

審査報告書

平成 31 年 4 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] ビクトーザ皮下注 18 mg
[一 般 名] リラグルチド（遺伝子組換え）
[申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 7 月 27 日
[剤形・含量] 1 筒（3 mL）中に、リラグルチド（遺伝子組換え）を 18.0 mg 含有する水性注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品、（10 の 3）その他の医薬品（再審査期間中でないもの）
[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、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

（変更なし）

[用法及び用量]

通常、成人には、リラグルチド（遺伝子組換え）として、0.9 mg を維持用量とし、1 日 1 回朝又は夕に皮下注射する。ただし、1 日 1 回 0.3 mg から開始し、1 週間以上の間隔で 0.3 mg ずつ増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減し、1 日 0.9 mg で効果不十分な場合には、1 週間以上の間隔で 0.3 mg ずつ最高 1.8 mg まで増量できる。

（下線部変更）

審査報告 (1)

平成 31 年 2 月 15 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] ビクトーザ皮下注 18 mg
[一 般 名] リラグルチド (遺伝子組換え)
[申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 7 月 27 日
[剤形・含量] 1 筒 (3 mL) 中に、リラグルチド (遺伝子組換え) を 18.0 mg 含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

2 型糖尿病

[申請時の用法・用量]

通常、成人には、リラグルチド (遺伝子組換え) として、0.9 mg を維持用量とし、1 日 1 回朝又は夕に皮下注射する。ただし、1 日 1 回 0.3 mg から開始し、1 週間以上の間隔で 0.3 mg ずつ増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減し、1 日 0.9 mg で効果不十分な場合には、1 週間以上の間隔で 0.3 mg ずつ最高 1.8 mg まで増量できる。

(下線部変更)

[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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	2
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	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	2
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	2
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	17
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	18

[略語等一覧]

別記のとおり。

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

本剤は、ノボ ノルディスク社（デンマーク）により創製された GLP-1 アナログであるリラグルチド（遺伝子組換え）を有効成分として含有する注射剤である。本邦では 2010 年 1 月に「2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用」を効能・効果とし、1 日 1 回 0.3 mg から開始し、維持用量である 0.9 mg の範囲内で適宜増減する用法・用量にて承認され、その後、2014 年 8 月に効能・効果が「2 型糖尿病」に変更された¹⁾。

今般、申請者は、本剤の維持用量である 0.9 mg で効果不十分な場合に 1.8 mg まで増量可能な用法・用量を設定することを目的として実施された第 III 相試験の成績に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外において本剤は、2009 年 6 月に欧州、2010 年 1 月に米国において承認され、2019 年 2 月現在、米国及び欧州を含む 100 カ国以上で承認されており、海外における本剤の維持用量は 1.2 mg 又は 1.8 mg、最大用量は 1.8 mg とされている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、製剤の規格及び試験方法における注入量精度試験の変更に係る品質に関する資料が提出されている。機構において品質に関する審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

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

「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認申請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

「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認申請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

「毒性試験に関する資料」は、初回承認申請時に評価済みであるため、新たな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

本申請は新用量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」は初回承認申請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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す 3 試験が提出された。また、参考資料として、国内第 II/III 相試験 1 試験、国内第 III 相試験 2 試験、海外第 III 相試験 5 試験の成績が提出された。

¹⁾ 『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成 22 年 7 月 9 日付 薬食審査発 0709 第 1 号）に基づき変更された。

表 1 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価資料	国内	4174	III	本剤 0.9 mg で効果不十分な 2 型糖尿病患者	466	本剤 0.9 mg 又は 1.8 mg を 1 日 1 回皮下投与	有効性 安全性
	国内	4183	III	経口血糖降下薬単剤で効果不十分な 2 型糖尿病患者	819	IDegLira (IDeg/Lira として ■ 単位/■ mg～■ 単位/■ mg)、IDeg (10～50 単位) 又は本剤 1.8 mg を 1 日 1 回皮下投与 ^{a)}	有効性 安全性
	海外	3748	III	心血管イベントリスクが高い 2 型糖尿病患者	9340	プラセボ又は本剤 1.8 mg を 1 日 1 回皮下投与	有効性 安全性

a) IDegLira : IDeg (インスリン デグルデク (遺伝子組換え)) と Lira (リラグルチド (遺伝子組換え)) が固定比率 (IDeg ■ 単位/Lira ■ mg) で配合された注射剤、IDeg : インスリン デグルデク (遺伝子組換え) を含有する注射剤。

以下に、主な試験の成績を示す。なお、本項において、本剤の投与量は、リラグルチド (遺伝子組換え) としての量で表記した。また、HbA1c は国際標準値 (NGSP 値) で表記した。

7.1 国内第 III 相単独療法試験 (CTD5.3.5.1-1 : 4174 試験<2015 年 7 月～2017 年 11 月>)

本剤 0.9 mg 1 日 1 回皮下投与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 2 型糖尿病患者 (目標被験者数 470 例、各群 235 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、スクリーニング時までの 60 日以上前から経口血糖降下薬 (MET、 α -GI、TZD、SU、SGLT2 阻害薬、グリニド) のうち、いずれか 1 剤を一定の用量で投与され²⁾、スクリーニング時の HbA1c が 7.5%以上 10.0%以下で、スクリーニング時までの 12 週間以内にインスリン製剤の治療を受けていない成人患者とされた。なお、観察期開始前に経口血糖降下薬を中止することとされた。

本試験は、スクリーニング期 (2 週間)、観察期 (12 週間)、主要期 (26 週間)、延長期³⁾ (26 週間)、事後調査期 (1 週間) から構成された。

用法・用量は、観察期から延長期まで本剤を 1 日 1 回朝又は夕 (可能な限り、投与期間を通して同じ時間) に、上腕部、腹部又は大腿部に皮下投与 (自己注射) とされた。観察期では 0.3 mg から開始し、1 週間に 0.3 mg ずつ漸増し、0.9 mg を維持することとされた。観察期終了時に HbA1c が 7.0%以上であった被験者が主要期に移行し、本剤 0.9 mg の投与を継続する群 (本剤 0.9 mg 群) 又は本剤 1.8 mg まで漸増する群 (本剤 1.8 mg 群) に無作為に割り付けられた。無作為割り付け後、本剤 1.8 mg 群は、1.2 mg に増量し、1 週間に 0.3 mg ずつ漸増し、1.8 mg を維持することとされ、本剤 0.9 mg 群は、0.9 mg を継続することとされた。また、本剤 1.8 mg 群については、主要期終了後、延長期に移行し、1.8 mg を継続することとされた。

観察期において、635 例が組み入れられ、主要期の無作為化前に治験が中止された 169 例 (主要期への移行基準を満たさず 150 例、被験者からの申し出 6 例、有害事象 4 例、治験実施計画書逸脱 4 例、その他 5 例) を除く 466 例が主要期に移行した。主要期において、無作為に割り付けられた 466 例 (本剤 0.9 mg 群 233 例、本剤 1.8 mg 群 233 例) 全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。主要期における治験中止例は 54 例であり、その内訳は本剤 0.9 mg 群 39 例 (有効性の欠如 17 例、被験者からの申し出 8 例、有害事象 3 例、治験実施計画書逸脱 1 例、その他 10 例)、本剤 1.8 mg 群 15 例 (有効性の欠如 7 例、被験者からの申し出 1 例、有害事象 3 例、その他 4 例)

²⁾ 国内承認用法・用量の範囲内での経口血糖降下薬単剤 (MET、 α -GI、TZD、SU、SGLT2 阻害薬、グリニド) による安定した治療 (薬剤及び投与量に変更がない) を受けている被験者とされた。

³⁾ 本剤 1.8 mg 群のみ本剤が 26 週間投与される延長期が設定された。

であった。主要期を完了した本剤 1.8 mg 群 218 例のうち 212 例が延長期に移行した。延長期における中止例は 18 例（被験者からの申し出 6 例、有害事象 5 例、有効性の欠如 4 例、その他 3 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 26 週時までの HbA1c 変化量は表 2 のとおりであり、本剤 0.9 mg 群に対する本剤 1.8 mg 群の優越性が示された。

表 2 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量（4174 試験（投与 26 週）：FAS）

投与群	ベースライン	投与 26 週時	ベースラインからの変化量	群間差 ^{a)}	p 値 ^{a) b)}
本剤 0.9 mg 群 (233 例)	8.10±0.87	8.28±1.10	0.17±0.85	−0.40	<0.0001
本剤 1.8 mg 群 (233 例)	8.14±1.02	7.91±1.20	−0.23±0.90	[−0.55, −0.24]	

