

審議結果報告書

令和元年6月3日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ズルトファイ配合注 フレックスタッチ
[一般名] インスリン デグルデク（遺伝子組換え）/リラグルチド
（遺伝子組換え）
[申請者名] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成30年8月17日

[審議結果]

令和元年5月28日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は4年、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
17	表16中	投与52週時	投与26週時

審査報告書

令和元年5月15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] ゴルトファイ配合注フレックスタッチ
[一般名] インスリン デグルデク（遺伝子組換え）/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8月17日
[剤形・含量] 1筒（3 mL）中にインスリン デグルデク（遺伝子組換え）を300単位及びリラグルチド（遺伝子組換え）を10.8 mg含有する水性注射剤

[申請区分] 医療用医薬品（2）新医療用配合剤
[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、本品目のインスリン療法が適応となる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]

インスリン療法が適応となる2型糖尿病

[用法及び用量]

通常、成人では、初期は1日1回10ドーズ（インスリン デグルデク/リラグルチドとして10単位/0.36 mg）を皮下注射する。投与量は患者の状態に応じて適宜増減するが、1日50ドーズ（インスリン デグルデク/リラグルチドとして50単位/1.8 mg）を超えないこと。注射時刻は原則として毎日一定とする。なお、本剤の用量単位である1ドーズには、インスリン デグルデク1単位及びリラグルチド0.036 mgが含まれる。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成31年4月5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] ゾルトファイ配合注フレックスタッチ
[一般名] インスリン デグルデク (遺伝子組換え) / 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8月17日
[剤形・含量] 1筒(3mL)中にインスリン デグルデク (遺伝子組換え) を300単位及びリラグルチド (遺伝子組換え) を10.8mg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、成人では、初期は1日1回10用量ステップ*を皮下注射する。投与量は患者の状態に応じて適宜増減するが、1日50用量ステップを超えないこと。注射時刻は原則として毎日一定とするが、必要な場合は注射時刻を変更できる。

*1用量ステップ：インスリン デグルデク 1単位、リラグルチド 0.036mg

[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 5
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 5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 6
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 8
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 12
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 42
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 42

[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

本配合剤 (IDegLira) は、持効型インスリンアナログであるインスリン デグルデク (遺伝子組換え) (IDeg) とヒト GLP-1 アナログであるリラグルチド (遺伝子組換え) (Lira) が固定比率 (IDeg 1 単位 /Lira 0.036 mg) で配合された注射剤である。

本邦において、いずれの有効成分も申請者が製造販売しており、IDeg 製剤 (販売名: トレシーバ注 フレックスタッチ他) については、2012 年 9 月に「インスリン療法が適応となる糖尿病」の効能・効果にて承認されている。Lira 製剤 (販売名: ビクトーザ皮下注 18 mg) については、2010 年 1 月に「2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用」の効能・効果にて承認されている。その後、2014 年 8 月に「2 型糖尿病」の効能・効果¹⁾で承認され、2018 年 7 月には 1.8 mg まで増量可能な用法・用量とする製造販売承認事項一部変更承認申請がなされている。

2 型糖尿病は、インスリン抵抗性及び進行性の相対的なインスリン分泌障害に加え、GLP-1 を含めたインクレチンホルモンの作用低下又は分泌不全を伴うことも示唆されており、Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用療法は、医療現場における 2 型糖尿病の治療方法の 1 つとして用いられている。IDegLira は、IDeg/Lira として 1 単位/0.036 mg～50 単位/1.8 mg までの範囲で 1 単位/0.036 mg 毎に患者の状態に応じた用量調節が可能であり、IDeg と Lira の 2 つの各注射剤の有効成分が 1 回の注射で投与できる利便性を有する。IDegLira の投与により、インスリン療法で注意を要する低血糖発現リスクや体重増加等が抑制されること、Lira 製剤単独投与時の用量漸増方法と比べて Lira の用量漸増が緩徐になることから、GLP-1 受容体作動薬における胃腸障害の発現頻度が抑制されること等が期待される。

今般、申請者は、臨床試験成績等により IDegLira の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。

なお、2019 年 3 月現在、本配合剤は、欧米を含む 58 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

2.1 原薬

原薬 (IDeg 及び Lira) は、それぞれ既承認製剤である「トレシーバ注 フレックスタッチ、同注 ペンフィル」(承認番号: 22400AMX01393000、22400AMX01394000) 等及び「ビクトーザ皮下注 18 mg」(承認番号: 22200AMX00236000) に用いられている原薬と同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、ガラス製カートリッジ (3 mL) 中に IDeg 1800 nmol 及び Lira 10.8 mg を含有する注射剤である。製剤には、フェノール、濃グリセリン、酢酸亜鉛、塩酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、予め薬液を充てんしたカートリッジが専用のペン型注入器に装着されたコンビネーション製品である。

2.2.2 製造方法

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) に基づき変更された。

製剤の製造工程は、製剤化（原薬の溶解・薬液調製・無菌ろ過）、充てん、ペン型注入器への組み込み、包装・表示、試験及び保管工程からなる。重要工程は、製剤化及び充てん工程とされている。製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、主に処方（有効成分の配合比、フェノール量、亜鉛含量、pH）及び製造スケールの変更が行われた。なお、初期の臨床薬理試験（NN9068-3871 試験）では、市販予定製剤と有効成分の配合比が異なる処方の製剤（製剤 A3）が用いられたが、その後の臨床試験では、市販予定製剤と有効成分の配合比が同じ処方の製剤が用いられた。製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施されている。また、海外第 III 相試験で使用された製剤（製剤 B5）から市販予定製剤への処方変更時には生物学的同等性試験も実施されている（「6.1.1 生物学的同等性試験」の項を参照）。これらの評価から変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（「2.3 QbD」の項を参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量（IDeg、Lira 及び亜鉛）、性状、pH、確認試験（IDeg 及び Lira（ HPLC））、純度試験（ HPLC、 HPLC）、フェノールの確認試験及び含量（ HPLC）、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、注入量精度及び定量法（IDeg 及び Lira（ HPLC））、亜鉛（ ）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 1 のとおりである。

表 1 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3℃	24 カ月	 ゴム ^リ ディスク付属キャップ及び ゴム製プランジヤー 付きのガラス製カートリッジ
加速試験	3	25±2℃	6 カ月	
光安定性試験	1 ^{a)}	総照度 143 万 lux・h 及び ^{b)} 近紫外放射エネルギー 585 W・h/m ²		

a) パイロットスケール

b) ゴム（製剤と接触する）と ゴムの 2 層で構成される

長期保存試験では、Lira の低下傾向、 HPLC における の増加傾向、 HPLC における IDeg の *E1 不純物、 関連物質及び *D1 不純物の増加傾向が認められたが、その他の品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、Lira の低下傾向、 HPLC における の増加傾向、 HPLC における Lira の *E2 不純物、関連不純物 A、関連不純物 B 及び *D2 不純物並びに Lira の不純物の合計の増加傾向、 HPLC における IDeg の *E1 不純物、 関連物質及び *D1 不純物の増加傾向が認められたが、その他の品質特性に明確な変化は認められなかった。

光安定性試験の結果、カートリッジのみで保存した場合は光に不安定であったが、カートリッジを専用ペン型注入器に組み込んだ場合は曝光から保護された。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器として ゴムディスク（ ゴム）付属キャップ及び ゴム製プランジヤー付きのガラス製カートリッジを用い、専用ペン型注入器による遮

光下、2～8°Cで保存するとき、24 カ月とされた。

2.3 QbD

製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の CQA が特定され、品質リスクアセスメント、実験計画に基づき CQA に影響を及ぼす製造工程や工程パラメータの特定、管理戦略が構築された。

・ CQA の特定

■ (IDeg 及び Lira)、採取容量、プランジャー抵抗、■ 安定性、確認試験 (IDeg 及び Lira)、
*E 不純物、関連不純物、*D 不純物、■、工程由来粒子、Lira の *物質A、IDeg の *物質B
、無菌、エンドトキシン、色調、pH、フェノール、等張性、空気量

2.R 機構における審査の概略

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

2.R.1 処方設計の妥当性について

申請者は、以下のように説明している。IDegLira の処方開発においては、有効成分の化学的安定性及び自己会合、並びに製剤の ■ 安定性及び保存剤の効力を考慮し、用いる添加剤は、IDeg 製剤及び Lira 製剤の添加剤を基に、■ との相互作用及び製剤の安定性を考慮して選択した。

有効成分の自己会合について、IDeg は ■ 及び ■ の存在により *物質B への自己会合が促進され、IDeg の *物質B の比率は、■、■ 及び ■ の影響を受ける。亜鉛及び pH が保存中の IDeg の *物質B 量に及ぼす影響や ■ 安定性に対する検討結果を踏まえ、製剤の亜鉛含量及び pH を設定した。また、■ には IDeg の二次構造を安定化する作用があり、自己会合を促進するために必要な ■ 濃度及び保存剤の効力に関する検討に基づき、製剤中の ■ 量を設定した。Lira の自己会合について、Lira 製剤中では主に *物質A として存在するが、IDegLira では、■ の存在により Lira は一部 *物質C となり、*物質A と *物質C が存在する。Lira の *物質A と *物質C の分配は、■ 及び ■ により影響されるため、実験計画法を用いて検討したところ、市販予定製剤の ■ においては ■ 含量が Lira の *物質C 量に及ぼす影響は限定的であった。なお、製剤の ■ は、化学的安定性、有効成分の自己会合及び ■ 安定性に影響し、臨床試験で使用された製剤 (製剤 A3、B3、B5) は pH ■ としていたが、市販予定製剤では製剤の ■ 安定性を改善するため、Lira 製剤と同じ pH ■ を目標 pH として設定した。海外第 III 相試験で使用された製剤 (製剤 B5) と市販予定製剤では、製剤の ■ 安定性を改善するため pH 及び亜鉛含量が異なるが、両製剤は生物学的に同等であることを確認している (「6.1.1 生物学的同等性試験」の項を参照)。

以上より、IDegLira の処方設計は妥当と考える。

機構は、IDegLira の処方設計について、有効成分の自己会合、製剤の安定性等を考慮した検討がなされており、大きな問題はないと考える。ただし、IDegLira では Lira 製剤とは異なり Lira が一部 *物質C となっているため、IDegLira と Lira 製剤での Lira の自己会合の違いによる Lira の薬物動態等への影響については、「4.2 その他の非臨床薬物動態試験」及び「6.2 臨床薬理試験」の項で引き続き検討する。

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

効力を裏付ける試験として、正常ラットを用いた血糖値、摂餌量、摂水量及び体重に及ぼす作用が検討された。副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的相互作用試験は実施されなかった。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 正常ラットにおける血糖値、摂餌量、摂水量及び体重に対する作用 (CTD4.2.1.1-1)

雄性ラット (6例/群) に、IDegLira (IDeg/Lira として 6/16、15/40 及び 30/80 nmol/kg)、IDeg (6、15 及び 30 nmol/kg)、Lira (16、40 及び 80 nmol/kg) 又は溶媒²⁾が単回皮下投与された。その結果、IDegLira 群では、いずれの用量でも血糖値の減少が認められ、投与 24 時間後にその効果は消失した。また、投与 24 時間後の摂餌量、摂水量及び体重はいずれの用量でも減少が認められた。一方、IDeg 群では用量依存的な血糖値の減少が認められたが、投与 24 時間後の摂餌量、摂水量及び体重の減少は認められず、Lira 群ではいずれの用量でも血糖値の減少が認められなかったが、投与 24 時間後の摂餌量、摂水量及び体重は減少が認められた。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、効力を裏付ける試験 (CTD4.2.1.1-1) の結果について、以下のように説明している。本試験において認められた IDegLira 投与時の血糖降下作用は、正常ラットを用いた試験であることから、IDeg に起因するものと考えられ、摂餌量、摂水量及び体重の減少は Lira の効果によるものと考えられた。したがって、本試験の結果は、想定されたとおり各成分単独の既知の効果に基づくものであり、IDegLira として投与したとき、IDeg 製剤及び Lira 製剤のそれぞれ想定される効果が認められると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

IDegLira をブタに単回皮下又は単回静脈内投与したときの薬物動態が検討された。また、ラットを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、IDeg、Lira 又は IDegLira を反復皮下投与したときの薬物動態が検討された。ブタにおける血清中 IDeg 及び血漿中 Lira の濃度測定には蛍光酸素チャネリング免疫測定法が用いられ、定量下限は 35 及び 150 pmol/L であった。ラットにおける血清中 IDeg 及び血漿中 Lira の濃度測定には ELISA 法が用いられ、定量下限は 320 及び 500 pmol/L であった。血中の抗薬物抗体の検出には、RIA 法が用いられた。以下に、主な試験成績を記述する。

4.1 吸収 (CTD4.2.2.2-3、4.2.3.2-3)

雌性ブタ (8例) に IDeg 0.9 nmol/kg、Lira 2.4 nmol/kg を単回皮下又は単回静脈内投与、 又は が異なる IDegLira (A1~A3) を IDeg/Lira として 0.9/2.4 nmol/kg 単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 2 のとおりであった。

²⁾ µg/mL 、1.50 mg/mL フェノール、1.72 mg/mL m-クレゾール、3.3 mg/mL グリセロール、0.53 mg/mL リン酸水素二ナトリウム二水和物 (pH 7.1)

表2 雌性ブタに IDeg、Lira 又は IDegLira を単回投与したときの薬物動態パラメータ

測定対象	投与経路	用量 ^{a)} (nmol/kg)	例数	C _{max} (pmol/L)	AUC _{inf} (pmol·h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	BA (%)
IDeg	静脈内	0.9/0	8	—	7280±1986	—	1.1±0.1	—
	皮下	0.9/0	8	369±160	4350±1522	3.0±2.6	7.0±1.7	60±21
		0.9/2.4 (A1)	6	400±149	4951±1240	3.3±3.0	7.6±1.8	68±17
		0.9/2.4 (A2)	8	422±96	4510±1333	3.6±3.2	4.8±1.7	62±18
		0.9/2.4 (A3)	6	401±90	5456±1246	4.2±2.3	6.8±3.1	75±17
Lira	静脈内	0/2.4	8	—	1124739±373765	—	11.4±1.6	—
	皮下	0/2.4	7	16614±3059	539664±101634	5.9±1.8	16.2±1.9	48±9
		0.9/2.4 (A1)	7	13457±4540	370431±114659	5.9±2.5	14.7±2.2	33±10
		0.9/2.4 (A2)	8	13788±1913	474656±79481	5.5±2.7	15.9±3.9	42±7
		0.9/2.4 (A3)	6	12637±2899	447430±97906	5.9±3.1	15.4±2.1	40±9

平均値±標準偏差、—：算出せず

C_{max}：最高血中濃度、AUC_{inf}：投与後0時間～無限大時間までの血中濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、BA：バイオアベイラビリティ

a) 用量は IDeg/Lira の各用量を示し、0.9/0 nmol/kg は IDeg を単回投与、0/2.4 nmol/kg は Lira を単回投与、0.9/2.4 nmol/kg は [] 又は [] が異なる IDegLira (A1~A3) を単回投与とされた。

雌雄ラット（雌雄各投与群3例/時点）に IDeg/Lira として 2/3.2、7/11.2 又は 20/32 nmol/kg を13週間反復皮下投与したとき、初回投与時と最終投与時の AUC から算出された各投与群の累積係数は IDeg において、雄では 1.20~1.63、雌では 1.27~1.47、Lira において、雄では 1.03~1.20、雌では 0.85~1.30 であった。血清中抗 IDeg 抗体は、2/3.2 nmol/kg 群で 1/20 例（雄1例）、7/11.2 nmol/kg 群で 3/20 例（雄2例、雌1例）、20/32 nmol/kg 群で 2/20 例（雄2例）に認められた。血漿中抗 Lira 抗体は認められなかった。

4.2 その他の非臨床薬物動態試験 (CTD4.2.2.7-1)

雌性ブタ（8例）に []、[] 又は [] µg/mL が異なる Lira 製剤を 2.4 nmol/kg 単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表3のとおりであった。

表3 雌性ブタに [] が異なる Lira を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (nmol/kg)	[] (µg/mL)	例数	C _{max} (pmol/L)	AUC _{inf} (pmol·h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
2.4	[]	7	20143±2094	581189±122573	5.2±1.9	16.4±2.4
	[]	7	13214±1577	479796±71351	8.4±2.1	19.2±3.8
	[]	8	6608±1447	308851±85963	14.5±5.9	19.2±2.7

平均値±標準偏差

C_{max}：最高血中濃度、AUC_{inf}：投与後0時間～無限大時間までの血中濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期

4.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。非臨床薬物動態試験において、ブタに IDegLira を単回皮下投与したときの血漿中 Lira 濃度が Lira 製剤を単回皮下投与したときと比較して低下する傾向が認められている（表2）。その原因として、申請者は、IDegLira に [] されている [] が Lira の [] に影響を及ぼしたことによって、Lira の曝露量が低下した可能性がある旨を説明しているが、IDegLira 投与時の薬物動態及び薬力学的作用については、ヒトに対する評価も踏まえ、「6.2 臨床薬理試験」の項で引き続き検討する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

IDegLira の試験として、反復投与毒性試験及び局所刺激性試験が実施された。

5.1 単回投与毒性試験

IDegLira の単回投与毒性試験は実施されていないが、ラットを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験における初回投与時の結果から、IDegLira の急性毒性が評価された (表 4)。

表 4 反復皮下投与毒性試験における初回投与時の成績の概略

試験系	投与経路	用量 ^{a)} (nmol/kg)	主な所見	概略の致死量 ^{a)} (nmol/kg)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Wistar)	皮下	0/0 ^{b)} 、10/27、 30/80、60/160	≥10/27: 体重・摂餌量の減少、血中グルコースの低値 60/160: 鎮静、立毛	>60/160	4.2.3.2-2

a) IDegLira の各用量、b) 4.7 mg/mL フェノール、19.7 mg/mL グリセロール (pH8.2)

5.2 反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-2~3)

反復投与毒性試験として、ラットを用いた 4 及び 13 週間反復皮下投与毒性試験が実施された (表 5)。主な所見は、血中グルコースの低値 (低血糖症)、摂餌量の低値、体重増加抑制、並びに肝臓、精巣及び副腎の組織学的変化であった。肝臓、精巣及び副腎の組織学的変化は IDeg 及び Lira の単独投与では認められておらず、これらの変化は、IDeg の血中グルコース低下作用、並びに Lira の体重増加抑制及び摂餌量減少作用の組合せで生じたものと判断された。ラット 13 週間反復皮下投与毒性試験での無毒性量 (20/32 nmol/kg/日) における C_{max} 及び AUC_{0-24h} (IDeg: 38.3 nmol/L 及び 229.5 nmol·h/L、Lira: 91.5 nmon/L 及び 1027 nmol·h/L) は、臨床最大用量 (IDegLira として 50 単位/1.8 mg、1 日 1 回) を投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24h} (IDeg: 6.76 nmol/L 及び 142 nmol·h/L、Lira: 21.95nmon/L 及び 468 nmol·h/L) の推定値³⁾と比較して、IDeg でそれぞれ約 5.7 及び約 1.6 倍、Lira でそれぞれ約 4.2 及び約 2.2 倍であった。

表 5 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (nmol/kg/日)	主な所見 ⁹⁾	無毒性量 ^{a)} (nmol/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Wistar)	皮下	4 週間 (1 回/日)	0/0 ^{b)} 、10/27、 30/80 (20/54) ^{c)} 、 60/160 (45/120) ^{d)}	死亡又は瀕死: 60/160 ((45/120) 雄 1/10 例、雌 7/10 例)、 鎮静、立毛及び円背位等の一般状態変化、血中グルコースの 低値 (<2 mmol/L) ≥10/27: 体重増加抑制、摂餌量の低値、血中グルコースの低 値、赤血球数の低値、白血球数・リンパ球数・非染色性大型細 胞数の高値、好中球比・好酸球比の低値、平均血小板容積の低 値、血中 ALT・AST・LDH・尿素・クレアチンキナーゼ・カル シウムの高値、血中総蛋白・アルブミンの低値、前立腺・心臓 の重量低値、副腎皮質の空胞化、肝細胞細胞質染色希薄化、注 射部位皮下の炎症細胞浸潤・壊死・線維化/肉芽組織形成 ^{e)} 30/80 (20/54): 血中カリウムの高値、血中無機リン酸の低値、 尿量の高値、前立腺・精囊の小型化、精巣の精細管変性・精母 細胞 (VII/VIII ステージ) のアポトーシス	20/54	4.2.3.2-2
雌雄 ラット (Wistar)	皮下	13 週間 (1 回/日) + 休薬 4 週間	0/0 ^{e)} 、2/3.2、 7/11.2、20/32	≥2/3.2 血中グルコースの低値、血中尿素の高値、暗色調尿、 尿中ケトン体の高値、注射部位皮下の炎症細胞浸潤・壊死・線 維化 ^{e)} ≥7/11.2: 体重増加抑制、好中球数の低値、血中塩素の高 値、尿中蛋白の高値 20/32: 白血球数・リンパ球数の高値、血中 ALT・AST の高値、 血中グロブリン・総蛋白の低値、A/G 比の高値、血中尿素の高 値、腎臓・卵巣の重量高値 回復性: あり	20/32	4.2.3.2-3

a) IDegLira の各用量、b) 4.7 mg/mL フェノール、19.7 mg/mL グリセロール (pH8.2)、c) 低血糖に関連する一般状態変化が認められたことから、投与 10 及び 11 日目は投与を行わず、投与 12 日目に 20/54 nmol/kg/日に減量された。d) 低血糖に関連する一般状態変化が投与初日から認められ、投与 3~9 日目に死亡又は瀕死が認められたことから、投与 9 日目に 60/160 nmol/kg/日の用量が 45/120 nmol/kg/日に減量された。しかしながら、その後も低血糖に関連する一般状態変化が認められたことから、投与 11 日目に投与中止とされた。剖検が行われたが、同日に剖検される対照群がないことから、剖検以外の検査は実施されなかった。e) 4.7 mg/mL フェノール、19.7 mg/mL グリセロール (pH7.8) f) IDegLira の投与で認められた変化は薬理作用に関連する変化と考えられ、毒性的意義は低いと判断されたが、重篤な低血糖症及びそれに関連した変化は毒性変化と判断された。g) 注射部位皮下で認められた種々の変化は、対照群にも認められた変化であること等から、投与操作又は溶媒に関連する変化と判断された。

³⁾ 2 型糖尿病患者を対象に IDegLira を投与した NN9068-4183 試験のデータを用いた母集団薬物動態解析に基づくシミュレーションから得られた PK パラメータの推定値

