

## 審査報告書

平成 27 年 11 月 10 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	スイニー錠 100 mg
[一 般 名]	アナグリプチン
[申 請 者 名]	株式会社三和化学研究所
[申 請 年 月 日]	平成 27 年 2 月 4 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 錠中にアナグリプチンを 100 mg 含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第一部

## 審査結果

平成 27 年 11 月 10 日

[販 売 名]            スイニー錠 100 mg  
[一 般 名]            アナグリプチン  
[申 請 者 名]        株式会社三和化学研究所  
[申請年月日]        平成 27 年 2 月 4 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の 2 型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]            2 型糖尿病

[用法・用量]            通常、成人にはアナグリプチンとして 1 回 100 mg を 1 日 2 回朝夕に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 1 回量を 200 mg まで増量することができる。

(変更なし)

[承認条件]            医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

平成 27 年 10 月 2 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	スイニー錠 100 mg
[一 般 名]	アナグリプチン
[申 請 者 名]	株式会社三和化学研究所
[申請年月日]	平成 27 年 2 月 4 日
[剤形・含量]	1 錠中にアナグリプチンを 100 mg 含有する錠剤
[申請時効能・効果]	2 型糖尿病 <u>ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る</u> ① <u>食事療法、運動療法のみ</u> ② <u>食事療法、運動療法に加えて <math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤を使用</u> ③ <u>食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用</u> ④ <u>食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用</u> ⑤ <u>食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用</u>  (下線部削除 <sup>1</sup> )
[申請時用法・用量]	通常、成人にはアナグリプチンとして 1 回 100 mg を 1 日 2 回朝夕に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 1 回量を 200 mg まで増量することができる。  (変更なし)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。「非臨床に関する資料」については、既承認の効能・効果に係る承認申請時に提出された資料により評価可能であるとして、新たな資料は提出されていない。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

スイニー錠 100 mg は、ジペプチジルペプチダーゼ-4 (Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)) 阻害薬であるアナグリプチン（以下、「本薬」）を有効成分とする錠剤（以下、「本剤」）である。本剤は 2012 年 9 月に、「2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る：① 食事療法、運動療法のみ、② 食事療法、運動療法に加えて  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を使用、③ 食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用、④ 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用、⑤ 食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用」の効能・効果で承認された。

今般申請者は、国内併用療法長期投与試験の成績に基づき、効能・効果を「2 型糖尿病」へ変更することを目的として、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

<sup>1</sup> 『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成 22 年 7 月 9 日付 薬食審査発 0709 第 1 号）に基づき、現時点の医療現場で本剤との併用が想定される他の経口血糖降下薬（速効型インスリン分泌促進剤）との併用療法に係る長期投与試験が実施され、当該試験成績と既承認効能に係る臨床試験成績を以って効能・効果を「2 型糖尿病」に変更することが可能と申請者は判断し、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外において、本剤は2015年8月現在韓国において承認されており、XXXXXXXXXXにおいて開発中である。

## 2. 臨床に関する資料

### (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

新たな資料は提出されていない。

### (ii) 臨床薬理試験成績の概要

新たな資料は提出されていない。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

評価資料として、第III相速効型インスリン分泌促進剤（以下、「グリノド」）併用試験（DP1007試験）、第III相インスリン製剤併用試験（DP1008試験）、既承認時に評価済みの国内臨床試験（DP1001、DP1003、SK-0403-01、DP1002及びSK-0403-02試験）の成績が提出された。なお、HbA1cはDP1007及びDP1008試験はNGSP値、既承認時に評価済みの国内臨床試験はJDS値で表記されている。

#### (1) 第III相グリノド併用試験（5.3.5.2-1：DP1007試験<XXXX年XX月～XXXX年XX月>）

食事療法、運動療法に加え、グリノドで血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者<sup>2</sup>（目標症例数：60例）を対象に、本剤とグリノドを併用したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

本試験は、観察期（2～6週間）及び治療期（52週間）から構成された。

用法・用量は、治療期に本剤100mgを1日2回（200mg/日）朝夕食前に経口投与とされた。また、治療期28週以降では、治療期24～36週の4週毎のHbA1cの結果に基づき、HbA1cが6.9%以上となった場合は、1回200mg1日2回（400mg/日）への増量が可能とされた。なお、併用薬であるグリノドの用法・用量は、観察期開始8週間前から本試験期間を通じて変更しないこととされた。

総投与例数63例全例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下「FAS」）とされ、FASが有効性解析対象集団とされた。治験中止例は2例（被験者からの治験中止の申し出）であった。治療期28週以降に増量された被験者は46例であった。

有効性について、主要評価項目とされたFASにおける投与開始時（治療期0週）から最終評価時（治療期52週又は中止時）までのHbA1c変化量は表1のとおりであり、副次評価項目とされた投与開始時から治療期52週までのHbA1c変化量の推移は、図1のとおりであった。

表1 投与開始時から最終評価時までのHbA1c変化量（DP1007試験（グリノド併用）、FAS）

投与開始時	最終評価時	最終評価時までの変化量	最終評価時までの変化量の95%信頼区間
8.14±0.93 (n=63)	7.27±0.75 (n=63)	-0.87±0.71 (n=63)	[-1.05, -0.69]

単位：%、平均値±標準偏差、LOCF（Last Observation Carried Forward）による欠測値の補完

<sup>2</sup> 主な選択基準：食事療法又は食事・運動療法を行い、観察期（治験薬投与開始2～6週間前）のHbA1cが6.9%以上10.5%未満で、観察期開始8週間前から観察期開始時までグリノドの種類及び用法・用量を変更していない20歳以上の2型糖尿病患者。

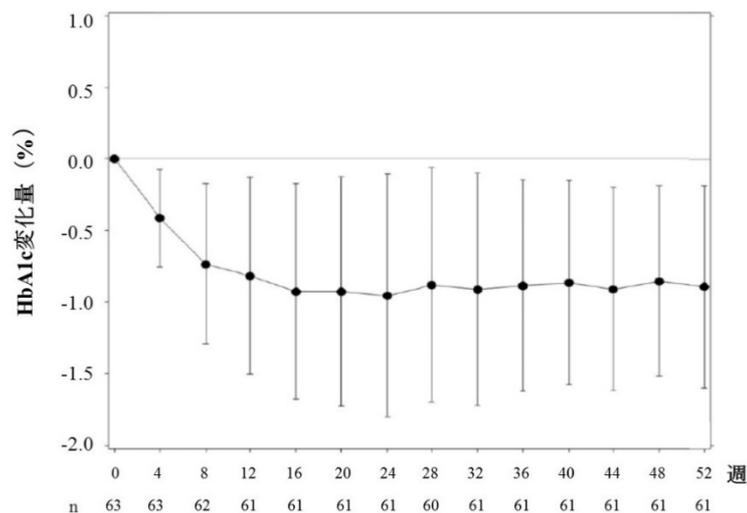


図1 本剤投与開始時から最終評価時までのHbA1c変化量の推移 (DP1007試験 (グリニド併用)、FAS) (平均値±標準偏差)

他の副次評価項目の解析結果は表2のとおりであった。最終評価時のHbA1cが7.0%未満となった被験者の割合は42.9% (27/63例)であった。

表2 他の副次評価項目の解析結果 (DP1007試験 (グリニド併用)、FAS)

評価項目	投与開始時	最終評価時	最終評価時までの変化量	最終評価時までの変化量の95%信頼区間
空腹時血糖値 (mg/dL) <sup>a)</sup>	168.2±37.1 (n=63)	150.3±40.2 (n=63)	-17.9±28.9 (n=63)	[-25.2, -10.7]
食後2時間血糖値 (mg/dL)	222.5±61.5 (n=63)	197.3±47.4 (n=62)	-23.7±41.2 (n=62)	[-34.1, -13.2]
食後血糖値 AUC (mg·h/dL)	419.2±95.5 (n=63)	359.9±70.6 (n=62)	-55.9±66.8 (n=62)	[-72.9, -38.9]

平均値±標準偏差

a) LOCFによる欠測値の補完

安全性について、有害事象の発現割合は69.8% (44/63例)、治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下、「副作用」) の発現割合は27.0% (17/63例)であった。3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表3のとおりであった。

表3 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (DP1007試験 (グリニド併用)、安全性解析対象集団)

有害事象名	有害事象 (n=63)	副作用 (n=63)
糖尿病網膜症	3.2 (2)	0.0 (0)
便秘	3.2 (2)	1.6 (1)
下痢	3.2 (2)	3.2 (2)
胃食道逆流性疾患	4.8 (3)	0.0 (0)
大腸ポリープ	3.2 (2)	1.6 (1)
気管支炎	6.3 (4)	0.0 (0)
帯状疱疹	3.2 (2)	1.6 (1)
鼻咽頭炎	15.9 (10)	0.0 (0)
咽頭炎	4.8 (3)	0.0 (0)
口腔ヘルペス	3.2 (2)	0.0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4.8 (3)	0.0 (0)
血中クレアチニン増加	3.2 (2)	1.6 (1)
低血糖症	9.5 (6)	9.5 (6)
背部痛	4.8 (3)	0.0 (0)
手根管症候群	3.2 (2)	1.6 (1)
糖尿病性ニューロパシー	3.2 (2)	0.0 (0)
浮動性めまい	3.2 (2)	1.6 (1)
頭痛	4.8 (3)	0.0 (0)
上気道の炎症	7.9 (5)	0.0 (0)
過角化	3.2 (2)	1.6 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.16.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は4例に4件（胆管結石、腎盂腎炎、大腸ポリープ、足関節部骨折、各1例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。低血糖症は6例に6件認められ、いずれも副作用と判断されたが、軽度であった。臨床検査値、バイタルサイン、体重及び12誘導心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

## (2) 第III相インスリン製剤併用試験 (5.3.5.1-1 : DP1008 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

食事療法、運動療法に加えて、インスリン製剤で血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者<sup>3</sup>（目標症例数120例、各群60例）を対象に、本剤とインスリン製剤を併用したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（治療期第1期）及び非盲検試験（治療期第2期）が実施された。

本試験は、観察期（2~6週間）、治療期第1期（12週間）及び治療期第2期（40週間）から構成された。

用法・用量は、治療期第1期においてプラセボ又は本剤100mgを1日2回（200mg/日）朝夕食前に12週間経口投与とされた。治療期第2期において本剤100mgを1日2回（200mg/日）、朝夕食前に40週間経口投与とされた（以下、本剤が52週間継続投与された被験者を「本剤継続群」、二重盲検期にプラセボが投与された後非盲検期に本剤が投与された被験者を「プラセボ/本剤群」と表記した）。治療期28週以降では、治療期24~36週の4週毎のHbA1cの結果に基づき、HbA1cが7.0%以上となった場合は、1回200mg1日2回（400mg/日）への増量が可能とされた。なお、併用薬であるインスリン製剤の用法・用量は、観察期から治療期第1期まで減量基準<sup>4</sup>（救済処置）を満たさない限り変更しないこととされたが、治療期第2期では治験責任（分担）医師の判断による減量又は増量が可能とされた。

治療期第1期において、総投与例数123例（プラセボ群61例、本剤群62例）全例が安全性解析対象集団とされ、プラセボ群1例（検査データ未観測症例）、本剤群1例（検査データ未観測症例）を除く121例がFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。119例（プラセボ群58例、本剤群61例）が治療期第1期を完了し、112例（プラセボ/本剤群56例、本剤継続群56例）が治療期第2期を完了した。治療期第1期の治験中止例は4例であり、その内訳は、プラセボ群3例（有害事象の発現3例）、本剤群1例（有害事象の発現）であった。治療期第2期の治験中止例は7例であり、その内訳はプラセボ/本剤群2例（有害事象の発現1例、有害事象の発現及び中止基準に該当1例）、本剤継続群5例（有害事象の発現4例、有害事象の発現及び被験者からの治験中止の申し出1例）であった。治療期28週以降に本剤が増量された被験者は82例（プラセボ/本剤群37例、本剤継続群45例）であった。

<sup>3</sup> 主な選択基準：観察期開始8週間前よりインスリン製剤（40単位/日以下、2種類以下）を一定の用法・用量で使用しており、観察期（治験薬投与開始2~6週間前）のHbA1cが7.0%以上11.0%未満、空腹時血清C-ペプチドが0.6ng/mL以上である20歳以上の2型糖尿病患者。なお、併用可能な経口血糖降下薬は、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤又はビッグアニド系薬剤のいずれか1剤のみとされ、観察期及び治療期を通じて薬剤の種類及び用法・用量の変更はしないこととされた。

<sup>4</sup> 減量基準：以下の(1)、(2)のいずれかに該当する場合は、観察期から治療期第1期におけるインスリン製剤の用量を1~4単位/日の範囲で低血糖発現のリスクがないと判断できるまでの期間、減量可能とされた。なお、減量後に血糖コントロールが悪化した場合、初期用量を超えない範囲で増量可能とされた。

(1) 低血糖症状がみられ、血糖自己測定値が70mg/dL未満、又は治験責任（分担）医師が低血糖と判断した場合

(2) 2回以上連続して血糖自己測定値が80mg/dL未満で、治験責任（分担）医師が低血糖発症のリスクが高いと判断した場合

有効性について、主要評価項目とされた FAS における投与開始時（治療期 0 週）から治療期第 1 期の最終評価時（治療期 12 週又は中止時）までの HbA1c 変化量は表 4 のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表 4 投与開始時から治療期第 1 期の最終評価時までの HbA1c 変化量 (DP1008 試験 (インスリン製剤併用)、FAS)

投与群	投与開始時	最終評価時	最終評価時までの変化量	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>
プラセボ群 (n=60)	8.21±1.00	8.32±1.29	0.11±0.70	-0.82 [-1.06, -0.58]
本剤群 (n=61)	8.33±0.90	7.62±0.90	-0.71±0.63	

単位：%、平均値±標準偏差、LOCF による欠測値の補完

a) 投与群と経口血糖降下薬の有無及び種類を説明変数とした分散分析により算出した調整済み平均値とその 95%信頼区間

副次評価項目とされた本剤投与開始時（本剤継続群では治療期 0 週、プラセボ/本剤群では治療期 12 週）から治療期 52 週までの HbA1c 変化量の推移は図 2 のとおりであった。本剤投与開始時から最終評価時（治療期 52 週又は中止時）までの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）とその 95%信頼区間は、プラセボ/本剤群-0.80±0.85 [-1.02, -0.58] %、本剤継続群-0.72±0.64 [-0.89, -0.56] %であり、いずれの投与群においても本剤投与開始時からの低下が認められた。

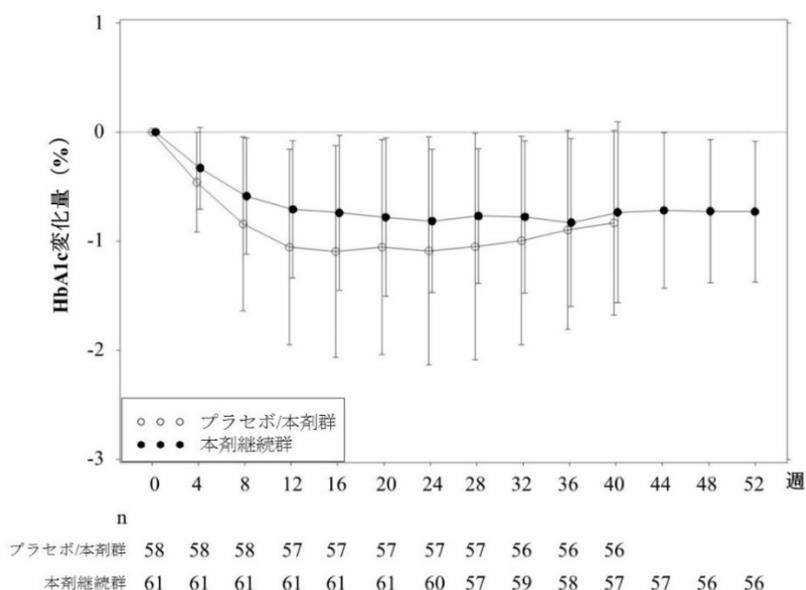


図 2 本剤投与開始時から治療期 52 週までの HbA1c 変化量の推移 (DP1008 試験 (インスリン製剤併用)、FAS) (平均値±標準偏差)

他の副次評価項目の解析結果は、表 5 のとおりであった。

表 5 他の副次評価項目の解析結果 (DP1008 試験 (インスリン製剤併用)、FAS) (全治療期：52 週間)

評価項目	投与群	本剤投与開始時 <sup>a)</sup>	最終評価時までの変化量	最終評価時までの変化量の 95%信頼区間
空腹時血糖値 <sup>a)</sup> (mg/dL)	プラセボ/本剤群	165.9±42.5 (n=58)	-15.6±40.1 (n=58)	[-26.1, -5.0]
	本剤継続群	159.5±45.8 (n=61)	-8.5±36.2 (n=61)	[-17.7, 0.8]
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	プラセボ/本剤群	240.7±64.0 (n=58)	-40.8±56.7 (n=56)	[-56.0, -25.6]
	本剤継続群	239.4±62.6 (n=61)	-22.9±59.5 (n=61)	[-38.2, -7.7]
食後血糖値 AUC (mg·h/dL)	プラセボ/本剤群	432.3±100.7 (n=57)	-64.3±88.9 (n=56)	[-88.1, -40.5]
	本剤継続群	431.8±103.1 (n=61)	-38.0±96.5 (n=61)	[-62.7, -13.3]
HbA1c 7.0%未満達成割合 <sup>b)</sup> (%)	治療期第 1 期 (治療期 12 週まで)	プラセボ群		本剤群
		8.3 (5/60 例)		21.3 (13/61 例)
	全治療期 (治療期 52 週まで)	プラセボ/本剤群		本剤継続群
		27.6 (16/58 例)		29.5 (18/61 例)

平均値±標準偏差

a) LOCF による欠測値の補完

b) 達成割合 (%) (最終評価時の HbA1c が 7.0%未満となった被験者数/評価例数)

c) 治療期 0 週 (本剤継続群) 又は治療期 12 週 (プラセボ/本剤群)

安全性について、治療期第1期における有害事象の発現割合はプラセボ群 49.2% (30/61 例)、本剤群 54.8% (34/62 例)、副作用の発現割合はプラセボ群 29.5% (18/61 例)、本剤群 32.3% (20/62 例) であった。治療期第1期にいずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表6のとおりであった。

表6 治療期第1期にいずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (DP1008 試験 (インスリン製剤併用)、安全性解析対象集団)