単位：％、平均値±標準偏差、群間差：最小二乗平均 [95%信頼区間]、LOCF

a) 投与群を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析

b) 有意水準両側 5%

主な副次評価項目の結果は、表 3 のとおりであった。

表 3 主な副次評価項目の結果（4174 試験（投与 26 週）：FAS）

評価項目		本剤 0.9 mg 群 (233 例)	本剤 1.8 mg 群 (233 例)
HbA1c 7.0%未満達成割合 (％)		7.7 (18/233 例)	22.7 (53/233 例)
HbA1c 6.5%以下達成割合 (％)		2.1 (5/233 例)	7.7 (18/233 例)
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	172.0±38.3	172.5±38.7
	投与 26 週時の変化量	1.0±33.7	−8.4±36.7
平均血糖値 ^{a)} (mg/dL)	ベースライン	217.7±46.8	217.9±46.7
	投与 26 週時の変化量	−0.6±45.0	−14.5±39.0
平均食後血糖増加量 ^{b)} (mg/dL)	ベースライン	81.6±38.6	81.7±38.7
	投与 26 週時の変化量	−1.5±39.5	−8.4±43.8
体重 (kg)	ベースライン	75.1±16.5	74.7±15.2
	投与 26 週時の変化量	−0.9±2.2	−0.8±2.0

平均値±標準偏差、LOCF

a) 1 日 7 点（朝食前、朝食後 90 分、昼食前、昼食後 90 分、夕食前、夕食後 90 分、就寝前）の血糖自己測定値における時間曲線下面積を台形法で算出して測定時間で除した値が平均血糖値とされた。

b) 1 日 7 点（朝食前、朝食後 90 分、昼食前、昼食後 90 分、夕食前、夕食後 90 分、就寝前）における血糖自己測定値を基に、3 回の食事前後の血糖自己測定値の差の平均値から算出した値が平均食後血糖増加量とされた。

また、投与 52 週時における主な評価項目の結果は表 4 のとおりであった。

表 4 投与 52 週時における主な評価項目の結果（4174 試験：FAS）

評価項目		本剤 1.8 mg 群 (233 例)
HbA1c 7.0%未満達成割合 (％)		19.3 (45/233 例)
HbA1c 6.5%以下達成割合 (％)		6.9 (16/233 例)
HbA1c (％)	ベースライン	8.14±1.02
	投与 52 週時の変化量	−0.09±1.05
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	172.5±38.7
	投与 52 週時の変化量	−1.2±39.0
平均血糖値 ^{a)} (mg/dL)	ベースライン	217.9±46.7
	投与 52 週時の変化量	−8.9±43.7
平均食後血糖増加量 ^{b)} (mg/dL)	ベースライン	81.7±38.7
	投与 52 週時の変化量	−6.3±44.4
体重 (kg)	ベースライン	74.7±15.2
	投与 52 週時の変化量	−1.0±2.3

平均値±標準偏差、LOCF

a) 1 日 7 点（朝食前、朝食後 90 分、昼食前、昼食後 90 分、夕食前、夕食後 90 分、就寝前）の血糖自己測定値における時間曲線下面積を台形法で算出して測定時間で除した値が平均血糖値とされた。

b) 1 日 7 点（朝食前、朝食後 90 分、昼食前、昼食後 90 分、夕食前、夕食後 90 分、就寝前）における血糖自己測定値を基に、3 回の食事前後の血糖自己測定値の差の平均値から算出した値が平均食後血糖増加量とされた。

安全性について、主要期（26 週間）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その副作用の発現状況は、表 5 のとおりであった。

表5 いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用
(4174試験(投与26週):安全性解析対象集団)

事象名	本剤 0.9 mg 群 (233 例)		本剤 1.8 mg 群 (233 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	60.5 (141)	12.4 (29)	67.8 (158)	24.5 (57)
ウイルス性上気道感染	18.9 (44)	0.9 (2)	20.6 (48)	0 (0)
糖尿病網膜症	7.3 (17)	1.3 (3)	7.3 (17)	2.6 (6)
便秘	2.1 (5)	0.9 (2)	5.6 (13)	5.2 (12)
下痢	2.6 (6)	0.9 (2)	3.9 (9)	3.0 (7)
リパーゼ増加	2.6 (6)	2.1 (5)	3.9 (9)	3.9 (9)
悪心	2.1 (5)	1.7 (4)	3.4 (8)	3.0 (7)
背部痛	1.7 (4)	0.4 (1)	3.0 (7)	0 (0)
インフルエンザ	3.0 (7)	0 (0)	1.7 (4)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.20.0

本剤 1.8 mg 群の主要期及び延長期 (52 週間) において 3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 6 のとおりであった。

表6 3%以上に発現した有害事象及びその副作用
(4174試験(投与52週):安全性解析対象集団)

事象名	本剤 1.8 mg 群 (233 例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	76.0 (177)	27.0 (63)
ウイルス性上気道感染	28.3 (66)	0 (0)
糖尿病網膜症	9.9 (23)	3.0 (7)
便秘	7.3 (17)	6.0 (14)
リパーゼ増加	5.6 (13)	4.7 (11)
下痢	4.7 (11)	3.4 (8)
悪心	3.9 (9)	3.4 (8)
胃食道逆流性疾患	3.9 (9)	1.7 (4)
背部痛	3.9 (9)	0 (0)
関節痛	3.9 (9)	0 (0)
頭痛	3.9 (9)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.20.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、主要期 (26 週間) において、本剤 0.9 mg 群に 3 例 (急性膵炎、ラクナ梗塞、尿路結石、各 1 例)、本剤 1.8 mg 群に 1 例 (直腸癌) 認められ、主要期及び延長期 (52 週間) において、本剤 1.8 mg 群に 8 例 (直腸癌 2 例、腔扁平上皮癌、上肢骨折/脛骨骨折、大腸ポリープ切除、白内障、睡眠時無呼吸症候群、前立腺特異性抗原増加、各 1 例) 認められた。本剤 0.9 mg 群の 1 例 (急性膵炎)、本剤 1.8 mg の 1 例 (直腸癌) は副作用と判断された。

投与中止に至った有害事象は、主要期 (26 週間) において、本剤 0.9 mg 群に 2 例 (急性膵炎、グリコヘモグロビン増加、各 1 例)、本剤 1.8 mg 群に 3 例 (直腸癌、腹部膨満、食欲減退、各 1 例) 認められ、主要期及び延長期 (52 週間) において、本剤 1.8 mg 群に 7 例 (腔扁平上皮癌、便秘、胃腸障害、上肢骨折/脛骨骨折、直腸癌、腹部膨満、食欲減退、各 1 例) 認められた。本剤 0.9 mg 群の 2 例 (急性膵炎、グリコヘモグロビン増加、各 1 例)、本剤 1.8 mg の 5 例 (便秘、胃腸障害、直腸癌、腹部膨満、食欲減退、各 1 例) は副作用と判断された。

低血糖について、血糖値確定低血糖⁴⁾は、観察期中に 1 例、主要期に本剤 0.9 mg 群で 1 例、及び延長期に本剤 1.8 mg 群で 1 例認められた。重大な低血糖⁵⁾は、いずれの投与群においても試験期間をとおして認められなかった。

臨床検査値及び 12 誘導心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

⁴⁾ 重大な低血糖、又は低血糖の症状の有無に関わらず血糖値が 3.1 mmol/L (56 mg/dL) 未満と確認された低血糖

⁵⁾ 第三者による処置 (糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置) が必要な低血糖

7.2 経口血糖降下薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 4183 試験<2015 年 11 月～2017 年 12 月>)

経口血糖降下薬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 2 型糖尿病患者 (目標被験者数 807 例 (本剤群、IDeg⁶⁾群、IDegLira⁷⁾群: 各 269 例)) を対象に、経口血糖降下薬併用下における IDegLira の有効性及び安全性を検討するため、IDeg 及び本剤を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。本一変申請は本剤の用法・用量を 1.8 mg まで増量可能とするための一変申請であることから、以下においては、主に本剤群の内容のみ記載する。

主な選択基準は、スクリーニング時までの 60 日以上前から経口血糖降下薬 (MET、 α -GI、TZD、SU、SGLT2 阻害薬、グリニド) のうち、いずれか 1 剤を一定の用量で投与され²⁾、スクリーニング時の HbA1c が 7.0%以上 11.0%以下で、インスリン治療歴がない⁸⁾成人患者とされた。

