

2023 年度 薬物治療塾 Dコース前期 第 2,3 回目勉強会要旨

開催日時:2024 年 1 月 8 日(月)、1 月 28 日(日)13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:マンジャロ® 2.5 mg(5mg, 7.5mg, 10mg, 12.5mg, 15mg)皮下注アテオス®(チルゼパチド)

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム(2023 年 7 月改訂(第 5 版))、審査報告書(審査報告(1)令和 4 年 7 月 8 日、審査報告(2)令和 4 年 8 月 5 日)、申請資料概要

論文名:Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial JAMA. 2022;327(6):534-545.

検討理由:

- ・ 既存の DM 薬の中での位置づけについて知りたい
- ・ 審査対象の臨床論文より、どれだけの治療効果があるのか確認したい
- ・ 多規格があるが、標準用量について確認したい

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名): チルゼパチド

製品名(医薬品名): マンジャロ® 2.5 mg(5mg, 7.5mg, 10mg, 12.5mg, 15mg)皮下注アテオス®

参照資料:

- ① IF(2023 年 7 月改訂(第 5 版)) ②審査報告書(別紙 審査報告(1)令和 4 年 7 月 8 日、審査報告(2)令和 4 年 8 月 5 日)③申請資料概要

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m² を標準的値として、/kg、/m² のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	0.8 (腹部・上腕・大腿部) [※]	① p.100 絶対的バイオアベイラビリティ(外国人データ) (GPGE 試験) 外国人健康被験者 20 例に、チルゼパチド 5 mg を単回皮下投与したとき及びチルゼパチド 0.5 mg を単回静脈内投与した薬物動態データ(N=8)に基づき算出した絶対的バイオアベイラビリティは約 80%であった。 ※① p.100 投与部位(腹部、上腕部及び大腿部)に対する相対的バイオアベイラビリティ(外国人データ) 外国人健康被験者 54 例に 3 つの異なる投与部位(腹部、上腕部及び大腿部)にチルゼパチド 5 mg を単回皮下投与したときの薬物動態は類似しており～ →AUC _{0-∞} および C _{max} の最小二乗幾何平均値の比[90%CI]が、生物学的同等の許容域[0.8-1.25]にあることから、投与部位の違いは暴露量に統計学的に有意な影響を及ぼさないと評価されている。
Ae(%)	-	iv 投与時のデータなし ① p.102 7. 排泄(外国人データ)に記載されているヒトマスバランス試験の結果は、皮下投与時のもの
CL _{tot} (mL/min)	0.597	③ 2.7.6 個々の試験のまとめ p.47 表 2.7.6.4-3 パート D (GPGE 試験) CL=0.0358L/h=0.597ml/min

V _{ss} (L)	5.18	③ 2.7.6 個々の試験のまとめ p.47 表 2.7.6.4-3 パート D (GPGE 試験)
fuP	0.0094	①p.96 (6) 血漿蛋白結合率 (in vitro) チルゼパチドのヒト血漿タンパク結合率は 99.06%であった。 →100%-99.06%=0.94% 測定法について: ③ 2.7.2 臨床薬理試験 p.17 2.7.2.2.1.1 タンパク結合 低分子化合物のタンパク結合の測定法である平衡透析法はチルゼパチド に使用できなかったことから、FP 法が用いられた。 (FP 法: 蛍光X線による定量分析法の一つ)
B/P	-	データなし

※Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。しかし、CL_{tot}とCLRの測定値があった場合、FとAe/Fの測定値があった場合は参考値として()内に算出した数値を記載することとした。

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	データなし		評価できない
V _{ss} '	5.18/0.5 =10.4L(最大値)	<20L	細胞外分布型
EeR	チルゼパチドの主要な代謝経路は、一般的なタンパク質の異化経路によるペプチド骨格の分解、C20 脂肪酸部分のβ 酸化及びアミド加水分解であることから特定の臓器クリアランスとして考察できない。そのため、全体として、消失能依存的な特徴を示すと考えられる。		消失能依存型
fuP	0.0094	<0.2	Binding sensitive

* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1) fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

パラメータ	総濃度	パラメータ	非結合形濃度
	決定因子		決定因子
V _d	V _p	V _{df}	V _p /fuB
CL _{tot}	fuB*CL _{inteR}	CL _{totf}	CL _{inteR}
CL _{sc}	fuB*CL _{inteR} /Fa	CL _{scf}	CL _{inteR} /Fa
AUC _{iv}	D/ (fuB*CL _{inteR})	AUC _{ivf}	D/ CL _{inteR}
AUC _{sc}	D/ (fuB*CL _{inteR} /Fa)	AUC _{scf}	D/ (CL _{inteR} /Fa)

Cpssave(sc)	$D/\tau/(fuB*CLinteR/Fa)$	Cpssavef(sc)	$D/\tau/(CLinteR/Fa)$
t1/2	0.693*Vp/ (fuB*CLinteR)		