有害事象名	有害事象		副作用	
	プラセボ群 (n=61)	本剤群 (n=62)	プラセボ群 (n=61)	本剤群 (n=62)
腹部膨満	0.0 (0)	4.8 (3)	0.0 (0)	4.8 (3)
便秘	1.6 (1)	3.2 (2)	1.6 (1)	3.2 (2)
インフルエンザ	0.0 (0)	3.2 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	6.6 (4)	4.8 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3.3 (2)	0.0 (0)	3.3 (2)	0.0 (0)
白血球数増加	3.3 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
低血糖症	24.6 (15)	25.8 (16)	24.6 (15)	24.2 (15)
上気道の炎症	4.9 (3)	3.2 (2)	1.6 (1)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 16.0

全治療期 (プラセボ/本剤群の場合は本剤が投与された治療期 12 週から 52 週まで、本剤継続群は本剤が投与された治療期 0 週から 52 週まで) における有害事象の発現割合は、プラセボ/本剤群 79.3% (46/58 例)、本剤継続群 85.5% (53/62 例)、副作用の発現割合はプラセボ/本剤群 53.4% (31/58 例)、本剤継続群 58.1% (36/62 例) であった。全治療期に 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表7のとおりであった。

表7 全治療期に 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (DP1008 試験 (インスリン製剤併用)、安全性解析対象集団<sup>a)</sup>)

有害事象名	有害事象 (n=120)	副作用 (n=120)
すべての有害事象	82.5 (99)	55.8 (67)
便秘	6.7 (8)	5.0 (6)
膀胱炎	3.3 (4)	0.8 (1)
鼻咽頭炎	17.5 (21)	0.0 (0)
血中尿酸増加	3.3 (4)	0.8 (1)
低血糖症	44.2 (53)	44.2 (53)
関節痛	3.3 (4)	0.0 (0)
上気道の炎症	6.7 (8)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 16.0

a) 全治療期 (プラセボ/本剤群の場合は本剤が投与された治療期 12 週から 52 週まで、本剤継続群は本剤が投与された治療期 0 週から 52 週まで) のデータ、いずれの投与群においても 200 mg への増量例を含む

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は治療期第1期ではプラセボ群の3例に4件 (狭心症、橈骨骨折/骨盤骨折、胃癌、各1例)、本剤群の2例に2件 (急性心筋梗塞、冠動脈狭窄、各1例) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。全治療期ではプラセボ/本剤群の5例に5件 (低血糖症、機械的イレウス、大腸ポリープ、四肢損傷、胃癌、各1例)、本剤継続群の4例に5件 (急性心筋梗塞、冠動脈狭窄/肺の悪性新生物、足骨折、硬膜下血腫、各1例) 認められ、このうちプラセボ/本剤群の低血糖症は副作用と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は治療期第1期ではプラセボ群の3例に8件 (橈骨骨折/骨盤骨折、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加/ $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加/血中アルカリホスファターゼ増加/血中乳酸脱水素酵素増加、胃癌、各1例)、本剤群の2例に3件 (急性心筋梗塞、腹部膨満/倦怠感、各1例) 認められ、このうちプラセボ群の1例に発現した5件

(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加/ $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加/血中アルカリホスファターゼ増加/血中乳酸脱水素酵素増加) 及び本剤群の1例に発現した2件(腹部膨満/倦怠感)は副作用と判断された。全治療期ではプラセボ/本剤群の2例に2件(アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、胃癌、各1例)、本剤継続群の6例に7件(急性心筋梗塞、足骨折、肺の悪性新生物、血小板減少、腹部膨満/倦怠感、腹部不快感、各1例)認められ、本剤継続群の2例に発現した3件(腹部膨満/倦怠感、腹部不快感)は副作用と判断された。低血糖症の発現割合は治療期第1期ではプラセボ群24.6%(15/61例)、本剤群25.8%(16/62例)であり、本剤群の1例を除いて副作用と判断されたが、程度はすべて軽度であった。全治療期の低血糖症の発現割合はプラセボ/本剤群44.8%(26/58例)、本剤継続群43.5%(27/62例)であり、いずれの事象も副作用と判断されたが、程度はプラセボ/本剤群で認められた1例の高度を除き軽度であった。なお、高度の低血糖症が発現した1例は、Basal インスリンと Bolus インスリンを併用している症例であり、事象発現後グルコース摂取により回復し、その後低血糖症の発現はなく全治療期を完了した。臨床検査値、バイタルサイン、体重及び12誘導心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

### (3) 第II相試験(単独療法) (5.3.5.1-2: DP1001 試験<■■■■年■■月~■■■■年■■月>)

日本人2型糖尿病患者<sup>5</sup>(目標症例数300例、各群60例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、観察期(2~6週間)及び治療期(12週間)から構成された。

用法・用量は、治療期にプラセボ、本剤25、50、100又は200mgを1日2回朝夕食直前に12週間経口投与とされた。

総投与例数358例(プラセボ群69例、本剤25mg群74例、本剤50mg群72例、本剤100mg群72例、本剤200mg群71例)全例が安全性解析対象集団及びFASとされた。また、投与期間不足(70日未満)、治験不遵守、対象疾患不適格等15例を除く343例(プラセボ群66例、本剤25mg群69例、本剤50mg群71例、本剤100mg群69例、本剤200mg群68例)がPPS(Per Protocol Set)とされ、PPSが主要な有効性解析対象集団とされた。本試験では342例が治験を完了し、治験中止例は16例であり、その内訳はプラセボ群4例(有害事象の発現及び血糖コントロールの悪化2例、血糖コントロールの悪化、その他、各1例)、本剤25mg群5例(有害事象の発現3例、有害事象の発現及び血糖コントロールの悪化、被験者からの治験中止の申し出、各1例)、本剤50mg群3例(血糖コントロールの悪化、血糖コントロールの悪化及びその他、被験者からの治験中止の申し出、各1例)、本剤100mg群2例(有害事象の発現2例)、本剤200mg群2例(有害事象の発現、被験者からの治験中止の申し出、各1例)であった。

有効性について、PPSにおける投与開始時(治療期0週)から最終評価時(治療期12週又は中止時)までのHbA1c変化量は表8のとおりであり、本剤200mg群から順にプラセボ群と閉手順により対比を用いた分散分析モデルで比較した結果、本剤群ではいずれもプラセボ群と比較して有意な低下が認められた。なお、FASにおける結果についても、PPSと同様に本剤群ではいずれもプラセボ群と比較して有意な低下が認められた。

<sup>5</sup> 主な選択基準: 食事療法又は食事・運動療法を行い、観察期(治験薬投与開始2~6週間前)において、HbA1cが6.5%以上10.0%未満である20歳以上75歳未満の2型糖尿病患者。経口血糖降下薬による治療を受けている場合は、中止後8週以降に観察期が開始された。

表 8 投与開始時から最終評価時までの HbA1c 変化量 (DP1001 試験、PPS)

	プラセボ群 (n=66)	本剤 25 mg 群 (n=69)	本剤 50 mg 群 (n=71)	本剤 100 mg 群 (n=69)	本剤 200 mg 群 (n=68)
投与開始時	7.56±0.92	7.57±0.93	7.70±0.97	7.47±0.74	7.44±0.85
最終評価時	7.71±1.21	7.04±1.00	7.10±1.19	6.73±0.71	6.64±0.58
最終評価時までの変化量	0.15±0.67	-0.53±0.56	-0.60±0.78	-0.74±0.49	-0.80±0.45
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]	—	-0.67 [-0.88, -0.47]	-0.75 [-0.95, -0.55]	-0.89 [-1.09, -0.68]	-0.95 [-1.16, -0.74]
検定結果 <sup>a)</sup>	—	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001

単位：%、平均値±標準偏差、LOCF による欠測値の補完、—：該当せず

a) 閉手順により本剤 200 mg 群から順に（本剤 200 mg→本剤 100 mg→本剤 50 mg→本剤 25 mg）プラセボ群と比較した対比較定における p 値

主な副次評価項目の解析結果は、表 9 のとおりであった。

表 9 主な副次評価項目の解析結果<sup>a)</sup> (DP1001 試験、PPS)

評価項目	投与群	投与開始時	最終評価時までの変化量	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]
空腹時血糖値 <sup>a)</sup> (mg/dL)	プラセボ群	166.6±40.3 (n=66)	-2.2±30.9 (n=66)	—
	本剤 25 mg 群	167.1±35.1 (n=69)	-16.8±22.3 (n=69)	-14.5 [-25.9, -3.2]
	本剤 50 mg 群	169.7±38.8 (n=71)	-20.5±26.3 (n=71)	-18.3 [-29.6, -7.0]
	本剤 100 mg 群	162.5±30.8 (n=69)	-19.5±27.8 (n=69)	-17.3 [-28.7, -5.9]
	本剤 200 mg 群	162.3±35.4 (n=68)	-23.5±27.1 (n=68)	-21.3 [-32.8, -9.9]
食後 2 時間血糖値 <sup>b)</sup> (mg/dL)	プラセボ群	264.6±65.8 (n=66)	-11.7±45.2 (n=63)	—
	本剤 25 mg 群	261.9±73.7 (n=69)	-42.7±45.0 (n=67)	-31.0 [-51.2, -10.8]
	本剤 50 mg 群	262.7±66.2 (n=71)	-44.0±45.1 (n=68)	-32.3 [-52.5, -12.2]
	本剤 100 mg 群	251.5±59.6 (n=69)	-41.3±50.7 (n=69)	-29.6 [-49.7, -9.6]
	本剤 200 mg 群	260.0±72.1 (n=68)	-52.6±48.8 (n=68)	-40.9 [-61.1, -20.8]
食後血糖値 AUC <sup>b)</sup> (mg·h/dL)	プラセボ群	499.5±93.1 (n=66)	-18.3±70.5 (n=63)	—
	本剤 25 mg 群	495.6±101.3 (n=69)	-68.4±61.3 (n=67)	-50.1 [-80.3, -19.9]
	本剤 50 mg 群	495.1±93.4 (n=71)	-74.4±67.8 (n=68)	-56.1 [-86.2, -26.0]
	本剤 100 mg 群	478.6±82.0 (n=69)	-68.4±75.3 (n=69)	-50.1 [-80.1, -20.1]
	本剤 200 mg 群	488.8±102.9 (n=69)	-84.0±75.4 (n=68)	-65.7 [-95.8, -35.6]

平均値±標準偏差、—：該当せず

a) LOCF による欠測値の補完

b) 投与開始時（治療期 0 週）から治療期 12 週までの食後 2 時間血糖値変化量及び食後血糖値 AUC 変化量

また、治療期 12 週において HbA1c が 6.5%未満となった被験者の割合は、プラセボ群 6.3% (4/63 例)、本剤 25 mg 群 28.4% (19/67 例)、本剤 50 mg 群 35.3% (24/68 例)、本剤 100 mg 群 40.6% (28/69 例)、本剤 200 mg 群 44.1% (30/68 例) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 49.3% (34/69 例)、本剤 25 mg 群 55.4% (41/74 例)、本剤 50 mg 群 51.4% (37/72 例)、本剤 100 mg 群 56.9% (41/72 例)、本剤 200 mg 群 43.7% (31/71 例)、副作用の発現割合は、プラセボ群 10.1% (7/69 例)、本剤 25 mg 群 6.8% (5/74 例)、本剤 50 mg 群 8.3% (6/72 例)、本剤 100 mg 群 12.5% (9/72 例)、本剤 200 mg 群が 7.0% (5/71 例) であった。いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象は表 10 のとおりであった。いずれかの投与群で 3 例以上に発現した副作用は認められなかった。

表 10 いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象 (DP1001 試験、安全性解析対象集団)

有害事象名	プラセボ群 (n=69)	本剤 25mg 群 (n=74)	本剤 50mg 群 (n=72)	本剤 100mg 群 (n=72)	本剤 200mg 群 (n=71)
便秘	1.4 (1)	1.4 (1)	4.2 (3)	1.4 (1)	2.8 (2)
下痢	4.3 (3)	1.4 (1)	0.0 (0)	4.2 (3)	2.8 (2)
季節性アレルギー	4.3 (3)	1.4 (1)	1.4 (1)	1.4 (1)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	11.6 (8)	14.9 (11)	13.9 (10)	13.9 (10)	15.5 (11)
背部痛	2.9 (2)	4.1 (3)	0.0 (0)	2.8 (2)	1.4 (1)
上気道の炎症	1.4 (1)	4.1 (3)	2.8 (2)	4.2 (3)	1.4 (1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0.0 (0)	5.4 (4)	1.4 (1)	1.4 (1)	1.4 (1)
便潜血陽性	7.2 (5)	6.8 (5)	4.2 (3)	5.6 (4)	9.9 (7)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 10.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤 25 mg 群の 2 例に 2 件（結腸癌、肺炎、各 1 例）、本剤 200 mg 群の 1 例に 1 件（結腸ポリープ）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群の 2 例に 4 件（グリコヘモグロビン増加、頭痛/動悸/悪心、各 1 例）、本剤 25 mg 群の 4 例に 4 件（浮動性めまい、結腸癌、肺炎、グリコヘモグロビン増加、各 1 例）、本剤 100 mg 群の 2 例に 4 件（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加/ $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加/血中アルカリホスファターゼ増加、食欲減退、各 1 例）、本剤 200 mg 群の 1 例に 1 件（上腹部痛）認められた。そのうち本剤 100 mg 群の 2 例に 4 件、本剤 200 mg 群の 1 例に 1 件認められた事象は副作用と判断された。低血糖症はプラセボ群、本剤 50 mg 群、本剤 100 mg 群の各 1 例に各 1 件認められ、すべて副作用と判断されたが、いずれも軽度であった。臨床検査値、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

#### (4) 第 II/III 相試験（単独療法）（5.3.5.1-3 : DP1003 試験< 年 月 ~ 年 月 >）

日本人 2 型糖尿病患者<sup>6</sup>（目標症例数 240 例、各群 60 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボを対照群、ボグリボースを参照群とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、観察期（2~6 週間）及び治療期（12 週間）から構成された。

用法・用量は、治療期に本剤 100、200 mg 若しくは本剤のプラセボを 1 日 2 回朝夕食前に、ボグリボース 0.2 mg 若しくはボグリボースのプラセボを 1 日 3 回毎食直前にダブルダミー法により 12 週間経口投与とされた。

総投与例数 244 例（プラセボ群 58 例、本剤 100 mg 群 63 例、本剤 200 mg 群 58 例、ボグリボース群 65 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。本試験では 232 例が治験を完了した。治験中止例は 12 例で、内訳はプラセボ群 4 例（有害事象の発現及び血糖コントロールの悪化 2 例、被験者からの治験中止の申し出、効果不十分、各 1 例）、本剤 100 mg 群 1 例（血糖コントロールの悪化）、本剤 200 mg 群 1 例（被験者からの治験中止の申し出）、ボグリボース群 6 例（有害事象の発現 5 例、有害事象の発現及び被験者からの治験中止の申し出 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた FAS における投与開始時（治療期 0 週）から最終評価時（治療期 12 週又は中止時）までの HbA1c 変化量は表 11 のとおりであり、本剤 200 mg 群、本剤 100 mg 群とプラセボ群を閉手順により対比を用いた分散分析モデルで比較した結果、いずれもプラセボ群と比較して有意な低下が認められた。なお、参照群であるボグリボース群の投与開始時（治療期 0 週）から最終評価時（治療期 12 週又は中止時）までの HbA1c 変化量（平均値 $\pm$ 標準偏差）は $-0.32\pm 0.37\%$ であった。

<sup>6</sup> 主な選択基準：食事療法又は食事・運動療法を行い、観察期（治験薬投与開始 2~6 週間前）において、HbA1c が 6.5%以上 10.0%未満である 20 歳以上 75 歳未満の 2 型糖尿病患者。経口血糖降下薬による治療を受けている場合は、中止後 8 週以降に観察期が開始された。

表 11 投与開始時から最終評価時までの HbA1c 変化量 (DP1003 試験、FAS)

投与群	投与開始時	最終評価時	最終評価時までの変化量	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]
プラセボ群 (n=58)	7.40±0.99	7.46±1.15	0.06±0.57	—
本剤 100 mg 群 (n=63)	7.31±0.78	6.66±0.71	-0.65±0.49	-0.71 [-0.90, -0.52]
本剤 200 mg 群 (n=58)	7.60±0.87	6.86±0.76	-0.74±0.54	-0.80 [-0.99, -0.60]

単位：％、平均値±標準偏差、LOCF による欠測値の補完、—：該当せず

主な副次評価項目の解析結果は、表 12 のとおりであった。

表 12 主な副次評価項目の解析結果 (DP1003 試験、FAS)

評価項目	投与群	投与開始時	最終評価時までの変化量	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]
空腹時血糖値 <sup>a)</sup> (mg/dL)	プラセボ群	161.4±46.4 (n=58)	-1.6±40.6 (n=58)	—
	本剤 100 mg 群	153.2±29.2 (n=63)	-16.1±18.2 (n=63)	-14.5 [-25.8, -3.3]
	本剤 200 mg 群	161.4±33.9 (n=58)	-21.5±23.0 (n=58)	-19.8 [-31.4, -8.3]
食後 2 時間血糖値 <sup>b)</sup> (mg/dL)	プラセボ群	225.1±64.8 (n=58)	-5.8±37.3 (n=54)	—
	本剤 100 mg 群	221.0±56.1 (n=63)	-38.4±39.3 (n=62)	-32.6 [-50.0, -15.1]
	本剤 200 mg 群	228.4±60.5 (n=58)	-37.5±42.5 (n=55)	-31.7 [-49.6, -13.8]
食後血糖値 AUC <sup>b)</sup> (mg·h/dL)	プラセボ群	434.2±103.0 (n=58)	-6.7±59.7 (n=54)	—
	本剤 100 mg 群	423.7±78.8 (n=62)	-66.2±52.0 (n=61)	-59.5 [-84.0, -35.0]
	本剤 200 mg 群	439.8±88.5 (n=58)	-67.2±61.1 (n=55)	-60.5 [-85.6, -35.3]
HbA1c 6.5%未満達成 割合 <sup>c)</sup> (%)	プラセボ群		本剤 100 mg 群	本剤 200 mg 群
	8.6 (5/58 例)		47.6 (30/63 例)	31.0 (18/58 例)

平均値±標準偏差、—：該当せず

- a) LOCF による欠測値の補完 (200 mg 群 1 例については、治験薬投与後の測定値がすべて欠測のため変化量の解析から除かれている)
- b) 投与開始時 (治療期 0 週) から治療期 12 週までの変化量
- c) 達成割合 (%) (最終評価時の HbA1c が 6.5%未満となった被験者数/評価例数)

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 48.3% (28/58 例)、本剤 100 mg 群 47.6% (30/63 例)、本剤 200 mg 群 55.2% (32/58 例)、ボグリボース群 56.9% (37/65 例)、副作用の発現割合は、プラセボ群 20.7% (12/58 例)、本剤 100 mg 群 25.4% (16/63 例)、本剤 200 mg 群 24.1% (14/58 例)、ボグリボース群 35.4% (23/65 例) であった。いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象及び副作用は、表 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (DP1003 試験、安全性解析対象集団)

