

CTD 第 2 部

2.5 臨床に関する概括評価

MSD 株式会社

目次

	頁
表一覧.....	3
図一覧.....	5
略号及び用語の定義.....	6
2.5.1 製品開発の根拠.....	8
2.5.1.1 目標適応症及び開発の背景.....	8
2.5.1.2 MK-3102の薬理学的根拠及び非臨床試験.....	11
2.5.1.3 臨床開発計画.....	12
2.5.1.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守.....	18
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	19
2.5.2.1 製剤開発及び生物学的同等性.....	19
2.5.2.2 食事の影響.....	20
2.5.2.3 生物学的分析法.....	20
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	21
2.5.3.1 臨床薬理試験に関する概要.....	21
2.5.3.2 MK-3102の薬物動態に対する臨床的に意味のある変動を判断するための変動 許容区間.....	21
2.5.3.3 MK-3102の薬物動態及び薬力学.....	21
2.5.3.4 MK-3102の薬物動態及び薬力学に影響を及ぼす内因性要因.....	23
2.5.3.5 外因性要因及び薬物相互作用.....	24
2.5.3.6 特殊な安全性評価.....	25
2.5.4 有効性の概括評価.....	26
2.5.4.1 試験デザイン及び有効性評価項目.....	26
2.5.4.2 検討した被験者集団.....	28
2.5.4.3 単剤療法の有効性.....	28
2.5.4.4 併用療法の有効性.....	32
2.5.4.5 用法・用量.....	33
2.5.4.6 部分集団における有効性の検討.....	35
2.5.4.7 効果の持続性に関する検討.....	36
2.5.4.8 有効性のまとめ.....	39
2.5.5 安全性の概括評価.....	41
2.5.5.1 薬剤クラス、化合物又は疾患に関連した潜在的な安全性上の懸念事項.....	41
2.5.5.2 安全性の評価方法.....	47
2.5.5.3 全般的な曝露状況及び患者集団の限界.....	50
2.5.5.4 治験対象集団の人口統計学的特性.....	50

2.5.5.5	比較的良好に見られる有害事象.....	51
2.5.5.6	死亡、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象.....	57
2.5.5.7	器官別又は症候群別の有害事象.....	66
2.5.5.8	臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見.....	71
2.5.5.9	特別な患者集団及び状況下における安全性.....	72
2.5.5.10	過量投与、依存性及び乱用の可能性のリスク.....	73
2.5.5.11	市販後の使用経験.....	73
2.5.5.12	安全性評価の結論.....	73
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	76
2.5.6.1	臨床上のベネフィット.....	76
2.5.6.2	臨床上のリスク.....	78
2.5.6.3	臨床上のベネフィットとリスクのまとめ.....	78
2.5.7	参考文献.....	80

表一覧

	頁
表2.5.1: 1 本製造販売承認申請における臨床データパッケージ	13
表2.5.1: 2 海外で実施中の臨床試験一覧	17
表2.5.5: 1 MK-3102 25 mg を6ヵ月以上又は約1年間投与された日本人被験者数	50
表2.5.5: 2 有害事象の発現率（いずれかの投与群で4例以上発現）（レスキュー治療開始後のデータを除く）（プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団）（P006-00、P015、P020）	54
表2.5.5: 3 死亡、その他の重篤な有害事象の要約（レスキュー治療開始後のデータを含む）（安全性解析対象集団）（P006-00）	57
表2.5.5: 4 死亡、その他の重篤な有害事象の要約（レスキュー治療開始後のデータを含む）（延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）	58
表2.5.5: 5 死亡、その他の重篤な有害事象の要約（安全性解析対象集団）（P020、二重盲検期）	58
表2.5.5: 6 死亡、その他の重篤な有害事象の要約（安全性解析対象集団）（P020、MK/MK群、二重盲検期＋非盲検期）	59
表2.5.5: 7 死亡、その他の重篤な有害事象の要約（安全性解析対象集団）（P020、S/MK群及びP/MK群、非盲検期）	59
表2.5.5: 8 死亡、その他の重篤な有害事象の要約（レスキュー治療開始後のデータを含む）（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）	60
表2.5.5: 9 死亡、その他の重篤な有害事象の要約（レスキュー治療開始後のデータを含む）（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK群、二重盲検期＋非盲検期）	60
表2.5.5: 10 死亡、その他の重篤な有害事象の要約（レスキュー治療開始後のデータを含む）（安全性解析対象集団）（P015、P/MK群、非盲検期）	61
表2.5.5: 11 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（レスキュー治療開始後のデータを含む）（安全性解析対象集団）（P006-00）	62
表2.5.5: 12 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（レスキュー治療開始後のデータを含む）（延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）	62
表2.5.5: 13 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（安全性解析対象集団）（P020、二重盲検期）	63
表2.5.5: 14 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（安全性解析対象集団）（P020、MK/MK群、二重盲検期＋非盲検期）	63
表2.5.5: 15 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（安全性解析対象集団）（P020、S/MK群及びP/MK群、非盲検期）	63
表2.5.5: 16 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（レスキュー治療開始後のデータを	

	含む) (安全性解析対象集団) (P015、二重盲検期)	64
表2.5.5: 17	治験薬の投与中止に至った有害事象の要約 (レスキュー治療開始後のデータを 含む) (安全性解析対象集団) (P015、MK/MK 群、二重盲検期+非盲検期)	64
表2.5.5: 18	治験薬の投与中止に至った有害事象の要約 (レスキュー治療開始後のデータを 含む) (安全性解析対象集団) (P015、P/MK 群、非盲検期)	65

図一覧

	頁
図2.5.1: 1 本邦における2型糖尿病の病態に合わせた経口血糖降下剤の選択	10
図2.5.4: 1 HbA1c 値変化量の経時的推移 (%) (cLDA モデル) (最小二乗平均±標準誤差) (FAS) (P020、二重盲検期)	29
図2.5.4: 2 HbA1c 値変化量の経時推移 (%) (cLDA モデル) (最小二乗平均±標準誤差) (FAS) (P020、長期投与時)	37

略号及び用語の定義

略号	定義	
ACCORD	Action to control cardiovascular risk in diabetes	—
ADVANCE	Action in diabetes and vascular disease: preterax and diamicron modified-release controlled evaluation	—
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BMI	Body mass index	体格指数
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DCCT	Diabetes control and complications trial	—
DPP-4	Dipeptidyl peptidase 4	ジペプチジルペプチダーゼ4
ECG	Electrocardiogram	心電図
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
EMA	European medicines agency	欧州医薬品庁
ESRD	End-stage renal disease	末期腎不全
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and drug administration	米国食品医薬品局
FMC	Final market composition	—
FMI	Final market image	市販予定製剤
GIP	Glucose-dependent insulinotropic polypeptide	グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド
GLP-1	Glucagon-like peptide 1	グルカゴン様ペプチド1
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
ICH	International conference on harmonization	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
JDS	Japan diabetes society	日本糖尿病学会
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
cLDA	Constrained longitudinal data analysis	制約付き経時データ解析

略号及び用語の定義（続き）

略号	定義	
LS mean	Least-squares mean	最小二乗平均
MATE	Multidrug and toxin extrusion	－
MACE	Major adverse cardiovascular events	主要心血管イベント
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
NGSP	National glycohemoglobin standardization program	全米グリコヘモグロビン標準化プログラム
OAD	Oral anti-hyperglycemic agent development	経口血糖降下薬の臨床評価
hOAT	Human organic anion transporter	ヒト有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
hOCT	Human organic cation transporter	ヒト有機カチオントランスポーター
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PDLC	Pre-defined limit of change	事前に規定した範囲を超える変動
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetic(s)	母集団薬物動態
QOL	Quality of life	生活の質
QTc	QT interval corrected for heart rate	補正 QT 時間
SE	Standard error	標準誤差
SGLT2	Sodium-dependent glucose transporter 2	ナトリウム-グルコース共輸送体2
SOC	System organ class	器官別大分類
SULT	Sulfotransferase	硫酸転移酵素
UGT	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
UKPDS	United kingdom prospective diabetes study	－
VADT	Veterans affairs diabetes trial	－
Vz/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積

2.5.1 製品開発の根拠

オマリグリプチン（以下、MK-3102）は、 年に Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. が創製した週1回投与のジペプチジルペプチダーゼ4（以下、DPP-4）の選択的阻害剤であり、「2型糖尿病」を目標適応症として開発された。

2.5.1.1 目標適応症及び開発の背景

2.5.1.1.1 目標適応症の臨床的側面

糖尿病の病態及び疫学

糖尿病はインスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群である[資料5.4: 22]。糖尿病は、成因により主に1型（自己免疫性の作用、特発性）及び2型（インスリン分泌不足又はインスリン抵抗性増大）の2つに分類される[資料5.4: 22]。糖尿病の90%以上を占める2型糖尿病は、複数の遺伝因子に環境因子及び加齢が加わり発症する[資料5.4: 22]。慢性の高血糖は、網膜症、腎症、神経障害及び動脈硬化症等の糖尿病合併症を引き起こし、糖尿病患者の生活の質（QOL）を著しく低下させる[資料5.4: 84] [資料5.4: 22]。

全世界の成人糖尿病人口は2013年で3億8200万人（罹患率8.3%）であり、有効な対策を施さない限り2035年までに5億9200万人に達すると予測されている（2013年比で55%増加）[資料5.4: 32]。同様に、本邦でも成人糖尿病人口は増加する傾向にある。厚生労働省の国民健康・栄養調査によると、本邦で糖尿病が強く疑われる者（20歳以上）は2002年に約740万人、2007年に約890万人、2012年に約950万人と推計され[資料5.4: 16]、年々増加の一途を辿っている。また、厚生労働省の患者調査によると、糖尿病を主な傷病として継続的に医療を受けている患者数は2008年に約237万人、2011年に約270万人であった[資料5.4: 85] [資料5.4: 17]。本邦の2型糖尿病患者数は食生活の欧米化、運動不足やストレスの蔓延等、現代社会の様々な要因によって今後も増え続けることが予想される。

本邦の国民医療費は2012年度で39兆2117億円であり、うち糖尿病の医療費は1兆2088億円であった[資料5.4: 86]。ただし、これらには糖尿病合併症の医療費は含まれていないため、糖尿病合併症を含む糖尿病治療全体による経済的損失はより大きいと予想される。

糖尿病の診断基準

従来、本邦の糖尿病の診断基準は、ヘモグロビン A1c（以下、HbA1c）の表記に Japan Diabetes Society（以下、JDS）値を使用していたことで、HbA1c の表記に National Glycohemoglobin Standardization Program（以下、NGSP）値を使用する海外のガイドラインと差異が存在していた。しかし、2012年に換算式「NGSP 値（%）=JDS 値（%）×1.02+0.25%」が確定し、本邦で正式に NGSP 値の表記が可能となったことで、現在の本邦の診断基準は海外のガイドラインとほぼ整合するものとなった。本項では、特記しない限り、HbA1c 値は NGSP 値で示す。

現在の本邦の診断基準は、HbA1c 値6.5%以上、早朝空腹時血糖値126 mg/dL 以上、75 g 経口ブドウ糖負荷試験で2時間値200 mg/dL 以上、随時血糖値200 mg/dL 以上のいずれかが確認された場合を「糖尿病型」とし、別日の再検査で「糖尿病型」が確認された場合に糖尿病と診断するもの

である（ただし、初回検査と再検査の少なくとも一方で血糖値の基準を満たすことが必要で、HbA1c のみの反復検査による診断は不可）。同日の血糖値と HbA1c 値が共に「糖尿病型」の場合、あるいは血糖値が「糖尿病型」で糖尿病の典型的症状又は確実な糖尿病網膜症が認められる場合は、初回検査のみで糖尿病と診断する[資料5.4: 22]。

2型糖尿病の血糖コントロール目標

高血糖と細小血管合併症発症リスクとの関連性は十分に確立されており[資料5.4: 84]、Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [資料5.4: 24]、United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [資料5.4: 25]、及び Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified-Release Controlled Evaluation (ADVANCE) [資料5.4: 87]の試験結果から、HbA1c 値7.0%未満を目標とした治療により、2型糖尿病患者の細小血管合併症の発症率が低下することが示された。本邦でも2型糖尿病患者を対象に行われた Kumamoto Study で同様の結果が報告されている[資料5.4: 88]。

一方で、ADVANCE[資料5.4: 87]、Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) [資料5.4: 89]及び Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) [資料5.4: 90]を含む最新のアウトカム試験では、心血管系疾患の発症リスクが高い中高年の2型糖尿病患者に対する厳格な血糖コントロールの有益性は示されなかった(ACCORD 及び VADT は HbA1c 値6.0%未満、ADVANCE は HbA1c 値6.5%以下を目標値とした)。これら最新の知見及び厳格な血糖コントロールによる低血糖のリスクを考慮し、糖尿病専門家の間で治療目標及び治療方法は個別化すべきであるとの認識が高まり、HbA1c 値の目標値を一律に設定（6.5%未満、7.0%未満等）することは避けられる傾向となった[資料5.4: 91]。

日本糖尿病学会が策定した「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013」[資料5.4: 92]でも同様に、年齢、罹病期間、合併症の状態、低血糖のリスク及びサポート体制等を考慮して、個別に血糖コントロール目標を設定することを推奨しており、2013年6月1日以降、従来の「優」、「良」、「可」、「不可」の評価は削除された。さらに、本邦の Kumamoto Study 及び諸外国の推奨目標値を考慮し、合併症予防の観点の目標値を HbA1c 値7.0%未満とするが、罹患期間が短く心血管系に異常がないが経時的に合併症発症リスクがある若年者の目標値として HbA1c 値6.0%未満、低血糖やその他の理由で治療強化が困難な際の目標値として HbA1c 値8.0%未満を考慮することを推奨している。海外においても、日本と同様の治療目標の概念が認識されている。

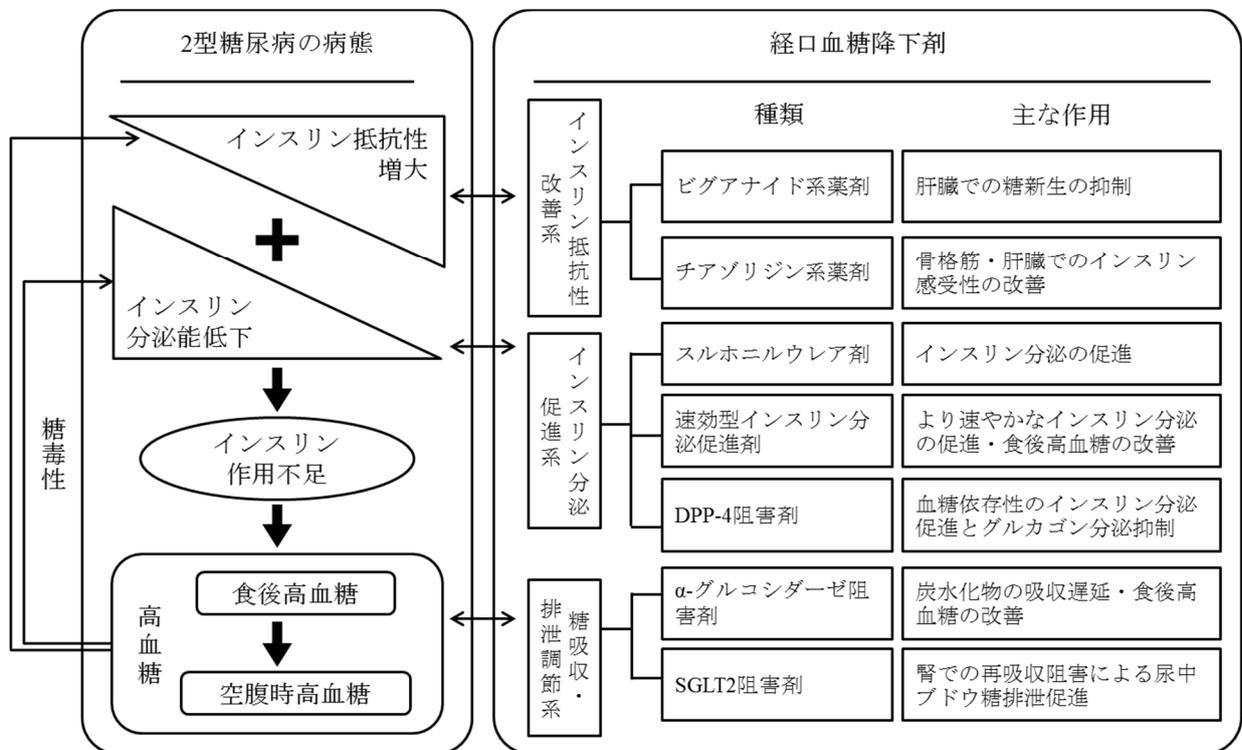
2型糖尿病の治療

本邦における2型糖尿病治療は、食事／運動療法及び患者指導による生活習慣の改善が基本であり、十分な食事／運動療法を2～3ヵ月程度続けても目標の血糖値を達成できない場合に個々の患者に応じた薬物療法が開始される[資料5.4: 22]。薬物療法の選択に当たっては、代謝異常の程度のみならず、年齢や肥満の程度、慢性合併症の程度、肝・腎機能、並びにインスリン分泌能やインスリン抵抗性の程度を評価して、経口血糖降下剤 [スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、DPP-4阻害剤、

Sodium-dependent glucose transporter 2（以下、SGLT2）阻害剤] 又は注射製剤 [インスリン製剤又は Glucagon-like peptide 1（以下、GLP-1）受容体作動薬] から選択する。生活習慣の改善と単剤療法で血糖コントロールが不十分な場合、経口血糖降下剤の増量又は作用機序の異なる経口血糖降下剤との併用療法、GLP-1受容体作動薬又はインスリンへの切り替え、あるいは GLP-1受容体作動薬又はインスリンとの併用療法が考慮される。

また、糖尿病患者は多くの場合、肥満、高血圧、脂質代謝異常を伴うが、血液凝固線溶系の異常を伴うことも知られている。大血管及び細小血管合併症の発症・進展予防には血糖コントロールのみならず、体重、血圧、血中脂質の改善や、禁煙、節酒、適度の運動など生活習慣の是正が重要である[資料5.4: 22]。

現在、本邦で利用可能な主な経口血糖降下剤の作用の特徴を[図2.5.1: 1]に示す。



「糖尿病治療ガイド2014-2015」 P.29 図9より一部改変[資料5.4: 22]

図 2.5.1: 1 本邦における 2 型糖尿病の病態に合わせた経口血糖降下剤の選択

欧米では、本邦と同様に、食事／運動療法及び患者指導による生活習慣の改善を2型糖尿病の治療の基本としている。生活習慣への介入で十分な効果が期待できない場合には2型糖尿病の診断と同時又は診断後早期にメトホルミンの投与を開始することを推奨し、メトホルミン単剤療法で血糖コントロールが不十分な場合あるいはメトホルミン禁忌又は不耐容の場合は1～2種類の経口血

糖降下剤又は注射製剤との併用療法を推奨している[資料5.4: 91]。欧米で診断後早期の薬物治療開始が推奨されること及び第一選択薬としてメトホルミンが推奨されることを除いては、2型糖尿病治療に対する基本的なアプローチは国内外で同様である。

2.5.1.1.2 開発の背景

一般的に慢性疾患患者の長期治療におけるアドヒアランスは低く、先進国では平均約50%であると報告されている[資料5.4: 1]。2型糖尿病患者の血糖コントロール目標を達成する上で、血糖降下剤に対する低いアドヒアランスは重要な障害となっている[資料5.4: 93]。経口血糖降下剤のアドヒアランスが向上するほど良好な血糖コントロールが得られることが報告されており[資料5.4: 10] [資料5.4: 11]、また、糖尿病の処方レジメンを遵守すれば、救急外来の受診数や入院日数が減少することが報告されている[資料5.4: 12]。このように、アドヒアランスは血糖コントロール及び疾患の転帰に影響を及ぼすことから、2型糖尿病治療においてアドヒアランスの向上は重要な課題となっている。

2型糖尿病治療において、患者が多く訴えるアドヒアランス低下の要因として、低血糖、体重増加、消化器症状等の経口血糖降下剤の副作用が知られている[資料5.4: 2] [資料5.4: 3] [資料5.4: 4]。また、服薬錠数の多さ（複数の併用治療）及び服薬回数が多さも、経口血糖降下剤に対するアドヒアランスを大きく低下させる要因である[資料5.4: 5] [資料5.4: 6] [資料5.4: 7] [資料5.4: 8] [資料5.4: 9]。複数の海外試験で、糖尿病治療に複数の薬剤が処方された場合、アドヒアランスが15～54%の範囲で顕著に低下するとの報告がある[資料5.4: 94]。また、初めて経口血糖降下剤の単剤療法を開始する患者においても低いアドヒアランスが報告されている[資料5.4: 95]。

これまでに週1回投与の経口血糖降下剤のアドヒアランスを検討した報告はないが、海外で2型糖尿病患者を対象に週1回投与の経口血糖降下剤に対する印象を調査した結果、経口剤による治療を受けている半数以上が、1日1回投与より「便利である」と回答したとの報告がある[資料5.4: 18] [資料5.4: 4]。本邦で実施した調査でも、2型糖尿病と診断された患者のうち（経口血糖降下剤による治療を受けている患者を含む）、33.3%が連日投与の薬剤よりも週1回投与の薬剤が好ましいと回答した[社内資料]。また、週1回投与と1日1回投与のアドヒアランスを比較した複数の領域の薬剤（抗うつ薬、避妊薬、骨粗鬆症治療薬）の報告では、1日1回投与と比較し、週1回投与により患者のアドヒアランスがおおむね向上した[資料5.4: 96]。

このような背景から、1日1回投与の DPP-4阻害剤と同様の有効性及び安全性プロファイルを有する週1回投与の経口血糖降下剤は、簡便な服薬方法により患者のアドヒアランスを改善することが期待される。アドヒアランスの改善は、血糖コントロールの向上につながり、さらには疾患の転帰を改善し、糖尿病関連医療費の抑制に資する可能性がある。

2.5.1.2 MK-3102の薬理学的根拠及び非臨床試験

MK-3102は、高い選択性を有する強力な新規 DPP-4阻害剤である。DPP-4阻害剤は、DPP-4により速やかに不活化されるインクレチンペプチド [GLP-1及び Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (以下、GIP)] の分解を阻害することで、2型糖尿病患者の血糖コントロールを改善す

る。

消化管ホルモンである GLP-1及び GIP は、血糖依存的にインスリン分泌を促進し、GLP-1はグルカゴン分泌を抑制する[資料5.4: 97] [資料5.4: 98] [資料5.4: 99] [資料5.4: 100]。インクレチンは、食事摂取後にグルコース及びその他主要栄養素の濃度変化に反応し、腸細胞から循環血中に放出される[資料5.4: 99]。このようにインスリン濃度上昇及びグルカゴン濃度低下が協調することで、食後血糖上昇が抑制され、空腹時血糖が低下する。GLP-1及び GIP の効果は血糖依存的であるため、血糖値が低い場合にはインスリン分泌刺激及び GLP-1のグルカゴン分泌抑制はみられず、GLP-1は低血糖に対する正常なグルカゴン応答を障害しない[資料5.4: 101]。

DPP-4阻害剤の利点は、インクレチンによるインスリン分泌促進が血糖依存的であるため、単剤療法又は低血糖を引き起こしにくい血糖降下剤との併用療法において低血糖リスクが低いこと、また一般的に体重に意味のある影響を及ぼさないことである[資料5.4: 13]。

非臨床試験成績において、MK-3102はヒト DPP-4に対して競合的かつ可逆的な阻害作用及び高い選択性を有する強力な DPP-4阻害剤であることが示された。正常マウスの経口ブドウ糖負荷試験では、MK-3102は用量依存的に有意に血糖値上昇を抑制し、その作用は、血漿中薬物濃度、DPP-4阻害率及び糖負荷後の活性型 GLP-1濃度の用量依存的な増加とも一貫していた。DPP-4欠損マウス (Dpp-4^{-/-}) では MK-3102 3 mg/kg を投与しても糖負荷後の血糖値上昇は抑制されなかったことから、作用機序に基づく血糖降下作用が確認された。非臨床試験で得た薬理学、薬物動態 (以下、PK) 及び毒性プロファイルは、慎重な観察の下での MK-3102の臨床試験実施を支持するものであった。

2.5.1.3 臨床開発計画

MK-3102の臨床開発プログラムは [] 年より Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.が海外で開始した。日本人を対象とした第 I 相試験は、 [] 後、 [] 年より開始した。

MK-3102の開発は、 []、 []、日本及び [] で [] の適応症取得を目指して進められている。「2型糖尿病」を目標適応症とした本邦の臨床データパッケージが海外に先駆けて得られており、MK-3102の製造販売承認申請は本邦が世界で最初となる。現在、海外では [] [] である。

本邦の臨床開発経緯は[2.5.1.3.2 項]に、海外の開発状況は[2.5.1.3.3 項]に示す。

2.5.1.3.1 本邦の臨床データパッケージ

本邦の臨床データパッケージは、「2型糖尿病」を目標適応症として「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（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）[資料5.4: 23]及び医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）からの治験相談における助言を踏まえて構築した。本製造販売承認申請における臨床データパッケージを[表2.5.1: 1]に示す。

表 2.5.1: 1 本製造販売承認申請における臨床データパッケージ

分類	相	実施地域	対象集団	試験略名	試験番号
評価資料	I	海外	日本人健康被験者	単回及び反復投与試験	P005
			非日本人健康被験者	QT/QTc 評価試験	P010
				相対的バイオアベイラビリティ試験	P037
	II	国際共同	日本人及び非日本人2型糖尿病患者	用量設定試験	P006-00
				用量設定試験の延長試験	P006-13
	III	国内	日本人2型糖尿病患者	プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験	P020
経口糖尿病治療薬への追加投与試験				P015	
参考資料	I	海外	非日本人健康被験者	単回投与試験	P001
				反復投与試験	P002
				マスバランス試験	P007
				市販予定製剤に対する食事の影響試験	P036
				経口避妊薬との薬物相互作用試験	P017
				アトルバスタチンとの薬物相互作用試験	P035
				メトホルミンとの薬物相互作用試験（1）	P030
				メトホルミンとの薬物相互作用試験（2）	P038
				グリメピリドとの薬物相互作用試験	P034
			非日本人特別被験者集団	健康若年女性被験者、健康高齢被験者及び肥満健康若年被験者を対象とした単回投与試験	P003
				肥満健康被験者及び肥満2型糖尿病患者を対象とした反復投与試験	P004
				腎機能障害者を対象とした薬物動態試験	P009
				肝機能障害者を対象とした薬物動態試験	P031

