

## 審議結果報告書

平成 21 年 12 月 3 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] エクア錠 50mg  
[一 般 名] ビルダグリプチン  
[申 請 者] ノバルティス ファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 20 年 4 月 23 日

### [審 議 結 果]

平成 21 年 11 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

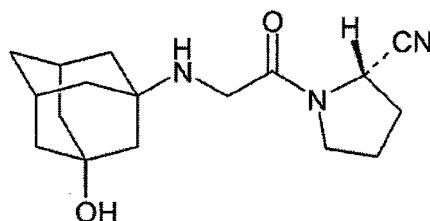
## 審査報告書

平成 21 年 11 月 10 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販売名]	エクア錠 50 mg
[一般名]	ビルダグリプチン
[申請者]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 4 月 23 日
[剤形・含量]	1 錠中、ビルダグリプチン 50 mg を含有する錠剤
[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：  $C_{17}H_{25}N_3O_2$

分子量： 303.40

化学名：

(日本名) (2*S*)-1-[[[3-ヒドロキシトリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]デカ-1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(英名) (2*S*)-1-[[[3-Hydroxytricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-yl]amino]acetyl]pyrrolidine-2-carbonitrile

[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 11 月 10 日

[販 売 名] エクア錠 50 mg  
[一 般 名] ビルダグリプチン  
[申 請 者] ノバルティス ファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 20 年 4 月 23 日  
[審査結果]

提出された資料から、本剤の 2 型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットをふまえると安全性は許容可能と判断する。なお、肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対する安全性並びに長期使用時の心血管イベント及び腫瘍の発現等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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

[効能・効果] 2 型糖尿病  
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

[用法・用量] 通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50 mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50 mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。

## 審査報告 (1)

平成 21 年 9 月 28 日

### I. 申請品目

[販売名]	エクア錠 50 mg
[一般名]	ビルダグリプチン
[申請者]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 4 月 23 日
[剤形・含量]	1 錠中、ビルダグリプチン 50 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 ・ 食事療法・運動療法のみ ・ 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
[申請時用法・用量]	通常、成人では、ビルダグリプチンとして 50 mg を 1 日 2 回（朝・夕）経口投与する。なお、年齢・症状により 50 mg 1 日 1 回（朝）投与にすることができる。
[特記事項]	特になし

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

提出された資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

エクア錠 50 mg は、スイスのノバルティス ファーマ社が開発したジペプチジルペプチダーゼ-4 (Dipeptidyl peptidase-IV、以下、「DPP-4」) の選択的阻害薬であるビルダグリプチンを有効成分とする製剤（以下、「本剤」）である。

DPP-4 は、栄養素の摂取に伴い消化管から血中に分泌される消化管ホルモン（インクレチン）であるグルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1、以下、「GLP-1」) 及びグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (glucose dependent insulinotropic polypeptide、以下、「GIP」) を不活化する酵素である。GLP-1 は、膵 β 細胞表面の GLP-1 受容体に結合することによるインスリン分泌促進作用と、膵 α 細胞からのグルカゴンの分泌抑制作用を示す。GIP の病態生理学的役割については未だに不明な点が多いが、GLP-1 及び GIP は血糖調節因子として注目されており、これらによる血糖降下作用は血糖依存的に発現するため、低血糖のリスクが低い 2 型糖尿病治療薬として期待されている。しかしながら、GLP-1 は血中の DPP-4 により速やかに不活化されるため消失半減期は数分と短く、また、ペプチドであるため体内への吸収率が悪く経口剤としての開発は困難であった。そこで、血中 GLP-1 濃度を高めることが可能な経口剤として、DPP-4 阻害薬である本剤の開発が行われた。

国内においては、2006年<sup>1</sup>から本剤の臨床試験が開始され、今般、2型糖尿病に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請が行われた。

海外においては、2009年8月現在、EUを始めとする63カ国で承認されており、米国においては現在審査中（2006年1月承認申請）である。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

原薬であるビルダグリプチンは、Novartis Grimsby Ltd.社（英国）、Novartis Pharma Schweizerhalle AG社及びNovartis Pharma Stein AG社（スイス）で製造される。製造方法は、出発物質A\*、出発物質B\*及び出発物質C\*

(366-98)を出発物質とする4工程からなる。第1工程において、中間体<sup>2</sup>を経て、粗ビルダグリプチンが合成され、第2工程において、結晶化ビルダグリプチンを得る。第3工程にて原薬が粉碎され、第4工程にて粉碎原薬が包装される。第3工程が重要工程とされ、反応懸濁液の<sup>3</sup>及び<sup>3</sup>中間体である<sup>3</sup>について、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル（IR））、類縁物質（液体クロマトグラフィー（HPLC）：202-01<sup>1</sup>、201-01<sup>2</sup>、その他の類縁物質（合計））及び含量（滴定法）が管理項目として設定されている。また、第2工程では、結晶化ビルダグリプチンの乾燥減量が管理されている。なお、粗ビルダグリプチン、結晶化ビルダグリプチン及び原薬が規格に適合しなかった場合には、再加工が設定されている。

原薬は、白色～微黄白色又は微灰白色の粉末であり、その化学構造は元素分析、紫外吸収スペクトル、IR、水素核磁気共鳴スペクトル、炭素核磁気共鳴スペクトル、質量スペクトル、粉末X線回折及びX線結晶構造解析により確認されている。物理的・化学的性質については、性状、溶解性、pH、融点、解離定数、分配係数、旋光度、結晶多形、示差走査熱量（DSC）、熱質量及び吸湿性が検討されている。なお、原薬は1- $\{[(3\text{-Hydroxytricyclo}[3.3.1.1^{3,7}]\text{dec-1-yl})\text{amino}]acetyl\}$ pyrrolidine-2-carbonitrileのS体であり、その立体配置は出発物質の出発物質B\*

に由来することから、出発物質B\*中の鏡像異性体A\*の量が出発物質の管理項目として設定されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験（IR）、純度試験（重金属、類縁物質（HPLC：202-01、201-01、その他の類縁物質（個々、合計）、合計）、366-98、501-01<sup>3</sup>、残留溶媒、<sup>3</sup>、乾燥減量、強熱残分、粒子径、含量（HPLC）及び微生物限度が設定されている。また、規格には設定されていないが、確認試験（粉末X線回折測定法）、性状、含量（滴定法）についても検討されている。

原薬の安定性については、アルミニウムラミネート袋（<sup>3</sup>）

<sup>1</sup> 202-01：原薬の加水分解物

<sup>2</sup> 201-01：<sup>3</sup>分子と366-98<sup>3</sup>分子が反応した副生成物

<sup>3</sup> 501-01：原薬の鏡像異性体

██████████ に入れた保存形態で3ロット（パイロットスケール）について、長期保存試験（25℃/60 %RH、36 ヶ月）及び加速試験（40℃/75 %RH、6 ヶ月）が実施された。また、同一ロットを無包装の状態で苛酷試験（50℃/<30 %RH、50℃/75 %RH、60℃/<30 %RH、60℃/75 %RH、それぞれ1 ヶ月）及び光安定性試験（キセノンランプ、積算照度 120 万 lux・hr 及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m<sup>2</sup>以上）が実施された。これらの試験では、性状、確認試験（IR、粉末 X 線回折測定法）、溶状（澄明性、色）、類縁物質（HPLC）、366-98、501-01、乾燥減量及び含量（HPLC）が測定項目とされた。さらに、加速試験、苛酷試験及び光安定性試験では純度（DSC）も測定項目とされた。その結果、苛酷試験（50℃/75 %RH、60℃/75 %RH）において、わずかな性状の変化（「オフホワイトの粉末」から「微黄白色の塊及び粉末」）が認められたが、その他の測定項目においては品質の変化は認められなかった。なお、長期保存試験については60 ヶ月まで継続される。以上から、原薬のリテスト期間は、気密容器で包装し、室温で保存する場合、36 ヶ月と設定されている。

## (2) 製剤

製剤は、原薬、賦形剤、崩壊剤及び滑沢剤により構成される割線入りの素錠であり、申請製剤は、原薬を 50 mg 含有する。包装形態は、PTP（ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンフィルム/アルミニウム箔）包装にアルミニウムピロー（アルミニウムラミネートフィルム）包装が施された形態又はポリエチレン瓶包装とされている（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要」の項を参照）。

製剤は、Novartis Pharma Stein AG 社（スイス）及び日本チバガイギー株式会社により製造される。製造工程は、第1工程 ████████、第2工程 ████████、第3工程 ████████、第4工程 ████████、第5工程 ████████、第6工程（打錠）、第7A工程（一次包装（PTP）、二次包装（アルミニウムピロー））、第7B工程（一次包装（ポリエチレン瓶））及び第8工程（最終包装）からなり、うち第██████工程が重要工程とされ、錠剤の質量、厚さ、硬度、摩損度、崩壊試験について管理されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（薄層クロマトグラフィー（TLC））、純度試験（類縁物質（HPLC：202-01、207-01<sup>4</sup>、209-01<sup>5</sup>、その他の類縁物質（個々）、合計））、製剤均一性、溶出性及び含量（HPLC）が設定されている。また、規格には設定されていないが、確認試験（HPLC）、水分、平均質量及び微生物限度についても検討されている。

製剤の安定性については、ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンフィルムの PTP 包装にアルミニウムラミネートフィルムによるアルミニウムピロー包装品（100 錠入、700 錠入）又はポリエチレン瓶包装品それぞれ3ロット（実生産スケール）について、長期保存試験（25℃、60 %RH、36 ヶ月）、加速試験（40℃、75 %RH、6 ヶ月）が実施され、1ロット（実生産スケール）について苛酷試験（50℃、3 ヶ月）が実施された。また、無包装の1ロット（実生産

<sup>4</sup> 207-01：原薬の環化生成物（209-01）の加水分解物

<sup>5</sup> 209-01：原薬の環化生成物

スケール)を用いて光安定性試験(キセノンランプ、積算照度 120 万 lux・hr 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m<sup>2</sup>)が実施された。試験項目は、性状、類縁物質(HPLC)、水分、溶出性及び含量(HPLC)とされた。また、長期保存試験では微生物限度も測定項目とされた。その結果、長期保存試験においては、含量の低下及び類縁物質(202-01)の増加(いずれも規格値内)が認められた。加速試験及び苛酷試験においては、含量の低下及び類縁物質(202-01 及び 207-01)の増加(いずれも規格値内)が認められた。202-01 の増加については、苛酷試験で包装形態による違い(開始時: PTP/アルミニウムピロー包装 [ ]%、ポリエチレン瓶包装 [ ]%、3 ヶ月保存時: PTP/アルミニウムピロー包装 [ ]%、ポリエチレン瓶包装 [ ]%)が認められた。光安定性試験では水分の増加(規格値内)が認められた。その他の測定項目においては品質の変化は認められなかった。

以上、本剤の長期保存試験(36 ヶ月)、加速試験及び苛酷試験において、明確な品質の変化は認められなかったことから、本剤の有効期間は PTP/アルミニウムピロー包装又はポリエチレン瓶包装で室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。

#### <審査の概略>

機構は、原薬の保存容器として 3 層アルミニウムラミネート袋 [ ]袋)と 4 層アルミニウムラミネート袋 [ ]袋)が用いられることになっているが、4 層アルミニウムラミネート袋は長期保存試験及び加速試験に用いられた 3 層アルミニウムラミネート袋と同等の保存性能であるのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。4 層アルミニウムラミネート袋は、3 層アルミニウムラミネート袋と比較して、[ ]層と [ ]層との間に [ ]層が追加されている。いずれの包装材料においても、原薬が直接接触れる材質は [ ]で、防湿性能を持つ材質はアルミニウムであり、水分透過率はいずれの材質においても [ ] mg/day/L であることから、4 層アルミニウムラミネート袋と 3 層アルミニウムラミネート袋は、同等の保存性能を示すものとする。

機構は、回答を了承した。

機構は、製剤の苛酷試験において、ポリエチレン瓶包装よりも PTP/アルミニウムピロー包装において 202-01 の増加が認められた原因について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。202-01 は原薬のシアノ基が加水分解されることによって生成し、水分存在下あるいは高温下において生成が加速する。苛酷試験条件下において、PTP/アルミニウムピロー包装では、アルミニウムピロー内部の水分が PTP 包装内の錠剤に影響したのに対し、ポリエチレン瓶包装では、同包した乾燥剤(シリカゲル)が瓶内部の水分を吸収したため、錠剤は水分の影響を受けにくかったと推測される。そのため、PTP/アルミニウムピロー包装において原薬の加水分解が起こる割合が高く、ポリエチレン瓶包装よりも 202-01 が増加したものと考えられる。しかし、長期保存試験条件下においては、PTP/アルミニウムピロー包装及びポリエチレン瓶包装のいずれにおいても水分による影響を防ぐことが可能と考える。

機構は、長期保存試験成績においていずれの包装においても明確な品質の変化が認められていなかったことから、回答を了承した。

以上、機構は、原薬及び製剤について設定された規格及び試験方法、貯法、原薬のリテスト期間、製剤の有効期間について、いずれも妥当であると判断した。

### 3. 非臨床に関する資料

#### (i) 薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、作用機序、血糖降下作用及び膵β細胞に対する作用が検討された。副次的薬理試験として、各種イオンチャネル及び受容体に対する作用、ヒトでの主要代謝物の活性、並びに免疫系に対する作用が検討された。安全性薬理試験は ICH ガイドラインの S7A 及び S7B に基づいて実施された。また、薬力学的薬物相互作用試験として、速効型インスリン分泌促進薬であるナテグリニド、インスリン抵抗性改善薬であるピオグリタゾンとの併用効果が検討された。

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) *In vitro* 薬理試験

##### ① DPP-4 に対する阻害作用

##### a) 各種 DPP-4 に対する阻害作用 (4.2.1.1-1、4.2.1.1-2)

可溶化ヒト大腸癌由来細胞株 Caco-2 細胞の DPP-4、ラット及びヒト血漿 DPP-4、並びにヒト組換え DPP-4 に合成基質又は蛍光基質を加えることにより、ビルダグリプチン（以下「本薬」）の DPP-4 に対する阻害作用が検討された。その結果、本薬はいずれの DPP-4 も濃度依存的に阻害し、 $IC_{50}$  値（平均値±標準誤差、以下同様）はそれぞれ  $3.5\pm 1.5$ 、 $2.3\pm 0.1$ 、 $2.7\pm 0.1$ 、 $9.7\pm 1.7$  nM であった。

##### b) 異性体の DPP-4 に対する阻害作用 (4.2.1.1-3、4.2.1.1-4)

可溶化 Caco-2 細胞の DPP-4 及びヒト組換え DPP-4 を用いて、本薬（S 体）及びその異性体（R 体）の DPP-4 阻害作用が比較検討された。その結果、Caco-2 細胞の DPP-4 に対する  $IC_{50}$  値は、本薬及び R 体でそれぞれ  $3.5\pm 1.5$  及び  $3900\pm 800$  nM であり、ヒト組換え DPP-4 に対しては、 $IC_{50}$  値は本薬及び R 体でそれぞれ  $19.6\pm 1.2$  及び  $52300\pm 2400$  nM であった。本薬の DPP-4 阻害作用には S 体の配置が重要であることが示唆された。

##### c) 阻害様式 (4.2.1.1-5~4.2.1.1-7)

可溶化 Caco-2 細胞の DPP-4 を用いて、本薬の DPP-4 阻害作用及び阻害様式が検討された。その結果、本薬は Caco-2 細胞の DPP-4 を濃度依存的に阻害し、 $IC_{50}$  値は  $3.5\pm 1.5$  nM、 $K_i$  値は  $5.1\pm 0.2$  nM、DPP-4 と本薬の複合体（酵素阻害剤複合体）の解離半減期は 129 分で



あった。また、ヒト組換え DPP-4 に対して、本薬の  $K_i$  値は  $19.0 \pm 0.7$  nM、DPP-4 と本薬の複合体の解離半減期は  $39.1 \pm 5.6$  分であった。

申請者は、本薬の阻害様式は単純な競合的阻害様式では説明できず、結合様式としてはゆっくりと強固に結合する機序が考えられる旨を説明した上で、質量分析法を用いた検討から、本薬は DPP-4 と高親和性複合体であるイミド酸中間体を一時的に形成する結合様式により阻害作用を発現すると推察され、その後本薬のニトリル基の C-N 結合が開裂して、不活性なカルボン酸体が生成するものと考えられると説明している。

## ② 特異性 (選択性)

### a) 各種プロテアーゼに対する阻害作用 (4.2.1.1-1、4.2.1.1-8~4.2.1.1-11)

ヒトアミノペプチダーゼ P、ヒト白血球エラスターゼ、ブタトリプシン、ウシ DPP-2、ウサギアンジオテンシン変換酵素、ラット中性エンドペプチダーゼ 24.11 及びヒト赤血球ポストプロリン切断酵素 (PPCE) に対する阻害作用が検討された。その結果、本薬の  $IC_{50}$  値は、いずれも  $>100$   $\mu$ M であった。

### b) 各種 DPP 及び FAP $\alpha$ に対する阻害作用 (4.2.1.1-12、4.2.1.1-13)

本薬のヒト組換え DPP-2、DPP-8、DPP-9 及び線維芽細胞活性化タンパク  $\alpha$  (fibroblast activation protein  $\alpha$ , FAP $\alpha$ ) に対する阻害作用とヒト組換え DPP-4 に対する阻害作用が比較検討された。その結果、本薬の DPP-4 に対する  $K_i$  値は  $2.0 \sim 3.0$  nM であり、DPP-9 は  $65 \sim 95$  nM、DPP-8 は  $506 \sim 810$  nM、DPP-2 は  $>20000$  nM 以上、FAP $\alpha$  は  $9900$  nM であった。DPP-4 の  $K_i$  値と比較すると、DPP-2 では  $>10000$ 、DPP-8 では  $253 \sim 270$ 、DPP-9 では  $31.7 \sim 32.5$ 、FAP $\alpha$  では  $4950$  倍であった。また、本薬の DPP-4 からの解離半減期が約  $3300$  秒であるのに対し、DPP-8 及び DPP-9 ではいずれも  $10$  秒未満であり、DPP-4 からの解離は DPP-8、DPP-9 と比較して遅いことが示された。

