

審議結果報告書

令和2年6月4日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] リベルサス錠3mg、同錠7mg、同錠14mg
[一般名] セマグルチド（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] 令和元年7月24日

[審議結果]

令和2年5月29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6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。

審査報告書

令和2年5月13日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名] リベルサス錠 3 mg、同錠 7 mg、同錠 14 mg
[一般名] セマグルチド（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] 令和元年7月24日
[剤形・含量] 1錠中にセマグルチド（遺伝子組換え）3 mg、7 mg又は14 mgを含有する素錠
[申請区分] 医療用医薬品（3）新投与経路医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

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

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

[効能又は効果]

2型糖尿病

[用法及び用量]

通常、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として1日1回7 mgを維持用量とし経口投与する。ただし、1日1回3 mgから開始し、4週間以上投与した後、1日1回7 mgに增量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日1回7 mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、1日1回14 mgに增量することができる。

[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。

別 紙

審査報告 (1)

令和 2 年 4 月 2 日

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

申請品目

- [販 売 名] リベルサス錠 3 mg、同錠 7 mg、同錠 14 mg
[一 般 名] セマグルチド（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] 令和元年 7 月 24 日
[剤形・含量] 1 錠中にセマグルチド（遺伝子組換え）3 mg、7 mg 又は 14 mg を含有する素錠

[申請時の効能・効果]

2型糖尿病

[申請時の用法・用量]

通常、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 7 mg を維持用量とし経口投与する。ただし、1 日 1 回 3 mg から開始し、4 週間以上投与した後、1 日 1 回 7 mg に增量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 1 回 7 mg を 4 週間以上投与しても効果不十分な場合には、1 日 1 回 14 mg まで增量することができる。

[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	7
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	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
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	15
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	30
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	87
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	88

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、GLP-1 アナログであるセマグルチド（遺伝子組換え）を有効成分とする経口投与製剤であり、本邦では、同一有効成分の皮下投与製剤として、「オゼンピック皮下注 2 mg」等が「2 型糖尿病」を効能・効果として既に承認されている。

本剤は、セマグルチド（遺伝子組換え）を経口投与可能とした製剤であり、錠剤中に含まれる添加剤のサルカプロザートナトリウム（SNAC）により、経口投与時における本薬の酵素的分解を防ぎ、本薬の胃からの吸収が促進されると考えられている。今般、申請者は、臨床試験成績等により 2 型糖尿病患者に対する本剤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、海外において、本剤は米国では 2019 年 9 月に承認され、欧州では 2019 年 4 月に申請し、2020 年 3 月現在、審査中である。

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

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

GLP-1 の 9~37 番目に相当するアミノ酸配列について 34 番目のリシンをアルギニンに置換した GLP-1 (9-37) K34R（セマグルチド前駆体）及びその N 末端の延長配列（[REDACTED]）をコードする遺伝子配列、並びに *S.cerevisiae* の [REDACTED] 配列を含む遺伝子配列を含む遺伝子断片が作製された。この遺伝子断片を発現ベクターに挿入することにより、N 末端延長セマグルチド前駆体の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を *S.cerevisiae* に導入し、得られた細胞株から N 末端延長セマグルチド前駆体の製造に適したクローニングを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB、EPC 及び LEC について、特性解析及び純度試験が ICH Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、*S.cerevisiae* 以外の微生物による汚染は認められなかった。

MCB 及び WCB は -80°C で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、接種及び細胞増殖、種培養、主培養、清澄化、濃縮（[REDACTED]）、開列反応・結晶化、精製（[REDACTED]-HPLC）・結晶化、アシル化¹⁾、限外ろ過、結合²⁾、限外ろ過/透析ろ過、精製（[REDACTED]-HPLC、[REDACTED]）、濃縮（[REDACTED]-HPLC）及びスプレードライ工程からなる。

重要工程は、種培養、主培養、精製（[REDACTED]-HPLC）、アシル化、結合、精製（[REDACTED]）の工程とされている。

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

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程において、生物由来の原料等は使用されていない。

¹⁾ GLP-1 の 26 番目に相当するリシンに [REDACTED] を導入することにより、アシル化セマグルチド前駆体を製造する工程。

²⁾ GLP-1 の 9 番目に相当するグルタミン酸に His-Aib ジペプチドを結合することにより、セマグルチドを製造する工程。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法1、2及び申請製法とする）。

- ・ 製法1から製法2：セマグルチド前駆体の製造方法を[REDACTED]法から遺伝子組換え技術を用いた培養法に変更、His-Aibジペプチドの結合工程を導入、精製([REDACTED]及び[REDACTED]-HPLC)の順序を変更、製造所の変更
- ・ 製法2から申請製法：延長セマグルチド前駆体を発現する新たな酵母株に変更、セマグルチド前駆体への開裂反応工程を導入、製造所の変更、製造スケール変更

これらの製法変更時には、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、製法1から製法2への変更時には、不純物の毒性試験及び生物学的同等性試験も実施されている（「平成29年11月16日付け審査報告書 オゼンピック皮下注2mg」を参照）。これらの評価から、いずれの変更前後においても原薬の同等性/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）。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表1に示す特性解析が実施された。

表1 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、アシル化剤結合位置、二次構造、三次構造
物理的化学的性質	分子量、性状、溶解度、等電点、紫外可視吸収スペクトル、吸湿性、分子変化体（親水性不純物、疎水性不純物、HMWP）
生物学的性質	GLP-1受容体を介したcAMPの産生亢進

生物学的性質について、ヒトGLP-1受容体及びルシフェラーゼをコードする発現プラスミドをそれぞれ導入したBHK細胞を用いた測定系により、本薬がGLP-1受容体への結合を介してアデニル酸シクラーゼを活性化し、細胞内cAMP量を増加させることができた。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき、親水性不純物（セマグルチド[REDACTED]、[REDACTED]セマグルチド、[REDACTED]セマグルチド、[REDACTED]セマグルチド、[REDACTED]セマグルチド）、疎水性不純物（[REDACTED]セマグルチド、[REDACTED]セマグルチド[REDACTED]、セマグルチド[REDACTED]、[REDACTED]セマグルチド、[REDACTED]セマグルチド[REDACTED]、セマグルチド[REDACTED]、[REDACTED]セマグルチド[REDACTED]、[REDACTED]セマグルチド（修飾位：[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]又は[REDACTED]）、HMWP（[REDACTED]）が、目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、製造工程、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来DNA、残留溶媒（[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]）、残留塩又は有機酸（[REDACTED]塩、[REDACTED]塩、[REDACTED]、[REDACTED]）、アシル化剤の加水分解物（[REDACTED]及び[REDACTED]）、His-Aibジペプチドの残留物（[REDACTED]）、[REDACTED]及び[REDACTED]が、製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量（■-HPLC）、性状、確認試験（■、■-HPLC）、純度試験（■-HPLC、■-HPLC）、微生物限度、水分、粒子径、比活性（■ 產生亢進）及び定量法（■-HPLC）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 2 のとおりである。

表 2 原薬の主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	5	-20±5°C	24 カ月 ^{a)}	低密度ポリエチレン製バッグ
加速試験	3	5±3°C	12 カ月	

a) ■ カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、低密度ポリエチレン製バッグを用いて、遮光下、-25~-15°Cで保存するとき、24 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 3 mg、7 mg 又は 14 mg を含有する即放性の素錠である。製剤には、サルカプロザートナトリウム (SNAC)、結晶セルロース、ポビドン、ステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、■の造粒、■の造粒、■の■・打錠、包装、表示からなる。重要工程として、■の造粒工程、■の■の造粒工程、■の■・打錠工程が設定されている。その他、包装工程に工程内管理試験が設定されている。

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、造粒方法及び製造スケールが変更された。これらの製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、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、性状、確認試験（■、■-UHPLC）、純度試験（■-UHPLC、■-HPLC）、水分、製剤均一性(含量均一性試験(■-UHPLC))、微生物限度、溶出性(■-UHPLC)、定量法（■-UHPLC）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 製剤の主な安定性試験の概略

	ロット数	温度	湿度	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	25°C	60%RH	36カ月 ^{a)}	両面アルミニウム製プリスターカード
中間的試験	3	30°C	75%RH	36カ月 ^{a)}	
加速試験	3	40°C	75%RH	6カ月	
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux・h 及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ²			

a) 48カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び中間的試験では、含量の低下傾向、■-HPLCにおけるHMWPの増加傾向、■-UHPLCにおける疎水性不純物1及び不純物の合計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、含量の低下傾向、■-HPLCにおけるHMWPの増加傾向、■-UHPLCにおける親水性不純物、疎水性不純物1及び不純物の合計の増加傾向が認められた。

光安定性試験の結果、無包装の場合は光に不安定であったが、両面アルミニウム製プリスターカードに包装された場合は曝露から保護された。

以上より、製剤の有効期間は、両面アルミニウム製プリスターカードに包装し、室温保存するとき36カ月と設定された。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には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等に基づきCQAに影響を及ぼす製造工程や工程パラメータ等の検討が行われ、管理戦略が構築された。

• CQAの特定

原薬のCQA：親水性不純物、疎水性不純物、HMWP、浸出物、HCP、宿主細胞由来DNA、残留溶媒、

残留塩、残留化学物質、セマグルチド含量/生物活性、■、水分、微生物量、性状

製剤のCQA：セマグルチド含量、製剤均一性、■の■、■の■、溶出性、機械的強度、親水性不純物、疎水性不純物、HMWP、微生物数、性状

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等から、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 製剤の溶出性の管理戦略について

申請者は、以下のように説明している。製剤の溶出性について、原薬はpH■及びpH■～■の溶液中では溶けやすいが、製剤はpH■の試験液を用いた溶出試験において速やかな溶出を示さない。製剤は、即放性の錠剤として設計しているが、溶出試験中の錠剤は■に■されずに■から■されて■に■なったことから、製剤の溶出機序は主に錠剤■の■によるものと考えられた。錠剤■の■に影響を及ぼす因子として考えられる錠剤の*因子Aと溶出プロファイルの関係を検討したところ、*因子Aが■ほど溶出が■なる傾向が認められたが、錠剤の*因子Aは■に影響を及ぼさなかった。

製剤の溶出プロファイルの一貫性を担保するために、錠剤の*因子Aについて、許容される溶出プロファイル等が得られる範囲を決定し、■管理試験として錠剤の*因子Aの範囲等を管理している。■

■顆粒の*因子Bも製剤の溶出プロファイルに影響を及ぼす可能性があるため、*因子Bに影響を及ぼす工程パラメータを特定し、実生産スケールでの検討等からその許容範囲を決定して適切に管理している。第■相試験に用いられた■バッチの溶出プロファイルは一貫しており、第■相試験において許容できない血中本薬濃度を示した製剤は認められていない。なお、溶出試験の試験条件について、開発過程で意図的に錠剤の*因子A、■顆粒の■又は添加剤の量を変更した製剤に対して識別性を有することを確認している。以上を踏まえ、製剤の溶出試験では、臨床試験に使用されたバッチの溶出試験結果に基づき設定した判定値を用いて管理する。

機構は、製剤の溶出プロファイルに影響を及ぼす可能性のある品質特性に対して、工程パラメータ及び工程管理による管理がなされており、申請製剤についてこれまで製造された製剤では同様の溶出プロファイルが得られていること等を踏まえると、申請者が構築した製剤の溶出性に関する管理戦略に問題はないと考える。

2.R.2 新添加剤について

製剤には、いずれの投与経路においても使用前例のない新添加剤である SNAC が含有されている。

2.R.2.1 規格及び試験方法並びに安定性について

SNAC について、機構は、規格及び試験方法並びに安定性に問題はないと判断した。

2.R.2.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。SNAC に関する非臨床試験について、毒性試験として、一般毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、免疫毒性試験並びに毒性機序に関する *in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した（「5.2 新添加剤の毒性試験」の項を参照）。また、薬理試験として、効力を裏付ける試験（SNAC の吸収促進作用の検討）、副次的薬理試験（各種受容体及び酵素等に対する作用）及び安全性薬理試験（中枢神経系、呼吸系及び心血管系）を実施した。薬物動態試験として、吸收（単回及び反復投与試験）、分布（組織分布、胎盤通過性及び血漿タンパク結合）、代謝（*in vitro* 及び *in vivo*）及び排泄（尿、胆汁及び糞便への排泄並びに乳汁中の分泌）、薬物動態学的相互作用（CYP 分子種及び UGT 分子種阻害作用、CYP 分子種誘導作用並びにヒトトランスポーター阻害作用）を検討した。

上記の検討の結果、主な安全性に関する所見として、一般毒性試験等において SNAC の高用量投与時に一般状態変化及び死亡が認められた。当該要因について、高用量の SNAC が投与された個体では、呼吸変化、心拍数増加及び血圧低下並びに低血糖等の血液生化学的变化が認められている。細胞呼吸の阻害に伴う血中 ATP レベルの低下は乳酸アシドーシスと共に頸動脈小体で感知され、上行性の化学感覚線維の放電を増加させる。さらに、脳幹における Pre-Bötzinger 複合体に対する直接作用を伴って頻脈及び末梢抵抗の減少に関連する呼吸刺激を誘発する可能性がある。したがって、SNAC が細胞呼吸を阻害したことにより、毒性試験において過呼吸、酸素分圧の増加、炭酸ガス分圧の減少、心拍数増加及び血圧低下が認められたと考えた。低血糖が認められた原因については、肝臓で SNAC が高濃度に達し、肝細胞での細胞呼吸が阻害された結果、肝細胞での糖新生が阻害されるためであると考えた。なお、ミトコンドリアの電子伝達系の複合体 I (NADH 脱水素酵素) の阻害作用を有するロテノンを動物に投与した場合に、高濃度の SNAC 曝露時に認められた所見と同様の所見が認められた旨が報告されている

(Mitochondrion 2016; 31: 56-62、J Pharmacol Exp Ther 1931; 43: 193-208) ことからも、複合体 I の阻害により、個体レベルの血液生化学的变化及び一般状態の悪化が引き起こされたものと考える。以上のように、SNAC 単独の毒性試験で SNAC を投与した際に認められた一般状態変化は、SNAC が複合体 I の阻害を介して細胞呼吸を阻害したことが原因であると考えられ、主に投与初期の高い血漿中 SNAC 濃度と関連すると考えられる。また、生殖発生毒性試験においても、母動物に対して一般状態変化並びに死産児数の高値及び出生後の死亡児数（食殺された児数を含む）の高値が認められているが、これは出産前後に発生するエネルギー欠乏を伴う母動物の毒性によるものであり、母動物の毒性は SNAC の細胞呼吸に及ぼす影響によると考えられる。なお、ラットを用いた非臨床薬物動態試験での検討の結果、SNAC の胎盤通過及び乳汁移行が確認されているが（CTD4.2.2.3-B-6）、上記生殖発生毒性試験において出生児の生育過程に対する影響は認められていない。

ヒトにおける安全性について、ヒトに本剤の臨床用量を投与した際に含まれる SNAC の最大用量（300 mg）を投与した際には毒性所見が認められた血漿中濃度に到達するとは考えられないことから、毒性試験で認められた一般状態変化等の上記の所見については臨床における SNAC の使用時に問題になることはないと考える。また、ラットを用いた単回経口投与試験（CTD4.2.3.7.3-B-12）においては、SNAC 投与による一般状態変化は投与直後に起こったが、投与後 1~2 時間以内に SNAC の血中曝露量の低下につれて回復したこと、*in vitro* 試験（CTD4.2.3.7.3-B-2）においては、細胞を十分量の SNAC に曝露した状況下で経時的な阻害作用の増加は認められなかったことから、SNAC は複合体 I の可逆的阻害物質であると考えられる。以上の検討から、SNAC の使用は臨床的な問題にならないと考える。

機構は、SNAC の高用量投与によって生じる細胞呼吸阻害以降の毒性発現に関する機序、細胞呼吸阻害作用の可逆性等についての申請者の説明を了承した。また、SNAC の毒性試験で検討された各動物における毒性所見が認められなかつた用量での C_{max} （非結合型）は、本剤をヒトに投与した際に含まれる SNAC の用量（300 mg/日）を投与した際に得られる C_{max} （非結合型）の 49 倍以上であり、十分な安全域が存在する。以上の内容等を踏まえると、本剤の臨床使用において SNAC 投与による安全性上の問題が生じる可能性は低く、添付文書において SNAC の安全性に関する特段の注意喚起は不要と判断するが、胎盤通過及び乳汁移行が認められたことを含め、SNAC の非臨床試験において得られた結果等を情報提供することが適切と判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路に係るものであり、オゼンピック皮下注の初回承認時に評価済みであるとされた。なお、反復投与毒性試験において、安全性薬理に関する検討として本薬経口投与時の心血管系に対する影響が評価されている³⁾。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬又は本薬の 3H 標識体をサルに単回経口、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、ラット及びサル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、本薬を反復投与したときの薬物動態が検討された。血漿中本薬濃度の測定には、LOCI 法又は LC-MS/MS 法が用

3) カニクイザルを用いた 6 週間及び 17 週間の反復投与毒性試験（「5.1 本薬の反復投与毒性試験」の項を参照）において、心電図、心拍数、血圧が評価された結果、心血管系への影響は認められなかつた。

いられ、定量下限は LOCI 法では 1.00 nmol/L、LC-MS/MS 法では 4.86 nmol/L であった。抗本薬抗体は RIA 法で測定された。その他、添加剤である SNAC の薬物動態を検討するための成績が提出された。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD4.2.2.2-A-1、4.2.3.2-A-4)

雌雄サルに本薬の非標識体又は ^3H 標識体を単回経口、単回皮下又は単回静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。

表 4 本薬又は本薬の ^3H 標識体を単回経口、単回皮下又は単回静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

投与経路	用量	性別	例数	C_{\max} (nmol/L)	$AUC_{0-\infty}$ (nmol·h/L)	t_{\max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	BA (%)
皮下投与	0.01 mg/kg	雄	2	11.5, 9.63	1200, 913	24, 24	60, 50	—
		雌	2	16.4, 11.5	1500, 1200	24, 24	51, 64	
経口投与 ^{a)}	31.26 mg	雄	2	621, 18.4	32300, 819	4, 4	49, 40	$2.38 \pm 2.05^{\text{d)}$
		雌	2	791, 2.9	43100 ^{e)}	4, 4	50 ^{e)}	
静脈内投与	0.01 mg/kg	雄	3	$37.7 \pm 4.23^{\text{e)}$	1070 ± 73.8	—	54 ± 3.7	—
経口投与 ^{b)}	15 mg	雄	3	3.3 ± 0.58	1040 ± 773	3.3 ± 0.58	51 ± 3.7	$0.16 \pm 0.13^{\text{f)}$

平均値±標準偏差、2 例以下は個別値、—：未算出

C_{\max} ：最高血漿中本薬濃度、 AUC ：血漿中濃度一時間曲線下面積、 t_{\max} ：最高血漿中本薬濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、

BA：絶対的バイオアベイラビリティ

a) SNAC 468.74 mg を含有するカプセルとして投与、b) SNAC 450 mg を含有する錠剤として投与、c) 1 例は $t_{1/2}$ 及び AUC_{∞} が算出できなかった。d) 皮下投与に対する相対的バイオアベイラビリティ、e) 投与後 5 分の血漿中本薬濃度、f) 絶対的バイオアベイラビリティ

4.1.2 反復投与 (CTD4.2.3.2-A-3～5)

雌雄ラット及び雌雄サルに本薬を 1 日 1 回反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 5 のとおりであった。

表 5 本薬を反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

動物種	用量	性別	例数	測定時点	C_{\max} (nmol/L)	$AUC_{0-24\text{h}}$ (nmol·h/L)	t_{\max} (h)
ラット	6 mg/kg ^{a)}	雄	4 例/時点	1 日目	—	—	—
		雄	4 例/時点	26 週目	—	—	—
		雌	4 例/時点	1 日目	6.01	53.7	6.0
		雌	4 例/時点	26 週目	9.37	86.0	6.0
	20 mg/kg ^{a)}	雄	4 例/時点	1 日目	28.8	316	2.0
		雄	4 例/時点	26 週目	1500	3170	2.0
		雌	4 例/時点	1 日目	22.8	155	2.0
		雌	4 例/時点	26 週目	60.6	333	2.0
サル	60 mg/kg ^{a)}	雄	4 例/時点	1 日目	234	2650	2.0
		雄	4 例/時点	26 週目	383	3140	2.0
		雌	4 例/時点	1 日目	537	5540	12.0
		雌	4 例/時点	26 週目	288	4250	12.0
	31.26 mg ^{b)}	雄	4 例	1 日目	184 ± 127	3040 ± 2230	4.0 ± 0.0
		雄	4 例	14 日目	172 ± 126	2960 ± 2120	4.0 ± 0.0
		雌	4 例	1 日目	104 ± 71.7	1650 ± 1180	5.0 ± 2.0
		雌	4 例	14 日目	229 ± 295	4500 ± 5730	4.0 ± 3.3
サル	5 mg/kg ^{b)}	雄	6 例	1 日目	57.1 ± 40.8	979 ± 698	4.00 ± 3.10
		雄	6 例	42 日目	64.5 ± 63.5	1180 ± 1090	3.67 ± 2.66
		雌	6 例	1 日目	33.4 ± 40.8	607 ± 744	2.33 ± 1.51
		雌	6 例	42 日目	25.4 ± 21.9	445 ± 344	3.33 ± 2.73
	10 mg/kg ^{b)}	雄	6 例	1 日目	102 ± 55.5	1540 ± 1060	7.00 ± 8.65
		雄	6 例	42 日目	160 ± 151	2870 ± 2740	3.00 ± 1.10
		雌	6 例	1 日目	267 ± 361	3580 ± 4680	4.33 ± 2.94
		雌	6 例	42 日目	281 ± 232	5150 ± 4470	2.00 ± 1.26

平均値±標準偏差（ラットでは、各測定時点の平均値から算出）、—：未算出

C_{\max} ：最高血漿中本薬濃度、 $AUC_{0-24\text{h}}$ ：投与後 24 時間までの血漿中濃度一時間曲線下面積、 t_{\max} ：最高血漿中本薬濃度到達時間、a) 本薬と SNAC の投与量比を 1:15 として同時に投与、b) 本薬と SNAC の投与量比を 1:15 として含有するカプセルとして投与

4.2 分布

本薬の分布に関する試験は実施されていない。

4.3 代謝 (CTD4.2.2.4-A-2~3)

雄性ラット（18例）に本薬の³H標識体1mgを単回経口投与⁴⁾したとき、血漿中放射能に占める本薬の割合（血漿中総放射能のAUC_{0-24h}に対する本薬のAUC_{0-24h}の割合、以下同様）は41%であった。血漿中には3種類の代謝物が認められ、その割合はそれぞれ2~40%であった。

雄性サル（3例）に本薬の³H標識体15mgを単回経口投与⁵⁾したとき、血漿中放射能に占める本薬の割合は50%であった。血漿中には1種類の代謝物が認められ、その割合は50%であった。

4.4 排泄 (CTD4.2.2.2-A-1)

雄性サル（3例）に本薬の³H標識体0.01mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与後192時間までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率（平均値、以下同様）は20.1%、糞中の累積排泄率は12.5%であった。

雄性サル（3例）に本薬の³H標識体15mgを単回経口投与⁵⁾したとき、投与後192時間までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率（平均値、以下同様）は14.8%、糞中の累積排泄率は48.0%であった。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 SNAC存在下における本薬経口投与時の薬物動態の特徴について

申請者は、以下のように説明している。吸収について、SNAC存在下又は非存在下でヒト胃癌細胞由来NCI-N87細胞に本薬を添加し、細胞単層を通過するときの本薬の細胞内蓄積及び見かけの透過係数(Papp)を検討した結果、SNAC存在下のNCI-N87細胞では、非存在下と比較して、本薬の細胞内蓄積量及びPappがそれぞれ増加したことから(CTD4.2.1.1-B-3~6)、SNACは細胞膜に作用し、本薬の吸収を促進すると考えられた。また、本薬を経口投与したラットの摘出胃粘膜の超微細構造について電子顕微鏡を用いて確認したところ、粘液小胞周囲の細胞質に本薬に対する免疫染色反応が認められた一方、粘液小胞自体には反応が認められなかった。免疫染色反応は粘液細胞の基底細胞質でも認められたことから、本薬が経細胞経路を介して輸送されることが示唆された(CTD4.2.1.1-B-9)。幽門結紮により腸での吸収を阻害したイヌに本薬9.4mg又は12.7mgをSNACと共に胃内投与⁶⁾したときの投与後1時間の投与量当たりの血漿中本薬濃度は4174pmol/L/mg(6例、平均値)、非幽門結紮イヌに本薬9.4mgをSNACと共に経口投与⁶⁾したときの投与後1時間の投与量当たりの血漿中本薬濃度は3764pmol/L/mg(16例、平均値)であったこと、及び非幽門結紮イヌに本薬投与後30分までの門脈におけるAUC_{0-30min}に対する脾静脈におけるAUC_{0-30min}の比[95%信頼区間]は1.94[1.15, 2.74]であったことから、経口投与された本薬は胃で吸収されると考えられた。さらに、疑似ヒト胃液に本剤を添加した結果、pHは酸性から中性に変化し、また、3種類のpH条件下(2.6、5.0、7.4)において、ペプシンと本薬を反応させた結果、pHが低くなるにつれ本薬の分解速度は速かったことから(CTD4.2.1.1-B-1、2、7)、SNACにより局所的な緩衝作用が生じることにより、本薬の胃での酵素分解が防がれると考えられた。なお、ラット腸液中での本薬の安定性を評価した結果、本薬は急速に分解された。本薬の蓄積性について、サルにお

⁴⁾ SNAC 30 mg を含有する錠剤として投与された。

⁵⁾ SNAC 450 mg を含有する錠剤として投与された。

⁶⁾ SNAC 300 mg を含有する錠剤として投与された。

ける投与開始後 6 週間の累積係数は大きな個体差が認められたものの、ラットにおける投与開始後 2～26 週間の累積係数は約 1 であった。分布について、本薬の皮下投与後、時間の経過とともに大部分の組織に分布し、血流量の高い組織での分布が最も高く、分布パターンはアルブミンの分布パターンと同様であることが示されており（オゼンピック皮下注の初回承認時に提出された非臨床薬物動態試験）、本薬の吸收部位が胃になったとしても、本薬の分布は、本薬の皮下投与時と大きく変わらないと考えられる。代謝及び排泄については、本薬皮下投与時と比較し、SNAC 存在下における本薬経口投与時において、特異的な代謝物は認められず、尿及び糞から排泄されることが示された。本薬を皮下投与したときに胆汁排泄されることが示唆されていることから、本剤経口投与時も同様に胆汁排泄もされるものと考えられる。

機構は、提出された資料を踏まえた本薬を SNAC 存在下で経口投与したときの非臨床薬物動態に関する申請者の説明を了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬を用いた毒性試験として反復投与毒性試験が実施された。また、本剤に含まれる新添加剤である SNAC に関する一般毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、免疫毒性試験並びに毒性発現の機序に関する *in vitro* 及び *in vivo* 試験が実施された。なお、「5.2 新添加剤の毒性試験」の項には主に反復投与毒性試験及び毒性発現の機序に関する試験の結果を記載する。

5.1 本薬の反復投与毒性試験

ラット及びサルを用いた最長 26 週間の反復投与毒性試験が実施された（表 6）。ラットにおける 26 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（CTD4.2.3.2-A-3）において、本薬の過剰な薬理作用に起因すると考えられる死亡が認められたが、本薬の皮下投与製剤と比較して毒性学的意義のある新たな所見は認められなかった。ラットにおける 26 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（CTD4.2.3.2-A-3）並びにカニクイザルにおける 17 週間経口投与毒性試験及び 2 週間回復性試験（CTD4.2.3.2-A-6）における無毒性量（ともに 20 mg/kg）投与時の本薬の AUC_{0-tau} はそれぞれ 1752 nmol·h/L 及び 2578 nmol·h/L であり、第 III 相試験で日本人に臨床最高用量（14 mg）を投与した際の AUC_{0-tau}（400.8 nmol·h/L、PK モデリングに基づく値）の約 4.4 倍及び約 6.4 倍であった。

表 6 反復投与毒性試験の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット(SD)	経口	6週 (1回/日) +休薬2週	0、6.67、 33.36、 66.67 ^{a)}	≥6.67 : TG の低値(雄)、尿量及び尿のpHの高値(雄)、肝臓重量の低値(雄)、ブルンナー腺の肥大 ≥33.36 : 体重増加抑制、摂餌量の低値、心臓・前立腺・脾臓重量の低値(雄)、胸腺重量の低値(雌) 66.67 : 活動性の低下、立毛、円背、前立腺相対重量の低値(雄) 回復性:あり(TGの低値を除く)	66.67 ^{b)}	4.2.3.2-A-2
雌雄ラット(SD)	経口	26週 (1回/日) +休薬4週	0、6、20、 60 ^{c)}	死亡:0(雄3/120例、雌9/120例) ^{d)} 、60(雌2/30例) ≥6: 尿中ナトリウムの高値(雄)、腎臓重量の高値(雌) ≥20: 体重増加抑制、摂餌量の低値(雄)、網状赤血球数の低値、尿中ナトリウムの高値(雌)、尿中塩素の高値(雌)、ブルンナー腺の肥大、肝臓重量の低値、唾液腺・精囊・脾臓重量の低値(雄) 60: TGの低値、摂餌量の低値(雌)、尿量の増加(雄)、尿中塩素の高値(雄)、十二指腸の拡張(雌)、子宮の菲薄化及び子宮壁の萎縮、腎臓重量の高値(雄)、精巣上体重量の高値、心臓重量の低値、子宮・下垂体・唾液腺重量の低値(雌)、唾液腺相対重量の低値(雌)、胸腺重量の低値(雄) 回復性:あり	20 ^{e)}	4.2.3.2-A-3
雌雄カニクイザル	経口	6週 (1回/日) +休薬2週	0、5、10 ^{f)}	≥5: 体重増加抑制、網状赤血球数の低値(雄)、ブルンナー腺の拡張及び好酸性細胞質(雄) 10: 血中尿素の高値(雌)、網状赤血球数の低値(雌)、ブルンナー腺の拡張及び好酸性細胞質(雌) 回復性:あり(ブルンナー腺の変化を除く)	10 ^{g)}	4.2.3.2-A-5
雌雄カニクイザル	経口	17週 (1回/日) +休薬2週	0、5、20 ^{h)}	≥5: 血中尿素の高値(雌)、下頸腺の重量の低値(雌) 20: 血中尿素の高値(雄)、体重増加抑制、下頸唾液腺・腎臓・下垂体重量の低値(雄)、胸腺重量の低値(雌) 回復性:あり	20 ⁱ⁾	4.2.3.2-A-6

a) SNAC 溶液 (1000 mg/kg) が用いられた。なお、本薬投与群では本薬 6.67、33.6、66.67 mg/kg に対し、それぞれ 100、500、1000 mg/kg の SNAC 溶液が溶媒として用いられた。b) 認められた所見は薬理作用・その二次的変化であるか、関連する病理組織学的変化が認められないことから有害ではないと判断された。c) 蒸留水又は SNAC 溶液 (90、300、900 mg/kg) が用いられた。なお、本薬投与群では本薬 6、20、60 mg/kg に対し、それぞれ 90、300、900 mg/kg の SNAC 溶液が溶媒として用いられた。d) 死亡した個体のうち 1 例は投与中の損傷、残りの 11 例は全て SNAC を投与された個体であり、SNAC に起因する死亡であると判断された。e) 20 mg/kg 投与時に認められた所見及び 60 mg/kg 投与時に認められた死亡及び十二指腸の拡張以外の所見は薬理作用又はその二次的変化であると考えられ、有害ではないと判断された。60 mg/kg 投与時の死亡について本薬との関連性を否定できないことから 20 mg/kg が無毒性量と判断された。f) 空カプセル又は SNAC (156.7 mg/kg) を含むカプセルが用いられた。なお、本薬投与群では本薬 5、10 mg/kg に対し、それぞれ 78.35、156.7 mg/kg の SNAC 溶液が溶媒として用いられた。g) 空カプセル又は *物質C (■ mg/kg : 吸収促進剤) を含むカプセルが用いられた。なお、本薬投与群では本薬 5、20 mg/kg に対し、それぞれ ■、■ mg/kg の *物質C 溶液が溶媒として用いられた。

5.2 新添加剤の毒性試験

5.2.1 単回投与毒性試験

ラット及びマウスを用いた単回投与毒性試験が実施された。概略の致死量はマウスでは 2000 mg/kg、ラットでは 1500 mg/kg と判断された。

5.2.2 反復投与毒性試験

マウス、ラット及びサルを用いた最長 13 週間、52 週間及び 39 週間の反復投与毒性試験が実施された(表 7)。また、ラットを用いた 104 週間がん原性試験においても SNAC を反復投与した際の影響が評

価された。主な変化として、一般状態変化及び当該変化に伴う死亡が認められた。また、毒性発現の機序に関する試験において、血漿中及びCSF中グルコースの低下、血漿中及びCSF中乳酸の上昇、肝臓及び心臓のATP低下が認められ、これらの反復投与毒性試験で認められた所見は、SNACの細胞呼吸阻害作用に起因することが示唆された。

マウス、ラット及びサルに1日1回、それぞれ13週間、104週間（ラットを用いた104週間がん原性試験）及び39週間投与したときの無毒性量（それぞれ500mg/kg/日、75mg/kg/日及び300mg/kg/日）投与時のSNACのC_{max}⁷⁾及びAUC⁸⁾は12500ng/mL及び18050ng·h/mL、2330ng/mL及び5985ng·h/mL並びに922ng/mL及び40300ng·h/mLであり、健康成人男性に本剤の臨床用量を投与した際に含まれるSNAC（300mg/日）を投与したときのC_{max}⁷⁾及びAUC_{0-24h}（19ng/mL及び1340ng·h/mL）のそれぞれ658倍及び13倍、123倍及び4.5倍並びに49倍及び30倍であった。

表7 SNACの主な反復投与毒性試験の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量(mg/kg/日)	主な所見	無毒性量(mg/kg/日)	添付資料CTD
雌雄マウス(CD-1)	経口	13週 (1回/日)	0 ^{a)} 、150、500、1500/1000 ^{b)}	死亡：1500（雄10/22例、雌13/22例）、被毛の乱れ（雄）、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの低値、網状赤血球数の高値、血中グルコース・クレアチニン・TG・カリウム・リンの高値、血中ビリルビン・総タンパク・ナトリウム・塩素の低値 500 ^{c)} ：腎重量の高値（雌）	500	参考 4.2.3.2-B-2
雌雄ラット(SD)	経口	26週 (1回/日) +休薬4週	0 ^{a)} 、90、300、900	死亡：300（雄1/30例）、900（雄2/30例、雌8/30例）、頸擦り・流涎の発現頻度の高値、頻呼吸・身体の緊張低下（雄）、耳部の発赤 ≥90：尿中ナトリウムの高値（雄） ≥300：腎重量の高値、腺胃の粘膜下組織の炎症・上皮過形成、境界縁における上皮過形成の発現頻度の高値（雄）、肺胞マクロファージ数の高値 ^{d)} 、肺胞炎 ^{d)} 、気管支関連リンパ組織における細胞充実性の上昇 ^{d)} 、血管周囲性リンパ球凝集 ^{d)} 900：ヘマトクリット・ヘモグロビン・赤血球数の高値、血中ALP・TGの高値、総タンパクの低値、A/G比の高値、リンの高値（雄） ^{e)} 、尿量の高値 ^{e)} 、尿pHの低値（雄） ^{e)} 、尿中ナトリウムの高値（雌） ^{e)} 、尿中塩素の高値 ^{e)} 、肝重量の増加（雌）、皮膚線維肉腫（雄） ^{e)} 、乳腺腺癌（雌） ^{e)} 回復性：あり（リンの低値（雄）、尿pHの変化を除く）	90	参考 4.2.3.2-B-7
雌雄ラット(SD)	経口	52週 (1回/日)	0 ^{a)} 、150 ^{g)} 、250、500、750 ^{g)} 、900	死亡：750（雄4/28例、雌2/28例）、900（雄3/28例、雌3/28例） ≥150：クレアチニンの低値、カルシウムの高値（雄）、リンの高値、尿素の低値（雌） ≥500：尿量の高値（雄）、腎重量の増加、腺胃の変色・纖維化・出血・浮腫・炎症・びらん性炎症・壊死、非腺胃の過形成・角質層における好酸球性水泡 ≥750：ビリルビンの高値（雌） 900：ALPの高値、グロブリンの低値、A/G比の高値、尿量の高値（雌）	500	参考 4.2.3.2-B-8
雌雄アカゲザル	経鼻胃	39週 (1回/日)	0、150 ^{g)} 、200、300、500 ^{g)} 、600	≥150：嗜眠（雄） ^{h)} ≥200：活動性低下（雄） ^{h)} ≥500：側臥位（雄） 600：側臥位（雌）、活動性低下（雌）	300	参考 4.2.3.2-B-14

a) 脱イオン水、b) 死亡例が多く発生したことから、投与3及び4日目は休薬し、投与5日目より投与量を1000mg/kg/日に減量した。
 c) 1500/1000mg/kg/日投与時には、臓器重量測定が実施されなかった。d) *Pneumocystis carinii*感染によるものと判断された。当該感染の頻度は対照群及びSNAC投与群で同程度であった。当該病原体は一般的な病原体であり、重篤な肺感染症を起こす可能性があるものの、本試験における試験動物は十分な抵抗性があり、試験の結論に影響を及ぼさないと判断された。e) SNAC分子からのナトリウム排出による適応反応であり、有害反応ではないと判断された。f) がん原性試験（「5.2.4 がん原性試験」の項を参照）において、腫瘍性変化は認められなかつたことから、当該所見はSNAC投与に起因しないと判断された。g) ■ mg/kgの■が同時投与された。h) 150又は200mg/kg投与の各1例は、横臥せず治療の必要はなかつたことから有害な変化ではないと判断された。

7) 非結合型の濃度

8) AUC_{0-24h}（マウス）、AUC_{last}（ラット）及びAUC_{0-8h}（サル）。申請者は、SNACが投与後速やかに吸収及び排泄されることからAUC_{last}及びAUC_{0-8h}とAUC_{0-24h}を用いて安全域を算出することは妥当であると説明している。

5.2.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及び乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてマウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。SNAC は遺伝毒性を示さないと判断された。

5.2.4 がん原性試験

rasH2 トランスジェニックマウスを用いた 26 週間がん原性試験及びラットを用いた 104 週間がん原性試験が、それぞれ 300 mg/kg/日及び 500 mg/kg/日までの用量で実施された結果、SNAC はがん原性を示さないと判断された。

5.2.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 8）。ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、主に母動物に対して一般状態変化が認められたものの、受胎能及び胎児への影響は認められなかった。ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、母動物に対する一般状態変化に加え、死産児数の高値、出生後の死亡児数（食殺された児数を含む）の高値が認められた。これは出産前後に発生するエネルギー欠乏を伴う母動物の毒性によるものと判断されている。ラット及びウサギの 1000 mg/kg/日投与群における C_{max} 及び $AUC_{last}^{9)}$ ($628 \mu\text{g}/\text{mL}$ 及び $230 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 並びに $265 \mu\text{g}/\text{mL}$ 及び $126 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) は、健康成人男性に本剤の臨床用量を投与した際に含まれる SNAC (300 mg/日) を投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24h} ($1083 \text{ ng}/\text{mL}$ 及び $1340 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$) の約 580 倍及び約 172 倍並びに約 245 倍及び約 94 倍であった。母動物の毒性は SNAC の細胞呼吸に及ぼす影響によると考えられているものの、十分な安全域が存在することから、ヒトに本剤の最大推奨臨床用量を投与した際に当該毒性が臨床的に問題になる可能性は低いと判断された。

⁹⁾ 申請者は、SNAC が投与後速やかに吸収及び排泄されることから、 AUC_{0-24h} と AUC_{last} を用いて安全域を算出することは妥当であると説明している。

表8 SNACの生殖発生毒性試験の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量(mg/kg/日)	主な所見	無毒性量(mg/kg/日)	添付資料CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット(SD)	経口	雄：交配前28日～交配期間21日(1回/日) 雌：交配前15日～妊娠7日(1回/日)	0 ^{a)} 、1000	親動物(雄) 1000：体重増加抑制、流涎、低体温、自発運動量の低下、努力性呼吸、口周囲の赤色乾燥性物質付着、色素鼻汁、不十分な毛繕い、腹部被毛部の着色尿 親動物(雌) 1000：流涎、摂餌量の低値 胎児： 受胎率への影響なし	親動物(一般毒性)：— ^{b)} 親動物(生殖能)：1000	参考4.2.3.5.1-B-1
胚・胎児発生試験	雌ラット(SD)	経口	妊娠7日～17日(1回/日)	0 ^{a)} 、1000	母動物： 1000：体重増加抑制、摂餌量の低値 胎児： 影響なし	母動物(一般毒性)：— ^{b)} 胚・胎児発生：1000	参考4.2.3.5.2-B-2
	雌ウサギ(NZW)	経口	妊娠6日～18日(1回/日)	0 ^{a)} 、1000	母動物： 1000：体重増加抑制、摂餌量の低値 胎児： 影響なし	母動物(一般毒性)：— ^{b)} 胚・胎児発生：1000	参考4.2.3.5.2-B-4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット(SD)	経口	母動物：妊娠7日～分娩後20日(1回/日)	0 ^{a)} 、1000	母動物： 1000：流涎、臍周囲の赤色物質、体重増加抑制、摂餌量の低値、妊娠期間の延長、 F1出生児： 1000：死産児数の高値、出生後の死亡児数(食殺された児数を含む)の高値、体重の高値	母動物(一般毒性)：— ^{b)} F1出生児の発生：— ^{b)}	参考4.2.3.5.3-B-1

a) 脱イオン水、b) 無毒性量は判断できなかった。

5.2.6 局所刺激性試験

イスを用いたSNACの胃に対する局所刺激性が評価された結果、SNACは局所刺激性を示さないと判断された。

5.2.7 その他の毒性試験

5.2.7.1 免疫otoxic性試験

ラットを用いた免疫otoxic性試験が実施された結果、最大500mg/kg/日の用量でラットに4週間投与した場合においてSNACは免疫otoxic性を示さないと判断された。

5.2.7.2 毒性発現の機序に関する試験

SNACの高用量投与時に認められた一般状態変化及び死亡の機序を検討するため、*in vitro*試験及び*in vivo*試験が実施された(表9及び表10)。その結果、動物の一般状態変化及び死亡は、細胞呼吸阻害が原因であること、及び300mg/日投与時におけるヒトの曝露量に比べて高い曝露量を投与した際、特に高用量投与時の投与初期において生ずることが示唆された。

表9 SNACの毒性発現の機序に関する主な試験の概略(*in vitro*)

試験系	試験の目的	主な所見	添付資料CTD	
C2C12細胞、PBMC細胞、HEC-1B細胞、LN319細胞、3T3-L1細胞	SNACが細胞呼吸に及ぼす影響の検討	SNACは検討した全ての細胞種において細胞呼吸を阻害し、平均IC50値は175μmol/L(C2C12細胞)、181μmol/L(PBMC細胞)、199μmol/L(HEC-1B細胞)、315μmol/L(LN319細胞)及び666μmol/L(3T3-L1細胞)であった。	参考4.2.3.7.3-B-2	
C2C12細胞		細胞呼吸阻害が誘発されるのに必要なSNAC濃度は、アルブミン存在下で上昇することが示された。	参考4.2.3.7.3-B-5	
		SNACは1000μmol/Lの濃度まで複合体Iミトコンドリア呼吸を用量依存的に阻害した。SNAC4000μmol/Lでは、複合体Iの下流のミトコンドリア呼吸も阻害した。	参考4.2.3.7.3-B-6	

表 10 SNAC の毒性発現の機序に関する主な試験の概略 (in vivo)

試験系	試験の目的	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌ラット (SD)	SNAC が心血管及び呼吸機能に及ぼす影響の検討	経口	単回及び 8 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、900、1500	SNAC 投与群では急性期の平均血圧低下並びに心拍数及び呼吸数上昇が認められた。7/28 例の死亡 (900 mg/kg 投与群の 4/14 例及び 1500 mg/kg 投与群の 3/14 例) が初回投与後 2.5 時間以内に認められ、死亡する前には ECG の不整脈がみられた。また、心停止による死亡の 1~5 分前に呼吸停止が認められた。	参考 4.2.3.7.3-B-8
雌ラット (SD)	SNAC が心臓及び肝組織の ATP 濃度に及ぼす急性期の影響の検討	経口	単回	0 ^{a)} 、75、200、500、900、1750	SNAC を単回経口投与した結果、500 mg/kg 以上の投与で肝臓組織の ATP 濃度、1750 mg/kg の投与で心臓組織の ATP 濃度の低下が認められた。	参考 4.2.3.7.3-B-15

a) 注射用水

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 SNAC 存在下における本薬経口投与時の毒性プロファイルについて

申請者は、以下のように説明している。本薬の全身作用は本薬の皮下製剤開発時に実施された毒性試験にて評価されている。本薬を用いて実施されたラット及びサルの反復経口投与毒性試験において認められた所見は、本薬の皮下投与製剤の毒性試験の結果と概して一致しており、SNAC の存在下において本薬を経口投与した際に新たに発現したと考えられる毒性所見は認められなかった。本薬を用いた反復投与毒性試験の結果、GLP-1 受容体の活性化を介した薬理作用、すなわち、摂餌量及び体重に及ぼす直接的又は二次的作用と考えられる影響が主に認められ、その忍容性は概して良好であった。したがって、本剤を経口投与した際の安全上の懸念は実施された毒性試験からは認められないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

本剤の開発において、臨床試験で用いられた製剤の内訳は、表 11 のとおりであった。なお、以降においては、例えば NN9924-3691 試験を 3691 試験と記載するように、試験番号のうち「NN9924-」を省略して記載する。

表 11 臨床試験で用いられた製剤の内訳

原薬の製法	製剤中の含量	開発の相 (試験番号)	
		国内試験	海外試験 (国際共同試験を含む)
製法 1	2、5、10、15、20 mg	—	第 I 相試験 (3691、3692)
製法 2	2.5、5、10、20、40 mg	第 I 相試験 (4140)	第 I 相試験 (3794、3991、3957、4065、4079、4082、4141、4145、4154) 第 II 相試験 (3790)
申請製法	3、7、14 mg ^{a)}	第 III 相試験 (4281、4282)	第 I 相試験 (4249、4250、4267、4279、4394) 第 III 相試験 (4221、4222 ^{b)} 、4223、4224 ^{b)} 、4233 ^{b)} 、4234、4257、4280 ^{b)})

— : 該当なし

a) 申請製剤、b) 日本人被験者を含む国際共同試験

ヒト生体試料中の本薬の定量には LC-MS/MS 法が用いられた。血漿中本薬濃度の定量下限は 1.94 nmol/L 又は 0.729 nmol/L、尿中本薬濃度の定量下限は 0.729 nmol/L であった。ヒト血漿中抗本薬抗体は RIA 法、中和抗体は BHK 細胞を用いた中和抗体測定法、本薬特異的 IgE 抗体検出のための Immuno CAP 法で測定された。

生物薬剤学に関する参考資料として、海外で実施されたバイオアベイラビリティ試験（3691 試験）、食事の影響試験（4154 試験）、投与条件設定試験（3794 試験）、飲水量設定試験（3957 試験）の成績が提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

6.1.1 食事の影響試験（CTD5.3.3.4-6 : 4154 試験<2014 年 6 月～10 月>参考資料）

外国人健康成人（目標被験者数 78 例）を対象に、添加剤の種類及びその含有量は申請製剤と同様であり、有効成分の含有量のみ異なる製剤（製剤 A）投与時の食事の影響を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、10 時間の絶食後 240 mL の水又は 6 時間の絶食後 120 mL の水で、製剤 A 5 mg 錠を 1 日 1 回 5 日間経口投与された後、製剤 A 10 mg 錠を 1 日 1 回 5 日間経口投与とされた。6 時間絶食群は、6 時間の絶食後 120 mL の水で製剤 A を投与され、その後 30 分絶食した後に食事を開始することとされた。10 時間絶食群は、10 時間の絶食後 240 mL の水で製剤 A を投与され、その後 4 時間絶食した後に食事を開始することとされた。高脂肪食摂取群は、10 時間の絶食後に高脂肪食を摂取し、その後 30 分後に 240 mL の水で製剤 A を投与され、その後 4 時間絶食した後に食事を開始することとされた。