有害事象名	有害事象				副作用			
	プラセボ群 (n=58)	100 mg 群 (n=63)	200 mg 群 (n=58)	ボグリボース群 (n=65)	プラセボ群 (n=58)	100 mg 群 (n=63)	200 mg 群 (n=58)	ボグリボース群 (n=65)
腹部膨満	0.0 (0)	0.0 (0)	1.7 (1)	4.6 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.7 (1)	4.6 (3)
便秘	5.2 (3)	1.6 (1)	3.4 (2)	1.5 (1)	5.2 (3)	1.6 (1)	1.7 (1)	1.5 (1)
下痢	1.7 (1)	3.2 (2)	5.2 (3)	7.7 (5)	1.7 (1)	3.2 (2)	5.2 (3)	6.2 (4)
鼻咽頭炎	12.1 (7)	3.2 (2)	10.3 (6)	7.7 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0.0 (0)	3.2 (2)	0.0 (0)	4.6 (3)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)	3.1 (2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.0 (0)	4.8 (3)	0.0 (0)	3.1 (2)	0.0 (0)	3.2 (2)	0.0 (0)	3.1 (2)
便潜血陽性	3.4 (2)	6.3 (4)	10.3 (6)	7.7 (5)	0.0 (0)	3.2 (2)	5.2 (3)	1.5 (1)
上気道の炎症	0.0 (0)	1.6 (1)	5.2 (3)	4.6 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 12.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤 100 mg 群の 1 例に 1 件 (被殻出血)、ボグリボース群の 2 例に 2 件 (甲状腺新生物、胃癌、各 1 例) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 2 例に 3 件 (グリコヘモグ

ロビン増加/血中ブドウ糖増加、グリコヘモグロビン増加、各1例)、ボグリボース群の6例に6件(下痢2例、蕁麻疹、甲状腺新生物、胃癌、血便排泄、各1例)認められ、ボグリボース群の4例に4件認められた事象(下痢2例、蕁麻疹、血便排泄、各1例)は副作用と判断された。本剤100mg群及び200mg群では副作用は認められなかった。低血糖症は本剤200mg群の2例に2件、ボグリボース群の1例に1件認められ、すべて副作用と判断されたが、いずれも軽度であった。臨床検査値、バイタルサイン、体重及び12誘導心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

#### (5) 第III相長期投与試験(単独療法)(5.3.5.1-4:SK-0403-01試験<■年■月~■年■月>)

日本人2型糖尿病患者<sup>7</sup>(目標症例数140例、各群70例)を対象に、本剤を食前又は食後に長期投与したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。

本試験は、観察期(2~6週間)、治療期第1期(12週間)及び治療期第2期(40週間)から構成された。

用法・用量は、治療期第1期において本剤100mgを1日2回、朝夕食前又は朝夕食後に12週間経口投与とされた。治療期第2期において本剤100mgを1日2回、朝夕食前又は朝夕食後に40週間経口投与とされた。治療期16週以降では、治療期12~36週の4週毎のHbA1cの結果に基づき、HbA1cが6.5%以上となった場合は、1回200mg1日2回への増量が可能とされた。

総投与例数152例のうち、食後投与群1例(GCP不遵守:内科診療録の紛失)を除く151例(食前投与群81例、食後投与群70例)が安全性解析対象集団とされ、さらに食前投与群1例(被験者からの治験中止の申し出)を除く150例(食前投与群80例、食後投与群70例)がFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。本試験では146例(食前投与群78例、食後投与群68例)が治療期第1期を完了し、129例(食前投与群72例、食後投与群57例)が治療期第2期を完了した。治験中止例は23例で、内訳は治療期第1期で6例(食前投与群3例:有害事象/被験者からの治験中止の申し出、血糖コントロールの悪化、被験者からの治験中止の申し出、各1例、食後投与群3例:有害事象2例、有害事象/被験者からの治験中止の申し出1例)、治療期第2期で17例(食前投与群6例:有害事象2例、有害事象/被験者からの治験中止の申し出、血糖コントロールの悪化、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニン・アミノトランスフェラーゼが150IU/L以上、治験責任医師又は治験分担医師の医学的判断、各1例、食後投与群11例:有害事象5例、有害事象/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニン・アミノトランスフェラーゼが150IU/L以上、治験責任医師又は治験分担医師の医学的判断、各2例、有害事象/血糖コントロールの悪化、有害事象/被験者からの治験中止の申し出、各1例)であった。治療期第2期に1回200mg1日2回へ増量された被験者は127例(食前投与群70例、食後投与群57例)であった。

有効性について、主要評価項目とされたFASにおける投与開始時(治療期0週)から治療期第1期の最終評価時(治療期12週又は中止時)までのHbA1c変化量は表14のとおりであり、各投与群及び全体のいずれにおいても投与開始時と比較して有意な低下が認められた。

<sup>7</sup> 主な選択基準:20歳以上75歳未満で、食事療法又は食事・運動療法を行い、観察期(治験薬投与開始2~6週間前)において、HbA1cが6.5%以上10.0%未満の2型糖尿病患者。経口血糖降下薬による治療を受けている場合は、中止後8週以降に観察期が開始された。

表 14 投与開始時から治療期第 1 期の最終評価時までの HbA1c 変化量 (SK-0403-01 試験 (単独療法)、FAS)

投与群	投与開始時	最終評価時	最終評価時までの変化量	最終評価時までの変化量の 95%信頼区間
食前投与群 (n=80)	7.92±1.11	7.30±1.03	-0.62±0.66	[-0.76, -0.47]
食後投与群 (n=70)	7.68±0.96	7.13±0.98	-0.55±0.55	[-0.68, -0.42]
全体 (n=150)	7.81±1.04	7.22±1.01	-0.59±0.61	[-0.68, -0.49]

単位：%、平均値±標準偏差、LOCF による欠測値の補完

副次評価項目とされた投与開始時 (治療期 0 週) から治療期 52 週までの HbA1c 変化量の推移は図 3 のとおりであり、投与開始時 (治療期 0 週) から最終評価時 (治療期 52 週又は中止時) までの HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差) は食前投与群-0.66±0.85% (n=80)、食後投与群-0.58±0.81% (n=70)、全体で-0.62±0.83% (n=150) であった。

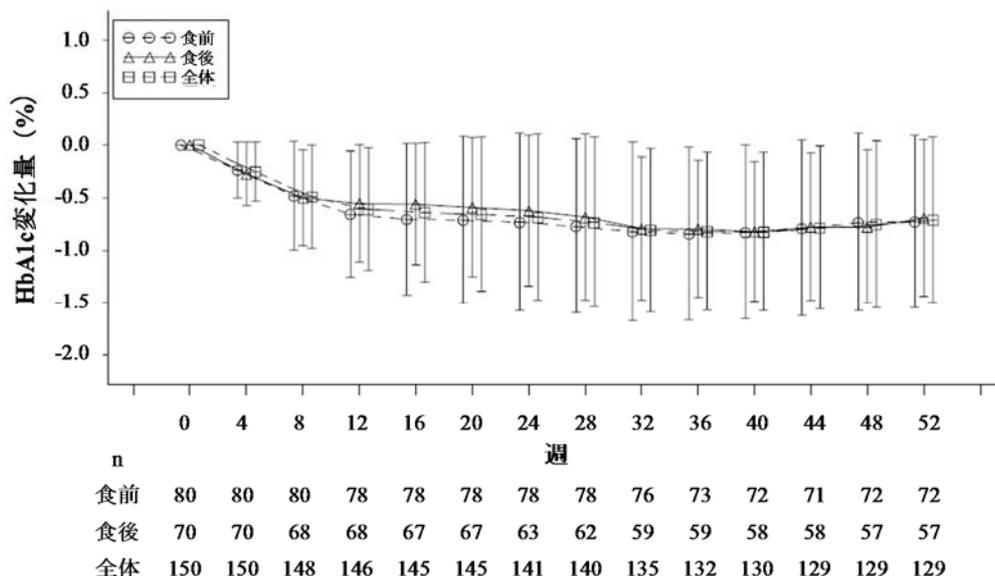


図 3 本剤投与開始時から治療期 52 週までの HbA1c 変化量の推移 (SK-0403-01 試験 (単独療法)、FAS) (平均値±標準偏差)

他の副次評価項目の解析結果は、表 15 のとおりであった。

表 15 他の副次評価項目の解析結果 (SK-0403-01 試験 (単独療法)、FAS)

評価項目	投与群	投与開始時	最終評価時までの変化量	最終評価時までの変化量の 95%信頼区間
空腹時血糖値 <sup>a)</sup> (mg/dL)	食前投与群	166.8±40.1 (n=80)	-10.7±37.2 (n=80)	[-18.9, -2.4]
	食後投与群	165.4±36.6 (n=70)	-14.7±25.3 (n=70)	[-20.7, -8.7]
	全体	166.1±38.4 (n=150)	-12.5±32.2 (n=150)	[-17.7, -7.4]
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	食前投与群	258.2±60.2 (n=80)	-35.9±49.7 (n=75)	[-47.4, -24.5]
	食後投与群	251.6±60.6 (n=70)	-25.1±45.3 (n=64)	[-36.4, -13.8]
	全体	255.1±60.3 (n=150)	-31.0±47.8 (n=139)	[-39.0, -22.9]
食後血糖値 AUC (mg·h/dL)	食前投与群	468.4±95.1 (n=80)	-57.2±81.0 (n=75)	[-75.9, -38.6]
	食後投与群	461.4±97.8 (n=70)	-42.3±63.4 (n=64)	[-58.1, -26.4]
	全体	465.1±96.1 (n=150)	-50.4±73.5 (n=139)	[-62.7, -38.0]
HbA1c 6.5%未満達成割合 <sup>b)</sup> (%)	治療期第 1 期 (治療期 12 週まで)	食前投与群	食後投与群	全体
		20.0 (16/80 例)	25.7 (18/70 例)	22.7 (34/150 例)
	全治療期 (治療期 52 週まで)	食前投与群	食後投与群	全体
		26.3 (21/80 例)	22.9 (16/70 例)	24.7 (37/150 例)

平均値±標準偏差

a) LOCF による欠測値の補完

b) 達成割合 (%) (最終評価時の HbA1c が 6.5%未満となった被験者数/評価例数)

安全性について、治療期第 1 期及び全治療期における有害事象の発現割合は、食前投与群で 46.9% (38/81 例) 及び 84.0% (68/81 例)、食後投与群で 60.0% (42/70 例) 及び 91.4% (64/70 例)、副作

用の発現割合は、食前投与群で 12.3% (10/81 例) 及び 23.5% (19/81 例)、食後投与群で 7.1% (5/70 例) 及び 15.7% (11/70 例) であった。全治療期にいずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及び副作用は、表 16 のとおりであった。

表 16 全治療期にいずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況  
(SK-0403-01 試験 (単独療法)、安全性解析対象集団)

有害事象名	有害事象			副作用		
	食前投与群 (n=81)	食後投与群 (n=70)	全体 (n=151)	食前投与群 (n=81)	食後投与群 (n=70)	全体 (n=151)
白内障	3.7 (3)	1.4 (1)	2.6 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
糖尿病網膜症	2.5 (2)	4.3 (3)	3.3 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
上腹部痛	3.7 (3)	2.9 (2)	3.3 (5)	1.2 (1)	0.0 (0)	0.7 (1)
結腸ポリープ	8.6 (7)	4.3 (3)	6.6 (10)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
便秘	8.6 (7)	5.7 (4)	7.3 (11)	4.9 (4)	1.4 (1)	3.3 (5)
齲歯	4.9 (4)	1.4 (1)	3.3 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
硬便	3.7 (3)	0.0 (0)	2.0 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
胃炎	6.2 (5)	2.9 (2)	4.6 (7)	4.9 (4)	0.0 (0)	2.6 (4)
逆流性食道炎	1.2 (1)	4.3 (3)	2.6 (4)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.7 (1)
季節性アレルギー	6.2 (5)	10.0 (7)	7.9 (12)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
帯状疱疹	1.2 (1)	5.7 (4)	3.3 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	29.6 (24)	27.1 (19)	28.5 (43)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
咽頭炎	7.4 (6)	4.3 (3)	6.0 (9)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2.5 (2)	4.3 (3)	3.3 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1.2 (1)	4.3 (3)	2.6 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9.9 (8)	7.1 (5)	8.6 (13)	1.2 (1)	0.0 (0)	0.7 (1)
ヘモグロビン減少	0.0 (0)	4.3 (3)	2.0 (3)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.7 (1)
白血球数増加	3.7 (3)	8.6 (6)	6.0 (9)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
尿中蛋白陽性	3.7 (3)	1.4 (1)	2.6 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
便潜血陽性	16.0 (13)	14.3 (10)	15.2 (23)	1.2 (1)	1.4 (1)	1.3 (2)
関節炎	3.7 (3)	0.0 (0)	2.0 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
背部痛	4.9 (4)	5.7 (4)	5.3 (8)	1.2 (1)	0.0 (0)	0.7 (1)
頭痛	3.7 (3)	2.9 (2)	3.3 (5)	1.2 (1)	0.0 (0)	0.7 (1)
アレルギー性鼻炎	3.7 (3)	0.0 (0)	2.0 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
上気道の炎症	4.9 (4)	5.7 (4)	5.3 (8)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
湿疹	2.5 (2)	5.7 (4)	4.0 (6)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.7 (1)
蕁麻疹	3.7 (3)	0.0 (0)	2.0 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 14.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 13 例に 14 件 (食前投与群 6 例: 結腸ポリープ 2 例、胃癌、第二度房室ブロック/クラミジア性肺炎、冠動脈狭窄、大腸癌、各 1 例、食後投与群 7 例: 食道癌、結腸癌、坐骨骨折、直腸癌、胆石症、胃癌、大腸癌、各 1 例) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、食前投与群の 4 例に 4 件 (胃癌、神経皮膚炎、胃炎、冠動脈狭窄、各 1 例)、食後投与群の 12 例に 16 件 (グリコヘモグロビン増加、食道癌、結腸癌、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、坐骨骨折、直腸癌、胆石症/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加/ $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、不快感、胃癌、大腸癌、変色便、そう痒症、各 1 例) 認められた。そのうち食前投与群の 2 例に 2 件 (神経皮膚炎、胃炎、各 1 例)、食後投与群の 3 例に 3 件 (不快感、変色便、そう痒症、各 1 例) 認められた事象は副作用と判断された。低血糖症は 2 例 (各群 1 例) に認められ、いずれも軽度であったが食前投与群の 1 例については副作用と判断された。臨床検査値、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

(6) 第 III 相長期投与試験 ( $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用療法及びピオグリタゾン併用療法) (5.3.5.1-5 : DP1002 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 (以下、「 $\alpha$ -GI」) 又はチアゾリジン系薬剤 (以下、「TZD」) (ピオグリタゾン) で血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者<sup>8</sup> (目標症例数 180 例、各併用薬 90 例 (プラセボ群 30 例、本剤群 60 例)) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、観察期 (2~6 週間)、治療期第 1 期 (12 週間) 及び治療期第 2 期 (40 週間) から構成された。

用法・用量は、治療期第 1 期においてプラセボ又は本剤 100 mg を 1 日 2 回、朝夕食前に 12 週間経口投与とされた。治療期第 2 期において本剤 100 mg を 1 日 2 回、朝夕食前に 40 週間経口投与とされた。治療期 28 週以降では、治療期 24~36 週の 4 週毎の HbA1c の結果に基づき、HbA1c が 6.5% 以上となった場合は、1 回 200 mg 1 日 2 回への増量が可能とされた。なお、併用薬である  $\alpha$ -GI 又はピオグリタゾンの用法・用量は、観察期開始 8 週間前から本試験期間を通じて変更しないとされた。以下に、 $\alpha$ -GI 併用療法とピオグリタゾン併用療法に分けて成績を記述する。

①  $\alpha$ -GI 併用療法

総投与例数 94 例 (プラセボ群 32 例、本剤群 62 例) 全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。この 94 例全例が治療期第 1 期を完了し、85 例 (プラセボ/本剤群 27 例、本剤継続群 58 例) が治療期第 2 期を完了した。治験中止例は 9 例で、内訳は治療期第 2 期のプラセボ/本剤群 5 例 (有害事象の発現 3 例、被験者からの治験中止の申し出、治験薬の効果不十分、各 1 例)、本剤継続群 4 例 (有害事象の発現 2 例、被験者からの治験中止の申し出、合併症の治療を優先、各 1 例) であった。治療期第 2 期に 1 回 200 mg 1 日 2 回へ増量された被験者は 57 例 (プラセボ/本剤群 19 例、本剤継続群 38 例) であった。

有効性について、主要評価項目とされた FAS における投与開始時 (治療期 0 週) から治療期第 1 期の最終評価時 (治療期 12 週又は中止時) までの HbA1c 変化量は表 17 のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表 17 投与開始時から治療期第 1 期の最終評価時までの HbA1c 変化量 (DP1002 試験 ( $\alpha$ -GI 併用)、FAS)

投与群	投与開始時	最終評価時	最終評価時までの変化量	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]
プラセボ群 (n=32)	7.59±0.82	7.72±0.97	0.12±0.57	-0.93 [-1.17, -0.69]
本剤群 (n=62)	7.70±0.96	6.89±0.70	-0.81±0.55	

単位：%、平均値±標準偏差、LOCF による欠測値の補完

副次評価項目とされた治験薬投与開始時 (プラセボ群及び本剤継続群では治療期 0 週、プラセボ/本剤群では本剤の投与が開始された治療期 12 週) から治療期 52 週までの HbA1c 変化量の推移は図 4 のとおりであった。本剤投与開始時から最終評価時 (治療期 52 週又は中止時) までの HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差) とその 95%信頼区間は、プラセボ/本剤群-0.84±0.76 [-1.11, -0.56] %、本剤継続群-0.85±0.80 [-1.06, -0.65] %であり、いずれの投与群においても本剤投与開始時からの低下が認められた。

<sup>8</sup> 主な選択基準：20 歳以上 75 歳未満で、食事療法又は食事・運動療法を行い、観察期 (治験薬投与開始 2~6 週間前) において、HbA1c が 6.5%以上 10.0%未満で、観察期 (治験薬投与開始 2~6 週間前) の 8 週間以上前より  $\alpha$ -GI 又はピオグリタゾンのいずれか 1 剤による治療を受け、観察期開始 8 週間前から観察期開始時まで種類及び用法・用量を変更していない 2 型糖尿病患者。