本試験は、スクリーニング期 (2 週間)、治験薬投与期 (52 週間)、事後調査期 (1 週間) から構成された。

用法・用量は、本剤を 1 日 1 回上腕部、腹部又は大腿部に皮下投与 (自己注射) とされた。本剤 0.3 mg から開始し、1 週間に 0.3 mg ずつ漸増し、1.8 mg を維持することとされた⁹⁾。併用する経口血糖降下薬の用法・用量は、前治療時から変更しないこととされた。

無作為化された 819 例 (うち本剤群 273 例) 全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は本剤群 10 例 (有害事象 6 例、被験者からの申し出 2 例、有効性の欠如 1 例、治験実施計画書逸脱 1 例) であった。

有効性について、FAS におけるベースライン時及び投与 52 週時点の HbA1c (平均値±標準偏差、273 例) は、 $8.32 \pm 0.99\%$ 及び $6.52 \pm 0.86\%$ であり、主要評価項目であるベースラインから投与 52 週時点までの HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差) は $-1.80 \pm 0.92\%$ であった。また、主な副次評価項目の結果は、表 7 のとおりであった。

表 7 主な副次評価項目の結果 (4183 試験 (投与 52 週) : FAS)

評価項目		本剤群 (273 例)
HbA1c 7.0%未満達成割合 (%)		76.2 (208/273 例)
HbA1c 6.5%以下達成割合 (%)		62.6 (171/273 例)
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	$175.4 \pm 39.8^{\text{c}}$
	投与 52 週時の変化量	$-47.1 \pm 35.1^{\text{c}}$
平均血糖値 ^{a)} (mg/dL)	ベースライン	$214.3 \pm 47.7^{\text{c}}$
	投与 52 週時の変化量	$-62.4 \pm 42.8^{\text{c}}$
平均食後血糖増加量 ^{b)} (mg/dL)	ベースライン	$78.3 \pm 42.6^{\text{c}}$
	投与 52 週時の変化量	$-18.3 \pm 42.8^{\text{c}}$
体重 (kg)	ベースライン	72.2 ± 15.0
	投与 52 週時の変化量	-1.0 ± 3.4

平均値±標準偏差、LOCF

a) 1 日 9 点 (朝食前、朝食後 90 分、昼食前、昼食後 90 分、夕食前、夕食後 90 分、就寝前、翌朝午前 4 時及び朝食前) の血糖自己測定値における時間曲線下面積を台形法で算出して測定時間で除した値が平均血糖値とされた。

b) 1 日 9 点 (朝食前、朝食後 90 分、昼食前、昼食後 90 分、夕食前、夕食後 90 分、就寝前、翌朝午前 4 時及び朝食前) における血糖自己測定値を基に、3 回の食事前後の血糖自己測定値の差の平均値から算出した値が平均食後血糖増加量とされた。

c) 272 例

⁶⁾ インスリン デグルデク (遺伝子組換え) を含有する注射剤

⁷⁾ IDegLira : IDeg (インスリン デグルデク (遺伝子組換え)) と Lira (リラグルチド (遺伝子組換え)) が固定比率 (IDeg ■単位/Lira ■mg) で配合された注射剤

⁸⁾ 妊娠糖尿病を含む併発疾患のための短期間のインスリン投与は可とされた。

⁹⁾ 増量期間 (6 週間) は、最大で 7 日間の延長が可能とされ、増量後の用量維持期間の本剤の用量は 1 日 1.8 mg を超えないこととされたが、治験責任 (分担) 医師により投与終了までに合計 7 日間以下であれば 1 日 1.5 mg 又は 1.2 mg までの減量は可能とされた。

安全性について、本剤群で 3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 8 のとおりであった。

表 8 3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(4183 試験 (投与 52 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (273 例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	83.9 (229)	39.6 (108)
ウイルス性上気道感染	34.4 (94)	0.4 (1)
便秘	13.9 (38)	11.4 (31)
下痢	8.8 (24)	4.4 (12)
悪心	8.4 (23)	7.0 (19)
リバーゼ増加	5.5 (15)	3.7 (10)
頭痛	5.5 (15)	1.5 (4)
背部痛	4.8 (13)	0.4 (1)
胃腸炎	4.0 (11)	0.4 (1)
糖尿病網膜症	4.0 (11)	1.1 (3)
食欲減退	4.0 (11)	3.7 (10)
消化不良	3.7 (10)	3.3 (9)
嘔吐	3.7 (10)	1.8 (5)
インフルエンザ	3.3 (9)	0 (0)
咽頭炎	3.3 (9)	0 (0)
腹部不快感	3.3 (9)	2.9 (8)
湿疹	3.3 (9)	0 (0)
挫傷	3.3 (9)	0 (0)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J ver.20.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 5.1% (14/273 例: 自己免疫性膵炎、大腿骨頸部骨折、洞結節機能不全、顔面麻痺、乳癌、肺炎、蜂巣炎、急性胆嚢炎、睡眠時無呼吸症候群、悪寒、心臓アブレーション、大腸ポリープ切除、子宮脱、自殺企図、各 1 例) であり、このうち自己免疫性膵炎は副作用と判断された。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群 2.2% (6/273 例: 胃腸障害、薬物性肝障害、自己免疫性膵炎、乳癌、嘔吐、自殺企図、各 1 例) であり、このうち 4 例 (胃腸障害、薬物性肝障害、自己免疫性膵炎、嘔吐、各 1 例) は副作用と判断された。

低血糖について、血糖値確定低血糖⁴⁾の発現割合は、2.2% (6/273 例) であった。重大な低血糖⁵⁾は認められなかった。

臨床検査値及び 12 誘導心電図について、臨床的に問題となる結果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

申請者は、以下のように説明している。単独療法における本剤の有効性について、国内第 III 相単独療法試験 (4174 試験) では、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 変化量は表 2 のとおりであり、本剤 0.9 mg 群と本剤 1.8 mg 群との群間差 (最小二乗平均 [95%信頼区間]) は -0.40 [-0.55, -0.24] %であり、本剤 1.8 mg 群の本剤 0.9 mg 群に対する優越性が検証された。

長期投与時の有効性に関して、4174 試験における本剤 1.8 mg 群のベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差) は -0.09±1.05%であり、投与 26 週時に比較して投与 52 週時において平均 HbA1c が上昇する傾向が認められたが、ベースライン値は下回っていた。HbA1c の目標値として 7.0%未満及び 6.5%以下を達成した被験者の割合は、それぞれ 19.3% (45/233 例) 及び 6.9% (16/233 例) であり、投与後 26 週における割合 (それぞれ 22.7% (53/233 例) 及び 7.7% (18/233 例)) と大きな

差は認められなかった。さらに、HbA1c が 0.3%超低下した患者の割合は、投与 52 週時で約 40%であり、投与 26 週時での割合の約 50%程度と比較して減少はしているが、4183 試験では投与 52 週まで HbA1c 低下効果が維持されている結果であった。また、4174 試験では、本剤 0.9 mg 群及び本剤 1.8 mg 群のいずれにおいても、投与 26 週時まで程度は小さいものの継続的な体重減少が認められ、本剤 1.8 mg 群でみられた体重減少は投与終了（投与 52 週時）まで持続した（表 3 及び表 4）。同様に 4183 試験でも、本剤 1.8 mg 投与により最初の 12 週間において体重が程度は小さいものの継続的に減少し、この低下は投与終了（投与 52 週時）まで持続した。なお、増量効果の持続が得られない患者に対しては、本剤の現行の添付文書の「重要な基本的注意」に「投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4 カ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。」と注意喚起していることから、適切な対応がなされていると考える。

次に、本剤 1.8 mg 投与時の併用療法における有効性について、国内第 III 相併用療法試験（4183 試験）における MET、 α -GI、TZD、SU、SGLT2 阻害薬及びグリニドとのいずれの併用療法においても、投与 52 週にわたり HbA1c 低下効果が維持されている（表 9）。

表 9 併用療法別におけるベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量（4183 試験：FAS）

	MET 併用 (47 例)	α -GI 併用 (41 例)	TZD 併用 (42 例)	SU 併用 (42 例)	SGLT2 阻害薬 併用 (61 例)	グリニド併用 (40 例)
ベースライン	8.30 $\pm$ 0.90	8.30 $\pm$ 1.05	8.15 $\pm$ 0.94	8.44 $\pm$ 1.08	8.33 $\pm$ 0.91	8.38 $\pm$ 1.11
ベースラインからの変化量	-2.09 $\pm$ 0.98	-1.90 $\pm$ 1.09	-1.84 $\pm$ 0.80	-1.56 $\pm$ 0.93	-1.74 $\pm$ 0.89	-1.67 $\pm$ 0.76

