ゾルトファイ配合注フレックスタッチ

2.5 臨床に関する概括評価

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 5
表目次 5
略語一覧 6
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 開発の経緯 7
2.5.1.2 IDegLira の特性 8
2.5.1.3 IDegLira の臨床的位置づけ 9
2.5.1.3.1 日本における IDeg とリラグルチド併用の使用実態 9
2.5.1.3.1.1 インスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用実態 9
2.5.1.3.1.2 Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用における投与量及び投与量比 11
2.5.1.3.2 海外における IDegLira の使用実態 12
2.5.1.3.2.1 ベースラインの治療及び患者背景 13
2.5.1.3.2.2 有用性 15
2.5.1.3.2.3 低血糖 17
2.5.1.3.2.4 要約 17
2.5.1.3.3 日本における IDegLira の臨床的位置づけ 18
2.5.1.4 臨床開発プログラム 19
2.5.1.4.1 IDegLira の臨床試験 19
2.5.1.4.2 日本の規制当局との協議 20
2.5.1.4.3 臨床データパッケージ 21
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 23
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 24
2.5.3.1 臨床薬理プログラム 24
2.5.3.2 薬物動態 24
2.5.3.2.1 単回投与後の薬物動態 24
2.5.3.2.2 定常状態での薬物動態 25
2.5.3.2.3 薬物動態に対する共変量の影響 25
2.5.3.3 薬力学的作用 26
2.5.3.3.1 HbA1c における曝露量-反応関係 26
2.5.4 有効性の概括評価 28
2.5.4.1 試験デザイン及び方法 28

2.5.4.1.1 試験デザインの主な特徴 28
2.5.4.1.2 投与方法 29
2.5.4.1.3 試験対象集団 29
2.5.4.1.4 統計手法 30
2.5.4.2 結果 31
2.5.4.2.1 HbA1c 及びインスリン投与量に関するエンドポイント 31
2.5.4.2.2 空腹時血糖値 34
2.5.4.2.3 食後の血糖コントロール 35
2.5.4.2.4 体重 36
2.5.4.2.5 患者報告アウトカム 36
2.5.4.3 海外臨床試験の有効性成績（3851 試験、GLP-1 受容体作動薬からの切り替え） 37
2.5.4.4 推奨用法・用量 38
2.5.4.5 効果の持続 39
2.5.5 安全性の概括評価 41
2.5.5.1 安全性対象集団及び曝露 41
2.5.5.2 有害事象 42
2.5.5.2.1 比較的よくみられる有害事象 44
2.5.5.2.2 死亡 45
2.5.5.2.3 重篤な有害事象 45
2.5.5.2.4 試験の中止に至った有害事象 45
2.5.5.2.5 他の重要な有害事象 45
2.5.5.2.5.1 心血管系事象 46
2.5.5.2.5.2 新生物 47
2.5.5.2.5.3 膵炎 47
2.5.5.2.5.4 甲状腺疾患 47
2.5.5.2.5.5 胃腸障害の有害事象 48
2.5.5.2.5.6 腎機能の悪化 48
2.5.5.2.5.7 低血糖 48
2.5.5.2.5.8 免疫原性 49
2.5.5.2.5.9 他の安全性領域の有害事象 50
2.5.5.3 抗体産生 50
2.5.5.4 その他の安全性評価項目 50
2.5.5.5 内因性及び外因性民族的要因 51
2.5.5.6 海外試験における安全性情報 52

2.5.5.6.1 3851 試験－GLP-1 受容体作動薬からの切り替え 52
2.5.5.6.2 グローバル併合データの安全性情報 54
2.5.5.7 市販後データ 54
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 55
2.5.6.1 治療背景 55
2.5.6.1.1 疾患 55
2.5.6.1.2 日本の治療実態 55
2.5.6.2 ベネフィット 56
2.5.6.3 リスク 58
2.5.6.4 ベネフィットとリスクに関する評価 59
参考文献 60

図目次

ページ

図 2.5.1-1　リラグルチドの治療別の患者割合 10
図 2.5.1-2　ベースライン時の治療（EXTRA 及び PAX） 14
図 2.5.1-3　IDegLira の投与量及び HbA1c のベースラインからの変化量（EXTRA） 16
図 2.5.1-4　IDegLira の臨床開発プログラム 20
図 2.5.1-5　日本における IDegLira の承認申請臨床データパッケージ 21
図 2.5.3-1　IDegLira 投与及び IDeg（単剤）投与における HbA1c のベースラインからの変化量と IDeg の用量（A）及び曝露量（B）のプロット 27
図 2.5.3-2　IDegLira 投与及びリラグルチド（単剤）投与における HbA1c のベースラインからの変化量とリラグルチドの用量（A）及び曝露量（B）のプロット 27
図 2.5.4-1　HbA1c（%）及びインスリン投与量の平均の経時推移 33

表目次

ページ

表 2.5.1-1　IDeg とリラグルチドの併用開始前の治療 11
表 2.5.1-2　ベースライン特性（EXTRA） 13
表 2.5.1-3　ベースライン特性（PAX） 15
表 2.5.1-4　IDegLira の開始用量（EXTRA） 17
表 2.5.1-5　IDegLira の承認申請臨床データパッケージに含まれる評価資料 22
表 2.5.4-1　プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントの仮説検定及び多重性の調整 31
表 2.5.4-2　HbA1c のベースラインからの変化量 - FAS 32
表 2.5.4-3　HbA1c のベースラインからの変化量 - 主要解析 - FAS 32
表 2.5.4-4　空腹時血糖値のベースラインからの変化量 - 統計解析 - FAS 34
表 2.5.4-5　体重のベースラインからの変化量 - 統計解析 - FAS 36
表 2.5.5-1　曝露状況－SAS 42
表 2.5.5-2　有害事象の概要 - SAS（4183 試験） 43
表 2.5.5-3　有害事象の概要 - SAS（4184 試験） 44

略語一覧

α-GI	:	α-glucocidase inhibitor（α-グルコシダーゼ阻害薬）
ADA	:	American Association of Clinical Endocrinologists（米国糖尿病学会）
AUC	:	area under the curve（曲線下面積）
BG	:	blood glucose（血糖値）
BMI	:	body mass index〔体容量指数：体重(kg)／身長$(m)^2$〕
CI	:	confidence interval（信頼区間）
C_{max}	:	maximum concentration（最高血中濃度）
DTR-QOL	:	Diabetes Therapy-Related Quality Of Life（糖尿病 QOL 質問表）
EQ-5D-5L	:	five-level EuroQol five-dimensional questionnaire
ETD	:	estimated treatment difference（群差の推定値）
EXTRA	:	European Xultophy Treatment Retrospective Audit
FAS	:	full analysis set（最大の解析対象集団）
GLP-1	:	glucagon-like peptide-1（グルカゴン様ペプチド-1）
GLP-1 RA	:	glucagon-like peptide-1 receptor agonist（GLP-1 受容体作動薬）
HbA1c	:	glycosylated haemoglobin（グリコヘモグロビン A1c）
ICH	:	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
IDeg	:	insulin degludec（インスリン デグルデク）
IDegLira	:	insulin degludec/liraglutide（インスリン デグルデク／リラグルチド）
LOCF	:	last observation carried forward
MACE	:	major adverse cardiovascular event（主要な心血管イベント）
MDI	:	multiple daily-dose insulin injections（インスリン頻回注射療法）
MedDRA	:	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
OAD	:	oral anti-diabetic drug（経口糖尿病薬）
PAX	:	Pre-post Assessment of A1C Reduction observed with Xultophy 100/3.6
PK	:	pharmacokinetic（薬物動態）
PMDA	:	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
PYE	:	patient years of exposure
SAS	:	safety analysis set（安全性解析対象集団）
SD	:	standard deviation（標準偏差）
SGLT2	:	sodium-glucose cotransporter-2（ナトリウム-グルコース共輸送体 2）
SU	:	Sulphonylureas（スルホニルウレア薬）
TZD	:	Thiazolidinediones（チアゾリジン薬）

注：IDegLira の臨床試験は、プロジェクト番号（NN9068）と固有の 4 桁の番号にて特定する。本書では、臨床試験は 4 桁の固有の番号「XXXX」を用いて「XXXX 試験」と表記する。

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　開発の経緯

2 型糖尿病は進行性の代謝疾患であり、インスリン抵抗性及びインスリン分泌障害を特徴とする。日本において糖尿病患者の大部分（95%以上）は 2 型糖尿病に分類される。この数十年間で、食習慣の変化や身体活動の低下といった生活様式の変化により、日本における糖尿病患者数は増大した。平成 28 年の国民健康・栄養調査（2017 年報告）[1]では、日本において、糖尿病が強く疑われる人（HbA1c が 6.5%以上又は質問票で「現在糖尿病の治療を受けている」と答えた人）の数は約 1000 万人と推定されている。

2 型糖尿病は進行性の疾患であることから、経口糖尿病薬単剤又は 2 剤併用による治療では安定した血糖コントロールが得られなくなることは少なくない。「糖尿病治療ガイド（日本糖尿病学会編・著）」[2]では、ライフスタイルの改善と薬物療法の組み合わせによる段階的な治療のアプローチが提案されている。1 種類の薬剤による治療から開始し、経口糖尿病薬の多剤併用療法、経口糖尿病薬とグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬又はインスリンとの併用療法、あるいはインスリンと GLP-1 受容体作動薬との併用療法の導入を検討することが推奨されている。

複数の大規模臨床研究〔熊本スタディ、ADVANCE trial 及び UK Prospective Diabetes Study（UKPDS）など〕において、長期的な糖尿病合併症のリスクを低減するためには、厳格な血糖コントロールを維持することが重要であると示されている[3, 4, 5, 6, 7, 8]。しかしながら、多くの 2 型糖尿病患者において、長期にわたる細小血管合併症及び大血管合併症を最小限に抑えるために推奨される血糖コントロールは達成されていない[9, 10, 11]。2 型糖尿病患者では、病態の進行に伴いインスリン分泌不全となり、適切な血糖コントロールを得るためにインスリンによる治療が必要となることも少なくない。

インスリン治療においては、低血糖及び低血糖に対する恐れが、目標とする血糖コントロールに到達できない主な要因及び最適なタイミングでインスリン治療を導入できない障壁となっている[12,13,14,15,16]。また、インスリン治療による体重増加も、2 型糖尿病患者におけるインスリン治療を躊躇する要因の一つと考えられる[17]。2 型糖尿病の治療オプションを検討する際に、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、様々な臓器に関連する疾患であることを考慮することが重要である。このため、最適な血糖コントロールは、インスリン治療のみで達成できないことも多く、多角的な治療アプローチが必要となる[18]。近年、Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用療法は、世界的に標準的な治療の 1 つとなっており、日本においても、本治療を実施する患者数は年々増加している（詳細は 2.5.1.3.1 参照）。Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用療法は、臨床試験においても良好な結果が得られており[19, 20]、この治療法は、日本糖尿病学会の最新ガイドライン及び米国糖尿病学会ならびに欧州糖尿病学会による 2 型糖尿病患者の高血糖の管理に関する position statement に掲載されている[2, 21]。

また、同一の患者が複数の薬剤を併用すること、すなわち多剤併用（ポリファーマシー）は、2 型糖尿病及び合併症を有する患者（特に高齢者）において注目される医療上の課題である。多剤併用によって、副作用、薬物相互作用及び処方カスケードのリスクが上がり、医療費の増加及び生活の質の低下につながる[22,23,24]。また、多剤併用は、治療に対するアドヒアランス及びコンプライアンスを低下させ、処方された様々な薬剤の保管、管理及び使用、ならびにそれぞれの薬剤に対する理解を要することで個々の患者にとって負担となる[24]。多剤併用の必要性を減らし、より効果的で安全かつ簡便な利便性の高い治療法が必要とされている。

インスリン デグルデク／リラグルチド（IDegLira）は、インスリン デグルデク（IDeg、持効型 Basal インスリン）とリラグルチド（GLP-1 受容体作動薬）の持つそれぞれのベネフィットを 1 日 1 回の注射で提供可能な製剤として開発された。

患者の視点から、2 つの注射製剤の有効成分を 1 回の注射で投与可能であるという利便性及び Basal インスリン製剤と同様の用量調節法を用いることができる点は、治療目標の達成を容易にすることが期待される。

2 つの有効成分の作用を併せ持つ IDegLira による治療により、2 型糖尿病患者において、Basal インスリンに比べ低血糖及び体重増加のリスクを抑えながら、空腹時及び食後の血糖コントロールを改善することが期待される。また、リラグルチド単剤での治療と比較して、IDegLira では用量漸増が緩徐であるため、胃腸障害の副作用の発現頻度が低くなると考えられる。これらのことは、IDegLira のグローバル臨床試験プログラムで確認されている。IDegLira は 2 型糖尿病治療薬として海外（欧州及び米国を含む）で承認を取得し（初回承認：2014 年）、既に販売されており、日本においても、IDegLira はインスリン治療の障壁となる問題（低血糖リスク等）を解決しながら血糖コントロールを改善できる、2 型糖尿病の新たな治療オプションとなると考えられる。

2.5.1.2 IDegLira の特性

IDegLira は、持効型 Basal インスリンである IDeg と GLP-1 受容体作動薬であるリラグルチドが固定比率で配合された、これまでにない全く新規のカテゴリーの配合剤である。

Basal インスリンアナログである IDeg は、1 型及び 2 型糖尿病の治療薬（1 日 1 回皮下投与）として、2012 年の最初の承認（日本）以降、これまでに多くの国々で承認を取得している（販売名：トレシーバ®）。IDeg は、臨床用量での作用持続時間が 42 時間を超えており、平坦かつ安定した薬力学的作用プロファイルを示し、血糖降下作用の日間変動が小さいという特徴を有している。

内因性のヒト GLP-1 アナログであるリラグルチドは、2009 年の最初の承認以降（日本は 2010 年）、「ビクトーザ®」の販売名で 2 型糖尿病患者の治療薬として多くの国々で承認を取得している。2 型糖尿病患者の治療におけるリラグルチド（1 日 1 回皮下投与）の承認最高用量は、日本では 0.9 mg、海外は 1.8 mg である。日本では、2018 年 7 月にリラグルチドの最高用量を 1.8 mg とする承認事項一部変更承認申請を行い、現在審査中である。リラグルチドはグルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進

し、血糖値が高い場合にグルカゴン分泌を抑制する。また、リラグルチドは空腹感を低減し、エネルギー摂取量の低下に関連する作用機序により、体重及び体脂肪を減少させる。

IDegLira はペン型注入器と一体化したプレフィルド製剤として提供される（1 mL あたり IDeg 100 単位とリラグルチド 3.6 mg）。この IDeg とリラグルチドの配合比率は固定であり、IDegLira の用量を増減しても両有効成分の比率は一定となる。IDegLira は、最適な血糖コントロールと低血糖リスクのバランスを考慮しながら、患者個々の必要性に応じて投与する製剤である。Basal インスリン製剤による治療と同様に、患者の空腹時血糖値に基づく投与量調節を用いて血糖コントロールを最適化する。IDeg 1 単位／リラグルチド 0.036 mg ずつの投与量調節が可能であり、プレフィルド製剤のペンで、1 回の投与において 1 から 50 の範囲（IDeg：1～50 単位、リラグルチド：0.036～1.8 mg に相当）で設定できる。なお、IDegLira の臨床開発プログラムでは、投与量の単位に「用量ステップ」を用いた。これに従い、本文書では IDegLira の投与量の単位は「用量ステップ」とした。

2.5.1.3 IDegLira の臨床的位置づけ

2.5.1.3.1 日本における IDeg とリラグルチド併用の使用実態

日本において、ビクトーザ®の効能・効果を「2 型糖尿病」とする承認事項一部変更承認取得後（2014 年 8 月）、リラグルチドと Basal インスリン製剤（IDeg を含む）の併用療法は、よくみられる治療法の 1 つとなった。

以下の項では、IDegLira による治療の対象となり得る患者層を支持する情報の一部として、IDegLira の有効成分である IDeg とリラグルチドの併用を含め、日本におけるインスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用の使用実態について記載する。

インスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用（IDeg とリラグルチドの併用を含む）について、日本における使用実態に関する詳細情報は Module 5.3.5.4, Use of the free combination of basal insulin and GLP-1 RA in Japanese patients を参照のこと。

2.5.1.3.1.1 インスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用実態

インスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用の使用実態について、処方データ〔2014 年 1 月～2017 年 3 月（[redacted]提供）、2008 年 4 月～2017 年 8 月（[redacted]提供）〕から得られた情報に基づき検討した。

2014 年 1 月から 2017 年 3 月までの処方データ（[redacted]提供）から、日本において GLP-1 受容体作動薬とインスリンの併用を実施する患者数は比較的多い〔GLP-1 受容体作動薬の使用患者の[redacted]%以上、リラグルチドの使用患者の[redacted]%以上（図 2.5.1-1）を占める〕ことが示されている。GLP-1 受容体作動薬は、さまざまなインスリン療法との組み合わせで使用されており、その中でも、Basal インスリンとの併用はよくみられる組み合わせである（Module 5.3.5.4 参照）。

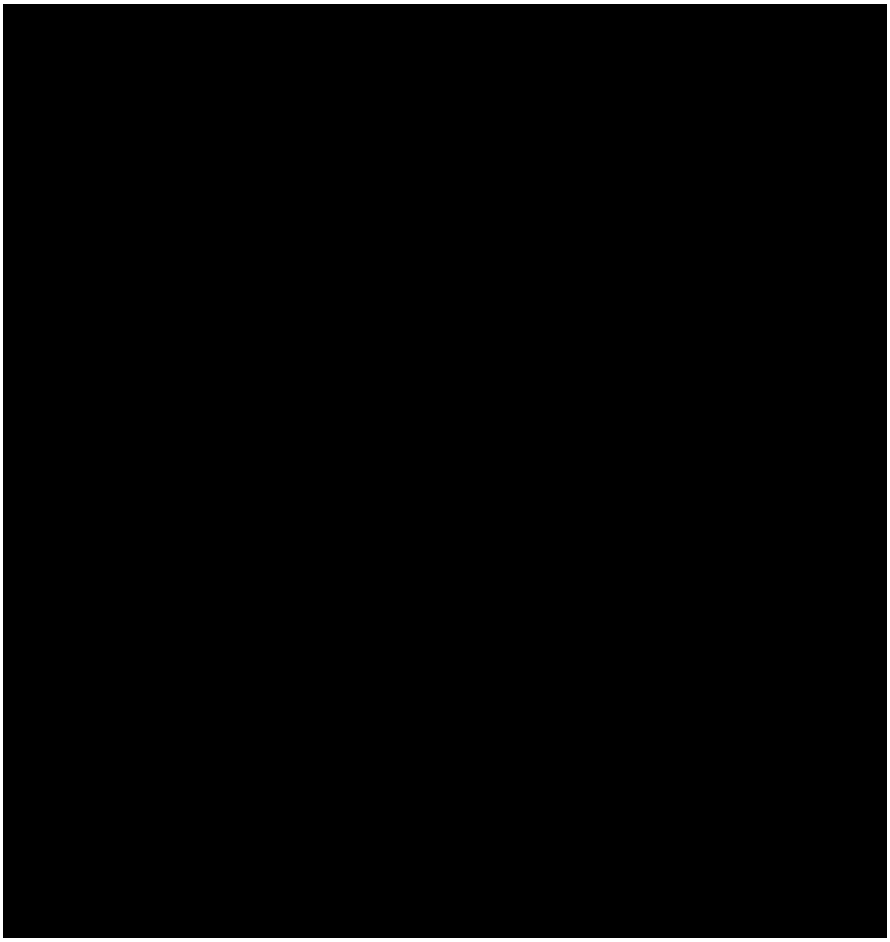


図 2.5.1-1　　リラグルチドの治療別の患者割合

IDeg とリラグルチドの併用のみに注目したデータ〔2008 年 4 月～2017 年 8 月（[redacted]提供）〕では、IDeg とリラグルチドの併用を実施している患者の多くは、併用実施前に Basal インスリンによる治療を受けていた（表 2.5.1-1）。IDeg とリラグルチドの併用を開始する患者の中には、経口糖尿病薬や GLP-1 受容体作動薬による治療（それらの併用を含む）を実施していた患者も認められた。また、「該当無し（none）」に分類された[redacted]例の患者は、IDeg とリラグルチドの併用開始前 35 日以内に糖尿病治療薬を処方された実績がない患者である。このうち、[redacted]例は 6 ヵ月（185 日）にわたり糖尿病治療薬を処方された実績がない患者である。