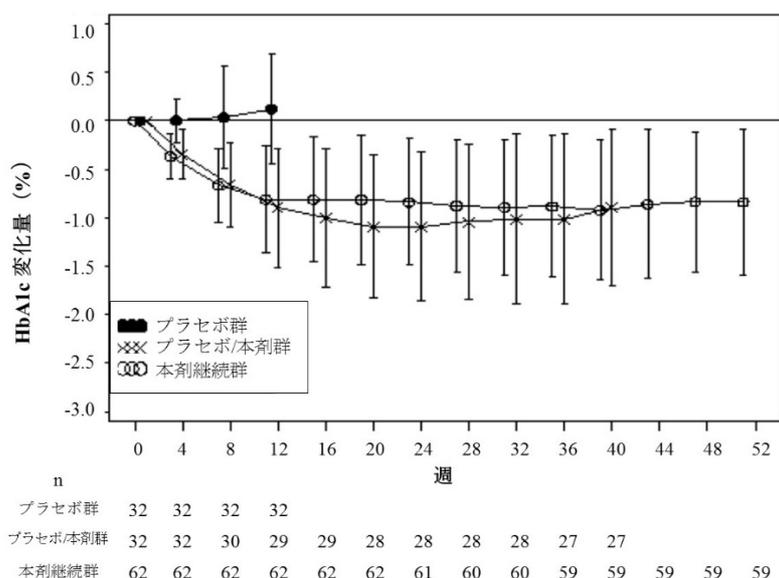


図4 治験薬投与開始時から治療期52週までのHbA1c変化量の推移 (DP1002試験(α-GI併用)、FAS) (平均値±標準偏差)

他の副次評価項目の解析結果は、表18のとおりであった。

表18 他の副次評価項目の解析結果 (DP1002試験(α-GI併用)、FAS)

評価項目	投与群	本剤投与開始時 <sup>a)</sup>	最終評価時までの変化量	最終評価時までの変化量の95%信頼区間
空腹時血糖値 <sup>a)</sup> (mg/dL)	プラセボ/本剤群	168.8±39.4 (n=32)	-19.4±32.6 (n=32)	[-31.2, -7.7]
	本剤継続群	161.2±36.1 (n=62)	-13.6±27.5 (n=62)	[-20.6, -6.7]
食後2時間血糖値 (mg/dL)	プラセボ/本剤群	233.8±49.2 (n=32)	-40.9±45.1 (n=30)	[-57.7, -24.1]
	本剤継続群	229.1±51.5 (n=62)	-37.4±50.9 (n=62)	[-50.3, -24.4]
食後血糖値 AUC (mg·h/dL)	プラセボ/本剤群	415.4±88.5 (n=32)	-63.8±76.0 (n=30)	[-92.1, -35.4]
	本剤継続群	403.8±85.2 (n=62)	-54.3±70.5 (n=62)	[-72.2, -36.4]
HbA1c 6.5%未満達成割合 <sup>b)</sup> (%)	治療期第1期 (治療期12週まで)	プラセボ群 6.3 (2/32例)	本剤群	32.3 (20/62例)
	全治療期 (治療期52週まで)	プラセボ/本剤群 37.5 (12/32例)	本剤継続群	33.9 (21/62例)

平均値±標準偏差

- a) LOCFによる欠測値の補完
- b) 達成割合 (%) (最終評価時のHbA1cが6.5%未満となった被験者数/評価例数)
- c) 治療期0週 (本剤継続群) 又は治療期12週 (プラセボ/本剤群)

安全性について、治療期第1期における有害事象の発現割合は、プラセボ群31.3% (10/32例)、本剤群40.3% (25/62例)、副作用の発現割合は、プラセボ群0.0% (0/32例)、本剤群4.8% (3/62例)であった。治療期第1期に本剤群で3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表19のとおりであった。

表19 治療期第1期に本剤群で3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (DP1002試験(α-GI併用)、安全性解析対象集団)

有害事象名	有害事象		副作用	
	プラセボ群 (n=32)	本剤群 (n=62)	プラセボ群 (n=32)	本剤群 (n=62)
歯周炎	0.0 (0)	3.2 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	12.5 (4)	12.9 (8)	0.0 (0)	0.0 (0)
ヘマトクリット減少	0.0 (0)	3.2 (2)	0.0 (0)	3.2 (2)
ヘモグロビン減少	0.0 (0)	3.2 (2)	0.0 (0)	3.2 (2)
便潜血陽性	3.1 (1)	4.8 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
椎間板障害	0.0 (0)	3.2 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 12.1

全治療期（プラセボ/本剤群の場合は本剤が投与された治療期 12 週から 52 週まで、本剤継続群は本剤が投与された治療期 0 週から 52 週まで）における有害事象の発現割合は、プラセボ/本剤群 68.8% (22/32 例)、本剤継続群 80.6% (50/62 例)、副作用の発現割合はプラセボ/本剤群 12.5% (4/32 例)、本剤継続群 29.0% (18/62 例) であった。全治療期に 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 20 のとおりであった。

表 20 全治療期に 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況  
(DP1002 試験 (α-GI 併用)、安全性解析対象集団<sup>a)</sup>)

有害事象名	有害事象 (n=94)	副作用 (n=94)
下痢	3.2 (3)	0.0 (0)
歯周炎	3.2 (3)	0.0 (0)
胃腸炎	4.3 (4)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	29.8 (28)	2.1 (2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5.3 (5)	0.0 (0)
ヘマトクリット減少	3.2 (3)	3.2 (3)
尿中血陽性	3.2 (3)	1.1 (1)
ヘモグロビン減少	4.3 (4)	4.3 (4)
便潜血陽性	10.6 (10)	1.1 (1)
背部痛	3.2 (3)	0.0 (0)
頭痛	3.2 (3)	1.1 (1)
上気道の炎症	8.5 (8)	1.1 (1)
湿疹	3.2 (3)	1.1 (1)
高血圧	3.2 (3)	1.1 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 12.1

a) 全治療期（プラセボ/本剤群の場合は本剤が投与された治療期 12 週から 52 週まで、本剤継続群は本剤が投与された治療期 0 週から 52 週まで）のデータ、いずれの投与群においても 200 mg への増量例を含む

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は治療期第 1 期ではプラセボ群の 1 例に 1 件（大腸癌）、本剤群の 2 例に 2 件（結腸癌、失神寸前の状態、各 1 例）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。全治療期（治療期第 1 期と治療期第 2 期を併せた本剤投与中の解析）ではプラセボ/本剤群の 3 例に 3 件（損傷、子宮癌、直腸癌、各 1 例）、本剤継続群の 5 例に 5 件（胃癌、橈骨骨折、心筋梗塞、結腸癌、失神寸前の状態、各 1 例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、治療期第 1 期では認められず、全治療期ではプラセボ/本剤群の 3 例（子宮癌、直腸癌、大腸癌、各 1 例）、本剤継続群の 2 例（胃癌、心筋梗塞、各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。低血糖症は治療期第 1 期では認められず、全治療期の低血糖症の発現割合は本剤継続群 1.6% (1/62 例) であり、副作用と判断されたが軽度であった。臨床検査値、バイタルサイン、体重及び安静時 12 誘導心電図変化の解析では、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

## ② ピオグリタゾン併用療法

総投与例数 102 例（プラセボ群 31 例、本剤群 71 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。このうち 99 例（プラセボ群 31 例、本剤群 68 例）が治療期第 1 期を完了し、93 例（プラセボ/本剤群 29 例、本剤継続群 64 例）が治療期第 2 期を完了した。治験中止例は 9 例で、内訳は治療期第 1 期の本剤群 3 例（有害事象の発現、アラニン・アミノトランスフェラーゼの増加、血糖コントロールの悪化、各 1 例）、治療期第 2 期のプラセボ/本剤群 2 例（有害事象の発現、治験薬の効果不十分、各 1 例）、本剤継続群 4 例（有害事象の発現、血糖コントロールの悪化、各 2 例）であった。治療期第 2 期に 1 回 200 mg 1 日 2 回へ増量された被験者は 67 例（プラセボ/本剤群 20 例、本剤継続群 47 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた FAS における投与開始時（治療期 0 週）から治療期第 1 期の最終評価時（治療期 12 週又は中止時）までの HbA1c 変化量は表 21 のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表 21 投与開始時から治療期第 1 期の最終評価時までの HbA1c 変化量 (DP1002 試験 (ピオグリタゾン併用)、FAS)

投与群	投与開始時	最終評価時	最終評価時までの変化量	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]
プラセボ群 (n=31)	7.62±0.84	7.93±1.20	0.31±0.66	-0.82 [-1.10, -0.53]
本剤群 (n=71)	7.60±1.12	7.09±1.25	-0.51±0.67	

単位：%、平均値±標準偏差、LOCF による欠測値の補完

副次評価項目とされた治験薬投与開始時（プラセボ群及び本剤継続群では治療期 0 週、プラセボ/本剤群では本剤の投与が開始された治療期 12 週）から治療期 52 週までの HbA1c 変化量の推移は図 5 のとおりであった。本剤投与開始時から最終評価時（治療期 52 週又は中止時）までの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）とその 95%信頼区間は、プラセボ/本剤群-1.17±1.01 [-1.54, -0.80] %、本剤継続群-0.73±0.77 [-0.91, -0.54] %であり、いずれの投与群においても本剤投与開始時からの低下が認められた。

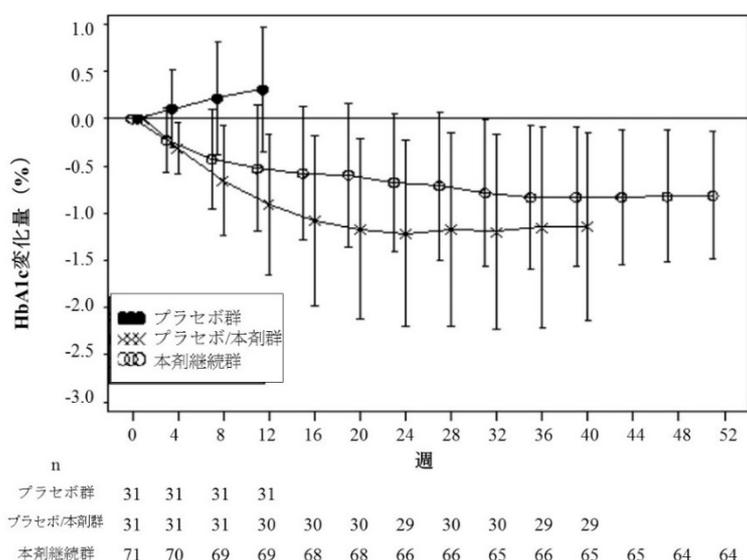


図 5 治験薬投与開始時から治療期 52 週までの HbA1c 変化量の推移 (DP1002 試験 (ピオグリタゾン併用)、FAS) (平均値±標準偏差)

他の副次評価項目の解析結果は、表 22 のとおりであった。

表 22 他の副次評価項目の解析結果 (DP1002 試験 (ピオグリタゾン併用)、FAS)

評価項目	投与群	本剤投与開始時 <sup>a)</sup>	最終評価時までの変化量	最終評価時までの変化量の 95%信頼区間
空腹時血糖値 <sup>a)</sup> (mg/dL)	プラセボ/本剤群	161.5±32.1 (n=31)	-21.0±21.9 (n=31)	[-29.0, -13.0]
	本剤継続群	163.0±43.3 (n=71)	-19.3±29.0 (n=71)	[-26.2, -12.5]
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	プラセボ/本剤群	243.6±67.1 (n=31)	-48.7±49.0 (n=31)	[-66.7, -30.8]
	本剤継続群	236.5±72.1 (n=71)	-39.5±50.9 (n=69)	[-51.7, -27.3]
食後血糖値 AUC (mg·h/dL)	プラセボ/本剤群	451.7±92.8 (n=31)	-81.2±60.4 (n=31)	[-103.3, -59.1]
	本剤継続群	439.7±110.2 (n=71)	-66.3±75.2 (n=69)	[-84.3, -48.2]
HbA1c 6.5%未満達成割合 <sup>b)</sup> (%)	治療期第 1 期 (治療期 12 週まで)	プラセボ群	6.5 (2/31 例)	31.0 (22/71 例)
		本剤群	45.2 (14/31 例)	49.3 (35/71 例)
	全治療期 (治療期 52 週まで)	プラセボ/本剤群	6.5 (2/31 例)	31.0 (22/71 例)
		本剤継続群	45.2 (14/31 例)	49.3 (35/71 例)

平均値±標準偏差

- a) LOCF による欠測値の補完
- b) 達成割合 (%) (最終評価時の HbA1c が 6.5%未満となった被験者数/評価例数)
- c) 治療期 0 週 (本剤継続群) 又は治療期 12 週 (プラセボ/本剤群)

安全性について、治療期第1期（治療期0週から12週）における有害事象の発現割合は、プラセボ群 51.6%（16/31例）、本剤群 46.5%（33/71例）、副作用の発現割合は、プラセボ群 6.5%（2/31例）、本剤群 8.5%（6/71例）であった。治療期第1期にいずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及び副作用は、表23のとおりであった。

表23 治療期第1期にいずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及び副作用  
(DPI1002試験（ピオグリタゾン併用）、安全性解析対象集団)

有害事象名	有害事象		副作用	
	プラセボ群 (n=31)	本剤群 (n=71)	プラセボ群 (n=31)	本剤群 (n=71)
結腸ポリープ	3.2 (1)	2.8 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
胃潰瘍	3.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
細気管支炎	3.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
胃腸炎	3.2 (1)	0.0 (0)	3.2 (1)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	12.9 (4)	14.1 (10)	3.2 (1)	1.4 (1)
膝蓋骨骨折	3.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3.2 (1)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
便潜血陽性	9.7 (3)	4.2 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
糖尿病	3.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
関節痛	3.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
出血性関節症	3.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
感覚鈍麻	3.2 (1)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
アルコール症	3.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
上気道の炎症	3.2 (1)	4.2 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
口腔咽頭痛	3.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver. 12.1

全治療期（プラセボ/本剤群の場合は本剤が投与された治療期12週から52週まで、本剤継続群は本剤が投与された治療期0週から52週まで）における有害事象の発現割合は、プラセボ/本剤群 74.2%（23/31例）、本剤継続群 83.1%（59/71例）、副作用の発現割合はプラセボ/本剤群 29.0%（9/31例）、本剤継続群 19.7%（14/71例）であった。全治療期に3%以上に発現した有害事象及び副作用は、表24のとおりであった。

表24 全治療期に3%以上に発現した有害事象及び副作用（安全性解析対象集団<sup>a)</sup>：ピオグリタゾン併用)

有害事象名	有害事象 (n=102)	副作用 (n=102)
結腸ポリープ	5.9 (6)	0.0 (0)
便秘	3.9 (4)	2.0 (2)
齲歯	4.9 (5)	0.0 (0)
胃炎	3.9 (4)	1.0 (1)
季節性アレルギー	3.9 (4)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	20.6 (21)	1.0 (1)
咽頭炎	4.9 (5)	0.0 (0)
挫傷	5.9 (6)	0.0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3.9 (4)	1.0 (1)
便潜血陽性	11.8 (12)	0.0 (0)
上気道の炎症	9.8 (10)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver. 12.1

a) 全治療期（プラセボ/本剤群の場合は本剤が投与された治療期12週から52週まで、本剤継続群は本剤が投与された治療期0週から52週まで）のデータ、いずれの投与群においても200mgへの増量例を含む

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は治療期第1期ではプラセボ群の1例に2件（膝蓋骨骨折/出血性関節症）、本剤群の2例に2件（心筋虚血、半月板損傷、各1例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。全治療期（治療期第1期と治療期第2期を併せた本剤投与中の解析）ではプラセボ/本剤群の1例に1件（膀胱癌）、本剤継続群の5例に5件（胃癌、

脳梗塞、結腸ポリープ、心筋虚血、半月板損傷、各1例)認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、治療期第1期ではプラセボ群には認められず、本剤群の1例に1件(浮腫)、全治療期ではプラセボ/本剤群の1例に1件(膀胱癌)、本剤継続群の4例に4件(コントロール不良の糖尿病、胃癌、脳梗塞、浮腫、各1例)認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。低血糖症は治療期第1期のプラセボ群では認められず、本剤群での低血糖症の発現割合は2.8%(2/71例)であり、いずれも副作用と判断されたが軽度であった。全治療期の低血糖症の発現割合は本剤継続群の4.2%(3/71例)であり、いずれも副作用と判断されたが軽度であった。臨床検査値、バイタルサイン、体重及び安静時12誘導心電図変化の解析では、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

#### (7) 第III相長期投与試験(スルホニルウレア剤併用療法及びビグアナイド系薬剤併用療法)(5.3.5.1-6: SK-0403-02 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

スルホニルウレア剤(以下、「SU」)又はビグアナイド系薬剤(以下、「BG」)で血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者<sup>9</sup>(SU併用目標症例数120例:プラセボ群40例、本剤群80例、BG併用目標症例数90例:プラセボ群30例、本剤群60例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、観察期(2~6週間)、治療期第1期(12週間)及び治療期第2期(40週間)から構成された。

用法・用量は、治療期第1期においてプラセボ又は本剤100mgを1日2回、朝夕食前に12週間経口投与とされた。治療期第2期において本剤100mgを1日2回、朝夕食前に40週間経口投与とされた。治療期28週以降では、治療期24~36週の4週毎のHbA1cの結果に基づきHbA1cが6.5%以上となった場合は、1回200mg1日2回への増量が可能とされた。なお、併用薬であるSU又はBGの用法・用量は、観察期開始8週間前から本試験期間を通じて変更しないとされた。以下に、SU併用療法とBG併用療法に分けて成績を記述する。

##### ① SU併用療法

総投与例数136例(プラセボ群46例、本剤群90例)全例が安全性解析対象集団とされ、プラセボ群1例(有害事象/被験者からの中止の申し出)を除く135例(プラセボ群45例、本剤群90例)がFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。134例(プラセボ群45例、本剤群89例)が治療期第1期を完了し、125例(プラセボ/本剤群41例、本剤継続群84例)が治療期第2期を完了した。治験中止例は11例で、内訳は治療期第1期のプラセボ群1例(有害事象/被験者からの治験中止の申し出)、本剤群1例(治験責任医師又は治験分担医師の医学的判断)、治療期第2期のプラセボ/本剤群4例(有害事象の発現3例、血糖コントロールの悪化2例:そのうち1例は中止理由重複あり)、本剤継続群5例(有害事象の発現5例)であった。治療期第2期に1回200mg1日2回へ増量された被験者は109例(プラセボ/本剤群39例、本剤継続群70例)であった。

有効性について、主要評価項目とされたFASにおける投与開始時(治療期0週)から治療期第1期の最終評価時(治療期12週又は中止時)までのHbA1c変化量は表25のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された。

