

審議結果報告書

平成 24 年 4 月 27 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] テネリア錠20 mg
[一 般 名] テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物
[申 請 者] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 平成23年8月26日

[審 議 結 果]

平成 24 年 4 月 27 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。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

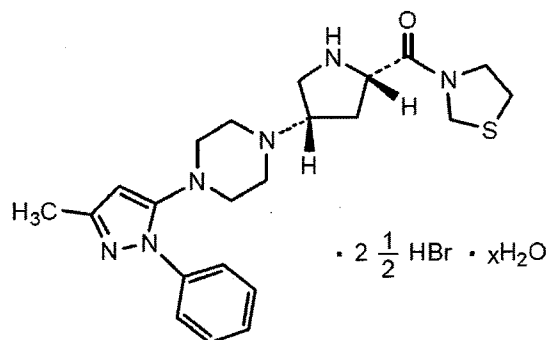
平成 24 年 4 月 5 日

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]	テネリア錠 20 mg
[一 般 名]	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物
[申 請 者 名]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 8 月 26 日
[剤形・含量]	1 錠中に、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物をテネリグリプチンとして 20 mg 含有する錠剤
[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]	



分子式： $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{OS} \cdot 2\frac{1}{2}\text{HBr} \cdot x\text{H}_2\text{O}$

分子量：628.86

化学名：

(日本名) {(2*S*,4*S*)-4-[4-(3-メチル-1-フェニル-1*H*-ピラゾール-5-イル) ピペラジン-1-イル]ピロリジン-2-イル}(1,3-チアゾリジン-3-イル)メタノン ヘミペンタ臭化水素酸塩水和物

(英 名) {(2*S*,4*S*)-4-[4-(3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl) piperazin-1-yl]pyrrolidin-2-yl} (1,3-thiazolidin-3-yl)methanone hemipentahydrobromide hydrate

[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 24 年 4 月 5 日

[販 売 名] テネリア錠 20 mg
[一 般 名] テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物
[申 請 者 名] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 8 月 26 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の 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。なお、低血糖症、胃腸障害、膵炎、肝機能障害等の安全性に係る情報、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性に係る情報や有効性については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 2 型糖尿病
ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。
① 食事療法、運動療法のみ
② 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤を使用
③ 食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
[用法・用量] 通常、成人にはテネリグリブチンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 40 mg 1 日 1 回に増量することができる。

審査報告 (1)

平成 24 年 3 月 2 日

I. 申請品目

- [販 売 名] テネリア錠 20 mg
- [一 般 名] テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物
- [申 請 者 名] 田辺三菱製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 23 年 8 月 26 日
- [剤形・含量] 1 錠中に、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物をテネリグリプチンとして 20 mg 含有する錠剤
- [申請時効能・効果] 2 型糖尿病
ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。
① 食事療法、運動療法のみ
② 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤を使用
③ 食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
- [申請時用法・用量] 通常、成人にはテネリグリプチンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 40 mg 1 日 1 回に増量することができる。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

テネリア錠は、田辺三菱製薬株式会社により開発されたジペプチジルペプチダーゼ-4 (Dipeptidyl peptidase (以下、「DPP」)-4) 阻害薬であるテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 (以下、「本薬」) を有効成分とする錠剤 (以下、「本剤」) である。

グルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1、以下、「GLP-1」) は、食事に応答して消化管から分泌され、膵臓からのインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制することで食後血糖の調節に重要な役割を果たしているが、生体内に広く存在する DPP-4 により急速に分解不活化され、その半減期は約 2 分と短い。DPP-4 阻害薬は GLP-1 の分解を抑制し、活性型 GLP-1 の血中濃度を上昇させ、血糖依存的にインスリン分泌を促進するとともにグルカゴン分泌を抑制することで血糖降下作用を発揮する。

今般、2 型糖尿病に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、田辺三菱製薬株式会社により医薬品製造販売承認申請が行われた。

2012 年 2 月現在、海外において本剤は承認されておらず、韓国において開発中である。

なお、国内においては、DPP-4 阻害薬としてシタグリプチンリン酸塩水和物、ビルダグリプチン、アログリプチン安息香酸塩及びリナグリプチンが既に承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色の粉末であり、物理的・化学的性質については、性状、溶解性、吸湿性、pH、融点及び熱分析、解離定数、分配係数、旋光度、結晶多形（粉末 X 線回折測定法）が検討されている。その化学構造は、元素分析、紫外可視吸収スペクトル（UV）、赤外吸収スペクトル（IR）、核磁気共鳴スペクトル（ ^1H 、 ^{13}C ）、質量分析（電子衝撃法）、単結晶 X 線構造解析により確認されている。

2) 製造方法

原薬は、[REDACTED]と [REDACTED]を出発物質として合成される。

重要工程として、[REDACTED]工程が設定されている。また、重要中間体として、[REDACTED]が管理されている。

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（UV、IR、定性反応）、純度試験（重金属、類縁物質（液体クロマトグラフィー（HPLC））、鏡像異性体（HPLC）、残留溶媒（エタノール、2-プロパノール（ガスクロマトグラフィー））、水分、強熱残分、定量法（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりであり、光安定性試験の結果では、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3 ロット	25℃	60 %RH	[REDACTED]	18 ヶ月
加速試験	実生産スケール 3 ロット	40℃	75 %RH	[REDACTED]	6 ヶ月

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号、以下、「ICH Q1E ガイドライン」）に基づき、[REDACTED]に入れ、[REDACTED]で室温保存するとき、30 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬31 mg (テネリグリブチンとして20 mg) を含有する錠剤である。製剤には、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、三二酸化鉄、硬化油が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は[REDACTED]からなる工程により製造される。なお、[REDACTED]に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

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(UV)、純度試験(類縁物質(HPLC))、製剤均一性(含量均一性試験(HPLC))、溶出性(HPLC)及び定量法(HPLC)が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表2のとおりであり、光安定性試験の結果では、類縁物質 Deg-C¹の経時的な増加が認められたものの、遮光保存の必要はないとされている。

表2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3ロット	25℃	60 %RH	PTP 包装 又は 樹脂製ボトル包装	18 ヶ月
加速試験	パイロット 3ロット	40℃	75 %RH		6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP 包装又は樹脂製ボトル包装で室温保存するとき、30 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、以下の検討の結果、提出された資料より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。

製剤の安定性試験について

機構は、樹脂製ボトルにおける長期保存試験及び加速試験での水分の変化について、[REDACTED]

[REDACTED]ためとされているが、[REDACTED]
[REDACTED]を示し、説明するよう求めた。

¹ [REDACTED]

申請者は、以下のように回答した。[REDACTED] [REDACTED]
保存していた。PTP 包装品は [REDACTED]、長期保存試験では [REDACTED]、
加速試験では [REDACTED] [REDACTED] まで水分量が増加していた。一方、樹脂製ボトル包装品については、長
期保存試験及び加速試験において、[REDACTED] 水分
値 [REDACTED] はほとんど認められておらず、[REDACTED] と推察された。し
たがって、PTP 包装は、[REDACTED] 水分 [REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]、[REDACTED] 水分量 [REDACTED]
[REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED] となったものと考えられた。

機構は、曝光試料において、類縁物質 Deg-C の経時的な増加（総照度 120 万 lux・h 以上、
総近紫外放出エネルギー 200 W・h/m² 以上で約 [REDACTED] %の生成率）が認められており、本剤が光
による影響を受けたと考えるが、遮光保存が不要と判断した理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の無包装状態の光安定性試験における純度試験の
類縁物質では、曝光試料において類縁物質 Deg-C が経時的に増加しているが、その生成量は
120 万 lux・h の保存条件において [REDACTED] %と ICH-Q3B (R2) ガイドライン「新有効成分含有医
薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改訂について」（平成 15 年 6 月 24 日付 医
薬審発第 0624001 号）で示される [REDACTED] よりも十分に低く、その
他の試験項目（性状、確認試験、溶出性、定量法、水分、硬度及び純度試験（鏡像異性体））
において、光の影響による変化は認められていない。以上のことから、本剤の遮光保存は不
要と判断した。

機構は、以上の回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、*in vitro* での作用機序、*in vivo* での正常動物及び糖尿病モデル動
物を用いた血糖降下作用が検討された。また、副次的薬理試験として各種酵素及び受容体等
に対する阻害作用、安全性薬理試験として中枢神経系、心血管系、呼吸器系、腎/泌尿器系及び
胃腸管系に及ぼす影響が検討された。薬力学的薬物相互作用については検討されなかった。な
お、薬理試験における各種試験物質の用量及び濃度はフリー体換算値で表記した。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 試験

① DPP-4 阻害作用 (4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-4)

ヒト組換えジペプチジルペプチダーゼ-4 (Dipeptidyl peptidase (以下、「DPP」)-4) に合

成蛍光基質を加えることにより、本薬及びその代謝物² (M1、M2、M3、M4 及び M5) のヒト組換え DPP-4 に対する阻害作用が検討された³。その結果、本薬、M1、M2、M4 及び M5 はヒト組換え DPP-4 を濃度依存的に阻害し、IC₅₀ 値とその 95 %信頼区間はそれぞれ 0.889 [0.812, 0.973]、34.3 [30.9, 37.9]、35.7 [31.9, 39.9]、0.951 [0.865, 1.05] 及び 5.06 [4.56, 5.62] nM であった。M3 は 1000 nM の濃度まで DPP-4 阻害作用を示さなかった。本薬は DPP-4 を競合的に阻害し、K_i 値とその 95 %信頼区間は 0.406 [0.330, 0.500] nM であった。

また、ヒト血漿に合成蛍光基質を加えることにより、本薬のヒト血漿中 DPP-4 に対する阻害作用が検討された。その結果、本薬は DPP-4 を濃度依存的に阻害し、その IC₅₀ 値とその 95 %信頼区間は 1.75 [1.62, 1.89] nM であった。

② DPP-4 阻害作用の類薬比較 (4.2.1.1-3、4.2.1.1-5、4.2.1.1-6)

ヒト組換え DPP-4 に合成蛍光基質を加えることにより、本薬及び他の DPP-4 阻害薬 (シタグリプチン⁴、ビルダグリプチン⁵ 及び サキサグリプチン⁶、以下同順) のヒト組換え DPP-4 に対する阻害作用が検討された。その結果、各試験物質の IC₅₀ 値とその 95 %信頼区間はそれぞれ 1.01 [0.940, 1.08]、6.74 [6.26, 7.25]、10.5 [9.76, 11.2] 及び 2.51 [2.35, 2.69] nM であった。

ヒト血漿及びラット血漿に合成蛍光基質を加えることにより、本薬、シタグリプチン⁴ 及びビルダグリプチン⁵ (以下同順) のヒト血漿中及びラット血漿中 DPP-4 に対する阻害作用が検討された。その結果、各試験物質の IC₅₀ 値とその 95 %信頼区間はそれぞれ 1.45 [1.10, 1.93]、4.88 [3.90, 6.10] 及び 7.67 [6.99, 8.42] nM (ヒト血漿)、1.14 [1.07, 1.21]、10.4 [9.50, 11.5] 及び 6.81 [6.12, 7.59] nM (ラット血漿) であった。

③ ラット血漿中での活性型 GLP-1 分解抑制作用 (4.2.1.1-7)

本薬及びビルダグリプチン⁵ のグルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1、以下、「GLP-1」) (7-36) 分解抑制作用が、ラット血漿に GLP-1 (7-36) アミドを加え、残存する GLP-1 (7-36) アミド濃度を酵素結合免疫吸着法 (ELISA) にて測定することにより検討された。その結果、本薬及びビルダグリプチンはラット血漿中 GLP-1 (7-36) アミド分解を濃度依存的に抑制し、その IC₅₀ 値とその 95 %信頼区間はそれぞれ 2.92 [2.21, 3.87] 及び 11.8 [9.98, 13.9] nM であった。

2) *In vivo* 試験

① 正常動物における作用

i) 単回投与時の血漿中 DPP-4 阻害作用 (4.2.1.1-8、4.2.1.1-9)

² チアゾリジンの 1-オキシド体 (M1)、チアゾリジンの 1,1-ジオキシド体 (M2)、チアゾリジンが脱離したカルボキシ体 (M3)、ピラゾール上メチル基のヒドロキシ体 (M4)、フェニル基のヒドロキシ体 (M5)

³ 代謝物 M1 はトリフルオロ酢酸塩、M2 はトリフルオロ酢酸塩水和物、M3 はトリフルオロ酢酸塩水和物、M4 はマレイン酸塩水和物、M5 はトリフルオロ酢酸塩を用いて検討された。

⁴ シタグリプチンマレイン酸塩水和物

⁵ ビルダグリプチンフリー体

⁶ サキサグリプチントリフルオロ酢酸塩水和物

雄性ラット（各 8 例/群）に非絶食下で本薬（0.01、0.1、1 及び 10 mg/kg）、シタグリプチン⁴、ビルダグリプチン⁵（各 0.1、1、10 及び 100 mg/kg）（以下同順）又は溶媒⁷が単回経口投与され、投与 24 時間後まで血漿中 DPP-4 活性が経時的に測定された。その結果、各投与群において血漿中 DPP-4 活性⁸が用量依存的に阻害され、ED₅₀ 値とその 95 %信頼区間はそれぞれ 0.41 [0.32, 0.51]、27.28 [22.35, 33.31] 及び 12.77 [10.13, 16.10] mg/kg であった。

雄性サル（各 3 例/群）に絶食下で本薬（0.13、0.43 及び 1.3 mg/kg）、ビルダグリプチン⁵（0.3 mg/kg）又は溶媒⁷が単回経口投与され、投与 24 時間後まで血漿中 DPP-4 活性、血糖値及び血漿中インスリン濃度が経時的に測定された。その結果、本薬群では血漿中 DPP-4 活性⁸が用量依存的に阻害され、本薬 0.13、0.43 及び 1.3 mg/kg 群では投与前値からそれぞれ最大 65.53±1.07（平均値±標準誤差、以下同様）、78.80±1.85 及び 93.07±0.44 % 阻害され、ビルダグリプチン群では、投与前値から最大 66.73±2.85 % 阻害された。本薬群では投与 24 時間後においても対照群と比較して有意な DPP-4 阻害作用が認められた（本薬 0.13、0.43 及び 1.3 mg/kg 群でそれぞれ 28.30±1.35、51.70±2.14 及び 65.77±0.59 %）。なお、同時に測定された血糖値及び血漿中インスリン濃度は、本薬及びビルダグリプチン投与により影響を受けなかった。

ii) 空腹時血糖に対する作用（4.2.1.1-14）

雄性ラット（各 7～8 例/群）に絶食下で本薬（0.01、0.1、1、10 及び 100 mg/kg）又は溶媒⁷が単回経口投与され、投与 6 時間後まで血糖値及び血漿中インスリン濃度が経時的に測定された。その結果、本薬は血糖値及び血漿中インスリン濃度にほとんど影響を及ぼさなかった。なお、投与 0.5 及び 6 時間後における血漿中 DPP-4 活性が測定された結果、本薬 1 mg/kg 以上の投与群において対照群と比較して有意に低下し、投与前値の 80 % 以上（投与 0.5 時間後）及び 60 % 以上（投与 6 時間後）阻害された。

② Zucker Fatty ラットにおける作用

i) 経口グルコース負荷試験での血糖上昇抑制作用（4.2.1.1-10）

雄性 Zucker Fatty ラット（13 週齢、各 10 例/群）に絶食下で本薬（0.01、0.03、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg）又は溶媒⁷が単回経口投与され、その 30 分後にグルコース液（1 g/kg）が経口負荷（以下、「OGTT」）された。OGTT 240 分後まで血糖値、血漿中インスリン濃度及び血漿中 DPP-4 活性が経時的に測定された結果、OGTT 後 60 分間のグルコース AUC_{0-60 min}（糖負荷時からの変化量、以下同様）は本薬 0.03 mg/kg 以上の投与群において対照群と比較して有意に低下し、最高血漿中インスリン濃度（糖負荷時からの変化量、以下同様）は本薬 0.1 mg/kg 以上の投与群において対照群と比較して有意に上昇した。血漿中 DPP-4 活性は、

⁷ 0.5 % ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液

⁸ 各個体の DPP-4 活性の最小値

対照群、本薬0.01、0.03、0.1、0.3、1及び3 mg/kg 群で、OGTT 240分後まで投与前値の13～20、19～26、33～41、58～64、74～85、85～93及び92～94 %阻害された。

ii) 経口混合糖液負荷試験での血糖上昇抑制作用 (4.2.1.1-11)

雄性 Zucker Fatty ラット (13 週齢、各 10 例/群) に絶食下で本薬 (0.1、0.3 及び 1 mg/kg) 又は溶媒⁷が単回経口投与され、その 15 分後 (1 回目) 及び 12 時間 15 分後 (2 回目) に混合糖液⁹ (3.5 g/kg) が経口負荷された。1 回目の混合糖液負荷 15 時間後まで血糖値、血漿中インスリン濃度及び血漿中 DPP-4 活性が経時的に測定された結果、1 回目の混合糖液負荷後 120 分間のグルコース AUC_{0-120 min} 及び 2 回目の混合糖液負荷後 120 分間のグルコース AUC_{720-840 min} は、本薬 0.1、0.3 及び 1 mg/kg 群でそれぞれ対照群と比較して有意に低下した。最高血漿中インスリン濃度について、1 回目の混合糖液負荷では 0.1 mg/kg 以上、2 回目の混合糖液負荷では 0.3 mg/kg 以上の本薬群において対照群と比較して有意に上昇した。血漿中 DPP-4 活性は、対照群、本薬 0.1、0.3 及び 1 mg/kg 群で、1 回目の混合糖液負荷 15 時間後まで投与前値の-5～2、41～53、59～80 及び 72～91 %阻害された。

iii) 血漿中活性型 GLP-1 濃度に対する作用 (4.2.1.1-12)

雄性 Zucker Fatty ラット (13 週齢、各 12 例/群) に絶食下で本薬 (0.01、0.1 及び 1 mg/kg) 又は溶媒⁷が単回経口投与され、その 15 分後に混合糖液⁹ (3.5 g/kg) が経口負荷された。混合糖液負荷 240 分後まで血漿中活性型 GLP-1 濃度、血糖値、血漿中インスリン濃度及び血漿中 DPP-4 活性が測定された結果、混合糖液負荷後の最高血漿中活性型 GLP-1 濃度 (糖負荷時からの変化量) は、0.1 mg/kg 以上の投与群で対照群と比較して有意に上昇した。また、混合糖液負荷後 120 分間のグルコース AUC_{0-120 min} は、0.1 mg/kg 以上の投与群で対照群と比較して有意に低下し、最高血漿中インスリン濃度は 0.1 mg/kg 以上の投与群で対照群と比較して有意に上昇した。血漿中 DPP-4 活性は、対照群、本薬 0.01、0.1 及び 1 mg/kg 群で、混合糖液負荷 240 分後まで投与前値の-6～4、4～12、45～54 及び 84～91 %阻害された。

③ KK-A^y マウスにおける血糖上昇抑制作用 (4.2.1.1-13)

雄性 KK-A^y マウス (11 週齢、各 12 例/群) に絶食下で本薬 (0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/kg) 又は溶媒⁷が単回経口投与され、その 30 分後に OGTT が行われた。OGTT 240 分後まで血糖値が経時的に測定された結果、OGTT 後 60 分間のグルコース AUC_{0-60 min} は、本薬 0.3 mg/kg 以上の投与群で対照群と比較して有意に低下した。また、OGTT 240 分後における血漿中 DPP-4 活性が測定された結果、本薬 0.3 mg/kg 以上の投与群で対照群と比較して有意に低下し、対照群、本薬 0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/kg 群で投与前値の 5.58±2.65 (平均値±標準誤差、以下同様)、9.92±2.37、16.58±3.30、32.05±2.72、52.88±2.51 及び 70.37±1.22 %阻害された。

⁹ スターチ：スクロース：ラクトース=6：3：1

(2) 副次的薬理試験

1) DPP-4 類縁酵素に対する選択性 (4.2.1.2-1)

DPP-4 類縁酵素 (DPP-8、DPP-9 及び線維芽細胞活性化タンパク (fibroblast activation protein)、以下同順) に対する本薬及び本薬の主代謝物である M1¹⁰ の阻害作用が検討された。その結果、DPP-4 類縁酵素に対する IC₅₀ 値とその 95 %信頼区間は本薬ではそれぞれ 0.189 [0.134, 0.267]、0.150 [0.132, 0.170] 及び >10 µM、M1 ではそれぞれ 6.96 [5.37, 9.01]、2.72 [2.44, 3.03] 及び >10 µM であった。なお、その他の DPP-4 類縁酵素に対する本薬の作用は検討されなかった。

2) 種々の酵素及び受容体等に対する作用 (4.2.1.2-2、4.2.1.2-3)

174 種類の酵素、164 種類の受容体、イオンチャネル及び輸送体に本薬 10 µM が処置され、本薬の酵素阻害作用又はリガンド結合阻害作用が検討された結果、ヒスタミン H₁ 受容体及びシグマ 1 受容体に対し、それぞれ 90 及び 67 % の結合阻害作用がみられたが、その他については DPP-4 を除いて 50 % を超える影響を示すものはなかった。また、ヒスタミン H₁ 受容体及びシグマ 1 受容体に対するリガンド結合阻害作用が検討された結果、本薬の IC₅₀ 値とその 95 %信頼区間はそれぞれ 0.775 [0.304, 1.98] µM (0.331 µg/mL) 及び 16.2 [6.88, 38.2] µM であった。さらに、本薬の主代謝物である M1¹⁰ (10 µM) について、同様の検討が行われた結果、ヒスタミン H₁ 受容体に対して 59 % の結合阻害作用がみられ、その IC₅₀ 値とその 95 %信頼区間は 5.19 [1.80, 14.9] µM (2.297 µg/mL) であった。本薬及び M1 のヒスタミン H₁ 受容体に対する IC₅₀ 値は、国内の最大臨床用量 (40 mg/日) を日本人に投与したときの血漿中の本薬非結合型濃度の C_{max} 0.095 µg/mL¹¹、M1 の C_{max} 0.078 µg/mL¹² (総濃度) のそれぞれ 3.5 及び 29 倍であることから、臨床においてヒスタミン H₁ 受容体が関与する作用が発現する可能性は低いとしている。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3-1～4.2.1.3-6)

雄性ラット (各 6 例/群) に本薬 (1、10 及び 100 mg/kg) 又は溶媒¹³ が単回経口投与され、投与前、投与 1、2、4 及び 8 時間後に Irwin 変法を用いて一般症状及び行動が観察された結果、本薬 100 mg/kg まで一般症状及び行動に影響は認められなかった。

その他、同一の用量で雄性ラット (各 16 例/群) に本薬又は溶媒¹³ が単回経口投与され、投与 8 時間後まで自発運動量が測定された。また、同一の用量で雄性ラット (各 8 例/群) に単回経口投与され、投与 30 分後に、電撃誘発痙攣及びペンチレンテトラゾール誘発痙攣

¹⁰ M1 はトリフルオロ酢酸塩水和物を用いて検討された。

¹¹ 日本人健康成人男性に国内の最大臨床用量 (40 mg/日) を単回経口投与した際の血漿中濃度データ (3000-A1 試験、5.3.3.1-1) に基づきシミュレーションにより定常状態における C_{max} (総濃度) を推定し、ヒト血漿における *in vitro* 血漿蛋白結合率 (4.2.2.3-5) より算出。

¹² 白人健康成人男性を対象とした単回経口投与によるマスバランス試験 (MP-513-E08 試験、5.3.3.1-5) における M1 の本薬に対する血漿中放射能比より、日本人に国内の最大臨床用量 (40 mg/日) を投与した際の定常状態における M1 の C_{max} (総濃度) を推定。

¹³ 0.5 % カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液

に対する影響が検討された。さらに、同一の用量で雄性ラット（各 8 例/群）に単回経口投与され、投与前、投与 1、2、4 及び 8 時間後に回転棒法を用いて協調運動が検討された。また、同一用量で雄性ラット（各 8 例/群）に単回経口投与され、投与前、投与 1、2、4 及び 8 時間後に直腸温が測定された。それらの結果、本薬は 100 mg/kg までこれらに影響を及ぼさなかった。

なお、本薬 100 mg/kg 投与時の血漿中本薬非結合型濃度の C_{\max} は 6.62 $\mu\text{g/mL}$ ¹⁴であり、国内の最大臨床用量（40 mg/日）を日本人に投与したときの血漿中本薬非結合型濃度の C_{\max} 0.095 $\mu\text{g/mL}$ ¹¹ の 70 倍である。

2) 心血管系に及ぼす影響

① *In vitro* 試験 (4.2.1.3-7~4.2.1.3-9)

hERG チャンネルを安定発現させた HEK293 細胞を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬（1、10 及び 100 μM ）及び M1¹⁰（30 及び 100 μM ）の作用が検討された。その結果、本薬は hERG カリウム電流を濃度依存的に低下させ、本薬 10 及び 100 μM において対照¹⁵と比較して有意に阻害した（本薬 1、10 及び 100 μM において、それぞれ対照と比較して 22.6、75.9 及び 95.9 %の阻害率）（ IC_{50} 値：3.45 μM （1.47 $\mu\text{g/mL}$ ））。また、M1 の 30 及び 100 μM において、それぞれ対照¹⁶と比較して 2.0 及び 19.0 %の阻害率であり、100 μM において有意な阻害が認められた（ IC_{50} 値：100 μM 以上）。

さらに、モルモット心室乳頭筋を用いて活動電位持続時間（以下、「APD」）に対する本薬（1、10 及び 100 μM ）又は溶媒¹⁵の作用が検討された結果、静止膜電位、活動電位振幅及び最大立ち上がり速度に影響はみられなかったが、本薬 10 μM から APD が濃度依存的かつ対照と比較して有意に延長した。

② *In vivo* 試験 (4.2.1.3-10、4.2.1.3-11 (参考))

雄性サル（4 例）に本薬（3、10 及び 30 mg/kg）又は溶媒¹³が 6 日間の間隔で低用量から単回経口投与され、投与前、投与 0.5、1、2、4 及び 6 時間後における血圧、心拍数及び心電図（PR、QRS、QT 及び QTc）に対する作用が検討された。その結果、血圧及び心拍数について、対照群と比較して本薬 30 mg/kg まで影響はみられなかったが、心電図については、本薬 30 mg/kg 投与により対照群と比較して有意な QT 及び QTc¹⁷間隔延長がみられた。

麻酔下雄性イヌ（3 例）に本薬（1、2 及び 7 mg/kg）が 30 分間隔で低用量から静脈内投与された結果、本薬 7 mg/kg 投与により投与前値と比較して有意な QTc¹⁷間隔延長がみられた。

3) 呼吸器系に及ぼす影響 (4.2.1.3-12)

¹⁴ ラットを用いた 13 週間経口投与毒性試験（4.2.3.2-3）及び *in vitro* 血漿蛋白結合率（4.2.2.3-5）より推定。

¹⁵ 蒸留水

¹⁶ 0.1 %ジメチルスルホキシド

¹⁷ Bazett の補正式を用いて算出。

雄性ラット（各 8 例/群）に本薬（1、10 及び 100 mg/kg）又は溶媒¹³が単回経口投与され、投与前、投与 1、2、4 及び 8 時間後における呼吸数、一回換気量及び分時換気量に対する作用が検討された。その結果、本薬は 100 mg/kg まで呼吸数、一回換気量及び分時換気量に影響を及ぼさなかった。なお、本薬 100 mg/kg 投与時の血漿中本薬非結合型濃度の C_{\max} は 6.62 $\mu\text{g/mL}$ ¹⁴ であり、国内の最大臨床用量（40 mg/日）を日本人に投与したときの血漿中の本薬非結合型濃度の C_{\max} 0.095 $\mu\text{g/mL}$ ¹¹ の 70 倍である。

4) 腎/泌尿器系に及ぼす影響（4.2.1.3-13）

雄性ラット（各 8 例/群）に本薬（1、10 及び 100 mg/kg）又は溶媒¹³が単回経口投与され、投与 4 時間後まで 1 時間毎に尿量及び尿中電解質（Na、Ca 及び Cl イオン）排泄量に対する作用が検討された。その結果、本薬は 100 mg/kg の用量まで尿量及び尿中電解質排泄量に影響を及ぼさなかった。なお、本薬 100 mg/kg 投与時の血漿中本薬非結合型濃度 C_{\max} は 6.62 $\mu\text{g/mL}$ ¹⁴ であり、国内の最大臨床用量（40 mg/日）を日本人に投与したときの血漿中の本薬非結合型濃度の C_{\max} 0.095 $\mu\text{g/mL}$ ¹¹ の 70 倍である。

5) 胃腸管系に及ぼす影響（4.2.1.3-14）

雄性ラット（各 10 例/群）に本薬（1、10 及び 100 mg/kg）又は溶媒¹³が単回経口投与され、胃排出率に対する作用が検討された。その結果、胃排出率は本薬 100 mg/kg 投与により対照群と比較して 95 %低下した。なお、無作用量である本薬 10 mg/kg 投与時の血漿中本薬非結合型濃度は 0.990 $\mu\text{g/mL}$ ¹⁴ であり、国内の最大臨床用量（40 mg/日）を日本人に投与したときの血漿中の本薬非結合型濃度の C_{\max} 0.095 $\mu\text{g/mL}$ ¹¹ の 10 倍である。

<審査の概略>

(1) 本薬の有効性について

機構は、本薬の効力を検討した試験が単回投与のみで実施されたことを踏まえ、本薬の DPP-4 阻害作用、薬力学的作用（血糖パラメータ等）及び血漿中本薬濃度との関係等を説明した上で、本薬の臨床における用法の妥当性を含めた反復投与時の有効性について詳細に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。反復投与により本薬の効力を検討した試験として、1 日 1 回 2 週間反復投与する試験を予備検討として実施した。当該試験では投与 1 日目及び 14 日目に、絶食下の雄性 Zucker Fatty ラット（13 週齢、各 10 例/群）に本薬（0.3 及び 1 mg/kg）又は溶媒⁷が経口投与され、その 15 分後（1 回目）及び 12 時間 15 分後（2 回目）に混合糖液⁹（3.5 g/kg）が経口負荷された。投与 1 日目の混合糖液負荷では、いずれの用量においても、本薬は最高血漿中インスリン濃度を有意に上昇させ、1 回目及び 2 回目の混合糖液負荷後 120 分間のグルコース $\text{AUC}_{0-120 \text{ min}}$ を有意に低下させた。また、投与 14 日目の混合糖液負荷では、本薬は 1 回目の混合糖液負荷では有意ではないものの、2 回目の混合糖液負荷では最高血漿中インスリン濃度を有意に上昇させ、いずれの用量においても、1 回目及び 2 回目

の混合糖液負荷後 120 分間のグルコース AUC_{0-120 min} を有意に低下させた。したがって、本薬を反復投与することにより血糖上昇抑制作用が示された。なお、投与 1 日目及び 14 日目のいずれも、1 回目の混合糖液負荷 15 時間後まで、本薬は血漿中 DPP-4 活性を持続的に 40 % 以上阻害した。効力を裏付ける試験 (4.2.1.1-10~12) において、対照群と比較して有意な効果がみられた最低用量ではいずれも血漿中 DPP-4 阻害率は約 40 % 程度であったことから、血漿中 DPP-4 阻害率が少なくとも 40 % 以上であれば血漿中活性型 GLP-1 濃度の上昇及び血糖降下作用が期待できると考える。また、Zucker Fatty ラットにおける持続的な DPP-4 阻害作用 (1 回目の混合糖液負荷 15 時間後まで 40 % 以上の阻害) 及び血糖上昇抑制作用が本薬 0.1 mg/kg 以上の投与において認められ (4.2.1.1-11)、本薬 0.1 mg/kg の投与 12 時間後の血漿中本薬濃度は 10.12 ng/mL (4.2.2.2-2) であり、ラット血漿中活性型 GLP-1 の分解抑制作用を検討した *in vitro* 試験 (4.2.1.1-7) において、30 nM (12.8 ng/mL) 以上の本薬濃度で GLP-1 分解抑制作用は最大かつ同程度となった。

以上より、約 10 ng/mL 以上の血漿中本薬濃度が持続すれば DPP-4 阻害作用に基づく GLP-1 分解抑制作用が持続し、血糖降下作用を示すものと考ええる。

本剤 20 mg をヒトに反復投与したときの定常状態における投与 24 時間後の DPP-4 阻害率及び血漿中本薬濃度は 61.8 % 及び 28.83 ng/mL であり (3000-A12 試験)、非臨床試験から血糖降下作用が期待される血漿中本薬濃度を上回っており、また、朝、昼、夕食後のいずれにおいても血糖降下作用が認められている。したがって、本薬の 1 日 1 回 20 mg という用法・用量は、非臨床試験結果から示唆された薬力学的作用を示す条件と合致しており、妥当と考える。

機構は、薬力学的作用と血漿中本薬濃度の関係に関する申請者の考察はある程度理解するものの、非臨床試験において本薬投与 24 時間後までの血糖降下作用の持続性及び本薬を 1 日 1 回反復投与したときの HbA1c を指標とした効果については検討されていないことから、本薬の用法の妥当性を含めた反復投与時の有効性については臨床の項において引き続き検討したいと考える (ヒトにおける有効性については「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 有効性について 1) 単独療法の有効性及び (5) 用法・用量について 1) 用法」の項を参照)。

(2) 心血管系に対する影響について

機構は、本薬は *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験において QTc 間隔延長を示唆する作用がみられていることから、ヒトに投与したときの安全性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の hERG 電流抑制に対する IC₅₀ 値は 3.45 µM (1.47 µg/mL) であり、また、モルモット心室乳頭筋では本薬 10 µM (4.27 µg/mL) で活動電位持続時間の延長、サルテレメトリー試験においては本薬 30 mg/kg 投与 (推定血漿中本薬非結合型濃度 (4.50 µg/mL)¹⁸) により QTc 間隔延長が認められた。国内の最大臨床用量 (40 mg/日) を

¹⁸ サルを用いた 52 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-8) 及び *in vitro* 血漿蛋白結合率 (4.2.2.3-5) より推定。

日本人に投与したときの血漿中の本薬非結合型濃度の C_{\max} は $0.095 \mu\text{g/mL}$ ¹¹ と推定され、本薬の hERG 電流に対する IC_{50} 値は当該非結合型濃度の 15 倍、モルモット心室乳頭筋での無作用量である本薬 $1 \mu\text{M}$ ($0.427 \mu\text{g/mL}$) は当該非結合型濃度の 4 倍であった。また、サルテメトリー試験における無作用量である本薬 10 mg/kg 投与時の血漿中本薬非結合型濃度は $1.67 \mu\text{g/mL}$ ¹⁸ と推定され、ヒトにおける非結合型濃度の 17 倍であった。さらに、ヒトにおける主要代謝物である M1 の hERG 電流抑制作用は $100 \mu\text{M}$ ($44.26 \mu\text{g/mL}$) で 19.0 %と、本薬と比較して非常に弱く、ヒトに本剤 40 mg を投与したときの M1 の C_{\max} (総濃度) は $0.078 \mu\text{g/mL}$ ¹² と推定されることから、M1 による QTc 間隔延長のリスクは極めて低いと考える。

これらに加えて、Thorough QT/QTc 試験では本剤 160 mg を投与したときの t_{\max} 付近においてのみ QTc 間隔延長が認められ、本剤 40 mg の投与では臨床的に意義のある QTc 間隔延長は認められていない（「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要 (6) 薬力学試験」の項を参照）。

以上より、本剤 1 日 40 mg までの投与において、QTc 間隔延長が問題となる可能性は低いと考える。

機構は、非臨床 *in vitro* 及び *in vivo* 試験において、一貫して QTc 間隔延長を示唆する作用が認められていることから、本薬の心血管系に対する影響については、臨床の項において引き続き検討したいと考える（「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (3) 本剤の QTc 間隔延長作用について」並びに「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 6) 心血管系リスク及び 7) QTc 間隔延長及び催不整脈リスクについて」の項を参照）。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬又は本薬の ^{14}C 標識体をラット及びサルに静脈内又は経口投与したときの薬物動態が検討された。また、毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づく反復投与時の薬物動態も検討された。血漿中本薬未変化体濃度、代謝物 (M1 及び M2) 及び立体異性体濃度の測定には、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法が用いられ、血漿中本薬未変化体濃度の定量下限は 0.5 又は 10 ng/mL 、代謝物 (M1 及び M2) 濃度の定量下限はそれぞれ 10 及び 5 ng/mL 、立体異性体の定量下限は 1 ng/mL であった。生体試料中の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター (LSC) 法又は全身オートラジオグラフィー法が用いられた。代謝物の分析¹⁹には放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィー (HPLC-RI) 法が用いられた。以下に主な試験の成績を記述する。なお、薬物動態試験における本薬の用量、試料中本薬未変化体及び代謝物濃度は、すべてフリー体換算値にて表記した。

¹⁹ *In vivo* 又は *in vitro* 試料中代謝物は、四重極質量分析計、四重極 - 飛行時間型質量分析計又はイオントラップ質量分析計を用いて標準品との比較により同定された。

(1) 吸収 (4.2.2.2-1～4.2.2.2-9)

雄性ラット及び雄性サルに本薬を単回静脈内又は単回経口投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表3のとおりであった。

表3 単回投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

動物種 (例数)	投与 経路	用量 (mg/kg)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	CL_{tot} (mL/h/kg)	V_{ss} (L/kg)	BA (%)
ラット (n=4)	i.v.	0.3	—	—	14.23±6.30	320.76±35.69	943.24±95.45	8.906±3.287	—
		0.1	0.88±0.25	5.48±2.94	15.84±2.32	91.81±24.07	—	—	85.9
	p.o.	0.3	0.75±0.29	20.65±6.58	8.97±1.64	202.12±29.59	—	—	63.0
		1	0.75±0.29	152.41±46.60	8.43±1.75	672.94±99.32	—	—	62.9
サル (n=4)	i.v.	0.3	—	—	23.12±8.78	1074.91±196.70	286.40±53.57	4.802±1.347	—
		0.1	0.50±0.00	28.27±5.30	18.86±2.46	295.44±66.17	—	—	83.2±16.7
	p.o.	0.3	1.38±1.11	85.13±28.61	15.24±4.59	613.16±75.83	—	—	57.6±5.3
		1	0.88±0.25	273.54±70.41	16.11±1.77	1571.64±250.84	—	—	44.1±2.6

平均値±標準偏差、—：算出せず

t_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、 C_{max} ：最高血漿中濃度、 $t_{1/2}$ ：半減期、 $AUC_{0-\infty}$ ：血漿中濃度-時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、 CL_{tot} ：全身クリアランス、 V_{ss} ：定常状態における分布容積、BA：バイオアベイラビリティ（ラットのBAは静脈内投与群の $AUC_{0-\infty}$ の平均値と経口投与時の各用量の $AUC_{0-\infty}$ の平均値から算出）

雄性ラット（4例）及び雄性サル（4例）に本薬の ^{14}C 標識体を単回経口（1 mg/kg）及び単回静脈内投与（1 mg/kg）したときの総放射能の $AUC_{0-\infty}$ 比から算出した吸収率（平均値±標準偏差、以下同様）は、ラットで79.0±6.5 %、サルで71.0±7.4 %であった。