#臓器機能障害時

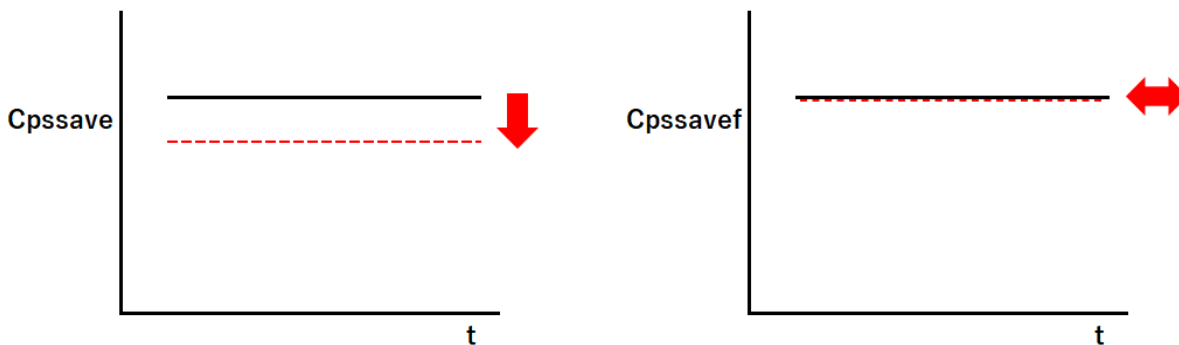
【各パラメータの変動因子による変化】

パラメータ	総濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
	fuB ↑	ClintX ↓	fuB ↑ < ClintX ↓	fuB ↑ > ClintX ↓
Vd	↔	↔	↔	↔
CLtot	↑	↓	↓	↑
CLsc	↑	↓	↓	↑
AUCiv	↓	↑	↑	↓
AUCsc	↓	↑	↑	↓
Cpssave(sc)	↓	↑	↑	↓
t1/2	↓	↑	↑	↓
パラメータ	非結合形濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
	fuB ↑	ClintX ↓	fuB ↑ < ClintX ↓	fuB ↑ > ClintX ↓
Vdf	↓	↔	↓	↓
CLtotf	↔	↓	↓	↓
CLscf	↔	↓	↓	↓
AUCivf	↔	↑	↑	↑
AUCscf	↔	↑	↑	↑
Cpssavef(sc)	↔	↑	↑	↑
t1/2	↓	↑	↑	↓

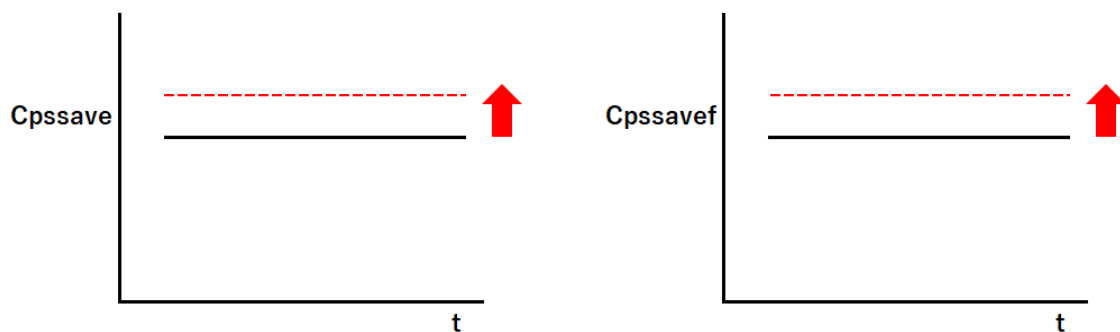
* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

① fuB の上昇



① CLinteR の低下



【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 7\text{day} = 168\text{hr}$

$kel = CL/V_d$ or $t_{1/2}$ の値を使用して算出

$t_{1/2} = 107\text{hr}$ (③ 2.7.6 個々の試験のまとめ p.47 表 2.7.6.4-3 0.5 mg iv (GPGE 試験))

① p96

表 日本人2型糖尿病患者における初回(2.5 mg)及び32週目(各維持用量)投与後の血漿中チルゼパチドの薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	t_{\max} (h) ^{注1)}	$t_{1/2}$ (h) ^{注2)}	C_{\max} (ng/mL)	AUC_{0-168} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
2.5 mg (N=29)	24.57 (7.00-75.23)	129 (92.7-209) ^{注3)}	221 (23)	26700 (19) ^{注4)}	0.0520 (25) ^{注3)}	9.69 (25) ^{注3)}
5 mg (N=7)	24.63 (8.00-48.00)	146 (121-269) ^{注5)}	835 (23)	94800 (16) ^{注6)}	0.0528 (16) ^{注6)}	11.1 (51) ^{注5)}
10 mg (N=10)	23.57 (8.00-72.00)	121 (104-156) ^{注6)}	1730 (46)	197000 (36)	0.0507 (36)	9.47 (48) ^{注6)}
15 mg (N=9)	24.08 (8.00-47.50)	122 (103-148) ^{注6)}	2370 (21)	288000 (21)	0.0502 (22) ^{注7)}	9.43 (19) ^{注6)}

CL/F: 見かけのクリアランス、 V_z/F : 見かけの分布容積

幾何平均値(幾何変動係数%)

注1)中央値(範囲)、注2)幾何平均値(範囲)、注3)N=17、注4)N=28、注5)N=5、注6)N=6、注7)N=7

$t_{1/2} = 146\text{hr}$ (5mg)

→iv時とsc時の $t_{1/2}$ におおきな違いがないことから flip-flop は起きていないと考えられる。

→蓄積係数は、sc時の値を採用して評価する。

$\tau = n \cdot t_{1/2}$ より $n = 1.15$

蓄積係数 $= 1 / \{1 - (1/2)^n\} = 1 / \{1 - 0.4506\} = 1 / 0.5494 = 1.82$

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

* 直接比較できる実データの記載なし

上記の表の値を活用した場合:

$(C_{\max}(5\text{mg})/2) / C_{\max}(2.5\text{mg}) = 1.89$

→算出した蓄積係数とほぼ同じ

(参考)

① P97

3) 2 型糖尿病患者における単回及び反復投与(母集団薬物動態モデル)(日本人及び外国人データ)日本人及び外国人 2 型糖尿病患者にチルゼパチド 5 mg、10 mg 又は 15 mg を週 1 回皮下投与(いずれの用量においても週 1 回 2.5 mg で投与を開始し、以後 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ増量)したとき、母集団薬物動態モデルに基づく血漿中濃度推移は以下のとおりであった。