## 2) *In vivo* 薬理試験

### ① 単回投与時の血漿 DPP-4 阻害作用

#### a) 正常ラット (4.2.1.1-14)

雄性ラット (各群 4 例) に、本薬 (0.030、0.091、0.303、0.910、3.034 又は 9.102 mg/kg) が単回経口投与された。その結果、0.091 mg/kg 以上の用量では、投与後 30 分以内に用量依存的な血漿 DPP-4 阻害作用が認められ、阻害作用は投与後 240 分まで持続していた ( $ED_{50}=0.303$  mg/kg)。9.102 mg/kg 群では、投与 18 時間後の時点でも、少なくとも 70 % 程度の DPP-4 阻害作用が認められており、投与 24 時間後においても 25 % 程度の阻害作用が認められた。

#### b) カニクイザル (4.2.1.1-15)

一夜絶食後の高脂肪食負荷雄性カニクイザル (各群 3 例) に、本薬が単回経口投与 (0.303

mg/kg)、あるいは単回静脈内投与 (0.121 mg/kg) された。その結果、経口投与した群では、投与 30 分後の血漿 DPP-4 を投与前値の  $41 \pm 19\%$  (平均値 $\pm$ 標準誤差) まで阻害し、投与 2~3 時間後には 88~96 %、投与 7 時間後には  $81 \pm 6\%$ 、投与 12 時間後には  $26 \pm 9\%$  の阻害作用を示した。一方、静脈内投与した群では、投与 2 分後に血漿 DPP-4 を  $92 \pm 3\%$  阻害し、60 %を上回る阻害作用が 3.5 時間にわたり持続したが、その作用は投与 12 時間以内に消失した。なお、用量換算後の AUC から算出した本薬の経口投与時のバイオアベイラビリティは 82 %であった。

## ② 反復投与時の血漿 DPP-4 阻害作用

### a) 正常ラット (4.2.1.1-16、4.2.1.1-17)

雄性ラット (6 例) に、本薬 3.034 mg/kg が 1 日 1 回 22 日間又は 6 週間反復経口投与された。

22 日間反復投与試験において、投与 1 日目、1 週後及び 2 週後では、本薬投与 30 分後の血漿 DPP-4 を 95 %阻害し、75 %以上の阻害作用が 240 分にわたり維持された。投与 240 分後における DPP-4 阻害作用に関して、本薬は投与開始 1 週後及び 2 週後の血漿 DPP-4 を投与 1 日目と同様に 80 %程度阻害したが、3 週間後では 60 %程度となり、阻害作用が低下した。

6 週間反復投与試験において、投与 1 日目、1 週目、2 週目、3 週目、4 週目、5 週目、6 週目とも、本薬投与 30 分後の血漿 DPP-4 を 80 %以上阻害した。投与 240 分後における DPP-4 阻害作用に関して、本薬は投与開始 1 日目には血漿 DPP-4 を 60 %阻害したが、投与開始 1 及び 2 週後ではそれぞれ 10 及び 30 %の阻害であり、阻害作用は投与 1 日目に比べて弱かったが、投与開始 4 週以降では血漿 DPP-4 を完全に阻害した。

### b) カニクイザル (4.2.1.1-18)

高脂肪食負荷雄性カニクイザル (6 例) に、本薬 0.303 mg/kg が 1 日 1 回 22 日間反復経口投与され、絶食下での血漿 DPP-4 阻害作用が検討された。その結果、投与 1 日目と 22 日目で同様の血漿 DPP-4 阻害作用を示したが、22 日目における本薬投与前の血漿 DPP-4 ( $9.1 \pm 2.4$  mU/mL (平均値 $\pm$ 標準誤差)) は 1 日目の値 ( $17.2 \pm 1.1$  mU/mL) と比べて低下していた。投与 1 日目における本薬の  $C_{max}$  は約 200 nM であり、5 時間以上にわたり約 50 nM 以上の血漿中薬物濃度が維持されたが、投与 1 日目に比べ投与 22 日目では  $C_{max}$  及び  $C_{max}$  以降の血漿中薬物濃度は低い傾向を示した。なお、投与期間を通して、白血球数、血小板数及び血液学的パラメータ (グルコース、乳酸、遊離脂肪酸、免疫反応性インスリン) に対する影響は認められなかった。

## ③ 血漿 DPP-4 及び血漿活性型 GLP-1 (7-36 アミド) 濃度に対する作用

### a) 単回経口投与

#### ア) 肥満 Zucker ラット (4.2.1.1-19)

絶食下の雄性肥満 Zucker (fa/fa) ラット (10 週齢、各群 9 例) に、本薬 3.034 mg/kg 又は対照として 0.2 % tween 80 含有 0.5 % carboxymethylcellulose (CMC) 溶液が単回経口投与され、その 15 分後に 10 %ブドウ糖液が 1 g/kg 経口投与された。その結果、本薬群は血漿 DPP-4 を 90 %以上阻害し、その阻害作用は糖負荷後 90 分まで持続した。また、血漿活性型 GLP-1 (7-36 アミド) 濃度は本薬投与 15 分後 (糖負荷直前) から対照群と比べて有意に上昇し、糖負荷 5 分後に 13.5±3.0 pmol/L (平均値±標準誤差) まで達したが、糖負荷 15 分後には投与前値にまで低下した。なお、対照群における糖負荷 5 分後の血漿活性型 GLP-1 濃度は 2.8±0.2 pmol/L であり、糖負荷前からほとんど変化していなかった。

#### イ) カニクイザル (4.2.1.1-20)

一夜絶食後の高脂肪食負荷雄性カニクイザル (各群 10 例) に、本薬 0.303 mg/kg 又は対照として 0.2 % tween 80 含有 0.5 % CMC 溶液が単回経口投与され、その 45 分後に 8.3 %ブドウ糖液が 0.5 g/kg 経口投与された。その結果、本薬群は糖負荷の時点で血漿 DPP-4 を 82 %阻害し、本薬投与後 60 分以内 (糖負荷後 15 分以内) に 90 %の阻害率に達し、阻害作用は糖負荷 120 分後まで維持された。ベースラインから最高値 (糖負荷 20 分後) までの血漿 GLP-1 濃度の変化量は、対照群では 4±3 pmol/L (平均値±標準誤差) であったのに対し、本薬群では 20±7 pmol/L であり、有意に高かった。また、GLP-1 の AUC<sub>0-30 min</sub> は、対照群では 1105±266 pmol/L/min であったのに対し、本薬群では 1593±384 pmol/L/min であり、有意に高かった。なお、血漿中本薬濃度は糖負荷前後で、67±32 から 78±12 nM の範囲であり、本薬投与後 75 分に C<sub>max</sub> (96±31 nM) に達した。

#### b) 反復経口投与

##### 肥満 Zucker ラット (4.2.1.1-21)

雄性肥満 Zucker ラット (約 3 ヶ月齢、各群 6~10 例) に本薬 (0.03、0.3、1、3 及び 10 mg/kg) 又は対照として 0.2 % tween 80 含有 0.5 % CMC 溶液が 1 日 1 回 20 日間反復経口投与された。投与 1 日目と 21 日目には、一夜絶食後に本薬が経口投与され、その 15 分後に 10 %ブドウ糖液が 1 g/kg 経口投与された。その結果、本薬は投与 21 日目においても 1 日目と同様に、糖負荷直前の血漿 DPP-4 を用量依存的に阻害した。一方、糖負荷 5 分後における血漿活性型 GLP-1 (7-36 アミド) 濃度は、対照群と比べて有意に高かったが、用量依存性は認められなかった。

#### ④ 血漿グルコース濃度及び血漿インスリン濃度に対する作用

##### a) 単回経口投与

##### ア) ラット (4.2.1.1-22)

高脂肪食負荷雄性ラット (各群 6~8 例) に本薬 3.034 mg/kg 又は対照として 0.2 % tween 80 含有 0.5 % CMC 溶液が単回経口投与され、その 30 分後に 10 %ブドウ糖液が 1 g/kg 経口投与された。その結果、本薬群では対照群と比べてグルコースの AUC<sub>0-45 min</sub> が有意に

低下し、インスリンの  $AUC_{0-15 \text{ min}}$  が有意に上昇した。また、インスリン分泌（糖負荷 15 分後のインスリン AUC とグルコース AUC との比率）も有意な上昇が認められた。

#### イ) 肥満 Zucker ラット (4.2.1.1-19)

「③血漿 DPP-4 及び血漿活性型 GLP-1 (7-36 アミド) 濃度に対する作用 a) 単回経口投与ア) 肥満 Zucker ラット」と同じ試験内で検討された。その結果、本薬 (3.034 mg/kg) 群では糖負荷後の血漿グルコース濃度が抑制され、血漿インスリン分泌が亢進した。対照群と比べグルコースの  $AUC_{0-45 \text{ min}}$  は 35 %の有意な低下が認められ、インスリンの  $AUC_{0-45 \text{ min}}$  は 275 %の有意な上昇が認められた。

#### ウ) カニクイザル (4.2.1.1-20)

「③血漿 DPP-4 及び血漿活性型 GLP-1 (7-36 アミド) 濃度に対する作用 a) 単回経口投与イ) カニクイザル」と同じ試験内で検討された。その結果、本薬 (0.303 mg/kg) 群では、糖負荷後の血漿グルコース濃度の上昇が投与 45~90 分後において対照群と比べて有意に抑制されたが、糖負荷後の血漿インスリン濃度について有意な変化は認められなかった。

### b) 反復経口投与

#### ア) ラット (4.2.1.1-23)

高脂肪食負荷雄性ラット（各群 7~9 例）に本薬 (10.4~33.4 mg/kg/日 (平均摂水量からの換算値)) 又は飲用水が 8 週間投与された。本薬の投与を飲用水に切り替え一夜絶食後、本薬 3.034 mg/kg 又は対照として 0.2 % tween 80 含有 0.5 % CMC 溶液がさらに単回経口投与され、その 30 分後にブドウ糖液が 1 g/kg 経口投与された。その結果、高脂肪食負荷した本薬の反復飲水投与+糖負荷前単回投与群のグルコースの  $AUC_{0-45 \text{ min}}$  は、高脂肪食負荷対照群と比べて 28 %の有意な低下が認められたが、インスリンの  $AUC_{0-30 \text{ min}}$  に対し影響は認められなかった。

#### イ) 肥満 Zucker ラット (4.2.1.1-21)

「③血漿 DPP-4 及び血漿活性型 GLP-1 (7-36 アミド) 濃度に対する作用 b) 反復経口投与 肥満 Zucker ラット」と同じ試験内で検討された。その結果、0.3~3 mg/kg の用量で、投与 21 日目においても 1 日目と同様に、糖負荷後のグルコースの  $AUC_{0-90 \text{ min}}$  の低下、糖負荷後の血漿インスリンの  $AUC_{0-45 \text{ min}}$  及びインスリン分泌指数（糖負荷 10 分後の血漿インスリン濃度と血漿グルコース濃度の比）の上昇が認められた。10 mg/kg 投与群では、投与 1 日目のグルコースの  $AUC_{0-90 \text{ min}}$  に対し有意な低下が認められたが、21 日目では有意差は認められなかった。また、血漿インスリンの  $AUC_{0-45 \text{ min}}$  及びインスリン分泌指数について、有意な変化は認められなかった。このことから最小有効用量は 0.3 mg/kg、最大有効用量は 3 mg/kg であると推定された。

#### ウ) *ob/ob* マウス (4.2.1.1-24)

雄性 *ob/ob* マウス (11~13 週齢、各群 8~25 例) に本薬 30 mg/kg 又は対照として 0.5 % CMC 溶液が 1 日 1 回 28 日間反復経口投与され、28 日目に 18 時間絶食後にブドウ糖液が 1 g/kg 経口投与された。糖負荷後のグルコースの  $AUC_{0-120 \text{ min}}$  は対照群と比べて 57 % の有意な低下が認められた。また、グルカゴンの  $AUC_{0-120 \text{ min}}$  は対照群と比べ本薬群で 538 % の有意な低下が認められた。さらに、インスリン  $AUC_{0-120 \text{ min}}$  は対照群と比べて低下したものの、有意な変化ではなかった。

#### エ) 前糖尿病期及び 2 型糖尿病カニクイザルの $HbA_{1c}$ に対する作用 (4.2.1.1-25)

インスリン抵抗性を示す前糖尿病期 (空腹時血糖 110 mg/dL 未満: 正常血糖) 及び 2 型糖尿病様 (空腹時血糖 140 mg/dL よりも高値: 高血糖) の雄性カニクイザル (いずれも自然発症モデル、10~20 kg、各群 5 例) に、本薬 0.303 mg/kg が 1 日 1 回 10 週間反復経口投与された。なお、2 型糖尿病様の高血糖群では試験期間中インスリン投与により血糖管理された。その結果、 $HbA_{1c}$  は投与前値と比べて正常血糖群で 0.6 %、高血糖群で 1.2 % 低下し、有意な変化が認められた。群間で血漿インスリン濃度に有意な差は認められなかったが、投与前値からの変化は高血糖群が 26 % の低下を示したのに対し、正常血糖群では 61 % と有意な低下が認められた。また、本薬投与 10 週後から 14 週まで本薬 3.03 mg/kg が投与されたが、 $HbA_{1c}$  のさらなる改善は認められなかった。本薬 0.303 mg/kg 投与後 1 時間における本薬の血漿中薬物濃度は、 $139 \pm 20 \text{ nM}$  (平均値  $\pm$  標準誤差) であり、3.03 mg/kg 投与では  $1173 \pm 160 \text{ nM}$  であったが、投与 24 時間後は検出限界以下であった。

### 3) その他の薬理試験

#### 膵 $\beta$ 細胞に対する作用 (4.2.1.1-26、4.2.1.1-27)

$\beta$  細胞リモデリングが亢進している新生ラット (2~20 日齢、各群 15~18 例) に、本薬 60 mg/kg 又は対照として蒸留水が 1 日 1 回生後 2 日目から 19 日間反復経口投与された。その結果、生後 7 日目において、本薬群は膵  $\beta$  細胞の複製を対照群と比べて約 8 倍に増大させ、アポトーシスを対照群と比べて約 70 % 抑制させたが、生後 21、33 日目では対照群と変わらなかった。生後 21 日目において、膵臓全体のインスリン陽性の膵島細胞面積比から重量換算された膵  $\beta$  細胞量は、対照群に比べ約 2 倍に増大し、この作用は生後 33 日目の時点でも維持されていた。しかし、導管近傍の膵島様インスリン陽性細胞や膵島のグルカゴン陽性細胞に対して有意な作用は認められなかった。

ストレプトゾトシン (以下、「STZ」: 60 mg/kg/日の 1 日 1 回 5 日間反復腹腔内投与) 誘発糖尿病マウス (雄性、各群 22 例) に、本薬 30 mg/kg 又は対照 (蒸留水) が STZ 投与開始 4 日前から 1 日 1 回 20 日間反復経口投与された。その結果、本薬群では STZ で障害された膵  $\beta$  細胞の複製が有意に抑制された。また、本薬群では膵  $\beta$  細胞量の減少が抑制され、対照群と異なり有意な変化はみられなかった。また、本薬群では 6 日目に  $\beta$  細胞の分化マ

ーカーである PDX-1 mRNA の発現が誘導され、16 日目において、導管近傍の膵島様インスリン陽性細胞が増大した。16 日目における本薬群の糖負荷後のグルコースの AUC は、対照群と比べて有意に低下しており、その作用は 26 日目においても認められた。

## (2) 副次的薬理試験

### 1) *In vitro* 薬理試験

#### ① 各種イオンチャネル及び受容体に対する作用 (4.2.1.2-1)

本薬 (10  $\mu$ M) は、ATP-感受性 K<sup>+</sup>チャネル (スルホニルウレア受容体) を含む 84 種類のイオンチャネル及び受容体に対して明らかな親和性を示さなかった (阻害率: -19~32%)。

#### ② ヒトでの主要代謝物の *in vitro* における活性 (4.2.1.2-2~4.2.1.2-4)

本薬のヒトでの主要代謝物である M20.7 及び LBQ770 は、Caco-2 細胞由来 DPP-4、ウシ DPP-2、ヒト組換え DPP-8 及びヒト赤血球 PPCE に対して、ほとんど阻害作用を示さなかった (IC<sub>50</sub> 値: >300  $\mu$ M)。

#### ③ 骨髄細胞増殖に対する作用 (4.2.1.2-5)

本薬 (50  $\mu$ M) は、骨髄細胞増殖 (マウスから採取した骨髄細胞への <sup>3</sup>H-チミジン取り込み量を指標) に対して影響を及ぼさなかった。

#### ④ T 細胞活性化に対する作用 (4.2.1.2-6、4.2.1.2-7)

DPP-4 はリンパ球表面に CD26 として存在し、T 細胞の活性化に関与するなど免疫系に果たす役割が示唆されている (Gorrell MD *et al.*, *Scand J Immunol*, 2001; 54: 249-264)。そのため、マウス及びヒトにおける混合リンパ球反応 (以下、「MLR」) すなわち、同種異系 T 細胞活性化に対する本薬の作用が、細胞への <sup>3</sup>H-チミジン取り込み量を指標として検討された。その結果、本薬 50  $\mu$ M はマウス MLR を 2~13%抑制した。また、本薬のヒト MLR に対する IC<sub>50</sub> 値は 5.3±0.68  $\mu$ M であった。

