

審議結果報告書

平成 21 年 8 月 25 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ①ジャヌビア錠 25mg、同錠 50mg 及び同錠 100mg
②グラクティブ錠 25mg、同錠 50mg 及び同錠 100mg
[一 般 名] シタグリブチンリン酸塩水和物
[申 請 者] ①萬有製薬株式会社
②小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 12 月 10 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 7 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。

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

審査報告書

平成 21 年 7 月 8 日

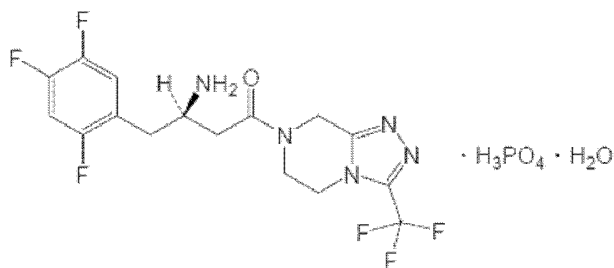
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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]	ジャヌビア錠 25 mg ¹⁾ 、同 50 mg ¹⁾ 、同 100 mg ¹⁾ 、グラクティブ錠 25 mg ²⁾ 、同 50 mg ²⁾ 、同 100 mg ²⁾
[一 般 名]	シタグリブチンリン酸塩水和物
[申 請 者]	萬有製薬株式会社 ¹⁾ 、小野薬品工業株式会社 ²⁾
[申請年月日]	平成 19 年 12 月 10 日
[剤形・含量]	1 錠中に、シタグリブチンリン酸塩水和物をシタグリブチンとして 25 mg、50 mg 又は 100 mg 含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]	
分子式	$C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$
分子量	523.32
化学名	
英 名 :	(3 <i>R</i>)-3-Amino-1-[3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-1-one monophosphate monohydrate
日本名 :	(3 <i>R</i>)-3-アミノ-1-[3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-5 <i>H</i> -[1,2,4]トリアゾロ[4,3- <i>a</i>]ピラジン-7-イル]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタン-1-オン リン酸塩一水和物

構造式



[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 21 年 7 月 8 日

[販 売 名] ジャヌビア錠 25 mg¹⁾、同 50 mg¹⁾、同 100 mg¹⁾、グラクティブ錠 25 mg²⁾、同 50 mg²⁾、同 100 mg²⁾
[一 般 名] シタグリブチンリン酸塩水和物
[申 請 者] 萬有製薬株式会社¹⁾、小野薬品工業株式会社²⁾
[申請年月日] 平成 19 年 12 月 10 日
[特 記 事 項] なし
[審 査 結 果]

提出された資料から、2 型糖尿病に対する本剤の有効性及び安全性は示されていると判断する。
有効性については、第Ⅲ相臨床試験（P054、P055、ONO-5435-08～10）成績等から示されたと判断する。

安全性については、第Ⅲ相臨床試験成績等からは大きな問題は認められていないと判断する。
なお、長期使用時の心血管イベント及び腫瘍の発生等及び中等度腎機能障害患者における安全性については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

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

【効能・効果】

2 型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る

- ①食事療法、運動療法のみ
- ②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
- ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
- ④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用

【用法・用量】

通常、成人にはシタグリブチンとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。

審査報告（１）

平成 21 年 4 月 30 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ジャヌビア錠 25 mg ¹⁾ 、同 50 mg ¹⁾ 、同 100 mg ¹⁾ 、グラクティブ錠 25 mg ²⁾ 、同 50 mg ²⁾ 、同 100 mg ²⁾
〔一 般 名〕	シタグリブチンリン酸塩水和物
〔申 請 者〕	萬有製薬株式会社 ¹⁾ 、小野薬品工業株式会社 ²⁾
〔申請年月日〕	平成 19 年 12 月 10 日
〔剤形・含量〕	1 錠中に、シタグリブチンリン酸塩水和物をシタグリブチンとして 25 mg、50 mg 又は 100 mg 含有する錠剤
〔申請時効能・効果〕	2 型糖尿病の食後過血糖の改善 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る ①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 ③食事療法、運動療法に加えてインスリン抵抗性改善剤を使用 ④食事療法、運動療法に加えてビッグアナイド剤を使用
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはシタグリブチンとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。
〔特 記 事 項〕	特になし

II. 提出された資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略

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

消化管ホルモンである Glucagon-like peptide-1（以下、「GLP-1」）及び Glucose-dependent insulintropic polypeptide（以下、「GIP」）等のインクレチンは、食事摂取により腸管から活性型として分泌されるペプチドホルモン群の一つである。GLP-1 及び GIP は血糖値の上昇に伴い膵 β 細胞からのインスリン分泌を促進させる。また、GLP-1 は膵 α 細胞からのグルカゴンの分泌を抑制する。インクレチンは、その血糖値依存的な作用の特徴から、低血糖症のリスクが低い新しいクラスの糖尿病治療薬の標的として注目されている。しかしながら、インクレチンは内因性のジペプチジルペプチダーゼ 4 (Dipeptidyl peptidase-4、以下、「DPP-4」) により速やかに不活化されるため、消失半減期が非常に短く、治療薬としては不向きである。

ジャヌビア錠 25 mg 及びグラクティブ錠 25 mg を含む本申請に係る 6 品目（以下、「本剤」）の

有効成分であるシタグリプチンリン酸塩水和物（以下、「本薬」）は、Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.により開発された DPP-4 阻害薬であり、DPP-4 を阻害することにより内因性の活性型インクレチン（GLP-1 及び GIP）濃度を上昇させる。DPP-4 欠損マウスや DPP-4 阻害薬を用いたげっ歯類及びヒトにおける試験成績から、DPP-4 阻害薬による活性型 GLP-1 の安定化が 2 型糖尿病の治療に有用であることが示唆されている（Marguet D, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000; 97: 6874-6879, Ahrén B, *et al.*, *Diabetes Care*, 2002; 25: 869-875）。

国内において、萬有製薬株式会社が単独で 20 年より本剤の臨床試験を開始し、第Ⅲ相臨床試験の段階から、萬有製薬株式会社と小野薬品工業株式会社の共同開発とされた。今般、申請者は、2 型糖尿病に対する本剤の有用性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。

海外において、2009 年 4 月現在、本剤は米国、欧州を含む世界 80 以上の国・地域で承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

（1）原薬

原薬は、Merck & Co., Inc.により MF 登録番号 220MF10082 として登録されている。原薬に関し提出された資料の概略及び審査の概略は別添のとおりである。

（2）製剤

製剤は、原薬、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、フィルムコーティング剤からなるフィルムコーティング錠であり、Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.社（イタリア）、萬有製薬株式会社、小野薬品工業株式会社により製造される。申請製剤は、原薬をシタグリプチンフリー体として 25 mg、50 mg 又は 100 mg 含有する。25 mg 錠はうすい赤色、50 mg 錠はごくうすい赤黄色、100 mg 錠はうすい赤黄色であり、フィルムコーティング前の素錠は 〇 の 〇 からなる。包装形態は、PTP-1* 〇 〇 〇 の 〇 〇 〇 プリスター包装、PTP-2* 〇 〇 〇 の 〇 〇 〇 プリスター包装又は HDPE（高密度ポリエチレン）ボトル包装とされている（臨床開発段階で使用された製剤及びこれらと申請製剤の生物学的同等性については、「4. 臨床に関する資料（i）生物薬剤学及び関連する分析法の概略」の項を参照）。

製剤の製造工程は、第一工程（〇）、第二工程（〇）、第三工程（〇）、第四工程（〇）、第五工程（〇）、第六工程-1 及び-2（〇、〇）、第七工程（試験、保管）からなり、第 〇 工程及び第 〇 工程が重要工程とされ、第 〇 工程においては 〇 として、〇（〇）、以下、（〇）、〇 が設定されている。また、第 〇 工程においては 〇 に対して 〇、〇 及び 〇 が設定されている。なお、本剤の製造工程の開発における検討の結果、〇 〇 〇 が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（紫外可視吸光度測定法）、純度試験 類縁物

*新薬承認情報提供時に置き換え

質（液体クロマトグラフィー（HPLC））、含量均一性試験、溶出試験、定量法（HPLC）が設定されている。また、規格には設定されていないが、水分、微生物限度試験について検討されている。

なお、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX については、XXXXXXXXXX（確認試験（NIR）、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、定量法（NIR））でXXXXXXXXXXされる。

製剤の安定性試験として、HDPE ボトル包装品及び PTP-1* ブリスター包装品（25 mg 錠、50 mg 錠、100 mg 錠につき、それぞれの包装について各 3 ロット）について長期保存試験（30 °C/65 %RH、36 ヶ月）、加速試験（40 °C/75 %RH、6 ヶ月）及び光安定性試験（25 °C/成り行き湿度、開放系、白色蛍光灯及び近紫外蛍光ランプ、積算照度 120 万 lux・h 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m²）が実施され、試験項目として、性状、含量、類縁物質（個々、総量（HPLC））、溶出試験、崩壊試験及び水分含量が設定された。長期保存試験及び加速試験においては、錠剤硬度も試験項目とされた。その結果、長期保存試験及び加速試験の PTP-1* ブリスター包装品でわずかに水分の増加が認められ、HDPE ボトル包装品においても、ごくわずかではあるが変化が認められた。錠剤硬度について、PTP-1* ブリスター包装品にて長期保存試験で 12 ヶ月以上又は加速試験で 6 ヶ月保存した場合、わずかに硬度低下が認められた。崩壊試験において、長期保存試験で 36 ヶ月保存した製剤において、ごくわずかな崩壊時間の短縮が認められたが、これらの変化は製剤の物理的及び化学的安定性に影響しないとされている。その他の測定項目において、品質の変化は認められなかった。また、PTP-2*ブリスター包装品（25 mg 錠、50 mg 錠、100 mg 錠につき各 3 ロット）での長期保存試験及び加速試験が実施されている。試験項目は HDPE ボトル包装品及び PTP-1* ブリスター包装品の安定性試験と同じ項目が設定された。20XXXX年XXXX月現在、長期保存試験について 18 ヶ月、加速試験について 6 ヶ月保存時の成績が得られており、いずれも品質の変化は認められなかった。さらに、実生産スケール（25 mg 錠 1 ロット、50 mg 錠 1 ロット、100 mg 錠 3 ロット、それぞれ HDPE ボトル包装品及び PTP-1* ブリスター包装品）について、長期保存試験及び加速試験が実施されている。試験項目は性状、含量、類縁物質（個々、総量（HPLC））とされた。20XXXX年XXXX月現在、長期保存試験について 24 ヶ月、加速試験について 6 ヶ月保存時の成績が得られており、いずれも品質の変化は認められなかった。なお、PTP-2*ブリスター包装品及び実生産スケールの長期保存試験は 36 ヶ月まで継続される。

以上の結果から、本剤の有効期間は HDPE ボトル包装品、PTP-1* ブリスター包装品又は PTP-2*ブリスター包装品で室温保存するとき、3 年間と設定された。

<審査の概略>

（1）溶出性について

機構は、本剤の溶出性と崩壊性の関連、並びに規格及び試験方法として崩壊試験を選択した理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の溶出試験（回転バスケット法XXXXrpm、XXXXのXXXXrpm）においては、XXXX分でXXXX%以上の速やかな溶出を示し、崩壊試験に

*新薬承認情報提供時に置き換え

においても崩壊時間の平均値が()分と速い崩壊を示した。また、100 mg 錠のフィルムコーティング錠及び素錠（各 6 錠）について、()を用いて()を行い、()を()秒間隔で()分（()秒）まで()し、()後()にて()を()した。その結果、()分（()秒）で()及び()とも()%以上の()を示し、錠剤の崩壊後、薬物は速やかに溶解することが認められた。したがって、()で()分以内に()が()することを()できれば()の()も()できると考え、品質試験における操作性の簡便さも考慮して崩壊試験を設定した。

機構は、溶出試験の条件（()rpm）と比較し、崩壊試験では識別性に劣る可能性があること、溶出性と崩壊性の関連が示されていないこと等から、製造方法等の変更によるバイオアベイラビリティに対する影響を崩壊試験では確認することができないと考える。機構は、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付 医薬審発第 568 号）に示されている許容できないバイオアベイラビリティを示すロットを識別するため、また、処方や製法の変更がバイオアベイラビリティに及ぼす影響を識別するため、最終製剤の規格として溶出試験を設定するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。最終製剤の規格及び試験方法に溶出試験を設定する。なお、()は()、()。

機構は、回答を了承した。

（２）製剤均一性試験について

機構は、質量偏差試験を選択した理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。混合及び滑沢混合工程における混合均一性を検討したところ、実生産スケールにおいて、それぞれ()回転以上、()回転以上で混合を行うことで、均一性が担保された。また、打錠時の偏析を検討したところ、実生産スケールでは打錠開始時から終了時までには得られたすべての錠剤は含量が()%（()）の範囲にあり、打錠開始から()打錠した時点では()%の範囲にあった。これらの検討結果から()している。さらに、()による()と()により得られた()と()から()には()ことから、質量偏差試験を選択した。

機構は、工程パラメータの変更や製造工程の変更があった際の製剤均一性への影響を識別するため、最終製剤の規格として含量均一性試験を設定するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。最終製剤の規格及び試験方法に含量均一性試験を設定する。なお、()は()とし、()。

機構は、回答を了承した。

以上より機構は、製剤について設定された規格及び試験方法、貯法、有効期間について、特段の問題はないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概略

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、*in vitro* においては DPP-4 に対する親和性及び選択性、*in vivo* においては各種のモデルマウスを用いて耐糖能改善作用が検討されている。副次的薬理試験として、免疫系に対する影響の検討、及び DPP-4 に対する選択性について類薬との比較検討がなされている。安全性薬理試験として、呼吸系、心血管系、中枢神経系、腎機能、血液凝固能、血小板機能及び消化管機能に対する影響が検討されている。なお、薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 試験

① ヒト及び動物の DPP-4 に対する親和性 (4.2.1.1.1)

バキュロウイルス発現系により産生させたヒト組換え型 DPP-4、CACO-2 細胞抽出物由来の DPP-4、並びにヒト、マウス、ラット及びイヌ血清由来の DPP-4 を用いて、本薬の DPP-4 阻害作用が検討された。ヒト組換え型 DPP-4 に対して本薬は阻害作用を示し、その IC₅₀ 値 (平均値±標準偏差) は 17.9±7.4 nM、K_i 値は 8.9 nM であり、阻害様式は競合的かつ可逆的であった。また、CACO-2 抽出物、並びにヒト、マウス、ラット及びイヌ血清由来の DPP-4 に対する IC₅₀ 値は、それぞれ 20.3、12.9、69.3、52.4 及び 16.3 nM であった。

② DPP-4 に対する選択性 (4.2.1.1.1)

本薬の DPP-4 以外のプロテアーゼ、イオンチャネル、酵素及び受容体に対する作用が検討された。プロリン特異的プロテアーゼである QPP (quiescent cell proline dipeptidase)、DPP-8、DPP-9、PEP (prolyl endopeptidase)、APP (aminopeptidase P) 及びプロリダーゼに対する本薬の IC₅₀ 値は約 50 µM もしくはそれ以上であった。また、各種のプロテアーゼに対する本薬の IC₅₀ 値は、γ セクレターゼでは >10 µM、グランザイム B 及び β セクレターゼでは >50 µM、その他のプロテアーゼでは >100 µM であった。イオンチャネル (IKr、L 型 Ca²⁺チャネル及び Na⁺チャネル site II) については、IC₅₀ 値は 22~67 µM であった。ラット 5HT₂ 及びヒト 5HT_{2A} 受容体に対する結合活性が認められ、K_i 値はそれぞれ 5.8 及び 2.1 µM であったが、ラット 5HT_{2A} 受容体アゴニスト作用は 10 µM まで認められなかった。

申請者は、ヒトに予定臨床用量 (最高 100 mg/day) を投与した場合の C_{max} は 0.9 µM であり、ヒト 5HT_{2A} 受容体に対する K_i 値の約 0.4 倍であること、Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.における予備的検討において、ヒト組織における 5HT_{2A} 受容体の分布を検討した結果、ヒト 5HT_{2A} 受容体は主に脳で発現しており、マクロファージ及び臍帯静脈中においても発現がみられたものの脳と比較するとその発現量は低かったこと、ラットの薬物動態試験において、本薬の脳内濃度と血漿中濃度との比は 0.1 以下であり脳への移行性は低いこと (4.2.2.3.2、4.2.2.3.7) 等

から、臨床において本薬がヒト 5HT_{2A} 受容体を介して重大な作用を発現する可能性は低いと説明している。

2) *In vivo* 試験

① 非肥満（正常）マウスの経口糖負荷試験に対する作用（4.2.1.1.1）

一晩絶食させた雄性マウス（各群 7 例）に、本薬（0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg）又は溶媒（0.25 % メチルセルロース）が単回経口投与され、その 1 時間後にグルコース（5 g/kg）が経口負荷された。その結果、本薬投与によりグルコース負荷による血糖値上昇の用量依存的な抑制が認められ、血糖値 AUC_{0-120 min} は、本薬 1 及び 3 mg/kg の用量で対照群と比べてそれぞれ 46 % 及び 55 % 抑制された。また、本薬投与 1 時間後に測定された空腹時血糖値が投与前から変動しなかったことから、本薬は空腹時血糖値には影響しないと考えられると申請者は説明している。なお、マウスの薬物動態試験の結果から、本薬 1 mg/kg 投与 1 時間後（ t_{max} ）の血漿中本薬濃度は約 150 nM と推定された。

② 非肥満（正常）マウスの経口糖負荷試験における薬力学評価（4.2.1.1.1）

一晩絶食させた雄性マウス（各群 20～28 例）に本薬（0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg）又は溶媒（0.25 % メチルセルロース）が単回経口投与され、その 1 時間後にグルコース（5 g/kg）が経口負荷された。その結果、本薬投与により用量依存的な血漿中 DPP-4 阻害率及び血漿中活性型 GLP-1 濃度の上昇が認められた。また、本薬の血漿中濃度は用量依存的に増加した。経口糖負荷試験における血糖値上昇に対して最大の抑制効果を示した本薬 3 mg/kg の投与において、投与 80 分後（グルコース負荷 20 分後）の血漿中 DPP-4 阻害率は約 80 %、血漿中活性型 GLP-1 濃度は対照群の約 3 倍であり、このときの血漿中本薬濃度は 600 nM であった。

③ Diet-Induced Obesity マウスの耐糖能に対する作用（4.2.1.1.1）

高脂肪食を摂餌させたマウス（Diet-Induced Obesity マウス：DIO マウス）は肥満、高血糖症及び高インスリン血症となり、グルコース負荷により耐糖能異常を呈することから、この DIO マウスを用いて、グルコース負荷後の血糖値上昇に対する本薬の作用が検討された。一晩絶食させた雄性 DIO マウス（各群 7～8 例）に本薬（0.3、3 及び 30 mg/kg）又は溶媒（0.25 % メチルセルロース）が単回経口投与され、その 1 時間後にグルコース（2 g/kg）が経口負荷された。その結果、本薬のいずれの用量においてもグルコース負荷による血糖値上昇の抑制が認められ、0.3、3 及び 30 mg/kg 群で血糖値 AUC_{0-120 min} は溶媒対照群と比べてそれぞれ 68 %、90 % 及び 82 % 抑制された。また、DIO マウスの薬物動態試験の結果から、本薬 3 mg/kg 投与 1 時間後（ t_{max} ）の血漿中本薬濃度は約 700 nM と推定された。

④ db/db マウスの血糖値に対する作用（4.2.1.1.1）

インスリン抵抗性が強く、顕著な高血糖を呈する 2 型糖尿病モデルである db/db マウスを用い

て、本薬の血糖低下作用が検討された。雄性 db/db マウス（各群 7～8 例）に本薬（3、10 及び 30 mg/kg）又は溶媒（0.5 %メチルセルロース）が単回経口投与された。その結果、本薬のいずれの用量においても溶媒対照群と比べて有意な血糖低下作用が認められ、投与 4 時間後には正常対照群（db/+マウス）の血糖値と同程度となった。db/db マウスを用いた薬物動態試験の結果から、本薬 3 mg/kg 投与 1 時間後（ $t_{\max}$ ）の血漿中本薬濃度は約 400 nM と推定された。

（2）副次的薬理試験

1) *In vitro* 試験

① T 細胞及び B 細胞活性化に対する作用（4.2.1.1.1）

DPP-4 は、T 細胞活性化抗原である CD26 と同一分子であり、CD26 が防御免疫に関与することが示唆されているため（De Meester I, *et al.*, *Immunol Today*, 1999; 20: 367-375）、T 細胞又は B 細胞依存性免疫応答に対する本薬（12 nM～50 μ M）の作用が *in vitro* で検討された。その結果、本薬の添加により、混合リンパ球反応又は抗原特異反応により誘発された T 細胞の増殖及び IL-2 産生、ホルボールミリステートアセテート及び IL-2 によって誘発された T 細胞の増殖、並びにリポポリサッカライドによって誘発された B 細胞の増殖に対する阻害作用は認められなかった。

本薬による *in vitro* での T 細胞活性化阻害の IC_{50} 値 (>50 μ M) は、DPP-4 に対する K_i 値 (8.9 nM) より 1000 倍以上高かったことから、本薬が DPP-4 を阻害する予定臨床用量（最高 100 mg/day : $C_{\max}$ 0.9 μ M）においても免疫抑制作用を示さないと申請者は説明している。

② 比較化合物の DPP-4 に対する選択性（4.2.1.1.1）

Threo-Ile thia (L-threo-2S,3S-isoleucyl thiazolidine) や allo-Ile thia (allo-2S,3R-isoleucyl thiazolidine) 等、他の DPP-4 阻害薬では、非臨床試験において血小板減少症、貧血、多臓器の病理組織変化及び死亡等、毒性を誘発することが知られており（Lankas GR, *et al.*, *Diabetes*, 2005; 54: 2988-2994）、この毒性は DPP-8 又は DPP-9 の阻害と関連することから、本薬と他の DPP-4 阻害薬の選択性が比較検討された。その結果、DPP-4、DPP-8、DPP-9 及び QPP について、 IC_{50} 値は本薬ではそれぞれ 0.018、48、>100 及び >100 μ M であったのに対し、threo-Ile thia ではそれぞれ 0.42、2.2、1.6 及び 14 μ M であり、allo-Ile thia ではそれぞれ 0.46、0.22、0.32 及び 18 μ M であった。

（3）安全性薬理試験

1) 安全性薬理コアバッテリー試験

① 呼吸機能に対する作用（4.2.1.3.3）

覚醒下の雄性ラット（各群 6 例）に本薬（20、60 及び 180 mg/kg）が単回経口投与され、呼吸機能（呼吸数、1 回換気量、分時換気量及び $Penh$ ）に及ぼす影響が全身プレチスモグラフィにより検討された。その結果、呼吸機能に対する影響は認められなかった。

② hERG に対する細胞電気生理学的評価（4.2.1.3.5）

hERG チャネルを発現させた CHO-K1 細胞を用いて、hERG チャネルに対する本薬の作用が whole-cell voltage-clamp 法により検討された。その結果、ステップ電位及びランプ電位で誘導された hERG 電流に対して本薬は阻害作用を示し、その IC₅₀ 値は 147 及び 117 μ M であった。なお、本薬による hERG の阻害作用はほぼ可逆的であった。

③ 心血管機能に対する作用 (4.2.1.3.2)

覚醒下のイヌ（雌雄各 2 例）に本薬（2、10 及び 50 mg/kg）が単回経口投与され、心血管機能（動脈圧、心拍数及び心電図パラメータ）に及ぼす影響がテレメトリー法により検討された。なお、クロスオーバー法により、すべてのイヌにすべての用量が投与された。その結果、2 及び 10 mg/kg の投与では、心拍数及び PR 間隔に変化は認められず、平均動脈圧、QRS 間隔、QT 間隔及び心拍数で補正した Fridericia QT 間隔に対して影響を及ぼさなかった。50 mg/kg の投与では、平均心拍数（平均値 $\pm$ 標準誤差）が投与前の 94 $\pm$ 5 回/min から投与 4 時間後には 127 $\pm$ 9 回/min まで増加したが、投与約 6 時間後に回復した。また、頻脈と同時に PR 間隔のわずかな短縮が認められた。なお、2、10 及び 50 mg/kg 投与 1 時間後の血漿中本薬濃度は、それぞれ 1.60、6.89 及び 33.9 μ M であった。

④ 中枢神経系に対する作用 (4.2.1.3.4)

ラット（雌雄各群 5 例）に本薬（20、60 及び 180 mg/kg）が単回経口投与され、中枢神経系に及ぼす影響が機能観察総合評価（ホームケージ内観察、ハンドリング観察及びオープンフィールド観察、刺激に対する反応性、握力測定、開脚度及び体温測定）により検討された。その結果、中枢神経系に対する影響は認められなかった。

2) フォローアップ及び補足的安全性薬理試験

① 心血管機能に対する作用：用量漸増試験 (4.2.1.3.1)

麻酔下のイヌ（雄 1 例、雌 2 例）に、本薬（累積用量として 1、3、10 及び 30 mg/kg）をそれぞれ 10 分間かけて静脈内に漸増投与したときの、心血管系への作用及び心電図への影響が検討された。その結果、1、3 及び 10 mg/kg の投与においては血圧、心拍数、血流量及び心電図パラメータに問題となる変化は認められず、10 mg/kg 投与時の平均 C_{max} は 58.7 μ M であった。30 mg/kg 投与時の C_{max} は 130~262 μ M の範囲内にあり、血圧及び心拍数の低下、並びに心電図の PR 間隔に 7.4 % の延長が認められたが、心拍数で補正した QTc 間隔を含むその他の心電図パラメータに変化は認められなかった。

② 腎機能及び電解質排泄に対する作用 (4.2.1.3.1)

覚醒下の雌性イヌ（各群 3 例）に本薬（1 及び 10 mg/kg）が単回経口投与された。その結果、1 mg/kg の投与においては糸球体ろ過率、有効腎血漿流量、電解質排泄、血漿中電解質濃度及びろ過率を含む腎機能に対する影響は認められず、嘔吐及び一般状態の変化も認められなかった。10

mg/kg の投与においては、1 例でカリウム排泄の軽度の増加、2 例でカリウム排泄の中等度の減少が認められた。また、血漿中カリウム濃度のわずかな低下が認められたが、これについて申請者は、補充されるカリウムイオンがないことに由来する可能性が高いと考察している。なお、1 及び 10 mg/kg 投与時の $C_{\max}$ は、それぞれ 0.576~0.634 及び 8.69~9.46 μM の範囲であった。

③ 呼吸機能、血液凝固能及び血小板機能に対する作用 (4.2.1.3.1)

麻酔下の雄性イヌ (3 例) に本薬 10 mg/kg が単回静脈内投与された。その結果、最大呼気流量、肺内圧、肺コンプライアンス、1 回換気量及び呼吸数に対する影響は認められなかった。投与 1 時間後において気道抵抗値が 65 % 上昇したが、これについて申請者は、投与前における気道抵抗値が 2 例できわめて低かったため、わずかな気道抵抗値の上昇でも変化率が高値となったと考察している。また、投与 1 時間後に認められた平均最大気道抵抗値 (2.83 $\text{cmH}_2\text{O/L/sec}$) は、平均的な大きさのイヌでの正常範囲が 0.6~3.7 $\text{cmH}_2\text{O/L/sec}$ と報告されていること (Stahl WR, *J Appl Physiol*, 1967; 22: 453-460)、試験実施施設の背景データが 3.05 ± 2.59 $\text{cmH}_2\text{O/L/sec}$ (平均値 $\pm$ 標準偏差) であったことから、毒性学的意義は低いと判断された。2 例で血圧の一過性の低下及び心拍数の上昇が認められたが、15 分以内に回復した。平均動脈血 pH 値及び血液ガスに有意な変化は認められなかった。血液凝固能については、活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な短縮が認められたが、その変化は平均 1.5 秒以下であり、生理学的に意味のある変化ではないと判断された。また、血小板機能に対する影響は認められなかった。なお、投与 5 分後及び 1 時間後における血漿中本薬濃度 (平均値 $\pm$ 標準誤差) は、それぞれ 37.8 ± 4.0 及び 8.7 ± 0.24 μM であった。

④ 胃酸分泌に対する作用 (4.2.1.3.1)

覚醒下の雌性イヌ (6 例) に本薬 10 mg/kg が単回経口投与された。その結果、胃酸分泌量及びガストリン刺激胃酸分泌量に対する影響は認められず、嘔吐及び一般状態の変化も認められなかった。

⑤ 消化管運動に対する作用 (4.2.1.3.1)

覚醒下の雌性マウス (10 例) に本薬 10 mg/kg が単回経口投与された。その結果、腸管輸送に対する影響は認められず、投与 80 分後まで一般状態の変化も認められなかった。

⑥ 行動及びその他の中枢神経系機能に対する作用 (4.2.1.3.1)

覚醒下の雌性マウス (10 例) に本薬 100 mg/kg が単回経口投与された。その結果、中枢神経系機能、行動、運動量及び体温調節に対する影響は認められなかった。

< 審査の概略 >

機構は、DPP-4 が T 細胞活性化抗原である CD26 と同一分子であり、DPP-4 及び CD26 は生体内の様々な細胞等に存在していることから、本薬の投与により様々な細胞が影響を受ける可能性

について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

(1) DPP-4 の遺伝子欠損動物からの考察

DPP-4 は多くの機能を有することが示唆されているが、生理的な役割が明らかとなっているのはインクレチンである GLP-1 及び GIP の活性調節のみである。DPP-4 の遺伝子欠損動物で観察される表現型の変化は、耐糖能の向上である (Marguet D, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000; 97: 6874-6879)。DPP-4 ノックアウトマウスでは、野生型動物に比べて、グルコース負荷時に活性型 GLP-1 及びインスリンの血漿中濃度がより上昇し、グルカゴンの血漿中濃度がより低下して、グルコース負荷後の血糖値の上昇が抑制される。また、DPP-4 ノックアウトマウスは、食餌誘発性肥満や薬剤誘発性糖尿病に対して抵抗性を示す (Conarello SL, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003; 100: 6825-6830)。DPP-4 は、インクレチンの活性調節以外にも、いくつかの機能を持つことが示唆されているが、その中でも免疫機能への関与が最も注目されている (De Meester I, *et al.*, *Immunol Today*, 1999; 20: 367-375)。しかしながら、DPP-4 ノックアウトマウスで免疫機能等が変化しているという確証はなく、このマウスは正常に発育するとともに繁殖能力にも異常は認められていない。したがって、DPP-4 ノックアウトマウスで観察されたインクレチンの活性調節が、DPP-4 の主な生理機能であると考えられる。

(2) 免疫機能への影響

通常、T 細胞の活性化には、特異的なペプチド抗原の主要組織適合性抗原 (MHC) 分子への結合による T 細胞受容体複合体からの抗原特異的なシグナルと、共刺激受容体からの副シグナルが必要である。T 細胞活性化を評価するいくつかの *in vitro* 試験では、DPP-4 が共刺激受容体として働く可能性が示唆されている。しかしながら、DPP-4 が *in vivo* で T 細胞の活性化に関与するという確証はない。活性部位を含む DPP-4 の細胞外領域のほとんどを欠失させても、共刺激活性は失われない (Hühn J, *et al.*, *Immunol Lett*, 2000; 72: 127-132) ことから、*in vitro* 試験で観察される T 細胞増殖における共刺激に DPP-4 の酵素活性は必須でなく、DPP-4 の活性部位以外の領域が関与していることが示唆されている。また最近の報告では、抗原産生細胞上のカベオリン 1 が T 細胞上の DPP-4 に対する有望なリガンドとして同定され、DPP-4 が酵素活性と関係なく増殖シグナルを伝達する可能性が示唆されている (Ohnuma K, *et al.*, *Trends Immunol*, 2008; 29: 295-301)。

本薬が DPP-4 の活性部位に可逆的に結合しても、DPP-4 の酵素活性以外の機能を変化させないと予想される。実際に、Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.における最近の研究でも、DPP-4 の遺伝的欠損や酵素活性の阻害が、マウスの T 細胞又は B 細胞依存性免疫応答に明らかな影響を及ぼさないことが示されている。

選択的 DPP-4 阻害薬とされる薬物を用いて、DPP-4 の免疫機能への関与を検討した試験が実施されており、これらの薬物の免疫細胞に対する作用 (増殖阻害、サイトカイン産生、p56^{lck} の過剰リン酸化、TGF- β 分泌誘導等) が確認されている (Reinhold D, *et al.*, *Biol Chem*, 2002; 383: 1133-1138)。しかしながら、Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.における研究では、これらの薬物

が DPP-4 阻害以外の非特異的な作用を示したため、試験結果の解釈が異なると考察されている (Lankas GR, *et al.*, *Diabetes*, 2005; 54: 2988-2994)。特にこれらの試験で使用された薬物は、DPP-4 だけでなく、DPP-8 及び DPP-9 も阻害することが明らかになった。これらの薬物で報告された免疫細胞における DPP-8 及び DPP-9 の関与を検討するために、DPP-8 及び DPP-9 の選択的阻害薬を合成し、*in vitro* における T 細胞活性化への影響を検討したところ、DPP-8 及び DPP-9 の選択的阻害薬が *in vitro* の T 細胞活性化を減弱させることが明らかになった。さらに、極めて選択性の高い DPP-4 阻害薬は、*in vitro* での T 細胞の増殖に影響を及ぼさないことも示された (Lankas GR, *et al.*, *Diabetes*, 2005; 54: 2988-2994)。

(3) 腫瘍浸潤及び転移

正常細胞ががん化する際に、複数のエクソペプチダーゼ (CD26/DPP-4、CD10/NEP、CD13/APN、セプラーゼ/FAP 等) の発現が増加/減少することが確認されている (Iwata S & Morimoto C, *J Exp Med*, 1999; 190: 301-5)。これらのペプチダーゼの発現の変化 (増加又は減少) は、組織及び細胞の種類によって異なる。例えば、T 細胞リンパ腫、T 細胞性急性リンパ性白血病、細胞由来甲状腺癌、基底細胞癌及び乳癌ではがん化による DPP-4 の発現増加が確認されている。また、*in vitro* でメラニン細胞では DPP-4 の発現が認められるが、*in vitro* で形質転換したメラノーマでは、DPP-4 の発現は認められない。メラノーマ培養細胞株に DPP-4 を恒常的に発現させるとメラノーマ培養細胞株の浸潤能は抑制されるが、この作用に酵素活性は必要でなかった (Pethiyagoda CL, *et al.*, *Clin Exp Metastasis*, 2000; 18: 391-400) ことから、メラニン細胞のがん化に DPP-4 の酵素活性は重要でないことが示唆された。*In vivo* で DPP-4 活性の変化が腫瘍の発生/転移に影響を及ぼすことを示唆するデータは今のところ報告されていない。

また、DPP-4 がフィブロネクチンへの結合を介してがん化細胞の内皮細胞接着受容体として働き、がん転移に関与しているとする報告がある (Cheng HC, *et al.*, *J Biol Chem*, 1998; 273: 24207-24215) が、DPP-4 のフィブロネクチン結合領域は活性部位と異なり、特異的セリンプロテアーゼ阻害薬は DPP-4 とフィブロネクチンの結合に影響を及ぼさないことが示されている (Cheng HC, *et al.*, *J Biol Chem*, 1998; 273: 24207-24215)。したがって、*in vivo* で本薬と DPP-4 の活性部位が結合しても、フィブロネクチンとの結合には影響を及ぼさないと考える。