<sup>9</sup> 主な選択基準:20歳以上75歳未満で、食事療法又は食事・運動療法を行い、観察期(治験薬投与開始2~6週間前)において、HbA1cが6.5%以上10.0%未満で、観察期(治験薬投与開始2~6週間前)の8週間以上前よりSU又はBGのいずれか1剤による治療を受け、観察期開始8週間前から観察期開始時まで種類及び用法・用量を変更していない2型糖尿病患者。

表 25 投与開始時から治療期第 1 期の最終評価時までの HbA1c 変化量 (SK-0403-02 試験 (SU 併用)、FAS)

投与群	投与開始時	最終評価時	最終評価時までの変化量	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]
プラセボ群 (n=45)	7.77±0.87	8.01±0.99	0.24±0.58	-0.77 [-0.95, -0.58]
本剤群 (n=90)	7.72±0.87	7.19±1.03	-0.52±0.47	

単位：%、平均値±標準偏差、LOCF による欠測値の補完

副次評価項目とされた治験薬投与開始時 (プラセボ群及び本剤継続群では治療期 0 週、プラセボ/本剤群では本剤の投与が開始された治療期 12 週) から治療期 52 週までの HbA1c 変化量の推移は図 6 のとおりであった。本剤投与開始時から最終評価時 (治療期 52 週又は中止時) までの HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差) とその 95%信頼区間は、プラセボ/本剤群-0.54±0.91 [-0.81, -0.27] %、本剤継続群-0.25±0.75 [-0.41, -0.09] %であり、いずれの投与群においても本剤投与開始時からの低下が認められた。

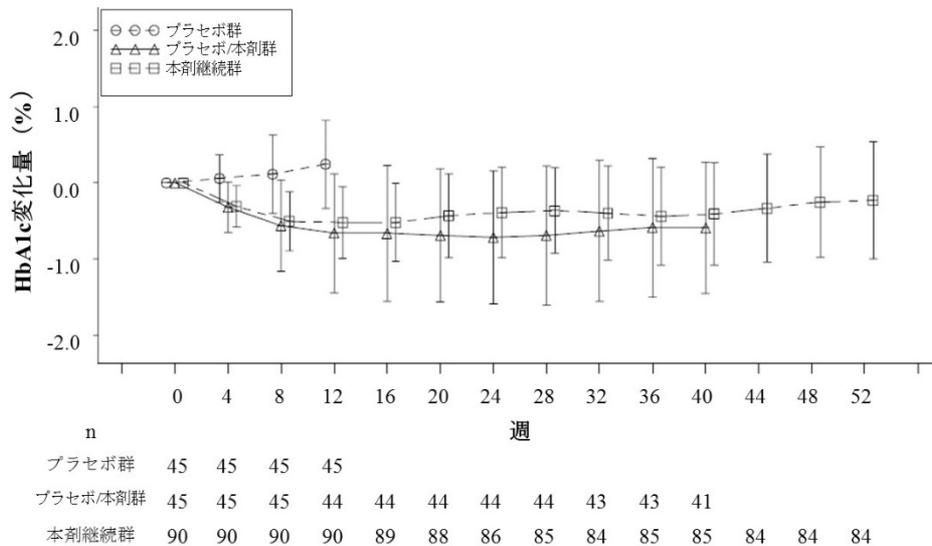


図 6 治験薬投与開始時から治療期 52 週までの HbA1c 変化量の推移 (SK-0403-02 試験 (SU 併用)、FAS) (平均値±標準偏差)

他の副次評価項目の解析結果は、表 26 のとおりであった。

表 26 他の副次評価項目の解析結果 (SK-0403-02 試験 (SU 併用)、FAS)

評価項目	投与群	本剤投与開始時 <sup>c)</sup>	最終評価時までの変化量	最終評価時までの変化量の 95%信頼区間
空腹時血糖値 <sup>a)</sup> (mg/dL)	プラセボ/本剤群	162.9±29.3 (n=45)	-8.9±27.8 (n=45)	[-17.2, -0.5]
	本剤継続群	159.2±33.2 (n=90)	-5.5±26.7 (n=90)	[-11.1, 0.0]
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	プラセボ/本剤群	258.4±54.6 (n=45)	-14.6±49.1 (n=44)	[-29.6, 0.3]
	本剤継続群	251.2±48.8 (n=90)	-5.8±40.4 (n=90)	[-14.2, 2.7]
食後血糖値 AUC (mg·h/dL)	プラセボ/本剤群	461.7±67.4 (n=45)	-36.0±66.4 (n=44)	[-56.2, -15.8]
	本剤継続群	453.5±75.6 (n=90)	-22.7±62.9 (n=90)	[-35.9, -9.5]
HbA1c 6.5%未満達成割合 <sup>b)</sup> (%)	治療期第 1 期 (治療期 12 週まで)	プラセボ群	2.2 (1/45 例)	本剤群
		本剤群	22.2 (20/90 例)	
	全治療期 (治療期 52 週まで)	プラセボ/本剤群	8.9 (4/45 例)	本剤継続群
		本剤群	20.0 (18/90 例)	

平均値±標準偏差

a) LOCF による欠測値の補完

b) 達成割合 (%) (最終評価時の HbA1c が 6.5%未満となった被験者数/評価例数)

c) 治療期 0 週 (本剤継続群) 又は治療期 12 週 (プラセボ/本剤群)

安全性について、治療期第 1 期 (治療期 0 週から 12 週) における有害事象の発現割合は、プラセボ群 58.7% (27/46 例)、本剤群 58.9% (53/90 例)、副作用の発現割合は、プラセボ群 13.0% (6/46 例)、本剤群 13.3% (12/90 例) であった。治療期第 1 期にいずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 27 のとおりであった。

表 27 治療期第 1 期にいずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況  
(SK-0403-02 試験 (SU 併用)、安全性解析対象集団)

有害事象名	有害事象		副作用	
	プラセボ群 (n=46)	本剤群 (n=90)	プラセボ群 (n=46)	本剤群 (n=90)
腹部不快感	4.3 (2)	0.0 (0)	4.3 (2)	0.0 (0)
上腹部痛	2.2 (1)	4.4 (4)	0.0 (0)	1.1 (1)
鼻咽頭炎	8.7 (4)	10.0 (9)	0.0 (0)	0.0 (0)
鼻炎	4.3 (2)	0.0 (0)	2.2 (1)	0.0 (0)
血圧上昇	4.3 (2)	0.0 (0)	2.2 (1)	0.0 (0)
白血球数増加	0.0 (0)	3.3 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
便潜血陽性	6.5 (3)	3.3 (3)	0.0 (0)	2.2 (2)
低血糖症	4.3 (2)	7.8 (7)	4.3 (2)	5.6 (5)
上気道の炎症	2.2 (1)	5.6 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)
湿疹	0.0 (0)	5.6 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 14.0

全治療期 (プラセボ/本剤群の場合は本剤が投与された治療期 12 週から 52 週まで、本剤継続群は本剤が投与された治療期 0 週から 52 週まで) における有害事象の発現割合は、プラセボ/本剤群 84.4% (38/45 例)、本剤継続群 92.2% (83/90 例)、副作用の発現割合はプラセボ/本剤群 31.1% (14/45 例)、本剤継続群 32.2% (29/90 例) であった。全治療期に 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 28 のとおりであった。

表 28 全治療期に 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (SK-0403-02 試験 (SU 併用)、安全性解析対象集団<sup>a)</sup>)

有害事象名	有害事象 (n=135)	副作用 (n=135)
結膜炎	3.0 (4)	0.0 (0)
上腹部痛	5.2 (7)	1.5 (2)
便秘	8.1 (11)	5.2 (7)
齲齒	3.7 (5)	0.0 (0)
下痢	3.0 (4)	1.5 (2)
胃炎	3.7 (5)	0.0 (0)
歯周炎	4.4 (6)	0.0 (0)
季節性アレルギー	6.7 (9)	0.0 (0)
気管支炎	5.2 (7)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	32.6 (44)	1.5 (2)
咽頭炎	4.4 (6)	0.0 (0)
足部白癬	3.0 (4)	0.0 (0)
挫傷	3.0 (4)	0.0 (0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8.9 (12)	4.4 (6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4.4 (6)	1.5 (2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5.9 (8)	0.0 (0)
血中尿素増加	3.0 (4)	0.0 (0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4.4 (6)	2.2 (3)
白血球数増加	8.9 (12)	0.7 (1)
便潜血陽性	10.4 (14)	3.7 (5)
低血糖症	13.3 (18)	7.4 (10)
関節痛	3.7 (5)	0.0 (0)
背部痛	5.2 (7)	0.0 (0)
関節周囲炎	3.0 (4)	0.0 (0)
浮動性めまい	3.0 (4)	0.7 (1)
頭痛	3.7 (5)	0.0 (0)
不眠症	3.0 (4)	0.0 (0)
アレルギー性鼻炎	3.7 (5)	0.0 (0)
上気道の炎症	11.1 (15)	0.7 (1)
湿疹	8.9 (12)	0.7 (1)
高血圧	5.2 (7)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 14.0

a) 全治療期 (プラセボ/本剤群の場合は本剤が投与された治療期 12 週から 52 週まで、本剤継続群は本剤が投与された治療期 0 週から 52 週まで) のデータ、いずれの投与群においても 200 mg への増量例を含む

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、治療期第1期では本剤群の2例に2件（狭心症、大腸腺腫、各1例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。全治療期（治療期第1期と治療期第2期を併せた本剤投与例の解析）ではプラセボ/本剤群の4例に4件（橈骨骨折、急性心筋梗塞、完全房室ブロック、熱中症、各1例）、本剤継続群の5例に5件（狭心症、大腸腺腫、結腸癌、転倒、胃癌、各1例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、治療期第1期ではプラセボ群の1例に1件（腹部不快感）認められ、副作用と判断された。全治療期ではプラセボ/本剤群の3例に4件（橈骨骨折、急性心筋梗塞、グリコヘモグロビン増加/血中ブドウ糖増加、各1例）、本剤継続群の5例に6件（狭心症、結腸癌/便潜血陽性、転倒、湿疹、胃癌、各1例）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。低血糖症の発現割合は、治療期第1期ではプラセボ群4.3%（2/46例）、本剤群7.8%（7/90例）であり、このうちプラセボ群の4.3%（2/46例）、本剤群の5.6%（5/90例）に認められた事象は副作用と判断されたが軽度であった。全治療期の低血糖症の発現割合はプラセボ/本剤群11.1%（5/45例）、本剤継続群14.4%（13/90例）であり、このうちプラセボ/本剤群4.4%（2/45例）、本剤継続群8.9%（8/90例）は副作用と判断されたが軽度であった。臨床検査値、バイタルサイン、体重及び12誘導心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

## ② BG 併用療法

総投与例数105例（プラセボ群36例、本剤群69例）全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。このうち102例（プラセボ群35例、本剤群67例）が治療期第1期を完了し、96例（プラセボ/本剤群33例、本剤継続群63例）が治療期第2期を完了した。治験中止例は9例で、内訳は治療期第1期のプラセボ群1例（有害事象の発現/血糖コントロールの悪化）、本剤群2例（有害事象の発現2例）、治療期第2期のプラセボ/本剤群2例（有害事象2例）、本剤継続群4例（被験者から治験中止の申し出2例、有害事象の発現、有害事象の発現/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニン・アミノトランスフェラーゼが150IU/L以上、各1例）であった。治療期第2期に1回200mg1日2回へ増量された被験者は72例（プラセボ/本剤群26例、本剤継続群46例）であった。

有効性について、主要評価項目とされたFASにおける投与開始時（治療期0週）から治療期第1期の最終評価時（治療期12週又は中止時）までのHbA1c変化量は表29のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表29 投与開始時から治療期第1期の最終評価時までのHbA1c変化量（SK-0403-02試験（BG併用）、FAS）

投与群	投与開始時	最終評価時	最終評価時までの変化量	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]
プラセボ群 (n=36)	7.65±1.00	8.09±1.45	0.44±0.89	-1.05 [-1.35, -0.74]
本剤群 (n=69)	7.75±0.96	7.15±1.01	-0.61±0.66	

単位：%、平均値±標準偏差、LOCFによる欠測値の補完

副次評価項目とされた治験薬投与開始時（プラセボ群及び本剤継続群では治療期0週、プラセボ/本剤群では本剤の投与が開始された治療期12週）から治療期52週までのHbA1c変化量の推移は図7のとおりであった。本剤投与開始時から最終評価時（治療期52週又は中止時）までのHbA1c変化量（平均値±標準偏差）とその95%信頼区間は、プラセボ/本剤群-1.01±1.04 [-1.36, -0.65] %、本剤継続群-0.49±1.14 [-0.76, -0.21] %であり、いずれの投与群においても本剤投与開始時からの低下が認められた。

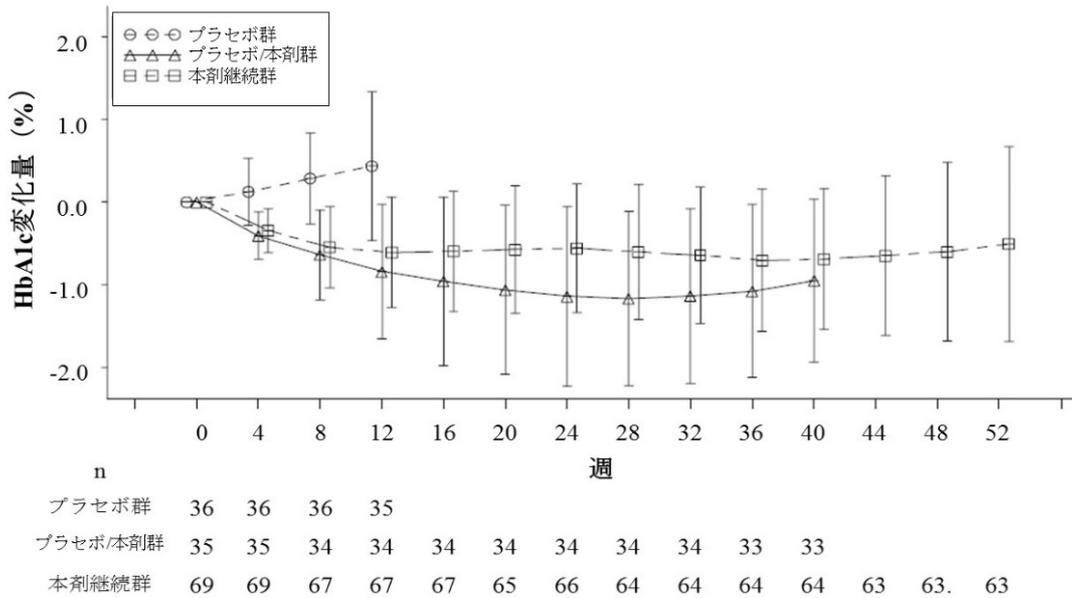


図7 治験薬投与開始時から治療期52週までのHbA1c変化量の推移 (SK-0403-02試験 (BG併用)、FAS) (平均値±標準偏差)

他の副次評価項目の解析結果は、表30のとおりであった。

表30 他の副次評価項目の解析結果 (SK-0403-02試験 (BG併用)、FAS)

評価項目	投与群	本剤投与開始時 <sup>a)</sup>	最終評価時までの変化量	最終評価時までの変化量の95%信頼区間
空腹時血糖値 <sup>a)</sup> (mg/dL)	プラセボ/本剤群	172.1±44.9 (n=35)	-23.9±36.1 (n=35)	[-36.3, -11.5]
	本剤継続群	165.0±38.5 (n=69)	-10.6±37.6 (n=69)	[-19.6, -1.5]
食後2時間血糖値 (mg/dL)	プラセボ/本剤群	256.5±67.6 (n=35)	-29.9±49.1 (n=34)	[-47.0, -12.8]
	本剤継続群	243.7±63.2 (n=68)	-22.3±60.4 (n=66)	[-37.1, -7.4]
食後血糖値 AUC (mg·h/dL)	プラセボ/本剤群	473.6±109.9 (n=35)	-61.9±80.3 (n=34)	[-89.9, -33.8]
	本剤継続群	458.7±96.9 (n=68)	-43.7±86.8 (n=66)	[-65.0, -22.4]
HbA1c 6.5%未満達成割合 <sup>b)</sup> (%)	治療期第1期 (治療期12週まで)	プラセボ群	本剤群	
		2.8 (1/36例)	30.4 (21/69例)	
	全治療期 (治療期52週まで)	プラセボ/本剤群	本剤継続群	
		30.6 (11/36例)	24.6 (17/69例)	

平均値±標準偏差

a) LOCFによる欠測値の補完

b) 達成割合 (%) (最終評価時のHbA1cが6.5%未満となった被験者数/評価例数)

c) 治療期0週 (本剤継続群) 又は治療期12週 (プラセボ/本剤群)

安全性について、治療期第1期 (治療期0週から12週) における有害事象の発現割合は、プラセボ群61.1% (22/36例)、本剤群60.9% (42/69例)、副作用の発現割合は、プラセボ群11.1% (4/36例)、本剤群8.7% (6/69例) であった。治療期第1期にいずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表31のとおりであった。

表 31 治療期第 1 期にいずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況  
(SK-0403-02 試験 (BG 併用)、安全性解析対象集団)

有害事象名	有害事象		副作用	
	プラセボ群 (n=36)	本剤群 (n=69)	プラセボ群 (n=36)	本剤群 (n=69)
鼻咽頭炎	5.6 (2)	10.1 (7)	0.0 (0)	0.0 (0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0.0 (0)	4.3 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
グリコヘモグロビン増加	8.3 (3)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
便潜血陽性	11.1 (4)	7.2 (5)	2.8 (1)	1.4 (1)
頻尿	5.6 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
アレルギー性鼻炎	0.0 (0)	4.3 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
上気道の炎症	0.0 (0)	5.8 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 14.0

全治療期 (プラセボ/本剤群の場合は本剤が投与された治療期 12 週から 52 週まで、本剤継続群は本剤が投与された治療期 0 週から 52 週まで) における有害事象の発現割合は、プラセボ/本剤群 94.3% (33/35 例)、本剤継続群 91.3% (63/69 例)、副作用の発現割合はプラセボ/本剤群 28.6% (10/35 例)、本剤継続群 21.7% (15/69 例) であった。全治療期に 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 32 のとおりであった。

表 32 全治療期に 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況  
(SK-0403-02 試験 (BG 併用)、安全性解析対象集団<sup>a)</sup>)