## (3) 安全性薬理試験

### 1) マウス中枢神経系に及ぼす作用 (4.2.1.3-13)

雄性マウス (10 例) に本薬 2000 mg/kg が単回経口投与された。その結果、中枢神経系への影響を示唆する一般状態の変化は認められず、体温及び剖検所見にも異常は認められなかった。

### 2) イヌ呼吸器系及び心血管系に及ぼす作用 (4.2.1.3-14)

雌雄イヌ (各 3 例) に、本薬 5、15 及び 45 mg/kg がそれぞれ 1、3 及び 5 日目に漸増単回経口投与された。その結果、血圧、心拍数、心電図、呼吸数及び体温に対する影響は認められなかった。試験期間中に糞便異常 (軟便、糞便量減少、粘液便、血便、下痢) が全例に認

められた。また、嘔吐が 15 mg/kg 投与では雄 1 例、45 mg/kg 投与では雄 2 例、雌 3 例に観察された。摂餌量の軽度の減少も観察された。本薬の血漿中濃度に性差はなく、 $T_{max}$  は 1 時間であった。

### 3) イヌ中枢神経系及び心血管系に及ぼす作用 (4.2.1.3-15)

雌性イヌ (10 例) に、本薬 5、15 及び 35 mg/kg がそれぞれ 1、3 及び 5 日目に漸増単回経口投与された。その結果、15 mg/kg の投与で糞便異常、35 mg/kg の投与で糞便異常及び嘔吐、並びに 1 例に軽微な自発運動の減少及び歩行失調が認められ、無作用量は 5 mg/kg と推定された。75 mg/kg を投与したところ、投与初日の投与約 1.5 時間後に 10 例中 1 例が死亡し心室細動によるものと推測された。さらに 3 例では 75 mg/kg の投与初日から、流涎、嘔吐、便変化、皮膚発赤及び自発運動の減少など、一般状態の変化が認められ、投与 4~5 日後には瀕死のため切迫殺された。3 日間休薬した結果、一般状態の変化はほとんど消失したが、糞便異常は持続した。40 mg/kg に減量して投与したところ、一般状態の変化は皮膚発赤、糞便異常及び嘔吐のみであった。再び 75 mg/kg に増量したところ、多くの動物で軽度運動失調、皮膚発赤、糞便異常、流涎又は嘔吐が認められた。本薬投与に起因した心電図パラメータの変化として、35 mg/kg 以上の用量で洞性頻脈が投与約 1~2 時間後に認められ、75→40→75 mg/kg の用量で S 波増幅、ST 上昇、T 波増高、心室性期外収縮及び QRS 波増幅が認められた。切迫殺に至った動物の心電図所見は洞性頻脈及び T 波増高のみであった。75 mg/kg までの用量では、血圧及び体温に影響は認められなかった。トキシコキネティクス試験の結果、11 日目 (75 mg/kg/日を 4 日間投与) における  $T_{max}$  は 1~2 時間、投与後 24 時間までの  $AUC_{0-24\text{ hr}}$  は 74900 ng·h/mL であった。なお、洞性頻脈が認められた 35 mg/kg、心電図異常が認められた 75 mg/kg 投与時の  $C_{max}$  はそれぞれ 40  $\mu\text{M}$ 、84.7  $\mu\text{M}$  であり、これらの値はヒトに 50 mg を投与したときのそれぞれ 52 倍、110 倍に相当すると申請者は説明している。

### 4) イヌ心血管系に及ぼす作用 (4.2.1.3-16、non-GLP)

雌性イヌ (6 例) に、本薬 15 及び 35 mg/kg がそれぞれ 1~5 日目及び 8~12 日目に漸増反復経口投与された。また、別の 6 例には徐放性製剤 (35 mg/kg) が 22~26 日目に 1 日 2 回、速放性製剤 (35 mg/kg) が 36~40 日目に 1 日 1 回反復経口投与された。その結果、血圧、心拍数、心電図、体温、体重、摂餌量及び心臓マーカーであるトロポニン濃度に対する影響は認められなかった。トキシコキネティクス試験の結果、曝露量は 15~35 mg/kg/日の範囲においてほぼ用量依存的に増加した。

### 5) サル心血管系に及ぼす作用 (4.2.1.3-17、non-GLP)

雄性カニクイザル (4 例) に、本薬 40、80、160 及び 240 mg/kg がそれぞれ 1~5 日目、8~12 日目、15~38 日目及び 39~47 日目に漸増反復経口投与された。その結果、すべての用量で投与約 30 分~1 時間後に一過性の血圧上昇 (約 15~40 mmHg) 及び心拍数の増加が認められ、4 例中 1 例には単発の心室性期外収縮が認められた。また、160 mg/kg 投与により 2

例に皮膚落屑が認められたため、当該2例では以降の投与が中止された。体重、摂餌量及び体温に対する影響は認められなかった。トキシコキネティクス試験の結果、すべての動物で本薬の曝露が確認され、 $T_{max}$ は30分～1時間であった。なお、血圧上昇、心拍数の増加及び単発の心室性期外収縮が認められた40 mg/kg投与時の $C_{max}$ は12  $\mu$ Mであり、この値はヒトに50 mgを投与したときの16倍に相当すると申請者は説明している。

#### 6) hERG チャンネルに対する作用 (4.2.1.3-1～4.2.1.3-3, non-GLP)

hERG を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬、ヒト主要代謝物である M20.7 及び LBQ770 の hERG 電流に及ぼす影響がホールセルパッチクランプ法により検討された。その結果、本薬の無作用量は1 mMと推定された(20 mM:室温で31%、35°Cで59%の抑制)。また、M20.7の無作用量は100  $\mu$ M(500  $\mu$ M:室温で13.2%、35°Cで14.2%の抑制)と推定された。LBQ770については、1 mM以上の濃度で高い抑制率(55～95%)を示したのは5例中1例であり、無作用量は3 mMと推定された。

#### 7) SCN5A チャンネル (電位依存性ナトリウムチャンネル) に対する作用 (4.2.1.3-4～4.2.1.3-6, non-GLP)

SCN5A を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬、M20.7 及び LBQ770 の SCN5A 内向き電流に及ぼす影響がホールセルパッチクランプ法により検討された。本薬は30  $\mu$ M以上で SCN5A 内向き電流を抑制したが、対照(0.1% DMSO)値で補正後の $IC_{50}$ 値は365.8  $\mu$ Mであった。無作用量は3  $\mu$ Mと推定された。本薬の SCN5A 内向き電流抑制作用には、頻度依存性は認められなかった。また、M20.7 及び LBQ770 は、いずれも3 mMの濃度まで SCN5A 内向き電流に影響を及ぼさなかった。

#### 8) ウサギプルキンエ線維における電気生理学的作用 (4.2.1.3-7～4.2.1.3-10, non-GLP)

ウサギのプルキンエ線維を用いて、本薬、M20.7 及び LBQ770 の活動電位に対する作用が電気生理学的に検討された。本薬0.3  $\mu$ M～10 mMをプルキンエ線維に適用したところ、100  $\mu$ Mまでは活動電位パラメータに影響を及ぼさなかったが、50%再分極時活動電位持続時間( $APD_{50}$ )は1及び3 mM、90%再分極時活動電位持続時間( $APD_{90}$ )は0.3及び1 mMで、濃度依存的に対照(Tyrode 溶液)と比較して有意に短縮した。10 mMにおいて、 $APD_{50}$ は87.4%、 $APD_{90}$ は59.2%延長し、活動電位波形は著しく変化した。最大脱分極速度( $V_{max}$ )及び静止膜電位(RMP)は1及び3 mMで、活動電位振幅(APA)は1 mM以上で対照群と比べて有意に低下した。以上の結果から、無作用量は0.1 mMと推定された。申請者は、 $V_{max}$ 低下について、詳細な機序を特定することはできなかったが、 $V_{max}$ の低下に続いてAPAが低下したことから、本薬による急速内向きナトリウムチャンネルの抑制の可能性が示唆されること、3及び10 mMでRMPを低下させたことも一因である可能性があると考えしている。

M20.7について、0.1～10 mMをプルキンエ線維に適用したところ、1 mMの濃度まで活動電位パラメータに影響を及ぼさなかったが、対照と比べて、3 mM以上ではAPAを3.4～4.8%



低下、10 mM では  $V_{max}$  を 23.1 % 低下させ、無作用量は 1 mM と推定された。申請者は、3 mM 以上で認められた変化は高濃度の適応による非特異的な毒性作用によるものであると考察している。

LBQ770 について、0.1~30 mM をプルキンエ線維に適用したところ、刺激頻度 1 Hz では 1 mM の濃度まで活動電位パラメータに影響を及ぼさず、無作用量は 1 mM と推定された。しかし、10 mM で  $APD_{50}$  を 11 %、3 mM 以上で  $APD_{90}$  を 4.7~6.9 % 延長させ、10 mM で  $V_{max}$  を 9.5 % 低下させた。30 mM では、灌流開始約 23 分後にプルキンエ線維からの応答が消失した。また、刺激頻度 0.2 Hz ではいずれのパラメータに対する作用も認められなかった。

#### 9) ウサギ摘出灌流心臓における電気生理学的作用 (4.2.1.3-11、non-GLP)

ウサギの摘出灌流心臓を用いて、本薬 (30、90、300、900 及び 3000  $\mu\text{M}$ ) の電気生理学的作用が検討された。本薬による APD 短縮の頻度は、90  $\mu\text{M}$  で 3 回中 1 回 (溶媒対照と比べて 15.5 % 低下)、900  $\mu\text{M}$  で 3 回中 2 回 (溶媒対照と比べて約 26 % 低下) であった。心室内伝導遅延の頻度は、900  $\mu\text{M}$  で 3 回中 1 回、3000  $\mu\text{M}$  で 3 回中 3 回であった。無作用量は 30  $\mu\text{M}$  と推定された。

#### 10) イヌプルキンエ線維、心外膜及び心内膜における電気生理学的作用 (4.2.1.3-12、non-GLP)

雄性及び雌性イヌに本薬 (40 mg/kg) 又はゼラチンカプセルを 1 日 1 回 29 日間反復経口投与したところ、これらのイヌから摘出されたプルキンエ線維、心外膜及び心内膜の活動電位パラメータに対する本薬の影響は認められなかった。

ゼラチンカプセル群から摘出したプルキンエ線維、心外膜及び心内膜に本薬 30、100、300  $\mu\text{M}$  が適用された。その結果、300  $\mu\text{M}$  を適用した組織において、 $APD_{50}$  及び  $APD_{90}$  の短縮が認められ、その程度は心外膜及び心内膜でより著しかった。また、刺激頻度を変えて APD を測定した結果、本薬 300  $\mu\text{M}$  は低頻度刺激でいずれの組織においても  $APD_{50}$  及び  $APD_{90}$  を短縮させたが、心内膜においては有意ではなかった。

### (4) 薬力学的薬物相互作用試験

#### 1) ナテグリニドとの併用 (4.2.1.4-1)

一晩絶食した雄性肥満 Zucker ラット (10 週齢、各群 5~9 例) に本薬 3 mg/kg 又は対照として 0.2 % tween 80 含有 0.5 % CMC 溶液が経口投与され、その 10 分後にナテグリニド 60 mg/kg が経口投与された。また、その 5 分後に 10 % ブドウ糖液が 1 g/kg 経口投与され、ナテグリニドと本薬の併用効果が検討された。その結果、併用群では総グルコース  $AUC_{0-90 \text{ min}}$  が単独群と比べて有意に低下したが、低血糖は認められなかった。また、ナテグリニドは血漿 DPP-4 及び血漿活性型 GLP-1 濃度に対して影響を及ぼさなかった。

#### 2) ピオグリタゾンとの併用 (4.2.1.4-2、4.2.1.4-3)

雄性肥満 Zucker ラット (11~12 週齢、各群 6~8 例) に対照 (0.2 % tween 80 含有 0.5 % CMC 溶液) 又はピオグリタゾン (20 mg/kg) と本薬 (3 mg/kg) が 1 日 1 回 10 日間単独又は併用投与された。投与 10 日目に一晚絶食後に薬剤がさらに経口投与され、その 15 分後に 10 % ブドウ糖液が 1 g/kg 経口投与された。その結果、併用群においては、糖負荷後のグルコース AUC<sub>0-60 min</sub> を各単独群に比べ有意に低下させたが、低血糖は認められなかった。また、糖負荷後のインスリン AUC<sub>-15-45 min</sub> に対する影響は認められなかった。

また、雄性肥満 Zucker (*fa/fa*) ラット (12 週齢、各群 4~12 例) にピオグリタゾン (1、3、10、30 mg/kg)、本薬 (0.03、0.3、1、3、10 mg/kg)、対照として 0.2 % tween 80 含有 0.5 % CMC 溶液、又は本薬 3 mg/kg とピオグリタゾン (1、3、10 mg/kg) が 1 日 1 回 21 日間経口投与された。投与 21 日目には一晚絶食後にそれぞれ単独又は併用投与され、その 15 分後に 10 % ブドウ糖液が 1 g/kg 経口投与された。その結果、本薬 3 mg/kg とピオグリタゾン 10 mg/kg の併用投与において、血漿活性型 GLP-1 濃度の上昇が認められたが、インスリン AUC<sub>0-45 min</sub> に関して併用効果は認められなかった。また、ピオグリタゾン 3 mg/kg 以上で認められた体重増加が、本薬 3 mg/kg との併用により抑制された。

#### <審査の概略>

機構は、以下のように考える。提出された資料から、本薬の DPP-4 阻害作用及び血糖降下作用については示されていると考える。しかしながら、本薬の膵臓 β 細胞に対する作用については、2 型糖尿病患者への臨床使用においても認められるか否か不明であり、推測の域を出ないものとする。

安全性薬理試験について、イヌを用いたテレメトリー試験において、本薬 35 mg/kg 以上の用量で洞性頻脈、75 mg/kg で心電図異常及び致死性の症状 (10 例中 4 例において死亡又は切迫殺に至る) が認められていること、サルにおいても 40 mg/kg で一過性の血圧上昇及び心拍数の増加が認められていることから、ヒトにおける心血管系への影響が懸念される。さらにサルでは、本薬 160 mg/kg の投与により 4 例中 2 例で皮膚落屑が認められており、皮膚への影響も懸念される。

以上のことをふまえて機構は、安全性と DPP-4 選択性が関連する可能性を考慮し、海外で既承認の DPP-4 阻害薬の各種 DPP に対する IC<sub>50</sub> 値と比較した上で、本薬と当該既承認薬の DPP-4 選択性に違いがないか説明を求めた。

申請者は、社内資料を提示した上で以下のように回答した。DPP-4 に対する本薬の IC<sub>50</sub> 値は 4.5 nM であり、シタグリプチンリン酸塩水和物 (以下、「シタグリプチン」) の IC<sub>50</sub> 値 (4 nM) と同程度であった。DPP-8 に対する本薬及びシタグリプチンの IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 1325 nM 及び 24600 nM であり、本薬及びシタグリプチンの DPP-4 選択性はそれぞれ 294 倍及び 6150 倍であった。一方、DPP-9 に対するシタグリプチンの IC<sub>50</sub> 値は 30000 nM を超え、DPP-4 選択性は 7500 倍を超えたが、本薬の IC<sub>50</sub> 値は 93 nM であり、DPP-4 選択性は 21 倍であった。以上のことから、本薬は他の酵素に比べて、DPP-9 に対する DPP-4 選択性は低いものの、21 倍の開きがあった。

機構は、本薬の DPP-4 選択性について、類似した基質特異性を持つプロテアーゼ (DPP-2、DPP-8、DPP-9、FAP $\alpha$ ) のうち、DPP-8 及び DPP-9 については、DPP-4 に対する本薬の Ki 値のそれぞれ 250 倍、31 倍程度の違いであったこと、また IC<sub>50</sub> 値についてもシタグリプチンと比べて選択性が低かったことから、本薬が DPP-4 に対して高い選択性を示しているとまでは言えないと考える。なお、この選択性の違いが本薬の安全性に及ぼす影響、DPP-8、9 の生体内における役割については、現時点で明確にされていないことに留意する必要があると考える (皮膚及び心血管系への影響については、「3.非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要< 審査の概略> (1) 皮膚毒性について」及び「(3) 心血管系に対する作用について」の項を参照)。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

本薬の <sup>14</sup>C 標識体をマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル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、マウス、ラット及びイヌ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、ラットを用いた胎盤移行及び乳汁移行の検討も行われた。本薬の試料中濃度は高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法で測定され、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル血漿における定量下限は、それぞれ 3.83 ng/mL、5 ng/mL、1 ng/mL、5.15 ng/mL 及び 5 ng/mL (キャリブレーション 2 日目は 10 ng/mL) であった。臓器及び組織中の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター (LSC) 又は定量的全身オートラジオグラフィー (QWBA)、代謝物の同定及び構造解析には LC-MS/MS 法及び HPLC-放射能検出法が用いられた。

### (1) 吸収 (4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.2-4~6、4.2.3.2-1、4.2.3.2-4、4.2.3.2-6、4.2.3.2-10、4.2.3.2-12)

雄性マウス、雄性ラット、雌性ウサギ、雄性イヌ及び雄性サルに本薬の <sup>14</sup>C 標識体を単回静脈内投与又は単回経口投与したときの本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 1 のとおりであった。検討したすべての動物種において本薬は速やかに吸収され ( $t_{max}$ :0.5~1.6 時間)、吸収率は高く (69~100%)、バイオアベイラビリティは良好 (45~100%) であった。定常状態における分布容積はラットで 8.6 L/kg、その他の動物種では 1.6~2.6 L/kg であった。