表 2.5.1-1　　IDeg とリラグルチドの併用開始前の治療



2.5.1.3.1.2　Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用における投与量及び投与量比

リラグルチド臨床開発プログラムに含まれる 3925 試験は、日本人 2 型糖尿病患者におけるリラグルチドとインスリンとの併用について検討した試験であった（本試験のデータは 2013 年 9 月 26 日にリラグルチドの承認事項一部変更承認申請時に提出された）。本試験は、日本人 2 型糖尿病患者 257 例を、リラグルチド又はプラセボの投与（いずれも前治療のインスリン治療を継続）に均等に無作為に割り付けた、多施設共同、二重盲検試験であった。前治療として、Basal インスリンによる治療、混合インスリンによる治療又は Basal-Bolus 療法を行っていた被験者の割合は、それぞれ約 40%、40%及び 20%であった。前治療のインスリン投与量は、治験薬投与開始後最初の 16 週間は変更しないこととし、その後の 20 週間ではインスリン投与量を調節した。Basal インスリンとの併用のサブグループ（100 例）の結果では、Basal インスリン治療にリラグルチド（0.9 mg）を追加した被験者において、投与後 36 週における 1 日インスリン投与量の平均は 27 単位であり、併用療法における Basal インスリンとリラグルチドの投与量の比率は、IDegLira の投与量比（25 単位/0.9 mg）に近い値となった。Basal インスリン+プラセボ群と比較して、Basal インスリン+リラグルチド群で HbA1c の大きな低下が認められた（Basal インスリン＋リラグルチド群：-1.61%、Basal インスリン+プラセボ群：-0.66%）。また、リラグルチドと Basal インスリンの併用療法で予測できない安全性上の問題は認められなかった（Module 5.3.5.4 参照）。

実臨床における IDeg とリラグルチドの併用実態（併用療法時の投与量比を含む）をさらに検討するために、2 つの特定使用成績調査のデータを使用した。

NN1250-4061（IDeg の特定使用成績調査）及び NN2211-4175（リラグルチドの特定使用成績調査）の併合データでは、IDeg とリラグルチドの併用療法を受けている患者は計 351 例であった。本データでは、IDeg とリラグルチドの併用を開始する場合、リラグルチドに IDeg を追加した患者より、IDeg にリラグルチドを追加した患者の方が多かった。IDeg とリラグルチドを併用している患者のほとんどで、リラグルチドの用量は 0.9 mg であった。併用時の IDeg の 1 日インスリン投与量は 2～65 単位の範囲で患者ごとに異なっていたが、併用の最終データ時点における IDeg の投与量は、5 例を除きすべての患

者で 50 単位以下であった。IDeg とリラグルチドの併用における投与量は、IDegLira の用量範囲に概ね含まれており、また、その投与量比には IDegLira の配合比率が含まれていた（Module 5.3.5.4, Use of the free combination of basal insulin and GLP-1 RA in Japanese patients、Section 3.2 参照）。IDeg とリラグルチドの併用開始後には、HbA1c（平均）の低下が認められており、HbA1c の変化量について投与量比による特定の傾向はみられなかった。なお、IDeg とリラグルチドの併用ではリラグルチドの投与量は固定用量からの選択（0.3 mg、0.6 mg 又は 0.9 mg）であるのに対し、IDegLira は 1 用量ステップ（IDeg：1 単位、リラグルチド：0.036 mg）ごとに増減可能な固定比率の製剤であることから、投与量比の比較においてはこれらの違いを考慮すること。

また、上述の日本の特定使用成績調査（NN1250-4061 及び NN2211-4175）では、IDeg とリラグルチドの併用開始前にリラグルチド以外の GLP-1 受容体作動薬を使用していた患者が認められた。これらの患者には、IDeg とリラグルチドの併用開始時に、承認開始用量（0.3 mg）を使うケースとこれより高い用量でリラグルチドを開始するケースの両方がみられた。これらのデータは、日本人患者において、GLP-1 受容体作動薬から IDegLira による治療への移行が想定されること、ならびに IDegLira の開始時用量（IDegLira に含まれるリラグルチドの用量）を患者の状態により個別に調節することの適切性を支持するものであった。

以上のことから、インスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用は日本糖尿病学会の「糖尿病治療ガイド」にも記載されており、実臨床データからも、日本においてこの治療法の有用性が広く認識され、安全性に問題はなく、多くの 2 型糖尿病患者で使用されていることが示された。また、上述の情報及びデータは、IDegLira の配合比率及び開始用量が、日本人糖尿病患者にとって適したオプションであることを支持するものであった。

2.5.1.3.2　　海外における IDegLira の使用実態

2 型糖尿病患者における IDegLira の使用実態は、欧州の診療録レビューによる調査研究〔European Xultophy Treatment Retrospective Audit（EXTRA）study〕[25]で評価されており、また、米国の非介入の後ろ向きコホート調査〔Pre-post Assessment of A1C Reduction observed with Xultophy 100/3.6（PAX）study〕において評価中である。

EXTRA（4264 試験）：

本調査は、完了した欧州で実施した多施設共同の診療録レビューによる調査研究で、データ収集時点の 6 ヵ月以上前に IDegLira の投与を開始した成人 2 型糖尿病の患者を対象とした（N＝611）。主な目的は、治療開始から 6 ヵ月後の血糖コントロールに基づく IDegLira の有用性を評価することであった。本調査は、事前に規定した実施計画書に従って行った。ベースラインの患者背景、ならびに 6 ヵ月間投与後の有効性及び安全性（低血糖）を 2.5.1.3.2.1～2.5.1.3.2.3 に提示する。詳細については、4264 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.4）を参照のこと。

PAX：

本調査は、米国の 2 型糖尿病患者に対する IDegLira の使用に関する、実臨床エビデンスのプログラムであり現在実施中である。本調査には、電子カルテの既存のデータベース（Practice Fusion：本データベースには米国で IDegLira を処方された全患者の一部が含まれる）を用いる。現時点では、患者（N＝410）のベースライン特性のデータのみ当該データベースから抽出されている（データは 2.5.1.3.2.1 参照）[26]。血糖コントロールの改善（電子カルテのデータを使用）に基づく IDegLira の有用性を評価するための実施計画書は現在作成中である。

2.5.1.3.2.1　ベースラインの治療及び患者背景

EXTRA

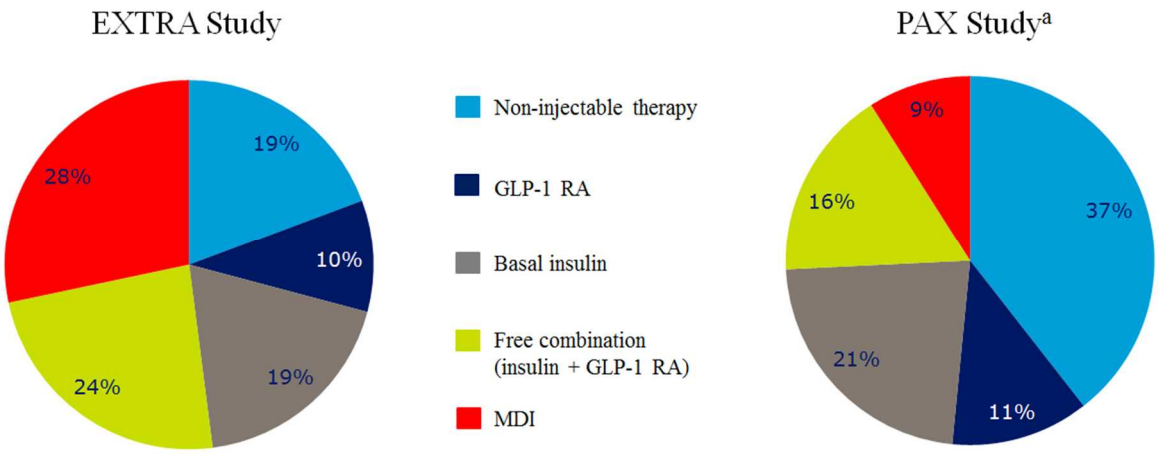
本調査には 611 例の患者を組み入れた。ベースライン特性を表 2.5.1-2 に示す。

ベースライン時の治療は、注射剤以外の治療〔経口糖尿病薬による治療又は薬物療法未実施（N=118、19%）〕、GLP-1 受容体作動薬による治療（N=60、10%）、Basal インスリンによる治療（N=115、19%）、インスリン（Basal／Basal-Bolus／混合型）と GLP-1 受容体作動薬との併用療法（N=145、24%）及びインスリン頻回注射療法（N=173、28%）であった（図 2.5.1-2 参照）。

表 2.5.1-2　ベースライン特性（EXTRA）

	Overall	**Non-injectable therapy**	**GLP-1 RA± OADs**	**Basal insulin ± OADs**	**Free combination of insulin + GLP-1 RA ± OADs**	**MDI ± OADs**
FAS, N (% of overall)	611	118 (19%)	60 (10%)	115 (19%)	145 (24%)	173 (28%)
Male, %	60.4%	66.9%	55.0%	53.0%	64.1%	59.5%
Age, years [N]	61.9 (10.5) [611]	60.8 (10.0) [118]	61.6 (9.3) [60]	61.4 (10.7) [115]	61.0 (10.1) [145]	63.8 (11.2) [173]
Weight, kg [N]	102.8 (21.2) [534]	106.2 (21.0) [98]	103.9 (20.1) [52]	95.4 (20.0) [101]	106.2 (22.8) [127]	102.3 (19.9) [156]
BMI, kg/m^2 [N]	35.1 (6.5) [534]	35.6 (6.5) [98]	36.2 (7.8) [52]	33.0 (5.9) [101]	35.9 (6.8) [127]	35.0 (5.9) [156]
HbA_{1c}, % [N]	8.5 (1.5) [611]	8.9 (1.8) [118]	8.7 (1.4) [60]	8.3 (1.5) [115]	8.3 (1.3) [145]	8.4 (1.5) [173]

Data are mean (SD) and based on full analysis set (FAS), where available; the number of participants with data available [N] is shown in square brackets; Non-injectable therapy: OADs or treatment naïve (not on any antidiabetic treatment at the time the subject initiated IDegLira); MDI: multiple daily-dose insulin injections; OADs: oral antidiabetic drugs; BMI: body mass index; GLP-1 RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist.



Non-injectable therapy: OADs or treatment naïve (not on any antidiabetic treatment at the time the subject initiated IDegLira); GLP-1 RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist; MDI: multiple daily-dose insulin injections; OADs: oral antidiabetic drugs; [a] does not include 22 patients (22/410; 6%) who could not be categorized into the 5 pre-trial treatment regimens; these patients were on bolus insulin only (n=19) or pre-mixed insulin only (n=3).

図 2.5.1-2　　ベースライン時の治療（EXTRA 及び PAX）

PAX

本調査には 410 例の患者を組み入れた（データベースへのアクセス時点で IDegLira の処方がされていた患者が含まれる）。患者のベースライン特性を表 2.5.1-3 に示す。なお、IDegLira の開始用量のデータは収集されていない。

ベースライン時の治療は、注射剤以外の治療〔経口糖尿病薬による治療又は薬物療法未実施（N=153、37%）〕、GLP-1 受容体作動薬による治療（N=47、11%）、Basal インスリンによる治療（N=88、21%）、インスリンと GLP-1 受容体作動薬との併用療法（N=65、16%）及びインスリン頻回注射療法（N=35、9%）であった（図 2.5.1-2 参照）。

表 2.5.1-3　　ベースライン特性（PAX）

	Overall	Non-injectable therapy	GLP-1 RA	Basal insulin	Free combination of insulin + GLP-1 RA	MDI
FAS, N (% of overall)	410[a]	153 (37%)	47 (11%)	88 (21%)	65 (16%)	35 (9%)
Male, %	49.5	51.6	31.9	51.1	52.3	57.1
Age, years	57.8 (11.5)	57.5 (13.1)	58.7 (10.5)	57.3 (10.6)	57.9 (10.5)	56.7 (9.4)
HbA_{1c}, %	9.0 (1.8)	9.6 (1.9)	8.9 (1.6)	9.0 (1.8)	8.4 (1.7)	8.3 (2.0)
Weight, kg	98.4 (23.9)	100.7 (25.7)	90.4 (17.6)	95.1 (25.0)	101.4 (23.8)	103.7 (22.7)
BMI, kg/m^2	34.7 (7.6)	34.7 (8.2)	33.3 (5.9)	34.2 (7.9)	35.8 (7.6)	35.7 (7.9)

Data are mean (SD) and are obtained from the Practice Fusion ambulatory care database (cut-off between May and November, 2017); data are based on full analysis set (FAS); non-injectable therapy: OADs or treatment naïve (not on any antidiabetic treatment at the time the subject initiated IDegLira); MDI: multiple daily-dose insulin injections; OADs: oral antidiabetic drugs; BMI: body mass index; GLP-1 RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist; [a] includes 22 patients (22/410; 6 %) who could not be categorized into the 5 pre-trial treatment regimens; these patients were on bolus insulin only (n=19) or pre-mixed insulin only (n=3).

2.5.1.3.2.2　　有用性

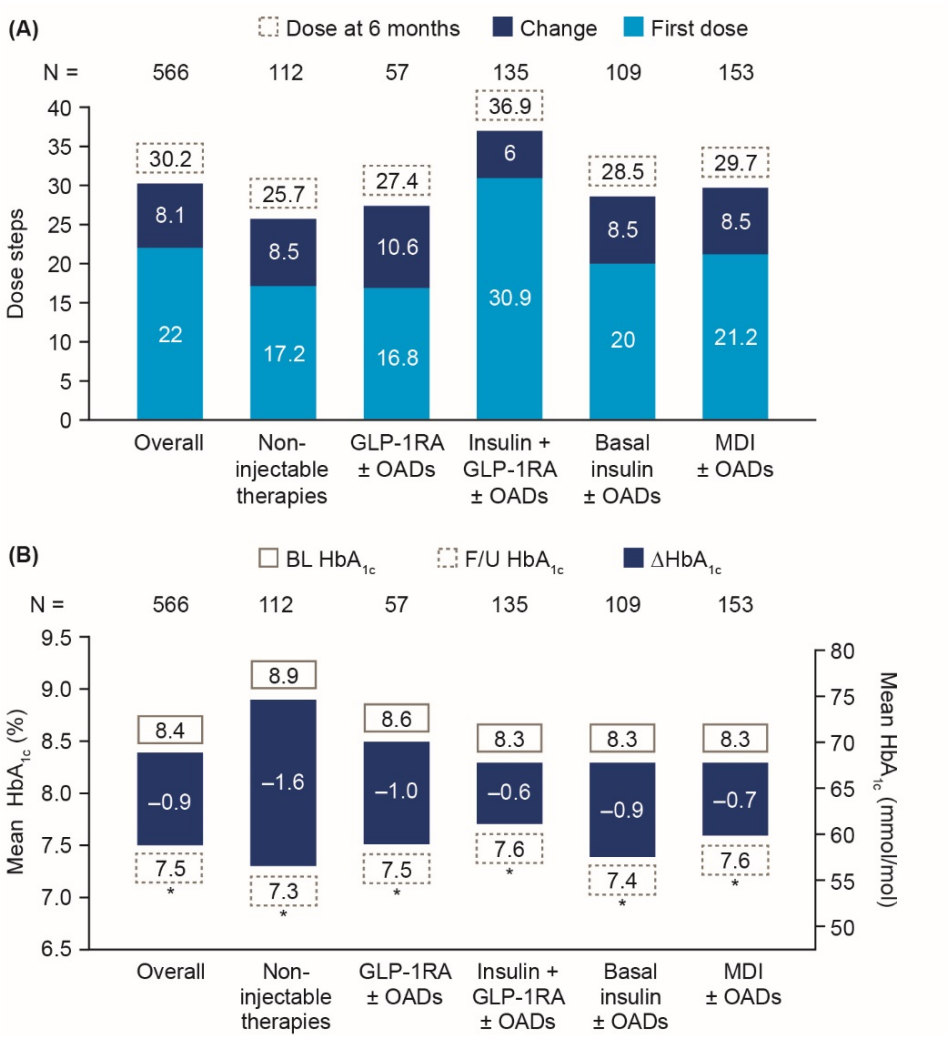
EXTRA

欧州の製品情報概要（Summary of Product characteristics）[27]では、IDegLira の推奨開始用量は、経口糖尿病薬の治療に追加する場合は 10 用量ステップ、GLP-1 受容体作動薬又は Basal インスリンによる治療からの切り替えの場合は 16 用量ステップとされている。実臨床では、個々の患者の必要量に基づき、処方医が開始用量を決定している。

EXTRA において、大部分の患者（63.1%）で、IDegLira の開始用量は 10～20 用量ステップであった（表 2.5.1-4）。IDegLira の開始用量の平均は、16.8 用量ステップ（前治療が GLP-1 受容体作動薬の患者）から 30.9 用量ステップ（前治療がインスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用療法の患者）までの範囲であった（図 2.5.1-3 の A）。投与開始の 6 ヵ月後、全患者における IDegLira の投与量の平均は 30.2 用量ステップであった。

投与開始の 6 ヵ月後、患者全体及び前治療別の各サブグループにおいて、統計的に有意な HbA1c の低下が認められた（図 2.5.1-3 の B）。

体重の平均（標準偏差）は、投与開始の 6 ヵ月後に患者全体でベースラインと比較して 0.7kg（4.8）低下し、有意な減少がみられた（p=0.0127、N=329）。



(A) Change from baseline to 6 months in IDegLira dose; **(B)** Change from baseline to 6 months in HbA_{1c}. BL: baseline; F/U: follow-up; GLP-1RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist; MDI: multiple daily-dose insulin injections; N: number of patients with data at both time points; OADs, oral antidiabetic drugs; *p<0.0001, data based on effectiveness analysis set (EAS; all patients in the FAS having continued IDegLira for at least 6 months after initiation; a low but similar proportion of patients (5.0−11.6%) from the different treatment regimens did not continue IDegLira treatment for at least 6 months). Significance assessed using a two-tailed paired t-test.