無作為に割り付けられた被験者 78 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が行われた。

製剤 A を反復投与したときの最終投与後における本薬の薬物動態パラメータは、表 12 のとおりであった。なお、240 mL の水で製剤 A 投与 30 分前に高脂肪食を摂取した場合には、26 例中 14 例ではいずれの時点でも定量下限を超える濃度は認められなかったことから、薬物動態パラメータは算出しなかった。

表 12 製剤 A を反復投与したときの最終投与後における本薬の薬物動態パラメータ

投与群	飲水量 (mL)	投与前の高 脂肪食負荷	投与後絶食 時間 (min)	例 数	C _{max} (nmol/L)	AUC _{0-24 h} (nmol·h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
6 時間絶食	120	なし	30	26	15.53±6.46	296.90±124.51	1.00 [0.50, 4.00]	152.70±10.29 ^{a)}
10 時間絶食	240	なし	240	26	29.18±28.69	554.50±546.71	1.75 [0.50, 6.02]	160.35±15.83 ^{b)}

平均値士標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max} : 最高血漿中本薬濃度、AUC_{0-24 h} : 投与後 24 時間までの濃度一時間曲線下面積、t_{max} : 最高血漿中本薬濃度到達時間、

t_{1/2} : 消失半減期

a) 25 例、b) 24 例

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、6 時間絶食群で 69.2% (18/26 例) 及び 65.4% (17/26 例)、10 時間絶食群で 73.1% (19/26 例) 及び 65.4% (17/26 例)、高脂肪食摂取群で 50.0% (13/26 例) 及び 42.3% (11/26 例) であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、高脂肪食摂取群に 1 例（細菌感染）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

6.1.2 投与条件設定試験（CTD5.3.3.4-1 : 3794 試験<2012 年 4 月～9 月>参考資料）

外国人健康成人男性（目標被験者数 160 例、各群 20 例）を対象に、摂取する食事のタイミング及び飲水量の影響を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、一晩絶食及び 2 時間以上絶飲後 50 mL 又は 120 mL の水で製剤 A 10 mg 錠を 1 日 1 回 10 日間経口投与とされ、製剤 A 投与後 15、30、60 若しくは 120 分間絶食し、その後食事を開始することとされた。

無作為に割り付けられた 161 例（製剤 A 投与後の絶食時間 15 分群、30 分群、60 分群及び 120 分群について、飲水量 50 mL の場合はそれぞれ 20 例、20 例、20 例及び 20 例、飲水量 120 mL の場合はそれぞ

れ 20 例、20 例、20 例及び 21 例) のうち、製剤 A が 1 回以上投与された 158 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が行われた。

製剤 A を反復投与したときの最終投与後における本薬の薬物動態パラメータは、表 13 のとおりであった。

表 13 製剤 A を反復投与したときの最終投与後における本薬の薬物動態パラメータ

飲水量 (mL)	投与後絶食時間 (min)	例数	C _{max} (nmol/L)	AUC _{0-24 h} (nmol·h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
50	15	20	12.6±10.74 ^{a)}	254.9±227.98 ^{a)}	0.5 [0.5, 3.0] ^{b)}	155.93±8.69 ^{b)}
	30	20	21.3±10.43	422.0±220.57	1.0 [0.5, 4.0]	156.75±13.64
	60	20	21.8±11.70 ^{b)}	439.6±243.87 ^{b)}	1.5 [0.5, 4.0] ^{b)}	153.83±16.76 ^{b)}
	120	19	33.4±16.87 ^{b)}	685.9±333.89 ^{b)}	2.3 [0.5, 12.0] ^{b)}	155.70±10.83 ^{b)}
120	15	19	11.2±7.28	221.7±140.06	0.5 [0.5, 6.1]	151.38±17.29
	30	20	16.8±5.84	338.5±114.95	1.0 [0.5, 12.0]	155.12±16.97
	60	20	32.5±29.07 ^{a)}	634.9±517.68 ^{a)}	1.5 [0.5, 6.0] ^{a)}	159.14±13.94 ^{a)}
	120	20	32.9±15.15 ^{b)}	668.6±333.13 ^{b)}	2.0 [1.0, 4.0] ^{b)}	156.56±15.25 ^{b)}

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max} : 最高血漿中本薬濃度、AUC_{0-24 h} : 投与後 24 時間までの濃度一時間曲線下面積、t_{max} : 最高血漿中本薬濃度到達時間、t_{1/2} : 消失半減期

a) 19 例

b) 18 例

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、飲水量 50 mL の場合、製剤 A 投与後の絶食時間 15 分群で 80.0% (16/20 例) 及び 70.0% (14/20 例) 、30 分群で 95.0% (19/20 例) 及び 90.0% (18/20 例) 、60 分群で 80.0% (16/20 例) 及び 80.0% (16/20 例) 、120 分群で 100% (19/19 例) 及び 94.7% (18/19 例) であり、飲水量 120 mL の場合、製剤 A 投与後の絶食時間 15 分群で 84.2% (16/19 例) 及び 78.9% (15/19 例) 、30 分群で 80.0% (16/20 例) 及び 80.0% (16/20 例) 、60 分群で 80.0% (16/20 例) 及び 75.0% (15/20 例) 、120 分群で 80.0% (16/20 例) 及び 80.0% (16/20 例) であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、飲水量 50 mL における製剤 A 投与後の絶食時間 60 分群で 1 例 (胃炎) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、飲水量 50 mL における製剤 A 投与後の絶食時間 15 分群で 1 例 (嘔吐/恶心/腹痛) 、60 分群で 1 例 (恶心) 、飲水量 120 mL における製剤 A 投与後の絶食時間 120 分群で 2 例 (浮動性めまい/腹痛/恶心、嘔吐、各 1 例) に認められ、いずれの事象も副作用と判断された。

6.1.3 飲水量設定試験 (CTD5.3.3.4-2 : 3957 試験<2012 年 6 月～8 月>参考資料)

外国人健康成人男性 (目標被験者数 22 例) を対象に、飲水量の影響を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、8 時間以上絶食及び 2 時間以上絶飲後、¹¹¹In 標識された本薬を含む製剤 A 10 mg 錠を 50 mL 又は 240 mL の^{99m}Tc 標識された水で単回経口投与とされ、投与後 4 時間絶食 (投与 2 時間後に水 200 mL を飲水) とされた。

無作為化された 27 例のうち、治験薬投与前に試験を中止した 1 例を除く 26 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及びシンチグラフィーカメラを用い、錠剤崩壊開始及び崩壊完了時間、錠剤崩壊開始時及び錠剤崩壊完了時の解剖学的部位、胃内容排出開始時間及び完了時間、並びに食道中移動時間の解析を行った。

¹¹¹In 標識された本薬を含む製剤 A を単回投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 14 のとおりであった。

表 14 ^{111}In 標識された本薬を含む製剤 A を単回投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

飲水量	例数	C_{\max} (nmol/L)	$AUC_{0-24\text{ h}}$ (nmol·h/L)	t_{\max} (h)
50 mL	24	10.5±6.8	171.8±114.8	1.5 [0.5, 3.0]
240 mL	26	7.9±8.0	129.3±142.0	1.5 [0.5, 4.0] ^{a)}

平均値土標準偏差、 t_{\max} は中央値〔範囲〕 C_{\max} ：最高血漿中本薬濃度、 $AUC_{0-24\text{ h}}$ ：投与後 24 時間までの濃度－時間曲線下面積、 t_{\max} ：最高血漿中本薬濃度到達時間

a) 23 例

^{111}In 標識された本薬を含む製剤 A を単回投与したときの錠剤崩壊開始時及び完了時の解剖学的部位は、表 15 のとおりであった。

表 15 ^{111}In 標識された本薬を含む製剤 A を単回投与したときの錠剤崩壊開始時及び完了時の解剖学的部位

飲水量	例数	錠剤崩壊開始時			錠剤崩壊完了時		
		胃	近位小腸	不明	胃	近位小腸	不明
50 mL	24	100% (24 例)	0% (0 例)	0% (0 例)	95.8% (23 例)	0% (0 例)	4.2% (1 例)
240 mL	26	96.2% (25 例)	0% (0 例)	3.8% (1 例)	88.5% (23 例)	0% (0 例)	11.5% (3 例)

割合 (例数)

^{111}In 標識された本薬を含む製剤 A を単回投与したときのシンチグラフィーカメラによる解析結果は表 16 のとおりであった。

表 16 ^{111}In 標識された本薬を含む製剤 A を単回投与したときのシンチグラフィーカメラによる解析結果

飲水量	例数	本薬				水	
		ITE 時間 (min)	CTE 時間 (min)	iGET 時間 (min)	cGET 時間 (min)	iGET 時間 (min)	cGET 時間 (min)
50 mL	24	6.0±7.7	101.4±56.6	47.6±76.2	213.9±47.7	14.2±48.8	219.3±43.0
240 mL	26	9.7±18.3 ^{a)}	80.1±67.1 ^{a)}	34.4±66.6 ^{a)}	186.2±67.3 ^{a)}	13.2±47.3 ^{a)}	189.7±68.5 ^{a)}

平均値土標準偏差、ITE 時間：錠剤崩壊開始時間、CTE 時間：錠剤崩壊完了時間、iGET 時間：胃内容排出開始時間、cGET 時間：胃内容排出完了時間

a) 25 例

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、飲水量 50 mL 投与時で 50.0% (12/24 例) 及び 45.8% (11/24 例) 、飲水量 240 mL 投与時で 46.2% (12/26 例) 及び 19.2% (5/26 例) であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、飲水量 240 mL 投与時で 1 例 (嘔吐) に認められ、副作用と判断された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国内の 1 試験 (4140 試験) 及び海外の 2 試験 (4247 及び NN9535-3652 試験) の成績が提出された。参考資料として、海外の 18 試験 (3691、3692、3991、4079、4082、4267、4065、4145、4249、4250、4279、4141、4394、ERP23、NN9535-3789、NN9535-3685、NN9535-3635 及び NN9535-3684 試験) の成績及び 2 型糖尿病患者を対象とした 6 試験 (4233、4223、4222、4234、4280 及び 4281 試験) を含む母集団薬物動態解析の結果が提出された。その他、SNAC についてのヒト生体試料を用いた試験成績も提出された。なお、4247 試験においては SNAC の QTc 間隔に対する影響が評価されており、本薬の QTc 間隔に対する影響は、オゼンビック皮下注の初回承認時に提出された臨床薬理試験で評価済みである。

以下に、主な試験の成績を記述する。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 第 I 相試験 (CTD5.3.3.3-1 : 4140 試験<2014 年 6 月～11 月>)

日本人及び外国人健康成人男性（目標被験者数 48 例：日本人 24 例、外国人 24 例）を対象に、製剤 A を反復経口投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、用量漸増期間（7 日間）、第 1 投与期間（28 日間）、第 2 投与期間（28 日間）及び第 3 投与期間（28 日間）から構成された。

用法・用量は、6 時間以上絶食及び 2 時間以上絶飲後 120 mL の水でプラセボ又は製剤 A を 1 日 1 回経口投与とされ、投与後 30 分間絶食とされた。製剤 A 5 mg 錠から投与開始とされ、第 1 投与期では 10 mg 錠で、第 2 投与期では 20 mg 錠で、第 3 投与期では 40 mg 錠を投与することとされた。

無作為に割り付けられた 48 例（日本人 24 例（プラセボ群 6 例、製剤 A 群 18 例）、外国人 24 例（プラセボ群 6 例、製剤 A 群 18 例））全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS を対象に薬物動態及び薬力学的作用解析が行われた。

製剤 A を各用量で 28 日間反復投与したときの本薬の薬物動態パラメータ並びに SNAC の薬物動態パラメータは、表 17 及び表 18 のとおりであった。

表 17 製剤 A を 28 日間反復投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

用量	対象	例数	C _{max} (nmol/L)	AUC _{0-24 h} (nmol·h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
10 mg	日本人	17	19.05 (62.07)	374.03 (59.17)	1.0 [0.5, 2.0]	—
	外国人	17	26.79 (58.39)	551.30 (59.68)	1.0 [0.0, 3.0]	—
20 mg	日本人	17	34.74 (46.26)	675.94 (43.84)	1.0 [0.5, 6.0]	—
	外国人	17	53.50 (59.19)	1105.24 (58.84)	1.0 [0.5, 6.0]	—
40 mg	日本人	17	61.56 (38.52)	1234.37 (36.99)	1.0 [0.0, 6.0]	161.11 (9.91)
	外国人	16	84.28 (38.48)	1689.92 (37.99)	1.0 [0.5, 6.0]	174.07 (9.22)

幾何平均値 (CV%)、t_{max} は中央値 [範囲]、—：未算出

C_{max}：最高血漿中本薬濃度、AUC_{0-24 h}：投与後 24 時間までの濃度一時間曲線下面積

t_{max}：最高血漿中本薬濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期

表 18 製剤 A^{a)}を反復投与したときの SNAC の薬物動態パラメータ

評価時点	対象	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24 h} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	CL/F (L/h)	MRT (h)
投与開始後 1 日目	日本人	18	1364.38 (59.90)	1023.18 (21.09)	0.333 [0.17, 0.67]	293.20 (21.09)	—
	外国人	18	1246.42 (51.22)	1133.53 (20.86)	0.333 [0.17, 0.83]	264.66 (20.86)	—
投与開始後 91 日目	日本人	17	1082.88 (100.53)	1340.37 (27.57)	0.667 [0.33, 3.00]	223.82 (27.57)	2.04 (83.28)
	外国人	16	1591.05 (58.76)	1524.27 (27.11)	0.667 [0.17, 0.83]	196.82 (27.11)	1.80 (55.37)

幾何平均値 (CV%)、t_{max} は中央値 [範囲]、—：未算出

C_{max}：最高血漿中 SNAC 濃度、AUC_{0-24 h}：投与後 24 時間までの濃度一時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中 SNAC 濃度到達時間

CL/F：見かけのクリアランス、MRT：平均滞留時間、a) SNAC 300 mg を含有する製剤

プラセボ又は製剤 A を反復投与したときの本薬の薬力学的作用パラメータは、表 19 のとおりであった。

表 19 製剤 A を反復投与したときの本薬の薬力学的作用パラメータ

評価時点	投与群	対象	例数	空腹時血糖変化量 (mmol/L)	体重変化量 (kg)
投与開始後 36 日目	プラセボ	日本人	5	-0.24±0.21	-0.56±0.99
		外国人	6	-0.08±0.17	0.22±1.76
	10 mg	日本人	17	-0.44±0.23	-2.21±1.37
		外国人	17	-0.48±0.32	-3.34±1.72
投与開始後 64 日目	プラセボ	日本人	4	-0.23±0.22	-0.10±0.76
		外国人	5	-0.20±0.35	0.16±2.07
	20 mg	日本人	17	-0.34±0.26	-3.45±1.99
		外国人	17	-0.45±0.33	-5.25±2.48
投与開始後 92 日目	プラセボ	日本人	4	-0.05±0.13	-0.15±1.01
		外国人	5	-0.08±0.11	0.12±2.09
	40 mg	日本人	17	-0.34±0.30	-4.42±2.48
		外国人	16	-0.44±0.28	-6.96±2.70

平均値±標準偏差

抗本薬抗体について、製剤 A 投与前及び最終来院時に評価され、抗本薬抗体陽性の被験者は認められなかった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、日本人では、プラセボ群 16.7% (1/6 例) 及び 0% (0/6 例) 、製剤 A 群 44.4% (8/18 例) 及び 38.9% (7/18 例) 、外国人ではプラセボ群 16.7% (1/6 例) 及び 0% (0/6 例) 、製剤 A 群 61.1% (11/18 例) 及び 61.1% (11/18 例) であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、製剤 A 投与群の外国人 1 例（リバーゼ増加/アミラーゼ増加）に認められ、副作用と判断された。

6.2.2 内因性要因の検討

6.2.2.1 腎機能障害者における薬物動態試験 (CTD5.3.3.3-2 : 4079 試験<2013 年 12 月～2014 年 10 月>)

外国人成人男女（目標被験者数 72 例）を対象に、腎機能障害の程度別（ $\text{Ccr} (\text{mL/min})^{10)}$ が正常：90 以上、軽度：60 以上 90 未満、中等度：30 以上 60 未満、重度：15 以上 30 未満、血液透析を必要とする末期腎不全）における薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、6 時間以上の絶食及び 2 時間以上絶飲後 120 mL の水で製剤 A 5 mg 錠を 1 日 1 回 5 日間経口投与された後、10 mg 錠を 1 日 1 回 5 日間経口投与とされた。製剤 A 投与後 30 分間絶食とされた。

総投与例数 71 例（腎機能正常者 24 例、軽度腎機能障害者 12 例、中等度腎機能障害者 12 例、重度腎機能障害者 12 例、末期腎不全患者 11 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が行われた。

薬物動態について、製剤 A を反復経口投与したときの最終投与後における腎機能正常者及び腎機能障害者における本薬の薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。腎機能正常者に対する軽度、中等度、重度腎機能障害者及び末期腎不全患者の C_{\max} 及び $AUC_{0-24 \text{ h}}$ の幾何平均値の比とその 90% 信頼区間は、それぞれ 1.39 [0.93, 2.06] 及び 1.37 [0.91, 2.06] 、1.20 [0.75, 1.93] 及び 1.13 [0.69, 1.84] 、0.61 [0.42, 0.87] 及び 0.61 [0.42, 0.88] 、並びに 1.06 [0.61, 1.84] 及び 1.02 [0.59, 1.79] であった。

表 20 製剤 A を反復投与したときの最終投与後における本薬の薬物動態パラメータ

対象	例数	C_{\max} (nmol/L)	$AUC_{0-24 \text{ h}}$ (nmol·h/L)	t_{\max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
腎機能正常者	24	14.9 (53.2)	283.7 (53.3)	1.0 [0.5, 4.0]	151.7 (9.1)
軽度腎機能障害者	12	20.2 (75.9)	378.2 (78.9)	1.0 [0.5, 2.5]	159.3 (12.0)
中等度腎機能障害者	12	16.6 (102.0)	298.5 (107.3)	1.0 [0.5, 4.0]	162.8 (11.2) ^{a)}
重度腎機能障害者	12	8.6 (62.9)	163.5 (65.6)	1.5 [0.5, 4.0]	164.9 (8.9) ^{a)}
末期腎不全患者	11	15.7 (128.3)	287.7 (128.7)	1.0 [0.5, 2.0]	152.8 (49.0)

幾何平均値 (CV%) 、 t_{\max} は中央値 [範囲]

C_{\max} : 最高血漿中本薬濃度、 $AUC_{0-24 \text{ h}}$: 投与後 24 時間までの濃度一時間曲線下面積

t_{\max} : 最高血漿中本薬濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期

a) 11 例

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、腎機能正常者で 20.8% (5/24 例) 及び 8.3% (2/24 例) 、軽度腎機能障害者で 58.3% (7/12 例) 及び 50.0% (6/12 例) 、中等度腎機能障害者で 58.3% (7/12 例) 及び 25.0% (3/12 例) 、重度腎機能障害者で 25.0% (3/12 例) 及び 16.7% (2/12 例) 、末期腎不全患者で 27.3% (3/11 例) 及び 9.1% (1/11 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。

¹⁰⁾ Cockcroft-Gault の計算式により算出された Ccr

6.2.2.2 肝機能障害者における薬物動態試験（CTD5.3.3.3-3：4082 試験<2013年12月～2015年1月>）

外国人成人男女（目標被験者数60例）を対象に、肝機能障害の程度別（Child-Pughスコアによる肝機能障害の分類：スコア5～6（軽度）、スコア7～9（中等度）、スコア10～15（重度））における薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、6時間以上の絶食及び2時間以上絶飲後120mLの水で製剤A5mg錠を1日1回5日間経口投与された後、10mg錠を1日1回5日間経口投与とされた。製剤A投与後30分間絶食とされた。

総投与例数56例（肝機能正常者24例、軽度肝機能障害者12例、中等度肝機能障害者12例、重度肝機能障害者8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が行われた¹¹⁾。

薬物動態について、製剤Aを反復経口投与したときの最終投与後における肝機能正常者及び肝機能障害者における本薬の薬物動態パラメータは表21のとおりであった。肝機能正常者に対する軽度、中等度及び重度肝機能障害者のC_{max}及びAUC_{0-24 h}の幾何平均値の比とその90%信頼区間は、それぞれ0.92[0.60, 1.40]及び0.91[0.60, 1.40]、0.85[0.55, 1.30]及び0.87[0.57, 1.31]、並びに0.88[0.61, 1.28]及び0.90[0.61, 1.32]であった。

表21 肝機能正常者及び肝機能障害者における本薬の薬物動態パラメータ

対象	例数	C _{max} (nmol/L)	AUC _{0-24 h} (nmol·h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
肝機能正常者	22	13.3 (62.3)	250.3 (64.0)	1.0 [0.5, 4.0]	156.4 (12.1)
軽度肝機能障害者	11	11.8 (82.4)	221.9 (78.3)	1.0 [0.5, 3.0]	142.1 (7.6)
中等度肝機能障害者	12	10.5 (73.5)	204.2 (71.4)	1.0 [1.0, 3.0]	146.7 (13.9)
重度肝機能障害者	7	12.0 (41.4)	227.8 (41.6)	1.5 [1.0, 3.0]	153.7 (12.5)

幾何平均値(CV%)、t_{max}は中央値[範囲]

C_{max}：最高血漿中本薬濃度、AUC_{0-24 h}：投与後24時間までの濃度一時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中本薬濃度到達時間

t_{1/2}：消失半減期

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、肝機能正常者で66.7%（16/24例）及び29.2%（7/24例）、軽度肝機能障害者で41.7%（5/12例）及び25.0%（3/12例）、中等度肝機能障害者で8.3%（1/12例）及び0%（0/12例）、重度肝機能障害者で62.5%（5/8例）及び12.5%（1/8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、重度肝機能障害者1例（細菌性腹膜炎）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

6.2.2.3 上部消化管疾患者における薬物動態試験（CTD5.3.3.3-4：4267 試験<2016年8月～2017年11月>）

外国人2型糖尿病患者（目標被験者数：最大60例）を対象に、上部消化管疾患¹²⁾の有無別における薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、6時間以上の絶食及び2時間以上絶飲後120mLの水で本剤3mg錠を1日1回5日間経口投与された後、本剤7mg錠を1日1回5日間経口投与とされた。本剤投与後30分間絶食とされた。

総投与例数55例（上部消化管疾患有する患者36例、上部消化管疾患有さない患者19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が行われた。

¹¹⁾ FASのうち、3例は同意撤回（肝機能正常者2例及び軽度肝機能障害者1例）、1例は重度肝機能障害者に発現した有害事象（細菌性腹膜炎）のため、肝機能正常者22例、軽度肝機能障害者11例、重度肝機能障害者7例が解析された。

¹²⁾ スクリーニング時点で慢性胃炎又は胃食道逆流性疾患と診断

薬物動態について、本剤を反復投与したときの最終投与後における上部消化管疾患の有無別の本薬の薬物動態パラメータは表 22 のとおりであった。上部消化管疾患有さない患者に対する上部消化管疾患有する患者の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比とその 95% 信頼区間は、それぞれ 1.16 [0.77, 1.76] 及び 1.18 [0.80, 1.75] であった。

表 22 上部消化管疾患有さない患者及び有する患者における薬物動態パラメータ

上部消化管疾患の有無	例数	C_{max} (nmol/L)	AUC_{0-24h} (nmol·h/L)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
あり	35	7.5 (78.0)	139 (73.7)	1.0 [0.0, 6.0]	141 (11.6)
なし	18	7.0 (76.3)	131 (73.6)	1.0 [0.5, 6.0]	142 (9.3) ^{a)}

幾何平均値 (CV%) 、 t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max} : 最高血漿中本薬濃度、 AUC_{0-24h} : 投与後 24 時間までの濃度一時間曲線下面積、 t_{max} : 最高血漿中本薬濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期
a) 17 例

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、上部消化管疾患有する患者で 66.7% (24/36 例) 及び 52.8% (19/36 例) 、上部消化管疾患有さない患者で 52.6% (10/19 例) 及び 26.3% (5/19 例) であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、上部消化管疾患有する患者で 1 例 (上腹部痛) 、上部消化管疾患有さない患者で 1 例 (胃ポリープ切除) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 国内第 II/III 相単独療法試験 (CTD5.3.5.1-5 : 4281 試験<2017 年 1 月～2018 年 8 月>)

食事・運動療法又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬 1 剤による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 240 例（プラセボ群、本剤 3 mg 群、本剤 7 mg 群、本剤 14 mg 群、リラグルチド群：各 48 例））を対象に、本剤の用量反応関係、単独療法の安全性及び有効性を検討するため、プラセボ及びリラグルチドを対照とした無作為化並行群間比較試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.1 国内第 II/III 相単独療法試験」の項を参照）。

本剤 3 mg 錠、7 mg 錠又は 14 mg 錠を 1 日 1 回投与したときの各評価時期における血漿中本薬濃度は、表 23 のとおりであった。

表 23 本剤を 1 日 1 回投与したときの各評価時期における血漿中本薬濃度 ^{a)}

投与群	4 週間後	14 週間後	26 週間後 (本剤投与前)	26 週間後 (本剤投与後 ^{b)})	38 週間後	52 週間後
本剤 3 mg 群	3.4 (95.7) 48 例	4.0 (92.8) 45 例	3.7 (96.7) 45 例	5.3 (92.9) 45 例	4.0 (76.0) 45 例	3.2 (89.1) 45 例
本剤 7 mg 群	3.7 (59.2) 47 例	9.9 (66.7) 48 例	9.5 (80.1) 48 例	13.9 (86.3) 48 例	9.9 (77.4) 48 例	9.2 (96.9) 48 例
本剤 14 mg 群	3.6 (75.3) 48 例	21.1 (112.5) 46 例	20.6 (92.5) 45 例	30.7 (80.9) 45 例	15.7 (177.8) 45 例	20.0 (148.9) 45 例

幾何平均値 (CV%) 、単位 : nmol/L

a) 4、14、26、38 及び 52 週の規定来院時に、26 週以外は本剤の投与のタイミングを問わずに測定された血漿中本薬濃度

b) 本剤投与後 60～90 分

c) 本剤 3 mg 経口投与時の血漿中本薬濃度

抗本薬抗体について、本剤投与前から最終来院時まで評価され、本剤 7 mg 群で 1 例、本剤 14 mg 群で 1 例において本剤投与開始後に抗本薬抗体陽性例が認められたが、中和抗体は陰性であった。

6.2.3.2 國際共同第 III 相単独療法試験 (CTD5.3.5.1-6 : 4233 試験<2016年9月～2017年12月>)

国内外において、食事・運動療法で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者（目標被験者数704例（プラセボ群、本剤3mg群、本剤7mg群、本剤14mg群：各176例））を対象に、本剤の単独療法の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.3 國際共同第 III 相単独療法試験」の項を参照）。

本剤3mg錠、7mg錠又は14mg錠を1日1回投与したときの各評価時期における血漿中本薬濃度は、表24のとおりであった。

表24 本剤を1日1回投与したときの各評価時期における血漿中本薬濃度^{a)}

投与群	4週間後	8週間後	14週間後	26週間後
本剤3mg群 168例	3.12 (130.2) 168例	3.07 (132.0) 170例	2.72 (145.7) 163例	2.47 (158.7) 160例
本剤7mg群 169例	2.77 (118.7) 169例	6.22 (158.5) 162例	6.37 (177.3) 158例	5.02 (195.3) 151例
本剤14mg群 169例	2.83 (127.6) 169例	6.46 (164.3) 161例	12.69 (235.2) 154例	11.07 (252.6) 151例

幾何平均値 (CV%)、単位: nmol/L

a) 4、8、14及び26週の規定来院時に本剤の投与のタイミングを問わず測定された血漿中本薬濃度

b) 本剤3mg錠経口投与時の血漿中本薬濃度

c) 本剤7mg錠経口投与時の血漿中本薬濃度

抗本薬抗体について、本剤投与前から最終来院時まで評価され、本剤3mg群で2例、本剤7mg群で1例において本剤投与開始後に抗本薬抗体陽性例が認められ、そのうち、本剤3mg群の1例は中和抗体陽性であった。

6.2.3.3 國際共同第 III 相併用療法長期投与試験 (Metのみ又はMetとSUとの併用) (CTD5.3.5.1-8 : 4222 試験<2016年2月～2018年3月>)

国内外においてMetのみ又はMetとSUとの併用で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者（目標被験者数1860例（シタグリプチン群、本剤3mg群、本剤7mg群、本剤14mg群：各群465例））を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、シタグリプチン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（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.4 國際共同第 III 相併用療法長期投与試験」の項を参照）。

本剤3mg錠、7mg錠又は14mg錠を1日1回投与したときの各評価時期における血漿中本薬濃度は、表25のとおりであった。

表25 本剤を1日1回投与したときの各評価時期における血漿中本薬濃度^{a)}

投与群	4週間後	8週間後	14週間後	26週間後	38週間後	52週間後	78週間後
本剤3mg群 212例	1.5 (109.3) 212例	1.5 (103.9) 208例	1.4 (111.8) 201例	1.3 (104.5) 191例	1.4 (107.8) 183例	1.4 (105.8) 176例	1.3 (115.3) 167例
本剤7mg群 208例	1.5 (102.1) ^{a)} 208例	4.1 (129.4) 198例	4.0 (146.8) 190例	3.7 (122.5) 190例	3.5 (106.4) 180例	3.5 (119.0) 178例	3.5 (127.2) 173例
本剤14mg群 197例	1.6 (109.1) ^{a)} 197例	4.2 (128.0) ^{b)} 190例	9.4 (156.6) 185例	8.6 (162.2) 171例	8.6 (163.0) 168例	8.2 (167.0) 165例	8.9 (152.7) 155例

幾何平均値 (CV%)、単位: nmol/L

a) 4、8、14、26、38、52及び78週の規定来院時に本剤の投与のタイミングを問わず測定された血漿中本薬濃度

b) 本剤3mg錠経口投与時の血漿中本薬濃度、c) 本剤7mg錠経口投与時の血漿中本薬濃度

抗本薬抗体について、本剤投与前から最終来院時まで評価され、本剤3mg群で1例、本剤7mg群で2例、本剤14mg群で3例において本剤投与開始後に抗本薬抗体陽性例が認められたが、中和抗体は陰性であった。

6.2.3.4 国際共同第 III 相インスリン併用試験（インスリンのみ又はインスリンと Met との併用）

（CTD5.3.5.1-4 : 4280 試験<2017年2月～2018年8月>）

日本及び外国において、インスリンのみ又はインスリンと Met との併用で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者（目標被験者数 720 例（プラセボ群、本剤 3 mg 群、本剤 7 mg 群、本剤 14 mg 群：各 180 例））を対象に、本剤のインスリン製剤との併用療法における有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.6 国際共同第 III 相インスリン併用試験」の項を参照）。

本剤 3 mg 錠、7 mg 錠又は 14 mg 錠を 1 日 1 回投与したときの各評価時期における血漿中本薬濃度は、表 26 のとおりであった。

表 26 本剤を 1 日 1 回投与したときの各評価時期における血漿中本薬濃度

投与群	4 週間後	14 週間後	26 週間後	38 週間後	52 週間後
本剤 3 mg 群	2.9 (111.2) 177 例	2.9 (106.9) 172 例	2.7 (124.7) 167 例	2.5 (123.8) 161 例	2.4 (126.0) 154 例
本剤 7 mg 群	2.9 (116.4) ^{a)} 176 例	7.5 (143.2) 161 例	7.2 (141.4) 160 例	6.9 (139.7) 150 例	5.8 (160.5) 148 例
本剤 14 mg 群	2.9 (98.1) ^{a)} 170 例	14.5 (172.7) 155 例	12.6 (203.9) 148 例	10.8 (238.3) 143 例	11.9 (210.4) 142 例

幾何平均値 (CV%)、単位 : nmol/L

a) 4、14、26、38 及び 52 週の規定来院時に本剤の投与のタイミングを問わず測定された血漿中本薬濃度

b) 本剤 3 mg 経口投与時の血漿中本薬濃度

6.2.3.5 中等度腎機能障害患者を対象とした海外第 III 相試験（CTD5.3.5.1-7 : 4234 試験<2016年9月～2018年5月>）

中等度腎機能障害を有する Met 及び/又は SU、Basal インスリン単独療法又は Basal インスリンと Met 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 324 例（プラセボ群、本剤 14 mg 群：各 162 例））を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コップ半分以下の水と共にプラセボ又は本剤を 1 日 1 回経口投与とされた。本剤の開始用量は 3 mg とされ、4 週間後に 7 mg に增量し、さらに 4 週間後に 14 mg まで增量することとされた。

無作為に割り付けられた 324 例（プラセボ群 161 例、本剤 14 mg 群 163 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が行われた。

本剤 14 mg 錠を 1 日 1 回投与したときの各評価時期における血漿中本薬濃度は、表 27 のとおりであった。

表 27 本剤を 1 日 1 回投与したときの各評価時期における血漿中本薬濃度

投与群	4 週間後	8 週間後	14 週間後	26 週間後
本剤 14 mg 群	1.8 (113.5) ^{a)} 158 例	5.2 (143.4) ^{b)} 155 例	9.4 (206.6) 140 例	6.9 (251.3) 130 例

幾何平均値 (CV%)、単位 : nmol/L

a) 4、8、14 及び 26 週の規定来院時に本剤の投与のタイミングを問わず測定された血漿中本薬濃度

b) 本剤 3 mg 経口投与時の血漿中本薬濃度

c) 本剤 7 mg 経口投与時の血漿中本薬濃度

抗本薬抗体について、本剤投与前から最終来院時まで評価され、本剤 14 mg 群で 1 例において本剤投与開始後に抗本薬抗体陽性例が認められたが、中和抗体は陰性であった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群 65.2% (105/161 例) 及び 21.1% (34/161 例)、本剤 14 mg 群 73.6% (120/163 例) 及び 47.2% (77/163 例) であった。死亡例は、プラセボ群 2 例

(突然死、呼吸不全)、本剤 14 mg 群 1 例（急性心筋梗塞）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群 17 例、本剤 14 mg 群 17 例に認められ、プラセボ群の 1 例（腎結石症）、本剤 14 mg 群の 1 例（出血性卒中）は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象はプラセボ群 8 例、本剤 14 mg 群 24 例に認められた。

6.2.4 薬物相互作用の検討（CTD5.3.3.4-3 : 4065 試験<2014年2月～8月>参考資料、CTD5.3.3.4-4 : 4141 試験<2014年9月～2015年4月>参考資料、CTD5.3.3.4-5 : 4145 試験<2014年9月～2015年3月>参考資料、CTD5.3.3.4-7 : 4249 試験<2016年7月～12月>参考資料、CTD5.3.3.4-8 : 4250 試験<2017年1月～8月>参考資料、CTD5.3.3.4-9 : 4279 試験<2016年10月～2017年6月>参考資料）

本剤又は製剤 A を経口投与したときの薬物相互作用試験の結果は表 28 のとおりであった。

4065、4145、4250、4249 及び 4141 試験では外国人健康成人、4279 試験では外国人閉経後健康女性を対象に実施された。

表 28 薬物相互作用試験の結果

	製剤中の 本薬含量	相互作用を検討した 薬物とその用量	血漿中における測定対象	単独投与時に対する併用投与時の 血漿中薬物動態パラメータの比較	
				C _{max}	AUC ^{a)}
4065 試験 ^{b)}	20 mg	ワルファリン 25 mg	S-ワルファリン (46 例)	0.88 [0.83, 0.94]	1.08 [1.04, 1.12]
		リシノプリル 20 mg	R-ワルファリン (46 例)	0.91 [0.86, 0.96]	1.11 [1.06, 1.15]
		リシノプリル (46 例)	リシノプリル (46 例)	0.96 [0.88, 1.06]	1.07 [0.99, 1.15]
4145 試験 ^{c)}	20 mg	Met 850 mg	Met (31 例)	0.98 [0.90, 1.06]	1.32 [1.23, 1.43]
		ジゴキシン 500 µg	ジゴキシン (31 例)	0.98 [0.89, 1.09]	1.03 [0.96, 1.11]
4249 試験 ^{d)}	14 mg	経口避妊薬 (エチニル エストラジオール 0.03 mg 及びレボノル ゲスト렐 0.15 mg)	エチニルエストラジオール (25 例)	0.97 [0.90, 1.05]	1.06 [1.01, 1.10]
			レボノルゲスト렐 (25 例)	0.95 [0.87, 1.05]	1.06 [0.97, 1.17]
4250 試験 ^{e)}	14 mg	フロセミド 40 mg	フロセミド (39 例)	0.66 [0.53, 0.82]	1.28 [1.16, 1.42]
		ロスバスタチン 20 mg	ロスバスタチン (33 例)	1.10 [0.94, 1.28]	1.41 [1.24, 1.60]
4279 試験 ^{f)}	14 mg	レボチロキシン 600 µg	ベースラインで補正した 総チロキシン (43 例)	0.88 [0.81, 0.94]	1.33 [1.25, 1.42]
		プラセボ 5 錠	本薬 (43 例)	0.68 [0.57, 0.80]	0.66 [0.56, 0.78]
4141 試験 ^{g)}	10 mg	オメプラゾール 40 mg	本薬 (27 例 ^{h)})	1.16 [0.85, 1.57]	1.13 [0.84, 1.53]

単独投与時に対する併用投与時の被併用薬の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比 [90%信頼区間]

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC : 血漿中濃度一時間曲線下面積

a) ワルファリン、リシノプリル、ジゴキシン、フロセミド及びロスバスタチンとの薬物相互作用試験 : AUC_{0-inf}、Met との薬物相互作用試験 : AUC_{0-12 h}、エチニルエストラジオール及びレボノルゲスト렐との薬物相互作用試験 : AUC_{0-24 h}、レボチロキシンとの薬物相互作用試験 : ベースラインで補正した AUC_{0-48 h} b) 1 日目、15 日目及び 71 日目にリシノプリル 20 mg を単回投与、8 日目、22 日目及び 78 日目にワルファリン 25 mg を単回投与とされた。製剤 A は、29 日目から 5 mg 錠を 1 日 1 回 1 週間反復投与、36 日目から 10 mg 錠を 1 日 1 回 1 週間反復投与、43 日目から 20 mg 錠を 1 日 1 回 4 週間反復投与とされ、その後はリシノプリルとワルファリンの薬物動態用採血期間が終了するまで継続された。c) 1～4 日目、17～20 日目、75～77 日目に Met 850 mg を 1 日 2 回反復投与、78 日目に Met 850 mg を単回投与、8 日目、24 日目及び 82 日目にジゴキシンを単回投与とされた。製剤 A は、33 日目から 5 mg 錠を 1 日 1 回 1 週間反復投与、40 日目から 10 mg 錠を 1 日 1 回 1 週間反復投与、47 日目から 20 mg 錠を 1 日 1 回 4 週間反復投与とされ、その後は Met 及びジゴキシンの薬物動態用採血期間が終了するまで継続された。d) 経口避妊薬を 1～8 日目、17～24 日目、75～82 日目に 1 日 1 回反復投与とされた。e) 1 日目、7 日目及び 54 日目にフロセミド 40 mg を単回投与、2 日目、8 日目及び 55 日目にロスバスタチン 20 mg を単回投与とされた。本剤は、12 日目から 3 mg 錠を 1 日 1 回 1 週間反復投与とされ、その後はロスバスタチンの薬物動態用採血期間が終了するまで継続された。f) 1 日目、38 日目及び 89 日目にレボチロキシンを単回投与、105 日目からプラセボ 5 錠を 1 日 1 回 5 週間反復投与とされた。本剤は、40 日目から 3 mg 錠を 1 日 1 回 1 週間反復投与、47 日目から 7 mg 錠を 1 日 1 回 1 週間反復投与、54 日目から 14 mg 錠を 1 日 1 回反復投与とされ、139 日目まで継続された。g) 製剤 A 5 mg 錠又は製剤 A 5 mg 及びオメプラゾール 40 mg との併用を 1 日 1 回 5 日間反復投与後、製剤 A 10 mg 錠又は製剤 A 10 mg 及びオメプラゾール 40 mg との併用を 1 日 1 回 5 日間反復投与とされた。h) オメプラゾール併用 : 26 例

6.2.5 薬力学試験

6.2.5.1 QT/QTc 評価試験 (CTD5.3.4.1-1 : 4247 試験 Part B<2016年9月～2017年5月>)

外国人健康成人男性（目標被験者数 48 例）を対象に、本剤の添加剤である SNAC 単回経口投与時の QTc 間隔に対する影響を検討するため、無作為化二重盲検 4 期クロスオーバー試験¹³⁾が実施された。

用法・用量は、プラセボ、SNAC 3.6 g 又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与とされた。

総投与例数 48 例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS を対象に薬物動態及び心電図解析が行われた¹⁴⁾。

SNAC を単回経口投与したときの血漿中 SNAC の C_{max} （幾何平均値（CV%）、以下同様）は 10060 (75.0) ng/mL、 AUC_{0-12h} は 14440 (37.0) ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 2.1 (33.5) h、 t_{max} （中央値 [範囲]）は 0.63 [0.18, 1.53] h であった。

心電図について、QTcF¹⁵⁾間隔のベースラインからの変化量の推定値における SNAC 3.6 g 投与時とプラセボ投与時との差の調整済み平均値¹⁶⁾とその 90%信頼区間は、最大で 1.0 [-0.3, 2.3] ms であり、信頼区間の上限は 10 ms を下回った。モキシフロキサシン投与時では、プラセボ投与時との差の調整済み平均値¹⁶⁾とその 90%信頼区間は、投与後 4 時間で最大値となり、12.7 [11.5, 13.9] ms であり、信頼区間の下限が 5 ms を上回った。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、2 つのプラセボ投与期でそれぞれ 14.6% (7/48 例) 及び 4.2% (2/48 例)、8.5% (4/47 例) 及び 0% (0/47 例)、SNAC 投与期で 26.1% (12/46 例) 及び 17.4% (8/46 例)、モキシフロキサシン投与期で 12.8% (6/47 例) 及び 10.6% (5/47 例) であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ投与期に 1 例（肛門腫瘍）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

6.2.6 母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5-3)

2 型糖尿病患者を対象に国内外で実施された第 III 相試験 6 試験（国際共同第 III 相試験：4233、4223、4222、4234、4280 試験、国内第 II/III 相試験：4281 試験）の 2431 例（性別：男性 1351 例、女性 1080 例、人種：コーカシアン 1639 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人 158 例、アジア人 634 例、民族：ヒスパニック又はラテン以外 2076 例、ヒスパニック又はラテン 355 例、上部消化管疾患：有 1901 例、無 530 例）から得られた 10681 点の血漿中本薬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）は、年齢が 59 [22, 92] 歳、体重が 88.5 [40.2, 188.0] kg、BMI が 31.5 [17.5, 67.9] kg/m²、糖尿病罹患期間が 9.3 [0.1, 52] 年、ベースラインでの HbA1c が 8.1 [6.2, 11.5] % であった。

基本モデルとして、1 次吸収及び 1 次排泄過程を伴う 2-コンパートメントモデルが構築された。全身クリアランス (CL)、中心コンパートメント分布容積 (Vc)、末梢コンパートメント分布容積 (Vp) 及び末梢コンパートメントから中心コンパートメントへの移行クリアランス (Q) は、本薬の皮下投与時及び静脈内投与時の血漿中本薬濃度データを用いて検討された値がモデルに用いられた。Vc、Vp 及び Q に対する共変量として体重が、CL に対する共変量として体重及び 2 型糖尿病の有無がモデルに組み

¹³⁾ SNAC 投与期、プラセボ投与期（2 期）、モキシロモキサシン投与期の 4 期から構成され、陽性対照として設定したモキシフロキサシンは非盲検とされた。

¹⁴⁾ 有害事象により治験中止した 1 例、医師の判断により治験中止した 1 例を除く 46 例で薬物動態及び心電図が解析された。

¹⁵⁾ Fridericia の補正式によって補正した QT 間隔

¹⁶⁾ 被験者、投与時期、治療を固定効果、ベースラインの QTcF 間隔を共変量とする共分散分析モデルを用いた推定値

入れられた。また、本剤経口投与時の吸収速度定数 (k_a) は、本剤経口投与した 6 つの試験 (3794、3957、4079、4082、4141、4154 試験) で得られた血漿中本薬濃度データを用いて検討された値が固定値としてモデルに用いられた。当該モデルのバイオアベイラビリティに対する共変量として、性、年齢 (18~64 歳、65~74 歳、75 歳以上)、人種 (白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、日本人、日本人以外のアジア人)、民族 (ヒスパニック又はラテン、ヒスパニック又はラテン以外)、体重、eGFR (90 mL/min/1.73 m² 以上、60~89 mL/min/1.73 m²、30~59 mL/min/1.73 m²)、投与量 (3 mg、7 mg、14 mg)、上部消化管疾患の有無、試験の違いがフルモデル法により検討された。

フルモデルから得られた共変量の検討の結果、体重が本薬の薬物動態に影響を及ぼす変動要因であると考えられ、体重が 85 kg の被験者に対し、56 kg 及び 129 kg の被験者では平均血漿中本薬濃度が 1.33 倍及び 0.75 倍となることが推定された。また、フルモデルにおいて、バイオアベイラビリティは 0.522% と推定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内外の薬物動態の比較について

申請者は、以下のように説明している。日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (4140 試験) において、日本人健康成人に製剤 A を経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、外国人健康成人と比較して、10 mg では 0.71 及び 0.68 倍、20 mg では 0.65 及び 0.61 倍、40 mg では 0.79 及び 0.77 倍であった。PPK 解析の結果、本薬の曝露量に影響を及ぼす共変量として体重が同定されているが、4140 試験において本剤の投与を受けた被験者のベースラインにおける体重 (平均値±標準偏差、以下同様) は、日本人で 64.4 ± 6.4 kg、外国人で 71.8 ± 4.7 kg であり、日本人では外国人と比較してわずかに低かったことを踏まえると、体重以外に本薬の曝露量に影響を及ぼす要因が示唆された。ただし、体重以外の被験者背景は日本人と外国人で同様であったことから、4140 試験において、製剤 A 経口投与時の日本人と外国人における本薬の曝露量に差が生じた要因は特定できなかった。一方で、本薬の曝露量に影響を及ぼすと考えられる投与条件が 4140 試験と同様 (飲水量 : 120 mL、投与後の絶食時間 : 30 分、製剤 A 20 mg 投与) である 4065 試験及び 4145 試験について、外国人健康成人に製剤 A 20 mg 投与したときの定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、日本人健康成人と同程度であった (表 29)。

表 29 健康成人に製剤 A 20 mg を反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

	対象	例数	体重 (kg)	C_{max} (nmol/L)	AUC_{0-24h} (nmol·h/L)
4140 試験	日本人	18	64.4 ± 6.4	34.740 (46.264) ^{a)}	675.94 (43.84) ^{a)}
4065 試験	外国人	52	76.9 ± 11.5	37.35 (57.21) ^{b)}	761.96 (57.07) ^{b)}
4145 試験	外国人	32	76.0 ± 11.1	35.8 (61.4) ^{c)}	719 (60.0) ^{c)}

体重は平均値±標準偏差、薬物動態パラメータは幾何平均値 (CV%)

C_{max} : 最高血漿中本薬濃度、 AUC_{0-24h} : 投与後 24 時間までの濃度一時間曲線下面積

a) 17 例、b) 46 例、c) 31 例

日本人及び外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験 (4222、4233 及び 4280 試験) において、本剤を反復経口投与したときの本薬の血漿中トラフ濃度¹⁷⁾は表 30 のとおりであった。外国人 2 型糖尿病患者と比較して日本人 2 型糖尿病患者でやや高い傾向が示され、日本人 2 型糖尿病患者では外国人 2 型糖尿病患者と比較して体重が低かったことが一因と推測された。さらに、第 III 相試験の薬物動態データに基づく PPK 解析から、本剤 3 mg 錠、7 mg 錠、14 mg 錠投与時の日本人及び外国人 2 型糖尿病患者における平均血漿中本薬濃度は、本剤 3 mg 錠投与時で 3.6 及び 2.9 ng/mL (日本人及び外国人の順、以下