表 1 単回投与時の本薬未変化体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 <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	F (%)	吸収率 <sup>a)</sup> (%)	CL (L/h/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)	t <sub>1/2</sub> (h)
マウス	i.v.	125	♂	4			35900			3.5	2.3	0.26 (84 % <sup>b)</sup> 1.5 (16 % <sup>b)</sup>
	p.o.	250	♂	4	0.5	29400	67600	94	100			—
ラット	i.v.	100	♂	3			34100			2.9	8.6	0.57 (82 % <sup>b)</sup> 8.8 (18 % <sup>b)</sup>
	p.o.	100	♂	3	0.5	3680	15200	45	69			5.5
ウサギ	i.v.	15	♀	2			9590			1.6	2	0.71 (94 % <sup>b)</sup> 6.8 (6 % <sup>b)</sup>
	p.o.	30	♀	3	0.9	6910	12900	67	85			7.0
イヌ	i.v.	3	♂	2			2410			1.3	1.6	0.05 (13 % <sup>b)</sup> 0.9 (88 % <sup>b)</sup>
	p.o.	6	♂	3	1.5	1490	5210	100	96			0.97
サル	i.v.	20	♂	3			14300			1.4	2.6	0.84 (88 % <sup>b)</sup> 4.9 (12 % <sup>b)</sup>
	p.o.	40	♂	3	1.6	7380	26500	92	100			9.2

平均値 (マウス及びラットは各試料採取時点でプール)

t<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間、C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度、AUC: 血漿中濃度時間曲線下面積、F: バイオアベイラビリティ、CL: クリアランス、V<sub>ss</sub>: 定常状態における分布容積、t<sub>1/2</sub>: 消失半減期、—: 算出せず

a) 経口及び静脈内投与後の尿中放射能排泄率より推定

b) AUC 全体に占める割合

雌雄マウス、雌雄ラット及び雌雄イヌを用いた反復経口投与毒性試験において、検討した用量範囲 (マウス: 50~1500 mg/kg/日 (4 週間)、ラット: 50~900 mg/kg/日 (13 週間)、25~900 mg/kg/日 (26 週間)、イヌ: 5~75 mg/kg/日 (13 週間)、5~40 mg/kg/日 (52 週間)) における本薬未変化体の曝露量は概ね用量に比例して上昇し、蓄積又は性差はみられなかった。

## (2) 分布 (4.2.2.3-1~4, 4.2.2.3-6)

雄性有色ラットに本薬の<sup>14</sup>C 標識体を 100 mg/kg 単回静脈内又は単回経口投与したとき (静脈内投与 5 例、経口投与 8 例)、放射能濃度は静脈内投与 5 分後に腎臓で、経口投与 1~4 時間後に腎臓及び肝臓で最高値に達した (静脈内投与: 血中放射能濃度の 5.9~27 倍、経口投与: 血中放射能濃度の 10~30 倍)。静脈内投与 5 分後の脾臓、脾臓、肝臓、唾液腺、骨髄、肺、心臓、ハーダー腺、リンパ節及び胸腺、並びに経口投与 4 時間後の唾液腺、ブドウ膜、脾臓、骨髄、脾臓、皮膚、ハーダー腺、褐色脂肪、副腎髄質、肺、副腎皮質、心臓、筋肉及び精巣における放射能濃度は血中放射能濃度より高かった。大部分の組織において、放射能濃度は静脈内投与 1~4 時間後又は経口投与 8 時間後までに低下し、経口投与 48 時間後から 2 週間後までにおいては、いずれの組織及び体液中にも放射能は検出されなかった。皮膚については静脈内投与 96 時間後まで、ブドウ膜については静脈内投与 96 時間後及び経口投与 24 時間後まで放射能が測定可能であったこと、雄性有色ラット (5 例) に本薬の<sup>14</sup>C 標識体を 100 mg/kg 単回経口投与したときの皮膚における本薬未変化体の曝露量 (AUC<sub>0-168 h</sub>) が、白色皮膚及び有色皮膚でそれぞれ 9980 ng·h/g 及び 53000 ng·h/g であったことから、本薬未変化体及び本薬の代謝物はメラニンと親和性が高いことが示唆された。

妊娠ラット (妊娠 17 日目、4 例) に本薬の<sup>14</sup>C 標識体を 750 mg/kg 単回経口投与したとき、投与 6 時間後の胎児の肝臓、脳、心臓及び肺において高い放射能濃度が認められ (母体血中

放射能濃度の3～5倍)、投与24時間後においても胎児組織及び血中放射能濃度は母体血中放射能濃度の3～12倍を示した。

ラット及びイヌにおける本薬未変化体の血漿タンパク結合率(10～10000 ng/mL、限外濾過法)は平均8.1%及び3.2%と低く、本薬未変化体の血漿/血液濃度比は約1であり、血漿及び赤血球にほぼ等しく分布した(ヒトのデータについては、「4.臨床に関する資料(ii)臨床薬理試験成績の概要(1)ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験」の項を参照)。

### (3) 代謝 (4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.2-4～6、4.2.2.4-1)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおいて、本薬は主として代謝により消失し、代謝プロファイルは静脈内投与後と経口投与後で類似していた。本薬の代謝物として、シアノ基の加水分解によるカルボン酸体(M20.7、不活性代謝物)、グルクロン酸抱合体(M20.2、活性代謝物)、アミド結合の加水分解によるカルボン酸体(M15.3、不活性代謝物)、アダマンチル環の水酸化体(M14.9)及びグルコース抱合体(MG)が主に検出された。

本薬の<sup>14</sup>C標識体250 mg/kg単回経口投与後のマウスの血漿中及び排泄物中には主に未変化体、M20.7、M14.9及びMGが認められた。同様に、100 mg/kg単回経口投与後のラットについては、M20.7、未変化体及びM20.2、30 mg/kg単回経口投与後のウサギについては、M15.3、未変化体、M14.9及びM20.7、6 mg/kg単回経口投与後のイヌについては、M20.7、M15.3及び未変化体、40 mg/kg単回経口投与後のサルについては、M20.2、未変化体及びM20.7がそれぞれの血漿中及び排泄物中に主に認められた。ヒトで認められた代謝物は、すべて動物において確認された代謝物であった。

ラット、イヌ及びサルの肝スライスを用いて本薬(20 µM)の代謝を検討した結果、ラット及びサルの肝スライスではM20.2、イヌの肝スライスではM15.3、M20.7及び酸化的代謝物(M16.7及びM20.9)が生成した。

### (4) 排泄 (4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.2-4～6、4.2.2.5-1)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおいて、本薬未変化体及び本薬の代謝物は主として尿中に排泄され、排泄プロファイルはラットを除き、静脈内投与後と経口投与後で類似していた。

本薬の<sup>14</sup>C標識体を250 mg/kg単回経口投与したマウスにおいて、投与後168時間までに投与放射能の77.5%が尿中、30.7%が糞中に回収され、投与後48時間までの尿及び糞中回収率(投与放射能に対する割合、以下同様)は未変化体について34.4%及び17.3%、M20.7について9.33%及び2.88%であった。同様に、30 mg/kg単回経口投与したウサギにおいて、投与後168時間までに投与放射能の68.7%が尿中、11.9%が糞中に回収され、投与後48時間までの尿中回収率は未変化体について17.7%、M20.7について12.8%であった。6 mg/kg単回経口投与したイヌにおいて、投与後168時間までに投与放射能の69.0%が尿中、11.3%が糞中に回収され、投与後48時間までの尿及び糞中回収率は未変化体について13.6%及び0.31%、M20.7について23.7%及び2.25%であった。40 mg/kg単回経口投与したサルにおいて、投与

後 168 時間までに投与放射能の 60.4 %が尿中（ケージ洗液中の放射能も含む）、19.8 %が糞中に回収され、投与後 72 時間までの尿（ケージ洗液中の放射能も含む）及び糞中回収率は未変化体について 16.5 %及び 8.33 %、M20.7 について 8.58 %及び 2.64 %であった。100 mg/kg 単回静脈内又は単回経口投与したラットにおいて、投与後 96 時間までに投与放射能のそれぞれ 47.6 %及び 40.7 %が尿中、32.2 %及び 57.3 %が糞中に回収され、投与後 48 時間までの尿中回収率は未変化体についてそれぞれ 21.3 %及び 15.5 %、M20.7 について 19.3 %及び 19.1 %、糞中回収率は未変化体についてそれぞれ 19.7 %及び 40.5 %、M20.7 について 4.1 %及び 6.4 %であった。

授乳中のラット（分娩 8～10 日後、13 例）に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体を 150 mg/kg 単回経口投与したとき、乳汁/血漿の総放射能  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  の比は約 4 であり、本薬未変化体及び本薬の代謝物の乳汁移行が認められた。血漿同様、乳汁中の主代謝物は M20.7 であった。

## (5) 薬物動態学的薬物相互作用

### 1) プロベネシドとの併用 (4.2.2.6-21)

雄性ラット（各群 3 例）に本薬又は M20.7 の  $^{14}\text{C}$  標識体及びプロベネシドを単独又は併用静脈内投与（用法・用量はいずれも 15 mg/kg をボーラス投与後、5 mg/kg/h で持続投与）した。本薬単独投与時又はプロベネシドと併用投与時の本薬未変化体の定常状態における血漿中濃度 ( $C_{ss}$ ) はそれぞれ 1490（平均値、以下同様）及び 1340 ng/mL、腎クリアランス ( $\text{CL}_R$ ) はそれぞれ 259 及び 241 mL/h であった。一方、M20.7 単独投与時又はプロベネシドと併用投与時の M20.7 の  $C_{ss}$  はそれぞれ 6210 及び 7200 ng/mL、 $\text{CL}_R$  はそれぞれ 178 及び 160 mL/h であった。

### 2) シメチジンとの併用 (4.2.2.6-22)

雄性ラット（各群 3 例）に本薬又は M20.7 の  $^{14}\text{C}$  標識体及びシメチジンを併用投与（本薬又は M20.7 を 15 mg/kg 及びシメチジンを 30 mg/kg ボーラス投与後、本薬又は M20.7 を 5 mg/kg/h 及びシメチジン 24 mg/kg/h 併用持続投与（低用量併用群）又はシメチジンを 100 mg/kg 腹腔内投与 10 分後に 30 分かけて 100 mg/kg 静脈内投与及び本薬又は M20.7 を 15 mg/kg ボーラス投与後、本薬又は M20.7 を 5 mg/kg/h 及びシメチジン 111 mg/kg/h 併用持続投与（高用量併用群））した。本薬を低用量及び高用量のシメチジンと併用したとき、本薬未変化体の  $\text{AUC}_{0-5.5\text{h}}$  はそれぞれ 4950（平均値、以下同様）及び 7560 ng·h/mL、 $\text{CL}_R/\text{GFR}$  はそれぞれ 2.86 及び 1.92 であった。M20.7 を低用量及び高用量のシメチジンと併用したとき、M20.7 の  $\text{AUC}_{0-5.5\text{h}}$  はそれぞれ 21200 及び 31200 ng·h/mL、 $\text{CL}_R/\text{GFR}$  はそれぞれ 1.48 及び 1.29 であった。

## < 審査の概略 >

機構は、本薬はメラニン親和性を有することから、日本人における皮膚及び眼に対する安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。有色ラットに本薬の<sup>14</sup>C標識体を100 mg/kg単回経口投与したとき、皮膚、ブドウ膜などのメラニン含有組織に高濃度の放射能が認められたが、投与48時間後には放射能が検出限界未満となったことから、本薬とメラニンとの結合は可逆的であることが示唆された。

1202試験、1301試験、1303試験、1303E1試験、1304試験（以下、「国内臨床試験（単独療法）」）における皮膚及び皮下組織に関連する有害事象の発現割合（発現例数/解析対象例数）は、12週では本剤50 mg 1日1回投与（qd）で6.9%（4/58例）、本剤50 mg 1日2回投与（bid）で5.6%（24/430例）、本剤100 mg qdで8.9%（5/56例）、プラセボで5.3%（7/131例）であり、52週では本剤50 mg bidで21.4%（22/103例）、本剤100 mg qdで18.7%（34/182例）であった。皮膚及び皮下組織に関連する副作用の発現割合は、12週では本剤50 mg qdで3.4%（2/58例）、本剤50 mg bidで1.6%（7/430例）、本剤100 mg qdで7.1%（4/56例）、プラセボで1.5%（2/131例）であり、52週では本剤50 mg bidで3.9%（4/103例）、本剤100 mg qdで7.1%（13/182例）であった。投与期間が長くなることに伴い特異的に発現する事象はなかった。1302試験、1304試験（以下、「国内臨床試験（グリメピリド併用療法）」）、2203試験、2203E1試験、2205試験、2205E1試験、2301試験、2301E1試験、2309試験、2323試験、2327試験、2327E1試験、2329試験、2355試験、2384試験（以下、「海外臨床試験（単独療法）」）、2305試験、2305E1試験（以下、「海外臨床試験（グリメピリド併用療法）」）においては、皮膚及び皮下組織に関連する副作用として多汗症、発疹、蕁麻疹などが認められたが、投与期間が長くなることに伴い特異的に発現する事象はなかった。

国内臨床試験（単独療法）における眼に関連する有害事象の発現割合は、12週では本剤50 mg qdで3.4%（2/58例）、本剤50 mg bidで2.6%（11/430例）、本剤100 mg qdで8.9%（5/56例）、プラセボで5.3%（7/131例）であり、52週では本剤50 mg bidで8.7%（9/103例）、本剤100 mg qdで16.5%（30/182例）であった。眼に関連する副作用の発現割合は、12週では本剤50 mg qdで1.7%（1/58例）、本剤50 mg bidで0.5%（2/430例）、本剤100 mg qdで1.8%（1/56例）、プラセボで0.8%（1/131例）であり、52週では本剤50 mg bidで1.0%（1/103例）、本剤100 mg qdで2.2%（4/182例）であった。投与期間が長くなることに伴い特異的に発現する事象はなかった。国内臨床試験（グリメピリド併用療法）、海外臨床試験（単独療法）、海外臨床試験（グリメピリド併用療法）においては、眼に関連する副作用として網膜症、霧視、眼痛などが認められたものの、これらの事象を発現した被験者はいずれも本剤を中止することなく投与が継続された。投与期間が長くなることに伴い特異的に発現する事象はなかった。

単独療法及びグリメピリド併用療法のデータを国内外で比較すると、皮膚及び皮下組織並びに眼に関連する全体の有害事象発現割合は国内臨床試験の方が高かったが、基本語（PT）別では国内外で認められた有害事象の内容に大きな違いはなかった。国内臨床試験（単独療法）においては、本剤50 mg bidに比べ本剤100 mg qdで皮膚及び皮下組織並びに眼に関連する有害事象の発現割合が高かったが、PT別では用法・用量によって事象の発現割合に大きな違いはなく、発現した事象も2型糖尿病患者でよくみられる事象であった。また、24週及び52週データで、皮膚及び皮下組織並びに眼に関連する有害事象の発現割合が海外臨床試験に比べて国

内臨床試験の方が高かったが、PT 別で長期投与において特異的に認められた事象はなく、重症度、因果関係の点でも違いはなかった。さらに、国内外ともに、重症度が高度の皮膚及び皮下組織並びに眼に関連する有害事象又は副作用は少なく、重症度が高度、かつ副作用とされた事象は認められなかった。

このように、本剤は皮膚及び眼に対する安全性の懸念は少なく、日本人 2 型糖尿病患者に対し、単独療法又はグリメピリドとの併用療法として投与可能な薬剤と考えられる。

機構は、臨床試験の結果より皮膚及び眼に関し临床上重大な問題が生じる可能性は低いとする申請者の回答を了承するが、非臨床試験でサルにおいて皮膚毒性が認められており（「3.非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要<審査の概略> (1) 皮膚毒性について」の項を参照）、また、国内併合データでは本剤群において皮膚及び皮下組織並びに眼に関連する有害事象の発現割合が高い傾向がみられていることをふまえ（「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 5) 皮膚及び皮下組織障害」の項を参照）、これらの情報を医療現場に適切に提供するとともに、製造販売後調査において引き続き皮膚等に係る安全性について情報収集する必要があると考える。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

##### (1) 単回経口投与毒性試験 (4.2.3.1-1~4、4.2.3.2-9)

げっ歯類（マウス、ラット）を用いた単回経口投与毒性試験では、投与に関連した死亡及び一般状態の変化は認められていない。非げっ歯類を用いた単回経口投与毒性試験は実施されていないが、イヌを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験において、100 mg/kg の初回投与後に自発運動の減少、運動失調、正面反射障害、振戦、横臥、努力呼吸、眼瞼下垂等が認められている。単回経口投与毒性試験における概略の致死量は、げっ歯類で 2000 mg/kg 以上と判断されている。

単回静脈内投与毒性試験では、マウスで運動失調、努力呼吸、自発運動の減少、振戦及び痙攣等、ラットで自発運動の減少が観察され、概略の致死量はマウスで 500 mg/kg（雄）及び 1000 mg/kg（雌）、ラットで 500 mg/kg と判断されている。

##### (2) 反復経口投与毒性試験

反復経口投与毒性試験は、マウス（4、13 週間）、ラット（2、13、26 週間）及びイヌ（2、13、26、52 週間）を用いて実施された。主な毒性所見として、マウス及びラットで肺に泡沫状マクロファージの集簇、イヌでは下痢、血便、腸重積及び大腸に好酸球浸潤が認められている。無毒性量は、マウスでは 250 mg/kg/日（13 週間試験）、ラットでは 25 mg/kg/日（26 週間試験）、イヌでは 5 mg/kg/日未満（26 週間試験）と判断されている。

##### 1) マウスを用いた 4 及び 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-1~2)

マウス（雌雄各 10 例/群）に本薬 0（対照）、50、250、750 及び 1500 mg/kg/日を 4 又は 13



週間経口投与した試験では、750 mg/kg/日以上で子宮腺のサイズと数の減少（13週間試験）及び1500 mg/kg/日で肺に泡沫状マクロファージの集簇（4及び13週間試験）が認められている。無毒性量は、750 mg/kg/日（4週間試験）、250 mg/kg/日（13週間試験）と判断されている。