有害事象名	有害事象 (n=104)	副作用 (n=104)
結腸ポリープ	5.8 (6)	0.0 (0)
便秘	4.8 (5)	2.9 (3)
齲歯	5.8 (6)	0.0 (0)
下痢	10.6 (11)	1.9 (2)
逆流性食道炎	3.8 (4)	0.0 (0)
季節性アレルギー	5.8 (6)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	25.0 (26)	0.0 (0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	13.5 (14)	3.8 (4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11.5 (12)	2.9 (3)
血中アマラーゼ増加	5.8 (6)	2.9 (3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6.7 (7)	1.0 (1)
血中トリグリセリド増加	3.8 (4)	0.0 (0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9.6 (10)	1.9 (2)
尿中血陽性	10.6 (11)	1.9 (2)
白血球数増加	5.8 (6)	1.0 (1)
便潜血陽性	13.5 (14)	4.8 (5)
背部痛	5.8 (6)	0.0 (0)
関節周囲炎	4.8 (5)	0.0 (0)
アレルギー性鼻炎	3.8 (4)	0.0 (0)
上気道の炎症	14.4 (15)	0.0 (0)
高血圧	3.8 (4)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 14.0

a) 全治療期 (プラセボ/本剤群の場合は本剤が投与された治療期 12 週から 52 週まで、本剤継続群は本剤が投与された治療期 0 週から 52 週まで) のデータ、いずれの投与群においても 200 mg への増量例を含む

死亡例はプラセボ/本剤群の 1 例 (膵癌) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は、治療期第 1 期では認められなかった。全治療期 (治療期第 1 期と治療期第 2 期を併せた本剤投与例の解析) ではプラセボ/本剤群の 3 例に 3 件 (胃癌、結腸ポリープ、鼠径ヘルニア、各 1 例)、本剤継続群の 3 例に 3 件 (関節周囲炎、椎間板突出、慢性副鼻腔炎、各 1 例) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害

事象は、治療期第1期ではプラセボ群の1例に1件（グリコヘモグロビン増加）、本剤群の2例に2件（尿中血陽性、全身性皮疹、各1例）、全治療期ではプラセボ/本剤群の2例に2件（発疹、腓癌、各1例）、本剤継続群の4例に4件（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、浮腫、尿中血陽性、全身性皮疹、各1例）認められ、治験薬との因果関係は、グリコヘモグロビン増加、腓癌の各1例は否定され、他は副作用と判断された。低血糖症は、治療期第1期では認められなかった。全治療期の低血糖症の発現割合はプラセボ/本剤群2.9%（1/35例）、本剤継続群1.4%（1/69例）であり、このうちプラセボ/本剤群2.9%（1/35例）は副作用と判断されたが、軽度であった。臨床検査値、バイタルサイン、体重及び12誘導心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

## <審査の概略>

### (1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、単独療法、 $\alpha$ -GI併用療法、BG併用療法、SU併用療法及びTZD併用療法が既に承認されており、本申請に際して実施された第III相グリニド併用試験（DP1007試験）及び第III相インスリン製剤併用試験（DP1008試験）により、有効性が確認され（「(2) 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と考えること（「(3) 安全性について」の項を参照）から、本剤は併用薬の種類を問わず2型糖尿病治療薬の選択肢の1つになり得ると考える。

### (2) 有効性について

申請者は、以下のように説明している。第III相グリニド併用試験（DP1007試験）においてHbA1c低下効果が52週間にわたり維持された（図1）。また、第III相インスリン製剤併用試験（DP1008試験）において、HbA1cの低下に関する本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証され（表4）、HbA1c低下効果が52週間にわたり維持された（図2）。いずれの併用療法についても、既承認の効能・効果に係る臨床試験成績と比べて有効性に大きな違いはなかった（表33）。

表33 HbA1c変化量（国内長期投与試験）<sup>a)</sup>

	DP1007	DP1008	SK-0403-01	DP1002		SK-0403-02	
	グリニド併用 (n=63)	インスリン製剤 併用 (n=61)	単独療法 (n=150)	$\alpha$ -GI併用 (n=62)	TZD併用 (n=71)	SU併用 (n=90)	BG併用 (n=69)
ベースラインのHbA1c	8.14±0.93	8.33±0.90	8.21±1.05	8.10±0.97	8.01±1.13	8.12±0.87	8.16±0.97
最終評価時までのHbA1c変化量	-0.87±0.71	-0.72±0.64	-0.62±0.84	-0.86±0.82	-0.73±0.78	-0.25±0.76	-0.49±1.15

単位：%、平均値±標準偏差、HbA1c：NGSP値

a) 本剤52週間投与例（200mgへの増量例を含む）（DP1008、DP1002、SK-0403-02試験：二重盲検期に本剤投与を受けた本剤継続群における最終評価時のHbA1c変化量）

さらに、インスリン製剤併用療法について、ベースラインの背景因子による有効性への影響を検討した結果、本剤群の各サブグループ間の二重盲検期終了時のベースラインからのHbA1c変化量は、ベースラインの空腹時血清C-ペプチド別では1.0ng/mL以上、インスリン治療別ではBasalインスリンとBolusインスリンを併用した場合、併用薬別では併用薬なしにおいてHbA1c変化量が小さい傾向が認められたが、各サブグループ間でHbA1c変化量に大きな違いはなく、いずれのサブグループでもHbA1cの低下が認められた（表34）。

表 34 背景因子別の二重盲検期終了時のベースラインからの HbA1c 変化量 (DP1008 試験) (FAS)

背景因子		投与群	例数	HbA1c (%)	
				ベースライン	変化量
ベースラインの空腹時 血清 C-ペプチド	1.0 ng/mL 未満	プラセボ群	34	8.08±0.91	0.08±0.62
		本剤群	36	8.19±0.88	-0.81±0.59
	1.0 ng/mL 以上	プラセボ群	26	8.38±1.10	0.16±0.81
		本剤群	25	8.54±0.92	-0.56±0.67
インスリン治療	持効型	プラセボ群	18	8.86±1.26	0.49±1.04
		本剤群	22	8.49±1.11	-0.73±0.84
	混合型	プラセボ群	22	8.07±0.75	-0.06±0.43
		本剤群	20	8.37±0.64	-0.83±0.57
	Basal と Bolus を併用 <sup>a)</sup>	プラセボ群	15	7.81±0.73	-0.01±0.47
		本剤群	10	7.97±0.75	-0.48±0.28
	その他	プラセボ群	5	7.72±0.51	-0.10±0.22
		本剤群	9	8.28±1.01	-0.66±0.39
インスリン製剤の 1日投与量	20 単位未満	プラセボ群	29	8.27±1.08	0.32±0.84
		本剤群	29	8.32±0.99	-0.73±0.60
	20 単位以上	プラセボ群	31	8.16±0.94	-0.08±0.48
		本剤群	32	8.34±0.84	-0.69±0.67
併用薬	なし	プラセボ群	27	7.81±0.77	0.08±0.92
		本剤群	27	7.96±0.71	-0.56±0.38
	α-GI	プラセボ群	10	8.20±0.75	0.20±0.43
		本剤群	10	8.52±0.75	-0.99±0.41
	BG	プラセボ群	23	8.68±1.15	0.11±0.50
		本剤群	24	8.67±1.02	-0.75±0.86

平均値±標準偏差

a) Basal は持効型インスリン製剤、Bolus は速効型又は超速効型インスリン製剤を使用

以上より、本剤の 2 型糖尿病に対する有効性は確認できたと考える。

機構は、第 III 相グリニド併用試験 (DP1007 試験) において HbA1c 低下効果が 52 週間にわたり維持されていること (図 1)、第 III 相インスリン製剤併用試験 (DP1008 試験) において、HbA1c の低下に関する本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証され (表 4)、52 週間にわたり効果が維持されていること (図 2) から、本剤のグリニドとの併用療法、インスリン製剤との併用療法に対する有効性は示されていると考える。

### (3) 安全性について

申請者は、以下のように説明している。第 III 相グリニド併用試験 (DP1007 試験) 及び第 III 相インスリン製剤併用試験 (DP1008 試験) と、既承認の効能・効果に係る国内長期投与試験における有害事象の発現状況は表 35 のとおりであった。グリニド併用療法におけるすべての有害事象、すべての副作用、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合について、既承認の効能・効果よりリスクが大きく上昇する傾向はみられなかった。一方、インスリン製剤併用療法では、すべての有害事象及びすべての副作用の人・年あたりの発現件数が他の療法と比べて高い傾向がみられたが、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の人・年あたりの発現件数では大きな違いはなかった。

表 35 有害事象の発現状況（国内長期投与試験）

	DP1007	DP1008 <sup>a)</sup>	DP1001 DP1003 SK-0403-01	DP1002 <sup>a)</sup>		SK-0403-02 <sup>a)</sup>	
	グリニド併用 (n=63)	インスリン製 剤併用 (n=120)	単独療法 <sup>b)</sup> (n=286)	$\alpha$ -GI 併用 (n=94)	TZD 併用 (n=102)	SU 併用 (n=135)	BG 併用 (n=104)
すべての有害事象	44 (69.8) [2.08]	99 (82.5) [5.78]	203 (71.0) [3.70]	72 (76.6) [2.40]	82 (80.4) [2.63]	121 (89.6) [4.19]	96 (92.3) [4.07]
すべての副作用	17 (27.0) [0.55]	67 (55.8) [4.09]	55 (19.2) [0.52]	22 (23.4) [0.45]	23 (22.5) [0.36]	43 (31.9) [0.58]	25 (24.0) [0.51]
重篤な有害事象	4 (6.3) [0.07]	9 (7.5) [0.11]	14 (4.9) [0.09]	8 (8.5) [0.10]	6 (5.9) [0.07]	9 (6.7) [0.07]	7 (6.7) [0.08]
投与中止に至った 有害事象	0 (0.0) [0.00]	8 (6.7) [0.09]	18 (6.3) [0.14]	5 (5.3) [0.05]	5 (4.9) [0.06]	8 (5.9) [0.07]	6 (5.8) [0.07]

発現例数（発現割合%）[単位時間あたりの発現件数（発現件数/人・年）]

- a) 二重盲検期にプラセボ投与を受けたプラセボ/本剤群の場合は治療期第 2 期（治療期 12～52 週）のデータ、二重盲検期に本剤投与を受けた本剤継続群の場合は全治療期（治療期 0～52 週）のデータ、いずれの投与群においても 200 mg への増量例を含む  
b) DP1001、DP1003 及び SK-0403-01 試験における 100 mg（200 mg への増量例を含む）群の併合成績

機構は、DP1007 試験について、併用されたグリニドの種類及び用量の違いによる安全性への影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。DP1007 試験について、グリニドの種類別及び用量別における有害事象の発現状況は表 36 のとおりであり、概ね特定のグリニドで有害事象、副作用及び重篤な有害事象が高頻度に発現する傾向は認められなかった。用量別では、ミチグリニドカルシウム水和物併用の 30 mg/日を越える用量で有害事象及び副作用の発現割合が高い傾向にあったが、重篤な有害事象には大きな違いは認められなかった。レパグリニド併用においては例数が少ないため評価が困難であった。

表 36 グリニドの種類及び用量別における有害事象の発現状況（DP1007 試験）

薬剤名	用量	すべての有害事象	すべての副作用	重篤な有害事象
ナテグリニド	全体 (n=20)	13 (65.0)	5 (25.0)	0 (0.0)
	270 mg/日 (n=19)	13 (68.4)	5 (26.3)	0 (0.0)
	360 mg/日 (n=1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ミチグリニドカル シウム水和物	全体 (n=36)	27 (75.0)	9 (25.0)	3 (8.3)
	15 mg/日 (n=9)	4 (44.4)	2 (22.2)	1 (11.1)
	30 mg/日 (n=24)	20 (83.3)	5 (20.8)	2 (8.3)
	60 mg/日 (n=3)	3 (100.0)	2 (66.7)	0 (0.0)
レパグリニド	全体 (n=7)	4 (57.1)	3 (42.9)	1 (14.3)
	0.75 mg/日 (n=1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.5 mg/日 (n=5)	4 (80.0)	3 (60.0)	1 (20.0)
	3 mg/日 (n=1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数（発現割合%）

機構は、DP1008 試験について、インスリン治療別、用量別又は併用薬別による安全性への影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。表 37 のとおり、インスリン治療別では Basal インスリンと Bolus インスリンを併用した場合で重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合がやや高い傾向にあったが、その他の各サブグループ間の有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかったことから、これらの違いが本剤のインスリン製剤併用療法での安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える（インスリン治療、用量又は併用薬別の低血糖症の発現状況については、「1）低血糖」の項を参照）。

表 37 インスリン治療、用量又は併用薬別の有害事象の発現状況（全症例<sup>a)</sup>：DP1008 試験）

		すべての有害事象	すべての副作用	重篤な有害事象	投与中止に至った有害事象
インスリン治療	持効型 (n=40)	33 (82.5)	16 (40.0)	1 (2.5)	1 (2.5)
	混合型 (n=41)	32 (78.0)	25 (61.0)	3 (7.3)	3 (7.3)
	Basal と Bolus を併用 <sup>b)</sup> (n=25)	22 (88.0)	18 (72.0)	4 (16.0)	3 (12.0)
	その他 (n=14)	12 (85.7)	8 (57.1)	1 (7.1)	1 (7.1)
インスリン製剤の 1日投与量	20 単位未満 (n=58)	47 (81.0)	26 (44.8)	3 (5.2)	4 (6.9)
	20 単位以上 (n=62)	52 (83.9)	41 (66.1)	6 (9.7)	4 (6.5)
併用薬	なし (n=54)	45 (83.3)	33 (61.1)	3 (5.6)	4 (7.4)
	$\alpha$ -GI (n=20)	18 (90.0)	13 (65.0)	2 (10.0)	1 (5.0)
	BG (n=46)	36 (78.3)	21 (45.7)	4 (8.7)	3 (6.5)

発現例数（発現割合）

a) 全治療期（プラセボ/本剤群の場合は本剤が投与された治療期 12 週から 52 週まで、本剤継続群は本剤が投与された治療期 0 週から 52 週まで）のデータ、いずれの投与群においても 200 mg への増量例を含む

b) Basal は持効型インスリン製剤、Bolus は速効型又は超速効型インスリン製剤を使用

機構は、以下のように考える。DP1007 及び DP1008 試験成績から、グリニド併用療法及びインスリン製剤併用療法における有害事象の発現状況は、既承認の効能・効果と比べて大きな違いはないことを確認した。したがって、以下の個別の事象等についての検討も踏まえ、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能と考えるが、臨床試験における検討例数は限られていること等から、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要がある。

## 1) 低血糖

機構は、グリニド併用療法及びインスリン製剤併用療法における低血糖リスクについて、DP1007 及び DP1008 試験を含む臨床試験成績及び市販後の情報から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。DP1007、DP1008 試験及び既承認の効能・効果に係る臨床試験における低血糖症の有害事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、グリニド併用療法で 9.5% (6/63 例) 及び 0.18 件/人・年、インスリン製剤併用療法で 44.2% (53/120 例) 及び 3.76 件/人・年であった。既承認の効能・効果については、単独療法で 1.0% (3/286 例) 及び 0.02 件/人・年、 $\alpha$ -GI 併用療法で 1.1% (1/94 例) 及び 0.01 件/人・年、TZD 併用療法で 2.9% (3/102 例) 及び 0.06 件/人・年、SU 併用療法で 13.3% (18/135 例) 及び 0.18 件/人・年、BG 併用療法で 1.9% (2/104 例) 及び 0.02 件/人・年であった。グリニド併用療法の低血糖症の有害事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は SU 併用療法と同様に、他の既承認の効能・効果に係る臨床試験成績と比べて高い傾向が認められた。また、インスリン製剤併用療法の低血糖症の有害事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は SU 併用療法を含む既承認の効能・効果と比べて高い傾向が認められた。

インスリン製剤併用療法における低血糖症について、DP1008 試験の二重盲検期における有害事象の発現割合は、プラセボ群 24.6% (15/61 例)、本剤群 25.8% (16/62 例)、このうち副作用と判断されたものはプラセボ群 24.6% (15/61 例)、本剤群 24.2% (15/62 例) であり、いずれも群間に大きな差は認められず、重症度はすべて軽度であった。また、ベースラインのインスリン治療別、用量別又は併用薬別の低血糖症の発現割合を検討した（表 38）。その結果、二重盲検期の本剤群において、ベースラインのインスリン治療別では Basal インスリンと Bolus インスリンを併用した場合で他の治療と比較して発現割合が高く、インスリン製剤の 1 日用量別では 20 単位以上が 20 単位未満よりも発現割合が高い傾向が認められたが、非盲検期を含めた全症例においてはサブグル

ープ間で大きな違いはなかった。併用薬別では、 $\alpha$ -GI 併用で発現割合が高い傾向が認められ、BG 併用では併用薬なしよりも発現割合が低かった。

表 38 インスリン治療、用量又は併用薬別の低血糖症の発現状況（全症例<sup>a)</sup>：DP1008 試験）

		二重盲検期		全症例 <sup>a)</sup>
		プラセボ群	本剤群	
インスリン治療	持効型	1/18 (5.6)	3/22 (13.6)	12/40 (30.0)
	混合型	8/23 (34.8)	6/21 (28.6)	23/41 (56.1)
	Basal と Bolus を併用 <sup>b)</sup>	4/15 (26.7)	4/10 (40.0)	12/25 (48.0)
	その他	2/5 (40.0)	3/9 (33.3)	6/14 (42.9)
インスリン製剤の 1 日用量	20 単位未満	4/30 (13.3)	6/29 (20.7)	24/58 (41.4)
	20 単位以上	11/31 (35.5)	10/33 (30.3)	29/62 (46.8)
併用薬	なし	10/27 (37.0)	7/27 (25.9)	25/54 (46.3)
	$\alpha$ -GI	3/11 (27.3)	5/11 (45.5)	12/20 (60.0)
	BG	2/23 (8.7)	4/24 (16.7)	16/46 (34.8)

発現例数/解析対象例数（発現割合%）

a) 全治療期（プラセボ/本剤群の場合は本剤が投与された治療期 12 週から 52 週まで、本剤継続群は本剤が投与された治療期 0 週から 52 週まで）のデータ、いずれの投与群においても 200 mg への増量例を含む

b) Basal は持効型インスリン製剤、Bolus は速効型又は超速効型インスリン製剤を使用

本剤の製造販売後における長期使用に関する特定使用成績調査<sup>10)</sup>において収集された「低血糖症」の有害事象について、単独療法又は各併用療法で特に高頻度に発現する傾向は認められず、重篤な有害事象は認められなかった。

