

## 審議結果報告書

令和4年8月29日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] マンジャロ皮下注2.5mgアテオス、同皮下注5mgアテオス、同皮下注7.5mgアテオス、同皮下注10mgアテオス、同皮下注12.5mgアテオス、同皮下注15mgアテオス  
[一般名] チルゼパチド  
[申請者名] 日本イーライリリー株式会社  
[申請年月日] 令和3年11月30日

### [審議結果]

令和4年8月25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8年、原体及び製剤はいずれも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。

審査報告書の修正表

[販売名] マンジャロ皮下注 2.5 mg アテオス、同皮下注 5 mg アテオス、同皮下注 7.5 mg アテオス、同皮下注 10 mg アテオス、同皮下注 12.5 mg アテオス、同皮下注 15 mg アテオス

[一般名] チルゼパチド

[申請者] 日本イーライリリー株式会社

[申請年月日] 令和3年11月30日

令和4年8月10日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
20	2	ACE- <u>ECL</u>	ACE- <u>ELISA</u>
別記 i	—	略語：ACE- <u>ECL</u> 英語：Affinity capture elusion- <u>Electrochemiluminescence</u> 日本語：—（該当なし）	略語：ACE- <u>ELISA</u> 英語：Affinity capture elution- <u>ELISA</u> 日本語：—（該当なし）

（下線部変更）

以上

# 審査報告書

令和4年8月10日

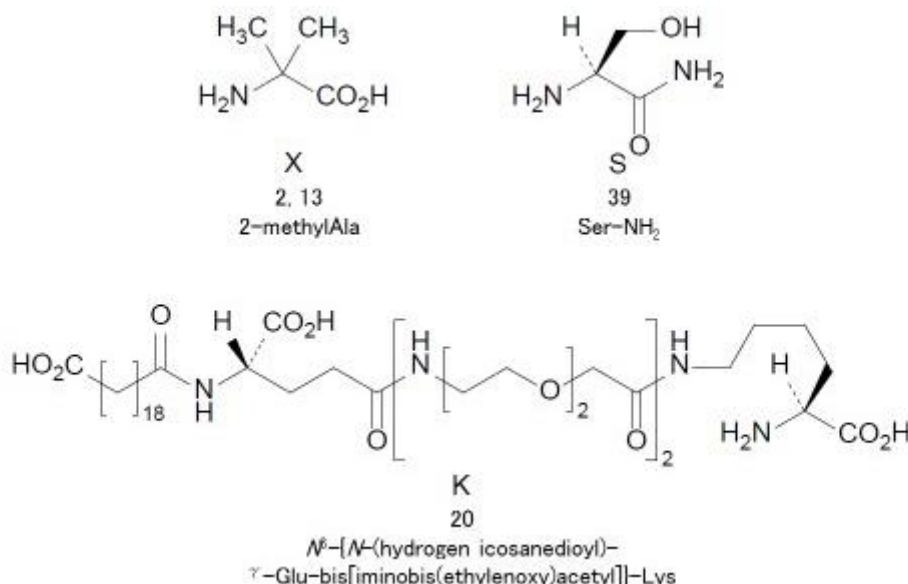
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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] マンジャロ皮下注 2.5 mg アテオス、同皮下注 5 mg アテオス、同皮下注 7.5 mg アテオス、同皮下注 10 mg アテオス、同皮下注 12.5 mg アテオス、同皮下注 15 mg アテオス
- [一般名] チルゼパチド
- [申請者] 日本イーライリリー株式会社
- [申請年月日] 令和3年11月30日
- [剤形・含量] 1キット (0.5 mL) 中にチルゼパチドを 2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg 又は 15 mg を含有する水性注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造]

YXEGTFTSDY SIXLDKIAQK AFVQWLIAGG PSSGAPPPS



分子式： C<sub>225</sub>H<sub>348</sub>N<sub>48</sub>O<sub>68</sub>

分子量： 4813.45

本質：

(日本名) チルゼパチドは、ヒトグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (GIP) 受容体及びヒトグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体のアゴニストであり、2 及び 13 番目のアミノ酸残基は 2-methylAla、C 末端はアミド化された Ser である。さらに、1,20-

イコサン二酸が1個のGlu及び2個の8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸で構成されるリンカーを介して20番目のLysに結合している。チルゼパチドは39個のアミノ酸残基からなる合成ペプチドである。

(英名) Tirzepatide is an agonist of human glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) and human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors, whose amino acid residues at positions 2 and 13 are 2-methylAla, and the C-terminus is amidated Ser. A 1,20-icosanedioic acid is attached to Lys at position 20 via a linker which consists of a Glu and two 8-amino-3,6-dioxaoctanoic acids. Tirzepatide is a synthetic peptide consisting of 39 amino acid residues.

[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、チルゼパチドとして週1回5mgを維持用量とし、皮下注射する。ただし、週1回2.5mgから開始し、4週間投与した後、週1回5mgに増量する。

なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週1回5mgで効果不十分な場合は、4週間以上の間隔で2.5mgずつ増量できる。ただし、最大用量は週1回15mgまでとする。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和4年7月8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] マンジャロ皮下注 2.5 mg アテオス、同皮下注 5 mg アテオス、同皮下注 7.5 mg アテオス、同皮下注 10 mg アテオス、同皮下注 12.5 mg アテオス、同皮下注 15 mg アテオス
- [一般名] チルゼパチド
- [申請者] 日本イーライリリー株式会社
- [申請年月日] 令和3年11月30日
- [剤形・含量] 1キット(0.5 mL)中にチルゼパチド 2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg 又は 15 mg を含有する水性注射剤

## [申請時の効能・効果]

2型糖尿病

## [申請時の用法・用量]

通常、成人には、チルゼパチドとして週1回5 mgを維持用量とし、皮下注射する。ただし、週1回2.5 mgから開始し、4週間投与した後、週1回5 mgに増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週1回5 mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、4週ごとに2.5 mgずつ増量し、最大週1回15 mgまで増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.....	4
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.....	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	13
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.....	19
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.....	34
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.....	82
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	83

## [略語等一覧]

別記のとおり。



### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 [RP-HPLC、ペプチドマップ、力価 (GIP 受容体及び GLP-1 受容体に対する ██████████) ]、純度試験 [類縁物質 (1) (RP-HPLC)、類縁物質 (2) (LC-MS)、高分子量種 (██████)、残留溶媒 (GC) ]、水分、エンドトキシン、微生物限度、定量法 (RP-HPLC) が設定されている。

### 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	-20℃	██████低密度ポリエチレン袋+ アルミラミネート袋	24 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	5±3℃		24 カ月
苛酷試験	パイロット 3 ロット	25℃/60%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、██████低密度ポリエチレン袋に入れ、これをアルミラミネート袋に入れ、-25～-10℃で保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は ████████ カ月まで継続予定である。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、ガラス製シリンジ (0.5 mL) 中に本薬 2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg 又は 15 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、リン酸水素二ナトリウム七水和物、塩化ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、ペン型注入器 (オートインジェクター) に、あらかじめ薬液を充填した針付きシリンジを装填したコンビネーション製品である。

### 2.2.2 製造方法

製剤は、添加剤溶液調製、薬液調製、無菌ろ過、充填・施栓、検査、ペン型注入器への組込み及び包装・表示・試験からなる工程により製造される。重要工程として ██████████ 工程が設定されている。その他、██████████ 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

表 3 に示す CQA が特定され、品質リスクアセスメント、実験計画法等に基づき、CQA に影響を及ぼす工程パラメータの特定及び管理戦略の構築がなされた。

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
同一性	規格及び試験方法
力価	■、規格及び試験方法
純度及び類縁物質	■、規格及び試験方法
高分子量種	■、規格及び試験方法
微生物学的安全性	■、規格及び試験方法
微粒子	規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
pH	規格及び試験方法
浸透圧	■
投与量	■

### 2.2.3 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（RP-HPLC）、pH、純度試験〔類縁物質（RP-HPLC）、高分子量種（■）〕、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法（RP-HPLC）が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表4のとおりであり、結果は安定であった。5 mg、7.5 mg、10 mg 及び 12.5 mg 製剤については、ブラケットティング法が適用されている。光安定性試験の結果、シリンジの状態では光に不安定であった。

表4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	ロット数	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	2.5 mg 製剤	3	5±3°C	ステンレス鋼製針付き ガラス製シリンジ 及び プロモブチルゴム製 プランジャー	24 カ月
	5~12.5 mg 製剤	■ <sup>a)</sup>			18 カ月 <sup>b)</sup>
	15 mg 製剤	3			24 カ月
加速試験	2.5 mg 製剤	3	30°C/65%RH	プロモブチルゴム製 プランジャー	6 カ月
	5~12.5 mg 製剤	■ <sup>a)</sup>			
	15 mg 製剤	3			

a) 5 mg、7.5 mg、10 mg 及び 12.5 mg 製剤について各■ロット実施された。

b) 24 カ月まで安定性試験継続中

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてステンレス鋼製針付きガラス製シリンジ及びプロモブチルゴム製プランジャーを用い、遮光下、2~8°Cで保存するとき、24 カ月と設定された。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、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。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、*in vitro* において GIP 受容体及び GLP-1 受容体に対する結合性等が、*in vivo* においてマウス及びラットに対する血糖降下作用等が検討された。安全性薬理試験について、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が評価された。副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。以下に、主な試験の成績を記述する。



### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *in vitro* における検討

##### 3.1.1.1 GIP 受容体及び GLP-1 受容体に対する結合親和性 (CTD4.2.1.1.1)

ヒト、サル、ラット又はマウスの GIP 受容体又は GLP-1 受容体を発現させた HEK293 細胞から調製したホモジネートを用いて、BSA 非存在下又は存在下で、放射標識したリガンド ( $[^{125}\text{I}]\text{-GIP}$  又は  $[^{125}\text{I}]\text{-GLP-1}$ ) の受容体結合に対する本薬又は陽性対照の競合的阻害作用を SPA 法により評価した結果は、表 5 のとおりであった。

表 5 GIP 受容体及び GLP-1 受容体に対する結合親和性

受容体	種	Ki 値 (nmol/L)			
		BSA 非存在下		0.1% BSA 存在下	
		本薬	陽性対照 <sup>a)</sup>	本薬	陽性対照 <sup>a)</sup>
GIP	ヒト	0.37±0.04 (3 検体)	0.85±0.03 (3 検体)	4.02±0.37 (6 検体)	0.072±0.008 (6 検体)
	サル	0.32±0.05 (3 検体)	0.67±0.21 (3 検体)	1.48±0.38 (6 検体)	0.018±0.003 (6 検体)
	ラット	—	—	386±69 (7 検体)	0.431±0.070 (7 検体)
	マウス	—	—	646±138 (7 検体)	0.296±0.067 (7 検体)
GLP-1	ヒト	2.88±0.31 (5 検体)	0.92±0.12 (7 検体)	378±52 (7 検体)	1.04±0.23 (7 検体)
	サル	5.08±0.41 (4 検体)	1.22±0.14 (3 検体)	391±60 (7 検体)	0.97±0.19 (7 検体)
	ラット	1.40±0.37 (4 検体)	1.34±0.34 (3 検体)	129±13 (7 検体)	1.07±0.14 (7 検体)
	マウス	0.84±0.06 (4 検体)	1.49±0.44 (3 検体)	88.4±5.2 (7 検体)	1.65±0.26 (7 検体)

幾何平均値±標準誤差、—：未測定

a) GIP 受容体に対してはヒト GIP (1-42)、GLP 受容体に対してはヒト GLP-1 (7-37) が用いられた。

##### 3.1.1.2 GIP 受容体、GLP-1 受容体及びグルカゴン受容体に対するアゴニスト活性 (CTD4.2.1.1.2)

ヒトの GIP 受容体、GLP-1 受容体又はグルカゴン受容体を発現させた HEK293 細胞に、HSA 非存在下又は存在下で本薬又は陽性対照を添加した後、各受容体の活性化に伴い増加する細胞内 cAMP 濃度を HTRF 法により測定し、アゴニスト活性を評価した結果は、表 6 のとおりであった。

表 6 GIP 受容体、GLP-1 受容体及びグルカゴン受容体に対するアゴニスト活性

受容体	HSA 非存在下				1.0% HSA 存在下			
	EC <sub>50</sub> (nmol/L)		E <sub>max</sub> (%) <sup>a)</sup>		EC <sub>50</sub> (nmol/L)		E <sub>max</sub> (%) <sup>a)</sup>	
	本薬	陽性対照 <sup>b)</sup>	本薬	陽性対照 <sup>b)</sup>	本薬	陽性対照 <sup>b)</sup>	本薬	陽性対照 <sup>b)</sup>
GIP	1.01±0.15 (23 検体)	0.888±0.114 (49 検体)	101±2	101±2	26.4±3.7 (5 検体)	0.465±0.076 (15 検体)	94±2	102±4
GLP-1	6.54±0.71 (22 検体)	0.366±0.032 (57 検体)	102±2	104±1	533±185 (5 検体)	0.233±0.027 (24 検体)	104±8	103±3
グルカゴン	2350±290 (3 検体)	1.95±0.31 (30 検体)	51±6	104±3	—	1.96±0.32 (15 検体)	—	104±6

EC<sub>50</sub>：幾何平均値±標準誤差、E<sub>max</sub>：平均値±標準誤差、—：算出不能

a) 陽性対照の最大値に対する比率 (非線形回帰分析で算出)

b) GIP 受容体に対してはヒト GIP (1-42)、GLP-1 受容体に対してはヒト GLP-1 (7-36)、グルカゴン受容体に対してはヒトグルカゴン が用いられた。

##### 3.1.1.3 GIP 受容体、GLP-1 受容体、GLP-2 受容体及びグルカゴン受容体に対するアゴニスト活性 (CTD4.2.1.1.3)

ヒトの GIP 受容体、GLP-1 受容体、GLP-2 受容体又はグルカゴン受容体を発現させた HEK293 細胞に本薬又は陽性対照を添加した後、細胞内 cAMP 濃度を HTRF 法により測定し、アゴニスト活性を評価した結果は、表 7 のとおりであった。

表7 GIP 受容体、GLP-1 受容体、GLP-2 受容体及びグルカゴン受容体に対するアゴニスト活性

受容体	EC <sub>50</sub> (nmol/L)		E <sub>max</sub> (%) <sup>a)</sup>	
	本薬	陽性対照 <sup>b)</sup>	本薬	陽性対照 <sup>b)</sup>
GIP	11.0±0.9 (17 検体)	0.135±0.010 (17 検体)	97.9±3.0	100±1
GLP-1	71.2±7.2 (17 検体)	0.176±0.015 (17 検体)	85.2±4.4	102±2
GLP-2	249±6 (4 検体)	0.0114±0.0009 (4 検体)	96.5±1.9	100±0
グルカゴン	>1,000 (13 検体)	0.0208±0.0024 (13 検体)	—	115±2

EC<sub>50</sub>: 幾何平均値±標準誤差、E<sub>max</sub>: 平均値±標準誤差、—: 算出不能

a) 陽性対照の最大値に対する比率 (非線形回帰分析で算出)

b) GIP 受容体に対してはヒト GIP (1-42)、GLP-1 受容体に対してはヒト GLP-1 (7-36)、GLP-2 受容体に対してはヒト GLP-2 (1-33)、グルカゴン受容体に対してはヒトグルカゴンが用いられた。

### 3.1.1.4 GIP 受容体及び GLP-1 受容体におけるアゴニスト活性 (CTD4.2.1.1.4)

ヒトの GIP 受容体又は GLP-1 受容体を発現させた HEK293 細胞から調製したホモジネートに本薬、ヒト GIP (1-42) 又はヒト GLP-1 (7-36) 存在下で [<sup>35</sup>S]GTPγS を添加し、アゴニスト活性を評価した<sup>5)</sup>。その結果、GIP 受容体に対する活性について、本薬及びヒト GIP (1-42) の EC<sub>50</sub> 値 (幾何平均値±標準誤差) は、それぞれ 0.379±0.070 nmol/L 及び 1.43±0.18 nmol/L、E<sub>max</sub> 値<sup>6)</sup> (平均値±標準誤差) は、それぞれ 95.7±0.5% 及び 95.1±3.2% であった。GLP-1 受容体に対する活性について、本薬及びヒト GLP-1 (7-36) の EC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 0.617±0.190 nmol/L 及び 1.63±0.21 nmol/L、E<sub>max</sub> 値<sup>6)</sup> は、それぞれ 51.0±5.2% 及び 95.2±2.2% であった。

### 3.1.1.5 GIP 受容体及び GLP-1 受容体の β-アレスチン-2 動員作用 (CTD4.2.1.1.5)

ヒト GIP 受容体及び β-アレスチン-2 又はヒト GLP-1 受容体及び β-アレスチン-2 を発現させた CHO- K1 細胞に、本薬、ヒト GIP (1-42) 又はヒト GLP-1 (7-36) を添加し、β-アレスチン-2 の動員作用を評価<sup>7)</sup>した。その結果、GIP 受容体について、本薬及びヒト GIP (1-42) の EC<sub>50</sub> 値 (幾何平均値±標準誤差) は、それぞれ 2.3±0.6 nmol/L 及び 1.5±0.5 nmol/L であった。GLP-1 受容体について、本薬及びヒト GLP-1 (7-36) の EC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 10500 nmol/L 超及び 3.3±0.7 nmol/L であった。

### 3.1.1.6 GIP 受容体及び GLP-1 受容体の内在化の検討 (CTD4.2.1.1.6)

N 末端に HA 及び C 末端に EGFP を付加したヒト GIP 受容体又はヒト GLP-1 受容体を発現させた HEK293 細胞に本薬、ヒト GIP (1-42) 又はヒト GLP-1 (7-36) を添加し、細胞を固定化後に透過処理を行わずに抗 HA 抗体を用いて免疫蛍光染色をすることにより、各受容体の内在化を評価した。その結果、GIP 受容体について、本薬及びヒト GIP (1-42) の EC<sub>50</sub> 値 (幾何平均値±標準誤差) は、それぞれ 18.1±5.7 nmol/L 及び 18.2±9.7 nmol/L、E<sub>max</sub> 値<sup>6)</sup> (平均値±標準誤差) は、それぞれ 102.7±10.4% 及び 102.7

<sup>5)</sup> G タンパク質共役受容体のクラス B に属する GIP 受容体及び GLP-1 受容体にリガンドが結合して活性化すると、ヘテロ三量体 G タンパク質の刺激性 α サブユニット (Gsa) が GTP と結合し、その結果 ATP から cAMP への変換能が増強する。GTP アナログである [<sup>35</sup>S]GTPγS の Gsa への結合を抗体捕捉 SPA 法により測定することで、cAMP よりも上流の受容体活性化シグナルを評価した。

<sup>6)</sup> 陽性対照の最大値に対する比率

<sup>7)</sup> G タンパク質共役受容体にリガンドが結合すると、受容体とアダプタータンパク質である β-アレスチン-2 との複合体が形成され、脱感作、内在化 (隔離) 等を介して受容体と G タンパク質とのカップリングが停止する。C 末端側に β-ガラクトシダーゼのフラグメントを付加した GLP-1 受容体又は GIP 受容体及び β-ガラクトシダーゼの相補的なフラグメントを付加した β-アレスチン-2 を発現させた CHO-K1 細胞を用い、各フラグメントの接近によって再構成された活性型酵素により加水分解された基質の化学発光シグナルを測定することにより、GLP-1 受容体及び GIP 受容体の β-アレスチン-2 の動員作用を評価した。

±5.9%であった。GLP-1 受容体について、本薬及びヒト GLP-1 (7-36) の EC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 101.9±29.8 nmol/L 及び 22.2±1.86 nmol/L、E<sub>max</sub> 値<sup>9)</sup>は、それぞれ 43.6±7.9%及び 98.9±0.8%であった。

### 3.1.1.7 マウス及びラットの膵島からのインスリン分泌に及ぼす影響 (CTD4.2.1.1.7)

雄性 SD ラット及び雌雄 C57BL/6 マウス (野生型マウス、GIP 受容体ノックアウトマウス、GLP-1 受容体ノックアウトマウス) から摘出した膵島に、グルコース存在下 (2.8~11.2 mmol/L) で本薬を添加し、膵島に含まれるインスリン量を ECL 法 (ラット膵島) 又は ELISA 法 (マウス膵島) により測定し、インスリン分泌に及ぼす影響を評価した。その結果、本薬はインスリン分泌を濃度依存的に促進し、グルコース 11.2 mmol/L で処理した際の EC<sub>50</sub> 値 (平均値±標準誤差) は、ラットの膵島では 15.5±7.0 nmol/L であった。また、野生型マウス、GIP 受容体ノックアウトマウス及び GLP-1 受容体ノックアウトマウスの膵島での EC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 32.0 nmol/L、68.9 nmol/L 及び 243.8 nmol/L であった。

### 3.1.1.8 ヒト脂肪細胞における GIP 受容体活性作用及び脂肪分解作用の検討 (CTD4.2.1.1.8)

内因性 GIP 受容体を発現する初代培養ヒト脂肪前駆細胞から分化させた脂肪細胞に本薬又はヒト GIP を添加し、細胞内 cAMP 濃度を HTRF 法により測定した結果、本薬及びヒト GIP の EC<sub>50</sub> 値 (幾何平均値±標準誤差) は、それぞれ 0.119±0.15 nmol/L 及び 5.37±2.24 nmol/L であった。また、当該脂肪細胞に本薬又はヒト GIP を添加し、培養液中の遊離グリセロール濃度を指標に脂肪分解作用を検討した結果、本薬及びヒト GIP の EC<sub>50</sub> 値 (幾何平均値±標準誤差) は、それぞれ 0.0118±0.0037 nmol/L 及び 0.24±0.17 nmol/L であった。

## 3.1.2 *in vivo* 試験

### 3.1.2.1 マウスを用いた腹腔内投与グルコース負荷試験 (CTD4.2.1.1.9)

雄性 C57BL/6 マウス (11~17 週齢、7 又は 8 例/群) に本薬 (0.01、0.1、1、10 又は 100 nmol/kg) 又は溶媒<sup>8)</sup>を単回皮下投与し、本薬投与後 17~18 時間後にグルコース (2 g/kg) を単回腹腔内投与し、120 分後まで血中グルコース濃度を測定した。その結果、グルコース AUC<sup>9)</sup>は本薬群では溶媒群に比較して低値を示し、本薬群では用量依存的に低値を示した。

雄性 GIP 受容体ノックアウトマウス (11~17 週齢、5 例/群) に本薬 (30 nmol/kg)、セマグルチド (30 nmol/kg) 若しくは溶媒<sup>8)</sup>を単回皮下投与し、その 17~18 時間後、又は DPP-4 耐性 GIP アナログである [d-Ala<sup>2</sup>]GIP (30 nmol/kg) を単回皮下投与し、その 1 時間後に、グルコース (2 g/kg) を単回腹腔内投与し、120 分後まで血中グルコース濃度を測定した。その結果、グルコース AUC<sup>9)</sup>は本薬群ではセマグルチド群と同程度であり、溶媒群と比較して低値を示したが、[d-Ala<sup>2</sup>]GIP 群では溶媒群と同程度であった。

雄性 GLP-1 受容体ノックアウトマウス (11~17 週齢、5 例/群) に本薬 (30 nmol/kg)、セマグルチド (30 nmol/kg) 又は溶媒<sup>8)</sup>を単回皮下投与してその 17~18 時間後、又は [d-Ala<sup>2</sup>]GIP (30 nmol/kg) を単回皮下投与してその 1 時間後に、グルコース (2 g/kg) を単回腹腔内投与し、120 分後まで血中グルコース濃度を測定した。その結果、グルコース AUC<sup>9)</sup>は、本薬群と [d-Ala<sup>2</sup>]GIP 群は同程度であり、溶媒群と比較して低値を示したが、セマグルチド群では溶媒群と同程度であった。

<sup>8)</sup> PBS

<sup>9)</sup> グルコース投与後 120 分までの血中グルコース濃度-時間曲線下面積

雄性 C57BL/6 マウス (11~17 週齢、6 例/群) に本薬 (30 nmol/kg)、セマグルチド (30 nmol/kg) 又は溶媒<sup>10)</sup>を単回皮下投与し、その 17~18 時間後にグルコース (2 g/kg) を単回腹腔内投与し、120 分後まで血中グルコース濃度を測定した。また、本薬 (30 nmol/kg) 又はセマグルチド (30 nmol/kg) を単回皮下投与後、グルコース投与 1 時間前に GLP-1 受容体アンタゴニストである Jant-4 (1000 nmol/kg) を単回皮下投与する群も設定した。その結果、グルコース AUC<sup>9)</sup>は本薬単独投与群及びセマグルチド単独投与群では同程度であり、溶媒群と比較して低値を示した。セマグルチド及び Jant-4 の併用投与群では溶媒群と同程度であった。本薬及び Jant-4 の併用投与群では溶媒群と比較して低値を示したが、本薬単独投与群と比較すると減少の程度は小さかった。

### 3.1.2.2 ラットを用いた静脈内投与グルコース負荷試験 (CTD4.2.1.1.10)

雄性 Wistar ラット (10~11 週齢、5 例/群) に本薬 (0.1、0.3、1、3 又は 10 nmol/kg) 又は溶媒<sup>11)</sup>を単回皮下投与し、その 16 時間後にグルコース (0.5 mg/kg) を単回静脈内投与し、30 分後まで血漿中インスリン濃度を測定することで本薬のインスリン分泌に及ぼす影響を検討した。その結果、インスリン AUC<sup>12)</sup>は本薬 3 nmol/kg までの範囲で用量依存的に高値を示した。

### 3.1.2.3 インスリン抵抗性モデルラットを用いた高インスリン正常血糖クランプ試験 (CTD4.2.1.1.11)

雄性 Long Evans DIO ラット (11~12 週齢、11 又は 12 例/群) に、本薬 (10 nmol/kg) 又は溶媒<sup>10)</sup>を 1 日 1 回 14 日間皮下投与後、高インスリン正常血糖クランプ試験によりインスリン感受性を評価した。また、クランプ試験終了時に 2-[1-<sup>14</sup>C]-deoxyglucose を動脈内投与し、各組織 (ヒラメ筋、足底筋、精巣上体脂肪組織及び皮下脂肪組織) を摘出して含有する 2-[1-<sup>14</sup>C]-deoxyglucose phosphate 量を、また、経時的に採血して 2-[1-<sup>14</sup>C]-deoxyglucose 濃度を測定し、各組織におけるグルコース取込み量を評価した。その結果、高インスリン正常血糖クランプ試験中、本薬群は溶媒群と比較して GIR は増加し、2 時間のクランプ試験の最後の 30 分間における GIR (平均値±標準誤差) は、本薬群及び溶媒群でそれぞれ 11.67±0.77 mg/kg/min 及び 5.87±0.54 mg/kg/min であった。筋肉及び脂肪組織におけるグルコース取込み量は、本薬群では溶媒群と比較して高値を示した。

### 3.1.2.4 インスリン抵抗性モデルマウスを用いた高インスリン正常血糖クランプ試験 (CTD4.2.1.1.12)

雄性 C57BL/6 DIO マウス (17 週齢、16 例/群) に、本薬 (3 nmol/kg)、セマグルチド (10 nmol/kg) 又は溶媒<sup>10)</sup>を 1 日 1 回 14 日間皮下投与した群、及び pair-fed 群 (1 日あたりの摂餌量を本薬群と同様に調整した群) について、高インスリン正常血糖クランプ試験を実施した。また、クランプ試験終了時に 2-[1-<sup>14</sup>C]-deoxyglucose を静脈内投与し、各組織 (ヒラメ筋、腓腹筋、精巣上体脂肪組織及び皮下脂肪組織) を摘出して含有する 2-[1-<sup>14</sup>C]-deoxyglucose phosphate 量を測定し、また、経時的に採血して 2-[1-<sup>14</sup>C]-deoxyglucose 濃度を測定し、各組織におけるグルコース取込み量を評価した。その結果、体重について、本薬群、セマグルチド群及び pair-fed 群ではいずれも溶媒群と比較して減少し、減少の程度は本薬群、セマグルチド群及び pair-fed 群で大きな差は認められなかった。GIR について、本薬群、セマグルチド群及び pair-fed 群で溶媒群と比較して増加が認められ、本薬群は、セマグルチド群及び pair-fed 群よりも

<sup>10)</sup> 40 mmol/L トリス緩衝液 (pH 8.0)

<sup>11)</sup> 20 mmol/L クエン酸緩衝液 (pH 7.0)

<sup>12)</sup> グルコース投与後 30 分までの血漿中インスリン濃度-時間曲線下面積

増加が認められた。筋肉及び脂肪組織におけるグルコース取込みについて、本薬群及びセマグルチド群では溶媒群と比較して高値を示した。

### 3.1.2.5 肥満マウスの血漿中及び褐色脂肪組織中の分岐鎖アミノ酸に対する作用 (CTD4.2.1.1.13)

雄性 C57BL/6 DIO マウス (19 週齢、6 例/群) に、本薬 (3 又は 10 nmol/kg) 又は溶媒<sup>13)</sup>を 14 日間皮下投与し、血漿中の分岐鎖アミノ酸 (バリン、ロイシン、イソロイシン)、その異化産物であるグルタミン酸及び分岐鎖ケト酸 (ケトバリン、ケトロイシン、ケトイソロイシン)、並びに褐色脂肪組織中の分岐鎖アミノ酸を抽出し、LC-MS/MS で定量して分岐鎖アミノ酸及び分岐鎖ケト酸濃度に及ぼす影響を評価した<sup>14)</sup>。その結果、血漿では、溶媒群と比較して本薬 3 nmol/kg 群及び本薬 10 nmol/kg 群ではバリン、ロイシン、イソロイシン、グルタミン酸、ケトロイシン及びケトイソロイシンの濃度が低値を示した。褐色脂肪組織では、溶媒群と比較して、本薬 3 nmol/kg 群及び 10 nmol/kg 群ともにバリン、ロイシン、イソロイシン及びグルタミン酸の組織中濃度が高値を示した。

### 3.1.2.6 肥満マウスにおける摂餌量及びエネルギー利用に対する作用 (CTD4.2.1.1.15)

雄性 C57BL/6 DIO マウス (23~24 週齢、5 例/群) に、本薬 (10、30 又は 100 nmol/kg)、セマグルチド (30 nmol/kg) 又は溶媒<sup>11)</sup>を 3 日に 1 回の頻度で 15 日間皮下投与した。その結果、体重は本薬群及びセマグルチド群では溶媒群と比較して低値を示し、本薬群では用量依存的であった。また、本薬群のいずれの用量群でもセマグルチド群と比較して体重が低値を示した。摂餌量について、本薬群の各用量群及びセマグルチド群ではいずれも溶媒群と比較して低値を示し、本薬群では本薬 10 nmol/kg 群と 30 nmol/kg 群では同程度であり、本薬 100 nmol/kg 群ではその他の本薬群に比較して低値を示した。脂肪量、除脂肪体重、血漿中コレステロール及び肝臓トリグリセリドについて、本薬のすべての用量群及びセマグルチド群では溶媒群と比較して低値を示した。

### 3.1.2.7 肥満マウスにおける胃内容排出に対する作用 (CTD4.2.1.1.16)

雄性 C57BL/6 DIO マウス (24~26 週齢、5 例/群) に、本薬 (0.3、1、3、10 又は 30 nmol/kg)、セマグルチド (0.3、1、3、10、30 又は 100 nmol/kg)、長時間作用型 GIP 受容体アゴニスト<sup>15)</sup> (30、100、300、1000 又は 3000 nmol/kg) 又は溶媒<sup>10)</sup>を単回皮下投与し、16 時間後に半流動食 (0.5 mL) を経口投与した。また、本薬 (1、3 又は 10 nmol/kg)、セマグルチド (1、3 又は 10 nmol/kg) 又は溶媒<sup>10)</sup>を 14 日間反復皮下投与し、16 時間後に半流動食 (0.5 mL) を経口投与した。いずれにおいても半流動食投与 2 時間後に幽門部及び噴門部を結紮して胃を摘出して胃内容物の重量を測定し、胃内容排出率を算出した。その結果、単回投与では、胃内容排出率は本薬群及びセマグルチド群ともに溶媒群と比較して低値を示し、その程度は用量依存的であったが、長時間作用型 GIP 受容体アゴニスト群ではいずれの用量群でも溶媒群と比較して明らかな差は認められなかった。反復投与では、本薬群及びセマグルチド群のいずれの用量群においても、溶媒群と比較して明らかな差は認められなかった。

<sup>13)</sup> 20 mmol/L トリス緩衝液 (pH 8.0)

<sup>14)</sup> 分岐鎖アミノ酸は、肝臓及び筋肉への脂質の蓄積等を示唆するインスリン抵抗性に関する指標として報告されており (Nature 2019; 572: 614-9)、褐色脂肪組織における分岐鎖アミノ酸異化の調節不全により循環血中濃度が上昇するとされている。

<sup>15)</sup> ヒト GIP 受容体を選択的に活性化する合成ペプチドである GIPFA-085 (J Clin Invest 2021; 131: e146353)

### 3.2 安全性薬理試験

本薬の心血管系に及ぼす影響は、安全性薬理試験及びサル反復投与毒性試験において、中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響は、サル反復投与毒性試験において、表 8 のとおり評価された。

表 8 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬の投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	カニクイザル (雌雄各 3 例/群)	体温、神経学的検査	0 <sup>a)</sup> 、0.05、0.15、0.5 mg/kg (1 回/週)	皮下投与	所見なし	4.2.3.2.4
心血管系	HEK293 細胞 (3 検体/群)	hERG	0 <sup>b)</sup> 、30、300 µmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3.1
	カニクイザル (雄 6 例/群)	血行動態、心電図等	0 <sup>a)</sup> 、0.05、0.15 mg/kg (単回投与)	皮下投与	0.05 mg/kg 以上で dP/dt <sub>max</sub> 減少、心拍数増加及び QT 間隔短縮 0.15 mg/kg で拡張期血圧及び平均血圧の上昇並びに脈圧低下	4.2.1.3.2
	カニクイザル (雌雄各 3 例/群)	心電図等	0 <sup>a)</sup> 、0.05、0.15、0.5 mg/kg (1 回/週)	皮下投与	0.15 mg/kg 以上で暗期における心拍数増加	4.2.3.2.4
	カニクイザル (雌雄 4 又は 7 例/群)	心電図等	0 <sup>a)</sup> 、0.05、0.15、0.5 mg/kg (1 回/週)	皮下投与	0.15 mg/kg 以上で暗期における心拍数増加	4.2.3.2.5
呼吸系	カニクイザル (雌雄各 3 例/群)	呼吸数及び定性的呼吸評価	0 <sup>a)</sup> 、0.05、0.15、0.5 mg/kg	皮下投与	所見なし	4.2.3.2.4

a) 0.02%ポリソルベート 80 及び 150 mmol/L 塩化ナトリウムを含む 10 mmol/L トリス緩衝液 (pH 7.0)

b) 137 mmol/L 塩化ナトリウム、4mmol/L 塩化カリウム、1.8 mmol/L 塩化カルシウム、1 mmol/L 塩化マグネシウム、10 mmol/L HEPES、10 mmol/L グルコース (pH 7.4)

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 本薬の作用について

申請者は、本薬の作用機序について、以下のように説明している。*in vitro* 試験において、本薬は GIP 受容体及び GLP-1 受容体のいずれに対しても親和性を示し (CTD4.2.1.1.1)、両受容体に対してアゴニスト活性を示した (CTD4.2.1.1.2~4)。また、GIP 受容体ノックアウトマウス及び GLP-1 受容体ノックアウトマウスから摘出した膵島に本薬を作用させることにより、いずれの膵島からもインスリン分泌が促進した (CTD4.2.1.1.7)。*in vivo* 試験においては、正常動物に加え、GIP 受容体ノックアウトマウス又は GLP-1 受容体ノックアウトマウスに本薬を投与したところ、いずれにおいてもグルコース負荷試験によりグルコースの低下作用が確認されたこと等 (CTD4.2.1.1.9 及び 4.2.1.1.10) も踏まえると、本薬は GIP 受容体及び GLP-1 受容体のいずれをも介してインスリン分泌を促進し、血糖を低下させると想定される。また、DIO マウスを用いた高インスリン正常血糖クランプ試験において、インスリン感受性改善作用も示唆されている (CTD4.2.1.1.11 及び 4.2.1.1.12)。なお、安全性薬理試験において、心拍数増加等の所見が認められたことについて、当該事象は GLP-1 受容体アゴニストに認められるクラスエフェクトと考えられる (Rev Endocr Metab Disord 2014; 15: 209-17)。

機構は、以下のように考える。実施された効力を裏付ける試験の結果を踏まえると、本薬は膵臓における GIP 受容体及び GLP-1 受容体のいずれをも介してインスリン分泌を促進する可能性はあり、本薬の 2 型糖尿病に対する有効性は期待できるものと考えられる。ヒトにおける有効性については、「7.R.1 有効性について」の項で引き続き議論する。また、安全性薬理試験において心拍数増加等の心血管系の所見が認められたことについては、臨床試験成績も踏まえ、「7.R.2.11 心血管系リスク」の項で議論する。

#### 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  $^{14}\text{C}$  標識体をラット、ウサギ又はサルに単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態が検討された。また、マウス、ラット、ウサギ又は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、本薬を反復皮下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 LC/MS 法が用いられ、定量下限は、マウス、ラット、ウサギ及びサルで 15 ng/mL であった。生体試料中の放射能の測定にはシンチレーションカウンター又は定量的全身オートラジオグラフィー法が用いられた。以下に、主な試験の成績を記述する。

##### 4.1.1 単回投与 (CTD4.2.2.2.1~2、4.2.2.5.1)

雄性ラット、雌性ウサギ及び雄性サルに本薬又は本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体を単回皮下又は単回静脈内投与したときの薬物の薬物動態パラメータは、表 9 のとおりであった。

表 9 本薬又は本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体を単回投与したときの薬物の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	性別	例数	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	AUC <sup>a)</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	BA (%)
ラット	皮下	3 <sup>b)</sup>	雄	3/時点	19.6	477	6.0	9.03	—
ウサギ	皮下	0.3	雌	3	3.3±0.51	279±20	24 [24, 24]	44.9±2.35	—
サル	皮下	0.2	雄	2	2.58, 3.60	292, 260	12, 4	55, 54	83 <sup>c)</sup>
	静脈内	0.2	雄	2	6.23, 6.58	301, 364	—	50, 61	—

平均値±標準偏差 (ラットは各測定時点の平均値から算出)、 $t_{\max}$  は中央値 [範囲]、2 例以下の場合は個々の値、—：未算出

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

BA：絶対的バイオアベイラビリティ

a) ラットでは AUC<sub>0-t</sub>：定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、ウサギでは AUC<sub>0-168h</sub>：投与後 0 時間～168 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、サルでは AUC<sub>0-inf</sub>：投与後 0 時間～無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

b) 本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体

c) 2 例の平均値

##### 4.1.2 反復投与 (CTD4.2.3.2.3、4.2.3.2.5、4.2.3.4.2.1、4.2.3.5.2.4、4.2.3.5.4.2)

マウス及びラットに本薬を週 2 回、幼若ラットに本薬を 3 日に 1 回及びサルに本薬を週 1 回、反復皮下投与したときの薬物の薬物動態パラメータは、表 10 のとおりであった。

表 10 各動物種に本薬を反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	例数	測定時点	C <sub>max</sub> (µg/mL)		AUC <sup>a)</sup> (µg·h/mL)		t <sub>max</sub> (h)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス	1	3/時点	1日目	3.50	3.88	109	102	4.0	12.0
			176日目	5.27	5.66	166	171	12.0	12.0
	3	3/時点	1日目	13.5	11.4	359	332	12.0	12.0
			176日目	15.5	18.5	484	498	12.0	4.0
	10	3/時点	1日目	41.1	39.9	1220	1140	4.0	4.0
			176日目	45.7	53.1	1520	1530	4.0	12.0
ラット	0.5	3/時点	1日目	1.13	1.02	44.4	33.8	12.0	12.0
			176日目	1.04	1.31	45.6	62.3	12.0	24.0
	1.5	3/時点	1日目	3.61	3.04	113	92.6	12.0	12.0
			176日目	3.32	3.95	128	156	12.0	12.0
	3	3/時点	1日目	13.8	5.47	279	173	4.0	12.0
			176日目	5.58	6.98	257	302	12.0	12.0
幼若ラット	0.15	3/時点	1日目	0.37	0.32	9.56	8.70	12.0	4.0
			64日目	0.42	0.41	7.74	11.3	12.0	12.0
	0.5	3/時点	1日目	1.47	1.68	38.6	44.8	12.0	12.0
			64日目	1.74	1.58	48.5	46.0	12.0	12.0
	1.5	3/時点	1日目	4.76	3.79	113	94.0	4.0	4.0
			64日目	5.13	5.33	145	113	12.0	12.0
サル	0.05	4	1日目	0.31±0.02	0.34±0.08	26.2±2.4	28.3±4.4	24.0 [12.0, 24.0]	18.0 [12.0, 24.0]
			176日目	0.39±0.02	0.44±0.13	34.0±3.5	34.1±19.3	24.0 [12.0, 24.0]	18.0 [4.0, 24.0]
	0.15	4	1日目	1.14±0.21	1.07±0.09	91.1±11.1	86.5±10.2	12.0 [12.0, 24.0]	24.0 [4.0, 24.0]
			176日目	1.34±0.25	1.21±0.04	121±18.3	102±11.2	12.0 [4.0, 24.0]	18.0 [12.0, 24.0]
	0.5	7	1日目	4.59±1.00	4.80±0.62	333±45.2	340±27.7	12.0 [4.0, 24.0]	12.0 [12.0, 24.0]
			176日目	4.19±0.61	4.58±1.03	342±19.0	331±62.0	12.0 [4.2, 12.0]	4.0 [4.0, 24.0]

平均値±標準偏差 (マウス及びラットは各測定時点の平均値から算出)、t<sub>max</sub>は中央値 [範囲]

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度、AUC: 血漿中濃度-時間曲線下面積、t<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間

a) マウス及びラットでは AUC<sub>0-96h</sub>: 投与後 0 時間~96 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、幼若ラットでは AUC<sub>0-last</sub>: 定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、サルでは AUC<sub>0-168h</sub>: 投与後 0 時間~168 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

妊娠ウサギ (妊娠 7 日目、各群 3~4 例) に本薬 0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg (以下同順) を妊娠 7 日目及び 14 日目に皮下投与したとき、妊娠 7 日目の C<sub>max</sub> (平均値) はそれぞれ 0.0543、0.192 及び 0.632 µg/mL、AUC<sub>0-168h</sub> (平均値) は 3.22、14.0 及び 55.5 µg·h/mL であり、妊娠 14 日目の C<sub>max</sub> (平均値) はそれぞれ 0.0466、0.159 及び 0.567 µg/mL、AUC<sub>0-168h</sub> (平均値) は 3.56、14.7 及び 56.4 µg·h/mL であった。

#### 4.2 分布 (CTD4.2.2.3.1、4.2.2.5.1)

雄性有色ラット (11 例、1 例/時点) に本薬の <sup>14</sup>C 標識体 3 mg/kg を単回皮下投与し、投与 672 時間後までの組織分布を検討した。放射能濃度は多くの組織において投与後 12~48 時間に最高値を示し、単位組織重量あたりの組織中放射能濃度の AUC<sub>0-t</sub> は、投与部位を除き、腎皮質、腎臓、腎髄質、椎間靭帯、膀胱、肝臓、盲腸、動脈壁、血液の順に高値を示し、それぞれ 1584、1449、518、390、303、273、269、265 及び 249 µg·eq·h/g であった。また、大脳、小脳、嗅脳、脈絡叢、脳髄質、有色皮膚、非有色皮膚及びブドウ膜においても放射能が検出されたが、いずれの組織も単位組織重量あたりの組織中放射能濃度の AUC<sub>0-t</sub> は、血液中よりも低かった。投与部位、動脈壁及び椎間靭帯を除き、投与後 672 時間までに各組織中の放射能濃度は定量下限未満となった。

ラット及びサルの血漿における本薬の蛍光標識体 (50 nmol/L) の血漿タンパク結合率 (平均値) は、ラットで 97.7%、サルで 99.2% であった (ヒトのデータについては、「6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照)。



### 4.3 代謝 (CTD4.2.2.4.1~2)

雄性ラット (3例/時点) に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 3 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 168 時間後までの血漿中放射能 ( $\text{AUC}_{0-168\text{h}}$ ) に対する本薬の割合は 60.4% であり、代謝物は 5 種類認められ、その割合は 2.0~8.8% であった。雄性ラット (4例) に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 3 mg/kg を単回皮下投与したとき、尿中では投与 192 時間後までに本薬の未変化体は認められず、代謝物は主に 2 種類認められた。糞中では投与 192 時間後までに本薬の未変化体は認められず、代謝物は主に 1 種類認められた。胆管カニュレーションを施した雄性ラット (4例) に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 3 mg/kg を単回皮下投与したとき、胆汁中では投与 144 時間後までに本薬の未変化体は認められず、代謝物は 7 種類認められた。

