を 1 日 1 回朝食前 1 時間以内に皮下投与（自己注射）とされ、開始用量は 10 μ g とされた。その後、本剤の用量を投与 1 週間後に 15 μ g、投与 2 週間後に 20 μ g に増量し、それ以降は 20 μ g を維持することとされた。なお、忍容性が認められない場合、用量を 15 μ g へ減量し、さらに必要であれば 10 μ g へ減量可能とされた。減量した場合、4 週間以内に再度増量を試みることとされ、それでも 20 μ g で忍容性が認められない場合は 15 μ g 又は 10 μ g を維持することとされた。併用される経口血糖降下薬の用法・用量は原則として変更しないこととされたが、グリニドについては、スクリーニング時の HbA1c が 7%以上 8%未満の場合は本剤投与開始時に医師の判断により減量することとされ、低血糖症の発現及び空腹時の血糖自己測定値に基づき投与 4～12 週の間にスクリーニング時の用量まで増量可能とされた。また、いずれの投与群においても治験薬投与期間中に 2 回以上の症候性低血糖症又は 1 回以上の重症症候性低血糖症が発現した場合には、併用される経口血糖降下薬の減量が可能とされた。なお、投与 4～8 週において空腹時血糖が 270 mg/dL 超、投与 8～12 週において空腹時血糖が 240 mg/dL 超、投与 12～24 週において空腹時血糖が 200 mg/dL 超又は HbA1c が 8.5%超、投与 24 週以降において空腹時血糖が 180 mg/dL 超又は HbA1c が 8.0%超であることが複数回確認された場合、医師の判断によりレスキュー治療（併用される経口血糖降下薬の増量又は他の血糖降下薬の追加）の開始が考慮された。

総投与症例 294 例（BG 併用群 73 例、TZD 併用群 73 例、 α -GI 併用群 73 例、グリニド併用群 75 例）全例が安全性解析対象集団及び mITT 集団とされ、mITT 集団が有効性の主たる解析対象集団とされた。治験中止例は 37 例で、その内訳は BG 併用群 3 例（有害事象 3 例）、TZD 併用群 13 例（有害事象 11 例、有効性の欠如 1 例、その他 1 例）、 α -GI 併用群 9 例（有害事象 8 例、その他 1 例）、グリニド併用群 12 例（有害事象 9 例、コンプライアンス不良 1 例、その他 2 例）であった。レスキュー治療が行われた被験者は、BG 併用群で 2 例、TZD 併用群で 1 例及びグリニド併用群で 2 例であり、 α -GI 併用群では認められなかった。

有効性について、ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量は表 6、HbA1c 変化量の推移は図 2 のとおりであった。

表 6 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量（LTS12809 試験：mITT 集団）

	BG 併用群 (73 例)	TZD 併用群 (72 例 ^{a)})	α -GI 併用群 (73 例)	グリニド併用群 (74 例 ^{a)})
ベースライン	7.93 $\pm$ 0.69	7.91 $\pm$ 0.69	7.88 $\pm$ 0.65	8.19 $\pm$ 0.67
投与 52 週時 ^{b)}	7.17 $\pm$ 0.83	7.00 $\pm$ 0.79	6.86 $\pm$ 0.67	7.25 $\pm$ 0.73
ベースラインからの変化量 ^{b)}	-0.76 $\pm$ 0.82	-0.89 $\pm$ 0.67	-1.02 $\pm$ 0.72	-0.93 $\pm$ 0.73

単位：%、平均値 $\pm$ 標準偏差、レスキュー治療後のデータを除く。

a) レスキュー治療開始又は治験薬の投与中止より 14 日後以前の測定値が存在しないため、TZD 併用群の 1 例、グリニド併用群の 1 例が解析から除外された。

b) LOCF による欠測値の補完

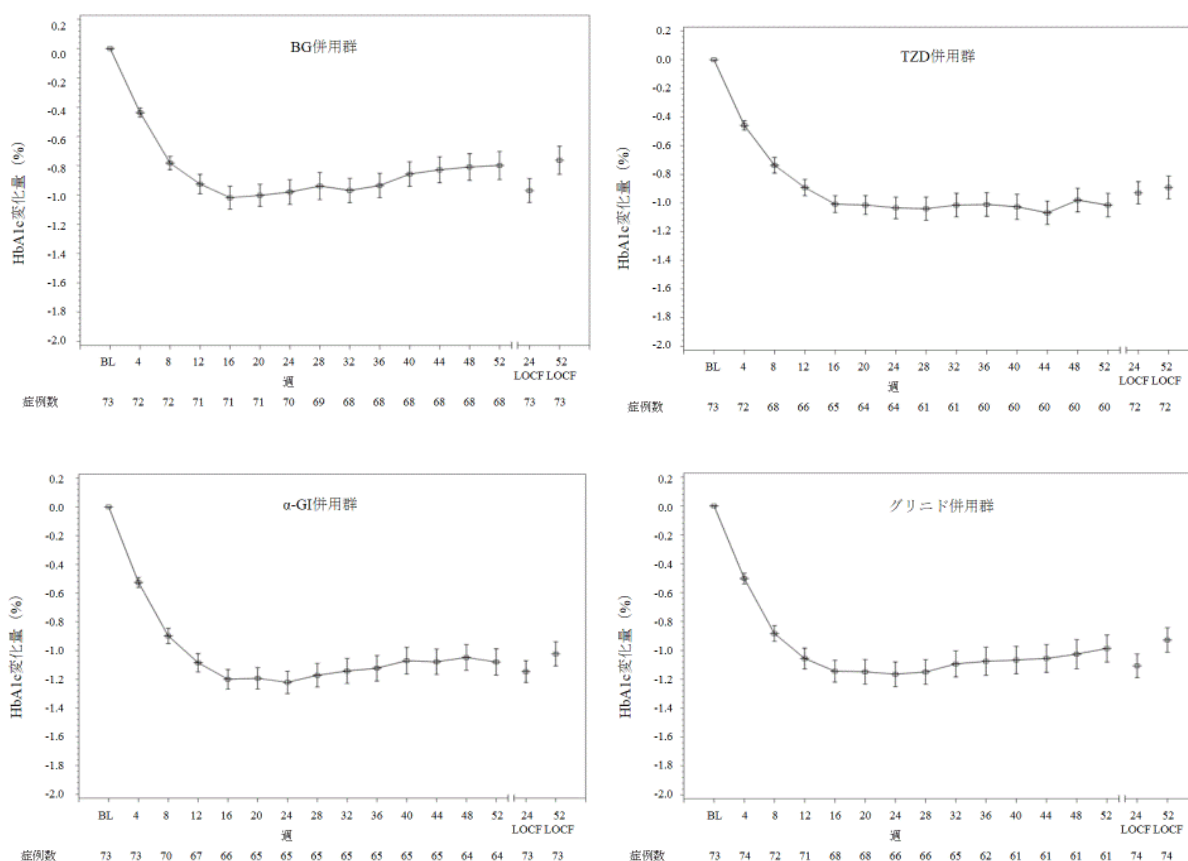


図 2 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移（LTS12809 試験：mITT 集団）（平均値 $\pm$ 標準誤差）

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、BG 併用群 90.4%（66/73 例）及び 54.8%（40/73 例）、TZD 併用群 83.6%（61/73 例）及び 57.5%（42/73 例）、 α -GI 併用群 83.6%（61/73 例）及び 56.2%

(41/73 例)、並びにグリニド併用群 85.3% (64/75 例) 及び 65.3% (49/75 例) であった。いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及び副作用は、表 7 のとおりであった。

表 7 いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (LTS12809 試験：安全性解析対象集団)

事象名	BG 併用群 (73 例)		TZD 併用群 (73 例)		α-GI 併用群 (73 例)		グリニド併用群 (75 例)	
	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
全体	90.4 (66)	54.8 (40)	83.6 (61)	57.5 (42)	83.6 (61)	56.2 (41)	85.3 (64)	65.3 (49)
悪心	31.5 (23)	31.5 (23)	45.2 (33)	43.8 (32)	42.5 (31)	42.5 (31)	40.0 (30)	40.0 (30)
鼻咽頭炎	45.2 (33)	0 (0)	32.9 (24)	0 (0)	32.9 (24)	0 (0)	32.0 (24)	0 (0)
便秘	6.8 (5)	5.5 (4)	5.5 (4)	5.5 (4)	8.2 (6)	5.5 (4)	16.0 (12)	14.7 (11)
低血糖症	5.5 (4)	5.5 (4)	0 (0)	0 (0)	4.1 (3)	1.4 (1)	12.0 (9)	10.7 (8)
下痢	6.8 (5)	5.5 (4)	4.1 (3)	2.7 (2)	11.0 (8)	6.8 (5)	6.7 (5)	1.3 (1)
嘔吐	5.5 (4)	5.5 (4)	11.0 (8)	11.0 (8)	9.6 (7)	6.8 (5)	8.0 (6)	8.0 (6)
背部痛	11.0 (8)	1.4 (1)	4.1 (3)	0 (0)	6.8 (5)	0 (0)	1.3 (1)	0 (0)
食欲減退	5.5 (4)	5.5 (4)	9.6 (7)	9.6 (7)	2.7 (2)	2.7 (2)	5.3 (4)	5.3 (4)
腹部不快感	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)	1.4 (1)	5.5 (4)	5.5 (4)	8.0 (6)	8.0 (6)
頭痛	6.8 (5)	2.7 (2)	4.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.3 (4)	1.3 (1)
腹部膨満	5.5 (4)	5.5 (4)	6.8 (5)	6.8 (5)	2.7 (2)	2.7 (2)	1.3 (1)	1.3 (1)
浮動性めまい	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	6.7 (5)	4.0 (3)
消化不良	4.1 (3)	4.1 (3)	4.1 (3)	4.1 (3)	5.5 (4)	5.5 (4)	4.0 (3)	4.0 (3)
咽頭炎	5.5 (4)	0 (0)	5.5 (4)	0 (0)	5.5 (4)	0 (0)	1.3 (1)	0 (0)
歯肉炎	1.4 (1)	0 (0)	2.7 (2)	0 (0)	4.1 (3)	0 (0)	5.3 (4)	0 (0)
無力症	2.7 (2)	2.7 (2)	0 (0)	0 (0)	2.7 (2)	1.4 (1)	5.3 (4)	4.0 (3)
腹痛	4.1 (3)	1.4 (1)	2.7 (2)	1.4 (1)	1.4 (1)	1.4 (1)	2.7 (2)	1.3 (1)
带状疱疹	4.1 (3)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
気管支炎	1.4 (1)	0 (0)	4.1 (3)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	1.3 (1)	0 (0)
歯周炎	0 (0)	0 (0)	4.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.3 (1)	0 (0)
傾眠	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.1 (3)	2.7 (2)	0 (0)	0 (0)
湿疹	4.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.7 (2)	1.4 (1)	2.7 (2)	1.3 (1)
関節痛	4.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.0 (3)	0 (0)
注射部位そう痒感	4.1 (3)	4.1 (3)	0 (0)	0 (0)	2.7 (2)	2.7 (2)	1.3 (1)	1.3 (1)
注射部位出血	2.7 (2)	0 (0)	4.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
末梢性浮腫	0 (0)	0 (0)	4.1 (3)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	1.3 (1)	0 (0)
振戦	1.4 (1)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.0 (3)	4.0 (3)
おくび	1.4 (1)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.0 (3)	4.0 (3)
関節周囲炎	0 (0)	0 (0)	4.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
倦怠感	1.4 (1)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	2.7 (2)	1.4 (1)	4.0 (3)	2.7 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.17.1

死亡例は、TZD 併用群に 1 例 (胃癌) 認められ、副作用と判断された。当該症例は 56 歳男性で、52 週間の本剤投与終了 68 日後に胃癌と診断され、投与終了 89 日後に死亡した症例であったが、治験責任医師により投与中 (投与開始 11 日後) に軽度の悪心が認められた時点で胃癌が既に存在していたと判断され、副作用と判断された。重篤な有害事象は、BG 併用群に 3 例 (胃腺腫、胃癌、脳梗塞)、TZD 併用群に 2 例 (感染性胸水、結腸癌)、グリニド併用群に 3 例 (肺腺癌、穿孔性十二指腸潰瘍、鎖骨骨折) 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。投与中止に至った有害事象は、BG 併用群に 3 例 (胃癌、嘔吐、胃食道逆流性疾患/関節リウマチ)、TZD 併用群に 10 例 (悪心 6 例、結腸癌、眼瞼炎/注射部位紅斑、腹部膨満/悪心、便秘/悪心、各 1 例)、α-GI 併用群に 8 例 (悪心 3 例、慢性胃炎/悪心、好中球減少症、浮動性めまい、湿疹、倦怠感/悪心、各 1 例) 及びグリニド併用群に 9 例 (悪心 3 例、食欲減退、倦怠感、腹痛、穿孔性十二指腸潰瘍、肺腺癌、腹部不快感/おくび/便秘/あくび/悪心、各 1 例) 認められ、BG 併用群の 1 例 (嘔吐)、TZD 併用群の 9 例 (悪心 6 例、注射部位紅斑、腹部膨満/悪心、便秘/悪心、各 1 例)、α-GI 併用群の 7 例 (悪心 3 例、慢性胃炎/悪心、好中球減少症、湿疹、倦怠感/悪心、各 1 例) 及びグリニド併用群の 7 例 (悪心 3 例、食欲減退、疲労、腹痛、腹部不快感/おくび/便秘/あくび/悪心、各 1 例) は副作用と判断された。

低血糖について、低血糖症の発現割合は、BG 併用群 5.5% (4/73 例)、TZD 併用群 0% (0/73 例)、 α -GI 併用群 4.1% (3/73 例) 及びグリニド併用群 12.0% (9/75 例) であった。症候性低血糖症の発現割合は、BG 併用群 5.5% (4/73 例)、TZD 併用群 0% (0/73 例)、 α -GI 併用群 1.4% (1/73 例) 及びグリニド併用群 10.7% (8/75 例) であり、重症症候性低血糖症は認められなかった。

バイタルサインについて、収縮期血圧及び拡張期血圧はすべての併用群でベースラインから最終評価時までわずかな低下が認められたが、心拍数には臨床的に意味のある変化は認められなかった。心電図について、ベースライン時の正常又は欠測から投与開始後の異常へ変化した被験者の割合は、BG 併用群 4.6% (3/65 例)、TZD 併用群 4.5% (3/66 例)、 α -GI 併用群 3.2% (2/63 例) 及びグリニド併用群 4.4% (3/68 例) であった。

7.4 国際共同第 III 相試験 (SU 又は SU とメトホルミン塩酸塩との併用) (CTD5.3.5.1-2 : EFC6015 試験<2008 年 7 月～2011 年 1 月>)

日本及び外国⁸⁾において、食事・運動療法に加え、SU 単独又は SU 及びメトホルミン塩酸塩の併用で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者 (目標症例数 855 例 : プラセボ群 285 例、本剤群 570 例) を対象に、本剤と SU との併用療法における有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、スクリーニング時の前 3 カ月間に SU を一定の用量で投与され (メトホルミン塩酸塩を併用している場合には、スクリーニング時の前 3 カ月間に 1500 mg/日以上 (ただし、日本では 750 mg/日以上) の用量で投与)、かつスクリーニング時の HbA1c が 7%以上 10%以下の成人の 2 型糖尿病患者とされた。

本試験は、プラセボ導入期 (1 週間)、治験薬投与期 (24 週間)、延長投与期 (52 週間以上) 及び後観察期 (3 日間) から構成された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤を 1 日 1 回朝食前 1 時間以内に皮下投与 (自己注射) とされ、開始用量は 10 μ g とされた。その後、本剤群では用量を投与 1 週間後に 15 μ g、投与 2 週間後に 20 μ g に増量し、それ以降は 20 μ g を維持することとされた。なお、忍容性が認められない場合、用量を 15 μ g へ減量し、さらに必要であれば 10 μ g へ減量可能とされた。減量した場合、4 週間以内に再度増量を試みることとされたが、それでも 20 μ g で忍容性が認められない場合は 15 μ g 又は 10 μ g を維持することとされた。併用される SU の用量について、スクリーニング時の HbA1c が 8%未満の場合は本剤投与開始時に 25～50%減量することとされ、低血糖症の発現及び空腹時の血糖自己測定値に基づき、投与 4～12 週の間にスクリーニング時の用量まで増量可能とされた。また、治験薬投与期間中に 2 回以上の症候性低血糖症又は 1 回以上の重症症候性低血糖症が発現した場合には、SU の減量が可能とされた。なお、投与 0～8 週において空腹時血糖が 270 mg/dL 超、投与 8～12 週において空腹時血糖が 240 mg/dL 超、投与 12～24 週において空腹時血糖が 200 mg/dL 超又は HbA1c が 8.5%超、延長投与期において空腹時血糖が 180 mg/dL 超又は HbA1c が 8.0%超であることが複数回確認された場合、医師の判断によりレスキュー治療 (SU 単独の場合はメトホルミン塩酸塩が第一選択とされ、SU 及びメトホルミン塩酸塩の併用の場合はレスキュー治療薬は医師の判断により選択することとされた) の開始が考慮された。