以上を踏まえ、本剤とグリニド併用時、又はインスリン製剤併用時の低血糖リスクについては、SU 併用時と同様に添付文書等において注意喚起が必要と判断した。

機構は、以下のように考える。グリニド併用療法については、DP1007 試験の成績から、重症度はすべて軽度であったものの SU 併用療法以外の既承認の効能・効果に係る臨床試験成績と比べて低血糖の発現割合が高い傾向が認められたため、低血糖の発現に関する適切な注意喚起が必要である。インスリン製剤併用療法については、DP1008 試験の成績から、二重盲検期では、低血糖の重症度はすべて軽度であり、本剤群でプラセボ群と比べて発現割合が大きく上昇する傾向がみられないことを確認したが、既承認の効能・効果に係る臨床試験成績と比べて発現割合が高い傾向が認められ、インスリン製剤の併用においても、低血糖の発現に注意する必要がある。

## 2) 胃腸障害（膵炎を含む）、消化管の出血

申請者は、以下のように説明している。DP1007、DP1008 試験及び既承認の効能・効果に係る臨床試験における胃腸障害（膵炎を含む）の有害事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、グリニド併用療法 22.2%（14/63 例）及び 0.34 件/人・年、インスリン製剤併用療法 19.2%（23/120 例）及び 0.31 件/人・年、単独療法 27.3%（78/286 例）及び 0.67 件/人・年、 $\alpha$ -GI 併用療法 14.9%（14/94 例）及び 0.18 件/人・年、TZD 併用療法 27.5%（28/102 例）及び 0.46 件/人・年、SU 併用療法 37.8%（51/135 例）及び 0.57 件/人・年、BG 併用療法 43.3%（45/104 例）及び 0.70 件/人・年であった。同様に消化管の出血の有害事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、グリニド併用療法 3.2%（2/63 例）及び 0.03 件/人・年、インスリン製剤併用療法 0.0%（0/120 例）及び 0.00 件/人・年、単独療法 11.5%（33/286 例）及び 0.20 件/人・年、 $\alpha$ -GI 併用療法 10.6%（10/94 例）及び

<sup>10)</sup> 年 月 日時点で確定されている 例のデータのうち、既承認効能・効果に係る単独療法及び併用療法の結果を基に市販後情報の検討がなされた。

0.12 件/人・年、TZD 併用療法 12.7% (13/102 例) 及び 0.14 件/人・年、SU 併用療法 10.4% (14/135 例) 及び 0.12 件/人・年、BG 併用療法 13.5% (14/104 例) 及び 0.15 件/人・年であった。

本剤の製造販売後における長期使用に関する特定使用成績調査<sup>10</sup>において収集された胃腸障害（膵炎を含む）の有害事象について、単独療法又は各併用療法で特に高頻度に発現する傾向は認められなかった。重篤な有害事象は、単独療法で 3 例、TZD 併用療法で 1 例、BG 併用療法で 2 例認められた。消化管の出血の有害事象は認められなかった。

以上より、既承認の効能・効果と比べてグリニド併用療法及びインスリン製剤併用療法において胃腸障害（膵炎を含む）、消化管の出血の発現が特に問題となる可能性は低いと考えられた。

機構は、臨床試験成績等から、グリニド併用療法及びインスリン製剤併用療法における胃腸障害（膵炎を含む）、消化管の出血の有害事象の発現状況について、既承認の効能・効果と比べて大きな違いはないことを確認した。

### 3) 皮膚障害関連及び過敏症の有害事象

申請者は、以下のように説明している。DP1007、DP1008 試験及び既承認の効能・効果に係る臨床試験における皮膚及び皮下組織障害（過敏症反応を含む）の有害事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、グリニド併用療法 7.9% (5/63 例) 及び 0.08 件/人・年、インスリン製剤併用療法 5.0% (6/120 例) 及び 0.06 件/人・年、単独療法 17.5% (50/286 例) 及び 0.37 件/人・年、 $\alpha$ -GI 併用療法 10.6% (10/94 例) 及び 0.15 件/人・年、TZD 併用療法 11.8% (12/102 例) 及び 0.17 件/人・年、SU 併用療法 26.7% (36/135 例) 及び 0.44 件/人・年、BG 併用療法 20.2% (21/104 例) 及び 0.26 件/人・年であった。

本剤の製造販売後における長期使用に関する特定使用成績調査<sup>10</sup>において収集された皮膚及び皮下組織障害（過敏症反応を含む）の有害事象について、単独療法又は各併用療法で特に高頻度に発現する傾向は認められず、重篤な有害事象は認められなかった。

以上より、既承認の効能・効果と比べてグリニド併用療法及びインスリン製剤併用療法において皮膚及び皮下組織障害（過敏症反応を含む）の発現が特に問題となる可能性は低いと考えられた。

機構は、臨床試験成績等から、グリニド併用療法及びインスリン製剤併用療法における皮膚障害関連及び過敏症の有害事象の発現状況について、既承認の効能・効果と比べて大きな違いはないことを確認した。

### 4) 心血管系リスク

機構は、グリニド併用療法及びインスリン製剤併用療法における心血管系リスクについて、DP1007 及び DP1008 試験を含む臨床試験成績及び市販後の情報から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。DP1007、DP1008 試験及び既承認の効能・効果に係る臨床試験における心血管系リスクに関連する有害事象<sup>11</sup>の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、グリニド併用療法 4.8% (3/63 例) 及び 0.07 件/人・年、インスリン製剤併用療法 4.2% (5/120 例) 及び 0.05 件/人・年、単独療法 7.7% (22/286 例) 及び 0.14 件/人・年、 $\alpha$ -GI 併用療法 6.4% (6/94 例)

<sup>11</sup> SMQ「虚血性脳血管障害」、「出血性脳血管障害」、「心筋梗塞」及び「中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態」を合算して集計。

及び0.07件/人・年、TZD併用療法5.9%（6/102例）及び0.08件/人・年、SU併用療法6.7%（9/135例）及び0.07件/人・年、BG併用療法6.7%（7/104例）及び0.09件/人・年であった。バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）、脂質パラメータ（総コレステロール、LDLコレステロール及びHDLコレステロール）及び体重の投与開始時（治療期0週）から最終投与時までの変化量は、単独療法と各併用療法で大きな違いはなく（表39）、臨床的に意味があるほどの大きな変化は認められなかった。

表39 投与開始時（治療期0週）から最終投与時までの変化量

評価項目	DP1007	DP1008 <sup>a)</sup>	DP1001 DP1003 SK-0403-01	DP1002 <sup>a)</sup>		SK-0403-02 <sup>a)</sup>	
	グリニド併用	インスリン製剤併用	単独療法 <sup>b)</sup>	α-GI併用	TZD併用	SU併用	BG併用
収縮期血圧 (mmHg)	-0.6±10.6 (63)	-1.5±12.6 (119)	-2.4±12.1 (285)	-1.4±11.9 (94)	-0.8±13.0 (102)	-1.2±14.5 (135)	-1.0±13.7 (104)
拡張期血圧 (mmHg)	0.0±8.4 (63)	-0.3±9.6 (119)	-1.1±9.0 (285)	-1.6±8.5 (94)	-0.1±9.9 (102)	-0.9±9.8 (135)	-2.6±8.8 (104)
脈拍 (拍/分)	-2.0±8.5 (63)	-1.3±10.5 (119)	0.5±8.6 (285)	1.4±7.7 (94)	1.4±9.2 (102)	1.8±8.5 (135)	2.2±9.1 (104)
総コレステロール (mg/dL)	-4.8±19.2 (63)	-4.2±25.0 (119)	-7.6±24.2 (285)	-11.4±27.6 (94)	-8.8±23.5 (102)	-11.3±24.2 (135)	-11.1±27.0 (104)
LDLコレステロール (mg/dL)	-3.0±17.6 (63)	-3.4±22.2 (119)	-5.0±22.5 (285)	-10.6±23.4 (94)	-4.8±22.1 (102)	-6.6±20.3 (135)	-7.3±20.7 (104)
HDLコレステロール (mg/dL)	-0.1±7.4 (63)	-2.0±7.6 (119)	-1.4±7.4 (285)	1.2±7.6 (94)	-0.3±9.7 (102)	-1.3±6.8 (135)	-0.4±7.6 (104)
体重 (kg)	0.21±1.99 (63)	0.97±1.86 (119)	0.14±1.72 (285)	0.26±1.99 (94)	1.05±2.56 (102)	0.80±2.03 (135)	0.00±2.52 (104)

平均値±標準偏差（例数）

- a) 二重盲検期にプラセボ投与を受けたプラセボ/本剤群の場合は治療期第2期（治療期12～52週）のデータ、二重盲検期に本剤投与を受けた本剤継続群の場合は全治療期（治療期0～52週）のデータ、いずれの投与群においても200mgへの増量例を含む  
b) DP1001、DP1003及びSK-0403-01試験における100mg（200mgへの増量例を含む）群の併合成績

心電図所見については、国内長期投与試験における各療法で、心電図異常<sup>12</sup>を発現した症例は0～4例（0.0～3.4%）であり、心電図の所見が臨床上的の問題となる可能性は低いと考えられた。

本剤の製造販売後における長期使用に関する特定使用成績調査<sup>10</sup>において収集された心血管系リスクに関連する有害事象について、単独療法又は各併用療法で特に高頻度に発現する傾向は認められなかった。重篤な有害事象は、単独療法で2例、α-GI併用療法で2例、SU併用療法で1例、BG併用療法で2例認められた。

以上より、既承認の効能・効果と比べてグリニド併用療法及びインスリン製剤併用療法において心血管系リスクに関連する有害事象の発現が特に問題となる可能性は低いと考えられた。

機構は、臨床試験成績等から、グリニド併用療法及びインスリン製剤併用療法において、既承認の効能・効果と比べて、心血管系リスクに関連する有害事象の発現割合等の増加や、バイタルサイン、脂質パラメータ及び心電図等への明らかな影響は認められず、心血管系リスクの明らかな上昇は認められないことを確認した。

## 5) 腫瘍発生

申請者は、以下のように説明している。DP1007、DP1008試験及び既承認の効能・効果に係る臨床試験における器官別大分類の「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

<sup>12</sup> 本剤投与前の心電図判定結果が「正常」であり、最終投与時における判定結果が「異常」であった場合

む)」の有害事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、グリニド併用療法 1.6% (1/63 例) 及び 0.02 件/人・年、インスリン製剤併用療法 2.5% (3/120 例) 及び 0.03 件/人・年、単独療法 3.5% (10/286 例) 及び 0.06 件/人・年、 $\alpha$ -GI 併用療法 5.3% (5/94 例) 及び 0.07 件/人・年、TZD 併用療法 2.0% (2/102 例) 及び 0.02 件/人・年、SU 併用療法 2.2% (3/135 例) 及び 0.02 件/人・年、BG 併用療法 3.8% (4/104 例) 及び 0.04 件/人・年であった。

本剤の製造販売後における長期使用に関する特定使用成績調査<sup>10</sup>において収集された「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象について、単独療法又は各併用療法で特に高頻度に発現する傾向は認められなかった。重篤な有害事象は、TZD 併用療法で 1 例、BG 併用療法で 1 例認められた。

以上より、既承認の効能・効果と比べてグリニド併用療法及びインスリン製剤併用療法において良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）の発現リスクが大きく異なる傾向は認められなかった。

機構は、臨床試験成績等から、グリニド併用療法及びインスリン製剤併用療法における良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）の有害事象の発現状況について、既承認の効能・効果と比べて発現リスクの上昇を示唆する所見は得られていないことを確認した。

#### (4) 効能・効果について

機構は、以下のように考える。『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成 22 年 7 月 9 日付 薬食審査発 0709 第 1 号）（以下、「OAD ガイドライン」）において、当該ガイドラインに基づき医療現場で併用が想定される既承認の経口血糖降下薬と治験薬の 2 剤併用療法の臨床試験を実施する等して治験薬の有用性が確認された場合、効能・効果の記載は「2 型糖尿病」とすることが適当である旨が示されている。OAD ガイドラインに基づき DP1007 試験が実施され、グリニド併用療法における長期投与時の安全性及び有効性が確認されたことから、既承認の単独療法、 $\alpha$ -GI 併用療法、BG 併用療法、SU 併用療法及び TZD 併用療法の成績を含めて本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」へ変更することに問題はないと判断した。また、OAD ガイドラインに基づき「2 型糖尿病」の効能・効果を取得した場合には、一般的には「2 型糖尿病」の効能・効果にインスリン製剤併用療法も含まれる。本剤については、国内において DP1008 試験が実施され、本剤とインスリン製剤との併用療法における安全性及び有効性が確認されたことから、本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」へ変更することに問題はないと判断した。

#### (5) 用法・用量について

機構は、既承認の用法・用量で実施された DP1007 及び DP1008 試験の結果、グリニド併用療法及びインスリン製剤併用療法における長期投与時の安全性及び有効性が確認できたことから、本申請において、既承認の用法・用量を変更する必要はないと考える。

#### (6) 特別な患者集団について

##### 1) 腎機能障害患者

機構は、腎機能障害患者における安全性への影響について、DP1007、DP1008 試験及び既承認効能を取得したときに検討した臨床試験における併用療法ごとに比較した上で説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。DP1007 及び DP1008 試験における有害事象、副作用、重篤な有害事象及び低血糖症の発現割合について、腎機能別（正常：eGFR $\geq$ 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、軽度障害：60 $\leq$ eGFR $<$ 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、中等度障害：eGFR $<$ 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）に既承認効能を取得したときに検討した臨床試験と比較検討した結果は表 40 のとおりであった（高度腎機能障害者は臨床試験に組み入れられなかった）。グリニド併用療法における低血糖症の有害事象の発現割合は、SU 併用療法における発現割合と同様に、その他の既承認の療法における発現割合と比較して高値を示したが、有害事象全体、副作用全体、重篤な有害事象及び低血糖症のいずれにおいても、腎機能の程度で特に高頻度に事象が発現する傾向は認められなかった。インスリン製剤併用療法における副作用の発現割合は、既承認の療法における発現割合と比較して高値を示した。これはインスリン製剤併用療法における低血糖症の有害事象が既承認の療法における発現割合と比較して高値であり、発現した低血糖症がすべて副作用であったことが関係しているものと考えられたが、腎機能の程度で特に高頻度に事象が発現する傾向は認められなかった。インスリン製剤併用療法における重篤な有害事象は、中等度腎機能障害患者で高値を示したが、「低血糖症」の 1 例を除いて本剤との因果関係は否定された。以上より、本剤のグリニド併用療法及びインスリン製剤併用療法について、腎機能の程度の差が安全性に大きな影響を与える可能性は低いと考える。

表 40 腎機能別の有害事象の発現状況

	腎機能障害の程度	DP1007	DP1008 <sup>a)</sup>	DP1001 DP1003 SK-0403-01	DP1002 <sup>a)</sup>		SK-0403-02 <sup>a)</sup>	
		グリニド併用	インスリン製剤併用	単独療法 <sup>b)</sup>	$\alpha$ -GI 併用	TZD 併用	SU 併用	BG 併用
すべての有害事象	正常	15/21 (71.4) [2.38]	21/29 (72.4) [5.72]	65/88 (73.9) [3.52]	22/28 (78.6) [2.14]	30/39 (76.9) [2.51]	41/46 (89.1) [3.50]	45/48 (93.8) [3.92]
	軽度障害	26/36 (72.2) [1.93]	51/61 (83.6) [6.36]	127/185 (68.6) [3.78]	44/60 (73.3) [2.58]	47/58 (81.0) [2.69]	73/82 (89.0) [4.41]	47/50 (94.0) [4.41]
	中等度障害	3/6 (50.0) [1.99]	27/30 (90.0) [4.73]	11/13 (84.6) [3.92]	6/6 (100.0) [1.99]	5/5 (100.0) [2.88]	7/7 (100.0) [6.05]	4/6 (66.7) [2.47]
すべての副作用	正常	6/21 (28.6) [0.59]	12/29 (41.4) [4.14]	18/88 (20.5) [0.52]	5/28 (17.9) [0.23]	6/39 (15.4) [0.29]	13/46 (28.3) [0.47]	13/48 (27.1) [0.59]
	軽度障害	9/36 (25.0) [0.40]	37/61 (60.7) [4.60]	33/185 (17.8) [0.48]	15/60 (25.0) [0.57]	16/58 (27.6) [0.39]	28/82 (34.1) [0.64]	11/50 (22.0) [0.47]
	中等度障害	2/6 (33.3) [1.32]	18/30 (60.0) [3.07]	4/13 (30.8) [1.01]	2/6 (33.3) [0.36]	1/5 (20.0) [0.41]	2/7 (28.6) [0.64]	1/6 (16.7) [0.19]
重篤な有害事象	正常	1/21 (4.8) [0.05]	1/29 (3.4) [0.04]	3/88 (3.4) [0.05]	1/28 (3.6) [0.04]	3/39 (7.7) [0.09]	3/46 (6.5) [0.07]	3/48 (6.3) [0.07]
	軽度障害	3/36 (8.3) [0.09]	3/61 (4.9) [0.06]	9/185 (4.9) [0.09]	7/60 (11.7) [0.14]	3/58 (5.2) [0.06]	5/82 (6.1) [0.07]	3/50 (6.0) [0.07]
	中等度障害	0/6 (0.0) [0.00]	5/30 (16.7) [0.26]	2/13 (15.4) [0.38]	0/6 (0.0) [0.00]	0/5 (0.0) [0.00]	1/7 (14.3) [0.16]	1/6 (16.7) [0.19]
低血糖症	正常	2/21 (9.5) [0.20]	10/29 (34.5) [3.87]	2/88 (2.3) [0.05]	0/28 (0.0) [0.00]	1/39 (2.6) [0.06]	2/46 (4.3) [0.07]	0/48 (0.0) [0.00]
	軽度障害	3/36 (8.3) [0.14]	30/61 (49.2) [4.29]	1/185 (0.5) [0.01]	1/60 (1.7) [0.02]	2/58 (3.4) [0.06]	13/82 (15.9) [0.19]	2/50 (4.0) [0.05]
	中等度障害	1/6 (16.7) [0.33]	13/30 (43.3) [2.65]	0/13 (0.0) [0.00]	0/6 (0.0) [0.00]	0/5 (0.0) [0.00]	3/7 (42.9) [0.80]	0/6 (0.0) [0.00]

発現例数（発現割合）[単位時間あたりの発現件数（発現件数 $\cdot$ 年）]

- a) 二重盲検期にプラセボ投与を受けたプラセボ/本剤群の場合は治療期第 2 期（治療期 12～52 週）のデータ、二重盲検期に本剤投与を受けた本剤継続群の場合は全治療期（治療期 0～52 週）のデータ、いずれの投与群においても 200 mg への増量例を含む  
b) DP1001、DP1003 及び SK-0403-01 試験における 100 mg（200 mg への増量例を含む）群の併合成績