5.3 局所刺激性試験 (CTD4.2.3.6-1~2)

ウサギ及びブタを用いた局所刺激性試験が実施された結果、注射部位に認められた変化は、軽度な変化であるか、投与操作又は溶媒に関連する変化のいずれかであると判断された (表 6)。

表 6 局所刺激性試験成績の概略

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	CTD
雌ウサギ (NZW)	静脈内	IDeg/Lira として 0/0 ^{b)} 、600/960 nmol/mL を 0.05 mL 単回投与し、注射部位の観察を行うとともに、投与 5 日後に剖検し、注射部位の病理組織学的検査を実施	発赤、血管・血管周囲の壊死、浮腫・線維芽細胞を伴う炎症細胞浸潤、血栓、出血 溶媒群と IDegLira 群との間で所見に明らかな差はなし	4.2.3.6-1
	皮下		筋線維の変性・再生、炎症巣、出血 溶媒群と IDegLira 群との間で所見に明らかな差はなし	
	筋肉内		出血巣、炎症細胞・線維芽細胞を伴う筋線維の変性・再生 溶媒群と IDegLira 群との間で所見に明らかな差はなし	
雌ブタ (ヨークシャー)	皮下	IDeg/Lira として 0/0 ^{b)} 、600/1600 nmol/mL 又は生理食塩液を 0.2 mL 単回投与し、投与 2 日後及び 5 日後に注射部位の観察を行うとともに、投与 2 日後及び 5 日後に剖検し、注射部位の病理組織学的検査を実施	600/1600：浮腫性変化、 0/0 及び 600/1600：軽微から軽度の炎症細胞浸潤 生理食塩液：軽微な炎症	4.2.3.6-2

a) 6.2 mg/mL フェノール、19.7 mg/mL グリセロール (pH7.8)

b) 4.7 mg/mL フェノール、19.7 mg/mL グリセロール (pH8.2)

5.4 その他の毒性試験

5.4.1 製剤中不純物の評価

IDeg に関連する不純物である親水性不純物について、IDeg 製剤の初回承認時に提出されたラット 4 週間反復投与毒性試験の成績に基づいて評価され、安全性は確認されたと判断された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、毒性評価において、本薬の臨床使用に関する特段の問題は認められないと判断した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

臨床試験では処方異なる 4 種類の IDegLira の製剤 (製剤 A3、B3、B5、市販予定製剤) が使用され、臨床試験で使用された製剤の内訳は、表 7 のとおりであった。なお、以降においては、例えば NN9068-4026 試験を 4026 試験と記載するように、試験番号「NN9068-」を略して記載する。

表 7 臨床試験で使用された製剤

製剤の種類	IDeg/Lira の配合比率 (IDeg/Lira の濃度)	開発の相 (試験名)	
		国内試験	海外試験
製剤 A3	100 単位/mL/6.0 mg/mL (600/1600 nmol/mL)	—	第 I 相 (3871 試験)
製剤 B3	100 単位/mL/3.6 mg/mL (600/960 nmol/mL)	—	第 I 相 (3632 試験)
製剤 B5	100 単位/mL/3.6 mg/mL (600/960 nmol/mL)	—	第 I 相 (4026 試験) 第 III 相 (3697、3912、3851、3951、3952、4119 試験)
市販予定製剤	100 単位/mL/3.6 mg/mL (600/960 nmol/mL)	第 III 相 (4183、4184 試験)	第 I 相 (4026 試験) 第 III 相 (4056、4185、4229 試験)

—：該当なし

ヒトの血清中 IDeg 及び血漿中 Lira の濃度測定には ELISA 法が用いられ、定量下限は 20 及び 30 pmol/L で

あった。ヒトの血中の抗薬物抗体の検出には、RIA法が用いられた。

生物薬剤学に関する参考資料として4026試験の成績が提出された。

6.1.1 生物学的同等性試験 (CTD5.3.1.2-3 : 4026 試験<2013年8月~11月>参考資料)

外国人健康成人男女(目標被験者数50例)を対象に、製剤B5と市販予定製剤との生物学的同等性を検討するため、無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、製剤B5及び市販予定製剤をIDeg/Liraとして17単位/0.61 mgを単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は7~15日間とされた。

無作為化され治験薬が投与された50例全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASを対象に薬物動態解析を行った⁴⁾。

薬物動態について、製剤B5に対する市販予定製剤のIDegにおける C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比(市販予定製剤/製剤B5)とその90%信頼区間は、0.869 [0.802, 0.941] 及び0.947 [0.914, 0.980]、Liraにおける C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比(市販予定製剤/製剤B5)とその90%信頼区間は、0.995 [0.938, 1.056] 及び1.011 [0.978, 1.045] であり、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は製剤B5投与時で26.0% (13/50例) 及び20.0% (10/50例)、市販予定製剤投与時で36.0% (18/50例) 及び22.0% (11/50例) であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

参考資料として、海外の2試験(3632 及び 3871 試験)の成績が提出された。また、2型糖尿病患者を対象とした国内第III相試験(4183 試験)又は海外第III相試験(3697 試験)のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果がそれぞれ提出された。以下に、主な試験成績を記述する。

6.2.1 健康成人を対象とした単回投与試験 (CTD5.3.1.2-1 : 3632 試験<2009年9月~12月>参考資料)

外国人健康成人男性(目標被験者数24例)を対象に、IDegLira投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性をIDeg製剤単独投与時、Lira製剤単独投与時、及びIDeg製剤とLira製剤併用投与時と比較検討するため、無作為化二重盲検4期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、グルコースクランプ施行下で、IDeg製剤を17単位、Lira製剤を0.6 mg、IDegLiraをIDeg/Liraとして17単位/0.61 mg⁵⁾、及びIDeg製剤を17単位とLira製剤を0.6 mg併用投与(IDeg+Lira)とし、それぞれ単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は7~15日間とされた。

無作為化され治験薬が投与された24例全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASを対象に薬物動態解析を行った。

薬物動態について、IDeg製剤、Lira製剤、IDeg+Lira及びIDegLiraをそれぞれ単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表8のとおりであった。

⁴⁾ 一部の薬物動態解析対象集団は、FAS 50例のうち、1例は中止基準(禁止薬剤を使用)に抵触し、もう1例は薬液が十分に投与されていなかったため、48又は49例とされた。

⁵⁾ IDeg製剤、Lira製剤又はIDegLira投与時には、同時にプラセボが併用投与された。

表 8 IDeg 製剤、Lira 製剤、IDeg+Lira 及び IDegLira をそれぞれ単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

測定対象 (用量)	投与製剤	C _{max} (pmol/L)	AUC _{inf} (pmol·h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	幾何平均値の比 [90%信頼区間]	
							C _{max}	AUC _{inf}
IDeg (17 単位)	IDeg 製剤	1195 (22.0)	48837 (12.4)	13.5 (11.0-30.0)	15.1 (33.8)	2.0 (12.1)	—	—
	IDeg+Lira	1285 (31.4)	51177 (13.6)	14.0 (6.0-24.0)	15.4 (37.0)	2.0 (14.2)	1.08 [0.95, 1.22] ^{b)}	1.05 [1.01, 1.09] ^{b)}
	IDegLira	1339 (43.3)	50231 (15.1)	15.5 (1.0-30.0)	14.6 (36.0)	2.0 (15.4)	1.12 [0.99, 1.27] ^{c)}	1.03 [0.99, 1.07] ^{c)}
Lira (0.61 mg/ 0.6 mg) ^{a)}	Lira 製剤	5133 (38.4)	154472 (29.0)	13.0 (4.0-20.0)	14.0 (23.8)	1.0 (29.3)	—	—
	IDeg+Lira	5296 (35.1)	152922 (26.1)	13.0 (9.0-20.0)	13.7 (14.3)	1.0 (20.6)	1.03 [0.91, 1.16] ^{e)}	0.99 [0.92, 1.07] ^{e)}
	IDegLira	3943 (46.4)	136859 (30.0)	14.0 (2.0-20.0)	15.7 (28.5)	1.2 (30.1)	0.77 [0.68, 0.87] ^{f)}	0.89 [0.82, 0.96] ^{f)}
							0.74 [0.66, 0.84] ^{g)}	0.89 [0.83, 0.97] ^{g)}

各 24 例、幾何平均値 (変動係数%)、t_{max} は中央値 (範囲)、— : 該当せず

C_{max} : 最高血中濃度、AUC_{inf} : 投与後 0 時間~無限大時間までの血中濃度-時間曲線下面積、t_{max} : 最高血中濃度到達時間、t_{1/2} : 消失半減期、CL/F : 見かけのクリアランス

a) Lira の用量は、IDegLira 製剤は 0.61 mg、Lira 製剤及び IDeg+Lira は 0.6 mg を示している。

b) IDeg 投与時に対する IDeg+Lira 投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 ("IDeg+Lira"/IDeg) [90%信頼区間]

c) IDeg 投与時に対する IDegLira 投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 (IDegLira/IDeg) [90%信頼区間]

d) IDeg+Lira 投与時に対する IDegLira 投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 (IDegLira/"IDeg+Lira") [90%信頼区間]

e) Lira 投与時に対する IDeg+Lira 投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 ("IDeg+Lira"/Lira) [90%信頼区間]

f) Lira 投与時に対する IDeg+Lira 投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 (IDegLira/Lira) [90%信頼区間]

g) IDeg+Lira 投与時に対する IDegLira 投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 (IDegLira/"IDeg+Lira") [90%信頼区間]

薬力学的作用について、IDeg 製剤、Lira 製剤、IDeg+Lira 及び IDegLira をそれぞれ単回皮下投与したときの薬力学的作用に関するパラメータは、表 9 のとおりであった。

表 9 IDeg 製剤、Lira 製剤、IDeg+Lira 及び IDegLira をそれぞれ単回皮下投与したときの薬力学的作用に関するパラメータ

投与製剤	GIR _{max,SD} (mg/kg/min)	AUC _{GIR,0-24 h,SD} (mg/kg)	tGIR _{max,SD} (h)	幾何平均値の比 [95%信頼区間]	
				GIR _{max,SD}	AUC _{GIR,0-24 h,SD}
IDeg 製剤	5.2 (40.7)	5990 (35.4)	20.5 (0.4-24.0)	1.34 [1.18, 1.51] ^{a)}	1.19 [1.08, 1.31] ^{a)}
Lira 製剤	7.0 (33.7)	7508 (36.1)	20.5 (4.8-24.0)	0.99 [0.88, 1.12] ^{b)}	0.95 [0.87, 1.04] ^{b)}
IDeg+Lira	7.6 (38.8)	8080 (31.2)	23.6 (3.0-24.0)	0.92 [0.81, 1.03] ^{c)}	0.88 [0.80, 0.97] ^{c)}
IDegLira	6.9 (32.8)	7134 (30.5)	21.4 (3.0-24.0)	—	—

幾何平均値 (変動係数%)、tGIR_{max,SD} は中央値 (範囲)、— : 該当せず

GIR_{max,SD} : 最大 GIR、AUC_{GIR,0-24 h,SD} : 投与後 0~24 時間の GIR 推移曲線下面積、tGIR_{max,SD} : GIR_{max,SD} 到達時間

a) IDeg 投与時に対する IDegLira 投与時の GIR_{max,SD} 及び AUC_{GIR,0-24 h,SD} の幾何平均値の比 (IDegLira/IDeg) [95%信頼区間]

b) Lira 投与時に対する IDegLira 投与時の GIR_{max,SD} 及び AUC_{GIR,0-24 h,SD} の幾何平均値の比 (IDegLira/Lira) [95%信頼区間]

c) IDeg+Lira 投与時に対する IDegLira 投与時の GIR_{max,SD} 及び AUC_{GIR,0-24 h,SD} の幾何平均値の比 (IDegLira/"IDeg+Lira") [95%信頼区間]

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、IDeg製剤投与時で25.0% (6/24例) 及び12.5% (3/24例)、Lira製剤投与時で25.0% (6/24例) 及び16.7% (4/24例)、IDeg+Lira併用投与時で45.8% (11/24例) 及び25.0% (6/24例)、IDegLira投与時で25.0% (6/24例) 及び20.8% (5/24例) であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.2 母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5-3)

2型糖尿病患者を対象とした国内第III相試験 (4183試験) から得られた血中濃度データ (IDeg : 546例 (男性389例、女性157例) の3098点の血清中IDeg濃度データ、Lira : 547例 (男性385例、女性162例) から得られた3140点の血漿中Lira濃度データ) を用いて、PPK解析が実施された (使用したソフトウェア : NONMEM (ver.7.3)) 。

PPK解析対象とされた被験者の各背景項目 (平均値 [範囲]、以下同様) について、IDegを測定対象とされた被験者では年齢が57.3 [22, 81] 歳、体重が71.6 [44.1, 161.8] kg、BMIが26.3 [19.6, 56] kg/m²、ベースラインのHbA1cが8.5 [6.8, 11.4] %、Liraを測定対象とされた被験者では年齢が56.8 [25, 81] 歳、体重が71.5 [42.3, 142.4] kg、BMIが26.3 [19.8, 45.5] kg/m²、ベースラインのHbA1cが8.4 [6.7, 11.4] %であ

った。

基本モデルとして、一次吸収及び一次消失過程を伴う1-コンパートメントモデルが構築された。見かけのクリアランス (CL/F) に対する共変量として、性 (男性、女性)、年齢 (65歳未満、65歳以上)、体重 (中央値、5、95パーセンタイル) 及び投与薬剤 (IDeg、Lira、IDegLira) がフルモデル法により検討された。共変量の検討の結果、IDegの用量で補正した曝露量 ($AUC_{0-24h,ss}$) の幾何平均値の比 (性: 男性/女性、年齢: 65歳以上/65歳未満、体重: 52.7/69.8 kg及び95.9/69.8 kg、投与薬剤: IDegLira/IDeg) とその90%信頼区間は、それぞれ性0.93 [0.88, 0.97]、年齢1.09 [1.04, 1.14]、体重1.09 [1.05, 1.13] 及び0.91 [0.87, 0.95]、投与薬剤1.02 [0.98, 1.06] と推定され、Liraの用量で補正した曝露量 ($AUC_{0-24h,ss}$) の幾何平均値の比 (性: 男性/女性、年齢: 65歳以上/65歳未満、体重: 51.8/69.4 kg及び97.2/69.4 kg、投与薬剤: IDegLira/Lira) とその90%信頼区間は、それぞれ性0.83 [0.78, 0.87]、年齢1.00 [0.95, 1.06]、体重1.28 [1.21, 1.34] 及び0.76 [0.71, 0.80]、投与薬剤1.06 [1.02, 1.11] と推定された。

また、パラメータ推定値についてフルモデル法を用いて検討した結果、IDeg又はLiraの C_{max} 、 C_{ave} 及び $AUC_{0-24h,ss}$ (幾何平均値 (変動係数%)、以下同様) は、IDegLiraをIDegとして最大用量の50単位を投与したとき、6.76 nmol/L (20.3%)、5.91 nmol/L (22.6%) 及び142 nmol・h/L (22.6%)、IDegLiraをIDegとして平均用量であった28.1単位を投与したとき、3.67 nmol/L (71.3%)、3.14 nmol/L (74.3%) 及び75 nmol・h/L (74.3%)、IDeg製剤を平均用量であった35.3単位を投与したとき、4.19 nmol/L (75.5%)、3.62 nmol/L (78.2%) 及び87 nmol・h/L (78.2%) と推定され、IDegLiraをLiraとして最大用量の1.8 mgを投与したとき、21.95 nmol/L (23.4%)、19.49 nmol/L (25.7%) 及び468 nmol・h/L (25.7%)、IDegLiraをLiraとして平均用量であった1.0 mgを投与したとき、12.01 nmol/L (62.9%)、10.74 nmol/L (63.5%) 及び258 nmol・h/L (63.5%)、Lira製剤を最大用量の1.8 mgを投与したとき、23.79 nmol/L (29.3%)、20.94 nmol/L (33.8%) 及び502 nmol・h/L (33.8%) と推定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 IDegLira 投与時と Lira 製剤単独投与時の薬物動態について

申請者は、以下のように説明している。Lira 製剤単独投与時と比較して IDegLira 投与時の Lira の曝露量は低下する傾向が認められた (表 2 及び表 8)。Lira は*物質A に自己会合するが、Lira 製剤には含まれていない \blacksquare が IDegLira 中に含まれていることによって Lira の一部が*物質C となり、Lira の \blacksquare が血漿中 Lira 濃度の低下に影響した可能性が考えられる。なお、雌性ブタに \blacksquare (、 \blacksquare 又は \blacksquare $\mu\text{g/mL}$) が異なる Lira 製剤を単回皮下投与したときの薬物動態の検討から、 \blacksquare が \blacksquare することで Lira の曝露量が低下する傾向が認められた (表 3)。当該曝露量の変動が薬力学的作用に与える影響については、健康成人を対象とした単回投与試験 (3632 試験) における GIR の結果 (表 9) より検討した。しかし、GIR は外因性のインスリン (IDeg) の作用を反映したものであるが、Lira はグルコース濃度依存的に内因性インスリンの分泌を促す作用を有している。グルコースクランプ施行下の外因性インスリンは内因性インスリン分泌を抑制するため、Lira の投与においては内因性インスリン分泌能の変動がグルコースクランプ施行下の血中グルコース濃度の目標値 (90 mg/dL) を維持するための GIR の評価にも影響を及ぼす可能性がある。さらに、3632 試験における IDeg 製剤の投与量が 17 単位 (当該試験の平均体重に基づく約 0.2 単位/kg に相当) であり、一般的な GIR の評価に用いられるインスリンの単位 (約 0.5 単位/kg) よりも低かった。したがって、当該曝露量の変動の影響を 3632 試験の GIR の結果から考察することには限界があった。一方で、IDegLira は IDeg 製剤又は Lira 製剤と同じ投与量で

治療を行うことを目的としたものではなく、IDegLira の推奨開始用量は、IDeg/Lira として 10 単位/0.36 mg であり、その後は患者の状態に応じて用量調節される配合剤である。また、実際に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 (4183 試験) 成績から、Lira 群に対する IDegLira 群の優越性が示されている。したがって、IDegLira 投与時に認められた Lira の曝露量の変動を薬力学的作用に及ぼす影響の観点から説明することは困難であったが、実際に 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験成績を踏まえると、臨床的に大きな問題とはならないと考える。

機構は、IDegLira 投与時の Lira の曝露量の低下傾向に関して、それが薬力学的作用に及ぼす影響は必ずしも明らかになっていないと考えるが、国内第 III 相試験 (4183 試験) 成績では 2 型糖尿病患者における Lira 群に対する IDegLira 群の優越性が示されていること等も踏まえ、申請者の説明を了承した。

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 10 に示す 2 試験が提出された。また、参考資料として、海外第 I 相試験 3 試験、海外第 III 相試験 9 試験、Lira 製剤の既承認時に評価済みの国内第 III 相試験 1 試験⁶⁾の成績が提出された。

表 10 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与被験者数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価資料	国内	4183	III	経口血糖降下薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者	819	IDegLira (IDeg/Lira として 50 単位/1.8 mg まで)、IDeg 製剤 (最大用量の設定なし) 又は Lira 製剤 (0.3~1.8mg) を 1 日 1 回皮下投与	有効性 安全性
	国内	4184	III	経口血糖降下薬とインスリン製剤 (Basal インスリン又は混合型/配合溶解インスリン) との併用療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者	210	IDegLira (IDeg/Lira として 50 単位/1.8 mg まで) 又は IDeg 製剤 (50 単位まで) を 1 日 1 回皮下投与	有効性 安全性

以下に、主な試験の成績を記述する。なお、本項において HbA1c は国際標準値 (NGSP 値) で表記した。

7.1 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 (CTD5.3.5.1-1: 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 (IDeg 群、Lira 群、IDegLira 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 製剤及び Lira 製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。

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 (α -GI、TZD、SU、SGLT2 阻害薬、メトホルミン、グリニド) のうち、いずれか 1 剤を一定の用量で投与され⁷⁾、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。

⁶⁾ NN2211-3925 試験: インスリン製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 2 型糖尿病患者 (目標被験者数: 254 例) を対象に、Lira 製剤とインスリン製剤の併用時における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。

⁷⁾ 国内承認用法・用量の範囲内での経口血糖降下薬単剤 (α -GI、TZD、SU、SGLT2 阻害薬、メトホルミン、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。

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。

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・用量について、IDegLira は IDeg/Lira として 10 単位/0.36 mg、IDeg 製剤は 10 単位を推奨開始用量⁹⁾とし、表 11 の投与量調節ガイドに従って treat-to-target 法によって大腿部、上腕部又は腹部のいずれかに 1 日 1 回（投与時刻は一定）52 週間皮下投与とされた。IDegLira は IDeg/Lira として 50 単位/1.8 mg までを最大用量とし、IDeg 製剤は最大用量を設定されなかった。Lira 製剤は 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、大腿部、上腕部又は腹部のいずれかに 1 日 1 回 52 週間皮下投与とされた¹⁰⁾。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。

表 11 投与量調節ガイド (4183 試験)

朝食前 SMBG 値 ^{a)} (mg/dL)	IDegLira 又は IDeg の投与量調節
72 未満	2 単位/0.072 mg 又は 2 単位の減量
72 以上 90 以下	変更なし
90 超	2 単位/0.072 mg 又は 2 単位の増量

a) 投与量調節は火及び金曜日に行うこととされ、火、水及び木曜日の投与量は直前の日、月及び火曜日の朝食前 SMBG 値の平均値に基づき調節され、金、土、日及び月曜日の投与量は直前の水、木及び金曜日の朝食前 SMBG 値の平均値に基づき調節された。

無作為化された 819 例（IDegLira 群 275 例、IDeg 群 271 例、Lira 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 54 例であり、その内訳は IDegLira 群 21 例（有害事象 8 例、被験者からの申し出 8 例、治験実施計画書逸脱 4 例、被験者の転居 1 例）、IDeg 群 23 例（被験者からの申し出 10 例、有害事象 6 例、治験実施計画書逸脱 2 例、有効性の欠如、用量漸増調節不備、血糖コントロール不能/体重増加/食欲増進、被験者の転居、低血糖による安全性判断、各 1 例）、Lira 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、治験実施計画書逸脱、各 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である FAS におけるベースライン（投与 0 週時）から投与 52 週時までの HbA1c 変化量は表 12 及び図 1 のとおりであり、IDegLira 群と IDeg 群の群間差の 95%信頼区間の上限が事前に設定した非劣性マージンの 0.3%¹¹⁾を下回ったことから、IDegLira 群の IDeg 群に対する非劣性が示され、IDegLira 群と Lira 群の群間差の 95%信頼区間の上限が 0 を下回ったことから、Lira 群に対する IDegLira 群の優越性が示された。