⁸⁾ 米国、ドイツ、ブルガリア、チェコ、オランダ、ルーマニア、ロシア、韓国、台湾、タイ、インド、イスラエル、トルコ、エジプト、チュニジア

総投与症例 859 例（プラセボ群 286 例、本剤群 573 例）全例が安全性解析対象集団（プラセボ群 285 例、本剤群 574 例⁹⁾）とされ、ベースライン後に有効性評価指標の測定が行われなかった本剤群の 3 例を除く 856 例が mITT 集団とされ、mITT 集団が有効性の主たる解析対象集団とされた。治験中止例は 259 例で、その内訳はプラセボ群 82 例（有効性の欠如 24 例、有害事象 23 例、コンプライアンス不良 7 例、追跡不能 2 例、その他 26 例）、本剤群 177 例（有害事象 71 例、有効性の欠如 16 例、コンプライアンス不良 14 例、追跡不能 9 例、その他 67 例）であった。レスキュー治療が行われた被験者は、プラセボ群で 36 例、本剤群で 23 例であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量は、表 8 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた。

表 8 ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量（EFC6015 試験（全集団）：mITT 集団）

投与群	ベースライン	投与 24 週時 ^{a) b)}	ベースラインからの変化量 ^{b)}	変化量の群間差 ^{c)}	p 値 ^{c) d)}
プラセボ群（274 例）	8.22±0.83	8.10±1.11	-0.12±0.82	-0.74	<0.0001
本剤群（544 例）	8.28±0.86	7.40±1.00	-0.88±0.93	[-0.867, -0.621]	

単位：％、平均値±標準偏差、最小二乗平均 [95%信頼区間]、レスキュー治療後のデータを除く。

a) レスキュー治療開始又は治験薬の投与中止より 3 日後以前の測定値が存在しないため、プラセボ群の 12 例、本剤群の 26 例が解析から除外された。

b) LOCF による欠測値の補完

c) 投与群、スクリーニング時の HbA1c、スクリーニング時のメトホルミン塩酸塩の使用の有無及び国を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析モデル

d) 有意水準両側 5%

安全性について、76 週間以上の全投与期間における有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群 75.8%（216/285 例）及び 31.9%（91/285 例）、本剤群 81.5%（468/574 例）及び 48.4%（278/574 例）であった。いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 9 のとおりであった。

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

表9 いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況
(EFC6015 試験 (全集団) : 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (285 例)		本剤群 (574 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	75.8 (216)	31.9 (91)	81.5 (468)	48.4 (278)
悪心	8.8 (25)	4.2 (12)	28.0 (161)	23.3 (134)
低血糖症	19.3 (55)	12.6 (36)	24.6 (141)	19.3 (111)
鼻咽頭炎	20.0 (57)	0 (0)	15.9 (91)	0 (0)
下痢	9.5 (27)	3.9 (11)	12.4 (71)	3.7 (21)
嘔吐	5.3 (15)	1.1 (3)	10.6 (61)	7.1 (41)
浮動性めまい	6.3 (18)	1.8 (5)	10.5 (60)	5.6 (32)
頭痛	7.0 (20)	2.5 (7)	7.7 (44)	2.1 (12)
上気道感染	7.4 (21)	0 (0)	7.5 (43)	0 (0)
背部痛	4.2 (12)	0.4 (1)	6.3 (36)	0 (0)
消化不良	1.4 (4)	0.4 (1)	5.9 (34)	3.8 (22)
便秘	3.9 (11)	2.1 (6)	5.2 (30)	2.6 (15)
インフルエンザ	3.9 (11)	0 (0)	5.2 (30)	0 (0)
血中ブドウ糖減少	3.9 (11)	2.1 (6)	5.2 (30)	3.3 (19)
食欲減退	2.8 (8)	1.8 (5)	4.5 (26)	4.0 (23)
気管支炎	2.5 (7)	0 (0)	4.4 (25)	0 (0)
高血圧	3.9 (11)	0.7 (2)	4.4 (25)	0.2 (1)
疲労	2.1 (6)	0.4 (1)	4.4 (25)	1.4 (8)
無力症	2.5 (7)	1.1 (3)	4.2 (24)	2.3 (13)
腹痛	2.8 (8)	1.1 (3)	3.8 (22)	0.9 (5)
腹部膨満	1.1 (3)	0.4 (1)	3.7 (21)	1.9 (11)
関節痛	3.9 (11)	0 (0)	3.5 (20)	0 (0)
振戦	1.1 (3)	1.1 (3)	3.1 (18)	1.7 (10)
上腹部痛	2.5 (7)	0.7 (2)	3.0 (17)	0.7 (4)
四肢痛	2.1 (6)	0 (0)	3.0 (17)	0 (0)
咳嗽	4.2 (12)	0 (0)	2.4 (14)	0 (0)
転倒	4.2 (12)	0 (0)	1.7 (10)	0 (0)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J ver.17.1

死亡例は、本剤群に2例(心筋梗塞、心突然死)認められたが、治験薬との因果関係は否定された¹⁰⁾。重篤な有害事象は、プラセボ群35例、本剤群56例に認められ、プラセボ群の4例¹¹⁾及び本剤群の6例¹²⁾は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群22例、本剤群71例認められ、プラセボ群の8例¹³⁾及び本剤群の54例¹⁴⁾は副作用と判断された。

低血糖について、低血糖症の発現割合は、プラセボ群19.3% (55/285例)、本剤群24.6% (141/574例)であった。症候性低血糖症の発現割合は、プラセボ群17.9% (51/285例)、本剤群22.1% (127/574例)であり、そのうち重症症候性低血糖症の発現割合はプラセボ群0.4% (1/285例)、本剤群0.3% (2/574例)であった。

バイタルサインについて、収縮期血圧及び拡張期血圧はいずれの群においてもベースラインから最終評価時までわずかな低下が認められ、心拍数では臨床的に意味のある変化は認められなかった。心電図

¹⁰⁾ 当該2例の他に、治験薬投与中止後に死亡例がプラセボ群の1例(呼吸不全)、本剤群の1例(多臓器不全)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

¹¹⁾ 肺細胞癌、浸潤性乳管癌、不安定狭心症、狭心症

¹²⁾ 狭心症、胆嚢炎、急性膵炎、下痢、薬物性肝障害、血中カルシウム増加

¹³⁾ 膵酵素増加2例、食欲減退、間質性肺疾患、急性膵炎、腹痛、下腹部痛、水疱、各1例

¹⁴⁾ 悪心14例、悪心/嘔吐4例、急性膵炎、浮動性めまい、下痢、消化不良、各2例、嘔吐/食欲減退、悪心/浮動性めまい/倦怠感/胃炎、悪心/注射部位そう痒感、消化不良/悪心、動悸/浮動性めまい、神経過敏、倦怠感/悪心、悪心/無力症/食欲減退/浮動性めまい、浮動性めまい/低血糖症、悪心/食欲減退、甲状腺C細胞過形成、食欲減退、味覚異常、糖尿病性網膜症、白内障、狭心症、嘔吐、下痢/嘔吐、下痢/悪心、薬物性肝障害、無力症、注射部位疼痛、注射部位蕁麻疹、血中カルシウム増加、血中ブドウ糖減少、リパーゼ増加、体重減少、膵酵素増加、各1例

について、ベースライン時に臨床的に意味のある異常所見がなく、かつ治験薬投与期間中に臨床的に意味のある異常所見¹⁵⁾が認められた被験者は、プラセボ群 5 例、本剤群 2 例であった。

7.5 国際共同第 III 相試験(インスリン併用又はインスリン及び SU との併用)(CTD5.3.5.1-3:EFC10887 試験<2009 年 3 月～2010 年 6 月>)

日本及び外国¹⁶⁾において、食事・運動療法に加え、基礎インスリン又は基礎インスリン及び SU の併用で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者（目標症例数 300 例：各群 150 例）を対象に、本剤のインスリン製剤との併用療法における有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、スクリーニング時の前 3 カ月以上の間に基礎インスリン療法を受け、インスリン投与量がスクリーニング時の前少なくとも 2 カ月間で 10 単位/日以上であり、スクリーニング時の HbA1c が 7%以上 10%以下の成人の 2 型糖尿病患者とされた。

本試験は、プラセボ導入期（1 週間）、治験薬投与期（24 週間）及び後観察期（3 日間）から構成された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤を 1 日 1 回朝食前 1 時間以内に皮下投与（自己注射）とされ、開始用量は 10 µg とされた。その後、本剤群では用量を投与 1 週間後に 15 µg、投与 2 週間後に 20 µg に増量し、それ以降は 20 µg を維持することとされた。なお、忍容性が認められない場合、用量を 15 µg へ減量し、さらに必要であれば 10 µg へ減量可能とされた。減量した場合、4 週間以内に再度増量を試みることとされたが、それでも 20 µg で忍容性が認められない場合は 15 µg 又は 10 µg を維持することとされた。併用される基礎インスリンの用量について、スクリーニング時の HbA1c が 7.5%以下の場合は本剤投与開始時に 20%減量することとされ、低血糖症の発現に基づき投与 4～12 週の間スクリーニング時の用量まで増量可能とされ、増量以降の変更は、スクリーニング時の用量の 20%以内とされた。併用される SU の用量について、スクリーニング時の HbA1c が 8%未満の場合は、本剤投与開始時に少なくとも 25%減量（最小用量の場合は中止）することとされ、低血糖症の発現及び空腹時の血糖自己測定値に基づき、投与 4～12 週の間スクリーニング時の用量まで増量可能とされた。また、治験薬投与期間中に 2 回以上の症候性低血糖症又は 1 回以上の重症症候性低血糖症が発現した場合には、まず SU を 25%以上減量（最小用量の場合は中止）することとされ、その後さらに 2 回以上の症候性低血糖症又は 1 回以上の重症症候性低血糖症が発現した場合には、必要に応じて基礎インスリンを減量することとされた。なお、投与 0～8 週において空腹時血糖が 270 mg/dL 超、投与 8～12 週において空腹時血糖が 240 mg/dL 超、投与 12～24 週において空腹時血糖が 200 mg/dL 超又は HbA1c が 8.5%超であることが複数回確認された場合、医師の判断によりレスキュー治療（速効型インスリンが第一選択とされた）の開始が考慮された。

総投与症例 311 例（プラセボ群 157 例、本剤群 154 例）全例が安全性解析集団及び mITT 集団とされ、mITT 集団が有効性の主たる解析対象集団とされた。治験中止例は 34 例で、その内訳はプラセボ群 13 例（有害事象 5 例、有効性の欠如 2 例、その他 6 例）、本剤群 21 例（有害事象 14 例、有効性の欠如 1 例、その他 6 例）であった。レスキュー治療が行われた被験者は、プラセボ群で 5 例、本剤群で 2 例であった。

¹⁵⁾ 心拍数：50 bpm 以下かつベースラインから 20 bpm 以上減少又は 120 bpm 以上かつベースラインから 20 bpm 以上増加、PR 間隔：220 ms 以上かつベースラインから 20 ms 以上増加、QRS 間隔：120 ms 以上、QTc 間隔：450 ms 超（男性）、470 ms 超（女性）、500 ms 超（男女）又はベースラインから 60 ms を超える延長。

¹⁶⁾ 韓国、フィリピン、台湾

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量は、表 10 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた。

表 10 ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量 (EFC10887 試験：mITT 集団)

投与群 ^{a)}	ベースライン	投与 24 週時 ^{b)}	ベースラインからの変化量 ^{b)}	変化量の群間差 ^{c)}	p 値 ^{c)d)}
プラセボ群 (154 例)	8.53±0.78	8.55±1.09	0.02±0.85	-0.88 [-1.116, -0.650]	<0.0001
本剤群 (146 例)	8.53±0.73	7.64±1.24	-0.90±1.22		

単位：％、平均値±標準偏差、最小二乗平均 [95%信頼区間]、レスキュー治療後のデータを除く。

a) レスキュー治療開始又は治験薬の投与中止より 3 日後以前の測定値が存在しないため、プラセボ群の 3 例、本剤群の 8 例が解析から除外された。

b) LOCF による欠測値の補完

c) 投与群、スクリーニング時の HbA1c 及びスクリーニング時の SU の使用の有無及び国を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析モデル

d) 有意水準両側 5%

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群 70.1% (110/157 例) 及び 24.8% (39/157 例)、本剤群 89.0% (137/154 例) 及び 66.2% (102/154 例) であった。いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (EFC10887 試験 (全集団)：安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (157 例)		本剤群 (154 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	70.1 (110)	24.8 (39)	89.0 (137)	66.2 (102)
低血糖症	23.6 (37)	13.4 (21)	43.5 (67)	29.2 (45)
悪心	4.5 (7)	3.8 (6)	39.6 (61)	35.7 (55)
嘔吐	1.9 (3)	0.6 (1)	18.2 (28)	16.9 (26)
鼻咽頭炎	12.7 (20)	0 (0)	13.6 (21)	0 (0)
頭痛	1.9 (3)	0.6 (1)	10.4 (16)	4.5 (7)
浮動性めまい	5.1 (8)	1.3 (2)	8.4 (13)	3.9 (6)
腹部不快感	0.6 (1)	0.6 (1)	7.1 (11)	5.8 (9)
消化不良	0 (0)	0 (0)	7.1 (11)	5.8 (9)
食欲減退	0 (0)	0.0 (0)	6.5 (10)	5.2 (8)
下痢	2.5 (4)	1.3 (2)	6.5 (10)	2.6 (4)
無力症	7.6 (12)	3.8 (6)	6.5 (10)	3.9 (6)
便秘	2.5 (4)	1.3 (2)	5.2 (8)	4.5 (7)
振戦	3.2 (5)	1.9 (3)	4.5 (7)	2.6 (4)
上気道感染	0.6 (1)	0 (0)	4.5 (7)	0 (0)
動悸	0.6 (1)	0 (0)	3.9 (6)	1.3 (2)
上腹部痛	0.6 (1)	0 (0)	3.2 (5)	0 (0)
多汗症	1.3 (2)	0.6 (1)	3.2 (5)	1.3 (2)
霧視	0 (0)	0 (0)	3.2 (5)	1.3 (2)
転倒	1.3 (2)	0 (0)	3.2 (5)	0 (0)
高血圧	4.5 (7)	0 (0)	1.3 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.17.1

死亡例はプラセボ群に 1 例 (自殺既遂) 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、プラセボ群に 8 例、本剤群に 10 例認められ、プラセボ群の 1 例 (肝障害) 及び本剤群の 3 例 (大腸ポリープ、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、プラセボ群に 5 例、本剤群に 14 例認められ、そのうちプラセボ群の 1 例 (肝障害)、本剤群の 10 例 (嘔吐 3 例、悪心/低血糖症 2 例、悪心/腹部不快感/倦怠感/低血糖症、悪心/下痢、嘔吐/無力症、悪心、浮動性めまい、各 1 例) は副作用と判断された。

低血糖について、低血糖症の発現割合は、プラセボ群 23.6% (37/157 例)、本剤群 43.5% (67/154 例) であった。症候性低血糖症の発現割合は、プラセボ群 23.6% (37/157 例)、本剤群 42.9% (66/154 例) であり、重症症候性低血糖症は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図については、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 単独療法における有効性

申請者は、以下のように説明している。国際共同単独療法試験（EFC6018 試験）において、内因性及び外因性民族的要因の違いについて、本邦と参加各国で 2 型糖尿病の疾患定義、診断基準、治療目標及び治療法に大きな違いはないと考える。全集団と日本人集団のベースラインの被験者背景は表 12 のとおりであり、日本人集団では全集団と比較して体重及び体格指数（BMI）が低く、男性の被験者の割合が高い傾向が認められた。

表 12 ベースラインの被験者背景（EFC6018 試験、全集団及び日本人集団：mITT 集団）

		全集団		日本人集団	
		プラセボ併合群（121 例）	本剤群（120 例）	プラセボ併合群（10 例）	本剤群（17 例）
HbA1c（%）		8.07±0.91	7.98±0.92	8.17±0.81	8.45±0.86
体重（kg）		85.64±21.75	89.04±22.16	63.57±10.09	74.43±20.06
BMI	25 未満	14（11.6）	16（13.3）	6（60.0）	7（41.2）
	25 以上 30 未満	38（31.4）	37（30.8）	4（40.0）	6（35.3）
	30 以上	69（57.0）	67（55.8）	0（0）	4（23.5）
性別		男性 60（49.6）	63（52.5）	8（80.0）	12（70.6）
年齢	65 歳未満	103（85.1）	108（90.0）	6（60.0）	14（82.4）
	65 歳以上	18（14.9）	12（10.0）	4（40.0）	3（17.6）
	平均値	54.2±10.9	53.3±9.7	60.7±7.8	54.3±11.5
糖尿病罹病期間（年）		2.44±2.63	2.59±3.51	4.28±4.05	5.65±6.54

平均値±標準偏差、被験者数（被験者割合%）

本剤群：承認用法・用量である本剤 2 段階増量群の結果を記載した。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 変化量は、表 1 のとおりであり、全集団及び日本人集団におけるプラセボ併合群と本剤群¹⁷⁾との群間差〔両側 95%信頼区間〕（本剤群－プラセボ併合群）はそれぞれ－0.54〔－0.785，－0.300〕%及び－0.41〔－1.123，0.306〕%であった。日本人集団の群間差の点推定値が全集団と比較して大きく劣る傾向は認められなかったことから、日本人集団の結果は全集団で認められたものと同様の傾向を示していると考ええる。