雄性Zucker Fattyラット（各4例/群）に本薬0.1及び1 mg/kgを単回経口投与したときの C_{max} は11.69±2.86及び307.55±155.60 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は312.26±55.11及び2523.21±273.67 ng·h/mL、 t_{max} は9.00±2.00及び1.00±0.00時間、 $t_{1/2}$ は13.96±1.96及び8.39±0.92時間であった。

雄性ラット（4例）に本薬の ^{14}C 標識体1 mg/kgを1日1回14日間反復経口投与したときの投与1日目及び14日目の C_{max} は67.5±9.9及び160.1±65.2 ng eq./mL、 $AUC_{0-\infty}$ は704.4±22.4及び1012.5±119.8 ng eq·h/mL、 t_{max} は1.9±1.3及び0.9±0.3時間、 $t_{1/2}$ は7.9±1.0及び13.3±1.4時間であり、血漿中放射能濃度は投与5日目以降に定常状態に達した。

雌雄ラット（10～150 mg/kg/日）及び雌雄サル（10～75/60 mg/kg/日）を用いた反復経口投与毒性試験²⁰において薬物動態が検討され、 AUC_{0-24h} から算出された累積係数は、ラット（投与13又は26週/初回投与）で1.5～2.2、サル（投与13、26又は52週/初回投与）で0.6～1.6であった。

雄性ラット（4例）に本薬1 mg/kgを単回経口投与し、血漿中本薬未変化体（2S4S体）及び立体異性体（2R4R体、2R4S体及び2S4R体）濃度を測定したとき、すべての測定時点においてそれら立体異性体は定量下限未満であった。

(2) 分布 (4.2.2.3-1～4.2.2.3-6)

雄性ラット（4例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体1 mg/kgを単回経口投与したときの放射能濃度は、大腸では投与12時間後、精巣、精巣上体及び盲腸では投与5時間後、その他の組織では投与0.5時間後に最高値を示した。消化管以外では腎臓及び肝臓で高い放射能が検出され、 $t_{1/2}$

²⁰ ラットを用いた26週間経口投与毒性試験（4.2.3.2-4）及びサルを用いた52週間経口投与毒性試験（4.2.3.2-8）

は 68.3 及び 69.0 時間であった。放射能濃度は最高値に達した後、大部分の組織において経時的に低下したが、投与 168 時間後においても腎臓、肝臓、小腸、脾臓、肺、精巣上体、胸腺、皮膚、腸間膜リンパ節、大腸、骨髄、顎下腺、副腎、盲腸、膵臓、褐色脂肪、前立腺、胃、大腿骨の順に高い放射能が検出され、腎臓では最高値の 13 %の放射能濃度であり、その他の組織は 3 %以下であった。また、すべての時点において腎臓では髄質への放射能の局在が認められた。雄性有色ラット(1 例/時点)に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後における放射能濃度は、眼球、腎臓、皮膚、肝臓の順に高く、眼球及び皮膚からの消失は他の組織より遅く、 $t_{1/2}$ は 290.3 及び 269.6 時間であった。DPP-4 活性を有する雄性ラット (1 例/時点) と DPP-4 活性が欠損している雄性ラット (1 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、DPP-4 活性を有するラットでは腎臓の髄質外帯に放射能分布が認められたが、DPP-4 活性が欠損しているラットでは、当該部位への顕著な放射能分布は認められなかった。雄性ラット (4 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、投与 21 日目の 0.5、5、12 及び 24 時間後の組織/血漿中放射能濃度比は、投与 14 日目の組織/血漿中放射能濃度比の 0.7~1.5 倍であった。

妊娠ラット (妊娠 18 日目、3 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、母体の血液、血漿、脳、心臓、肺、肝臓、副腎、腎臓、乳腺、卵巣及び胎盤の放射能濃度は投与 0.5 時間後に最高値を示したのに対し、子宮、羊水及び胎膜の放射能濃度は投与 5 時間後に最高値を示した。胎盤、羊水、胎膜の放射能濃度は投与 0.5 及び 5 時間後において、母体の血漿中放射能濃度の 1.7 及び 4.1 倍 (胎盤)、0.3 倍未満 (羊水)、3.1 倍及び 14.3 倍 (胎膜) であった。投与 0.5 及び 5 時間後における胎児の血液中放射能濃度は、母体の血液中放射能濃度の 0.15~0.31 倍であった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおける本薬の ^{14}C 標識体 (20~500 ng/mL) の血漿タンパク結合率 (平均値、限外濾過法) は、72.1~75.5、62.5~68.2、87.1~88.5、63.8~68.7 及び 74.9~79.3 % であった。マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル血液に本薬の ^{14}C 標識体 (20~500 ng/mL) を添加したときの血球移行率 (平均値) は、20.9~22.9、25.0~26.7、9.4~14.8、36.5~38.9 及び 25.5~27.2 % であった。雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与又は 1 日 1 回 21 日間反復経口投与 (各 4 例/時点) したとき、投与 24 時間後までの血球移行率 (平均値) は単回投与時で 26.6~35.7 % であり、反復投与時では投与 1、14 及び 21 日目で 19.2~21.0、7.8~57.3 及び 25.0~69.9 % であった (ヒトのデータについては、「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要 (1) ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照)。

(3) 代謝 (4.2.2.4-1~4.2.2.4-3)

本薬の ^{14}C 標識体投与後のラット及びサルの生体試料中又はサル肝ミクロソーム反応溶液中の代謝物 (M1、M2、M3、M4 及び M5) が同定された。

雄性ラット (4 例) に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0.5 及び 5 時間後における血漿中放射能に対する本薬未変化体の割合 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) は

86.7±6.4 及び 63.2±27.9 %、M1 の割合は投与 0.5 時間後で 3.8±0.9 %であり、投与 48 時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率は未変化体、M1、M2、M3、M4 及び M5 で 5.6±1.8、2.6±0.4、0.2±0.1、0.3±0.1、1.5±0.4 及び 0.4±0.0 %、糞中の累積排泄率は 9.3±1.0、1.9±0.4、1.0±0.2、1.0±0.3、5.5±1.0 及び 2.5±0.6 %、胆汁中の累積排泄率は 0.7±0.1、34.4±0.6、1.2±0.1、1.0±0.2、2.9±0.7 及び 2.6±0.8 %であった。

雄性サル（4 例）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 及び 5 時間後における血漿中放射能に対する本薬未変化体の割合は 45.5±8.0 及び 32.7±9.6 %、M1 の割合は 13.3±4.3 及び 10.0±4.4 %であり、投与 1 時間後における M2、M3、M4 及び M5 の割合は 1.1±1.0、1.0±0.4、2.1±0.4 及び 3.6±1.1 %、投与 48 時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率は未変化体、M1、M2、M3、M4 及び M5 で 2.7±0.6、9.7±2.0、1.2±0.3、1.7±0.3、2.1±0.5 及び 1.9±0.5 %、投与 72 時間後までの投与放射能に対する糞中の累積排泄率は未変化体、M2、M3、M4 及び M5 で 4.6±1.9、0.8±0.1、7.8±2.2、1.4±0.4 及び 1.3±0.6 %であった（ヒトのデータについては、「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要 (2) 健康成人における検討 3) マスバランス試験」の項を参照)。

(4) 排泄 (4.2.2.5-1～4.2.2.5-4)

雄性ラット（各 4 例）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内及び単回経口投与したとき、投与 168 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±標準偏差、以下同様）は 16.4±0.6 及び 16.2±2.0 %、糞中の累積排泄率は 77.9±1.8 及び 86.7±2.1 %、投与 168 時間後における屍体中放射能は投与放射能の 1.6±0.1 及び 1.8±0.2 %であり、投与 48 時間後までの投与放射能に対する胆汁中の累積排泄率は単回経口投与時で 69.1±4.9 %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}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの投与放射能に対する尿、糞及び胆汁中の累積排泄率は 8.2±1.4、21.7±2.2 及び 69.1±4.9 %であり、投与 48 時間後における屍体中放射能は投与放射能の 4.0±0.1 %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}C 標識体 1 mg/kg を経口投与したときの投与 8 時間後までに回収された胆汁を十二指腸内に投与した結果、投与 48 時間後までの投与放射能に対する尿、糞及び胆汁中の累積排泄率は 3.4±0.6、57.5±17.1 及び 10.9±3.2 %であり、投与 48 時間後における屍体中放射能は投与放射能の 13.3±4.7 %であった。

雄性ラット（4 例）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、投与 14 日目の 168 時間後までの投与放射能に対する尿及び糞中の累積排泄率は 12.7±1.5 及び 85.7±1.8 %であり、屍体中放射能は投与放射能の 0.2 %であった。

雄性サル（各 4 例）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内及び単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率は 31.1±2.3 及び 32.9±3.9 %であり、糞中の累積排泄率は 60.3±2.9 及び 66.5±3.5 %であった。

授乳ラット（分娩後 12 日目、3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0.5～24 時間後までの乳汁/血漿中放射能濃度比は 0.82～1.25 であり、 C_{\max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の乳汁/

血漿中放射能濃度比は0.92及び1.00であった。

<審査の概略>

機構は、雄性有色ラットにおける分布試験において眼球及び皮膚からの消失が他の組織よりも遅く、本薬のメラニン親和性が高いことが認められていることを踏まえ、本薬のヒトにおける安全性（特に日本人への長期投与時の眼及び皮膚に対する安全性）について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験において、600 mg/kg/日群（国内の最大臨床用量（40 mg/日）を日本人に投与したときの AUC_{0-24h}^{21} の 118.6～126.8 倍の曝露量）に本薬投与に起因すると考えられる眼又は皮膚の病理組織検査所見は認められなかった。また、サルを用いた 52 週間経口投与毒性試験において、75 mg/kg/日群（投与 46 日目以降は 60 mg/kg/日に減量、国内の最大臨床用量（40 mg/日）を日本人に投与したときの AUC_{0-24h}^{21} の 44.9～46.6 倍の曝露量）に眼科学的検査及び眼の病理組織検査の異常は認められなかった。一方、皮膚については、既承認の DPP-4 阻害薬と同様に体の末端部における壊死性の皮膚病変が認められたことから、本薬によるサルの皮膚毒性は類薬で認められている変化と同質と考えられるが、類薬と比較して、より高曝露条件下でのみ認められており、また、本薬及び類薬の臨床における成績から、皮膚毒性はサルに特異的である可能性が高いと考える。

日本人における眼及び皮膚に対する安全性については、国内臨床試験の統合解析（二重盲検比較試験：3000-A3～A7 試験、長期投与試験：3000-A6～A8 試験）結果を基に、「眼障害」及び「皮膚および皮下組織障害」の有害事象を検討した。

二重盲検比較試験における「眼障害」の有害事象の発現割合は、プラセボ群、2.5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ 1.9 %（8/428 例）、2.0 %（1/49 例）、4.7 %（6/129 例）、2.1 %（8/377 例）及び 5.5 %（7/128 例）であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象²²

（以下、「副作用」）は認められなかった。有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して、10 mg 群及び 40 mg 群でやや高かったものの、用量依存的に発現割合が増加する傾向はなかった。長期投与試験における「眼障害」の有害事象の発現割合は、単独療法群、スルホニル尿素系薬剤併用療法群及びチアゾリジン系薬剤併用療法群でそれぞれ 7.9 %（12/151 例）、11.8 %（33/280 例）及び 9.0 %（18/201 例）であり、副作用は認められなかった。「眼障害」の有害事象の発現時期別の発現割合は、いずれの投与群においても「0～84 日」、「85～168 日」、「169～252 日」及び「253～364 日」で同程度であり、発現時期に一定の傾向は認められず、投与期間に応じて発現割合が増加する傾向は認められなかった。

二重盲検比較試験における「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合は、プラセボ群、2.5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ 3.3 %（14/428 例）、4.1 %（2/49

²¹ 日本人健康成人男性に国内の最大臨床用量（40 mg）を単回経口投与した際の血漿中濃度データ（3000-A1 試験、5.3.3.1-1）に基づきシミュレーションにより定常状態における AUC_{0-24h} を推定（3628.1 ng・h/mL）。

²² 治験薬との因果関係は「関連なし」、「多分関連なし」、「関連あるかもしれない」、「関連あり」の 4 段階で判断され、「関連あるかもしれない」及び「関連あり」と判断された有害事象が副作用と定義された。

例)、7.8 % (10/129 例)、6.4 % (24/377 例) 及び 5.5 % (7/128 例) であり、副作用の発現割合は、プラセボ群、2.5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ 0.5 % (2/428 例)、0.0 % (0/49 例)、0.8 % (1/129 例)、1.3 % (5/377 例) 及び 0.0 % (0/128 例) であった。有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して、本剤群でやや高かったものの、用量依存的に発現割合が増加する傾向はなかった。長期投与試験における「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合は、単独療法群、スルホニル尿素系薬剤併用療法群及びチアゾリジン系薬剤併用療法群でそれぞれ 19.9 % (30/151 例)、16.8 % (47/280 例) 及び 13.9 % (28/201 例) であり、副作用の発現割合は、それぞれ 2.0 % (3/151 例)、0.7 % (2/280 例) 及び 3.0 % (6/201 例) であった。「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現時期別発現割合は、いずれの投与群においても「0～84 日」、「85～168 日」、「169～252 日」及び「253～364 日」で同程度であり、発現時期に一定の傾向は認められず、投与期間に応じて発現割合が増加する傾向は認められなかった。

以上のように、非臨床毒性試験ではメラニン親和性が高いことに関連して発現したと考えられる眼及び皮膚に関する毒性は認められず、また、国内臨床試験では用量依存的に眼及び皮膚に関連する有害事象の発現割合が増加する傾向、並びに本剤の投与期間に応じて有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかったことから、日本人 2 型糖尿病患者において、本薬のメラニン親和性に起因する安全上の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、非臨床試験及び国内臨床試験の結果より、本薬のメラニン親和性に起因する安全上の問題が生じる可能性は低いとする申請者の回答を了承した。しかしながら、既承認の DPP-4 阻害薬において皮膚関連の副作用が報告されていることを踏まえ、製造販売後に皮膚等に係る安全性に関して情報収集する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、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（抗原性試験、免疫毒性試験及び代謝物の毒性試験）が実施された。なお、代謝物のマウス小核試験を除く *in vivo* 試験は溶媒に 0.5 % カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液を用いた経口投与にて実施された。なお、毒性試験における本薬の用量、試料中本薬未変化体及び代謝物濃度は、すべてフリー体換算値にて表記した。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1、4.2.3.1-2)

ラット（Wistar 系、雌雄各 5 例/群）に本薬 0（溶媒）、1000 及び 2000 mg/kg を単回経口投与した試験では、2000 mg/kg 群の雄 1 例に円背位、反応性低下、呼吸緩徐等がみられ、投与 6 日後に瀕死期解剖されたため、ラットにおける概略の致死量は 2000 mg/kg と判断された (4.2.3.1-1)。カニクイザル（雌雄各 1 例）を用いた用量漸増経口投与試験では、本薬 1000 mg/kg の投与により嘔吐、流涎、閉眼（雌のみ）が認められ、本薬 2000 mg/kg の投与により投与 22 分後から激しい痙攣が雄で認められたため、投与 30 分後に瀕死期解剖された。以上より、カ

ニクイザルにおける概略の致死量は、2000 mg/kg と判断された。なお、2000 mg/kg が概略の致死量と判断されたため、雌への 2000 mg/kg の投与は実施されなかった (4.2.3.1-2)。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラットを用いた 2 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-2、参考資料)

ラット (Wistar 系、雌雄各 3 例/群) に本薬 0 (溶媒)、100、300 及び 1000 mg/kg/日が 2 週間反復経口投与された。1000 mg/kg/日群では投与 5 日目に全例が死亡又は瀕死期解剖され、300 mg/kg/日群では投与 7 日目から 14 日目までに雄 2 例及び雌全例が瀕死期解剖された。これらの動物では、食道及び前胃粘膜上皮の過形成、角化亢進、粘膜下における炎症細胞浸潤、腺胃壁細胞の消失、減少、腫脹、腸管粘膜の糜爛、粘膜上皮単細胞死、肝臓の肝細胞単細胞死、胆管増生、腎臓の髄質外帯尿管上皮の好塩基性化、肥大、脾臓の動脈周囲リンパ鞘 (PALS) 領域リンパ球の減少、骨髓の鬱血、泡沫状肺泡マクロファージ等が認められた。

2) ラットを用いた 13 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-3)

ラット (Wistar 系、主試験：雌雄各 12 例/群、トキシコキネティクス (TK) 試験：雌雄各 3 例/群) に本薬 0 (溶媒)、10、30、100 及び 200 mg/kg/日が 13 週間反復経口投与された (主試験)。また、対照、100 及び 200 mg/kg/日群では 4 週間の回復性試験が実施された (雌雄各 6 例/群)。200 mg/kg/日投与の主試験群の雄 3 例及び TK 試験群の雄 1 例が投与 12 日目から 19 日目までに瀕死期解剖された。一般状態の変化として、100 mg/kg/日群の雌で被毛粗造、200 mg/kg/日群で立毛、脱毛、消瘦等がみられ、200 mg/kg/日群の雄では体重増加抑制も認められた。血液検査では、30 mg/kg/日以上群の雄で活性化部分トロンボプラスチン時間 (以下、「APTT」) の短縮 (雌では 200 mg/kg/日群のみ)、100 mg/kg/日群で血小板数の低値 (雄)、200 mg/kg/日群で赤血球系パラメータの変動 (赤血球数の高値 (雌)、網状赤血球比率の高値 (雄)、ヘマトクリット値の低値 (雄)、平均赤血球容積の低値、小赤血球の発現例数増加等)、白血球数 (好中球、リンパ球、好塩基球、大型非染色球) の高値が認められた。血液化学検査では、血漿アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) (100 mg/kg/日以上群)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) (200 mg/kg/日群の雄) 及び無機リン濃度の高値 (100 mg/kg/日以上群の雄、30 mg/kg/日以上群の雌) 等が認められた。病理検査では、200 mg/kg/日群で肺及び副腎重量の高値、精巣上体、前立腺及び精嚢重量の低値がみられ、病理組織学的変化として 100 mg/kg/日以上群で肺泡マクロファージの集簇、200 mg/kg/日群で副腎皮質の炎症細胞浸潤や単細胞死、表皮の肥厚、腺胃壁細胞の減少や腫大、前胃粘膜上皮の過形成、十二指腸の絨毛肥厚、精巣の精細管萎縮、前立腺及び精嚢のコロイド減少等が認められたが、いずれの所見も 4 週間の回復期間に回復傾向を示した。以上より、本試験における無毒性量は、30 mg/kg/日と判断された。なお、13 週における 30 mg/kg/日群の AUC_{0-24h} は、雄で 41700 及び雌で 41400 ng・h/mL であり、それぞれ臨床曝露量²¹⁾の 11.5 及び 11.4 倍であった。

3) ラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-4)

ラット (Wistar 系、雌雄各 12 例/群) に本薬 0 (溶媒)、10、30 及び 150 mg/kg/日が 26 週間反復経口投与された。30 mg/kg/日以上群で白血球数 (好中球、リンパ球、好塩基球、単球、大型非染色球) 及び血漿無機リン濃度の高値、150 mg/kg/日群で、被毛粗造や立毛、体重増加抑制、赤血球数及び網状赤血球比率の高値、小赤血球の発現例数増加、血漿 ALT、AST 濃度の高値、血漿総タンパク質、アルブミン、総コレステロール及び中性脂肪濃度の低値、肺泡マクロファージの集簇、表皮の肥厚、精巣の精子細胞離出遅延等が認められた。以上より、本試験における無毒性量は、10 mg/kg/日と判断された。なお、26 週における 10 mg/kg/日群の AUC_{0-24h} は、雄で 14600 及び雌で 13600 ng·h/mL であり、それぞれ臨床曝露量²¹ の 4.0 及び 3.7 倍であった。

4) サルを用いた 4 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-6、参考資料)

カニクイザル (雌雄各 1 例/群) に本薬 0 (溶媒)、60、100 及び 300 mg/kg/日が 4 週間反復経口投与された。300 mg/kg/日群の雌雄で、一般状態の悪化 (円背位、振戦、眼球陥凹等) がみられたため、投与 14 日目に瀕死期解剖された。当該動物では、胃で壁細胞消失、粘膜上皮細胞の単細胞死、腸管で腺腔拡張、粘膜の細胞分裂増加、腎臓で皮質尿細管上皮の空胞化、腎盂、尿管、膀胱で移行上皮の空胞化、単細胞死等が認められた。100 mg/kg/日群では、300 mg/kg/日群と同様の所見が胃、腎臓、腎盂、尿管及び膀胱に認められた。

5) サルを用いた 13 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-7)

カニクイザル (雌雄各 3 又は 5 例/群) に本薬 0 (溶媒)、10、30 及び 100 mg/kg/日が 13 週間反復経口投与された。100 mg/kg/日群の雄 2 例で、尾及び耳介端部の皮膚に表皮剥脱が認められたため、安楽死解剖又は休養された。また、同群の雌 1 例は、投与 68 日目の投与直後に重度の流涎、あえぎ呼吸、痙攣を呈して死亡した。当該動物は前日まで急性症状を呈していなかったことから、本薬の毒性に起因した死亡ではないと判断された。100 mg/kg/日群では、心電図検査で QT 及び QTc 間隔延長、血液化学検査で血漿総コレステロール濃度の低値、病理組織検査で皮膚症状のみられた雄 2 例では創傷部位の皮膚の壊死、潰瘍等がみられ、その他の動物では胸腺退縮/萎縮が認められた。以上より、本試験における無毒性量は、30 mg/kg/日と判断された。なお、13 週における 30 mg/kg/日群の AUC_{0-24h} は、雄で 51544 及び雌で 47339 ng·h/mL であり、それぞれ臨床曝露量²¹ の 14.2 及び 13.0 倍であった。

6) サルを用いた 52 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-8)

カニクイザル (雌雄各 4 例/群) に本薬 0 (溶媒)、10、30 及び 75 mg/kg/日が 52 週間反復経口投与された。また、対照及び 75 mg/kg/日群では 6 週間の回復性試験が実施された (雌雄各 2 例/群)。75 mg/kg/日群の雄 1 例及び雌 2 例では、耳介、尾等に壊死性の皮膚症状がみ

られたため、投与 40 日目以降に休薬・減量された²³。同群のその他の動物については、投与 46 日目以降は 60 mg/kg/日に減量された。休薬の必要な皮膚症状が認められた 75 mg/kg/日群の動物では血漿 AST、 β 及び γ -グロブリン濃度の高値、並びに血漿総コレステロール、無機リン及びアルブミン濃度の低値が認められ、病理組織検査では皮膚病変部における炎症細胞浸潤、潰瘍、表皮過形成等、並びに腰部リンパ節における濾胞及び傍皮質の細胞密度増加等が認められた。また、75 mg/kg/日群では QTc 間隔延長も認められた。以上より、本試験における無毒性量は、30 mg/kg/日と判断された。なお、52 週における 30 mg/kg 群の AUC_{0-24 h} は、雄で 89500 及び雌で 51500 ng・h/mL であり、それぞれ臨床曝露量²¹の 24.7 及び 14.2 倍であった。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2、4.2.3.3.2-1、4.2.3.3.2-2)

細菌を用いた復帰突然変異試験、ラットを用いた経口投与による骨髓小核試験及び肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験では、本薬の遺伝毒性は陰性と判断された。ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では、代謝活性化系非存在下の 6 時間処理により、2250 及び 2500 μ g/mL の濃度で構造異常細胞の出現頻度の増加が認められたが、当該濃度における細胞増殖指数はそれぞれ 29 及び 19 %であったため、細胞毒性に起因した二次的変化と考察されている。以上より、本薬は遺伝毒性を有しないと判断された。

(4) がん原性試験

1) ラットを用いた 104 週間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-1)

ラット (Wistar 系、雌雄各 55 例/群) に本薬 0 (溶媒)、10、25 及び 75 mg/kg/日 (雄)、若しくは本薬 0 (溶媒)、10、30 及び 100 mg/kg/日 (雌) が 104 週間反復経口投与された。本薬投与による腫瘍性病変の増加は認められず、対照群と比較して雄の 75 mg/kg/日及び雌の 100 mg/kg/日群では下垂体前葉腺腫及び乳腺線維腺腫 (雌のみ) の発現例数の減少が認められた。非腫瘍性病変として、雄の 25 mg/kg/日以上群で腎乳頭及び腎盂上皮の鉍質沈着、雌の 30 mg/kg/日以上群で胸腺上皮の過形成、雄の 75 mg/kg/日及び雌の 100 mg/kg/日群で泡沫状肺泡マクロファージの発現例数の増加が認められ、雌の 100 mg/kg/日群では尿細管円柱及び慢性進行性腎症の発現頻度増加も認められた。以上より、腫瘍性変化に関する無毒性量は、雄で 75 mg/kg/日、雌で 100 mg/kg/日、非腫瘍性変化に関する無毒性量は、雌雄ともに 10 mg/kg/日と判断された。なお、52 週における 10 mg/kg/日群の AUC_{0-24 h} は雄で 17400 及び雌で 16100 ng・h/mL、75 mg/kg/日群の AUC_{0-24 h} は 237000 ng・h/mL 及び 100 mg/kg/日群の

²³ 雄 1 例 (動物番号 579) には、投与 39 日目まで本薬 75 mg/kg/日を投与、投与 40 日目から 57 日目まで休薬、皮膚症状が回復した投与 58 日目以降は本薬 60 mg/kg/日を投与された。雌 2 例については、動物番号 580 には、投与 39 日目まで本薬 75 mg/kg/日を投与、投与 40 日目から 66 日目まで休薬、皮膚症状が回復した投与 67 日目から 78 日目まで本薬 60 mg/kg/日を投与、投与 79 日目から 224 日目まで休薬、投与 225 日目から 254 日目まで本薬 45 mg/kg/日を投与、動物番号 582 には、投与 39 日目まで本薬 75 mg/kg/日を投与、投与 40 日目から 62 日目まで休薬、皮膚症状が回復した投与 63 日目から 80 日目まで本薬 60 mg/kg/日を投与、投与 81 日目から 210 日目まで休薬、投与 211 日目から 254 日目まで本薬 45 mg/kg/日を投与した後、投与 254 日目に安楽死解剖した。

AUC_{0-24 h}は278000 ng・h/mLであり、それぞれ臨床曝露量²¹の4.8、4.4、65.3及び76.6倍であった。

2) CB6F1-nonTg rasH2 マウスを用いた4週間経口投与用量設定試験 (4.2.3.4.2-2)

CB6F1-nonTg rasH2 マウス（雌雄各10例/群）に本薬0（溶媒）、300、600及び1000 mg/kg/日が4週間反復経口投与された。600 mg/kg/日以上以上の群では摂餌量減少、前胃の扁平上皮限局性過形成、肝臓のびまん性肝細胞肥大等、1000 mg/kg/日群では雌雄各1例が死亡し、自発運動の低下、精細管上皮変性等が認められた。以上より、本試験における最大耐量は、600 mg/kg/日と判断された。

3) CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いた26週間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.2-3)

CB6F1-Tg rasH2 マウス（雌雄各25例/群）に本薬0（溶媒）、20、60、200及び600 mg/kg/日が26週間反復経口投与された。本薬投与による死亡率の増加はみられず、200 mg/kg/日以上以上の群では体重増加量及び摂餌量の軽度の増加が認められた。本薬投与による腫瘍性病変の増加は認められなかった。非腫瘍性病変として、200 mg/kg/日以上以上の群で前胃扁平上皮の限局性過形成、600 mg/kg/日群で膀胱粘膜上皮のびまん性過形成、肝細胞のびまん性肥大、脾臓の髄外造血亢進、副腎束状帯細胞のびまん性空胞化、胆嚢粘膜上皮の限局性過形成が認められた。以上より、腫瘍性変化に関する無毒性量は600 mg/kg/日、非腫瘍性変化に関する無毒性量は60 mg/kg/日と判断された。なお、26週における60 mg/kg/日群のAUC_{0-24 h}は雄で20299及び雌で16025 ng・h/mL、600 mg/kg/日群のAUC_{0-24 h}は雄で430295及び雌で460010 ng・h/mLであり、それぞれ臨床曝露量²¹の5.6、4.4倍、118.6及び126.8倍であった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 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 (4.2.3.5.1-1、4.2.3.5.1-2)

雄ラット（Wistar系、22例/群）に本薬0（溶媒）、30、70及び150 mg/kg/日が交配前4週間、交配期間中、並びに交尾成立後の剖検前日まで（計66日間）反復経口投与された。150 mg/kg/日群では体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められ、生殖能への影響として膣栓数、着床数、精巣上体重量、精巣上体尾部精子数の低値、並びに異常精子率の高値が認められた。交尾率、授胎率、雄性生殖器重量及び組織学的検査、運動精子率に本薬投与による影響は認められず、雄動物の一般状態、生殖機能、初期胚発生に対する無毒性量は、いずれも70 mg/kg/日と判断された。

雌ラット（Wistar系、22例/群）に本薬0（溶媒）、30、100及び200 mg/kg/日が交配前2週から妊娠7日まで反復経口投与された。200 mg/kg/日群では、体重増加抑制が認められ（妊娠4～8日）、着床数の低値、早期胚死亡の高値、生存胚数の低値が認められた。性周期、交尾率、受胎率及び交尾所要日数に本薬投与による影響は認められず、雌動物の一般状態、生殖機能、初期胚発生に対する無毒性量は、いずれも100 mg/kg/日と判断された。

2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-2)

妊娠ラット (Wistar 系、20 例/群) に本薬 0 (溶媒)、10、30 及び 100 mg/kg/日が妊娠 6～17 日に反復経口投与され、妊娠 20 日に帝王切開され、胎児への影響が評価された。母動物の所見として、本薬投与群で軽度の体重増加抑制、100 mg/kg/日群で摂餌量減少が認められた。胚・胎児発生に関する所見として、100 mg/kg/日群で頸肋発現率の増加、胸骨分節及び中手骨の骨化数減少が認められたが、催奇形性及び胚致死作用は認められなかった。以上より、母動物の一般状態に対する無毒性量は 10 mg/kg/日未満、胚・胎児発生に対する無毒性量は 30 mg/kg/日と判断された。なお、10 mg/kg/日群の AUC_{0-24h} は 12400 ng・h/mL、30 mg/kg 群の AUC_{0-24h} は 41400 ng・h/mL であり²⁴、臨床曝露量²¹ の 3.4 及び 11.4 倍であった。

3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-4)

妊娠ウサギ (NZW 系、22 例/群) に本薬 0 (溶媒)、10、30 及び 60 mg/kg/日が妊娠 6～19 日に反復経口投与され、妊娠 29 日に帝王切開され、胎児への影響が評価された。母動物では本薬投与に起因した変化は認められなかった。胚・胎児発生に関する所見として、60 mg/kg/日群で第 5 胸骨分節の不完全骨化が認められたが、催奇形性及び胚致死作用は認められなかった。以上より、母動物に対する無毒性量は 60 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 30 mg/kg/日と判断された。なお、妊娠 19 日の 30 mg/kg/日群の AUC_{0-24h} は 61700 ng・h/mL、60 mg/kg/日群の AUC_{0-24h} は 176000 ng・h/mL であり、臨床曝露量²¹ の 17.0 及び 48.5 倍であった。

4) ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3-1)

雌ラット (Wistar 系、22 例/群) に本薬 0 (溶媒)、10、30 及び 100 mg/kg/日が妊娠 6 日から分娩後 20 日まで反復経口投与された。100 mg/kg/日群の母動物では哺育期間中に摂餌量の低値が認められたが、分娩、哺育状態、離乳時剖検所見に本薬投与による影響は認められなかった。F₁ 出生児では、100 mg/kg/日群で離乳前に体重増加抑制が認められたが、生存性、発育分化、機能発達、行動・学習、生殖能、剖検所見に本薬投与による影響は認められなかった。以上より、母動物の一般状態及び機能並びに F₁ 出生児に対する無毒性量は、いずれも 30 mg/kg/日と判断された。

(6) その他の毒性試験

1) 抗原性試験 (4.2.3.7.1-1)

モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー反応、感作モルモット血清を用いたモルモットの受身皮膚アナフィラキシー反応及び感作マウス血清を用いたラットの受身皮膚アナフィラキシー反応について、本薬はいずれの反応も陰性であり抗原性を有しないと判断された。

²⁴ ラットを用いた 13 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-3) において測定された投与 13 週時点でのデータ。

2) 免疫毒性試験 (4.2.3.7.2-1、4.2.3.7.2-2)

CD3 誘発 T リンパ球増殖能試験及びリンパ球混合培養試験が実施され、本薬はリンパ球の増殖に影響しないと判断された (4.2.3.7.2-1)。

ラット (Wistar 系、雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (溶媒)、10、30 及び 100 mg/kg/日を 4 週間反復経口投与した試験では、30 mg/kg/日以上以上の群でリンパ球数の高値を主体とした白血球数の高値、末梢血における CD45RA 陽性 B リンパ球数及び CD3 陽性 T リンパ球数の高値、CD26 陽性 B リンパ球比率の低値が認められた。また、脾臓では 30 mg/kg/日以上以上の群の雄で CD45RA 陽性 B リンパ球比率の高値、100 mg/kg/日群の雌で CD3 陽性 T リンパ球比率の低値も認められた。病理組織検査では、30 mg/kg/日以上以上の群で腸間膜リンパ節、下顎リンパ節及び腋窩リンパ節において傍皮質の細胞密度増加が認められた。プラーク形成応答試験では、プラーク形成に対する本薬の影響は認められなかった。血液検査や病理組織検査で本薬投与による影響が認められたが、いずれの変化も軽微であり、プラーク形成に本薬は影響しなかったため、本試験では本薬は免疫毒性を有しないと判断された (4.2.3.7.2-2)。

3) 代謝物の毒性試験 (4.2.3.7.5-1～4.2.3.7.5-6)

本薬のヒト代謝物のうち、マスバランス試験 (「4.臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要 (2) 健康成人における検討 3) マスバランス試験」の項を参照) において安全性評価が必要な基準を超えて検出された代謝物 M1 の安全性が検討された。

サルを用いた52週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-8)、CB6F1-Tg rasH2マウスを用いた26週間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.2-3) 及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-4) の無毒性量における M1 の AUC_{0-24h} はそれぞれ10.3～10.7、5.8～6.6及び8.0 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり、国内の最大臨床用量 (40 mg/日) を日本人に投与したときの M1 の AUC_{0-24h}^{25} のそれぞれ12～13倍、7～8倍及び10倍の曝露量に相当することから、代謝物の一般毒性及び胚・胎児発生毒性についての懸念は小さいと判断された。

また、代謝物M1及びM2の遺伝毒性について検討された。細菌を用いた復帰突然変異試験及び雄マウス (ICR系、5～6例/群) を用いた静脈内投与による骨髓小核試験では、M1及びM2の遺伝毒性は陰性と判断された (4.2.3.7.5-1、4.2.3.7.5-3、4.2.3.7.5-4、4.2.3.7.5-6)。ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では、M1及びM2は、それぞれ3750 $\mu\text{g/mL}$ 以上及び3500 $\mu\text{g/mL}$ で染色体構造異常細胞の発現頻度を有意に増加させた (4.2.3.7.5-2、4.2.3.7.5-5)。マウス小核試験におけるM1及びM2の投与直後の血漿中薬物濃度はそれぞれ520.3及び474.0 $\mu\text{g/mL}$ と推定されており、国内の最大臨床用量 (40 mg/日) を日本人に投与したときの C_{\max}^{25} のそれぞれ約6700及び118500倍まで曝露されていること、CB6F1-Tg rasH2マウスのがん原性試験 (4.2.3.4.2-3) におけるM1及びM2の AUC_{0-24h} はそれぞれ86.4～110.4及び2.2～2.6 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり、国内の最大臨床用量 (40 mg/日) を日本人に投与したときの AUC_{0-24h}^{25} の108～138

²⁵ 白人健康成人男性を対象とした単回経口投与によるマスバランス試験 (MP-513-E08 試験、5.3.3.1-5) における M1 及び M2 の本薬に対する血漿中放射能比より、日本人に国内の最大臨床用量 (40 mg/日) を投与した際の定常状態における M1 及び M2 の AUC_{0-24h} 及び C_{\max} を推定 (0.8 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 及び 0.078 $\mu\text{g/mL}$ (M1)、0.073 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 及び 0.004 $\mu\text{g/mL}$ (M2))。

倍及び30～35倍の曝露量に相当することを踏まえると、M1及びM2の遺伝毒性及びがん原性についての懸念は小さいと判断された。

4) 光安全性評価 (4.2.3.7.7-1、参考資料)

本薬は紫外可視光領域 (290～700 nm) に極大吸収を有さず、290 nm におけるモル吸光係数は低値であったため、光毒性試験は実施されていない。

<審査の概略>

(1) 消化管毒性について

機構は、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、食道や前胃における粘膜上皮過形成や角化亢進、胃における壁細胞の消失等の毒性所見が認められていることを踏まえ、当該所見の発現機序及びヒトへの安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。食道及び前胃粘膜の過形成やそれに伴う角化亢進は、様々な刺激に対する反応性変化としてみられ、特にびらんや潰瘍、炎症等の際に認められることが報告されている (真鍋淳、他、毒性病理組織学、日本毒性病理学会 2000; 153-167)。本薬の反復経口投与毒性試験において潰瘍等の明らかな傷害性変化は認められていないものの、ラットを用いた 2 週間経口投与毒性試験において前胃粘膜下に炎症細胞浸潤が認められていること、サルを用いた 4 週間経口投与毒性試験において胃粘膜上皮の単細胞死が認められていることから、高濃度の投与液を投与した際に、本薬は消化管粘膜に対する直接的な傷害作用を示すものと考えられる。ラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験では 30 mg/kg/日、サルを用いた 52 週間経口投与毒性試験では 75/60 mg/kg/日の投与において消化管の病理学的変化は認められておらず、当該用量における投与液濃度は 3 mg/mL 及び 15/12 mg/mL であった。ヒトに本剤 40 mg を 100 mL の水で服用した際の胃内薬物濃度 (0.4 mg/mL) は、毒性試験において消化管に病理学的変化を発現しなかった投与液濃度を下回ることから、ラット及びサルで認められた消化管粘膜の傷害がヒトにおいて問題となる可能性は低いと考える。

(2) 肺泡マクロファージの集簇について

機構は、ラットの反復投与毒性試験及びがん原性試験において、肺泡マクロファージの集簇や泡沫状肺泡マクロファージの発現例数の増加が認められていることを踏まえ、当該所見の発現機序及びヒトへの安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬がリン脂質症を誘発する化合物の特徴として知られている両親媒性カチオンの化学構造を有することを踏まえると、本薬の毒性試験で認められた肺泡マクロファージ及び泡沫状肺泡マクロファージは、本薬投与により誘発されたリン脂質症を捉えたものと考えられる。リン脂質症の毒性学的意義については、当該所見の発現に引き続いて器質的又は機能的な障害が認められる例もあるため、長期反復投与時の帰結を踏まえた上で考察すべきであると考えられている (Chatman LA, et al., *Toxicol Pathol*, 2009; 37: 997-1005)。本薬により誘発されたリン脂質症は、ラットを用いた 2 週間経口投与毒性試験で

は 100 mg/kg/日以上以上の群のみで認められていること、投与期間の長期化による発現用量の低下や発現臓器の拡大は認められていないこと、回復性が確認されていること、肺の組織傷害を示す所見や呼吸異常など肺の機能障害を示唆する一般状態の変化も認められていないことから、毒性学的には重篤なものではないと考える。また、サル及び CB6F1-Tg rasH2 マウスの経口投与毒性試験では、ラットを用いた 2 週間経口投与毒性試験において泡沫状肺胞マクロファージが認められた 100 mg/kg/日投与時の AUC_{0-24h} (130 µg·h/mL) より高い曝露量が得られているが、リン脂質症と考えられる肺の病理学的変化は認められていないことを踏まえると、当該変化に対するラットの感受性はサル及びマウスよりも高いと考えられる。さらに、ラットを用いた 104 週間経口投与がん原性試験における当該病変の無影響量は 30 mg/kg/日であり、当該用量における AUC_{0-24h} (71.4 µg·h/mL) は、臨床曝露量²¹と比較すると約 20 倍の安全域があるため、国内の最大臨床用量 (40 mg/日) を日本人に投与したときにリン脂質症と考えられる肺の病理学的変化がヒトで発現する可能性は低いと考える。

(3) サルの皮膚毒性について

機構は、サルで認められた皮膚毒性について、発現機序及びヒトへの安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。現在、国内又は海外で上市されている DPP-4 阻害薬のうち、ビルダグリブチン (国内上市済) 及びサキサグリブチン (国内未上市) ではカニクイザルへの反復投与によって、体の末端部に壊死性の皮膚毒性を誘発することが報告されている。本薬で認められた皮膚毒性はサルのみで認められたこと、体の末端部の皮膚における壊死性の病変として観察されたこと、病理組織学的には表皮の壊死、潰瘍、過形成及び炎症が認められたことから、ビルダグリブチンやサキサグリブチンによる皮膚毒性と類似していると考え。皮膚毒性の発現機序は明確になっていないが、DPP-8 又は DPP-9 の阻害に起因するという報告がある (ジャヌビア錠 25 mg/50 mg/100 mg 医薬品製造販売承認申請添付資料)。サルの皮膚毒性について、ビルダグリブチンやサキサグリブチンと比べて本薬は広い安全域を有すること、本薬の臨床試験において、壊死性の重篤な皮膚症状の発現及び皮膚関連副作用の発現割合の明確な増加は認められていないこと (「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 2) 皮膚および皮下組織障害 (過敏反応を含む)」の項を参照)、ビルダグリブチン及びサキサグリブチンでも臨床における皮膚毒性発現の報告はないこと^{26,27,28,29}から、皮膚毒性はサルに特異的である可能性が高いと考える。

機構は、(1) ~ (3) に対する申請者の回答を了承した。

²⁶ サキサグリブチン FDA 審査報告書 2009 Medical Review(s) (Application number: 22-350)

²⁷ Ligueros-Saylan M, *Diabetes Obes Metab*, 2010; 12: 495-509.