表 12 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量 (4183 試験：FAS)

投与群	ベースライン	投与 52 週時	ベースラインからの変化量	IDegLira 群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
IDegLira 群 (275 例)	8.52±1.12	6.10±0.72	-2.42±1.04	—
IDeg 群 (271 例)	8.53±1.05	6.73±0.79	-1.80±1.02	-0.63 [-0.75, -0.52]
Lira 群 (273 例)	8.32±0.99	6.52±0.86	-1.80±0.92	-0.48 [-0.60, -0.37]

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

a) 投与群及び前治療の糖尿病治療を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析

⁹⁾ IDegLira は IDeg/Lira として 10 単位/0.36 mg、IDeg 製剤は 10 単位を推奨開始用量とされ、治験責任（分担）医師は、当該推奨用量や個々の被験者の状態に基づき開始用量を決定することとした。

¹⁰⁾ 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 Lira 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。

¹¹⁾ 糖尿病領域における HbA1c 変化量に関する非劣性マージンとして 0.3%は一般的に受け入れられている数値であること（FDA Guidance for Industry, Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention, 2008）から、0.3%が非劣性マージンとして設定された。

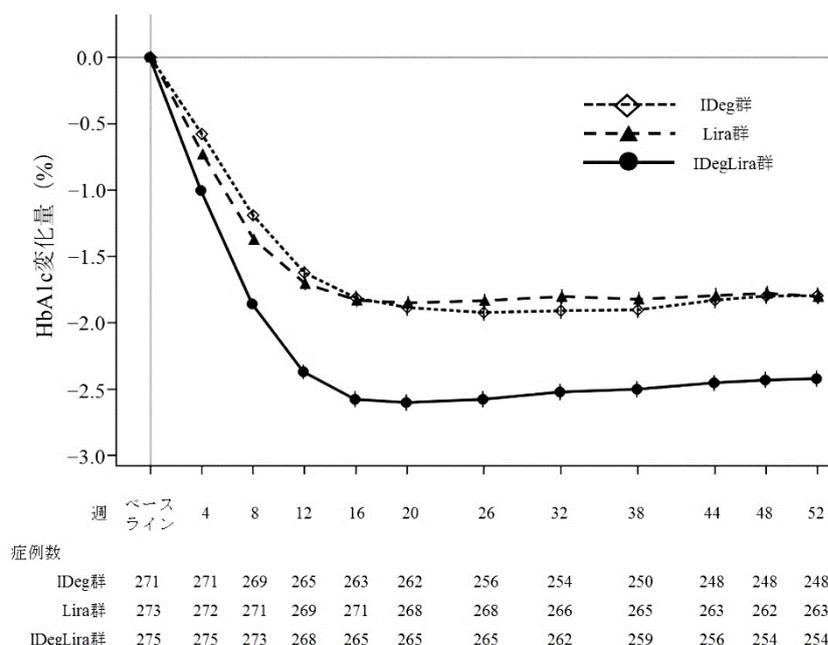


図1 ベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量の推移（4183試験：FAS、平均値±標準誤差、LOCF）

主な副次評価項目の結果は、表13のとおりであった。

表13 主な副次評価項目の結果（4183試験（投与52週）：FAS）

評価項目		IDegLira群（275例）	IDeg群（271例）	Lira群（273例）
HbA1c 7.0%未満達成割合（%）		89.1（245/275例）	69.7（189/271例）	76.2（208/273例）
HbA1c 6.5%以下達成割合（%）		77.5（213/275例）	49.4（134/271例）	62.6（171/273例）
空腹時血糖値（mg/dL）	ベースライン	178.68±42.99	179.94±42.25	175.40±39.79 ^{e)}
	変化量	-73.60±44.58	-71.55±46.05	-47.14±35.12 ^{e)}
平均血糖値 ^{a)} （mg/dL）	ベースライン	219.82±49.37	219.84±52.15 ^{d)}	214.30±47.69 ^{e)}
	変化量	-82.82±47.71	-69.22±47.48 ^{d)}	-62.42±42.80 ^{e)}
平均食後血糖増加量 ^{b)} （mg/dL）	ベースライン	77.57±40.46	82.03±39.83 ^{d)}	78.31±42.56 ^{e)}
	変化量	-13.39±45.29	-4.91±43.06 ^{d)}	-18.29±42.85 ^{e)}
体重（kg）	ベースライン	70.7±12.4	72.6±14.5	72.2±15.0
	変化量	2.9±3.2	4.1±4.3	-1.0±3.4
インスリン投与量（単位/日）	ベースライン ^{c)}	10.5±2.0	10.4±2.2	—
	投与52週時	27.7±14.8	34.8±26.0	—

平均値±標準偏差、LOCF、変化量：ベースラインから投与52週時までの変化量、—：該当せず

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SMBG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SMBG値を基に、3回の食事前のSMBG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) 投与1週時、d) 269例、e) 272例

安全性について、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14のとおりであった。

表 14 いずれかの投与群で3%以上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	IDegLira 群 (275 例)		IDeg 群 (271 例)		Lira 群 (273 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	83.3 (229)	32.0 (88)	79.7 (216)	20.3 (55)	83.9 (229)	39.6 (108)
ウイルス性上気道感染	38.5 (106)	0 (0)	33.6 (91)	0 (0)	34.4 (94)	0.4 (1)
便秘	9.8 (27)	8.0 (22)	4.4 (12)	1.1 (3)	13.9 (38)	11.4 (31)
糖尿病網膜症	6.2 (17)	1.5 (4)	4.4 (12)	1.5 (4)	4.0 (11)	1.1 (3)
湿疹	5.8 (16)	0.4 (1)	2.2 (6)	0.4 (1)	3.3 (9)	0 (0)
インフルエンザ	5.5 (15)	0 (0)	3.3 (9)	0 (0)	3.3 (9)	0 (0)
下痢	5.5 (15)	2.5 (7)	4.4 (12)	1.5 (4)	8.8 (24)	4.4 (12)
胃食道逆流性疾患	4.7 (13)	1.5 (4)	2.6 (7)	0 (0)	2.9 (8)	0.4 (1)
背部痛	4.4 (12)	0 (0)	4.4 (12)	0 (0)	4.8 (13)	0.4 (1)
胃腸炎	4.4 (12)	0.7 (2)	2.6 (7)	0 (0)	4.0 (11)	0.4 (1)
咽頭炎	4.0 (11)	0 (0)	5.5 (15)	0 (0)	3.3 (9)	0 (0)
高血圧	3.6 (10)	0 (0)	4.4 (12)	0 (0)	1.5 (4)	0.4 (1)
口内炎	3.6 (10)	0 (0)	1.1 (3)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)
悪心	3.3 (9)	3.3 (9)	1.8 (5)	0.4 (1)	8.4 (23)	7.0 (19)
齲蝕	3.3 (9)	0 (0)	2.6 (7)	0 (0)	2.6 (7)	0 (0)
頭痛	2.5 (7)	0.4 (1)	2.6 (7)	0.4 (1)	5.5 (15)	1.5 (4)
消化不良	2.2 (6)	0.4 (1)	0.4 (1)	0.4 (1)	3.7 (10)	3.3 (9)
リパーゼ増加	2.2 (6)	2.2 (6)	0 (0)	0 (0)	5.5 (15)	3.7 (10)
挫傷	1.8 (5)	0 (0)	2.2 (6)	0 (0)	3.3 (9)	0 (0)
体重増加	1.5 (4)	1.5 (4)	7.0 (19)	7.0 (19)	0.4 (1)	0 (0)
腹部不快感	1.1 (3)	0.4 (1)	2.2 (6)	0.4 (1)	3.3 (9)	2.9 (8)
嘔吐	0.7 (2)	0.7 (2)	1.1 (3)	0 (0)	3.7 (10)	1.8 (5)
食欲減退	0.4 (1)	0.4 (1)	1.1 (3)	0 (0)	4.0 (11)	3.7 (10)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J ver.20.0

死亡例は IDegLira 群に 1 例 (心障害) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現割合は、IDegLira 群 6.2% (17/275 例 : 狭心症 2 例、胃食道逆流性疾患、急性膵炎、大腸ポリープ/脊椎圧迫骨折、胸椎骨折、半月板損傷、心障害、視床梗塞、脳梗塞、胃癌第 1 期、膀胱の良性新生物、ヘモフィルス性肺炎、胆嚢炎、網膜剥離、睡眠時無呼吸症候群、低血糖、各 1 例) 、IDeg 群 4.8% (13/271 例 : 完全房室ブロック、急性心筋梗塞、心筋虚血/末梢動脈閉塞性疾患、血栓性脳梗塞、手根管症候群、低血糖性意識消失、肺の悪性新生物、肺腺癌/リンパ節転移/副腎新生物、帯状疱疹性髄膜炎、扁桃炎、睡眠時無呼吸症候群、静脈瘤、子宮内膜増殖症、各 1 例) 、Lira 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) であった。重篤な有害事象のうち、IDegLira 群 2 例 (胆嚢炎、低血糖、各 1 例) 、IDeg 群 1 例 (低血糖性意識消失) 、Lira 群 1 例 (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、IDegLira 群 2.9% (8/275 例 : 過体重 2 例、胃癌第 1 期、便秘、回転性めまい、急性膵炎、裂傷、リパーゼ増加/アミラーゼ増加、各 1 例) 、IDeg 群 2.2% (6/271 例 : 過体重、口の感覚鈍麻、体重増加、帯状疱疹性髄膜炎、乏突起神経膠腫、帯状疱疹、各 1 例) 、Lira 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) であった。投与中止に至った有害事象のうち、IDegLira 群の胃癌第 1 期、急性膵炎、心障害以外の事象、IDeg 群の帯状疱疹性髄膜炎、乏突起神経膠腫、帯状疱疹、Lira 群の乳癌、自殺企図以外の事象は、副作用と判断された。

低血糖について、血糖値確定低血糖¹²⁾の発現割合は、IDegLira 群 38.5% (106/275 例) 、IDeg 群 54.6% (148/271 例) 、Lira 群 2.2% (6/273 例) であった。重大な低血糖¹³⁾は、IDegLira 群で 1 例 1 件、IDeg 群で 4 例 6 件認められた。

12) 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 3.1 mmol/L (56 mg/dL) 未満と確認された低血糖

13) 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

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。

7.2 インスリン製剤で効果不十分な2型糖尿病患者を対象とした国内第III相試験(CTD5.3.5.1-2:4184試験<2016年9月~2017年11月>)

経口血糖降下薬とインスリン製剤(Basalインスリン又は混合型/配合溶解インスリン)との併用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(目標被験者数210例(IDeg群、IDegLira群:各105例))を対象に、メトホルミン併用下におけるIDegLiraの有効性及び安全性を検討するため、IDeg製剤を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

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、メトホルミン単剤又はメトホルミンに加えて経口血糖降下薬(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、スクリーニング時までの60日以上前から安定した投与量でのBasalインスリン又は混合型/配合溶解インスリンを1日1回又は2回の投与を受けており¹⁴⁾、スクリーニング時のHbA1cが7.5%以上11.0%以下である成人患者とされた。

本試験は、スクリーニング期(2週間)、治験薬投与期(26週間)、事後調査期¹⁵⁾から構成された。

用法・用量について、IDegLiraはIDeg/Liraとして10単位/0.36mg、IDeg製剤は10単位を推奨開始用量とし、表11の投与量調節ガイドに従ってtreat-to-target法によって大腿部、上腕部又は腹部のいずれかに1日1回(投与時刻は一定)26週間皮下投与とされた。最大用量は、IDegLiraはIDeg/Liraとして50単位/1.8mgまで、IDeg製剤は50単位までとされた。なお、開始用量は治験責任(分担)医師の判断により、IDegLiraはIDeg/Liraとして16単位/0.58mg、IDegは16単位まで投与可能とされた。併用するメトホルミンの用法・用量は、前治療時から変更しないこととされ、前治療のうちメトホルミン以外の経口血糖降下薬やインスリン製剤(Basalインスリン又は混合型/配合溶解インスリン)はベースライン時に投与を中止とされた。

無作為化された210例(IDegLira群105例、IDeg群105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IDeg群7例(被験者からの申し出、医療機関の閉鎖、各2例、有効性の欠如、治験実施計画書逸脱、血糖コントロール不良、各1例)であった。

有効性について、主要評価項目であるFASにおけるベースライン(投与0週時)から投与26週時までのHbA1c変化量は表15及び図2のとおりであり、IDegLira群とIDeg群の群間差の95%信頼区間の上限が0を下回ったことから、IDeg群に対するIDegLira群の優越性が示された。

表15 ベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量(4184試験: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	IDegLira群との群間差 [両側95%信頼区間] ^{a)}	p値 ^{a)}
IDegLira群(105例)	8.61±0.88	6.66±0.80	-1.95±1.01	-	
IDeg群(105例)	8.56±0.80	7.91±1.05	-0.65±0.98	-1.28 [-1.50, -1.06]	<0.0001

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

a) 投与群及び前治療の糖尿病治療を固定効果、ベースラインのHbA1c及びインスリン投与量を共変量とした共分散分析

¹⁴⁾ スクリーニング時までの60日間の1日総インスリン投与量は20単位以上50単位以下で、かつ当該投与量の変動は±20%以内とされた。

¹⁵⁾ 治験薬投与終了の来院時から7日後に電話連絡による事後調査が実施された。

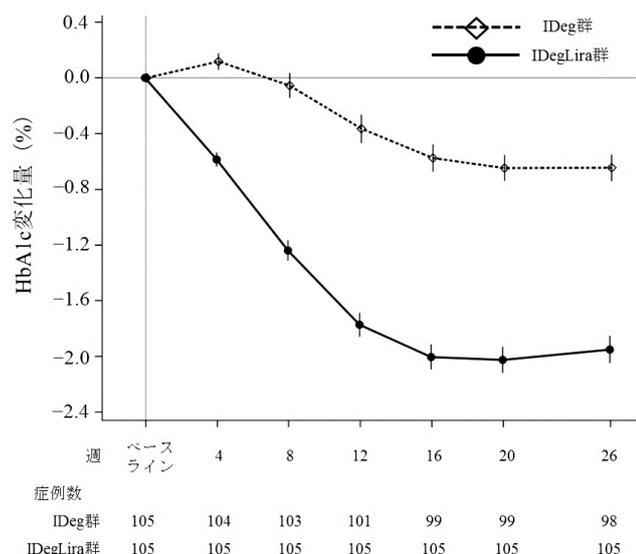


図2 ベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量の推移 (4184試験: FAS, 平均値±標準誤差、LOCF)

主な副次評価項目の結果は、表16のとおりであった。

表16 主な副次評価項目の結果 (4184試験 (投与26週): FAS)

評価項目		IDegLira群 (105例)	IDeg群 (105例)
HbA1c 7.0%未満達成割合 (%)		71.4 (75/105例)	21.9 (23/105例)
HbA1c 6.5%以下達成割合 (%)		54.3 (57/105例)	8.6 (9/105例)
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	161.31±46.95	155.62±45.37
	変化量	-50.60±57.16	-41.26±48.29
平均血糖値 ^{a)} (mg/dL)	ベースライン	206.95±51.17 ^{d)}	202.04±51.79
	変化量	-52.26±51.68 ^{d)}	-20.06±48.27
平均食後血糖増加量 ^{b)} (mg/dL)	ベースライン	82.81±44.33	74.23±40.11
	変化量	-13.69±54.08	12.69±52.73
体重 (kg)	ベースライン	73.9±11.9	75.5±14.0
	変化量	-0.7±3.5	0.7±2.7
インスリン投与量 (単位/日)	ベースライン ^{c)}	14.8±3.1	15.8±2.8
	投与52週時	37.6±11.4	41.2±11.5

平均値±標準偏差、LOCF、変化量: ベースラインから投与26週時までの変化量

a) 定義は表13の脚注a)と同様、b) 定義は表13の脚注b)と同様、c) 投与1週時、d) 104例

安全性について、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17のとおりであった。

表17 いずれかの投与群で3%以上発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (4184試験 (投与26週): 安全性解析対象集団)

事象名	IDegLira群 (105例)		IDeg群 (105例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	78.1 (82)	36.2 (38)	76.2 (80)	24.8 (26)
ウイルス性上気道感染	20.0 (21)	0 (0)	22.9 (24)	0 (0)
糖尿病網膜症	16.2 (17)	6.7 (7)	16.2 (17)	2.9 (3)
下痢	14.3 (15)	10.5 (11)	4.8 (5)	3.8 (4)
悪心	9.5 (10)	6.7 (7)	3.8 (4)	3.8 (4)
便秘	8.6 (9)	5.7 (6)	3.8 (4)	2.9 (3)
嘔吐	8.6 (9)	4.8 (5)	1.9 (2)	0 (0)
腹部不快感	7.6 (8)	7.6 (8)	4.8 (5)	4.8 (5)
食欲減退	7.6 (8)	6.7 (7)	0 (0)	0 (0)
咽頭炎	4.8 (5)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)
背部痛	4.8 (5)	0 (0)	4.8 (5)	0 (0)
胃腸炎	3.8 (4)	0 (0)	1.9 (2)	0 (0)
浮動性めまい	1.9 (2)	0 (0)	3.8 (4)	1.9 (2)
湿疹	1.9 (2)	0 (0)	3.8 (4)	0 (0)
気管支炎	1.0 (1)	0 (0)	4.8 (5)	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、IDegLira 群 2.9% (3/105 例：股関節部骨折、胃腸炎、うっ血性心不全/急性心筋梗塞、各 1 例)、IDeg 群 3.8% (4/105 例：急性胆嚢炎、腎細胞癌、意識消失/意識消失/網膜剥離、膵癌、各 1 例) であり、そのうち IDeg 群 2 例 (意識消失/意識消失、急性胆嚢炎) は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、IDeg 群に 1 例 (膵癌) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

低血糖について、血糖値確定低血糖¹²⁾の発現割合は、IDegLira 群 28.6% (30/105 例)、IDeg 群 30.5% (32/105 例) であった。重大な低血糖¹³⁾は、IDegLira 群で 1 例 1 件認められた。

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。

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。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 (4183 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 52 週時までの HbA1c 変化量は表 12 のとおりであった。IDegLira 群と IDeg 群の群間差 (最小二乗平均) とその 95% 信頼区間は $-0.63 [-0.75, -0.52]$ % であり、IDegLira 群の IDeg 群に対する非劣性が検証され、IDegLira 群と Lira 群の群間差 (最小二乗平均) とその 95% 信頼区間は $-0.48 [-0.60, -0.37]$ % であり、Lira 群に対する IDegLira 群の優越性が検証された。また、IDegLira の投与 52 週間にわたる効果の持続が確認された (図 1)。さらに、経口血糖降下薬とインスリン製剤との併用療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象として、インスリン製剤から IDegLira への切替えを検討した国内第 III 相試験 (4184 試験) において、メトホルミン併用時のベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量は表 15 のとおりであった。IDegLira 群と IDeg 群の群間差とその 95% 信頼区間は $-1.28 [-1.50, -1.06]$ % であり、IDeg 群に対する IDegLira 群の優越性が検証された。

4183 試験について、経口血糖降下薬の併用療法別における HbA1c 変化量は表 18 のとおりであり、いずれの併用療法においてもベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量は IDeg 群や Lira 群と比較して IDegLira 群で大きい傾向が認められた。

表 18 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 (投与 52 週) : FAS)

		IDegLira 群	IDeg 群	Lira 群
α-GI 併用	ベースライン	8.30±1.02 (41 例)	8.43±1.03 (40 例)	8.30±1.05 (41 例)
	変化量	-2.34±1.01	-1.90±1.12	-1.90±1.09
TZD 併用	ベースライン	8.56±1.21 (43 例)	8.47±1.07 (43 例)	8.15±0.94 (42 例)
	変化量	-2.83±1.10	-1.83±0.99	-1.84±0.80
SU 併用	ベースライン	8.78±1.15 (43 例)	9.01±1.06 (42 例)	8.44±1.08 (42 例)
	変化量	-2.40±0.99	-2.05±0.91	-1.56±0.93
SGLT2 阻害薬併用	ベースライン	8.48±1.08 (61 例)	8.27±0.97 (61 例)	8.33±0.91 (61 例)
	変化量	-2.29±0.93	-1.52±0.98	-1.74±0.89
メトホルミン併用	ベースライン	8.31±1.17 (47 例)	8.51±1.01 (46 例)	8.30±0.90 (47 例)
	変化量	-2.31±1.10	-1.88±0.91	-2.09±0.98
グリニド併用	ベースライン	8.73±1.06 (40 例)	8.59±1.10 (39 例)	8.38±1.11 (40 例)
	変化量	-2.42±1.08	-1.71±1.16	-1.67±0.76

単位：%、平均値±標準偏差、LOCF

4184 試験について、前治療別の HbA1c 変化量は表 19 のとおりであり、いずれの前治療においてもベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量は IDeg 群と比較して IDegLira 群で大きい傾向が認められた。

表 19 前治療別におけるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量 (4184 試験 (投与 26 週) : FAS)

		IDegLira 群	IDeg 群
メトホルミン単剤 +Basal インスリン	ベースライン	8.83±0.94 (46 例)	8.70±0.82 (46 例)
	変化量	-2.33±0.79	-1.10±0.84
メトホルミンと他の経口血糖降下薬 +Basal インスリン	ベースライン	8.76±0.87 (20 例)	8.65±0.89 (21 例)
	変化量	-1.80±0.94	-0.54±0.98
メトホルミン単剤 +混合型/配合溶解インスリン	ベースライン	8.12±0.66 (26 例)	8.41±0.65 (25 例)
	変化量	-1.72±0.98	-0.30±0.90
メトホルミンと他の経口血糖降下薬 +混合型/配合溶解インスリン	ベースライン	8.55±0.79 (13 例)	8.19±0.73 (13 例)
	変化量	-1.31±1.37	0.10±0.89

単位：%、平均値±標準偏差、LOCF

機構は、インスリン未治療の 2 型糖尿病患者を対象に経口血糖降下薬併用下における IDegLira の有効性を検討した 4183 試験及びインスリン治療中の 2 型糖尿病患者を対象にインスリン製剤から IDegLira に切り替えたときの有効性を検討した 4184 試験における成績より、IDegLira の有効性は示されていると判断する。