2.5.1.3.2 本邦の臨床開発経緯と規制当局の主な助言

本項では、本邦の臨床開発経緯を総合機構の主な助言と合わせて示す。

第 I 相試験

_____後、日本人健康被験者を対象とした第 I 相単回及び反復投与試験（P005）を海外（米国）で実施した。MK-3102を5～100 mg 単回投与及びMK-3102を1～50 mg 週1回3週間反復投与した際の安全性及び

得られない2型糖尿病患者を対象に、国内で臨床使用が想定される経口糖尿病治療薬（スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、ビッグアニド系薬剤、チアゾリジン系薬剤又は α -グルコシダーゼ阻害剤）に MK-3102 25 mg を週1回24週間追加投与した際の有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較し、さらに最大52週間追加投与した際の長期安全性及び忍容性並びに効果の持続性を評価した。

その他の臨床薬理試験（評価資料）

非日本人健康被験者を対象とした QT/QTc 評価試験（P010）を海外で実施し、MK-3102の QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。本試験は ICH E14ガイドライン「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」に基づき実施した。[redacted] 相談の助言に基づき、[redacted] [1.13.2.2 項]。

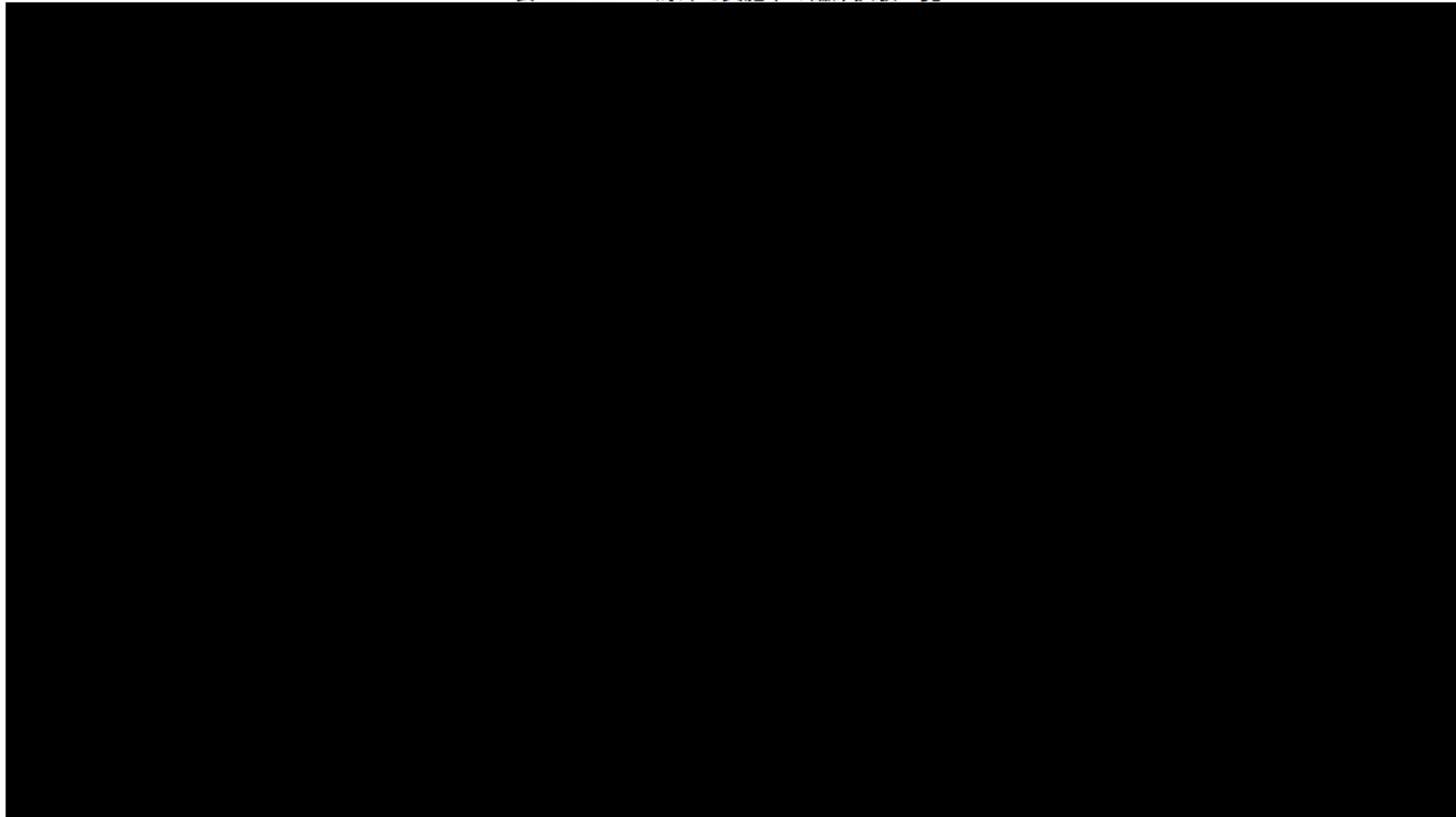
非日本人健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験（P037）を海外で実施し、第Ⅲ相試験用カプセル25 mg 及び Final Market Composition（FMC）25 mg 錠の生物学的同等性を評価した。第Ⅲ相試験まではカプセルを用いており、検証的な臨床試験後の剤形変更となることから、カプセルと FMC 錠の生物学的同等性を評価する目的で本試験を実施した。

2.5.1.3.3 海外の開発状況

海外で実施した第Ⅰ相試験はすべて完了し、P010試験及び P037試験は評価資料、その他は参考資料として添付した[表2.5.1: 1]。

海外で実施中の第Ⅱ相試験を[表2.5.1: 2]に示す。日本からはいずれの試験にも参加していない。

表 2.5.1:2 海外で実施中の臨床試験一覧



2.5.1.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

MK-3102の承認申請に関わるすべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、本邦の規制要件及びGCPを遵守して実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

MK-3102は、25 mg 錠並びに重度腎機能障害及び透析を要する末期腎不全を合併する2型糖尿病患者のための12.5 mg 錠を開発した。製剤開発、製剤の溶出挙動及び薬物動態への食事の影響を評価した生物薬剤学的試験の要約を[2.7.1 項]に示す。すべての生物薬剤学的試験は健康被験者を対象に実施した。個々の試験の結果を[2.7.1.2 項]に要約し、[2.7.1.4.2 項]に表で示す。

2.5.2.1 製剤開発及び生物学的同等性

MK-3102の臨床試験には、4種類の製剤を用いた。まず、液剤（MK-3102を [REDACTED]）を用いて開発を開始し、First-in-human 試験（第 I 相単回投与試験）及びマスバランス試験で用いた。開発初期の第 I 相試験及び第 II 相試験では、[REDACTED] をベースとする粉末充てん硬カプセル剤（第 I / II 相試験用カプセル）を使用した。開発後期の第 I 相試験及び第 III 相試験では [REDACTED] をベースとする粉末充てん硬カプセル剤（第 III 相試験用カプセル）を使用した。第 III 相試験の開始後、[REDACTED] による Final Market Composition (FMC) 錠を開発し、錠剤投与時の薬物動態を食事の影響試験及び生物学的同等性試験で評価した。市販予定製剤である Final Market Image (FMI) 錠は、刻印の有無を除き、FMC 錠と同一であることから、in vitro 及び in vivo での同等性の確認は必要ないと判断した。

溶出データ、薬物動態パラメータの直接比較及び母集団薬物動態（PPK）解析による製剤間の比較の結果を合わせて評価したところ、FMC 開発以前の製剤で実施した臨床試験データを FMC 錠へ適用できることが示された[図2.7.1:1]。「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成24年2月29日付、薬食審査発0229第10号）に準じて、処方、剤型又は含量の異なる MK-3102製剤間での溶出試験を実施した。すべての試験で、pH [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] での溶出率は緩衝液で [REDACTED] 分以内に [REDACTED] %以上であり、[REDACTED] では f2 関数の基準を満たした。異なる剤型間で溶出挙動は類似しており、また、異なる含量又は処方間で溶出挙動は同等であった。これらの溶出試験の結果により、第 I / II 相試験用カプセル、第 III 相試験用カプセル及び FMC 錠の in vivo 挙動が同等であることが示された。さらに、非日本人健康被験者対象の生物学的同等性試験で、第 III 相試験用カプセル25 mg は、FMC 25 mg 錠と生物学的に同等であることが示された。FMC 錠の12.5 mg 及び25 mg の溶出挙動が同等であることから、FMC 12.5 mg 錠2錠及び FMC 25 mg 錠1錠を投与した際、生物学的に同等であることが示された。第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験の血漿中薬物濃度データを用いた PPK 解析により、製剤が薬物動態パラメータに及ぼす影響を評価した結果、製剤の違い（液剤、第 I / II 相試験用カプセル、第 III 相試験用カプセル及び FMC 錠）が MK-3102の薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが確認された。

以上の in vitro 及び in vivo データ並びに PPK 解析結果から、MK-3102の臨床試験で評価された製剤間で生物学的性質は同等であり、一連の臨床試験で得られた薬物動態、薬力学、有効性及び安全性データは、FMI 錠に適用可能であることが示された。

2.5.2.2 食事の影響

非日本人健康被験者にFMC錠を高脂肪食摂取後に投与した際のMK-3102のAUC又は C_{max} に、臨床的に意味のある食事の影響はみられなかった。さらに、標準的和食を摂取した日本人健康被験者及び高脂肪食を摂取した非日本人健康被験者に第I / II相試験用カプセルを投与した際の探索的評価のデータでも、MK-3102の薬物動態に臨床的に意味のある影響はみられなかった。第II相及び第III相試験では、食事のタイミングに関係なく2型糖尿病患者にMK-3102を週1回投与し、良好な安全性及び有効性が示された。以上のデータにより、食事の制限なくMK-3102の投与が可能であるという推奨用法が支持された。

2.5.2.3 生物学的分析法

血漿中及び尿中のMK-3102濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析(LC-MS/MS)法を用いて測定した[2.7.1.1.4.1項]。マスバランス試験での $[^{14}C]$ -MK-3102濃度は、加速器質量分析装置を用いて測定した[2.7.2.2.2.3項]。薬力学マーカであるDPP-4活性は、開発プログラムを通じて標準的に使用した分析方法(吸光度法)と、血漿検体の希釈を最小限にした探索的な分析方法(蛍光法)の2種類の分析方法を用いて測定した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理試験に関する概要

MK-3102の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学プロファイルを評価した臨床薬理試験の要約を、[2.7.2 項]に示す。欧米で実施した臨床薬理試験14試験で、合計342例の健康被験者、2型糖尿病患者及び特別な被験者集団に MK-3102を投与した。400 mg までの単回投与並びに100 mg までの週1回3週間（合計3回）及び50 mg までの週1回4週間（合計4回）反復投与について評価した。米国で実施した P005試験では、MK-3102を投与した日本人健康被験者40例を対象に安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価した。個々の薬物動態及び薬力学的評価試験の結果を[2.7.2.2 項]に示す。

MK-3102の薬物動態及び薬力学の解析として、全試験を通じた比較や第 I、II 及び III 相試験の全データを対象とする母集団薬物動態（PPK）解析及び薬物動態－薬力学（PK-PD）解析を実施した。内因性及び外因性要因が MK-3102の薬物動態に及ぼす影響について、該当する個々の臨床試験での評価に加え、PPK 解析でも評価した。また、第 I、II 及び III 相試験の統合データから母集団 PK-PD/有効性モデルを構築し、日本人及び非日本人2型糖尿病患者での MK-3102の曝露量（AUC）、DPP-4活性阻害及び HbA1c 値の低下の間の関係について検討した。

2.5.3.2 MK-3102の薬物動態に対する臨床的に意味のある変動を判断するための変動許容区間

これまでに得られた有効性及び安全性の統合データと母集団 PK-PD/有効性モデルによるシミュレーション結果から、日本人及び非日本人2型糖尿病患者の臨床推奨用量として MK-3102 25 mg 週1回投与が支持された。臨床推奨用量を支持するデータの評価の詳細を、[2.7.3.4 項]に示す。MK-3102 25 mg を投与した際の有効性及び安全性の観点から、日本人及び非日本人で臨床的に許容可能な AUC の相対的な変動許容区間として（0.5, 2.0）の範囲を設定した。内因性及び外因性要因の影響が変動許容区間に含まれた場合、臨床的に意味のある変動ではないと考えられ、用量調節の必要はないと考えた。（0.5, 2.0）の範囲設定の妥当性については、[2.7.2.1.4.2 項]に示す。

2.5.3.3 MK-3102の薬物動態及び薬力学

開発プログラムを通じて、非日本人及び日本人の健康被験者及び2型糖尿病患者での MK-3102 の薬物動態プロファイルを幅広く検討した。日本人健康被験者での血漿中薬物濃度推移は二相性を示し、消失相の大半は α 相が占め、その半減期は33～50時間、 β 相の半減期は約140時間であった。日本人及び非日本人健康被験者に単回及び反復投与した際の MK-3102の薬物動態は、類似していることが示された。また、民族及び糖尿病の罹患の有無が MK-3102の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。さらに、PPK 解析により日本人と非日本人健康被験者の類似性及び健康被験者と2型糖尿病患者の類似性が示された[2.7.2.2.7.1 項]。これらの結果から、日本人と非日本人の健康被験者及び2型糖尿病患者での薬物動態の類似性が支持された。すなわち、非日本人の薬物動態及び薬力学データを日本人に適用できることが支持された。

以下に MK-3102の主な薬物動態プロファイルを、臨床推奨用量である25 mg を中心に要約する。

吸収

MK-3102 25 mg を単回投与した際、MK-3102は速やかに吸収され、投与1～2時間後（中央値）に C_{max} に到達した。日本人被験者に MK-3102 50 mg を週1回反復投与した際、定常状態時の未変化体の尿中排泄率は約74%であることから、バイオアベイラビリティが高いことが示唆された[2.7.2.2.1.1 項]。食事により MK-3102の薬物動態に臨床的に意味のある変動はみられなかったことから、食事の制限なく投与可能と考えた[2.7.1.3.2 項]。

分布

MK-3102 25 mg を単回投与した際の見かけの分布容積 (V_d/F) は約591 L で、MK-3102が組織中に幅広く分布していることが示された[2.7.2.2.2.3 項]。MK-3102の血漿蛋白結合は高濃度で飽和し、非結合率は1 nM では約25%で、濃度依存的に増加し、1 μ M 以上ではほぼ一定で約76%であった。この濃度依存的な血漿蛋白結合率の変化は、血漿中 DPP-4との結合が飽和するためと考えられる[2.7.2.1.2.1 項]。臨床推奨用量25 mg では、投与間（投与後168時間）の血漿中薬物濃度は約50 nM を超え、血漿蛋白結合率はほぼ一定となり、このことは臨床用量範囲で用量に比例した薬物動態が示されたことと一貫していた。

代謝

尿中でわずかに代謝物がみられたものの、血漿中では検出されず、MK-3102の消失に対する代謝の寄与は小さいことが示された。

排泄

MK-3102は主に腎排泄によって消失し、50 mg を経口投与した際の定常状態時の未変化体の尿中排泄率は約74%であった[2.7.2.2.1.1 項]。MK-3102 25 mg 投与時の見かけの血漿クリアランス (CL/F) は低く、3.16 L/hr (52.7 mL/min) と算出され、終末消失相である β 相の半減期は、130～140時間であった[2.7.2.2.1.1 項] [2.7.2.2.2.3 項]。非日本人被験者に10～100 mg の用量範囲で投与した際の非結合型薬物の腎クリアランス (27～35 mL/min) がヒトでの推定糸球体ろ過量 (eGFR) (90 mL/min) を大きく下回ることから、MK-3102は受動的透過により再吸収されることが示唆された。

定常状態、線形性及び用量比例性

MK-3102 25 mg を反復投与した際、蓄積はわずかであった ($AUC_{0-168\text{ hr}}$ 、 C_{max} 及び $C_{168\text{ hr}}$ の累積係数：0.87～1.11)。日本人健康被験者で検討した用量 (10～50 mg) 及び非日本人健康被験者で検討した用量 (10～100 mg) で定常状態時の MK-3102の AUC は、用量比例性を示した。5 mg 以下の用量では、MK-3102の AUC は用量比を下回って増加し、 C_{max} は用量比を上回って増加した。以上の結果は、[2.7.2.1.2.1 項]で述べた MK-3102の蛋白結合が飽和することと一貫している。反

復投与による MK-3102の薬物動態の変動はみられなかった。

MK-3102の体内動態並びに吸収、分布、代謝及び排泄の詳細は、[2.7.2.1 項]及び[2.7.2.3.1.2 項]に示した。

薬力学及び PK-PD 関係

MK-3102は、強力で特異的な DPP-4阻害剤である。日本人及び非日本人健康被験者に MK-3102 25 mg を週1回投与した際、トラフ時の DPP-4阻害率はいずれも80%超と同程度で、1週間にわたってほぼ最大の DPP-4阻害効果が持続することが示された。日本人及び非日本人健康被験者のモデルに基づく DPP-4活性の80%阻害濃度 (IC₈₀) は、それぞれ約11.4 nM 及び10.0 nM で[2.7.2.3.1.1 項]、日本人及び非日本人の PK-PD の類似性が確認された。また、母集団 PK-PD 解析の結果から、健康被験者及び2型糖尿病患者の *in vivo* での DPP-4阻害率の差はわずかであることが示された。P002試験及び P004試験では、*in vivo* での MK-3102による DPP-4活性阻害により、非日本人健康被験者及び肥満2型糖尿病患者の食後の加重平均活性型 GLP-1濃度が、プラセボと比べ約1.7~2.6倍上昇し、P006-00試験及び P020試験では、投与12週及び24週間後の2型糖尿病患者の食事負荷試験後で、食後2時間血糖値がプラセボと比べて44.9 mg/dL 及び36.9 mg/dL 低下した。また、[2.7.3 項]で述べるように、この血糖降下作用は HbA1c 値の臨床的に意味のある低下と関連していた。

MK-3102の薬物動態及び薬力学プロファイルについて、臨床推奨用量の25 mg を中心に[2.7.2.3.1 項]に述べる。

2.5.3.4 MK-3102の薬物動態及び薬力学に影響を及ぼす内因性要因

内因性要因が MK-3102の薬物動態及び薬力学プロファイルに及ぼす影響について、該当する臨床薬理試験及び開発プログラム全体から得られた統合データの解析により評価した。糖尿病の罹患の有無、民族（日本人／非日本人）、年齢、性別、及び肝機能障害は、MK-3102の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。一方、2型糖尿病患者の体重増加に伴い、血漿中薬物濃度が減少し、体重は AUC と逆相関があることが示された。しかし、PPK モデルによるシミュレーションから、体重40~140 kg の範囲で、日本人2型糖尿病患者の AUC（中央値）と比べた日本人及び非日本人2型糖尿病患者の AUC の変動が、変動許容区間（0.5, 2.0）に含まれていたことから、これらの変動は臨床的に意味がないと考えられた[2.7.2.1.4 項]。

MK-3102は、民族的要因の影響を受けにくい化合物であると考えられる以下の性質を有する。
[2.7.2 項]。

- バイオアベイラビリティが高い
- 臨床推奨用量を含む10~100 mg の範囲で薬物動態は用量比例性を示す
- 主に腎排泄により消失し、受動的な透過により再吸収される
- 安全性に関する懸念がなく、良好な忍容性を示す
- 蛋白結合率が低い

- 薬物相互作用の可能性が低い
- 臨床推奨用量を含む用量範囲で平坦な曝露量－反応曲線を示す
- 不適切な使用（乱用）の可能性が低い

日本人及び非日本人被験者の PK-PD 関係は類似しており、母集団 PK-PD 解析からも、民族（日本人／非日本人）、年齢、体重、性別又は糖尿病の罹患の有無は、血漿中薬物濃度と DPP-4活性阻害の関係に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された[2.7.2.2.7.2 項]。したがって、これらの内因性要因による用量調節の必要はない。

MK-3102の主要な消失経路は腎排泄であり、腎機能障害は MK-3102の薬物動態に影響を及ぼした。MK-3102 3 mg を単回投与した際に、対照健康被験者と比較して腎機能の低下に伴い C_{max} は変動がなかったが、AUC は増加した。軽度又は中等度腎機能障害者の AUC は、対照健康被験者と比較して臨床的に意味のある変化はなかった。重度腎機能障害者（eGFR が30 mL/min/1.73 m²未満）及び血液透析を必要とする末期腎不全（ESRD）被験者の AUC は、対照健康被験者と比べ、それぞれ約1.6倍及び2.0倍高かった。透析前及び後で MK-3102を投与した際の血液透析による除去はいずれもわずかであったことから、透析のタイミングにかかわらず ESRD 患者に MK-3102の投与が可能であることが示唆された。

腎機能障害患者に MK-3102 25 mg を投与した場合のシミュレーションの結果、軽度及び中等度腎機能障害患者の定常状態時の AUC は、正常腎機能者と比べてそれぞれ1.11倍及び1.32倍高いと予測され、用量調節は不要と考えられた。一方、重度腎機能障害患者及び ESRD 患者の AUC は、それぞれ1.76倍及び2.58倍高いと予測された[2.7.2.3.2.3項]。重度腎機能障害患者の25%超及び大部分の ESRD 患者の AUC の変動は、変動許容区間の上限である2倍を超えると予測されたため、これらの患者では、用量の50%減量（すなわち、12.5 mg 週1回投与）を推奨すべきと考える。また、PPK モデルによるシミュレーションの結果から、重度腎機能障害患者又は ESRD 患者への12.5 mg 週1回投与時の AUC は、正常腎機能患者への25 mg 投与時と同程度と考えられ、この用量調節は適切であると考えられた。

2.5.3.5 外因性要因及び薬物相互作用

MK-3102が薬物相互作用の影響を受けたり、影響を及ぼしたりする可能性は低いと考えられる。In vitro 試験で、MK-3102はチトクロム P450 (CYP) 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4、第II相代謝酵素 [UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A1及び硫酸転移酵素 (SULT) 1E1]、主なトランスポーター [ヒト P 糖蛋白 (P-gp)、ヒト乳癌耐性蛋白 (BCRP)、ヒト Multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1)、ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド1B1及び1B3 (OATP1B1/1B3)、ヒト有機アニオントランスポーター1及び3 (hOAT1及び hOAT3)、並びにヒト有機カチオントランスポーター1及び2 (hOCT1及び hOCT2)] を阻害せず、代謝酵素及びトランスポーターの50%阻害濃度 (IC₅₀値) はいずれも50 µM 超（臨床での定常状態時の曝露の80倍超）であった。また、MK-3102は CYP3A4、1A2及び2B6を誘導しなかった[2.7.2.1.2 項]。

MK-3102は主に腎排泄により消失し、受動的透過による再吸収を受けると考えられる。また、MK-3102は近位尿細管に発現しているトランスポーター (P-gp、hOAT1、hOAT3及びhOCT2) の基質ではなく、肝取込みトランスポーターである hOCT1の基質でもなかった。以上のように、MK-3102が薬物相互作用による影響を受けたり、影響を及ぼしたりするリスクは概して低いと考えられた。

健康被験者に MK-3102と併用投与した際、MK-3102はメトホルミン、アトルバスタチン及びグリメピリドの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。さらに、健康女性被験者にエチニルエストラジオール (EE) 及びレボノルゲストレル (LNG) を含む一相性混合型経口避妊薬 (EE/LNG) を併用投与した際、MK-3102は EE 及び LNG の薬物動態に対して、臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。また、併用薬が MK-3102の薬物動態に及ぼす影響についても評価した結果、メトホルミンは、MK-3102の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった [2.7.2.2.4 項] [2.7.2.2.5 項]。さらに、PPK 解析の結果から、他の経口血糖降下剤 (ビグアナイド系薬剤、スルホニルウレア剤、チアゾリジン系薬剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤及び速効型インスリン分泌促進剤) による MK-3102の CL/F に対する臨床的に意味のある影響は認められなかった。総じて、in vivo 臨床試験で得られた薬物相互作用評価の結果は、MK-3102との臨床的に意味のある薬物相互作用の可能性は低いという in vitro 評価の結果と一貫していた。

2.5.3.6 特殊な安全性評価

非日本人健康被験者を対象とした QT/QTc 評価試験 (P010) で、MK-3102の臨床推奨用量25 mg を投与した際の C_{max} の約8倍までの範囲で、MK-3102による臨床的に意味のある QT 間隔延長は認められなかった。さらに、P001試験及び P005試験で、日本人及び非日本人健康被験者で、MK-3102投与後に心電図 (ECG) 及びその測定時点の血漿中薬物濃度データを用い、心拍数で補正した QT 間隔 (QTc) に MK-3102が及ぼす影響を探索的に評価した。その結果、日本人被験者で25 mg 投与時の C_{max} の20倍までの曝露でも臨床的に意味のある延長を示さないと考えられた (5 msec 未満)。日本人及び非日本人被験者での探索的 QTc 解析並びに非日本人被験者での QT/QTc 評価試験の解析結果をまとめると、MK-3102は QTc 間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと結論づけられた。

2.5.4 有効性の概括評価

MK-3102の有効性は、国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）、国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチンリン酸塩水和物（以下、シタグリプチン）対照単剤投与試験（P020）及び国内第Ⅲ相経口糖尿病治療薬への追加投与試験（P015）の3試験の成績に基づいて評価した。

MK-3102の単剤療法、週1回投与（用量：0.25、1、3、10及び25 mg）の用量反応性及び有効性については P006-00試験、臨床用量25 mg の単剤療法の有効性は P020試験、経口血糖治療薬との併用療法の有効性は P015試験で評価した。長期投与時の効果の持続性は、主として日本で実施した第Ⅲ相 P020試験及び P015試験の非盲検期にて評価した。なお、長期投与時の効果の持続性は、国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験の延長試験（P006-13）においても検討した。P006-13試験の詳細は、別途、[2.7.6.3.2 項]に記載した。

P006-00試験は国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験であり、日本人の割合は18.5%（127/685例）であった。MK-3102の有効性は日本人集団と全集団で概して一貫しており、日本人と非日本人のPK-PD 関係も一貫性を支持していると考えられたため[2.7.3.4 項]、本項では主として P006-00試験の全集団の成績を示し、日本人集団の用量－反応関係については[2.5.4.5 項]で考察する。

なお、本項では特記しない限り、HbA1c 値は NGSP 値で示す。

2.5.4.1 試験デザイン及び有効性評価項目

試験デザイン

P006-00試験は、食事／運動療法で十分な血糖コントロールが得られない（HbA1c 値：7.0%以上10.0%以下）18～70歳（日本では20～70歳）の日本人及び非日本人2型糖尿病患者を対象に MK-3102 0.25、1、3、10又は25 mg を週1回12週間投与した多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照用量設定試験である。無作為化された685例を MK-3102 5群のうちの1群又はプラセボ群のいずれかに各群に同じ比（1:1:1:1:1）で割り付けた。P006-00試験では、あらかじめ設定した血糖値を超え、十分な血糖コントロールが得られない患者にはレスキュー治療（非盲検でメトホルミンを使用）を開始した。