雄性サル (4例) に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 0.5 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 336 時間後までの血漿中放射能 ( $\text{AUC}_{0-336\text{h}}$ ) に対する本薬の割合は 72.7% であり、本薬以外に 6 種類の代謝物が認められ、その割合は 1.5~6.6% であった。尿中では投与 336 時間までに本薬未変化体は認められず、代謝物は主に 5 種類認められた。糞中では投与後 336 時間までに本薬未変化体は認められず、代謝物は主に 3 種類認められた。

### 4.4 排泄 (CTD4.2.2.5.1~2)

雄性ラット (4例) に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 3 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 336 時間後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 45.0%、糞中の累積排泄率は 47.1% であった。胆管カニュレーションを施した雄性ラット (4例) に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 3 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 336 時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率は 47.9%、糞中の累積排泄率は 7.5%、胆汁中の累積排泄率は 47.1% であった。

雄性サル (4例) に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 0.5 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 672 時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率は 49.4%、糞中の累積排泄率は 35.0% であった。

## 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、特段の問題は認められなかったものと判断した。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験 (不純物の毒性試験) が実施された。なお、特記しない限り、溶媒として 0.02% ポリソルベート 80 及び 150 mmol/L 塩化ナトリウムを含む 10 mmol/L トリス緩衝液 (pH 7.0) が用いられた。以下に、主な試験の成績を記述する。

### 5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないが、マウス、ラット及びサルを用いた反復皮下投与毒性試験の初回投与時の結果から、本薬の急性毒性が評価された (表 11)。死亡及び急性毒性の兆候は認められず、皮下投与による本薬の概略の致死量はそれぞれマウスで 30 mg/kg 超、ラットで 3 mg/kg 超及びサルで 0.5 mg/kg 超と判断された。

表 11 反復投与毒性試験における初回投与時の成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (野生型 rasH2)	皮下	0、1、3、30	なし	>30	4.2.3.2.1
雌雄ラット (CD)	皮下	0、0.5、1.5、3	なし	>3	4.2.3.2.3
雌雄カニクイザル	皮下	0、0.05、0.15、0.5	なし	>0.5	4.2.3.2.5

## 5.2 反復投与毒性試験

ラット及びサルを用いた最長 6 カ月間の反復皮下投与毒性試験が実施された (表 12)。主な変化は、本薬の薬理作用に起因した体重増加量、体重及び摂餌量の低値及びその二次的影響と考えられる変化であった。また、ラットを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験並びにサルを用いた 1 カ月間及び 6 カ月間反復投与毒性試験において膵臓に対する影響として腺房細胞のチモーゲン顆粒の減少、びまん性萎縮等が認められたが、認められた膵臓の所見は既存の GLP-1 受容体作動薬で認められている所見と一致しており、当該所見は GLP-1 受容体を介した体重及び摂餌量への影響による二次的な変化であると考えられる。

ラット及びサルに 6 カ月間反復皮下したときの無毒性量 (ラット : 3 mg/kg、サル : 0.5 mg/kg) における  $C_{max}$  (ラット : 6.28  $\mu\text{g/mL}$ 、サル : 4.39  $\mu\text{g/mL}$ ) 及び AUC (ラット : 279.5  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、サル : 336.5  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) は、臨床最大用量 (15 mg) 投与時の推定曝露量<sup>16)</sup>と比較して、 $C_{max}$  では 3.16 倍 (ラット) 及び 2.20 倍 (サル)、AUC<sup>17)</sup>では 1.96 倍 (ラット) 及び 1.35 倍 (サル) であった。

<sup>16)</sup> 母集団薬物動態解析 (「6.2.6 母集団薬物動態解析」の項を参照) から推定された、2 型糖尿病患者に本剤 15 mg 週 1 回皮下投与時したときの定常状態における曝露量 ( $C_{max}$  : 1.99  $\mu\text{g/mL}$ 、AUC<sub>0-168h</sub> : 250  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )。

<sup>17)</sup> AUC (ラットでは AUC<sub>0-96h</sub>、サル及びヒトでは AUC<sub>0-168h</sub>) を投与間隔 (ラットで 96 時間、サル及びヒトで 168 時間) で除した値に基づき、曝露量比を算出した。

表 12 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (CD)	皮下	1 カ月 (2 回/週)	0、0.15、0.5、1.5	<p>≥0.15：体重・体重増加量・摂餌量の低値、赤血球パラメータ (赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値) の低値 (雌)、血中総タンパク・血中アルブミン濃度の低値 (雄)、血中 ALP 活性の高値 (雄)、絶対網状赤血球の低値 (雌)、心臓・肝臓・脾臓重量の低値</p> <p>≥0.5：血清総タンパク・血中アルブミン濃度の低値 (雌)、血中グロブリン濃度の低値 (雄)、血中 ALP 活性の高値 (雌)、血中カルシウム濃度の低値</p> <p>1.5：尿量の高値 (雄)、尿比重の低値 (雄)</p>	1.5 <sup>a)</sup>	4.2.3.2.2
雌雄ラット (CD)	皮下	6 カ月 (2 回/週) + 休薬 4 カ月	0、0.5、1.5、3	<p>≥0.5：体重・摂餌量の低値、絶対網状赤血球の低値、血中アミラーゼ活性の低値 (雌)、血中総タンパク・コレステロール値・トリグリセリド濃度の低値、カルシウム濃度の低値 (雌)、血中グルコース濃度の低値 (雄)、血中 BUN の上昇 (雌)、膵臓の腺房細胞のチモーゲン枯渇・びまん性萎縮 (雌)・膵島線維化の発現頻度の低値 (雄)・膵島内膵島近傍の色素の発現頻度の低値 (雄)、皮膚・皮下組織の脂肪細胞萎縮、大腿骨髄の脂肪細胞の減少 (雌)</p> <p>≥1.5：血中アミラーゼ活性の低値 (雄)、膵臓のびまん性萎縮 (雄)、脾臓の髄外造血の発現頻度の低値</p> <p>3：円背位、大腿骨髄の脂肪細胞の減少 (雄)、心筋症の発現頻度低値 (雌)、肝臓・腎臓・脳・膵臓・精巣上体・前立腺・心臓・胸腺・卵巣・副腎・甲状腺・上皮小体・下垂体重量の低値</p> <p>回復性：あり (膵臓の萎縮を除く)</p>	3 <sup>b)</sup>	4.2.3.2.3
雌雄 カニクイザル	皮下	1 カ月 (1 回/週)	0、0.05、0.15、0.5	<p>≥0.05：摂餌量の低値 (雌)、心臓・皮膚・皮下組織の脂肪細胞萎縮 (雌)</p> <p>≥0.15：体重の低値、膵臓のチモーゲン顆粒の減少 (雌)、大腿骨髄の脂肪組織萎縮 (雌)、摂餌量の低値 (雄)、心拍数の増加傾向 (雄)、心臓・皮膚・皮下組織の脂肪細胞萎縮 (雄)</p> <p>0.5：消瘦 (雌)、脱水 (雌)、大腿骨髄の脂肪組織萎縮 (雄)、膵臓のチモーゲン顆粒の減少 (雄)</p>	0.15 <sup>c)</sup>	4.2.3.2.4
雌雄 カニクイザル	皮下	6 カ月 (1 回/週) + 休薬 4 カ月	0、0.05、0.15、0.5	<p>≥0.05：体重・体重増加量の低値 (雄)、尿量増加 (雄)</p> <p>≥0.15：摂餌量の低値 (雌)、脱水、心拍数増加、QT 間隔の変化</p> <p>0.5：体重増加量の低値 (雌)、摂餌量の低値 (雄)、膵臓のチモーゲン顆粒の減少 (雌)</p> <p>回復性：あり<sup>d)</sup></p>	0.5 <sup>b)</sup>	4.2.3.2.5

a) 各用量群で認められた所見はいずれも本薬の薬理作用に起因すると考えられる所見であり、関連する病理学的所見が認められない軽度な変化であったことから毒性学的意義は低いと判断されている。

b) 各用量群で認められた所見はいずれも本薬の薬理作用に起因すると考えられる所見であり、軽度な変化であったことから毒性学的意義は低いと判断されている。

c) 0.15 mg/kg 以下の群で認められた所見はいずれも本薬の薬理作用に起因すると考えられる所見であり、軽度な変化であったことから毒性学的意義は低いと判断されている。

d) 投与終了時の剖検で毒性所見が認められなかったことから、休薬期間終了時の剖検は不要と判断され、休薬期間中の評価は、体重、摂餌量、一般状態観察及びトキシコキネティクスのみとされた。

### 5.3 遺伝毒性試験

ラット骨髄を用いた小核試験が実施された結果、陰性であったことから (表 13)、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

表 13 遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	用量 (mg/kg)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vivo</i> げっ歯類を用いる小核試験	雄ラット (SD) 骨髄	0、0.75、1.5、3 (皮下、単回)	陰性	4.2.3.3.2.1

## 5.4 がん原性試験

マウスを用いた 26 週間及びラットを用いた 2 年間がん原性試験が実施された。その結果、ラットにおいて甲状腺 C 細胞過形成及び腫瘍（甲状腺 C 細胞腺腫又は甲状腺 C 細胞癌）の発生頻度の増加が認められた（表 14）。当該所見は、他の長時間作用型 GLP-1 受容体作動薬のラットがん原性試験において甲状腺で認められた所見と一致しており（Endocrinology 2010; 151: 1473-86、Endocrinology 2015; 156: 2417-28）、甲状腺 C 細胞腫瘍に関して既存の GLP-1 受容体作動薬と比較して追加的な懸念を示す所見は認められなかったと説明している。

マウス及びラットの非発がん量（マウス：10 mg/kg、ラット：0.15 mg/kg 未満）における C<sub>max</sub>（マウス：49.4 µg/mL、ラット：0.37 µg/mL 未満）及び AUC（マウス：1520 µg·h/mL、ラット：17.6 µg·h/mL 未満）は、臨床最大用量を投与したときの推定曝露量<sup>16)</sup>と比較して、C<sub>max</sub>では 24.8 倍（マウス）及び 0.19 倍未満（ラット）、AUC<sup>18)</sup>では 10.64 倍（マウス）及び 0.12 倍未満（ラット）であった。

表 14 がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性 匹	用量 (mg/kg)				非発がん量 (mg/kg)	添付資料 CTD	
					0	1	3	10			
雌雄 マウス (Tg-rasH2)	皮下	26 週 (2 回/週)	腫瘍性病変	雌雄	特記所見なし				10	4.2.3.4.2.1	
			非腫瘍性病変	雌雄	肝細胞グリコーゲンの減少、皮膚・皮下組織・皮下注射部位の脂肪組織萎縮、胸腺のアポトーシス増加、黄体の減少、子宮の萎縮、顎下腺分泌管枯渇						
雌雄 ラット (SD)	皮下	104 週 (2 回/週)	主な病変	性	用量 (mg/kg)				<0.15	4.2.3.4.1.1	
				匹	0	0.15	0.5	1.5			
			腫瘍性病変	甲状腺：C 細胞腺腫	雄	60	60	60			60
					雌	6	19	29			38
				甲状腺：C 細胞癌	雄	4	19	30			31
					雌	0	4	8			2
				甲状腺：C 細胞腺腫及び C 細胞癌	雄	1	3	2			6
					雌	6	20	33			39
			非腫瘍性病変	甲状腺：限局性 C 細胞過形成	雄	5	20	30			34
					雌	10	20	26			39
その他の非腫瘍性病変	雌雄	7	23	28	32						
				雌雄	副腎球状帯のびまん性肥大・過形成、皮膚・皮下組織の脂肪組織萎縮						

## 5.5 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、並びに幼若ラットを用いた毒性試験が実施された（表 15 及び表 16）。

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では、雌の体重の低値が認められた用量において性周期及び発情間期の延長、黄体数・着床数及びそれに伴う生存胚数の低値が認められ、生殖能及び初期胚発生に対する無毒性量は 0.5 mg/kg 未満と判断された。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では 0.5 mg/kg の用量で胎児体重の低値並びに奇形及び変異（主要血管及び骨格変異）の発現頻度増加が認められたことから胚・胎児発生に対する無毒性量は 0.1 mg/kg と判断された。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、すべての用量で母動物の死亡、流産等が認められていたことから、母動物毒性に関する無毒性量は 0.1 mg/kg 未満と判断された。また、同試験において 0.1 mg/kg の用

<sup>18)</sup> AUC（マウス及びラットでは AUC<sub>0-96h</sub>、ヒトでは AUC<sub>0-168h</sub>）を投与間隔（マウス及びラットで 96 時間、ヒトで 168 時間）で除した値に基づき、曝露量比を算出した。

量で胎児体重の低値が認められていたことから、胚・胎児発生毒性に関する無毒性量は 0.03 mg/kg と判断された。

ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する無毒性量（ラット：0.1 mg/kg、ウサギ：0.03 mg/kg）における  $C_{max}$ （ラット：0.174  $\mu\text{g/mL}$ 、ウサギ：0.159  $\mu\text{g/mL}$ ）及び AUC（ラット：4.01  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、ウサギ：14.7  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は、臨床最大用量を投与したときの推定曝露量<sup>19)</sup>と比較して、 $C_{max}$ では 0.09 倍（ラット）及び 0.08 倍（ウサギ）、AUC<sup>19)</sup>では 0.07 倍（ラット）及び 0.06 倍（ウサギ）であった。

ラット幼若動物を用いた毒性試験では、幼若動物に特異的な毒性は認められなかった。

表 15 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄ラット (CD)	皮下	交配前 4 週～交配期間 5 週 (2 回/週)	0、0.5、1.5、3	$\geq 0.5$ : 体重・体重増加量・摂餌量の低値 $\geq 1.5$ : 脳・精巣上体の重量低値	親動物（一般毒性）： $< 0.5$ 親動物（生殖能）：3	4.2.3.5.1.1
	雌ラット (CD)	皮下	交配前 2 週～妊娠 6 日 (2 回/週)	0、0.5、1.5、3	$\geq 0.5$ : 体重・体重増加量・摂餌量の低値、鼻周辺の赤色物質の付着、性周期長・発情間期の延長、黄体数・着床数・生存胚数の低値 3 : 糞排泄の減少	親動物（一般毒性）： $< 0.5$ 親動物（生殖能）： $< 0.5$	4.2.3.5.1.2
胚・胎児発生試験	雌ラット (CD)	皮下	妊娠 6 日～17 日 (1 回/3～4 日)	0、0.02、0.1、0.5	母動物： $\geq 0.02$ : 体重・体重増加量・摂餌量の低値 <sup>a)</sup> $\geq 0.1$ : 糞排泄の減少 0.5 : 妊娠子宮重量の低値  胎児： 0.02 : 内臓奇形（内臓逆位、心室中隔欠損、肺の小葉発育不全）、大静脈位置異常 <sup>b)</sup> 0.5 : 体重の低値、外表奇形（全身浮腫、吻様鼻、小口症、無眼球）、内臓奇形（内臓逆位、重複大動脈、心室中隔欠損、肺の小葉発育不全）、骨格奇形（肋骨・肋軟骨の異常、四肢骨弯曲）、主要血管変異（右傾動脈・右鎖骨下動脈・左頸動脈の走行異常）、骨格変異（第 5 及び/又は第 6 胸骨分節未骨化、第 1、2、3 及び/又は第 4 胸骨分節未骨化、第 13 肋骨、頭蓋骨・椎弓の骨化不全、舌骨未骨化）	母動物（一般毒性）： $0.02^a)$  胚・胎児発生： $0.1^b)$	4.2.3.5.2.2
	雌ウサギ (NZW)	皮下	妊娠 7 日～14 日 (1 回/週)	0、0.01、0.03、0.1	母動物： 死亡：0.01 (3/22 例)、0.03 (2/22 例)、0.1 (3/22 例)  0.01 : 十二指腸内の菲薄化領域及び/又は白色領域並びに空腸、盲腸及び/又は回腸の膨満、十二指腸の壊死・潰瘍形成・穿孔 <sup>c)</sup> $\geq 0.01$ : 摂餌量の低値、胃の壊死・炎症・潰瘍形成 $\geq 0.03$ : 糞排泄の減少、軟便、体表面上の褐色物質 0.1 : 体重の低値、十二指腸内の菲薄化領域及び/又は白色領域並びに空腸、盲腸及び/又は回腸の膨満、十二指腸の壊死・潰瘍形成・穿孔  胎児： 0.1 : 体重の低値	母動物（一般毒性）： $< 0.01$  胚・胎児発生： $0.03^c)$	4.2.3.5.2.4

a) 0.02 mg/kg 群で認められた体重・体重増加量及び摂餌量の低値は程度が低かったため毒性学的意義は低いと判断されている。

b) 0.02 mg/kg 群で認められた胚・胎児所見は用量依存的な関連性が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。

c) 0.01 mg/kg 群で認められた変化は用量依存的な関連性が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。

<sup>19)</sup> AUC（ラットでは AUC<sub>0-40h</sub>、ウサギ及びヒトでは AUC<sub>0-168h</sub>）をそれぞれの投与間隔（ラットで 40 時間、ウサギ及びヒトで 168 時間）で除した値に基づき、曝露量比を算出した。

表 15 生殖発生毒性試験 (続き)

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
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 (CD)	皮下	母動物： 妊娠 6 日 ～20 日 (1 回/3～4 日) 分娩後 4 日～ 18 日 (1 回/3～4 日)	0、0.02、 0.1、0.25	母動物： ≥0.02：蒼白便 ≥0.1：消瘦、糞排泄の減少、体重・体重増加量・摂餌量の低値  F1 出生児： ≥0.1：体重・体重増加量の低値、精巣重量の低値 ≥0.25：精巣・精巣上体重量の低値	親動物 (一般毒性)： 0.1 <sup>d)</sup>  F1 出生児の発生： 0.1	4.2.3.5.3.1

d) 0.1 mg/kg 群で認められた変化は程度が低かったため毒性学的意義は低いと判断されている。

表 16 幼若動物を用いた試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
幼若雌雄ラット (SD)	皮下	出生後 21～84 日 (1 回/3 日) + 休薬 18 日	0、0.15、 0.5、1.5	≥0.15：体重・体重増加量・摂餌量の低値、皮膚の脂肪組織の萎縮 ≥0.5：亀頭皮分離・陰開口の到達遅延、心臓・精囊腺・凝固腺・腎臓・肝臓の重量低値、脳・精巣上体の重量高値  回復性：あり	0.15 <sup>a)</sup>	4.2.3.5.4.2

検査項目：一般状態、体重、体重変化、摂餌量、性成熟、行動評価 (自発運動量、驚愕反応並びに水迷路課題の遂行能)、性周期、生殖能 (交配、受胎能、交尾及び妊娠)、精子検査、臨床検査 (血液学的検査、血液凝固検査及び血清生化学的検査)、剖検、器官重量及び病理組織学的検査等

a) 0.15 mg/kg 群で認められた体重・体重増加量及び摂餌量の低値は程度が低かったため毒性変化ではないと判断された。皮膚の脂肪組織萎縮は皮膚の機能を損なうものではなく、また本薬に関連した皮膚所見は認められなかったことから毒性学的意義は低いと判断されている。

## 5.6 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されておらず、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験、マウス及びラットを用いたがん原性試験、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験等において本薬の局所刺激性が評価された。いずれの試験においても注射部位において本薬投与に起因する局所注射部位反応は認められなかったことから、本薬皮下投与時に局所刺激性は示さないと判断された。

## 5.7 その他の試験

### 5.7.1 不純物の毒性試験

原薬及び製剤中に認められた不純物について、ラット及びサルを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験での評価に加えて、通常原薬ロットより不純物を多く含むロットを用いたラット 2 週間反復皮下投与毒性試験を実施した結果、不純物特異的な毒性は認められなかった (表 17)。

表 17 不純物の安全性確認試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	皮下	2 週 (2 回/週)	0 <sup>a)</sup> 、3	本薬に関連する所見は除き、不純物に起因する所見は認められなかった。		4.2.3.7.6.1
雌雄ラット (SD)	皮下	2 週 (2 回/週)	0 <sup>a)</sup> 、3	本薬に関連する所見は除き、不純物に起因する所見は認められなかった。		4.2.3.7.6.2

a) 5 mmol/L リン酸、140 mmol/L 塩化ナトリウム (pH 7.0)

上記 2 試験では、それぞれ不純物含量が異なるロットを用いて実施された。

## 5.R 機構における審査の概略

### 5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について、以下のように説明している。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、母動物の死亡及び流産が認められたが、母動物への影響は、体重及び摂餌量に対する本薬の薬理作用に関連する二次的な変化並びに消化管運動性の変化に対するウサギ特有の感受性に起因する胃腸病変及びそれに続く流産や死亡と考えられる。また、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験、並びにラット2年間がん原性試験では、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験よりも高用量かつ一部の試験ではより高い投与頻度で実施されたが、本薬に関連した死亡が認められていないことも踏まえると、母動物の死亡及び流産は種特異的な所見であり、ヒトへの外挿性は低いと考える。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、0.5 mg/kg 群で外表奇形、内臓奇形、骨格奇形及び主要血管変異又は骨格変異を有する胎児数の増加が認められたが、当該用量群では母動物において本薬の薬理作用に起因する体重及び摂餌量の低値が認められており、また、本薬の発生毒性プロファイルは本薬と同様の作用機序を有する既存の GLP-1 受容体作動薬と概して類似していた。以上より、当該所見は母動物に対する本薬の薬理作用を介した母動物毒性による二次的な変化であると考えられる。臨床最大用量でヒトに投与したときの本薬の曝露量を下回る用量で（ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の無毒性量における曝露量に対する臨床最大用量投与時の曝露量は、ラットで 0.07 倍及びウサギで 0.06 倍）、胎児において所見（骨格奇形、内臓奇形等）が認められたことから、添付文書において妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤の投与は推奨せず、本薬投与中に妊娠が認められた場合は投与を中止することが望ましい旨の注意喚起を行うことが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において認められた母動物の死亡及び流産に関する申請者の説明は、特段の問題はない。一方で、本薬のラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において認められた骨格奇形、内臓奇形等の所見に関する申請者の説明は、一定の理解は可能であるものの、本薬投与による直接的な影響を否定することはできないと考える。また、ラット及びウサギにおいて認められた胚・胎児毒性は臨床最大用量投与時の曝露量を大きく下回る曝露量で発現していること等を踏まえると、本薬を妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与した際に、本薬投与に起因して胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性が否定できない。したがって、既存の GLP-1 受容体作動薬と同様に、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては本薬を投与しない旨を注意喚起することが適切である。

## 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

本剤の主な臨床試験で使用された製剤の内訳は表 18 のとおりであった。なお、以降においては、例えば I8F-MC-GPGE 試験を GPGE 試験と記載するように、試験名のうち「I8F-MC-」又は「I8F-JE-」を省略して記載する。

表 18 主な臨床試験で使用された製剤

製剤の種類	開発の相（試験名）	
	国内試験、国際共同試験	海外試験
*製剤A	第 I 相（GPGC）	第 I 相（GPGA、GPGE、GPGG） 第 II 相（GPGB、GPGF）
液剤	*製剤B <sup>注)</sup>	—
	*製剤C <sup>注)</sup> 又は AI <sup>a)</sup>	第 III 相（GPGK、GPGO、GPGP、GPGI）

\*製剤C<sup>注)</sup>、AI：オートインジェクター、—：該当なし

a) 申請製剤

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる

ヒト血漿中の本薬濃度は、LC/MS 法により測定され、定量下限は 2.0 ng/mL であった。ヒト血清中の抗本薬抗体は ACE-ELISA 法で測定された。ヒト血清中の GIP 受容体の活性化及び GLP-1 受容体の活性化に対する中和抗体は、ヒトの GIP 受容体又は GLP-1 受容体と、cAMP 応答配列結合ルシフェラーゼ遺伝子を安定導入された HEK293 細胞を用いて測定された。

生物薬剤学に関する参考資料として、海外で実施された BA 試験（GPGE、GPGS 及び GPHI 試験）が提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

#### 6.1.1 \*製剤A 及び液剤のバイオアベイラビリティ試験（CTD5.3.1.1.3：GPGE 試験（パート A 及びパート D）＜2017 年 12 月～2018 年 12 月＞参考資料）

外国人健康成人男女（目標被験者数：製剤間 BA の検討 20 例、絶対的 BA の検討 10 例）を対象に、\*製剤A 及び液剤の BA、並びに絶対的 BA を検討するため、製剤間 BA の検討では無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験、絶対的 BA の検討では非盲検試験が実施された。

用法・用量は、製剤間 BA の検討では \*製剤A 又は液剤<sup>20)</sup>5 mg を単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は 35 日以上とされた。絶対的 BA の検討では \*製剤A 0.5 mg を単回静脈内投与とされた。

製剤間 BA の検討では総投与例数 20 例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされ、絶対的 BA の検討では総投与例数 8 例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

製剤間 BA の検討について、\*製剤A に対する液剤の血漿中本薬濃度の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比（液剤/ \*製剤A）とその 90%信頼区間は、1.10 [1.03, 1.17] 及び 0.97 [0.94, 0.99] であった。

絶対的 BA の検討について、単回静脈内投与時に対する単回皮下投与時の用量で補正した血漿中本薬濃度の  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比（皮下投与/静脈内投与）とその 90%信頼区間は、0.81 [0.71, 0.92] であった。

安全性について、製剤間 BA の検討では有害事象及び副作用の発現状況は、\*製剤A 投与時で 10/20 例及び 10/20 例、液剤投与時で 5/20 例及び 5/20 例であった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 6.1.2 投与部位別の薬物動態を検討した第 I 相試験（CTD5.3.1.1.1：GPHI 試験＜2019 年 9 月～2020 年 4 月＞参考資料）

外国人健康成人男女（目標被験者数 54 例）を対象に、本剤を異なる投与部位（腹部、上腕部、大腿部）に投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 5 mg を腹部、上腕部又は大腿部に単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は 35 日以上とされた。

総投与例数 54 例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、腹部投与時に対する上腕部又は大腿部投与時の血漿中本薬濃度の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、上腕部/腹部では 0.92 [0.87, 0.97] 及び 0.99 [0.97, 1.01]、大腿部/腹部では 0.86 [0.82, 0.91] 及び 0.95 [0.94, 0.97] であった。

<sup>20)</sup> 10 mg/mL の製剤が用いられた。



安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、腹部投与時で 70.4% (38/54 例) 及び 66.7% (36/54 例)、上腕部投与時で 59.3% (32/54 例) 及び 57.4% (31/54 例)、大腿部投与時で 50.9% (27/53 例) 及び 45.3% (24/53 例) であった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

## 6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国内試験の 3 試験 (GPGC、GPGO 及び GPGP 試験) 及び国際共同試験の 2 試験 (GPGK 及び GPGI 試験) の成績が提出された。参考資料として、海外試験の 14 試験 (GPGA、GPGB、GPGE、GPGF、GPGG、GPGH、GPGL、GPGM、GPGQ、GPGR、GPGS、GPGT、GPHI 及び GPHX 試験) の成績、母集団薬物動態解析、母集団薬物動態/薬力学解析及び生理学的薬物速度論モデル解析の結果が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験成績が提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

### 6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 (CTD5.3.2.1、5.3.2.2.3~7)

ヒトにおける本薬の蛍光標識体 (50 nmol/L) の血漿タンパク結合率 (平均値、以下同様) は 99.1%、血清アルブミン結合率は 99.8% であった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬 (0.1~100 µmol/L) の各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) に対する阻害作用を検討した結果、いずれの CYP 分子種に対しても IC<sub>50</sub> は 100 µmol/L 超であり、本薬の直接阻害作用及び時間依存的阻害作用は認められなかった。

ヒト肝細胞を用いて、本薬 (0.1~100 µmol/L) の各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4 及び 3A5) に対する誘導作用を検討した結果、いずれの CYP 分子種に対しても mRNA 発現を誘導しなかった。

P-gp を発現させた HEK 細胞から作成した反転膜小胞、BCRP を発現させた Sf9 昆虫細胞、並びに OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K を発現させた HEK 細胞を用いて、本薬 (OATP1B1 及び OATP1B3 に対しては 0.01~250 µmol/L、それ以外に対しては 0.01~200 µmol/L) の各トランスポーターの基質の細胞内取込みに対する阻害作用を検討した結果、OATP1B1 及び OATP1B3 の IC<sub>50</sub> は 15.6 及び 2.8 µmol/L であり、その他の各トランスポーターでは IC<sub>50</sub> は 200 µmol/L 超であった。

### 6.2.2 健康成人における検討

#### 6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.1.1 : GPGA 試験 (パート A 及びパート B) <2016 年 5 月~2017 年 6 月> 参考資料)

外国人健康成人男女 (目標被験者数 88 例 (パート A : 48 例、パート B : 40 例)) を対象に、本薬の安全性、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。

用法・用量は、パート A では、プラセボ又は本薬 (0.25、0.5、1、2.5、5 又は 8 mg) を単回皮下投与とされた。パート B では、プラセボ、本薬 (0.5、1.5、4.5、10 mg) 又はデュラグルチド 1.5 mg を週 1 回 4 週間反復皮下投与とされた。本薬 0.5 mg 群、本薬 1.5 mg 群及び本薬 4.5 mg 群では、それぞれ 0.5、1.5 及び 4.5 mg を 4 週間皮下投与とされ、本薬 10 mg 群では 5 mg を 2 週間投与した後に、8 mg 及び 10 mg

の順に増量して各1週間皮下投与とされた（胃内容物排出に対する作用を検討するための試験デザイン及びその成績は、「6.2.5.2 胃内容物排出に対する影響試験」の項を参照）。

総投与例数 89 例（パート A：56 例、パート B：33 例）が安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団及び薬力学的作用解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 19 のとおりであり、本薬を反復皮下投与したときの、初回投与後（1 日目）及び 4 回目投与後（22 日目）の薬物動態パラメータは、表 20 のとおりであった。

表 19 本薬を単回皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ（パート A）

投与群	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)	V <sub>z</sub> /F (L)
本薬 0.25 mg 群	6	26.0 (29)	5760 (22)	48.0 [48.0, 48.0]	116 [94.6, 132]	0.043 (22)	7.26 (23)
本薬 0.5 mg 群	12	57.7 (37)	12000 (24)	48.0 [24.0, 96.0]	124 [94.4, 163]	0.042 (24)	7.46 (28)
本薬 1.0 mg 群	5	108 (14)	22600 (14)	24.0 [8.0, 48.0]	106 [92.9, 117]	0.044 (14)	6.76 (18)
本薬 2.5 mg 群	6	231 (40)	53200 (36)	24.0 [24.0, 96.0]	120 [102, 137]	0.047 (36)	8.15 (35)
本薬 5.0 mg 群	5	397 (23)	90500 (15)	24.1 [24.0, 72.0]	123 [99.9, 147]	0.055 (15)	9.80 (7)
本薬 8.0 mg 群	7	874 (19)	169000 (8)	48.0 [24.0, 72.0]	111 [99.6, 121]	0.047 (8)	7.55 (4)

幾何平均値（幾何変動係数%）、t<sub>max</sub>は中央値〔範囲〕、t<sub>1/2</sub>は幾何平均値〔範囲〕

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC<sub>0-inf</sub>：投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、

t<sub>1/2</sub>：消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、V<sub>z</sub>/F：終末相の見かけの分布容積

表 20 本薬を反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ（パート B）

投与群	測定時点	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-168h</sub> (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)	V <sub>z</sub> /F (L)
本薬 0.5 mg 群	1 日目	6	48.9 (27)	6000 (23)	35.9 [23.8, 48.0]	—	—	—
	22 日目	4	77.8 (35)	10600 (34)	23.8 [23.8, 72.1]	152 [149, 154] <sup>b)</sup>	0.047 (34)	8.99 (22) <sup>a)</sup>
本薬 1.5 mg 群	1 日目	6	136 (26)	16300 (13)	35.9 [8.0, 72.1]	—	—	—
	22 日目	5	198 (13)	24800 (15)	23.8 [23.7, 24.4]	113 [91.9, 124]	0.060 (15)	9.83 (11)
本薬 4.5 mg 群	1 日目	6	409 (18)	53300 (19)	23.8 [23.7, 48.0]	—	—	—
	22 日目	6	884 (27)	103000 (23)	24.2 [24.2, 24.2]	132 [108, 157]	0.044 (23)	8.32 (19)
本薬 10 mg 群	22 日目	4	1510 (10)	198000 (6)	24.2 [8.0, 72.0]	126 [114, 134]	0.051 (6)	9.18 (7)

幾何平均値（幾何変動係数%）、t<sub>max</sub>は中央値〔範囲〕、t<sub>1/2</sub>は幾何平均値〔範囲〕、—：未算出

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC<sub>0-168h</sub>：投与後 168 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、

t<sub>1/2</sub>：消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、V<sub>z</sub>/F：終末相の見かけの分布容積

a) 3 例

薬力学的作用について、プラセボ、本薬又はデュラグルチドを反復皮下投与したときのベースラインからの空腹時血糖の変化量は、表 21 のとおりであった。

表 21 プラセボ、本薬又はデュラグルチドを反復皮下投与したときのベースラインからの空腹時血糖の変化量（パート B）

測定時点	プラセボ群 (4 例)	本薬 0.5 mg 群 (6 例)	本薬 1.5 mg 群 (6 例)	本薬 4.5 mg 群 (6 例)	本薬 10 mg 群 (7 例)	デュラグルチド 1.5 mg 群 (4 例)
ベースライン	85.1±6.0	83.5±8.9	84.4±5.7	80.8±5.3	82.6±8.8	85.1±8.2
29 日目	-1.4±2.3	3.6±4.2 <sup>a)</sup>	-3.0±5.8	-6.3±5.1	-5.7±5.6 <sup>b)</sup>	-3.6±8.6

単位：mg/dL、平均値±標準偏差

a) 5 例、b) 6 例

抗本薬抗体について、本薬投与開始後に抗本薬抗体が陽性であった被験者は、パート A ではプラセボ群で 1/14 例及び本薬 2.5 mg 群で 1/6 例、パート B では本薬 10 mg 群で 1/7 例に認められた。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、パート A において、プラセボ群で 7/14 例及び 3/14 例、本薬 0.25 mg 群で 4/6 例及び 1/6 例、本薬 0.5 mg 群で 10/12 例及び 3/12 例、本薬 1 mg 群で 3/5 例及び 1/5 例、本薬 2.5 mg 群で 2/6 例及び 1/6 例、本薬 5 mg 群で 6/6 例及び 6/6 例、本薬 8 mg 群で 7/7 例及び 7/7 例であった。パート B において、プラセボ群で 3/4 例及び 2/4 例、本薬 0.5 mg 群で 6/6 例及び 2/6 例、本薬 1.5 mg 群で 5/6 例及び 2/6 例、本薬 4.5 mg 群で 6/6 例及び 6/6 例、本薬 10 mg 群で 6/7 例及び 6/7 例、デュラグルチド 1.5 mg 群で 3/4 例及び 2/4 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、パート B のデュラグルチド 1.5 mg 群の 1 例（心ブロック）に認められ、副作用と判断された。治験中止に至った有害事象は、パート B の本薬 10 mg 群の 2 例（食欲減退、反復性嘔吐）に認められ、いずれも副作用と判断された。

#### 6.2.2.2 マスバランス試験（CTD5.3.4.1.1：GPHX 試験＜2020 年 7 月～10 月＞参考資料）

外国人健康成人男性（目標被験者数 6 例）を対象に、本薬の <sup>14</sup>C 標識体を単回皮下投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬の <sup>14</sup>C 標識体約 2.9 mg を単回皮下投与とされた。

総投与例数 6 例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析集団とされた。

薬物動態について、血漿中本薬濃度の C<sub>max</sub>（幾何平均値（幾何変動係数%））は 453（29） ng/mL、AUC<sub>0-inf</sub>（幾何平均値（幾何変動係数%））は 96100（15） ng·h/mL、t<sub>1/2</sub>（幾何平均値 [範囲]）は 128 [115, 143] 時間、t<sub>max</sub>（中央値 [範囲]）は 24.0 [8.0, 72.0] 時間であった。血漿中放射能濃度の AUC<sub>0-504 h</sub> に対する本薬の割合は 80.3% であり、4 種類の代謝物の割合は 1.3～5.7% であった。

尿中排泄について、総投与放射能に対する投与後 672 時間<sup>21)</sup>までの累積尿中放射能排泄率（平均値（変動係数%））は 48.9（5.2）% であり、本薬の未変化体は認められなかった。

糞中排泄について、総投与放射能に対する投与後 672 時間<sup>21)</sup>までの累積糞中放射能排泄率（平均値（変動係数%））は 20.0（10.2）% であり、本薬の未変化体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 6/6 例及び 6/6 例であった。死亡例、重篤な有害事象及び治験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 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.1.1：GPGA 試験（パート C）＜2016 年 5 月～2017 年 6 月＞参考資料）

外国人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 55 例）を対象に、本薬の安全性、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。

用法・用量は、プラセボ又は本薬（0.5、5、10 又は 15 mg）を週 1 回 4 週間皮下投与とされた。本薬 0.5 mg 群及び本薬 5 mg 群では、それぞれ 0.5 及び 5 mg を 4 週間皮下投与とされ、本薬 10 mg 群では 5 mg を 2 週間投与した後に、10 mg を 2 週間皮下投与、本薬 15 mg 群では 5 mg を 2 週間投与した後に、10 mg 及び 15 mg の順に漸増して各 1 週間皮下投与とされた（胃内容物排出に対する作用を検討するための試験デザイン及びその試験成績は、「6.2.5.2 胃内容物排出に対する影響試験」の項を参照）。

総投与例数 53 例（プラセボ群：11 例、本薬 0.5 mg 群：9 例、本薬 5 mg 群：9 例、本薬 10 mg 群：12 例、本薬 15 mg 群：12 例）が安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団及び薬力学的作用解析集団とされた。

<sup>21)</sup> 投与後 0 から 336 時間、456 から 504 時間及び 624 から 672 時間における尿又は糞便が採取された。

薬物動態について、本薬を反復皮下投与したときの、初回投与後（1日目）及び4回目投与後（22日目）の薬物動態パラメータは、表22のとおりであった。

表22 本薬を反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

投与群	測定時点	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-168h</sub> (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)	V <sub>d</sub> /F (L)
本薬 0.5 mg 群	1日目	9	36.0 (39)	4770 (30)	48.0 [8.0, 72.0]	—	—	—
	22日目	9	54.6 (28)	7200 (30)	24.3 [24.3, 72.6]	120 [107, 148] <sup>c)</sup>	0.069 (30)	10.4 (31) <sup>a)</sup>
本薬 5 mg 群	1日目	8	379 (21)	50500 (20)	24.3 [24.0, 72.0]	—	—	—
	22日目	6	614 (16)	81900 (18)	24.3 [24.2, 24.3]	114 [103, 132]	0.061 (18)	10.0 (23)
本薬 10 mg 群	22日目	12	1030 (32)	131000 (26)	24.3 [24.2, 72.0]	115 [95.7, 142]	0.076 (26)	12.6 (28)
本薬 15 mg 群	22日目	10	1250 (20)	164000 (14)	24.3 [24.3, 72.0]	104 [92.7, 120]	0.091 (14)	13.8 (19)

幾何平均値（幾何変動係数%）、t<sub>max</sub>は中央値〔範囲〕、t<sub>1/2</sub>は幾何平均値〔範囲〕、—：未算出

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC<sub>0-168h</sub>：投与後168時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間

t<sub>1/2</sub>：消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、V<sub>d</sub>/F：終末相の見かけの分布容積

a) 5例

薬力学的作用について、プラセボ又は本薬を反復皮下投与したときのベースラインからの空腹時血糖の変化量は、表23のとおりであった。

表23 プラセボ又は本薬を反復皮下投与したときのベースラインからの空腹時血糖の変化量

測定時点	プラセボ群 (11例)	本薬 0.5 mg 群 (9例)	本薬 5 mg 群 (9例)	本薬 10 mg 群 (12例)	本薬 15 mg 群 (12例)
ベースライン	199.8±41.4	171.4±38.8 <sup>a)</sup>	185.8±21.5	196.8±55.2	167.0±40.0
29日目	-20.8±30.4	-1.6±72.8	-42.3±15.0 <sup>a)</sup>	-68.3±38.6	-47.2±48.7 <sup>b)</sup>

単位：mg/dL、平均値±標準偏差

a) 8例、b) 11例

抗本薬抗体について、本薬投与後に抗本薬抗体が陽性であった被験者は、本薬 10 mg 群で 1/12 例に認められた。

安全性について、有害事象及び副作用の発現状況は、プラセボ群で 3/11 例及び 2/11 例、本薬 0.5 mg 群で 5/9 例及び 3/9 例、本薬 5 mg 群で 7/9 例及び 6/9 例、本薬 10 mg 群で 10/12 例及び 9/12 例、本薬 15 mg 群で 11/12 例及び 11/12 例であった。死亡例及び重篤な副作用は認められなかった。治験中止に至った有害事象は、本薬 5 mg 群の 1 例（上室性頻拍）及び本薬 15 mg 群の 2 例（下痢、膵酵素上昇、各 1 例）に認められ、本薬 15 mg 群の 2 例は副作用と判断された。

### 6.2.3.2 国内第 I 相試験（CTD5.3.4.2.2：GPGC 試験<2017 年 11 月～2018 年■月>）

日本人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 49 例）を対象に、本薬の安全性、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。

用法・用量は、プラセボ又は本薬（5、10 又は 15 mg）を週 1 回 8 週間皮下投与とされた。本薬 5 mg 群では、5 mg を 8 週間皮下投与、本薬 10 mg 群では、2.5 mg を 2 週間投与した後に、5 mg を 2 週間投与し、その後 10 mg を 4 週間皮下投与、本薬 15 mg 群は、5 mg を 2 週間投与した後に、10 mg を 4 週間投与し、その後 15 mg を 2 週間皮下投与とされた。

総投与例数 48 例（プラセボ群：9 例、本薬 5 mg 群：11 例、本薬 10 mg 群：12 例、本薬 15 mg 群：16 例）が安全性解析対象集団及び薬力学的作用解析対象集団とされ、本薬が 1 回以上投与された 39 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を反復皮下投与したときの、初回投与後（1日目）及び7回目投与後（50日目）の薬物動態パラメータは、表24のとおりであった。

表 24 本薬を反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

投与群	用量	測定 時点	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-168h</sub> (ng・h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)	V <sub>d</sub> /F (L)
本薬 5 mg 群	5 mg	1 日目	11	364 (20)	48800 (16)	48.0 [24.0, 72.0]	—	—	—
		50 日目	11	838 (22)	104000 (19)	48.0 [23.8, 48.0]	127 [112, 144]	0.029 (21)	5.27 (15)
本薬 10 mg 群	2.5 mg	1 日目	12	215 (18)	26100 (27)	36.0 [24.0, 72.0]	—	—	—
		50 日目	11	1520 (15)	192000 (16)	24.0 [24.0, 48.0]	135 [105, 186]	0.031 (25)	6.04 (14)
本薬 15 mg 群	5 mg	1 日目	16	442 (23)	54400 (16)	48.0 [24.0, 72.0]	—	—	—
		50 日目	12	2270 (17)	285000 (15)	48.0 [24.0, 48.1]	121 [94.4, 138]	0.032 (17)	5.61 (13)

幾何平均値（幾何変動係数%）、t<sub>max</sub>は中央値〔範囲〕、t<sub>1/2</sub>は幾何平均値〔範囲〕、—：未算出

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC<sub>0-168h</sub>：投与後 168 時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積、t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、

t<sub>1/2</sub>：消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、V<sub>d</sub>/F：終末相の見かけの分布容積

a) 5 例

薬力学的作用について、プラセボ又は本薬を反復皮下投与したときのベースラインからの空腹時血糖の変化量は、表 25 のとおりであった。

表 25 本薬を反復皮下投与したときのベースラインからの空腹時血糖の変化量

測定時点	プラセボ群 (9 例)	本薬 5 mg 群 (11 例)	本薬 10 mg 群 (12 例)	本薬 15 mg 群 (16 例)
ベースライン	173.9±33.1	164.5±25.2	181.2±23.3	170.7±33.1
投与 2 週時	-13.0±25.0	-29.9±30.4	-43.7±19.0 <sup>a)</sup>	-45.0±19.4
投与 4 週時	-7.9±12.8	-45.7±29.4	-62.2±26.4 <sup>a)</sup>	-66.6±27.5
投与 6 週時	-15.6±16.0	-53.8±21.6	-65.5±26.8 <sup>a)</sup>	-74.7±29.0 <sup>b)</sup>
投与 8 週時	-17.1±19.9	-47.7±26.2	-74.6±21.0 <sup>a)</sup>	-73.7±25.9 <sup>b)</sup>

