

審査報告書

令和 6 年 5 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] ①トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス、②同皮下注 1.5 mg アテオス
[一 般 名] デュラグルチド（遺伝子組換え）
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 3 月 31 日
[剤形・含量] 1 キット（0.5 mL）中にデュラグルチド（遺伝子組換え）を 0.75 又は 1.5 mg 含有する注射剤
[申 請 区 分] ①医療用医薬品（6）新用量医薬品
②医療用医薬品（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

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

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

[効能又は効果]

2 型糖尿病

（変更なし）

[用法及び用量]

通常、成人には、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて 1.5 mg を週に 1 回投与に増量できる。

（下線部追加）

審査報告 (1)

令和 6 年 3 月 1 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] ①トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス、②同皮下注 1.5 mg アテオス
[一 般 名] デュラグルチド (遺伝子組換え)
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 3 月 31 日
[剤形・含量] 1 キット (0.5 mL) 中にデュラグルチド (遺伝子組換え) を 0.75 又は 1.5 mg 含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

2 型糖尿病

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

通常、成人には、デュラグルチド (遺伝子組換え) として、0.75 mg を週に 1 回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて 1.5 mg を週に 1 回投与することができる。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	2
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	2
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	22
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	23

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、GLP-1 受容体作動薬であるデュラグルチド（遺伝子組換え）を有効成分とする注射剤である。本邦では、2015 年 7 月に「2 型糖尿病」を効能・効果とし、0.75 mg を週に 1 回、皮下注射する用法・用量にて、申請者が製造販売承認を得ている。

申請者は、一部の 2 型糖尿病患者において本剤 0.75 mg の投与では十分な血糖コントロールが得られない症例があり（Diabetes Obes Metab 2015; 17:974-83、Diabetes Ther 2020; 11: 133-45 等）、本剤を 1.5 mg に増量することでさらなる血糖降下作用が期待できると考え、新たに実施した国内臨床試験成績等に基づき、今般、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外において本剤は、2 型糖尿病の適応に対して 2014 年 9 月に米国で、2014 年 11 月に欧州で承認され、2024 年 2 月現在、欧米を含む 90 以上の国又は地域で承認されている。それらの国又は地域における最大用量は、欧米等の一部では 4.5 mg、その他では 1.5 mg とされている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、トルリシティ皮下注 1.5 mg アテオスについては、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質に係る資料が提出されている。本報告書では新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す 1 試験の成績が提出された。また、参考資料として海外第 III 相試験 1 試験（GBDJ 試験）の成績が提出された。

表 1 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	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	GBGQ	III	2 型糖尿病患者	591	本剤 0.75 又は 1.5 mg を週 1 回、皮下投与	有効性 安全性

以下に、主な試験の成績を示す。なお、以下の記述において HbA1c は NGSP 値で表記した。

7.1 国内第 III 相試験 (CTD5.3.5.1.1 及び 5.3.5.1.1.1 : GBGQ 試験<2021 年 4 月～2023 年 4 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ない日本人 2 型糖尿病患者 (目標被験者数 : 585 例¹⁾ (本剤 0.75 mg 群 195 例、本剤 1.5 mg 群 390 例)) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、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経口血糖降下薬 (SU、BG、 α -GI、TZD、グリニド、SGLT2 阻害薬又は DPP-4 阻害薬) のうち、いずれか 1 剤をスクリーニング時の 8 週間前から安定した用量で投与、②スクリーニング時の HbA1c が 8.0%以上 10.0%以下 (ただし、DPP-4 阻害薬を投与している患者は 7.5%以上 9.5%以下))。なお、スクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 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 m² 未満の患者) は除外された。

本試験は、スクリーニング及び導入期 (約 2 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 0.75 又は 1.5 mg を週 1 回、52 週間皮下投与とされた。試験開始前に投与されていた経口血糖降下薬について、DPP-4 阻害薬は無作為割付け時 (投与 0 週時) に投与を中止²⁾することとされ、その他の経口血糖降下薬は試験期間を通して同用量で投与を継続し、低血糖が認められた場合は用量変更が可能とされた。

無作為割付けされた 586 例³⁾ (本剤 0.75 mg 群 195 例、本剤 1.5 mg 群 391 例) 全例が治験薬の投与を 1 回以上受け、ITT 集団とされた。ITT 集団が主な有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 24 例であり、その内訳は本剤 0.75 mg 群 6 例 (同意撤回 5 例、治験担当医師による判断 1 例)、本剤 1.5 mg 群 18 例 (同意撤回 9 例、有害事象 4 例、追跡不能 3 例、死亡 1 例、その他 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 26 週時までの HbA1c 変化量は、表 2 のとおりであり、本剤 1.5 mg の本剤 0.75 mg に対する優越性が示された。

表 2 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量 (GBGQ 試験 : ITT 集団)

投与群	ベースライン	投与 26 週時	ベースライン からの変化量 ^{a)}	群間差 ^{a)}	p 値 ^{a)b)}
本剤 1.5 mg 群 (391 例)	8.68±0.64 (383 例)	7.12±0.83 (364 例)	-1.53±0.04	-0.29 [-0.43, -0.14]	<0.001
本剤 0.75 mg 群 (195 例)	8.69±0.67 (193 例)	7.43±1.01 (188 例)	-1.25±0.06		

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]

血糖降下薬によるレスキュー治療開始後又は治験薬の投与中止後 (最終投与後 7 日以降) のデータは解析から除外された。

a) 投与群、治験開始前の併用薬の種類、来院時点、投与群と来院時点の交互作用及び HbA1c のベースライン値を固定効果とした MMRM による解析。被験者内変動の共分散構造には無構造が仮定された。

b) 有意水準両側 5%

主な副次評価項目の結果は、表 3 のとおりであった。また、HbA1c 変化量の推移は、図 1 のとおりであった。

1) ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量の群間差を 0.3%、共通の標準偏差を 1.0%、被験者の中止脱落率を 10%と仮定して、本剤 1.5 mg 群の本剤 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、本剤 0.75 mg 群と本剤 1.5 mg 群の割付け比を 1 : 2 とするとき、528 例と算出された。

2) 週 1 回投与の DPP-4 阻害薬の場合は、無作為割付けの 1 週間前に中止することとされた。

3) 当初割付けられた 591 例のうち、適合性調査によりデータを除外することが適切と判断された 5 例を除く (「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」の項を参照)。組み入れられた症例は、本剤 0.75 mg 群及び本剤 1.5 mg 群に 1 : 2 の比率で割付けられた。

表 3 主な副次評価項目の結果 (GBGQ 試験: ITT 集団)

評価項目	評価時点	本剤 1.5 mg 群 (391 例)	本剤 0.75 mg 群 (195 例)
HbA1c (%)	ベースライン	8.68±0.64 (383 例)	8.69±0.67 (193 例)
	投与 26 週時の変化量	-1.55±0.85 (365 例)	-1.26±1.00 (188 例)
	投与 52 週時の変化量	-1.54±0.90 (354 例)	-1.25±1.08 (174 例)
HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合 (%)	投与 26 週時	47.9 (175/365 例)	34.0 (64/188 例)
	投与 52 週時	46.3 (164/354 例)	38.5 (67/174 例)
HbA1c 6.5%以下を達成した被験者の割合 (%)	投与 26 週時	23.0 (84/365 例)	18.1 (34/188 例)
	投与 52 週時	22.9 (81/354 例)	21.3 (37/174 例)
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	179.3±33.1 (382 例)	179.3±40.5 (191 例)
	投与 26 週時の変化量	-43.6±31.5 (364 例)	-34.9±42.3 (186 例)
	投与 52 週時の変化量	-42.8±33.4 (352 例)	-34.0±39.6 (172 例)
平均血糖値 (mg/dL) ^{a)}	ベースライン	220.5±37.3 (362 例)	219.1±42.7 (185 例)
	投与 26 週時の変化量	-59.5±37.8 (362 例)	-50.2±46.5 (185 例)
平均食後 2 時間血糖値 (mg/dL) ^{b)}	ベースライン	255.6±43.5 (362 例)	251.5±47.7 (184 例)
	投与 26 週時の変化量	-69.2±45.2 (362 例)	-55.6±54.2 (184 例)
平均食後血糖増加量 (mg/dL) ^{c)}	ベースライン	69.9±28.8 (362 例)	63.9±29.2 (184 例)
	投与 26 週時の変化量	-19.1±29.3 (362 例)	-10.4±31.7 (184 例)
体重 (kg)	ベースライン	72.8±13.9 (383 例)	71.3±12.4 (193 例)
	投与 26 週時の変化量	-0.2±2.5 (365 例)	0.0±2.1 (188 例)
	投与 52 週時の変化量	-0.4±2.8 (354 例)	-0.2±2.6 (173 例)

平均値±標準偏差 (評価例数) 又は割合% (該当例数/評価例数)

血糖降下薬によるレスキュー治療開始後又は治験薬の投与中止後 (最終投与後 7 日以降) のデータは解析から除外された。

a) 1 日 6 点 (毎食前及び毎食後 2 時間) の血糖自己測定値の平均値

b) 1 日 6 点 (毎食前及び毎食後 2 時間) の血糖自己測定値のうち、毎食後 2 時間の血糖自己測定値の平均値

c) 1 日 6 点 (毎食前及び毎食後 2 時間) の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

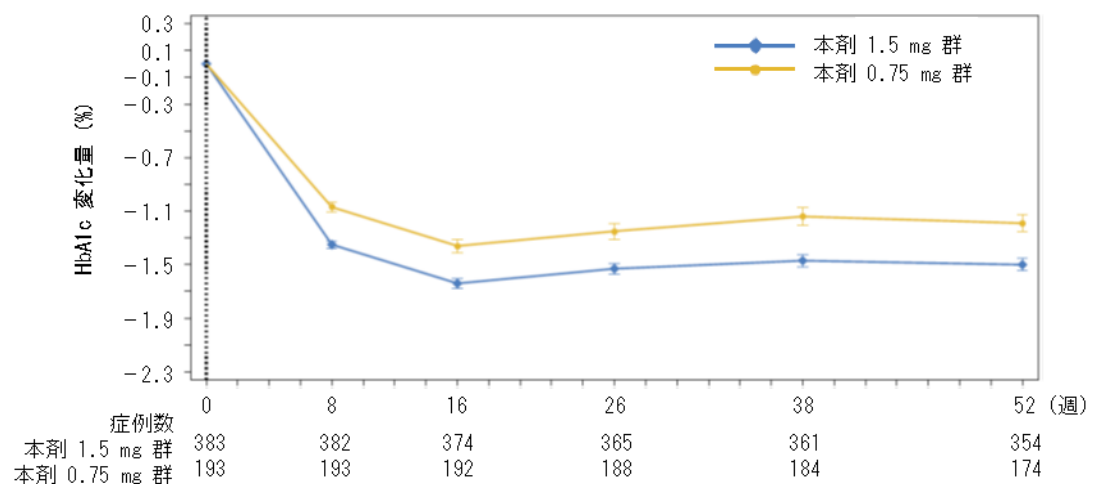


図 1 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移 (GBGQ 試験: ITT 集団、最小二乗平均±標準誤差)

本剤単独療法及び併用療法別の主な評価項目の結果は、表 4 のとおりであった。また、単独療法におけるベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移は、図 2 のとおりであった。

表 4 単独療法及び併用療法別の主な評価項目の結果 (GBGQ 試験 : ITT 集団)