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。国内第 III 相試験 (4183 及び 4184 試験) における有害事象の発現状況は表 20 のとおりであった。4183 試験では、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数 (100 人・年あたりの発現件数、以下同様) は、IDegLira 群と対照群 (IDeg 群又は Lira 群) で大きな違いは認められなかった。副作用の単位時間あたりの発現件数は、Lira 群と比較して IDegLira 群で低く、この群間の違いは、GLP-1 受容体作動薬の一過性の副作用としてよく知られている便秘、下痢、悪心等の胃腸障害の発現頻度の違いによると考えられ、実際に、胃腸障害の単位時間あたりの発現件数は、Lira 群と比較して IDegLira 群で低かった。IDegLira と Lira の胃腸障害の発現状況の違いについては、用量調節において Lira 製剤単独投与時と比較して IDegLira 投与時では Lira の増加量が緩徐であることが胃腸障害の発現状況に影響した可能性が考えられた。4184 試験では、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は IDegLira 群と対照群 (IDeg 群) で大きな違いは認められなかったが、有害事象の単位時間あたりの発現件数は IDeg 群と比較して IDegLira 群で高かった。しかし、いずれの試験においても、重篤又は重症度が重度の有害事象の発現は少なく、IDegLira 群では、臨床的に大きな問題となる新規の事象の発現は認められなかった。

表 20 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名		4183 試験 (投与 52 週)			4184 試験 (投与 26 週)	
		IDegLira 群 (275 例)	IDeg 群 (271 例)	Lira 群 (273 例)	IDegLira 群 (105 例)	IDeg 群 (105 例)
すべての有害事象		83.3 (229)	79.7 (216)	83.9 (229)	78.1 (82)	76.2 (80)
		325.7 [873]	316.6 [829]	325.6 [885]	515.9 [280]	401.8 [210]
すべての副作用		32.0 (88)	20.3 (55)	39.6 (108)	36.2 (38)	24.8 (26)
		56.7 [152]	32.1 [84]	77.3 [210]	132.7 [72]	78.4 [41]
重篤な有害事象		6.2 (17)	4.8 (13)	5.1 (14)	2.9 (3)	3.8 (4)
		6.7 [18]	6.1 [16]	5.2 [14]	7.4 [4]	11.5 [6]
投与中止に至った有害事象		2.9 (8)	2.2 (6)	2.2 (6)	0 (0)	1.0 (1)
		3.4 [9]	2.3 [6]	2.2 [6]	0 [0]	1.9 [1]
重症度	軽度	81.1 (223)	77.1 (209)	82.4 (225)	78.1 (82)	76.2 (80)
		308.6 [827]	298.3 [781]	313.4 [852]	482.7 [262]	376.9 [197]
	中等度	11.3 (31)	10.7 (29)	8.4 (23)	9.5 (10)	8.6 (9)
		14.9 [40]	15.3 [40]	10.7 [29]	25.8 [14]	21.0 [11]
重度	2.2 (6)	2.2 (6)	1.5 (4)	2.9 (3)	1.0 (1)	
	2.2 [6]	3.1 [8]	1.5 [4]	7.4 [4]	3.8 [2]	
すべての低血糖 ^{a)}		87.3 (240)	92.3 (250)	22.0 (60)	74.3 (78)	65.7 (69)
		1802.2 [4830]	2421.6 [6340]	59.6 [162]	1437.0 [780]	1371.8 [717]
重大な低血糖 ^{b)}		0.4 (1)	1.5 (4)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)
		0.4 [1]	2.3 [6]	0 [0]	1.8 [1]	0 [0]
血糖値確定低血糖 ^{c)}		38.5 (106)	54.6 (148)	2.2 (6)	28.6 (30)	30.5 (32)
		174.3 [467]	331.9 [869]	4.8 [13]	228.5 [124]	208.6 [109]
胃腸障害 (SOC)		34.9 (96)	22.9 (62)	41.8 (114)	42.9 (45)	22.9 (24)
		69.8 [187]	42.0 [110]	80.2 [218]	162.1 [88]	76.5 [40]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]

- a) 重大な低血糖、確定症候性低血糖 (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)、擬似低血糖 (被験者により低血糖症状が報告され、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)、推定症候性低血糖症 (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)
- b) 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
- 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 未満と確認された低血糖

4183 試験における経口血糖降下薬の併用療法別の有害事象の発現状況は表 21 のとおりであった。各併用療法における有害事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、投与群間で明らかな違いは認められず、いずれの投与群でも概ね同様であった。血糖値確定低血糖¹²⁾の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、各併用療法において、IDegLira 群では IDeg 群と比較して低く、Lira 群と比較して高かった。また、いずれの投与群においても、他の経口血糖降下薬と比較して SU との併用で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が高い傾向が認められた。胃腸障害 (SOC) の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、各併用療法において、IDegLira 群では IDeg 群と比較して高く、Lira 群と比較して低かった。

表 21 併用療法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	α-GI 併用			TZD 併用		
	IDegLira 群 (41 例)	IDeg 群 (40 例)	Lira 群 (41 例)	IDegLira 群 (43 例)	IDeg 群 (43 例)	Lira 群 (42 例)
すべての有害事象	68.3 (28)	75.0 (30)	80.5 (33)	86.0 (37)	76.7 (33)	90.5 (38)
	251.6 [97]	260.5 [100]	234.1 [97]	322.9 [137]	305.7 [122]	278.9 [119]
すべての副作用	22.0 (9)	15.0 (6)	26.8 (11)	34.9 (15)	23.3 (10)	31.0 (13)
	41.5 [16]	15.6 [6]	33.8 [14]	51.8 [22]	47.6 [19]	46.9 [20]
重篤な有害事象	7.3 (3)	5.0 (2)	7.3 (3)	4.7 (2)	4.7 (2)	0 (0)
	7.8 [3]	7.8 [3]	7.2 [3]	4.7 [2]	5.0 [2]	0 [0]
投与中止に至った有害事象	9.8 (4)	2.5 (1)	0 (0)	4.7 (2)	4.7 (2)	0 (0)
	10.4 [4]	2.6 [1]	0 [0]	4.7 [2]	5.0 [2]	0 [0]
すべての低血糖 ^{a)}	92.7 (38)	92.5 (37)	12.2 (5)	93.0 (40)	90.7 (39)	23.8 (10)
	1857.0 [716]	2523.9 [969]	12.1 [5]	2279.0 [967]	2438.3 [973]	84.4 [36]
重大な低血糖 ^{b)}	0 (0)	2.5 (1)	0 (0)	2.3 (1)	2.3 (1)	0 (0)
	0 [0]	2.6 [1]	0 [0]	2.4 [1]	2.5 [1]	0 [0]
血糖値確定低血糖 ^{c)}	39.0 (16)	57.5 (23)	0 (0)	53.5 (23)	51.2 (22)	2.4 (1)
	155.6 [60]	382.9 [147]	0 [0]	273.4 [116]	350.8 [140]	9.4 [4]
胃腸障害 (SOC)	29.3 (12)	20.0 (8)	31.7 (13)	30.2 (13)	20.9 (9)	40.5 (17)
	57.1 [22]	20.8 [8]	41.0 [17]	51.8 [22]	47.6 [19]	49.2 [21]
	SU 併用			SGLT2 阻害薬併用		
事象名	IDegLira 群 (43 例)	IDeg 群 (42 例)	Lira 群 (42 例)	IDegLira 群 (61 例)	IDeg 群 (61 例)	Lira 群 (61 例)
すべての有害事象	88.4 (38)	83.3 (35)	83.3 (35)	86.9 (53)	85.2 (52)	83.6 (51)
	383.8 [162]	328.1 [131]	343.1 [142]	292.9 [174]	398.1 [239]	355.2 [217]
すべての副作用	41.9 (18)	23.8 (10)	38.1 (16)	21.3 (13)	23.0 (14)	50.8 (31)
	85.3 [36]	40.1 [16]	65.2 [27]	23.6 [14]	30.0 [18]	94.9 [58]
重篤な有害事象	7.0 (3)	4.8 (2)	7.1 (3)	4.9 (3)	3.3 (2)	1.6 (1)
	7.1 [3]	5.0 [2]	7.2 [3]	5.1 [3]	3.3 [2]	1.6 [1]
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.6 (1)	1.6 (1)	1.6 (1)
	0 [0]	0 [0]	0 [0]	1.7 [1]	1.7 [1]	1.6 [1]
すべての低血糖 ^{a)}	81.4 (35)	97.6 (41)	33.3 (14)	82.0 (50)	86.9 (53)	18.0 (11)
	2544.6 [1074]	2747.2 [1097]	123.2 [51]	1388.9 [825]	2330.4 [1399]	49.1 [30]
重大な低血糖 ^{b)}	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	0 [0]	2.5 [1]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
血糖値確定低血糖 ^{c)}	53.5 (23)	69.0 (29)	9.5 (4)	27.9 (17)	50.8 (31)	0 (0)
	324.6 [137]	455.8 [182]	16.9 [7]	99.3 [59]	316.5 [190]	0 [0]
胃腸障害 (SOC)	27.9 (12)	26.2 (11)	47.6 (20)	42.6 (26)	26.2 (16)	54.1 (33)
	66.3 [28]	47.6 [19]	91.8 [38]	69.0 [41]	56.6 [34]	117.9 [72]
	メトホルミン併用			グリニド併用		
事象名	IDegLira 群 (47 例)	IDeg 群 (46 例)	Lira 群 (47 例)	IDegLira 群 (40 例)	IDeg 群 (39 例)	Lira 群 (40 例)
すべての有害事象	87.2 (41)	78.3 (36)	85.1 (40)	80.0 (32)	76.9 (30)	80.0 (32)
	297.2 [137]	296.8 [133]	370.2 [172]	422.3 [166]	268.5 [104]	355.7 [138]
すべての副作用	42.6 (20)	15.2 (7)	51.1 (24)	32.5 (13)	20.5 (8)	32.5 (13)
	67.2 [31]	26.8 [12]	127.0 [59]	84.0 [33]	33.6 [13]	82.5 [32]
重篤な有害事象	6.4 (3)	8.7 (4)	10.6 (5)	7.5 (3)	2.6 (1)	5.0 (2)
	6.5 [3]	13.4 [6]	10.8 [5]	10.2 [4]	2.6 [1]	5.2 [2]
投与中止に至った有害事象	0 (0)	4.3 (2)	4.3 (2)	2.5 (1)	0 (0)	7.5 (3)
	0 [0]	4.5 [2]	4.3 [2]	5.1 [2]	0 [0]	7.7 [3]
すべての低血糖 ^{a)}	87.2 (41)	93.5 (43)	14.9 (7)	90.0 (36)	94.9 (37)	32.5 (13)
	1462.0 [674]	2378.5 [1066]	23.7 [11]	1460.4 [574]	2158.7 [836]	74.8 [29]
重大な低血糖 ^{b)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.6 (1)	0 (0)
	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	7.7 [3]	0 [0]
血糖値確定低血糖 ^{c)}	34.0 (16)	45.7 (21)	0 (0)	27.5 (11)	56.4 (22)	2.5 (1)
	86.8 [40]	169.6 [76]	0 [0]	139.9 [55]	346.0 [134]	5.2 [2]
胃腸障害 (SOC)	25.5 (12)	23.9 (11)	42.6 (20)	52.5 (21)	17.9 (7)	27.5 (11)
	62.9 [29]	31.2 [14]	107.6 [50]	114.5 [45]	41.3 [16]	51.6 [20]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]、a)~c) 表 20 の脚注 a)~c) と同様

4184 試験における前治療別の有害事象の発現状況は表 22 のとおりであり、前治療別の例数が少ない

部分集団があったが、特定の前治療において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。

表 22 前治療別における有害事象の発現状況（4184 試験（投与 26 週）：安全性解析対象集団）

事象名	メトホルミン単剤 +Basal インスリン		メトホルミンと他の経口血糖降下薬 +Basal インスリン	
	IDegLira 群 (46 例)	IDeg 群 (46 例)	IDegLira 群 (20 例)	IDeg 群 (21 例)
すべての有害事象	78.3 (36)	78.3 (36)	95.0 (19)	76.2 (16)
	591.1 [141]	427.3 [97]	483.5 [50]	412.1 [45]
すべての副作用	34.8 (16)	28.3 (13)	40.0 (8)	23.8 (5)
	121.6 [29]	79.3 [18]	116.0 [12]	91.6 [10]
重篤な有害事象	2.2 (1)	6.5 (3)	10.0 (2)	0 (0)
	8.4 [2]	22.0 [5]	19.3 [2]	0 [0]
投与中止に至った有害事象	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)	0 (0)
	0 [0]	4.4 [1]	0 [0]	0 [0]
すべての低血糖 ^{a)}	69.6 (32)	54.3 (25)	60.0 (12)	66.7 (14)
	1379.2 [329]	942.6 [214]	938.0 [97]	503.7 [55]
重大な低血糖 ^{b)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
血糖値確定低血糖 ^{c)}	23.9 (11)	23.9 (11)	10.0 (2)	14.3 (3)
	268.3 [64]	123.3 [28]	77.4 [8]	64.1 [7]
胃腸障害 (SOC)	41.3 (19)	21.7 (10)	50.0 (10)	23.8 (5)
	167.7 [40]	66.1 [15]	145.1 [15]	91.6 [10]
	メトホルミン単剤 +混合型/配合溶解インスリン		メトホルミンと他の経口血糖降下薬 +混合型/配合溶解インスリン	
事象名	IDegLira 群 (26 例)	IDeg 群 (25 例)	IDegLira 群 (13 例)	IDeg 群 (13 例)
すべての有害事象	69.2 (18)	72.0 (18)	69.2 (9)	76.9 (10)
	448.3 [60]	369.1 [44]	433.0 [29]	356.9 [24]
すべての副作用	30.8 (8)	12.0 (3)	46.2 (6)	38.5 (5)
	112.1 [15]	41.9 [5]	238.9 [16]	119.0 [8]
重篤な有害事象	0 (0)	4.0 (1)	0 (0)	0 (0)
	0 [0]	8.4 [1]	0 [0]	0 [0]
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
すべての低血糖 ^{a)}	88.5 (23)	88.0 (22)	84.6 (11)	61.5 (8)
	1793.0 [240]	2315.3 [276]	1702.3 [114]	2557.9 [172]
重大な低血糖 ^{b)}	3.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	7.5 [1]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
血糖値確定低血糖 ^{c)}	34.6 (9)	48.0 (12)	61.5 (8)	46.2 (6)
	231.6 [31]	360.7 [43]	313.6 [21]	461.0 [31]
胃腸障害 (SOC)	38.5 (10)	16.0 (4)	46.2 (6)	38.5 (5)
	171.8 [23]	67.1 [8]	149.3 [10]	104.1 [7]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]、a)~c) 表 20 の脚注 a)~c)と同様

機構は、以下のように考える。国内第 III 相試験（4183 及び 4184 試験）成績における有害事象の発現状況を踏まえると、後述する事象に関する適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、IDegLira の安全性は許容可能である。また、4183 試験の併用療法別では他の経口血糖降下薬と比較して SU との併用で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が高い傾向が認められたが、その他の事象の発現状況や 4184 試験の前治療別による安全性への影響については特段の問題は認められていないことを確認した。

なお、IDegLira の安全性を評価する上で注目すべき以下の事象について、機構はさらに検討した。

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 相試験（4183 及び 4184 試験）における低血糖の発現状況は表 23 のとおりであった。4183 試験において、重篤な有害事象として報告された低血糖が 2 例

2件 (IDegLira 群：低血糖 (1例1件)、IDeg 群：低血糖性意識消失 (1例1件)) 認められたが、転帰はいずれの事象も回復した。血糖値確定低血糖¹²⁾の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、IDegLira 群では IDeg 群と比較して低く、Lira 群と比較して高い傾向が認められ、全投与期間における IDegLira 群の IDeg 群及び Lira 群に対する血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数の比の推定値とその 95% 信頼区間は、0.48 [0.35, 0.68] 及び 37.58 [19.80, 71.31] であった。4184 試験では重篤な有害事象は認められなかった。4184 試験における血糖値確定低血糖の発現件数は、いずれの投与群でも試験期間を通して概ね一定に推移し、全投与期間における IDegLira 群の IDeg 群に対する血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数の比の推定値とその 95% 信頼区間は、1.16 [0.57, 2.34] であり、IDeg の最大用量を 50 単位までとした本試験において IDegLira 群と IDeg 群で単位時間あたりの発現件数に大きな違いは認められなかった。夜間低血糖について、4183 試験における血糖値確定夜間低血糖¹⁶⁾の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、IDegLira 群では IDeg 群と比較して低かったが、4184 試験では投与群間で明らかな違いは認められなかった。

表 23 低血糖の発現状況 (安全性解析対象集団)

	4183 試験 (投与 52 週) ⁱ⁾			4184 試験 (投与 26 週) ^{j)}	
	IDegLira 群 (275 例)	IDeg 群 (271 例)	Lira 群 (273 例)	IDegLira 群 (105 例)	IDeg 群 (105 例)
すべての低血糖 ^{a)}	87.3 (240) 1802.2 [4830]	92.3 (250) 2421.6 [6340]	22.0 (60) 59.6 [162]	74.3 (78) 1437.0 [780]	65.7 (69) 1371.8 [717]
重大な低血糖 ^{b)}	0.4 (1) 0.4 [1]	1.5 (4) 2.3 [6]	0 (0) 0 [0]	1.0 (1) 1.8 [1]	0 (0) 0 [0]
確定症候性低血糖 ^{c)}	42.5 (117) 295.1 [791]	53.1 (144) 525.2 [1375]	5.9 (16) 9.6 [26]	37.1 (39) 388.7 [211]	40.0 (42) 487.9 [255]
無症候性低血糖 ^{d)}	83.3 (229) 1369.4 [3670]	82.7 (224) 1662.7 [4353]	15.8 (43) 41.6 [113]	61.0 (64) 980.1 [532]	53.3 (56) 826.5 [432]
推定症候性低血糖 ^{e)}	16.0 (44) 39.6 [106]	11.1 (30) 65.3 [171]	2.9 (8) 3.3 [9]	11.4 (12) 35.0 [19]	4.8 (5) 13.4 [7]
擬似低血糖 ^{f)}	13.5 (37) 97.8 [262]	18.8 (51) 166.2 [435]	2.9 (8) 5.2 [14]	10.5 (11) 31.3 [17]	7.6 (8) 44.0 [23]
血糖値確定低血糖 ^{g)}	38.5 (106) 174.3 [467]	54.6 (148) 331.9 [869]	2.2 (6) 4.8 [13]	28.6 (30) 228.5 [124]	30.5 (32) 208.6 [109]
血糖値確定夜間低血糖 ^{h)}	9.8 (27) 24.6 [66]	16.6 (45) 50.4 [132]	0 (0) 0 [0]	7.6 (8) 47.9 [26]	9.5 (10) 36.4 [19]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]

a) 重大な低血糖、確定症候性低血糖、無症候性低血糖、推定症候性低血糖、擬似低血糖

b) 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

c) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合

d) 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

e) 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

f) 被験者により低血糖症状が報告され、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

g) 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 未満と確認された低血糖

h) 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 未満の夜間低血糖 (午前 0 時 1 分から午前 5 時 59 分までに発現した低血糖)

i) 4183 試験における IDeg の最大用量は、IDegLira 群では 50 単位とされ、IDeg 群では最大用量は設定されなかった。

j) 4184 試験における IDeg の最大用量は、IDegLira 群及び IDeg 群ともに 50 単位とされた。

発現時期別の低血糖の発現状況について、4183 及び 4184 試験において、被験者あたりの血糖値確定低血糖の発現件数は、試験期間を通して概ね一定に推移しており、特定の時期に発現件数が多くなる傾向は認められなかった (図 3)。4183 試験において、投与開始 2 週間までの血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は IDegLira 群と IDeg 群で同程度であったが、その後の発現期間別では、IDeg 群と比較して IDegLira 群で少ない傾向が認められた。Lira 群では、いずれの期間においても発現は少なかつ

¹⁶⁾ 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 未満の夜間低血糖 (午前 0 時 1 分から午前 5 時 59 分までに発現した低血糖)

た。4184 試験における発現時期別の血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、IDegLira 群と IDeg 群で明らかな違いは認められなかった。

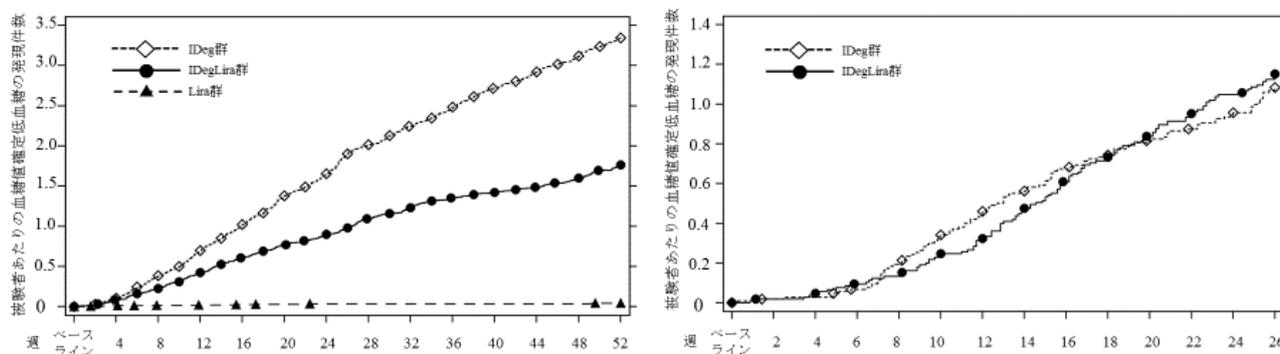


図3 被験者あたりの血糖値確定低血糖の発現件数の経時推移 (平均累積関数)
(左図: 4183 試験、右図: 4184 試験、: 安全性解析対象集団)

国内第 III 相試験 (4183 及び 4184 試験) における年齢別 (65 歳未満、65 歳以上、75 歳以上) の低血糖の発現状況は表 24 のとおりであった。いずれの試験においても 75 歳以上の患者は非常に限られているため、75 歳以上を含めた年齢別における厳密な比較は困難であった。いずれの試験においても、IDegLira 群におけるすべての低血糖¹⁷⁾及び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、65 歳未満と比較して 65 歳以上で高い傾向が認められた。しかし、IDegLira 群と IDeg 群における 65 歳以上の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は同程度又は IDegLira 群で低い傾向が認められており、重大な低血糖の発現件数が多い傾向も認められなかったことから、IDegLira の投与において安全性上の懸念が高くなる傾向は認められなかった。

表 24 4183 及び 4184 試験における年齢別の低血糖の発現状況 (安全性解析対象集団)

