

審議結果報告書

平成 25 年 3 月 15 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] オングリザ錠2.5 mg、同錠5 mg
[一 般 名] サキサグリブチン水和物
[申 請 者] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成24年4月20日

[審 議 結 果]

平成 25 年 3 月 8 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のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

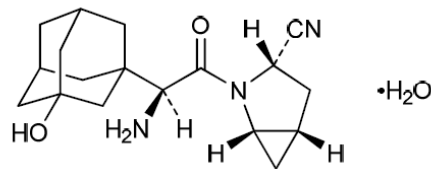
平成 25 年 2 月 26 日

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]	オングリザ錠 2.5 mg、同錠 5 mg
[一 般 名]	サキサグリブチン水和物
[申 請 者 名]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 4 月 20 日
[剤形・含量]	1 錠中に、サキサグリブチン水和物をサキサグリブチンとして 2.5 mg 又は 5 mg 含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分医薬品
[化学構造] ※	



分子式： C₁₈H₂₅N₃O₂·H₂O

分子量： 333.43

化学名：

(日 本 名) (1*S*,3*S*,5*S*)-2-[(2*S*)-2-アミノ-2-(3-ヒドロキシトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)アセチル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボニトリル 一水和物

(英 名) (1*S*,3*S*,5*S*)-2-[(2*S*)-2-Amino-2-(3-hydroxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)acetyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile monohydrate

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

※ 新薬承認情報提供時に修正 (修正前: 記載なし)

審査結果

平成 25 年 2 月 26 日

[販 売 名] オングリザ錠 2.5 mg、同錠 5 mg

[一 般 名] サキサグリブチン水和物

[申 請 者 名] 大塚製薬株式会社

[申請年月日] 平成 24 年 4 月 20 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。低血糖、心血管系リスク、膵炎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等における安全性に係る情報、750 mg/日超のメトホルミンとの併用時の安全性に係る情報等については、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

[用法・用量] 通常、成人にはサキサグリブチンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、患者の状態に応じて 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。

審査報告 (1)

平成 25 年 1 月 18 日

I. 申請品目

[販 売 名]	オングリザ錠 2.5 mg、同錠 5 mg
[一 般 名]	サキサグリブチン水和物
[申 請 者 名]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 4 月 20 日
[剤形・含量]	1 錠中に、サキサグリブチン水和物をサキサグリブチンとして 2.5 mg 又は 5 mg 含有する錠剤
[申請時効能・効果]	2 型糖尿病 ¹
[申請時用法・用量]	通常、成人にはサキサグリブチンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。

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

オングリザ錠は、Bristol-Myers Squibb 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) 阻害薬であるサキサグリブチン水和物 (以下、「本薬」) を有効成分とする錠剤 (以下、「本剤」) である。

今般申請者は、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、医薬品製造販売承認申請を行った。

2012 年 7 月現在、本剤は欧米を含む世界 69 ヶ国で承認されている。

なお、国内においては、DPP-4 阻害薬としてシタグリブチンリン酸塩水和物、ビルダグリブチン、アログリブチン安息香酸塩、リナグリブチン、テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物及びアナグリブ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～淡黄色又は淡褐色の粉末であり、外観、融点、溶解性、解離定数、分配係数、

¹ 『「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 0709 第 1 号) に基づき、単独療法試験に加え、現時点の医療現場で本剤との併用が想定される他の経口血糖降下薬 (スルホニルウレア系薬剤、ビッグアニド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 α -グルコシダーゼ阻害薬及び速効型インスリン分泌促進薬) との併用療法に係る長期投与試験が実施され、効能・効果を「2 型糖尿病」とすることが可能と申請者は判断し、承認申請を行った。

熱質量測定、示差走査熱量測定、吸湿性、粉末 X 線回折について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル (UV)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル (^1H -、 ^{13}C -、 ^{15}N -NMR)、質量スペクトル (MS)、X 線結晶構造解析により確認されている。

2) 製造方法

原薬は、
、
を出発物質として合成される。

クオリティ・バイ・デザイン (QbD) の手法が利用され、主に重要品質特性 (CQA) として、
、
の特定、リスク評価に基づく重要工程パラメータ (CPP) の特定、CQA の管理戦略の検討もなされている。

重要工程は設定されていない。なお、中間体として
及び
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 (IR 又はラマンスペクトル、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、近赤外吸収スペクトル (NIR))、純度試験 (類縁物質 (HPLC)、残留溶媒 (ガスクロマトグラフィー (GC))、
 (GC))、水分及び定量法 (HPLC) が設定されている。なお、残留溶媒については、工程内管理試験として実施される。

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、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 3 ロット	5°C	—	ポリエチレン袋 (二重)	36 ヶ月	
加速試験	実生産 3 ロット	25°C	60 %RH	+	ポリエチレン容器 (密栓)	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について」(平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号、以下、「ICH Q1E ガイドライン」) に基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、これをポリエチレン容器において 2~8°C で保存するとき、36 ヶ月と設定された。

(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 2.64 mg (サキサグリプチンとして 2.5 mg) 又は 5.29 mg (サキサグリプチンとして 5 mg) を含有する [] からなる即放性のフィルムコート錠である。製剤には、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色三二酸化鉄 (2.5 mg 錠)、三二酸化鉄 (5 mg 錠)、塩酸、水酸化ナトリウムが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、混合、 []、打錠、 [] ([] ~ [])、フィルムコーティング ([] ~ [])、保管、充てん・包装からなる工程により製造される。重要工程として [] [] [] 工程が設定され、 [] 及び [] [] 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法が利用され、主に CQA として [] 及び [] を特定、品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく管理戦略及び立証された許容範囲の特定の検討もなされている。

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 (紫外可視吸光度測定法)、類縁物質 (HPLC)、製剤均一性 (含量均一性試験)、溶出性 (HPLC)、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、製剤は光に安定であった。

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	実生産 3ロット	25℃	60%RH	PTP/アルミピロー包装 又はポリエチレン瓶 (乾燥剤入り)	24 ヶ月
加速試験	実生産 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 (ポリプロピレンシート/アルミニウム箔) /アルミピロー包装又はポリエチレン瓶 (乾燥剤入り) で室温保存するとき、36 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、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 品質管理戦略について

機構は、「製剤開発に関するガイドラインの改定について」(平成 22 年 6 月 28 日付 薬食審査発第 0628 第 1 号、以下、「ICH Q8 (R2) ガイドライン」) に基づき、原薬及び製剤の CQA を示し、それらに対する管理戦略を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。承認申請時に提示した原薬及び製剤の CQA は開発当時の考え方に基づき特定された。ICH Q8 (R2) ガイドラインに基づき、再検討した結果、原薬 CQA は■■■■、■■■■、■■■■に加え、■■■■、■■■■、■■■■及び■■■■が特定された。また、製剤の CQA では、■■■■、■■■■に加え、■■■■及び■■■■が特定された。それぞれの CQA に対する管理戦略は、製造条件、工程管理、原薬又は製剤の規格において適切に管理される。

機構は、承認申請時に提示された CQA は現在の ICH Q8 (R2) ガイドラインの概念と異なるアプローチが採用されており、QbD として検討が不十分な点もあるが、開発時期及び最終的な品質管理戦略等を踏まえると特段の問題はないと判断し、回答を了承した。

(2) 開封後の保存について

機構は、使用時試験（アルミピロー包装開封後の PTP 包装品 1 ロット：25°C/75 %RH 又は 30°C/75 %RH、6 ヶ月）において、類縁物質（類縁物質A*、合計量）及び水分が増加したことから、開封後の保存について注意喚起する必要はないか説明を求めた。

申請者は、添付文書（案）の取扱い上の注意の項に高温、高湿を避ける旨を注意喚起しており、患者向けにも高温、高湿を避けて保存する旨を注意喚起すると回答した。

機構は、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* で作用機序、*in vivo* で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受容体等に対する阻害作用及び T リンパ球に対する作用、安全性薬理試験として心血管系、中枢神経系、呼吸系に及ぼす影響が検討された。薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。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 サキサグリブチン（以下、「本薬」）²及び代謝物の DPP-4 阻害作用及び選択性（37°Cにおける測定）（4.2.1.1-01）

ヒトのジペプチジルペプチダーゼ-4（Dipeptidyl peptidase（以下、「DPP」）-4）³に本薬⁴、動物及びヒトにおける本薬の主要代謝物である BMS-510849⁵並びに他の DPP-4 阻害薬（ピ

² 本剤の開発初期にはサキサグリブチン安息香酸塩が原薬として用いられ、非臨床試験において、サキサグリブチン水和物、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩及びフリー体が用いられたため、「3. 非臨床に関する資料」では特記のない限りサキサグリブチン（フリー体）を本薬と表記した。

³ ヒト腎臓由来の精製タンパク質

ルダグリプチン⁶、シタグリプチン⁷及びアログリプチン⁸) (以下同順) が添加され、合成基質⁹を用いて 37°Cにおける DPP-4 阻害作用が検討された。その結果、Ki 値 (平均値±標準偏差、以下同様) は、1.3±0.31、2.6±1.0、13±2.8、18±1.6 及び 13±2.3 nmol/L であった。また、ヒト組換え DPP-8¹⁰及び DPP-9¹⁰に対する Ki 値が同様に検討された結果、DPP-8 では 508±174、2495±727、5218±2319、33780±5532 及び>100000 nmol/L¹¹、DPP-9 では 98±44、423±64、258±93、55142±19414 及び>100000 nmol/L¹²であった。さらに、ヒト DPP-4 に対する本薬、BMS-510849、ビルダグリプチン及びシタグリプチンの結合速度定数 (平均値±標準誤差) は 4.6±0.6、0.7±0.1、1.2±0.2 及び>100×10⁵ M⁻¹s⁻¹、解離速度定数 (平均値±標準誤差) は 23±1、50±2、330±30 及び>580×10⁻⁵ s⁻¹、解離半減期は 50、23、3.5 及び<2 min であった。

サル DPP-4¹⁰、DPP-8¹⁰及び DPP-9¹⁰に対する本薬⁴、BMS-510849⁵、ビルダグリプチン⁶、シタグリプチン⁷及びアログリプチン⁸の Ki 値が同様に検討された結果、DPP-4 では 1.1±0.2、2.9±1.1、6.8±2.0、15.6±3.6 及び 9.0±1.6 nmol/L、DPP-8 では 390±82、2061±658、3692±917、21949±17461 及び>1000000 nmol/L、DPP-9 では 61±5、323±60、125±39、65757±7966 及び>1000000 nmol/L であった。

② 本薬及び代謝物の DPP-4 阻害作用及び選択性 (室温における測定) (4.2.1.1-01、4.2.1.1-02)

ヒトの DPP-4³、DPP-8¹⁰、DPP-9¹⁰、線維芽細胞活性化タンパク質-α (fibroblast activation protein、以下、「FAP」)¹⁰及び DPP-2¹⁰に本薬¹³、BMS-510849⁵及びビルダグリプチン⁶ (以下同順) が添加され、室温で前処理された後、合成基質⁹を用いて DPP-4 又は DPP-4 類縁酵素に対する阻害作用が検討された。その結果、DPP-4 に対する Ki 値は 0.45±0.1、5±0.3 及び 7±2 nmol/L、DPP-8 では 47±8、450±114 及び 740±320 nmol/L、DPP-9 では 12±1、72±23 及び 19±5 nmol/L、FAP では 4300、10206 及び 15603 nmol/L、DPP-2 ではいずれも>10000 nmol/L であった。

反応基質として DPP-4 の生理的基質である GLP-1 を用いて DPP-4³阻害作用が検討された結果、本薬⁴、ビルダグリプチン⁶及びシタグリプチン⁷の Ki 値は合成基質⁹を用いた場合に比べて大きな違いはみられなかった。また、サブスタンス P¹⁴を用いて DPP-4¹⁰、DPP-8¹⁰

⁴ サキサグリプチン水和物

⁵ アダマンタン環が水酸化された活性代謝物である BMS-510849 の塩酸塩

⁶ ビルダグリプチントリフルオロ酢酸塩

⁷ シタグリプチンリン酸塩

⁸ アログリプチントリフルオロ酢酸塩

⁹ Glycyl-prolyl-*p*-nitroanilide

¹⁰ COS-7 細胞に一過性発現させた組換えタンパク質

¹¹ DPP-4 に対する Ki 値のそれぞれ 391、948、401、1913 及び>7692 倍

¹² DPP-4 に対する Ki 値のそれぞれ 75、163、20、3063 及び>7692 倍

¹³ サキサグリプチントリフルオロ酢酸塩

¹⁴ DPP-4、DPP-8 及び DPP-9 による分解効率が互いに同程度とされる。

及び DPP-9¹⁰ に対する阻害作用が検討された結果、本薬及びビルダグリプチンの Ki 値は合成基質を用いた場合に比べて大きな違いはみられなかった。

③ 血漿中 DPP-4 阻害作用 (4.2.1.1-03、4.2.1.1-04)

ヒト及びラットの血漿に本薬¹³が添加され、室温で 0 (前処理なし)、30 及び 60 分間共存させた後、合成蛍光基質¹⁵を用いて DPP-4 阻害作用が検討された。その結果、本薬は前処理の条件に関わらず濃度依存的な DPP-4 阻害作用を示し、前処理を行った場合の濃度阻害曲線は前処理なしの場合に比べて低濃度側にシフトした。IC₅₀ 値はヒトで約 15 nmol/L、ラットで約 6 nmol/L であった。

ヒト及びサル¹⁶の血漿に本薬¹³、ビルダグリプチン⁶及びシタグリプチン⁷が添加され、室温で前処理された後、合成蛍光基質¹⁵を用いて DPP-4 阻害作用¹⁷が検討された。その結果、IC₅₀ 値 (平均値±標準誤差) はヒトでは 12.8±0.6、12.4±0.5 及び 149±11 nmol/L、サルでは 9.0±0.4、11.7±1.1 及び 176±37 nmol/L であった。

④ 膜結合型 DPP-4 阻害作用 (4.2.1.1-03、4.2.1.2-01)

ヒト末梢血由来 CD4⁺T リンパ球、HUVEC (ヒト臍帯静脈内皮細胞)、HMVEC (ヒト微小血管内皮細胞)、CaCo2 (ヒト結腸癌由来細胞株) 及び THP-1 (ヒト急性単球性白血病由来細胞株) (以下同順) に本薬¹³が添加され、37℃で前処理された後、合成蛍光基質¹⁵を用いて DPP-4 阻害作用が検討された。その結果、いずれの細胞においても本薬は濃度依存的な阻害作用を示し、IC₅₀ 値は約 10、30、30、10 及び 250 nmol/L であった。

2) *In vivo* 試験

① 正常動物における作用

i) ラット単回経口投与時の血漿中 DPP-4 阻害作用 (4.2.1.1-03)

絶食下雄性ラット (各 4 例/群) に本薬¹³ (0.01、0.03、0.13、0.32 及び 1.26 mg/kg) 又は溶媒¹⁸が単回経口投与され、血漿中 DPP-4 活性が経時的に測定された。その結果、本薬は用量依存的な DPP-4 阻害作用を示し、投与 0.5、2、4 及び 6 時間後における ED₅₀ 値¹⁹は 0.04、0.06、0.09 及び 0.16 mg/kg であった。また、0.32 mg/kg 以上の群において、投与 0.5～4 時間後では溶媒群に比べて約 80 %、投与 6 時間後では 60 %以上の DPP-4 阻害率を示した。

ii) イヌ単回経口投与時の血漿中 DPP-4 阻害作用 (4.2.2.2-01)

¹⁵ Alanyl-prolyl-7-amino-4-trifluoromethylcoumarin

¹⁶ 試験にはカニクイザル及びアカゲザルを用いたが、いずれのサルにおいても同様の結果が得られたことから、カニクイザルの結果のみを示した。

¹⁷ サルの血漿中には、酵素活性測定に使用した基質を切断する DPP-4 以外の酵素が存在することが示唆されたと説明されている。

¹⁸ 水

¹⁹ 本試験は 1 回実施されたのみであり、ED₅₀ 値のばらつきは算出されなかった。

絶食下雄性イヌ（各 2 例/群）に本薬（0.01、0.05 及び 0.2 mg/kg）²⁰が単回経口投与され、投与前及び投与 24 時間後まで経時的に血漿中 DPP-4 活性及び血漿中本薬未変化体濃度が測定された。その結果、投与 0.5、6 及び 24 時間後における投与前値からの DPP-4 阻害率は、0.01 mg/kg 群では 86.0、38.0 及び 2.0 %、0.05 mg/kg 群では 95.0、85.5 及び 14.0 %、0.2 mg/kg 群では 95.5、93.0 及び 49.5 %であった。また、血漿中本薬未変化体濃度が約 5 ng/mL までの範囲では濃度依存的な DPP-4 阻害作用がみられたが、それ以上の濃度では飽和がみられ、投与前値の 80 %以上の DPP-4 阻害率で推移した。IC₅₀ 値は約 4 ng/mL であった。

iii) ラット単回経口投与時の血漿中活性型 GLP-1 (GLP-1₇₋₃₆) 濃度上昇作用 (4.2.1.1-03、4.2.1.1-05)

絶食下雄性ラット（各 6～8 例/群）に本薬¹³（0.01、0.03、0.09、0.32、0.95 及び 3.15 mg/kg）又は溶媒¹⁸が単回経口投与、その 0.5 及び 4 時間後にグルコース（1 g/kg）が経口負荷（以下、「OGTT」）され、さらにその 10 分後に血漿中 DPP-4 活性及び血漿中活性型 GLP-1 濃度が測定された。その結果、本薬の用量依存的な DPP-4 阻害作用が認められ、0.32 mg/kg 以上の用量では投与 4 時間後においても溶媒群に比べて 70～80 %の DPP-4 阻害率を示した。本薬の用量と血漿中活性型 GLP-1 濃度の関連性について、投与 0.5 時間後には 0.32 mg/kg 群、4 時間後には 0.95 mg/kg 群で最大の血漿中活性型 GLP-1 濃度を示し、それぞれ溶媒群の約 4.7 及び 3.6 倍であった。

② 病態モデル動物における作用

i) Zucker fa/fa ラット単回経口投与時の血糖値上昇抑制作用 (4.2.1.1-06)

絶食下雄性 Zucker fa/fa ラット（16～24 週齢、各 8 例/群）に本薬¹³（0.09、0.32 及び 0.95 mg/kg）又は溶媒¹⁸が単回経口投与、その 4 時間後にグルコース（1 g/kg）の OGTT が実施され、OGTT の 2 時間後まで経時的に血糖値が測定された。その結果、血糖値増加量 AUC_{0-120 min}²¹は 0.32 mg/kg 以上の用量群において溶媒群に比べて有意に減少した。

同様に、雄性 Zucker fa/fa ラット（16～24 週齢、各 5 例/群）に本薬¹³（0.95 mg/kg）又は溶媒¹⁸が単回経口投与、その 0.5 及び 4 時間後に OGTT が実施され、OGTT の 2 時間後まで経時的に血漿中インスリン濃度及び血糖値が測定された。その結果、インスリン増加量 AUC_{0-120 min}²²について、本薬投与 0.5 及び 4 時間後のいずれの時点においても溶媒群に比べて有意な変化はみられなかった。血糖値増加量 AUC_{0-120 min}は、本薬投与 0.5 及び 4 時間後のいずれの時点においても溶媒群に比べて有意に減少した。

ii) Zucker diabetic fatty ラット反復経口投与時の血糖値上昇抑制作用 (4.2.1.1-06)

雄性 Zucker diabetic fatty（以下、「ZDF」）ラット（16 週齢、各 8 例/群）に本薬¹³（3.15 mg/kg）又は溶媒¹⁸が 1 日 1 回 35 日間反復経口投与され、35 日目まで経時的²³に空腹時

²⁰ 溶媒は水

²¹ ベースライン（OGTT 実施 0 分後）からの血糖値の上昇を OGTT の 0 分から 120 分後まで積算した AUC

²² ベースライン（OGTT 実施 0 分後）からの血漿中インスリン濃度の上昇を OGTT の 0 分から 120 分後まで積算した AUC

²³ 測定時点は投与 7 日前、1、14、28 及び 35 日目

血糖値が測定された。その結果、空腹時血糖値は両群において概ね経時的に上昇する傾向を示したが、本薬群では 14 日目において溶媒群に比べて有意に低下した。また、1 及び 35 日目の投与 0.5 時間後にグルコース (1 g/kg) の OGTT が実施され、OGTT の 2 時間後まで経時的に血糖値が測定された結果、本薬群の血糖値増加量 $AUC_{0-120 \text{ min}}$ は 1 日目には溶媒群に比べて有意に減少したが、35 日目には溶媒群に比べて有意な変化はみられなかった。

iii) ストレプトゾトシン投与マウス反復経口投与時の血糖値、HbA1c 及び β 細胞量に対する作用 (4.2.1.1-07)

ストレプトゾトシン (以下、「STZ」) 投与雄性マウス²⁴ (4~6 週齢、各 12 例/群) に、STZ 投与 7 日前 (Day1) 又は STZ 投与 1 日後 (Day11) から、本薬 (10 mg/kg/日)、シタグリプチン⁷ (10 mg/kg/日) 又は溶媒²⁵が Day45 まで 1 日 1 回反復経口投与された (Day1 本薬群、Day11 本薬群、Day1 シタグリプチン群、Day11 シタグリプチン群、溶媒群及び STZ 非投与群²⁶)。

Day22 の血糖値²⁷、Day46 の空腹時血糖値²⁸、血漿中インスリン濃度及び HbA1c が測定された結果、Day22 の血糖値及び Day46 の空腹時血糖値について、溶媒群では STZ 非投与群に比べて有意に上昇し、Day11 本薬群では溶媒群に比べて有意に低下した。Day46 の血漿中インスリン濃度について、溶媒群では STZ 非投与群に比べて有意に低下したが、本薬及びシタグリプチンの投与により溶媒群に比べて有意な変化はみられなかった。Day46 の HbA1c について、溶媒群では STZ 非投与群に比べて有意に上昇し、Day1 シタグリプチン群及び Day11 本薬群では溶媒群に比べて有意に低下した。

Day31~32 の本薬投与 1 時間後にグルコース (2 g/kg) の OGTT が実施され、OGTT の 2 時間後まで経時的に血糖値及び血漿中インスリン濃度が測定された結果、血糖値 $AUC_{0-120 \text{ min}}$ について、溶媒群では STZ 非投与群に比べて有意に増加し、Day1 及び Day11 本薬群並びに Day1 シタグリプチン群では溶媒群に比べて有意に減少した。インスリン $AUC_{0-120 \text{ min}}$ について、溶媒群では STZ 非投与群に比べて有意に減少したが、本薬及びシタグリプチンの投与により溶媒群に比べて有意な変化はみられなかった。

Day46 に膵臓が採取され、抗インスリン抗体を用いた組織切片の染色により β 細胞量²⁹ が検討された。その結果、全膵臓重量について、STZ 非投与群を含めたいずれの群においても溶媒群に比べて有意な変化はみられず、 β 細胞量について、溶媒群では STZ 非投与群に比べて有意に減少し、Day1 及び Day11 本薬群並びに Day11 シタグリプチン群において溶媒群に比べて有意に増加した。

²⁴ 60%高脂肪食で 2 週間飼育後、0.05 mol/L クエン酸緩衝液 (pH4.5) に溶解した STZ (50 mg/kg) が連続 3 日間 (Day 8~10) 腹腔内投与された。

²⁵ イオン交換水

²⁶ 溶媒である 0.05 mol/L クエン酸緩衝液 (pH4.5) が腹腔内投与された。

²⁷ 本薬投与から 4 時間絶食後に測定された。

²⁸ 本薬の最終投与から一晩絶食し、最終投与 24 時間後に測定された。

²⁹ 抗インスリン抗体による染色強度 120 以上のエリアを β 細胞とし、膵臓組織の面積に対する β 細胞の面積を積算して全膵臓重量から β 細胞量が求められた。

溶媒群では STZ 非投与群に比べて体重増加が有意に抑制されたが、本薬及びシタグリプチンの投与により溶媒群に比べて有意な変化はみられなかった。なお、STZ 投与によると考えられる摂餌量の減少がみられた。

③ 本薬と代謝物の薬理作用の比較 (4.2.1.1-08)

絶食下雄性ラット (各 3~10 例/群) に本薬³⁰ (0.07、0.36 及び 1.80 mg/kg:それぞれ 0.23、1.14 及び 5.71 μ mol/kg) (以下同順)、BMS-510849⁵ (0.09、0.45 及び 2.25 mg/kg:それぞれ 0.27、1.36 及び 6.80 μ mol/kg) (以下同順) 又は溶媒³¹が単回動脈内投与、その 4 時間後にグルコース (2 g/kg) の OGTT が実施され、OGTT の 4 時間後まで経時的に血糖値及び血漿中 DPP-4 活性が測定された。その結果、投与 4 時間後の DPP-4 阻害率 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)³²について、本薬の各用量群では 47.4 \pm 2.5、71.5 \pm 6.7 及び 80.0 \pm 3.7 %、BMS-510849 の各用量群では 50.5 \pm 19.4、73.1 \pm 6.9 及び 78.9 \pm 2.9 %であり、溶媒群に比べていずれも有意に上昇した。OGTT 後の血糖値について、本薬 0.36 及び 1.80 mg/kg 群では OGTT の 0.5 及び 1 時間後、BMS-510849 の 2.25 mg/kg 群では OGTT の 0.5 時間後に、溶媒群に比べてそれぞれ有意に低下した。また、本薬 0.36 及び 1.80 mg/kg 群では、血糖値の最大値が溶媒群に比べて有意に低下した。血糖値増加量 $AUC_{0-240 \text{ min}}$ ³³ (平均値 \pm 標準偏差) について、本薬の各用量群では 9455 \pm 4254、5982 \pm 3450 及び 5325 \pm 866 mg \cdot min/dL、BMS-510849 の各用量群では 7862 \pm 546、6394 \pm 1868 及び 6301 \pm 2365 mg \cdot min/dL であり、BMS-510849 の 2.25 mg/kg 群では溶媒群 (9876 \pm 2270 mg \cdot min/dL) に比べて有意に減少した。投与 4 時間後の血漿中薬物濃度 (平均値 \pm 標準誤差、以下同様) について、本薬の各用量群では定量下限以下、2.8 \pm 1.9 及び 6.3 \pm 2.2 ng/mL、BMS-510849 の各用量群では 1.3 \pm 0.3、4.6 \pm 1.3 及び 12.6 \pm 7.3 ng/mL であった。

絶食下雄性 Zucker fa/fa ラット (11~14 週齢、各 3~10 例/群) に本薬³⁰、BMS-510849⁵ 又は溶媒³¹が同様に単回動脈内投与、その 1 時間後に OGTT が実施され、OGTT の 4 時間後まで経時的に血糖値及び血漿中 DPP-4 活性が測定された。その結果、投与 4 時間後の DPP-4 阻害率³²について、本薬の各用量群では 87.5 \pm 3.8、90.3 \pm 2.2 及び 93.4 \pm 1.9 %、BMS-510849 の各用量群では 88.0 \pm 3.9、90.1 \pm 1.1 及び 91.4 \pm 2.2 %であり、溶媒群に比べていずれも有意に上昇した。OGTT 後の血糖値について、本薬 0.36 mg/kg 群では OGTT の 0.5、1 及び 1.5 時間後、本薬 1.80 mg/kg 群では OGTT の 1 及び 1.5 時間後、BMS-510849 の 2.25 mg/kg 群では OGTT の 1 時間後に、溶媒群に比べて有意に低下した。血糖値増加量 $AUC_{0-240 \text{ min}}$ について、本薬のすべての用量群及び BMS-510849 の 2.25 mg/kg 群では溶媒群に比べて有意に減少した³⁴。また、本薬 0.36 及び 1.80 mg/kg 群並びに BMS-510849 の 2.25 mg/kg 群では、血糖値の最大値が溶媒群に比べて有意に低下した。投与 1 時間後の血漿中薬物濃度

³⁰ サキサグリブチン安息香酸塩

³¹ 生理食塩水

³² 対照群を 0%とする。

³³ ベースライン (OGTT 実施 0 分後) からの血糖値の上昇を OGTT の 0 分から 240 分後まで積算した AUC

³⁴ 本薬の各用量群ではそれぞれ 17945 \pm 4895、12528 \pm 5340 及び 17667 \pm 1716 mg \cdot min /dL、BMS-510849 の各用量群では 28416 \pm 22665、20106 \pm 7746 及び 14353 \pm 5392 mg \cdot min /dL、対照群では 30813 \pm 6486 mg \cdot min /dL

について、本薬の各用量群では 61.5±12.6、419.5±56.8 及び 2835.6±641.9 ng/mL、BMS-510849 の各用量群では 252.5±36.5、518.7±155.8 及び 2823.7±430.8 ng/mL であった。

(2) 副次的薬理試験

1) 各種受容体、イオンチャネル及び酵素に対する阻害作用 (4.2.1.3-01)

42 種の受容体及びイオンチャネルへのリガンド結合並びに 11 種の酵素活性に対する本薬¹³ (10 µmol/L) の阻害作用が検討された結果、25 %以上の阻害作用がみられたものはなかった³⁵。本薬 10 µmol/L (3.15 µg/mL) は臨床用量 (5 mg/日) 投与時の血漿中本薬未変化体濃度の C_{max} (49 ng/mL)³⁶の約 64 倍である。

2) ヒト T リンパ球の活性化に対する作用 (4.2.1.2-01、4.2.1.2-02)

ヒト末梢血から調製された T リンパ球における本薬¹³ の DPP-4 阻害作用が合成蛍光基質¹⁵を用いて検討された結果、IC₅₀ 値は約 30 nmol/L であった。また、抗 CD3 抗体刺激による T リンパ球の DNA 合成促進に対する本薬の阻害作用が³H]-チミジンの取り込み量を指標として検討された結果、IC₅₀ 値は約 20 µmol/L であった。

本薬¹³、ビルダグリプチン³⁷及びシタグリプチン⁷について、ヒト末梢血から調製された T リンパ球における DPP-4 阻害作用が同様に検討された結果、IC₅₀ 値はそれぞれ約 20、16 及び 32 nmol/L であった。また、T リンパ球及び末梢血単核球の混合リンパ球反応における T リンパ球の増殖に対する阻害作用が³H]-チミジンの取り込み量を指標に検討された。その結果、陽性対照である lymphocyte function-associated antigen-1 アンタゴニスト (300 nmol/L) による阻害率は 95 %であった一方、本薬、BMS-510849⁵、ビルダグリプチン及びシタグリプチン (以上、いずれも 10 µmol/L) ではそれぞれ 8、6、1 及び 5 %であった。

(3) 安全性薬理試験

1) 心血管系に及ぼす影響

① *In vitro* 試験 (4.2.1.3-02、4.2.1.3-03)

hERG チャネルを安定発現させた HEK293 細胞を用いて、hERG 電流に対する本薬¹³ (10 及び 30 µmol/L) 及び BMS-510849⁵ (3、10 及び 30 µmol/L) の作用が検討された。その結果、溶媒³⁸処置時の最大値に対する hERG 電流の阻害率 (平均値±標準誤差) は、本薬 10 及び 30 µmol/L では 5.1±2.8 及び 11.6±4.8 %であり、BMS-510849 では 3.1±0.0、3.8±1.4 及び 7.3±1.9 %であった。

³⁵ 非選択的 α₂ 受容体、D1 受容体、セロトニントランスポーター、プロゲステロン受容体、Na⁺チャネル、アデニル酸シクラーゼ (活性化) では 10 %以上 25 %未満の阻害作用がみられた。

³⁶ 日本人 2 型糖尿病患者に臨床用量 (5 mg/日) を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した臨床薬理試験 (262-003 試験) における投与 1 日目の血漿中本薬未変化体濃度の C_{max}

³⁷ ビルダグリプチン (フリー体)

³⁸ ジメチルスルホキシド (DMSO)

ウサギのプルキンエ線維を用いて、本薬¹³ (3、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$) 及び BMS-510849⁵ (3、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$) の活動電位パラメータ (静止膜電位、最大立ち上がり速度、オーバーシュート、50 % 及び 90 % 再分極時活動電位持続時間) に対する作用が検討された結果、溶媒群³⁸ に比べて有意な変化はみられなかった。

なお、本薬 30 $\mu\text{mol/L}$ (9.46 $\mu\text{g/mL}$) は臨床用量 (5 mg/日) 投与時の血漿中本薬未変化体濃度の C_{max} (49 ng/mL)³⁶ の約 193 倍であり、BMS-510849 30 $\mu\text{mol/L}$ (フリー体換算として 9.94 $\mu\text{g/mL}$) は臨床用量 (5 mg/日) 投与時の血漿中 BMS-510849 濃度の C_{max} (48 ng/mL)³⁹ の約 207 倍である。

② *In vivo* 試験 (4.2.1.3-04、4.2.1.3-05)

覚醒下イヌ (雌雄各 3 例) に対照⁴⁰ 及び本薬 (10 mg/kg)⁴¹ が 1 日間隔で順に単回経口投与され、投与 1 時間前から投与 21 時間後まで血圧、心拍数、左心室圧及び心電図 (P 波幅、RR 間隔、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔⁴²) に対する作用がテレメトリー法により検討された結果、本薬投与による影響はみられなかった。なお、本薬 10 mg/kg 投与時の血漿中本薬未変化体濃度の C_{max} は雌雄で 2997 及び 3913 ng/mL⁴³ であり、臨床用量 (5 mg/日) 投与時の血漿中本薬未変化体濃度の C_{max} (49 ng/mL)³⁶ の約 61 及び 80 倍である。

覚醒下サル (雌雄各 4 例) に本薬 (10、100 及び 225 $\mu\text{g/kg}$) が低用量から単回静脈投与され⁴⁴、投与 1 時間前から投与 21 時間後まで血圧、心拍数、左心室圧及び心電図 (P 波幅、RR 間隔、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔)、身体活動及び体温に対する作用がテレメトリー法により検討された結果、いずれの用量においても本薬投与による影響はみられなかった。なお、本薬 225 $\mu\text{g/kg}$ 投与 0.25 時間後の血漿中本薬未変化体濃度は雌雄で 166 及び 159 ng/mL であり、臨床用量 (5 mg/日) 投与時の血漿中本薬未変化体濃度の C_{max} (49 ng/mL)³⁶ の約 3.4 及び 3.2 倍である。

2) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3-06)

ラット (雌雄各 8 例/群) に本薬 (10、30 及び 100 mg/kg) 又は溶媒⁴⁵ が単回経口投与され、投与前、投与 0.5、4 及び 24 時間後に一般状態観察及び機能的観察総合評価法による行動評価及び運動活性評価が実施され、体温が測定された結果、いずれの用量においても影響はみられなかった。なお、本薬 100 mg/kg 投与時の血漿中本薬未変化体濃度の C_{max} は雌雄で 16800 及び 4670 ng/mL であり、臨床用量 (5 mg/日) 投与時の血漿中本薬未変化体濃度の C_{max} (49 ng/mL)³⁶ の約 343 及び 95 倍である。

³⁹ 日本人 2 型糖尿病患者に臨床用量 (5 mg/日) を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した臨床薬理試験 (262-003 試験) における投与 1 日目の血漿中 BMS-510849 濃度の C_{max}

⁴⁰ 精製及び塩素処理した水道水をゼラチンカプセルに充填

⁴¹ 1.15 mmol/L 塩酸溶液としてゼラチンカプセルに充填

⁴² 心拍数 (80/分) による補正值

⁴³ イヌの 12 ヶ月反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-10) における本薬 10 mg/kg の投与 1 日目の血漿中本薬未変化体濃度の C_{max}

⁴⁴ 本薬の各用量投与の 2 日前に溶媒 (酸性水溶液、 $\text{pH}5\pm 0.5$) が投与された。

⁴⁵ 本薬と等モル量の塩酸水溶液 ($\text{pH}4.5\sim 5.5$)

3) 呼吸系に及ぼす影響 (4.2.3.2-07、4.2.3.2-09、4.2.3.2-10、4.2.3.2-11)

イヌの2週間⁴⁶、3ヵ月⁴⁷及び12ヵ月⁴⁸反復経口投与毒性試験並びにサル⁴⁹の3ヵ月反復経口投与毒性試験⁴⁹において、呼吸数、肺音(胸部聴診)及び動脈酸素飽和度が評価された。その結果、呼吸系パラメータに対する本薬投与に関連した作用はみられず、イヌ及びサルにおいて検討された最大用量投与時の血漿中本薬未変化体濃度の定常状態の C_{max} は、臨床用量(5 mg/日)投与時の血漿中本薬未変化体濃度の C_{max} (49 ng/mL)³⁶のそれぞれ約30~368及び11倍である。

<審査の概略>

本薬の反復投与時の有効性について

機構は、薬効薬理試験のOGTTにおける本薬の血糖値上昇抑制作用について、単回経口投与試験では本薬投与からOGTTの実施まで最大4時間、1日1回反復経口投与試験では最大1時間まで検討されていることのみであること等を踏まえ、血漿中本薬未変化体濃度と薬力学的作用の関係を説明した上で、1日1回反復投与時の有効性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。イヌ単回経口投与試験(4.2.2.2-01)において、血漿中DPP-4阻害率は本薬0.2 mg/kgの投与0.5時間後には95.5%、8時間後には89.5%であったが、投与24時間後には49.5%まで低下し、投与24時間後の血漿中本薬未変化体濃度は0.8 ng/mLであった。血漿中本薬未変化体濃度とDPP-4阻害作用との関係について、約5 ng/mLまでの範囲では濃度依存的なDPP-4阻害作用がみられ、それ以上の濃度では血漿中DPP-4阻害率は80~90%であった。ラット単回経口投与試験(4.2.1.1-03及び4.2.1.1-05)において、本薬の用量に応じた血漿中DPP-4阻害作用がみられ、0.32 mg/kg以下の用量群では用量に応じた血漿中活性型GLP-1濃度の上昇がみられた⁵⁰。ラット単回動脈内投与試験(4.2.1.1-08)において、正常ラットでは0.36 mg/kg以上の用量群ではDPP-4阻害率が70%以上となり、投与4時間後のOGTTにおける血糖値の最大値が溶媒群に比べて有意に低下した。また、同用量を投与したZucker fa/faラットではいずれの用量群においても90%程度のDPP-4阻害率を示し、投与1時間後のOGTTにおいて溶媒群に比べて有意な血糖値増加量 $AUC_{0-240\text{min}}$ の減少がみられたことも踏まえると、70%程度のDPP-4阻害率が維持されることで薬理作用の維持につながると考える。さらに、STZ投与マウスを用いた1日1回反復経口投与試験において、STZ投与の翌日から本薬を35日間反復経口投与した群では、最終投与24時間後に測定した空腹時血糖値及びHbA1cが溶媒群に比べて有意に低下した⁵¹。

⁴⁶ 検討用量は0.72、3.6及び18 mg/kg

⁴⁷ 検討用量は0.14、0.72及び3.6 mg/kg

⁴⁸ 検討用量は0.72、3.6及び7.2 mg/kg

⁴⁹ 検討用量は0.03、0.3及び3 mg/kg

⁵⁰ 0.95 mg/kg以上の用量群ではDPP-4阻害作用の用量依存性と関連する血漿中活性型GLP-1濃度上昇作用がみられなかった理由として、他のGLP-1分解酵素の影響やDPP-4阻害作用の飽和等が考えられること、活性型GLP-1は生体内半減期が短いこと、測定値のばらつきが大きくなったこと等が考えられると申請者は説明している。