	併用薬	評価時点	本剤 1.5mg 群	本剤 0.75 mg 群
HbA1c (%)	単独療法	ベースライン	8.34±0.61 (143 例)	8.40±0.63 (73 例)
		投与 52 週時の変化量	-1.05±0.80 (128 例)	-0.76±0.97 (64 例)
	SU 併用	ベースライン	9.09±0.55 (40 例)	9.03±0.72 (19 例)
		投与 52 週時の変化量	-1.74±1.07 (37 例)	-1.02±0.74 (14 例)
	BG 併用	ベースライン	8.88±0.61 (46 例)	8.88±0.57 (24 例)
		投与 52 週時の変化量	-1.73±0.87 (41 例)	-1.40±0.96 (22 例)
	α-GI 併用	ベースライン	8.85±0.48 (37 例)	8.84±0.65 (18 例)
		投与 52 週時の変化量	-2.02±0.61 (35 例)	-1.93±0.91 (18 例)
	TZD 併用	ベースライン	8.69±0.64 (38 例)	8.79±0.66 (19 例)
		投与 52 週時の変化量	-1.99±0.55 (36 例)	-1.91±1.04 (19 例)
	グリニド併用	ベースライン	9.00±0.56 (40 例)	8.92±0.61 (20 例)
		投与 52 週時の変化量	-1.69±1.00 (40 例)	-1.46±1.47 (18 例)
HbA1c 7.0%未満 を達成した被験者 の割合 (%)	単独療法	ベースライン	8.76±0.50 (39 例)	8.79±0.64 (20 例)
		投与 52 週時の変化量	-1.76±0.71 (37 例)	-1.42±0.79 (19 例)
	単独療法	投与 52 週時	35.9 (46/128 例)	32.8 (21/64 例)
	SU 併用	投与 52 週時	43.2 (16/37 例)	7.1 (1/14 例)
	BG 併用	投与 52 週時	39.0 (16/41 例)	31.8 (7/22 例)
	α-GI 併用	投与 52 週時	57.1 (20/35 例)	55.6 (10/18 例)
	TZD 併用	投与 52 週時	72.2 (26/36 例)	68.4 (13/19 例)
空腹時血糖値 (mg/dL)	単独療法	ベースライン	175.3±34.0 (143 例)	178.0±31.9 (72 例)
		投与 52 週時の変化量	-33.3±28.3 (128 例)	-27.7±32.1 (63 例)
	SU 併用	ベースライン	196.0±33.1 (40 例)	184.8±52.7 (19 例)
		投与 52 週時の変化量	-51.7±41.4 (37 例)	-13.8±46.0 (14 例)
	BG 併用	ベースライン	183.5±31.2 (46 例)	183.0±39.8 (23 例)
		投与 52 週時の変化量	-49.0±28.6 (41 例)	-37.6±34.9 (21 例)
	α-GI 併用	ベースライン	186.9±35.4 (37 例)	190.7±51.8 (18 例)
		投与 52 週時の変化量	-58.3±29.4 (35 例)	-53.4±52.5 (18 例)
	TZD 併用	ベースライン	174.0±30.7 (37 例)	174.4±37.9 (19 例)
		投与 52 週時の変化量	-46.6±32.3 (35 例)	-41.5±34.7 (19 例)
	グリニド併用	ベースライン	188.9±25.8 (40 例)	189.1±42.8 (20 例)
		投与 52 週時の変化量	-52.2±38.5 (39 例)	-51.7±47.9 (18 例)
平均食後 2 時間血 糖値 (mg/dL) ^{a)}	単独療法	ベースライン	160.2±26.5 (39 例)	159.4±43.3 (20 例)
		投与 52 週時の変化量	-31.8±33.9 (37 例)	-22.9±33.9 (19 例)
	SU 併用	ベースライン	246.5±41.9 (132 例)	246.5±46.7 (68 例)
		投与 26 週時の変化量	-56.2±40.0 (132 例)	-42.6±51.7 (68 例)
	BG 併用	ベースライン	274.4±39.8 (40 例)	266.9±51.3 (18 例)
		投与 26 週時の変化量	-68.6±53.2 (40 例)	-33.0±46.7 (18 例)
	α-GI 併用	ベースライン	257.9±38.1 (44 例)	253.7±44.1 (24 例)
		投与 26 週時の変化量	-73.2±41.5 (44 例)	-66.5±55.8 (24 例)
	TZD 併用	ベースライン	257.2±44.1 (34 例)	247.8±48.9 (18 例)
		投与 26 週時の変化量	-83.7±34.6 (34 例)	-81.8±60.0 (18 例)
	グリニド併用	ベースライン	251.4±47.7 (35 例)	255.8±57.6 (19 例)
		投与 26 週時の変化量	-86.9±44.3 (35 例)	-74.9±61.4 (19 例)
SGLT2 阻害薬併用	SGLT2 阻害薬併用	ベースライン	267.7±46.1 (39 例)	266.7±34.9 (18 例)
		投与 26 週時の変化量	-77.6±57.4 (39 例)	-68.0±47.3 (18 例)
	SGLT2 阻害薬併用	ベースライン	254.5±45.0 (38 例)	237.0±49.3 (19 例)
		投与 26 週時の変化量	-72.1±42.6 (38 例)	-53.5±45.4 (19 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)、割合% (該当例数/評価例数)

血糖降下薬によるレスキュー治療開始後又は治験薬の投与中止後 (最終投与後 7 日以降) のデータは解析から除外された。

a) 1 日 6 点 (毎食前及び毎食後 2 時間) の血糖自己測定値のうち、毎食後 2 時間の血糖自己測定値の平均値

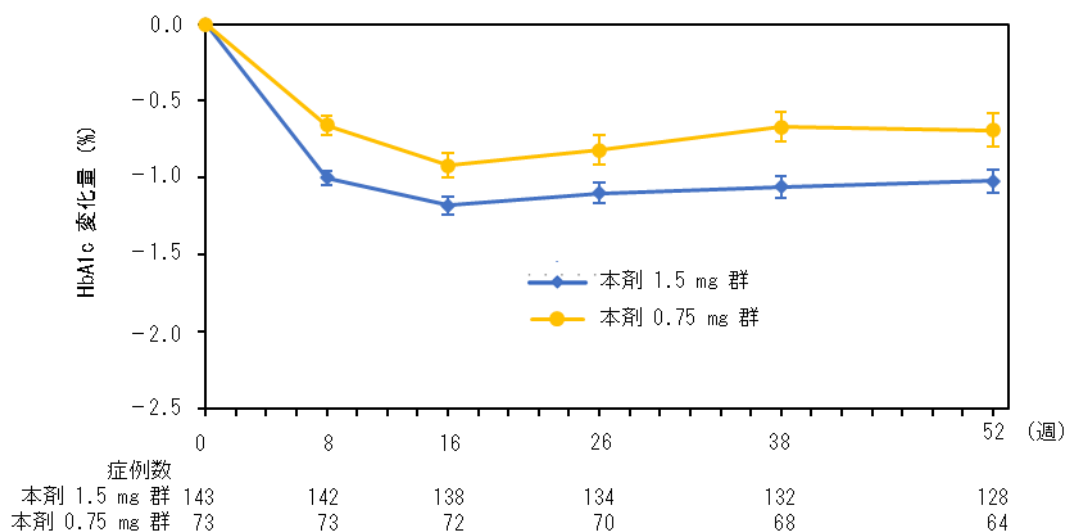


図2 単独療法におけるベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量の推移 (GBGQ試験: ITT集団、最小二乗平均±標準誤差)

安全性について、投与52週⁴⁾までに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うち副作用とされた事象の発現状況は、表5のとおりであった。また、本剤1.5mg群において単独療法及び併用療法別で8%以上に発現した有害事象及び5%以上に発現した副作用の発現状況はそれぞれ表6及び表7のとおりであった。

表5 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 (GBGQ試験: ITT集団)

事象名	本剤 1.5 mg 群 (391 例)		本剤 0.75 mg 群 (195 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	76.5 (299)	37.6 (147)	73.3 (143)	27.7 (54)
便秘	12.5 (49)	10.7 (42)	8.7 (17)	8.2 (16)
下痢	10.2 (40)	7.7 (30)	8.2 (16)	4.1 (8)
悪心	9.0 (35)	8.4 (33)	4.6 (9)	4.6 (9)
発熱	10.0 (39)	0 (0)	7.2 (14)	0 (0)
腹部不快感	6.1 (24)	6.1 (24)	2.6 (5)	2.6 (5)
上咽頭炎	5.6 (22)	0 (0)	8.7 (17)	0 (0)
COVID-19	7.9 (31)	0 (0)	8.2 (16)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.26.0

⁴⁾ 後観察期を含む

表 6 本剤 1.5mg 群において単独療法及び併用療法別で 8%以上に発現した有害事象の発現状況 (GBGQ 試験: ITT 集団)

	単独療法		SU 併用		BG 併用		α-GI 併用	
	本剤 1.5 mg 群 (148 例)	本剤 0.75 mg 群 (74 例)	本剤 1.5 mg 群 (40 例)	本剤 0.75 mg 群 (19 例)	本剤 1.5 mg 群 (46 例)	本剤 0.75 mg 群 (24 例)	本剤 1.5 mg 群 (38 例)	本剤 0.75 mg 群 (18 例)
すべての事象	85.8 (127)	73.0 (54)	72.5 (29)	68.4 (13)	82.6 (38)	75.0 (18)	63.2 (24)	77.8 (14)
便秘	13.5 (20)	12.2 (9)	7.5 (3)	0 (0)	19.6 (9)	12.5 (3)	10.5 (4)	11.1 (2)
下痢	12.8 (19)	6.8 (5)	7.5 (3)	5.3 (1)	17.4 (8)	12.5 (3)	5.3 (2)	5.6 (1)
悪心	12.2 (18)	8.1 (6)	5.0 (2)	0 (0)	8.7 (4)	8.3 (2)	7.9 (3)	0 (0)
発熱	12.8 (19)	10.8 (8)	7.5 (3)	15.8 (3)	15.2 (7)	4.2 (1)	0 (0)	0 (0)
上咽頭炎	9.5 (14)	2.7 (2)	0 (0)	21.1 (4)	6.5 (3)	0 (0)	5.3 (2)	11.1 (2)
腹部不快感	8.8 (13)	0 (0)	5.0 (2)	5.3 (1)	8.7 (4)	8.3 (2)	2.6 (1)	11.1 (2)
COVID-19	8.1 (12)	8.1 (6)	10.0 (4)	15.8 (3)	8.7 (4)	16.7 (4)	7.9 (3)	0 (0)
コロナウイルス感染	6.1 (9)	0 (0)	2.5 (1)	10.5 (2)	8.7 (4)	4.2 (1)	5.3 (2)	16.7 (3)
嘔吐	3.4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.7 (4)	4.2 (1)	0 (0)	0 (0)
外陰部炎	0 (0)	0 (0)	10.0 ^{a)} (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
閉経期症状	0 (0)	0 (0)	10.0 ^{a)} (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
外陰部膣カンジダ症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	TZD 併用		グリニド併用		SGLT2 阻害薬併用			
	本剤 1.5 mg 群 (38 例)	本剤 0.75 mg 群 (20 例)	本剤 1.5 mg 群 (41 例)	本剤 0.75 mg 群 (20 例)	本剤 1.5 mg 群 (40 例)	本剤 0.75 mg 群 (20 例)		
すべての事象	57.9 (22)	70.0 (14)	68.3 (28)	75.0 (15)	77.5 (31)	75.0 (15)		
便秘	5.3 (2)	0 (0)	4.9 (2)	15.0 (3)	22.5 (9)	0 (0)		
下痢	7.9 (3)	10.0 (2)	9.8 (4)	10.0 (2)	2.5 (1)	10.0 (2)		
悪心	7.9 (3)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)	10.0 (4)	5.0 (1)		
発熱	5.3 (2)	10.0 (2)	14.6 (6)	0 (0)	5.0 (2)	0 (0)		
上咽頭炎	2.6 (1)	20.0 (4)	0 (0)	5.0 (1)	5.0 (2)	20.0 (4)		
腹部不快感	5.3 (2)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)	2.5 (1)	0 (0)		
COVID-19	5.3 (2)	0 (0)	4.9 (2)	10.0 (2)	10.0 (4)	5.0 (1)		
コロナウイルス感染	5.3 (2)	5.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.0 (1)		
嘔吐	0 (0)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)	2.5 (1)	5.0 (1)		
外陰部炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
閉経期症状	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
外陰部膣カンジダ症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11.1 ^{b)} (2)	0 (0)		

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.26.0

a) 組み入れられた女性は 10 例、b) 組み入れられた女性は 18 例

表 7 本剤 1.5mg 群において単独療法及び併用療法別で 5%以上に発現した副作用の発現状況 (GBGQ 試験: ITT 集団)