P020試験は、食事／運動療法で十分な血糖コントロールが得られない（HbA1c 値：7.0%以上10.0%以下）20歳以上の日本人2型糖尿病患者を対象に MK-3102を週1回投与した無作為化、シタグリプチン及びプラセボ対照、並行群間、多施設共同二重盲検試験である。二重盲検期（24週間）及び引き続き実施した28週間の非盲検期（合計52週間）で構成されている。二重盲検期に414例を MK-3102 25 mg 週1回群、シタグリプチン50 mg 1日1回群、又はプラセボ群のいずれかに2：2：1の割合で割り付けることとした。非盲検期では、すべての被験者に MK-3102 25 mg 週1回を投与した。P020試験ではレスキュー治療は設定されなかった。

P015試験は、食事／運動療法に加え経口糖尿病治療薬単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない（HbA1c 値：7.0%以上10.0%以下）20歳以上の日本人2型糖尿病患者を対象に MK-3102 25 mg を週1回投与した無作為化、プラセボ対照、並行群間、多施設共同二重盲検試験である。二重盲検期（24週間）及び引き続き実施した28週間の非盲検期（合計52週間）で構成されている。

二重盲検期に585例を基礎治療となる経口糖尿病治療薬(以下、基礎治療薬)ごとに MK-3102 25 mg 週1回群又はプラセボ群のいずれかに2:1の割合で割り付けることとした。基礎治療薬(スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、ビッグアニド系薬剤、チアゾリジン系薬剤及び α -グルコシダーゼ阻害剤)ごとに被験者数の上限を設けて、2:1:1:1に層別化して組入れを行った。非盲検期では、すべての被験者に MK-3102 25 mg を週1回、28週間(合計52週間)投与した。P015試験では、あらかじめ設定した血糖値を超え、十分な血糖コントロールが得られない患者にはレスキュー治療(基礎治療薬の増量及び/又は非盲検でメトホルミン又はグリメピリドの使用)を開始した。

各試験の服薬率は、週1回の MK-3102又はプラセボの服薬状況を記録した症例報告書に基づき、週ごとに算出された。試験デザインにより、被験者には MK-3102を毎週同じ曜日(服用予定曜日)に服用するよう指導した。服用を忘れた場合は、次の服用予定曜日の前日までであれば、気付いた時点で速やかに飲み忘れていた分の MK-3102を服用するものとした。

P006-00及び P015試験では、レスキュー治療の有効性への影響の交絡を避けるため、有効性解析ではレスキュー治療開始後のデータは欠測値として取り扱った。

有効性評価項目

経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン(薬食審査発0709第1号、平成22年7月9日)[資料5.4: 23]では、HbA1c 値は血糖コントロールの指標として推奨され、本邦の糖尿病治療ガイドでは、患者の糖代謝状態を総合的に判断する際に HbA1c 値を重要な血糖コントロール指標とし、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値で補完するとしている。そこで、MK-3102の有効性評価を主要目的とした臨床試験では本ガイドラインを基に、有効性の主要評価項目は HbA1c 値のベースラインからの変化量とし、有効性の副次評価項目を食後2時間血糖値及び空腹時血糖値のベースラインからの変化量とした。また、主要評価項目の測定時点は、国際共同後期第Ⅱ相試験では治療期12週時、第Ⅲ相試験は治療期24週時とした。

MK-3102の単剤療法の有効性を評価した臨床試験(P006-00及び P020)では、HbA1c 値変化量を主要評価項目とし、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値の変化量を副次評価項目とした。基礎治療薬への MK-3102の追加投与試験である P015試験は安全性を主要評価項目とし、HbA1c 値のベースラインからの変化量を副次評価項目、空腹時血糖値のベースラインからの変化量を探索的評価項目とした。P015試験では食後2時間血糖値は評価していない。なお、HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満達成率を各試験のその他の評価項目として評価した。

有効性評価項目のうち、探索的及びその他の評価項目の群間比較で P 値が0.05未満の場合、又は探索的及びその他の評価項目で、群内比較のベースラインからの変化量に対する95%信頼区間の上限が0を下回った場合(目標達成率は下限が0を超えた場合)、多重性の調整を行っていないため、群間差又は低下量は有意水準5%で「名目上有意」とした。

2.5.4.2 検討した被験者集団

MK-3102の単剤療法は P006-00及び P020試験で評価し、MK-3102の基礎治療薬との併用療法を P015試験で評価した。P006-00試験では年齢の上限を70歳以下としたが、P020及び P015試験では年齢制限をしなかった。ただし、P015試験では基礎治療薬がビッグアナイド系薬剤の場合は、「ビッグアナイド薬の適正使用に関する Recommendation」(2014年3月)[資料5.4: 102]を考慮して75歳未満を年齢の上限とした。P006-00、P020及び P015試験の人口統計学的変数及び他の基準値の特性は、P006-00試験の被験者の平均年齢が他の2試験に比べやや若く、また、男性の割合がやや低く、体重、BMI 及び糖尿病前治療者の割合がわずかに高い他は、類似していた。また、各試験内の投与群間で人口統計学的変数及び他の基準値の特性に留意すべき違いは認められなかった[2.7.3.3.1 項]。また、中止例数及びその理由についても、試験間及び各試験内の投与群間で特に不均衡は認められなかった[2.7.3.3.1 項]。

P006-00試験の延長試験 (P006-13) を含む、4試験で検討した被験者集団は、食事/運動療法又は食事/運動療法に加えて経口糖尿病治療薬による単剤治療を行っても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者であり、市販後に MK-3102の使用が想定される被験者が組み入れられた。ただし、妊婦、授乳婦人及び小児は臨床試験の対象集団に含まれていない。また、推定糸球体ろ過量 (eGFR) が30 mL/min/1.73 m²未満の重度以上の腎機能障害者も対象集団に含まれていない。重度以上の腎機能障害者における MK-3102の薬物動態及び安全性については、非日本人腎機能障害者を対象とした第 I 相薬物動態試験 (P009) で検討した。その結果は[2.7.6.2.9 項]に示す。

2.5.4.3 単剤療法の有効性

P006-00試験の治療期12週時及び P020試験の治療期24週時では、HbA1c 値変化量を主要評価項目に設定して MK-3102 25 mg 週1回投与のプラセボに対する優越性を検証した。さらに、P020試験では、MK-3102 25 mg 週1回投与のシタグリプチン50 mg 1日1回投与に対する非劣性を検証した。また、副次評価項目として食後2時間血糖値及び空腹時血糖値の変化量を評価し、その他の評価項目として HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満達成率を評価したが、いずれの評価項目においても以下に示す良好な治療成績が得られた。また、P020試験の長期投与時の成績は[2.5.4.7 項]に示す。なお、P006-00試験の延長試験 (P006-13) の結果は、[2.7.6.3.2 項]に示す。

2.5.4.3.1 HbA1c 値

国際共同後期第 II 相用量設定試験 (P006-00)

プラセボ群に対し、MK-3102群では有意かつ用量依存的に HbA1c 値が低下した。治療期12週時における HbA1c 値のベースラインからの変化量(最小二乗平均)は、プラセボ群、MK-3102 0.25 mg 群、1 mg 群、3 mg 群、10 mg 群及び25 mg 群でそれぞれ0.14%、-0.14%、-0.36%、-0.35%、-0.53% 及び-0.57%であった[2.7.3.2.1 項]。治療期12週時の各投与群の HbA1c 値変化量のプラセボ群との差は、MK-3102 0.25 mg 群、1 mg 群、3 mg 群、10 mg 群及び25 mg 群でそれぞれ-0.28%、-0.50%、-0.49%、-0.67%及び-0.71%であった[2.7.3.2.1 項]。

プラセボ群に対する有意な治療効果は、MK-3102の最小用量である0.25 mg 以上のすべての用量で認められた ($p \leq 0.012$)。MK-3102 25 mg 群において最大の HbA1c 値低下効果が認められ、HbA1c 値変化量のプラセボ群との差 [最小二乗平均 (95%信頼区間)] は、-0.71% (-0.93, -0.50) であった[2.7.3.2.1 項]。また、MK-3102群では治療期12週時まで経時的に HbA1c 値が低下した[2.7.3.2.1 項]。

国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験 (P020)

治療期24週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量の推移を[図2.5.4: 1]に示す。治療期24週時における HbA1c 値のベースラインからの変化量 (最小二乗平均) は、MK-3102群、シタグリプチン群、プラセボ群でそれぞれ-0.66%、-0.65%及び0.13%であった。なお、各投与群におけるベースラインの HbA1c 値は、それぞれ7.9%、8.0%及び8.1%であった。

MK-3102群及びシタグリプチン群の HbA1c 値変化量のプラセボ群との差 [最小二乗平均 (95%信頼区間)] は、それぞれ-0.80% (-0.96, -0.63) 及び-0.78% (-0.94, -0.61) であり、いずれもプラセボ群に比べ有意に低下した ($p < 0.001$)。

MK-3102群の HbA1c 値変化量のシタグリプチン群との差 [最小二乗平均 (95%信頼区間)] は、-0.02% (-0.15, 0.12) であった。最小二乗平均の差の両側95%信頼区間の上限が、事前に定義した非劣性マージンの0.3%を超えなかったため、MK-3102 25 mg 週1回投与のシタグリプチン50 mg 1日1回投与に対する非劣性が検証された[2.7.3.2.2 項]。

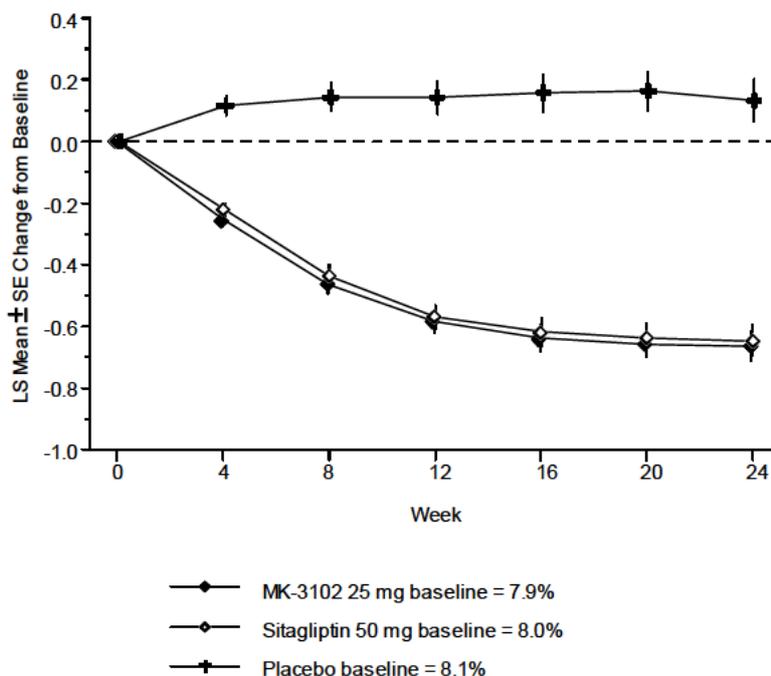


図 2.5.4: 1 HbA1c 値変化量の経時的推移 (%) (cLDA モデル)
(最小二乗平均±標準誤差) (FAS) (P020、二重盲検期)

2.5.4.3.2 食後2時間血糖値

国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験 (P006-00)

治療期12週時に、MK-3102群ではプラセボ群に対し、有意かつ用量依存的に食後2時間血糖値が低下した ($p < 0.009$)。MK-3102 25 mg 群において最大の低下効果が認められ、食後2時間血糖値変化量のプラセボ群との差 [最小二乗平均 (95%信頼区間)] は、-44.9 mg/dL (-59.0, -30.7) であった[2.7.3.3.2.1.2 項]。

国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験 (P020)

治療期24週時に、MK-3102群及びシタグリプチン群ではプラセボ群に対し、食後2時間血糖値が有意に低下した (いずれも、 $p < 0.001$)。MK-3102群及びシタグリプチン群の食後2時間血糖値変化量のプラセボ群との差 [最小二乗平均 (95%信頼区間)] は、それぞれ-36.89 mg/dL (-48.46, -25.33) 及び-39.76 mg/dL (-51.28, -28.23) と同程度であった[2.7.3.3.2.1.2 項]。

2.5.4.3.3 空腹時血糖値

国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験 (P006-00)

治療期12週時に、MK-3102群では1 mg 以上の用量でプラセボ群に対し、有意かつ用量依存的に空腹時血糖値が低下した ($p < 0.001$)。MK-3102 25 mg 群で最大の低下効果が認められ、空腹時血糖値変化量のプラセボ群との差 [最小二乗平均 (95%信頼区間)] は、-21.4 mg/dL (-29.4, -13.4) であった[2.7.3.3.2.1.3 項]。

国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験 (P020)

治療期24週時に、MK-3102群及びシタグリプチン群はプラセボ群に対し、空腹時血糖値を有意に低下させた (いずれも、 $p < 0.001$)。MK-3102群及びシタグリプチン群の空腹時血糖値変化量のプラセボ群との差 [最小二乗平均 (95%信頼区間)] は、それぞれ-12.28 mg/dL (-17.78, -6.78) 及び-14.51 mg/dL (-20.04, -8.98) と同程度であった[2.7.3.3.2.1.3 項]。

2.5.4.3.4 HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満達成率

国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験 (P006-00)

治療期12週時に HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者の割合 (%) はプラセボ群の21.8% (24/110例) に比べ、MK-3102 0.25 mg 群以外で概して高かった。MK-3102 25 mg 群が33.6% (37/110例) と最も高い達成率であった。MK-3102 25 mg 群とプラセボ群の群間差は、12.4% (0.9, 23.9) であり、MK-3102 25 mg 群のみ、プラセボ群に比べて名目上有意に高い達成率であった[2.7.3.3.2.1.4 項]。

治療期12週時に HbA1c 値6.5%未満を達成した被験者の割合 (%) も、プラセボ群の4.5% (5/110例) に比べ、MK-3102の各群で高かった。MK-3102 25 mg 群が13.6% (15/110例) と最も高い達成率であった。MK-3102 25 mg 群とプラセボ群の群間差は、9.5% (2.3, 18.1) であり、MK-3102 25 mg

群のみ、プラセボ群に比べて名目上有意に高い達成率であった[2.7.3.3.2.1.4 項]。

国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験 (P020)

治療期24週時に HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者の割合 (%) は、プラセボ群の7.32% (6/82例) に対し、MK-3102群及びシタグリプチン群でそれぞれ、46.99% (78/166例) 及び37.80% (62/164例) で、いずれも、プラセボ群に比べて名目上有意に高い達成率だった (いずれも、 $p < 0.001$)。

治療期24週時に HbA1c 値6.5%未満を達成した被験者の割合 (%) は、プラセボ群の1.22% (1/82例) に対し、MK-3102群及びシタグリプチン群でそれぞれ、10.24% (17/166例) 及び8.54% (14/164例) で、いずれもプラセボ群に比べて名目上有意に高い達成率だった (それぞれ、 $p = 0.009$ 及び $p = 0.027$) [2.7.3.3.2.1.4 項]。

2.5.4.3.5 単剤療法の有効性のまとめ

食事／運動療法で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者に MK-3102 0.25、1、3、10、25 mg を週1回又はプラセボを12週間投与した P006-00試験で、MK-3102週1回投与は用量依存的な血糖降下作用を示した。すべての評価項目 (HbA1c 値、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値) で、MK-3102 25 mg 週1回投与は他の用量 (0.25 mg、1 mg、3 mg 及び10 mg) より優れた血糖降下作用を示した。MK-3102 25 mg 週1回投与はプラセボと比較してすべての有効性評価項目 (HbA1c 値、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値の変化量) で、有意で臨床的に意味のある血糖降下作用を示した。HbA1c 値7.0%未満及び6.5%未満達成率においても、MK-3102 25 mg 週1回投与は、治療期12週時においてプラセボと比較して名目上有意に高い達成率を示した。

また、食事／運動療法で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者に MK-3102 25 mg 週1回、シタグリプチン50 mg 1日1回又はプラセボを24週間投与した P020試験の二重盲検期では、MK-3102 25 mg 週1回はプラセボと比較してすべての有効性評価項目 (HbA1c 値、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値の変化量) で有意かつ臨床的に意味のある血糖降下作用を示した。探索的評価項目である HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満達成率においても、MK-3102 25 mg 週1回投与はプラセボと比較して名目上有意に高い達成率を示した。さらに、治療期24週時の HbA1c 値変化量において、MK-3102 25 mg 週1回投与のシタグリプチン50 mg 1日1回投与に対する非劣性が検証された。食後2時間血糖値及び空腹時血糖値でも、MK-3102 25 mg 週1回投与は、シタグリプチン50 mg 1日1回投与と同程度の血糖降下作用を示し、効果に一貫性がみられた。

以上より、MK-3102 25 mg 週1回の単剤投与は、臨床的に意味のある血糖降下作用を示し、かつシタグリプチン50 mg 1日1回投与と同程度の効果を有することが示され、MK-3102 25 mg 週1回投与の臨床用量の妥当性が確認された。

2.5.4.4 併用療法の有効性

MK-3102の併用療法での有効性を評価するため、P015試験では臨床で併用が想定される基礎治療薬（スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤）への追加投与の、治療期24週時のHbA1c値のベースラインからの平均変化量を副次評価項目に設定し、MK-3102週1回投与のプラセボに対する優越性をすべての基礎治療薬について検証した。その他の評価項目として、治療期24週時の空腹時血糖値のベースラインからの変化量及びHbA1c値7.0%未満又は6.5%未満達成率を評価した。いずれの評価項目においても以下に示す良好な治療成績が得られた。なお、P015試験の長期投与時の成績は[2.5.4.7 項]に示す。

2.5.4.4.1 HbA1c 値

P015試験では、基礎治療薬（スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤）への追加投与の、治療期24週時のHbA1c値変化量のMK-3102群とプラセボ群との差[最小二乗平均（95%信頼区間）]はそれぞれ、-0.93%（-1.10, -0.75）、-0.98%（-1.37, -0.60）、-0.92%（-1.29, -0.56）、-1.16%（-1.45, -0.88）及び-0.80%（-1.06, -0.54）で、いずれの基礎治療薬への追加投与においてもMK-3102群ではプラセボ群に比べて有意に低下した（いずれも、 $p < 0.001$ ）[2.7.3.3.2.2.1 項]。

2.5.4.4.2 空腹時血糖値

P015試験では、基礎治療薬（スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤）への追加投与の、治療期24週時の空腹時血糖値の変化量のMK-3102群とプラセボ群との差[最小二乗平均（95%信頼区間）]はそれぞれ、-17.58 mg/dL（-24.32, -10.85）、-21.33 mg/dL（-36.52, -6.14）、-14.60 mg/dL（-28.37, -0.84）、-23.87 mg/dL（-34.73, -13.02）及び-12.12 mg/dL（-21.94, -2.29）で、いずれの基礎治療薬への追加投与においてもMK-3102群ではプラセボ群に比べて名目上有意に低下した（いずれも、 $p < 0.05$ ）[2.7.3.3.2.2.2 項]。

2.5.4.4.3 HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満達成率

P015試験では、MK-3102の追加投与の治療期24週時にHbA1c値7.0%未満を達成した被験者の割合（%）は、スルホニルウレア剤ではプラセボ群が3.17%（2/63例）に対しMK-3102群で33.33%（42/126例）、速効型インスリン分泌促進剤ではプラセボ群が2.94%（1/34例）に対しMK-3102群で35.38%（23/65例）、ビグアナイド系薬剤ではプラセボ群が3.03%（1/33例）に対しMK-3102群で59.09%（39/66例）、チアゾリジン系薬剤ではプラセボ群が8.82%（3/34例）に対しMK-3102群で46.15%（30/65例）、また、 α -グルコシダーゼ阻害剤ではプラセボ群が9.38%（3/32例）に対しMK-3102群で49.25%（33/67例）であり、いずれの基礎治療薬への追加投与においてもMK-3102群ではプラセボ群に比べて名目上有意に高い達成率だった（ $p \leq 0.001$ ）。

同様に HbA1c 値6.5%未満を達成した被験者の割合 (%) は、スルホニルウレア剤ではプラセボ群が0.00% (0/63例) に対し MK-3102群で7.14% (9/126例)、速効型インスリン分泌促進剤ではプラセボ群が0.00% (0/34例) に対し MK-3102群で3.08% (2/65例)、ビグアナイド系薬剤ではプラセボ群が0.00% (0/33例) に対し MK-3102群で16.67% (11/66例)、チアゾリジン系薬剤ではプラセボ群が0.00% (0/34例) に対し MK-3102群で9.23% (6/65例)、また、 α -グルコシダーゼ阻害剤ではプラセボ群が3.13% (1/32例) に対し MK-3102群で8.96% (6/67例) であった。いずれの基礎治療薬への追加投与においても MK-3102群ではプラセボ群に比べて数値上高い達成率を示したが、名目上有意に高い達成率を示したのはスルホニルウレア剤及びビグアナイド系薬剤であった [2.7.3.3.2.2.3 項]。

2.5.4.4.4 併用療法の有効性のまとめ

食事／運動療法に加え経口糖尿病治療薬(スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤) の単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者に MK-3102 25 mg を週1回又はプラセボを24週間追加投与した P015試験で、HbA1c 値は MK-3102 25 mg 週1回追加投与で、プラセボと比較して有意かつ臨床的に意味のある低下を示し、空腹時血糖値の変化量に関しても名目上有意な低下が認められ、MK-3102の併用による上乘せ効果が裏付けられた。HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満達成率でも、MK-3102 25 mg はプラセボと比較して名目上有意又は数値上高い達成率を示した。以上より、基礎治療薬 (スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤) への MK-3102 25 mg 週1回の追加投与は、臨床的に意味のある有効性を示した。

2.5.4.5 用法・用量

MK-3102の第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験における有効性及び安全性の成績から、日本人2型糖尿病患者に対する推奨用法・用量としてMK-3102 25 mg 週1回投与が適切であることが裏付けられた。

第Ⅱ相試験 (P006-00)

P006-00試験において MK-3102の0.25～25 mg の有効性及び安全性が評価された。全集団では、HbA1c 値がベースラインから用量依存的に低下し、その低下は25 mg 用量において最大であった。安全性における用量依存性は、0.25～25 mg の用量範囲では認められず、P006-00試験の結果は、第Ⅲ相試験において選択した MK-3102の25 mg の臨床用量の妥当性を裏付けるものであった。P006-00試験における日本人被験者の割合は18.5%であり、国際共同試験に関する基本的考え方[資料5.4: 14] [資料5.4: 15]で示された考え方を基にして、探索的に日本人集団と全集団の各用量の有効性の結果を比較したところ、日本人集団の主要評価項目 [治療期12週時の HbA1c 値変化量 (最小二乗平均) のプラセボとの差] は0.25 mg 群を除くすべての用量群で全集団の1/2より大きく、日本人集団と全集団で MK-3102の有効性は概して一貫していた[2.7.6.3.1 項]。

また、日本人集団と非日本人集団の用量－反応関係の類似性を、薬物濃度と DPP-4阻害率又は HbA1c 値変化量を関連付けた母集団 PK-PD/有効性モデルにより被験者背景を考慮して評価したところ、日本人と非日本人の用量－反応関係に臨床的に意味のある違いは認められなかった[2.7.2.1.4.1 項]。このことは、日本人集団と非日本人集団の健康被験者及び2型糖尿病患者の MK-3102の薬物動態と DPP-4阻害率が同様であったことから裏付けられている[2.7.2.3.1.1 項]。P006-00試験では日本人集団及び非日本人集団のいずれも、DPP-4阻害率（トラフ値）は一貫して用量依存的に増加し、25 mg で最大であった[2.7.2.1.4.1 項]。

また、安全性については、日本人集団と全集団の有害事象の全体の発現率及び個別の有害事象の発現率に用量依存的な増加は認められず、両集団の安全性プロファイルに留意すべき違いはなかった。

国内第Ⅲ相試験（P020、P015）

プラセボ及びシタグリプチンを対照に MK-3102 25 mg を週1回投与した国内第Ⅲ相試験の P020 試験では、治療期24週時の HbA1c 値はプラセボに比べて有意に低下し、連日投与の DPP-4阻害剤のシタグリプチン50 mg 1日1回投与に対する MK-3102 25 mg 週1回投与の非劣性を検証した[2.7.3.3.2.1.1項]。また、副次評価項目の食後2時間血糖値及び空腹時血糖値の変化量もそれぞれ同様の傾向を示した[2.7.3.3.2.1.2項][2.7.3.3.2.1.3項]。さらに P015試験では、5種の基礎治療薬（経口糖尿病治療薬）への MK-3102の HbA1c 値の低下への上乗せ効果が確認された[2.7.3.3.2.2項]。

国内第Ⅲ相試験（P020）の単剤療法の MK-3102の週1回投与の安全性プロファイルは、プラセボやシタグリプチンと同程度であった。国内第Ⅲ相試験（P015）の併用療法では、MK-3102群の有害事象の発現率は、二重盲検期で概してプラセボ群と同程度であった。いずれの基礎治療薬との併用においても、有害事象の発現率に大きな違いはなく、MK-3102群はプラセボ群と概して同程度であった[2.7.4 項]。

以上より、国内第Ⅲ相試験で得られた MK-3102の有効性及び安全性の成績は、日本人の推奨用法・用量として MK-3102 25 mg 週1回投与の妥当性を支持するものであった。重度の腎機能障害又は ESRD 患者では MK-3102 12.5 mg 週1回に減量して投与することが推奨された。その他に用量調節をする必要性はないと考えられる[2.7.2 項]。

服薬忘れの際の患者への指示

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、MK-3102 25 mg を週1回、毎週の同じ曜日（服用予定曜日）に服用するよう被験者に指示した。服用を忘れた場合は、次の服用予定曜日の前日までであれば、気付いた時点で速やかに服用することとした。服用状況の記録から、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では日本人被験者の約54.7%が試験期間中に少なくとも1回、服用予定曜日に服用しなかった。したがって、本申請資料中での主要な安全性及び有効性データは、上記の服薬忘れの際の指示を反映したものとなっている。

MK-3102の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の成績、並びに PPK モデルによるシミュレーションから得られた結果を総合すると、MK-3102の服薬忘れの際は、「次の服用予定曜日の前日までであれば、気付いた時点で速やかに服用する」という対応は適切であると考えられる。

2.5.4.6 部分集団における有効性の検討

国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験 (P006-00)