¹⁷⁾ 直近の投与後 12~36 時間に採血した検体

同様)、本剤 7 mg 錠投与時で 8.4 及び 7.1 ng/mL、本剤 14 mg 錠投与時で 16.7 及び 15.8 ng/mL であると推定され、臨床的に意味のある差ではないと考える。

表 30 本剤を反復経口投与したときの本薬の血漿中トラフ濃度

試験番号	用量	対象	平均体重(kg)	4週間後	8週間後	26週間後	52週間後
4222	3 mg	日本人	71.4	1.52 (1.17, 1.96) 50 例	1.52 (1.18, 1.96) 50 例	1.44 (1.10, 1.88) 49 例	1.60 (1.25, 2.04) 49 例
		外国人	99.4	1.38 (1.19, 1.60) 145 例	1.46 (1.27, 1.67) 153 例	1.30 (1.14, 1.50) 138 例	1.38 (1.19, 1.61) 124 例
	7 mg	日本人	72.6	1.72 (1.36, 2.16) ^{a)} 51 例	4.34 (3.34, 5.65) 50 例	4.12 (3.19, 5.30) 48 例	4.57 (3.48, 5.98) 46 例
		外国人	99.4	1.38 (1.20, 1.58) ^{a)} 147 例	4.25 (3.61, 5.00) 139 例	3.70 (3.13, 4.37) 136 例	3.21 (2.73, 3.78) 130 例
	14 mg	日本人	71.5	1.58 (1.18, 2.11) ^{a)} 51 例	5.20 (3.99, 6.78) ^{b)} 49 例	12.39 (9.24, 16.61) 43 例	11.80 (8.76, 15.89) 43 例
		外国人	98.5	1.56 (1.35, 1.80) ^{a)} 135 例	3.98 (3.37, 4.69) ^{b)} 136 例	7.96 (6.47, 9.78) 123 例	7.50 (6.07, 9.27) 119 例
4233	3 mg	日本人	67.4	3.91 (3.08, 4.92) 27 例	4.05 (3.25, 5.04) 28 例	3.78 (2.93, 4.88) 27 例	—
		外国人	90.8	2.96 (2.47, 3.55) 135 例	2.96 (2.46, 3.56) 134 例	2.34 (1.89, 2.90) 122 例	—
	7 mg	日本人	67.4	3.22 (2.22, 4.68) ^{a)} 29 例	7.11 (4.86, 10.39) 29 例	5.62 (3.39, 9.30) 27 例	—
		外国人	90.8	2.75 (2.35, 3.22) ^{a)} 134 例	6.28 (5.17, 7.61) 129 例	4.97 (3.97, 6.22) 122 例	—
	14 mg	日本人	67.4	3.28 (2.17, 4.97) ^{a)} 26 例	8.97 (5.83, 13.79) ^{b)} 27 例	17.53 (11.17, 27.49) 26 例	—
		外国人	92.1	2.72 (2.29, 3.23) ^{a)} 128 例	6.00 (4.93, 7.30) ^{b)} 129 例	9.79 (7.45, 12.88) 116 例	—
4280	3 mg	日本人	67.6	4.22 (3.39, 5.25) 49 例	—	4.43 (3.50, 5.61) 48 例	3.95 (3.07, 5.08) 48 例
		外国人	92.5	2.59 (2.21, 3.02) 120 例	—	2.23 (1.88, 2.66) 114 例	1.95 (1.62, 2.35) 103 例
	7 mg	日本人	67.0	3.89 (3.08, 4.92) ^{a)} 48 例	—	11.52 (8.92, 14.88) 43 例	9.75 (7.27, 13.07) 40 例
		外国人	94.3	2.65 (2.23, 3.14) ^{a)} 122 例	—	6.04 (4.95, 7.37) 115 例	4.68 (3.76, 5.83) 106 例
	14 mg	日本人	69.6	3.36 (2.69, 4.20) ^{a)} 45 例	—	20.76 (15.50, 27.79) 39 例	17.12 (12.79, 22.91) 37 例
		外国人	89.8	2.76 (2.37, 3.23) ^{a)} 119 例	—	12.12 (9.55, 15.37) 101 例	10.21 (7.73, 13.48) 101 例

幾何平均値 (95%信頼区間)、—：未算出、単位：nmol/L

a) 本剤 3 mg 錠経口投与時の血漿中本薬濃度

b) 本剤 7 mg 錠経口投与時の血漿中本薬濃度

機構は、以下のように考える。健康成人を対象とした 4140 試験においては、外国人被験者と比較して日本人被験者で体重は低値であったにも関わらず、製剤 A 経口投与時の曝露量が外国人被験者と比較して日本人被験者では低値を示したことから、当該要因について体重以外の要因が考えられた。一方で、2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験では 4140 試験と同様に外国人被験者と比較して日本人被験者で体重は低値であったが、日本人 2 型糖尿病患者における本薬の曝露量は外国人 2 型糖尿病患者と比較してやや高い傾向が認められている。第 III 相試験での日本人と外国人 2 型糖尿病の体重の平均値は表 30 のとおりであり、4140 試験における日本人被験者と外国人被験者の体重の差（日本人：64.4±6.4 kg、外国人：71.8±4.7 kg）に比べ大きかったことも踏まえると、日本人 2 型糖尿病患者において本薬の曝露量が外国人 2 型糖尿病患者と比較して高い傾向が認められた要因の一つが体重の違いであった可能性はあると考えるが、健康成人と 2 型糖尿病患者で異なる傾向が認められた理由及び 2 型糖尿病患者において日本人と外国人で国内外差が認められた要因は明確ではない。本剤は体重によらず固定用量で用いる

薬剤であり、本剤を臨床推奨用量で投与した際に日本人及び外国人の2型糖尿病患者の間で曝露量に差が認められる可能性があることから、日本人における本剤の用法・用量の妥当性については、第III相試験における有効性及び安全性の成績も踏まえて、引き続き検討する（「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」及び「7.R.5 用法及び用量について」の項を参照）。

6.R.2 本剤の投与条件及び投与タイミングについて

申請者は、以下のように説明している。食事の影響試験（4154 試験）において、高脂肪食摂取群では、26例中14例でいずれの時点でも定量下限値を超える血漿中本薬濃度は認められず、10時間絶食群のC_{max}及びAUC_{0-24h}（平均値±標準偏差、以下同様）はそれぞれ29.18±28.69 nmol/L及び554.50±546.71 nmol·h/Lであり、10時間絶食群と比較して本薬の曝露量は低かった。したがって、本薬の主な吸収部位は胃であることも踏まると、本薬の曝露量は食事の有無により影響を受けると考えられることから、本剤の投与は空腹時に行う必要があると考えられる。また、投与条件設定試験（3794 試験）において、製剤A 10 mg錠投与後15、30、60又は120分間絶食したとき、製剤A投与後の絶食時間が長いほど本薬の曝露量は増加する結果が示され（表13）、投与後少なくとも30分絶食することにより臨床的に意味のある曝露量が得られると考えた。

飲水量について、製剤A 10 mg錠を飲水量50又は120 mLの条件で経口投与した3794 試験の結果から、製剤A投与時の飲水量の違い（50 mLと120 mL）は本薬の曝露量に対して大きな影響は及ぼさないと考えられたが（表13）、飲水量50又は240 mLの条件で空腹時に製剤A 10 mg錠を単回投与した3957 試験の結果から、飲水量240 mLで製剤Aを投与したときの本薬の曝露量は飲水量50 mLと比較してC_{max}では42%、AUC_{0-24h}では40%低値を示したこと踏まると、当該飲水量の違い（50 mL又は240 mL）は本薬の曝露量に影響を及ぼす可能性が考えられた。したがって、本剤投与時の飲水量として120 mL以下とすることが適切と考えられた。

なお、PPK解析に基づいて検討した結果、2型糖尿病患者において本薬皮下投与の承認用量である0.5又は1.0 mgを皮下投与したときの平均血漿中本薬濃度（中央値[5パーセンタイル値, 95パーセンタイル値]、以下同様）はそれぞれ15.8[10.8, 23.1]及び30.0[20.3, 43.6] nmol/L、本剤3 mg錠、7 mg錠又は14 mg錠を「空腹時、本薬投与後30分以上絶食、飲水量120 mL」の条件で経口投与したときではそれぞれ2.9[0.5, 9.3]、7.1[1.7, 22.7]及び15.7[3.7, 41.3] nmol/Lであり、本剤14 mg錠を経口投与したときの平均血漿中本薬濃度の範囲は、本薬0.5又は1.0 mg皮下投与時の平均血漿中本薬濃度の範囲と概ね類似していた。

また、本剤以外の複数の錠剤（プラセボ錠（SNACを含まない）5錠）が胃内に存在することによる本薬の曝露量への影響を、既存の試験成績から適切と考えられる本薬の投与条件（空腹時、本薬投与後30分以上絶食、飲水量120 mL）にて評価したところ（4279 試験¹⁸⁾）、プラセボ錠非併用時と比較して、併用投与時で本薬の曝露量は、C_{max}では32%及びAUC_{0-24h}では34%の低下が認められた（表28）。したがって、本剤は単独で投与すること、また、本剤は投与後少なくとも30分絶食することが適切であると考えていることも踏まえ、他の経口薬を投与する場合にも本剤投与後少なくとも30分空けて服用する必要があると考えた。

¹⁸⁾ 外国人健康成人（目標被験者数45例）を対象に、本剤3 mg、7 mg、14 mg又はSNAC 300 mg、レボチロキシン100 μg、プラセボを139日間経口投与したときの本剤とレボチロキシンの相互作用の検討、及び本剤と複数の錠剤との同時投与が定常状態における本薬の薬物動態に及ぼす影響の検討を行った非盲検クロスオーバー反復投与試験。

さらに、3691 試験 Part 1¹⁹⁾において、本剤に含まれる SNAC の含有量を 300 mg 又は 600 mg としたときの 10 mg 錠単回投与時の薬物動態を検討した結果、それぞれ C_{max} は 4.80 ± 5.30 及び 3.03 ± 4.64 nmol/L、 $AUC_{0-504\text{ h}}$ は 414.47 ± 499.17 及び 241.09 ± 398.22 nmol·h/L であったことから、SNAC の含有量が 300 mg から増加すると本薬の曝露量が低下することが考えられた。本剤 14 mg 錠を 1 錠服用する代わりに本剤 7 mg 錠を 2 錠服用する場合、SNAC 投与量が増加することによる本薬の薬物動態への影響、複数錠服用することによる薬物動態への影響等を踏まえ、本剤 14 mg 錠を 1 錠服用する代わりに本剤 7 mg 錠を 2 錠服用することを推奨しないことが適切と判断した。

以上より、本剤は空腹時に 1 錠を約 120 mL 以下の水とともに経口投与することとし、服用後少なくとも 30 分は、飲食（他の薬剤の経口摂取を含む）を避けることが適切と判断し、当該規定を添付文書において注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。本薬の曝露量は、食事の有無、飲水量、薬剤の複数錠の投与により影響を受ける可能性が示されているが、PPK 解析で本剤の投与条件を 1 日の最初の食事の少なくとも 30 分前に飲水量 120 mL で投与（投与後 30 分以上絶食）とした際の結果によると、本剤 14 mg 経口投与時及び本薬の皮下投与製剤 0.5 mg 及び 1.0 mg 投与時の本薬の曝露量の範囲は概ね類似していた。また、各第 III 相試験においては、本剤 1 錠を 1 日の最初の食事の少なくとも 30 分前に約 120 mL 以下の水とともに経口投与し、服用後少なくとも 30 分間は飲食及び他の薬剤の経口摂取を避ける旨が規定され、本剤が投与されている。当該規定で実施された上記各第 III 相試験で得られた本剤の有効性及び安全性に関する成績並びに胃内容物が本薬の吸収に影響を及ぼすことを踏まえると、各第 III 相試験での投与方法に関する設定を添付文書において注意喚起することが適切と考える。

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

評価資料として、国内第 I 相試験（4140 試験）、海外第 I 相試験（4247 及び NN9535-3652 試験）、国内第 II/III 相試験（4281 試験）、国内第 III 相試験（4282 試験）、国際共同第 III 相試験（4233、4222、4224 及び 4280 試験）、海外第 III 相試験（4234 及び 4221 試験）の成績が提出された（表 31）（国内及び海外第 I 相試験の成績については、「6.2 臨床薬理試験」の項を参照）。また、参考資料として、海外第 I 相試験 21 試験、海外第 II 相試験 1 試験、海外第 III 相試験 2 試験の成績が提出された。

¹⁹⁾ 外国人健康成人を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検逐次投与試験が実施された。本剤（本薬 2 mg（SNAC 300 mg 含有）、本薬 5 mg（SNAC 150 mg 又は 300 mg 含有）、本薬 10 mg（SNAC 300 mg 又は 600 mg 含有）、本薬 15 mg（SNAC 450 mg 含有）、本薬 20 mg（SNAC 600 mg 含有））又はプラセボを単回投与とされた。

表 31 有効性及び安全性に関する主な評価資料の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与被験者数	試験の概略	主な評価項目
評価資料	国内	4281	II/III	日本人 2 型糖尿病患者	243	プラセボ若しくは本剤 (3 mg、7 mg、14 mg) を 1 日 1 回 52 週間経口投与、又はリラグルチド (0.9 mg) を 1 日 1 回 52 週間皮下投与の単独療法試験	有効性 安全性
	国内	4282	III	日本人 2 型糖尿病患者	458	デュラグルチド (0.75 mg) を週 1 回 52 週間皮下投与又は本剤 (3 mg、7 mg、14 mg) を 1 日 1 回 52 週間経口投与の併用療法長期投与試験	有効性 安全性
	国際共同	4233	III	日本人を含む 2 型糖尿病患者	703	プラセボ又は本剤 (3 mg、7 mg、14 mg) を 1 日 1 回 26 週間経口投与の単独療法試験	有効性 安全性
	国際共同	4222	III	日本人を含む 2 型糖尿病患者	1861	シタグリップチン (100 mg)、本剤 (3 mg、7 mg、14 mg) 又はプラセボを 1 日 1 回 78 週間経口投与の併用療法長期投与試験	有効性 安全性
	国際共同	4224	III	日本人を含む 2 型糖尿病患者	711	プラセボ若しくは本剤 14 mg を 1 日 1 回 52 週間経口投与、又はプラセボ若しくはリラグルチド (1.8 mg) を 1 日 1 回 52 週間皮下投与の併用療法長期投与試験	有効性 安全性
	国際共同	4280	III	日本人を含む 2 型糖尿病患者	730	プラセボ又は本剤 (3 mg、7 mg、14 mg) を 1 日 1 回 52 週間経口投与のインスリン併用試験	有効性 安全性
	海外	4234	III	中等度腎機能障害を有する外国人 2 型糖尿病患者	324	プラセボ又は本剤 14 mg を 1 日 1 回 26 週間経口投与の試験	有効性 安全性
	海外	4221	III	外国人 2 型糖尿病患者	3182	プラセボ又は本剤 14 mg を 1 日 1 回最大 82 週間経口投与の心血管アウトカム試験	有効性 安全性

以下に、主な試験の成績を記述する。なお、以下において HbA1c は NGSP 値で表記し、安全性については、治験薬投与を受けていた期間²⁰⁾の成績を記述した。

7.1 国内第 II/III 相単独療法試験 (CTD5.3.5.1-5 : 4281 試験<2017 年 1 月～2018 年 8 月>)

食事・運動療法又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬 1 剤による治療で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者（目標被験者数 240 例（プラセボ群、本剤 3 mg 群、本剤 7 mg 群、本剤 14 mg 群、リラグルチド群：各 48 例））を対象に、本剤の用量反応関係、単独療法の安全性及び有効性を検討するため、プラセボ及びリラグルチドを対照とした無作為化並行群間比較試験が実施された（薬物動態については、「6.2.3.1 国内第 II/III 相単独療法試験」の項を参照）。なお、本剤の各用量群及びプラセボ群は二重盲検、リラグルチド群は非盲検で実施された。

主な選択基準は、スクリーニング時までの 30 日以上前から食事・運動療法又は食事・運動療法に加え、経口血糖降下薬（Met、SU、グリニド、 α -GI、DPP-4 阻害薬又は SGLT-2 阻害薬）のうちいずれか 1 剤を国内承認最大用量の 1/2 以下で投与され、スクリーニング時の HbA1c が、食事・運動療法のみで治療中の被験者は 7.0% 以上 10.0% 以下、食事・運動療法に加え経口血糖降下薬 1 剤で治療中の被験者は 6.5% 以上 9.5% 以下の 20 歳以上の 2 型糖尿病患者とされた。同意取得時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期（2 週間）、治験薬投与期（52 週間）、後観察期（5 週間）から構成された。なお、スクリーニング時に経口血糖降下薬 1 剤で治療中の被験者はスクリーニング時に経口血糖降下薬の投与が中止され、8 週間の wash-out 期間後に無作為割付けされ、治験薬投与期に移行した。

用法・用量は、本剤 3、7、14 mg 若しくはプラセボを 1 日 1 回経口投与²¹⁾、又はリラグルチド 0.9 mg を腹部、大腿部又は上腕部のいずれかに 1 日 1 回皮下投与とされた。本剤の開始用量は 3 mg とされ、本

20) 安全性について、基本的には on-treatment 期間（治験薬投与を受けていた期間で、レスキュー治療の開始後で治験薬投与終了までの期間を含む）に発現した事象を評価したが、死亡、発現から診断までの時間が長くなる可能性のある有害事象（「7.R.2.5 糖尿病網膜症」、「7.R.2.6 心血管リスク」及び「7.R.2.7 腫瘍発生との関連性」の項に記載した事象）については、in-trial 期間（レスキュー治療薬の投与開始又は治験薬投与の早期中止後の期間を含む、被験者が無作為割り付けされてから最終予定来院までの期間）に発現した事象を用いて評価した。

21) 空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コップ半分以下の水と共に経口投与することとされた。

剤 7 mg 群及び本剤 14 mg 群では 4 週間後に 7 mg に増量し、本剤 14 mg 群ではさらに 4 週間後に 14 mg まで増量することとされた。リラグルチドは 0.3 mg から開始し、1 週間に 0.3 mg ずつ漸増し、0.9 mg を維持することとされた。なお、投与 8~13 週において空腹時血糖が 240 mg/dL 超、投与 14 週以降において空腹時血糖が 200 mg/dL 超、又は投与 26 週以降に HbA1c が 8.5% 超であることが確認された場合、治験責任医師の判断によりレスキュー治療の開始が考慮された。

無作為に割り付けられた被験者 243 例（プラセボ群 49 例、本剤 3 mg 群 49 例、本剤 7 mg 群 49 例、本剤 14 mg 群 48 例、リラグルチド群 48 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 6 例（本剤 3 mg 群 3 例、本剤 14 mg 群 1 例、リラグルチド群 2 例）であり、中止理由はすべて被験者の申し入れであった。

有効性について、主要評価項目とされたベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量は、表 32 のとおりであった。

表 32 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量 (4281 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	プラセボ群 との群間差 ^{a)}	リラグルチド群と の群間差 ^{a)}
プラセボ群	8.3±1.1 (49 例)	7.8±0.8 (41 例)	-0.2±0.7 (41 例)	-	-
本剤 3 mg 群	8.1±0.8 (49 例)	7.0±0.7 (43 例)	-1.1±0.8 (43 例)	-1.1 [-1.4, -0.8]	0.3 [-0.0, 0.6]
本剤 7 mg 群	8.3±1.0 (49 例)	6.6±0.6 (45 例)	-1.7±0.8 (45 例)	-1.5 [-1.7, -1.2]	-0.1 [-0.4, 0.2]
本剤 14 mg 群	8.0±0.9 (48 例)	6.4±0.6 (44 例)	-1.7±0.8 (44 例)	-1.7 [-2.0, -1.4]	-0.3 [-0.6, -0.0]
リラグルチド群	8.3±0.8 (48 例)	6.9±0.7 (45 例)	-1.4±1.1 (45 例)	-	-

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

レスキュー治療後又は治験薬投与中止後のデータを除く

a) 投与群及びスクリーニング時の経口血糖降下薬治療の有無を固定効果、ベースライン値を共変量、すべての効果と共変量について来院内で入れ子構造とし、無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

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

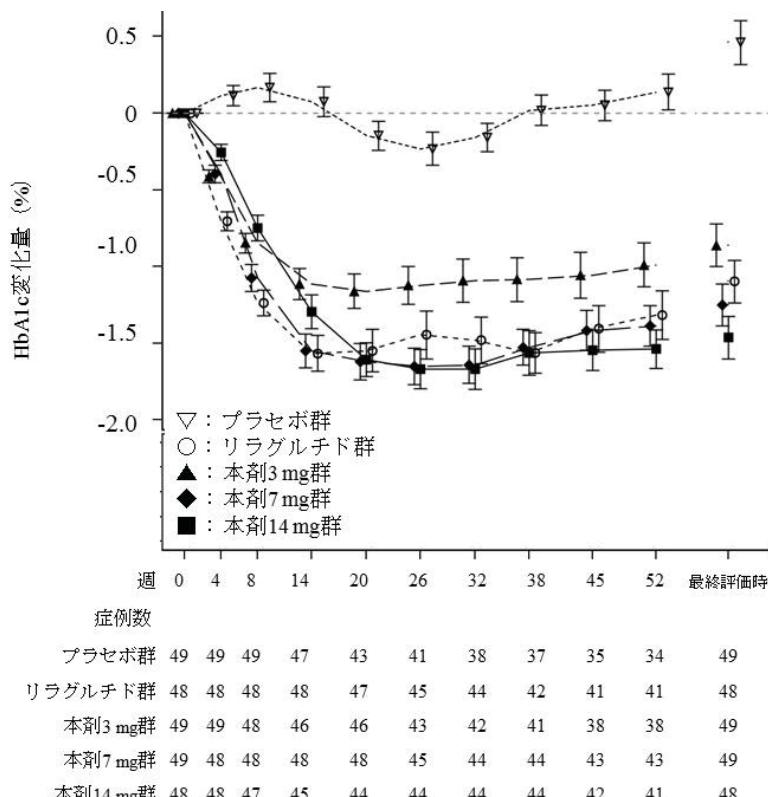


図 1 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移 (単独療法) (4281 試験 : FAS、平均値±標準誤差)

主な副次評価項目の結果は表33のとおりであった。

表33 他の主な副次評価項目の結果（ベースラインからの変化量、4281試験：FAS）

		プラセボ群	本剤3mg群	本剤7mg群	本剤14mg群	リラグルチド群
HbA1c (%)	52週	0.1±0.7 (34例)	-1.0±0.9 (38例)	-1.4±0.9 (43例)	-1.5±0.8 (41例)	-1.3±1.0 (41例)
体重(kg)	26週	-1.1±1.6 (41例)	-0.4±1.9 (43例)	-1.2±1.9 (45例)	-2.4±3.0 (44例)	0.1±1.6 (45例)
	52週	-1.0±1.7 (34例)	0.0±2.4 (38例)	-0.8±2.1 (43例)	-2.9±3.9 (41例)	0.5±2.0 (41例)
空腹時血糖(mg/dL)	26週	-6.6±27.1 (41例)	-29.1±31.3 (43例)	-28.8±31.3 (45例)	-42.7±33.2 (44例)	-44.7±31.8 (45例)
	52週	5.9±23.7 (34例)	-20.4±32.7 (38例)	-28.8±22.0 (43例)	-41.3±29.2 (41例)	-41.0±37.7 (41例)
HbA1c 7.0%未満達成割合(%) ^{a)}	26週	14.6 (6/41例)	55.8 (24/43例)	73.3 (35/45例)	79.5 (35/44例)	53.3 (24/45例)
	52週	11.8 (4/34例)	50.0 (19/38例)	67.4 (29/43例)	80.5 (33/41例)	48.8 (20/41例)
HbA1c 6.5%以下達成割合(%) ^{a)}	26週	4.9 (2/41例)	30.2 (13/43例)	53.3 (24/45例)	63.6 (28/44例)	35.6 (16/45例)
	52週	2.9 (1/34例)	28.9 (11/38例)	46.5 (20/43例)	58.5 (24/41例)	26.8 (11/41例)
平均血糖値(mg/dL) ^{b)}	26週	-14.4±30.4 (42例)	-39.2±40.4 (43例)	-47.2±31.5 (46例)	-55.3±37.1 (44例)	-50.0±37.4 (44例)
	52週	-0.0±30.5 (34例)	-30.2±30.0 (37例)	-38.9±34.1 (43例)	-56.3±37.7 (41例)	-42.3±45.7 (39例)
平均食後血糖増加量(mg/dL) ^{c)}	26週	-8.4±43.0 (42例)	-12.5±38.3 (43例)	-21.4±41.6 (46例)	-36.4±41.0 (44例)	-19.6±37.7 (44例)
	52週	-1.8±43.7 (34例)	-9.7±43.6 (37例)	-16.1±43.3 (43例)	-36.1±37.2 (41例)	-11.4±40.4 (39例)

平均値±標準偏差、レスキュート治療後又は治験薬投与中止後のデータを除く

a) 達成割合（該当被験者数/評価時の総被験者数）

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

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

安全性について、いずれかの投与群で5%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34のとおりであった。

表34 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（4281試験：安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (49例)		本剤3mg群 (49例)		本剤7mg群 (49例)		本剤14mg群 (48例)		リラグルチド群 (48例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	79.6 (39)	14.3 (7)	75.5 (37)	34.7 (17)	75.5 (37)	26.5 (13)	70.8 (34)	35.4 (17)	66.7 (32)	37.5 (18)
便秘	6.1 (3)	6.1 (3)	10.2 (5)	8.2 (4)	12.2 (6)	12.2 (6)	12.5 (6)	10.4 (5)	18.8 (9)	18.8 (9)
悪心	2.0 (1)	2.0 (1)	4.1 (2)	4.1 (2)	10.2 (5)	10.2 (5)	8.3 (4)	6.3 (3)	0 (0)	0 (0)
下痢	2.0 (1)	0 (0)	8.2 (4)	8.2 (4)	2.0 (1)	2.0 (1)	6.3 (3)	6.3 (3)	4.2 (2)	2.1 (1)
胃食道逆流性疾患	0 (0)	0 (0)	8.2 (4)	4.1 (2)	0 (0)	0 (0)	2.1 (1)	2.1 (1)	2.1 (1)	2.1 (1)
腹部不快感	2.0 (1)	0 (0)	2.0 (1)	2.0 (1)	6.1 (3)	4.1 (2)	2.1 (1)	2.1 (1)	4.2 (2)	4.2 (2)
齶歯	4.1 (2)	0 (0)	2.0 (1)	0 (0)	6.1 (3)	0 (0)	2.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上咽頭炎	28.6 (14)	0 (0)	20.4 (10)	0 (0)	16.3 (8)	0 (0)	18.8 (9)	0 (0)	29.2 (14)	0 (0)
インフルエンザ	4.1 (2)	0 (0)	6.1 (3)	0 (0)	2.0 (1)	0 (0)	2.1 (1)	0 (0)	4.2 (2)	0 (0)
上気道感染	2.0 (1)	0 (0)	6.1 (3)	0 (0)	6.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
食欲減退	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (6)	12.5 (6)	6.3 (3)	6.3 (3)
白内障	6.1 (3)	0 (0)	2.0 (1)	0 (0)	4.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.1 (1)	0 (0)
背部痛	6.1 (3)	0 (0)	4.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6.3 (3)	0 (0)	6.3 (3)	0 (0)
関節周囲炎	4.1 (2)	0 (0)	10.2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.1 (1)	0 (0)
上気道の炎症	6.1 (3)	0 (0)	8.2 (4)	0 (0)	6.1 (3)	0 (0)	4.2 (2)	0 (0)	4.2 (2)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA（ver.20.1）

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤3mg群2例（非アルコール性脂肪性肝炎、子宮内膜腺癌、各1例）、本剤7mg群3例（メレナ、腰部脊柱管狭窄症、乳頭様甲状腺癌、各1例）、プラセボ群3例（白内障、出血性胃潰瘍/鎖骨骨折/転倒、胃癌、各1例）に認められ、子宮内膜腺癌と乳頭様甲状腺癌は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、本剤3mg群1例（下痢）、本剤7mg群1例（胃腸障害）、本剤14mg群2例（腹部不快感、倦怠感、各1例）に認められ、いずれも副作用と判断された。

低血糖について、重大な又は血糖値確定低血糖²²⁾は、リラグルチド群のみで認められ、その発現割合は4.2%（2/48例）であった。重大な低血糖²³⁾は認められなかった。

7.2 国内第III相併用療法長期投与試験（CTD5.3.5.1-11：4282 試験<2017年1月～2018年7月>）

食事・運動療法に加え経口血糖降下薬1剤による治療で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者（目標被験者数455例（本剤3mg群130例、本剤7mg群130例、本剤14mg群130例、デュラグルチド群65例））を対象に、本剤と経口血糖降下薬1剤との併用療法の安全性及び有効性を検討するため、デュラグルチドを対照とした無作為化実薬対照並行群間比較試験が実施された。なお、本剤の各用量群は二重盲検、デュラグルチド群は非盲検で実施された。

主な選択基準は、スクリーニング時までの60日前から食事・運動療法に加え、経口血糖降下薬（SU、グリニド、TZD、α-GI又はSGLT-2阻害薬）のうちいずれか1剤を一定の用量で投与され、スクリーニング時のHbA1cが7.0%以上10.5%以下の20歳以上の2型糖尿病患者とされた。同意取得時のeGFRが30mL/min/1.73m²未満の患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期（2週間）、治験薬投与期（52週間）、後観察期（5週間）から構成された。

用法・用量は、本剤3、7若しくは14mgを1日1回経口投与²¹⁾、又はデュラグルチド0.75mgを週1回皮下投与とされた。本剤の開始用量は3mgとされ、本剤7mg群及び本剤14mg群では4週間後に7mgに增量し、本剤14mg群ではさらに4週間後に14mgまで增量することとされた。併用する経口血糖降下薬は用法・用量を原則として変更しないこととされた。なお、投与8～13週に空腹時血糖が260mg/dL超、投与14～25週に空腹時血糖が240mg/dL超、投与26週以降に空腹時血糖が200mg/dL超又はHbA1cが8.5%超であることが確認された場合、治験責任医師の判断によりレスキュー治療の開始が考慮された。

無作為に割り付けられた被験者458例（本剤3mg群131例（SU併用42例、グリニド併用22例、TZD併用23例、α-GI併用22例、SGLT-2阻害薬併用22例）、本剤7mg群132例（SU併用42例、グリニド併用22例、TZD併用23例、α-GI併用22例、SGLT-2阻害薬併用23例）、本剤14mg群130例（SU併用42例、グリニド併用22例、TZD併用22例、α-GI併用22例、SGLT-2阻害薬併用22例）、デュラグルチド群65例（SU併用21例、グリニド併用11例、TZD併用11例、α-GI併用11例、SGLT-2阻害薬併用11例））全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。治験中止例は10例（本剤3mg群3例、本剤7mg群2例、本剤14mg群3例、デュラグルチド群2例）であり、中止理由は追跡不能1例（本剤14mg群1例（SU併用）、被験者の申し入れ9例（本剤3mg群3例（TZD併用）、本剤7mg群2例（SU併用）、本剤14mg群2例（グリニド併用、α-GI併用、各1例）、デュラグルチド群2例（SU併用））であった。

有効性について、ベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量（平均値±標準偏差）は、本剤3mg群-0.8±1.0%、本剤7mg群-1.4±1.0%、本剤14mg群-1.8±1.0%、デュラグルチド群-1.4±0.9%であった。併用療法別における主な評価項目の結果は表35のとおりであった。

²²⁾ 2013年の米国糖尿病学会の低血糖分類における重大な低血糖、又は低血糖の症状の有無に関わらず血糖値が3.1mmol/L(56mg/dL)未満と確認された低血糖

²³⁾ 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

表 35 併用療法別における主な評価項目の結果（ベースラインから投与 52 週時までの変化量、4282 試験：FAS）

		本剤 3 mg 群 (131 例)	本剤 7 mg 群 (132 例)	本剤 14 mg 群 (130 例)	デュラグルチド群 (65 例)
HbA1c (%)	SU 併用	-0.7±1.2 (42 例)	-1.3±1.1 (40 例)	-1.9±1.1 (41 例)	-1.1±1.0 (19 例)
	グリニド併用	-0.7±1.0 (21 例)	-1.6±0.9 (21 例)	-1.7±1.1 (21 例)	-1.5±0.9 (11 例)
	TZD 併用	-1.1±0.8 (20 例)	-1.5±1.3 (23 例)	-1.7±1.0 (22 例)	-1.8±0.9 (11 例)
	α-GI 併用	-1.1±0.8 (21 例)	-1.6±1.2 (22 例)	-1.8±1.1 (21 例)	-1.6±0.6 (11 例)
	SGLT-2i 併用	-0.8±1.0 (22 例)	-1.4±0.6 (23 例)	-1.7±0.7 (22 例)	-1.2±0.8 (11 例)
体重 (kg)	SU 併用	-0.1±2.1 (42 例)	-1.2±3.5 (40 例)	-0.6±3.1 (41 例)	0.4±1.9 (19 例)
	グリニド併用	-0.9±1.9 (21 例)	-1.0±3.0 (21 例)	-1.8±2.4 (21 例)	2.2±2.9 (11 例)
	TZD 併用	1.6±3.1 (20 例)	0.1±3.6 (23 例)	-3.0±3.5 (22 例)	1.2±3.7 (11 例)
	α-GI 併用	-0.4±2.3 (22 例)	-2.0±4.0 (22 例)	-2.1±3.8 (21 例)	-0.0±3.1 (11 例)
	SGLT-2i 併用	0.2±2.4 (22 例)	-0.3±2.8 (23 例)	-1.7±4.6 (22 例)	1.5±2.3 (11 例)
空腹時血糖 (mg/dL)	SU 併用	-13.9±35.0 (42 例)	-28.5±33.4 (40 例)	-41.6±68.2 (41 例)	-30.2±29.0 (19 例)
	グリニド併用	-14.5±31.4 (21 例)	-51.7±36.2 (21 例)	-41.5±29.0 (21 例)	-26.2±35.5 (11 例)
	TZD 併用	-13.7±23.0 (19 例)	-36.9±29.2 (22 例)	-38.6±24.3 (22 例)	-46.1±26.3 (11 例)
	α-GI 併用	-31.8±29.9 (22 例)	-42.3±26.9 (22 例)	-41.5±41.7 (21 例)	-48.4±24.7 (11 例)
	SGLT-2i 併用	-14.0±27.3 (21 例)	-23.6±17.5 (23 例)	-31.5±14.2 (22 例)	-12.8±29.7 (11 例)
HbA1c 7.0%未 満達成割合 (%) ^{a)}	SU 併用	21.4 (9/42 例)	60.0 (24/40 例)	63.4 (26/41 例)	36.8 (7/19 例)
	グリニド併用	38.1 (8/21 例)	52.4 (11/21 例)	76.2 (16/21 例)	27.3 (3/11 例)
	TZD 併用	55.0 (11/20 例)	65.2 (15/23 例)	86.4 (19/22 例)	81.8 (9/11 例)
	α-GI 併用	38.1 (8/21 例)	68.2 (15/22 例)	71.4 (15/21 例)	63.6 (7/11 例)
	SGLT-2i 併用	31.8 (7/22 例)	52.2 (12/23 例)	63.6 (14/22 例)	54.5 (6/11 例)
HbA1c 6.5%以 下達成割合 (%) ^{a)}	SU 併用	14.3 (6/42 例)	37.5 (15/40 例)	51.2 (21/41 例)	31.6 (6/19 例)
	グリニド併用	9.5 (2/21 例)	42.9 (9/21 例)	52.4 (11/21 例)	18.2 (2/11 例)
	TZD 併用	35.0 (7/20 例)	43.5 (10/23 例)	68.2 (15/22 例)	63.6 (7/11 例)
	α-GI 併用	23.8 (5/21 例)	54.5 (12/22 例)	52.4 (11/21 例)	27.3 (3/11 例)
	SGLT-2i 併用	9.1 (2/22 例)	17.4 (4/23 例)	50.0 (11/22 例)	45.5 (5/11 例)
平均血糖値 (mg/dL) ^{b)}	SU 併用	-22.9±43.8 (42 例)	-31.7±39.2 (40 例)	-64.4±54.2 (41 例)	-41.9±53.0 (19 例)
	グリニド併用	-29.1±37.2 (21 例)	-56.5±53.1 (21 例)	-52.0±48.3 (21 例)	-48.9±40.6 (10 例)
	TZD 併用	-38.0±23.5 (20 例)	-52.1±38.4 (23 例)	-63.3±39.1 (22 例)	-61.4±53.5 (11 例)
	α-GI 併用	-36.6±43.1 (22 例)	-58.4±41.0 (22 例)	-61.9±48.2 (21 例)	-51.1±32.4 (11 例)
	SGLT-2i 併用	-31.4±31.8 (22 例)	-38.1±39.4 (23 例)	-46.0±40.3 (22 例)	-34.0±52.6 (11 例)
平均食後血糖 増加量 (mg/dL) ^{c)}	SU 併用	-12.0±53.4 (42 例)	-5.4±42.8 (40 例)	-8.0±61.7 (41 例)	-3.2±39.7 (19 例)
	グリニド併用	-11.0±54.8 (21 例)	-11.9±34.3 (21 例)	-17.9±45.8 (21 例)	-9.0±46.4 (10 例)
	TZD 併用	-8.5±35.2 (20 例)	-25.3±31.1 (23 例)	-28.9±32.0 (22 例)	-21.8±43.0 (11 例)
	α-GI 併用	-9.4±33.7 (22 例)	-20.8±29.8 (22 例)	-21.3±41.7 (21 例)	-16.8±46.9 (11 例)
	SGLT-2i 併用	-15.6±46.4 (22 例)	-17.0±32.8 (23 例)	-16.5±37.5 (22 例)	-29.1±30.7 (11 例)

平均値±標準偏差、レスキュー治療後又は治験薬投与中止後のデータを含む

SGLT-2i : SGLT-2 阻害薬

a) 達成割合（該当被験者数/評価時の総被験者数）

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

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

併用療法別のベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の経時推移は、図 2 のとおりであった。

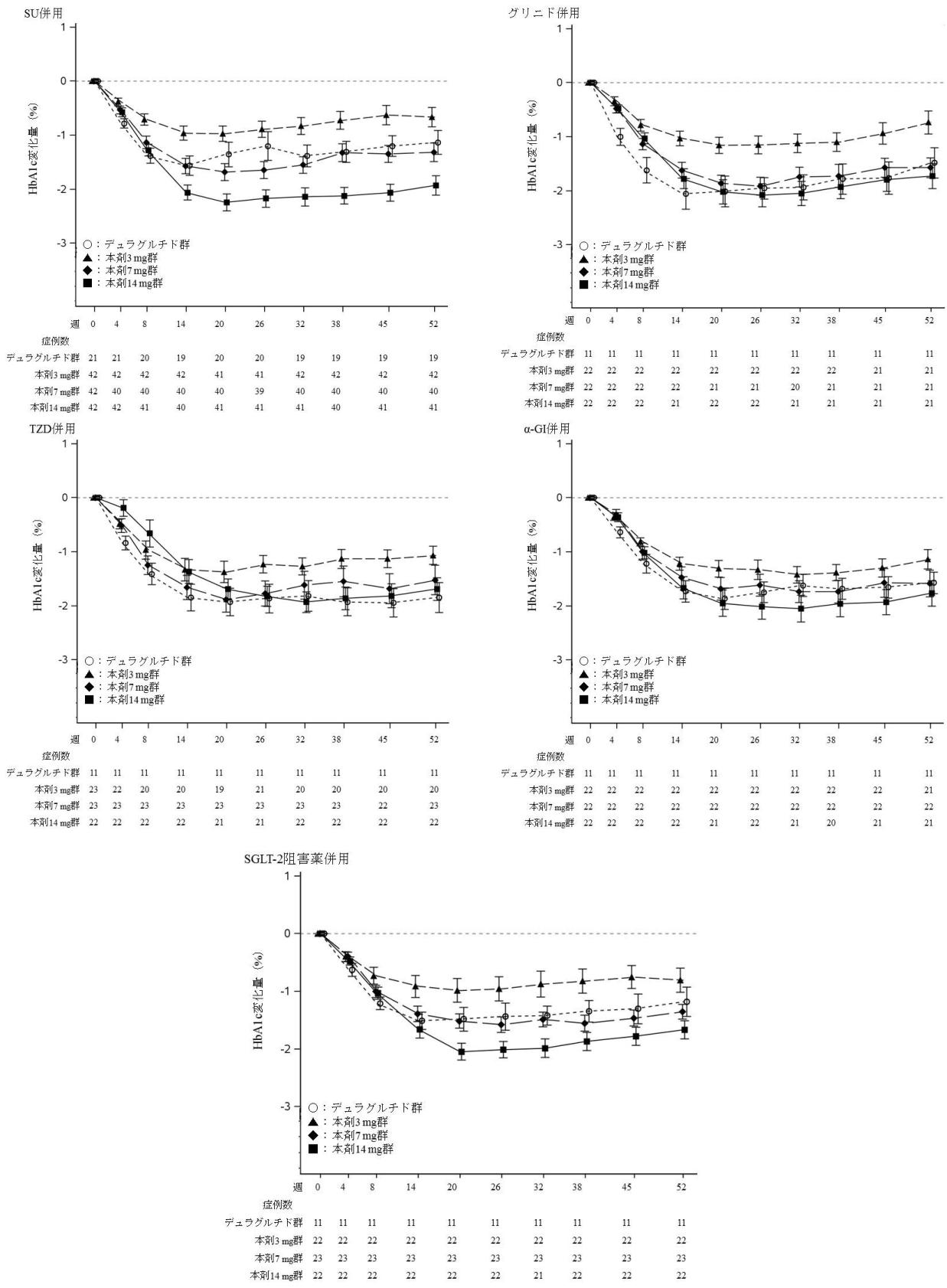


図2 ベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量の推移
(併用療法: SU併用、グリニド併用、TZD併用、 α -GI併用、SGLT-2阻害薬併用、4282試験:FAS、平均値土標準誤差)

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、本剤3 mg群で77.1% (101/131例) 及び35.9% (47/131例) 、本剤7 mg群で80.3% (106/132例) 及び35.6% (47/132例) 、本剤14 mg群で85.4%

(111/130 例) 及び 51.5% (67/130 例) 、デュラグルチド群で 81.5% (53/65 例) 及び 40.0% (26/65 例) であった。各併用療法のいずれかの本剤群で 10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 36 及び表 37 のとおりであった。

表 36 各併用療法のいずれかの本剤群で 10%以上に発現した有害事象の発現状況 (4282 試験 : 安全性解析対象集団)

事象名	SU 併用				グリニド併用				TZD 併用			
	本剤 3 mg 群 (42 例)	本剤 7 mg 群 (42 例)	本剤 14 mg 群 (42 例)	デュラグ ルチド群 (21 例)	本剤 3 mg 群 (22 例)	本剤 7 mg 群 (22 例)	本剤 14 mg 群 (22 例)	デュラグ ルチド群 (11 例)	本剤 3 mg 群 (23 例)	本剤 7 mg 群 (23 例)	本剤 14 mg 群 (22 例)	デュラグ ルチド群 (11 例)
すべての事象	85.7 (36)	81.0 (34)	90.5 (38)	90.5 (19)	81.8 (18)	86.4 (19)	95.5 (21)	90.9 (10)	82.6 (19)	69.6 (16)	68.2 (15)	72.7 (8)
便秘	14.3 (6)	16.7 (7)	23.8 (10)	9.5 (2)	9.1 (2)	9.1 (2)	18.2 (4)	9.1 (1)	13.0 (3)	8.7 (2)	0 (0)	9.1 (1)
悪心	9.5 (4)	14.3 (6)	4.8 (2)	19.0 (4)	0 (0)	9.1 (2)	22.7 (5)	18.2 (2)	13.0 (3)	4.3 (1)	9.1 (2)	0 (0)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (1)	9.1 (1)	4.3 (1)	0 (0)	9.1 (2)	0 (0)
腹部不快感	2.4 (1)	0 (0)	11.9 (5)	0 (0)	4.5 (1)	9.1 (2)	0 (0)	9.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃食道逆流性疾患	2.4 (1)	4.8 (2)	4.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (1)	0 (0)	13.0 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃炎	0 (0)	0 (0)	4.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13.0 (3)	4.3 (1)	0 (0)	0 (0)
上咽頭炎	28.6 (12)	21.4 (9)	35.7 (15)	28.6 (6)	22.7 (5)	40.9 (9)	31.8 (7)	45.5 (5)	17.4 (4)	34.8 (8)	18.2 (4)	36.4 (4)
インフルエンザ	7.1 (3)	7.1 (3)	7.1 (3)	0 (0)	9.1 (2)	4.5 (1)	0 (0)	9.1 (1)	8.7 (2)	4.3 (1)	0 (0)	0 (0)
血中CPK増加	2.4 (1)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13.0 (3)	4.3 (1)	4.5 (1)	9.1 (1)
食欲減退	0 (0)	11.9 (5)	2.4 (1)	4.8 (1)	0 (0)	9.1 (2)	4.5 (1)	9.1 (1)	0 (0)	4.3 (1)	4.5 (1)	0 (0)
糖尿病網膜症	9.5 (4)	11.9 (5)	7.1 (3)	0 (0)	0 (0)	9.1 (2)	0 (0)	9.1 (1)	8.7 (2)	4.3 (1)	0 (0)	0 (0)
事象名	α -GI 併用				SGLT-2i 併用							
	本剤 3 mg 群 (22 例)	本剤 7 mg 群 (22 例)	本剤 14 mg 群 (22 例)	デュラグ ルチド群 (11 例)	本剤 3 mg 群 (22 例)	本剤 7 mg 群 (23 例)	本剤 14 mg 群 (22 例)	デュラグ ルチド群 (11 例)				
すべての事象	50.0 (11)	81.8 (18)	77.3 (17)	72.7 (8)	77.3 (17)	82.6 (19)	90.9 (20)	72.7 (8)				
便秘	0 (0)	9.1 (2)	9.1 (2)	0 (0)	4.5 (1)	13.0 (3)	18.2 (4)	18.2 (2)				
悪心	0 (0)	4.5 (1)	9.1 (2)	0 (0)	0 (0)	4.3 (1)	4.5 (1)	0 (0)				
嘔吐	0 (0)	0 (0)	18.2 (4)	0 (0)	9.1 (2)	4.3 (1)	4.5 (1)	0 (0)				
腹部不快感	4.5 (1)	4.5 (1)	4.5 (1)	0 (0)	0 (0)	13.0 (3)	13.6 (3)	0 (0)				
胃食道逆流性疾患	4.5 (1)	0 (0)	9.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13.6 (3)	0 (0)				
胃炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.3 (1)	9.1 (2)	0 (0)				
上咽頭炎	22.7 (5)	22.7 (5)	27.3 (6)	36.4 (4)	36.4 (8)	34.8 (8)	31.8 (7)	0 (0)				
インフルエンザ	4.5 (1)	4.5 (1)	4.5 (1)	9.1 (1)	4.5 (1)	13.0 (3)	4.5 (1)	0 (0)				
血中CPK増加	0 (0)	9.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (1)				
食欲減退	0 (0)	9.1 (2)	4.5 (1)	0 (0)	0 (0)	8.7 (2)	9.1 (2)	9.1 (1)				
糖尿病網膜症	4.5 (1)	9.1 (2)	0 (0)	9.1 (1)	0 (0)	8.7 (2)	9.1 (2)	0 (0)				

発現割合% (発現例数) 、MedDRA (ver.20.1)

血中CPK増加：血中クレアチニンホスホキナーゼ増加、SGLT-2i：SGLT-2 阻害薬

表 37 各併用療法のいずれかの本剤群で 10%以上に発現した副作用の発現状況 (4282 試験 : 安全性解析対象集団)