⁵¹ この時の血漿中本薬未変化体濃度(4.7 ng/mL)は日本人2型糖尿病患者に臨床用量(5 mg/日)を1日1回14日間反復経口投与した臨床薬理試験(262-003試験)における最終投与24時間後の血漿中本薬未変化体濃度の最大値(0.455 ng/mL)に

以上より、非臨床試験において、用量依存的な DPP-4 阻害作用及び血糖降下作用が認められ、疾患モデル動物における 1 日 1 回反復経口投与により HbA1c の低下も認められたことから、ヒトにおいても 1 日 1 回投与による有効性が期待できると考え、臨床試験において 1 日 1 回投与にて検討を行った。日本人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (262-003 試験) において、本薬 5 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与した結果、14 日目の血漿中 DPP-4 阻害率は投与 15 時間後まで 80 % 以上、24 時間後には約 68 % であった。また、国内第 II 相用量反応試験 (262-001 試験) において、本薬 1、2.5 及び 5 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与した結果、空腹時の血漿中 DPP-4 活性⁵²が用量に応じて低下し、血漿中活性型 GLP-1 濃度⁵³は本薬投与により上昇する傾向がみられた。HbA1c⁵⁴についても、本薬の用量及び投与期間に応じて低下し、12 週間後にはいずれの用量においてもプラセボ群に比べて有意な低下を示した。さらに、5 mg 群ではベースラインに比べて HbA1c は 0.88 % 低下し、この時の DPP-4 阻害率は約 67 % であった。

以上より、本薬の用量、血漿中本薬未変化体濃度と薬力学的作用の関連性を一貫して検討した非臨床試験はないものの、非臨床試験及び臨床試験において薬効がみられると考えられる DPP-4 阻害率は約 70 % と類似していること、本薬臨床用量 (5 mg/日) を 1 日 1 回反復経口投与した臨床試験において、投与 24 時間後でもその阻害率が概ね維持されており、かつ HbA1c 低下がみられたことを踏まえると、本薬の 1 日 1 回反復投与により血糖コントロールの改善が得られると考える。

機構は、本薬投与 24 時間後までの薬効の持続性について非臨床試験では明確になっていないと考えることから、ヒトにおける 1 日 1 回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 (「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> (5) 用法・用量について」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>

動物における本薬の薬物動態は、マウス、ラット、イヌ及びサルにおいて本薬及び代謝物、又はそれらの ¹⁴C 標識体の単回 (経口、静脈内、動脈内又は皮下) 又は反復経口投与により検討された。血漿中の本薬未変化体及び BMS-510849 濃度は、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法により測定され、各動物種 (マウス、ラット、イヌ及びサル) における定量下限は血漿中本薬未変化体で 5.00、0.500~10.0、0.50~5.00 及び 0.100~5.00 ng/mL、BMS-510849 で 10.0、1.00~10.00、1.0~10.0 及び 0.200~10.0 ng/mL であった。また、混合血清中 (ラット、サル、イヌ、マウス及びヒト) の定量下限は本薬未変化体で 0.200 ng/mL、BMS-510849 で 0.400 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

比べて高値であった。

⁵² ベースラインからの変化率 (中央値) が検討された。

⁵³ ベースラインからの変化量 (中央値) が検討された。

⁵⁴ ベースラインからの変化量 (調整済み平均値) が検討された。

測定（LSC）法、高速液体クロマトグラフィー/シンチレーション蛍光測定（HPLC/SLC）法、定量的全身オートラジオグラフィー法が用いられた。また、代謝物の同定にはマスペクトル分析が用いられた。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) 吸収 (4.2.2.2-01、4.2.2.2-05、4.2.3.2-01、4.2.3.2-05、4.2.3.2-10、4.2.3.2-11、4.2.3.7.3-19)

雄性ラット、イヌ及びサルに本薬を 3.4 mg/kg から 10.0 mg/kg の範囲で単回静脈内又は絶食下单回経口投与したときの血漿中本薬未変化体及び BMS-510849 の薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。

表 3 単回静脈内又は絶食下单回経口投与時の血漿中本薬未変化体及び BMS-510849 の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	測定対象	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _t (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	F ^{a)} (%)
ラット	i.v.	10	本薬未変化体	5.23	—	1.52	2.1	116	5.2	—
			BMS-510849	0.19	0.3	0.28	—	—	—	—
	p.o.	8	本薬未変化体	0.48	0.7	0.90	—	—	—	74
			BMS-510849	0.19	1.1	0.42	—	—	—	—
イヌ	i.v.	5.9	本薬未変化体	10.14	—	10.74	3.05	9.25	1.3	—
	p.o.	5.2	本薬未変化体	2.76	1.2	7.31	—	—	—	77
サル	i.v. ^{b)}	3.4	本薬未変化体	5.41	—	3.90	4.4	14.5	1.8	—
	p.o.	3.4	本薬未変化体	1.00	1.0	1.99	—	—	—	51

平均値 (n=2)、—：算出せず

C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC_t：投与直後から最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}：消失半減期、CL：クリアランス、V_{ss}：定常状態における分布容積、F：絶対的生物学的利用率、i.v.：静脈内投与、p.o.：経口投与

a) 経口投与及び静脈内投与したときのそれぞれの AUC_t の平均値の比較により算出

b) n=1

雄性イヌ（2例）及びサル（雄：14例、雌：10例）に、本薬を絶食下单回経口投与したときの用量（0.01～0.2 mg/kg 及び 0.1～10 mg/kg）と血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_t の関係について、サルでは概ね用量比例性が認められ、イヌでは用量比を超える増加が認められた。

サル（雄：2例/群、雌：1例/群）に本薬 0.03、0.10、0.30 及び 1.0 mg/kg を 1日1回5日間反復経口投与したとき、本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_t は投与1日目と5日目で概ね用量比例性が認められ、BMS-510849 についても同様であり、曝露量は本薬未変化体に比べて BMS-510849 の方が高かった（AUC_t：約3～8倍）。これらの性差及び本薬蓄積性は認められなかった。

トキシコキネティクス評価において、本薬をマウス（雌雄各3例/時点、30～1500 mg/kg/日）、ラット（雌雄各3又は4例/時点、2、20及び100 mg/kg/日）、イヌ（雌雄各4例/群、1、5及び10 mg/kg/日）及びサル（雌雄各7例/群、0.03、0.3及び3.0 mg/kg/日）に反復経口投与したとき、ラット以外の動物種において本薬未変化体に比べて BMS-510849 の C_{max} 及び AUC_t は高値を示したが、ラットでは同程度又は BMS-510849 の方が低値であった。血漿中本薬未変化体及び BMS-510849 の曝露量はマウスでは高用量においてやや非線形、ラットでは高用量において用量比を上回る増加傾向が認められ、イヌでは明確な用量比例性は認められなかったが增加傾向を示し、サルでは概ね線形であった。反復経口投与後にイヌでは本薬未変化体及び BMS-510849 の曝露量の減少が認められたが、イヌ以外の動物種においては、蓄積性

及び曝露量の大きな変化は認められなかった。なお、ラットにおいては曝露量に性差が認められ、雌性ラットで高値であった。

(2) 分布 (4.2.2.3-01～07)

雄性 Long-Evans (LE) ラット (3 例/各時点) に本薬の ^{14}C 標識体 20 mg/kg を単回経口投与したときの放射能濃度は、脳、盲腸、回腸及び膀胱では投与 4 時間後に、大腸では投与 12 時間後に、その他の組織では投与 1 時間後に最大値を示した。放射能濃度の C_{\max} (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) は回腸で最大値 (210 \pm 153 $\mu\text{g eq./g}$)、精巢脂肪で最小値 (0.428 \pm 0.0870 $\mu\text{g eq./g}$) であり、皮膚内放射能濃度の AUC₀ (平均値、以下同様) は有色皮膚 (21.5 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/g}$) が白色皮膚 (8.31 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/g}$) の 2 倍以上であり、眼球からの放射能消失の半減期は 92.8 時間と遅く、本薬のメラニン親和性が推察された。

雌性サル (2 例/群) に本薬の ^{14}C 標識体 2 mg/kg を単回経口投与及び 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの定量的全身オートラジオグラフィによる組織分布において、投与 4 時間後における単回及び反復投与時の組織内放射能濃度を比較すると、小腸、大腸などの消化管又は尿及び胆汁の排泄試料以外に反復投与時の組織内放射能濃度が著しく上昇した組織は認められなかった。また、最終投与 24 時間後の組織内放射能濃度は、眼球のぶどう膜強膜管を除いて低下した。

雄性 SD ラット及び雄性 ZDF ラット (3 例/各用量) に本薬 0.1 及び 2.5 mg/kg を単回動脈内投与したとき、本薬未変化体及び BMS-510894 の組織内濃度及び組織/血漿中濃度比は両系統ラットにおいて消化管に加え腎臓でも高く、脳では低かった。また、ZDF ラットにおける本薬未変化体の組織内濃度は SD ラットに比べて脾臓及び膵臓で高値であった。

マウス (雌雄各 5 例) に本薬の ^{14}C 標識体 600 mg/kg、ラット (雌雄各 3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 300 mg/kg が単回経口投与され、本薬の脳内移行性について検討された。マウス及びラットでは血漿中、脳内ともに 1 時間後に最大値 (平均値 \pm 標準偏差 ($\mu\text{g eq./g}$))、マウス：血漿 108 \pm 14.7 (雄) 及び 94.7 \pm 23.4 (雌)、脳 5.17 \pm 1.84 (雄) 及び 4.55 \pm 1.01 (雌)、ラット：血漿 61.5 \pm 50.6 (雄) 及び 101 \pm 3.10 (雌)、脳 2.29 \pm 1.78 (雄) 及び 3.85 \pm 0.419 (雌) を示し、脳/血漿中放射能濃度比は 0.05 未満であった。

妊娠ラット (妊娠 18 日目、3 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 5 mg/kg を非絶食下单回経口投与したとき、投与 1 時間後の組織/血漿中放射能濃度比は、腎臓、肝臓、肺、胎盤及び子宮以外で 1 未満であったが、その後、投与 12 時間後までは羊水及び大脳以外では 1 以上であり、胎児にも放射能の移行が認められた。脳中における放射能濃度は、母体に比べて胎児の方が高かった。

マウス、ラット、イヌ及びサル血清における本薬及び BMS-510894⁵⁵ の血清タンパクの非結合分率 (平均値 \pm 標準偏差、平衡透析法) は、マウスで 73.3 \pm 21.5 及び 109.7 \pm 16.6、ラットで 82.0 \pm 1.5 及び 104.0 \pm 8.4、イヌで 109.0 \pm 30.2 及び 97.8 \pm 10.5、サルで 79.6 \pm 25.5 及び 89.4 \pm 3.0 %

⁵⁵ マウス、ラット、イヌ及びサルにおける検討濃度は本薬及び BMS-510894 とともに 25、5、5 及び 0.1 $\mu\text{g/mL}$

であった。また、ラット、イヌ及びサル血清における本薬の血清タンパク結合率（限外ろ過法）は 20、30 及び<0.5%であった。雄性 LE ラット（3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 20 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中及び血液中放射能濃度の C_{\max} は、3.89 及び 2.74 $\mu\text{g eq./g}$ （いずれも t_{\max} は 1 時間）であった。

(3) 代謝 (4.2.2.4-01、4.2.2.4-03、4.2.2.4-04、4.2.2.7-02、4.2.2.7-03)

マウス、ラット、イヌ及びサルにおいて、本薬は広範な代謝を受け、全 46 種類の代謝物が生成された。主代謝物は、アダマンタン環が水酸化された活性代謝物 BMS-510849 (M2) であり、この他に、一水酸化体 (M1、M3)、一水酸化-イミノピペラジン環体 (M13)、一水酸化-イミダゾリジン環体 (M4)、二水酸化-イミダゾリジン環体 (M27)、一酸素付加-イミダゾリジン環体 (M31)、二酸素付加-イミダゾリジン環体 (M41)、イミダゾリジン環体 (M24)、二水酸化体 (M5)、イミノピペラジン環体 (D1) 等が検出された。ラット肝ミクロソーム及び CYP 発現系ミクロソームを用いて関与する代謝酵素を検討したところ、CYP3A1 及び 3A2 の発現系ミクロソームで BMS-510849 に多く代謝され、CYP2B 及び 3A の誘導剤を処置したラットの肝ミクロソームでも BMS-510849 の生成増加が認められた。さらに、アロクロールを前投与したラットの誘導肝 S9 においても BMS-510849 の生成が認められた。

本薬の ^{14}C 標識体 20 mg/kg 経口投与後の雄性ラット（各 3 例⁵⁶）では、主として⁵⁷、血漿中には本薬未変化体、BMS-510849、M3、M27、M41⁵⁸、尿中には本薬未変化体及び BMS-510849、糞中には BMS-510849、本薬未変化体及び M4、5 mg/kg 経口投与後の雄性イヌ（各 3 例⁵⁹）では、主として、血漿中には本薬未変化体及び BMS-510849、尿中には本薬未変化体及び BMS-510849、糞中には M1、M13⁶⁰、M3 及び BMS-510849、10 mg/kg 経口投与後の雄性サル（各 3 例⁶¹）では、主として、血漿中には BMS-510849 及び本薬未変化体、尿中には BMS-510849 及び本薬未変化体、糞中には BMS-510849、本薬未変化体、M1 及び M13⁶⁰、D1 及び D2 が検出された。胆管カニューレーション（BDC : bile duct cannulated）を施した雄性ラット（2 例）における本薬の ^{14}C 標識体 20 mg/kg 経口投与 24 時間後までの胆汁中には、主として⁵⁷ 本薬未変化体及び BMS-510849 が検出された。

(4) 排泄 (4.2.2.2-02~04、4.2.2.3-05、4.2.2.4-01)

本薬の ^{14}C 標識体を雄性ラット（3 例）に 20 mg/kg、雄性イヌ（3 例）に 5 mg/kg、雄性サル（3 例）に 10 mg/kg 絶食下单回経口投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中に排泄された放射能の用量に対する割合（平均値 \pm 標準偏差）は、ラットで 46.29 \pm 6.65 及び

⁵⁶ 血漿の検討、尿中・糞中の検討に各 3 例

⁵⁷ 血漿中では血漿中放射能に占める割合が 10%以上、尿中では用量に対する割合が 5%以上、糞中では用量に対する割合が 2%以上、胆汁中では用量に対する割合が 5%以上のもの。共溶出する物質は合算した値とした。

⁵⁸ M3、M27 及び M41、又は M3 及び M27 が共溶出される。

⁵⁹ 血漿の検討、尿中・糞中の検討に各 3 例

⁶⁰ M1 及び M13 は共溶出される。

⁶¹ 血漿の検討、尿中・糞中の検討に各 3 例

42.10±8.53 %、イヌで 57.51±3.60 及び 27.97±2.81 %、サルで 36.40±9.00 及び 47.33±10.94 %であった。

雄性 BDC ラット (2 例) に本薬の ^{14}C 標識体 20 mg/kg を単回経口投与したときの投与 24 時間後までの胆汁中、尿中、糞中に排泄された放射能及び屍体中の放射能の投与放射能に対する割合 (平均値) は、25.5、32.9、8.2 及び 10.2 %であった。

授乳ラット (分娩 7~9 日後、3 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したときの乳汁中の放射能濃度 (平均値±標準偏差) は、投与 1 時間後で 0.528±0.103 $\mu\text{g eq/g}$ であり、その後放射能濃度は低下したものの、乳汁/血漿中濃度比は投与 24 時間後において 3.80±1.16 と最大であった。

(5) その他の薬物動態試験 (4.2.2.7-03~05、4.2.3.7.3-07)

本薬の ^{14}C 標識体をマウス (雌雄各 5 例) に 600 mg/kg、ラット (雌雄各 3 例) に 300 mg/kg 単回経口投与したときの 1 時間後の脳中の本薬未変化体の放射能割合は、雄性ラットで 42.2 % (換算量 : 3.07 nmol/g、以下同様)、雌性ラットで 90.2 % (11.0 nmol/g)、雄性マウスで 67.8 % (11.1 nmol/g)、雌性マウスで 71.2 % (10.3 nmol/g) であり、ラットではシアノ代謝物である M4⁶² (雄性ラット : 7.1 % (0.517 nmol/g)、雌性ラット : 0.7 % (0.086 nmol/g)) も認められた。雄性ラット、サルの肝ミクロソーム及び CYP 発現系ミクロソーム (CYP2C11 : 雄性ラット、CYP2C21 : イヌ、CYP2C8 及び 2C19 : ヒト) を用いた代謝の検討において、シアン化物が検出された。シアン化物は *in vitro* 及び *in vivo* の検討においてシメチジン併用により生成が抑制されたことから、本薬におけるシアン化物の生成には CYP の関与が示唆された。

<審査の概略>

(1) シアン化物の生成について

機構は、本薬投与時の雄性ラットにおいて、シアン化物による毒性症状が認められたこと (「(iii) 毒性試験成績の概要<提出された資料の概略> (7) その他の毒性試験 3) 中枢神経毒性試験①シアン試験」の項を参照) を踏まえ、シアン化物の生成経路及びヒト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。本薬の代謝物 M4 は、CYP2C11 が発現する雄性ラットの肝臓で酸化的代謝を受け、シアンの遊離を伴って生成後に血中に出現するが、低用量では遊離シアンはチオシアネートとなって解毒化され尿中に排泄される。しかし、高用量では、血中のシアン化物濃度は上昇し、中枢系にシアンが移行する。雄性ラットで認められた毒性症状は、シアンによる神経系毒性と一致した。脳内では CYP 酵素の発現が非常に少ないことからシアン化物生成の可能性は低く、血中のシアン化物濃度の上昇が毒性症状の原因と考えられる。

⁶² 本薬からシアノ基が離脱した代謝物

本薬の臨床用量（5 mg/日）におけるすべての本薬分子からシアンが生成すると仮定すると 390 µg のシアンが遊離すると推定され、ヒトの血中の最大シアン化物濃度は約 0.19 µg/mL（約 2.9 µmol/L）と算出される。マスバランス試験より、本薬未変化体及びシアノ基を保持した代謝物として排泄される化合物（投与量の 81 %）以外からシアンが遊離すると仮定した場合の血中シアン化物濃度は約 0.036 µg/mL（約 0.55 µmol/L）と算出される。実際の血中シアン化物濃度は、チオシアネートによる解毒のため臨床症状が発現する約 1.3 µg/mL（約 20 µmol/L）より低値であると推定される。

外国人健康成人を対象に本剤 10 又は 40 mg を単回及び反復経口投与したとき（CV181031 試験）、血中シアン化物濃度は定量下限未満（<0.1 µg/mL（<1.5 µmol/L））であり、日本人健康成人男性を対象に本剤を最大 20 mg 単回経口投与又は 10 mg を反復経口投与したとき（262-001 試験）、投与前後において血中シアン化物濃度の変化は認められず、最大血中シアン化物濃度は 6.97~17.68 ng/mL（0.11~0.27 µmol/L）であった。以上のことから、本剤投与時に臨床症状が出現する血中シアン化物濃度までには達しないと推定される。

また、本剤と強力な CYP2C19 誘導剤との併用により、代謝物の生成が約 2~8 倍程度増加することが予想されるが、代謝活性が上昇したとしても急性毒性発現濃度と代謝物濃度には乖離があると予想され、急性シアン毒性の懸念はないと推察される。

機構は、回答を了承した。

(2) メラニン親和性について

機構は、本薬がメラニン親和性を有することから日本人における皮膚及び眼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。反復投与毒性試験（イヌ：12 ヶ月間 10 mg/kg/日まで、サル：3 ヶ月間 3 mg/kg/日まで）の最高用量まで本薬に起因した異常は認められなかった。これら反復投与毒性試験の最高用量投与時の動物における AUC と臨床用量（5 mg/日）投与時のヒトにおける AUC⁶³を比較すると、イヌは約 36 倍（雌）及び 55 倍（雄）、サルは約 20 倍（雄）及び 28 倍（雌）であった。サルでは 3 mg/kg/日の用量で壊死性の皮膚病変が認められたものの、無作用量（0.3 mg/kg/日）における本薬の AUC は臨床用量（5 mg/日）投与時のヒトにおける AUC の約 3 倍（雄）及び 1 倍（雌）であった。イヌにおいても 5 mg/kg/日以上の用量で肉球の裂傷がみられ、病変の認められなかった 1 mg/kg/日における AUC は、臨床用量（5 mg/日）投与時のヒトにおける AUC の約 4 倍（雄）及び 5 倍（雌）であった。毒性試験では眼に毒性変化は認められず、皮膚についても 4~5 倍の安全域があると考えられ、有色ラットの皮膚内放射能濃度の AUC 比を類薬と比較した結果より（有色領域皮膚/白色領域皮膚、本剤：2.3、アナグリプチン：1.1、ビルダグリプチン：5.1）、本薬のメラニン親和性はアナグリプチンより強く、ビルダグリプチンより弱いと推察された。

国内プラセボ対照試験（262-001 及び 262-001 試験）における眼障害関連の有害事象

⁶³ 外国人健康成人に臨床用量（5 mg/日）を単回経口投与したバイオアベイラビリティ試験（CV181037 試験）における血漿中本薬未変化体の AUC

の発現割合は本剤群（1、2.5 又は 5 mg）全体で 4.2 %（19/452 例）、プラセボ群で 2.8 %（5/177 例）であった。5 mg 群における有害事象の発現割合は 3.4 %（6/179 例）で、その内訳は糖尿病網膜症（2 例）、白内障、角膜症、網膜裂孔、眼精疲労、眼充血及び霧視（各 1 例）であった。皮膚及び皮下組織障害関連の有害事象の発現割合は、本剤群 11.1 %、プラセボ群 11.9 % であった。国内長期投与試験（262-■■■-001/262-■■■-002、262-■■■-004 及び 262-■■■-005 試験）の単独療法における眼障害関連の有害事象の発現割合は、2.5 mg 群 11.6 %、5 mg 群 6.6 %、皮膚及び皮下組織障害関連の有害事象の発現割合は、2.5 mg 群 28.9 %、5 mg 群 15.6 % であった。

国内臨床試験では用量増加に伴った眼及び皮膚関連の有害事象発現並びに投与期間に応じた有害事象発現の増加傾向は認められなかったことから、本薬のメラニン親和性に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、毒性試験における所見及び曝露量に基づく考察並びに国内臨床試験で認められた本剤の有害事象の発現状況及び患者背景から、本剤投与時にメラニン親和性に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える申請者の回答を了承した。なお、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、製造販売後調査において皮膚及び眼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、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（免疫毒性試験、毒性発現の機序に関する試験、メトホルミン併用投与毒性試験等）が実施された。一部の試験については GLP 非適用であったため、機構は参考資料として評価を行った。なお、特記のない限り、本薬（フリー体）を用いた *in vivo* 試験には溶媒として等モル塩酸溶液、本薬（安息香酸塩）を用いた *in vivo* 試験には溶媒として 1.25 % Avicel 水溶液が用いられた。また、被験物質の用量及び濃度はフリー体換算値で表記した。

(1) 単回投与毒性試験（4.2.3.1-1～2、4.2.3.1-4、4.2.3.1-3（参考資料））

CD-1 マウス（雌雄各 5 例/群）に本薬³⁰（溶媒）、500、1000、2000 及び 4000 mg/kg を経口投与した試験では、投与 2 日目に 4000 mg/kg 群の雌雄各 2 例が死亡した。雄性 SD ラット（5 例/群）に本薬³⁰（溶媒）、500、1000、2000 及び 4000 mg/kg を経口投与した試験では、投与 1 日目に 4000 mg/kg 群の 1 例が死亡した。雌性カニクイザル（1 例/群）に本薬³⁰、25 及び 50 mg/kg を経口投与した試験では、50 mg/kg 群の動物が投与 22 時間後に死亡した。雄性カニクイザル（3 例/群）に本薬³⁰（溶媒）、5 及び 25 mg/kg を経口投与した試験では、本薬投与に関連する所見は認められなかった。以上より、マウス、ラット及びカニクイザルにおける概略の致死量は、それぞれ 4000 mg/kg、4000 mg/kg 及び 50 mg/kg と判断された。

(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 (4.2.3.2-3)

SD ラット (雌雄各 10 例/群) に本薬³⁰ (溶媒)、2、20 及び 200 mg/kg/日 が 2 週間反復経口投与された。20 mg/kg/日以上の群において血清カリウム、コレステロール及びグロブリン濃度の低値、血清 IgM 及び IgG 濃度の高値、200 mg/kg/日群において血小板数の低値、血清アルカリホスファターゼ濃度の高値、脾臓のリンパ球数 (T 細胞及び B 細胞) の高値、尿量の高値、脾臓及び肝臓重量の増加、並びに病理組織検査で肺の組織球症、肝臓の単核細胞浸潤が認められた。20 mg/kg/日群で認められた臨床病理学的パラメータの変化は軽度の変化であり、有害な変化ではないと判断された。以上より、無毒性量は 20 mg/kg/日と判断された。

2) ラットを用いた 3 ヶ月間経口投与用量設定毒性試験 (4.2.3.2-4)

SD ラット (雌雄各 10 例/群) に本薬³⁰ (溶媒)、300、600 及び 1200 mg/kg/日 が 3 ヶ月間反復経口投与された。本薬投与に関連して、600 mg/kg/日群の雄 1 例、1200 mg/kg/日群の雄 6 例及び雌 2 例が死亡又は切迫屠殺された。300 mg/kg/日以上群において赤血球系パラメータ (ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量) 及び血小板数の低値、血清コレステロール及びカリウム濃度の低値、肝臓及び脾臓重量の増加、胸腺及び下垂体重量の低下、並びに病理組織検査で肺の組織球症、脾臓リンパ性過形成、胸腺リンパ性枯渇又は壊死、眼付属腺への単核細胞浸潤、600 mg/kg/日以上群において体重及び摂餌量の低値、網赤血球比の高値、白血球、リンパ球及び好中球数の高値、血清アルカリホスファターゼ濃度の高値、血清アルブミン濃度の低値、変性性脳病変 (雄のみ)、1200 mg/kg/日群において一般状態の悪化 (活動性低下、呼吸異常、振戦)、血清トリグリセリド濃度の高値、血清総タンパク濃度の低値、並びにストレスによる二次的な変化と考えられた胃の赤色化と糜爛が認められた。以上より、無毒性量は求められなかった。

3) ラットを用いた 6 ヶ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-5)

SD ラット (3 ヶ月試験群: 雌雄各 10 例/群、6 ヶ月試験群: 雌雄各 20 例/群) に本薬³⁰ (溶媒)、2、20 及び 100 mg/kg/日 が 3 ヶ月間又は 6 ヶ月間反復経口投与された。また、回復性試験群 (雌雄各 5 例/群) が設定され、投与後 1 ヶ月間は休薬とされた。20 mg/kg/日以上の群において平均収縮期血圧の低下、体重増加抑制、血清アルカリホスファターゼ濃度の高値、脾臓リンパ性過形成、100 mg/kg/日群において血清コレステロール濃度の低値、脾臓及び肝臓重量の増加、甲状腺重量の低下が認められた。いずれの所見も 1 ヶ月間の休薬により回復性が認められた。20 mg/kg/日群で認められた影響はごく軽度であったため、無毒性量は 20 mg/kg/日と判断された。当該用量における本薬及び BMS-510849 の AUC は、雄で 2796 及び 1345 ng·h/mL、雌で 6111 及び 4259 ng·h/mL であり、臨床用量 (5 mg/日) 投与時の血漿中

本薬未変化体及びBMS-510849のAUC(78及び214 ng・h/mL)^{63, 64}のそれぞれ約36倍及び6倍、約78倍及び20倍であった。

4) イヌを用いた2週間経口投与毒性試験(4.2.3.2-7)

ビーグル犬(雌雄各3例/群)に本薬³⁰0(溶媒)、1、5及び25 mg/kg/日が2週間反復経口投与された。25 mg/kg/日の雄1例が投与9日目に状態悪化のため切迫屠殺された。5 mg/kg/日以上で嘔吐、赤色便、好酸球数の高値、肝臓中心静脈周囲の亜急性炎症、25 mg/kg/日群で体重減少、摂餌量の低値、摂水量の高値、軟便、赤血球連鎖形成、血清アルブミン、ナトリウム及びカルシウム濃度の低値、血清グロブリン及び免疫グロブリン(IgG、IgA)濃度の高値、尿蛋白の高値、小腸及び大腸における腸疾患(上皮細胞の壊死、亜急性炎症等)、リンパ性組織のリンパ性壊死又は枯渇が認められた。なお、血清アルブミン及び電解質濃度への影響は、消化管毒性による二次的な変化と判断された。以上より、無毒性量は1 mg/kg/日と判断された。

5) イヌを用いた6週間経口投与用量漸増試験(4.2.3.2-8(参考資料))

イヌを用いた2週間経口投与毒性試験(4.2.3.2-7)において認められた消化管毒性が、本薬の用量漸増により軽減されるか否かを確認するため、ビーグル犬(雌雄各3例)に本薬10、20及び30 mg/kg/日が2週間毎に用量漸増され、6週間反復経口投与された。用量及び投与期間依存的に糞便異常(赤色、粘液性、液状便)、体重減少、摂餌量の低値、大腸の多発性急性腸疾患等の所見が認められたが、イヌを用いた2週間経口投与毒性試験の25 mg/kg/日群よりも軽度であり、用量漸増により消化管毒性に対する耐性が高まる可能性が示唆された。

6) イヌを用いた3ヵ月間経口投与毒性試験(4.2.3.2-9)

ビーグル犬(雌雄各5例/群)に本薬³⁰0(溶媒)、0.2、1及び5 mg/kg/日が3ヵ月間反復経口投与された。雌雄各3例/群は3ヵ月間の投与終了後に、残りの雌雄各2例/群は1ヵ月間の休薬後に剖検された。1 mg/kg/日以上で血清リン濃度の低値が認められたが、軽度であったことから有害な反応ではないと判断された。5 mg/kg/日群では、赤色軟便(鉄反応陽性)、好酸球数の高値、血清アルブミン濃度の低値、肝臓において中心静脈周囲の亜急性炎症が認められ、いずれの所見も1ヵ月間の休薬後に回復性が認められた。以上より、無毒性量は1 mg/kg/日と判断された。

7) イヌを用いた12ヵ月間経口投与毒性試験(4.2.3.2-10)

ビーグル犬(雌雄各7例/群)に本薬³⁰0(溶媒)、1、5及び10 mg/kg/日が6ヵ月又は12ヵ月間反復経口投与された。5 mg/kg/日以上で糞便異常(粘液様、色調異常)、肉球裂

⁶⁴ 外国人健康成人に臨床用量(5 mg/日)を単回経口投与したバイオアベイラビリティ試験(CV181037試験)における血漿中BMS-510849のAUC

傷（限局性上皮変性、軽度な限局性真皮出血、単核細胞浸潤を伴う）、10 mg/kg/日群で体重増加抑制、好酸球数の高値、白血球数、好中球数及びリンパ球数の低値、血清コレステロール及びトリグリセリド濃度の高値、血清総タンパク、アルブミン、カリウム及びリン濃度の低値が認められた。以上より、無毒性量は1 mg/kg/日と判断された。当該用量における本薬及びBMS-510849のAUCは、雄で286及び359 ng・h/mL、雌で415及び454 ng・h/mLであり、臨床用量（5 mg/日）投与時の血漿中本薬未変化体及びBMS-510849のAUC（78及び214 ng・h/mL）^{63,64}のそれぞれ約4倍及び2倍、約5倍及び2倍であった。

8) サルを用いた3ヵ月間経口投与毒性試験（4.2.3.2-11）

カニクイザル（雌雄各7例/群）に本薬0（溶媒）、0.03、0.3及び3 mg/kg/日が3ヵ月間反復経口投与された。雌雄各4例/群は3ヵ月間の投与後に、残りの雌雄各3例/群は3ヵ月間の休薬後に剖検された。3 mg/kg/日群で足又は尾に多発性痂皮形成がみられ、病理組織検査により皮膚の修復性上皮過形成と判断され、微小血管及び小動脈の内皮細胞並びに平滑筋の肥大、血管周囲及び血管壁内の単核細胞浸潤及び炎症も認められた。同群では、皮膚以外の病変として、骨格筋における非壊死性血管炎症、慢性膵臓炎症、乳腺単核細胞浸潤、脾臓、胸腺及び骨髄のリンパ性過形成が認められた。いずれの変化も、3ヵ月間の休薬により回復性が認められた。以上より、無毒性量は0.3 mg/kg/日と判断された。当該用量における本薬及びBMS-510849のAUCは、雄で200及び480 ng・h/mL、雌で79及び504 ng・h/mLであり、臨床用量（5 mg/日）投与時の血漿中本薬未変化体及びBMS-510849のAUC（78及び214 ng・h/mL）^{63,64}のそれぞれ約3倍及び2倍、約1倍及び2倍であった。

(3) 遺伝毒性試験（4.2.3.3.1-2～3、4.2.3.3.2-1～3、4.2.3.7.5-1）

本薬³⁰の細菌を用いた復帰突然変異試験、雄性ラットへの経口投与による骨髄小核試験及び肝細胞を用いた不定期DNA合成試験、並びに本薬を1ヵ月間反復経口投与されたラットの末梢リンパ球を用いた染色体異常試験では遺伝毒性は示されなかった。ヒト初代培養リンパ球を用いた染色体異常試験では代謝活性化系非存在下、24時間処理条件において、細胞毒性を生じる1000 µg/mLの濃度で染色体構造異常誘発作用が示された。

BMS-510849の細菌を用いた復帰突然変異試験では、遺伝毒性は示されなかった。

(4) がん原性試験

1) マウスを用いた3ヵ月間経口投与用量設定試験（4.2.3.2-1）

ICRマウス（雌雄各10例/群）に本薬³⁰（溶媒）、30、100、300、600、1000及び1500 mg/kg/日が3ヵ月間反復経口投与された。1000 mg/kg/日群の雄1例、並びに1500 mg/kg/日群の雄1例及び雌3例が死亡又は切迫屠殺された。600 mg/kg以上の群で血清アルブミン濃度の低値、肝臓重量の増加、肺組織球症、1000 mg/kg/日以上群で血清コレステロール及びトリグリセリド濃度の低値、1500 mg/kg/日群で血清グロブリン濃度の高値及びA/G比の低下、脾臓重量の増加、胸腺萎縮が認められた。以上より、無毒性量は300 mg/kg/日と判断された。

2) マウスを用いた 104 週間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-1)

ICR マウス (雌雄各 60 例/群) に本薬 0 (溶媒: 対照 1)、0 (溶媒: 対照 2)、50、250 及び 600 mg/kg/日 が 104 週間反復経口投与された。250 mg/kg/日以上 の雄で死亡及び切迫屠殺が早期にみられたため、600 mg/kg/日群の雄は 90 週、残りの雄は 100 週、雌は 105 週で最終剖検された。最終剖検時における各群の生存例数は、雄で 28/60、21/60、22/60、15/60、15/60 例、雌で 13/60、16/60、20/60、16/60、15/60 例であった。本薬群における腫瘍性病変の発生割合は対照群と同様であり、非腫瘍性所見も同様であった。以上より、本薬はがん原性を示さないと判断された。最高用量 (600 mg/kg/日) における本薬及び BMS-510849 の曝露量 (AUC、以下同様) は、雄で 70436 及び 147802 ng・h/mL、雌で 94393 及び 131654 ng・h/mL であり、臨床用量 (5 mg/日) 投与時の血漿中本薬未変化体及び BMS-510849 の曝露量 (78 及び 214 ng・h/mL) ^{63, 64} のそれぞれ約 900 倍及び 690 倍、約 1210 倍及び 615 倍であった。

3) ラットを用いた 104 週間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-2)

SD ラット (雌雄各 60 例/群) に本薬 0 (溶媒: 対照 1)、0 (溶媒: 対照 2)、25、75、150 及び 300 mg/kg/日 が 104 週間反復経口投与された。300 mg/kg/日群の雄で一般状態の悪化 (体重減少、横臥、呼吸異常、振戦等)、死亡及び切迫屠殺が早期にみられたため、同群の雄は 68 週、残りの雄は 99 週、雌は 105 週で最終剖検された。最終剖検時における各群の生存例数は、雄で 13/60、9/60、21/60、16/60、16/60、14/60 例、雌で 26/60、25/60、27/60、30/60、28/60、30/60 例であった。本薬群における腫瘍性病変の発生割合は対照群と同様であった。非腫瘍性所見として、肺、膀胱、眼付属腺、肝臓及び精巣上体における限局性細胞浸潤、肺組織球症、並びに変性性脳病変が認められた。以上より、本薬はがん原性を示さないと判断された。がん原性評価に用いられた雄の最高用量 (150 mg/kg/日) における本薬及び BMS-510849 の AUC は 28724 及び 9204 ng・h/mL、雌の最高用量 (300 mg/kg/日) では 179606 及び 29730 ng・h/mL であり、臨床用量 (5 mg/日) 投与時の血漿中本薬未変化体及び BMS-510849 の AUC (78 及び 214 ng・h/mL) ^{63, 64} のそれぞれ約 370 倍及び 43 倍並びに約 2300 倍及び 140 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)

雄性 SD ラット (25 例/群) に本薬 0 (溶媒)、100、200 及び 400 mg/kg/日 を無処置雌との同居 2 週間前から計画屠殺の前日まで (29~32 日間) 反復経口投与した試験では、400 mg/kg/日群の 2 例が初回投与 2 時間以内に死亡し、本薬投与に関連すると判断された。生殖器官の重量に本薬投与に関連する影響は認められなかったが、400 mg/kg/日群で受胎率の低値が認められた。以上より、雄性ラットの生殖機能に対する無毒性量は 200 mg/kg/日と判断された。

雌性 SD ラット (25 例/群) に本薬 0 (溶媒)、125、300 又は 750 mg/kg/日 を無処置雄との同居 2 週間前から妊娠 7 日まで反復経口投与した試験では、750 mg/kg/日 群の 11 例が投与開始 2 週以内に、1 例が投与第 4 週に死亡し、本薬投与に関連すると判断された。生殖機能への影響として、300 mg/kg/日 以上の群で胚死亡率の高値及び胎児数の低値、750 mg/kg/日 群で性周期の変化 (発情期平均日数の延長、発情前期平均日数の短縮)、受胎率、黄体数及び着床数の低値が認められた。以上より、雌性ラットの生殖機能に対する無毒性量は 125 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 SD ラット (22 例/群) に本薬³⁰ (溶媒)、64、240 及び 900 mg/kg/日 が妊娠 6~15 日に反復経口投与され、妊娠 20 日に帝王切開された。900 mg/kg/日 群の 1 例が本薬投与に関連して死亡した。母動物への影響として、900 mg/kg/日 群で体重増加抑制、口周囲の汚れ等が認められた。胎児への影響として、240 mg/kg/日 以上の群で骨盤の骨化遅延、900 mg/kg/日 群で胎児体重の低値が認められたが、催奇形性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 240 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 64 mg/kg/日 と判断された。64 mg/kg/日 群における本薬及び BMS-510849 の AUC は 23610 及び 6384 ng·h/mL、240 mg/kg/日 群における AUC は 121774 及び 28918 ng·h/mL であり、臨床用量 (5 mg/日) 投与時の血漿中本薬未変化体及び BMS-510849 の AUC (78 及び 214 ng·h/mL)^{63, 64} のそれぞれ約 300 倍及び 30 倍並びに約 1560 倍及び 135 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 NZW ウサギ (22 例/群) に本薬³⁰ (溶媒)、8、40 及び 200 mg/kg/日 が妊娠 7~19 日に反復経口投与され、妊娠 29 日に帝王切開された。母動物への影響として、本薬群で摂餌量の低値が認められた。胎児への影響として 200 mg/kg/日 群で骨格変異 (舌骨の屈曲、肋骨の骨化部位増加) が認められた。以上より、胚・胎児発生に対する無毒性量は 40 mg/kg/日 と判断された。当該用量における本薬及び BMS-510849 の AUC は 12332 及び 47895 ng·h/mL であり、臨床用量 (5 mg/日) 投与時の血漿中本薬未変化体及び BMS-510849 の AUC (78 及び 214 ng·h/mL)^{63, 64} の約 160 倍及び 224 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)