#### 2) ラットを用いた2週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-3）

ラット（雌雄各5例/群）に本薬0（対照）、20、100及び500 mg/kg/日を2週間経口投与した試験では、20 mg/kg/日以上で体重増加抑制、500 mg/kg/日でリンパ球増加及び肺に慢性限局性炎症と泡沫状マクロファージの集簇が認められている。500 mg/kg/日で胸腺重量の減少がみられたが、病理組織学的に異常は認められていない。無毒性量は、100 mg/kg/日と判断されている。

#### 3) ラットを用いた13週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-4、4.2.3.2-5）

ラット（雌雄各10例/群）に本薬0（対照）、50、250及び900 mg/kg/日を13週間経口投与した試験では、250 mg/kg/日以上で肺に泡沫状マクロファージ集簇、900 mg/kg/日で腹部膨満、体重及び摂餌量の減少が認められたが、4週間の休薬後、いずれの変化も回復した。また、50 mg/kg/日以上の雄で胸腺重量の減少がみられたが、病理組織学的に異常は認められていない。無毒性量は、50 mg/kgと判断されている。

ラット（雌雄各10例/群）に本薬0（対照）及び1500 mg/kg/日を13週間経口投与した試験では、1500 mg/kg/日の雄6例、雌8例に死亡がみられ、同例で肺に出血及びうっ血が認められている。本薬群で、体重及び摂餌量の減少、肺に泡沫状マクロファージの集簇、並びに赤血球、白血球、好中球及びリンパ球の増加が認められている。4週間の休薬後も、摂餌量の低下、好中球の増加及び泡沫状マクロファージの集簇については、回復しなかった。本薬群で胸腺、脾臓及び子宮重量の減少がみられたが、病理組織学的に異常は認められていない。肺の出血、浮腫及びうっ血については、泡沫状マクロファージの集簇との関連性は認められず、投与液若しくは異物の誤吸入による変化と考察されている。肺の電子顕微鏡検査では、本薬群においてII型肺胞上皮及び肺胞マクロファージ内に表面活性物質の軽度な増加が観察され、GLP-1がラット肺胞上皮細胞の表面活性物質産生を亢進するとの報告から（Benito E, *et al.*, *Endocrinology*, 1998; 139: 2363-2368）、肺胞における泡沫状マクロファージの集簇は本薬の薬理作用によるものと考えられている。

#### 4) ラットを用いた26週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-6）

ラット（雌雄各20例/群）に本薬0（対照）、25、150及び900 mg/kg/日を26週間経口投与した試験では、150 mg/kg/日以上で赤血球の増加、肺に泡沫状マクロファージの集簇、900 mg/kg/日で白血球及びリンパ球の増加、雌で耳介発赤、雄で体重増加抑制、好中球の増加及び腸間膜血管の炎症性変化が認められている。4週間の休薬後も、泡沫状マクロファージの集簇については回復しなかった。無毒性量は、25 mg/kg/日と判断されている。

**5) ラットを用いた2週間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-8)**

ラット（雌雄各10例/群）に本薬0（対照）、10、30及び100 mg/kg/日を18日間静脈内投与した試験では、100 mg/kg/日で一過性の喘ぎ呼吸及び呼吸音の異常等が認められたが、肺に病理組織学的変化がみられなかったことから、無毒性量は100 mg/kg/日と判断されている。

**6) イヌを用いた2週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-9)**

イヌ（雌雄各2例/群）に本薬0（対照）、5、25及び100→50 mg/kg/日（投与2日から減量）を2週間経口投与した試験では、100 mg/kgの初回投与で自発運動の減少、運動失調、振戦、横臥等の重篤な一般症状の変化が認められている。25 mg/kg/日以上で血便、大腸に好酸球浸潤等が認められている。無毒性量は、5 mg/kg/日と判断されている。

**7) イヌを用いた13週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-10)**

イヌ（雌雄各3例/群）に本薬0（対照）、5、25及び75→50 mg/kg/日（投与18日から減量）を13週間経口投与した試験では、75 mg/kg/日で雌1例の死亡、並びに自発運動の減少、運動失調等がみられている。5 mg/kg/日以上の雌で下痢、25 mg/kg/日以上で下痢、血便及び好酸球の腸管壁浸潤、75→50 mg/kg/日の雄1例で好酸球の増加及び雌1例で腸重積（十二指腸の胃・幽門腺領域への重積）等が認められている。4週間の休薬後に、75→50 mg/kg/日の雄1例に腸重積（盲腸から結腸への重積）がみられたことを除き、本薬による影響は認められていない。無毒性量は、雄で5 mg/kg/日、雌で5 mg/kg/日未満と判断されている。

**8) イヌを用いた26週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-11)**

イヌ（雌雄各4例/群）に本薬0（対照）、5、15及び60→50→40 mg/kg/日（投与15日に60から50 mg/kg/日、投与59日に50から40 mg/kg/日に減量）を26週間経口投与した試験では、60→50→40 mg/kg/日で雄2例（50 mg/kg投与時）と雌1例（40 mg/kg投与時）の死亡がみられている。5 mg/kg/日以上で下痢、15 mg/kg/日以上でタール状便、60→50→40 mg/kg/日で血便、流涎等、50 mg/kg/日以上で軽度の自発運動の減少及び運動失調が認められている。4週間の休薬後には、いずれの変化にも回復がみられている。5 mg/kg/日以上の雌で肝重量の増加、60→50→40 mg/kg/日で精巣重量の減少がみられたが、病理組織学的に異常は認められていない。無毒性量は、5 mg/kg/日未満と判断されている。

**9) イヌを用いた52週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-12)**

イヌ（雌雄各4例/群）に本薬0（対照）、5、15及び40 mg/kg/日を52週間経口投与した試験では、40 mg/kg/日で雄1例と雌2例に死亡がみられ、同例では小腸の腺窩又は粘膜筋板の限局性壊死が観察され、死戦期の末梢循環低下によるものと判断されている。また、15 mg/kg/日以上で好酸球浸潤を伴う大腸炎、大腸粘膜固有層内の色素貧食マクロファージの増加及びリパーゼ増加、40 mg/kg/日で下痢、血便、体重増加抑制、骨髄での骨髄細胞過形成等が認め

られている。4週間の休薬後には、骨髓細胞過形成を除き、いずれの変化にも回復がみられている。40 mg/kg/日の雌で肝重量の増加がみられたが、病理組織学的に異常は認められていない。無毒性量は、5 mg/kg/日と判断されている。

#### 10) イヌを用いた2週間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-13)

イヌ（雌雄各3例/群）に本薬0（対照）、5、10及び20 mg/kg/日を15日間静脈内投与した試験では、本薬投与による影響は認められず、無毒性量は20 mg/kg/日と判断されている。

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

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、げっ歯類（マウス、ラット）を用いた小核試験、マウスを用いたコメットアッセイが実施され、本薬の遺伝毒性は陰性と判断されている。

#### (4) がん原性試験

マウス及びラットを用いたがん原性試験が実施され、マウスにおいて乳腺腺癌及び血管肉腫の発生頻度増加が認められている。

##### 1) マウスを用いた104週間反復経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-1、4.2.3.4.1-2、4.2.3.4.1-2のみ non-GLP)

マウス（雌雄各60例/群）に、本薬0（対照）、100、250、500及び1000 mg/kg/日を104週間経口投与した試験では、1000 mg/kg/日（ヒト曝露量の199倍<sup>6</sup>）の雌で乳腺腺癌、250 mg/kg/日（ヒト曝露量の56.2倍<sup>6</sup>）以上の雄及び1000 mg/kg/日の雌で肝臓、脾臓、子宮に血管肉腫の発生増加が認められている。非発がん量は雄で100 mg/kg/日（ヒト曝露量の20.7倍<sup>6</sup>）、雌で500 mg/kg/日（ヒト曝露量の78.7倍<sup>6</sup>）と判断されている。非腫瘍性変化として、1000 mg/kg/日で肺胞マクロファージの集簇がみられている。

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

ラット（雌雄各50例/群）に、本薬0（対照）、25、150、450及び900 mg/kg/日を104週間経口投与した試験では、本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度増加は認められていない。非腫瘍性変化として、すべての投与群で肝臓の好塩基性細胞巢の頻度低下、150 mg/kg/日以上で肺に泡沫状マクロファージの集簇、450 mg/kg/日以上で肺に出血、並びに細気管支と肺胞の過形成が認められている。

##### 3) マウス乳腺の遺伝子発現解析 (4.2.3.4.2-2、non-GLP)

マウスを用いた104週間反復経口投与がん原性試験において、乳腺腺癌の発生頻度増加が認められたことから、マウス（雌5~10例/群）に本薬0（対照）又は1000 mg/kg/日を2~53週間反復経口投与し、投与2、4、13、27及び53週に乳腺組織を採取後、遺伝子発現解析が

<sup>6</sup> ヒト曝露量は、0102試験における50mg 1日2回投与に基づく  $AUC_{0-24h} \times 2 = 1652 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$  を使用。

実施されている。本薬の投与により、乳汁産生に関連する遺伝子（カゼイン、ブチロフィリン、ラクトアルブミン等）及びプロラクチンにより誘導される遺伝子（Cish、Socs2）の発現増加が認められている。薬剤投与によるげっ歯類の乳腺腺癌の多くがプロラクチン増加と関連すること（Hell K *et al.*, *Clinical implications Med Toxicol Adverse Drug Exp*, 1988; 3: 463-498）及びマウスを用いた13週間反復経口投与毒性試験でもホルモンへの影響を示唆する変化（卵巣及び子宮重量の減少、子宮腺のサイズ/数の減少）がみられたことから、本薬投与によりプロラクチン増加が惹起され、乳腺腺癌が発生したと考察されている。なお、ヒトではプロラクチンを介した乳腺腫瘍の発生はないとの報告から（Alison RH, *et al.*, *Toxicologic Pathology*, 1994; 22: 179-186）、ヒトにおいて乳腺腺癌が発生する可能性は低いと考えられている。

#### 4) マウス肝臓の遺伝子発現解析 (4.2.3.4.2-3、non-GLP)

マウスを用いた104週間反復経口投与がん原性試験において、血管肉腫の発生頻度増加が認められたことから、マウス（雌雄各2~10例/群）に本薬0（対照）及び1000 mg/kg/日を2~84週間反復経口投与し、肝臓（投与2、4、13、27、53、79及び84週）及び肝臓洞内皮細胞（投与2、4及び13週）を採取後、遺伝子発現解析が実施されている。本薬の投与により、DPP-4、8及び9遺伝子、並びにアポトーシス関連遺伝子の発現に影響はみられず、これらの遺伝子は肝臓の血管肉腫の増加に関与しないと判断されている。

#### (5) 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験が実施されている。

胚・胎児発生に関する試験では、胎児の骨格変異の発生頻度増加、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験では出生児の体重減少が認められている。なお、ラットにおいて本薬の胎盤通過性・胎児移行性（4.2.2.3-4）及び乳汁移行性（4.2.2.5-1）が示されている。

##### 1) ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-1)

雌雄ラット（雌雄各25例/群）に本薬0（対照）、25、250及び900 mg/kg/日を、雄は交配前29日から音検（試験56~60日）まで、雌は交配前2週間から妊娠6日目まで経口投与し、250 mg/kg/日以上雌と900 mg/kg/日の雄に体重及び摂餌量の減少が認められている。発情周期、交配所要日数、交配及び受胎率、精巣及び精巣上体重量、精子に対する影響は認められていない。250 mg/kg/日以上雌に黄体数の増加が認められたものの背景値の範囲内であり、発情周期への影響もみられなかったことから、毒性学的意義は低いとされている。無毒用量は、親動物の一般毒性については雄で250 mg/kg/日、雌で25 mg/kg/日、親動物の生殖毒性及び初期胚の発生毒性については900 mg/kg/日と判断されている。

## 2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-1)

妊娠ラット (24 例/群) に本薬 0 (対照)、75、225 及び 750 mg/kg/日を妊娠 6 日から 17 日まで経口投与した試験で、本薬投与群の母動物で体重増加抑制が認められている。胎児の骨格検査では、225 mg/kg/日以上で波状肋骨の発生頻度増加が認められたが、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 (4.2.3.5.3-1) で出生児に骨格異常がみられていないこと、並びにげっ歯類での波状肋骨は一過性の変化であるとの報告 (Nishimura M, *et al.*, *Arzneimittelforschung*, 1982; 32: 1518-1522) から、毒性学的意義は明らかではないとされている。無毒性量は、母動物の一般毒性については 75 mg/kg/日、母動物の生殖毒性及び胎児については 750 mg/kg/日と判断されている。

## 3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-3)

妊娠ウサギ (20 例/群) に本薬 0 (対照)、15、50 及び 150 mg/kg/日を妊娠 7 日から 20 日まで経口投与した試験で、150 mg/kg/日の母動物で 1 例が死亡し、1 例が一般状態の不良のため切迫殺された。また、当該投与量で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められている。胎児については、150 mg/kg/日で体重の減少及び発生の遅延を示唆する骨格変異の発現頻度増加がみられたが、いずれの投与群でも催奇形性は認められていない。無毒性量は、母動物の生殖発生毒性に対しては 150 mg/kg/日、母動物の一般毒性及び胎児に対しては 50 mg/kg/日と判断されている。

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

妊娠ラット (24 例/群) に、本薬 0 (対照)、25、150 及び 750 mg/kg/日を妊娠 6 日から分娩後 20 日まで経口投与した試験で、25 mg/kg/日以上の母動物で体重及び摂餌量の減少がみられた。出生児では、150 mg/kg/日以上で体重の減少がみられたが、一般状態、発育パラメータ、性成熟、生殖機能、学習能及び記憶能等に影響は認められなかった。オープンフィールド試験では、150 mg/kg/日以上で用量反応性のない中央部光線遮断数の増加がみられたが、辺縁部光線遮断回数又は総光線遮断回数に差異は認められず、毒性学的意義は不明とされている。無毒性量は、母動物の一般毒性に対しては 25 mg/kg/日未満、母動物の生殖毒性に対しては 750 mg/kg/日、出生児に対しては 25 mg/kg/日と判断されている。

## (6) 局所刺激性試験

### ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (4.2.3.6-1)

刈毛したウサギ (雄 3 例) に、本薬 0.5 g を半閉塞包帯を用いて 4 時間適用する試験が実施され、本薬に問題となるような皮膚一次刺激性はないと判断されている。

## (7) その他の毒性試験

### 1) モルモットを用いた皮膚感作性試験 (4.2.3.7.2-2)

モルモット (雌 10 例/群) に本薬 5%溶液の皮内注射による一次感作及び本薬 50%溶液の

半閉塞貼付による二次感作が行われ、2週間後に本薬50%溶液の半閉塞貼付による惹起が実施されている。いずれの動物にも皮膚反応はみられず、本薬に皮膚感作性はないと判断されている。

## 2) ラットを用いた4週間反復経口投与免疫毒性試験(4.2.3.7.2-1)

ラット(雌雄各10例/群)に本薬0(対照)、50、225及び900mg/kg/日を経口投与後、免疫処置としてKLH(keyhole limpet hemocyanin)及びアジュバント(AluGel-S-Suspension)を皮下投与する試験が実施されている。T細胞依存性抗原に対する抗体産生能に影響はみられず、本薬に免疫毒性はないと判断されている。

## 3) サルの皮膚毒性に関する試験

米国食品医薬品局(以下、「FDA」)から、サルの3ヵ月間反復経口投与毒性試験により皮膚への影響を評価することが推奨されたことから、カニクイザルを用いた13週間反復経口投与毒性試験及び皮膚毒性の発現機序に関する試験が実施されている。本薬投与により体の末端部(尾、四肢、耳)の皮膚毒性が認められ、皮膚に対する無毒性量は雄で5mg/kg/日未満、雌で3mg/kg/日と判断されている。

### ① サルを用いた13週間反復経口投与毒性試験(4.2.3.7.3-3)

カニクイザル(雌雄各3例/群)に本薬0(対照)、5、20、80及び160mg/kg/日を13週間経口投与する試験が実施され、皮膚症状の重篤化のため、80及び160mg/kg/日で雌雄各1例が切迫殺され、80及び160mg/kg/日の投与期間は6週間に短縮されている。すべての投与群で体の末端部(尾、四肢、耳)に皮膚症状がみられ、5mg/kg/日で一過性の水疱、20mg/kg/日以上で落屑、痂皮及び尾のただれ、80mg/kg/日以上で跛行、耳介の肥厚及び裂傷が観察されている。病理組織学的検査では、20mg/kg/日以上で表皮の潰瘍、壊死、錯角化、過角化及び真皮の細・小動脈中膜の肥大・過形成が認められている。160mg/kg/日群の回復性試験では皮膚症状及び真皮の細・小動脈中膜の肥大・過形成については、4週間の休薬後に、回復性は認められていない。無毒性量は、5mg/kg/日未満と判断されている。

### ② サルを用いた13週間反復経口投与毒性試験(低投与量試験)(4.2.3.7.3-4)

カニクイザル(雌雄各3例/群)に本薬0(対照)、0.3、1、3及び20mg/kg/日を13週間反復経口投与する試験が実施され、20mg/kg/日の雌で皮膚症状(痂皮)及び真皮の細・小動脈中膜の肥大・過形成が認められている。無毒性量は雄で20mg/kg/日、雌で3mg/kg/日と判断されている。

### ③ サルを用いた13週間反復経口投与毒性試験(飼育室温度の影響)(4.2.3.7.3-5)

カニクイザル(雌雄各4例/群)に本薬0(対照)、20及び80mg/kg/日を13週間反復経口投与する試験が、飼育室の室温を通常(20℃~24℃)より高めの27℃~31℃に設定して実施されている。20mg/kg/日以上で一過性の皮膚症状(落屑、痂皮)がみられたが、投与終