チルゼパチド 5 mg、10 mg 又は 15 mg 群の定常状態での血漿中濃度の平均値(変動係数)は、それぞれ 495、998 及び 1480 ng/mL(22.2%~23.0%)であり、 C_{\max} の平均値(変動係数)は、それぞれ 664、1340 及び 1990 ng/mL(22.0%~

22.8%)であった。チルゼパチドを反復投与したときの累積係数は約 1.7 で、単回投与データに基づく予測と一致した。

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間=(4~5) × t_{1/2} = (4~5) × 146hr = 584~730h = 24~30 日

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

①p.100 4. 吸収

(日本人及び外国人データ)

外国人健康被験者、外国人及び日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 I 相試験を通して、チルゼパチドを単回及び反復皮下投与したときの t_{max} の中央値(最小値~最大値)は、投与量によらず約 24 時間(8~72 時間)であった。週 1 回の投与では 4 週目投与後に曝露量が定常状態に到達した。曝露量は用量比例的に増加した。

→実データから得られた定常状態到達時期「4週目投与後」は、予測値の 24~30 日と矛盾しないものとする。

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

チルゼパチドの消失経路の特徴から、特定臓器(肝及び腎)の機能低下時の薬物動態変動要因の検討は行わなかった。以下、申請資料概要からの情報と、それに対する考察を付記する。

<肝機能低下患者での薬物動態>

③ 9. 臨床概要1 p46

2.7.2.2.4.3 GPGQ 試験

GPGQ: A Single Dose Pharmacokinetic Study of Tirzepatide in Subjects with Varying Degrees of Hepatic Impairment (軽度、中等度、又は重度の肝機能障害を有する外国人被験者もしくは肝機能が正常な外国人被験者を対象とした tirzepatide の多施設共同、並行群間、単回投与、非盲検、単一期間試験)

表 2.7.2.2-13 Tirzepatide 5 mg 単回投与後の tirzepatide の PK パラメータに及ぼす肝機能の影響 (GPGQ 試験)

Parameter	Hepatic Group	n	Geometric LS Mean	90% CI for Ratio (Lower, Upper)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	Normal	13	87520	
	Mild (CP-A)	6	94298	1.08 (0.879, 1.32)
	Moderate (CP-B)	6	84057	0.96 (0.79, 1.17)
	Severe (CP-C)	6	74551	0.852 (0.699, 1.04)
C _{max} (ng/mL)	Normal	13	525	
	Mild (CP-A)	6	481	0.916 (0.726, 1.16)
	Moderate (CP-B)	6	526	1.00 (0.802, 1.25)
	Severe (CP-C)	7	510	0.972 (0.784, 1.21)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; CP-A = Child-Pugh Class A; CP-B = Child-Pugh Class B; CP-C = Child-Pugh Class C; n = number of observations; LS = least squares; PK = pharmacokinetics.

Model: Log(PK) = group + Body Weight + Random Error

表 2.7.2.2-14 Tirzepatide 5 mg 単回投与後の tirzepatide の t_{max} に及ぼす肝機能の影響 (GPGQ 試験)

Parameter	Group	n	Median	Median of Difference (vs Control)	Approximate 90% CI for Difference (Lower, Upper)
t _{max} (hour)	Normal	13	24.00	0.00	
	Mild (CP-A)	6	24.00	0.00	(-4.00, 12.00)
	Moderate (CP-B)	6	24.00	0.00	(-12.00, 12.00)
	Severe (CP-C)	6	24.00	0.00	(-11.83, 4.17)

Abbreviations: CI = confidence interval; CP-A = Child-Pugh Class A; CP-B = Child-Pugh Class B; CP-C = Child-Pugh Class C; n = number of observations; t_{max} = time of maximum observed concentration.

T_{max} is analyzed using the Wilcoxon rank sum test.

結論:

肝機能障害は tirzepatide の PK に臨床的に重要な影響を与えず、肝機能障害患者で tirzepatide の PK に基づく用量調整は必要ないと考えられた。

考察:

チルゼパチドのペプチド骨格に結合している C20 脂肪酸部分はアルブミンと結合することで $t_{1/2}$ の延長に寄与している。健康被験者と比較してアルブミン濃度が低い肝機能障害被験者では、tirzepatide の PK に影響を及ぼす可能性が考えられたが、上記の試験の結果は健康被験者と概ね類似している。チルゼパチドの PK の特徴付けから、fuB 上昇と CL_{int}R 低下が起きている場合には、総濃度チルゼパチドの PK への影響は認められにくくなる (AUC_{scf} 上昇の可能性)。しかしながら、「ヒトのアルブミン濃度の正常範囲は約 3.5~5 g/dL (35~50 g/L) であり、tirzepatide の最高用量である 15 mg を投与したときの C_{ss} である約 1500 ng/mL (0.0015 mg/mL 又は 0.0015 g/L) を大きく上回る。:9. 臨床概要1 p67)」から、アルブミン濃度がチルゼパチドの臨床的な影響を及ぼす程低下しないと考えられている。

PK パラメータの特徴付けから、アルブミン濃度の若干の変化でも遊離形チルゼパチドは変化し、PD に影響を及ぼす可能性が考えられる。遊離形チルゼパチドの情報が得られていない状況下においては、有害事象への影響など PD の変化を確認していく必要があるだろう。

<腎機能低下患者における薬物動態>

③ 9. 臨床概要1 p42

2.7.2.2.4.2 GPGG 試験

GPGG: Pharmacokinetics of LY3298176 Following Administration to Subjects with Impaired Renal Function

(軽度、中等度、又は重度の腎機能障害もしくは ESRD の外国人被験者を対象とした並行群間、非盲検、多施設共同、単回投与、単一期間試験)