	年齢	4183 試験 (投与 52 週)			4184 試験 (投与 26 週)	
		IDegLira 群	IDeg 群	Lira 群	IDegLira 群	IDeg 群
すべての低血糖 ^{a)}	65 歳未満	84.3 (166/197)	90.7 (166/183)	19.3 (39/202)	69.3 (52/75)	61.2 (52/85)
		1712.9 [3306]	2350.3 [4216]	50.5 [102]	1177.7 [457]	1169.4 [507]
	65 歳以上	94.9 (74/78)	95.5 (84/88)	29.6 (21/71)	86.7 (26/30)	85.0 (17/20)
		2032.3 [1524]	2576.9 [2124]	86.0 [60]	2087.3 [323]	2356.5 [210]
	75 歳以上	100 (2/2)	100 (4/4)	40.0 (2/5)	50.0 (1/2)	100 (1/1)
		3504.7 [64]	1677.2 [54]	58.8 [3]	96.6 [1]	4415.1 [11]
重大な低血糖 ^{b)}	65 歳未満	0.5 (1/197)	1.6 (3/183)	0 (0/202)	0 (0/75)	0 (0/85)
		0.5 [1]	1.7 [3]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
	65 歳以上	0 (0/78)	1.1 (1/88)	0 (0/71)	3.3 (1/30)	0 (0/20)
		0 [0]	3.6 [3]	0 [0]	6.5 [1]	0 [0]
	75 歳以上	0 (0/2)	0 (0/4)	0 (0/5)	0 (0/2)	0 (0/1)
		0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
血糖値確定低血糖 ^{c)}	65 歳未満	35.0 (69/197)	55.2 (101/183)	2.0 (4/202)	26.7 (20/75)	25.9 (22/85)
		165.8 [320]	347.3 [623]	4.9 [10]	231.9 [90]	177.6 [77]
	65 歳以上	47.4 (37/78)	53.4 (47/88)	2.8 (2/71)	33.3 (10/30)	50.0 (10/20)
		196.0 [147]	298.5 [246]	4.3 [3]	219.7 [34]	359.1 [32]
	75 歳以上	50.0 (1/2)	25.0 (1/4)	0 (0/5)	0 (0/2)	100 (1/1)
		54.8 [1]	155.3 [5]	0 [0]	0 [0]	401.4 [1]

上段: 発現割合% (発現例数/解析対象例数)、下段: 100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]

a)~c) 表 20 の脚注 a)~c) と同様

¹⁷⁾ 重大な低血糖、確定症候性低血糖 (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)、擬似低血糖 (被験者により低血糖症状が報告され、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)、推定症候性低血糖症 (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)

機構は、以下のように考える。IDegの最大用量をIDegLira群とIDeg群ともに50単位までと設定された4184試験成績から、IDegLira群ではIDeg群と比較して低血糖の発現が多くなる傾向は認められなかったことを確認した。しかしながら、4183試験における併用療法別の低血糖の発現状況から、他の経口血糖降下薬と比較してSUとの併用で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が高い傾向が認められたこと（「7.R.2 安全性について」の項を参照）、4183及び4184試験成績から、低血糖が65歳未満と比較して65歳以上の患者では発現が高い傾向が認められていること等から、低血糖に関して適切な注意喚起を行う必要がある。

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相試験（4183及び4184試験）における胃腸障害（SOC）の発現状況は表20、併用療法別及び前治療別の胃腸障害（SOC）の発現状況は表21及び表22のとおりであった。4183試験の胃腸障害の発現割合及び単位時間あたりの発現件数について、IDegLira群はIDeg群と比較して高く、Lira群と比較して低かった。いずれかの投与群で5%以上に発現した胃腸障害は、便秘、下痢及び悪心であった。重篤な有害事象として報告された胃腸障害は、IDegLira群で3例3件（胃食道逆流性疾患、大腸ポリープ、急性膵炎）、Lira群で1例1件（自己免疫性膵炎）であり、転帰はIDegLira群の事象はいずれも回復し、Lira群の事象は軽快した。大部分の胃腸障害の重症度は軽度であり、重度はIDegLira群の2例2件（大腸炎、急性膵炎）のみで、転帰はそれぞれ未回復（大腸炎）、回復（急性膵炎）であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。4184試験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、IDeg群と比較してIDegLira群が高かった。IDegLira群において、いずれかの投与群で5%以上に発現した胃腸障害は、下痢、悪心、便秘、嘔吐及び腹部不快感であった。重篤、重症度が重度の事象は認められなかった。

各時点に胃腸障害を発現した被験者の割合の経時推移は図4のとおりであり、いずれの試験においてもIDegLira群の胃腸障害の発現は投与開始2週間までの投与開始後早期に多い傾向が認められ、4183試験のLira群ではその傾向はより顕著であった。その後は、いずれの投与群においても胃腸障害の発現は散発的であり、特定の時期に胃腸障害の発現が多い傾向は認められなかった。

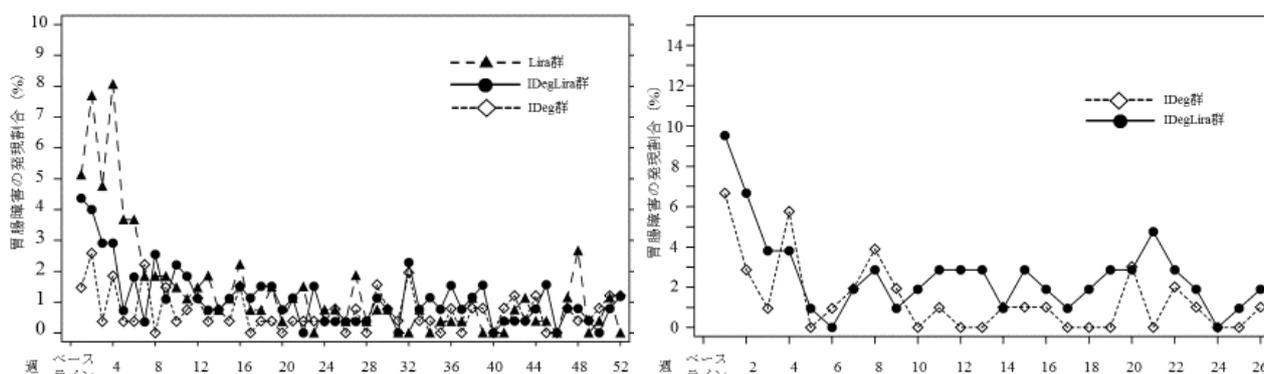


図4 各時点に胃腸障害を発現した被験者の割合の経時推移（左図：4183試験、右図：4184試験、◇：安全性解析対象集団）

また、4183試験において、いずれかの投与群で5%以上に発現した胃腸障害（便秘、下痢、悪心）の発現時期別の発現割合を検討した。その結果、便秘について、IDegLira群では投与32週後までに6.5%程度まで増加したが、それ以降はほぼ一定の割合で推移し、IDeg群では投与8週後までに2%程度まで増加したが、それ以降は2~4%の範囲で推移した。Lira群では投与10週後までに9%程度まで増加した

が、投与 32 週以降は IDegLira 群と同様に 6.5%程度で推移した。下痢は、いずれの投与群でも試験期間を通して発現割合は低く、投与群間で明らかな違いは認められなかった。悪心は、IDegLira 群及び IDeg 群では、試験期間を通して発現割合は低かったが、Lira 群では投与開始 6 週までに 5%程度まで増加し、それ以降は緩やかに減少して、投与終了時には 1%程度であった。また、これらの事象の持続時間（中央値、以下同様）について、便秘は IDegLira 群で 128 日、IDeg 群で 104 日、Lira 群で 58.5 日、下痢は IDegLira 群で 5 日、IDeg 群で 3 日、Lira 群で 5.5 日、悪心は IDegLira 群で 1 日、IDeg 群で 2 日、Lira 群で 9 日であった。さらに、4184 試験において、いずれかの投与群で 5%以上に発現した胃腸障害（下痢、悪心、便秘、嘔吐、腹部不快感）の発現時期別の発現割合を検討した。その結果、下痢は、試験期間を通して IDeg 群（0～3%程度）と比較して IDegLira 群（3～7%程度）で高かったが、特定の時期に多く発現する傾向は認められなかった。悪心は、IDegLira 群では投与 12 週後以降（0～1%程度）と比較して投与 12 週後まで（2～6%程度）で高い傾向が認められ、IDeg 群では試験期間を通して一定の頻度で推移（0～2%程度）していた。便秘は、IDegLira 群では投与 6 週後まで（1～2%程度）と比較してそれ以降で高く（2～6%程度）、IDeg 群では試験期間を通して低い割合（1～2%程度）で推移していた。嘔吐は、いずれの投与群においても試験期間を通して低い割合（0～2%程度）で推移していた。腹部不快感は、いずれの投与群においても試験期間を通して低かったが、IDegLira 群では投与 2～6 週間（4～6%）で残りの投与期間（2～3%）と比較してやや高い傾向が認められた。また、これらの事象の持続時間について、下痢は IDegLira 群で 15 日、IDeg 群で 9 日、悪心は IDegLira 群で 6 日、IDeg 群で 12.5 日、便秘は IDegLira 群で 21 日、IDeg 群で 10 日、嘔吐は IDegLira 群で 1 日、IDeg 群で 1.5 日、腹部不快感は IDegLira 群で 52 日、IDeg 群で 14.5 日であった。

国内第 III 相試験（4183 及び 4184 試験）における年齢別（65 歳未満、65 歳以上、75 歳以上）の胃腸障害の発現状況は表 25 のとおりであった。いずれの試験においても 75 歳以上の患者は非常に限られているため、75 歳以上を含めた年齢別における厳密な比較は困難であったが、4184 試験の IDegLira 群における胃腸障害の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、65 歳未満と比較して 65 歳以上で高い傾向が認められた。4183 試験では 65 歳未満と比較して 65 歳以上で同程度であり、IDegLira 群と Lira 群で比較しても大きな違いは認められなかった。

表 25 4183 及び 4184 試験における年齢別の胃腸障害の発現状況（安全性解析対象集団）

	年齢	4183 試験（投与 52 週）			4184 試験（投与 26 週）	
		IDegLira 群	IDeg 群	Lira 群	IDegLira 群	IDeg 群
胃腸障害 (SOC)	65 歳未満	35.5 (70/197)	23.5 (43/183)	41.6 (84/202)	41.3 (31/75)	20.0 (17/85)
		68.9 [133]	42.9 [77]	84.1 [170]	144.3 [56]	64.6 [28]
	65 歳以上	33.3 (26/78)	21.6 (19/88)	42.3 (30/71)	46.7 (14/30)	35.0 (7/20)
		72.0 [54]	40.0 [33]	68.8 [48]	206.8 [32]	134.7 [12]
	75 歳以上	50.0 (1/2)	25.0 (1/4)	80.0 (4/5)	100.0 (2/2)	0 (0/1)
		383.3 [7]	31.1 [1]	98.0 [5]	483.1 [5]	0 [0]

上段：発現割合%（発現例数/解析対象例数）、下段：100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]

以上の臨床試験成績から、IDegLira 群では Lira を含有するため IDeg 群と比較して胃腸障害の発現が多く認められたが、Lira 群との比較ではその発現は少ない傾向が認められ、Lira 製剤単独投与時と比較すると IDegLira 投与時では Lira の増加量が緩徐であることが胃腸障害の発現状況に影響した可能性が考えられた。また、IDegLira の投与において、比較的多く認められた胃腸障害の事象（下痢、悪心、便秘、嘔吐、腹部不快感）は、Lira の投与開始時に比較的多く認められる一過性の事象と同様であったことから、IDegLira で新たな注意喚起が必要となるリスクは認められなかった。

機構は、以下のように考える。胃腸障害は IDegLira 投与時に発現割合が高かった事象の一つであり、特に投与開始初期に多い傾向が認められていることから、胃腸障害の発現に注意した上で、IDegLira を投与することが重要である。また、臨床試験成績より、胃腸障害が 65 歳未満と比較して 65 歳以上の患者では発現が多い傾向が認められており、75 歳以上の高齢者の検討例数も限られていることから、Lira 製剤における添付文書と同様に高齢者では生理機能が低下していることが多く、胃腸障害が発現しやすいため慎重に投与する旨を注意喚起することが必要である。

7.R.2.3 膵炎、胆石症に関連する有害事象

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験（4183 及び 4184 試験）のうち、膵炎に関連する有害事象¹⁸⁾は、4183 試験において、IDegLira 群の 1 例（急性膵炎）、Lira 群の 1 例（自己免疫性膵炎）に認められた。このうち、IDegLira 群で認められた急性膵炎のみ、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同定された。当該事象は、重篤であり、重症度は重度で投与中止に至ったが、転帰は回復した。なお、治験薬との因果関係は否定されている。

胆石症に関連する有害事象¹⁹⁾について、4183 試験では、IDegLira 群で 3 例（胆石症 2 例、胆石症/胆嚢炎 1 例）、IDeg 群 3 例（胆石症 3 例）、Lira 群 3 例（胆石症 2 例、胆石症/急性胆嚢炎 1 例）に認められた。IDegLira 群で認められた胆嚢炎及び Lira 群で認められた急性胆嚢炎は、重篤な有害事象と判断され、重症度は重度であったが、いずれも転帰は回復した。4184 試験では、IDeg 群で 2 例（急性胆嚢炎、胆石症、各 1 例）に発現し、IDegLira 群では認められなかった。IDeg 群で認められた急性胆嚢炎は重篤な有害事象と判断され、重症度は中等度であった。いずれの試験においても、胆石症に関連する有害事象の発現状況に投与群間で明らかな違いは認められなかった。

膵酵素値について、4183 試験におけるリパーゼ及びアミラーゼ増加に関連する有害事象の発現割合は、IDegLira 群 2.5%（7/275 例）、IDeg 群 0%（0/271 例）、Lira 群 6.6%（18/273 例）であり、IDegLira 群は Lira 群と比較して低かった。4184 試験では、アミラーゼ増加に関連する事象は認められなかったが、リパーゼ増加に関連する事象は IDegLira 群の 2 例（リパーゼ増加 2 例）に認められた。ベースライン時にリパーゼが基準値上限の 2 倍未満の被験者において、投与終了時に基準範囲上限の 2 倍超及び 3 倍超に増加した被験者の割合は、4183 試験ではそれぞれ IDegLira 群で 7.4%及び 1.1%、IDeg 群で 1.5%及び 0.4%、Lira 群で 11.1%及び 4.4%であり、4184 試験ではそれぞれ IDegLira 群で 7.6%及び 1.9%、IDeg 群で 1.9%及び 0%であった。また、ベースライン時にアミラーゼが基準値上限の 2 倍未満の被験者において、投与終了時に基準値上限の 2 倍超及び 3 倍超に増加した被験者の割合は、4183 試験ではそれぞれ IDegLira 群で 0.7%及び 0%、IDeg 群で 0.7%及び 0%、Lira 群で 0.7%及び 0.4%であり、4184 試験では試験期間中に基準値上限の 2 倍を超える値を示した被験者は認められなかった。

以上の臨床試験成績から、膵炎及び胆石症に関連する事象の発現リスクが IDegLira 投与時に増加する傾向は認められないと考えるが、添付文書等において Lira 製剤と同様に注意喚起を行う予定である。

機構は、申請者の説明を了承するが、IDegLira の投与にあたっては、Lira 製剤と同様に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。

¹⁸⁾ SMQ の急性膵炎（狭域）、HLT の急性および慢性膵炎に該当する事象

¹⁹⁾ SMQ の胆道管障害、胆道系に関連する臨床検査、徴候および症状、胆嚢関連障害、胆石に関連する障害、感染性胆道障害に該当する事象

7.R.2.4 注射部位反応及びアレルギー反応

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験（4183 及び 4184 試験）において、注射部位反応に関連する事象²⁰⁾は、4183 試験では IDegLira 群で 9 例（注射部位反応 2 例、注射部位そう痒感/注射部位腫脹、投与部位腫瘍、注射部位変色、注射部位紅斑、注射部位出血、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、各 1 例）、IDeg 群で 6 例（注射部位内出血 2 例、注射部位腫脹、注入部位内出血、注射部位硬結、注射部位腫瘍、各 1 例）、Lira 群で 12 例（注射部位紅斑 3 例、注射部位硬結、注射部位反応、注射部位内出血、各 2 例、注射部位硬結/注射部位硬結、注射部位そう痒感、注射部位疼痛、各 1 例）に認められ、4184 試験では IDegLira 群で 1 例（注射部位硬結）、IDeg 群で 3 例（投与部位硬結 2 例、注射部位不快感 1 例）に認められた。いずれの試験においても重篤な事象はなく、重症度はいずれも軽度であった。

アレルギー反応に関連する事象²¹⁾の発現割合は、4183 試験では IDegLira 群で 11.6%（32/275 例）、IDeg 群で 9.2%（25/271 例）、Lira 群で 7.0%（19/273 例）であり、4184 試験では IDegLira 群で 1.9%（2/105 例）、IDeg 群で 5.7%（6/105 例）であった。両試験において高頻度で報告された事象（PT）は、いずれの投与群においても湿疹であった。重篤、重症度が重度の事象はなく、重症度が中等度の事象は、4183 試験で認められた IDegLira 群の 1 例（アトピー性皮膚炎）、IDeg 群の 1 例（過敏症）の 2 例のみであった。

以上の臨床試験成績から、いずれの試験においても注射部位反応及びアレルギー反応に関連する事象の発現状況について、投与群間で明らかな違いは認められなかった。

機構は、臨床試験成績から、アレルギー反応及び注射部位反応に関連する事象の発現リスクが、IDeg 製剤及び Lira 製剤の投与時と比較して IDegLira 投与時でより高くなる傾向は認められないとする申請者の説明に特段の問題はなく、IDegLira 投与時のこれらのリスクは許容可能と考える。

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。抗体産生による影響については、4183 試験において検討を行った。4183 試験における IDeg 特異抗体価（%B/T、中央値（範囲）、以下同様）は、ベースライン及び投与 53 週時（治験薬投与終了後 1 週）において、IDegLira 群では -0.27（-1.95-0.83）%及び -0.11（-2.15-4.96）%、IDeg 群では -0.29（-1.03-0.83）%及び -0.12（-0.84-10.15）%であり、IDegLira 群と IDeg 群で大きな違いはなく、投与後において抗体価が大きく上昇する傾向は認められなかった。ヒトインスリン交叉抗体価（%B/T、中央値（範囲））は、ベースライン及び投与 53 週時（治験薬投与終了後 1 週）において、IDegLira 群では 0.03（-3.65-3.92）%及び 0.45（-0.51-71.02）%、IDeg 群では 0.03（-0.50-7.79）%及び 0.13（-0.55-48.86）%であり、IDeg 群と比較して IDegLira 群で高い傾向が認められた。抗体産生による安全性の影響について、投与 53 週時（治験薬投与終了後 1 週）に抗インスリン抗体が陽性²²⁾であった被験者の有害事象の発現割合は、IDegLira 群 88.8%（103/116 例）、IDeg 群 84.8%

²⁰⁾ HLT の投与部位反応、適用および滴下投与部位反応、注入部位反応、注射部位反応に該当する事象

²¹⁾ SMQ のアナフィラキシー反応（狭域）、血管浮腫（狭域）、重症皮膚副作用（狭域）、アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態（狭域）、過敏症（狭域）に該当する事象

²²⁾ IDeg 特異抗体価が 0.6%（B/T）超及びヒトインスリン交叉抗体価が 0.7%（B/T）超である被験者を抗インスリン抗体が陽性とされた。なお、当該抗体価の閾値は、健康被験者 150 例における抗体分布の 95 パーセンタイルから設定された。

(39/46 例) であり、重篤な有害事象は IDegLira 群で 5 例 (胃癌第 1 期、膀胱の良性新生物、胆嚢炎、網膜剥離、睡眠時無呼吸症候群、各 1 例)、IDeg 群で 2 例 (心筋虚血/末梢動脈閉塞性疾患、睡眠時無呼吸症候群、各 1 例) のみに認められ、アレルギー反応及び注射部位反応に関連する事象は認められず、抗インスリン抗体の発現によって安全性が大きく異なることはなかった。抗 Lira 抗体について、投与 53 週時 (治験薬投与終了後 1 週) に、抗 Lira 抗体が陽性の被験者の割合は IDegLira 群 17.2% (47/274 例)、Lira 群 24.9% (68/273 例) であり、このうち IDegLira 群 1 例、Lira 群 4 例が内因性 GLP-1 交叉抗体を有し、Lira 群の 1 例以外は中和抗体の産生が認められた。投与 53 週時 (治験薬投与終了後 1 週) に抗 Lira 抗体が陽性であった被験者の有害事象の発現割合は、IDegLira 群 93.6% (44/47 例)、Lira 群 86.8% (59/68 例) であり、重篤な有害事象は IDegLira 群で 2 例 (胃癌第 1 期、睡眠時無呼吸症候群、各 1 例)、Lira 群で 2 例 (洞結節機能不全、大腸ポリープ切除、各 1 例) のみに認められ、アレルギー反応及び注射部位反応に関連する事象は認められず、抗 Lira 抗体の発現によって安全性が大きく異なることはなかった。

なお、抗体産生による有効性への影響について、いずれの投与群においても、抗インスリン抗体や抗 Lira 抗体の陽性患者におけるベースラインから投与 52 週までの HbA1c 変化量は全集団と比較しても大きく異なる傾向はなく、血糖コントロールに対する効果の減弱を示唆する傾向は認められなかった。

以上の臨床試験成績から、IDegLira 投与時では、IDeg 製剤投与時と比較してヒトインスリン交叉抗体価が上昇する傾向が認められ、その原因は明らかにされていないが、IDegLira 投与時の抗体産生が安全性及び有効性に影響することは示唆されなかった。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績から、IDegLira 投与時では、IDeg 製剤投与時と比較してヒトインスリン交叉抗体価が上昇する傾向が認められ、抗 Lira 抗体についても Lira 製剤投与時よりはその発現割合は低いものの抗体陽性例が認められている。しかしながら、IDegLira 投与時の抗体産生が安全性及び有効性に対して明らかな影響は認められていないことを踏まえると、申請者の説明に特段の問題はないと考える。