了時には観察されていない。病理組織学的検査では、20 mg/kg/日以上で真皮の細・小動脈中膜の肥大・過形成及び骨格筋変性が認められている。通常の飼育室温度で実施した13週間反復経口投与毒性試験(4.2.3.7.3-3)と比較し、本薬投与による皮膚毒性は、飼育室温度の上昇によって軽減されると判断されている。

④ サルを用いた経口投与テレメトリー試験(4.2.3.7.3-6、non-GLP)

カニクイザル(雄4例)に本薬0、0.1、0.3、3、10及び20 mg/kg/日と漸増し、各用量を5日間反復経口投与する試験が実施されている。投与量を漸増する際には2日間の休薬を行い、20 mg/kg/日では2週間の休薬をはさみ、5日間反復投与が2回実施されている。20 mg/kg/日で皮膚症状(尾のただれ、痂皮、水疱等)が認められ、皮膚症状の重篤化のために1例が切迫殺されている。心血管系への影響として、10 mg/kg/日以上で血圧上昇、20 mg/kg/日で心拍数増加がみられ、交感神経作用によるものと考察されている。心血管系への無作用量は、3 mg/kg/日と判断されている。

⑤ サルを用いた末梢血流に及ぼす影響に関する試験(4.2.3.7.3-7、4.2.3.7.3-16、non-GLP)

カニクイザル(2及び4週間試験:雌雄各5例/群、6週間試験:雌6例/群)に本薬0(対照)及び80 mg/kg/日を反復経口投与する試験が実施され、末梢の血流量はレーザー・ドップラー法及び皮膚温の測定で評価されている。80 mg/kgで皮膚症状の重篤化により、一部の動物が切迫殺されている。2及び4週間試験では、本薬投与による血流量及び皮膚温度への影響は明らかにされていないが、6週間試験では、本薬投与により、冷却刺激(5℃、5分間)後の末梢血流量の減少及び皮膚温度の回復時間の延長が認められている。2及び4週間試験では、血液生化学的検査でAST、ALT、LDH及びCKの増加、病理組織学的検査で皮膚の潰瘍・炎症、真皮の細・小動脈中膜の肥大・過形成、骨格筋の変性、また2及び6週間試験では、本薬投与により尿中カテコールアミン(ドパミン、アドレナリン及びノルアドレナリン)の増加が認められている。

⑥ サルを用いた4週間反復経口投与毒性試験(4.2.3.7.3-17、non-GLP)

カニクイザル(雌雄各3例/群)に本薬0(対照)及び80 mg/kg/日を4週間反復経口投与する試験が実施され、80 mg/kg/日では皮膚症状(落屑、水疱、尾のただれ等)が認められ、皮膚症状の重篤化のために雄1例が切迫殺されている。病理組織学的検査では、投与群に皮膚の潰瘍・壊死、炎症、真皮の細・小動脈中膜の肥大・過形成及び骨格筋変性が認められている。

⑦ 皮膚血管に対する影響(ex vivo)(4.2.3.7.3-8、4.2.3.7.3-18、non-GLP)

カニクイザルの皮膚から摘出した小動脈を用い、血管収縮物質、血管拡張物質及び電気的神経刺激(交感神経刺激)に対する反応性が検討されている。

末梢血流に及ぼす影響に関する試験(4.2.3.7.3-7)で、本薬80 mg/kg/日を4週間投与した

サルから得られた指の皮膚血管（小動脈）は、対照に比べて内径が小さい傾向にあり、フェニレフリンによる血管収縮前処置条件下において、ニューロペプチド Y（NPY）による血管収縮反応の増加が認められている（0089 試験）。

サルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.7.3-17）で得られた指の皮膚血管（小動脈）では NPY による血管収縮作用の増強はみられず、前腕部皮膚の動脈では NPY 収縮刺激に対する抑制が認められている（0090 試験）。血管内径の比較から、0089 試験では体軀から遠位の指の動脈、0090 試験では近位の指の動脈が用いられたと推察され、前腕部の皮膚血管の成績もふまえて、NPY に対する血管収縮の反応性は血管の解剖学的位置によって異なると考察されている。

また、サルの皮膚血管はヒトに比べてフェニレフリン及び NPY に対して高い収縮反応を示し、NPY 洗浄後にヒトで報告されていない血管収縮の持続が認められたことから、サルでは NPY の血管収縮刺激に対してヒトと異なる反応を示すと考察されている。

#### ⑧ 皮膚を用いた免疫組織化学法による検討（4.2.3.7.3-10～12、non-GLP）

カニクイザルを用いた末梢血流に及ぼす影響に関する試験（4.2.3.7.3-7）及び 13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.7.3-3）で得られた皮膚組織標本を用いて、免疫組織化学法が実施されている。末梢血流に及ぼす影響に関する試験の 4 週間試験で得られた皮膚組織標本では、エクリン腺に NPY 及び NPY1 受容体の発現がみられ、本薬投与による発現増加が認められているが、NPY2 受容体、サブスタンス P 及びニューロキニン受容体等の発現に変化はみられていない。13 週間反復経口投与毒性試験で得られた皮膚組織標本では、本薬により真皮表層の血管内皮に 20 mg/kg/日以上で細胞増殖マーカーである Ki67 及び 160 mg/kg/日で血管活性化マーカーである eNOS の発現増加がみられ、血管内皮の増殖が刺激されたと判断されている。本薬投与による DPP-4、DPP-9 及び NPY1 受容体への影響はみられず、4 週間の休薬後に Ki67 の染色性に回復が認められている。

ヒトにプラセボ、本薬 200、400 及び 600 mg/日を 10 日間投与した臨床試験（CLAF237A2221）で得られた皮膚には、本薬投与による NPY 及び NPY1 受容体等の発現に変化はみられず、エクリン腺にサブスタンス P 及びニューロキニン受容体の発現増加が認められている。

#### ⑨ サル及びヒトの皮膚における DPP-4、DPP-8 及び DPP-9 の発現の検討（4.2.3.7.3-13、non-GLP）

サル及びヒトの正常皮膚標本を用いて、免疫組織化学法（DPP-4 及び DPP-9）、in situ hybridization（DPP-8）及び Real-time PCR（DPP-4、DPP-8 及び DPP-9）が実施されている。サルでは DPP-4 の発現はエクリン腺及び血管にみられたが、ヒトではエクリン腺に認められていない。DPP-8 及び DPP-9 の発現量は DPP-4 に比べて低く、DPP-8 は表皮、エクリン腺、皮脂腺、毛包及び血管内皮等で、DPP-9 はエクリン腺及び血管で、サル及びヒトともに認められている。



#### ⑩ サルを用いた皮膚の遺伝子発現解析 (4.2.3.7.3-14~15、non-GLP)

カニクイザルを用いた末梢血流に及ぼす影響に関する試験 (4.2.3.7.3-7) 及び 13 週間反復経口投与試験 (低投与量試験) (4.2.3.7.3-4) の皮膚組織又は手足骨格標本を用いて、マイクロアレイによる遺伝子発現解析が実施されている。皮膚病変がみられない投与量を含め、血管平滑筋、血管内皮・血管新生、炎症・ストレス及び血管の透過性・運動性に関連する遺伝子の発現に、本薬投与による影響がみられている。

#### 4) サルの急性毒性に関する試験

FDA より DPP-4 阻害薬が急性毒性 (浮腫、血中 CK 及び LDH の上昇) を惹起する可能性が示唆されたことから、カニクイザルを用いた 2 週間反復経口投与試験及び急性毒性の発現機序に関する試験が実施された。本薬投与により急性毒性が認められ、急性毒性に対する無毒性量は求められていない。

##### ① サルを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.7.3-9)

カニクイザル (雌雄各 3 例/群) に本薬 0 (対照) 及び 160 mg/kg/日を経口投与する試験が実施され、本薬投与群の雌雄各 1 例が一般状態の重篤化 (体温低下、横臥等) により切迫殺され、同例で骨格筋の壊死及び出血が認められている。本薬の投与により、四肢及び尾の皮膚症状 (浮腫、潰瘍、壊死)、跛行、血液生化学的パラメータ (CK、LDH、AST、ALT の上昇) の変化がみられたが、ヒスタミン、心筋トロポニン I 及び T に影響は認められていない。

##### ② サルを用いたテレメトリー試験 (4.2.3.7.7-2、non-GLP)

テレメトリー装置を装着したカニクイザル (雄各 4 例/群) に本薬のストレスバッチ (現行製法原薬を溶液状態で室温に 5 日間放置) を用いて、本薬 0 (対照) 及び 160 mg/kg を単回経口投与する試験が実施され、本薬群の 1 例に急性症状 (皮膚の腫脹、冷触感、血圧低下等) がみられ、切迫殺されている。本薬投与により、心拍数の増加及び心電図への影響 (P 間隔、PR、RR、QT 及び QTc の短縮) が認められている。

##### ③ サルを用いた単回経口投与バッチ比較毒性試験 (4.2.3.7.7-3)

本薬で発現する急性毒性変化について、不純物の影響を考慮した試験が実施されている。カニクイザル (雌雄各 1 又は 2 例/群) に不純物プロファイルの異なる現行製法原薬、旧製法原薬、又は高純度原薬として、本薬 0 (対照) 及び 80 mg/kg を単回経口投与する試験が実施されている。現行製法原薬で雌 1 例の死亡がみられ、骨格筋の変性が認められている。すべての投与群で、皮膚の腫脹及び血液生化学的パラメータ (CK、LDH、AST、ALT の上昇) の変化がみられ、現行製法原薬及び旧製法原薬で、一般状態の悪化 (自発運動の減少、歯肉の蒼白、冷触感) が認められている。

④ サルを用いた 5 日間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.7.7-5、non-GLP)

カニクイザル (雌雄各 3 例/群) に、高純度原薬として、本薬 0 (対照)、20 及び 40 mg/kg/日を 5 日間経口投与する試験が実施され、40 mg/kg/日で投与後 10 時間以内に一般状態の悪化 (自発運動の減少、冷触感、横臥等) により、雄各 1 例が死亡又は切迫殺されている。20 mg/kg/日以上で皮膚の腫脹及び血中 CK の増加、40 mg/kg/日の生存例で血中 LDH、AST 及び ALT の上昇が認められている。無毒性量は求められていない。

⑤ サルを用いた 5 日間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.7.7-8、non-GLP)

カニクイザル (雌雄各 5 例/群) に現行製法原薬又は高純度原薬として、本薬 0 (対照) 及び 20 mg/kg/日を 5 日間経口投与する試験が実施され、死亡は認められていない。いずれの投与群にも皮膚症状 (腫脹、潰瘍、壊死)、血液生化学的パラメータの変化 (CK、LDH、AST 及び ALT の上昇) がみられている。現行製法原薬と比べ、高純度原薬では皮膚に浮腫が認められている。両原薬でみられた急性毒性に大きな差異はないことから、本薬に含まれる不純物は急性毒性に関連しないと判断されている。無毒性量は求められていない。

5) 不純物の毒性試験 (4.2.3.7.6-1~3、4.2.3.7.6-5)

ICHQ3A (R2) 及び Q3B (R2) に基づき、安全性確認の必要な閾値を上回る類縁物質 202-01、501-01、201-01、209-01 及び 207-01 について、類縁物質添加バッチを用いて、ラットの 4 週間反復経口投与毒性試験、遺伝毒性試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験が実施されている。ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験では、類縁物質添加の有無による毒性所見の差は認められず、類縁物質は本薬の毒性に影響しないと判断されている。類縁物質を用いた *in vitro* 遺伝毒性試験では、いずれも陰性の結果が示されている。

化学構造から変異原性が懸念された類縁物質 315-97 については、細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性の結果が示されたことから、遺伝子突然変異誘発性はないと判断されている。

6) 光毒性評価のための紫外可視吸収スペクトル試験 (4.2.3.7.7.1、non-GLP)

本薬は 290~700 nm 内の波長を有意に吸収せず、光毒性が起こる可能性はないと判断されている。

<審査の概略>

(1) 皮膚毒性について

機構は、皮膚毒性に対するヒトでの安全性について考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。皮膚毒性は、交感神経刺激及び血管収縮による虚血に由来するものと推定され、本薬の投与により、サルの皮膚に DPP-4 基質である NPY (NPY<sub>1-36</sub>) 及び NPY1 受容体が増加すること及び NPY に対する血管収縮反応が増強していることから、皮膚病変の発現に NPY を介した血管収縮が重要な役割を果たしているものと考えられる。一方、

ヒトでは、交感神経作用を示唆する変化（血圧上昇、心拍数増加）、NPY に対する血管収縮反応の増強、並びに皮膚における NPY 及び NPY1 受容体の増加は認められていない。また、サルでは NPY の洗浄除去後に血管収縮が持続するというヒトでみられない特徴的な反応がみられること、皮膚における DPP-4 の発現はヒトよりサルに多く認められることから、本薬による皮膚病変はサルに特異的なものと考えるが、立証には至っていない。臨床では、皮膚毒性に関連する有害事象に人種及び民族差は認められず、現在までに得られている国内及び海外臨床試験及び海外市販後の投与経験（処方患者数は、2007年2月から2008年8月31日までの期間で、自発報告において27850人・年、市販後調査において約13万人と推定）において、皮膚病変に関連する安全性の懸念が示唆されていないことから、サルで認められた皮膚毒性がヒトで発現する可能性は低いと考える。

機構は、シタグリプチンのサルを用いた反復投与毒性試験では皮膚毒性が認められず、FDA 審査報告書において DPP-4 阻害薬による皮膚毒性は、DPP-8 及び DPP-9 阻害に関連すると考察されていること（FDA 審査報告書 2006 PHARMACOLOGY REVIEW (APPLICATION NUMBER: 21-995)）から、本薬による皮膚毒性が DPP-8 及び DPP-9 阻害により発現した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。DPP-8 及び DPP-9 は、DPP-4 と異なり細胞質内に局在することから、NPY に作用して血管収縮を惹起する可能性は高くないと考える。しかしながら、DPP-8 及び DPP-9 の生理作用や内因性の基質が不明であることから、本薬の DPP-8 及び DPP-9 阻害により皮膚毒性が発現した可能性は否定できないものと考える。

機構は、シタグリプチンではサルに皮膚毒性が認められていないこと、DPP-8 及び DPP-9 阻害による皮膚毒性発現の可能性が否定できないこと、サルを用いた13週間反復経口投与毒性試験の免疫組織化学法による検討（4.2.3.7.3-12）では、本薬投与により皮膚に DPP-4 及び NPY1 受容体の発現増加はみられていないこと、皮膚血管の解剖学的な位置が NPY 収縮刺激増強作用に影響するとの申請者の見解（4.2.3.7.3-18）から、皮膚血管に対する影響（4.2.3.7.3-18）及び皮膚の免疫組織化学法による検討（4.2.3.7.3-11）に用いたヒト皮膚標本の解剖学的な位置の適切性が判断できない等の理由から、本薬による皮膚毒性がサル特異的に NPY を介して発現するとの申請者の見解の裏付けは十分ではないと考える。また、皮膚の無毒性量での曝露量（AUC）は、ヒトにおける臨床用量での曝露量の0.4～0.7倍と十分な安全域が確保されていないことから、ヒトでの安全性については非臨床毒性試験成績から判断することは困難であり、既存の臨床試験成績や海外の市販後データ等から慎重に判断する必要があると考える（「4.臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（3）安全性について5）皮膚及び皮下組織障害」の項を参照）。

## （2）急性毒性について

機構は、サルで認められた本薬の急性毒性をふまえ、ヒトにおける安全性の評価を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬による急性毒性の発現機序は不明であり、シタグリプチンではサルの急性毒性は報告されていないことから、急性毒性の発現と DPP-4 阻害と

の関連性については現時点で明らかではない。本薬の非臨床試験成績より推定される急性毒性の機序として、血管収縮による骨格筋障害、血管透過性亢進による浮腫形成、血管作動性ペプチドによる血管漏出等が考えられるが、いずれもヒトではそれらを裏付けるほどの所見がみられず、サルとヒトでは生理機能（特に心拍数、血圧、体温及び血管反応）に種差が認められていることから、サルで認められた急性毒性をヒトに外挿するのではなく、臨床試験成績から考察することが適切と考える。ヒトにおいては、サルでみられた急性毒性（浮腫、骨格筋傷害、CKの変動、死亡）に関連する症状として、第Ⅰ相試験（0102-A01試験）で5例の被験者に軽度～中等度の浮腫又は重度のCK増加が観察されている。しかしながら、これらの症状は、臨床用量（1回50mg、1日2回）の4～6倍の用量で認められており、投与中止によって消失した。また、臨床用量で実施された第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、第Ⅰ相試験と同様の事象は認められていない。以上のことから、サルでみられた急性毒性がヒトで発現する可能性は極めて低いと考える。

機構は、サルで発現した急性毒性が重篤であるにも関わらず、発現機序が現時点で不明であること、サルの急性毒性のヒトに対する安全域は、 $C_{max}$ で6.6倍、AUCで2.0倍と安全域が十分確保されていると判断できないことから、ヒトでのリスクについては、既存の臨床試験成績や海外の市販後データ等から慎重に判断する必要があると考える（「4.臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（3）安全性について9）サルの急性毒性に関連する有害事象について」の項を参照）。