²⁸ Deacon CF, *Diabetes Obes Metab*, 2011; 13: 7-18.

²⁹ エクア錠 50 mg 医薬品製造販売承認申請添付資料

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本剤の臨床開発においては、5種類の製剤（2.5 mg 錠、10 mg 錠（組成比が異なる処方 A、B）、20 mg 錠、40 mg 錠）が使用され、国内臨床試験（評価資料）で使用された製剤³⁰の内訳は、表 4 のとおりであった。

表 4 国内臨床試験（評価資料）で使用された製剤

製剤	試験名（試験番号）
2.5 mg 錠	第 I 相単回投与試験（3000-A1 試験）、第 II 相探索的試験（3000-A3 試験）
10 mg 錠 （処方 A）	第 I 相反復投与試験（3000-A2 試験）
10 mg 錠 （処方 B）	生物学的同等性試験（3000-A9 試験） 臨床薬理試験（3000-A12 試験） 第 II 相探索的試験（3000-A3 試験）、第 II 相検証的試験（3000-A4 試験）
20 mg 錠 ^{a)}	食事の影響試験（3000-A13 試験） グリメピリドとの薬物相互作用試験（3000-A10 試験） ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験（3000-A11 試験） 生物学的同等性試験（3000-A9 試験） 臨床薬理試験（3000-A12 試験） 第 III 相二重盲検検証的試験（3000-A5 試験） スルホニル尿素系薬剤併用第 III 相試験（3000-A6 試験） チアゾリジン系薬剤併用第 III 相試験（3000-A7 試験） 第 III 相長期投与試験（3000-A8 試験）
40 mg 錠	第 I 相単回投与試験（3000-A1 試験）、第 I 相反復投与試験（3000-A2 試験） 第 II 相探索的試験（3000-A3 試験）、第 II 相検証的試験（3000-A4 試験）

a) 申請製剤

ヒト生体試料中の未変化体、M1 及び立体異性体³¹の定量には高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC/MS/MS）法が用いられ、定量下限はいずれも 1 ng/mL であった。ヒト生体試料中の代謝物分析には加速器質量分析（AMS）法又は液体シンチレーションカウンター（LSC）法が用いられた。

生物薬剤学に関する評価資料として、国内臨床試験（3000-A1、3000-A9 及び 3000-A13 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、海外臨床試験（MP-513-E01 試験）の成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) 食事の影響試験（5.3.1.1-1：3000-A13 試験<20 年 月～ 月>）

日本人健康成人男性（目標被験者数 14 例）を対象に、本剤単回経口投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するため、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、I 期及び II 期に、10 時間以上の絶食後（空腹時）又は朝食 10 分後（食後投

³⁰ 海外で実施された Thorough QT/QTc 試験（MP-513-A01 試験、評価資料）で使用された製剤は、10 mg 錠（処方 B）及び 40 mg 錠であった。

³¹ 3000-A1、MP-513-E01、3000-A2 及び MP-513-E02 試験における本薬の立体異性体（2R4R 体、2R4S 体及び 2S4R 体）の濃度を測定した結果、本薬が高濃度となった一部血漿試料では、2S4R 体のピークが本薬のピークの裾と重なり、立体異性体濃度を適切に評価できなかったことから、本薬濃度が高い血漿試料において 2S4R 体を検出する際には、血漿試料中本薬濃度に応じてブランク血漿を用いて 5 倍あるいは 25 倍に希釈して再測定を行ったため、定量下限は希釈しないときの定量下限である 1 ng/mL の他、5 あるいは 25 ng/mL と異なった。

与)に本剤 20 mg を単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 14 日間以上とされた。

総投与例数 14 例全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、空腹時及び食後投与における血漿中本薬未変化体の C_{\max} (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) は 236.2 ± 43.8 及び 187.5 ± 33.6 ng/mL、 $AUC_{0-72\text{ h}}$ は 1861.1 ± 148.1 及び 1814.6 ± 183.3 ng \cdot h/mL、 t_{\max} は 1.1 ± 0.4 及び 2.6 ± 1.1 時間、 $t_{1/2}$ は 27.8 ± 9.3 及び 28.3 ± 9.5 時間であった。 C_{\max} 及び $AUC_{0-72\text{ h}}$ の幾何平均比 (食後/空腹時) とその両側 90 %信頼区間は、0.80 [0.72, 0.88] 及び 0.97 [0.93, 1.02] であった。

安全性について、有害事象は認められなかった。バイタルサイン及び心電図において、特に問題となる変動は認められなかった。

(2) 生物学的同等性試験 (5.3.1.2-1 : 3000-A9 試験<20 年 月 月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数22例) を対象に、本剤10 mg錠 (処方B) と20 mg錠の生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検2群2期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、I期及びII期に、10 mg 錠 (処方B) 2 錠又は20 mg 錠 1 錠を絶食下に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 13 日間以上とされた。

総投与例数 22 例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち有害事象により治験を中止した 1 例を除く 21 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、血漿中本薬未変化体の C_{\max} 及び $AUC_{0-72\text{ h}}$ の幾何平均比 (20 mg 錠/10 mg 錠 (処方B)) とその両側 90 %信頼区間は、1.02 [0.97, 1.07] 及び 0.98 [0.96, 1.00] であり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成9年12月22日付 医薬審第487号 平成18年11月24日付 薬食審査発第1124004号により一部改正) における同等性の判定基準内であった。

安全性について、有害事象は 10 mg 錠 (処方B) 投与時に 2 例に 2 件 (インフルエンザ及びC-反応性蛋白増加) 認められ、このうち治験中止に至った有害事象は 1 例に 1 件 (インフルエンザ) 認められた。副作用は認められなかった。バイタルサイン及び心電図において、特に問題となる変動は認められなかった。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内臨床試験 7 試験 (3000-A1~A4、3000-A10~A12 試験) 及び海外臨床試験 1 試験 (MP-513-A01 試験)、参考資料として、海外臨床試験 9 試験 (MP-513-E01~E03、MP-513-E05、MP-513-E06、MP-513-E08~E11 試験) の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験の成績も提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) ヒト生体試料を用いた試験 (5.3.2.1-1、5.3.2.2-1~8)

ヒトにおける本薬の ^{14}C 標識体 (20~500 ng/mL) の血漿タンパク結合率 (平均値、限外濾過法) は、77.6~82.2 %であった。

ヒト血清アルブミン、ヒト γ -グロブリン及び α_1 -酸性糖タンパク溶液に本薬の ^{14}C 標識体を100 ng/mLの濃度となるように添加したときの結合率(平均値 \pm 標準偏差、限外濾過法)は、 73.7 ± 0.7 、 7.8 ± 0.6 及び $61.2\pm 1.8\%$ であった。

ヒト血液における本薬の ^{14}C 標識体(20~500 ng/mL)の血球移行率(平均値)は、22.8~25.6%であった。

ヒトCYP分子種(CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4)及びFMO分子種(FMO1、FMO3及びFMO5)の発現系ミクロソームを用いて本薬の ^{14}C 標識体の代謝を検討した結果、CYP3A4では主にM1が生成し、M3もわずかに生成した。CYP2D6ではM1及びM4がわずかに生成し、FMO1及びFMO3ではM1が生成した。その他のCYP及びFMO分子種では代謝物の生成は認められなかった。ヒト肝ミクロソームにおける本薬(10 $\mu\text{mol/L}$)の代謝はCYP3A4特異的阻害薬であるケトコナゾール(0.5 $\mu\text{mol/L}$)及びFMO特異的阻害薬であるメチマゾール(200 $\mu\text{mol/L}$)により47.0及び67.2%阻害され、CYP2D6特異的阻害薬であるキニジン(1 $\mu\text{mol/L}$)では阻害作用は認められなかった。

ヒトCYP分子種(CYP3A4)及びFMO分子種(FMO1及びFMO3)の発現系ミクロソームを用いて本薬の ^{14}C 標識体のM1への代謝クリアランスを検討した結果、CYP3A4、FMO1及びFMO3の代謝クリアランスは0.889 $\mu\text{L}/\text{pmol P450}/\text{min}$ 、0.260及び0.413 $\mu\text{L}/\text{pmol FMO}/\text{min}$ であった。

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬(5~500 $\mu\text{mol/L}$)及びM1(5~500 $\mu\text{mol/L}$)の各CYP分子種(CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C8/9、2C19、2D6、2E1及び3A4)及びFMOに対する阻害作用を検討した結果、CYP2D6、3A4及びFMO活性に対する本薬の IC_{50} は489.4、197.5及び467.2 $\mu\text{mol/L}$ であり、その他の分子種に対しては阻害作用は認められず($\text{IC}_{50}>500$ $\mu\text{mol/L}$)、M1はいずれの分子種に対しても阻害作用は認められなかった($\text{IC}_{50}>500$ $\mu\text{mol/L}$)。

ヒト初代培養肝細胞を用いて本薬(0.1~10 $\mu\text{mol/L}$)のCYP1A2及び3A4に対する誘導能を検討した結果、CYP1A2及び3A4のmRNA発現量及びそれぞれの代謝活性は溶媒対照(0.1%精製水)の2倍未満であり、陽性対照であるオメプラゾール及びリファンピシンの誘導倍率の10%未満であった。

ヒトのP-gpを発現させたブタ腎上皮細胞由来LLC-PK1細胞を用いて、本薬の ^{14}C 標識体(1及び10 $\mu\text{mol/L}$)の経細胞輸送を検討した結果、対照であるマンニトール及びジゴキシンでは、コントロール細胞で補正した頂上側から基底側(A \rightarrow B)及び基底側から頂上側(B \rightarrow A)の透過係数比(B \rightarrow A/A \rightarrow B)は0.79及び7.41であり、本薬では各濃度で6.81及び5.27であった。また、P-gpの本薬の輸送における K_m は16.9 $\mu\text{mol/L}$ であった。ヒトのP-gpを発現させたLLC-PK1細胞におけるジゴキシン輸送に対する本薬(0、1、10及び99 $\mu\text{mol/L}$)の阻害作用を検討した結果、コントロール細胞で補正したジゴキシンの透過係数比は各濃度で10.25、8.92、11.22及び4.36であり、本薬99 $\mu\text{mol/L}$ におけるジゴキシンの輸送活性はコントロールに対して42.5%まで減少した。

hOAT1、hOAT3、hOCT2の発現細胞を用いて本薬(0.1~100 $\mu\text{mol/L}$)の取り込みを検討した結果、本薬はhOAT3を介するエストロン-3-硫酸の輸送に対して阻害作用が認められ、 IC_{50}

は 99.2 $\mu\text{mol/L}$ であり、それ以外のトランスポーターを介する基質 (hOAT1 : パラアミノ馬尿酸、hOCT2 : メトホルミン) の輸送は阻害しなかった。

(2) 健康成人における検討

1) 第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1-1 : 3000-A1 試験<20 年 月 月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 48 例) を対象に、本剤単回経口投与時の安全性、薬物動態、食事の影響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比較試験が実施された。

用法・用量は、ステップ 1、2、3、4-1、5 及び 6 において、プラセボ、本剤 2.5、10、20、40、80 又は 160 mg を空腹時、ステップ 4-2 において、プラセボ又は本剤 40 mg を食直前 (朝食開始 1 分前) に単回経口投与とされた。ステップ 4-1 から 4-2 の休薬期間は 21 日間とされた。各ステップの被験者 (8 例) のうち、プラセボ群に 2 例、本剤群に 6 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 48 例全例が薬力学的作用及び安全性解析対象集団とされ、このうち本剤が投与された 36 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤単回投与時の本薬未変化体及び M1 の薬物動態パラメータは、表 5 のとおりであった。本剤 40 mg の空腹時及び食直前投与における血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-4} の幾何平均比 (食直前/空腹時) とその両側 90 %信頼区間は、1.09 [0.87, 1.36] 及び 1.00 [0.91, 1.10] であり、 t_{max} (平均値 \pm 標準偏差) は空腹時及び食直前投与で 1.3 ± 0.9 及び 0.9 ± 0.5 時間であった。本剤 80 mg を単回経口投与したときの本薬 (2S4S 体) の立体異性体 (2R4R 体、2R4S 体及び 2S4R 体) の血漿中濃度は、すべての時点において定量下限³²未満であった。

表 5 単回経口投与時の本薬未変化体及び M1 の薬物動態パラメータ

パラメータ	測定対象	2.5 mg (n=6)	10 mg (n=6)	20 mg (n=6)	40 mg ^{a)} (n=6)	40 mg ^{b)} (n=6)	80 mg (n=6)	160 mg (n=6)
C_{max} (ng/mL)	未変化体	13.90 \pm 3.79	77.22 \pm 19.84	187.20 \pm 44.70	382.40 \pm 89.83	420.67 \pm 114.92	955.77 \pm 207.45	2107.83 \pm 450.30
	M1	3.17 \pm 0.97	18.36 \pm 4.99	49.72 \pm 9.14	90.85 \pm 19.48	85.49 \pm 16.07	232.40 \pm 69.33	532.17 \pm 68.65
AUC_{0-4} (ng \cdot h/mL)	未変化体	230.7 \pm 50.2	794.5 \pm 136.9	1882.3 \pm 408.9	3499.7 \pm 763.7	3497.0 \pm 734.8	7485.0 \pm 1370.7	18042.8 \pm 5396.3
	M1	17.4 \pm 6.8	162.3 \pm 22.9	497.9 \pm 113.3	971.7 \pm 274.2	935.0 \pm 260.0	1982.8 \pm 229.4	5037.5 \pm 1112.9
t_{max} (h)	未変化体	1.5 (1.0, 2.0)	1.3 (0.5, 3.0)	1.8 (1.0, 2.0)	1.0 (0.5, 3.0)	0.8 (0.5, 1.5)	1.5 (0.5, 2.0)	1.3 (0.5, 1.5)
	M1	1.8 (1.0, 3.0)	1.5 (1.0, 3.0)	1.5 (1.0, 3.0)	1.5 (1.0, 4.0)	1.5 (1.0, 2.0)	1.5 (1.0, 2.0)	1.5 (1.0, 2.0)
$t_{1/2}$ (h)	未変化体	31.4 \pm 10.7	25.7 \pm 2.1	24.2 \pm 5.0	20.8 \pm 3.2	27.5 \pm 9.8	24.8 \pm 8.2	23.5 \pm 4.7
	M1	5.5 \pm 1.2	14.7 \pm 3.1	10.5 \pm 3.1	16.4 \pm 2.9	21.2 \pm 13.4	18.6 \pm 6.5	18.9 \pm 3.3
CL/F (mL/h/kg)	未変化体	151 \pm 26	179 \pm 29	169 \pm 39	169 \pm 27	176 \pm 31	168 \pm 22	141 \pm 37
	M1	1675 \pm 296	827 \pm 158	651 \pm 104	649 \pm 198	665 \pm 231	617 \pm 82	470 \pm 82
$\text{fe}_{0-72\text{h}}$ (%)	未変化体	17.4 \pm 1.2	17.2 \pm 4.9	21.0 \pm 4.8	22.1 \pm 5.4	22.5 \pm 8.9	22.9 \pm 3.7	25.1 \pm 3.3
	M1	19.2 \pm 2.8	21.1 \pm 3.5	23.5 \pm 2.3	26.2 \pm 7.6	21.8 \pm 6.0	30.8 \pm 5.0	35.4 \pm 9.4
CL_r (mL/h/kg)	未変化体	32 \pm 2	33 \pm 6	37 \pm 4	39 \pm 6	42 \pm 14	41 \pm 9	39 \pm 12
	M1	448 \pm 108	184 \pm 29	151 \pm 33	160 \pm 33	—	189 \pm 26	167 \pm 51

平均値 \pm 標準偏差、 t_{max} は中央値 (最小値, 最大値)、— : 算出せず

C_{max} : 最高血漿中濃度、 AUC_{0-4} : 定量下限未満とならなかった最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、

$t_{1/2}$: 半減期、CL/F : 見かけの全身クリアランス、 $\text{fe}_{0-72\text{h}}$: 0 から 72 時間までの累積尿中排泄率、 CL_r : 腎クリアランス

a) ステップ 4-1 (空腹時投与時)

b) ステップ 4-2 (食直前投与時)

³² 2R4R 体及び 2R4S 体 : 1 ng/mL、2S4R 体 : 25 ng/mL

薬力学的作用について、プラセボ群、本剤 2.5、10、20、40、80 及び 160 mg 群の空腹時投与時³³のジペプチジルペプチダーゼ-4 (Dipeptidyl peptidase (以下、「DPP」)-4) 阻害率の E_{\max} (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) は、 8.98 ± 14.6 、 46.8 ± 3.84 、 73.2 ± 3.20 、 86.0 ± 2.00 、 90.7 ± 2.06 、 94.8 ± 0.73 及び $95.8\pm0.89\%$ 、 E_{24h} (投与 24 時間後の DPP-4 阻害率) は、 -6.01 ± 3.94 、 22.3 ± 4.92 、 41.7 ± 2.78 、 53.9 ± 4.13 、 59.8 ± 5.06 、 73.2 ± 4.93 及び $83.6\pm2.80\%$ 、昼食後の血漿中活性型グルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1、以下、「GLP-1」) 濃度の AUC_{0-2h} は、 1.60 ± 1.69 、 4.79 ± 4.77 、 6.09 ± 1.24 、 5.03 ± 2.31 、 3.52 ± 3.00 、 7.71 ± 4.46 及び 4.14 ± 1.64 pmol \cdot h/L であった。

安全性について、有害事象はプラセボ群の 3/12 例に 4 件、本剤群の 10/36 例に 16 件認められたが、いずれも軽度であり、創傷の軽快 (10 mg 群) 以外はすべて回復が確認された。副作用はプラセボ群の 3/12 例に 3 件 (下痢、傾眠及び体位性めまい、各 1 件)、本剤群の 5/36 例に 6 件 (10 mg 群：下痢 2 件、上腹部痛、体位性めまい、各 1 件、40 mg 群：頭痛、腹痛、各 1 件) 認められた。バイタルサイン及び心電図において、特に問題となる変動は認められず、死亡例、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止例も認められなかった。

2) 第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1-2 : 3000-A2 試験<20 年 月 月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 20 例) を対象に、本剤単回及び反復経口投与時の安全性、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比較試験が実施された。

用法・用量は、ステップ 1 ではプラセボ又は本剤 20 mg を朝食 30 分前に単回経口投与し、その 72 時間後から同量を 1 日 1 回朝食 30 分前に 7 日間経口投与とされた。ステップ 2 ではプラセボ又は本剤 80 mg を朝食 30 分前に単回経口投与し、その 72 時間後から同量を 1 日 1 回朝食 30 分前に 7 日間経口投与とされた。各ステップの被験者 (10 例) のうち、プラセボ群に 3 例、本剤群に 7 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 20 例全例が薬力学的作用及び安全性解析対象集団とされ、このうち本剤が投与された 14 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、単回及び 7 日間反復投与後の血漿中本薬未変化体の C_{\max} (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) は 20 mg 群では 160.6 ± 47.3 及び 220.1 ± 59.9 ng/mL、80 mg 群では 926.7 ± 213.1 及び 1180.9 ± 194.5 ng/mL、 AUC_{0-24h} は 20 mg 群では 1057.2 ± 283.9 及び 1514.6 ± 370.5 ng \cdot h/mL、80 mg 群では 5257.7 ± 511.5 及び 7292.2 ± 733.1 ng \cdot h/mL、 $t_{1/2}$ は 20 mg 群では 25.8 ± 4.9 及び 30.2 ± 6.9 時間、80 mg 群では 17.6 ± 2.7 及び 23.7 ± 4.7 時間、CL/F は 20 mg 群では 191 ± 37 及び 204 ± 34 mL/h/kg、80 mg 群では 192 ± 7 及び 186 ± 8 mL/h/kg、 t_{\max} (中央値) は各群の単回及び 7 日間反復投与時で 1 時間であった。本剤投与 1 日目から 13 日目までの累積尿中排泄率 (fe_{D1-D13}) は 20 及び 80 mg 群で 21.3 ± 2.9 及び $19.4\pm2.9\%$ であった。累積係数 (反復/単回投与) は 20 及び 80 mg 群の C_{\max} で 1.387 及び 1.292、 AUC_{0-24h} で 1.439 及び 1.386 であった。

³³ 本剤 40 mg 食直前投与時の DPP-4 阻害率の E_{\max} 及び E_{24h} (平均値 \pm 標準偏差) は 91.5 ± 2.25 及び $61.9\pm6.42\%$ であった。

単回及び7日間反復投与後のM1の C_{\max} は20 mg群では 29.3 ± 6.8 及び 41.9 ± 8.5 ng/mL、80 mg群では 341.1 ± 175.4 及び 336.8 ± 126.8 ng/mL、 $AUC_{0-24\text{ h}}$ は20 mg群では 218.0 ± 49.9 及び 357.0 ± 94.0 ng·h/mL、80 mg群では 2463.7 ± 928.9 及び 2975.0 ± 860.9 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は20 mg群では 22.6 ± 6.2 及び 23.7 ± 5.9 時間、80 mg群では 17.2 ± 4.4 及び 17.8 ± 4.5 時間、 t_{\max} (中央値)は各群の単回及び7日間反復投与時で1.5～2.0時間であった。 fe_{D1-D13} は20及び80 mg群で 25.5 ± 3.7 及び 35.0 ± 8.1 %であった。本剤20及び80 mgを反復投与したときの本薬(2S4S体)の立体異性体(2R4R体、2R4S体及び2S4R体)の血漿中濃度は、すべての時点において定量下限³⁴未満であった。

薬力学的作用について、DPP-4阻害率の E_{\max} (平均値±標準偏差、以下同様)は、単回投与後のプラセボ群、20及び80 mg群では 9.80 ± 8.11 、 83.5 ± 4.19 及び 94.9 ± 0.69 %、7日間反復投与後では 9.65 ± 4.41 、 90.1 ± 3.21 及び 96.6 ± 0.33 %、 $E_{24\text{ h}}$ は、単回投与後では 7.23 ± 10.3 、 53.7 ± 4.50 及び 77.8 ± 3.15 %、7日間反復投与後では -0.22 ± 15.4 、 66.9 ± 4.17 及び 85.0 ± 2.19 %であり、朝食後の血漿中活性型GLP-1濃度の $AUC_{0-2\text{ h}}$ は、単回投与後では 3.42 ± 1.79 、 9.95 ± 3.77 及び 9.78 ± 2.94 pmol·h/L、7日間反復投与後では 3.27 ± 1.47 、 9.67 ± 4.57 及び 11.52 ± 3.58 pmol·h/Lであり、夕食後では単回投与後で 1.98 ± 0.94 、 7.17 ± 1.76 及び 8.77 ± 2.29 pmol·h/L、7日間反復投与後で 1.46 ± 1.48 、 8.27 ± 2.79 及び 11.08 ± 4.31 pmol·h/Lであった。

安全性について、有害事象はプラセボ群の6/6例に14件、本剤群の7/14例に11件認められ、20 mg群で認められた心室性期外収縮2件のうち1件は中等度であったが、それ以外は軽度であり、また、鼻咽頭炎が軽快(20 mg群)及び口唇炎が継続(プラセボ群)した以外はすべて回復が確認された。副作用はプラセボ群の3/6例に9件(下痢、顎痛、貧血、動悸、倦怠感、傾眠、食欲不振、各1件、腹痛2件)、本剤群の4/14例に5件(20 mg群：心室性期外収縮2件、傾眠1件、80 mg群：心室性期外収縮/アラニンアミノトランスフェラーゼ(以下、「ALT」)増加、各1件)認められた。死亡例、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

3) マスバランス試験 (5.3.3.1-5 : MP-513-E08 試験<20 年 月～ 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¹⁴C標識体単回投与時のマスバランス、代謝物プロファイル及び体内動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬の¹⁴C標識体約20 mg(フリー体として)を10時間以上の絶食後に単回経口投与とされた。

総投与例数6例全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、血漿中総放射能 $AUC_{0-\infty}$ に対する本薬未変化体、M1、M2、M3、M4及びM5の $AUC_{0-\infty}$ の割合は71.1、14.7、1.3、1.3、0.3及び1.1 %であり、血漿中の本薬未変化体、M1、M2、M3、M4及びM5の $t_{1/2}$ (平均値)は24.5、19.2、19.9、17.3、30.3及び25.6

³⁴ 2R4R体及び2R4S体：1 ng/mL、2S4R体：1又は5 ng/mL (20 mg群)、5 ng/mL (80 mg群)

時間であった。投与後 120 時間までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率³⁵（平均値±標準偏差、以下同様）は未変化体、M1、M2 及び M3 で 14.8 ± 1.4 、 17.7 ± 3.5 、 1.4 ± 0.3 及び 1.9 ± 0.5 % であり、糞中の累積排泄率³⁶は未変化体、M1、M3、M4 及び M5 で 26.1 ± 2.1 、 4.0 ± 2.6 、 1.6 ± 0.4 、 0.3 ± 0.3 及び 1.3 ± 0.5 %であった。

安全性について、有害事象は 5/6 例に 12 件認められたが、いずれも軽度であり、回復が確認された。副作用は 1/6 例に 1 件（頭痛）認められた。バイタルサイン及び心電図において、特に問題となる変動は認められず、死亡例、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止例も認められなかった。

(3) 患者における検討

1) 臨床薬理試験 (5.3.4.2-1 : 3000-A12 試験<20 年 月～ 月>)

日本人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤の血糖コントロールに対する影響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、有効性及び安全性成績については「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 第 II 相臨床試験 1) 臨床薬理試験」の項を参照）。

薬物動態について、10 及び 20 mg 群（各群 33 例）の 4 週間反復投与後の血漿中本薬未変化体の C_{\max} （平均値±標準偏差、以下同様）は 125.0 ± 25.2 及び 274.5 ± 57.4 ng/mL、 $AUC_{0-24\text{ h}}$ は 830.9 ± 211.3 及び 1625.1 ± 352.8 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 20.8 ± 9.5 及び 18.9 ± 6.8 時間、 t_{\max} （中央値）はともに 1 時間であった。

薬力学的作用について、プラセボ群（32 例）、10（33 例）及び 20 mg 群（33 例）の 4 週間反復投与後の DPP-4 阻害率の E_{\max} （平均値±標準偏差、以下同様）は 12.7 ± 6.6 、 81.3 ± 3.7 及び 89.7 ± 2.5 %、 $E_{24\text{ h}}$ は 0.8 ± 7.0 、 53.1 ± 7.1 及び 61.8 ± 6.3 %、4 週間反復投与後におけるベースライン（観察期終了時）からの血漿中活性型 GLP-1 濃度の $AUC_{0-2\text{ h}}$ の変化量（最小二乗平均値、以下同様）は朝食後では 0.27 、 8.02 及び 8.32 pmol·h/L、昼食後では 0.44 、 8.36 及び 7.92 pmol·h/L、夕食後では 0.39 、 7.82 及び 8.61 pmol·h/L であった。

2) 第 II 相探索的試験 (5.3.5.1-1 : 3000-A3 試験<20 年 月～20 年 月>)

日本人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性成績については、「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 第 II 相臨床試験 2) 第 II 相探索的試験」の項を参照）。

薬物動態について、本剤 12 週間投与時の投与前、投与 0.5、1、1.5 及び 2.5 時間後の血漿中本薬未変化体濃度（平均値±標準偏差）は、2.5 mg 群（47 例）で 6.2 ± 2.7 、 11.3 ± 6.9 、 21.8 ± 7.3 、 20.5 ± 5.5 及び 19.0 ± 4.6 ng/mL、10 mg 群（38～39 例）で 18.8 ± 15.9 、 64.2 ± 47.2 、 119.0 ± 41.7 、

³⁵ 尿中に M4 は検出されず、M5 は 6 例中 3 例で検出されたが、いずれも 1 %未満であった。

³⁶ 糞中に M2 は 6 例中 2 例で検出されたが、いずれも 1 %未満であった。

101.9±29.9 及び 83.5±20.9 ng/mL、40 mg 群 (44～45 例) で 60.2±38.6、334.5±196.5、553.3±142.7、440.8±100.2 及び 346.7±77.3 ng/mL であった。

薬力学的作用について、本剤12週間投与時の投与前～投与2.5時間後までの血漿中DPP-4阻害率（平均値）は、プラセボ群（42例）で-0.2～4.3 %、2.5 mg群（47例）で38.4～58.6 %、10 mg群（38～39例）で54.8～81.6 %、40 mg群（44～45例）で69.9～93.9 %であった。12週間投与時におけるベースライン（観察期終了時）からの血漿中活性型GLP-1濃度のAUC_{0-2 h}の変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群（39例）、本剤2.5（46例）、10（37例）及び40 mg群（44例）で0.4、10.8、11.4及び12.8 pmol・h/Lであった。

3) 第Ⅱ相検証的試験（5.3.5.1-2：3000-A4 試験<20 年 月～20 年 月>）

日本人2型糖尿病患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性成績については、「4.臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要」提出された資料の概略）（2）第Ⅱ相臨床試験 3）第Ⅱ相検証的試験」の項を参照）。

薬物動態について、本剤12週間投与時の投与前、投与0.5、1、1.5及び2.5時間後の血漿中本薬未変化体濃度（平均値±標準偏差）は、10 mg群（80～83例）で15.7±11.0、51.6±41.5、107.5±38.3、92.5±24.9 及び 77.4±17.6 ng/mL、20 mg群（75～76例）で32.1±22.4、142.4±109.3、251.5±89.6、206.0±60.2 及び 168.7±41.2 ng/mL、40 mg群（75例）で59.5±25.7、270.5±252.2、529.4±199.5、425.1±133.4 及び 360.0±91.9 ng/mL であった。

薬力学的作用について、本剤12週間投与時の投与前～投与2.5時間後までの血漿中DPP-4阻害率（平均値）は、プラセボ群（74～76例）で1.2～4.5 %、10 mg群（80～83例）で54.4～81.8 %、20 mg群（76例）で61.1～87.8 %、40 mg群（75例）で73.3～94.1 %であった。12週間投与時におけるベースライン（観察期終了時）からの血漿中活性型GLP-1濃度のAUC_{0-2 h}の変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群（73例）、本剤10（77例）、20（71例）及び40 mg群（71例）で2.2、15.8、18.6 及び 14.9 pmol・h/L であった。

（4）内因性要因の検討

1) 年齢及び性別の影響検討試験（5.3.3.3-1：MP-513-E05 試験<20 年 月～ 月>参考資料）

外国人健康成人（男性19例、女性21例）を対象に、本剤単回経口投与時の安全性、薬物動態並びに薬力学的作用に及ぼす年齢及び性別の影響を検討するため、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、非高齢者（45歳以上65歳未満）及び高齢者（65歳以上75歳以下）の男女に、プラセボ及び本剤80 mg、本剤20 及び 80 mg、本剤20 mg 及びプラセボのいずれかの組み合わせで、2週間以上の休薬期間を経てそれぞれ朝食前（朝食30分前）に単回経口投与とされた。

総投与例数40例（非高齢者21例（男性9例、女性12例）、高齢者19例（男性10例、女

性 9 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、治験実施計画書から逸脱した 4 例を除く 36 例が薬物動態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、男性 (各用量 12 例) 及び女性 (各用量 12 例) における血漿中本薬未変化体の C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び $t_{1/2}$ の幾何最小二乗平均比 (女性/男性) とその両側 90 %信頼区間 (以下同様) は、20 mg 群では 1.16 [1.00, 1.34]、1.13 [1.01, 1.27] 及び 1.30 [1.13, 1.51]、80 mg 群では 1.30 [1.07, 1.58]、1.08 [0.96, 1.22] 及び 1.15 [1.04, 1.27] であり、M1 の C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び $t_{1/2}$ は、20 mg 群では 1.23 [0.96, 1.58]、1.19 [0.95, 1.49] 及び 1.14 [0.92, 1.42]、80 mg 群では 1.43 [1.18, 1.72]、1.15 [0.99, 1.34] 及び 1.04 [0.88, 1.23] であった。高齢者及び非高齢者における血漿中本薬未変化体の C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び $t_{1/2}$ の幾何最小二乗平均比 (高齢者/非高齢者) とその両側 90 %信頼区間は、20 mg 群では 1.01 [0.87, 1.16]、1.09 [0.97, 1.23] 及び 1.05 [0.91, 1.22]、80 mg 群では 0.98 [0.81, 1.19]、1.14 [1.02, 1.29] 及び 1.05 [0.95, 1.16] であり、M1 の C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び $t_{1/2}$ は、20 mg 群では 0.87 [0.68, 1.11]、1.00 [0.80, 1.25] 及び 1.10 [0.88, 1.37]、80 mg 群では 0.90 [0.75, 1.09]、0.92 [0.79, 1.07] 及び 0.94 [0.80, 1.11] であった。

薬力学的作用について、非高齢者におけるプラセボ群、20 mg 及び 80 mg の DPP-4 阻害率の E_{max} (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) は男性 (各群 6 例、以下同様) で 16.1 \pm 12.0、81.4 \pm 2.9 及び 93.3 \pm 1.5 %、女性 (各群 6 例、以下同様) で 11.8 \pm 5.3、83.2 \pm 2.4 及び 94.8 \pm 0.3 %、高齢者では男性で 13.7 \pm 10.7、83.5 \pm 1.8 及び 93.7 \pm 1.5 %、女性で 13.6 \pm 1.8、83.9 \pm 3.0 及び 94.3 \pm 0.4 % であった。非高齢者における E_{24h} は男性で 2.7 \pm 16.4、49.9 \pm 3.0 及び 72.0 \pm 3.1 %、女性で 5.1 \pm 3.6、51.4 \pm 7.1 及び 70.6 \pm 3.1 %、高齢者では男性で -0.2 \pm 7.3、57.2 \pm 5.1 及び 74.3 \pm 1.5 %、女性で 4.8 \pm 5.2、56.4 \pm 3.4 及び 75.6 \pm 4.2 % であった。非高齢者における血漿中活性型 GLP-1 濃度の AUC_{0-25h} は男性で 6.4 \pm 4.0、13.1 \pm 5.7 及び 14.4 \pm 7.2 pmol \cdot h/L、女性で 7.0 \pm 2.3、23.1 \pm 7.8 及び 20.3 \pm 9.2 pmol \cdot h/L、高齢者では男性で 6.0 \pm 2.2、14.4 \pm 4.2 及び 16.0 \pm 4.2 pmol \cdot h/L、女性で 9.1 \pm 2.2、32.2 \pm 24.2 及び 15.4 \pm 6.6 pmol \cdot h/L であった。

安全性について、有害事象は非高齢者ではプラセボ群の男性で 3/6 例に 6 件、女性で 6/9 例に 10 件、20 mg 群の男性で 2/6 例に 2 件、女性で 5/6 例に 10 件、80 mg 群の男性で 2/6 例に 6 件、女性で 6/8 例に 14 件、高齢者ではプラセボ群の男性で 3/6 例に 12 件、女性で 4/6 例に 6 件、20 mg 群の男性で 4/7 例に 9 件、女性で 2/6 例に 2 件、80 mg 群の男性で 0/6 例に 0 件、女性で 1/6 例に 1 件認められ、そのうち副作用は非高齢者ではプラセボ群の男性で 1/6 例に 2 件 (下痢、尿意切迫、各 1 件)、女性で 2/9 例に 3 件 (頭痛、浮遊性めまい、動悸、各 1 件)、20 mg 群の女性で 3/6 例に 4 件 (頭痛 3 件、浮遊性めまい 1 件)、80 mg 群の女性で 4/8 例に 8 件 (頭痛 4 件、傾眠、咽頭乾燥、下痢、トランスアミナーゼ上昇、各 1 件)、高齢者ではプラセボ群の男性で 2/6 例に 5 件 (頭痛 2 件、浮遊性めまい、下痢、熱感、各 1 件)、女性で 2/6 例に 4 件 (傾眠、頭痛、下痢、腹部膨満、各 1 例)、20 mg 群の男性で 3/7 例に 4 件 (血管迷走神経性失神、頭痛、多汗症、筋痛、各 1 件)、女性で 1/6 例に 1 件 (下痢)、80 mg 群の女性で 1/6 例に 1 件 (頭痛) 認められた。バイタルサイン及び心電図において、特に問題となる変動は認められず、死亡例、その他の重篤な有害事象及び有害事象によ