表 2.7.2.2-11 Tirzepatide 5 mg 単回投与後の tirzepatide の PK パラメータに及ぼす腎機能の影響 (GPGG 試験)

Parameter	Renal Group	N	Geometric LS Mean	90% CI for Ratio (Lower, Upper)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	Normal	13	80503	
	Mild RI	8	84247	1.05 (0.864, 1.27)
	Moderate RI	8	103955	1.29 (1.07, 1.56)
	Severe RI	6	83026	1.03 (0.836, 1.27)
	ESRD	8	93395	1.16 (0.958, 1.40)
C _{max} (ng/mL)	Normal	13	339	
	Mild RI	8	353	1.04 (0.836, 1.30)
	Moderate RI	8	369	1.09 (0.874, 1.36)
	Severe RI	6	417	1.23 (0.966, 1.56)
	ESRD	8	347	1.02 (0.821, 1.27)
Parameter	Renal Group	N	Geometric Mean	Geometric Mean CV%
t _{1/2} (hour)	Normal	14	121	94.4 - 145
	Mild RI	8	121	94.6 - 138
	Moderate RI	8	147	118 - 195
	Severe RI	7	117	105 - 128
	ESRD	8	151	124 - 206

Abbreviations: AUC_{0-∞} = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; ESRD = end stage renal disease; LS = least squares; N = number of observations; PK = pharmacokinetics; RI = renal impairment; t_{1/2} = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis.
Model: Log(PK) = Group + Random Error.

表 2.7.2.2-12 Tirzepatide 5 mg 単回投与後の tirzepatide の t_{max} に及ぼす腎機能の影響 (GPGG 試験)

Parameter	Group	n	Median	Median of difference (vs. Control)	Approximate 90% CI for difference (lower, upper)
t _{max} (hour)	Normal	13	48.00		
	Mild RI	8	48.00	0.00	(-24.00, 36.00)
	Moderate RI	8	60.00	0.00	(-23.50, 36.03)
	Severe RI	6	18.00	-24.00	(-72.00, 0.00)
	ESRD	8	48.00	0.00	(-24.25, 36.00)

Abbreviations: CI = confidence interval; ESRD = end stage renal disease; n = number of observations; RI = renal impairment; t_{max} = maximum observed drug concentration.

正常腎機能及び腎機能障害の基準:

正常腎機能: 90 mL/min/1.73m² 以上

軽度腎機能障害: 60~89 mL/min/1.73m²

中等度腎機能障害: 30~59 mL/min/1.73m²

重度腎機能障害: 30 mL/min/1.73m² 未満、ただし透析を受けていない

ESRD: 透析を必要とする

結論:

腎機能が正常な被験者との比較で、軽度腎機能障害被験者、中等度腎機能障害被験者、又は重度腎機能障害被験者もしくは ESRD 被験者では、tirzepatide 5 mg を単回皮下投与したときの PK に臨床的に重要な差がないことが確認された。

考察:

肝機能低下時と同様、fuB 上昇と CL_{int}R 低下が起きている場合には、総濃度チルゼパチドの PK への影響が認められにくくなっているのかもしれない(AUC_{scf} の上昇の可能性)。遊離形チルゼパチドの情報が得られていない状況下においては、有害事象への影響など PD の変化を確認していく必要があるだろう。

【薬力学に関する検討】

③ 9. 臨床概要 1 p8

2.7.2.1.2 臨床薬理プログラムの結論

1. 薬物動態

国内第 3 相 GPGO 試験補遺で、tirzepatide 週 1 回 2.5 mg を開始用量とし、その後 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ増加して、5 mg、10 mg、及び 15 mg の維持用量を投与したとき、いずれの用量でも t_{max} の中央値は約 24 時間であり、t_{1/2} の幾何平均値は約 5~6 日であった。Tirzepatide の定常状態での C_{max} 及び AUC_τ の幾何平均値はおおむね用量比例的に増加した。

③ 9. 臨床概要 1 p11

5. 薬力学及び曝露量-反応解析 ※PopPK/PD 解析に関する記載はあくまでも参考とする

胃内容排出:

Tirzepatide は胃内容排出を約 1 時間遅延させる。その影響は、初回投与後に最も大きく、反復投与で減弱する。また、初回投与時の胃内容排出遅延作用は、tirzepatide 1.5 mg 以上では、用量の増加に伴い増大する。Tirzepatide 5 mg の初回投与後にアセトアミノフェンの C_{max} は最大 50%低下し、t_{max} は約 1 時間遅延したが、AUC には明確な影響は認められなかった(第 2.7.2.3.9.1 項)。

➡胃内容排出を遅延させる作用に関しては、1.5mg 以上では用量の増加に伴い増大するものの、反復投与で減弱する(タキフィラキシー)。

空腹時及び食後グルコース濃度:

● Tirzepatide は空腹時及び食後グルコース濃度を低下させることにより、血糖コントロールを改善する(第 2.7.2.2.2.1 項、GPGA 試験)。

i. 空腹時グルコース濃度: Tirzepatide を週 1 回 4 週間投与したとき、空腹時グルコース濃度はプラセボと比較して低下した。

ii. GPGA 試験の 7 ポイント血糖自己測定値の結果、tirzepatide の週 1 回投与で、投与 4 週以内に食後血糖値の低下が認められた。5/5/10/10 mg 及び 5/5/10/15 mg の用量漸増群の T2DM 患者では、食後血糖値が約 20%低下した(図 2.7.2.2-9)。この食後血糖値への影響は、健康被験者でも認められた。7 ポイント血糖自己測定値の結果、tirzepatide を週 1 回投与したときの空腹時及び食後血糖値の低下は 7 日間にわたって維持されることが示唆された。

iii. 経口ブドウ糖負荷試験:T2DM 患者に tirzepatide を単回投与したとき、0.5 mg を超える検討したすべての用量で、プラセボと比較してグルコース濃度が低下した。この効果は、週 1 回投与で 4 週間にわたって維持された。