事象名	SU 併用				グリニド併用				TZD 併用			
	本剤 3 mg 群 (42 例)	本剤 7 mg 群 (42 例)	本剤 14 mg 群 (42 例)	デュラグ ルチド群 (21 例)	本剤 3 mg 群 (22 例)	本剤 7 mg 群 (22 例)	本剤 14 mg 群 (22 例)	デュラグ ルチド群 (11 例)	本剤 3 mg 群 (23 例)	本剤 7 mg 群 (23 例)	本剤 14 mg 群 (22 例)	デュラグ ルチド群 (11 例)
すべての事象	45.2 (19)	45.2 (19)	66.7 (28)	57.1 (12)	22.7 (5)	40.9 (9)	36.4 (8)	54.5 (6)	65.2 (15)	21.7 (5)	40.9 (9)	18.2 (2)
便秘	11.9 (5)	14.3 (6)	21.4 (9)	4.8 (1)	9.1 (2)	4.5 (1)	13.6 (3)	9.1 (1)	13.0 (3)	4.3 (1)	0 (0)	9.1 (1)
悪心	9.5 (4)	14.3 (6)	2.4 (1)	19.0 (4)	0 (0)	9.1 (2)	18.2 (4)	18.2 (2)	13.0 (3)	0 (0)	9.1 (2)	0 (0)
腹部不快感	2.4 (1)	0 (0)	7.1 (3)	0 (0)	4.5 (1)	9.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
事象名	α -GI 併用				SGLT-2i 併用							
	本剤 3 mg 群 (22 例)	本剤 7 mg 群 (22 例)	本剤 14 mg 群 (22 例)	デュラグ ルチド群 (11 例)	本剤 3 mg 群 (22 例)	本剤 7 mg 群 (23 例)	本剤 14 mg 群 (22 例)	デュラグ ルチド群 (11 例)				
すべての事象	13.6 (3)	27.3 (6)	45.5 (10)	9.1 (1)	22.7 (5)	34.8 (8)	54.5 (12)	45.5 (5)				
便秘	0 (0)	4.5 (1)	9.1 (2)	0 (0)	4.5 (1)	8.7 (2)	18.2 (4)	18.2 (2)				
悪心	0 (0)	4.5 (1)	9.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (1)	0 (0)				
腹部不快感	4.5 (1)	0 (0)	4.5 (1)	0 (0)	0 (0)	8.7 (2)	13.6 (3)	0 (0)				

発現割合% (発現例数) 、MedDRA (ver.20.1)

SGLT-2i : SGLT-2 阻害薬

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 3 mg 群 9 例（直腸腺癌/大腸ポリープ（SU 併用）、急性心筋梗塞（SU 併用）、脊椎手術（SU 併用）、虫垂炎/腹膜炎（グリニド併用）、帶状疱疹（TZD 併用）、虚血性脳梗塞（TZD 併用）、心臓アブレーション（TZD 併用）、糖尿病網膜症（ α -GI 併用）、突発性難聴（SGLT-2 阻害薬併用）、各 1 例）、本剤 7 mg 群 4 例（大腸ポリープ（SU 併用）、大腿骨頸部骨折（SU 併用）、結腸直腸癌（グリニド併用）、肺炎/ショック（ α -GI 併用）、各 1 例）、本剤 14 mg 群 7 例（狭心症（SU 併用）、良性前立腺肥大症（SU 併用）、胃腸の炎症（グリニド併用）、蜂巣炎/骨髓炎（TZD 併用）、大腸腺腫（ α -GI 併用）、前立腺癌（ α -GI 併用）、肩回旋筋腱板症候群（SGLT-2 阻害薬併用）、各 1 例）、デュラグルチド群 1 例（狭心症/第二度房室ブロック（ α -GI 併用））に認められ、本剤 3 mg 群の虚血性脳梗塞（TZD 併用）及び本剤 14 mg 群の良性前立腺肥大症（SU 併用）は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、本剤 3 mg 群 4 例（直腸腺癌（SU 併用）、恶心（TZD 併用）、便秘（TZD 併用）、高アミラーゼ血症/高リパーゼ血症（TZD 併用）、各 1 例）、本剤 7 mg 群 8 例（慢性胃炎（SU 併用）、恶心/食欲減退/高血圧（SU 併用）、消化不良（グリニド併用）、前立腺特異性抗原増加（グリニド併用）、腹痛（TZD 併用）、体重減少/食欲減退（TZD 併用）、食欲減退（ α -GI 併用）、肝機能異常（SGLT-2 阻害薬併用）、各 1 例）、本剤 14 mg 群 8 例（腹部不快感（SU 併用）、腹部膨満（SU 併用）、嘔吐（SU 併用）、味覚異常（SU 併用）、食欲減退/体重減少（グリニド併用）、胃食道逆流性疾患/慢性胃炎（ α -GI 併用）、胃腸障害（ α -GI 併用）、体重減少（ α -GI 併用）、各 1 例）、デュラグルチド群 2 例（下痢（SU 併用）、食欲減退（SU 併用）、各 1 例）に認められ、本剤 3 mg 群に認められた直腸腺癌（SU 併用）以外の事象は副作用と判断された。

低血糖について、重大な又は血糖値確定低血糖²²⁾の発現割合は、本剤 3 mg 群 2.3%（3/131 例：SU 併用）、本剤 7 mg 群 3.0%（4/132 例：SU 併用 3 例、グリニド併用 1 例）、本剤 14 mg 群 6.9%（9/130 例：SU 併用 7 例、グリニド併用 2 例）、デュラグルチド群 1.5%（1/65 例：SU 併用）であった。重大な低血糖²³⁾は認められなかった。

7.3 国際共同第 III 相単独療法試験（CTD5.3.5.1-6 : 4233 試験<2016 年 9 月～2017 年 12 月>）

日本及び外国²⁴⁾において、食事・運動療法で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者（目標被験者数 704 例（プラセボ群、本剤 3 mg 群、本剤 7 mg 群、本剤 14 mg 群：各 176 例））を対象に、本剤の単独療法の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については、「6.2.3.2 国際共同第 III 相単独療法試験」の項を参照）。

主な選択基準は、スクリーニング時までの 30 日以上前から食事・運動療法を受けており、かつスクリーニング時の HbA1c が²⁴⁾ 7.0%以上 9.5%以下の 18 歳以上²⁵⁾の 2 型糖尿病患者とされた。同意取得時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期（2 週間）、治験薬投与期（26 週間）、後観察期（5 週間）から構成された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤を 1 日 1 回経口投与²¹⁾とされた。本剤の開始用量は 3 mg とされ、本剤 7 mg 群及び本剤 14 mg 群では 4 週間後に 7 mg に增量し、本剤 14 mg 群ではさらに 4 週間後に 14 mg まで增量することとされた。なお、投与 8～13 週において空腹時血糖が 240 mg/dL 超、投与 14 週以降において空腹時血糖が 200 mg/dL 超であることが確認された場合、治験責任医師の判断によりレスキュー治療の開始が考慮された。

²⁴⁾ 米国、アルジェリア、ブルガリア、チェコ、メキシコ、ロシア、セルビア、トルコ

²⁵⁾ 日本人は 20 歳以上、アルジェリア人は 19 歳以上

無作為に割り付けられた被験者 703 例（プラセボ群 178 例（うち日本人 30 例）、本剤 3 mg 群 175 例（うち日本人 29 例）、本剤 7 mg 群 175 例（うち日本人 29 例）、本剤 14 mg 群 175 例（うち日本人 28 例））全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 40 例（プラセボ群 8 例、本剤 3 mg 群 6 例、本剤 7 mg 群 14 例、本剤 14 mg 群 12 例）であり、主な中止理由は追跡不能 19 例（プラセボ群 2 例、本剤 3 mg 群 5 例、本剤 7 mg 群 7 例、本剤 14 mg 群 5 例）、被験者の申し入れ 14 例（プラセボ群 4 例、本剤 7 mg 群 5 例、本剤 14 mg 群 5 例）、死亡 1 例（本剤 14 mg 群 1 例）等であった。

有効性について、主要評価項目である FAS におけるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量は表 38 のとおりであり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された。

表 38 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量（4233 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	プラセボ群との 群間差 ^{a)}	p 値 ^{a,b)}
全集団	プラセボ群	7.9±0.7 (178 例)	7.6±1.2 (168 例)	-0.3±1.2 (168 例)	—	—
	本剤 3 mg 群	7.9±0.7 (175 例)	7.0±1.1 (167 例)	-0.9±1.2 (167 例)	-0.6 [-0.8, -0.4]	<0.0001
	本剤 7 mg 群	8.0±0.6 (175 例)	6.7±1.0 (160 例)	-1.3±1.0 (160 例)	-0.9 [-1.1, -0.6]	<0.0001
	本剤 14 mg 群	8.0±0.7 (175 例)	6.5±0.9 (160 例)	-1.5±1.0 (160 例)	-1.1 [-1.3, -0.9]	<0.0001
日本人 部分集団	プラセボ群	8.0±0.7 (30 例)	8.3±1.1 (30 例)	0.2±0.9 (30 例)	—	—
	本剤 3 mg 群	7.9±0.7 (29 例)	7.0±0.8 (28 例)	-0.9±0.6 (28 例)	-1.1 [-1.5, -0.7]	—
	本剤 7 mg 群	8.0±0.7 (29 例)	7.0±1.0 (28 例)	-1.1±0.8 (28 例)	-1.4 [-1.8, -0.9]	—
	本剤 14 mg 群	8.0±0.6 (28 例)	6.4±0.6 (28 例)	-1.6±0.9 (28 例)	-1.8 [-2.3, -1.4]	—

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

レスキュー治療後又は治験薬投与中止後のデータを含む

a) 投与 26 週時の欠測値を missing at random メカニズムを仮定の下、pattern mixture モデルに基づく多重補完法により補完し、補完後のデータセットに対して、投与群及び地域（全集団のみ）を固定効果とし、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析

b) 試験全体の有意水準は両側 5%、高用量群が有意であった場合のみ、次の用量の検定を行う閉鎖検定手順を含むグラフィカルアプローチにより、仮説検定の多重性が調整された。

主な副次評価項目の結果は、表 39 のとおりであった。

表 39 主な副次評価項目の結果（ベースラインから投与 26 週時までの変化量、4233 試験：FAS）

全集団	プラセボ群 (178例)	本剤3 mg群 (175例)	本剤7 mg群 (175例)	本剤14 mg群 (175例)
体重 (kg)	-1.4±3.5 (168例)	-1.5±3.3 (168例)	-2.6±4.1 (160例)	-4.0±4.2 (160例)
空腹時血糖 (mg/dL)	-3.3±42.7 (166例)	-16.0±48.1 (166例)	-27.5±41.2 (160例)	-34.7±36.8 (160例)
HbA1c 7.0%未満達成割合 (%) ^{a)}	31.0 (52/168例)	55.1 (92/167例)	68.8 (110/160例)	76.9 (123/160例)
HbA1c 6.5%以下達成割合 (%) ^{a)}	17.9 (30/168例)	35.9 (60/167例)	47.5 (76/160例)	63.8 (102/160例)
平均血糖値 (mg/dL) ^{b)}	-8.6±46.9 (147例)	-32.9±42.0 (149例)	-37.3±36.7 (146例)	-41.5±42.3 (141例)
平均食後血糖増加量 (mg/dL) ^{c)}	-5.3±35.9 (147例)	-6.4±40.6 (149例)	-13.7±36.7 (148例)	-22.2±38.0 (141例)
日本人部分集団	プラセボ群 (30例)	本剤3 mg群 (29例)	本剤7 mg群 (29例)	本剤14 mg群 (28例)
体重 (kg)	-0.6±2.1 (30例)	-0.3±1.4 (28例)	-0.6±1.9 (28例)	-2.9±3.9 (28例)
空腹時血糖 (mg/dL)	-1.5±38.3 (30例)	-21.1±22.3 (28例)	-29.8±33.4 (28例)	-41.7±25.7 (28例)
HbA1c 7.0%未満達成割合 ^{a)}	6.7 (2/30例)	57.1 (16/28例)	57.1 (16/28例)	85.7 (24/28例)
HbA1c 6.5%以下達成割合 ^{a)}	0 (0/30例)	25.0 (7/28例)	39.3 (11/28例)	67.9 (19/28例)
平均血糖値 (mg/dL) ^{b)}	-0.3±51.4 (30例)	-33.5±32.2 (27例)	-41.6±33.0 (28例)	-56.4±31.5 (28例)
平均食後血糖増加量 (mg/dL) ^{c)}	-13.4±39.2 (30例)	-14.5±42.7 (27例)	-17.9±38.5 (28例)	-36.5±36.2 (28例)

平均値±標準偏差、レスキュー治療後又は治験薬投与中止後のデータを含む

a) 達成割合（該当被験者数/評価時の総被験者数）

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

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

安全性について、全集団のいずれかの投与群で 5%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 40、日本人部分集団のいずれかの投与群で 10%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 41 のとおりであった。

表 40 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (4233 試験 (全集団) : 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (178 例)		本剤 3 mg 群 (175 例)		本剤 7 mg 群 (175 例)		本剤 14 mg 群 (175 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	55.6 (99)	15.2 (27)	57.7 (101)	20.0 (35)	53.1 (93)	21.7 (38)	56.6 (99)	30.3 (53)
悪心	5.6 (10)	3.9 (7)	8.0 (14)	8.0 (14)	5.1 (9)	4.0 (7)	16.0 (28)	15.4 (27)
嘔吐	2.2 (4)	1.1 (2)	2.9 (5)	2.3 (4)	4.6 (8)	3.4 (6)	6.9 (12)	5.7 (10)
下痢	2.2 (4)	2.2 (4)	8.6 (15)	3.4 (6)	5.1 (9)	2.9 (5)	5.1 (9)	3.4 (6)
インフルエンザ	1.1 (2)	0 (0)	5.1 (9)	0 (0)	2.9 (5)	0 (0)	2.3 (4)	0 (0)
上咽頭炎	3.4 (6)	0 (0)	5.7 (10)	0.6 (1)	6.3 (11)	0 (0)	1.7 (3)	0 (0)
食欲減退	0.6 (1)	0.6 (1)	1.1 (2)	1.1 (2)	1.7 (3)	1.7 (3)	5.1 (9)	4.6 (8)
頭痛	5.1 (9)	1.1 (2)	3.4 (6)	0.6 (1)	5.7 (10)	1.7 (3)	5.1 (9)	3.4 (6)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.20.1)

表 41 いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (4233 試験 (日本人部分集団) : 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (30 例)		本剤 3 mg 群 (29 例)		本剤 7 mg 群 (29 例)		本剤 14 mg 群 (28 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	40.0 (12)	10.0 (3)	51.7 (15)	20.7 (6)	55.2 (16)	20.7 (6)	64.3 (18)	39.3 (11)
悪心	0 (0)	0 (0)	6.9 (2)	6.9 (2)	3.4 (1)	3.4 (1)	17.9 (5)	17.9 (5)
腹部膨満	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10.7 (3)	10.7 (3)
食欲減退	0 (0)	0 (0)	3.4 (1)	3.4 (1)	0 (0)	0 (0)	14.3 (4)	10.7 (3)
上気道の炎症	3.3 (1)	0 (0)	6.9 (2)	0 (0)	13.8 (4)	0 (0)	7.1 (2)	0 (0)
上咽頭炎	13.3 (4)	0 (0)	6.9 (2)	0 (0)	6.9 (2)	0 (0)	3.6 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.20.1)

死亡例は本剤 14 mg 群に 1 例 (心原性ショック)²⁶⁾認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群 8 例、本剤 3 mg 群 5 例、本剤 7 mg 群 3 例、本剤 14 mg 群 2 例に認められ、プラセボ群の 1 例 (アレルギー性皮膚炎)、本剤 3 mg 群の 2 例 (腹痛/急性膵炎、幻視)、本剤 14 mg 群の 1 例 (心筋梗塞) は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 4 例、本剤 3 mg 群 4 例、本剤 7 mg 群 7 例、本剤 14 mg 群 13 例に認められた。

低血糖について、重大な又は血糖値確定低血糖²²⁾の発現割合は、プラセボ群 1.1% (2/178 例)、本剤 3 mg 群 3.4% (6/175 例)、本剤 7 mg 群 1.1% (2/175 例)、本剤 14 mg 群 0.6% (1/175 例) であった。重大な低血糖²³⁾は本剤 7 mg 群に 1 例 1 件認められた。

7.4 国際共同第 III 相併用療法長期投与試験 (Met のみ又は Met と SU との併用) (CTD5.3.5.1-8 :

4222 試験<2016 年 2 月～2018 年 3 月>)

日本及び外国²⁷⁾において、Met のみ又は Met と SU との併用で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者 (目標被験者数 1860 例 (本剤 3 mg 群、本剤 7 mg 群、本剤 14 mg 群、シタグリブチン群 : 各 465 例)) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、シタグリブチン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 (薬物動態については、「6.2.3.3 国際共同第 III 相併用療法長期投与試験」の項を参照)。

主な選択基準は、スクリーニング時までの 90 日以上前から Met のみ又は Met と SU の併用により、各薬剤が一定の用量 (Met 1500 mg/日以上又は最大耐用量、SU は各試験実施国での承認用量の半分以上又は最大耐用量の用量) で投与され、かつスクリーニング時の HbA1c が 7.0%以上 10.5%以下の 18 歳以

²⁶⁾ on-treatment 期間中には認められなかったが、in-trial 期間中に死亡した。

²⁷⁾ 米国、英国、アルゼンチン、ブラジル、フランス、ドイツ、イスラエル、メキシコ、ルーマニア、ロシア、南アフリカ、トルコ、ウクライナ

上（日本人は20歳以上）の2型糖尿病患者とされた。同意取得時のeGFRが60mL/min/1.73m²未満の患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期（2週間）、治験薬投与期（78週間）、後観察期（5週間）から構成された。

用法・用量は、本剤のプラセボ若しくは本剤、又はシタグリプチンのプラセボ若しくはシタグリプチン100mgを1日1回経口投与²¹⁾とされた。本剤の開始用量は3mgとされ、本剤7mg群及び本剤14mg群では4週間後に7mgに增量し、本剤14mg群ではさらに4週間後に14mgまで增量することとされた。併用するMet及びSUは用法・用量を原則として変更しないこととされた。なお、投与8～13週に空腹時血糖が260mg/dL超、投与14～25週に空腹時血糖が240mg/dL超、投与26週以降に空腹時血糖が200mg/dL超又はHbA1cが8.5%超であることが確認された場合、治験責任医師の判断によりレスキュー治療の開始が考慮された。

無作為に割り付けられた被験者のうち、スクリーニングに問題があった1例を除く1863例（本剤3mg群466例（うち日本人52例）、本剤7mg群465例（うち日本人52例）、本剤14mg群465例（うち日本人51例）、シタグリプチン群467例（うち日本人52例））がFAS²⁸⁾、未投与中止例2例を除く1861例（本剤3mg群466例（うち日本人52例）、本剤7mg群464例（うち日本人52例）、本剤14mg群465例（うち日本人51例）、シタグリプチン群466例（うち日本人52例））が安全性解析対象集団とされ、FASが有効性解析対象集団とされた。治験中止例は106例（本剤3mg群33例（うち日本人2例）、本剤7mg群30例（うち日本人1例）、本剤14mg群27例（うち日本人4例）、シタグリプチン群16例（うち日本人1例））であり、主な中止理由は追跡不能28例（本剤3mg群9例、本剤7mg群7例、本剤14mg群7例、シタグリプチン群5例）、被験者の申し入れ61例（本剤3mg群18例（うち日本人2例）、本剤7mg群18例（うち日本人1例）、本剤14mg群17例（うち日本人4例）、シタグリプチン群8例（うち日本人1例））、死亡13例（本剤3mg群5例、本剤7mg群4例、本剤14mg群1例、シタグリプチン群3例）等であった。

有効性について、主要評価項目であるFASにおけるベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量は表42のとおりであり、本剤7mg群及び本剤14mg群とシタグリプチン群の群間差の95%信頼区間の上限が事前に定めた非劣性マージンの0.3%²⁹⁾未満であったことから、シタグリプチン群に対する本剤7mg群及び本剤14mg群の非劣性が示された。本剤3mg群のシタグリプチン群に対する非劣性は示されなかった。ベースラインから投与78週時までのHbA1c変化量の推移は図3のとおりであった。

²⁸⁾ 本剤3mg群466例のうち、Metのみ併用246例（うち日本人40例）、Met及びSU併用220例（うち日本人12例）、本剤7mg群465例のうち、Metのみ併用247例（うち日本人39例）、Met及びSU併用218例（うち日本人13例）、本剤14mg群465例のうち、Metのみ併用245例（うち日本人38例）、Met及びSU併用220例（うち日本人13例）、シタグリプチン群467例のうち、Metのみ併用248例（うち日本人40例）、Met及びSU併用219例（うち日本人12例）

²⁹⁾ 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0.3～0.4%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及びEMA Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus, 2012）から、0.3%と設定。

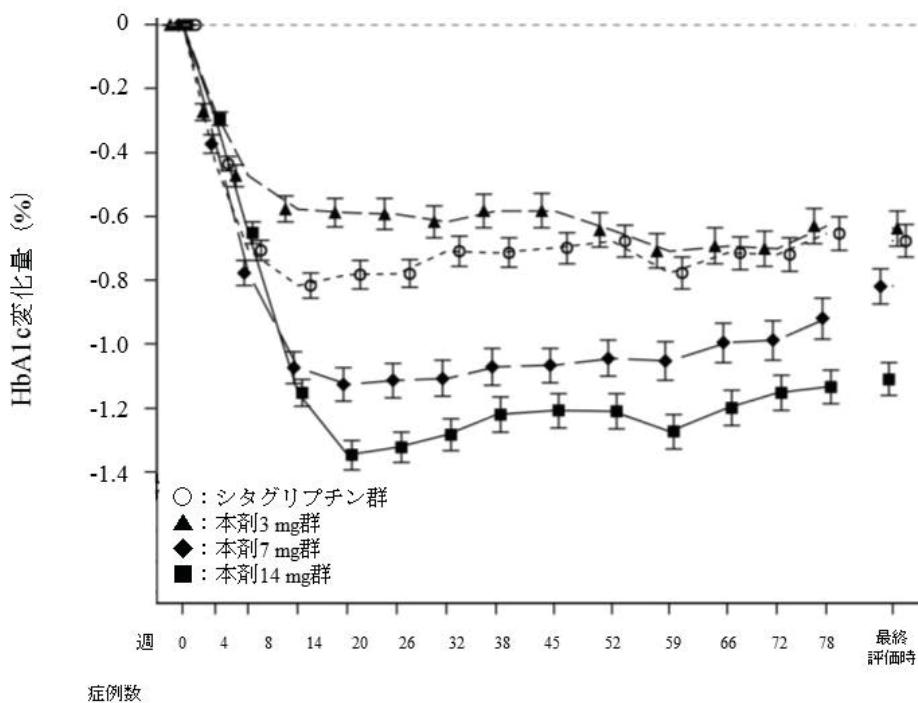
表42 ベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量(4222試験:FAS)

	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	シタグリプチン群との群間差 ^{a)}
全集団	本剤3mg群	8.3±1.0(466例)	7.7±1.1(435例)	-0.6±1.0(435例)	0.2[0.1, 0.3]
	本剤7mg群	8.4±1.0(465例)	7.3±1.1(438例)	-1.1±1.1(438例)	-0.2[-0.4, -0.1]
	本剤14mg群	8.3±0.9(465例)	7.0±0.9(436例)	-1.3±1.0(436例)	-0.5[-0.6, -0.4]
	シタグリプチン群	8.3±0.9(467例)	7.5±1.0(446例)	-0.8±0.9(446例)	-
日本人部分集団	本剤3mg群	8.1±1.0(52例)	7.6±1.4(52例)	-0.5±0.9(52例)	0.4[0.1, 0.7]
	本剤7mg群	8.3±0.9(52例)	7.2±0.8(51例)	-1.1±1.0(51例)	-0.1[-0.4, 0.2]
	本剤14mg群	8.3±0.9(51例)	6.8±0.9(49例)	-1.5±0.9(49例)	-0.5[-0.8, -0.2]
	シタグリプチン群	8.1±0.8(52例)	7.2±0.7(52例)	-0.9±0.6(52例)	-

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

レスキー治療後又は治験薬投与中止後のデータを含む

a) 投与26週時の欠測値を missing at random メカニズムを仮定の下、pattern mixture モデルに基づく多重補完法により補完し、補完後のデータセットに対して、投与群、地域（全集団のみ）及び層別因子（スクリーニング時の糖尿病の併用療法：Metのみ/Met及びSU）を固定効果とし、ベースラインのHbA1cを共変量とした共分散分析。本剤群の補完値には0.3%（非劣性マージン）を加えた。高用量群からの閑検定手順による多重性の調整を行った。



	シタグリプチン群	本剤3mg群	本剤7mg群	本剤14mg群
シタグリプチン群	467 460 455 447 446 446 444 438 441 436 429 431 429 439 467			
本剤3mg群	466 452 446 442 441 435 427 422 420 427 420 418 416 421 466			
本剤7mg群	465 456 445 440 438 438 431 427 431 431 422 419 416 424 465			
本剤14mg群	465 459 440 444 432 436 435 430 432 434 422 427 419 425 465			

図3 ベースラインから投与78週時までのHbA1c変化量の推移(4222試験:FAS、平均値±標準誤差)

主な副次評価項目の結果は、表43のとおりであった。

表 43 主な副次評価項目の結果（ベースラインからの変化量、4222 試験：FAS）

全集団		本剤 3 mg 群 (466 例)	本剤 7 mg 群 (465 例)	本剤 14 mg 群 (465 例)	シタグリプチン群 (467 例)
HbA1c (%)	52 週	-0.6±1.1 (427 例)	-1.0±1.2 (431 例)	-1.2±1.1 (434 例)	-0.7±1.1 (436 例)
	78 週	-0.6±1.1 (421 例)	-0.9±1.3 (424 例)	-1.1±1.1 (425 例)	-0.7±1.1 (439 例)
体重 (kg)	26 週	-1.2±3.2 (438 例)	-2.2±3.9 (440 例)	-3.1±3.8 (439 例)	-0.6±3.2 (447 例)
	52 週	-1.6±4.1 (428 例)	-2.5±4.9 (433 例)	-3.5±4.7 (435 例)	-0.7±3.7 (437 例)
	78 週	-1.8±4.9 (425 例)	-2.8±5.4 (425 例)	-3.2±4.9 (428 例)	-1.0±4.1 (443 例)
空腹時血糖 (mg/dL)	26 週	-14.9±48.5 (433 例)	-21.1±45.8 (436 例)	-30.2±46.9 (433 例)	-16.3±41.7 (443 例)
	52 週	-17.7±50.2 (419 例)	-23.1±47.2 (429 例)	-31.6±46.3 (432 例)	-18.5±46.9 (433 例)
	78 週	-19.2±57.8 (418 例)	-20.0±52.7 (419 例)	-29.7±48.8 (419 例)	-16.4±46.6 (434 例)
HbA1c 7.0%未満達成割合 (%) ^{a)}	26 週	26.7 (116/435 例)	43.8 (192/438 例)	56.4 (246/436 例)	32.3 (144/446 例)
	52 週	26.5 (113/427 例)	39.0 (168/431 例)	54.8 (238/434 例)	31.7 (138/436 例)
	78 週	26.8 (113/421 例)	38.9 (165/424 例)	44.9 (191/425 例)	29.4 (129/439 例)
HbA1c 6.5%以下達成割合 (%) ^{a)}	26 週	12.6 (55/435 例)	26.5 (116/438 例)	36.9 (161/436 例)	13.7 (61/446 例)
	52 週	12.9 (55/427 例)	23.0 (99/431 例)	33.6 (146/434 例)	13.5 (59/436 例)
	78 週	11.6 (49/421 例)	23.6 (100/424 例)	30.4 (129/425 例)	13.7 (60/439 例)
平均血糖値 (mg/dL) ^{b)}	26 週	-20.4±41.9 (398 例)	-27.8±41.8 (410 例)	-31.5±42.5 (400 例)	-21.9±41.1 (409 例)
	52 週	-22.8±42.8 (399 例)	-27.7±44.3 (405 例)	-33.3±42.6 (401 例)	-24.6±42.4 (414 例)
	78 週	-23.0±48.1 (396 例)	-26.8±48.5 (385 例)	-30.4±40.1 (392 例)	-23.8±45.1 (409 例)
平均食後血糖増加量 (mg/dL) ^{c)}	26 週	-6.7±37.8 (400 例)	-6.8±37.2 (411 例)	-11.3±37.4 (402 例)	-10.0±38.2 (408 例)
	52 週	-7.1±36.5 (400 例)	-7.6±37.7 (406 例)	-11.7±36.5 (402 例)	-7.6±38.1 (413 例)
	78 週	-6.6±37.9 (398 例)	-7.4±38.6 (387 例)	-10.8±35.5 (392 例)	-10.4±38.9 (409 例)
日本人部分集団		本剤 3 mg 群 (52 例)	本剤 7 mg 群 (52 例)	本剤 14 mg 群 (51 例)	シタグリプチン群 (52 例)
HbA1c (%)	52 週	-0.5±0.8 (50 例)	-1.0±0.8 (51 例)	-1.5±0.9 (46 例)	-0.8±0.8 (50 例)
	78 週	-0.7±1.0 (50 例)	-1.1±1.1 (51 例)	-1.6±0.9 (47 例)	-0.9±1.0 (51 例)
体重 (kg)	26 週	-0.9±3.4 (52 例)	-1.9±3.3 (51 例)	-2.5±2.9 (49 例)	-0.2±1.9 (52 例)
	52 週	-0.5±2.0 (50 例)	-2.0±3.5 (51 例)	-2.8±3.2 (46 例)	-0.3±2.2 (50 例)
	78 週	-0.7±2.6 (50 例)	-2.5±3.8 (51 例)	-3.0±3.4 (47 例)	-0.5±2.4 (51 例)
空腹時血糖 (mg/dL)	26 週	-9.0±32.3 (52 例)	-23.6±39.8 (50 例)	-28.7±46.0 (49 例)	-14.4±26.3 (51 例)
	52 週	-7.2±32.0 (50 例)	-25.5±38.5 (50 例)	-32.2±36.7 (46 例)	-14.3±30.9 (50 例)
	78 週	-12.3±38.9 (49 例)	-20.2±37.0 (48 例)	-31.5±31.9 (47 例)	-15.1±35.9 (51 例)
HbA1c 7.0%未満達成割合 (%) ^{a)}	26 週	36.5 (19/52 例)	41.2 (21/51 例)	69.4 (34/49 例)	48.1 (25/52 例)
	52 週	20.0 (10/50 例)	35.3 (18/51 例)	63.0 (29/46 例)	48.0 (24/50 例)
	78 週	36.0 (18/50 例)	43.1 (22/51 例)	66.0 (31/47 例)	49.0 (25/51 例)
HbA1c 6.5%以下達成割合 (%) ^{a)}	26 週	13.5 (7/52 例)	23.5 (12/51 例)	42.9 (21/49 例)	17.3 (9/52 例)
	52 週	8.0 (4/50 例)	23.5 (12/51 例)	43.5 (20/46 例)	24.0 (12/50 例)
	78 週	12.0 (6/50 例)	31.4 (16/51 例)	51.1 (24/47 例)	21.6 (11/51 例)
平均血糖値 (mg/dL) ^{b)}	26 週	-12.7±37.7 (50 例)	-30.7±44.3 (51 例)	-37.7±44.8 (49 例)	-26.3±31.3 (51 例)
	52 週	-14.2±35.5 (49 例)	-31.4±34.0 (50 例)	-38.9±44.9 (46 例)	-26.1±34.6 (50 例)
	78 週	-15.6±32.9 (49 例)	-26.7±42.1 (50 例)	-41.7±45.8 (47 例)	-26.0±43.1 (49 例)
平均食後血糖増加量 (mg/dL) ^{c)}	26 週	-9.6±38.5 (50 例)	-0.1±37.7 (51 例)	-18.1±35.0 (49 例)	-12.9±39.6 (51 例)
	52 週	-9.4±37.2 (49 例)	-5.9±33.6 (50 例)	-19.0±29.2 (46 例)	-6.4±31.9 (50 例)
	78 週	-8.2±29.9 (49 例)	2.7±35.2 (50 例)	-17.2±31.3 (47 例)	-9.2±38.7 (49 例)

平均値±標準偏差、レスキュー治療後又は治験薬投与中止後のデータを含む

a) 達成割合（該当被験者数/評価時の総被験者数）

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

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

安全性について、全集団のいずれかの投与群で5%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44、日本人部分集団のいずれかの投与群で10%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45のとおりであった。

表44 いざれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況(4222試験(全集団) : 安全性解析対象集団)

事象名	本剤3mg群 (466例)		本剤7mg群 (464例)		本剤14mg群 (465例)		シタグリブチニ群 (466例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	79.4 (370)	27.9 (130)	78.2 (363)	34.3 (159)	79.6 (370)	42.6 (198)	83.3 (388)	31.1 (145)
悪心	7.3 (34)	6.2 (29)	13.4 (62)	11.4 (53)	15.1 (70)	12.5 (58)	6.9 (32)	6.0 (28)
下痢	9.7 (45)	5.4 (25)	11.4 (53)	6.7 (31)	12.3 (57)	9.2 (43)	7.9 (37)	4.7 (22)
嘔吐	2.8 (13)	1.5 (7)	6.0 (28)	4.3 (20)	9.0 (42)	6.7 (31)	4.1 (19)	1.9 (9)
上咽頭炎	11.4 (53)	0.6 (3)	10.6 (49)	0 (0)	10.1 (47)	0.4 (2)	10.1 (47)	0 (0)
上気道感染	7.7 (36)	0 (0)	7.5 (35)	0.2 (1)	5.6 (26)	0.2 (1)	6.9 (32)	0.2 (1)
尿路感染	6.4 (30)	0.4 (2)	4.5 (21)	0.2 (1)	4.9 (23)	0.4 (2)	5.6 (26)	0 (0)
インフルエンザ	6.4 (30)	0 (0)	5.4 (25)	0.2 (1)	3.9 (18)	0 (0)	6.4 (30)	0 (0)
背部痛	5.2 (24)	0.2 (1)	5.4 (25)	0.2 (1)	5.4 (25)	0.2 (1)	6.2 (29)	0.2 (1)
関節痛	4.7 (22)	0 (0)	3.0 (14)	0 (0)	4.5 (21)	0.4 (2)	6.4 (30)	0.6 (3)
頭痛	6.2 (29)	0.6 (3)	6.5 (30)	1.5 (7)	8.0 (37)	1.5 (7)	7.7 (36)	2.1 (10)
食欲減退	1.7 (8)	1.5 (7)	3.0 (14)	3.0 (14)	6.9 (32)	6.5 (30)	3.0 (14)	2.4 (11)
糖尿病網膜症	5.8 (27)	0.4 (2)	5.2 (24)	1.9 (9)	3.4 (16)	0.9 (4)	5.8 (27)	1.7 (8)
高血圧	6.4 (30)	0.4 (2)	5.2 (24)	0 (0)	5.6 (26)	0.2 (1)	6.2 (29)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.20.1)

表45 いざれかの投与群で10%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況(4222試験(日本人部分集団) : 安全性解析対象集団)

事象名	本剤3mg群 (52例)		本剤7mg群 (52例)		本剤14mg群 (51例)		シタグリブチニ群 (52例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	75.0 (39)	26.9 (14)	88.5 (46)	40.4 (21)	84.3 (43)	62.7 (32)	90.4 (47)	28.8 (15)
下痢	11.5 (6)	5.8 (3)	15.4 (8)	13.5 (7)	21.6 (11)	15.7 (8)	5.8 (3)	3.8 (2)
悪心	5.8 (3)	3.8 (2)	15.4 (8)	13.5 (7)	15.7 (8)	11.8 (6)	1.9 (1)	1.9 (1)
便秘	7.7 (4)	1.9 (1)	5.8 (3)	3.8 (2)	15.7 (8)	15.7 (8)	5.8 (3)	3.8 (2)
腹部不快感	9.6 (5)	9.6 (5)	3.8 (2)	3.8 (2)	13.7 (7)	13.7 (7)	5.8 (3)	5.8 (3)
嘔吐	3.8 (2)	1.9 (1)	3.8 (2)	3.8 (2)	11.8 (6)	9.8 (5)	1.9 (1)	1.9 (1)
上咽頭炎	21.2 (11)	0 (0)	28.8 (15)	0 (0)	29.4 (15)	0 (0)	32.7 (17)	0 (0)
咽頭炎	3.8 (2)	0 (0)	17.3 (9)	0 (0)	3.9 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
食欲減退	0 (0)	0 (0)	5.8 (3)	5.8 (3)	17.6 (9)	17.6 (9)	1.9 (1)	1.9 (1)
糖尿病網膜症	1.9 (1)	0 (0)	11.5 (6)	5.8 (3)	5.9 (3)	0 (0)	9.6 (5)	0 (0)
脂肪肝	13.5 (7)	0 (0)	3.8 (2)	0 (0)	2.0 (1)	0 (0)	3.8 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.20.1)

死亡例は、本剤3mg群5例（細菌性腹膜炎、心肺停止²⁶⁾、出血性卒中、急性腎障害、急性呼吸窮迫症候群、各1例）、本剤7mg群3例（心肺停止、心房細動²⁶⁾、脳炎²⁶⁾、各1例）、本剤14mg群1例（心筋梗塞）、シタグリブチニ群3例（遠隔転移を伴う膵癌、肺炎、慢性肝不全、各1例）に認められ、本剤3mg群の1例（急性腎障害）以外はいざれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤3mg群64例、本剤7mg群47例、本剤14mg群44例、シタグリブチニ群58例に認められ、本剤3mg群の3例（高血糖、脳症/急性腎障害、不安定狭心症、各1例）、本剤7mg群の4例（肝炎、マロリー・ワイス症候群/嘔吐（日本人）、サルコイドーシス（日本人）、急性胆嚢炎、各1例）、本剤14mg群の7例（急性膵炎2例、うつ血性心不全（日本人）、前立腺炎（日本人）、腹痛、下痢/変色便/疲労/頭痛、急性腎障害、各1例）、シタグリブチニ群の6例（膵嚢胞、急性胆嚢炎/肝硬変/腹膜炎、腹痛、感染性胆嚢炎、恶心、失神、各1例）は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、本剤3mg群26例、本剤7mg群27例、本剤14mg群54例、シタグリブチニ群24例に認められた。

低血糖について、重大な又は血糖値確定低血糖²²⁾の発現割合は、本剤3mg群7.1% (33/466例)、本剤7mg群8.0% (37/464例)、本剤14mg群10.1% (47/465例)、シタグリブチニ群10.5% (49/466例)であった。重大な低血糖²³⁾は本剤14mg群に1例1件、シタグリブチニ群に4例4件認められた。

7.5 国際共同第 III 相併用療法長期投与試験（Met のみ又は Met と SGLT-2 阻害薬との併用） (CTD5.3.5.1-3 : 4224 試験<2016 年 8 月～2018 年 3 月>)

日本及び外国³⁰⁾において、Met のみ又は Met と SGLT-2 阻害薬との併用で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者（目標被験者数 690 例（プラセボ群 138 例、本剤群 276 例、リラグルチド群 276 例））を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及びリラグルチド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 90 日以上前から Met のみ又は Met と SGLT-2 阻害薬の併用により、各薬剤が一定の用量（Met 1500 mg/日以上若しくは最大耐用量の単独投与、又は同様量の Met 及び SGLT-2 阻害薬の併用）で投与され、かつスクリーニング時の HbA1c が 7.0% 以上 9.5% 以下の 18 歳以上（日本人は 20 歳以上）の 2 型糖尿病患者とされた。同意取得時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期（2 週間）、治験薬投与期（52 週間）、後観察期（5 週間）から構成された。

用法・用量は、本剤のプラセボ若しくは本剤を 1 日 1 回経口投与²¹⁾、又はリラグルチドのプラセボ若しくはリラグルチド 1.8 mg を腹部、大腿部又は上腕部のいずれかに 1 日 1 回皮下投与とされた。本剤の開始用量は 3 mg とされ、4 週間後に 7 mg に增量し、さらに 4 週間後に 14 mg まで增量することとされた。リラグルチドの開始用量は、0.6 mg とされ、1 週間後に 1.2 mg に增量し、さらに 1 週間後に 1.8 mg まで增量することとされた。併用する Met 及び SGLT-2 阻害薬は原則として用法・用量を変更しないこととされた。なお、投与 8～13 週に空腹時血糖が 240 mg/dL 超、投与 14 週以降に空腹時血糖が 200 mg/dL 超、投与 26 週以降に HbA1c が 8.5% 超であることが確認された場合、治験責任医師の判断によりレスキュー治療の開始が考慮された。

無作為に割り付けられた被験者 711 例（プラセボ群 142 例（うち日本人 15 例）、本剤 14 mg 群 285 例（うち日本人 31 例）、リラグルチド群 284 例（うち日本人 29 例））全例が FAS³¹⁾及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 26 例（プラセボ群 8 例（うち日本人 1 例）、本剤群 8 例、リラグルチド群 10 例）であり、中止理由は追跡不能 5 例（プラセボ群 4 例、リラグルチド群 1 例）、被験者の申し入れ 13 例（プラセボ群 3 例（うち日本人 1 例）、本剤群 5 例、リラグルチド群 5 例）、死亡 8 例（プラセボ群 1 例、本剤群 3 例、リラグルチド群 4 例）であった。

有効性について、主要評価項目である FAS におけるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量は表 46 のとおりであり、本剤 14 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示され、また、本剤 14 mg 群とリラグルチド群の群間差の 95% 信頼区間の上限が事前に定めた非劣性マージンの 0.4%³²⁾ 未満であったことから、リラグルチド群に対する本剤 14 mg 群の非劣性が示された。ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移は図 4 のとおりであった。

³⁰⁾ 米国、ドイツ、クロアチア、チェコ、ハンガリー、ラトビア、ポーランド、スロバキア、南アフリカ、ウクライナ、アラブ首長国連邦

³¹⁾ プラセボ群 142 例のうち、Met のみ併用 106 例（うち日本人 10 例）、Met 及び SGLT-2 阻害薬併用 36 例（うち日本人 5 例）、本剤 14 mg 群 285 例のうち、Met のみ併用 211 例（うち日本人 19 例）、Met 及び SGLT-2 阻害薬併用 74 例（うち日本人 12 例）、リラグルチド 1.8 mg 群 284 例のうち、Met のみ併用 211 例（うち日本人 17 例）、Met 及び SGLT-2 阻害薬併用 73 例（うち日本人 12 例）

³²⁾ 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 0.3～0.4% 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 及び EMA Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus, 2012）から、0.4% と設定。

表 46 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量 (4224 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	プラセボ群 との群間差 ^{a)}	リラグルチド群と の群間差 ^{a)}
全集団	プラセボ群	7.9±0.7 (142 例)	7.7±0.8 (134 例)	-0.1±0.7 (134 例)	—	—
	本剤 14 mg 群	8.0±0.7 (285 例)	6.7±0.9 (278 例)	-1.2±0.9 (278 例)	-1.1 [-1.2, -0.9]	-0.1 [-0.3, 0.0]
	リラグルチド群	8.0±0.7 (284 例)	6.9±0.9 (272 例)	-1.1±0.9 (272 例)	—	—
日本人 部分集団	プラセボ群	8.0±0.8 (15 例)	7.8±0.9 (15 例)	-0.3±0.6 (15 例)	—	—
	本剤 14 mg 群	8.0±0.7 (31 例)	6.3±0.6 (31 例)	-1.6±0.7 (31 例)	-1.4 [-1.8, -1.0]	-0.4 [-0.7, -0.1]
	リラグルチド群	8.1±0.6 (29 例)	6.8±0.7 (29 例)	-1.3±0.8 (29 例)	—	—

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

レスキュー治療後又は治験薬投与中止後のデータを含む

a) 投与 26 週時の欠測値を missing at random メカニズムを仮定の下、pattern mixture モデルに基づく多重補完法により補完し、補完後のデータセットに対して、投与群、地域（全集団のみ）及び層別因子（スクリーニング時の糖尿病の併用療法：Met のみ/Met 及び SGLT-2 阻害薬）を固定効果とし、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析。リラグルチドに対する非劣性の解析では、本剤群の補完値に 0.4%（非劣性マージン）を加えた。プラセボ群との優越性を検定した後にリラグルチド群との非劣性を検定。

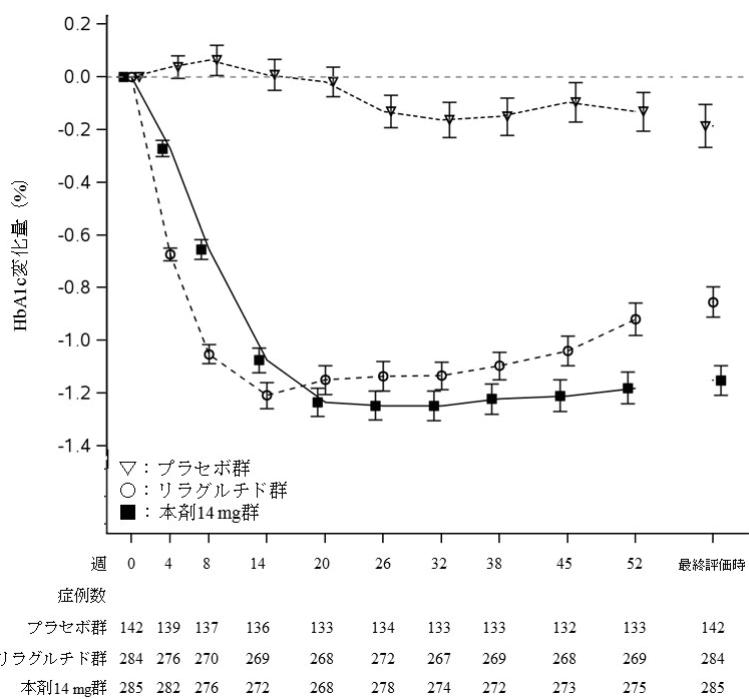


図 4 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移 (4224 試験 : FAS、平均値±標準誤差)

主な副次評価項目の結果は、表 47 のとおりであった。

表 47 主な副次評価項目の結果 (4224 試験 : FAS)

全集団		プラセボ群 (142 例)	本剤 14 mg 群 (285 例)	リラグルチド群 (284 例)
HbA1c (%)	52 週	-0.1±0.9 (133 例)	-1.2±1.0 (275 例)	-0.9±1.0 (269 例)
	26 週	-0.6±3.1 (134 例)	-4.4±4.4 (278 例)	-3.2±3.7 (271 例)
体重 (kg)	52 週	-1.0±3.8 (133 例)	-4.4±5.5 (275 例)	-3.1±4.4 (269 例)
	26 週	-6.0±36.6 (133 例)	-36.7±41.2 (276 例)	-34.4±37.0 (269 例)
空腹時血糖 (mg/dL)	52 週	-11.9±35.8 (132 例)	-34.5±43.5 (273 例)	-27.8±43.3 (269 例)
	26 週	14.2 (19/134 例)	67.6 (188/278 例)	61.8 (168/272 例)
HbA1c 7.0%未満達成割合 (%) ^{a)}	52 週	15.0 (20/133 例)	60.7 (167/275 例)	55.0 (148/269 例)
	26 週	5.2 (7/134 例)	47.8 (133/278 例)	42.6 (116/272 例)
HbA1c 6.5%以下達成割合 (%) ^{a)}	52 週	3.8 (5/133 例)	43.3 (119/275 例)	32.7 (88/269 例)
	26 週	-12.3±32.1 (129 例)	-39.5±41.6 (263 例)	-36.6±35.7 (257 例)
平均血糖値 (mg/dL) ^{b)}	52 週	-15.6±30.5 (126 例)	-39.1±41.9 (263 例)	-32.0±40.0 (251 例)
	26 週	-3.8±33.5 (129 例)	-13.1±34.5 (264 例)	-7.5±35.7 (257 例)
平均食後血糖増加量 (mg/dL) ^{c)}	52 週	-7.7±33.8 (126 例)	-9.6±34.5 (264 例)	-8.7±37.6 (253 例)
日本人部分集団		プラセボ群 (15 例)	本剤 14 mg 群 (31 例)	リラグルチド群 (29 例)
HbA1c (%)	52 週	-0.3±0.9 (14 例)	-1.8±0.8 (31 例)	-1.3±1.0 (29 例)
	26 週	-0.9±2.8 (15 例)	-3.0±3.3 (31 例)	-1.4±2.5 (29 例)
体重 (kg)	52 週	-0.8±3.4 (14 例)	-4.5±4.6 (31 例)	-1.6±2.6 (29 例)
	26 週	2.7±40.5 (15 例)	-36.0±32.8 (31 例)	-31.9±29.0 (29 例)
空腹時血糖 (mg/dL)	52 週	-9.0±22.5 (14 例)	-36.0±37.8 (31 例)	-32.7±29.8 (29 例)
	26 週	20.0 (3/15 例)	83.9 (26/31 例)	72.4 (21/29 例)
HbA1c 7.0%未満達成割合 (%) ^{a)}	52 週	28.6 (4/14 例)	77.4 (24/31 例)	75.9 (22/29 例)
	26 週	6.7 (1/15 例)	71.0 (22/31 例)	37.9 (11/29 例)
HbA1c 6.5%以下達成割合 (%) ^{a)}	52 週	14.3 (2/14 例)	71.0 (22/31 例)	48.3 (14/29 例)
	26 週	-22.5±36.6 (15 例)	-47.3±33.8 (31 例)	-36.9±37.6 (29 例)
平均血糖値 (mg/dL) ^{b)}	52 週	-15.8±31.9 (14 例)	-52.1±39.1 (31 例)	-22.8±42.8 (29 例)
	26 週	3.4±36.1 (15 例)	-22.6±32.1 (31 例)	-2.3±44.2 (29 例)
平均食後血糖増加量 (mg/dL) ^{c)}	52 週	-14.9±40.0 (14 例)	-26.0±41.7 (31 例)	11.6±49.0 (29 例)