	単独療法		SU 併用		BG 併用		α -GI 併用	
	本剤 1.5 mg 群 (148 例)	本剤 0.75 mg 群 (74 例)	本剤 1.5 mg 群 (40 例)	本剤 0.75 mg 群 (19 例)	本剤 1.5 mg 群 (46 例)	本剤 0.75 mg 群 (24 例)	本剤 1.5 mg 群 (38 例)	本剤 0.75 mg 群 (18 例)
すべての事象	44.6 (66)	25.7 (19)	32.5 (13)	15.8 (3)	45.7 (21)	33.3 (8)	34.2 (13)	33.3 (6)
悪心	11.5 (17)	8.1 (6)	5.0 (2)	0 (0)	8.7 (4)	8.3 (2)	5.3 (2)	0 (0)
便秘	10.8 (16)	12.2 (9)	7.5 (3)	0 (0)	17.4 (8)	12.5 (3)	10.5 (4)	5.6 (1)
下痢	9.5 (14)	4.1 (3)	7.5 (3)	5.3 (1)	15.2 (7)	4.2 (1)	2.6 (1)	0 (0)
腹部不快感	8.8 (13)	0 (0)	5.0 (2)	5.3 (1)	8.7 (4)	8.3 (2)	2.6 (1)	11.1 (2)
食欲減退	6.1 (9)	4.1 (3)	5.0 (2)	0 (0)	0 (0)	4.2 (1)	2.6 (1)	5.6 (1)
消化不良	5.4 (8)	2.7 (2)	2.5 (1)	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)	2.6 (1)	5.6 (1)
嘔吐	3.4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.7 (4)	4.2 (1)	0 (0)	0 (0)
腹部膨満	2.7 (4)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	6.5 (3)	4.2 (1)	0 (0)	0 (0)
リパーゼ増加	2.0 (3)	0 (0)	5.0 (2)	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)	2.6 (1)	0 (0)
	TZD 併用		グリニド併用		SGLT2 阻害薬併用			
	本剤 1.5 mg 群 (38 例)	本剤 0.75 mg 群 (20 例)	本剤 1.5 mg 群 (41 例)	本剤 0.75 mg 群 (20 例)	本剤 1.5 mg 群 (40 例)	本剤 0.75 mg 群 (20 例)		
すべての事象	26.3 (10)	20.0 (4)	29.3 (12)	35.0 (7)	30.0 (12)	35.0 (7)		
悪心	7.9 (3)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)	10.0 (4)	5.0 (1)		
便秘	5.3 (2)	0 (0)	4.9 (2)	15.0 (3)	17.5 (7)	0 (0)		
下痢	0 (0)	5.0 (1)	9.8 (4)	5.0 (1)	2.5 (1)	5.0 (1)		
腹部不快感	5.3 (2)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)	2.5 (1)	0 (0)		
食欲減退	2.6 (1)	0 (0)	7.3 (3)	5.0 (1)	0 (0)	0 (0)		
消化不良	0 (0)	0 (0)	2.4 (1)	10.0 (2)	2.5 (1)	0 (0)		
嘔吐	0 (0)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)	2.5 (1)	5.0 (1)		
腹部膨満	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
リパーゼ増加	2.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.5 (1)	5.0 (1)		

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.26.0

死亡例は、本剤 1.5mg 群で 1 例 (COVID-19 肺炎 (SGLT2 阻害薬併用)) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤 0.75mg 群の 3.6% (7/195 例: 狭心症 (単独療法)、虚血性大腸炎 (グリニド併用)、出血性胃潰瘍 (TZD 併用)、膀胱癌 (BG 併用)、腎細胞癌 (SU 併用)、網膜出血 (単独療法)、硝子体出血 (SU 併用)、各 1 例)、本剤 1.5mg 群の 3.8% (15/391 例: 子宮頸部癌第 0 期 (単独療法)、急性心筋梗塞 (SGLT2 阻害薬併用)、肺水腫/うっ血性心不全/僧帽弁閉鎖不全症 (BG 併用)、脳幹出血 (SGLT2 阻害薬併用)、COVID-19 (BG 併用)、COVID-19 肺炎 (SGLT2 阻害薬併用)、脳梗塞 (グリニド併用)、浮動性めまい (BG 併用)、上腕骨骨折 (単独療法)、手骨折 (BG 併用)、大腸ポリープ (単独療法)、延髄外側症候群 (グリニド併用)、骨髓炎 (単独療法)、直腸癌 (単独療法)、滑液囊腫 (単独療法)、各 1 例) に認められ、本剤 0.75 mg 群の 3 例 (虚血性大腸炎、網膜出血、硝子体出血、各 1 例) は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、本剤 0.75 mg 群の 3.6% (7/195 例: 悪心 (単独療法)、下痢 (単独療法)、食欲減退 (単独療法)、胃食道逆流性疾患 (TZD 併用)、高血糖 (単独療法)、虚血性大腸炎 (グリニド併用)、腎細胞癌 (SU 併用)、各 1 例)、本剤 1.5 mg 群の 4.6% (18/391 例: 悪心 3 例 (いずれも単独療法)、便秘 2 例 (単独療法、TZD 併用、各 1 例)、下痢 (単独療法)、高血糖 (単独療法)、腹部不快感 (グリニド併用)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (BG 併用)、関節痛 (単独療法)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (単独療法)、脳幹出血 (SGLT2 阻害薬併用)、COVID-19 肺炎 (SGLT2 阻害薬併用)、消化不良 (単独療法)、E 型肝炎 (SU 併用)、椎間板突出 (単独療法)、膀胱癌 (BG 併用)、直腸癌 (単独療法)、各 1 例) に認められ、本剤 0.75 mg 群の 5 例 (悪心、下痢、食欲減退、胃食道逆流性疾患、虚血性大腸炎、各 1 例)、本剤 1.5 mg 群の 10 例 (悪心 3 例、便秘 2 例、下痢、腹部不快感、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、消化不良、膀胱癌、各 1 例) は副作用と判断された。

低血糖について、ADA 2022 分類⁵⁾のレベル 1 の低血糖の発現割合は本剤 0.75 mg 群 1.0% (2/195 例)、本剤 1.5 mg 群 1.2% (6/391 例) であり、レベル 2 の低血糖は本剤 1.5 mg 群の 1 例 (SU 併用) に認められたが、重症低血糖 (ADA 2022 分類のレベル 3) は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験 (GBGQ 試験) では、主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量について、本剤 1.5 mg の本剤 0.75 mg に対する優越性が示された (表 2)。副次評価項目とした投与 26 週時における HbA1c が 7.0%未満を達成した被験者の割合、空腹時血糖、平均食後 2 時間血糖値等のその他の血糖パラメータについても、本剤 1.5 mg 群では本剤 0.75 mg 群と比較して改善の程度が大きい傾向が認められた (表 3)。また、長期投与時の有効性について、GBGQ 試験におけるベースラインからの HbA1c の低下は、投与 52 週時まで維持された (表 4)。

単独療法及び併用療法別の有効性について、GBGQ 試験の単独療法において本剤 1.5 mg 群では本剤 0.75 mg 群と比較してベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量は大きく、併用療法別においても本剤 1.5 mg 群と本剤 0.75 mg 群の HbA1c 変化量の傾向は概ね単独療法と同様であった (表 4)。

以上より、本剤 1.5 mg 投与により、本剤 0.75 mg 投与を上回る有効性が示されたと考える。

また、日本人 2 型糖尿病患者におけるインスリン併用下での本剤 1.5 mg 投与時の有効性について、日本人 2 型糖尿病患者を対象としたインスリン併用試験 (GBGF 試験) は本剤 0.75 mg の投与で実施されていることから、海外試験成績に基づき考察した。2 型糖尿病患者を対象に追加インスリン併用下で実施した GBDD 試験⁶⁾におけるベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差、以下同様) は、本剤 1.5 mg 群 $-1.48 \pm 1.16\%$ (273 例)、本剤 0.75 mg 群 $-1.38 \pm 1.19\%$ (275 例)、インスリン グラルギン群 $-1.28 \pm 1.31\%$ (276 例) であり、また、基礎インスリン併用下で実施した GBDI 試験⁷⁾におけるベースラインから投与 28 週時までの HbA1c 変化量は、プラセボ群 $-0.92 \pm 0.96\%$ (132 例)、本剤 1.5 mg 群 -1.74 ± 1.01 (138 例) であった。日本人 2 型糖尿病患者を対象としたインスリン併用試験 (GBGF 試験) におけるベースラインから投与 16 週時までの HbA1c 変化量は、プラセボ群 $0.02 \pm 0.61\%$ (36 例)、本剤 0.75 mg 群 $-1.44 \pm 0.65\%$ (116 例)、本剤継続群における投与 52 週時までの HbA1c 変化量は $-1.11 \pm 0.72\%$ (111 例) であり、併用しているインスリン製剤によらず国内外の試験でインスリン併用下での本剤の血糖降下作用が認められていることから、日本人 2 型糖尿病患者においても海外試験成績と同様にインスリン併用下での本剤 1.5 mg 投与の有効性は期待できると考える。

5) レベル 1: 血糖値が 54 mg/dL 以上 70 mg/dL 未満の低血糖事象、レベル 2: 血糖値が 54 mg/dL 未満の低血糖事象、レベル 3: 精神又は身体状態の変化が認められ、低血糖の治療のために第三者の介助を必要とする低血糖事象

6) インスリン製剤による治療で十分な血糖コントロールが得られない外国人 2 型糖尿病患者 (HbA1c が 7%以上 11%以下) を対象に、インスリン リスプロ (遺伝子組換え) 併用下で本剤 0.75 mg 若しくは 1.5 mg を週 1 回又はインスリン グラルギン (遺伝子組換え) (100 単位/mL) 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、52 週間の実薬対照無作為化非盲検並行群間試験。併用するインスリン リスプロ (遺伝子組換え) は 1 日 3 回皮下投与とされ、インスリン製剤の投与量は treat to target 法による投与量調節アルゴリズムに従って調節された。なお、組入れ前に投与していた経口血糖降下薬はメトホルミンを除き投与を中止することとされ、メトホルミンは一定用量で投与を継続することが可能とされた。

7) インスリン グラルギン (遺伝子組換え) (100 単位/mL) による治療 (メトホルミンのみ併用可) で十分な血糖コントロールが得られない外国人 2 型糖尿病患者 (HbA1c が 7%以上 10.5%以下) を対象に、インスリン グラルギン (遺伝子組換え) 併用下でプラセボ又は本剤 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、28 週間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験。インスリン グラルギン (遺伝子組換え) の投与量は treat to target 法による投与量調節アルゴリズムに従って調節された。なお、メトホルミンは一定用量で投与を継続することが可能とされた。

機構は、以下のように考える。GBGQ 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 26 週時までの HbA1c 変化量について、本剤 1.5 mg の本剤 0.75 mg に対する優越性が示されている。また、副次評価項目とされた HbA1c が 7.0%未満を達成した被験者の割合、空腹時血糖、平均食後 2 時間血糖値等のその他の血糖パラメータについても、本剤 1.5 mg 群では本剤 0.75 mg 群と比較して改善の程度が大きい傾向が認められている。単独療法の部分集団においても、ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量は本剤 0.75 mg 群と比較して本剤 1.5 mg 群で大きかった。また、併用療法別での検討においても、単独療法と同様に本剤 1.5 mg 投与による HbA1c の低下が認められていること等を踏まえると、以上の成績等から、本剤 1.5 mg 投与において、本剤 0.75 mg から増量する用量として妥当な有効性が示されたと判断する。

7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験（GBGQ 試験）における有害事象の発現状況は、表 5 のとおりであった。副作用の発現割合は本剤 0.75 mg 群と比較して本剤 1.5 mg 群で高かったが、有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合に投与群間で大きな違いは認められず、認められた事象の種類も投与群間で同様であったことから（表 5）、本剤 1.5 mg 群と本剤 0.75 mg 群で臨床的に懸念となる程の安全性の違いは認められていないと考える。死亡例は本剤 1.5 mg 群の SGLT2 阻害薬併用の 1 例（COVID-19 肺炎）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象のうち、2 例以上に認められた事象はなく、副作用と判断された事象は網膜出血、硝子体出血及び虚血性大腸炎であり、いずれも本剤 0.75 mg 群で認められた事象であった。投与中止に至った有害事象のうち、2 例以上に認められた事象は、悪心（本剤 1.5 mg 群 3 例、本剤 0.75 mg 群 1 例）、便秘（本剤 1.5 mg 群 2 例、本剤 0.75 mg 群 0 例）、下痢（本剤 1.5 mg 群 1 例、本剤 0.75 mg 群 1 例）及び高血糖（本剤 1.5 mg 群 1 例、本剤 0.75 mg 群 1 例）であった。また、投与 26 週までと投与 52 週^{a)}までの有害事象の発現状況を比較した結果、長期投与に伴い特定の事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった（表 8）。