妊娠 SD ラット (25 例/群) に本薬 0 (溶媒)、40、100、250 及び 500 mg/kg/日 が妊娠 6 日から哺育 20 日まで反復経口投与された。母動物への影響として、250 mg/kg/日 以上の群で哺育 1 日から 7 日に体重増加抑制及び摂餌量の低値が認められ、500 mg/kg/日 群の母動物 1 例が本薬投与に関連した一般状態の悪化により切迫屠殺された。F₁ 出生児への影響として、250 mg/kg/日 以上の群で生後 4 日から体重増加抑制が認められたが、雄では生後 120 日 (250 及び 500 mg/kg/日 群)、雌では生後 43 日 (250 mg/kg/日 群) 又は生後 92 日 (500 mg/kg/日 群) までに対照群との違いはみられなくなった。F₁ 出生児の自発運動、感覚機能、学習及び記

憶、性成熟、並びに生殖機能に本薬投与による影響は認められず、F₂ 世代への影響も認められなかった。以上より、母動物及び F₁ 出生児に対する無毒性量は 100 mg/kg/日と判断された。

(6) 局所刺激性試験

1) 眼刺激性試験 (4.2.3.6-1~2)

摘出ウシ角膜に本薬（フリー体、生理食塩水に 20 w/v %、pH9.0）を 4 時間曝露した試験では、Sina らの分類手法⁶⁵により「軽度な刺激性あり」と判断された。本薬（塩不明、生理食塩水に 20 w/v %懸濁、pH6.0）を 4 時間曝露した試験では、Sina らの分類手法により「刺激性なし」と判断された。

2) 皮膚刺激性試験 (4.2.3.6-3~4)

水で湿らせた本薬をガーゼに載せ、雄性 NZW ウサギ（3 例）の背部皮膚に貼付した試験及び水で湿らせた本薬³⁰を雌性 NZW ウサギ（3 例）の背部皮膚に塗布した試験では、Draize 法によりいずれも「刺激性なし」と判断された。

(7) その他の毒性試験

1) マウス局所リンパ節試験 (4.2.3.7.1-1~2)

雌性 CBA マウス（4 又は 5 例）の耳介外側に本薬（フリー体又は安息香酸塩）を塗布後⁶⁶、耳介リンパ節における [³H] チミジン量を測定した試験では、対照群に比べて 3 倍以上の取り込みが認められ、フリー体及び安息香酸塩の皮膚感作性が示された。

2) 免疫毒性試験 (4.2.3.7.2-1、4.2.3.7.2-2~3 (参考資料))

SD ラット（雌雄各 10 例/群）に本薬³⁰（溶媒）、10、50 及び 200 mg/kg/日を 1 ヶ月間反復経口投与した T 細胞依存性抗体反応試験では、50 mg/kg/日以上群で脾臓のリンパ性過形成、200 mg/kg/日群で下顎及び腸間膜リンパ節のリンパ性過形成、200 mg/kg/日群の雌で下顎リンパ節の形質細胞過形成及び低頻度な胸腺リンパ性枯渇が認められたが、脾臓のリンパ球数（T 細胞、ヘルパー T 細胞、キラー T 細胞及び B 細胞）、並びに KLH 抗原に対する T 細胞依存性反応に本薬投与による影響は認められなかった。

野生型（F344/Crl、5 例/群）及び DPP-4 欠損雌性ラット（F344/DuCrj、5 例/群）に本薬³⁰（溶媒）、40、200 及び 600 mg/kg/日を 1 週間反復経口投与した用量設定毒性試験では、脾臓のリンパ球数（T 細胞、B 細胞及び NK 細胞）、*ex vivo* における脾臓細胞の増殖及びサイトカイン産生に本薬投与による影響は認められず、系統差も認められなかった。

野生型（F344/Crl、8 例/群）及び DPP-4 欠損雌性ラット（F344/DuCrj、8 例/群）に本薬³⁰

⁶⁵ Sina JF, et al., *Fundam Appl Toxicol.* 1995; 26: 20-31

⁶⁶ フリー体及び安息香酸塩ともに、ジメチルホルムアミドに溶解された。

(溶媒)、200 及び 400 mg/kg/日を 1 ヶ月間反復経口投与した探索毒性試験では、200 mg/kg/日以上の群で脾臓重量の増加、下顎リンパ節におけるリンパ性過形成、脾臓の NK 細胞数の低値、血清 IgG 及び IgM の高値、400 mg/kg/日群で胸腺重量の低下及び胸腺皮質におけるリンパ球枯渇、並びに 400 mg/kg/日群の DPP-4 欠損ラットで脾臓の T 細胞数の高値が認められたが、*ex vi vo* における脾臓細胞の増殖及びサイトカイン放出に本薬投与による影響は認められなかった。

3) 中枢神経毒性試験

SD ラット（雌雄各 60 例/群）に本薬 0（溶媒：対照 1）、0（溶媒：対照 2）、25、75、150 及び 300 mg/kg/日を最長 82 週間反復経口投与した慢性投与探索的中枢神経毒性試験では、150 mg/kg/日以上の雄で変性性脳病変（脳梁における線維の希薄化、変性及び消耗、尾状核被殻における神経膠症及び血管新生増加、尾状核被殻、視床、梨状及び側頭皮質における壊死、脳梁、尾状核被殻、視床、梨状及び側頭皮質における神経膠細胞及び格子細胞の細胞質内破片、脳梁、尾状核被殻、視床における星状膠細胞活性化）が認められた（4.2.3.7.3-1）。当該所見の発現機序を検討するため、シアン試験（11 試験）及び血管収縮試験（3 試験）が実施された。

① シアン試験（4.2.3.7.3-1、4.2.3.7.3-11、4.2.3.7.3-2～10（参考資料））

雄性ラットに本薬 1000～1800 mg/kg/日⁶⁷を 4 週間反復経口投与した用量漸増試験では、投与 14 日目までの剖検例では本薬に関連した肉眼的及び組織学的脳病変はみられなかったが、投与 28 日目の剖検例では小脳扁桃に急性神経細胞壊死、尾状核被殻の白質路の空胞化、並びに脳梁に変性及び脱髄が認められ、当該所見はシアン中毒（Brierley JB, *et al.*, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1976; 39: 129-140、Toxicological profile for cyanide, U.S. Department of Health and Human Services: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2006）に一致する変化と考えられた。

ラットに本薬 1200 mg/kg を単回又は 1 週間反復経口投与した試験では、雄では活動性低下、運動失調、労作呼吸、並びに血中シアン化物及び血清チオシアネート濃度の高値が認められ、急性毒性症状のみられた雄の血中シアン化物及び血清チオシアネート濃度はより高値であった。雌でも血中シアン化物及び血清チオシアネート濃度の高値（それぞれ対照群の約 1.7 倍及び 3.1 倍）が認められたものの、その程度は雄（それぞれ対照群の約 37 倍及び 12 倍）に比べて明らかに低く、所見も認められなかった。

CYP2C11 阻害剤であるシメチジン 300 mg/kg の前処置後に、雄性ラットに本薬 1200 mg/kg を単回経口投与した試験では、シメチジン前処置群では血中シアン化物濃度は検出限界未満であった。血清チオシアネート濃度の高値も認められたものの、本薬単独投与時よりは低値であったことから、雄性ラットにおけるシアン生成には CYP2C11 が関与していることが示唆された。

⁶⁷ 投与 1～5 日目に 1000 mg/kg/日、投与 6～7 日目に 1200 mg/kg/日、投与 8～13 日目に 1500 mg/kg/日、投与 14～27 日目に 1800 mg/kg/日が投与された。

CYP2C11 は性成熟期に雄性ラットで特異的に誘導される酵素であることから (Waxman DJ and Chang TKH, *Cytochrome P450*, 2005; 348、Waxman DJ, *et al.*, *Biochemistry*, 1985; 24: 4409-4417)、去勢雄性ラットを用いてシアン生成が検討された。去勢雄性ラットに本薬 1200 mg/kg を単回経口投与した試験では、正常雄性ラットに本薬を投与した場合に比べて、去勢雄性ラットの所見は軽度であり、発現頻度も低かった。また、去勢雄性ラットの血中シアン化物濃度は正常雄性ラットより低値であったが、血清チオシアネート濃度は同程度であったことから、去勢雄性ラットではシアン生成がその解毒能を上回らなかったことが示唆された。

② 血管収縮試験 (4.2.3.7.3-12~14 (参考資料))

DPP-4 を介した神経ペプチド Y (NPY) 1-36 から NPY3-36 への変換の本薬による抑制が雄性ラットに長時間の中枢神経系における血管収縮又は血管痙攣を生じ、虚血性脳病変を引き起こす可能性について検討された。

脳病変と血管緊張との関連を検討するため、テレメトリー装着雄性ラットに本薬 300 mg/kg を単回経口投与した試験では、心拍数の軽度上昇及び動脈血圧の低下が認められたが、脳病変発生と直接的な関連がある変化ではないと判断された。

血漿中 DPP-4 活性の高い雄性ラット (13.0~16.0 U/L) 及び低い雄性ラット (4.0~7.0 U/L) に、対照又は本薬 1000~1800 mg/kg/日⁶⁸を 4 週間反復経口投与した用量漸増試験では、病理組織検査で脳梁及び尾状核被殻におけるミエリンの変性及び壊死を特徴とする脳病変が本薬群で認められ、その発現頻度及び重症度は本薬を投与された血漿中 DPP-4 活性の高い雄性ラットと低い雄性ラットで同程度であったことから、脳病変と血漿中 DPP-4 活性との関連性は示されなかった。なお、本薬を投与された血漿中 DPP-4 活性の低い雄性ラットに特異的な病変として、脳の皮質梗塞 (4/12 例) 及び壊死性十二指腸炎 (3/12 例) が認められた。

血漿中 DPP-4 活性の低い (7.7 U/L 未満) 雄性ラットに本薬 1000~1800 mg/kg/日⁶⁷を 4 週間反復経口投与した用量漸増試験では、本薬群で脳梁及び尾状核被殻におけるミエリンの変性及び壊死を特徴とする脳病変が認められたものの、磁気共鳴映像法 (MRI) による検査で梗塞を含む血管障害を示す灌流不足は認められなかった。

4) サルを用いた探索毒性試験

サルの用量設定試験において、皮膚病変及び多組織における単核細胞浸潤が認められたことから、当該所見の発現機序を検討するための探索毒性試験が実施された。なお、ラット及びイヌと異なり、酵素活性測定に使用した基質を切断する DPP-4 以外の酵素がサルの血漿中に存在することが示唆されたことから、サルにおいては「血漿中 DPP-4 阻害作用」とせず、「血漿中 DPP 阻害作用」と表記した (「5) 他の DPP-4 阻害薬の経口投与探索試験」も同様)。

⁶⁸ 投与 1~5 日目には 1000 mg/kg/日、投与 6~7 日目には 1200 mg/kg/日、投与 8~13 日目には 1500 mg/kg/日、投与 14~28 日目には 1800 mg/kg/日が投与された。

① 1～3 ヶ月反復経口投与毒性試験 (4.2.3.7.3-15 (参考資料))

カニクイザルに本薬 2 mg/kg/日を 13 週間、10 mg/kg/日を 4～6 週間及び 30/20 mg/kg/日⁶⁹を 4～6 週間反復経口投与した試験では、本薬群で尾、指、鼻又は陰囊における糜爛性又は潰瘍性皮膚病変、多組織における血管周囲性単核細胞浸潤及び炎症、免疫グロブリンの沈着を伴わない微小血管性血管炎、並びに脾臓及び骨髄におけるリンパ性過形成が認められた。10 mg/kg/日以上群で全身性浮腫、限局性陰囊浮腫及び非免疫性多病巣性糸球体症が認められた。また、30/20 mg/kg/日の雄 1 例では重度の血小板減少症が認められたが、休薬により回復し、投与再開しても再発はしなかった。皮膚、腎臓、血管に免疫複合体沈着の形跡は認められなかったこと、抗体価 (抗核、抗赤血球、抗血小板) に本薬投与による影響は認められなかったこと、及び血小板減少症は本薬の再投与で発現しなかったことから、これらの毒性所見が免疫介在性発現機序によるとは判断されなかった。なお、サルでは血中にシアン化物は検出されず、低濃度の血清チオシアネートが 30/20 mg/kg/日群で検出されたが、毒性学的意義はないと判断された。

② 5 日間反復経口投与探索薬力学及び薬物動態試験 (4.2.2.2-5 (参考資料))

カニクイザルに低用量の本薬を反復経口投与した際の薬物動態及び薬力学的特徴を明らかにするために、本薬 0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg/日を 5 日間反復経口投与した試験では、用量依存的な本薬及び BMS-510849 の曝露量 (C_{max} 及び AUC) の増加が認められた。用量依存的な血漿中 DPP 阻害作用が認められ、1 mg/kg/日群のみで 24 時間以上の持続的 DPP 阻害作用が認められた。

③ 2 週間反復経口投与探索薬力学及び薬物動態試験 (4.2.3.7.3-16 (参考資料))

カニクイザルに低用量の本薬を反復経口投与した際の薬物動態及び薬力学的特徴を明らかにするために、本薬 0.0003、0.001、0.003、0.01 及び 0.03 mg/kg/日を 2 週間反復経口投与した試験では、0.01 mg/kg/日以上群で用量依存的な血漿中 DPP 阻害作用 (50～70%) が投与 1 時間後に認められ、投与 24 時間後には軽度の阻害作用 (約 20%) のみが認められた。0.003 mg/kg/日以下の群では、明確な血漿中 DPP 阻害作用は認められず、本薬及び BMS-510849 の血漿中濃度は定量下限値付近又はそれ以下であった。

5) 他の DPP-4 阻害薬の経口投与探索試験

① 3 種類の DPP-4 阻害薬を用いたサル用量漸増経口投与用量設定試験 (4.2.3.7.3-17 (参考資料))

カニクイザルに本薬、ビルダグリプチン (塩酸塩)⁷⁰又はシタグリプチン^{7,70}3～100 mg/kg/日を用量漸増投与⁷¹並びに別の 2 群にビルダグリプチン又はシタグリプチン 50 mg/kg/日を投与 30 日目に単回投与した試験では、本薬、ビルダグリプチン又はシタグリプチン 30

⁶⁹ 初回又は 2 回投与後に 2/5 例が瀕死となったため、雌性サルは投与 3 日目から、雄性サルは投与 4 日目から 20 mg/kg/日に減量された。

⁷⁰ 溶媒には水が用いられ、pH5±0.5 に調整された。

⁷¹ 投与 1～3 日目には 3 mg/kg/日、投与 8～10 日目には 10 mg/kg/日、投与 15～17 日目には 30 mg/kg/日、投与 22～24 日目には 60 mg/kg/日、投与 30～32 日目には 100 mg/kg/日が間歇投与された。

mg/kg/日までを漸増投与された個体及びビルダグリプチン又はシタグリプチンの 50 mg/kg/日を単回投与された個体に著明な毒性は認められなかったが、60 mg/kg/日以上の用量では皮膚病変（本薬及びビルダグリプチン）、一過性跛行（ビルダグリプチン及びシタグリプチン）、並びに振戦又は活動性低下（本薬）等の所見、病理組織学的変化として限局性表皮潰瘍、糜爛、炎症、痂皮形成（本薬及びビルダグリプチン）並びに脾臓（本薬）、胸腺及び骨髄（シタグリプチン）におけるリンパ性過形成が認められた。本薬のすべての用量で最大効果（E_{max}）における血漿中 DPP 阻害作用は 77.7～87.6 %、初回投与 24 時間後の最小効果（E_{min}）における血漿中 DPP 阻害作用は 46.6～73.9 %であったことから、血漿中 DPP 阻害作用の程度及び持続時間は用量間で大きく異ならず、本薬投与によってサルで認められた毒性は血漿中 DPP 阻害作用に起因したものではないと判断された。

② サルを用いた単回経口投与探索薬力学及び薬物動態試験（4.2.3.7.3-19（参考資料））

本薬 0.1、0.3、1.0、3.0、10 mg/kg、ビルダグリプチン^{37,70}0.1、0.3、1.0、3.0、10、30 mg/kg、シタグリプチン^{7,70}0.3、1.0、3.0、10、40 mg/kg 及び類縁物質B*⁷²0.1、0.3、1.0、3.0、10、30 mg/kg をカニクイザルに 7 週間、投与薬剤又は投与量を変更しながら、クロスオーバーで単回経口投与した試験では、本薬のすべての用量における血漿中 DPP 阻害作用は 62～78 %の範囲にあり、ビルダグリプチンは 0.3 mg/kg 以上、シタグリプチンは 1 mg/kg 以上、類縁物質B* は 1 mg/kg 以上で、本薬と同様の最大阻害作用がみられた。さらに、本薬は 3 mg/kg 以上で持続的な血漿中 DPP 阻害作用が認められたが、ビルダグリプチン、シタグリプチン、類縁物質B* ではそれぞれ 30、40、30 mg/kg でのみ持続的な血漿中 DPP 阻害作用が認められた。ビルダグリプチン 30 mg/kg 投与後に手又は足の浮腫並びに振戦、類縁物質B* 30 mg/kg 投与後に一過性の振戦又は身震いが認められたが、他剤ではいずれの用量においても毒性所見は認められなかった。浮腫及び振戦が認められた用量は血漿中 DPP 活性を最大阻害するために必要な用量を上回っており、持続的な血漿中 DPP 阻害作用との一貫した関連性も認められなかったことから、当該所見と血漿中 DPP 阻害作用との関連性は不明であった。

6) BMS-510849 分析ブリッジング試験（4.2.3.7.7-1～6）

当初の分析方法では BMS-510849 の血漿中濃度を過大評価していた可能性があったため、前処理、分離条件等を変更した新しい分析法を開発し、BMS-510849 の曝露を比較する試験を実施した結果、新しい分析法で得られた結果に比べて、当初の分析法で得られた BMS-510849 の平均トキシコキネティクスパラメータは、マウス及びラットでは雌雄ともすべての用量で高く、イヌ及びカニクイザルでは雌雄とも全般的に高かった。妊娠ラットではすべての用量でほぼ同様であったが、妊娠ウサギではすべての用量で高かった。

7) 不純物及び分解物に関する試験（4.2.3.7.6-1～4）

⁷² 開発中の選択性の高い DPP-4 阻害薬であり、溶媒には等モル塩酸溶液（pH5±0.5）が用いられた。

類縁物質C* 及び 類縁物質D* を各々0.5及び0.3%含有する本薬³⁰並びに 類縁物質A* 及び 類縁物質E* を各々5.04及び4.71%含有する本薬について細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、変異原性は認められなかった。

類縁物質A* を1.36%含有する本薬についてラット骨髄赤血球小核試験が実施され、遺伝毒性は認められなかった。

本薬、類縁物質A* を1.36%含有する本薬又は 類縁物質E* を0.62%含有する本薬をSDラット（雌雄各10例/群）に3ヵ月間反復経口投与した試験では、以前のラット試験と同様にシアンによると考えられる毒性所見が認められ、各不純物は本薬の毒性を変化させなかったことから、これらの不純物の安全性が確認されたと考えられた。

8) メトホルミン併用投与毒性試験

① メトホルミン併用投与イヌ毒性試験（4.2.3.7.7-11～12（参考資料）、4.2.3.7.7-13）

ビーグル犬（雌雄各2例/群）に本薬/メトホルミン⁷³として1/0、5/0、10/0、0/10、0/20、0/40及び5/20 mg/kgを単回経口投与した試験では、1/0 mg/kg群を除くすべての群で一般状態の変化として便性状の変化が認められ、5/20 mg/kg群の所見は0/20 mg/kg群と同様であった。

ビーグル犬（雌雄各3例/群）に本薬/メトホルミン⁷³として5/0、0/20、1/20及び5/20 mg/kg/日を2週間反復経口投与した試験では、すべての群で便性状の変化が認められ、当該所見の発現頻度及び程度はすべての群で同様であった。なお、本薬、BMS-510849及びメトホルミンのAUCに併用による影響は認められなかった。

ビーグル犬（雌雄各3例/群）に本薬/メトホルミン⁷³として5/0、0/20、1/20及び5/20 mg/kg/日を3ヵ月間反復経口投与した試験では、すべての群で便性状の変化が認められ、本薬に起因した変化として粘液便及び粘液物質排泄、雌における透明な眼分泌物、メトホルミンに起因した変化として流涎、一過性の振戦及び身震いが認められた。5/20 mg/kg/日群の雌並びに0/20、1/20及び5/20 mg/kg/日群の雄で体重増加抑制が認められ、メトホルミンに起因した変化と判断された。なお、本薬、BMS-510849及びメトホルミンのAUCに併用による影響は認められなかった。以上より、本薬及びメトホルミン併用投与時の無毒性量は5/20 mg/kg/日と判断された。

② メトホルミン併用投与ラット生殖毒性試験（4.2.3.7.7-14（参考資料）、4.2.3.7.7-15～16）

メトホルミン併用投与時の用量設定のため、妊娠SDラット（8例/群）にメトホルミン⁷³0、100、300、500及び1000 mg/kg/日を妊娠6～15日に反復経口投与した試験では、母動物及び胎児にメトホルミンによる影響は認められず、無毒性量は1000 mg/kg/日と判断された。

⁷³ 溶媒には水が用いられた。

妊娠 SD ラット (22 例/群) に本薬³⁰/メトホルミン⁷³として 0/0、5/200 及び 25/200 mg/kg/日を妊娠 6~15 日に反復経口投与した試験では、25/200 mg/kg/日群の胎児 2 例に前肢の屈曲を伴う頭蓋脊椎破裂が認められたが、自然発生性変化であると判断された。

妊娠 SD ラット (30 例/群) に本薬³⁰/メトホルミン⁷³として 0/0、25/0、0/600 及び 25/600 mg/kg/日を妊娠 6~15 日に反復経口投与した試験では、25/600 mg/kg/日群の母動物に持続的な体重増加抑制及び摂餌量の低値が認められた。同群の胎児では波状肋骨の増加が認められたが、胚致死作用及び催奇形性作用は認められなかったことから、胚・胎児発生に対する無毒性量は 25/600 mg/kg/日と判断された。

③ メトホルミン併用投与ウサギ生殖毒性試験 (4.2.3.7.7-17 (参考資料)、4.2.3.7.7-18)

メトホルミン併用投与時の用量設定のため、妊娠 NZW ウサギ (6 例/群) にメトホルミン⁷³0、25、50、100 及び 150 mg/kg/日を妊娠 7~19 日に反復経口投与した試験では、100 mg/kg/日以上群の母動物で体重減少、便性状の変化、振戦、痙攣、口腔又は外陰部の分泌物、運動失調、正向反射消失、異常発声、活動性低下、労作呼吸が認められ、全例が妊娠 16 日までに死亡又は安楽死されたことから、胎児への影響については検討できなかった。25 及び 50 mg/kg/日群では母動物及び胚・胎児発生への影響は認められなかった。

妊娠 NZW ウサギ (30 例/群) に本薬/メトホルミン⁷³として 0/0、40/0、0/50 及び 40/50 mg/kg/日を妊娠 7~19 日に反復経口投与した試験では、40/0 mg/kg/日群ではウサギに毒性を示さなかったが、0/50 mg/kg/日群で妊娠 15 日に 1/30 例が死亡、40/50 mg/kg/日群では妊娠 15~23 日に 8/30 例が死亡、妊娠 22~24 日に 3/30 例が瀕死のため切迫屠殺、妊娠 25 日に 1/30 例が流産のため安楽死された。胚・胎児発生に対する影響として、40/50 mg/kg/日群では胎児体重の低値及び舌骨の不完全化骨が認められたが、40/0 及び 0/50 mg/kg/日群では毒性所見は認められなかった。

9) その他の試験

① マウス及びラットを用いた 2 週間反復経口投与トキシコキネティクス試験 (4.2.3.7.7-7~8)

本薬 (安息香酸塩又はフリー体) をマウスに 30、300 及び 1000 mg/kg/日、ラットに 300、600 及び 1200 mg/kg/日を 2 週間反復経口投与した試験では、投与製剤に関連した本薬及び BMS-510849 の曝露量 (C_{max} 及び AUC) の違いは認められなかった。

② ラットを用いた 3 日間反復経口投与探索毒性試験 (4.2.3.7.7-9 (参考資料))

バッチ 3D65912 を用いたラット受胎能試験において、400 mg/kg/日投与時に予期せぬ死亡が認められたことから (「(iii) 毒性試験成績の概要<提出された資料の概略> (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」の項を参照)、被験物質のバッチの違いによる急性毒性の違いが検討された。ラットに本薬の 3 バッチ (3D68481、3D65912 及び 3D65913) を 300 mg/kg/日の用量で 3 日間反復経口投与又は 1200 mg/kg の用量で単回経口投与した試験では、3 バッチ間の急性毒性及び曝露量 (C_{max}

及び AUC_{0-2 h}) に大きな違いは認められず、すべてのバッチで認められた毒性は急性シアン毒性と一致するものと判断された。

③ サルを用いた間歇経口投与免疫毒性試験 (4.2.3.7.7-10 (参考資料))

カニクイザルに本薬を週 1 回投与した場合にリンパ球の一過性減少を生じるか否かが検討された。本薬の治験用製剤 (5 mg 及び 40 mg 錠) を水に懸濁して、試験 1 及び 8 日目に 3 mg/kg/日、試験 15 及び 22 日目に 10 mg/kg/日をカニクイザルに経口投与した試験では、主に投与 24 時間以内にリンパ球数の低値 (T 細胞、ヘルパー T 細胞、キラー T 細胞及び B 細胞)、好酸球数の低値、白血球数の高値 (主に好中球数の増加に起因) が認められたが、これらの変化は対照群とその程度及び期間が同様であり、ストレスに起因したものと考えられた。10 mg/kg/日投与後に尾の先端又は背中に痂皮及び潰瘍が認められたサルにおいてリンパ球数はより大きく低下していたが、本薬との関連性は不明であった。

<審査の概略>

(1) サルで認められた皮膚毒性について

機構は、カニクイザルを用いた本薬の反復投与毒性試験において認められた糜爛性又は潰瘍性皮膚病変の発現機序及びヒトへの外挿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。DPP-4 阻害薬 (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、リナグリプチン及びテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物) のうち、ビルダグリプチン及びテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物でサルにおける皮膚病変の発現が報告されており、皮膚病変を生じた 3 剤に共通する作用として、DPP-4 阻害作用以外に DPP-8 及び DPP-9 阻害作用がある (承認申請資料: エクア錠 50 mg 及びテネリア錠 20 mg、医療用医薬品の承認審査情報、<http://www.info.pmda.go.jp>)。本薬及びビルダグリプチンの DPP-4 阻害作用に対する阻害選択性 (それぞれの酵素に対する Ki 値の比) は DPP-8 に対して 355~543 倍、DPP-9 に対して 18~75 倍であり、DPP-4 に対する選択性は高いが、シタグリプチンリン酸塩水和物及びアログリプチン安息香酸塩 (選択性は 1400 倍以上) に比べて、その選択性は弱いと考えられた。

前述のように、サルの皮膚毒性と DPP-8 及び DPP-9 阻害作用に関連性が疑われるものの、DPP-8 及び DPP-9 選択的阻害薬投与試験で異なる結果が報告⁷⁴されており、DPP-8 及び DPP-9 の生理的な役割については不明であり、カニクイザルの皮膚を含む多数の組織における DPP-4、DPP-8 及び DPP-9 の分布、発現及び活性を予備的に検討した結果、DPP-4、DPP-8 及び DPP-9 の mRNA、タンパク、活性の組織内及び細胞内局在と毒性発現部位との関連性は認められなかった。また、全身オートラジオグラフィーを用いたサル組織内サキサグリプチン分布評価の予備検討において、毒性発現部位並びに DPP-4、DPP-8 及び DPP-9 酵素発現部位への本薬の選択的分布は示されず、薬物の特異的な組織内又は細胞内取り込みが示唆されなかったこと、当該試験において、本薬の皮膚内濃度は低く (定量下限以下)、皮膚の部位によ

⁷⁴ Lankas GR, *et al.*, *Diabetes*, 2005; 54: 2988-94, Wu J, *et al.*, *Biochem Pharmacol*, 2009; 78: 203-210, Burkey BF, *et al.*, *Diab Obes Metab*, 2008; 10: 1057-1061

る違いもなかったことから、皮膚毒性を示した部位に本薬が特異的に高濃度で分布することが毒性の原因とは考えられない。以上を踏まえると、サルの皮膚病変がこれらの酵素阻害作用に起因しているとは断定できず、その他の機序も現時点で推測できていない。

サルに皮膚病変を発現させた本薬、ビルダグリプチン及びテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物の皮膚病変に関する安全域（臨床用量における AUC との比較）は、それぞれ 1～3 倍、0.4～0.7 倍及び 14～24 倍であるが、いずれの薬剤の投与患者においても皮膚毒性は報告されていないことを踏まえると（承認申請資料：エクア錠 50 mg 及びテネリア錠 20 mg）、サルで認められた皮膚病変はヒトに外挿できる変化ではないと考える。なお、サルの皮膚病変については、添付文書に記載し注意喚起する予定である。

機構は、本薬投与により認められたサルの皮膚病変について発現機序は不明であり、安全域も狭いことを踏まえると、ヒトへの外挿性を否定することは困難と考える。しかしながら、本薬、ビルダグリプチン及びテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物を投与された患者においてサルで認められたような皮膚毒性が報告されていないことを踏まえると、既承認薬と同様にサルの皮膚病変について注意喚起した上で、本薬の臨床使用は可能と判断し、回答を了承した。

(2) 雄性ラットで認められた中枢神経毒性について

申請者は、雄性ラットで認められた中枢神経毒性について、以下のように説明している。

シアン試験（「(7) その他の毒性試験 3) 中枢神経毒性試験①シアン試験」の項を参照）において得られた結果は、雄性ラットにおけるシアン生成がアンドロゲンの調節を受ける CYP2C11 を介していることを支持すると考えられた。当該試験成績、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験においてシアン生成が認められていないこと（「4.臨床に関する資料

(ii) 臨床薬理の概要 (1) ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照)、並びに健康成人に本薬 40 mg を 2 週間経口投与した試験において血中にシアン化物は検出されず、尿中チオシアンレート排泄量の変化も認められなかったこと（「4.臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理の概要<提出された資料の概略> (2) 健康成人における薬物動態及び薬力学的作用 3) リンパ球数及びシアン化物についての検討試験」の項を参照) を踏まえると、シアンに関連した脳病変は雄性ラット特異的であり、ヒトに対する毒性学的意義はないと判断された。

機構は、申請者の説明に特段の問題はないと判断した。

(3) メトホルミン併用時の生殖発生毒性について

機構は、本薬³⁰⁾メトホルミン⁷³⁾として 0/0、5/200 及び 25/200 mg/kg/日を妊娠 6～15 日に反復経口投与したメトホルミン併用投与ラット生殖毒性試験において、25/200 mg/kg/日併用群の胎児 2 例に認められた前肢の屈曲を伴う頭蓋脊椎破裂と本薬及びメトホルミン投与との関連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。試験実施施設で 19■■～20■■年に実施された GLP 準拠のラット胚・胎児発生試験において、頭蓋脊椎破裂は報告されていなかったが、19■■～20■■

年に実施された胚・胎児発生に関する用量設定試験及び出生前及び出生後の発生に関する試験における背景データまでを含めると、4 試験で 4 例の頭蓋脊椎破裂が報告されており、各試験の発生割合は 0.3～1.2%であった。また、本薬³⁰/メトホルミン⁷³として 0/0、25/0、0/600 及び 25/600 mg/kg/日を妊娠 6～15 日に反復経口投与したメトホルミン併用投与ラット生殖毒性試験では、当該異常は発生しなかった。以上を踏まえると、25/200 mg/kg/日併用群で認められた頭蓋脊椎破裂は自然発生性であると考えられる。

機構は、メトホルミン併用投与ウサギ生殖毒性試験において、メトホルミン単独群では 1/30 例が死亡したのに対し、本薬及びメトホルミン併用群では 12/30 例に重篤な母動物毒性（死亡、瀕死、流産）が認められたことから、併用群において母動物毒性が増強された原因について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬及びメトホルミンの単独投与時に比べて、併用投与時に母動物毒性が増強した機序として薬物動態学的相互作用による曝露量の増加が考えられるが、当該試験におけるトキシコキネティクス評価では、本薬 40 mg/kg/日単独群における本薬及び BMS-510849 の AUC_{0-24 h} はそれぞれ 17400 及び 69700 ng・h/mL、メトホルミン 50 mg/kg/日単独群におけるメトホルミンの曝露量 (AUC_{0-24 h}) は 28600 ng・h/mL、本薬 40 mg/kg/日及びメトホルミン 50 mg/kg/日併用群における本薬、BMS-510849 及びメトホルミンの AUC_{0-24 h} はそれぞれ 20200、76500 及び 22000 ng・h/mL であり、相互作用は認められなかったため、現時点で機序は不明である。メトホルミンについてはヒト 2000 mg 投与時の AUC_{0-24 h} の約 1.1 倍で母動物毒性の増強が認められたが、本邦においてメトホルミンの妊婦への投与は禁忌とされていることを踏まえると、母体毒性が臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

機構は、本薬及びメトホルミン併用投与と催奇形性（頭蓋脊椎破裂の発生）との関連性及び母体毒性が増強される機序について明らかではないと考える。本邦においてメトホルミンの妊婦への投与は禁忌とされていることを踏まえると、本薬とメトホルミン併用時の催奇形性及び母体毒性が臨床問題となる可能性は低いと考えるものの、本薬とメトホルミン併用時の催奇形性及び母体毒性について添付文書における注意喚起は必要と判断した。なお、本薬単独投与によるラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では催奇形性及び母体毒性は認められていないことから、妊婦に対する本薬投与については毒性学的に問題はないと判断し、回答を了承した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験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、フィルムコーティング錠（治験用製剤及び市販予定製剤）及びカプセルが使用された。市販予定製剤の含量違い製剤間及び市販予定製剤と治験用製剤間について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（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）に従い溶出

試験が実施され、溶出挙動の類似性判定基準に適合することが確認された。

ヒト生体試料中の本薬及び主要代謝物である BMS-510849 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) 法が用いられた⁷⁵。

生物薬剤学に関する資料として、食事の影響の検討試験 (262-■■-005 試験) 及び海外臨床試験 (CV181034、CV181036 及び CV181037 試験) の成績が参考資料として提出された。

(1) 食事の影響の検討

1) 食事の影響の検討試験 (5.3.3.4-01 : 262-■■-005 試験 <20■■年■■月～■■月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 26 例) を対象に、市販予定製剤 5 mg 錠単回投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響について検討するため、非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、空腹時 (10 時間以上絶食) 又は食後 (朝食開始 30 分後) に本剤 5 mg を単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 3～14 日間とされた。

総投与例数 26 例全例が安全性解析対象集団⁷⁶とされ、このうち被験者の申し出により治験を中止した 1 例を除く 25 例が薬物動態解析対象集団⁷⁶とされた。

薬物動態について、空腹時投与群及び食後投与群における本薬未変化体の C_{max} (幾何平均値 (変動係数 %)) は 33.32 (28.4) 及び 30.79 (28.5) ng/mL、 AUC_{24h} は 94.39 (15.9) 及び 107.9 (14.6) ng·h/mL、 $t_{1/2}$ (平均値±標準偏差) は 6.63±1.24 及び 6.45±1.07 時間であった。また、BMS-510849 の C_{max} (幾何平均値 (変動係数 %)) は 52.59 (23.1) 及び 48.23 (14.7) ng/mL、 AUC_{24h} は 303.5 (15.1) 及び 296.6 (11.5) ng·h/mL、 $t_{1/2}$ (平均値±標準偏差) は 8.01±0.74 及び 7.75±0.79 時間であった。 C_{max} 、 AUC_{24h} 及び $t_{1/2}$ の幾何平均値の比 (食後/空腹時) とその両側 90 %信頼区間は、本薬未変化体で 0.92 [0.82, 1.03]、1.14 [1.11, 1.18] 及び 0.97 [0.92, 1.02]、BMS-510849 で 0.92 [0.86, 0.98]、0.98 [0.96, 1.00] 及び 0.97 [0.93, 1.00] であった。

安全性について、有害事象は 3/26 例に 3 件認められ、いずれも空腹時投与群であり、因果関係は否定された。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2) 食事の影響試験 (5.3.3.4-02 : CV181034 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 14 例) を対象に、本剤単回経口投与時の薬物動態に

⁷⁵ 血漿及び尿における本薬の定量下限は、海外開発初期の試験で 5 及び 25 ng/mL、海外の申請時までに完了した試験で 1 及び 5 ng/mL、海外の申請後に実施した試験 (血漿のみ) と国内試験では 0.1 及び 5 ng/mL であった。また、血漿及び尿における BMS-510849 の定量下限は、海外開発初期の試験で 10 及び 50 ng/mL、海外の申請時までに完了した試験で 2 及び 10 ng/mL、海外の申請後に実施した試験 (血漿のみ) と国内試験では 0.2 及び 10 ng/mL であった。海外第 III 相試験前期までの測定法において BMS-510849 の血漿及び尿中の定量は濃度を過大に測定していたことが判明し、測定法が改良された。従来の定量法と新たな定量法での BMS-510849 の曝露量を CV181037 試験の血漿検体及び CV181019 試験の尿検体を用いて検討したところ、ヒト血漿中では C_{max} 及び AUC_{24h} について約 8.7 及び 5.8 %、尿中では約 12.5 % 過大に定量されていた。この違いはわずかであり、試験の全体的な結果及び結論に影響を及ぼすものではないと申請者は考察している (CV181001、CV181002、CV181004、CV181005、CV181010、CV181017、CV181018、CV181020、CV181026、CV181028、CV181022、CV181031、CV181032、CV181033、CV181035、CV181036、CV181037 及び CV181052 試験)。

⁷⁶ 空腹時投与の安全性解析対象集団は 25 例、食後投与の薬物動態解析対象集団は 26 例

及ぼす高脂肪食の影響を検討するため、無作為化非盲検 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、空腹時（10 時間絶食後）又は高脂肪食摂取後 5 分以内に本剤 10 mg 錠を単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 2 日間とされた。

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。

本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{∞} の調整済み幾何平均値の比（食後/空腹時）とその両側 90 % 信頼区間（以下同様）は、1.08 [0.93, 1.25] 及び 1.27 [1.19, 1.36] であり、BMS-510849 は 0.82 [0.74, 0.91] 及び 0.97 [0.92, 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臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(2) バイオアベイラビリティの検討

1) 治験用製剤 5 mg 錠×2 と 10 mg 錠×1 の相対的バイオアベイラビリティ (BA) 試験 (5.3.1.2-01 : CV181036 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>参考資料)

外国人健康成人男女（目標被験者数 12 例）を対象に、本剤 5 mg 錠×2 又は 10 mg 錠×1 を単回経口投与したときの相対的 BA を検討するため、無作為化非盲検クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、10 時間以上の絶食後、本剤 5 mg 錠×2 又は 10 mg 錠×1 を単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 7 日間以上とされた。