る中止例も認められなかった。

2) 腎機能障害者における薬物動態試験 (5.3.3.3-2: MP-513-E09 試験<20 年 月 月> 参考資料)

外国人成人男女を対象に、腎機能障害者における本剤の薬物動態、安全性及び忍容性を検討するため、非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、健康成人³⁷⁾($\text{Ccr}^{38)} > 80 \text{ mL/min}$ 、16 例)、軽度腎機能障害者 ($50 \leq \text{Ccr} \leq 80 \text{ mL/min}$ 、8 例)、中等度腎機能障害者 ($30 \leq \text{Ccr} < 50 \text{ mL/min}$ 、8 例)、高度腎機能障害者 ($\text{Ccr} < 30 \text{ mL/min}$ 、8 例) 及び血液透析を必要とする末期腎不全罹患者 (8 例) に本剤 20 mg を単回経口投与³⁹⁾とされた。

総投与例数 48 例全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、本剤 20 mg 単回投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 6 (軽度～高度腎機能障害者) 及び表 7 (末期腎不全罹患者) のとおりであった。

表 6 本剤 20 mg 単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ (軽度～高度腎機能障害者)

パラメータ	グループ 1 (n=8)	軽度腎機能障害者 (n=8)		中等度腎機能障害者 (n=8)		高度腎機能障害者 (n=8)	
	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	幾何最小二乗 平均比 (%) [90 %CI] ^{a)}	平均値 (標準偏差)	幾何最小二乗 平均比 (%) [90 %CI] ^{a)}	平均値 (標準偏差)	幾何最小二乗 平均比 (%) [90 %CI] ^{a)}
C_{\max} (ng/mL)	176.5 (38.4)	208.0 (53.3)	108.0 [86.2, 135.1]	203.6 (42.3)	111.5 [89.1, 139.6]	191.6 (49.1)	104.2 [82.1, 132.2]
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	1772.7 (657.3)	2234.2 (278.6)	124.6 [101.0, 153.8]	3090.3 (868.6)	167.6 [135.8, 206.9]	2833.3 (652.3)	148.9 [119.1, 186.1]
$t_{1/2}$ (h)	26.1 (5.0)	27.7 (7.9)	99.8 [75.9, 131.3]	36.0 (11.0)	136.2 [103.6, 179.1]	29.8 (11.0)	102.4 [76.6, 136.9]
t_{\max} (h) ^{b)}	1.00	1.00	—	1.00	—	1.00	—
CL/F (L/h)	12.2 (3.0)	9.1 (1.2)	80.2 [65.0, 99.0]	6.9 (1.9)	59.7 [48.3, 73.7]	7.4 (1.7)	67.2 [53.7, 84.0]
V_z/F (L)	459.3 (141.3)	356.4 (93.5)	80.1 [61.3, 104.8]	346.5 (107.6)	81.3 [62.2, 106.3]	303.9 (86.3)	68.8 [51.8, 91.4]

グループ 1: 健康成人、 V_z/F : 消失相から算出した見かけの分布容積、—: 算出せず

a) 幾何最小二乗平均比 (腎機能障害者/グループ 1)、CI=信頼区間

b) 中央値

³⁷⁾ 軽度～高度腎機能障害者の対照として 8 例 (グループ 1)、末期腎不全罹患者の対照として 8 例 (グループ 2)。

³⁸⁾ Cockcroft-Gault 式より推定されたクレアチニンクリアランス

³⁹⁾ 投与タイミングはグループ 1 の被験者及び軽度～高度腎機能障害者は 10 時間絶食後の食事 30 分前、グループ 2 の被験者及び末期腎不全罹患者は少なくとも 6 時間絶食後の食事 30 分前とされた。末期腎不全罹患者では透析後 (6 時頃に朝食を摂取し、7 時半から 11 時半頃まで透析を行い、標準食摂取の 30 分前 (12 時頃) に本剤 20 mg を投与) 及び透析前 (本剤投与と前日の 23 時頃に軽食を摂取し、本剤投与と当日の標準食摂取の 30 分前 (5 時半頃) に本剤 20 mg を投与した後、7 時半から 11 時半頃まで透析を実施) の各試験期間に本剤を単回経口投与とされた。

表 7 本剤 20 mg 単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ（末期腎不全罹患者）

パラメータ	グループ 2 (n=8)	末期腎不全罹患者 (n=8)			
		血液透析前投与		血液透析後投与	
		平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差) 幾何最小二乗 平均比 (%) [90 %CI] ^{a)}	平均値 (標準偏差)	幾何最小二乗 平均比 (%) [90 %CI] ^{a)}
C _{max} (ng/mL)	195.8 (43.3)	164.5 (78.9)	84.7 [63.5, 112.8]	219.0 (118.9)	109.6 [82.3, 146.1]
AUC _{0-43h} (ng·h/mL)	1569.5 (345.5)	1520.4 (298.0)	97.8 [82.4, 116.0]	1820.9 (285.4)	116.4 [98.1, 138.2]
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1843.1 (450.0)	2162.5 (488.1)	117.4 [94.0, 146.5]	2472.9 (599.7)	131.9 [105.7, 164.6]
t _{1/2} (h)	18.3 (5.7)	22.7 (7.7)	119.0 [89.1, 158.9]	23.6 (5.8)	131.2 [98.3, 175.2]
t _{max} ^{b)} (h)	1.25	1.00	—	1.02	—
CL/F (L/h)	11.4 (2.7)	9.7 (2.3)	85.2 [68.3, 106.3]	8.5 (2.2)	75.8 [60.7, 94.6]
V _Z /F (L)	297.8 (110.6)	309.1 (98.9)	101.4 [77.8, 132.1]	280.2 (49.2)	99.5 [76.3, 129.6]

グループ 2：健康成人、—：算出せず

a) 幾何最小二乗平均比（腎機能障害者/グループ 2）、CI=信頼区間

b) 中央値

腎機能障害者における血漿タンパク非結合型分率を検討した結果、グループ 1、軽度、中等度及び高度腎機能障害者（各 8 例）の血漿タンパク非結合型分率（平均値、以下同様）は、投与 1 時間後の採血時では 44.3、33.0、38.1 及び 32.6 %、投与 10 時間後の採血時では 36.2、32.8、33.3 及び 31.8 %であり、グループ 2、血液透析後投与及び血液透析前投与末期腎不全罹患者（各 8 例）の血漿タンパク非結合型分率は、投与 1 時間後の採血時では 40.1、39.9 及び 54.2 %、投与 10 時間後では 38.2、44.5 及び 43.5 %であった。

安全性について、有害事象は健康成人の 2/16 例に 2 件（グループ 1 及び 2 の各 1 件）、中等度腎機能障害者の 1/8 例に 5 件認められ、そのうち副作用は、グループ 1 の 1/8 例に 1 件（頭痛）、中等度腎機能障害者の 1/8 例に 5 件（消化不良、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加、ALT 増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「γ-GTP」）増加及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 1 件）認められ、AST 増加及び ALT 増加は重篤な有害事象と判断された。その他の重篤な有害事象は認められなかった。12 誘導心電図について、高度腎機能障害者（1 例）において投与 72 時間後に QTcB（501 msec）及び QTcF（499 msec）間隔の延長が認められたが、有害事象とは判断されなかった。死亡例及び有害事象による中止例は認められなかった。

3) 肝機能障害者における薬物動態試験（5.3.3.3-3：MP-513-E10 試験＜20 年 月 月＞参考資料）

外国人成人男女を対象に、肝機能障害者における本剤の薬物動態、安全性及び忍容性を検討するため、非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、健康成人（8 例）、軽度肝機能障害者（8 例）及び中等度肝機能障害者（8 例）（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））に本剤 20 mg を 10 時間以上絶食後の食事 30 分前に単回経口投与とされた。

総投与例数 24 例全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、本剤 20 mg 単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。

表 8 本剤 20 mg 単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	健康成人 (n=8)	軽度肝機能障害者 (n=8)		中等度肝機能障害者 (n=8)	
	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	幾何最小二乗 平均比 (%) [90 %CI] ^{a)}	平均値 (標準偏差)	幾何最小二乗 平均比 (%) [90 %CI] ^{a)}
C _{max} (ng/mL)	185.9 (84.7)	229.3 (86.2)	125.5 [97.1, 162.1]	247.6 (113.0)	137.7 [106.6, 178.0]
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	1438.0 (215.6)	2118.1 (781.0)	149.5 [124.4, 179.8]	2319.3 (475.4)	162.7 [135.3, 195.6]
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1548.8 (209.1)	2207.9 (790.0)	145.9 [122.1, 174.2]	2418.9 (505.8)	159.4 [133.5, 190.4]
t _{1/2} (h)	24.8 (6.4)	27.9 (7.1)	121.6 [94.1, 157.0]	30.9 (6.6)	137.6 [106.5, 177.7]
t _{max} ^{b)} (h)	1.00	0.75	—	0.50	—
CL/F (L/h)	13.1 (1.7)	9.8 (2.5)	68.6 [57.4, 81.9]	8.6 (1.7)	62.7 [52.5, 74.9]
V _Z /F (L)	469.8 (132.8)	384.6 (112.5)	83.4 [68.5, 101.5]	374.2 (77.3)	86.3 [70.9, 105.1]

—：算出せず

a) 幾何最小二乗平均比（肝機能障害者/健康成人）、CI=信頼区間

b) 中央値

肝機能障害者における血漿タンパク非結合型分率を検討した結果、健康成人、軽度及び中等度肝機能障害者の血漿タンパク非結合型分率（平均値）は、投与 1 時間後の採血時では 34.5、39.8 及び 42.5 %、投与 12 時間後の採血時では 32.5、36.9 及び 47.5 %であった。

安全性について、有害事象は健康成人の 3/8 例に 3 件、軽度肝機能障害者の 1/8 例に 1 件及び中等度肝機能障害者の 1/8 例に 2 件認められ、そのうち健康成人の 2/8 例に 2 件認められた頭痛は副作用と判断された。12 誘導心電図について、軽度肝機能障害者（1 例）及び中等度肝機能障害者（3 例）において QTcB（軽度：508 msec、投与 2 時間後、中等度：501 msec、投与 2 時間後、510 msec、投与 4 時間後、503 msec、投与 6 時間後）間隔の延長が認められたが、有害事象とは判断されなかった。死亡例、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

(5) 薬物相互作用の検討

1) グリメピリドとの薬物相互作用試験（5.3.3.4-1：3000-A10 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

日本人健康成人男性（目標被験者数 35 例）を対象に、本剤及びグリメピリド併用投与時の薬物相互作用を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、グループ 1（16 例）の試験Ⅰ期では本剤 40 mg を朝食前（朝食 30 分前）に単回経口投与とされ、試験Ⅱ期では 1～4 日目にグリメピリド 1 mg を 1 日 1 回朝食前（朝食 30 分前）に経口投与し、2 日目に本剤 40 mg を朝食前（朝食 30 分前）に単回経口投与とされた。グループ 2（19 例）の試験Ⅰ期ではグリメピリド 1 mg を 1 日 1 回朝食前（朝食 30

分前)に単回経口投与とされ、試験Ⅱ期では1~7日目に本剤40 mgを1日1回朝食前(朝食30分前)に経口投与し、7日目にグリメピリド1 mgを朝食前(朝食30分前)に単回経口投与とされた⁴⁰。

総投与例数35例全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、グループ1における血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-72h} の幾何平均比(併用投与/本剤単独投与)とその両側90%信頼区間は、0.97 [0.87, 1.09] 及び 0.92 [0.90, 0.95]、グループ2における血漿中グリメピリド未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-12h} の幾何平均比(併用投与/グリメピリド単独投与)とその両側90%信頼区間は、1.02 [0.93, 1.11] 及び 1.01 [0.97, 1.06] であった。

安全性について、有害事象はグループ1の1/16例に1件(扁桃炎(併用投与後))、グループ2の1/19例に1件(C-反応性蛋白増加(併用投与前))認められたが、いずれも軽度であった。副作用は認められなかった。バイタルサイン及び心電図において、特に問題となる変動は認められず、死亡例、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止例も認められなかった。

2) ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験(5.3.3.4-2: 3000-A11 試験<20 年 月~ 月>)

日本人健康成人男性(目標被験者数40例)を対象に、本剤及びピオグリタゾン併用投与時の薬物相互作用を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、グループ1(16例)の試験Ⅰ期では本剤40 mgを朝食前(朝食30分前)に単回経口投与とされ、試験Ⅱ期では1~9日目にピオグリタゾン30 mgを1日1回朝食前(朝食30分前)に経口投与し、7日目に本剤40 mgを朝食前(朝食30分前)に単回経口投与とされた。グループ2(24例)の試験Ⅰ期ではピオグリタゾン30 mgを1日1回朝食前(朝食30分前)に単回経口投与とされ、試験Ⅱ期では1~9日目に本剤40 mgを1日1回朝食前(朝食30分前)に経口投与し、7日目にピオグリタゾン30 mgを朝食前(朝食30分前)に単回経口投与とされた⁴¹。

総投与例数40例全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、グループ1における血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-72h} の幾何平均比(併用投与/本剤単独投与)とその両側90%信頼区間は、1.12 [0.98, 1.27] 及び 1.02 [0.99, 1.06]、グループ2における血漿中ピオグリタゾン未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-72h} の幾何平均比(併用投与/ピオグリタゾン単独投与)とその両側90%信頼区間は、1.00 [0.92, 1.10] 及び 1.13 [1.05, 1.21]、血漿中ピオグリタゾン活性代謝物 M-III では 1.04 [0.98, 1.11] 及び 1.11 [1.06, 1.17]、血漿中ピオグリタゾン活性代謝物 M-IV では 1.03 [0.96, 1.10] 及び 1.05 [0.99, 1.10] であった。

⁴⁰ グループ1の試験Ⅰ期と試験Ⅱ期における本剤の投与間隔は10日間以上、グループ2の試験Ⅰ期と試験Ⅱ期におけるグリメピリドの投与間隔は8日間以上とされた。

⁴¹ グループ1の試験Ⅰ期と試験Ⅱ期における本剤の投与間隔は10日間以上、グループ2の試験Ⅰ期と試験Ⅱ期におけるピオグリタゾンの投与間隔は10日間以上とされた。

安全性について、有害事象はグループ1の1/16例に1件（C-反応性蛋白増加、（併用投与後））、グループ2の1/24例に1件（C-反応性蛋白増加（併用投与後））認められたが、いずれも軽度であった。副作用は認められなかった。バイタルサイン及び心電図において、特に問題となる変動は認められず、死亡例、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止例も認められなかった。

3) メトホルミンとの薬物相互作用試験（5.3.3.4-3：MP-513-E06 試験<20 年 月～ 月> 参考資料）

外国人健康成人男女（目標被験者数 40 例）を対象に、本剤及びメトホルミン併用投与時の薬物相互作用を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、グループ1（20 例）では1～8 日目に本剤 40 mg を朝食前（朝食 30 分前）に経口投与とされ、6～8 日目にメトホルミン 1 回 850 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与とされた。グループ2（20 例）では1～8 日目にメトホルミン 850 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与とされ、4～8 日目に本剤 40 mg を朝食前（朝食 30 分前）に経口投与とされた。

総投与例数 40 例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち有害事象（嘔吐）のため治験を中止した 2 例を除く 38 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、グループ1における血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何最小二乗平均比（併用投与/本剤単独投与）とその両側90%信頼区間は、0.91 [0.85, 0.97] 及び1.04 [1.00, 1.09]、グループ2における血漿中メトホルミン未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-12h} の幾何最小二乗平均比（併用投与/メトホルミン単独投与）とその両側90%信頼区間は、1.06 [0.97, 1.15] 及び1.21 [1.14, 1.28] であった。

安全性について、有害事象はグループ1の本剤単独投与時では9/20例に25件、併用投与時では10/19例に15件、グループ2のメトホルミン単独投与時では8/20例に11件、併用投与時では11/20例に18件認められた。有害事象により2例（グループ1の本剤単独投与時（1日目）：嘔吐、グループ2の併用投与時（5日目）：嘔吐）が治験を中止した。副作用はグループ1の本剤単独投与時では9/20例に22件、併用投与時では8/19例に12件、グループ2のメトホルミン単独投与時では8/20例に11件、併用投与時では10/20例に13件認められた。バイタルサイン及び心電図において、特に問題となる変動は認められず、死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

4) ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（5.3.3.4-4：MP-513-E11 試験<20 年 月～ 月> 参考資料）

外国人健康成人男女（目標被験者数 16 例）を対象に、ケトコナゾールが本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、1 日目及び 11 日目に本剤 20 mg を空腹時に単回経口投与、8～13 日目にケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回朝食時（11 日目は空腹時）に経口投与とされた。

総投与例数 16 例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち有害事象（心室性期外収縮

及び嘔吐) のため治験を中止した 2 例を除く 14 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-4} の幾何最小二乗平均比 (併用投与/本剤単独投与) とその両側 90 %信頼区間は、1.37 [1.25, 1.50] 及び 1.49 [1.38, 1.60] であった。

安全性について、有害事象は本剤単独投与時では 6/16 例に 10 件、ケトコナゾール単独投与時では 8/14 例に 10 件、併用投与時では 7/14 例に 15 件認められた。有害事象により 2 例 (本剤単独投与時 (初回投与の約 12 時間後) : 心室性期外収縮、本剤単独投与時 (初回投与の約 2.5 日後) : 嘔吐) が治験を中止した。副作用は、本剤単独投与時では 2/16 例に 2 件 (頭痛)、併用投与時では 3/14 例に 4 件 (動悸 2 件、頭痛、浮遊性めまい、各 1 件) 認められた。バイタルサイン及び心電図において、特に問題となる変動は認められず、死亡例及びその他の重篤な有害事象も認められなかった。

(6) 薬力学試験

Thorough QT/QTc試験 (5.3.4.1-1 : MP-513-A01試験<20 年 月～ 月>)

外国人健康成人男女 (目標被験者数 240 例、各群 60 例) を対象に、本剤 40 及び 160 mg 反復投与時の QTc 間隔への影響を検討するため、プラセボ及びモキシフロキサシンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ群、40 及び 160 mg 群ではそれぞれプラセボ、本剤 40 及び 160 mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与、モキシフロキサシン群 (陽性対照) ではプラセボを 1 日 1 回 3 日間経口投与後、4 日目にモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与とされた。

総投与例数 240 例 (プラセボ群 60 例、40 mg 群 59 例、160 mg 群 59 例、モキシフロキサシン群 62 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、時間を一致させた心電図データが取得できなかった 4 例を除く 236 例 (プラセボ群 58 例、40 mg 群 59 例、160 mg 群 58 例、モキシフロキサシン群 61 例) が心電図解析対象集団とされた。

薬物動態について、40 及び 160 mg 群の投与 4 日目の血漿中本薬未変化体の C_{max} (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) は 499.7 ± 111.3 及び 2259 ± 509 ng/mL、 $AUC_{0-24 h}$ は 3552 ± 697 及び 16340 ± 3394 ng·h/mL、 t_{max} (中央値) はともに 1 時間であり、M1 の C_{max} は 114.5 ± 29.7 及び 532.4 ± 158.4 ng/mL、 $AUC_{0-24 h}$ は 925.5 ± 219.9 及び 3890 ± 865 ng·h/mL、 t_{max} (中央値) はともに 1.5 時間であった。

QTcI 間隔のベースラインとの差における本剤群とプラセボ群の差 (以下、「 $ddQTcI$ 」) とその両側 90 %信頼区間は、40 mg 及び 160 mg 群で 3.9 [0.2, 7.6] 及び 9.3 [5.6, 13.0] msec であり、160 mg 群の片側 95 %信頼区間の上限が 10 msec を上回っていた (表 9)。 $QTcI$ 間隔のベースラインとの差におけるモキシフロキサシン群とプラセボ群の差とその両側 90 %信頼区間は 10.1 [6.5, 13.7] msec であり、片側 95 %信頼区間の下限値が 5 msec より大きかったことから、分析感度は保たれていると判断された。

表9 QTc 間隔のベースラインとの差における本剤群あるいはモキシフロキサシン群とプラセボ群の差とその両側 90 %信頼区間

投与群	解析対象被験者 (例数)	ddQTcI ^{a)}		ddQTcF ^{a)}	
		測定時期	ddQTcI の最大値 [90 %信頼区間]	測定時期	ddQTcF の最大値 [90 %信頼区間]
40 mg 群	全体 (n=59)	投与 3 時間後	3.9 [0.2, 7.6]	投与 24 時間後	4.9 [1.9, 8.0]
	男性 (n=27)	投与 0.5 時間後	3.8 [-0.8, 8.4]	投与 0.5 時間後	5.1 [0.9, 9.4]
	女性 (n=32)	投与 4 時間後	5.3 [-0.4, 11.0]	投与 0 時間後	5.6 [1.2, 9.9]
160 mg 群	全体 (n=58)	投与 1.5 時間後	9.3 [5.6, 13.0]	投与 1.5 時間後	11.2 [8.1, 14.3]
	男性 (n=30)	投与 1.5 時間後	10.4 [6.0, 14.8]	投与 1.5 時間後	11.5 [7.4, 15.5]
	女性 (n=28)	投与 1.5 時間後	7.5 [1.6, 13.4]	投与 1.5 時間後	10.5 [6.1, 14.9]
モキシフロキサシン群	全体 (n=61)	投与 2 時間後	10.1 [6.5, 13.7]	投与 1 時間後	12.1 [9.1, 15.2]
	男性 (n=28)	投与 1 時間後	8.9 [4.4, 13.4]	投与 1 時間後	11.7 [7.5, 15.8]
	女性 (n=33)	投与 2 時間後	10.9 [5.3, 16.6]	投与 4 時間後	12.0 [7.7, 16.3]

単位: msec

a) 各補正式でのQTcI間隔のベースラインとの差における本剤群あるいはモキシフロキサシン群とプラセボ群の差の最小二乗平均値

安全性について、有害事象は、プラセボ群の 17/60 例に 22 件、40 mg 群の 19/59 例に 34 件、160 mg 群の 22/59 例に 39 件、モキシフロキサシン群の 21/62 例に 39 件（プラセボ投与期の 3 日間に 15/62 例に 23 件、モキシフロキサシン投与後に 13/62 例に 16 件）認められた。副作用は、プラセボ群の 10/60 例に 12 件、40 mg 群の 9/59 例に 15 件、160 mg 群の 10/59 例に 16 件、モキシフロキサシン群の 14/62 例に 21 件（プラセボ投与期の 3 日間に 6/62 例に 8 件、モキシフロキサシン投与後に 10/62 例に 13 件）認められた。なお、ほとんどの有害事象は軽度であり、本剤群で発現割合が 5 %を超えた有害事象は頭痛、悪心、浮動性めまい、心室性頻脈であった。

死亡例は認められず、重篤な有害事象として虫垂炎（160 mg 群の 1 例）が認められたが、治験薬との因果関係は否定され、治験中止に至った有害事象は当該事象のみであった。ホルター心電図所見に関連する有害事象（器官別大分類の「心臓障害」）は、プラセボ群の 4/60 例に 4 件、40 mg 群の 7/59 例に 11 件、160 mg 群の 4/59 例に 5 件、モキシフロキサシン群の 4/62 例に 5 件認められ、そのうち 1 例がモキシフロキサシン投与後に発現（それ以外はプラセボ投与期に発現）したが、いずれも副作用と判断されなかった。

<審査の概略>

(1) 腎機能障害者及び肝機能障害者における安全性について

機構は、腎機能障害者及び肝機能障害者を対象とした薬物動態試験（MP-513-E09 及び MP-513-E10 試験）成績を踏まえ、本薬の薬物動態学的特徴の観点から、腎機能障害者及び肝機能障害者における本剤の用量調節の必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外で実施したマスバランス試験（MP-513-E08 試験）成績より、本薬 ¹⁴C 標識体を単回投与したとき、投与 120 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）は未変化体、M1、M2 及び M3 で 14.8、17.7、1.4 及び 1.9 %、糞中の累積排泄率は未変化体、M1、M3、M4 及び M5 で 26.1、4.0、1.6、0.3 及び 1.3 %であり、本薬は吸収された後に代謝及び腎臓からの排泄により消失し、その寄与率は 65.6 及び 34.4 %であると推定された。腎機能障害により本薬の腎臓からの排泄が完全に失わ

れたと想定した場合、全身クリアランスが約 2/3 となることから、AUC は腎機能が正常な患者と比較して約 1.5 倍上昇すると考えられる。この上昇の程度は MP-513-E09 試験成績より、高度腎機能障害者又は末期腎不全羅患者における本薬の $AUC_{0-\infty}$ の上昇と同程度であった。また、本薬の代謝には主に CYP3A4、FMO1 及び FMO3 が関与していると考えられる。MP-513-E10 試験成績より軽度及び中等度肝機能障害者における本薬の $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値は健康成人と比較して約 1.46 倍及び約 1.59 倍であり、一般的に肝機能が低下している患者では代謝酵素活性が低下すること、肝血流量が低下することから、本薬の肝での代謝クリアランスが低下することにより曝露量が上昇したと考える。肝硬変患者において CYP3A 活性が約 40 %低下するとの報告（大西明弘、慈恵医大誌 2011; 126: 71-8）があり、重度肝機能障害者では代謝能が 50 %低下すると想定した場合、吸収された本薬の約 2/3 は代謝により消失することから、全身クリアランスが約 2/3 となり、AUC は肝機能が正常な患者と比較して約 1.5 倍上昇すると考えられる。しかし、2 型糖尿病患者を対象とした第 II 相探索的試験（3000-A3 試験）及び第 II 相検証的試験（3000-A4 試験）における本剤 40 mg を 12 週間投与したときの投与直前の血漿中 DPP-4 阻害率は 69.87 及び 73.28 %であり、血漿中 DPP-4 阻害率が約 70 %を超える領域では、血漿中薬物濃度の上昇に対して血漿中 DPP-4 阻害率の上昇は緩やかになることから、本薬の作用機序を考慮すると、急激な低血糖が起こる可能性は低いと考える。また、MP-513-E09 及び MP-513-E10 試験では、本剤 40 mg に対する検討は行っていないが、腎機能障害又は肝機能障害患者に本剤 40 mg を投与した際の曝露量は、腎機能又は肝機能が正常な患者に本剤 80 mg を投与したときの曝露量を超えることはないと考えられ、非臨床毒性試験における無毒性量の曝露量を超えることはないこと、日本人健康成人男性を対象とした反復投与試験（3000-A2 試験）において本剤 80 mg までの良好な忍容性が確認されていることから安全上の大きな問題にはならないと考える。ただし、高度肝機能障害者は臨床試験において対象としておらず使用経験がないことから、添付文書（案）において、高度肝機能障害のある患者に対する使用経験はなく安全性は確立していない旨の注意喚起を行うこととする。

機構は、主に CYP3A4、FMO1 及び FMO3 が関与する代謝と腎臓からの排泄という異なる消失経路を併せもつ本薬の薬物動態学的特徴及び MP-513-E09 及び MP-513-E10 試験成績から、腎機能障害患者及び肝機能障害患者における曝露量の上昇の程度は安全上の大きな問題にはならないとする申請者の回答は理解するものの、腎機能障害患者及び肝機能障害患者への投与については安全性の観点を含めて引き続き臨床の項で検討したいと考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（6）特別な患者集団について 1）腎機能障害患者及び 2）肝機能障害患者」の項を参照）。

（2）薬物相互作用について

機構は、本薬が薬物相互作用により影響を受ける可能性がある薬剤（CYP3A4 阻害薬、FMO 阻害薬及び P-gp 阻害薬）との併用について、臨床試験成績を基に併用時の安全性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は CYP3A4 及び FMO により代謝され、P-gp の基質であることから、CYP3A4 阻害薬、FMO 阻害薬及び P-gp 阻害薬との併用により、本薬の薬物動態は影響を受け、血漿中本薬濃度が上昇する可能性が考えられた。以上を踏まえ、国内臨床試験の二重盲検比較試験（3000-A3～A7 試験）及び長期投与試験（3000-A6～A8 試験）の成績を基に安全性について検討した⁴²。二重盲検比較試験の統合解析の結果、有害事象の発現割合は、阻害薬を併用した被験者でやや高い発現割合を示し、この傾向はプラセボ群でも同様であった。しかしながら、用量依存的に発現割合が高くなる傾向は認められず、阻害薬を併用した被験者で特に高い発現割合を示した有害事象は「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」の有害事象であり、この傾向はプラセボ群と同様であった。副作用の発現割合は、10 mg 群及び 20 mg 群において阻害薬を併用した被験者でやや高い発現割合を示したものの、この傾向はプラセボ群と同様であり、40 mg 群では阻害薬を併用した被験者と併用していない被験者間で差は認められなかった。また、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、2.5 mg 群、10 mg 群及び 40 mg 群の阻害薬を併用した被験者では認められておらず、20 mg 群では阻害薬の併用の有無によらず、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現傾向に大きな違いは認められなかった。長期投与試験の統合解析の結果、二重盲検比較試験の統合解析の結果と同様であり、本剤を長期間投与しても全体の傾向に違いは認められなかった。これらの結果より、本薬の安全性に及ぼす CYP3A4 阻害薬、FMO 阻害薬及び P-gp 阻害薬併用の影響はほとんどないとする。なお、有効性については、二重盲検比較試験の統合解析の結果、HbA1c、空腹時血糖値及び食後 2 時間血糖値の治療期終了時における変化量の本剤群とプラセボ群との群間差について、CYP3A4 阻害薬、FMO 阻害薬及び P-gp 阻害薬との併用の有無による大きな違いはなく、長期投与試験の統合解析の結果においても同様に各測定時点の測定値及び治療期終了時における変化量は当該薬剤の併用の有無による大きな違いは認められなかったことから、有効性に及ぼす影響はほとんどないとする。

機構は、現時点で得られている情報からは申請者の回答は了承できるものと判断した。なお、今後、薬物相互作用に関する新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(3) 本剤の QTc 間隔延長作用について

機構は、Thorough QT/QTc 試験において本剤 160 mg 投与時に QTc 間隔延長作用が認められていることから、曝露量が増加する要因を持つ日本人 2 型糖尿病患者では本剤 20 及び 40 mg 投与時にどの程度の曝露量の増加が想定されるのか、Thorough QT/QTc 試験における曝露量との関係を含め説明を求めた。

⁴² CYP3A4 阻害薬又は P-gp 阻害薬は、FDA ドラフトガイダンス「Guidance for Industry Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling (Table 2, p.19)」、成書「第 8 版 薬の相互作用としくみ。医歯薬出版株式会社」及び薬物相互作用データベース (Metabolism & Transport Drug Interaction Database: DIBD) を参考に選択され、FMO 阻害薬は DIBD の検索結果より選択された。

申請者は、以下のように回答した。本薬の C_{max} を上昇させる要因としては、MP-513-E09、MP-513-E10、MP-513-E11 及び MP-513-E05 試験より腎機能障害、肝機能障害、CYP3A4/P-gp 阻害薬併用及び性別（女性）が考えられ、それぞれ腎機能障害者では約 1.04～1.12 倍、肝機能障害者では 1.25～1.38 倍、CYP3A4/P-gp 阻害薬併用で 1.37 倍、女性で 1.16～1.30 倍上昇することが考えられた。このうち性別については、Thorough QT/QTc 試験で男性及び女性の割合が約 1:1 の割合で組み入れられたこと、性別間の C_{max} の差は主に体重で説明可能であることから、本検討では性別（女性）を着目すべき要因としなかった。また、本薬は CYP3A4 で代謝され、その代謝活性は CYP3A4 の特異的阻害薬であるケトコナゾールにより 47.0 %低下しており、一方、肝硬変患者では CYP3A 活性が約 40 %低下するとの報告（大西明弘、慈恵医大誌 2011; 126: 71-8）があることから、肝臓で最も発現量が多く、酵素活性も高い CYP 分子種である CYP3A4 活性の低下の程度は、肝硬変患者とケトコナゾールによる阻害で類似しているものと考えられる。肝機能障害者（中等度）又はケトコナゾールとの併用による本薬の C_{max} の上昇は、それぞれ 1.38 倍又は 1.37 倍と同程度であったことから、肝機能障害者において本薬の C_{max} を上昇させる主な要因は CYP3A4 活性の低下であると考えられ、本薬の C_{max} が高くなる要因のうち、肝機能障害と CYP3A4/P-gp 阻害薬併用は重複した要因とみなすことができると考えた。

以上の要因に基づき、腎機能障害（中等度）、肝機能障害（中等度）又は CYP3A4/P-gp 阻害薬併用の各要因に起因する C_{max} の上昇比を求め、複合的な要因が重なった場合を検討した結果、 C_{max} の上昇比は最大で 1.98 倍（腎機能障害（中等度）及び CYP3A4/P-gp 阻害薬併用）と推定された。複合的な要因が重なった場合、日本人の C_{max} は 20 mg 投与時で 435.88 ng/mL、40 mg 投与時で 857.54 ng/mL となり、Thorough QT/QTc 試験における本剤 160 mg 投与時の C_{max} は、複合的な要因が重なった場合の本剤 20 mg 及び 40 mg 投与時の C_{max} のそれぞれ 5.2 倍及び 2.6 倍と推定された。また、同様に C_{max} の幾何平均値の 95 %信頼区間上限を用いて複合的な要因が重なった場合における本剤 20 mg 及び 40 mg 投与時の C_{max} を推定した結果、 C_{max} は 20 mg 投与時で 530.88 ng/mL、40 mg 投与時で 1075.73 ng/mL となり、Thorough QT/QTc 試験における本剤 160 mg 投与時の C_{max} は、複合的な要因が重なった場合の本剤 20 mg 及び 40 mg 投与時の C_{max} のそれぞれ 4.3 倍及び 2.1 倍と推定された。

以上より、Thorough QT/QTc 試験における本剤 160 mg 投与時の C_{max} は、信頼区間上限を考慮しても複合的な要因が重なった場合における本剤 20 mg 及び 40 mg 投与時の C_{max} のそれぞれ 4.3 倍～5.2 倍及び 2.1 倍～2.6 倍と推定された。

機構は、本剤 40 mg 投与時に複合的な要因が認められた場合（腎機能障害（中等度）及び CYP3A4/P-gp 阻害薬併用）においても、Thorough QT/QTc 試験で QTc 間隔延長作用が認められた濃度には到達しないという申請者の回答は理解するものの、一般に 2 型糖尿病患者では腎機能や肝機能などの薬物代謝能又はクリアランスに障害のある患者が多く、他の治療薬等と併用される場合が多いこと、体重も本薬の曝露量が上昇する要因の一つと考えられることも考慮すると、申請者が想定した複合的な要因以上に曝露量が上昇する可能性が否定できないこと、さらに Thorough QT/QTc 試験において QTc 間隔延長作用が認められていることか

ら、QTc 間隔延長及び催不整脈リスクについては、引き続き臨床の項で検討したいと考える
（「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性
について7) QTc 間隔延長及び催不整脈リスクについて」の項を参照）。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人を対象とした 6 試験 (3000-A1、3000-A2、3000-A9～A11
及び 3000-A13 試験)、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (3000-A12 試験)、
第 II 相臨床試験 2 試験 (3000-A3、3000-A4 試験)、第 III 相臨床試験 4 試験 (3000-A5～A8 試
験)、外国人健康成人男女を対象とした Thorough QT/QTc 試験 (MP-513-A01 試験) の成績が提
出された。また、参考資料として、外国人 2 型糖尿病患者を対象とした後期第 II 相メトホルミ
ン併用試験 (MP-513-E07 試験)、外国人の腎機能障害者における薬物動態試験 (MP-513-E09
試験) 及び肝機能障害者における薬物動態試験 (MP-513-E10 試験) を含む臨床薬理試験 9 試
験の成績が提出された。なお、以下に記述する主な試験の成績において、HbA1c は JDS 値で
表記されている。

(1) 臨床薬理試験

日本人健康成人を対象とした 6 試験 (3000-A1、3000-A2、3000-A9～A11 及び 3000-A13 試
験)、外国人健康成人男女を対象とした Thorough QT/QTc 試験 (MP-513-A01 試験)、外国人
の腎機能障害者における薬物動態試験 (MP-513-E09 試験) 及び肝機能障害者における薬物動
態試験 (MP-513-E10 試験) の試験の概略及び安全性成績については、「(i) 生物薬剤学試験
成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項を参照。また、
日本人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (3000-A12 試験) については、「(2) 第 II
相臨床試験」の項を参照。

(2) 第 II 相臨床試験

1) 臨床薬理試験 (5.3.4.2-1 : 3000-A12 試験<20 年 月～ 月>)

日本人 2 型糖尿病患者⁴³ (目標症例数 90 例、各群 30 例) を対象に、本剤の血糖コントロ
ールに対する影響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 (薬物動態及び薬力学的作用は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 (3) 患者
における検討 1) 臨床薬理試験」の項を参照)。

用法・用量は、4 週間の観察期にプラセボを 1 日 1 回朝食前に経口投与後、プラセボ、本
剤 10 又は 20 mg を 1 日 1 回朝食前 (朝食 30 分前) に 4 週間経口投与とされた。

⁴³ 食事・運動療法を行い、観察期開始日の 8 週間以上前から経口血糖降下薬を服薬しておらず (経口血糖降下薬を服薬してい
た場合は同意取得後に 8 週間以上の wash-out を実施)、観察期開始日の HbA1c が 6.5 %以上 10.0 %未満及び空腹時血糖値が 270
mg/dL 以下、観察期 2 週後の HbA1c が 6.5 %以上 10.0 %未満及び空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上 270 mg/dL 以下、観察期 2 週後
と観察期開始日の HbA1c の差が 0.5 %以内の 2 型糖尿病患者

総投与例数 99 例（プラセボ群 32 例、10 mg 群 34 例、20 mg 群 33 例）全例が安全性及び有効性の解析対象集団とされた。治験中止例はなかった。

有効性について、治療期 4 週時の血糖関連評価項目（食後 2 時間血糖値、食後血糖値 AUC_{0-2h}、空腹時血糖値及び 24 時間平均血糖値）のベースラインからの変化量は表 10、11 及び 12 のとおりであった。10 mg 群及び 20 mg 群ではいずれの評価項目においてもプラセボ群と比較して有意に低下したが、本剤群間に有意な差は認められなかった。

表 10 治療期 4 週時の食後 2 時間血糖値のベースラインからの変化量

評価項目	投与群	例数	ベースライン からの変化量	プラセボ群との群間差 [95 %信頼区間] ^{a)}	10 mg 群と 20 mg 群との 群間差 [95 %信頼区間] ^{a)}
朝食後 2 時間血糖値	プラセボ群	n=32	-8.3±32.8	—	—
	10 mg 群	n=34	-59.1±30.1	-50.7 [-66.2, -35.2]	—
	20 mg 群	n=33	-43.0±43.0	-38.1 [-53.7, -22.6]	12.5 [-2.9, 27.9]
昼食後 2 時間血糖値	プラセボ群	n=32	-5.9±39.7	—	—
	10 mg 群	n=34	-43.0±38.8	-34.8 [-53.1, -16.5]	—
	20 mg 群	n=33	-34.8±44.5	-28.6 [-46.8, -10.3]	6.2 [-11.9, 24.4]
夕食後 2 時間血糖値	プラセボ群	n=32	-1.9±31.8	—	—
	10 mg 群	n=34	-42.6±32.4	-37.5 [-52.4, -22.5]	—
	20 mg 群	n=33	-37.4±39.5	-36.1 [-51.1, -21.2]	1.3 [-13.5, 16.2]