表 8 有害事象の発現状況（GBGQ 試験：ITT 集団）

事象名	投与 26 週まで		投与 52 週まで ^{a)}	
	本剤 1.5 mg 群 (391 例)	本剤 0.75 mg 群 (195 例)	本剤 1.5 mg 群 (391 例)	本剤 0.75 mg 群 (195 例)
有害事象	63.2 (247)	55.9 (109)	76.5 (299)	73.3 (143)
副作用	36.1 (141)	24.1 (47)	37.6 (147)	27.7 (54)
死亡	0.3 (1)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)
重篤な有害事象	2.0 (8)	0 (0)	3.8 (15)	3.6 (7)
投与中止に至った有害事象	3.6 (14)	1.5 (3)	4.6 (18)	3.6 (7)

発現割合%（発現例数）

a) 後観察期を含む

単独療法及び併用療法別の有害事象の発現状況は、表 9 のとおりであった。単独療法において、本剤 0.75 mg 群と比較して本剤 1.5 mg 群で有害事象等の発現割合が高かったが、発現割合が高かった主な事象は胃腸障害（SOC）の事象であった。併用療法について、特に本剤 0.75 mg 群では各併用療法の部分集団の例数が少ないため、比較には限界はあるものの、本剤 1.5 mg 群及び本剤 0.75 mg 群のいずれにおいても、単独療法と各併用療法において有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった（表 6 及び表 7）。

表 9 単独療法及び併用療法別の有害事象の発現状況 (GBGQ 試験: ITT 集団)

本剤 1.5 mg 群	単独療法 (148 例)	併用療法					
		SU (40 例)	BG (46 例)	α -GI (38 例)	TZD (38 例)	グリニド (41 例)	SGLT2 阻 害 薬 (40 例)
有害事象	85.8 (127)	72.5 (29)	82.6 (38)	63.2 (24)	57.9 (22)	68.3 (28)	77.5 (31)
副作用	44.6 (66)	32.5 (13)	45.7 (21)	34.2 (13)	26.3 (10)	29.3 (12)	30.0 (12)
重篤な有害事象	4.1 (6)	0 (0)	8.7 (4)	0 (0)	0 (0)	4.9 (2)	7.5 (3)
投与中止に至った有害事象	7.4 (11)	2.5 (1)	4.3 (2)	0 (0)	2.6 (1)	2.4 (1)	5.0 (2)
胃腸障害 (SOC)	48.0 (71)	32.5 (13)	50.0 (23)	23.7 (9)	26.3 (10)	22.0 (9)	40.0 (16)
本剤 0.75 mg 群	単独療法 (74 例)	併用療法					
		SU (19 例)	BG (24 例)	α -GI (18 例)	TZD (20 例)	グリニド (20 例)	SGLT2 阻 害 薬 (20 例)
有害事象	73.0 (54)	68.4 (13)	75.0 (18)	77.8 (14)	70.0 (14)	75.0 (15)	75.0 (15)
副作用	25.7 (19)	15.8 (3)	33.3 (8)	33.3 (6)	20.0 (4)	35.0 (7)	35.0 (7)
重篤な有害事象	2.7 (2)	10.5 (2)	4.2 (1)	0 (0)	5.0 (1)	5.0 (1)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	5.4 (4)	5.3 (1)	0 (0)	0 (0)	5.0 (1)	5.0 (1)	0 (0)
胃腸障害 (SOC)	28.4 (21)	21.1 (4)	41.7 (10)	33.3 (6)	45.0 (9)	45.0 (9)	30.0 (6)

発現割合% (発現例数)

被験者背景別の安全性について、GBGQ 試験に加えて、重度の腎機能障害を有する患者も組み入れられた、心血管系イベントを評価することを目的とした海外 GBDJ 試験⁸⁾の成績も用いて、腎機能の程度別及び年齢別に検討した。GBGQ 試験及び GBDJ 試験における腎機能の程度別 (ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m²) 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) 及び年齢別の有害事象の発現状況は、表 10 及び表 11 のとおりであった。GBGQ 試験では各部分集団間で有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。GBDJ 試験では、腎機能障害の程度及び年齢区分が高くなるにつれて重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められたが、この傾向はプラセボ群でも同様であった。

表 10 腎機能の程度別及び年齢別の有害事象の発現状況 (GBGQ 試験: ITT 集団)

		腎機能の程度			年齢		
		正常	軽度	中等度	65 歳未満	65 歳以上 75 歳未満	75 歳以上
本剤 1.5 mg 群	すべての有害事象	78.0 (64/82)	75.9 (186/245)	76.6 (49/64)	74.4 (183/246)	80.5 (91/113)	78.1 (25/32)
	重篤な有害事象	2.4 (2/82)	2.9 (7/245)	9.4 (6/64)	1.6 (4/246)	8.6 (9/113)	6.3 (2/32)
	投与中止に至った有害事象	3.7 (3/82)	4.1 (10/245)	7.8 (5/64)	4.5 (11/246)	6.2 (7/113)	0 (0/32)
本剤 0.75 mg 群	すべての有害事象	77.8 (28/36)	72.6 (90/124)	71.4 (25/35)	70.9 (83/117)	72.1 (44/61)	94.1 (16/17)
	重篤な有害事象	2.8 (1/36)	4.8 (6/124)	0 (0/35)	4.3 (5/117)	1.6 (1/61)	5.9 (1/17)
	投与中止に至った有害事象	0 (0/36)	4.8 (6/124)	2.9 (1/35)	2.6 (3/117)	3.3 (2/61)	11.8 (2/17)

発現割合 (発現例数/評価例数)

⁸⁾ 血糖降下薬の投与を受けていない、経口血糖降下薬 1~2 剤又は基礎インスリンにより治療中で、心血管系リスクの高い 2 型糖尿病 (HbA1c が 9.5%以下で患者) を対象に、プラセボ又は本剤 1.5 mg を週 1 回皮下投与したときの心血管系イベントを評価することを目的とした、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験。イベントドリブン試験であり、独立判定委員会により判定された主要評価項目の事象 (MACE-3: 心血管死、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中) が約 1200 例に発現するまで継続することとされ、試験期間中の追跡期間の中央値は 5.4 年であった。

表 11 腎機能の程度別及び年齢別の有害事象の発現状況 (GBDJ 試験: ITT 集団)

		腎機能の程度				年齢		
		正常	軽度	中等度	重度	65 歳未満	65 歳以上 75 歳未満	75 歳以上
プラセボ群	すべての有害事象	91.9 (1169/1272)	91.3 (2255/2469)	91.2 (969/1063)	96.4 (54/56)	90.5 (2096/2315)	92.3 (1992/2159)	93.5 (447/478)
	重篤な有害事象	40.9 (520/1272)	39.2 (968/2469)	44.6 (474/1063)	67.9 (38/56)	35.9 (831/2315)	44.4 (958/2159)	53.3 (255/478)
	投与中止に至った有害事象	5.1 (65/1272)	5.8 (143/2469)	7.9 (84/1063)	12.5 (7/56)	4.6 (107/2315)	6.6 (143/2159)	11.3 (54/478)
本剤 1.5 mg 群	すべての有害事象	93.1 (1245/1337)	92.2 (2244/2435)	92.7 (956/1031)	84.0 (42/50)	92.3 (2151/2330)	92.6 (1976/2135)	92.6 (448/484)
	重篤な有害事象	37.4 (500/1337)	39.0 (949/2435)	45.9 (473/1031)	60.0 (30/50)	35.4 (825/2330)	43.0 (918/2135)	51.2 (248/484)
	投与中止に至った有害事象	8.1 (108/1337)	8.5 (206/2435)	11.0 (113/1031)	14.0 (7/50)	6.8 (158/2330)	9.9 (212/2135)	14.9 (72/484)

発現割合 (発現例数/評価例数)

機構は、以下のように考える。GBGQ 試験の全体及び単独療法における有害事象の発現状況の検討結果から、本剤 1.5 mg 群では本剤 0.75 mg 群と比較して有害事象、副作用、投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、認められた主な事象は胃腸障害に関連する事象であり、それら事象は臨床上大きな問題にならないと判断した (「7.R.2.2 胃腸障害」の項を参照)。また、併用療法別での検討も含め、各群で認められた個別の事象の種類に大きな違いは認められず、被験者背景別の有害事象の発現状況に部分集団間で臨床的に問題となる傾向は認められなかった。本剤投与時に注目すべき有害事象に関して、以下の「7.R.2.1 低血糖」～「7.R.2.5 糖尿病網膜症」の項で個別に検討した結果も踏まえると、現行の添付文書における注意喚起に加えて糖尿病網膜症に関する注意喚起を行うことで、本剤 1.5 mg 投与時の安全性は本剤 0.75 mg 投与時のように管理可能と判断する。

7.R.2.1 低血糖

申請者は、以下のように説明している。GBGQ 試験における単独療法及び併用療法別での ADA 2022 分類⁵⁾のレベル 1 の低血糖の発現状況は、表 12 のとおりであった。単独療法では低血糖は認められなかった。併用療法別では SU 又はグリニドとの併用において本剤 1.5 mg 群及び本剤 0.75 mg 群に、SGLT2 阻害薬との併用において本剤 1.5 mg 群にのみ低血糖の発現が認められ、ADA 2022 分類のレベル 2 の低血糖は本剤 1.5 mg 群の 1 例 1 件 (SU 併用例) のみに認められ、当該事象は自らのブドウ糖の内服により回復した。重症低血糖 (ADA 2022 分類のレベル 3) 及び夜間低血糖は認められなかった。したがって、本剤 0.75 mg 群と比較して本剤 1.5 mg 群で低血糖の発現頻度が明らかに高い傾向は認められなかった。

表 12 単独療法及び併用療法別の低血糖 (ADA 2022 分類のレベル 1) の発現状況 (GBGQ 試験: ITT 集団)

	単独療法	併用療法					
		SU	BG	α-GI	TZD	グリニド	SGLT2 阻害薬
本剤 0.75 mg 群	0 (0/74)	5.3 (1/19)	0 (0/24)	0 (0/18)	0 (0/20)	5.0 (1/20)	0 (0/20)
	0 [0]	0.052 [1]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0.048 [1]	0 [0]
本剤 1.5 mg 群	0 (0/148)	7.5 (3/40)	0 (0/46)	0 (0/38)	0 (0/38)	4.9 (2/41)	2.5 (1/40)
	0 [0]	0.095 [4]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0.045 [2]	0.024 [1]

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

ADA 2022 分類のレベル 1: 血糖値が 54 mg/dL 以上 70 mg/dL 未満の低血糖事象

なお、インスリン併用下での血糖値 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、GBDD 試験⁶⁾の本剤 1.5 mg 群で 86.6% (252/291 例) 及び 41.52 件/人・年、本剤 0.75 mg 群で 90.1% (263/292 例) 及び 47.42 件/人・年、インスリン グラルギン群で 90.2% (266/295 例) 及び 55.93 件/人・

年、GBDI 試験のプラセボ群で 50.7% (76/150 例) 及び 8.56 件/人・年、本剤 1.5 mg 群で 54.7% (82/150 例) 及び 7.69 件/人・年であり、いずれの試験においても投与群間で大きな違いは認められなかった。