● PopPK/PD 解析から得られたモデル予測に基づくと、開始用量である 2.5 mg を 4 週間投与することにより、維持用量である 5 mg 投与開始前に、血糖コントロールに関する有効性が認められ、空腹時グルコース濃度が約 40 mg/dL 低下した(第 2.7.2.3.13.1 項)。

● PopPK/PD 解析に基づくと、空腹時グルコース濃度のベースライン(中央値:170 mg/dL)からの変化量の推定値は、投与 40 週時では tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群でそれぞれ -55.6、-63.0、及び -65.1 mg/dL、投与 52 週時ではそれぞれ -53.4、-61.0、及び -63.2 mg/dL であった(第 2.7.2.3.11.1 項)。

● 投与 52 週時のベースラインからの空腹時グルコース濃度の変化量の用量反応曲線は、日本人と外国人で類似していた(第 2.7.2.3.12.2 項)。

⇒0.5mg を超える全ての用量でプラセボと比べてグルコース濃度が低下。

⇒PopPK/PD 解析において、空腹時グルコース濃度のベースラインからの変化量は、10mg から 15mg への増量時に、5mg から 10mg への増量時と比べて低下の度合いが鈍化する傾向が見られた。

【空腹時グルコース濃度のベースラインからの変化量】

投与開始後	ベースラインからの変化量の差(mg/dL)	
	5mg 群 vs. 10mg 群	10mg 群 vs. 15mg 群
40 週時	-7.4	-2.1
52 週時	-7.6	-2.2

HbA1c:

● 臨床薬理試験で、T2DM 患者に tirzepatide を週 1 回反復投与したときの HbA1c はプラセボと比較して有意に低下した(第 2.7.2.2.2.1.1 項及び第 2.7.2.2.2.1 項、GPGC 試験及び GPGA 試験)。

● PopPK/PD 解析に基づくと、HbA1c のベースライン(中央値:8.30%)からの変化量の推定値は、tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群の投与 40 週時ではそれぞれ-2.29%、-2.59%、及び-2.68%、投与 52 週時ではそれぞれ-2.21%、-2.52%、及び-2.62%であった(第 2.7.2.3.11.1 項)。

● 投与 52 週時のベースラインからの HbA1c の変化量の用量反応曲線は、日本人と外国人で類似していた(第 2.7.2.3.12.2 項)。

⇒PopPK/PD 解析において、HbA1c のベースラインからの変化率は、10mg から 15mg への増量時に、5mg から 10mg への増量時と比べて低下の度合いが鈍化する傾向が見られた。

【HbA1c のベースラインからの変化量】

投与開始後	ベースラインからの変化量の差(%)	
	5mg 群 vs. 10mg 群	10mg 群 vs. 15mg 群
40 週時	-0.30	-0.09
52 週時	-0.31	-0.10

体重:

● 臨床薬理試験で、T2DM 患者に tirzepatide 投与後 4 週以内に体重の減少が認められた(第 2.7.2.2.2.1.1 項及び第 2.7.2.2.2.1 項、GPGC 試験及び GPGA 試験)。

● PopPK/PD 解析に基づくと、体重のベースラインからの変化率の推定値は、投与 40 週時では tirzepatide 5 mg、10 mg、及び 15 mg 群でそれぞれ-6.92%、-9.94%、及び-12.5%、投与 52 週時ではそれぞれ-7.37%、-10.6%、及び-13.6%であった(第 2.7.2.3.11.1 項)。

● PopPK/PD 解析に基づくと、投与 52 週時の体重減少率は日本人患者と外国人患者で同程度であった(第

2.7.2.3.12.2 項)。

⇒PopPK/PD 解析では、用量の増加に伴い、体重のベースラインからの変化率が増加する傾向が見られた。

【体重のベースラインからの変化率】

投与開始後	ベースラインからの変化率の差(%)	
	5mg 群 vs. 10mg 群	10mg 群 vs. 15mg 群
40 週時	-3.02	-2.56
52 週時	-3.23	-3.00

文献評価シート

薬物名 (一般名) : チルゼパチド注射液

製品名 (医薬品名) : マンジャロ®皮下

論文名 : Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes

The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial

JAMA. 2022;327(6):534-545. doi:10.1001/jama.2022.0078

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。	■Y □N □NA	p.535 左側 29 行目以降 (TheSURPASS-5study evaluated~)
Introduction の限界点 <ul style="list-style-type: none"> ・メトホルミン併用の有無が、ガイドラインによる推奨薬剤の違いなのか腎機能低下の有無によるものか注意して読み進める必要がある。 ・組み入れた被験者はメトホルミン使用率が高く、結果的にメトホルミンの有無の別がされない試験となっている。 		

Method		
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。	■Y □N □NA	p.535 左側 Methods 1 行目~ (This study was a 40-week,~) p.535 右側 Randomization and Blinding 1 行目~ (Patients were randomized~)
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。	■Y ■N □NA	p.535 左側 Participants 1 行目~(Eligible patients were ~) ・ASCVD(アテローム性動脈硬化性心血管疾患)に関する規定がない
組み入れ基準 2 型糖尿病 (成人) BMI23 以上 (参考 肥満 : BMI25 以上 (日本肥満学会判定基準)) ベースラインの HbA1c : 7.0%~10.5% 1 日 1 回のグラルギン投与 (安定した用量 : >20IU/日または >0.25 IU/kg/日) ±メトホルミン (≥1500 mg/日)		
除外基準 1 型糖尿病、膵炎の病歴、非増殖性糖尿病性網膜症 (急性期治療を要する		