以上より、腫瘍浸潤及び転移には DPP-4 の酵素活性は関連しておらず、本薬が影響を及ぼす可能性はないと考える。

(4) GLP-1/GIP 以外のタンパク質/ペプチドの調節

グルカゴンファミリーペプチド、神経ペプチド、ケモカイン等、*in vitro* で DPP-4 により効率的に分解されるペプチド又はタンパク質は複数認められている。これらのペプチド又はタンパク質、並びにそれらの推定分解物の生理的濃度を測定する適切な試験系がないため、*in vitro* で DPP-4 の基質となるこれらの分子が *in vivo* でも同様な調節を受けるか否かについては未だ明らかとなっていない。さらに、DPP-4 に加えて他のペプチダーゼもこれらのペプチドやタンパク質の分解に

関与しており、多くの生理活性ペプチドのクリアランスにいくつかのタンパク質分解経路が関与することが一般に認められている。

DPP-4 を阻害しても忍容性に大きな問題がないことは、DPP-4 ノックアウトマウスが健康で繁殖能力があること (Marguet D, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000; 97: 6874-6879, Conarello SL, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003; 100: 6825-6830) により示唆されている。このマウスでは、DPP-4 阻害に関連したペプチドの濃度変化が生じていたとしても、発生、生殖能等に重大な影響は認められていない。さらに、臨床用量での曝露量の 58 倍を超える量を曝露させた非臨床試験を除き、本薬の非臨床試験の結果や臨床試験の安全性情報からも、本薬の投与による重度の毒性はみられていない。しかしながら、DPP-4 の *in vitro* の基質特異性の評価を十分に行い、それに基づき、さらに精査すべき最も重要と考えられる基質を選択し、以下のように考察した。

1) グルカゴンファミリーペプチド

GLP-1 や GIP の他に、成長ホルモン放出ホルモン（以下、「GHRH」）や GLP-2 等、いくつかのグルカゴンファミリーの生理活性ペプチドが *in vitro* で DPP-4 の基質になるとされている。これらのペプチドが *in vitro* で切断されることにより、その生理活性も変化する。

GHRH は *in vitro* で DPP-4 により最も効率的に切断される基質であり、下垂体からの成長ホルモンやインスリン様成長因子-1（以下、「IGF-1」）の分泌を刺激する。しかしながら、ブタにおいて 70 時間にわたり DPP-4 を継続的に阻害（血漿中 DPP-4 の 91 % を阻害）しても、血漿中の IGF-1 濃度は上昇せず (Faidley TD, *et al.*, *Exp Biol Med*, 2006; 231: 1373-1378)、また臨床試験において本薬が血漿中 IGF-1 濃度に影響を及ぼさなかったことから (5.3.3.1.5、5.3.3.3.2)、本薬が GHRH の機能に影響を及ぼす可能性は低いと考える。これらの結果は、*in vitro* でみられた DPP-4 によるペプチドの切断が、必ずしも *in vivo* において当該ペプチドの生理活性の調節に関与するものではないことを示唆している。GHRH の作用に大きな変化がみられなかったのは、このペプチドの *in vivo* での生理活性の調節には DPP-4 より他のペプチダーゼの方が重要であったためとも考えられる。

In vitro で DPP-4 により切断されるもう一つの基質として GLP-2 がある。GLP-2 は腸管内分泌 L 細胞から分泌され、消化管の増殖、運動等に関与している (Dubé PE & Brubaker PL, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007; 293: E460-465)。DPP-4 ノックアウトマウスに GLP-1 及び GIP を静脈内投与すると、活性型ペプチドの血漿中濃度の上昇を認めたが、GLP-2 を静脈内投与しても顕著な上昇を認めなかった（社内予備試験、Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.）ことから、GLP-2 の生理活性は *in vivo* では DPP-4 により調節されていないことが示唆された。また、DPP-4 ノックアウトマウスや本薬の非臨床毒性試験で、消化管に病理組織学的な異常所見はみられていない。したがって、GLP-2 は *in vivo* では DPP-4 により調節を受けておらず、本薬は GLP-2 の生理活性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

2) サブスタンス P 及びブラジキニン

サブスタンス P（以下、「SP」）は、痛覚、腸管平滑筋収縮及び免疫調節に関連する神経ペプチ

ドであり、生体内に広く存在している。SP の分解には、アンギオテンシン変換酵素、中性エンドペプチダーゼとともに、DPP-4 も関与すると言われている。しかしながら、毒性試験では、本薬を経口投与しても SP の関与が知られている皮膚反応や唾液増加等は認められなかった（4.2.3.1.1～5、4.2.3.2.1～15）。また、ブラジキニンの分解にもいくつかのペプチダーゼが関与すると考えられてきた。しかしながら、DPP-4 がブラジキニンの分解に直接関与することはなく、まず APP により切断されて不活性生成物を形成し、それが DPP-4 により分解される（Ryan JW, *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther*, 1994; 269: 941-947）。したがって、DPP-4 の阻害がブラジキニン活性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

3) ケモカイン

ケモカインは、白血球やリンパ球等の遊走因子として機能する走化性サイトカインである。多くのケモカインが N 末端から 2 番目の位置にプロリンを有し、非特異的のアミノペプチダーゼによる切断から保護されていると考えられているが、*in vitro* では DPP-4 により効率的に切断される。RANTES、LD78- β 、MDC、エオタキシン及び SDF-1 α 等のケモカインでは、DPP-4 による分解により、遊走活性やシグナリングアッセイにおける活性の変化及び受容体選択性の変化がみられる。そのうちの 1 つである SDF-1 α はマウスの造血幹細胞及び造血前駆細胞の骨髄へのホーミングや骨髄からの遊走において重要な役割を果たしているが、DPP-4 により SDF-1 α が分解されると、造血幹細胞及び造血前駆細胞の *in vitro* での遊走能が低下するという報告がある（Proost P, *et al.*, *FEBS Lett*, 1998; 432: 73-76、Christopherson KW, *et al.*, *Science*, 2004; 305: 1000-1003）。しかしながら、これらのケモカインに対する DPP-4 の作用の生体内における重要性については不明である。

機構は、上記の回答にあるように、DPP-4 の生体内における作用については不明な点もあり、DPP-4 阻害薬である本薬が何らかの影響を及ぼす可能性は否定できないものの、現時点では臨床問題となるような薬理作用は認められていないと考える。

（ii）薬物動態試験成績の概略

<提出された資料の概略>

本薬又は本薬の ^{14}C 標識体をラット及びイヌに単回静脈内又は単回経口投与したときの薬物動態が検討された。また、イヌ及びサルを用いた反復経口投与毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき反復投与時の薬物動態が検討され、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルを用いた代謝、ラット及びウサギを用いた胎盤移行、ラットを用いた乳汁移行の検討も行われた。本薬の血漿中濃度は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC-MS/MS）法で測定され、ラット及びイヌ血漿における定量下限は 1.0 及び 5.0 ng/mL であった。なお、投与量は遊離塩基換算値、測定値は平均値 $\pm$ 標準偏差で記載している。

(1) 吸収 (4.2.2.1.1、4.2.2.2.1、4.2.2.2.2)

雌雄ラット及び雄性イヌへの単回静脈内又は経口投与時の本薬の薬物動態パラメータは、表 1 のとおりであった。静脈内投与時の血漿クリアランス (Cl_p) は平均でそれぞれ約 45 及び約 9 mL/min/kg、消失半減期 ($t_{1/2}$) は約 2~4 時間、定常状態における分布容積 (V_{ss}) はラットで約 7 ~9 L/kg、イヌで約 3 L/kg であった。経口投与時には、投与後 15 分~4 時間で最高血漿中濃度 (C_{max}) に達し、イヌにおいては検討した用量範囲で血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) は用量に比例したが、ラットでは用量比を上回る $AUC_{0-\infty}$ の増大を示した。経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、2 mg/kg 投与時の雄性及び雌性ラットで 59 及び 82 %、0.4 及び 1.6 mg/kg 投与時の雄性イヌで 89 及び 97 % であった。ラットにおける本薬 (非結合形) の腎クリアランス (Cl_R) は約 34 mL/min/kg と高く、糸球体濾過速度 (約 5 mL/min/kg) を超えることから能動的な腎排泄を受けるものと考えられた。

表 1 単回投与時の本薬の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	性別	例数	t_{max} (h)	C_{max} (μM)	$AUC_{0-\infty}$ (μM·h)	F (%)	Cl_p (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)
ラット	i.v.	0.5	♂	4			0.46±0.10		46±8.2	8.8±3.4	1.7±0.3
		2	♂	4			2.05±0.05		40±1.0	8.1±2.0	1.9±0.3
		5	♂	4			4.28±0.32		48±3.6	7.4±1.2	1.8±0.2
		2	♀	4			1.23±0.14		67±7.1	9.0±2.0	2.1±0.1
	p.o.	2	♂	3	0.5-4	0.21±0.13	1.20±0.18	59			2.6±0.4
		20	♂	4	0.5-1	4.00±0.38	15.2±2.04	NC			2.1±0.3
		60	♂	4	0.5-1	17.1±6.57	60.9±6.78	NC			2.3±0.6
		180	♂	4	0.5-2	27.8±6.73	217±26.9	NC			4.0±0.2
		2	♀	4	0.5-2	0.21±0.05	1.01±0.13	82			2.4±0.2
		180	♀	4	0.25-2	34.1±4.81	161±34.5	NC			2.9±0.3
イヌ	i.v.	0.5	♂	6			2.20±0.36		9.3±1.3	3.2±0.1	4.0±0.4
		1.5	♂	3			7.11±1.35		8.8±1.5	3.4±0.5	4.2±0.2
	p.o.	0.4	♂	3	1-2	0.25±0.08	1.62±0.50	89±20			3.8±0.6
		1.6	♂	6	0.5-1	1.32±0.24	7.18±1.56	97±29			4.5±0.8
		10	♂	3	0.5-1	10.3±2.05	54.2±13.4	NC			4.7±1.8
		30	♂	3	0.5-1	26.5±6.23	156±29.2	NC			4.7±0.3

平均値±標準偏差 (t_{max} は範囲)

t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 C_{max} : 最高血漿中濃度、 AUC : 血漿中濃度時間曲線下面積、 F : 絶対的バイオアベイラビリティ、 Cl_p : 血漿クリアランス、 V_{ss} : 分布容積、 $t_{1/2}$: 消失半減期、NC : 算出せず

雄性イヌに本薬 2、10 及び 50 mg/kg/day を 14 週間反復経口投与したとき、 t_{max} は 0.5~1 時間の範囲内であり、2 mg/kg/day の C_{max} 及び AUC_{0-24h} (平均値 : 投与 1 日目、13 週目の順、以下同様) は、1.70 μM 及び 9.88 μM·h、1.67 μM 及び 9.41 μM·h、10 mg/kg/day では、7.35 μM 及び 41.3 μM·h、8.22 μM 及び 47.6 μM·h、50 mg/kg/day では、39.3 μM 及び 217 μM·h、40.2 μM 及び 220 μM·h であった。雄性サルに本薬 10、30 及び 100 mg/kg/day を 14 週間反復経口投与したとき、 t_{max} は 0.5~3 時間の範囲内であり、10 mg/kg/day の C_{max} 及び AUC_{0-24h} (平均値 : 投与 1 日目、12 週目の順、以下同様) は、3.76 μM 及び 12.4 μM·h、3.57 μM 及び 15.0 μM·h、30 mg/kg/day では、11.6 μM 及び 45.2 μM·h、13.6 μM 及び 46.0 μM·h、100 mg/kg/day では、37.6 μM 及び 171 μM·h、42.5 μM 及び 246 μM·h であった。雌性イヌ及び雌性サルでも同様な傾向であり、イヌ及びサルにおいて、本薬の薬物動態は反復投与による影響を受けないと考えられた。

(2) 分布 (4.2.2.3.1~9)

雄性ラット (各 3 例) に ^{14}C 標識体を 2 mg/kg 単回静脈内又は 5 mg/kg 単回経口投与したとき、放射能は速やかに全身へ分布し、両投与経路による分布は同様な傾向を示した。組織/血漿の放射能濃度比は、大部分の組織において、静脈内投与後 4 時間まで、経口投与後 8 時間までは 1 より高く、特に肝臓 (静脈内: 4 時間までの比約 12~35、経口: 8 時間までの比約 22~31、以下同順)、腎臓 (約 13~25、約 15~28) 及び膀胱 (約 6~23、約 4~10) で高い値を示したが、脳 (約 0.1、約 0.1)、脂肪組織 (約 0.6~1、約 0.7~1) 及び眼 (約 1、約 0.4~0.6) では低い値であった。放射能濃度は経時的に低下し、静脈内投与 24 時間後の全組織からの放射能回収率は投与量の約 1.9 % であった。

妊娠ラット (各 4 例) に妊娠 6~20 日まで本薬 250 及び 1000 mg/kg/day、妊娠ウサギ (4 例) に妊娠 7~20 日まで本薬 125 mg/kg/day を反復経口投与したとき、本薬は胎盤を通過し、投与後 2 及び 24 時間の母動物に対する胎児の平均血漿中濃度比は、ラットでは両用量ともに約 0.45 及び約 0.8、ウサギでは約 0.66 及び約 0.3 であった。

マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける本薬の血漿タンパク結合率 (0.02~200 μM , *in vitro*) は平均 32~33 % と低く、ラット及びイヌにおける本薬の血液/血漿濃度比 (0.1~10 μM , *in vitro*) は約 1 であり、血中クリアランスは血漿クリアランスとほぼ同様であると推察された。

マウスの P 糖タンパク質 (以下、「P-gp」) を発現させた LLC-PK1 細胞を用い、本薬 (10 μM) の経細胞輸送を検討した結果、時間依存的な一定方向の輸送が認められ、本薬は P-gp の基質となると考えられた。(ヒトのデータについては、「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概略 (1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験」の項を参照)。

(3) 代謝 (4.2.2.4.1~9)

本薬は代謝をほとんど受けず、ラット及びイヌにおける代謝物の排泄は投与量の約 5~9 % であり、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル肝細胞及びミクロソームを用いて ^{14}C 標識体 (10 μM) の代謝を検討した結果、本薬はわずかに代謝された。本薬の代謝物として、一級アミンの N-硫酸化、N-カルバモイルグルクロン酸抱合化、トリアゾロピペラジン環の水酸化、ピペラジン環の酸化的不飽和化とそれに続く一級アミンの分子内環化により、それぞれ M1、M4、M6 (2 種類の位置異性体)、M2 及び M5 が主に検出されたが、血漿中では低濃度であった。ヒトの血漿、尿及び便中において同定された代謝物は、すべて動物において確認された代謝物であった。(ヒトのデータについては、「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概略 (1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験」の項を参照)。

(4) 排泄 (4.2.2.3.2、4.2.2.3.9、4.2.2.4.1、4.2.2.4.2、4.2.2.5.1)

雄性ラット (各 3 例) に ^{14}C 標識体を 2 mg/kg 単回静脈内又は 5 mg/kg 単回経口投与したとき、投与後 120 時間までに放射能の 53.5 % 又は 37.3 % が尿中、40.2 % 又は 58.9 % が糞中に回収された。

胆管カニューレ処理した雄性ラット（各 3 例）における胆汁中の放射能回収率は、2 mg/kg 静脈内投与時では投与量の 21 %、5 及び 20 mg/kg 経口投与時では 22 及び 29 %であった。雄性イヌ（各 3 例）に ^{14}C 標識体を 0.5 mg/kg 単回静脈内又は 2 mg/kg 単回経口投与したとき、投与後 96 時間までに放射能の 62.0 %又は 64.6 %が尿中、9.8 %又は 17.3 %が糞中に回収された。胆管カニューレ処理した雄性イヌ（3 例）に 2 mg/kg 単回経口投与後 120 時間までに、放射能の 77、7.8 及び 4.2 %が尿、胆汁及び糞中に回収された。

妊娠ラット（各 4 例）に妊娠 6 日～授乳 14 日まで本薬 250 及び 1000 mg/kg/day を反復経口投与したとき、最終投与後 2 時間の乳汁中本薬濃度はいずれの用量でも血漿中濃度の約 4 倍であり、本薬は乳汁に移行すると考えられた。

<審査の概略>

機構は、DPP-4 が存在する組織への本薬の分布について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。DPP-4 は、主として膜結合型及び血液循環型の 2 種の存在形態で広く分布及び発現している酵素である。膜結合型の DPP-4 は上皮細胞（肝細胞、小腸上皮細胞、膵管細胞及び唾液腺導管細胞）の刷子縁、内皮細胞（腎髄質、心臓及び骨格筋、赤脾髄並びにその他の組織の毛細管）及びリンパ球（胸腺リンパ球、脾臓及びリンパ節の T 細胞）に存在すること、ウエスタンブロット法による DPP-4 タンパクレベルは、ラットでは腎臓、小腸及び肺で最も高く、肝臓、脾臓及び心臓の順であったことが報告されている（McCaughan GW, *et al.*, *Hepatology*, 1990; 11: 534-544, Hong WJ, *et al.*, *Exp Cell Res*, 1989; 182: 256-266）。ラットにおいて、高い DPP-4 発現を示す組織では、 ^{14}C 標識体 2 mg/kg 静脈内投与後 1 及び 4 時間の組織/血漿中放射能濃度比は高い傾向であったが、その順序は必ずしも同じではなく、本薬の組織分布と DPP-4 の分布組織との間に明確な関係は見出されなかった。

機構は、本薬のメラニン親和性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は ~ 100 nm 付近に単一の吸収を示すのみであること、イヌ反復経口投与毒性試験では眼科検査及び病理検査において毒性所見は認められなかったことから、有色動物を用いたメラニン親和性に関する検討は行わなかった。また、メラニン親和性のリスクを検討するため、臨床試験における眼及び皮膚に関連した有害事象について検討した。日本人 2 型糖尿病患者を対象とした全臨床試験における本薬群の有害事象及び副作用の発現率は、眼障害で 6.4 %（76/1190 例）及び 0.2 %（2/1190 例）、皮膚および皮下組織障害で 9.8 %（117/1190 例）及び 0.6 %（7/1190 例）であった。本薬群で発現率が高かった有害事象は、湿疹 2.9 %（35/1190 例）、糖尿病性網膜症 1.8 %（21/1190 例）及び発疹 1.2 %（14/1190 例）であったが、このうち副作用とされたのは糖尿病性網膜症の 2 例及び発疹の 4 例のみであった。また、国内二重盲検比較試験（6 試験：A201、A202、P054 は投与期間 12 週間、P055、ONO-5435-08、ONO-5435-09 は投与期間 12 週間+40 週間）における 12 週の有害事象発現率（プラセボ、50 mg、100 mg の順、以下同順）は、眼障害で 3.7 %（13/356 例）、3.3 %（15/449 例）、3.4 %（5/145 例）、皮膚および皮下組織障害で 4.2 %（15/356 例）、4.9 %（22/449 例）、3.4 %（5/145 例）であり、用量依存的な

上昇は認められなかった。色素異常に係る有害事象は認められなかった。海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（12 試験、投与期間 18～106 週間）における有害事象の発現率（プラセボ又は実薬対照、100 mg、200 mg の順、以下同順）は、眼障害で 4.1 %（112/2724 例）、4.1 %（140/3415 例）、4.2 %（19/456 例）、副作用の発現率は 0.2 %（6/2724 例）、0.1 %（2/3415 例）、0.4 %（2/456 例）、皮膚および皮下組織障害における有害事象の発現率は 6.2 %（169/2724 例）、7.3 %（248/3415 例）、6.1 %（28/456 例）、副作用の発現率は 1.3 %（36/2724 例）、1.2 %（40/3415 例）、0.9 %（4/456 例）であった。色素沈着に係る有害事象は 5 例に認められ、炎症後色素沈着変化のみ副作用とされた。以上より、国内臨床試験において本薬が投与された 2 型糖尿病患者における有害事象の検討より、本薬がメラニン又はメラニン細胞に影響を及ぼすような安全性の懸念は認められず、眼障害、皮膚および皮下組織障害の有害事象及び副作用の発現率は、国内外の臨床試験で同程度であった。

機構は、本薬の組織分布及びメラニン親和性について以下のように考える。本薬の非臨床薬物動態試験において、有色動物等を用いたメラニン親和性に関する検討は実施されておらず、また、皮膚病変は DPP-8 及び DPP-9 阻害によるものとする申請者の説明を裏付けるデータは十分ではないと考える。しかしながら、国内臨床試験において眼及び皮膚に係る有害事象の発現率はプラセボと同程度であったこと、及び発現した事象の内容等を踏まえると、製造販売後に皮膚等に係る安全性について情報収集する必要があるが、添付文書（案）において皮膚障害に関する注意喚起がなされていることも踏まえ、临床上大きな問題はないと判断した（「3. 非臨床に関する資料（iii）毒性試験成績の概略」及び「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概略」の項を参照）。

（iii）毒性試験成績の概略

<提出された資料の概略>

（1）単回投与毒性試験（4.2.3.1.1～4、4.2.3.2.9）

マウス単回経口投与トキシコキネティクス試験において、本薬（ ）0（対照）、250、500、1000、2000 及び 4000 mg/kg が投与された試験では、概略の致死量は 2000 mg/kg と判断された。また、本薬（ ）250、500 及び 1000 mg/kg を投与した試験が実施され、本薬（ ）によるマウス単回経口投与トキシコキネティクス試験の血漿中曝露量（AUC 及び C_{max}）と大きな差は認められず、1000 mg/kg までの投与において（ ）と（ ）は生物学的に同等と判断された。

ラット単回経口投与トキシコキネティクス試験において、本薬（ ）750、1500 及び 3000 mg/kg が投与され、死亡、活動性低下、努力性呼吸、体温低下、鼻からの赤色分泌物が認められ、概略の致死量は 3000 mg/kg と判断された。

イヌでは 2 週間反復経口投与毒性試験の結果より急性毒性が評価され、50 mg/kg の投与において死亡例は認められなかった。

（2）反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は、マウス（14 週間）、ラット（2、14、27 週間）、イヌ（2、14、27、53 週間）及びサル（14 週間）を用いて実施された。本薬は、脱イオン水/0.1 mM 塩酸に溶解、又は 0.5 % (w/v) メチルセルロース/5 mM 塩酸水溶液に懸濁して強制経口投与された。

主な毒性所見として、マウス及びラットでは小葉中心性肝細胞肥大・壊死及び腎尿細管壊死、イヌでは振戦、開口呼吸等の一般状態悪化及び骨格筋変性がみられた。サルでは本薬の皮膚及び腎臓に対する影響評価が行われたが、毒性所見はみられなかった。無毒性量は、マウス（雄）では 250 mg/kg/day、ラットでは 180 mg/kg/day（2、14 及び 27 週間）、イヌでは 2 mg/kg/day（27 週間）、サルでは 100 mg/kg/day（皮膚及び腎臓毒性について）と判断された。マウス及びラットの無毒性量における曝露量（AUC）は、ヒトに予定臨床用量（最高 100 mg/day）を投与した場合のいずれも約 23 倍であった。同様に、イヌについては約 1 倍であった。

1) マウス 14 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.2)

マウス（雌雄各 15 例/群）に本薬 0（対照）、75、250、500、750 及び 1000 mg/kg/day を投与した結果、1000 mg/kg/day 群の雌で死亡数が増加したため、投与が 2 週目で中止された。1000 mg/kg/day 群の雄で小葉中心性肝細胞肥大、750 mg/kg/day 群の雌及び 500 mg/kg/day 以上の群の雄で腎重量増加、腎盂拡張が認められた。無毒性量は、雄 250 mg/kg/day、雌 500 mg/kg/day と判断された。

2) ラット 2、14 及び 27 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.4、4.2.3.2.5、4.2.3.2.7)

ラット（2 及び 14 週間：雌雄各 15 例/群、27 週間：雌雄各 20 例/群）に本薬 0（対照）、20、60 及び 180 mg/kg/day を投与した結果、本薬の影響は認められず、無毒性量はいずれも 180 mg/kg/day 以上と判断された。

3) ラット 14 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.6)

本薬の毒性プロファイルを検討するために、上記 2) の試験より高用量の試験が実施された。

ラット（雌雄各 15 例/群）に本薬 0（対照）、500、1000、1500 及び 2000 mg/kg/day を投与した結果、2000 mg/kg/day 群の雄 6 例、雌 1 例、1500 mg/kg/day 群の雄 1 例が本薬の影響により死亡・切迫殺され、いずれも腎尿細管壊死がみられた。2000 mg/kg/day 群で小葉中心性肝細胞変性、リンパ節・脾臓・胸腺のリンパ球枯渇、雄で前立腺重量低下、1500 mg/kg/day 以上の群で下垂体重量低下、腎尿細管変性、小葉中心性肝細胞壊死等、雄で副腎重量増加、心筋の変性・壊死等、乳腺小葉及び骨髄の壊死、雌で子宮萎縮、1000 mg/kg/day 以上の群で ALT 及びアルカリホスファターゼの増加、雌で甲状腺の重量増加及び濾胞細胞肥大、本薬投与群で脱毛、コレステロール増加、肝の重量増加及び炎症性細胞浸潤、小葉中心性肝細胞肥大、雄で体重増加抑制等が認められた。本薬の投与による種々の臓器の毒性所見について、ラット 2、14 及び 27 週間経口投与毒性試験の 180 mg/kg/day 群では発現せず、そのときの本薬の C_{max} (25.8 μ M) はラット DPP-4 の IC_{50} (52.4 nM) を十分上回っていたことから、DPP-4 阻害以外の作用によるものと考察されている。本試験の無

毒性量は 500 mg/kg/day 未満と判断された。

4) イヌ 2、14、27 及び 53 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.9~12)

ビーグル犬（雌雄各 4 例/群）に本薬 0（対照）、2、10 及び 50 mg/kg/day を 2、14、27 及び 53 週間投与した結果、各試験の 50 mg/kg/day 群で活動性低下、振戦、気管支音を伴う開口呼吸（2、27 及び 53 週間試験）等、並びに一般状態の悪化として円背位・側臥位又は斜頸等、骨格筋変性（14 及び 27 週間試験）が共通して認められた。その他、50 mg/kg/day 群で眼瞼腫脹及び ALT 増加（いずれも 2 週間試験）、体重増加抑制（53 週間試験）が認められた。

27 週間試験において、10 mg/kg/day 群の雄 2 例で投与 14 週又は 23 週から投与終了までに間欠的な気管支音を伴う開口呼吸が認められた。本所見が 27 週間試験の雄のみで 10 mg/kg/day 群から発現した理由は不明であるが、同群の雌及び 53 週間試験の同用量投与では発現しなかったことから、個体の感受性の違いの可能性があると考察されている。

無毒性量は、2、14 及び 53 週間試験において 10 mg/kg/day、27 週間試験において 2 mg/kg/day と判断された。

5) サル 14 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.15)

FDA からサルを用いた 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験による本薬の皮膚への影響評価を要求されたことから本試験が実施され、また、腎毒性の検討のため腎臓の病理組織学的評価も行われた。

アカゲザル（雌雄各 3 例/群）に本薬 0（対照）、10、30 及び 100 mg/kg/day を投与した結果、一般状態、体重、摂餌量、皮膚並びに腎の重量及び病理組織所見に本薬の影響は認められなかった。本薬の平均曝露量（AUC、C_{max}）は用量依存的に増加し、100 mg/kg/day を 12 週間投与したときの曝露量（AUC）は、ヒトに予定臨床用量（最高 100 mg/day）を投与した場合の約 28 倍であった。本薬投与後 2~24 時間の血漿中 DPP-4 阻害率は、97.2~98.3 %であった。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1~3、4.2.3.3.2.1)

細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた *in vitro* アルカリ溶出試験及び染色体異常試験、げっ歯類を用いた小核試験を実施した結果、遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

がん原性試験は、マウス及びラットを用いて実施された。本薬は、0.5 % (w/v) メチルセルロース/5 mM 塩酸水溶液に懸濁して強制経口投与された。

1) マウス 106 週間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1.1)

ICR マウス（雌雄各 50 例/群）に本薬 0（対照 1、2）、50、125、250 及び 500 mg/kg/day を投与した結果、いずれの臓器においても本薬投与に起因すると考えられる腫瘍発生率の上昇はみられなかった。非腫瘍性変化として、500 mg/kg/day 群で本薬の影響により死亡、水腎症及び小葉中心

性肝細胞肥大が認められた。

2) ラット 106 週間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1.3)

SD ラット (雌雄各 50 例/群) に本薬 0 (対照 1、2)、50、150 及び 500 mg/kg/day を投与した結果、500 mg/kg/day 群で本薬の影響により雌雄で肝細胞癌、雄で肝細胞腺腫の発生率上昇が認められた。500 mg/kg/day 群で下垂体腺腫及び乳癌の発生率低下が認められたことについては、ラット反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験結果から総合的に評価すると、本薬の視床下部一下垂体一性腺系に対する直接的な影響の可能性は低い、雌ラットの下垂体腺腫の発生率低下が乳癌の発生率低下の一因となった可能性があると考えられている。

非腫瘍性変化として、500 mg/kg/day 群で肝細胞の好酸性及び好塩基性変化、嚢胞性変性が認められた。

肝細胞腫瘍の発生率上昇については、本薬は遺伝毒性を有さないこと、肝臓における発がんプロモーター作用に感受性が高いマウスのがん原性試験 (4.2.3.4.1.1) において、腫瘍の発生率上昇がみられないこと、ラットの 14 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.6) において、500 mg/kg/day 以上の群で肝細胞肥大、壊死、変性等の肝細胞毒性が用量依存的に認められており、米国 National Toxicology Program (NTP) の報告等では、げっ歯類の肝腫瘍の発生と肝細胞毒性に相関性が認められていること、本試験で肝細胞毒性を示さなかった 150 mg/kg/day 群では、肝腫瘍の発生率は有意に上昇しなかったことから、持続的な本薬の肝細胞傷害の二次的変化による非遺伝毒性の腫瘍誘発と考察されている。また、予定臨床用量 (最高 100 mg/day) の 8 倍である 800 mg/day までの用量を用いた海外の臨床薬理試験 (P004 及び P032) 及び国内及び海外の臨床試験 (国内臨床試験: A201、A202、A203、P054、P055、ONO-5435-08~10、P046、海外臨床試験: P010、P014、P019、P020、P021、P023、P024、P035、P036、P040、P052、P053) における肝機能検査では肝毒性を示しておらず、本試験で肝腫瘍が認められなかった 150 mg/kg/day 群の曝露量 (AUC) はヒトに予定臨床用量 (最高 100 mg/day) を投与した場合の約 19 倍に相当すると説明されている。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いて実施された。本薬は、0.5 % (w/v) メチルセルロース/5 mM 塩酸水溶液に懸濁していずれも強制経口投与された。

胚・胎児発生に関する試験では、胎児の肋骨の奇形 (欠損、低形成) 及び変異 (波状肋骨) の発生率上昇が 1000 mg/kg/day 群でみられた。出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、出生児の体重増加抑制が 1000 mg/kg/day 群で認められた。なお、ラット及びウサギにおいて本薬の胎盤・胎児移行性 (4.2.2.3.8、4.2.2.3.9)、また、ラットにおいて乳汁移行性 (4.2.2.3.9) が示されている。

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1.1、4.2.3.5.1.2)

ラット (雌雄各 24 例/群) に本薬 0 (対照)、125、250 及び 1000 mg/kg/day を経口投与 (雄性ラ

ットは交配前 29 日から計画解剖前日まで、雌性ラットは交配前 14 日から妊娠 7 日まで）した結果、250 mg/kg/day 以上の群の雄で体重増加抑制が認められた。また、250 mg/kg/day 以上の群の雌で吸収胚の増加傾向（6.8～9.1 %）がみられたが、本所見の試験実施施設の背景データ（2017～2018 年、平均 6.31 %、最大 12.71 %）の範囲内であること、及びラット反復投与毒性試験において本薬 20～1500 mg/kg/day 投与時の曝露量はほぼ用量依存的に増加したのに対し、本所見については用量依存性がみられなかったことより、本薬投与との関連性はないと考察されている。無毒性量は、雄の親動物の一般毒性について 125 mg/kg/day、雌の親動物の一般毒性及び雌雄の生殖能について 1000 mg/kg/day と判断された。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.1)

妊娠ラット（22 例/群）に本薬 0（対照）、125、250 及び 1000 mg/kg/day を妊娠 6～20 日に経口投与した結果、1000 mg/kg/day 群の母動物で吸収胚の増加傾向（4.6 %）がみられたが、試験実施施設の背景データ（2017～2018 年、平均 3.86 %、最大 8.06 %）の範囲内であること、及び対照群の吸収胚数（2.1 %）が上記背景データよりわずかに低かったことより、本薬投与との関連性はないと考察されている。1000 mg/kg/day 群の異なる母動物から得られた胎児において、肋骨の欠損（1/343 胎児）・低形成（5/343 胎児、3 腹児）及び波状肋骨（5/343 胎児、2 腹児）の発現率が上昇し、本薬投与の影響と考察されている。胎児の肋骨の奇形及び変異について、妊娠ラットによる薬物動態試験（4.2.2.3.9）において、本所見が認められなかった 250 mg/kg/day 群における曝露量（母動物の C_{24h} : 1.33 μ M、胎盤移行率 : 46～81 %）はラット DPP-4 の IC_{50} （52.4 nM）を上回っていたと推測されることから、DPP-4 阻害以外の作用によるものと考察されている。無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能について 1000 mg/kg/day、胎児について 250 mg/kg/day と判断された。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.3)

妊娠ウサギに本薬 0（対照）、62.5、125（各 18 例/群）及び 500 mg/kg/day（19 例/群）を妊娠 7～20 日に経口投与した結果、500 mg/kg/day 群の母動物 2 例（妊娠 16 日）が本薬の影響により死亡し、同群の他の例でも体重減少、摂餌量減少が認められ、過剰な母動物毒性と判断されたため、妊娠 15～18 日に本薬投与が中止され、胚・胎児に対する毒性評価は行われなかった。62.5 及び 125 mg/kg/day 群において、受胎能を含め本薬投与に関連した所見はみられなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性、生殖能及び胎児についていずれも 125 mg/kg/day と判断された。無毒性量における曝露量（AUC）は、ヒトに予定臨床用量（最高 100 mg/day）を投与した場合の約 22 倍であった。

4) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3.1)

妊娠ラット（22 例/群）に本薬 0（対照）、125、250 及び 1000 mg/kg/day を妊娠 6～授乳 20 日に経口投与した結果、250 mg/kg/day 以上の群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少、1000 mg/kg/day 群の出生児 F_1 の雄で離乳前後を通じて体重増加抑制が認められた。 F_2 出生児に本薬による影響は

認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性について 125 mg/kg/day、生殖能及び出生児について 250 mg/kg/day と判断された。なお、生殖能の無毒性量（250 mg/kg/day）投与時の曝露量（AUC）は、ヒトに予定臨床用量（最高 100 mg/day）を投与した場合の約 32 倍であった。

（6）その他の毒性試験

1）非選択的 DPP-4 阻害薬を用いた毒性試験

サル 14 週間経口投与毒性試験（4.2.3.2.15）で血漿中 DPP-4 をほぼ完全に阻害する用量の本薬を投与しても皮膚病変が認められなかったことから、FDA に報告された他の DPP-4 阻害薬で認められたサルの皮膚病変が DPP-4 に類似したジペプチダーゼである DPP-8 及び DPP-9 の阻害に起因するものかどうかをさらに検討するため、非選択的 DPP-4 阻害薬（化合物1* 及び 化合物2*）を用いて以下の 2 試験が実施された。本薬とそれらの薬物の DPP-4、DPP-8 及び DPP-9 に対する IC₅₀ 値は、表 2 のとおりであった。