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。国内第 III 相試験 (4183 及び 4184 試験) において、心血管系事象²³⁾の発現割合は、4183 試験では IDegLira 群 5.8% (16/275 例)、IDeg 群 10.3% (28/271 例)、Lira 群 6.2% (17/273 例) であり、IDegLira 群は IDeg 群と比較して低く、Lira 群と同程度であった。4184 試験では IDegLira 群 6.7% (7/105 例)、IDeg 群 2.9% (3/105 例) であり、IDegLira 群で高かったが、IDegLira 群で明らかに多く発現する事象は認められなかった。このうち、4183 試験では IDegLira 群の 3 例 (心障害、視床梗塞、脳梗塞、各 1 例)、IDeg 群の 2 例 (急性心筋梗塞、血栓性脳梗塞、各 1 例)、4184 試験では IDegLira 群の 1 例 (急性心筋梗塞) のみが、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同定された。4183 試験において、IDegLira 群の 1 例 (心障害) は、投与開始後 291 日目に死亡に至ったが、当該事象は治験薬との因果関係は否定され、試験期間中にその他の有害事象や血糖値確定低血糖の発現はなかった。IDegLira 群の 2 例 (視床梗塞、脳梗塞、各 1 例) 及び IDeg 群の 2 例 (急性心筋梗塞、血栓性脳梗塞、各 1 例) は、いずれも重篤及び重症度が中等度の事象であり、転帰はそれぞれ未回復 (視床梗塞)、回復したが後遺症あり (脳梗塞)、回

²³⁾ SMQ の中枢神経系血管障害、虚血性心疾患、不整脈、心不全、塞栓および血栓、ショック、心筋症、トルサード・ド・ポアント/QT 延長、血管炎に該当する事象

復（急性心筋梗塞）、軽快（血栓性脳梗塞）であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。4184 試験における IDegLira 群の 1 例（急性心筋梗塞）は、重篤及び重症度が重度の事象であったが、転帰は軽快し、治験薬との因果関係は否定された。

4183 及び 4184 試験において、ベースライン時の心電図所見が「正常」又は「異常、臨床的に問題なし」から投与終了時（投与 52 週又は投与 26 週）に「異常、臨床的に問題あり」に変化した被験者の数は、4183 試験では IDegLira 群 3 例、IDeg 群 3 例、Lira 群 1 例、4184 試験では IDegLira 群 3 例、IDeg 群 1 例であった。大部分の被験者では「正常」又は「異常、臨床的に問題なし」であり、投与群間で大きな違いは認められなかった。

バイタルサイン（脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧）及び脂質パラメータのベースラインから投与終了時までの変化量は表 26 のとおりであった。脈拍数の変化量について、IDegLira 群は Lira 群と同程度であったが、IDeg 群と比較すると増加傾向が認められた。血圧について、4183 試験において、収縮期血圧は、Lira 群ではベースラインから低下する傾向が認められ、IDegLira 群では IDeg 群よりは増加する傾向は認められなかった。4184 試験における収縮期血圧、両試験における拡張期血圧については、投与群間で大きな違いは認められなかった。脂質パラメータについて、IDegLira 群では、総コレステロール及び LDL コレステロールがいずれの試験でも対照群（IDeg 群又は Lira 群）と比較して低下傾向が認められた。

体重について、4183 試験では Lira 群で体重が低下する傾向が認められ、IDegLira 群ではいずれの試験においても IDeg 群と比較して体重が増加する傾向は認められなかった（表 13 及び表 16）。

表 26 バイタルサイン及び脂質パラメータのベースラインから投与終了時までの変化量（4183 及び 4184 試験）

	4183 試験（投与 52 週）			4184 試験（投与 26 週）	
	IDegLira 群 (275 例)	IDeg 群 (271 例)	Lira 群 (273 例)	IDegLira 群 (105 例)	IDeg 群 (105 例)
脈拍（拍/分）	3.9±9.5	0.8±8.9	4.2±9.1	6.1±11.0	-0.2±7.1
収縮期血圧（mmHg）	1.7±12.0	3.4±14.3	-1.8±13.0	-0.6±14.7	0.9±13.6
拡張期血圧（mmHg）	0.5±7.9	0.6±9.3	-0.4±8.3	0.9±9.0	1.2±9.0
総コレステロール（mg/dL）	-16.77±26.82	-5.24±24.15	-11.30±25.24	-19.11±31.18	-7.76±24.04
LDL-コレステロール（mg/dL）	-9.96±23.07	-1.13±20.23	-7.30±21.86	-13.78±24.56	-4.52±21.63
HDL-コレステロール（mg/dL）	-3.49±9.53	-3.40±8.97	-0.86±9.06	-5.87±9.40	-2.84±7.27
トリグリセリド（mg/dL）	-16.99±136.08	-6.92±79.37	-16.50±97.94	-2.63±228.36	-3.38±73.33

平均値±標準偏差、LOCF

以上の臨床試験成績から、IDegLira 投与時に IDeg 製剤及び Lira 製剤投与時と比較して心血管系リスクが高くなる傾向は認められなかった。

機構は、臨床試験成績において、IDegLira 投与により脈拍数の増加が認められているが、Lira 製剤投与時と同程度であり、臨床的に問題となるような血圧、脂質パラメータ及び体重の変化等は認められていないことを踏まえると、IDegLira 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.2.7 甲状腺への影響

申請者は、以下のように説明している。甲状腺に関連する事象²⁴⁾は、4183 試験では、IDegLira 群で 5 例（甲状腺嚢腫/甲状腺新生物、甲状腺嚢腫、無痛性甲状腺炎、甲状腺腫瘍、血中カルシトニン増加、各 1 例）、IDeg 群で 7 例（甲状腺嚢腫 4 例、甲状腺腫瘍/甲状腺の良性新生物/甲状腺嚢腫、甲状腺腫瘍、甲

²⁴⁾ SMQ の甲状腺機能低下症、高位グループ語（HLGT）の甲状腺障害に該当する事象

状腺の良性新生物、各 1 例)、Lira 群で 4 例(血中カルシトニン増加 2 例、甲状腺嚢腫、甲状腺機能亢進症、各 1 例)、4184 試験では、IDegLira 群に 1 例(甲状腺腫瘍)に認められた。4183 及び 4184 試験において、イベント判定委員会により確定された甲状腺に関連する事象はなかった。

血中カルシトニン値について、4183 試験ではベースライン時に「正常」から投与終了時(投与 52 週)に「高値」に変動した被験者は、IDegLira 群 2 例、IDeg 群 1 例、Lira 群 2 例であり、カルシトニン増加と判断された有害事象は IDegLira 群 1 例、Lira 群 2 例であったが、投与中止に至った事象は認められなかった。4184 試験ではベースライン時に「正常」から投与終了時(投与 26 週)に「高値」に変動した被験者はいずれの投与群でも認められず、カルシトニン増加と判断された有害事象は認められなかった。いずれの試験においても、血中カルシトニン値に関して臨床的に問題となる変化は認められなかった。

以上の臨床試験成績から、IDegLira の甲状腺への影響について、甲状腺に関連する事象の発現件数は少なく、IDegLira 群と対照群(IDeg 群又は Lira 群)で大きな違いは認められず、臨床検査値からも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、臨床試験成績から、IDegLira の甲状腺に関連する事象の発現リスクが IDeg 製剤及び Lira 製剤の投与時に対して上昇を示唆する所見は認められていないとする申請者の説明に特段の問題はないと考える。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

7.R.3.1 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用療法は、2 型糖尿病患者における治療として一般的に行われており、Lira 製剤は、2014 年 8 月に「2 型糖尿病」の効能・効果を取得したときに、Basal インスリンを含むインスリン製剤との併用療法を含めて承認されている。IDegLira は、持効型インスリンアナログである IDeg とヒト GLP-1 アナログである Lira が固定比率(IDeg 1 単位/Lira 0.036 mg)で配合された注射剤であり、IDeg/Lira として 1 単位/0.036 mg~50 単位/1.8 mg までの範囲で患者の状態に応じながら Basal インスリンと同様に 1 単位/0.036 mg 毎に用量調節が可能である。また、2 つの各注射剤の有効成分を 1 回の注射で投与できる利便性を有する。IDegLira の治療によって、Basal インスリンのみの治療と比べて少ないインスリン投与量で、かつ Lira のグルコース依存的な作用による食後血糖の抑制効果によって血糖コントロールの改善が期待され、インスリン療法で注意を要する低血糖発現リスクや体重増加を抑制されること、Lira 製剤単独投与時の用量漸増方法と比べて Lira の用量漸増量が緩徐になることから、GLP-1 受容体作動薬における胃腸障害の発現頻度が抑制されること等が期待される。

IDegLira における有効性については、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(4183 試験)において、IDegLira 群の IDeg 群に対する非劣性及び Lira 群に対する優越性が、また、経口血糖降下薬とインスリン製剤との併用療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象として、インスリン製剤から IDegLira への切替えを検討した国内第 III 相試験(4184 試験)において、IDegLira 群の IDeg 群に対する優越性がそれぞれ検証され、両試験において、IDegLira 群における体重は IDeg 群と比較して増加する傾向は認められなかった。安全性について、両試験において、IDegLira 群における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 IDeg 群と比較して高くなる傾向は認められず、4183 試験における胃腸障害の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は Lira 群と比較して低い

傾向が認められ、さらに IDegLira 群では臨床的に大きな問題となる新規の事象の発現は認められなかった。以上のように、IDegLira は臨床試験成績より配合意義としての科学的合理性が示され、2 つの各注射剤の有効成分を 1 回の注射で投与できる利便性を有する観点からも医療現場に提供する意義があると考えられる。

なお、国内における Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の使用実態について、2014 年 1 月から 2017 年 3 月までの処方データ（出典：██████）を基に調査した結果、インスリン製剤と GLP-1 受容体作動薬の併用療方は年々増加しており、2017 年 3 月における処方データでは GLP-1 受容体作動薬を使用している患者の約 ███% がインスリン製剤を併用しており、GLP-1 受容体作動薬のうち Lira 製剤を使用している患者では約 ███% がインスリン製剤を併用し、その中で併用されているインスリン製剤は Basal インスリンがほとんどであった。また、国内において IDeg と Lira を併用している患者（2250 例）における前治療の処方実態について 2008 年 4 月～2017 年 8 月までの処方データ（出典：██████）を基に調査した結果、前治療は Basal インスリン（±経口血糖降下薬）が ███% と最も多く、GLP-1 受容体作動薬（±経口血糖降下薬）が ███%、Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬（±経口血糖降下薬）が ███%、経口血糖降下薬のみが ███% であり、その他に併用開始前 6 カ月にわたり糖尿病治療薬を処方された実績がない患者は ███% であった。

7.R.3.2 効能又は効果について

申請者は、以下のように説明している。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（4183 試験）、経口血糖降下薬とインスリン製剤との併用療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象にインスリン製剤から IDegLira への切替えを検討した国内第 III 相試験（4184 試験）において、IDegLira の有効性及び安全性が確認されている。また、経口血糖降下薬と GLP-1 受容体作動薬との併用療法で効果不十分な外国人 2 型糖尿病患者を対象に GLP-1 受容体作動薬から IDegLira への切替えを検討した海外第 III 相試験（3851 試験）²⁵⁾において、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量の IDegLira 群と GLP-1 継続群の群間差（最小二乗平均）とその 95% 信頼区間は -0.94 [-1.11 , -0.78] % であり、GLP-1 継続群に対する IDegLira 群の優越性が検証され、IDegLira への切替えに伴う安全性についても臨床的に大きな問題となる事象は認められなかった（3851 試験の結果の詳細は「7.R.4.2.3 GLP-1 受容体作動薬で治療中の 2 型糖尿病患者について（インスリン製剤が併用されている場合を除く）」の項を参照）。以上の国内外の臨床試験成績より、IDegLira は主に経口血糖降下薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者、インスリン製剤（Basal インスリン又は混合型/配合溶解インスリン）で効果不十分な 2 型糖尿病患者又は GLP-1 受容体作動薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者において使用されるものと考えられ、欧米等の諸外国においても主に同様の位置づけで IDegLira が使用されている。また、国内での IDeg と Lira を併用している患者の使用実態から糖尿病治療薬を処方された実績がない患者にも IDeg と Lira が併用されていること（「7.R.3.1 臨床的位置付けについて」の項を参照）を踏まえる

²⁵⁾ 3851 試験：経口血糖降下薬（TZD±SU±メトホルミン）と GLP-1 受容体作動薬（Lira 又はエキセナチド）との併用療法で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 429 例、IDegLira 群 286 例、GLP-1 継続群 143 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、GLP-1 受容体作動薬を対照薬とし、治験薬投与期を 26 週間とする無作為化非盲検並行群間比較試験。IDegLira の用法・用量は IDegLira として 16 単位/0.58 mg を推奨開始用量とされ、表 11 の投与量調節ガイドに従って treat-to-target 法によって大腿部、上腕部又は腹部のいずれかに 1 日 1 回（投与時刻は一定）皮下投与とされ、最大用量は IDegLira として 50 単位/1.8 mg までとされた。前治療の GLP-1 受容体作動薬別の例数は、IDegLira 群 292 例（Lira 232 例、エキセナチド 60 例）、GLP-1 継続群 146 例（Lira 116 例、エキセナチド 30 例）であり、GLP-1 継続群では前治療から使用した GLP-1 受容体作動薬の用法・用量（Lira：1 回 1.2 mg 又は 1.8 mg を 1 日 1 回、エキセナチド：1 回 5 µg 又は 10 µg を 1 日 2 回）を継続して皮下投与とされた。

と、IDegLira は 2 型糖尿病の初期の患者から後期の患者まで幅広い患者層において投与されることが想定されるため、申請効能又は効果を「2 型糖尿病」とした。

機構は、7.R.3.1 及び 7.R.3.2 の項における申請者の説明を踏まえ、以下のように考える。IDegLira の臨床的位置付けについて、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（4183 試験）及び経口血糖降下薬とインスリン製剤との併用療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象にインスリン製剤から IDegLira への切替えを検討した国内第 III 相試験（4184 試験）において、IDegLira の有効性が示されており（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と判断できる（「7.R.2 安全性について」の項を参照）。また、インスリン製剤と GLP-1 受容体作動薬の 2 つの各注射剤の有効成分を 1 回の注射で投与できる利便性を有するとする申請者の説明について一定の理解はできる。以上の点等から、IDeg と Lira が配合された注射剤である IDegLira は、2 型糖尿病における新たな治療選択肢の 1 つになり得る。

また、IDegLira の主な投与対象について、IDegLira において得られた臨床試験成績を考慮すると、経口血糖降下薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者、インスリン製剤で効果不十分な 2 型糖尿病患者又は GLP-1 受容体作動薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者が主な投与対象であるとする申請者の説明は理解可能である。しかし、いずれの試験も糖尿病治療薬で効果不十分な患者を対象としており、食事・運動療法のみで効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に IDegLira を投与した試験成績は得られていない。したがって、食事・運動療法に加え、糖尿病治療薬で十分な効果が得られない 2 型糖尿病患者が、IDegLira の主な投与対象と考えられる。

以上の機構の考えを踏まえ、専門協議では、効能・効果の記載内容及び効能・効果に関連する注意の適切性について議論したい。

7.R.4 用法及び用量について

機構は、IDegLira の用法・用量及びそれに関連する必要な注意喚起等について、以下のとおり検討した。

7.R.4.1 IDegLira の用量比及び最大用量について

申請者は、以下のように説明している。Lira 製剤について、本邦の 2 型糖尿病治療における用法・用量は、1 日 1 回 0.3 mg から開始し、1 週間以上の間隔で 0.3 mg ずつ増量し、維持用量である 0.9 mg までの範囲内で適宜増減することとされており、2018 年 7 月には維持用量である 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 ずつ増量し、1.8 mg まで増量可能な用法・用量とした製造販売承認事項一部変更承認申請がなされている。なお、海外での Lira 製剤の用法・用量は、1 日 1 回 0.6 mg から開始し、1 週間以上の間隔で 0.6 mg ずつ増量し、最大用量は 1.8 mg とされている。一方で、IDeg 製剤の用法・用量は、インスリン療法が適応となる糖尿病の治療薬として他の Basal インスリンと同様に開始用量は 1 日 1 回 4～20 単位とされ、患者の状態に応じて適宜増減することとされており、IDeg 製剤としての最大用量は特段規定されていない。このような各単剤の用法・用量を踏まえて IDegLira の用量比を検討するにあたり、Lira の最大用量を 1.8 mg と設定することとしたが、IDeg についても最大用量を設定する必要があった。そのため、当初 IDeg の最大用量の候補として 30 単位と 50 単位を検討していたが、より多くの患者に適切な用量が投与できる薬剤を選択する観点から、IDeg の最大用量を 50 単位と設定

して開発を行った。したがって、IDegLira の用量比の範囲は IDeg/Lira として 1 単位/0.036 mg～50 単位/1.8 mg とした。また、Lira 製剤は本邦においては 0.3 mg ずつ用量調節を行う製剤であるが、IDegLira は、Basal インスリンが 1 単位毎に用量調節が可能であることと同様に患者の状態に応じて 1 単位/0.036 mg 毎に増減可能となる製剤として開発を行った。当該用量比について、Lira 製剤の国内第 III 相インスリン併用試験 (NN2211-3925 試験)⁶⁾成績において、Basal インスリンで効果不十分な 2 型糖尿病患者に Lira 製剤を 0.9 mg 併用投与された 50 例では、投与 36 週後の 1 日総インスリン投与量の平均は 27 単位であり、IDegLira の用量比 (IDeg/Lira として 25 単位/0.9 mg) に近い値であった。また、本邦における IDeg 製剤及び Lira 製剤の特定使用成績調査²⁶⁾の併合データから、IDeg 製剤と Lira 製剤の併用療法を受けている 351 例では、IDeg 製剤の 1 日投与量は 2～65 単位の範囲で個体間変動が大きかったが、データカット時点における IDeg 製剤の用量は、5 例を除きすべての患者で 50 単位以下の用量で Lira 製剤と併用していたことから、IDegLira の用量比は適切であると考えられる。

IDegLira の最大用量である 50 単位/1.8 mg の有効性及び安全性について、国内第 III 相試験 (4183 及び 4184 試験) の投与終了時における用量別 (50 単位/1.8 mg 未満²⁷⁾、50 単位/1.8 mg) の結果から検討した。その結果、有効性について、4183 試験では投与 52 週時の用量が 50 単位/1.8 mg 未満 (228 例) 及び 50 単位/1.8 mg (47 例) の患者における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、以下同様) は $-2.39 \pm 1.01\%$ 及び $-2.55 \pm 1.16\%$ 、4184 試験では投与 26 週時の用量が 50 単位/1.8 mg 未満 (71 例) 及び 50 単位/1.8 mg (34 例) の患者におけるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量は $-1.87 \pm 1.03\%$ 及び $-2.11 \pm 0.96\%$ であり、当該用量別で有効性が大きく異なる傾向は認められなかった。また、安全性について、投与終了時における用量別 (50 単位/1.8 mg 未満及び 50 単位/1.8 mg) の有害事象の発現割合は、4183 試験ではそれぞれ 82.9% (189/228 例) 及び 85.1% (40/47 例)、4184 試験では 74.6% (53/71 例) 及び 85.3% (29/34 例) であり、当該用量別における有害事象の発現状況に大きな違いは認められず、血糖値確定低血糖及び胃腸障害の発現状況についても 50 単位/1.8 mg 未満の投与と比較して、50 単位/1.8 mg の投与で特段発現が多くなる傾向は認められなかった²⁸⁾。臨床試験において設定した IDegLira は投与量調節ガイド (表 11) に従って treat-to-target 法によって投与量が調節されていることから、固定用量の有効性及び安全性を厳密に検討することは困難であるが、以上の検討データから、臨床試験における投与終了時における用量別の有効性及び安全性の検討から IDegLira の最大用量 (50 単位/1.8 mg) に特段の問題は認められなかった。

²⁶⁾ IDeg 製剤の「特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)」 (実施期間：2013 年 11 月～ (2017 年 9 月 30 日カットオフ)、観察期間 3 年、調査予定例数：6000 例、調査開始から 6 カ月後のデータが固定されている症例数：5736 例)

Lira 製剤の「特定使用成績調査 (併用療法に関する調査)」 (実施期間：2014 年 12 月～2017 年 8 月、観察期間 1 年、調査予定例数：1000 例、調査開始から 6 カ月後のデータが固定されている症例数：1089 例)

²⁷⁾ 4183 試験における投与 52 週時の 50 単位/1.8 mg 以外の IDegLira の用量の内訳は、16 単位/0.58 mg 未満が 72 例、16 単位/0.58 mg 以上 20 単位/0.72 mg 未満が 31 例、20 単位/0.72 mg 以上 30 単位/1.08 mg 未満が 51 例、30 単位/1.08 mg 以上 40 単位/1.44 mg 未満が 47 例、40 単位/1.44 mg 以上 50 単位/1.8 mg 未満が 27 例、4184 試験における投与 26 週時の 50 単位/1.8 mg 以外の IDegLira の用量の内訳は、16 単位/0.58 mg 未満が 4 例、16 単位/0.58 mg 以上 20 単位/0.72 mg 未満が 4 例、20 単位/0.72 mg 以上 30 単位/1.08 mg 未満が 18 例、30 単位/1.08 mg 以上 40 単位/1.44 mg 未満が 26 例、40 単位/1.44 mg 以上 50 単位/1.8 mg 未満が 19 例であった。

²⁸⁾ 投与終了時における用量別 (50 単位/1.8 mg 未満及び 50 単位/1.8 mg) の血糖値確定低血糖の発現状況 (発現割合 (発現例数) / 100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]) は、4183 試験 (投与 52 週) ではそれぞれ 41.2% (94/228 例) , 200.4 件/100 人・年 [443 件] 及び 25.5% (12/47 例) , 51.1 件/100 人・年 [24 件]、4184 試験 (投与 26 週) では 38.0% (27/71 例) , 329.8 件/100 人・年 [121 件]) 及び 8.8% (3/34 例) , 17.1 件/100 人・年 [3 件]、胃腸障害の発現状況は 4183 試験 (投与 52 週) では 36.4% (83/228 例) , 66.5 件/100 人・年 [147 件] 及び 27.7% (13/47 例) , 85.2 件/100 人・年 [40 件]、4184 試験 (投与 26 週) では 40.8% (29/71 例) , 144.5 件/100 人・年 [53 件] 及び 47.1% (16/34 例) , 198.9 件/100 人・年 [35 件] であった。

以上より、IDegLira について、IDeg 製剤及び Lira 製剤の各用法・用量、本邦における IDeg 製剤と Lira 製剤の併用実態及び国内第 III 相試験成績を踏まえ、その用量比を IDeg/Lira として 1 単位/0.036 mg とし、最大用量である 50 単位/1.8 mg までの範囲で患者の状態に応じて 1 単位/0.036 mg 毎に適宜増減できる配合剤とした。