単位：mg/dL、平均値±標準偏差

a) 11 例、b) 15 例

抗本薬抗体について、本薬投与後に抗本薬抗体が陽性であった被験者は、本薬 15 mg 群で 1/16 例に認められた。

安全性について、有害事象及び副作用の発現状況は、プラセボ群で 4/9 例及び 1/9 例、本薬 5 mg 群で 6/11 例及び 6/11 例、本薬 10 mg 群で 11/12 例及び 10/12 例、本薬 15 mg 群で 15/16 例及び 15/16 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。治験中止に至った有害事象は、本薬 15 mg 群の 1 例（食欲減退）に認められ、副作用と判断された。

### 6.2.3.3 国際共同第 III 相単独療法試験（CTD5.3.5.1.3：GPGK 試験<2019 年 6 月～2020 年 10 月>）

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日本人を含む 2 型糖尿病患者（目標被験者数 472 例（プラセボ群、本剤 5 mg 群、本剤 10 mg 群、本剤 15 mg 群：各 118 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「7.1 国際共同第 III 相単独療法試験」の項を参照）。

薬物動態について、本剤を週 1 回皮下投与したときの各評価時期における血漿中本薬トラフ濃度は、表 26 のとおりであった。

表 26 本剤を週 1 回皮下投与したときの各評価時期における血漿中本薬トラフ濃度

投与群	投与 4 週時	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 40 週時
本剤 5 mg 群	128 (112) (121 例)	300 (103) (116 例)	274 (73) (26 例)	300 (117) (183 例)
本剤 10 mg 群	115 (133) <sup>a)</sup> (118 例)	437 (93) (111 例)	459 (109) (24 例)	664 (112) (174 例)
本剤 15 mg 群	102 (151) <sup>a)</sup> (119 例)	361 (179) <sup>b)</sup> (112 例)	717 (84) (35 例)	748 (132) (149 例)

単位：ng/mL、幾何平均値（幾何変動係数%）（評価例数）

a) 本剤 5 mg 投与時

b) 本剤 10 mg 投与時

抗本薬抗体について、治験薬投与後に抗本薬抗体が陽性であった被験者の割合は、プラセボ群 4.4% (5/113 例)、本剤 5 mg 群 50.4% (60/119 例)、本剤 10 mg 群 53.9% (62/115 例)、本剤 15 mg 群 44.4% (52/117 例) であった。

#### 6.2.3.4 国内第 III 相単独療法長期投与試験 (CTD5.3.5.1.8: GPGO 試験<2019 年 5 月~2021 年 3 月>)

食事・運動療法又は TZD 以外の経口血糖降下薬単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 636 例 (本剤 5 mg 群、本剤 10 mg 群、本剤 15 mg 群、デュラグルチド 0.75 mg 群: 各群 159 例)) を対象に、本剤の単独療法による有効性及び安全性を検討するため、実薬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「7.2 国内第 III 相単独療法長期投与試験」の項を参照)。

薬物動態について、本剤を週 1 回皮下投与したときの各評価時期における血漿中本薬トラフ濃度は、表 27 のとおりであった。

表 27 本剤を週 1 回皮下投与したときの各評価時期における血漿中本薬トラフ濃度

投与群	投与 4 週時	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 40 週時	投与 52 週時
本剤 5 mg 群	169 (65) (158 例)	341 (74) (153 例)	391 (68) (147 例)	418 (43) (144 例)	428 (50) (144 例)
本剤 10 mg 群	165 (81) <sup>a)</sup> (156 例)	475 (83) (153 例)	698 (90) (142 例)	778 (73) (138 例)	812 (66) (133 例)
本剤 15 mg 群	183 (53) <sup>a)</sup> (160 例)	566 (59) <sup>b)</sup> (156 例)	1113 (115) (150 例)	1148 (75) (140 例)	1250 (51) (135 例)

単位: ng/mL、幾何平均値 (幾何変動係数%) (評価例数)

a) 本剤 5 mg 投与時

b) 本剤 10 mg 投与時

抗本薬抗体について、治験薬投与後に抗本薬抗体が陽性であった被験者の割合は、本剤 5 mg 群 61.4% (97/158 例)、本剤 10 mg 群 64.6% (102/158 例)、本剤 15 mg 群 76.9% (123/160 例)、デュラグルチド 0.75 mg 群 5.0% (8/159 例) であった。

#### 6.2.3.5 国内第 III 相併用療法長期投与試験 (CTD5.3.5.2.1: GPGP 試験<2019 年 3 月~2021 年 2 月>)

経口血糖降下薬単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 441 例 (SU 併用群: 126 例、BG、 $\alpha$ -GI、TZD、グリニド及び SGLT2 阻害薬併用群: 各 63 例)) を対象に、併用療法における本剤の安全性及び有効性を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された (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 国内第 III 相併用療法長期投与試験」の項を参照)。

薬物動態について、本剤を週 1 回皮下投与したときの各評価時期における血漿中本薬トラフ濃度は、表 28 のとおりであった。

表 28 本剤を週 1 回皮下投与したときの各評価時期における血漿中本薬トラフ濃度

投与群	投与 4 週時	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 40 週時	投与 52 週時
本剤 5 mg 群	182 (45) (148 例)	349 (71) (147 例)	375 (69) (140 例)	408 (52) (138 例)	359 (65) (135 例)
本剤 10 mg 群	182 (49) <sup>a)</sup> (147 例)	579 (43) (145 例)	761 (68) (142 例)	768 (68) (136 例)	767 (70) (133 例)
本剤 15 mg 群	162 (72) <sup>a)</sup> (148 例)	517 (94) <sup>b)</sup> (139 例)	1099 (92) (134 例)	1222 (63) (127 例)	1115 (78) (125 例)

単位: ng/mL、幾何平均値 (幾何変動係数%) (評価例数)

a) 本剤 5 mg 投与時

b) 本剤 10 mg 投与時

抗本薬抗体について、治験薬投与後に抗本薬抗体が陽性であった被験者の割合は、本剤 5 mg 群 58.8% (87/148 例)、本剤 10 mg 群 55.8% (82/147 例)、本剤 15 mg 群 59.5% (88/148 例) であった。

### 6.2.3.6 国際共同第 III 相インスリン併用試験（インスリン併用又はインスリン及びメトホルミンとの併用）（CTD5.3.5.1.7：GPGI 試験<2019 年 8 月～2021 年 1 月>）

基礎インスリン又は基礎インスリン及びメトホルミンの併用で十分な血糖コントロールが得られていない日本人を含む 2 型糖尿病患者（目標被験者数 472 例（プラセボ群、本剤 5 mg 群、本剤 10 mg 群、本剤 15 mg 群：各群 118 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「7.4 国際共同第 III 相インスリン併用試験」の項を参照）。

薬物動態について、本剤を週 1 回皮下投与したときの各評価時期における血漿中本薬トラフ濃度は、表 29 のとおりであった。

表 29 本剤を週 1 回皮下投与したときの各評価時期における血漿中本薬トラフ濃度

投与群	投与 4 週時	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 40 週時
本剤 5 mg 群	138 (71) (111 例)	303 (44) (105 例)	331 (39) (99 例)	328 (55) (90 例)
本剤 10 mg 群	135 (60) <sup>a)</sup> (112 例)	421 (91) (106 例)	681 (74) (96 例)	632 (59) (93 例)
本剤 15 mg 群	140 (63) <sup>a)</sup> (114 例)	425 (84) <sup>b)</sup> (103 例)	961 (82) (92 例)	1024 (88) (79 例)

単位：ng/mL、幾何平均値（幾何変動係数%）（評価例数）

a) 本剤 5 mg 投与時

b) 本剤 10 mg 投与時

抗本薬抗体について、治験薬投与後に抗本薬抗体が陽性であった被験者の割合は、プラセボ群 5.2% (6/115 例)、本剤 5 mg 群 47.8% (54/113 例)、本剤 10 mg 群 57.9% (66/114 例)、本剤 15 mg 群 49.6% (58/117 例) であった。

## 6.2.4 内因性要因の検討

### 6.2.4.1 腎機能障害者における薬物動態試験（CTD5.3.3.3.1：GPGG 試験<2018 年 11 月～2019 年 8 月> 参考資料）

外国人成人男女（目標被験者数 58 例）を対象に、腎機能障害の程度別（eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)<sup>22)</sup>が 90 以上：正常、60 以上 90 未満：軽度、30 以上 60 未満：中等度、30 未満：重度、血液透析を必要とする末期腎不全）における本薬の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 5 mg を単回皮下投与とされた。

総投与例数 45 例（腎機能正常者 14 例、軽度腎機能障害者 8 例、中等度腎機能障害者 8 例、重度腎機能障害者 7 例及び末期腎不全患者 8 例）が安全性解析対象集団とされ、このうち治験担当医師の判断により治験を中止した腎機能正常者 1 例を除く 44 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、腎機能正常者及び腎機能障害者における薬物動態パラメータは、表 30 のとおりであった。腎機能正常者に対する軽度、中等度及び重度腎機能障害者並びに末期腎不全患者の C<sub>max</sub> の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、それぞれ 1.04 [0.84, 1.30]、1.09 [0.87, 1.36]、1.23 [0.97, 1.56] 及

<sup>22)</sup> 腎機能障害の程度は、MDRD に基づく以下の算出式に基づき分類された。

eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) = 175 × 血清クレアチニン<sup>-1.154</sup> × 年齢<sup>-0.203</sup> × [0.742 (女性の場合)] × [1.212 (アフリカ系アメリカ人の場合)]

び 1.02 [0.82, 1.27]、 $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比とその 90% 信頼区間は、それぞれ 1.05 [0.86, 1.27]、1.29 [1.07, 1.56]、1.03 [0.84, 1.27] 及び 1.16 [0.96, 1.40] であった。

表 30 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

パラメータ	腎機能正常者 (13 例)	軽度腎機能障害者 (8 例)	中等度腎機能障害者 (8 例)	重度腎機能障害者 (6 例)	末期腎不全患者 (8 例)
$C_{max}$ (ng/mL)	339 (21)	353 (42)	369 (36)	417 (11)	347 (30)
$AUC_{0-inf}$ (ng·h/mL)	80500 (25)	84200 (37)	104000 (32)	83000 (10)	93400 (12)
$t_{max}$ (h)	48.0 [12.0, 96.0]	48.0 [12.0, 96.0]	60.0 [12.0, 96.0]	18.0 [12.0, 48.0]	48.0 [24.0, 96.0]
$t_{1/2}$ (h)	121 [94.4, 145]	121 [94.6, 138]	147 [118, 195]	117 [105, 128]	151 [124, 206]
CL/F (L/h)	0.062 (25)	0.059 (37)	0.048 (32)	0.060 (10)	0.054 (12)
$V_z/F$ (L)	10.8 (24)	10.4 (26)	10.2 (32)	10.1 (7)	11.6 (26)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、 $t_{max}$  は中央値 [範囲]、 $t_{1/2}$  は幾何平均値 [範囲]

$C_{max}$  : 最高血漿中濃度、 $AUC_{0-inf}$  : 投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 $t_{max}$  : 最高血漿中濃度到達時間、

$t_{1/2}$  : 消失半減期、CL/F : 見かけの全身クリアランス、 $V_z/F$  : 終末相の見かけの分布容積

安全性について、有害事象及び副作用の発現状況は、腎機能正常者で 1/14 例及び 1/14 例、軽度腎機能障害者で 4/8 例及び 3/8 例、中等度腎機能障害者で 3/8 例及び 3/8 例、重度腎機能障害者で 3/7 例及び 0/7 例、末期腎不全患者で 3/8 例及び 3/8 例であった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 6.2.4.2 肝機能障害者における薬物動態試験 (CTD5.3.3.3.2 : GPGQ 試験<2019 年 7 月~2020 年 9 月> 参考資料)

外国人成人男女 (目標被験者数 30 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)) における本剤の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 5 mg を単回皮下投与とされた。

総投与例数 32 例 (肝機能正常者 13 例、軽度肝機能障害者 6 例、中等度肝機能障害者 6 例及び重度肝機能障害者 7 例) が薬物動態解析及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、肝機能正常者及び肝機能障害者における薬物動態パラメータは、表 31 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  $C_{max}$  の幾何平均値の比とその 90% 信頼区間は、それぞれ 0.92 [0.73, 1.16]、1.00 [0.80, 1.25] 及び 0.97 [0.78, 1.21]、 $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比とその 90% 信頼区間は、それぞれ 1.08 [0.88, 1.32]、0.96 [0.79, 1.17] 及び 0.85 [0.70, 1.04] であった。

表 31 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

パラメータ	肝機能正常者 (13 例)	軽度肝機能障害者 (6 例)	中等度肝機能障害者 (6 例)	重度肝機能障害者 (7 例)
$C_{max}$ (ng/mL)	510 (28)	509 (18)	516 (44)	521 (23)
$AUC_{0-inf}$ (ng·h/mL)	84300 (28)	102000 (16)	82000 (29)	77000 (33) <sup>a)</sup>
$t_{max}$ (h)	24.0 [8.0, 72.0]	24.0 [8.0, 48.0]	24.0 [8.0, 24.0]	24.0 [12.0, 24.5]
$t_{1/2}$ (h)	124 [101, 158]	131 [120, 156]	116 [98.7, 131]	122 [98.6, 150]
CL/F (L/h)	0.059 (28)	0.049 (16)	0.061 (29)	0.065 (33) <sup>a)</sup>
$V_z/F$ (L)	10.6 (27)	9.29 (13)	10.2 (24)	11.2 (39) <sup>a)</sup>

幾何平均値 (幾何変動係数%)、 $t_{max}$  は中央値 [範囲]、 $t_{1/2}$  は幾何平均値 [範囲]

$C_{max}$  : 最高血漿中濃度、 $AUC_{0-inf}$  : 投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 $t_{max}$  : 最高血漿中濃度到達時間、

$t_{1/2}$  : 消失半減期、CL/F : 見かけの全身クリアランス、 $V_z/F$  : 終末相の見かけの分布容積

a) 6 例

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 4/13 例及び 3/13 例、軽度肝機能障害者で 2/6 例及び 2/6 例、中等度肝機能障害者で 2/6 例及び 1/6 例、重度肝機能障害者で 2/7 例及び 2/7



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、重度肝機能障害者 1 例（肝性脳症）に認められ、副作用と判断された。治験中止に至った有害事象は認められなかった。

## 6.2.5 薬物相互作用の検討

### 6.2.5.1 経口避妊薬に対する薬物相互作用試験（CTD5.3.2.2.1：GPGR 試験＜2020 年 ■ 月～2021 年 2 月＞参考資料）

妊娠していない外国人健康成人女性（目標被験者数 42 例）を対象に、本剤が経口避妊薬の薬物動態に及ぼす影響及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、経口避妊薬（ノルゲスチメート 0.25 mg 及びエチニルエストラジオール 0.035 mg）を 1 日 1 回 21 日間経口投与後、プラセボを 7 日間経口投与し（第 1 期）、再度経口避妊薬（ノルゲスチメート 0.25 mg 及びエチニルエストラジオール 0.035 mg）を 1 日 1 回 21 日間経口投与後、プラセボを 7 日間経口投与（第 2 期）とされた。本剤は、第 2 期の経口避妊薬の投与 20 日目に本剤 5 mg を単回皮下投与とされた。

総投与例数 40 例が安全性解析対象集団とされた。第 1 期を完了した 37 例のうち血漿中濃度測定が可能であった 36 例を対象に経口避妊薬を単独投与したときの薬物動態解析が行われた。また、治験薬の投与を中止又は試験を中止した 9 例を除く 28 例を対象に経口避妊薬及び本剤を併用投与したときの薬物動態解析が行われた。

薬物動態について、経口避妊薬単独投与時に対する本剤併用投与時の血漿中ノルエルゲストロミン（ノルゲスチメートの活性代謝物）の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）とその 90%信頼区間はそれぞれ 0.45 [0.40, 0.51]、0.78 [0.71, 0.84]、 $t_{max}$  の中央値の差（併用投与時－単独投与時）とその 90%信頼区間は 4.50 [1.50, 5.00] 時間であり、血漿中エチニルエストラジオールの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  の幾何平均値の比とその 90%信頼区間はそれぞれ 0.41 [0.36, 0.47] 及び 0.79 [0.73, 0.85]、 $t_{max}$  の中央値の差とその 90%信頼区間は 4.23 [1.50, 6.50] 時間であった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、80.0%（32/40 例）及び 70.0%（28/40 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。治験中止に至った有害事象は、6/40 例（コロナウイルス感染 5 例、ウイルス感染 1 例）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。

### 6.2.5.2 胃内容物排出に対する影響試験（CTD5.3.3.1.1：GPGA 試験（パート B 及びパート C）＜2016 年 5 月～2017 年 6 月＞参考資料）

外国人健康成人男女（パート B、目標被験者数 40 例）及び外国人 2 型糖尿病患者（パート C、目標被験者数 55 例）を対象に、本薬の胃内容物排出に対する作用を検討するため、アセトアミノフェンを用いてプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、パート B では、プラセボ、本薬（0.5、1.5、4.5、10 mg）又はデュラグルチド 1.5 mg を週 1 回 4 週間反復皮下投与、パート C ではプラセボ又は本薬（0.5、5、10 又は 10 mg）を週 1 回 4 週間皮下投与とされた（本薬群の用法・用量については、パート B は「6.2.2.1 海外第 I 相試験」の項を、パート C は「6.2.3.1 海外第 I 相試験」の項を参照）。パート B 及びパート C いずれにおいても、プラセボ、本薬又はデュラグルチドの初回投与前、初回投与 24 時間後及び 4 回目投与 24 時間後にアセトアミノフェン 1 g を経口投与とされた。

薬物動態について、プラセボ、本薬又はデュラグルチドを 4 週間皮下投与したときの、各測定時点におけるプラセボに対する本薬又はデュラグルチド投与時の血漿中アセトアミノフェンの薬物動態パラメ

ータの幾何平均値の比（本薬又はデュラグルチド/プラセボ）又は中央値の差（本薬又はデュラグルチド－プラセボ）は、表 32 のとおりであった。

表 32 プラセボ投与時に対する本薬又はデュラグルチド投与時の血漿中アセトアミノフェンの薬物動態パラメータの比較

投与対象	投与群	測定時点	例数	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-last</sub>	t <sub>max</sub>
健康成人	本薬 0.5 mg 群	初回投与後	6	0.95 [0.71, 1.27]	0.97 [0.87, 1.07]	-0.2 [-1.7, 1.3]
		4回目投与後	6	1.11 [0.83, 1.48]	1.07 [0.97, 1.19]	-0.2 [-1.2, 1.1]
	本薬 1.5 mg 群	初回投与後	6	0.95 [0.71, 1.27]	0.92 [0.83, 1.02]	0.0 [-1.0, 1.3]
		4回目投与後	6	1.15 [0.86, 1.53]	1.04 [0.94, 1.16]	0.0 [-1.0, 1.3]
	本薬 4.5 mg 群	初回投与後	6	0.50 [0.37, 0.66]	0.87 [0.78, 0.97]	1.0 [-1.5, 2.3]
		4回目投与後	6	1.04 [0.78, 1.38]	1.20 [1.08, 1.33]	0.5 [0.0, 1.3]
	本薬 10 mg 群 <sup>a)</sup>	初回投与後	7	0.59 [0.44, 0.78]	0.93 [0.84, 1.03]	1.0 [-1.5, 4.0]
		4回目投与後	4	0.99 [0.72, 1.35]	1.21 [1.08, 1.36]	1.0 [-1.5, 3.3]
	デュラグルチド 1.5 mg 群	初回投与後	4	0.76 [0.55, 1.05]	0.97 [0.86, 1.08]	0.0 [-2.5, 3.1]
		4回目投与後	3	1.17 [0.82, 1.65]	1.20 [1.06, 1.36]	1.0 [0.0, 2.3]
2型糖尿病患者	本薬 0.5 mg 群	初回投与後	9	1.10 [0.83, 1.45]	1.11 [0.88, 1.39]	0.0 [-1.0, 1.0]
		4回目投与後	9	1.15 [0.87, 1.52]	1.09 [0.87, 1.37]	-0.2 [-1.0, 1.0]
	本薬 5 mg 群	初回投与後	8	0.50 [0.37, 0.66]	0.75 [0.59, 0.95]	1.0 [0.0, 2.3]
		4回目投与後	6	0.92 [0.67, 1.26]	1.05 [0.82, 1.36]	0.8 [-1.0, 2.0]
	本薬 10 mg 群 <sup>b)</sup>	4回目投与後	11	0.64 [0.49, 0.83]	1.04 [0.84, 1.29]	1.0 [0.0, 2.0]
	本薬 15 mg 群 <sup>c)</sup>	4回目投与後	10	0.60 [0.46, 0.79]	1.07 [0.86, 1.33]	1.0 [1.0, 2.0]

C<sub>max</sub>及び AUC<sub>0-last</sub>：プラセボ群に対する本薬又はデュラグルチド 1.5 mg 群の最小二乗幾何平均値の比 [95%信頼区間]、

t<sub>max</sub>：プラセボ群に対する本薬又はデュラグルチド 1.5 mg 群の中央値の差 [95%信頼区間]、単位：時間

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC<sub>0-last</sub>：測定可能な最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間

a) 5、5、8、10 mg の順に週 1 回投与、b) 5、5、10、10 mg の順に週 1 回投与、c) 5、5、10、15 mg の順に週 1 回投与

## 6.2.6 母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5.2)

国内外の臨床試験 19 試験<sup>23)</sup>より得られた 5802 例（性別：男性 3395 例、女性 2407 例、試験対象：2 型糖尿病患者 5495 例、前記以外 307 例、人種/民族：日本人 1086 例、外国人 4716 例、抗本薬抗体<sup>24)</sup>：陽性 1885 例、陰性 3605 例）から得られた 39644 点の血漿中本薬濃度データを用いて母集団薬物動態解析が実施された（使用したソフトウェア：NONMEM (ver.7.4.2)）。

母集団薬物動態解析対象とされた被験者の各背景項目（中央値 [範囲]、以下同様）は、年齢が 58 [19, 91] 歳、体重が 86.3 [43.1, 227] kg、BMI が 31.1 [18.8, 85.6] kg/m<sup>2</sup>、eGFR が 96.0 [6.25, 151] mL/min/1.73 m<sup>2</sup>であった。

基本モデルとして、一次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルに、バイオアベイラビリティ (F) に対する共変量として試験の違い (GPGE 試験とそれ以外の試験)、中心コンパートメントからのクリアランス (CL) 及び中心と末梢のコンパートメント間のクリアランス (Q) に対する共変量として体重、中心コンパートメントにおける分布容積 (V<sub>c</sub>) 及び末梢コンパートメントにおける分布容積 (V<sub>p</sub>) に対する共変量として除脂肪体重と体脂肪量を予め組み込んだモデルが構築された。各パラメータ（吸収速度定数、中心コンパートメントからの見かけのクリアランス (CL/F)、中心と末梢のコンパートメント間のクリアランス (Q)、中心コンパートメントにおける分布容積 (V<sub>c</sub>) 又は末梢コンパートメントにおける分布容積 (V<sub>p</sub>)）に対する共変量として、年齢、体重、人種/民族（アジア人、黒人又は白人、ヒスパニック系又はヒスパニック系以外）、日本人又は外国人、性別、BMI、AST、ALT、抗本薬抗体、血中ビリルビン、血清クレアチニン、eGFR、血中アルブミン、本薬投与量、投与部位（腹部、上腕部、大腿部）、製剤（\*製剤A、液剤）、投与デバイス（\*製剤C<sup>注)</sup>、オートインジェクター）

23) 第 I 相試験 (GPGA、GPGC、GPGE、GPGG、GPGQ、GPRG、GPGS、GPGT、GPPI 及び GPXH 試験)、第 II 相試験 (GPGB 及び GPGF 試験)、第 III 相試験 (GPGH、GPGI、GPGK、GPGL、GPGM、GPGO 及び GPGP 試験)

24) データセットに含まれる被験者 5802 例のうち、312 例は抗本薬抗体の有無は不明と判断された。

注) 申請製剤と処方とは同じで容器のみ異なる

が検討された。その結果、予め組み込まれた共変量に加え、吸収速度定数に対する共変量として製剤が最終モデルに組み込まれた。

最終モデルから、体重 70 kg から 120 kg の間で 1 kg 増加する毎に本薬曝露量が 1.1%減少することが推定された。

## 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。GPGC 及び GPGA 試験（パート C）において、日本人又は外国人 2 型糖尿病患者に本薬 5 mg を単回投与したときの曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-168h}$ ) は類似していたが、本薬 5 mg を反復投与したときの曝露量は外国人 2 型糖尿病患者と比較して日本人 2 型糖尿病患者で高値を示す傾向が認められた（表 22 及び表 24）。各用量（5 mg、10 mg 及び 15 mg）を投与したときの日本人と外国人の曝露量の比較について、国際共同第 III 相試験（GPGK 及び GPGI 試験）で本剤の各用量を週 1 回反復皮下投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータの推定値は表 33 のとおりであり、いずれの用量投与時でも本薬の曝露量は外国人患者と比較して日本人患者で高かった。母集団薬物動態モデルに基づくと、体重が本薬の曝露量に影響を与えていると推定された。なお、人種は有意な共変量として特定されなかった（「6.2.6 母集団薬物動態解析」の項を参照）。したがって、日本人患者は外国人患者と比較して体重の平均値が低いことが、日本人患者で本薬の曝露量が高くなる要因の一つとして考えられた。

表 33 本剤を週 1 回反復皮下投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータの推定値

試験	用量	対象	例数	ベースラインの 体重 (kg)	$C_{max, ss}$ (ng/mL)	$AUC_{0-168h, ss}$ (ng·h/mL)
GPGK	5 mg	日本人	23	78.2±16.8	765 (23.2)	97900 (23.1)
		外国人	98	89.1±21.6	699 (20.5)	88200 (21.9)
	10 mg	日本人	21	78.9±12.4	1610 (22.7)	204000 (23.9)
		外国人	97	87.5±19.6	1380 (20.9)	175000 (23.3)
	15 mg	日本人	22	74.0±15.4	2360 (23.6)	307000 (26.4)
		外国人	98	88.0±18.3	2050 (19.4)	257000 (19.2)
GPGI	5 mg	日本人	19	80.7±15.3	739 (23.5)	92700 (27.7)
		外国人	96	99.0±19.3	640 (20.7)	79500 (21.4)
	10 mg	日本人	21	76.3±17.9	1650 (22.3)	208000 (27.5)
		外国人	96	99.0±20.8	1300 (21.5)	161000 (24.5)
	15 mg	日本人	20	73.8±13.0	2750 (21.8)	344000 (23.8)
		外国人	98	101±21.4	1960 (22.6)	242000 (24.3)

体重は平均値±標準偏差、 $C_{max, ss}$  及び  $AUC_{0-168h, ss}$  は幾何平均値（幾何変動係数%）

$C_{max, ss}$ ：定常状態における最高血漿中本薬濃度、 $AUC_{0-168h, ss}$ ：定常状態における投与後 168 時間までの濃度－時間曲線下面積

機構は、外国人患者と比較して日本人患者で本薬の曝露量が高い傾向が認められ、その要因の一つが体重の違いにあるとする申請者の説明は了承できるが、体重に起因した薬物動態の違いが本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、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」及び「7.R.2 安全性について」の項を参照）。

### 6.R.2 抗体産生による薬物動態への影響について

申請者は、以下のように説明している。治験薬投与後に抗本薬抗体が陽性<sup>25)</sup>であった被験者の割合は、国際共同第 III 相試験 (GPGK 及び GPGI 試験) の本剤群と比較して、国内第 III 相試験 (GPGO 及び GPGP 試験) の本剤群で高い傾向が認められた。抗本薬抗体の陽性が確認された試料では、本薬の GIP 受容体又は GLP-1 受容体の活性化に対する中和抗体の有無も検討され、第 III 相試験併合データ<sup>26)</sup>における抗本薬抗体及び中和抗体の産生状況は表 34 のとおりであった。いずれの集団においても GIP 受容体又は GLP-1 受容体に対する中和抗体が陽性の被験者は少なかった。

表 34 第 III 相試験における抗本薬抗体又は中和抗体が陽性であった被験者の割合

	投与群	抗本薬抗体陽性	GIP 受容体活性化に対する中和抗体陽性	GLP-1 受容体活性化に対する中和抗体陽性
全集団	本剤 5 mg 群	48.8 (815/1670)	2.0 (33/1670)	1.9 (32/1670)
	本剤 10 mg 群	51.4 (858/1670)	1.5 (25/1670)	2.2 (36/1670)
	本剤 15 mg 群	53.2 (897/1685)	2.1 (36/1685)	2.3 (39/1685)
日本人部分集団	本剤 5 mg 群	60.9 (212/348)	2.9 (10/348)	4.6 (16/348)
	本剤 10 mg 群	60.6 (211/348)	2.3 (8/348)	2.9 (10/348)
	本剤 15 mg 群	68.4 (240/351)	4.8 (17/351)	4.0 (14/351)

発現割合% (発現例数/評価例数)

抗体及び中和抗体の有無別の曝露量について、単独療法試験である GPGK 及び GPGO 試験において、本剤を週 1 回反復皮下投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータの推定値は、表 35 のとおりであった。抗本薬抗体が陽性例と陰性例で本薬の曝露量に大きな違いは認められず、中和抗体陽性例においても抗本薬抗体陰性例と比較して本薬の曝露量が低い等の傾向は認められなかった。

表 35 抗本薬抗体及び中和抗体の有無別の定常状態における本薬の薬物動態パラメータの推定値

試験	投与群	薬物動態パラメータ	抗本薬抗体陰性	抗本薬抗体陽性		
				抗本薬抗体陽性	GIP 受容体活性化に対する中和抗体陽性	GLP-1 受容体活性化に対する中和抗体陽性
GPGK	本剤 5 mg 群	$C_{max, ss}$ (ng/mL)	726 (17.1) (59 例)	708 (23.3) (60 例)	603 (34.8) (4 例)	—
		$AUC_{0-168 h, ss}$ (ng·h/mL)	91900 (17.7) (59 例)	89700 (24.5) (60 例)	72000 (35.2) (4 例)	—
	本剤 10 mg 群	$C_{max, ss}$ (ng/mL)	1400 (20.2) (53 例)	1450 (23.0) (61 例)	—	2070 (1 例)
		$AUC_{0-168 h, ss}$ (ng·h/mL)	176000 (22.2) (53 例)	185000 (25.3) (61 例)	—	268000 (1 例)
	本剤 15 mg 群	$C_{max, ss}$ (ng/mL)	2080 (19.6) (65 例)	2130 (22.0) (52 例)	1850 (1 例)	—
		$AUC_{0-168 h, ss}$ (ng·h/mL)	264000 (19.9) (65 例)	267000 (23.8) (52 例)	212000 (1 例)	—
GPGO	本剤 5 mg 群	$C_{max, ss}$ (ng/mL)	803 (20.8) (61 例)	760 (21.6) (97 例)	743 (24.8) (7 例)	766 (16.8) (11 例)
		$AUC_{0-168 h, ss}$ (ng·h/mL)	99900 (22.6) (61 例)	98100 (23.2) (97 例)	97000 (28.3) (7 例)	101000 (19.3) (11 例)
	本剤 10 mg 群	$C_{max, ss}$ (ng/mL)	1580 (19.1) (55 例)	1540 (19.1) (102 例)	1570 (24.5) (7 例)	1480 (20.9) (7 例)
		$AUC_{0-168 h, ss}$ (ng·h/mL)	197000 (21.5) (55 例)	200000 (21.3) (102 例)	205000 (29.8) (7 例)	189000 (24.9) (7 例)
	本剤 15 mg 群	$C_{max, ss}$ (ng/mL)	2550 (18.7) (37 例)	2380 (18.6) (123 例)	2370 (15.5) (11 例)	2350 (16.3) (8 例)
		$AUC_{0-168 h, ss}$ (ng·h/mL)	323000 (22.5) (37 例)	306000 (21.7) (123 例)	305000 (19.3) (11 例)	308000 (21.9) (8 例)

幾何平均値 (幾何変動係数%) (評価例数)、2 例以下の場合は個別値、—: 該当なし

$C_{max, ss}$ : 定常状態における最高血漿中本薬濃度、 $AUC_{0-168 h, ss}$ : 定常状態における投与後 168 時間までの濃度-時間曲線下面積

25) 治験薬投与後に抗本薬抗体が陽性とする基準は、①ベースライン時に抗本薬抗体が陰性であり、投与開始後に 1 回以上の抗本薬抗体が認められ、その抗体価が抗本薬抗体アッセイの最小希釈倍率の 2 倍以上、又は②ベースライン時及び投与開始後に抗本薬抗体が認められ、投与開始後の抗体価がベースライン時の 4 倍超に該当する場合とされた。

26) 国内第 III 相試験 (GPGO 及び GPGP 試験)、国際共同第 III 相試験 (GPGK 及び GPGI 試験)、海外第 III 相試験 (GPGI、GPGH 及び GPGM 試験) の併合データ

以上より、抗本薬抗体及び中和抗体の発現が薬物動態パラメータに及ぼす影響は認められなかった。

機構は、以下のように考える。第 III 相試験において、日本人では全体と比較して抗本薬抗体が陽性であった被験者の割合が高い傾向が認められたものの、抗本薬抗体及び中和抗体の有無別における薬物動態パラメータを比較した結果、抗本薬抗体及び中和抗体の産生による本薬の薬物動態への影響は認められていないことを確認した。なお、抗体産生が本剤の有効性及び安全性へ及ぼす影響については、「7.R.2.7 抗体産生」の項において引き続き検討する。

### 6.R.3 胃内容排出遅延作用に対する影響について

申請者は、以下のように説明している。アセトアミノフェンを用いて胃内容排出に対する影響を評価した GPGA 試験において、2 型糖尿病患者におけるプラセボに対する本薬 5 mg 投与時の血漿中アセトアミノフェンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-last}$  は、本薬の初回投与後ではそれぞれ約 50% 及び 25% 低下し、本薬の胃内容排出遅延作用が認められた。 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-last}$  の低下は、初回投与後と比較して 4 回目投与後では減弱し、当該傾向はタキフィラキシーによる影響と考えられた。また、本薬 5 mg の初回投与後と比較して、本薬 10 mg 又は 15 mg まで漸増投与したときのアセトアミノフェンの  $AUC_{0-last}$  は、プラセボ投与時と大きな違いは認められなかったが、 $C_{max}$  は本薬 10 mg 群で 36%、本薬 15 mg 群で 40% 低下した (表 32)。

本薬と経口避妊薬との薬物相互作用試験 (GPGR 試験) では、本剤 5 mg との併用投与により、ノルエルゲストロミン (ノルゲスチメートの活性代謝物) 及びエチニルエストラジオールのいずれにおいても、単独投与時と比較して  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  の低下、 $t_{max}$  の遅延が認められた。認められた  $AUC_{0-\tau}$  の低下は約 20% であり、本薬の胃内容排出遅延作用は反復投与により減弱すると考えられ、実臨床では 2.5 mg から投与を開始し、段階的に用量を漸増することを考慮すると、胃内容排出遅延作用により生じうる AUC の減少は 20% 未満にとどまると推察されることから、本薬は経口避妊薬の薬物動態に大きな影響を及ぼすとは考えにくい。その他の薬剤との薬物相互作用試験は実施していないが、本薬の胃内容排出遅延作用が経口併用薬の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、PBPK モデル<sup>27)</sup>を用いて本薬併用時における経口併用薬<sup>28)</sup>の薬物動態を予測したところ、臨床的に問題となる影響を及ぼさないと考えられた (CTD5.3.2.2.2)。

機構は、既存の GLP-1 受容体作動薬にて、胃内容排出遅延作用に基づいて併用注意とされている薬剤に関して、本剤の臨床試験において併用時に安全性の懸念等は認められていないか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。次のとおり、日本人が参加した第 III 相試験 (GPGK、GPGO、GPGP 及び GPGI 試験) において、併用例での有害事象の発現状況及び併用薬の作用の減弱又は増強は認められなかったことから、本剤において特段の注意喚起は必要ないと考える。

27) アセトアミノフェンの胃から小腸への移行速度定数 ( $k_{GE}$ ) に対して血漿中本薬又はデュラグルチドが阻害する効果を組み込んだセミメカニスティックな母集団薬物動態モデルを構築し、本薬又はデュラグルチドが及ぼす  $k_{GE}$  への影響から胃内容排出のパラメータ (gastric MRT) を推定した。推定された本薬又はデュラグルチドの胃内容排出パラメータを Simcyp の Population パラメータに設定し、経口投与する併用薬剤の PK に及ぼす影響を評価した。なお、各経口併用薬の PBPK モデルは、デュラグルチドと各経口併用薬との臨床薬物相互作用試験成績に基づきバリデーションを実施した (PBPK モデル解析には Simcyp version 16 及び 17 が使用された)。

28) アセトアミノフェン、アトルバスタチン、ジゴキシシン、リシノプリル、メトホルミン、メトプロロール、エチニルエストラジオール、ノルゲスチメート、シタグリプチン及び S-ワルファリン

- ・ ワルファリンカリウムとの併用例は、全本剤群 15 例であり、当該被験者において出血凝固系に関連する有害事象は認められなかった。そのうち、4 例で重症度が高度な有害事象が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。
- ・ HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン系薬剤）との併用例は、全本剤群で 666 例であり、最終時点の血清脂質データが得られた被験者における血清脂質（総コレステロール、LDL-C、HDL-C 等）の平均変化量はいずれもベースラインから悪化せず、スタチン系薬剤の併用がない被験者集団での推移と大きな違いは認められなかった。
- ・ 抗生物質との併用例は、全本剤群で 284 例であった。そのうち 4 例で重症度が高度の感染症関連事象が報告された。4 例中 3 例（レジオネラ菌性肺炎、肺炎、腎盂腎炎、各 1 例）は、重篤な有害事象とされ、いずれも抗生物質の投与開始後、感染症状は増悪することなく改善が認められた。残り 1 例（インフルエンザ）は試験期間中に回復した。

以上より、本剤は胃内容排出遅延作用を有するが、臨床的に問題となるような薬物相互作用の影響はないと考える。

機構は、以下のように考える。本剤投与により胃内容排出遅延作用が認められている。経口避妊薬との薬物相互作用試験において、本剤との併用により、併用薬である経口避妊薬の曝露量の低下が認められており、本剤を 15 mg まで増量した際に経口避妊薬の曝露量に及ぼす影響を検討した実際のデータは得られていないこと等を踏まえると、経口避妊薬との併用については添付文書において注意喚起することが適切である。また、その他の薬剤との薬物相互作用試験は実施されておらず、申請者は PBPK モデルによる検討から、臨床的に問題となる影響を及ぼさないと考えられた旨を説明しているが、PBPK モデルのバリデーションはデュラグルチドを用いた薬物相互作用試験データのみに基づいて実施されており、胃内容排出パラメータのみを利用した当該モデルを以て本剤の胃内容排出遅延作用を介したその他の薬剤の血漿中濃度推移への影響を十分な精度で予測できるとは言い難い。臨床試験における併用例の情報等も踏まえると、現時点では HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン系薬剤）及び抗生物質との併用に関して臨床的に問題となるような懸念は認められていないとする申請者の説明は理解できるが、既存の GLP-1 受容体作動薬で報告されている、ワルファリンとの併用により出血を伴う INR 増加については、本剤とワルファリンとの併用時における INR への影響に関する情報も得られていないこと等を踏まえると、本剤についても同様に注意喚起することが適切である。なお、製造販売後においても引き続き併用薬との相互作用に関する情報を収集する必要がある。

## 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 III 相試験（GPGO 及び GPGP 試験）、国際共同第 III 相試験（GPGK 及び GPGI 試験）の成績が提出された（表 36）。また、参考資料として、海外第 II 相試験 2 試験、海外第 III 相試験 3 試験の成績が提出された。

表 36 有効性及び安全性に関する評価資料の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	GPGK	III	2型糖尿病患者	478	プラセボ又は本剤（5 mg、10 mg 又は 15 mg）を週 1 回皮下投与	有効性 安全性
	国内	GPGO	III	2型糖尿病患者	636	本剤（5 mg、10 mg 又は 15 mg）又はデュラグルチド 0.75 mg を週 1 回皮下投与	有効性 安全性
	国内	GPGP	III	2型糖尿病患者	443	経口血糖降下薬併用下で本剤（5 mg、10 mg 又は 15 mg）を週 1 回皮下投与	安全性 有効性
	国際共同	GPGI	III	2型糖尿病患者	475	基礎インスリン又は基礎インスリン及びメトホルミン併用下でプラセボ又は本剤（5 mg、10 mg 又は 15 mg）を週 1 回皮下投与	有効性 安全性

以下に、主な試験の成績を記述する。なお、以下において HbA1c は NGSP 値で表記した。

### 7.1 国際共同第 III 相単独療法試験（CTD5.3.5.1.3 : GPGK 試験<2019年6月～2020年10月>）

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日本人を含む 2 型糖尿病患者<sup>29)</sup>（目標被験者数 472 例<sup>30)</sup>（プラセボ群、本剤 5 mg 群、本剤 10 mg 群、本剤 15 mg 群：各 118 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、「6.2.3.3 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、①～③の基準を満たす成人 2 型糖尿病患者とされた（①スクリーニング時の 3 カ月前から経口血糖降下薬の投与を受けていない、②食事・運動療法を実施した上で、スクリーニング時の HbA1c が 7.0% 以上 9.5% 以下、③BMI が 23 kg/m<sup>2</sup> 以上）。なお、スクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期及び導入期（3 週間）、治験薬投与期（40 週間）及び後観察期（4 週間）から構成された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤を週 1 回、腹部、大腿部又は上腕部に皮下投与（自己投与）とされた。本剤の開始用量は 2.5 mg とされ、各維持用量（5 mg、10 mg 又は 15 mg）に達するまで 4 週間毎に 2.5 mg ずつ増量することとされた。

無作為に割り付けられた 478 例（プラセボ群 115 例（うち日本人 21 例）、本剤 5 mg 群 121 例（うち日本人 23 例）、本剤 10 mg 群 121 例（うち日本人 22 例）、本剤 15 mg 群 121 例（うち日本人 23 例））全例が安全性解析対象集団とされ、誤登録のため治験薬の投与が中止された 3 例を除く 475 例（プラセボ群 113 例（うち日本人 21 例）、本剤 5 mg 群 121 例（うち日本人 23 例）、本剤 10 mg 群 121 例（うち日本人 22 例）、本剤 15 mg 群 120 例（うち日本人 23 例））が mITT 集団とされた。mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 50 例であり、その内訳は、プラセボ群 16 例（被験者による申し出 6 例（うち日本人 1 例）、追跡不能 5 例、医師の判断 2 例（うち日本人 1 例）、有害事象 1 例、治験実施計画書からの逸脱 1 例、死亡 1 例）、本剤 5 mg 群 7 例（追跡不能 3 例、被験者による申し出 2 例（うち日本人 1 例）、有害事象 1 例、治験実施計画書からの逸脱 1 例）、本剤 10 mg 群 9 例（有害事象 3 例、被験者による申し出 3 例、追跡不能 2 例、医師の判断 1 例）、本剤 15 mg 群 18 例（被験者による申し出 13 例（うち日本人 2 例）、追跡不能 3 例、有害事象 1 例、その他 1 例）であった。

29) 日本、インド、メキシコ、米国

30) ベースラインから投与 40 週時までの HbA1c 変化量について、プラセボ群と各本剤群との差が 0.65% 以上、共通の標準偏差を 1.1% と仮定した上で、各本剤群の最大 25% 及びプラセボ群の最大 35% はレスキュー治療開始又は早期中止となり、その前までに集められたデータを利用することとした場合、各本剤群とプラセボ群の平均値の比較に対して有意水準両側 1.7% の t 検定をそれぞれ適用し、検出力を 90% 以上確保するために必要な全体の目標症例数は 472 例（各群 118 例）と算出された。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与40週時までのHbA1c変化量は表37のとおりであり、各本剤群でプラセボ群に対する優越性が示された。