図 2.5.1-3　　IDegLira の投与量及び HbA1c のベースラインからの変化量（EXTRA）

表 2.5.1-4　　IDegLira の開始用量（EXTRA）

Starting dose	Number of subjects (N)	Proportion of subjects (%)
EAS, N	566	100
10 dose steps	86	15.2
>10 to ≤20 dose steps	271	47.9
>20 to ≤30 dose steps	117	20.7
>30 to ≤40 dose steps	47	8.3
>40 to ≤50 dose steps	35	6.2
>50 steps	10	1.8

EAS: effectiveness analysis set (all patients in the FAS having continued IDegLira for at least 6 months after initiation; a low but similar proportion of patients (5.0−11.6%) from the different treatment regimens did not continue IDegLira treatment for at least 6 months)

2.5.1.3.2.3　低血糖

EXTRA

本調査の低血糖の評価は、医師が記録した事象（カルテの情報）に限定される。

すべての低血糖〔重大でない低血糖、夜間低血糖、血糖値の基準値の≤ 70 mg/dL（≤ 3.9 mmol/L）で定義されない低血糖を含む〕の発現件数は少なかった。IDegLira の投与開始前の 6 ヵ月間では、9 例で 66 件の低血糖（0.28 件/人･年）が報告され、IDegLira の投与開始後の 6 ヵ月間では、12 例で 15 件の低血糖（0.06 件/人･年）が報告された。

2.5.1.3.2.4　要約

EXTRA 及び PAX のデータに基づき、IDegLira は、海外の実臨床において様々な治療（注射剤以外の治療、GLP-1 受容体作動薬、Basal インスリン、Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用、インスリン頻回注射療法）を実施中の 2 型糖尿病患者で幅広く導入されていることが示された。すなわち、医師は、2 型糖尿病患者の全範囲（糖尿病初期の患者から比較的後期のインスリン頻回注射療法を行う患者まで）にわたって IDegLira を処方している。

EXTRA では、大部分の患者が 10～20 用量ステップで IDegLira の投与を開始した。IDegLira 投与開始の 6 ヵ月後、前治療別の各サブグループにおいて、低血糖の発現の明らかな増加はなく、統計的に有意な HbA1c の低下が認められた。進行中の PAX の有効性／安全性データは現時点では得られていない。

2.5.1.3.3 日本における IDegLira の臨床的位置づけ

2.5.1.2 に記載したように、IDegLira は、IDeg（持効型 Basal インスリン）とリラグルチド（GLP-1 受容体作動薬）のそれぞれのベネフィットを 1 日 1 回の注射で提供可能な製剤であり、インスリン治療の障壁となる低血糖の発現リスクを抑えながら、血糖コントロールの改善が可能である。

4183 試験（詳細は 2.5.1.4.1 参照）の結果では、経口糖尿病薬による治療で十分な血糖コントロールが得られない日本人 2 型糖尿病患者において、IDegLira の HbA1c の低下におけるリラグリチドに対する優越性が示された。また、IDeg との比較において、IDegLira では低血糖のリスクを増大させることなく、体重に対する好ましい効果（統計的に有意）が認められるとともに、より良好な血糖コントロールが得られることが示された。4184 試験（詳細は 2.5.1.4.1 参照）の結果では、インスリンによる治療で十分な血糖コントロールが得られない日本人 2 型糖尿病患者において、HbA1c の低下における IDegLira の IDeg（50 単位まで）に対する優越性が示された。また、IDegLira は、IDeg との比較において、低血糖の単位時間あたりの発現件数に統計的な有意差は認められず、体重増加の抑制（統計的に有意な差）がみられた。なお、海外第 3 相臨床試験においても、前治療の異なる様々な 2 型糖尿病の患者（経口糖尿病薬、Basal インスリン及び GLP-1 受容体作動薬）において、IDegLira の有効性及び安全性が確認されている。

GLP-1 受容体作動薬を Basal インスリンと併用する治療法は、世界的に標準治療の 1 つとなっており [2,21]、日本においても、本治療法を導入する患者の割合は年々増加している。この傾向はリラグルチドのみに限定しても同様に認められる。IDeg とリラグルチドを併用する場合、併用前に Basal インスリンによる治療を行っていた患者が比較的多くみられた。しかしながら、本治療を導入する患者層は様々で、GLP-1 受容体作動薬や経口糖尿病薬による治療を実施中の患者、あるいは糖尿病薬を使用していない患者が、IDeg とリラグルチドの併用療法に移行していることを支持する使用実態も認められた。このことから、日本の実臨床において、糖尿病初期の患者から比較的後期の患者まで、IDeg とリラグルチドの併用を導入する患者層は幅広いと考えられた。なお、IDegLira が既に市販されている欧米の実臨床データも、上述の日本における IDeg とリラグルチドの併用実態を支持するものであり、IDegLira は異なるステージの 2 型糖尿病患者（Basal インスリン、GLP-1 受容体作動薬、Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用、インスリン頻回注射療法、注射剤以外の治療）で使用されている。

2 型糖尿病患者における糖尿病管理においては、糖尿病治療ガイド（日本糖尿病学会編・著）で提案されているように個々の患者の病態に合わせて治療を最適化することが重要である。IDegLira は、2 つの注射製剤の有効成分を 1 日 1 回の注射で投与可能であるという利便性を有し、Basal インスリン製剤と同様の用量調節法を用いた調整が可能である。このため、適切な血糖コントロール及び患者の安全性を確保しながら、個々の患者に合わせて治療を最適化することができる。

上述のように、IDegLira は、個々の患者の状態に合わせた調整が可能な、2 つの製剤のベネフィットを 1 回の注射で提供可能な利便性の高い製剤であり、日本の実臨床における IDeg とリラグルチドの併用実態からも示されるように、2 型糖尿病の幅広い患者層で使用される製剤と考えられる。さらに、2

つの国内第 3 相試験を含む IDegLira の臨床開発プログラムのデータから、前治療の異なる様々な 2 型糖尿病患者において、良好な血糖コントロール（HbA1c の大きな低下量、高い HbA1c の目標達成率）、体重増加の抑制（Basal インスリンとの比較）、ならびに良好な安全性プロファイルが示されている。このことから、IDegLira は、異なるステージの糖尿病を有する 2 型糖尿病患者、すなわち、糖尿病 初期の患者から比較的後期の患者までの幅広い患者層において重要な治療オプションとなり得ると考えられる。

2.5.1.4 臨床開発プログラム

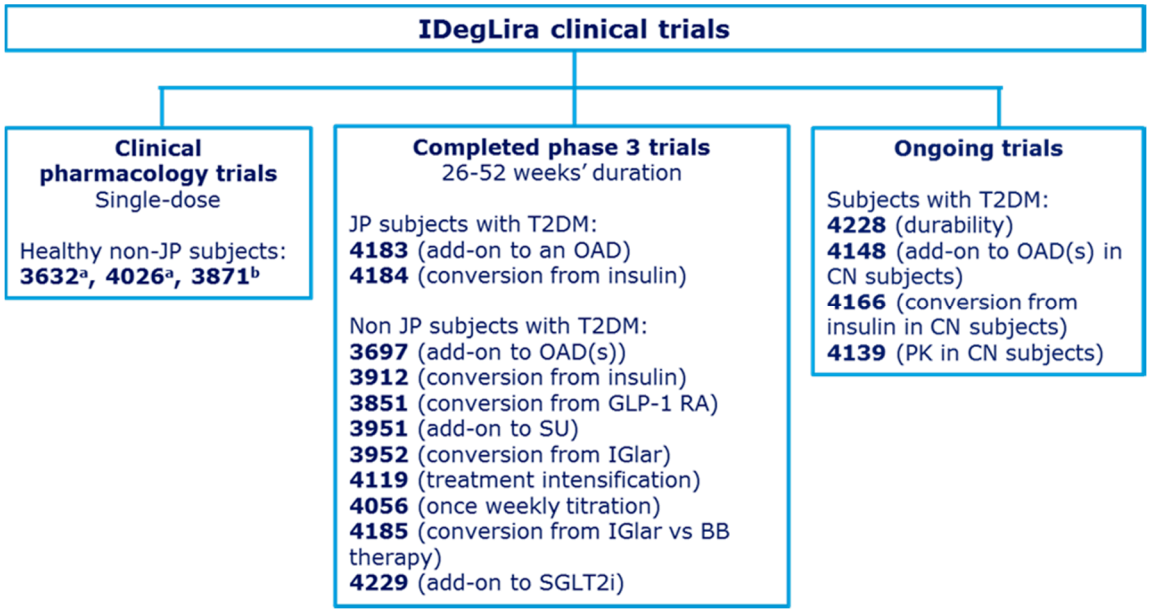
2.5.1.4.1 IDegLira の臨床試験

IDegLira の臨床試験プログラムの概要を図 2.5.1-4 に示す。

日本においては、IDegLira の承認取得を目的として、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 2 つの第 3 相臨床試験（4183 試験及び 4184 試験）が実施された。完了している両試験を以下に示す。

- 4183 試験：経口糖尿病薬単剤〔以下の 6 種類：メトホルミン、α–グルコシダーゼ阻害薬（α-GI）、チアゾリジン薬（TZD）、スルホニルウレア薬（SU）、ナトリウム-グルコース共輸送体 2 阻害薬（SGLT2 阻害薬）又はグリニドのいずれか〕による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、52 週間、多施設共同、無作為割り付け、3 群並行、非盲検試験
- 4184 試験：メトホルミン単剤又はメトホルミンと経口糖尿病薬を併用した Basal インスリン又は混合／配合インスリンによる治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、26 週間、無作為割り付け、2 群並行、二重盲検、多施設共同、treat-to-target 試験

上記に加え、12 の海外試験（9 つの第 3 相臨床試験及び 3 つの臨床薬理試験）が完了している。



a: Trials 3632 and 4026 tested the IDeg/liraglutide ratio of 100 units/3.6 mg per mL used in phase 3 trials and intended for the market.

b: Trial 3871 tested an alternative IDeg/liraglutide ratio of 100 units/6.0 mg per mL, which did not undergo further clinical development.

JP: Japanese, CN: Chinese

BB: basal bolus, GLP-1 RA: glucagon-like-peptide 1 receptor agonist, IGlar: insulin glargine, OAD: oral antidiabetic drug, PK: pharmacokinetic, SGLT2i: sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, SU: sulphonylurea, T2DM: type 2 diabetes mellitus

Trial 4228; durability = 104 weeks long term trial. Phase 3 trials 4228, 4148 and 4166 are ongoing.

The trials are defined as 'completed' if the clinical trial report was final.

図 2.5.1-4　　IDegLira の臨床開発プログラム

すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び適用される関連法令を遵守して実施された。

各試験のデザインの詳細は Module 2.7.6 及び各試験の治験総括報告書（Module 5）を参照のこと。

2.5.1.4.2　　日本の規制当局との協議

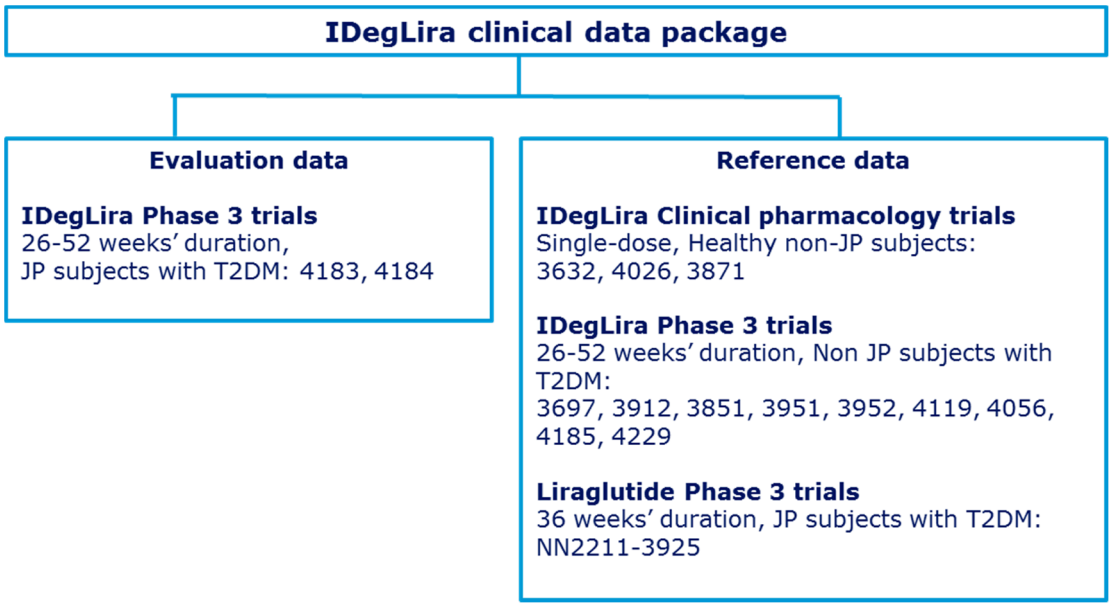
[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談[redacted]を行い、[redacted]に関して独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）より助言を得た。この助言を考慮した上で、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談[redacted]を実施し、[redacted]及び妥当性、ならびに[redacted]※[redacted]について協議した。当該相談において、[redacted]は受け入れ可能である旨の見解を得た。これに関連した[redacted]相談を適宜実施した。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談を実施した。本相談では、[redacted]及び[redacted]に関する PMDA の見解及び助言を得た。当該相談で得られた PMDA の助言に基づき申請した。

PMDA との対面助言の詳細は Module 1.5 及び Module 1.13 を参照のこと。

2.5.1.4.3 臨床データパッケージ

日本における IDegLira の承認申請臨床データパッケージには、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 2 つの第 3 相試験を評価資料として含め、完了した IDegLira の海外試験を参考資料として含めた（図 2.5.1-5 及び表 2.5.1-5）。なお、海外第 3 相臨床試験のうち、GLP-1 受容体作動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 型糖尿病患者を対象とした 3851 試験については、GLP-1 受容体作動薬から IDegLira への切り替えに関する補足情報として、有効性及び安全性の結果を Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 の個別の項にそれぞれ記載した。さらに、日本人被験者を対象としてリラグルチドとインスリン製剤との併用療法を検討したリラグルチドの第 3 相試験（3925 試験）は、リラグルチドとインスリンの併用及び併用時の投与量比に関連する情報として、参考資料に含めた。



JP: Japanese, T2DM: type 2 diabetes mellitus

図 2.5.1-5 日本における IDegLira の承認申請臨床データパッケージ

表 2.5.1-5　　IDegLira の承認申請臨床データパッケージに含まれる評価資料

試験ID	試験目的	試験デザイン	投与方法	被験者数（FAS）	被験者集団	投与期間
4183試験	有効性及び安全性	多施設、無作為割り付け、3群並行、非盲検試験	IDegLira及びIDeg： 推奨開始用量はIDegLira群では10用量ステップ、IDeg群では10単位。1日1回投与し、1週間に2回投与量を調節。最高用量はIDegLira群では50用量ステップ、IDeg群では最高用量の設定はなし。 リラグルチド： 開始用量は0.3 mg/日。1週間に0.3 mg/日ずつ、目標用量1.8 mg/日まで漸増。 すべての群で、経口糖尿病薬単剤（メトホルミン、α-GI、TZD、SU、SGLT-2阻害薬又はグリニド）を併用	819例 IDegLira群: 275例 IDeg群: 271例 リラグルチド群: 273例	経口糖尿病薬単剤（メトホルミン、α-GI、TZD、SU、SGLT-2阻害薬又はグリニド）で治療していた2型糖尿病患者	52週間
4184試験	有効性及び安全性	多施設、無作為割り付け、2群並行、二重盲検、treat-to-target試験	IDegLira及びIDeg： 推奨開始用量はIDegLira群及びIDeg群でそれぞれ10用量ステップ及び10単位とし、それぞれ16用量ステップ及び16単位まで選択可能。1日1回投与し、1週間に2回投与量を調節。最高用量はIDegLira群及びIDeg群でそれぞれ50用量ステップ及び50単位。 いずれの群でもメトホルミンを併用	210例 IDegLira群:105例 IDeg群: 105例	Basalインスリン又は混合／配合インスリン＋メトホルミン±その他の経口糖尿病薬*単剤で治療していた2型糖尿病患者	26週間

略語: IDeg: インスリン デグルデク、IDegLira: インスリン デグルデク／リラグルチド、α-GI: α-グルコシダーゼ阻害薬、SGLT-2 阻害薬: ナトリウム-グルコース共輸送体 2 阻害薬、SU: スルホニルウレア薬、TZD: チアゾリジン薬、FAS：最大の解析対象集団

*: その他の経口糖尿病薬：SU、グリニド、α-GI、SGLT-2 阻害薬又は TZD

また、併用療法の使用実態及び配合比率に関連する情報として、IDeg の特定使用成績調査（NN1250-4061）及びリラグルチドの特定使用成績調査（NN2211-4175）からのデータも使用した。

日本における IDegLira の承認申請臨床データパッケージに含まれる臨床試験（評価資料及び参考資料）の詳細は、Module2.7.6 を参照のこと。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

IDegLira の臨床開発プログラムで用いた IDegLira の処方についての詳細は、Module 2.7.1.1.2 に記載した。4183 試験及び 4184 試験で使用した IDegLira の処方（V2）が日本における市販予定製剤である。

臨床薬理試験である 3632 試験では IDegLira の B3 を、一部の海外第 3 相試験では IDegLira の B5 の処方をそれぞれ使用した。B3 と B5 では[redacted]が異なる〔B3[redacted]に比べ B5[redacted]〕が、IDeg とリラグルチドの配合比率はいずれも 100 単位/3.6 mg/mL である。この[redacted]の違いは製剤の薬物動態及び臨床特性に影響を与えないと考えられるため、B3 及び B5 は臨床的同等性を有するとみなされる。この見解は、単回投与試験である 3632 試験（B3）、及び第 3 相試験である 3697 試験（B5）に基づく母集団薬物動態解析において、IDegLira の 2 つの成分のバイオアベイラビリティが IDeg 及びリラグルチドそれぞれの単剤と同様であるという結果により支持された（Module 2.7.1.1.2 参照）。

IDegLira の V2（4183 試験及び 4184 試験で使用、日本における市販予定製剤）は使用時の保存条件の向上を目的として開発された。B5 と V2 との生物学的同等性は 4026 試験（生物学的同等性試験）において示されている。V2 と B5 の組成の違いは、[redacted]（V2：[redacted]、B5：[redacted]）及び製剤中の[redacted]（V2：[redacted]、B5：[redacted]）である（Module 2.7.1.1.2 参照）。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理プログラム

IDegLira 臨床薬理プログラムは、IDeg（トレシーバ®）及びリラグルチド（ビクトーザ®）の開発プログラムに基づいて構築されている。IDegLira の臨床薬理プログラムの目的は、配合剤において IDeg 及びリラグルチドがお互いの薬物動態プロファイルにどの程度影響を及ぼすか（吸収速度及び吸収量）を評価することであった。この評価は、非日本人健康被験者 24 例を対象とした、IDegLira（第 3 相臨床試験及び市販予定製剤と同じ配合比率の製剤：1 mL あたり IDeg 100 単位とリラグルチド 3.6 mg を使用）と、IDeg 及びリラグルチドの単剤の投与を比較する、単回投与、4 期クロスオーバー試験（3632 試験）において行った。IDegLira は、IDeg 又はリラグルチドの単剤による治療と同じ投与量で置き換わることを意図したものではない。また、個々の患者の反応に基づき投与量を調節する製剤であることから、IDegLira と IDeg 及びリラグルチドの単剤との定量的な比較は重要ではないため、3632 試験は生物学的同等性を示す検出力を有する試験ではなかった。このような条件ではあったが、海外のガイドラインで推奨される手法を用い、IDeg 及びリラグルチドの単剤に対する IDegLira の濃度曲線下面積（AUC）及び最高血中濃度（C_{max}）の比、ならびにその 90%信頼区間（生物学的同等性の検討で通常使用される[28,29,30]）を事後的に算出し、評価した。また、主な臨床薬理試験として、IDegLira の 2 製剤の同等性を示すための生物学的同等性試験（4026 試験）が実施された（Module 2.7.1.3.2 参照）。3632 試験及び 4026 試験のデザインの詳細は Module 2.7.2.1.3 を参照のこと。

もう 1 つの臨床薬理試験（3871 試験）では、IDegLira の異なる配合比率の製剤（1 mL あたり IDeg 100 単位とリラグルチド 6.0 mg）を用いたが、本製剤はその後の開発プログラムでは検討されなかった。3871 試験の結果は 3632 試験の結論を支持するものであり、本試験に関する詳細は本書には記載しない。当該試験の結果は Module 2.7.2、付録 2.7.2.5.1 を参照のこと。

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 3 相臨床試験（4183 試験）のデータに基づく母集団薬物動態解析を実施し、定常状態の薬物動態、用量-曝露量比例性、及び薬物動態への共変量の影響について評価した。さらに、4183 試験の HbA1c のデータを用いて曝露量-反応関係の解析を実施し、IDegLira の各成分の全般的な血糖コントロールへの寄与を評価した。

2.5.3.2 薬物動態

2.5.3.2.1　　単回投与後の薬物動態

3632 試験の薬物動態に関する目的は、IDeg 及びリラグルチドについて、IDegLira の成分として投与した時と各単剤を投与した時の、相対的バイオアベイラビリティを推定することであった。上述のように、90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲に含まれるかどうか、という通常用いる信頼区間のアプローチを用いて事後的に評価した。