単位：mg/dL、平均値±標準偏差、—：該当せず

a) 投与群を説明変数、観察期開始 2 週後の空腹時血糖値を因子とし、ベースラインの食後 2 時間血糖値を共変量とした共分散分析により算出した最小二乗平均値とその 95 %信頼区間

表 11 治療期 4 週時の食後血糖値 AUC_{0-2h} のベースラインからの変化量

評価項目	投与群	例数	ベースライン からの変化量	プラセボ群との群間差 [95 %信頼区間] ^{a)}	10 mg 群と 20 mg 群との 群間差 [95 %信頼区間] ^{a)}
朝食後血糖値 AUC _{0-2h}	プラセボ群	n=32	-4.5±46.4	—	—
	10 mg 群	n=34	-86.2±43.8	-73.2 [-95.2, -51.2]	—
	20 mg 群	n=33	-73.4±54.7	-66.5 [-88.4, -44.6]	6.7 [-15.0, 28.4]
昼食後血糖値 AUC _{0-2h}	プラセボ群	n=32	-0.2±62.8	—	—
	10 mg 群	n=34	-93.1±67.5	-86.1 [-115.4, -56.7]	—
	20 mg 群	n=33	-83.2±67.5	-80.0 [-109.4, -50.5]	6.1 [-23.1, 35.3]
夕食後血糖値 AUC _{0-2h}	プラセボ群	n=32	-5.2±55.3	—	—
	10 mg 群	n=34	-76.2±62.4	-63.9 [-90.5, -37.4]	—
	20 mg 群	n=33	-79.3±67.9	-73.9 [-100.5, -47.4]	-10.0 [-36.3, 16.4]

単位：mg·h/dL、平均値±標準偏差、—：該当せず

a) 投与群を説明変数、観察期開始 2 週後の空腹時血糖値を因子とし、ベースラインの食後血糖値 AUC_{0-2h} を共変量とした共分散分析により算出した最小二乗平均値とその 95 %信頼区間

表 12 治療期 4 週時の空腹時血糖値及び 24 時間平均血糖値のベースラインからの変化量

評価項目	投与群	例数	ベースライン からの変化量	プラセボ群との群間差 [95 %信頼区間] ^{a)}	10 mg 群と 20 mg 群との 群間差 [95 %信頼区間] ^{a)}
空腹時血糖値	プラセボ群	n=32	-3.9±19.2	—	—
	10 mg 群	n=34	-23.2±20.9	-13.8 [-21.7, -5.9]	—
	20 mg 群	n=33	-20.8±19.3	-13.6 [-21.5, -5.7]	0.2 [-7.6, 7.9]
24 時間平均血糖値	プラセボ群	n=32	-3.7±21.5	—	—
	10 mg 群	n=34	-36.3±25.3	-29.3 [-39.8, -18.8]	—
	20 mg 群	n=33	-29.1±25.1	-25.5 [-36.0, -15.1]	3.8 [-6.6, 14.2]

単位：mg/dL、平均値±標準偏差、—：該当せず

a) 投与群を説明変数、観察期開始 2 週後の空腹時血糖値を因子とし、ベースラインの空腹時血糖値あるいは 24 時間平均血糖値を共変量とした共分散分析により算出した最小二乗平均値とその 95 %信頼区間

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 28.1 % (9/32 例)、10 mg 群 23.5 % (8/34 例)、20 mg 群 18.2 % (6/33 例) であり、10 mg 群の 1 例（ALT 増加/γ-GTP 増加）のみ副作用と判断された。いずれかの投与群で 3 % 以上に発現した有害事象は、表 13 のとおりであった。

表13 いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	プラセボ群 (n=32)	10 mg 群 (n=34)	20 mg 群 (n=33)
有害事象全体	28.1 (9)	23.5 (8)	18.2 (6)
鼻咽頭炎	0.0 (0)	5.9 (2)	6.1 (2)
上気道の炎症	0.0 (0)	8.8 (3)	0.0 (0)
下痢	0.0 (0)	0.0 (0)	3.0 (1)
結腸ポリープ	3.1 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
尿中ブドウ糖陽性	9.4 (3)	2.9 (1)	0.0 (0)
尿中蛋白陽性	6.3 (2)	0.0 (0)	3.0 (1)
挫傷	3.1 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
擦過傷	3.1 (1)	0.0 (0)	3.0 (1)
歯膿瘍	3.1 (1)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J（ver.13.1）

死亡例、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、低血糖症及びQTc延長に起因する有害事象は認められず、安静時12誘導心電図検査及びバイタルサインにおいて、特に問題になる変動も認められなかった。

2) 第II相探索的試験（5.3.5.1.1：3000-A3試験＜2011年1月～2011年12月＞）

日本人2型糖尿病患者⁴⁴（目標症例数200例、各群50例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態及び薬力学的作用は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要（3）患者における検討 2）第II相探索的試験」の項を参照）。

用法・用量は、4週間の観察期間にプラセボを1日1回朝食前（朝食30分前）に経口投与後、プラセボ、本剤2.5、10又は40mgを1日1回朝食前（朝食30分前）に12週間経口投与とされた。

総投与例数187例（プラセボ群：45例、2.5mg群：49例、10mg群：46例、40mg群：47例）から、別の被験者の治験薬を誤服用した10mg群の1例を除く186例が安全性解析対象集団及び有効性の最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下、「FAS」）とされた。さらにFASから12例を除く174例（プラセボ群43例、2.5mg群47例、10mg群39例、40mg群45例）が治験実施計画書に適合した集団（Per Protocol Set、以下、「PPS」）とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。治験中止例は9例で、内訳はプラセボ群2例（有害事象、被験者からの申し出、各1例）、2.5mg群2例（被験者からの申し出、除外基準に抵触、各1例）、10mg群3例（有害事象、除外基準に抵触、医師の判断、各1例）、40mg群2例（除外基準に抵触）であった。

有効性について、主要評価項目であるPPSにおける観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（投与12週時）までのHbA1c変化量は表14のとおりであり、本剤群ではいず

⁴⁴ 食事・運動療法を行い、観察期開始日の8週間以上前から経口血糖降下薬を服薬しておらず（経口血糖降下薬を服薬していた場合は同意取得後に8週間のwash-outを実施）、観察期開始日及び観察期2週後のHbA1cが6.5%以上9.5%未満、観察期開始日の空腹時血糖値が126mg/dL以上240mg/dL以下、観察期2週後と観察期開始日のHbA1cの差が0.5%以内の2型糖尿病患者

れもプラセボ群に対して有意な HbA1c の低下を示した。また、副解析として用量反応関係を対比検定で実施した結果、10 mg 群で飽和するパターンが最も適合した。なお、FAS を対象とした解析結果は、PPS と同様の結果であった。

表 14 観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（投与 12 週時）までの HbA1c 変化量（PPS）

投与群	例数	観察期終了時 (ベースライン)	治療期終了時（投与 12 週時） までの変化量（LOCF）	プラセボ群との群間差 [95 %信頼区間] ^{b)}
プラセボ群	n=43	7.83±0.83	0.32±0.64	—
2.5 mg 群	n=47	7.42±0.72	-0.24±0.46	-0.65 [-0.89, -0.42]
10 mg 群	n=39	7.83±0.77	-0.67±0.73	-0.99 [-1.23, -0.75]
40 mg 群	n=45	7.68±0.91	-0.75±0.48	-1.11 [-1.34, -0.87]

単位：％、平均値±標準偏差、LOCF: Last Observation Carried Forward による欠測値の補完、—：該当せず

a) 投与群を説明変数、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析により算出した最小二乗平均値とその 95 %信頼区間

主な副次評価項目の解析結果は、表 15 のとおりであった。

表 15 主な副次評価項目の解析結果（PPS）

評価項目	投与群	観察期終了時 (ベースライン)	治療期終了時（投与 12 週時） までの変化量	プラセボ群との群間差 [95 %信頼区間] ^{b)}
空腹時血糖値 ^{a)} (mg/dL)	プラセボ群 (n=43)	161.2±24.7	6.2±24.0	—
	2.5 mg 群 (n=47)	156.4±26.2	-11.3±19.8	-19.5 [-27.8, -11.2]
	10 mg 群 (n=39)	159.6±24.0	-19.9±27.6	-26.7 [-35.4, -18.0]
	40 mg 群 (n=45)	158.3±28.6	-18.9±18.6	-26.3 [-34.7, -17.9]
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	プラセボ群	272.4±58.8 (n=43)	1.6±48.3 (n=42)	—
	2.5 mg 群	245.8±61.3 (n=47)	-27.0±39.1 (n=47)	-35.1 [-51.7, -18.4]
	10 mg 群	275.3±47.7 (n=39)	-65.6±48.1 (n=38)	-65.0 [-82.4, -47.6]
	40 mg 群	253.3±65.4 (n=45)	-50.6±33.8 (n=45)	-56.7 [-73.4, -39.9]
食後血糖値 AUC _{0-2h} (mg・h/dL)	プラセボ群	504.2±84.1 (n=43)	17.5±72.3 (n=42)	—
	2.5 mg 群	465.1±78.7 (n=47)	-42.3±51.0 (n=47)	-69.6 [-95.2, -43.9]
	10 mg 群	516.3±70.0 (n=39)	-101.7±79.1 (n=38)	-114.0 [-140.8, -87.2]
	40 mg 群	489.3±88.1 (n=45)	-78.0±55.5 (n=45)	-98.2 [-123.8, -72.5]
HbA1c 6.5 %未満 達成割合 ^{c)} (%)	プラセボ群	2.5 mg 群	10 mg 群	40 mg 群
	2.3 (1/43 例)	8.5 (4/47 例)	12.8 (5/39 例)	26.7 (12/45 例)

平均値±標準偏差、—：該当せず

a) LOCF による欠測値の補完

b) 投与群を説明変数、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析により算出した最小二乗平均値とその 95 %信頼区間

c) 達成割合 (%) (達成例数/評価例数)

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 51.1 % (23/45 例)、2.5 mg 群 55.1 % (27/49 例)、10 mg 群 62.2 % (28/45 例)、40 mg 群 53.2 % (25/47 例)、副作用の発現割合は、プラセボ群 2.2 % (1/45 例：湿疹)、2.5 mg 群 0.0 % (0/49 例)、10 mg 群 4.4 % (2/45 例：発疹、血中トリグリセリド増加)、40 mg 群 2.1 % (1/47 例：悪心) であった。いずれかの投与群で 3 %以上に発現した有害事象は、表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの投与群で 3 %以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象名	プラセボ群 (n=45)	2.5 mg 群 (n=49)	10 mg 群 (n=45)	40 mg 群 (n=47)
有害事象全体	51.1 (23)	55.1 (27)	62.2 (28)	53.2 (25)
鼻咽頭炎	15.6 (7)	16.3 (8)	8.9 (4)	10.6 (5)
胃腸炎	6.7 (3)	0.0 (0)	4.4 (2)	0.0 (0)
咽頭炎	2.2 (1)	6.1 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
眼乾燥	0.0 (0)	0.0 (0)	4.4 (2)	0.0 (0)
関節周囲炎	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.3 (2)
関節痛	4.4 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
腰部脊椎管狭窄	0.0 (0)	0.0 (0)	4.4 (2)	0.0 (0)
背部痛	2.2 (1)	2.0 (1)	0.0 (0)	6.4 (3)
上気道の炎症	8.9 (4)	12.2 (6)	13.3 (6)	2.1 (1)
頸腕症候群	2.2 (1)	4.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
頭痛	0.0 (0)	2.0 (1)	0.0 (0)	4.3 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (Ver 10.0)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群の 1 例に 1 件認められた咽頭嚢胞のみであった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 1 例 (咽頭嚢胞)、10 mg 群で 1 例 (糖尿病性網膜症) に認められた。低血糖症、QTc 延長に起因する有害事象は、いずれの投与群においても認められなかった。安静時 12 誘導心電図検査において、40 mg 群の 1 例に洞房ブロック (中等度) が認められたものの、治験薬との因果関係は否定された。バイタルサインにおいて、特に問題になる変動は認められなかった。

3) 第 II 相検証的試験 (5.3.5.1-2 : 3000-A4 試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人 2 型糖尿病患者⁴⁵ (目標症例数 300 例、各群 75 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態及び薬力学的作用は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 (3) 患者における検討 3) 第 II 相検証的試験」の項を参照)。

用法・用量は、4 週間の観察期にプラセボを 1 日 1 回朝食前に経口投与後、プラセボ、本剤 10、20 又は 40 mg を 1 日 1 回朝食前 (朝食 30 分前) に 12 週間経口投与とされた。

総投与例数 324 例 (プラセボ群 80 例、10 mg 群 84 例、20 mg 群 79 例、40 mg 群 81 例) 全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。治験中止例は 12 例で、内訳はプラセボ群 3 例 (有害事象 2 例、医師の判断 1 例)、10 mg 群 1 例 (医師の判断)、20 mg 群 3 例 (医師の判断 2 例、有害事象 1 例)、40 mg 群 5 例 (医師の判断 3 例、有害事象 2 例) であった。

有効性について、主要評価項目である FAS における観察期終了時 (ベースライン) から治療期終了時 (投与 12 週時) までの HbA1c 変化量は、表 17 のとおりであった。本剤の推奨用量を検討するため、HbA1c 変化量について、各投与群 (プラセボ群、10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群) に対して対比係数 (-3, 1, 1, 1) を用いた対比検定を行った結果、有意な結果が認められ、さらに本剤群ではいずれもプラセボ群に対して有意な低下を示した。

⁴⁵ 食事・運動療法を行い、観察期開始日の 8 週間以上前から経口血糖降下薬を服薬しておらず (経口血糖降下薬を服薬していた場合は同意取得後に 8 週間以上の wash-out を実施)、観察期開始日及び観察期 2 週後の HbA1c が 6.5 %以上 9.5 %未満、観察期開始日の空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上 240 mg/dL 以下、観察期 2 週後と観察期開始日の HbA1c の差が 0.5 %以内の 2 型糖尿病患者

表 17 観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（投与 12 週時）までの HbA1c 変化量（FAS）

投与群	例数	観察期終了時 (ベースライン)	治療期終了時（投与 12 週 時）までの変化量（LOCF）	プラセボ群との群間差 [95 %信頼区間] ^{a)}
プラセボ群	n=80	7.66±0.73	0.07±0.63	—
10 mg 群	n=84	7.60±0.73	-0.79±0.48	-0.88 [-1.03, -0.73]
20 mg 群	n=79	7.48±0.73	-0.78±0.53	-0.90 [-1.06, -0.75]
40 mg 群	n=81	7.43±0.67	-0.87±0.48	-1.01 [-1.16, -0.86]

単位：％、平均値±標準偏差、—：該当せず

a) 投与群を説明変数、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析より算出した最小二乗平均値とその 95 %信頼区間

主な副次評価項目の解析結果は、表 18 のとおりであった。

表 18 主な副次評価項目の解析結果（FAS）

評価項目	投与群	観察期終了時 (ベースライン)	治療期終了時（投与 12 週時）までの変化量	プラセボ群との群間差 [95 %信頼区間] ^{b)}
空腹時血糖値 ^{a)} (mg/dL)	プラセボ群 (n=80)	150.0±30.3	1.2±23.5	—
	10 mg 群 (n=84)	148.0±22.4	-15.7±17.5	-17.8 [-23.4, -12.1]
	20 mg 群 (n=79)	143.0±26.8	-13.2±19.8	-16.9 [-22.6, -11.2]
	40 mg 群 (n=81)	141.9±28.3	-15.8±22.4	-20.0 [-25.7, -14.3]
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	プラセボ群	242.0±46.7 (n=80)	5.3±43.9 (n=76)	—
	10 mg 群	240.0±55.5 (n=84)	-46.0±42.1 (n=83)	-50.6 [-62.8, -38.4]
	20 mg 群	231.9±53.6 (n=79)	-48.8±42.9 (n=76)	-56.8 [-69.2, -44.3]
	40 mg 群	224.2±54.8 (n=81)	-47.0±48.7 (n=76)	-58.6 [-71.1, -46.1]
食後血糖値 AUC _{0-2h} (mg・h/dL)	プラセボ群	461.2±59.0 (n=80)	4.4±69.8 (n=76)	—
	10 mg 群	460.2±67.2 (n=84)	-68.4±55.1 (n=83)	-71.3 [-88.8, -53.9]
	20 mg 群	450.3±75.5 (n=79)	-72.4±57.0 (n=76)	-79.1 [-96.9, -61.3]
	40 mg 群	444.8±73.5 (n=81)	-71.4±69.7 (n=76)	-81.2 [-99.1, -63.4]
HbA1c 6.5 %未満 達成割合 ^{c)} (%)	プラセボ群	10 mg 群	20 mg 群	40 mg 群
	2.6 (2/78 例)	32.5 (27/83 例)	40.5 (32/79 例)	51.3 (41/80 例)

平均値±標準偏差、—：該当せず

a) LOCF による欠測値の補完（10 mg 群 1 例、20 mg 群 1 例については、治験薬投与後の測定値がすべて欠測のため変化量の解析から除かれている）

b) 投与群を説明変数、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析により算出した最小二乗平均値とその 95 %信頼区間

c) 達成割合（％）（達成例数/評価例数）

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 55.0 %（44/80 例）、10 mg 群 59.5 %（50/84 例）、20 mg 群 50.6 %（40/79 例）、40 mg 群 56.8 %（46/81 例）、副作用の発現割合は、プラセボ群 7.5 %（6/80 例：低血糖症 2 例、頭痛、鼓腸、発汗障害、尿中蛋白陽性）、10 mg 群 4.8 %（4/84 例：便秘 2 例、腹痛、血中尿酸増加/尿中蛋白陽性）、20 mg 群 2.5 %（2/79 例：湿疹、血中クレアチンホスホキナーゼ増加）、40 mg 群 13.6 %（11/81 例：低血糖症、高脂血症、回転性めまい、十二指腸潰瘍、消化管運動障害、腹痛、腹部膨満/低血糖症、便秘/低血糖症、尿管結石、血中カリウム増加、尿中蛋白陽性）であった。いずれかの投与群で 3 %以上に発現した有害事象は、表 19 のとおりであった。

表 19 いずれかの投与群で 3 %以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象名	プラセボ群 (n=80)	10 mg 群 (n=84)	20 mg 群 (n=79)	40 mg 群 (n=81)
有害事象全体	55.0 (44)	59.5 (50)	50.6 (40)	56.8 (46)
鼻咽頭炎	13.8 (11)	19.0 (16)	11.4 (9)	17.3 (14)
上気道の炎症	0.0 (0)	3.6 (3)	1.3 (1)	2.5 (2)
低血糖症	3.8 (3)	0.0 (0)	1.3 (1)	3.7 (3)
背部痛	0.0 (0)	3.6 (3)	1.3 (1)	1.2 (1)
便秘	0.0 (0)	3.6 (3)	2.5 (2)	1.2 (1)
血中クレアチンホスホキ ナーゼ増加	1.3 (1)	4.8 (4)	1.3 (1)	0.0 (0)
尿中ケトン体陽性	1.3 (1)	3.6 (3)	5.1 (4)	2.5 (2)
尿中ブドウ糖陽性	7.5 (6)	1.2 (1)	5.1 (4)	3.7 (3)
尿中血陽性	1.3 (1)	4.8 (4)	2.5 (2)	1.2 (1)
尿中蛋白陽性	5.0 (4)	4.8 (4)	2.5 (2)	2.5 (2)
節足動物刺傷	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.7 (3)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.11.1)

死亡例はプラセボ群の 1 例 (転移性新生物) に認められたが、治験薬との因果関係はないと判断された。死亡例以外の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 5 例に認められ、内訳はプラセボ群 2 例 (転移性新生物 (死亡例と同一)、高血糖)、20 mg 群 1 例 (糖尿病性網膜症)、40 mg 群 2 例 (回転性めまい、筋肉痛) であった。低血糖症は、プラセボ群の 3 例に 4 件、20 mg 群の 1 例に 1 件、40 mg 群の 3 例に 3 件認められ、このうちプラセボ群の 2 例 2 件及び 40 mg 群の 3 例 3 件が副作用と判断されたが、いずれの事象も重症度は軽度であった。QTc 延長に起因する有害事象は認められなかった。安静時 12 誘導心電図検査及びバイタルサインにおいて、特に問題になる変動は認められなかった。

(3) 第Ⅲ相臨床試験

1) 第Ⅲ相二重盲検検証的試験 (5.3.5.1-3 : 3000-A5 試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人 2 型糖尿病患者⁴⁶ (目標症例数 200 例、各群 100 例) を対象に、本剤 20 mg の有効性を検証するとともに安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、4 週間の観察期にプラセボを 1 日 1 回朝食前に経口投与後、プラセボ又は本剤 20 mg を 1 日 1 回朝食前 (朝食 30 分前) に 12 週間経口投与とされた。

総投与例数 203 例 (プラセボ群 104 例、20 mg 群 99 例) 全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。治験中止例は 10 例で、内訳はプラセボ群 8 例 (医師の判断 3 例、有害事象 2 例、被験者からの申し出、被験者都合、HbA1c 上昇、各 1 例)、20 mg 群 2 例 (有害事象) であった。

有効性について、主要評価項目である FAS における観察期終了時 (ベースライン) から治療期終了時 (投与 12 週時) までの HbA1c 変化量は、表 20 のとおりであった。20 mg 群と

⁴⁶ 食事・運動療法を行い、観察期開始日の 8 週間以上前から経口血糖降下薬を服薬しておらず (経口血糖降下薬を服薬していた場合は同意取得後に 8 週間以上の wash-out を実施)、観察期開始日及び観察期 2 週後の HbA1c が 6.5 %以上 10.0 %未満、観察期開始日の空腹時血糖値が 270 mg/dL 以下、観察期 2 週後と観察期開始日の HbA1c の差が 0.5 %以内の 2 型糖尿病患者

プラセボ群の変化量の群間差（最小二乗平均値）とその 95 %信頼区間は-0.79 [-0.94, -0.64] (%) であり、20 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表 20 観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（投与 12 週時）までの HbA1c 変化量（FAS）

投与群	観察期終了時 (ベースライン)	治療期終了時 (投与 12 週時)	ベースライン からの変化量 (LOCF)	群間差 [95 %信頼区間] ^{a)}
プラセボ群	7.58±0.85 (n=104)	7.63±0.93 (n=96)	0.18±0.52	-0.79 [-0.94, -0.64]
20 mg 群	7.53±0.78 (n=99)	6.91±0.85 (n=97)	-0.62±0.53	

単位：%、平均値±標準偏差

a) 投与群を説明変数、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析により算出した最小二乗平均値とその 95 %信頼区間

主な副次評価項目及び HbA1c 6.5 %未満達成割合の解析結果は、表 21 のとおりであった。

表 21 主な副次評価項目及び HbA1c 6.5 %未満達成割合の解析結果（FAS）

評価項目	投与群	観察期終了時 (ベースライン)	治療期終了（投与 12 週） 時までの変化量	プラセボ群との群間差 [95 %信頼区間] ^{b)}
空腹時血糖値 ^{a)} (mg/dL)	プラセボ群 (n=104)	155.2±31.6	-0.2±20.5	—
	20 mg 群 (n=99)	155.0±30.3	-19.2±18.2	-19.0 [-24.0, -13.9]
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	プラセボ群	238.0±59.1 (n=104)	-2.3±38.2 (n=96)	—
	20 mg 群	241.3±55.3 (n=99)	-48.8±35.5 (n=97)	-44.7 [-54.6, -34.8]
食後血糖値 AUC _{0-2h} (mg·h/dL)	プラセボ群	458.5±85.3 (n=104)	1.4±48.4 (n=96)	—
	20 mg 群	460.9±78.3 (n=99)	-74.3±52.7 (n=97)	-73.3 [-86.9, -59.8]
HbA1c 6.5 %未満 達成割合 ^{c)} (%)	プラセボ群		20 mg 群	
	1.0 (1/102 例)		30.3 (30/99 例)	

平均値±標準偏差、食後 2 時間血糖値、食後血糖値 AUC_{0-2h}：平均値±標準偏差（治療期 12 週時における例数）、—：該当せず

a) 空腹時血糖値：LOCF による欠測値の補完（プラセボ群 2 例については、治験薬投与後の測定値がすべて欠測のため変化量の解析から除かれている）

b) 投与群を説明変数、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析により算出した最小二乗平均値とその 95 %信頼区間

c) 達成割合 (%)（達成例数/評価例数）

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 63.5 % (66/104 例)、20 mg 群 62.6 % (62/99 例)、副作用の発現割合は、プラセボ群 4.8 % (5/104 例：低血糖症、高血圧、十二指腸炎、便秘、尿中蛋白陽性、各 1 例)、20 mg 群 1.0 % (1/99 例：便秘) であった。いずれかの投与群で 3 %以上に発現した有害事象は、表 22 のとおりであった。

表 22 いずれかの投与群で 3 %以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	プラセボ群 (n=104)	20 mg 群 (n=99)
有害事象全体	63.5 (66)	62.6 (62)
鼻咽頭炎	6.7 (7)	12.1 (12)
気管支炎	3.8 (4)	3.0 (3)
上気道の炎症	3.8 (4)	4.0 (4)
結腸ポリープ	1.9 (2)	3.0 (3)
歯周炎	3.8 (4)	1.0 (1)
背部痛	3.8 (4)	0.0 (0)
ALT 増加	3.8 (4)	1.0 (1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3.8 (4)	2.0 (2)
血中トリグリセリド増加	3.8 (4)	0.0 (0)
尿中ブドウ糖陽性	6.7 (7)	4.0 (4)

発現割合 (%)（発現例数）、MedDRA/J ver.13.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 4 例（前庭神経炎、胃癌、乳癌、挫傷、各 1 例）に認められ、20 mg 群では認められなかった。治験薬の投与中止に至

った有害事象は、プラセボ群の2例（高血糖、胃癌、各1例）、20 mg 群の2例（好酸球増加症、重症筋無力症、各1例）に認められた。低血糖症の有害事象は、プラセボ群の1例に1件、20 mg 群の1例に2件認められ、プラセボ群の1例1件については副作用と判断されたが、重症度はいずれも軽度であった。QTc 延長に起因する有害事象は認められなかった。安静時12誘導心電図検査及びバイタルサインにおいて、特に問題になる変動は認められなかった。

2) スルホニル尿素系薬剤併用第III相試験 (5.3.5.1-4: 3000-A6 試験<20 年 月~20 年 月>)

スルホニル尿素系薬剤（グリメピリド）で効果不十分な日本人2型糖尿病患者⁴⁷（目標症例数200例、各群100例）を対象に、スルホニル尿素系薬剤と本剤の併用投与時の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、4週間の観察期にプラセボを1日1回朝食前に経口投与後、I期（12週間の二重盲検期）にプラセボ又は本剤20 mg、II期（40週間の非盲検期）に本剤20 mgを1日1回朝食前（朝食30分前）に経口投与とされた。なお、治療期24週時以降にHbA1cが7.0%以上で、かつ安全性に問題がない場合は、次回規定来院時より本剤20 mgから40 mgへ増量することとされた。グリメピリドの用量については、二重盲検期開始12週間以上前の用量を変更せずに治療期間を通じて維持するとされたが、治療期12週後來院日の翌日以降に低血糖症、又は臨床検査受託機関での空腹時血糖値が70 mg/dL以下を示した場合、治療担当医師の判断により1 mg/日ずつ減量することが可とされた。ただし、減量後の再増量は不可とされた。

総投与例数194例（プラセボ群98例、20 mg 群96例）全例が安全性解析対象集団及びFASとされた。二重盲検期（12週間）を完了した190例（プラセボ群95例、20 mg 群95例）が非盲検期（40週間）に移行した。非盲検期の完了例は二重盲検期におけるプラセボ群（以下、「P/T群」）87例、二重盲検期における20 mg 群（以下、「T/T群」）85例であった。治療中止例は、二重盲検期では4例（プラセボ群3例：有害事象2例、医師の判断1例、20 mg 群1例：有害事象）であり、非盲検期では18例（P/T群8例：有害事象4例、空腹時血糖値の上昇2例、HbA1cの上昇1例、被験者からの申し出1例、T/T群10例：有害事象5例、医師の判断3例、空腹時血糖の上昇1例、治療期間中に治療が必要とされる不整脈の発現1例）であった。本剤40 mgに増量された被験者は129例（P/T群64例、T/T群65例）であった。

有効性について、主要評価項目であるFASにおける観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（二重盲検期の投与12週時）までのHbA1c変化量は、表23のとおりであっ

⁴⁷ 一定用法・用量のグリメピリド（1、2、3又は4 mg/日）による治療を観察期開始前8週間以上継続し、他の経口血糖降下薬を服薬しておらず（他の経口血糖降下薬を服薬していた場合は同意取得後に8週間以上のwash-outを実施）、観察期開始日及び観察期2週後のHbA1cが7.0%以上10.0%未満、観察期開始日の空腹時血糖値が270 mg/dL以下、観察期2週後と観察期開始日のHbA1cの差が0.5%以内の2型糖尿病患者

た。20 mg 群とプラセボ群の変化量の群間差（最小二乗平均値）とその 95 %信頼区間は-1.00 [-1.16, -0.84] %であり、20 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表 23 観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（二重盲検期の投与 12 週時）までの HbA1c（FAS）

投与群	観察期終了時 (ベースライン)	治療期終了時 (投与 12 週時)	ベースライン からの変化量 (LOCF)	群間差 [95 %信頼区間] ^{a)}
プラセボ群	8.08±0.77 (n=98)	8.40±0.91 (n=95)	0.29±0.56	-1.00 [-1.16, -0.84]
20 mg 群	8.10±0.76 (n=96)	7.39±0.75 (n=95)	-0.71±0.60	

単位：%、平均値±標準偏差

a) 投与群を説明変数、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析により算出した最小二乗平均値とその 95 %信頼区間

主な副次評価項目及び HbA1c 6.5 %未満達成割合の解析結果は、表 24 のとおりであった。

表 24 主な副次評価項目及び HbA1c 6.5 %未満達成割合の解析結果（FAS）

評価項目	投与群	観察期終了時 (ベースライン)	治療期終了時（投与 12 週 時）までの変化量	プラセボ群との群間差 [95 %信頼区間] ^{b)}
空腹時血糖値 ^{a)} (mg/dL)	プラセボ群 (n=98)	163.4±31.3	10.1±24.0	—
	20 mg 群 (n=96)	165.1±24.5	-17.6±23.4	-27.1 [-33.2, -21.0]
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	プラセボ群	256.1±50.5 (n=95)	6.4±46.6 (n=92)	—
	20 mg 群	258.6±42.7 (n=94)	-43.5±42.7 (n=93)	-49.1 [-61.4, -36.7]
食後血糖値 AUC _{0-2h} (mg·h/dL)	プラセボ群	481.4±70.9 (n=95)	16.3±63.7 (n=92)	—
	20 mg 群	488.6±57.8 (n=93)	-66.3±56.4 (n=92)	-81.1 [-98.0, -64.1]
HbA1c 6.5 %未満 達成割合 ^{c)} (%)	プラセボ群	20 mg 群		
	0 (0/98 例)	8.3 (8/96 例)		

平均値±標準偏差、—：該当せず

a) LOCF による欠測値の補完

b) 投与群を説明変数、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析により算出した最小二乗平均値とその 95 %信頼区間

c) 達成割合 (%) (達成例数/評価例数)

ベースライン（P/T 群：治療期 12 週、T/T 群：治療期 0 週（観察期終了時））から治療期 52 週時までの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は P/T 群-0.93±0.76 [-1.09, -0.78] %、T/T 群-0.56±0.87 [-0.74, 0.38] %で、HbA1c 変化量の推移は図 1 のとおりであり、いずれの投与群でもベースラインからの低下が認められた。本剤 20 mg から 40 mg への増量例（P/T 群 64 例、T/T 群 65 例）において、増量 12 週後に HbA1c が低下した被験者の割合は P/T 群 51.6 %（32/62 例）、T/T 群 52.4 %（33/63 例）で、増量 12 週後に HbA1c が 7.0 %未満となった被験者の割合は P/T 群 11.1 %（6/54 例）、T/T 群 9.6 %（5/52 例）であった。

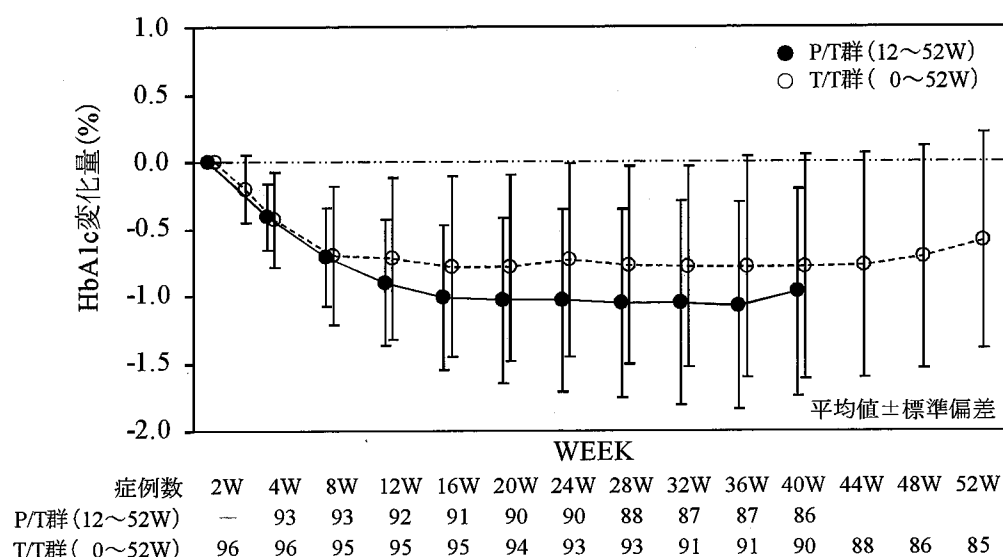


図1 HbA1c (%) 変化量の推移 (FAS) (平均値±標準偏差)

安全性について、二重盲検期における有害事象の発現割合は、プラセボ群 62.2 % (61/98 例)、20 mg 群 64.6 % (62/96 例)、副作用の発現割合は、プラセボ群 6.1 % (6/98 例)、20 mg 群 8.3 % (8/96 例) であった。いずれかの投与群で 3 % 以上に発現した有害事象は、表 25 のとおりであった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた副作用は低血糖症のみであり、その発現割合はプラセボ群 2.0 % (2/98 例)、20 mg 群 1.0 % (1/96 例) であった。

表 25 いずれかの投与群で 3 % 以上に発現した有害事象 (二重盲検期) (安全性解析対象集団)

有害事象名	プラセボ群 (n=98)	20 mg 群 (n=96)
有害事象全体	62.2 (61)	64.6 (62)
鼻咽頭炎	16.3 (16)	19.8 (19)
咽頭炎	3.1 (3)	4.2 (4)
上気道の炎症	3.1 (3)	5.2 (5)
低血糖症	3.1 (3)	2.1 (2)
下痢	1.0 (1)	3.1 (3)
関節周囲炎	0.0 (0)	3.1 (3)
ALT 増加	0.0 (0)	4.2 (4)
血中トリグリセリド増加	2.0 (2)	3.1 (3)
尿中ブドウ糖陽性	21.4 (21)	2.1 (2)
尿中血陽性	3.1 (3)	1.0 (1)
尿中蛋白陽性	5.1 (5)	4.2 (4)

発現割合% (発現例数)、McdDRA/J ver.13.0

治療期 52 週における有害事象の発現割合は、P/T 群 94.7 % (90/95 例)、T/T 群 94.8 % (91/96 例)、副作用の発現割合は、P/T 群 21.1 % (20/95 例)、T/T 群 17.7 % (17/96 例) であった。いずれかの投与群で 5 % 以上に発現した有害事象は、表 26 のとおりであった。また、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた副作用は低血糖症 (P/T 群 10.5 % (10/95 例)、T/T 群 7.3 % (7/96 例))、便秘 (P/T 群 0.0 % (0/95 例)、T/T 群 2.1 % (2/96 例))、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (P/T 群 0.0 % (0/95 例)、T/T 群 2.1 % (2/96 例)) であった。

表 26 いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象 (治療期 52 週時) (安全性解析対象集団)

有害事象名	P/T 群 ^{a)} (n=95)	T/T 群 (n=96)
有害事象全体	94.7 (90)	94.8 (91)
鼻咽頭炎	27.4 (26)	33.3 (32)
咽頭炎	11.6 (11)	5.2 (5)
気管支炎	3.2 (3)	8.3 (8)
上気道の炎症	7.4 (7)	9.4 (9)
低血糖症	12.6 (12)	9.4 (9)
便秘	3.2 (3)	6.3 (6)
胃腸炎	5.3 (5)	2.1 (2)
関節痛	1.1 (1)	10.4 (10)
湿疹	4.2 (4)	6.3 (6)
糖尿病性網膜症	3.2 (3)	8.3 (8)
挫傷	3.2 (3)	6.3 (6)
節足動物刺傷	5.3 (5)	5.2 (5)
ALT 増加	3.2 (3)	6.3 (6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3.2 (3)	8.3 (8)
血中トリグリセリド増加	4.2 (4)	5.2 (5)
尿中ブドウ糖陽性	17.9 (17)	11.5 (11)
尿中血陽性	7.4 (7)	6.3 (6)
尿中蛋白陽性	13.7 (13)	16.7 (16)
尿中ケトン体陽性	2.1 (2)	6.3 (6)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.13.1

a) 本剤投与 40 週間 (治療期 12~52 週時) のデータ

死亡例は認められなかった。二重盲検期における重篤な有害事象は、プラセボ群の 2 例 (突発難聴、肺炎、各 1 例) に認められ、20 mg 群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 2 例 (突発難聴、肺炎/黄疸/肝機能異常、各 1 例)、20 mg 群の 1 例 (白血球減少) に認められた。低血糖症の発現割合は、プラセボ群 3.1 % (3/98 例) 5 件、20 mg 群 2.1 % (2/96 例) 2 件であり、このうちプラセボ群の 2 例 3 件、20 mg 群の 1 例 1 件は副作用と判断されたが、重症度はいずれも軽度であり、また、グリメピリドの減量及び治験薬の投与中止に至った被験者はなかった。治療期 52 週時における重篤な有害事象は P/T 群の 2 例に 3 件 (黄斑症/白内障、網膜静脈閉塞、各 1 例)、T/T 群の 7 例に 10 件 (胃癌 2 例、大腸癌、結腸ポリープ、胆管結石/胆管炎、大腸癌/卵巣腫大、半月板障害/関節内遊離体、各 1 例) 認められた。治療期 12~52 週時に新たに発現した有害事象による投与中止例は、P/T 群 4 例 (低血糖症、網膜静脈閉塞、動悸、喀血、各 1 例)、T/T 群 6 例 (胃癌 2 例、心房細動、光線過敏性反応、胆管結石/胆管炎、大腸癌/卵巣腫大、各 1 例) であった。低血糖症の発現割合は、P/T 群 12.6 % (12/95 例) 29 件、T/T 群 9.4 % (9/96 例) 17 件で、P/T 群の 2 例 3 件及び T/T 群の 2 例 2 件以外は副作用と判断された。QTc 延長に起因する有害事象は認められなかった。安静時 12 誘導心電図検査及びバイタルサインにおいて、特に問題になる変動は認められなかった。