表37 ベースラインから投与40週時までのHbA1c変化量（GPGK試験：mITT集団）

	投与群	ベースライン	投与40週時	ベースラインからの変化量 <sup>a)</sup>	プラセボ群との群間差 <sup>a)</sup>	p値 <sup>a)b)</sup>
全集団	プラセボ群 (113例)	8.08±0.80 (112例)	7.66±1.22 (70例)	0.04±0.11	—	—
	本剤5mg群 (121例)	7.97±0.84 (121例)	6.05±0.79 (108例)	-1.87±0.09	-1.91 [-2.18, -1.63]	<0.001 <sup>c)</sup>
	本剤10mg群 (121例)	7.88±0.77 (118例)	6.00±0.65 (105例)	-1.89±0.10	-1.93 [-2.21, -1.65]	<0.001 <sup>d)</sup>
	本剤15mg群 (120例)	7.88±1.03 (116例)	5.81±0.79 (92例)	-2.07±0.10	-2.11 [-2.39, -1.83]	<0.001 <sup>d)</sup>
日本人部分集団	プラセボ群 (21例)	8.00±0.69 (21例)	7.79±1.11 (14例)	0.40±0.18	—	—
	本剤5mg群 (23例)	7.79±0.82 (23例)	5.75±0.36 (20例)	-2.05±0.17	-2.45 [-2.94, -1.96]	—
	本剤10mg群 (22例)	8.08±0.75 (22例)	5.76±0.30 (20例)	-2.25±0.17	-2.65 [-3.14, -2.16]	—
	本剤15mg群 (23例)	7.57±0.64 (23例)	5.40±0.44 (16例)	-2.20±0.17	-2.60 [-3.10, -2.10]	—

単位：％、平均値±標準偏差（評価例数）、変化量は最小二乗平均±標準誤差、群間差は最小二乗平均 [95%信頼区間]、—：該当せず  
mITT集団のうち、血糖降下薬によるレスキュー治療開始後のデータ及び治験薬の投与中止後（最終投与後7日以降）のデータを解析から除外した結果、ベースライン後のHbA1cのデータがない被験者は解析から除外された。

- a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、参加国及び経口血糖降下薬の使用歴の有無を固定効果、ベースラインのHbA1cを共変量、被験者を変量効果としたMMRMによる解析  
b) 検定の多重性の調整方法として、本剤10mg群及び本剤15mg群に有意水準を分割した上で、グラフィカルアプローチによって有意水準を再利用し、本剤5mg群及び副次評価項目を含めた試験全体の第一種の過誤確率が5%となるように調整された。  
c) 有意水準両側5%  
d) 有意水準両側2.5%

主な副次評価項目の結果は、表38のとおりであった。

表38 主な副次評価項目の結果（GPGK試験：mITT集団）

全集団	プラセボ群 (113例)	本剤5mg群 (121例)	本剤10mg群 (121例)	本剤15mg群 (120例)
体重の変化量 (kg)	-0.9±2.8 (70例)	-6.8±5.6 (108例)	-7.9±5.2 (104例)	-9.4±7.4 (93例)
空腹時血糖の変化量 (mg/dL)	2.5±51.0 (69例)	-45.3±40.3 (107例)	-46.3±44.7 (104例)	-51.6±46.6 (91例)
HbA1c 7.0%未満達成割合 <sup>a)</sup>	28.6 (20/70例)	87.0 (94/108例)	92.4 (97/105例)	90.2 (83/92例)
HbA1c 6.5%以下達成割合 <sup>a)</sup>	14.3 (10/70例)	81.5 (88/108例)	82.9 (87/105例)	88.0 (81/92例)
平均血糖値 <sup>b)</sup> の変化量 (mg/dL)	-10.4±46.1 (67例)	-57.9±42.1 (103例)	-52.2±35.2 (102例)	-56.3±48.4 (89例)
平均食後2時間血糖値 <sup>c)</sup> の変化量 (mg/dL)	-12.8±54.4 (67例)	-68.3±51.6 (103例)	-59.1±41.6 (102例)	-64.2±54.0 (89例)
平均食後血糖増加量 <sup>d)</sup> の変化量 (mg/dL)	-5.7±30.7 (67例)	-21.0±31.4 (103例)	-15.9±27.4 (102例)	-18.0±36.2 (89例)
日本人部分集団	プラセボ群 (21例)	本剤5mg群 (23例)	本剤10mg群 (22例)	本剤15mg群 (23例)
体重の変化量 (kg)	-0.8±2.5 (14例)	-8.0±5.5 (20例)	-7.2±4.8 (20例)	-8.1±5.3 (16例)
空腹時血糖の変化量 (mg/dL)	-0.1±16.0 (14例)	-52.4±18.8 (20例)	-59.4±34.4 (20例)	-50.4±27.5 (16例)
HbA1c 7.0%未満達成割合 <sup>a)</sup>	21.4 (3/14例)	100 (20/20例)	100 (20/20例)	100 (16/16例)
HbA1c 6.5%以下達成割合 <sup>a)</sup>	7.1 (1/14例)	95.0 (19/20例)	100 (20/20例)	100 (16/16例)
平均血糖値 <sup>b)</sup> の変化量 (mg/dL)	-3.5±48.5 (19例)	-59.0±32.7 (22例)	-67.9±37.3 (22例)	-57.6±35.3 (21例)
平均食後2時間血糖値 <sup>c)</sup> の変化量 (mg/dL)	-2.6±59.2 (19例)	-75.3±41.9 (22例)	-83.7±39.4 (22例)	-70.0±49.9 (21例)
平均食後血糖増加量 <sup>d)</sup> の変化量 (mg/dL)	-0.4±36.7 (19例)	-31.3±30.3 (22例)	-31.4±21.3 (22例)	-27.1±34.6 (21例)

平均値±標準偏差（評価例数）、割合％（該当例数/評価例数）

変化量：ベースラインから投与40週時までの変化量

- a) 投与40週時におけるHbA1c 7.0%未満又は6.5%以下の達成割合（％）  
b) 1日7点（毎食前、毎食後2時間、就寝前）の血糖自己測定値の平均値  
c) 1日7点（毎食前、毎食後2時間、就寝前）のうち、毎食後2時間の血糖自己測定値の平均値  
d) 1日7点（毎食前、毎食後2時間、就寝前）における血糖自己測定値を基に、各食後2時間値から食前値を引いた値の平均値



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、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、それぞれ表 39 及び表 40 のとおりであった。

表 39 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 (GPGK 試験 (全集団) : 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (115 例)		本剤 5 mg 群 (121 例)		本剤 10 mg 群 (121 例)		本剤 15 mg 群 (121 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	66.1 (76)	23.5 (27)	68.6 (83)	33.9 (41)	66.9 (81)	46.3 (56)	63.6 (77)	41.3 (50)
悪心	6.1 (7)	5.2 (6)	11.6 (14)	10.7 (13)	13.2 (16)	12.4 (15)	18.2 (22)	17.4 (21)
下痢	7.8 (9)	5.2 (6)	11.6 (14)	8.3 (10)	14.0 (17)	11.6 (14)	11.6 (14)	10.7 (13)
消化不良	3.5 (4)	2.6 (3)	9.1 (11)	8.3 (10)	6.6 (8)	5.8 (7)	5.8 (7)	5.0 (6)
上咽頭炎	8.7 (10)	0 (0)	5.8 (7)	0 (0)	6.6 (8)	0 (0)	6.6 (8)	0 (0)
便秘	0.9 (1)	0 (0)	5.8 (7)	4.1 (5)	5.0 (6)	3.3 (4)	6.6 (8)	5.0 (6)
インフルエンザ	1.7 (2)	0 (0)	5.8 (7)	0 (0)	2.5 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
食欲減退	0.9 (1)	0.9 (1)	4.1 (5)	4.1 (5)	6.6 (8)	6.6 (8)	8.3 (10)	8.3 (10)
頭痛	7.8 (9)	0.9 (1)	4.1 (5)	2.5 (3)	3.3 (4)	1.7 (2)	4.1 (5)	2.5 (3)
高血糖	27.0 (31)	7.8 (9)	3.3 (4)	0 (0)	4.1 (5)	0.8 (1)	2.5 (3)	0.8 (1)
嘔吐	1.7 (2)	0.9 (1)	3.3 (4)	3.3 (4)	2.5 (3)	1.7 (2)	5.8 (7)	5.0 (6)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.23.1

表 40 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 (GPGK 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 (21 例)		本剤 5 mg 群 (23 例)		本剤 10 mg 群 (22 例)		本剤 15 mg 群 (23 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	66.7 (14)	19.0 (4)	73.9 (17)	39.1 (9)	68.2 (15)	54.5 (12)	60.9 (14)	34.8 (8)
上咽頭炎	23.8 (5)	0 (0)	13.0 (3)	0 (0)	13.6 (3)	0 (0)	17.4 (4)	0 (0)
便秘	0 (0)	0 (0)	13.0 (3)	13.0 (3)	18.2 (4)	13.6 (3)	4.3 (1)	4.3 (1)
悪心	4.8 (1)	4.8 (1)	4.3 (1)	4.3 (1)	9.1 (2)	9.1 (2)	13.0 (3)	13.0 (3)
下痢	0 (0)	0 (0)	4.3 (1)	0 (0)	13.6 (3)	9.1 (2)	0 (0)	0 (0)
高血糖	19.0 (4)	9.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.23.1

死亡例はプラセボ群 1 例 (急性心筋梗塞) で認められた。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 2.6% (3/115 例 : 急性心筋梗塞、胆管細胞癌 (日本人)、心不全 (日本人))、本剤 5 mg 群 4.1% (5/121 例 : 末梢動脈閉塞性疾患、失神/呼吸不全/上室性不整脈、腺癌、虚血性大腸炎 (日本人)、腎結石症)、本剤 10 mg 群 1.7% (2/121 例 : クロストリジウム・ディフィシル感染、肺炎)、本剤 15 mg 群 0.8% (1/121 例 : 筋骨格系胸痛) であり、本剤 5 mg 群の 1 例 (虚血性大腸炎、日本人) は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 2.6% (3/115 例 : 悪心、霧視、急性心筋梗塞)、本剤 5 mg 群 3.3% (4/121 例 : 消化不良、血中カルシトニン増加 (日本人)、虚血性大腸炎 (日本人)、胃腸障害 (日本人))、本剤 10 mg 群 5.0% (6/121 例 : 悪心 2 例、下痢 2 例 (うち日本人 1 例)、胃腸障害 2 例 (うち日本人 1 例))、本剤 15 mg 群 6.6% (8/121 例 : 下痢 2 例、腹部不快感 2 例 (日本人)、胃腸障害 2 例 (日本人)、悪心 1 例 (日本人)、消化不良 1 例) であり、プラセボ群 1 例 (急性心筋梗塞) を除き、副作用と判断された。

低血糖について、血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖<sup>31)</sup>は、プラセボ群 1 例に認められたが、本剤群では認められなかった。重症低血糖は認められなかった。

<sup>31)</sup> 血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖 (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)

## 7.2 国内第 III 相単独療法長期投与試験（CTD5.3.5.1.8：GPGO 試験<2019年5月～2021年3月>）

食事・運動療法又は TZD 以外の経口血糖降下薬単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 636 例<sup>32)</sup>（本剤 5 mg 群、本剤 10 mg 群、本剤 15 mg 群、デュラグルチド 0.75 mg 群：各群 159 例））を対象に、本剤の単独療法による有効性及び安全性を検討するため、実薬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 国内第 III 相単独療法長期投与試験」の項を参照）。

主な選択基準は、①及び②の基準を満たす成人 2 型糖尿病患者とされた（①前治療が食事・運動療法のみの場合はスクリーニング時及び導入期開始時の HbA1c が 7.0%以上 10.0%以下、又は経口血糖降下薬による治療を受けていた場合はスクリーニング時の HbA1c が 6.5%以上 9.0%以下、かつ導入期開始時の HbA1c が 7.0%以上 10.0%以下、②BMI が 23 kg/m<sup>2</sup> 以上）。なお、スクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期及び導入期（4 週間又は 10 週間<sup>33)</sup>）、治験薬投与期（52 週間）、後観察期（4 週間）から構成された。

用法・用量は、本剤又はデュラグルチド 0.75 mg を週 1 回、腹部、大腿部又は上腕部に皮下投与（自己投与）とされた。本剤の開始用量は 2.5 mg とされ、各維持用量（5 mg、10 mg 又は 15 mg）に達するまで 4 週間毎に 2.5 mg ずつ増量することとされた。

無作為に割り付けられた 636 例（本剤 5 mg 群 159 例、本剤 10 mg 群 158 例、本剤 15 mg 群 160 例、デュラグルチド 0.75 mg 群 159 例）全例が安全性解析対象集団及び mITT 集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 21 例であり、その内訳は、本剤 5 mg 群 4 例（被験者による申し出 2 例、有害事象 1 例、その他 1 例）、本剤 10 mg 群 7 例（被験者による申し出 5 例、有害事象 1 例、医師による判断 1 例）、本剤 15 mg 群 5 例（被験者による申し出 3 例、有害事象 2 例）、デュラグルチド 0.75 mg 群 5 例（有害事象 4 例、追跡不能 1 例）であった。

<sup>32)</sup> ベースラインから投与 52 週までの HbA1c 変化量について、デュラグルチド 0.75 mg 群と本剤 5 mg 群との差が 0.4%以上、デュラグルチド 0.75 mg 群と本剤 10 mg 群及び本剤 15 mg 群との差が 0.5%以上、共通の標準偏差を 1.0%と仮定した上で、各群の最大 15% がレスキュー治療開始又は早期中止となり、その前までに集められたデータを利用することとした場合、デュラグルチド 0.75 mg 群と本剤 10 mg 群及び本剤 15 mg 群との平均値の比較に対して有意水準両側 2.5%の t 検定をそれぞれ適用し、少なくともいずれかの本剤群でデュラグルチド 0.75 mg 群に対する優越性が示されるための検出力を 90%以上確保するために必要な目標症例数は各群 159 例、全体で 636 例と算出された。

<sup>33)</sup> 前治療が食事・運動療法のみの場合は 4 週間、経口血糖降下薬による治療を受けている場合は、8 週間のウォッシュアウト期間を含む 10 週間

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量は表 41 のとおりであり、各本剤群でデュラグルチド 0.75 mg 群に対する優越性が示された。

表 41 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量 (GPGO 試験 : mITT 集団)

投与群	ベースライン	投与 52 週時	ベースラインからの変化量 <sup>a)</sup>	デュラグルチド 0.75 mg 群との群間差 <sup>a)</sup>	p 値 <sup>a)b)</sup>
本剤 5 mg 群 (159 例)	8.17±0.88 (158 例)	5.80±0.60 (142 例)	-2.37±0.07	-1.09 [-1.27, -0.90]	<0.001 <sup>c)</sup>
本剤 10 mg 群 (158 例)	8.20±0.86 (156 例)	5.64±0.51 (135 例)	-2.55±0.07	-1.27 [-1.45, -1.08]	<0.001 <sup>d)</sup>
本剤 15 mg 群 (160 例)	8.20±0.89 (159 例)	5.38±0.43 (134 例)	-2.82±0.07	-1.53 [-1.71, -1.35]	<0.001 <sup>d)</sup>
デュラグルチド 0.75 mg 群 (159 例)	8.15±0.86 (159 例)	6.75±0.85 (138 例)	-1.29±0.07	-	-

単位：%、平均値±標準偏差（評価例数）、変化量は最小二乗平均±標準誤差、群間差は最小二乗平均 [95%信頼区間]、-：該当せず  
mITT 集団のうち、血糖降下薬によるレスキュー治療開始後のデータ及び治験薬の投与中止後（最終投与後 7 日以降）のデータを解析から除外した結果、ベースライン後の HbA1c のデータがない被験者は解析から除外された。

- a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの BMI の区分及び経口血糖降下薬のウォッシュアウトの有無を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量、被験者を変量効果とした MMRM による解析  
b) 検定の多重性の調整方法として、本剤 10 mg 群及び本剤 15 mg 群に有意水準を分割した上で、グラフィカルアプローチによって有意水準を再利用し、本剤 5 mg 群及び副次評価項目を含めた試験全体の第一種の過誤確率が 5%となるように調整された。  
c) 有意水準両側 5%  
d) 有意水準両側 2.5%

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 1 のとおりであった。

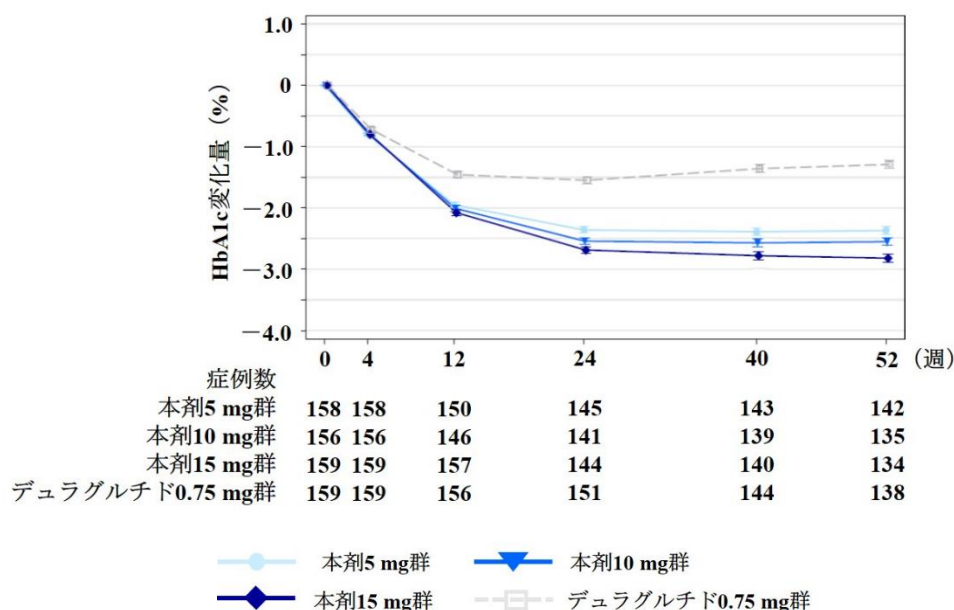


図 1 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移 (GPGO 試験 : MMRM、最小二乗平均±標準誤差)

主な副次評価項目の結果は、表 42 のとおりであった。

表 42 主な副次評価項目の結果 (GPGO 試験: mITT 集団)

	本剤 5 mg 群 (159 例)	本剤 10 mg 群 (158 例)	本剤 15 mg 群 (160 例)	デュラグルチド 0.75 mg 群 (159 例)
体重の変化量 (kg)	-5.7±5.8 (143 例)	-8.1±5.3 (135 例)	-10.5±5.5 (134 例)	-0.5±2.9 (138 例)
空腹時血糖の変化量 (mg/dL)	-59.0±31.8 (142 例)	-63.7±34.7 (135 例)	-73.1±45.7 (134 例)	-30.0±29.5 (138 例)
HbA1c 7.0%未滿達成割合 <sup>a)</sup>	94.4 (134/142 例)	97.0 (131/135 例)	100 (134/134 例)	69.6 (96/138 例)
HbA1c 6.5%以下達成割合 <sup>a)</sup>	93.0 (132/142 例)	96.3 (130/135 例)	97.0 (130/134 例)	44.2 (61/138 例)
平均血糖値 <sup>b)</sup> の変化量 (mg/dL)	-82.1±44.4 (141 例)	-84.8±41.6 (133 例)	-98.6±43.5 (135 例)	-47.1±37.2 (137 例)
平均食後 2 時間血糖値 <sup>c)</sup> の変化量 (mg/dL)	-102.5±52.3 (141 例)	-106.3±47.4 (133 例)	-122.5±47.7 (135 例)	-54.6±46.4 (137 例)
平均食後血糖増加量 <sup>d)</sup> の変化量 (mg/dL)	-41.3±30.8 (141 例)	-45.0±28.0 (133 例)	-48.8±27.2 (135 例)	-13.9±31.3 (137 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)、割合% (該当例数/評価例数)

変化量: ベースラインから投与 52 週時までの変化量

a) 投与52週時におけるHbA1c 7.0%未滿又は6.5%以下の達成割合 (%)

b) 1日7点 (毎食前、毎食後2時間、就寝前) の血糖自己測定値の平均値

c) 1日7点 (毎食前、毎食後2時間、就寝前) のうち、毎食後2時間の血糖自己測定値の平均値

d) 1日7点 (毎食前、毎食後2時間、就寝前) における血糖自己測定値を基に、各食後2時間値から食前値を引いた値の平均値

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 43 のとおりであった。

表 43 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 (GPGO 試験: 安全性解析対象集団)

事象名	本剤 5 mg 群 (159 例)		本剤 10 mg 群 (158 例)		本剤 15 mg 群 (160 例)		デュラグルチド 0.75 mg 群 (159 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	82.4 (131)	52.8 (84)	76.6 (121)	51.9 (82)	83.8 (134)	60.6 (97)	77.4 (123)	37.1 (59)
上咽頭炎	18.2 (29)	0 (0)	15.8 (25)	0 (0)	13.8 (22)	0 (0)	16.4 (26)	0 (0)
下痢	17.0 (27)	10.1 (16)	8.9 (14)	5.7 (9)	11.3 (18)	8.1 (13)	6.9 (11)	3.8 (6)
便秘	15.1 (24)	13.8 (22)	17.7 (28)	16.5 (26)	13.8 (22)	11.9 (19)	10.7 (17)	8.8 (14)
食欲減退	13.8 (22)	13.8 (22)	13.3 (21)	12.0 (19)	21.9 (35)	21.3 (34)	4.4 (7)	4.4 (7)
悪心	11.9 (19)	11.9 (19)	19.6 (31)	19.6 (31)	20.0 (32)	19.4 (31)	7.5 (12)	6.9 (11)
嘔吐	8.2 (13)	6.3 (10)	5.1 (8)	5.1 (8)	11.9 (19)	9.4 (15)	1.3 (2)	0.6 (1)
リパーゼ増加	7.5 (12)	4.4 (7)	4.4 (7)	3.2 (5)	6.3 (10)	3.8 (6)	3.1 (5)	3.1 (5)
腹部不快感	6.3 (10)	5.0 (8)	7.0 (11)	5.1 (8)	10.0 (16)	8.1 (13)	2.5 (4)	1.9 (3)
胃腸炎	6.3 (10)	0 (0)	1.3 (2)	0 (0)	5.0 (8)	1.3 (2)	2.5 (4)	0 (0)
消化不良	5.7 (9)	5.7 (9)	5.1 (8)	5.1 (8)	6.3 (10)	5.6 (9)	1.3 (2)	0.6 (1)
背部痛	5.0 (8)	0 (0)	3.2 (5)	0 (0)	5.6 (9)	0.6 (1)	4.4 (7)	0 (0)
頭痛	5.0 (8)	2.5 (4)	5.1 (8)	1.3 (2)	1.3 (2)	0.6 (1)	3.8 (6)	0 (0)
アミラーゼ増加	5.0 (8)	3.8 (6)	1.9 (3)	1.3 (2)	3.1 (5)	1.9 (3)	0.6 (1)	0.6 (1)
注射部位反応	1.3 (2)	1.3 (2)	3.2 (5)	3.2 (5)	5.6 (9)	5.6 (9)	7.5 (12)	7.5 (12)
高血糖	0.6 (1)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	5.7 (9)	0.6 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.23.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、本剤 5 mg 群 5.0% (8/159 例: 腎細胞癌、単径ヘルニア、顔面麻痺/胆石症、心筋梗塞、肋骨骨折/鎖骨骨折/肺挫傷、直腸ポリープ、胃腸炎、腎盂炎)、本剤 10 mg 群 6.3% (10/158 例: 前立腺癌 2 例、小脳橋角部腫瘍、急性胆管炎/胆管炎、急性心筋梗塞、大腸腺腫、不安定狭心症/経皮的冠インターベンション、上肢骨折、虫垂炎、胃潰瘍/真珠腫)、本剤 15 mg 群 4.4% (7/160 例: 腰部脊柱管狭窄症、胃腸炎、心筋梗塞、感染性胸水、出血性胃潰瘍、大腸ポリープ、寛骨臼骨折/血管損傷/気胸/SARS-CoV-2 検査陽性)、デュラグルチド 0.75 mg 群 8.8% (14/159 例: COVID-19 肺炎 2 例、半月板損傷、不安定狭心症、白内障、顎骨嚢胞、前立腺癌、肺の悪性新生物、皮膚筋炎、心不全/異型肺炎、歯周炎/副鼻腔炎、十二指腸潰瘍、腱断裂、大腸腺腫) であり、本剤 10 mg 群の 1 例 (急性胆管炎) 及びデュラグルチド 0.75 mg 群の 1 例 (皮膚筋炎) は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤 5 mg 群 7.5% (12/159 例: 食欲減退 2 例、悪心 2 例、腎細胞癌、

便秘、下痢、味覚障害、消化不良、嘔吐、心窩部不快感、蕁麻疹）、本剤 10 mg 群 10.1%（16/158 例：食欲減退 3 例、前立腺癌 2 例、小脳橋角部腫瘍、下痢、腹痛、発疹、注射部位反応、急性胆管炎、急性心筋梗塞、嘔吐、錯感覚、倦怠感、悪心）、本剤 15 mg 群 10.0%（16/160 例：悪心 5 例、食欲減退 4 例、腹部不快感 2 例、胃腸障害、消化不良、嘔吐、出血性胃潰瘍、体重減少）、デュラグルチド 0.75 mg 群 5.7%（9/159 例：多系統萎縮症、下痢、注射部位過敏反応、リパーゼ増加、前立腺癌、肺の悪性新生物、皮膚筋炎、異型肺炎、COVID-19 肺炎）であり、本剤 5 mg 群の 8 例（食欲減退 2 例、悪心 2 例、便秘、消化不良、嘔吐、心窩部不快感）、本剤 10 mg 群の 12 例（食欲減退 3 例、下痢、腹痛、発疹、注射部位反応、急性胆管炎、嘔吐、錯感覚、倦怠感、悪心）、本剤群 15 mg 群の 15 例（悪心 5 例、食欲減退 4 例、腹部不快感 2 例、胃腸障害、消化不良、嘔吐、体重減少）、デュラグルチド 0.75 mg 群の 4 例（下痢、注射部位過敏反応、リパーゼ増加、皮膚筋炎）は副作用と判断された。

低血糖について、血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖<sup>34)</sup>は、本剤 15 mg 群 2 例に認められた。重症低血糖は認められなかった。

### 7.3 国内第 III 相併用療法長期投与試験（CTD5.3.5.2.1：GPGP 試験<2019 年 3 月～2021 年 2 月>）

経口血糖降下薬単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 441 例（SU 併用群：126 例、BG、 $\alpha$ -GI、TZD、グリニド及び SGLT2 阻害薬併用群：各 63 例））を対象に、併用療法における本剤の安全性及び有効性を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については、「6.2.3.5 国内第 III 相併用療法長期投与試験」の項を参照）。

主な選択基準は、①～③の基準を満たす成人 2 型糖尿病患者とされた（①スクリーニング時の 3 カ月以上前から経口血糖降下薬（SU、BG、 $\alpha$ -GI、TZD、グリニド又は SGLT2 阻害薬）単剤の投与を受け、スクリーニング時の 8 週間以上前から最低維持用量で投与、②スクリーニング時の HbA1c が 7.0% 以上 11.0% 未満、③BMI が 23 kg/m<sup>2</sup> 以上）。なお、スクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者（ただし、BG 又は SGLT2 阻害薬の投与を受けている場合は 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者）は除外された。

本試験は、スクリーニング期（4 週間）、治験薬投与期（52 週間）、後観察期（4 週間）から構成された。

用法・用量は、本剤を週 1 回、腹部、大腿部又は上腕部に皮下投与（自己投与）とされた。本剤の開始用量は 2.5 mg とされ、各維持用量（5 mg、10 mg 又は 15 mg）に達するまで 4 週間毎に 2.5 mg ずつ増量することとされた。なお、対処を行った上でも忍容できない胃腸症状又は事象が持続する場合、医師の判断により本剤の忍容可能であった維持用量（5 mg 又は 10 mg）に減量し、投与を継続することが可能とされた。併用される経口血糖降下薬の用法・用量は、低血糖の発現により用量の減量が必要とされる場合を除き、前治療時より変更しないこととされた。

無作為に割り付けられた 443 例<sup>34)</sup>（本剤 5 mg 群 148 例、本剤 10 mg 群 147 例、本剤 15 mg 群 148 例）全例が安全性解析対象集団及び mITT 集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 26 例であり、その内訳は、本剤 5 mg 群 3 例（有害事象 2 例（BG 併用 1 例、 $\alpha$ -GI 併用 1 例）、被

<sup>34)</sup> 併用療法別の内訳は、以下のとおり。

本剤 5 mg 群：SU 併用 43 例、BG 併用 21 例、 $\alpha$ -GI 併用 22 例、TZD 併用 21 例、グリニド併用 20 例、SGLT2 阻害薬併用 21 例  
本剤 10 mg 群：SU 併用 43 例、BG 併用 21 例、 $\alpha$ -GI 併用 21 例、TZD 併用 21 例、グリニド併用 21 例、SGLT2 阻害薬併用 20 例  
本剤 15 mg 群：SU 併用 43 例、BG 併用 20 例、 $\alpha$ -GI 併用 21 例、TZD 併用 21 例、グリニド併用 21 例、SGLT2 阻害薬併用 22 例

験者による申し出1例（グリニド併用1例）、本剤10mg群8例（有害事象5例（ $\alpha$ -GI併用2例、SU併用1例、BG併用1例、グリニド併用1例）、被験者による申し出3例（SU併用1例、 $\alpha$ -GI併用1例、TZD併用1例）、本剤15mg群15例（有害事象11例（SU併用3例、BG併用3例、 $\alpha$ -GI併用3例、グリニド併用1例、SGLT2阻害薬併用1例）、被験者による申し出4例（ $\alpha$ -GI併用2例、グリニド併用1例、SGLT2阻害薬併用1例））であった。

有効性について、主な評価項目の結果は、表44のとおりであった。

表44 併用療法別における主な評価項目の結果（GPGP試験：mITT集団）

項目	併用薬	本剤5mg群	本剤10mg群	本剤15mg群
HbA1cの変化量（%）	SU併用	-2.77±1.03（42例）	-2.93±1.18（41例）	-3.29±1.12（38例）
	BG併用	-2.59±0.95（19例）	-2.98±0.91（19例）	-3.09±0.94（16例）
	$\alpha$ -GI併用	-2.37±1.13（18例）	-3.07±1.10（16例）	-3.14±1.31（14例）
	TZD併用	-2.63±1.21（19例）	-3.05±1.25（18例）	-2.63±0.70（20例）
	グリニド併用	-2.70±1.07（18例）	-3.29±0.10（20例）	-3.36±1.51（18例）
	SGLT2阻害薬併用	-2.30±1.05（21例）	-2.80±1.16（20例）	-2.65±0.78（19例）
体重の変化量（kg）	SU併用	-3.8±6.4（42例）	-6.4±5.7（41例）	-8.5±5.7（38例）
	BG併用	-4.2±4.5（19例）	-11.6±4.8（19例）	-13.9±7.7（16例）
	$\alpha$ -GI併用	-3.7±4.6（18例）	-9.1±6.0（16例）	-7.7±5.3（14例）
	TZD併用	-2.0±4.3（19例）	-6.3±5.4（19例）	-11.2±9.4（20例）
	グリニド併用	-3.7±4.8（18例）	-6.4±5.2（20例）	-10.0±7.5（18例）
	SGLT2阻害薬併用	-4.3±4.5（21例）	-6.4±4.6（20例）	-11.2±8.4（19例）
空腹時血糖の変化量（mg/dL）	SU併用	-65.5±38.6（42例）	-76.5±37.3（41例）	-75.2±42.7（37例）
	BG併用	-60.7±41.8（19例）	-80.4±44.1（19例）	-88.9±46.6（16例）
	$\alpha$ -GI併用	-54.8±32.0（18例）	-82.7±50.4（16例）	-84.2±46.7（14例）
	TZD併用	-57.8±32.5（19例）	-70.5±49.0（18例）	-60.2±27.7（20例）
	グリニド併用	-63.9±44.3（18例）	-72.9±38.9（20例）	-83.7±44.2（18例）
	SGLT2阻害薬併用	-46.7±24.3（21例）	-51.4±25.3（20例）	-54.7±25.3（19例）
HbA1c 7.0%未満達成割合 <sup>a)</sup>	SU併用	92.9（39/42例）	95.1（39/41例）	100（38/38例）
	BG併用	89.5（17/19例）	100（19/19例）	93.8（15/16例）
	$\alpha$ -GI併用	94.4（17/18例）	100（16/16例）	92.9（13/14例）
	TZD併用	94.7（18/19例）	100（18/18例）	100（20/20例）
	グリニド併用	88.9（16/18例）	100（20/20例）	94.4（17/18例）
	SGLT2阻害薬併用	90.5（19/21例）	100（20/20例）	100（19/19例）
HbA1c 6.5%以下達成割合 <sup>a)</sup>	SU併用	85.7（36/42例）	87.8（36/41例）	97.4（37/38例）
	BG併用	84.2（16/19例）	100（19/19例）	93.8（15/16例）
	$\alpha$ -GI併用	77.8（14/18例）	93.8（15/16例）	92.9（13/14例）
	TZD併用	94.7（18/19例）	88.9（16/18例）	95.0（19/20例）
	グリニド併用	88.9（16/18例）	95.0（19/20例）	83.3（15/18例）
	SGLT2阻害薬併用	90.5（19/21例）	100（20/20例）	94.7（18/19例）
平均血糖値 <sup>b)</sup> の変化量（mg/dL）	SU併用	-90.2±41.7（42例）	-96.2±46.4（41例）	-103.8±47.6（38例）
	BG併用	-77.2±34.8（19例）	-98.4±40.7（20例）	-101.8±52.3（16例）
	$\alpha$ -GI併用	-67.4±42.7（18例）	-95.0±44.2（16例）	-97.6±53.1（14例）
	TZD併用	-79.6±41.1（18例）	-95.4±48.2（19例）	-78.7±35.9（20例）
	グリニド併用	-83.3±44.0（18例）	-111.5±47.9（19例）	-99.5±54.2（18例）
	SGLT2阻害薬併用	-64.3±31.0（21例）	-82.8±40.2（20例）	-81.7±33.3（19例）
平均食後2時間血糖値 <sup>c)</sup> の変化量（mg/dL）	SU併用	-103.2±48.5（42例）	-113.5±56.7（41例）	-128.1±57.5（38例）
	BG併用	-88.6±36.4（19例）	-120.9±45.4（20例）	-124.8±59.5（16例）
	$\alpha$ -GI併用	-78.0±45.1（18例）	-108.1±52.0（16例）	-105.4±57.0（14例）
	TZD併用	-98.6±50.5（18例）	-120.3±51.7（19例）	-100.1±44.0（20例）
	グリニド併用	-97.2±49.9（18例）	-129.9±47.4（19例）	-114.1±57.7（18例）
	SGLT2阻害薬併用	-82.9±37.4（21例）	-104.0±48.0（20例）	-105.2±41.1（19例）
平均食後血糖増加量 <sup>d)</sup> の変化量（mg/dL）	SU併用	-31.7±28.6（42例）	-39.3±34.3（41例）	-50.5±36.4（38例）
	BG併用	-20.2±22.4（19例）	-50.0±27.8（20例）	-49.3±31.8（16例）
	$\alpha$ -GI併用	-21.1±27.4（18例）	-27.6±25.7（16例）	-18.6±23.5（14例）
	TZD併用	-37.2±27.4（18例）	-48.2±24.6（19例）	-45.7±28.5（20例）
	グリニド併用	-30.5±23.1（18例）	-40.7±23.9（19例）	-34.7±32.3（18例）
	SGLT2阻害薬併用	-41.6±24.2（21例）	-47.2±36.1（20例）	-44.6±26.5（19例）

平均値±標準偏差（評価例数）、割合%（該当例数/評価例数）、変化量：ベースラインから投与52週までの変化量

a) 投与52週時におけるHbA1c 7.0%未満又は6.5%以下の達成割合（%）、b) 1日7点（毎食前、毎食後2時間、就寝前）の血糖自己測定値の平均値、c) 1日7点（毎食前、毎食後2時間、就寝前）のうち、毎食後2時間の血糖自己測定値の平均値

d) 1日7点（毎食前、毎食後2時間、就寝前）における血糖自己測定値を基に、各食後2時間値から食前値を引いた値の平均値

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。

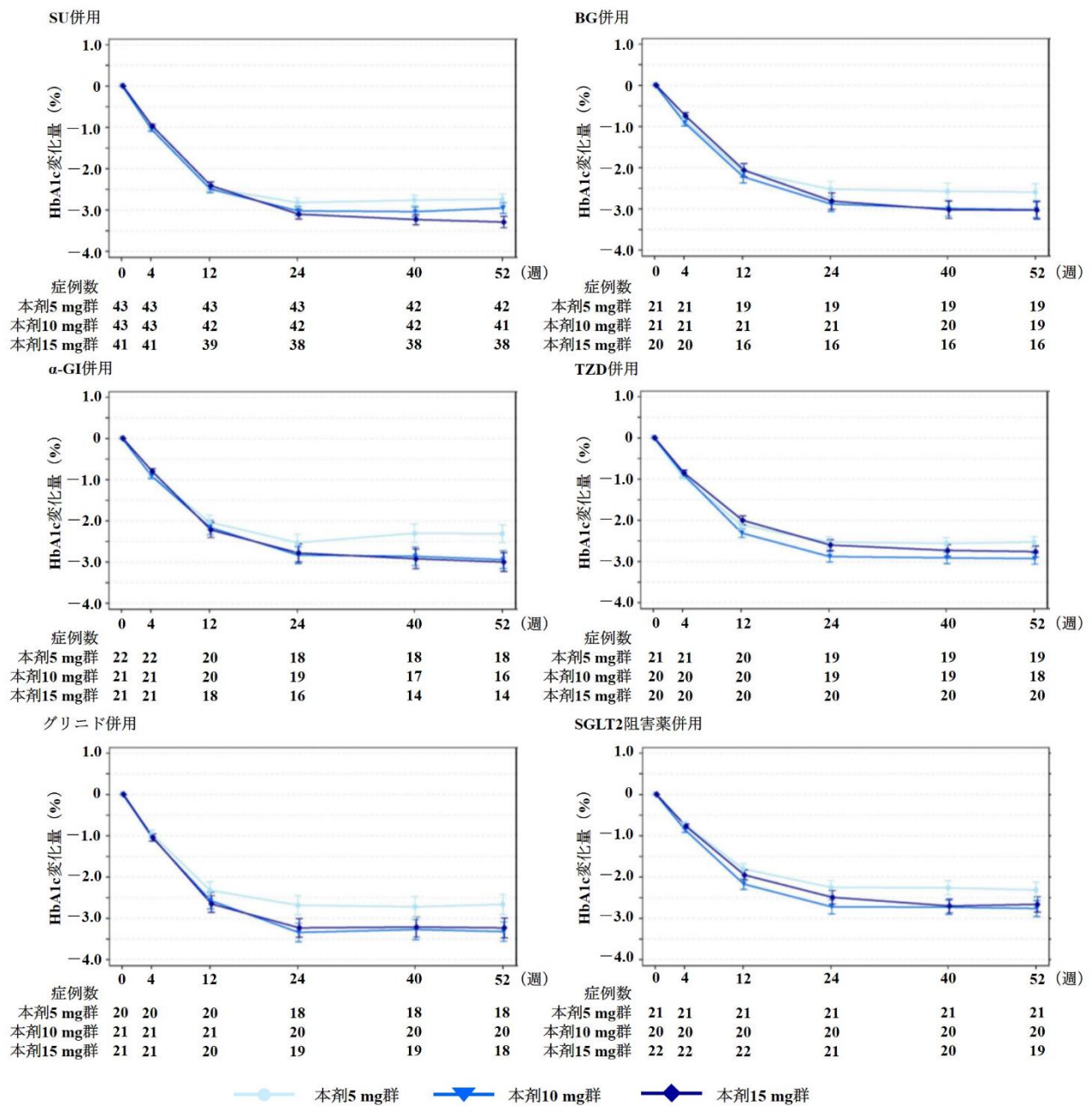


図 2 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移 (GPGP 試験 : MMRM、最小二乗平均±標準誤差)

安全性について、併用療法別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 45 及び表 46 のとおりであった。

表 45 各併用療法の内いずれかの本剤群において 10%以上に発現した有害事象の発現状況 (GPGP 試験：安全性解析対象集団)

事象名	SU 併用			BG 併用			α-GI 併用		
	本剤 5 mg 群 (43 例)	本剤 10 mg 群 (43 例)	本剤 15 mg 群 (43 例)	本剤 5 mg 群 (21 例)	本剤 10 mg 群 (21 例)	本剤 15 mg 群 (20 例)	本剤 5 mg 群 (22 例)	本剤 10 mg 群 (21 例)	本剤 15 mg 群 (21 例)
すべての事象	79.1 (34)	67.4 (29)	90.7 (39)	81.0 (17)	76.2 (16)	80.0 (16)	77.3 (17)	76.2 (16)	85.7 (18)
上咽頭炎	20.9 (9)	18.6 (8)	14.0 (6)	9.5 (2)	14.3 (3)	15.0 (3)	22.7 (5)	9.5 (2)	19.0 (4)
腹部不快感	14.0 (6)	4.7 (2)	9.3 (4)	9.5 (2)	4.8 (1)	0 (0)	4.5 (1)	4.8 (1)	4.8 (1)
便秘	9.3 (4)	11.6 (5)	18.6 (8)	0 (0)	9.5 (2)	10.0 (2)	4.5 (1)	28.6 (6)	9.5 (2)
下痢	9.3 (4)	11.6 (5)	16.3 (7)	4.8 (1)	23.8 (5)	10.0 (2)	4.5 (1)	9.5 (2)	9.5 (2)
食欲減退	7.0 (3)	7.0 (3)	7.0 (3)	9.5 (2)	14.3 (3)	20.0 (4)	9.1 (2)	14.3 (3)	9.5 (2)
悪心	4.7 (2)	11.6 (5)	25.6 (11)	4.8 (1)	9.5 (2)	30.0 (6)	27.3 (6)	19.0 (4)	23.8 (5)
消化不良	2.3 (1)	18.6 (8)	4.7 (2)	4.8 (1)	4.8 (1)	0 (0)	4.5 (1)	4.8 (1)	4.8 (1)
リパーゼ増加	2.3 (1)	4.7 (2)	2.3 (1)	4.8 (1)	4.8 (1)	30.0 (6)	4.5 (1)	0 (0)	0 (0)
体重減少	2.3 (1)	2.3 (1)	0 (0)	0 (0)	19.0 (4)	5.0 (1)	0 (0)	9.5 (2)	4.8 (1)
胃腸炎	2.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.8 (1)	10.0 (2)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)
頭痛	2.3 (1)	7.0 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
関節痛	2.3 (1)	0 (0)	2.3 (1)	0 (0)	0 (0)	5.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
アミラーゼ増加	2.3 (1)	2.3 (1)	0 (0)	0 (0)	4.8 (1)	10.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	0 (0)	14.0 (6)	7.0 (3)	4.8 (1)	4.8 (1)	20.0 (4)	4.5 (1)	4.8 (1)	9.5 (2)
上腹部痛	0 (0)	2.3 (1)	2.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (1)	0 (0)	4.8 (1)
浮動性めまい	0 (0)	2.3 (1)	4.7 (2)	0 (0)	0 (0)	5.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
アレルギー性結膜炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
月経過多 <sup>a)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
外陰部腔カンジダ症 <sup>a)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
外陰腔の炎症 <sup>a)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腎嚢胞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.8 (1)	4.8 (1)	5.0 (1)	4.5 (1)	0 (0)	0 (0)
子宮平滑筋腫 <sup>a)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
事象名	TZD 併用			グリニド併用			SGLT2 阻害薬併用		
	本剤 5 mg 群 (21 例)	本剤 10 mg 群 (21 例)	本剤 15 mg 群 (21 例)	本剤 5 mg 群 (20 例)	本剤 10 mg 群 (21 例)	本剤 15 mg 群 (21 例)	本剤 5 mg 群 (21 例)	本剤 10 mg 群 (20 例)	本剤 15 mg 群 (22 例)
すべての事象	47.6 (10)	61.9 (13)	66.7 (14)	85.0 (17)	81.0 (17)	90.5 (19)	66.7 (14)	90.0 (18)	86.4 (19)
上咽頭炎	19.0 (4)	14.3 (3)	9.5 (2)	15.0 (3)	9.5 (2)	28.6 (6)	23.8 (5)	10.0 (2)	27.3 (6)
腹部不快感	0 (0)	4.8 (1)	4.8 (1)	0 (0)	4.8 (1)	9.5 (2)	0 (0)	5.0 (1)	0 (0)
便秘	4.8 (1)	9.5 (2)	9.5 (2)	10.0 (2)	4.8 (1)	19.0 (4)	19.0 (4)	20.0 (4)	18.2 (4)
下痢	9.5 (2)	9.5 (2)	4.8 (1)	10.0 (2)	19.0 (4)	14.3 (3)	4.8 (1)	10.0 (2)	22.7 (5)
食欲減退	4.8 (1)	9.5 (2)	9.5 (2)	5.0 (1)	9.5 (2)	19.0 (4)	9.5 (2)	10.0 (2)	13.6 (3)
悪心	9.5 (2)	4.8 (1)	19.0 (4)	15.0 (3)	23.8 (5)	28.6 (6)	0 (0)	15.0 (3)	36.4 (8)
消化不良	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.0 (1)	4.8 (1)	4.8 (1)	9.5 (2)	0 (0)	4.5 (1)
リパーゼ増加	0 (0)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	4.5 (1)
体重減少	0 (0)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	5.0 (1)	9.1 (2)
胃腸炎	0 (0)	9.5 (2)	0 (0)	10.0 (2)	4.8 (1)	0 (0)	19.0 (4)	0 (0)	9.1 (2)
頭痛	4.8 (1)	4.8 (1)	0 (0)	5.0 (1)	0 (0)	14.3 (3)	4.8 (1)	0 (0)	0 (0)
関節痛	4.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10.0 (2)	9.1 (2)
アミラーゼ増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	4.8 (1)	4.8 (1)	4.8 (1)	5.0 (1)	9.5 (2)	4.8 (1)	0 (0)	0 (0)	18.2 (4)
上腹部痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.0 (1)	4.8 (1)	4.8 (1)	0 (0)	10.0 (2)	9.1 (2)
浮動性めまい	0 (0)	0 (0)	9.5 (2)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	13.6 (3)
アレルギー性結膜炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
月経過多 <sup>a)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
外陰部腔カンジダ症 <sup>a)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20.0 (1)	16.7 (1)
外陰腔の炎症 <sup>a)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腎嚢胞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14.3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
子宮平滑筋腫 <sup>a)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10.0 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.23.1

a) 女性被験者数を分母として発現割合を算出



表 46 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 (GPGP 試験：安全性解析対象集団)