機構は、IDegLira の用量比及び最大用量について、IDeg 製剤及び Lira 製剤の各用法・用量、本邦における IDeg 製剤と Lira 製剤の併用実態及び国内第 III 相試験成績から適切であるとする申請者の説明に特段の問題はないと考えるが、最大用量（50 単位/1.8 mg）を投与しても効果不十分な場合には、他の糖尿病治療薬での治療を検討する旨を注意喚起することが適切と考える。

7.R.4.2 開始用量について

7.R.4.2.1 経口血糖降下薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者について

申請者は、以下のように説明している。インスリン未治療の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（4183 試験）では、IDegLira の推奨開始用量は IDeg/Lira として 10 単位/0.36 mg とされ、治験責任（分担）医師は、当該推奨用量や個々の被験者の状態に基づき開始用量を決定することとした。当該試験において、推奨開始用量から開始した被験者の割合は 80.7%（222/275 例）、推奨開始用量より低用量から投与を開始した被験者の割合は 17.8%（49/275 例）、推奨開始用量より高用量から投与を開始した被験者の割合は 1.5%（4/275 例）であった。IDegLira の開始用量が推奨開始用量より低い被験者の開始用量は IDeg/Lira として 6 単位/0.216 mg～8 単位/0.288 mg が多かった（42/49 例）。低用量から開始した理由について、系統的な情報は収集されなかったが、治験責任（分担）医師のコメントから空腹時血糖値が低かったことが理由の一つとして挙げられた。本邦で市販されているすべての Basal インスリンの開始用量は 4～20 単位とされ、インスリン未治療の糖尿病患者では低用量から開始するなど慎重にインスリンの投与を行う旨が添付文書にて注意喚起がなされている。このことから、Basal インスリンを含有する IDegLira においても、インスリン未治療患者では個々の患者の状態を考慮した上で、治験責任（分担）医師が低用量から開始することを選択したと考えられる。

4183 試験において IDegLira 群の開始用量が推奨開始用量よりも低用量（IDeg/Lira として 10 単位 /0.36 mg 未満）で開始した被験者の有効性を検討した結果、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）は表 27 のとおりであり、いずれの開始用量別においても、IDegLira 群では IDeg 群より HbA1c 変化量が大きい傾向が認められた。IDegLira 群の開始用量が 10 単位/0.36 mg 未満と比較して 10 単位/0.36 mg 以上では HbA1c 変化量が大きかったが、ベースラインの HbA1c が高かったことが影響している可能性が考えられ、投与終了時（投与 52 週時）の HbA1c は IDegLira の開始用量別で大きな違いは認められなかった。また、IDegLira 群の SMBG に基づく朝食前の空腹時血糖値は、投与 6 週後までに大きく低下し、その後投与期間を通して維持される傾向が認められ、その傾向は開始用量別（10 単位/0.36 mg 未満及び 10 単位/0.36 mg 以上）で大きな違いは認められなかった。なお、IDegLira 群の 1 日総インスリン投与量は投与 12 週まで徐々に増加し、それ以降は投与終了時まで安定しており、投与終了時における平均投与量は、開始用量別（10 単位/0.36 mg 未満及び 10 単位/0.36 mg 以上）で 23 単位/0.83 mg 及び 29 単位/1.04 mg であった。

表 27 開始用量別の HbA1c 変化量 (4183 試験 : FAS)

	IDegLira 群		IDeg 群	
	10 単位/0.36 mg 未満 (49 例)	10 単位/0.36 mg 以上 (226 例)	10 単位未満 (60 例)	10 単位以上 (211 例)
ベースライン	8.14±1.03	8.60±1.13	8.15±0.96	8.63±1.05
投与 52 週	6.12±0.68	6.09±0.73	6.79±0.83	6.72±0.78
変化量	-2.02±0.99	-2.51±1.03	-1.37±0.97	-1.92±1.00

単位 : %、平均値±標準偏差、LOCF

安全性について、IDegLira 群における開始用量別 (10 単位/0.36 mg 未満及び 10 単位/0.36 mg 以上) の有害事象の発現割合は 83.7% (41/49 例) 及び 83.2% (188/226 例) であり、大きな違いは認められなかった。血糖値確定低血糖の発現状況 (発現割合% (発現例数), 100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]) はそれぞれ 30.6% (15/49 例), 172.3 件/100 人・年 [79 件] 及び 40.3% (91/226 例), 174.6 件/100 人・年 [388 件] であり、開始用量別で大きな違いは認められず、いずれの開始用量別においても低血糖の発現は投与期間を通して散発的であり、IDegLira 投与開始後早期に多く認められる傾向はなかった。IDegLira 群における開始用量別 (10 単位/0.36 mg 未満及び 10 単位/0.36 mg 以上) の胃腸障害の発現状況 (発現割合% (発現例数), 100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]) はそれぞれ 26.5% (13/49 例), 63.3 件/100 人・年 [29 件] 及び 36.7% (83/226 例), 71.1 件/100 人・年 [158 件] であった。開始用量が 10 単位/0.36 mg 未満では、胃腸障害の発現は投与期間を通して散発的 (1 週間毎の発現件数 : 0~4 件) であり、特定の時期に多く認められることはなかった。開始用量が 10 単位/0.36 mg 以上では、胃腸障害が投与開始 2 週間までの投与開始後早期に発現が多い傾向²⁹⁾が認められたが、その後は特定の時期に多く認められることはなかった。IDegLira 群において投与中止に至った胃腸障害は、開始用量が 10 単位/0.36 mg 以上の被験者で 2 例認められたが、それぞれ投与 62 日目及び投与 93 日目の発現であり、投与開始後早期において投与中止に至った胃腸障害は認められなかった。

以上より、既承認の IDeg 製剤及び Lira 製剤の開始用量、並びにインスリン未治療の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 4183 試験を踏まえ、インスリン未治療の 2 型糖尿病患者における IDegLira の推奨開始用量は 10 単位/0.36 mg とするが、血糖コントロール等の患者の状態も考慮して、IDegLira の用量を低用量 (10 単位/0.36 mg 未満) から開始するなど慎重に投与することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。4183 試験において、大部分の被験者での IDegLira の開始用量は 10 単位/0.36 mg から選択されているが、10 単位/0.36 mg 未満で開始された被験者においても有効性及び安全性に大きな問題は認められていないことを確認した。以上を踏まえ、当該試験成績等から、インスリン未治療の経口血糖降下薬の治療で効果不十分な 2 型糖尿病患者については、10 単位/0.36 mg を推奨開始用量とし、血糖コントロール等の患者の状態に応じてより低用量から投与を開始する旨の注意喚起を行うことが適切である。

7.R.4.2.2 インスリン治療中の 2 型糖尿病患者について

申請者は、以下のように説明している。経口血糖降下薬とインスリン製剤で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 試験 (4184 試験) において、前治療のインスリン製剤 (インスリン製剤の

²⁹⁾ 投与開始 2 週間までの胃腸障害の発現状況 (発現割合% (発現例数), 100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]) は、開始用量が 10 単位/0.36 mg 以上の投与開始 1 週後で 4.9% (11/226 例), 369.4 件/100 人・年 [16 件]、投与開始 2 週後で 4.4% (10/226 例), 277.1 件/100 人・年 [12 件] であった。

種類：Basal インスリン又は混合型/配合溶解インスリン、1日総インスリン投与量：20～50単位）からIDegLiraに切り替えたときのIDegLiraの推奨開始用量はIDeg/Liraとして10単位/0.36mgとし、治験責任（分担）医師の判断によって16単位/0.58mgまで開始用量を選択可能とした。16単位/0.58mgまでの開始用量の選択については、Liraの用量が本邦の既承認の開始用量を超えることになるため、血糖コントロール等の患者の状態、前治療のインスリン製剤の投与量、低血糖及び胃腸障害の発現リスクを考慮して、治験責任（分担）医師が決定することとした。IDegLiraの開始用量を16単位/0.58mgまで選択可能としたことは、特に前治療においてBasalインスリンを50単位まで使用していた被験者が、血糖コントロールを維持できるようにするためであった。当該試験において、IDegLiraを推奨開始用量である10単位/0.36mgから開始した被験者の割合は41.0%（43/105例）、16単位/0.58mgから開始した被験者の割合は51.4%（54/105例）であり、その他の用量（10単位/0.36mg超～16単位/0.58mg未満）から開始した被験者の割合は7.6%（8/105例）であった³⁰⁾。IDegLiraの開始用量を10単位/0.36mg超から投与した理由としては、前治療のインスリン投与量、投与開始時のHbA1cや空腹時血糖値等の血糖コントロールを考慮した治験責任（分担）医師の判断によるものであった。スクリーニング時の1日総インスリン投与量別のIDegLiraの開始用量の内訳について、1日総インスリン投与量が30単位未満の被験者（68例）において、10単位/0.36mgから開始した被験者は31例、16単位/0.58mgから開始した被験者は29例、その他の用量（10単位/0.36mg超～16単位/0.58mg未満）から開始した被験者は8例、30単位以上40単位未満の被験者（28例）において、10単位/0.36mgから開始した被験者は10例、16単位/0.58mgから開始した被験者は18例、40単位以上の被験者（9例）において、10単位/0.36mgから開始した被験者は2例、16単位/0.58mgから開始した被験者は7例であった。スクリーニング時の1日総インスリン投与量が比較的高い被験者では、16単位/0.58mgから開始する傾向が認められた。

当該試験におけるIDegLiraの開始用量別（10単位/0.36mg、10単位/0.36mg超）の有効性及び安全性を検討した。その結果、有効性について、ベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量は表28のとおりであり、いずれの開始用量別においても、IDegLira群ではIDeg群よりHbA1c変化量が大きい傾向が認められた。IDegLira群の開始用量が10単位/0.36mgと比較して10単位/0.36mg超ではHbA1c変化量が大きかったが、ベースラインのHbA1cが高かったことが影響している可能性が考えられ、投与終了時（投与26週時）のHbA1cはIDegLiraの開始用量別で大きな違いは認められなかった。

表28 開始用量別のHbA1c変化量（4184試験：FAS）

	IDegLira群		IDeg群	
	10単位/0.36mg (43例)	10単位/0.36mg超 (62例)	10単位 (28例)	10単位超 (77例)
ベースライン	8.30±0.77	8.82±0.90	8.63±0.84	8.53±0.78
投与26週	6.67±0.84	6.65±0.79	8.01±1.21	7.88±0.99
変化量	-1.63±0.93	-2.17±1.01	-0.62±1.12	-0.65±0.93

単位：%、平均値±標準偏差、LOCF

安全性について、IDegLira群の開始用量別（10単位/0.36mg及び10単位/0.36mg超）の有害事象の発現割合は81.4%（35/43例）及び75.8%（47/62例）であり、開始用量別で大きな違いは認められなかった。IDegLiraの開始用量別（10単位/0.36mg及び10単位/0.36mg超）の血糖値確定低血糖の発現状況（発現割合%（発現例数）、100人・年あたりの発現件数〔発現件数〕）は、それぞれ37.2%（16/43例）、220.95件/100人・年〔49件〕及び22.6%（14/62例）、233.64件/100人・年〔75件〕、胃腸障害の発現状況

³⁰⁾ IDegLiraを10単位/0.36mg及び16単位/0.58mg以外で開始した8例の開始用量の内訳は、12単位/0.43mgが3例、13単位/0.47mgが1例、14単位/0.50mgが4例であった。なお、IDeg群の開始用量の内訳は、10単位が28例、12単位が2例、14単位が6例、16単位が67例、20単位が2例であった。

況は、それぞれ 46.5% (20/43 例) , 220.95 件/100 人・年 [49 件] 及び 40.3% (25/62 例) , 121.49 件/100 人・年 [39 件] であり、いずれも開始用量別で大きな違いは認められなかった。なお、胃腸障害について、いずれの開始用量別においても投与開始 2 週間までの投与開始後早期に胃腸障害の発現が多い傾向³¹⁾が認められたが、その発現状況は開始用量別で大きな違いは認められず、その後は特定の時期に多く認められることはなかった。前治療のインスリン製剤 (20~50 単位) から IDegLira (10 単位/0.36 mg ~16 単位/0.58 mg) に切り替えたときの血糖コントロールについて、スクリーニング時の前治療の 1 日総インスリン投与量別 (30 単位未満、30 単位以上 40 単位未満、40 単位以上) の SMBG に基づく朝食前の空腹時血糖値の推移は表 29 のとおりであった。前治療のインスリン投与量が 30 単位未満では、IDegLira の投与開始後の最初の 4 週間に朝食前の空腹時血糖値の上昇は認められなかったが、30 単位以上 40 単位未満及び 40 単位以上では IDegLira の投与開始後に一時的な朝食前の空腹時血糖値の上昇が認められ、30 単位以上 40 単位未満と比較して 40 単位以上ではその傾向はより顕著であった。しかしながら、朝食前の空腹時血糖値の上昇は一過性であり、切替え後 4 週間までには IDegLira の増量等によって血糖コントロールの改善が認められており、IDegLira 群では効果不十分による試験の中止例や高血糖に関連する有害事象の発現は認められなかった。

表 29 スクリーニング時の前治療の 1 日総インスリン投与量別の SMBG に基づく朝食前の空腹時血糖値の推移

前治療の 1 日総インスリン投与量	30 単位未満		30 単位以上 40 単位未満		40 単位以上	
	IDegLira 群 (68 例)	IDeg 群 (62 例)	IDegLira 群 (28 例)	IDeg 群 (23 例)	IDegLira 群 (9 例)	IDeg 群 (20 例)
ベースライン	171.03±55.91	167.41±49.45	158.61±53.36	154.26±37.11	163.89±51.74	144.18±55.36
投与 2 週	145.71±36.20	164.77±36.80	160.22±41.52	171.05±46.33	196.73±35.71	193.96±53.84
投与 4 週	126.95±35.16	154.80±39.92	141.43±42.14	146.89±37.57	166.29±26.01	164.85±48.22
投与 6 週	119.54±28.25	136.69±39.45	131.74±34.88	140.45±36.34	150.90±24.08	149.64±39.78
投与 8 週	114.51±24.87	127.51±39.21	118.00±26.03	128.76±26.84	140.23±31.42	143.63±27.37
投与 10 週	112.85±25.43	122.23±34.10	110.77±25.01	124.52±31.59	125.66±30.08	135.47±32.43
投与 12 週	111.31±22.80	115.48±29.56	110.02±21.31	119.84±26.11	129.38±20.48	136.08±30.43
投与 14 週	110.88±25.23	118.72±31.07	118.12±25.48	119.10±25.34	135.03±22.48	131.80±31.13
投与 16 週	112.61±25.96	115.79±27.63	118.79±28.95	128.62±30.96	127.32±20.97	131.17±32.50
投与 18 週	114.76±25.28	114.98±32.34	114.91±25.68	124.82±25.51	139.66±29.59	134.14±32.60
投与 20 週	112.75±22.61	120.67±30.10	111.77±24.93	124.63±28.71	128.63±27.38	133.95±30.77
投与 22 週	117.55±24.93	118.02±35.83	114.15±33.55	125.58±27.68	140.16±27.90	134.11±36.06
投与 24 週	114.80±27.63	121.37±30.07	114.30±27.37	127.09±34.12	135.44±22.14	136.87±34.46
投与 26 週	114.49±28.55	119.01±30.00	120.85±36.28	117.32±29.63	135.79±35.36	133.59±34.66

単位：mg/dL、平均値±標準偏差

したがって、IDeg 製剤及び Lira 製剤の開始用量、並びに経口血糖降下薬とインスリン製剤で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした 4184 試験結果から、インスリン治療中の 2 型糖尿病患者における IDegLira の推奨開始用量は 10 単位/0.36 mg とするが、前治療のインスリン投与量や血糖コントロール等の患者の状態も考慮して、IDegLira の用量を 16 単位/0.58 mg までの範囲で増量して開始できるようにすることが適切であると考えられる。

機構は、以下のように考える。4184 試験成績を踏まえると、インスリン製剤で効果不十分な 2 型糖尿病患者における IDegLira の推奨開始用量を 10 単位/0.36 mg とすること、また、前治療のインスリン投与量や血糖コントロール等の患者の状態も考慮して、開始用量として 16 単位/0.58 mg までの範囲で増減で

31) 投与開始 2 週間までの胃腸障害の発現状況 (発現割合% (発現例数) , 100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]) は、開始用量が 10 単位/0.36 mg では投与開始 1 週後で 9.3% (4/43 例) , 606.73 件/100 人・年 [5 件]、投与開始 2 週後で 0% (0/43 例) , 0 件/100 人・年 [0 件]、開始用量が 10 単位/0.36 mg 超では投与開始 1 週後で 9.7% (6/62 例) , 589.11 件/100 人・年 [7 件]、投与開始 2 週後で 11.3% (7/62 例) , 673.27 件/100 人・年 [8 件] であった。

きることについて、受入れ可能と考える。なお、当該試験において、開始用量を 10 単位/0.36 mg から 16 単位/0.58 mg までの範囲で IDegLira を投与した結果、前治療の 1 日総インスリン投与量が 30 単位以上の被験者が当該開始用量の範囲で IDegLira に切り替えたときに、切替え初期の血糖コントロールが悪化する傾向が認められており、前治療の 1 日総インスリン投与量がより高い被験者ではその傾向は顕著であった。したがって、特に前治療の 1 日総インスリン投与量が高い患者に IDegLira を投与する場合には、投与初期の血糖コントロールの悪化に注意が必要であり、IDegLira の投与にあたっては経過を十分に観察する旨を注意喚起する必要がある。

7.R.4.2.3 GLP-1 受容体作動薬で治療中の 2 型糖尿病患者について（インスリン製剤が併用されている場合を除く）

申請者は、以下のように説明している。GLP-1 受容体作動薬で治療中の日本人患者を対象として IDegLira の有効性及び安全性を検討した臨床試験はないが、インスリン未治療で、経口血糖降下薬と GLP-1 受容体作動薬（Lira 又はエキセナチド）との併用療法で効果不十分な外国人 2 型糖尿病患者を対象に GLP-1 受容体作動薬から IDegLira への切替えを検討した海外第 III 相試験（3851 試験）²⁹⁾が実施されている。当該試験では、IDegLira の推奨開始用量は IDegLira として 16 単位/0.58 mg とし、最大用量を 50 単位/1.8 mg までとされ、IDegLira を推奨開始用量である 16 単位/0.58 mg から開始した被験者の割合は 96.2%（280/291 例）と大部分を占め³²⁾、その用量は投与開始後に増量され、投与 10～12 週以降は安定的に推移し、投与終了時における平均投与量は 43 単位/1.55 mg であった。

有効性について、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量の IDegLira 群と GLP-1 継続群の群間差（最小二乗平均）とその 95%信頼区間は -0.94 [-1.11 , -0.78] %であり、GLP-1 継続群に対する IDegLira 群の優越性が検証された。ベースラインから投与 26 週時までの空腹時血糖の変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は IDegLira 群及び GLP-1 継続群で -53.6 ± 41.1 mg/dL 及び -10.7 ± 49.3 mg/dL、体重の変化量は IDegLira 群及び GLP-1 継続群で 2.0 ± 3.9 kg 及び -0.8 ± 3.0 kg であった。維持用量での GLP-1 受容体作動薬の治療から IDegLira への切替えにより、血糖コントロールの悪化は認められず、切替え後 4 週間までに SMBG に基づく朝食前の空腹時血糖値は低下する傾向が認められた。IDegLira 群では効果不十分又は持続的な高血糖状態を理由に試験を中止した被験者が 2 例認められたが、これらの被験者が試験中止に至ったのは投与開始から 4 週以降であり、IDegLira の切替え早期ではなかった。また、高血糖に関連する有害事象は、IDegLira 群で 1 例（血中ブドウ糖増加）認められたが、重症度は軽度であり、治療薬との因果関係は否定された。なお、前治療の GLP-1 受容体作動薬別（Lira、エキセナチド）における有効性について、IDegLira 群及び GLP-1 継続群のベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量は、Lira を使用していた被験者では $-1.3 \pm 0.8\%$ 及び $-0.4 \pm 0.9\%$ 、エキセナチドを使用していた被験者では $-1.3 \pm 0.8\%$ 及び $-0.3 \pm 1.0\%$ であり、大きな違いは認められなかった。

安全性について、IDegLira 群及び GLP-1 継続群の有害事象の発現割合は 65.6%（191/291 例）及び 63.4%（92/145 例）であり、投与群間で大きな違いは認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、IDegLira 群 3.1%（9/291 例：ラクナ梗塞、一過性脳虚血発作、急性胆嚢炎、交通事故、心房細動、非心臓性胸痛、脊椎痛、副腎機能不全/下垂体腫瘍、慢性閉塞性肺疾患/血栓除去/末梢動脈血栓症、各 1 例）、GLP-1 継続群 2.1%（3/145 例：坐骨神経痛、胆石症、足骨折、各 1 例）であり、事象の種類に明らかな傾向は認

³²⁾ IDegLira を 16 単位/0.58 mg 以外で開始した 11 例の開始用量の内訳は、1 単位/0.036 mg が 1 例、2 単位/0.072 mg が 2 例、3 単位/0.11 mg が 1 例、10 単位/0.36 mg が 4 例、18 単位/0.65 mg が 2 例、20 単位/0.72 mg が 1 例であった。

められず、発現した事象は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の発現割合は、IDegLira 群 0.3% (1/291 例：薬物過敏症)、GLP-1 継続群 1.4% (2/145 例：足骨折、腹部不快感、各 1 例) であり、IDegLira 群の薬物過敏症、GLP-1 継続群の腹部不快感は副作用と判断されたが、転帰として回復が認められた。低血糖の発現状況は表 30 のとおりであり、低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は GLP-1 継続群と比較して IDegLira 群で高かった。重大な低血糖は IDegLira 群の 1 例のみで報告され、投与 25～26 週に発現した事象であった。前治療の GLP-1 受容体作動薬別 (Lira、エキセナチド) において、被験者あたりの低血糖 (すべての低血糖、確定症候性低血糖、無症候性低血糖及び血糖値確定低血糖) の発現件数を平均累積関数プロットを用いて検討した結果、低血糖の被験者あたりの発現件数は少なく、本剤の投与期間を通して一定に推移しており、前治療の GLP-1 受容体作動薬別による発現状況の違いは認められなかった。

表 30 低血糖の発現状況 (3851 試験：安全性解析対象集団)