GBGQ 試験及び GBDJ 試験⁸⁾における腎機能の程度別（ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m²) 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）及び年齢別の低血糖の発現状況は、表 13 及び表 14 のとおりであった。GBGQ 試験全体での低血糖の発現件数が少ないため、部分集団別での評価に限界はあるが、腎機能の程度別及び年齢別のいずれについても部分集団間で大きな違いは認められなかった。GBDJ 試験では重症低血糖のみ収集しており、腎機能の程度別では、本剤 1.5 mg 群において腎機能が正常の部分集団と比較して重度の部分集団では発現頻度が高かったが、腎機能障害が重度の部分集団の被験者数は他の部分集団と比べて少なく、評価に限界がある。年齢別では本剤 1.5 mg 群とプラセボ群で部分集団間での発現頻度に大きな違いは認められなかった。

表 13 腎機能の程度別及び年齢別の低血糖（ADA 2022 分類のレベル 1）の発現状況（GBGQ 試験：ITT 集団）

	腎機能の程度			年齢		
	正常	軽度	中等度	65 歳未満	65 歳以上 75 歳未満	75 歳以上
本剤 1.5 mg 群	0 (0/82) 0 [0]	2.0 (5/245) 0.023 [6]	1.6 (1/64) 0.015 [1]	1.6 (4/246) 0.019 [5]	1.8 (2/113) 0.017 [2]	0 (0/32) 0 [0]
本剤 0.75 mg 群	0 (0/36) 0 [0]	1.6 (2/124) 0.015 [2]	0 (0/35) 0 [0]	0.9 (1/117) 0.008 [1]	1.6 (1/61) 0.016 [1]	0 (0/17) 0 [0]

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

表 14 腎機能の程度別及び年齢別の重症低血糖の発現状況（GBDJ 試験：ITT 集団）

	腎機能の程度				年齢		
	正常	軽度	中等度	重度	65 歳未満	65 歳以上 75 歳未満	75 歳以上
プラセボ群	1.2 (15/1272) 0.0020 [15]	1.4 (34/2469) 0.0031 [38]	2.1 (22/1063) 0.0069 [26]	1.8 (1/56) 0.0026 [1]	1.1 (25/2315) 0.0032 [29]	1.5 (33/2159) 0.0032 [33]	3.3 (16/478) 0.0074 [20]
本剤 1.5 mg 群	0.4 (6/1337) 0.0009 [7]	1.3 (32/2435) 0.0049 [36]	2.1 (22/1031) 0.0053 [29]	6.0 (3/50) 0.0099 [3]	0.8 (18/2330) 0.0016 [20]	1.6 (35/2135) 0.0060 [44]	2.3 (11/484) 0.0063 [13]

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

以上より、本剤 0.75 mg 投与時と比較して本剤 1.5 mg 投与時に低血糖の発現リスクが高まる傾向は認められておらず、現行の添付文書における低血糖に関する注意喚起を継続することで本剤 1.5 mg 投与時の低血糖リスクは本剤 0.75 mg 投与時と同様に管理可能と考える。

機構は、GBGQ 試験における単独療法及び併用療法別の検討等から、低血糖の発現状況は本剤 1.5 mg 群と本剤 0.75 mg 群で大きく変わるものではなく、現行の添付文書における低血糖に関する注意喚起のもとで、本剤 1.5 mg 投与時の低血糖のリスクは本剤 0.75 mg 投与時と同様に管理可能と判断した。

7.R.2.2 胃腸障害

申請者は、以下のように説明している。GBGQ 試験におけるいずれかの投与群で 5 例以上に認められた胃腸障害（SOC）の発現状況は、表 15 のとおりであった。胃腸障害の発現割合は本剤 0.75 mg 群と比較して本剤 1.5 mg 群で高かったが、本剤 0.75 mg 群の 1 例（出血性胃潰瘍）を除き、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、胃腸障害により投与中止に至った有害事象の発現割合は本剤 1.5 mg 群で 2.0% (8/391 例：悪心 3 例、便秘 2 例、下痢、腹部不快感、消化不良、各 1 例)、本剤 0.75 mg 群で 2.1% (4/195 例：悪心、下痢、胃食道逆流性疾患、虚血性大腸炎、各 1 例) と投与群間で違いはなかったことから、本剤 1.5 mg 群と本剤 0.75 mg 群で臨床的に問題となる程の発現状況の違いは認められ

ていないものと考えた。

表 15 いずれかの群で 5 例以上に認められた胃腸障害 (SOC) の発現状況 (GBGQ 試験: ITT 集団)

	本剤 1.5 mg 群 (391 例)	本剤 0.75 mg 群 (195 例)
胃腸障害 (SOC)	38.6 (151)	33.3 (65)
便秘	12.5 (49)	8.7 (17)
下痢	10.2 (40)	8.2 (16)
悪心	9.0 (35)	4.6 (9)
腹部不快感	6.1 (24)	2.6 (5)
消化不良	3.6 (14)	3.1 (6)
嘔吐	2.8 (11)	1.0 (2)
胃食道逆流性疾患	2.6 (10)	1.0 (2)
腹部膨満	2.0 (8)	1.0 (2)
慢性胃炎	1.0 (4)	3.1 (6)
齲歯	0.8 (3)	2.6 (5)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 26.0

胃腸障害の発現時期別の発現状況は、表 16 のとおりであった。いずれかの投与群で 5%以上に認められた胃腸障害は便秘、下痢、悪心及び腹部不快感であり、これらの事象は投与開始後早期に多く発現し、投与開始後 1 カ月間の発現割合は本剤 0.75 mg 群と比較して本剤 1.5 mg 群で高かったが、両群とも投与期間が長く経過するほどに発現割合は低下し、投与群間で発現割合は同程度となった。投与中止に至った胃腸障害の発現例のうち、本剤 1.5mg 群の 6/8 例 (悪心 3 例、便秘、腹部不快感、消化不良、各 1 例)、本剤 0.75 mg 群の 2/4 例 (悪心、胃食道逆流性疾患) では、投与後 30 日以内に当該事象が発現した。また、試験中止に至った胃腸障害は本剤 1.5 mg 群の 2 例に認められ、1 例 (便秘) は投与 11 日目に、もう 1 例 (消化不良) は投与 2 日目と、試験中止に至ったいずれの事象も投与開始後早期の発現であった。

表 16 発現時期別の胃腸障害の発現状況 (GBGQ 試験: ITT 集団)

	≤1 カ月	1< ≤2 カ月	2< ≤3 カ月	3< ≤4 カ月	4< ≤5 カ月	5< ≤6 カ月	6< ≤7 カ月	7< ≤8 カ月	8< ≤9 カ月	9< ≤10 カ月	10< ≤11 カ月	11< ≤12 カ月
例数												
本剤 1.5 mg 群	391	390	388	387	385	382	380	379	379	378	376	376
本剤 0.75 mg 群	195	195	195	195	195	195	193	192	191	191	191	191
胃腸障害 (SOC)												
本剤 1.5 mg 群	24.6 (96)	7.2 (28)	4.1 (16)	3.1 (12)	3.1 (12)	3.1 (12)	2.6 (10)	2.4 (9)	2.4 (9)	2.4 (9)	1.3 (5)	1.9 (7)
本剤 0.75 mg 群	13.3 (26)	6.2 (12)	3.1 (6)	2.6 (5)	3.6 (7)	0.5 (1)	4.7 (9)	1.6 (3)	1.6 (3)	1.6 (3)	4.2 (8)	1.6 (3)
便秘												
本剤 1.5 mg 群	6.1 (24)	2.6 (10)	0.8 (3)	1.0 (4)	0.3 (1)	0.8 (3)	0.5 (2)	0.3 (1)	0.5 (2)	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)
本剤 0.75 mg 群	3.1 (6)	1.0 (2)	2.1 (4)	0 (0)	1.0 (2)	0 (0)	1.0 (2)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下痢												
本剤 1.5 mg 群	5.4 (21)	2.1 (8)	1.8 (7)	1.3 (5)	0.8 (3)	1.0 (4)	0.5 (2)	0.8 (3)	1.1 (4)	0.5 (2)	0.5 (2)	0.8 (3)
本剤 0.75 mg 群	3.6 (7)	1.0 (2)	0 (0)	0.5 (1)	1.0 (2)	0.5 (1)	0 (0)	0.5 (1)	0.5 (1)	0 (0)	1.0 (2)	0 (0)
悪心												
本剤 1.5 mg 群	8.4 (33)	0.5 (2)	0.3 (1)	0.3 (1)	0.3 (1)	0.3 (1)	0.3 (1)	0 (0)	0.3 (1)	0.3 (1)	0.3 (1)	0.3 (1)
本剤 0.75 mg 群	2.6 (5)	1.5 (3)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腹部不快感												
本剤 1.5 mg 群	5.1 (20)	0.3 (1)	1.0 (4)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
本剤 0.75 mg 群	2.1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 26.0

単独療法及び併用療法別の胃腸障害の発現状況は表 17 のとおりであり、本剤 1.5 mg 群において単独療法の部分集団と比較して各併用療法の部分集団で胃腸障害の発現割合が高い傾向は認められず、本剤 1.5 mg 群と本剤 0.75 mg 群で認められた胃腸障害の種類に大きな違いは認められなかった。

表 17 単独療法及び併用療法別の胃腸障害の発現状況（GBGQ 試験：ITT 集団）

本剤 1.5 mg 群	単独療法 (148 例)	併用療法					
		SU (40 例)	BG (46 例)	α -GI (38 例)	TZD (38 例)	グリニド (41 例)	SGLT2 阻 害 薬 (40 例)
胃腸障害 (SOC)	48.0 (71)	32.5 (13)	50.0 (23)	23.7 (9)	26.3 (10)	22.0 (9)	40.0 (16)
便秘	13.5 (20)	7.5 (3)	19.6 (9)	10.5 (4)	5.3 (2)	4.9 (2)	22.5 (9)
下痢	12.8 (19)	7.5 (3)	17.4 (8)	5.3 (2)	7.9 (3)	9.8 (4)	2.5 (1)
悪心	12.2 (18)	5.0 (2)	8.7 (4)	7.9 (3)	7.9 (3)	2.4 (1)	10.0 (4)
腹部不快感	8.8 (13)	5.0 (2)	8.7 (4)	2.6 (1)	5.3 (2)	2.4 (1)	2.5 (1)
消化不良	5.4 (8)	5.0 (2)	2.2 (1)	2.6 (1)	0 (0)	2.4 (1)	2.5 (1)
本剤 0.75 mg 群	単独療法 (74 例)	併用療法					
		SU (19 例)	BG (24 例)	α -GI (18 例)	TZD (20 例)	グリニド (20 例)	SGLT2 阻 害 薬 (20 例)
胃腸障害 (SOC)	28.4 (21)	21.1 (4)	41.7 (10)	33.3 (6)	45.0 (9)	45.0 (9)	30.0 (6)
便秘	12.2 (9)	0 (0)	12.5 (3)	11.1 (2)	0 (0)	15.0 (3)	0 (0)
下痢	6.8 (5)	5.3 (1)	12.5 (3)	5.6 (1)	10.0 (2)	10.0 (2)	10.0 (2)
悪心	8.1 (6)	0 (0)	8.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.0 (1)
腹部不快感	0 (0)	5.3 (1)	8.3 (2)	11.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
消化不良	2.7 (2)	0 (0)	0 (0)	5.6 (1)	0 (0)	15.0 (3)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver. 26.0

GBGQ 試験及び GBDJ 試験⁸⁾における腎機能の程度別（ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m²) 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）及び年齢別の胃腸障害の発現状況は、表 18 及び表 19 のとおりであった。GBGQ 試験では、本剤 1.5 mg 群において、腎機能が正常の部分集団と比較して中等度の部分集団で、65 歳未満の部分集団と比較して 65 歳以上の各部分集団で胃腸障害の発現割合が高かったが、腎機能障害が中等度の部分集団の被験者数は他の部分集団と比べて少なかったことが影響した可能性があり、年齢別では本剤 0.75 mg 群と比較して本剤 1.5 mg 群で顕著に発現割合が高い傾向までは認められなかった。GBDJ 試験では、腎機能の程度及び年齢区分により胃腸障害の発現割合に大きな違いは認められなかった。