平均値士標準偏差、レスキュー治療後又は治験薬投与中止後のデータを含む

a) 達成割合 (該当被験者数/評価時の総被験者数)

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

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

安全性について、全集団のいずれかの投与群で5%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48、日本人部分集団のいずれかの投与群で10%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49のとおりであった。

表48 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (4224 試験 (全集団) : 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (142 例)		本剤 14 mg 群 (285 例)		リラグルチド群 (284 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	66.9 (95)	19.7 (28)	80.4 (229)	38.6 (110)	74.3 (211)	33.5 (95)
悪心	3.5 (5)	1.4 (2)	19.6 (56)	17.2 (49)	18.0 (51)	15.1 (43)
下痢	7.7 (11)	3.5 (5)	15.1 (43)	10.2 (29)	10.9 (31)	7.7 (22)
嘔吐	2.1 (3)	0.7 (1)	8.8 (25)	6.7 (19)	4.6 (13)	3.9 (11)
便秘	2.8 (4)	2.1 (3)	7.7 (22)	5.6 (16)	3.9 (11)	3.2 (9)
消化不良	0 (0)	0 (0)	5.6 (16)	3.5 (10)	4.2 (12)	2.8 (8)
腹痛	2.1 (3)	1.4 (2)	5.6 (16)	3.5 (10)	2.1 (6)	1.1 (3)
上咽頭炎	10.6 (15)	0 (0)	14.4 (41)	0 (0)	13.0 (37)	0 (0)
頭痛	6.3 (9)	2.1 (3)	9.5 (27)	2.1 (6)	6.0 (17)	1.1 (3)
背部痛	3.5 (5)	0 (0)	3.9 (11)	0 (0)	6.3 (18)	0 (0)
食欲減退	0 (0)	0 (0)	5.6 (16)	5.3 (15)	7.0 (20)	6.7 (19)
血中ブドウ糖增加	6.3 (9)	1.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0.7 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.20.1)

表49 いざれかの投与群で10%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況(4224試験(日本人部分集団)：安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群(15例)		本剤14mg群(31例)		リラグルチド群(29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	66.7(10)	20.0(3)	90.3(28)	38.7(12)	89.7(26)	55.2(16)
上咽頭炎	26.7(4)	0(0)	38.7(12)	0(0)	41.4(12)	0(0)
歯周炎	13.3(2)	0(0)	0(0)	0(0)	6.9(2)	0(0)
歯肉炎	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	10.3(3)	0(0)
便秘	13.3(2)	13.3(2)	22.6(7)	19.4(6)	13.8(4)	13.8(4)
悪心	0(0)	0(0)	3.2(1)	0(0)	20.7(6)	20.7(6)
下痢	6.7(1)	6.7(1)	0(0)	0(0)	17.2(5)	10.3(3)
上腹部痛	13.3(2)	13.3(2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
背部痛	13.3(2)	0(0)	6.5(2)	0(0)	3.4(1)	0(0)
食欲減退	0(0)	0(0)	12.9(4)	12.9(4)	13.8(4)	10.3(3)
高血圧	13.3(2)	0(0)	3.2(1)	0(0)	0(0)	0(0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.20.1)

死亡例は、プラセボ群1例（偶発的過量投与）、本剤14mg群3例（術後創感染、肺腺癌、心筋梗塞、各1例）、リラグルチド群4例（心筋梗塞、膀胱癌、死亡、遠隔転移を伴う卵巣癌、各1例）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群15例、本剤14mg群31例、リラグルチド群22例に認められ、プラセボ群の3例（胃食道逆流性疾患、十二指腸潰瘍、鼻出血、各1例）、本剤14mg群の5例（悪心嘔吐/裂孔ヘルニア、リバーゼ増加、悪液質、体重減少/胃炎、浮動性めまい、各1例）、リラグルチド群の3例（肝酵素上昇、腎不全、眼静脈血栓症、各1例）は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群5例、本剤14mg群31例、リラグルチド群26例に認められた。

低血糖について、重大な又は血糖値確定低血糖²²⁾の発現割合は、プラセボ群2.1% (3/142例)、本剤14mg群0.7% (2/285例)、リラグルチド群3.5% (10/284例)であった。重大な低血糖²³⁾は認められなかつた。

7.6 国際共同第III相インスリン併用試験(インスリンのみ又はインスリンとMetとの併用)

(CTD5.3.5.1-4 : 4280 試験<2017年2月～2018年8月>)

日本及び外国³³⁾において、インスリンのみ又はインスリンとMetとの併用で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者（目標被験者数720例（プラセボ群、本剤3mg群、本剤7mg群、本剤14mg群：各180例））を対象に、本剤のインスリン製剤との併用療法における有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については、「6.2.3.4 国際共同第III相インスリン併用試験」の項を参照）。

主な選択基準は、スクリーニング時までの90日前からインスリン³⁴⁾（Basalインスリン、Basal-Bolusインスリン、混合型/配合溶解インスリン）による単独療法、又はインスリン³⁵⁾及びMet(1500mg/日以上又は最大耐用量)との併用療法を受けており、かつスクリーニング時のHbA1cが7.0%以上9.5%以下の18歳以上(日本人は20歳以上)の2型糖尿病患者とされた。同意取得時のeGFRが60mL/min/1.73m²未満の患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期(2週間)、治験薬投与期(52週間)、後観察期(5週間)から構成された。

³³⁾ 米国、カナダ、フランス、ギリシャ、インド、メキシコ、ポーランド、ロシア

³⁴⁾ 1日総インスリン投与量は10単位以上で、かつ当該投与量の変動は±20%以内とされた。

³⁵⁾ 日本では、Metの併用については、Basalインスリンの併用は可とするが、Basal-Bolusインスリン及び混合型/配合溶解インスリンとの併用は不可とされた。

用法・用量は、本剤のプラセボ若しくは本剤を1日1回経口投与²¹⁾とされた。本剤の開始用量は3mgとされ、本剤7mg群及び本剤14mg群では4週間後に7mgに增量し、本剤14mg群ではさらに4週間後に14mgまで増量することとされた。併用されるインスリンの用量について、治験薬投与開始時に1日投与量を20%減量するとされ、26週後までは投与量の調節は可能としたが、治験薬投与開始前の1日投与量を超えてはならないこととされた³⁶⁾。投与27週以降では上限は設けず、インスリン投与量の調節が可能とされた。なお、投与16週以降に空腹時血糖が200mg/dL超、投与26週以降にHbA1cが8.5%超であることが確認された場合、治験責任医師の判断によりレスキュー治療の開始が考慮された。

無作為に割り付けられた被験者731例（プラセボ群184例（うち日本人50例）、本剤3mg群184例（うち日本人49例）、本剤7mg群182例（うち日本人48例）、本剤14mg群181例（うち日本人47例））全例がFAS³⁷⁾、未投与中止例1例を除く730例（プラセボ群184例（うち日本人50例）、本剤3mg群184例（うち日本人49例）、本剤7mg群181例（うち日本人48例）、本剤14mg群181例（うち日本人47例））が安全性解析対象集団とされ、FASが有効性解析対象集団とされた。治験中止例は34例（プラセボ群9例（うち日本人1例）、本剤3mg群10例、本剤7mg群9例（うち日本人2例）、本剤14mg群6例（うち日本人1例））であり、中止理由は追跡不能18例（プラセボ群4例、本剤3mg群10例、本剤7mg群3例、本剤14mg群1例）、被験者からの申し入れ13例（プラセボ群5例（うち日本人1例）、本剤7mg群6例（うち日本人2例）、本剤14mg群2例（うち日本人1例））、死亡3例（本剤14mg群3例）であった。

有効性について、主要評価項目であるFASにおけるベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量は表50のとおりであり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された。また、ベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量の推移は図5のとおりであった。

表50 ベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量（4280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	プラセボ群との群間差 ^{a)}	p値 ^{a,b)}
全集団	プラセボ群	8.2±0.7（184例）	8.1±1.0（176例）	-0.1±0.9（176例）	-	-
	本剤3mg群	8.2±0.7（184例）	7.6±1.1（176例）	-0.5±1.0（176例）	-0.5 [-0.7, -0.3]	<0.0001
	本剤7mg群	8.2±0.7（182例）	7.2±1.1（174例）	-1.0±1.1（174例）	-0.9 [-1.1, -0.7]	<0.0001
	本剤14mg群	8.2±0.7（181例）	6.9±1.0（173例）	-1.3±1.1（173例）	-1.2 [-1.4, -1.0]	<0.0001
日本人部分集団	プラセボ群	8.1±0.8（50例）	8.2±1.0（49例）	0.0±0.6（49例）	-	-
	本剤3mg群	8.0±0.6（49例）	7.2±0.8（49例）	-0.7±0.7（49例）	-0.8 [-1.2, -0.4]	-
	本剤7mg群	8.0±0.6（48例）	6.8±0.9（46例）	-1.3±1.0（46例）	-1.3 [-1.7, -0.9]	-
	本剤14mg群	8.3±0.7（47例）	6.6±1.2（46例）	-1.7±1.2（46例）	-1.7 [-2.1, -1.3]	-

単位：%、平均値±標準偏差、群間差：最小二乗平均〔95%信頼区間〕、-：該当せず
レスキュー治療後又は治験薬投与中止後のデータを含む

- a) 投与26週時の欠測値をmissing at randomメカニズムを仮定の下、pattern mixtureモデルに基づく多重補完法により補完し、補完後のデータセットに対して、投与群、地域（全集団のみ）、層別因子（スクリーニング時の糖尿病の併用療法：Met併用あり/なし、インスリン治療：Basalインスリン、Basal-Bolusインスリン、混合型/配合溶解インスリン）及び層別因子間の交互作用を固定効果とし、ベースラインのHbA1cを共変量とした共分散分析
b) 試験全体の有意水準は両側5%、高用量群が有意であった場合のみ、次の用量の検定を行う閉検定手順を含むグラフィカルアプローチにより、仮説検定の多重性が調整された

³⁶⁾ 来院前の直前3日間の自己血糖測定値の平均値が56mg/dL未満の場合は4単位減量（ただし、用量が45単位を超える場合は10%の減量を推奨）、56mg/dL以上71mg/dL未満の場合は2単位減量（ただし、用量が45単位を超える場合は5%の減量を推奨）、100mg/dL超126mg/dL以下の場合は2単位増量、127mg/dL超144mg/dL以下の場合は4単位増量、145mg/dL超162mg/dL以下の場合は6単位増量、162mg/dL超の場合は8単位増量。

³⁷⁾ プラセボ群184例のうち、Basalインスリンのみ併用80例（うち日本人23例）、Basal-Bolusインスリン併用72例（うち日本人15例）、混合型/配合溶解インスリン併用32例（うち日本人12例）、本剤3mg群184例のうち、Basalインスリンのみ併用77例（うち日本人23例）、Basal-Bolusインスリン併用71例（うち日本人15例）、混合型/配合溶解インスリン併用36例（うち日本人11例）、本剤7mg群182例のうち、Basalインスリンのみ併用77例（うち日本人22例）、Basal-Bolusインスリン併用73例（うち日本人15例）、混合型/配合溶解インスリン併用32例（うち日本人11例）、本剤14mg群181例のうち、Basalインスリンのみ併用76例（うち日本人22例）、Basal-Bolusインスリン併用70例（うち日本人14例）、混合型/配合溶解インスリン併用35例（うち日本人11例）

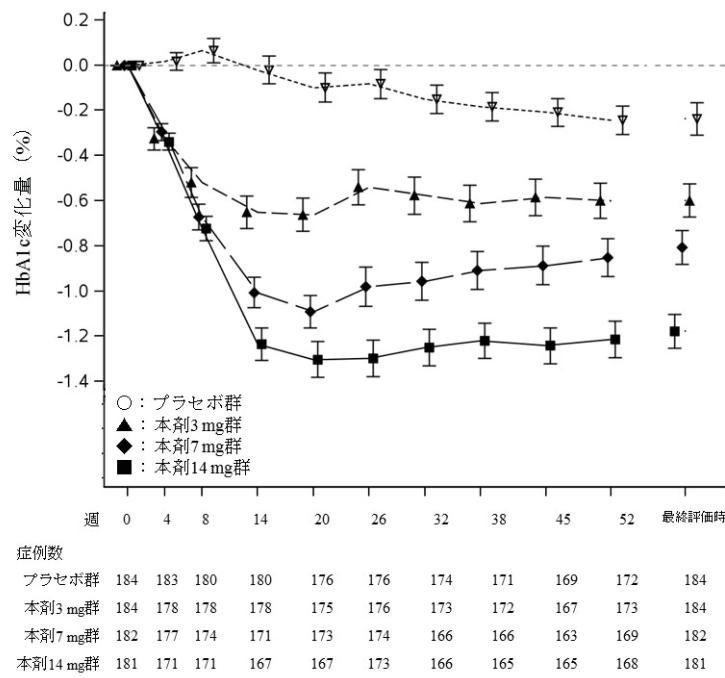


図 5 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移 (4280 試験 : FAS、平均値±標準誤差)

主な副次評価項目の結果は、表 51 のとおりであった。

表51 主な副次評価項目の結果 (ベースラインからの変化量、4280試験 : FAS)

全集団		プラセボ群 (184例)	本剤3 mg群 (184例)	本剤7 mg群 (182例)	本剤14 mg群 (181例)
HbA1c (%)	52週	-0.2±0.8 (172例)	-0.6±1.0 (173例)	-0.9±1.1 (169例)	-1.2±1.0 (168例)
体重 (kg)	26週	-0.5±2.5 (177例)	-1.4±3.1 (177例)	-2.6±5.2 (174例)	-3.7±4.0 (173例)
	52週	0.5±3.2 (173例)	-0.9±3.9 (174例)	-2.2±5.2 (171例)	-3.8±5.8 (170例)
空腹時血糖 (mg/dL)	26週	9.1±51.2 (175例)	-8.2±60.4 (175例)	-20.6±55.5 (173例)	-24.8±48.9 (172例)
	52週	-1.3±53.5 (171例)	-14.5±57.9 (172例)	-19.6±52.1 (167例)	-29.1±47.7 (168例)
HbA1c 7.0%未満達成割合 (%) ^{a)}	26週	6.8 (12/176例)	28.4 (50/176例)	42.5 (74/174例)	58.4 (101/173例)
	52週	9.3 (16/172例)	28.9 (50/173例)	39.6 (67/169例)	54.2 (91/168例)
HbA1c 6.5%以下達成割合 (%) ^{a)}	26週	3.4 (6/176例)	13.6 (24/176例)	25.9 (45/174例)	42.8 (74/173例)
	52週	2.3 (4/172例)	11.6 (20/173例)	19.5 (33/169例)	38.7 (65/168例)
平均血糖値 (mg/dL) ^{b)}	26週	-5.1±49.0 (167例)	-21.1±41.5 (171例)	-32.3±43.4 (164例)	-35.5±39.2 (159例)
	52週	-16.0±42.9 (159例)	-29.1±45.6 (163例)	-31.3±44.1 (157例)	-35.7±38.0 (157例)
平均食後血糖増加量 (mg/dL) ^{c)}	26週	-2.2±50.6 (167例)	-4.9±40.7 (170例)	-14.1±46.2 (161例)	-21.3±44.8 (158例)
	52週	-4.9±42.4 (155例)	-5.5±40.7 (161例)	-12.6±42.0 (153例)	-12.7±41.7 (156例)
日本人部分集団		プラセボ群 (50例)	本剤3 mg群 (49例)	本剤7 mg群 (48例)	本剤14 mg群 (47例)
HbA1c (%)	52週	-0.1±0.9 (48例)	-0.6±0.7 (49例)	-1.1±0.8 (46例)	-1.7±1.0 (45例)
体重 (kg)	26週	-0.4±1.5 (49例)	-0.9±1.9 (49例)	-1.9±2.7 (46例)	-3.0±3.5 (46例)
	52週	0.4±1.8 (48例)	-0.6±2.3 (49例)	-1.7±2.8 (46例)	-3.4±4.8 (45例)
空腹時血糖 (mg/dL)	26週	5.5±35.5 (49例)	-11.3±30.1 (49例)	-27.8±32.5 (46例)	-27.0±41.9 (45例)
	52週	-13.2±40.3 (47例)	-25.2±35.3 (49例)	-26.9±30.5 (46例)	-36.3±35.4 (44例)
HbA1c 7.0%未満達成割合 (%) ^{a)}	26週	8.2 (4/49例)	40.8 (20/49例)	60.9 (28/46例)	73.9 (34/46例)
	52週	8.3 (4/48例)	34.7 (17/49例)	63.0 (29/46例)	71.1 (32/45例)
HbA1c 6.5%以下達成割合 (%) ^{a)}	26週	4.1 (2/49例)	16.3 (8/49例)	45.7 (21/46例)	65.2 (30/46例)
	52週	4.2 (2/48例)	8.2 (4/49例)	32.6 (15/46例)	57.8 (26/45例)
平均血糖値 (mg/dL) ^{b)}	26週	-3.5±47.6 (48例)	-22.6±34.9 (49例)	-39.5±42.1 (46例)	-53.7±43.6 (45例)
	52週	-22.7±46.8 (47例)	-25.3±36.8 (49例)	-37.4±42.6 (45例)	-49.5±41.0 (45例)
平均食後血糖増加量 (mg/dL) ^{c)}	26週	1.5±48.8 (48例)	-8.4±34.9 (49例)	-28.1±43.4 (46例)	-27.0±47.4 (45例)
	52週	-3.5±41.8 (47例)	-4.5±45.1 (49例)	-18.5±41.7 (45例)	-14.4±47.3 (45例)

平均値±標準偏差、レスキュー治療後又は治験薬投与中止後のデータを含む

a) 達成割合 (該当被験者数/評価時の総被験者数)

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

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

安全性について、全集団のいずれかの投与群で 5%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 52、日本人部分集団のいずれかの投与群で 10%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 53 のとおりであった。

表 52 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (4280 試験 (全集団) : 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (184 例)		本剤 3 mg 群 (184 例)		本剤 7 mg 群 (181 例)		本剤 14 mg 群 (181 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	75.5 (139)	23.9 (44)	74.5 (137)	32.1 (59)	78.5 (142)	47.5 (86)	83.4 (151)	49.7 (90)
悪心	7.1 (13)	6.0 (11)	11.4 (21)	8.7 (16)	16.6 (30)	14.4 (26)	23.2 (42)	22.1 (40)
下痢	6.0 (11)	3.8 (7)	8.7 (16)	4.9 (9)	12.2 (22)	8.3 (15)	14.9 (27)	11.6 (21)
嘔吐	3.8 (7)	2.2 (4)	6.0 (11)	2.2 (4)	7.7 (14)	7.2 (13)	9.9 (18)	8.8 (16)
便秘	2.7 (5)	2.7 (5)	4.3 (8)	2.7 (5)	8.3 (15)	6.6 (12)	6.6 (12)	5.5 (10)
腹部不快感	1.6 (3)	1.1 (2)	3.8 (7)	3.3 (6)	6.1 (11)	6.1 (11)	5.5 (10)	4.4 (8)
上咽頭炎	14.7 (27)	0 (0)	14.7 (27)	0 (0)	11.6 (21)	0 (0)	9.9 (18)	0 (0)
上気道感染	7.1 (13)	0 (0)	4.3 (8)	0 (0)	3.3 (6)	0 (0)	7.2 (13)	0 (0)
尿路感染	3.8 (7)	0 (0)	3.3 (6)	0 (0)	2.8 (5)	1.1 (2)	5.5 (10)	0 (0)
食欲減退	1.1 (2)	1.1 (2)	4.3 (8)	3.8 (7)	9.9 (18)	9.4 (17)	12.7 (23)	12.7 (23)
高血圧	6.0 (11)	0 (0)	1.6 (3)	0 (0)	2.2 (4)	0.6 (1)	0.6 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.20.1)

表 53 いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (4280 試験 (日本人部分集団) : 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (50 例)		本剤 3 mg 群 (49 例)		本剤 7 mg 群 (48 例)		本剤 14 mg 群 (47 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	88.0 (44)	30.0 (15)	79.6 (39)	28.6 (14)	91.7 (44)	62.5 (30)	87.2 (41)	51.1 (24)
悪心	6.0 (3)	4.0 (2)	10.2 (5)	10.2 (5)	16.7 (8)	16.7 (8)	19.1 (9)	19.1 (9)
下痢	14.0 (7)	6.0 (3)	2.0 (1)	2.0 (1)	10.4 (5)	8.3 (4)	14.9 (7)	10.6 (5)
嘔吐	4.0 (2)	2.0 (1)	4.1 (2)	0 (0)	6.3 (3)	6.3 (3)	12.8 (6)	10.6 (5)
上腹部痛	2.0 (1)	0 (0)	2.0 (1)	2.0 (1)	6.3 (3)	6.3 (3)	10.6 (5)	10.6 (5)
便秘	8.0 (4)	8.0 (4)	8.2 (4)	6.1 (3)	20.8 (10)	18.8 (9)	8.5 (4)	6.4 (3)
腹部不快感	2.0 (1)	2.0 (1)	4.1 (2)	4.1 (2)	12.5 (6)	12.5 (6)	4.3 (2)	4.3 (2)
上咽頭炎	38.0 (19)	0 (0)	36.7 (18)	0 (0)	27.1 (13)	0 (0)	25.5 (12)	0 (0)
糖尿病網膜症	6.0 (3)	4.0 (2)	10.2 (5)	4.1 (2)	4.2 (2)	2.1 (1)	8.5 (4)	4.3 (2)
背部痛	12.0 (6)	0 (0)	4.1 (2)	0 (0)	8.3 (4)	0 (0)	4.3 (2)	2.1 (1)
食欲減退	0 (0)	0 (0)	4.1 (2)	2.0 (1)	16.7 (8)	16.7 (8)	6.4 (3)	6.4 (3)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.20.1)

死亡例は本剤 14 mg 群 3 例（心筋梗塞、虚血性脳梗塞、死亡、各 1 例）に認められ、1 例（死亡）は治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 17 例、本剤 3 mg 群 25 例、本剤 7 mg 群 19 例、本剤 14 mg 群 12 例に認められ、プラセボ群の 3 例（虚血性脳卒中、心不全（日本人）、硬膜下血種（日本人）、各 1 例）、本剤 3 mg 群の 7 例（低血糖性意識消失 2 例、不安定狭心症（日本人）、胃腸の炎症、直腸腺癌、末梢動脈血栓症/急性腎障害/肝損傷、胸痛/呼吸困難、各 1 例）、本剤 7 mg 群の 1 例（胆石症）、本剤 14 mg 群の 4 例（悪心/嘔吐/下痢/胃食道逆流性疾患/急性腎障害、悪心/嘔吐/悪心/嘔吐/胃排出不全、呼吸困難、死亡、各 1 例）は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 5 例、本剤 3 mg 群 13 例、本剤 7 mg 群 16 例、本剤 14 mg 群 24 例に認められた。

低血糖について、重大な又は血糖値確定低血糖²²⁾の発現割合は、プラセボ群 33.2% (61/184 例)、本剤 3 mg 群 35.9% (66/184 例)、本剤 7 mg 群 28.2% (51/181 例)、本剤 14 mg 群 30.9% (56/181 例) であった。重大な低血糖²³⁾はプラセボ群に 1 例 1 件、本剤 3 mg 群に 5 例 5 件、本剤 7 mg 群に 1 例 1 件、本剤 14 mg 群に 2 例 2 件認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 単独療法における有効性について

申請者は、以下のように説明している。国内第 II/III 相単独療法試験（4281 試験）において、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量は表 32 のとおりであった。HbA1c 変化量は用量依存的に大きくなる傾向が認められ、本剤 7 mg 群の HbA1c 変化量はリラグルチドの維持用量（0.9 mg）投与群と同程度であった。また、国際共同第 III 相単独療法試験（4233 試験）において、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量は表 38 のとおりであり、いずれの本剤群（3 mg、7 mg 及び 14 mg）でもプラセボ群に対する優越性が示された。また、4281 試験においては、投与を継続した投与 52 週まで HbA1c の低下が認められている（図 1）。

4233 試験における日本人部分集団での有効性については、以下のように検討した。ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量は、日本人部分集団においても、全集団と同様に用量依存的に大きくなる傾向が認められた（表 38）。日本人部分集団と全集団との間での被験者背景の差異について、全集団と比較して日本人部分集団で女性の割合が少なく、BMI の平均値が低く、糖尿病罹病期間の平均値が長く、平均年齢が高い傾向が認められた（表 54）。日本人部分集団及び全集団において異なる傾向が認められた被験者背景別のベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量は、いずれの部分集団においても、背景因子によらず本剤群で HbA1c の低下が認められ（表 55）、有効性に大きく影響を及ぼす因子はなかった。

表 54 ベースラインの被験者背景（4233 試験　日本人部分集団及び全集団：FAS）

項目	日本人部分集団（116 例）				全集団（703 例）			
	プラセボ群 (30 例)	本剤 3 mg 群 (29 例)	本剤 7 mg 群 (29 例)	本剤 14 mg 群 (28 例)	プラセボ群 (178 例)	本剤 3 mg 群 (175 例)	本剤 7 mg 群 (175 例)	本剤 14 mg 群 (175 例)
年齢（歳）	59±9	61±10	61±9	59±9	54±11	55±11	56±11	54±11
HbA1c（%）	8.0±0.7	7.9±0.7	8.0±0.7	8.0±0.6	7.9±0.7	7.9±0.7	8.0±0.6	8.0±0.7
空腹時血糖（mg/dL）	165.8±37.9	155.1±28.0	161.8±28.7	160.8±22.7	160.0±38.9	158.3±42.3	161.9±42.2	158.1±39.2
eGFR（mL/min/1.73m ² ）	98±9	95±11	93±10	97±11	100±15	99±14	95±16	97±16
性別 ^{a)}	男性	60.0（18）	69.0（20）	58.6（17）	57.1（16）	50.0（89）	50.9（89）	53.1（93）
	女性	40.0（12）	31.0（9）	41.4（12）	42.9（12）	50.0（89）	49.1（86）	46.9（82）
BMI (kg/m ²)	平均値±標準偏差	25.4±4.4	24.9±3.9	25.3±4.4	25.4±4.3	32.2±6.9	31.8±6.3	31.6±6.4
	18.5 未満 ^{a)}	0（0）	3.4（1）	0（0）	0（0）	0.6（1）	0（0）	0（0）
	18.5 以上 25 未満 ^{a)}	56.7（17）	44.8（13）	51.7（15）	60.7（17）	13.5（24）	13.1（23）	12.6（22）
	25 以上 30 未満 ^{a)}	26.7（8）	41.4（12）	37.9（11）	21.4（6）	25.3（45）	27.4（48）	31.4（55）
	30 以上 35 未満 ^{a)}	13.3（4）	10.3（3）	6.9（2）	14.3（4）	36.0（64）	29.1（51）	31.4（55）
	35 以上 40 未満 ^{a)}	3.3（1）	0（0）	3.4（1）	3.6（1）	16.9（30）	19.4（34）	13.7（24）
	40 以上 ^{a)}	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	8.4（15）	10.3（18）	10.9（19）
糖尿病罹病期間（年）	8.8±6.3	7.4±6.1	8.1±6.6	6.7±4.3	3.4±4.6	3.8±5.3	3.6±5.1	3.4±4.4

平均値±標準偏差

a) 割合%（例数）

表 55 性別、年齢、BMI 及び糖尿病罹病期間の違いによるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量の比較
(4233 試験 日本人部分集団及び全集団 : FAS)

項目		日本人部分集団 (116 例)				全集団 (703 例)			
		プラセボ群 (30 例)	本剤 3 mg 群 (29 例)	本剤 7 mg 群 (29 例)	本剤 14 mg 群 (28 例)	プラセボ群 (178 例)	本剤 3 mg 群 (175 例)	本剤 7 mg 群 (175 例)	本剤 14 mg 群 (175 例)
性別	男性	0.1±0.8 (18 例)	-0.9±0.6 (19 例)	-0.9±0.8 (16 例)	-1.5±0.9 (16 例)	-0.3±1.3 (84 例)	-0.8±1.2 (85 例)	-1.3±0.9 (86 例)	-1.5±0.9 (81 例)
	女性	0.5±1.1 (12 例)	-0.7±0.5 (9 例)	-1.4±0.6 (12 例)	-1.7±0.8 (12 例)	-0.2±1.2 (84 例)	-1.0±1.1 (82 例)	-1.3±1.0 (74 例)	-1.5±1.1 (79 例)
年齢	65 歳未満	0.3±1.0 (20 例)	-0.8±0.7 (17 例)	-1.2±0.6 (16 例)	-1.6±1.0 (18 例)	-0.4±1.2 (136 例)	-0.9±1.2 (129 例)	-1.3±1.0 (123 例)	-1.5±1.0 (131 例)
	65 歳以上	0±0.7 (10 例)	-0.9±0.5 (11 例)	-1.1±1.0 (12 例)	-1.5±0.5 (10 例)	0.1±1.2 (32 例)	-1.0±0.9 (38 例)	-1.3±1.0 (37 例)	-1.4±0.8 (29 例)
BMI (kg/m ²)	25 未満	-0.1±0.7 (17 例)	-0.8±0.5 (14 例)	-1.0±0.6 (14 例)	-1.5±0.7 (17 例)	-0.2±0.9 (23 例)	-1.2±1.1 (24 例)	-1.0±0.6 (17 例)	-1.5±0.7 (24 例)
	25 以上 30 未満	0.6±0.8 (8 例)	-1.0±0.7 (11 例)	-1.1±0.9 (11 例)	-1.9±1.1 (6 例)	-0.2±1.2 (43 例)	-1.1±0.9 (44 例)	-1.4±1.0 (52 例)	-1.6±1.0 (45 例)
	30 以上 35 未満	0.2±0.6 (4 例)	-0.7±0.5 (3 例)	-1.2±0.4 (2 例)	-1.7±1.2 (4 例)	-0.5±1.2 (58 例)	-0.8±1.2 (49 例)	-1.5±1.0 (51 例)	-1.6±1.1 (46 例)
	35 以上	3.1 (1 例)	—	-2.7 (1 例)	-1.3 (1 例)	-0.2±1.4 (44 例)	-0.7±1.3 (50 例)	-1.1±1.0 (40 例)	-1.3±1.0 (45 例)
糖尿病 罹病期間	10 年未満	0.4±1.1 (20 例)	-0.9±0.5 (22 例)	-1.3±0.8 (18 例)	-1.6±0.8 (23 例)	-0.3±1.2 (153 例)	-0.9±1.1 (152 例)	-1.4±1.0 (144 例)	-1.5±1.0 (148 例)
	10 年以上	0±0.6 (10 例)	-0.9±0.9 (6 例)	-0.8±0.8 (10 例)	-1.4±1.0 (5 例)	-0.3±1.1 (15 例)	-0.2±1.8 (15 例)	-1.0±0.8 (16 例)	-1.4±0.9 (12 例)

平均値±標準偏差 (例数が 1 例の場合はその値) 、レスキー治療後又は治験薬投与中止後のデータを含む

以上より、本剤 3 mg、7 mg 及び 14 mg の単独療法における有効性は示されており、日本人においてもその有効性は期待できると判断する。

機構は、以下の試験成績等を確認し、本剤の単独療法の有効性は示されていると判断する。

- 国際共同第 III 相単独療法試験 (4233 試験) の結果、主要評価項目とされたベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量について、本剤 3 mg、7 mg 及び 14 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示されていること。
- 国内第 II/III 相単独療法試験 (4281 試験) でもベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量は、本剤 3 mg、7 mg 及び 14 mg 群のいずれもプラセボ群に対して大きい傾向を示していること。
- 4281 試験で本邦でのリラグルチドの維持用量である 0.9 mg を投与したリラグルチド群との HbA1c 変化量の点推定値の比較において、本剤群 7 mg 群と大きな差は認められておらず、長期投与時の有効性については、投与 52 週間にわたって効果の持続が確認されていること。
- 国際共同第 III 相試験 (4233 試験) において日本人部分集団の結果は全集団の結果と大きな違いがないこと。

7.R.1.2 併用療法における有効性について

申請者は、以下のように説明している。併用療法下での本剤の有効性は、4282、4222、4224 及び 4280 試験において評価した。

国内第 III 相併用療法長期投与試験 (4282 試験) においては、SU、グリニド、TZD、α-GI 及び SGLT-2 阻害薬との併用療法下での本剤の有効性が検討された。本剤 3 mg、7 mg 及び 14 mg 群が設定され、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量は、本剤 14 mg までの範囲で用量依存的に大きくなる傾向が認められ、対照群であるデュラグルチド群と本剤 7 mg 群の結果に大きな違いはなかった。また、

いずれの併用療法においても投与 52 週にわたり HbA1c の低下効果が維持されており、併用薬の種類による大きな違いはなかった（表 35、図 2）。

国際共同第 III 相併用療法長期投与試験（4222 試験）においては、Met のみ、又は Met と SU との併用下での本剤の有効性が検討された。その結果、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量について、本剤 7 mg 及び 14 mg 群では対照群であるシタグリプチン群（100 mg）に対する非劣性が示されたが、本剤 3 mg 群ではシタグリプチン群に対する非劣性は示されなかった。また、長期投与時の HbA1c の低下効果は維持され（表 43、図 3）、併用薬別の HbA1c 変化量は表 56 のとおりであり、いずれの部分集団においても本剤の用量に依存した HbA1c の低下が認められた。

表 56 併用薬別のベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量（4222 試験：FAS）

	本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群	シタグリプチン群
Met のみ併用	-0.6±0.9 (233 例)	-1.1±1.1 (234 例)	-1.4±1.0 (232 例)	-0.8±0.9 (239 例)
Met 及び SU 併用	-0.5±1.0 (202 例)	-1.1±1.1 (204 例)	-1.3±1.0 (204 例)	-0.7±0.9 (207 例)

平均値±標準偏差、レスキュー治療後又は治験薬投与中止後のデータを含む

4222 試験における日本人部分集団の有効性について、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量は全集団と同様の傾向が認められた（表 42）。被験者背景については、全集団と比較して日本人部分集団において女性の割合が少なく、BMI の平均値が低く、前治療に Met のみを使用していた被験者の割合が高い傾向が認められたが、本剤の有効性に大きな影響を及ぼす因子はなかった。また、日本人部分集団での Met のみの併用例におけるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は、本剤 3 mg 群 -0.7%±0.9% (38 例)、本剤 7 mg 群 -1.2±1.1% (39 例)、本剤 14 mg 群 -1.5±0.9% (37 例)、シタグリプチン群 -0.8±0.9% (39 例) であり、全集団と大きな違いは認められなかった。

国際共同第 III 相併用療法長期投与試験（4224 試験）においては、Met のみ、又は Met と SGLT-2 阻害薬との併用下での本剤の有効性が検討された。その結果、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量について、本剤 14 mg 群のプラセボ群に対する優越性、及び本剤 14 mg 群のリラグルチド群（1.8 mg）に対する非劣性が示され、長期投与時の HbA1c の低下効果は維持された（表 47、図 4）。併用薬別の HbA1c 変化量は表 57 のとおりであり、本剤 14 mg 群及びリラグルチド群において、いずれの部分集団でも HbA1c の低下が認められた。

表 57 併用薬別のベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量（4224 試験：FAS）

	プラセボ群	本剤 14 mg 群	リラグルチド群
Met のみ併用	-0.1±0.7 (99 例)	-1.3±0.9 (207 例)	-1.2±1.0 (201 例)
Met 及び SGLT-2i 併用	-0.1±0.7 (35 例)	-1.2±0.8 (71 例)	-1.1±0.8 (71 例)

平均値±標準偏差、レスキュー治療後又は治験薬投与中止後のデータを含む

SGLT-2i : SGLT-2 阻害薬

4224 試験における日本人部分集団の有効性について、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量は、本剤 14 mg 群でプラセボ群と比較して大きく、全集団と同様の傾向が認められた（表 47）。被験者背景については、全集団と比較して日本人部分集団において女性の割合が少なく、BMI の平均値が低い傾向が認められたが、本剤の有効性に大きな影響を及ぼす因子はなかった。

インスリン療法下での本剤の有効性については、国際共同第 III 相インスリン併用試験（4280 試験）において検討された。インスリン又はインスリン及び Met の併用下において、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量について、いずれの本剤群（3 mg、7 mg 及び 14 mg）もプラセボ群に対する優越性が示され（表 50）、長期投与時の HbA1c の低下効果は維持された（表 51、図 5）。また、インスリ

ンの併用療法別の HbA1c 変化量は表 58 のとおりであり、いずれの部分集団においても本剤の用量に依存した HbA1c の低下が認められた。

表 58 インスリンの併用療法の違いによるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量 (4280 試験 : FAS)

	プラセボ群	本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群
Basal インスリン	-0.1±1.0 (78 例)	-0.5±1.1 (76 例)	-1.0±1.2 (73 例)	-1.6±0.9 (73 例)
Basal-Bolus インスリン	-0.1±0.8 (67 例)	-0.5±1.1 (67 例)	-0.9±1.1 (71 例)	-1.1±1.0 (68 例)
混合型/配合溶解インスリン	-0.2±0.7 (31 例)	-0.8±0.9 (33 例)	-1.0±1.1 (30 例)	-1.1±1.2 (32 例)

平均値±標準偏差、レスキー治療後又は治験薬投与中止後のデータを含む

4280 試験における日本人部分集団の有効性について、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量は全集団と同様の傾向が認められた（表 50）。被験者背景については、全集団と比較して日本人部分集団において女性の割合が少なく、BMI の平均値が低く、インスリン 1 日投与量が低い傾向が認められたが、本剤の有効性に大きな影響を及ぼす因子はなかった。

以上より、本剤の各併用療法における有効性は示されており、日本人においてもその有効性は期待できると考える。

機構は、以下の試験成績等を確認し、各併用療法における本剤の有効性は期待できると判断する。

- 国内第 III 相併用療法長期投与試験 (4282 試験) においては、SU、グリニド、TZD、α-GI 及び SGLT-2 阻害薬との併用が検討され、その結果、本剤群においていずれの併用療法下でも HbA1c 変化量について用量依存的に大きくなる傾向が認められており、対照群であるデュラグルチド 0.75 mg と比較して、点推定値での比較ではいずれの併用療法下でも概ね本剤 7 mg 群と同程度であったこと。
- 国際共同第 III 相試験（4222 及び 4224 試験）において、Met のみ又は Met と SU の併用下、並びに Met のみ又は Met と SGLT-2 阻害薬の併用下での本剤の有効性が検討され、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量について、4222 試験では本剤 7 mg 及び 14 mg 群で対照群であるシタグリップチン群に対する非劣性が、4224 試験では本剤 14 mg 群で対照群であるリラグルチド群に対する非劣性が示されていること。
- 国際共同第 III 相インスリン併用試験 (4280 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、プラセボ群に対する本剤 3 mg、7 mg、14 mg 群の優越性が示されていること。
- 国際共同試験として実施された 4222、4224 及び 4280 試験において、日本人部分集団での結果は全集団の結果と大きな違いはなく、一部の被験者背景の分布に違いが認められたものの、本剤の有効性に影響を及ぼす因子はなかったこと。

なお、4222 試験において本剤 3 mg 群でシタグリップチン群 (100 mg) に対する非劣性が示されなかつたことについて、シタグリップチンの本邦における通常用量は 50 mg であることから、当該結果を以て日本人に対する本剤 3 mg 投与時の有効性を否定するものではないと考える（本剤の用法・用量の検討については「7.R.5 用法及び用量について」の項を参照）。

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 II/III 相単独療法試験 (4281 試験) 及び国際共同第 III 相単独療法試験 (4233 試験) における単独療法の有害事象の発現状況は表 59 及び表 60、国内第 III 相併用療法長期投与試験 (4282 試験)、国際共同第 III 相併用療法長期投与試験 (4222 試験)、国際共同第

III 相併用療法長期投与試験（4224 試験）及び国際共同第 III 相インスリン併用試験（4280 試験）における各併用療法の有害事象の発現状況は表 61～表 64 のとおりであった。本剤における安全性上の大きな懸念は認められず、単独療法と各併用療法との間で安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。4233、4222、4224 及び 4280 試験において、日本人部分集団及び全集団における投与群間、並びに日本人部分集団と全集団との間で、安全性プロファイルに大きな違いはなかった。

表 59 単独療法における有害事象の発現状況（4281 試験：安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (49 例)	本剤 3 mg 群 (49 例)	本剤 7 mg 群 (49 例)	本剤 14 mg 群 (48 例)	リラグルチド群 (48 例)
すべての有害事象	79.6 (39)	75.5 (37)	75.5 (37)	70.8 (34)	66.7 (32)
すべての副作用	14.3 (7)	34.7 (17)	26.5 (13)	35.4 (17)	37.5 (18)
重篤な有害事象	6.1 (3)	4.1 (2)	6.1 (3)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	2.0 (1)	2.0 (1)	4.2 (2)	0 (0)
胃腸障害 (SOC)	20.4 (10) [21]	34.7 (17) [63]	36.7 (18) [72]	33.3 (16) [40]	37.5 (18) [57]
すべての低血糖 ^{a)}	4.1 (2) [6]	2.0 (1) [2]	6.1 (3) [6]	4.2 (2) [10]	10.4 (5) [10]
重大な又は血糖値確定低血糖 ^{b)}	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	4.2 (2) [4]

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

a) 2013 年の米国糖尿病学会の低血糖分類における重大な低血糖（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）、症候性低血糖（低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合）、無症候性低血糖（低血糖症状は認められないが、血糖値が 70 mg/dL 以下の場合）、血糖値が確認できない症候性低血糖（低血糖症状が認められるが、血糖値は測定されていない場合）、相対的な血糖低下による低血糖症（被験者により低血糖の症状が報告され、低血糖症が認められると解釈するが、血糖値は 70 mg/dL 超の場合）

b) 重大な低血糖、又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が 56 mg/dL 未満の場合

表 60 単独療法における有害事象の発現状況（4233 試験 日本人部分集団及び全集団：安全性解析対象集団）

	日本人部分集団 (116 例)				全集団 (703 例)			
	プラセボ群 (30 例)	本剤 3 mg 群 (29 例)	本剤 7 mg 群 (29 例)	本剤 14 mg 群 (28 例)	プラセボ群 (178 例)	本剤 3 mg 群 (175 例)	本剤 7 mg 群 (175 例)	本剤 14 mg 群 (175 例)
すべての有害事象	40.0 (12)	51.7 (15)	55.2 (16)	64.3 (18)	55.6 (99)	57.7 (101)	53.1 (93)	56.6 (99)
すべての副作用	10.0 (3)	20.7 (6)	20.7 (6)	39.3 (11)	15.2 (27)	20.0 (35)	21.7 (38)	30.3 (53)
重篤な有害事象	3.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (8)	2.9 (5)	1.7 (3)	1.1 (2)
投与中止に至った有害事象	3.3 (1)	0 (0)	3.4 (1)	7.1 (2)	2.2 (4)	2.3 (4)	4.0 (7)	7.4 (13)
胃腸障害 (SOC)	13.3 (4) [23]	20.7 (6) [60]	6.9 (2) [29]	32.1 (9) [113]	16.9 (30) [45]	25.1 (44) [84]	18.3 (32) [78]	31.4 (55) [113]
すべての低血糖 ^{a)}	0 (0) [0]	3.4 (1) [6]	10.3 (3) [29]	0 (0) [0]	1.1 (2) [3]	8.6 (15) [22]	6.3 (11) [14]	4.0 (7) [8]
重大な又は血糖値確定低血糖 ^{b)}	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1.1 (2) [2]	3.4 (6) [6]	1.1 (2) [2]	0.6 (1) [1]

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

a) 及び b) 表 59 の脚注 a) 及び b)

表 61 併用療法別の有害事象の発現状況 (4282 試験 : 安全性解析対象集団)

	SU 併用				グリニド併用			
	本剤 3 mg 群 (42 例)	本剤 7 mg 群 (42 例)	本剤 14 mg 群 (42 例)	デュラグルチド群 (21 例)	本剤 3 mg 群 (22 例)	本剤 7 mg 群 (22 例)	本剤 14 mg 群 (22 例)	デュラグルチド群 (11 例)
すべての有害事象	85.7 (36)	81.0 (34)	90.5 (38)	90.5 (19)	81.8 (18)	86.4 (19)	95.5 (21)	90.9 (10)
すべての副作用	45.2 (19)	45.2 (19)	66.7 (28)	57.1 (12)	22.7 (5)	40.9 (9)	36.4 (8)	54.5 (6)
重篤な有害事象	7.1 (3)	4.8 (2)	4.8 (2)	0 (0)	4.5 (1)	4.5 (1)	4.5 (1)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	2.4 (1)	4.8 (2)	9.5 (4)	9.5 (2)	0 (0)	9.1 (2)	4.5 (1)	0 (0)
胃腸障害 (SOC)	38.1 (16) [60]	47.6 (20) [76]	61.9 (26) [85]	52.4 (11) [64]	18.2 (4) [25]	31.8 (7) [79]	59.1 (13) [79]	72.7 (8) [152]
すべての低血糖 ^{a)}	19.0 (8) [55]	38.1 (16) [92]	33.3 (14) [70]	28.6 (6) [44]	22.7 (5) [21]	13.6 (3) [26]	31.8 (7) [53]	18.2 (2) [25]
重大な又は血糖値確定低血糖 ^{b)}	7.1 (3) [9]	7.1 (3) [7]	16.7 (7) [19]	4.8 (1) [5]	0 (0) [0]	4.5 (1) [9]	9.1 (2) [9]	0 (0) [0]
	α -GI 併用				TZD 併用			
	本剤 3 mg 群 (22 例)	本剤 7 mg 群 (22 例)	本剤 14 mg 群 (22 例)	デュラグルチド群 (11 例)	本剤 3 mg 群 (23 例)	本剤 7 mg 群 (23 例)	本剤 14 mg 群 (22 例)	デュラグルチド群 (11 例)
すべての有害事象	50.0 (11)	81.8 (18)	77.3 (17)	72.7 (8)	82.6 (19)	69.6 (16)	68.2 (15)	72.7 (8)
すべての副作用	13.6 (3)	27.3 (6)	45.5 (10)	9.1 (1)	65.2 (15)	21.7 (5)	40.9 (9)	18.2 (2)
重篤な有害事象	4.5 (1)	4.5 (1)	9.1 (2)	9.1 (1)	13.0 (3)	0 (0)	4.5 (1)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	4.5 (1)	13.6 (3)	0 (0)	13.0 (3)	8.7 (2)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害 (SOC)	9.1 (2) [12]	36.4 (8) [43]	40.9 (9) [101]	9.1 (1) [8]	56.5 (13) [84]	30.4 (7) [46]	40.9 (9) [47]	18.2 (2) [17]
すべての低血糖 ^{a)}	0 (0) [0]	22.7 (5) [30]	4.5 (1) [5]	18.2 (2) [25]	0 (0) [0]	4.3 (1) [4]	13.6 (3) [21]	9.1 (1) [8]
重大な又は血糖値確定低血糖 ^{b)}	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]
	SGLT-2i 併用							
	本剤 3 mg 群 (22 例)	本剤 7 mg 群 (23 例)	本剤 14 mg 群 (22 例)	デュラグルチド群 (11 例)				
すべての有害事象	77.3 (17)	82.6 (19)	90.9 (20)	72.7 (8)				
すべての副作用	22.7 (5)	34.8 (8)	54.5 (12)	45.5 (5)				
重篤な有害事象	4.5 (1)	0 (0)	4.5 (1)	0 (0)				
投与中止に至った有害事象	0 (0)	4.3 (1)	0 (0)	0 (0)				
胃腸障害 (SOC)	22.7 (5) [46]	39.1 (9) [70]	59.1 (13) [93]	36.4 (4) [50]				
すべての低血糖 ^{a)}	4.5 (1) [4]	4.3 (1) [8]	9.1 (2) [13]	18.2 (2) [25]				
重大な又は血糖値確定低血糖 ^{b)}	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]				