部分集団解析では、主要評価項目である治療期12週時の HbA1c 値変化量を評価し、有効性の一貫性を検討した。また、部分集団の中には特に被験者数が少ない集団があり、評価に注意が必要であるが、P006-00試験には、18.5% (127/685例) の日本人被験者が含まれていた。本試験の日本人集団と全集団の有効性は一貫していると考えられたので[2.7.6.3.1. 項]、本項では主として全集団を対象とする部分集団解析の成績を示す。

プラセボ群と比較した際の MK-3102投与群の効果は、検討したいずれの因子でも、概して一貫していた。ほとんどの部分集団で MK-3102群に好ましい結果、すなわち、プラセボより大きな HbA1c 値の低下が認められた。ベースライン HbA1c 値が高い部分集団の方が、低い部分集団より、HbA1c 値変化量のプラセボ群との差が大きい傾向を示した[2.7.3.3.3.1 項]。

国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験 (P020)

部分集団解析では主要評価項目である治療期24週時の HbA1c 値変化量について、ベースラインの HbA1c 値 (中央値以下、中央値超 ; 8.0%未満、8.0%以上 ; 7.0%未満、7.0%以上8.0%未満、8.0%以上)、年齢 (中央値以下、中央値超 ; 45歳未満、45歳以上 ; 65歳未満、65歳以上)、性別 (女性、男性)、BMI (中央値以下、中央値超 ; 25.0 kg/m²未満、25.0 kg/m²以上)、糖尿病の罹患期間 (中央値以下、中央値超)、経口糖尿病治療薬による治療歴 (有、無) 別の部分集団について検討し、有効性の一貫性を評価した。

ベースラインの HbA1c 値が高い部分集団の方が、低い部分集団より、HbA1c 値低下量のプラセボ群との差が大きい傾向が認められた。検討したいずれの因子においても、MK-3102 25 mg 週1回投与群の HbA1c 値低下量は、プラセボ群より優れており、シタグリプチン群と同様であった。

これらの結果から、部分集団によらず MK-3102 25 mg 週1回単剤投与の効果は認められることが示された。

国内第Ⅲ相経口糖尿病治療薬への追加投与試験 (P015)

部分集団解析では副次評価項目である治療期24週時の HbA1c 値変化量について、ベースラインの HbA1c 値 (中央値以下、中央値超 ; 8.0%未満、8.0%以上 ; 7.0%未満、7.0%以上8.0%未満、8.0%以上)、年齢 (中央値以下、中央値超 ; 45歳未満、45歳以上 ; 65歳未満、65歳以上)、性別 (女性、男性)、BMI (中央値以下、中央値超 ; 25.0 kg/m²未満、25.0 kg/m²以上)、糖尿病の罹患期間 (中央値以下、中央値超) 経口糖尿病治療薬による治療歴 (有、無) 別の部分集団を、基礎治療別に検討し、有効性の一貫性を評価した。

ベースライン HbA1c 値が高い部分集団の方が、低い部分集団より、HbA1c 値低下量のプラセボ群との差が大きい傾向が認められた。検討したいずれの因子においても、MK-3102 25 mg 週1回投与群の HbA1c 値低下量は、プラセボ群より優れていた。

これらの結果から、部分集団によらず、各基礎治療薬（スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤）への MK-3102 25 mg 週1回追加投与の効果が認められることが示された。

2.5.4.7 効果の持続性に関する検討

MK-3102を長期投与した国内第Ⅲ相試験である P020試験（治療期52週時）、P015試験（治療期52週時）により、主に効果の持続性を検討した。本項では、長期投与時の有効性を試験ごとに示す。なお、長期投与時の有効性は P006-00試験の延長治験（P006-13）でも検討されたが、本項ではなく[2.7.6.3.2 項]に記載する。

2.5.4.7.1 単剤療法の効果の持続性に関する検討

2.5.4.7.1.1 国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験（P020、長期投与時）

HbA1c 値

二重盲検期で MK-3102 25 mg 週1回に割り付けられた被験者は、非盲検期で MK-3102 25 mg 週1回投与を継続した [MK-3102/MK-3102群（以下、MK/MK 群）]。治療期52週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量 [最小二乗平均（95%信頼区間）] は-0.37%（-0.47, -0.26）であり、名目上有意で、臨床的に意味のある低下を示した。MK-3102 25 mg 週1回投与に切り替えたシタグリプチン/MK-3102群（以下、S/MK 群）の HbA1c 値のベースラインからの変化量 [最小二乗平均（95%信頼区間）] は-0.38%（-0.49, -0.27）、プラセボ/MK-3102群（以下、P/MK 群）では-0.51%（-0.66, -0.36）であり、名目上有意かつ臨床的に意味のある低下を示した[図2.5.4: 2] [表2.7.3: 23]。

いずれの投与群でも治療期44週時以降で HbA1c 値が上昇する傾向が認められた。S/MK 群では治療期24週時の切換え後、HbA1c 値は治療期52週時では MK/MK 群と同様に推移した。P/MK 群では治療期24週時の切換え後、HbA1c 値は、治療期36週で MK/MK 群と同様のレベルまで低下し、治療期52週時までベースラインより低い値で推移した。

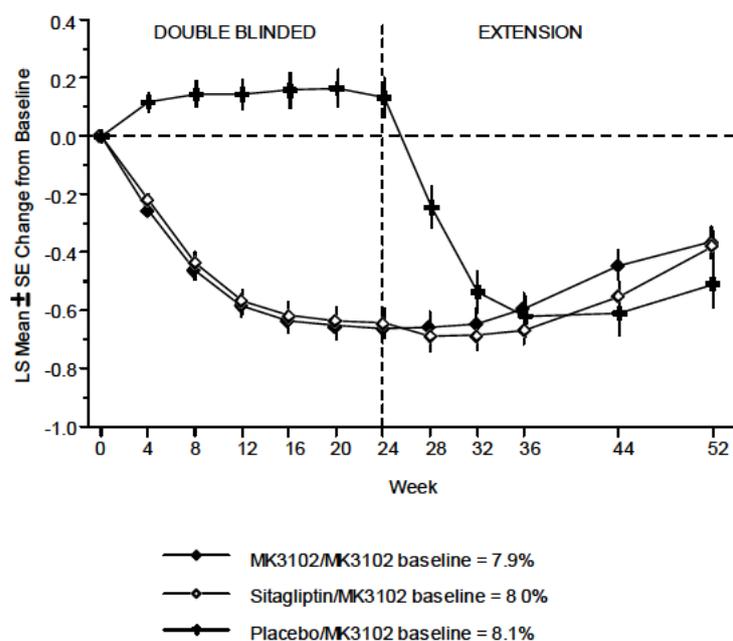


図 2.5.4: 2 HbA1c 値変化量の経時推移 (%) (cLDA モデル)
(最小二乗平均±標準誤差) (FAS) (P020、長期投与時)

また、治療期52週時に HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者は MK/MK 群、S/MK 群及び P/MK 群で、それぞれ34.9%、25.0%及び31.7%であった。また、治療期52週時に HbA1c 値6.5%未満を達成した被験者は MK/MK 群、S/MK 群及び P/MK 群で、それぞれ7.2%、7.3%及び8.5%であった。これは、治療期24週時に、MK-3102群で HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者が47.0%、6.5%未満を達成した被験者が10.2%であったことから、治療期52週時でも、各投与群で HbA1c 値の低下が持続したことが裏付けられた[2.7.3.5.4 項]。

食後2時間血糖値

二重盲検期に MK-3102 25 mg 週1回に割り付けられ、非盲検期で MK-3102 25 mg 週1回投与を継続した被験者 (MK/MK 群) の、治療期52週時の食後2時間血糖値の変化量 [最小二乗平均 (95%信頼区間)] は-30.10 mg/dL (-38.06, -22.14) であり、名目上有意な低下を示した。MK/MK 群の食後2時間血糖値の変化量は、治療期52週時では治療期24週時と比較してわずかに小さかった。非盲検期の28週間に MK-3102 25 mg 週1回投与に切り替えた他の群でも、治療期52週時の食後2時間血糖値の変化量は、名目上有意であり、S/MK 群は-29.73 mg/dL (-37.78, -21.67)、P/MK 群は-28.63 mg/dL (-39.91, -17.36) であった[表2.7.3: 24] [図2.7.3: 10]。

空腹時血糖値

二重盲検期に MK-3102 25 mg 週1回に割り付けられ、非盲検期で MK-3102 25 mg 週1回投与を継続した被験者 (MK/MK 群) の、治療期52週時の空腹時血糖値の変化量 [最小二乗平均 (95%信

頼区間)] は-8.43 mg/dL (-12.37, -4.49) であり、空腹時血糖値の変化量は治療期24週時より小さかった。非盲検期の28週間に MK-3102 25 mg 週1回投与に切り換えた他の群でも、治療期52週時の空腹時血糖値の変化量 [最小二乗平均 (95%信頼区間)] は、S/MK 群では-9.51 mg/dL (-13.45, -5.57)、P/MK 群では-11.01 mg/dL (-16.43, -5.58) であった[表2.7.3: 25] [図2.7.3: 11]。

以上より、MK-3102 25 mg 週1回投与により52週間にわたり、臨床的に意味のある血糖降下作用が持続した。なお、国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験の延長試験 (P006-13) の有効性の結果は、P020試験とほぼ一貫していた。詳細については[2.7.6.3.2 項]に示す。

P020試験で、MK-3102を52週間にわたって服用した被験者 (MK/MK 群) では、治療期52週時の HbA1c 値が治療期24週時の値より高かった。同様の時間の経過に伴う血糖コントロールの悪化傾向は、過去の DPP-4阻害剤の臨床試験でも認められている[資料5.4: 34] [資料5.4: 35] [資料5.4: 36] [資料5.4: 37] [資料5.4: 38] [資料5.4: 39]。この解釈として、治療効果が部分的に小さくなっている可能性を完全に否定することは困難であるものの、主に以下のような二重盲検期と非盲検期の血糖コントロール状況に差異を及ぼしうる要因が複合的に寄与したと考えられる。

- 1) 2型糖尿病は一般的に経時的に進展する疾患であり、その要因による血糖コントロール悪化
- 2) 非盲検期の試験効果や来院頻度の減少が食事/運動療法のコンプライアンス低下につながった可能性
- 3) HbA1c 値の季節的な変動による影響 [本邦では冬～春にかけて HbA1c 値が上昇し、夏～秋にかけて減少することが知られているが [資料5.4: 40] [資料5.4: 41] [資料5.4: 42] [資料5.4: 43] [資料5.4: 44]、P020試験 (及び後述する P015試験) では多くの被験者が冬～春に治療期開始となり、治療期52週時の HbA1c 取得時期が冬～春に偏っていた]。

2.5.4.7.2 併用療法の効果の持続性に関する検討

2.5.4.7.2.1 国内第Ⅲ相経口糖尿病治療薬への追加投与試験 (P015、長期投与時)

HbA1c 値

治療期52週時の HbA1c 値変化量とその推移は[表2.7.3: 23]及び[図2.7.3: 9]に示した。また、治療期52週時に HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満を達成した被験者の割合を[表2.7.3: 26]及び[表2.7.3: 27]に示した。

MK-3102 25 mg を二重盲検期の24週間に続いて非盲検期に28週間投与された群 (MK/MK 群) では、基礎治療薬 (スルホニルウレア、速効型インスリン分泌促進剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤及び α -グルコシダーゼ阻害剤) の種類にかかわらず、治療期52週時の HbA1c 値はベースラインから名目上有意に低下した。MK/MK 群における治療期52週時の HbA1c 値変化量 [最小二乗平均 (95%信頼区間)] の範囲は、-0.45% (-0.58, -0.32) ~ -0.63% (-0.82, -0.45) であった。

二重盲検期にプラセボが投与され、非盲検期に28週間にわたって MK-3102 25 mg を追加投与された P/MK 群の、治療期52週時の HbA1c 値変化量[最小二乗平均(95%信頼区間)]の範囲は、-0.43%

(-0.88, 0.02) ~ -0.79% (-1.03, -0.55) であり、HbA1c 値は24週時にプラセボを MK-3102 25 mg に切り換えてから低下し、治療期36週時に MK-3102 25 mg を継続して追加投与した MK/MK 群とほぼ同様の値になり、治療期52週時までベースラインより低い値を持続した。

また、治療期52週時に HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者は MK/MK 群及び P/MK 群で、それぞれ23.02%~41.79%及び23.81%~46.88%であった。さらに、治療期52週時に HbA1c 値6.5%未満を達成した被験者は MK/MK 群及び P/MK 群で、それぞれ4.62%~12.31%及び3.17%~6.25%であった。治療期24週時に HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者が MK-3102群で33.33%~59.09%、6.5%未満を達成した被験者が3.08%~16.67%であったことから、いずれの基礎治療薬でも治療期52週時まで HbA1c 値の低下が持続したことが裏付けられた[2.7.3.5.4 項]。

空腹時血糖値

治療期52週時の空腹時血糖値の変化量とその推移は[表2.7.3: 25]及び[図2.7.3: 12]に示した。

MK-3102 25 mg を二重盲検期の24週間に続いて非盲検期に28週間投与された群 (MK/MK 群) では、基礎治療薬 (スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、ビッグアニド系薬剤、チアゾリジン系薬剤又は α -グルコシダーゼ阻害剤) の種類にかかわらず、治療期52週時の空腹時血糖値の低下がみられた。MK/MK 群における治療期52週時の空腹時血糖値の変化量 [最小二乗平均 (95%信頼区間)] の範囲は、-8.26 mg/dL (-14.08, -2.44) ~ -17.20 mg/dL (-23.61, -10.80) であった。二重盲検期にプラセボを投与され、非盲検期28週間に MK-3102 25 mg を追加投与された P/MK 群の、治療期52週時の空腹時血糖値の変化量 [最小二乗平均 (95%信頼区間)] の範囲は、-4.76 mg/dL (-21.09, 11.56) ~ -23.36 mg/dL (-36.66, -10.06) であり、治療期24週時にプラセボを MK-3102 25 mg に切り換えてから低下し、治療期28週時又は治療期32週時には、MK/MK 群とほぼ同様の値となった。

以上より、基礎治療薬への MK-3102 25 mg 週1回追加投与により、52週間にわたり、臨床的に意味がある血糖降下作用が持続した。P015試験で、MK-3102を52週間にわたって服用した被験者 (MK/MK 群) では、治療期52週時の HbA1c 値が治療期24週時の値より高かった。これは P020 試験と同様、二重盲検期と非盲検期の血糖コントロール状況に差異を及ぼしうる要因が寄与している可能性が考えられる。

2.5.4.8 有効性のまとめ

MK-3102の単剤療法では、食事/運動療法で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者に、MK-3102 (0.25 mg、1 mg、3 mg、10 mg 及び25 mg) 又はプラセボを12週間投与した国際共同後期第II相用量設定試験 (P006-00) で、MK-3102の週1回投与は用量依存的な血糖降下作用を示した。また、すべての評価項目 (HbA1c 値、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値) で、MK-3102 25 mg 週1回投与は他の用量 (0.25 mg~10 mg) より数値的に上回る血糖降下作用を示した。MK-3102 25 mg 週1回、シタグリプチン50 mg 1日1回又はプラセボを24週間投与した国内第III相プ

ラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験 (P020) では、MK-3102はプラセボと比較して、HbA1c 値、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値において、有意な血糖降下作用を示した。HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満達成率も、MK-3102はプラセボと比較して高い達成率を示した (P006及び P020)。また、P020試験の結果、HbA1c 値変化量では、連日投与のDPP-4阻害剤であるシタグリプチン50 mg 1日1回投与に対する MK-3102 25 mg 週1回投与の非劣性を示した。MK-3102 25 mg 週1回投与の血糖降下作用は、シタグリプチン50 mg 1日1回投与と同様であった。このことは MK-3102 25 mg 週1回投与の用量設定の妥当性を裏付ける結果でもあった。

併用療法では、国内第Ⅲ相経口糖尿病治療薬への追加投与試験 (P015) で、食事/運動療法に加え経口糖尿病治療薬 (スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤) の単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者に、MK-3102 25 mg を週1回又はプラセボを24週間追加投与した結果、MK-3102はプラセボと比較して臨床的に意味がある HbA1c 値の低下を示した。また、名目上有意な空腹時血糖値の低下を示した。HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満達成率も、MK-3102 25 mg 週1回投与はプラセボと比較して名目上有意又は数値的に高かった。

効果の持続の検討において、単剤療法の P020試験では、MK-3102 25 mg 週1回投与を二重盲検期と非盲検期で計52週間継続したところ、HbA1c 値、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値はベースラインより低い値で推移した。また、単剤療法の P006-00試験の延長試験 (P006-13) では、P020試験と概して一貫した結果が得られた。さらに、併用療法の P015試験では、MK-3102 25 mg 週1回投与を二重盲検期と非盲検期で計52週間継続したところ、HbA1c 値及び空腹時血糖値は、上述したいずれの経口糖尿病治療薬 (スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤) との併用においても、52週間を通じて、ベースラインより低い値で推移した。52週間の治療期間中に血糖コントロールの悪化が認められたが、これは病態の自然な進展、試験効果の減少による食事/運動療法のコンプライアンス低下、HbA1c 値の季節的な変動等[資料5.4: 40] [資料5.4: 41] [資料5.4: 42] [資料5.4: 43] [資料5.4: 44]を反映している可能性が考えられた。同様の時間の経過に伴う血糖コントロールの悪化傾向は、過去のDPP-4阻害剤の臨床試験でも認められている[資料5.4: 34] [資料5.4: 35] [資料5.4: 36][資料5.4: 37] [資料5.4: 38] [資料5.4: 39]。

以上より、食事/運動療法で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者に対するMK-3102 25 mg の週1回投与は、単剤療法であるか上述した経口糖尿病治療薬 (スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤) との併用療法であるかにかかわらず、プラセボと比較して有意で臨床的に意味のある血糖降下作用を、治療期12週時 (P006-00) 又は治療期24週時 (P020及び P015) で示した。また、MK-3102 25 mg 週1回投与の単剤療法及び併用療法 (基礎治療薬への MK-3102 25 mg 週1回投与の追加) の効果は治療期52週時まで持続した。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 薬剤クラス、化合物又は疾患に関連した潜在的な安全性上の懸念事項

MK-3102は、強力かつ高い選択性を持つ、経口投与可能な DPP-4阻害剤である。予定される適応症は2型糖尿病である。既存の DPP-4阻害剤は1日1回又は2回投与であるが、MK-3102は消失半減期が長いことから、週1回投与が可能である。

MK-3102の臨床開発プログラムで考慮した安全性上の潜在的な懸念事項は、1) 既承認の連日投与の DPP-4阻害剤の安全性プロファイル、2) 既承認の連日投与の DPP-4阻害剤の添付文書に記載されている市販後の医薬品安全性情報、3) MK-3102の生理化学的性質、4) DPP-4/CD26の蛋白質分解活性の阻害、5) 2型糖尿病に関する一般的なリスクファクター、を考慮して設定した。

MK-3102の臨床開発プログラムでは、臨床症状及び臨床検査値の有害事象のデータベースを詳細に検討し、以下に示す潜在的な懸念事項を示唆する臨床的に意味のあるシグナルを検出するという手法を用いた。

1) 既承認の連日投与の DPP-4阻害剤の安全性プロファイルに関連する潜在的な懸念事項

薬剤との因果関係を問わず、複数の連日投与の DPP-4阻害剤の添付文書に記載のある有害事象について、既承認の DPP-4阻害剤の安全性上の懸念事項として検討した。いくつかの有害事象は薬剤の開発で一般的に認められる事象であり、必ずしも作用機序及び薬剤クラスに特有のものではない。また、下記の有害事象のリストは特定の DPP-4阻害剤の添付文書の内容を参照したものではない。

a) 低血糖症

低血糖症は、糖尿病治療薬の重要な潜在的リスクであり、その開発に際しては注意深く評価する必要がある。DPP-4阻害剤の作用機序は Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 及び Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) の分解を阻害することによるインスリン分泌の促進及びグルカゴン分泌の抑制であり、その作用は血糖依存的である。したがって、血糖値が低下した場合、これらの作用は減弱する。さらに、GLP-1は低血糖に対する正常なグルカゴン応答を妨げない。そのため、DPP-4阻害剤の単剤療法では低血糖症の発現率は低い。しかしながら、血糖依存的ではない方法で血糖を下げるスルホニルウレア剤やインスリンと併用した際には低血糖症の発現率の増加が認められている[資料5.4: 45]。

本懸念事項を評価するため、本承認申請に含まれる第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、症候性低血糖症を特に関心のある安全性評価項目（「Tier 1」）として評価した。

b) 胃腸障害

胃腸障害の有害事象である、悪心、嘔吐及び下痢は、薬理的濃度に達する GLP-1を投与した際の副作用として一般的なものであり、これらは GLP-1受容体作動薬の特徴的な有害事象である[資料5.4: 46][資料5.4: 47][資料5.4: 48]。DPP-4阻害剤は GLP-1活性を上昇させるが、GLP-1受容体

作動薬投与時と比較してその程度は低い。悪心及び嘔吐が DPP-4阻害剤の副作用として比較的顕著ではないのは、この GLP-1活性の違いが原因と考えられる。しかしながら、DPP-4阻害剤による胃腸障害の副作用として、悪心及び嘔吐が報告されており、DPP-4阻害剤投与に伴い便秘の発現率がプラセボと比較してわずかに増加することが報告されている[資料5.4: 45]。また、DPP-4阻害剤のいくつかの試験で、その他の胃腸障害の有害事象（腹部膨満、腹痛及び腹部不快感等）の発現率の増加が報告されている。しかしながら、汎用されている DPP-4阻害剤であるシタグリプチンの併合解析では、腹痛（腹痛、上腹部痛及び下腹部痛、腹部不快感及び心窩部不快感、並びに消化器痛を含む）、悪心及び嘔吐の有害事象発現率は、シタグリプチン100 mg の曝露群と非曝露群で類似していた[資料5.4: 49]。本邦では市販後の副作用報告で、腸閉塞（発現頻度不明）も報告されている。

本事項を評価するため、本承認申請に含まれる試験では、「胃腸障害」SOC の有害事象を詳細に検討した。

c) 肝機能の臨床検査値異常

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加を含む肝機能の臨床検査値異常が複数の DPP-4阻害剤の添付文書に記載されている。

本事項を評価するため、本承認申請に含まれる試験では、ALT 増加及び AST 増加の有害事象、ベースラインからの変化量及び事前に規定した範囲を超える変動（PDLC）を詳細に検討した。

d) 筋骨格系および結合組織障害

1剤以上の DPP-4阻害剤の添付文書に、関節痛、背部痛、筋肉痛及び四肢痛の発現率の増加が記載されている[資料5.4: 45]。これらの事象の生理学的な機序は明らかになっていない。

本事項を評価するため、本承認申請に含まれる試験では、「筋骨格系および結合組織障害」SOC の有害事象を詳細に検討した。

e) 皮膚および皮下組織障害

「皮膚および皮下組織障害」SOC の有害事象は、薬剤開発で一般的に認められる。複数の DPP-4阻害剤の添付文書に、発疹及び湿疹を含む「皮膚および皮下組織障害」SOC の事象が記載されている。

本事項を評価するため、本承認申請に含まれる試験では、「皮膚および皮下組織障害」SOC の有害事象を詳細に検討した。さらに、第Ⅲ相プログラムで外部の専門家による重篤な過敏症反応（例：剥脱性皮膚反応）の中央判定を実施した[2.7.4.1.1.4.6 項]。

2) 既承認の連日投与の DPP-4阻害剤の添付文書に記載されている市販後の医薬品安全性情報に関連する潜在的な懸念事項

a) 膵炎（急性及び慢性）

DPP-4阻害剤を投与された患者で、非致死性及び致死性の出血性膵炎及び壊死性膵炎を含む急性膵炎が市販後に報告されている。これらの報告に基づき、既承認の DPP-4阻害剤の添付文書では膵炎の発現について注意喚起されている。根拠とされた研究の信頼性は大いに疑問視されているものの、インクレチン標的薬（GLP-1受容体作動薬及び DPP-4阻害剤）に伴う膵臓腫瘍リスクの増加の懸念も報告されている[資料5.4: 50][資料5.4: 51]。

最近、欧州医薬品庁（EMA）及び米国食品医薬品局（FDA）は、インクレチン標的薬（GLP-1受容体作動薬及び DPP-4阻害剤）投与中の患者での膵炎及び膵癌に関する非臨床並びに臨床データの包括的評価を実施し、本評価に関する共同声明を発表した[資料5.4: 52]。当該共同声明では以下のデータに言及した。

両当局は、市販後自発報告では因果関係を確定するには限界があるとした。また、インクレチン標的治療と急性膵炎の因果関係を探索した観察研究について、多くの観察研究（コホート研究及びコホート内ケース・コントロール研究）における結果の不整合及び方法論的欠点も指摘した。FDA がインクレチン標的薬のすべてについて、承認申請の一環として実施された250を超える毒性試験結果（げっ歯類15,480例及び非げっ歯類2,475例）についての病理組織学的な再評価を行った結果、明らかな膵毒性を示唆する所見は認められていない。同様に、FDA からの承認条件の一環として実施された、複数のげっ歯類糖尿病モデルの3ヵ月間膵臓毒性試験についてもレビューしたが、膵毒性はみられていない[2.6.6.9.4 項]。FDA 及び EMA は、既承認のインクレチン標的薬の臨床安全性データベースの包括的評価をそれぞれ個別に行い、承認前の臨床試験で膵炎の発現率にわずかな群間差がみられたと述べた[資料5.4: 52]。しかし、両当局はさらに、全体の事象数が少なかったとも報告した。両当局は、シタグリプチンの25の臨床試験で14,611例の2型糖尿病患者から得られたデータの併合解析で、膵炎及び膵癌のリスク上昇のエビデンスはないとの結果が得られた[資料5.4: 49]ことを共同声明の中で引用した。また、両当局はインクレチン標的治療を受けた2型糖尿病患者を対象とした、次の2つの心血管アウトカム試験の結果も引用した。16,492例を対象とした SAVOR-TIMI 53試験（サキサグリプチン）及び5,380例を対象とした EXAMINE 試験（アログリプチン）は、いずれも適切な期間を設けた比較的大規模な無作為化二重盲検試験であった。いずれの試験でも急性膵炎の発現率は低く、プラセボ群と同程度であった。SAVOR-TIMI 53試験では、急性膵炎と確定された被験者数（発現率）はサキサグリプチン群及びプラセボ群でそれぞれ17例（0.2%）及び9例（0.1%）であり、急性膵炎の可能性があるとされた被験者数（発現率）はそれぞれ6例（0.1%）及び7例（0.1%）であった[資料5.4: 53]。EXAMINE 試験では、急性膵炎と報告された被験者数（発現率）はアログリプチン群及びプラセボ群においてそれぞれ12例（0.4%）及び8例（0.3%）であった[資料5.4: 54]。膵癌は、SAVOR-TIMI 53試験ではサキサグリプチン群5例及びプラセボ群12例で報告され、EXAMINE 試験では報告されなかった。