薬物	IC ₅₀ 値 (μM)		
	DPP-4	DPP-8	DPP-9
本薬	0.018	48	>100
化合物1*	0.43	1.2 (DPP-8 及び DPP-9)	
化合物2*	30	0.038	0.055

① 化合物1* のサル 12 週間経口投与毒性試験（4.2.3.7.7.9）

アカゲザル（雌雄各 3 例/群）に 化合物1* を 0（対照）、50、150 及び 450 mg/kg/day 投与した結果、450 mg/kg/day 群の雄で 3 例中 2 例、150 mg/kg/day 群の雄 1 例、雌 3 例、50 mg/kg/day 群の雌 1 例が死亡・切迫殺され、450 mg/kg/day 群の雄及び 50 mg/kg/day 群の雌各 1 例で、化合物1* 投与の影響によると考えられる脳の限局性出血斑、神経網下の変性・壊死等がみられた。皮膚病変として、450 mg/kg/day 群で過度の引っ掻き、150 mg/kg/day 以上の群で皮下組織の浮腫・炎症、脂肪組織の鹼化、化合物1* 群で皮膚の発赤・腫脹等が認められた。腎病変として、単核炎症細胞の凝集がみられる多巣性炎症、尿細管拡張、腎糸球体症等が認められた。化合物1* 群で投与 2 時間後に対照群と比較して約 98%以上の有意な DPP-4 阻害がみられた。

② 化合物2* のサル 23 週間経口投与毒性試験（4.2.3.7.7.10）

アカゲザル（雌雄各 3 例/群）に 化合物2* を 0（対照）、3、1→12.5（投与 9 週に増量）及び 10→30（投与 4 週に増量）mg/kg/day を投与した結果、10→30 mg/kg/day 群の雄 1 例が切迫殺された。皮膚病変として、10→30 mg/kg/day 群の雄で後肢等の腫脹、皮下組織の浮腫・炎症がみられた。腎病変として、10→30 mg/kg/day 群の雄で尿細管変性、腎糸球体症、化合物2* 群で軽度の多巣性炎症が認められた。血漿中の DPP-4 阻害率は、10→30 mg/kg/day 群で投与 2 時間後に対照群と比較して約 64.2%であった他は、対照群と同程度であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

申請者は、サル 14 週間経口投与毒性試験（4.2.3.2.15）と非選択的 DPP-4 阻害薬を用いた①及び②の試験結果から、皮膚病変は DPP-4 阻害によるものではなく、DPP-8 及び DPP-9 阻害によるものであると考察している。

2) イヌを用いたメトホルミンとの併用による反復投与毒性試験

本薬は臨床でメトホルミンと併用される可能性があることから、両薬物を併用した際の毒性及びトキシコキネティクス的相互作用の有無を検討するために、以下の試験が実施された。

①14 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.7.7.13）

ビーグル犬（雌雄各 3 例/群）に本薬及びメトホルミンを 0+50（本薬用量+メトホルミン用量、以下同様）、2+50、10+50 及び 50+50 mg/kg/day 併用投与した結果、10+50 mg/kg/day 以上の群の雌の各 2 例、0+50 mg/kg/day 以上の群の雌の各 1 例が死亡・切迫殺された。0+50 mg/kg/day 群の切迫殺動物 1 例で血清中重炭酸塩の低下及び血漿中乳酸値の上昇がみられ、乳酸アシドーシスを示唆するものと考えられた。50+50 mg/kg/day 群で運動失調、振戦、血漿中乳酸値の上昇、10+50 mg/kg/day 以上の群で液状便、側臥位、虚脱等の一般状態の悪化、大脳皮質及び海馬に空胞変性、神経細胞壊死等がみられた。50+50 mg/kg/day 群で認められた運動失調及び振戦については、本薬の影響と判断された。

②16 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.7.7.14）

本薬と低用量のメトホルミンの併用時の毒性を検討するために、雌性イヌ（5 例/群）に本薬及びメトホルミンを 0+20、2+20、10+20 及び 50+20 mg/kg/day 併用投与した結果、50+20 mg/kg/day 群で一時的な運動失調及び振戦がみられた。

以上の 2 試験の結果から、両薬物併用時の無毒性量は、本薬について 10 mg/kg/day、メトホルミンについて 20 mg/kg/day と判断された。本薬及びメトホルミンの各トキシコキネティクスパラメータ（AUC_{0-24h} 及び C_{max}）については、それぞれの単独投与時と比較して有意差はみられなかった。

< 審査の概略 >

（1）本薬による毒性の回復性について

機構は、反復投与毒性試験において回復性試験が実施されていないことから、本薬による毒性の回復性をどのように担保するのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット反復経口投与毒性試験における主な毒性所見のうち、肝臓について最も低い用量（500 mg/kg/day）で認められた肝細胞肥大及び肝の炎症細胞浸潤は重篤な傷害性変化ではなく、回復性を示唆すると考える。腎臓について最も低い用量（1500 mg/kg/day）で切迫殺動物（1 例）に認められた腎尿細管壊死は、生存例（5 例）では軽度の腎尿細管変性であった。死亡などの不可逆的变化がみられた 1500 mg/kg/day 投与における曝露量

(AUC) は、ヒトに予定臨床用量（最高 100 mg/day）を投与した場合の約 180 倍であった。

イヌ反復経口投与毒性試験の 10 mg/kg/day 以上の群でみられた振戦、開口呼吸を特徴とする呼吸異常等の一般状態変化は投与 7 時間後～投与当日中に消失していることから、回復性を示すと考ええる。また、14 及び 27 週間試験の 50 mg/kg/day 群でみられた骨格筋変性は軽度であり、筋周膜の筋衛星細胞に囲まれた変性筋線維がみられたことから、筋線維の再生を示唆すると考える。さらに、当該所見は 53 週間試験ではみられなかったことから、骨格筋変性は進行せず、回復性を示すと考ええる。以上のいずれの所見もヒトにおいては容易にモニターすることが可能と考える。

機構は、イヌでみられた所見がヒトでみられた場合、容易にモニター可能であるとしていることについて、呼吸異常に関する無毒性量は 2 mg/kg/day であり、そのときの曝露量（AUC）がヒトに予定臨床用量（最高 100 mg/day）を投与した場合とほぼ同じであることも考慮し、添付文書で注意喚起する必要があるか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。イヌ反復経口投与毒性試験でみられた呼吸異常、振戦、活動性低下等の一般状態変化については中枢神経系に関連すると考える。本薬は、P-gp 輸送系の基質であり（2.6.4.4.5）、脳より排泄されると考えられるが、イヌの 10 及び 50 mg/kg/day（ C_{max} ：それぞれ 8 及び 38 μ M）投与時に P-gp 輸送系による排泄が飽和し、一時的な本薬の脳内濃度上昇により中枢神経系に関連する作用が発現した可能性が考えられる。なお、ラット 14 週間経口投与毒性試験（4.2.3.2.6）の 1500 mg/kg/day（ C_{max} ：約 100 μ M）以上の群で振戦がみられたが、他の動物種による反復投与毒性試験で中枢神経系に関連する一般状態所見及び骨格筋変性は認められておらず、イヌの感受性が高いか又はイヌに特異的な所見であると考えられる。さらに、国内の二重盲検比較試験（A201、A202、P054、P055、ONO-5435-08、ONO-5435-09）においては、神経系障害、呼吸器障害及び筋骨格系障害の有害事象発現率は本剤群とプラセボ群とで同程度であった。したがって、イヌでみられた中枢神経系に関連する一般状態所見及び骨格筋変性がヒトで発現する可能性は低いと考えられることから、添付文書での注意喚起は必要ないと考える。

機構は、各反復投与毒性試験において「反復投与毒性試験に係るガイドラインの一部改正について」（平成 11 年 4 月 5 日付 医薬審第 655 号）に基づく毒性の回復性の評価がなされていないが、ラットの 500 mg/kg/day 群でみられた肝毒性については、がん原性試験における肝細胞腫瘍との関連性が示唆されるものの、500 mg/kg/day 以上の群で認められたその他の所見も含め、180 mg/kg/day 以下の群では本薬投与の影響はみられず、180 mg/kg/day 投与時の曝露量（AUC）はヒトに予定臨床用量（最高 100 mg/day）を投与した場合の約 23 倍であることより、ラットでみられた所見がヒトで発現する可能性は低いと考える。イヌ反復投与毒性試験の無毒性量 2mg/kg/day の曝露量（AUC）はヒトに予定臨床用量（最高 100 mg/day）を投与した場合とほぼ同程度であるが、呼吸異常については、投与日中に回復が認められており、安全性薬理試験（4.2.1.3.3 及び 4.2.1.3.4）で呼吸機能及び中枢神経系に対する影響が認められていないこと、骨格筋変性については回復傾向が認められること、いずれの所見も投与期間の延長に伴う症状の悪化が認められないこと、並びに臨床試験において神経系障害、呼吸器障害及び筋骨格系障害の有害事象発現率は本剤群とプ

ラセボ群とで同程度であったことより、イヌでみられた所見がヒトで発現する可能性は低いと考え、回答を了承した。

（２）ラットの肝発がん性について

機構は、ラットがん原性試験で認められた肝細胞腫瘍の発生率上昇について、本試験及びラット 14 週間経口投与毒性試験（4.2.3.2.6）の肝細胞毒性の所見と投与量の観点から、本薬の肝細胞傷害による二次的変化以外の可能性、及びヒトにおける安全性に問題がないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット 14 週間経口投与毒性試験の 500 mg/kg/day 以上の群でみられた肝臓所見は肝酵素誘導及び肝細胞傷害を示す変化であり、甲状腺の重量増加及び濾胞上皮細胞肥大等は肝酵素誘導又はそれに伴う二次的変化と考えられた。

ラットがん原性試験では、500 mg/kg/day 群で肝細胞の好酸性及び好塩基性変化、嚢胞性変性が認められたが、14 週間試験で認められた小葉中心性肝細胞肥大、細胞浸潤については対照群と同程度であった。しかし、がん原性試験の早期には当該変化が生じていたと推察され、肝細胞の好酸性及び好塩基性変化の頻度増加は肝酵素誘導を示す変化と考えられる。NTP におけるがん原性試験の解析では、ラット反復投与毒性試験における肝細胞肥大、肝重量増加とがん原性試験における肝腫瘍発生率上昇には有意な相関関係があることが報告されている。したがって、本薬のがん原性試験においても、早期に生じていた肝酵素誘導による肝細胞肥大及び肝細胞傷害による細胞浸潤等の複合所見が、肝細胞腺腫及び癌の発生率を上昇させた可能性が考えられる。

国内及び海外の臨床試験における肝機能に関連した臨床検査値の有害事象発現率（国内臨床試験：A201、A202、P054、P055、ONO-5435-08、ONO-5435-09、海外臨床試験：P010、P014、P019、P020、P021、P023、P024、P035、P036、P040、P052、P053）、ベースラインからの変化量（国内臨床試験（投与 12 週までの集計）：A201、A202、A203、P054、P055、ONO-5435-08～10、P046、海外臨床試験：P010、P014、P019、P020、P021、P023、P024、P035、P036、P040、P052、P053）等は対照群（プラセボ又は実薬）と同程度であること、ラットにおいて肝腫瘍の発生が認められていない最高用量と臨床用量の血漿中濃度比較で安全域が十分ある（約 19 倍）こと、並びに本薬の臨床用量では主代謝酵素 CYP3A4 は誘導されないこと（4.2.2.4.6）から、ヒトにおいて発がん性を示す可能性は低いと考える。

機構は、本薬の肝酵素誘導を示唆する具体的なデータについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット反復投与毒性試験では、CYP 又は UDP-GT については評価しておらず、甲状腺及び甲状腺刺激ホルモン等の測定を行っていないことから、肝酵素誘導に関する直接的又は間接的データはない。また、本薬は未変化体の排泄割合が大きく、消失クリアランスに占める代謝の寄与は小さいことから、肝酵素誘導が起きていたとしても血漿中濃度の顕著な低下は起こらないと考えられる。本薬の肝酵素誘導を示す直接的なデータはないものの、ラットにおいて観察された肝臓及び甲状腺の所見は本薬の肝酵素誘導を示唆するものとする。

機構は、ラットでみられた肝細胞腫瘍について、本薬の肝酵素誘導及び肝細胞傷害による二次的変化であるとする申請者の見解を裏付けるデータは必ずしも十分でないとする。

ら、本薬は遺伝毒性を有しないこと、ラットでみられた肝細胞腫瘍は、がん原性試験における直接的な死亡原因として生存率に影響せず、さらに病理組織学的には対照群と同程度の変化であり、転移巣はみられていないこと、並びにラットにおいて肝毒性の発現及び肝腫瘍の発生が認められていない最高用量(150 mg/kg/day)投与時の曝露量(AUC)はヒトに予定臨床用量(最高 100 mg/day)を投与した場合の約 19 倍であることより、ラットでみられた肝腫瘍がヒトで発生する可能性は低いと考える。

(3) ウサギ生殖発生毒性試験の毒性評価について

機構は、ウサギ胚・胎児発生に関する試験(4.2.3.5.2.3)の高用量(500 mg/kg/day)群での過剰な母動物毒性のため投与が中止され、発生毒性評価が行われていないことから、予備試験成績を参考資料としてウサギの発生毒性を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。妊娠ウサギ(10 例/群)を用いた用量設定試験(4.2.3.5.2.4)において、本薬 0、62.5、125、250 及び 500 mg/kg/day を妊娠 7～20 日に経口投与した結果、母動物については 500 mg/kg/day 群の 1 例で体重及び摂餌量の減少並びに流産が認められた。同群の他の 4 例で一時的な摂餌量減少が認められたが、投与期間中に回復した。胚・胎児毒性については、250 mg/kg/day 以上の群で生存胎児体重の軽度減少がみられた他は本薬投与に関連した所見はみられなかった。なお、胎児の性比、骨格及び内臓の観察は実施されていない。以上の結果に加え、本試験では 62.5 及び 125 mg/kg/day 群では発生毒性に関する検査項目のいずれにおいても本薬投与に関連した所見は認められなかったことから、本薬はウサギ胚・胎児に対して、250 mg/kg/day 以上の投与で体重減少を示すが、胚・胎児死亡及び外形異常を誘発せず、胎児に対する無毒性量は 125 mg/kg/day と判断された。

機構は、本試験の胚・胎児毒性については 2 用量による検討となっており、「医薬品の生殖発生毒性試験についてのガイドラインの改正について」(平成 12 年 12 月 27 日付 医薬審第 1834 号)に基づく評価とは言えないが、用量設定試験及び本試験において、125 mg/kg/day 群では毒性学的に意義のある発生毒性は認められず、両試験の結果を以て評価は可能と考えられることから、回答を了承した。

(4) サルの皮膚への影響試験について

機構は、皮膚病変は DPP-4 阻害によるものではなく、DPP-8 及び DPP-9 阻害によるものであると考察した根拠について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。DPP-8 及び DPP-9 阻害率については、両酵素が細胞内酵素であるため *in vivo* での活性は求められなかったが、化合物1* 及び 化合物2* の IC₅₀ 値と血漿中曝露量から DPP-8 及び DPP-9 はいずれも十分阻害されたと推測される。化合物2* については、DPP-8 及び DPP-9 の *in vitro* 阻害率が 化合物1* より大きいため、より重篤な皮膚病変が予測されたが、軽度であった原因として、化合物2* の細胞透過性が低く、DPP-8 及び DPP-9 の阻害が十分ではなかったか、又は皮膚病変が DPP-8 及び DPP-9 阻害以外の作用である可能性が

*新薬承認情報提供時に置き換え

考えられた。DPP-4 阻害と皮膚病変については、本薬の皮膚移行性が確認され（4.2.2.3.2）、本薬及び 化合物1* を用いた毒性試験において、各最高用量群で 98 %以上の DPP-4 阻害がみられているが、本薬群では皮膚病変がみられていないことより、DPP-4 阻害と皮膚病変の関連性はないと考える。

機構は、ヒトとサルの酵素阻害の選択性の差により、ヒトで皮膚病変が発現する可能性はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。サルの DPP-4 に対する阻害率が得られていないため、サルとヒトの DPP-4 に対する選択性の差は不明であるが、国内臨床試験（A201、A202、P054、P055、ONO-5435-08、ONO-5435-09）における皮膚および皮下組織障害の有害事象発現率及び海外臨床試験（P010、P014、P019、P020、P021、P023、P024、P035、P036）における湿疹及び発疹の発現率は、本薬群とプラセボ群とで同程度であった。本薬を用いたサル 14 週間経口投与毒性試験（4.2.3.2.15）の結果から、本薬の投与によって非選択的 DPP-4 阻害薬と同様の皮膚病変がヒトで発現する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。非選択的 DPP-4 阻害薬を用いた毒性試験でみられたサルの皮膚病変と 化合物1* 及び 化合物2* の血漿中曝露量との関係については、AUC では 105 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ 、 C_{max} では 38 μM 以上で皮膚病変が用量依存的に悪化しているが、DPP-8 及び DPP-9 の *in vivo* での阻害率のデータが得られていないこと、並びに 化合物2* の低用量及び中用量群では細胞中の各酵素が十分阻害されていない可能性があることより、DPP-8 及び DPP-9 阻害率による比較ができないと考える。したがって、これまでに得られた非臨床データでは、他の DPP-4 阻害薬を投与されたサルでみられた皮膚病変は、DPP-8 及び DPP-9 阻害によるものであるとする申請者の見解を裏付けるデータは十分ではないと考えるが、DPP-8 及び DPP-9 阻害が皮膚病変と関連する可能性は否定できない。なお、本薬を用いたサル 14 週間経口投与毒性試験では最高用量投与時の血漿中曝露量は、AUC として 236 μM 、 C_{max} として 40.9 μM であったが、皮膚病変はみられておらず、ヒトに予定臨床用量（最高 100 mg/day）を投与した場合の血漿中濃度に安全域が十分あること（AUC：約 28 倍、 C_{max} ：約 45 倍）、臨床試験における皮膚組織障害の有害事象発現率について、本薬群とプラセボ群には差がみられていないこと、並びに添付文書（案）において皮膚障害（過敏症反応）が現れた場合には投与を中止する旨の注意喚起がなされていることから、皮膚病変の発現が本剤の臨床使用上の障害となる可能性は低いと考える。

4. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学及び関連する分析法の概略

<提出された資料の概略>

本剤の臨床開発では 2 種類の原薬（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX）及び製剤（カプセル剤、錠剤）が使用された。国内臨床試験（評価資料）で使用された製剤を表 3 に示した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 3 国内臨床試験（評価資料）で使用された製剤

開発の相	試験番号	原薬	製剤
第Ⅰ相	P013、A111、A112	■	カプセル剤（■）及びフィルムコーティング錠（■）
第Ⅱ相	A201～203	■	フィルムコーティング錠（■）
第Ⅲ相	P054、P055、 ONO-5435-08～10		最終製剤（■）の■の■、
第Ⅰ相	P046、P076		■、■の■、■、■

ヒト生体試料中の本薬の定量には LC-MS/MS 法が用いられ、定量下限は血漿で 0.5 ng/mL、尿で 0.1 µg/mL 及び透析液で 0.01 ng/mL であった。

生物薬剤学に関する試験として、国内臨床試験 1 試験（P076）及び海外臨床試験 4 試験（P006、P016、P027、P029）の成績が提出された。以下に主な試験成績を記述する。

（１）最終製剤の薬物動態、及び薬物動態に及ぼす食事の影響評価試験（5.3.3.4.2：P076＜20■年■月＞）

日本人健康成人男性（目標症例数 12 例）を対象に、最終製剤（50 mg 錠）投与時の薬物動態及び薬物動態に対する食事の影響を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、最終製剤 50 mg を 1 日 1 回朝絶食下又は標準的朝食摂取後に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 7 日間とされた。

総投与症例数 12 例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、最終製剤 50 mg 空腹時投与における C_{max} の幾何平均値（幾何標準偏差）は 366（92.9）nM、 $AUC_{0-\infty}$ は 4.08（0.52）µM・h であった。 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比（食後/空腹時）とその 90 %信頼区間は 0.98 [0.94, 1.02] 及び 1.37 [1.15, 1.62]、 t_{max} の中央値（最小、最大）は空腹時で 2.5 時間（1.5 時間、6 時間）及び食後で 2 時間（0.5 時間、6 時間）であった。

安全性について、臨床症状の有害事象は 3 例 3 件（空腹時投与：心室性期外収縮、口内炎、食後投与：鼻咽頭炎）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。死亡、重篤な有害事象（臨床検査異常を含む）及び有害事象（臨床検査異常を含む）による中止例は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見において、臨床的に意味のある変化及び投与に関連した変化は認められなかった。

（２）剤形比較試験（5.3.1.2.1：P006＜20■年■月～■月＞、参考資料）

外国人健康成人男女を対象に、本薬の薬物動態に対する剤形（カプセル剤、錠剤）の影響を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬 50 mg のカプセル剤又は錠剤を単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 7 日間とされた。

総投与症例数 12 例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、剤形間の比（錠剤/カプセル剤）とその 90 %信頼区間は、 $AUC_{0-\infty}$ について

は 1.04 [1.02, 1.07]、 $C_{\max}$ については 1.21 [1.10, 1.33] であった。 $t_{\max}$ については、カプセル剤（中央値 4.5 時間）と比較して錠剤ではやや短縮（同 3.0 時間）した。

安全性について、臨床症状の有害事象は 7 例 13 件（カプセル剤投与時 4 例 6 件、錠剤投与時 5 例 7 件）認められた。各製剤投与時において高頻度に認められた有害事象は頭痛（カプセル剤投与時 4 例 5 件、錠剤投与時 4 例 4 件、いずれも軽度）であり、このうち 4 例 5 件（カプセル剤投与時 2 例 3 件、錠剤投与時 2 例 2 件）は治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）とされた。臨床検査値について、投与後 24 時間に血清カリウム値増加が 2 例（各製剤投与時 1 例ずつ）に認められ、いずれも副作用とされたが重篤ではなく処置は不要であった。死亡、重篤な有害事象（臨床検査異常を含む）及び有害事象（臨床検査異常を含む）による中止例は認められなかった。

（３）生物学的同等性試験（5.3.1.2.2：P027<20●年●月>、参考資料）

外国人健康成人男女を対象に、本薬の●●●●●及び●●●●●含有錠剤の生物学的同等性を確認するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬 100 mg の●●●●●含有錠剤又は●●●●●含有錠剤を単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 7 日間とされた。

総投与症例数 12 例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、錠剤間の比（●●●●●含有錠剤/●●●●●含有錠剤）とその 90 %信頼区間は、 $AUC_{0-\infty}$ については 1.05 [1.02, 1.07]、 $C_{\max}$ については 1.07 [0.94, 1.22] であった。 $t_{\max}$ 及び $t_{1/2}$ については、両製剤で同様の値であった。

安全性について、臨床症状の有害事象は 5 例 13 件（●●●●●含有錠剤投与時 3 例 5 件、●●●●●含有錠剤投与時 4 例 8 件）認められた。このうち頭痛及び頭部ふらふら感（各 1 例 1 件、頭痛は●●●●●含有錠剤投与時、頭部ふらふら感は●●●●●含有錠剤投与時、いずれも軽度）は副作用とされた。死亡、重篤な有害事象（臨床検査異常を含む）及び有害事象（臨床検査異常を含む）による中止例は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図において、治験薬投与に関連した変動は認められなかった。

（４）生物学的利用率及び食事の影響評価試験（5.3.1.1.2：P029<20●年●月～●月>、参考資料）

外国人健康成人男女を対象に、本薬（錠剤）の絶対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検試験（パートⅠ）、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験（パートⅡ）が実施された。

用法・用量は、パートⅠでは本薬の漸増単回静脈内投与（25 mg、50 mg、100 mg）又はプラセボ投与、パートⅡでは本薬 100 mg の単回投与（空腹時又は高脂肪食摂取後に経口投与、もしくは静脈内投与）とされ、各期の休薬期間は 5 日間とされた。

総投与症例数 22 例（パートⅠ：10 例、パートⅡ：12 例）全例が安全性解析対象とされ、この

うち本薬が投与された 20 例（各パート 10 例）全例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、パート I では本薬の $AUC_{0-\infty}$ は用量に比例し、血漿クリアランス (Cl_p) は 413～421 mL/min（幾何平均値）、腎クリアランス (Cl_R) は 249～340 mL/min（幾何平均値）、分布容積は 198～262 L（算術平均値）、投与量に対する未変化体尿中排泄量の割合 ($f_{e, 0-\infty}$) は 0.654～0.828（算術平均値）であった。パート II において、経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 87 %、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比（食後/空腹時）とその 90 %信頼区間は 1.03 [0.97, 1.11] 及び 0.94 [0.86, 1.03] であり、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、空腹時及び高脂肪食摂取後で同様の値であった。

安全性について、臨床症状の有害事象は 4 例 6 件（パート I の 25 mg 投与時：空腹感増加、傾眠状態、パート I の 100 mg 投与時：浮動性めまい・悪心、散発的な血餅を伴う不正子宮小出血、パート II の 100 mg 静脈内投与時：頭痛）認められた。このうち散発的な血餅を伴う不正子宮小出血以外は副作用とされたが、いずれも軽度であった。臨床検査値の有害事象、死亡、重篤な有害事象（臨床検査異常を含む）及び有害事象（臨床検査異常を含む）による中止例は認められなかった。

< 審査の概略 >

食事の影響について

機構は、食事の影響を評価した国内外の臨床試験（国内：P076 試験、海外：P029 試験）において、P029 試験では 100 mg 経口投与時の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比（食後/空腹時）の 90 %信頼区間がいずれも生物学的同等性の許容範囲内であったのに対し、P076 試験では 50 mg 投与時の C_{max} の幾何平均比（食後/空腹時）の 90 %信頼区間が生物学的同等性の許容範囲を超えた理由、及び日本人でみられた食事による C_{max} 上昇が及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。P029 試験では、外国人に本薬 100 mg 錠を空腹時又は高脂肪食摂取後に投与した。両条件下の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は生物学的同等性の許容範囲内であった。一方、P076 試験では、日本人に対し本薬 50 mg 錠を空腹時又は和食摂取後に投与した。 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比とその 90 %信頼区間は 0.98 [0.94, 1.02] 及び 1.37 [1.15, 1.62] であった。両試験とも、薬剤投与予定時刻の約 30 分前に朝食として提供され、約 25 分以内にすべて摂取された。P076 試験では男性のみが組み入れられ、平均年齢及び BMI は P029 試験より低かったが、その他の被験者背景、選択基準/除外基準、薬物動態の測定時点、被験者の管理体制等は両試験で同様であった。背景因子については、BMI が薬物動態に及ぼす影響はわずかであり、男性より女性及び非高齢者より高齢者で C_{max} が高かったとの成績がある (P003)。P076 試験のみ C_{max} が上昇した明確な理由は不明であるが、本薬の臨床的に意味のある影響を評価する上で重要と考える AUC が許容範囲内¹であったこと、P076 試験の C_{max} （空腹時 366 nM、食後 500 nM）は本薬による DPP-4 阻害率の成績からみてほぼ最大の効果が期待できること、日本人を対象とした臨床試験（P013、A111、A112、A202）において本薬 200 mg（日本人 2 型糖尿病患者）又は 400 mg（日本人健康成人男性）までの安全性が確認されていることから、P076 試験で認められた C_{max} の上昇は臨床的に意味のある影響をもたらす可能性はないと考える。

機構は、国内外の臨床試験成績の相違については、P003 試験で C_{max} が高いことが示されている女性及び高齢者を含めてP029 試験が実施されている等、試験条件の一部の相違に基づく両試験の被験者背景が影響した可能性は否定できないと考えるが、臨床試験に基づく本薬の有効性及び安全性の考察を踏まえ、国内で実施した食事の影響試験で認められた C_{max} の上昇は臨床的に意味のある影響をもたらす可能性はないとする申請者の回答を了承した¹。

(ii) 臨床薬理試験成績の概略

<提出された資料の概略>

評価資料として、健康成人を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験 (P013、A111、A112)、糖尿病患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験 (A201～A203)、国内薬物相互作用試験 (P046) の成績が提出された。また、参考資料として、海外臨床試験 (P001～P005、P007～P012、P014、P017、P018、P022、P025、P026、P031～P034、P037) の成績が提出された。以下に主な試験成績を記述する。

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (4.2.2.3.1、4.2.2.3.3～6、4.2.2.4.4～6、9)

ヒトにおける本薬の血漿タンパク結合率 (0.02～200 μM 、*in vitro*) は約 38 %、ヒトにおける血液/血漿濃度比 (0.1～10 μM 、*in vitro*) は 1.21 であり、血中クリアランスは血漿クリアランスとほぼ同様であると推察された。

ヒトの P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞を用い、本薬 (10 μM) の経細胞輸送を検討した結果、時間依存的な一定方向の輸送が認められ、本薬はヒトにおいて P-gp の基質となると考えられた。本薬 (0.3～500 μM) は、ジゴキシシン、ベラパミル、リトナビル及びビンブラスチンの P-gp を介する輸送に対して阻害作用を示さず、キニジンの輸送に対して 500 μM の濃度で約 30 %阻害、P-gp の阻害薬であるシクロスポリンは、 IC_{50} 値 1.1 μM で P-gp を介する本薬の輸送を阻害した。

hOCT2、hOAT1、hOAT3 及び hOAT4 並びに hPEPT1 の発現細胞を用い、本薬 (hOAT3 発現 CHO-K1 細胞では 10 μM 、その他の発現細胞では 5 又は 100 μM) の取り込みを検討した結果、本薬は hOAT3 の基質と考えられ、hOAT3 を介した本薬の取り込みは、プロベネシド、イブプロフェン、フロセミド、フェノフィブリック酸、キナプリル、インダパミド及びシメチジンで阻害された (IC_{50} 値は、それぞれ 5.6、3.7、1.7、2.2、6.2、11.1 及び 78.6 μM)。hOAT1/3 の基質に対する本薬の影響を検討した結果、本薬 0.1～500 μM は ^3H -シドフォビル取り込みを阻害せず、 ^3H -シメチジンの取り込みに対して弱い阻害作用 (IC_{50} 値 160 μM) を示した。

ヒトの肝細胞及びミクロソームを用いて ^{14}C 標識体 (10 μM) の代謝を検討した結果、本薬はわずかに代謝され、本薬の M2、M5 及び M6 の生成には主として CYP3A4 が関与し、CYP2C8 が

¹ 申請者は本薬の作用機序、PK/PD 解析及び臨床での有効性・安全性プロファイルに基づき、臨床的に意義のある変化を確認するために最も考慮すべき薬物動態パラメータは AUC であると説明し、AUC の幾何平均比 0.5～2 倍を臨床的に意義を認めない変化と説明している。また、一部の薬物相互作用試験等では、本許容範囲及び生物学的同等性の許容範囲と異なる範囲を設定して評価を行っている。機構は、それら申請者が設定した許容範囲の設定根拠を確認するとともに、薬物相互作用については、「薬物相互作用の検討方法について」(平成 13 年 6 月 4 日付 医薬審発第 813 号)において示されている生物学的同等性の許容範囲に基づきデータを評価し、逸脱したパラメータについては個々に照会を行い、当該試験及びその他の臨床試験等の有効性及び安全性情報に基づき検討を行った。

M2 及び M5 の生成に部分的に関与すると考えられた。ヒト肝ミクロソーム中の CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) に対する本薬の IC₅₀ はいずれも 100 µM より高値を示し、ヒト肝 CYP3A4 活性に対して、本薬は時間依存的な阻害作用を示さなかった。ヒト肝細胞を用いて CYP3A4 誘導能を検討した結果、1 及び 10 µM の本薬による CYP3A4 mRNA 発現量及び酵素活性に対する影響は認められず、陽性対照のリファンピシン (10 µM) との比較より、本薬は CYP3A4 を誘導しないことが示唆された。

(2) 臨床薬物動態

1) 健康成人における薬物動態

①第 I 相単回経口投与試験 (5.3.3.1.1 : 試験番号 P013<20●●年●月～●月>)

米国在住の日本人健康成人男性 (目標症例数 16 例、各パネル 8 例) を対象に、本薬 5 mg、12.5 mg、25 mg、50 mg、100 mg、200 mg、400 mg の単回経口投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検交差パネル用量漸増単回投与試験が実施された。

用法・用量は、パネル A では第 1 期から第 3 期にプラセボ、本薬 5 mg、25 mg 又は 100 mg を空腹時、並びに第 4 期にプラセボ又は本薬 25 mg を標準的朝食摂取後に単回経口投与とされ、パネル B では第 1 期から第 4 期にプラセボ、本薬 12.5 mg、50 mg、200 mg 又は 400 mg を空腹時に単回経口投与とされた。用量をステップアップする期間として最低 1 週間の期間が設定された。

総投与症例数 18 例全例が安全性解析対象とされ、このうち本薬が投与されていない 1 例を除外した 17 例が薬物動態及び薬力学解析対象とされた。

薬物動態パラメータを表 4 に示した。

表 4 日本人健康成人男性における単回経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ

パラメータ	5 mg 空腹時 (n=6)	12.5 mg 空腹時 (n=6)	25 mg 空腹時 (n=6)	50 mg 空腹時 (n=6)	100 mg 空腹時 (n=6)	200 mg 空腹時 (n=6)	400 mg 空腹時 (n=6)	25 mg 食後 (n=6)	平均値の比* [95 %信頼区間]
AUC _{0-∞} (µM・h)	0.499	0.960	2.04	3.76	8.65	16.5	32.0	2.23	1.12 [1.05, 1.19]
C _{max} (nM)	26.9	59.4	149	309	959	1970	3950	171	1.18 [1.00, 1.39]
t _{max} (h)	6	4	5	2	2	3	2	5	
t _{1/2} (h)	13.8	12.3	11.6	11.4	9.56	9.14	9.07	11.8	
f _{e,0-∞}	0.730	0.850	0.787	0.851	0.878	0.954	1.00	0.856	
Cl _R (mL/min)	299	445	397	464	415	475	513	391	

AUC_{0-∞}、C_{max} 及び Cl_R は最小二乗幾何平均値、t_{max} は中央値、t_{1/2} は調和平均値、f_{e,0-∞} は無限大外挿した尿中未変化体排泄率の最小二乗算術平均値

*幾何平均値の比 (食後/空腹時)

AUC_{0-∞} は用量に比例し、C_{max} は用量比をわずかに上回って増加した。用量の増加とともに t_{max} 及び t_{1/2} は短縮する傾向を示した。未変化体の尿中排泄量の割合 (対投与量) は平均 0.73～1.0、Cl_R は平均 299～513 mL/min であり、標準的な糸球体濾過速度を超えていることから、本薬の腎排泄に能動的分泌の関与が示唆された (最終製剤投与時の薬物動態については、「4. 臨床に関する資料 (i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概略 (1) 最終製剤の薬物動態、及び薬物動態に及ぼす食事の影響評価試験」の項を参照)。

薬力学について、本薬は血漿中 DPP-4 を用量依存的に阻害した。血漿中本薬濃度と血漿中 DPP-4 阻害率の関係を $E_{\max}$ モデルで解析したとき、 EC_{50} は 26.2 nM と推定された。