もの)、増殖性糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑症、肝炎、低血糖の無自覚、胃不全麻痺、推定糸球体濾過量 (eGFR) 30mL/分/1.73m ² 未満 (メトホルミン投与患者の場合は 45mL/分/1.73m ² 未満)、スクリーニング前 (3 ヶ月以内) に他の抗高血糖薬使用 (eAppendix in Supplement2 参照).		
4. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコル) についての記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.535 右側 Interventions 1 行目~(Patients were randomized~)
5. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか 主要評価項目 : 40 週目の HbA1c のベースラインからの平均変化量 (10mg,15mg tirzepatide vs placebo)	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.537 左側 Outcomes 1 行目~(The primary efficacy endpoint was~)
6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 検出力 90% になるように 472 例のサンプルサイズ (脱落率を最大 28% と仮定) HbA1c の治療群間差 0.6%	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.537 右側 Sample Size Calculation 1 行目~(A sample size of 472 patients ~) 脱落数 28% は、最大とは言え多いのではないか。
9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。 第 2 相試験のデータ、GLP-1 受容体作動薬を用いた試験デザインに基づいて HbA1c の治療群間差 0.6%	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.537 右側 Sample Size Calculation 6 行目~(based on data from the phase 2 trial ~) ΔHbA1c 0.6% は妥当なのか?? 併用療法かつ試験組み入れの患者層であれば妥当と言わざるを得ないとの意見あり。
10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
11. ブラインドについての記載があるか (患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.535 右側 Randomization and Blinding 7 行目~ (Investigators, site staff, ~)
12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.537 右側 Statistical Analyses に記載あり
13. 資金提供者と他の支援者 (薬剤の供給者など) の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.545 Funding/Support, Role of the Funder/Sponsor

Method の限界点

- ・ eGFR30mL/分/1.73m² 未満 (メトホルミン投与患者の場合は 45mL/分/1.73m² 未満) の被験者は除外されていることに注意が必要。
- ・ 基礎インスリンは、グラルギンのみ。
- ・ HbA1c の差の設定が控えめではないか。
- ・ 糖尿病の病態は人種差あり。本試験は、多施設 (多民族) における試験デザインであることに注意が必要。
- ・ BMI23~25 の肥満でない患者も組み入れ条件の一つとしている。本剤に体重減が期待されており、非肥満者の組み入れの意図が不明確な印象。アジア人が組み入れられているためか?
- ・ 食欲低下、体重減を目的とするサプリメントや各種薬剤が存在するが、OTC を含めすべてを把握できているのかどうか不明確な印象。

- ・試験期間 40 週（漸増期間含まれる）で、疾患を考慮すると投与期間は短い。また、安全性を評価するにしても試験期間が短い。
- ・ASCVD(アテローム性動脈硬化心血管疾患)に関する規定がない。(GLP-1 と同じ患者層への適応ができない)
- ・GIP の寄与がどの程度なのかはこの試験からは評価できない。

Results		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む	■Y □N □NA	p.538 左側 Patient Disposition and Baseline Characteristics 1 行目～(Of the 586 patients assessed for eligibility～) P.536 Figure1
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。	■Y ■N □NA	p.538 左側 Patient Disposition and Baseline Characteristics 4 行目～(Key reasons for premature～) P.536 Figure1 ・実薬群は placebo 群よりも脱落者が多い ・用量依存的に脱落者が増加。とりわけ 15mg 群は、脱落が多い。 ・eGFR<60 は 1 割程度
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。	■Y □N □NA	p.535 左側 Methods5 行目～
17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	■Y □N □NA	
18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。	■Y ■N □NA	p.539 Table1 ・多施設（多民族）にもかかわらず、白人が圧倒的多数。 ・メトホルミンを 8 割以上の被験者が併用。平均投与量が 2000 mg 程度と高用量。
19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。	■Y □N □NA	p.537 右側 Statistical Analyses 1 行目～(Efficacy and safety analyses were performed on～) 有効性・安全性の解析集団： FAS 少なくとも 1 回投与された患者集団 Supp2 Clinical protocol p.69 10.2 . Populations for Analyses EAS: efficacy analysis set (血糖降下薬のレスキュー投与、試験薬中止前の data を使用) FAS: (アドヒアランス、血糖降下薬のレスキュー投与の有無を考慮しない) SS:safety analysis set (追跡期間を含め、少なくとも試験薬を 1 回投与された患者集団)
20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記	■Y ■N □NA	p.540 Table2 ・副次評価項目が、主要評価項目と区別がつかない記載方法

載しているか。		になっている。 ・副次評価項目の本剤 5 mg群の記載は、日本からの組み入れ患者を意識した結果？
21. 解析で得られるP値が記載されているか。	■Y □N □NA	p.540 Table2
22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。	■Y □N □NA	p.543 Table3

Result の限界点

- ・組み入れ患者は白人が圧倒的多数。アジア人への結果の適応には注意が必要。
- ・メトホルミンを8割以上の被験者が併用。平均投与量が2000 mg程度と高用量。
- ・BMI23~25の非肥満患者を組み入れ条件の一つとしているものの、試験に組み込まれてる該当者は少ない。
- ・主要評価が副次評価と区別がつかない記載方法で結果が示されている。
- ・HbA1cの変化量（主要評価）は用量依存的とは言えず、体重減（副次評価）は用量依存的な結果なのか。
- ・有害事象（主には消化器系症状）が、用量依存的に増加。
- ・40週の短い試験期間であることに注意。本剤は2.5 mgから漸増するため、ターゲット到達後からの評価となることに注意する。