総投与例数 12 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、本薬未変化体の C_{max} 、 AUC_{∞} 及び AUC_t の調整済み幾何平均値の比（10 mg 錠×1/5 mg 錠×2）とその両側 90 % 信頼区間はそれぞれ 1.00 [0.86, 1.17]、0.97 [0.91, 1.05] 及び 0.98 [0.91, 1.05] であった。

安全性について、有害事象は 1/12 例に 2 件（頭痛、下痢、各 1 件（10 mg 錠×1 投与時））認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。バイタルサインに臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2) 5 mg 錠と 5 mg カプセルとの相対的 BA 試験 (5.3.1.2-02 : CV181037 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、本剤 5 mg 錠及び 5 mg カプセルを単回経口投与したときの相対的 BA、薬力学的作用を検討するため、無作為化非盲検クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、10 時間以上の絶食後に本剤 5 mg 錠又は 5 mg カプセルを単回経口投与とされ、休薬期間は 4 日間とされた。

総投与例数 16 例全例が安全性解析対象集団とされ、治験中止の 1 例を除く 15 例が薬物

動態及び薬力学的⁷⁷解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤 5 mg 錠及び 5 mg カプセル投与時における本薬未変化体の C_{max} の幾何平均値の比（錠剤/カプセル）の 90 %信頼区間の上限は 1.25 を上回ったものの、AUC は同等性基準の範囲内であった。また、BMS-510849 の薬物動態も本薬未変化体と同様の結果であった。

薬力学的作用について、血漿中活性型又は総 GLP-1 濃度に剤形による明らかな違いは認められず、DPP-4 活性の阻害率はカプセルに比べて錠剤で 4.2 % (E_{max}) 及び 10.2 % (AUEC_∞) 高かった。

安全性について、有害事象は 7/16 例に 9 件（5 mg カプセル投与時：4 例 5 件、5 mg 錠投与時：3 例 4 件）認められた。副作用は 5/16 例に 6 件（5 mg カプセル投与時：3 例 4 件（浮動性めまい、頭痛、傾眠、睡眠障害、各 1 件）、5 mg 錠投与時：2 例 2 件（血便排泄、そう痒症、各 1 件））認められたが、死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による治験中止は 1 例（血便排泄（5 mg 錠投与時：第 1 期））であった。バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内第 I 相単回及び反復投与試験（262-■■■-001 試験）、最終製剤を用いた食事の影響の検討試験（262-■■■-005 試験：本報告書では「4.臨床に関する資料 (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」の項に記載）、QT/QTc 評価試験（CV181032 試験）及び日本人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（262-■■■-003 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 22 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（4.2.2.2-01、4.2.2.3-06、4.2.2.4-01、4.2.2.4-02、4.2.2.7-02、5.2.2.4-02、5.3.2.2-01、5.3.2.2-03～05、5.3.2.2-07～10）

ヒト大腸癌由来細胞 Caco-2 細胞を用いた膜透過性の検討、MDR1 発現細胞及び P 糖タンパク発現細胞膜画分、各 SLC トランスポーター (Solute carrier transporter)、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、PEPT1 及び PEPT2 の発現細胞を用いた本薬及び BMS-510849 の輸送性の検討より、本薬は P 糖タンパクの基質であること、BMS-510849 は P 糖タンパクの基質ではないこと、本薬及び BMS-510849 は SLC 等のトランスポーターの基質ではないことが推察された。

ヒト血清における本薬及び BMS-510849 の平衡透析法による非結合率はほぼ 100 %であり、限外濾過法による本薬のヒト血清中タンパク結合率は 12 %と低値であった。

ヒトにおいて検出された血漿中代謝物は動物において確認されたものとすべて同一であり、

⁷⁷ 錠剤投与 12 時間後において DPP-4 活性が外れ値を呈した 1 例は投与 12 時間時点のデータを DPP-4 活性に関する解析から除外された。

ヒト肝ミクロソーム及び CYP 発現系酵素を用いた検討から、本剤の代謝には CYP3A4 が関与していると考えられた。ヒト肝ミクロソームを用いた検討からヒト CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 に対する本薬及び BMS-510849 の阻害作用は認められないと推察され、ヒト初代培養肝細胞を用いた検討から、ヒト CYP1A2、2B6、2C9 及び 3A4 に対する誘導作用は認められないと推察された。また、ヒト肝ミクロソームを用いた検討において、シアン化物は検出されなかった。

(2) 健康成人における薬物動態及び薬力学的作用

1) 国内第 I 相単回及び反復投与試験 (5.3.3.1-01 : 262-001 試験<2011年11月~2012年11月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 : 単回投与期 : 50 例 (各用量本剤群 : 8 例、プラセボ群 : 2 例)、反復投与期 : 12 例 (本剤群 : 8 例、プラセボ群 : 4 例)) を対象に、本剤を単回及び反復投与したときの安全性、忍容性、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試験が実施された。

用法・用量は、単回投与期の投与期 I (10 日間) の 1 日目にプラセボ、本剤 1、2.5、5、10 又は 20 mg の各用量を低用量群から空腹時 (10 時間以上絶食) 単回経口投与とされた。また、投与期 II (10 日間) の 1 日目には投与期 I と同用量を朝食 30 分前に単回経口投与とされた。反復投与期にはプラセボ又は本剤 10 mg を朝食 30 分前に 1 日 1 回 7 日間経口投与された。

総投与例数は単回投与期の投与期 I : 50 例、投与期 II : 49 例、反復投与期 : 12 例であり、単回投与期の投与期 I において本剤群の 1 例が有害事象の発現 (1 mg 投与時) により治験を中止したため、薬力学及び安全性解析対象集団は投与期 I で 50 例 (薬力学的作用解析対象集団 : 49 例)、投与期 II で 49 例であり、反復投与期では 12 例であった。薬物動態解析対象集団は、各期において 39、39 及び 8 例であった。

本剤空腹時単回経口投与時の本薬未変化体及び BMS-510849 の血漿中薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、用量比例性が認められた。

表 4 本剤空腹時単回経口投与時の本薬未変化体及び BMS-510849 の血漿中薬物動態パラメータ

用量 (例数)	測定対象	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
1 mg (n=7)	本薬未変化体	4.72 (24.0)	16.99 (21.0)	6.04±2.05	0.80(0.5, 2.0)	54.77±8.86	466.7±150.0
	BMS-510849	6.57 (28.4)	46.26 (16.0)	10.82±0.70	1.50(1.0, 2.0)	—	—
2.5 mg (n=8)	本薬未変化体	9.50 (27.9)	38.80 (25.3)	6.84±0.82	0.75(0.5, 2.0)	63.53±15.30	622.0±155.7
	BMS-510849	20.37 (26.9)	139.3 (20.1)	9.38±0.77	2.00(1.0, 3.0)	—	—
5 mg (n=8)	本薬未変化体	18.43 (18.0)	74.13 (33.1)	6.47±0.98	0.80(0.5, 2.0)	67.91±15.57	634.4±174.9
	BMS-510849	42.94 (27.5)	253.3 (25.2)	8.62±1.27	1.50(0.8, 3.0)	—	—
10 mg (n=8)	本薬未変化体	53.36 (25.0)	180.6 (22.9)	5.89±1.02	0.50(0.5, 1.0)	56.23±12.87	468.9±94.01
	BMS-510849	98.37 (30.1)	581.5 (18.3)	7.01±0.62	1.50(1.0, 2.0)	—	—
20 mg (n=8)	本薬未変化体	90.96 (25.6)	265.7 (19.0)	4.87±0.95	0.55(0.5, 1.5)	75.98±14.34	526.1±106.9
	BMS-510849	212.19 (11.4)	1054 (12.8)	6.66±0.42	1.50(1.0, 1.5)	—	—

C_{max}、AUC_t : 幾何平均値 (変動係数%)、t_{1/2}、CL/F、Vz/F : 平均値±標準偏差、t_{max} : 中央値 (最小値、最大値)、— : 算出せず
 C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_t : 投与 0 時間後から最終測定可能時間までの AUC、t_{1/2} : 最終相の血漿中消失半減期、t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、CL/F : 血管外投与時の血漿全身クリアランス、Vz/F : 血管外投与時の最終相の分布容積

本剤 10 mg 反復経口投与時の本薬未変化体及び BMS-510849 の血漿中薬物動態パラメータ

は、表5のとおりであった。

表5 本剤10mg反復経口投与時の本薬未変化体及びBMS-510849の血漿中薬物動態パラメータ

測定日 (例数)	測定対象	C _{max} (ng/mL)	AUC _τ (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
投与1日目 (n=8)	本薬未変化体	68.46 (17.3)	178.6 (21.1)	0.90 (0.8, 1.0)	5.36±0.66	56.26±11.88	443.0±141.9
	BMS-510849	102.23 (26.3)	486.5 (21.9)	1.50 (1.0, 2.0)	5.37±0.49	—	—
投与5日目 (n=8)	本薬未変化体	68.43 (24.6)	180.9 (14.4)	0.80 (0.3, 1.0)	5.75±0.73	55.74±7.88	461.4±76.11
	BMS-510849	106.50 (27.1)	516.8 (20.4)	1.00 (0.8, 1.5)	6.08±0.44	—	—
投与7日目 (n=8)	本薬未変化体	63.22 (17.4)	185.3 (16.6)	0.80 (0.8, 1.0)	7.43±3.13	54.60±8.68	594.3±303.5
	BMS-510849	96.40 (23.6)	493.0 (16.6)	1.25 (1.0, 1.5)	10.13±0.75	—	—

C_{max}、AUC_τ：幾何平均値（変動係数%）、t_{max}：中央値（最小値、最大値）、t_{1/2}、CL/F、Vz/F：平均値±標準偏差、—：算出せず
C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_τ：反復投与時の投与間隔（τ）のAUC、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：最終相の血漿中消失半減期、CL/F：血管外投与時の血漿全身クリアランス、Vz/F：血管外投与時の最終相の分布容積

本薬未変化体の5及び7日目におけるAUC_τ、C_{max}、及びC_{min}の累積係数は約0.94～1.3、BMS-510849では約0.95～1.3であり、蓄積性は認められなかった。

本薬未変化体のC_{max}及びAUCの幾何平均値の比（朝食30分前/空腹時）は、本剤1～20mg群において約1～1.6、t_{1/2}では約1.1～1.6、CL/Fでは約0.8～1.0の範囲であった。BMS-510849のC_{max}及びAUCの幾何平均値の比（朝食30分前/空腹時）は約0.8～1.2、t_{1/2}は約1.0であった。

また、本剤単回投与及び反復経口投与1及び7日目の平均血中シアン化物及び血漿中チオシアネート濃度並びにチオシアネートの尿中排泄量は各群間で同程度であった。

薬力学的作用について、本剤2.5及び5mgを空腹時単回経口投与時の血漿中DPP-4阻害率、本薬未変化体及びBMS-510849濃度の投与36時間後までの推移は、表6のとおりであり、反復投与7日目の投与終了96時間後時点では初回投与前値まで回復した。血漿中活性化型GLP-1濃度には、用量反応性は認められなかったが、単回投与期及び反復投与期ともに、プラセボ群に比べて本剤群で高い傾向であった。血漿中GIP濃度は単回投与期及び反復投与期ともに、プラセボ群と本剤群で顕著な違いは認められず、血糖値の変化率は、反復投与期において、本剤群でプラセボ群よりも低い傾向であった。

表6 本剤2.5及び5mgを空腹時単回経口投与時の血漿中DPP-4阻害率、本薬未変化体及びBMS-510849濃度の投与36時間後までの推移

測定時期	2.5 mg (n=8)			5 mg (n=8)		
	血漿中 DPP-4 阻害率 (%)	本薬未変化体濃度 (nmol/L)	BMS-510849濃度 (nmol/L)	血漿中 DPP-4 阻害率 (%)	本薬未変化体濃度 (nmol/L)	BMS-510849濃度 (nmol/L)
投与前	—	0±0	0±0	—	0±0	0±0
投与後 0.5 時間	91.26±11.38	25.85±13.18	19.77±16.03	97.04±0.39	55.29±8.37	51.61±21.99
投与後 1 時間	96.35±1.126	25.44±8.65	49.76±24.34	97.65±0.26	48.86±6.82	104.4±24.44
投与後 2 時間	97.04±0.58	22.21±7.72	60.43±15.44	97.73±0.35	39.65±15.88	115.1±34.55
投与後 3 時間	96.89±0.62	14.71±3.10	52.75±11.20	97.53±0.43	30.51±15.18	99.28±30.59
投与後 6 時間	94.51±1.55	6.34±1.63	25.96±5.75	96.30±0.92	11.64±5.36	47.33±17.04
投与後 12 時間	80.76±6.13	1.83±0.48	7.87±2.03	87.51±4.47	2.97±1.10	13.02±4.06
投与後 24 時間	48.14±8.25	0.55±0.15	2.74±0.51	54.19±7.41	0.80±0.24	4.02±0.75
投与後 36 時間	22.63±8.35	0.056±0.16	1.41±0.25	31.31±2.30	0.16±0.23	1.96±0.31

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は単回投与期の投与期Iのプラセボ群において3/10例に3件、本剤群において13/40例に17件（1mg群：3/8例4件、2.5mg群：2/8例2件、5mg群：2/8例4件、10mg群：1/8例2件、20mg群：5/8例5件）、投与期IIのプラセボ群において2/10

例に3件、本剤群において14/39例に29件（1 mg群：3/7例5件、2.5 mg群：1/8例2件、5 mg群2/8例4件、10 mg群：4/8例12件、20 mg群4/8例6件）、反復投与期のプラセボ群において4/4例に14件、本剤群において5/8例に14件認められた。このうち副作用は単回投与期の投与期Iの本剤1 mg群において2/8例に3件（心室性期外収縮、心電図T波逆転、ほてり、各1件）、5 mg群において2/8例に4件（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加2件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加、リンパ球数減少、各1件）、20 mg群において1/8例に1件（下痢）、単回投与期の投与期IIのプラセボ群において1/10例に1件（下痢）、本剤2.5 mg群において1/8例に1件（下痢）、5 mg群において1/8例に2件（ALT増加、AST増加、各1件）、10 mg群において2/8例に2件（下痢、ALT増加、各1件）、20 mg群において1/8例に1件（頭痛）、反復投与期のプラセボ群において2/4例に9件（頭痛3件、口内炎、ALT増加、AST増加、体位性めまい、鼻出血、起立性低血圧、各1件）、本剤群において2/8例に5件（胸部不快感、発疹、各2件、傾眠1件）認められた。治験中止に至った有害事象は1例（心室性期外収縮1件）であった。死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。心電図及びバイタルサインに臨床問題となる変化は認められなかった。また、本試験で得られたデータを基に、血漿中本薬未変化体及びBMS-510849濃度とQTcの関係について検討されたが、QT/QTc間隔に及ぼす明らかな影響は認められなかった。

2) マスバランス試験（4.2.2.4-01、5.3.3.1-03：CV181004試験<20██年██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体内動態を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、91.5 μCiの放射能を含有する本薬¹⁴C標識体50 mg内用液を単回経口投与とされた。

総投与例数6例全例が薬物動態⁷⁸及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、BA⁷⁹は74.9%以上であった。本薬¹⁴C標識体50 mg投与1～8時間後の血漿中に認められた代謝物は、BMS-510849（M2）、M1、M3、M27、M13、M45、M46及びD1であった。本薬未変化体及びBMS-510849が8割以上を占めており、その他の代謝物はそれぞれ4%未満であった。放射能の多くは投与24時間以内にほぼ排泄され、総放射能の74.9%（本薬未変化体（平均値±標準偏差）：23.53±3.11%、BMS-510849：35.74±3.03%）が尿中に、22.05%が糞中に排泄されたことから主な排泄経路は尿中排泄であった。糞中の放射能は主として本剤の酸化代謝物と考えられ、本薬未変化体は微量（投与放射能の約0.5%）であった。

安全性について、有害事象は3/6例に4件（すべて軽度）認められ、このうち副作用は2例に3件（蕁麻疹、下痢、上腹部痛、各1件）認められた。死亡例、重篤な有害事象及び治

⁷⁸ 6例中1例に尿検体採取不備があったため、尿中の薬物動態パラメータは5例で集計された。

⁷⁹ 総放射能の尿中回収率に基づくBA

験中止に至った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ついて臨床的に問題となる変化は認められなかった。

3) リンパ球数及びシアン化物についての検討試験 (5.3.4.1-02 : CV181031 試験<20██年██月~██月>参考資料)

外国人健康成人 (目標被験者数 48 例) を対象に、本剤を単回及び反復経口投与したときのリンパ球数へ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試験が実施された。

用法・用量は、第 1 群において、1 日目にプラセボ、2 日目に本剤 40 mg を単回経口投与後、3~9 日目にプラセボを 1 日 1 回、10~23 日目に本剤 40 mg を 1 日 1 回経口投与とされた。第 2 群において、1 日目にプラセボを単回経口投与後、2~15 日目に本剤 40 mg を 1 日 1 回、16~22 日目にプラセボを 1 日 1 回経口投与、23 日目に本剤 40 mg を単回経口投与とされた。第 3 群において、投与 1 日目にプラセボを単回経口投与後、2~15 日目に本剤 10 mg を 1 日 1 回、16~22 日目にプラセボを 1 日 1 回経口投与、23 日目に本剤 10 mg を単回経口投与とされた。第 4 群においては 1~23 日目にプラセボを 1 日 1 回経口投与とされた。

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、いずれの被験者においても血中にシアン化物は検出されなかった (定量下限 : 0.1 µg/mL)。また、チオシアネートの尿中排泄量は、本剤投与前後で変化は認められなかった。

安全性について、有害事象は第 1 群において 3/12 例に 11 件、第 2 群において 2/12 例に 2 件、第 3 群において 3/12 例に 6 件、第 4 群において 1/12 例に 1 件認められ、このうち副作用は第 1 群で 2/12 例に 7 件 (腹痛、下腹部痛、食欲不振、側腹部痛、体位性めまい、味覚異常、性器発疹、各 1 件)、第 2 群において 2/12 例に 2 件 (耳不快感、腹痛、各 1 件)、第 3 群において 3/12 例に 6 件 (頭痛 2 件、眼そう痒症、強膜充血、便秘、咳嗽、各 1 件)、第 4 群において 1/12 例に 1 件 (アフタ性口内炎) 認められた。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

リンパ球数の変化率 (以下、「ALC」)⁸⁰ (投与 2、10、15 及び 23 日目) は、ほとんどの時点で両側 95 %信頼区間の上限が 0 を下回っており、本剤投与によるリンパ球数減少が示唆された。また、第 2 群の 5 例において投与 23 日目の投与 24 時間後の ALC (平均値±標準偏差) が $-40\pm 10\%$ と、同群の他の 7 例に比べて大きく低下していたため、フローサイトメトリーを用いた検討がなされたが、反応例と非反応例⁸¹で明らかな違いは認められなかった。これらの結果から、リンパ球数減少の機序は不明であるものの、本剤の 10 又は 40 mg の単回及び 1 日 1 回の反復経口投与は安全であり、忍容性も良好であると申請者は考察している。

⁸⁰ ALC (%) は次式で算出された。Day X の%ALC = (Day X の最低 ALC 値/Day 1 の同時間における ALC 値-1) × 100 % (X=2,10,15 及び 23)。Day Y の%ALC = (Day Y の最低 ALC 値/Day 1 の 0 時間における ALC 値-1) × 100 % (Y=4,5,9,11,12,13,17,18,19,25,26 及び 27)。CV181022 試験では、Day 9 の%ALC = (Day 9 の最低 ALC 値/Day 8 の同時間の ALC 値-1) × 100 %。

⁸¹ 第 2 群のうち、リンパ球数の変化率が大きかった 5 例を反応例 (ALC: $-40\pm 10\%$)、小さかった 7 例を非反応例 (ALC: $-9\pm 13\%$) としている。

(3) 患者における薬物動態及び薬力学的作用

1) 臨床薬理試験 (5.3.4.2-01 : 262-003 試験<20 年 月 月>)

日本人 2 型糖尿病患者 (目標被験者数 20 例) を対象に、本剤反復投与時の薬物動態及び薬力学的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、本剤 5 mg を 1 日 1 回朝食前に 14 日間経口投与とされた。

総投与例数 20 例全例が薬物動態、薬力学的作用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 5 mg 反復経口投与時の本薬未変化体及び BMS-510849 の血漿中薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。

表 7 本剤 5 mg 反復経口投与時の本薬未変化体及び BMS-510849 の血漿中薬物動態パラメータ

測定日	測定対象	C _{max} (ng/mL)	AUC _τ (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
投与 1 日目	本薬未変化体	48.53 (24.7)	120.8 (28.2)	0.80 (0.5, 1.0)	7.04±1.20	41.77±12.79	429.0±157.6
	BMS-510849	48.09 (30.3)	258.9 (21.3)	1.00 (0.8, 2.0)	7.03±0.73	—	—
投与 14 日目	本薬未変化体	46.17 (26.5)	132.0 (24.4)	0.80 (0.5, 1.0)	7.28±1.69	39.26±11.73	417.2±163.3
	BMS-510849	48.23 (24.0)	289.0 (21.8)	1.50 (0.8, 2.0)	7.08±0.71	—	—

C_{max}、AUC_τ : 幾何平均値 (変動係数%)、t_{max} : 中央値 (最小値, 最大値)、t_{1/2}、CL/F、Vz/F : 算術平均値±標準偏差、— : 算出せず、n=20

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_τ : 反復投与時の投与間隔 (τ) の AUC、t_{1/2} : 最終相の血漿中消失半減期、t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、CL/F : 血管外投与時の血漿全身クリアランス、Vz/F : 血管外投与時の最終相の分布容積

本薬未変化体及び BMS-510849 の C_{max}、C_{min} 及び AUC_τ の累積係数は 0.99~1.22 であり、蓄積性は認められなかった。

薬力学的作用について、血糖値の AUC_τ (平均値±標準偏差) は投与 14 日目で 3627±584.6 mg·h/dL、投与開始前日からの変化量は-529.5±358.1 mg·h/dL であった。DPP-4 阻害率 (平均値±標準偏差) は 1 日目及び 14 日目の投与 1 時間後でそれぞれ 97.21±0.41 及び 97.30±0.53 % であり、90 % 以上の低下が認められた。投与 24 時間後においてもそれぞれ 59.17±7.81 及び 67.65±8.19 % であり、概ね 60 % 以上の低下が認められた。血漿中活性型 GLP-1 濃度及び血中 C ペプチド濃度は 14 日目において高値 (C_{max} の変化量 (平均値±標準偏差) は血漿中活性型 GLP-1 で朝食後 5.105±2.586 及び夕食後 4.130±2.116 pmol/L、血中 C ペプチドで朝食後 0.97±0.98 及び夕食後 0.43±0.51 ng/mL) であった。血中インスリンは投与前後で大きな違いは認められず、血中グルカゴン濃度はばらつきが大きく投与前後で明確な違いは認められなかった。

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臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2) 反復経口投与試験 (5.3.3.2-01 : CV181002 試験<20 年 月 月>参考資料)

外国人 2 型糖尿病患者 (目標被験者数 : 各用量群 8 例 (本剤 6 例、プラセボ 2 例)) を対象に、本剤反復経口投与時の安全性及び忍容性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

用法・用量はプラセボ、本剤⁸²2.5、5、15、30 又は 50 mg を 1 日 1 回朝食（標準食）約 5 分後投与（14 日間）とされた。

総投与症例 40 例全例が安全性及び薬力学的作用解析対象、本剤の投与を受けた 30 例が薬物動態解析対象⁸³とされた。

薬物動態について、本剤反復経口投与時の本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_t は 5～50 mg の範囲で概ね用量に比例した上昇が認められた。また、投与 1 日目に対する投与 7 及び 14 日目の AUC_t の累積係数は全用量において 0.97～1.10 の範囲であり、蓄積性は認められなかった。同様に、BMS-510849 の C_{max} 及び AUC_t は 5～30 mg においては概ね用量比例性が認められたが、50 mg においては用量比を超える上昇が認められた。 AUC_t の累積係数は全用量において 0.98～1.24 であり蓄積性は認められなかった。

薬力学的作用について、投与 14 日目の血漿中 DPP-4 阻害率は本剤投与後 1.5～6 時間で最大（84～94%）であり、用量に伴い阻害率も上昇した。投与 14 日目の血漿中活性型 GLP-1 濃度は用量に伴った上昇は認められなかったが、2.5～30 mg において 6 時間後で最大（17.6～22.8 pmol/L）となった。血糖値、血清インスリン、HOMA、血清脂質、血清 C ペプチド濃度において、用量及び時間に伴った変化は認められなかった。

安全性について、有害事象は 2.5 mg 群の 2/6 例に 2 件、5 mg 群の 1/6 例に 1 件、15 mg 群の 1/6 例に 1 件認められたが、すべて軽度であり、いずれも因果関係は否定された。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った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ついて臨床的に問題となる変化は認められなかった。

3) 国内第 II/III 相試験（単独療法）（5.3.5.1-02：262- -001 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試験が実施された（試験デザイン、有効性及び安全性については「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<提出された資料の概略> (3) 第 II/III 相試験」の項を参照）。

薬物動態について、本剤 2.5 又は 5 mg 投与時の本薬未変化体及び BMS-510849 の AUC は、表 8 のとおりであった。

⁸² 治験薬投与は 5 mg から開始された。当初の計画では 4 用量群（5、15、30、50 mg）を計画していたが、CV181001 試験の薬力学結果に基づき、低用量（1 及び 2.5 mg）が追加された。しかし、先に実施した 5 mg の薬力学結果から、治験依頼者の裁量で 1 mg の投与は行われなかった。

⁸³ プラセボ群の 2 例の被験者に実薬が投与された疑いがあり、この 2 例は薬物動態及び薬力学的作用解析対象から除外され、以後のデータについては安全性解析対象から除外された。5 mg 群の 1 例は 1 日目に、50 mg の 2 例は 14 日目に血漿中に本薬未変化体が検出されなかったため、それぞれ 1 日目と 14 日目の薬物動態及び薬力学的作用解析対象からは除外された。

表8 本剤 2.5 又は 5 mg 投与 12 週及び 24 週における血漿中本薬未変化体及び BMS-510849 の AUC

	2.5 mg		5 mg	
	投与 12 週 (n=85)	投与 24 週 (n=79)	投与 12 週 (n=91)	投与 24 週 (n=86)
本薬未変化体 AUC (ng·min/mL)	2633.7±695.7	2449.9±603.7	5522.8±1593.4	5058.2±1403.2
BMS-510849 AUC (ng·min/mL)	4060.8±1225.0	4355.0±1301.1	7875.8±2783.0	8008.9±3010.7

平均値±標準偏差、AUC：食事負荷開始 30 分前から食事負荷開始後 180 分までの AUC

薬力学的作用について、本剤 2.5 又は 5 mg 投与時の血漿中 DPP-4 活性 AUC は、表 9 のとおりであった。

表9 本剤 2.5 又は 5 mg 投与 12 週及び 24 週における血漿中 DPP-4 活性 AUC

	2.5 mg			5 mg		
	ベースライン (n=92)	投与 12 週 (n=85)	投与 24 週 (n=79)	ベースライン (n=96)	投与 12 週 (n=91)	投与 24 週 (n=86)
DPP-4 活性 AUC (nmol/min ² /mL)	1846.41±328.58	155.07±62.06	183.81±88.23	1873.01±382.93	123.90±58.03	139.19±67.94

平均値±標準偏差、AUC：食事負荷開始 30 分前から食事負荷開始後 180 分までの AUC

4) 母集団薬物動態解析 (5.3.3.5-01~02：262-001、262-003、CV181001、CV181002、CV181011、CV181018 及び CV181037 試験)

国内第 II/III 相試験 (262-001 試験) 及び臨床薬理試験 (262-003 試験) より得られた 190 例、1240 点の血漿中本薬未変化体及び BMS-510849 濃度データを用いて 2-コンパートメントモデルを基本モデルとし、非線形混合効果モデル法 (ソフトウェア：NONMEM Version VI) を用いて母集団薬物動態解析が実施された。本薬未変化体及び BMS-510849 の見かけのクリアランス (CL/F 及び CLM/F_m) に対する共変量として、年齢、体重、体表面積 (BSA)、eGFR、性別及び eGFR 低値/非低値、見かけの分布容積 (V_d/F 及び VM/F_m) に対する共変量として、年齢、体重、BSA、血清アルブミン値、性別が検討された。本薬未変化体について、V_d/F に対する共変量として体重、性別及び年齢を、BMS-510849 について、CLM/F_m に対する共変量として eGFR 及び体重を組み込んだモデルが最終モデルとされた。

海外臨床薬理試験 4 試験 (CV181001⁸⁴、CV181002、CV181018 及び CV181037 試験) 並びに海外第 III 相単独療法試験 (CV181011 試験⁸⁵) の 5 試験から得られた 126 例、4927 点の血漿中本薬未変化体及び BMS-510849 濃度データを用い同様に共変量の検討を行い、本薬未変化体について、KA (吸収速度定数) に対し摂食状況、CL/F に対しクレアチニンクリアランス (CL_{cr})、V_d/F に対し BSA が、BMS-510849 について CLM/F に対し CL_{cr}、体重及び人種が、V_{2M}/F に対し体重が共変量として同定された。最終モデルの結果より、被験者の違い (健康成人と 2 型糖尿病患者) の共変量は検出されなかった。最終モデルを用いたシミュレーションの結果から、腎機能低下患者では AUC が約 2 倍に上昇することが示唆され、腎機能低下患者では用量調節が推奨される結果であると考えられた。

⁸⁴ 健康成人を対象に、本剤 1.0、2.5、5、10、20、30、50、75、100 mg 又はプラセボを単回経口投与した無作為化二重盲検プラセボ対照試験

⁸⁵ 薬物治療を受けていない血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 2.5、5、10 mg/日又はプラセボを 24 週間経口投与した無作為化二重盲検プラセボ対照試験

(4) 内因性要因の検討

1) 年齢及び性別の影響試験 (5.3.3.3-01 : CV181018 試験<20 年 月～ 月>参考資料)

外国人健康成人 (男女各 28 例) を対象に、本剤単回経口投与時の薬物動態に及ぼす年齢及び性別の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、若年 (18 歳以上 40 歳以下) 及び高齢 (65 歳以上) の男女に本剤 10 mg を絶食下に単回経口投与とされた。

総投与例数 56 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、本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比 (女性/男性) とその両側 90%信頼区間は、1.14 [1.01, 1.28] 及び 1.15 [1.05, 1.27]、BMS-510849 では 1.25 [1.10, 1.42] 及び 1.24 [1.12, 1.38] であった。本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比 (高齢/若年) とその両側 90%信頼区間は、1.23 [1.09, 1.38] 及び 1.59 [1.45, 1.75]、BMS-510849 では 0.93 [0.82, 1.05] 及び 1.35 [1.22, 1.51] であった。

安全性について、有害事象は 3/56 例に 5 件認められたが、すべて軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。臨床検査値異常が 14/56 例に 18 件認められたが、有害事象とは判断されなかった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2) 腎機能障害者における薬物動態試験 (5.3.3.3-02 : CV181019 試験<20 年 月～20 年 月>参考資料)

外国人成人男女を対象に、腎機能低下が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、血液透析患者を除く全被験者に絶食下で本剤 10 mg を単回経口投与、血液透析患者には透析実施 2 時間前に本剤 10 mg を単回経口投与とされた。

総投与例数 40 例 (腎機能正常者 ($CL_{Cr}^{86} > 80$ mL/min)、軽度腎機能障害者 ($50 < CL_{Cr} \leq 80$ mL/min)、中等度腎機能障害者 ($30 \leq CL_{Cr} \leq 50$ mL/min)、重度腎機能障害者 ($CL_{Cr} < 30$ mL/min かつ透析未導入)、血液透析患者、各 8 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、腎機能別の本薬未変化体及び BMS-510849 の血漿中薬物動態パラメータは、表 10 のとおりであった。

⁸⁶ Cockcroft-Gault の式より推定されたクレアチニンクリアランス

表 10 腎機能別の本薬未変化体及び BMS-510849 の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	測定対象	正常 (n=8)	軽度 (n=8)	中等度 (n=8)	重度 (n=7) a)	血液透析 (n=8)
C _{max} (ng/mL)	本薬未変化体	54 (25)	75 (26)	58 (36)	72 (38)	46 (35)
	BMS-510849	92 (32)	129 (26)	135 (35)	131 (34)	125 (37)
AUC _∞ (ng·h/mL)	本薬未変化体	215 (25)	249 (36)	303 (35)	434 (40)	170 (37)
	BMS-510849	569 (18)	950 (30)	1660 (50)	2574 (26)	2330 (30)
AUC _t (ng·h/mL)	本薬未変化体	208 (26)	240 (36)	292 (35)	423 (41)	160 (40)
	BMS-510849	555 (18)	929 (30)	1617 (51)	2508 (27)	2257 (30)
t _{max} (h)	本薬未変化体	0.63 (0.50, 1.50)	0.88 (0.25, 1.50)	1.50 (0.50, 5.00)	1.00 (0.50, 1.00)	0.88 (0.50, 3.00)
	BMS-510849	1.25 (0.92, 2.00)	1.75 (1.00, 8.00)	4.00 (2.00, 8.28)	5.00 (2.00, 8.00)	2.63 (2.00, 4.00)
t _{1/2} (h)	本薬未変化体	3.09±0.65	3.50±1.62	4.02±1.23	4.41±1.14	3.39±0.21
	BMS-510849	3.85±0.56	5.83±2.72	8.55±2.44	9.88±1.28	12.51±1.84
CL/F (mL/min)	本薬未変化体	796±191	705±230	572±165	414±176	1039±358
	BMS-510849	—	—	—	—	—
fe _{72h} 又は DR (%)	本薬未変化体	20±4	20±6	12±9	7±4	4±1
	BMS-510849	27±7	29±4	25±6	19±5	19±4
CL _r (mL/min)	本薬未変化体	153±23	131±37	61±28	25±9	—
	BMS-510849	76±11	52±17	28±13	12±3	—
CL _D (mL/min)	本薬未変化体	—	—	—	—	91±35
	BMS-510849	—	—	—	—	89±21

C_{max}、AUC_∞、AUC_t：幾何平均値（変動係数%）、t_{max}：中央値（最小値、最大値）、t_{1/2}、CL/F、fe_{72h}、DR、CL_r、CL_D：平均値±標準偏差、—：算出せず

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_∞：投与後 0 時間から無限大時間までの AUC、AUC_t：投与後 0 時間から最終測定可能時間までの AUC、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：最終相の血漿中消失半減期、CL/F：血管外投与時の血漿全身クリアランス、fe_{72h}：血液透析を行っていない被験者の投与後 72 時間までの投与量に対する累積尿中排泄率、DR：血液透析実施中の被験者での透析中への除去率、CL_r：腎クリアランス、CL_D：血液透析クリアランス

a) ニフェジピン（CYP3A 阻害剤）服用症例 1 例を解析から除外。

安全性について、有害事象は 7/40 例に 7 件認められ、そのうち、副作用は 3/40 例に 3 件（頭痛 2 件（血液透析）及び消化不良 1 件（中等度））認められた。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査において 29 件の異常値が認められたが、大部分は腎機能障害患者における異常値であり、有害事象と判断されなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変化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（5.3.3.3-03：CV181020 試験<20 年 月～20 年 月>参考資料）

外国人成人男女を対象に、肝機能低下が本剤の薬物動態に及ぼす影響について検討するため、非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、健康成人及び肝機能障害者（Child-Pugh スコアによる肝機能障害の分類：スコア 5～6（軽度）、スコア 7～9（中等度）、スコア 10～15（重度））に本剤 10 mg を 10 時間以上の絶食下に単回経口投与とされた。

総投与例数 36 例（健康成人 18 例、軽度、中等度及び重度肝機能障害者、各 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、肝機能別の本薬未変化体及び BMS-510849 の血漿中薬物動態パラメータは、表 11 のとおりであった。

表 11 肝機能別の本薬未変化体及び BMS-510849 の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	測定対象	健康成人と軽度肝機能障害者の比較			健康成人と中等度肝機能障害者の比較			健康成人と重度肝機能障害者の比較		
		健康成人 (n=6)	軽度肝機能障害者 (n=6)	幾何平均値の比 [90%CI]	健康成人 (n=6)	中等度肝機能障害者 (n=6)	幾何平均値の比 [90%CI]	健康成人 (n=6)	重度肝機能障害者 (n=6)	幾何平均値の比 [90%CI]
C _{max} (ng/mL)	本薬未変化体	56.14 (35)	60.4 (17)	1.08 [0.76, 1.52]	75.9 (33)	77.1 (40)	1.02 [0.72, 1.43]	53.5 (43)	50.4 (32)	0.94 [0.67, 1.33]
	BMS-510849	103.4 (28)	84.7 (31)	0.82 [0.67, 1.00]	111.6 (23)	94.1 (31)	0.84 [0.69, 1.03]	86.2 (33)	35.3 (23)	0.41 [0.34, 0.50]
AUC _∞ (ng·h/mL)	本薬未変化体	197 (18)	216 (26)	1.10 [0.83, 1.45]	207 (23)	286 (53)	1.38 [1.04, 1.83]	191 (21)	338 (48)	1.77 [1.33, 2.34]
	BMS-510849	602 (11)	472 (29)	0.78 [0.61, 1.01]	540 (27)	500 (42)	0.93 [0.72, 1.19]	500 (28)	335 (69)	0.67 [0.52, 0.86]
AUC _t (ng·h/mL)	本薬未変化体	192 (18)	210 (26)	1.10 [0.83, 1.45]	201 (23)	278 (53)	1.38 [1.05, 1.82]	186 (22)	319 (46)	1.72 [1.30, 2.27]
	BMS-510849	578 (12)	459 (29)	0.79 [0.61, 1.03]	522 (28)	482 (43)	0.92 [0.71, 1.20]	484 (28)	310 (71)	0.64 [0.50, 0.83]
t _{max} (h)	本薬未変化体	1.00 (0.50, 1.00)	1.00 (0.50, 1.50)	—	0.50 (0.25, 2.50)	1.00 (0.50, 2.00)	—	0.50 (0.50, 2.00)	0.75 (0.25, 2.00)	—
	BMS-510849	1.50 (1.50, 3.00)	1.50 (1.00, 3.00)	—	1.00 (1.00, 2.50)	1.75 (1.00, 2.00)	—	1.50 (1.00, 2.50)	2.25 (1.00, 3.00)	—
t _{1/2} (h)	本薬未変化体	2.77 ±0.33	2.74 ±0.27	—	2.82 ±0.61	3.54 ±1.14	—	3.10 ±0.62	7.27 ±3.76	—
	BMS-510849	4.17 ±1.34	3.52 ±0.57	—	3.53 ±0.90	4.03 ±1.13	—	3.53 ±0.48	5.71 ±2.58	—

C_{max}、AUC_∞、AUC_t：幾何平均値（変動係数%）、t_{max}：中央値（最小値,最大値）、t_{1/2}：平均値±標準偏差、—：算出せず
 CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_∞：投与後 0 時間から無限大時間までの AUC、AUC_t：投与後 0 時間から最終測定可能時間までの AUC、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：最終相の血漿中消失半減期