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

SGLT-2i : SGLT-2 阻害薬

a)及び b) 表 59 の脚注 a)及び b)

表 62 Met のみ又は Met と SU の併用下の有害事象の発現状況（4222 試験　日本人部分集団及び全集団：安全性解析対象集団）

	日本人部分集団（207 例）				全集団（1863 例）			
	本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群	シタグリブチン群	本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群	シタグリブチン群
例数	52 例	52 例	51 例	52 例	466 例	465 例	465 例	466 例
	40 例	39 例	38 例	40 例	246 例	247 例	245 例	248 例
	12 例	13 例	13 例	12 例	220 例	217 例	220 例	218 例
すべての有害事象	75.0 (39)	88.5 (46)	84.3 (43)	90.4 (47)	79.4 (370)	78.2 (363)	79.6 (370)	83.3 (388)
	75.0 (30)	97.4 (38)	84.2 (32)	92.5 (37)	80.9 (199)	82.2 (203)	80.4 (197)	85.9 (213)
	75.0 (9)	61.5 (8)	84.6 (11)	83.3 (10)	77.7 (171)	73.7 (160)	78.6 (173)	80.3 (175)
すべての副作用	26.9 (14)	40.4 (21)	62.7 (32)	28.8 (15)	27.9 (130)	34.3 (159)	42.6 (198)	31.1 (145)
	30.0 (12)	46.2 (18)	63.2 (24)	30.0 (12)	32.5 (80)	36.0 (89)	46.5 (114)	31.9 (79)
	16.7 (2)	23.1 (3)	61.5 (8)	25.0 (3)	22.7 (50)	32.3 (70)	38.2 (84)	30.3 (66)
重篤な有害事象	7.7 (4)	13.5 (7)	11.8 (6)	3.8 (2)	13.7 (64)	10.1 (47)	9.5 (44)	12.4 (58)
	10.0 (4)	7.7 (3)	10.5 (4)	5.0 (2)	15.0 (37)	10.9 (27)	6.5 (16)	10.9 (27)
	0 (0)	30.8 (4)	15.4 (2)	0 (0)	12.3 (27)	9.2 (20)	12.7 (28)	14.2 (31)
投与中止に至った有害事象	3.8 (2)	9.6 (5)	15.7 (8)	1.9 (1)	5.6 (26)	5.8 (27)	11.6 (54)	5.2 (24)
	5.0 (2)	10.3 (4)	13.2 (5)	2.5 (1)	7.3 (18)	5.7 (14)	11.4 (28)	7.3 (18)
	0 (0)	7.7 (1)	23.1 (3)	0 (0)	3.6 (8)	6.0 (13)	11.8 (26)	2.8 (6)
胃腸障害 (SOC)	44.2 (23) [49]	48.1 (25) [71]	64.7 (33) [106]	38.5 (20) [44]	32.2 (150) [47]	35.3 (164) [57]	42.2 (196) [74]	32.2 (150) [45]
	45.0 (18) [53]	51.3 (20) [74]	65.8 (25) [104]	45.0 (18) [50]	36.6 (90) [56.0]	36.8 (91) [63.3]	46.5 (114) [87.7]	34.7 (86) [47.9]
	41.7 (5) [37]	38.5 (5) [62]	61.5 (8) [112]	16.7 (2) [26]	27.3 (60) [37.3]	33.6 (73) [49.4]	37.3 (82) [58.5]	29.4 (64) [42.7]
すべての低血糖 ^{a)}	9.6 (5) [9]	9.6 (5) [10]	29.4 (15) [43]	17.3 (9) [27]	21.9 (102) [50]	23.3 (108) [54]	28.2 (131) [88]	24.0 (112) [59]
	10.0 (4) [10]	10.3 (4) [12]	21.1 (8) [16]	10.0 (4) [10]	11.8 (29) [15]	14.2 (35) [19]	15.5 (38) [65]	11.3 (28) [12]
	8.3 (1) [5]	7.7 (1) [5]	53.8 (7) [130]	41.7 (5) [84]	33.2 (73) [88]	33.6 (73) [93]	42.3 (93) [113]	38.5 (84) [111]
重大な又は血糖値確定低血糖 ^{b)}	0 (0) [0]	5.8 (3) [4]	7.8 (4) [6]	3.8 (2) [5]	7.1 (33) [12]	8.0 (37) [11]	10.1 (47) [13]	10.5 (49) [14]
	0 (0) [0]	5.1 (2) [3]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	2.0 (5) [1]	3.6 (9) [3]	3.3 (8) [2]	2.4 (6) [2]
	0 (0) [0]	7.7 (1) [5]	30.8 (4) [24]	16.7 (2) [21]	12.7 (28) [24]	12.9 (28) [21]	17.7 (39) [26]	19.7 (43) [28]

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

上段から、全体（Met のみ又は Met と SU 併用）集団、Met のみ併用例、Met と SU 併用例の結果を記載

a)及び b) 表 59 の脚注 a)及び b)

表 63 Met のみ又は Met と SGLT-2 阻害薬の併用下の有害事象の発現状況 (4224 試験 日本人部分集団及び全集団：安全性解析対象集団)

	日本人部分集団 (75 例)			全集団 (711 例)		
	プラセボ群	本剤 14 mg 群	リラグルチド群	プラセボ群	本剤 14 mg 群	リラグルチド群
例数	15 例	31 例	29 例	142 例	285 例	284 例
	10 例	19 例	17 例	106 例	211 例	211 例
	5 例	12 例	12 例	36 例	74 例	73 例
すべての有害事象	66.7 (10)	90.3 (28)	89.7 (26)	66.9 (95)	80.4 (229)	74.3 (211)
	60.0 (6)	94.7 (18)	94.1 (16)	60.4 (64)	77.7 (164)	72.5 (153)
	80.0 (4)	83.3 (10)	83.3 (10)	86.1 (31)	87.8 (65)	79.5 (58)
すべての副作用	20.0 (3)	38.7 (12)	55.2 (16)	19.7 (28)	38.6 (110)	33.5 (95)
	10.0 (1)	31.6 (6)	47.1 (8)	18.9 (20)	37.9 (80)	32.2 (68)
	40.0 (2)	50.0 (6)	66.7 (8)	22.2 (8)	40.5 (30)	45.2 (33)
重篤な有害事象	0 (0)	3.2 (1)	3.4 (1)	10.6 (15)	10.9 (31)	7.7 (22)
	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.3 (13)	9.0 (19)	8.1 (17)
	0 (0)	8.3 (1)	8.3 (1)	5.6 (2)	16.2 (12)	6.8 (5)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	3.2 (1)	3.4 (1)	3.5 (5)	10.9 (31)	9.2 (26)
	0 (0)	5.3 (1)	5.9 (1)	4.7 (5)	10.9 (23)	8.5 (18)
	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10.8 (8)	11.0 (8)
胃腸障害 (SOC)	26.7 (4) [44]	45.2 (14) [68]	44.8 (13) [94]	23.9 (34) [34]	43.9 (125) [111]	34.2 (97) [83]
	20.0 (2) [38.0]	42.1 (8) [68.4]	35.3 (6) [56.6]	23.6 (25) [34.2]	41.7 (88) [107.5]	30.8 (65) [67.6]
	40.0 (2) [54.5]	50.0 (6) [68.5]	58.3 (7) [144.0]	25.0 (9) [34.4]	50.0 (37) [121.5]	43.8 (32) [129.1]
すべての低血糖 ^{a)}	6.7 (1) [12]	22.6 (7) [53]	17.2 (5) [19]	5.6 (8) [11]	9.5 (27) [18]	13.7 (39) [27]
	10.0 (1) [19]	15.8 (3) [58]	11.8 (2) [11]	4.7 (5) [9]	10.9 (23) [21]	15.2 (32) [27]
	0 (0) [0]	33.3 (4) [46]	25.0 (3) [30]	8.3 (3) [16]	5.4 (4) [8]	9.6 (7) [24]
重大な又は血糖値確定低血糖 ^{b)}	0 (0) [0]	3.2 (1) [3]	6.9 (2) [10]	2.1 (3) [2]	0.7 (2) [1]	3.5 (10) [4]
	0 (0) [0]	0 (0) [0]	5.9 (1) [6]	1.9 (2) [2]	0.5 (1) [0]	4.3 (9) [5]
	0 (0) [0]	8.3 (1) [8]	8.3 (1) [15]	2.8 (1) [3]	1.4 (1) [1]	1.4 (1) [3]

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

上段から、全体 (Met のみ又は Met と SGLT-2 阻害薬併用) 集団、Met のみ併用例、Met と SGLT-2 阻害薬併用例の結果を記載
a)及び b) 表 59 の脚注 a)及び b)

表 64 インスリン療法下の有害事象の発現状況（4280 試験 日本人部分集団及び全集団：安全性解析対象集団）

	日本人部分集団（194 例）				全集団（731 例）			
	プラセボ群	本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群	プラセボ群	本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群
例数	50 例	49 例	48 例	47 例	184 例	184 例	181 例	181 例
	23 例	23 例	22 例	22 例	80 例	77 例	76 例	76 例
	15 例	15 例	15 例	14 例	72 例	71 例	73 例	70 例
	12 例	11 例	11 例	11 例	32 例	36 例	32 例	35 例
すべての有害事象	88.0 (44)	79.6 (39)	91.7 (44)	87.2 (41)	75.5 (139)	74.5 (137)	78.5 (142)	83.4 (151)
	82.6 (19)	73.9 (17)	90.9 (20)	86.4 (19)	70.0 (56)	64.9 (50)	76.3 (58)	81.6 (62)
	100 (15)	86.7 (13)	93.3 (14)	92.9 (13)	79.2 (57)	87.3 (62)	82.2 (60)	87.1 (61)
	83.3 (10)	81.8 (9)	90.9 (10)	81.8 (9)	81.3 (26)	69.4 (25)	75.0 (24)	80.0 (28)
すべての副作用	30.0 (15)	28.6 (14)	62.5 (30)	51.1 (24)	23.9 (44)	32.1 (59)	47.5 (86)	49.7 (90)
	30.4 (7)	26.1 (6)	50.0 (11)	31.8 (7)	25.0 (20)	28.6 (22)	47.4 (36)	40.8 (31)
	33.3 (5)	26.7 (4)	80.0 (12)	78.6 (11)	19.4 (14)	40.8 (29)	47.9 (35)	52.9 (37)
	25.0 (3)	36.4 (4)	63.6 (7)	54.5 (6)	31.3 (10)	22.2 (8)	46.9 (15)	62.9 (22)
重篤な有害事象	12.0 (6)	14.3 (7)	10.4 (5)	0 (0)	9.2 (17)	13.6 (25)	10.5 (19)	6.6 (12)
	8.7 (2)	17.4 (4)	4.5 (1)	0 (0)	3.8 (3)	7.8 (6)	6.6 (5)	6.6 (5)
	0 (0)	13.3 (2)	6.7 (1)	0 (0)	11.1 (8)	22.5 (16)	12.3 (9)	5.7 (4)
	33.3 (4)	9.1 (1)	27.3 (3)	0 (0)	18.8 (6)	8.3 (3)	15.6 (5)	8.6 (3)
投与中止に至った有害事象	2.0 (1)	2.0 (1)	8.3 (4)	17.0 (8)	2.7 (5)	7.1 (13)	8.8 (16)	13.3 (24)
	4.3 (1)	4.3 (1)	4.5 (1)	13.6 (3)	2.5 (2)	5.2 (4)	10.5 (8)	11.8 (9)
	0 (0)	0 (0)	13.3 (2)	14.3 (2)	2.8 (2)	11.3 (8)	8.2 (6)	10.0 (7)
	0 (0)	0 (0)	9.1 (1)	27.3 (3)	3.1 (1)	2.8 (1)	6.3 (2)	22.9 (8)
胃腸障害 (SOC)	42.0 (21) [67]	34.7 (17) [49]	60.4 (29) [125]	57.4 (27) [126]	25.5 (47) [42]	39.1 (72) [71]	44.8 (81) [91]	50.3 (91) [138]
	43.5 (10) [68.0]	39.1 (9) [48.8]	50.0 (11) [101.7]	45.5 (10) [59.4]	27.5 (22) [40.8]	36.4 (28) [66.9]	44.7 (34) [92.5]	46.1 (35) [117.0]
	46.7 (7) [91.3]	33.3 (5) [48.6]	73.3 (11) [152.8]	78.6 (11) [199.5]	22.2 (16) [43.6]	49.3 (35) [81.4]	42.5 (31) [84.9]	50.0 (35) [105.5]
	33.3 (4) [32.4]	27.3 (3) [49.8]	63.6 (7) [131.0]	54.5 (6) [177.6]	28.1 (9) [42.6]	25.0 (9) [62.3]	50.0 (16) [101.6]	60.0 (21) [272.8]
すべての低血糖 ^{a)}	66.0 (33) [494]	69.4 (34) [550]	60.4 (29) [480]	66.0 (31) [401]	57.6 (106) [423]	59.2 (109) [478]	55.2 (100) [452]	58.0 (105) [476]
	56.5 (13) [296]	56.5 (13) [321]	54.5 (12) [416]	54.5 (12) [265]	48.8 (39) [234]	48.1 (37) [274]	47.4 (36) [371]	50.0 (38) [327]
	73.3 (11) [761]	73.3 (11) [991]	80.0 (12) [611]	92.9 (13) [650]	63.9 (46) [678]	73.2 (52) [806]	71.2 (52) [605]	71.4 (50) [703]
	75.0 (9) [542]	90.9 (10) [415]	45.5 (5) [428]	54.5 (6) [355]	65.6 (21) [331]	55.6 (20) [314]	37.5 (12) [279]	48.6 (17) [313]
重大な又は血糖値確定低血糖 ^{b)}	32.0 (16) [97]	36.7 (18) [147]	25.0 (12) [71]	23.4 (11) [59]	33.2 (61) [116]	35.9 (66) [135]	28.2 (51) [120]	30.9 (56) [106]
	26.1 (6) [48]	17.4 (4) [28]	13.6 (3) [46]	9.1 (2) [23]	25.0 (20) [48]	16.9 (13) [51]	19.7 (15) [64]	17.1 (13) [39]
	26.7 (4) [177]	60.0 (9) [347]	46.7 (7) [113]	57.1 (8) [140]	40.3 (29) [218]	57.7 (41) [237]	41.1 (30) [194]	50.0 (35) [188]
	50.0 (6) [89]	45.5 (5) [116]	18.2 (2) [61]	9.1 (1) [22]	37.5 (12) [58]	33.3 (12) [127]	18.8 (6) [79]	22.9 (8) [87]

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

上段から、全体（インスリン併用）集団、Basal インスリン、Basal-Bolus インスリン、混合型/配合溶解インスリンの結果を記載

a)及び b) 表 59 の脚注 a)及び b)

また、国際共同試験（4233、4222、4224 及び 4280 試験）において、日本人部分集団と全集団の間で違いが認められた被験者背景別に、有害事象の発現状況を検討した結果、日本人部分集団及び全集団のいずれにおいても、背景因子による発現状況に大きな違いは認められなかった（表 65～表 68）。

表 65 性別、年齢、BMI 及び糖尿病罹病期間の違いによる有害事象の発現状況（4233 試験 日本人部分集団及び全集団：安全性解析対象集団）

項目	日本人部分集団（116 例）				全集団（703 例）			
	プラセボ群 (30 例)	本剤 3 mg 群 (29 例)	本剤 7 mg 群 (29 例)	本剤 14 mg 群 (28 例)	プラセボ群 (178 例)	本剤 3 mg 群 (175 例)	本剤 7 mg 群 (175 例)	本剤 14 mg 群 (175 例)
すべての有害事象								
性別	男性	38.9 (7)	45.0 (9)	52.9 (9)	56.3 (9)	50.6 (45)	48.3 (43)	50.5 (47)
	女性	41.7 (5)	66.7 (6)	58.3 (7)	75.0 (9)	60.7 (54)	67.4 (58)	56.1 (46)
年齢	65 歳未満	40.0 (8)	61.1 (11)	62.5 (10)	55.6 (10)	54.5 (79)	56.6 (77)	54.1 (73)
	65 歳以上	44.4 (4)	37.5 (3)	46.2 (6)	80.0 (8)	58.6 (17)	66.7 (22)	48.6 (17)
	75 歳未満	0 (0)	33.3 (1)	0 (0)	0 (0)	75.0 (3)	33.3 (2)	60.0 (3)
	75 歳以上	0 (0)	33.3 (1)	0 (0)	0 (0)	75.0 (3)	33.3 (2)	50.0 (1)
BMI (kg/m ²)	25 未満	41.2 (7)	42.9 (6)	53.3 (8)	64.7 (11)	41.7 (10)	50.0 (12)	45.5 (10)
	25 以上 30 未満	37.5 (3)	58.3 (7)	54.5 (6)	100 (6)	51.1 (23)	64.6 (31)	60.0 (33)
	30 以上 35 未満	50.0 (2)	66.7 (2)	100 (2)	25.0 (1)	57.8 (37)	60.8 (31)	50.9 (28)
	35 以上	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	64.4 (29)	51.9 (27)	51.2 (22)
糖尿病 罹病期間	10 年未満	40.0 (8)	56.5 (13)	55.6 (10)	69.6 (16)	57.1 (93)	60.5 (95)	54.2 (84)
	10 年以上	40.0 (4)	33.3 (2)	54.5 (6)	40.0 (2)	40.0 (6)	33.3 (6)	45.0 (9)

発現割合% (発現例数)

表 66 性別、BMI 及び糖尿病前治療薬の違いによる有害事象の発現状況（4222 試験 日本人部分集団及び全集団：安全性解析対象集団）

項目	日本人部分集団（207 例）				全集団（1861 例）			
	本剤 3 mg 群 (52 例)	本剤 7 mg 群 (52 例)	本剤 14 mg 群 (51 例)	シタグリブチ ン群 (52 例)	本剤 3 mg 群 (466 例)	本剤 7 mg 群 (464 例)	本剤 14 mg 群 (465 例)	シタグリブチ ン群 (466 例)
すべての有害事象								
性別	男性	67.7 (21)	87.2 (34)	78.8 (26)	90.3 (28)	78.7 (200)	81.6 (199)	77.7 (192)
	女性	85.7 (18)	92.3 (12)	94.4 (17)	90.5 (19)	80.2 (170)	74.5 (164)	81.7 (178)
BMI (kg/m ²)	25 未満	79.2 (19)	87.0 (20)	90.5 (19)	81.3 (13)	84.4 (38)	85.4 (41)	85.7 (42)
	25 以上 30 未満	72.2 (13)	89.5 (17)	76.5 (13)	95.7 (22)	79.5 (105)	78.5 (102)	82.1 (110)
	30 以上 35 未満	71.4 (5)	88.9 (8)	83.3 (10)	88.9 (8)	79.6 (113)	78.3 (101)	75.4 (107)
	35 以上	66.7 (2)	100 (1)	100 (1)	100 (4)	77.6 (114)	75.8 (119)	79.3 (111)
糖尿病 前治療薬	Met のみ	75.0 (30)	97.4 (38)	84.2 (32)	92.5 (37)	80.9 (199)	82.2 (203)	80.4 (197)
	Met 及び SU	75.0 (9)	61.5 (8)	84.6 (11)	83.3 (10)	77.7 (171)	73.7 (160)	78.6 (173)

発現割合% (発現例数)

表 67 性別及び BMI の違いによる有害事象の発現状況（4224 試験 日本人部分集団及び全集団：安全性解析対象集団）

項目	日本人部分集団（75 例）			全集団（711 例）		
	プラセボ群 (15 例)	本剤 14 mg 群 (31 例)	リラグルチド群 (29 例)	プラセボ群 (142 例)	本剤 14 mg 群 (285 例)	リラグルチド群 (284 例)
すべての有害事象						
性別	男性	60.0 (6)	91.3 (21)	89.5 (17)	66.2 (49)	78.9 (116)
	女性	80.0 (4)	87.5 (7)	90.0 (9)	67.6 (46)	81.9 (113)
BMI (kg/m ²)	25 未満	50.0 (3)	91.7 (11)	87.5 (7)	38.5 (5)	76.2 (16)
	25 以上 30 未満	83.3 (5)	88.9 (8)	90.0 (9)	81.8 (27)	80.9 (72)
	30 以上 35 未満	66.7 (2)	85.7 (6)	87.5 (7)	65.4 (34)	84.1 (74)
	35 以上	0 (0)	100 (3)	100 (3)	65.9 (29)	77.0 (67)

発現割合% (発現例数)

表 68 性別及び BMI の違いによる有害事象の発現状況（4280 試験 日本人部分集団及び全集団：安全性解析対象集団）

項目	日本人部分集団（194 例）				全集団（730 例）			
	プラセボ群 (50 例)	本剤 3 mg 群 (49 例)	本剤 7 mg 群 (48 例)	本剤 14 mg 群 (47 例)	プラセボ群 (184 例)	本剤 3 mg 群 (184 例)	本剤 7 mg 群 (181 例)	本剤 14 mg 群 (181 例)
すべての有害事象								
性別	男性	84.2 (32)	70.0 (21)	87.5 (28)	87.1 (27)	74.3 (78)	67.6 (69)	82.4 (84)
	女性	100 (12)	94.7 (18)	100 (16)	87.5 (14)	77.2 (61)	82.9 (68)	73.4 (58)
BMI (kg/m ²)	25 未満	96.0 (24)	72.0 (18)	90.9 (20)	90.5 (19)	88.9 (32)	70.3 (26)	86.7 (26)
	25 以上 30 未満	87.5 (14)	86.4 (19)	90.9 (20)	81.0 (17)	76.6 (36)	79.6 (43)	77.4 (48)
	30 以上 35 未満	71.4 (5)	100 (2)	100 (3)	100 (4)	73.2 (41)	71.4 (35)	73.3 (33)
	35 以上	50.0 (1)	0 (0)	100 (1)	100 (1)	66.7 (30)	75.0 (33)	79.5 (35)

発現割合% (発現例数)

機構は、以下のように考える。単独療法下で実施された 4281 及び 4233 試験の結果、本剤 3 mg、7 mg 及び 14 mg の有害事象の発現状況に大きな差は認められておらず、4281 試験において対照群とされたリ

ラグルチド群との比較においても、懸念すべき結果は認められていない。併用療法下で実施された 4282 試験の結果、いずれの各併用療法下においても、本剤の安全性を特に懸念する結果は認められておらず、対照群であるデュラグルチド群 (0.75 mg) と比較しても、有害事象の発現状況に大きな違いは認められていない。また、4222 試験において対照群とされたシタグリプチン (100 mg) 群、及び 4224 試験において対照群とされたリラグルチド (1.8 mg) 群と比較しても特段の懸念は認められていない。インスリン療法別の有害事象の発現状況についても、4280 試験の結果からは大きな違いは認められていない。なお、国際共同試験として実施された 4233、4222、4224 及び 4280 試験において、全集団と比較して、日本人部分集団において有害事象の発現状況に異なる傾向は認められていないことも確認した。

以上の検討に加えて、本剤の作用機序、臨床試験成績等を踏まえて本剤投与時に注目すべき有害事象に関しても以下に個別に検討した結果、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤の安全性は 14 mg までの範囲で許容可能と判断した。なお、一部の試験において、投与中止に至った有害事象、胃腸障害について、特に本剤 14 mg 群で他の用量群に比べて発現割合が高い傾向が認められたことに関しては、「7.R.5 用法及び用量について」の項で議論する。

7.R.2.1 低血糖

申請者は、以下のように説明している。単独療法 (4281 及び 4233 試験) での低血糖の発現状況は表 69 のとおりであった。両試験において、重大な又は血糖値確定低血糖²²⁾の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、対照群と本剤群で大きな違いはなく、本剤群で用量依存的な低血糖の増加は認められなかった。重大な低血糖²³⁾は、4233 試験の本剤 7 mg 群に 1 件認められたのみであった。

表 69 単独療法における低血糖の発現状況 (安全性解析対象集団)

4281 試験					
	プラセボ群 (49 例)	本剤 3 mg 群 (49 例)	本剤 7 mg 群 (49 例)	本剤 14 mg 群 (48 例)	リラグルチド群 (48 例)
すべての低血糖 ^{a)}	4.1 (2) [6]	2.0 (1) [2]	6.1 (3) [6]	4.2 (2) [10]	10.4 (5) [10]
重大な低血糖 ^{b)}	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]
重大な又は血糖値確定低血糖 ^{c)}	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	4.2 (2) [4]
重大な又は血糖値確定夜間低血糖 ^{c,d)}	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	2.1 (1) [2]
4233 試験					
	プラセボ群 (178 例)	本剤 3 mg 群 (175 例)	本剤 7 mg 群 (175 例)	本剤 14 mg 群 (175 例)	
すべての低血糖 ^{a)}	1.1 (2) [3]	8.6 (15) [22]	6.3 (11) [14]	4.0 (7) [8]	
重大な低血糖 ^{b)}	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0.6 (1) [1]	0 (0) [0]	
重大な又は血糖値確定低血糖 ^{c)}	1.1 (2) [2]	3.4 (6) [6]	1.1 (2) [2]	0.6 (1) [1]	
重大な又は血糖値確定夜間低血糖 ^{c,d)}	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0.6 (1) [1]	0 (0) [0]	

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

a)及び c) 表 59 の脚注 a)及び b)

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

d) 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

各併用療法 (4282、4222、4224 及び 4280 試験) での低血糖の発現状況は表 70 及び表 71 のとおりであった。いずれの試験においても、重大な又は血糖値確定低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、対照群と本剤群で大きな違いはなかった。4282 試験における各併用療法別の重大な又は血糖値確定低血糖について、SU 併用では、その他の経口血糖降下薬との併用と比較して多く発現した。4280 試験におけるインスリンとの併用療法時には、重大な又は血糖値確定低血糖が経口血糖降下薬との併用療法又は単独療法と比較して多く発現した。また、本剤群のいずれの用量においても、Basal インスリン又は混合型/配合溶解インスリンとの併用と比較して Basal-Bolus インスリンとの併用において多く発現した。なお、いずれのインスリンとの併用においても、本剤の用量に依存して発現が増加する傾向は認め

られなかつた。重篤な有害事象として報告された低血糖³⁸⁾は、4222 試験のシタグリプチン群 1 例 1 件（低血糖）及び 4280 試験の本剤 3 mg 群 2 例 2 件（低血糖性意識消失）であり、転帰は回復した。

表 70 併用療法における低血糖の発現状況（4282 試験：安全性解析対象集団）

	SU 併用				グリニド併用			
	本剤 3 mg 群 (42 例)	本剤 7 mg 群 (42 例)	本剤 14 mg 群 (42 例)	デュラグルチド群 (21 例)	本剤 3 mg 群 (22 例)	本剤 7 mg 群 (22 例)	本剤 14 mg 群 (22 例)	デュラグルチド群 (11 例)
すべての低血糖 ^{a)}	19.0 (8) [55]	38.1 (16) [92]	33.3 (14) [70]	28.6 (6) [44]	22.7 (5) [21]	13.6 (3) [26]	31.8 (7) [53]	18.2 (2) [25]
重大な低血糖 ^{b)}	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]
重大な又は血糖値確定低血糖 ^{c)}	7.1 (3) [9]	7.1 (3) [7]	16.7 (7) [19]	4.8 (1) [5]	0 (0) [0]	4.5 (1) [9]	9.1 (2) [9]	0 (0) [0]
重大な又は血糖値確定夜間低血糖 ^{c,d)}	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	4.5 (1) [4]	0 (0) [0]
	α -GI 併用				TZD 併用			
	本剤 3 mg 群 (22 例)	本剤 7 mg 群 (22 例)	本剤 14 mg 群 (22 例)	デュラグルチド群 (11 例)	本剤 3 mg 群 (23 例)	本剤 7 mg 群 (23 例)	本剤 14 mg 群 (22 例)	デュラグルチド群 (11 例)
すべての低血糖 ^{a)}	0 (0) [0]	22.7 (5) [30]	4.5 (1) [5]	18.2 (2) [25]	0 (0) [0]	4.3 (1) [4]	13.6 (3) [21]	9.1 (1) [8]
重大な低血糖 ^{b)}	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]
重大な又は血糖値確定低血糖 ^{c)}	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]
重大な又は血糖値確定夜間低血糖 ^{c,d)}	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]
	SGLT-2i 併用							
	本剤 3 mg 群 (22 例)	本剤 7 mg 群 (23 例)	本剤 14 mg 群 (22 例)	デュラグルチド群 (11 例)				
すべての低血糖 ^{a)}	4.5 (1) [4]	4.3 (1) [8]	9.1 (2) [13]	18.2 (2) [25]				
重大な低血糖 ^{b)}	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]				
重大な又は血糖値確定低血糖 ^{c)}	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]				
重大な又は血糖値確定夜間低血糖 ^{c,d)}	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]				

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

SGLT-2i : SGLT-2 阻害薬

a)～d) 表 69 の脚注 a)～d)

³⁸⁾ PT に「低血糖」の用語が含まれる事象

表 71 併用療法における低血糖の発現状況 (4222 試験、4224 試験、4280 試験：安全性解析対象集団)

	4222 試験							
	Met のみ併用				Met 及び SU			
	本剤 3 mg 群 (246 例)	本剤 7 mg 群 (247 例)	本剤 14 mg 群 (245 例)	シタグリブチ ン群 (248 例)	本剤 3 mg 群 (220 例)	本剤 7 mg 群 (217 例)	本剤 14 mg 群 (220 例)	シタグリブチ ン群 (218 例)
すべての低血糖 ^{a)}	11.8 (29) [15]	14.2 (35) [19]	15.5 (38) [65]	11.3 (28) [12]	33.2 (73) [88]	33.6 (73) [93]	42.3 (93) [113]	38.5 (84) [111]
重大な低血糖 ^{b)}	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0.4 (1) [0]	0.4 (1) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1.4 (3) [1]
重大な又は血糖値 確定低血糖 ^{c)}	2.0 (5) [1]	3.6 (9) [3]	3.3 (8) [2]	2.4 (6) [2]	12.7 (28) [24]	12.9 (28) [21]	17.7 (39) [26]	19.7 (43) [28]
重大な又は血糖値 確定夜間低血糖 ^{c,d)}	0.4 (1) [0]	0.4 (1) [0]	0.4 (1) [0]	0 (0) [0]	4.5 (10) [6]	2.3 (5) [2]	3.2 (7) [3]	3.7 (8) [3]
4224 試験								
	Met のみ併用			Met 及び SGLT-2i 併用				
	プラセボ群 (106 例)	本剤 14 mg 群 (211 例)	リラグルチド 群 (211 例)	プラセボ群 (36 例)	本剤 14 mg 群 (74 例)	リラグルチド 群 (73 例)		
すべての低血糖 ^{a)}	4.7 (5) [9]	10.9 (23) [21]	15.2 (32) [27]	8.3 (3) [16]	5.4 (4) [8]	9.6 (7) [24]		
重大な低血糖 ^{b)}	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]		
重大な又は血糖値 確定低血糖 ^{c)}	1.9 (2) [2]	0.5 (1) [0]	4.3 (9) [5]	2.8 (1) [3]	1.4 (1) [1]	1.4 (1) [3]		
重大な又は血糖値 確定夜間低血糖 ^{c,d)}	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1.4 (1) [1]		
4280 試験								
	Basal インスリン				Basal-Bolus インスリン			
	プラセボ群 (80 例)	本剤 3 mg 群 (77 例)	本剤 7 mg 群 (76 例)	本剤 14 mg 群 (76 例)	プラセボ群 (72 例)	本剤 3 mg 群 (71 例)	本剤 7 mg 群 (73 例)	本剤 14 mg 群 (70 例)
すべての低血糖 ^{a)}	48.8 (39) [234]	48.1 (37) [274]	47.4 (36) [371]	50.0 (38) [327]	63.9 (46) [678]	73.2 (52) [806]	71.2 (52) [605]	71.4 (50) [703]
重大な低血糖 ^{b)}	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	5.6 (4) [6]	1.4 (1) [1]	1.4 (1) [1]
重大な又は血糖値 確定低血糖 ^{c)}	25.0 (20) [48]	16.9 (13) [51]	19.7 (15) [64]	17.1 (13) [39]	40.3 (29) [218]	57.7 (41) [237]	41.1 (30) [194]	50.0 (35) [188]
重大な又は血糖値 確定夜間低血糖 ^{c,d)}	11.3 (9) [11]	6.5 (5) [7]	9.2 (7) [12]	2.6 (2) [7]	11.1 (8) [38]	22.5 (16) [44]	19.2 (14) [52]	15.7 (11) [35]
	混合型/配合溶解インスリン							
	プラセボ群 (32 例)	本剤 3 mg 群 (36 例)	本剤 7 mg 群 (32 例)	本剤 14 mg 群 (35 例)				
すべての低血糖 ^{a)}	65.6 (21) [331]	55.6 (20) [314]	37.5 (12) [279]	48.6 (17) [313]				
重大な低血糖 ^{b)}	3.1 (1) [3]	2.8 (1) [3]	0 (0) [0]	2.9 (1) [4]				
重大な又は血糖値 確定低血糖 ^{c)}	37.5 (12) [58]	33.3 (12) [127]	18.8 (6) [79]	22.9 (8) [87]				
重大な又は血糖値 確定夜間低血糖 ^{c,d)}	9.4 (3) [9]	11.1 (4) [54]	0 (0) [0]	11.4 (4) [18]				

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

SGLT-2i : SGLT-2 阻害薬

a)～d) 表 69 の脚注 a)～d)

発現時期別の低血糖の発現状況について、上記の第 III 相試験のいずれにおいても、特定の時期に多く発現する傾向は認められなかった。

以上の臨床試験成績から、本剤投与時の低血糖の発現リスクについて、単独療法及び SU 又はインスリン以外の併用療法においては大きな問題はなく、SU 又はインスリンとの併用療法において増加する傾向が認められた。したがって、SU 又はインスリンとの併用時の低血糖については、添付文書において注意喚起することとする。なお、4280 試験においては、グリニド併用時ですべての低血糖の発現割合が TZD、α-GI 及び SGLT-2 阻害薬併用時に比較して高い傾向が認められたものの、重大な又は血糖値確定

低血糖は、本剤 7 mg 群に 1 例 1 件及び本剤 14 mg 群に 2 例 2 件認められたのみであることから、グリニドとの併用時の低血糖について SU 又はインスリンと同様に注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。単独療法に関する第 III 相試験の結果、用量依存的に低血糖の発現割合が高くなる傾向は認められておらず、4281 試験において対照群とされたリラグルチド群と比較しても本剤群で発現割合が高くなる結果は認められていない。併用療法に関する第 III 相試験の結果については、4282 試験で SU との併用時にその他の経口血糖降下薬と比較して低血糖の発現割合が高い傾向が認められ、4222 試験でも Met 及び SU の併用時に Met のみ併用時に比較して低血糖の発現割合が高い傾向が認められている。また、4280 試験について、試験間での比較になるものの、他の経口血糖降下薬併用時と比較してインスリン併用時に低血糖の発現割合が高い傾向が認められている。SU との併用については 4282 試験の対照群であるデュラグルチド群でも同様の傾向が認められていること、インスリンとの併用については 4280 試験におけるプラセボ群との発現割合の差異を踏まえると、本剤の低血糖のリスクは許容可能と考えるもの、添付文書においては同一有効成分であるオゼンピック皮下注と同様にインスリン製剤及び SU 併用時の低血糖に関する適切な注意喚起を行う必要がある。なお、4282 試験において、グリニド併用時にすべての低血糖の発現割合が高い傾向が認められていることについては、重大な又は血糖値確定低血糖の発現状況を踏まえると、オゼンピック皮下注と同様の注意喚起とし、製造販売後に引き続き低血糖に関する事象に注視する必要があると考える。

7.R.2.2 胃腸障害

申請者は、以下のように説明している。単独療法（4281 及び 4233 試験）での胃腸障害（SOC）の発現状況は表 72、各併用療法（4282、4222、4224 及び 4280 試験）での胃腸障害（SOC）の発現状況は表 73 及び表 74 のとおりであった。いずれの試験においても、胃腸障害の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群と比較してすべての本剤群で高い傾向が認められ、また、実薬対照群と比較して本剤 14 mg 群で高い傾向が得られている試験も認められた。いずれかの投与群で 5% 以上に発現した胃腸障害の有害事象には、悪心、嘔吐、下痢、便秘、腹痛、腹部不快感、消化不良、齶歯及び胃食道逆流性疾患が含まれた。いずれの試験においても、胃腸障害に関する事象の大部分は非重篤であり、その重症度は軽度又は中等度であった。投与中止に至った胃腸障害の発現割合は、4282 及び 4222 試験の本剤 3 mg 群を除き、実薬群及びプラセボ群と比較してすべての本剤群で高かった。4281 試験及び 4224 試験を除く第 III 相試験において、投与中止に至った胃腸障害の発現件数は本剤の用量の増加に伴い増加する傾向が認められた。

表 72 単独療法における胃腸障害 (SOC) の発現状況 (安全性解析対象集団)

4281 試験					
	プラセボ群 (49 例)	本剤 3 mg 群 (49 例)	本剤 7 mg 群 (49 例)	本剤 14 mg 群 (48 例)	リラグルチド群 (48 例)
すべての胃腸障害	20.4 (10) [21]	34.7 (17) [63]	36.7 (18) [72]	33.3 (16) [40]	37.5 (18) [57]
重篤な胃腸障害	2.0 (1) [2]	0 (0) [0]	2.0 (1) [2]	0 (0) [0]	0 (0) [0]
投与中止に至った 胃腸障害	0 (0) [0]	2.0 (1) [2]	2.0 (1) [2]	2.1 (1) [2]	0 (0) [0]
4233 試験					
	プラセボ群 (178 例)	本剤 3 mg 群 (175 例)	本剤 7 mg 群 (175 例)	本剤 14 mg 群 (175 例)	
すべての胃腸障害	16.9 (30) [45]	25.1 (44) [84]	18.3 (32) [78]	31.4 (55) [113]	
重篤な胃腸障害	0 (0) [0]	0.6 (1) [2]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	
投与中止に至った 胃腸障害	0.6 (1) [1]	1.7 (3) [6]	2.3 (4) [10]	5.1 (9) [15]	

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

表 73 併用療法における胃腸障害 (SOC) の発現状況 (4282 試験 : 安全性解析対象集団)

	SU 併用				グリニド併用			
	本剤 3 mg 群 (42 例)	本剤 7 mg 群 (42 例)	本剤 14 mg 群 (42 例)	デュラグルチド群 (21 例)	本剤 3 mg 群 (22 例)	本剤 7 mg 群 (22 例)	本剤 14 mg 群 (22 例)	デュラグルチド群 (11 例)
すべての胃腸障害	38.1 (16) [60]	47.6 (20) [76]	61.9 (26) [85]	52.4 (11) [64]	18.2 (4) [25]	31.8 (7) [79]	59.1 (13) [79]	72.7 (8) [152]
重篤な胃腸障害	2.4 (1) [2]	2.4 (1) [2]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	4.5 (1) [4]	0 (0) [0]
投与中止に至った 胃腸障害	0 (0) [0]	4.8 (2) [5]	7.1 (3) [7]	4.8 (1) [5]	0 (0) [0]	4.5 (1) [4]	0 (0) [0]	0 (0) [0]
	α -GI 併用				TZD 併用			
	本剤 3 mg 群 (22 例)	本剤 7 mg 群 (22 例)	本剤 14 mg 群 (22 例)	デュラグルチド群 (11 例)	本剤 3 mg 群 (23 例)	本剤 7 mg 群 (23 例)	本剤 14 mg 群 (22 例)	デュラグルチド群 (11 例)
すべての胃腸障害	9.1 (2) [12]	36.4 (8) [43]	40.9 (9) [101]	9.1 (1) [8]	56.5 (13) [84]	30.4 (7) [46]	40.9 (9) [47]	18.2 (2) [17]
重篤な胃腸障害	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]
投与中止に至った 胃腸障害	0 (0) [0]	0 (0) [0]	9.1 (2) [15]	0 (0) [0]	8.7 (2) [9]	4.3 (1) [4]	0 (0) [0]	0 (0) [0]
	SGLT-2i 併用							
	本剤 3 mg 群 (22 例)	本剤 7 mg 群 (23 例)	本剤 14 mg 群 (22 例)	デュラグルチド群 (11 例)				
すべての胃腸障害	22.7 (5) [46]	39.1 (9) [70]	59.1 (13) [93]	36.4 (4) [50]				
重篤な胃腸障害	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]				
投与中止に至った 胃腸障害	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]				

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

SGLT-2i : SGLT-2 阻害薬

表 74 併用療法における胃腸障害 (SOC) の発現状況 (4222、4224 及び 4280 試験：安全性解析対象集団)

	4222 試験							
	Met のみ併用				Met 及び SU			
	本剤 3 mg 群 (246 例)	本剤 7 mg 群 (247 例)	本剤 14 mg 群 (245 例)	シタグリブチン群 (248 例)	本剤 3 mg 群 (220 例)	本剤 7 mg 群 (217 例)	本剤 14 mg 群 (220 例)	シタグリブチン群 (218 例)
すべての胃腸障害	36.6 (90) [56]	36.8 (91) [63]	46.5 (114) [88]	34.7 (86) [48]	27.3 (60) [37]	33.6 (73) [49]	37.3 (82) [59]	29.4 (64) [43]
重篤な胃腸障害	0.8 (2) [1]	0.4 (1) [0.3]	0.8 (2) [0.6]	1.2 (3) [1]	0 (0) [0]	0.5 (1) [0.6]	2.7 (6) [2]	0.9 (2) [0.6]
投与中止に至った胃腸障害	3.7 (9) [3]	3.2 (8) [4]	6.9 (17) [8]	3.2 (8) [2]	0.9 (2) [0.6]	3.7 (8) [4]	6.8 (15) [6]	1.8 (4) [2]
4224 試験								
	Met のみ併用			Met 及び SGLT-2i 併用				
	プラセボ群 (106 例)	本剤 14 mg 群 (211 例)	リラグルチド群 (211 例)	プラセボ群 (36 例)	本剤 14 mg 群 (74 例)	リラグルチド群 (73 例)		
すべての胃腸障害	23.6 (25) [34]	41.7 (88) [108]	30.8 (65) [68]	25.0 (9) [34]	50.0 (37) [121]	43.8 (32) [129]		
重篤な胃腸障害	1.9 (2) [2]	1.4 (3) [2]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]		
投与中止に至った胃腸障害	2.8 (3) [4]	7.6 (16) [13]	5.7 (12) [8]	0 (0) [0]	8.1 (6) [8]	6.8 (5) [10]		
4280 試験								
	Basal インスリン				Basal-Bolus インスリン			
	プラセボ群 (80 例)	本剤 3 mg 群 (77 例)	本剤 7 mg 群 (76 例)	本剤 14 mg 群 (76 例)	プラセボ群 (72 例)	本剤 3 mg 群 (71 例)	本剤 7 mg 群 (73 例)	本剤 14 mg 群 (70 例)
すべての胃腸障害	27.5 (22) [41]	36.4 (28) [67]	44.7 (34) [93]	46.1 (35) [117]	22.2 (16) [44]	49.3 (35) [81]	42.5 (31) [85]	50.0 (35) [105]
重篤な胃腸障害	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	2.8 (2) [3]	0 (0) [0]	1.4 (1) [7]
投与中止に至った胃腸障害	1.3 (1) [1]	5.2 (4) [7]	7.9 (6) [18]	9.2 (7) [12]	0 (0) [0]	7.0 (5) [12]	6.8 (5) [12]	7.1 (5) [9]
	混合型/配合溶解インスリン							
	プラセボ群 (32 例)	本剤 3 mg 群 (36 例)	本剤 7 mg 群 (32 例)	本剤 14 mg 群 (35 例)				
すべての胃腸障害	28.1 (9) [43]	25.0 (9) [62]	50.0 (16) [102]	60.0 (21) [273]				
重篤な胃腸障害	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	2.9 (1) [15]				
投与中止に至った胃腸障害	0 (0) [0]	0 (0) [0]	3.1 (1) [3]	20.0 (7) [65]				

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

SGLT-2i : SGLT-2 阻害薬

胃腸障害の発現時期について、いずれの試験の本剤群においても、胃腸障害を発現した被験者の大部分は、投与開始後、約 16 週間の用量漸増期間までに最初の胃腸障害を発現していた。投与開始後 16 週以降では、新たに胃腸障害を発現した被験者は少なかった。

以上の臨床試験成績から、本剤投与と胃腸障害との関連は認められているが、臨床的に問題となるような大きな懸念はないと考えた。

機構は、以下のように考える。上記で検討された各第 III 相試験において、本剤投与群で用量依存的に胃腸障害の発現が増加する傾向が認められた試験もあり、特に投与中止に至った胃腸障害については本剤 14 mg 投与時に多く発現する傾向が認められている。また、4281 試験においては対照群であるリラグルチド群 (0.9 mg) と比較して本剤群で胃腸障害の発現割合が高くなる傾向は認められなかつたものの、4224 試験においては対照群であるリラグルチド群 (1.8 mg) と比較して本剤 14 mg 群では胃腸障害の発現割合は高い結果であった。胃腸障害は GLP-1 受容体作動薬に共通して認められる事象であり、リラグルチド等の他の GLP-1 受容体作動薬を対照薬とした試験における本剤群と実薬対照群の胃腸障害の発

現割合の差異を踏まえると、本剤の胃腸障害の発現割合は許容できるものと考えるが、既存のオゼンピック皮下注と同様に添付文書等において適切な注意喚起を行う必要がある。なお、上記の結果を踏まえた本剤の用法・用量の設定については、「7.R.5 用法及び用量について」の項で議論する。

7.R.2.3 膵炎、胆囊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（4281 及び 4282 試験）及び国際共同第 III 相試験（4233、4222、4224 及び 4280 試験）において、治験依頼者が設置した医学専門家から構成されるイベント判定委員会により急性膵炎と確定された事象は、4222 試験で本剤 3 mg 群 1 例、本剤 14 mg 群 1 例、シタグリップチン群 1 例、4224 試験でプラセボ群 1 例、リラグルチド群 1 例に認められた。

膵炎に関連する有害事象³⁹⁾は、4233 試験では本剤 3 mg 群 1 例（急性膵炎）、4222 試験では本剤 3 mg 群 1 例（急性膵炎）、本剤 7 mg 群 1 例（急性膵炎）、本剤 14 mg 群 3 例（急性膵炎）、シタグリップチン群 2 例（急性膵炎、慢性膵炎）、4224 試験ではプラセボ群 1 例（急性膵炎）、リラグルチド群 1 例（急性膵炎）に認められ、4222 試験のシタグリップチン群 1 例（慢性膵炎）以外は投与中止に至ったが、転帰は回復又は回復したが後遺症ありであった。4233 試験の本剤 3 mg 群 1 例、4222 試験の本剤 3 mg 群の 1 例及び本剤 14 mg 群の 3 例の急性膵炎は重篤な有害事象と判断され、4233 試験の本剤 3 mg 群 1 例、4222 試験の本剤 14 mg 群の 2 例の事象は副作用と判断された。4280、4281 及び 4282 試験では膵炎に関連する事象は認められなかった。