事象名	SU 併用			BG 併用			α-GI 併用		
	本剤 5 mg 群 (43 例)	本剤 10 mg 群 (43 例)	本剤 15 mg 群 (43 例)	本剤 5 mg 群 (21 例)	本剤 10 mg 群 (21 例)	本剤 15 mg 群 (20 例)	本剤 5 mg 群 (22 例)	本剤 10 mg 群 (21 例)	本剤 15 mg 群 (21 例)
すべての事象	51.2 (22)	51.2 (22)	67.4 (29)	42.9 (9)	47.6 (10)	75.0 (15)	54.5 (12)	61.9 (13)	47.6 (10)
腹部不快感	14.0 (6)	2.3 (1)	9.3 (4)	9.5 (2)	4.8 (1)	0 (0)	4.5 (1)	4.8 (1)	4.8 (1)
便秘	9.3 (4)	11.6 (5)	16.3 (7)	0 (0)	9.5 (2)	10.0 (2)	4.5 (1)	23.8 (5)	9.5 (2)
下痢	9.3 (4)	9.3 (4)	11.6 (5)	4.8 (1)	19.0 (4)	5.0 (1)	4.5 (1)	9.5 (2)	4.8 (1)
食欲減退	7.0 (3)	7.0 (3)	7.0 (3)	9.5 (2)	14.3 (3)	20.0 (4)	9.1 (2)	14.3 (3)	9.5 (2)
悪心	4.7 (2)	9.3 (4)	25.6 (11)	4.8 (1)	9.5 (2)	30.0 (6)	27.3 (6)	19.0 (4)	14.3 (3)
消化不良	2.3 (1)	18.6 (8)	4.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (1)	4.8 (1)	4.8 (1)
リパーゼ増加	2.3 (1)	4.7 (2)	2.3 (1)	4.8 (1)	4.8 (1)	25.0 (5)	4.5 (1)	0 (0)	0 (0)
体重減少	2.3 (1)	2.3 (1)	0 (0)	0 (0)	19.0 (4)	5.0 (1)	0 (0)	9.5 (2)	4.8 (1)
アミラーゼ増加	2.3 (1)	2.3 (1)	0 (0)	0 (0)	4.8 (1)	10.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上腹部痛	0 (0)	2.3 (1)	2.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (1)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	0 (0)	9.3 (4)	7.0 (3)	4.8 (1)	4.8 (1)	20.0 (4)	4.5 (1)	4.8 (1)	9.5 (2)
事象名	TZD 併用			グリニド併用			SGLT2 阻害薬併用		
	本剤 5 mg 群 (21 例)	本剤 10 mg 群 (21 例)	本剤 15 mg 群 (21 例)	本剤 5 mg 群 (20 例)	本剤 10 mg 群 (21 例)	本剤 15 mg 群 (21 例)	本剤 5 mg 群 (21 例)	本剤 10 mg 群 (20 例)	本剤 15 mg 群 (22 例)
すべての事象	23.8 (5)	42.9 (9)	47.6 (10)	40.0 (8)	52.4 (11)	66.7 (14)	38.1 (8)	60.0 (12)	72.7 (16)
腹部不快感	0 (0)	4.8 (1)	4.8 (1)	0 (0)	4.8 (1)	4.8 (1)	0 (0)	5.0 (1)	0 (0)
便秘	4.8 (1)	9.5 (2)	9.5 (2)	5.0 (1)	4.8 (1)	19.0 (4)	19.0 (4)	15.0 (3)	18.2 (4)
下痢	9.5 (2)	9.5 (2)	4.8 (1)	5.0 (1)	14.3 (3)	9.5 (2)	4.8 (1)	5.0 (1)	9.1 (2)
食欲減退	4.8 (1)	9.5 (2)	9.5 (2)	5.0 (1)	9.5 (2)	19.0 (4)	9.5 (2)	10.0 (2)	13.6 (3)
悪心	9.5 (2)	4.8 (1)	19.0 (4)	10.0 (2)	23.8 (5)	28.6 (6)	0 (0)	15.0 (3)	36.4 (8)
消化不良	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.0 (1)	4.8 (1)	4.8 (1)	9.5 (2)	0 (0)	0 (0)
リパーゼ増加	0 (0)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	4.5 (1)
体重減少	0 (0)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	5.0 (1)	9.1 (2)
アミラーゼ増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	0 (0)
上腹部痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	10.0 (2)	9.1 (2)
嘔吐	4.8 (1)	4.8 (1)	4.8 (1)	0 (0)	9.5 (2)	4.8 (1)	0 (0)	0 (0)	13.6 (3)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J ver.23.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、本剤 5 mg 群 1.4% (2/148 例：レジオネラ菌性肺炎 (BG 併用)、脊椎靭帯骨化症 (α-GI 併用))、本剤 10 mg 群 7.5% (11/147 例：脳内動脈瘤手術 (SU 併用)、橈骨骨折 (SU 併用)、鎖骨骨折 (BG 併用)、完全房室ブロック (BG 併用)、膀胱乳頭腫 (α-GI 併用)、胆石症 (α-GI 併用)、腎結石症 (α-GI 併用)、白内障 (グリニド併用)、虫垂炎 (グリニド併用)、眼瞼下垂 (SGLT2 阻害薬併用)、白内障 (SGLT2 阻害薬併用))、本剤 15 mg 群 7.4% (11/148 例：顔面麻痺 (SU 併用)、糖尿病性壊疽 (SU 併用)、尿管結石症/膀胱癌 (SU 併用)、狭心症/冠動脈バイパス (α-GI 併用)、腎新生物 (α-GI 併用)、潰瘍性大腸炎 (α-GI 併用)、結腸癌 (α-GI 併用)、基底細胞癌 (TZD 併用)、頭位性回転性めまい (グリニド併用)、関節拘縮 (グリニド併用)、黄斑繊維症/白内障 (グリニド併用))であり、本剤 10 mg 群の 1 例 (胆石症 (α-GI 併用))、本剤 15 mg 群の 1 例 (膀胱癌 (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の発現割合は、本剤 5 mg 群 5.4% (8/148 例：食欲減退 3 例 (SU 併用、α-GI 併用、グリニド併用)、悪心 (α-GI 併用)、疲労 (TZD 併用)、腹部膨満 (α-GI 併用)、発疹 (BG 併用)、腎機能障害 (BG 併用))、本剤 10 mg 群 5.4% (8/147 例：悪心 3 例 (α-GI 併用 2 例、グリニド併用 1 例)、食欲減退 2 例 (SU 併用、α-GI 併用)、腹部膨満 (TZD 併用)、膀胱乳頭腫 (α-GI 併用)、体重減少 (BG 併用))、本剤 15 mg 群 11.5% (17/148 例：倦怠感 3 例 (SU 併用、BG 併用、TZD 併用)、悪心 3 例 (BG 併用、グリニド併用、SGLT2 阻害薬併用)、食欲減退 2 例 (BG 併用 2 例)、湿疹 (SU 併用)、腎新生物 (α-GI 併用)、潰瘍性大腸炎 (α-GI 併用)、顔面麻痺 (SU 併用)、糖尿病性壊疽 (SU 併用)、結腸癌 (α-GI 併用)、体重減少 (α-GI 併用)、肝酵素上昇 (α-GI 併用)、疲労 (SGLT2 阻害薬併用))であり、本剤 5 mg 群の 7 例 (食欲減退 3 例 (SU 併用、α-GI 併用、グリニド併用)、悪心 (α-GI 併用)、疲労 (TZD 併用)、腹部膨満 (α-GI 併用)、発

疹（BG 併用））、本剤 10 mg 群の 7 例（悪心 3 例（ $\alpha$ -GI 併用 2 例、グリニド併用 1 例）、食欲減退 2 例（SU 併用、 $\alpha$ -GI 併用）、腹部膨満（TZD 併用）、体重減少（BG 併用））、本剤 15 mg 群の 12 例（倦怠感 3 例（SU 併用、BG 併用、TZD 併用）、悪心 3 例（BG 併用、グリニド併用、SGLT2 阻害薬併用）、食欲減退 2 例（BG 併用 2 例）、湿疹（SU 併用）、体重減少（ $\alpha$ -GI 併用）、肝酵素上昇（ $\alpha$ -GI 併用）、疲労（SGLT2 阻害薬併用））は副作用と判断された。

低血糖について、血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖<sup>31)</sup>の発現割合は、本剤 5 mg 群 0.7%（1/148 例：SU 併用 1 例）、本剤 10 mg 群 0.7%（1/147 例：グリニド併用 1 例）、本剤 15 mg 群 2.0%（3/148 例：SU 併用 3 例）であった。重症低血糖は認められなかった。

#### 7.4 国際共同第 III 相インスリン併用試験（インスリン併用又はインスリン及びメトホルミンとの併用） （CTD5.3.5.1.7：GPGI 試験＜2019 年 8 月～2021 年 1 月＞）

基礎インスリン又は基礎インスリン及びメトホルミンの併用で十分な血糖コントロールが得られていない日本人を含む 2 型糖尿病患者<sup>35)</sup>（目標被験者数 472 例<sup>36)</sup>（プラセボ群、本剤 5 mg 群、本剤 10 mg 群、本剤 15 mg 群：各 118 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、「6.2.3.6 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、①～④の基準を満たす成人 2 型糖尿病患者とされた（①スクリーニング時の 3 カ月前からインスリン グラルギン（100 単位/mL）の 1 日 1 回投与を受け、スクリーニング前の 3 カ月間の用量が 0.25 単位/kg/日超又は 20 単位/日超で、用量の変動が±20%以内、②メトホルミンを併用している場合は、スクリーニング前の 3 カ月間の用量が 1500 mg/日以上、③スクリーニング時の HbA1c が 7.0% 以上 10.5% 以下、④BMI が 23 kg/m<sup>2</sup> 以上）。なお、スクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者（ただし、メトホルミンを投与されている場合は 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者）は除外された。

本試験は、スクリーニング期及び導入期（3 週間）、治験薬投与期（40 週間）、後観察期（4 週間）から構成された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤を週 1 回、腹部、大腿部又は上腕部に皮下投与（自己投与）とされた。本剤の開始用量は 2.5 mg とされ、各維持用量（5 mg、10 mg 又は 15 mg）に達するまで 4 週間毎に 2.5 mg ずつ増量することとされた。併用されるインスリン グラルギンの用量・用量について、導入期では、安全性の観点から用量調節が必要な場合のみ、用量調節アルゴリズム<sup>37)</sup>に従って週 1 回、用量調節を行うこととされた。治験薬投与期では、ベースライン時の HbA1c が 8.0% 以下の場合は最初に用量を 20% 減量し、最初の 4 週間は安全性の観点から用量調節が必要な場合を除き、用量調節を行わないこ

<sup>35)</sup> 日本、チェコ、ドイツ、ポーランド、スロバキア、スペイン、米国

<sup>36)</sup> ベースラインから投与 40 週時までの HbA1c 変化量について、プラセボ群と本剤 10 mg 群及び本剤 15 mg 群との差を 0.6%、共通の標準偏差を 1.1% と仮定した上で、各群の最大 28% がレスキュー治療開始又は早期中止となり、その前までに集められたデータを利用することとした場合、プラセボ群と本剤 10 mg 群及び本剤 15 mg 群との平均値の比較に対して有意水準両側 2.5% の t 検定をそれぞれ適用し、少なくともいずれかの本剤群でプラセボ群に対する優越性が示されるための検出力を 90% 以上確保するために必要な目標症例数は各群 118 例、全体で 472 例と算出された。

<sup>37)</sup> 目標血糖値（空腹時血糖：71～100 mg/dL）に達するよう、直近 3 日間の空腹時 SMBG 値の中央値に基づき、以下の基準に従って用量調節することとされた。なお、評価期間中、1 日に非重症低血糖が複数回記録された場合、重症低血糖が認められた場合、SMBG 値が 54 mg/dL 未満の場合も、2～4 単位減量（20 単位未満の場合は 1～2 単位減量）することとされた。

- ・ 70 mg/dL 以下：2～4 単位減量（用量が 20 単位未満の場合は 1～2 単位減量）。ただし、低血糖症状が 1 回のみで、54～70 mg/dL の場合は減量しない。
- ・ 101～119 mg/dL：2 単位増量（用量が 20 単位未満の場合は 1 単位増量）
- ・ 120～139 mg/dL：4 単位増量（用量が 20 単位未満の場合は 2 単位増量）
- ・ 140～179 mg/dL：6 単位増量（用量が 20 単位未満の場合は 3 単位増量）
- ・ 180 mg/dL 以上：8 単位増量（用量が 20 単位未満の場合は 4 単位増量）

ととされた。その後は用量調節アルゴリズムに従って調節することとされた。なお、メトホルミンを投与されている被験者では、安全性の理由による減量又は投与中止を除き、用法・用量は変更しないこととされた。

無作為に割り付けられた 475 例（プラセボ群 120 例（うち日本人 22 例）、本剤 5 mg 群 116 例（うち日本人 19 例）、本剤 10 mg 群 119 例（うち日本人 21 例）、本剤 15 mg 群 120 例（うち日本人 20 例））全例が安全性解析対象集団とされ、誤登録のため治験薬の投与が中止された 4 例を除く 471 例（プラセボ群 119 例（うち日本人 22 例）、本剤 5 mg 群 116 例（うち日本人 19 例）、本剤 10 mg 群 118 例（うち日本人 21 例）、本剤 15 mg 群 118 例（うち日本人 20 例））が mITT 集団とされた。mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 24 例であり、その内訳は、プラセボ群 3 例（被験者による申し出 2 例、治験実施計画書からの逸脱 1 例）、本剤 5 mg 群 7 例（被験者による申し出 4 例（うち日本人 1 例）、有害事象 3 例）、本剤 10 mg 群 4 例（被験者による申し出 3 例（うち日本人 1 例）、治験実施計画書からの逸脱 1 例）、本剤 15 mg 群 10 例（被験者による申し出 5 例、有害事象 2 例（うち日本人 1 例）、治験実施計画書からの逸脱 2 例、追跡不能 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 40 週時までの HbA1c 変化量は、表 47 のとおりであり、各本剤群でプラセボ群に対する優越性が示された。

表 47 ベースラインから投与 40 週時までの HbA1c 変化量（GPGI 試験：mITT 集団）

	投与群	ベースライン	投与 40 週時	ベースラインからの変化量 <sup>a)</sup>	プラセボ群との群間差 <sup>a)</sup>	p 値 <sup>b)</sup>
全集団	プラセボ群 (119 例)	8.39±0.832 (118 例)	7.36±0.952 (111 例)	-0.93±0.079	-	-
	本剤 5 mg 群 (116 例)	8.29±0.876 (115 例)	6.06±0.687 (105 例)	-2.23±0.081	-1.30 [-1.52, -1.07]	<0.001 <sup>c)</sup>
	本剤 10 mg 群 (118 例)	8.34±0.824 (113 例)	5.74±0.559 (105 例)	-2.59±0.081	-1.66 [-1.88, -1.43]	<0.001 <sup>d)</sup>
	本剤 15 mg 群 (118 例)	8.22±0.845 (117 例)	5.68±0.741 (97 例)	-2.59±0.083	-1.65 [-1.88, -1.43]	<0.001 <sup>d)</sup>
日本人 部分集団	プラセボ群 (22 例)	8.35±0.726 (22 例)	7.19±0.750 (22 例)	-1.21±0.139	-	-
	本剤 5 mg 群 (19 例)	8.63±0.849 (19 例)	5.79±0.625 (18 例)	-2.77±0.153	-1.56 [-1.98, -1.15]	-
	本剤 10 mg 群 (21 例)	8.51±0.784 (21 例)	5.69±0.508 (18 例)	-2.87±0.147	-1.66 [-2.07, -1.26]	-
	本剤 15 mg 群 (20 例)	8.32±0.711 (20 例)	5.35±0.430 (17 例)	-3.05±0.150	-1.84 [-2.25, -1.43]	-

単位：%、平均値±標準偏差（評価例数）、変化量は最小二乗平均±標準誤差、群間差は最小二乗平均 [95%信頼区間]、-：該当せず mITT 集団のうち、血糖降下薬によるレスキュー治療開始後のデータ及び治験薬の投与中止後（最終投与後 7 日以降）のデータを解析から除外した結果、ベースライン後の HbA1c のデータがない被験者は解析から除外された。

- a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、参加国及びベースライン時点でのメトホルミンの使用（有、無）を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量、被験者を変量効果とした MMRM による解析
- b) 検定の多重性の調整方法として、本剤 10 mg 群及び本剤 15 mg 群に有意水準を分割した上で、グラフィカルアプローチによって有意水準を再利用し、本剤 5 mg 群及び副次評価項目を含めた試験全体の第一種の過誤確率が 5%となるように調整された。
- c) 有意水準両側 5%
- d) 有意水準両側 2.5%

主な副次評価項目の結果は、表 48 のとおりであった。

表48 主な副次評価項目の結果 (GPGI試験：mITT集団)

全集団	プラセボ群 (119例)	本剤5 mg群 (116例)	本剤10 mg群 (118例)	本剤15 mg群 (118例)
体重の変化量 (kg)	1.7±3.8 (110例)	-6.1±6.4 (105例)	-8.3±6.9 (105例)	-10.5±7.1 (97例)
空腹時血糖の変化量 (mg/dL)	-41.5±46.3 (109例)	-60.7±51.0 (105例)	-68.7±48.8 (105例)	-64.3±44.2 (97例)
HbA1c 7.0%未満達成割合 <sup>a)</sup>	36.0 (40/111例)	93.3 (98/105例)	98.1 (103/105例)	93.8 (91/97例)
HbA1c 6.5%以下達成割合 <sup>a)</sup>	18.0 (20/111例)	80.0 (84/105例)	95.2 (100/105例)	91.8 (89/97例)
平均血糖値 <sup>b)</sup> の変化量 (mg/dL)	-36.7±35.6 (96例)	-68.5±44.2 (98例)	-74.8±39.3 (99例)	-71.8±40.7 (93例)
平均食後2時間血糖値 <sup>c)</sup> の変化量 (mg/dL)	-39.0±41.9 (88例)	-79.4±49.8 (89例)	-83.4±47.2 (90例)	-84.9±46.2 (86例)
平均食後血糖増加量 <sup>d)</sup> の変化量 (mg/dL)	-6.9±23.3 (88例)	-23.1±26.3 (89例)	-22.1±30.3 (90例)	-28.5±31.7 (86例)
インスリン投与量の変化量 (単位/日)	27.9±29.4 (111例)	7.5±22.6 (105例)	5.4±19.3 (103例)	2.1±17.5 (96例)
日本人部分集団	プラセボ群 (22例)	本剤5 mg群 (19例)	本剤10 mg群 (21例)	本剤15 mg群 (20例)
体重の変化量 (kg)	1.4±2.4 (22例)	-7.0±6.8 (18例)	-7.5±7.0 (18例)	-8.7±5.5 (17例)
空腹時血糖の変化量 (mg/dL)	-47.9±44.7 (22例)	-68.3±52.3 (18例)	-59.1±38.0 (18例)	-55.1±42.4 (17例)
HbA1c 7.0%未満達成割合 <sup>a)</sup>	36.4 (8/22例)	94.4 (17/18例)	100 (18/18例)	100 (17/17例)
HbA1c 6.5%以下達成割合 <sup>a)</sup>	22.7 (5/22例)	88.9 (16/18例)	100 (18/18例)	100 (17/17例)
平均血糖値 <sup>b)</sup> の変化量 (mg/dL)	-31.6±38.3 (22例)	-84.3±37.8 (18例)	-98.3±37.4 (18例)	-99.5±40.2 (17例)
平均食後2時間血糖値 <sup>c)</sup> の変化量 (mg/dL)	-33.6±45.1 (22例)	-104.8±40.8 (18例)	-119.5±41.2 (18例)	-123.4±40.6 (17例)
平均食後血糖増加量 <sup>d)</sup> の変化量 (mg/dL)	-4.1±25.9 (22例)	-43.1±19.7 (18例)	-48.2±24.7 (18例)	-51.8±38.3 (17例)
インスリン投与量の変化量 (単位/日)	21.7±20.3 (22例)	6.4±12.6 (18例)	-0.2±13.7 (18例)	1.6±12.4 (17例)

平均値±標準偏差 (評価例数)、割合% (該当例数/評価例数)

変化量：ベースラインから投与40週時までの変化量

a) 投与40週時におけるHbA1c 7.0%未満又は6.5%以下の達成割合 (%)

b) 1日7点 (毎食前、毎食後2時間、就寝前) の血糖自己測定値の平均値

c) 1日7点 (毎食前、毎食後2時間、就寝前) のうち、毎食後2時間の血糖自己測定値の平均値

d) 1日7点 (毎食前、毎食後2時間、就寝前) における血糖自己測定値を基に、各食後2時間値から食前値を引いた値の平均値

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、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、それぞれ表 49 及び表 50 のとおりであった。

表 49 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 (GPGI 試験 (全集団) : 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (120例)		本剤 5 mg 群 (116例)		本剤 10 mg 群 (119例)		本剤 15 mg 群 (120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	67.5 (81)	14.2 (17)	73.3 (85)	37.1 (43)	68.1 (81)	38.7 (46)	78.3 (94)	52.5 (63)
上咽頭炎	19.2 (23)	0 (0)	15.5 (18)	0 (0)	6.7 (8)	0 (0)	12.5 (15)	0 (0)
悪心	2.5 (3)	0 (0)	12.9 (15)	12.9 (15)	17.6 (21)	17.6 (21)	18.3 (22)	17.5 (21)
下痢	10.0 (12)	4.2 (5)	12.1 (14)	10.3 (12)	12.6 (15)	7.6 (9)	20.8 (25)	16.7 (20)
食欲減退	1.7 (2)	1.7 (2)	6.9 (8)	6.9 (8)	12.6 (15)	12.6 (15)	14.2 (17)	14.2 (17)
嘔吐	2.5 (3)	0 (0)	6.9 (8)	5.2 (6)	7.6 (9)	5.9 (7)	12.5 (15)	12.5 (15)
消化不良	1.7 (2)	0 (0)	6.9 (8)	5.2 (6)	8.4 (10)	5.9 (7)	5.0 (6)	3.3 (4)
便秘	1.7 (2)	0 (0)	6.0 (7)	5.2 (6)	6.7 (8)	5.9 (7)	6.7 (8)	5.8 (7)
背部痛	5.8 (7)	0 (0)	5.2 (6)	0 (0)	5.0 (6)	0 (0)	3.3 (4)	0 (0)
おこび	0.8 (1)	0.8 (1)	5.2 (6)	5.2 (6)	3.4 (4)	3.4 (4)	5.8 (7)	5.8 (7)
関節痛	1.7 (2)	0 (0)	5.2 (6)	0 (0)	3.4 (4)	0 (0)	2.5 (3)	0.8 (1)
リパーゼ増加	1.7 (2)	0 (0)	3.4 (4)	2.6 (3)	1.7 (2)	0.8 (1)	8.3 (10)	7.5 (9)
鼓腸	0 (0)	0 (0)	2.6 (3)	2.6 (3)	5.0 (6)	4.2 (5)	5.8 (7)	5.0 (6)
高血圧	5.8 (7)	0 (0)	2.6 (3)	0 (0)	2.5 (3)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)
高血糖	13.3 (16)	0.8 (1)	1.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.23.1

表 50 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  
(GPGI 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 (22 例)		本剤 5 mg 群 (19 例)		本剤 10 mg 群 (21 例)		本剤 15 mg 群 (20 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	50.0 (11)	13.6 (3)	73.7 (14)	42.1 (8)	81.0 (17)	66.7 (14)	70.0 (14)	60.0 (12)
上咽頭炎	13.6 (3)	0 (0)	21.1 (4)	0 (0)	14.3 (3)	0 (0)	25.0 (5)	0 (0)
便秘	4.5 (1)	0 (0)	10.5 (2)	10.5 (2)	19.0 (4)	19.0 (4)	20.0 (4)	20.0 (4)
腹部不快感	4.5 (1)	4.5 (1)	10.5 (2)	10.5 (2)	4.8 (1)	4.8 (1)	5.0 (1)	5.0 (1)
悪心	0 (0)	0 (0)	5.3 (1)	5.3 (1)	23.8 (5)	23.8 (5)	15.0 (3)	15.0 (3)
下痢	4.5 (1)	4.5 (1)	5.3 (1)	5.3 (1)	14.3 (3)	14.3 (3)	20.0 (4)	20.0 (4)
注射部位反応	0 (0)	0 (0)	5.3 (1)	5.3 (1)	0 (0)	0 (0)	10.0 (2)	10.0 (2)
インフルエンザ	0 (0)	0 (0)	5.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10.0 (2)	0 (0)
食欲減退	4.5 (1)	4.5 (1)	0 (0)	0 (0)	33.3 (7)	33.3 (7)	30.0 (6)	30.0 (6)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	19.0 (4)	9.5 (2)	10.0 (2)	10.0 (2)
回転性めまい	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9.5 (2)	0 (0)	10.0 (2)	0 (0)
体重減少	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.8 (1)	4.8 (1)	10.0 (2)	10.0 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.23.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 8.3% (10/120 例: 大動脈狭窄、失神、肺塞栓症、腸管吻合合併症、COVID-19 肺炎、心筋梗塞、腹部ヘルニア、移行上皮癌/膀胱障害、膵病変部切除/膵臓障害、頻脈)、本剤 5 mg 群 7.8% (9/116 例: 糞塊、心房細動/心不全、睡眠時無呼吸症候群、心不全、腎新生物、心不全/乳頭状腎細胞癌、無力症、コロナウイルス感染、胃腸炎)、本剤 10 mg 群 10.9% (13/119 例: 不安、呼吸困難/心不全、末梢動脈閉塞性疾患、術後創感染/滑液嚢腫、脊柱管狭窄症、一過性脳虚血発作、子宮癌、蜂巣炎/低血糖性意識消失、上腕骨骨折、心臓アブレーション、急性心筋梗塞、低血糖、脊椎圧迫骨折 (日本人))、本剤 15 mg 群 7.5% (9/120 例: 末梢動脈閉塞性疾患、呼吸不全/慢性閉塞性肺疾患、片耳難聴、尿路結石/慢性閉塞性肺疾患/腎盂腎炎、治癒不良/起立不耐性/冠動脈疾患/狭心症、股関節部骨折、尿路感染/急性心筋梗塞、低血糖、冠動脈疾患 (日本人)) であり、本剤 5 mg 群の 1 例 (無力症)、本剤 10 mg 群の 1 例 (低血糖) は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 2.5% (3/120 例: COVID-19 肺炎、移行上皮癌、血中ブドウ糖変動)、本剤 5 mg 群 6.0% (7/116 例: リパーゼ増加、嘔吐、下痢、腎新生物、乳頭状腎細胞癌、消化不良、悪心 (日本人))、本剤 10 mg 群 8.4% (10/119 例: 悪心 2 例、嘔吐 2 例、倦怠感、下痢、消化不良、サルコペニア、上腹部痛 (日本人)、食欲減退 (日本人))、本剤 15 mg 群 10.8% (13/120 例: 悪心 4 例 (うち日本人 1 例)、食欲減退 2 例 (うち日本人 1 例)、嘔吐 2 例、消化管感染 2 例、倦怠感、下痢、胃食道逆流性疾患) であり、本剤 5 mg 群 5 例 (リパーゼ上昇、嘔吐、下痢、消化不良、悪心 (日本人))、本剤 10 mg 群 9 例 (悪心 2 例、嘔吐 2 例、下痢、消化不良、サルコペニア、上腹部痛 (日本人)、食欲減退 (日本人))、本剤 15 mg 群 11 例 (悪心 4 例 (うち日本人 1 例)、食欲減退 2 例 (うち日本人 1 例)、嘔吐 2 例、下痢、倦怠感、胃食道逆流性疾患) は副作用と判断された。

低血糖について、血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖の発現割合は、プラセボ群 12.5% (15/120 例)、本剤 5 mg 群 15.5% (18/116 例)、本剤 10 mg 群 19.3% (23/119 例)、本剤 15 mg 群 14.2% (17/120 例) であった。そのうち、重症低血糖は本剤 10 mg 群 2 例、本剤 15mg 群 1 例に認められた。

## 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。国際共同第 III 相単独療法試験 (GPGK 試験) において、主要評価項目であるベースラインから投与 40 週時までの HbA1c 変化量について、いずれの本剤群 (5 mg、10 mg 及び 15 mg) でもプラセボ群に対する優越性が示された (表 37)。また、国内第 III 相単独療法長

期投与試験（GPGO 試験）において、主要評価項目であるベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量について、いずれの本剤群（5 mg、10 mg 及び 15 mg）でもデュラグルチド 0.75 mg 群に対する優越性が示された（表 41）。本剤群の用量別の傾向について、いずれの試験においても、ベースラインからの HbA1c の変化量は用量依存的に大きくなる傾向が認められた。

GPGK 試験の日本人部分集団における有効性に関しては、以下のように検討した。外因性民族的要因について、2 型糖尿病の成因となるインスリン分泌不足及びインスリン抵抗性の関係について日本人と欧米人とで民族差はあるものの、診断基準、治療及び評価方法に国内外で顕著な差はないと考えられた。内因性民族的要因のうち、本剤の薬物動態について、外国人患者と比較して日本人で本薬の曝露量が高い傾向が認められているが、その要因の一つは体重の違いにあると考えられた（「6.R.1 国内外の薬物動態の比較について」の項を参照）。

GPGK 試験におけるベースラインの被験者背景は表 51 のとおりであり、全集団と比較して日本人部分集団で男性の割合が高く、体重、BMI 及び eGFR の平均値が低かった。

表 51 ベースラインの被験者背景（GPGK 試験 日本人部分集団及び全集団：無作為割付集団）

項目	日本人部分集団 (89 例)				全集団 (478 例)				
	プラセボ群 (21 例)	本剤 5 mg 群 (23 例)	本剤 10 mg 群 (22 例)	本剤 15 mg 群 (23 例)	プラセボ群 (115 例)	本剤 5 mg 群 (121 例)	本剤 10 mg 群 (121 例)	本剤 15 mg 群 (121 例)	
年齢 (歳)	56.9±14.2	61.3±8.4	56.8±10.4	59.7±12.8	53.6±12.8	54.1±11.9	55.8±10.4	52.9±12.3	
HbA1c (%)	8.00±0.69	7.79±0.82	8.08±0.75	7.57±0.64	8.05±0.80	7.97±0.84	7.90±0.78	7.85±1.02	
空腹時血糖 (mg/dL)	167.4±34.9	152.0±19.9	160.1±36.8	143.7±24.2	154.8±40.3	153.7±37.3	152.6±41.7	153.3±40.4	
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	75.76±13.82	73.17±10.86	76.36±13.39	75.48±11.58	93.38±20.22	94.71±20.59	92.08±18.20	96.17±19.74	
性別 <sup>a)</sup>	男性	71.4 (15)	73.9 (17)	90.9 (20)	69.6 (16)	48.7 (56)	46.3 (56)	59.5 (72)	52.1 (63)
	女性	28.6 (6)	26.1 (6)	9.1 (2)	30.4 (7)	51.3 (59)	53.7 (65)	40.5 (49)	47.9 (58)
体重 (kg)	74.3±14.6	78.2±16.7	78.8±12.1	74.4±15.1	84.8±20.0	87.0±21.1	86.2±19.5	85.4±18.5	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	平均値±標準偏差	27.9±4.5	28.3±4.1	27.6±3.1	27.2±3.2	31.7±6.1	32.2±7.0	32.2±7.6	31.5±5.5
	30 未満 <sup>a)</sup>	85.7 (18)	69.6 (16)	81.8 (18)	78.3 (18)	45.2 (52)	47.9 (58)	51.2 (62)	43.0 (52)
	30 以上 35 未満 <sup>a)</sup>	0 (0)	26.1 (6)	18.2 (4)	21.7 (5)	25.2 (29)	24.8 (30)	19.8 (24)	33.1 (40)
	35 以上 <sup>a)</sup>	14.3 (3)	4.3 (1)	0 (0)	0 (0)	29.6 (34)	27.3 (33)	28.9 (35)	24.0 (29)
糖尿病罹病期間 (年)	6.70±6.57	5.16±3.96	6.36±4.88	5.02±3.96	4.52±5.87	4.56±5.08	4.90±5.61	4.80±4.99	

平均値±標準偏差

a) 割合% (該当例数)

GPGK 試験の主要評価項目であるベースラインから投与 40 週時までの HbA1c 変化量は、日本人部分集団と全集団で同様の傾向が認められた（表 37）。日本人部分集団及び全集団で違いが認められた被験者背景について、各部分集団別のベースラインから投与 40 週時までの HbA1c 変化量を検討した結果、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、被験者背景による大きな違いは認められなかった（表 52）。

表 52 被験者背景の違いによるベースラインから投与 40 週時までの HbA1c 変化量の比較  
(GPGK 試験 日本人部分集団及び全集団：mITT)

項目		日本人部分集団 (89 例)				全集団 (475 例)			
		プラセボ群 (21 例)	本剤 5 mg 群 (23 例)	本剤 10 mg 群 (22 例)	本剤 15 mg 群 (23 例)	プラセボ群 (113 例)	本剤 5 mg 群 (121 例)	本剤 10 mg 群 (121 例)	本剤 15 mg 群 (120 例)
eGFR	30 以上 60 未満	1.30 (1 例)	-1.37±0.23 (3 例)	-1.60 (1 例)	-2.90 (1 例)	-0.13±1.00 (4 例)	-1.51±0.62 (7 例)	-1.22±0.25 (5 例)	-3.33±0.84 (3 例)
	60 以上 90 未満	-0.01±0.85 (13 例)	-2.28±0.88 (15 例)	-2.27±0.75 (16 例)	-2.07±0.71 (12 例)	0.01±0.98 (25 例)	-2.23±1.01 (34 例)	-1.78±0.90 (35 例)	-1.97±0.90 (25 例)
	90 以上	- (0 例)	-2.30, -1.40 (2 例)	-2.93±1.23 (3 例)	-2.87±1.15 (3 例)	-0.58±1.29 (41 例)	-1.87±0.91 (67 例)	-2.00±1.09 (65 例)	-2.10±1.34 (64 例)
性別	男性	0.26±1.07 (9 例)	-1.99±0.84 (15 例)	-2.40±0.85 (18 例)	-2.29±0.81 (12 例)	-0.27±1.24 (30 例)	-2.01±0.94 (51 例)	-1.98±1.10 (63 例)	-2.39±1.33 (46 例)
	女性	-0.22±0.268 (5 例)	-2.42±0.89 (5 例)	-2.00, -1.50 (2 例)	-2.20±0.96 (4 例)	-0.39±1.17 (40 例)	-1.92±0.96 (57 例)	-1.75±0.88 (42 例)	-1.82±1.07 (46 例)
体重 (kg)	70 未満	0.26±0.53 (7 例)	-2.00±0.88 (9 例)	-2.53±0.91 (7 例)	-2.15±0.78 (6 例)	-0.65±1.09 (22 例)	-1.99±1.06 (23 例)	-1.99±0.98 (21 例)	-1.46±1.17 (17 例)
	70 以上	-0.09±1.17 (7 例)	-2.18±0.86 (11 例)	-2.23±0.81 (13 例)	-2.34±0.88 (10 例)	-0.20±1.23 (48 例)	-1.95±0.92 (85 例)	-1.86±1.03 (84 例)	-2.25±1.21 (75 例)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27 未満	0.37±0.52 (7 例)	-1.86±0.95 (9 例)	-2.51±0.85 (8 例)	-1.91±0.57 (8 例)	-0.17±1.14 (18 例)	-2.10±1.19 (19 例)	-1.95±1.18 (22 例)	-1.71±1.36 (16 例)
	27 以上	-0.20±1.12 (7 例)	-2.30±0.74 (11 例)	-2.22±0.84 (12 例)	-2.63±0.91 (8 例)	-0.40±1.22 (52 例)	-1.93±0.89 (89 例)	-1.87±0.98 (83 例)	-2.19±1.20 (76 例)

単位：%、平均値±標準偏差（評価例数）、2 例以下の場合は個別値、-：該当なし

以上より、本剤 5 mg、10 mg 及び 15 mg の単独療法における有効性は示されていると考える。

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 (GPGK 試験) の結果、主要評価項目であるベースラインから投与 40 週時までの HbA1c 変化量について、いずれの本剤群 (5 mg、10 mg 及び 15 mg) もプラセボ群に対する優越性が示されていること。
- 国内第 III 相単独療法長期投与試験 (GPGO 試験) の結果、主要評価項目であるベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量は、いずれの本剤群 (5 mg、10 mg 及び 15 mg) もデュラグルチド 0.75 mg 群に対する優越性が示されており、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。
- GPGK 試験の日本人部分集団について、外国人と比較して日本人で本薬の曝露量が高い要因の一つとして考えられた体重の違いも含め、日本人部分集団と全集団でのベースラインの被験者背景の一部の違いが本剤の有効性の評価に及ぼす影響は大きくはなく、ベースラインからの HbA1c 変化量は日本人部分集団と全集団で同様の傾向であること。

### 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。国内第 III 相併用療法長期投与試験 (GPGP 試験) において、SU、BG、α-GI、TZD、グリニド及び SGLT2 阻害薬との併用療法下での本剤の有効性が検討された結果、いずれの併用療法においても、各本剤群で投与 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 44 及び図 2)。

インスリン併用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 (GPGI 試験) において検討され、主要評価項目であるベースラインから投与 40 週時までの HbA1c 変化量について、いずれの本剤群 (5 mg、10 mg 及び 15 mg) もプラセボ群に対する優越性が示された (表 47)。

GPGI 試験の日本人部分集団における有効性に関しては、以下のように検討した。ベースラインの被験者背景は表 53 のとおりであり、全集団と比較して日本人部分集団において男性の割合が高く、体重及び

BMIの平均値が低かった。インスリン1日投与量の平均値についても、全集団と比較して日本人部分集団において低い傾向が認められたが、体重あたりのインスリン1日投与量の平均値は全集団と日本人部分集団で類似しており、有効性評価に影響を及ぼすものではないと考える。

表 53 ベースラインの被験者背景 (GPGI 試験 日本人部分集団及び全集団：無作為割付集団)

項目	日本人部分集団 (82 例)				全集団 (475 例)				
	プラセボ群 (22 例)	本剤 5 mg 群 (19 例)	本剤 10 mg 群 (21 例)	本剤 15 mg 群 (20 例)	プラセボ群 (120 例)	本剤 5 mg 群 (116 例)	本剤 10 mg 群 (119 例)	本剤 15 mg 群 (120 例)	
年齢 (歳)	56.6±9.8	57.3±8.6	61.3±10.7	58.7±9.3	60.0±9.6	61.5±9.8	60.4±10.2	60.5±9.9	
HbA1c (%)	8.35±0.73	8.63±0.85	8.51±0.78	8.32±0.71	8.37±0.84	8.30±0.88	8.36±0.83	8.23±0.86	
空腹時血糖 (mg/dL)	158.0±42.1	164.2±41.6	160.1±54.2	141.0±37.7	164.1±45.0	162.9±53.9	162.3±52.0	160.3±54.2	
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	78.00±14.07	81.21±9.99	78.19±11.05	77.30±12.70	84.68±17.83	86.07±18.05	87.05±18.15	84.12±17.17	
性別 <sup>a)</sup>	男性	72.7 (16)	73.7 (14)	71.4 (15)	60.0 (12)	55.0 (66)	52.6 (61)	60.5 (72)	54.2 (65)
	女性	27.3 (6)	26.3 (5)	28.6 (6)	40.0 (8)	45.0 (54)	47.4 (55)	39.5 (47)	45.8 (55)
体重 (kg)	74.7±10.8	80.7±15.3	76.3±17.9	73.8±13.0	94.1±21.8	95.8±19.8	94.5±22.2	96.3±22.8	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	平均値±標準偏差	27.4±4.3	29.9±5.1	27.9±4.9	27.7±4.2	33.2±6.3	33.6±5.9	33.4±6.2	33.4±5.9
	30 未満 <sup>a)</sup>	86.4 (19)	63.2 (12)	76.2 (16)	80.0 (16)	35.0 (42)	31.0 (36)	31.9 (38)	30.0 (36)
	30 以上 35 未満 <sup>a)</sup>	9.1 (2)	21.1 (4)	14.3 (3)	10.0 (2)	26.7 (32)	32.8 (38)	29.4 (35)	31.7 (38)
	35 以上 <sup>a)</sup>	4.5 (1)	15.8 (3)	9.5 (2)	10.0 (2)	38.3 (46)	36.2 (42)	38.7 (46)	38.3 (46)
糖尿病罹病期間 (年)	14.86±5.30	12.68±5.34	15.29±5.36	15.47±7.73	12.87±7.39	14.11±8.08	12.59±6.16	13.65±7.50	
インスリン投与量 (単位/日)	28.32±11.03	26.32±6.45	29.43±11.95	23.95±7.04	36.25±18.03	39.06±25.38	34.74±15.39	40.46±29.05	
インスリン投与量 (単位/kg/日)	0.38±0.12	0.33±0.08	0.38±0.12	0.33±0.09	0.39±0.16	0.41±0.27	0.38±0.17	0.43±0.28	

平均値±標準偏差

a) 割合% (該当例数)

GPGI 試験の主要評価項目であるベースラインから投与 40 週時までの HbA1c 変化量は、日本人部分集団と全集団で同様の傾向が認められた (表 54)。日本人部分集団及び全集団で違いが認められた被験者背景について、各部分集団別のベースラインから投与 40 週時までの HbA1c 変化量を検討した結果、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、被験者背景による大きな違いは認められなかった。

表 54 被験者背景の違いによるベースラインから投与 40 週時までの HbA1c 変化量の比較 (GPGI 試験 日本人部分集団及び全集団：mITT)

項目		日本人部分集団 (82 例)				全集団 (471 例)			
		プラセボ群 (22 例)	本剤 5 mg 群 (19 例)	本剤 10 mg 群 (21 例)	本剤 15 mg 群 (20 例)	プラセボ群 (119 例)	本剤 5 mg 群 (116 例)	本剤 10 mg 群 (118 例)	本剤 15 mg 群 (118 例)
性別	男性	-1.20±0.80 (16 例)	-3.02±0.87 (13 例)	-2.85±0.80 (13 例)	-3.30±0.98 (11 例)	-1.15±0.92 (58 例)	-2.23±1.14 (55 例)	-2.58±0.77 (66 例)	-2.43±1.18 (53 例)
	女性	-1.07±0.83 (6 例)	-2.28±0.48 (5 例)	-2.66±0.49 (5 例)	-2.72±0.70 (6 例)	-0.86±0.85 (53 例)	-2.23±0.96 (50 例)	-2.54±1.03 (39 例)	-2.71±0.92 (44 例)
体重 (kg)	70 未満	-1.06±0.68 (8 例)	-2.53±0.29 (4 例)	-2.59±0.49 (8 例)	-2.60±0.70 (5 例)	-1.07±0.70 (17 例)	-2.13±0.67 (10 例)	-2.19±1.05 (14 例)	-2.31±0.72 (8 例)
	70 以上	-1.22±0.86 (14 例)	-2.90±0.93 (14 例)	-2.97±0.85 (10 例)	-3.30±0.94 (12 例)	-1.00±0.93 (94 例)	-2.24±1.09 (95 例)	-2.63±0.83 (91 例)	-2.58±1.10 (89 例)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27 未満	-1.15±0.72 (12 例)	-2.52±1.02 (5 例)	-2.59±0.53 (7 例)	-2.86±0.79 (9 例)	-1.13±0.64 (20 例)	-2.04±1.00 (10 例)	-2.40±0.96 (13 例)	-2.50±0.96 (13 例)
	27 以上	-1.18±0.90 (10 例)	-2.93±0.78 (13 例)	-2.94±0.81 (11 例)	-3.36±1.03 (8 例)	-0.99±0.94 (91 例)	-2.25±1.06 (95 例)	-2.59±0.86 (92 例)	-2.56±1.10 (84 例)