日本人集団と全集団で違いが認められた性別及び BMI について、サブグループ別に主要評価項目である HbA1c 変化量を検討した結果、両集団で性別及び BMI のいずれのサブグループにおいても本剤群で HbA1c の低下が認められた（表 13）。

表 13 性別及び BMI の違いによるベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 変化量の比較（EFC6018 試験、全集団及び日本人集団：mITT 集団）

		全集団		日本人集団	
		プラセボ併合群（121 例）	本剤群（120 例）	プラセボ併合群（10 例）	本剤群（17 例）
BMI	25 未満	－0.08±0.85（13 例）	－0.65±0.97（15 例）	－0.15±0.47（6 例）	－0.57±1.26（7 例）
	25 以上 30 未満	－0.19±1.26（34 例）	－0.75±0.95（34 例）	－0.25±0.26（4 例）	－0.77±1.05（6 例）
	30 以上	－0.35±1.05（65 例）	－0.82±0.94（64 例）	－	－0.83±1.11（4 例）
性別	男性	－0.36±1.08（56 例）	－0.90±1.04（60 例）	－0.26±0.37（8 例）	－0.53±1.21（12 例）
	女性	－0.18±1.11（56 例）	－0.64±0.81（53 例）	0.10±0.42（2 例）	－1.10±0.62（5 例）

平均値±標準偏差、－：該当被験者なし

本剤群：承認用法・用量である本剤 2 段階増量群の結果を記載した。

また、国内単独療法長期投与試験（SFY13476 試験）における投与 52 週時までの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は－0.76±0.88%であり、長期投与時の効果の持続が確認された。

¹⁷⁾ EFC6018 試験の本剤群は、承認用法・用量である本剤 2 段階増量群の結果

以上より、本剤の単独療法の有効性は示されていると考える。

機構は、以下のように考える。2 型糖尿病の疾患定義、診断基準、病態及び治療等は本邦を含め参加各国で同様と考えられる。国際共同 EFC6018 試験における主要評価項目であるベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 変化量について、本剤群でプラセボ併合群と比較して統計学的に有意な低下が示されており（表 1）、日本人集団と全集団との間に大きな違いがないことが確認されている。また、日本人集団と全集団との間に認められた被験者背景の違いによる HbA1c 変化量への影響については、臨床的に問題となるものではないことが確認されている。以上を踏まえると、日本人集団と全集団において有効性に明らかな乖離は認められず、両集団の傾向に一貫性が認められていると解釈して差し支えない。また、国内 SFY13476 試験において、長期投与時の効果の持続が確認されている（図 1）。以上を踏まえると、単独療法における本剤の有効性は示されている。

7.R.1.2 併用療法における有効性

機構は、以下のように考える。国内併用療法長期投与試験（LTS12809 試験）において、いずれの併用群でも HbA1c 低下効果が 52 週間にわたり維持されていることから（表 6、図 2）、本剤の BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法に対する有効性は示されていると考える。

SU 併用療法については、初回承認時に評価済みの EFC6015 試験において、投与 24 週時までの HbA1c 変化量について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証されている（表 8）。本剤群の投与 52 週時までの HbA1c 変化量は、SU $\pm$ BG 併用では $-0.69\pm0.98\%$ （570 例）、SU 併用のみでは $-0.52\pm1.02\%$ （86 例）であった。インスリン併用療法についても、初回承認時に評価済みの EFC10887 試験において、投与 24 週時までの HbA1c 変化量について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証されている（表 10）。

以上より、本剤の経口血糖降下薬との併用療法における有効性は示されている。

7.R.1.3 抗リキシセナチド抗体による有効性評価への影響

申請者は、以下のように説明している。単独療法試験及び併用療法試験における抗体産生の有無（陽性又は陰性）別のベースラインからの HbA1c 変化量は表 14 及び表 15 のとおりであり、いずれの試験においても、HbA1c 変化量に抗体産生の有無による違いは認められず、長期投与時においても抗体産生が HbA1c に及ぼす影響は認められなかった。

表 14 抗体産生の有無別のベースラインからの HbA1c 変化量（単独療法試験：mITT 集団）

	EFC6018 試験（全集団、12 週間）	長期投与試験（SFY13476 試験）	
抗体産生の有無	本剤群（84 例）	24 週間（348 例）	52 週間（138 例）
なし	-0.79 ± 0.97 （38 例）	-0.94 ± 0.58 （126 例）	-0.95 ± 0.69 （41 例）
あり	-0.98 ± 0.75 （46 例）	-0.98 ± 0.71 （222 例）	-0.68 ± 0.94 （97 例）

平均値 $\pm$ 標準偏差（該当被験者数）

EFC6018 試験の本剤群：承認用法・用量である本剤 2 段階増量群の結果を記載した。

表 15 抗体産生の有無別のベースラインからの HbA1c 変化量（併用療法試験：mITT 集団）

抗体産生の有無	長期投与試験（LTS12809 試験：52 週間）			
	BG 併用群（73 例）	TZD 併用群（71 例）	α -GI 併用群（72 例）	グリニド併用群（73 例）
なし	-0.87 ± 1.06 （13 例）	-0.73 ± 0.72 （20 例）	-0.99 ± 0.59 （20 例）	-1.04 ± 0.62 （23 例）
あり	-0.74 ± 0.77 （60 例）	-0.96 ± 0.66 （51 例）	-1.03 ± 0.77 （52 例）	-0.90 ± 0.77 （50 例）

平均値 $\pm$ 標準偏差（該当被験者数）

機構は、抗体産生の有無と有効性に明らかな関連性は認められないとの申請者の説明に特段の問題はないと考える。

7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。単独療法について、有害事象の発現状況は、表 16 のとおりであった。国際共同単独療法試験（EFC6018 試験）について、本剤群¹⁷⁾におけるすべての有害事象、すべての副作用及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、全集団と比較して日本人集団で高かった。全集団と比較して日本人集団で発現割合が高かった主な原因は、悪心及び嘔吐等の胃腸障害の発現割合が全集団と比較して日本人集団で高かったためであった。本剤群で多く認められ、発現割合がプラセボ群よりも高かった有害事象（基本語（PT））は、全集団及び日本人集団のいずれも悪心及び嘔吐であり類似していた。これらの悪心及び嘔吐の事象のほとんどは投与後 8 週間以内に発現しており、いずれも軽度又は中等度であった。低血糖について、低血糖症の発現割合は、全集団ではプラセボ併合群 1.6% (2/122 例)、本剤群 3.3% (4/120 例)、症候性低血糖症の発現割合は、全集団ではプラセボ併合群 1.6% (2/122 例)、本剤群 2.5% (3/120 例) であり、日本人集団では低血糖症及び症候性低血糖症の発現は認められなかった。

国内単独療法長期投与試験（SFY13476 試験）の 24 週間及び 52 週間投与においても、悪心及び嘔吐等の胃腸障害が多く認められ、国際共同 EFC6018 試験と有害事象の発現傾向に大きな違いはなく、長期投与により発現割合が明らかに高くなる事象は認められなかった。

表 16 有害事象の発現状況（単独療法試験：安全性解析対象集団）

	EFC6018 試験（12 週間）				長期投与試験（SFY13476 試験）	
	全集団		日本人集団		24 週間 (361 例)	52 週間 (140 例)
	プラセボ併合群 (122 例)	本剤群 (120 例)	プラセボ併合群 (10 例)	本剤群 (17 例)		
すべての有害事象	45.1 (55) [376.29]	52.5 (63) [647.39]	50.0 (5) [206.82]	82.4 (14) [996.14]	74.2 (268) [476.30]	83.6 (117) [327.58]
すべての副作用	13.1 (16) [60.35]	27.5 (33) [325.50]	0 (0) [0]	47.1 (8) [613.01]	54.8 (198) [279.06]	55.0 (77) [141.16]
重篤な有害事象	4.1 (5) [17.75]	0.8 (1) [3.62]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1.9 (7) [4.44]	5.0 (7) [6.14]
投与中止に至った有害事象	0.8 (1) [3.55]	4.2 (5) [25.32]	0 (0) [0]	5.9 (1) [76.63]	9.4 (34) [31.71]	7.9 (11) [12.27]

発現割合%（発現例数）[単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

EFC6018 試験の本剤群：承認用法・用量である本剤 2 段階増量群の結果を記載した。

国際共同 EFC6018 試験の全集団と日本人集団で被験者背景に違いが認められた性別及び BMI について、サブグループ別の有害事象の発現状況は、表 17 のとおりであった。日本人集団において例数の少ないサブグループがあり、結果の解釈には限界があるが、全集団、日本人集団とも BMI 30 未満の各サブグループにおいて有害事象の発現割合が本剤群で高い傾向が認められた。本剤群で有害事象の発現割合が高かったのは悪心及び嘔吐等の胃腸障害の発現割合が高いためと考えられた。重篤又は重症度が重度の事象は認められなかった。

表 17 性別及び BMI の違いによる有害事象の発現状況（EFC6018 試験、12 週間、全集団及び日本人集団：安全性解析対象集団）

		全集団		日本人集団	
		プラセボ併合群 (122 例)	本剤群 (120 例)	プラセボ併合群 (10 例)	本剤群 (17 例)
BMI	25 未満	35.7 (5/14 例)	56.3 (9/16 例)	33.3 (2/6 例)	85.7 (6/7 例)
	25 以上 30 未満	36.8 (14/38 例)	54.1 (20/37 例)	75.0 (3/4 例)	100 (6/6 例)
	30 以上	51.4 (36/70 例)	50.7 (34/67 例)	—	50.0 (2/4 例)
性別	男性	35.0 (21/60 例)	52.4 (33/63 例)	50.0 (4/8 例)	75.0 (9/12 例)
	女性	54.8 (34/62 例)	52.6 (30/57 例)	50.0 (1/2 例)	100 (5/5 例)

発現割合%（発現例数/該当するカテゴリにおける例数）、—：該当被験者なし

本剤群：承認用法・用量である本剤 2 段階増量群の結果を記載した。

併用療法について、各併用療法における有害事象の発現状況は、表 18 及び表 19 のとおりであった。国内併用療法長期投与試験（LTS12809 試験）の各併用療法（BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法）の有害事象の発現状況において、単独療法長期投与試験（SFY13476 試験、52 週間）と比較して特段の懸念は認められなかった（表 18）。

表 18 有害事象の発現状況（長期投与試験：安全性解析対象集団）

	単独療法長期投与試験 (SFY13476 試験)	併用療法長期投与試験 (LTS12809 試験：52 週間)			
	52 週間 (140 例)	BG 併用群 (73 例)	TZD 併用群 (73 例)	α -GI 併用群 (73 例)	グリニド併用群 (75 例)
すべての有害事象	83.6 (117) [327.58]	90.4 (66) [318.30]	83.6 (61) [362.04]	83.6 (61) [306.11]	85.3 (64) [374.94]
すべての副作用	55.0 (77) [141.16]	54.8 (40) [114.98]	57.5 (42) [143.24]	56.2 (41) [132.70]	65.3 (49) [206.81]
重篤な有害事象	5.0 (7) [6.14]	4.1 (3) [4.21]	2.7 (2) [3.15]	0 (0) [0]	4.0 (3) [4.46]
投与中止に至った有害事象	7.9 (11) [12.27]	4.1 (3) [5.61]	13.7 (10) [20.46]	11.0 (8) [15.08]	12.0 (9) [19.34]

発現割合%（発現例数）[単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

表 19 有害事象の発現状況（初回承認時に評価済みの併用療法試験：安全性解析対象集団）

	EFC6015 試験（全集団、76 週間以上）				EFC10887 試験（24 週間）	
	SU（ $\pm$ BG）併用		SU 併用		インスリン（ $\pm$ SU）併用	
	プラセボ群 (285 例)	本剤群 (574 例)	プラセボ群 (46 例)	本剤群 (88 例)	プラセボ群 (157 例)	本剤群 (154 例)
すべての有害事象	75.8 (216) [319.54]	81.5 (468) [382.50]	69.6 (32) [322.97]	79.5 (70) [348.33]	70.1 (110) [499.26]	89.0 (137) [1031.89]
すべての副作用	31.9 (91) [82.08]	48.4 (278) [127.06]	21.7 (10) [73.74]	56.8 (50) [131.82]	24.8 (39) [147.09]	66.2 (102) [517.45]
重篤な有害事象	12.3 (35) [11.45]	10.1 (58) [10.01]	10.9 (5) [7.37]	5.7 (5) [3.99]	5.7 (9) [18.39]	6.5 (10) [18.10]
投与中止に至った有害事象	7.7 (22) [5.85]	12.4 (71) [11.33]	8.7 (4) [5.90]	11.4 (10) [11.18]	3.2 (5) [7.07]	9.1 (14) [39.22]

発現割合%（発現例数）[単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

SU（ $\pm$ BG）併用：SU 単独又は SU 及びメトホルミン塩酸塩の併用、SU 併用：SU 単独の併用

インスリン（ $\pm$ SU）併用：基礎インスリン又は基礎インスリン及び SU の併用

製造販売後データについて、国内市販後安全性情報（平成 25 年 1 月 7 日～平成 27 年 7 月 6 日）において、重篤な副作用が 31 件認められ、多く認められた事象は低血糖 7 件、血中ブドウ糖増加 3 件であった。また、海外市販後安全性情報（平成 25 年 1 月 7 日～平成 27 年 7 月 7 日）において、市販後に報告された主な副作用は器官別大分類（SOC）「胃腸障害」であり、PT では悪心、嘔吐、低血糖、倦怠感、血中ブドウ糖増加、浮動性めまいの順に多く認められた。国内外の製造販売後データにおいて、現時点で特に問題となる新たなリスクは認められていない。

機構は、併用療法長期投与試験（LTS12809 試験）について、併用された経口血糖降下薬の種類又は用量の違いによる安全性への影響を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。併用された経口血糖降下薬の種類及び用量別による有害事象の発現状況は表 20 のとおりであり、例数の少ないサブグループがあり結果の解釈には限界があるが、概ね特定の種類又は用量ですべての有害事象、すべての副作用及び重篤な有害事象が高頻度に発現する傾向は認められなかった。

表 20 併用された経口血糖降下薬の種類及び用量別による有害事象の発現状況（LTS12809 試験（52 週間）：安全性解析対象集団）

薬剤名	用量	すべての有害事象	すべての副作用	重篤な有害事象	低血糖症
メトホルミン塩酸塩	750 mg 以下（28 例）	85.7（24）	71.4（20）	0（0）	7.1（2）
	750 mg 超 1000 mg 以下（19 例）	84.2（16）	31.6（6）	10.5（2）	0（0）
	1000 mg 超（26 例）	100（26）	53.8（14）	3.8（1）	7.7（2）
ピオグリタゾン塩酸塩	15 mg 以下（37 例）	78.4（29）	54.1（20）	2.7（1）	0（0）
	15 mg 超（36 例）	88.9（32）	61.1（22）	2.8（1）	0（0）
α -GI	ボグリボース	全体（34 例）	82.4（28）	50.0（17）	0（0）
		0.6 mg 以下（23 例）	78.3（18）	39.1（9）	0（0）
		0.6 mg 超（11 例）	90.9（10）	72.7（8）	0（0）
	ミグリトール	全体（36 例）	83.3（30）	63.9（23）	0（0）
		150 mg 以下（31 例）	80.6（25）	64.5（20）	0（0）
		150 mg 超（5 例）	100（5）	60.0（3）	0（0）
	アカルボース	全体（3 例）	100（3）	33.3（1）	0（0）
グリニド	ナテグリニド	全体（13 例）	84.6（11）	84.6（11）	0（0）
	ミチグリニドカルシウム水和物	全体（36 例）	86.1（31）	66.7（24）	2.8（1）
		30 mg/日以下（34 例）	85.3（29）	64.7（22）	0（0）
		30 mg/日超（2 例）	100（2）	100（2）	50.0（1）
	レパグリニド	全体（26 例）	84.6（22）	53.8（14）	7.7（2）
		1 mg/日以下（9 例）	66.7（6）	55.6（5）	0（0）
		1 mg/日超（17 例）	94.1（16）	52.9（9）	11.8（2）

発現割合％（発現例数）

機構は、以下のように考える。単独療法の国際共同 EFC6018 試験において、日本人集団で全集団と比較して悪心及び嘔吐等、一部の有害事象の発現状況に違いは認められているものの、臨床的に大きな問題となるような安全性上の違いではないと考える申請者の説明に特段の問題はない。また、単独療法の国内 SFY13476 試験並びに BG、TZD、 α -GI 及びグリニドとの併用療法の国内 LTS12809 試験における有害事象の発現状況について、単独療法及び各併用療法間で大きな違いはない。したがって、既承認と同様の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。なお、併用療法において検討例数が少なかった経口血糖降下薬がある点を踏まえ、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。