IDeg 単剤投与後に対する、IDegLira 投与後の IDeg の相対的バイオアベイラビリティ（$AUC_{0\text{-inf,IDeg,SD}}$ の比）は 1.03（90%信頼区間：0.99; 1.07）であり、生物学的同等性の基準を満たした。IDeg 単剤投与後に対する、IDegLira 投与後の IDeg の $C_{max,IDeg,SD}$ の比は 1.12（90%信頼区間：0.99; 1.27）であった。これは、90%信頼区間が生物学的同等性の基準範囲の上限を超えており、IDegLira 投与後で $C_{max,IDeg,SD}$ が 12%高かった

リラグルチド単剤投与後に対する、IDegLira 投与後のリラグルチドの相対的バイオベイラビリティ（$AUC_{0\text{-inf,Lira,SD}}$ の比）は 0.89（90%信頼区間：0.82; 0.96）であり、生物学的同等性の基準を満たした。リラグルチド単剤投与後に対する、IDegLira 投与後のリラグルチドの $C_{max,Lira,SD}$ の比は 0.77（90%信頼区間：0.68; 0.87）であった。90%信頼区間が生物学的同等性の基準範囲の下限を下回っており、IDegLira 投与後で $C_{max,lira,SD}$ が 23%低かった。

IDegLira は個々の患者の必要量に基づき投与量を調節する製剤で、IDeg 又はリラグルチドの単剤による治療と同じ投与量で置き換わることを意図したものではない。この点を考慮すると、IDegLira 投与と IDeg 又はリラグルチドの単剤の投与との間でみられた薬物動態のわずかな違いは、臨床的に問題となるものではないと考えられた。このことは、第 3 相臨床試験の有効性及び安全性の結果からも支持された

IDeg 及びリラグルチドの平均濃度-時間推移プロファイルは Module 2.7.2、図 2.7.2.3-1 及び図 2.7.2.3-2 を、薬物動態エンドポイントの結果は Module 2.7.2、表 2.7.2.3-3～表 2.7.2.3-4 を参照のこと。

2.5.3.2.2 定常状態での薬物動態

定常状態における IDegLira の薬物動態プロファイルは、4183 試験のデータを用いたモデルに基づき評価した〔手法については 4183 試験（Module 5.3.3.5）, Population PK and Exposure-Response Analysis を参照〕。IDegLira の 2 つの成分について、定常状態における薬物動態プロファイルは、24 時間にわたる曝露を示した。これは、1 日 1 回投与を支持する結果であり、これまでに得られている IDeg 及びリラグルチド単剤の特性と一致していた（Module 2.7.2、図 2.7.2.3-3 及び図 2.7.2.3-4 参照）。

IDegLira の全用量範囲において、IDegLira の各成分について、薬物動態に影響するような用量線形性からの乖離は認められなかった。これまでに確立された IDeg 及びリラグルチドの用量線形性が IDegLira においても確認されたことから、IDeg 及びリラグルチドの各単剤と比較した、IDegLira 中の IDeg 及びリラグルチドの曝露量は、IDegLira の全用量範囲において一定であると推測された（Module 2.7.2.3.2.3）。

2.5.3.2.3 薬物動態に対する共変量の影響

共変量の影響は、4183 試験のデータに基づき評価した。IDeg の曝露量に対する、共変量〔治療（IDegLira 群及び IDeg 群）、年齢グループ、性別及び体重〕の影響は認められなかった（Module 2.7.2、図 2.7.2.3-7）。リラグルチドの曝露量に関しては、予測されたとおり、体重が大きくなると曝露量が減

少するという、曝露量への体重の影響が認められた。また、女性に比べ男性でリラグルチドの曝露量は少なかった。リラグルチドの曝露量に対する、年齢グループ及び治療（IDegLira 群及びリラグルチド群）の影響は認められなかった（Module 2.7.2、図 2.7.2.3-8）。共変量の影響に関して得られた結果は、これまでに得られている IDeg 及びリラグルチドの単剤の結果と一致していた。IDegLira は患者個々の必要量に従って投与量を調節する製剤であり、上述の結果からも患者の背景によって投与方法及び投与量調節法を変更する必要性は示唆されなかった。

2.5.3.3 薬力学的作用

2.5.3.3.1 HbA1c における曝露量-反応関係

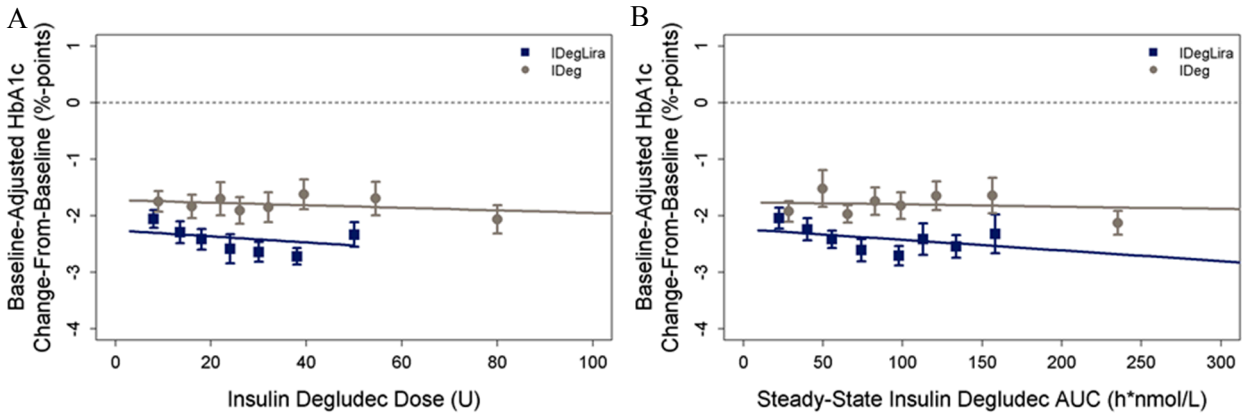
4183 試験におけるベースラインからの HbA1c の変化量と IDeg 及びリラグルチドの用量／曝露量との関係の解析を行い、IDegLira の各成分の全般的な血糖コントロールに対する寄与を評価した。

結果の解釈に際しては、IDeg 及び IDegLira の投与量は、同一の血糖値目標を用いて被験者ごとに調節されたものであるため、すべての用量及び曝露量にわたって、反応は概ね一定であることを考慮する必要がある。

IDegLira 投与及び IDeg 単剤投与の HbA1c に対する効果は、HbA1c のベースラインから投与後 52 週までの変化量を、IDeg の用量及び曝露量（モデルを用いて算出した定常状態における AUC）の分位点に対してプロットして評価した（図 2.5.3-1）。用量及び曝露量の全範囲において、HbA1c の低下量は、IDeg 単剤投与と比較して IDegLira 投与で一貫して大きかった。このことから、全用量／曝露量範囲にわたり、リラグルチド成分が HbA1c に対する効果へ寄与していると考えられた。

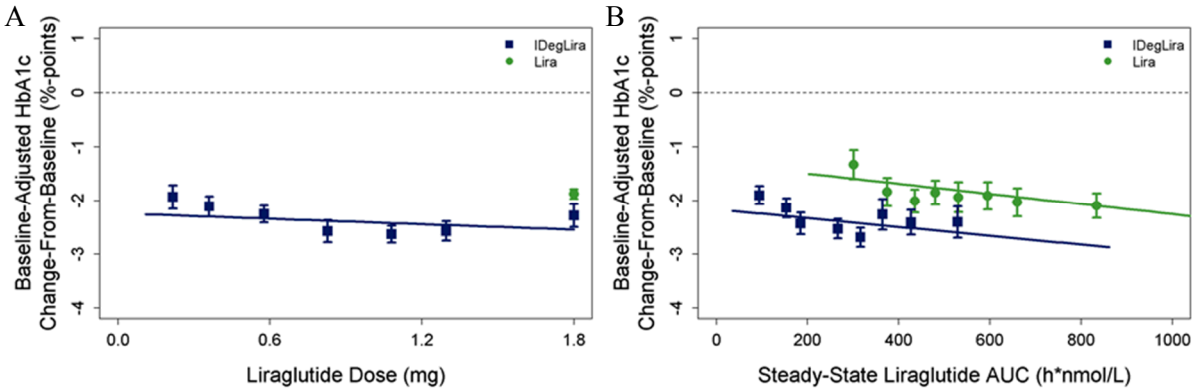
IDegLira 投与及びリラグルチド単剤投与の HbA1c に対する効果は、HbA1c のベースラインから投与後 52 週までの変化量を、リラグルチドの用量及び曝露量（モデルを用いて算出した定常状態における AUC）の分位点に対してプロットして評価した（図 2.5.3-2）。なお、リラグルチド群のすべての被験者で維持用量は 1.8 mg であった。HbA1c の低下量は、リラグルチド単剤投与と比較して IDegLira 投与で一貫して大きかった。このことから、リラグルチドの全曝露量範囲において、IDeg 成分が HbA1c に対する効果へ寄与していると考えられた。

以上のことから、IDegLira の血糖降下作用は、IDeg 及びリラグルチドの単剤と比較して大きく、IDegLira の全用量／曝露量範囲にわたって、各成分が全般的な血糖コントロールへ寄与していると考えられた。



Data are baseline-adjusted mean HbA_{1c} changes after 52 weeks with 95% CIs for each of eight dose/exposure quantiles at steady-state. Lines are model-fits to the data. Doses of IDegLira ranged from 3 units/0.11 mg to 50 units/1.8 mg and doses of IDeg alone ranged from 3 to 186 units. Note: Two quantiles in the high dose range of IDegLira in panel A coincide. Data from Trial 4183

図 2.5.3-1　IDegLira 投与及び IDeg（単剤）投与における HbA1c のベースラインからの変化量と IDeg の用量（A）及び曝露量（B）のプロット



Data are baseline-adjusted mean HbA_{1c} changes after 52 weeks with 95% CIs for each of eight dose/exposure quantiles at steady-state. Lines are model-fits to the data. Doses of IDegLira ranged from 3units/0.11 mg to 50 units/1.8 mg and the dose of liraglutide alone was 1.8 mg. Note: Two quantiles in the high dose range of IDegLira in panel A coincide. Data from Trial 4183

図 2.5.3-2　IDegLira 投与及びリラグルチド（単剤）投与における HbA1c のベースラインからの変化量とリラグルチドの用量（A）及び曝露量（B）のプロット

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　試験デザイン及び方法

日本における IDegLira の承認申請臨床データパッケージには、IDegLira の臨床開発プログラムの日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 2 つの第 3 相臨床試験（評価資料）及び 12 の完了した海外臨床試験（参考資料）が含まれる（詳細は 2.5.1.4.3 参照）。

日本人 2 型糖尿病患者における IDegLira の有効性は、主に 4183 試験及び 4184 試験（いずれも評価資料）に基づき検討した。これらの試験は、IDeg 及びリラグルチドと比較した IDegLira の臨床的なベネフィット及び安全性を検討するようデザインされており、これには、固定比率で配合した各成分の主要な効果への寄与についての評価が含まれる。

4183 試験及び 4184 試験の主な有効性の結果を以下の項に提示する。

なお、GLP-1 受容体作動薬から IDegLira への切り替えに関する補足情報として、GLP-1 受容体作動薬による治療で十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者を対象とした海外第 3 相臨床試験（3851 試験）の有効性の要約を 2.5.4.3 に示す。

2.5.4.1.1　　試験デザインの主な特徴

4183 試験及び 4184 試験のいずれも、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、多施設共同、無作為割り付け、並行群間比較試験であった。

Trial 4183

4183 試験は、経口糖尿病薬単剤（メトホルミン、α-GI、TZD、SU、SGLT-2 阻害薬又はグリニドのいずれか）による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、52 週間、3 群並行、非盲検試験であった。本試験の目的は、IDegLira の成分である IDeg（最高用量を設定せず）及びリラグルチド（1.8 mg）との比較により IDegLira の有効性及び安全性を評価することであった。被験者は前治療の経口糖尿病薬（用量は変更せず）の併用下で、IDegLira、IDeg 又はリラグルチドを 1 日 1 回投与した（割り付け比率は 1：1：1）。前治療の経口糖尿病薬による層別割り付けを行った。無作為割り付けされた被験者の約 50%が HbA1c 8.3%超となるようにし、さらに前治療の経口糖尿病薬ごとに、HbA1c 8.3%以下と 8.3%超の被験者数が同数となることを目指した。

本試験の主要仮説は、HbA1c の低下における、IDegLira のリラグルチドに対する優越性及び IDeg に対する非劣性（非劣性マージン：0.3%）であった。また、インスリン治療を実施する 2 型糖尿病患者で臨床的に重要なエンドポイント（体重、低血糖及び HbA1c の変化量についての検証的セカンダリーエンドポイント）の解析結果に基づき、IDeg と比較した IDegLira のさらなる臨床的ベネフィットについて評価した（表 2.5.4-1）。

Trial 4184

4184 試験は、メトホルミン単剤又はメトホルミンと他の経口糖尿病薬（SU、グリニド、α-GI、SGTL-2 阻害薬又は TZD のいずれか）を併用した Basal インスリン又は混合／配合インスリンによる治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、26 週間、2 群並行、二重盲検、多施設共同、treat-to-target 試験であった。本試験の目的は、IDegLira の成分である IDeg（最高用量 50 単位）との比較により IDegLira の有効性及び安全性を評価することであった。被験者はメトホルミンによる治療に加え、IDegLira 又は IDeg の 1 日 1 回投与（割り付け比率は 1：1）を受けた。前治療（メトホルミン＋Basal インスリン、メトホルミン＋Basal インスリン＋その他の経口糖尿病薬、メトホルミン＋混合／配合インスリン、メトホルミン＋混合／配合インスリン＋その他の経口糖尿病薬）による層別割り付けを行った。本試験では、IDegLira の治療効果に対するリラグルチドの寄与を評価するよう、IDeg の最高用量を 50 単位と設定した。したがって、本試験の主要仮説は、HbA1c の低下における IDegLira の IDeg に対する優越性であった。

2.5.4.1.2 投与方法

いずれの試験でも、IDegLira 群及び IDeg 群では、事前に規定した朝食前の空腹時血糖値（血糖自己測定による）72～90 mg/dL（4.0～5.0 mmol/L）を目標値とした treat-to-target 法を用いた。推奨開始用量及び空腹時血糖値（血糖自己測定による）に基づく推奨用量調節を規定した投与量調節アルゴリズムを用いて IDegLira 及び IDeg を投与した。過去 3 回の朝食前の空腹時朝食前血糖値（血糖自己測定による）の平均に基づいて、1 週間に 2 回投与量を調節した。いずれの試験でも、IDegLira の最高用量は 50 用量ステップとした。IDeg の最高用量は、4183 試験では設定せず、4184 試験では 50 単位とした。

リラグルチド（4183 試験）は 0.3 mg/日から開始し、1 週間に 0.3 mg ずつ、最高用量の 1.8 mg/日まで増量し、試験期間の残りの期間中は最高用量 1.8 mg/日を変更せずに継続することとした。

試験期間中、経口糖尿病薬は、安全性上の理由により投与量の減量が必要とされない限り、安定した、無作為割り付け前と同じ投与量、かつ同じ投与頻度で投与を継続することとした。4184 試験では、メトホルミン以外の経口糖尿病薬による治療は無作為割り付け時に中止した。

投与方法の詳細については Module 2.7.3.1.2.7 及び Module 2.7.3.1.2.8 を参照のこと。

2.5.4.1.3 試験対象集団

4183 試験及び 4184 試験では、注射剤による治療を実施していない患者への導入から Basal インスリン又は混合／配合インスリンによる治療を実施中の患者における治療の最適化まで、IDegLira による治療が想定される幅広い患者層が含まれた。試験対象には、良好な血糖コントロールを達成するために治療の最適化が必要な（HbA1c の選択基準で定義）20 歳以上の日本人被験者が含まれた。日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに従い 65 歳超の被験者も組み入れられた。

前治療の経口糖尿病薬については、国内承認用量に従った安定した治療を受けていることを選択基準に含め、経口糖尿病薬の投与量が不十分で最適な血糖コントロールが得られていないことがないようにした。

臨床的に問題となる併発疾患（腎／肝機能障害、心疾患、癌、膵炎）を有する被験者は、異なる治療目標を設定する個別の治療が必要な場合があるため、またその併発疾患に関連して試験を中止する可能性が高いため、このような被験者を除外するように除外基準を設定した。また、ビクトーザの添付文書に基づき、本人又は家族が、甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症候群 2 型の既往歴を有する患者は除外した。

選択基準及び除外基準の詳細は Module 2.7.3.1.2.5 を参照のこと。

2.5.4.1.4　　統計手法

4183 試験及び 4184 試験のいずれでも、ICH-E9 ガイドラインに従い、以下の解析対象集団を定義した。

- **最大の解析対象集団（FAS）**：無作為割り付けされたすべての被験者を含める。FAS に含まれる被験者は as randomised の評価に寄与する。
- **安全性解析対象集団（SAS）**：治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者からなる。SAS に含まれる被験者は as treated の評価に寄与する。

すべての有効性エンドポイントは FAS を対象に解析した。欠測値は last observation carried forward（LOCF）法を用いて補完することとした。LOCF 法を用いた結果の安定性を評価するため、検証的エンドポイントについて 2 つの感度分析（繰り返し測定に対する混合モデル法及び pattern mixture モデル法）を実施した（Module 2.7.3.1.2.11.4 参照）。

プライマリーエンドポイント（4183 試験及び 4184 試験）及び検証的セカンダリーエンドポイント（4183 試験）の仮説検定を表 2.5.4-1 に示す。検証的セカンダリーエンドポイントの仮説検定では階層的検定手順を用いて多重性を考慮した。

表 2.5.4-1　プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントの仮説検定及び多重性の調整

Trial	Primary hypothesis	Confirmatory secondary hypotheses
4183	Superiority[a] of IDegLira to liraglutide and non-inferiority[b] of IDegLira to IDeg with respect to change in HbA_{1c} from baseline to week 52	Superiority[c] of IDegLira to IDeg with a fixed sequence: Change from baseline in body weight (kg) after 52 weeks of treatment. Number of treatment emergent severe or blood glucose (BG) confirmed hypoglycaemic episodes during 52 weeks of treatment Change from baseline in HbA_{1c} after 52 weeks of treatment
4184	Superiority[a] of IDegLira to IDeg with respect to change in HbA_{1c} from baseline to week 26	

[a]Superiority was confirmed if the 95% confidence interval (CI) for the estimated treatment difference was entirely below 0%, equivalent to a one-sided test with significance level of 2.5%. [b]Non-inferiority was confirmed if the 95% CI for the mean treatment difference was entirely below 0.3 %-point; equivalent to a one-sided test with significance level of 2.5%. [c]In order to ensure that the overall type-I error rate was not inflated, a hierarchical testing procedure was used. If the primary hypotheses were confirmed in the primary analysis (change in HbA_{1c}), the secondary confirmatory tests were performed for superiority of IDegLira versus IDeg with a fixed sequence.