単位：%、平均値±標準偏差 (評価例数)

以上より、本剤の各併用療法における有効性は示されていると考える。

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 (GPGP 試験) において、SU、BG、α-GI、TZD、グリニド及び SGLT2 阻害薬との併用が検討され、いずれの本剤群も各併用療法下におけるベースラインから投与



52 週時までの HbA1c 変化量は、単独療法で検討された GPGO 試験での結果と大きな違いはなかったこと。

- 国際共同第 III 相インスリン併用試験 (GPGI 試験) において、主要評価項目であるベースラインから投与 40 週時までの HbA1c 変化量について、いずれの本剤群 (5 mg、10 mg 及び 15 mg) もプラセボ群に対する優越性が示されていること。
- GPGI 試験の日本人部分集団について、日本人部分集団と全集団でのベースラインの被験者背景の一部の違いが本剤の有効性の評価に及ぼす影響は大きくはなく、ベースラインからの HbA1c 変化量は日本人部分集団と全集団で同様の傾向であること。

## 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。国際共同第 III 相単独療法試験 (GPGK 試験) 及び国内第 III 相単独療法長期投与試験 (GPGO 試験) における単独療法の有害事象の発現状況は表 55 及び表 56、国内第 III 相併用療法長期投与試験 (GPGP 試験) 及び国際共同第 III 相インスリン併用試験 (GPGI 試験) における各併用療法の有害事象の発現状況は表 57 及び表 58 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有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。最も発現割合が高かった事象は、いずれの試験も胃腸障害 (SOC) であった。死亡は GPGK 試験のプラセボ群に 1 例 (急性心筋梗塞) 認められ、本剤群では認められなかった。

GPGK 及び GPGI 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、有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。GPGI 試験のすべての本剤群における血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、全集団と比較して日本人部分集団で高かったが、血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は同程度であった。

表 55 単独療法における有害事象の発現状況 (GPGK 試験 日本人部分集団及び全集団；安全性解析対象集団)

事象名	日本人部分集団 (89 例)				全集団 (478 例)			
	プラセボ群 (21 例)	本剤 5 mg 群 (23 例)	本剤 10 mg 群 (22 例)	本剤 15 mg 群 (23 例)	プラセボ群 (115 例)	本剤 5 mg 群 (121 例)	本剤 10 mg 群 (121 例)	本剤 15 mg 群 (121 例)
すべての有害事象	66.7 (14)	73.9 (17)	68.2 (15)	60.9 (14)	66.1 (76)	68.6 (83)	66.9 (81)	63.6 (77)
すべての副作用	19.0 (4)	39.1 (9)	54.5 (12)	34.8 (8)	23.5 (27)	33.9 (41)	46.3 (56)	41.3 (50)
重篤な有害事象	9.5 (2)	4.3 (1)	0 (0)	0 (0)	2.6 (3)	4.1 (5)	1.7 (2)	0.8 (1)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	13.0 (3)	9.1 (2)	17.4 (4)	2.6 (3)	3.3 (4)	5.0 (6)	6.6 (8)
胃腸障害 (SOC)	14.3 (3)	34.8 (8)	45.5 (10)	34.8 (8)	19.1 (22)	38.0 (46)	41.3 (50)	41.3 (50)
血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖 <sup>a)</sup>	0 (0)	4.4 (1)	0 (0)	4.4 (1)	0.9 (1)	5.8 (7)	8.3 (10)	8.3 (10)
	0 [0]	5.3 [1]	0 [0]	5.4 [1]	6.5 [6]	23.2 [23]	23.4 [23]	25.2 [24]
血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖 <sup>b)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	3.3 [3]	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) [発現件数]

a) 血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖又は重症低血糖

b) 血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖

重症低血糖：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

表 56 単独療法における有害事象の発現状況 (GPGO 試験；安全性解析対象集団)

事象名	本剤 5 mg 群 (159 例)	本剤 10 mg 群 (158 例)	本剤 15 mg 群 (160 例)	デュラグルチド 0.75 mg 群 (159 例)
すべての有害事象	82.4 (131)	76.6 (121)	83.8 (134)	77.4 (123)
すべての副作用	52.8 (84)	51.9 (82)	60.6 (97)	37.1 (59)
重篤な有害事象	5.0 (8)	6.3 (10)	4.4 (7)	8.8 (14)
投与中止に至った有害事象	7.5 (12)	10.1 (16)	10.0 (16)	5.7 (9)
胃腸障害 (SOC)	50.9 (81)	48.1 (76)	53.8 (86)	31.4 (50)

発現割合% (発現例数)

表 57 併用療法別の有害事象の発現状況 (GPGP 試験：安全性解析対象集団)

事象名	SU 併用			BG 併用		
	本剤 5 mg 群 (43 例)	本剤 10 mg 群 (43 例)	本剤 15 mg 群 (43 例)	本剤 5 mg 群 (21 例)	本剤 10 mg 群 (21 例)	本剤 15 mg 群 (20 例)
すべての有害事象	79.1 (34)	67.4 (29)	90.7 (39)	81.0 (17)	76.2 (16)	80.0 (16)
すべての副作用	51.2 (22)	51.2 (22)	67.4 (29)	42.9 (9)	47.6 (10)	75.0 (15)
重篤な有害事象	0 (0)	4.7 (2)	7.0 (3)	4.8 (1)	9.5 (2)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	2.3 (1)	2.3 (1)	9.3 (4)	9.5 (2)	4.8 (1)	20.0 (4)
胃腸障害 (SOC)	46.5 (20)	44.2 (19)	65.1 (28)	33.3 (7)	38.1 (8)	45.0 (9)
事象名	α-GI 併用			TZD 併用		
	本剤 5 mg 群 (22 例)	本剤 10 mg 群 (21 例)	本剤 15 mg 群 (21 例)	本剤 5 mg 群 (21 例)	本剤 10 mg 群 (21 例)	本剤 15 mg 群 (21 例)
すべての有害事象	77.3 (17)	76.2 (16)	85.7 (18)	47.6 (10)	61.9 (13)	66.7 (14)
すべての副作用	54.5 (12)	61.9 (13)	47.6 (10)	23.8 (5)	42.9 (9)	47.6 (10)
重篤な有害事象	4.5 (1)	14.3 (3)	19.0 (4)	0 (0)	0 (0)	4.8 (1)
投与中止に至った有害事象	13.6 (3)	19.0 (4)	23.8 (5)	4.8 (1)	4.8 (1)	4.8 (1)
胃腸障害 (SOC)	45.5 (10)	52.4 (11)	47.6 (10)	28.6 (6)	42.9 (9)	38.1 (8)
事象名	グリッド併用			SGLT2 阻害薬併用		
	本剤 5 mg 群 (20 例)	本剤 10 mg 群 (21 例)	本剤 15 mg 群 (21 例)	本剤 5 mg 群 (21 例)	本剤 10 mg 群 (20 例)	本剤 15 mg 群 (22 例)
すべての有害事象	85.0 (17)	81.0 (17)	90.5 (19)	66.7 (14)	90.0 (18)	86.4 (19)
すべての副作用	40.0 (8)	52.4 (11)	66.7 (14)	38.1 (8)	60.0 (12)	72.7 (16)
重篤な有害事象	0 (0)	9.5 (2)	14.3 (3)	0 (0)	10.0 (2)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	5.0 (1)	4.8 (1)	4.8 (1)	0 (0)	0 (0)	9.1 (2)
胃腸障害 (SOC)	45.0 (9)	47.6 (10)	57.1 (12)	42.9 (9)	50.0 (10)	68.2 (15)

発現割合% (発現例数)

表 58 インスリン療法下の有害事象の発現状況 (GPGI 試験 日本人部分集団及び全集団：安全性解析対象集団)

事象名	日本人部分集団 (82 例)				全集団 (475 例)			
	プラセボ群 (22 例)	本剤 5 mg 群 (19 例)	本剤 10 mg 群 (21 例)	本剤 15 mg 群 (20 例)	プラセボ群 (120 例)	本剤 5 mg 群 (116 例)	本剤 10 mg 群 (119 例)	本剤 15 mg 群 (120 例)
すべての有害事象	50.0 (11)	73.7 (14)	81.0 (17)	70.0 (14)	67.5 (81)	73.3 (85)	68.1 (81)	78.3 (94)
すべての副作用	13.6 (3)	42.1 (8)	66.7 (14)	60.0 (12)	14.2 (17)	37.1 (43)	38.7 (46)	52.5 (63)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	4.8 (1)	5.0 (1)	8.3 (10)	7.8 (9)	10.9 (13)	7.5 (9)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	5.3 (1)	9.5 (2)	10.0 (2)	2.5 (3)	6.0 (7)	8.4 (10)	10.8 (13)
胃腸障害 (SOC)	18.2 (4)	36.8 (7)	57.1 (12)	50.0 (10)	21.7 (26)	36.2 (42)	37.8 (45)	45.8 (55)
血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖 <sup>a)</sup>	72.7 (16)	73.7 (14)	90.5 (19)	85.0 (17)	60.8 (73)	60.3 (70)	63.0 (75)	60.0 (72)
血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖 <sup>b)</sup>	1096.8 [204]	764.3 [120]	1291.4 [226]	1060.2 [176]	663.0 [669]	773.4 [737]	819.7 [809]	878.6 [847]
血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖 <sup>b)</sup>	9.1 (2)	5.3 (1)	14.3 (3)	10.0 (2)	12.5 (15)	15.5 (18)	19.3 (23)	14.2 (17)
血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖 <sup>b)</sup>	16.1 [3]	12.7 [2]	57.1 [10]	18.1 [3]	43.6 [44]	64.0 [61]	49.7 [49]	42.5 [41]

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) [発現件数]

a) 血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖又は重症低血糖

b) 血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖

重症低血糖：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

また、GPGK 及び GPGI 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、各投与群の各部分集団間で発現状況に大きな違いは認められなかった（表 59 及び表 60）。

表 59 被験者背景の違いによる有害事象の発現状況（GPGK 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 (89 例)				全集団 (478 例)				
	プラセボ群 (21 例)	本剤 5 mg 群 (23 例)	本剤 10 mg 群 (22 例)	本剤 15 mg 群 (23 例)	プラセボ群 (115 例)	本剤 5 mg 群 (121 例)	本剤 10 mg 群 (121 例)	本剤 15 mg 群 (121 例)	
eGFR <sup>a)</sup>	30 以上 60 未満	50.0 (1/2)	75.0 (3/4)	100 (2/2)	33.3 (1/3)	66.7 (4/6)	66.7 (6/9)	71.4 (5/7)	66.7 (4/6)
	60 以上 90 未満	64.7 (11/17)	70.6 (12/17)	58.8 (10/17)	58.8 (10/17)	65.9 (27/41)	60.5 (23/38)	63.4 (26/41)	62.9 (22/35)
	90 以上	100 (2/2)	100 (2/2)	100 (3/3)	100 (3/3)	66.2 (45/68)	73.0 (54/74)	68.5 (50/73)	63.8 (51/80)
性別	男性	60.0 (9/15)	70.6 (12/17)	65.0 (13/20)	62.5 (10/16)	67.9 (38/56)	62.5 (35/56)	66.7 (48/72)	60.3 (38/63)
	女性	83.3 (5/6)	83.3 (5/6)	100 (2/2)	57.1 (4/7)	64.4 (38/59)	73.8 (48/65)	67.3 (33/49)	67.2 (39/58)
体重 (kg)	70 未満	66.7 (6/9)	72.7 (8/11)	75.0 (6/8)	60.0 (6/10)	64.5 (20/31)	76.9 (20/26)	63.0 (17/27)	60.7 (17/28)
	70 以上	66.7 (8/12)	75.0 (9/12)	64.3 (9/14)	61.5 (8/13)	66.7 (56/84)	66.3 (63/95)	68.1 (64/94)	64.5 (60/93)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27 未満	66.7 (8/12)	63.6 (7/11)	62.5 (5/8)	61.5 (8/13)	63.3 (19/30)	66.7 (16/24)	66.7 (18/27)	61.5 (16/26)
	27 以上	66.7 (6/9)	83.3 (10/12)	71.4 (10/14)	60.0 (6/10)	67.1 (57/85)	69.1 (67/97)	67.0 (63/94)	64.2 (61/95)

発現割合%（発現例数/評価例数）

a) eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)、30 未満の患者は除外された。

表 60 被験者背景の違いによる有害事象の発現状況（GPGI 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 (82 例)				全集団 (475 例)				
	プラセボ群 (22 例)	本剤 5 mg 群 (19 例)	本剤 10 mg 群 (21 例)	本剤 15 mg 群 (20 例)	プラセボ群 (120 例)	本剤 5 mg 群 (116 例)	本剤 10 mg 群 (119 例)	本剤 15 mg 群 (120 例)	
性別	男性	43.8 (7/16)	71.4 (10/14)	73.3 (11/15)	66.7 (8/12)	62.1 (41/66)	72.1 (44/61)	68.1 (49/72)	72.3 (47/65)
	女性	66.7 (4/6)	80.0 (4/5)	100 (6/6)	75.0 (6/8)	74.1 (40/54)	74.5 (41/55)	68.1 (32/47)	85.5 (47/55)
体重 (kg)	70 未満	50.0 (4/8)	50.0 (2/4)	90.0 (9/10)	33.3 (2/6)	64.7 (11/17)	60.0 (6/10)	83.3 (15/18)	50.0 (6/12)
	70 以上	50.0 (7/14)	80.0 (12/15)	72.7 (8/11)	85.7 (12/14)	68.0 (70/103)	74.5 (79/106)	65.3 (66/101)	81.5 (88/108)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27 未満	50.0 (6/12)	60.0 (3/5)	90.0 (9/10)	54.5 (6/11)	57.1 (12/21)	72.7 (8/11)	84.2 (16/19)	52.9 (9/17)
	27 以上	50.0 (5/10)	78.6 (11/14)	72.7 (8/11)	88.9 (8/9)	69.7 (69/99)	73.3 (77/105)	65.0 (65/100)	82.5 (85/103)

発現割合%（発現例数/評価例数）

機構は、以下のように考える。単独療法下で実施された GPGK 及び GPGO 試験の結果、本剤 5 mg 群、本剤 10 mg 群及び本剤 15 mg 群の有害事象の発現状況に大きな違いは認められておらず、デュラグルチド 0.75mg 群（GPGO 試験）との比較においても、胃腸障害を除き、発現が高い傾向は認められていない。併用療法下で実施された GPGP 及び GPGI 試験の結果、併用された血糖降下薬の種類別で臨床問題となるよう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 GPGK 及び GPGI 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を確認した。

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 15 mg までの範囲で許容可能と判断した。

### 7.R.2.1 低血糖

申請者は、以下のように説明している。単独療法（GPGK 及び GPGO 試験）での低血糖の発現状況は表 61 のとおりであった。血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖の発現割合及び発現件数は、GPGK 試験ではプラセボ群と比較していずれの本剤群でも高く、GPGO 試験ではデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して本剤 10 mg 群及び本剤 15 mg 群が高かったが、両試験において、血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖の発現割合及び発現件数は低く、対照群と本剤群で大きな違いはなかった。重症低血糖、血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖はいずれの試験においても認められなかった。

表 61 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、レスキュー治療後を除く）

GPGK 試験				
事象名	プラセボ群 (115 例)	本剤 5 mg 群 (121 例)	本剤 10 mg 群 (121 例)	本剤 15 mg 群 (121 例)
血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖 又は重症低血糖	0.9 (1) 6.5 [6]	5.8 (7) 23.2 [23]	8.3 (10) 23.4 [23]	8.3 (10) 25.2 [24]
血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖 又は重症低血糖	0.9 (1) 3.3 [3]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]
血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖 又は重症低血糖	0 (0) 0 [0]	2.5 (3) 7.1 [7]	3.3 (4) 7.1 [7]	3.3 (4) 8.4 [8]
GPGO 試験				
事象名	本剤 5 mg 群 (159 例)	本剤 10 mg 群 (158 例)	本剤 15 mg 群 (160 例)	デュラグルチド 0.75 mg 群 (159 例)
血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖 又は重症低血糖	0 (0) 0 [0]	1.9 (3) 1.8 [3]	5.0 (8) 7.7 [13]	0.6 (1) 0.6 [1]
血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖 又は重症低血糖	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	1.3 (2) 1.2 [2]	0 (0) 0 [0]
血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖 又は重症低血糖	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	1.3 (2) 3.0 [5]	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）[発現件数]

重症低血糖：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

夜間低血糖：就寝中に発現した低血糖

各併用療法（GPGP 及び GPGI 試験）での低血糖の発現状況は表 62 及び表 63 のとおりであった。GPGP 試験において、SU 及びグリニド併用では、その他の経口血糖降下薬との併用と比較して低血糖の発現割合及び発現件数は高かった。GPGI 試験で検討されたインスリンとの併用療法時には、試験間の比較ではあるが、経口血糖降下薬との併用療法又は単独療法と比較して低血糖の発現割合及び発現件数は高かったものの、GPGI 試験のプラセボ群と比較して大きな違いは認められなかった。重症低血糖は、GPGI 試験において本剤 10 mg 群の 2 例 2 件及び本剤 15 mg 群の 1 例 1 件に認められ、GPGP 試験では認められなかった。なお、日本人被験者では重症低血糖は認められなかった。

表 62 併用療法別の低血糖の発現状況 (GPGP 試験：安全性解析対象集団)

事象名	SU 併用			BG 併用		
	本剤 5 mg 群 (43 例)	本剤 10 mg 群 (43 例)	本剤 15 mg 群 (43 例)	本剤 5 mg 群 (21 例)	本剤 10 mg 群 (21 例)	本剤 15 mg 群 (20 例)
血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖又は重症低血糖	23.3 (10) 49.7 [23]	18.6 (8) 37.7 [17]	20.9 (9) 51.9 [23]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	10.0 (2) 10.6 [2]
血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖	2.3 (1) 2.2 [1]	0 (0) 0 [0]	7.0 (3) 6.8 [3]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]
血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖又は重症低血糖	0 (0) 0 [0]	2.3 (1) 4.4 [2]	7.0 (3) 15.8 [7]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	5.0 (1) 5.3 [1]
血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖又は重症低血糖	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	7.0 (3) 6.8 [3]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]
事象名	α-GI 併用			TZD 併用		
	本剤 5 mg 群 (22 例)	本剤 10 mg 群 (21 例)	本剤 15 mg 群 (21 例)	本剤 5 mg 群 (21 例)	本剤 10 mg 群 (21 例)	本剤 15 mg 群 (21 例)
血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖又は重症低血糖	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	4.8 (1) 4.4 [1]
血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]
血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖又は重症低血糖	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]
血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖又は重症低血糖	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]
事象名	グリニド併用			SGLT2 阻害薬併用		
	本剤 5 mg 群 (20 例)	本剤 10 mg 群 (21 例)	本剤 15 mg 群 (21 例)	本剤 5 mg 群 (21 例)	本剤 10 mg 群 (20 例)	本剤 15 mg 群 (22 例)
血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖又は重症低血糖	20.0 (4) 42.3 [9]	9.5 (2) 50.0 [11]	23.8 (5) 32.3 [7]	4.8 (1) 4.4 [1]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]
血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖	0 (0) 0 [0]	4.8 (1) 4.6 [1]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]
血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖又は重症低血糖	5.0 (1) 4.7 [1]	4.8 (1) 4.6 [1]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]
血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖又は重症低血糖	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	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) [発現件数]

重症低血糖：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

夜間低血糖：就寝中に発現した低血糖

表 63 インスリン併用における低血糖の発現状況 (GPGI 試験：安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (120 例)	本剤 5 mg 群 (116 例)	本剤 10 mg 群 (119 例)	本剤 15 mg 群 (120 例)
血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖又は重症低血糖	60.8 (73) 663.0 [669]	60.3 (70) 773.4 [737]	63.0 (75) 819.7 [809]	60.0 (72) 878.6 [847]
血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖	12.5 (15) 43.6 [44]	15.5 (18) 64.0 [61]	19.3 (23) 49.7 [49]	14.2 (17) 42.5 [41]
血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖又は重症低血糖	19.2 (23) 129.8 [131]	23.3 (27) 146.9 [140]	23.5 (28) 88.2 [87]	18.3 (22) 199.2 [192]
血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖又は重症低血糖	6.7 (8) 22.8 [23]	6.9 (8) 26.2 [25]	3.4 (4) 4.1 [4]	6.7 (8) 17.6 [17]
重症低血糖	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	1.7 (2) 2.0 [2]	0.8 (1) 1.0 [1]

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) [発現件数]

重症低血糖：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

夜間低血糖：就寝中に発現した低血糖

発現時期別の低血糖の発現状況について、インスリン併用試験である GPGI 試験では、投与期間が長くなるにつれて低血糖の単位時間あたりの発現件数が増加する傾向がみられたが、プラセボ群でも同様の傾向が認められた（表 64）。GPGK、GPGO 及び GPGP 試験では、特定の時期に多く発現する傾向は認められなかった。

表 64 発現時期別の血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖又は重症低血糖の発現件数（GPGI 試験：安全性解析対象集団）

投与群	0 ≤ ≤4 週	4 < ≤8 週	8 < ≤12 週	12 < ≤16 週	16 < ≤20 週	20 < ≤24 週	24 < ≤32 週	32 < ≤40 週
プラセボ群	2.31 [22]	3.20 [29]	5.15 [46]	6.86 [61]	7.20 [64]	7.54 [67]	8.18 [143]	9.84 [174]
全本剤群	6.38 [179]	7.62 [203]	9.23 [243]	9.56 [251]	10.33 [270]	9.58 [248]	9.29 [475]	8.35 [424]

単位時間あたりの発現件数（発現件数/人・年）[発現件数]

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、本剤群と対照群で発現割合及び発現件数に大きな違いは認められておらず、SU、グリニド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が、当該傾向は既存の GLP-1 受容体作動薬と同様の傾向であった。

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（GPGK 及び GPGO 試験）の結果、血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖の発現割合及び発現件数はプラセボ群と比較していずれの本剤群でも高く、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して本剤 10 mg 群及び本剤 15 mg 群で高い傾向にあったが、両試験において、血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖の発現割合及び発現件数は低く、それぞれ対照群と比較して本剤群で発現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、GPGP 試験で SU 及びグリニド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及び発現件数が高い傾向が認められているが、血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖の発現割合及び発現件数は低く、重症低血糖は認められていない。また、インスリンとの併用療法については、試験間での比較になるものの、GPGI 試験において、GPGP 試験における各経口血糖降下薬併用時と比較して低血糖の発現割合及び発現件数が多く、発現は少ないものの重症低血糖の発現も認められているが、重症低血糖以外の低血糖も含め GPGI 試験のプラセボ群と比較して本剤群で発現割合及び発現件数が明らかに高い傾向は認められていない。したがって、単独療法及びいずれの併用療法においても、既存の GLP-1 受容体作動薬と同様に添付文書等において適切な注意喚起を行うことで本剤の低血糖リスクは許容可能と考えるが、添付文書において特にインスリン製剤、SU 及びグリニド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。

### 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（GPGK 及び GPGO 試験）での胃腸障害（SOC）の発現状況は表 65、各併用療法（GPGP 及び GPGI 試験）での胃腸障害（SOC）の発現状況は表 66 及び表 67 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は、プラセボ群及びデュラグルチド 0.75 mg 群と比較してすべての本剤群で高い傾向が認められ、本剤 15 mg 群で最も高かった。本剤群で発現割合の高かった胃腸障害の事象は、悪心、下痢及び嘔吐であり、国内試験として実施された GPGO 及び GPGP 試験では便秘の発現割合も高かった。いずれの試験においても、胃腸障害の事象の大部分の重症度は軽度又は中等度であった。重篤又は重症度が高度の胃腸障害の発現は少なく、用量依存的に高くなる傾向は認められなかった。投与中止に至った胃腸障害の発現割合は、プラセボ群及びデュラグルチド 0.75 mg 群と比較してすべての本剤群で高かった。単独療法と比較して、各併用療法で胃腸障害の発現割合が明らかに増加する傾向はみられなかった。

表 65 単独療法における胃腸障害の発現状況（安全性解析対象集団）

GPGK 試験				
事象名	プラセボ群 (115 例)	本剤 5 mg 群 (121 例)	本剤 10 mg 群 (121 例)	本剤 15 mg 群 (121 例)
すべての胃腸障害	19.1 (22)	38.0 (46)	41.3 (50)	41.3 (50)
重篤な胃腸障害	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)
重症度が高度の胃腸障害	0 (0)	1.7 (2)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った胃腸障害	0.9 (1)	2.5 (3)	5.0 (6)	6.6 (8)
GPGO 試験				
事象名	本剤 5 mg 群 (159 例)	本剤 10 mg 群 (158 例)	本剤 15 mg 群 (160 例)	デュラグルチド 0.75 mg 群 (159 例)
すべての胃腸障害	50.9 (81)	48.1 (76)	53.8 (86)	31.4 (50)
重篤な胃腸障害	1.3 (2)	0.6 (1)	1.3 (2)	0.6 (1)
重症度が高度の胃腸障害	0 (0)	0.6 (1)	0.6 (1)	1.3 (2)
投与中止に至った胃腸障害	4.4 (7)	2.5 (4)	6.9 (11)	0.6 (1)

発現割合%（発現例数）

表 66 併用療法別の胃腸障害の発現状況（GPGP 試験：安全性解析対象集団）

事象名	SU 併用			BG 併用		
	本剤 5 mg 群 (43 例)	本剤 10 mg 群 (43 例)	本剤 15 mg 群 (43 例)	本剤 5 mg 群 (21 例)	本剤 10 mg 群 (21 例)	本剤 15 mg 群 (20 例)
すべての胃腸障害	46.5 (20)	44.2 (19)	65.1 (28)	33.3 (7)	38.1 (8)	45.0 (9)
重篤な胃腸障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重症度が高度の胃腸障害	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)	5.0 (1)
事象名	α-GI 併用			TZD 併用		
	本剤 5 mg 群 (22 例)	本剤 10 mg 群 (21 例)	本剤 15 mg 群 (21 例)	本剤 5 mg 群 (21 例)	本剤 10 mg 群 (21 例)	本剤 15 mg 群 (21 例)
すべての胃腸障害	45.5 (10)	52.4 (11)	47.6 (10)	28.6 (6)	42.9 (9)	38.1 (8)
重篤な胃腸障害	0 (0)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重症度が高度の胃腸障害	0 (0)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った胃腸障害	9.1 (2)	9.5 (2)	4.8 (1)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)
事象名	グリニド併用			SGLT2 阻害薬併用		
	本剤 5 mg 群 (20 例)	本剤 10 mg 群 (21 例)	本剤 15 mg 群 (21 例)	本剤 5 mg 群 (21 例)	本剤 10 mg 群 (20 例)	本剤 15 mg 群 (22 例)
すべての胃腸障害	45.0 (9)	47.6 (10)	57.1 (12)	42.9 (9)	50.0 (10)	68.2 (15)
重篤な胃腸障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重症度が高度の胃腸障害	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)	4.8 (1)	4.8 (1)	0 (0)	0 (0)	4.5 (1)

発現割合%（発現例数）

表 67 インスリン療法下の胃腸障害の発現状況（GPGI 試験：安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群 (120 例)	本剤 5 mg 群 (116 例)	本剤 10 mg 群 (119 例)	本剤 15 mg 群 (120 例)
すべての胃腸障害	21.7 (26)	36.2 (42)	37.8 (45)	45.8 (55)
重篤な胃腸障害	1.7 (2)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)
重症度が高度の胃腸障害	1.7 (2)	0.9 (1)	0.8 (1)	2.5 (3)
投与中止に至った胃腸障害	0 (0)	3.4 (4)	5.9 (7)	6.7 (8)

発現割合%（発現例数）

第 III 相試験併合データ<sup>38)</sup>において、本剤群における投与中止に至った胃腸障害の発現割合は、本剤 5 mg 群 3.2% (55/1701 例)、本剤 10 mg 群 4.3% (74/1702 例)、本剤 15 mg 群 5.1% (88/1716 例) であり、用量依存的に発現割合が高くなる傾向が認められた。

<sup>38)</sup> 国内第 III 相試験（GPGO 及び GPGP 試験）、国際共同第 III 相試験（GPGK 及び GPGI 試験）、海外第 III 相試験（GPGI、GPGH 及び GPGM 試験）の併合データ（本剤 5 mg 群：1701 例、総観察期間 1802.9 人・年、本剤 10 mg 群：1702 例、総観察期間 1810.6 人・年、本剤 15 mg 群：1716 例、総観察期間 1828.2 人・年、全本剤群：5119 例、総観察期間 5441.8 人・年）。

海外第 III 相試験（メトホルミン併用下で本剤又はセマグルチド 1.0 mg を投与した GPGL 試験<sup>39)</sup>）における胃腸障害（SOC）の発現割合は、本剤 5 mg 群 40.0%（188/470 例）、本剤 10 mg 群 46.1%（216/469 例）、本剤 15 mg 群 44.9%（211/470 例）、セマグルチド 1.0 mg 群 41.2%（193/469 例）、投与中止に至った胃腸障害の発現割合は本剤 5 mg 群 2.8%（13/470 例）、本剤 10 mg 群 4.3%（20/469 例）、本剤 15 mg 群 4.3%（20/470 例）、セマグルチド 1.0 mg 群 3.2%（15/469 例）と、すべての本剤群とセマグルチド 1.0 mg 群で発現割合に大きな違いはなく、いずれかの群で発現割合が 2%以上であった胃腸障害の事象は、本剤群とセマグルチド 1.0 mg 群と同様であった。

胃腸障害のうち、日本人被験者で発現が高かった悪心、便秘、下痢及び嘔吐の発現時期について、GPGO 及び GPGP 試験の本剤群において、初回発現は用量漸増期間に最も多く、各群の維持用量における定常状態に達した後（維持用量に到達後 4 週間以降）に各事象を初回発現した被験者は、用量漸増期間と比べて少なかった。各事象の有病割合（各事象について 1 つ以上の事象が継続している割合）は用量漸増期間に最も高く、その後減少した。GPGK 及び GPGI 試験では悪心、下痢及び嘔吐の発現時期について検討され、当該傾向は、GPGO 及び GPGP 試験と同様であった。

以上の臨床試験成績から、本剤投与と胃腸障害の発現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。GPGK 及び GPGO 試験において、プラセボ群及びデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して本剤群で胃腸障害及び投与中止に至った胃腸障害の発現割合が高かった。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、本剤の臨床試験で認められた事象の大部分は軽度又は中等度であったこと、海外第 III 相試験（GPGL 試験）における本剤群とセマグルチド 1.0 mg 群の胃腸障害及び投与中止に至った胃腸障害の発現割合に大きな違いは認められず、認められた主な事象も同様であったこと等を踏まえると、本剤の胃腸障害のリスクは許容できるものと判断するが、添付文書等において適切な注意喚起を行う必要がある。

### 7.R.2.3 膵炎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。日本人が参加した第 III 相試験（GPGK、GPGO、GPGP 及び GPGI 試験）において、治験依頼者が設置した独立判定委員会により急性膵炎と確定された事象は、GPGO 試験の本剤 15 mg 群 1 例のみに認められた。当該事象は投与 358 日目に無症候性のリパーゼ増加が発現し、CT スキャンの結果、膵臓の異常が認められた。リパーゼ増加は非重篤、重症度は軽度であり、因果関係は否定された。

第 II 相及び第 III 相試験併合データ<sup>40)</sup>において、独立判定委員会により急性膵炎と確定された事象は、本剤群 13 例（0.23 例/100 人・年）、実薬対照群 3 例（0.11 例/100 人・年）に認められた。本剤群の 13

<sup>39)</sup> メトホルミン単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外国人 2 型糖尿病患者（目標症例数 1872 例（本剤 5 mg 群、本剤 10 mg 群、本剤 15 mg 群、セマグルチド 1.0 mg 群：各群 468 例））を対象に、本剤又はセマグルチドを週 1 回皮下投与したときの有効性及び安全性を検討する、40 週間の無作為化非盲検並行群間比較試験。主な選択基準は、スクリーニング時の 3 カ月前からメトホルミン 1500 mg/日以上が投与されており、スクリーニング時の HbA1c が 7.0%以上 10.5%以下及び BMI が 25 kg/m<sup>2</sup>以上の成人 2 型糖尿病患者とされた。本剤の開始用量は 2.5 mg とされ、各維持用量（5 mg、10 mg 又は 15 mg）に達するまで 4 週間毎に 2.5 mg ずつ増量することとされた。セマグルチドの開始用量は 0.25 mg とされ、4 週間後に 0.5mg に増量し、さらに 4 週間後に維持用量の 1.0 mg まで増量することとされた。

<sup>40)</sup> 第 II 相試験（GPGB 及び GPGF 試験）、国内第 III 相試験（GPGO 及び GPGP 試験）、国際共同第 III 相試験（GPGK 及び GPGI 試験）、海外第 III 相試験（GPGL、GPGH 及び GPGM 試験）の併合データ（全本剤群：5415 例、総観察期間 5582.4 人・年）。独立判定委員会により確定された膵炎の事象（急性膵炎又は慢性膵炎）の解析では、実薬対照群（2354 例、総観察期間 2761.6 人・年）も



例（本剤 5 mg 群 5 例、本剤 10 mg 群 4 例、本剤 15 mg 群 4 例）は、いずれも重症度が高度又は重篤な事象に該当しなかった。

膵炎に関連する事象<sup>41)</sup>について、日本人が参加した第 III 相試験（GPGK、GPGO、GPGP 及び GPGI 試験）では、GPGI 試験の本剤 10 mg 群 1 例（急性膵炎）のみに認められた。当該事象は、リパーゼ値上昇を伴う亜急性膵炎の疑いと報告されたが、独立判定委員会により膵炎に関連する事象ではないと判定された。

第 II 相及び第 III 相試験併合データ<sup>40)</sup>において、膵炎に関連する事象は、全本剤群で 12 例に認められ、その内訳は、急性膵炎が 6 例、膵炎が 5 例、慢性膵炎が 1 例であった。12 例のうち 6 例の事象は重篤な事象と判断され、9 例の事象は独立判定委員会により急性膵炎と確定された事象であった。

膵酵素値について、第 III 相試験において血清中リパーゼ及びアミラーゼが増加した被験者の割合は表 68 及び表 69 のとおりであった。本剤群で血清リパーゼ及びアミラーゼが増加した被験者の割合は、プラセボ群と比較して高い傾向であったが、実薬対照群（デュラグルチド 0.75 mg 又はセマグルチド 1.0 mg）と比較して大きな違いは認められなかった。また、本剤群において血清リパーゼ及びアミラーゼが増加した被験者の割合が用量依存的に高くなる傾向はみられなかった。

表 68 ベースラインから投与終了時まで血清中リパーゼが増加した被験者の割合（安全性解析対象集団）

		プラセボ群	本剤 5 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 15 mg 群	実薬対照群 <sup>a)</sup>
GPGK 試験	ULN 超	20.9 (24/115)	34.7 (42/121)	41.3 (50/121)	35.5 (43/121)	—
	ULN 3 倍超	1.7 (2/115)	5.0 (6/121)	4.1 (5/121)	5.0 (6/121)	—
GPGO 試験	ULN 超	—	40.9 (65/159)	38.6 (61/158)	53.1 (85/160)	34.0 (54/159)
	ULN 3 倍超	—	6.9 (11/159)	6.3 (10/158)	8.8 (14/160)	4.4 (7/159)
GPGP 試験	ULN 超	—	41.2 (61/148)	44.2 (65/147)	52.7 (78/148)	—
	ULN 3 倍超	—	4.1 (6/148)	4.8 (7/147)	5.4 (8/148)	—
GPGI 試験	ULN 超	24.2 (29/120)	44.8 (52/116)	48.7 (58/119)	47.5 (57/120)	—
	ULN 3 倍超	3.3 (4/120)	8.6 (10/116)	8.4 (10/119)	5.8 (7/120)	—
GPGI 試験	ULN 超	—	42.1 (198/470)	47.3 (222/469)	48.7 (229/470)	45.8 (215/469)
	ULN 3 倍超	—	6.2 (29/470)	8.5 (40/469)	8.9 (42/470)	6.0 (28/469)

発現割合%（発現例数/評価例数）

ULN：基準範囲、リパーゼ 13～60 IU/L

a) GPGO 試験はデュラグルチド 0.75 mg、GPGI 試験はセマグルチド 1.0 mg

表 69 ベースラインから投与終了時まで血清中アミラーゼが増加した被験者の割合（安全性解析対象集団）

		プラセボ群	本剤 5 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 15 mg 群	実薬対照群 <sup>a)</sup>
GPGK 試験	ULN 超	4.3 (5/115)	19.0 (23/121)	24.0 (29/121)	20.7 (25/121)	—
	ULN 3 倍超	0 (0/115)	2.5 (3/121)	0.8 (1/121)	0.8 (1/121)	—
GPGO 試験	ULN 超	—	20.1 (32/159)	13.3 (21/158)	21.9 (35/160)	12.6 (20/159)
	ULN 3 倍超	—	0.6 (1/159)	0 (0/158)	1.9 (3/160)	0 (0/159)
GPGP 試験	ULN 超	—	15.5 (23/148)	16.3 (24/147)	14.9 (22/148)	—
	ULN 3 倍超	—	3.4 (5/148)	0.7 (1/147)	0 (0/148)	—
GPGI 試験	ULN 超	10.8 (13/120)	19.0 (22/116)	16.8 (20/119)	20.8 (25/120)	—
	ULN 3 倍超	0 (0/120)	1.7 (2/116)	0 (0/119)	0.8 (1/120)	—
GPGI 試験	ULN 超	—	21.5 (101/470)	23.7 (111/469)	24.9 (117/470)	20.0 (94/469)
	ULN 3 倍超	—	0.4 (2/470)	3.2 (15/469)	1.9 (9/470)	1.3 (6/469)

発現割合%（発現例数/評価例数）

ULN：基準範囲、アミラーゼ 13～53 IU/L

a) GPGO 試験はデュラグルチド 0.75 mg、GPGI 試験はセマグルチド 1.0 mg

以上の臨床試験成績から、臨床試験での膵炎の発現割合は低く、既存の GLP-1 受容体作動薬と比較して膵炎の発現リスクが本剤投与時に上昇する懸念は認められないと考える。なお、製造販売後においても、引き続き膵炎の発現状況について情報収集を行う予定である。

用いられ、各試験の対照群であるデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg、セマグルチド 1.0 mg、インスリン デグルデク並びにインスリン グラルギンのデータから成る。

41) SMQ の急性膵炎（狭域）又は PT の慢性膵炎に該当する事象

機構は、以下のように考える。臨床試験成績から、膵炎に関連する事象の発現状況について、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する申請者の説明に特段の問題はないが、発現例数は少ないものの臨床試験において急性膵炎の発現も認められていること、膵酵素値の増加も認められていること等から、既存の GLP-1 受容体作動薬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必要がある。また、製造販売後においても引き続き膵炎の発現状況について情報収集を行うことは適切である。

#### 7.R.2.4 肝胆道系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。日本人が参加した第 III 相試験（GPGK、GPGO、GPGP 及び GPGI 試験）における肝胆道系関連事象<sup>42)</sup>及び胆嚢疾患関連事象<sup>43)</sup>の発現状況は表 70 のとおりであり、いずれの試験においても、本剤群とプラセボ群及びデュラグルチド 0.75 mg 群で発現割合に大きな違いは認められなかった。認められた肝胆道系関連事象の多くが重症度は軽度であり、重症度が高度の事象は認められなかった。投与中止に至った事象は、GPGO 試験の本剤群 10 mg 群 1 例（急性胆管炎）、GPGP 試験の本剤群 15 mg 群 1 例（肝酵素上昇、α-GI 併用）に認められた。肝胆道系関連事象のうち、胆嚢疾患関連事象は、GPGK 試験の本剤 5 mg 群 2 例（胆石症、胆嚢切除）、GPGO 試験の本剤 5 mg 群 1 例（胆石症）、本剤 10 mg 群 1 例（急性胆管炎/胆管炎）、本剤 15 mg 群 2 例（胆石症 2 例）、GPGP 試験の本剤 5 mg 群 1 例（胆石症、SU 併用）、本剤 10 mg 群 2 例（胆石症、α-GI 併用、SGLT2 阻害薬併用各 1 例）、本剤 15 mg 群 1 例（胆石症、グリニド併用）、GPGI 試験の本剤 5 mg 群 2 例（胆石症、胆道疝痛）に認められた。GPGO 試験の本剤 5 mg 群の 1 例（胆石症）及び本剤 10 mg 群の 1 例（急性胆管炎/胆管炎）は重篤な事象とされ、本剤 10 mg 群の 1 例（急性胆管炎/胆管炎）は投与中止に至った。

表 70 肝胆道系障害関連事象及び胆嚢疾患関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	試験	プラセボ群	本剤 5 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 15 mg 群	デュラグルチド 0.75 mg 群
肝胆道系 関連事象	GPGK 試験	1.7 (2/115)	1.7 (2/121)	0.8 (1/121)	0.8 (1/121)	—
	GPGO 試験	—	1.3 (2/159)	1.9 (3/158)	3.1 (5/160)	1.3 (2/159)
	GPGP 試験	—	2.0 (3/148)	2.0 (3/147)	4.1 (6/148)	—
	GPGI 試験	0.8 (1/120)	4.3 (5/116)	1.7 (2/119)	0.8 (1/120)	—
胆嚢疾患 関連事象	GPGK 試験	0 (0/115)	1.7 (2/121)	0 (0/121)	0 (0/121)	—
	GPGO 試験	—	0.6 (1/159)	0.6 (1/158)	1.3 (2/160)	0 (0/159)
	GPGP 試験	—	0.7 (1/148)	1.4 (2/147)	0.7 (1/148)	—
	GPGI 試験	0 (0/120)	1.7 (2/116)	0 (0/119)	0 (0/120)	—

発現割合%（発現例数/評価例数）

第 III 相試験併合データ<sup>38)</sup>における肝胆道系関連事象及び胆嚢疾患関連事象の発現割合は、本剤 5 mg 群で 2.8% (48/1701 例) 及び 1.1% (18/1701 例)、本剤 10 mg 群で 2.8% (48/1702 例) 及び 1.1% (19/1702 例)、本剤 15 mg 群で 2.9% (50/1716 例) 及び 0.8% (14/1716 例) と、用量依存的に高くなる傾向は認められなかった。肝胆道系関連事象で最も多く認められた事象は脂肪肝及び胆石症であった。

海外第 III 相試験（GPGI 試験）における肝胆道系関連事象及び胆嚢疾患関連事象の発現割合は、全本剤群で 2.9% (41/1409 例) 及び 1.1% (15/1409 例)、セマグルチド 1.0 mg 群で 2.1% (10/469 例) 及び 0.6% (3/469 例) であり、全本剤群とセマグルチド 1.0 mg 群で大きな違いは認められなかった。

<sup>42)</sup> SMQ の肝臓関連臨床検査、徴候および症状、肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸、非感染性肝炎、肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害に関連する状態、肝臓に関連する凝固および出血障害（狭域）、胆嚢関連障害（狭域）、胆道障害（狭域）、胆石が関連する障害（狭域）に該当する事象

<sup>43)</sup> SMQ の胆道障害（狭域）、胆嚢関連障害（狭域）、胆石が関連する障害（狭域）に該当する事象

以上、臨床試験成績から、肝胆道系関連事象及び胆嚢疾患関連事象の発現は少なく、本剤群とプラセボ群及び実薬対照群で発現状況に大きな違いは認められず、本剤群で用量依存的に発現が高くなる傾向も認められなかったことから、本剤投与による肝胆道系障害の発現リスクの上昇は示唆されないと考える。

機構は、第 III 相試験における肝胆道系関連事象及び胆嚢疾患関連事象の発現状況を踏まえると、肝胆道系障害に関して既存の 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。

