

チルゼパチドの「臨床成績」の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	チルゼパチド	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（日本イーライリリー株式会社）
効能・効果	2 型糖尿病	
改訂の概要	「17. 臨床成績」の項に、実薬対照二重盲検比較試験（I8F-MC-GPGN 試験）の結果を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	心血管系疾患（心筋梗塞、脳卒中又は末梢動脈疾患）の既往のある 2 型糖尿病患者を対象とした I8F-MC-GPGN 試験の結果等を踏まえ、改訂することが適切と判断した。	

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1～17.1.4 (略) (新設)	17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1～17.1.4 (略) 17.1.5 実薬対照二重盲検比較試験（第III相国際共同試験） <u>心血管系疾患（心筋梗塞、脳卒中又は末梢動脈疾患）の既往^{注12)}のある2型糖尿病患者13209例を対象に、本剤群又はデュラグルチド群に無作為割り付けを行い（本剤群：6606例（日本人：47例）、デュラグルチド群：6603例（日本人：46例））、二重盲検下で本剤又はデュラグルチドを週1回皮下投与するイベント主導型試験を実施した。本剤は、週1回2.5 mgで投与を開始し、4週間ごとに段階的に2.5 mgずつ増量し、15 mg又は被験者が忍容できる最大維持用量に到達するまで増量した^{注13)}。デュラグルチドは漸増又は用量調整は行わず、投与開始より1.5 mg^{注14)}を皮下投与した。</u> <u>注12) 被験者のうち、47.2%が心筋梗塞、19.2%が脳卒中、25.3%が末梢動脈疾患の既往を有していた。</u> <u>注13) 最終評価時点での本剤の用量の分布は、2.5 mgが2.1%、5 mgが23.4%、7.5 mgが1.8%、10 mgが9.3%、12.5 mgが1.0%、15 mgが62.4%であった。</u> <u>注14) 国内で承認されたデュラグルチドの用法・用量は「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。」である。</u> <u>試験期間中、食事・運動療法や、各国のガイドラインに従った薬物療法等の2型糖尿病及び心血管系疾患に対する治療が並行して行われた。なお、GLP-1受容体作動薬の併用は禁止された。</u> <u>観察期間の中央値は210.4週であった。主要評価項目である無作為割り付けから主要な心血管系事象（心血管死、心筋梗塞、又は脳卒中のいずれか）の最初の発現までの時間について、デュラグルチドに対する本剤の非劣性</u>

改訂前	改訂後																																
	が示された（非劣性マージン1.05、下表及び下図参照）¹⁷⁾。 表5) 主要な心血管系事象の発現に関する結果 <table><tr><td></td><td>本剤 (6547例) ^{注15)}</td><td>デュラグルチド (6533例) ^{注15)}</td><td>ハザード比 [95%信頼区間]</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">イベント数 (/100人・年)</td><td></td></tr><tr><td colspan="4">主要評価項目</td></tr><tr><td>主要な心血管系事象</td><td>798 (3.25)</td><td>859 (3.54)</td><td>0.92 [0.83,1.01]^{注16)}</td></tr><tr><td colspan="4">主要な心血管系事象の構成要素</td></tr><tr><td>心血管死</td><td>366 (1.43)</td><td>407 (1.61)</td><td>0.89 [0.77,1.02]</td></tr><tr><td>心筋梗塞</td><td>310 (1.24)</td><td>355 (1.44)</td><td>0.86 [0.74,1.01]</td></tr><tr><td>脳卒中</td><td>228 (0.91)</td><td>248 (1.00)</td><td>0.91 [0.76,1.09]</td></tr></table> 各評価項目の無作為割り付けから発現までの時間に対するハザード比及び信頼区間は、治療を固定効果、ベースライン時のSGLT2阻害薬の使用有無を層とするCox比例ハザード回帰モデルにより推定した。該当するイベントを発現しなかった被験者は、観察期間終了時点で打ち切りとした。主要評価項目については、片側p値をCox比例ハザード回帰モデルにより算出し、中間解析と主解析の片側有意水準をα消費関数にて調整し、試験全体の第一種の過誤確率を2.5%に制御し、対応する信頼係数95.3%の信頼区間を表示した。 観察期間中における初回の発現を集計対象とした。 注15) mITT集団における症例数 注16) 95.3%信頼区間		本剤 (6547例) ^{注15)}	デュラグルチド (6533例) ^{注15)}	ハザード比 [95%信頼区間]		イベント数 (/100人・年)			主要評価項目				主要な心血管系事象	798 (3.25)	859 (3.54)	0.92 [0.83,1.01] ^{注16)}	主要な心血管系事象の構成要素				心血管死	366 (1.43)	407 (1.61)	0.89 [0.77,1.02]	心筋梗塞	310 (1.24)	355 (1.44)	0.86 [0.74,1.01]	脳卒中	228 (0.91)	248 (1.00)	0.91 [0.76,1.09]
	本剤 (6547例) ^{注15)}	デュラグルチド (6533例) ^{注15)}	ハザード比 [95%信頼区間]																														
	イベント数 (/100人・年)																																
主要評価項目																																	
主要な心血管系事象	798 (3.25)	859 (3.54)	0.92 [0.83,1.01] ^{注16)}																														
主要な心血管系事象の構成要素																																	
心血管死	366 (1.43)	407 (1.61)	0.89 [0.77,1.02]																														
心筋梗塞	310 (1.24)	355 (1.44)	0.86 [0.74,1.01]																														
脳卒中	228 (0.91)	248 (1.00)	0.91 [0.76,1.09]																														