本書では、「優越性」という用語は、多重性を調整した検証的検定で統計的優越性が確認された場合のみに用いる。それ以外の比較では、p 値が 5%未満の場合に、「統計的に有意」という用語を用いる。

統計手法に関する詳細は Module 2.7.3.1.2.11 を参照のこと。

2.5.4.2　結果

2.5.4.2.1　HbA1c 及びインスリン投与量に関するエンドポイント

両試験のプライマリーエンドポイントは、投与後 52 週（4183 試験）又は 26 週（4184 試験）における HbA1c のベースラインからの変化量であった。HbA1c は糖尿病合併症リスクを評価するにあたって最も広く受け入れられているサロゲートバイオマーカーであり、過去約 3 ヵ月間の血糖コントロールの平均を反映する。

いずれの試験でも、IDegLira の投与により臨床的に意味のある HbA1c の低下が認められた（表 2.5.4-2）。

表 2.5.4-2　　HbA1c のベースラインからの変化量 - FAS

	IDegLira	IDeg	Liraglutide
Trial 4183			
Baseline	8.52%	8.53%	8.32%
Week 52	6.10%	6.73%	6.52%
Change (baseline to week 52)	−2.42 %-point	−1.80 %-point	−1.80 %-point
Trial 4184			
Baseline	8.61%	8.56%	−
Week 26	6.66%	7.91%	−
Change (baseline to Week 26)	−1.95 %-point	−0.65 %-point	−

詳細は Module 2.7.3.3.2.1.1 及び Module 2.7.3.3.2.2.1 を参照。

4183 試験では、HbA1c の低下について、主要仮説である IDegLira のリラグルチドに対する優越性及び IDegLira の IDeg に対する非劣性（非劣性マージン：0.3%）が検証された（表 2.5.4-3）。さらに、IDegLira の IDeg に対する優越性が階層的検定で検証された（優越性に対して $p < 0.0001$）。4184 試験では、HbA1c の低下について、主要仮説である IDegLira の IDeg に対する優越性が検証された（表 2.5.4-3）。

表 2.5.4-3　　HbA1c のベースラインからの変化量 - 主要解析 - FAS

	ETD IDegLira - IDeg	ETD IDegLira - liraglutide
Trial 4183	−0.63 %-point $[-0.75; -0.52]_{95\%CI}$, $p<0.0001$	−0.48 %-point $[-0.60; -0.37]_{95\%CI}$, $p<0.0001$
Trial 4184	−1.28 %-point $[-1.50; -1.06]_{95\%CI}$, $p < 0.0001$	−

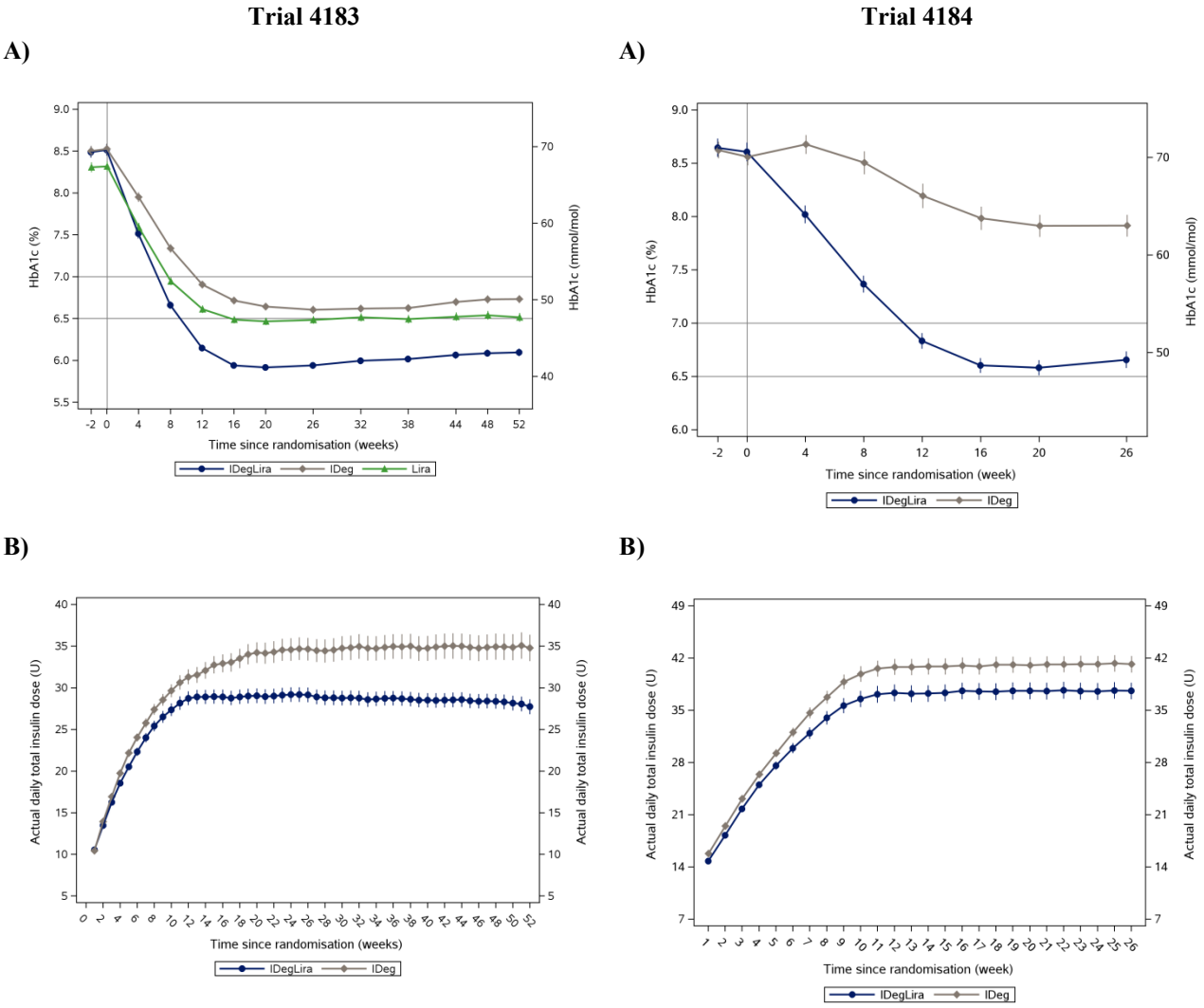
ETD: estimated treatment difference; see 表 2.5.4-1 for details of testing for superiority and non-inferiority. For both trials, the robustness of the confirmatory analyses was supported by the applied sensitivity analyses, which in all cases confirmed the conclusions of the confirmatory analyses.
詳細は、Module 2.7.3.3.2.1.1 及び Module 2.7.3.3.2.2.1 を参照。

いずれの試験でも、IDegLira 群では HbA1c は投与開始後最初の 12 週間に低下し、その後の投与期間ではその値が維持された。この結果と一致して、IDegLira 群のインスリン投与量は、投与量調節により投与開始後 12 週頃までは増加し、その後安定した（図 2.5.4-1）。

IDegLira の治療による血糖コントロールの改善は、Basal インスリンのみの治療に比べ少ないインスリン投与量で達成された（図 2.5.4-1）。いずれの試験でも、投与終了時の Basal インスリン投与量（平均）は、IDeg 群と比較して IDegLira 群で統計的に有意に少なかった。4183 試験では、投与後 52 週の 1 日インスリン投与量の平均は IDegLira で 27.7 単位（最高用量 50 単位）及び IDeg で 34.8 単位（最高用量：186 単位）であった〔群差（IDegLira 群－IDeg 群）の推定値：−7.01 単位（95%信頼区間：−10.52;

−3.50）、p<0.0001〕。4184 試験（対照群の IDeg の最高用量は 50 単位）では、投与後 26 週の 1 日総インスリン投与量の平均は IDegLira 群で 37.6 単位、IDeg 群で 41.2 単位であった〔群差（IDegLira 群－IDeg 群）の推定値：−3.08 単位（95%信頼区間：−6.08; −0.08）、p=0.0444〕。

なお、空腹時血糖値の結果は IDegLira 群と IDeg 群で同様であったことから、空腹時の血糖コントロールを悪化させることなく、インスリン投与量が少ないことが示された（参照 2.5.4.2.2）。



A) Mean HbA_{1c} vs. time (FAS); B) Mean insulin dose vs. time (SAS)

図 2.5.4-1　　HbA1c（%）及びインスリン投与量の平均の経時推移

4183 試験（投与後 52 週）及び 4184 試験（投与後 26 週）のいずれでも、HbA1c の変化量の結果と一致して、投与後 52 週に HbA1c の目標値である 7.0%未満（糖尿病治療ガイドの合併症予防のための目標）又は 6.5%以下を達成した被験者の割合は、対照群と比較して IDegLira 群で一貫して高かった。

IDegLira 群で HbA1c の目標値である 7.0%未満又は 6.5%以下を達成した被験者の割合は、4183 試験ではそれぞれ 89.1%及び 77.5%、4184 試験ではそれぞれ 71.4%及び 54.3%であった。これらの目標達成に関するオッズは、対照群と比較して IDegLira 群で統計的に有意に高かった（いずれの比較でも $p < 0.0001$、Module 2.7.3.3.2.1.3 及び Module 2.7.3.3.2.2.2 参照）。

インスリン治療においては、血糖コントロールの顕著な改善は低血糖のリスク又は体重の増加を伴う中で達成されていることも少なくない。したがって、IDeg との比較において、IDegLira の投与により HbA1c の大きな改善がみられると同時に、低血糖の発現頻度が IDeg の治療より低い（4183 試験）又は同様（4184 試験）であった点は重要である（2.5.5.2.5.7 参照）。さらに、いずれの試験でも、IDeg との比較において、一貫した体重に対する好ましい効果がみられている（2.5.4.2.4）。これらの結果と一致して、2～3 項目からなる HbA1c の複合エンドポイント（体重の増加及び／又は確定低血糖の発現がなく、HbA1c の目標値を達成した被験者の割合）の目標達成に関するオッズについて、IDeg 群と比較して IDegLira 群で好ましい結果が得られた（Module 2.7.3.3.2.1.3 及び Module 2.7.3.3.2.2.2 参照）。

2.5.4.2.2 空腹時血糖値

4183 試験（ベースラインから投与後 52 週までの変化量）及び 4184 試験（ベースラインから投与後 26 週までの変化量）における空腹時血糖値の解析結果を表 2.5.4-4 示す。

表 2.5.4-4 空腹時血糖値のベースラインからの変化量 - 統計解析 - FAS

	ETD IDegLira - IDeg	ETD IDegLira - liraglutide
Trial 4183	−3.04 mg/dL [−7.55; 1.46]$_{95\%CI}$, p=0.1854	−23.90 mg/dL [−28.40; −19.39]$_{95\%CI}$, p<0.0001
Trial 4184	−4.59 mg/dL [−14.62; 5.44]$_{95\%CI}$, p=0.3678	-

ETD: estimated treatment difference

いずれの試験でも、ベースラインの空腹時血糖値はすべての投与群で同様であった。

いずれの試験でも、IDegLira と IDeg は同一の朝食前血糖値目標に基づき投与量を調節していたことから、予測されたように、空腹時血糖値のベースラインからの変化量に IDegLira 群と IDeg 群で差はみられなかった。リラグルチド群との比較（4183 試験）では、空腹時血糖値の低下量は IDegLira 群で統計的に有意に大きかった。

IDegLira 群と IDeg 群で空腹時血糖値が同様であったことは、HbA1c に認められた IDegLira 群と IDeg 群の群間差が投与量調節の違いによるものではないことを裏付けるものであった。これは、両試験の投与量調節のための血糖値（血糖自己測定）の平均の経時推移が、IDegLira 群及び IDeg 群で同様であることからも支持された（Module 2.7.3、図 2.7.3.3-4 及び図 2.7.3.3-10 参照）。

空腹時血糖値の結果の詳細は、Module 2.7.3.3.2.1.5 及び Module 2.7.3.3.2.2.4 を参照のこと。

2.5.4.2.3　　食後の血糖コントロール

9 点血糖値（血糖自己測定）プロファイル（各測定時点の血糖値）

いずれの試験でも、ベースラインの 9 点血糖値プロファイル（血糖自己測定）は、IDegLira 群と対照群で同様であった。いずれの投与群でも、各測定時点の血糖値は投与後 52 週（4183 試験）又は 26 週（4184 試験）において低下した。

いずれも試験でも、9 つの測定時点のほとんどで、投与後 52 週（4183 試験）又は 26 週（4184 試験）の血糖値は対照群と比較して IDegLira 群で統計的に有意に低かった。

4183 試験では、投与後 52 週において、朝食前及び午前 4:00 を除くすべての時点の血糖値は IDeg 群と比較して IDegLira 群で統計的に有意に低かった。リラグルチド群との比較では、すべての時点の血糖値は IDegLira 群で統計的に有意に低かった。同様に、4184 試験では、投与後 26 週において朝食前を除くすべての時点の血糖値は IDeg 群と比較して IDegLira 群で統計的に有意に低かった。

詳細は Module 2.7.3.3.2.1.6 及び Module 2.7.3.3.2.2.5 を参照のこと。

9 点血糖値（血糖自己測定）プロファイルの平均

上記の結果と一致して、いずれの試験でも、9 点血糖値（血糖自己測定）の平均の低下は、IDeg 群と比較して IDegLira 群で統計的に有意に大きかった。9 点血糖値の平均の変化量における群差（IDegLira 群－IDeg 群）の推定値は、4183 試験（投与後 52 週）では−13.64 mg/dL（95%信頼区間：−18.36; −8.91、$p < 0.0001$）、4184 試験（投与後 26 週）では−29.04 mg/dL（95%信頼区間：−39.23; −18.85、$p < 0.0001$）であった。リラグルチド群との比較（4183 試験）では、9 点血糖値の平均の低下は、IDegLira 群で統計的に有意に大きかった〔群差（IDegLira 群－リラグルチド群）の推定値：−16.40 mg/dL（95%信頼区間：−21.12; −11.68）、$p < 0.0001$）〕。

詳細は Module 2.7.3.3.2.1.6 及び Module 2.7.3.3.2.2.5 を参照のこと。

9 点血糖値（血糖自己測定）プロファイルの食後血糖増加量

4183 試験では、朝食、昼食及びすべての食事（3 食の平均）において、食後血糖増加量（食事前から食後 90 分まで）のベースラインから投与後 52 週までの低下は、IDeg 群と比較して IDegLira 群で統計的に有意に大きかった。4184 試験では、朝食、昼食及びすべての食事（3 食の平均）の食後血糖増加量の低下は、IDeg 群と比較して IDegLira 群で統計的に有意に大きかった。

リラグルチド群との比較（4183 試験）では、朝食後の血糖増加量のベースラインから投与後 52 週までの低下は、IDegLira 群と比較してリラグルチド群で統計的に有意に大きかったが、昼食、夕食及びすべての食事（3 食の平均）については投与群間に有意差は認められなかった。

詳細は Module 2.7.3.3.2.1.6 及び Module 2.7.3.3.2.2.5 を参照のこと。

2.5.4.2.4 体重

インスリン治療による体重増加は、インスリンの導入又はインスリン治療の強化に対する障壁となることがある。いずれの試験でも、体重のベースラインから投与終了時までの変化量を評価しており、IDeg の最高用量を設けなかった 4183 試験では、検証的セカンダリーエンドポイント（IDegLira の IDeg に対する優越性の検証）に含めた（2.5.4.1.4 参照）。

4183 試験（ベースラインから投与後 52 週までの変化量）及び 4184 試験（ベースラインから投与後 26 週までの変化量）における体重の解析結果を表 2.5.4-5 示す。

表 2.5.4-5 体重のベースラインからの変化量 - 統計解析 - FAS

	ETD IDegLira – IDeg	ETD IDegLira – liraglutide
Trial 4183	−1.19 kg [−1.80; −0.59] p=0.0001	3.89 kg [3.29; 4.49] p<0.0001
Trial 4184	−1.41 kg [−2.26; −0.56] p=0.0012	-

ETD: estimated treatment difference

いずれの試験でも、体重の変化量の群差（IDegLira 群－IDeg 群）の推定値は約-1.2～-1.4 kg であり、投与群間に統計的な有意差が認められており（IDegLira 群で好ましい結果）、4183 試験では、IDegLira の IDeg に対する優越性が検証された。予測されたように、リラグルチド群との比較（4183 試験）では、IDegLira 群とリラグルチド群との間に統計的な有意差が認められた（リラグルチド群で好ましい結果）。

IDegLira による治療では、リラグルチド成分の体重減少作用により、一般的にインスリン治療と関連する体重増加が抑制されると考えられる。これは、上述の体重の解析結果、すなわち、IDegLira の IDeg と比較した際の一貫した体重に対する好ましい作用、及び GLP-1 受容体作動薬と比較した際には体重に対する効果は小さいという点に反映されている。

体重の結果の詳細は Module 2.7.3.3.2.1.7 及び Module 2.7.3.3.2.2.6 を参照のこと。

2.5.4.2.5 患者報告アウトカム

糖尿病治療において十分な血糖コントロールが得られない場合、患者が認知する全般的な健康状態や生活満足度（well-being）に悪影響を与えることが示されているが[31,32,33]、良好な血糖コントロールが得られれば、身体的、精神的及び全般的な健康ならびに生活の質（QOL）は改善される。4184 試験では、2 種類の質問票〔糖尿病 QOL 質問表（DTR-QOL）及び Five-level EuroQol five-dimensional questionnaire（EQ-5D-5L）〕を用いて患者報告アウトカムを評価した（4183 試験では患者報告アウトカムの評価は行っていない）。DTR-QOL では特に QOL 及び糖尿病治療満足度を、EQ-5D-5L では全般的な健康状態及び生活満足度を評価した。

DTR-QOL の総スコア及び 4 項目中 3 つのドメイン（低血糖以外のすべてのドメイン、低血糖については群間に統計的な有意差はなし）のスコア、ならびに EQ-5D-5L の視覚的アナログスケールスコア及

びインデックススコアについて、IDeg 群と比較して IDegLira 群で統計的に有意な改善（ベースラインから投与後 26 週までの変化量に基づく）が認められた。

患者報告アウトカムの結果の詳細は Module 2.7.3.3.2.2.7 を参照のこと。

2.5.4.3 海外臨床試験の有効性成績（3851 試験、GLP-1 受容体作動薬からの切り替え）

海外で実施した 3851 試験は、GLP-1 受容体作動薬と経口糖尿病薬（メトホルミン±ピオグリタゾン±SU）の併用により十分な血糖コントロールが得られていないインスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした、IDegLira の血糖コントロールにおける有効性を GLP-1 受容体作動薬（前治療から継続投与）と比較する、26 週間、無作為割り付け、並行群間、非盲検、多施設共同、国際共同、treat-to-target 試験であった。本試験の IDegLira の推奨開始用量は 16 用量ステップ（IDeg 16 単位、リラグルチド 0.6 mg）であった。試験期間中、前治療の経口糖尿病薬による治療は変更せずに継続した。

IDegLira 群及び GLP-1 受容体作動薬群（以下、GLP-1 群）に無作為割り付けされた被験者数はそれぞれ 292 例及び 146 例であった。IDegLira 及び GLP-1 受容体作動薬の投与を受けた被験者数はそれぞれ 291 例（99.7%）及び 145 例（99.3%）であった。無作為割り付けされた被験者のうち試験を完了した被験者は、IDegLira 群及び GLP-1 群でそれぞれ 94.5%及び 80.1%であった。

HbA1c の変化量について IDegLira の GLP-1 受容体作動薬（前治療から継続投与）に対する優越性が検証され、本試験の有効性に関する主要目的が達成された。群差（IDegLira 群－GLP-1 群）の推定値は −0.94%（95%信頼区間：−1.11; −0.78）、$p < 0.001$ であった。投与後 26 週において、HbA1c の平均は IDegLira 群で 1.3%、GLP-1 群で 0.3%低下した。投与後 26 週に HbA1c の目標値 7.0%未満を達成した被験者の割合は、IDegLira 群で 75.3%、GLP-1 群で 35.6%であった。この目標値達成に関するオッズ比（IDegLira 群／GLP-1 群）の推定値は 6.84（95%信頼区間：4.28; 10.94）、$p < 0.001$ であった。投与後 26 週において HbA1c の目標値 6.5%以下を達成した被験者の割合は、IDegLira 群で 63.0%、GLP-1 群で 22.6%であった。この目標値達成に関するオッズ比（IDegLira 群／GLP-1 群）の推定値は 7.53（95%信頼区間：4.58; 12.38）、$p < 0.001$ であった。

空腹時血糖値は、IDegLira 群で 53.6 mg/dL、GLP-1 群で 10.7 mg/dL 低下した。低下量は GLP-1 群と比較して IDegLira 群で有意に大きかった〔群差（IDegLira 群－GLP-1 群）の推定値：−47.56 mg/dL（95%信頼区間：−54.61; −40.51）、$p < 0.001$〕。