### 7.R.2.5 過敏症

申請者は、以下のように説明している。日本人が参加した第 III 相試験（GPGK、GPGO、GPGP 及び GPGI 試験）における過敏症反応<sup>44)</sup>の発現状況は、表 71 のとおりであった。即時型の過敏症反応の発現割合は、本剤群とプラセボ群及びデュラグルチド 0.75 mg 群で大きな違いは認められなかった。非即時型の過敏症反応の発現割合は、GPGK 及び GPGI 試験においてプラセボ群と比較して各試験の本剤群で高い傾向が認められたが、これは各試験の本剤群で主にアレルギー性鼻炎の発現例数が多かったこと（GPGK 試験 2 例、GPGI 試験 3 例）によるものと考えられた。非即時型の過敏症反応の発現割合は GPGO 試験の本剤群とデュラグルチド 0.75 mg 群で同程度であった。重症度が高度の事象は、GPGP 試験の本剤 15 mg 群の 1 例（SU 併用例、湿疹、非即時型）に認められ、投与中止に至った。重篤な事象は認められなかった。

表 71 過敏症反応の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	試験	プラセボ群	本剤 5 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 15 mg 群	デュラグルチド 0.75 mg 群
即時型の過敏症反応 <sup>a)</sup>	GPGK 試験	0 (0/115)	0 (0/121)	0 (0/121)	0.8 (1/121)	—
	GPGO 試験	—	3.1 (5/159)	1.9 (3/158)	3.8 (6/160)	2.5 (4/159)
	GPGP 試験	—	2.0 (3/148)	1.4 (2/147)	0.7 (1/148)	—
	GPGI 試験	0.8 (1/120)	1.7 (2/116)	0 (0/119)	0.8 (1/120)	—
非即時型の過敏症反応 <sup>b)</sup>	GPGK 試験	0.9 (1/115)	2.5 (3/121)	1.7 (2/121)	0 (0/121)	—
	GPGO 試験	—	6.3 (10/159)	7.0 (11/158)	7.5 (12/160)	5.0 (8/159)
	GPGP 試験	—	3.4 (5/148)	2.0 (3/147)	5.4 (8/148)	—
	GPGI 試験	1.7 (2/120)	5.2 (6/116)	2.5 (3/119)	4.2 (5/120)	—

発現割合%（発現例数/評価例数）

a) 治験薬投与後の 24 時間以内に発現した過敏症反応の事象

b) 治験薬投与 24 時間後から次の治験薬投与の間に発現した過敏症反応の事象

第 III 相試験併合データ<sup>38)</sup>における過敏症反応の発現状況は表 72 のとおりであり、用量依存的に発現割合が高くなる傾向は認められなかった。発現割合が高かった事象は、即時型の過敏症反応では蕁麻疹（全本剤群 0.3%、13 例）、発疹（全本剤群 0.2%、10 例）で、非即時型の過敏症反応では発疹（全本剤群 0.4%、22 例）、蕁麻疹（全本剤群 0.4%、20 例）、接触皮膚炎（全本剤群 0.3%、16 例）、湿疹（全本剤群 0.3%、16 例）、アレルギー性鼻炎（全本剤群 0.3%、16 例）であった。アナフィラキシー反応<sup>45)</sup>は認められなかった。重症度が高度又は重篤な過敏症反応の有害事象は本剤 5 mg 群の 3 例（皮膚壊死（重篤、中等度）、蕁麻疹（非重篤、高度）、アレルギー性鼻炎（非重篤、高度））、本剤 15 mg 群の 1 例（湿疹（非重篤、高度））に認められ、本剤 15 mg 群の湿疹は副作用と判断された。投与中止に至った

<sup>44)</sup> 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）、過敏症（狭域）に該当する事象。発現時間により、即時型（治験薬投与後の 24 時間以内に発現した事象）と非即時型（治験薬投与 24 時間後から次の治験薬投与の間に発現した事象）に分類された。また、即時型の過敏症反応の可能性のある事象には、SMQ のアナフィラキシー反応のアルゴリズムに含まれる全ての用語を含めた。

<sup>45)</sup> SMQ のアナフィラキシー反応（狭域）

事象は本剤 5 mg 群 2 例（発疹、蕁麻疹）、本剤 10 mg 群 1 例（発疹）、本剤 15 mg 群 3 例（蕁麻疹、過敏症、湿疹）に認められ、本剤 15 mg 群の湿疹以外は重症度は軽度又は中等度であった。

表 72 第 III 相試験併合データにおける過敏症反応の発現状況

事象名	本剤 5 mg 群 (1701 例)	本剤 10 mg 群 (1702 例)	本剤 15 mg 群 (1716 例)	全本剤群 (5119 例)
すべての過敏症反応	3.6 (61)	3.4 (58)	3.8 (65)	3.6 (184)
即時型の過敏症反応 <sup>a)</sup>	1.1 (19)	0.9 (15)	1.0 (17)	1.0 (51)
非即時型の過敏症反応 <sup>b)</sup>	2.8 (47)	2.6 (45)	2.9 (49)	2.8 (141)

発現割合%（発現例数）

a)及び b) 表 71 の脚注 a)及び b)と同様

以上、臨床試験成績から、即時型の過敏症反応の発現割合は本剤群とプラセボ群で大きな違いは認められず、非即時型の過敏症反応の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、本剤群とデュラグルチド 0.75 mg 群で同程度であった。また、用量依存的に過敏症反応の発現割合が高くなる傾向は認められず、重症度が高度又は重篤な事象及び投与中止に至った事象の発現は少なかった。したがって、本剤投与と過敏症反応の発現を関連付ける懸念は認められなかった。

機構は、以下のように考える。臨床試験における過敏症反応の発現割合について、GPGK 試験における本剤群とプラセボ群、GPGO 試験における本剤群とデュラグルチド 0.75 mg 群とで大きな違いは認められず、いずれの臨床試験においても重症度が高度又は重篤な事象及び投与中止に至った事象の発現は少なかった。したがって、現時点で得られている情報からは本剤投与による過敏症のリスクに大きな懸念は認められていないと判断した。

#### 7.R.2.6 注射部位反応

申請者は、以下のように説明している。日本人が参加した第 III 相試験（GPGK、GPGO、GPGP 及び GPGI 試験）における注射部位反応関連事象<sup>46)</sup>の発現状況は、表 73 のとおりであった。注射部位反応関連事象の発現割合は、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向であったが、認められた事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は認められなかった。GPGO 試験において、本剤群の発現割合はデュラグルチド 0.75 mg 群より低かった。GPGO 試験の本剤 10 mg 群の 1 例（注射部位反応、重症度は軽度）は投与中止に至ったが、転帰は回復であった。

表 73 注射部位反応関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

試験	プラセボ群	本剤 5 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 15 mg 群	デュラグルチド 0.75 mg 群
GPGK 試験	0 (0/115)	3.3 (4/121)	3.3 (4/121)	2.5 (3/121)	—
GPGO 試験	—	3.8 (6/159)	5.7 (9/158)	8.1 (13/160)	9.4 (15/159)
GPGP 試験	—	3.4 (5/148)	2.0 (3/147)	3.4 (5/148)	—
GPGI 試験	0.8 (1/120)	2.6 (3/116)	1.7 (2/119)	5.8 (7/120)	—

発現割合%（発現例数/評価例数）

第 III 相試験併合データ<sup>38)</sup>において、注射部位反応関連事象の発現割合は、本剤 5 mg 群 1.9%（33/1701 例）、本剤 10 mg 群 2.7%（46/1702 例）、本剤 15 mg 群 3.5%（60/1716 例）と、用量依存的に発現割合が高くなる傾向が認められた。認められた事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は認められなかった。本剤 10 mg 群及び本剤 15 mg 群の大部分の被験者では、それぞれの維持用量に到達する前の用量漸増期間中に初回の注射部位反応関連事象が発現した。発現割合が最も高かった事

<sup>46)</sup> HLT の注射部位反応、投与部位反応、注入部位反応に該当する事象

象は注射部位反応であった。投与中止に至った事象は本剤 10 mg 群 3 例（注射部位反応 3 例）、本剤 15 mg 群 1 例（注射部位反応）に認められ、いずれも副作用とされ、転帰は回復であった。

以上、臨床試験成績から、本剤投与時の注射部位反応関連事象の発現が用量依存的に増加する傾向が認められたが、いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であり、投与中止に至った事象は少なく、臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

機構は、臨床試験において、本剤群では用量に依存して注射部位反応関連事象の発現割合が増加する傾向が認められたが、認められた事象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こと等を踏まえると、本剤投与時の注射部位反応が臨床的に問題となる可能性は低いとする申請者の説明に特段の問題はないと考える。

### 7.R.2.7 抗体産生

申請者は、以下のように説明している。日本人が参加した第 III 相試験（GPGK、GPGO、GPGP 及び GPGI 試験）における抗本薬抗体が陽性<sup>25)</sup>の被験者の割合は、表 74 のとおりであった。いずれの試験においても、治験薬投与後に抗本薬抗体が陽性であった被験者の割合は、プラセボ群及びデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して本剤群で高かった。本剤群の用量間で大きな違いは認められなかった。国際共同第 III 相試験（GPGK 及び GPGI 試験）の本剤群と比較して、国内第 III 相試験（GPGO 及び GPGP 試験）の本剤群で治験薬投与後に抗本薬抗体が陽性であった被験者の割合が高い傾向が認められた。

表 74 抗本薬抗体が陽性の被験者の割合（安全性解析対象集団）

試験	測定時点	プラセボ群	本剤 5 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 15 mg 群	デュラグルチド 0.75 mg 群
GPGK 試験	ベースライン時	13.3 (15/113)	7.6 (9/119)	3.5 (4/115)	11.1 (13/117)	—
	投与開始後	4.4 (5/113)	50.4 (60/119)	53.9 (62/115)	44.4 (52/117)	—
GPGO 試験	ベースライン時	—	5.7 (9/158)	6.3 (10/158)	6.9 (11/160)	6.3 (10/159)
	投与開始後	—	61.4 (97/158)	64.6 (102/158)	76.9 (123/160)	5.0 (8/159)
GPGP 試験	ベースライン時	—	8.8 (13/148)	6.1 (9/147)	5.4 (8/148)	—
	投与開始後	—	58.8 (87/148)	55.8 (82/147)	59.5 (88/148)	—
GPGI 試験	ベースライン時	9.6 (11/115)	8.0 (9/113)	5.3 (6/114)	8.5 (10/117)	—
	投与開始後	5.2 (6/115)	47.8 (54/113)	57.9 (66/114)	49.6 (58/117)	—

発現割合%（発現例数/評価例数）

ベースライン時に抗本薬抗体の測定結果があり、治験薬投与開始後に 1 つ以上の測定結果がある被験者を対象に評価された。

抗本薬抗体の陽性が確認された試料では、本薬の GIP 受容体又は GLP-1 受容体の活性化に対する中和抗体、抗内因性 GIP 又は GLP-1 交差抗体の有無も検討された。第 III 相試験併合データ<sup>38)</sup>において、中和抗体及び交差抗体を含む抗本薬抗体の産生状況は、表 75 のとおりであった。いずれの集団においても用量間で中和抗体及び交差抗体を含む抗本薬抗体の産生状況に違いは認められなかった。日本人部分集団では、全集団と比較して抗本薬抗体、抗内因性 GIP 又は GLP-1 交差抗体が陽性の被験者の割合が高かったが、いずれの集団においても GIP 受容体又は GLP-1 受容体の活性化に対する中和抗体が陽性の被験者は少なかった。

表 75 第 III 相試験併合データにおける抗本薬抗体の産生状況

項目	本剤 5 mg 群		本剤 10 mg 群		本剤 15 mg 群	
	全集団 (1670 例)	日本人 部分集団 (348 例)	全集団 (1670 例)	日本人 部分集団 (348 例)	全集団 (1685 例)	日本人 部分集団 (351 例)
ベースライン時に抗本薬抗体陽性	6.9 (115)	6.9 (24)	7.2 (120)	6.3 (22)	7.0 (118)	6.6 (23)
治験薬投与後に抗本薬抗体陽性	48.8 (815)	60.9 (212)	51.4 (858)	60.6 (211)	53.2 (897)	68.4 (240)
GIP 受容体活性化に対する中和抗体陽性	2.0 (33)	2.9 (10)	1.5 (25)	2.3 (8)	2.1 (36)	4.8 (17)
GLP-1 受容体活性化に対する中和抗体陽性	1.9 (32)	4.6 (16)	2.2 (36)	2.9 (10)	2.3 (39)	4.0 (14)
抗内因性 GIP 交差抗体陽性	31.9 (533)	43.1 (150)	34.6 (577)	48.0 (167)	35.3 (595)	47.0 (165)
抗内因性 GLP-1 交差抗体陽性	13.4 (223)	20.7 (72)	15.0 (250)	25.0 (87)	14.4 (243)	21.4 (75)

発現割合% (発現例数)

ベースライン時に抗本薬抗体の測定結果があり、治験薬投与後に 1 つ以上の測定結果がある被験者を対象に評価された。

第 III 相試験併合データ<sup>47)</sup>における抗体産生の有無別の有害事象、過敏症反応及び注射部位反応関連事象の発現状況は、表 76 のとおりであった。注射部位反応関連事象の単位時間あたりの発現例数は、抗本薬抗体陰性例と比較して抗本薬抗体陽性例及び各中和抗体陽性例で高かった。認められた注射部位反応関連事象は、いずれも非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。すべての有害事象及び過敏症反応の単位時間あたりの発現例数は、抗本薬抗体陰性例と抗本薬抗体陽性例及び各中和抗体陽性例で大きな違いは認められなかった。初回の過敏症反応及び注射部位反応の大部分は、本薬投与開始から 16 週間以内に発現し、抗本薬抗体の状態及び抗体価にかかわらず消失した。

表 76 第 III 相試験併合データにおける抗本薬抗体及び GIP 受容体又は GLP-1 受容体の活性化に対する中和抗体の有無別の有害事象の発現状況 (全本剤群)

事象名	抗本薬抗体		GIP 受容体活性化に対する中和抗体	GLP-1 受容体活性化に対する中和抗体
	陽性	陰性	陽性	陽性
すべての有害事象	158.0	175.7	197.7	161.5
過敏症反応 <sup>a)</sup>	4.3	3.1	7.8	5.5
注射部位反応 <sup>b)</sup>	4.8	0.8	17.4	8.6

単位時間あたりの発現例数 (100×発現例数/人・年)

a) SMQ の過敏症 (狭域) に該当する事象

b) HLT 「注射部位反応」に該当する事象。注射部位反応を発現した 2 例 (本剤 5 mg 群、本剤 10 mg 群各 1 例) は投与開始後の抗本薬抗体産生の有無が不明であった。

抗体産生による有効性への影響について、日本人が参加した第 III 相試験 (GPGK、GPGO、GPGP 及び GPGI 試験) における、抗体産生の有無別のベースラインから各評価時点までの HbA1c 変化量は表 77 のとおりであり、いずれも抗本薬抗体陰性例と抗本薬抗体陽性例及び各中和抗体陽性例で大きな違いは認められなかった。

表 77 抗本薬抗体及び GIP 受容体又は GLP-1 受容体の活性化に対する中和抗体の有無別のベースラインから各評価時点までの HbA1c 変化量 (mITT 集団、全本剤群)

項目		GPGK 試験 (投与 40 週時)	GPGO 試験 (投与 52 週時)	GPGP 試験 (投与 52 週時)	GPGI 試験 (投与 40 週時)
抗本薬抗体	陽性	-1.99±0.90 (164 例)	-2.63±0.93 (304 例)	-2.92±1.14 (244 例)	-2.48±0.93 (169 例)
	陰性	-1.98±1.24 (134 例)	-2.55±0.97 (106 例)	-2.81±1.05 (151 例)	-2.45±1.10 (129 例)
GIP 受容体活性化に対する中和抗体	陽性	-1.43±0.98 (4 例)	-2.67±0.90 (23 例)	-3.77±0.62 (9 例)	-2.20 (2 例)
GLP-1 受容体活性化に対する中和抗体	陽性	-1.90 (1 例)	-2.55±0.82 (25 例)	-2.93±1.43 (11 例)	-3.16±1.17 (5 例)

単位: %、平均値±標準偏差 (評価例数)、2 例の場合は平均値、1 例の場合は個別値

47) 国内第 III 相試験 (GPGO 及び GPGP 試験)、国際共同第 III 相試験 (GPGK 及び GPGI 試験)、海外第 III 相試験 (GPGI、GPGH 及び GPGM 試験) の併合データ (全本剤群: 5119 例、総観察期間 5044.4 人・年)。

以上、臨床試験成績から、本剤投与後に抗体産生が認められたが、抗本薬抗体の産生による有効性及び安全性に大きな影響は認められなかった。なお、抗本薬抗体の産生状況については、添付文書において情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。臨床試験において、本剤投与後に抗体産生が認められたが、中和抗体の発現は少なかった。抗体陽性例では陰性例と比較して注射部位反応の発現が高い傾向が認められたが、認められた事象は軽度又は中等度であった。また、抗体産生による有効性への影響は認められていないことを確認した。したがって、現時点では抗体産生による臨床的に問題となるような安全性及び有効性への明らかな影響は認められていないと考えるが、抗本薬抗体の産生状況については、添付文書において情報提供することは適切である。

### 7.R.2.8 体重減少

申請者は、以下のように説明している。本剤投与による体重減少について、GPGK、GPGO 及び GPGI 試験の本剤群ではプラセボ群及びデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して体重が低下する傾向が認められ、用量依存的な低下傾向が認められた（表 38、表 42 及び表 48）。体重減少関連事象<sup>48)</sup>について、日本人が参加した第 III 相試験（GPGK、GPGO、GPGP 及び GPGI 試験）における体重減少（PT）の発現状況は、表 78 のとおりであった。GPGI 試験で事象が発現した被験者はいずれも日本人であった。認められたいずれの事象も重症度は軽度又は中等度であった。GPGO 試験の本剤 15 mg 群の 1 例、GPGP 試験の本剤 10 mg 群及び本剤 15 mg 群の各 1 例が投与中止に至った。サルコペニア（PT）は GPGI 試験の本剤 10 mg 群 1 例にのみ認められ、投与中止に至った。異常体重減少（PT）はいずれの試験でも認められなかった。

表 78 体重減少（PT）の発現状況（安全性解析対象集団）

試験	プラセボ群	本剤 5 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 15 mg 群	デュラグルチド 0.75 mg 群
GPGK 試験	0 (0/115)	0 (0/121)	0 (0/121)	0 (0/121)	—
GPGO 試験	—	1.9 (3/159)	1.3 (2/158)	3.1 (5/160)	0 (0/159)
GPGP 試験	—	0.7 (1/148)	5.4 (8/147)	4.1 (6/148)	—
GPGI 試験	0 (0/120)	0 (0/116)	0.8 (1/119)	1.7 (2/120)	—

発現割合%（発現例数/評価例数）

海外第 III 相試験（GPGI 試験）における体重減少関連事象の発現割合は、本剤 5 mg 群 1.3%（6/470 例）、本剤 10 mg 群 2.3%（11/469 例）、本剤 15 mg 群 1.5%（7/470 例）、セマグルチド 1.0 mg 群 1.1%（5/469 例）であった。

第 II 相及び第 III 相試験併合データ<sup>40)</sup>における体重減少関連事象の発現状況は、表 79 のとおりであった。体重減少関連事象を発現した 134 例のうち 16 例（本剤 5 mg 群 2 例、本剤 10 mg 群 6 例、本剤 15 mg 群 8 例）は当該事象により投与中止に至った。投与中止時期は投与 92～365 日目であり、ベースラインからの体重減少率は 5.5%～36.2%であった。重症度が高度の事象は本剤 10 mg 群 1 例（体重減少）であり、当該被験者のベースラインの BMI は 29.6 kg/m<sup>2</sup> で、事象発現時の BMI は 20.6 kg/m<sup>2</sup> と正常範囲であった。重篤な有害事象は報告されなかった。

<sup>48)</sup> PT の体重減少、異常体重減少、サルコペニアに該当する事象

表 79 第 II 相及び第 III 相試験併合データにおける体重減少関連事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤 5 mg 群 (1756 例)	本剤 10 mg 群 (1753 例)	本剤 15 mg 群 (1825 例)	全本剤群 <sup>a)</sup> (5415 例)
異常体重減少	0.3 (5)	0.3 (6)	0.3 (6)	0.3 (17)
体重減少	1.5 (27)	2.4 (42)	2.5 (46)	2.2 (117)
サルコペニア	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	<0.1 (1)

発現割合% (発現例数)

a) 第 II 相試験における本剤 1 mg 群 (52 例) 及び本剤 12 mg 群 (29 例) を含む

第 II 相及び第 III 相試験併合データ<sup>40)</sup>において、全本剤群で BMI が試験中のいずれかの時点で 18.5 kg/m<sup>2</sup> 以下に減少した被験者は 30 例 (本剤 5 mg 群 5 例、本剤 10 mg 群 9 例、本剤 15 mg 群 16 例) で、いずれの被験者もベースラインの BMI が 23 kg/m<sup>2</sup> 以上 30 kg/m<sup>2</sup> 未満であった。30 例中 21 例は日本人被験者で (GPGO 試験の本剤 5 mg 群 3 例、本剤 10 mg 群 3 例、本剤 15 mg 群 4 例、GPGP 試験の本剤 5 mg 群 1 例、本剤 10 mg 群 4 例、本剤 15 mg 群 4 例、GPGK 及び GPGI 試験の本剤 15 mg 群、各 1 例)、このうち 19 例はベースラインの BMI は 25 kg/m<sup>2</sup> 未満であった。BMI が 18.5 kg/m<sup>2</sup> 以下に達した被験者 30 例で主に認められた有害事象は食欲減退 (11 例 40 件)、便秘 (6 例 7 件)、悪心 (6 例 12 件) 及び嘔吐 (6 例 9 件) を含む胃腸障害の事象であった。体重減少関連事象は 7 例で認められた。30 例中 4 例は投与中止に至ったが、このうち 3 例は体重減少以外の理由で投与中止に至った。体重減少で投与中止に至った 1 例は、本剤 15 mg 群の 6 歳の $\blacksquare$ で、ベースラインの BMI は 25.0 kg/m<sup>2</sup>、投与開始後の BMI の最小値は 113 日目の 16.4 kg/m<sup>2</sup> であった。101 日目に体重減少、悪心及び嘔吐を発現し、113 日目に体重減少のため投与中止に至った。

以上、臨床試験成績から、本剤投与時に体重減少関連事象が認められ、投与中止に至った事象及び重症度が高度の事象が認められた。臨床試験では、本剤の減量又は中止に関する体重又は BMI の基準値は規定されなかった。実臨床では、患者の状態に応じて本剤の用量を調節することが可能であることから、本剤投与による体重減少のリスクは臨床試験と比較して低くなると考える。一方で、日本人が参加した第 III 相試験は BMI が 23 kg/m<sup>2</sup> 以上の患者を対象に実施されていることを踏まえ、添付文書において、投与開始時の BMI が 23 kg/m<sup>2</sup> 未満の患者での本剤の有効性及び安全性は検討されていない旨、及び本剤投与中に過度の体重減少が認められた場合は、本剤の減量又は投与中止を考慮する旨を注意喚起する。また、製造販売後においても、引き続き体重減少に関する安全性について情報収集を行う予定である。

機構は、以下のように考える。国内第 III 相試験 (GPGO 及び GPGP 試験) における体重減少関連事象の発現割合は、国際共同第 III 相試験 (GPGK 及び GPGI 試験) 並びに第 II 相及び第 III 相試験併合データと比較して高い傾向が認められており、BMI 18.5 kg/m<sup>2</sup> 以下に体重が減少した日本人被験者は全集団と比較して多く認められている。本剤投与による体重減少は用量依存的であり、BMI 18.5 kg/m<sup>2</sup> 以下に体重が減少した被験者も本剤 5 mg 群と比較して本剤 10 mg 及び本剤 15 mg 群で多い傾向であった。したがって、投与開始時の BMI が 23 kg/m<sup>2</sup> 未満の患者での本剤の有効性及び安全性は検討されていない旨、本剤投与中は体重の変化を注意深く観察し、本剤投与中に過度の体重減少がみられた場合は、本剤の減量又は投与中止を考慮する旨を添付文書等において注意喚起することは適切と考えるが、本剤の用量漸増に関連した注意喚起の内容については、「7.R.5 用法・用量について」の項で引き続き検討する。また、製造販売後に、引き続き体重減少に関する安全性について情報収集することが適切である。



### 7.R.2.9 腎機能障害

申請者は、以下のように説明している。日本人が参加した第 III 相試験（GPGK、GPGO、GPGP 及び GPGI 試験）における腎臓関連事象<sup>49)</sup>の発現状況は表 80 のとおりであり、いずれの試験においても、本剤群とプラセボ群及びデュラグルチド 0.75 mg 群で発現割合に大きな違いは認められなかった。

表 80 腎臓関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

試験	プラセボ群	本剤 5 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 15 mg 群	デュラグルチド 0.75 mg 群
GPGK 試験	0 (0/115)	0.8 (1/121)	0 (0/121)	0 (0/121)	—
GPGO 試験	—	0 (0/159)	0 (0/158)	0 (0/160)	0.6 (1/159)
GPGP 試験	—	0.7 (1/148)	0 (0/147)	0.7 (1/148)	—
GPGI 試験	0.8 (1/120)	4.3 (5/116)	0.8 (1/119)	0.8 (1/120)	—

発現割合%（発現例数/評価例数）

海外第 III 相試験における腎臓関連事象の発現割合は、GPGI 試験の本剤 5 mg 群 0.2%（1/470 例）、本剤 10 mg 群 0.4%（2/469 例）、本剤 15 mg 群 2.1%（10/470 例）、セマグルチド 1.0 mg 群 0.6%（3/469 例）、GPGM 試験<sup>50)</sup>の本剤 5 mg 群 4.0%（13/329 例）、本剤 10 mg 群 3.0%（10/328 例）、本剤 15 mg 群 1.5%（5/338 例）、インスリン グラルギン群 3.5%（35/1000 例）であり、本剤群と対照群で大きな違いは認められなかった。本剤群での腎臓関連事象の発現割合は GPGK 試験で最も低く、GPGM 試験で最も高かった。GPGK 試験では被験者の糖尿病罹病期間が最も短く、その他の第 III 相試験と比較して合併症が少なかった。一方、GPGM 試験では eGFR に関する除外基準は設定されておらず、他の試験と比較して腎機能障害を有する患者が多く組み入れられた。したがって、試験間での腎臓関連事象の発現割合の違いは各試験の被験者背景を反映したものと考えられた。

第 III 相試験併合データ<sup>38)</sup>において、本剤群における腎臓関連事象の発現割合は、本剤 5 mg 群 1.7%（29/1701 例）、本剤 10 mg 群 0.9%（16/1702 例）、本剤 15 mg 群 1.2%（20/1716 例）であり、用量依存的に発現が高くなる傾向は認められなかった。重症度が高度又は重篤な事象は 7 例（本剤 5 mg 群 2 例（急性腎障害 2 例（いずれも重篤、高度））、本剤 10 mg 群 3 例（急性腎障害（重篤、高度）、腎不全（重篤、中等度）、末期腎疾患（重篤、高度）、各 1 例）、本剤 15 mg 群 2 例（急性腎障害（重篤、高度）、慢性腎臓病（非重篤、高度）、各 1 例））に認められた。

治験薬投与開始後の eGFR<sup>51)</sup>の変化について、日本人が参加した第 III 相試験（GPGK、GPGO、GPGP 及び GPGI 試験）において、ベースラインの eGFR（mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）が 30 以上で、治験薬投与開始後の eGFR の最小値が 30 未満の被験者の割合は表 81 のとおりであり、本剤群とプラセボ群及びデュラグルチド 0.75 mg 群で大きな違いは認められなかった。

49) SMQ の急性腎不全（狭域）、慢性腎臓病（狭域）に該当する事象

50) 心血管系イベントの発現リスクが高く、経口血糖降下薬 1～3 剤による治療で血糖コントロールが得られていない外国人 2 型糖尿病患者（目標症例数 1878 例（本剤 5 mg 群、本剤 10 mg 群、本剤 15 mg 群、各群 313 例、インスリン グラルギン群 939 例））を対象に、本剤を週 1 回又はインスリン グラルギンを 1 日 1 回皮下投与したときの有効性及び安全性を検討する、104 週間の無作為化非盲検並行群間比較試験。主な選択基準は、スクリーニング時の 3 カ月前から 1～3 種類の経口血糖降下薬（メトホルミン、SGLT2 阻害薬、SU）の投与を受けており、スクリーニング時の HbA1c が 7.5%以上 10.5%以下、心血管系イベントの発現リスクが高い（次の基準の 1 つ以上を有する：冠動脈性心疾患、末梢動脈疾患、脳血管疾患（脳卒中又は一過性脳虚血発作 [50 歳以上の場合]）、慢性腎臓病（50 歳以上の場合）、うっ血性心不全（50 歳以上の場合））及び BMI が 25 kg/m<sup>2</sup>以上の成人 2 型糖尿病患者とされた。本剤の開始用量は 2.5 mg とされ、各維持用量（5 mg、10 mg 又は 15 mg）に達するまで 4 週間毎に 2.5 mg ずつ増量することとされた。インスリン グラルギンの開始用量は 10 IU/日とされ、その後は目標血糖値（空腹時血糖：71～99 mg/dL）に達するよう、用量調節アルゴリズムに従って週 1 回調節することとされた。

51) CKD-EPI 式を用いて算出

表 81 ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) が 30 以上で、治験薬投与開始後の eGFR の最小値が 30 未満の被験者の割合 (安全性解析対象集団)

投与群	GPGK 試験	GPGO 試験	GPGP 試験	GPGI 試験
プラセボ群	0 (0/115)	—	—	0 (0/120)
全本剤群	0.3 (1/363)	0 (0/447)	0 (0/443)	0.6 (2/355)
デュラグルチド 0.75 mg 群	—	0 (0/159)	—	—

割合% (該当例数/評価例数)

GPGM 試験において、ベースライン時の eGFR が 60 未満の被験者における投与開始後の eGFR の最小値のカテゴリーの推移は表 82 のとおりであり、全本剤群とインスリン グラルギン群で傾向に大きな違いは認められなかった。

表 82 eGFR のカテゴリーの推移 (GPGM 試験：安全性解析対象集団)

投与群	ベースライン時の eGFR	投与開始後の eGFR の最小値			
		30 未満	30 以上 45 未満	45 以上 60 未満	60 以上 90 未満
本剤 5 mg 群 (329 例)	30 未満	2.7 (9)	0.6 (2)	0 (0)	0 (0)
	30 以上 45 未満	1.5 (5)	3.0 (10)	1.2 (4)	0.6 (2)
	45 以上 60 未満	0.6 (2)	3.0 (10)	5.8 (19)	0.6 (2)
本剤 10 mg 群 (328 例)	30 未満	0.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	30 以上 45 未満	1.5 (5)	2.7 (9)	0.6 (2)	0 (0)
	45 以上 60 未満	0.3 (1)	4.6 (15)	6.1 (20)	0.9 (3)
本剤 15 mg 群 (338 例)	30 未満	0.3 (1)	0.6 (2)	0 (0)	0 (0)
	30 以上 45 未満	0.9 (3)	4.7 (16)	0.9 (3)	0.3 (1)
	45 以上 60 未満	0.9 (3)	3.6 (12)	5.3 (18)	0.9 (3)
インスリン グラルギン群 (1000 例)	30 未満	1.2 (12)	0.3 (3)	0 (0)	0 (0)
	30 以上 45 未満	1.7 (17)	3.6 (36)	0.2 (2)	0 (0)
	45 以上 60 未満	0.7 (7)	5.1 (51)	3.8 (38)	0.8 (8)

割合% (該当例数)

以上、臨床試験成績から、プラセボ群と比較して本剤群で腎機能を大きく変化させる傾向は認められず、本剤投与時の腎機能障害のリスクは実薬対照薬 (デュラグルチド 0.75 mg、セマグルチド 1.0 mg 及びインスリン グラルギン) より高い傾向は認められず、特段の懸念はないと考える。

機構は、第 III 相試験成績から、腎臓関連事象の発現割合及び治験薬投与後の eGFR がベースライン時より低いカテゴリーに移行した被験者の割合は、本剤群とプラセボ群及び実薬対照群で大きな違いは認められず、本剤投与時の腎機能障害のリスクに特段の懸念はないとする申請者の説明に特段の問題はないと考える。

### 7.R.2.10 糖尿病網膜症

申請者は、以下のように説明している。日本人が参加した第 III 相試験 (GPGK、GPGO、GPGP 及び GPGI 試験) における糖尿病網膜症に関連する事象<sup>52)</sup>の発現割合は、GPGO 試験の本剤 15 mg 群 1.9% (3/160 例：糖尿病網膜症 3 例)、デュラグルチド 0.75 mg 群 0.6% (1/159 例：糖尿病網膜症)、GPGP 試験の本剤 10 mg 群 2.0% (3/147 例：糖尿病網膜症 3 例)、本剤 15 mg 群 0.7% (1/148 例：糖尿病網膜症/黄斑症) であり、GPGK 及び GPGI 試験の本剤群では認められず、プラセボ群で各 1 例 (いずれも霧視) に認められた。認められた事象はいずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。

<sup>52)</sup> PT の動脈硬化性網膜症、失明、脈絡膜血管新生、嚢胞様黄斑浮腫、黄斑網膜色素上皮剥離、網膜色素上皮剥離、糖尿病性失明、糖尿病性眼病変、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、眼レーザー手術、眼底検査、眼底検査異常、眼内注射、黄斑剥離、黄斑浮腫、黄斑症、非感染性脈絡網膜炎、非感染性網膜炎、水晶体線維柱帯切除、網膜血管瘤、網膜動脈奇形、網膜動脈閉塞症、網膜動脈閉塞、網膜動脈狭窄、網膜側副血管、網膜冷凍アブレーション、網膜剥離、網膜滲出物、網膜出血、網膜レーザー凝固、網膜血管新生、網膜浮腫、網膜手術、網膜肥厚、網膜血管障害、網膜血管閉塞、網膜静脈閉塞、網膜炎、網膜症、出血性網膜症、高血圧性網膜症、粘度亢進網膜症、増殖性網膜症、静脈うっ滞網膜症、硝子体切除、閃輝暗点、霧視、視力障害、一過性失明、片側失明、突然視力消失、視力低下、一過性視力低下、複視、黒内障、一過性黒内障に該当する事象

第 III 相試験併合データ<sup>38)</sup>における糖尿病網膜症に関連する事象の発現割合は、本剤 5 mg 群 0.8% (13/1701 例)、本剤 10 mg 群 0.7% (12/1702 例)、本剤 15 mg 群 0.7% (12/1716 例) と、用量依存的に高くなる傾向は認められなかった。重症度が高度又は重篤な事象は、本剤 5 mg 群 3 例 (網膜静脈閉塞 (重篤、高度) 2 例、網膜剥離 (非重篤、高度))、本剤 10 mg 群 1 例 (網膜剥離 (重篤、高度)) 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。

海外第 III 相試験 (GPGI 試験) における糖尿病網膜症に関連する事象の発現割合は、全本剤群 0.7% (10/1409 例)、セマグルチド 1.0 mg 群 0.4% (2/469 例) であり、全本剤群とセマグルチド 1.0 mg 対照群で大きな違いは認められなかった。

以上、第 III 相試験成績から、本剤投与時の糖尿病網膜症の発現リスクが上昇する懸念は認められていないと考える。

機構は、第 III 相試験における糖尿病網膜症に関連する事象の発現割合は低く、本剤群とプラセボ群及び実薬対照群で大きな違いは認められていないこと等を踏まえると、現時点では本剤投与による糖尿病網膜症の発現リスクが上昇する懸念は認められていないとする申請者の説明に特段の問題はないと考える。

#### 7.R.2.11 心血管系リスク

申請者は、以下のように説明している。日本人が参加した第 III 相試験 (GPGK、GPGO、GPGP 及び GPGI 試験) において、循環器専門医から構成された独立判定委員会により確定された主要な心血管系イベント (MACE: 心血管死又は原因不明の死亡、心筋梗塞、不安定狭心症による入院、心不全による入院、冠動脈インターベンション、脳血管イベント (一過性脳虚血発作及び脳卒中を含む)) の発現状況は表 83 のとおりであり、本剤群とプラセボ群及びデュラグルチド 0.75 mg 群で発現割合に大きな違いは認められなかった。

表 83 イベント独立判定委員会により確定された主要な心血管系イベント (MACE) の発現状況 (安全性解析対象集団)

試験	プラセボ群	本剤 5 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 15 mg 群	デュラグルチド 0.75 mg 群
GPGK 試験	1.7 (2/115)	0 (0/121)	0 (0/121)	0 (0/121)	—
GPGO 試験	—	0.6 (1/159)	1.9 (3/158)	0 (0/160)	1.3 (2/159)
GPGP 試験	—	0 (0/148)	0 (0/147)	0.7 (1/148)	—
GPGI 試験	0.8 (1/120)	2.6 (3/116)	2.5 (3/119)	1.7 (2/120)	—

発現割合% (発現例数/評価例数)

第 II 相及び第 III 相試験併合データ (心血管メタ解析)<sup>53)</sup>における MACE-4 イベント (心血管死若しくは原因不明の死亡、心筋梗塞、脳卒中又は不安定狭心症による入院) の発現は、全本剤群 72 例 (1.35 例/100 人・年)、対照群 70 例 (1.61 例/100 人・年) であった。MACE-4 イベントの大部分は心血管系イベントの発現リスクが高い 2 型糖尿病患者を対象とした GPGM 試験からの報告であり、GPGM 試験の全本剤群のインスリン グラルギン群に対するハザード比とその 95%信頼区間は 0.74 [0.51, 1.08] であった。

<sup>53)</sup> 第 II 相試験 (GPGH 試験)、国内第 III 相試験 (GPGO 試験)、国際共同第 III 相試験 (GPGK 及び GPGI 試験)、海外第 III 相試験 (GPGI、GPGH 及び GPGM 試験) の併合データ (全本剤群: 4887 例、総観察期間 5097.5 人・年、併合対照群: 2328 例、総観察期間 2754.4 人・年)。併合対照群は、各試験の対照群であるプラセボ、デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg、セマグルチド 1.0 mg、インスリン デグルデク並びにインスリン グラルギンのデータから成る。

日本人が参加した第 III 相試験（GPGK、GPGO、GPGP 及び GPGI 試験）における、不整脈又は心伝導系障害に関連する事象<sup>54)</sup>の発現状況は、表 84 のとおりであった。重症度が高度又は重篤な事象は、GPGK 試験の本剤 5 mg 群 1 例（失神（重篤、高度）/上室性頻脈（重篤、中等度））、GPGP 試験の本剤 10 mg 群（BG 併用）1 例（完全房室ブロック（重篤、高度））、GPGI 試験の本剤 5 mg 群 1 例（心房細動（重篤、中等度））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。本剤 10 mg 群の 1 例（完全房室ブロック）はペースメーカーを留置され、他の 2 例も含め、いずれの事象も転帰は回復であった。その他の事象は大部分が軽度ですべて非重篤であり、発現割合が特に高く、臨床的に問題となる事象は認められなかった。GPGK 及び GPGI 試験において、当該関連事象の発現割合は本剤群とプラセボ群で同程度であった。GPGI 試験の日本人部分集団での発現割合は、プラセボ群で 4.5%（1/22 例）、本剤 5 mg 群で 5.3%（1/19 例）、本剤 10 mg 群で 0%（0/21 例）、本剤 15 mg 群で 5.0%（1/20 例）と、日本人部分集団では全集団に比較して発現割合が高くなる傾向は認められなかった。GPGK 試験の日本人部分集団では当該関連事象は報告されなかった。

表 84 第 III 相試験における不整脈又は心伝導系障害に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

試験	プラセボ群	本剤 5 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 15 mg 群	デュラグルチド 0.75 mg 群
GPGK 試験	0.9 (1/115)	0.8 (1/121)	1.7 (2/121)	0 (0/121)	—
GPGO 試験	—	4.4 (7/159)	0.6 (1/158)	1.3 (2/160)	1.3 (2/159)
GPGP 試験	—	1.4 (2/148)	2.7 (4/147)	2.7 (4/148)	—
GPGI 試験	5.0 (6/120)	6.9 (8/116)	2.5 (3/119)	7.5 (9/120)	—

発現割合%（発現例数/評価例数）

第 III 相試験併合データ<sup>38)</sup>において、不整脈又は心伝導系障害に関連する事象の発現割合は、本剤 5 mg 群 3.9%（67/1701 例）、本剤 10 mg 群 2.8%（47/1702 例）、本剤 15 mg 群 3.4%（59/1716 例）と、用量依存的に高くなる傾向は認められなかった。

心電図について、治験薬投与後に QTcF 間隔の異常（男性：450 ms 超、女性：470 ms 超）が認められた被験者の割合は、GPGK 及び GPGI 試験の併合データではプラセボ群 2.4%（5/210 例）、全本剤群 0.8（5/642 例）と、群間で大きな違いは認められず、第 III 相試験併合データ<sup>38)</sup>では、本剤 5 mg 群 1.8%（28/1548 例）、本剤 10 mg 群 1.7%（26/1546 例）、本剤 15 mg 群 2.7%（43/1571 例）と、用量間で大きな違いは認められなかった。心電図検査の QT 延長は、本剤 10 mg 群：1 例、本剤 15 mg 群 1 例で有害事象として報告されたが、いずれも重症度は軽度で、治験薬との因果関係は否定された。

<sup>54)</sup> SMQ の不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状（広域及び狭域）、上室性頻脈性不整脈（広域及び狭域）、非特異的頻脈性不整脈用語（狭域）、心室性頻脈性不整脈（狭域）、伝導障害（狭域）、HLT の心伝導障害に該当する事象

日本人が参加した第 III 相試験（GPGK、GPGO、GPGP 及び GPGI 試験）における脂質パラメータについて、ベースラインから主要評価時点までの変化量は表 85 のとおりであり、いずれの試験においても、本剤群で概ね改善傾向が認められた。

表 85 ベースラインから主要評価時点までの脂質パラメータの変化率<sup>a)</sup>（安全性解析対象集団）

試験	項目	プラセボ群	本剤 5 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 15 mg 群	デュラグルチド 0.75 mg 群
GPGK 試験	TC (mg/dL)	-2.9 (-32.1, 100.9) (69 例)	-7.8 (-33.5, 123.3) (104 例)	-9.1 (-39.6, 71.6) (102 例)	-8.1 (-45.8, 79.4) (92 例)	-
	LDL-C (mg/dL)	-3.1 (-64.4, 190.0) (69 例)	-9.4 (-43.9, 188.9) (104 例)	-11.2 (-56.1, 119.2) (102 例)	-11.0 (-65.0, 114.0) (92 例)	-
	HDL-C (mg/dL)	0.0 (-36.5, 36.1) (69 例)	4.3 (-29.5, 65.0) (104 例)	2.6 (-21.0, 53.8) (102 例)	5.3 (-45.2, 96.4) (92 例)	-
	TG (mg/dL)	2.6 (-56.2, 203.7) (69 例)	-21.9 (-72.5, 98.9) (104 例)	-14.4 (-73.1, 102.8) (102 例)	-16.0 (-78.0, 146.3) (92 例)	-
GPGO 試験	TC (mg/dL)	-	-9.5 (-49.8, 62.8) (142 例)	-12.2 (-37.3, 27.0) (135 例)	-13.1 (-51.1, 24.4) (134 例)	-2.0 (-35.3, 28.2) (138 例)
	LDL-C (mg/dL)	-	-9.8 (-48.0, 94.2) (132 例)	-13.3 (-50.7, 55.7) (123 例)	-15.0 (-80.5, 119.2) (126 例)	-3.7 (-46.4, 39.3) (134 例)
	HDL-C (mg/dL)	-	2.6 (-30.0, 62.1) (142 例)	4.1 (-27.0, 132.4) (135 例)	4.5 (-26.3, 53.7) (134 例)	0.0 (-29.2, 73.3) (138 例)
	TG (mg/dL)	-	-23.9 (-95.9, 92.2) (142 例)	-29.9 (-90.1, 282.7) (135 例)	-37.5 (-87.9, 156.9) (134 例)	-3.5 (-82.0, 568.1) (138 例)
GPGP 試験	TC (mg/dL)	-	-10.0 (-43.2, 26.9) (136 例)	-14.1 (-48.2, 81.1) (135 例)	-15.6 (-47.4, 27.4) (124 例)	-
	LDL-C (mg/dL)	-	-14.7 (-53.4, 55.6) (129 例)	-16.5 (-72.6, 230.0) (129 例)	-20.3 (-59.3, 61.4) (116 例)	-
	HDL-C (mg/dL)	-	0.0 (-24.6, 62.9) (136 例)	2.63 (-53.3, 76.3) (135 例)	5.51 (-26.2, 47.2) (124 例)	-
	TG (mg/dL)	-	-19.1 (-83.6, 69.9) (136 例)	-30.5 (-82.2, 381.3) (135 例)	-32.8 (-92.9, 79.7) (124 例)	-
GPGI 試験	TC (mg/dL)	-0.7 (-48.4, 44.2) (109 例)	-8.8 (-48.1, 53.2) (105 例)	-9.2 (-58.6, 48.8) (105 例)	-10.5 (-61.4, 33.1) (97 例)	-
	LDL-C (mg/dL)	0.0 (-68.5, 188.5) (109 例)	-8.7 (-57.8, 388.5) (105 例)	-9.9 (-76.4, 90.1) (105 例)	-13.1 (-67.3, 83.9) (96 例)	-
	HDL-C (mg/dL)	2.8 (-32.7, 37.3) (109 例)	0.0 (-35.0, 83.1) (105 例)	4.7 (-51.8, 34.6) (105 例)	0.0 (-67.1, 45.2) (97 例)	-
	TG (mg/dL)	-9.0 (-58.3, 193.6) (109 例)	-12.3 (-85.2, 99.0) (105 例)	-23.6 (-69.3, 141.4) (105 例)	-20.6 (-90.0, 94.2) (97 例)	-