胆囊に関連する有害事象⁴⁰⁾の発現状況は表 75 のとおりであった。4281、4282、4233 及び 4222 試験では、胆囊に関連する有害事象の発現割合について、本剤群と実薬対照群及びプラセボ群との間に大きな違いは認められなかった。また、4224 試験では本剤群と実薬対照群で同様であったが、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められ、4280 試験でもプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められた。いずれの試験でも、胆囊に関連する有害事象の大部分は非重篤で、その重症度は軽度又は中等度であった。胆囊に関連する有害事象のうち、最も高頻度に報告された事象は胆石症であった。GLP-1 受容体作動薬の投与により胆石症が発現することは既知であり、胆石症のリスクが実薬対照群と比較して本剤群で増加する結果は得られなかった。胆囊に関連する有害事象のうち重篤な有害事象は、4233 試験の本剤 3 mg 群 1 例（急性胆囊炎/胆石症）、4222 試験の本剤 3 mg 群 1 例（慢性胆囊炎/胆管結石）、本剤 7 mg 群 1 例（急性胆囊炎）、本剤 14 mg 群 3 例（慢性胆囊炎 2 例、胆石症 1 例）、シタグリップチン群 5 例（胆石症、急性胆囊炎/胆囊炎、急性胆囊炎、胆管結石/胆石症/急性胆囊炎、感染性胆囊炎、各 1 例）、4224 試験のリラグルチド群 1 例（胆石症/胆囊炎）、4280 試験の本剤 3 mg 群 1 例（胆石症）、本剤 7 mg 群 1 例（胆石症）に認められた。投与中止に至った事象は 4224 試験の本剤 14 mg 群 1 例（胆囊炎）のみであった。

³⁹⁾ 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

⁴⁰⁾ SMQ の胆道障害（狭域）、胆道系に関連する臨床検査、徵候および症状（狭域）、胆囊関連障害（狭域）、胆石が関連する障害（狭域）、感染性胆道系障害（狭域）に該当する事象

表 75 第 III 相試験における胆嚢に関する有害事象^{a)}の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群	実薬群	プラセボ群
4281 試験	すべての事象 重篤な有害事象	2.0 (1) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	2.0 (1) 0 (0)
	すべての事象 重篤な有害事象	1.5 (2) 0 (0)	0.8 (1) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	— —
4282 試験	すべての事象 重篤な有害事象	0.6 (1) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	— —	0 (0) 0 (0)
	すべての事象 重篤な有害事象	0.6 (1) 0.2 (1)	0 (0) 0.2 (1)	0 (0) 0.6 (3)	— —
4222 試験	すべての事象 重篤な有害事象	2.6 (12) 0.2 (1)	1.7 (8) 0.2 (1)	1.1 (5) 0.6 (3)	2.6 (12) 1.1 (5)
	すべての事象 重篤な有害事象	— —	— —	1.8 (5) 0 (0)	1.8 (5) 0.4 (1)
4224 試験	すべての事象 重篤な有害事象	2.7 (5) 0.5 (1)	3.3 (6) 0.6 (1)	0 (0) 0 (0)	0.7 (1) 0 (0)
	すべての事象 重篤な有害事象	— —	— —	— —	0 (0) 0 (0)
4280 試験	すべての事象 重篤な有害事象	— —	— —	— —	— —

発現割合%（発現例数）

a) SMQ の胆道障害（狭域）、胆道系に関連する臨床検査、徵候および症状（狭域）、胆嚢関連障害（狭域）、胆石が関連する障害（狭域）、感染性胆道系障害（狭域）に該当する事象

第 III 相試験併合データ⁴¹⁾におけるイベント判定委員会から膵炎と確定された事象、膵炎に関連する有害事象及び胆嚢に関連する有害事象における発現状況は表 76 のとおりであり、プラセボ群と比べて大きな違いは認められなかった。

表 76 第 III 相試験併合データ^{a)}におけるイベント判定委員会から膵炎と確定された事象、膵炎に関連する有害事象及び胆嚢に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤群 (4116 例)	プラセボ群 (2236 例)
膵炎 ^{b)}	<0.1 (3) [<0.1]	0.2 (4) [0.1]
膵炎に関連する有害事象 ^{c)}	0.2 (8) [0.2]	0.2 (5) [0.2]
胆嚢に関連する有害事象 ^{d)}	1.3 (55) [1.5]	1.3 (28) [1.3]

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

a) 国内第 II/III 相試験（4281 試験）、国内第 III 相試験（4282 試験）、国際共同第 III 相試験（4233、4222、4224 及び 4280 試験）、海外第 III 相試験（4223、4234 及び 4257 試験）の計 9 試験の併合解析

b) イベント判定委員会により確定された膵炎

c) 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

d) 表 75 の脚注 a)

膵酵素値について、実施した第 III 相試験（4281、4282、4233、4222、4224 及び 4280 試験）では、本剤群で投与開始後 8~14 週間に血清中リパーゼ及びアミラーゼが増加した。プラセボ対照試験（4233、4224、4280 及び 4281 試験）において、リパーゼ及びアミラーゼの変化量はプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向を示したが、概ね 8~14 週以降に安定した。後観察期では、本剤群のアミラーゼ及びリパーゼはベースラインレベルに近づいたことから、血清中リパーゼ及びアミラーゼの増加は可逆的であることが示唆された。以上の結果から、本剤群で認められたリパーゼ及びアミラーゼの増加は安全性上の懸念ではないと考えられ、また、認められた結果は他の GLP-1 受容体作動薬のデータとも整合する結果であった。

以上の臨床試験成績から、胆石症等の胆嚢関連のリスクが対照薬と比較して本剤投与時に増加することは認められず、また、膵炎の発現リスクが本剤投与時に上昇する懸念も認められなかった。

41) 国内第 III 相試験（4281 及び 4282 試験）、国際共同第 III 相試験（4233、4222、4224 及び 4280 試験）に、外国人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 816 例）を対象に、エンペグリフロジン 25 mg 又は本剤 14 mg をそれぞれ 1 日 1 回 52 週間経口投与したときの有効性及び安全性を評価することを目的とした実薬対照非盲検並行群間比較試験である海外 4223 試験、中等度の腎機能障害を有する外国人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 324 例）を対象に、プラセボ又は本剤 14 mg を 1 日 1 回 26 週間経口投与したときの有効性及び安全性を評価することを目的としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験である海外 4234 試験、外国人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 500 例）を対象に、シタグリブチン 100 mg 又は本剤（3 mg、7 mg、14 mg）をそれぞれ 1 日 1 回 52 週間経口投与したときの有効性及び安全性を評価することを目的とした実薬対照非盲検並行群間比較試験である海外 4257 試験を加えた計 9 試験の併合解析。

機構は、以下のように考える。実施された各第 III 相試験において、膵炎及び胆嚢に関連する事象について、既存の GLP-1 受容体作動薬を超えるリスクは示されていないと考えるが、膵炎に関連する有害事象は、本剤投与群で少数ではあるものの因果関係が否定されない急性膵炎が発現しており、膵酵素値の増加も認められている。したがって、本剤についてもオゼンピック皮下注と同様に添付文書において膵炎に関する注意喚起を行うことが適切と考える。

7.R.2.4 免疫原性

申請者は、以下のように説明している。実施した各第 III 相試験（4281、4282、4233、4222、4224 及び 4280 試験）における免疫原性に関連する有害事象⁴²⁾の発現状況は表 77 のとおりであった。免疫原性に関連する有害事象の発現割合は、本剤群と実薬対照群及びプラセボ群で同様又は実薬対照群及びプラセボ群と比較して本剤群で低く、本剤の用量増加に伴う発現頻度の増加は認められなかった。いずれの試験においても、認められた大部分の事象は非重篤で、その重症度は軽度又は中等度であり、投与中止に至った事象も少なかった。本剤群で高頻度で報告された事象は、発疹、湿疹及び皮膚炎であった。

表 77 第 III 相試験における免疫原性に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群	実薬対照群	プラセボ群
4281 試験	2.0 (1)	2.0 (1)	2.1 (1)	4.2 (2)	2.0 (1)
4282 試験	3.1 (4)	3.8 (5)	1.5 (2)	4.6 (3)	—
4233 試験	1.1 (2)	1.1 (2)	1.7 (3)	—	5.1 (9)
4222 試験	3.6 (17)	4.3 (20)	5.4 (25)	6.9 (32)	—
4224 試験	—	—	1.8 (5)	4.2 (12)	2.1 (3)
4280 試験	4.3 (8)	3.9 (7)	2.2 (4)	—	3.3 (6)

発現割合%（発現例数）

重篤な有害事象は、4282 試験の本剤 7 mg 群 1 例（ショック）、4233 試験のプラセボ群 2 例（アレルギー性皮膚炎、ショック、各 1 例）、4222 試験の本剤 3 mg 群 1 例（血管浮腫）に認められ、4233 試験のプラセボ群に認められたアレルギー性皮膚炎は副作用と判断された。

機構は、以下のように考える。実施された各第 III 相試験において、本剤投与時に発現した免疫原性に関連する有害事象の発現割合は低く、プラセボ群及び実薬対照群との比較も踏まえると、申請者の説明するとおり、現時点で得られている情報からは臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

7.R.2.5 糖尿病網膜症

申請者は、以下のように説明している。実施した各第 III 相試験（4281、4282、4233、4222、4224 及び 4280 試験）における糖尿病網膜症に関連する有害事象⁴³⁾の発現状況は表 78 のとおりであった。糖尿病網膜症に関連する有害事象の発現割合は、本剤群と実薬対照群及びプラセボ群で同程度であり、また、本剤の用量増加に伴う発現頻度の増加は認められなかった。いずれの試験でも、大部分の事象は非重篤で、その重症度は軽度又は中等度であった。糖尿病網膜症に関連する有害事象のうち、最も高頻度で報告された有害事象は糖尿病網膜症及び網膜症であり、他の事象の発現件数は少なかった。重篤な有害事象は、4282 試験の本剤 3 mg 群 1 例（糖尿病網膜症）、4222 試験のシタグリブチン群 3 例（網膜剥

⁴²⁾ 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

⁴³⁾ PT の黒内障、囊胞様黄斑浮腫、糖尿病性失明、糖尿病性眼病変、糖尿病性緑内障、糖尿病性網膜浮腫、糖尿病網膜症、糖尿病性ぶどう膜炎、滲出性網膜症、黄斑虚血、黄斑浮腫、黄斑部混濁、黄斑偽円孔、黄斑症、夜盲、視神経乳頭浮腫、視神経乳頭血管炎、網膜沈着物、網膜剥離、網膜滲出物、網膜出血、網膜血管新生、網膜浮腫、網膜蒼白、網膜血管閉塞、網膜症、増殖性網膜症、突然視力消失、視力低下、一過性視力低下、硝子体細胞、硝子体剥離、硝子体出血、硝子体混濁に該当する事象

離、糖尿病網膜症/増殖性網膜症、網膜出血）、4280 試験の本剤 3 mg 群 1 例（網膜剥離）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った事象は、4280 試験の本剤 14 mg 群 1 例（増殖性網膜症）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

表 78 第 III 相試験における糖尿病網膜症に関する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群	実薬対照群	プラセボ群
4281 試験	0 (0)	2.0 (1)	2.1 (1)	0 (0)	4.1 (2)
4282 試験	6.9 (9)	9.1 (12)	5.4 (7)	4.6 (3)	—
4233 試験	0.6 (1)	3.4 (6)	1.1 (2)	—	1.7 (3)
4222 試験	6.7 (31)	6.0 (28)	5.6 (26)	7.7 (36)	—
4224 試験	—	—	2.8 (8)	1.4 (4)	1.4 (2)
4280 試験	6.0 (11)	7.7 (14)	7.2 (13)	—	6.0 (11)

発現割合%（発現例数）

各試験において、ベースライン時及び投与終了時の眼底検査/眼底写真を実施した結果、眼底所見がベースライン時の「正常」又は「異常、臨床的に問題なし」から投与終了時に「異常、臨床的に問題あり」と変化した被験者割合は、表 79 のとおりであった。

表 79 第 III 相試験における眼底所見が投与終了時に「異常、臨床的に問題あり」に変化した被験者割合（安全性解析対象集団）

	ベースライン時の眼底所見	本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群	実薬対照群	プラセボ群
4281 試験	正常	0 (0)	4.3 (2)	0 (0)	0 (0)	5.4 (2)
	異常、臨床的に問題なし	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
4282 試験	正常	6.0 (5)	10.0 (9)	4.1 (3)	7.0 (3)	—
	異常、臨床的に問題なし	0 (0)	0 (0)	0 (0)	40.0 (2)	—
4233 試験	正常	0 (0)	2.2 (2)	2.3 (2)	—	1.9 (2)
	異常、臨床的に問題なし	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)	—	0 (0)
4222 試験	正常	4.2 (10)	2.6 (6)	2.5 (6)	4.9 (12)	—
	異常、臨床的に問題なし	1.9 (2)	2.4 (3)	0 (0)	4.1 (5)	—
4224 試験	正常	—	—	3.6 (5)	3.1 (5)	4.6 (3)
	異常、臨床的に問題なし	—	—	2.4 (2)	1.7 (1)	2.3 (1)
4280 試験	正常	4.4 (3)	2.5 (2)	2.6 (2)	—	5.7 (5)
	異常、臨床的に問題なし	4.6 (3)	3.7 (2)	7.7 (4)	—	10.0 (5)

該当する被験者割合%（例数）

以上より、第 III 相試験の結果から、本剤投与時の糖尿病網膜症のリスクが増加する懸念は認められていないと考えた。

機構は、以下のように考える。糖尿病網膜症について、いずれの臨床試験においても本剤群と対照群との間で発現割合に大きな違いは認められていないことから、現時点では本剤投与による糖尿病網膜症のリスクを懸念する新たな結果は得られていない。オゼンピック皮下注の審査時にも議論したとおり、製造販売後には本薬投与時に得られた情報に基づき、引き続き注意喚起の要否等について検討する必要があると考える。

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。実施した各第 III 相試験（4281、4282、4233、4222、4224 及び 4280 試験）において、治験依頼者が設置した医学専門家から構成されたイベント判定委員会により確定された心血管系事象の発現状況は、表 80 のとおりであり、投与群間に明らかな違いは認められなかつた。

表 80 第 III 相試験におけるイベント委員会により確定された心血管系事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群	実薬対照群	プラセボ群
4281 試験	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
4282 試験	1.5 (2)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	—
4233 試験	0 (0)	0 (0)	1.1 (2)	—	1.1 (2)
4222 試験	3.2 (15)	1.5 (7)	1.1 (5)	2.1 (10)	—
4224 試験	—	—	1.4 (4)	1.1 (3)	1.4 (2)
4280 試験	2.2 (4)	2.8 (5)	2.8 (5)	—	2.7 (5)

発現割合%（発現例数）

心血管系に関連した事象⁴⁴⁾の発現状況は表 81 のとおりであり、当該事象の発現割合はすべての投与群で低く、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、重篤な有害事象の発現割合は本剤群と実薬群及びプラセボ群で同様であった。

表 81 第 III 相試験における心血管系に関連した事象の発現状況（安全性解析対象集団）

		本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群	実薬対照群	プラセボ群
4281 試験	すべての有害事象	0 (0)	2.0 (1)	0 (0)	2.1 (1)	4.1 (2)
	重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
4282 試験	すべての有害事象	5.3 (7)	3.0 (4)	3.1 (4)	3.1 (2)	—
	重篤な有害事象	1.5 (2)	1.5 (2)	0.8 (1)	1.5 (1)	—
4233 試験	すべての有害事象	1.7 (3)	2.9 (5)	1.1 (2)	—	2.8 (5)
	重篤な有害事象	0.6 (1)	0 (0)	1.1 (2)	—	2.2 (4)
4222 試験	すべての有害事象	9.9 (46)	8.8 (41)	6.0 (28)	9.0 (42)	—
	重篤な有害事象	4.9 (23)	4.3 (20)	2.2 (10)	3.2 (15)	—
4224 試験	すべての有害事象	—	—	6.3 (18)	6.0 (17)	4.2 (6)
	重篤な有害事象	—	—	2.8 (8)	2.1 (6)	2.1 (3)
4280 試験	すべての有害事象	7.1 (13)	7.7 (14)	6.6 (12)	—	6.5 (12)
	重篤な有害事象	4.3 (8)	3.9 (7)	2.2 (4)	—	3.8 (7)

発現割合%（発現例数）

心電図所見について、実施した各第 III 相試験（4281、4282、4233、4222、4224 及び 4280 試験）において、ベースライン時の心電図所見が「正常」で、投与終了時に「異常、臨床的に問題あり」と判断された被験者は各投与群で 0~3 例と少なく、各投与群間でその発現頻度に大きな違いは認められなかった。

体重について、本剤群では対照群と比較して体重が低下する傾向が認められ、長期投与時においてもその低下作用が維持されており、用量依存的な低下傾向が認められた（表 33、表 35、表 39、表 43、表 47 及び表 51）。

実施した各第 III 相試験（4281、4282、4233、4222、4224 及び 4280 試験）における脈拍数、血圧、脂質パラメータについて、ベースラインから投与終了時までの平均変化量は表 82 のとおりであった。脈拍数について、いずれの試験においても、本剤群で脈拍数のわずかな増加が認められ、その増加は本剤 14 mg 群で最も大きかった。本剤群で認められた脈拍数の増加は、概ね実薬対照群及びプラセボ群と同様又は実薬対照群及びプラセボ群より大きかった。血圧について、収縮期血圧はいずれの試験においても、本剤群では投与期間をとおして低下し、用量依存的な傾向が認められ、実薬対照群及びプラセボ群での低下は、本剤群と同様又は本剤群より小さかった。拡張期血圧は投与期間をとおしてわずかに低下し、用量依存性はなかった。脂質パラメータについて、本剤群で改善傾向が認められた。

⁴⁴⁾ SMQ の中枢神経系血管障害（狭域）、虚血性心疾患（狭域）、不整脈（狭域）、心不全（狭域）、心筋症（狭域）、塞栓および血栓（狭域）、ショック（狭域）、トルサード・ド・ボアント/QT 延長（狭域）に該当する事象

表 82 第 III 相試験におけるバイタルサイン及び脂質パラメータの変化量（安全性解析対象集団）

		本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群	実薬对照群	プラセボ群
4281 試験	脈拍数（拍/分）	1±7 (46 例)	3±7 (49 例)	4±10 (47 例)	2±9 (45 例)	0±7 (49 例)
	収縮期血圧 (mmHg)	-0±12 (46 例)	-1±10 (49 例)	-1±10 (47 例)	0±15 (45 例)	-3±9 (49 例)
	拡張期血圧 (mmHg)	-1±8 (46 例)	-1±7 (49 例)	-0±7 (47 例)	0±11 (45 例)	-2±8 (49 例)
	TC (mg/dL)	-2±18 (46 例)	-8±19 (49 例)	-12±28 (47 例)	-12±21 (45 例)	4±27 (49 例)
	LDL-C (mg/dL)	-2±18 (46 例)	-3±17 (49 例)	-9±24 (47 例)	-7±19 (45 例)	7±24 (49 例)
	HDL-C (mg/dL)	2±7 (46 例)	1±7 (49 例)	0±7 (47 例)	-1±6 (45 例)	3±7 (49 例)
	TG (mg/dL)	-14±56 (46 例)	-26±54 (49 例)	-15±51 (47 例)	-21±63 (45 例)	-28±74 (49 例)
4282 試験	脈拍数（拍/分）	3±10 (127 例)	2±9 (129 例)	3±9 (127 例)	2±10 (63 例)	—
	収縮期血圧 (mmHg)	-3±14 (127 例)	-2±13 (129 例)	-1±13 (127 例)	-3±13 (63 例)	—
	拡張期血圧 (mmHg)	0±9 (127 例)	0±9 (129 例)	-1±10 (127 例)	-1±9 (63 例)	—
	TC (mg/dL)	-3±24 (124 例)	-10±27 (127 例)	-12±25 (126 例)	-15±22 (62 例)	—
	LDL-C (mg/dL)	-2±19 (124 例)	-6±22 (127 例)	-9±22 (126 例)	-11±18 (62 例)	—
	HDL-C (mg/dL)	2±6 (124 例)	-0±8 (127 例)	0±7 (126 例)	0±6 (62 例)	—
	TG (mg/dL)	-22±66 (124 例)	-22±125 (127 例)	-11±78 (126 例)	-17±48 (62 例)	—
4233 試験	脈拍数（拍/分）	0±9 (168 例)	0±10 (160 例)	3±9 (160 例)	—	0±9 (168 例)
	収縮期血圧 (mmHg)	-3±14 (168 例)	-5±13 (160 例)	-5±13 (160 例)	—	-3±15 (168 例)
	拡張期血圧 (mmHg)	-1±9 (168 例)	-2±8 (160 例)	-2±9 (160 例)	—	-1±9 (168 例)
	TC (mg/dL)	-4±30 (165 例)	-4±35 (159 例)	-8±35 (158 例)	—	1±33 (166 例)
	LDL-C (mg/dL)	-6±29 (165 例)	-3±31 (159 例)	-6±31 (158 例)	—	-0±27 (165 例)
	HDL-C (mg/dL)	1±7 (165 例)	2±7 (159 例)	1±8 (158 例)	—	2±7 (166 例)
	TG (mg/dL)	9±83 (165 例)	-27±100 (159 例)	-15±75 (158 例)	—	4±126 (166 例)
4222 試験	脈拍数（拍/分）	1±10 (424 例)	1±10 (425 例)	2±10 (428 例)	0±10 (442 例)	—
	収縮期血圧 (mmHg)	-2±16 (424 例)	-3±15 (425 例)	-3±15 (429 例)	-0±15 (442 例)	—
	拡張期血圧 (mmHg)	-1±10 (424 例)	-1±10 (425 例)	-1±10 (429 例)	-1±10 (442 例)	—
	TC (mg/dL)	-1±33 (419 例)	-1±35 (419 例)	-2±32 (421 例)	0±34 (438 例)	—
	LDL-C (mg/dL)	2±28 (419 例)	0±29 (419 例)	1±27 (420 例)	3±29 (438 例)	—
	HDL-C (mg/dL)	-1±7 (419 例)	-0±7 (419 例)	-0±7 (420 例)	-1±7 (438 例)	—
	TG (mg/dL)	-7±97 (419 例)	-5±109 (419 例)	-13±115 (420 例)	-16±100 (438 例)	—
4224 試験	脈拍数（拍/分）	—	—	2±9 (275 例)	3±9 (269 例)	0±9 (133 例)
	収縮期血圧 (mmHg)	—	—	-3±14 (275 例)	-2±13 (269 例)	1±14 (133 例)
	拡張期血圧 (mmHg)	—	—	-1±8 (275 例)	-1±9 (269 例)	1±9 (133 例)
	TC (mg/dL)	—	—	-5±37 (274 例)	-4±34 (264 例)	4±33 (133 例)
	LDL-C (mg/dL)	—	—	-1±29 (274 例)	-1±29 (264 例)	4±27 (132 例)
	HDL-C (mg/dL)	—	—	1±6 (274 例)	0±6 (264 例)	0±6 (133 例)
	TG (mg/dL)	—	—	-33±203 (274 例)	-24±140 (264 例)	-2±113 (133 例)
4280 試験	脈拍数（拍/分）	-0±8 (174 例)	1±10 (171 例)	2±10 (170 例)	—	0±9 (173 例)
	収縮期血圧 (mmHg)	-1±12 (174 例)	-2±16 (171 例)	-5±14 (170 例)	—	-0±14 (173 例)
	拡張期血圧 (mmHg)	-2±8 (174 例)	-2±9 (171 例)	-2±9 (170 例)	—	-1±9 (173 例)
	TC (mg/dL)	-4±33 (173 例)	-6±33 (167 例)	-10±34 (167 例)	—	1±32 (170 例)
	LDL-C (mg/dL)	-3±28 (172 例)	-4±28 (168 例)	-5±27 (168 例)	—	0±24 (169 例)
	HDL-C (mg/dL)	0±7 (172 例)	-1±7 (167 例)	0±7 (167 例)	—	0±7 (170 例)
	TG (mg/dL)	-6±101 (172 例)	-6±89 (167 例)	-29±125 (167 例)	—	2±107 (169 例)

平均値±標準偏差

また、2型糖尿病患者のうち心血管イベントリスクの高い患者を対象とした海外第 III 相試験（4221 試験）⁴⁵⁾がプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（目標被験者数 3176 例：各群 1588 例）として実施された。無作為割付けから試験終了時の後観察期までの期間において、治験依頼者が設定した医学専門家により構成されたイベント判定委員会より確定された MACE（心血管事象に起因する死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中）に含まれるいづれかの事象が最初に発現するまでの期間が主要評価項目とされ、本剤群のプラセボ群に対するハザード比（本剤群/プラセボ群）を評価した。その結果、ハザード比 [95%信頼区間] は 0.79 [0.57, 1.11] であり、95%信頼区間の上限値が事前に設定した非劣性の許容限界値 (1.8) を下回ったことから、本剤群のプラセボ群に対する非劣性が示された（表 83）。また、

⁴⁵⁾ 外国人 2型糖尿病患者（目標被験者数 3176 例）を対象に、本剤 14 mg 又はプラセボを 1 日 1 回最大 82 週間経口投与したときの心血管系イベントを評価することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。主な選択基準として、50 歳以上でスクリーニング時に心血管疾患有する若しくは 60 歳以上でスクリーニング時に心血管リスク因子を 1 つ以上有する 2型糖尿病と診断された患者とされた。

心血管系に関連した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、プラセボ群で 9.7% 及び 10 件/100 人・年、本剤群で 8.2% 及び 9 件/100 人・年であった。

表 83 最初に発現した MACE（心血管事象に起因する死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中）の発現状況（4221 試験）^{a)}

	プラセボ群（1592 例）	本剤群（1591 例）
イベント判定委員会より確定された最初に発現した MACE の被験者	4.8 (76)	3.8 (61)
心血管イベントに起因する死亡	1.8 (29)	0.8 (13)
非致死性心筋梗塞	1.9 (31)	2.3 (37)
非致死性脳卒中	1.0 (16)	0.7 (11)
ハザード比（本剤群/プラセボ群） [95%信頼区間] ^{b)}	—	0.79 [0.57, 1.11]

発現割合%（発現例数）

a) 無作為割付けから試験終了時の後観察期までの期間、b) Cox の比例ハザードモデル

以上の臨床試験成績において、本剤投与時に心血管系リスクに関連する有害事象の発現が増加する傾向は認められず、臨床検査結果からも、心血管系リスクの増加を示唆する結果は認められなかつた。

機構は、以下のように考える。実施された各第 III 相試験（4281、4282、4233、4222、4224 及び 4280 試験）の結果からは、本剤投与により脈拍数が増加する傾向が認められているが、脈拍数の変化量の差はわずかであり心血管系の事象についてプラセボ群又は実薬対照群と比較して問題となるような結果は認められず、血圧、体重、脂質パラメータの変化等は認められていない。以上に加え、心血管系イベントについて検討した海外第 III 相試験（4221 試験）においても、本剤投与による心血管イベントの増加は認められていないことを踏まえると、現時点で得られている情報からは、本剤投与時に心血管系リスクが増加する傾向は認められていないものと考える。

7.R.2.7 腫瘍発生との関連性

申請者は、以下のように説明している。実施した各第 III 相試験（4281、4282、4233、4222、4224 及び 4280 試験）における新生物に関連する有害事象⁴⁶⁾、悪性新生物に関連する有害事象⁴⁷⁾、及び治験依頼者が設置した医学専門家により構成されたイベント判定委員会により確定された悪性新生物の発現状況について、表 84 のとおりであった。いずれの試験においても投与群間で明らかな違いはみられず、大部分の事象が 1 件のみの報告であり、発現した器官及び組織に特定の傾向は認められなかつた。甲状腺に関する悪性新生物について、4281 試験における本剤 7 mg 群 1 例（乳頭様甲状腺癌）、4224 試験における本剤 14 mg 群 1 例（乳頭様甲状腺癌）、リラグルチド群 1 例（遠隔転移を伴う甲状腺癌）の各事象がイベント判定委員会により確定された悪性新生物として認められた。なお、本薬を用いたラット及びマウスにおけるがん原性試験において甲状腺 C 細胞腫瘍が認められているが、甲状腺髓様微小癌は認められなかつた。

血清カルシトニンについて、ベースライン後に最大カルシトニン値が基準範囲上限を超えた被験者割合は、本剤群、実薬対照群及びプラセボ群で同様であり、また、ベースライン後の最大カルシトニン値が 50 ng/mL を超えた被験者が認められたが（本剤投与例で 4222 試験の 4 例及び 4280 試験の 3 例、実薬対照投与例で 0 例、プラセボ投与例で 4233 試験の 1 例）、本剤群でベースライン後の最大カルシトニン値が 100 ng/mL を超えた被験者はいずれの試験においても認められなかつた。

⁴⁶⁾ SOC の良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）、SMQ の胆道新生物、悪性および詳細不明の乳房新生物、良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）、悪性および詳細不明の肝新生物、悪性疾患、悪性リンパ腫、口腔咽頭の新生物、悪性および詳細不明の卵巣新生物、前癌状態、悪性および詳細不明の前立腺新生物、悪性および詳細不明の皮膚新生物、悪性および詳細不明の子宮/卵管新生物に該当する事象

⁴⁷⁾ SMQ の悪性腫瘍に該当する事象

以上の臨床試験成績から、本剤投与と腫瘍発生との関連性は示されなかった。

表 84 第 III 相試験における新生物の発現状況（安全性解析対象集団）

		本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群	実薬対照群	プラセボ群
4281 試験	すべての新生物 ^{a)}	4.1 (2)	6.1 (3)	6.3 (3)	6.3 (3)	4.1 (2)
	悪性新生物 ^{b)}	2.0 (1)	2.0 (1)	0 (0)	0 (0)	2.0 (1)
	イベント判定委員会により確定された悪性新生物	2.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.0 (1)
4282 試験	すべての新生物 ^{a)}	8.4 (11)	9.1 (12)	8.5 (11)	10.8 (7)	—
	悪性新生物 ^{b)}	1.5 (2)	1.5 (2)	0.8 (1)	1.5 (1)	—
	イベント判定委員会により確定された悪性新生物	1.5 (2)	1.5 (2)	0.8 (1)	1.5 (1)	—
4233 試験	すべての新生物 ^{a)}	1.7 (3)	1.1 (2)	0.6 (1)	—	5.1 (9)
	悪性新生物 ^{b)}	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	—	1.7 (3)
	イベント判定委員会により確定された悪性新生物	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	—	1.7 (3)
4222 試験	すべての新生物 ^{a)}	8.2 (38)	8.4 (39)	7.7 (36)	8.4 (39)	—
	悪性新生物 ^{b)}	1.3 (6)	1.7 (8)	0.9 (4)	1.5 (7)	—
	イベント判定委員会により確定された悪性新生物	1.1 (5)	1.9 (9)	0.6 (3)	1.5 (7)	—
4224 試験	すべての新生物 ^{a)}	—	—	7.7 (22)	7.7 (22)	2.8 (4)
	悪性新生物 ^{b)}	—	—	1.8 (5)	1.4 (4)	0 (0)
	イベント判定委員会により確定された悪性新生物	—	—	1.1 (3)	1.1 (3)	0 (0)
4280 試験	すべての新生物 ^{a)}	7.1 (13)	5.5 (10)	6.1 (11)	—	4.3 (8)
	悪性新生物 ^{b)}	2.2 (4)	1.1 (2)	1.1 (2)	—	0 (0)
	イベント判定委員会により確定された悪性新生物	2.2 (4)	1.1 (2)	1.1 (2)	—	0 (0)

発現割合%（発現例数）

a) SOC の良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）、SMQ の胆道新生物、悪性および詳細不明の乳房新生物、良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）、悪性および詳細不明の肝新生物、悪性疾患、悪性リンパ腫、口腔咽頭の新生物、悪性および詳細不明の卵巣新生物、前癌状態、悪性および詳細不明の前立腺新生物、悪性および詳細不明の皮膚新生物、悪性および詳細不明の子宮/卵管新生物に該当する事象

b) SMQ の悪性腫瘍に該当する事象

機構は、実施された各第 III 相試験成績から、現時点において腫瘍発生に関連する事象の発現リスクの上昇を示唆する結果は認められていないものと考える。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。GLP-1 受容体作動薬は、血糖コントロールの改善、体重減少等のベネフィットを有しており、作用はグルコース依存的であるため低血糖のリスクが低い。しかしながら、既承認の GLP-1 受容体作動薬はいずれも皮下投与製剤であり、投与に自己注射が必要であることが導入への障壁の一つとなっている。本剤と同様にセマグルチド（遺伝子組換え）を有効成分とするオゼンピック皮下注は、2 型糖尿病の治療薬として既に米国、欧州及び日本等で承認されているが、本剤は、ペプチド原薬を用いてタンパク質の錠剤化に成功した、経口投与可能なセマグルチド製剤である。本剤は、初期から進行した病態まで様々な病期の 2 型糖尿病患者に使用できる重要な新しい治療オプションであり、特に、GLP-1 受容体作動薬による治療が適応となる患者のうち、経口剤による治療を望む患者にとって最適な治療の選択肢になるとされる。更に、実施した各第 III 相試験からは臨床的に意味のある体重減少が示され、また、2 型糖尿病患者のうち心血管イベントリスクの高い患者を対象とした海外 4221 試験⁴⁵⁾の結果、心血管系に関する安全性が確認されたことから、2 型糖尿病患者のうち体重のコントロールを必要とする患者や、心血管系リスクを有する患者において選択される糖尿病治療薬となると考えられる。

機構は、以下のように考える。本剤の有効性について、既存の GLP-1 受容体作動薬との非劣性が示されており（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、安全性についても既存の GLP-1 受容体作動薬と比較して特段の懸念は認められていない（「7.R.2 安全性について」の項を参照）。したがって、本剤の投与対象は、基本的にはオゼンピック皮下注等の既存の GLP-1 受容体作動薬と同様であり、これらの患者において、本剤は治療選択肢の 1 つになり得ると考える。

7.R.4 効能又は効果について

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験においては、単独療法及び併用療法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考えること（「7.R.2 安全性について」の項を参照）から、本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」とすることは可能である。なお、本剤と DPP-4 阻害薬は、共にインクレチニによる膵臓からのインスリン分泌を主な作用機序としており、現時点では医療現場で併用が推奨される組合せとして想定されておらず、DPP-4 阻害薬との併用療法の臨床試験は実施されていないことから、添付文書においては、DPP-4 阻害薬との併用については臨床試験で検討されていない旨を注意喚起する必要がある。

7.R.5 用法及び用量について

申請者は、以下のように説明している。国際共同で実施された各第 III 相試験（4233、4222、4224 及び 4280 試験）で検討された本剤の用量（3 mg、7 mg 及び 14 mg）については、海外第 II 相用量設定試験（3790 試験）⁴⁸⁾結果等を踏まえて選択した。3790 試験では、セマグルチドの皮下投与の承認用法・用量（週 1 回 0.5 及び 1.0 mg）と同等の曝露量が得られ、かつ予想される臨床用量より広範囲での用量-反応関係が検討できるよう、製剤 A の用量として 5 用量（2.5、5、10、20 及び 40 mg）が検討された。その結果、投与後 26 週において、プラセボと比較して、製剤 A のすべての用量について統計的に有意な HbA1c の低下及び体重の減少が認められ、変化量は用量依存的であった。一方、胃腸障害の発現割合は本剤の高用量投与時で高く、投与中止に至った胃腸障害の発現割合は、製剤 A の用量の増加に伴い高くなった。更に、3790 試験の結果に基づき、PPK モデル及び HbA1c による曝露量-反応モデルを用いて、本剤 3 mg、7 mg 及び 14 mg の 3 用量のシミュレーションを実施した。その結果、曝露量-反応（HbA1c）曲線の適切な範囲に、選択された 3 用量が含まれると予測された。HbA1c の変化量の予測値（ベースラインの HbA1c 値を 7.9% と仮定した場合）は、本剤 3 mg では -0.97%、7 mg では -1.35%、14 mg では -1.64% であった。以上の検討から、本剤の第 III 相試験における検討用量として 3、7 及び 14 mg の 3 用量を選択した。また、用量の漸増法について、3790 試験では、製剤 A 10、20 及び 40 mg 群では 1 日 5 mg から、製剤 A 2.5 及び 5 mg 群では 1 日 2.5 mg からそれぞれ投与を開始し、4 週毎に漸増した。また、製剤 A 40 mg については、3 つの用量漸増法（標準：4 週間に 1 回漸増、緩徐：8 週間に 1 回漸増、急速：2 週間に 1 回漸増）が検討された。いずれの用量漸増法でも治療効果は同様であったが、急速な漸増を行った被験者では、緩徐な漸増を行った被験者と比較して胃腸障害の発現割合が高かった。以上より、本剤の第 III 相試験においては 4 週毎に用量を漸増する方法を選択した。

⁴⁸⁾ 食事・運動療法又は Met（一定の用量）で治療中の外国人 2 型糖尿病患者を対象に、プラセボ若しくは製剤 A（添加剤の種類及びその含有量は申請製剤と同様であり、有効成分の含有量のみ異なる製剤）を 1 日 1 回経口投与、又はセマグルチド皮下注を週 1 回皮下投与したときの有効性及び安全性を検討する 26 週間の無作為化部分盲検並行群間比較試験が実施された。製剤 A は、2.5、5、10、20 及び 40 mg の用量について、開始用量を 2.5 又は 5 mg とされ、2~8 週間後に 5 又は 10 mg に增量し、さらに続けて增量することとされた。

また、日本人においても外国人と同様の用法・用量を選択することの適切性については、日本人及びコーカシアン健康被験者を対象とした臨床薬理試験（4140 試験）の結果、製剤 A 10、20 及び 40 mg の 1 日 1 回投与の定常状態における曝露量は、コーカシアンに比較して日本人被験者で約 25～30% 低かった。しかし、いずれの被験者集団でも用量の増加に伴う曝露量の増加が認められ、曝露量及び HbA1c 反応性に関する曝露量一反応モデルのシミュレーションの結果、日本人及びコーカシアン 2 型糖尿病患者において、本剤 3、7 及び 14 mg 投与時の予測される曝露量及び HbA1c に関する反応性は両人種間で重複すると考えられた。また、本剤 14 mg 投与時の曝露量はセマグルチド 1.0 mg 皮下投与時の曝露量を超えると予測されたこと、並びに日本人及びコーカシアン健康被験者を対象としたセマグルチド皮下注の臨床薬理試験の結果、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg 皮下投与時の薬物動態は両人種間で同様であったことから、本剤の用法・用量について、日本人においても海外と同様の用法・用量で第 III 相試験を実施することが適切と考えた。

第 III 相試験として実施した 4 つの国際共同試験（4233、4222、4224 及び 4280 試験）の結果から、本剤 3、7 及び 14 mg は単独療法及び併用療法のいずれにおいても、臨床的に意味があり、かつ用量依存的な HbA1c の低下が示された。また、2 つの国内試験（4281 及び 4282 試験）でも結果は同様であり、日本人での用量一反応関係を検討した 4281 試験においても、投与後 26 週及び 52 週において、本剤 3、7 及び 14 mg で HbA1c が用量に依存して低下する結果が得られた。

なお、4222 試験においては、主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量について、シタグリプチン群（100 mg）に対する本剤 3 mg 群の非劣性は検証されなかった。しかし、臨床的に意味のある HbA1c の低下は認められており、HbA1c が 7.0% 未満であった被験者の割合は 26.7% であった（投与 26 週時）。また、その他の第 III 相試験においても、本剤 3 mg 投与により臨床的に意味のある HbA1c の低下（投与 26 週時）が認められ（4233 試験：-0.9%、4281 試験：-1.1%、4282 試験：-1.1%、4280 試験：-0.6%）、HbA1c 7.0% 未満の達成割合（投与 26 週時）は、それぞれ 4233 試験：55.1%、4281 試験：52.2%、4282 試験：46.1%、4280 試験：28.4% であることから、本剤 3 mg の治療においても一部の患者では意味のある血糖コントロールが得られると考えた。

また、単独療法及び併用療法に関するいずれの第 III 相試験（4281 試験、4233 試験、4222 試験、4280 試験及び 4282 試験）においても、（投与 26 週時）HbA1c 変化量及び HbA1c 7.0% 未満を達成した被験者の割合は本剤 3 mg に比較して本剤 7 mg 群で大きく、国内で実施された 4281 試験及び 4282 試験では、本剤 7 mg における HbA1c 変化量は、対照薬とされた既承認の GLP-1 受容体作動薬の本邦における維持用量（リラグルチド 0.9 mg 及びデュラグルチド 0.75 mg）と数値的に同程度であった。更に、血糖降下作用及び体重減少作用は一貫して本剤 7 mg と比較して 14 mg で大きかったことから、本剤 7 mg による治療で血糖目標値を達成できない患者では、本剤 14 mg による治療で更なる血糖コントロールの改善が認められる可能性があると考える。

本剤の安全性プロファイルは、既承認の GLP-1 受容体作動薬で知られている安全性プロファイルと同様であり、いずれの試験でも、すべての有害事象の発現頻度、重症度及び重篤性、重大な又は血糖値確定低血糖の発現状況について、用量間で明らかな違いは認められなかった。本剤において最も高頻度で報告された事象は胃腸障害であり、4222 試験、4280 試験及び 4282 試験では、本剤の用量に依存して胃腸障害の発現が増加する傾向がみられたものの、事象の大部分は非重篤で、かつ軽度であった。

以上の結果から、本剤は、第 III 相試験において検討したすべての用量（3、7 及び 14 mg）を臨床用量とし、7 mg を維持用量とすることが適切と考える。

なお、本剤投与後のセマグルチドの吸収は、投与条件（空腹状態か否か、食事のタイミング、投与時の水の量、及び他の経口薬との同時投与）に影響を受けることが示されていることから、いずれの第III相試験でも、本剤は空腹時に120mL以下の水と共に服用し、服用後少なくとも30分は飲食及び他の薬剤の経口摂取を避けることとした。この投与条件は、患者の利便性を損なうことなく本剤の吸収を最大にするために規定する必要があることから、添付文書において注意喚起することとする（「6.R.2 本剤の投与条件及び投与タイミングについて」の項を参照）。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床推奨用量について、実施された単独療法に関する第III相試験（4233試験）では、本剤3mg、7mg、14mgのいずれの群もプラセボ群に対する優越性が検証されており、認められた差も臨床的に意義がある。本剤群として複数用量が設定された各第III相試験（4233、4281、4282、4222及び4280試験）においても、HbA1c変化量について用量反応関係が認められており、安全性についても本剤14mgまでの範囲で許容可能である。以上を踏まえると、本剤3mg、7mg及び14mgのいずれも臨床推奨用量とすることは可能である。

本剤の維持用量に関しては、4222試験においては本剤3mgのシタグリプチン100mgに対する非劣性が示されなかった。一方、既承認のGLP-1受容体作動薬を対照薬とした4281及び4282試験では、それぞれの対照薬の本邦における維持用量が投与された群と本剤7mg群のHbA1c変化量が同程度であった。さらに、4233、4281、4282、4222及び4280試験では本剤14mg群では本剤7mg群に比較して胃腸障害や投与中止に至った有害事象の発現割合が高いことを踏まえると、本剤の維持用量は7mgとし、7mgにより効果不十分な場合には14mgに增量することが適切である。

本剤の漸増方法については、本剤投与時の胃腸障害の発現を軽減させる観点から、本剤の低用量から漸増投与することが重要であり、漸増方法については各第III相試験での設定に準じ、3mgから投与を開始し、4週以上経過した後に7mgに增量し、更に14mgまで增量する場合には7mgを4週間以上投与して効果不十分な場合に增量することが適切である。

なお、いずれの第III相試験においても、本剤3mgを継続投与することでHbA1cが7.0%未満に低下した被験者が一定程度認められたことも踏まえると、本剤3mg投与で十分な血糖コントロールが得られている場合は、3mgで維持することも考慮すべきであり、3mgから投与を開始し、通常の維持用量は7mgとした上で、患者の状態に応じて適宜増減するとした申請者が提示する用法・用量は適切である。

7.R.6 特別な背景を有する患者集団について

7.R.6.1 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。実施した各第III相試験（4281、4282、4233、4222、4224及び4280試験）における腎機能障害の程度別（ベースラインのeGFR（mL/min/1.73m²）が正常：90以上、軽度障害：60以上90未満、中等度障害：30以上60未満）⁴⁹⁾の有害事象の発現状況は表85及び表86のとおりであった。中等度腎機能障害の部分集団に含まれる被験者数が少なかったため、厳密な比較は困難であるが、腎機能障害の程度別のいずれの部分集団においても、有害事象、副作用及び重篤な有害事象の発現割合は、投与群間で概ね同程度であった。すべての有害事象及び胃腸障害の発現割合について、4233、4222及び4224試験では、本剤群において正常な腎機能を有する被験者と比較して腎機能障害の

⁴⁹⁾ 4233、4222、4224及び4280試験では、スクリーニング時の測定値に基づいて腎機能正常又は軽度腎機能障害患者のみを組み入れることとしたが、ベースライン値はスクリーニング後2週間（4281試験では8週間）までのデータを使用したことから、一部の被験者ではベースライン値が選択基準／除外基準での許容範囲外となったものの、継続して試験に組み入れられた。

程度に応じて発現割合が高い傾向が認められたが、4280、4281 及び 4282 試験ではこの傾向は認められなかった。低血糖の発現状況について、腎機能障害の程度別の部分集団間で一貫した傾向は認められなかった。なお、重度腎機能障害又は末期腎疾患有する被験者はすべての試験から除外されたが、4222 試験の 2 例及び 4224 試験の 1 例において、eGFR がスクリーニングからベースラインにかけて低下し、ベースライン値のみ 30 mL/min/1.73 m² 未満となった。治験薬投与中において、これらの 3 例のうち 1 例に有害事象が 3 件（偶発的過量投与、上咽頭炎、副鼻腔炎）認められ、低血糖はいずれの被験者においても認められなかった。

表 85 国内第 III 相試験における腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

4281 試験						
	腎機能	プラセボ群	本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群	リラグルチド群
例数	正常	35	41	35	35	41
	軽度障害	14	8	14	11	7
	中等度障害	0	0	0	2	0
すべての有害事象	正常	77.1 (27)	75.6 (31)	74.3 (26)	71.4 (25)	70.7 (29)
	軽度障害	85.7 (12)	75.0 (6)	78.6 (11)	72.7 (8)	42.9 (3)
	中等度障害	—	—	—	50.0 (1)	—
すべての副作用	正常	20.0 (7)	34.1 (14)	25.7 (9)	34.3 (12)	39.0 (16)
	軽度障害	0 (0)	37.5 (3)	28.6 (4)	36.4 (4)	28.6 (2)
	中等度障害	—	—	—	50.0 (1)	—
重篤な有害事象	正常	2.9 (1)	4.9 (2)	8.6 (3)	0 (0)	0 (0)
	軽度障害	14.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	中等度障害	—	—	—	0 (0)	—
低血糖 ^{a)}	正常	2.9 (1) [5]	0 (0) [0]	2.9 (1) [3]	5.7 (2) [13]	12.2 (5) [11]
	軽度障害	7.1 (1) [7]	12.5 (1) [12]	14.3 (2) [14]	0 (0) [0]	0 (0) [0]
	中等度障害	—	—	—	0 (0) [0]	—
胃腸障害	正常	22.9 (8) [23.5]	36.6 (15) [71.0]	31.4 (11) [57.4]	31.4 (11) [40.1]	39.0 (16) [59.6]
	軽度障害	14.3 (2) [13.1]	25.0 (2) [24.5]	50.0 (7) [111.3]	45.5 (5) [44.5]	28.6 (2) [42.3]
	中等度障害	—	—	—	0 (0) [0]	—
4282 試験						
	腎機能	本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群	デュラグルチド群	
例数	正常	95	93	94	50	
	軽度障害	36	37	35	14	
	中等度障害	0	2	1	1	
すべての有害事象	正常	77.9 (74)	81.7 (76)	83.0 (78)	78.0 (39)	
	軽度障害	75.0 (27)	75.7 (28)	91.4 (32)	92.9 (13)	
	中等度障害	—	100 (2)	100 (1)	100 (1)	
すべての副作用	正常	32.6 (31)	34.4 (32)	50.0 (47)	36.0 (18)	
	軽度障害	44.4 (16)	37.8 (14)	54.3 (19)	50.0 (7)	
	中等度障害	—	50.0 (1)	100 (1)	100 (1)	
重篤な有害事象	正常	6.3 (6)	2.2 (2)	6.4 (6)	2.0 (1)	
	軽度障害	8.3 (3)	5.4 (2)	2.9 (1)	0 (0)	
	中等度障害	—	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
低血糖 ^{a)}	正常	8.4 (8) [12]	18.3 (17) [32]	18.1 (17) [32]	20.0 (10) [29]	
	軽度障害	16.7 (6) [50]	21.6 (8) [63]	28.6 (10) [57]	21.4 (3) [28]	
	中等度障害	—	50.0 (1) [74]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	
胃腸障害	正常	31.6 (30) [48.5]	37.6 (35) [58.1]	48.9 (46) [70.3]	40.0 (20) [60.8]	
	軽度障害	27.8 (10) [42.4]	40.5 (15) [82.4]	65.7 (23) [110.3]	35.7 (5) [49.3]	
	中等度障害	—	50.0 (1) [74.2]	100 (1) [91.8]	100 (1) [91.1]	