安全性について、臨床症状の有害事象は 12 例 26 件認められた。このうち傾眠状態・頭痛、傾眠の 3 件については、副作用とされた。臨床検査値の有害事象は、第 1 期の本薬 5 mg 投与 1 週間後、第 2 期のプラセボ投与翌日に、1 例で ALT 増加（基準値上限（ULN）の約 6 倍値）、AST 増加（ULN の 6.5 倍値）、ALP 増加（ULN の約 2 倍値）及び γ GTP 増加（ULN の約 5 倍値）が認められ投与が中止されたが、治験薬との因果関係は考えにくいと判断された。当該症例では、治験薬投与中止後に、 γ GTP を除くすべての臨床検査値は基準値内へ回復した。死亡及び重篤な有害事象（臨床検査異常を含む）は認められず、低血糖症も認められなかった。

②第 I 相反復経口投与試験（5.3.3.1.2：試験番号 A111<20●●年●●月～20●●年●●月>）

日本人健康成人男性（目標症例数 50 例、各パネル 10 例）を対象に、本薬 25 mg、50 mg、100 mg、200 mg 1 日 1 回 10 日間、並びに本薬 50 mg 1 日 2 回 10 日間反復経口投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検 5 パネル用量漸増並行群間反復投与試験が実施された。

用法・用量は、パネル A、B、C、D の順に本薬 25 mg、50 mg、100 mg 又は 200 mg をそれぞれ第 1 日目～第 10 日目の朝絶食下に 1 日 1 回反復経口投与とされた。パネル E ではパート 1 で本薬 50 mg を朝絶食下に単回経口投与、72 時間の休薬後のパート 2 で本薬 50 mg を 1 日 2 回（朝絶食下及びその 12 時間後）、第 4 日目～第 13 日目の朝まで反復経口投与とされた。なお、各パネルにはプラセボ群が 2 例設定された。

総投与症例数 50 例（プラセボ群各パネル 2 例ずつ合計 10 例、本薬投与群各パネル 8 例ずつ合計 40 例）全例が安全性解析対象とされ、このうちパネル B の 1 例（第 8 日目の投与後に同意撤回したため、第 9 日目以降の薬物動態及び薬力学データを有しない）を除外した 49 例が薬物動態及び薬力学解析対象とされた。

薬物動態について、1 日 1 回及び 2 回反復投与のいずれにおいても、血漿中本薬トラフ濃度は、反復投与 2 日目から定常状態に達した。1 日 1 回投与において AUC_{0-24} は用量に比例し、投与 1 日目に対する 10 日目の比は 1.03～1.19 であり、蓄積性は認められないと考えられた。未変化体の尿中排泄量の割合（対投与量）は平均 0.71～0.81、 Cl_R は平均 355～395 mL/min であった。

薬力学について、1 日 1 回反復投与により血漿中 DPP-4 阻害率は用量依存的に上昇したが、10 日目の阻害率は 1 日目と同様であった。投与 1 及び 10 日目の血漿中本薬濃度と血漿中 DPP-4 阻害の関係を $E_{\max}$ モデルで解析したとき、日間の差はなく EC_{50} は約 25 nM と推定された。1 日 1 回投与では、10 日目投与 4 及び 24 時間後の食後の活性型 GLP-1 濃度は、ベースラインと比較して上昇した。空腹時及び食後の血糖値、インスリン、C-ペプチド及びグルカゴンに対して、健康成人では臨床的に意味のある影響は認められないと判断された。

安全性について、臨床症状の有害事象は 3 例 3 件（筋痛、頭痛、処置後合併症）、臨床検査値の有害事象は 5 例 5 件（ALT 増加、TG 増加、CPK 増加各 1 件、好酸球数増加 2 件）認め

られた。このうち 100 mg 群で認められた好酸球数増加（1 例）のみが副作用とされた。死亡、重篤な有害事象（臨床検査異常を含む）及び有害事象（臨床検査異常を含む）による中止例は認められず、低血糖症も認められなかった。バイタルサイン及び心電図において、臨床的に重要な変化及び投与に関連した変化は認められなかった。

③第 I 相反復経口投与試験（5.3.3.1.3：試験番号 A112<20●●年●月～●月>）

日本人健康成人男性（目標症例数 10 例）を対象に、本薬 400 mg 1 日 1 回 10 日間相反復経口投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 400 mg を 1 日 1 回朝絶食下に 10 日間経口投与とされた。

総投与症例数 10 例（プラセボ群 2 例、本剤群 8 例）全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、血漿中本薬トラフ濃度は反復投与 2 日目から定常状態に達し、投与 1 日目の AUC_{0-24} に対する 10 日目の比は 1.05 であった。未変化体の尿中排泄量の割合（対投与量）は平均 0.73、 Cl_R は平均 355 mL/min であった。

薬力学について、血漿中 DPP-4 阻害は 1 日目と 10 日目で同様に認められた。健康成人では空腹時血糖値に対して臨床的に意味のある影響は認められなかった。

安全性について、臨床症状の有害事象は本薬 400 mg 群でのみ 1 例 1 件（四肢損傷）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡、重篤な有害事象（臨床検査異常を含む）及び有害事象（臨床検査異常を含む）による中止例は認められず、低血糖症も認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン、心電図、体重及び身体所見において、臨床的に重要な変化及び投与に関連した変化は認められなかった。

④経口投与による ADME 試験（5.3.3.1.6：試験番号 P009<20●●年●月～20●●年●月>、参考資料）

外国人健康成人男性を対象に、本薬 ^{14}C 標識体の単回投与時の消失経路、物質収支及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬 ^{14}C 標識体 83.04 mg を単回経口投与とされ、投与後 1 週間にわたり血液、尿及び便が採取された。

総投与症例数 6 例全例が安全性解析対象とされ、このうち放射能の回収率が低かった 1 例は薬物動態の主要解析から除外されたが、本薬 100 mg 再投与時では他の 5 例の回収率と同程度であったことから、検体採取時に問題があったのではないかと推測された。

薬物動態について、本薬及び放射能の AUC_{0-last} （最終測定時点までの AUC）比から血漿中放射能の 74 % は未変化体であると考えられた。放射能は、尿中に約 87 %、便中に約 13 % 回収され、未変化体として尿中に約 79 %、代謝物として約 16 %（尿 13 %、便 3 %）回収され、本薬の主要消失経路は尿中排泄であると考えられた。6 種類の代謝物が検出され、血漿中には M5 及び M2 が

最も多く（血漿中放射能の 4～7 %、1～6 %）、その他 M6、M1、M4 及び M3 が認められた。

安全性について、有害事象（臨床検査異常を含む）は認められなかった。

⑤QTc 間隔への影響評価試験（5.3.4.1.1：試験番号 P032<20●●年●月～●月>、参考資料）

外国人健康成人男女を対象に、本薬単回投与時の QTc 間隔への影響を検討するため、無作為化二重盲検プラセボ対照 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各期において、モキシフロキサシン 400 mg（陽性対照）、本薬 100 mg、800 mg 又はプラセボの単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 7 日間とされた。

総投与症例数 86 例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされ、このうち治験期間が 2 期に満たなかった 7 例を除外した 79 例が薬力学解析対象とされた。

薬物動態について、本薬 100 mg 投与時の $t_{\max}$ （中央値）及び $C_{\max}$ （平均値±標準偏差）は 3 時間及び 882.8 ± 207.7 nM、800 mg 投与時ではそれぞれ 2 時間及び 10026 ± 2440 nM であった。

薬力学について、本薬 100 mg 投与時には、いずれの時点でも QTcF 間隔は延長しなかったが、800 mg 投与時のプラセボ補正後の QTcF 間隔のベースラインからの変化量は、投与後 3 時間には最大平均増加量である 8.0 ms を示した。事前に規定した時点（投与後 1 時間）では 3.7 ms であり、10 ms 未満との主要仮説が検証された。最大 QTcF 間隔及び QTcF 間隔のベースラインからの最大変化量に関して、本薬 2 用量とプラセボとの間に差は認められなかった。なお、本試験系の感度は、陽性対照のモキシフロキサシンにおいて中程度の QTc 間隔延長を検出することにより確認された。

安全性について、臨床症状の有害事象は 42 例 77 件認められ、このうち 40 件は副作用とされた。臨床検査値の有害事象は 1 例 2 件（ALT 増加・AST 増加）認められ、副作用とされた。重篤な臨床症状の有害事象は認められなかった。

2）2 型糖尿病患者における薬物動態

①第Ⅱ相臨床試験（5.3.5.1.1～3：試験番号 A201<20●●年●月～20●●年●月>、A202<20●●年●月～20●●年●月>、A203<20●●年●月～20●●年●月>）

日本人 2 型糖尿病患者を対象に、本薬 100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回 12 週間経口投与時（A201）、本薬 25、50、100、200 mg 又はプラセボ 1 日 1 回 12 週間経口投与時（A202）及び本薬 100 mg 1 日 1 回、50 mg 1 日 2 回又はプラセボ 4 週間経口投与時（A203）の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検プラセボ対照群間比較試験が実施された（試験デザイン及び安全性成績については、「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概略（2）第Ⅱ相臨床試験」の項を参照）。

A202 試験において、治験薬の投与及び血漿中濃度の測定が実施された患者における血漿中本薬濃度は表 5 のとおりであった。また、A201 試験における 100 mg 投与時の血漿中本薬濃度は A202 試験における 100 mg 投与時と同様な結果であった。

表 5 A202 試験における血漿中本薬濃度

用量	治療期 2 週時	治療期 12 週時				
	投与前	投与前	投与後 0.5 時間	投与後 1 時間	投与後 1.5 時間	投与後 2.5 時間
25 mg	29.8 [26.9, 32.9] (n=77)	33.0 [29.0, 37.4] (n=77)	71.8 [61.1, 84.2] (n=77)	191.6 [169.1, 217.0] (n=77)	217.9 [200.1, 237.3] (n=77)	219.9 [207.9, 232.7] (n=77)
50 mg	53.9 [48.2, 60.4] (n=70)	51.0 [45.3, 57.4] (n=66)	151.1 [123.8, 184.2] (n=69)	443.1 [386.5, 508.0] (n=68)	492.4 [452.0, 536.5] (n=68)	446.0 [419.1, 474.6] (n=68)
100 mg	84.1 [74.3, 95.2] (n=69)	81.9 [71.2, 94.1] (n=64)	387.4 [305.3, 491.7] (n=67)	1098.8 [953.1, 1266.7] (n=66)	1149.9 [1051.6, 1257.4] (n=67)	980.8 [915.9, 1050.2] (n=67)
200 mg	148.8 [128.3, 172.7] (n=66)	132.1 [113.5, 153.7] (n=65)	894.7 [683.3, 1171.6] (n=65)	2732.3 [2303.2, 3241.3] (n=66)	2507.0 [2199.1, 2857.9] (n=66)	2058.1 [1898.0, 2231.7] (n=66)

幾何平均値 (nM) [95 %信頼区間]

A203 試験の治療期 4 週時における投与前の血漿中本薬濃度の幾何平均値、その 95 %信頼区間及び症例数は、100 mg 1 日 1 回投与で 75.8 nM [54.0, 106.3] 23 例、同様に 50 mg 1 日 2 回投与で 155.7 nM [136.7, 177.3] 23 例であった。

薬力学について、A202 試験において、治療期 2 週及び 12 週時の本薬投与前の DPP-4 阻害率は同程度であり、25～200 mg の範囲で用量の増加に伴って上昇した。治療期 12 週時における本薬投与前の DPP-4 阻害率の幾何平均値とその 95 %信頼区間は、50 mg 群で 67.3 % [64.3, 70.1]、100 mg 群で 77.3 % [74.6, 79.7] であった。治療期 12 週時に食事負荷試験を実施した患者では経時的な採血が実施され、50 mg 以上の投与群では、本薬投与 1 時間後から血漿中 DPP-4 をほぼ完全に阻害した。血漿中 DPP-4 阻害率は血漿中本薬濃度に依存しており、第 I 相臨床試験で得られた健康成人での関係と同様であった。A201 試験の血漿中 DPP-4 阻害率は A202 試験の 100 mg 群と同様であった。A203 試験では、治療期 4 週時における本薬投与 24 時間後の DPP-4 阻害率の幾何平均値とその 95 %信頼区間は、100 mg 1 日 1 回投与群で 79.7 % [76.8, 82.2]、50 mg 1 日 2 回投与群で 87.9 % [86.4, 89.1] であった。

②海外第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅰ相臨床試験の母集団薬物動態解析(5.3.3.5.2:試験番号 P010、P014、P001～008、P012、P013、P017、P027、P029 及び P033、参考資料)

海外第Ⅱ相臨床試験 2 試験及び第Ⅰ相臨床試験 14 試験の計 16 試験より得られた 18 歳から 80 歳の健康被験者又は 2 型糖尿病患者 1059 例、10119 測定点 (約 20 %がスパースデータ) の血漿中本薬濃度データを用いて、2-コンパートメントモデルを基本モデルとし、非線形混合効果モデル法 (ソフトウェア: NONMEM (version V、level 1.1)) による母集団薬物動態 (PPK) 解析が実施された。共変量として、年齢、BMI、クレアチニンクリアランス (以下、「C_{CR}」)、糖尿病の有無、食事、剤形、身長、肥満の有無、人種、腎機能障害の程度、血清クレアチニン、体重、併用薬、性別及び投与量が検討され、腎機能以外の背景因子は、薬物動態に臨床的に意味のある影響を与えないと考えられた。また、5 例以上の患者において併用された薬剤 83 種類を対象に薬物相互作用のスクリーニングを行った結果、本薬の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼす薬剤は認められなかった。

以上より申請者は、本 PPK 解析の結果は、腎機能障害患者を対象とした試験及び薬物相互作用試験の結果と整合していると説明している。

3) 特別な背景を有する患者集団における薬物動態

①外国人腎機能障害患者における薬物動態試験 (5.3.3.2.2 : 試験番号 P008<2019年11月～2020年11月>、参考資料)

腎機能障害を有する外国人成人男女 (腎機能障害の程度は 24 時間 C_{CR} 値により、正常 : >80 mL/min/1.73 m^2 、軽度 : $50 \sim <80$ mL/min/1.73 m^2 、中等度 : $30 \sim <50$ mL/min/1.73 m^2 、重度 : <30 mL/min/1.73 m^2 及び血液透析が必要な末期腎疾患 (ESRD)) 及び外国人健康成人男女を対象に、本薬の薬物動態、安全性及び忍容性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、ESRD 患者を除く腎機能障害患者には本薬 50 mg を単回投与、ESRD 患者には 1 週間以上あけて 2 回投与とされた。

総投与症例数 30 例 (腎機能障害患者 24 例、健康被験者 6 例) 全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態パラメータを表 6 に示した。

表 6 腎機能障害別の単回経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ (外国人)

パラメータ	正常 (n=82*)	軽度の腎機能障害 (n=6)		中等度の腎機能障害 (n=6)		重度の腎機能障害 (n=6)		ESRD (n=6)	
	平均値	平均値	平均値の比** [90 %CI]	平均値	平均値の比** [90 %CI]	平均値	平均値の比** [90 %CI]	平均値	平均値の比** [90 %CI]
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu M \cdot h$) ***	4.40	7.09	1.61 [1.43, 1.81]	9.96	2.26 [2.02, 2.53]	16.6	3.77 [3.37, 4.22]	19.8	4.50 [4.03, 5.03]
C_{max} (nM)	391	527	1.35 [1.15, 1.58]	560	1.43 [1.23, 1.67]	684	1.75 [1.51, 2.03]	556	1.42 [1.22, 1.65]
C_{24h} (nM)	43.7	83.3	1.91 [1.60, 2.28]	129	2.96 [2.50, 3.50]	228	5.22 [4.42, 6.16]	260	5.95 [5.04, 7.02]
t_{max} (h)	3.0	3.0	p=0.303	3.0	p=0.771	3.5	p=0.696	5.0	p=0.027
$t_{1/2}$ (h)	13.1	16.1	p=0.011	19.1	p<0.001	22.5	p<0.001	28.4	p<0.001
$f_{e,0-\infty}$	0.76	0.84	0.09 [0.01, 0.16]	0.64	-0.12 [-0.18, -0.05]	0.52	-0.24 [-0.30, -0.17]	NA	NA
Cl_R (mL/min)	339	242	0.71 [0.63, 0.81]	126	0.37 [0.33, 0.42]	60.2	0.18 [0.16, 0.20]	NA	NA

$AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 、 C_{24h} 及び Cl_R は最小二乗幾何平均値、 t_{max} は中央値、 $t_{1/2}$ は調和平均値、 $f_{e,0-\infty}$ は無限大外挿した尿中未変化体排泄率の最小二乗算術平均値

ESRD : 投与 48 時間後に血液透析を行った患者、 $t_{1/2}$: 終末相の消失半減期、NA : 血液透析治療中の末期腎疾患患者では採尿しなかったため、該当せず

*P001、P002、P003、P006、P008、P013、P017、P027、P029、P033、P037 のデータを含む。 $AUC_{0-\infty}$ の症例数は 151 例、 $f_{e,0-\infty}$ 及び Cl_R の症例数は 58 例。

**幾何平均値の比 (腎機能障害/正常)、 $f_{e,0-\infty}$ は算術平均差、CI=信頼区間

***既存対照 (1.5~600 mg 単回経口投与) では 50 mg に用量補正

腎機能の低下に伴い、 $AUC_{0-\infty}$ は増加し Cl_R は低下した。 t_{max} は腎機能障害患者で顕著な差は認められなかったが、 $t_{1/2}$ は腎機能の低下に伴い延長した。腎機能正常者と比較して、軽度の腎機能障害患者における $AUC_{0-\infty}$ は約 1.6 倍高く、中等度の腎機能障害患者では約 2.3 倍、重度の腎機能障害患者及び血液透析を必要とする末期腎機能障害患者では、それぞれ約 3.8 倍及び 4.5 倍高かった。

C_{CR} を連続変数とみなした共分散分析 (ANCOVA) モデルによる解析から、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 及び

C_{24h} は C_{CR} と相関関係にあり ($p<0.050$)、概ね $C_{CR}\geq 50$ mL/min の被験者の $AUC_{0-\infty}$ は健康被験者における $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の2倍以内であった。本薬は血液透析により一部しか除去されず、腎機能障害患者の血漿タンパク結合率は健康被験者と同様であった。

安全性について、臨床症状の有害事象は14例26件認められた。インスリンポンプによる治療を受けている1型糖尿病患者の1例に低血糖の症状が認められ、副作用とされた。これ以外の4件（胃不調1件、頭痛3件）も副作用とされたが、いずれも軽度又は中等度の一過性の事象であった。臨床検査値の有害事象、死亡、重篤な有害事象（臨床検査異常を含む）及び有害事象（臨床検査異常を含む）による中止例は認められなかった。

②外国人肝機能障害患者における薬物動態試験(5.3.3.2.5:試験番号 P017<2017年10月～11月>、参考資料)

中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類スコア 7～9）を有する外国人成人男女及び外国人健康成人男女を対象に、本薬の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬 100 mg を単回投与とされた。

総投与症例数 20 例（肝機能障害患者、健康被験者各 10 例）全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態パラメータを表 7 に示した。

表 7 中等度の肝機能障害患者及び健康被験者（対照）における単回投与時の本薬の薬物動態パラメータ（外国人）

パラメータ	中等度の肝機能障害患者 (n=10)	健康被験者（対照） (n=10)	平均値の比* [90 %信頼区間]
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	11.51	9.49	1.21 [1.01, 1.46]
$C_{\max}$ (nM)	1186	1046	1.13 [0.91, 1.42]
$t_{\max}$ (h)	1.8	1.5	$p=0.726$
$t_{1/2}$ (h)	14.4	13.9	$p=0.691$
$f_{e,0-\infty}$	0.689	0.681	0.01 [-0.05, 0.07]
Cl_R (mL/min)	243	292	0.83 [0.68, 1.02]

$AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{\max}$ 及び Cl_R は最小二乗平均値、 $t_{\max}$ は中央値、 $t_{1/2}$ は最小二乗調和平均値、 $f_{e,0-\infty}$ は無限大外挿した尿中未変化体排泄率の最小二乗算術平均値

*最小二乗幾何平均値の比（中等度の肝機能障害患者/健康被験者（対照））、 $f_{e,0-\infty}$ は最小二乗算術平均差（中等度の肝機能障害患者-健康被験者（対照））

中等度の肝機能障害患者における本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、健康被験者より高値を示したが、有意差は認められず、臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。

安全性について、臨床症状の有害事象として、軽度の頭痛が肝機能障害患者の1例及び健康被験者の3例に認められ、いずれも副作用とされた。低血糖症、臨床検査値の有害事象、死亡、重篤な有害事象（臨床検査異常を含む）及び有害事象（臨床検査異常を含む）による中止例は認められなかった。

③外国人高齢男女/成人女性/肥満成人男性における単回投与試験(5.3.3.3.1:試験番号 P003<2017年10月～11月>、参考資料)

外国人健康高齢男女（65～80 歳、各 10 例）、健康成人女性（18～45 歳、8 例）、肥満成人男性（18～45 歳、BMI 30～40 kg/m²、10 例）を対象に、単回投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討するため、無作為化二重盲検プラセボ対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 50 mg 又はプラセボを単回投与とされた。

総投与症例数 38 例全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、AUC_{0-∞}及び C_{max} の比（女性/男性）とその 90 %信頼区間は、1.07 [0.97, 1.17] 及び 1.46 [1.23, 1.73] であり、C_{max} は女性でやや高かった。AUC_{0-∞}及び C_{max} の比（高齢者/成人）とその 90 %信頼区間は、1.31 [1.19, 1.43] 及び 1.23 [1.04, 1.46] であり、Cl_R の比が 0.69 [0.63, 0.77] であったことから、高齢者の血漿中濃度が高かったひとつの要因は腎機能低下と考えられた。

薬力学について、単回投与時の血漿中 DPP-4 阻害率は、健康高齢男女、健康成人女性及び肥満成人男性において同程度で推移した。

安全性について、本薬投与後に臨床症状の有害事象が 8 例 8 件認められ、このうち 6 例 6 件（腹部不快感 1 件、傾眠 2 件、頭痛 3 件）は副作用とされた。臨床検査値の有害事象、重篤な有害事象（臨床検査異常を含む）及び有害事象（臨床検査異常を含む）による中止例は認められなかった。

4) 薬物相互作用試験

①ボグリボースとの相互作用試験（5.3.3.4.1：試験番号 P046<20 年 月 月>）

日本人 2 型糖尿病患者²（目標症例数 12 例）を対象に、本薬及びボグリボース併用反復投与時の本薬の薬物動態及び薬力学に対するボグリボースの影響を検討するため、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬 100 mg を 1 日 1 回朝絶食下（以下、「本薬単独群」）、又は本剤 100 mg を 1 日 1 回朝絶食下及びボグリボース 0.2 mg を 1 日 3 回食直前（以下、「併用群」）、もしくはボグリボース 0.2 mg を 1 日 3 回食直前に（以下、「ボグリボース単独群」）それぞれ 4 日間経口投与とされ、各期の休薬期間は 7 日間とされた。

総投与症例数 12 例全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、投与 3 日目における血漿中 AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} の幾何平均比（併用投与/本薬単独投与）とその 90 %信頼区間は、0.83 [0.77, 0.89] 及び 0.66 [0.56, 0.77] であり併用投与時には曝露量が低下し、t_{max} の中央値（2 時間）は 1 時間短縮した。

薬力学について、投与 3 日目の血漿中 DPP-4 阻害率は本薬単独及び併用投与で同様の推移を示し、食事負荷試験実施時の血糖値は、本薬又はボグリボース単独投与時と比較して併用投与時に低下する傾向がみられた。

安全性について、臨床症状の有害事象は、本薬単独群 2 例 2 件（便秘、四肢痛）、併用群 1 例 1 件（異常感）、ボグリボース単独群 2 例 2 件（帯状疱疹、咽頭炎）認められたが、いずれも治験薬

² 食事・運動療法を行い、過去 3 ヶ月以内に糖尿病治療薬の投与を受けていない 6.5 % ≤ HbA_{1c} < 10.0 %、かつ空腹時血糖値 ≤ 270 mg/dL、かつ空腹時血清 C-ペプチド > 0.7 ng/mL の患者

との因果関係は否定された。臨床検査値の有害事象は、ボグリボース単独群で1例2件（AST 増加・血中 CK 増加）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。死亡、重篤な有害事象（臨床検査異常を含む）及び有害事象（臨床検査異常を含む）による中止例は認められなかった。

②メトホルミンとの相互作用試験（5.3.3.2.4：試験番号 P012<20●●年●●月～●●月>、参考資料）

外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本薬及びメトホルミン併用反復投与時の薬物相互作用を検討するため、無作為化二重盲検プラセボ対照 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬 50 mg+メトホルミン 1000 mg、本薬 50 mg+メトホルミンプラセボ、本薬プラセボ+メトホルミン 1000 mg をそれぞれ 1 日 2 回 7 日間経口投与とされた。

1 例の患者でプラセボの服薬量が不足していたため 1 例が追加登録され、総投与症例数 13 例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、投与 7 日目における血漿中メトホルミンの AUC_{0-12} 及び C_{max} の幾何平均比（併用投与/メトホルミン単独投与）とその 90 %信頼区間は、1.02[0.95, 1.09]及び0.97[0.89, 1.05]、血漿中本薬の AUC_{0-12} 及び C_{max} の幾何平均比（併用投与/本薬単独投与）とその 90 %信頼区間は 1.02 [0.97, 1.08] 及び 1.05 [0.95, 1.15] であり、本薬及びメトホルミンは互いの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

安全性について、臨床症状の有害事象は 2 例 11 件（胃腸障害：軽度 1 件、中等度 10 件）認められ、このうち 1 例 3 件（いずれも併用投与時、1 件は軽度）及び 1 例 1 件（メトホルミン単独投与時）は副作用とされた。低血糖症、臨床検査値の有害事象、死亡、重篤な有害事象（臨床検査異常を含む）及び有害事象（臨床検査異常を含む）による中止例は認められなかった。

③グリベンクラミドとの相互作用試験（5.3.3.4.7：試験番号 P031<20●●年●●月～●●月>、参考資料）

外国人健康成人男女を対象に、グリベンクラミド単回投与時の薬物動態に与える本薬反復投与の影響を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1～6 日に本薬 200 mg を 1 日 1 回投与、第 5 日にグリベンクラミド 1.25 mg を単回投与又は第 1 日にグリベンクラミド 1.25 mg を単回投与とされた。

総投与症例数 9 例全例が安全性解析対象とされ、このうち同意撤回による中止 1 例を除外した 8 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、グリベンクラミドの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比（併用投与/グリベンクラミド単独投与）とその 90 %信頼区間は、1.09 [0.96, 1.24] 及び 1.01 [0.84, 1.23] であり、本薬はグリベンクラミドの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

安全性について、臨床症状の有害事象は 3 件（不安・上気道感染、頭部ふらふら感）認められ、不安は副作用とされたが、いずれも軽度であった。低血糖症、臨床検査値の有害事象、死亡、重篤な有害事象（臨床検査異常を含む）及び有害事象（臨床検査異常を含む）による中止例は認め

られなかった。

④シンバスタチンとの相互作用試験（5.3.3.4.5：試験番号 P025<20●●年●●月～●●月>、参考資料）

外国人健康成人男女を対象に、シンバスタチン単回投与時の薬物動態に与える本薬反復投与の影響を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、シンバスタチン 20 mg を単回投与又は第 1～5 日に本薬 200 mg を 1 日 1 回投与、第 5 日にシンバスタチン 20 mg を単回併用投与とされた。

総投与症例数 12 例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、活性型 HMG-CoA 還元酵素阻害物質、総 HMG-CoA 還元酵素阻害物質、シンバスタチン酸、シンバスタチンの AUC_{0-last} 及び C_{max} の幾何平均比（併用投与/シンバスタチン単独投与）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.06 [0.88, 1.26] 及び 0.94 [0.66, 1.34]、1.01 [0.80, 1.28] 及び 0.88 [0.59, 1.31]、1.12 [0.93, 1.35] 及び 1.06 [0.86, 1.32]、0.85 [0.60, 1.22] 及び 0.80 [0.51, 1.26] であった。

安全性について、臨床症状の有害事象は 10 例 29 件（3 件以上認められた事象：頭痛 10 件、咽喉痛 3 件）認められ、このうち 4 例 8 件（頭痛 5 件、胃痛、胃重感、嘔吐各 1 件）は副作用とされたが、いずれも軽度又は中等度でありすべて回復した。重篤な臨床症状の有害事象として、1 例に肺炎が認められ、約 2 ヶ月持続し入院を必要としたが、治験薬との因果関係は考えにくいと判断された。臨床検査値の有害事象は 2 例 22 件認められたが、このうち 21 件は上述の肺炎に関連した事象であり、重篤な臨床検査値の有害事象は認められなかった。死亡及び有害事象（臨床検査異常を含む）による中止例は認められなかった。

⑤ロシグリタゾンとの相互作用試験（5.3.3.4.8：試験番号 P034<20●●年●●月～●●月>、参考資料）

外国人健康成人男女を対象に、ロシグリタゾン単回投与時の薬物動態に与える本薬反復投与の影響を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、空腹時にロシグリタゾン 4 mg を単回投与又は第 1～5 日に本薬 200 mg を 1 日 1 回投与、第 5 日にロシグリタゾン 4 mg を単回併用投与とされた。

総投与症例数 12 例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、ロシグリタゾンの $AUC_{0-∞}$ 及び C_{max} の幾何平均比（併用投与/ロシグリタゾン単独投与）とその 90 %信頼区間は、0.98 [0.93, 1.02] 及び 0.99 [0.88, 1.12] であり、本薬はロシグリタゾンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

安全性について、臨床症状の有害事象は 7 例 19 件（3 件以上認められた事象：頭痛 6 件）認められ、このうち 4 例 10 件（頭痛 6 件、悪心 2 件、嘔吐、温感各 1 件）は副作用とされたが、いずれも軽度であった。臨床検査値の有害事象、死亡、重篤な有害事象（臨床検査異常を含む）及び有害事象（臨床検査異常を含む）による中止例は認められなかった。

⑥ジゴキシンの相互作用試験（5.3.3.4.3：試験番号 P018<20●●年●月～●月>、参考資料）

外国人健康成人男女を対象に、本薬及びジゴキシン併用反復投与時の薬物相互作用を検討するため、無作為化二重盲検プラセボ対照 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、パート I では本薬 100 mg 又はプラセボ+ジゴキシン 0.25 mg、パート II では本薬 200 mg 又はプラセボ+ジゴキシン 0.25 mg を 1 日 1 回 10 日間併用投与とされた。

総投与症例数 36 例（パート I：15 例、パート II：21 例）全例が安全性解析対象とされ、このうち、パート I の治験を中止した 3 例（同意撤回 2 例、妊娠 1 例）及びパート II の転居のため治験を中止した 1 例を除外した 32 例（パート I 12 例、パート II 20 例）が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、血漿中ジゴキシンの AUC_{0-24} 及び C_{max} の幾何平均比（併用投与/ジゴキシン単独投与）とその 90 %信頼区間は、本薬 100 mg 併用では 1.11 [1.01, 1.21] 及び 1.18 [1.05, 1.33]、200 mg 併用では 1.18 [1.08, 1.29] 及び 1.24 [1.12, 1.36] であったが、ジゴキシンの Cl_R に変化はみられなかった。

安全性について、パート I では、臨床症状の有害事象は 8 例 44 件（3 件以上認められた事象：頭痛 15 件、呼吸困難 5 件、浮動性めまい 4 件、動悸 4 件、月経困難症 3 件）認められ、このうち 5 例 10 件（頭痛 5 件、疲労 2 件、浮動性めまい 2 件、嗜眠 1 件）は副作用とされたが、いずれも一過性であり、ジゴキシン単独投与の 1 例で認められた重度の副作用である頭痛（1 件）以外は軽度又は中等度であった。パート II では、臨床症状の有害事象は 11 例 24 件（3 件以上認められた事象：頭痛 9 件、浮動性めまい 5 件）認められ、このうち 8 例 15 件（頭痛 9 件、浮動性めまい 3 件、悪心、羞明、嘔吐各 1 件）は副作用とされたが、いずれも一過性で軽度であった。臨床検査値の有害事象、死亡、重篤な有害事象（臨床検査異常を含む）及び有害事象（臨床検査異常を含む）による中止例は認められなかった。

⑦ワルファリンとの相互作用試験（5.3.3.4.4：試験番号 P022<20●●年●月～●月>、参考資料）

外国人健康成人男女を対象に、ワルファリン単回投与時の薬物動態に与える本薬反復投与の影響を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1～11 日に本薬 200 mg を 1 日 1 回投与、第 5 日にワルファリン 30 mg を単回併用投与又は第 1 日にワルファリン 30 mg を単回投与とされた。

総投与症例数 12 例全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、S(-)ワルファリンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比（併用投与/ワルファリン単独投与）とその 90 %信頼区間は 0.95 [0.90, 1.02] 及び 0.89 [0.86, 0.92]、R(+)ワルファリンでは 0.99 [0.95, 1.03] 及び 0.89 [0.86, 0.93] であり、薬力学について、プロトロンビン時間（INR）の AUC_{0-168} 及び INR_{max} の幾何平均比（併用投与/ワルファリン単独投与）とその 95 %信頼区間は 1.01 [0.96, 1.06] 及び 1.08 [1.00, 1.17] であった。以上より、本薬はワルファリンの薬物動態及び薬力学に臨床的に問題となる影響を与えないと考えられた。

安全性について、臨床症状の有害事象は 8 例 25 件（3 件以上認められた事象：頭痛 10 件）認

められ、このうち7例17件（頭痛10件、そう痒症2件、右手のしびれ感、左手のしびれ感、手指の異常感覚、疲労、悪心各1件）は副作用とされたが、いずれも軽度又は中等度とされた。非重篤な有害事象（自動車事故）により1例が治験を中止した以外の中止例は認められなかった。臨床検査値の有害事象、死亡及び重篤な有害事象（臨床検査異常を含む）は認められなかった。

⑧経口避妊薬との相互作用試験（5.3.3.4.6：試験番号 P026<20●●年●月～●月>、参考資料）

外国人健康成人女性を対象に、本薬及び経口避妊薬（エチニルエストラジオール（EE₂）/ノルエチステロン（NET））併用反復投与時の薬物相互作用を検討するため、無作為化プラセボ対照2期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、経口避妊薬の1日1回28日間投与（第1～28日、ただし第22～28日は経口避妊薬のプラセボ）と本薬200 mg又はプラセボの1日1回21日間（第1～21日）併用投与とされた。

総投与症例数18例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、血漿中濃度のAUC₀₋₂₄及びC_{max}の幾何平均比（併用投与/経口避妊薬単独投与）とその90%信頼区間は、EE₂では0.99 [0.93, 1.06] 及び0.97 [0.86, 1.10]、NETでは1.03 [0.97, 1.09] 及び0.98 [0.89, 1.07] であり、併用投与により本薬は経口避妊薬の薬物動態に影響を与えないと考えられた。

安全性について、臨床症状の有害事象は14例38件（3件以上認められた事象：頭痛10件、傾眠状態8件、浮動性めまい4件、悪心4件、下痢3件）認められ、このうち11例21件は本薬と経口避妊薬併用投与時に認められた。臨床症状の有害事象はすべて副作用とされたが、いずれも軽度で一過性であった。臨床検査値の有害事象、死亡、重篤な有害事象（臨床検査異常を含む）及び有害事象（臨床検査異常を含む）による中止例は認められなかった。