9 点血糖値（血糖自己測定）の平均の低下量は、GLP-1 群と比較して IDegLira 群で統計的に有意に大きかった〔群差の推定値：−32.04 mg/dL（95%信頼区間：−38.35; −25.73）、$p < 0.001$〕。9 点血糖値プロファイルから算出した食後血糖増加量（各食事及びすべての食事）のベースラインから投与後 26 週までの変化量について、投与群間に統計的な有意差は認められなかった。

予測されたとおり、インスリン治療歴のない患者において、GLP-1 受容体作動薬からインスリンを含む製剤に切り替えた結果、試験期間中に体重（平均）は増加した。投与後 26 週における体重の変化

量は IDegLira 群で 2.0 kg、GLP-1 群で-0.8 kg であった。群差（IDegLira 群－GLP-1 群）の推定値は 2.89 kg（95%信頼区間：2.17; 3.62）、$p < 0.001$ であった。

結論として、HbA1c のベースラインから投与後 26 週までの低下量について、IDegLira の GLP-1 受容体作動薬（前治療から継続投与）に対する優越性が検証された。この所見を裏付けるように、GLP-1 受容体作動薬と比較して IDegLira による治療で、他の血糖コントロールの指標（空腹時血糖値、9 点血糖値プロファイルの平均）についても統計的に有意な改善が認められた。

3851 試験の詳細は Module 2.7.3.3.2.3 及び 3851 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）を参照のこと。

2.5.4.4 推奨用法・用量

IDegLira は、2 型糖尿病の診断が確立し、インスリン又は GLP-1 受容体作動薬による治療が適応となる患者に対しての使用を意図した製剤である。推奨開始用量は 10 用量ステップで、1 日 1 回皮下注射する。最高用量は 50 用量ステップである。

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 3 相臨床試験（4183 試験及び 4184 試験）では、IDegLira の推奨開始用量は、既承認用法・用量における開始用量（0.3 mg）とほぼ同等のリラグルチドが含まれる 10 用量ステップ（IDeg：10 単位、リラグルチド：0.36 mg に相当）とした。これらの試験では、投与初期に血糖コントロールの改善がみられ、また、投与初期における低血糖及び胃腸障害の有害事象の発現状況に基づき、安全性に問題は認められなかった。リラグルチド及び IDeg の既承認用法・用量における初期用量、国内第 3 相臨床試験の治験実施計画書での設定及びその試験結果を踏まえ、IDegLira の初期用量は「10 用量ステップ」とすることが適切と考えられる。しかしながら、患者によっては 10 用量ステップより高い又は低い用量で投与を開始することが必要な場合もあるため、IDegLira の開始用量は患者の状態に応じて調節すべきである。4183 試験（インスリン治療を行っていない患者を対象とした試験）では、一部の被験者が IDegLira の投与を低用量（10 用量ステップ未満）で開始しており、当該被験者のデータに基づくと、開始用量（10 用量ステップ未満、10 用量ステップ以上）にかかわらず同程度の良好な血糖コントロールが得られており、低用量で IDegLira を開始することに対する懸念は認められなかった。一方、開始用量を 16 用量ステップまで選択可能とした 4184 試験（インスリンによる治療を実施中の患者を対象とした試験）では、10 用量ステップを超える用量で IDegLira の投与を開始しても、低血糖及び胃腸障害の有害事象の発現状況に基づく安全性に問題はなく、良好な血糖コントロールが得られた。

IDegLira の投与においては、Basal インスリンによる治療の導入でも推奨されているように、個々の患者の状態及び安全性を考慮し、低用量（10 用量ステップ未満）からの開始の検討が必要なケースがある。また、特に Basal インスリン及び混合／配合インスリンによる治療を実施中の 2 型糖尿病患者においては、前治療のインスリン投与量及び血糖コントロール（空腹時血糖値又は HbA1c）を考慮し、10 用量ステップを超える用量での IDegLira の投与開始が検討されるべきである。このことから、低用

量及び高用量での投与開始に関するガイダンスを「用法及び用量に関連する使用上の注意」に記載することが適切と考える。

GLP-1 受容体作動薬（インスリンとの併用を含む）から IDegLira による治療への切り替えは、海外の第 3 相試験（3851 試験）、IDegLira の海外使用実態データ（EXTRA）及び国内の IDeg とリラグルチドの併用の実臨床データ（特に、リラグルチド以外の GLP-1 受容体作動薬から併用に切り替えた患者データ）等に基づき、日本人患者においても有効かつ安全性に問題はないと考えられる（詳細は Module 2.7.3.4.2.1.5 参照）。

IDegLira は個々の患者の必要量に応じて投与量を調節する製剤であるため、IDegLira を低用量（前治療のインスリンや GLP-1 受容体作動薬の投与量よりも低い用量）で開始しても、血糖コントロールが不安定になることはないと考えられる。これは、IDegLira の臨床試験（4184 試験及び 3851 試験）の結果から、IDegLira の治療へ切り替えた患者において、空腹時血糖値の変動は一時的であること及び高血糖で投与を中止した被験者が非常に少なかったことに裏付けられている。

IDegLira は、Basal インスリン製剤と同様の用量調節法を用いて投与量を調節する製剤であるため、IDegLira の投与量調節については、「投与量は患者の状態に応じて適宜増減する」が適切と考える。また、IDegLira の最高用量は 50 用量ステップ（IDeg：50 単位、リラグルチド：1.8 mg）とする。

IDegLira の母集団薬物動態解析の結果（2.5.3.2.3 参照）、ならびに国内第 3 相試験における内因性／外因性民族的要因の有効性及び安全性への影響の検討結果（2.5.5.5 及び Module 2.7.3.3.3 参照）に基づき、特別な注意喚起の必要はなく、あらゆる患者において同様の投与方法及び投与量調節法を用いることが可能と考えられる。

さらに、IDeg の既承認用法・用量に従い、「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」とし、IDeg の添付文書の記載と同様に、これに関連するガイダンスを「用法及び用量に関連する使用上の注意」に含める。

「用法及び用量」ならびに「用法及び用量に関連する使用上の注意」については Module 1.8.1 を参照のこと。

2.5.4.5 効果の持続

4183 試験では、52 週間投与後の有効性の結果から、IDegLira の長期間投与における効果の持続が示された。

プライマリーエンドポイントの HbA1c の変化量に対する、対照薬と比較（IDegLira と IDeg 又はリラグルチドとの比較）した IDegLira の治療効果は投与後 52 週まで維持された。また、投与後 52 週において、事前に規定した検証的セカンダリーエンドポイント（体重及び低血糖を含む）についても IDegLira の IDeg に対する優越性が検証された。

抗体産生の効果の持続に対する影響の可能性を検討した結果、IDegLira 投与に対する免疫反応は低く、血糖コントロールに対する効果の減弱は認められず、血糖コントロールを維持するために投与量の増量が必要となることもなかった（2.5.5.3 参照）。

2.5.5　安全性の概括評価

日本における IDegLira の承認申請臨床データパッケージには、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 2 つの第 3 相試験を評価資料として含め、IDegLira の臨床開発プログラムの完了した海外試験（12 試験）を参考資料として含めた（詳細は 2.5.1.4 参照）。

日本人 2 型糖尿病患者における IDegLira の安全性は、主に IDeg とリラグルチドと比較した IDegLira の臨床的有効性及び安全性を検討した 4183 試験及び 4184 試験（評価資料）に基づき評価した。4183 試験及び 4184 試験の安全性データを 2.5.5.1～2.5.5.5 に要約する。

また、GLP-1 受容体作動薬から IDegLira への切り替えに関する補足情報として、GLP-1 受容体作動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外国人 2 型糖尿病患者を対象とした 3851 試験の安全性データを 2.5.5.6.1 に要約する。

さらに、グローバル併合データ（データベースロック時点までに集積された完了／進行中の臨床試験で報告された重篤な有害事象）を補足的な情報として 2.5.5.6.2 に提示する。

IDegLira は海外（欧州及び米国を含む）で承認を取得し、既に販売されているため、市販後の安全性の累積データ（データベースロック時点までの副作用情報）を 2.5.5.7 に要約する。

2.5.5.1　安全性対象集団及び曝露

4183 試験及び 4184 試験における IDegLira 又は対照薬の曝露状況は、各治験薬への実際の曝露期間に基づいて評価した。曝露状況を表 2.5.5-1 に示す。

すべての投与群の大部分の被験者（90%以上）において、治験薬の投与期間は 4183 試験では 51 週間超、4184 試験では 25 週間超であった。

曝露状況の詳細は Module 2.7.4.1.2.1 を参照のこと。

表 2.5.5-1　　曝露状況－SAS

	IDegLira	IDeg	Lira	Total
Trial 4183 (52 weeks)				
Number of subjects	275	271	273	819
PYE (years)				
N	275	271	273	819
Sum	268.00	261.81	271.84	801.65
Mean (SD)	0.97 (0.16)	0.97 (0.17)	1.00 (0.11)	0.98 (0.15)
Median	1.02	1.02	1.02	1.02
Min; Max	0.14; 1.03	0.10; 1.03	0.06; 1.04	0.06; 1.04
Trial 4184 (26 weeks)				
Number of subjects	105	105		210
PYE (years)				
N	105	105		210
Sum	54.28	52.27		106.54
Mean (SD)	0.52 (0.01)	0.50 (0.08)		0.51 (0.06)
Median	0.52	0.52		0.52
Min; Max	0.51; 0.56	0.06; 0.56		0.06; 0.56

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), N: Number of subjects,
SD: Standard deviation

2.5.5.2　有害事象

IDegLira の忍容性は良好であった。4183 試験では、有害事象及び重篤な有害事象を発現した被験者の割合（及び単位時間あたりの発現件数）は、IDegLira 群と対照群で同様であった（表 2.5.5-2）。4184 試験では、有害事象及び重篤な有害事象を発現した被験者の割合は IDegLira 群と対照群で同様であったが、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（表 2.5.5-3）。いずれの試験でも、予測されないような有害事象及び重篤な有害事象の発現傾向はみられなかった。いずれの試験でも、重篤な有害事象又は重度の有害事象の報告は少なかった（Module 2.7.4.2.1.2）。

治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象の単位時間あたりの発現件数は、リラグルチド群と比較して IDegLira 群で低かった（4183 試験）。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胃腸障害の有害事象（「便秘」、「下痢」及び「悪心」等）の発現頻度の違いによるもと考えられた（2.5.5.2.5.5 参照）。4183 試験において、胃腸障害の有害事象の発現頻度がリラグルチド群と比較して IDegLira 群で低かったことは、IDegLira の投与量調節ではリラグルチドの用量の増加が緩徐であるためと考えられた。

表 2.5.5-2　　有害事象の概要 - SAS（4183 試験）

	IDegLira				IDeg				Lira			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	275				271				273			
PYE (years)	268.00				261.81				271.84			
Events	229	(83.3)	873	325.75	216	(79.7)	829	316.65	229	(83.9)	885	325.56
Serious												
Yes	17	(6.2)	18	6.72	13	(4.8)	16	6.11	14	(5.1)	14	5.15
No	227	(82.5)	855	319.03	215	(79.3)	813	310.53	229	(83.9)	871	320.41
Severity												
Severe	6	(2.2)	6	2.24	6	(2.2)	8	3.06	4	(1.5)	4	1.47
Moderate	31	(11.3)	40	14.93	29	(10.7)	40	15.28	23	(8.4)	29	10.67
Mild	223	(81.1)	827	308.58	209	(77.1)	781	298.31	225	(82.4)	852	313.42
Related to IDegLira/IDeg/Lira												
Probable	23	(8.4)	29	10.82	28	(10.3)	29	11.08	36	(13.2)	60	22.07
Possible	71	(25.8)	123	45.90	35	(12.9)	55	21.01	83	(30.4)	150	55.18
Unlikely	214	(77.8)	715	266.79	205	(75.6)	742	283.41	217	(79.5)	674	247.94
Missing	5	(1.8)	6	2.24	3	(1.1)	3	1.15	1	(0.4)	1	0.37
Related to technical complaints												
Yes	7	(2.5)	7	2.61	4	(1.5)	4	1.53	6	(2.2)	6	2.21
No	227	(82.5)	860	320.90	215	(79.3)	822	313.97	228	(83.5)	878	322.99
Missing	5	(1.8)	6	2.24	3	(1.1)	3	1.15	1	(0.4)	1	0.37
Outcome												
Fatal	1	(0.4)	1	0.37	0				0			
Not recovered/ not resolved	118	(42.9)	224	83.58	127	(46.9)	250	95.49	97	(35.5)	166	61.07
Recovered/resolved with sequelae	1	(0.4)	1	0.37	1	(0.4)	1	0.38	0			
Recovering/ resolving	28	(10.2)	33	12.31	31	(11.4)	39	14.90	30	(11.0)	45	16.55
Recovered/ resolved	207	(75.3)	614	229.10	184	(67.9)	539	205.88	212	(77.7)	674	247.94

N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days).

表 2.5.5-3　　有害事象の概要 - SAS（4184 試験）

	IDegLira N	(%)	E	R	IDeg N	(%)	E	R
Number of subjects	105				105			
PYE (Years)	54.28				52.27			
Events	82	(78.1)	280	515.86	80	(76.2)	210	401.79
Serious								
Yes	3	(2.9)	4	7.37	4	(3.8)	6	11.48
No	82	(78.1)	276	508.49	79	(75.2)	204	390.31
Severity								
Severe	3	(2.9)	4	7.37	1	(1.0)	2	3.83
Moderate	10	(9.5)	14	25.79	9	(8.6)	11	21.05
Mild	82	(78.1)	262	482.70	80	(76.2)	197	376.92
Related to IDegLira/IDeg								
Probable	12	(11.4)	19	35.01	6	(5.7)	9	17.22
Possible	29	(27.6)	53	97.65	22	(21.0)	32	61.23
Unlikely	73	(69.5)	206	379.53	72	(68.6)	166	317.61
Missing	2	(1.9)	2	3.68	3	(2.9)	3	5.74
Related to technical complaints								
Yes	0				2	(1.9)	2	3.83
No	82	(78.1)	278	512.18	78	(74.3)	205	392.23
Missing	2	(1.9)	2	3.68	3	(2.9)	3	5.74
Outcome								
Fatal	0				0			
Not recovered/not resolved	52	(49.5)	88	162.13	45	(42.9)	71	135.84
Recovered/resolved with sequela	0				0			
Recovering/resolving	10	(9.5)	15	27.64	10	(9.5)	12	22.96
Recovered/resolved	68	(64.8)	177	326.10	59	(56.2)	127	242.99
Missing	0				0			

N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100),
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days).

2.5.5.2.1　　比較的よくみられる有害事象

概して、4183 試験及び 4184 試験において高頻度で報告された有害事象は、一般的な感染症（「ウイルス性上気道感染」）、胃腸障害の有害事象（「悪心」、「嘔吐」、「下痢」及び「便秘」）、「頭痛」、「リパーゼ増加」及び「食欲減退」であった（詳細は Module 2.7.4.2.1.2 参照）。頭痛や感染症等のよくみられる有害事象に加えて胃腸障害の有害事象が多く認められたが、予測されたとおり、これらの事象は主に IDegLira 群及びリラグルチド群で報告されていた。胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は、リラグルチド群と比較して IDegLira 群で低かった。リパーゼ及びアミラーゼ増加に関連する有害事象を発現した被験者の割合は低く、リラグルチド群と比較して IDegLira 群で低かった（IDeg 群では報告されなかった）。低血糖は専用の「hypoglycaemic episode form」に記録し、重篤な有

害事象の定義に合致した場合のみ有害事象として報告された。低血糖に関する安全性評価は 2.5.5.2.5.7 に提示する。

2.5.5.2.2 死亡

4183 試験において 1 件の死亡が報告された。本事象（IDegLira 群の被験者で報告）は器官別大分類の「心臓障害」に分類され、イベント判定委員会により心血管死と確定された。治験責任医師により本事象の治験薬との因果関係は「なし」と判定された（詳細は Module 2.7.4.2.1.3 参照）。4184 試験で死亡は報告されなかった。

2.5.5.2.3 重篤な有害事象

いずれの試験でも、重篤な有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は少なく、IDegLira 群と対照群で同様であった。重篤な有害事象の器官別大分類ごとの発現状況や治験薬との因果関係について、治験薬と関連した明らかな傾向は認められなかった。詳細は Module 2.7.4.2.1.4 を参照のこと。

2.5.5.2.4 試験の中止に至った有害事象

4183 試験では、試験の中止に至った有害事象は 20 例 21 件報告された。その内訳は、IDegLira 群で 8 例 9 件、IDeg 群で 6 例 6 件、リラグルチド群で 6 例 6 件であった。これらの有害事象が最も多く報告された器官別大分類は「胃腸障害」であった〔6 例 6 件（IDegLira 群：2 例、IDeg 群：1 例、リラグルチド群：3 例）〕。

4184 試験では、試験の中止に至った有害事象は報告されなかった。

詳細は Module 2.7.4.2.1.5.1 を参照のこと。

2.5.5.2.5 他の重要な有害事象

本項では、以下の IDegLira の特に注目すべき安全性領域について検討する。

- 心血管系事象
- 新生物
- 膵炎又は膵炎の疑い（リパーゼ及びアミラーゼの増加を含む）
- 甲状腺疾患（カルシトニンの増加を含む）
- 胃腸障害
- 腎機能の悪化
- 低血糖
- 免疫原性（アレルギー反応及び注射部位反応）

- 急性胆石症
- 投薬過誤
- 治験薬による病原体感染の疑い
- 高血糖
- 稀な事象

これらの安全性領域は、IDegLira の成分である IDeg 及びリラグルチドで既知の注目すべき安全性領域に従って規定した。

治験実施計画書の事前規定に従って、心血管系事象、新生物、膵炎又は膵炎の疑い、甲状腺摘出を必要とする甲状腺疾患及び死亡の事象は、イベント判定のために外部の独立したイベント判定委員会の判定に送られた（Module 2.7.4.2.1.6 参照）。イベント判定委員会はこれらの事象を盲検下で継続的に評価するために設立された。この評価には、診断の確定や事前に規定したサブカテゴリーへの追加的な分類も含まれた（Module 2.7.4.2.1.1.1 参照）。

さらに、事前に規定した ICH 国際医薬用語集（MedDRA）検索（Standardised MedDRA Queries、器官別大分類、高位グループ語、高位語、基本語に基づく）を行った。事前に規定された MedDRA 検索については、4183 試験と 4184 試験で同じ MedDRA 用語一覧を使用した〔4183 試験及び 4184 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）〕。

イベント判定が行われた安全性領域については、イベント判定委員会の判定結果を主要な情報として取り扱い、事前に記載した MedDRA 検索に基づく結果は補足情報として含めた。

2.5.5.2.5.1　　心血管系事象

4183 試験では、5 件の心血管系事象がイベント判定委員会により確定された〔いずれの事象も主要な心血管イベント（MACE）に分類された〕。その内訳は、IDegLira 群で 3 例 3 件、IDeg 群が 2 例 2 件であった。4184 試験では、IDegLira 群の 1 件の心血管系事象（MACE に分類）がイベント判定委員会により確定された。

事前規定した心血管系事象の MedDRA 検索に基づく検討では、投与群間に一貫した違いは認められなかった。両試験ともに、最も高頻度で報告された心血管系事象の器官別大分類は、「心臓障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」であり、いずれかの投与群で多く発現する事象はみられなかった。

いずれの試験でも、脈拍数、血圧及び空腹時脂質の結果から心血管系の安全性における懸念は認められなかった。空腹時脂質の多くのパラメータについて、IDegLira 群で改善がみられた。IDegLira 群及びリラグルチド群において、脈拍数の平均が 4～6 拍／分増加した。これは、これまでの GLP-1 受容体作動薬の投与で認められた所見と一致している。

詳細は Module 2.7.4.2.1.7 を参照のこと。

上述の結果から、IDeg 及びリラグルチドと比較して IDegLira の心血管系リスクの増加は示唆されなかった。IDegLira の心血管系の安全性については、各成分（IDeg 及びリラグルチド）のグローバルプログラムにおける心血管系の安全性評価（心血管系アウトカム試験：EX1250-4080 及び EX2211-3748 を含む）からも支持される。