機構は以下の個別の事象についてさらに検討を行った。

7.R.2.1 低血糖

申請者は、以下のように説明している。単独療法について、低血糖の発現状況は、表 21 のとおりであり、国際共同単独療法試験（EFC6018 試験）及び国内単独療法長期投与試験（SFY13476 試験）のいずれも低血糖症及び症候性低血糖症の発現は少なかった。国内 SFY13476 試験では投与 24 週時までに重症症候性低血糖症が 1 例（低血糖性意識消失）に認められた。当該症例は、食事を摂らずに飲酒し、約 5 分間の意識消失の後、グルコース摂取等により回復した。本事象により、本剤の用量が 20 μ g から 15 μ g に減量され、その後は低血糖症を発現することなく 52 週間の試験期間を完了した。

併用療法について、国内併用療法長期投与試験（LTS12809 試験）の BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法において、グリニド併用群で他の併用群及び国内単独療法長期投与試験（SFY13476 試験、52 週間）と比較して低血糖症及び症候性低血糖症の発現割合並びに単位時間あたりの発現件数が多かったが（表 21）、1 例（中等度）を除き重症度はいずれも軽度であった。その他の併用群においては、いずれも低血糖症及び症候性低血糖症の発現は少なく、国内単独療法長期投与試験（SFY13476 試験、52 週間）と比較して大きな違いはなかった（表 21）。また、国内 LTS12809 試験において重症症候性低血糖症は認められなかった。既承認効能・効果に係る評価済みの試験（SU 併用療法、インスリン併用療法）では、国際共同 EFC6015 試験及び国際共同 EFC10887 試験において、本剤群でプラセボ群と比較して低血糖の

発現リスクが高いことから（表 22）、既に添付文書において SU 又は基礎インスリンの減量等に関する注意喚起がなされている。

表 21 低血糖の発現状況（単独療法及び併用療法試験：安全性解析対象集団）

	単独療法試験（全集団） （EFC6018 試験：12 週間）		単独療法長期投与試験 （SFY13476 試験）		併用療法長期投与試験 （LTS12809 試験：52 週間）			
	プラセボ併合群 （122 例）	本剤群 （120 例）	24 週間 （361 例）	52 週間 （140 例）	BG 併用群 （73 例）	TZD 併用 群（73 例）	α -GI 併用群 （73 例）	グリニド併用 群（75 例）
低血糖症	1.6 (2) [7.10]	3.3 (4) [18.08]	2.2 (8) [8.24]	2.1 (3) [3.84]	5.5 (4) [5.61]	0 (0) [0]	4.1 (3) [4.52]	12.0 (9) [28.27]
症候性 低血糖症	1.6 (2) [7.10]	2.5 (3) [14.47]	1.9 (7) [8.24]	2.1 (3) [4.60]	5.5 (4) [5.61]	0 (0) [0]	1.4 (1) [1.51]	10.7 (8) [20.83]

発現割合%（発現例数）[単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

EFC6018 試験の本剤群：承認用法・用量である本剤 2 段階増量群の結果を記載した。

表 22 低血糖の発現状況（初回承認時に評価済みの併用療法試験：安全性解析対象集団）

	EFC6015 試験（全集団、76 週間以上）				EFC10887 試験（24 週間）	
	SU（ $\pm$ BG）併用		SU 併用		インスリン（ $\pm$ SU）併用	
	プラセボ群 （285 例）	本剤群 （574 例）	プラセボ群 （46 例）	本剤群 （88 例）	プラセボ群 （157 例）	本剤群 （154 例）
低血糖症	19.3 (55) [62.59]	24.6 (141) [56.42]	15.2 (7) [36.87]	25.0 (22) [70.30]	23.6 (37) [144.26]	43.5 (67) [295.69]
症候性低血糖症	17.9 (51) [56.02]	22.1 (127) [46.89]	15.2 (7) [32.44]	22.7 (20) [61.52]	23.6 (37) [144.26]	42.9 (66) [292.67]

発現割合%（発現例数）[単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

SU（ $\pm$ BG）併用：SU 単独又は SU 及びメトホルミン塩酸塩の併用、SU 併用：SU 単独の併用

インスリン（ $\pm$ SU）併用：基礎インスリン又は基礎インスリン及び SU の併用

発現時期別の低血糖症の発現状況は表 23 のとおりであり、グリニド併用療法については、投与開始後 4 週間以内の発現が多かったが、単独療法及びそれ以外の併用療法については投与期間を通じて発現が少なく、一定の傾向は認められなかった。

表 23 発現時期別の低血糖症の発現状況（本剤投与群：投与 24 週時まで）（安全性解析対象集団）

発現時期 （週）	単独療法長期投与試験 （SFY13476 試験）	併用療法長期投与試験（LTS12809 試験）			
		BG 併用群	TZD 併用群	α -GI 併用群	グリニド併用群
0< $\leq$ 4	0.8 (3/361)	1.4 (1/73)	0 (0/73)	1.4 (1/73)	8.0 (6/75)
4< $\leq$ 8	0.3 (1/353)	1.4 (1/72)	0 (0/69)	1.4 (1/71)	5.5 (4/73)
8< $\leq$ 12	0.9 (3/341)	1.4 (1/72)	0 (0/66)	0 (0/67)	2.7 (2/73)
12< $\leq$ 24	0.9 (3/332)	0 (0/71)	0 (0/66)	1.5 (1/66)	0 (0/69)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

以上より、単独療法及び各併用療法（BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法）において、低血糖症及び症候性低血糖症の発現は少なく、既承認効能・効果と比較して発現リスクが上昇する傾向は認められなかった。

機構は、BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法の国内 LTS12809 試験の成績から、BG、TZD 及び α -GI 併用療法については単独療法と比較して低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数に大きな違いが認められていないが、グリニド併用療法については単独療法や BG、TZD 及び α -GI 併用療法と比較して低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数が多い傾向が認められたため、SU やインスリンと同様に、低血糖に関して適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.2.2 胃腸障害（膵炎を含む）

申請者は、以下のように説明している。単独療法について、胃腸障害の発現状況は、表 24 のとおりであった。国際共同単独療法試験（EFC6018 試験）について、本剤群¹⁷⁾でプラセボ併合群と比較して悪心

及び嘔吐が多く認められたが、重篤又は重症度が重度の事象は認められなかった。国内単独療法長期投与試験（SFY13476 試験）について、長期投与により単位時間あたりの発現件数が多くなることはなかった。また、重篤かつ重症度が重度の事象が 1 例（腸炎）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

表 24 胃腸障害の発現状況（単独療法試験：安全性解析対象集団）

	EFC6018 試験（全集団、12 週間）		単独療法長期投与試験（SFY13476 試験）	
	プラセボ併用群（122 例）	本剤群（120 例）	24 週間（361 例）	52 週間（140 例）
胃腸障害	13.9 (17) [78.10]	32.5 (39) [256.79]	51.8 (187) [225.15]	53.6 (75) [131.19]
重篤な胃腸障害	0.8 (1) [3.55]	0 (0) [0]	0.3 (1) [0.63]	0.7 (1) [0.77]
投与中止に至った胃腸障害	0 (0) [0]	4.2 (5) [21.70]	6.6 (24) [18.39]	5.7 (8) [6.90]
悪心	4.1 (5) [17.75]	24.2 (29) [130.20]	33.2 (120) [97.04]	31.4 (44) [51.40]
嘔吐	0 (0) [0]	7.5 (9) [39.78]	8.0 (29) [36.79]	11.4 (16) [30.69]

発現割合%（発現例数） [単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

EFC6018 試験の本剤群：承認用法・用量である本剤 2 段階増量群の結果を記載した。

併用療法について、国内併用療法長期投与試験（LTS12809 試験）の BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法において、グリニド併用群で重篤な有害事象が 1 例（穿孔性十二指腸潰瘍）に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、当該事象を除き重篤又は重症度が重度の事象は認められなかった。また、単独療法長期投与試験（SFY13476 試験、52 週間）と比較して発現割合及び単位時間あたりの発現件数に大きな違いはなかった（表 25）。既承認効能・効果に係る評価済みの試験（SU 併用療法、インスリン併用療法）では、国際共同 EFC6015 試験及び国際共同 EFC10887 試験においても、本剤群でプラセボ群と比較して悪心及び嘔吐が多く認められた（表 26）。

表 25 胃腸障害の発現状況（長期投与試験：安全性解析対象集団）

	単独療法長期投与試験（SFY13476 試験）	併用療法長期投与試験（LTS12809 試験：52 週間）			
	52 週間（140 例）	BG 併用群（73 例）	TZD 併用群（73 例）	α -GI 併用群（73 例）	グリニド併用群（75 例）
胃腸障害	53.6 (75) [131.19]	54.8 (40) [96.75]	56.2 (41) [130.65]	58.9 (43) [126.67]	58.7 (44) [136.88]
重篤な胃腸障害	0.7 (1) [0.77]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1.3 (1) [1.49]
投与中止に至った胃腸障害	5.7 (8) [6.90]	2.7 (2) [2.80]	11.0 (8) [15.74]	6.8 (5) [9.05]	8.0 (6) [13.39]
悪心	31.4 (44) [51.40]	31.5 (23) [43.47]	45.2 (33) [67.69]	42.5 (31) [55.79]	40.0 (30) [56.54]
嘔吐	11.4 (16) [30.69]	5.5 (4) [8.41]	11.0 (8) [18.89]	9.6 (7) [18.10]	8.0 (6) [16.37]

発現割合%（発現例数） [単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

表 26 胃腸障害の発現状況（初回承認時に評価済みの併用療法試験：安全性解析対象集団）

	EFC6015 試験（全集団、76 週間以上）				EFC10887 試験（24 週間）	
	SU（±BG）併用		SU 併用		インスリン（±SU）併用	
	プラセボ群（285 例）	本剤群（574 例）	プラセボ群（46 例）	本剤群（88 例）	プラセボ群（157 例）	本剤群（154 例）
胃腸障害	28.4 (81) [40.43]	48.6 (279) [83.42]	26.1 (12) [54.57]	47.7 (42) [63.11]	13.4 (21) [53.74]	61.0 (94) [292.67]
重篤な胃腸障害	0.7 (2) [0.49]	1.6 (9) [1.21]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0.6 (1) [1.41]	1.9 (3) [4.53]
投与中止に至った胃腸障害	2.1 (6) [1.46]	6.4 (37) [5.55]	0 (0) [0]	4.5 (4) [3.99]	0 (0) [0]	5.8 (9) [18.10]
悪心	8.8 (25) [7.06]	28.0 (161) [30.50]	6.5 (3) [5.90]	25.0 (22) [21.57]	4.5 (7) [12.73]	39.6 (61) [122.20]
嘔吐	5.3 (15) [4.14]	10.6 (61) [10.85]	6.5 (3) [5.90]	4.5 (4) [4.79]	1.9 (3) [4.24]	18.2 (28) [55.82]

発現割合%（発現例数） [単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

SU（±BG）併用：SU 単独又は SU 及びメトホルミン塩酸塩の併用、SU 併用：SU 単独の併用

インスリン（±SU）併用：基礎インスリン又は基礎インスリン及び SU の併用

発現時期別の悪心及び嘔吐の発現状況は表 27 のとおりであり、単独療法及び併用療法のいずれも投与開始後 4 週間以内に発現が多い傾向が認められた。

表 27 発現時期別の悪心及び嘔吐の発現状況（本剤投与群：投与 24 週時まで）（安全性解析対象集団）

発現時期 (週)	単独療法長期投与試験 (SFY13476 試験)	併用療法長期投与試験 (LTS12809 試験)			
		BG 併用群	TZD 併用群	α -GI 併用群	グリニド併用群
悪心					
0< ≤4	27.1 (98/361)	30.1 (22/73)	32.9 (24/73)	35.6 (26/73)	32.0 (24/75)
4< ≤8	5.1 (18/353)	4.2 (3/72)	11.6 (8/69)	2.8 (2/71)	4.1 (3/73)
8< ≤12	2.6 (9/341)	0 (0/72)	3.0 (2/66)	4.5 (3/67)	2.7 (2/73)
12< ≤24	3.6 (12/332)	0 (0/71)	1.5 (1/66)	4.5 (3/66)	2.9 (2/69)
嘔吐					
0< ≤4	3.3 (12/361)	1.4 (1/73)	8.2 (6/73)	5.5 (4/73)	2.7 (2/75)
4< ≤8	2.8 (10/353)	2.8 (2/72)	1.4 (1/69)	1.4 (1/71)	1.4 (1/73)
8< ≤12	2.1 (7/341)	0 (0/72)	1.5 (1/66)	1.5 (1/67)	2.7 (2/73)
12< ≤24	2.1 (7/332)	2.8 (2/71)	1.5 (1/66)	1.5 (1/66)	2.9 (2/69)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

膵炎に関連する事象（高位語（HLT）「急性および慢性膵炎」）は、単独療法に係る試験（国際共同 EFC6018 試験及び国内 SFY13476 試験等）及び国内併用療法長期投与試験（LTS12809 試験）では認められず、既承認効能・効果に係る SU 併用療法試験（国際共同 EFC6015 試験）においてのみ発現した。国際共同 EFC6015 試験における膵炎に関連する事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、本剤群で 1.2%（7/574 例）及び 0.96 件/100 人・年、プラセボ群で 0.7%（2/285 例）及び 0.49 件/100 人・年であった。

以上より、単独療法及び各併用療法（BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法）において、既承認効能・効果と比較して胃腸障害（膵炎を含む）の発現が特に問題となる可能性は低いと考える。

機構は、臨床試験成績から、単独療法及び各併用療法（BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法）における胃腸障害（膵炎を含む）の有害事象の発現状況について、既承認の効能・効果と比較して大きな違いはなく、BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法において単独療法と比較して大きな違いはないことを確認した。

7.R.2.3 注射部位反応

申請者は、以下のように説明している。単独療法について、注射部位反応に関連する事象¹⁸⁾の発現状況は表 28 のとおりであり、国際共同単独療法試験（EFC6018 試験）及び国内単独療法長期投与試験（SFY13476 試験）において重篤又は重症度が重度の事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、国内 SFY13476 試験の 1 例（注射部位湿疹）に認められ、副作用と判断されたが、重症度は軽度であった。国内 SFY13476 試験について、長期投与により単位時間あたりの発現件数が多くなることはなかった。なお、国内単独療法長期投与試験（LTS10888 試験²⁾）の本剤 2 段階増量群において、注射部位反応に関連する事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は 9.1%（3/33 例）及び 7.99 件/100 人・年であり、重篤又は重症度が重度の事象は認められなかった。

¹⁸⁾ 治験責任医師による報告又はアレルギー反応評価委員会の診断に基づきコード化された PT に「注射部位」の用語が含まれる有害事象

表 28 注射部位反応に関連する事象の発現状況（単独療法試験：安全性解析対象集団）

EFC6018 試験（全集団、12 週間）		単独療法長期投与試験（SFY13476 試験）	
プラセボ併合群（122 例）	本剤群（120 例）	24 週間（361 例）	52 週間（140 例）
0 (0) [0]	3.3 (4) [25.32]	5.8 (21) [14.59]	5.7 (8) [6.14]

発現割合%（発現例数） [単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

EFC6018 試験の本剤群：承認用法・用量である本剤 2 段階増量群の結果を記載した。

併用療法について、国内併用療法長期投与試験（LTS12809 試験）の BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法において、BG 併用群で発現割合が高い傾向が認められたが、いずれも重症度は軽度であった。その他の併用群について、国内単独療法長期投与試験（SFY13476 試験、52 週間）と比較して発現割合及び単位時間あたりの発現件数に大きな違いは認められず、いずれの併用群においても重篤又は重症度が重度の事象は認められなかった（表 29）。投与中止に至った有害事象は、TZD 併用群の 1 例（注射部位紅斑）に認められ、副作用と判断されたが、重症度は軽度であった。

表 29 注射部位反応に関連する事象の発現状況（長期投与試験：安全性解析対象集団）

単独療法長期投与試験（SFY13476 試験）	併用療法長期投与試験（LTS12809 試験：52 週間）			
52 週間（140 例）	BG 併用群（73 例）	TZD 併用群（73 例）	α -GI 併用群（73 例）	グリニド併用群（75 例）
5.7 (8) [6.14]	9.6 (7) [9.82]	6.8 (5) [9.44]	4.1 (3) [7.54]	1.3 (1) [1.49]

発現割合%（発現例数） [単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

なお、既承認効能・効果に係る評価済みの試験（SU 併用療法、インスリン併用療法）では、国際共同 EFC6015 及び国際共同 EFC10887 試験において、本剤群でプラセボ群と比較して発現が多い傾向が認められたが（表 30）、重篤又は重症度が重度の事象は認められなかった。また、投与中止に至った有害事象は、国際共同 EFC6015 試験の本剤群 3 例（注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位蕁麻疹）に認められ、いずれも副作用と判断されたが、重症度は 1 例（注射部位疼痛）が中等度、その他の 2 例で軽度であった。

表 30 注射部位反応に関連する事象の発現状況（初回承認時に評価済みの併用療法試験：安全性解析対象集団）

EFC6015 試験（全集団、76 週間以上）				EFC10887 試験（24 週間）	
SU（ $\pm$ BG）併用		SU 併用		インスリン（ $\pm$ SU）併用	
プラセボ群（285 例）	本剤群（574 例）	プラセボ群（46 例）	本剤群（88 例）	プラセボ群（157 例）	本剤群（154 例）
2.8 (8) [1.95]	4.9 (28) [3.98]	4.3 (2) [2.95]	6.8 (6) [6.39]	1.3 (2) [2.83]	1.3 (2) [3.02]