中央値（最小値，最大値）（評価例数）

a) GPGO 及び GPGP 試験ではベースラインから投与 52 週時までの変化率、GPGK 及び GPGI 試験ではベースラインから投与 40 週時までの変化率

日本人が参加した第 III 相試験（GPGK、GPGO、GPGP 及び GPGI 試験）におけるバイタルサインについて、ベースラインから主要評価時点までの変化量は、表 86 のとおりであった。収縮期血圧及び拡張期血圧は、いずれの試験においても本剤群でベースラインから低下し、プラセボ群及びデュラグルチド 0.75 mg 群での低下は、本剤群と同程度又は本剤群より小さかった。国際共同試験（GPGK 及び GPGI 試験）の全集団と日本人部分集団で収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量に大きな違いは認められなかった。国内試験（GPGO 及び GPGP 試験）において治験薬投与後に収縮期血圧が 90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上の低下が認められた被験者の割合は、GPGO 試験の本剤 5 mg 群 1.9% (3/159 例)、本剤 10 mg 群 3.2% (5/158 例)、本剤 15 mg 群 5.0% (8/160 例)、デュラグルチド 0.75 mg 群 0% (0/159 例)、GPGP 試験の本剤 5 mg 群 0.7% (1/148 例)、本剤 10 mg 群 2.0% (3/147 例)、本剤 15 mg 群 1.4% (2/148 例) であり、GPGO 試験の本剤群ではデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して該当被験者の割合が高かった。GPGK 及び GPGI 試験の併合データではプラセボ群 1.3% (3/235 例)、全本剤群 1.1% (8/718 例) であり、群間で大きな違いは認められなかった。

脈拍数について、いずれの試験においても、本剤群でベースラインと比べて用量依存的な増加傾向が認められた。本剤群での脈拍数の増加は、プラセボ群及びデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して大きかった。国内試験（GPGO 及び GPGP 試験）では、国際共同試験（GPGK 及び GPGI 試験）に比較して、本剤群での脈拍数の増加が大きい傾向が認められ、また、国際共同試験（GPGK 及び GPGI 試験）の日本人部分集団では全集団と比較して、本剤群での脈拍数の増加が大きい傾向が認められた。

表 86 ベースラインから主要評価時点までのバイタルサインの変化量<sup>a)</sup> (安全性解析対象集団)

試験	項目	プラセボ群	本剤 5 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 15 mg 群	デュラグルチド 0.75 mg 群	
GPGK 試験	全集団	脈拍数 (拍/分)	0.8±10.9 (100 例)	1.1±8.8 (114 例)	2.7±8.2 (111 例)	0.8±9.2 (105 例)	—
		収縮期血圧 (mmHg)	-1.7±13.9 (100 例)	-5.1±13.4 (114 例)	-5.2±12.8 (111 例)	-4.1±13.0 (105 例)	—
		拡張期血圧 (mmHg)	-1.4±10.1 (100 例)	-3.2±8.7 (114 例)	-2.6±8.8 (111 例)	-3.5±8.4 (105 例)	—
	日本人部分集団	脈拍数 (拍/分)	1.7±10.5 (19 例)	3.9±9.5 (22 例)	3.8±8.2 (22 例)	5.6±9.9 (21 例)	—
		収縮期血圧 (mmHg)	0.0±17.7 (19 例)	-9.6±14.0 (22 例)	-3.0±13.9 (22 例)	-6.2±13.0 (21 例)	—
		拡張期血圧 (mmHg)	-1.2±13.4 (19 例)	-4.1±8.7 (22 例)	0.2±7.8 (22 例)	-3.8±8.1 (21 例)	—
GPGO 試験	脈拍数 (拍/分)	—	3.2±7.4 (154 例)	4.6±8.6 (151 例)	7.4±9.5 (153 例)	2.1±9.2 (154 例)	
	収縮期血圧 (mmHg)	—	-6.4±14.5 (154 例)	-8.7±13.6 (151 例)	-11.6±13.1 (153 例)	-1.1±11.9 (154 例)	
	拡張期血圧 (mmHg)	—	-3.1±9.4 (154 例)	-4.0±9.1 (151 例)	-6.1±9.0 (153 例)	0.4±8.1 (154 例)	
GPGP 試験	脈拍数 (拍/分)	—	3.9±8.9 (145 例)	6.4±9.2 (138 例)	8.6±10.1 (133 例)	—	
	収縮期血圧 (mmHg)	—	-5.4±12.8 (145 例)	-10.3±12.4 (138 例)	-8.6±12.6 (133 例)	—	
	拡張期血圧 (mmHg)	—	-2.8±8.0 (145 例)	-3.7±8.7 (138 例)	-3.4±8.8 (133 例)	—	
GPGI 試験	全集団	脈拍数 (拍/分)	-0.8±7.7 (117 例)	1.8±11.0 (109 例)	3.7±9.7 (115 例)	5.4±11.2 (110 例)	—
		収縮期血圧 (mmHg)	-2.4±14.3 (117 例)	-6.1±15.8 (109 例)	-8.5±15.0 (115 例)	-12.2±16.1 (110 例)	—
		拡張期血圧 (mmHg)	-2.6±8.0 (117 例)	-1.8±9.2 (109 例)	-3.4±8.3 (115 例)	-4.1±8.7 (110 例)	—
	日本人部分集団	脈拍数 (拍/分)	-0.9±5.0 (22 例)	3.5±9.1 (18 例)	7.1±9.1 (20 例)	7.0±7.7 (19 例)	—
		収縮期血圧 (mmHg)	-2.5±13.5 (22 例)	-6.6±12.7 (18 例)	-10.7±11.5 (20 例)	-12.1±14.5 (19 例)	—
		拡張期血圧 (mmHg)	-2.3±9.5 (22 例)	-3.2±7.8 (18 例)	-1.9±7.6 (20 例)	-5.9±9.9 (19 例)	—

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) GPGO 及び GPGP 試験ではベースラインから投与 52 週時までの変化量、GPGK 及び GPGI 試験ではベースラインから投与 40 週時までの変化量

以上、臨床試験成績から、本剤群での脈拍数の増加は、プラセボ群及びデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して大きく、本剤群では用量依存的に脈拍数が増加する傾向が認められ、日本人被験者では全集団と比較して脈拍数の増加が大きい傾向が認められた。一方、不整脈又は心伝導障害に関連する事象の発現割合は、本剤群とプラセボ群で大きな違いは認められず、国内第 III 試験の本剤群と国際共同第 III 試験の本剤群で発現割合に明らかな差は認められなかった。血圧変化について、本剤群ではプラセボ群及びデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して低下する傾向が認められた。脂質パラメータについては、本剤群でプラセボ群及びデュラグルチド 0.75 mg 群に比較して改善傾向が認められた。さらに、本剤群での心血管系イベント (MACE-4 等) の発現リスクの上昇は認められなかった。

したがって、現時点の臨床試験成績から、本剤投与時に心血管系イベントの発現リスクが増大する傾向は認められないと考えるが、日本人被験者では特に本剤投与後に脈拍数の増加が大きい傾向が認められたこと等から、製造販売後において心血管系の安全性を引き続き情報収集する予定である。

機構は、以下のように考える。臨床試験において、本剤投与により血圧の低下及び脈拍数の増加が認められているが、現時点においては、本剤群における心血管系イベント及び不整脈又は心伝導系障害に関連する事象の発現状況について、プラセボ群等と比較して問題となるような結果は認められていないことを確認した。一方、日本人被験者では全集団と比較して血圧低下及び脈拍増加が大きい傾向が認められていることを踏まえると、血圧低下及び脈拍増加について添付文書等において注意喚起するとともに、製造販売後調査において心血管系の安全性を引き続き情報収集する必要がある。

#### 7.R.2.12 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。日本人が参加した第 III 相試験（GPGK、GPGO、GPGP 及び GPGI 試験）における悪性新生物に関連する事象<sup>55)</sup>は、GPGK 試験のプラセボ群 1 例（胆管細胞癌）、本剤 5 mg 群 1 例（膵臓腺癌）、GPGO 試験の本剤 5 mg 群 2 例（副腎新生物、腎細胞癌）、本剤 10 mg 群 3 例（前立腺癌 2 例、小脳橋角部腫瘍 1 例）、デュラグルチド 0.75 mg 群 2 例（前立腺癌、肺の悪性新生物）、GPGP 試験の本剤 5 mg 群 1 例（皮膚の新生物、グリニド併用）、本剤 15 mg 群 4 例 5 件（SU 併用 1 例（膀胱癌）、 $\alpha$ -GI 併用 2 例（腎新生物、結腸癌）、TZD 併用 1 例（基底細胞癌））、GPGI 試験のプラセボ群 2 例（基底細胞癌、移行上皮癌）、本剤 5 mg 群 2 例（腎新生物、乳頭状腎細胞癌）、本剤 10 mg 群 1 例（子宮癌）に認められた。GPGP 試験の本剤 15 mg 群の 1 例（膀胱癌）以外は、治験薬との因果関係は否定された。

第 II 相及び第 III 相試験における悪性新生物に関連する事象の発現割合は、全本剤群 1.0%（55/5415 例）、対照群（プラセボ群 1.6%（5/312 例）、セマグルチド群 0.6%（3/469 例）、全デュラグルチド群 1.9%（4/213 例）、インスリン デグルデク群 0.3%（1/360 例）、インスリン グラルギン群 1.9%（19/1000 例））と、全本剤群と各対照群で大きな違いはみられなかった。発現した器官及び組織に特定の傾向は認められず、特定の種類の悪性新生物の有害事象が多く認められることはなかった。いずれの試験においても、HTL「悪性甲状腺新生物」及び甲状腺 C 細胞過形成（PT）は認められなかった。膵癌は 3 例（プラセボ群 1 例、本剤 5 mg 群 2 例）に認められ、本剤群の 2 例はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

血清カルシトニンについて、第 III 相試験において、カルシトニン値がベースラインから 50%以上上昇し、かつカルシトニン値が 35 ng/L 以上に該当した被験者は、全本剤群 16 例、対照群 4 例（インスリン デグルデク群 1 例、インスリン グラルギン群 3 例）に認められた。第 II 相試験では、当該基準に該当した被験者はいなかった。全本剤群 16 例のうち、カルシトニン値の最大値が後観察期間の来院で得られたため、その後カルシトニン値の再測定値がなかった 1 例を除き、後観察期間までにカルシトニン値が 1.0~29.7 ng/L に回復した。16 例は大部分が男性（13 例）及び喫煙者（9 例）で、5 例がプロトンポンプ阻害剤等の併用薬を使用していた。16 例中 5 例は詳細な評価のために甲状腺の超音波検査を受けた。その結果、4 例は正常所見であり、1 例にコロイド結節性甲状腺腫様を呈する甲状腺良性結節が報告された。治験薬の投与の継続や中止に関わらず再検査ではカルシトニン値が減少していたこと、並びに

<sup>55)</sup> SMQ の悪性腫瘍（狭域）、悪性度不明の腫瘍（狭域）に該当する事象

第 II 試験及び第 III 相試験を通じて甲状腺悪性腫瘍及び C 細胞過形成が認められなかったことから、これらの被験者でのカルシトニン増加の臨床的な意味は不明であった。

第 II 相及び第 III 相試験において、有害事象として血中カルシトニン増加が報告された症例は全本剤群で 40 例に認められ、このうち 9 例はカルシトニン値がベースラインから 50%以上上昇し、かつカルシトニン値の最大値が 35 ng/L 以上であった。残りの 31 例は、投与開始後のカルシトニン値の最大値が 35 ng/L 未満であり、23 例が 20 ng/L 以下であった。

以上の臨床試験成績から、本剤投与に伴う甲状腺癌、膵癌又はその他の悪性腫瘍の発現割合の増加は示唆されなかった。製造販売後においても、甲状腺 C 細胞腫瘍及び膵癌に関する事象について情報収集を行う予定である。

機構は、臨床試験成績から、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と考えるが、本薬の非臨床試験でも甲状腺 C 細胞腫瘍が認められていること等を踏まえ、既存の GLP-1 受容体作動薬と同様に、甲状腺 C 細胞腫瘍及び膵癌に関して製造販売後においても引き続き発現状況等について情報収集する必要があると考える。

### 7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。2 型糖尿病治療における全般的な血糖コントロール状況は改善しているが、2 型糖尿病患者の HbA1c の平均値は 7.1%であり (JDDM 2020 年度基礎集計資料)、血糖コントロールの目標である 7.0%未満を達成することができていない患者が未だ存在する。本剤は、デュラグルチドと同様のオートインジェクターを用いて簡便に投与可能な週 1 回投与の皮下投与製剤であり、GIP 受容体及び GLP-1 受容体に対するアゴニスト作用を有し、膵β細胞の受容体と結合することでグルコース依存的にインスリン分泌を促進させること等が期待される。実施した各第 III 相試験におけるベースラインからの HbA1c 変化量について、各本剤群でプラセボ群 (GPGK 試験等) 及びデュラグルチド 0.75 mg 群 (GPGO 試験) に対する優越性が示され、HbA1c 7.0%未満の目標値を達成した被験者の割合等も高かった。また、安全性について、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。以上より、本剤は 2 型糖尿病における薬物治療の選択肢の一つになり得ると考える。

機構は、以下のように考える。本剤は GIP 受容体及び GLP-1 受容体に対するアゴニスト作用を有する薬剤であり、臨床試験において本剤の有効性が示され (「7.R.1 有効性について」の項を参照)、安全性について認められた主な事象は既存の GLP-1 受容体作動薬で知られている既知の事象であり、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば許容可能と考える (「7.R.2 安全性について」の項を参照)。したがって、本剤は、既存の GLP-1 受容体作動薬と同様に、2 型糖尿病治療薬の選択肢の一つになり得ると考える。

### 7.R.4 効能・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)、安全性は適切な注意喚起がなされることを前提とすれば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 GIP 受容体及び GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有しており、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・用量について

申請者は、以下のように説明している。第 III 相試験における本剤の用法及び用量について、第 I 相試験（GPGA 及び GPGC 試験）及び海外第 II 相試験（GPGB<sup>56)</sup>及び GPGF 試験<sup>57)</sup>）では臨床最大用量である 15 mg までの有効性及び安全性が確認されており、曝露量－反応解析の結果からも 5 mg、10 mg 及び 15 mg で十分な血糖降下作用が得られると予想された。用量漸増法について、GPGB 及び GPGF 試験の結果から、用量の漸増幅を小さくし、漸増期間までの期間を長くすることで胃腸障害の発現が軽減する傾向が示唆されたこと等から、第 III 相試験では開始用量は 2.5 mg とし、4 週間毎に 2.5 mg ずつ増量することとした。

本剤の単独療法を検討した GPGK 及び GPGO 試験では、ベースラインからの HbA1c 変化量について、いずれの本剤群（5 mg、10 mg 及び 15 mg）も、それぞれプラセボ群及びデュラグルチド 0.75 mg 群に対する優越性が示された。インスリン併用試験である GPGI 試験においても、ベースラインからの HbA1c 変化量について、いずれの本剤群（5 mg、10 mg 及び 15 mg）もプラセボ群に対する優越性が示された。経口血糖降下薬との併用療法を検討した GPGP 試験も含め、いずれの試験においても、本剤群では用量依存的な HbA1c の低下が認められた。

第 III 相試験で認められた主な有害事象は、既存の GLP-1 受容体作動薬で知られている既知の事象であり、本剤の安全性プロファイルは既存の GLP-1 受容体作動薬と同様であった。用量間において、いずれの試験においても、有害事象及び低血糖の発現状況に重症度を含めて用量間で明らかな違いは認められず、本剤群で最も高頻度に報告された事象である胃腸障害については、本剤の用量に依存して胃腸障害及び投与中止に至った胃腸障害の発現割合が高くなる傾向がみられたものの、事象の大部分は非重篤で、重症度は軽度であった。

以上より、本剤の用法・用量は、5 mg を維持用量とし、5 mg を 4 週間以上投与しても効果不十分な場合による治療で目標とする血糖コントロールを達成できない患者では、15 mg まで増量を可能とすることが適切と考える。また、用量漸増法については、第 III 相試験と同様、開始用量は 2.5 mg とし、4 週間後に 5 mg に増量すること、5 mg を 4 週間以上投与しても効果不十分な場合には、4 週間毎に 2.5 mg ずつ増量することが適切と考える。

なお、投与タイミングについては、本薬の薬物動態に基づくシミュレーションによる検討<sup>58)</sup>を実施しており、第 III 相試験において週 1 回毎週同じ曜日に本剤を投与することとされたが、投与予定日に本剤

56) 食事・運動療法又はメトホルミン単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外国人 2 型糖尿病患者（目標被験者数：300 例、各群 50 例）を対象に、プラセボ、本薬（1 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg）又はデュラグルチド 1.5 mg 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 週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験。本薬の用法・用量について、本薬 1 mg 群及び 5 mg 群では、それぞれ 1 mg 及び 5 mg を 26 週間、本薬 10 mg 群では 5 mg を 2 週間投与した後、10 mg を 24 週間、本薬 15 mg 群では 5 mg を 2 週間投与した後、10 mg を 4 週間投与し、その後 15 mg を 20 週間投与することとされた。なお、メトホルミンの投与を受けている患者では、原則用法・用量は変更しないこととされた。

57) 食事・運動療法又はメトホルミン単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外国人 2 型糖尿病患者（目標被験者数：80 例、各群 20 例）を対象に、プラセボ又は本薬（12 mg 又は 15 mg）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、12 週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験。本薬の用法・用量について、本薬 12 mg 群では、開始用量は 4 mg とされ、4 週毎に 8 mg 及び 12 mg へ増量することとされた。本薬 15 mg 群（漸増法 1）では、開始用量は 2.5 mg とされ、2 週間毎に 5 mg 及び 10 mg へ増量し、その 4 週後に 15 mg に増量、本薬 15 mg 群（漸増法 2）では、開始用量は 2.5 mg とされ、4 週毎に 7.5 mg 及び 15 mg へ増量することとされた。なお、メトホルミンの投与を受けている患者では、原則用法・用量は変更しないこととされた。

58) 母集団薬物動態解析（「6.2.6 母集団薬物動態解析」の項を参照）に基づき、本剤投与後の定常状態において、本剤を投与予定日に投与せず、その投与予定日から 1～6 日後に投与し、その後、投与予定日での投与を再開したときの血漿中本薬濃度-時間推移のシミ

を投与しなかった場合は、次回投与予定日までの日数が3日間以上であれば気づいた時点で投与可能とし、3日間未満であれば次回投与日に投与することとして試験が実施され、この投与方法に関する特段の懸念は認められなかった。

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、GPGK、GPGO 及び GPGI 試験において、本剤 5 mg、10 mg 及び 15 mg のいずれの群もプラセボ群又はデュラグルチド 0.75 mg 群に対する優越性が示されており、本剤群の用量間で用量依存的な HbA1c の低下が認められている。安全性については、臨床試験で認められた主な事象は既存の GLP-1 受容体作動薬で知られている既知の事象であり、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤 15 mg までの範囲で許容可能である。ただし、投与中止に至った胃腸障害の発現割合等について用量依存性に増加する傾向が認められること等を踏まえると、本剤の維持用量は 5 mg とし、効果不十分な場合には、最大 15 mg まで増量を可能とすることが適切である。また、用量漸増法について、第 III 相試験と同様に開始用量は 2.5 mg とし、4 週間後に 5 mg に増量すること、5 mg で効果不十分な場合に増量する際は、4 週間以上の間隔をあけて 2.5 mg ずつ増量とすることに問題はないが、血糖コントロールの状況に限らず、胃腸障害への忍容性や体重への影響等も考慮の上で増量の必要性を慎重に検討する旨を注意喚起することが適切である。

---

ュレーションが実施された。その結果、本剤を投与予定日で投与を継続したときと比較して、 $C_{max}$  は 5%~29%、 $AUC_{0-168h}$  は 4%~28% 増加し、本剤の投与予定日から次の投与が遅れるほど本剤の曝露量が高くなると予測された。血漿中本剤濃度の残差変動が 21%であったことから、本剤の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-168h}$  の増加の程度が 20%未満となる時点として、次回投与予定日までの日数が3日間以上確保されていることが必要であると考えられた。

## 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。腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験の結果、本剤 5 mg を皮下投与した際に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なかった（「6.2.4.1 腎機能障害者における薬物動態試験」の項を参照）。第 III 相試験併合データ<sup>38)</sup>における腎機能障害の程度別（ベースラインの eGFR<sup>51)</sup> (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 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：30 未満) の有害事象の発現状況は、表 87 のとおりであった。重度腎機能障害の部分集団に含まれる被験者数が限られているため、厳密な比較は困難であるが、有害事象の発現状況に腎機能障害の程度による明らかな違いは認められなかった。

表 87 第 III 試験併合データ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)

	腎機能	本剤 5mg 群	本剤 10mg 群	本剤 15mg 群
例数	正常	906	874	885
	軽度	647	711	703
	中等度	139	116	126
	重度	9	1	2
すべての有害事象	正常	65.8 (596)	68.0 (594)	70.8 (627)
	軽度	71.1 (460)	72.4 (515)	77.4 (544)
	中等度	68.3 (95)	79.3 (92)	81.7 (103)
	重度	77.8 (7)	100 (1)	100 (2)
重篤な有害事象	正常	7.1 (64)	7.6 (66)	5.1 (45)
	軽度	7.7 (50)	8.2 (58)	8.1 (57)
	中等度	12.2 (17)	9.5 (11)	15.9 (20)
	重度	33.3 (3)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	正常	4.6 (42)	6.3 (55)	6.8 (60)
	軽度	8.8 (57)	11.4 (81)	11.7 (82)
	中等度	14.4 (20)	7.8 (9)	21.4 (27)
	重度	22.2 (2)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害 (SOC)	正常	38.3 (347)	43.4 (379)	46.4 (411)
	軽度	38.9 (252)	43.7 (311)	50.9 (358)
	中等度	31.7 (44)	47.4 (55)	53.2 (67)
	重度	44.4 (4)	100 (1)	50.0 (1)
血糖値 70mg/dL 以下の 低血糖又は重症低血糖	正常	12.1 (110)	15.4 (135)	18.4 (163)
		60.2 [559]	97.5 [873]	70.2 [641]
	軽度	18.4 (119)	17.6 (125)	19.6 (138)
		106.1 [738]	91.5 [703]	139.5 [1063]
	中等度	25.2 (35)	25.0 (29)	30.95 (39)
		114.7 [189]	177.9 [259]	185.87 [279]
	重度	44.4 (4)	0 (0)	100 (2)
		105.9 [15]	0 [0]	428.70 [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) [発現件数]

重症低血糖：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

他の試験と比較して腎機能障害を有する患者が多く組み入れられた GPGM 試験<sup>50)</sup>における腎機能障害の程度別の低血糖の発現状況は、表 88 のとおりであった。腎機能障害の程度に関わらず血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖及び重症低血糖の発現割合及び発現件数は低く、中等度腎機能障害患者において、腎機能正常患者と比較して血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖の発現割合及び発現件数が高い傾向が認められたが、インスリン グラルギン群でも同様の傾向であった。

表 88 GPGM 試験における腎機能障害の程度別の低血糖の発現状況（安全性解析対象集団）

	腎機能	本剤 5 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 15 mg 群	全本剤群	インスリン グルルギン群
例数	正常	139	136	150	425	434
	軽度	128	136	130	394	400
	中等度	53	55	56	164	156
血糖値 70 mg/dL 以下の 低血糖又は重症低血糖	正常	29.5 (41) 58.9 [130]	30.9 (42) 158.0 [349]	32.0 (48) 75.7 [184]	30.8 (131) 96.8 [663]	61.3 (266) 473.3 [3190]
	軽度	35.2 (45) 146.0 [285]	33.8 (46) 86.7 [191]	40.8 (53) 212.8 [447]	36.6 (144) 147.6 [923]	64.0 (256) 476.4 [2994]
	中等度	41.5 (22) 177.0 [150]	34.6 (19) 205.6 [182]	42.9 (24) 184.9 [163]	39.6 (65) 189.3 [495]	71.2 (111) 602.0 [1484]
血糖値 54 mg/dL 未満の 低血糖又は重症低血糖	正常	5.8 (8) 5.4 [14]	7.4 (10) 11.8 [26]	4.0 (6) 4.5 [11]	5.7 (24) 7.2 [49]	17.5 (76) 29.1 [196]
	軽度	10.2 (13) 9.7 [19]	5.9 (8) 5.5 [12]	11.5 (15) 11.0 [23]	9.1 (36) 8.6 [54]	18.3 (73) 28.3 [178]
	中等度	15.1 (8) 17.7 [15]	3.6 (2) 5.7 [5]	10.7 (6) 23.8 [21]	9.8 (16) 15.7 [41]	24.4 (38) 38.1 [94]
重症低血糖	正常	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	1.3 (2) 1.7 [4]	0.5 (2) 0.6 [4]	1.4 (6) 1.3 [9]
	軽度	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0.8 (1) 0.5 [1]	0.3 (1) 0.2 [1]	1.0 (4) 0.8 [5]
	中等度	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0.6 (1) 0.4 [1]

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） [発現件数]

重症低血糖：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

以上、第 III 相試験における重度腎機能障害を有する患者の検討例数は限られているものの、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明らかな傾向は認められず、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。

機構は、以下のように考える。臨床薬理試験において軽度障害から末期腎不全までの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おらず、第 III 相試験の有害事象の発現状況について、中等度腎機能障害患者では低血糖の発現割合が腎機能が正常の集団と比較して高い傾向等が一部認められるものの、現時点では腎機能障害の程度により明らかにリスクが高い傾向は認められていないことを確認した。

#### 7.R.6.2 肝機能障害

申請者は、以下のように説明している。肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験の結果、本剤 5 mg を皮下投与した際に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なかった（「6.2.4.2 肝機能障害者における薬物動態試験」の項を参照）。第 III 相試験併合データ<sup>38)</sup>における肝機能障害の有無別（ベースラインの ALT 値又は AST 値が基準範囲上限超、又は総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上の場合に肝機能障害ありと定義）の有害事象の発現状況は表 89 のとおりであり、有害事象の発現状況に、肝機能障害による明らかな影響は認められなかった。

表 89 第 III 試験併合データ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)

	肝機能障害	本剤 5 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 15 mg 群
例数	あり	370	366	382
	なし	1330	1332	1331
すべての有害事象	あり	68.4 (253)	72.1 (264)	74.6 (285)
	なし	68.0 (905)	70.2 (935)	74.4 (990)
重篤な有害事象	あり	6.5 (24)	5.7 (21)	4.7 (18)
	なし	8.3 (110)	8.6 (114)	7.8 (104)
投与中止に至った有害事象	あり	5.7 (21)	5.7 (21)	7.3 (28)
	なし	7.5 (100)	9.2 (123)	10.6 (141)
胃腸障害 (SOC)	あり	38.1 (141)	44.3 (162)	51.0 (195)
	なし	38.0 (506)	43.7 (582)	48.2 (642)
血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖 又は重症低血糖	あり	13.0 (48)	16.4 (60)	18.1 (69)
		74.0 [290]	96.4 [364]	114.9 [458]
	なし	16.5 (220)	17.2 (229)	20.4 (272)
		85.9 [1211]	102.9 [1471]	107.0 [1526]

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) [発現件数]

重症低血糖：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

以上より、本剤投与時の安全性に肝機能障害による明らかな影響は認められなかった。

機構は、以下のように考える。臨床薬理試験において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おらず、第 III 相試験の有害事象の発現状況において、肝機能障害の有無別で安全性のリスクが特に上昇する傾向は認められていないことを踏まえると、本剤投与時の安全性に肝機能障害による明らかな影響は認められなかったとする申請者の説明に特段の問題はない。

### 7.R.6.3 高齢者

申請者は、以下のように説明している。第 III 相試験併合データ<sup>38)</sup>における年齢別の有害事象の発現状況は表 90 のとおりであり、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象等、年齢区分が高い部分集団で発現割合が高い傾向が認められた。75 歳以上の部分集団に含まれる被験者数が限られているため、厳密な比較は困難であるが、有害事象の発現状況に年齢による明らかな影響は認められなかった。

表 90 第 III 試験併合データ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)

	年齢 (歳)	本剤 5 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 15 mg 群
例数	65 未満	1196	1173	1211
	65 以上 75 未満	436	453	438
	75 以上	69	76	67
すべての有害事象	65 未満	67.3 (805)	70.0 (821)	73.5 (890)
	65 以上 75 未満	69.0 (301)	71.7 (325)	76.7 (336)
	75 以上	75.4 (52)	73.7 (56)	74.6 (50)
重篤な有害事象	65 未満	7.3 (87)	6.7 (79)	5.4 (65)
	65 以上 75 未満	8.5 (37)	9.7 (44)	10.7 (47)
	75 以上	14.5 (10)	15.8 (12)	14.9 (10)
投与中止に至った有害事象	65 未満	5.6 (67)	6.3 (74)	7.0 (85)
	65 以上 75 未満	9.6 (42)	11.7 (53)	15.3 (67)
	75 以上	17.4 (12)	23.7 (18)	25.4 (17)
胃腸障害 (SOC)	65 未満	37.8 (452)	45.1 (529)	48.4 (586)
	65 以上 75 未満	38.3 (167)	40.6 (184)	49.5 (217)
	75 以上	40.6 (28)	43.4 (33)	50.7 (34)
血糖値 70 mg/dL 以下の 低血糖又は重症低血糖	65 未満	12.0 (144)	15.4 (181)	17.5 (212)
		59.9 [743]	87.0 [1053]	93.3 [1171]
	65 以上 75 未満	24.8 (108)	20.8 (94)	25.3 (111)
		142.0 [682]	140.3 [718]	146.6 [722]
75 以上	23.2 (16)	18.4 (14)	28.4 (19)	
		91.8 [76]	72.0 [64]	129.4 [105]

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) [発現件数]

重症低血糖：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

以上、75歳以上の患者の検討例数は限られているため、部分集団間の比較に限界はあるものの、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明らかな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、既存のGLP-1受容体作動薬と同様に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旨を添付文書において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。第III相試験における有害事象の発現状況について、高齢者において明らかに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、臨床試験成績から重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び低血糖の発現割合は、65歳未満の被験者と比較して65歳以上の被験者で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、既存のGLP-1受容体作動薬と同様に高齢者に関する注意喚起を行うことは適切である。

#### 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。使用実態下において本剤を長期投与した際の心血管系事象及び急性膵炎を含む安全性並びに過度の体重減少を来した患者における安全性等を検討することを目的とした特定使用成績調査（観察期間2年間、調査期間3.5年、解析対象症例1500例）を実施する予定である。

機構は、以下のように考える。臨床試験においては、用量依存的に胃腸障害及び投与中止に至った胃腸障害の発現割合が高くなる傾向が認められており、また、中等度腎機能障害患者では低血糖の発現割合が腎機能が正常の集団と比較して高い傾向が認められ、重度腎機能障害を有する患者での検討例数は限られている。したがって、特定使用成績調査においては、申請者が挙げている心血管系事象及び急性膵炎の発現状況並びに過度の体重減少による安全性に加えて、胃腸障害及び低血糖の発現状況、また、現時点で本剤との因果関係が明らかになっていない甲状腺C細胞腫瘍及び膵癌の発現状況についても情報収集することが適切である。なお、製造販売後の調査の詳細については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

### 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。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（CTD5.3.5.1.3及び5.3.5.1.8）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCPに従って行われていたと認められたことから、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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・原資料の一部（臨床検査に関する医師の確認記録）の保存不備
- ・治験実施計画書からの逸脱（臨床検査結果の確認に係る規定の不遵守）

**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GIP受容体及びGLP-1受容体に対するアゴニスト作用を有する薬剤であり、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

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4年8月5日

### 申請品目

[販 売 名]	マンジャロ皮下注 2.5 mg アテオス、同皮下注 5 mg アテオス、同皮下注 7.5 mg アテオス、同皮下注 10 mg アテオス、同皮下注 12.5 mg アテオス、同皮下注 15 mg アテオス
[一 般 名]	チルゼパチド
[申 請 者]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	令和3年11月30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 (GPGK 試験) の結果、主要評価項目であるベースラインから投与 40 週時までの HbA1c 変化量について、いずれの本剤群 (5 mg、10 mg 及び 15 mg) もプラセボ群に対する優越性が示されている。また、国内第 III 相単独療法長期投与試験 (GPGO 試験) の結果、主要評価項目であるベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量は、いずれの本剤群 (5 mg、10 mg 及び 15 mg) もデュラグルチド 0.75 mg 群に対する優越性が示されており、投与 52 週間にわたって効果の持続が確認されている。GPGK 試験の日本人部分集団について、外国人と比較して日本人で本薬の曝露量が高い要因の一つとして考えられた体重の違いも含め、日本人部分集団と全集団でのベースラインの被験者背景の一部の違いが本剤の有効性の評価に及ぼす影響は大きくはなく、ベースラインからの HbA1c 変化量は日本人部分集団と全集団で同様の傾向であった。併用療法について、国内第 III 相併用療法長期投与試験 (GPGP 試験) において、SU、BG、 $\alpha$ -GI、TZD、グリニド及び SGLT2 阻害薬との併用が検討され、いずれの本剤群 (5 mg、10 mg 及び 15 mg) も各併用療法下におけるベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量は、単独療法で検討された GPGO 試験での結果と大きな違いはなかった。また、国際共同第 III 相インスリン併用試験 (GPGI 試験) において、主要評価項目であるベースラインから投与 40 週時までの HbA1c 変化量について、いずれの本剤群 (5 mg、10 mg 及び 15 mg) もプラセボ群に対する優越性が示されており、GPGI 試験の日本人部分集団について、日本人部分集団と全集団でのベースラインの被験者背景の一部の違いが本剤の有効性の評価に及ぼす影響は大きくはなく、ベースラインからの HbA1c 変化量は日本人部分集団と全集団で同様の傾



向であった。以上の試験成績等を踏まえ、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。単独療法下で実施された GPGK 及び GPGO 試験の結果、本剤 5 mg 群、本剤 10 mg 群及び本剤 15 mg 群の有害事象及び副作用の発現割合に大きな違いは認められておらず、デュラグルチド 0.75mg 群 (GPGO 試験) との比較においても、胃腸障害を除き、発現が高い傾向は認められていない。併用療法下で実施された GPGP 及び GPGI 試験の結果、併用された血糖降下薬の種類別で臨床上問題となるよう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 GPGK 及び GPGI 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を確認した。

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する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 15 mg までの範囲で許容可能である。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

## 1.3 臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考えた。本剤は GIP 受容体及び GLP-1 受容体に対するアゴニスト作用を有する薬剤であり、臨床試験において本剤の有効性が示され（「1.1 有効性について」の項を参照）、安全性について認められた主な事象は既存の GLP-1 受容体作動薬で知られている既知の事象であり、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば許容可能と考える（「1.2 安全性について」の項を参照）。したがって、本剤は、既存の GLP-1 受容体作動薬と同様に、2 型糖尿病治療薬の選択肢の一つになり得る。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

## 1.4 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。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（「1.1 有効性について」の項を参照）、安全性は適切な注意喚起がなされることを前提とすれば許容可能と考えること（「1.2 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 GIP 受容体及び GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有しており、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。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

## 1.5 用法及び用量について

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、GPGK、GPGO 及び GPGI 試験において、本剤 5 mg、10 mg 及び 15 mg のいずれの群もプラセボ群又はデュラグルチド 0.75 mg 群に対する優越性が示されており、本剤群の用量間で用量依存的な HbA1c の低下が認められている。安全性については、臨床試験で認められた主な事象は既存の GLP-1 受容体作動薬で知られている既知の事象であり、適

切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤 15 mg までの範囲で許容可能である。ただし、投与中止に至った胃腸障害の発現割合等について用量依存性に増加する傾向が認められること等を踏まえると、本剤の維持用量は 5 mg とし、効果不十分な場合には、最大 15 mg まで増量を可能とすることが適切である。また、用量漸増法について、第 III 相試験と同様に開始用量は 2.5 mg とし、4 週間後に 5 mg に増量すること、5 mg で効果不十分な場合に増量する際は、4 週間以上の間隔をあけて 2.5 mg ずつ増量とすることに問題はないが、血糖コントロールの状況に限らず、胃腸障害への忍容性や体重への影響等も考慮の上で増量の必要性を慎重に検討する旨を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、専門委員に支持された。機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のように変更することを申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

#### [用法・用量]

通常、成人には、チルゼパチドとして週 1 回 5 mg を維持用量とし、皮下注射する。ただし、週 1 回 2.5 mg から開始し、4 週間投与した後、週 1 回 5 mg に増量する。

なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週 1 回 5 mg で効果不十分な場合は、4 週間以上の間隔で 2.5 mg ずつ増量できる。ただし、最大用量は週 1 回 15 mg までとする。

#### [用法・用量に関連する注意]（関連する内容のみ抜粋）

- ・ 胃腸障害等の発現により忍容性が得られない患者では減量又は漸増の延期を考慮すること。
- ・ 本剤投与による用量依存的な体重減少が認められているため、血糖コントロールだけでなく、体重減少にも注意し、本剤の増量の必要性を慎重に判断すること。

### 1.6 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について、専門委員より、以下の意見が出された。

- ・ 高齢者、腎機能障害者及び非肥満者において、過度の体重減少、胃腸障害による食事摂取量の低下及びそれに伴う栄養状態の悪化等のリスクについても注視する必要がある。
- ・ 体重変化と血圧、サルコペニアに関連する事象（転倒・骨折等を含む）、異常な痩せ等との関連性についても検討が望まれる。
- ・ インスリン、SU 薬、グリニド薬等との併用時における併用薬の用量調整についても情報収集し、適切な情報提供が望まれる。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 91 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 92 及び表 93 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 91 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"> <li>・低血糖</li> <li>・胃腸障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・急性膵炎</li> <li>・甲状腺 C 細胞腫瘍</li> <li>・膵癌</li> <li>・体重減少に関連する安全性</li> <li>・心血管系リスクへの影響</li> <li>・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</li> <li>・腸閉塞</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 92 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"> <li>・市販直後調査</li> <li>・特定使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> </ul>

表 93 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	2 型糖尿病患者における日常診療下での本剤の長期投与時の安全性等を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	2 型糖尿病患者
観察期間	3 年
予定症例数	3000 例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬・併用療法、体重、安全性評価（有害事象（低血糖、胃腸障害、急性膵炎、甲状腺 C 細胞腫瘍、体重減少、心血管系リスク等）、バイタルサイン、臨床検査値等）、有効性評価（HbA1c 等）

## 2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
24	35	7 回目投与後（50 日目）	8 回目投与後（50 日目）
35	21-24	全例が安全性解析対象集団とされ、誤登録のため治験薬の投与が中止された 3 例を除く 475 例（プラセボ群 113 例（うち日本人 21 例）、本剤 5 mg 群 121 例（うち日本人 23 例）、本剤 10 mg 群 121 例（うち日本人 22 例）、本剤 15 mg 群 120 例（うち日本人 23 例））が mITT 集団とされた。mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。	全例が安全性解析対象集団及び mITT 集団とされた。有効性解析対象は、mITT 集団のうち、誤登録のため治験薬の投与が中止された 3 例を除く 475 例（プラセボ群 113 例（うち日本人 21 例）、本剤 5 mg 群 121 例（うち日本人 23 例）、本剤 10 mg 群 121 例（うち日本人 22 例）、本剤 15 mg 群 120 例（うち日本人 23 例））とされた。
47	6-9	全例が安全性解析対象集団とされ、誤登録のため治験薬の投与が中止された 4 例を除く 471 例（プラセボ群 119 例（うち日本人 22 例）、本剤 5 mg 群 116 例（うち日本人 19 例）、本剤 10 mg 群 118 例（うち日本人 21 例）、本剤 15 mg 群 118 例（うち日本人 20 例））が mITT 集団とされた。mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。	全例が安全性解析対象集団及び mITT 集団とされた。有効性解析対象は、mITT 集団のうち、誤登録のため治験薬の投与が中止された 4 例を除く 471 例（プラセボ群 119 例（うち日本人 22 例）、本剤 5 mg 群 116 例（うち日本人 19 例）、本剤 10 mg 群 118 例（うち日本人 21 例）、本剤 15 mg 群 118 例（うち日本人 20 例））とされた。

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 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、原体及び製剤はいずれも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、チルゼパチドとして週 1 回 5 mg を維持用量とし、皮下注射する。ただし、週 1 回 2.5 mg から開始し、4 週間投与した後、週 1 回 5 mg に増量する。

なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週 1 回 5 mg で効果不十分な場合は、4 週間以上の間隔で 2.5 mg ずつ増量できる。ただし、最大用量は週 1 回 15 mg までとする。

[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。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACE-ELISA	Affinity capture elution-ELISA	－（該当なし）
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BG	Biguanide	ビグアナイド
BMI	Body mass index	体格指数
BSA	Bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン一リン酸
CD	Circular dichroism spectrum	円偏光二色性スペクトル
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DIO	Diet-induced obesity	食餌誘発性肥満
dP/dt <sub>max</sub>	Maximal rate of pressure rise	最大圧立ち上がり速度
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
EC <sub>50</sub>	Half maximal effective concentration	50%有効濃度
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
EGFP	Enhanced green fluorescent protein	高感度緑色蛍光タンパク質
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定
E <sub>max</sub>	－（該当なし）	最大効果
FT-IR	Fourier transform infrared spectroscopy	フーリエ変換赤外分光法
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GIP	Glucose dependent insulinotropic polypeptide	グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド
GIR	Glucose infusion rate	グルコース注入速度
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
GLP-2	Glucagon-like peptide-2	グルカゴン様ペプチド-2
G $\alpha$	－（該当なし）	刺激性 G タンパク質 $\alpha$ サブユニット
GTP	Guanosine triphosphate	グアノシン三リン酸
HA	Hemagglutinin	ヘマグルチニン
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
hERG	Human ether-a-go-go related gene	－（該当なし）
HLT	High Level Term	高位語

HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A	3-ヒドロキシ-3メチルグルタリル補酵素 A
HRTF	Homogeneous Time-Resolved Fluorescence	－ (該当なし)
HSA	Human serum albumin	ヒト血清アルブミン
■	■	■
IC <sub>50</sub>	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
INR	International normalized ratio	国際標準比
Ki	Inhibition constant	阻害定数
LC-MS	Liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-質量分析
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	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
MACE	Major adverse cardiovascular events	主要な心血管系イベント
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出タンパク質
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mITT	Modified intent-to-treat	－ (該当なし)
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
NGSP	National glycohemoglobin standardization program	国際標準値
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PT	Preferred terms	基本語
QT	QT Interval	QT 間隔
RP-HPLC	Reverse phase high performance liquid chromatography	逆相高速液体クロマトグラフィー
SD	Sprague-Dawley	－
■	■	■
SGLT2	Sodium glucose co-transporter type 2	ナトリウム・グルコース共輸送担体 2
SMBG	Self-monitored blood glucose	血糖自己測定
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SPA	Scintillation proximity assay	シンチレーション近接アッセイ
SU	Sulfonylurea	スルホニル尿素薬
TZD	Thiazolidinedione	チアゾリジン系薬剤
α-GI	Alpha-glucosidase inhibitor	α-グルコシダーゼ阻害薬
機構	－ (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
グリニド	－ (該当なし)	速効型インスリン分泌促進薬
シタグリプチン	－ (該当なし)	シタグリプチンリン酸塩水和物
メトホルミン	－ (該当なし)	メトホルミン塩酸塩
本剤	－ (該当なし)	マンジャロ皮下注
本薬	－ (該当なし)	チルゼパチド