表 18 腎機能の程度別及び年齢別の胃腸障害の発現状況（GBGQ 試験：ITT 集団）

		腎機能の程度			年齢		
		正常	軽度	中等度	65 歳未満	65 歳以上 75 歳未満	75 歳以上
本剤 1.5 mg 群	すべての胃腸障害 (SOC)	36.6 (30/82)	38.0 (93/245)	43.8 (28/64)	32.1 (79/246)	52.2 (59/113)	40.6 (13/32)
	重篤な事象	0 (0/82)	0 (0/245)	1.6 (1/64)	0 (0/246)	0.9 (1/113)	0 (0/32)
	投与中止に至った事象	1.2 (1/82)	1.6 (4/245)	4.7 (3/64)	1.6 (4/246)	3.5 (4/113)	0 (0/32)
本剤 0.75 mg 群	すべての胃腸障害 (SOC)	30.6 (11/36)	33.9 (42/124)	34.3 (12/35)	30.8 (36/117)	32.8 (20/61)	52.9 (9/17)
	重篤な事象	0 (0/36)	1.6 (2/124)	0 (0/35)	1.7 (2/117)	0 (0/61)	0 (0/17)
	投与中止に至った事象	0 (0/36)	3.2 (4/124)	0 (0/35)	1.7 (2/117)	1.6 (1/61)	5.9 (1/17)

発現割合（発現例数/評価例数）

表 19 腎機能の程度別及び年齢別の胃腸障害の発現状況（GBDJ 試験：ITT 集団）

		腎機能の程度				年齢		
		正常	軽度	中等度	重度	65 歳未満	65 歳以上 75 歳未満	75 歳以上
プラセボ群	すべての胃腸障害 (SOC)	35.3 (449/1272)	34.4 (849/2469)	31.0 (330/1063)	33.9 (19/56)	33.1 (767/2315)	35.2 (760/2159)	33.9 (162/478)
	重篤な事象	5.4 (69/1272)	4.3 (107/2469)	5.1 (54/1063)	5.4 (3/56)	4.1 (95/2315)	5.5 (118/2159)	5.2 (25/478)
	投与中止に至った事象	1.4 (18/1272)	1.3 (32/2469)	0.8 (8/1063)	0 (0/56)	1.0 (24/2315)	1.3 (29/2159)	1.3 (6/478)
本剤 1.5 mg 群	すべての胃腸障害 (SOC)	48.8 (653/1337)	47.0 (1145/2435)	46.9 (484/1031)	34.0 (17/50)	46.0 (1072/2330)	48.5 (1035/2135)	49.4 (239/484)
	重篤な事象	4.6 (62/1337)	4.8 (117/2435)	5.7 (59/1031)	2.0 (1/50)	4.0 (94/2330)	5.3 (114/2135)	7.4 (36/484)
	投与中止に至った事象	4.3 (58/1337)	3.9 (95/2435)	4.4 (45/1031)	4.0 (2/50)	3.5 (82/2330)	4.3 (92/2135)	6.4 (31/484)

発現割合（発現例数/評価例数）

下痢、嘔吐から脱水を続発して急性腎障害に至るリスクについて、GBGQ 試験では急性腎障害は認められず、脱水は本剤 0.75 mg 群で 2 例報告されたが、いずれも軽度であり、当該事象に先行する下痢、嘔吐の報告はなかった。GBDJ 試験では、嘔吐、下痢から脱水を生じ、急性腎不全に至った被験者が本剤 1.5 mg 群で 2 例認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

本剤の市販後データ⁹⁾において、本剤 1.5 mg 以上の投与で SMQ「急性腎不全」（狭義）の発現は 43 例に報告された。そのうち、SOC「胃腸障害」を発現した後に急性腎不全に至ったと考えられる症例は本剤 1.5 mg が投与された 4 例及び本剤 3 mg が投与された 1 例であり、転帰は不明の 1 例を除き回復であり、集積件数及び事象の転帰等から新たな安全性の懸念は認められなかった。

以上のように、臨床試験成績から本剤 0.75 mg 群と比較して本剤 1.5 mg 群で下痢、嘔吐から脱水を続発して急性腎障害に至るリスクが明らかに高い傾向は認められていないことや、海外市販後データでの本剤 1.5 mg 以上の投与での急性腎障害に関する報告症例は本剤 0.75 mg 投与で集積された知見と異なることを踏まえて、現行の添付文書における胃腸障害に関する注意喚起を継続することで本剤 1.5 mg 投与時の胃腸障害のリスクは本剤 0.75 mg 投与時と同様に管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。GBGQ 試験の本剤 1.5 mg 群では本剤 0.75 mg 群と比較して胃腸障害の発現割合が高かった。特に投与後早期の胃腸障害の発現割合は本剤 0.75 mg 群と比べて本剤 1.5 mg 群で高かったが、本剤投与により認められた胃腸障害の大部分の事象は軽度又は中等度であったこと、胃腸障害の発現時期の傾向に投与群間で大きな違いは認められなかったこと、本剤 0.75 mg 群と比較して本剤 1.5 mg 群で下痢、嘔吐等から脱水を続発して急性腎障害に至るリスクが高くなる兆候は認められておらず、GBDJ 試験、本剤 1.5 mg 以上の投与に関する最新の海外の市販後情報等から、本剤 0.75 mg 投与に関して集積されている急性腎障害に関する知見と異なる情報は得られていないこと等を踏まえると、現行の添付文書における胃腸障害に関する注意喚起のもとで、本剤 1.5 mg 投与時の胃腸障害のリスクは管理可能である。なお、GBGQ 試験において、投与後早期の胃腸障害の発現割合は本剤 0.75 mg 群と比べて本剤 1.5 mg 群で高かったことを踏まえ、本剤の開始用量に 1.5 mg を含めることについては、「7.R.4 用法・用量について」の項で引き続き議論する。

⁹⁾ 20 年 月 日～20 年 月 日までに集積された市販後データ（累計推定曝露期間：14,769,000 人・年）

7.R.2.3 膵炎又は胆嚢関連事象

申請者は、以下のように説明している。GBGQ 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膵炎と判定された事象は、本剤 1.5 mg 群 1 例（SU 併用）に認められた慢性膵炎のみであり、重症度は軽度で、治験薬との因果関係は否定された。急性膵炎は認められなかった。GBDJ 試験において膵炎と判定された事象の発現割合は、プラセボ群 0.3%（13/4952 例 14 件）、本剤 1.5 mg 群 0.5%（24/4949 例 27 件）であり、そのうち本剤 1.5 mg 群の 1 例 1 件は慢性膵炎であり、その他の事象は急性膵炎であった。急性膵炎と判定された事象のうち、重症度が重度の事象は本剤 1.5 mg 群で 2 件、中等度の事象は本剤 1.5 mg 群で 3 件であり、大部分は軽度であった。

膵酵素値について、GBGQ 試験における血清中アミラーゼ又はリパーゼが増加した被験者の割合は表 20 のとおりで、ベースラインでは基準範囲内であり、かつ後観察期間終了時まで基準範囲上限の 3 倍を超えた被験者は、血清中アミラーゼについては本剤 1.5 mg 群 1 例、血清中リパーゼについては本剤 1.5 mg 群 2.5%（8/323 例）及び本剤 0.75 mg 群 0.6%（1/168 例）に認められた。GBDJ 試験では膵酵素値は収集されなかった。

表 20 投与 52 週時までに血清中アミラーゼ又はリパーゼが増加した被験者の割合（GBGQ 試験：ITT 集団）

	アミラーゼ値				リパーゼ値			
	ベースライン		投与 52 週時まで		ベースライン		投与 52 週時まで	
	本剤 1.5 mg 群 (391 例)	本剤 0.75 mg 群 (195 例)	本剤 1.5 mg 群 (387 例)	本剤 0.75 mg 群 (195 例)	本剤 1.5 mg 群 (391 例)	本剤 0.75 mg 群 (195 例)	本剤 1.5 mg 群 (387 例)	本剤 0.75 mg 群 (195 例)
ULN 超	2.8 (11)	1.5 (3)	7.8 (30)	3.6 (7)	16.4 (64)	13.8 (27)	27.1 (105)	21.5 (42)
ULN3 倍超	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	1.3 (5)	0.5 (1)	2.3 (9)	0.5 (1)

割合%（該当例数）、ULN：基準範囲上限、アミラーゼの ULN は 53 IU/L、リパーゼの ULN は 60 IU/L

胆嚢関連事象について、GBGQ 試験において胆嚢関連事象¹⁰⁾は本剤 1.5 mg 群の 4 例（胆石症、過形成性胆嚢症、各 2 例）に認められたが、いずれも重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。GBDJ 試験における肝胆道系障害（SOC）の発現割合は、プラセボ群 7.3%（362/4952 例）、本剤 1.5 mg 群 7.8%（385/4949 例）、そのうち重篤な事象の発現割合はプラセボ群 2.2%（111/4952 例）、本剤 1.5 mg 群 2.4%（119/4949 例）であった。

本剤の市販後データ⁹⁾において、重篤な急性膵炎は 52 件報告され、転帰が報告された 43 件のうち 40 件の転帰は回復又は軽快と報告された。死亡例の報告はなかった。重篤な急性胆道系疾患の副作用は胆嚢炎 9 件、急性胆嚢炎 4 件、胆管炎 3 件及び急性胆管炎 1 件が報告され、このうち転帰が報告された 12 件のうち 9 件が転帰は回復又は軽快と報告された。残り 3 件について、胆管炎及び胆嚢炎を発現した 70 代の患者の転帰は未回復、急性胆嚢炎を発現した 80 代の患者で転帰は死亡と報告されたが、合併症等の患者背景や事象発現後の経過、死因等の情報が得られておらず、本剤との関連は明確ではなかった。したがって、集積件数及び事象の転帰等から急性膵炎及び急性胆道系疾患に関する新たな安全性の懸念は認められなかった。

以上より、本剤 1.5 mg 投与時に急性膵炎及び胆嚢関連事象の発現が認められたが、認められた大部分の事象の重症度は軽度であり、急性膵炎及び胆石症、胆嚢炎等の急性胆道系疾患の発現リスクについては、現行の添付文書における初期症状や当該症状が認められた場合の措置等の注意喚起を継続することで管理可能と考える。

機構は、臨床試験成績等からは、本剤 0.75 mg 投与と比較して本剤 1.5 mg 投与で急性膵炎及び胆石症、

¹⁰⁾ SMQ の胆嚢関連障害に該当する事象

胆嚢炎等の急性胆道系疾患の発現リスクが著しく上昇する傾向は認められていないことから、現行の添付文書における急性膵炎及び急性胆道系疾患に関する注意喚起を継続することが適切と考える。

7.R.2.4 心血管系リスク

申請者は、以下のように説明している。GBGQ 試験において、心血管系の有害事象¹¹⁾は、本剤 1.5 mg 群の 7 例（脳梗塞 2 例、肺水腫/うっ血性心不全、急性心筋梗塞、脳幹出血、脳血管障害、延髄外側症候群、各 1 例）及び本剤 0.75 mg 群の 1 例（狭心症）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。バイタルサイン（脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧）のベースラインからの変化量は表 21 のとおりであり、脈拍数の増加量は本剤 0.75 mg 群と比較して本剤 1.5 mg 群で大きかったが、脈拍数の増加は GLP-1 受容体作動薬で予測されるものであり、本剤 1.5 mg 群で認められた脈拍数の増加量は臨床的に許容可能な程度と考えた。収縮期血圧及び拡張期血圧並びに 12 誘導心電図に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

表 21 バイタルサインのベースラインから投与 52 週時までの変化量（GBGQ 試験：ITT 集団）

	本剤 1.5 mg 群	本剤 0.75 mg 群
収縮期血圧 (mmHg)	-0.5±12.95 (373 例)	0.3±12.14 (189 例)
拡張期血圧 (mmHg)	0.3±8.40 (373 例)	-0.2±7.49 (189 例)
脈拍 (拍/分)	3.9±7.98 (373 例)	2.4±8.20 (189 例)

平均値±標準偏差（評価例数）

GBDJ 試験⁸⁾において、独立判定委員会により判定された MACE-3（心血管死、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中）の発現割合は、表 22 のとおりであった。また、重篤な上室性不整脈¹²⁾又は重篤な心伝導障害に関連する事象¹³⁾の発現割合は、プラセボ群 3.9% (192/4952 例) 及び本剤 1.5 mg 群 4.4% (217/4949 例) であり、投与群間で大きな違いは認められなかった。