安全性について、有害事象は 6/36 例に 10 件認められ、副作用は軽度肝機能障害者の 1/18 例に 1 件（下痢）、健康成人の 1/18 例に 1 件（筋痛）認められ、いずれも軽度であった。死亡例は 3 例認められ、2 例は本剤投与前に死亡が確認され、残りの 1 例（重度肝機能障害者）は本剤投与 40 日後に多臓器肝腎不全により死亡が確認された⁸⁷。いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 4/36 例に 7 件認められ、このうち 6 件は上述の死亡 3 例であり、残りの 1 件は治験薬投与前に発現した臍帯ヘルニアであった。治験中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査において 10 種の検査項目で異常値（11 例）が認められたが、いずれも有害事象とは判断されなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(5) 薬物相互作用試験

1) ケトコナゾールとの薬物相互作用及びリンパ球数への影響について（5.3.3.4-03、

⁸⁷ 本症例は本剤投与 14 日後に重篤な細菌性腹膜炎を発症しており、バンコマイシンにより処置され 7 日後に回復したが、血液検査においては、リンパ球数及び血小板数の低値が認められていた。

5.3.4.1-01 : CV181005 試験<20■■年■■月～■■月>、CV181022 試験<20■■年■■月>参考資料)

外国人健康成人男女（目標症例数 16 例）を対象に、本剤とケトコナゾール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（CV181005 試験）。

用法・用量は、1 日目に本剤 100 mg を絶食下で単回経口投与⁸⁸（投与後 4 時間絶食）、48 時間の休薬後にケトコナゾール 1 回 200 mg を 1 日 2 回 6 日間経口投与、9 日目に本剤 100 mg を単回及びケトコナゾール 1 回 200 mg を 2 回経口投与⁸⁸とされ、10～11 日目にケトコナゾール 1 回 200 mg を 2 回経口投与とされた。

総投与例数 16 例全例が安全性解析対象集団とされ、有害事象により治験を中止した 1 例を除く 15 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬未変化体の C_{max} 、 AUC_{∞} 及び AUC_t の幾何平均値の比（併用投与/本剤単回投与）は 1.62～2.48 であり、BMS-510849 では 0.05～0.12 であった。ケトコナゾールの C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比（併用投与/ケトコナゾール単回投与）はいずれも 0.8 程度であった。

安全性について、有害事象は 12/16 例に 54 件認められ、副作用は本剤単独投与時に 1/16 例に 1 件、ケトコナゾール単独投与時に 11/16 例に 24 件、併用投与時⁸⁹に 7/15 例に 34 件認められた。死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。治験中止に至った有害事象は 1 例（トランスアミナーゼ上昇）に認められた。投与 10 日目の 14/15 例に一過性のリンパ球数の減少、5/15 例に一過性の発熱、悪寒及びリンパ球減少症が認められたが、これらの臨床検査異常及び事象は治験終了の退院時までには回復した。

CV181005 試験及び CV181017⁹⁰試験において、リンパ球数減少の症例が高頻度で認められたため、外国人健康成人男女（目標被験者数 36 例）を対象に、本剤単独及び本剤とケトコナゾール併用投与時のリンパ球数への影響についての検討を目的とした無作為化非盲検試験が実施された（CV181022 試験）。

用法・用量は、第 1 群は 1 日目及び 9 日目に本剤 5 mg を単回経口投与、第 2 群は 1 日目及び 9 日目に本剤 20 mg を単回経口投与、第 3 群は 1 日目に本剤 20 mg を単回経口投与、3～8 日目にケトコナゾール 1 回 200 mg を 1 日 2 回経口投与、9 日目に本剤 20 mg を単回及びケトコナゾール 1 回 200 mg を 2 回経口投与とされ、10～11 日目にケトコナゾール 1 回 200 mg を 1 日 2 回経口投与とされた。

総投与例数 36 例全例が安全性解析対象集団とされ、有害事象により治験を中止した 3 例を除く 33 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬未変化体の C_{max} 、 AUC_{∞} 及び AUC_t の幾何平均値の比（併用投与/本剤単回投与）とその両側 90 %信頼区間は 2.44 [2.03, 2.93]、3.67 [3.30, 4.08] 及び 3.79 [3.39,

⁸⁸ 10 時間の絶食後に本剤単独投与又はケトコナゾールが併用投与とされた。

⁸⁹ 投与 9 日目（本剤及びケトコナゾール投与時）と投与 10～11 日目（ケトコナゾール投与時）を合わせた例数

⁹⁰ メトホルミンとの相互作用試験。用法・用量は、I、II、III 期のいずれかに、本剤 100 mg 単回経口投与、メトホルミン 1000 mg 単回経口投与又は本剤 100 mg とメトホルミン 1000 mg が併用でそれぞれ単回経口投与とされた。

4.24] であり、BMS-510849 の薬物動態パラメータは CV181005 試験と同様に併用によって著しい減少が認められた。

安全性について、有害事象は 21/36 例に 46 件認められ、このうち副作用は本剤 5 mg 投与時（1 日目）の 3/12 例に 9 件（口内乾燥、鼓腸、単純ヘルペス、ALT 増加、AST 増加、肩痛、浮動性めまい、鼻閉、咽喉頭疼痛、各 1 件）、本剤 20 mg 投与時（1 日目）の 2/24 例に 2 件（ALT 増加、頸部痛、各 1 件）、ケトコナゾール 200 mg 投与時（3～8 日目）の 4/12 例に 8 件（発疹 2 件、背部痛、鼻閉、咽喉頭疼痛、湿性咳嗽、そう痒症、全身性そう痒症、各 1 件）、本剤 5 mg 投与時（9 日目）の 3/11 例に 5 件（浮動性めまい 2 件、上腹部痛、悪心、頭痛、各 1 件）、本剤 20 mg 投与時（9 日目）の 3/11 例に 6 件（そう痒症、発疹、各 2 件、胸壁痛、皮膚乾燥、各 1 件）、併用投与時（9 日目）の 3/11 例に 6 件（口内乾燥、異常感、各 2 件、疼痛、傾眠、各 1 件）、ケトコナゾール投与時（10～11 日目）の 2/11 例に 7 件（悪心 2 件、疼痛、体温上昇、咳嗽、紅斑、皮膚疼痛、各 1 件）認められた。死亡例、重篤な有害事象は認められなかったが、有害事象により 3 例（ALT 増加、ALT 及び AST 増加、発疹及び全身そう痒症、各 1 例）が治験を中止した。

リンパ球数変化率⁸⁰の点推定値及びその両側 90 %信頼区間の下限は第 1 群及び第 2 群の 9 日目において-30 %を上回っていたが、第 3 群においては-30 %を下回っていた。本剤の断続的な投与の場合にのみ、リンパ球数減少又はインフルエンザ様症状がみられたが、この機序は未だ不明であると申請者は説明している。

2) その他の薬物相互作用試験 (5.3.4.1-01、5.3.3.4-04～07、5.3.3.4-09、5.3.3.4-12 : CV181017、CV181026、CV181028、CV181033、CV181052、CV181067 試験<20 年 月～ 月、20 年 月～ 月、20 年 月～ 月、20 年 月～ 月、20 年 月～ 月、20 年 月～ 月>参考資料)

外国人健康成人（CV181067 試験のみ外国人健康成人女性）を対象に、薬物相互作用試験が実施された。それらの結果は、表 12 のとおりであった。

表 12 各薬物相互作用試験の結果

試験番号	本剤	併用薬	測定対象 (例数)	併用薬投与時と非投与時の本剤又は併用薬の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比とその両側 90% 信頼区間	
				C _{max}	AUC _∞
CV181017	100 mg/回	メトホルミン ^{a)} 1000 mg/回	メトホルミン (n=16)	1.09 [1.01, 1.19]	1.20 [1.16, 1.24]
			本薬未変化体 (n=16)	0.79 [0.71, 0.87]	0.98 [0.93, 1.04]
CV181026	10 mg/回	グリブライド ^{b)} 5 mg/回	グリブライド (n=30)	1.16 [1.06, 1.28]	1.06 [1.00, 1.13]
			本薬未変化体 (n=30)	1.08 [1.02, 1.14]	0.98 [0.95, 1.01]
CV181028	10 mg/回	ピオグリタゾン ^{c)} 45 mg/回	ピオグリタゾン (n=28)	1.14 [1.03, 1.27]	1.08 ^{g)} [0.99, 1.17]
			本薬未変化体 ^{d)} (n=28)	1.20 [1.04, 1.38]	1.18 ^{g)} [1.05, 1.33]
CV181033	10 mg/回	シンバスタチン 40 mg/回	シンバスタチン (n=23)	0.88 [0.74, 1.06]	1.04 [0.94, 1.15]
			シンバスタチン酸 (n=23)	1.00 [0.89, 1.13]	1.16 ^{g)} [1.04, 1.29]
			本薬未変化体 (n=23)	1.21 [1.11, 1.31]	1.12 ^{g)} [1.09, 1.15]
			BMS-510849 (n=23)	1.08 [1.02, 1.14]	1.02 ^{g)} [0.99, 1.05]
CV181052	10 mg/回	ジゴキシン 0.25 mg/回	ジゴキシン (n=14)	1.09 [1.00, 1.19]	1.06 ^{g)} [1.02, 1.11]
			本薬未変化体 (n=14)	0.99 [0.87, 1.12]	1.05 ^{h)} [0.99, 1.11]
			BMS-510849 (n=14)	1.02 [0.91, 1.14]	1.06 [1.01, 1.12]
CV181053	10 mg/回	ジルチアゼム ^{d)} 360 mg/回	ジルチアゼム (n=12)	1.161 [0.985, 1.368]	1.102 ^{g)} [0.973, 1.249]
			本薬未変化体 (n=12)	1.631 [1.400, 1.899]	2.094 [1.967, 2.229]
			BMS-510849 (n=12)	0.565 [0.498, 0.642]	0.657 [0.610, 0.708]
CV181059	5 mg/回	リファンピシン ^{e)} 600 mg/回	本薬未変化体 (n=13)	0.47 [0.38, 0.57]	0.24 [0.21, 0.27]
			BMS-510849 (n=13)	1.39 [1.23, 1.56]	1.03 [0.97, 1.09]
CV181067	5 mg/回	Ortho-Cyclen [®] (Norgestimate (NGM)、エチニル エストラジオール (EE) を含有) ⁱ⁾	エチニルエストラジ オール (n=15)	0.982 [0.840, 1.148]	1.069 ^{g)} [0.977, 1.169]
			ノルゲストロミン (n=15)	1.090 [1.012, 1.175]	1.098 ^{g)} [1.002, 1.203]
			ノルゲストレル (n=15)	1.165 [0.922, 1.472]	1.127 [0.980, 1.296]

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_∞ : 投与後 0 時間から無限大時間までの AUC

a) メトホルミン塩酸塩としての量。臨床検査において、リンパ球数減少が 2 例（本剤単独投与後 1 例、メトホルミン併用後 1 例）認められたが、規定外検査時の事象であったことから有害事象とは判断されなかった。

b) 国内の一般名 (JAN) はグリベンクラミド。

c) ピオグリタゾン塩酸塩としての量。

d) ジルチアゼム塩酸塩としての量。

e) DPP-4 阻害率の AUEC_{24 h} (平均値±標準偏差) は本剤単独投与時で 1711.61±71.82 %阻害・h、併用投与時では 1603.97±111.20 %阻害・h と本剤単独投与時に比べて低下が認められた。

f) 本剤単独投与時の血漿中濃度が併用投与時に比べて著しく低値であった 1 例を除いた場合 (n=27) の C_{max} 及び AUC_∞ の幾何平均値の比とその両側 90% 信頼区間は、1.11 [1.03, 1.20] 及び 1.11 [1.06, 1.16] であった。

g) AUC_τ : 反復投与時の投与間隔 (τ) の AUC

h) AUC の比較は本剤単独投与時の AUC_∞ と本剤+ジゴキシン 7 日間併用投与時の AUC_τ を用いた。

i) NGM 250 μg/回及び EE 35 μg/回を含有する。NGM は投与後、ノルゲストロミン及びノルゲストレルに代謝される。

(6) 薬力学試験

QT/QTc 評価試験 (5.3.4.1-03 : CV181032 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人健康成人男女 (目標被験者数 40 例) を対象に、本剤投与時の QTc 間隔に及ぼす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クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、7 日間毎の各期において、プラセボ投与期、本剤 10 及び 40 mg 投与期ではそれぞれプラセボ、本剤 10 及び 40 mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与、モキシフロキサシン投与期 (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、各期の休薬期間は 2 日間以上とされた。

総投与例数 40 例全例が安全性解析対象集団、36 例が薬物動態解析対象集団⁹¹、及び 37 例が心電図解析対象集団⁹²とされた。

薬物動態について、本剤 10 mg 投与時の本薬未変化体及び BMS-510849 の t_{max} (中央値 (最小値, 最大値)、以下同様) は 0.75 (0.50, 3.00) 及び 1.50 (1.00, 3.00) 時間、 C_{max} (幾何平均値 (変動係数%)、以下同様) は 49 (35) 及び 118 (24) ng/mL であり、本剤 40 mg 投与時の本薬未変化体及び BMS-510849 の t_{max} は 0.50 (0.25, 1.50) 及び 1.50 (1.00, 2.00) 時間、 C_{max} は 235 (34) 及び 497 (23) ng/mL であった。

心電図について、時間を一致させた QTcP⁹³間隔のベースラインからの変化量の本剤投与時とプラセボ投与時の群間差 ($\Delta\Delta QTcP$) は、本剤 10 mg 投与時では投与 4 時間後、本剤 40 mg 投与時では投与 24 時間後、モキシフロキサシン 400 mg 投与時では投与 4 時間後において最大値を示し、それぞれの投与群での時間を一致させた $\Delta\Delta QTcP$ (平均値 \pm 標準誤差) は本剤 10 mg 投与時では 2.32 ± 1.79 msec、本剤 40 mg 投与時では 2.35 ± 2.58 msec、モキシフロキサシン 400 mg 投与時では 12.52 ± 1.66 msec であった。また、本剤 40 mg 投与時の時間を一致させた $\Delta\Delta QTcP$ の最大値の片側 95 %信頼区間上限値⁹⁴は 3.58 msec であった。一方、モキシフロキサシン投与時の時間を一致させた $\Delta\Delta QTcP$ の最大値の片側 95 %信頼区間下限値⁹⁴は 7.83 msec であった。

安全性について、有害事象は 10 mg 群の 5/37 例に 6 件、40 mg 群の 4/36 例に 4 件、モキシフロキサシン 400 mg 群の 6/37 例に 8 件、プラセボ群の 4/39 例に 11 件認められた。このうち、副作用はプラセボ群の 3/39 例に 7 件 (嘔下障害、悪寒、疼痛、浮動性めまい、頭痛、咽喉頭疼痛、くしゃみ、各 1 件)、モキシフロキサシン 400 mg 群の 6/37 例に 8 件 (頭痛 2 件、消化不良、悪心、異常感、月経障害、多汗症、蕁麻疹、各 1 件)、10 mg 群の 4/37 例に 5 件 (霧視、下腹部痛、鼻閉、多汗症、そう痒症、各 1 件)、40 mg 群の 3/36 例に 3 件 (頭痛、不規則月経、鼻出血、各 1 件) 認められた。重篤な有害事象は I 期のプラセボ投与時の休薬

⁹¹ 本剤の投与を受けていない 3 例 (2 例は尿中薬物陽性、1 例は有害事象による中止)、及び本剤 10 mg しか投与されていない 1 例 (尿中薬物陽性による中止) は解析対象から除外された。

⁹² 少なくとも 2 期間 (2 期間のうちプラセボ期間は必須) を完了しなかった 3 例は解析対象から除外された。

⁹³ 母集団に基づいた線形回帰による補正

⁹⁴ 投与順序、投与順序内被験者 (変量効果)、時期、処置、記録時点、処置 \times 記録時点の交互作用を要因とし、時間を一致させた QTc のベースライン値を共変量として共分散分析を行った。

期間に虫垂炎を発現した1例のみであり、治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象は2例に認められ、上述の虫垂炎の症例と、モキシフロキサシン 400 mg 投与期中のプラセボ初回投与後に蕁麻疹を発現した症例であった。死亡例、その他の重篤な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臨床的に問題となる変化は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 2型糖尿病患者における国内外の薬物動態について

機構は、2型糖尿病患者で認められた国内外の薬物動態の違い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。2型糖尿病患者を対象とした国内外の臨床試験(262-003試験(国内)⁹⁵及びCV181002試験(海外)⁹⁶)において、本剤5 mg投与時の投与1日目の薬物動態は、外国人に比べて日本人の方が幾何平均値の C_{max} で約2.3倍、 AUC_t で約1.6倍高値であった。日本人健康成人と外国人健康成人⁹⁷、国内外の健康成人と2型糖尿病患者⁹⁸において、本薬未変化体及びBMS-510849の薬物動態でそれぞれ顕著な違いは認められなかったこと、及び母集団薬物動態解析において被験者(健康成人、2型糖尿病患者)による本剤の薬物動態への影響が認められなかったことを踏まえると、2型糖尿病患者を対象とした試験において認められた薬物動態の違いに民族や被験者が影響した可能性は低いと考える。両試験では投与タイミング(262-003試験:食前投与、CV181002試験:食後投与)が異なるため、食事による胃内容排出速度の影響が考えられること、使用製剤(262-003試験:治験用錠剤、CV181002試験:カプセル)が異なることの影響が考えられること、また、定量下限の違いにより外国人の AUC_t が過小評価されていると考えられること等が曝露量の違いの原因と考えられる(「4.臨床に関する資料(i)生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要<提出された資料の概略>」の項を参照)。

機構は、以下のように考える。投与タイミングや使用製剤の違いを踏まえると、両試験を一概に比較することは困難であるが、食事の影響の検討試験及び生物学的同等性試験の成績や薬物動態パラメータの算出過程の影響を考慮しても、262-003試験及びCV181002試験の C_{max} には違いがみられ、日本人患者で高い血漿中濃度を示していると考えられる。

機構は、国内外の2型糖尿病患者でみられた C_{max} で約2.3倍の違いが日本人における有効性及び安全性に影響を及ぼさないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。2.5及び5 mg投与時の血漿中本薬未変化体の最高濃度

⁹⁵ 主な選択基準:20歳以上65歳未満で、食事・運動療法のみを実施している2型糖尿病患者。HbA1c(JDS値)が7.0%以上9.0%未満、空腹時血糖値が130 mg/dL以上210 mg/dL未満

⁹⁶ 主な選択基準:18歳以上70歳以下で、食事療法又は糖尿病薬による治療を実施したことがある2型糖尿病患者。HbA1c(NGSP値)が6.5%~9.5%、空腹時血糖値が125~250 mg/dL

⁹⁷ 262-001試験(日本人健康成人)、CV181001、CV181018、CV181020、CV181035、CV181036、CV181037、CV181052、CV181053試験(以上、外国人健康成人)。CV181001試験:外国人健康成人を対象とした本剤1.0~100 mg単回経口投与試験、CV181035試験:制酸剤(Maalox Max[®]、ファモチジン、オメプラゾール)との相互作用試験。

⁹⁸ 262-003試験(日本人2型糖尿病患者)、CV181002試験(外国人2型糖尿病患者)

における DPP-4 阻害率は 90 %以上であること、HbA1c は過去 1、2 ヶ月の平均血糖値状態を反映することから効果との関連は C_{max} よりむしろ AUC の方が強いと考えることを踏まえ、 C_{max} の違いが有効性に与える影響は小さいと推察される。

安全性への影響については、一時的な血漿中本薬未変化体濃度の上昇によりリンパ球数が減少する可能性があると考えられる。しかし、海外臨床薬理試験で認められたリンパ球数減少は一過性であり、国内長期投与試験でリンパ球減少症関連事象は認められておらず、海外での発現割合は本剤群とプラセボ群又は対照群⁹⁹で同程度であったことから、本剤 5 mg 投与時の C_{max} 上昇がリンパ球数減少を引き起こす可能性は低いと考えられる。一方、QTc 間隔についても、国内外で QTc 間隔と本剤及び BMS-510849 の血漿中濃度には相関が認められておらず、本剤の C_{max} の違いは影響を与えないと考える。

機構は、国内外の患者における薬物動態の違いの原因については、提示されたデータ等からは十分説明されていないと考えるものの、認められた違いが本剤の有効性及び安全性に大きな影響を与えないとする申請者の回答は了承できるものと判断した。

(2) CYP3A4/5 阻害剤との薬物相互作用について

機構は、本剤と CYP3A4/5 阻害剤の併用時に相互作用が認められたこと及び CV181005 試験においてリンパ球数減少が認められたことから、CYP3A4/5 阻害剤併用時の本剤の用量調節の必要性及び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。CYP3A4/5 阻害剤であるケトコナゾールとの相互作用は認められるが、血漿中本薬未変化体濃度の AUC_{∞} の幾何平均値の比が約 2.5 倍上昇する一方で、総活性体¹⁰⁰の AUC_{∞} は平均 13 %の上昇であり、BMS-510849 濃度の変化 (BMS-510849 の AUC_{∞} の幾何平均値の比は約 0.12 倍) が相殺すると考えられ、強力な CYP3A4/5 阻害剤併用時に予想される本剤 5 mg の総活性体の血漿中薬物濃度は海外において安全性及び忍容性に問題がないとされている範囲に近い。さらに、本剤の国内外の臨床試験における強力な CYP3A4/5 阻害剤併用時の有効性及び安全性は、非併用時に比べて明らかな違いは認められなかった。しかしながら、国内臨床試験での CYP3A4/5 阻害剤併用例は少数であり、併用時には有効性と安全性の両面から患者の状態を注意深く観察しながら減量も考慮することが望ましいと考え、「CYP3A4/5 阻害作用を有する薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、併用する場合には、必要に応じて本剤を減量するなど注意すること。」を添付文書の相互作用の項に記載することとした。

また、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした全臨床試験及び海外の主要な 5 試験 (CV181011LT、CV181038LT、CV181014LT、CV181040LT 及び CV181013LT 試験) における CYP3A4/5 阻害剤¹⁰¹を併用した被験者について、リンパ球数減少に関連する有害事象の発現状況を検討したとこ

⁹⁹ 二重盲検期にプラセボが投与され、長期投与期にメトホルミンが投与された群 (以下、同様)。

¹⁰⁰ 本薬未変化体のモル換算値と、BMS-510849 の DPP-4 阻害活性を 1/2 として補正した、BMS-510849 のモル換算値の合計

¹⁰¹ 対象とした CYP3A4/5 阻害剤は Boceprevir, clarithromycin, conivaptan, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole, mibefradil, amprenavir, aprepitant,

る、国内では16例の併用が認められたが、リンパ球数減少に関連した有害事象及び日和見感染に関連した有害事象は認められなかった。感染症に関連した有害事象は併用療法試験(262-005試験)の2/9例(歯肉膿瘍(スルホニルウレア系薬剤(以下、「SU剤」)群)、蜂巣炎(α -グルコシダーゼ阻害薬(以下、「 α -GI」)群)、各1例)に認められた。器官別大分類の「感染症及び寄生虫症」についても検討したところ、併用療法試験(262-005試験)の6/9例(鼻咽頭炎2例、上気道感染、膀胱炎、歯肉膿瘍、蜂巣炎、各1例)に発現が認められたことから、発現割合は37.5%であり、単独療法プラセボ対照試験における本剤全用量での発現割合(25.7%)並びに単独及び併用療法の長期投与試験全体での発現割合(43.9%)に比べて、発現割合が明らかに上昇することはないと考えられた。

海外臨床試験では、354例の併用例が認められ、リンパ球減少症に関連した有害事象は計7例(併用薬はジルチアゼム又はシプロフロキサシン)、事象は重篤でなく、投与中止にも至らなかった。感染症に関連した有害事象は計35例、日和見感染はCV181011LT試験において認められた結核の1例及びCV181014LT試験において認められた結核性髄膜炎の1例のみであった。併用例における感染症に関連した有害事象の発現割合(5.5~14.5%)は、プラセボ群(6.8%~24.6%)と同程度であった。感染症及び寄生虫症の発現割合(25.7~51.2%)もプラセボ群(23.7~39.0%)や本剤群(31.5~39.3%)と同程度か少し高い程度であった。以上のことから、CYP3A4/5阻害剤併用によりリンパ球数減少と感染症関連の有害事象の発現割合が明らかに増加する傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。本剤の薬物動態プロファイルやケトコナゾールとの相互作用試験成績を踏まえると、本剤と強力なCYP3A4/5阻害剤との併用時には総活性体のAUC₀₋₂₄に大きな変化はみられないものの、併用により本剤の代謝抑制が生じ、本薬未変化体及びBMS-510849の薬物動態に対して大きな影響を及ぼすことは明確であり、CYP3A4/5阻害剤との併用について注意喚起することは妥当と考える。また、検討した臨床試験においては、CYP3A4/5阻害剤併用時にリンパ球数に関連した有害事象が増加する傾向は認められていないものの、特に国内臨床試験においては本剤とCYP3A4/5阻害剤との併用例は少数であること、2型糖尿病患者においては他の糖尿病用薬のみならず、他疾患治療薬との併用が予想され、併用薬にはCYP3A4/5を阻害する薬剤もあると考えられることから、製造販売後調査においてCYP3A4/5を阻害する薬剤との併用時の安全性について引き続き国内医療現場での情報を収集する必要があると考える。なお、CYP3A4/5阻害剤との薬物相互作用については、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>「(4)用法・用量について」の項を参照)。

(3) 肝機能障害者への投与について

機構は、CV181020試験において認められた重度肝機能障害者の死亡例(1例)について、薬物動態情報も含めた詳細を説明した上で、肝機能障害者における安全性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。当該症例は他の重度肝機能障害者に比べて、AUC（本薬未変化体：AUC_∞：661 ng・h/mL、AUC_t：602 ng・h/mL、BMS-510849：AUC_∞：918 ng・h/mL、AUC_t：870 ng・h/mL）は高値であり、CL/F（本薬未変化体：252 mL/min、BMS-510849：182 mL/min）及び fe_{48h}（本薬未変化体：11.6 %、BMS-510849：9.6 %）は低値であったことから、腎排泄の低下（血清クレアチニン値：1.30 mg/dL（投与3日前）、1.29 mg/dL（投与2日前）、1.21 mg/dL（投与2日後））により血漿中濃度が上昇していたと推察される。

健康成人及び肝機能障害者の BMS-510849 の本薬未変化体に対する AUC_∞及び AUC_t のモル比¹⁰²は、健康成人、軽度、中等度及び重度肝機能障害者でそれぞれ、1.49～3.53、1.50～3.33、0.89～4.29 及び 0.61～1.45、1.48～3.52、1.49～3.36、0.86～4.31 及び 0.58～1.47 の範囲であり、健康成人に比べて肝機能障害者では肝機能の低下に伴ってモル比が小さくなる傾向を示した。さらに、肝機能の低下に伴い総活性体の AUC は上昇する傾向を示したが、いずれの肝機能障害の区分においても総活性体の AUC の幾何平均値の比（肝機能障害患者/健康被験者）は 1.2 未満であり、肝機能障害による影響は小さいと考えられた。

国内のプラセボ対照試験（262-■■■-001 及び 262-■■■-001 試験）のベースライン時の AST 又は ALT が基準上限値の 1.25 倍以上の被験者と 1.25 倍未満の被験者における有害事象の発現割合を検討したところ、1.25 倍未満の被験者では 2.5 mg 群で 64.0 % (112/175 例) 又は 65.1 % (110/169 例)、5 mg 群で 63.8 % (113/177 例) 又は 62.9 % (105/167 例) であり、1.25 倍以上の被験者では 2.5 mg 群で 80.0 % (4/5 例) 又は 54.5 % (6/11 例)、5 mg 群で 100.0 % (2/2 例) 又は 83.3 % (10/12 例) であった。

国内長期投与試験（単独療法：262-■■■-001/262-■■■-002 及び 262-■■■-004 試験、併用療法：262-■■■-005 試験）でも肝機能障害患者において有害事象の発現例数が大幅に増加するといった傾向は認められず、重篤な有害事象は長期投与試験（併用療法）の速効型インスリン分泌促進薬（以下、「グリニド剤」）併用群で認められた白内障を除き、因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は併用療法長期投与試験の SU 剤併用群（AST が基準上限値 1.25 倍以上で 1 例、ALT が基準上限値 1.25 倍以上で 2 例）とチアゾリジン系薬剤（以下、「TZD 剤」）併用群（AST が基準上限値 1.25 倍以上で 1 例）で認められたが、肝機能障害患者において発現例数が増加する傾向はみられなかった。AST が基準上限値 1.25 倍以上の被験者で 2 例以上に認められた有害事象は単独療法の 5 mg 群で鼻咽頭炎（4/5 例）、SU 剤併用群での上気道の炎症（2/9 例）、2 型糖尿病（2/9 例）及び挫傷（2/9 例）、ビグアナイド系薬剤（以下、「BG 剤」）併用群での鼻咽頭炎（5/11 例）であった。同様に ALT が基準上限値 1.25 倍以上の被験者では、単独療法の 5 mg 群での鼻咽頭炎（8/17 例）、咽頭炎（2/17 例）及び上気道の炎症（2/17 例）、SU 剤併用群での 2 型糖尿病（3/17 例）、鼻咽頭炎（2/17 例）、グリコヘモグロビン増加（2/17 例）、上気道の炎症（2/17 例）、脂質異常症（2/17 例）、関節痛（2/17 例）及び頭痛（2/17 例）、α-GI 併用群での鼻咽頭炎（3/11 例）及び尿管結石（2/11 例）、BG 剤併用群での鼻咽頭炎（7/18

¹⁰² モル比 = (BMS-510849 の AUC/本薬未変化体の AUC) × (455.55/487.55)

例) 及びアレルギー性鼻炎 (2/18 例)、グリニド剤併用群での鼻咽頭炎 (3/8 例)、上気道の炎症 (2/8 例) 及び発疹 (2/8 例) であり、肝機能障害患者で発現例数が増加する又は特異な有害事象がみられるといった傾向はなかった。

海外の主要な 5 試験 (CV181011LT、CV181013LT、CV181014LT、CV181038LT 及び CV181040LT 試験) についても国内臨床試験同様、肝機能障害を有する被験者において発現例数が増加する又は特異な有害事象がみられる傾向はなかった。

以上より、肝機能障害患者への本剤の長期投与は可能と考える。しかしながら、臨床試験における肝機能障害患者の検討例数が少なく、スクリーニング時に AST 又は ALT が高値の患者は除外していたことを踏まえ、製造販売後調査においても肝機能障害患者における安全性に関して情報収集する。

また、本剤の用量調節については、CV181011ST 試験⁸⁵ 結果から本剤 5 mg に加え、10 mg での有効性及び安全性も確認されており、曝露量が 2 倍に相当すると予想される場合でも、安全性を損なわず良好な血糖コントロールが可能と考える。前述のとおりいずれの肝機能障害の区分においても総活性体の AUC の幾何平均値の比は 1.2 未満であり、肝機能障害患者に対する本剤の用量調節については不要と考える。

機構は、申請者の説明は了承するが、肝機能障害患者への投与については、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」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、日本人健康成人男性を対象とした 2 試験 (262-■■-001 及び 262-■■-005 試験)、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (262-■■-003 試験)、第 II 相用量反応試験 (262-■■-001 試験)、第 II/III 相試験 (262-■■-001 試験)、第 III 相試験 (262-■■-002、262-■■-004 及び 262-■■-005 試験)、外国人健康成人男女を対象とした QT/QTc 評価試験 (CV181032 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 35 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

薬物動態及び薬力学的作用に関する試験成績については、「(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項を参照。

(2) 第 II 相試験

国内第 II 相用量反応試験 (5.3.5.1-01 : 262-■■-001 試験<20■■年■■月〜■■月>)

日本人 2 型糖尿病患者¹⁰³ (目標被験者数 280 例、各群 70 例) を対象に、本剤の有効性及

¹⁰³ 主な選択基準 : 20 歳以上 75 歳未満で、スクリーニング検査前から 8 週間以上食事療法及び運動療法のみ実施、あるいは食

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、2週間のプラセボ投与（単盲検）の後、プラセボ、本剤 1、2.5 又は 5 mg を二重盲検下で 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与とされた。

総投与例数 350 例（プラセボ群 87 例、1 mg 群 93 例、2.5 mg 群 88 例、5 mg 群 82 例）全例が安全性解析対象集団、治験薬投与開始後の HbA1c が得られなかった 5 mg 群の 1 例を除く 349 例が最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下、「FAS」）とされ、有効性の主要な解析対象集団は FAS とされた。

投与完了例は 311 例であった。治験薬投与期の治験中止例は 39 例で、中止理由の内訳は空腹時血糖値が 2 回連続で 210 mg/dL 以上（22 例）、有害事象（6 例）、被験者の申し出（5 例）、治験責任・分担医師の判断（3 例）、HbA1c が 2 回連続で 10 %以上、併用禁止薬・食品使用、被験者の都合（各 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた FAS における 12 週時（Last observation carried forward、以下、「LOCF」）の HbA1c のベースラインからの変化量は、表 13 のとおりであった。

表 13 12 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの変化量（FAS）

	プラセボ群 (n=87)	1 mg 群 (n=93)	2.5 mg 群 (n=88)	5 mg 群 (n=81)
ベースライン	8.05±0.71	8.28±0.75	7.99±0.75	8.06±0.76
12 週時（LOCF）	7.99±0.87	7.66±0.85	7.34±0.89	7.18±0.82
12 週時（LOCF）のベースラインからの変化量	-0.07±0.67	-0.61±0.66	-0.66±0.63	-0.87±0.57
プラセボ群との群間差 [両側 95 %信頼区間] ^{a),b)}	—	-0.50 [-0.72, -0.29]	-0.60 [-0.82, -0.38]	-0.81 [-1.03, -0.58]
p 値 ^{a),b)}	—	<0.0001	<0.0001	<0.0001

平均値±標準偏差（%）、—：該当せず

a) ベースラインを共変量、投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

b) プラセボ群との群間差は調整済み平均値。両側 95 %信頼区間は Dunnett 法に基づき算出。有意水準 両側 5 %、多重性の調整は Dunnett 法を用いた。

他の評価項目の解析結果は、表 14 のとおりであった。

表 14 他の評価項目の解析結果（FAS）

評価項目	投与群	ベースライン	12 週時（LOCF）	12 週時（LOCF）のベースラインからの変化量
空腹時血糖値 (mg/dL)	プラセボ群 (n=86)	167.3±35.2	168.3±37.5	1.0±25.0
	1 mg 群 (n=93)	173.6±35.7	159.2±34.8	-14.4±31.4
	2.5 mg 群 (n=88)	166.8±32.5	155.1±30.3	-11.7±23.0
	5 mg 群 (n=81)	162.5±30.0	147.4±28.7	-15.1±19.1
HbA1c 6.5 %未満 達成割合 ^{a)} (%)	プラセボ群	1 mg 群	2.5 mg 群	5 mg 群
	1.1 (1/87 例)	5.4 (5/93 例)	13.6 (12/88 例)	19.8 (16/81 例)

平均値±標準偏差

a) ベースラインの HbA1c が 6.5 %以上で、12 週時に 6.5 %未満となった被験者の割合（該当例数/評価例数）

安全性について、治験薬投与期の有害事象の発現割合はプラセボ群 54.0 %（47/87 例）、1

事療法及び運動療法継続下で経口血糖降下薬を 1 剤のみ服用し（スクリーニング検査時にウォッシュアウト）、スクリーニング検査時の HbA1c が 7.0 以上 10.0 %未満の 2 型糖尿病患者

mg 群 44.1 % (41/93 例)、2.5 mg 群 45.5 % (40/88 例)、5 mg 群 47.6 % (39/82 例)、副作用の発現割合はプラセボ群 16.1 % (14/87 例)、1 mg 群 6.5 % (6/93 例)、2.5 mg 群 13.6 % (12/88 例)、5 mg 群 9.8 % (8/82 例) であった。治験薬投与期にいずれかの投与群で 3 % 以上に発現した有害事象は、表 15 のとおりであった。

表 15 治験薬投与期に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)

事象名	プラセボ群 (n=87)	1 mg 群 (n=93)	2.5 mg 群 (n=88)	5 mg 群 (n=82)
鼻咽頭炎	6.9 (6)	1.1 (1)	10.2 (9)	7.3 (6)
上気道の炎症	1.1 (1)	3.2 (3)	1.1 (1)	0.0 (0)
糖尿病	3.4 (3)	0.0 (0)	2.3 (2)	0.0 (0)
頭痛	1.1 (1)	1.1 (1)	3.4 (3)	1.2 (1)
挫傷	3.4 (3)	1.1 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
下痢	4.6 (4)	2.2 (2)	1.1 (1)	0.0 (0)
湿疹	3.4 (3)	1.1 (1)	0.0 (0)	1.2 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 12.1

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 (四肢の変形)、1 mg 群の 1 例 (脛骨骨折)、2.5 mg 群の 1 例 (出血性胃潰瘍)、5 mg 群の 2 例 (鎖骨骨折/多発骨折、敗血症/尿路感染/横紋筋融解、各 1 例) に認められた。治験薬投与終了後から後観察までの間に 5 mg 群の 1 例に発現した敗血症/尿路感染は副作用と判断された。治験中止に至った有害事象は、プラセボ群の 2 例 (2 型糖尿病、詳細不明の心臓新生物、各 1 例)、1 mg 群の 1 例 (脛骨骨折)、2.5 mg 群の 1 例 (出血性胃潰瘍)、5 mg 群の 2 例 (鎖骨骨折/多発骨折、頭痛、各 1 例) に認められ、プラセボ群の 2 型糖尿病及び 5 mg 群の頭痛は副作用と判断された。低血糖症は 2.5 mg 群の 1 例で 1 件のみ認められ、副作用と判断されたが重症度は軽度であった。

バイタルサインについて、臨床的に問題となる血圧 (収縮期、拡張期) 及び脈拍数の変動は認められなかった。有害事象として、プラセボ群で体重減少及び高血圧 (各 1 例)、本剤群で高血圧 (1 mg 群 1 例、2.5 mg 群 1 例) 及び発熱 (1 mg 群 2 例、5 mg 群 1 例) が認められた。このうち、プラセボ群の体重減少及び 1 mg 群の高血圧は、副作用と判断された。12 週時 (LOCF) の体重のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群で -0.45 ± 1.41 kg、1 mg 群で -0.25 ± 1.37 kg、2.5 mg 群で 0.05 ± 1.22 kg、5 mg 群で 0.13 ± 1.21 kg であった。

心電図に関する有害事象として、洞性頻脈、心電図 QRS 群延長及び第一度房室ブロックがそれぞれ 5 mg 群の 1 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

(3) 第 II/III 相試験

国内第 II/III 相試験 (単独療法) (5.3.5.1-02 : 262-■■■-001 試験 <20■■■ 年■■ 月~20■■■ 年■■ 月>)

日本人 2 型糖尿病患者¹⁰⁴ (目標被験者数 255 例、各群 85 例) を対象に、本剤の有効性及

¹⁰⁴ 主な選択基準 : 20 歳以上 75 歳未満で、スクリーニング検査前から 8 週間以上食事療法及び運動療法のみを行い、2 回のスクリーニング検査で、HbA1c が 2 回とも 6.5 以上 10.0 % 未満の 2 型糖尿病患者

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の結果は、「(ii) 臨床薬理試験の概要」に提出された資料の概略）（3）患者における薬物動態及び薬力学的作用 3）国内第 II/III 相試験（単独療法）」の項を参照）。

用法・用量は、プラセボ、本剤 2.5 又は 5 mg を 1 日 1 回朝食前に 24 週間経口投与とされた。

総投与例数 279 例（プラセボ群 90 例、2.5 mg 群 92 例、5 mg 群 97 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団は FAS とされた。