	IDeLira 群 (291 例)	GLP-1 継続群 (145 例)
すべての低血糖 ^{a)}	69.1 (201)	15.9 (23)
	1795.8 [2531]	107.8 [71]
重大な低血糖 ^{b)}	0.3 (1)	0 (0)
	0.7 [1]	0 [0]
確定症候性低血糖 ^{c)}	38.5 (112)	8.3 (12)
	691.1 [974]	50.1 [33]
無症候性低血糖 ^{d)}	58.1 (169)	11.0 (16)
	1052.9 [1484]	51.6 [34]
推定症候性低血糖 ^{e)}	5.2 (15)	0 (0)
	12.8 [18]	0 [0]
擬似低血糖 ^{f)}	8.2 (24)	2.1 (3)
	38.3 [54]	6.1 [4]
血糖値確定低血糖 ^{g)}	32.0 (93)	2.8 (4)
	281.7 [397]	12.1 [8]
血糖値確定夜間低血糖 ^{h)}	11.0 (32)	0.7 (1)
	45.4 [64]	1.5 [1]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]

a)～h) 表 23 の脚注 a)～h)と同様

胃腸障害の発現状況 (発現割合% (発現例数) 100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]) は IDegLira 群及び GLP-1 継続群で 15.5% (45/291 例), 44.7 件/100 人・年 [63 件] 及び 15.2% (22/145 例), 57.7 件/100 人・年 [38 件] であり、両投与群間で大きな違いは認められず、いずれの事象も非重篤であり、事象の大部分は軽度であった。前治療の GLP-1 受容体作動薬別 (Lira、エキセナチド) の被験者あたりの胃腸障害の発現件数について平均累積関数プロットを用いて検討した結果、低血糖の状況と同様に胃腸障害の被験者あたりの発現件数は少なく、投与期間を通して一定に推移しており、前治療の GLP-1 受容体作動薬別による発現状況の違いは認められなかった。

このように、GLP-1 受容体作動薬で治療中の 2 型糖尿病患者に IDegLira を投与したときの有効性及び安全性が 3851 試験から示されている。一方で、当該試験の IDegLira における推奨開始用量は海外における Lira 製剤の開始用量 (0.6 mg) も考慮して 16 単位/0.58 mg から投与されたが、本邦における Lira 製剤の開始用量は 0.3 mg であることを踏まえると、インスリン未治療患者において GLP-1 受容体作動薬から IDegLira へ切り替える場合、Lira の用量が 0.3 mg に近い 10 単位/0.36 mg を推奨開始用量とすることが適切と考える。ただし、当該開始用量には 10 単位の IDeg が含有されていることから、患者の状態を考慮した上で、10 単位/0.36 mg 未満の用量から開始することを検討することが必要な場合もあると考

える。なお、2型糖尿病患者を対象とした欧州の市販後における診療録レビュー調査研究（4264試験）³³⁾において、前治療としてGLP-1受容体作動薬±経口糖尿病薬を使用していた60例の患者のうち、16例が10単位/0.36mg以下の用量でIDegLiraの投与を開始しており、当該患者のベースラインから投与6か月後までのHbA1c変化量（平均値）は-0.9%であり、GLP-1受容体作動薬からIDegLiraに切り替えた患者全体でのHbA1c変化量（-1.0%）と同程度で、安全性については、GLP-1受容体作動薬からIDegLiraに切り替えたすべての患者（60例）において、低血糖は報告されなかった。

以上より、IDeg製剤及びLira製剤の開始用量、並びに経口血糖降下薬とGLP-1受容体作動薬で効果不十分な2型糖尿病患者を対象とした海外3851試験結果等から、GLP-1受容体作動薬で効果不十分な2型糖尿病患者におけるIDegLiraの推奨開始用量は10単位/0.36mgとするが、血糖コントロール等の患者の状態も考慮して、IDegLiraの用量を低用量（10単位/0.36mg未満）から開始するなど慎重に投与することが適切と考える。なお、GLP-1受容体作動薬からIDegLiraへの切替を検討した日本人2型糖尿病患者の成績はなく、海外の投与実績からもGLP-1受容体作動薬で効果不十分な2型糖尿病患者にIDegLiraを10単位/0.36mgから投与した経験は非常に限られていることから、製造販売後調査では、GLP-1受容体作動薬からIDegLiraへ切り替えたときの日本人2型糖尿病患者における安全性について、情報収集を行う予定である（「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項を参照）。

機構は、以下のように考える。GLP-1受容体作動薬で効果不十分な2型糖尿病患者にIDegLiraを投与する場合について、IDegLiraとして16単位/0.58mgを推奨投与量とされた海外3851試験成績において、有効性及び安全性に大きな問題は認められていないことを確認した。以上の臨床試験成績に加え、本邦のLira製剤の開始用量を考慮すると、インスリン未治療のGLP-1受容体作動薬で効果不十分な2型糖尿病患者の開始用量について、経口血糖降下薬のみで効果不十分な2型糖尿病患者と同様の対応とすることで差し支えないと判断する。しかしながら、GLP-1受容体作動薬で治療中の患者におけるIDegLiraへの切替を検討した日本人2型糖尿病患者の成績はなく、Lira製剤の承認開始用量は海外（0.6mg）と本邦（0.3mg）とでは異なり、海外3851試験成績等を含めてもIDegLiraの開始用量を10単位/0.36mg及びそれ以下の用量とした場合の投与経験は非常に限られていることから、製造販売後調査において、GLP-1受容体作動薬で治療中の日本人2型糖尿病患者がIDegLiraへ切り替えたときの安全性について、引き続き情報収集する必要がある。

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。GLP-1受容体作動薬で治療中の2型糖尿病患者が効果不十分に至った場合に、GLP-1受容体作動薬をIDegLiraに切り替えたときの日本人患者における投与情報は得られていない。したがって、IDegLiraの使用実態下において、GLP-1受容体作動薬で治療中の2型糖尿病患者がIDegLiraへ切り替えたときの安全性に係る情報を収集することを目的とした製造販売後データベース調査を実施する予定である。当該データベース調査では、IDegLiraのインスリン成分に起因して、GLP-1受容体作動薬から切り替えたときに生じる可能性のある血糖コントロール関連の事象（低血糖及び高血糖）を特に検討すべき懸念事項として情報収集し、さらにGLP-1受容体作動薬とインスリン製剤

³³⁾ 欧州におけるIDegLiraの使用実態を調査するため、診療録レビュー調査研究（4264試験：European Xultophy Treatment Retrospective Audit (EXTRA) study）が実施され、データ収集時点の6か月以上にIDegLiraの投与を開始した2型糖尿病患者611例を対象に、治療開始から6か月後の有効性及び安全性（低血糖）が評価された。

の単独併用投与から IDegLira 投与へ切り替えた症例についても情報収集する予定である。なお、当該データベース調査における情報収集の手法等の詳細については検討中である。

機構は、申請者の製造販売後における調査の検討方針について特段の問題はないと考える。

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

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（CTD5.3.5.1-1、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。

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。本配合剤は、持効型インスリンアナログであるインスリン デグルデク（遺伝子組換え）とヒト GLP-1 アナログであるリラグルチド（遺伝子組換え）が固定比率で配合された注射剤であり、2型糖尿病における治療の選択肢の一つになり得ると考える。

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)

令和元年 5 月 13 日

申請品目

[販 売 名] ズルトファイ配合注フレックスタッチ
[一 般 名] インスリン デグルデク (遺伝子組換え) / 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 8 月 17 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。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 (4183 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 52 週時までの HbA1c 変化量について、IDegLira 群と IDeg 群の群間差 [95%信頼区間] は -0.63 [-0.75 , -0.52] % であり、IDegLira 群の IDeg 群に対する非劣性が検証され、IDegLira 群と Lira 群の群間差 [95%信頼区間] は -0.48 [-0.60 , -0.37] % であり、Lira 群に対する IDegLira 群の優越性が検証されている。また、IDegLira の投与 52 週間にわたる効果の持続が認められている。さらに、経口血糖降下薬とインスリン製剤との併用療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象として、インスリン製剤から IDegLira への切替えを検討した国内第 III 相試験 (4184 試験) において、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量について、IDegLira 群と IDeg 群の群間差 [95%信頼区間] は -1.28 [-1.50 , -1.06] % であり、IDeg 群に対する IDegLira 群の優越性が検証されている。

以上の結果等から、IDegLira の有効性は示されていると判断した。

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 相試験 (4183 及び 4184 試験) 成績における有害事象の発現状況を踏まえると、低血糖や胃腸障害に関する適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、IDegLira の安全性は許容可能である。また、4183 試験の併用療法別では他の経口血糖降下薬と比較して SU との併用で血糖値確定低血糖¹²⁾の発現割合及び単位時間あたりの発現件数が高い傾向が認められているが、その他の事象の発現状況や 4184 試験の前治療別による安全性への影響については特段の問題は認められていないと考える。

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 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、以下のように考えた。IDegLira の臨床的位置付けについて、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 (4183 試験) 及び経口血糖降下薬とインスリン製剤との併用療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象にインスリン製剤から IDegLira への切替えを検討した国内第 III 相試験 (4184 試験) において、IDegLira の有効性が示されており (審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」の項を参照)、安全性は許容可能である (審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」の項を参照)。また、インスリン製剤と GLP-1 受容体作動薬の 2 つの各注射剤の有効成分を 1 回の注射で投与できる利便性を有するとの申請者の説明について理解できること等も踏まえると、IDeg と Lira が配合された注射剤である IDegLira は、2 型糖尿病における新たな治療選択肢の 1 つになり得ると考える。

また、IDegLira の主な投与対象について、IDegLira において得られた臨床試験成績を考慮すると、経口血糖降下薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者、インスリン製剤で効果不十分な 2 型糖尿病患者又は GLP-1 受容体作動薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者が主な投与対象であるとする申請者の説明は理解可能である。しかし、いずれの試験も糖尿病治療薬で効果不十分な患者を対象としており、食事・運動療法のみで効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に IDegLira を投与した試験成績は得られていない。したがって、食事・運動療法に加え、糖尿病治療薬で十分な効果が得られない 2 型糖尿病患者が、IDegLira の主な投与対象と考えられる。

以上の主な投与対象に関する考えに加え、IDegLira はインスリンを含有する配合剤であることを踏まえ、機構は、インスリン製剤である IDeg の効能・効果 (「インスリン療法が適応となる糖尿病」) を考慮した以下の効能・効果とし、それに関連する注意の項では、本剤の主な投与対象を具体的に記載することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断に関して議論した結果、以下の意見が示された上で、当該判断は専門委員に支持された。

- ・ IDegLira において実施された臨床試験の成績を踏まえると、機構の判断は妥当と考える。
- ・ IDegLira は、主として、IDeg による空腹時血糖の低下、及び Lira による食後血糖の低下が期待できるため、インスリン療法を適応する必要がある 2 型糖尿病患者に対して、IDegLira の投与は各単剤を投与するよりも良好な血糖コントロールが得られる可能性があると考ええる。

機構は、効能・効果を以下のように変更し、効能・効果に関連する注意の項を以下のように記載するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる 2 型糖尿病

【効能・効果に関連する注意】

本剤は食事療法・運動療法に加え、糖尿病用薬による治療で効果不十分な場合に使用を検討すること。

1.4 用法及び用量について

1.4.1 IDegLira の用量比及び最大用量について

機構は、以下のように考えた。IDegLira の用量比（IDeg/Lira として、1 単位/0.036 mg）及び最大用量（50 単位/1.8 mg）について、IDeg 製剤及び Lira 製剤の各用法・用量、本邦における IDeg 製剤と Lira 製剤の併用実態及び国内第 III 相試験成績から適切であるとする申請者の説明に特段の問題はないと判断するが、最大用量（50 単位/1.8 mg）を投与しても効果不十分な場合には、他の糖尿病治療薬での治療を検討する旨を注意喚起することが適切である。

1.4.2 開始用量について

1.4.2.1 インスリン以外の糖尿病用薬で治療中の 2 型糖尿病患者について

機構は、以下のように考えた。インスリン未治療の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（4183 試験）では、IDegLira の推奨開始用量は IDeg/Lira として 10 単位/0.36mg とされ、治験責任（分担）医師は、当該推奨用量や個々の被験者の状態に基づき開始用量を決定した。当該試験における大部分の被験者での IDegLira の開始用量は 10 単位/0.36 mg から選択されているが、10 単位/0.36 mg 未満で開始された被験者もおり、当該被験者の有効性及び安全性に大きな問題は認められていないことを確認した。また、本邦で市販されている Basal インスリンの開始用量は 4～20 単位とされ、インスリン未治療の糖尿病患者では低用量から開始するなど慎重にインスリンの投与を行う旨が添付文書にて注意喚起がなされていることから、IDegLira においても患者の状態に応じて開始用量を考慮し、慎重に投与する必要がある。

また、GLP-1 受容体作動薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者に IDegLira を投与する場合について、IDegLira として 16 単位/0.58 mg を推奨投与量とされた海外 3851 試験²⁵⁾成績において、有効性及び安全性に大きな問題は認められていないことを確認した。以上の臨床試験成績に加え、本邦の Lira 製剤の開始用量を考慮すると、インスリン未治療の GLP-1 受容体作動薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者の開始用量について、経口血糖降下薬のみで効果不十分な 2 型糖尿病患者と同様の対応とすることで差し支えないと判断した。しかしながら、GLP-1 受容体作動薬で治療中の患者における IDegLira への切替えを検討した日本人 2 型糖尿病患者の成績はなく、Lira 製剤の承認開始用量は海外（0.6 mg）と本邦（0.3 mg）とは異なり、海外 3851 試験成績等を含めても IDegLira の開始用量を 10 単位/0.36 mg 及びそれ以下の用量とした場合の投与経験は非常に限られていることから、製造販売後調査において、GLP-1 受容体作動薬で治療中の日本人 2 型糖尿病患者が IDegLira へ切り替えたときの安全性について、引き続き情報収集する必要がある（製造販売後の検討事項については「1.5 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

以上を踏まえ、インスリン未治療の糖尿病用薬（経口血糖降下薬、GLP-1 受容体作動薬）で効果不十分な 2 型糖尿病患者については、10 単位/0.36 mg を推奨開始用量とし、血糖コントロール等の患者の状態に応じてより低用量から投与を開始する旨の注意喚起を行うことが適切である。

1.4.2.2 インスリン治療中の 2 型糖尿病患者について

機構は、以下のように考えた。経口血糖降下薬とインスリン製剤で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 試験（4184 試験）では、前治療のインスリン製剤（インスリン製剤の種類：Basal インスリン又は混合型/配合溶解インスリン、1 日総インスリン投与量：20～50 単位）から IDegLira に切り

替えたときの IDegLira の推奨開始用量は IDeg/Lira として 10 単位/0.36 mg とし、治験責任（分担）医師の判断によって 16 単位/0.58 mg まで開始用量を選択可能とされた。当該試験成績を踏まえると、インスリン製剤で効果不十分な 2 型糖尿病患者における IDegLira の推奨開始用量を 10 単位/0.36 mg とすること、また、前治療のインスリン投与量や血糖コントロール等の患者の状態も考慮して、開始用量として 16 単位/0.58 mg までの範囲で増減できることについて、開始用量が 10 単位/0.36 mg 超～16 単位/0.58 mg までの被験者の有効性及び安全性に大きな問題はなかったことから、当該開始用量範囲は受入れ可能と判断した。なお、当該試験において、開始用量を 10 単位/0.36 mg から 16 単位/0.58 mg までの範囲で IDegLira を投与した結果、前治療の 1 日総インスリン投与量が 30 単位以上の被験者が当該開始用量の範囲で IDegLira に切り替えたときに、切替え初期の血糖コントロールが悪化する傾向が認められており、前治療の 1 日総インスリン投与量がより高い被験者ではその傾向は顕著であった。そのため、特に前治療の 1 日総インスリン投与量が高い患者に IDegLira を投与する場合には、投与初期の血糖コントロールの悪化に注意が必要であり、IDegLira の投与にあたっては経過を十分に観察する旨を注意喚起する必要がある。

専門協議において、「1.4.2 開始用量について」の項の機構の判断は専門委員に支持された。また、専門委員より、以下の意見が示された。

- ・経口血糖降下薬で治療中の 2 型糖尿病患者に対して、Basal インスリンを導入する場合は、治療に対する反応性が個人によって異なるため、10 単位よりも低い単位から治療を開始し、血糖の反応をみることが多い。そのため、IDegLira の開始用量を 10 単位/0.36 mg から投与する場合は、IDeg 製剤の 10 単位よりも強い効果が得られる可能性があるため、より慎重に投与量を考える必要がある。

なお、IDegLira の単位については、申請者より、インスリン製剤とその他の注射用の血糖降下薬の配合剤として、新たに「用量ステップ」という用語を用いることとしていたが、関係職能団体である公益社団法人 日本糖尿病協会の専門家から、「用量ステップ」を用いるとカルテ記入時に投与量単位としては長すぎるという意見が示されたこと、さらに、同協会の糖尿病医薬品・医療機器等適正化委員会より、インスリン製剤や GLP-1 受容体作動薬の単剤での用量単位と誤認される可能性があること等から、「ドーズ」を用いるよう要望されたことから、IDegLira の単位として「ドーズ」を用いることとした旨が説明された。

機構は、IDegLira の単位とする「ドーズ」について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供することを申請者に求め、申請者は了解した。その上で、用法・用量を以下のように変更し、専門委員からの意見も踏まえて用法・用量に関連する注意及び重要な基本的注意の項を以下のように記載するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

【用法・用量】

通常、成人では、初期は 1 日 1 回 10 ドーズ（インスリン デグルデク/リラグルチドとして 10 単位/0.36 mg）を皮下注射する。投与量は患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 50 ドーズ（インスリン デグルデク/リラグルチドとして 50 単位/1.8 mg）を超えないこと。注射時刻は原則として毎日一定とする。なお、本剤の用量単位である 1 ドーズには、インスリン デグルデク 1 単位及びリラグルチド 0.036 mg が含まれる。

【用法・用量に関連する注意】

- 本剤はインスリン デグルデクとリラグルチドを配合した製剤であるため、投与量は慎重に決定すること。なお、本剤は1～50 ドーズの投与量を1 ドーズ刻みで調節可能である。
- 本剤の開始時は、以下の点に注意すること。
 - 1) インスリン製剤 (Basal インスリン又は混合型/配合溶解インスリン) 以外の糖尿病用薬による治療で効果不十分な場合
 - ・ 患者の状態に応じて、低用量 (10 ドーズ未満) からの投与も考慮するなど、慎重に投与を開始すること。
 - ・ GLP-1 受容体作動薬による治療で効果不十分な場合に本剤を投与するにあたっては、前治療の GLP-1 受容体作動薬の投与を中止し、本剤と併用しないこと。週1回投与などの持続性 GLP-1 受容体作動薬による治療から本剤に切り替える場合は、その作用持続性を考慮し、次回に予定していた投与タイミングから本剤の投与を開始すること。
 - 2) インスリン製剤 (Basal インスリン又は混合型/配合溶解インスリン) による治療で効果不十分な場合
 - ・ 開始用量は、通常、1日1回10 ドーズであるが、前治療のインスリン投与量や患者の状態に応じて、1日1回16 ドーズ (インスリン デグルデク/リラグルチドとして16 単位/0.58 mg) までの範囲で増減できる。
 - ・ 本剤の投与にあたっては、前治療のインスリン製剤 (Basal インスリン又は混合型/配合溶解インスリン) の投与を中止し、本剤と併用しないこと。
- 本剤の1日用量として50 ドーズを超える用量が必要な場合は、他の糖尿病用薬への切替えを検討すること。

【重要な基本的注意】

- ・ 本剤の投与開始時及びその後数週間は血糖コントロールのモニタリングを十分に行うこと。特に、高用量のインスリン製剤 (Basal インスリン又は混合型/配合溶解インスリン) を投与している患者が本剤に切り替える場合は、血糖コントロールが一時的に悪化する可能性があることから、注意すること。

1.5 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.5 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 IDegLira の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 31 に示す安全性検討事項を設定すること、表 32 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 31 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・低血糖 ・免疫原性（アレルギー反応及び注射部位反応） ・胃腸障害 ・急性膵炎 ・腸閉塞 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺髄様癌（甲状腺 C 細胞腫瘍） ・新生物 ・抗インスリン抗体産生の影響 ・投与過誤（新たな用量単位による投与量設計間違い、注射用の糖尿病用薬との取り違えを含む） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ GLP-1 受容体作動薬（インスリン製剤との併用を含む）からの本剤切替え時の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 32 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追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・製造販売後データベース調査 [GLP-1 受容体作動薬（インスリン製剤との併用を含む）からの本剤切替え時の安全性] 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・適正使用のための患者向け資材の作成及び配布

2. 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、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新医療用配合剤であることから再審査期間は 4 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬へ該当すると判断する。

[効能・効果]

インスリン療法が適応となる 2 型糖尿病

(申請時より下線部追加)

[用法・用量]

通常、成人では、初期は 1 日 1 回 10 ドーズ（インスリン デグルデク/リラグルチドとして 10 単位/0.36 mg） を皮下注射する。投与量は患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 50 ドーズ（インスリン デグルデク/リラグルチドとして 50 単位/1.8 mg） を超えないこと。注射時刻は原則として毎日一定とする。なお、本剤の用量単位である 1 ドーズには、インスリン デグルデク 1 単位及びリラグルチド 0.036 mg が含まれる。

(申請時より下線部変更)

[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

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the Concentration Time Curve	血中濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
B/T	Bound over total radioactivity	交叉抗体価
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GIR	Glucose infusion rate	グルコース注入速度
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	High density lipoprotein	高比重リポタンパク
HLT	High Level Term	高位語
IDeg	— (該当なし)	インスリン デグルデク (遺伝子組換え)
IDeg 製剤	— (該当なし)	トリーバ注 フレックスタッチ、同注 ペンフィル
IDegLira	— (該当なし)	ゾルトファイ配合注フレックスタッチ
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	Low density lipoprotein	低比重リポタンパク質
Lira	— (該当なし)	リラグルチド (遺伝子組換え)
Lira 製剤	— (該当なし)	ビクトーザ皮下注 18 mg
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
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred terms	基本語
QbD	Quality by design	クオリティー・バイ・デザイン
RIA	Subtraction radioimmuno assay	放射免疫測定
■HPLC	■ high performance liquid chromatography	■ 高速液体クロマトグラフィー
■HPLC	■ high pressure liquid chromatography	■ 高速液体クロマトグラフィー
SGLT2	Sodium glucose co-transporter 2	ナトリウム・グルコース共輸送担体
SMBG	Self-Monitoring of Blood Glucose	血糖自己測定
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SU	Sulfonylurea	スルホニルウレア薬
t _{max}	Time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血中濃度到達時間
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
TZD	Thiazolidinedione	チアゾリジン薬

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	－（該当なし）	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
メトホルミン	－（該当なし）	メトホルミン塩酸塩