⑨シクロスポリンとの相互作用試験（5.3.3.4.9：試験番号 P037<20●●年●月～●月>、参考資料）

外国人健康成人男性を対象に、シクロスポリンの単回投与が本薬単回投与時の薬物動態に与える影響を検討するため、無作為化非盲検2期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬100 mgとシクロスポリン600 mgを単回併用投与又は本薬100 mgを単回投与とされた。

総投与症例数8例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、本薬のAUC_{0-∞}及びC_{max}の幾何平均比（併用投与/本薬単独投与）とその90%信頼区間は、1.29 [1.24, 1.34] 及び1.68 [1.36, 2.08] であった。

安全性について、臨床症状の有害事象は1例2件（悪心・嘔吐）認められ、いずれも副作用とされたが、軽度かつ一過性であった。臨床検査値の有害事象、死亡、重篤な有害事象（臨床検査異常を含む）及び有害事象（臨床検査異常を含む）による中止例は認められなかった。

<審査の概略>

（１）腎機能障害患者への投与について

機構は、国内第Ⅱ相臨床試験（A201～203）における日本人患者の薬物動態に及ぼす変動要因に関して腎機能を中心に検討を行った上で、中等度以上の腎機能障害患者への投与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。日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（A201～203）では、軽度の腎機能障害患者（ $C_{CR} 50 < \sim \leq 80$ mL/min）45 例及び中等度の腎機能障害患者（同 $30 < \sim \leq 50$ mL/min）1 例の血漿中トラフ濃度が測定され、用法・用量毎に日本人及び外国人の腎機能正常者、軽度及び中等度の腎機能障害患者のトラフ濃度を比較したところ同様であり、中等度の腎機能障害患者の日本人データは限られているものの外国人と同程度の値であった。外国人腎機能障害患者を対象とした P008 試験では、軽度の腎機能障害患者における本薬の $AUC_{0-\infty}$ は腎機能正常者と比較して約 1.6 倍であった。また、海外臨床試験の PPK 解析では、軽度の腎機能障害患者 176 例、中等度の腎機能障害患者 8 例及び糖尿病患者が含まれた第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験の成績を用い、腎機能が本薬の AUC に及ぼす影響を検討した結果、軽度の腎機能障害患者においては、本薬の AUC に対する影響は 1.09 倍であった。P008 試験成績及び PPK 解析から、軽度の腎機能障害患者では用量調節を推奨しないこととした。P008 試験における中等度の腎機能障害患者の $AUC_{0-\infty}$ 増加は 2.3 倍であり、本試験、PPK 解析及び腎機能障害患者での臨床試験（P028）の成績を、中等度の腎機能障害患者における用量調節を推奨する根拠として用いた。以上より、海外における腎機能障害患者への用量調節法を参考に日本人の腎機能障害患者に対する用量調節法を設定することは妥当と考える。

機構は、腎機能障害患者への投与について、薬物動態の観点から以下のように考える。腎機能が本薬の AUC に及ぼす影響の目安として海外 P008 試験成績を参考にすることは問題ないと考えられるものの、国内外の通常用量（海外承認用量：1 日 1 回 100 mg、国内申請用量：1 日 1 回 50 mg）が異なることから、血液透析を含む重度の腎機能障害患者に対し、申請者が推奨する用量（25 mg）を投与した場合、腎機能正常者に国内臨床用量（最高 100 mg/day）を投与したときと同程度の曝露になると考える。また、申請者は、腎機能障害患者における用量調節の可否の検討にあたって、P008 試験、海外臨床試験の PPK 解析及び P028 試験の成績を根拠としているが、PPK 解析については、血清クレアチニンと C_{CR} 及び体重と BMI 等、互いに相関すると考えられる多くの要因を共変量とする最終モデルが提示されている等、PPK 解析の共変量のモデル化については更なる検討の余地があると考ええる。重度の腎機能障害を有し併用薬も多いと考えられる患者に対し、国内臨床用量（最高 100 mg/day）に相当する曝露にて本薬を長期間投与したときの日本人の安全性データは得られておらず、長期投与時の安全性に懸念がある。したがって、現時点では中等度以上の腎機能障害患者には本剤の投与は避けることが適切と考える（「４．臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概略＜審査の概略＞（４）特別な患者集団について １）腎機能障害患者について」の項を参照）。

（２）薬物相互作用について

1) ボグリボース、ジゴキシシン、シクロスポリンとの相互作用試験について

機構は、①ボグリボース併用投与時には、本薬の C_{max} が平均 0.66 倍である一方で単独投与時と比較して血糖値の低下作用が大きいこと、②ジゴキシシン併用時には事前に規定した基準を超えた薬物動態の変動が認められたこと、③シクロスポリン併用時には本薬の C_{max} が 1.68 倍に上昇していることから、これらの薬物併用時の用量調節及び添付文書における注意喚起の必要性について説明を求めた³。

申請者は、以下のように回答した。① α -グルコシダーゼ阻害作用により糖質の消化・吸収に影響を及ぼした結果、消化管の細菌スペクトルを変化させ本薬の吸収に影響を及ぼした可能性があるが AUC_{0-24} に大きな相違はなかったことから、吸収量は併用時にも同程度であったと考える。投与 3 日目の血漿中 DPP-4 阻害率の成績等から、併用による本薬の薬物動態への影響は臨床的に重要な意味を持つものではないと考える。本試験 (P046) では通常用量の 50 mg より高い用量で実施したにもかかわらず低血糖症等の有害事象が認められなかったことから、減量及び低血糖症発現時の対処法等に関して注意喚起を行う必要はないと考える。②ジゴキシシンの C_{max} の変動は 200 mg の本薬併用時の 24 % 上昇が最大であった。本薬併用時の t_{max} の中央値は投与後 1.4 時間以下であり、血漿中ジゴキシシン濃度モニタリングのための一般的な採血時点からみて、併用による C_{max} の上昇は分布が不十分な時間における一過性の変動であると考ええる。しかしながら、治療域の狭い薬物であるジゴキシシン投与時に本薬を併用する際は適切な観察が必要と考える。③国内において本薬 200 mg までの安全性が確認されていること、本薬は CYP 分子種の活性を阻害しないこと、本薬は P-gp の基質であるもののジゴキシシンとの相互作用試験成績を踏まえるとシクロスポリンの濃度に顕著な影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、本薬の用量調節の必要はないと考える。

機構は、薬物相互作用試験で認められた本薬の薬物動態の変化については、有効性及び安全性の情報を踏まえ、臨床的に大きな問題はないとの申請者の回答を了承した。

2) OAT3 が関係する薬物相互作用について

機構は、*in vitro* 試験成績を踏まえ、プロベネシド等の OAT 阻害剤との相互作用試験を実施しなかった理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。hOAT1 及び hOAT3 の基質となる薬剤との相互作用を *in vitro* 試験で検討した結果、本薬は 0.1~500 μ M の範囲で 3 H-シドフォビル取り込みを阻害せず、 3 H-シメチジン取り込みに対し弱い阻害を示した。本薬の hOAT1 及び hOAT3 に対する IC_{50} 値は 500 μ M 超及び 160 μ M であり、本薬 100 mg 投与時の C_{max} (約 1 μ M) より高値であった。hOAT3 を介し

³申請者は本薬の作用機序、PK/PD 解析及び臨床での有効性・安全性プロファイルに基づき、臨床的に意義のある変化を確認するために最も考慮すべき薬物動態パラメータは AUC であると説明し、AUC の幾何平均比 0.5~2 倍を臨床的に意義を認めない変化と説明している。また、一部の薬物相互作用試験等では、本許容範囲及び生物学的同等性の許容範囲と異なる範囲を設定して評価を行っている。機構は、それら申請者が設定した許容範囲の設定根拠を確認するとともに、薬物相互作用については、「薬物相互作用の検討方法について」(平成 13 年 6 月 4 日付 医薬審発第 813 号)において示されている生物学的同等性の許容範囲に基づきデータを評価し、逸脱したパラメータについては個々に照会を行い、当該試験及びその他の臨床試験等の有効性及び安全性情報に基づき検討を行った。

た本薬の取り込みに対する種々の薬物の影響をhOAT3を発現させたCHO-K1細胞を用いて検討した結果、プロベネシド以外のIC₅₀値はそれら薬物のC_{max}又は非結合形濃度に比べて高値を示し、併用により臨床的に意味のある相互作用を引き起こす可能性は低いと考える。本薬の安全域は広いこと、臨床試験のPPK解析において、併用薬の約半数が主に腎排泄される薬物であったにもかかわらず本薬の血漿中濃度に意味のある上昇はみられなかったこと、文献報告ではプロベネシドが併用薬物のAUCに与える影響の程度は、影響なし～78%の上昇であったことから、本薬とOAT3阻害剤との間で臨床的に意味のある相互作用を引き起こす可能性は低いと考える。また、2006年8月の販売開始から2009年2月までの市販後報告において、OAT阻害剤が併用された2件の報告があったが、本薬の消失に対して臨床的に意味のある影響を裏付けるものではなかった。

機構は、提出された*in vitro*試験、臨床試験、海外市販後報告及び文献情報に基づき、現時点では、OAT阻害剤との相互作用の検討に関する申請者の回答を了承できるものと判断する。しかしながら、本薬は新規の作用機序を有し、既存の経口血糖降下薬や基礎疾患治療薬等の多くの薬剤と併用されることが考えられ、特に薬物動態特性が同様な薬物や治療域が狭い薬物と併用される場合には注意深い観察が必要であり、腎排泄型の薬物を中心に併用薬に関する製造販売後の情報収集は必要であると考ええる。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概略

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人を対象とした第Ⅰ相臨床試験5試験(P013、A111、A112、P046、P076)、第Ⅱ相臨床試験3試験(A201～A203)、第Ⅲ相臨床試験5試験(P054、P055、ONO-5435-08～10)の成績が提出された。また、参考資料として、外国人を対象とした腎機能障害患者における薬物動態試験(P008)及び肝機能障害患者における薬物動態試験(P017)を含む第Ⅰ相臨床試験24試験、第Ⅱ相臨床試験4試験、腎機能障害を合併した2型糖尿病患者を対象とした試験(P028)を含む第Ⅲ相臨床試験6試験の成績が提出された。

(1) 第Ⅰ相臨床試験

第Ⅰ相臨床試験の成績については、「4. 臨床に関する資料(i)生物薬剤学及び関連する分析法の概略及び(ii)臨床薬理試験成績の概略」の項を参照。

(2) 第Ⅱ相臨床試験

1) 前期第Ⅱ相臨床試験(5.3.5.1.1: 試験番号A201<20()年()月～20()年()月>)

日本人2型糖尿病患者⁴(目標症例数126例、各群63例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボを1日1回朝食前に2週間経口投与後、プラセボ又は本剤100mgを1

⁴ 食事・運動療法を行い、過去8週間以内に経口血糖降下薬を服薬していない6.5%≤HbA_{1c}<10.0%の患者、又は単剤の経口血糖降下薬(インスリン分泌促進薬、α-グルコシダーゼ阻害薬(以下、「α-GI」)又はビグアナイド剤)を服薬した6.0%≤HbA_{1c}≤9.0%の患者

日 1 回朝食前に 12 週間経口投与とされた。なお、経口血糖降下薬の前治療があった場合には、6 週間の washout 期間が設定された。

総投与症例数 151 例（プラセボ群 76 例、本剤 100 mg 群 75 例）全例が安全性解析対象とされ、このうち治療期開始後のデータが全くないプラセボ群の 1 例を除外した 150 例（プラセボ群 75 例、本剤 100 mg 群 75 例）が FAS（Full Analysis Set）とされ、有効性解析対象とされた。治験中止例は 11 例（プラセボ群 9 例：有害事象（臨床検査異常を含む）3 例、同意撤回 1 例、その他 5 例、本剤 100 mg 群 2 例：その他 2 例）であった。

有効性について、主要評価項目である治療期 12 週時（治療期 12 週時の評価の欠測値は last observation carried forward（LOCF）で補完、以下同様）の HbA_{1c} 値のベースラインからの変化量は、表 8 のとおりであった。変化量の群間差とその 95 %信頼区間は、-1.05 [-1.27, -0.84] であり、群間に有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、投与群を因子、ベースライン HbA_{1c} 値を共変量とした共分散分析、以下同様）。

表 8 治療期 12 週時（LOCF）の HbA_{1c} 値変化量（FAS）

投与群	例数	平均値（標準偏差）（%）		ベースライン（治療期 0 週時）からの変化量（%）	
		治療期 0 週時	治療期 12 週時	最小二乗平均値	95 %信頼区間
プラセボ	75	7.69 (0.86)	8.09 (1.04)	0.41	[0.26, 0.56]
本剤 100 mg	75	7.54 (0.85)	6.90 (1.00)	-0.65	[-0.80, -0.50]
投与群間の比較		最小二乗平均差		95 %信頼区間	p 値
本剤 100 mg vs. プラセボ		-1.05		[-1.27, -0.84]	$p < 0.001$

投与群を因子、ベースライン HbA_{1c} 値を共変量とした共分散分析

副次評価項目である治療期 12 週時（LOCF）の空腹時血糖値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 [95 %信頼区間]、以下同様）は、本剤 100 mg 群 -22.5 mg/dL [-28.0, -17.0]、プラセボ群 9.4 mg/dL [3.9, 14.9]、群間差とその 95 %信頼区間は、-31.9 mg/dL [-39.7, -24.1] であった。また、治療期 12 週時（LOCF）の体重のベースラインからの変化量は、本剤 100 mg 群 -0.1 kg [-0.4, 0.3]、プラセボ群 -0.7 kg [-1.0, -0.4]、群間差とその 95 %信頼区間は 0.7 kg [0.2, 1.1] であった。

安全性について、臨床症状の有害事象発現率は、プラセボ群 64.5 % (49/76 例)、本剤 100 mg 群 58.7 % (44/75 例) であり、副作用発現率は、それぞれ 3.9 % (3/76 例)、2.7 % (2/75 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した臨床症状の有害事象は表 9 のとおりであった。

表9 いずれかの群で2例以上に発現した臨床症状の有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	プラセボ群 (n=76)	本剤 100 mg 群 (n=75)
鼻咽頭炎	35.5 (27)	30.7 (23)
頭痛	6.6 (5)	5.3 (4)
歯肉炎	2.6 (2)	4.0 (3)
下痢	0.0 (0)	2.7 (2)
胃炎	1.3 (1)	2.7 (2)
胃不快感	1.3 (1)	2.7 (2)
歯痛	2.6 (2)	2.7 (2)
麦粒腫	0.0 (0)	2.7 (2)
感覚減退	0.0 (0)	2.7 (2)
上気道の炎症	2.6 (2)	2.7 (2)
便秘	3.9 (3)	1.3 (1)
背部痛	2.6 (2)	1.3 (1)
関節周囲炎	2.6 (2)	1.3 (1)
心房細動	2.6 (2)	0.0 (0)
齦歯	2.6 (2)	0.0 (0)
アレルギー性鼻炎	2.6 (2)	0.0 (0)

発現率%（発現例数）、MedDRA/J ver.7.0

臨床検査値の有害事象発現率⁵は、プラセボ群20.0 %（15/75例）、本剤100 mg群12.0 %（9/75例）であり、副作用発現率は、いずれの群においても2.7 %（2/75例）であった。いずれかの群で2例以上に発現した臨床検査値の有害事象は、表10のとおりであった。

表10 いずれかの群で2例以上に発現した臨床検査値の有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	プラセボ群 (n=75)	本剤 100 mg 群 (n=75)
血中カリウム増加	0.0 (0)	2.7 (2)
血中尿酸増加	2.7 (2)	2.7 (2)
白血球数増加	1.3 (1)	2.7 (2)
ALT 増加	2.7 (2)	1.3 (1)
γGTP 増加	4.0 (3)	1.3 (1)
尿中ブドウ糖陽性	2.7 (2)	0.0 (0)
グリコヘモグロビン増加	2.7 (2)	0.0 (0)

発現率%（発現例数）、ただし、投与群の例数は臨床検査値の前後値がある症例数
MedDRA/J ver.7.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象（臨床検査異常を含む）は、プラセボ群で3例4件（過量投与、心筋梗塞、剥脱性皮膚炎・蜂巣炎）、本剤100 mg群で1例1件（過量投与）認められ、このうちプラセボ群の1例に2件認められた剥脱性皮膚炎・蜂巣炎は副作用とされた。有害事象（臨床検査異常を含む）による中止例は、プラセボ群3例（剥脱性皮膚炎・蜂巣炎（再掲）、頭痛、グリコヘモグロビン増加）であった。低血糖症は、いずれの群においても認められなかった。消化器症状は、胃腸障害がプラセボ群で17.1 %（13/76例）、本剤100 mg群で21.3 %（16/75例）認められ、本剤100 mg群の1例（胃炎）が副作用とされた。

2）後期第Ⅱ相臨床試験（5.3.5.1.2：試験番号 A202<20()年()月～20()年()月>）

⁵ 分母は臨床検査値の前後値がある症例数、分子は担当医師により異常変動ありと判断された症例数

日本人 2 型糖尿病患者⁶（目標症例数 350 例、各群 70 例）を対象に、本剤 25 mg、50 mg、100 mg 及び 200 mg 1 日 1 回投与時の用量反応性、有効性及び安全性を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボを 1 日 1 回朝食前に 2 週間経口投与後、プラセボ、本剤 25 mg、50 mg、100 mg 又は 200 mg を 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与とされた。なお、経口血糖降下薬の前治療があった場合には、6 週間の washout 期間が設定された。

総投与症例数 363 例（プラセボ群 73 例、本剤 25 mg 群 80 例、50 mg 群 72 例、100 mg 群 70 例、200 mg 群 68 例）全例が安全性解析対象及び有効性解析対象である FAS とされた。治験中止例は 12 例（プラセボ群 5 例：効果不十分 2 例、同意撤回 3 例、本剤 25 mg 群 3 例：効果不十分 2 例、その他 1 例、50 mg 群 1 例：臨床検査値の有害事象、100 mg 群 2 例：臨床検査値の有害事象 1 例、同意撤回 1 例、200 mg 群 1 例：臨床症状の有害事象）であった。

有効性について、主要評価項目である治療期 12 週時（LOCF）の HbA_{1c} 値のベースラインからの変化量は、表 11 のとおりであり、本剤投与群はいずれもプラセボ群に対して有意な HbA_{1c} 値の低下を示したが、本剤投与群間の比較では、50 mg 以上の用量群間での低下量は同程度であった。

表 11 治療期 12 週時（LOCF）の HbA_{1c} 値変化量（FAS）

投与群	例数	平均値（標準偏差）（%）		ベースライン（治療期 0 週時）からの変化量（%）	プラセボ群と本剤投与群の比較
		治療期 0 週時	治療期 12 週時	最小二乗平均値 [95 %信頼区間]	最小二乗平均差 [95 %信頼区間]
プラセボ	73	7.74(0.93)	8.04(1.24)	0.28 [-0.16, 0.40]	—
本剤 25 mg	80	7.49(0.82)	7.11(0.94)	-0.41 [-0.52, -0.29]	-0.69 [-0.85, -0.52]
本剤 50 mg	72	7.57(0.84)	6.87(0.82)	-0.71 [-0.83, -0.59]	-0.99 [-1.16, -0.82]
本剤 100 mg	70	7.56(0.80)	6.85(0.90)	-0.69 [-0.81, -0.56]	-0.96 [-1.14, -0.79]
本剤 200 mg	68	7.65(0.82)	6.88(0.80)	-0.76 [-0.89, -0.64]	-1.04 [-1.21, -0.86]
用量反応性の検討*					
段階的な線形対比の検定（各段階において含まれている用量群）				線形対比係数	p 値（片側）
プラセボから本剤 200 mg				-2 -1 0 1 2	p<0.001
プラセボから本剤 100 mg				-3 -1 1 3	p<0.001
プラセボから本剤 50 mg				-1 0 1	p<0.001
プラセボから本剤 25 mg				-1 1	p<0.001

用量群及び前治療薬（糖尿病）の有無を因子、ベースライン HbA_{1c} 値を共変量とした共分散分析

*上記の共分散分析モデルに基づき、線形対比検定を段階法（閉手順）で行うこととされた。まず 5 群すべてを含んで線形対比の検定を行い、もし有意差が認められたら、プラセボ群と最高用量群との間に差があるとし、最高用量群を除き、線形対比の検定を繰り返すこととされた。この手順を有意差が認められなくなるまで繰り返し、有意差が認められた最低用量を最小有効用量とするとされた。

安全性について、臨床症状の有害事象発現率は、プラセボ群 53.4 %（39/73 例）、本剤 25 mg 群 57.5 %（46/80 例）、50 mg 群 65.3 %（47/72 例）、100 mg 群 65.7 %（46/70 例）、200 mg 群 73.5 %（50/68 例）であり、副作用発現率は、それぞれ 4.1 %（3/73 例）、7.5 %（6/80 例）、4.2 %（3/72 例）、7.1 %（5/70 例）、1.5 %（1/68 例）であった。いずれかの群で 3 %以上発現した臨床症状の有害事象は表 12 のとおりであった。

⁶ 食事・運動療法を行い、過去 8 週間以内に経口血糖降下薬を服薬していない 6.5 %≤HbA_{1c}<10.0 %の患者、又は単剤の経口血糖降下薬（インスリン分泌促進薬、α-GI 又はビグアナイド剤）を服薬した 6.0 %≤HbA_{1c}≤9.0 %の患者

表 12 いずれかの群で 3 %以上発現した臨床症状の有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象名	プラセボ群 (n=73)	本剤 25 mg 群 (n=80)	本剤 50 mg 群 (n=72)	本剤 100 mg 群 (n=70)	本剤 200 mg 群 (n=68)
鼻咽頭炎	23.3 (17)	20.0 (16)	22.2 (16)	32.9 (23)	17.6 (12)
上気道の炎症	4.1 (3)	3.8 (3)	4.2 (3)	2.9 (2)	5.9 (4)
低血糖症	2.7 (2)	1.3 (1)	4.2 (3)	4.3 (3)	4.4 (3)
アレルギー性鼻炎	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.4 (3)
湿疹	0.0 (0)	0.0 (0)	4.2 (3)	1.4 (1)	4.4 (3)
異常感	1.4 (1)	3.8 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.9 (2)
咽頭炎	0.0 (0)	0.0 (0)	2.8 (2)	5.7 (4)	2.9 (2)
高血圧	1.4 (1)	2.5 (2)	1.4 (1)	4.3 (3)	2.9 (2)
便秘	4.1 (3)	7.5 (6)	2.8 (2)	4.3 (3)	1.5 (1)
頭痛	6.8 (5)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.0 (0)	1.5 (1)
上腹部痛	1.4 (1)	3.8 (3)	0.0 (0)	2.9 (2)	0.0 (0)

発現率% (発現例数)、MedDRA/J ver.8.0

臨床検査値の有害事象発現率は、プラセボ群 11.0 % (8/73 例)、本剤 25 mg 群 18.8 % (15/80 例)、50 mg 群 19.4 % (14/72 例)、100 mg 群 17.1 % (12/70 例)、200 mg 群 11.8 % (8/68 例) であり、副作用発現率は、それぞれ 2.7 % (2/73 例)、3.8 % (3/80 例)、8.3 % (6/72 例)、1.4 % (1/70 例)、2.9 % (2/68 例) であった。いずれかの群で 3 %以上発現した臨床検査値の有害事象は表 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの群で 3 %以上発現した臨床検査値の有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象名	プラセボ群 (n=73)	本剤 25 mg 群 (n=80)	本剤 50 mg 群 (n=72)	本剤 100 mg 群 (n=70)	本剤 200 mg 群 (n=68)
尿中蛋白陽性	0.0 (0)	2.5 (2)	0.0 (0)	4.3 (3)	4.4 (3)
血中 CK 増加	2.7 (2)	8.8 (7)	2.8 (2)	1.4 (1)	1.5 (1)
ALT 増加	1.4 (1)	0.0 (0)	5.6 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)
AST 増加	1.4 (1)	0.0 (0)	4.2 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現率% (発現例数)、MedDRA/J ver.8.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象 (臨床検査異常を含む) は、本剤 50 mg 群で 1 例 1 件 (狭心症)、本剤 200 mg 群で 2 例 4 件 (慢性心不全・高血圧性心疾患・心筋虚血、過量投与) 認められたが、いずれも特別な処置を要せず、治験薬との因果関係は否定された。有害事象 (臨床検査異常を含む) による中止例は、本剤 50 mg 群 1 例 (AST 増加・ALT 増加・ γ GTP 増加)、本剤 100 mg 群 1 例 (尿中蛋白陽性)、本剤 200 mg 群 1 例 (心筋虚血：重篤な有害事象と同一例) であったが、いずれも治験薬投与中止により回復した。低血糖症の発現率は、プラセボ群 2.7 % (2/73 例)、本剤 25 mg 群 1.3 % (1/80 例)、50 mg 群 4.2 % (3/72 例)、100 mg 群 4.3 % (3/70 例) 及び 200 mg 群 4.4 % (3/68 例) であり、このうち 6 例 (プラセボ群 1 例、本剤 50 mg 群 1 例、100 mg 群 3 例、200 mg 群 1 例) が副作用とされたが、いずれも治験薬を中止することなく回復した。消化器症状 (悪心、嘔吐及び下痢) の発現率は、プラセボ群 1.4 % (下痢 1/73 例)、本剤 25 mg 群 3.8 % (嘔吐 1/80 例、下痢 2/80 例)、50 mg 群 0.0 % (0/72 例)、100 mg 群 0.0 % (0/70 例)、200 mg 群 4.4 % (悪心 1/80 例、下痢 2/68 例) であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

3) 第Ⅱ相臨床試験 - 血糖降下作用に対する検討 - (5.3.5.1.3: 試験番号 A203<2017年11月~2018年11月)

年●月>)

日本人 2 型糖尿病患者⁷（目標症例数 60 例、各群 20 例）を対象に、本剤の血糖降下作用を評価するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボを 1 日 2 回食前（朝食前 3 錠、夕食前 1 錠）に 2 週間経口投与後、プラセボ群、本剤 100 mg 1 日 1 回投与群（以下、「本剤 100 mg qd 群」）又は本剤 50 mg 1 日 2 回投与群（以下、「本剤 50 mg bid 群」）に無作為に割り付け、治験薬を 1 日 2 回食前（朝食前 3 錠、夕食前 1 錠）に 4 週間経口投与とされた。なお、経口血糖降下薬の前治療があった場合には、6 週間の washout 期間が設定された。

総投与症例数 80 例（プラセボ群 28 例、本剤 100 mg qd 群 27 例、本剤 50 mg bid 群 25 例）全例が安全性解析対象とされ、このうち治験中止例 2 例（プラセボ群 1 例：効果不十分、本剤 100 mg qd 群 1 例：治験薬の汚損による服薬継続不能）及び割付外治験薬を服薬した 2 例（本剤 100 mg qd 群及び本剤 50 mg bid 群各 1 例）を除外した 76 例（プラセボ群 27 例、本剤 100 mg qd 群 25 例、本剤 50 mg bid 群 24 例）が PPS（Per Protocol Set）とされ、有効性の主要な解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である治療期 4 週時の 24 時間加重平均血糖値のベースラインからの変化量は、表 14 のとおりであった。本剤 100 mg qd 群及び本剤 50 mg bid 群いずれもプラセボ群に比して有意に低下したが（いずれも $p<0.001$ 、投与群を因子、ベースライン 24 時間加重平均血糖値を共変量とした共分散分析、以下同様）、本剤投与群間に有意な差は認められなかった（ $p=0.146$ ）。

表 14 治療期 4 週時の 24 時間加重平均血糖値変化量（PPS）

投与群	例数	平均値（標準偏差）（mg/dL）		ベースライン（治療期 0 週時）からの変化量（mg/dL）		
		治療期 0 週時	治療期 4 週時	平均値（標準偏差）	最小二乗平均値	最小二乗平均値の 95 %信頼区間
プラセボ	27	191.3 (41.6)	182.8 (37.4)	-8.5 (19.7)	-9.0	[-14.8, -3.2]
本剤 100 mg qd 群	25	197.6 (57.0)	161.1 (33.8)	-36.5 (29.1)	-34.9	[-40.9, -28.9]
本剤 50 mg bid 群	24	189.6 (47.4)	162.1 (36.7)	-27.5 (14.8)	-28.6	[-34.7, -22.4]
投与群間の比較		最小二乗平均差		95 %信頼区間		p 値
本剤 100 mg qd 群 vs. プラセボ		-25.9		[-34.2, -17.5]		$p<0.001$
本剤 50 mg bid 群 vs. プラセボ		-19.5		[-28.0, -11.1]		$p<0.001$
本剤 100 mg qd 群 vs. 本剤 50 mg bid 群		-6.4		[-15.0, 2.3]		$p=0.146$

qd：1 日 1 回、bid：1 日 2 回

投与群を因子、ベースライン 24 時間加重平均血糖値を共変量とした共分散分析

群間比較における多重性の調整は行われていない

副次評価項目である治療期 4 週時の空腹時血糖値のベースラインからの変化量（表 15）、及び治療期 4 週時の食後 2 時間血糖値（朝食、昼食、夕食）のベースラインからの変化量（表 16）は、本剤 100 mg qd 群及び本剤 50 mg bid 群いずれもプラセボ群に比して有意に低下したが、本剤投与群間に有意な差は認められなかった。

⁷ 食事・運動療法を行い、過去 8 週間以内に経口血糖降下薬を服薬していない $6.5\% \leq \text{HbA}_{1c} < 10.0\%$ の患者、又は単剤の経口血糖降下薬（インスリン分泌促進薬、 α -GI 又はビグアナイド剤）を服薬した $6.0\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 9.0\%$ の患者

表 15 治療期 4 週時の空腹時血糖値変化量 (PPS)

投与群	例数	平均値 (標準偏差) (mg/dL)		ベースライン (治療期 0 週時) からの変化量 (mg/dL)		
		治療期 0 週時	治療期 4 週時	平均値 (標準偏差)	最小二乗 平均値	最小二乗平均値の 95 %信頼区間
プラセボ	27	159.8 (29.8)	156.5 (29.9)	-3.3 (14.5)	-3.1	[-8.2, 2.0]
本剤 100 mg qd 群	25	160.7 (41.9)	137.8 (27.1)	-22.9 (22.2)	-22.3	[-27.7, -17.0]
本剤 50 mg bid 群	24	156.5 (42.1)	141.4 (29.5)	-15.2 (17.3)	-16.0	[-21.4, -10.6]
投与群間の比較		最小二乗平均差		95 %信頼区間		p 値
本剤 100 mg qd 群 vs. プラセボ		-19.3		[-26.6, -11.9]		p<0.001
本剤 50 mg bid 群 vs. プラセボ		-12.9		[-20.4, -5.4]		p<0.001
本剤 100 mg qd 群 vs. 本剤 50 mg bid 群		-6.3		[-13.9, 1.3]		p=0.101

投与群を因子、ベースライン空腹時血糖値を共変量とした共分散分析
群間比較における多重性の調整は行われていない

表 16 治療期 4 週時の食後 2 時間血糖値変化量 (PPS)

投与群	朝食後		昼食後		夕食後	
	例数	最小二乗平均値 [95 %信頼区間]	例数	最小二乗平均値 [95 %信頼区間]	例数	最小二乗平均値 [95 %信頼区間]
プラセボ	27	-8.2 [-19.6, 3.1]	27	-14.8 [-24.6, -5.1]	27	-12.7 [-23.6, -1.8]
本剤 100 mg qd 群	25	-54.5 [-66.3, -42.7]	25	-43.9 [-54.0, -33.7]	25	-33.2 [-44.6, -21.9]
本剤 50 mg bid 群	24	-42.6 [-54.6, -30.6]	24	-31.0 [-41.4, -20.6]	24	-34.1 [-45.7, -22.5]
投与群間の比較	最小二乗平均差 [95 %信頼区間]		最小二乗平均差 [95 %信頼区間]		最小二乗平均差 [95 %信頼区間]	
本剤 100 mg qd 群 vs. プラセボ	-46.3 [-62.7, -29.9]		-29.1 [-43.1, -15.0]		-20.5 [-36.3, -4.7]	
本剤 50 mg bid 群 vs. プラセボ	-34.4 [-50.9, -17.9]		-16.2 [-30.4, -1.9]		-21.4 [-37.3, -5.5]	
本剤 100 mg qd 群 vs. 本剤 50 mg bid 群	-11.9 [-28.7, 4.9]		-12.9 [-27.5, 1.7]		0.9 [-15.4, 17.1]	

投与群を因子、ベースライン食後 2 時間血糖値を共変量とした共分散分析
群間比較における多重性の調整は行われていない

安全性について、臨床症状の有害事象発現率は、プラセボ群 14.3 % (4/28 例)、本剤 100 mg qd 群 14.8 % (4/27 例)、本剤 50 mg bid 群 16.0 % (4/25 例) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。いずれかの群で 2 例以上に発現した臨床症状の有害事象は表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で 2 例以上に発現した臨床症状の有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象名	プラセボ群 (n=28)	本剤 100 mg qd 群 (n=27)	本剤 50 mg bid 群 (n=25)
鼻咽頭炎	7.1 (2)	3.7 (1)	4.0 (1)
過量投与	0.0 (0)	3.7 (1)	8.0 (2)

発現率% (発現例数)、MedDRA/J ver.8.0

臨床検査値の有害事象発現率は、プラセボ群 10.7 % (3/28 例)、本剤 100 mg qd 群 3.7 % (1/27 例)、本剤 50 mg bid 群 8.0 % (2/25 例) であり、副作用発現率は、それぞれ 7.1 % (2/28 例) 3.7 % (1/27 例)、4.0 % (1/25 例) であった。臨床検査値の有害事象は、表 18 のとおりであった。プラセボ群の 2 例 4 件 (血中尿酸増加、ヘマトクリット減少・ヘモグロビン減少・赤血球数減少)、本

剤 100 mg qd 群の 1 例（赤血球数減少）、本剤 50 mg bid 群の 1 例（血中尿酸増加）が副作用とされた。

表 18 臨床検査値の有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	プラセボ群 (n=28)	本剤 100 mg qd 群 (n=27)	本剤 50 mg bid 群 (n=25)
赤血球数減少	3.6 (1)	3.7 (1)	0.0 (0)
血中尿酸増加	3.6 (1)	0.0 (0)	4.0 (1)
ヘマトクリット減少	3.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
ヘモグロビン減少	3.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
白血球数増加	0.0 (0)	0.0 (0)	4.0 (1)
尿中ケトン体陽性	3.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現率%（発現例数）、MedDRA/J ver.8.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象（臨床検査異常を含む）は、本剤 100 mg qd 群で 1 例 1 件、本剤 50 mg bid 群で 2 例 2 件認められ、いずれも治験薬を取り違えて服薬した疑いのため過量投与と報告されたが、開鍵の結果、治験実施計画書で規定された本剤の最大用量を超えた量を服薬していたのは本剤 50 mg bid 群の 1 例のみであった。有害事象（臨床検査異常を含む）による中止例は認められなかった。低血糖症は、プラセボ群で 1 例認められた。消化器症状（悪心、嘔吐及び下痢）は、いずれの群においても認められなかった。

（3）第Ⅲ相臨床試験

1）第Ⅲ相二重盲検比較試験（5.3.5.1.4：試験番号 P054<2019年10月～2020年10月>）

日本人 2 型糖尿病患者⁸（目標症例数 310 例、各群 155 例）を対象に、本剤とボグリボースの有効性を比較するとともに、本剤の安全性及び忍容性を検討するため、ボグリボースを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボを 2 週間経口投与後、本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前（本剤群）又はボグリボース 0.2 mg を 1 日 3 回毎食直前（ボグリボース群）に 12 週間経口投与とされた。なお、経口血糖降下薬の前治療があった場合には、6 週間の washout 期間が設定された。