投与完了例は 238 例であった。治験中止例は 41 例で、中止理由の内訳は空腹時血糖値が 2 回連続で 210 mg/dL 以上（13 例）、有害事象（10 例）、治験責任・分担医師の判断（5 例）、被験者の申し出、併用禁止薬・食品使用（各 4 例）、被験者の都合（3 例）、HbA1c が 2 回連続で 10 %以上（2 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた FAS における 24 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの変化量は、表 16 のとおりであった。

表 16 24 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの変化量（FAS）

	プラセボ群 (n=90)	2.5 mg 群 (n=92)	5 mg 群 (n=97)
ベースライン	7.64±0.93	7.59±0.74	7.55±0.78
24 週時（LOCF）	7.91±1.06	7.34±0.83	7.23±0.94
24 週時（LOCF）のベースラインからの変化量	0.27±0.70	-0.25±0.64	-0.32±0.67
プラセボ群との群間差 [両側 95 %信頼区間] ^{a),b)}	—	-0.53 [-0.74, -0.31]	-0.61 [-0.82, -0.39]
p 値 ^{a),b)}	—	<0.0001	<0.0001

平均値±標準偏差（%）、—：該当せず

a) ベースラインを共変量、投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

b) プラセボ群との群間差は調整済み平均値。両側 95 %信頼区間は Dunnett 法に基づき算出。有意水準 両側 5 %、多重性の調整は Dunnett 法を用いた。

他の評価項目の解析結果は、表 17 のとおりであった。

表 17 他の評価項目の解析結果（FAS）

評価項目	投与群	ベースライン	24 週時（LOCF）	24 週時（LOCF）の ベースラインからの 変化量
空腹時血糖値 (mg/dL)	プラセボ群 (n=90)	154.7±31.1	158.5±33.6	3.8±27.5
	2.5 mg 群 (n=91)	159.6±27.4	152.8±30.6	-6.9±26.0
	5 mg 群 (n=97)	155.2±27.7	148.6±32.3	-6.6±29.3
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	プラセボ群 (n=81)	211.0±48.7	217.4±51.4	6.4±44.6
	2.5 mg 群 (n=83)	219.2±42.6	208.7±47.5	-10.5±38.4
	5 mg 群 (n=88)	218.9±43.0	196.3±42.6	-22.6±42.2
食後血糖値 AUC _{0-180min} (mg·min/dL)	プラセボ群 (n=80)	36192.9±6654.1	37251.2±6978.7	1058.3±5668.1
	2.5 mg 群 (n=83)	37854.2±5723.8	34968.4±6867.7	-2885.8±5630.2
	5 mg 群 (n=87)	37289.0±5859.4	33242.1±5703.6	-4046.9±5387.9
HbA1c 6.5 %未満 達成割合 ^{a)} (%)	プラセボ群	2.5 mg 群	5 mg 群	
	3.4 (3/88 例)	7.8 (7/90 例)	16.7 (16/96 例)	

平均値±標準偏差

a) ベースラインの HbA1c が 6.5 %以上で、24 週時に 6.5 %未満となった被験者の割合（該当例数/評価例数）

安全性について、治験薬投与期の有害事象の発現割合はプラセボ群 78.9 %（71/90 例）、2.5 mg 群 79.3 %（73/92 例）、5 mg 群 73.2 %（71/97 例）、副作用の発現割合はプラセボ群 12.2 %

(11/90 例)、2.5 mg 群 13.0 % (12/92 例)、5 mg 群 12.4 % (12/97 例) であった。治験薬投与期にいずれかの本剤投与群で 3 %以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 18 のとおりであった。

表 18 治験薬投与期にいずれかの本剤投与群で 3 %以上に発現した有害事象及びその副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (n=90)		2.5 mg 群 (n=92)		5 mg 群 (n=97)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
鼻咽頭炎	28.9 (26)	0.0 (0)	28.3 (26)	1.1 (1)	35.1 (34)	0.0 (0)
胃炎	2.2 (2)	0.0 (0)	8.7 (8)	2.2 (2)	2.1 (2)	1.0 (1)
上気道の炎症	8.9 (8)	1.1 (1)	3.3 (3)	0.0 (0)	6.2 (6)	0.0 (0)
湿疹	4.4 (4)	1.1 (1)	5.4 (5)	1.1 (1)	3.1 (3)	2.1 (2)
背部痛	4.4 (4)	0.0 (0)	3.3 (3)	0.0 (0)	5.2 (5)	0.0 (0)
咽頭炎	2.2 (2)	1.1 (1)	4.3 (4)	0.0 (0)	3.1 (3)	0.0 (0)
齲歯	1.1 (1)	0.0 (0)	3.3 (3)	0.0 (0)	3.1 (3)	0.0 (0)
胃腸炎	1.1 (1)	0.0 (0)	5.4 (5)	0.0 (0)	1.0 (1)	0.0 (0)
頭痛	4.4 (4)	0.0 (0)	5.4 (5)	1.1 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
便秘	4.4 (4)	2.2 (2)	1.1 (1)	0.0 (0)	4.1 (4)	1.0 (1)
歯周病	0.0 (0)	0.0 (0)	1.1 (1)	0.0 (0)	3.1 (3)	0.0 (0)
気管支炎	0.0 (0)	0.0 (0)	3.3 (3)	0.0 (0)	1.0 (1)	0.0 (0)
筋骨格硬直	0.0 (0)	0.0 (0)	1.1 (1)	0.0 (0)	3.1 (3)	0.0 (0)
高血圧	1.1 (1)	0.0 (0)	3.3 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

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、プラセボ群の 1 例 (憩室炎)、2.5 mg 群の 3 例 (食道癌、脳梗塞、プリンツメタル狭心症、各 1 例)、5 mg 群の 2 例 (大動脈解離/狭心症、急性心筋梗塞、各 1 例) に認められた。このうちプラセボ群の憩室炎は副作用と判断された。治験中止に至った有害事象は、プラセボ群の 5 例 (憩室炎、湿疹、コントロール不良の糖尿病、各 1 例、糖尿病 2 例)、2.5 mg 群の 3 例 (食道癌、脳梗塞、蕁麻疹、各 1 例)、5 mg 群の 2 例 (急性心筋梗塞、湿疹/浮動性めまい、各 1 例) に認められ、プラセボ群の憩室炎、湿疹、糖尿病 (1 例)、2.5 mg 群の蕁麻疹、5 mg 群の湿疹/浮動性めまいは副作用と判断された。低血糖症は 5 mg 群の 1 例で 2 件認められ、副作用と判断されたが重症度は軽度であった。

バイタルサインについて、すべての投与群で血圧 (収縮期、拡張期) 及び脈拍数の臨床的に意味のある変動はみられず、副作用も認められなかった。24 週時 (LOCF) の体重のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群で -0.63 ± 1.70 kg、2.5 mg 群で -0.01 ± 1.56 kg、5 mg 群で 0.20 ± 1.81 kg であった。

心電図に関する有害事象として、不整脈 (2.5 mg 群)、心室性期外収縮 (5 mg 群) がそれぞれ 1 例に認められたが、いずれも軽度で治験薬との因果関係は否定された。

(4) 第 III 相試験

- 1) 国内第 III 相長期投与試験 (単独療法) (5.3.5.2-01 : 262-■■■■-002 試験 < 20■■ 年■ 月 ~ 20■■ 年■ 月 >)

日本人 2 型糖尿病患者¹⁰⁵（目標被験者数 175 例）を対象に、本剤長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 2.5 又は 5 mg を 1 日 1 回朝食前に 28 週間経口投与とされた。なお、262-■■■-001 試験で本剤 2.5 又は 5 mg 群であった被験者にはそれぞれの用量を継続することとされた（以下、「2.5 mg 継続群」又は「5 mg 継続群」）。262-■■■-001 試験でプラセボ群であった被験者には本試験ではプラセボを 4 週間投与された後に、本剤 2.5 又は 5 mg を 24 週間経口投与とされた（以下、「プラセボ/2.5 mg 群」又は「プラセボ/5 mg 群」）。

2.5 mg 継続群及び 5 mg 継続群については、262-■■■-001 試験で本剤が投与された被験者全例（2.5 mg 継続群 92 例、5 mg 継続群 97 例）が安全性解析対象集団及び FAS とされた。プラセボ/2.5 mg 群及びプラセボ/5 mg 群については、本試験で本剤が投与された被験者全例（プラセボ/2.5 mg 群 29 例、プラセボ/5 mg 群 34 例）が安全性解析対象集団及び FAS とされた。いずれも有効性の主要な解析対象集団は FAS とされた。

262-■■■-001 試験と本試験を通じた 52 週間の投与完了例は 2.5 mg 継続群 67 例、5 mg 継続群 71 例、プラセボ/2.5 mg 群 27 例、プラセボ/5 mg 群 33 例であった。治験中止例は 23 例で、中止理由の内訳は空腹時血糖値が 2 回連続で 210 mg/dL 以上（6 例）、治験依頼者又は治験実施施設に関連した理由（5 例）、併用禁止薬・食品使用、有害事象（各 3 例）、被験者の申し出、治験責任・分担医師の判断、HbA1c が 2 回連続で 10 %以上（各 2 例）であった。

以下の有効性及び安全性について、2.5 mg 継続群及び 5 mg 継続群については、262-■■■-001 試験で本剤を投与されてからの成績（本剤の投与期間は最長 52 週間）、プラセボ/2.5 mg 群及びプラセボ/5 mg 群については、本試験で本剤 2.5 又は 5 mg を投与されてからの成績（本剤の投与期間は最長 24 週間）を示す。

有効性について、2.5 mg 継続群及び 5 mg 継続群の FAS における 52 週時（LOCF）の評価項目の解析結果は、表 19 のとおりであり、HbA1c のベースラインからの変化量の推移は、図 1 のとおりであった。

¹⁰⁵ 主な選択基準：262-■■■-001 試験を完了した被験者で、当該試験で治験薬投与 16 週から 24 週までに同意を得た 2 型糖尿病患者

表 19 52 週時 (LOCF) の評価項目の解析結果 (FAS)

評価項目	投与群	ベースライン	52 週時 (LOCF)	52 週時 (LOCF) の ベースラインから の変化量	両側 95 %信頼区間
HbA1c (%)	2.5 mg 継続群 (n=92)	7.59±0.74	7.27±0.97	-0.32±0.81	[-0.49, -0.15]
	5 mg 継続群 (n=97)	7.55±0.78	7.34±1.17	-0.21±0.91	[-0.39, -0.03]
空腹時血糖値 (mg/dL)	2.5 mg 継続群 (n=91)	159.6±27.4	155.7±32.2	-4.0±27.2	[-9.6, 1.7]
	5 mg 継続群 (n=97)	155.2±27.7	156.0±36.5	0.8±30.8	[-5.4, 7.0]
食後 2 時間 血糖値 (mg/dL)	2.5 mg 継続群 (n=83)	219.2±42.6	201.7±47.3	-17.5±39.9	[-26.2, -8.8]
	5 mg 継続群 (n=88)	218.9±43.0	201.4±47.9	-17.5±39.5	[-25.9, -9.1]
HbA1c 6.5 %未満 達成割合 ^{a)} (%)	2.5 mg 継続群		5 mg 継続群		
	15.6 (14/90 例)		18.8 (18/96 例)		

平均値±標準偏差

a) ベースラインの HbA1c が 6.5 %以上で、52 週時に 6.5 %未満となった被験者の割合 (該当例数/評価例数)

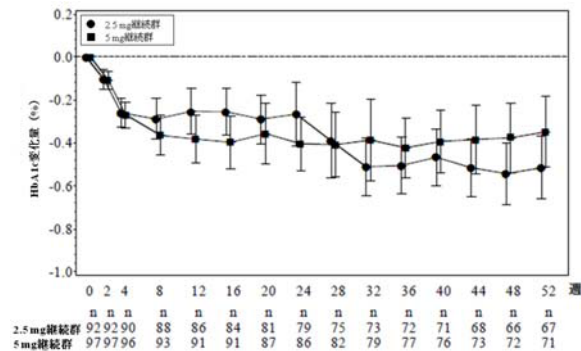


図 1 HbA1c のベースラインからの変化量の推移 (平均値及び 95 %信頼区間) : FAS

プラセボ/2.5 mg 群及びプラセボ/5 mg 群における本剤投与 24 週時 (LOCF) の HbA1c の本試験のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差、以下同様) は-0.55±0.91 及び -0.58±0.62 %、空腹時血糖値は-10.4±29.0 及び-2.0±19.9 mg/dL、食後 2 時間血糖値は-18.7±36.0 及び-17.7±36.1 mg/dL であった。本試験のベースライン (本試験でプラセボを 4 週間投与後) の HbA1c が 6.5 %以上で、本剤投与 24 週時 (LOCF) に 6.5 %未満となった被験者の割合はプラセボ/2.5 mg 群 17.9 % (5/28 例)、プラセボ/5 mg 群 27.3 % (9/33 例) であった。

安全性について、治験薬投与期の有害事象の発現割合は 2.5 mg 継続群 88.0 % (81/92 例)、5 mg 継続群 86.6 % (84/97 例)、プラセボ/2.5 mg 群 75.9 % (22/29 例)、プラセボ/5 mg 群 76.5 % (26/34 例)、副作用の発現割合は 2.5 mg 継続群 18.5 % (17/92 例)、5 mg 継続群 15.5 % (15/97 例)、プラセボ/2.5 mg 群 6.9 % (2/29 例)、プラセボ/5 mg 群 5.9 % (2/34 例) であった。治験薬投与期に本剤 52 週間投与例のいずれかの投与群で 3 %以上に発現した有害事象は、表 20 のとおりであった。

表 20 治験薬投与期に本剤 52 週間投与例のいずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象（安全性解析集団）

事象名	本剤 24 週間投与例		本剤 52 週間投与例	
	プラセボ/2.5 mg 群 (n=29)	プラセボ/5 mg 群 (n=34)	2.5 mg 継続群 (n=92)	5 mg 継続群 (n=97)
鼻咽頭炎	6.9 (2)	11.8 (4)	37.0 (34)	40.2 (39)
咽頭炎	0.0 (0)	0.0 (0)	8.7 (8)	3.1 (3)
気管支炎	0.0 (0)	0.0 (0)	7.6 (7)	1.0 (1)
胃腸炎	0.0 (0)	0.0 (0)	6.5 (6)	1.0 (1)
足部白癬	3.4 (1)	0.0 (0)	3.3 (3)	0.0 (0)
胃炎	3.4 (1)	0.0 (0)	9.8 (9)	4.1 (4)
齲歯	3.4 (1)	2.9 (1)	4.3 (4)	4.1 (4)
便秘	6.9 (2)	2.9 (1)	1.1 (1)	5.2 (5)
歯周病	3.4 (1)	0.0 (0)	3.3 (3)	3.1 (3)
逆流性食道炎	3.4 (1)	0.0 (0)	3.3 (3)	2.1 (2)
背部痛	3.4 (1)	5.9 (2)	4.3 (4)	7.2 (7)
筋骨格硬直	0.0 (0)	0.0 (0)	2.2 (2)	4.1 (4)
関節痛	6.9 (2)	0.0 (0)	2.2 (2)	3.1 (3)
関節周囲炎	0.0 (0)	0.0 (0)	2.2 (2)	3.1 (3)
四肢痛	3.4 (1)	0.0 (0)	1.1 (1)	3.1 (3)
頸部痛	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.1 (3)
変形性関節症	0.0 (0)	2.9 (1)	0.0 (0)	3.1 (3)
腱鞘炎	0.0 (0)	0.0 (0)	3.3 (3)	0.0 (0)
弾発指	0.0 (0)	0.0 (0)	3.3 (3)	0.0 (0)
湿疹	0.0 (0)	2.9 (1)	8.7 (8)	5.2 (5)
接触性皮炎	0.0 (0)	2.9 (1)	4.3 (4)	2.1 (2)
蕁麻疹	0.0 (0)	2.9 (1)	3.3 (3)	1.0 (1)
頭痛	0.0 (0)	8.8 (3)	6.5 (6)	1.0 (1)
上気道の炎症	6.9 (2)	2.9 (1)	6.5 (6)	10.3 (10)
白内障	0.0 (0)	2.9 (1)	3.3 (3)	2.1 (2)
結膜炎	3.4 (1)	0.0 (0)	3.3 (3)	0.0 (0)
血中トリグリセリド増加	0.0 (0)	0.0 (0)	1.1 (1)	3.1 (3)
尿中アルブミン/クレアチニン比増加	0.0 (0)	0.0 (0)	3.3 (3)	0.0 (0)
糖尿病	3.4 (1)	0.0 (0)	1.1 (1)	4.1 (4)
高血圧	0.0 (0)	0.0 (0)	5.4 (5)	0.0 (0)
肝機能異常	0.0 (0)	0.0 (0)	3.3 (3)	1.0 (1)

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。262-002 試験移行後に認められた重篤な有害事象は、2.5 mg 継続群の 4 例（結腸ポリープ、副鼻腔炎、狭心症、アルコール中毒、各 1 例）、5 mg 継続群の 4 例（狭心症、回転性めまい、結腸ポリープ、前立腺癌/第 7 脳神経麻痺、各 1 例）に認められ、プラセボ/2.5 mg 群及びプラセボ/5 mg 群では認められなかった。低血糖症は、5 mg 継続群の 2 例（2.1%）に 5 件のみ認められ、いずれも副作用と判断されたが軽度であり、治験薬の投与は継続された。

バイタルサインについて、52 週間投与例では血圧（収縮期、拡張期）及び脈拍数の臨床的に意味のある変動は認められなかった。52 週時（LOCF）の体重のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、2.5 mg 継続群で-0.19±1.84 kg、5 mg 継続群で 0.12±1.88 kg であった。

心電図に関する有害事象として、2.5 mg 継続群で不整脈、心電図 T 波逆転、5 mg 継続群で心室性期外収縮（各 1 例）が認められたが、いずれも軽度で心電図 T 波逆転を除き治験薬との因果関係は否定された。

24 週間投与例では、血圧（収縮期、拡張期）及び脈拍数の臨床的に意味のある変動は認

められなかった。24 週時 (LOCF) の体重の本試験のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ/2.5 mg 群で 0.00 ± 1.21 kg、プラセボ/5 mg 群で 0.73 ± 1.44 kg であった。

心電図に関する有害事象として、プラセボ/5 mg 群で心房細動、上室性期外収縮、心電図 T 波逆転 (各 1 例) が認められたが、重症度はすべて軽度で心電図 T 波逆転を除き治験薬との因果関係は否定された。

2) 国内第 III 相長期投与試験 (単独療法) (5.3.5.2-02:262-004 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

日本人 2 型糖尿病患者¹⁰⁶ (目標被験者数 100 例) を対象に、本剤長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 5 mg を 1 日 1 回朝食前に 52 週間経口投与とされた。

総投与例数 125 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団は FAS とされた。

投与完了例は 96 例であった。治験中止例は 29 例で、中止理由の内訳は空腹時血糖値が 2 回連続で 210 mg/dL 以上 (10 例)、併用禁止薬・食品使用 (7 例)、有害事象 (4 例)、被験者の申し出 (3 例)、治験責任・分担医師の判断 (2 例)、血小板数が $75000/\text{mm}^3$ 未満、HbA1c が 2 回連続で 10 % 以上、被験者の都合 (各 1 例) であった。

有効性について、FAS における 52 週時 (LOCF) の HbA1c のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は -0.45 ± 0.92 % であり、HbA1c のベースラインからの変化量の推移は図 2 のとおりであった。

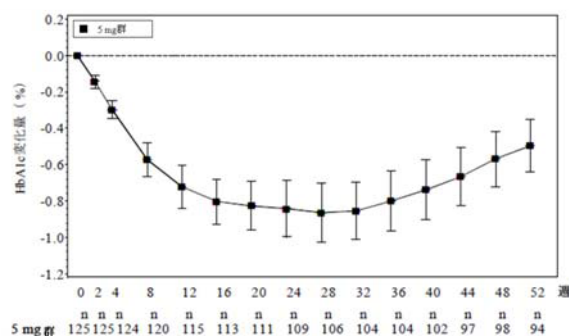


図 2 HbA1c のベースラインからの変化量の推移 (平均値及び 95 % 信頼区間) : FAS

他の評価項目の解析結果は、表 21 のとおりであった。

¹⁰⁶ 主な選択基準：20 歳以上 75 歳未満で、スクリーニング検査前から 8 週間以上食事療法及び運動療法のみを行い、2 回のスクリーニング検査で、HbA1c が 2 回とも 6.5 以上 10.0 % 未満の 2 型糖尿病患者

表 21 他の評価項目の解析結果 (FAS)

評価項目	投与群	ベースライン	52 週時 (LOCF)	52 週時 (LOCF) の ベースラインからの変化量	両側 95 %信頼区間
HbA1c (%)	5 mg 群 (n=125)	7.84±0.91	7.39±1.13	-0.45±0.92	[-0.61, -0.29]
空腹時血糖値 (mg/dL)	5 mg 群 (n=124)	158.0±30.6	154.4±40.2	-3.6±31.2	[-9.1, 1.9]
HbA1c 6.5 %未満 達成率 ^{a)} (%)	14.4 (18/125 例)				

平均値±標準偏差、—：該当せず

a) ベースラインの HbA1c が 6.5 %以上で、52 週時に 6.5 %未満となった被験者の割合 (該当例数/評価例数)

安全性について、治験薬投与期に発現した有害事象の発現割合は 78.4 % (98/125 例)、副作用の発現割合は 15.2 % (19/125 例) であった。治験薬投与期に 3 %以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 22 のとおりであった。

表 22 治験薬投与期に 3 %以上に発現した有害事象及びその副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象 (n=125)	副作用 (n=125)
鼻咽頭炎	29.6 (37)	0.0 (0)
咽頭炎	8.8 (11)	0.0 (0)
胃腸炎	3.2 (4)	0.0 (0)
便秘	4.8 (6)	0.8 (1)
齲歯	3.2 (4)	0.0 (0)
胃炎	3.2 (4)	0.8 (1)
背部痛	6.4 (8)	0.8 (1)
筋肉痛	5.6 (7)	0.0 (0)
変形性関節症	3.2 (4)	0.0 (0)
湿疹	4.0 (5)	0.0 (0)
血中尿酸増加	3.2 (4)	0.0 (0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3.2 (4)	0.0 (0)
浮動性めまい	3.2 (4)	0.8 (1)
頭痛	3.2 (4)	0.0 (0)
不眠症	3.2 (4)	0.8 (1)

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 6 例 (大腸癌/股関節部骨折、リウマチ性多発筋痛、無症候性心筋梗塞、胸痛、虫垂炎、胆嚢炎、各 1 例) に認められ、リウマチ性多発筋痛及び無症候性心筋梗塞は副作用と判断された。治験中止に至った有害事象は 5 例 (無症候性心筋梗塞、回転性めまい、胆嚢炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、リウマチ性多発筋痛、各 1 例) に認められ、無症候性心筋梗塞、回転性めまい、リウマチ性多発筋痛は副作用と判断された。低血糖症は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサインについて、臨床的に意味のある変動は認められなかった。52 週時 (LOCF) の体重のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は 0.05±2.36 kg であった。

心電図に関する有害事象として、左脚ブロックが 1 例に認められ、副作用と判断されたが重症度は軽度であった。心電図所見の正異判定でベースライン「正常」から 52 週時 (LOCF) に「異常」と判定された被験者の割合は、2.9 % (3/103 例) であった。

3) 国内第 III 相長期投与試験（併用療法）（5.3.5.2-03 : 262-005 試験<20 年 月~20 年 月>）

日本人 2 型糖尿病患者¹⁰⁷（目標被験者数：SU 剤併用群 165 例、 α -GI、BG 剤又は TZD 剤併用群各 85 例、グリニド剤併用群 30 例以上）を対象に、本剤長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 5 mg を 1 日 1 回朝食前に 52 週間経口投与とされた。

総投与例数 577 例（SU 剤併用群 183 例、 α -GI 併用群 113 例、BG 剤併用群 116 例、TZD 剤併用群 108 例、グリニド剤併用群 57 例）全例が安全性解析対象集団、投与後の HbA1c が得られなかった 3 例（SU 剤併用群 1 例、 α -GI 併用群 2 例）を除く 574 例が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団は FAS とされた。

治験中止例は 149 例で、投与群別の内訳は SU 剤併用群 45 例、 α -GI 併用群 25 例、BG 剤併用群 28 例、TZD 剤併用群 37 例、グリニド剤併用群 14 例であった。

有効性について、FAS における 52 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの変化量は表 23 のとおりであり、HbA1c のベースラインからの変化量の推移は図 3 のとおりであった。

表 23 52 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの変化量（FAS）

	SU 剤 併用群 (n=182)	α -GI 併用群 (n=111)	BG 剤 併用群 (n=116)	TZD 剤 併用群 (n=108)	グリニド剤 併用群 (n=57)
ベースライン	8.05±0.70	8.18±0.86	8.09±0.79	8.24±0.94	7.81±0.66
52 週時（LOCF）	7.69±1.00	7.51±1.07	7.74±1.19	8.06±1.44	7.41±1.04
52 週時（LOCF）のベースラインからの変化量 [95%信頼区間]	-0.36±0.71 [-0.46, -0.25]	-0.67±0.84 [-0.82, -0.51]	-0.35±0.96 [-0.53, -0.18]	-0.18±0.87 [-0.35, -0.01]	-0.40±0.96 [-0.66, -0.14]

平均値±標準偏差（%）

¹⁰⁷ 主な選択基準：20 歳以上で、治験薬投与 12 週以前から食事療法及び運動療法を行い経口血糖降下薬を服用中、ウォッシュアウト前検査（治験薬投与開始 8 週間前）において、HbA1c が 6.5 以上 10.0 %未満かつスクリーニング検査（治験薬投与開始 2 週間前）において HbA1c が 7.0 以上 10.0 %未満の 2 型糖尿病患者。併用する経口血糖降下薬については、以下の a)、b) 又は c) のいずれかに該当し、治験薬投与開始 8 週間時点から経口血糖降下薬 1 剤を一定の用法・用量で投与されている 2 型糖尿病患者。a) 治験薬投与開始 12 週間時点で、経口血糖降下薬を 2 剤以上服用している場合、治験薬投与開始 8 週間時点から 1 剤を残しウォッシュアウト可能な患者（ただし TZD 剤はウォッシュアウト不可）b) 治験薬投与開始 12 週以前から SU 剤を服用しており、治験薬投与開始 8 週間時点で SU 剤の減量が可能な患者（治験薬投与開始 12 週間時点で経口血糖降下薬を 2 剤以上服用し SU 剤を残し減量する場合を含む）c) 治験薬投与開始 12 週以前から、経口血糖降下薬を 1 剤服用中の患者

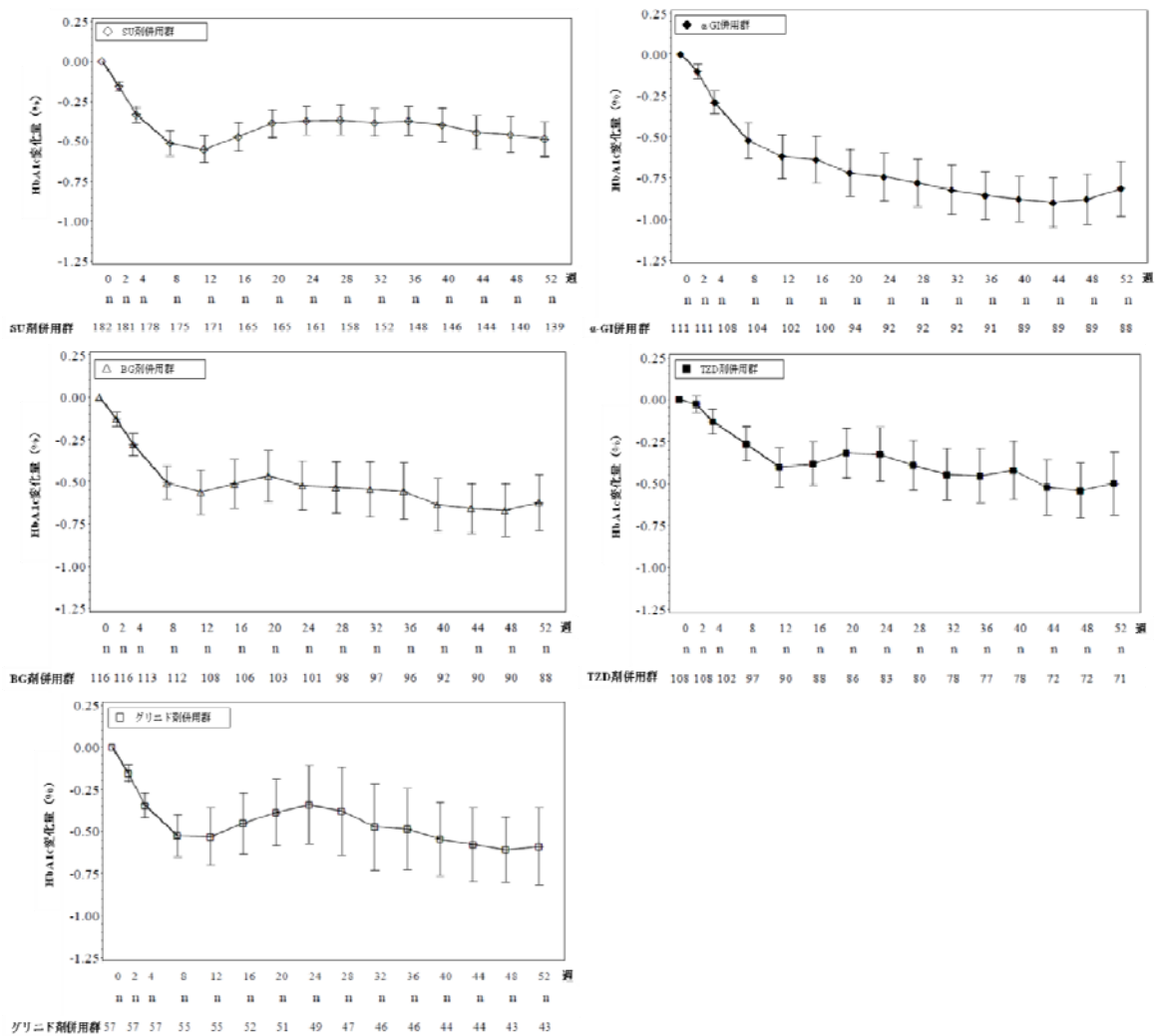


図3 HbA1cのベースラインからの変化量の推移(平均値及び95%信頼区間): FAS

他の評価項目について、52週時(LOCF)の空腹時血糖値のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、SU剤併用群-8.8±32.1 mg/dL、α-GI併用群-20.5±32.6 mg/dL、BG剤併用群-12.8±32.0 mg/dL、TZD剤併用群-9.1±32.0 mg/dL、グリニド剤併用群-10.8±29.3 mg/dLであった。また、ベースラインのHbA1cが6.5%以上で、52週時(LOCF)に6.5%未満となった被験者の割合(該当例数/評価例数)は、SU剤併用群6.0%(11/182例)、α-GI併用群12.6%(14/111例)、BG剤併用群9.5%(11/116例)、TZD剤併用群8.3%(9/108例)、グリニド剤併用群19.3%(11/57例)であった。

安全性について、治験薬投与期に発現した有害事象及び副作用の発現割合は、SU剤併用群84.2%(154/183例)及び31.1%(57/183例)、α-GI併用群77.0%(87/113例)及び16.8%(19/113例)、BG剤併用群77.6%(90/116例)及び19.8%(23/116例)、TZD剤併用群79.6%(86/108例)及び16.7%(18/108例)、グリニド剤併用群84.2%(48/57例)及び35.1%(20/57例)であった。いずれかの投与群で治験薬投与期に3%以上に発現した有害事象及びその副作用は、表24のとおりであった。

表 24 いずれかの投与群で治験薬投与期に 3%以上に発現した有害事象及びその副作用（安全性解析対象集団）

事象名	SU 剤併用群 (n=183)		α-GI 併用群 (n=113)		BG 剤併用群 (n=116)		TZD 剤併用群 (n=108)		グリニド剤併用群 (n=57)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全有害事象	84.2 (154)	31.1 (57)	77.0 (87)	16.8 (19)	77.6 (90)	19.8 (23)	79.6 (86)	16.7 (18)	84.2 (48)	35.1 (20)
鼻咽頭炎	28.4 (52)	0.5 (1)	22.1 (25)	0.0 (0)	28.4 (33)	2.6 (3)	30.6 (33)	0.0 (0)	36.8 (21)	0.0 (0)
気管支炎	4.9 (9)	0.5 (1)	2.7 (3)	0.0 (0)	4.3 (5)	0.9 (1)	4.6 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
咽頭炎	4.4 (8)	0.0 (0)	2.7 (3)	0.0 (0)	4.3 (5)	0.0 (0)	2.8 (3)	0.0 (0)	1.8 (1)	0.0 (0)
胃腸炎	2.2 (4)	1.1 (2)	3.5 (4)	0.0 (0)	2.6 (3)	0.0 (0)	2.8 (3)	0.0 (0)	1.8 (1)	0.0 (0)
便秘	7.1 (13)	3.3 (6)	1.8 (2)	0.0 (0)	6.0 (7)	3.4 (4)	4.6 (5)	1.9 (2)	7.0 (4)	3.5 (2)
下痢	6.6 (12)	2.7 (5)	1.8 (2)	0.0 (0)	6.9 (8)	2.6 (3)	4.6 (5)	1.9 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
腹部不快感	2.2 (4)	0.5 (1)	0.9 (1)	0.9 (1)	1.7 (2)	0.9 (1)	6.5 (7)	1.9 (2)	1.8 (1)	0.0 (0)
上腹部痛	1.6 (3)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)	3.7 (4)	0.9 (1)	5.3 (3)	0.0 (0)
齲歯	1.6 (3)	0.0 (0)	2.7 (3)	0.0 (0)	2.6 (3)	0.0 (0)	3.7 (4)	0.0 (0)	5.3 (3)	0.0 (0)
胃炎	1.6 (3)	0.5 (1)	4.4 (5)	0.0 (0)	4.3 (5)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
逆流性食道炎	1.6 (3)	1.1 (2)	0.9 (1)	0.9 (1)	3.4 (4)	0.0 (0)	1.9 (2)	0.0 (0)	1.8 (1)	0.0 (0)
歯肉炎	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.4 (4)	0.9 (1)	0.9 (1)	0.0 (0)	1.8 (1)	0.0 (0)
嘔吐	0.0 (0)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.9 (1)	1.7 (2)	0.9 (1)	0.9 (1)	0.0 (0)	3.5 (2)	0.0 (0)
背部痛	6.0 (11)	0.0 (0)	7.1 (8)	0.0 (0)	2.6 (3)	0.0 (0)	5.6 (6)	0.0 (0)	8.8 (5)	0.0 (0)
関節痛	3.8 (7)	0.0 (0)	6.2 (7)	0.0 (0)	1.7 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.5 (2)	1.8 (1)
湿疹	3.8 (7)	0.5 (1)	5.3 (6)	0.9 (1)	7.8 (9)	0.9 (1)	3.7 (4)	0.0 (0)	7.0 (4)	0.0 (0)
接触性皮膚炎	3.3 (6)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)	2.6 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.8 (1)	0.0 (0)
発疹	2.7 (5)	1.1 (2)	1.8 (2)	0.9 (1)	0.9 (1)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)	3.5 (2)	3.5 (2)
丘疹	1.6 (3)	1.1 (2)	0.9 (1)	0.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.5 (2)	1.8 (1)
低血糖症	9.8 (18)	8.2 (15)	0.9 (1)	0.9 (1)	1.7 (2)	1.7 (2)	2.8 (3)	1.9 (2)	10.5 (6)	10.5 (6)
2型糖尿病	3.8 (7)	1.1 (2)	0.9 (1)	0.0 (0)	3.4 (4)	0.9 (1)	1.9 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
上気道の炎症	10.9 (20)	0.0 (0)	9.7 (11)	0.0 (0)	15.5 (18)	0.9 (1)	7.4 (8)	0.9 (1)	19.3 (11)	0.0 (0)
頭痛	6.6 (12)	1.1 (2)	2.7 (3)	0.0 (0)	4.3 (5)	0.0 (0)	1.9 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
浮動性めまい	4.4 (8)	1.1 (2)	2.7 (3)	0.9 (1)	0.9 (1)	0.0 (0)	3.7 (4)	0.0 (0)	1.8 (1)	0.0 (0)
頸腕症候群	1.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)	3.5 (2)	0.0 (0)
アレルギー性 結膜炎	1.6 (3)	0.5 (1)	0.9 (1)	0.0 (0)	3.4 (4)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
眼精疲労	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)	3.7 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
挫傷	3.8 (7)	0.0 (0)	5.3 (6)	0.0 (0)	1.7 (2)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)	1.8 (1)	0.0 (0)
関節捻挫	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.6 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
末梢性浮腫	0.0 (0)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)	2.6 (3)	0.0 (0)	3.7 (4)	0.9 (1)	1.8 (1)	1.8 (1)
不眠症	1.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)	1.9 (2)	0.0 (0)	5.3 (3)	0.0 (0)
高血圧	1.1 (2)	0.5 (1)	0.9 (1)	0.0 (0)	1.7 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.3 (3)	1.8 (1)
貧血	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (2)	0.9 (1)	3.5 (2)	1.8 (1)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver. 14.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 30 例に認められ、その内訳は SU 剤併用群 9 例（膵癌、胃癌、白内障、統合失調症、緑内障、冠動脈硬化症、急性胆嚢炎、前立腺癌、急性腎盂腎炎、各 1 例）、α-GI 併用群 9 例（リンパ腫、白内障、肝機能異常、喉頭炎、イレウス、一過性脳虚血発作、第 7 脳神経麻痺、尿管結石、良性前立腺肥大症、各 1 例）、BG 剤併用群 2 例（冠動脈狭窄、突発難聴、各 1 例）、TZD 剤併用群 4 例（不安定狭心症、血胸/肋骨骨折/鎖骨骨折、脳梗塞、憩室炎、各 1 例）、グリニド剤併用群 6 例（肝の悪性新生物、骨転移、卵巣新生物、白内障、肝機能異常、結腸ポリープ、各 1 例）であり、SU 剤併用群の急性胆嚢炎、α-GI 併用群のイレウス、第 7 脳神経麻痺、喉頭炎、グリニド剤併用群の肝の悪性新生物、白内障、肝機能異常は副作用と判断された。

治験中止に至った有害事象は 35 例に認められ、その内訳は SU 剤併用群 12 例（低血糖症 2 例、下腹部痛、胃炎/膵癌、急性膵炎、前立腺癌、硝子体出血、急性胆嚢炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、重症筋無力症、幻覚、蕁麻疹、各 1 例）、α-GI 併用群 9 例（イレ

ウス、低血糖症、白内障、肝機能異常、心電図 QT 延長、重症筋無力症、第 7 脳神経麻痺、丘疹、発疹、各 1 例)、BG 剤併用群 2 例 (グリコヘモグロビン増加、突発難聴、各 1 例)、TZD 剤併用群 7 例 (浮腫 2 例、脳梗塞、薬疹、動悸/浮腫、胸痛、憩室炎、各 1 例)、グリニド剤併用群 5 例 (便秘、糖尿病、肝の悪性新生物、骨転移、肝機能異常、各 1 例)であった。これらのうち、SU 剤併用群の低血糖症、下腹部痛、胃炎、硝子体出血、急性胆嚢炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、重症筋無力症、蕁麻疹 (各 1 例)、 α -GI 併用群のイレウス、低血糖症、心電図 QT 延長、第 7 脳神経麻痺、丘疹、発疹 (各 1 例)、TZD 剤併用群の浮腫、薬疹、動悸/浮腫、胸痛 (各 1 例)、グリニド剤併用群の肝機能異常、肝の悪性新生物 (各 1 例)は副作用と判断された。