### （3）心血管系に対する作用について

機構は、テレメトリー試験において心血管系への影響が認められていることをふまえ、ヒトにおける本薬の安全性について考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。イヌを用いた心血管系に及ぼす影響（4.2.1.3-15~16）において、心拍数に対する無作用量（15 mg/kg/日）投与時の $C_{max}$ は、ヒトに1回50 mgを投与したときの22倍に相当する。サルを用いた経口投与テレメトリー試験（4.2.3.7.3-6）では、血圧及び心拍数に対する無作用量（3 mg/kg/日）での $C_{max}$ が、臨床用量と比較して0.86~1.42倍であり、尿中カテコールアミンの増加を伴っていることから、心拍数増加及び血圧上昇は末梢交感神経系刺激に関連した変化であると考えられる。本薬投与により、サルでは末梢交感神経刺激及びNPYに対する血管収縮反応の増強及びNPY洗浄除去後に血管収縮の持続が認められているのに対し、ヒトでは同様の所見はみられていないことから、心拍数増加及び血圧上昇は末梢交感神経の亢進に関連したサルの特異的な反応と考える。さらに、2型糖尿病患者において、国内外の臨床試験併合データでは高血圧及び動悸の発現割合に本剤群と対照群で違いは認められず、平均血圧の上昇も認められていないことから、ヒトで末梢交感神経の亢進を示す可能性は考えられず、心不全を有する2型糖尿病患者への投与経験もふまえ、心血管系への安全性に問題はないと考える。

機構は、イヌでみられた心血管等に係る所見については、臨床用量投与時の $C_{max}$ と比較して22倍の安全域があることから、ヒトで発現する可能性は低いと考える。しかしながら、サ

ルでの所見については、「(1) 皮膚毒性について」の項で述べたように NPY に基づくサルでの特異性は立証されていないこと、サルの血圧及び心拍数に対する無作用量と臨床用量投与時の  $C_{max}$  が近接していること及び尿中カテコールアミン増加の機序は不明であることから、非臨床試験で認められた心血管系に対する作用がヒトで発現する可能性を否定することは困難であり、ヒトにおける安全性については既存の臨床試験成績や海外の市販後データ等から慎重に判断する必要があると考える（「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 7) 心血管障害」の項を参照）。

#### (4) がん原性について

機構は、マウスを用いた 104 週間反復経口投与がん原性試験で認められた血管肉腫の発生頻度増加について、ヒトにおける安全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。血管肉腫の発生頻度増加のメカニズムは、本薬が遺伝毒性を有さないことからプロモーターとして作用したものと考えられるが、メカニズムを実証するに至っていない。しかしながら、血管肉腫の発生頻度増加はマウスで自然発生する器官・組織（肝臓、脾臓、子宮等）に限られること、血管肉腫はヒトで稀な腫瘍であること、血管肉腫に係る安全域は曝露量（AUC）比で 21 倍以上と十分であることから、マウスのがん原性試験で増加した血管肉腫がヒトでもリスクになる可能性は極めて低いと考える。

機構は、マウスでみられた血管肉腫がヒトで発生する可能性は低いと考えるが、血管肉腫の発生機序を裏付けるデータは十分でないこと、血管肉腫はヒトで稀な腫瘍であること等から、製造販売後に血管肉腫を含めた悪性腫瘍の発生について引き続き情報収集する必要があると考える（「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 6) 腫瘍発生との関連性」の項を参照）。

#### (5) プロラクチン増加について

機構は、マウスを用いた 104 週間反復経口投与がん原性試験において、本薬投与によるプロラクチン増加が示唆されていることについて、ヒトにおける安全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。ホルモンバランスの不均衡を示す変化は、ヒト曝露量（AUC）比で、マウスを用いた 104 週間反復経口投与がん原性試験では 79 倍、マウスを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験では 43 倍と広い安全域があること、プロラクチンは DPP-4 の基質であるものの、DPP-4 による切断はプロラクチン機能に影響を与えないこと（Bernichtein S *et al.*, *Mol Cell Endocrinol*, 2003; 208: 11-21）、本剤の臨床試験において高プロラクチン血症（乳汁漏出及び不妊等）及びそれに関連した有害事象（月経障害、女性化乳房、機能障害性子宮出血等）はみられていないことから、ヒトにおける高プロラクチン血症のリスクは極めて低いと考える。

機構は、回答を了承した。

#### (6) カルボン酸代謝物 (M20.7) の安全性について

機構は、非臨床毒性試験成績をふまえて、ヒトにおける M20.7 の安全性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。無毒性量投与時の本薬の曝露量から、M20.7 の曝露量及び動物とヒトにおける曝露量比を表 2 のように求めた。M20.7 が多く生成される動物種を用いた毒性試験での無毒性量において、M20.7 の曝露量がヒトの曝露量を上回っていることから、本薬の臨床使用における M20.7 の安全性は確認されているものと判断した。

表 2 毒性試験における無毒性量投与時の本薬の曝露量と M20.7 の曝露量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg/日)	本薬 AUC (ng·h/mL)	M20.7 AUC (ng·h/mL)	M20.7 曝露量比 (AUC 比) <sup>a)</sup>
マウス	13 週間反復経口投与毒性試験	250	73900	27343	6.2
マウス	104 週間反復経口投与がん原性試験	100	34200	12654	2.9
ラット	26 週間反復経口投与毒性試験	25	11955	20324	4.6
ラット	104 週間反復経口投与がん原性試験	900	441000	749700	170
イヌ	52 週間反復経口投与毒性試験	15	14750	20650	4.7

a) A2335 試験におけるヒトでの本薬の曝露量は AUC<sub>0-24h</sub>: 2060 ng·h/mL であった。M20.7 の曝露量比は、ヒトの M20.7/本薬の AUC 比: 2.14 を用いて算出した。

機構は、回答を了承した。

#### (7) リパーゼ増加について

機構は、臨床試験における有害事象としてリパーゼ増加が認められていることをふまえ、イヌを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験でみられたリパーゼ増加の機序を考察し、リパーゼ増加が臨床上的の問題となる可能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。イヌを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験ではリパーゼの軽度から中等度の増加及び雌 1 例のみに背景データを逸脱した高値 (424 U/L) がみられたが、いずれもイヌの生理的な変動範囲から逸脱するものではないと考える (Walter GL, *et al.*, *Vet Clin Pathol*, 1992; 21: 23-27)。リパーゼ増加が認められた場合、膵臓の外分泌腺からの漏出又は消化管の炎症との関連性が考えられるが、非臨床試験ではリパーゼ高値を示した個体に膵炎はみられなかったこと、消化管の炎症についてはリパーゼ高値を示した個体のみならずリパーゼの変動がみられなかった個体にも同所見は多く観察されたことから、リパーゼ増加と膵炎及び消化管所見の間に関連性はないと考える。臨床試験ではリパーゼ増加の発現頻度は低く、2 例において膵炎発現中にリパーゼの異常値がみられたが、投与継続中に正常化したことから、本薬との因果関係も否定された。以上のことから、リパーゼ増加は臨床上的問題となるものではないと考える。

機構は、イヌを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験で発現したリパーゼ増加は、ほとんどが背景データ範囲内の変動であること及び背景データを逸脱した 1 例についても回復性が認められていることから、当該所見の毒性学的意義は現時点で大きなものではないと考えるが、リパーゼ増加がヒト曝露量 (AUC) の 8.9 倍でみられ、発現機序も特定されていないこと、類薬において膵炎の発現がみられており、膵炎が発現した場合は重篤な経過をたどる可能性があること等に鑑みて、ヒトにおける安全性については既存の臨床試験成績や海外市販後データ等から慎重に判断する必要があると考える (「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全

性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 4) 消化器障害」の項を参照)。

#### (8) 腸重積の発現について

機構は、イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験で発現した腸重積について、腸炎との関連性及びヒトでの安全性について考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。腸管運動抑制作用を有する GLP-1 の消化管局所における濃度が上昇した結果、消化管蠕動運動の抑制によりイヌで腸重積が発現したと考える。臨床試験では有害事象として鼓腸及び腹部膨満が認められたが、これらの発現割合はプラセボと同程度であり、腸重積の有害事象は報告されていない。一方、イヌでは鼓腸及び腹部膨満に類する症状及び大腸炎と腸重積との一致は認められず、イヌの腸重積については AUC で 33 倍、 $C_{max}$  で 75 倍とヒトに対して広い安全域が得られている。また、一般に腸重積はヒトでは乳幼児に多く認められるが、本薬が乳幼児に投与されることはないことから、ヒトでイヌと同様の腸重積が発現するリスクは極めて低いと考える。

機構は、腸重積については本薬投与との関連性が明確ではないものの、成人型腸重積症において高頻度に認められる腫瘍等の器質的変化が腸重積発現例でみられないこともふまえ、回答を了承した。

#### 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要

<提出された資料の概略>

本剤の臨床開発においては、CSF (Clinical Service Form) カプセル、MF (Market Formulation) 錠及び FMI (Final Market Image) 錠が使用され、国内臨床試験 (評価資料) で使用された製剤の内訳は表 3 のとおりであった。CSF カプセル及び MF 錠の相対的バイオアベイラビリティは、0102 試験 (CSF カプセル投与) 及び 0102-A1 試験 (MF 錠投与) において 200 mg の用量で検討され、投与 10 日目における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均比 (MF 錠/CSF カプセル) とその 95%信頼区間は 0.95 [0.68, 1.31] 及び 0.85 [0.71, 1.02] であった。

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	製剤
第 I 相	1101, 1102	CSF カプセル (25 mg, 100 mg)
第 II 相	1201~1204	MF 錠 (50 mg, 100 mg) FMI 錠 (10 mg, 25 mg, 50 mg)
第 III 相	1301~1304, 1303E1	FMI 錠 (50 mg, 100 mg)

MF 錠：申請製剤と添加剤の組成比が異なる錠剤

FMI 錠 50 mg：申請製剤

FMI 錠 10 mg：申請製剤と組成比が異なる錠剤

FMI 錠 25 mg 及び 100 mg：申請製剤と組成比が同一の錠剤

ヒト生体試料中の本薬未変化体及び M20.7 の定量には LC-MS/MS 法が用いられ、本薬未変化体の定量下限は血漿及び尿で 2.0 ng/mL 及び 4~5 ng/mL、M20.7 の定量下限は血漿で 2.01 ng/mL であった。

生物薬剤学に関する評価資料として、海外臨床試験 3 試験（2105、2325、2353 試験）の成績が提出された。以下に主な試験成績を記述する。

**(1) MF 錠と FMI 錠の相対的バイオアベイラビリティ及び FMI 錠での食事の影響評価試験 (5.3.1.1-2 : 試験番号 2353<20[ ]年[ ]月>)**

外国人健康成人男女（目標被験者数 24 例）を対象に、MF 錠と FMI 錠の相対的バイオアベイラビリティ及び FMI 錠投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するため、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、試験 1、2 及び 3 期に、MF 錠 100 mg を空腹時、FMI 錠 100 mg を空腹時又は FMI 錠 100 mg を高脂肪食摂取直後に単回経口投与とされた。各期のウォッシュアウト期間は 48 時間とされた。

総投与例数 24 例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、MF 錠空腹時投与、FMI 錠空腹時投与及び FMI 錠食後投与における本薬未変化体の  $C_{max}$  (平均値±標準偏差、以下同様) は  $510\pm 128$  ng/mL、 $538\pm 149$  ng/mL 及び  $431\pm 95$  ng/mL、 $AUC_{0-t}$  は  $2378\pm 509$  ng·h/mL、 $2500\pm 564$  ng·h/mL 及び  $2215\pm 403$  ng·h/mL であった。MF 錠及び FMI 錠の空腹時投与における本薬未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均比 (MF 錠/FMI 錠) とその 90 %信頼区間は 1.05 [0.97, 1.14] 及び 1.05 [1.01, 1.09] であった。FMI 錠の空腹時及び食後投与における本薬未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均比 (食後/空腹時) とその 90 %信頼区間は 0.81 [0.75, 0.88] 及び 0.89 [0.86, 0.93]、 $t_{max}$  の中央値 (最小、最大) は空腹時投与で 1.75 時間 (0.75 時間、4.0 時間)、食後投与で 2.5 時間 (0.5 時間、6.0 時間) であり、空腹時投与に比べて食後投与で  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  はそれぞれ 19 %及び 11 %低下し、 $t_{max}$  は 0.75 時間遅延した。

安全性について、有害事象は認められず、臨床検査値、心電図及びバイタルサインに関して臨床的に問題となる異常は認められなかった。

**(2) 絶対的バイオアベイラビリティの評価試験 (5.3.1.1-3 : 試験番号 2325<20[ ]年[ ]月>)**

外国人健康成人男女（目標被験者数 12 例）を対象に、本剤の絶対的バイオアベイラビリティを検討するため、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、試験 1 期及び 2 期に、本剤 50 mg 単回経口投与又は本剤 25mg 単回静脈内投与とされた。試験 1 期と 2 期の間のウォッシュアウト期間は 3 日間とされた。

総投与例数 13 例全例が安全性解析対象とされ、このうち誤投与による治験中止例 1 例及び経口投与時の血漿中本薬未変化体濃度が他の被験者に比べて著しく低かった 1 例を除外した 11 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本薬未変化体の CL (平均値±標準偏差、以下同様) は  $40.6\pm 8.97$  L/h、 $CL_R$  は  $13.0\pm 2.35$  L/h、 $V_{ss}$  は  $70.5\pm 16.1$  L、静脈内投与時の投与後 24 時間までの尿中排泄率は  $32.8\pm 6.10$  %であった。経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは  $85.3\pm 10.8$  %であった。

安全性について、有害事象は 13 例中 3 例 (本剤 50 mg 経口投与時 1 例 : 悪心、本剤 25 mg



静脈内投与時 2 例：浮動性めまい 1 例、注入部位疼痛/咽喉頭疼痛 1 例) に認められた。悪心及び咽喉頭疼痛については、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。死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められず、臨床検査値、心電図及びバイタルサインに関して臨床的に問題となる異常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、日本人を対象とした食事の影響評価試験が実施されていないことから、日本人における本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響について、国内外の食事内容の相違をふまえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬未変化体の空腹時の薬物動態は日本人と外国人で差がないこと、本薬は水溶性が高く、疎水性溶媒への分配は限られており、通常、食事の影響が最も大きく現れると考えられる高脂肪、高カロリー食を用いた 2353 試験において本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響は軽微であったことから、日本食などの非高脂肪食では本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響は小さいと考える。

機構は、国内臨床試験はすべて食前投与で実施されたことから、食後投与においても食前投与と同様の有効性が期待できるのか、本薬の作用機序をふまえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬による血糖コントロール改善効果は、日中及び夜間を通じた DPP-4 阻害作用に基づくと考えられる。日本人 2 型糖尿病患者に本剤 50 mg を 1 日 2 回 (朝食及び夕食前) 7 日間反復投与した 1203 試験 (「4.臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要 (2) 臨床薬物動態及び臨床薬力学 2) 2 型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学①食後血糖に対する作用及び PK/PD 評価試験」の項を参照) のデータを基にシミュレーションした結果、本剤 50 mg を 1 日 1 回投与したときの投与 12 時間及び 24 時間後の DPP-4 阻害率はそれぞれ約 80 % 及び 30 % と推定された。したがって、本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前に投与した場合、投与 24 時間後に当たる翌日の朝食前の DPP-4 阻害率は 30 % に低下していると考えられるが、DPP-4 阻害率は投与後 15 分以内に 80 % 以上に上昇することから、朝食後の DPP-4 阻害の程度は十分であると考えられる。また、昼食時及び夕食時の DPP-4 阻害率は 80 % 以上であると考えられることから、いずれの食事時間においても DPP-4 は十分に阻害されていると考える。実際、国内第Ⅲ相検証試験 (1303 試験) (「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 (3) 第Ⅲ相臨床試験 1) 国内第Ⅲ相検証試験 (単独療法)」の項を参照) において、本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前に投与することで十分な有効性が確認されている。したがって、毎食前の DPP-4 阻害率が 80 % 以上であれば十分な有効性が得られると考える。以上をふまえ、食後投与における有効性については以下のように考える。本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食後に投与する場合、DPP-4 阻害率の上昇が若干遅延するため、朝食によって上昇した GLP-1 の保持効果が食前投与の場合に比べ減弱する可能性はあるが、前述したように本薬の薬物動態は食事の影響を大きく受けないと考えることから、本薬投与後の DPP-4 阻害率の上昇は食前投与の場合と同程度 (投与後 15 分以内に 80 % 以上に上昇) と考

えられ、朝食後の血糖上昇抑制効果に大きな影響はなく、また、DPP-4 阻害率の値をふまえると昼食時、夕食時及び夜間の血糖コントロールは食前投与の場合と同様と考えられることから、24 時間を通した血糖コントロールにおいて、食前投与と食後投与で大きな差はないと推察される。一方、本剤 50 mg を 1 日 2 回食後に投与する場合も、本薬の薬物動態は食事の影響を大きく受けないことから、DPP-4 阻害率は 24 時間を通して 80 %以上維持されると考えられ、したがって、本剤 50 mg を 1 日 2 回食前に投与する場合と同程度の有効性が期待できると考える。

機構は、申請者の回答は PK/PD の観点からは理解するが、本剤の投与タイミングについては、有効性及び安全性の観点を含めて、用法・用量についての検討の中で判断したい（「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (6) 用法・用量について 2) 投与タイミングについて」の項を参照）。

## (ii) 臨床薬理試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

評価資料として、健康成人を対象とした国内第 I 相臨床試験 (1101、1102 試験)、2 型糖尿病患者を対象とした国内第 II 相臨床試験 (1201<sup>7</sup>、1203、1204 試験)、海外臨床試験 (2101、2335、2368、2336、2337、2201<sup>8</sup>、2344、2352、2346、2343、2213 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、海外臨床試験 (0101、2214、0102、0102-A1、2331~2334、2366、2367、2103、2104、2207、2206、2215、2216、2208、2217、2107、2202 試験) の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (5.3.2.1-1、5.3.2.1-2、5.3.2.2-1~25) の成績も提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