発現割合%（発現例数） [単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

SU（ $\pm$ BG）併用：SU 単独又は SU 及びメトホルミン塩酸塩の併用、SU 併用：SU 単独の併用インスリン（ $\pm$ SU）併用：基礎インスリン又は基礎インスリン及び SU の併用

以上より、単独療法及び各併用療法（BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法）において、注射部位反応に関連する事象の発現は少なく、既承認効能・効果と比較してこれらの事象の発現が特に問題となる可能性は低いと考える。

機構は、臨床試験成績から、単独療法及び各併用療法（BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法）における注射部位反応に関連する事象の発現状況について、既承認の効能・効果と比較して大きな違いはなく、BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法において単独療法と比較して特段の懸念はないことを確認した。

7.R.2.4 アレルギー反応

申請者は、以下のように説明している。単独療法について、アレルギー反応に関連する事象¹⁹⁾の発現状況は表 31 のとおりであり、国際共同単独療法試験（EFC6018 試験）及び国内単独療法長期投与試験（SFY13476 試験）において、重篤又は重症度が重度の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。国際共同 EFC6018 試験及び国内 SFY13476 試験におけるアレルギー反応に関連する事象のうち、国際共同 EFC6018 試験の本剤 1 段階増量群 2 例に認められた血管浮腫（日本人）と蕁麻疹（非日本人）は副作用と判断されたが、重症度は中等度であった。なお、国内単独療法長期投与試験（LTS10888 試験²⁾）において、投与中止に至った有害事象が 1 例（蕁麻疹（本剤 2 段階増量群））に認められ、副作用と判断されたが、重症度は中等度であった。当該症例は、花粉アレルギーの既往歴があり、投与開始後 169 日に全身性蕁麻疹が認められたが、治験薬投与中止後 10 日で回復した。

表 31 アレルギー反応に関連する事象の発現状況（単独療法試験：安全性解析対象集団）

EFC6018 試験（全集団、12 週間）		長期投与試験（SFY13476 試験）	
プラセボ併合群（122 例）	本剤群（120 例）	24 週間（361 例）	52 週間（140 例）
0 (0) [0]	0 (0) [0]	1.1 (4) [2.54]	3.6 (5) [3.84]

発現割合%（発現例数） [単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

EFC6018 試験の本剤群：承認用法・用量である本剤 2 段階増量群の結果を記載した。

併用療法について、国内併用療法長期投与試験（LTS12809 試験）の BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法において、重篤又は重症度が重度の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。BG 併用群で発現が多い傾向が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、その他の併用群について、単独療法長期投与試験（SFY13476 試験、52 週間）と比較して発現割合及び単位時間あたりの発現件数に大きな違いはなかった（表 32）。

表 32 アレルギー反応に関連する事象の発現状況（長期投与試験：安全性解析対象集団）

単独療法長期投与試験（SFY13476 試験）	併用療法長期投与試験（LTS12809 試験：52 週間）			
52 週間（140 例）	BG 併用群（73 例）	TZD 併用群（73 例）	α -GI 併用群（73 例）	グリニド併用群（75 例）
3.6 (5) [3.84]	5.5 (4) [5.61]	1.4 (1) [1.57]	1.4 (1) [1.51]	0 (0) [0]

発現割合%（発現例数） [単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

既承認効能・効果に係る評価済みの試験（SU 併用療法、インスリン併用療法）では、国際共同 EFC6015 試験及び国際共同 EFC10887 試験において、アレルギー反応に関連する事象の発現は少なく（表 33）、大部分の事象の重症度は軽度又は中等度であった。重篤な有害事象が、国際共同 EFC6015 試験の 2 例（アナフィラキシーショック、節足動物刺傷アレルギー²⁰⁾、いずれも非日本人）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。なお、1 例（アナフィラキシーショック）は、本剤の投与中止 2 日後に、直腸癌の手術に対する抗生物質の投与後に生じた事象であった。他の 1 例（節足動物刺傷アレルギー）は蜂に刺されたために発現した事象で、本剤の投与は継続された。国際共同 EFC6015 試験で認められた注射部位蕁麻疹 1 例（非日本人）は副作用と判断されたが、重症度は軽度であった。

表 33 アレルギー反応に関連する事象の発現状況（初回承認時に評価済みの併用療法試験：安全性解析対象集団）

EFC6015 試験（全集団、76 週間以上）				EFC10887 試験（24 週間）	
SU（ $\pm$ BG）併用		SU 併用		インスリン（ $\pm$ SU）併用	
プラセボ群（285 例）	本剤群（574 例）	プラセボ群（46 例）	本剤群（88 例）	プラセボ群（157 例）	本剤群（154 例）
0.4 (1) [0.24]	1.9 (11) [1.45]	0 (0) [0]	1.1 (1) [0.80]	0 (0) [0]	1.3 (2) [3.02]

発現割合%（発現例数） [単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

SU（ $\pm$ BG）併用：SU 単独又は SU 及びメトホルミン塩酸塩の併用、SU のみ併用：SU 単独の併用

インスリン（ $\pm$ SU）併用：基礎インスリン又は基礎インスリン及び SU の併用

¹⁹⁾ アレルギー反応評価委員会によりアレルギー反応と判定された事象

²⁰⁾ アレルギー反応評価委員会により「アナフィラキシーショック」と判定された。

以上より、単独療法及び各併用療法（BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法）において、アレルギー反応に関連する事象の発現は少なく、既承認効能・効果と比較してこれらの事象の発現が特に問題となる可能性は低いと考える。

機構は、臨床試験成績から、単独療法及び各併用療法（BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法）におけるアレルギー反応に関連する事象の発現状況について、既承認の効能・効果と比較して大きな違いはなく、BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法において単独療法と比較して特段の懸念はないことを確認した。

7.R.2.5 抗体産生による影響

申請者は、以下のように説明している。単独療法について、抗体産生の有無別の有害事象の発現状況は、表 34 のとおりであった。国際共同単独療法試験（EFC6018 試験）及び国内単独療法長期投与試験（SFY13476 試験）におけるすべての有害事象及びアレルギー反応に関連する事象について、「抗体産生あり」で「抗体産生なし」と比較して、発現割合及び単位時間あたりの発現件数が高くなる傾向は認められなかった。注射部位反応に関連する事象について、概して抗体陽性例で発現が多い傾向が認められたが、抗体産生の有無にかかわらず大部分の事象の重症度は軽度であった。症候性低血糖症は発現が少なく明確な傾向は認められなかった。

表 34 抗体産生の有無別の有害事象の発現状況（単独療法試験：安全性解析対象集団）

	抗体産生の有無	EFC6018 試験 (全集団、12 週間)		長期投与試験 (SFY13476 試験)			
		本剤群		24 週間		52 週間	
すべての有害事象	なし	52.5 (32/61)	[763.38]	82.3 (107/130)	[507.92]	97.1 (34/35)	[395.84]
	あり	52.6 (30/57)	[530.30]	69.5 (157/226)	[454.77]	78.8 (82/104)	[304.78]
症候性低血糖症	なし	3.3 (2/61)	[14.68]	1.5 (2/130)	[3.76]	0 (0/35)	[0]
	あり	1.8 (1/57)	[14.53]	2.2 (5/226)	[10.67]	2.9 (3/104)	[5.92]
注射部位反応に関連する事象	なし	1.6 (1/61)	[7.34]	2.3 (3/130)	[5.64]	5.7 (2/35)	[6.94]
	あり	5.3 (3/57)	[43.59]	8.0 (18/226)	[19.39]	5.8 (6/104)	[5.92]
アレルギー反応に関連する事象	なし	0 (0/61)	[0]	2.3 (3/130)	[5.64]	5.7 (2/35)	[6.94]
	あり	0 (0/57)	[0]	0.4 (1/226)	[0.97]	2.9 (3/104)	[2.96]

発現割合%（発現例数/解析対象例数） [単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

EFC6018 試験の本剤群：承認用法・用量である本剤 2 段階増量群の結果を記載した。

併用療法について、国内併用療法長期投与試験（LTS12809 試験）の BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法におけるすべての有害事象について、「抗体産生あり」で「抗体産生なし」と比較して、発現割合及び単位時間あたりの発現件数が高くなる傾向は認められなかった。注射部位反応に関連する事象について、概して抗体陽性例で発現が多い傾向が認められたが、抗体産生の有無にかかわらず大部分の事象の重症度は軽度であり、単独療法長期投与試験（SFY13476 試験、52 週間）と比較して大きな違いはなかった（表 35）。症候性低血糖症及びアレルギー反応に関連する事象は発現が少なく明確な傾向は認められなかった。既承認効能・効果に係る評価済みの試験（SU 併用療法、インスリン併用療法）では、国際共同 EFC6015 試験及び国際共同 EFC10887 試験の本剤群において、有害事象の発現状況に抗体産生の有無による大きな違いはなかった（表 36）。

表 35 抗体産生の有無別の有害事象の発現状況（長期投与試験：安全性解析対象集団）

	抗体産生の有無	単独療法長期投与試験 (SFY13476 試験)	併用療法長期投与試験 (LTS12809 試験：52 週間)			
		52 週間	BG 併用群	TZD 併用群	α -GI 併用群	グリニド併用群
すべての有害事象	なし	97.1 (34/35) [395.84]	90.9 (10/11) [422.45]	100 (14/14) [518.93]	95.0 (19/20) [410.39]	93.8 (15/16) [424.00]
	あり	78.8 (82/104) [304.78]	90.3 (56/62) [303.72]	81.0 (47/58) [341.27]	79.2 (42/53) [274.05]	82.5 (47/57) [355.10]
症候性低血糖症	なし	0 (0/35) [0]	0 (0/11) [0]	0 (0/14) [0]	0 (0/20) [0]	0 (0/16) [0]
	あり	2.9 (3/104) [5.92]	6.5 (4/62) [6.39]	0 (0/58) [0]	1.9 (1/53) [1.97]	14.0 (8/57) [25.24]
注射部位反応に関連する事象	なし	5.7 (2/35) [6.94]	9.1 (1/11) [11.42]	0 (0/14) [0]	0 (0/20) [0]	0 (0/16) [0]
	あり	5.8 (6/104) [5.92]	9.7 (6/62) [9.59]	8.6 (5/58) [10.72]	5.7 (3/53) [9.86]	1.8 (1/57) [1.80]
アレルギー反応に関連する事象	なし	5.7 (2/35) [6.94]	0 (0/11) [0]	0 (0/14) [0]	5.0 (1/20) [6.41]	0 (0/16) [0]
	あり	2.9 (3/104) [2.96]	6.5 (4/62) [6.39]	1.7 (1/58) [1.79]	0 (0/53) [0]	0 (0/57) [0]

発現割合%（発現例数/解析対象例数） [単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

表 36 抗体産生の有無別の有害事象の発現状況（初回承認時に評価済みの併用療法試験：安全性解析対象集団）

	抗体産生の有無	EFC6015 試験（全集団、76 週間以上）		EFC10887 試験（24 週間）	
		SU（±BG）併用	SU 併用	インスリン（±SU）併用	
		本剤群	本剤群	本剤群	
すべての有害事象	なし	74.8 (101/135) [410.14]	77.8 (21/27) [351.11]	97.6 (41/42) [1547.10]	
	あり	84.0 (358/426) [372.66]	79.7 (47/59) [346.96]	86.5 (96/111) [888.31]	
症候性低血糖症	なし	21.5 (29/135) [46.91]	29.6 (8/27) [66.25]	59.5 (25/42) [544.85]	
	あり	22.5 (96/426) [46.92]	20.3 (12/59) [61.23]	36.9 (41/111) [219.85]	
注射部位反応に関連する事象	なし	5.2 (7/135) [4.69]	7.4 (2/27) [6.62]	0 (0/42) [0]	
	あり	4.5 (19/426) [3.55]	6.8 (4/59) [6.45]	1.8 (2/111) [3.89]	
アレルギー反応に関連する事象	なし	1.5 (2/135) [1.34]	3.7 (1/27) [3.31]	2.4 (1/42) [6.73]	
	あり	1.9 (8/426) [1.33]	0 (0/59) [0]	0.9 (1/111) [1.95]	

発現割合%（発現例数/解析対象例数） [単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

SU（±BG）併用：SU 単独又は SU 及びメトホルミン塩酸塩の併用、SU 併用：SU 単独の併用

インスリン（±SU）併用：基礎インスリン又は基礎インスリン及び SU の併用

機構は、以下のように考える。臨床試験成績から、単独療法及び各併用療法（BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法）における抗体産生による安全性への影響について、注射部位反応の発現が抗体陽性例で多い傾向が認められたことから、製造販売後調査において引き続き抗体産生による影響に関して情報収集する必要がある。

7.R.2.6 心血管系リスク

申請者は、以下のように説明している。単独療法について、心血管系事象（SOC「心臓障害」又は HLT「中枢神経系出血および脳血管性損傷」に該当する事象）の発現状況は、表 37 のとおりであった。国際共同単独療法試験（EFC6018 試験）及び国内単独療法長期投与試験（SFY13476 試験）における心血管系事象の発現は少なく、国内 SFY13476 試験において、52 週間投与では 24 週間投与及び国内 EFC6018 試験の本剤群と比較して発現割合が高い傾向が認められたが、単位時間あたりの発現件数は少なく、またいずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。なお、国内単独療法長期投与試験（LTS10888 試験²⁾）において、心血管系事象は 1 例（心室壁運動低下（本剤 1 段階増量群））に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

表 37 心血管系事象の発現状況（単独療法試験：安全性解析対象集団）

EFC6018 試験（全集団、12 週間）		長期投与試験（SFY13476 試験）	
プラセボ併合群（122 例）	本剤群（120 例）	24 週間（361 例）	52 週間（140 例）
1.6 (2) [10.65]	1.7 (2) [10.85]	1.9 (7) [4.44]	5.7 (8) [6.90]

発現割合%（発現例数）[単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

EFC6018 試験の本剤群：承認用法・用量である本剤 2 段階増量群の結果を記載した。

併用療法について、国内併用療法長期投与試験（LTS12809 試験）の BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法における心血管系事象の発現は少なく、単独療法長期投与試験（SFY13476 試験、52 週間）と比較して発現割合及び単位時間あたりの発現件数に大きな違いはなかった（表 38）。既承認効能・効果に係る評価済みの試験（SU 併用療法、インスリン併用療法）の国際共同 EFC6015 試験及び国際共同 EFC10887 試験と比較して単位時間あたりの発現件数が増加する傾向は認められなかった（表 39）。

表 38 心血管系事象の発現状況（長期投与試験：安全性解析対象集団）

単独療法長期投与試験 （SFY13476 試験）	併用療法長期投与試験 （LTS12809 試験：52 週間）			
52 週間（140 例）	BG 併用群（73 例）	TZD 併用群（73 例）	α -GI 併用群（73 例）	グリニド併用群（75 例）
5.7 (8) [6.90]	1.4 (1) [1.40]	2.7 (2) [3.15]	1.4 (1) [1.51]	1.3 (1) [1.49]

発現割合%（発現例数）[単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

表 39 心血管系事象の発現状況（初回承認時に評価済みの併用療法試験：安全性解析対象集団）

EFC6015 試験（全集団、76 週間以上）				EFC10887 試験（24 週間）	
SU（ $\pm$ BG）併用		SU 併用		インスリン（ $\pm$ SU）併用	
プラセボ群（285 例）	本剤群（574 例）	プラセボ群（46 例）	本剤群（88 例）	プラセボ群（157 例）	本剤群（154 例）
5.6 (16) [8.28]	6.8 (39) [7.47]	4.3 (2) [2.95]	13.6 (12) [11.18]	0.6 (1) [1.41]	5.8 (9) [18.10]

発現割合%（発現例数）[単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

SU（ $\pm$ BG）併用：SU 単独又は SU 及びメトホルミン塩酸塩の併用、SU 併用：SU 単独の併用インスリン（ $\pm$ SU）併用：基礎インスリン又は基礎インスリン及び SU の併用

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）及び脂質パラメータ（LDL-コレステロール（LDL-C）及び HDL-コレステロール（HDL-C））並びに体重について、単独療法試験におけるベースラインから最終評価時までの変化量は、表 40 のとおりであった。国際共同 EFC6018 試験及び国内 SFY13476 試験において、バイタルサイン及び脂質パラメータについて臨床的に意味がある大きな変化は認められなかったが、体重については、いずれの臨床試験においても、本剤群でベースラインから低下する傾向が認められた。