単位：％、平均値 $\pm$ 標準偏差、LOCF

以上より、本剤 1.8 mg の投与により、本剤 0.9 mg を上回る有効性が示されていると考える。

機構は、以下のように考える。国内第 III 相単独療法試験（4174 試験）において、主要評価項目である投与 26 週時までの HbA1c のベースラインからの変化量について本剤 0.9 mg に対する本剤 1.8 mg 群の優越性が示されており、認められた群間差を踏まえると、本剤 1.8 mg の投与により本剤 0.9 mg の投与を上回る有効性が期待できると考えられる結果である。また、4174 試験においては、投与 52 週時に投与 26 週時に比較して HbA1c の平均値が上昇する傾向が認められているものの、HbA1c が 7.0%又は 6.5%以下となった患者の割合は、投与 26 週時と比較して大きく下回るものではないこと、及び体重については投与 26 週時から投与 52 週時まで減少が維持されていること等を踏まえると、本剤 1.8 mg 投与により一定の有効性は維持されているものと考ええる。ただし、本剤 0.9 mg 投与により効果不十分例に対して本剤 1.8 mg を長期投与した場合、十分な有効性が得られない患者も一定程度は存在すると想定されることから、申請者も説明するとおり、添付文書における注意喚起に従い、定期的に薬剤の効果を確認することが重要と考える。以上の点に加え、併用療法試験（4183 試験）における各併用療法別での結果も踏まえると、本剤 1.8 mg 投与時の有効性は確認されているものと判断した。

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。国内第 III 相単独療法試験（4174 試験）における有害事象の発現状況は表 10 のとおりであり、投与 26 週時までの本剤 0.9 mg 群と本剤 1.8 mg 群の有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。また、国内第 III 相併用療法試験（4183 試験）における各併用療法別の有害事象の発現状況は表 11 のとおりであり、本剤 1.8 mg 投与時において、単独療法と各併用療法との間で有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。さらに、過去に実施された本剤

0.9 mg 投与による臨床試験で認められた安全性プロファイル〔1700 試験（単独療法）、1701 試験（SU との併用療法）、3924 試験（グリニド、MET、 α -GI 又は TZD との併用療法）及び 3925 試験（インスリンとの併用療法）〕と比較しても特段の差はなく、安全性上の懸念は認められなかった（表 12）。

表 10 単独療法における有害事象の発現状況（4174 試験：安全性解析対象集団）

事象名		投与 26 週		投与 52 週
		本剤 1.8 mg 群 (233 例)	本剤 0.9 mg 群 (233 例)	本剤 1.8 mg 群 (233 例)
すべての有害事象		67.8 (158)	60.5 (141)	76.0 (177)
すべての副作用		24.5 (57)	12.4 (29)	27.0 (63)
重篤な有害事象		0.4 (1)	1.3 (3)	3.4 (8)
投与中止に至った有害事象		1.3 (3)	0.9 (2)	3.0 (7)
投与量の減量に至った有害事象		0.9 (2)	0 (0)	0.9 (2)
重症度	軽度	66.5 (155)	59.2 (138)	74.2 (173)
	中等度	6.9 (16)	3.9 (9)	9.4 (22)
	重度	0.4 (1)	0.9 (2)	0.4 (1)

発現割合%（発現例数）

表 11 併用療法（本剤 1.8 mg）における有害事象の発現状況（4183 試験（投与 52 週）：安全性解析対象集団）

事象名		MET 併用 (47 例)	α -GI 併用 (41 例)	TZD 併用 (42 例)	SU 併用 (42 例)	SGLT2 阻害薬 併用 (61 例)	グリニド併用 (40 例)
すべての有害事象		85.1 (40)	80.5 (33)	90.5 (38)	83.3 (35)	83.6 (51)	80.0 (32)
すべての副作用		51.1 (24)	26.8 (11)	31.0 (13)	38.1 (16)	50.8 (31)	32.5 (13)
重篤な有害事象		10.6 (5)	7.3 (3)	0 (0)	7.1 (3)	1.6 (1)	5.0 (2)
投与中止に至った有害事象		4.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.6 (1)	7.5 (3)
投与量の減量に至った有害事象		2.1 (1)	0 (0)	0 (0)	2.4 (1)	1.6 (1)	5.0 (2)
重症度	軽度	85.1 (40)	78.0 (32)	88.1 (37)	83.3 (35)	82.0 (50)	77.5 (31)
	中等度	10.6 (5)	7.3 (3)	2.4 (1)	11.9 (5)	3.3 (2)	17.5 (7)
	重度	4.3 (2)	2.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.5 (1)

発現割合%（発現例数）

表 12 併用療法（本剤 0.9 mg）における有害事象の発現状況
（3924 試験、3925 試験、1700 試験及び 1701 試験（投与 52 週^{a)}）：安全性解析対象集団）

事象名	3924 試験				3925 試験	1700 試験	1701 試験
	MET 併用 (61 例)	α -GI 併用 (63 例)	TZD 併用 (58 例)	グリニド併用 (58 例)	インスリン併用 (127 例)	単独療法 (268 例)	SU 併用 (88 例)
すべての有害事象	91.8 (56)	74.6 (47)	86.2 (50)	93.1 (54)	85.8 (109)	91.4 (245)	89.8 (79)
すべての副作用	44.3 (27)	39.7 (25)	41.4 (24)	55.2 (32)	44.9 (57)	35.4 (95)	35.2 (31)
重篤な有害事象	3.3 (2)	3.2 (2)	1.7 (1)	10.3 (6)	4.7 (6)	7.5 (20)	3.4 (3)
投与中止に至った有害事象	3.3 (2)	9.5 (6)	0 (0)	1.7 (1)	0.8 (1)	7.5 (20)	2.3 (2)

発現割合%（発現例数）

a) 3925 試験は投与 36 週のデータ

なお、4174 試験における時期別の有害事象の発現状況について、本剤 1.8 mg 群での有害事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、観察期で 0.3 mg から 0.9 mg へ漸増した 4 週において 27.5%（64/233 例）及び 487 件/100 人・年（87 件）、主要期で 0.9 mg から 1.8 mg へ漸増した 4 週において 28.8%（67/233 例）及び 522 件/100 人・年（93 件）であり、0.3 mg から 0.9 mg へ漸増した期間と比較して、0.9 mg から 1.8 mg へ漸増した期間において、有害事象の発現リスクの明らかな増加はみられなかった。

機構は、以下のように考える。4174 試験において、本剤 0.9 mg 投与時に比較して本剤 1.8 mg 投与時にすべての有害事象及び副作用の発現率がやや高い傾向は認められたものの、認められた個別の事象の種類に大きな違いはなく、以下のとおり本剤投与時に注目すべき有害事象に関して個別に検討した結果も踏まえると、現行の添付文書における注意喚起のもとで、本剤の安全性は許容可能と判断した。

7.R.2.1 低血糖

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相単独療法試験（4174 試験）における低血糖の発現状況は表 13 のとおりであった。いずれの投与群でも低血糖の発現件数は試験期間をとおしてわずであり、用量を 0.9 mg から 1.8 mg に増量することに伴う特段の懸念は示されなかった。重大な低血糖⁵⁾は認められなかった。

表 13 単独療法における低血糖の発現状況（4174 試験：安全性解析対象集団）

	投与 26 週		投与 52 週
	本剤 1.8 mg 群 (233 例)	本剤 0.9 mg 群 (233 例)	本剤 1.8 mg 群 (233 例)
すべての低血糖 ^{a)}	1.7 (4)	1.3 (3)	2.6 (6)
	6 [7]	3 [3]	4 [9]
血糖値確定低血糖 ^{b)}	0 (0)	0.4 (1)	0.4 (1)
	0 [0]	1 [1]	0 [1]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数/100 人・年 [発現件数]

- a) 重大な低血糖（第三者の援助を必要とする低血糖が発現した場合）、症候性低血糖（低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合）、無症候性低血糖（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）、血糖値が確認できない症候性低血糖（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）、相対的な血糖低下による低血糖症（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）
- b) 重大な低血糖又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が 56 mg/dL 未満