FDA 及び EMA は精査したデータを総合し、これらのデータはインクレチン標的薬と膵炎又は膵癌の因果関係を示すものではないと結論付けた。また現時点での知見が既承認のインクレチン標的療法の製品情報及び添付文書に適切に反映されていると述べた。しかし、両当局は膵炎をこれらの薬剤の潜在的リスクとして引き続き検討すると結論付けた。

MK-3102の開発プログラムでは、急性及び慢性膵炎を詳細に検討し、第Ⅲ相プログラムで外部

の専門家による中央判定を行った[2.7.4.1.1.4.6 項]。

b) 重篤な過敏症反応

DPP-4阻害剤を投与された患者で、アナフィラキシー、血管浮腫、気管支反応性亢進、剥脱性皮膚反応を含む重篤な過敏症反応が市販後に報告されている[資料5.4: 45]。

本事項を評価するため、MK-3102の開発プログラムでは、アナフィラキシー反応、血管浮腫、喘息、気管支痙攣、多形紅斑、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死融解症、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（DRESS）を含む過敏症の有害事象の発現率を詳細に検討し、第Ⅲ相プログラムで外部の専門家による中央判定を行った[2.7.4.1.1.4.6 項]。

3) MK-3102の生理化学的性質（中枢神経系を含む広範囲な組織分布）に関連する潜在的な懸念事項

情報が入手可能な複数の既承認 DPP-4阻害剤と異なり、MK-3102は高い膜透過性を有しており、P-糖蛋白の基質ではない（シタグリプチン、ビルダグリプチン、サキサグリプチン、アログリプチンの膜透過性は低い。シタグリプチンは P-糖蛋白の基質であり、ビルダグリプチン及びサキサグリプチンの P-糖蛋白に対する親和性は低い。アログリプチンと P-糖蛋白に関する情報はない。）[資料5.4: 55] [資料5.4: 56] [資料5.4: 57] [資料5.4: 58] [資料5.4: 59]。この性質により、MK-3102は血液脳関門を通過することが可能で、脳を含む組織に分布する。

MK-3102は脳を含む組織に分布するが、MK-3102は DPP-4に極めて特異的であり、中枢神経系機能に関係する受容体等に対する活性は確認されていない。さらに、脳内での DPP-4の発現によるものと考えられる生理学的機能は知られていない。入手可能な社内データ及び公表データによると、脳での DPP-4の発現は、脳室周囲器官及び髄膜に限定されている[2.6.6.9.2 項]。

総じて、サル、イヌ及びラットでの神経行動学的変化は、血漿曝露量が臨床用量25 mg 投与時の C_{max}を大幅に上回る（180～495倍）ような非常に高い用量、かつこれらの動物で最大の DPP-4阻害活性が得られるレベルを十分に上回る用量で認められた。高濃度下で認められたこれらの神経行動学的変化は概して一貫しており、活動性の低下に関連する変化を伴っていた。毒性試験において、低用量（in vitro での DPP-4の50%阻害濃度の少なくとも1000倍の血漿中薬物濃度）では所見が認められなかったことから、高用量に限定された神経行動学的変化は、DPP-4を介したものではないと考えられる。

MK-3102のいずれの毒性試験でも、病理組織学的に末梢及び中枢神経に変化はみられなかった。また、ラット（Sprague-Dawley）を用いた MK-3102の身体依存性試験（TT #■■-9016）では、30日間の投与期間中に耐性及び感受性は認められなかった[2.6.6.8.4 項]。

本事項を評価するため、MK-3102の開発プログラムでは、中枢神経系に関する有害事象を詳細に検討した。具体的には、「神経系障害」SOC、「精神障害」SOC 及び「内分泌障害」SOC（視床下部－下垂体軸の障害を示唆する事象）の有害事象を検討した。

4) DPP-4/CD26の蛋白質分解活性の阻害に関連する潜在的な懸念事項

DPP-4はリンパ球の細胞表面に発現する110kDaの糖蛋白であるCD26としても知られており、DPP-4活性の阻害が免疫機能に影響を及ぼす可能性を評価する必要がある。DPP-4/CD26は2つの異なる作用機序で生物学的作用を発揮する。1つ目は、セリンプロテアーゼとしての作用機序であり、アミノ基末端から2番目にプロリン又はアラニンを含む蛋白質を酵素的に切断するが、親和性の低いアミノ酸を有する基質も切断すると考えられる[資料5.4: 60]。2つ目は、酵素機能に非依存的な作用機序であり、アデノシンデアミナーゼに結合し免疫活性に関わる細胞内シグナル伝達経路を活性化させる。DPP-4/CD26は、シグナルの伝達経路のみならず、免疫機能に関わるペプチド（例：ケモカイン）の酵素的な処理によっても免疫機能に影響を及ぼす可能性があることが示唆されている。DPP-4/CD26には2つの形態があり、構造の大部分が細胞外に露出する膜貫通蛋白質と、やや小さい可溶性の血中蛋白質である。両方の分子形態においてDPP-4/CD26の酵素活性が示される。DPP-4/CD26の酵素活性の阻害と、その結果起こるGLP-1及びGIPへの作用が、2型糖尿病の治療におけるDPP-4阻害剤の効果に関与すると考えられている。

非臨床モデルでは、DPP-4の阻害による免疫機能に対する影響に関して、実験モデル及び検討対象となる評価項目によって、異なる知見が得られている[2.7.4.1.1.2 項]。

これらの非臨床試験からの知見に基づき、DPP-4酵素活性の阻害の重要性及びヒトでの生物学的な影響について結論付けることは困難である。さらに、免疫応答に関する種間の生物学的な違い（ヒトのDPP-4/CD26はアデノシンデアミナーゼに結合するが、マウスのDPP-4は結合しない）のため、非臨床の結果をヒトに外挿することは、限界がある可能性がある[資料5.4: 73]。

しかしながら、2006年に臨床現場に連日投与のDPP-4阻害剤が導入されて以降の大規模な臨床データは、選択的DPP-4阻害剤によるDPP-4酵素活性の阻害と免疫機能との関連性は、あったとしても臨床的な意味は限定的であることを示唆している。現在承認されているDPP-4阻害剤のうち少なくとも1つの添付文書で、上気道感染、鼻咽頭炎及び尿路感染の有害事象の発現率がプラセボ又は実対照薬に比して高いことが記載されている。ただし、治験依頼者が行った、14,611例[シタグリプチン100 mgの曝露を受けた7,726例（曝露群）、若しくはプラセボ又は対照薬の曝露を受けた6,885例（非曝露群）]を対象とした、25のシタグリプチンの無作為化二重盲検試験の併合解析では、「免疫系障害」SOCの有害事象の曝露期間補正後の発現率（100人年あたりの発現率）は曝露群及び非曝露群の両方において0.9、「感染症および寄生虫症」SOCではそれぞれ45.5及び45.7、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」SOCではそれぞれ2.0及び1.5 [群間差（95%信頼区間）：0.6（-0.0, 1.2）]であった[資料5.4: 49]。「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」SOCの群間差は、シタグリプチン曝露群で非悪性の有害事象の発現率が高かったためであり、特定の有害事象又は生物学的に関連する複数の有害事象によるものではなかった。両群で悪性腫瘍の発現率は同程度であり、シタグリプチン曝露群では0.90、非曝露群では0.93であった [群間差（95%信頼区間）：-0.05（-0.14, 0.30）]。

これまでに得られているDPP-4阻害剤のデータ及び十分な臨床経験において、臨床的に重要な免疫への影響は認められていない。しかしながら、本事項を評価するため、本承認申請に含まれる試験では、「血液およびリンパ系障害」SOC、「免疫系障害」SOC、「感染症および寄生虫症」SOC、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」SOCの有害事象、及び血

液学的検査（全血算）結果を詳細に検討した。

5) 2型糖尿病に関する一般的なリスクファクターに関連する潜在的な懸念事項

a) 心血管系疾患

心血管系疾患は2型糖尿病患者の主要な死因の1つであり、2型糖尿病は心血管系疾患のリスクファクターと考えられている。したがって、糖尿病治療薬が心血管アウトカムに悪影響を及ぼすことなく血糖値をコントロールできるかどうかを確認することは重要である。DPP-4阻害剤の臨床試験の併合解析は、DPP-4阻害剤が心血管系リスクを増加させないことを示した[資料5.4: 74]。近年、連日投与の DPP-4阻害剤のサキサグリプチン及びアログリプチンの心血管アウトカム試験（SAVOR-TIMI 53試験及び EXAMINE 試験）が完了し、その結果が発表された[資料5.4: 53][資料5.4: 54]。これらの心血管アウトカム試験で、サキサグリプチン及びアログリプチンは主要心血管イベントの評価項目に影響を及ぼさないことが示された。

SAVOR-TIMI 53試験は心血管イベントの既往歴がある又は心血管イベントのリスクが高い2型糖尿病患者16,492例を対象とした試験で、主要評価項目である、心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞を含む主要な心血管イベントの複合評価項目（MACE）のハザード比は1.00（95%信頼区間：0.89, 1.12）であった。EXAMINE 試験は急性冠症候群を発症した2型糖尿病患者5,380例を対象とした試験で、同じく主要評価項目の MACE のハザード比は0.96であり、95%信頼区間の上限は1.16であった。両試験の結果は、これらの連日投与の DPP-4阻害剤が心血管イベントの発現リスクを増加させないことを示した。ただし、SAVOR-TIMI 53試験では、サキサグリプチン群でプラセボ群に比べて心不全による入院率が高かった（3.5%対2.8%、ハザード比：1.27、95%信頼区間：1.07, 1.51、P 値：0.007）。EXAMINE 試験のサブ解析では、心不全による入院率は、アログリプチン群3.9%、プラセボ群3.3%であった（ハザード比：1.19、95%信頼区間：0.90, 1.58）。

海外では MK-3102 の心血管アウトカム試験（P018）が第Ⅲ相試験として実施中であり、開発プログラム全体で、MACE 及び入院を要する不安定狭心症の複合評価項目（MACE plus）の併合解析を実施する。本併合解析の中間解析により、MK-3102 の心血管系への安全性を評価し、MACE plus のイベントについて、FDA の承認要件（MK-3102 とプラセボ及び対照薬との比較で、心血管系リスクの増加率が80%を超えない；ハザード比の95%信頼区間の上限が1.8未満）を満たすことを確認する。FDA の市販後の要件（心血管系リスクの増加率が30%を超えない；ハザード比の95%信頼区間の上限が1.3未満）を確認するため、心血管アウトカム試験（P018）は中間解析後も、XXXXXXXXXXまで継続する予定である。プログラム全体の併合解析には、第Ⅱ相試験（P006-00及び P006-13）並びにXXXXXXXXXXを含む第Ⅲ相プログラムのXXXXXXXXXXの試験が含まれる。

中間解析は、ファイアーウォールで保護された環境下で統計専門家がデータの解析を行い、外部のデータモニタリング委員会が審査し、前述の FDA の要件を満たすかどうかについて、心血管系リスクの評価を行う。中間解析は少なくともXXXXXXXXXXに実施する予定で、XXXXXXXXXX場合、少なくともXXXXXXXXXXの中間解析を実施する予定である。これらの解析はXXXXXXXXXX後に行

われる予定である。心血管アウトカム試験（P018）は中間解析後数年間継続することが予想されることから、試験データの完全性を維持することが重要となる。したがって、FDA への承認申請を支持する中間解析結果は厳密に管理され、試験終了まで一般に公開されない。

心血管系リスクを正確に評価するため、第Ⅱ相及び第Ⅲ相開発プログラムで、外部の心血管系イベントの中央判定委員会により、死亡に至ったすべての事象、非致死性の脳卒中、非致死性の心筋梗塞、入院を要した狭心症、入院を要した心不全、及び末梢性の動脈血栓症／動脈血栓塞栓症（心臓又は脳血管以外）の中央判定が行われ、現在進行中の第Ⅲ相開発プログラムのイベントに関しては盲検下での評価が継続中である。

b) 悪性腫瘍

複数の疫学研究から、糖尿病患者は膵臓、肝臓、乳房、結腸直腸、尿路、及び女性生殖器などを含む様々な種類のがんについて、高いリスクを有することが示唆されている[資料5.4: 77]。2型糖尿病とがんと生物学的関連性は明らかではないが、2つの疾患は、加齢、男性、肥満、運動不足、食事、アルコール、喫煙など、多くのリスクファクターが重複している[資料5.4: 78]。

日本糖尿病学会と日本癌学会は、2013年の糖尿病とがんについての合同報告で、日本で行われた8つのコホート研究の併合解析に言及した。本解析では潜在的交絡因子を調整し、追跡開始後3年以内の早期に診断されたがん患者を除外した結果、男女共に糖尿病患者でリスクが増加し、全がん罹患のハザード比は1.2 [男性のハザード比：1.19、95%信頼区間：(1.12, 1.27)、女性のハザード比：1.19、95%信頼区間：(1.07, 1.31)] であった[資料5.4: 79]。

複数の観察研究で、いくつかの糖尿病治療薬は、がん罹患リスクの増加又は低下に関与することが示唆されている。しかしながら、ヒトでの DPP-4阻害剤とがん罹患リスクの増加に関するエビデンスはない。

これらのデータ及び DPP-4阻害剤が免疫機能に影響を及ぼす可能性 [上記4) 参照] に基づき、本承認申請に含まれる試験では、悪性腫瘍の有害事象を詳細に検討した。

2.5.5.2 安全性の評価方法

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験の安全性を評価するため、有害事象（臨床症状及び臨床検査値）を精査した。非重篤及び重篤な有害事象（因果関係を問わない）、副作用、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を要約した。臨床検査として、血液生化学検査、血液一般検査及び尿検査を実施した。臨床検査値及び補正 QT 時間（QTc）間隔について、事前に規定した範囲を超える変動（PDLC）を要約した。臨床検査値、体重、その他のバイタルサイン及び心電図検査項目について、ベースラインからの平均変化量を要約した。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、特に関心のある安全性評価項目（以下、「Tier 1」）の症候性低血糖症に対し、群間比較に関する統計的検定の P 値及び95%信頼区間を算出した。

MK-3102の安全性は、無作為化され、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団として評価した。レスキュー治療薬が安全性及び忍容性の評価に影響を及ぼす可能性を考慮し、主要な安全性の解析では、レスキュー治療開始後のデータを除外した結果を示す。

本項及び臨床的安全性の概要(2.7.4項)では、本承認申請に含まれる各試験(P006-00、P006-13、P020及びP015試験)について、プラセボ対照期(12~24週間)及び長期投与時(最大52~66週間)の結果を要約する。さらに、これらの試験に参加した日本人被験者について実施した、プラセボ対照期及び長期投与時の併合解析結果も示す。

プラセボ対照期の解析

プラセボ対照期の解析として、P006-00、P020及びP015の各試験の解析及びこれらの試験に参加した日本人被験者の併合解析を実施した。

P006-00試験は12週間のプラセボ対照国際共同治験であり、日本人被験者(日本の施設で試験に参加した日本人と定義する)が18.5%(127/685例)含まれた。P020及びP015試験は日本人被験者を対象とした試験で、24週間のプラセボを対照とした二重盲検期(P020ではシタグリプチン50 mg対照群も含む)とそれに続く28週間の非盲検期から構成された。非盲検期ではすべての被験者がMK-3102 25 mgを投与された。P015試験では、汎用されている作用機序の異なる経口糖尿病治療薬にMK-3102 25 mgを追加投与した際の有害事象を検討することが試験の主な目的であったことから、基礎治療薬である経口糖尿病治療薬の分類別に解析した。

プラセボ対照期の併合解析は、P006-00試験(12週間)、P020及びP015試験の二重盲検期(24週間)でMK-3102 25 mg又はプラセボを投与された日本人被験者を対象とした。P006-00試験でMK-3102の投与量が25 mg未満であった日本人被験者は本併合解析には含めなかった。以降、本集団を「プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団」とする。

長期投与時の解析

長期投与時の解析でも、個々の試験に対する解析及び日本人被験者を対象とした併合解析を実施した。本承認申請での長期投与とは、試験期間が24週間(6ヵ月)を超える場合と定義する。

P006-13試験(延長試験)(66週間)の長期投与時の解析は、MK-3102 25 mg又はメトホルミンを投与された日本人及び非日本人被験者を対象とした。延長試験でMK-3102 25 mgを投与された被験者は、P006-00試験(基礎試験)から引き続きMK-3102 25 mgを投与された、若しくはより低い用量から25 mgへ切り替えられた被験者であった。基礎試験でプラセボを投与された被験者は、延長試験ではメトホルミンへ切り替えられた(延長試験の初期に、一部の被験者はピオグリタゾンを経期間投与された。詳細は[2.7.4.1.1.3 項][表2.7.4: 1]の脚注を参照)。投与群間で有害事象の集積期間を合わせるため、基礎試験でMK-3102 25 mgを投与された被験者の基礎試験(12週間)のデータは、延長試験の長期投与時の解析(66週間)には含めなかったが、長期投与時の日本人併合解析対象集団には含めた([2.7.4.1.1.4.4 項][図2.7.4: 1]を参照)。

P015及びP020試験の長期投与時の解析は、二重盲検期にMK-3102群に割り付けられ、非盲検

期に継続して MK-3102 を投与された被験者では、二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）のデータを対象とした。二重盲検期にプラセボ群（P020及び P015）又はシタグリプチン群（P020）に割り付けられ、非盲検期に MK-3102 25 mg に切り替えられた被験者では、非盲検期（28週間）のデータのみを対象とした。具体的には、P020試験の長期投与時の解析は、最長で52週間の MK-3102 25 mg の投与を受けた MK-3102/MK-3102群（以下、MK/MK 群）並びに最長で28週間の MK-3102 の投与を受けたプラセボ/MK-3102群（以下、P/MK 群）及びシタグリプチン/MK-3102群（以下、S/MK 群）を対象とした。同様に、P015の長期投与時の解析は、最長で52週間の MK-3102 25 mg の投与を受けた MK/MK 群及び最長で28週間の MK-3102 25 mg の投与を受けた P/MK 群を対象とした。

2.7.4 項の本文では、P020及び P015試験の長期投与時の解析について、MK/MK 群の52週間投与時のデータと P/MK 及び S/MK 群の28週間投与時のデータを別々の表で示す。ただし、P020及び P015試験の治験総括報告書並びに2.7.4項の付録では、すべての投与群を1つの表に示す。したがって、後者の表に記載される発現率を参照する際は、有害事象の集積期間が異なる（52週間と28週間）という点に注意する必要がある。

長期投与時の併合解析は、P006-00、P006-13、P020及び P015試験で MK-3102 25 mg を投与された日本人被験者を対象とした。以降、本集団を「長期投与時の日本人併合解析対象集団」とする。本集団の95%（1,031/1,084例）の被験者が6ヵ月を超えて MK-3102 25 mg を投与され、54%（585/1,084例）の被験者が約1年間にわたって MK-3102 を投与された。

長期投与に伴い、顕著に発現率が増加する有害事象又は遅発性の有害事象がないかどうかを評価するため、各試験でいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象を発現時期別に集計した。P006-13試験（66週間）では、投与0～12週時、12週～24週時、24週～36週時、36週～48週時、48週～66週時の期間別に有害事象発現率を算出し、有害事象の発現時期を検討した。P020及び P015試験の52週間投与（二重盲検期＋非盲検期）では、投与0～12週時、12週～24週時、24週～36週時、36週～52週時の期間別に有害事象発現率を算出し、有害事象の発現時期を検討した。P020及び P015試験の28週間投与（非盲検期）では、投与0～12週時（治療期24～36週時）、12週～28週時（治療期36～52週時）の期間別に有害事象発現率を算出し、有害事象の発現時期を検討した。

いずれかの投与群で4例以上の被験者に発現した有害事象、臨床検査値及び QTc 間隔の PDLC 発現率について、群間差の95%信頼区間を算出した。多くの臨床症状及び臨床検査値の有害事象に対して信頼区間を算出するため、信頼区間が0を含まない有害事象が偶発的に検出される可能性がある。したがって、95%信頼区間を詳細な検討を要する群間差を特定する手段とするが、信頼区間が0を含まない場合でも必ずしも治験薬投与との因果関係を意味するものではない。

安全性の考察で、プラセボ群と MK-3102群で有害事象の発現頻度が異なる場合、以下の用語を用いる。群間差の95%信頼区間が0を含まない場合、プラセボ群と比較して当該有害事象の発現率が高い又は低いと記述する。群間差の95%信頼区間が0を含む場合、又は有害事象の発現率が低いために95%信頼区間の計算を行わなかった場合には、プラセボ群と比較して当該有害事象の発現率が“数値上”高い又は低いと記述する。

2.5.5.3 全般的な曝露状況及び患者集団の限界

本項では、曝露状況及び安全性対象集団について検討した。

曝露状況

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で合計1,558例（日本人1,093例）の被験者が MK-3102を投与された。第Ⅱ相試験の基礎試験（P006-00）で、571例（日本人106例）が0.25 mg から25 mg までの MK-3102を週1回投与され、引き続き実施した延長試験（P006-13）で、405例（日本人92例）が MK-3102 25 mgを週1回投与された。第Ⅲ相試験（P020及び P015）では、987例の日本人被験者が MK-3102 25 mgを週1回投与された[2.7.4.1.2 項]。

MK-3102 25 mg を6ヵ月以上又は約1年間投与された日本人被験者数を[表2.5.5: 1]に示す。単剤療法試験での日本人の長期安全性評価例数は、6ヵ月以上投与例が合計466例（P006-13試験の曝露期間24週超が86例、P020試験の曝露期間24週超が380例）、約1年間の投与例が合計215例（P006-13試験の曝露期間54週超が72例、P020試験の52週完了例が143例）であった[2.7.4.1.2 項] [2.7.3.3.1 項]。

表 2.5.5: 1 MK-3102 25 mg を 6 ヶ月以上又は約 1 年間投与された日本人被験者数

	Number of subjects treated ≥6 months	Number of subjects treated approximately 1 year
Monotherapy (P006 and P020)		
Base Study (P006-00) and Extension Study (P006-13)	86	72
P020	380	143
Total	466	215
Concomitant therapy (P015)		
with Sulfonylureas (SUs)	183	118
with Glinides	93	61
with Biguanides (BGs)	97	64
with Thiazolidinediones (TZDs)	95	60
with α-glucosidase inhibitors (α-GIs)	97	67
Total	565	370

2.5.5.4 治験対象集団の人口統計学的特性

P006-00、P020及び P015試験では24～85歳までの被験者が組み入れられ、各試験における65歳以上の被験者の割合は14.5～39.1%、男性の割合は56.5～71.1%であった [2.7.3.3.1 項]。治験対象集団の人口統計学的特性（性別、年齢、体重、BMI）は、P006-00、P020及び P015試験の投与群間でおおむね類似していた。P006-00試験では、P020及び P015試験と比較して、平均年齢はわずかに若く、65歳以上の被験者の割合及び男性被験者の割合は低く、平均体重及び BMI の値は高かった。プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団には、軽度腎機能障害患者 [推定糸球体ろ過量 (eGFR) (mL/min/1.73 m²) が60以上80未満] が44.1% (386/875例)、中等度腎機能障害患者 (eGFR が30以上60未満) が7.4% (65/875例) 含まれた。本併合解析対象集団における腎機能別 (eGFR

が30以上60未満、60以上80未満、80以上)の有害事象の解析を[2.5.5.9.1 項]に示す。

治験対象集団の限界

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験では、妊婦、授乳婦人、小児及びeGFRが30 mL/min/1.73 m²未満の重度の腎機能障害患者及び血液透析を要する末期腎不全患者は組み入れなかった。限定的なデータではあるが、重度腎機能障害患者及び末期腎不全者(各6例)におけるMK-3102の安全性について、非日本人を対象とした第Ⅰ相薬物動態試験(P009)で検討した。その結果は[2.7.6.2.9 項]に示す。

2.5.5.5 比較的良好に見られる有害事象

本項では、プラセボ対照期にいずれかのMK-3102群で3%以上発現した有害事象を、「比較的良好に見られる有害事象」と定義する。3%以上発現した有害事象を特定するため、2.7.4 項では「いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象(レスキュー治療開始後のデータを除く)」の表を示す。

有害事象は経時的に集積するため、長期投与時では、いずれかのMK-3102群で5%以上発現した有害事象を「比較的良好に見られる有害事象」と定義する。

副作用については、併合解析で、MK-3102群で3例以上(プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団で0.5%、長期投与時の日本人併合解析対象集団で0.3%)に発現した事象について考察する。

2.5.5.5.1 プラセボ対照期

2.5.5.5.1.1 国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験(P006-00)(基礎試験)

基礎試験(12週間)の有害事象発現率は、プラセボ群と比較していくつかのMK-3102投与群で数値上高かったが、用量依存的な発現率の増加は認められなかった。すべてのSOCでMK-3102投与群の個々の有害事象の発現率は低く、プラセボ群とのわずかな群間差は特定の有害事象によるものではなかった。副作用発現率は、プラセボ群を含む投与群間で同程度であった。

個々の有害事象のうち、いずれかのMK-3102投与群で3%以上発現した有害事象は、下痢、気管支炎、鼻咽頭炎、上気道感染、ALT増加、背部痛であった。これらの有害事象の発現率に用量依存的な増加は認められなかった。プラセボ群と比較してMK-3102投与群で顕著に発現率が高い有害事象は認められなかった。MK-3102 0.25 mg 群でプラセボ群と比較して発現率が高かった気管支炎を除き、個々の有害事象の発現率の群間差(プラセボ群対MK-3102投与群)の95%信頼区間は0を含んだ。

2.5.5.5.1.2 国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験(P020)

二重盲検期(24週間)の有害事象発現率は、MK-3102群とシタグリプチン群で同程度であり、MK-3102群及びシタグリプチン群の発現率はプラセボ群と比較して低かった。副作用発現率は、MK-3102群とシタグリプチン群で同程度であり、MK-3102群及びシタグリプチン群の発現率はプ

ラセボ群と比較して数値上低かった。

個々の有害事象のうち、MK-3102群で3%以上発現した有害事象は鼻咽頭炎であった。鼻咽頭炎の発現率はプラセボ群と比較して MK-3102群及びシタグリプチン群で低かった。二重盲検期において、MK-3102群の安全性プロファイルはおおむねシタグリプチン群と類似しており、プラセボ群と比較して MK-3102群で発現率が顕著に高い有害事象は認められなかった。