以上より、国内外の臨床試験成績から、本剤 1.5 mg 投与による心血管系事象の発現リスクの上昇を示す傾向は認められていないと考える。

表 22 MACE-3（心血管死、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中）の発現状況（GBDJ 試験：ITT 集団）

	プラセボ群 (4952 例)	本剤 1.5 mg 群 (4949 例)
独立判定委員会により判定された MACE-3 が発現した被験者	13.4 (663)	12.0 (594)
心血管イベントに起因する死亡	7.0 (346)	6.4 (317)
非致死性心筋梗塞	4.3 (212)	4.1 (205)
非致死性脳卒中	3.5 (175)	2.7 (135)

発現割合%（発現例数）

機構は、以下のように考える。GBGQ 試験では、本剤 0.75 mg 群と比較して本剤 1.5 mg 群で臨床的に問題となる心血管系事象の発現の増加や血圧及び心電図の変化は認められていない。本剤 1.5 mg 群では本剤 0.75 mg 群と比較して脈拍数が増加したが、心血管系イベントを評価することを目的とした GBDJ 試験において、MACE-3 及び重篤な上室性不整脈又は重篤な心伝導障害の発現割合はプラセボ群と本剤 1.5 mg 群で大きく変わらないことを踏まえると、本剤 0.75 mg 投与と比較して本剤 1.5 mg 投与により心血管系事象の発現リスクが上昇する可能性は示されていないと判断する。

¹¹⁾ 医学的に判断された MACE 及び重篤な有害事象に基づき特定された。

¹²⁾ SMQ の上室性頻脈性不整脈、非特異的頻脈性不整脈用語（狭域）又は心室性頻脈性不整脈（狭域）に該当する事象

¹³⁾ SMQ の伝導障害（狭域）又は HLT「心伝導障害」に該当する事象

7.R.2.5 糖尿病網膜症

申請者は、以下のように説明している。GBGQ 試験では、本剤の初回申請時に実施した国内試験と同様、急性期治療を要する増殖性網膜症又は黄斑症を有する患者は除外した。糖尿病網膜症は本剤 1.5 mg 群 1.8% (7/391 例) 及び本剤 0.75 mg 群 1.0% (2/195 例) に認められ、いずれの事象も重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。心血管系イベントを評価することを目的とした GBDJ 試験⁹⁾では、糖尿病網膜症に関する除外基準は設定しておらず、糖尿病網膜症複合エンドポイント（レーザー療法、硝子体切除術又は抗 VEGF 療法による治療を必要とする糖尿病網膜症）を発現した被験者の割合は、表 23 のとおりであった。糖尿病網膜症の合併有無別の検討では、ベースラインで糖尿病網膜症を有する部分集団における糖尿病網膜症複合エンドポイントを発現した被験者の割合は、プラセボ群 6.2% (34/545 例) 及び本剤 1.5 mg 群 8.5% (49/576 例) であり、糖尿病網膜症を有さない部分集団（プラセボ群 1.0% (42/4239 例) 及び本剤 1.5 mg 群 1.0% (43/4209 例)）と比較して両群ともに高かった。また、本剤 1.5 mg を超える用量群が設定された海外 GBGL 試験¹⁴⁾における糖尿病網膜症の発現割合は、本剤 1.5 mg 群 0.7% (4/612 例)、本剤 3.0 mg 群 0.2% (1/616 例)、本剤 4.5 mg 群 0.5% (3/614 例) と、本剤の用量の増加に伴い糖尿病網膜症の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

以上より、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪のリスクが本剤 0.75 mg 投与と比較して本剤 1.5 mg 投与で上昇する懸念は認められなかった。現行の添付文書において糖尿病網膜症に関する注意喚起は行っていないことから、本剤 1.5 mg 投与についても同様に糖尿病網膜症に関する注意喚起を設定する必要はないと考える。

表 23 糖尿病網膜症複合エンドポイントの発現状況（GBDJ 試験：ITT 集団）

	プラセボ群 (4952 例)	本剤 1.5 mg 群 (4949 例)
糖尿病網膜症複合エンドポイントが発現した被験者	1.5 (76)	1.9 (95)
レーザー療法を必要とする糖尿病網膜症	0.7 (35)	1.1 (53)
硝子体切除術を必要とする糖尿病網膜症	0.3 (13)	0.4 (19)
抗 VEGF 療法を必要とする糖尿病網膜症	0.9 (44)	1.0 (50)

発現割合% (発現例数)

機構は、以下のように考える。GBGQ 試験において、本剤 1.5 mg 群と本剤 0.75 mg 群で糖尿病網膜症の発現割合に大きな違いは認められていない。しかしながら、糖尿病網膜症に関する除外基準が設定されていない GBDJ 試験において、糖尿病網膜症を有する部分集団ではプラセボ群と比較して本剤 1.5 mg 群で糖尿病網膜症複合エンドポイントの発現割合が高い傾向が認められていることを踏まえると、本剤 1.5 mg の追加にあたり、糖尿病網膜症のリスクに関して添付文書において注意喚起することが適切と判断する。

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。一部の 2 型糖尿病患者において本剤 0.75 mg の投与では十分な血糖コントロールが得られない場合がある（Diabetes Obes Metab 2015; 17:974-83、Diabetes Ther 2020; 11: 133-45 等）。2 型糖尿病の治療において、ある薬剤の投与により血糖コントロールが十分に改善しない場合、本邦の診療ガイドラインに従い他の薬剤を追加することが多いと考えるが、多剤併用や服薬アドヒアランスの低下が懸念されることを考慮すると、同一薬剤でより血糖降下作用が期待できる高用量の

¹⁴⁾ メトホルミンによる治療で十分な血糖コントロールが得られない外国人 2 型糖尿病患者（HbA1c が 7.5%以上 11%以下）を対象に、本剤 1.5 mg 週 1 回投与に対する本剤 3 mg 及び 4.5 mg 週 1 回投与の有効性及び安全性を検討する、52 週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験。急性期治療が必要とされる増殖性網膜症又は黄斑症の患者は除外された。

選択肢が増えることは利点と考える。海外では既に本剤 1.5 mg の用量が承認されていること、及び国内第 III 相試験（GBGQ 試験）のベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量について、本剤 1.5 mg の本剤 0.75 mg に対する優越性が示されており、本邦の診療ガイドラインにおいて合併症を予防するための目標とされている HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合も、本剤 0.75 mg 群と比較して本剤 1.5 mg 群で高かったことを考慮すると、本剤 1.5 mg の投与は、2 型糖尿病治療における新たな選択肢になると考える。

機構は、GBGQ 試験において本剤 1.5 mg 群で本剤 0.75 mg 群を上回る有効性が示され（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、得られる有効性を踏まえれば本剤 1.5 mg 投与の安全性は許容可能と考えること（「7.R.2 安全性について」の項を参照）から、本剤の用量に 1.5 mg を追加することは、2 型糖尿病に対する治療選択肢を増やすことになると思う。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。本剤の初回申請時に実施した国内第 I 相試験（GBCL 試験）において、プラセボ群と比較して本剤 1.5 mg 群で脈拍数の増加及び収縮期血圧の上昇が認められ、当該試験が実施された 2015 年当時は GLP-1 受容体作動薬の心血管系への影響を評価したデータが十分ではなかったため、当時の社内基準に基づき、初回承認申請にあたっては本邦では 1.5 mg 投与の開発を行わなかった。一方で、欧米では 1.5 mg の投与は初回承認時から用法・用量に含まれており、本邦での本剤上市後、本邦でも本剤 1.5 mg 投与のニーズがあると考えられた。本邦での本剤上市後に実施されたアジア人 2 型糖尿病患者を対象とした GBCG 試験¹⁵⁾及び GBDK 試験¹⁶⁾並びに心血管系リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象に心血管系イベントを評価することを目的とした GBDJ 試験⁸⁾の結果からは、本剤 1.5 mg 群の心血管系リスクがプラセボ群又は本剤 0.75 mg 群と比較して高い懸念は認められなかった。以上を踏まえ、日本人患者に対する本剤 1.5 mg 投与の是非を検討することは可能と考え、本邦でも本剤 1.5 mg 投与の用量追加に関する開発を開始した。

国内第 III 相試験（GBGQ 試験）成績から、有効性について本剤 1.5 mg の本剤 0.75 mg に対する優越性が示され、本剤 1.5 mg 群と本剤 0.75 mg 群における安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。したがって、本剤の用法・用量に 1.5 mg を追加することは妥当である。

また、開始用量について、申請者は以下のように説明している。GBGQ 試験の血糖コントロールに関する選択基準はスクリーニング時の HbA1c が 8.0%以上 10.0%以下（ただし、DPP-4 阻害薬からの切替えの場合は HbA1c が 7.5%以上 9.5%以下）として実施し、HbA1c 7%未満を達成した被験者の割合は本剤 0.75 mg 群と比較して本剤 1.5 mg 群で高かった。また、GBGQ 試験のベースラインの HbA1c 別及び BMI 別の投与 52 週時の HbA1c 変化量及び HbA1c 7%未満を達成した被験者の割合は表 24 及び表 25 のとおりであり、BMI 29.1 kg/m²以上の部分集団では他の部分集団と比較して本剤 0.75 mg 群の HbA1c 変化量

15) 食事・運動療法又は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ないアジア人（中国、台湾及び韓国）2 型糖尿病患者（HbA1c が 7.0%以上 10.5%以下、ただし経口血糖降下薬による治療を受けている患者は 6.5%以上 10.0%以下）を対象に、本剤 0.75 mg 若しくは 1.5 mg を週 1 回皮下投与又はグリメビリド（1～3 mg/日）を経口投与したときの有効性及び安全性を検討する、26 週間の実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。なお、組入れ前に投与していた経口血糖降下薬は無作為化の約 2 週間前に投与を中止することとされた。

16) メトホルミン（SU の併用も可能）による治療で十分な血糖コントロールが得られないアジア人 2 型糖尿病患者（HbA1c が 7.0%以上 11.0%以下）を対象に、本剤 0.75 mg 若しくは 1.5 mg を週 1 回又はインスリン グラルギン（遺伝子組換え）（100 単位/mL）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、52 週間の実薬対照無作為化非盲検並行群間試験。なお、組入れ前に投与していたメトホルミン及び SU は原則用量を変更せずに投与を継続することとされた。

が小さく、HbA1c 7%未満を達成した被験者の割合も少なかった。したがって、血糖コントロールが不良の患者では、より血糖降下作用が期待できる本剤 1.5 mg の投与が必要と考えた。以上の結果を踏まえると、特に HbA1c が 8%以上の患者や BMI が 29 kg/m²以上の患者では、本剤 1.5 mg の投与が有益と考える。

表 24 ベースラインの HbA1c 別の投与 52 週時の HbA1c 変化量及び HbA1c 7%未満達成割合 (GBGQ 試験: ITT 集団)

評価項目	投与群	ベースラインの HbA1c	
		8.5%未満	8.5%以上
ベースラインからの HbA1c 変化量 (%)	本剤 1.5 mg 群	-1.26±0.76 (151 例)	-1.75±0.94 (203 例)
	本剤 0.75 mg 群	-1.09±0.85 (79 例)	-1.38±1.23 (95 例)
HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合 (%)	本剤 1.5 mg 群	54.3 (82/151 例)	40.4 (82/203 例)
	本剤 0.75 mg 群	51.9 (41/79 例)	27.4 (26/95 例)

平均値±標準偏差 (評価例数) 又は割合% (該当例数/評価例数)

表 25 ベースラインの BMI 別の投与 52 週時の HbA1c 変化量及び HbA1c 7%未満達成割合 (GBGQ 試験: ITT 集団)

評価項目	投与群	ベースラインの BMI (kg/m ²)			
		23.5 未満	23.5 以上 26.0 未満	26.0 以上 29.1 未満	29.1 以上
ベースラインからの HbA1c 変化量 (%)	本剤 1.5 mg 群	-1.73±0.88 (85 例)	-1.60±0.85 (86 例)	-1.52±0.86 (84 例)	-1.34±0.96 (99 例)
	本剤 0.75 mg 群	-1.39±0.85 (43 例)	-1.28±1.23 (47 例)	-1.46±1.10 (49 例)	-0.75±0.97 (35 例)
HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合 (%)	本剤 1.5 mg 群	58.8 (50/85 例)	47.7 (41/86 例)	42.9 (36/84 例)	37.4 (37/99 例)
	本剤 0.75 mg 群	41.9 (18/43 例)	42.6 (20/47 例)	42.9 (21/49 例)	22.9 (8/35 例)