総投与症例数 319 例（本剤群 163 例、ボグリボース群 156 例）全例が安全性解析対象とされた。このうち、治療期開始後のデータがないボグリボース群の 1 例を除外した 318 例（本剤群 163 例、ボグリボース群 155 例）が FAS とされ、さらに 17 例（本剤群 8 例：治療期 12 週時の採用データなし 6 例、服薬不遵守 2 例、ボグリボース群 9 例：治療期 12 週時の採用データなし 8 例、運動療法の不遵守 1 例）を除外した 301 例（本剤群 155 例、ボグリボース群 146 例）が PPS とされ、有効性の主要な解析対象とされた。治験中止例は 17 例（本剤群 8 例：臨床症状の有害事象 2 例、効果不十分 2 例、転居 1 例、同意撤回 3 例、ボグリボース群 9 例：臨床症状の有害事象 4 例、効果不十分 5 例）であった。

⁸ 食事・運動療法を行い、過去 8 週間以内に経口血糖降下薬を服薬していない $6.5\% \leq \text{HbA}_{1c} < 10.0\%$ の患者、又は単剤の経口血糖降下薬（インスリン分泌促進薬又はビグアナイド剤）を服薬した $6.0\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 9.0\%$ の患者

有効性について、主要評価項目である治療期 12 週時の HbA_{1c} 値のベースラインからの変化量は、表 19 のとおりであった。変化量の群間差とその 95 % 信頼区間は 0.39 % [0.28, 0.51] であり、95 % 信頼区間の下限値が事前に設定した非劣性限界値 (-0.2 %) を上回ったことから、本剤群のボグリボース群に対する非劣性が検証された。また、FAS 解析 (LOCF) における変化量の群間差とその 95 % 信頼区間は 0.44 % [0.30, 0.57] であり、結果は PPS と FAS とで一貫していた。

表 19 治療期 12 週時の HbA_{1c} 値変化量 (PPS)

投与群	例数	平均値 (標準偏差) (%)		ベースライン (治療期 0 週時) からの変化量 (%)		
		治療期 0 週時	治療期 12 週時	平均値 (標準偏差)	最小二乗平均値	最小二乗平均値の 95 % 信頼区間
本剤	155	7.74 (0.90)	7.03 (0.78)	-0.71 (0.56)	-0.70	[-0.78, -0.62]
ボグリボース	146	7.78 (0.84)	7.45 (0.89)	-0.34 (0.53)	-0.30	[-0.39, -0.22]
投与群間の比較				最小二乗平均差		95 % 信頼区間
ボグリボース vs. 本剤				0.39		[0.28, 0.51]

投与群及び糖尿病治療薬による治療歴の有無を因子、ベースライン HbA_{1c} 値を共変量とした共分散分析

副次評価項目である治療期 12 週時の空腹時血糖値及び食後 2 時間血糖値のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値 [95 % 信頼区間]) は、本剤群でそれぞれ -19.6 mg/dL [-22.8, -16.4] 及び -51.0 mg/dL [-56.5, -45.4]、ボグリボース群でそれぞれ -8.9 mg/dL [-12.2, -5.5] 及び -32.2 mg/dL [-37.9, -26.5] であった。また、群間差とその 95 % 信頼区間は、それぞれ 10.7 mg/dL [6.2, 15.3] 及び 18.8 mg/dL [10.9, 26.7] であった。

安全性について、臨床症状の有害事象発現率は、本剤群 48.5 % (79/163 例)、ボグリボース群 64.7 % (101/156 例) であり、副作用発現率は、それぞれ 10.4 % (17/163 例)、26.3 % (41/156 例) であった。いずれかの群で 3 % 以上発現した臨床症状の有害事象は表 20 のとおりであった。

表 20 いずれかの群で 3 % 以上発現した臨床症状の有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象名	本剤群 (n=163)	ボグリボース群 (n=156)
鼻咽頭炎	13.5 (22)	15.4 (24)
腹部膨満	4.3 (7)	9.0 (14)
鼓腸	4.3 (7)	10.9 (17)
便秘	3.1 (5)	2.6 (4)
下痢	2.5 (4)	7.7 (12)
上気道の炎症	1.2 (2)	3.2 (5)

発現率% (発現例数)、MedDRA/J ver.9.1

臨床検査値の有害事象発現率は、本剤群 6.7 % (11/163 例)、ボグリボース群 16.8 % (26/155 例) であり、副作用発現率は、それぞれ 2.5 % (4/163 例)、9.0 % (14/155 例) であった。2 例以上に発現した臨床検査値の有害事象は、本剤群では血中 TG 増加 1.8 % (3/163 例)、血中 CK 増加、LDL コレステロール増加及び白血球数増加 (いずれも 1.2 % (2/163 例)) であり、ボグリボース群では ALT 増加 7.1 % (11/155 例)、血中 CK 増加 3.9 % (6/155 例)、AST 増加及び γGTP 増加 (いずれも 2.6 % (4/155 例))、LDL コレステロール増加及び血中 ALP 増加 (いずれも 1.9 % (3/155 例))、血

中 TG 増加及び尿中ケトン体陽性（いずれも 1.3 % (2/155 例)）であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象（臨床検査異常を含む）は、本剤群で 1 例 1 件（蜂巣炎）、ボグリボース群で 2 例 2 件（足骨折、クローン病）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。有害事象（臨床検査異常を含む）による中止例は、本剤群 2 例（腹部膨満、浮動性めまい）、ボグリボース群 4 例（足骨折（再掲）、クローン病（再掲）、上腹部痛、下痢）であったが、いずれも投与中止後に回復した。このうち、本剤群の 2 例及びボグリボース群の 2 例（上腹部痛、下痢）は副作用とされたが、程度は中等度又は軽度であった。低血糖症の有害事象発現率は、本剤群 1.8 % (3/163 例)、ボグリボース群 2.6 % (4/156 例) であり、副作用発現率は、それぞれ 1.2 % (2/163 例)、1.3 % (2/156 例) であった。中止に至った低血糖症は認められず、臨床上問題となる低血糖症は認められなかった。治療期 12 週時の体重のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤群 -0.27±1.26 kg、ボグリボース群 -0.96±1.17 kg であった。

2) ピオグリタゾンとの併用試験 (5.3.5.1.5 : 試験番号 P055<20()年()月~20()年()月>)

日本人 2 型糖尿病患者⁹（目標症例数 130 例、各群 65 例）を対象に、ピオグリタゾンと本剤の併用投与時の有効性及び安全性、並びに長期併用投与時の安全性を検討するため、12 週間の無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較期及び 40 週間の非盲検期から成るピオグリタゾンとの併用試験が実施された。

用法・用量は、二重盲検期（12 週間）はプラセボ又は本剤 50 mg、非盲検期（40 週間）は本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前に経口投与とされた。なお、治療期 24 週時以降に HbA_{1c} 値≥7.0 %又は治療期 16 週時以降に空腹時血糖値≥140 mg/dL、かつ安全性に問題がない場合は、次回規定来院時より本剤 50 mg から 100 mg へ増量するとされた。ピオグリタゾンの用量は、二重盲検期開始 16 週間以上前の用量を変更することなく治験期間を通じて継続することとされた。

二重盲検期（12 週間）について、総投与症例数 134 例（プラセボ群 68 例、本剤 50 mg 群 66 例）全例が安全性解析対象及び有効性解析対象である FAS とされた。治験中止例は 4 例（プラセボ群 1 例：効果不十分、本剤 50 mg 群 3 例：臨床症状の有害事象 2 例、その他 1 例）であった。

長期投与期（52 週間）について、133 例（二重盲検期におけるプラセボ群（以下、「P/S 群」）67 例、二重盲検期における本剤 50 mg 群（以下、「S/S 群」）66 例）¹⁰が安全性解析対象及び有効性解析対象である FAS とされた。治験中止例は 25 例（P/S 群 8 例：効果不十分 8 例、S/S 群 17 例：臨床症状の有害事象 5 例、効果不十分 9 例、同意撤回 2 例、その他 1 例）であった。治療期 40 週時までに本剤 100 mg に増量された被験者は 83 例（P/S 群 41 例、S/S 群 42 例）であった。

有効性及び安全性の解析は、二重盲検期（治療期 12 週時）と長期投与期（治療期 52 週時）に分けて行われた。

有効性について、主要評価項目である治療期 12 週時（LOCF）の HbA_{1c} 値のベースラインから

⁹一定用法・用量のピオグリタゾンによる治療を 14 週間以上継続かつ 8 週間以内に他の経口血糖降下薬（インスリン分泌促進薬、 α -GI 又はビグアナイド剤）を服薬していない 6.5 %≤HbA_{1c}<10.0 %の患者、又は一定用法・用量のピオグリタゾンによる治療を 8 週間以上継続かつ 8 週間以内に他の単剤の経口血糖降下薬を服薬した 6.0 %≤HbA_{1c}≤9.0 %の患者

¹⁰P/S 群 67 例：二重盲検期完了例、S/S 群 66 例：二重盲検期完了例 63 例、二重盲検期の中止例 3 例

の変化量は、表 21 のとおりであり、本剤 50 mg 群はプラセボ群に比して有意に低下した ($p<0.001$ 、投与群及び糖尿病前治療薬の有無を因子、ベースライン $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 値を共変量とした共分散分析)。

表 21 治療期 12 週時 (LOCF) の $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 値変化量 (FAS)

投与群	例数	平均値 (標準偏差) (%)		ベースライン (治療期 0 週時) からの変化量 (%)	
		治療期 0 週時	治療期 12 週時	最小二乗平均値	95 %信頼区間
プラセボ	68	7.62 (0.78)	8.03 (1.16)	0.40	[0.26, 0.53]
本剤 50 mg	66	7.73 (0.89)	7.34 (1.03)	-0.41	[-0.55, -0.27]
投与群間の比較		最小二乗平均差		95 %信頼区間	p 値
本剤 50 mg vs. プラセボ		-0.81		[-1.00, -0.61]	$p<0.001$

投与群及び糖尿病前治療薬 (併用薬以外) の有無を因子、ベースライン $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 値を共変量とした共分散分析

P/S 群及び S/S 群におけるベースライン (P/S 群：治療期 12 週、S/S 群：治療期 0 週) から治療期 52 週時までの $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 値変化量の推移は図 1 のとおりであり、いずれもベースラインからの有意な低下が認められ ($p<0.001$ 、対応のある t 検定)、治療期 52 週時までその効果が持続した。本剤 50 mg から 100 mg への増量例において、増量 12 週後に $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 値がさらに低下した症例の割合は 70.0 % (56/80 例、うち P/S 群 31/40 例、S/S 群 25/40 例) で、 $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 値が 7.0 %未満となった症例の割合は 35.0 % (28/80 例、うち P/S 群 15/40 例、S/S 群 13/40 例) であった。

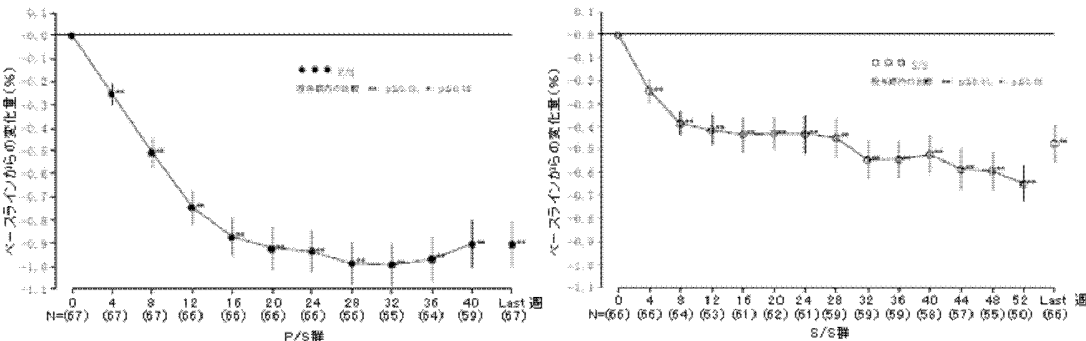


図 1 $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 値 (%) 変化量の推移 (FAS) (LOCF なし) (平均値±標準誤差)

二重盲検期の安全性について、臨床症状の有害事象発現率は、プラセボ群 57.4 % (39/68 例)、本剤 50 mg 群 57.6 % (38/66 例) であり、副作用発現率は、それぞれ 7.4 % (5/68 例)、6.1 % (4/66 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した臨床症状の有害事象は表 22 のとおりであった。

表 22 いずれかの群で 2 例以上に発現した臨床症状の有害事象（二重盲検期）（安全性解析対象集団）

有害事象名	プラセボ群 (n=68)	本剤群 (n=66)
鼻咽頭炎	25.0 (17)	16.7 (11)
上気道の炎症	4.4 (3)	13.6 (9)
胃腸炎	2.9 (2)	4.5 (3)
高血圧	0.0 (0)	4.5 (3)
咽喉頭炎	0.0 (0)	3.0 (2)
体重増加	0.0 (0)	3.0 (2)
低血糖症	2.9 (2)	3.0 (2)
膀胱炎	2.9 (2)	1.5 (1)
胃炎	2.9 (2)	0.0 (0)
高血糖	2.9 (2)	0.0 (0)
感覚鈍麻	2.9 (2)	0.0 (0)

発現率%（発現例数）、MedDRA/J ver.9.0

臨床検査値の有害事象発現率は、プラセボ群 7.4 % (5/68 例)、本剤 50 mg 群 7.6 % (5/66 例) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。2 例以上に発現した臨床検査値の有害事象はプラセボ群の CK 増加 (2 例、2.9 %) のみであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象（臨床検査異常を含む）は、プラセボ群で 1 例 2 件（下肢骨折・靱帯損傷）、本剤 50 mg 群で 3 例 3 件（冠動脈狭窄、脳梗塞、高血圧）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。本剤 50 mg 群の 2 例（冠動脈狭窄、脳梗塞）は投与が中止された。低血糖症の有害事象発現率は、プラセボ群 2.9 % (2/68 例)、本剤 50 mg 群 3.0 % (2/66 例) であり、本剤群の 2 例については軽度であった。消化器症状（悪心、嘔吐及び下痢）の有害事象発現率は、プラセボ群 1.5 %（下痢 1/68 例）、本剤群 1.5 %（下痢 1/66 例）であり、いずれも重篤ではなかった。治療期 12 週時の体重のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群-0.44±1.54 kg、本剤 50 mg 群 0.40±1.39 kg であった。

長期投与期の安全性について、臨床症状の有害事象発現率は、P/S 群 80.6 % (54/67 例)、S/S 群 90.9 % (60/66 例) であり、副作用発現率は、それぞれ 4.5 % (3/67 例)、15.2 % (10/66 例) であった。いずれかの群で 5 %以上発現した臨床症状の有害事象は、表 23 のとおりであった。

表 23 いずれかの群で 5 %以上発現した臨床症状の有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	P/S 群* (n=67)	S/S 群 (n=66)	合計 (n=133)
鼻咽頭炎	38.8 (26)	33.3 (22)	36.1 (48)
上気道の炎症	6.0 (4)	22.7 (15)	14.3 (19)
体重増加	4.5 (3)	10.6 (7)	7.5 (10)
骨関節炎	4.5 (3)	7.6 (5)	6.0 (8)
歯周炎	7.5 (5)	3.0 (2)	5.3 (7)
感覚鈍麻	6.0 (4)	4.5 (3)	5.3 (7)
胃炎	7.5 (5)	1.5 (1)	4.5 (6)
発疹（湿疹を含む）	3.0 (2)	6.1 (4)	4.5 (6)
関節捻挫	0.0 (0)	7.6 (5)	3.8 (5)
挫傷	1.5 (1)	6.1 (4)	3.8 (5)
頭痛	1.5 (1)	6.1 (4)	3.8 (5)
高血圧	0.0 (0)	6.1 (4)	3.0 (4)

発現率%（発現例数）、MedDRA/J ver.9.0

*本剤投与 40 週間（治療期 12～52 週時）のデータ

臨床検査値の有害事象及び副作用発現率¹¹の各群の合計は、それぞれ 26.3 %（35/133 例）及び 3.0 %（4/133 例）であり、長期投与による発現率の増加はみられなかった。臨床検査値について、5 %以上発現した有害事象は、CK増加 12.8 %（17/133 例）、尿中血陽性 100 %（2/2 例）、尿中白血球陽性 100 %（1/1 例）、尿中亜硝酸塩陽性 100 %（1/1 例）であり、2 例以上に発現した副作用は、ALT増加 1.5 %（2/133 例）であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象（臨床検査異常を含む）は、7 例 8 件認められ、このうち治療期 12～52 週時に新たに発現した重篤な有害事象は、P/S群の 3 例 4 件（外傷性気胸・肋骨骨折、膝蓋骨骨折、感染性腸炎）、S/S群の 1 例 1 件（肝の悪性新生物）であったが、いずれも治療薬との因果関係は否定された。治療期 12～52 週時に新たに発現した有害事象（臨床検査異常を含む）による中止例はS/S群 3 例（肝の悪性新生物（再掲）、発疹、坐骨神経痛）であり、このうち発疹は副作用とされた。低血糖症の有害事象発現率は 3.0 %（4/133 例）、消化器症状（悪心、嘔吐及び下痢）の有害事象発現率は、それぞれ 0.8 %（1/133 例）であり、すべて軽度又は中等度であった。治療期 52 週時の体重のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、P/S 群 1.24±1.91 kg、S/S群 0.76±2.06 kgであった。

3）メトホルミンとの併用試験（5.3.5.1.6：試験番号 ONO-5435-08<20●●年●●月～20●●年●●月>）

日本人 2 型糖尿病患者¹²（目標症例数 130 例、各群 65 例）を対象に、メトホルミンと本剤の併用投与時の有効性及び安全性、並びに長期併用投与時の安全性を検討するため、12 週間の無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較期及び 40 週間の非盲検期から成るメトホルミンとの併用試験が実施された。

¹¹ 分母は臨床検査値の前後値がある症例数、分子は担当医師により異常変動ありと判断された症例数

¹² 一定用法・用量のメトホルミンによる治療を過去 10 週間以上継続かつ過去 8 週間以内に他の経口血糖降下薬を服薬していない 6.5 %≤HbA_{1c}<10.0 %の患者、又は一定用法・用量のメトホルミンによる治療を過去 4 週間以上継続かつ過去 8 週間以内に他の単剤の経口血糖降下薬（ピオグリタゾンを除く）を服薬した 6.0 %≤HbA_{1c} 値≤9.0 %の患者

用法・用量は、二重盲検期（12 週間）はプラセボ又は本剤 50 mg、非盲検期（40 週間）は本剤 50 mg、1 日 1 回朝食前に経口投与とされた。なお、治療期 24 週時以降に HbA_{1c} 値 $\geq$ 7.0 %又は治療期 16 週時以降に空腹時血糖値 $\geq$ 140 mg/dL、かつ安全性に問題がない場合は、次回規定来院時より本剤 50 mg から 100 mg へ増量するとされた。メトホルミンの用量は、二重盲検期開始 12 週間以上前の用量を変更することなく治験期間を通じて継続することとされた。

二重盲検期（12 週間）について、総投与症例数 149 例（プラセボ群 72 例、本剤 50 mg 群 77 例）全例が安全性解析対象とされ、このうち治験開始後のデータが得られなかった 2 例（プラセボ群及び本剤 50 mg 群各 1 例）を除外した 147 例（プラセボ群 71 例、本剤 50 mg 群 76 例）が FAS とされ、有効性解析対象とされた。治験中止例は 5 例（プラセボ群 4 例：同意撤回 3 例、効果不十分 1 例、本剤 50 mg 群 1 例：治療開始日に血糖コントロール悪化が判明）であった。

長期投与期（52 週間）について、145 例（二重盲検期におけるプラセボ群（以下、「P/S 群」）68 例、二重盲検期における本剤 50 mg 群（以下、「S/S 群」）77 例）¹³が安全性解析対象とされ、このうち治療期開始後のデータが得られなかった S/S 群の 1 例を除外した 144 例（P/S 群 68 例、S/S 群 76 例）が FAS とされ、有効性解析対象とされた。治験中止例は 23 例（P/S 群 10 例：有害事象（臨床検査異常を含む）3 例、同意撤回 3 例、効果不十分 4 例、S/S 群 13 例：有害事象（臨床検査異常を含む）4 例、効果不十分 6 例、転居 1 例、その他 2 例）であった。治療期 40 週時までに本剤 100 mg に増量された被験者は 97 例（P/S 群 49 例、S/S 群 48 例）であった。

有効性及び安全性の解析は、二重盲検期（治療期 12 週時）と長期投与期（治療期 52 週時）に分けて行われた。

有効性について、主要評価項目である治療期 12 週時（LOCF）の HbA_{1c} 値のベースラインからの変化量は、表 24 のとおりであり、本剤 50 mg 群はプラセボ群に比して有意に低下した（ $p<0.001$ 、投与群及び糖尿病前治療薬の有無を因子、ベースライン HbA_{1c} 値を共変量とした共分散分析）。

表 24 治療期 12 週時（LOCF）の HbA_{1c} 値変化量（FAS）

投与群	例数	平均値（標準偏差）（%）		ベースライン（治療期 0 週）からの変化量（%）	
		治療期 0 週時	治療期 12 週時	最小二乗平均値	95 %信頼区間
プラセボ	71	7.93 (0.94)	8.06 (1.21)	0.30	[0.14, 0.46]
本剤 50 mg	76	7.72 (0.85)	7.15 (0.85)	-0.39	[-0.56, -0.23]
投与群間の比較		最小二乗平均差		95 %信頼区間	p 値
本剤 50 mg vs. プラセボ		-0.69		[-0.88, -0.51]	$p<0.001$

投与群及び糖尿病前治療薬（併用薬以外）の有無を因子、ベースライン HbA_{1c} 値を共変量とした共分散分析

P/S 群及び S/S 群におけるベースライン（P/S 群：治療期 12 週、S/S 群：治療期 0 週）から治療期 52 週時までの HbA_{1c} 値変化量の推移は図 2 のとおりであり、いずれもベースラインからの有意な低下が認められ（ $p<0.001$ 、対応のある t 検定）、治療期 52 週時までその効果が持続した。本剤 50 mg から 100 mg への増量例において、増量 12 週後に HbA_{1c} 値がさらに低下した症例の割合は

¹³ P/S 群 68 例：二重盲検期完了例、S/S 群 77 例：二重盲検期完了例 76 例、二重盲検期の中止例 1 例

66.7 % (62/93 例、うち P/S 群 33/45 例、S/S 群 29/48 例) で、HbA_{1c} 値が 7.0 %未満となった症例の割合は 39.8 % (37/93 例、うち P/S 群 16/45 例、S/S 群 21/48 例) であった。

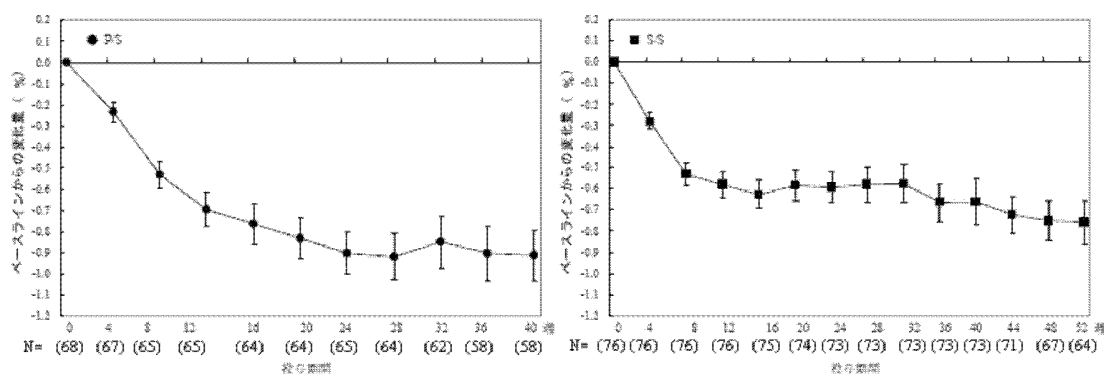


図2 HbA_{1c} 値 (%) 変化量の推移 (FAS) (LOCF なし) (平均値±標準誤差)

二重盲検期の安全性について、臨床症状の有害事象発現率は、プラセボ群 37.5 % (27/72 例)、本剤 50 mg 群 36.4 % (28/77 例) であり、副作用発現率は、それぞれ 6.9 % (5/72 例)、1.3 % (1/77 例) であった。本剤 50 mg 群で 2 例以上に発現し、かつプラセボ群より多く認められた臨床症状の有害事象は、関節痛 2.6 % (2/77 例)、上気道の炎症 3.9 % (3/77 例) 及び湿疹 2.6 % (2/77 例) であった。本剤 50 mg 群で認められた臨床症状の副作用のうち、2 例以上に発現したものはなかった。臨床検査値の有害事象発現率は、プラセボ群 6.9 % (5/72 例)、本剤 50 mg 群 9.2 % (7/76 例) であり、副作用発現率はそれぞれ 4.2 % (3/72 例)、5.3 % (4/76 例) であった。本剤 50 mg 群で 2 例以上に発現し、かつプラセボ群より多く認められた臨床検査値の有害事象は、ALT 増加、血中 TG 増加及び γ GTP 増加 (いずれも 2.6 % (2/76 例)) であった。本剤 50 mg 群で認められた臨床検査値の副作用のうち、2 例以上に発現したものはなかった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象 (臨床検査異常を含む) は、プラセボ群及び本剤 50 mg 群で各 1 例 1 件 (肺炎) 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。有害事象 (臨床検査異常を含む) による中止例は認められなかった。低血糖症は、いずれの群においても認められなかった。消化器症状 (下痢) の発現率は、プラセボ群 2.8 % (2/72 例)、本剤 50 mg 群 1.3 % (1/77 例) であり、プラセボ群の 1 例のみが副作用とされた。治療期 12 週時の体重のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群 -0.29 ± 1.24 kg、本剤 50 mg 群 0.42 ± 1.28 kg であった。

長期投与期 (52 週間) の安全性について、臨床症状の有害事象発現率は、P/S 群 72.1 % (49/68 例)、S/S 群 81.8 % (63/77 例) であり、副作用発現率は、それぞれ 4.4 % (3/68 例)、5.2 % (4/77 例) であった。臨床検査値の有害事象発現率は、P/S 群 10.3 % (7/68 例)、S/S 群 19.7 % (15/76 例) であり、副作用発現率は、それぞれ 4.4 % (3/68 例)、7.9 % (6/76 例) であった。いずれかの群で 5 %以上発現した有害事象 (臨床検査値の有害事象を含む) は表 25 のとおりであった。

表 25 いずれかの群で 5 %以上発現した有害事象（臨床検査値の有害事象を含む）
（安全性解析対象集団）

有害事象名	P/S 群* (n=68)	S/S 群 (n=77**)	合計 (n=145**)
鼻咽頭炎	27.9 (19)	27.3 (21)	27.6 (40)
γGTP 増加	4.4 (3)	7.9 (6)	6.3 (9)
上気道の炎症	5.9 (4)	6.5 (5)	6.2 (9)
ALT 増加	4.4 (3)	6.6 (5)	5.6 (8)
湿疹	4.4 (3)	6.5 (5)	5.5 (8)
背部痛	4.4 (3)	5.2 (4)	4.8 (7)
血中 TG 増加	0.0 (0)	7.9 (6)	4.2 (6)
下痢	1.5 (1)	6.5 (5)	4.1 (6)
発疹（丘疹を含む）	2.9 (2)	5.2 (4)	4.1 (6)
糖尿病性網膜症	1.5 (1)	5.2 (4)	3.4 (5)

発現率%（発現例数）、MedDRA/J ver.9.0

*本剤投与 40 週間（治療期 12～52 週時）のデータ、

**臨床検査値の有害事象については、S/S 群は 76 例、合計 144 例

死亡例は S/S 群で 1 例（大動脈解離）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象（臨床検査異常を含む）は 9 例 10 件認められ、このうち治療期 12～52 週時に新たに発現した重篤な有害事象は、P/S 群の 2 例 2 件（過量投与（1 日 200 mg）、意識消失）、S/S 群の 6 例 7 件（肺炎、腰部脊椎管狭窄、結腸癌、大動脈解離（再掲）、前立腺癌、狭心症・出血性十二指腸潰瘍）であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治療期 12～52 週時に発現した有害事象（臨床検査異常を含む）による中止例は、P/S 群 3 例（胸痛、筋力低下（下肢）、ALT 増加）、S/S 群 4 例（大動脈解離（再掲）、発疹、結腸癌（再掲）、血中クレアチニン増加）であった。このうち、胸痛、発疹、ALT 増加は副作用とされた。筋力低下（下肢）と血中クレアチニン増加は中止後も回復しなかった。低血糖症の有害事象発現率は 0.7 %（1/145 例）、消化器症状の有害事象発現率は悪心 2.8 %（4/145 例）、嘔吐 0.7 %（1/145 例）、下痢 4.1 %（6/145 例）であり、すべて軽度又は中等度であった。治療期 52 週時の体重のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、P/S 群-0.23±1.86、S/S 群-0.48±2.11 であった。

4）グリメピリドとの併用試験（5.3.5.1.7：試験番号 ONO-5435-09<2017 年 12 月～2018 年 12 月>）

日本人 2 型糖尿病患者¹⁴（目標症例数 130 例、各群 65 例）を対象に、グリメピリドと本剤の併用投与時の有効性及び安全性、並びに長期併用投与時の安全性を検討するため、12 週間の無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較期及び 40 週間の非盲検期から成るグリメピリドとの併用試験が実施された。

用法・用量は、二重盲検期（12 週間）はプラセボ又は本剤 50 mg、非盲検期（40 週間）は本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前に経口投与とされた。なお、治療期 24 週時以降に HbA_{1c} 値≥7.0 %又は治

¹⁴ 一定用法・用量のグリメピリドによる治療を過去 10 週間以上継続かつ過去 8 週間以内に他の経口血糖降下薬を服薬していない 7.0 %≤HbA_{1c} 値<10.0 %の患者、又は一定用法・用量のグリメピリドによる治療を過去 4 週間以上継続かつ過去 8 週間以内に他の経口血糖降下薬（ピオグリタゾンを除く）を服薬した 6.5 %≤HbA_{1c} 値≤9.0 %の患者

療期 16 週時以降に空腹時血糖値 ≥ 140 mg/dL、かつ安全性に問題がない場合は、次回規定来院時より本剤 50 mg から 100 mg へ増量するとされた。グリメピリドの用量は二重盲検期開始 12 週間以上前の用量を変更することなく治験期間を通じて継続することとされた。

二重盲検期（12 週間）について、総投与症例数 138 例（プラセボ群 67 例、本剤 50 mg 群 71 例）が安全性解析対象とされ、このうち有効性データが得られなかった 4 例（プラセボ群 3 例、本剤 50 mg 群 1 例）を除外した 134 例（プラセボ群 64 例、本剤 50 mg 群 70 例）が FAS とされ、有効性解析対象とされた。治験中止例は 9 例（プラセボ群 7 例：同意撤回 5 例、臨床症状の有害事象 2 例、本剤 50 mg 群 2 例：同意撤回 2 例）であった。

長期投与期（52 週間）について、131 例（二重盲検期におけるプラセボ群（以下、「P/S 群」）60 例、二重盲検期における本剤 50 mg 群（以下、「S/S 群」）71 例）¹⁵が安全性解析対象とされ、このうち治療期開始後のデータが得られなかった S/S 群の 1 例を除外した 130 例（P/S 群 60 例、S/S 群 70 例）が FAS とされ、有効性解析対象とされた。治験中止例は 23 例（P/S 群 8 例：臨床症状の有害事象 1 例、効果不十分 7 例、S/S 群 15 例：同意撤回 3 例、転居 1 例、効果不十分 10 例、その他 1 例）であった。治療期 40 週時までに本剤 100 mg に増量された被験者は 110 例（P/S 群 49 例、S/S 群 61 例）であった。

有効性及び安全性の解析は、二重盲検期（治療期 12 週時）と長期投与期（治療期 52 週時）に分けて行われた。

有効性について、主要評価項目である治療期 12 週時（LOCF）の HbA_{1c} 値のベースラインからの変化量は、表 26 のとおりであり、本剤 50 mg 群はプラセボ群に比して有意に低下した（ $p < 0.001$ 、投与群及び糖尿病前治療薬の有無を因子、ベースライン HbA_{1c} 値を共変量とした共分散分析）。

表 26 治療期 12 週時（LOCF）の HbA_{1c} 値変化量（FAS）

投与群	例数	平均値（標準偏差）（%）		ベースライン（治療期 0 週）からの変化量（%）	
		治療期 0 週時	治療期 12 週時	最小二乗平均値	95 % 信頼区間
プラセボ	64	7.90 (0.79)	8.13 (0.80)	0.29	[0.11, 0.47]
本剤 50 mg	70	8.14 (0.73)	7.54 (0.87)	-0.47	[-0.65, -0.29]
投与群間の比較		最小二乗平均差		95 % 信頼区間	p 値
本剤 50 mg vs. プラセボ		-0.76		[-0.98, -0.55]	$p < 0.001$

投与群及び糖尿病前治療薬（併用薬以外）の有無を因子、ベースライン HbA_{1c} 値を共変量とした共分散分析

P/S 群及び S/S 群におけるベースライン（P/S 群：治療期 12 週、S/S 群：治療期 0 週）から治療期 52 週時までの HbA_{1c} 値変化量の推移は図 3 のとおりであり、いずれもベースラインからの有意な低下が認められ（ $p < 0.001$ 、対応のある t 検定）、治療期 52 週時までその効果が持続した。効果不十分での中止率は 13.1 %（17/130 例）であった。本剤 50 mg から 100 mg への増量例において、増量 12 週後に HbA_{1c} 値がさらに低下した症例の割合は 57.8 %（63/109 例、うち P/S 群 30/49 例、

¹⁵ P/S 群 60 例：二重盲検期完了例、S/S 群 71 例：二重盲検期完了例 69 例、二重盲検期中止例 2 例

S/S 群 33/60 例) で、HbA_{1c} 値が 7.0 %未満となった症例の割合は 24.8 % (27/109 例、うち P/S 群 14/49 例、S/S 群 13/60 例) であった。

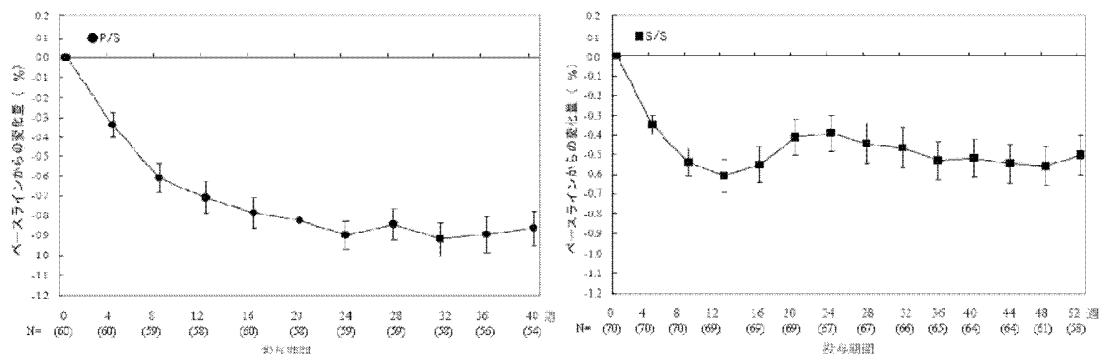


図 3 HbA_{1c} 値 (%) 変化量の推移 (FAS) (LOCF なし) (平均値±標準誤差)