2.5.5.5.1.3 国内第Ⅲ相経口糖尿病治療薬への追加投与試験 (P015)

二重盲検期 (24週間) の有害事象発現率は、いずれの基礎治療薬でも MK-3102群とプラセボ群と比較して大きな差はなかった。スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤及び α -グルコシダーゼ阻害剤ではプラセボ群と同程度であり、ビグアナイド系薬剤ではプラセボ群と比較して数値上低く、チアゾリジン系薬剤ではプラセボ群と比較して数値上高かった。

個々の有害事象のうち、MK-3102群で3%以上発現した有害事象は、(1) スルホニルウレア剤：齲歯、低血糖症、鼻咽頭炎、(2) 速効型インスリン分泌促進剤：便秘、胸痛、鼻咽頭炎、ALT 増加、関節痛、(3) ビグアナイド系薬剤：胃炎、胃腸炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、ALT 増加、低血糖症、背部痛、頭痛、(4) チアゾリジン系薬剤：齲歯、ヘリコバクター感染、インフルエンザ、鼻咽頭炎、関節痛、背部痛、頭痛、接触性皮膚炎、そう痒症、(5) α -グルコシダーゼ阻害剤：胃炎、気管支炎、鼻咽頭炎、歯周炎、背部痛、頭痛であった。

二重盲検期において、いずれの基礎治療薬でもプラセボ群と比較して MK-3102群で発現率が顕著に高い有害事象は認められなかった。

2.5.5.5.1.4 プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団 (P006-00、P020、P015)

プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団のいずれかの投与群で4例以上発現した有害事象並びに群間差 (MK-3102群対プラセボ群) 及び95%信頼区間を[表2.5.5: 2]に示す。

プラセボ群と比較して MK-3102群で発現率が高かった SOC は、「皮膚および皮下組織障害」SOC のみであった (群間差の95%信頼区間は0を含まなかった)。「感染症および寄生虫症」SOC の発現率は、プラセボ群36.5%に対し、MK-3102群27.6%であり、プラセボ群と比較して MK-3102群で低かった (群間差の95%信頼区間は0を含まなかった)。

「皮膚および皮下組織障害」SOC の発現率は、プラセボ群 (2.0%) と比較して MK-3102群 (4.9%) で高かったが、個々の有害事象で群間差の95%信頼区間が0を含まない事象はなかった。個々の有害事象では、湿疹の発現率がプラセボ群 (0.7%) と比較して MK-3102群 (1.4%) で数値上高かったが、MK-3102群で発現した湿疹はいずれも治験責任医師等により軽度と判断され、治験薬の投与中止に至らなかった。MK-3102群の湿疹の有害事象8件中3件が治験薬との因果関係ありと判断された。

MK-3102群で3%以上発現した有害事象は鼻咽頭炎のみであった。鼻咽頭炎の発現率はプラセボ群 (23.7%) と比較して MK-3102群 (14.9%) で低かった。

個々の有害事象で、プラセボ群と比較して MK-3102群で高い発現率を示した有害事象はなかつ

た（群間差の95%信頼区間はいずれも0を含んだ）。プラセボ群と比較して数値上高い発現率を示した有害事象の発現率は、いずれも3%未満であった。これらの有害事象の発現頻度が低いことに加え、治験責任医師等の判断（ほとんどの有害事象が軽度と判定され、治験薬の投与中止に至らなかった）を考慮すると、本併合解析でプラセボ群と比較して数値上高い発現率を示した有害事象が、MK-3102投与において臨床的に意味があるとは考えにくい。

プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団でプラセボ群と比較して高い発現率を示した有害事象は、概して個々の試験の事象と一致していた。

MK-3102群で3例以上に発現した副作用は、便秘、ALT 増加、低血糖症、湿疹であった。MK-3102群の低血糖症の発現率は、プラセボ群と同程度であった。便秘、ALT 増加及び湿疹の発現率はプラセボ群と比較してMK-3102群で数値上高かったが、これらの副作用発現率はプラセボ群で0.0%～0.3%、MK-3102群で0.5%～0.9%と低かった。便秘、ALT 増加、低血糖症、湿疹の副作用はいずれも軽度と判断され、治験薬の投与中止に至らなかった。

表 2.5.5: 2 有害事象の発現率
(いずれかの投与群で 4 例以上発現)
(レスキュー治療開始後のデータを除く)
(プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団)
(P006-00、P015、P020)

	MK-3102 25 mg		Placebo		Difference in % vs Placebo
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI) [†]
Subjects in population	576		299		
with one or more specific adverse events	308	(53.5)	171	(57.2)	-3.7 (-10.6, 3.2)
with no specific adverse events	268	(46.5)	128	(42.8)	3.7 (-3.2, 10.6)
眼障害	15	(2.6)	4	(1.3)	1.3 (-1.0, 3.2)
糖尿病網膜症	7	(1.2)	0	(0.0)	1.2 (-0.1, 2.5)
胃腸障害	70	(12.2)	31	(10.4)	1.8 (-2.9, 6.0)
上腹部痛	4	(0.7)	1	(0.3)	0.4 (-1.2, 1.5)
便秘	11	(1.9)	3	(1.0)	0.9 (-1.1, 2.6)
齲歯	10	(1.7)	4	(1.3)	0.4 (-1.8, 2.1)
下痢	7	(1.2)	7	(2.3)	-1.1 (-3.6, 0.6)
胃ポリープ	4	(0.7)	0	(0.0)	0.7 (-0.6, 1.8)
胃炎	8	(1.4)	1	(0.3)	1.1 (-0.6, 2.4)
胃食道逆流性疾患	7	(1.2)	1	(0.3)	0.9 (-0.7, 2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(1.0)	4	(1.3)	-0.3 (-2.4, 1.2)
感染症および寄生虫症	159	(27.6)	109	(36.5)	-8.9 (-15.5, -2.4)
気管支炎	9	(1.6)	9	(3.0)	-1.4 (-4.2, 0.5)
胃腸炎	11	(1.9)	4	(1.3)	0.6 (-1.6, 2.3)
歯肉炎	5	(0.9)	3	(1.0)	-0.1 (-2.1, 1.2)
インフルエンザ	9	(1.6)	8	(2.7)	-1.1 (-3.7, 0.8)
鼻咽頭炎	86	(14.9)	71	(23.7)	-8.8 (-14.6, -3.4)
歯周炎	6	(1.0)	3	(1.0)	0.0 (-1.9, 1.4)
咽頭炎	8	(1.4)	7	(2.3)	-1.0 (-3.5, 0.8)
足部白癬	5	(0.9)	2	(0.7)	0.2 (-1.6, 1.5)

表 2.5.5: 2 有害事象の発現率
(いずれかの投与群で 4 例以上発現)
(レスキュー治療開始後のデータを除く)
(プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団)
(P006-00、P015、P020) (続き)

	MK-3102 25 mg		Placebo		Difference in % vs Placebo
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI) [†]
傷害、中毒および処置合併症	24	(4.2)	19	(6.4)	-2.2 (-5.8, 0.8)
挫傷	6	(1.0)	5	(1.7)	-0.6 (-2.9, 0.9)
裂傷	4	(0.7)	0	(0.0)	0.7 (-0.6, 1.8)
臨床検査	30	(5.2)	12	(4.0)	1.2 (-2.0, 4.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	(1.4)	2	(0.7)	0.7 (-1.1, 2.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6	(1.0)	4	(1.3)	-0.3 (-2.4, 1.2)
血中尿酸増加	6	(1.0)	1	(0.3)	0.7 (-0.9, 2.0)
代謝および栄養障害	16	(2.8)	9	(3.0)	-0.2 (-3.0, 2.0)
高血糖	0	(0.0)	4	(1.3)	-1.3 (-3.4, -0.5)
低血糖症	12	(2.1)	4	(1.3)	0.7 (-1.5, 2.5)
筋骨格系および結合組織障害	51	(8.9)	26	(8.7)	0.2 (-4.1, 3.9)
関節痛	8	(1.4)	2	(0.7)	0.7 (-1.1, 2.2)
背部痛	15	(2.6)	5	(1.7)	0.9 (-1.4, 2.9)
筋肉痛	2	(0.3)	6	(2.0)	-1.7 (-4.0, -0.3)
変形性関節症	4	(0.7)	0	(0.0)	0.7 (-0.6, 1.8)
四肢痛	4	(0.7)	0	(0.0)	0.7 (-0.6, 1.8)
変形性脊椎症	0	(0.0)	4	(1.3)	-1.3 (-3.4, -0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	4	(0.7)	4	(1.3)	-0.6 (-2.7, 0.7)
神経系障害	20	(3.5)	6	(2.0)	1.5 (-1.1, 3.6)
頭痛	9	(1.6)	1	(0.3)	1.2 (-0.4, 2.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19	(3.3)	14	(4.7)	-1.4 (-4.6, 1.2)
咳嗽	6	(1.0)	2	(0.7)	0.4 (-1.4, 1.7)
上気道の炎症	7	(1.2)	6	(2.0)	-0.8 (-3.2, 0.9)
皮膚および皮下組織障害	28	(4.9)	6	(2.0)	2.9 (0.2, 5.3)
接触性皮膚炎	4	(0.7)	2	(0.7)	0.0 (-1.8, 1.2)
湿疹	8	(1.4)	2	(0.7)	0.7 (-1.1, 2.2)
血管障害	9	(1.6)	2	(0.7)	0.9 (-1.0, 2.4)
高血圧	8	(1.4)	2	(0.7)	0.7 (-1.1, 2.2)

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by ; if no subjects are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title.
Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.
For P006 base study (P006-00), Placebo and MK-3102 25 mg for 12 weeks data was included. For P015 double-blind period (Phase A), Placebo and MK-3102 25 mg for 24 weeks data was included. For P020 double-blind period (Phase A), Placebo and MK-3102 25 mg for 24 weeks data was included.
In P020, rescue therapy was not allowed during study.

MedDRA バージョン 17.0

2.5.5.5.2 長期投与時

2.5.5.5.2.1 国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験の延長試験 (P006-13)

個々の有害事象のうち、MK-3102併合群で5%以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎及び高血糖であった。延長試験(66週間)で報告された有害事象の種類は基礎試験(12週間)と類似していた。いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象の発現時期別の解析において、長期投与に伴い発現率が顕著に増加する有害事象、又は遅発性の有害事象は認められなかった。

2.5.5.5.2.2 国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験 (P020)

個々の有害事象のうち、MK/MK 群で5%以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎のみであった。二重盲検期+非盲検期(合計52週間)で報告された有害事象の種類は、二重盲検期(24週間)と類似していた。いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象の発現時期別の解析において、長期投与に伴い発現率が顕著に増加する有害事象、又は遅発性の有害事象は認められなかった。シタグリプチンからMK-3102に切り替えたS/MK 群で、有害事象発現率の顕著な増加は認められなかった。シタグリプチンを投与した二重盲検期とMK-3102を投与した非盲検期で報告された有害事象に違いは認められなかった。

2.5.5.5.2.3 国内第Ⅲ相経口糖尿病治療薬への追加投与試験 (P015)

個々の有害事象のうち、MK/MK 群で5%以上発現した有害事象は、(1)スルホニルウレア剤：便秘、気管支炎、鼻咽頭炎、低血糖症、(2)速効型インスリン分泌促進剤：便秘、鼻咽頭炎、関節痛、背部痛、(3)ビグアナイド系薬剤：胃腸炎、鼻咽頭炎、背部痛、(4)チアゾリジン系薬剤：インフルエンザ、鼻咽頭炎、背部痛、頭痛、(5)α-グルコシダーゼ阻害剤：鼻咽頭炎、背部痛であった。二重盲検期+非盲検期(合計52週間)に報告された有害事象及び副作用の種類及び発現率は、基礎治療薬によって大きな違いはなく、有害事象の種類は非盲検期と二重盲検期で類似していた。また、いずれの基礎治療薬においても、いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象の発現時期別の解析において、長期投与に伴い発現率が顕著に増加する有害事象、又は遅発性の有害事象は認められなかった。

2.5.5.5.2.4 長期投与時の日本人併合解析対象集団 (P006-00、P006-13、P020、P015)

個々の有害事象のうち、5%以上発現した有害事象は鼻咽頭炎(24.9%)のみであった。プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団において、鼻咽頭炎の発現率はプラセボ群(23.7%)と比較してMK-3102群(14.9%)で低かった。長期投与時の日本人併合解析対象集団における投与期間を考慮すると、鼻咽頭炎の発現率に長期投与に伴う発現率の顕著な増加は認められなかった。他の有害事象についても同様に、長期投与に伴う発現率の顕著な増加は認められなかった。

3例以上で発現した副作用の種類は、プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団の結果とおおむね一致していた。長期投与時の日本人併合解析対象集団で新たに特定された、血中ブドウ糖増加及びグリコヘモグロビン増加の副作用の発現率は低かった(0.3~0.5%)ことから、プラセボ対照

期と長期投与時の併合解析対象集団で臨床的に意味のある違いはないと考えられた。

2.5.5.6 死亡、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象

2.5.5.6.1 死亡、その他の重篤な有害事象

2.5.5.6.1.1 国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）及びその延長試験（P006-13）

基礎試験（12週間）及び延長試験（66週間）で報告された死亡、その他の重篤な有害事象の要約を[表2.5.5: 3]及び[表2.5.5: 4]に示す。

基礎試験では、死亡は報告されなかった。延長試験では、プラセボ／メトホルミン群の1.3%（1/80例）及び MK-3102併合群の1.0%（4/405例）で死亡が報告され、死亡に至った重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。

基礎試験の重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群と比較して MK-3102 10 mg 群及び25 mg 群で数値上わずかに高かったが、特定の事象によるものではなかった。治験薬との因果関係ありと判定された重篤な有害事象は、MK-3102 25 mg 群の1例で報告された急性腎盂腎炎のみであった[2.7.4.2.1.3.1.1 項]。延長試験の重篤な有害事象発現率は、プラセボ／メトホルミン群と比較して MK-3102併合群で数値上高かった。しかしながら、MK-3102併合群で発現した重篤な有害事象は治験責任医師等により、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。また、この群間差は特定の有害事象によるものではなかった。

表 2.5.5: 3 死亡、その他の重篤な有害事象の要約

（レスキュー治療開始後のデータを含む）

（安全性解析対象集団）（P006-00）

	Placebo		MK-3102 0.25 mg		MK-3102 1 mg		MK-3102 3 mg		MK-3102 10 mg		MK-3102 25 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	113		113		115		114		115		114		684	
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.7)	3	(2.6)	6	(0.9)
with serious drug-related [†] adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.1)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued [‡] due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.1)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.1)

[†] Determined by the investigator to be related to the drug.
[‡] Study medication withdrawn.

表 2.5.5: 4 死亡、その他の重篤な有害事象の要約
(レスキュー治療開始後のデータを含む)
(延長試験の安全性解析対象集団) (P006-13)

	Placebo/Metformin		Pooled MK-3102		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	80		405		485	
with serious adverse events	3	(3.8)	28	(6.9)	31	(6.4)
with serious drug-related [†] adverse events	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
who died	1	(1.3)	4	(1.0)	5	(1.0)
discontinued [‡] due to a serious adverse event	2	(2.5)	7	(1.7)	9	(1.9)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.2)

[†] Determined by the investigator to be related to the drug.
[‡] Study medication withdrawn.

2.5.5.6.1.2 国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験 (P020)

二重盲検期 (24週間) 及び長期投与時 (52週間又は28週間) に報告された死亡、その他の重篤な有害事象の要約を[表2.5.5: 5]~[表2.5.5: 7]に示す。

二重盲検期及び非盲検期で死亡は報告されなかった。

二重盲検期の重篤な有害事象の発現率は、すべての投与群で低かった。本試験で治験薬との因果関係ありと判定された重篤な有害事象は、MK/MK 群の1例で非盲検期に報告された前立腺癌のみであった[2.7.4.2.1.3.1.2 項]。

表 2.5.5: 5 死亡、その他の重篤な有害事象の要約
(安全性解析対象集団) (P020、二重盲検期)

	MK-3102 25 mg		Sitagliptin 50 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	166		164		82		412	
with serious adverse events	3	(1.8)	3	(1.8)	0	(0.0)	6	(1.5)
with serious drug-related [†] adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued [‡] due to a serious adverse event	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

[†] Determined by the investigator to be related to the drug.
[‡] Study medication withdrawn.

表 2.5.5: 6 死亡、その他の重篤な有害事象の要約
(安全性解析対象集団) (P020、MK/MK 群、二重盲検期+非盲検期)

	MK-3102 / MK-3102	
	n	(%)
Subjects in population	166	
with serious adverse events	6	(3.6)
with serious drug-related [†] adverse events	1	(0.6)
who died	0	(0.0)
discontinued [‡] due to a serious adverse event	1	(0.6)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)

[†] Determined by the investigator to be related to the drug.
[‡] Study medication withdrawn.

表 2.5.5: 7 死亡、その他の重篤な有害事象の要約
(安全性解析対象集団) (P020、S/MK 群及び P/MK 群、非盲検期)

	Sitagliptin/MK-3102		Placebo/MK-3102	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	161		80	
with serious adverse events	2	(1.2)	0	(0.0)
with serious drug-related [†] adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued [‡] due to a serious adverse event	1	(0.6)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)

[†] Determined by the investigator to be related to the drug.
[‡] Study medication withdrawn.

2.5.5.6.1.3 国内第Ⅲ相経口糖尿病治療薬への追加投与試験 (P015)

二重盲検期 (24週間) 及び長期投与時 (52週間又は28週間) に報告された死亡、その他の重篤な有害事象の要約を[表2.5.5: 8]~[表2.5.5: 10]に示す。

二重盲検期及び非盲検期で死亡は報告されなかった。

二重盲検期の重篤な有害事象の発現率は、すべての投与群でおおむね低かった。チアゾリジン系薬剤を基礎治療薬とする被験者で、重篤な有害事象の発現率はプラセボ群と比較して MK-3102 群で数値上高かったが、この群間差は特定の有害事象によるものではなかった。本試験で治験薬との因果関係ありと判定された重篤な有害事象はなかった。

表 2.5.5: 8 死亡、その他の重篤な有害事象の要約（レスキュー治療開始後のデータを含む）
（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）

Basal Medication	Sulfonylureas (SUs)		Glinides		Biguanides (BGs)		Thiazolidinediones (TZDs)		α-glucosidase inhibitors (α-GIs)													
	MK-3102 25 mg		Placebo		MK-3102 25 mg		Placebo		MK-3102 25 mg													
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)												
Subjects in population	126		63		65		34		66		33		65		34		67		32			
with serious adverse events	2	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(2.9)	1	(1.5)	1	(3.0)	4	(6.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.3)
with serious drug-related [†] adverse events	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)
who died	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)
discontinued [‡] due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	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)

[†] Determined by the investigator to be related to the drug.
[‡] Study medication withdrawn.

表 2.5.5: 9 死亡、その他の重篤な有害事象の要約（レスキュー治療開始後のデータを含む）
（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）

Basal Medication	Sulfonylureas (SUs)		Glinides		Biguanides (BGs)		Thiazolidinediones (TZDs)		α-glucosidase inhibitors (α-GIs)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	126		65		66		65		67	
with serious adverse events	6	(4.8)	3	(4.6)	2	(3.0)	4	(6.2)	1	(1.5)
with serious drug-related [†] adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued [‡] due to a serious adverse event	1	(0.8)	2	(3.1)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

[†] Determined by the investigator to be related to the drug.
[‡] Study medication withdrawn.

表 2.5.5: 10 死亡、その他の重篤な有害事象の要約（レスキュー治療開始後のデータを含む）
（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）

Basal Medication	Sulfonylureas (SUs)		Glinides		Biguanides (BGs)		Thiazolidinediones (TZDs)		α-glucosidase inhibitors (α-GIs)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	62		32		33		34		30	
with serious adverse events	3	(4.8)	1	(3.1)	1	(3.0)	2	(5.9)	0	(0.0)
with serious drug-related [†] adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued [‡] due to a serious adverse event	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

[†] Determined by the investigator to be related to the drug.
[‡] Study medication withdrawn.

2.5.5.6.2 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を「その他の重要な有害事象」と定義した。

2.5.5.6.2.1 国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）及びその延長試験（P006-13）

基礎試験（12週間）及び延長試験（66週間）で報告された治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を[表2.5.5: 11]及び[表2.5.5: 12]に示す。

基礎試験で、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、MK-3102 25 mg 群で数値上プラセボ群より高かったが、この群間差は特定の有害事象によるものではなく、本承認申請に含めた他の試験において発現率の増加を認めた有害事象はなかった。

延長試験で、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、投与群間で類似していた。

表 2.5.5: 11 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約
(レスキュー治療開始後のデータを含む)
(安全性解析対象集団) (P006-00)

	Placebo		MK-3102 0.25 mg		MK-3102 1 mg		MK-3102 3 mg		MK-3102 10 mg		MK-3102 25 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population discontinued [‡] due to an adverse event	2	(1.8)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	4	(3.5)	8	(1.2)
discontinued due to a drug-related [†] adverse event	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	3	(0.4)
[†] Determined by the investigator to be related to the drug. [‡] Study medication withdrawn.														

表 2.5.5: 12 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約
(レスキュー治療開始後のデータを含む)
(延長試験の安全性解析対象集団) (P006-13)

	Placebo/Metformin		Pooled MK-3102		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population discontinued [‡] due to an adverse event	4	(5.0)	18	(4.4)	22	(4.5)
discontinued due to a drug-related [†] adverse event	3	(3.8)	6	(1.5)	9	(1.9)
[†] Determined by the investigator to be related to the drug. [‡] Study medication withdrawn.						

2.5.5.6.2.2 国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験（P020）

二重盲検期（24週間）及び長期投与時（52週間又は28週間）に報告された、治験薬の投与中止

に至った有害事象の要約を[表2.5.5: 13]～[表2.5.5: 15]に示す。

二重盲検期の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、すべての投与群で低かった。

表 2.5.5: 13 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約
(安全性解析対象集団) (P020、二重盲検期)

	MK-3102 25 mg		Sitagliptin 50 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	166		164		82		412	
discontinued [‡] due to an adverse event	1	(0.6)	2	(1.2)	0	(0.0)	3	(0.7)
discontinued due to a drug-related [†] adverse event	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.5)
[†] Determined by the investigator to be related to the drug. [‡] Study medication withdrawn.								

表 2.5.5: 14 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約
(安全性解析対象集団) (P020、MK/MK 群、二重盲検期+非盲検期)

	MK-3102 / MK-3102	
	n	(%)
Subjects in population	166	
discontinued [‡] due to an adverse event	4	(2.4)
discontinued due to a drug-related [†] adverse event	3	(1.8)
[†] Determined by the investigator to be related to the drug. [‡] Study medication withdrawn.		

表 2.5.5: 15 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約
(安全性解析対象集団) (P020、S/MK 群及び P/MK 群、非盲検期)

	Sitagliptin/MK-3102		Placebo/MK-3102	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	161		80	
discontinued [‡] due to an adverse event	2	(1.2)	1	(1.3)
discontinued due to a drug-related [†] adverse event	0	(0.0)	1	(1.3)
[†] Determined by the investigator to be related to the drug. [‡] Study medication withdrawn.				

2.5.5.6.2.3 国内第Ⅲ相経口糖尿病治療薬への追加投与試験 (P015)

二重盲検期 (24週間) 及び長期投与時 (52週間又は28週間) に報告された、治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を[表2.5.5: 16]～[表2.5.5: 18]に示す。

二重盲検期の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、すべての投与群で低かった。

表 2.5.5: 16 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（レスキュー治療開始後のデータを含む）
（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）

Basal Medication	Sulfonylureas (SUs)		Glinides		Biguanides (BGs)		Thiazolidinediones (TZDs)		α-glucosidase inhibitors (α-GIs)	
	MK-3102 25 mg n (%)	Placebo n (%)	MK-3102 25 mg n (%)	Placebo n (%)	MK-3102 25 mg n (%)	Placebo n (%)	MK-3102 25 mg n (%)	Placebo n (%)	MK-3102 25 mg n (%)	Placebo n (%)
Subjects in population	126	63	65	34	66	33	65	34	67	32
discontinued [†] due to an adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
discontinued due to a drug-related [†] adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[†] Determined by the investigator to be related to the drug.
[‡] Study medication withdrawn.

表 2.5.5: 17 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（レスキュー治療開始後のデータを含む）
（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）

Basal Medication	Sulfonylureas (SUs)	Glinides	Biguanides (BGs)	Thiazolidinediones (TZDs)	α-glucosidase inhibitors (α-GIs)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects in population	126	65	66	65	67
discontinued [†] due to an adverse event	2 (1.6)	3 (4.6)	1 (1.5)	4 (6.2)	0 (0.0)
discontinued due to a drug-related [†] adverse event	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)

[†] Determined by the investigator to be related to the drug.
[‡] Study medication withdrawn.

表 2.5.5: 18 試験薬の投与中止に至った有害事象の要約（レスキュー治療開始後のデータを含む）
（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）

Basal Medication	Sulfonylureas (SUs)		Glinides		Biguanides (BGs)		Thiazolidinediones (TZDs)		α -glucosidase inhibitors (α -GIs)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population discontinued [‡] due to an adverse event	62		32		33		34		30	
discontinued due to a drug-related [†] adverse event	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.9)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related [†] adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)

[†] Determined by the investigator to be related to the drug.
[‡] Study medication withdrawn.