平均値±標準偏差 (評価例数) 又は割合% (該当例数/評価例数)

欧米における本剤の承認用量について、米国では開始用量は 0.75 mg とされ、血糖コントロールのために 1.5 mg に増量可能であり、追加の血糖コントロールが必要な場合は最大 4.5 mg まで増量可能とされている。欧州の推奨用量は、単独療法では 0.75 mg、併用療法では 1.5 mg (ただし、脆弱である可能性のある患者では開始用量は 0.75 mg) とされ、追加の血糖コントロールのために最大 4.5 mg まで増量可能とされている。欧米における臨床使用実態下での開始用量について、米国では約 23~40%の患者が本剤 1.5 mg から投与を開始し、最終的に約 46~79%の患者が本剤 1.5 mg を使用していた (Clin Ther 2020; 42: 2184-95、Diabetes Obes Metab 2021; 23: 106-15)。欧州では約 55~90%の患者が本剤 1.5 mg から投与を開始し、最終的に約 60~87%の患者が本剤 1.5 mg を使用していた (Diabetes Ther 2021; 12: 1535-51、Diabetes Obes Metab 2023; 25: 1331-40 等)。したがって、欧米における本剤の開始用量について、米国では 0.75 mg、欧州では単独療法で 0.75 mg、併用療法で 1.5 mg が推奨されているものの、実際の開始用量は患者の状態に応じて 0.75 mg と 1.5 mg が使い分けられていると考える。

以上から、本剤の申請用法・用量では、通常、本剤 0.75 mg の週 1 回投与とした上で、開始用量としても、投与開始時の HbA1c、体重又は BMI 等の患者の状態に応じて本剤 1.5mg の週 1 回投与を選択できることとした。欧米の使用実態下での本剤の開始用量に関する報告から、患者の状態に応じて本剤 0.75 mg と 1.5 mg が使い分けられていると考えること、GBGQ 試験における本剤 1.5 mg 群では本剤 1.5 mg から投与を開始しており、本剤 1.5 mg 群と本剤 0.75 mg 群で胃腸障害の発現状況に臨床的に懸念となる程の違いは認められなかったこと、及び特に HbA1c が 8%以上の患者や BMI が 29 kg/m²以上の患者では、本剤 1.5 mg の投与が有益と考えられることを踏まえると、本邦において患者の状態に応じて本剤 1.5 mg から投与を開始できるようにすることは適切である。

機構は、以下のように考える。GBGQ 試験において、本剤 0.75 mg と比べて 1.5 mg の投与でより血糖降下作用が期待される結果が得られており、現行の添付文書における注意喚起に加えて糖尿病網膜症に関する注意喚起を行う必要はあるものの、その上で適正に使用されれば本剤 1.5 mg 投与時の安全性は管

理可能と考えることから、本剤の用法・用量に週に 1 回 1.5 mg の投与を追加することは可能である。また、開始用量について、申請者は特に HbA1c や BMI が高い患者では本剤 0.75 mg では十分な血糖コントロールは得られず、1.5 mg の投与が必要と考えられるため、投与開始時の HbA1c、体重又は BMI 等の患者の状態に応じて、本剤 1.5mg の投与を選択可能とすることを提案している。しかしながら、ベースラインの BMI 別の検討における、BMI 26.0 以上 29.1 未満の部分集団の結果も踏まえると、BMI の区分が高くなるに従って本剤 1.5 mg 群と本剤 0.75 mg 群の HbA1c 変化量の差が大きくなる傾向は認められておらず、ベースラインの HbA1c 及び BMI の程度によらず本剤 0.75 mg 投与でも一定の有効性は認められている。また、GBGQ 試験において、特に投与後 1 カ月までの胃腸障害の発現割合は本剤 0.75 mg 群と比較して本剤 1.5 mg 群で高い傾向が認められていること（「7.R.2.2 胃腸障害」の項を参照）等を踏まえると、本剤 1.5 mg 投与の必要性については、投与開始時の HbA1c や体重又は BMI を考慮するのみで判断すべきではなく、本剤投与による胃腸障害に対する忍容性等も踏まえて患者毎に判断することが適切である。したがって、本剤の投与方法としては、通常、本剤 0.75 mg を週 1 回投与とし、血糖コントロールの状況等の有効性及び胃腸障害に対する忍容性等の安全性を考慮して、1.5 mg への増量の必要性を判断することが適切である。本剤の開始用量については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。本品目については、初回承認時に実施した特定使用成績調査は既に終了しており、本申請にあたり、新たな製造販売後調査の実施等の追加の医薬品安全性監視活動は計画しておらず、通常的安全性監視活動下で安全性情報を収集していく予定である。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績等から、本剤 1.5 mg 投与時の安全性プロファイルは本剤 0.75 mg 投与時と比べて大きく変わらないと判断できること（「7.R.2 安全性について」の項参照）、欧米では本剤 1.5 mg の投与は初回承認時から選択可能とされており、海外では本剤 1.5 mg 以上の用量も含めて安全性情報が集積され、現時点で本剤 0.75 mg 投与時と比較して新たな安全性の懸念は報告されていないこと等を踏まえると、本剤 1.5 mg 投与に関する製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動を新たに実施する必要性は低い。したがって、申請者が説明するとおり、引き続き通常的安全性監視活動下で安全性情報を収集し、集積した情報に応じて安全対策等の必要性を検討することが適切と判断する。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、申請者は一部の治験実施医療機関から得られたデータを含む承認申請資料（CTD5.3.5.1.1）について、申請資料の信頼性の基準を満たすことに懸念がある旨を説明した。当該施設の症例のデータについては、信頼性の担保が困難であることから、提出された承認申請資料から該当するデータを除外する等の措置を講じた上で審査を行うことが適切であると機構は判断した。

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（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において医薬品 GCP に不適合である事項が認められたことから、提出された承認申請資料から該当する症例のデータを除外する等の措置を講じた上で、審査を行うことが適切であると機構は判断した。

〈医薬品 GCP に不適合である事項〉

治験実施医療機関

実施医療機関が治験の実施に係る業務の一部を委託していた治験施設支援機関に所属する治験協力者により、治験実施計画書からの逸脱の組織的な隠蔽、及び原データの捏造が行われていた。また、治験責任医師等は、症例報告書入力システムのログインに必要な情報を治験協力者と共有し管理させていた。治験責任医師は GCP で定める基準を熟知し、これを遵守しているとは言い難く、治験分担医師及び治験協力者の業務を適切に指導及び監督できているとは言い難い状況であった。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の 1.5 mg 投与時の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目の用量に 1.5 mg を追加することは、2 型糖尿病における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 5 月 9 日

申請品目

〔販 売 名〕	①トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス、②同皮下注 1.5 mg アテオス
〔一 般 名〕	デュラグルチド（遺伝子組換え）
〔申 請 者〕	日本イーライリリー株式会社
〔申請年月日〕	令和 5 年 3 月 31 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。国内第 III 相試験（GBGQ 試験）において、主要評価項目とされたベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量について、本剤 1.5 mg の本剤 0.75 mg に対する優越性が検証され、副次評価項目とされた HbA1c が 7.0%未満を達成した被験者の割合、空腹時血糖、平均食後 2 時間血糖値等についても、本剤 1.5 mg 群で本剤 0.75 mg 群と比較して改善の程度が大きい傾向が認められた。本剤の単独療法の部分集団においても、ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量は本剤 1.5 mg 群で本剤 0.75 mg 群と比較して大きかった。また、他の糖尿病治療薬との併用療法別での検討においても、単独療法と同様に本剤 1.5 mg 投与による HbA1c の低下が認められた。以上の成績等から、本剤 1.5 mg 投与によって、本剤 0.75 mg から増量する用量として妥当な有効性が得られると判断した。

専門協議において、以上の判断は、専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。国内第 III 相試験（GBGQ 試験）では、本剤 1.5 mg 群では本剤 0.75 mg 群と比較して有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、認められた主な事象は GLP-1 受容体作動薬に特徴的な事象である胃腸障害に関連する事象であり、認められた胃腸障害に関する事象の多くは軽度又は中等度であったこと、胃腸障害の発現時期の傾向に投与群間で大きな違いは認められなかったこと等を踏まえ、それら事象は本剤を既承認の用法・用量での使用時と同様に適正に使用することで臨床上的大きな問題にならないと判断した。また、上記の胃腸障害も含め、本剤投与時に注目すべき有害事象について検討した結果、既承認用法・用量での本剤の添付文書における注意喚起に糖尿病網膜症に関する注意喚起を加えることで、本剤 1.5 mg 投与時の安全性は本剤 0.75 mg 投与時のように管理可能と判断した。

専門協議において、以上の判断は、専門委員により支持された。

1.3 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。上記の「1.1 有効性について」及び「1.2 安全性について」の項における議論等を踏まえ、本剤に 1.5 mg を週に 1 回投与する用法・用量を追加することは可能である。また、開始用量について、申請者は、国内第 III 相試験（GBGQ 試験）において、HbA1c 7%未満を達成した被験者の割合は本剤 0.75 mg 群と比較して本剤 1.5 mg 群で高く、また、ベースライン時の BMI 29.1 kg/m² 以上の部分集団では他の部分集団と比較して本剤 0.75 mg 群で HbA1c 変化量が小さく、HbA1c 7%未満を達成した被験者の割合も少なかったこと等から、投与開始時の HbA1c、体重又は BMI 等の患者の状態に応じて本剤 1.5mg を選択できるよう設定することが適切と説明している。しかしながら、ベースラインの HbA1c 及び BMI の程度によらず本剤 0.75 mg 投与でも一定の有効性は認められていること、国内第 III 相試験（GBGQ 試験）において、特に投与後 1 カ月までの胃腸障害の発現割合は本剤 1.5 mg 群で本剤 0.75 mg 群と比較して高い傾向が認められていること等を踏まえると、本剤 1.5 mg 投与の必要性については、投与開始時の HbA1c や体重又は BMI のみから判断すべきではなく、本剤投与による胃腸障害に対する忍容性等も考慮して患者毎に判断することが適切である。したがって、本剤の投与方法としては、通常、本剤 0.75 mg を週 1 回投与することとし、血糖コントロールの状況等の有効性及び胃腸障害に対する忍容性等の安全性を考慮して、1.5 mg への増量の必要性を判断することが適切である。

専門協議において、以上の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量を以下のとおりとすることが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

通常、成人には、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて 1.5 mg を週に 1 回投与に増量できる。

（下線部追加）

1.4 製造販売後の検討事項について

機構は、提出された臨床試験成績、海外における安全性情報等による本剤の臨床使用時の情報が既に十分に得られていることを踏まえ、本剤 1.5 mg 投与に関する製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動を新たに実施する必要性は低いと考えることから、引き続き通常の安全性監視活動下で安全性情報を収集し、集積した情報に応じて安全対策等の必要性を検討することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の判断は、専門委員により支持された。

2. 総合評価

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

[効能又は効果]

2 型糖尿病

[用法及び用量]

通常、成人には、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて 1.5 mg を週に 1 回投与に増量できる。

（下線部追加）

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	American Diabetes Association	米国糖尿病学会
BG	Biguanide	ビグアナイド
BMI	Body mass index	体格指数
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
ITT	Intent-to-treat	－（該当なし）
MACE	Major adverse cardiovascular events	主要な心血管系イベント
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
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
SGLT2	Sodium glucose co-transporter type 2	ナトリウム・グルコース共輸送担体 2
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SU	Sulfonylurea	スルホニル尿素薬
TZD	Thiazolidinedione	チアゾリジン系薬剤
ULN	Upper limit normal	基準値上限
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
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
診療ガイド ライン	－（該当なし）	糖尿病診療ガイドライン 2019 日本糖尿病学会 編
本剤	－（該当なし）	トルリシティ皮下注