Discussion		
23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか	□Y ■N □NA	統計的有意な改善があったとの記載はあるが、臨床的重要性については基礎インスリンに追加したGIP/GLP-1受容体作動薬を評価した最初の試験であることが強調されており、臨床的重要な点が出ていない。
24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	■Y ■N □NA	グラルギン±metforminで治療を受けている患者 →メトホルミン使用率高いことに注意 一般化についての記載はあるものの、日本人むけではない
25. 試験の限界について記載があるか。	■Y □N □NA	p. 544 右側 Limitations
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	■Y □N □NA	p. 544 右側 Conclusions

Discussion の限界点

- ・本剤とGLP-1製剤との使い分けが、述べられていない。
- ・組み入れ患者のmetforminの併用率が高いことで、腎機能が低下している患者への本剤の有効性と安全性が不明確。
- ・組み入れ患者はほとんど白人であるため、結果が日本人に適応できるかどうか不確かさが残る。

Y：はい、N：いいえ、NA：Not Applicable 該当しない

審査報告書評価シート

薬物名(一般名)：チルゼパチド

製品名(医薬品名)：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

参考資料：

審査報告書:令和4年8月10日(別紙 審査報告(1)令和4年7月8日、審査報告(2)令和4年8月5日)、添付文書(2023年7月第5版)、医薬品リスク管理計画書(令和5年2月)

<承認審査の評価>

①審査の概要

1. 有効性

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 (p.49に記載)

- ・ベースラインから投与40週時までのHbA1c変化量について本剤5 mg、10 mg及び15 mgの単独療法におけるプラセボ及びデュラグルチド 0.75 mgに対する優越性が示された。
- ・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。
- ・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。

機構 (p.51に記載)

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

17.1 有効性及び安全性に関する試験

単独療法:プラセボ対照二重盲検比較試験(第Ⅲ相国際共同試験:GPGK試験)

単独療法:実薬(デュラグルチド 0.75 mg)対照二重盲検比較試験(第Ⅲ相国内試験:GPGO試験)

意見

- ・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体重の違いとしているが、曝露量について今後の検討課題としなくてもいいものか？
- ・申請者は、体重は重要な要因でないとしている一方で、曝露量の違いが体重に起因しているとしているのはどういふことか？曝露量の違いは、CLの違いではないのか？
- ・HbA1c の変化量は用量依存的とは言えず、効果が頭打ちになっているのではないか？

7.R.1.2 併用療法における有効性について

申請者 p.52

- ・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(SU、BG、 α -GI、TZD、グリニド及びSGLT2 阻害薬との併用療法)
- ・インスリン併用下では、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。

機構 (p.52に記載)

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

17.1 有効性及び安全性に関する試験

併用療法:基礎インスリンとの併用、プラセボ対照二重盲検比較試験(第Ⅲ相国際共同試験:GPGI 試験)

非盲検長期(52週間)安全性試験(第Ⅲ相国内試験:GPGP試験)

意見

- ・HbA1cのベースラインからの変化量は、用量依存的とは言えず、効果が頭打ちなのではないか。
- ・GPGP試験は非盲検下であり、有効性ではなく安全性を評価する試験であることに注意する。

2. 安全性

7.R.2.1 低血糖 p.55

申請者 (p.58に記載)

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 (p.58に記載)

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。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

8. 重要な基本的注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.3低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態

11.1 重大な副作用 11.1.1低血糖(頻度不明)

17.1 有効性及び安全性に関する試験

意見

・審査報告書の低血糖の発生率は投与群で異なるレベルで報告・検討されており、特にインスリン製剤、SU及びグリニド併用時の低血糖について注視されていることは適切である。

7.R.2.2 胃腸障害 p.58

申請者(P.58に記載)

・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。

・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。

・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。

機構 (p.60に記載)

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。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

11.2 その他の副作用

17.1 有効性及び安全性に関する試験

意見

・機構において、添付文書等において適切な注意喚起を行う必要があるとされているが、添付文書の「11.2その他の副作用」への副作用の表示と17.1の各試験の副作用の結果が示されているのみで、適切な注意喚起となっているのか疑問。

・添付文書にGPGK 及びGPGO試験で、投与中止に至った胃腸障害の発現割合が本剤の方が多きことの記載はない。

・胃腸障害が、急性膵炎の症状である可能性に注意する必要がある。(8.重要な基本的注意 8.6、8.7)

7.R.2.3 膵炎に関連する有害事象

申請者(p.61に記載)

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。

機構 (p.62に記載)

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。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

8.重要な基本的注意 8.6、8.7

9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.2

11.1 重大な副作用 11.1.2急性膵炎(0.1%未満)

意見

機構とのやり取り、その後の対応に異論なし

7.R.2.4 肝胆道系に関連する有害事象

申請者 (p.62に記載)

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 (p.63に記載)

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。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

8.重要な基本的注意 8.10

11.1 重大な副作用 11.1.3

意見

機構とのやり取り、その後の対応に異論なし。

7.R.2.8 体重減少

申請者 (p.68に記載)

・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。

・添付文書において、投与開始時のBMI が23 kg/m² 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。

機構(p.68に記載)

投与開始時のBMI が23 kg/m² 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。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

7.用法及び用量に関連する注意 7.4

8.重要な基本的注意 8.9

9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.8 高齢者

11.2 その他の副作用 臨床検査

意見

・添付文書では、体重減少に関する記載はあるが、17.臨床成績での具体的なデータは提供されておらず、一般的な情報となっている。

・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ていないことから、実臨床では患者の状態に応じて本剤の用量を調節する必要がある。過度の体重減少は曖昧である。

7.R.2.11 心血管系リスク

申請者 (p.75に記載)