2.5.5.7 器官別又は症候群別の有害事象

本項では、[2.5.5.1項]（及び[2.7.4.1.1.2 項]）に示した安全上の潜在的な懸念事項について検討する。個々の試験及び併合解析における安全性上の潜在的な懸念事項の要約を[2.7.4.2.1.5 項]に示す。

2.5.5.7.1 既承認の連日投与の DPP-4阻害剤の安全性プロファイルに関連する潜在的な懸念事項

2.5.5.7.1.1 低血糖症

特に関心のある安全性評価項目（「Tier 1」）として症候性低血糖症を評価した。血糖値によらず、治験責任医師等により症状を伴う低血糖症と判断された事象を症候性低血糖症と判定した。また、医学的又は非医学的な介助を必要とした症候性低血糖症を重度の低血糖症と判定した。意識水準の顕著な低下、意識消失、又は発作を伴う事象は、医学的介助が実際に行われたどうかに関わらず、医学的な介助を必要とした事象に分類した。

P006-00試験（基礎試験）（12週間）の症候性低血糖症の有害事象発現率は全般的に低く、MK-3102投与群とプラセボ群で類似しており、用量依存的な発現率の増加は認められなかった。いずれの投与群でも重度の低血糖症は発現しなかった。

P006-13試験（延長試験）（66週間）の症候性低血糖症の有害事象発現率は、MK-3102併合群でプラセボ/メトホルミン群より数値上高かったが、いずれの投与群でも低かった。重度の低血糖症はMK-3102併合群の0.8%（3/392例）で報告されたが、いずれも2時間以内に回復しており、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

P020試験の二重盲検期+非盲検期（合計52週間）にMK-3102を投与されたMK/MK群では症候性低血糖症は発現しなかった。二重盲検期にシタグリブチン群の1例（0.6%）、非盲検期にS/MK群の1例（0.6%）で、それぞれ症候性低血糖症が発現した。試験期間を通じて、重度の低血糖症は発現しなかった。

P015試験の二重盲検期（24週間）のMK-3102群の症候性低血糖症の発現率は、すべての基礎治療薬で低かった。スルホニルウレア剤を含むすべての基礎治療薬で、MK-3102群とプラセボ群の症候性低血糖症の発現率に顕著な差は認められなかった。二重盲検期+非盲検期（合計52週間）の症候性低血糖症の有害事象発現率は低く、長期投与による顕著な発現率の増加は認められなかった。試験期間を通じて、重度の低血糖症は発現しなかった。

プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団における低血糖症（症候性又は無症候性）の有害事象発現率は、プラセボ群1.3%（4/299例）に対し、MK-3102群2.1%（12/576例）であり、両投与群で低く、MK-3102群とプラセボ群で顕著な差は認められなかった（群間の差の95%信頼区間は0を含んだ）。

長期投与時の日本人併合解析対象集団における低血糖症（症候性又は無症候性）の有害事象発現率も低く、2.5%（27/1,084例）であった。長期投与による低血糖症の有害事象発現率の顕著な増加は認められなかった。

2.5.5.7.1.2 胃腸障害

P006-00試験（基礎試験）（12週間）の「胃腸障害」SOCの発現率は、プラセボ群と比較してMK-3102の複数の用量群で数値上高かったが、用量依存的な増加傾向はみられず、MK-3102の最大用量群である25 mg群（5.3%）の発現率は、プラセボ群（6.2%）と同程度であった。「胃腸障害」SOCの個々の有害事象の発現率は、すべての投与群で低かった。

P006-13試験（延長試験）（66週間）の「胃腸障害」SOCの発現率は、MK-3102併合群とプラセボ/メトホルミン群で同様であった（MK-3102併合群：15.8%及びプラセボ/メトホルミン群：17.1%）。「胃腸障害」SOCの個々の有害事象の発現率は低く、MK-3102併合群とプラセボ/メトホルミン群で発現した有害事象に顕著な差はなかった。

P020試験の二重盲検期（24週間）の「胃腸障害」SOCの発現率は、MK-3102群とプラセボ群で同様であった（MK-3102群：9.0%、シタグリプチン群：14.0%、プラセボ群：11.0%）。個々の有害事象の発現率はすべての投与で低く、発現した有害事象の種類に投与群間で顕著な差は認められなかった。

P015試験の二重盲検期（24週間）の「胃腸障害」SOCの発現率に、MK-3102群とプラセボ群で顕著な差は認められなかった。スルホニルウレア剤（MK-3102群：15.9%、プラセボ群：14.3%）、ビッグアニド系薬剤（MK-3102群：9.1%、プラセボ群：12.1%）及びチアゾリジン系薬剤（MK-3102群：10.8%、プラセボ群：11.8%）を基礎治療薬とした被験者では、MK-3102群とプラセボ群で同程度であった。速効型インスリン分泌促進剤（MK-3102群：13.8%、プラセボ群：5.9%）及び α -グルコシダーゼ阻害剤（MK-3102群：14.9%、プラセボ群：9.4%）を基礎治療薬とした被験者では、プラセボ群と比較してMK-3102群で数値上高かった。いずれの基礎治療薬でも個々の有害事象の種類に顕著な差はなく、速効型インスリン分泌促進剤及び α -グルコシダーゼ阻害剤を基礎治療薬とした被験者での本SOC発現率の群間差は、特定の有害事象によるものではなかった。

P020及びP015試験の二重盲検期+非盲検期（合計52週間）で、MK/MK群の「胃腸障害」SOCの発現率に、長期投与による顕著な増加は認められなかった。非盲検期にMK-3102投与に切り替えたS/MK群（P020）及びP/MK群（P020及びP015）で、有害事象発現率に顕著な増加は認められなかった。

プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団における「胃腸障害」SOCの発現率はプラセボ群10.4%（31/299例）に対し、MK-3102群12.2%（70/576例）であり、MK-3102群とプラセボ群で顕著な差は認められなかった。既承認のDPP-4阻害剤の添付文書に記載されている有害事象（例：腹部不快感、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、便秘、下痢、胃ポリープ、胃炎、胃食道逆流性疾患、悪心、口内炎及び嘔吐）を含む個々の有害事象の発現率は、両投与群で低く、これらの有害事象の発現率に顕著な群間差は認められなかった。

長期投与時の日本人併合解析対象集団において、「胃腸障害」SOCの発現率は、15.6%（169/1,084例）であった。長期投与による「胃腸障害」SOCの発現率の顕著な増加は認められなかった。

以上、個々の試験及び併合解析結果から、MK-3102群とプラセボ群の胃腸障害の有害事象発現率に臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.5.5.7.1.3 肝機能の臨床検査値異常

P020及び P015試験の速効型インスリン分泌促進剤を基礎治療薬とした被験者並びにプラセボ対照期の併合解析において、MK-3102群のALT増加の有害事象発現率がプラセボ群と比較して数値上高かった。多くの事象が基準値上限の3倍未満の増加で、治験薬との因果関係はなく、治験薬の投与中止に至らなかった。肝機能検査値のベースラインからの平均変化量に顕著な変動は認められず、AST及びALTのPDLCに該当した被験者の割合に、プラセボ群とMK-3102群で顕著な差は認められなかった。P015試験のビグアナイド系薬剤を基礎治療薬とした1例が基準値上限の10倍超のALT増加を発現したが、脂肪肝を合併しており、治験薬以外の要因（塩酸チザニジンの併用）が考えられた。なお、本被験者の臨床検査値はHy's lawの基準には該当しなかった。以上より、ALT増加の有害事象発現率にわずかな数値上の群間差があったものの、報告された事象のほとんどが軽度（自然治癒性、軽度の増加）であり、肝機能検査値の平均変化量に顕著な変動は認められず、肝機能検査値（AST、ALT、ビリルビン、ALP）のPDLCに該当した被験者の割合にはプラセボ群とMK-3102群で顕著な差は認められなかったことから、臨床的に意味があるとは考えにくい。

2.5.5.7.1.4 筋骨格系および結合組織障害

P006-00試験（基礎試験）（12週間）の「筋骨格系および結合組織障害」SOCの発現率は、プラセボ群と比較してMK-3102投与群で数値上高かったが、用量依存的な増加傾向はみられなかった。個々の有害事象の発現率はすべての投与群で低く、本SOCの発現率におけるMK-3102投与群とプラセボ群の差は特定の有害事象によるものではなかった。

P006-13試験（延長試験）（66週間）の「筋骨格系および結合組織障害」SOCの発現率は、MK-3102併合群とプラセボ/メトホルミン群で同程度であった。「筋骨格系および結合組織障害」SOCの個々の有害事象発現率は低く、MK-3102併合群で数値上高かった関節痛（MK-3102併合群：3.1%、プラセボ群：1.3%）を除き、有害事象発現率に顕著な群間差はなかった。

P020試験の二重盲検期（24週間）の「筋骨格系および結合組織障害」SOCの発現率は、プラセボ群と比較してMK-3102群で数値上高かった（MK-3102群：10.2%、シタグリプチン群：4.9%、プラセボ群：6.1%）。本SOCの背部痛の有害事象発現率は、プラセボ群と比較してMK-3102群で数値上高かった（MK-3102群：2.4%、シタグリプチン群：2.4%、プラセボ群：1.2%）。

P015試験の二重盲検期（24週間）の「筋骨格系および結合組織障害」SOCの発現率は、チアゾリジン系薬剤（MK-3102群：12.3%、プラセボ群：8.8%）及び α -グルコシダーゼ阻害剤（MK-3102群：6.0%、プラセボ群：3.1%）を基礎治療薬としたMK-3102群で、プラセボ群と比較して数値上高かった。個々の有害事象においては、プラセボ群と比較して、関節痛の有害事象発現率がチアゾリジン系薬剤（MK-3102群：4.6%、プラセボ群：0.0%）を基礎治療薬としたMK-3102群で数値上高く、背部痛の有害事象発現率が α -グルコシダーゼ阻害剤（MK-3102群：3.0%、プラセボ群：0.0%）を基礎治療薬としたMK-3102群で、プラセボ群と比較して数値上高かった。

P020及び P015試験の二重盲検期+非盲検期（合計52週間）で、MK/MK群の「筋骨格系および

結合組織障害」SOCの発現率に、長期投与による顕著な発現率の増加は認められなかった。非盲検期に報告された有害事象の種類は、二重盲検期と同様であった。

プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団における「筋骨格系および結合組織障害」SOCの発現率は、MK-3102群とプラセボ群で同様であった（MK-3102群：8.9%、プラセボ群：8.7%）。個々の有害事象発現率は低く、関節痛（MK-3102群：1.4%、プラセボ群：0.7%）、背部痛（MK-3102群：2.6%、プラセボ群：1.7%）及び四肢痛（MK-3102群：0.7%、プラセボ群：0.0%）の有害事象発現率は、MK-3102群でプラセボ群と比較して数値上高く、筋肉痛（MK-3102群：0.3%、プラセボ群：2.0%）の有害事象発現率は、MK-3102群でプラセボ群と比較して数値上低かった。いずれの有害事象も発現率の群間差に臨床的な意味があるとは考えにくい。

2.5.5.7.1.5 皮膚および皮下組織障害

プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団において、MK-3102群の「皮膚および皮下組織障害」SOCの発現率は、プラセボ群と比較して高かった。本SOCの群間差は、様々な低頻度の有害事象によるものであり、特定の有害事象に起因するものではなかった。個々の有害事象で最も高頻度で報告された事象は湿疹であった（プラセボ群0.7%に対しMK-3102群1.4%）。長期投与時の日本人併合解析対象集団における湿疹の発現率は2.4%であり、これは有害事象の集積期間が長くなることにより予期される増加の範疇であった。

2.5.5.7.2 既承認の連日投与のDPP-4阻害剤の添付文書に記載されている市販後の医薬品安全性情報に関連する潜在的な懸念事項

2.5.5.7.2.1 膵炎（急性及び慢性）

本承認申請に含まれる試験で、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の高位語（HLT）の「急性および慢性膵炎」に当たる有害事象が3件報告された。3件中1件が重篤な有害事象として報告された急性膵炎で、他の2件は非重篤な有害事象として報告されたアルコール性膵炎及び慢性膵炎であった。急性膵炎及びアルコール性膵炎は治験薬以外の要因が特定され（胆石及びアルコール）、慢性膵炎は原疾患の悪化であった。いずれの試験でも膵癌（又はその他膵新生物）は報告されなかった。

2.5.5.7.2.2 重篤な過敏症反応

本承認申請に含まれる試験で、重篤な過敏症反応は報告されなかった。MK-3102の第Ⅲ相プログラムでは、関心のある過敏症反応の有害事象として、薬物曝露と関連することが報告されている事象及びDPP-4阻害剤の市販後報告で特定されている事象を中央判定している。具体的には、アナフィラキシー反応、血管浮腫、喘息及び気管支痙攣、多形紅斑、Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死融解症、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（DRESS）の過敏症反応の有害事象が含まれる（中央判定の詳細は[2.7.4.1.1.4.6 項]参照）。

2.5.5.7.3 MK-3102の生理化学的性質（中枢神経系を含む広範囲な組織分布）に関連する潜在的な懸念事項

2.5.5.7.3.1 「神経系障害」、「精神障害」及び「内分泌障害」SOC

P006-00試験（基礎試験）（12週間）の「神経系障害」及び「精神障害」SOC並びに個々の有害事象発現率は低く、これらの有害事象に用量依存的な増加はみられなかった。「内分泌障害」SOCの有害事象（視床下部一下垂体軸の障害を示唆する有害事象）はいずれの投与群でも報告されなかった。

P006-13試験（延長試験）（66週間）の「神経系障害」、「内分泌障害」及び「精神障害」SOC並びに個々の有害事象発現率は全般的に低く、MK-3102併合群とプラセボ/メトホルミン群で顕著な差は認められなかった。「精神障害」SOCのうち、不眠症の有害事象発現率にわずかな群間差が認められた（MK-3102併合群：1.8%、プラセボ/メトホルミン群：0.0%）。「精神障害」SOCのうち、MK-3102併合群でまれに認められた有害事象は、ストレス（1例）、不安（2例）、不安障害（1例）及びうつ病（2例）であった。いずれの有害事象も、治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判定され、特定可能な原因（親族の死、夫婦間の不和、経済的問題など）があった。また、いずれの有害事象も軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。これらの有害事象に関する治験責任医師等の判定に加え、これらの事象の発現率が増加する傾向は他の試験では認められなかったことから、精神障害に関連したこのようなまれな有害事象はMK-3102投与において臨床的に意味があるとは考えにくい。

P020及び P015試験の二重盲検期（24週間）の「神経系障害」、「内分泌障害」及び「精神障害」SOC並びに個々の有害事象発現率はすべての投与群で低く、顕著な群間差は認められなかった。また、P015試験では基礎治療薬による顕著な違いは認められなかった。

P020及び P015試験の二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）で、MK/MK群の「神経系障害」、「内分泌障害」及び「精神障害」SOC並びに個々の有害事象発現率は低く、長期投与による顕著な発現率の増加は認められなかった。非盲検期に報告された有害事象の種類は、二重盲検期と同様であった。

「内分泌障害」及び「精神障害」SOCにおける有害事象発現率の評価は、中枢神経障害を引き起こす可能性のあるMK-3102の生理化学的性質（膜透過性が高く、P-糖蛋白の基質ではない）に関連する[2.7.4.1.1.2 項]。プラセボ群と比較してこれらのSOC発現率に意味のある差がなかったことは、中枢神経におけるDPP-4阻害の影響は限定的である（又は影響がない）という見解を支持するものであった。

2.5.5.7.4 DPP-4/CD26の蛋白質分解活性の阻害に関連する潜在的な懸念事項

本事項を評価するため、本承認申請に含まれる試験及び併合解析において、「血液およびリンパ系障害」、「免疫系障害」、「感染症および寄生虫症」及び「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」SOCを検討した。

P006-00、P020及びP015試験のプラセボ対照期並びにP006-13試験では、「感染症および寄生虫症」SOCを除き、上記SOC及び個々の有害事象発現率は低かった。「感染症および寄生虫症」SOC

が高頻度であったのは、主に一般的な上気道の有害事象である、鼻咽頭炎、咽頭炎、上気道感染等の有害事象が高頻度に認められたためであった。しかしながら、これらの有害事象発現率に、MK-3102を投与された被験者と投与されていない被験者で顕著な差は認められなかった。プラセボ対照期の併合解析対象集団における「感染症および寄生虫症」SOCの発現率は、個々の試験結果を支持するものであった。

各試験の長期投与時及び長期投与時の日本人併合解析対象集団における「血液およびリンパ系障害」、「免疫系障害」、「感染症および寄生虫症」及び「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」SOC並びに個々の有害事象発現率は低く、長期投与に伴う顕著な発現率の増加は認められなかった。

「血液およびリンパ系障害」、「免疫系障害」、「感染症および寄生虫症」及び「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」SOC並びに個々の有害事象の発現率に臨床的に意味のある投与群間の不均衡は認められなかった。この結果は、DPP-4/CD26の酵素活性（ペプチド分解作用）の阻害が、活性型GLP-1を増加させること以外に臨床的な影響を及ぼさないとこの見解を支持するものであった。

2.5.5.7.5 2型糖尿病に関する一般的なリスクファクターに関連する潜在的な懸念事項

2.5.5.7.5.1 心血管系有害事象

P006-13試験で確定された心血管系の重篤な有害事象を治験総括報告書及び[2.7.4.2.1.5.5.1.1項]に示す。MK-3102が心血管リスクに与える影響に関して、現時点で得られている情報から明確な結論を導き出すことはできない。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（XXXXXXXXXXを含む）全体で、主要な心血管イベントの複合評価項目及び入院を要する不安定狭心症（いわゆる、「MACE plus」）の併合解析を実施し、本邦での製造販売後も継続してMK-3102の心血管リスクを評価する予定である（併合解析の詳細は[2.5.5.1項]参照）。

2.5.5.7.5.2 悪性腫瘍

本承認申請に含まれる試験（P006-00、P006-13、P020及びP015試験）で、種類の異なる悪性腫瘍の有害事象がいくつか報告されたが、発現率は低く、ほとんどは1例ずつの発現であった。

2.5.5.8 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見

2.5.5.8.1 臨床検査値

P006-00、P006-13、P020及びP015試験において、臨床検査値（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積、血小板数、白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数、総蛋白質、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素、クレアチンホスホキナーゼ、血中尿素窒素、血清クレアチニン、血清尿酸、血清ナトリウム、血清カリウム、ク

ロール、血清カルシウム、リン、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリド)の事前に規定した範囲を超える変動 (PDLC) 及びベースラインからの平均変化量について、MK-3102の投与により臨床的に意味のある変動は認められなかった。

P006-00試験で白血球数の PDLC (治験薬投与中の最後の測定値: 増加 \geq 20%、かつ測定値 $>$ 基準値上限)に該当した被験者の割合は、MK-3102 25 mg 群でプラセボ群より高かった。また、P020試験で好中球数の PDLC (1つ以上の測定値: 増加 \geq 20%、かつ測定値 $>$ 基準値上限)に該当した被験者の割合は、MK-3102群でプラセボ群より高かった。しかしながら、P020試験の治療期24週時の MK-3102群における好中球数の平均変化量 (cells/microL) は小さく、シタグリプチン群と同程度であった (プラセボ群-93.15に対し、MK-3102群259.50及びシタグリプチン群185.19)。同様に、治療期24週時の MK-3102群における白血球数の平均変化量 (cells/microL) は小さかった (プラセボ群-25.00に対し、MK-3102群293.25及びシタグリプチン群134.78)。

白血球数増加の有害事象及び潜在的に関連する「感染症および寄生虫症」及び「免疫系障害」SOC の有害事象の発現率の増加は認められなかったことから、好中球数及び白血球数のわずかな変動に、臨床的な意味があるとは考えにくい。

肝機能検査項目について、ベースラインからの平均変化量に顕著な変動は認められなかった。

2.5.5.8.2 体重、バイタルサイン及び心電図所見

P006-00、P006-13、P020及び P015試験において、体重、バイタルサイン (拡張期及び収縮期血圧、脈拍数) 及び心電図検査項目 (心房拍動数、心室拍動数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QRS 軸及び QTc 間隔) について、MK-3102の投与により臨床的に意味のある変動は認められなかった。QTc 間隔の PDLC (治験薬投与中の最後の測定値: 延長 \geq 30 msec、かつ測定値 $>$ 性別の基準値上限)を示した被験者の割合は、P020試験でプラセボ群より数値上低く、P015試験でプラセボ群より数値上高かった。P020試験の治療期24週時の QTc 間隔のベースラインからの平均変化量 (msec) は小さかった (プラセボ群0.87に対し、MK-3102群-1.00及びシタグリプチン群0.93)。非盲検期に継続して MK-3102を投与された MK/MK 群の治療期52週時の QTc 間隔のベースラインからの平均変化量 (msec) は、-0.84と小さかった。P015試験も同様に、治療期24週時の QTc 間隔のベースラインからの平均変化量 (msec) は小さかった (プラセボ群-4.24 \sim 0.19に対し、MK-3102群0.61 \sim 7.69)。非盲検期に継続して MK-3102を投与された MK/MK 群の治療期52週時の QTc 間隔のベースラインからの平均変化量 (msec) は、-0.82 \sim 3.22と小さかった。

なお、非日本人健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験 (P010) では、25 mg の約8倍の曝露量 (C_{max}) となる用量の MK-3102を投与した際、QTc 間隔に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された[2.7.2.2.6.1 項]。

2.5.5.9 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.9.1 内因性要因

P006-00試験 (基礎試験) (12週間) 並びに P020及び P015試験の二重盲検期 (24週間) でプラセボ又はMK-3102 25 mgを投与された日本人被験者で構成されたプラセボ対照期の日本人併合解析

対象集団において、年齢、性別、合併症及び腎機能の部分集団別の有害事象発現率を MK-3102群とプラセボ群とで比較した。部分集団は年齢（65歳未満、65歳以上）、性別（男性、女性）、合併症（高血圧、脂質代謝異常、狭心症、心筋梗塞）及び腎機能 [eGFR (mL/min/1.73 m²) が30以上60未満、60以上80未満、80以上] のカテゴリで分類した[2.7.4.5.1 項]。eGFR が30以上～80以上の範囲で、MK-3102の曝露量にわずかな差が認められている (P009)。部分集団間で、有害事象発現率に顕著な差は認められなかった。

以上より、高齢者あるいは軽度又は中等度の腎機能障害患者における MK-3102の安全性は、非高齢者あるいは腎機能正常患者と類似していた。部分集団解析という限られた検討結果ではあるが、これらの内因性要因について注意喚起すべき根拠は認められなかった。なお、重度以上の腎機能障害患者における本剤の薬物動態及び安全性は、非日本人腎機能障害者を対象とした第 I 相薬物動態試験 (P009) で検討した。その結果は[2.7.6.2.9 項]に示す。

P006-00及び P006-13試験は国際共同治験であることから、日本人集団と全集団の結果を比較検討した[2.7.6.3.1 項] [2.7.6.3.2 項]。その結果、日本人集団と全集団の安全性はおおむね類似していた。

2.5.5.9.2 外因性要因

第 II 相及び第 III 相臨床試験では、外因性要因の影響は検討しなかった。

2.5.5.10 過量投与、依存性及び乱用の可能性のリスク

P006-13試験で偶発的過量投与が3例に4件報告されたが、いずれも過量投与に伴う有害事象は報告されなかった。これまでに実施した非臨床試験（標準的な毒性試験及び詳細な行動試験）及び臨床試験では、MK-3102投与に関連した中枢神経系の所見や神経行動学的又は依存性の所見はみられていない[2.4.4 項]。また、P006-00、P006-13、P020及び P015試験で発現した「神経系障害」及び「精神障害」SOC の有害事象の検討においても、12週間又は24週間の短期投与、あるいは最大78週間の長期投与で、MK-3102投与により（投与終了後21日又は28日の追跡期間を含む）、神経精神病的又は薬物乱用の兆候は認められていない[2.7.4.2.1.5.3 項]。

2.5.5.11 市販後の使用経験

2014年11月現在、MK-3102の承認を取得している国はないため、市販後データは存在しない。

2.5.5.12 安全性評価の結論

プラセボ対照期 (P006-00、P020、P015) 及びプラセボ対照期の日本人併合解析対象集団

食事／運動療法で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者を対象とした単剤療法試験 (P006-00、P020) において、以下の結論を得た。

- ・ プラセボ対照期（最大24週間）では、MK-3102 25 mg 週1回投与により、プラセボ [及び、シタグリブチン (P020)] と比較して臨床的に意味のある有害事象の増加は認められなかった。
- ・ プラセボ対照期（最大24週間）では、MK-3102 25 mg 週1回投与時の症候性低血糖症の発現率

は低く、プラセボ [及び、シタグリプチン (P020)] と類似していた。重度の低血糖症は報告されなかった。

食事／運動療法に加え、作用機序の異なる5つの経口血糖降下剤（スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進薬、ビッグアニド系薬剤、チアゾリジン系薬剤及び α -グルコシダーゼ阻害剤）の単剤療法で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者を対象とした併用療法試験 (P015) において、以下の結論を得た。

- ・ プラセボ対照期（最大24週間）では、MK-3102 25 mg 週1回投与により、プラセボと比較して臨床的に意味のある有害事象の増加は認められなかった。
- ・ プラセボ対照期（最大24週間）では、MK-3102 25 mg 週1回をスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進薬、ビッグアニド系薬剤、チアゾリジン系薬剤及び α -グルコシダーゼ阻害剤と併用した際の症候性低血糖症の発現率は、プラセボと類似していた。重度の低血糖症は報告されなかった。

日本人被験者を対象としたプラセボ対照期の併合解析において、以下の結論を得た。

- ・ 「皮膚および皮下組織障害」SOC の発現率は、プラセボと比較して MK-3102で高く、「感染症および寄生虫症」SOC の発現率は、プラセボと比較して MK-3102で低かった。「皮膚および皮下組織障害」SOC における群間差は様々な低頻度の有害事象によるものであり、特定の有害事象に起因するものではなかった。
- ・ 部分集団（年齢、性別、合併症、腎機能）別の解析で、MK-3102 25 mg 週1回投与による有害事象発現率に部分集団間で顕著な違いは認められず、これらの内因性要因について注意喚起すべき所見は認められなかった。

長期投与時 (P006-13、P020、P015) 及び長期投与時の日本人併合解析対象集団

- ・ 長期投与時では、MK-3102 25 mg 週1回の長期投与（最大66週間）に伴い発現率が顕著に増加する有害事象、又は遅発性の有害事象は認められなかった。
- ・ 長期投与時の日本人併合解析では、MK-3102 25 mg 週1回の長期投与（最大78週間）に伴い発現率が顕著に増加する有害事象、又は遅発性の有害事象は認められなかった。

薬剤クラス、化合物又は疾患に関連した安全性上の潜在的な懸念事項

- ・ 「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」SOC では、プラセボと比較して SOC の発現率及び個々の有害事象の発現率の増加は認められなかった。「皮膚および皮下組織障害」SOC の発現率がプラセボと比較して高かったが、低頻度の様々な有害事象によるもので、特定の有害事象に起因するものではなかった。
- ・ ALT 増加の有害事象発現率に、プラセボと比較してわずかな数値上の差がみられたが、報告された事象はほとんどが軽度（自然治癒性、軽度の増加）であり、肝機能検査値の平均変化量に顕著な変動は認められず、肝機能検査値（AST、ALT、ビリルビン、ALP）の PDLC に

該当した被験者の割合にプラセボ群と MK-3102群で顕著な差は認められなかったことから、臨床的に意味があるとは考えにくい。

- ・ MK-3102投与群で報告された膵炎（急性及び慢性）の有害事象は少なく、MK-3102以外の要因（胆石、アルコール）が報告されていることから、これらの事象がMK-3102投与と関連しているとは考えにくい。膵癌は報告されなかった。
- ・ MK-3102投与群で重篤な過敏症反応は報告されなかった。
- ・ MK-3102は、中枢神経に関連した有害事象発現率に臨床的に意味のある影響を与えなかった。
- ・ MK-3102は、免疫機能に臨床的に意味のある影響を与えなかった。好中球数及び白血球数にわずかな変動が認められたが、臨床的に意味があるとは考えにくい。
- ・ 心血管リスクについては、開発プログラム全体で第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の併合解析を実施し、本邦での製造販売後も継続して評価する予定である。
- ・ MK-3102投与群で種類の異なる悪性腫瘍の有害事象がいくつか報告されたが、発現率は低く、ほとんどは1例ずつの発現であった。