表 40 ベースラインから最終評価時までの変化量（単独療法試験：安全性解析対象集団）

	EFC6018 試験（全集団、12 週間）		長期投与試験（SFY13476 試験）	
	プラセボ併合群	本剤群	24 週間	52 週間
収縮期血圧（mmHg）	-1.9 $\pm$ 12.7（121 例）	0.2 $\pm$ 13.3（119 例）	-2.6 $\pm$ 12.5（361 例）	-2.0 $\pm$ 13.5（140 例）
拡張期血圧（mmHg）	-1.5 $\pm$ 9.6（121 例）	-1.1 $\pm$ 8.1（119 例）	-2.0 $\pm$ 8.7（361 例）	-2.1 $\pm$ 9.6（140 例）
脈拍（拍/分）	1.3 $\pm$ 8.5（121 例）	-0.9 $\pm$ 8.6（119 例）	-0.5 $\pm$ 8.4（361 例）	1.2 $\pm$ 9.4（140 例）
LDL-C（mg/dL）	-2.39 $\pm$ 24.22（11 例）	-5.07 $\pm$ 19.36（8 例）	-8.36 $\pm$ 22.48（352 例）	-5.34 $\pm$ 24.13（135 例）
HDL-C（mg/dL）	2.05 $\pm$ 2.67（10 例）	-3.26 $\pm$ 6.37（9 例）	-2.72 $\pm$ 7.11（352 例）	-0.52 $\pm$ 6.97（135 例）
体重（kg）	-1.98 $\pm$ 2.77（116 例）	-2.01 $\pm$ 2.68（117 例）	-1.31 $\pm$ 2.09（357 例）	-1.46 $\pm$ 2.42（137 例）

平均値 $\pm$ 標準偏差（解析対象例数）

EFC6018 試験の本剤群：承認用法・用量である本剤 2 段階増量群の結果を記載した。

併用療法について、国内 LTS12809 試験の BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法におけるバイタルサイン及び脂質パラメータ並びに体重のベースラインから最終評価時までの変化量は、単独療法長期投与試験（SFY13476 試験、52 週間）と比較して大きな違いはなかった（表 41）。既承認効能・効果に係る評価済みの試験（SU 併用療法、インスリン併用療法）の国際共同 EFC6015 試験及び国際共同 EFC10887 試験と比較して大きな違いはなかった（表 42）。

表 41 ベースラインから最終評価時までの変化量（長期投与試験：安全性解析対象集団）

	単独療法長期投与試験 (SFY13476 試験)	併用療法長期投与試験 (LTS12809 試験：52 週間)			
	52 週間	BG 併用群 (73 例)	TZD 併用群 (73 例)	α -GI 併用群 (73 例)	グリニド併用 群 (75 例)
収縮期血圧 (mmHg)	-2.0 $\pm$ 13.5 (140 例)	-1.5 $\pm$ 12.8 (73 例)	-4.5 $\pm$ 14.0 (73 例)	-4.5 $\pm$ 12.9 (73 例)	-1.2 $\pm$ 15.2 (74 例)
拡張期血圧 (mmHg)	-2.1 $\pm$ 9.6 (140 例)	-1.0 $\pm$ 8.5 (73 例)	-3.4 $\pm$ 9.4 (73 例)	-3.6 $\pm$ 8.8 (73 例)	-0.7 $\pm$ 9.3 (74 例)
脈拍 (拍/分)	1.2 $\pm$ 9.4 (140 例)	0.4 $\pm$ 7.7 (73 例)	0.7 $\pm$ 8.3 (73 例)	-0.3 $\pm$ 8.4 (73 例)	1.1 $\pm$ 9.1 (74 例)
LDL-C (mg/dL)	-5.34 $\pm$ 24.13 (135 例)	-3.86 $\pm$ 16.62 (73 例)	-6.85 $\pm$ 21.55 (68 例)	-1.75 $\pm$ 20.23 (69 例)	-7.24 $\pm$ 18.87 (72 例)
HDL-C (mg/dL)	-0.52 $\pm$ 6.97 (135 例)	-0.84 $\pm$ 5.69 (73 例)	-2.84 $\pm$ 7.89 (68 例)	1.00 $\pm$ 7.90 (69 例)	-2.35 $\pm$ 7.40 (72 例)
体重 (kg)	-1.46 $\pm$ 2.42 (137 例)	-1.53 $\pm$ 2.30 (73 例)	-1.11 $\pm$ 3.04 (70 例)	-1.92 $\pm$ 2.55 (72 例)	-0.93 $\pm$ 2.44 (73 例)

平均値 $\pm$ 標準偏差（解析対象例数）

表 42 ベースラインから最終評価時までの変化量（初回承認時に評価済みの併用療法試験：安全性解析対象集団）

	EFC6015 試験（全集団、76 週間以上）				EFC10887 試験（24 週間）	
	SU（ $\pm$ BG）併用		SU 併用		インスリン（ $\pm$ SU）併用	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
収縮期血圧 (mmHg)	-0.8 $\pm$ 14.9 (285 例)	-1.0 $\pm$ 14.5 (568 例)	-4.9 $\pm$ 15.0 (46 例)	-1.9 $\pm$ 12.6 (88 例)	-2.4 $\pm$ 14.6 (157 例)	-0.4 $\pm$ 16.3 (153 例)
拡張期血圧 (mmHg)	-0.2 $\pm$ 9.6 (285 例)	-1.1 $\pm$ 9.3 (568 例)	-3.4 $\pm$ 9.9 (46 例)	-0.3 $\pm$ 8.0 (88 例)	-0.7 $\pm$ 9.2 (157 例)	0.2 $\pm$ 9.7 (153 例)
脈拍 (拍/分)	0.8 $\pm$ 8.6 (285 例)	0.3 $\pm$ 9.3 (568 例)	0.6 $\pm$ 7.1 (46 例)	0.5 $\pm$ 8.9 (88 例)	1.8 $\pm$ 8.8 (157 例)	1.1 $\pm$ 9.4 (153 例)
LDL-C (mg/dL)	-0.12 $\pm$ 30.38 (276 例)	3.75 $\pm$ 29.75 (541 例)	-9.38 $\pm$ 25.02 (43 例)	6.28 $\pm$ 32.03 (85 例)	5.33 $\pm$ 28.22 (154 例)	1.78 $\pm$ 21.24 (145 例)
HDL-C (mg/dL)	1.00 $\pm$ 7.11 (276 例)	0.51 $\pm$ 6.99 (541 例)	0.93 $\pm$ 6.47 (43 例)	-0.35 $\pm$ 6.15 (85 例)	0.01 $\pm$ 8.74 (154 例)	-2.08 $\pm$ 8.10 (145 例)
体重 (kg)	-1.21 $\pm$ 2.91 (278 例)	-1.67 $\pm$ 3.51 (554 例)	-1.31 $\pm$ 1.54 (44 例)	-1.14 $\pm$ 2.72 (88 例)	-0.02 $\pm$ 1.54 (157 例)	-0.39 $\pm$ 2.68 (150 例)

平均値 $\pm$ 標準偏差（解析対象例数）SU（ $\pm$ BG）併用：SU 単独又は SU 及びメトホルミン塩酸塩の併用、SU 併用：SU 単独の併用インスリン（ $\pm$ SU）併用：基礎インスリン又は基礎インスリン及び SU の併用

心電図について、単独療法の国際共同 EFC6018 試験では、ベースラインから Fridericia 式で補正した QTc 間隔（QTcF 間隔）が 60 ms を超えて延長した被験者は認められなかった。ベースラインから QTcF 間隔が 30～60 ms の延長を示した被験者の割合はプラセボ群で 0.9%（1/113 例）、本剤群で 0.9%（2/221 例）であった（いずれも非日本人）。また、国内 SFY13476 試験の単独療法並びに国内 LTS12809 試験の BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法では、心電図のベースライン時の正常又は欠測から投与開始後に異常へ変化した被験者の割合は表 43 のとおりであり、各療法間において大きな違いは認められなかった。

表 43 心電図のベースライン時の正常又は欠測から投与開始後に異常へ変化した被験者の割合（安全性解析対象集団）

単独療法長期投与試験 (SFY13476 試験)		併用療法長期投与試験 (LTS12809 試験：52 週間)			
24 週間	52 週間	BG 併用群	TZD 併用群	α -GI 併用群	グリニド併用群
4.4 (13/295)	9.1 (11/121)	4.6 (3/65)	4.5 (3/66)	3.2 (2/63)	4.4 (3/68)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

SU（ $\pm$ BG）併用：SU 単独又は SU 及びメトホルミン塩酸塩の併用、SU 併用：SU 単独の併用インスリン（ $\pm$ SU）併用：基礎インスリン又は基礎インスリン及び SU の併用

本剤の国際共同心血管アウトカム試験（EFC11319 試験²¹⁾）において、「主要複合エンドポイント（心血管イベントに起因する死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中及び不安定狭心症のための入院）が最初に発現するまでの期間」に関して、本剤群（3034 例、うち日本人 45 例）のプラセボ群（3034 例、うち日本人 58 例）に対する、Cox 比例ハザードモデルによるハザード比及び両側 95%信頼区間は 1.017 [0.886, 1.168] であった。また、「MACE（心血管イベントに起因する死亡、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中）が最初に発現するまでの期間」に関して、本剤群のプラセボ群に対する Cox 比例ハザードモデルによるハザード比及び両側 95%信頼区間は 1.02 [0.887, 1.172] であった。

以上より、単独療法及び各併用療法（BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法）において、既承認効能・効果と比較して心血管系リスクに関連する有害事象の発現が異なる傾向は認められず、臨床検査結果からも、心血管系リスクの増加を示唆する結果は認められなかった。

機構は、臨床試験成績から、単独療法及び各併用療法（BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法）において、心血管系事象の発現リスクの上昇や、バイタルサイン、脂質パラメータ及び心電図等への明らかな影響は認められず、BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法において単独療法と比較して大きな違いはないことを確認した。

7.R.2.7 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。単独療法について、腫瘍発生に関連する事象（MedDRA 標準検索式（SMQ）「悪性および詳細不明の腫瘍」）の発現状況は、表 44 のとおりであった。国際共同単独療法試験（EFC6018 試験）及び国内単独療法長期投与試験（SFY13476 試験）における腫瘍発生に関連する事象の発現は少なかった。なお、国内単独療法長期投与試験（LTS10888 試験²⁾）において、投与終了 183 日後に腫瘍発生に関連する事象が 1 例（口唇および口腔内癌（本剤 1 段階増量群））に認められ、副作用と判断されたが、投与終了 275 日後に回復した。当該症例は 67 歳男性で、腹部不快感により投与 207 日後に本剤の投与を中止した症例であった。

表 44 腫瘍発生に関連する事象の発現状況（単独療法試験：安全性解析対象集団）

EFC6018 試験（全集団、12 週間）		長期投与試験（SFY13476 試験）	
プラセボ併合群（122 例）	本剤群（120 例）	24 週間（361 例）	52 週間（140 例）
0.8 (1) [6.58]	0 (0) [0]	0.3 (1) [1.24]	0 (0) [0]

発現割合%（発現例数） [単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

EFC6018 試験の本剤群：承認用法・用量である本剤 2 段階増量群の結果を記載した。

併用療法について、国内併用療法長期投与試験（LTS12809 試験）の BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法において、腫瘍発生に関連する事象の発現はいずれの併用療法でも少なく、単独療法長期投与試験（SFY13476 試験、52 週間）と比較して単位時間あたりの発現件数に大きな違いはなかった（表 45）。

既承認効能・効果に係る評価済みの試験では、国際共同 EFC6015 試験及び国際共同 EFC10887 試験において、本剤群でプラセボ群と比較して腫瘍発生に関連する事象の発現リスクが高い傾向は認められなかった（表 46）。

²¹⁾ EFC11319 試験：心血管系リスクの高い日本人を含む 2 型糖尿病患者を対象に、本剤の心血管系に対する安全性を評価することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（目標被験者数 6000 例、うち日本人は約 100 例）。用法・用量は本剤 20 μ g（10 μ g より開始し、2 週間後に 20 μ g に増量）又はプラセボを 1 日 1 回皮下投与とされ、投与期間（中央値）はプラセボ群で 23.1 カ月、本剤群で 22.1 カ月であった。

表 45 腫瘍発生に関連する事象の発現状況（長期投与試験：安全性解析対象集団）

単独療法長期投与試験 (SFY13476 試験)	併用療法長期投与試験 (LTS12809 試験：52 週間)			
52 週間 (140 例)	BG 併用群 (73 例)	TZD 併用群 (73 例)	α -GI 併用群 (73 例)	グリニド併用群 (75 例)
0 (0) [0]	1.4 (1) [1.38]	4.1 (3) [6.08]	0 (0) [0]	1.3 (1) [1.44]

発現割合%（発現例数） [単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

表 46 腫瘍発生に関連する事象の発現状況（初回承認時に評価済みの併用療法試験：安全性解析対象集団）

EFC6015 試験（全集団、76 週間以上）				EFC10887 試験（24 週間）	
SU（±BG）併用		SU 併用		インスリン（±SU）併用	
プラセボ群 (285 例)	本剤群 (574 例)	プラセボ群 (46 例)	本剤群 (88 例)	プラセボ群 (157 例)	本剤群 (154 例)
1.4 (4) [1.18]	1.2 (7) [1.28]	6.5 (3) [5.71]	0 (0) [0]	1.9 (3) [5.58]	0 (0) [0]

発現割合%（発現例数） [単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

SU（±BG）併用：SU 単独又は SU 及びメトホルミン塩酸塩の併用、SU 併用：SU 単独の併用

インスリン（±SU）併用：基礎インスリン又は基礎インスリン及び SU の併用

日本人が組み入れられた第 III 相プラセボ対照試験併合データ²²⁾における腫瘍発生に関連する事象の発現割合は、プラセボ群 1.2% (5/407 例) 及び本剤群 0.9% (7/813 例) であり、日本人が組み入れられた第 III 相試験併合データ²³⁾における腫瘍発生に関連する事象の発現割合は本剤群で 0.9% (14/1537 例) であった。最も多く発現した事象は胃癌 0.3% (4/1537 例) であり、それ以外に認められた事象は、各事象ともに 1 例のみの発現であった。なお、国内外のすべての第 II/III 相対照試験併合データにおける腫瘍発生に関連する事象の発現割合は、対照群 2.0% (120/6079 例) 及び本剤群 2.1% (157/7354 例) であり、特定の悪性腫瘍について群間で発現割合の不均衡は認められなかった。

以上より、単独療法及び各併用療法（BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法）において、腫瘍発生に関連する事象の発現は少なく、既承認効能・効果と比較して発現リスクが上昇する傾向は認められなかった。

機構は、臨床試験成績から、単独療法及び各併用療法（BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法）における腫瘍発生に関連する事象の発現状況について、既承認効能・効果と比較してリスクの上昇を示唆する所見は認められず、BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法において単独療法と比較してリスクの上昇を示唆する所見は認められていないことを確認した。

7.R.3 臨床的位置付けについて

機構は、SU 及びインスリン製剤との併用療法が既に承認されており、国際共同単独療法試験（EFC6018 試験）、国内単独療法長期投与試験（SFY13476 試験）及び国内併用療法長期投与試験（LTS12809 試験）等において、単独療法並びに BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法における長期投与時の有効性が確認され（「7.R.1 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（「7.R.2 安全性について」の項を参照）から、本剤は 2 型糖尿病治療薬の選択肢の 1 つになり得ると考える。

7.R.4 効能又は効果について

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 日付け薬食審査発 0709 第 1 号）（OAD ガイドライン）において、当該ガイドラインに基づき、単独療法の臨床試験及び医療現場で併用が想定される既承認の経口血糖降下薬と治験薬の 2 剤併用療法の臨床試験を実施する等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

22) 国際共同 EFC6018 試験、国際共同 EFC6015 試験

23) 国際共同 EFC6018 試験、国内 SFY13476 試験、国際共同 LTS10888 試験、国内 LTS12809 試験、国際共同 EFC6015 試験

糖尿病」とすることが適当である旨が示されている。本剤は経口血糖降下薬ではないが、OAD ガイドラインに準じて臨床試験が実施され、単独療法並びに BG、TZD、 α -GI 及びグリニドとの併用療法における長期投与時の安全性及び有効性が確認されたことから、既承認の SU 及びインスリン製剤との併用療法の成績を含めて本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」へ変更することに問題はないと判断した。なお、本剤とジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害薬は主な作用機序が類似しており、現時点では医療現場で併用が推奨される組合せとは想定されないことから、DPP-4 阻害薬との併用療法の臨床試験は実施されていないものの、本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」へ変更することに問題はないと考える。

7.R.5 用法及び用量について

機構は、既承認の用法・用量で実施された単独療法試験（国際共同 EFC6018 試験及び国内 SFY13476 試験等）及び併用療法試験（国内 LTS12809 試験）の結果、単独療法並びに BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法における長期投与時の安全性及び有効性が確認されたことから、本申請において、既承認の用法・用量を変更する必要はないと考える。

7.R.6 特別な患者集団について

7.R.6.1 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。単独療法について、国際共同単独療法試験（EFC6018 試験）及び国内単独療法長期投与試験（SFY13476 試験）における腎機能障害の程度別（クレアチニンクリアランス（CCr（mL/min）、Cockcroft-Gault 式により推定））の有害事象の発現状況は、表 47 のとおりであった。国際共同 EFC6018 試験におけるすべての有害事象、すべての副作用及び胃腸障害の発現割合並びに単位時間あたりの発現件数は、腎機能正常と比較して軽度障害で多い傾向が認められた。すべての有害事象及びすべての副作用の発現が多かったのは、胃腸障害の発現が軽度障害で多かったためと考えられた。また、国内 SFY13476 試験において、すべての有害事象、すべての副作用及び胃腸障害の発現割合並びに単位時間あたりの発現件数が腎機能正常と比較して軽度障害で多い傾向が認められたが、胃腸障害の発現が軽度障害で多かったためと考えられた。いずれの試験においても、重篤な有害事象や症候性低血糖症の発現割合及び単位時間あたりの発現件数に腎機能障害の程度による大きな違いは認められなかった。中等度以上の腎機能障害では、該当する被験者数が少なく、結果の解釈には限界がある。