機構は、腎機能障害患者において本剤の増量後に有害事象の発現割合が増加している傾向が認められていないか、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。DP1007 及び DP1008 試験において、本剤を増量した被験者の腎機能別における増量前と増量後の有害事象の発現割合及び発現件数は表 41 のとおりであった。グリニド併用療法の軽度腎機能障害患者において、本剤の増量後に有害事象の発現割合の増加が認められたが、発現件数 (件/人・年) についてはいずれの集団においても本剤の増量後に有害事象が増加する傾向は認められなかった。

表 41 増量前及び増量後の有害事象の発現状況

	腎機能障害 の程度	有害事象発現割合 (発現例数 (発現割合%))		有害事象発現件数 (件/人・年)		
		増量前	増量後	増量前	増量後	
DP1007	グリニド併用	正常	11/18 (61.1)	7/18 (38.9)	2.36	1.89
	軽度障害	11/25 (44.0)	14/25 (56.0)	2.21	1.80	
	中等度障害	2/3 (66.7)	1/3 (33.3)	4.35	2.14	
DP1008	インスリン製剤併用	正常	12/21 (57.1)	13/21 (61.9)	3.30	2.45
	軽度障害	30/42 (71.4)	26/42 (61.9)	6.95	4.13	
	中等度障害	15/19 (78.9)	12/19 (63.2)	6.53	2.85	

機構は、以下のように考える。グリニド併用療法において、腎機能別の部分集団でリスクが特に上昇する傾向は認められていないことを確認した。一方、インスリン製剤併用療法では、腎機能障害患者において低血糖症の発現割合がやや高い傾向が認められていることに留意する必要がある。なお、eGFR60 未満の腎機能障害患者における検討例数が限られており、特に重度の腎機能障害患者については検討されていないことも含め、製造販売後調査において引き続き腎機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要がある。

## 2) 肝機能障害患者

機構は、肝機能障害患者における安全性への影響について、DP1007、DP1008 試験及び既承認効能を取得したときに検討した臨床試験における併用療法ごとに比較した上で説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。DP1007 及び DP1008 試験における有害事象、副作用、重篤な有害事象及び低血糖症の発現割合について、スクリーニング時の SOC「肝胆道系障害」合併の有無別に既承認効能を取得したときに検討した臨床試験と比較検討した結果は表 42 のとおりであった。グリニド併用療法における有害事象全体及び副作用全体の発現割合は、肝胆道系障害合併なしの患者と比較して合併ありの患者で発現割合が高い傾向が認められた。しかし、重篤な有害事象及び低血糖症の発現割合においては合併の有無により大きな差が認められないこと、その他の既承認の療法における発現割合から大きく異なるものではないことから、これらの差異はグリニド併用療法の安全性に大きな影響を及ぼすものではないと考えられた。インスリン製剤併用療法における副作用の発現割合は、既承認の療法における発現割合と比較して高値を示した。これはインスリン製剤併用療法における低血糖症の有害事象が既承認の療法における発現割合と比較して高値であり、発現した低血糖症がすべて副作用であったことが関係しているものと考えられたが、肝胆道系障害合併の有無で特に高頻度に事象が発現する傾向は認められなかった。インスリン製剤併用療法における重篤な有害事象は、肝胆道系障害合併なしの患者と比較して肝胆道系障害合併ありの患者で高値を示したが、すべての事象で本剤との因果関係は否定された。以上より、本剤のグリニド併用療法及びインスリン製剤併用療法について、肝胆道系障害合併の有無の差が安全性に大きな影響を与える可能性は低いと考える。

表 42 肝胆道系障害合併の有無別の有害事象の発現状況

	肝胆道系障害合併の有無	DP1007	DP1008 <sup>a)</sup>	DP1001 DP1003 SK-0403-01	DP1002 <sup>a)</sup>		SK-0403-02 <sup>a)</sup>	
		グリニド併用	インスリン製剤併用	単独療法 <sup>b)</sup>	α-GI 併用	TZD 併用	SU 併用	BG 併用
すべての有害事象	なし	21/34 (61.8) [1.71]	57/72 (79.2) [6.09]	104/147 (70.7) [3.61]	55/66 (83.3) [2.48]	48/60 (80.0) [2.66]	81/95 (85.3) [3.96]	53/58 (91.4) [3.81]
	あり	23/29 (79.3) [2.53]	42/48 (87.5) [5.30]	99/139 (71.2) [3.78]	17/28 (60.7) [2.23]	34/42 (81.0) [2.59]	40/40 (100.0) [4.74]	43/46 (93.5) [4.40]
すべての副作用	なし	6/34 (17.6) [0.39]	39/72 (54.2) [4.55]	28/147 (19.0) [0.62]	15/66 (22.7) [0.41]	14/60 (23.3) [0.36]	26/95 (27.4) [0.49]	15/58 (25.9) [0.57]
	あり	11/29 (37.9) [0.75]	28/48 (58.3) [3.40]	27/139 (19.4) [0.43]	7/28 (25.0) [0.54]	9/42 (21.4) [0.34]	17/40 (42.5) [0.80]	10/46 (21.7) [0.44]
重篤な有害事象	なし	2/34 (5.9) [0.06]	3/72 (4.2) [0.05]	6/147 (4.1) [0.09]	8/66 (12.1) [0.14]	5/60 (8.3) [0.10]	7/95 (7.4) [0.08]	5/58 (8.6) [0.10]
	あり	2/29 (6.9) [0.07]	6/48 (12.5) [0.20]	8/139 (5.8) [0.09]	0/28 (0.0) [0.00]	1/42 (2.4) [0.03]	2/40 (5.0) [0.06]	2/46 (4.3) [0.05]
低血糖症	なし	3/34 (8.8) [0.21]	34/72 (47.2) [4.36]	2/147 (1.4) [0.02]	1/66 (1.5) [0.02]	1/60 (1.7) [0.04]	11/95 (11.6) [0.13]	1/58 (1.7) [0.02]
	あり	3/29 (10.3) [0.14]	19/48 (39.6) [2.86]	1/139 (0.7) [0.02]	0/28 (0.0) [0.00]	2/42 (4.8) [0.08]	7/40 (17.5) [0.30]	1/46 (2.2) [0.02]

発現例数 (発現割合%) [単位時間あたりの発現件数 (発現件数/人・年)]

- a) 二重盲検期にプラセボ投与を受けたプラセボ/本剤群の場合は治療期第 2 期 (治療期 12~52 週) のデータ、二重盲検期に本剤投与を受けた本剤継続群の場合は全治療期 (治療期 0~52 週) のデータ、いずれの投与群においても 200 mg への増量例を含む  
b) DP1001、DP1003 及び SK-0403-01 試験における 100 mg (200 mg への増量例を含む) 群の併合成績

機構は、肝機能障害患者において本剤の増量後に有害事象の発現割合が増加している傾向が認められていないか、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。DP1007 及び DP1008 試験において、本剤を増量した被験者の肝胆道系障害合併の有無別の部分集団における増量前と増量後の有害事象の発現割合及び発現件数は表 43 のとおりであり、肝胆道系障害合併の有無別で本剤の増量後に有害事象が増加する傾向は認められなかった。

表 43 増量前及び増量後の有害事象の発現状況

	肝胆道系障害合併の有無	有害事象の発現割合 (発現例数 (発現割合%))		有害事象の発現件数 (件/人・年)	
		増量前	増量後	増量前	増量後
		なし	12/24 (50.0)	10/24 (41.7)	2.56
あり	12/22 (54.5)	12/22 (54.5)	2.23	2.52	
DP1008	なし	24/43 (55.8)	27/43 (62.8)	4.45	3.02
	あり	33/39 (84.6)	24/39 (61.5)	7.51	3.84

機構は、以下のように考える。グリニド併用療法及びインスリン製剤併用療法において、肝機能障害なしのサブグループと比べて肝機能障害ありのサブグループでリスクが大きく上昇する傾向は認められていないことを確認した。なお、肝機能障害患者における検討例数が限られていること等から、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要がある。

### 3) 高齢者

機構は、高齢者における安全性への影響について、DP1007、DP1008 試験及び既承認効能を取得したときに検討した臨床試験における併用療法ごとに比較した上で説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。DP1007 及び DP1008 試験における有害事象、副作用、重篤な有害事象及び低血糖症の発現割合について、スクリーニング時の年齢別 (65 歳未満又は 65 歳以

上)に既承認効能を取得したときに検討した臨床試験と比較検討した結果は表 44 のとおりであった。グリニド併用療法における有害事象全体、副作用全体及び重篤な有害事象の発現割合は、その他の既承認の療法における発現割合と大きく異なるものではなかった。低血糖症について、既承認の療法における発現割合と比較して高値を示したが、SU 併用療法における発現割合と比較して 65 歳未満で大きな差はなく、65 歳以上では低値を示した。有害事象、副作用、重篤な有害事象及び低血糖症のいずれにおいても、65 歳以上のサブグループにおいて発現割合が大きく増加する傾向は認められなかった。インスリン製剤併用療法における副作用の発現割合は、既承認の療法における発現割合と比較して高値を示した。これは低血糖症の有害事象が既承認の療法における発現割合と比較して高値であり、発現した低血糖症がすべて副作用であったことが関係しているものと考えられた。インスリン製剤併用療法における低血糖症の発現割合は、65 歳未満と比較して 65 歳以上で高値を示したが、第 III 相インスリン製剤併用試験 (DP1008 試験) における治療期第 1 期の 65 歳未満及び 65 歳以上の低血糖症の発現割合は、プラセボ群で 9.4% (3/32 例) 及び 41.4% (12/29 例)、本剤群で 25.6% (10/39 例) 及び 26.1% (6/23 例) であり、プラセボ群でも年齢による偏りが認められていることから、本剤に起因するものではないと推察された。以上より、本剤のグリニド併用療法及びインスリン製剤併用療法について、高齢者において安全性に大きな影響を与える可能性は低いと考える。

表 44 年齢別 (65 歳未満又は 65 歳以上) の有害事象の発現状況

	年齢	DP1007	DP1008 <sup>a)</sup>	DP1001 DP1003 SK-0403-01	DP1002 <sup>a)</sup>		SK-0403-02 <sup>a)</sup>	
		グリニド併用	インスリン製剤併用	単独療法 <sup>b)</sup>	α-GI 併用	TZD 併用	SU 併用	BG 併用
すべての有害事象	65 歳未満	23/34 (67.6) [1.99]	56/70 (80.0) [4.82]	145/207 (70.0) [3.29]	52/70 (74.3) [2.32]	59/75 (78.7) [2.59]	81/91 (89.0) [4.18]	80/85 (94.1) [4.22]
	65 歳以上	21/29 (72.4) [2.19]	43/50 (86.0) [7.15]	58/79 (73.4) [4.87]	20/24 (83.3) [2.66]	23/27 (85.2) [2.76]	40/44 (90.9) [4.22]	16/19 (84.2) [3.38]
すべての副作用	65 歳未満	10/34 (29.4) [0.51]	31/70 (44.3) [2.95]	34/207 (16.4) [0.40]	15/70 (21.4) [0.46]	19/75 (25.3) [0.36]	26/91 (28.6) [0.50]	23/85 (27.1) [0.58]
	65 歳以上	7/29 (24.1) [0.60]	36/50 (72.0) [5.72]	21/79 (26.6) [0.87]	7/24 (29.2) [0.43]	4/27 (14.8) [0.34]	17/44 (38.6) [0.76]	2/19 (10.5) [0.19]
重篤な有害事象	65 歳未満	2/34 (5.9) [0.06]	5/70 (7.1) [0.12]	4/207 (1.9) [0.03]	7/70 (10.0) [0.11]	3/75 (4.0) [0.04]	5/91 (5.5) [0.06]	6/85 (7.1) [0.08]
	65 歳以上	2/29 (6.9) [0.07]	4/50 (8.0) [0.09]	10/79 (12.7) [0.25]	1/24 (4.2) [0.05]	3/27 (11.1) [0.13]	4/44 (9.1) [0.10]	1/19 (5.3) [0.06]
低血糖症	65 歳未満	5/34 (14.7) [0.27]	24/70 (34.3) [2.71]	1/207 (0.5) [0.02]	1/70 (1.4) [0.02]	3/75 (4.0) [0.07]	12/91 (13.2) [0.17]	2/85 (2.4) [0.03]
	65 歳以上	1/29 (3.4) [0.07]	29/50 (58.0) [5.25]	2/79 (2.5) [0.05]	0/24 (0.0) [0.00]	0/27 (0.0) [0.00]	6/44 (13.6) [0.21]	0/19 (0.0) [0.00]

発現例数 (発現割合%) [単位時間あたりの発現件数 (発現件数/人・年)]

- a) 二重盲検期にプラセボ投与を受けたプラセボ/本剤群の場合は治療期第 2 期 (治療期 12~52 週) のデータ、二重盲検期に本剤投与を受けた本剤継続群の場合は全治療期 (治療期 0~52 週) のデータ、いずれの投与群においても 200 mg への増量例を含む  
b) DP1001、DP1003 及び SK-0403-01 試験における 100 mg (200 mg への増量例を含む) 群の併合成績

機構は、高齢者において本剤の増量後に有害事象の発現割合が増加している傾向が認められていないか、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。DP1007 及び DP1008 試験において、本剤を増量した被験者の年齢別の部分集団における増量前と増量後の有害事象の発現割合及び発現件数は表 45 のとおりであり、高齢者 (65 歳以上) 及び非高齢者 (65 歳未満) のいずれにおいても、本剤の増量後に有害事象が増加する傾向は認められなかった。

表 45 増量前及び増量後の有害事象の発現状況

		年齢	有害事象の発現割合 (発現例数 (発現割合%))		有害事象の発現件数 (件/人・年)	
			増量前	増量後	増量前	増量後
			DP1007	グリニド併用	65歳未満	12/26 (46.2)
		65歳以上	12/20 (60.0)	11/20 (55.0)	2.56	1.91
DP1008	インスリン製剤併用	65歳未満	30/52 (57.7)	33/52 (63.5)	3.67	3.27
		65歳以上	27/30 (90.0)	18/30 (60.0)	9.76	3.64

機構は、以下のように考える。グリニド併用療法において、65歳未満のサブグループと比べて65歳以上のサブグループでリスクが大きく上昇する傾向は認められていないことを確認した。一方、インスリン製剤併用療法では65歳以上において低血糖症の発現割合がやや高い傾向が認められていることに留意する必要がある。なお、製造販売後調査において引き続き高齢者における安全性に関して情報収集する必要がある。

#### (7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、グリニド及びインスリン製剤併用時に対する本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的として、特定使用成績調査（目標症例数 1000 例、観察期間 1 年間）の実施を予定している。

機構は、低血糖、胃腸障害、膵炎等の安全性に係る情報の収集に加え、併用する経口血糖降下薬及びインスリン製剤の用量・種類の違いによる安全性への影響、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性等に関して情報収集する必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

### III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の 2 型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。なお、低血糖、胃腸障害、膵炎等の安全性、併用する経口血糖降下薬及びインスリン製剤の用量・種類の違いによる安全性への影響、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 27 年 11 月 9 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	スイニー錠 100 mg
[一 般 名]	アナグリプチン
[申 請 者 名]	株式会社三和化学研究所
[申請年月日]	平成 27 年 2 月 4 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### (1) 有効性及び安全性について

機構は、以下のように考えた。有効性について、第 III 相速効型インスリン分泌促進剤（以下、「グリニド」）併用試験（DP1007 試験）において HbA1c 低下効果が 52 週間にわたり維持されていること、第 III 相インスリン製剤併用試験（DP1008 試験）において、HbA1c の低下に関するスイニー錠（以下、「本剤」）群のプラセボ群に対する優越性が検証され、52 週間にわたり効果が維持されていることから、本剤のグリニドとの併用療法、インスリン製剤との併用療法に対する有効性は示されている。また、安全性について、DP1007 及び DP1008 試験成績から、グリニド併用療法及びインスリン製剤併用療法における有害事象の発現状況は、既承認効能・効果と比べて大きな違いはなく、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能である。しかしながら、臨床試験における検討例数は限られていること等から、各併用療法の安全性に関して、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された（製造販売後調査については「(3) 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

#### (2) 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成 22 年 7 月 9 日付 薬食審査発 0709 第 1 号）（以下、「OAD ガイドライン」）において、当該ガイドラインに基づき医療現場で併用が想定される既承認の経口血糖降下薬と治験薬の 2 剤併用療法の臨床試験を実施する等して治験薬の有用性が確認された場合、効能・効果の記載は「2 型糖尿病」とすることが適当である旨が示されている。OAD ガイドラインに基づき DP1007 試験が実施され、グリニド併用療法における長期投与時の安全性及び有効性が確認されたこと、さらに DP1008 試験において、インスリン製剤併用療法における安全性及び有効性が確認されたことから、既承認の単独療法、 $\alpha$ -GI 併用療法、BG 併用療法、SU 併用療法及び TZD 併用療法の成績を含めて本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」へ変更することに問題はない。なお、本剤とヒトグルカゴン様ペプチド-1（以下、

「GLP-1」受容体作動薬は主な作用機序が類似しており、現時点では医療現場で併用が推奨される組合せとは想定されないことから、GLP-1 受容体作動薬との併用療法の臨床試験は実施されていないことについても問題はない。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

### (3) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「II. 2. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（7）製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- ・ 併用する経口血糖降下薬及びインスリン製剤の用量・種類の違いによる安全性への影響
- ・ 高齢者における安全性

機構は、以上の点について申請者に対応を求めたところ、申請者から以下の医薬品リスク管理計画（案）の概要（表 46、表 47）及び特定使用成績調査計画の骨子（案）（表 48）が示され、それらの内容に問題がないことを確認した。

表 46 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 低血糖</li> <li>・ 腸閉塞</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 急性膵炎</li> <li>・ 感染症</li> <li>・ 悪性腫瘍</li> <li>・ 重篤な皮膚障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 高齢者への投与時の安全性</li> <li>・ 腎機能障害患者への投与時の安全性</li> <li>・ 肝機能障害患者への投与時の安全性</li> <li>・ 心血管系リスクへの影響</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 長期投与時の有効性</li> <li>・ 速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2 阻害薬等との併用時の有効性</li> </ul>		

表 47 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 特定使用成績調査（速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2 阻害薬等との併用）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

表 48 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2 阻害薬等の既存の特定使用成績調査 <sup>a)</sup> で調査対象とされなかった血糖降下薬との併用における安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	2 型糖尿病患者
観察期間	1 年間
予定症例数	1000 例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬の投与状況、併用療法、有効性評価（HbA1c 等）、安全性評価（低血糖等）

a) 長期使用に関する特定使用成績調査

### III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（平成 32 年 9 月 27 日まで）と設定する。

[効能・効果]                      2 型糖尿病

[用法・用量]

通常、成人にはアナグリプチンとして1回100 mgを1日2回朝夕に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら1回量を200 mgまで増量することができる。

(変更なし)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。