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。

<p>機構 (p.75に記載)</p>
<p>添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)</p> <p>8.重要な基本的注意 8.13</p> <p>11.2 その他の副作用 心拍数増加、低血圧、血圧低下</p> <p>17.1.2単独療法:実薬対照二重盲検比較試験(第Ⅲ相国内試験)</p> <p>収縮期血圧が90mmHg以下かつベースラインから20mmHg以上の低下が認められた被験者の割合は、本剤5mg群では1.9%(3/159例)、本剤10mg群では3.2%(5/158例)、本剤15mg群では5.0%(8/160例)であり、デュラグルチド0.75mg群では認められなかった。[8.13参照]</p>
<p>意見</p> <ul style="list-style-type: none"> ・機構とのやり取りに異論なし。 ・RMPでは、重要な潜在的リスクとして「心血管系リスクへの影響」を取り上げており問題ないと思われる。一方、心血管系リスクに、頻脈等発現した具体的な事象を記載してもいいのではとの意見あり。 ・潜在リスクは因果関係が明らかにされていない為、書き方には工夫すべきであるが、現行の記載が不十分とも言い難いとの意見あり。

3. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

<p>申請者 (p.76に記載)</p> <p>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。</p>
<p>機構 (p.76に記載)</p> <p>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。</p>
<p>添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)</p> <p>5.効能又は効果に関連する注意</p>
<p>意見</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「今ある治療法の欠点を補うもの」として、また「治療の選択肢を増やすため」という臨床的な位置づけになっている。 ・半減期延長のメリットが強調されていない。製剤的な特徴が主張されていないことに違和感あり。 ・有害事象発現時に、半減期が長いことがデメリットにならないか？

5 用法・用量について

<p>申請者 (p.77に記載)</p> <p>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。</p>
<p>機構 (p.78に記載)</p> <p>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。</p>
<p>添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)</p> <p>6.用法及び用量</p>

7.用法及び用量に関連する注意
意見 ・HbA1cの低下が用量依存的とは言えないことに注意する。 ・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との機構の意見に同意。

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 (p.80に記載) 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 (p.80に記載) 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。
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 16.6 特定の背景を有する患者 16.6.1
意見 ・アルブミン低下によるAUCscfの上昇の可能性を考慮し、有害事象に関するモニタリングが必要である。

7.R.6.2 肝機能障害

申請者 (p.80に記載) 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 (p.81に記載) 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。
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 16.6 特定の背景を有する患者 16.6.2
意見 ・アルブミン低下によるAUCscfの可能性を考慮し、有害事象に関するモニタリングが必要である。

7.R.6.3 高齢者

申請者 (p.81に記載) 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 (p.82に記載) 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。
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 9.8 高齢者 16.6 特定の背景を有する患者 16.6.3
意見 ・食思低下や体重減少が、適切でない状況があることに注意すべきである。高齢者が65歳～であることに注意。

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1. 重要な特定されたリスク

項目 (低血糖,胃腸障害)
評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討) 妥当

2. 重要な潜在的リスク

項目(急性膵炎、甲状腺 C 細胞腫瘍、膵癌、体重減少に関連する安全性、心血管系リスクへの影響、糖尿病網膜症、急性胆道系疾患、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、腸閉塞)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討)

妥当

心血管系リスクへの影響については、具体的な発現事象(頻脈など)も記載してあるとわかりやすいとの意見あり

3. 重要な不足情報

項目(該当なし)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討)

腎・肝機能低下時の安全性

③ コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

薬剤費、治療上追加となる検査、副作用出現に対する追加でかかる項目などを総合的に検討、難しいようなら薬剤費だけで検討

製品名 薬価

GLP-1 受容体作動薬

1日1回

ビクトーザ皮下注18mg ￥9,458.00 / キット

1日 約 556 円 (0.9mg を維持用量とし 1 日 1 回で 1 キット約 17 日分(空打ち考慮))

リクスミア皮下注300 μ g ￥4,958.00 / キット

1日約 381 円 (20 μ g を 1 日 1 回で 1 キット約 13 日分(空打ち考慮))

リベルサス錠3mg ￥139.60 / 錠

リベルサス錠7mg ￥325.70 / 錠

リベルサス錠14mg ￥488.50 / 錠

1日 325.7 円 (1日1回 7mg を維持用量)

1日2回

バイエッタ皮下注5 μ gペン300 ￥8,772.00 / キット

1日約 302 円 (1回 5 μ g を 1 日 2 回(開封後 1 回目の注射時のみ 1 回分で空打ち)で約 29 日分)

バイエッタ皮下注10 μ gペン300 ￥8,772.00 / キット

週1回

トルリシティ皮下注0.75mgアテオス ￥2,807.00 / キット

1日約 401 円 (1本使い切り(0.75mg を週に 1 回))

オゼンピック皮下注0.25mgSD ￥1,376.00 / キット

オゼンピック皮下注0.5mgSD ￥2,752.00 / キット

1日約 393 円 (1本使い切り(週 1 回 0.5mg を維持用量))

オゼンピック皮下注1.0mgSD ￥5,504.00 / キット

オゼンピック皮下注2mg ￥11,008.00 / キット

持続性 GIP/GLP-1 受容体作動薬

週1回

マンジャロ皮下注2.5mgアテオス	¥1,924.00 / キット
マンジャロ皮下注5mgアテオス	¥3,848.00 / キット
1日約 550 円 (1本使い切り(週1回 5mgを維持用量))	
マンジャロ皮下注7.5mgアテオス	¥5,772.00 / キット
マンジャロ皮下注10mgアテオス	¥7,696.00 / キット
マンジャロ皮下注12.5mgアテオス	¥9,620.00 / キット
マンジャロ皮下注15mgアテオス	¥11,544.00 / キット