3) チアゾリジン系薬剤併用第 III 相試験 (5.3.5.1-5 : 3000-A7 試験<20 年 月~20 年 月>)

チアゾリジン系薬剤（ピオグリタゾン塩酸塩、以下「ピオグリタゾン」）で効果不十分な日本人2型糖尿病患者⁴⁸（目標症例数200例、各群100例）を対象に、ピオグリタゾンと本剤の併用投与時の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、4週間の観察期にプラセボを1日1回朝食前に経口投与後、I期（12週間の二重盲検期）にプラセボ又は本剤20mg、II期（40週間の非盲検期）に本剤20mgを1日1回朝食前（朝食30分前）に経口投与とされた。なお、治療期24週時以降にHbA1cが7.0%以上かつ安全性に問題がないと治験担当医師が判断した場合は、次回規定来院時より本剤20mgから40mgへ増量するとされた。なお、ピオグリタゾンの用量は、二重盲検期開始16週間以上前の用量を変更せずに治験期間を通じて維持するとされた。

総投与例数204例（プラセボ群101例、20mg群103例）全例が安全性解析対象集団及びFASとされた。二重盲検期（12週間）を完了した196例（プラセボ群98例、20mg群98例）が非盲検期（40週間）に移行した。非盲検期の完了例は二重盲検期におけるプラセボ群（以下、「P/T群」）91例、二重盲検期における20mg群（以下、「T/T群」）88例であった。治験中止例は、二重盲検期では8例（プラセボ群3例：有害事象2例、中止基準に抵触1例、20mg群5例：医師の判断4例、有害事象1例）であり、非盲検期では17例（P/T群7例：有害事象4例、医師の判断3例、T/T群10例：有害事象5例、被験者からの申し出4例、医師の判断1例）であった。本剤40mgへ増量された被験者は58例（P/T群27例、T/T群31例）であった。

有効性について、主要評価項目であるFASにおける観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（二重盲検期の投与12週時）までのHbA1c変化量は、表27のとおりであった。20mg群とプラセボ群の変化量の群間差（最小二乗平均値）とその95%信頼区間は-0.74 [-0.87, -0.62] %であり、20mg群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表27 観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（二重盲検期の投与12週時）までのHbA1c（FAS）

投与群	観察期終了時 （ベースライン）	治療期終了時 （投与12週時）	ベースライン からの変化量（LOCF）	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
プラセボ群 (n=101)	7.60±0.79 (n=101)	7.45±0.81 (n=98)	-0.17±0.47	-0.74 [-0.87, -0.62]
20mg群 (n=103)	7.80±0.91 (n=103)	6.81±0.66 (n=98)	-0.97±0.56	

単位：%、平均値±標準偏差

a) 投与群を説明変数、ベースラインのHbA1cを共変数とした共分散分析により算出した最小二乗平均値とその95%信頼区間

⁴⁸ 一定用法・用量のピオグリタゾン（15mg又は30mg/日）による治療を観察期開始前12週間以上継続し、他の経口血糖降下薬を観察期開始前8週間以上服薬しておらず（他の経口血糖降下薬を服薬していた場合は同意取得後に8週間以上のwash-outを実施）、観察期開始日及び観察期2週後のHbA1cが6.5%以上10.0%未満、観察期開始日の空腹時血糖値が270mg/dL以下、観察期2週後と観察期開始日のHbA1cの差が0.5%以内の2型糖尿病患者

主な副次評価項目及び HbA1c 6.5 %未満達成割合の解析結果は、表 28 のとおりであった。

表 28 主な副次評価項目及び HbA1c 6.5 %未満達成割合の解析結果 (FAS)

評価項目	投与群	観察期終了時 (ベースライン)	治療期終了時 (投与 12 週時) までの変化量	プラセボ群との群間差 [95 %信頼区間] ^{b)}
空腹時血糖値 ^{a)} (mg/dL)	プラセボ群 (n=101)	145.7±26.5	-3.5±23.4	—
	20 mg 群 (n=103)	150.7±28.1	-22.0±21.5	-16.4 [-21.9, -11.0]
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	プラセボ群	221.5±55.3 (n=101)	-3.9±38.3 (n=98)	—
	20 mg 群	230.9±57.9 (n=103)	-58.7±47.2 (n=98)	-51.3 [-61.4, -41.1]
食後血糖値 AUC _{0-2h} (mg·h/dL)	プラセボ群	427.2±75.3 (n=101)	-11.4±54.1 (n=98)	—
	20 mg 群	441.0±81.0 (n=103)	-87.4±61.4 (n=98)	-71.3 [-85.7, -57.0]
HbA1c 6.5 %未満 達成割合 ^{c)} (%)	プラセボ群	20 mg 群		
	6.1 (6/98 例)	32.4 (33/102 例)		

平均値±標準偏差、—：該当せず

a) LOCF による欠測値の補完

b) 投与群を説明変数、ベースラインの HbA1c を共変数とした共分散分析により算出した最小二乗平均値とその 95 %信頼区間

c) 達成割合 (%) (達成例数/評価例数)

ベースライン (P/T 群：治療期 12 週、T/T 群：治療期 0 週 (観察期終了時)) から治療期 52 週時までの HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差) は P/T 群 -0.72±0.67 [-0.85, -0.58] %、T/T 群 -0.86±0.66 [-0.98, -0.73] %で、HbA1c 変化量の推移は図 2 のとおりであり、いずれの投与群でもベースラインからの低下が認められた。20 mg から 40 mg への増量例 (P/T 群 27 例、T/T 群 31 例) において、増量 12 週後に HbA1c が低下した被験者の割合は P/T 群 34.8 % (8/23 例)、T/T 群 17.2 % (5/29 例) で、増量 12 週後に HbA1c が 7.0 %未満となった被験者の割合は P/T 群 21.4 % (3/14 例)、T/T 群 4.3 % (1/23 例) であった。

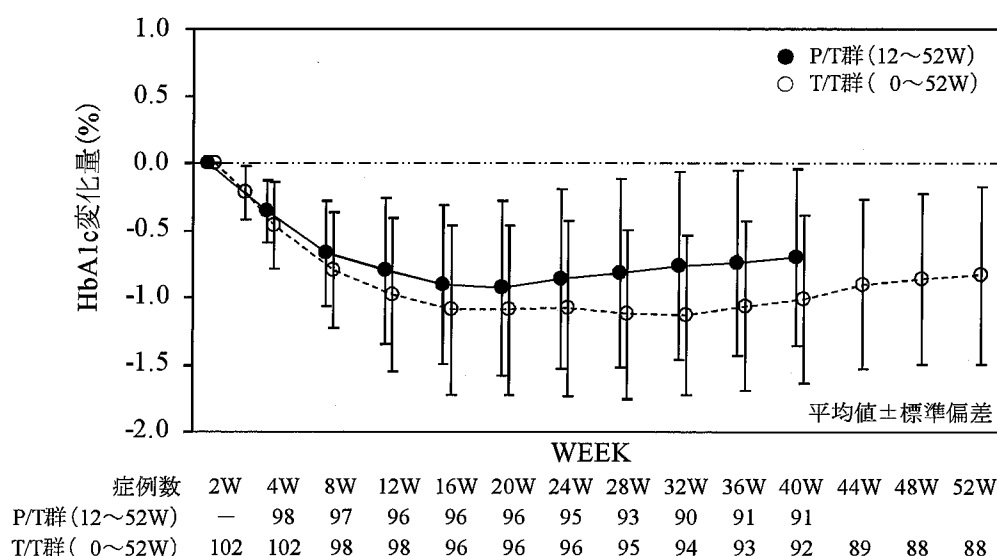


図 2 HbA1c (%) 変化量の推移 (FAS) (平均値±標準偏差)

安全性について、二重盲検期における有害事象の発現割合は、プラセボ群 46.5 % (47/101 例)、20 mg 群 61.2 % (63/103 例)、副作用の発現割合は、プラセボ群 2.0 % (2/101 例)、20 mg 群 11.7 % (12/103 例) であった。いずれかの投与群で 3 %以上に発現した有害事象は、表 29

のとおりであった。また、いずれかの投与群で2例以上に認められた副作用はアレルギー性皮膚炎のみで、その発現割合はプラセボ群 0.0 % (0/101 例)、20 mg 群 1.9 % (2/103 例) であった。

表 29 いずれかの投与群で3 %以上に発現した有害事象 (二重盲検期) (安全性解析対象集団)

有害事象名	プラセボ群 (n=101)	20 mg 群 (n=103)
有害事象全体	46.5 (47)	61.2 (63)
鼻咽頭炎	7.9 (8)	11.7 (12)
膀胱炎	3.0 (3)	1.0 (1)
上気道の炎症	1.0 (1)	3.9 (4)
末梢性浮腫	5.9 (6)	1.9 (2)
尿中ブドウ糖陽性	7.9 (8)	2.9 (3)
尿中蛋白陽性	1.0 (1)	3.9 (4)
尿中血陽性	2.0 (2)	2.9 (3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2.0 (2)	2.9 (3)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.13.1

治療期 52 週時における有害事象の発現割合は、P/T 群 90.8 % (89/98 例)、T/T 群 86.4 % (89/103 例)、副作用の発現割合は、P/T 群 8.2 % (8/98 例)、T/T 群 14.6 % (15/103 例) であった。いずれかの投与群で5 %以上に発現した有害事象は、表 30 のとおりであった。

表 30 いずれかの投与群で5 %以上に発現した有害事象 (治療期 52 週時) (安全性解析対象集団)

有害事象名	P/T 群 ^{a)} (n=98)	T/T 群 (n=103)
有害事象全体	90.8 (89)	86.4 (89)
鼻咽頭炎	33.7 (33)	32.0 (33)
上気道の炎症	10.2 (10)	11.7 (12)
胃炎	4.1 (4)	5.8 (6)
湿疹	4.1 (4)	5.8 (6)
背部痛	6.1 (6)	6.8 (7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4.1 (4)	8.7 (9)
尿中ケトン体陽性	6.1 (6)	1.9 (2)
尿中ブドウ糖陽性	6.1 (6)	6.8 (7)
尿中血陽性	5.1 (5)	11.7 (12)
尿中蛋白陽性	3.1 (3)	8.7 (9)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.13.1

a) 本剤投与 40 週間 (治療期 12~52 週時) のデータ

また、いずれかの投与群で2例以上に認められた副作用は、低血糖症 (P/T 群 1.0 % (1/98 例)、T/T 群 1.9 % (2/103 例))、腹部膨満 (P/T 群 0.0 % (0/98 例)、T/T 群 1.9 % (2/103 例))、便秘 (P/T 群 1.0 % (1/98 例)、T/T 群 1.9 % (2/103 例))、アレルギー性皮膚炎 (P/T 群 0.0 % (0/98 例)、T/T 群 1.9 % (2/103 例))、湿疹 (P/T 群 0.0 % (0/98 例)、T/T 群 1.9 % (2/103 例))、発疹 (P/T 群 0.0 % (0/98 例)、T/T 群 1.9 % (2/103 例)) であった。

死亡例は認められなかった。二重盲検期における重篤な有害事象は、プラセボ群の1例 (胃癌/結腸ポリープ)、20 mg 群の4例 (痔核、意識消失、胃ポリープ、白内障、各1例) に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の2例 (胃癌、皮膚剥脱)、20 mg 群の1例 (脊髄小脳障害) に認められた。低血糖症は20 mg 群の2例に2件認められ、1例1件は副作用と判断されたが、重症度はいずれも軽度であった。プラセボ群では低血糖症は認められなかった。治療期 52 週時における重篤な有害事象は、P/T 群の3例 (胃癌/食

道癌、急性心筋梗塞、卵巣癌、各 1 例)、T/T 群の 11 例 (結腸ポリープ 2 例、前立腺癌/骨転移、脊髄症、上気道の炎症、大腸癌、頸動脈狭窄、痔核、意識消失、胃ポリープ、白内障、各 1 例) に認められた。治療期 12~52 週時に新たに発現した有害事象による投与中止例は、P/T 群の 4 例 (胃癌/食道癌、急性心筋梗塞、卵巣癌、第 7 脳神経麻痺、各 1 例)、T/T 群の 5 例 (前立腺癌/骨転移、脊髄症、心拡大/左脚ブロック、頸動脈狭窄、大腸癌、各 1 例) であった。低血糖症の発現割合は、P/T 群で 1.0 % (1/98 例) 1 件、T/T 群で 1.9 % (2/103 例) 4 件で、T/T 群の 1 例 1 件以外はいずれも副作用と判断された。QTc 延長に起因する有害事象は認められなかった。安静時 12 誘導心電図検査において、プラセボ群の 1 例に下壁梗塞、20 mg 群の 1 例に完全左脚ブロック、T/T 群で 1 例に心房細動が認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。バイタルサインにおいて、特に問題になる変動は認められなかった。

4) 第 III 相長期投与試験 (5.3.5.2-1 : 3000-A8 試験<20 年 月~20 年 月>)

食事・運動療法又は食事・運動療法に加えスルホニル尿素系薬剤 (グリメピリド) で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者⁴⁹ (目標症例数 230 例 : 単独治療群 150 例、グリメピリド併用群 80 例) を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討するため、非盲検長期投与試験が実施された。

用法・用量は、4 週間の観察期にプラセボを 1 日 1 回朝食前に経口投与後、本剤 20 mg を 1 日 1 回朝食前 (朝食 30 分前) に 52 週間経口投与とされた。なお、治療期 24 週時以降に HbA1c が 7.0 %以上を示し、かつ安全性に問題がないと治験担当医師が判断した場合は、次回規定来院時より本剤 20 mg から 40 mg へ増量するとされた。グリメピリド併用群では、低血糖症が発現又は空腹時血糖値 (臨床検査受託機関での測定値) が 70 mg/dL 以下を示した場合、治験担当医師の判断により 1 mg/日ずつ減量することが可とされた。ただし、減量後の再増量は不可とされた。

総投与例数 240 例 (単独療法群 151 例、グリメピリド併用群 89 例) 全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。投与中止例は 30 例で、内訳は単独療法群 16 例 (被験者からの申し出 5 例、医師の判断 5 例、有害事象 4 例、原疾患の悪化 1 例、治療期間中の心電図検査所見 1 例)、グリメピリド併用群 14 例 (有害事象 8 例、被験者からの申し出 4 例、医師の判断 2 例) であった。治療期 52 週時までに本剤 40 mg に増量された被験者の割合は単独療法群 36.4 % (55/151 例)、グリメピリド併用群 53.9 % (48/89 例) であった。

有効性について、FAS におけるベースラインから各評価時点の HbA1c 変化量の推移は、図 3 のとおりであり、ベースラインから治療期 52 週までの HbA1c の変化量 (平均値±標準偏差) とその 95 %信頼区間は単独療法群で -0.63 ± 0.67 [-0.74, -0.53] %、グリメピリド併用

⁴⁹ 一定用法・用量のグリメピリド (1、2、3 又は 4 mg/日) による治療を観察期開始前 8 週間以上継続し (スルホニル尿素系薬剤併用の場合)、他の経口血糖降下薬を服薬しておらず (他の経口血糖降下薬を服薬していた場合は同意取得後に 8 週間以上の wash-out を実施)、観察期開始日及び観察期 2 週後の HbA1c が単独療法群で 6.5 %以上 10.0 %未満、観察期開始日の空腹時血糖値が 270 mg/dL 以下、グリメピリド併用群で 7.0 %以上 10.0 %未満及び空腹時血糖値が 270 mg/dL 以下で、観察期 2 週後と観察期開始日の HbA1c の差が 0.5 %以内の 2 型糖尿病患者

群で -0.81 ± 0.76 $[-0.98, -0.65]$ %であり、いずれの投与群においてもベースラインからの有意な低下が認められた ($p < 0.0001$ 、対応のある t 検定)。

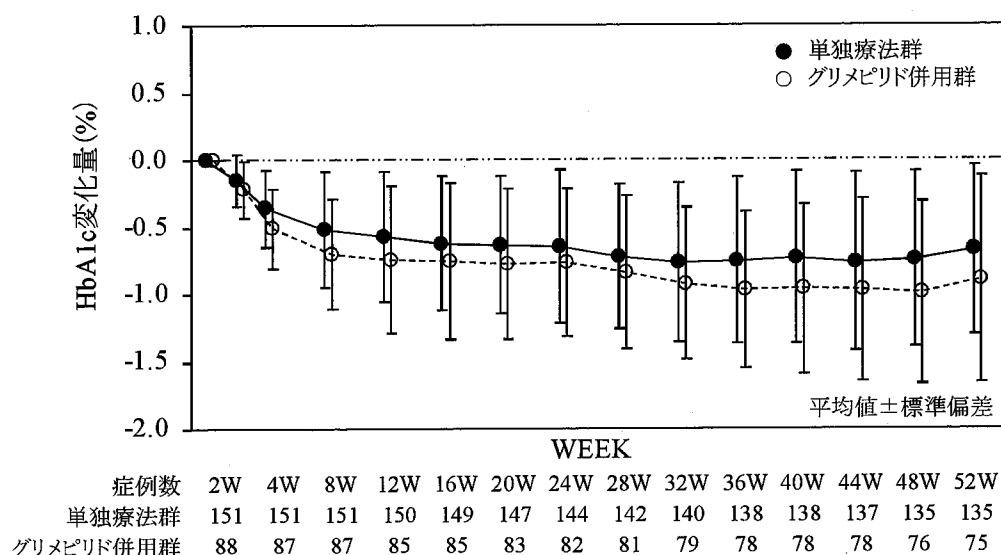


図3 HbA1c (%) 変化量の推移 (FAS) (平均値 \pm 標準偏差)

本剤 20 mg から 40 mg への増量例において、増量 12 週後に HbA1c が低下した被験者の割合は単独療法群 59.6 % (31/52 例)、グリメピリド併用群 56.5 % (26/46 例) であり、HbA1c が 7.0 % 未満となった被験者の割合は単独療法群 32.5 % (13/40 例)、グリメピリド併用群 17.1 % (7/41 例) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は単独療法群 90.1 % (136/151 例)、グリメピリド併用群 95.5 % (85/89 例)、副作用の発現割合は単独療法群 9.9 % (15/151 例)、グリメピリド併用群 18.0 % (16/89 例) であった。いずれかの投与群で 5 % 以上に発現した有害事象は、表 31 のとおりであった。また、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた副作用は、低血糖症 (単独療法群 2.6 % (4/151 例)、グリメピリド併用群 9.0 % (8/89 例)) であった。

表 31 いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象名	単独療法群 (n=151)	グリメピリド併用群 (n=89)
有害事象全体	90.1 (136)	95.5 (85)
鼻咽頭炎	37.1 (56)	32.6 (29)
咽頭炎	5.3 (8)	4.5 (4)
気管支炎	6.0 (9)	9.0 (8)
低血糖症	3.3 (5)	10.1 (9)
不眠症	4.0 (6)	10.1 (9)
高血圧	5.3 (8)	0.0 (0)
上気道の炎症	6.0 (9)	11.2 (10)
胃ポリープ	3.3 (5)	5.6 (5)
胃炎	4.0 (6)	6.7 (6)
湿疹	5.3 (8)	3.4 (3)
関節痛	7.3 (11)	3.4 (3)
変形性関節症	0.7 (1)	6.7 (6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9.3 (14)	7.9 (7)
尿中ケトン体陽性	1.3 (2)	5.6 (5)
尿中ブドウ糖陽性	6.0 (9)	18.0 (16)
尿中血陽性	7.3 (11)	5.6 (5)
尿中蛋白陽性	9.3 (14)	14.6 (13)
挫傷	6.0 (9)	6.7 (6)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.13.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、単独療法群の 6 例 (腸閉塞、突発難聴、椎間板突出、大腸癌、胃炎、憩室炎、各 1 例)、グリメピリド併用群の 7 例 (胆嚢炎/胆石症、脊髄症、挫傷/関節捻挫、精巣新生物、胃癌、脊椎圧迫骨折、椎間板突出、各 1 例) に認められ、このうちグリメピリド併用群の 1 例 (精巣新生物) のみ副作用と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、単独療法群の 4 例 (腸閉塞、突発難聴、倦怠感/食欲減退/不安、大腸癌、各 1 例)、グリメピリド併用群の 8 例 (脊髄症、狭心症、関節捻挫、精巣新生物、変形性関節症、脊椎圧迫骨折、胃癌、椎間板突出、各 1 例) に認められた。低血糖症の発現割合は、単独療法群 3.3 % (5/151 例) 6 件、グリメピリド併用群 10.1 % (9/89 例) 19 件で、単独療法群の 1 例 1 件、グリメピリド併用群の 1 例 1 件を除くすべての低血糖症が副作用と判断された。QT 延長に起因する有害事象は認められず、安静時 12 誘導心電図検査及びバイタルサインにおいて、特に問題になる変動は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 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。本邦における既承認の DPP-4 阻害薬にはシタグリプチンリン酸塩水和物 (以下、「シタグリプチン」)、ビルダグリプチン、アログリプチン安息香酸塩 (以下、「アログリプチン」) 及びリナグリプチンがある。シタグリプチン及びアログリプチンは 1 日 1 回投与が可能であるが、中等度腎機能障害者では減量する必要がある、また、シタグリプチンでは高度腎機能障害者への投与は禁忌である。ビルダグリプチンは通常は 1 日 2 回投与とされているが、腎機能障害者に対して減量の規定はない。リナグリプチンは 1 日 1 回投与が可能で、腎機能及び肝機能障害の程度に応じた減量の規定もないが、効能・効果が単独療法に限られている。以上のように、既承認の DPP-4 阻害薬には一長一短がある。一方、本剤は 1 日 1 回投与が可能で、腎機能障害者及び肝機能障害者においても減量を必要

とせず、単独療法に加えてスルホニル尿素系薬剤（以下、「SU 剤」）又はチアゾリジン系薬剤（以下、「TZD 剤」）との併用療法が可能なことから、利便性が高い薬剤に位置付けられると考える。なお、現在、『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成 22 年 7 月 9 日薬食審査発 0709 第 1 号）に基づき、SU 剤及び TZD 剤以外の経口血糖降下薬との併用療法に係る国内臨床試験を実施中である。

機構は、以下のように考える。3 つの第 III 相臨床試験（3000-A5～A7 試験）において本剤単独療法、SU 剤併用療法及び TZD 剤併用療法における有効性が示され（「(2) 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と考えること（「(3) 安全性について」の項を参照）から、本剤は 2 型糖尿病治療薬の新たな選択肢の 1 つになり得ると考える。

(2) 有効性について

1) 単独療法の有効性

機構は、以下のように考える。第 III 相二重盲検検証試験（3000-A5 試験）の主要評価項目であるベースラインから治療期終了時（投与 12 週時）までの HbA1c 変化量のプラセボ群と 20 mg 群の群間差（最小二乗平均値）とその 95 % 信頼区間は $-0.79 [-0.94, -0.64] \%$ であり、20 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示されている（表 20 参照）。また、第 III 相長期投与試験（3000-A8 試験）において、本剤（20～40 mg/日）投与により治療期 52 週時までの効果の持続が示されていること（図 3 参照）から、単独療法の有効性は示されていると考える。なお、3000-A5 試験における対照薬としてプラセボが選択されたことについては、現在の医療現場において本剤と同じ作用機序の薬剤（DPP-4 阻害薬）が汎用されているものの、3000-A5 試験の開始時には本邦において DPP-4 阻害薬が承認されていなかったことから、問題はないと考える。

2) SU 剤併用療法の有効性

機構は、以下のように考える。スルホニル尿素系薬剤併用第 III 相試験（3000-A6 試験）の主要評価項目であるベースラインから治療期終了時（投与 12 週時）までの HbA1c 変化量のプラセボ群と 20 mg 群の群間差（最小二乗平均値）とその 95 % 信頼区間は $-1.00 [-1.16, -0.84] \%$ であり、20 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示されている（表 23 参照）。また、3000-A6 試験の 52 週間投与及び第 III 相長期投与試験（3000-A8 試験）の、グリメピリド併用下での本剤（20～40 mg/日）投与により治療期 52 週時までの効果の持続が示されていること（図 1、図 3 参照）から、SU 剤併用療法の有効性は示されていると考える。なお、併用するグリメピリドの用量による有効性評価への影響については、3000-A6 試験におけるベースラインから治療期終了時（投与 12 週時）までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、観察期のグリメピリドの用量が 2 mg/日以下ではプラセボ群（n=75） $0.30 \pm 0.06 \%$ 、20 mg 群（n=69） $-0.75 \pm 0.07 \%$ 、グリメピリドの用量が 2 mg/日超ではプラセボ群（n=23） $0.26 \pm 0.12 \%$ 、20 mg 群（n=27） $-0.63 \pm 0.11 \%$ と、観察期のグリメピリドの用量にかかわらず、本剤の HbA1c に対

する効果がみられていることを確認した。

3) TZD 剤併用療法の有効性

機構は、以下のように考える。チアゾリジン系薬剤併用第III相試験（3000-A7試験）の主要評価項目であるベースラインから治療期終了時（投与12週時）までのHbA1c変化量のプラセボ群と20 mg群の群間差（最小二乗平均値）とその95 %信頼区間は-0.74 [-0.87, -0.62] %であり、20 mg群のプラセボ群に対する優越性が示されている（表27参照）。また、3000-A7試験において、ピオグリタゾン併用下で本剤（20～40 mg/日）投与により治療期52週時までの効果の持続が示されていること（図2参照）から、TZD剤併用療法の有効性は示されていると考える。なお、併用するピオグリタゾンの用量による有効性評価への影響については、3000-A7試験におけるベースラインから治療期終了時（投与12週時）までのHbA1c変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、観察期のピオグリタゾンの用量が15 mg/日ではプラセボ群（n=59）-0.26±0.06 %、20 mg群（n=58）-0.96±0.06 %、30 mg/日ではプラセボ群（n=42例）-0.11±0.07 %、20 mg群（n=45）-0.92±0.07 %と、観察期のピオグリタゾンの用量にかかわらず、本剤のHbA1cに対する効果がみられていることを確認した。

(3) 安全性について

機構は、国内第 III 相試験におけるプラセボ群と本剤群における有害事象及び副作用の発現状況（表 22、25、29 参照）や長期投与時の有害事象の発現状況（表 26、30 及び 31 参照）から、本剤単独療法、SU 剤併用療法及び TZD 剤併用療法における安全性は許容可能と考えるが、個別の事象についてさらに検討した。

1) 低血糖症

申請者は、以下のように説明している。12 週間投与による国内の二重盲検試験の成績（3000-A3～A5 試験の成績、3000-A6 及び 3000-A7 試験の I 期の成績）の統合解析（以下、「国内二重盲検試験統合解析」）における低血糖症の有害事象は、いずれの試験でも発現割合が低く、プラセボ群と比較して特に違いは認められず、用量依存的に発現割合が高くなる傾向もみられなかった（表 32）。重症度については、3000-A4 試験のプラセボ群の 1 例 1 件が中等度であった以外はすべて軽度であり、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

表 32 低血糖症の発現状況（国内二重盲検試験統合解析）

試験の種類	試験番号	プラセボ群	本剤			
			2.5 mg 群	10 mg 群	20 mg 群	40 mg 群
単独療法	3000-A3	n=45	n=49	n=45	—	n=47
		0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	—	0.0 (0) 0
	3000-A4	n=80	—	n=84	n=79	n=81
		3.8 (3) 4	—	0.0 (0) 0	1.3 (1) 1	3.7 (3) 3
	3000-A5	n=104	—	—	n=99	—
		1.0 (1) 1	—	—	1.0 (1) 2	—
SU 剤併用療法	3000-A6	n=98	—	—	n=96	—
		3.1 (3) 5	—	—	2.1 (2) 2	—
TZD 剤併用療法	3000-A7	n=101	—	—	n=103	—
		0.0 (0) 0	—	—	1.9 (2) 2	—

発現割合%（発現例数）発現件数、—：該当せず

国内長期投与試験（3000-A6～A8 試験）の統合解析（以下、「国内長期試験統合解析」）における発現状況については、重症度はいずれも軽度であり、重篤な低血糖症は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象として報告された低血糖症は、3000-A6 試験の P/T 群の 1 例に 1 件認められ、副作用と判断された。当該被験者は本剤 20 mg 投与開始 96 日後に低血糖症を発現したが、ブドウ糖及び昼食の摂取で回復した。また、3000-A8 試験の 1 例 1 件ではグリメピリドの用量が 2 mg/日から 1 mg/日に減量された。SU 剤併用療法では、単独療法及び TZD 剤併用療法と比べて低血糖症の発現割合及び発現件数ともにやや高かったが、本剤投与直後である 0～14 日における発現割合は他の投与期間と同程度であり、投与期間に応じて増加する傾向はみられなかった（表 33）。

表 33 投与期間別の低血糖症の発現状況（国内長期試験統合解析）

投与期間	3000-A6 試験（SU 剤併用）		3000-A7 試験（TZD 剤併用）		3000-A8 試験	
	P/T 群 ^{a)}	T/T 群	P/T 群 ^{a)}	T/T 群	単独療法群	グリメピリド併用群
投与期間全体	n=95	n=96	n=98	n=103	n=151	n=89
	12.6 (12) 29	9.4 (9) 17	1.0 (1) 1	1.9 (2) 4	3.3 (5) 6	10.1 (9) 19
0～14 日	n=95	n=96	n=98	n=103	n=151	n=89
	2.1 (2) 3	1.0 (1) 1	0.0 (0) 0	1.0 (1) 1	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0
15～28 日	n=95	n=96	n=98	n=103	n=151	n=89
	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	1.0 (1) 1	1.3 (2) 2	0.0 (0) 0
29～84 日	n=93	n=96	n=98	n=103	n=151	n=88
	5.4 (5) 10	1.0 (1) 1	1.0 (1) 1	0.0 (0) 0	0.7 (1) 1	3.4 (3) 4
85～168 日	n=93	n=95	n=97	n=98	n=151	n=86
	4.3 (4) 8	4.2 (4) 9	0.0 (0) 0	1.0 (1) 1	1.3 (2) 2	7.0 (6) 8
169～252 日	n=90	n=93	n=96	n=96	n=146	n=83
	3.3 (3) 4	2.2 (2) 2	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	0.7 (1) 1	3.6 (3) 4
253～364 日	n=87	n=91	n=91	n=94	n=138	n=79
	2.3 (2) 4	2.2 (2) 3	0.0 (0) 0	1.1 (1) 1	0.0 (0) 0	2.5 (2) 3
365 日～	—	n=86	—	n=89	n=135	n=76
	—	1.2 (1) 1	—	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0

発現割合%（発現例数）発現件数、—：該当せず

a)本剤投与 40 週間（治療期 12～52 週時）のデータ。二重盲検期のプラセボ投与期間より継続している事象も 1 例と集計。

SU 剤併用療法（3000-A6 及び 3000-A8 試験）におけるグリメピリドの用量別の低血糖症の発現状況については、いずれの試験でも、グリメピリドの用量に応じて発現割合が高くなる傾向はみられなかった（表 34）。

表 34 観察期終了時のグリメピリドの用量別の低血糖症の発現状況 (SU 剤併用試験：3000-A6 及び 3000-A8 試験)

グリメピリドの用量	3000-A6 試験				3000-A8 試験
	二重盲検期		長期投与期		SU 剤併用療法群
	プラセボ群	20 mg 群	P/T 群 ^{a)}	T/T 群	
全体	n=98 3.1 (3) 5	n=96 2.1 (2) 2	n=95 12.6 (12) 29	n=96 9.4 (9) 17	n=89 10.1 (9) 19
1 mg/日	n=45 2.2 (1) 1	n=36 2.8 (1) 1	n=44 4.5 (2) 8	n=36 13.9 (5) 10	n=36 5.6 (2) 2
2 mg/日	n=30 6.7 (2) 4	n=33 0.0 (0) 0	n=29 27.6 (8) 19	n=33 6.1 (2) 5	n=25 20.0 (5) 9
3 mg/日	n=17 0.0 (0) 0	n=16 6.3 (1) 1	n=16 6.3 (1) 1	n=16 6.3 (1) 1	n=19 5.3 (1) 1
4 mg/日	n=6 0.0 (0) 0	n=11 0.0 (0) 0	n=6 16.7 (1) 1	n=11 9.1 (1) 1	n=9 11.1 (1) 7
2 mg/日以下	n=75 4.0 (3) 5	n=69 1.4 (1) 1	n=73 13.7 (10) 27	n=69 10.1 (7) 15	n=61 11.5 (7) 11
2 mg/日超	n=23 0.0 (0) 0	n=27 3.7 (1) 1	n=22 9.1 (2) 2	n=27 7.4 (2) 2	n=28 7.1 (2) 8

発現割合% (発現例数) 発現件数

a) 本剤投与40週間 (治療期12～52週時) のデータ。二重盲検期のプラセボ投与期間から継続している事象も1例と集計。

以上のように、本剤投与時の低血糖症の発現割合は低く、特定の時期に発現割合が高くなる傾向はみられなかった。また、重症度が高度又は重篤な低血糖症は認められなかった。なお、いずれの併用療法でも低血糖症の発現割合は低かったが、SU剤併用療法では単独療法及びTZD剤併用療法と比べて発現割合及び発現件数がやや高かった。以上の点に加え、2010年にインクレチン (GLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬) の適正使用に関する委員会から「インクレチンとSU薬の適正使用について」の勧告が公表されたこと及びインクレチンとSU薬併用に関する「使用上の注意」の改訂について (平成22年4月27日付 薬食安発0427第1号) が発出されたことを踏まえ、添付文書案の使用上の注意の項にSU剤と併用する際にはSU剤の減量を検討する旨を記載し注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本剤投与時の低血糖症の発現状況について、国内二重盲検試験における本剤群での低血糖症の発現割合はプラセボ群と同程度であり、いずれの投与群でも発現割合は低く、高度の低血糖症はみられなかった。長期投与試験では、単独療法及びTZD 剤併用療法では、長期投与時に発現割合が大きく増加する傾向はみられていないが、SU 剤併用療法では単独療法及び TZD 剤併用療法と比べて発現割合がやや高く、治験薬の投与中止に至った有害事象も報告されている。SU 剤 (グリメピリド) の用量に応じて低血糖症の発現割合が高くなる傾向は臨床試験ではみられていないものの、既承認の DPP-4 阻害薬と同様に、SU 剤との併用療法を行う場合には SU 剤の減量を考慮する旨を添付文書に記載し注意喚起を行うことは適切と考える。なお、低血糖症は患者の長期予後に関連する重要な副作用であることから、製造販売後調査において引き続き低血糖症に関して情報収集する必要があると考える。

2) 皮膚および皮下組織障害 (過敏症反応を含む)

申請者は、以下のように説明している。国内二重盲検試験統合解析における器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.3 %と比較して本剤群

(4.1~7.8 %) でやや高かったものの、用量依存的に発現割合が増加する傾向はみられなかった (表 35)。重症度については、40 mg 群の結節性紅斑 (3000-A3 試験: 1 例) が中等度であった以外はすべて軽度であった。また、重篤な有害事象はなく、治験薬の投与中止に至った有害事象は皮膚剥脱 (3000-A7 試験: プラセボ群の 1 例) のみであった。本剤群で最も多く認められた事象は湿疹であったが、いずれも軽度であった。

表 35 器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現状況 (国内二重盲検試験統合解析)

試験の種類	試験番号	プラセボ群	本剤			
			2.5 mg 群	10 mg 群	20 mg 群	40 mg 群
単独療法	3000-A3	n=45	n=49	n=45	—	n=47
		2.2 (1)	4.1 (2)	8.9 (4)	—	4.3 (2)
	3000-A4	n=80	—	n=84	n=79	n=81
		5.0 (4)	—	7.1 (6)	7.6 (6)	6.2 (5)
	3000-A5	n=104	—	—	n=99	—
		2.9 (3)	—	—	5.1 (5)	—
SU 剤併用療法	3000-A6	n=98	—	—	n=96	—
		3.1 (3)	—	—	2.1 (2)	—
TZD 剤併用療法	3000-A7	n=101	—	—	n=103	—
		3.0 (3)	—	—	10.7 (11)	—
合計		n=428	n=49	n=129	n=377	n=128
		3.3 (14)	4.1 (2)	7.8 (10)	6.4 (24)	5.5 (7)

発現割合% (発現例数)、—: 該当せず

国内長期試験統合解析における器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合について、単独療法、SU 剤併用療法、TZD 剤併用療法で特段の違いはなかった (表 36)。また、重症度はほとんどが軽度であり、中等度と判断された事象は単独療法のアトピー性皮膚炎、丘疹及び接触性皮膚炎 (各 1 例) のみで、高度の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は SU 剤併用療法の光線過敏性反応 (3000-A6 試験: 1 例) で、副作用と判断された。なお、いずれの臨床試験においても、サルを用いた経口投与毒性試験において認められた壊死性皮膚症状又は類薬で認められた重篤な過敏症反応は認められなかった。

表 36 器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現状況 (国内長期試験統合解析)

投与群	単独療法	SU 剤併用療法		TZD 剤併用療法	合計
	3000-A8 (単独療法群)	3000-A8 (グリメピリド併用群)	3000-A6	3000-A7	
P/T 群 ^{a)}	—	—	n=95	n=98	n=193
	—	—	21.1 (20)	10.2 (10)	15.5 (30)
T/T 群	n=151	n=89	n=96	n=103	n=439
	19.9 (30)	10.1 (9)	18.8 (18)	17.5 (18)	17.1 (75)

発現割合% (発現例数)、—: 該当せず

a) 本剤投与 40 週間 (治療期 12~52 週時) のデータ。二重盲検期のプラセボ投与期間から継続している事象も 1 例と集計。

海外の後期第 II 相メトホルミン併用試験 (MP-513-E07 試験、以下、「海外メトホルミン併用試験」) における器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合は、投与 24 週間の二重盲検期 (I 期) ではプラセボ群 5.7 % (5/88 例)、5 mg 群 2.3 % (2/87 例)、10 mg 群 8.6 % (8/93 例)、20 mg 群 7.7 % (7/91 例)、40 mg 群 2.3 % (2/88 例) であり、用量依存的に発現割合が増加する傾向はみられなかった。また、重症度はほとんどが軽度又は中

等度であり、重度の事象は認められず、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象も認められなかった。投与 24 週から投与 52 週（28 週間）までの非盲検期（Ⅱ期）においても、重度と判断された有害事象、重篤な有害事象はいずれの投与群にも認められなかった。

以上のように、国内外の臨床試験においてサルを用いた経口投与毒性試験で認められた壊死性皮膚症状又は類薬で認められた重篤な過敏症反応は認められなかったことから、サルで認められた壊死性皮膚症状がヒトにおいて発現するリスクは低いと考えるが、添付文書案においてサルで壊死性皮膚症状が認められた旨を記載し注意喚起する。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験において、非臨床試験で認められたような重篤な皮膚障害は認められておらず、ヒトでの発現リスクは低いとする申請者の回答を了承するが、国内二重盲検試験統合解析において、20 mg 群ではプラセボ群より器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合が高い傾向がみられており、治験薬の投与中止に至った光線過敏症反応の副作用も報告されていること等から、製造販売後調査において引き続き皮膚障害に関して情報収集する必要があると考える。