国内第 III 相併用療法試験（4183 試験）における各併用療法別の低血糖の発現状況は表 14 のとおりであった。重大な低血糖は報告されなかった。

表 14 併用療法別の低血糖の発現状況（4183 試験：安全性解析対象集団）

	MET 併用 (47 例)	α-GI 併用 (41 例)	TZD 併用 (42 例)	SU 併用 (42 例)	SGLT2 阻害薬併用 (61 例)	グリニド併用 (40 例)
すべての低血糖 ^{a)}	14.9 (7)	12.2 (5)	23.8 (10)	33.3 (14)	18.0 (11)	32.5 (13)
	23.7 [11]	12.1 [5]	84.4 [36]	123.2 [51]	49.1 [30]	74.8 [29]
血糖値確定低血糖 ^{b)}	0 (0)	0 (0)	2.4 (1)	9.5 (4)	0 (0)	2.5 (1)
	0 [0]	0 [0]	9.4 [4]	16.9 [7]	0 [0]	5.2 [2]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数/100 人・年 [発現件数]

- a) 表 13 の注釈 a) と同様
- b) 重大な低血糖又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が 56 mg/dL 未満

4174 試験における発現時期別のすべての低血糖の発現状況について、本剤 1.8 mg 群での発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、観察期で 0.3 mg から 0.9 mg へ漸増した 4 週において 0.9%及び 22 件/100 人・年（4 件）、主要期で 0.9 mg から 1.8 mg へ漸増した 4 週において 0.9%及び 17 件/100 人・年（3 件）であった。4183 試験において、発現時期別の低血糖の単位時間あたりの発現件数は、投与 0～3 週及び 3～6 週の方が 6 週以降よりも多く、本剤 1.8 mg に増量以降に低血糖の発現が増える傾向は認められなかった（表 15）。併用療法別の部分集団での検討では、各部分集団に含まれる被験者数及び単位時間あたりの発現件数が少ないことを考慮する必要があるが、いずれの部分集団においても発現時期の傾向について、全体集団と明らかな違いはみられなかった。

表 15 発現時期別のすべての低血糖^{a)}の発現状況（4183 試験：安全性解析対象集団）

	MET 併用 (47 例)	α-GI 併用 (41 例)	TZD 併用 (42 例)	SU 併用 (42 例)	SGLT2 阻害薬 併用 (61 例)	グリニド併用 (40 例)	全体 (273 例)
0～3 週	77.7	0	43.5	260.9	59.9	273.9	113.7
3～6 週	37.0	0	124.2	289.9	28.5	177.7	102.3
6 週以降	19.4	13.6	84.3	103.6	49.8	55.3 ^{b)}	53.5 ^{c)}

100 人・年あたりの発現件数

a) 表 13 の注釈 a) と同様

b) 39 例

c) 272 例

本剤の心血管アウトカム試験である海外第 III 相 CVOT 試験（3748 試験）¹⁰⁾において、ベースライン時の治療別（インスリン単独療法、SU 又はグリニドの単独療法、SU 又はグリニドとインスリンの併用療法、SU、グリニド又はインスリン以外の血糖降下薬）の低血糖の発現状況は表 16 のとおりであった。主にベースライン時の治療が SU 又はグリニドとインスリンであった集団で低血糖が多く認められたが、いずれの部分集団においても、重大な低血糖及び血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数はプラセボ群と比較して本剤 1.8 mg 群で同程度又は少ない傾向が認められた。

表 16 3748 試験（CVOT 試験）におけるベースライン時の治療別の低血糖の発現状況（安全性解析対象集団）

ベースライン時の治療	インスリン単独療法		SU 又はグリニド単独療法		SU 又はグリニドとインスリン併用療法	
	プラセボ群 (1334 例)	本剤 1.8 mg 群 (1272 例)	プラセボ群 (1566 例)	本剤 1.8 mg 群 (1604 例)	プラセボ群 (797 例)	本剤 1.8 mg 群 (766 例)
すべての低血糖 ^{a)}	78.3 (1044)	77.4 (985)	67.5 (1057)	70.7 (1134)	76.3 (608)	81.3 (623)
	517.6 [24989]	431.0 [19829]	281.1 [16502]	246.7 [14917]	509.2 [15049]	480.7 [13676]
重大な低血糖 ^{b)}	5.1 (68)	4.2 (54)	2.2 (34)	1.7 (27)	4.5 (36)	2.9 (22)
	2.9 [142]	1.9 [86]	0.7 [40]	0.6 [37]	1.9 [55]	1.5 [44]
血糖値確定低血糖 ^{c)}	57.7 (770)	51.7 (658)	42.1 (659)	42.3 (679)	55.6 (443)	58.7 (450)
	141.8 [6848]	105.9 [4873]	66.2 [3884]	53.1 [3212]	130.2 [3847]	107.0 [3043]
ベースライン時の治療	SU、グリニド又はインスリン以外の血糖降下薬		全体			
	プラセボ群 (975 例)	本剤 1.8 mg 群 (1026 例)	プラセボ群 (4672 例)	本剤 1.8 mg 群 (4668 例)		
すべての低血糖 ^{a)}	48.0 (468)	50.7 (520)	68.0 (3177)	69.9 (3262)		
	148.8 [5397]	130.3 [5016]	358.4 [61937]	308.2 [53438]		
重大な低血糖 ^{b)}	1.5 (15)	1.1 (11)	3.3 (153)	2.4 (114)		
	0.5 [18]	0.3 [11]	1.5 [255]	1.0 [178]		
血糖値確定低血糖 ^{c)}	26.5 (258)	24.6 (252)	45.6 (2130)	43.7 (2039)		
	32.4 [1177]	27.3 [1049]	91.2 [15756]	70.2 [12177]		

上段：発現割合（発現例数）、下段：発現件数/100 人・年 [発現件数]

a) 表 13 の注釈 a) と同様

b) 第三者の援助を必要とする低血糖が発現した場合

c) 重大な低血糖又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が 56 mg/dL 未満

さらに、本剤 1.8 mg のインスリン併用療法について、外国人 2 型糖尿病患者を対象とした 3917 試験¹¹⁾及び中等度の腎機能障害を有する外国人 2 型糖尿病患者を対象とした 3916 試験¹²⁾における低血糖の発現状況を表 17 に示した。3917 試験では、血糖値確定低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群と比較して本剤群で高かったものの、いずれの投与群でも重大な低血糖は報告されなかった。3916 試験では、Basal インスリン及び混合型インスリンを使用していた被験者のいずれにおいても、血糖値確定低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数について、本剤群及びプラセボ群に明らかな違いは認められなかった。重大な低血糖は混合型インスリンを使用していた本剤 1.8 mg 群の 1 例 1 件に認められた。

¹⁰⁾ 外国人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 8754 例）を対象に、プラセボ又は本剤 1.8 mg を 1 日 1 回 42～60 カ月皮下投与したときの心血管系イベントを評価することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。主な選択基準として、50 歳以上でスクリーニング時に心血管系疾患の臨床的所見又は 60 歳以上でスクリーニング時に心血管系疾患の潜在的所見があり、スクリーニング時の HbA1c が 7.0%以上の患者とされた。前治療として、食事・運動療法のみ、経口血糖降下薬 1 剤以上、持効型インスリン、混合型インスリン又は NPH の単独療法、若しくは経口血糖降下薬 1 剤以上とこれらのインスリン製剤との併用療法が行われている患者とされた。

¹¹⁾ MET 併用下又は非併用下で Basal インスリンによる治療では十分な血糖コントロールが得られていない外国人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 446 例、各群 223 例）を対象に、プラセボ又は本剤 1.8 mg を 1 日 1 回 26 週間皮下投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。本剤の用法・用量 0.6 mg から開始し、1 週間に 0.6 mg ずつ漸増し、1.8 mg を維持することとされた。

¹²⁾ 中等度の腎機能障害を有する外国人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 274 例、各群 137 例）を対象に、プラセボ又は本剤 1.8 mg を 1 日 1 回 26 週間皮下投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。本剤の用法・用量は、0.6 mg から開始し、1 週間ごとに 0.6 mg ずつ漸増し、3～4 週間かけて維持用量 1.8 mg とされた。