表 47 腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況（単独療法試験：安全性解析対象集団）

	腎機能障害 の程度	EFC6018 試験（全集団、12 週間）		長期投与試験（SFY13476 試験）	
		プラセボ併合群	本剤群	24 週間	52 週間
すべての有害事象	正常	49.0 (48/98) [428.50]	52.1 (49/94) [613.41]	69.6 (158/227) [421.81]	79.3 (69/87) [296.64]
	軽度	20.0 (4/20) [82.22]	45.5 (10/22) [733.09]	82.5 (94/114) [561.35]	91.3 (42/46) [363.36]
	中等度以上	75.0 (3/4) [666.11]	100 (4/4) [1070.77]	80.0 (16/20) [696.99]	85.7 (6/7) [583.68]
すべての副作用	正常	14.3 (14/98) [66.95]	26.6 (25/94) [306.71]	47.1 (107/227) [218.21]	49.4 (43/87) [109.91]
	軽度	5.0 (1/20) [20.55]	31.8 (7/22) [388.11]	67.5 (77/114) [379.07]	63.0 (29/46) [191.37]
	中等度以上	25.0 (1/4) [111.02]	25.0 (1/4) [475.90]	70.0 (14/20) [489.37]	71.4 (5/7) [269.39]
重篤な有害事象	正常	3.1 (3/98) [13.39]	1.1 (1/94) [4.51]	2.2 (5/227) [4.87]	5.7 (5/87) [7.09]
	軽度	0 (0/20) [0]	0 (0/22) [0]	1.8 (2/114) [4.14]	4.3 (2/46) [4.84]
	中等度以上	50.0 (2/4) [222.04]	0 (0/4) [0]	0 (0/20) [0]	0 (0/7) [0]
症候性低血糖症	正常	1.0 (1/98) [4.46]	3.2 (3/94) [18.04]	2.2 (5/227) [7.79]	3.4 (3/87) [7.09]
	軽度	0 (0/20) [0]	0 (0/22) [0]	1.8 (2/114) [10.36]	0 (0/46) [0]
	中等度以上	25.0 (1/4) [111.02]	0 (0/4) [0]	0 (0/20) [0]	0 (0/7) [0]
胃腸障害	正常	16.3 (16/98) [93.73]	30.9 (29/94) [234.54]	45.8 (104/227) [187.04]	49.4 (43/87) [108.73]
	軽度	5.0 (1/20) [20.55]	36.4 (8/22) [323.42]	61.4 (70/114) [283.78]	58.7 (27/46) [164.72]
	中等度以上	0 (0/4) [0]	50.0 (2/4) [475.90]	65.0 (13/20) [385.57]	71.4 (5/7) [246.94]

発現割合%（発現例数/解析対象例数）[単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

EFC6018 試験の本剤群：承認用法・用量である本剤 2 段階増量群の結果を記載した。

併用療法について、国内併用療法長期投与試験（LTS12809 試験）の BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法における腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況は、表 48 のとおりであった。BG 併用群、 α -GI 併用群及びグリニド併用群では、すべての副作用及び胃腸障害の発現割合並びに単位時間あたりの発現件数が、腎機能正常と比較して軽度障害で高い傾向が認められたが、すべての副作用の発現が多かったのは胃腸障害の発現が軽度障害が多かったためと考えられた。すべての有害事象、重篤な有害事象及び症候性低血糖症の発現割合並びに単位時間あたりの発現件数について、いずれの併用群でも明確な傾向は認められなかった。中等度以上の腎機能障害では、該当する被験者数が少なく、結果の解釈には限界がある。

表 48 腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況（併用療法長期投与試験：安全性解析対象集団）

	腎機能障害 の程度	併用療法長期投与試験（LTS12809 試験：52 週間）			
		BG 併用群	TZD 併用群	α -GI 併用群	グリニド併用群
すべての 有害事象	正常	89.3 (50/56) [293.56]	84.3 (43/51) [355.99]	81.0 (34/42) [290.12]	86.8 (33/38) [371.99]
	軽度	93.8 (15/16) [396.40]	77.8 (14/18) [386.79]	88.0 (22/25) [320.13]	82.8 (24/29) [375.65]
	中等度以上	100 (1/1) [397.01]	100 (4/4) [320.39]	83.3 (5/6) [400.02]	87.5 (7/8) [387.09]
すべての 副作用	正常	46.4 (26/56) [94.16]	54.9 (28/51) [129.45]	45.2 (19/42) [93.34]	52.6 (20/38) [181.80]
	軽度	81.3 (13/16) [185.81]	55.6 (10/18) [160.05]	72.0 (18/25) [183.54]	75.9 (22/29) [227.04]
	中等度以上	100 (1/1) [99.25]	100 (4/4) [320.39]	66.7 (4/6) [246.17]	87.5 (7/8) [262.67]
重篤な 有害事象	正常	3.6 (2/56) [3.69]	2.0 (1/51) [2.16]	0 (0/42) [0]	2.6 (1/38) [2.80]
	軽度	6.3 (1/16) [6.19]	5.6 (1/18) [6.67]	0 (0/25) [0]	6.9 (2/29) [8.26]
	中等度以上	0 (0/1) [0]	0 (0/4) [0]	0 (0/6) [0]	0 (0/8) [0]
症候性低 血糖症	正常	7.1 (4/56) [7.39]	0 (0/51) [0]	0 (0/42) [0]	10.5 (4/38) [22.38]
	軽度	0 (0/16) [0]	0 (0/18) [0]	4.0 (1/25) [4.27]	10.3 (3/29) [16.51]
	中等度以上	0 (0/1) [0]	0 (0/4) [0]	0 (0/6) [0]	12.5 (1/8) [27.65]
胃腸障害	正常	46.4 (26/56) [70.16]	52.9 (27/51) [116.51]	47.6 (20/42) [90.82]	50.0 (19/38) [97.89]
	軽度	81.3 (13/16) [185.81]	55.6 (10/18) [146.71]	76.0 (19/25) [179.27]	65.5 (19/29) [185.76]
	中等度以上	100 (1/1) [99.25]	100 (4/4) [320.39]	66.7 (4/6) [184.63]	75.0 (6/8) [165.90]

発現割合%（発現例数/解析対象例数） [単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

既承認効能・効果に係る評価済みの試験（SU 併用療法、インスリン併用療法）における腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況は、表 49 のとおりであった。国際共同 EFC6015 試験の本剤群におけるすべての副作用の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は中等度以上の腎機能障害で多い傾向であったが、すべての有害事象、重篤な有害事象、症候性低血糖症及び胃腸障害の発現割合は腎機能障害の程度による大きな違いは認められなかった。国際共同 EFC10887 試験の本剤群におけるすべての有害事象及びすべての副作用の発現割合は、中等度以上の腎機能障害で多い傾向が認められ、その主な原因は悪心の発現が多かったためと考えられる。

表 49 腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況（初回承認時に評価済みの併用療法試験：安全性解析対象集団）

	腎機能障害 の程度	EFC6015 試験（全集団、76 週間以上）		EFC10887 試験（24 週間）	
		SU（±BG）併用		インスリン（±SU）併用	
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
すべての 有害事象	正常	74.7 (133/178) [297.87]	80.1 (309/386) [348.47]	69.7 (46/66) [336.51]	87.5 (56/64) [920.62]
	軽度	75.8 (72/95) [325.51]	84.3 (133/157) [416.09]	66.7 (44/66) [496.87]	87.1 (54/62) [933.56]
	中等度以上	91.7 (11/12) [598.47]	83.9 (26/31) [660.09]	80.0 (20/25) [962.16]	96.4 (27/28) [1583.13]
すべての 副作用	正常	32.0 (57/178) [93.26]	43.8 (169/386) [93.15]	18.2 (12/66) [72.58]	65.6 (42/64) [448.24]
	軽度	31.6 (30/95) [65.24]	57.3 (90/157) [166.62]	24.2 (16/66) [131.82]	62.9 (39/62) [494.90]
	中等度以上	33.3 (4/12) [61.70]	61.3 (19/31) [372.89]	44.0 (11/25) [397.82]	75.0 (21/28) [763.29]
重篤な 有害事象	正常	11.2 (20/178) [11.26]	10.1 (39/386) [9.16]	3.0 (2/66) [6.60]	6.3 (4/64) [17.24]
	軽度	12.6 (12/95) [8.93]	9.6 (15/157) [10.07]	7.6 (5/66) [30.42]	3.2 (2/62) [11.25]
	中等度以上	25.0 (3/12) [37.02]	12.9 (4/31) [20.84]	8.0 (2/25) [18.50]	14.3 (4/28) [37.69]
症 候 性 低 血糖症	正常	15.7 (28/178) [61.50]	19.4 (75/386) [30.29]	16.7 (11/66) [69.28]	42.2 (27/64) [293.08]
	軽度	17.9 (17/95) [39.83]	28.0 (44/157) [69.58]	21.2 (14/66) [131.82]	37.1 (23/62) [247.45]
	中等度以上	50.0 (6/12) [117.23]	25.8 (8/31) [150.55]	48.0 (12/25) [388.56]	57.1 (16/28) [405.21]
胃腸障害	正常	28.1 (50/178) [37.38]	45.3 (175/386) [72.02]	12.1 (8/66) [42.89]	60.9 (39/64) [234.47]
	軽度	26.3 (25/95) [43.26]	56.1 (88/157) [96.58]	15.2 (10/66) [60.84]	59.7 (37/62) [284.94]
	中等度以上	50.0 (6/12) [61.70]	51.6 (16/31) [166.76]	12.0 (3/25) [64.76]	64.3 (18/28) [471.17]

発現割合%（発現例数/解析対象例数） [単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

SU（±BG）併用：SU 単独又は SU 及びメトホルミン塩酸塩の併用

インスリン（±SU）併用：基礎インスリン又は基礎インスリン及び SU の併用

以上より、単独療法及び各併用療法（BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法）について、腎機能障害患者における有害事象の発現状況に既承認効能・効果と比較して新たな懸念は認められておらず、新たな注意喚起の必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。単独療法及び各併用療法（BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法）について、既承認効能・効果と比較して、腎機能障害の程度別のサブグループでリスクが特に上昇する傾向は認められておらず、新たな注意喚起は不要である。しかしながら、中等度以上の腎機能障害患者における検討例数が限られており、特に重度の腎機能障害患者については検討されていないこと等から、製造販売後調査において引き続き腎機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

7.R.6.2 肝機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。単独療法について、国際共同単独療法試験（EFC6018 試験）及び国内単独療法長期投与試験（SFY13476 試験）における肝障害に関連した合併症²⁴⁾の有無別の有害事象の発現状況は、表 50 のとおりであった。国際共同 EFC6018 試験では肝障害に関連した合併症を有する被験者数が少なく、結果の解釈には限界があるが、肝障害に関連した合併症を有する被験者で重篤な有害事象は認められなかった。国内 SFY13476 試験では、すべての有害事象及びすべての副作用の発現割合並びに単位時間あたりの発現件数に肝障害に関連した合併症の有無による明確な傾向は認められなかった。

²⁴⁾ 肝障害に関連した合併症の定義：SMQ「肝障害」、「肝臓の先天性、家族性、新生児および遺伝性障害」、「明確にアルコール関連と報告された事象」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」、「非感染性肝炎」、「肝感染」、「良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）」、「悪性および詳細不明な肝新生物」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」、「肝臓に関連する凝固および出血障害」、「妊娠関連の肝障害」

表 50 肝障害に関連した合併症の有無別の有害事象の発現状況（単独療法試験：安全性解析対象集団）

	合併症の有無	EFC6018 試験（全集団、12 週間）		長期投与試験（SFY13476 試験）	
		プラセボ併合群	本剤群	24 週間	52 週間
すべての有害事象	なし	44.5 (53/119) [375.27]	53.0 (61/115) [654.04]	74.6 (182/244) [490.36]	85.6 (77/90) [326.94]
	あり	66.7 (2/3) [415.06]	40.0 (2/5) [478.08]	73.5 (86/117) [448.75]	80.0 (40/50) [328.63]
すべての副作用	なし	13.4 (16/119) [61.94]	27.8 (32/115) [327.02]	56.6 (138/244) [309.35]	55.6 (50/90) [155.45]
	あり	0 (0/3) [0]	20.0 (1/5) [286.85]	51.3 (60/117) [219.68]	54.0 (27/50) [117.66]
重篤な有害事象	なし	4.2 (5/119) [18.22]	0.9 (1/115) [3.76]	1.2 (3/244) [2.87]	2.2 (2/90) [3.70]
	あり	0 (0/3) [0]	0 (0/5) [0]	3.4 (4/117) [7.51]	10.0 (5/50) [10.14]
症候性低血糖症	なし	1.7 (2/119) [7.29]	2.6 (3/115) [15.04]	1.6 (4/244) [7.66]	1.1 (1/90) [2.47]
	あり	0 (0/3) [0]	0 (0/5) [0]	2.6 (3/117) [9.39]	4.0 (2/50) [8.11]
胃腸障害	なし	13.4 (16/119) [76.51]	32.2 (37/115) [251.84]	52.9 (129/244) [237.52]	54.4 (49/90) [144.35]
	あり	33.3 (1/3) [138.35]	40.0 (2/5) [382.46]	49.6 (58/117) [200.90]	52.0 (26/50) [109.54]

発現割合%（発現例数/解析対象例数）〔単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）〕

EFC6018 試験の本剤群：承認用法・用量である本剤 2 段階増量群の結果を記載した。

併用療法について、国内併用療法長期投与試験（LTS12809 試験）の BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法における肝障害に関連した合併症の有無別の有害事象の発現状況は、表 51 のとおりであった。すべての有害事象及びすべての副作用の発現割合並びに単位時間あたりの発現件数について、いずれの併用群でも肝障害に関連した合併症の有無により大きな違いは認められなかった。

表 51 肝障害に関連した合併症の有無別の有害事象の発現状況（併用療法長期試験：安全性解析対象集団）

	合併症の有無	併用療法長期投与試験（LTS12809 試験：52 週間）			
		BG 併用群	TZD 併用群	α -GI 併用群	グリニド併用群
すべての有害事象	なし	91.3 (42/46) [331.85]	81.6 (40/49) [407.67]	87.0 (40/46) [313.32]	83.3 (50/60) [396.66]
	あり	88.9 (24/27) [294.43]	87.5 (21/24) [281.93]	77.8 (21/27) [294.30]	93.3 (14/15) [297.83]
すべての副作用	なし	52.2 (24/46) [109.88]	59.2 (29/49) [158.13]	54.3 (25/46) [133.59]	63.3 (38/60) [217.40]
	あり	59.3 (16/27) [123.97]	54.2 (13/24) [117.11]	59.3 (16/27) [131.24]	73.3 (11/15) [169.22]
重篤な有害事象	なし	4.3 (2/46) [4.40]	4.1 (2/49) [4.94]	0 (0/46) [0]	5.0 (3/60) [5.72]
	あり	3.7 (1/27) [3.87]	0 (0/24) [0]	0 (0/27) [0]	0 (0/15) [0]
症候性低血糖症	なし	6.5 (3/46) [6.59]	0 (0/49) [0]	0 (0/46) [0]	13.3 (8/60) [26.70]
	あり	3.7 (1/27) [3.87]	0 (0/24) [0]	3.7 (1/27) [3.98]	0 (0/15) [0]
胃腸障害	なし	58.7 (27/46) [105.49]	57.1 (28/49) [143.30]	56.5 (26/46) [121.44]	58.3 (35/60) [135.40]
	あり	48.1 (13/27) [81.36]	54.2 (13/24) [108.43]	63.0 (17/27) [135.22]	60.0 (9/15) [142.15]

発現割合%（発現例数/解析対象例数）〔単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）〕

既承認効能・効果に係る評価済みの試験（SU 併用療法、インスリン併用療法）における肝障害に関連した合併症の有無別の有害事象の発現状況は、表 52 のとおりであった。国際共同 EFC6015 試験及び国際共同 EFC10887 試験におけるすべての有害事象、すべての副作用及び胃腸障害の発現割合について、肝障害に関連した合併症の有無による大きな違いは認められなかった。