3) 胃腸障害（膵炎を含む）

申請者は、以下のように説明している。国内二重盲検試験統合解析における器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現状況は表37のとおりであり、その発現割合は単独療法の3000-A3試験の40 mg群でやや高く、プラセボ群との比較ではTZD剤併用試験である3000-A7試験の20 mg群で発現割合が高かったものの、統合解析では、いずれの用量でもプラセボ群と同程度であり、用量依存的に発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表37 器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現状況（国内二重盲検試験統合解析）

試験の種類	試験番号	プラセボ群	本剤			
			2.5 mg 群	10 mg 群	20 mg 群	40 mg 群
単独療法	3000-A3	n=45	n=49	n=45	—	n=47
		13.3 (6)	8.2 (4)	13.3 (6)	—	17.0 (8)
	3000-A4	n=80	—	n=84	n=79	n=81
		10.0 (8)	—	8.3 (7)	10.1 (8)	11.1 (9)
	3000-A5	n=104	—	—	n=99	—
		12.5 (13)	—	—	12.1 (12)	—
SU 剤併用療法	3000-A6	n=98	—	—	n=96	—
		8.2 (8)	—	—	12.5 (12)	—
TZD 剤併用療法	3000-A7	n=101	—	—	n=103	—
		5.0 (5)	—	—	12.6 (13)	—
合計		n=428	n=49	n=129	n=377	n=128
		9.3 (40)	8.2 (4)	10.1 (13)	11.9 (45)	13.3 (17)

発現割合%（発現例数）、—：該当せず

国内長期試験統合解析における器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現状況は表38のとおりであり、TZD剤併用療法（3000-A7試験）でやや高かったものの、ほとんどの事象の重症度は軽度で、高度と判断された有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、単独療法（3000-A8試験）の胃炎及び腸閉塞（各1例）、SU剤併用療法（3000-A6試験）の結腸

ポリープ（1例）、TZD剤併用療法（3000-A7試験）の結腸ポリープ（2例）、胃ポリープ及び痔核（各1例）であり、治験薬との因果関係については、単独療法群の腸閉塞は「多分関連なし」、その他の事象は「関連なし」と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、単独療法（3000-A8試験）の腸閉塞（1例）のみであった。

表 38 器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現状況（国内長期試験統合解析）

投与群	単独療法	SU 剤併用療法		TZD 剤併用療法	合計
	3000-A8 (単独療法群)	3000-A8 (グリメピリド併用群)	3000-A6	3000-A7	
P/T 群 ^{a)}	—	—	n=95	n=98	n=193
	—	—	20.0 (19)	23.5 (23)	21.8 (42)
T/T 群	n=151	n=89	n=96	n=103	n=439
	29.8 (45)	33.7 (30)	29.2 (28)	35.0 (36)	31.7 (139)

発現割合%（発現例数）、—：該当せず

a) 本剤投与40週間（治療期12～52週時）のデータ。二重盲検期のプラセボ投与期間から継続している事象も1例と集計。

海外メトホルミン併用試験における「胃腸障害」の有害事象の発現割合は、二重盲検期（I期）ではプラセボ群6.8%（6/88例）、5 mg群10.3%（9/87例）、10 mg群9.7%（9/93例）、20 mg群12.1%（11/91例）、40 mg群6.8%（6/88例）であり、用量依存的に発現割合が増加する傾向はみられなかった。重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、重度と判断された事象は10 mg群のマロリー・ワイス症候群（1例）のみであった。重篤な有害事象はプラセボ群の膈ヘルニア（1例）、10 mg群のマロリー・ワイス症候群（1例）、40 mg群の腹痛（1例）で、治験薬との因果関係はそれぞれ「関連なし」、「多分関連なし」、「関連なし」と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は10 mg群の上腹部痛（1例）及び40 mg群の腹痛（1例）であった。また、非盲検期（II期）で認められたほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、非盲検期（II期）で発現し重度と判断された有害事象は10 mg群の急性膵炎（1例）のみであった。重篤な有害事象は、10 mg群でみられた急性膵炎（1例）及び20 mg群でみられた痔核（1例）で、急性膵炎は副作用と判断された。

膵炎については、国内臨床試験では認められていないが、海外メトホルミン併用試験において、投与開始360日目に急性膵炎（1例1件）が認められており、重篤な副作用と判断された。当該被験者では本剤の投与が一時的に中断されたが、投与367日目に回復が認められ、投与を再開し治験を終了した。類薬のシタグリブチンでは市販後に海外において出血性膵炎又は壊死性膵炎が報告され、また、国内でも急性膵炎が複数報告されたことから、添付文書において重大な副作用として注意喚起されている。一方、他の類薬の添付文書では、その他の副作用の項に頻度不明として膵炎が記載されている。

以上のように、本剤の国内臨床試験では膵炎は認められていないものの、海外の臨床試験において急性膵炎の副作用が認められていることから、膵炎の発現に留意する必要があると考えられた。

機構は、以下のように考える。国内二重盲検試験統合解析における器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現割合について、20 mg 群及び40 mg 群ではプラセボ群よりやや高い傾

向がみられている。また、膵炎については、海外の臨床試験において本剤投与時に急性膵炎の発現が報告されているものの、国内臨床試験では認められていないことから、添付文書のその他の副作用の項に急性膵炎について記載し注意喚起することで差し支えないと考える。しかしながら、類薬における膵炎の発現状況を踏まえ、本剤についても製造販売後調査において引き続き胃腸障害（膵炎を含む）に関して情報収集する必要があると考える。

4) 筋骨格系および結合組織障害

機構は、器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現状況について、国内二重盲検試験統合解析では、20 mg群と40 mg群で他の投与群より発現割合が高い傾向が認められていることを踏まえ、本剤投与時の筋骨格系および結合組織障害の発現リスクについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内二重盲検試験統合解析での器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現割合は、表39に示すように20 mg群及び40 mg群では他の投与群より高い傾向が認められた。20 mg群及び40 mg群で発現した有害事象は運動などの身体活動、加齢、合併症又は既往歴に起因していると考えられ、治験薬との因果関係は「関連なし」又は「多分関連なし」と判断されている。なお、国内の二重盲検試験で認められたほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度で、高度の有害事象及び重篤な有害事象は認められず、治験薬の投与中止に至った有害事象は40 mg 群の筋肉痛（3000-A4試験：1例）のみで、重症度は軽度であった。

表39 器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現状況（国内二重盲検試験統合解析）

試験の種類	試験番号	プラセボ群	本剤			
			2.5 mg 群	10 mg 群	20 mg 群	40 mg 群
単独療法	3000-A3	n=45	n=49	n=45	—	n=47
		8.9 (4)	4.1 (2)	4.4 (2)	—	19.1 (9)
	3000-A4	n=80	—	n=84	n=79	n=81
		5.0 (4)	—	7.1 (6)	11.4 (9)	9.9 (8)
	3000-A5	n=104	—	—	n=99	—
		7.7 (8)	—	—	8.1 (8)	—
SU 剤併用療法	3000-A6	n=98	—	—	n=96	—
		6.1 (6)	—	—	13.5 (13)	—
TZD 剤併用療法	3000-A7	n=101	—	—	n=103	—
		5.9 (6)	—	—	11.7 (12)	—
合計		n=428	n=49	n=129	n=377	n=128
		6.5 (28)	4.1 (2)	6.2 (8)	11.1 (42)	13.3 (17)

発現割合%（発現例数）、—：該当せず

一方、国内長期試験統合解析（表40）では、ほとんどの有害事象の重症度は軽度で、重篤な有害事象は単独療法群の椎間板突出（1例）、SU剤併用療法群の関節内遊離体（3000-A6試験）及び椎間板突出（グリメピリド併用群、3000-A8試験）（各1例）であり、治験薬の投与中止に至った有害事象はSU剤併用療法の椎間板突出及び変形性関節症（グリメピリド併用群、3000-A8試験）（各1例）と、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象が著しく増加する傾向は認められなかった。また、SU剤併用療法及びTZD剤併用療法における有害事象の発現割合は、単独療法と同程度であった。

表 40 器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現状況（国内長期試験統合解析）

投与群	単独療法	SU 剤併用療法		TZD 剤併用療法	合計
	3000-A8 (単独療法)	3000-A8 (グリメピリド併用群)	3000-A6	3000-A7	
P/T 群 ^{a)}	—	—	n=95	n=98	n=193
	—	—	13.7 (13)	21.4 (21)	17.6 (34)
T/T 群	n=151	n=89	n=96	n=103	n=439
	21.9 (33)	25.8 (23)	30.2 (29)	23.3 (24)	24.8 (109)

発現割合%（発現例数）、—：該当せず

a) 本剤投与 40 週間（治療期 12～52 週時）のデータ。二重盲検期のプラセボ投与期間から継続している事象も 1 例と集計。

海外メトホルミン併用試験における二重盲検期（I 期）での発現割合は、プラセボ群 6.8 %（6/88 例）、5 mg 群 4.6 %（4/87 例）、10 mg 群 7.5 %（7/93 例）、20 mg 群 4.4 %（4/91 例）及び 40 mg 群 3.4 %（3/88 例）であり、20 mg 群及び 40 mg 群で発現割合が増加する傾向は認められていない。また、二重盲検期（I 期）及び非盲検期（II 期）で認められたほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、重度と判断された有害事象は 10 mg 群の関節炎及び関節痛（各 1 例）、20 mg 群の四肢痛（1 例）、40 mg 群の変形性脊椎症（1 例）のみであった。重篤な有害事象は I 期に発現した 40 mg 群の変形性脊椎症（1 例）及び II 期に発現したプラセボ群の筋骨格系胸痛（1 例）で、治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判断された。治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

以上より、本剤の非臨床試験では筋骨格系に係る所見は認められていないことから、国内二重盲検試験統合解析では、20 mg 群と 40 mg 群で他の投与群より発現割合が高い傾向は偶発的に発現割合が高値を示したものと推察する。したがって、本剤投与時の筋骨格系に関連した有害事象の発現リスクは低いと考える。

機構は、以下のように考える。国内二重盲検試験統合解析の 20 mg 群及び 40 mg 群では器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現割合がプラセボ群より高い傾向がみられており、長期間に亘る DPP-4 阻害作用による筋骨格系への影響については不明であることを踏まえ、製造販売後調査において引き続き筋骨格系および結合組織障害に関して情報収集する必要があると考える。

5) 肝機能障害

機構は、類薬において肝機能障害が重大な副作用として報告されていることから、本剤投与時の肝機能障害の発現リスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤投与時の肝機能障害の発現リスクについて、器官別大分類「肝胆道系障害」の有害事象及び器官別大分類「臨床検査」の肝機能検査値の変動に関連する有害事象の発現状況を検討した。その結果、国内二重盲検試験統合解析における器官別大分類「肝胆道系障害」の有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.2 %（1/428 例）、2.5 mg 群 0.0 %（0/49 例）、10 mg 群 0.8 %（1/129 例）、20 mg 群 1.1 %（4/377 例）、40 mg 群 0.8 %（1/128 例）で、本剤群とプラセボ群で同程度であった。最も多く認められた有害事象は脂肪肝であったが、用量依存的に発現割合が増加する傾向は認められなかった。また、重症度

はいずれも軽度であり、本剤群では重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。器官別大分類「臨床検査」の肝機能検査値の変動に関連する有害事象の発現割合は、いずれの本剤群でもプラセボ群と同程度であった。重症度はいずれも軽度であり、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

国内長期試験統合解析における器官別大分類「肝胆道系障害」の有害事象の発現割合は、単独療法群、SU 剤併用療法群及びTZD 剤併用療法群でそれぞれ4.0 % (6/151 例)、3.2 % (9/280 例) 及び3.5 % (7/201 例) と同程度であった。重篤な有害事象はSU 剤併用療法 (3000-A6 試験) の1 例に2 件 (胆管炎、胆管結石)、3000-A8 試験のSU 剤併用療法群の1 例に2 件 (胆石症、胆嚢炎) 認められ、3000-A6 試験の1 例は治験薬の投与中止に至ったが、いずれの事象も治験薬との因果関係はないと判断された。器官別大分類「臨床検査」の肝機能検査値の変動に関連する有害事象の発現割合は、単独療法、SU 剤併用療法、TZD 剤併用療法でそれぞれ4.6 % (7/151 例)、5.7 % (16/280 例) 及び0.5 % (1/201 例) であり、TZD 剤併用療法群と比べて単独療法群及びSU 剤併用療法群で高い傾向が認められたが、発現した有害事象はいずれも軽度であり、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

海外メトホルミン併用試験の二重盲検期 (I 期) における器官別大分類「肝胆道系障害」の有害事象の発現割合は、プラセボ群3.4 % (3/88 例)、5 mg 群2.3 % (2/87 例)、10 mg 群2.2 % (2/93 例)、20 mg 群1.1 % (1/91 例)、40 mg 群0.0 % (0/88 例) と、本剤群とプラセボ群で同程度であり、用量依存的に発現割合が増加する傾向はみられなかった。器官別大分類「臨床検査」の肝機能検査値の変動に関連する有害事象の発現割合についても、本剤群とプラセボ群で同程度であった。

以上のように、本剤投与により肝機能障害の発現状況に変化が生じる傾向はないと考えられた。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験における本剤投与時の肝機能障害に関連する有害事象の発現割合はプラセボ群と比べて特段の違いはなく、また、重篤な副作用は認められていないものの、類薬で市販後に肝機能障害、黄疸が報告され、添付文書において重大な副作用として注意喚起されていることを踏まえ、製造販売後調査において引き続き肝機能障害に関して情報収集する必要があると考える。

6) 心血管系リスク

申請者は、以下のように説明している。国内二重盲検試験統合解析における心血管系有害事象⁵⁰の発現割合は、プラセボ群2.8 % (12/428例)、2.5 mg群0.0 % (0/49例)、10 mg群3.1 % (4/129例)、20 mg群2.1 % (8/377例)、40 mg群0.0 % (0/128例) であった。最も高頻度に発現した有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加であり、その発現割合はプラセボ群

⁵⁰ SMQ 「心筋梗塞」の広域検索及び「中枢神経系出血および脳血管性疾患」広域検索に該当する事象

2.1 % (9/428例)、2.5 mg群0.0 % (0/49例)、10 mg群3.1 % (4/129例)、20 mg群2.1 % (8/377例)、40 mg群0.0 % (0/128例) で、本剤群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加のみ発現した。国内長期試験統合解析における心血管系有害事象の発現割合は8.7 % (55/632例) であり、内訳は血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (45例)、頸動脈硬化症 (5例)、ラクナ梗塞、頸動脈狭窄 (各2例)、脳血管狭窄、急性心筋梗塞及び脳梗塞 (各1例) であった。ほとんどの有害事象の重症度は軽度であり、高度と判断された有害事象はなかった。重篤な有害事象は、急性心筋梗塞及び頸動脈狭窄 (各1例) で、治験薬との因果関係はそれぞれ「多分関連なし」及び「関連なし」と判断され、いずれも治験薬の投与が中止された。基礎治療別の発現割合は、単独療法 (3000-A8試験の単独療法群10.6 % (16/151例))、SU剤併用療法群 (3000-A8試験のSU剤併用療法群7.9 % (7/89例)、3000-A6試験のP/T群4.2 % (4/95例)、T/T群9.4 % (9/96例))、TZD剤併用療法群 (3000-A7試験のP/T群8.2 % (8/98例)、T/T群10.7 % (11/103例)) で、単独療法群、SU剤併用療法群及びTZD剤併用療法群との間に大きな違いはみられなかった。

海外メトホルミン併用試験の二重盲検期 (I 期) 及び非盲検期 (II 期) における心血管系有害事象の発現割合は、プラセボ群 (本剤 20 mg を 28 週間投与) 0.0 % (0/70 例)、5 mg 群 2.3 % (2/87 例)、10 mg 群 0.0 % (0/93 例)、20 mg 群 3.3 % (3/91 例)、40 mg 群 0.0 % (0/88 例) であった。副作用と判断された事象は、20 mg 群の小脳梗塞及び椎骨脳底動脈不全 (各 1 例) であった。重篤な有害事象は、5 mg 群の一過性脳虚血発作及び虚血性脳卒中 (各 1 例)、20 mg 群の一過性脳虚血発作及び小脳梗塞 (各 1 例) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、5 mg 群の虚血性脳卒中 (1 例)、20 mg 群の小脳梗塞 (1 例) であった。

バイタルサイン (収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数) については、国内二重盲検試験統合解析のすべての本剤群では、いずれの項目においても投与前値からの変化量は小さく、プラセボ群と同程度であった (表 41)。バイタルサインに関連した有害事象で最も発現割合が高かった事象は高血圧で、その発現割合はプラセボ群 0.9 % (4/428 例)、2.5 mg 群 2.0 % (1/49 例)、10 mg 群 0.8 % (1/129 例)、20 mg 群 0.5 % (2/377 例)、40 mg 群 0.8 % (1/128 例) であった。重症度については、20 mg の 1 例に認められた低血圧及び意識消失が中等度であった以外はすべて軽度で、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

脂質パラメータ (総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリド) への影響については、国内二重盲検試験統合解析のすべての本剤群において、いずれの脂質パラメータにおいても投与前値からの変化量は小さく、本剤群間で大きな違いは認められずプラセボ群と同程度の変化量であった (表 41)。脂質パラメータに関連した有害事象の発現割合は、プラセボ群では高脂血症 0.2 % (1/428 例)、血中トリグリセリド増加 1.6 % (7/428 例)、10 mg 群では血中トリグリセリド増加 1.6 % (2/129 例)、20 mg 群では血中トリグリセリド増加 1.6 % (6/377 例)、40 mg 群では高脂血症 0.8 % (1/128 例)、血中トリグリセリド増加 0.8 % (1/128 例) であり、いずれの事象も重症度は軽度で、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

体重については、国内二重盲検試験統合解析のすべての本剤群において、プラセボ群と比べてベースラインから増加する傾向がみられたものの、増加量は小さく、臨床的に意義のあ

る増加量ではないと考えられた (表 41)。長期投与試験では、ベースラインから投与終了時までの体重変化量 (平均値±標準偏差、LOCF) は、単独療法 (3000-A8 試験の単独療法群 0.19±2.12 kg)、SU 剤併用療法 (3000-A8 試験の SU 剤併用療法群 0.52±1.69 kg、3000-A6 試験の P/T 群 0.74±1.85 kg、T/T 群 0.54±1.77 kg)、TZD 剤併用療法 (3000-A7 試験の P/T 群 1.16±2.15 kg、T/T 群 1.47±2.93 kg) であり、併用療法では単独療法と比べて増加する傾向が認められたものの、いずれも増加量は小さく、臨床的に意義のある増加量ではないと考えられた。

表 41 治療期 12 週後のベースラインからのバイタルサイン、脂質パラメータ、体重の変化量 (国内二重盲検試験統合解析)

評価項目	プラセボ群 (n=409)	2.5 mg 群 (n=47)	10 mg 群 (n=125)	20mg 群 (n=366)	40mg 群 (n=121)
収縮期血圧 (mmHg)	0.2±12.2	0.4±13.3	0.0±12.1	-1.3±14.0	-1.1±10.7
拡張期血圧 (mmHg)	0.0±7.8	-0.4±8.3	-0.2±8.5	-0.5±8.7	-0.2±7.3
脈拍 (拍/分)	0.8±8.8	0.0±8.9	0.0±7.5	1.4±7.7	1.1±8.0
総コレステロール (mg/dL)	-2.4±21.1	-4.1±25.9	-3.3±22.7	-7.6±22.8	-4.3±21.7
LDL コレステロール (mg/dL)	-1.5±18.7	-6.6±22.9	-0.9±20.4	-5.6±20.8	-1.7±18.6
HDL コレステロール (mg/dL)	-0.2±7.2	-1.1±7.4	-0.9±7.3	-1.1±8.5	-0.8±7.6
トリグリセリド (mg/dL)	-1.9±55.7	21.8±102.5	-3.4±113.2	-5.5±70.3	-6.6±70.8
体重 (kg)	-0.15±1.20	0.21±1.16	0.34±1.27	0.24±1.48	0.24±1.22

平均値±標準偏差

心電図所見については、国内二重盲検試験統合解析において、心電図異常の発現状況に投与群間で大きな違いは認められなかった。治験薬投与後に「臨床的に問題となる異常」と判断された有害事象は、20 mg 群 (3000-A7 試験: TZD 剤併用療法) の 1 例、40 mg 群 (3000-A3 試験: 単独療法) の 1 例に認められ、それぞれ左脚ブロック及び洞房ブロックとして報告され、治験薬との因果関係はいずれも「多分関連なし」と判断された。重症度については、左脚ブロックは軽度、洞房ブロックは中等度であった。

海外メトホルミン併用試験の二重盲検期 (I 期) では、心電図異常の発現状況に投与群間で大きな違いは認められず、治験薬投与後に「臨床的に問題となる異常」と判断された有害事象は、10 mg 群では心房細動及び洞性徐脈 (各 1 例)、20 mg 群では第一度房室ブロック (1 例)、40 mg 群では心房細動 (1 例) であった。20 mg 群の第一度房室ブロック (1 例) のみ副作用と判断され、10 mg 群の心房細動は重篤な有害事象として報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。

以上のように、国内外の臨床試験においてバイタルサイン、心電図、脂質パラメータ及び体重に関して、本剤投与による心血管系リスクの上昇が疑われるような変化は認められず、また、心血管系の有害事象及び副作用の発現割合も低かったことから、本剤の投与によって心血管系リスクが上昇する可能性は低いと考える。なお、製造販売後調査において心血管系の有害事象の発現状況を確認し、本剤の心血管系リスクを検討する予定である。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験において、本剤投与による心血管系有害事象の発現状況、バイタルサイン、心電図及び脂質パラメータ等への明らかな影響は認められず、本剤による心血管系リスクの明らかな上昇は認められていない。しかしながら、臨床試験に

おける検討例数及び投与期間は限られていることを踏まえ、製造販売後調査において引き続き心血管系リスクに関して情報収集を行う必要があると考える（「(7) 製造販売後調査の計画について」の項を参照）。

7) QTc 間隔延長及び催不整脈リスクについて

機構は、海外で実施した Thorough QT/QTc 試験の結果、本剤 160 mg 投与時に QTc 間隔の延長が認められたことから、国内臨床試験における心電図の測定タイミングと治験薬投与後の経過時間との関連性を説明した上で、国内臨床試験における心電図情報について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の第 III 相臨床試験は、「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日 薬食審査発 1023 第 1 号、以下、「ICH E14 ガイドライン」）が公表される前に開始したため、ICH E14 ガイドラインに基づいた心電図評価は実施していない。したがって、第 III 相臨床試験では、心電図の測定タイミングを規定しておらず、また、心電図の測定時刻や前日の治験薬服薬時刻の情報も収集しなかったため、治験薬投与後の経過時間は不明である。国内二重盲検試験統合解析の QTc 計測値⁵¹（平均値）のカテゴリカル解析では、投与前値が 450 msec 以下の患者のうち、治験薬投与後に 500 msec を超えた患者は 40 mg 群の 1 例、投与前値からの変動が 60 msec を超えた患者は 40 mg 群の 2 例であったが、いずれも心電図波形上にノイズが生じて自動計測値が高値になったことが変動の原因と考えられ、本剤投与による QTc 間隔延長の影響ではないと判断された。国内長期試験統合解析におけるカテゴリカル解析では、投与前値が 450 msec 以下の患者のうち、1 例（単独療法群）では 500 msec を超え、かつ投与前値からの変動が 60 msec 超であった。当該患者は、治療期 24 週後の心電図検査で四肢誘導の T 波終末の検出エラーが変動の原因であり、本剤投与による QTc 間隔延長の所見ではないと判断された。海外メトホルミン併用試験の二重盲検期（I 期）における治療期 24 週後又は中止時の QTcF 計測値のカテゴリカル解析では、投与前値が 450 msec 未満の患者のうち、480 msec を超えた患者は認められず、投与前値からの変動が 60 msec を超えた患者は 40 mg 群に 1 例認められた。治験実施医療機関固有の心電計測結果又は心臓専門医による心電図の中央評価の結果が中止基準に該当したため治験を中止した患者は、二重盲検期（I 期）において、5 mg 群で 1 例、10 mg 群で 1 例、非盲検期（II 期）において、5 mg/20mg 群（I 期投与量/II 期投与量を示す、以下同様）で 3 例、10 mg/20mg 群で 3 例、20 mg/20mg 群で 1 例及び 40 mg/20mg 群で 3 例であった。

機構は、ICH E14 ガイドラインに記載されている催不整脈作用を示唆する有害事象⁵²及びトルサード・ド・ポワント（以下、「TdP」）の付加的な危険因子を有する患者層⁵³における

⁵¹ 2 型糖尿病患者を対象とした国内外の臨床試験では、12 誘導心電図検査による QTc 間隔の評価が行われ、心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、RR 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔）について、心臓専門医による中央評価が行われた。

⁵² トルサード・ド・ポワント、突然死、心室性頻脈、心室細動、心室粗動、失神及びてんかん発作

⁵³ 電解質異常の患者、うっ血性心不全の患者、薬物代謝能又はクリアランスに障害のある患者、女性の患者、年齢が 16 歳未満

安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。QT 間隔延長関連症状の有害事象⁵⁴の発現状況について、国内臨床試験では、3000-A7 試験の二重盲検期（I 期）の 20 mg 群に認められた意識消失（1 例）のみであり、血圧低下に伴う意識消失⁵⁵と判断され、治験薬との因果関係は否定された。また、ICH E14 ガイドラインに記載されている患者において、本剤 40 mg への増量後に QTc 計測値が延長する傾向も認められなかった。海外メトホルミン併用試験では、非盲検期（II 期）において、5 mg 群（失神）と 10 mg 群（心電図 QT 延長）に各 1 例認められたのみであった。失神の重症度は中等度であり、治験薬との因果関係は否定された。心電図 QT 延長は、治験実施医療機関固有の心電計測結果が中止基準に該当したため治験中止に至ったが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判断されており、当該被験者の QTc の中央評価では QTc 間隔延長の所見は認められなかった。TdP の付加的な危険因子を有する患者層について、うっ血性心不全のある患者は除外基準として設定していたことから、それ以外の患者における安全性を検討した。長期投与試験に組み入れられた電解質異常の患者の割合は約 6.1～14.6%、腎臓又は肝臓の障害のある患者は 25.2～37.9%、女性の患者は 25.5～37.1%、高齢者は 27.0～39.8%であり、本剤 40 mg へ増量された患者のうち、電解質異常の患者は 3.7～16.4%、腎臓又は肝臓の障害がある患者は 16.1～40.6%、女性の患者は 11.1～43.6%、高齢者は 16.7～39.1%であった。当該患者層においてみられた QT 間隔延長関連症状の有害事象は、前述した 3000-A7 試験の意識消失（1 例）のみであった。心電図の QTc 計測値について、本剤 40 mg への増量後に QTc 計測値が延長する傾向は認められなかった。

機構は、本剤の第 III 相臨床試験では、不整脈の治療を受けている患者、心室頻拍等の既往がある患者、観察期開始日及び観察期終了日の安静時標準 12 誘導心電図の異常等が認められた患者等が除外⁵⁶されていたことから、当該患者に対する注意喚起の必要性等について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の第 III 相臨床試験では、心電図評価への影響、又は患者の安全性及び倫理性に配慮して試験を実施した。そのため、機構が指摘したような患者に本剤を投与した際の安全性は検討していない。一方、不整脈の中でも特に患者数の多い心房細動については、本邦における患者数が増加の一途をたどっている (Ohsawa M, *et al.*,

の患者及び 65 歳を超えた患者

⁵⁴ SMQ「QT 延長」の広域検索に該当する事象（心停止、心肺停止、心電図 QT 延長、QT 延長症候群、意識消失、突然死、失神、トルサード・ド・ポワント、心室性不整脈、心室細動、心室粗動、心室性頻脈、心突然死、心臓死、心電図再分極異常、心電図 U 波異常、心電図二相性 U 波、先天性 QT 延長症候群、心細動、心電図 QT 間隔異常、心室性頻脈性不整脈）

⁵⁵ 61 歳の男性で、ベースラインの臨床検査で電解質異常（K：3.4 mEq/L）を認めたが、腎臓又は肝臓の障害はなかった。収縮期血圧が 80 mmHg 前後を推移していたため、血圧低下に伴う意識消失と判断された。重篤な有害事象として報告されたが、併用薬であるセララ錠及びプレミント錠による一過性の血圧低下によるものと考えられ、治験薬との因果関係は否定された。

⁵⁶ 除外基準に設定されていた項目：不整脈（不整脈の治療を受けている患者）、心不全（NYHA 機能分類で III 若しくは IV の心不全症状のある患者（3000-A7 試験では心不全の患者及び心不全の既往がある患者））、既往（心室頻拍、心室細動の既往がある患者、観察期開始日前 6 ヶ月以内に急性心筋梗塞の発症、うっ血性心不全の発症、若しくは不安定狭心症が発症）、心電図（観察期開始日及び観察期終了日の安静時標準 12 誘導心電図検査において以下の所見が認められた患者、発作性（上室性・心室・異所性心房）頻拍、房室ブロック（II・III 度）、洞不全症候群（洞房ブロック、洞停止）、心室細動、QTc 延長（0.50 秒以上）

J Epidemiol, 2005;15:194-6)。また、高血圧、糖尿病又は心疾患を合併している患者では心房細動の有病率が高いとの報告 (Inoue H, *et al.*, *Int J Cardiol*, 2009;137:102-7) もあり、不整脈を有する 2 型糖尿病患者への血糖降下薬による治療は重要であると考ええる。したがって、本邦における不整脈を有する 2 型糖尿病患者数が増加している現状を踏まえると、医療現場での治療選択肢の観点より、第 III 相臨床試験における心臓関連の除外基準に合致する患者に対しても本剤 40 mg の投与は必要であると考ええる。注意喚起の必要性については、本剤の非臨床試験では、QTc 間隔延長以外の心臓関連の所見は認められておらず、国内外の臨床試験における心血管系リスクを評価した結果、バイタルサイン、脂質パラメータ、体重及び心電図に関して、本剤投与による心血管系リスクの上昇が疑われるような変化は認められず、また、心血管系有害事象の発現割合も低かったことから、本剤が心血管系リスクを上昇させる可能性は低いと考えた。本剤の QTc 間隔延長は、非臨床安全性薬理試験結果より、未変化体の hERG 阻害によるものと推察され、その血中濃度が著しく上昇した際に生じるものと考えられた。海外で実施した Thorough QT/QTc 試験の結果、本剤 160 mg を投与したときの t_{max} 付近における高濃度域で QTc 間隔の延長が認められたものの、複合的な要因による曝露量の増大がみられた場合でも本剤 160 mg を投与したときの C_{max} は本剤 40 mg 投与時の C_{max} の 2.1 倍～2.6 倍と推定された (「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (3) 本剤の QTc 間隔延長作用について」の項を参照)。また、ICH E14 ガイドラインに記載されている TdP の付加的な危険因子を持つ患者の部分集団における本剤 40 mg 増量時の QTc 間隔延長リスクを検討した結果、いずれの部分集団においても QTc 間隔延長に関連した安全性に大きな問題はないと考えられた。したがって、本剤は QTc 間隔延長以外の心疾患を誘発する可能性は低く、本剤の QTc 間隔延長の主要因である本剤の C_{max} の上昇、及び ICH E14 ガイドラインに記載されている TdP の付加的な危険因子を持つ患者に着目して、本剤 40 mg 投与時の QTc 間隔延長リスクを検討した結果においても、QTc 間隔延長に関連した安全性に大きな問題はないと推察された。

以上のように、第 III 相臨床試験における心臓関連の除外基準に合致する患者への本剤の投与経験はないものの、合併している心疾患に影響を及ぼす可能性は低いと考えられること、本剤 40 mg 投与時の QTc 間隔延長に関連した安全性にも大きな問題はないと考えられることから、本剤 40 mg への増量に際しては患者の経過を十分に観察することで、特段の注意喚起の必要性はないと考えるが、添付文書案において海外の Thorough QT/QTc 試験で本剤 160 mg 投与時に QTc 間隔の延長が認められた旨を記載し情報提供することとした。

機構は、以下のように考える。本剤の第 III 相臨床試験では、不整脈の治療を受けている患者、心室頻拍等の既往がある患者、観察期開始日及び観察期終了日の安静時標準 12 誘導心電図の異常等が認められた患者等が除外されていたことから、これらの患者における QTc 間隔延長及び催不整脈リスクは検討されていない。また、第 III 相臨床試験では心電図の測定タイミングが規定されていなかったため、QTc 間隔延長に対する影響の検討が十分なされていない可能性は否定できないと考える。以上に加え、糖尿病患者の中には不整脈や虚血性

心疾患等を合併している患者も存在し、本剤は当該患者に長期間投与される可能性のある薬剤であること等も踏まえると、当該患者への投与について注意喚起するとともに、製造販売後調査において催不整脈リスクに関して情報収集する必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

8) 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。器官別大分類「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象の発現状況は、国内二重盲検試験統合解析ではプラセボ群 4 例 4 件（胃癌 2 例 2 件、転移性新生物、乳癌、各 1 例 1 件）、10 mg 群 2 例 2 件（脂漏性角化症、肺新生物）、20 mg 群 1 例 1 件（皮膚の新生物）と、いずれの投与群でも少なかった。重篤な有害事象は、プラセボ群の 4 例に 4 件（胃癌 2 例 2 件、転移性新生物、乳癌、各 1 例 1 件）認められたのに対し、本剤群では認められず、また、本剤群に発現した事象の重症度はいずれも軽度であった。

国内長期試験統合解析では、本剤 52 週間投与群（3000-A8 試験並びに 3000-A6 試験及び 3000-A7 試験の T/T 群）で 3.9 %（17/439 例 18 件：大腸癌 4 例、胃癌 3 例、消化器新生物 2 例、子宮平滑筋腫、前立腺癌/骨転移、甲状腺新生物、アクロコルドン、精巣新生物、皮膚乳頭腫、脂肪腫、脂漏性角化症、各 1 例）、3000-A6 試験及び 3000-A7 試験の P/T 群（40 週間投与）で 1.6 %（3/193 例 4 件：胃癌/食道癌、卵巣癌、卵巣新生物）に認められた。重篤な有害事象の発現は 11 例 13 件（大腸癌 4 例、胃癌 3 例、胃癌/食道癌、精巣新生物、卵巣癌、前立腺癌/骨転移）で、このうち副作用と判断された事象は 3000-A6 試験の T/T 群の 1 例（大腸癌）、3000-A7 試験の P/T 群の 1 例（卵巣癌）、3000-A8 試験の SU 剤併用群の 1 例（精巣新生物）であった。

海外メトホルミン併用試験の二重盲検期（I 期）及び非盲検期（II 期）における「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の発現割合は、プラセボ群（本剤 20 mg を 28 週間投与）0.0 %（0/70 例）、5 mg 群 0.0 %（0/87 例）、10 mg 群 1.1 %（1/93 例）、20 mg 群 3.3 %（3/91 例）、40 mg 群 2.3 %（2/88 例）と、長期投与時に本剤群の発現割合が大きく増加する傾向はみられなかった。非盲検期（II 期）に新たに発現した事象は、20 mg 群の皮膚乳頭腫、40 mg 群の子宮平滑筋腫の各 1 例で、40 mg 群の子宮平滑筋腫は重篤な有害事象と判断された。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績からは、本剤の投与により悪性腫瘍の発生リスクの上昇を示唆する結果は得られていないと考える。しかしながら、本剤は長期間に投与される可能性のある薬剤であること、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていること、長期間の DPP-4 阻害による全身への影響については不明であること等から、製造販売後調査において引き続き腫瘍発生に関して情報収集する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、以下のように考える。国内臨床試験において、本剤単独療法、SU 剤併用療法及び TZD 剤併用療法の有効性が示され（「(2) 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と考えること（「(3) 安全性について」の項を参照）から、効能・効果を本剤単独療法、SU 剤併用療法及び TZD 剤併用療法とすることに問題はないと考える。

(5) 用法・用量について

1) 用法

機構は、朝食前投与でのみ国内臨床試験が実施されたことを踏まえ、本剤の投与回数を1日1回とすること及び投与タイミングを規定しないことの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。投与回数については、2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（3000-A12試験）における20 mg群での血漿中活性型GLP-1濃度は、朝食、昼食及び夕食後のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意に増加しており、朝食、昼食及び夕食後の血糖値及び空腹時血糖値は、プラセボ群と比較して有意に低下し、1日1回投与で終日の血糖コントロールを改善することが確認された。また、20 mgを1日1回朝食前に4週間経口投与したときの投与24時間後（夕食後14.5時間後）のDPP-4阻害率は61.8 %であり、当該試験の10 mg群での夕食前のDPP-4阻害率（61.7 %）と同程度であった。夕食後において、10 mg群では20 mg群と同程度の血糖降下作用が認められていることから、20 mg投与24時間後、すなわち翌日の朝食後においても効果の減弱はなく、血糖降下作用が期待できると考えられた。食事の影響については、申請製剤を用いて食事の影響を検討した3000-A13試験において、食事による本剤の吸収の遅延が示唆されたものの、当該試験から空腹時又は食後に本剤を投与したときの定常状態における血漿中本薬未変化体濃度をシミュレーションした結果より、定常状態における本剤の1日あたりのAUC及びトラフ濃度は食事により大きな影響を受けないと考えられたことから、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響は小さいと考える。

以上より、1日のどのタイミングで本剤を投与しても1日1回朝食前投与と同程度の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。3000-A12試験の結果と、1日1回投与で実施された単独療法、SU剤併用療法及びTZD剤併用療法（第Ⅲ相臨床試験）における有効性の結果（表20、23及び27参照）を踏まえると、投与回数を1日1回とすることに問題はないと考える。投与タイミングについては、前述の3つの国内第Ⅲ相臨床試験は朝食前投与でのみ実施されたが、3000-A12試験におけるDPP-4阻害率と血糖降下作用の関係から、投与24時間後においても効果の減弱はなく、血糖降下作用が期待できるとの申請者の説明に大きな問題はないと考える。なお、投与タイミングの違いが血糖コントロールに影響を及ぼすか否かについて臨床試験で検討されていないことを踏まえ、製造販売後調査において投与タイミングと有効性との関連について情報収集する必要があると考える。

2) 用量

機構は、以下のように考える。プラセボ群、10 mg群、20 mg群及び40 mg群を設定した第II相検証的試験（3000-A4試験）の結果、治療期12週時のHbA1cのベースラインからの変化量において有意な用量反応関係が認められ（表17参照）、食後2時間血糖値及びHbA1c6.5 %未満達成率では10 mg群よりも20 mg群及び40 mg群において改善する傾向がみられたこと（表18参照）、副作用の発現割合はプラセボ群7.5 %、10 mg群4.8 %、20 mg群2.5 %、40 mg群13.6 %であり、軽度であるものの低血糖症の発現はプラセボ群3例4件（2例2件は副作用と判断された）、10 mg群0例、20 mg群1例1件、40 mg群3例3件（すべて副作用と判断された）であったこと、20 mg群を設定した単独療法、SU剤併用療法及びTZD剤併用療法における有効性の結果（表20、23及び27参照）等を踏まえると、通常の用量として20 mgを選択したことに問題はないと考える。