表 17 インスリン併用療法における低血糖の発現状況（3917 試験、3916 試験：安全性解析対象集団）

	3917 試験		3916 試験			
	Basal インスリン		Basal インスリン		混合インスリン	
投与群	プラセボ群 (225 例)	本剤 1.8 mg 群 (225 例)	プラセボ群 (24 例)	本剤 1.8 mg 群 (29 例)	プラセボ群 (52 例)	本剤 1.8 mg 群 (48 例)
血糖値確定低血糖 ^{a)}	12.4 (28)	18.2 (41)	25.0 (6)	13.8 (4)	23.1 (12)	16.7 (8)
	83 [82]	126 [127]	1.4 [15]	0.4 [5]	1.4 [33]	1.8 [36]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数/100 人・年 [発現件数]

a) 重大な低血糖又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が 56 mg/dL 未満

以上、海外で実施された 3 試験（3748 試験、3917 試験及び 3916 試験）において、本剤 1.8 mg とインスリンの併用療法における低血糖の発現状況に一貫した傾向は認められなかった。

なお、日本人被験者における本剤 0.9 mg とインスリンの併用療法については 3925 試験¹³⁾において検討され、本剤 0.9 mg とインスリン併用時の低血糖の発現頻度はインスリン単独療法と大きな差はなく、SU 併用療法（1701 試験）と同程度であった。

以上の臨床試験成績から、本剤 1.8 mg 投与時に、本剤 0.9 mg 投与時に比較して低血糖の発現リスクが増加する傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。4174 試験の結果から、単独療法において、本剤 1.8 mg 投与時の低血糖の発現状況は 0.9 mg 投与時と大きく変わるものではなく、4183 試験及び 3748 試験の結果等から、本剤 1.8 mg 投与による他剤との併用療法でも特段の問題は認められていないことを踏まえると、本剤 1.8 mg 投与時の低血糖のリスクは許容可能と考える。

7.R.2.2 胃腸障害

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相単独療法試験（4174 試験）における胃腸障害（SOC）の発現状況は表 18 のとおりであり、主要期（26 週間）において、胃腸障害の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、本剤 0.9 mg 群と比較して本剤 1.8 mg 群で高い傾向が認められた。高頻度に発現した胃腸障害は、便秘、下痢及び悪心であった。いずれの投与群でも、認められた事象の大部分は重症度が軽度であった。重篤な胃腸障害の有害事象は本剤 0.9 mg 群の 1 例（急性膵炎）に発現した。当該事象は投与開始後 160 日に発現し、重症度は重度で副作用とされ、投与中止に至った。転帰は回復であった。投与中止に至った胃腸障害の有害事象は、本剤 1.8 mg 群で 1 例（腹部膨満）、本剤 0.9 mg 群で 1 例（急性膵炎）であった。主要期及び延長期（52 週間）の本剤 1.8 mg 群において、重篤、重症度が重度、投与量の減量に至った胃腸障害の有害事象はなく、大部分は軽度であった。延長期において投与中止に至った胃腸障害の有害事象は、2 例（便秘、胃腸障害、各 1 例）であった。

¹³⁾ 日本人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 254 例、各群 127 例）を対象に、インスリンとプラセボ又は本剤 0.9 mg を 1 日 1 回 36 週間皮下投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。本剤の用法・用量 0.3 mg から開始し、1 週間ごとに 0.3 mg ずつ漸増し、0.9 mg を維持することとされた。

表 18 単独療法における胃腸障害（SOC）の発現状況（4174 試験：安全性解析対象集団）

	投与 26 週		投与 52 週
	本剤 1.8 mg 群 (233 例)	本剤 0.9 mg 群 (233 例)	本剤 1.8 mg 群 (233 例)
すべての胃腸障害	24.0 (56)	11.6 (27)	30.9 (72)
	72 [85]	35 [38]	56 [121]
重篤な胃腸障害	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)
	0 [0]	1 [1]	0 [0]
投与中止に至った胃腸障害	0.4 (1)	0.4 (1)	1.3 (3)
	1 [1]	1 [1]	1 [3]
投与量の減量に至った胃腸障害	0.4 (1)	0 (0)	0.4 (1)
	1 [1]	0 [0]	0 [1]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数/100 人・年 [発現件数]

国内第 III 相併用療法試験（4183 試験）における各併用療法別の胃腸障害（SOC）の発現状況は表 19 のとおりであり、認められた胃腸障害の大部分は重症度が軽度であった。各併用療法の検討では、単位時間あたりの発現件数は、特に MET 併用及び SGLT2 阻害薬併用で、その他の併用療法と比較して多かった。最も高頻度で報告された胃腸障害の有害事象は、グリニド併用で悪心、その他の併用療法では便秘であった。重篤な胃腸障害の有害事象は 1 例（MET 併用：自己免疫性膵炎）に認められた。当該事象は投与開始後 194 日に発現し、重症度は中等度で副作用と判断され、投与中止に至った。転帰は軽快であった。投与中止に至った胃腸障害の有害事象は 3 例 3 件（MET 併用：2 例（自己免疫性膵炎、胃腸障害）、グリニド併用：1 例（嘔吐））に認められた。

表 19 併用療法別の胃腸障害（SOC）の発現状況（4183 試験：安全性解析対象集団）

	MET 併用 (47 例)	α-GI 併用 (41 例)	TZD 併用 (42 例)	SU 併用 (42 例)	SGLT2 阻害薬 併用 (61 例)	グリニド併用 (40 例)	全体
すべての胃腸障害	42.6 (20)	31.7 (13)	40.5 (17)	47.6 (20)	54.1 (33)	27.5 (11)	41.8 (114)
	107.6 [50]	41.0 [17]	49.2 [21]	91.8 [38]	117.9 [72]	51.6 [20]	80.2 [218]
重篤な胃腸障害	2.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)
	2.2 [1]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0.4 [1]
投与中止に至った 胃腸障害	4.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.5 (1)	1.1 (3)
	4.3 [2]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	2.6 [1]	1.1 [3]
投与量の減量に至った 胃腸障害	2.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.5 (1)	0.7 (2)
	2.2 [1]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	5.2 [2]	1.1 [3]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数/100 人・年 [発現件数]

胃腸障害の発現時期別の発現割合について、4174 試験において、主要期（26 週間）の最初の 3 週間では本剤 1.8 mg 群で 3.0～4.3%（7～10/233 例）、本剤 0.9 mg 群で 0.9～2.1%（2～5/233 例）と、本剤 0.9 mg 群と比較して本剤 1.8 mg 群で高かったが、その後の期間においてはいずれの投与群でも同程度であり、主要期の初期に比較して低かった。また、本剤 1.8 mg 群での胃腸障害の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、観察期で 0.3 mg から 0.9 mg へ漸増した 4 週において 15.5%（36/233 例）及び 230 件/100 人・年（41 件）、主要期で 0.9 mg から 1.8 mg へ漸増した 4 週において 10.7%（25/233 例）及び 180 件/100 人・年（32 件）であり、0.3 mg から 0.9 mg へ漸増した期間と比較して、0.9 mg から 1.8 mg へ漸増した期間における胃腸障害の発現リスクの明らかな増加はみられなかった。

4183 試験においても、いずれの併用療法でも、胃腸障害は用量漸増期間である最初の 3～4 週に多く発現し、その後の発現は散発的であった。

以上の臨床試験成績から、本剤 1.8 mg の増量と胃腸障害の発現の増加との関連が認められたが、0.9 mg から 1.8 mg に用量を漸増した期間に胃腸障害の発現が多かったことに起因しており、その後の期間では、胃腸障害の発現が増加する傾向は認められないことから、臨床的に問題となるような大きな懸念はないと考えられた。

機構は、以下のように考える。本剤 1.8 mg 群では、0.9 mg 群に比較して胃腸障害の発現割合が高い傾向が認められたが、大部分の事象が軽度であり、1.8 mg への漸増後の期間においては 0.9 mg 投与時と発現頻度は大きく変わらないことから、1.8 mg 投与時の胃腸障害は許容可能である。1.8 mg への増量にあたっては、投与開始時と同様に胃腸障害の発現に注意した上で漸増することが重要と考える。

7.R.2.3 膵炎に関連する事象

申請者は、以下のように説明している。膵炎に関連する事象¹⁴⁾は、4174 試験では本剤 0.9 mg 群で 1 例（急性膵炎）、4183 試験では MET 併用例で 1 例（自己免疫性膵炎）発現した。このうち、4174 試験の本剤 0.9 mg 群の 1 例は、治験依頼者が設置した専門医から構成される外部の独立したイベント判定委員会により膵炎と確定されたが、4183 試験の 1 例については、イベント判定委員会により膵炎とは確定されなかった。