表 52 肝障害に関連した合併症の有無別の有害事象の発現状況（初回承認時に評価済みの併用療法試験：安全性解析対象集団）

	合併の有無	EFC6015 試験（全集団、76 週間以上）		EFC10887 試験（24 週間）	
		SU（ $\pm$ BG）併用		インスリン（ $\pm$ SU）併用	
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
すべての有害事象	なし	75.9 (186/245) [335.24]	81.2 (407/501) [371.64]	72.1 (93/129) [535.56]	90.5 (114/126) [1064.76]
	あり	75.0 (30/40) [234.46]	83.6 (61/73) [453.70]	60.7 (17/28) [335.38]	82.1 (23/28) [880.32]
すべての副作用	なし	32.7 (80/245) [91.74]	47.1 (236/501) [118.92]	27.1 (35/129) [165.85]	66.7 (84/126) [530.55]
	あり	27.5 (11/40) [29.70]	57.5 (42/73) [180.39]	14.3 (4/28) [62.40]	64.3 (18/28) [457.09]
重篤な有害事象	なし	12.7 (31/245) [11.54]	9.8 (49/501) [9.59]	6.2 (8/129) [20.73]	5.6 (7/126) [16.52]
	あり	10.0 (4/40) [10.94]	12.3 (9/73) [12.75]	3.6 (1/28) [7.80]	10.7 (3/28) [25.39]
症候性低血糖症	なし	18.8 (46/245) [63.76]	21.0 (105/501) [43.76]	26.4 (34/129) [164.12]	43.7 (55/126) [295.56]
	あり	12.5 (5/40) [14.07]	30.1 (22/73) [67.42]	10.7 (3/28) [54.60]	39.3 (11/28) [279.33]
胃腸障害	なし	29.0 (71/245) [43.56]	48.3 (242/501) [82.66]	13.2 (17/129) [51.83]	61.1 (77/126) [293.73]
	あり	25.0 (10/40) [23.45]	50.7 (37/73) [88.37]	14.3 (4/28) [62.40]	60.7 (17/28) [287.80]

発現割合%（発現例数/解析対象例数）〔単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）〕

SU（ $\pm$ BG）併用：SU 単独又は SU 及びメトホルミン塩酸塩の併用インスリン（ $\pm$ SU）併用：基礎インスリン又は基礎インスリン及び SU の併用

以上より、単独療法及び各併用療法（BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法）について、肝障害に関連した合併症を有する患者における有害事象の発現状況に既承認効能・効果と比較して新たな懸念は認められておらず、新たな注意喚起の必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。単独療法及び各併用療法（BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法）について、既承認の効能・効果と比較して、肝障害に関連した合併症の有無別のサブグループでリスクが特に上昇する傾向は認められておらず、新たな注意喚起は不要である。なお、肝障害に関連した合併症を有する被験者における検討例数が限られていることから、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

7.R.6.3 高齢者

申請者は、以下のように説明している。国際共同単独療法試験（EFC6018 試験）及び国内単独療法長期投与試験（SFY13476 試験）における年齢別（65 歳未満又は 65 歳以上）の有害事象の発現状況は、表 53 のとおりであった。国際共同 EFC6018 試験では、有害事象の発現状況に年齢による大きな違いは認められなかった。国内 SFY13476 試験では、すべての有害事象、すべての副作用及び胃腸障害の発現割合並びに単位時間あたりの発現件数は 65 歳未満と比較して 65 歳以上で多い傾向が認められたが、すべての有害事象及びすべての副作用の発現が多かったのは、胃腸障害の発現が 65 歳以上で多かったためと考えられた。一方、重篤な有害事象や症候性低血糖症の発現割合及び単位時間あたりの発現件数に年齢による大きな違いは認められなかった。

表 53 年齢別の有害事象の発現状況（単独療法試験：安全性解析対象集団）

	年齢	EFC6018 試験（全集団、12 週間）		長期投与試験（SFY13476 試験）			
		プラセボ併合群	本剤群	24 週間		52 週間	
すべての有害事象	65 歳未満	46.2 (48/104) [377.37]	51.9 (56/108) [629.74]	72.5 (174/240) [436.99]		84.9 (79/93) [288.93]	
	65 歳以上	38.9 (7/18) [370.34]	58.3 (7/12) [820.35]	77.7 (94/121) [560.66]		80.9 (38/47) [408.63]	
すべての副作用	65 歳未満	14.4 (15/104) [67.09]	27.8 (30/108) [318.86]	50.0 (120/240) [239.88]		51.6 (48/93) [115.57]	
	65 歳以上	5.6 (1/18) [23.15]	25.0 (3/12) [390.64]	64.5 (78/121) [363.14]		61.7 (29/47) [194.81]	
重篤な有害事象	65 歳未満	2.9 (3/104) [12.58]	0.9 (1/108) [3.99]	1.7 (4/240) [3.72]		3.2 (3/93) [4.53]	
	65 歳以上	11.1 (2/18) [46.29]	0 (0/12) [0]	2.5 (3/121) [5.99]		8.5 (4/47) [9.50]	
症候性低血糖症	65 歳未満	1.0 (1/104) [4.19]	2.8 (3/108) [15.94]	2.1 (5/240) [8.37]		2.2 (2/93) [3.40]	
	65 歳以上	5.6 (1/18) [23.15]	0 (0/12) [0]	1.7 (2/121) [7.98]		2.1 (1/47) [7.13]	
胃腸障害	65 歳未満	14.4 (15/104) [83.86]	33.3 (36/108) [255.09]	46.3 (111/240) [181.30]		50.5 (47/93) [105.37]	
	65 歳以上	11.1 (2/18) [46.29]	25.0 (3/12) [273.45]	62.8 (76/121) [319.24]		59.6 (28/47) [185.31]	

発現割合%（発現例数/解析対象例数）[単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

EFC6018 試験の本剤群：承認用法・用量である本剤 2 段階増量群の結果を記載した。

併用療法について、国内併用療法長期投与試験（LTS12809 試験）の BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法における年齢別の有害事象の発現状況は、表 54 のとおりであった。BG 併用群及び TZD 併用群では、すべての有害事象、すべての副作用及び胃腸障害の発現割合並びに単位時間あたりの発現件数が 65 歳未満と比較して 65 歳以上で多い傾向が認められたが、すべての有害事象及びすべての副作用の発現が多かったのは、胃腸障害の発現が 65 歳以上で多かったためと考えられた。一方、重篤な有害事象や症候性低血糖症の発現は少なく、年齢の違いによる明確な傾向は認められなかった。 α -GI 併用群及びグリニド併用群では、すべての副作用及び胃腸障害の発現割合並びに単位時間あたりの発現件数が 65 歳未満と比較して 65 歳以上で多い傾向が認められたが、すべての副作用が多かったのは、胃腸障害の発現が 65 歳以上で多かったためと考えられた。一方、すべての有害事象、重篤な有害事象及び症候性低血糖症の発現割合及び単位あたりの発現件数に、年齢の違いによる明確な傾向は認められなかった。

表 54 年齢別の有害事象の発現状況（併用療法長期投与試験：安全性解析対象集団）

	年齢	併用療法長期投与試験（LTS12809 試験：52 週間）							
		BG 併用群		TZD 併用群		α -GI 併用群		グリニド併用群	
すべての有害事象	65 歳未満	88.1 (52/59)	[296.36]	81.8 (45/55)	[316.38]	85.1 (40/47)	[282.76]	85.4 (41/48)	[329.01]
	65 歳以上	100 (14/14)	[414.20]	88.9 (16/18)	[515.89]	80.8 (21/26)	[355.11]	85.2 (23/27)	[460.67]
すべての副作用	65 歳未満	47.5 (28/59)	[91.32]	49.1 (27/55)	[116.35]	46.8 (22/47)	[100.19]	60.4 (29/48)	[180.50]
	65 歳以上	85.7 (12/14)	[218.40]	83.3 (15/18)	[233.87]	73.1 (19/26)	[200.92]	74.1 (20/27)	[255.93]
重篤な有害事象	65 歳未満	1.7 (1/59)	[1.72]	3.6 (2/55)	[4.08]	0 (0/47)	[0]	2.1 (1/48)	[2.28]
	65 歳以上	14.3 (2/14)	[15.06]	0 (0/18)	[0]	0 (0/26)	[0]	7.4 (2/27)	[8.53]
症候性低血糖症	65 歳未満	5.1 (3/59)	[5.17]	0 (0/55)	[0]	0 (0/47)	[0]	12.5 (6/48)	[22.85]
	65 歳以上	7.1 (1/14)	[7.53]	0 (0/18)	[0]	3.8 (1/26)	[4.67]	7.4 (2/27)	[17.06]
胃腸障害	65 歳未満	49.2 (29/59)	[75.81]	47.3 (26/55)	[106.14]	51.1 (24/47)	[100.19]	54.2 (26/48)	[114.24]
	65 歳以上	78.6 (11/14)	[188.27]	83.3 (15/18)	[213.23]	73.1 (19/26)	[182.23]	66.7 (18/27)	[179.15]

発現割合%（発現例数/解析対象例数）[単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

既承認効能・効果に係る評価済みの試験（SU 併用療法、インスリン併用療法）における年齢別の有害事象の発現状況は表 55 のとおりであった。国際共同 EFC6015 試験及び国際共同 EFC10887 試験におけるすべての有害事象、すべての副作用及び胃腸障害の発現割合について、年齢による大きな違いは認められなかった。

表 55 年齢別の有害事象の発現状況（初回承認時に評価済みの併用療法試験：安全性解析対象集団）

	年齢	EFC6015 試験（全集団、76 週間以上）				EFC10887 試験（24 週間）			
		SU（±BG）併用				インスリン（±SU）併用			
		プラセボ群		本剤群		プラセボ群		本剤群	
すべての有害事象	65 歳未満	77.3 (163/211)	[311.97]	81.3 (360/443)	[364.98]	73.5 (83/113)	[467.03]	88.2 (97/110)	[933.25]
	65 歳以上	71.6 (53/74)	[340.31]	82.4 (108/131)	[445.02]	61.4 (27/44)	[587.66]	90.9 (40/44)	[1297.31]
すべての副作用	65 歳未満	31.3 (66/211)	[81.73]	46.7 (207/443)	[112.04]	22.1 (25/113)	[119.65]	62.7 (69/110)	[461.45]
	65 歳以上	33.8 (25/74)	[83.03]	54.2 (71/131)	[180.65]	31.8 (14/44)	[222.36]	75.0 (33/44)	[668.14]
重篤な有害事象	65 歳未満	11.8 (25/211)	[11.30]	9.0 (40/443)	[7.87]	5.3 (6/113)	[19.30]	4.5 (5/110)	[14.49]
	65 歳以上	13.5 (10/74)	[11.86]	13.7 (18/131)	[17.62]	6.8 (3/44)	[15.88]	11.4 (5/44)	[27.84]
症候性低血糖症	65 歳未満	16.1 (34/211)	[60.13]	21.7 (96/443)	[38.58]	21.2 (24/113)	[111.93]	40.0 (44/110)	[264.87]
	65 歳以上	23.0 (17/74)	[44.71]	23.7 (31/131)	[76.56]	29.5 (13/44)	[232.95]	50.0 (22/44)	[367.48]
胃腸障害	65 歳未満	27.5 (58/211)	[38.54]	48.3 (214/443)	[80.09]	14.2 (16/113)	[54.04]	60.0 (66/110)	[260.73]
	65 歳以上	31.1 (23/74)	[45.62]	49.6 (65/131)	[95.28]	11.4 (5/44)	[52.94]	63.6 (28/44)	[378.61]

発現割合%（発現例数/解析対象例数）[単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

SU（±BG）併用：SU 単独又は SU 及びメトホルミン塩酸塩の併用

インスリン（±SU）併用：基礎インスリン又は基礎インスリン及び SU の併用

以上より、単独療法及び各併用療法（BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法）について、高齢者における有害事象の発現状況に既承認効能・効果と比較して新たな懸念は認められておらず、新たな注意喚起の必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。単独療法の SFY13476 試験及び併用療法の LTS12809 試験について、胃腸障害等の有害事象の発現が 65 歳以上で 65 歳未満より多い傾向が認められているが、高齢者への投与については、胃腸障害や低血糖が起こりやすいことから、既に添付文書において適切な注意喚起がなされており、新たな注意喚起は不要とする申請者の考えに特段の問題はない。なお、製造販売後調査において引き続き高齢者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、単独療法及び各併用療法（BG、TZD、 α -GI 及びグリニド併用療法）における本剤の使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的として、現在実施中の長期使用に関する特定使用成績調査（目標症例数 3000 例、観察期間 3 年間）に組み入れることを予定している。

機構は、低血糖、胃腸障害等の安全性に係る情報の収集に加え、併用する経口血糖降下薬の用量・種類の違いによる安全性への影響、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関して情報収集する必要があると考える。なお、製造販売後調査の詳細については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.2-1、CTD5.3.5.2-3）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の2型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、GLP-1 受容体作動薬として、2型糖尿病における治療の選択肢を提供するものである。また機構は、併用する経口血糖降下薬の用量・種類の違いによる安全性への影響、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ついては、製造販売後にさらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 11 月 4 日

申請品目

〔販 売 名〕	リキスミア皮下注 300 µg
〔一 般 名〕	リキシセナチド
〔申 請 者〕	サノフィ株式会社
〔申請年月日〕	平成 28 年 2 月 25 日

1. 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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。単独療法について、国際共同第 III 相単独療法試験（EFC6018 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 12 週時までの HbA1c 変化量について、リキスミア皮下注 300 µg（以下、「本剤」）群²⁵⁾でプラセボ併合群と比較して統計学的に有意な低下が示されており、日本人集団と全集団との間に大きな違いがないことが確認されている。また、日本人集団と全集団との間に認められた被験者背景の違いによる HbA1c 変化量への影響については、臨床的に問題となるものではないことが確認されている。以上を踏まえると、日本人集団と全集団において有効性に明らかな乖離は認められず、両集団の傾向に一貫性が認められていると解釈して差し支えない。また、国内単独療法長期投与試験（SFY13476 試験）において、長期投与時の効果の持続が確認されている。以上を踏まえると、単独療法における本剤の有効性は示されている。

併用療法について、国内併用療法長期投与試験（LTS12809 試験）において、HbA1c 低下効果が 52 週間にわたり維持されていることから、本剤のビグアナイド系薬剤（以下、「BG」）、チアゾリジン系薬剤（以下、「TZD」）、α-グルコシダーゼ阻害薬（以下、「α-GI」）及び速効型インスリン分泌促進薬（以下、「グリニド」）との併用療法に対する有効性は示されている。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。単独療法の国際共同 EFC6018 試験において、日本人集団で全集団と比較して悪心及び嘔吐等、一部の有害事象の発現状況に違いは認められているものの、臨床的に大きな問題となるような安全性上の違いではないと考える申請者の説明に特段の問題はない。また、単独療法の国内 SFY13476 試験並びに BG、TZD、α-GI 及びグリニドとの併用療法の国内 LTS12809 試験における有害事象の発現状況について、単独療法及び各併用療法間で大きな違いがないことを確認した。したがっ

²⁵⁾ EFC6018 試験の本剤群は、承認用法・用量である本剤 2 段階増量群の結果

て、既承認と同様の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。低血糖について、グリニドとの併用療法において、単独療法やBG、TZD及び α -GIとの併用療法と比較して低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数が多い傾向が認められたため、既承認のスルホニルウレア剤（以下、「SU」）やインスリン製剤との併用療法と同様に、低血糖の発現について注意喚起する必要がある。また、単独療法及び各併用療法の安全性に関して、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された（製造販売後調査については「1.4 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

1.3 効能又は効果について

機構は、以下のように考えた。本剤は経口血糖降下薬ではないが、『「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日付け薬食審査発0709第1号）に準じて臨床試験が実施され、単独療法並びにBG、TZD、 α -GI及びグリニドとの併用療法における長期投与時の安全性及び有効性が確認されたことから、既承認のSU及びインスリン製剤との併用療法の成績を含めて本剤の効能・効果を「2型糖尿病」へ変更することに問題はないと判断した。なお、本剤とジペプチジルペプチダーゼ-4（以下、「DPP-4」）阻害薬は主な作用機序が類似しており、現時点では医療現場で併用が推奨される組合せとは想定されないことから、DPP-4阻害薬との併用療法の臨床試験は実施されていないものの、本剤の効能・効果を「2型糖尿病」へ変更することに問題はない。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.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、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表56に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表57に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表56 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
- 低血糖 - 胃腸障害 - アナフィラキシー、血管浮腫を含む全身性過敏反応 - 注射部位反応 - 急性膵炎	- 急性腎障害 - 腸閉塞 - 甲状腺腫瘍様癌 - 膵癌 - 免疫原性/中和作用（抗リキシセナチド抗体産生の影響） - インスリンからの切替えによる急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシス	- 腎機能障害患者への投与時の安全性 - 肝機能障害患者への投与時の安全性 - 高齢者への投与時の安全性 - 心血管系リスク
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

表57 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・特定使用成績調査（長期使用） ^{a)}	なし

a) 実施中の特定使用成績調査（長期使用）において、単独療法並びにBG、TZD、 α -GI、グリニド及びナトリウム・グルコース共輸送担体（SGLT）2阻害薬との併用療法についても情報収集する予定。

2. 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
17	19	SU±BG 併用では $-0.69 \pm 0.98\%$ (570 例)	SU±BG 併用では $-0.69 \pm 0.98\%$ (544 例)

3. 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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が4年以上であることから、再審査期間は残余期間（平成33年6月27日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

2型糖尿病

~~ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。~~

- ~~① 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤（ビグアナイド系薬剤との併用を含む）を使用~~
- ~~② 食事療法、運動療法に加えて持効型溶解インスリンまたは中間型インスリン製剤（スルホニルウレア剤との併用を含む）を使用~~

（既承認効能・効果から取消し線部削除）

[用法及び用量]

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

[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。

以上