2.5.5.2.5.2　新生物

いずれの試験でも、IDegLira 群におけるイベント判定委員会が確定した新生物の発現件数は少なく、対照群と同様であった。MedDRA 検索の結果は、イベント判定委員会の判定に基づく結果と同様であった。

詳細は Module 2.7.4.2.1.9 を参照のこと。

上述の結果から、IDeg 及びリラグルチドと比較して IDegLira の新生物の発現リスクの増加は示唆されなかった。

2.5.5.2.5.3　膵炎

4183 試験において、イベント判定委員会により IDegLira 群で膵炎が 1 件確定された。4184 試験ではイベント判定委員会に送られた膵炎に関連する事象はなかった。

4183 試験では、事前規定した MedDRA 検索により膵炎に関連する有害事象が 2 件（IDegLira 群及びリラグルチド群で各 1 件）特定された。4184 試験では MedDRA 検索で特定された膵炎に関連する有害事象はなかった。

4183 試験において、MedDRA 検索で特定されたリパーゼ及びアミラーゼ増加に関連する有害事象を発現した被験者の割合は低く、また、この割合はリラグルチド群と比較して IDegLira 群で低かった（IDeg 群で特定された事象はなかった）。4184 試験では MedDRA 検索により「アミラーゼ増加」は特定されなかったが、「リパーゼ増加」が IDegLira 群の 2 例で 2 件特定された。

4183 試験（IDegLira 群及びリラグルチド群）及び 4184 試験（IDegLira 群）において膵酵素（リパーゼ及びアミラーゼ）の増加がみられたが、これまでに得られているリラグルチドの所見と一致しており、IDegLira の投与による膵炎のリスクの増加は示唆されなかった。

詳細は Module 2.7.4.2.1.8 を参照のこと。

上述の結果から、IDeg 及びリラグルチドと比較して IDegLira の膵炎の発現リスクの増加は示唆されなかった。

2.5.5.2.5.4　甲状腺疾患

4183 試験及び 4184 試験のいずれにおいても、イベント判定委員会が確定した甲状腺疾患に関連する事象はなかった。事前規定した MedDRA 検索の結果、いずれの試験においても甲状腺疾患に関連する

有害事象及びカルシトニン増加に関連する有害事象について、投与群間で明らかな違いは認められなかった。いずれの試験においても、カルシトニンに臨床的に問題となる変化は認められなかった。

詳細は Module 2.7.4.2.1.10 を参照のこと。

上述の結果から、IDeg 及びリラグルチドと比較して IDegLira の甲状腺疾患の発現リスクの増加は示唆されなかった。

2.5.5.2.5.5　　胃腸障害の有害事象

IDegLira 群における胃腸障害の有害事象（器官別大分類「胃腸障害」に含まれる事象）を発現した被験者の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（両試験）、リラグルチド群（4183 試験）と比較して低かった。高頻度で報告された事象（基本語）は、GLP-1 受容体作動薬による治療開始時に比較的多くみられる一過性の副作用として知られている「便秘」、「下痢」、「悪心」、「嘔吐」及び「腹部不快感」であった。いずれの投与群においても、これらの有害事象の大部分は非重篤及び軽度で、一過性の事象であった。重度の胃腸障害の有害事象は 2 件認められ、いずれも 4183 試験の IDegLira 群で報告されたものであった（「大腸炎」及び「急性膵炎」）。いずれの試験でも、重度の「悪心」、「下痢」及び「嘔吐」は報告されなかった。

詳細は Module 2.7.4.2.1.15 を参照のこと。

胃腸障害の有害事象の発現頻度がリラグルチドと比較して IDegLira で低かったことは、IDegLira の投与量調節ではリラグルチドの用量の増加が緩徐であるためと考えられた。

2.5.5.2.5.6　　腎機能の悪化

腎機能障害（Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 式による estimated glomerular filtration rate が 60 mL/min/1.73m2 未満）のある被験者はいずれの試験にも含まれなかった。

事前規定した MedDRA 検索の結果、いずれの試験においても、腎機能の悪化に関連する有害事象の発現に投与群間で明らかな違いは認められなかった。また、いずれの事象も 1 例からの報告であった。

詳細は Module 2.7.4.2.1.11 を参照のこと。

2.5.5.2.5.7　　低血糖

低血糖症状は血糖値が 3.1 mmol/L（56 mg/dL）未満のときに発現するため、ノボ ノルディスク社は血糖値 3.1 mmol/L（56 mg/dL）未満を低血糖の cut-off 値として用いている。また、この cut-off 値〔3.1 mmol/L（56 mg/dL）未満〕は、IDegLira の臨床開発プログラムで使用した空腹時血糖値の目標値〔4～5 mmol/L（72～90 mg/dL）〕を十分に下回っており、この目標値をわずかに下回る程度の臨床的に問題とならないケースが低血糖として報告されることは避けられる。

4183 試験及び 4184 試験では、低血糖については主に以下のカテゴリーについて評価した。

- **重大な又は血糖値確定症候性低血糖：**ADA の低血糖の分類における重大な低血糖、又は低血糖の症状が認められ、血糖値が 3.1 mmol/L（56 mg/dL）未満と確認された低血糖。
- **重大な又は血糖値確定低血糖：**ADA の低血糖の分類における重大な低血糖、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。

4183 試験では、重大な又は血糖値確定低血糖の発現件数は検証的セカンダリーエンドポイントであった（IDegLira の IDeg に対する優越性の検証、2.5.4.1.4 参照）。

低血糖の定義の詳細は Module 2.7.4.2.1.18.1 を参照のこと。

4183 試験では、「重大な又は血糖値確定低血糖」及び「重大な又は血糖値確定症候性低血糖」の単位時間あたりの発現件数は、IDeg 群と比較して IDegLira 群で統計的に有意に少なかった。重大な又は血糖値確定低血糖の発現件数について、IDegLira の IDeg に対する優越性が検証された〔比（IDegLira 群／IDeg 群）の推定値：0.48（95%信頼区間：0.35; 0.68）、p<0.0001〕。IDeg 群の投与量の上限が 50 単位であった 4184 試験では、これらの低血糖の単位時間あたりの発現件数について、IDegLira 群と IDeg 群の間に統計的な有意差は認められなかった。また、4183 試験では、これらの低血糖の単位時間あたりの発現件数は、リラグルチド群と比較して IDegLira 群で統計的に有意に多かった。この結果は、GLP-1 受容体作動薬はそのグルコース依存的な作用機序により低血糖のリスクが低く、IDegLira のインスリン成分は低血糖リスクを有しているということから、予測されたものであった。

重大な低血糖は少なかった。2 試験で報告された重大な低血糖は 8 件であり、その内訳は、IDegLira で 2 例 2 件（各試験で 1 件）、IDeg 群で 4 例 6 件（いずれも 4183 試験で報告）であった。

夜間低血糖（発現時刻が 00：01 から 05：59 の低血糖）の発現は少なかった。リラグルチド群では、夜間の無症候性低血糖が数件発現したのみであった。夜間低血糖の発現状況は全体の低血糖の結果と一致しており、夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は、4183 試験では IDeg 群と比較して IDegLira 群で統計的に有意に少なく、4184 試験では IDegLira 群と IDeg 群との間に統計的な有意差は認められなかった。

低血糖の詳細は Module 2.7.4.2.1.18 を参照のこと。

2.5.5.2.5.8　免疫原性

アレルギー反応

事前規定した MedDRA 検索の結果、いずれの試験においてもアレルギー反応に関連する有害事象の発現に、投与群間で明らかな違いは認められなかった。

詳細は Module 2.7.4.2.1.12.3 を参照のこと。

注射部位反応

事前規定した MedDRA 検索の結果、いずれの試験においても注射部位反応に関連する有害事象の発現に、投与群間で明らかな違いは認められなかった。

詳細は Module 2.7.4.2.1.12.3 を参照のこと。

2.5.5.2.5.9　他の安全性領域の有害事象

他の安全性領域の有害事象（投薬過誤、治験薬による病原体感染の疑い、高血糖、稀な事象、急性胆石症）について、IDegLira 群と対照群との間で明らかな発現状況の違いは認められなかった。

詳細は Module 2.7.4.2.1.13、Module 2.7.4.2.1.14、Module 2.7.4.2.1.16、Module 2.7.4.2.1.17 及び Module 2.7.4.2.1.19 を参照のこと。

2.5.5.3　抗体産生

中和抗体の産生はタンパク製剤の潜在的リスクであり、主に薬剤の効果減弱につながる中和作用を引き起こす可能性がある。

IDeg 及びリラグルチドの抗体産生は 4183 試験で評価した。

抗インスリン抗体

IDegLira 又は IDeg の 52 週間の投与期間中に、臨床的に問題となる IDeg 特異抗体の産生は認められなかった。ヒトインスリン交叉抗体価は IDeg 群と比較して IDegLira 群で高かった。IDeg 特異抗体及びヒトインスリン交叉抗体と有害事象又は重篤な有害事象の間に明らかな関連は認められなかった（Module 2.7.4.3.6 参照）。また、免疫反応と血糖コントロール（HbA1c）又はインスリン投与量との間に関連は認められなかったことから、IDeg 特異抗体及びヒトインスリン交叉抗体の産生による IDegLira の臨床的有効性への影響は示唆されなかった（Module 2.7.3.5.2.1 参照）。

抗リラグルチド抗体

4183 試験の事後調査来院時（53 週）に、IDegLira 群で 17.2%、リラグルチド群で 24.9%の被験者に抗リラグルチド抗体の産生が認められた。このうち、数例に内因性 GLP-1 との交叉抗体又は中和抗体の産生が認められた。抗リラグルチド抗体と有害事象又は重篤な有害事象の間に明らかな関連は認められなかった（Module 2.7.4.3.6 参照）。また、抗リラグルチド抗体産生による血糖コントロール（HbA1c）への影響は示唆されなかった（Module 2.7.3.5.2.1 参照）。

2.5.5.4　その他の安全性評価項目

IDegLira 群及びリラグルチド群において脈拍数の平均が 4～6 拍／分増加した。これは、これまでの GLP-1 受容体作動薬の投与で認められた所見と一致している（Module 2.7.4.4.4 参照）。いずれの試験でも、IDegLira 群及び対照群において、収縮期血圧のベースラインからのわずかな変化が認められた。

IDegLira 群及び IDeg 群では一貫した変化はみられなかった。リラグルチド群では、IDegLira 群と比較して収縮期血圧のわずかな低下が認められた。この差は統計的に有意であり、リラグルチド群に好ましい結果であった（Module 2.7.4.4.5 参照）。

その他の身体所見（拡張期血圧、眼底検査及び心電図を含む）の結果は、IDegLira 群及び対照群で同様であった。

これまでに得られているリラグルチドの所見と一致して、膵酵素（リパーゼ及びアミラーゼ）が増加する被験者の割合は、IDeg 群と比較して、IDegLira 群及びリラグルチド群で高かった（2.5.5.2.5.3 及び Module 2.7.4.3.5 参照）。

その他の臨床検査パラメータ（血液学的検査及び血液生化学的検査）は、IDegLira 群と対照群で同様の結果であった。

2.5.5.5 内因性及び外因性民族的要因

内因性民族的要因

いずれの試験においても、検討した内因性民族的要因（年齢、腎機能、肝機能）のサブグループにおいて、有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数について、投与群間で比較した際の傾向は全集団の傾向と一致していた。また、重篤な有害事象については、各サブグループに含まれる被験者が少ないこと、発現した被験者が少ないこと及び単位時間あたりの発現件数が少ないことを考慮すると、有害事象と同様の傾向であった。

胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、いずれの年齢グループにおいても IDegLira 群で IDeg 群と比較して高く、リラグルチド群と比較して低かった。これは、全集団の傾向と一致していた。大部分の腎機能サブグループ及び肝機能サブグループでも同様の結果であった。

検討した内因性民族的要因サブグループにおける重大な又は血糖値確定低血糖の発現状況については、一部のサブグループで被験者が少ないこと、発現した被験者が少ないこと及び単位時間あたりの発現件数が少ないことを考慮すると、発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数を投与群間で比較した際の傾向は全集団の傾向と一致していた。

詳細は Module 2.7.4.5.1 を参照のこと。

外因性民族的要因

4183 試験及び 4184 試験では、外因性民族的要因（前治療の糖尿病治療）の IDegLira の安全性プロファイルへの影響の可能性について、有害事象、重篤な有害事象、胃腸障害の有害事象、重大な又は血糖値確定低血糖の発現頻度に基づき評価した。

4183 試験では、治験薬と併用して前治療の経口糖尿病薬（メトホルミン、α-GI、TZD、SU、SGLT2 阻害薬又はグリニド）の投与を継続した。4184 試験では、治験薬と併用してメトホルミンの投与は継

続し、それ以外の前治療の糖尿病治療薬（Basal インスリン、混合／配合インスリン、及びそれと併用した SU、グリニド、α-GI、SGLT2 阻害薬又は TZD）は無作為割り付け時に中止した。

両試験のいずれの前治療の糖尿病治療グループにおいても、全般的な有害事象又は重篤な有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数について、重篤な有害事象を発現した被験者数が少ないことを考慮すると、投与群間で明らかな違いはみられなかった。また、いずれの前治療の糖尿病治療グループにおいても、IDegLira 群での胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、概して、IDeg 群と比較して多くリラグルチド群と比較して少なかった。これは、全集団の傾向と一致していた。

両試験とも、IDegLira 群において、有害事象、重篤な有害事象又は胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数について、前治療の糖尿病治療グループ間で明らかな傾向は認められなかった。

4183 試験では、すべての前治療の経口糖尿病薬グループにおいて、IDegLira 群の重大な又は血糖値確定低血糖を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、概して、IDeg 群と比較して少なくリラグルチド群と比較して多かった。これは、全集団の傾向と一致していた。4184 試験では、いずれの前治療の糖尿病治療薬サブグループにおいても、重大な又は血糖値確定低血糖を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数について、投与群間に特定の傾向はみられなかった。4183 試験（前治療の経口糖尿病薬の投与を無作為割り付け後も継続）では、いずれの投与群においても、重大な又は血糖値確定低血糖を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、他のサブグループと比較して SU のグループで多い傾向がみられた。この所見は低血糖リスクに関する SU の既知の特性と一致していた。

上記に加え、4183 試験では、抗体産生の有害事象及び重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）の発現への影響について評価した。その結果、抗体の産生と有害事象及び重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）の発現状況との間に、臨床的に問題となる関連は認められなかった。

詳細は Module 2.7.4.5.2 を参照のこと。

2.5.5.6 海外試験における安全性情報

2.5.5.6.1 3851 試験－GLP-1 受容体作動薬からの切り替え

試験デザインの詳細は 2.5.4.3 を参照のこと。

有害事象プロファイル

試験期間中に死亡は報告されなかった。有害事象全体の単位時間あたりの発現件数は、IDegLira 群で 410.1 件/100 人・年、GLP-1 受容体作動薬群（以降、GLP-1 群）で 364.3 件/100 人・年であった。有害事象の大部分は、非重篤、軽度、一過性の事象であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。最も高頻度に報告された有害事象は「鼻咽頭炎」、「上気道感染」、「リパ

ーゼ増加」、「頭痛」及び「下痢」であった。重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は、IDegLira 群で 8.5 件/100 人・年、GLP-1 群で 4.6 件/100 人・年であり、事象の種類に明らかな傾向は認められなかった。治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された重篤な有害事象はなかった。

試験の中止に至った有害事象は 3 例（0.7%）の被験者で報告された〔IDegLira 群 1 例（0.3%）、GLP-1 群 2 例（1.4%）〕。3 例中 2 例の被験者は回復し、残りの 1 例の転帰は不明であった。

IDegLira 群の 2 件が外部のイベント判定委員会により心血管系事象と確定された（いずれも MACE）。膵炎の報告はなく、イベント判定委員会の判定対象となった甲状腺に関連する有害事象はなかった。カルシトニンの継続的なモニタリングで安全性上の問題は認められなかった。

イベント判定委員会により 3 件の新生物が確定された（IDegLira 群：2 件、GLP-1 群：1 件）。確定された 3 件の新生物のうち 1 件（口唇扁平上皮癌、IDegLira 群）は悪性と分類された。

胃腸障害の有害事象の単位時間あたりの発現件数は、IDegLira 群で 44.7 件/100 人・年、GLP-1 群で 57.7 件/100 人・年であった。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。

アレルギー反応の単位時間あたりの発現件数は、IDegLira 群で 6.4 件/100 人・年、GLP-1 群で 10.6 件/100 人・年であった。いずれの事象も、非重篤であり、IDegLira 群の「薬物過敏症」1 件を除き、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。「薬物過敏症」は治験薬との因果関係が「あり」と判定され、当該被験者は試験を中止した。

注射部位反応に関する有害事象の単位時間あたりの発現件数は、IDegLira 群で 7.1 件/100 人・年、GLP-1 群で 1.5 件/100 人・年であった。いずれの事象も、非重篤で、軽度であり、発現した被験者は試験終了時までに回復した。事象の大部分は、治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。

低血糖

確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、IDegLira 群で 281.7 件/100 人・年、GLP-1 群で 12.1 件/100 人・年であった。比の推定値（IDegLira 群／GLP-1 群）は 25.36（95%信頼区間：10.63; 60.51、$p<0.001$）であり、低血糖の単位時間あたりの発現件数は GLP-1 群と比較して IDegLira 群で統計的に有意に多かった。

重大な低血糖は、IDegLira 群の 1 例で報告された。

確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は、IDegLira 群で 45.4 件/100 人・年、GLP-1 群で 1.5 件/100 人・年であった。比の推定値（IDegLira 群／GLP-1 群、事後解析）は 32.82（95%信頼区間：4.13; 261.04、$p<0.001$）であり、確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は GLP-1 群と比較して IDegLira 群で統計的に有意に多かった。

結論として、IDegLira の安全性プロファイルは、各成分（IDeg 及びリラグルチド）の安全性プロファイルと一致していた。

3851 試験の詳細は、Module 2.7.3.3.2.3 及び治験総括報告書（Module 5.3.5.1）を参照のこと。

2.5.5.6.2　　グローバル併合データの安全性情報

本項では、データベースロック時点（2018 年 3 月 31 日）で完了した（治験総括報告書の完成と定義）又は進行中の臨床試験から得られたグローバル併合データについて記述する。なお、当該データベースロック時点では 4183 試験及び 4184 試験の治験総括報告書は完成していなかったため、本項ではこれらの試験は進行中の試験に分類する。

2018 年 3 月 31 日までに完了した IDegLira の臨床試験（ノボ ノルディスク社が治験依頼者の試験）では、2 型糖尿病患者 2,761 例（3697 試験、3912 試験、3851 試験、3951 試験、3952 試験、4119 試験、4056 試験、4185 試験及び 4229 試験）、ならびに健康被験者 97 例（3632 試験、3871 試験及び 4026 試験）が IDegLira の投与を受けた。また、これらの試験では 2 型糖尿病患者 1,910 例、健康被験者 48 例が実対照薬の投与を受け、2 型糖尿病患者 146 例がプラセボの投与を受けた。

2018 年 3 月 31 日時点では 6 つの臨床試験が実施中であった。このうち 5 試験は 2 型糖尿病患者（4 つの第 3a 相試験：4148 試験、4166 試験、4183 試験及び 4184 試験、ならびに 1 つの第 3b 相試験：4228 試験）、1 試験は健康被験者（第 1 相：4139 試験）を対象とした試験である。無作為割り付け予定被験者数に基づくと、実施中の 6 試験では 2 型糖尿病患者 1,175 例及び健康被験者 24 例が IDegLira の投与を受ける見込みである。

概して、報告された重篤な有害事象の種類及び各器官別大分類別の発現状況は、IDegLira 群及び対照薬群で同様であった。2018 年 3 月 31 日までに、IDegLira（被験薬として使用）の臨床試験において計 567 件の重篤な有害事象が報告された。このうち 286 件は IDegLira 群の被験者での報告であった。残りの 281 件のうち、253 件は実薬対照群、6 件はプラセボ群、17 件は治験薬を投与していない被験者での報告であった。5 件は盲検下で報告された。