海外第 III 相 CVOT 試験（3748 試験）¹⁰⁾において、治験依頼者が設置した専門医から構成される外部の独立したイベント判定委員会により膵炎と確定された事象の発現割合は、プラセボ群 0.5%（25/4672 例）、本剤 1.8 mg 群 0.4%（18/4668 例）と、両投与群で同程度だった。プラセボ群の 2 例の慢性膵炎以外は急性膵炎であり、急性膵炎の大部分は「軽度の急性膵炎」として分類された。

膵酵素値について、リパーゼ又はアミラーゼ増加に関連する事象¹⁵⁾は、4174 試験の主要期（26 週間）において、本剤 1.8 mg 群 3.9%（9/233 例）、本剤 0.9 mg 群 2.6%（6/233 例）に認められ、リパーゼ増加（PT、以下同様）が本剤 1.8 mg 群 9 例 9 件、本剤 0.9 mg 群 6 例 6 件、アミラーゼ増加が本剤 1.8 mg 群 1 例 1 件であった。主要期＋延長期（52 週間）において、リパーゼ又はアミラーゼ増加に関連する事象は本剤 1.8 mg 群 5.6%（13/233 例）に認められ、リパーゼ増加が 13 例 14 件、アミラーゼ増加が 1 例 1 件であった。延長期に新たに特定されたリパーゼ増加は 4 例であり、アミラーゼ増加は認められなかった。また、リパーゼ又はアミラーゼ増加に関連する事象を発現した被験者において、膵炎の有害事象の報告はなかった。4183 試験におけるリパーゼ又はアミラーゼ増加に関連する事象の発現割合は本剤 1.8 mg 群 6.6%（18/273 例）であり、その内訳はリパーゼ増加 15 例 15 件、アミラーゼ増加 3 例 3 件、膵酵素増加 2 例 2 件であった。また、リパーゼ又はアミラーゼ増加に関連する事象を発現した被験者において、膵炎の有害事象の報告はなかった。

海外第 III 相 CVOT 試験（3748 試験）について、投与終了時に基準値上限の 2 倍以上 5 倍以下又は 5 倍超にリパーゼが増加した被験者の割合は、プラセボ群と比較して本剤群で多い傾向が認められたが、アミラーゼが増加した被験者の割合は両投与群で大きな差はなかった。

以上の臨床試験成績から、膵炎の発現リスクが本剤 1.8 mg 投与時に上昇する懸念は認められなかった。なお、膵炎については、引き続き添付文書等において初期症状や当該事象が認められた場合の措置等も含めて注意喚起していく予定である。

機構は、膵炎について、臨床試験成績からは、申請者も説明するとおり本剤 1.8 mg 投与時に本剤 0.9 mg 投与と比較して発現リスクが大きく上昇する懸念は認められていないと考えるが、引き続き膵炎及びそれに関連する事象について添付文書等により注意喚起することが適切と考える。

¹⁴⁾ SOC「先天性、家族性および遺伝性障害」、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」、「傷害、中毒および処置合併症」、「腎および尿路系障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「外科および内科処置」に該当する PT のうち、申請者が事前に規定した PT。

¹⁵⁾ PT の膵酵素、膵酵素検査異常、膵酵素増加、膵酵素異常、高リパーゼ血症、リパーゼ増加、リパーゼ異常、リパーゼ、高アミラーゼ血症、アミラーゼ増加、アミラーゼ異常、アミラーゼに該当する事象。

7.R.2.4 心血管系リスク

申請者は、以下のように説明している。心血管系事象の発現状況について、国内第 III 相単独療法試験（4174 試験）及び国内第 III 相併用療法試験（4183 試験）において、治験依頼者が設置した専門医から構成される外部の独立したイベント判定委員会により心血管系事象（脳血管系事象を含む）が評価された。

4174 試験では、主要期（26 週間）の本剤 0.9 mg 群で 1 例（ラクナ梗塞）、延長期の本剤 1.8 mg 群で 1 例（脳梗塞）がイベント判定委員会により脳血管系事象とされた。本剤 0.9 mg 群の「ラクナ梗塞」は重篤な有害事象とされ、重症度は重度であった。本剤 1.8 mg 群の「脳梗塞」は非重篤で、重症度は軽度であった。いずれの事象も投与中止に至っていない。心血管系に関連した事象の発現状況は、4174 試験の主要期（26 週間）において、本剤 0.9 mg 群で 5 例 5 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 例、上室性頻脈、夜間頻尿、ラクナ梗塞、各 1 例）、本剤 1.8 mg 群で 8 例 8 件（夜間頻尿 2 例、心房細動、第二度房室ブロック、プリンツメタル狭心症、頻脈、失神、血管炎、各 1 例）に認められた。重篤又は重度であった事象は、本剤 0.9 mg 群の 1 例（ラクナ梗塞）のみであった。本剤 1.8 mg 群の 1 例（第二度房室ブロック）は一時的に投与が中断されたが、その他の事象は本剤の投与中止や減量には至らなかった。主要期＋延長期（52 週間）において、本剤 1.8 mg 群で 14 例 16 件に認められ、そのうち延長期に新たに 8 件（頻脈、動悸、心室性期外収縮、脳梗塞、浮腫、プリンツメタル狭心症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、呼吸困難、各 1 件）発現したが、いずれの事象も非重篤で、重症度が重度の事象は認められなかった。

4183 試験の本剤 1.8 mg 群において、治験依頼者が設置した専門医から構成される外部の独立したイベント判定委員会により心血管系事象とされた事象はなかった。心血管系事象に関連した事象は 17 例 17 件（ α -GI 併用 4 例 4 件（心房細動、冠動脈狭窄、洞結節機能不全、起立性低血圧）、TZD 併用 2 例 2 件（浮腫、洞性頻脈）、SU 併用 6 例 6 件（上室性期外収縮 2 例 2 件、動悸、心房細動、末梢性浮腫、慢性色素性紫斑、各 1 例 1 件）、SGLT2 阻害薬併用 3 例 3 件（動悸 2 例 2 件、第一度房室ブロック 1 例 1 件）、グリニド併用 2 例 2 件（末梢性浮腫、血中クレアチンホスホキナーゼ増加）に認められた。 α -GI 併用の 1 例 1 件（洞結節機能不全）は重篤な有害事象とされたが、重症度は軽度であり、転帰は回復であった。 α -GI 併用の 1 例 1 件（起立性低血圧）の重症度が中等度であった以外は、いずれの事象も重症度は軽度であった。

血圧について、4174 試験において、収縮期血圧は本剤 1.8 mg 群で本剤 0.9 mg 群に比較してベースライン（本剤 0.9 mg 群： 128.8 ± 13.1 mmHg（平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）、本剤 1.8 mg 群： 128.0 ± 13.1 mmHg）から投与 26 週までに低下する傾向が認められた。4183 試験の本剤 1.8 mg 群においては、収縮期血圧及び拡張期血圧はベースラインから低下した（表 20）。

脈拍について、4174 試験において、いずれの投与群においても、安静時脈拍数の平均は観察期の開始時（本剤 0.9 mg 群： 76.1 ± 10.6 （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）、本剤 1.8 mg 群： 74.2 ± 10.7 ）からベースライン（主要期開始時点）までに約 5 拍/分上昇し（本剤 0.9 mg 群： 80.8 ± 10.4 拍/分、本剤 1.8 mg 群： 80.2 ± 9.8 拍/分）、ベースライン以降は投与終了時まで安定して推移した。4183 試験において、安静時脈拍数の平均はベースラインから投与 52 週までに上昇した（表 20）。

表 20 バイタルサインのベースラインからの変化量

評価項目	4174 試験		4183 試験	
	投与 26 週		投与 52 週	投与 52 週
	本剤 1.8 mg 群 (233 例)	本剤 0.9 mg 群 (233 例)	本剤 1.8 mg 群 (233 例)	本剤 1.8 mg 群 (273 例)
収縮期血圧 (mmHg)	-1.7±12.8	0.4±12.2	-0.9±12.5	-1.8±13.0
拡張期血圧 (mmHg)	-0.9±8.7	0.1±7.8	-0.6±8.4	-0.4±8.3
脈拍 (拍/分)	0.8±7.8	0.2±7.9	0.2±8.1	4.2±9.1

平均値±標準偏差、LOCF

心電図所見について、4174 試験及び 4183 試験における大部分の被験者がベースライン時及び最終評価時の心電図所見は「正常」又は「異常、臨床的に問題なし」であった。4174 試験の主要期（26 週間）では本剤 1.8 mg 群の 1 例、本剤 0.9 mg 群の 1 例、主要期+延長期（52 週間）では本剤 1.8 mg 群の 2 例で「正常」から「異常、臨床的に問題あり」に変化した。4183 試験の本剤 1.8 mg 群では 1 例で「正常」から「異常、臨床的に問題あり」に変化した。いずれの試験においても、心電図の異常所見に関連する有害事象（SOC「臨床検査」）は発現しなかった。