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

a) 表 59 の脚注 a)

表 86 国際共同第 III 相試験における腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

4233 試験					
	腎機能	プラセボ群	本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群
例数	正常	138	135	117	128
	軽度障害	38	39	57	45
	中等度障害	2	1	1	2
すべての有害事象	正常	52.2 (72)	57.0 (77)	55.6 (65)	53.9 (69)
	軽度障害	65.8 (25)	59.0 (23)	49.1 (28)	64.4 (29)
	中等度障害	100 (2)	100 (1)	0 (0)	50.0 (1)
すべての副作用	正常	15.9 (22)	17.0 (23)	17.9 (21)	28.9 (37)
	軽度障害	13.2 (5)	30.8 (12)	29.8 (17)	35.6 (16)
	中等度障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	正常	3.6 (5)	3.7 (5)	2.6 (3)	0.8 (1)
	軽度障害	5.3 (2)	0 (0)	0 (0)	2.2 (1)
	中等度障害	50.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低血糖 ^{a)}	正常	1.4 (2) [4]	6.7 (9) [19]	8.5 (10) [20]	3.1 (4) [7]
	軽度障害	0 (0) [0]	15.4 (6) [32]	1.8 (1) [3]	6.7 (3) [13]
	中等度障害	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]
胃腸障害	正常	15.9 (22) [46.5]	24.4 (33) [80.0]	17.9 (21) [71.5]	29.7 (38) [107.7]
	軽度障害	18.4 (7) [35.2]	28.2 (11) [101.0]	19.3 (11) [94.1]	37.8 (17) [134.7]
	中等度障害	50.0 (1) [141.0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]
4222 試験					
	腎機能	本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群	シタグリプチン群
例数	正常	329	326	324	335
	軽度障害	130	133	133	130
	中等度障害	7	5	6	1
すべての有害事象	正常	78.4 (258)	76.1 (248)	77.8 (252)	82.7 (277)
	軽度障害	81.5 (106)	83.5 (111)	84.2 (112)	84.6 (110)
	中等度障害	85.7 (6)	80.0 (4)	100 (6)	100 (1)
すべての副作用	正常	26.4 (87)	33.1 (108)	39.8 (129)	28.1 (94)
	軽度障害	31.5 (41)	36.8 (49)	48.9 (65)	39.2 (51)
	中等度障害	28.6 (2)	40.0 (2)	66.7 (4)	0 (0)
重篤な有害事象	正常	11.9 (39)	10.4 (34)	7.1 (23)	11.6 (39)
	軽度障害	18.5 (24)	9.0 (12)	15.0 (20)	14.6 (19)
	中等度障害	14.3 (1)	20.0 (1)	16.7 (1)	0 (0)
低血糖 ^{a)}	正常	20.7 (68) [51]	22.7 (74) [58]	25.6 (83) [92]	23.6 (79) [52]
	軽度障害	23.8 (31) [46]	25.6 (34) [44]	34.6 (46) [79]	25.4 (33) [79]
	中等度障害	42.9 (3) [81]	0 (0) [0]	33.3 (2) [42]	0 (0) [0]
胃腸障害	正常	29.8 (98) [45.2]	35.9 (117) [51.7]	41.0 (133) [73.6]	31.0 (104) [40.1]
	軽度障害	37.7 (49) [52.4]	35.3 (47) [72.2]	45.9 (61) [76.9]	35.4 (46) [59.6]
	中等度障害	42.9 (3) [26.9]	0 (0) [0]	33.3 (2) [27.8]	0 (0) [0]
4224 試験					
	腎機能	プラセボ群	本剤 14 mg 群	リラグルチド群	
例数	正常	94	205	200	
	軽度障害	48	78	81	
	中等度障害	0	2	2	
すべての有害事象	正常	67.0 (63)	80.0 (164)	74.0 (148)	
	軽度障害	66.7 (32)	82.1 (64)	75.3 (61)	
	中等度障害	—	50.0 (1)	50.0 (1)	
すべての副作用	正常	14.9 (14)	37.6 (77)	36.0 (72)	
	軽度障害	29.2 (14)	42.3 (33)	34.6 (28)	
	中等度障害	—	0 (0)	50.0 (1)	
重篤な有害事象	正常	9.6 (9)	9.8 (20)	7.0 (14)	
	軽度障害	12.5 (6)	14.1 (11)	9.9 (8)	
	中等度障害	—	0 (0)	0 (0)	
低血糖 ^{a)}	正常	5.3 (5) [14]	9.3 (19) [19]	11.5 (23) [25]	
	軽度障害	6.3 (3) [6]	10.3 (8) [16]	19.8 (16) [32]	
	中等度障害	—	0 (0) [0]	0 (0) [0]	
胃腸障害	正常	20.2 (19) [29.7]	42.0 (86) [105.9]	36.5 (73) [87.9]	
	軽度障害	31.3 (15) [43.0]	50.0 (39) [130.7]	28.4 (23) [74.7]	
	中等度障害	—	0 (0) [0]	50.0 (1) [45.9]	

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

a) 表 59 の脚注 a)

表 86 国際共同第 III 相試験における腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

4280 試験					
	腎機能	プラセボ群	本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群
例数	正常	107	112	108	104
	軽度障害	73	66	71	75
	中等度障害	4	6	2	2
すべての有害事象	正常	76.6 (82)	76.8 (86)	76.9 (83)	79.8 (83)
	軽度障害	72.6 (53)	69.7 (46)	80.3 (57)	88.0 (66)
	中等度障害	100 (4)	83.3 (5)	100 (2)	100 (2)
すべての副作用	正常	23.4 (25)	34.8 (39)	43.5 (47)	46.2 (48)
	軽度障害	26.0 (19)	28.8 (19)	53.5 (38)	53.3 (40)
	中等度障害	0 (0)	16.7 (1)	50.0 (1)	100 (2)
重篤な有害事象	正常	7.5 (8)	12.5 (14)	7.4 (8)	6.7 (7)
	軽度障害	12.3 (9)	13.6 (9)	15.5 (11)	5.3 (4)
	中等度障害	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)	50.0 (1)
低血糖 ^{a)}	正常	57.9 (62) [409]	60.7 (68) [539]	50.9 (55) [462]	54.8 (57) [467]
	軽度障害	58.9 (43) [460]	54.5 (36) [373]	62.0 (44) [417]	62.7 (47) [489]
	中等度障害	25.0 (1) [99]	83.3 (5) [497]	50.0 (1) [1092]	50.0 (1) [421]
胃腸障害	正常	27.1 (29) [53.5]	41.1 (46) [69.9]	42.6 (46) [89.4]	51.9 (54) [115.9]
	軽度障害	20.5 (15) [22.6]	37.9 (25) [78.0]	46.5 (33) [91.8]	48.0 (36) [157.7]
	中等度障害	75.0 (3) [99.5]	16.7 (1) [19.1]	100 (2) [136.5]	50.0 (1) [1264]

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

a) 表 59 の脚注 a)

中等度の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とした海外 4234 試験⁵⁰⁾における有害事象の発現状況は表 87 のとおりであった。すべての有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高かったが、重篤な有害事象の発現割合に違いは認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。これは主に胃腸障害によるものであり、当該事象の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高かったものの、胃腸障害に関する事象の大部分は軽度又は中等度であり、重篤な事象は認められなかった。低血糖については、重大な低血糖は認められず、すべての低血糖の発現頻度は本剤群でプラセボ群に比較して多かったが、Basal インスリンを併用している部分集団による差に起因するものであった。

表 87 4234 試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤 14 mg 群 (163 例)	プラセボ群 (161 例)
すべての有害事象	73.6 (120)	65.2 (105)
すべての副作用	47.2 (77)	21.1 (34)
重篤な有害事象	10.4 (17)	10.6 (17)
投与中止に至った有害事象	14.7 (24)	5.0 (8)
胃腸障害	44.8 (73) [195]	16.8 (27) [63]
全体	25.2 (41/163) [149]	16.8 (27/161) [64]
すべての低血糖 ^{a)}	Basal インスリン併用	44.1 (26/59) [274]
	SU 併用	21.2 (14/66) [116]
	Met 併用	2.6 (1/38) [5]

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

a) 表 59 の脚注 a)

以上より、中等度以上の腎機能障害を有する患者での検討例数は少ないものの、第 III 相試験結果において、本剤の安全性プロファイルに腎機能障害の程度の違いが影響することを示す一貫した傾向は認められず、腎機能障害を有する患者における本剤投与時の安全性に大きな問題は認められなかった。

⁵⁰⁾ 中等度腎機能障害を有する外国人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 324 例）を対象に、プラセボ又は本剤 14 mg を 1 日 1 回 26 週間経口投与したときの有効性及び安全性を評価することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。主な選択基準として、スクリーニング時の HbA1c が 7.0%以上で 9.5%以下、同意取得時の eGFR が 30 以上 60 mg/min/1.73 m² 未満の 18 歳以上の患者とされた。前治療として、経口血糖降下薬 1~2 剂、Basal インスリン又は NPH の単独療法、若しくは Met と Basal インスリンとの併用療法が行われている患者とされた。

機構は、以下のように考える。実施された第 III 相試験の結果、腎機能障害を有する患者において腎機能正常患者と比較してリスクが上昇する一貫した傾向は認められておらず、また、腎機能障害者を対象とした薬物動態試験の結果、腎機能障害の程度により本薬の曝露量が増加する傾向は認められていないこと（「6.2.2.1 腎機能障害者における薬物動態試験」）から、現時点においては腎機能障害患者に対して注意喚起が必要とまでの情報は得られていないものと考える。ただし、一部の試験では、腎機能障害を有する患者において、腎機能障害正常患者と比較して胃腸障害の発現割合が高い傾向が認められることには留意する必要があり、製造販売後においてもこれらの患者における安全性に注視する必要があると考える。

7.R.6.2 肝機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。実施した各第 III 相試験（4281、4282、4233、4222、4224 及び 4280 試験）における肝機能障害の有無別（ベースラインの総ビリルビンが基準範囲上限を超える、又はベースラインの AST が基準範囲上限を超える場合を「有」と定義）の有害事象の発現状況は表 88 及び表 89 のとおりであり、本剤投与群において肝機能障害の有無によって有害事象の発現状況が大きく異なる傾向は認められなかった。

表 88 国内第 III 相試験における肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

4281 試験					
	肝機能障害 ^{b)}	プラセボ群	本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群
例数	あり	11	6	10	9
	なし	38	43	39	39
すべての有害事象	あり	72.7 (8)	66.7 (4)	80.0 (8)	66.7 (6)
	なし	81.6 (31)	76.7 (33)	74.4 (29)	71.8 (28)
すべての副作用	あり	18.2 (2)	50.0 (3)	10.0 (1)	22.2 (2)
	なし	13.2 (5)	32.6 (14)	30.8 (12)	38.5 (15)
重篤な有害事象	あり	0 (0)	16.7 (1)	10.0 (1)	0 (0)
	なし	7.9 (3)	2.3 (1)	5.1 (2)	0 (0)
低血糖 ^{a)}	あり	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]
	なし	5.3 (2) [7]	2.3 (1) [2]	7.7 (3) [7]	5.1 (2) [12]
胃腸障害	あり	0 (0) [0]	33.3 (2) [134.1]	30.0 (3) [27.4]	33.3 (3) [30.3]
	なし	26.3 (10) [26.4]	34.9 (15) [54.0]	38.5 (15) [83.7]	33.3 (13) [42.2]
4282 試験 ^{c)}					
	肝機能障害 ^{b)}	本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群	デュラグルチド群
例数	あり	19	21	22	8
	なし	111	110	107	56
すべての有害事象	あり	68.4 (13)	85.7 (18)	86.4 (19)	87.5 (7)
	なし	78.4 (87)	79.1 (87)	85.0 (91)	80.4 (45)
すべての副作用	あり	26.3 (5)	42.9 (9)	54.5 (12)	37.5 (3)
	なし	36.9 (41)	34.5 (38)	50.5 (54)	39.3 (22)
重篤な有害事象	あり	5.3 (1)	4.8 (1)	4.5 (1)	0 (0)
	なし	7.2 (8)	2.7 (3)	5.6 (6)	1.8 (1)
低血糖 ^{a)}	あり	5.3 (1) [45]	9.5 (2) [9]	36.4 (8) [85]	37.5 (3) [35]
	なし	10.8 (12) [18]	20.9 (23) [46]	17.8 (19) [29]	16.1 (9) [26]
胃腸障害	あり	26.3 (5) [59.6]	42.9 (9) [63.6]	54.5 (12) [85.1]	37.5 (3) [58.0]
	なし	31.5 (35) [45.1]	38.2 (42) [65.5]	53.3 (57) [80.1]	41.1 (23) [60.1]

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

a) 表 59 の脚注 a)

b) 肝機能障害あり：ベースラインの総ビリルビン基準範囲上限を超える、又はベースラインの AST が基準範囲上限を超える場合と定義

c) 肝機能障害の有無不明が本剤 3 mg 群 1 例、本剤 7 mg 群 1 例、本剤 14 mg 群 1 例、デュラグルチド群 1 例

表 89 国際共同第 III 相試験における肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

4233 試験 ^{c)}					
	肝機能障害 ^{b)}	プラセボ群	本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群
例数	あり	39	32	34	34
	なし	137	141	140	139
すべての有害事象	あり	61.5 (24)	46.9 (15)	52.9 (18)	55.9 (19)
	なし	54.0 (74)	60.3 (85)	52.9 (74)	57.6 (80)
すべての副作用	あり	12.8 (5)	12.5 (4)	26.5 (9)	29.4 (10)
	なし	15.3 (21)	22.0 (31)	20.0 (28)	30.9 (43)
重篤な有害事象	あり	7.7 (3)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)
	なし	3.6 (5)	3.5 (5)	1.4 (2)	1.4 (2)
低血糖 ^{a)}	あり	0 (0) [0]	3.1 (1) [6]	5.9 (2) [11]	0 (0) [0]
	なし	0.7 (1) [1]	9.9 (14) [26]	6.4 (9) [15]	5.0 (7) [11]
胃腸障害	あり	15.4 (6) [44.0]	21.9 (7) [71.6]	17.6 (6) [111.1]	26.5 (9) [65.7]
	なし	16.8 (23) [44.1]	26.2 (37) [88.0]	18.6 (26) [71.1]	33.1 (46) [127.2]
4222 試験 ^{d)}					
	肝機能障害 ^{b)}	本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群	シタグリブチニ群
例数	あり	71	86	73	75
	なし	383	366	379	379
すべての有害事象	あり	73.2 (52)	80.2 (69)	84.9 (62)	85.3 (64)
	なし	80.4 (308)	77.9 (285)	78.9 (299)	82.8 (314)
すべての副作用	あり	22.5 (16)	33.7 (29)	45.2 (33)	32.0 (24)
	なし	28.7 (110)	35.2 (129)	43.0 (163)	31.1 (118)
重篤な有害事象	あり	15.5 (11)	12.8 (11)	8.2 (6)	13.3 (10)
	なし	13.6 (52)	9.8 (36)	9.8 (37)	12.1 (46)
低血糖 ^{a)}	あり	16.9 (12) [20]	19.8 (17) [56]	26.0 (19) [66]	18.7 (14) [45]
	なし	22.7 (87) [56]	23.8 (87) [53]	28.8 (109) [94]	25.1 (95) [62]
胃腸障害	あり	25.4 (18) [41.8]	30.2 (26) [35.4]	42.5 (31) [86.5]	37.3 (28) [60.3]
	なし	33.4 (128) [46.7]	36.3 (133) [57.5]	43.0 (163) [71.7]	31.4 (119) [42.2]
4224 試験 ^{e)}					
	肝機能障害 ^{b)}	プラセボ群	本剤 14 mg 群	リラグルチド群	
例数	あり	24	52	70	
	なし	118	228	208	
すべての有害事象	あり	66.7 (16)	76.9 (40)	74.3 (52)	
	なし	66.9 (79)	81.1 (185)	74.0 (154)	
すべての副作用	あり	20.8 (5)	40.4 (21)	37.1 (26)	
	なし	19.5 (23)	38.6 (88)	34.6 (72)	
重篤な有害事象	あり	8.3 (2)	7.7 (4)	10.0 (7)	
	なし	11.0 (13)	11.4 (26)	6.7 (14)	
低血糖 ^{a)}	あり	4.2 (1) [8]	11.5 (6) [18]	15.7 (11) [29]	
	なし	5.9 (7) [12]	9.2 (21) [18]	13.0 (27) [26]	
胃腸障害	あり	20.8 (5) [40.4]	40.4 (21) [93.8]	35.7 (25) [68.5]	
	なし	24.6 (29) [33.0]	44.7 (102) [116.9]	33.7 (70) [88.6]	
4280 試験 ^{f)}					
	肝機能障害 ^{b)}	プラセボ群	本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群
例数	あり	24	30	35	20
	なし	159	153	143	159
すべての有害事象	あり	75.0 (18)	83.3 (25)	74.3 (26)	90.0 (18)
	なし	75.5 (120)	72.5 (111)	79.0 (113)	82.4 (131)
すべての副作用	あり	0 (0)	50.0 (15)	45.7 (16)	35.0 (7)
	なし	27.7 (44)	28.8 (44)	47.6 (68)	50.9 (81)
重篤な有害事象	あり	4.2 (1)	23.3 (7)	2.9 (1)	10.0 (2)
	なし	10.1 (16)	11.8 (18)	12.6 (18)	6.3 (10)
低血糖 ^{a)}	あり	41.7 (10) [163]	56.7 (17) [854]	42.9 (15) [296]	65.0 (13) [414]
	なし	59.7 (95) [460]	60.1 (92) [405]	58.0 (83) [486]	56.6 (90) [478]
胃腸障害	あり	8.3 (2) [22.8]	50.0 (15) [92.4]	51.4 (18) [86.7]	50.0 (10) [84.8]
	なし	28.3 (45) [45.6]	37.3 (57) [67.6]	42.7 (61) [91.9]	50.3 (80) [146.1]

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

a) 表 59 の脚注 a)

b) 肝機能障害あり：ベースラインの総ビリルビン基準範囲上限を超える、又はベースラインの AST が基準範囲上限を超える場合と定義

c) 肝機能障害の有無不明がプラセボ群 2 例、本剤 3 mg 群 2 例、本剤 7 mg 群 1 例、本剤 14 mg 群 2 例

d) 肝機能障害の有無不明が本剤 3 mg 群 12 例、本剤 7 mg 群 12 例、本剤 14 mg 群 13 例、シタグリブチニ群 12 例

e) 肝機能障害の有無不明が本剤 14 mg 群 5 例、リラグルチド群 6 例

f) 肝機能障害の有無不明がプラセボ群 1 例、本剤 3 mg 群 1 例、本剤 7 mg 群 3 例、本剤 14 mg 群 2 例

以上の臨床試験成績より、肝機能障害を有する患者における本剤投与時の安全性に大きな問題は認められなかった。

機構は、以下のように考える。申請者が説明するとおり、実施された各第 III 相試験において、肝機能障害の有無別で安全性のリスクが特に上昇する明確な傾向は認められていないものと考える。また、肝機能障害者を対象とした薬物動態試験の結果、肝機能障害の程度により本薬の曝露量が増加する傾向は認められていないこと（「6.2.2.2 肝機能障害者における薬物動態試験」）から、添付文書において肝機能障害患者に対する特段の注意喚起は不要と考える。

7.R.6.3 高齢者

申請者は、以下のように説明している。実施した各第 III 相試験（4281、4282、4233、4222、4224 及び 4280 試験）における年齢別の有害事象の発現状況は表 90 及び表 91 のとおりであった。すべての試験において、いずれの年齢区分の部分集団においても、すべての有害事象、すべての副作用及び重篤な有害事象の発現割合は、本剤群と対照群で概ね同程度であった。75 歳以上の部分集団は被験者数が限られていることから厳密な比較は困難であったものの、一定の傾向は認められなかった。4222 及び 4280 試験において、本剤群で有害事象及び副作用の発現割合は、65 歳未満の部分集団と比較して 65 歳以上 75 歳未満の部分集団で高かったが、対照薬でも同様の傾向が認められた。その他の試験では、一貫した傾向は認められなかった。低血糖の発現状況について、いずれの試験の各投与群においても、年齢区分による部分集団間で一貫した傾向は認められなかった。胃腸障害（SOC）の発現割合について、4222、4224、4280 及び 4282 試験では、65 歳未満の部分集団と比較して 65 歳以上 75 歳未満の部分集団で高かったが、4233 及び 4281 試験では一貫した傾向は認められなかった。

表 90 国内第 III 相試験における年齢別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

4281 試験						
	年齢（歳）	プラセボ群	本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群	リラグルチド群
例数	65 未満	33	33	34	27	33
	65 以上 75 未満	15	16	12	19	15
	75 以上	1	0	3	2	0
すべての有害事象	65 未満	75.8 (25)	69.7 (23)	70.6 (24)	63.0 (17)	75.8 (25)
	65 以上 75 未満	86.7 (13)	87.5 (14)	91.7 (11)	84.2 (16)	46.7 (7)
	75 以上	100 (1)	—	66.7 (2)	50.0 (1)	—
すべての副作用	65 未満	18.2 (6)	36.4 (12)	26.5 (9)	29.6 (8)	36.4 (12)
	65 以上 75 未満	6.7 (1)	31.3 (5)	25.0 (3)	42.1 (8)	40.0 (6)
	75 以上	0 (0)	—	33.3 (1)	50.0 (1)	—
重篤な有害事象	65 未満	3.0 (1)	3.0 (1)	5.9 (2)	0 (0)	0 (0)
	65 以上 75 未満	13.3 (2)	6.3 (1)	8.3 (1)	0 (0)	0 (0)
	75 以上	0 (0)	—	0 (0)	0 (0)	—
低血糖 ^{a)}	65 未満	3.0 (1) [6]	3.0 (1) [3]	2.9 (1) [3]	7.4 (2) [17]	6.1 (2) [6]
	65 以上 75 未満	6.7 (1) [6]	0 (0) [0]	16.7 (2) [16]	0 (0) [0]	20.0 (3) [19]
	75 以上	0 (0) [0]	—	0 (0) [0]	0 (0) [0]	—
胃腸障害	65 未満	18.2 (6) [19.4]	36.4 (12) [50.9]	32.4 (11) [67.1]	25.9 (7) [34.9]	36.4 (12) [43.0]
	65 以上 75 未満	26.7 (4) [24.4]	31.3 (5) [92.9]	41.7 (5) [82.0]	47.4 (9) [51.8]	40.0 (6) [88.3]
	75 以上	0 (0) [0]	—	66.7 (2) [91.5]	0 (0) [0]	—

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

a) 表 59 の脚注 a)

表 90 国内第 III 相試験における年齢別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

4282 試験					
	年齢（歳）	本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群	デュラグレチド群
例数	65 未満	87	91	96	47
	65 以上 75 未満	41	34	26	12
	75 以上	3	7	8	6
すべての有害事象	65 未満	78.2 (68)	81.3 (74)	82.3 (79)	80.9 (38)
	65 以上 75 未満	75.6 (31)	76.5 (26)	92.3 (24)	75.0 (9)
	75 以上	66.7 (2)	85.7 (6)	100 (8)	100 (6)
すべての副作用	65 未満	29.9 (26)	34.1 (31)	49.0 (47)	40.4 (19)
	65 以上 75 未満	48.8 (20)	38.2 (13)	57.7 (15)	33.3 (4)
	75 以上	33.3 (1)	42.9 (3)	62.5 (5)	50.0 (3)
重篤な有害事象	65 未満	4.6 (4)	2.2 (2)	5.2 (5)	2.1 (1)
	65 以上 75 未満	12.2 (5)	5.9 (2)	3.8 (1)	0 (0)
	75 以上	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)
低血糖 ^{a)}	65 未満	6.9 (6) [9]	19.8 (18) [35]	17.7 (17) [29]	19.1 (9) [30]
	65 以上 75 未満	14.6 (6) [37]	17.6 (6) [60]	26.9 (7) [54]	8.3 (1) [8]
	75 以上	66.7 (2) [214]	28.6 (2) [33]	37.5 (3) [101]	50.0 (3) [53]
胃腸障害	65 未満	26.4 (23) [36.7]	35.2 (32) [59.2]	45.8 (44) [68.4]	40.4 (19) [56.8]
	65 以上 75 未満	39.0 (16) [70.1]	44.1 (15) [74.7]	69.2 (18) [104.4]	50.0 (6) [84.9]
	75 以上	33.3 (1) [30.5]	57.1 (4) [98.4]	100 (8) [163.9]	16.7 (1) [17.8]

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

a) 表 59 の脚注 a)

表 91 國際共同第 III 相試験における年齢別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

4233 試験					
	年齢（歳）	プラセボ群	本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群
例数	65 未満	145	136	135	144
	65 以上 75 未満	29	33	35	29
	75 以上	4	6	5	2
すべての有害事象	65 未満	54.5 (79)	56.6 (77)	54.1 (73)	56.3 (81)
	65 以上 75 未満	58.6 (17)	66.7 (22)	48.6 (17)	58.6 (17)
	75 以上	75.0 (3)	33.3 (2)	60.0 (3)	50.0 (1)
すべての副作用	65 未満	13.8 (20)	18.4 (25)	22.2 (30)	29.9 (43)
	65 以上 75 未満	17.2 (5)	30.3 (10)	17.1 (6)	31.0 (9)
	75 以上	50.0 (2)	0 (0)	40.0 (2)	50.0 (1)
重篤な有害事象	65 未満	3.4 (5)	1.5 (2)	2.2 (3)	0.7 (1)
	65 以上 75 未満	10.3 (3)	9.1 (3)	0 (0)	3.4 (1)
	75 以上	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低血糖 ^{a)}	65 未満	1.4 (2) [4]	8.1 (11) [23]	6.7 (9) [13]	4.9 (7) [10]
	65 以上 75 未満	0 (0) [0]	6.1 (2) [11]	5.7 (2) [20]	0 (0) [0]
	75 以上	0 (0) [0]	33.3 (2) [64]	0 (0) [0]	0 (0) [0]
胃腸障害	65 未満	15.9 (23) [45.4]	25.7 (35) [89.9]	17.8 (24) [63.0]	31.9 (46) [124.7]
	65 以上 75 未満	20.7 (6) [41.5]	24.2 (8) [68.4]	14.3 (5) [95.7]	27.6 (8) [59.9]
	75 以上	25.0 (1) [41.8]	16.7 (1) [32.1]	60.0 (3) [459.4]	50.0 (1) [83.6]

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

a) 表 59 の脚注 a)

表 91 国際共同第 III 相試験における年齢別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

4222 試験					
	年齢（歳）	本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群	シタグリブチニ群
例数	65 未満	339	335	342	345
	65 以上 75 未満	107	113	109	106
	75 以上	20	16	14	15
すべての有害事象	65 未満	77.0 (261)	75.5 (253)	76.9 (263)	83.2 (287)
	65 以上 75 未満	86.9 (93)	83.2 (94)	85.3 (93)	84.0 (89)
	75 以上	80.0 (16)	100 (16)	100 (14)	80.0 (12)
すべての副作用	65 未満	26.8 (91)	33.1 (111)	39.8 (136)	31.3 (108)
	65 以上 75 未満	31.8 (34)	34.5 (39)	47.7 (52)	29.2 (31)
	75 以上	25.0 (5)	56.3 (9)	71.4 (10)	40.0 (6)
重篤な有害事象	65 未満	11.2 (38)	9.3 (31)	7.9 (27)	10.7 (37)
	65 以上 75 未満	20.6 (22)	11.5 (13)	11.0 (12)	18.9 (20)
	75 以上	20.0 (4)	18.8 (3)	35.7 (5)	6.7 (1)
低血糖 ^{a)}	65 未満	20.1 (68) [49]	25.1 (84) [54]	26.9 (92) [92]	22.9 (79) [54]
	65 以上 75 未満	25.2 (27) [60]	19.5 (22) [57]	32.1 (35) [75]	27.4 (29) [66]
	75 以上	35.0 (7) [23]	12.5 (2) [10]	28.6 (4) [89]	26.7 (4) [125]
胃腸障害	65 未満	29.5 (100) [43.9]	35.2 (118) [54.7]	40.1 (137) [67.8]	33.3 (115) [48.2]
	65 以上 75 未満	39.3 (42) [56.7]	31.9 (36) [49.1]	46.8 (51) [90.3]	29.2 (31) [36.3]
	75 以上	40.0 (8) [46.6]	62.5 (10) [172.3]	57.1 (8) [95.2]	26.7 (4) [46.2]
4224 試験					
	年齢（歳）	プラセボ群	本剤 14 mg 群	リラグルチド群	
例数	65 未満	109	232	220	
	65 以上 75 未満	27	48	56	
	75 以上	6	5	8	
すべての有害事象	65 未満	67.0 (73)	79.3 (184)	74.1 (163)	
	65 以上 75 未満	66.7 (18)	83.3 (40)	75.0 (42)	
	75 以上	66.7 (4)	100 (5)	75.0 (6)	
すべての副作用	65 未満	20.2 (22)	37.1 (86)	34.5 (76)	
	65 以上 75 未満	14.8 (4)	43.8 (21)	41.1 (23)	
	75 以上	33.3 (2) []	60.0 (3)	25.0 (2)	
重篤な有害事象	65 未満	11.0 (12)	10.3 (24)	6.4 (14)	
	65 以上 75 未満	7.4 (2)	14.6 (7)	12.5 (7)	
	75 以上	16.7 (1)	0 (0)	12.5 (1)	
低血糖 ^{a)}	65 未満	5.5 (6) [12]	8.6 (20) [14]	11.8 (26) [20]	
	65 以上 75 未満	7.4 (2) [11]	14.6 (7) [38]	23.2 (13) [56]	
	75 以上	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	
胃腸障害	65 未満	26.6 (29) [40.1]	41.4 (96) [108.3]	35.5 (78) [87.1]	
	65 以上 75 未満	14.8 (4) [15.0]	52.1 (25) [115.4]	32.1 (18) [79.3]	
	75 以上	16.7 (1) [15.3]	80.0 (4) [271.3]	12.5 (1) [12.5]	
4280 試験					
	年齢（歳）	プラセボ群	本剤 3 mg 群	本剤 7 mg 群	本剤 14 mg 群
例数	65 未満	114	110	120	108
	65 以上 75 未満	63	67	49	60
	75 以上	7	7	12	13
すべての有害事象	65 未満	76.3 (87)	75.5 (83)	75.8 (91)	80.6 (87)
	65 以上 75 未満	74.6 (47)	70.1 (47)	79.6 (39)	86.7 (52)
	75 以上	71.4 (5)	100 (7)	100 (12)	92.3 (12)
すべての副作用	65 未満	21.9 (25)	32.7 (36)	44.2 (53)	48.1 (52)
	65 以上 75 未満	25.4 (16)	31.3 (21)	51.0 (25)	51.7 (31)
	75 以上	42.9 (3)	28.6 (2)	66.7 (8)	53.8 (7)
重篤な有害事象	65 未満	7.0 (8)	15.5 (17)	8.3 (10)	8.3 (9)
	65 以上 75 未満	14.3 (9)	9.0 (6)	12.2 (6)	5.0 (3)
	75 以上	0 (0)	28.6 (2)	25.0 (3)	0 (0)
低血糖 ^{a)}	65 未満	54.4 (62) [399]	57.3 (63) [473]	50.8 (61) [397]	53.7 (58) [481]
	65 以上 75 未満	66.7 (42) [488]	59.7 (40) [493]	67.3 (33) [537]	60.0 (36) [447]
	75 以上	28.6 (2) [219]	85.7 (6) [430]	50.0 (6) [763]	84.6 (11) [554]
胃腸障害	65 未満	23.7 (27) [41.8]	39.1 (43) [62.3]	40.8 (49) [82.4]	52.8 (57) [129.9]
	65 以上 75 未満	27.0 (17) [41.5]	40.3 (27) [88.3]	49.0 (24) [91.9]	50.0 (30) [163.0]
	75 以上	42.9 (3) [54.7]	28.6 (2) [52.1]	66.7 (8) [212.6]	30.8 (4) [93.8]

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

a) 表 59 の脚注 a)

以上、第 III 相試験結果において、本剤の安全性プロファイルに年齢の違いが影響することを示す一貫した傾向は認められなかった。ただし、高齢者は生理機能が低下していることが多いため、本剤投与時には患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与する必要がある。

機構は、以下のように考える。有害事象の発現状況について、実施された臨床試験の結果から、高齢者において一貫してリスクが高い傾向が認められているとまでは判断できないものの、一般に高齢者は生理機能が低下しており、実際に一部の試験では 65 歳以上の高齢者では胃腸障害等の有害事象の発現割合が 65 歳未満の患者よりも高い傾向が認められている。また、75 歳以上の患者に対する本剤の投与経験が限られていることにも留意する必要がある。添付文書においては、高齢者に関する注意喚起を類薬と同様に行う必要があると考える。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。本剤の臨床試験の結果からは、既承認の皮下投与製剤と比較して、投与経路の違いによると考えられる安全性及び血糖コントロール等に関連する新たな懸念は認められていないものと考えている。一方で、本剤は初の経口投与可能な GLP-1 受容体作動薬であり、投与後 30 分の絶食を要する等の用法上の特徴を有している。したがって、臨床試験の管理下とは異なる実臨床下での安全性プロファイル並びに服薬状況に関する情報を得ることは意義があると考えられる。更に、既承認の皮下投与製剤との投与経路の違いによる実臨床下での安全性及び血糖コントロールに関連する臨床パラメータについて比較、検討することには一定の意義がある。したがって、既存の GLP-1 受容体作動薬による治療歴のない成人 2 型糖尿病患者を対象とし、本邦からの組入れ予定の目標症例数として 650 例、観察期間 34～44 週とした調査を実施する予定である。なお、本邦だけでなく欧米も含めた計 14 カ国において上記調査と同一の計画による調査を実施する予定であり、組入れ予定の総被験者数としては約 4000 例となる予定である。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験の結果からは、本剤投与時の安全性プロファイルについてオゼンピック皮下注を含む既存の GLP-1 受容体作動薬と大きく異なるものではないと考える。ただし、本剤は GLP-1 受容体作動薬の経口投与を可能とした初の製剤であり、実臨床下において、既存の GLP-1 受容体作動薬の皮下投与製剤であるオゼンピック皮下注等と同様の安全性及び有効性が得られることを確認することは重要と考える。オゼンピック皮下注については既に特定使用成績調査を実施する計画が立案されていることも考慮すると、本剤についても申請者が計画するように製造販売後調査を実施した上で、胃腸障害を含む安全性プロファイル等を比較検討することは有用と考える。

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（CTD5.3.5.1-5、CTD5.3.5.1-6、CTD5.3.5.1-11）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。本品目は経口投与可能なGLP-1受容体作動薬であり、2型糖尿病における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。

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2年5月12日

申請品目

[販売名]	リベルサス錠 3 mg、同錠 7 mg、同錠 14 mg
[一般名]	セマグルチド（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]	令和元年7月24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。単独療法について、国際共同第III相単独療法試験（4233試験）において本剤3mg、7mg及び14mg群のプラセボ群に対する優越性が示されており、国内第II/III相単独療法試験（4281試験）を含めて用量反応関係が認められている。併用療法については、国内第III相併用療法長期投与試験（4282試験）、国際共同第III相併用療法長期投与試験（4222及び4224試験）並びに国際共同第III相インスリン併用試験（4280試験）における結果から、各併用療法の有効性は確認されている。以上に加え、単独療法及び併用療法のいずれにおいても長期投与による有効性の持続が確認されていること、並びに国際共同試験として実施された4233、4222、4224及び4280試験のいずれの試験においても日本人部分集団の結果は全集団の結果と大きな違いがないこと等も踏まえると、単独療法及び併用療法のいずれにおいても有効性は示されている。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。単独療法及び各併用療法における有害事象の発現状況、並びに本剤の作用機序等を踏まえた注目すべき各有害事象（低血糖、胃腸障害、膵炎・胆囊に関連する有害事象、免疫原性、糖尿病網膜症、心血管系リスク、腫瘍）に関して個別に検討した結果を踏まえると、本剤の安全性プロファイルは、単独療法及び併用療法のいずれにおいても同一の有効成分を含有するオゼンピック皮下注等の既存のGLP-1受容体作動薬と大きく異なるものではなく、オゼンピック皮下注と同様の適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能である。また、特別な背景を有する患者について、年齢（高齢者）、腎機能障害及び肝機能障害に関し、実施した第III相試験や臨床薬

理試験結果に基づき個別に検討した結果、新たな安全性上の懸念は認められておらず、現時点では添付文書においてオゼンピック皮下注と同様の注意喚起を行うことが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

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。本剤の有効性について、実施した臨床試験において、2型糖尿病に対する本剤の有効性は示されており、また、既存のGLP-1受容体作動薬との非劣性も示されている。安全性についても既存のGLP-1受容体作動薬と比較して特段の懸念は認められていないことを踏まえると、本剤の効能・効果を「2型糖尿病」とすることは可能である。また、本剤の投与対象は、基本的にはオゼンピック皮下注等の既存のGLP-1受容体作動薬と同様であり、これらの患者において、本剤は治療選択肢の1つになり得る。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。また、専門委員から、本剤とDPP-4阻害薬はGLP-1受容体を介した作用を有することは共通しており、本剤とDPP-4阻害薬を併用した際の臨床試験は実施されていない旨を注意喚起することが重要である旨の意見が示された。

以上を踏まえ、機構は、本剤とDPP-4阻害薬の併用に関する注意喚起について、添付文書に加えて資材も用いて医療現場に適切に情報提供するよう申請者に対応を求め、適切な対応がなされたことを確認した。

1.4 用法及び用量について

1.4.1 用量について

機構は、以下のように考えた。本剤の臨床推奨用量について、国際共同第III相単独療法試験(4233試験)では、本剤3mg、7mg、14mgのいずれの群もプラセボ群に対する優越性が検証され、安全性についても本剤14mgまでの範囲で許容可能であること等から、本剤3mg、7mg及び14mgのいずれも臨床推奨用量とすることは可能と判断した。本剤の維持用量に関しては、既承認のGLP-1受容体作動薬を対照薬とした4281及び4282試験では、それぞれの対照薬群において本邦における維持用量が投与された結果、本剤7mg群とHbA1c変化量が同程度であったこと、実施された臨床試験(4281、4282、4233、4222及び4280試験)において本剤14mg群では本剤7mg群に比較して胃腸障害や投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められたこと等を踏まえると、本剤の維持用量は7mgとすることが適切と判断した。また、本剤の漸増方法については、本剤投与時の胃腸障害の発現を軽減させる観点から、低用量から漸増投与することが重要であり、漸増方法については各第III相試験での設定に準じ、3mgから投与を開始し、4週以上経過した後に7mgに增量し、更に14mgまで增量する場合には7mgを4週間以上投与して効果不十分な場合に增量とすることが適切と考える。なお、本剤3mg群が設定されたいずれの第III相試験においても、本剤3mgを継続投与することでHbA1cが7.0%未満に低下した被験者が一定程度認められたことも踏まると、本剤3mg投与で十分な血糖コントロールが得られている場合は、3mgで維持することも考慮すべきであり、3mgから投与を開始し、通常の維持用量は7mgとした上で、患者の状態に応じて適宜増減とした申請者が提示する用法・用量は適切と考える。

専門協議において、以上の機構の判断に対し、専門委員より、本剤3mgでも十分な効果が得られる患者は一定程度存在すると考えられ、そのような患者においては3mgの用量での投与を維持することが適切と考えられるものの、特に投与開始初期において3mgから7mgへの增量の適否を判断する基準は

必ずしも明らかではない旨の意見が示されたが、以下の用法及び用量が適切であるとの判断は専門委員に支持された。

[用法及び用量]

通常、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として1日1回7mgを維持用量とし経口投与する。ただし、1日1回3mgから開始し、4週間以上投与した後、1日1回7mgに增量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日1回7mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合は、1日1回14mgに增量することができる。

1.4.2 投与条件及び投与タイミングについて

機構は、以下のように考えた。本剤の投与条件及び投与タイミングを検討するために実施された臨床薬理試験の結果、食事、投与後の絶食期間、投与時の飲水量及び胃内の他の錠剤が本薬の吸収に影響を及ぼすことが示されたことから、第III相試験においては、空腹時に120mL以下の水で本剤を投与し、本剤投与後30分は他の錠剤の服用を含めて飲食は行なわないことが設定された。以上を踏まえると、各第III相試験での投与方法に関する設定について、添付文書の用法及び用量に関連する注意の項に記載することが適切である。さらに、胃の内容物が本薬の薬物動態に及ぼす影響も含め、本剤の投与方法については資材も用いて情報提供することが適切である。また、SNACの投与量の差異、及び物理的に2つの錠剤が胃内に存在することが本剤の吸収に影響を及ぼす可能性があるため、7mg錠を2錠服用した場合には用量に比例した増加がみられない可能性が高く、14mg投与に際しては本剤7mg錠2錠の投与は避ける旨についても注意喚起が必要である。なお、本剤の主な吸収部位は胃であり、*in vitro*での検討においてラット腸液中においてセマグルチドは不安定であることが示されていることを踏まえると、胃摘出術が施行されている患者においては本薬の十分な吸収がされない可能性が高いことから、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項において胃摘出術を受けた患者に関する注意喚起することが適切である。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。また、専門委員より本剤14mgの投与に際して、本剤7mg錠2錠での投与は避ける旨の注意喚起についてはその理由も情報提供することが適切である旨の意見が示された。

以上を踏まえ、機構は、用法及び用量に関連する注意並びに特定の背景を有する患者に関する注意の項に以下の内容を設定し、本剤の投与方法に関する資材を作成するよう申請者に対応を求めた。また、本剤14mgを投与する際に本剤の7mg錠2錠での投与を避ける旨について、理由とともに資材を用いて情報提供するよう申請者に対応を求めた。以上について、適切な対応がなされたことを確認した。

[用法及び用量に関連する注意]

- ・ 本剤の吸収は胃の内容物により低下することから、本剤は、1日のうちの最初の食事又は飲水の前に、空腹の状態でコップ約半分の水（約120mL以下）とともに3mg錠、7mg錠又は14mg錠を1錠服用すること。また、服用時及び服用後少なくとも30分は、飲食及び他の薬剤の経口摂取を避けること。分割・粉碎及びかみ碎いて服用してはならない。
- ・ 本剤14mgを投与する際には、本剤の7mg錠を2錠投与することは避けること。

[特定の背景を有する患者に関する注意]

- ・合併症・既往歴等のある患者

胃摘出術を受けた患者

他剤での治療を考慮すること。本剤は主に胃において吸収されるため、有効性が減弱する可能性がある。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員より支持された。また、本剤の投与条件が通常の経口剤と比較して特殊であることから服用状況についても情報収集することが重要である旨の意見が示された。

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 92 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 93 及び表 94 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 92 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・低血糖 ・胃腸障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺髓様癌（甲状腺 C 細胞腫瘍） ・急性胰炎 ・脾癌 ・腸閉塞 ・インスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖 ・糖尿病網膜症関連事象 ・胚・胎児毒性 	<ul style="list-style-type: none"> ・日本人における心血管系リスクへの影響 ・腎機能障害患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 93 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 ・特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供

表 94 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	日常診療下における本剤の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	血糖降下剤（注射剤）未使用の成人 2 型糖尿病患者
観察期間	34～44 週
予定症例数	650 例
主な調査項目	患者背景、本剤の服用状況、併用薬、安全性評価（有害事象、重症低血糖発現に関する自己記録等）、有効性評価（HbA1c、体重等）

1.6 原薬の安定性について

審査報告（1）の作成時点において継続中であった原薬の長期保存試験について、36 カ月までの試験成績が提出された。申請者は、当該試験成績において、いずれの試験項目についても実施期間を通じて明確な変化は認められなかったことから、原薬の有効期間は、低密度ポリエチレン製バッグを用いて、遮光下、−25～−15°Cで保存するとき 36 カ月と設定すると説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新投与経路医薬品であることから再審査期間は6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、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

2型糖尿病

[用法・用量]

通常、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として1日1回7mgを維持用量とし経口投与する。ただし、1日1回3mgから開始し、4週間以上投与した後、1日1回7mgに増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日1回7mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、1日1回14mgに増量することができる。

(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
■■■■■	■■■■■	■■■■■
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BHK	Baby hamster kidney	仔ハムスター腎
BMI	Body mass index	体格指数
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン三リン酸
Ccr	Creatinine clearance	クレアチニクリアランス
■■■■■	■■■■■	■■■■■
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CQA	Critical quality attributes	重要品質特性
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EPC	— (該当なし)	生産株の細胞齢の上限細胞
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol	高比重リポタンパクコレステロール
HLT	High Level Term	高位語
HMWP	High-molecular-weight protein	高分子タンパク質
■■■■■	■■■■■	■■■■■
ICH Q5B ガイドライン	— (該当なし)	「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」(平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号)
ICH Q5D ガイドライン	— (該当なし)	「『生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析』について」(平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号)
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol	低比重リポタンパクコレステロール
LEC	— (該当なし)	実生産における継代数を超えて培養された細胞
LOCI	Luminescent oxygen channelling Immunoassay	蛍光酸素チャンネリング免疫測定
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク

MedDRA	Medical dictionary for regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Met	Metformin Hydrochloride	メトホルミン塩酸塩
NGSP	National glycohemoglobin standardization program	国際標準値
NPH	Neutral Protamine Hagedorn	中間型インスリン
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・バイ・デザイン
QTc	Individual heart-rate corrected QT	個別の被験者データを用いた心拍数補正法により補正した QT
RIA	Radioimmunoassay	放射免疫測定
■-HPLC	■ high performance liquid chromatography	■ 高速液体クロマトグラフィー
■-UHPLC	■ ultra high performance liquid chromatography	■ 超高速・■ 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
SGLT	Sodium glucose co-transporter	ナトリウム・グルコース共輸送担体
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
SNAC	Salcaprozate sodium	サルカプロザートナトリウム
SOC	System organ class	器官別大分類
SU	Sulfonylurea	スルホニルウレア剤
TC	Total cholesterol	総コレステロール
TG	Triglyceride	トリグリセリド
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
TZD	Thiazolidinedione	チアゾリジン系薬剤
UGT	UDP-glucuronosyl transferase	グルクロン酸転移酵素
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
α-GI	Alpha-glucosidase inhibitor	α-グルコシダーゼ阻害薬
オゼンピック皮下注	— (該当なし)	オゼンピック皮下注 2 mg
機構	— (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
グリニド	Rapid-acting insulin secretagogues	速効型インスリン分泌促進薬
シタグリプチン	— (該当なし)	シタグリプチンリソ酸塩水和物
デュラグルチド	— (該当なし)	デュラグルチド (遺伝子組換え)
副作用	— (該当なし)	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	— (該当なし)	リベルサス錠
本薬	— (該当なし)	セマグルチド (遺伝子組換え)
リラグルチド	— (該当なし)	リラグルチド (遺伝子組換え)