詳細は Module 2.7.4.5.9.2 を参照のこと。

2.5.5.7　市販後データ

2018 年 3 月 31 日までに、Xultophy®の使用により 507 例で計 999 件の有害事象が報告された（自発報告）。このうち 86 例で報告された 129 件（13%）は重篤な有害事象であった。2018 年 3 月 31 日までに、市販後の非介入試験及びその他の報告から 2 件の重篤な副作用が報告された。上述の自発的な報告によるすべての事象について検討した結果、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

詳細は Module 2.7.4.6 を参照のこと。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療背景

2.5.6.1.1　　疾患

2 型糖尿病は進行性の代謝疾患であり、インスリン抵抗性及びインスリン分泌障害を特徴とする。日本において糖尿病患者の大部分（95%以上）は 2 型糖尿病に分類される。この数十年間で、食習慣の変化や身体活動の低下といった生活様式の変化により、日本における糖尿病患者数は増大した。平成 28 年の国民健康・栄養調査（2017 年報告）[1]では、日本において、糖尿病が強く疑われる人（HbA1c が 6.5%以上又は質問票で「現在糖尿病の治療を受けている」と答えた人）の数は約 1000 万人と推定されている。

複数の大規模臨床研究〔熊本スタディ、ADVANCE trial 及び UK Prospective Diabetes Study（UKPDS）など〕において、長期的な糖尿病合併症のリスクを低減するためには、厳格な血糖コントロールを維持することが重要であると示されている[3,4,5,6,7,8]。しかしながら、多くの 2 型糖尿病患者において、長期にわたる細小血管合併症及び大血管合併症を最小限に抑えるために推奨される血糖コントロールは達成されていない[9,10,11]。

2.5.6.1.2　　日本の治療実態

糖尿病治療ガイド（日本糖尿病学会編・著）[2]では、2 型糖尿病の治療について、ライフスタイルの改善と薬物療法の組み合わせによる段階的な治療のアプローチが提案されている。食事療法及び運動療法で十分な血糖コントロールが得られない場合、1 種類の薬剤による治療から開始し、経口糖尿病薬の多剤併用療法、経口糖尿病薬と GLP-1 受容体作動薬又はインスリンとの併用療法、あるいはインスリンと GLP-1 受容体作動薬との併用療法の導入を検討することが推奨されている。

2 型糖尿病患者では、病態の進行に伴いインスリン分泌不全となり、適切な血糖コントロールを得るためにインスリンによる治療が必要となることも少なくない。インスリン治療においては、低血糖及び低血糖に対する恐れが、目標とする血糖コントロールに到達できない主な要因及び最適なタイミングでインスリン治療を導入できない障壁となっている[12,13,14,15,16]。また、インスリン治療による体重増加も、2 型糖尿病患者におけるインスリン治療を躊躇する要因の一つと考えられる[17]。また、インスリン治療のみでは、最適な血糖コントロールを達成できないことも多く、多角的な治療アプローチが必要となる。近年、Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用療法は、世界的に標準的な治療の 1 つとなっており、日本においても、本治療を実施する患者数は年々増加している（2.5.1.3.1 参照）。

一方、多剤併用（ポリファーマシー）は、2 型糖尿病及び合併症を有する患者（特に高齢者）において注目される医療上の課題であるため、多剤併用の必要性を減らし、より効果的で安全かつ簡便な利便性の高い治療オプション（1 日 1 回投与の配合剤等）が求められている。

2.5.6.2 ベネフィット

IDeg 及びリラグルチドのそれぞれの特性を 1 日 1 回の注射で提供可能としたことにより、IDegLira の治療では、治療の障壁となる低血糖及び体重に関する問題を解決しながら良好な血糖コントロールが得られる。IDegLira の治療による血糖コントロールの改善は、Basal インスリンのみの治療に比べ少ないインスリン投与量で達成できる。IDegLira による治療では、GLP-1 受容体作動薬の成分、特に食後の血糖コントロールに対するグルコース依存的な作用により、Basal インスリンのみの治療と比較して血糖コントロール改善が全般的に大きくなる。これは、朝食前の血糖値目標に基づき用量を調整しても、IDegLira 中のリラグルチドが食後の血糖値のピークを抑制するという特性により得られるものである。

血糖コントロール

国内第 3 相臨床試験（4183 試験及び 4184 試験）の結果から、50 用量ステップまでの用量範囲において、血糖コントロールに対する IDegLira の効果に 2 つの有効成分が寄与していることが示された。経口血糖降下薬 1 剤による治療で十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者を対象とした 4183 試験（IDegLira 及び IDeg は同じ朝食前血糖値目標に基づき投与量を調節、リラグルチドの用量は 1.8 mg/日）では、プライマリーエンドポイントである HbA1c の変化量に反映されているように、IDeg（投与量の上限なし）及びリラグルチドと比較して、血糖コントロールにおける統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。HbA1c のベースラインから投与後 52 週までの変化量について、IDeg 及びリラグルチドに対する IDegLira の優越性が検証された。IDegLira による HbA1c の低下量は −2.42%と臨床的に有意に大きく、投与終了時の HbA1c の平均は 6.10%であり、糖尿病治療ガイドの「血糖正常化を目指す際の目標値」（6.0%未満）[2]に近い値となる結果であった。HbA1c の変化量の結果と一致して、投与後 52 週に HbA1c の目標値である 7.0%未満（糖尿病治療ガイドの合併症予防のための目標）又は 6.5%以下を達成した被験者の割合は、IDeg 及びリラグルチドと比較して IDegLira で一貫して高かった（オッズ比について $p<0.0001$）。さらに、9 点血糖値プロファイル（血糖自己測定）の平均血糖値のベースラインから投与後 52 週までの低下量は、IDeg 及びリラグルチドと比較して、IDegLira で統計的に有意に大きかった。IDegLira と IDeg は同一の朝食前血糖値目標に基づき投与量を調節していたことから、投与後 52 週における両群の空腹時血糖値の低下量は同様であった。この結果から、HbA1c の改善が IDeg と比較して IDegLira で大きかったことは、IDegLira に含まれるリラグルチドによる、特に食後の血糖コントロールに対するグルコース依存的な作用が、IDeg の平坦で安定した薬力学的作用プロファイルに付加されたことによるものと考えられた。これは、食後血糖増加量（すべての食事の平均）のベースラインから投与後 52 週までの低下が、IDeg と比較して IDegLira で統計的に有意に大きかったことからも支持された。また、投与後 52 週における 1 日インスリン投与量の平均は、IDeg で 34.8 単位（最高用量：186 単位）及び IDegLira で 27.7 単位（最高用量 50 単位）であり、投与後 52 週のインスリン投与量は IDegLira で統計的に有意に少なかった。空腹時の血糖コントロールを

悪化させることなく、すなわち、IDegLira と IDeg で同様の空腹時血糖値が得られているにもかかわらず、インスリン投与量が少なかった点は重要である。

上述の結論は、Basal インスリン又は混合／配合インスリンから IDegLira への切り替えを検討した 4184 試験の結果からも確認された。本試験においても、HbA1c のベースラインから投与後 26 週までの変化量について、IDeg（最高用量を 50 単位とする）に対する IDegLira の優越性が検証された（IDegLira の HbA1c の低下量は−1.95%、投与終了時の HbA1c の平均は 6.66%）。また、投与後 26 週における HbA1c の目標値である 7.0%未満又は 6.5%以下を達成した被験者の割合に関するオッズは、IDeg（最高用量を 50 単位とする）と比較して IDegLira で統計的に有意に高かった。なお、上述の結果が、Basal インスリンのみならず、混合／配合インスリンからの切り替え患者（食後の血糖コントロールに寄与する成分を必要とする患者）を含めた患者集団で得られた点は注目すべきである。

低血糖

インスリンの導入又はインスリン治療の強化の際には、患者や医療従事者にとって、低血糖に対する恐れがインスリンの追加やインスリン治療中に適切な血糖値目標を目指すことへの障壁となる[12,13,14,15,16]。4183 試験では、重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数が IDeg（投与量の上限なし）と比較して約 50%少なく、この差は統計的に有意であった。4184 試験では、この単位時間あたりの発現件数について、IDegLira と IDeg（最高用量を 50 単位とする）との間で統計的な有意差は認められなかったが、この結果は、上述の HbA1c における投与群間の臨床的に意味のある違い（IDegLira：6.66%、IDeg：7.91%）を考慮して評価すべきである。4183 試験（52 週間）及び 4184 試験（26 週間）のいずれでも、IDegLira 投与による重大な低血糖の発現はほとんどみられなかった（各試験 1 件）。

血糖コントロールの顕著な改善は、低血糖のリスクの増加を伴う中で達成されていることも少なくない。したがって、IDeg との比較において、IDegLira の投与による HbA1c を指標とした血糖コントロールの有意な改善がみられると同時に、低血糖の発現頻度が IDeg の治療より低い（4183 試験）又は同様（4184 試験）であった点は、臨床的に重要な結果であったと考える。

体重

体重増加は、インスリンの導入又はインスリン治療の強化に対する障壁となることもあり[17]、患者の状態（肥満、高血糖や高脂血症などの管理）によっては、治療の選択において重要な要因として考慮される。IDegLira の有効成分であるリラグルチドは、インスリン治療でよく知られる体重増加に反する効果（体重増加を抑制）を有する。このため、インスリン治療を実施していなかった被験者（4183 試験）及び Basal インスリン又は混合／配合インスリンから IDegLira へ切り替えた被験者（4184 試験）のいずれでも、Basal インスリンと比較して IDegLira で体重増加が抑制され、統計的な有意差が認められた。

胃腸障害

胃腸障害は、他の GLP-1 受容体作動薬と同様、IDegLira の成分であるリラグルチドによる治療で多くみられる有害事象である。胃腸障害の有害事象の多くは、軽度で一過性のものであり、GLP-1 受容体作動薬による治療開始時に比較的多くみられる。4183 試験及び 4184 試験では、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合及びその単位時間あたりの発現件数は、IDeg と比較して多く、リラグルチドと比較して少なかった。IDegLira では治療開始時の用量漸増が緩徐であることにより、リラグルチドと比較して、胃腸障害の有害事象の発現頻度が低下すると考えられた。

様々な治療を実施中の幅広い患者層における有用性

上述のベネフィットについては、様々な対照群（Basal-Bolus 治療を含む）と比較した海外第 3 相臨床試験においても、前治療の異なる 2 型糖尿病の幅広い患者層（経口糖尿病薬、Basal インスリン及び GLP-1 受容体作動薬）（図 2.5.1-4 参照）で確認されている。また、海外の IDegLira 市販後の実臨床データ（EXTRA 及び PAX）では、IDegLira は、異なるステージの 2 型糖尿病患者（注射剤以外の治療、GLP-1 受容体作動薬、Basal インスリン、Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用、インスリン頻回注射療法）において有用であることが示されている [25,26]。

患者満足度及び 2 つの成分を併せ持つ 1 日 1 回投与製剤の利便性

IDegLira の治療による患者報告アウトカムの全般的な改善がみられた。4184 試験の対照群は最高用量を 50 単位とする IDeg であったものの、DTR-QOL 及び EQ-5D-5L の結果は、IDeg による治療と比較して有益であることが示され、IDegLira による治療を支持するものであった。

さらに、IDegLira は、IDeg とリラグルチドを同時に 1 回の注射で提供可能な利便性の高いペン型注入器と一体化したプレフィルド製剤であり、患者及び医療従事者が、Basal インスリン製剤と同様のシンプルな投与量調節により個々の患者に適した投与量の選択が可能である、という重要な治療ベネフィットを有している。

2.5.6.3 リスク

IDegLira は忍容性が高く、既に市販されている各有効成分（IDeg 及びリラグルチド）を反映した安全性プロファイルを有している。有害事象及び重篤な有害事象について、特定の事象の報告の増加や、予測されないような発現傾向はみられなかった。さらに、IDeg 又はリラグルチドの安全性プロファイルから予想されない副作用の報告はなく、IDegLira の長期投与において臨床的に問題となる抗体産生は認められなかった。

また、特定の患者集団への IDegLira 特有の注意喚起の必要性は示唆されず、各有効成分（IDeg 及びリラグルチド）で適用されている一般的な配慮（高齢者や重度の腎／肝障害を有する患者等への配慮）がなされることが適切と考えられる。

糖尿病患者では、主な死因は心疾患であり、虚血性心疾患、脳卒中及び心血管系死亡のリスクが非糖尿病者の 2 倍以上高いという報告がある[34,35]。日本においても、心血管系疾患は悪性新生物及び感染症に続く糖尿病患者における主要な死因の 1 つであり[36]、糖尿病患者では非糖尿病者と比較して心血管系疾患の発症率が高いことが知られている[37,38]。IDegLira の国内第 3 相試験、海外の臨床試験及び市販後の安全性情報では、IDeg 及びリラグルチドと比較して IDegLira で心血管リスクが高くなることは示唆されなかった。なお、IDeg 及びリラグルチドを用いた大規模な心血管アウトカム試験（EX1250-4080 及び EX2211-3748 試験）が完了しており、心血管系リスクの低下（リラグルチド）及び心血管系リスクに関する安全性（IDeg）がそれぞれ確認されている[39,40]。

2.5.6.4　ベネフィットとリスクに関する評価

IDegLira による治療は、Basal インスリンと比較して、全般的な血糖コントロールの改善のみならず、低血糖及び体重増加のリスクを抑えることにつながる。IDegLira に含まれる GLP-1 受容体作動薬の成分（リラグルチド）、特に食後の血糖コントロールに対するグルコール依存的な作用により、Basal インスリンのみの治療と比較して血糖コントロールの改善が全般的に大きくなる。患者報告アウトカムにおいても IDegLira に好ましい結果が得られており、IDeg による治療と比較して有益であることが示された。同様に、IDegLira の治療による全般的な血糖コントロールはリラグルチド（1.8 mg）より優れており、また、リラグルチドと比較して胃腸障害の発現リスクを抑えながら、より多くの患者で目標とする血糖コントロールの達成が可能となる。しかしながら、低血糖への配慮は糖尿病治療において重要であり、GLP-1 受容体作動薬と比較した際の IDegLira のベネフィットは、各患者における治療目標及び患者背景を鑑み、血糖コントロール、胃腸障害の抑制及びインスリン成分による低血糖のリスク増加とのバランスが考慮されなければならない。また、IDegLira は、Basal インスリン製剤と同様のシンプルな投与量調節により個々の患者に適した投与量を選択する、IDeg とリラグルチドを同時に 1 回の注射で提供可能な利便性の高い製剤である。したがって、IDegLira は、最適な血糖コントロールと患者の安全性を確保しながら、患者個々の必要性に応じた治療を可能にする。

結論として、IDegLira のリスクとベネフィットのバランスは良好であると評価された。IDegLira は、異なるステージの糖尿病を有する 2 型糖尿病患者、すなわち、糖尿病 初期の患者から比較的後期の患者までの幅広い患者層において重要な治療オプションとなり得ると考えられる。

参考文献

[1] 厚生労働省健康局. 平成 24 年国民健康・栄養調査結果の概要. 2017 年 9 月.

[2] 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド 2017-2019. 2018

[3] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(6):580-91.

[4] Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract. 1995;28(2):103-17.

[5] Patel A, Advance Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2007;370(9590):829-40.

[6] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000;321(7258):405-12.

[7] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352(9131):837-53.

[8] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998;352(9131):854-65.

[9] Kilpatrick ES, Das AK, Orskov C, Berntorp K. Good glycaemic control: an international perspective on bridging the gap between theory and practice in type 2 diabetes. Curr Med Res Opin 2008; 24(9):2651-2661.

[10] Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA 1999; 281(21):2005-2012.

[11] 糖尿病データマネジメント研究会（JDDM）[Tokyo]. JDDM.jp [homepage on the internet]. [updated 16 Mar 2017; cited 21 Nov 2017]. Available from http://jddm.jp/index-2015.html.

[12] Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. Diabetologia 2002; 45(7):937-948.

[13] Frier BM. How hypoglycemia can affect the life of a person with diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2008; 24(2):87-92.

[14] Tanaka N, Kurose T, Seino Y.Therapeutic inertia or individualization? Delay in clinical management of type 2 diabetes mellitus. Curr Med Res Opin. 2016 Sep;32(9):1477-8.

[15] Strain WD, Cos X, Hirst M, Vencio S, Mohan V, Vokó Z, et al. Time to do more: Addressing clinical inertia in the management of type 2 diabetes mellitus.Diabetes Res Clin Pract. 2014 Sep;105(3):302-12.

[16] Suzuki T, Takei R, Inoguchi T, Sonoda N, Sasaki S, Kaise T, et al. Clinical significance of barriers to blood glucose control in type 2 diabetes patients with insufficient glycemic control. Patient Prefer Adherence. 2015 Jun 25;9:837-45.

[17] Peyrot M, Skovlund SE, Landgraf R. Epidemiology and correlates of weight worry in the multinational Diabetes Attitudes, Wishes and Needs study. Curr Med Res Opin 2009; 25(8):1985-1993.

[18] DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care 2013; 36 Suppl 2:S127-S138.

[19] Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2014; 384(9961):2228-2234.

[20] Seino Y, Kaneko S, Fukuda S, Osonoi T, Shiraiwa T, Kaku K et al. Combination therapy with liraglutide and insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: A 36-week, randomized, double-blind, parallel-group trial. Journal of Diabetes Investigation 2016, 7(4): 565-573

[21] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015;38(1):140-9.

[22] Haider SI, Johnell K, Weitoft GR, Thorslund M, Fastbom J. The influence of educational level on polypharmacy and inappropriate drug use: a register-based study of more than 600,000 older people. J Am Geriatr Soc. 2009;57(1):62-9.

[23] Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, et al. High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database. Geriatr Gerontol Int. 2012;12(4):761-2.

[24] 日本老年医学会. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015.

[25] Price H, Blüher M, Prager R, Phan TM, Thorsted BL, Schultes B, et al. Use and effectiveness of a fixed-ratio combination of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in a real-world population with type 2 diabetes: Results from a European, multicentre, retrospective chart review study. Diabetes Obes Metab. 2018;20(4):954-62.

[26] Mocarski M, Fernandes, JDR, Kallenbach, L, Vasey, J, Egede, L. Characteristics of patients newly prescribed IDegLira in U.S. real-world practice [abstract]. American Diabetes Association, 78th Scientific Session. 2018.

[27] Xultophy® EU Summary of Product Characteristics. Novo Nordisk A/S, Bagsværd, Denmark. June 2018

[28] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95 Rev. 1). 19 February 2009.

[29] U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations Title 21, Part 320. Bioavailability and Bioequivalence Requirements. 1 April 2014.

[30] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). 20 January 2010.

[31] Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. Diabetes Metab Res Rev 1999; 15(3):205-218.

[32] Van der Does FE, De Neeling JN, Snoek FJ, Kostense PJ, Grootenhuis PA, Bouter LM et al. Symptoms and well-being in relation to glycemic control in type II diabetes. Diabetes Care 1996; 19(3):204-210.

[33] Ishii H. Development and psychometric validation of the Diabetes Therapy-Related QOL (DTR QOL) questionnaire. Journal of Medical Economics. 2012; 15(3):556-563

[34] Macisaac RJ, Jerums G. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. Heart Lung Circ. 2011;20(10):647-54.

[35] Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375(9733):2215-22.

[36] .糖尿病の死因に関する委員会報告―アンケート調査による日本人糖尿病の死因―2001～2010 年の 10 年間，45,708 名での検討. 糖尿病.2016; 59: 667-84

[37] Ikeda F, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Mukai N, Hata J, Shikata K, Yoshida D et al. Haemoglobin A1c even within non-diabetic level is a predictor of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. Cardiovasc Diabetol. 2013; 12: 164.

[38] Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto K, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y. Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. Stroke. 2010;41: 203-209.

[39] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016; 375(4): 311-322.

[40] Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Aug 24;377(8):723-732.