低血糖症関連の有害事象の発現割合は、5.7 % (33/577 例) (SU 剤併用群 10.9 % (20/183 例)、 α -GI 併用群 1.8 % (2/113 例)、BG 剤併用群 1.7 % (2/116 例)、TZD 剤併用群 2.8 % (3/108 例)、グリニド剤併用群 10.5 % (6/57 例)) であり、重症度はすべて軽度であった。このうち、低血糖症状に加え指先穿刺による血糖値が 50 mg/dL 以下の低血糖症は、3 例 (SU 剤併用群 2 例、 α -GI 併用群 1 例)に認められた。

臨床検査値、バイタルサインの臨床的に意味のある変化は認められなかった。体重増加の有害事象が、TZD 剤併用群の 1 例 (軽度、非重篤)に認められ、副作用と判断された。52 週時 (LOCF) の体重のベースラインからの変化量 (平均値 \pm 標準偏差)は、SU 剤併用群 0.34 \pm 1.83 kg、 α -GI 併用群 0.37 \pm 1.67 kg、BG 剤併用群 -0.16 \pm 2.08 kg、TZD 剤併用群 1.09 \pm 3.03 kg、グリニド剤併用群 0.26 \pm 1.68 kg であった。

心電図に関する有害事象として、 α -GI 併用群で心電図 QT 延長が 1.8 % (2/113 例)に認められ、重症度はいずれも軽度であったが、1 例は副作用と判断され、治験薬の投与中止に至った。また、後観察期に心電図異常が α -GI 併用群で 1 例に認められたが、重症度は軽度であり治験薬との因果関係は否定された。心電図所見の正異判定でベースライン「正常」から 52 週時 (LOCF) に「異常」と判定された被験者の割合は、SU 剤併用群 8.1 % (10/123 例)、 α -GI 併用群 7.7 % (6/78 例)、BG 剤併用群 4.9 % (4/81 例)、TZD 剤併用群 10.3 % (8/78 例)、グリニド剤併用群 17.9 % (7/39 例)であった。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考える。DPP-4 阻害薬は SU 剤やグリニド剤とともにインスリン分泌促進系の経口血糖降下薬と位置付けられているが、DPP-4 阻害薬は血糖依存的にインスリン分泌を促進するため、単独投与では低血糖の可能性は少ないとされている (糖尿病治療ガイド 2012-2013、日本糖尿病学会編)。したがって、DPP-4 阻害薬である本剤は、既承認の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、リナグリプチン、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物、アナグリプチンと同様に、前述のような臨床的位置付けの薬剤として臨床使用されるものと考え。また、本剤の単独療法、SU 剤併用療法、 α -GI 併用療法、BG 剤併用療法、TZD 剤併用療法及びグリニド剤併用療法の臨床試験

により有効性及び安全性が確認されたこと（「(2) 有効性について」及び「(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。なお、DPP-4阻害薬には1日の投与回数、効能・効果として承認されている併用療法、腎機能障害又は肝機能障害患者において減量が必要か否か等の違いがみられることから、医療現場においては患者の状態やそれらの違いを踏まえて適切と考えられるDPP-4阻害薬が選択されるものとする。

(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。国内第II/III相試験（単独療法：262-001試験）の主要評価項目とされたFASにおける24週時（LOCF）のHbA1cのベースラインからの変化量について、プラセボ群と本剤2.5 mg群及び5 mg群の群間差（調整済み平均値）とその95%信頼区間はそれぞれ-0.53 [-0.74, -0.31] 及び-0.61 [-0.82, -0.39] %であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示されている（表16）。また、国内第III相長期投与試験（単独療法：262-002及び262-004試験）において、本剤（2.5又は5 mg）投与により52週時までの効果の持続が示されていること（図1及び図2）から、単独療法の有効性は示されていると考える。なお、262-001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は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、当該試験の開始時には本邦においてDPP-4阻害薬が上市されていなかったことから、問題は無いと考える。

2) 併用療法の有効性

申請者は、以下のように説明している。国内第III相長期投与試験（併用療法：262-005試験）における併用療法毎の52週時（実測値）の有効性評価項目のベースラインからの変化量は、表25のとおりであった。

表25 併用療法毎の52週時（実測値）の有効性評価項目のベースラインからの変化量（262-005試験）

評価項目	SU剤 併用群	α-GI 併用群	BG剤 併用群	TZD剤 併用群	グリニド剤 併用群
HbA1c変化量 (%)	-0.49±0.65 (n=139)	-0.82±0.79 (n=88)	-0.62±0.78 (n=88)	-0.50±0.79 (n=71)	-0.59±0.75 (n=43)
空腹時血糖値変化量 (mg/dL)	-10.7±29.5 (n=138)	-23.8±31.4 (n=88)	-15.2±27.9 (n=87)	-11.4±27.9 (n=70)	-13.2±28.9 (n=41)
HbA1c 6.5%未満 達成率 ^{a)} (%)	7.9 (11/139)	15.9 (14/88)	12.5 (11/88)	12.7 (9/71)	25.6 (11/43)

平均値±標準偏差

a) ベースラインのHbA1cが6.5%以上で、52週時（実測値）に6.5%未満となった被験者の割合（該当例数/評価例数）

本剤5 mgのいずれの併用群においてもHbA1cはベースラインから低下し、その効果は52週時まで維持され、本剤の上乗せ効果が確認された。

機構は、TZD剤併用群の52週時（LOCF）のHbA1c変化量（平均値±標準偏差、以下同様）が-0.18±0.87%と小さく（表23）、HbA1cが10%以上（2回連続）により中止した被験者の割合が他の併用群に比べて高かった原因を考察した上で、TZD剤併用療法の有効性を説明する

よう求めた。

申請者は、以下のように回答した。TZD剤併用群の52週時（LOCF）のHbA1c変化量は $-0.18 \pm 0.87\%$ であったが、52週時（実測値）のHbA1c変化量は $-0.50 \pm 0.79\%$ であった。TZD剤併用群の52週時における中止例の割合は34.3%（37/108例）と最も高値であった（SU剤併用群：24.6%（45/183例）、 α -GI併用群：22.1%（25/113例）、BG剤併用群：24.1%（28/116例）、グリニド剤併用群：24.6%（14/57例））。有効性評価項目であるHbA1cが2回連続で10%以上により中止した被験者のうちTZD剤併用群は9例で他の併用群と比較して最も多く、9例全例が糖尿病前治療薬を2剤以上投与されていた。なお、TZD剤併用群以外の併用群でHbA1cが2回連続で10%以上により中止した被験者のうち、糖尿病前治療薬を2剤以上投与されていた被験者は、SU剤併用群（1/4例）、 α -GI併用群（1/2例）、BG剤併用群（1/3例）、グリニド剤併用群（0/1例）であった。以上のことから、TZD剤併用群では治験薬投与開始前に実施された糖尿病前治療薬のウォッシュアウトがHbA1cの変化量に影響を及ぼしたものと考えられた。また、糖尿病前治療薬数と中止例の割合との関係については、TZD剤併用群について1剤では17.8%（8/45例）、2剤以上では46.0%（29/63例）と、糖尿病前治療薬が2剤以上における中止例の割合が高かった。さらに、各併用群における糖尿病前治療薬が2剤以上の被験者が占める割合はTZD剤併用群で58.3%（63/108例）と最も高値で、その内訳は2剤48.1%（52/108例）、3剤以上10.2%（11/108例）であり、3剤以上使用していた被験者の割合も他の併用群と比較して最も高値であった。TZD剤併用群の52週時（実測値）のHbA1c変化量は、糖尿病前治療薬が1剤（TZD剤）の場合 -0.49% 、2剤以上の場合 -0.51% であった。一方、TZD剤併用群の52週時（LOCF）のHbA1c変化量は、糖尿病前治療薬が1剤（TZD剤）の場合 -0.32% 、2剤以上の場合 -0.08% であり、2剤以上の場合が低値であった。しかしながら、糖尿病前治療薬が2剤以上の集団では、本剤併用投与開始初期におけるHbA1cの反応性が1剤のみの集団と比べて高くはなかったものの、HbA1cの低下傾向は併用投与開始以降も持続し、48週時に低下のピークを迎え52週時まで維持された。なお、TZD剤併用群のHbA1c 7.0%未満達成率（ベースラインが7.0%以上の被験者を対象）は本剤投与開始後52週まで上昇傾向が認められ、他の併用群と同様に血糖降下作用は52週まで維持されたことから、TZD剤併用療法による効果の持続は認められていると考える。

機構は、国内第III相長期投与試験（併用療法：262-005試験）の成績から、SU剤併用療法、 α -GI併用療法、BG剤併用療法及びグリニド剤併用療法についてHbA1cの低下がみられており（表23）、52週時までHbA1cの低下が維持されていること（図3）を確認した。TZD剤併用療法については、表23では他の併用療法と比べてHbA1cの低下量が小さく、また、低下量自体もわずかであったものの、図3では他の併用療法と同様の推移を示していることから、TZD剤併用療法の有効性が期待できると考える。以上より、各併用療法の有効性は確認できたと解釈して差し支えないと考える。

(3) 安全性について

1) 単独療法の安全性

申請者は、以下のように説明している。本剤 5 mg が投与された安全性解析対象例数は、国内プラセボ対照試験 (262-■■■-001 及び 262-■■■-001 試験、以下同様) で 179 例、国内の単独療法の長期投与試験 (262-■■■-001/262-■■■-002 及び 262-■■■-004 試験、以下同様) で 256 例であった。用量によって有害事象及び副作用が増加する傾向はなかった。国内プラセボ対照試験における 5 mg 群の有害事象の発現割合、多くみられた有害事象の種類はプラセボ群と同様であり、重症度は大部分が軽度又は中等度であった。本剤群全体でも同様の結果であった。5 mg 群で多くみられた副作用 (1 %以上にみられた事象) は、頭痛 (1.1 %、プラセボ群 0 %)、浮動性めまい (1.1 %、プラセボ群 0 %)、そう痒症 (1.1 %、プラセボ群 1.1 %)、湿疹 (1.1 %、プラセボ群 1.1 %)、丘疹 (1.1 %、プラセボ群 0 %) であり、それぞれプラセボ群における発現割合と同程度であった。国内プラセボ対照試験で発現した低血糖症は 2.5 mg 群に 1 例、5 mg 群に 1 例であった。

重篤な有害事象の発現割合は、5 mg 群とプラセボ群で同程度であった。国内プラセボ対照試験において、投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群 4.0 % (7/177 例)、1 mg 群 1.1 % (1/93 例)、2.5 mg 群 2.2 % (4/180 例)、5 mg 群 2.2 % (4/179 例) であった。

表 26 有害事象の発現状況 (国内プラセボ対照試験)

	プラセボ群 (n=177)	1 mg 群 (n=93)	2.5 mg 群 (n=180)	5 mg 群 (n=179)	本剤群全体 (n=452)
すべての有害事象	68.4 (121)	50.5 (47)	64.4 (116)	64.2 (115)	61.5 (278)
すべての副作用	14.7 (26)	8.6 (8)	13.3 (24)	11.7 (21)	11.7 (53)
死亡	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
重篤な有害事象	1.1 (2)	1.1 (1)	2.2 (4)	2.2 (4)	2.0 (9)
重篤な副作用	0.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.6 (1)	0.2 (1)
投与中止に至った有害事象	4.0 (7)	1.1 (1)	2.2 (4)	2.2 (4)	2.0 (9)
投与中止に至った副作用	2.3 (4)	0.0 (0)	0.6 (1)	1.1 (2)	0.7 (3)

発現割合% (発現例数)

国内の単独療法の長期投与試験では、長期投与に伴い大幅に発現割合が上昇するような遅発性の有害事象は認められなかった。また、多くみられた有害事象の種類はプラセボ対照試験と同様であった。5 mg 群で 1 %以上にみられた副作用は、便秘 1.2 % (3/256 例) と湿疹 1.2 % (3/256 例) であった。5 mg 群で発現した副作用はいずれも軽度又は中等度であり、高度の副作用は認められなかった。国内の単独療法の長期投与試験で発現した低血糖症は、5 mg 群の 2 例のみであった。

2) 併用療法の安全性

申請者は、以下のように説明している。国内の併用療法の長期投与試験 (262-■■■ 005 試験) で本剤が投与された被験者数は SU 剤併用群 183 例、 α -GI 併用群 113 例、BG 剤併用群 116 例、TZD 剤併用群 108 例及びグリニド剤併用群 57 例であった。

国内長期投与試験での有害事象の発現状況は表27のとおりであり、単独療法と併用療法と

の間で大きな違いはみられなかった。

表27 有害事象の発現状況（国内長期投与試験）

	単独療法 ^{a)}		併用療法 ^{b)}				
	2.5 mg 群 (n=121)	5 mg 群 (n=256)	SU 剤 併用群 (n=183)	α-GI 併用群 (n=113)	BG 剤 併用群 (n=116)	TZD 剤 併用群 (n=108)	グリニド 剤併用群 (n=57)
すべての有害事象	85.1 (103)	81.6 (209)	84.2 (154)	77.0 (87)	78.4 (91)	79.6 (86)	86.0 (49)
すべての副作用	15.7 (19)	14.1 (36)	31.1 (57)	16.8 (19)	19.8 (23)	16.7 (18)	35.1 (20)
死亡	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
重篤な有害事象	5.8 (7)	4.7 (12)	4.9 (9)	8.0 (9)	1.7 (2)	3.7 (4)	10.5 (6)
重篤な副作用	0.0 (0)	0.8 (2)	0.5 (1)	2.7 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.3 (3)
投与中止に 至った有害事象	4.1 (5)	3.1 (8)	6.6 (12)	8.0 (9)	1.7 (2)	6.5 (7)	8.8 (5)
投与中止に 至った副作用	0.8 (1)	1.6 (4)	4.4 (8)	5.3 (6)	0.0 (0)	3.7 (4)	3.5 (2)

発現割合%（発現例数）

a) 262-001/262-002試験（2.5 mg、5 mg：52週投与又は2.5 mg、5 mg（プラセボ群からの移行例）：24週投与）、262-004試験（5 mg：52週投与）

b) 262-005試験（5 mg：52週投与）

重篤な有害事象について、併用療法での発現割合はSU 剤併用群 4.9 %（9/183 例）、α-GI 併用群 8.0 %（9/113 例）、BG 剤併用群 1.7 %（2/116 例）、TZD 剤併用群 3.7 %（4/108 例）、グリニド剤併用群 10.5 %（6/57 例）と、大きな違いはなかった。併用療法により、特定の重篤な有害事象が多くみられるといった傾向もみられなかった。重篤な有害事象のうち、急性胆嚢炎（SU 剤併用群の 1 例）、イレウス、第 7 脳神経麻痺、喉頭炎（α-GI 併用群の 3 例に各 1 例）、肝の悪性新生物、白内障、肝機能異常（グリニド剤併用群の 3 例に各 1 例）については、副作用と判断された。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、SU 剤併用群 6.6 %（12/183 例）、α-GI 併用群 8.0 %（9/113 例）、BG 剤併用群 1.7 %（2/116 例）、TZD 剤併用群 6.5 %（7/108 例）、グリニド剤併用群 8.8 %（5/57 例）であった。

以上より、いずれの併用群においても安全性に問題はなく忍容性は良好であった。

機構は、262-005試験において750 mg/日超のメトホルミンとの併用例が11例と少数であったことから、750 mg/日超のメトホルミンとの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。当該11例におけるメトホルミン用量の内訳は、1500 mg/日が9例、1000及び2250 mg/日が各1例であった。11例のうち3例以上で認められた有害事象は、上気道感染（36.4 %、4/11例）及び湿疹（27.3 %、3/11例）で、いずれの有害事象もメトホルミンの用量増加に伴って発現割合が上昇する傾向は認められず、重症度が高度の有害事象も認められなかった。また、750 mg/日を超える用量でのみ発現した有害事象は、インフルエンザ（2例）、鼻炎、リウマチ性多発筋痛、皮膚亀裂、傾眠、四肢損傷、起立性低血圧（各1例）で、インフルエンザ（1例）の重症度が中等度である以外はすべて軽度であった。さらに、750 mg/日を超える用量で低血糖は認められず、胃腸障害関連の有害事象の発現割合についても大きく上昇することはなかった。以上より、750 mg/日超のメトホルミンとの併用

例は限られているものの、現時点で安全上の大きな問題点は認められていないと考える。

機構は、申請者の説明を了承するが、製造販売後調査において750 mg/日超のメトホルミンとの併用時の安全性に関して情報収集する必要があると考える。

機構は、1) 及び2) について、国内臨床試験における有害事象及び副作用の発現状況から、単独療法及び併用療法における安全性は許容可能と考えるが、本剤の安全性を評価する上で注目すべき以下の事象についてさらに検討した。

3) 低血糖

申請者は、以下のように説明している。国内臨床試験では、低血糖様症状が発現した場合は、血糖値を自己測定するとともに患者日誌に測定結果とそのときの症状を記載するよう治験責任・分担医師が被験者に指導し、当該記載内容をもとに治験責任・分担医師が有害事象か否かを判断した。なお、262-003 及び 262-005 試験においては、低血糖症状の有無にかかわらず、自己測定による血糖値が 50 mg/dL 未満であった場合も「低血糖」の有害事象とされた。国内プラセボ対照試験において、低血糖症関連の有害事象はプラセボ群では認められなかったが、本剤 2.5 及び 5 mg 群でそれぞれ 0.6 % (1/180 例) 及び 0.6 % (1/179 例) に認められた。当該 2 例の重症度はいずれも軽度であり、投与中止には至らず 2 例とも回復した。国内の単独療法の長期投与試験では、低血糖症関連の有害事象は本剤 2.5 mg 群では認められなかったが、本剤 5 mg 群では 0.8 % (2/256 例) に認められた。国内の併用療法の長期投与試験における低血糖症関連の有害事象の発現割合は、 α -GI 併用群 1.8 % (2/113 例)、BG 剤併用群 1.7 % (2/116 例)、TZD 剤併用群 2.8 % (3/108 例) であり、国内の単独療法の長期投与試験 (0.8 %) と大きな違いはなかったのに対し、SU 剤併用群では 10.9 % (20/183 例)、グリニド剤併用群では 10.5 % (6/57 例) と高値であった。しかしながら、いずれも重篤ではなく、また、重症度も軽度であった。国内の併用療法の長期投与試験において、低血糖症状が認められ、かつ指先穿刺による血糖値が 50 mg/dL 以下であった事象 [低血糖症 (Confirmed Hypoglycemia)] は、SU 剤併用群の 2 例 (1.1 %) 及び α -GI 併用群の 1 例 (0.9 %) に認められたが、重症度はいずれも軽度であった。

機構は、国内長期投与試験での低血糖の有害事象の発現状況について、投与期間も考慮した成績を示した上で説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。単独療法及び併用療法の国内長期投与試験における人年あたりの低血糖の有害事象の発現状況は、表 28 のとおりであった。これらの事象はいずれも軽度であった。単独療法の本剤 2.5 mg 群での低血糖の発現はなく、本剤 5 mg 群での発現率 (例/人年) は 0.010 であった。併用療法では、 α -GI 併用群、BG 剤併用群及び TZD 剤併用群の発現率 (例/人年) は 0.020~0.037 と、単独療法と同程度であった。一方、SU 剤併用群及びグリニド剤併用群では、発現率 (例/人年) は 0.134 及び 0.136 と、単独療法及び他の併用群に比べて高値であった。

表 28 低血糖の有害事象の発現状況（国内長期投与試験）

低血糖の分類		単独療法 ^{a)}		併用療法 ^{b)}				
		2.5mg 群 (n=121)	5mg 群 (n=256)	SU 剤 併用群 (n=183)	α-GI 併用群 (n=113)	BG 剤 併用群 (n=116)	TZD 剤 併用群 (n=108)	グリニド剤 併用群 (n=57)
軽度	発現例数/総投与期間 ^{c)} [発現率 (例/人年)]	0/90.3 [0.000]	2/204.5 [0.010]	19/141.4 [0.134]	2/93.4 [0.021]	2/98.0 [0.020]	3/81.2 [0.037]	6/44.3 [0.136]
	発現件数/総投与期間 ^{d)} [発現率 (件/人年)]	0/90.3 [0.000]	4/205.7 [0.019]	89/156.5 [0.569]	4/94.2 [0.042]	2/99.6 [0.020]	3/82.7 [0.036]	10/48.7 [0.205]
中等度	発現例数/総投与期間 ^{c)} [発現率 (例/人年)]	0/90.3 [0.000]	0/205.7 [0.000]	0/156.5 [0.000]	0/94.2 [0.000]	0/99.6 [0.000]	0/82.7 [0.000]	0/48.7 [0.000]
	発現件数/総投与期間 ^{d)} [発現率 (件/人年)]	0/90.3 [0.000]	0/205.7 [0.000]	0/156.5 [0.000]	0/94.2 [0.000]	0/99.6 [0.000]	0/82.7 [0.000]	0/48.7 [0.000]
重度	発現例数/総投与期間 ^{c)} [発現率 (例/人年)]	0/90.3 [0.000]	0/205.7 [0.000]	0/156.5 [0.000]	0/94.2 [0.000]	0/99.6 [0.000]	0/82.7 [0.000]	0/48.7 [0.000]
	発現件数/総投与期間 ^{d)} [発現率 (件/人年)]	0/90.3 [0.000]	0/205.7 [0.000]	0/156.5 [0.000]	0/94.2 [0.000]	0/99.6 [0.000]	0/82.7 [0.000]	0/48.7 [0.000]
すべての 低血糖症	発現例数/総投与期間 ^{c)} [発現率 (例/人年)]	0/90.3 [0.000]	2/204.5 [0.010]	19/141.4 [0.134]	2/93.4 [0.021]	2/98.0 [0.020]	3/81.2 [0.037]	6/44.3 [0.136]
	発現件数/総投与期間 ^{d)} [発現率 (件/人年)]	0/90.3 [0.000]	4/205.7 [0.019]	89/156.5 [0.569]	4/94.2 [0.042]	2/99.6 [0.020]	3/82.7 [0.036]	10/48.7 [0.205]
処置を必要と した低血糖症	発現例数/総投与期間 ^{c)} [発現率 (例/人年)]	0/90.3 [0.000]	2/204.5 [0.010]	14/145.7 [0.096]	1/94.2 [0.011]	2/98.0 [0.020]	3/81.2 [0.037]	5/45.0 [0.111]
	発現件数/総投与期間 ^{d)} [発現率 (件/人年)]	0/90.3 [0.000]	4/205.7 [0.019]	64/156.5 [0.409]	2/94.2 [0.021]	2/99.6 [0.020]	3/82.7 [0.036]	9/48.7 [0.185]

a) 262-001/262-002 試験 (2.5 mg、5 mg : 52 週間投与又は 2.5 mg、5 mg (プラセボ群からの移行例) : 24 週間投与)、
262-004 試験 (5 mg : 52 週間投与)

b) 262-005 試験 (5 mg : 52 週間投与)

c) 低血糖症発現例の治験薬投与開始日から初発の低血糖症発現日までの期間、及び非発現例の治験薬投与開始日から終了日までの期間の合計を総投与期間とした。

d) すべての被験者の治験薬投与開始日から終了日までの期間の合計を総投与期間とした。

治験薬投与開始日から終了日までに発現した低血糖症関連有害事象 (MedDRA/J 14.0 基本語 : 低血糖症、血中ブドウ糖減少、低血糖性意識消失) を対象に集計。

以上の結果より、SU 剤又はグリニド剤と併用する際には低血糖に留意すべきであるが、それ以外の経口血糖降下薬との併用又は単独療法においては、低血糖の発現頻度は低いと考える。

機構は、添付文書 (案) において、既に SU 剤又はグリニド剤と併用する場合に低血糖のリスクが増加するおそれがある旨の注意喚起がなされていることから、回答を了承するが、本剤の臨床試験において SU 剤又はグリニド剤と本剤を併用した際の低血糖の発現率 (例/人年) が他の併用群より高かったことについて添付文書において注意喚起するとともに、製造販売後調査において引き続き低血糖に関して情報収集する必要があると考える。

4) 新生物について

申請者は、以下のように説明している。国内プラセボ対照試験において、器官別大分類 (SOC) 「良性、悪性および詳細不明の新生物」に分類された有害事象の発現割合はプラセボ群 1.1 % (2/177 例)、本剤群全体では 0.4 % (2/452 例) と同程度であった。また、発現した有害事象の種類について、2 例以上に認められた事象はなかった。国内長期投与試験について、単独療法において「良性、悪性および詳細不明の新生物」に分類された有害事象の発現割合は本剤 2.5 mg 群 1.7 % (2/121 例)、5 mg 群 1.6 % (4/256 例) であった。また、併用療法により発現割合に大きな違いはなく、発現した個々の新生物に一定の傾向はみられな

かった。海外の単独療法のパラセボ対照試験（CV181011ST¹⁰⁸及び CV181038ST¹⁰⁹試験）における「良性、悪性および詳細不明の新生物」の有害事象の発現割合はパラセボ群 1.2 %（2/169 例）に対し、5 mg 群 0.4 %（1/252 例）、本剤群全体では 0.7 %（4/597 例）であった。また、海外の併用療法のパラセボ対照試験（グリブライド併用試験：CV181040ST 試験、TZD 剤併用試験：CV181013ST 試験及びメトホルミン併用試験：CV181014ST 試験、以下同様）において、「良性、悪性および詳細不明の新生物」の有害事象の発現割合はグリブライド併用試験のパラセボ群¹¹⁰0.4 %（1/267 例）に対し、本剤併用群全体では 0.4 %（2/501 例）、TZD 剤併用試験のパラセボ群 1.1 %（2/184 例）に対し、本剤併用群全体では 0.5 %（2/381 例）、メトホルミン併用試験のパラセボ群 1.1 %（2/179 例）に対し、本剤併用群全体では 1.1 %（6/564 例）であり、併用療法により大きな違いはみられなかった。海外の長期投与試験では、「良性、悪性および詳細不明の新生物」の有害事象のうち、重篤なものは単独療法での第 III 相検証試験（CV181011LT 試験）の対照群 2.1 %（2/95 例）に対し、本剤群全体では 2.9 %（9/306 例）、第 III 相単独療法での投与タイミングを検討した試験（CV181038LT 試験）の対照群 0.0 %（0/74 例）に対し、本剤群全体では 0.7 %（2/291 例）、グリブライド併用試験（CV181040LT 試験）のパラセボ群¹¹¹0.4 %（1/267 例）に対し、本剤併用群全体では 0.8 %（4/501 例）、TZD 剤併用試験（CV181013LT 試験）のパラセボ群 0.5 %（1/184 例）に対し、本剤併用群全体では 1.0 %（4/381 例）、メトホルミン併用試験（CV181014LT 試験）のパラセボ群 1.1 %（2/179 例）に対し、本剤併用群全体では 1.8 %（10/564 例）であった。

機構は、現時点では申請者の説明を了承するものの、国内外の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から、製造販売後調査において引き続き新生物の発生に関して情報収集する必要があると考える。

5) 心血管系リスク

申請者は、以下のように説明している。国内パラセボ対照試験における心血管系有害事象の発現割合は、本剤群全体で 0.9 %（4/452 例）、1 mg 群で 1.1 %（1/93 例）、2.5 mg 群で 1.1 %（2/180 例）、5 mg 群で 0.6 %（1/179 例）と用量増加に伴う発現割合の上昇は認められなかった。1 mg 群のラクナ梗塞は軽度であった。2.5 mg 群の脳梗塞、プリンツメタル狭心症及び 5 mg 群の急性心筋梗塞は、いずれも重篤な有害事象とされた。国内長期投与試験における心血管系有害事象の発現割合は、単独療法では 2.5 mg 群 2.5 %（3/121 例、脳梗塞、頸動脈狭窄及びプリンツメタル狭心症、各 1 例）、5 mg 群 0.8 %（2/256 例、急性心筋梗塞及び無症候性心筋梗塞、各 1 例）であり、用量増加に伴う発現割合の上昇は認められなかつ

¹⁰⁸ 薬物治療を受けていない血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、二重盲検下でパラセボ、本剤 2.5 mg、5 mg 又は 10 mg/日を 24 週間経口投与したパラセボ対照無作為化二重盲検試験

¹⁰⁹ 薬物治療を受けていない血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、二重盲検下で本剤 2.5 mg を朝食前 1 回（2.5 mg 午前投与群）、本剤 5 mg を朝食前 1 回（5 mg 午前投与群）、本剤を 2.5 mg から 5 mg に漸増して朝食前 1 回（2.5/5 mg 午前投与群）、又は本剤 5 mg を夕食前 1 回（5 mg 午後投与群）に、及びパラセボを朝食前と夕食前各 1 回（パラセボ群）を 24 週間経口投与したパラセボ対照無作為化二重盲検試験

¹¹⁰ グリブライド併用試験（CV181040LT 試験）においては、実薬漸増対照群

¹¹¹ グリブライド併用試験（CV181040LT 試験）においては、実薬漸増対照群

た。併用療法では、 α -GI 併用群で一過性脳虚血発作、BG 剤併用群で冠動脈狭窄が各 1 例、TZD 剤併用群で脳梗塞及び不安定狭心症が各 1 例認められたが、他の経口血糖降下薬と併用しても心血管系有害事象の発現割合が上昇することはなかった。また、長期投与に伴って心血管系有害事象の発現割合が大幅に上昇することはなかった。

海外プラセボ対照 5 試験 (CV181011ST、CV181038ST、CV181040ST、CV181013ST 及び CV181014ST 試験) の二重盲検期について統合解析した結果、心血管系有害事象の発現割合はプラセボ群 1.0 % (8/799 例) に対し、本剤群全体では 0.3 % (7/2043 例) であり、いずれの発現割合も低かった。本剤の各用量群における発現割合は、2.5 mg 群 0.6 % (5/882 例)、5 mg 群 0.2 % (2/882 例)、10 mg 群 0 % (0/279 例) であり、用量増加に伴う発現割合の上昇は認められなかった。長期投与時の試験成績においても、心血管系有害事象の発現割合は、単独、併用試験ともプラセボ群と大きく異ならなかった。心電図について、国内臨床試験での本剤投与前後に行った 12 誘導心電図検査の正異判定の結果について、国内プラセボ対照試験では、ベースライン時に正常であった被験者が最終時点で異常と判定された割合はプラセボ群 2.3 % (3/130 例) に対し、本剤 1 mg 群 1.5 % (1/67 例)、2.5 mg 群 3.7 % (5/136 例)、5 mg 群 6.3 % (8/127 例) であった。国内長期投与試験の単独療法では、ベースライン時に正常であった被験者が最終時点で異常と判定された割合は 2.5 mg 群 3.8 % (4/105 例)、5 mg 群 2.9 % (6/207 例)、併用療法試験では、SU 剤併用群 8.1 % (10/123 例)、 α -GI 併用群 7.7 % (6/78 例)、BG 剤併用群 4.9 % (4/81 例)、TZD 剤併用群 10.3 % (8/78 例)、グリニド剤併用群 17.9 % (7/39 例) であった。以上より、長期投与により心電図検査で異常が増加する可能性は低いと考えられた。QTc 間隔への影響を検討した QT/QTc 評価試験 (CV181032 試験) における本薬及び活性代謝物である BMS-510849 の血漿中薬物濃度は、日本人に本剤 5 mg を投与した場合の血中薬物濃度を大きく上回っており、日本人に本剤 5 mg を投与した場合に QTc 間隔の延長をきたす可能性は低いと考えられた。また、国内外の臨床試験の結果からは、QTc 延長に関連する有害事象の発現割合が本剤群で上昇するような傾向は認められなかった。以上より、本剤が日本人において QTc 延長のリスクを高める可能性は低いと考えられた。血圧と脈拍数のベースラインからの平均変化量について、国内プラセボ対照試験及び長期投与試験の単独療法と併用療法のいずれにおいても臨床的に意味のある変動は認められなかった。体重について、国内プラセボ対照試験におけるベースラインからの変化量 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) は、最終時点でプラセボ群 -0.54 ± 1.56 kg、本剤 2.5 mg 群 0.02 ± 1.40 kg、5 mg 群 0.17 ± 1.56 kg と同程度であった。国内長期投与試験では、体重のベースラインからの変化量は単独療法 2.5 mg 群 -0.15 ± 1.71 kg、5 mg 群 0.17 ± 2.09 kg、併用療法では SU 剤併用群 0.34 ± 1.83 kg、 α -GI 併用群 0.37 ± 1.67 kg、BG 剤併用群 -0.16 ± 2.08 kg、TZD 剤併用群 1.09 ± 3.03 kg、グリニド剤併用群 0.26 ± 1.68 kg であり、単独療法、併用療法ともに大きな変動は認められなかった。

以上より、本剤投与時に心血管系有害事象が増加することは認められておらず、心血管系有害事象のリスクが上昇する懸念はないと考えられた。

機構は、以下のように考える。本剤投与時の心血管系有害事象の発現状況について国内臨

床試験成績と海外臨床試験成績に大きな違いはなく、プラセボに比べて明らかに多い傾向はみられていない。また、血圧、脈拍、体重の変化にも本剤投与による大きな変化はなく、心電図の検討からも、本剤投与時に心血管系有害事象のリスクが大きくなる懸念はないとの申請者の説明は了承できるものとする。しかしながら、国内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から、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する必要があると考える。

6) 他の注目すべき有害事象

①過敏症

申請者は、以下のように説明している。他の DPP-4 阻害薬を服用した 2 型糖尿病患者において、過敏症反応（アナフィラキシー、血管浮腫等）が報告されていることから、過敏症¹¹²について検討した。国内プラセボ対照試験において認められた過敏症関連の有害事象発現割合は、プラセボ群 0.6 % (1/177 例) に対し、本剤 1 mg 群 1.1 % (1/93 例)、2.5 mg 群 1.7 % (3/180 例)、5 mg 群 0.6 % (1/179 例) であった。重症度については、5 mg 群で認められた 1 例が中等度と判定された以外は軽度であった。2.5 mg 群の 1 例が投与中止となった。国内長期投与試験では、単独療法の 5 mg 群における過敏症関連の有害事象の発現割合は 1.6 % (4/256 例) であり、長期投与により発現割合が上昇することはなかった。併用療法においても、併用療法間で大きな違いはなかった。海外における単独療法のプラセボ対照 2 試験での過敏症関連の有害事象の発現割合は、対照群 1.8 % (3/169 例)、本剤群全体 3.5 % (21/597 例) であり、本剤群でわずかに高かった。206 週間併用投与したメトホルミン併用試験 (CV181014LT 試験) では、プラセボ群 0 % (0/179 例) に対し、本剤群全体 2.8 % (16/564 例) であった。76 週間併用投与したグリブライド併用試験 (CV181040LT 試験) では、実薬漸増群 0 % (0/267 例) に対し、本剤群全体 1.8 % (9/501 例) であった。TZD 剤と 76 週間併用投与した第 III 相 TZD 剤併用試験 (CV181013LT 試験) では、プラセボ群 1.6 % (3/184 例) に対し、本剤群 2.6 % (10/381 例) であった。なお、国内臨床試験において、アナフィラキシー及び血管浮腫は認められなかったが、海外の市販後において重篤な過敏症（アナフィラキシー反応、血管浮腫）が報告されており、重篤な転帰に至ることが考えられることから、添付文書（案）の重大な副作用の項で注意喚起する。

②限局性浮腫について

申請者は、以下のように説明している。他の DPP-4 阻害薬で手足の症候性浮腫が報告されていることから、限局性浮腫¹¹³について検討した。国内プラセボ対照試験において、限局性浮腫は認められなかった。国内長期投与試験の単独療法では、限局性浮腫関連の有害事象は認められなかった。一方、併用療法では、BG 剤併用群における限局性浮腫関連の有

¹¹² 過敏症、アナフィラキシー、血管浮腫を含む 64 の有害事象名を集計

¹¹³ 部位を特定する語を伴う浮腫に関する MedDRA の有害事象名の下位語 85 を集計

害事象の発現割合は 0.9 % (1/116 例) であり、足部腫脹が 1 例に認められたが、他の併用群では限局性浮腫関連の有害事象は認められなかった。海外の単独療法のプラセボ対照 2 試験における本剤群全体の限局性浮腫の発現割合は 1.2 % (2/169 例) で、プラセボ群 1.2 % (7/597 例) と同じであった。メトホルミン併用試験及びグリブライド併用試験においても同様の傾向が認められたが、TZD 剤併用試験ではプラセボ群 2.7 % (5/184 例) に対し、本剤 5 mg 群 7.0 % (13/186 例) であった。なお、海外プラセボ対照試験において、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象とされた限局性浮腫は認められなかった。単独療法試験、グリブライド及びメトホルミンとの併用投与試験において、長期投与に伴って限局性浮腫の発現割合が大幅に上昇することはなかった。一方、TZD 剤併用試験に関しては、二重盲検期においてはプラセボ群と比較してやや高い発現割合を示したが、76 週間投与の長期投与試験 (CV181013LT 試験) の結果からは、単独療法の長期投与試験又は他の併用試験での発現割合と比較して高い傾向を示したものの、プラセボ群と同程度の発現割合であった。

③膵炎及び胃腸障害

申請者は、以下のように説明している。他の DPP-4 阻害薬及び GLP-1 受容体作動薬の市販後データにおいて急性膵炎が報告されていることから、膵炎について検討した。国内プラセボ対照試験において膵炎関連の有害事象は認められなかった。国内長期投与試験では、954 例中の 1 例 (0.1 %) で膵炎関連の有害事象が認められたが、長期投与に伴って発現割合が大幅に上昇することはなかった。なお、当該 1 例は SU 剤併用群で発現した急性膵炎であり、重症度は中等度で投与中止に至った。転帰は回復で治験薬との関連性は否定された。海外単独療法の 2 試験では、プラセボ群 (169 例) では発現しなかったが、2.5 mg で 0.4 % (1/247 例)、5 mg で 0.4 % (1/252 例)、10 mg 群で 1.0 % (1/98 例) に膵炎が発現した。重症度は軽度又は中等度であり、高度の有害事象は認められなかった。海外併用療法 3 試験の全治験期間における膵炎関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群 0 % (0/630 例) に対し、2.5 mg 群 0 % (0/635 例)、5 mg 群 0.2 % (1/630 例)、10 mg 群 1.0 % (1/181 例) であった。グリブライド併用試験 (CV181040LT 試験) 及びメトホルミン併用試験 (CV181014LT 試験) では、膵炎関連の有害事象の発現はなかった。TZD 剤併用試験 (CV181013LT 試験) では、本剤 5 mg 群で 0.5 % (1/186 例) に急性膵炎が発現した。当該試験で認められた急性膵炎は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係は否定されなかったが転帰は回復であった。海外の最長 206 週間の単独療法試験 (CV181011LT 試験) における発現割合は本剤群全体で 0.7 % で、他の長期投与試験での発現割合は 0.0~0.3 % であった。胃腸障害について、国内プラセボ対照試験における SOC 胃腸障害に分類される有害事象の発現割合はプラセボ群 18.1 % (32/177 例)、本剤 2.5 mg 群 15.0 % (27/180 例)、本剤 5 mg 群 13.4 % (24/179 例) であった。2.5 mg 群の出血性胃潰瘍 (1 例) は重篤であった。国内長期投与試験の単独療法では、本剤 2.5 mg 群 28.1 % (34/121 例)、5 mg 群 27.0 % (69/256 例)、併用療法では SU 剤併用群 31.1 % (57/183 例)、 α -GI 併用群 19.5 % (22/113 例)、BG 剤併用群 30.2 %