改訂前

改訂後

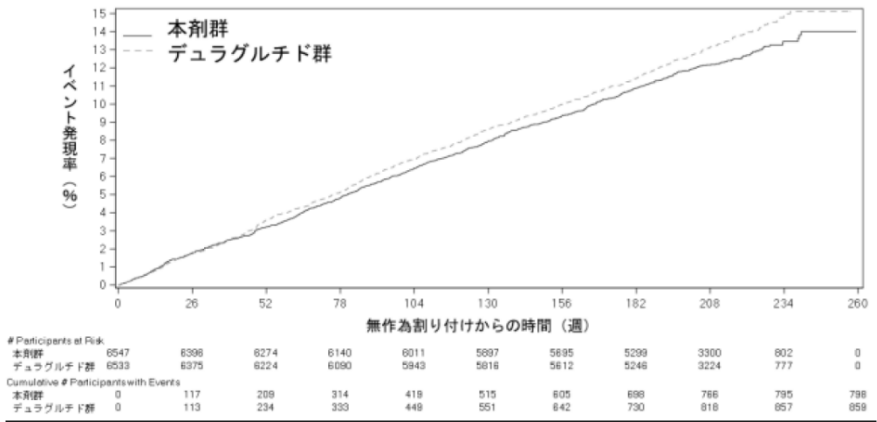


図1) 累積発現プロットー無作為割り付けから主要な心血管系事象の最初の発現までの時間

表6) HbA1cのベースラインから投与144週時までの変化量

HbA1c (%)	本剤	デュラグルチド
ベースライン時	8.40±0.92 (6443)	8.38±0.93 (6399)
投与後144週までの変化量	-1.80±1.37 (5530)	-0.93±1.36 (5390)

平均±標準偏差 (症例数)

重症低血糖は本剤群で49/6605例（0.7%）、デュラグルチド群で48/6599例（0.7%）、血糖値54 mg/dL未満の低血糖は、本剤群で484/6605例（7.3%）、デュラグルチド群で417/6599例（6.3%）報告された。副作用発現頻度は、本剤群で60.3%（3985/6605例）、デュラグルチド群で50.1%（3304/6599例）であった。主な副作用は本剤群では悪心23.3%（1539/6605例）、下痢19.6%

改訂前	改訂後
	<u>(1292/6605例) 及び食欲減退16.0% (1057/6605例)、デュラグルチド群で悪心20.1% (1327/6599例)、下痢14.3% (941/6599例) 及び食欲減退8.9% (585/6599例) であった。</u>
23. 主要文献 1)～18) (略)	23. 主要文献 1)～16) (略) <u>17) 社内資料:2型糖尿病患者における主要心血管イベントに対する影響を評価した試験 (GPGN試験)</u> <u>18)～19) (略、以下番号を1つ繰り下げ)</u>