二重盲検期の安全性について、臨床症状の有害事象発現率は、プラセボ群 50.7 % (34/67 例)、本剤 50 mg 群 52.1 % (37/71 例) であり、副作用発現率は、それぞれ 6.0 % (4/67 例)、12.7 % (9/71 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した臨床症状の有害事象は表 27 のとおりであった。

表 27 いずれかの群で 2 例以上に発現した臨床症状の有害事象 (二重盲検期) (安全性解析対象集団)

有害事象名	プラセボ群 (n=67)	本剤 50 mg 群 (n=71)
鼻咽頭炎	23.9 (16)	9.9 (7)
上気道の炎症	6.0 (4)	7.0 (5)
低血糖症	0.0 (0)	5.6 (4)
糖尿病性網膜症	0.0 (0)	2.8 (2)
下痢	6.0 (4)	2.8 (2)
歯周炎	3.0 (2)	2.8 (2)
心電図 QT 延長	0.0 (0)	2.8 (2)
背部痛	0.0 (0)	2.8 (2)
糖尿病性ニューロパシー	1.5 (1)	2.8 (2)
浮動性めまい	3.0 (2)	2.8 (2)
動脈硬化症	0.0 (0)	2.8 (2)

発現率% (発現例数)、MedDRA/J ver.9.0

臨床検査値の有害事象発現率は、プラセボ群 7.6 % (5/66 例)、本剤 50 mg 群 8.5 % (6/71 例) であり、副作用発現率は、それぞれ 3.0 % (2/66 例)、4.2 % (3/71 例) であった。本剤 50 mg 群で 2 例以上に発現し、かつプラセボ群より多く認められた臨床検査値の有害事象は血中 CK 増加 4.2 % (3/71 例) であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象 (臨床検査異常を含む) は、プラセボ群で 2 例 2 件 (急性心筋梗塞、冠動脈狭窄)、本剤 50 mg 群で 1 例 1 件 (胃腸炎) 認められ、本剤 50 mg 群の 1 例は休薬のみで回復した。低血糖症の発現率は、本剤 50 mg 群 5.6 % (4/71 例) であり、このうち 2 例は副作用とされたが、治験薬の投与中止には至らなかった。消

化器症状（悪心、嘔吐及び下痢）の有害事象発現率は、プラセボ群 7.5 %（嘔吐 1/67 例、下痢 4/67 例）、本剤 50 mg 群 5.6 %（悪心及び嘔吐各 1/71 例、下痢 2/71 例）であった。治療期 12 週時の体重のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群 0.03±1.06 kg、本剤 50 mg 群 0.50±0.99 kg であった。

長期投与期の安全性について、臨床症状の有害事象発現率は、P/S 群 73.3 %（44/60 例）、S/S 群 93.0 %（66/71 例）であり、副作用発現率は、それぞれ 18.3 %（11/60 例）、18.3 %（13/71 例）であった。臨床検査値の有害事象発現率は、P/S 群 18.3 %（11/60 例）、S/S 群 23.9 %（17/71 例）であり、副作用発現率は、それぞれ 6.7 %（4/60 例）、11.3 %（8/71 例）であった。いずれかの群で 5 % 以上発現した有害事象（臨床検査値の有害事象を含む）は表 28 のとおりであった。

表 28 いずれかの群で 5 %以上発現した有害事象（臨床検査値の有害事象を含む）（安全性解析対象集団）

有害事象名	P/S 群* (n=60)	S/S 群 (n=71)	合計 (n=131)
鼻咽頭炎	23.3 (14)	36.6 (26)	30.5 (40)
低血糖症	11.7 (7)	11.3 (8)	11.5 (15)
上気道の炎症	11.7 (7)	11.3 (8)	11.5 (15)
血中 CK 増加	8.3 (5)	7.0 (5)	7.6 (10)
便秘	11.7 (7)	1.4 (1)	6.1 (8)
背部痛	3.3 (2)	8.5 (6)	6.1 (8)
浮動性めまい	5.0 (3)	7.0 (5)	6.1 (8)
ALT 増加	6.7 (4)	5.6 (4)	6.1 (8)
回転性めまい	3.3 (2)	5.6 (4)	4.6 (6)
糖尿病性ニューロパシー	5.0 (3)	4.2 (3)	4.6 (6)
湿疹	5.0 (3)	4.2 (3)	4.6 (6)
動脈硬化症	3.3 (2)	5.6 (4)	4.6 (6)
尿路感染（膀胱炎、膿尿含む）	5.0 (3)	4.2 (3)	4.6 (6)
下痢	1.7 (1)	5.6 (4)	3.8 (5)
挫傷	1.7 (1)	5.6 (4)	3.8 (5)
糖尿病性網膜症	0.0 (0)	5.6 (4)	3.1 (4)
変形性脊椎炎	0.0 (0)	5.6 (4)	3.1 (4)
感覚鈍麻	5.0 (3)	0.0 (0)	2.3 (3)

発現率%（発現例数）、MedDRA/J ver.9.0

*本剤投与 40 週間（治療期 12～52 週時）のデータ

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象（臨床検査異常を含む）は 2 例 2 件認められ、治療期 12～52 週時に新たに発現した重篤な有害事象は、S/S 群の 1 例（回転性めまい）であったが、治験薬との因果関係は否定された。治療期 12～52 週時に新たに発現した有害事象（臨床検査異常を含む）による中止例は P/S 群 1 例（発疹）であったが、中止後に回復した。低血糖症の有害事象発現率は 11.5 %（15/131 例）、消化器症状の有害事象発現率は、下痢 3.8 %（5/131 例）、悪心 2.3 %（3/131 例）、嘔吐 1.5 %（2/131 例）であり、すべて軽度又は中等度であった。治療期 52 週時の体重のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、P/S 群 0.36±1.70 kg、S/S 群 0.28±2.07 kg であった。

5) 長期投与試験 (5.3.5.2.1 : 試験番号 ONO-5435-10<2017年11月~2019年11月>)

日本人2型糖尿病患者¹⁶ (目標症例数 150 例) を対象に、本剤 1 日 1 回 50 mg 又は 100 mg (増量時) の安全性及び忍容性を検討するため、非盲検長期投与試験が実施された。

用法・用量は、本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前に 52 週間経口投与とされた。なお、治療期 12 週時以降に HbA_{1c} 値 $\geq$ 7.0 %又は空腹時血糖値 $\geq$ 140 mg/dL、かつ安全性に問題がない場合は、次回規定来院時より本剤 50 mg から 100 mg へ増量するとされた。

総投与症例数 177 例全例が安全性解析対象とされ、このうち治療期開始後のデータが得られなかった 2 例を除外した 175 例が FAS とされ、有効性解析対象とされた。投与中止例は 38 例 (同意撤回 7 例、臨床症状の有害事象 12 例、当該施設での治験終了 4 例、効果不十分 13 例、転居 1 例、その他 (腫瘍が疑われたため被験者の安全性を考慮して中止) 1 例) であった。治療期 52 週時までに本剤 100 mg に増量された被験者は 112 例であった。

有効性について、各時点におけるベースラインからの HbA_{1c} 値変化量の推移は、図 4 のとおりであった。HbA_{1c} 値は、治療期 4 週時以降一貫してベースラインから有意に低下し (p<0.001、対応のある t 検定、以下同様)、治療期 52 週時までその効果が持続した。また、治療期 52 週時において食後 2 時間血糖値のベースラインからの有意な低下が認められた (p<0.001)。本剤 50 mg から 100 mg への増量例において、増量 12 週後に HbA_{1c} 値がさらに低下した症例の割合は 54.3 % (57/105 例) で、HbA_{1c} 値が 7.0 %未満となった症例の割合は 41.0 % (43/105 例) であった。

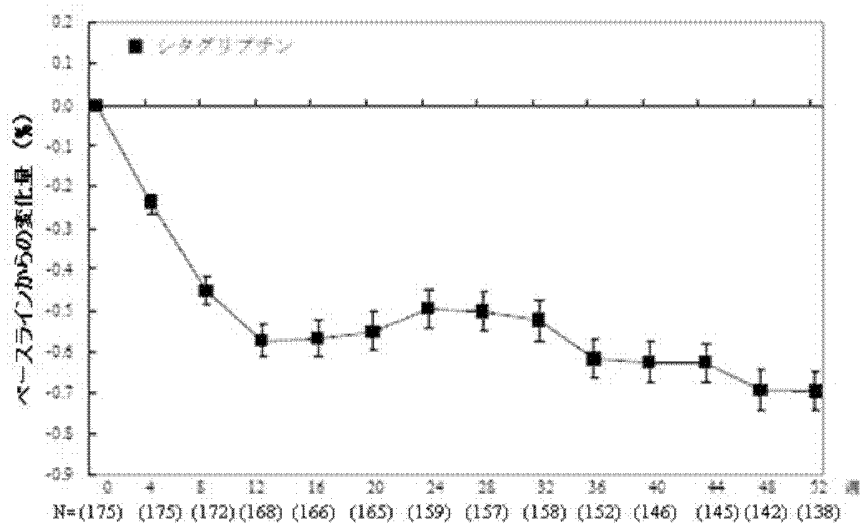


図 4 HbA_{1c} 値 (%) 変化量の推移 (FAS) (LOCF なし) (平均値 $\pm$ 標準誤差)

安全性について、臨床症状の有害事象発現率は 78.5 % (139/177 例)、副作用発現率は 10.2 % (18/177 例) であった。臨床検査値の有害事象発現率は、15.3 % (27/176 例)、副作用発現率は 2.3 %

¹⁶ 食事・運動療法を行い、過去 8 週間以内に経口血糖降下薬を服薬していない 6.5 % $\leq$ HbA_{1c} 値<10.0 %の患者、又は過去 8 週間以内に単剤の経口血糖降下薬 (インスリン分泌促進薬、 α -GI 又はビグアナイド剤) を服薬した 6.0 % $\leq$ HbA_{1c} 値<9.0 %の患者

(4/176 例) であった。5 %以上発現した臨床症状の有害事象の発現率は、鼻咽頭炎 35.0 % (62/177 例)、便秘 8.5 % (15/177 例)、背部痛 5.1 % (9/177 例)、上気道の炎症 5.1 % (9/177 例) であった。臨床検査値の有害事象の発現率は表 29 のとおりであった。

表 29 臨床検査値の有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象名	本剤群
ALT 増加	4.5 (8/176)
γGTP 増加	4.5 (8/176)
AST 増加	4.0 (7/176)
血中ビリルビン増加	1.7 (3/176)
血中尿酸増加	1.7 (3/176)
血中 CK 増加	1.1 (2/176)
血中クレアチニン増加	0.6 (1/176)
血中ブドウ糖減少	0.6 (1/176)
遊離脂肪酸増加	0.6 (1/176)
ヘマトクリット減少	0.6 (1/176)
ヘモグロビン減少	0.6 (1/176)
血小板数減少	0.6 (1/176)
赤血球数減少	0.6 (1/176)
白血球数増加	0.6 (1/176)
尿中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	20.0 (1/5)
潜血陽性	100 (2/2)

発現率%、MedDRA/J ver.9.0

() 内の分母は臨床検査値の前後値がある症例数、分子は担当医師により異常変動ありと判断された症例数

死亡例は 1 例 (急性心不全) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象 (臨床検査異常を含む) は 18 例 19 件 (大腸癌 2 例、急性心筋梗塞、心筋梗塞、結腸ポリープ、胃癌、虚血性視神経症、脱水、意識消失、脳梗塞、急性心不全 (再掲)、神経腫、腹痛、感覚鈍麻・回転性めまい、浮動性めまい、白内障、脊椎圧迫骨折、虚血性大腸炎) 認められ、このうち意識消失は副作用とされた。有害事象 (臨床検査異常を含む) による中止例は 6.8 % (12/177 例) (急性心不全、大腸癌 2 例、虚血性視神経症、脱水、意識消失、急性心筋梗塞、心筋梗塞、脳梗塞、神経腫 (いずれも再掲)、鉄欠乏性貧血、C 型肝炎) であった。このうち意識消失及び鉄欠乏性貧血は副作用とされた。低血糖症の有害事象発現率は 1.7 % (3/177 例)、消化器症状 (悪心、嘔吐及び下痢) の有害事象発現率はそれぞれ 0.6 % (1/177 例) であった。治療期 52 週時の体重のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、 -0.24 ± 2.14 kg であった。

6) 腎機能障害患者におけるプラセボ対照比較試験 [海外試験] (5.3.5.1.16: 試験番号 P028<20 年 月~20 年 月 (第 A 相)、20 年 月 (第 B 相) >、参考資料)

慢性腎機能障害を合併した 2 型糖尿病患者¹⁷⁾を対象に、本剤の忍容性及び安全性を検討するた

¹⁷⁾ 中等度の腎機能障害 ($50 > C_{CR} \geq 30$ mL/min、Cockcroft-Gault 法による)、重度の腎機能障害 ($C_{CR} < 30$ mL/min) 又は末期腎疾患 (血液透析又は腹膜透析中) を合併し、6 又は 8 週間以上経口血糖降下薬を服薬していないか、用量変動なくインスリン単独で治療中の成人 2 型糖尿病患者で、 $6.5 \% \leq HbA_{1C} \leq 10 \%$ 、インスリン治療中は $7.5 \% \leq HbA_{1C} \leq 10 \%$ かつ空腹時血糖値 > 130 mg/dL。

め、無作為化二重盲検試験が実施された。本試験は、12 週間のプラセボ対照のA相と 42 週間の実薬対照のB相の 2 期にわたり実施された。A相では、被験者は腎機能によって 2 層（第 1 層及び第 2 層）に層別されてプラセボ群と本剤群に 1 : 2 の比で割り付けされた。

用法・用量は、第 1 層の被験者（ $50 > C_{CR} \geq 30$ mL/min）では、プラセボ又は本剤 50 mg、第 2 層の被験者（ $C_{CR} < 30$ mL/min 又は末期腎疾患（血液透析又は腹膜透析中））では、プラセボ又は本剤 25 mg を 1 日 1 回朝食前に経口投与するとされた。空腹時血糖値が 2 回連続して基準値を超えた場合には、レスキュー治療として、インスリンの増量又はスルホニルウレア剤（以下、「SU 剤」）の非盲検下での投与が行われた。B 相においては、A 相終了時の空腹時血糖値が 130 mg/dL 以上であれば、A 相においてプラセボ投与を受けた群（プラセボ/グリピジド群）にはグリピジド 5 mg 錠 1 錠が追加され、グリピジド 5 mg 錠は 4 錠まで増量が可とされた。ただし、もともとインスリンが投与されていたか、レスキュー治療としてインスリン又は SU 剤の投与を受けていた被験者には、追加を行わなかった。

A 相を完了した本剤群 58 例のうち、臨床症状の有害事象と同意撤回の各 1 例を除く 56 例と、無作為化前の有害事象（緑内障）による中止の 1 例を除くプラセボ群の 25 例が B 相に移行した。

A 相において、中止となったのは、プラセボ群 1 例（無作為化以前からの有害事象のため）、本剤群 7 例（有害事象 1 例（意識消失）、その他 3 例（死亡 1 例、併用禁止薬使用 2 例）、同意撤回 3 例）であった。なお、A 相完了後本剤群で有害事象 1 例（脳血管発作）、同意撤回 1 例が中止した。本剤群の 2 例がグリピジドによるレスキュー治療を 48 日目と 63 日目に開始された。

B 相において、中止となったのは、プラセボ/グリピジド群 5 例（有害事象 2 例（前立腺癌、菌血症）、その他 2 例（腎移植、死亡）、同意撤回 1 例）、本剤群 10 例（有害事象 2 例（膵癌、高血糖）、その他 4 例（死亡 4 例）、同意撤回 2 例、転居 1 例、来院せず 1 例）であった。54 週を通じてレスキュー治療を受けなかった被験者の比率はプラセボ/グリピジド群 84.6 %（22/26 例）、本剤群 80.0 %（52/65 例）であった。

安全性について、主要解析にはレスキュー治療開始までの有害事象について評価し、死亡及び致死性ではない重篤な有害事象に関してはすべて記載された。54 週間を通じた臨床症状の有害事象発現率はプラセボ/グリピジド群 84.6 %（22/26 例）、本剤群 76.9 %（50/65 例）であった。A 相では、本剤群で 1 例（突然死）の死亡例が認められ、B 相では、プラセボ/グリピジド群で 1 例（敗血症）、本剤群で 4 例（血液透析中の死亡、心筋虚血、心筋梗塞、膵癌）の死亡例が認められた。重篤な有害事象は、プラセボ/グリピジド群で 10 例 22 件（上腹部痛、前立腺癌、網膜症、多発外傷、結腸癌、高血圧、高血圧・心膜炎・腎動脈狭窄・高血圧・視床梗塞、貧血・大腸出血・糖尿病性足病変・尿路感染、ブドウ球菌感染・動静脈グラフト部位感染・貧血・動静脈血栓症・菌血症、冠動脈狭窄・ブドウ球菌感染）、本剤群で 17 例 29 件（気管支炎、皮膚有棘細胞癌、心筋梗塞・心筋梗塞・うっ血性心不全、心不全、肝転移、肺炎・胃腸炎、胃十二指腸炎・脳血管発作、水腎症、一過性脳虚血発作、心不全、慢性腎不全・急性肺水腫・高血圧クリーゼ、尿路感染・胃腸炎、皮膚有棘細胞癌・上室性頻脈・急性心筋梗塞、うっ血性心不全・意識消失、蜂巣炎、胃腸炎・高血糖、肺炎・肺炎）認められたが、このうち副作用とされたものは本剤群の 1 例（意識消失）の

みであった。重篤な有害事象のため、A 相実施中に本剤群で 1 例（意識消失）、A 相完了後に本剤群で 1 例（脳血管発作）が中止となった。また、プラセボ/グリピジド群で 2 例（前立腺癌、菌血症）、本剤群で 1 例（高血糖）が B 相で中止となった。また、重篤な有害事象（肝転移）を発現した症例はその後膀胱癌が確定したため、治験を中止し、その後死亡した。また、上述の 3 例の重篤な有害事象（上室性頻脈・急性心筋梗塞、一過性脳虚血、胃腸炎・高血糖）は本剤群でレスキュー治療開始後に発現した。本剤群で 5 %以上発現した臨床症状の有害事象は、下痢（プラセボ/グリピジド群で 15.4 % (4/26 例)、本剤群で 9.2 % (6/65 例)、以下同順）、胃腸炎（0.0 % (0/26 例)、6.2 % (4/65 例)）、鼻咽頭炎（3.8 % (1/26 例)、6.2 % (4/65 例)）、上気道炎（19.2 % (5/26 例)、7.7 % (5/65 例)）、尿路感染症（11.5 % (3/26 例)、9.2 % (6/65 例)）、浮動性めまい（3.8 % (1/26 例)、6.2 % (4/65 例)）、咳（3.8 % (1/26 例)、6.2 % (4/65 例)）であった。低血糖症の有害事象発現率はプラセボ/グリピジド群 23.1 % (6/26 例)、本剤群 4.6 % (3/65 例) であった。

表 30 全試験期間における臨床症状の有害事象*

	プラセボ/グリピジド群 (n=26)	本剤群 (n=65)
有害事象	84.6 (22)	76.9 (50)
副作用	19.2 (5)	12.3 (8)
死亡	3.8 (1)	7.7 (5)
重篤な有害事象	38.5 (10)	27.7 (18)
重篤な副作用	0.0 (0)	1.5 (1)
有害事象による中止	7.7 (2)	4.6** (3)
副作用による中止	0.0 (0)	1.5 (1)
重篤な有害事象による中止	7.7 (2)	4.6 (3)
重篤な副作用による中止	0.0 (0)	1.5 (1)

発現率% (発現例数)

*レスキュー治療開始後に発現した有害事象は除く

**治験薬投与開始後に発現した心不全の治療に併用禁止薬が使用されたため中止になった 1 例を含まない

表 31 全試験期間における臨床検査値の有害事象*

	プラセボ/グリピジド群 (n=26)	本剤群 (n=65)
有害事象	30.8 (8)	23.1 (15)
副作用	0.0 (0)	3.1 (2)
重篤な有害事象	0.0 (0)	0.0 (0)
重篤な副作用	0.0 (0)	0.0 (0)
有害事象による中止	0.0 (0)	0.0 (0)
副作用による中止	0.0 (0)	0.0 (0)
重篤な有害事象による中止	0.0 (0)	0.0 (0)
重篤な副作用による中止	0.0 (0)	0.0 (0)

発現率% (発現例数)

*レスキュー治療開始後に発現した有害事象は除く

有害事象の発現傾向は、レスキュー治療を開始後の有害事象を含めて解析した結果でも大きな違いは認められなかった。

< 審査の概略 >

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は、DPP-4 を選択的に阻害し GLP-1 及び GIP の不活化を抑制する新しい作用機序の経口血糖降下薬である。これらの消化管ホルモンの不活化の抑制は、グルコース依存的なインスリン分泌促進及びグルカゴン分泌抑制を促し、2 型糖尿病患者における血糖コントロールの改善、特に食後過血糖の改善を示すと考えられる。本剤は、その作用機序に基づき、インスリン分泌促進、グルカゴン分泌抑制及び食後過血糖改善のいずれも期待できる薬剤と位置付けられ、インスリン非依存状態の 2 型糖尿病患者に対して単独療法による初期の治療や増量による治療、他の経口血糖降下薬との併用療法に有用な薬剤と考える。

機構は、本剤は新規の作用機序を有し、国内臨床試験によって単独療法及び作用機序の異なる既存の経口血糖降下薬（ピオグリタゾン、メトホルミン、グリメピリド）との併用療法における有効性及び安全性が検討されたことから（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項を参照）、既存の経口血糖降下薬と同様に、単独療法及び他の経口血糖降下薬との併用療法に使用可能な薬剤として選択肢の 1 つになり得ると判断し、回答を了承した。

（2）有効性について

1) 単独療法における有効性

機構は、以下のように考える。ボグリボースを対照とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（P054）が実施され、主要評価項目である治療期 12 週時（二重盲検期）の HbA_{1c} 値のベースラインからの変化量について、本剤群（50 mg/day）とボグリボース群の群間差とその 95 %信頼区間は 0.39 % [0.28, 0.51] であり、95 %信頼区間の下限値が事前に設定した非劣性限界値（-0.2 %）を上回ったことから、本剤群のボグリボース群に対する非劣性が検証された。また、長期投与試験（ONO-5435-10）において、本剤投与（50～100 mg/day）により治療期 52 週時までの効果の持続が示されたことから、本剤単独療法における有効性は示されたと考える。なお、本剤と同じ作用機序を有する既承認薬が国内にない場合は、比較試験の対照をプラセボとすることが適当と考えるが、国内では経口血糖降下薬としてボグリボースの使用頻度が高いこと、本剤とボグリボースはともに食後過血糖の改善が期待される薬剤であること等から、第Ⅲ相二重盲検比較試験（P054）においてボグリボースを対照薬としたことに特段の問題はないと考える。

2) ピオグリタゾン併用療法における有効性

機構は、ピオグリタゾンとの併用試験（P055）について、性別及びピオグリタゾンの用量別の有効性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。P055 試験について、性別、ピオグリタゾンの用量別にサブグループ解析を実施した。なお、ピオグリタゾンの用量別のサブグループ解析では、45 mg/day を投与されていた患者は少数例（プラセボ群 1 例、本剤群 2 例）であったことから、30 mg/day を投与されていた患者と併合して解析した。各サブグループにおいて、治療期 12 週時（二重盲検期）における空腹時血糖値及び食後 2 時間血糖値では、ベースラインからの変化量に関する本剤群と

プラセボ群との最小二乗平均差に軽微な差が認められたものの、HbA_{1c} 値（表 32）を含むいずれの有効性評価項目においても、各サブグループにおける本剤群とプラセボ群との最小二乗平均差の 95 %信頼区間の幅は広く、投与群と各変数（性別、ピオグリタゾンの用量）との交互作用は有意ではなかった。

表 32 治療期 12 週時（LOCF）の HbA_{1c} 値変化量（FAS）

	例数 (本剤 50 mg 群/プラセボ群)	本剤 50 mg 群－プラセボ群の 最小二乗平均差 [95 %信頼区間] *	p 値 交互作用**
ピオグリタゾンの用量			
15 mg	35/30	-0.8 [-1.1, -0.5]	0.914
30 mg+45 mg	31/38	-0.8 [-1.1, -0.6]	
性別			
女性	28/19	-0.8 [-1.1, -0.5]	0.927
男性	38/49	-0.8 [-1.1, -0.5]	

*サブグループ毎に、投与群、他の糖尿病前治療薬の有無を因子、ベースライン HbA_{1c} 値を共変量とした共分散分析

**投与群、他の糖尿病前治療薬の有無、サブグループ変数、投与群とサブグループ変数との交互作用を因子、ベースライン HbA_{1c} 値を共変量とした共分散分析

以上のように、P055 試験のサブグループ解析の結果から、本剤とピオグリタゾンとの併用療法において、性別及びピオグリタゾンの用量によって併用時の有効性に大きな違いはなかった。

機構は、以下のように考える。ピオグリタゾンとの併用試験（P055）が実施され、主要評価項目である治療期 12 週時（二重盲検期）の HbA_{1c} 値のベースラインからの変化量について、本剤群（50 mg/day）とプラセボ群の群間差とその 95 %信頼区間は-0.81 % [-1.00, -0.61] であり、本剤群のプラセボ群に対する有意な低下が認められ、また、本剤投与（50～100 mg/day）により治療期 52 週時までの効果の持続が示されたことから、本剤とピオグリタゾンとの併用療法における有効性は示されたと考える。なお、性別及びピオグリタゾンの用量によって併用時の有効性に大きな違いはないことが説明されたことから、回答を了承した。

3）メトホルミン併用療法における有効性

機構は、以下のように考える。メトホルミンとの併用試験（ONO-5435-08）が実施され、主要評価項目である治療期 12 週時（二重盲検期）の HbA_{1c} 値のベースラインからの変化量について、本剤群（50 mg/day）とプラセボ群の群間差とその 95 %信頼区間は-0.69 % [-0.88, -0.51] であり、本剤群のプラセボ群に対する有意な低下が認められ、また、本剤投与（50～100 mg/day）により治療期 52 週時までの効果の持続が示されたことから、本剤とメトホルミンとの併用療法における有効性は示されたと考える。

4）グリメピリド併用療法における有効性

機構は、以下のように考える。グリメピリドとの併用試験（ONO-5435-09）が実施され、主要評価項目である治療期 12 週時（二重盲検期）の HbA_{1c} 値のベースラインからの変化量について、本剤群（50 mg/day）とプラセボ群の群間差とその 95 %信頼区間は-0.76 % [-0.98, -0.55] であり、本剤群のプラセボ群に対する有意な低下が認められ、また、本剤投与（50～100 mg/day）により

治療期 52 週時までの効果の持続が示されたことから、本剤とグリメピリドとの併用療法における有効性は示されたと考える。

(3) 安全性について

1) 低血糖症のリスク

機構は、単独療法と併用療法における低血糖症のリスクが異なる可能性、及び併用療法において併用する経口血糖降下薬によって低血糖症のリスクが異なる可能性があることから、低血糖症のリスクについては効能別に評価することが適切と判断した（「(3) 安全性について」の 4) ～ 7) の項を参照）。

2) 腫瘍発生との関連性

機構は、ラット 106 週間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1.3) において肝細胞癌、肝細胞腺腫の発生率上昇が認められており、また、本剤の国内長期投与試験において悪性腫瘍の発生がみられたことから、良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）の発生に一定の傾向がないか考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。4 つの国内長期投与試験 (P055、ONO-5435-08～10) 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）（以下、「腫瘍等」）の統合集計において、腫瘍等が報告された 10 例の詳細を検討した。10 例の内訳は、肝の悪性新生物、結腸癌、前立腺癌、脂漏性角化症、子宮平滑筋腫、胃癌、神経腫、皮膚乳頭腫・肝臓血管腫各 1 例、大腸癌 2 例であった。重篤な有害事象は 7 例 7 件報告され、5 例 5 件が中止に至ったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。海外臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 12 試験）の統合集計は、18～106 週にわたる 2 型糖尿病患者 6,139 例を対象にした結果に基づいて行った。当該試験における総観察期間は、本剤群における 2,994 人・年に対し、非本剤群においては 2,270 人・年であった。腫瘍等の投与群別発生率は、本剤群の方が非本剤群よりやや高かった (2.2 % vs. 1.6 %、群間差とその 95 %信頼区間 : 0.6 [-0.1, 1.3])。悪性腫瘍発現までの平均日数は、本剤群においては無作為化後 241 日、非本剤群においては無作為化後 230 日であった。以上のように、腫瘍等の発生に一定の傾向はないと考える。

機構は、国内長期投与試験において、腫瘍等の発生に一定の傾向がなかったことは理解するものの、腫瘍等の発生については、引き続き、製造販売後に情報収集する必要があると考える。

3) 筋骨格系及び結合組織障害、心臓障害との関連性

機構は、国内長期投与試験においてみられたクレアチニンホスホキナーゼ (CK) 増加について、筋骨格系及び結合組織障害、又は心臓障害との関連性を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CK 増加の有害事象は、本剤投与時に 32 例で認められた。患者背景、安全性評価項目（心電図や他の臨床検査項目など）の検査結果及び治験責任医師のコメントから、CK 増加の原因を考察した。その結果、22 例 (28 件) で、CK 増加の有害事象は運

動又は肉体労働による影響に由来するものと治験責任医師により判断された。他の2例では、併用薬（HMG-CoA還元酵素阻害薬）によるものと判断された。残りの10例（二重盲検期でプラセボ投与時にCK増加の有害事象が認められた2例を含む）については、CK増加の原因を特定できなかったが、筋骨格系及び結合組織障害又は心臓障害に係る有害事象は認められなかった。なお、治験実施計画書でCKアイソザイムの測定を規定していなかったため、現時点でCK増加が心血管疾患の兆候であることを示唆する証拠はない。

機構は、回答は了承できるものの、2型糖尿病患者においては、HMG-CoA還元酵素阻害薬などの筋骨格系障害の副作用が知られている薬剤と併用される可能性があることを踏まえ、筋骨格系及び結合組織障害、心臓障害に係る情報を製造販売後に収集する必要があると考える。

4) 単独療法における安全性

機構は、以下のように考える。第Ⅲ相二重盲検比較試験（P054）の結果、本剤群ではボグリボース群と同様に重篤な副作用は認められず、また、臨床上問題となるような低血糖症も認められなかったこと、長期投与試験（ONO-5435-10）の結果、18例19件の重篤な有害事象のうち意識消失（1件）が副作用と判断された（因果関係は「どちらともいえない」）が、その他の重篤な有害事象については本剤との因果関係が否定されていること、低血糖症の発現率がP054試験と同程度であったこと等から、本剤単独療法における安全性に大きな問題はないものとする。

5) ピオグリタゾン併用療法における安全性

機構は、GIPの濃度上昇が脂肪細胞に作用してインスリン抵抗性を増大させる方向に作用することが報告されていること（Flatt PR, *Diabetic Med*, 2008; 25: 759-764）、ピオグリタゾンは浮腫の発現に留意して使用される薬剤であることから、本剤とピオグリタゾンとの併用療法において本剤がピオグリタゾンの脂肪細胞に対する作用と拮抗することで心血管系リスクを上昇させる可能性はないか考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ピオグリタゾン単独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にした本剤の2試験（国内：P055試験、海外：P019試験）の成績から、浮腫、心血管系の疾患又は体液貯留に関連した有害事象（合併症の悪化を含む）に関して二重盲検期のデータを詳細に検討した。P055試験では、本剤50 mg群において、高血圧、浮腫及び体重増加の有害事象が報告され、発現率はそれぞれ4.5 %（3/66例）、1.5 %（1/66例）及び3.0 %（2/66例）であった。いずれの事象も、治験薬を中止することなく、回復した。高血圧発現例のうち、1例では入院を必要としたため重篤な有害事象とされ、他の2例については高血圧症の悪化として報告された。高血圧発現例においては、体重増加や浮腫はみられなかったことから、体液貯留による高血圧の合併症の悪化ではないと考えられた。P019試験では、353例の2型糖尿病患者のうち本剤100 mg群（175例）において心不全、心筋虚血の有害事象は認められなかった。本剤群の2例（1.1 %）及びプラセボ群の1例（0.6 %）に浮腫、本剤群の7例（4.0 %）及びプラセボ群の5例（2.8 %）に末梢性浮腫が認められた。体重増加は両群に認められ、その変化量は本剤群で1.8 kg、プラセボ群で

1.5 kgであった。以上より、本剤とピオグリタゾンとの併用療法において、心血管系の有害事象の発現率の上昇又は心血管疾患の合併症の悪化をきたす可能性は低いと考える。

機構は、ピオグリタゾンとの併用試験（P055）について、性別及びピオグリタゾンの用量別の安全性について考察するよう求めた。

申請者は、P055 試験のサブグループ解析の結果から、ピオグリタゾンとの併用療法において、表 33 に示したように、ピオグリタゾンに特徴的な副作用の増加が認められなかったこと等から、性別及びピオグリタゾンの用量によって併用時の安全性に大きな違いはなかったと回答した。

表 33 臨床症状の有害事象及び副作用（P055 試験）

	ピオグリタゾン 15 mg		ピオグリタゾン 30 mg+45 mg	
投与群	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
有害事象	53.3 (16/30)	57.1 (20/35)	60.5 (23/38)	58.1 (18/31)
副作用	3.3 (1/30)	5.7 (2/35)	10.5 (4/38)	6.5 (2/31)
個別の有害事象				
浮腫	0.0 (0/30)	0.0 (0/35)	0.0 (0/38)	3.2 (1/31)
体重増加	0.0 (0/30)	5.7 (2/35)	0.0 (0/38)	0.0 (0/31)
	女性		男性	
有害事象	68.4 (13/19)	60.7 (17/28)	53.1 (26/49)	55.3 (21/38)
副作用	5.3 (1/19)	7.1 (2/28)	8.2 (4/49)	5.3 (2/38)
個別の有害事象				
浮腫	0.0 (0/19)	3.6 (1/28)	0.0 (0/49)	0.0 (0/38)
体重増加	0.0 (0/19)	0.0 (0/28)	0.0 (0/49)	5.3 (2/38)

発現率%（発現例数/安全性解析対象例数）

機構は、ピオグリタゾンとの併用試験（P055）の結果、二重盲検期（治療期 12 週）における本剤群とプラセボ群では重篤な有害事象及び副作用の発現に大きな違いはみられず、临床上問題となるような低血糖症もみられなかったこと、二重盲検期（治療期 12 週）と治療期 52 週までの安全性プロファイルに大きな違いはみられなかったことから、ピオグリタゾンとの併用療法における安全性は示されたと考える。なお、性別及びピオグリタゾンの用量によって併用時の安全性に大きな違いはないことが説明されたことから、回答を了承した。

6) メトホルミン併用療法における安全性

機構は、メトホルミンとの併用試験（ONO-5435-08）の結果、二重盲検期（治療期 12 週）における本剤群とプラセボ群の安全性プロファイルが同様であったこと、治療期 52 週までの安全性プロファイルについても低血糖症、消化器症状を含めて特段の問題はみられなかったことから、メトホルミンとの併用療法における安全性は示されたと考える。