申請者は、20 mgの投与で効果不十分な場合に40 mgへ増量したときの有効性及び安全性について、以下のように説明している。

第III相臨床試験（3000-A6及びA7試験）及び長期投与試験（3000-A8試験）では、40 mgへの増量時の有効性を検討するため、20 mg投与中にHbA1cが増量基準に達した場合、40 mgへ増量することとした。これら3試験において40 mgへ増量された患者の割合は45.9 %（290/632例）であった。増量12週間後のHbA1cが得られた患者275例のうち、増量前値からHbA1cが低下した患者の割合は49.1 %（135/275例）、増量前値からHbA1cが0.3 %以上低下した患者の割合は30.9 %（85/275例）であった。また、増量12週後にHbA1cが7.0 %未満に到達した患者の割合は15.6 %（35/224例）であった。空腹時血糖値についても、増量前値から低下した患者の割合は50.5 %（139/275例）であった。増量後の安全性については、国内長期試験統合解析（表42）において、本剤40 mgへの増量前後12週間の有害事象の発現割合を比較した結果、増量前では63.4 %（184/290例）、増量後では73.8 %（214/290例）と、増量後では増量前と比較して著しく増加する傾向はなかったものの、やや高かった。増量前と比較して増量後の発現割合が高い傾向を示した器官別大分類の有害事象は「眼障害」、「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」であったが、それぞれの器官別大分類の各事象については、増量後に特定の事象で発現割合が増加する傾向は認められなかった。また、低血糖症の発現割合が大きく増加する傾向もみられなかった。重症度については、軽度の有害事象の発現割合が増量前と比較して増量後で高値を示しており、中等度及び高度の有害事象の発現割合は増量前後で違いはなかった。なお、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合についても、増量前後で違いは認められなかった。

表42 増量前後の有害事象の発現状況^{a)} (国内長期投与試験統合解析)

		増量前 (n=290)	増量後 (n=290)
有害事象全体		63.4 (184)	73.8 (214)
重症度別	軽度	60.0 (174)	70.0 (203)
	中等度	3.1 (9)	2.8 (8)
	高度	0.3 (1)	1.0 (3)
重篤な有害事象		1.4 (4)	2.4 (7)
治験中止に至った有害事象		0.7 (2)	2.8 (8)
低血糖症		1.4 (4)	1.7 (5)
SOC「胃腸障害」		9.3 (27)	12.4 (36)
SOC「皮膚および皮下組織障害」		9.7 (28)	8.6 (25)
SOC「筋骨格系および結合組織障害」		11.4 (33)	15.2 (44)
SOC「眼障害」		3.4 (10)	6.2 (18)
SOC「臨床検査」		26.2 (76)	26.9 (78)
SOC「肝胆道系障害」		1.4 (4)	2.1 (6)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.13.1

a) 増量前12週間の時点から継続している事象及び増量の時点で継続している事象も1例と集計。

以上のように、20 mgで効果が不十分な患者に対して、40 mgへの増量後に血糖コントロールの改善が認められており、また、増量前後の安全性に特段の違いはないと考えられたことから、40 mgへ増量する意義はあると考える。なお、40 mgへの増量は効果不十分な場合に制限するとともに、増量に際しては患者の経過を十分に観察する旨を添付文書案において注意喚起している。

機構は、以下のように考える。3つの第III相臨床試験（3000-A6～A8試験）の結果を勘案すると、20 mg投与中の患者の血糖コントロール状態や安全性に関して患者を十分に観察した上で、40 mgへの増量の必要性が慎重に判断されることを前提とすれば、必要に応じて40 mgへ増量することに大きな問題はないと考える。なお、腎機能障害患者及び肝機能障害患者における40 mgへの増量時の安全性については、「(6) 特別な患者集団について1) 腎機能障害患者 2) 肝機能障害患者」の項を参照。

(6) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

機構は、腎機能障害患者における安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。腎機能障害の重症度別（正常：Ccr \geq 80 mL/min、軽度：50 \leq Ccr<80 mL/min、中等度：30 \leq Ccr<50 mL/min、高度：Ccr<30 mL/min）に、国内臨床試験における有害事象の発現状況を検討した。なお、高度腎機能障害患者は国内臨床試験に組み入れられなかった。国内二重盲検試験統合解析（プラセボ群、20 mg群及び40 mg群）における腎機能障害の程度別の有害事象、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、器官別大分類別の有害事象及び低血糖症の発現割合に大きな違いは認められなかった（表43）。

表 43 ベースラインの腎機能別^{a)}の有害事象の発現状況
(国内二重盲検試験統合解析: 12 週間投与 プラセボ群、20 mg 群及び 40 mg 群)

	正常			軽度障害			中等度障害	
	プラセボ群 (n=327)	20 mg群 (n=293)	40 mg群 (n=95)	プラセボ群 (n=96)	20 mg群 (n=81)	40 mg群 (n=33)	プラセボ群 (n=5)	20 mg群 (n=3)
有害事象全体	56.6 (185)	60.8 (178)	54.7 (52)	56.3 (54)	59.3 (48)	57.6 (19)	40.0 (2)	33.3 (1)
重篤な有害事象	2.4 (8)	0.7 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.5 (2)	0.0 (0)	20.0 (1)	0.0 (0)
治験中止に至った有害事象	2.4 (8)	1.7 (5)	2.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	20.0 (1)	0.0 (0)
低血糖症	1.5 (5)	1.7 (5)	1.1 (1)	2.1 (2)	1.2 (1)	6.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
SOC「胃腸障害」	8.0 (26)	11.6 (34)	12.6 (12)	13.5 (13)	13.6 (11)	15.2 (5)	20.0 (1)	0.0 (0)
SOC「皮膚および皮下組織障害」	1.5 (5)	5.5 (16)	5.3 (5)	7.3 (7)	9.9 (8)	6.1 (2)	40.0 (2)	0.0 (0)
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	5.5 (18)	10.2 (30)	13.7 (13)	10.4 (10)	13.6 (11)	12.1 (4)	0.0 (0)	33.3 (1)
SOC「臨床検査」	20.2 (66)	16.0 (47)	8.4 (8)	13.5 (13)	16.0 (13)	9.1 (3)	40.0 (2)	0.0 (0)
SOC「肝胆道系障害」	0.3 (1)	0.7 (2)	1.1 (1)	0.0 (0)	2.5 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.13.1

a) Cockcroft-Gault 式による腎機能障害分類 正常: $\text{Cr} \geq 80 \text{ mL/min}$ 、軽度障害: $50 \leq \text{Cr} < 80 \text{ mL/min}$ 、中等度障害: $30 \leq \text{Cr} < 50 \text{ mL/min}$ と定義

国内長期試験統合解析においても、腎機能障害の重症度による大きな違いは認められなかった (表44)。なお、SU剤併用療法 (3000-A6及び3000-A8試験のSU剤併用群の統合解析) における低血糖症の発現状況を検討したところ、腎機能正常では9.7 % (21/216例)、軽度腎機能障害では14.5 % (9/62例)、中等度腎機能障害では0.0 % (0/2例) と、腎機能障害を有する場合に発現割合が大きく増加する傾向はみられなかった。

表 44 ベースラインの腎機能別^{a)}の有害事象の発現状況 (国内長期試験統合解析)

	正常		軽度障害		中等度障害	
	P/T群 (n=143)	T/T群 (n=346)	P/T群 (n=49)	T/T群 (n=89)	P/T群 (n=1)	T/T群 (n=4)
有害事象全体	92.3 (132)	91.3 (316)	93.9 (46)	91.0 (81)	100.0 (1)	100.0 (4)
重篤な有害事象	2.8 (4)	6.4 (22)	2.0 (1)	10.1 (9)	0.0 (0)	0.0 (0)
治験中止に至った有害事象	4.9 (7)	5.2 (18)	2.0 (1)	6.7 (89)	0.0 (0)	0.0 (0)
低血糖症	5.6 (8)	5.8 (20)	10.2 (5)	5.6 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)
SOC「胃腸障害」	21.7 (31)	30.1 (104)	22.4 (11)	38.2 (34)	0.0 (0)	25.0 (1)
SOC「皮膚および皮下組織障害」	16.1 (23)	17.9 (62)	14.3 (7)	14.6 (13)	0.0 (0)	0.0 (0)
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	17.5 (25)	24.0 (83)	18.4 (9)	29.2 (26)	0.0 (0)	0.0 (0)
SOC「臨床検査」	30.8 (44)	40.8 (141)	40.8 (20)	46.1 (41)	0.0 (0)	25.0 (1)
SOC「肝胆道系障害」	4.2 (6)	3.5 (12)	2.0 (1)	3.4 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.13.1

a) Cockcroft-Gault 式による腎機能障害分類 正常: $\text{Cr} \geq 80 \text{ mL/min}$ 、軽度障害: $50 \leq \text{Cr} < 80 \text{ mL/min}$ 、中等度障害: $30 \leq \text{Cr} < 50 \text{ mL/min}$ と定義

機構は、本剤40 mgへ増量した場合の腎機能障害患者における安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。長期投与試験で40 mgへ増量した患者は、正常患者で241例、軽度腎機能障害患者で47例、中等度腎機能障害患者で2例であった。軽度腎機能障害患者と腎機能正常患者における本剤40 mg増量後の有害事象の発現状況を検討した結果、各投与群で軽度腎機能障害者と腎機能正常患者で発現傾向に大きな違いは認められなかった (表45)。軽度腎機能障害患者では胃炎 (1例) が重篤な有害事象として報告されたが、治験

薬との因果関係は「関連なし」と判断された。中等度腎機能障害患者2例（3000-A7試験のT/T群、3000-A8試験のグリメピリド併用群、各1例）で本剤40 mg増量後に発現した有害事象は、口唇炎（3000-A8試験のグリメピリド併用群）、尿中血陽性/尿中蛋白陽性（3000-A7試験のT/T群）（各1例）であり、いずれの事象も重症度は軽度と判断され、治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判断された。

表45 ベースラインの腎機能別^{a)}の有害事象の発現状況（長期投与試験：40 mgへ増量された患者）

	腎機能	3000-A6 (SU 剤併用)		3000-A7 (TZD 剤併用)		3000-A8	
		P/T 群 ^{b)}	T/T 群	P/T 群 ^{b)}	T/T 群	単独療法群	グリメピリド併用群
		n=64	n=65	n=27	n=30 ^{c)}	n=55	n=47 ^{c)}
有害事象全体	正常	92.2 (47/51)	87.8 (43/49)	90.9 (20/22)	74.1 (20/27)	75.0 (36/48)	84.1 (37/44)
	軽度障害	84.6 (11/13)	81.3 (13/16)	80.0 (4/5)	66.7 (2/3)	85.7 (6/7)	100.0 (3/3)
重篤な有害事象	正常	0.0 (0/51)	4.1 (2/49)	4.5 (1/22)	7.4 (2/27)	2.1 (1/48)	4.5 (2/44)
	軽度障害	0.0 (0/13)	0.0 (0/16)	0.0 (0/5)	0.0 (0/3)	14.3 (1/7)	0.0 (0/3)
治験中止に至った有害事象	正常	3.9 (2/51)	4.1 (2/49)	4.5 (1/22)	7.4 (2/27)	0.0 (0/48)	4.5 (2/44)
	軽度障害	0.0 (0/13)	6.3 (1/16)	0.0 (0/5)	0.0 (0/3)	0.0 (0/7)	0.0 (0/3)
低血糖症	正常	5.9 (3/51)	4.1 (2/49)	0.0 (0/22)	0.0 (0/27)	0.0 (0/48)	4.5 (2/44)
	軽度障害	7.7 (1/13)	0.0 (0/16)	0.0 (0/5)	0.0 (0/3)	14.3 (1/7)	0.0 (0/3)
SOC「胃腸障害」	正常	15.7 (8/51)	8.2 (4/49)	18.2 (4/22)	25.9 (7/27)	16.7 (8/48)	18.2 (8/44)
	軽度障害	7.7 (1/13)	18.8 (3/16)	40.0 (2/5)	0.0 (0/3)	28.6 (2/7)	33.3 (1/3)
SOC「皮膚および皮下組織障害」	正常	21.6 (11/51)	18.4 (9/49)	0.0 (0/22)	14.8 (4/27)	12.5 (6/48)	9.1 (4/44)
	軽度障害	7.7 (1/13)	6.3 (1/16)	0.0 (0/5)	0.0 (0/3)	14.3 (1/7)	0.0 (0/3)
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	正常	15.7 (8/51)	20.4 (10/49)	22.7 (5/22)	7.4 (2/27)	16.7 (8/48)	15.9 (7/44)
	軽度障害	7.7 (1/13)	43.8 (7/16)	20.0 (1/5)	33.3 (1/3)	28.6 (2/7)	33.3 (1/3)
SOC「臨床検査」	正常	35.3 (18/51)	32.7 (16/49)	18.2 (4/22)	40.7 (11/27)	33.3 (16/48)	45.5 (20/44)
	軽度障害	46.2 (6/13)	43.8 (7/16)	0.0 (0/5)	0.0 (0/3)	42.9 (3/7)	33.3 (1/3)
SOC「肝胆道系障害」	正常	2.0 (1/51)	4.1 (2/49)	13.6 (3/22)	0.0 (0/27)	2.1 (1/48)	2.3 (1/44)
	軽度障害	0.0 (0/13)	0.0 (0/16)	0.0 (0/5)	0.0 (0/3)	14.3 (1/7)	0.0 (0/3)

発現割合%（発現例数/当該サブグループの例数）、MedDRA/J ver.13.1

- a) Cockcroft-Gault 式による腎機能障害分類 正常：Cr_{cl}≥80 mL/min、軽度障害：50≤Cr_{cl}<80 mL/min、中等度障害：30≤Cr_{cl}<50 mL/min
b) 本剤投与 40 週間（治療期 12～52 週時）のデータ。二重盲検期のプラセボ投与期間から継続している事象も 1 例と集計。
c) 中等度腎機能障害者 1 例を除く

以上のように、腎機能障害患者における検討例数は少ないものの、本剤40 mgへの増量後に発現した有害事象の発現状況に腎機能障害の程度に応じた顕著な違いは認められなかったことから、腎機能障害患者に本剤40 mgを長期投与したときの安全性に大きな懸念はないと考えられた。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験において、腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況に大きな違いはみられていないことを確認した。また、長期投与試験において40 mgへの増量後の有害事象の発現状況に腎機能障害の程度により大きな違いはないことを確認した。しかしながら、国内臨床試験では、中等度以上の腎機能障害患者における検討例数が限られており、特に高度の腎機能障害患者については国内臨床試験で検討されていない。また、40 mgへの増量後の長期安全性が検討されていないこと等から、製造販売後調査において引き続き腎機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

2) 肝機能障害患者

機構は、肝機能障害を有する患者における安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内二重盲検試験統合解析（プラセボ群、20 mg群及び40 mg群）におけるスクリーニング時の器官別大分類「肝胆道系障害」の合併の有無別の有害事象の発現状況に大きな違いはなく、また、用量依存的に肝機能障害患者で発現割合が高くなる事象は認められなかった（表46）。国内長期試験統合解析についても、各投与群で有害事象全体、重篤な有害事象、器官別大分類別の有害事象及び低血糖症の発現割合に肝胆道系障害合併の有無による大きな違いはみられなかった（表47）。

表46 スクリーニング時の器官別大分類「肝胆道系障害」合併の有無別の有害事象の発現状況（国内二重盲検試験統合解析）

	合併なし			合併あり		
	プラセボ群 (n=269)	20 mg群 (n=242)	40 mg群 (n=101)	プラセボ群 (n=159)	20 mg群 (n=135)	40 mg群 (n=27)
有害事象全体	55.0 (148)	59.1 (143)	56.4 (57)	58.5 (93)	62.2 (84)	51.9 (14)
重篤な有害事象	1.9 (5)	0.4 (1)	0.0 (0)	2.5 (4)	2.2 (3)	0.0 (0)
治験中止に至った有害事象	2.2 (6)	1.2 (3)	1.0 (1)	1.9 (3)	1.5 (2)	3.7 (1)
低血糖症	1.5 (4)	2.1 (5)	2.0 (2)	1.9 (3)	0.7 (1)	3.7 (1)
SOC「胃腸障害」	8.9 (24)	12.4 (30)	14.9 (15)	10.1 (16)	11.1 (15)	7.4 (2)
SOC「皮膚および皮下組織障害」	2.2 (6)	6.2 (15)	6.9 (7)	5.0 (8)	6.7 (9)	0.0 (0)
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	7.1 (19)	9.9 (24)	11.9 (12)	5.7 (9)	13.3 (18)	18.5 (5)
SOC「臨床検査」	16.0 (43)	15.3 (37)	7.9 (8)	23.9 (38)	17.0 (23)	11.1 (3)
SOC「肝胆道系障害」	0.4 (1)	1.7 (4)	1.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.13.1

国内長期試験統合解析において治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合については、T/T群の単独療法において、肝胆道系障害合併ありで7.1%（4/56例）、なしで0.0%（0/95例）と、肝胆道系障害合併ありの場合に高い傾向が認められたが、特定の事象が発現する傾向は認められなかった。

表47 スクリーニング時の器官別大分類「肝胆道系障害」合併の有無別の有害事象の発現状況（国内長期試験統合解析）

	合併なし		合併あり	
	P/T群 (n=120)	T/T群 (n=276)	P/T群 (n=73)	T/T群 (n=163)
有害事象全体	91.7 (110)	90.9 (251)	94.5 (69)	92.0 (150)
重篤な有害事象	3.3 (4)	6.5 (18)	1.4 (1)	8.0 (13)
治験中止に至った有害事象	5.0 (6)	5.8 (16)	2.7 (2)	4.9 (8)
低血糖症	5.0 (6)	6.2 (17)	9.6 (7)	4.9 (8)
SOC「胃腸障害」	18.3 (22)	29.3 (81)	27.4 (20)	35.6 (58)
SOC「皮膚および皮下組織障害」	12.5 (15)	16.7 (46)	20.5 (15)	17.8 (29)
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	16.7 (20)	22.8 (63)	19.2 (14)	28.2 (46)
SOC「臨床検査」	28.3 (34)	40.2 (111)	41.1 (30)	44.2 (72)
SOC「肝胆道系障害」	4.2 (5)	4.0 (11)	2.7 (2)	2.5 (4)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.13.1

機構は、本剤40 mgへ増量した場合の肝機能障害患者における安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。長期投与試験で本剤40 mgへ増量した患者のうち、肝胆道系障害の合併症を有する患者は109例であった。長期投与試験における本剤40 mgへの

増量後における有害事象の発現状況について、肝胆道系障害合併症の有無で大きく異なる傾向は認められなかった（表 48）。

表 48 スクリーニング時の器官別大分類「肝胆道系障害」合併の有無別の有害事象の発現状況（長期投与試験：40 mg へ増量された患者）

	肝胆道系障害合併	3000-A6（SU 剤併用）		3000-A7（TZD 剤併用）		3000-A8	
		P/T 群 ^{a)}	T/T 群	P/T 群 ^{a)}	T/T 群	単独療法群	グリメピリド併用群
		n=64	n=65	n=27	n=31	n=55	n=48
有害事象全体	なし	88.2 (30/34)	82.5 (33/40)	84.2 (16/19)	76.0 (19/25)	78.9 (30/38)	84.0 (21/25)
	あり	93.3 (28/30)	92.0 (23/25)	100.0 (8/8)	66.7 (4/6)	70.6 (12/17)	87.0 (20/23)
重篤な有害事象	なし	0.0 (0/34)	2.5 (1/40)	5.3 (1/19)	4.0 (1/25)	5.3 (2/38)	4.0 (1/25)
	あり	0.0 (0/30)	4.0 (1/25)	0.0 (0/8)	16.7 (1/6)	0.0 (0/17)	4.3 (1/23)
治験中止に至った有害事象	なし	5.9 (2/34)	5.0 (2/40)	5.3 (1/19)	4.0 (1/25)	0.0 (0/38)	4.0 (1/25)
	あり	0.0 (0/30)	4.0 (1/25)	0.0 (0/8)	16.7 (1/6)	0.0 (0/17)	4.3 (1/23)
低血糖症	なし	5.9 (2/34)	5.0 (2/40)	0.0 (0/19)	0.0 (0/25)	2.6 (1/38)	8.0 (2/25)
	あり	6.7 (2/30)	0.0 (0/25)	0.0 (0/8)	0.0 (0/6)	0.0 (0/17)	0.0 (0/23)
SOC「胃腸障害」	なし	8.8 (3/34)	10.0 (4/40)	15.8 (3/19)	24.0 (6/25)	21.1 (8/38)	20.0 (5/25)
	あり	20.0 (6/30)	12.0 (3/25)	37.5 (3/8)	16.7 (1/6)	11.8 (2/17)	21.7 (5/23)
SOC「皮膚および皮下組織障害」	なし	17.6 (6/34)	17.5 (7/40)	0.0 (0/19)	12.0 (3/25)	15.8 (6/38)	8.0 (2/25)
	あり	20.0 (6/30)	12.0 (3/25)	0.0 (0/8)	16.7 (1/6)	5.9 (1/17)	8.7 (2/23)
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	なし	14.7 (5/34)	22.5 (9/40)	21.1 (4/19)	8.0 (2/25)	18.4 (7/38)	16.0 (4/25)
	あり	13.3 (4/30)	32.0 (8/25)	25.0 (2/8)	16.7 (1/6)	17.6 (3/17)	17.4 (4/23)
SOC「臨床検査」	なし	35.3 (12/34)	30.0 (12/40)	15.8 (3/19)	40.0 (10/25)	34.2 (13/38)	52.0 (13/25)
	あり	40.0 (12/30)	44.0 (11/25)	12.5 (1/8)	33.3 (2/6)	35.3 (6/17)	34.8 (8/23)
SOC「肝胆道系障害」	なし	2.9 (1/34)	5.0 (2/40)	15.8 (3/19)	0.0 (0/25)	5.3 (2/38)	0.0 (0/25)
	あり	0.0 (0/30)	0.0 (0/25)	0.0 (0/8)	0.0 (0/6)	0.0 (0/17)	4.3 (1/23)

発現割合%（発現例数/当該サブグループの例数）、MedDRA/J ver.13.1

a) 本剤投与 40 週間（治療期 12～52 週時）のデータ。二重盲検期のプラセボ投与期間から継続している事象も 1 例と集計。

以上のように、軽度及び中等度の肝機能障害患者における本剤の減量は不要であり、また、特段の注意喚起も必要ないと考える。しかしながら、高度の肝機能障害患者における安全性について臨床試験で検討していないことから、添付文書案の使用上の注意「慎重投与」の項及び薬物動態の肝機能障害の項にその旨を記載し注意喚起する。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験において、スクリーニング時の器官別大分類「肝胆道系障害」合併の有無によって、有害事象の発現状況に特段の違いはみられないことを確認した。また、長期投与試験において 40 mg への増量後の有害事象の発現状況にも大きな違いはないことを確認した。しかしながら、国内臨床試験では観察期開始日のトランスアミナーゼが基準値上限の 2.5 倍を超える患者が除外されており、肝機能障害患者の検討例数が限られていること、特に高度の肝機能障害患者については国内臨床試験で検討されていないこと、40 mg への増量後の長期安全性が検討されていないこと等から、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

3) 高齢者

申請者は、以下のように説明している。国内二重盲検試験統合解析（プラセボ群、20 mg 群及び 40 mg 群）での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象の発現状況は表 49 のとおりであった。プラセボ群、20 mg 群及び 40 mg 群での有害事象の発現状況に 65 歳未満及び

65 歳以上で大きな違いはなく、本剤の安全性に年齢の影響は認められないと考えられた。

表 49 年齢別（65 歳未満又は 65 歳以上）の有害事象の発現状況（国内二重盲検試験統合解析）

	65歳未満			65歳以上		
	プラセボ群 (n=281)	20 mg群 (n=262)	40 mg群 (n=92)	プラセボ群 (n=147)	20 mg群 (n=115)	40 mg群 (n=36)
有害事象全体	55.5 (156)	61.1 (160)	50.0 (46)	57.8 (85)	58.3 (67)	69.4 (25)
副作用全体	3.9 (11)	6.9 (18)	10.9 (10)	6.1 (9)	4.3 (5)	5.6 (2)
重篤な有害事象	1.8 (5)	1.1 (3)	0.0 (0)	2.7 (4)	0.9 (1)	0.0 (0)
治験中止に至った有害事象	2.1 (6)	1.9 (5)	1.1 (1)	2.0 (3)	0.0 (0)	2.8 (1)
低血糖症	1.8 (5)	1.9 (5)	2.2 (2)	1.4 (2)	0.9 (1)	2.8 (1)
SOC「胃腸障害」	8.5 (24)	12.6 (33)	13.0 (12)	10.9 (16)	10.4 (12)	13.9 (5)
SOC「皮膚および皮下組織障害」	1.8 (5)	6.5 (17)	4.3 (4)	6.1 (9)	6.1 (7)	8.3 (3)
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	6.4 (18)	9.9 (26)	14.1 (13)	6.8 (10)	13.9 (16)	11.1 (4)
SOC「臨床検査」	19.9 (56)	17.9 (47)	5.4 (5)	17.0 (25)	11.3 (13)	16.7 (6)
SOC「肝胆道系障害」	0.4 (1)	0.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.6 (3)	2.8 (1)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.13.1

長期投与試験においては、T/T 群では 65 歳未満と 65 歳以上では有害事象の発現割合は同程度であったが、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象の発現割合については、T/T 群の 65 歳以上で 65 歳未満より高い傾向が認められた。P/T 群では 65 歳未満と 65 歳以上とで大きな違いはみられなかった。なお、SU 剤併用療法（3000-A6 及び 3000-A8 試験の SU 剤併用療法群の統合解析）における低血糖症の発現割合を検討したところ、65 歳未満では 11.2 %（22/196 例）、65 歳以上では 9.5 %（8/84 例）と、65 歳以上で 65 歳未満より発現割合が高くなる傾向はみられなかった。

表 50 年齢別（65 歳未満又は 65 歳以上）の有害事象の発現状況（国内長期試験統合解析）

	65歳未満		65歳以上	
	P/T群 (n=121)	T/T群 (n=311)	P/T群 (n=72)	T/T群 (n=128)
有害事象全体	94.2 (114)	90.7 (282)	90.3 (65)	93.0 (119)
重篤な有害事象	2.5 (3)	5.1 (16)	2.8 (2)	11.7 (15)
治験中止に至った有害事象	4.1 (5)	4.5 (14)	4.2 (3)	7.8 (10)
低血糖症	5.8 (7)	7.1 (22)	8.3 (6)	2.3 (3)
SOC「胃腸障害」	23.1 (28)	29.9 (93)	19.4 (14)	35.9 (46)
SOC「皮膚および皮下組織障害」	14.9 (18)	17.7 (55)	16.7 (12)	15.6 (20)
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	19.8 (24)	22.5 (70)	13.9 (10)	30.5 (39)
SOC「臨床検査」	35.5 (43)	43.1 (134)	29.2 (21)	38.3 (49)
SOC「肝胆道系障害」	4.1 (5)	4.2 (13)	2.8 (2)	1.6 (2)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.13.1

機構は、国内試験において、年齢と本剤長期投与時の有害事象の発現との関連性に一定の傾向は認められていないものの、一般的に高齢者では生理機能が低下している場合が多いことから、添付文書の高齢者への投与の項において患者の状態を観察しながら投与する旨を注意喚起していることは適切と考えるが、製造販売後調査において引き続き高齢者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

(7) 製造販売後調査の計画について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

本剤の使用実態下における安全性及び有効性に係る情報収集を目的とした長期使用に関する特定使用成績調査（観察期間 ■ 年間、調査期間 ■ 年、調査予定症例数 ■ 例）の実施を予定している。調査症例数については、0.1 % の頻度で発現する未知の副作用を 95 % の確率で少なくとも 1 例検出するためには 3000 例以上が必要である。本剤投与継続率を ■ 年間で ■ %、■ 年間で ■ %、■ 年間で ■ % と見込み、■ 年間投与継続例が約 ■ 例となるよう調査予定症例数を ■ 例とした。高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者の安全性及び有効性に関しては、本調査から該当症例を抽出し評価することを計画している。調査期間については、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について（平成 22 年 7 月 9 日付 薬食審査発第 0709 第 1 号）において、観察期間 2.5 年以上の心血管系疾患の発生頻度を検討した文献が引用されており、当該文献に「本邦での 2 型糖尿病患者における心血管系疾患の発生頻度は年間平均 1 % ないし 1.5 % 程度と想定される」と記載されていることから、本調査での心血管系の有害事象発現割合を当該文献に示された発現割合と比較するために、本調査における観察期間を 1 症例あたり最長 ■ 年間と設定した。

機構は、以下のように考える。当該調査においては、低血糖症、胃腸障害、膵炎、肝機能障害等の安全性に係る情報、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性に係る情報や有効性に係る情報を収集する必要があると考える。また、心血管系リスク及び催不整脈リスクに関しても情報収集する必要があると考える。なお、製造販売後調査の内容については申請者にさらなる検討を求めているところであり、詳細は専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

Ⅲ. 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判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の 2 型糖尿病に対する有効性は示されていると判断する。安全性については、許容可能と考えるものの、低血糖症、胃腸障害、膵炎、肝機能障害等の安全性に係る情報、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性に係る情報や有効性について、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、2 型糖尿病を効能・効果として本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 4 月 5 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	テネリア錠 20 mg
〔一 般 名〕	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物
〔申 請 者 名〕	田辺三菱製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 8 月 26 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「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、本申請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 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

単独療法、SU 剤併用療法及び TZD 剤併用療法の有効性は示されていると考えた機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 安全性について

1) 低血糖症について

機構は、以下のように考えた。本剤投与時の低血糖症の発現状況について、国内二重盲検試験における本剤群での低血糖症の発現割合はプラセボ群と同程度であり、いずれの投与群でも発現割合は低く、高度の低血糖症はみられなかった。長期投与試験では、単独療法及び TZD 剤併用療法では、長期投与時に発現割合が大きく増加する傾向はみられていないが、SU 剤併用療法では単独療法及び TZD 剤併用療法と比べて発現割合がやや高く、治験薬の投与中止に至った有害事象も報告されている。SU 剤（グリメピリド）の用量に応じて低血糖症の発現割合が高くなる傾向は臨床試験ではみられていないものの、既承認の DPP-4 阻害薬と同様に、SU 剤との併用療法を行う場合には SU 剤の減量を考慮する旨を添付文書に記載し注意喚起を行うことは適切と考えた。なお、低血糖症は患者の長期予後に関連する重要な副作用であることから、製造販売後調査において引き続き低血糖症に関して情報収集する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された（製造販売後調査については「(6) 製造販売後調査の計画について」の項を参照）。

2) QTc 間隔延長及び催不整脈リスクについて

機構は、以下のように考えた。本剤の第 III 相臨床試験では、不整脈の治療を受けている患

者、心室頻拍等の既往がある患者、観察期開始日及び観察期終了日の安静時標準 12 誘導心電図の異常等が認められた患者等が除外されていたことから、これらの患者における QTc 間隔延長及び催不整脈リスクは検討されていない。また、第 III 相臨床試験は ICH E14 ガイドラインが公表される前に開始しており、当該ガイドラインに基づいた心電図評価が実施されておらず、心電図の測定タイミングが規定されていなかったため、QTc 間隔延長に対する影響の検討が十分なされていない可能性は否定できないと考えた。以上に加え、糖尿病患者の中には不整脈や虚血性心疾患等を合併している患者も存在し、本剤は当該患者に長期間投与される可能性のある薬剤であること等も踏まえると、当該患者への投与について注意喚起するとともに、製造販売後調査において催不整脈リスクに関して情報収集する必要があると考えた（製造販売後調査については「(6) 製造販売後調査の計画について」の項を参照）。この機構の判断は、専門委員に概ね支持された。

以上を踏まえ機構は、添付文書において、QT 延長を起こしやすい患者への投与について適切に注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き催不整脈リスクに関して情報収集するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。慎重投与の項に QT 延長を起こしやすい患者（重度の徐脈等の不整脈又はその既往歴のある患者、うっ血性心不全等の心疾患のある患者、低カリウム血症の患者等）、重要な基本的注意の項に QT 延長等の副作用が発現するおそれがあるので、QT 延長又はその既往のある患者（先天性 QT 延長症候群等）、Torsades de pointes の既往のある患者では投与を避けることが望ましい旨、相互作用の項に QT 延長を起こすことが知られている薬剤との併用に注意する旨、その他の注意の項に、本剤 160 mg を 1 日 1 回投与したときに QT 延長が報告されている旨を記載し注意喚起する。製造販売後調査において、催不整脈リスクを示唆する有害事象を確認する予定である。

機構は、回答を了承した。

(3) 効能・効果について

機構は、国内臨床試験において、本剤単独療法、SU 剤併用療法及び TZD 剤併用療法の有効性が示され、安全性は許容可能と考えることから、効能・効果を本剤単独療法、SU 剤併用療法及び TZD 剤併用療法とすることに問題はないと考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。

(4) 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。3000-A12 試験の結果と、1 日 1 回投与で実施された単独療法、SU 剤併用療法及び TZD 剤併用療法（第 III 相臨床試験）における有効性の結果を踏まえると、投与回数を 1 日 1 回とすることに問題はないと考えた。投与タイミングについては、前述の 3 つの国内第 III 相臨床試験は朝食前投与でのみ実施されたが、3000-A12 試験における DPP-4 阻害率と血糖降下作用の関係から、投与 24 時間後においても効果の減弱はなく、血糖降下作用が期待できるとの申請者の説明に大きな問題はないと考えた。なお、投与タイミングの違いが血

糖コントロールに影響を及ぼすか否かについて臨床試験で検討されていないことを踏まえ、製造販売後調査において投与タイミングと有効性との関連について情報収集する必要があると考えた。

用量については、3つの第III相臨床試験（3000-A6～A8試験）の結果を勘案すると、20 mg投与中の患者の血糖コントロール状態や安全性に関して患者を十分に観察した上で、40 mgへの増量の必要性が慎重に判断されることを前提とすれば、必要に応じて40 mgへ増量することに大きな問題はないと考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された（製造販売後調査については「(6) 製造販売後調査の計画について」の項を参照）。

(5) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

機構は、以下のように考えた。国内臨床試験において、腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況に大きな違いはみられていないこと、及び長期投与試験において40 mgへの増量後の有害事象の発現状況に腎機能障害の程度により大きな違いはみられていないことを確認した。しかしながら、国内臨床試験では、中等度以上の腎機能障害患者における検討例数が限られており、特に高度の腎機能障害患者については国内臨床試験で検討されていない。また、40 mgへの増量後の長期安全性が検討されていないこと等から、製造販売後調査において引き続き腎機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要があると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された（製造販売後調査については「(6) 製造販売後調査の計画について」の項を参照）。

2) 肝機能障害患者

機構は、以下のように考えた。国内臨床試験において、スクリーニング時の器官別大分類「肝胆道系障害」合併の有無によって、有害事象の発現状況に特段の違いはみられないこと、及び長期投与試験において40 mgへの増量後の有害事象の発現状況にも大きな違いはないことを確認した。しかしながら、国内臨床試験では観察期開始日のトランスアミナーゼが基準値上限の2.5倍を超える患者が除外されており、肝機能障害患者の検討例数が限られていること、特に高度の肝機能障害患者については国内臨床試験で検討されていないこと、40 mgへの増量後の長期安全性が検討されていないこと等から、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要があると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された（製造販売後調査については「(6) 製造販売後調査の計画について」の項を参照）。

3) 高齢者

機構は、以下のように考えた。国内試験において、年齢と本剤長期投与時の有害事象の発現との関連性に一定の傾向は認められていないものの、一般的に高齢者では生理機能が低下している場合が多いことから、添付文書の高齢者への投与の項において患者の状態を観察しながら投与する旨を注意喚起していることは適切と考えるが、製造販売後調査において引き続き高齢

者における安全性に関して情報収集する必要があると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された（製造販売後調査については「(6) 製造販売後調査の計画について」の項を参照）。

(6) 製造販売後調査の計画について

機構は、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に係る情報収集を目的とした長期使用に関する特定使用成績調査（観察期間■年間、調査期間■年、調査予定症例数■例）の実施について、現時点で大きな問題はないが、当該調査においては、低血糖症、胃腸障害、肺炎、肝機能障害等の安全性に係る情報、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性に係る情報や有効性に係る情報を収集する必要があるとあり、心血管系リスク及び催不整脈リスクに関しても情報収集する必要があると考えた。また、投与タイミングと有効性との関連について情報収集する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、製造販売後調査の計画案を提示するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。低血糖症、皮膚および皮下組織障害、胃腸障害、筋骨格系および結合組織障害、肝機能障害、腎機能障害、心血管系イベント、催不整脈リスク及び腫瘍については注目する副作用/有害事象として情報収集を行う。腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性については、長期使用に関する特定使用成績調査においてサブグループ解析することにより評価する。心血管系リスク及び催不整脈リスクについては、脂質、血圧、脈拍、体重、心電図を調査項目として情報収集し、有害事象発現例については再調査において詳細な情報収集を行い評価する。また、投与タイミングを調査項目に加え、投与タイミングと有効性との関連についても情報収集できるようにする。

機構は、回答を了承した。

(7) 原薬のリテスト期間について

申請者から、以下の申し出があった。原薬のプロセスバリデーションロットの加速試験（40℃、75 %RH）において、類縁物質にこれまで認められなかった増加傾向が認められたことから、原薬のリテスト期間は、長期保存試験の実測値が得られている 18 ヶ月に変更する。

機構は、これまでとは異なる傾向が認められた原因を十分検討するよう指導した上で、増加傾向を示した類縁物質は原薬の規格及び試験方法で管理されることを踏まえ、申請者の申し出を了承した。

III. 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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、治験依頼者と臨床検査業務の委託先との契約において、契約書の記載内容に係る不備が認められた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、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。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.1-1、5.3.3.1-2、5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4、5.3.5.1-5）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 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	改訂前	改訂後
29	15～16	総投与例数 22 例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち有害事象により治験を中止した 1 例を除く 21 例が薬物動態解析対象集団とされた。	総投与例数 22 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。薬物動態の解析結果の集計に際しては、有害事象により治験を中止し、試験Ⅱ期の薬物動態の採血が実施されなかった 1 例を除き 21 例のデータが用いられた。
51	脚注	観察期開始日の空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上 240 mg/dL 以下	観察期開始日の空腹時血糖値が 240 mg/dL 以下
58	8	黄斑症	黄斑症
70	12	光線過敏症反応	光線過敏性反応

V. 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・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬・劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

2 型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

① 食事療法、運動療法のみ

② 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤を使用

③ 食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用

[用法・用量]

通常、成人にはテネリグリプチンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 40 mg 1 日 1 回に増量することができる。