安全性の総合評価として、以下の結論を得た。

- ・ 本承認申請の主要な安全性データセットにおける有害事象を詳細に検討した結果、MK-3102 25 mg 週1回投与の安全性プロファイルに、プラセボと意味のある違いは認められず、MK-3102の忍容性は概して良好であった。
- ・ MK-3102の単剤療法及び併用療法の臨床試験では、低血糖症の発現率にプラセボと意味のある違いは認められなかった。しかしながら、既存の DPP-4阻害剤でインスリン又はスルホニルウレア剤との併用時に低血糖症が多く発現していることから、臨床現場で MK-3102をこれらの薬剤と併用した際に低血糖症のリスクが増加することが予想された。
- ・ MK-3102 25 mg 週1回投与により、臨床検査値、体重、バイタルサイン又は心電図検査項目に臨床的に意味のある変動は認められず、これらの検査項目におけるプロファイルは既存の連日投与の DPP-4阻害剤と類似していた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 臨床上のベネフィット

1) MK-3102の週1回投与は、2型糖尿病患者に対する単剤療法で、臨床的に意味があり、かつ連日投与のDPP-4阻害剤であるシタグリプチンと同程度の血糖降下作用を示す

国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験（P020）で、食事／運動療法で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者にMK-3102 25 mg 週1回、シタグリプチン50 mg 1日1回又はプラセボを二重盲検下で24週間投与した。その結果、MK-3102 25 mg 週1回投与はプラセボと比較して有意かつ臨床的に意味のある血糖降下作用を示し、HbA1c 値変化量において、1日1回投与のDPP-4阻害剤であるシタグリプチンに対し非劣性を示した。食後2時間血糖値及び空腹時血糖値変化量においても、MK-3102はシタグリプチンと同程度の血糖降下作用を示した。また、MK-3102の投与により、HbA1c 値は52週間にわたりベースラインから臨床的に意味のある低下を示した。

以上より、MK-3102 25 mg 週1回投与は単剤療法において、プラセボと比較して有意かつ臨床的に意味のある血糖降下作用を示し、シタグリプチン50 mg（汎用されている連日投与のDPP-4阻害剤）と同程度の血糖降下作用を示した。また、その効果は長期にわたって持続した。

2) MK-3102の週1回投与は、既存の経口糖尿病治療薬で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者に対する併用療法で、臨床的に意味のある血糖降下作用を示す

国内第Ⅲ相経口糖尿病治療薬への追加投与試験（P015）で、食事／運動療法に加え経口糖尿病治療薬（スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、ビッグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤）の単剤療法で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者にMK-3102 25 mg 週1回又はプラセボを二重盲検下で24週間投与した。その結果、すべての基礎治療薬との併用療法において、MK-3102 25 mg 週1回投与はプラセボと比較して有意かつ臨床的に意味のある血糖降下作用を示した。また、すべての基礎治療薬との併用療法において、HbA1c 値は52週間にわたりベースラインから臨床的に意味のある低下を示した。

以上より、MK-3102は他の汎用されている経口糖尿病治療薬に追加投与した際、臨床的に意味のある血糖降下作用を示し、その効果は長期にわたって持続した。

3) MK-3102の単剤療法及び併用療法における忍容性は良好である

合計576例（単剤療法187例及び併用療法389例）の日本人2型糖尿病患者にMK-3102 25 mg 週1回を12週間又は24週間投与したプラセボ対照期において、有害事象及び臨床検査値を検討した結果、プラセボと比較してMK-3102投与により特記すべきリスクの増加は認められなかった。MK-3102 25 mg 週1回又はシタグリプチン50 mg 1日1回を24週間投与したP020試験では、MK-3102の安全性プロファイルはシタグリプチンと類似していた。症候性低血糖症の発現率はすべての投与群で低かった。また、合計1,084例（単剤療法504例及び併用療法580例）の日本人2型糖尿病患者にMK-3102 25 mg 週1回を最長52週間又は78週間投与した際も忍容性は良好であった。いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象の発現時期別の解析において、長期投与に伴って発現率が

顕著に増加する有害事象及び遅発性の有害事象は認められなかった。MK-3102投与により、臨床検査値、体重、その他のバイタルサイン及び心電図検査項目に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

以上より、MK-3102 25 mg 週1回投与は単剤療法（P006-00、P006-13及び P020）及び併用療法（P015）において、良好な忍容性を示すことが確認され、連日投与の DPP-4阻害剤の安全性プロファイルと異なる知見は認められなかった。

4) MK-3102は週1回投与という簡便な服薬方法により、2型糖尿病患者の服薬アドヒアランスを改善することが期待される

一般的に慢性疾患患者の服薬アドヒアランスは低く、先進国では平均約50%であると報告されている[資料5.4: 1]。2型糖尿病患者の血糖コントロール目標を達成する上で、血糖降下剤に対する低いアドヒアランスは重要な障害となっている[資料5.4: 93]。このように、アドヒアランスは血糖コントロール及び疾患の転帰に影響を及ぼすことから、2型糖尿病治療においてアドヒアランスの向上は重要な課題となっている。

長期的な治療における患者のアドヒアランス不良の背景はいくつかの要因があり、患者自身の要因（年齢、社会経済的要因、心理的要因等）、医療制度や医療提供者の要因、治療薬の要因等があると考えられる[資料5.4: 1] [資料5.4: 93]。

服薬錠数の多さ（複数の併用治療）及び服薬回数多さは、経口血糖降下剤に対するアドヒアランスを大きく低下させる要因である[資料5.4: 5] [資料5.4: 6] [資料5.4: 7] [資料5.4: 8] [資料5.4: 9]。複数の海外試験で、糖尿病治療に複数の薬剤が処方された場合、アドヒアランスが15～54%の範囲で顕著に低下するとの報告がある[資料5.4: 94]。また、初めて経口血糖降下剤の単剤療法を開始する患者においても低いアドヒアランスが報告されている[資料5.4: 95]。

これまでに週1回投与の経口血糖降下剤の服薬アドヒアランスを検討した報告はないが、海外で2型糖尿病患者を対象に週1回投与の経口血糖降下剤に対する印象を調査した結果、経口剤による治療を受けている患者の半数以上が「便利である」と回答したとの報告がある[資料5.4: 18] [資料5.4: 4]。本邦で実施した調査でも、2型糖尿病と診断された患者のうち（経口血糖降下剤による治療を受けている患者を含む）、33.3%が連日投与の薬剤よりも週1回投与の薬剤が好ましいと回答した[社内資料]。また、週1回投与と1日1回投与のアドヒアランスを比較した複数の領域の薬剤（抗うつ薬、避妊薬、骨粗鬆症治療薬）の報告では、1日1回投与と比較し、週1回投与により患者のアドヒアランスがおおむね向上した[資料5.4: 96]。

本承認申請（2014年11月）時点でシタグリプチンを始め7つの DPP-4阻害剤が市販されているが、いずれも用法は1日1回又は1日2回投与である。MK-3102は週1回投与により、シタグリプチンと同様の有効性及び安全性を示すことが確認されている。

以上より、MK-3102は週1回という簡便な服薬方法により、既存の1日1回又は1日2回投与の DPP-4阻害剤を含む経口糖尿病治療薬と比べて患者のアドヒアランスを改善することが期待される。

2.5.6.2 臨床上のリスク

- 1) インスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用により、低血糖のリスクが増加する可能性がある

P006-00試験（12週間）並びに P020及び P015試験の二重盲検期（24週間）で、MK-3102を投与した際の症候性低血糖症の発現率はプラセボ又は P020試験の対照薬であるシタグリプチン50 mgと比較して明確な差は認められなかった。P006-13試験（66週間）、P020及び P015試験の長期投与時（最長52週間）並びに長期投与時の日本人併合解析（最長52週間又は78週間）で、長期投与による低血糖症の発現率の顕著な増加は認められなかった。重度の低血糖症はまれで、いずれも治験薬の投与中止に至らなかった。これらの結果は、DPP-4阻害剤の血糖依存的な作用機序と一致するものであった。

P015試験の二重盲検期では、汎用されている経口糖尿病治療薬に MK-3102を追加投与した際の症候性低血糖症の発現率をプラセボと比較した。速効型インスリン分泌促進剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤及び α -グルコシダーゼ阻害剤に MK-3102を追加投与した際の症候性低血糖症の発現率は、プラセボ群と同程度であった。スルホニルウレア剤への追加投与では、プラセボ群3.2%（2/63例）に対し、MK-3102群4.8%（6/126例）であり、プラセボ群と MK-3102群の発現率に顕著な差は認められなかった。

しかしながら、既存の DPP-4阻害剤の添付文書上で、インスリン又はスルホニルウレア剤と併用する際は慎重に投与するよう注意喚起されている。MK-3102をスルホニルウレア剤と併用した際、プラセボと比較して症候性低血糖症の発現率の顕著な増加は認められなかったものの、既存の DPP-4阻害剤でインスリン又はスルホニルウレア剤と併用した際に低血糖のリスクが増加することが報告されていることから、MK-3102でも同様に臨床現場において低血糖のリスクが増加することが予想されるため、添付文書で注意喚起することとした。

- 2) 既存の DPP-4阻害剤で、市販後に急性膵炎及び重篤な過敏症反応が報告されている

連日投与の DPP-4阻害剤を投与された患者で、非致死性及び致死性の出血性又は壊死性膵炎を含む急性膵炎及び重篤な過敏症反応が市販後に報告されている。本承認申請に含めた臨床試験において、重篤な過敏症反応は報告されず、報告された急性膵炎及びアルコール性膵炎については、いずれも治験薬以外の要因が特定された（胆石及びアルコール）。

MK-3102は DPP-4阻害剤に分類される経口血糖降下剤であることから、急性膵炎に関して添付文書で注意喚起し、急性膵炎及び重篤な過敏症反応を製造販売後調査で重要な潜在的リスクとしてモニタリングすることとした。

2.5.6.3 臨床上のベネフィットとリスクのまとめ

本承認申請で提出した臨床試験において、MK-3102の幅広い使用経験が得られ、MK-3102は単剤療法及び作用機序の異なる5つの経口血糖降下剤（スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤）との併用療法のいずれにおいても、臨床的に意味のある血糖降下作用を有することが示された。安全性について

も、血糖依存的な作用機序から予想されるとおり、スルホニルウレア剤との併用時を含め、MK-3102投与時の低血糖症の発現率は低かった。しかしながら、既存の DPP-4阻害剤で報告されているように、MK-3102でもインスリン又はスルホニルウレア剤と併用した際に低血糖のリスクが増加することが予想される。MK-3102投与により、臨床的に意味のある体重の変動は認められなかった。単剤療法及び併用療法のいずれにおいても、MK-3102の忍容性は良好で、有害事象の発現率はプラセボ又はシタグリプチン投与時と同程度であった。これらの結果から、MK-3102は既存の連日投与の DPP-4阻害剤と同様の治療上のベネフィットをもたらすと期待され、さらに、週1回投与という簡便な服薬方法により、服薬アドヒアランスを改善する可能性がある。

以上より、MK-3102の臨床上のベネフィットは生じうるリスクを上回り、2型糖尿病治療における臨床上有用な薬物療法の選択肢を提供するものであると考えられた。

2.5.7 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 1]	Adherence to Long-term Therapies: Evidence for action. 2003.	World Health Organization. Sabaté, E, ed.,	World Health Organization [homepage on the Internet]. 2003 [cited 2014 Mar 31]. Available from: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/ .
[資料5.4: 2]	Treatment preferences and medication adherence of people with Type 2 diabetes using oral glucose-lowering agents.	Hauber AB, Mohamed AF, Johnson FR, Falvey H.	Diabet Med. 2009; 26: 416-24.
[資料5.4: 3]	Effect of pill burden on dosing preferences, willingness to pay, and likely adherence among patients with type 2 diabetes.	Hauber AB, Han S, Yang JC, Gantz I, Tunceli K, Gonzalez JM, et al.	Patient Prefer Adherence. 2013; 7: 937-49.
[資料5.4: 4]	Patient Preferences for Oral Antihyperglycemic Therapy.	Hauber AB, Tunceli K, Yang JC, Gantz I, Brodovicz KG, Alexander CM, et al.	ADA 73rd Scientific Sessions 2013 [Abstract on internet]. June 23, 2013 [cited 2014 Oct 08]. Available from: http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?sKey=ce0534c9-13cc-4113-b73a-94811e0682b1&cKey=3990d9d5-84a6-4ebb-bce3-5632e27d1c31&mKey=%7b89918D6D-3018-4EA9-9D4F-711F98A7AE5D%7d .
[資料5.4: 5]	Barriers to diabetes management: Patient and provider factors.	Nam S, Chesla C, Stotts NA, Kroon L, Janson SL.	Diabet Res Clin Pract. 2011; 93: 1-9.
[資料5.4: 6]	Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study.	de Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Bradley C, Eschwège E, Gönder-Frederick L, Maheux P, et al.	Clin Endocrinol (Oxf). 2014; 80: 47-56.
[資料5.4: 7]	Impact of treatment complexity on adherence and glycemic Control: an analysis of oral antidiabetic agents.	Pollack M, Chastek B, Williams SA, Moran J.	J Clin Outcomes Manag. 2010;17:257-265.
[資料5.4: 8]	Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis.	Srivastava K, Arora A, Kataria A, Cappelleri JC, Sadosky A, Peterson AM.	Patient Prefer Adherence. 2013;7:419-34.
[資料5.4: 9]	Dosing frequency and medication adherence in chronic disease.	Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, Lee S, Roberts MS, Kaur R, et al.	J Manag Care Pharm. 2012;18:527-39.
[資料5.4: 10]	The association between diabetes metabolic control and drug adherence in an indigent population.	Schectman JM, Nadkarni MM, Voss JD.	Diabetes Care. 2002; 25: 1015-21.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 11]	Clinical outcomes and adherence to medications measured by claims data in patients with diabetes.	Pladevall M, Williams LK, Potts LA, Divine G, Xi H, Lafata JE.	Diabetes Care. 2004; 27: 2800-5.
[資料5.4: 12]	2014 REPORT: Medicines in Development For Diabetes.	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America	PhRMA [homepage on the Internet]. 2014 [cited 2014 March 26]. Available from: http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/diabetes2014.pdf .
[資料5.4: 13]	Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial.	Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP.	Diabetes Obes. Metab. 2007; 9: 194-205.
[資料5.4: 14]	国際共同治験に関する基本的考え方（平成19年9月28日付、薬食審査発第0928010号）。	厚生労働省医薬食品局審査管理課長。	医薬品医療機器総合機構 [homepage on the Internet]. 2007 Sep 28 [cited 2014 Oct 8]. Available from: http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2007/file/0928010.pdf .
[資料5.4: 15]	国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）（平成24年9月5日付、事務連絡）。	厚生労働省医薬食品局審査管理課。	医薬品医療機器総合機構 [homepage on the Internet]. 2012 Sep 5 [cited 2014 Oct 8]. Available from: http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/guideline/new_drug/GCT_jirei.pdf .
[資料5.4: 16]	平成24年 国民健康・栄養調査結果の概要。	厚生労働省。	厚生労働省 [homepage on the Internet]. 2013 Dec 19 [cited 2014 Sep 1]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/000032074.html .
[資料5.4: 17]	平成23年（2011）患者調査の概況。	厚生労働省。	厚生労働省 [homepage on the Internet]. 2012 Nov 27 [cited 2014 Oct 8]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/11/index.html .
[資料5.4: 18]	Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes.	Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, Bruhn D, Best JH.	Diabetes Obes Metab. 2011; 13: 144-9.
[資料5.4: 22]	糖尿病治療ガイド 2014-2015.	日本糖尿病学会。	文光堂 2014. p8-10, p13-14, p18-21, p24-25, p27-29.
[資料5.4: 23]	「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（薬食審査発0709第1号、平成22年7月9日）。	厚生労働省医薬食品局審査管理課長。	医薬品医療機器総合機構 [homepage on the Internet]. 2010 Jul 9 [cited 2014 Oct 8]. Available from: http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/guideline/new_drug/keikou-ketto-ukoukayaku-rinjyu-hyouka-guideline.pdf .

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 24]	The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.	The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.	N Engl J Med. 1993; 329: 977-86.
[資料5.4: 25]	Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study.	Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al.	BMJ. 2000; 321: 405-12.
[資料5.4: 32]	DIABETES ATLAS. Sixth edition. 2013 Executive Summary.	International Diabetes Federation.	International Diabetes Federation [homepage on Internet]. 2013 [cited 2014 Sep 1]. Available from: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Exec_Sum_1.pdf .
[資料5.4: 34]	Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study.	Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, et al.	Int J Clin Pract. 2010; 64: 562-76.
[資料5.4: 35]	Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes.	Williams-Herman D, Johnson J, Teng R, Golm G, Kaufman KD, Goldstein BJ, et al.	Diabetes Obes Metab. 2010; 12: 442-51.
[資料5.4: 36]	Efficacy and safety of alogliptin added to metformin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study.	Seino Y, Miyata Y, Hiroi S, Hirayama M, Kaku K.	Diabetes Obes Metab. 2012; 14: 927-36.
[資料5.4: 37]	Efficacy and safety of alogliptin added to sulfonylurea in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study.	Seino Y, Hiroi S, Hirayama M, Kaku K.	J Diabetes Investig. 2012; 3: 517-25.
[資料5.4: 38]	Long-term safety of linagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes.	Araki E, Kawamori R, Inagaki N, Watada H, Hayashi N, Horie Y, et al.	Diabetes Obes Metab. 2013; 15: 364-71.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 39]	サキサグリプチン水和物審査報告書（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。	医薬品医療機器総合機構 [homepage on the Internet]. 2013 Feb 26 [cited 2014 Oct 10]. Available from: http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201300036/180078000_22500A_MX00877_A100_2.pdf .
[資料5.4: 40]	Seasonal fluctuations of glycosylated hemoglobin levels in Japanese diabetic patients: effect of diet and physical activity.	Iwao T, Sakai K, Ando E.	Diabetol Int. 2013; 4: 173-8.
[資料5.4: 41]	Seasonal fluctuations of glycosylated hemoglobin levels in Japanese diabetic patients.	Sakura H, Tanaka Y, Iwamoto Y.	Diabetes Res Clin Pract. 2010; 88: 65-70.
[資料5.4: 42]	Seasonal variation in visceral fat and blood HbA1c in people with type 2 diabetes.	Iwata K, Iwasa M, Nakatani T, Yano Y, Mifuji-Moroka R, Hara N, et al.	Diabetes Res Clin Pract. 2012; 96: e53-4.
[資料5.4: 43]	Seasonal changes in body composition and blood HbA1c levels without weight change in male patients with type 2 diabetes treated with insulin.	Sohmiya M, Kanazawa I, Kato Y.	Diabetes Care. 2004; 27: 1238-9.
[資料5.4: 44]	Seasonal variation of glycemic control in type 2 diabetic patients.	Ishii H, Suzuki H, Baba T, Nakamura K, Watanabe T.	Diabetes Care. 2001; 24: 1503.
[資料5.4: 45]	米国又は欧州添付文書（リナグリプチン、アログリプチン、サキサグリプチン、ビルダグリプチン、シタグリプチン） 2014年10月時点	各製造販売元。	—
[資料5.4: 46]	GLP-1-based strategies: a physiological analysis of differential mode of action.	Burcelin R, Gourdy P, Dalle S.	Physiology (Bethesda). 2014; 29: 108-21.
[資料5.4: 47]	Effects of glucagon-like peptide-1 and sympathetic stimulation on gastric accommodation in humans.	Andrews CN, Bharucha AE, Camilleri M, Low PA, Seide BM, Burton DD, et al.	Neurogastroenterol Motil. 2007; 19: 716-23.
[資料5.4: 48]	Postprandial glucagon-like peptide-1 (GLP-1) response is positively associated with changes in neuronal activity of brain areas implicated in satiety and food intake regulation in humans.	Pannaciuoli N, Le DS, Salbe AD, Chen K, Reiman EM, Tataranni PA, et al.	Neuroimage. 2007; 35: 511-7.
[資料5.4: 49]	Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetes: pooled analysis of 25 clinical studies.	Engel SS, Round E, Golm GT, Kaufman KD, Goldstein BJ.	Diabetes Ther. 2013; 4: 119-45.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 50]	Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors.	Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC.	Diabetes. 2013; 62: 2595-604.
[資料5.4: 51]	Has pancreatic damage from glucagon suppressing diabetes drugs been underplayed?	Cohen D.	BMJ. 2013; 346: f3680.
[資料5.4: 52]	Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment.	Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, et al.	N Engl J Med. 2014; 370: 794-7.
[資料5.4: 53]	Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus.	Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al.	N Engl J Med. 2013; 369: 1317-26.
[資料5.4: 54]	Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes.	White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al.	N Engl J Med. 2013; 369: 1327-35.
[資料5.4: 55]	Transport of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by human organic anion transporter 3, organic anion transporting polypeptide 4C1, and multidrug resistance P-glycoprotein.	Chu XY, Bleasby K, Yabut J, Cai X, Chan GH, Hafey MJ, et al.	J Pharmacol Exp Ther. 2007; 321: 673-83.
[資料5.4: 56]	Scientific discussion vildagliptin. 2007. Last updated July 2014.	EMA.	—
[資料5.4: 57]	Disposition of vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, in rats and dogs.	He H, Tran P, Yin H, Smith H, Flood D, Kramp R, et al.	Drug Metab Dispos. 2009; 37: 545-54.
[資料5.4: 58]	Saxagliptin FDA Approval Package: Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s) (Application Number 22-350), 2009.	Center for Drug Evaluation and Research.	—
[資料5.4: 59]	Saxagliptin FDA Approval Package: Pharmacology Review(s) (Application Number 22-350), 2009.	Center for Drug Evaluation and Research.	—
[資料5.4: 60]	Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV.	Lambeir AM, Durinx C, Scharpé S, De Meester I.	Crit Rev Clin Lab Sci. 2003; 40: 209-94.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 73]	The binding site of human adenosine deaminase for CD26/Dipeptidyl peptidase IV: the Arg142Gln mutation impairs binding to cd26 but does not cause immune deficiency.	Richard E, Arredondo-Vega FX, Santisteban I, Kelly SJ, Patel DD, Hershfield MS.	J Exp Med. 2000; 192: 1223-36.
[資料5.4: 74]	Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials.	Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E.	Curr Med Res Opin. 2011; 27 Suppl 3: 57-64.
[資料5.4: 77]	Diabetes and cancer.	Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R.	Endocr Relat Cancer. 2009; 16: 1103-23.
[資料5.4: 78]	Diabetes and cancer: a consensus report.	Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al.	Diabetes Care. 2010; 33: 1674-85.
[資料5.4: 79]	Report of the JDS/JCA joint committee on diabetes and cancer.	Kasuga M, Ueki K, Tajima N, Noda M, Ohashi K, Noto H, et al.	Diabetol Int. 2013; 4: 81-96.
[資料5.4: 84]	Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).	UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.	Lancet. 1998; 352: 837-53.
[資料5.4: 85]	平成20年（2008）患者調査の概況.	厚生労働省.	厚生労働省 [homepage on the Internet]. 2009 Dec 3 [cited 2014 Oct 8]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/08/index.html .
[資料5.4: 86]	平成24年度 国民医療費の概況.	厚生労働省.	厚生労働省 [homepage on the Internet]. 2014 Oct 8 [cited 2014 Oct 8]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/12/index.html .
[資料5.4: 87]	Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. ADVANCE Collaborative Group.	Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al.	N Engl J Med. 2008; 358: 2560-72.
[資料5.4: 88]	Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study.	Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al.	Diabetes Res Clin Pract. 1995; 28: 103-17.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 89]	Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group.	Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al.	N Engl J Med. 2008; 358: 2545-59.
[資料5.4: 90]	Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in veterans affairs diabetes trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. Veterans Affairs Diabetes Trial.	Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC, Anderson RJ, Criqui M, Detrano R, et al.	Diabetes. 2009; 58: 2642-8.
[資料5.4: 91]	Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).	Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al.	Diabetes Care. 2012; 35: 1364-79.
[資料5.4: 92]	科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013.	日本糖尿病学会.	南江堂 2013. xiv, p21-24.
[資料5.4: 93]	Recommendations for improving adherence to type 2 diabetes mellitus therapy--focus on optimizing oral and non-insulin therapies.	Nau DP.	Am J Manag Care. 2012; 18 Suppl: S49-54.
[資料5.4: 94]	Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among Texas Medicaid recipients.	Cheong C, Barner JC, Lawson KA, Johnsrud MT.	Clin Ther. 2008; 30: 1893-907.
[資料5.4: 95]	Oral antidiabetes medication adherence and health care utilization among Medicaid-enrolled type 2 diabetic patients beginning monotherapy.	Shenolikar RA, Balkrishnan R.	Diabetes Care. 2008; 31: e5.
[資料5.4: 96]	The relation between intermittent dosing and adherence: preliminary insights.	Kruk ME, Schwalbe N.	Clin Ther. 2006; 28: 1989-95.
[資料5.4: 97]	The biology of incretin hormones.	Drucker DJ.	Cell Metab. 2006; 3: 153-65.
[資料5.4: 98]	Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits.	Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, Bergenstal RM, Sherwin RS, Buse JB.	Diabetes Care. 2010; 33: 428-33.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 99]	Molecular mechanisms underlying nutrient-stimulated incretin secretion.	Parker HE, Reimann F, Gribble FM.	Expert Rev Mol Med. 2010; 12: 1-17.
[資料5.4: 100]	The glucagonostatic and insulinotropic effects of glucagon-like peptide 1 contribute equally to its glucose-lowering action.	Hare KJ, Vilsbøll T, Asmar M, Deacon CF, Knop FK, Holst JJ.	Diabetes. 2010; 59: 1765-70.
[資料5.4: 101]	Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers.	Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, Holst JJ, Nauck MS, Ritzel R, et al.	J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 1239-46.
[資料5.4: 102]	ビグアナイドの適正使用に関する Recommendation.	日本糖尿病学会.	日本糖尿病学会 [homepage on Internet]. Amendment 2014 Mar 28 [cited 2014 Oct 21]. Available from: http://www.jds.or.jp/common/fckedit or/editor/filemanager/connectors/php /transfer.php?file=/uid000025_72656 36F6D6D656E646174696F6E5F626 96775616E6964652E706466 .