(35/116 例)、TZD 剤併用群 22.2 % (24/108 例)、グリニド剤併用群 35.1 % (20/57 例) で、重篤な事象は結腸ポリープ (単独療法 2.5 mg 群、5 mg 群、グリニド剤併用群、各 1 例)、イレウス (α -GI 併用群 1 例) であった。なお、イレウスは副作用と判断された。また、海外の市販後において膵炎が報告されており、重篤な転帰に至ることが考えられることから、添付文書 (案) の重大な副作用の項で注意喚起する。

④ 感染症関連の有害事象

申請者は、以下のように説明している。DPP-4 はリンパ球 T 細胞抗原である CD26 と同一であり、DPP-4 の阻害が免疫系に何らかの影響を与える可能性が考えられることから、感染症¹¹⁴及び日和見感染¹¹⁵について検討した。国内プラセボ対照試験における感染症関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.4 % (6/177 例) に対し、本剤群全体では 2.4 % (11/452 例) と同程度であった。本剤の各用量群における発現割合は、1 mg 群 4.3 % (4/93 例)、2.5 mg 群 2.8 % (5/180 例) 及び 5 mg 群 1.1 % (2/179 例) であり、用量増加に伴う発現割合の上昇は認められなかった。本剤群の 2 例以上に認められた事象は、発熱 (3 例、0.7 %)、帯状疱疹 (2 例、0.4 %) 及びインフルエンザ (2 例、0.4 %) であった。重症度については、本剤 5 mg 群で認められた敗血症が高度と判定された以外は、いずれも軽度又は中等度であった。また、いずれの事象も投与中止には至らなかった。国内長期投与試験の単独療法における感染症関連の有害事象の発現割合は、本剤 2.5 mg 群 3.3 % (4/121 例)、5 mg 群 2.7 % (7/256 例) であり、併用療法については、SU 剤併用群 4.4 % (8/183 例)、 α -GI 併用群 4.4 % (5/113 例)、BG 剤併用群 4.3 % (5/116 例)、TZD 剤併用群 4.6 % (5/108 例)、グリニド剤併用群 1.8 % (1/57 例) であった。単独及び併用療法のいずれにおいても感染症関連の有害事象の発現割合の大幅な上昇は認められず、併用療法間にも大きな違いは認められなかった。また、国内臨床試験では、長期投与試験を含めて、日和見感染症関連の有害事象は認められなかった。海外の単独療法試験である CV181011LT 及び CV181038LT 試験において、感染症関連の有害事象は、プラセボ群に比べて本剤群の中で高値を示した群があったものの、用量増加に伴い発現割合が上昇する傾向はみられなかった。海外の併用療法試験において、グリブリン併用試験 (CV181040LT 試験)、TZD 剤併用試験 (CV181013LT 試験)、メトホルミン併用試験 (CV181014LT 試験) のいずれにおいても、プラセボ群と本剤群の発現割合は同程度であった。なお、日和見感染関連の有害事象は、単独療法での第 III 相検証試験 (CV181011LT 試験) の本剤群全体で 0.3 % (1/306 例)、TZD 剤併用試験 (CV181013LT 試験) で 0.3 % (1/381 例)、メトホルミン併用試験 (CV181014LT 試験) で 0.2 % (1/564 例) に認められた。

⑤ リンパ球減少症

¹¹⁴ ウイルス感染症、深在性真菌感染症、抗酸菌感染症、原虫感染症、肺炎、敗血症、膿瘍等の重症感染症を主とした 625 の有害事象

¹¹⁵ ウイルス感染症、深在性真菌感染症、抗酸菌感染症、原虫感染症等、165 の有害事象

申請者は、以下のように説明している。海外第 II 相用量反応試験において、用量の増加に伴うリンパ球数の減少が認められたため、リンパ球減少症¹¹⁶について検討した。国内プラセボ対照試験及び長期投与試験において、リンパ球減少症関連の有害事象は認められなかった。海外の単独療法のプラセボ対照 2 試験におけるリンパ球減少症の発現割合は、プラセボ群 1.2 % (2/169 例) に対し、本剤群全体では 0.8 % (5/597 例) と同程度であった。本剤の各用量群における発現割合は、2.5 mg 群 0.8 % (2/247 例)、5 mg 群 1.2 % (3/252 例)、10 mg 群 0 % (0/98 例) であり、用量の増加に伴う発現割合の上昇は認められなかった。海外併用試験でのリンパ球減少症の発現割合は、メトホルミン併用試験ではプラセボ群及び本剤群 (以下同順) 0.6 % (1/179 例) 及び 1.2 % (7/564 例)、グリブライド併用試験では 1.5 % (4/267 例) 及び 0.4 % (2/501 例)、TZD 剤併用試験では 0.5 % (1/184 例) 及び 1.8 % (7/381 例) で、いずれの併用試験でもプラセボ群と同程度であった。また、いずれの併用試験においても、用量増加に伴う発現割合の上昇は認められなかった。海外の単独療法のプラセボ対照 2 試験及び併用療法 3 試験の結果から、本剤投与によるリンパ球減少症の発現割合は対照群と同程度であった。また、長期投与に伴う発現割合の上昇も認められなかった。

⑥血小板減少症

申請者は、以下のように説明している。海外第 II 相用量反応試験において、本剤 5 mg 以上を 12 週間投与した結果、血小板数減少が認められたことから、血小板減少症関連の有害事象¹¹⁷について検討した。国内プラセボ対照試験において、血小板減少症関連の有害事象は発現しなかった。国内長期投与試験における血小板減少症関連の有害事象の発現割合は、本剤群全体で 0.3 % (3/954 例) であった。3 例の内訳は、単独療法試験の本剤 5 mg 群、併用療法試験の α -GI 併用群及び TZD 剤併用群、各 1 例であった。いずれの有害事象も重症度は軽度であり、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。海外単独療法試験 (CV181011LT 試験) での血小板減少症の発現割合は、プラセボ群 0 % (0/95 例) に対し、本剤群全体 1.0 % (3/306 例) であった。重篤な血小板減少症は発現しなかったが、本剤 10 mg 群の 1 例が治験薬投与中止に至った。単独療法での投与タイミングを検討した試験 (CV181038LT 試験) における血小板減少症の発現割合は、プラセボ群 0 % (0/74 例) に対し、本剤群全体 1.0 % (3/291 例) であった。血小板減少症は、重篤な有害事象及び投与中止に至ったものはなかった。海外メトホルミン併用試験 (CV181014LT 試験) における血小板減少症の発現割合は、プラセボ群 0 % (0/179 例) に対し、本剤群全体 0.7 % (4/564 例) であった。いずれも重篤なものではなかったが、本剤 5 mg 群で 1 例が投与中止となった。グリブライド併用試験 (CV181040LT 試験) では、プラセボ群 0 % (0/267 例) に対し、本剤群全体 0.6 % (3/501 例) であった。いずれも重篤でなく、投与中止に至らなかった。TZD 剤併用試験 (CV181013LT 試験) では、プラセボ群 0.5 % (1/184 例) に対し、本剤群

¹¹⁶ CD4 リンパ球減少、リンパ球数減少、リンパ球減少症、B リンパ球数減少、T リンパ球数減少、リンパ球百分率減少、CD8 リンパ球減少を集計

¹¹⁷ 血小板数減少、血小板減少症、紫斑病など 10 の有害事象名を集計

0.3 % (1/381 例) と同程度であった。いずれも重篤でなく、投与中止に至らなかった。海外の単独療法のプラセボ対照 2 試験及び併用療法 3 試験の結果から、本剤投与による血小板減少症の発現割合は対照群と同程度で、長期投与に伴う発現割合の上昇は認められなかった。

⑦皮膚障害及びスティーブンス・ジョンソン症候群

申請者は、以下のように説明している。カニクイザルを用いた非臨床毒性試験において可逆性のびらん又は潰瘍性皮膚病変が認められたことから、壊死、潰瘍、びらんなどの皮膚障害¹¹⁸について検討した。また、他の DPP-4 阻害薬でスティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) が報告されていることから、SJS についても検討した。

国内プラセボ対照試験で認められた皮膚障害関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.6 % (1/177 例、陰茎潰瘍形成、262- 001 試験) に対し、本剤群全体 0.2 % (1/452 例、皮膚びらん、262- 001 試験の本剤 1 mg 群) であった。これら 2 例はいずれも軽度であり、投与中止には至らなかった。国内長期投与試験の単独療法では、皮膚障害関連の有害事象は認められなかった。併用療法では、グリニド剤併用群において皮膚障害関連の有害事象が 1.8 % (1/57 例、皮膚潰瘍) に発現したが、他の併用群では皮膚障害関連の有害事象は認められなかった。また、SJS 関連の有害事象は、プラセボ対照試験及び長期投与試験のいずれにおいても認められなかった。海外第 III 相単独療法試験 (CV181011LT 及び CV181038LT 試験) における皮膚障害関連の有害事象の発現割合は、本剤群においていずれも 1 % 以下であり、用量増加に伴う発現割合の上昇は認められなかった。メトホルミン併用試験 (CV181014LT 試験)、グリブリド併用試験 (CV181040LT 試験) 及び TZD 剤併用試験 (CV181013LT 試験) における皮膚障害関連の有害事象の発現割合は、本剤群において 1 % 以下であり、プラセボとの各併用群と同程度であった。なお、海外単独療法 2 試験及び併用療法 3 試験において、SJS 関連の有害事象は認められなかった。

⑧骨折

申請者は、以下のように説明している。糖尿病患者では骨折リスクが高いことが知られていること、FDA から本剤群全体で長期投与時における骨折の発現頻度上昇の可能性を指摘されたことから、骨折に関連する有害事象¹¹⁹について検討した。国内プラセボ対照試験の本剤群全体における骨折関連の有害事象の発現割合は 1.3 % (6/452 例) で、プラセボ群 0.6 % (1/177 例) と同程度であった。高度と判断された有害事象は、脛骨骨折の 1 例であった。262- -001 試験の本剤 5 mg 群の同一被験者において発現した鎖骨骨折及び多発骨折並びに同試験の本剤 1 mg 群において発現した脛骨骨折は、重篤な有害事象と判定され、投与中止に至った。国内長期投与試験における発現割合は、単独療法の本剤 5 mg 群で 2.0 %

¹¹⁸ 皮膚の壊死、潰瘍、びらんを伴う MedDRA の有害事象名の下位語 102 を集計

¹¹⁹ 骨折及び骨折治療に関連する 70 の有害事象名を集計

(5/256 例)、SU 剤併用群で 0.5 % (1/183 例)、TZD 剤併用群で 1.9 % (2/108 例) であった。高度と判定された事象は、本剤 5 mg 群で認められた股関節部骨折の 1 例のみであった。単独療法及び併用療法の長期投与試験において発現割合が大幅に上昇することはなく、併用療法間で大きな違いは認められなかった。

海外の単独療法 2 試験及び併用療法 3 試験の全治験期間において認められた骨折関連の有害事象についても検討した。第 III 相単独療法長期試験について、CV181011LT 試験における骨折関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群 0 % (0/95 例) に対し、本剤群全体で 1.0 % (3/306 例) であった。本剤の各用量群別の発現割合は、2.5 mg 群 0 % (0/102 例)、5 mg 群 0 % (0/106 例)、10 mg 群 3.1 % (3/98 例) であった。CV181038LT 試験における骨折関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.4 % (1/74 例) に対し、本剤群全体で 2.1 % (6/291 例) であった。本剤の各用量群別の発現割合は、2.5 mg 群 2.8 % (4/145 例)、5 mg 群 1.4 % (2/146 例) であった。本剤群とプラセボ群で骨折の発現割合に大きな違いは認められなかった。メトホルミン併用試験 (CV181014LT 試験) での骨折関連の有害事象の発現割合は、プラセボ+メトホルミン群 2.2 % (4/179 例) に対し、本剤群全体で 2.3 % (13/564 例) と同程度であった。グリブライド併用試験 (CV181040LT 試験) では、プラセボ+グリブライド漸増群で 0.7 % (2/267 例) に対し、本剤+グリブライド群全体で 1.6 % (8/501 例) と同程度であった。TZD 剤併用試験 (CV181013LT 試験) では、プラセボ+TZD 剤群 0.5 % (1/184 例) に対し、本剤群全体で 1.0 % (4/381 例) と同程度であった。いずれの併用療法試験においても、本剤 2.5 mg 群と 5 mg 群の間で、用量増加に伴う発現割合の上昇は認められなかった。

機構は、①～⑧について申請者の説明は了承できると考えるが、製造販売後調査において引き続き①～⑧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。『「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 0709 第 1 号) (以下、「OAD ガイドライン」) において、OAD ガイドラインに基づき既承認の経口血糖降下薬と治験薬の 2 剤併用療法 (医療現場で併用が想定される組み合わせ) の臨床試験を実施する等して治験薬の有効性が確認された場合、効能・効果の記載は「2 型糖尿病」とすることが適当である旨が示されている。本申請では、単独療法の 24 週間投与 (262-■■-001 試験) での 2.5 mg 及び 5 mg の有効性が検証され、また、長期間の単独療法 (262-■■-002 及び 262-■■-004 試験) と併用療法 (262-■■-005 試験) の安全性及び有効性が示された。以上より、OAD ガイドラインに準じて本剤の有効性及び安全性が確認できたことから、本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」とすることに問題はないと考える。以上については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

1) 用法

申請者は、以下のように説明している。日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相単回及び反復投与試験 (262-■■■-001 試験) では、本剤 1~20 mg 空腹時単回投与したとき、血漿中 DPP-4 活性が投与 1.5~2 時間後に最も低下し (90%以上阻害)、投与 24 時間後でも 5 mg 群では 54.19%阻害された。また、日本人 2 型糖尿病患者に本剤 5 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した臨床薬理試験 (262-■■■-003 試験) では、投与 14 日目の投与 24 時間後において血漿中 DPP-4 活性が 67%以上阻害された。投与 14 日目の血糖値は朝食後及び夕食後ともに低下し、朝食後の血糖低下作用と夕食後の血糖低下作用は同様であった。投与タイミング (空腹時、食後又は食前投与) により本剤の C_{max} 、 T_{max} 及び AUC_{∞} が異なることについては、食事摂取による内臓血流量の増加によって本剤の初回通過効果が低減したことが主な要因と考えられたが、これらの変動は臨床的に重要な影響を与えないこと (「(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項を参照)、食事の有無で薬物動態に変化が認められず (262-■■■-005 試験)、血漿中本薬未変化体濃度と DPP-4 阻害活性の関係は食事の有無で変動しないこと (CV181001 試験⁸⁴) から、本剤は食前、食後のいずれも投与可能と考える。臨床薬理試験 (262-■■■-003 試験) では、5 mg 1 日 1 回朝食前 14 日間反復投与 11 時間後に摂取した夕食後の食後血糖値上昇が抑制され、夕食後まで食後血糖抑制効果が持続していることが示された。投与 24 時間後の血漿中 DPP-4 阻害率と GLP-1 濃度の変化量、(空腹時) 血糖値の変化量を検討した結果では、血漿中 DPP-4 阻害率が 60%程度であっても GLP-1 濃度は増加し、血糖値は低下することが示された。以上より、本剤の用法として、1 日 1 回経口投与とすることが適切と考えた。

2) 用量

申請者は、以下のように説明している。本剤 2.5 mg と 5 mg のいずれについても、単独療法ではプラセボ群と比べて有効性が認められている。しかしながら、主要評価項目である HbA1c 変化量、副次評価項目である空腹時血糖値、食後血糖値などの変化量について、本剤 2.5 mg 群では 5 mg 群よりも改善効果は小さかった。また、5 mg を用いた 52 週間の長期投与試験において、単独療法及び併用療法の有効性及び安全性が示され、さらに、国内第 II/III 相試験 (単独療法) における有害事象の発現状況はプラセボ群、本剤 2.5 mg 群、5 mg 群で同様であったこと等から、本剤の通常の用量として、5 mg を 1 日 1 回経口投与と設定することが適切と考えた。

機構は、1) 及び 2) について、以下のように考える。本剤の用法については、薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性が検討された臨床試験成績から、1 日 1 回経口投与と設定することに大きな問題はないと考える。投与タイミングについては、有効性及び安全性が検討された臨床試験では食前投与と規定されたものの、薬力学的作用 (DPP-4 阻害率、食後血糖値上昇抑制作用等) の観点から、食前投与に限定しなくても大きな問題はないと考える。本剤の用量については、単独療法として国内第 II/III 相試験 (262-■■■-001 試験) 及び国内第 III

相長期投与試験（262-002 試験）では本剤 2.5 mg 群、5 mg 群が設定され、当該試験成績が得られる前に本剤 5 mg 群のみが設定された国内第 III 相長期投与試験（併用療法）が実施された。したがって、単独療法及び併用療法に共通して有効性及び安全性が検討された用量は 5 mg のみであること、本剤 2.5 mg 群、5 mg 群が設定された単独療法による国内第 II/III 相試験（262-001 試験）では血糖コントロールに係る評価項目について 5 mg 群の方が 2.5 mg 群よりも数値の上で改善がやや大きく、安全性も同様であったこと等から、本剤の通常の用量として 5 mg を 1 日 1 回経口投与とすることに大きな問題はないと考える。しかしながら、262-001 試験と同様に本剤 2.5 mg 群、5 mg 群が設定された単独療法による国内第 III 相長期投与試験（262-002 試験）では、血糖コントロールに係る評価項目について 2.5 mg 群の方が 5 mg 群よりも数値の上で改善がやや大きく（表 19、図 1）、安全性が同様であったこと、経口血糖降下薬は長期間投与される可能性のある薬剤であること、CYP3A4/5 を介した薬物相互作用が問題となる薬剤が併用される場合は注意が必要と考えられること（「(ii) 臨床薬理試験の概要<審査の概略> (2) CYP3A4/5 阻害剤との薬物相互作用について」の項を参照）から、患者の状態に応じて 2.5 mg も維持用量として使用できるようにすることが適切と考える（腎機能障害患者における用量については、「(6) 特別な患者集団について 1) 腎機能障害患者」の項を参照）。以上については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

(6) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。外国人腎機能障害患者に本剤 10 mg を単回経口投与したときの本薬未変化体及び BMS-510849 の曝露量は、腎機能の低下に伴い増加した。軽度腎機能障害患者 ($50 < \text{CLcr} \leq 80 \text{ mL/min}$) では本薬未変化体及び BMS-510849 の C_{max} 及び $\text{AUC}_0\text{-}\infty$ がそれぞれ腎機能正常者の 2 倍未満であったことから、軽度腎機能障害患者における本剤の用量調節は不要と考える。中等度腎機能障害患者 ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ mL/min}$) での本薬未変化体の $\text{AUC}_0\text{-}\infty$ は腎機能正常者の 2 倍未満であったが、BMS-510849 の $\text{AUC}_0\text{-}\infty$ は腎機能正常者の 2.9 倍を示した。重度腎機能障害患者 ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$) での本薬未変化体及び BMS-510849 の $\text{AUC}_0\text{-}\infty$ は、腎機能正常者のそれぞれ 2.1 倍及び 4.5 倍であった。なお、血液透析中の透析膜での本薬未変化体及び BMS-510849 の除去率は、投与量の 4 % 及び 19 % であった。

国内単独療法プラセボ対照試験全体では、プラセボ群における有害事象の発現割合は、 $\text{CLcr} \leq 80 \text{ mL/min}$ 群及び $> 80 \text{ mL/min}$ 群で 75.0 % (33/44 例) 及び 66.2 % (88/133 例) に対し、本剤群全体では 54.8 % (51/93 例) 及び 63.2 % (227/359 例) であった。国内長期投与試験における腎機能障害の有無別の有害事象及び副作用の発現状況は表 29 のとおりであり、単独療法及び併用療法で、腎機能障害の有無による大きな違いはなかった。個々の有害事象についても、単独療法、併用療法ともに腎機能障害の有無による大きな違いはなく、SU 剤併用群の $\text{CLcr} > 80 \text{ mL/min}$ において低血糖症が 6.0 % (7/117 例) であったのに対し、 $\text{CLcr} \leq 80 \text{ mL/min}$ で 18.2 % (12/66 例) とやや高くなったものの、単独療法及び併用療法の SU 剤以外の併用群においては $\text{CLcr} \leq 80 \text{ mL/min}$ で低血糖症は認められなかった。その他の有害事象に

においても、CLcr≤80 mL/min で発現例数が顕著に増加する傾向は認められなかった。

表 29 腎機能障害の有無別の有害事象及び副作用の発現状況（国内長期投与試験）

	単独療法				併用療法									
	2.5 mg 群 (n=121)		5 mg 群 (n=256)		SU 剤 併用群 (n=183)		α-GI 併用群 (n=113)		BG 剤 併用群 (n=116)		TZD 剤 併用群 (n=108)		グリニド剤 併用群 (n=57)	
腎機能障害の有無 ^{a)}	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
例数	27	94	61	195	66	117	31	82	21	95	16	92	17	40
すべての有害事象	66.7 (18)	90.4 (85)	78.7 (48)	82.6 (161)	89.4 (59)	81.2 (95)	71.0 (22)	79.3 (65)	90.5 (19)	75.8 (72)	87.5 (14)	78.3 (72)	82.4 (14)	87.5 (35)
すべての副作用	11.1 (3)	17.0 (16)	11.5 (7)	14.9 (29)	36.4 (24)	28.2 (33)	29.0 (9)	12.2 (10)	23.8 (5)	18.9 (18)	12.5 (2)	17.4 (16)	35.3 (6)	35.0 (14)
死亡	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
重篤な有害事象	7.4 (2)	5.3 (5)	4.9 (3)	4.6 (9)	9.1 (6)	2.6 (3)	12.9 (4)	6.1 (5)	4.8 (1)	1.1 (1)	12.5 (2)	2.2 (2)	17.6 (3)	7.5 (3)
重篤な副作用	0.0 (0)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.5 (1)	0.0 (0)	0.9 (1)	9.7 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	11.8 (2)	2.5 (1)
投与中止に至った有害事象	3.7 (1)	4.3 (4)	1.6 (1)	3.6 (7)	4.5 (3)	7.7 (9)	12.9 (4)	6.1 (5)	0.0 (0)	2.1 (2)	12.5 (2)	5.4 (5)	11.8 (2)	7.5 (3)
投与中止に至った副作用	0.0 (0)	1.1 (1)	1.6 (1)	1.5 (3)	1.5 (1)	6.0 (7)	12.9 (4)	2.4 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.3 (4)	5.9 (1)	2.5 (1)

発現割合%（発現例数）

a) 腎機能障害あり：CLcr≤80 mL/min

外国人腎機能正常者と腎機能障害患者を対象として、本剤単回経口投与の安全性と忍容性を評価した CV181019 試験において、腎機能正常者と軽度、中等度又は重度の腎機能障害患者、血液透析を行っている患者のいずれにおいても、頭痛（2例）を除いて特定の有害事象が頻発することはなかった。また、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。中等度、重度又は末期の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象として、本剤 2.5 mg を投与した際の安全性を検証したプラセボ対照試験（CV181062 試験）における有害事象の発現割合は、本剤 2.5 mg 群（57.6 %、49/85 例）とプラセボ群（54.1 %、46/85 例）で大きな違いはなく、発現した有害事象の種類にも大きな違いは認められなかった。さらに、海外プラセボ対照試験 5 試験から得られた安全性データをもとに、腎機能の程度を CLcr によって 2 群に分けてサブグループ解析を行い、腎機能障害が本剤の安全性に及ぼす影響について検討した結果、CLcr の程度によって層別された各集団において有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。以上より、腎機能障害患者に本剤を投与しても安全性に大きな問題はないことが示唆されたが、本薬未変化体及び BMS-510849 の主な排泄経路は尿中であり、中等度、重度又は末期の腎機能障害を有する患者においては血漿中の本剤濃度が上昇することから、本剤の用量を 2.5 mg に調節すべきと考える。

機構は、腎機能障害患者では、本剤の通常用量を 2.5 mg とすべきとの申請者の説明は了承できると考える。なお、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いることから、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

申請者は、以下のように説明している。海外 CV181020 試験において、外国人肝機能障害患者に本剤 10 mg を単回経口投与したときの本薬未変化体の AUC_∞は健康成人と比べて軽度、中等度、重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類のそれぞれ A、B、C）で 10～77 %高く、BMS-510849 の AUC_∞は健康成人と比べて軽度、中等度、重度肝機能障害患者で 7～33 %低かったことから、肝機能低下に伴う本剤代謝能の低下が示唆された。しかしながら、いずれの肝機能障害区分でも本薬未変化体の曝露量は健康成人の 2 倍未満であり、BMS-510849 の曝露量は健康成人に比べて低かった。国内プラセボ対照試験では、肝機能障害関連の有害事象は認められなかった。国内の単独療法の長期投与試験（262-004 試験）において肝機能障害関連の有害事象は本剤 2.5 mg 群では認められなかったが、5 mg 群の 1 例で認められた。当該症例では、AST 増加、ALT 増加、γGTP 増加及び血中ビリルビン増加の有害事象がみられたものの、治験薬との因果関係は否定され、重症度は軽度で無処置で回復した。併用療法の長期投与試験では、肝機能障害関連の有害事象は認められなかった。海外の単独療法 2 試験（CV181011LT 及び CV181038LT 試験）及び併用療法 3 試験（CV181014LT、CV181040LT 及び CV181013LT 試験）の全治験期間における肝機能障害関連の有害事象の発現割合は、CV181011LT 試験の本剤群全体で 0.3 %（1/306 例）であった。その他の 4 試験では肝機能障害関連の有害事象は発現しなかった。以上より、肝機能障害患者に対して本剤が投与される際に用量調節の必要はないと考える。

機構は、肝機能障害患者に本剤が投与される際に本剤の用量調節の必要がないとの申請者の説明は了承できると考える。なお、肝機能障害患者における検討例数が限られていることから、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。年齢が本剤の安全性に及ぼす影響を検討したところ、国内プラセボ対照試験での年齢階層別の有害事象の発現状況は表 30 のとおりであった。プラセボ群における有害事象の発現割合は、65 歳未満の被験者群及び 65 歳以上の被験者群において、それぞれ 66.7 %（80/120 例）及び 71.9 %（41/57 例）であったのに対し、本剤 2.5 mg 群で 66.2 %（88/133 例）及び 59.6 %（28/47 例）並びに 5 mg 群で 65.9 %（83/126 例）及び 60.4 %（32/53 例）と同程度であった。70 歳以上についても大きな違いはなく、65 歳以上の集団においても安全性の懸念はないと考えた。各集団に特有の有害事象項目は認められなかった。重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現状況についても、同様に高齢者で多くなる傾向は認められなかった。SOC の胃腸障害に関しては、65 歳未満の被験者では 2.5 mg 群で 12.8 %（17/133 例）、5 mg 群で 12.7 %（16/126 例）に発現したのに対し、65 歳以上での発現は 2.5 mg 群で 21.3 %（10/47 例）、5 mg 群で 15.1 %（8/53 例）であり、65 歳以上で多く発現する傾向が認められたものの、プラセボ群においても 65 歳未満では 15.8 %

(19/120 例) に発現が認められたのに対し、65 歳以上では 22.8 % (13/57 例) と本剤群と同様の傾向であった。

表 30 国内プラセボ対照試験での年齢階層別の有害事象の発現状況

年齢階層 (例数)	プラセボ群				2.5 mg 群				5 mg 群				本剤群全体			
	<65 (120)	≥65 (57)	<70 (149)	≥70 (28)	<65 (133)	≥65 (47)	<70 (163)	≥70 (17)	<65 (126)	≥65 (53)	<70 (162)	≥70 (17)	<65 (328)	≥65 (124)	<70 (404)	≥70 (48)
すべての有害事象	66.7 (80)	71.9 (41)	67.8 (101)	71.4 (20)	66.2 (88)	59.6 (28)	65.6 (107)	52.9 (9)	65.9 (83)	60.4 (32)	65.4 (106)	52.9 (9)	61.3 (201)	62.1 (77)	62.1 (251)	56.3 (27)
すべての副作用	9.2 (11)	26.3 (15)	14.1 (21)	17.9 (5)	14.3 (19)	10.6 (5)	13.5 (22)	11.8 (2)	13.5 (17)	7.5 (4)	13.0 (21)	0.0 (0)	12.2 (40)	10.5 (13)	12.1 (49)	8.3 (4)
重篤な有害事象	0.8 (1)	1.8 (1)	0.7 (1)	3.6 (1)	1.5 (2)	4.3 (2)	1.8 (3)	5.9 (1)	3.2 (4)	0.0 (0)	2.5 (4)	0.0 (0)	1.8 (6)	2.4 (3)	1.7 (7)	4.2 (2)
重篤な副作用	0.0 (0)	1.8 (1)	0.0 (0)	3.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.0 (0)	0.6 (1)	0.0 (0)	0.3 (1)	0.0 (0)	0.2 (1)	0.0 (0)
投与中止に至った有害事象	3.3 (4)	5.3 (3)	3.4 (5)	7.1 (2)	2.3 (3)	2.1 (1)	1.8 (3)	5.9 (1)	3.2 (4)	0.0 (0)	2.5 (4)	0.0 (0)	2.1 (7)	1.6 (2)	1.7 (7)	4.2 (2)
投与中止に至った副作用	0.8 (1)	5.3 (3)	1.3 (2)	7.1 (2)	0.8 (1)	0.0 (0)	0.6 (1)	0.0 (0)	1.6 (2)	0.0 (0)	1.2 (2)	0.0 (0)	0.9 (3)	0.0 (0)	0.7 (3)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)

長期投与試験における低血糖症の発現割合は、SU剤併用群の65歳未満6.5 % (7/107例)、65歳以上15.8 % (12/76例)、70歳未満7.9 % (11/140例) 及び70歳以上18.6 % (8/43例) であり、高齢者層での発現割合が高い傾向がみられたものの、 α -GI併用群、BG剤併用群、TZD剤併用群及びグリニド剤併用群では高齢者層で高い傾向は認められなかった。他の有害事象について、単独療法、併用療法とも高齢者で特に有害事象が多くなる傾向は認められず、重篤な有害事象についても、特定の有害事象が高齢者で多く発現する傾向は認められなかった。なお、海外臨床試験成績及び海外市販後の安全性情報からも、高齢者に本剤を投与した場合に特定の有害事象が多く発現するようリスクは認められていない。

機構は、高齢者において本剤が投与された場合の安全性に関する申請者の説明は了承できると考える。なお、高齢者における検討例数が限られていることから、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、以下のように説明している。本剤の長期 (3 年間) の使用実態下における安全性及び有効性を検討することを目的とした長期使用に関する特定使用成績調査 (調査期間 5 年間、調査予定症例数 3000 例) の実施を予定しており、当該調査において小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害患者及び肝機能障害患者に投与した場合の安全性についても検討する予定である。

機構は、以下のように考える。当該調査においては、低血糖、心血管系リスク、膵炎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等における安全性に係る情報、750 mg/日超のメトホルミンとの併用時の安全性に係る情報等を収集する必要があると考える。なお、製造販売後調査の調査項目等の詳細は、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

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、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（5.3.5.1-01、5.3.5.1-02、5.3.5.2-01、5.3.5.2-02、5.3.5.2-03）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の投与、併用薬に係る規定の不遵守）、説明文書に記載のない再検査の実施にあたり被験者に情報を提供し治験継続の意思を確認したことが文書に記録されていなかった事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、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判断した。

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。なお、低血糖、心血管系リスク、膵炎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等における安全性に係る情報、750 mg/日超のメトホルミンとの併用時の安全性に係る情報等について、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 25 年 2 月 22 日

I. 申請品目

[販 売 名]	オングリザ錠 2.5 mg、同錠 5 mg
[一 般 名]	サキサグリブチン水和物
[申 請 者 名]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 4 月 20 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

機構は、単独療法における有効性について、国内第 II/III 相試験（単独療法：262-■■■-001 試験）の主要評価項目において本剤 2.5 mg 群及び 5 mg 群のいずれもプラセボ群に対する優越性が示されていること（審査報告 (1) 表 16）、また、国内第 III 相長期投与試験（単独療法：262-■■■-002 及び 262-■■■-004 試験）において、本剤（2.5 又は 5 mg）投与により 52 週時までの効果の持続が示されていること（審査報告 (1) 図 1 及び図 2）から、単独療法の有効性は示されていると考えた。また、併用療法における有効性について、国内第 III 相長期投与試験（併用療法：262-■■■-005 試験）の成績から、SU 剤併用療法、 α -GI 併用療法、BG 剤併用療法及びグリニド剤併用療法について HbA1c の低下がみられており（審査報告 (1) 表 23）、52 週時まで HbA1c の低下が維持されていること（審査報告 (1) 図 3）を確認した。TZD 剤併用療法については、他の併用療法と比べて HbA1c の低下量が小さく、また、低下量自体もわずかであったものの（審査報告 (1) 表 23）、実測値の推移（審査報告 (1) 図 3）では他の併用療法と同様の推移を示していることから、TZD 剤併用療法の有効性が期待できると考えた。したがって、各併用療法の有効性は確認できたと解釈して差し支えないと考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 安全性について

機構は、国内臨床試験における有害事象及び副作用の発現状況から、単独療法及び併用療法における安全性は許容可能と考えた。なお、本剤の安全性を評価する上で特に注目すべき事象（審査報告 (1) 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 3) 低血糖～6) 他の注目すべき有害事象）については、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た。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(3) 効能・効果及び用法・用量について

機構は、単独療法の 24 週間投与（262-■■■-001 試験）での本剤 2.5 mg 及び 5 mg の有効性が検証され、また、長期間の単独療法（262-■■■-002 及び 262-■■■-004 試験）と併用療法（262-■■■-005 試験）の安全性及び有効性が示されたことから、OAD ガイドラインに従って本剤の有効性及び安全性が確認できたと考えた。以上より、本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」とすることに問題はないと考えた。本剤の用法・用量については、薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性が検討された臨床試験成績から、通常 1 日 1 回 5 mg 経口投与と設定することに大きな問題はないと考えた。しかしながら、本剤 2.5 mg 群、5 mg 群が設定された単独療法による国内第 III 相長期投与試験（262-■■■-002 試験）では、血糖コントロールに係る評価項目について 2.5 mg 群の方が 5 mg 群よりも数値の上で改善がやや大きく（審査報告（1）表 19 及び図 1）、安全性が同様であったこと、経口血糖降下薬は長期間投与される可能性のある薬剤であること、CYP3A4/5 を介した薬物相互作用が問題となる薬剤が併用される場合は注意が必要と考えられることから、患者の状態に応じて 2.5 mg も維持用量として使用できるようにすることが適切と考えた。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、用法・用量について、患者の状態に応じて 1 日 1 回 2.5 mg の投与もできる旨を追記することを検討するよう申請者に求めた。

申請者から用法・用量を以下の記載に変更する旨の回答がなされたことから、機構は回答を了承した。

【用法・用量】（下線部を追記）

通常、成人にはサキサグリプチンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、患者の状態に応じて 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。

なお、インスリン併用療法については、OAD ガイドラインに基づき「2 型糖尿病」の効能・効果を取得した場合には、一般的には「2 型糖尿病」の効能・効果にインスリン併用療法も含まれるため、医療現場で本剤とインスリンが併用される可能性があると考えるが、本剤については、日本人で有効性及び安全性を検討する試験が実施されていないことから、重要な基本的注意の項に本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない旨を記載した上で、インスリン製剤との併用時には低血糖のリスクが増加するおそれがある旨を注意喚起することが適切と考えた。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、重要な基本的注意に以下の内容を記載した上で、インスリン製剤との併用時には低血糖のリスクが増加するおそれがある旨を注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者から以下の追記を含め適切に対応がなされたことから、機構は回答を了承した。

【重要な基本的注意】（以下の内容を追記）

本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。

(4) 特別な患者集団について

機構は、腎機能障害患者について、本薬未変化体及び BMS-510849（主要代謝物）の主な排泄経路は尿中であり、中等度、重度又は末期の腎機能障害を有する患者においては血漿中の本薬濃度が上昇することから、本剤の用量を 2.5 mg に調節すべきであるとする申請者の説明は了承できるが、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いることから、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。なお、肝機能障害患者については、いずれの肝機能障害の区分においても健康成人と比べて総活性体の AUC の幾何平均値の比は 1.2 未満であることから、本剤の用量調節は不要と考えた。その一方で、臨床試験における肝機能障害患者の検討例数が限られており、スクリーニング時に AST 又は ALT が高値の患者が除外されていたことを踏まえ、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。高齢者における安全性についても、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た。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(5) CYP3A4/5 阻害剤との薬物相互作用について

機構は、本剤の薬物動態プロファイルやケトコナゾールとの相互作用試験成績を踏まえると、本剤と強力な CYP3A4/5 阻害剤との併用時には総活性体の AUC_{0-∞} に大きな変化はみられないものの、併用により本剤の代謝抑制が生じ、本薬未変化体及び BMS-510849 の薬物動態に対して大きな影響を及ぼすことは明確であり、CYP3A4/5 阻害剤との併用について注意喚起することは妥当と考えた。また、検討した臨床試験においては、CYP3A4/5 阻害剤併用時にリンパ球数に関連した有害事象が増加する傾向は認められていない。しかしながら、特に国内臨床試験においては本剤と CYP3A4/5 阻害剤との併用例は少数であること、2 型糖尿病患者においては他の糖尿病用薬のみならず、他疾患治療薬との併用が予想され、併用薬には CYP3A4/5 を阻害する薬剤もあると考えられることから、製造販売後調査において CYP3A4/5 を阻害する薬剤との併用時の安全性について引き続き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。

(6) 製造販売後調査の計画について

機構は、申請者が実施を予定している長期使用に関する特定使用成績調査（調査期間 5 年間、調査予定症例数 3000 例）について現時点で大きな問題はないと考えた。当該調査においては、低血糖、心血管系リスク、膵炎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等における安全性に係る情報、750 mg/日超のメトホルミンとの併用時の安全性に係る情報等を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。なお、専門委員から、リンパ球数減少の有無についても調査を行うべきである旨の意見が示された。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申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。長期使用に関する特定使用成績調査（目標症例数 3000 例、観察期間 3 年間）において、低血糖症、胃腸障害、膵炎、肝機能障害、心血管系リスク、腫瘍発生、過敏症、限局性浮腫、皮膚、眼、リンパ球減少症、血小板減少症等に関する情報を有害事象

として収集する。心血管イベントについては、体重（BMI）、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、HbA1c 及び血中脂質等に関する情報を収集し、追跡調査を行う予定である。本調査の調査項目及び追跡調査により得られた情報を用い、可能な範囲で現在実施中の SAVOR 試験（プラセボ対照とした心血管系有害事象の発現リスクの検討を主要項目とした海外大規模臨床試験）の評価項目である「死亡に至った心血管系イベント、心筋梗塞、脳卒中、入院に至った心血管系イベントの発現」について比較検討を行う。また、併用薬名の情報を収集するとともに、他の糖尿病用薬との併用に関しては、投与期間及び投与量に係る情報を収集し、750 mg/日を超えるメトホルミンも含め、糖尿病用薬併用例における安全性及び有効性について検討する。さらに、腎機能障害患者、肝機能障害患者、高齢者における安全性及び有効性に関する情報も収集する予定である。

機構は、回答を了承した。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体は劇薬に該当し、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
[用法・用量]	通常、成人にはサキサグリプチンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、患者の状態に応じて 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。