海外第 III 相 CVOT 試験（3748 試験）¹⁰⁾において、無作為割付けから試験終了時の後観察期までの期間で治験依頼者が設置した外部の独立したイベント判定委員会より確定された MACE（心血管事象に起因する死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中）の発現状況は表 21 のとおりであった。

表 21 最初に発現した MACE（心血管事象に起因する死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中）の発現状況（3748 試験：FAS）

	プラセボ群（4672 例）	本剤群（4668 例）
イベント判定委員会により確定された MACE が発現した被験者	14.9 (694)	13.0 (608)
心血管イベントに起因する死亡	4.9 (227)	3.9 (181)
非致死性心筋梗塞	6.5 (304)	5.9 (275)
非致死性脳卒中	3.5 (163)	3.3 (152)

発現割合%（発現例数）

以上の臨床試験成績において、本剤 1.8 mg 投与時に本剤 0.9 mg 投与時に比較して心血管系リスクに関連する有害事象の発現が増加す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、4174 試験成績においては、本剤 1.8 mg 投与時に本剤 0.9 mg 投与時に比較して臨床的に問題となるような心血管系事象の増加、血圧の変化、脈拍の変化は認められていないことに加え、3748 試験においては、プラセボ投与に比較して、本剤 1.8 mg 投与による心血管イベントの増加は認められていないことを踏まえると、本剤 1.8 mg 投与時の心血管系事象のリスクは許容可能と考える。

7.R.3 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。2 型糖尿病の治療は、食事療法及び運動療法で十分な血糖コントロールが得られない場合に薬物療法が開始されるが、進行性の疾患であるため、患者の大部分で、良好な血糖コントロールを持続させるために糖尿病治療の強化が必要となる。治療の強化にあたっては、既に処方されている薬剤の増量又は新たな糖尿病治療薬の追加が行われる。多くの糖尿病患者において、推奨される血糖コントロールは達成されていないため、より良い治療オプションが望まれており、本剤 1.8 mg への増量は、本剤 0.9 mg 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場合の治療選択肢になると考える。

機構は、本剤 1.8 mg 投与によって 0.9 mg 投与を上回る有効性が示され（「7.R.1 有効性について」

の項を参照)、本剤 1.8mg 投与時の安全性も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、本剤の投与量を 1.8 mg まで増量できるようにすることは、本剤 0.9 mg 投与により効果不十分な 2 型糖尿病患者に対する治療選択肢の 1 つになり得ると考える。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相単独療法試験(4174 試験)において、本剤 0.9 mg の単独療法で十分な血糖コントロールが達成できない患者に対し、本剤 1.8 mg に増量することにより本剤 0.9 mg 投与に比較して HbA1c は有意に低下した。また、国内第 III 相併用療法試験(4183 試験)において、本剤を 0.3 mg から投与開始し、1 週間に 0.3 mg ずつ 1.8 mg まで増量した結果、HbA1c のベースラインからの低下が認められた。さらに、両試験において本剤 1.8 mg 投与時の安全性について特段問題は認められなかった。したがって、本剤の用法・用量として、維持用量である 0.9 mg で十分な血糖コントロールが達成できない患者に対し、最高用量として 1.8 mg まで増量できる設定とすることは可能と考える。なお、増量による胃腸障害の発現を軽減するため、増量にあたっては 1 週間に 0.3 mg ずつ増量することが推奨されると考える。

機構は、以下のように考える。本剤 1.8 mg 投与時の有効性及び安全性が検討された 4174 試験成績等から、本剤 1 日 1 回 0.9 mg 投与時に効果不十分な患者に対する本剤 1.8 mg の増量効果は認められており、本剤 1.8 mg 投与時の安全性も許容可能と考える。したがって、本剤の維持用量である 0.9 mg で効果不十分な場合に、1 週間に 0.3 mg ずつ 1.8 mg までの増量を許容する用法・用量に変更することは可能と考える。

7.R.5 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。本品目については、初回承認時に実施した使用成績調査はすでに終了しており、本申請にあたり、新たな製造販売後調査の実施等の追加の医薬品安全性監視活動は計画しておらず、通常的安全性監視活動下で安全性情報を収集していく予定である。

機構は、以下のように考える。本剤 1.8 mg 投与時の安全性プロファイルは、本剤 0.9 mg 投与時と比べて大きく変わるものではないこと(「7.R.2 安全性について」の項参照)等から、製造販売後に新たに製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要性は低く、申請者が説明するとおり、引き続き通常的安全性監視活動下で安全性情報を収集することが適切と考える。

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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

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1日1.8 mg投与時の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤の投与量の上限を0.9 mgから1.8 mgとすることは、2型糖尿病における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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 31 年 4 月 3 日

申請品目

[販 売 名] ビクトーザ皮下注 18 mg
[一 般 名] リラグルチド（遺伝子組換え）
[申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 7 月 27 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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。国内第 III 相単独療法試験（4174 試験）において、主要評価項目である投与 26 週時までの HbA1c のベースラインからの変化量について本剤 0.9 mg に対する本剤 1.8 mg 群の優越性が示されており、認められた群間差、HbA1c が 7.0%未満又は 6.5%以下を達成した被験者の割合及び体重に関する結果に加え、国内第 III 相併用療法試験（4183 試験）における各併用療法別での結果も踏まえると、本剤 1.8 mg 投与時の有効性は確認されているものと判断した。

専門協議において、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。国内第 III 相単独療法試験（4174 試験）において、本剤 0.9 mg 投与時に比較して本剤 1.8 mg 投与時にすべての有害事象及び副作用の発現率がやや高い傾向は認められたものの、認められた個別の事象の種類に大きな違いはない。また、本剤投与時に注目すべき有害事象として、低血糖、胃腸障害、膵炎、心血管系リスクに関して個別に検討した結果、胃腸障害については 0.9 mg から 1.8 mg への増量時に発現頻度が高い傾向が認められたものの、現行の添付文書における注意喚起のもとで、本剤の安全性は許容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

1.3 用法・用量及び臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考えた。本剤 1.8 mg 投与時の有効性及び安全性が検討された 4174 試験成績等から、本剤 1 日 1 回 0.9 mg 投与時に効果不十分な患者に対する本剤 1.8 mg の増量効果は認められており、本剤 1.8 mg 投与時の安全性も許容可能である。したがって、本剤の投与量を 1.8 mg まで増量できる

ようにすることは、本剤 0.9 mg 投与により効果不十分な 2 型糖尿病患者に対する治療選択肢の 1 つになり得ると考えられ、本剤の維持用量である 0.9 mg で効果不十分な場合に、1 週間に 0.3 mg ずつ 1.8 mg までの増量を許容する用法・用量に変更することは可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

1.4 製造販売後の検討事項について

機構は、本剤 1.8 mg 投与時の安全性プロファイルは、本剤 0.9 mg 投与時と比べて大きく変わるものではないこと等から、製造販売後に新たに製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動下で安全性情報を収集することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

2. 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

2.1 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。

2.2 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（CTD5.3.5.1-1、CTD5.3.5.1-2）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。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

2 型糖尿病

[用法・用量]

通常、成人には、リラグルチド（遺伝子組換え）として、0.9 mg を維持用量とし、1 日 1 回朝又は夕に皮下注射する。ただし、1 日 1 回 0.3 mg から開始し、1 週間以上の間隔で 0.3 mg ずつ増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減し、1 日 0.9 mg で効果不十分な場合には、1 週間以上の間隔で 0.3 mg ずつ最高 1.8 mg まで増量できる。

（下線部変更）

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	Glycosylated haemoglobin	ヘモグロビン A1c
LOCF	Last observation carried forward	－（該当なし）
MACE	Major adverse cardiovascular events	主要な心疾患系有害事象
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MET	Metformin hydrochloride	メトホルミン塩酸塩製剤
PT	Preferred terms	基本語
SGLT2	Sodium glucose cotransporter 2	ナトリウム・グルコース共輸送担体 2
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
α -GI	Alpha-glucosidase inhibitor	α -グルコシダーゼ阻害薬
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
グリニド	Rapid-acting insulin secretagogues	速効型インスリン分泌促進薬
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）	ビクトーザ皮下注 18 mg