7) グリメピリド併用療法における安全性

機構は、グリメピリドとの併用試験（ONO-5435-09）における本剤群の低血糖症の有害事象発現率が他の併用試験より高い傾向が認められていること（「第Ⅲ相臨床試験における 12 週間の二

重盲検期：単独療法及び他の併用療法 0～3 %、グリメピリド併用療法 5.6 %」、「長期投与試験の投与開始時から投与終了時まで：単独療法及び他の併用療法 0.7～3 %、グリメピリド併用療法 11.5 %」) を踏まえ、グリメピリドの用量と低血糖症発現の関係について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ONO-5435-09 試験では、グリメピリド 4～6 mg/day 投与における低血糖症の発現例数は 3 例と少なかったが、グリメピリド 1～3 mg/day 投与では、グリメピリドの用量が高いほど低血糖症の発現率が高い傾向にあった (1 mg/day : 7.0 %、2 mg/day : 8.8 %、3 mg/day : 20.7 %)。しかしながら、低血糖症の程度、発現時期、因果関係の有無とグリメピリドの用量との間に明確な関係は認められなかった。また、認められた低血糖症はいずれも軽度又は中等度のものであり、低血糖症の有害事象により治験を中止した患者はなかった。以上のことを勘案して、本剤の添付文書 (案) においては、SU 剤と併用する場合は SU 剤による低血糖症のリスクを軽減するため、SU 剤を低用量から投与することを考慮する旨の注意喚起を行っている。

機構は、グリメピリドとの併用試験 (ONO-5435-09) の結果、二重盲検期 (治療期 12 週) における本剤群とプラセボ群の重篤な有害事象及び副作用の発現率は同様であり、また、臨床上問題となるような低血糖症は認められなかったこと、二重盲検期 (治療期 12 週) と治療期 52 週までの安全性プロファイルに大きな違いはみられなかったことから、グリメピリドとの併用療法における安全性は示されたと考える。なお、海外と同様に国内の添付文書 (案) においても、SU 剤と併用する際、低血糖症のリスクを軽減するため、SU 剤の低用量投与を検討する旨の注意喚起がなされていることは適切と判断し、回答を了承した。

(4) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者について

機構は、国内臨床試験について、腎機能障害の有無による安全性の相違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。日本人 2 型糖尿病患者を対象とした全臨床試験 1,190 例において、腎機能障害有り ($C_{CR} < 80$ mL/min) と無し ($C_{CR} \geq 80$ mL/min) に分けサブグループ解析を行った。腎機能障害有りの患者における臨床症状の有害事象、副作用及び重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 71.4 % (110/154 例)、9.1 % (14/154 例)、4.5 % (7/154 例) で、腎機能障害無しの患者のそれぞれ 66.4 % (688/1036 例)、7.9 % (82/1036 例)、3.6 % (37/1036 例) と同程度であった。腎機能障害の有無別の臨床症状、並びに臨床検査値の有害事象及び副作用の発現率から、腎機能障害有りの患者において全体の有害事象又は副作用が多く発現する傾向は認められず、特定の有害事象又は副作用が多く発現する傾向もみられなかった。さらに、二重盲検下 (12 週) で本剤が投与された 6 試験 (A201、A202、P054、P055、ONO-5435-08、ONO-5435-09) での用量別 (プラセボ、25、50、100、200 mg) 及び腎機能障害の有無別の臨床症状、並びに臨床検査値の有害事象及び副作用の発現率について検討したが、腎機能障害有りの患者において本剤の用量と有害事象発現状況との関連は認められなかった (表 34)。評価症例数が少ないことから各群の発現率にばらつきがあったが、特定の有害事象又は副作用が本剤の用量増加に伴って多く発現する傾向は

みられなかった。

表 34 二重盲検（12 週）試験（A201、A202、P054、P055、ONO-5435-08、ONO-5435-09）における臨床症状の有害事象（腎機能障害の有無別）（安全性解析対象集団）

投与群	プラセボ群		本剤 25 mg 群		本剤 50 mg 群		本剤 100 mg 群		本剤 200 mg 群	
腎機能障害の有無	無し	有り	無し	有り	無し	有り	無し	有り	無し	有り
安全性解析対象例数	n=319	n=37	n=71	n=9	n=385	n=64	n=128	n=17	n=63	n=7
有害事象	52.4 (167)	56.8 (21)	54.9 (39)	77.8 (7)	50.4 (194)	56.3 (36)	61.7 (79)	64.7 (11)	65.1 (41)	71.4 (5)
副作用	5.6 (18)	5.4 (2)	8.5 (6)	0.0 (0)	7.3 (28)	9.4 (6)	5.5 (7)	0.0 (0)	7.9 (5)	0.0 (0)
重篤な有害事象	1.6 (5)	5.4 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.6 (6)	1.6 (1)	0.8 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
有害事象による中止	0.9 (3)	2.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.8 (3)	1.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現率%（発現例数）

腎機能障害：有り（ $C_{CR}<80$ mL/min）、無し（ $C_{CR}\geq 80$ mL/min）

機構は、中等度の腎機能障害合併患者については、国内臨床試験の本剤群に 3 例しか組み入れられなかったため、海外で実施した P028 試験について、中等度（ $50>C_{CR}\geq 30$ mL/min）及び重度（ $C_{CR}<30$ mL/min 又は末期腎疾患（血液透析又は腹膜透析中））の腎機能障害患者における安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。中等度以上の腎機能障害患者で報告された有害事象の要約値は、本剤群及びプラセボ/グリピジド群の両群で類似しており（表 30、31）、また、有害事象の重症度にも差異は認められなかったが、中等度（第 1 層： $50>C_{CR}\geq 30$ mL/min）及び重度（第 2 層： $C_{CR}<30$ mL/min 又は末期腎疾患（血液透析又は腹膜透析中））の腎機能障害患者について、本剤群では死亡を含めて心臓障害の重篤な有害事象の発現率がプラセボ/グリピジド群より高い傾向がみられた（表 35）。両群で心血管系基礎疾患合併率に差があったことから（表 36）、本剤群で発現した心臓障害の重症度が高かったことは、基礎疾患の差による影響が考えられた。

表 35 P028 試験の全試験期間における心臓障害の死亡及び有害事象*（重症度別、腎機能障害程度別）

腎機能障害	第 1 層		第 2 層	
	プラセボ/ グリピジド群	本剤群	プラセボ/ グリピジド群	本剤群
安全性解析対象例数	15	36	11	29
死亡	0.0 (0)	2.8 (1)	9.1 (1)	13.8 (4)
心臓障害全体	0.0 (0)	13.9 (5)	27.3 (3)	10.3 (3)
軽度	0.0 (0)	5.6 (2)	18.2 (2)	3.4 (1)
中等度	0.0 (0)	8.3 (3)	18.2 (2)	0.0 (0)
高度	0.0 (0)	0.0 (0)	9.1 (1)	6.9 (2)

発現率%（発現例数）*レスキュー治療開始後に発現した有害事象は除く

第 1 層：中等度の腎機能障害（ $50>C_{CR}\geq 30$ mL/min）

第 2 層：重度の腎機能障害（ $C_{CR}<30$ mL/min）又は末期腎疾患（血液透析又は腹膜透析中）

表 36 P028 試験において無作為化前に心血管疾患カテゴリーに診断された患者の概要（腎機能障害程度別）

	プラセボ/グリピジド群			本剤群		
	第1層	第2層	群全体	第1層	第2層	群全体
安全性解析対象例数	15	11	26	36	29	65
ASVD	40.0 (6) *	45.5 (5)	42.3 (11)	50.0 (18)	55.2 (16)	52.3 (34)
CAD	26.7 (4) *	18.2 (2)	23.1 (6)	38.9 (14)	41.4 (12)	40.0 (26)
Heart Failure	13.3 (2) *	0.0 (0)	7.7 (2)	11.1 (4)	17.2 (5)	13.8 (9)

% (例数)

ASVD：アテローム動脈硬化性心血管障害（CADを含む）、CAD：冠動脈疾患、Heart Failure：心不全

*無作為化後の観察期間に有害事象により試験を中止した1例を含む。

、又は を合併した2型糖尿病患者（合計約 例）を対象にした2つの試験が であり、 である。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験の結果、軽度の腎機能障害患者では腎機能正常患者と安全性に差がなかったとする申請者の回答は理解する。しかしながら、中等度以上の腎機能障害患者については国内で検討されておらず、さらに、中等度以上の腎機能障害患者を対象とした海外 P028 試験において、中等度の腎機能障害（第1層）群では、心血管系基礎疾患合併率に若干差があるものの、本剤群のみ心臓障害を発現した。本剤が腎排泄される薬剤であることも考慮すると、日本人の中等度以上の腎機能障害患者での安全性を評価するための情報として不十分であると考え。現時点では日本人の中等度以上の腎機能障害患者に対する本剤の安全性は確認されていないことを踏まえ、中等度以上の腎機能障害患者には本剤の投与は避けることが適切と考えるが、専門協議の議論を踏まえた上で最終的に判断したい。

2）肝機能障害患者について

機構は、Child-Pugh分類Cに相当する重度の肝機能障害患者では臨床試験が行われていないことから、肝機能が高度に低下した患者における本剤の安全性と対応策について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は肝代謝の寄与はわずかであり、主に腎で排泄されることから、肝機能障害が本剤の薬物動態プロファイルを変化させるとは考えにくい。P017 試験において、外国人の中等度の肝機能障害患者及び健康被験者（対照）に本剤を単回投与したときの薬物動態は類似していた。Child-Pugh 分類 C に相当する重度の肝機能障害患者は P017 試験に組み入れられなかったが、これらの患者での本剤の薬物動態は中等度の肝機能障害患者の結果と本質的に変わらないと考えられ、本剤を投与する際に用量調節は必要なく、また、重度の肝機能障害患者に本剤を投与した場合においても追加の検査を実施する必要はなく、患者ごとに慎重に観察することで対応可能と考える。

機構は、国内長期投与試験と海外長期安全性統合解析集団を比較して、AST 増加及び ALT 増加の発現率が、用量が低い国内試験において海外試験よりも高かったこと（国内：AST 増加 3.8 %、ALT 増加 5.1 %、海外：AST 増加 1.2 %、ALT 増加 1.9 %）について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内長期投与試験において、AST増加又はALT増加の有害

事象及び副作用を発現した患者について検討したところ、脂肪肝を合併していた患者の割合が35.5 % (11/31例)、高脂血症又は高コレステロール血症を合併していた患者の割合が64.5 % (20/31例)であったことから、国内長期投与試験でみられたAST増加及びALT増加の有害事象発現率は、本剤曝露による影響ではなく、合併症が大きく影響していたものと考ええる。

機構は、以下のように考える。本剤は肝臓で代謝される薬剤ではないことから、肝機能障害による本剤の安全性への影響は小さいとする申請者の見解は理解する。しかしながら、Child-Pugh分類Cに該当する患者への投与経験がないことから、添付文書（案）において注意喚起することが適切と考える。また、脂肪肝や高脂血症など、2型糖尿病において頻度の高い患者背景因子が国内長期投与試験におけるAST増加及びALT増加の有害事象の発現に関連していたこと、本剤によってGLP-1と同時に不活化が阻害されるGIPと肥満、脂肪肝の関連が報告されていること（Musso, G *et al.*, *Am J Clin Nutr*; 2009; 89: 558-567.）から、脂肪肝に係る安全性情報を製造販売後に収集する必要があると考える。

3) 高齢者について

機構は、本剤を 100 mg/day に増量したときの高齢者における安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内長期投与試験（P055、ONO-5435-08～10：最長 52 週間投与）において、65 歳以上の増量例における臨床症状の有害事象の発現率は全体の結果とほぼ同様であった（表 37）。65 歳以上の増量例における有害事象による中止例は 5 例（大腸癌、胃癌、急性心不全、心筋梗塞、浮動性めまい）で、うち死亡例が 1 例（急性心不全）報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。低血糖症についても、65 歳以上の増量例では 4.3 % (5/116 例)、全体では 3.8 % (21/522 例) と違いは認められなかった。臨床検査値の有害事象の発現状況についても同様に、65 歳以上の増量例と全体で大きな違いは認められなかった。以上より、本剤を 100 mg/day に増量したときの 65 歳以上の患者における忍容性は良好であると考ええる。

表37 長期投与試験（P055、ONO-5435-08～10試験）における臨床症状及び臨床検査値の有害事象・副作用*

	臨床症状		臨床検査値	
	65 歳以上増量例 (n=116)	全体 (n=552)	65 歳以上増量例 (n=116)	全体 (n=552)
有害事象	83.6 (97)	81.7 (451)	15.5 (18)	19.6 (108)
副作用	12.9 (15)	10.3 (57)	2.6 (3)	5.3 (29)
死亡	0.9 (1)	0.4 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
重篤な有害事象	7.8 (9)	4.7 (26)	0.0 (0)	0.0 (0)
有害事象による中止例	4.3 (5)	2.5 (14)	0.0 (0)	0.4 (2)

発現率%（発現例数）

P055、ONO-5435-08 及び ONO-5435-09 試験において二重盲検期のプラセボ群の場合は投与 40 週、二重盲検期の本剤 50 mg 群の場合は投与 52 週、ONO-5435-10 試験では投与 52 週

*申請者が作成した表を機構にて改変

機構は、65 歳以上の増量例と全体で安全性に大きな違いが認められなかったことから、回答を了承した。

(5) 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果（2 型糖尿病の食後過血糖の改善）が欧米の効能・効果と異なることについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（P054）の対照薬に用いたボグリボースの効能・効果を参考に、「2 型糖尿病の食後過血糖の改善」を本剤の効能・効果（案）として承認申請を行った。一方、欧米では効能・効果を「2 型糖尿病患者の血糖コントロール改善」としており、外国人 2 型糖尿病患者における血糖コントロール改善の程度は、国内臨床試験成績と同様であった。本剤は、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、HbA_{1c} 値のみでなく空腹時血糖値や食後 2 時間血糖値の改善、及び良好な忍容性が確認された。以上を踏まえ、「2 型糖尿病の食後過血糖の改善」とするよりも「2 型糖尿病」とすることが適切と考えた。よって、効能・効果（案）を以下のように修正する。

<修正後>

2 型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る

- ① 食事療法、運動療法のみ
- ② 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
- ③ 食事療法、運動療法に加えてインスリン抵抗性改善剤を使用
- ④ 食事療法、運動療法に加えてビグアナイド剤を使用

機構は、本剤の臨床試験成績を踏まえると、効能・効果を「2 型糖尿病の食後過血糖の改善」から「2 型糖尿病」に修正することは適切と判断し、回答を了承した。ただし、「③ 食事療法、運動療法に加えてインスリン抵抗性改善剤を使用」と表記されていることについて、インスリン抵抗性改善作用を有する薬剤として国内ではビグアナイド系薬剤とチアゾリジン系薬剤が承認されているものの、本申請資料として提出された臨床試験成績はチアゾリジン系薬剤であるピオグリタゾンとの併用療法により実施されたものであることから、効能・効果としては「インスリン抵抗性改善剤」とするよりも「チアゾリジン系薬剤」と表記することが適切と考える。また、ビグアナイド系薬剤との併用療法については、本申請資料として提出された臨床試験成績はメトホルミンとの併用療法により実施されたものであり、メトホルミンと同じくビグアナイド系薬剤に分類されるブホルミンとの併用療法のデータは得られていないものの、国内におけるブホルミンの使用頻度がメトホルミンと比べて極めて低いことを踏まえ、製造販売後においてブホルミンとの併用療法のデータを収集することが望ましいと考える。なお、「④ 食事療法、運動療法に加えてビグアナイド剤を使用」と表記されていることについては、「ビグアナイド系薬剤」とすることが適切と考える。

(6) 用法・用量について

1) 用法について

①投与回数

申請者は、本剤の投与回数を 1 日 1 回とする根拠を以下のように説明している。健康成人男性を対象に実施した第Ⅰ相単回経口投与試験 (P013) 及び第Ⅰ相反復経口投与試験 (A111、A112) において、血漿中本薬濃度の AUC は、400 mg まで用量依存的に増加した。これらの試験において、血漿中 DPP-4 阻害率は用量及び血漿中本薬濃度に依存して上昇した。また、血漿中活性型 GLP-1 濃度の重み付き平均増加率は、本剤 25 mg 以上の 1 日 1 相反復投与でプラセボの約 2 倍以上であった。本剤 100 mg 1 日 1 回投与及び 50 mg 1 日 2 回投与における血糖降下作用を検討するため、2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験 (A203) を実施した。主要評価項目である治療期 4 週時の 24 時間加重平均血糖値のベースラインからの変化量について、本剤 100 mg 1 日 1 回又は 50 mg 1 日 2 回投与群はプラセボ群に対し有意な低下を示した。一方、2 つの投与方法間で有意な差は認められず、同程度の効果が得られた。以上のことから、1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与で大きな違いはないと考えられたため、患者に対してより利便性の高い 1 日 1 回投与を選択し、第Ⅲ相臨床試験を実施した。

機構は、第Ⅱ相臨床試験 (A203) において、本剤 100 mg 1 日 1 回投与と 50 mg 1 日 2 回投与とでは、有効性のみならず安全性も同程度であったこと等から、患者の利便性を考慮して本剤の投与回数を 1 日 1 回とすることに問題はないと考える。

②投与タイミング

機構は、本剤の血糖コントロール改善作用は朝食前投与による臨床試験によって評価されたにもかかわらず、食事と投与タイミングの関係を用法・用量に規定せずに 1 日 1 回投与とする根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外において本剤を 1 日 1 回投与したすべての第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験では、用法を朝食前に規定して実施し、有効性及び安全性を検討した。それ以外の時間帯 (朝食後、各食事前後、夕刻時等) において 1 日 1 回投与した第Ⅱ相又は第Ⅲ相臨床試験はない。しかしながら、本薬の薬物動態に対する食事の影響を検討した臨床薬理試験 (P076) の結果から、本薬の薬物動態は食事の影響を受ける可能性が極めて低いと考えられた。また、国内臨床試験 (A111、A112、A202、A203) から得られた本薬の薬物動態及び薬力学データから、投与時期が昼食時や夕食時であっても本剤の有効性が大きく損なわれる可能性は考えにくい。さらに、本薬の薬物動態及び薬力学は 1 日の投与時間帯によって影響を受けないため、1 日のどの時間帯に投与しても、安全性及び忍容性に意味のある影響はなく、本薬のグルコース依存的な薬理作用に基づけば、低血糖症の懸念も考えにくい。これらのことから、患者の利便性を考慮し、良好な服薬コンプライアンスを長期間維持することを期待して、食事と投与タイミングの関係について国内の添付文書 (案) において規定しなかった。

機構は、以下のように考える。食事の影響を検討した国内臨床試験 (P076) の結果、本薬の薬

物動態は食事によって臨床的に意味のある影響を受けないことが示されており、また、本剤が既に上市されている海外では食事の有無にかかわらず本剤が服薬されていることを考慮すると、食事と投与タイミングの関係を用法・用量に規定せずに1日1回投与とすることに大きな問題はないと考える。しかしながら、投与タイミングの違いによって血糖コントロールに影響するのかが検討されていないことから、製造販売後調査において投与タイミングと有効性について情報収集する必要があると考える。

2) 用量

申請者は、本剤の用量を50 mg 1日1回とし、効果不十分な場合には100 mg 1日1回まで増量可能とする根拠を以下のように説明している。2型糖尿病患者を対象に、本剤25、50、100、200 mg又はプラセボを1日1回12週間投与した後期第Ⅱ相臨床試験（A202）の結果、主要評価項目である治療期12週時のHbA_{1c}値のベースラインからの変化量において、本剤25～200 mg群ではプラセボ群に対し、いずれも有意な低下を示したが、50 mg以上の用量でのHbA_{1c}値変化量は同程度であった（プラセボ群との差は約-1%）。臨床症状の有害事象に関しては、本剤200 mg群の発現率のみプラセボ群に対して有意であったが、器官別分類又は個別の有害事象においてプラセボ群と比べ、本剤200 mg群で発現率が特に高いものは認められなかった。本剤の他の用量群とプラセボ群との間に有意差は認められず、器官別分類又は個別の臨床症状の有害事象及び副作用においても、用量依存的に発現率が高くなる傾向は認められなかった。臨床検査値の有害事象及び副作用の発現率に関しては、プラセボ群と本剤群の間に有意差は認められず、本剤200 mgまでの忍容性及び安全性が示された。これらの結果より、1日用量として50 mgが推奨臨床用量であると考え。また、第Ⅲ相臨床試験（P055、ONO-5435-08、ONO-5435-09）及び長期投与試験（ONO-5435-10）において、50 mg 1日1回で効果不十分な患者における100 mg 1日1回への増量時の効果を検討するため、50 mg 1日1回投与中にHbA_{1c} 値又は空腹時血糖値が増量基準に達した場合、100 mg 1日1回へ増量することとした。これら4試験では、100 mgへの増量12週間後のHbA_{1c} 値が得られた患者（4試験を合計した増量例）のうち、61.5%（238/387例）の患者において、増量前値からHbA_{1c} 値がさらに低下した。また、HbA_{1c} 値が7.0%以上であった患者が100 mg への増量12週後に7.0%未満に到達した割合は、16.8%（65/387例）であった。一方、安全性については、100 mg へ増量しても臨床症状又は臨床検査値の有害事象及び副作用において、特に問題はないと考える。

機構は、後期第Ⅱ相臨床試験（A202）の成績からは、本剤 50、100 及び 200 mg の有効性（HbA_{1c} 値変化量、空腹時血糖値、食後 2 時間血糖値等）及び安全性に特段の違いはみられておらず、数値の上で有効性がわずかに上回る用量を選択するほどの臨床的意義は乏しいことから、通常臨床用量を 50 mg/day とすることに特段の問題はないと考える。また、効果不十分な場合に 100 mg 1日1回まで増量可能としていることについては、長期投与試験において増量後に HbA_{1c} 値のさらなる低下、又は血糖コントロール目標の目安の 1 つである HbA_{1c} 値が 7.0 %未満となった症例がみられたことから、大きな問題はないと考える。

(7) 製造販売後調査の計画について

機構は、本剤の製造販売後調査の計画について説明を求めた。

申請者は、製造販売後調査の実施計画の骨子（案）を提示した上で、以下のように回答した。2型糖尿病患者を対象に、製造販売後の使用実態下での本剤の安全性及び有効性に関する情報、並びにその他の適正使用情報の把握を目的とし、プロスペクティブな中央登録方式により、観察期間を本剤投与開始より24週間、調査実施予定期間を調査開始から3年間、目標症例数を3,000例とした使用成績調査の実施を計画している。なお、高齢者、腎機能障害を有する患者、及び肝機能障害を有する患者については、2型糖尿病で相当数の患者が見込まれるため、使用成績調査で得られた症例の中から該当症例を対象として安全性及び有効性の検討を行う。長期使用については、第Ⅲ相臨床試験（P055、ONO-5435-08、ONO-5435-09、ONO-5435-10）の結果、24週と52週で安全性及び有効性に違いが認められなかったことから、24週間の使用成績調査で検討できると考える。また、小児、及び妊産婦については、本剤の使用は極めてまれであると考えるが、使用成績調査で該当症例が収集された場合には、安全性及び有効性について確認する。

機構は、海外を含めてDPP-4阻害薬の長期安全性データを集積していくことが重要と考えることから、海外の既承認薬の上市後の安全性情報も考慮しながら、低血糖症、筋骨格系及び結合組織障害、心臓障害、皮膚に係る障害の発現や腫瘍の発生等を含め、本剤長期投与時の安全性及び有効性について製造販売後調査において検討する必要があると考える。以上を踏まえ機構は、適切な症例数、調査項目、観察期間も含め、当該調査の詳細について、申請者に更なる検討を求めているところである。なお、米国においては、糖尿病領域の新有効成分含有医薬品の承認申請にあたり糖尿病患者の心血管イベントに対する糖尿病治療薬のリスク評価が求められていることについては、日本人において心血管イベントの発生が外国人より低いと考えられていることを考慮した上で、今後どのようなリスク評価を行うことが適切であるのか検討する必要があると考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.4、5.3.5.1.6、5.3.5.1.7 及び 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において、二重盲検期に割り付けられた治験薬を交付すべきところを誤って非盲検期の治験薬を交付された症例が認められたが、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことに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、2 型糖尿病に対する本剤の有効性及び安全性は示されたと判断する。
専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、2 型糖尿病を効能・効果として承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 21 年 7 月 8 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ジャヌビア錠 25 mg ¹⁾ 、同 50 mg ¹⁾ 、同 100 mg ¹⁾ 、グラクティブ錠 25 mg ²⁾ 、同 50 mg ²⁾ 、同 100 mg ²⁾
〔一 般 名〕	シタグリプチンリン酸塩水和物
〔申 請 者〕	萬有製薬株式会社 ¹⁾ 、小野薬品工業株式会社 ²⁾
〔申請年月日〕	平成 19 年 12 月 10 日

II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、審査報告（1）をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。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. 腎機能障害患者への投与について

機構の判断は、以下のとおりであった。中等度以上の腎機能障害合併例での本剤の安全性については国内でほとんど検討されておらず、また、腎機能障害患者を対象とした海外 P028 試験において、中等度の腎機能障害患者では、心血管系基礎疾患合併率に若干差があるものの、本剤群でのみ心臓障害の有害事象が発現した。本剤が腎排泄される薬剤であることも考慮すると、日本人の中等度以上の腎機能障害患者での安全性を評価するための情報としては不十分であると考えた。以上のように、現時点では日本人の中等度以上の腎機能障害患者に対する本剤の安全性は確認されていないことを踏まえ、中等度以上の腎機能障害患者には本剤の投与を避けることが適切と考えた。

この機構の判断に対して、専門委員より、以下のような意見が述べられた。腎機能障害患者に投与可能な経口血糖降下薬は少なく、腎機能障害患者に対しても投与可能とすることは有用であると考える。軽度腎機能障害と中等度腎機能障害をクレアチンクリアランスにより明確に区別して投与の可否を判断することは困難であることから、血清クレアチニン値等から中等度腎機能障害を合併すると判断される患者に対しては、慎重に状態を観察しながら用量を 25 mg とすることで対応可能ではないかと考える。一方、血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害患者に対しては、本剤が主に腎排泄を受ける薬剤であること、中等度腎機能障害患者に対する用量（25 mg）から更に減量する等の用量の調節は現時点の販売予定製剤では不可能であることも考慮すると、本剤の投与を避けることが適切と考えた機構の判断は妥当であると考える。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、以下のように判断した。中等度の腎機能障害合併例につい

では、臨床現場における有用性も考慮し、慎重投与として用量調節を行うことで対応可能と考える。しかしながら、国内臨床試験での検討症例が 3 例のみであることから、製造販売後に中等度腎機能障害患者を対象とした特定使用成績調査を実施し、当該患者における安全性について検討する必要があると考える。一方、血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害患者に対しては、国内で検討症例はなく、販売予定製剤では用量の調節が不可能であることも踏まえると、現時点では投与禁忌とせざるを得ないとする。以上を踏まえ機構は、重度腎機能障害患者においても用量調節が可能となる 12.5 mg 製剤を開発する可能性について申請者に見解を求めるとともに、海外において腎機能障害を合併した 2 型糖尿病患者を対象とした試験及び試験についてするよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害患者では血漿中濃度が上昇するおそれがあることから、当該患者への投与を禁忌とする。なお、の試験及び試験については、する。

機構は、腎機能障害患者に対する本剤の投与について、製造販売後に、腎機能障害患者を対象とした特定使用成績調査を実施し、中等度腎機能障害患者における安全性を検討することを前提に、申請者の回答を了承した（「3. 製造販売後調査について」の項参照）。

2. 他の血糖降下薬併用時の注意喚起について

機構は、SU 剤併用時に低血糖症のリスクを軽減するため、SU 剤の低用量投与を検討する旨の対応は適切と判断したが、専門協議の後、添付文書（案）において併用薬剤の用量を指示する記載とするよりもむしろ、SU 剤との併用時には低血糖の発現に注意する旨の記載にすることが適切と考え、変更するよう申請者に求めた。また、SU 剤以外の他の血糖降下薬についても、血糖降下作用が増強するおそれがあるので、添付文書（案）において注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者は、添付文書（案）の記載をスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤との併用時には、特に低血糖症の発現に注意する旨に修正し、SU 剤以外の他の血糖降下薬についても添付文書（案）において注意喚起すると回答した。

機構は、回答を了承した。

3. 製造販売後調査について

機構は、本剤は新規作用機序を有する薬剤であり、海外を含めて DPP-4 阻害薬の長期安全性データについては、類薬も含めて体系的に集積していくことが重要と考えることから、海外の既承認類薬の上市後の安全性情報も考慮しながら、低血糖症、筋骨格系及び結合組織障害、心臓障害、皮膚に係る障害の発現や腫瘍の発生等を含め、本剤長期投与時の安全性及び有効性について製造販売後調査において検討する必要があると考えた。この機構の判断は、専門委員により支持された。また、米国において、糖尿病領域の新有効成分含有医薬品の承認申請にあたり、糖尿病患者

の心血管イベントに対する治療薬のリスク評価が求められていることについては、機構は、日本人において心血管イベントの発生が外国人より低いと考えられていることを考慮した上で、今後日本人を対象にどのようなリスク評価を行うことが適切であるのか検討する必要があると考え、製造販売後に実施すべき調査内容について、実施可能性も含めて専門委員に意見を求めた。専門委員より、比較対照を設定することは重要と考えるものの、実施可能性の観点から困難と考えるため、海外の市販後の監視計画と相互参照できるような製造販売後の調査計画とし、心血管イベント発生率を海外における心血管イベント発生率と比較することで、日本人におけるリスクが外国人より高くないことを確認する調査内容が現実的であるとの意見が述べられた。

以上の専門協議の議論を踏まえ、機構は、FDA が発行した新規の糖尿病治療薬における心血管系リスク評価に関するガイダンス（2008 年 12 月）を満たすデータを本剤は有しているのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は本ガイダンスが施行される約 2 年前に承認されたため、現在 FDA が新規の糖尿病治療薬に対して求めている心血管系リスクの解析は実施していない。しかし、本剤の全般的な安全性（心血管系リスクを含む）を評価するため、海外における本剤の第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験の 12 試験のデータを併合し解析した。それらの試験における投与期間は 18～106 週間、2 型糖尿病患者 6139 例、このうち 3415 例に本剤が投与され（平均投与期間：307 日、投与期間：1～792 日）、他の 2724 例にプラセボ又は実薬（本剤非曝露群）が投与された（平均投与期間：294 日、投与期間：1～801 日）。各試験の本剤 100 mg/day（100 mg 1 日 1 回又は 50 mg 1 日 2 回投与）群と同時にほぼ同期間投与された並行投与群である本剤非曝露群のデータを集積した。その結果、本剤群では 1343 例に 1 年以上、このうち 356 例に 2 年間本剤が投与された。これに対応する本剤非曝露群の患者数は 981 例及び 290 例であった。試験の総観察期間は、本剤群の 2994 人年に対し、非曝露群では 2270 人年であった。本解析に含まれた試験は心血管系のアウトカム試験ではなく、本剤 100 mg/day の安全性及び有効性を評価する試験であったが、下表に示したとおり、虚血性イベントに関連する有害事象を含めた心臓障害に関連する有害事象の発現率において、本剤群と本剤非曝露群との間に意味のある差は認められなかったことから、心血管系イベントに対するリスクは本剤を投与した 2 型糖尿病患者と投与しない患者ではほぼ同じであることが示唆された。なお、本剤による ██████████ 試験、██████ 試験、██████ 例、約 ████████ 年間）を ██████████。

表 心臓障害に関連する有害事象の発現率

	本剤 100 mg 群 (n=3415)	本剤非曝露群 (n=2724)	本剤群と本剤非曝露群の差 (%) [95 %信頼区間]
心臓障害（器官別大分類） の有害事象	4.0 %	3.9 %	0.1 [-0.9, 1.1]
重篤な心臓障害の有害事象	1.2 %	1.5 %	-0.3 [-1.0, -0.3]
虚血性イベントに関連する 有害事象	2.0 %	2.3 %	-0.2 [-1.0, -0.5]
重篤な虚血性イベントに 関連する有害事象	1.1 %	1.5 %	-0.4 [-1.0, 0.2]

機構は、海外の 12 試験の併合データからは、本剤が投与された 2 型糖尿病患者において心血管系イベントに対する特段のリスクは示唆されていないと考えるものの、専門協議の議論を踏まえ、心血管イベント及び腫瘍の発生について検討する場合は、観察期間として海外の市販後監視計画と相互参照するために同様の期間として 3 年間は必要と考えること、中等度腎機能障害合併例に対しては慎重投与として用量調節を行うことで対応可能と考えるものの、腎機能障害患者を対象とした特定使用成績調査を実施して中等度腎機能障害患者における安全性情報を積極的に収集する必要があると考えること等から、以上の検討が可能となる製造販売後調査実施計画書（案）を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、製造販売後調査実施計画書（案）を提示した上で、以下のように説明した。長期使用に関する特定使用成績調査及び腎機能障害患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。観察期間 3 年間、調査予定症例数 3000 例の長期使用に関する特定使用成績調査を実施することで、本剤を長期間投与したときの安全性、有効性、心血管イベント及び腫瘍の発生等の情報を収集する。なお、心血管イベントの調査結果の評価にあたっては、実施方法等に差があるために海外の市販後の監視計画との直接の比較は難しく、また、無作為化されコントロールされた臨床試験で収集されたデータと調査結果を比較することも困難であるが、すべての有害事象を収集することに加えて、**〇〇**の**〇〇**試験の主要評価項目である**〇〇**、**〇〇**、**〇〇**及び**〇〇**を含む心血管関連の調査項目を設定し、同様の評価を試みることにより、**〇〇**試験が**〇〇**した際（20**〇〇**年予定）に**〇〇**できるようにする。なお、**〇〇**試験については、**〇〇**する。心血管イベント及び腫瘍の発生に関する情報が収集された場合には、関連する検査値等を再調査する。また、観察期間 1 年間、調査予定症例数 100 例の腎機能障害患者を対象とした特定使用成績調査を実施することで、中等度の腎機能障害患者における本剤の使用実態、安全性及び有効性情報を収集する。なお、本調査の調査期間は 3 年間とするが、中等度の腎機能障害患者の情報を早期に収集するために、目標とする症例数のデータが収集された場合には調査期間の終了を待たずに速やかに調査結果をまとめる。最終的には、本調査において収集した症例に加え、前述の長期使用に関する特定使用成績調査において収集した中等度腎機能障害患者 **〇〇**例程度収集されると想定）を含めた検討も行う予定である。

機構は、製造販売後調査実施計画書（案）に大きな問題はないと判断し、回答を了承した。

4. 審査報告（1）の訂正

申請者は、審査報告（1）確定後、臨床に関する資料の記載内容に誤りがあった旨を報告し、訂正を申し出た。なお、これらの変更により審査結果に変更は生じない。

70 頁下から 16 行目 その他 4 例（死亡 4 例）→その他 4 例（併用禁止薬使用 1 例、死亡 3 例）

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本申請品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間を8年とすることが適当であり、原薬及び製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

【効能・効果】

2型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る

- ①食事療法、運動療法のみ
- ②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
- ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
- ④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用

【用法・用量】

通常、成人にはシタグリプチンとして50 mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100 mg 1日1回まで増量することができる。