### (1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (5.3.2.1-1、5.3.2.1-2、5.3.2.2-1~7、5.3.2.2-10、5.3.2.2-12~25)

ヒトにおける本薬未変化体の血漿タンパク結合率 (10~10000 ng/mL、限外濾過法) は平均 9.3 %と低く、本薬未変化体の血漿/血液濃度比は約 1 であり、血漿及び赤血球にほぼ等しく分布した。一方、M20.7 はヒト血漿タンパクに結合しなかった (10~1000 ng/mL、限外濾過法)。

ヒト肝スライスを用いて本薬 (20 μM) の代謝を検討した結果、M20.7、M15.3 及び M20.2 が生成した。ヒト肝、腎及び小腸マイクロソームを用いて本薬 (0.01~2 μM) の M20.7 への代謝を検討した結果、M20.7 生成に関する速度論パラメータ ( $K_m$  (nM)、 $V_{max}$  (pmol/h/mg protein) 及び  $CL_{int}$  (μL/h/mg protein)) は、肝マイクロソームで <10、0.195 及び >19.5、腎マイクロソームで 39.2、6.62 及び 169、小腸マイクロソームで 40.8、5.39 及び 132 であり、肝クリアランス ( $CL_H$ ) 及び  $CL_R$  はそれぞれ >1.7 L/h 及び 0.31 L/h と算出された。

ヒト肝マイクロソーム及び Cytochrome P450 (CYP) 発現系酵素 (CYP1A1、1A2、1B1、2A6、

<sup>7</sup> 「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 (2) 第 II 相臨床試験 1) 国内第 II 相試験」の項に記載した成績を参照。

<sup>8</sup> 「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 (2) 第 II 相臨床試験 3) 海外第 II a 相試験」の項に記載した成績を参照。

2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、2J2、3A4、3A5 及び 4A11) を用いて本薬 (47  $\mu\text{M}$ ) の代謝を検討した結果、本薬はほとんど代謝されなかった。ヒト肝ミクロソーム及び UGT1A1 発現系酵素を用いて本薬及び M20.7 による阻害作用を検討した結果、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4/5 及び UGT1A1 に対する本薬及び M20.7 の  $\text{IC}_{50}$  値はいずれも 100  $\mu\text{M}$  より高値であった。

ヒト Caco-2 細胞単層膜モデルを用いて本薬及び M20.7 の膜透過性を検討した結果、粘膜側から基底膜側及び基底膜側から粘膜側への見かけの膜透過性は、本薬 (354  $\mu\text{M}$ ) で  $5.8 \times 10^{-5}$   $\text{cm}/\text{min}$  及び  $31.6 \times 10^{-5}$   $\text{cm}/\text{min}$ 、M20.7 (25  $\mu\text{M}$ ) で  $4.5 \times 10^{-5}$   $\text{cm}/\text{min}$  及び  $4.7 \times 10^{-5}$   $\text{cm}/\text{min}$  であり、P-gp 阻害剤 (1  $\mu\text{M}$ ) 存在下における本薬 (354  $\mu\text{M}$ ) の両方向の見かけの膜透過性はほぼ同程度 (約  $9 \times 10^{-5}$   $\text{cm}/\text{min}$ ) であったことから、本薬は P-gp の基質 (見かけの推定  $K_m$  値 0.5 mM 以上) となると考えられた。プロトン勾配 (pH 6.0/7.4) 及び P-gp 阻害剤 (1  $\mu\text{M}$ ) 存在下、並びに MRP2 阻害剤 (10  $\mu\text{M}$ ) 存在下における M20.7 の両方向の見かけの膜透過性はそれぞれ同程度 ( $4.7 \sim 4.9 \times 10^{-5}$   $\text{cm}/\text{min}$ 、 $4.0 \sim 4.4 \times 10^{-5}$   $\text{cm}/\text{min}$ ) であった。

hOAT1、hOAT3、hOCT1 及び hOCT2 の発現細胞を用いて本薬及び M20.7 (hOAT1 : 50 又は 150  $\mu\text{M}$ 、hOAT3 : 10 $\sim$ 500 及び 50 $\sim$ 500  $\mu\text{M}$ 、hOCT1 : 25 $\sim$ 150  $\mu\text{M}$ 、hOCT2 : 10  $\mu\text{M}$ ) の取り込みを検討した結果、本薬は hOCT1 の基質 ( $K_m$  値 139  $\mu\text{M}$ ) と考えられ、hOCT1 を介した本薬 (50  $\mu\text{M}$ ) の取り込みはプラゾシン (100  $\mu\text{M}$ ) で阻害された。

P-gp、BCRP、MRP2、hOAT1、hOAT3、hOCT1 及び hOCT2 の発現細胞、並びに MRP4 の反転膜小胞を用いて本薬及び M20.7 (P-gp 及び BCRP : 0.01 $\sim$ 100  $\mu\text{M}$ 、MRP2 : 100 又は 500  $\mu\text{M}$ 、hOAT1 : 25 $\sim$ 500  $\mu\text{M}$ 、hOAT3 : 100  $\mu\text{M}$ 、hOCT1 : 25 $\sim$ 1000  $\mu\text{M}$ 、hOCT2 : 10 $\sim$ 500  $\mu\text{M}$ 、MRP4 : 10 $\sim$ 200  $\mu\text{M}$ ) による阻害作用を検討した結果、本薬及び M20.7 は hOAT3 を介するエストロン-3-硫酸塩の輸送をそれぞれ 22 % 及び 21 % 阻害したが、それ以外のトランスポーターを介する基質 (P-gp : Rho123、BCRP : BDP、MRP2 : バルサルタン、hOAT1 : PAH、hOCT1 : TEA、hOCT2 : メトホルミン、MRP4 : E<sub>2</sub>17 $\beta$ G) の輸送は阻害しなかった。P-gp 及び BCRP の発現細胞を用いて M20.2 (0.01 $\sim$ 100  $\mu\text{M}$ ) による阻害作用を検討した結果、それぞれのトランスポーターを介する基質 (P-gp : Rho123、BCRP : BDP) の輸送を阻害しなかった。

ヒト非凍結初代肝細胞、ヒト凍結初代肝細胞及びヒト肝スライスを用いて本薬 (1 $\sim$ 50  $\mu\text{M}$ ) の CYP、UGT1A1、P-gp 及び MRP2 誘導能を検討した結果、ヒト凍結初代肝細胞において本薬は CYP2B6 活性を 1.6 $\sim$ 2.5 倍誘導し、CYP2B6、2C8、2C9 及び 3A4 mRNA 発現量を用量依存的に誘導 (それぞれ 0.86 $\sim$ 2.5、0.9 $\sim$ 3.3、1.6 $\sim$ 7.1 及び 2.5 $\sim$ 10.4 倍) した。陽性対照であるフェノバルビタール (1000  $\mu\text{M}$ ) 及びリファンピシン (1 $\sim$ 50  $\mu\text{M}$ ) は CYP2B6 活性を 16.0 倍及び 2.7 $\sim$ 13.4 倍誘導し、mRNA 発現量の誘導倍率は、CYP2B6 について 27.5 倍及び 4.3 $\sim$ 9.7 倍、2C8 について 26.1 倍及び 8.4 $\sim$ 11.0 倍、2C9 について 13.9 倍及び 4.1 $\sim$ 9.2 倍、3A4 について 33.8 倍及び 8.9 $\sim$ 23.6 倍であった。

## (2) 臨床薬物動態及び臨床薬力学

### 1) 健康成人における薬物動態及び薬力学

① 第 I 相単回経口投与試験 (5.3.3.1-1 : 試験番号 1101<20[ ]年[ ]月～[ ]月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 40 例、各ステップ 8 例) を対象に、本剤単回経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的効果を検討するため、無作為化プラセボ対照単盲検 5 段階増量試験が実施された。

用法・用量は、ステップ 1 から 5 は、本剤 25 mg、50 mg、100 mg、200 mg 及び 400 mg を一晚絶食した後、朝 9 時に経口投与とされ、その日の朝食は摂取しないこととされた。次ステップへの移行は、治験薬投与 7 日目の事後検査までの検査結果と有害事象に関する評価結果を確認した上で決定された。各ステップの被験者 (8 例) のうち、本剤群に 6 例、プラセボ群に 2 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 40 例全例が薬力学及び安全性解析対象とされ、このうち本剤が投与された 30 例が薬物動態解析対象とされた。

本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。

表 4 単回経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	25 mg (n=6)	50 mg (n=6)	100 mg (n=6)	200 mg (n=6)	400 mg (n=6)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	162±43	272±77	671±142	1959±699	2860±962
AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	545±71 <sup>a)</sup>	1139±80	2968±222	6857±1132	13420±2021
t <sub>max</sub> (h)	1.33±0.26	2.00±1.26	2.00±1.22	1.58±1.20	2.75±0.82
t <sub>1/2</sub> (h)	1.54±0.14 <sup>a)</sup>	1.77±0.23	2.10±0.53	2.00±0.35	5.29±2.27
V <sub>z</sub> /F (L)	101±18 <sup>a)</sup>	112±21	102±28	85±16	240±123
CL <sub>p</sub> /F (L/h)	45.4±6.5 <sup>a)</sup>	43.6±3.2	33.7±2.5	29.7±4.3	30.2±4.1
Ae <sub>0-t</sub> (mg)	5.13±1.34 <sup>a)</sup>	11.36±2.18	27.17±8.01	75.61±7.18	157.25±38.82
CL <sub>R</sub> (L/h)	9.23±2.02 <sup>a)</sup>	9.83±1.49	9.19±2.90	11.09±1.11	11.64±1.55

平均値±標準偏差

V<sub>z</sub>/F : 消失相に関連した見かけの分布容積、CL<sub>p</sub>/F : 見かけの血漿クリアランス、Ae<sub>0-t</sub> : 投与後 t 時間までの尿中総排泄量

a) n=5

C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> は、用量にほぼ比例して上昇した。

薬力学について、すべての用量において、DPP-4 阻害率は投与 1.5 時間後に最大値を示し、平均最大値は 85.2 %～94.1 %であった。投与 24 時間後の DPP-4 阻害率及び DPP-4 阻害率の AUE<sub>0-24h</sub> (投与後 24 時間までの薬力学的指標の時間曲線下面積) は用量依存的に上昇したが、GLP-1、インスリン及びグルコースの濃度推移は用量群間に違いは認められなかった。

安全性について、有害事象は 22.5 % (9/40 例) 13 件認められたが、いずれも軽度であった。本剤群の 6 例に認められた有害事象の内訳は、本剤 25 mg 群では血中 CPK 増加 1 例、血中トリグリセリド増加 1 例、本剤 50 mg 群では ALT 増加/血中トリグリセリド増加 1 例、血中トリグリセリド増加 1 例、本剤 100 mg 群では ALT 増加/血中トリグリセリド増加/便潜血陽性 1 例、本剤 200 mg 群では 0 例、本剤 400 mg 群では便潜血陽性 1 例であり、プラセボ群では血中トリグリセリド増加、白血球増加/鼻漏、浮動性めまい各 1 例であった。本剤 50 mg 群の 1 例に認められた血中トリグリセリド増加以外はすべて副作用とされた。死亡及び重篤な有害事象は認められず、心電図及びバイタルサインに関して臨床的に問題となる異常は認められなかった。

② 第 I 相反復経口投与試験 (5.3.3.1-2 : 試験番号 1102 < 20 年 月 ~ 月 >)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 9 例) を対象に、本剤反復経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的効果を検討するため、無作為化プラセボ対照単盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 100 mg を 1 日 1 回空腹時 (朝食の 30 分前) に 10 日間経口投与とされた。

総投与例数 9 例 (プラセボ群 3 例、本剤群 6 例) 全例が薬力学及び安全性解析対象とされ、このうち本剤が投与された 6 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、投与 1 日目の本薬未変化体の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24h}$ 、 $t_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $Ae_{0-24h}$  及び  $CL_R$  (平均値±標準偏差、以下同様) はそれぞれ  $919 \pm 177$  ng/mL、 $3293 \pm 539$  ng·h/mL、 $1.08 \pm 0.49$  時間、 $2.38 \pm 1.06$  時間、 $35.36 \pm 6.44$  mg 及び  $11.06 \pm 2.93$  L/h、投与 10 日目ではそれぞれ  $746 \pm 78$  ng/mL、 $2926 \pm 341$  ng·h/mL、 $1.50 \pm 0.55$  時間、 $3.14 \pm 1.18$  時間、 $29.99 \pm 5.39$  mg 及び  $10.40 \pm 2.27$  L/h であった。投与 1 日目に対する投与 10 日目の比は  $C_{max}$  について平均 0.83、 $AUC_{0-24h}$  について平均 0.89 であり、体内での累積はないと考えられた。

薬力学について、本剤群の投与 2、4、6、8、10 日目における本剤投与直前の投与前値に対する DPP-4 阻害率は約 40 %~60 %であった。プラセボ群と比較して、本剤群の投与 1 日目及び 10 日目における DPP-4 阻害率及び GLP-1 の  $AUE_{0-24h}$  は高かったが、インスリン及びグルコースの  $AUE_{0-24h}$  に有意差は認められなかった。

安全性について、有害事象は本剤群のみに 3 例 5 件 (すべて便潜血陽性) 認められ、1 例 1 件以外はすべて副作用とされたが、いずれも軽度であった。死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められず、便潜血以外の臨床検査値、心電図及びバイタルサインに関して臨床的に問題となる異常は認められなかった。

③ マスバランス試験 (5.3.3.1-6 : 試験番号 2101 < 20 年 月 >)

外国人健康成人男性 (目標被験者数 4 例) を対象に、本薬  $^{14}C$  標識体のマスバランス、代謝物プロファイル及び体内動態を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬  $^{14}C$  標識体 100 mg を単回経口投与とされた。

総投与例数 4 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、血漿中総放射能  $AUC_{0-inf}$  に対する未変化体及び代謝物の  $AUC_{0-inf}$  の割合は、未変化体が 25.7 %、M20.7 が 55.5 %、M20.2 が 9.5 %、M15.3 が 8.1 %であった。投与後 168 時間までに投与放射能の 85.4 % (平均値、以下同様) が尿中、14.8 %が便中に回収された。投与後 48 時間までに尿中に未変化体が 22.6 %、M20.7 が 49.6 %、M20.2 が 4.40 %、M15.3 が 3.40 %、M20.9 が 0.95 %、M21.6 (酸化代謝物) が 0.64 %、投与後 96 時間までに便中に未変化体が 4.54 %、M20.7 が 6.89 %、M15.3 が 0.26 %回収され、本薬の主要消失経路は代謝であった。

安全性について、有害事象は、被験者全例で 5 件 (鼓腸 4 件、軟便 1 件) 認められ、い

いずれも副作用とされたが軽度で回復した。死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められず、臨床検査値、心電図及びバイタルサインに関して臨床的に問題となる異常は認められなかった。

④ 心伝導及び再分極 (QTc 間隔) に及ぼす影響評価試験 (5.3.4.1-5 : 試験番号 2213<20 年 月~ 月>)

外国人健康成人男女 (目標被験者数 100 例、各群 25 例) を対象に、本剤 1 日 1 回反復投与時の心伝導及び再分極 (QTc 間隔) に及ぼす影響を検討するため、無作為化プラセボ及び実薬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、モキシフロキサシン 400 mg (陽性対照)、本剤 100 mg 又は 400 mg を 1 日 1 回朝食前に 5 日間経口投与とされた。

総投与例数 102 例 (プラセボ群 25 例、モキシフロキサシン群 25 例、本剤 100 mg 群 26 例、本剤 400 mg 群 26 例) 全例が安全性解析対象とされ、このうち治験薬の誤投与があったモキシフロキサシン群、本剤 100 mg 群及び本剤 400 mg 群の各 1 例及びベースライン時にビリルビン上昇が認められたため治験を中止したモキシフロキサシン群の 1 例を除外した 98 例が QT 延長に関する解析対象とされ、本剤の投与例のうち、治験薬の誤投与があった本剤 100 mg 群及び本剤 400 mg 群の各 1 例を除外した 50 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、投与 5 日目の本薬未変化体の  $t_{max}$  (中央値) 及び  $C_{max}$  (平均値±標準偏差) は、本剤 100 mg 群では 2 時間及び  $451 \pm 145$  ng/mL、本剤 400 mg 群では 2 時間及び  $1918 \pm 705$  ng/mL であった。

12 誘導心電図について、投与 5 日目の QTcF 及び QTcB のベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差 (平均値±標準誤差) とその 90 %信頼区間は、モキシフロキサシン群では  $9.7 \pm 2.5$  [5.6, 13.9] 及び  $9.6 \pm 2.6$  [5.4, 13.9]、本剤 100 mg 群では  $-2.3 \pm 2.4$  [-6.3, 1.8] 及び  $-3.6 \pm 2.5$  [-7.8, 0.6]、本剤 400 mg 群では  $-4.1 \pm 2.4$  [-8.2, -0.1] 及び  $-1.4 \pm 2.5$  [-5.6, 2.8] であった。投与 5 日目の QTcB が 450 ms を超えた被験者はプラセボ群で 2 例、モキシフロキサシン群で 4 例、本剤 100 mg 群で 5 例、本剤 400 mg 群で 8 例であった。投与 5 日目の QTcB のベースラインからの変化量が 60 ms 以上であった被験者はプラセボ群で 2 例、モキシフロキサシン群で 3 例、本剤 100 mg 群で 0 例、本剤 400 mg 群で 2 例であった。投与 5 日目におけるモキシフロキサシン群、本剤 100 mg 群及び本剤 400 mg 群の心拍数はプラセボ群より 5~7 bpm 増加した。

安全性について、有害事象は 22.5 % (23/102 例) 37 件認められた。これらのうち、観察期に認められた 9 件の有害事象を除くと、本剤群で認められた有害事象は、本剤 100 mg 群の 4 件 (子宮付属器痛、発疹 NOS、咽喉頭疼痛、頭痛各 1 件)、本剤 400 mg 群の 3 件 (便秘 3 件) であった。副作用は 13.7 % (14/102 例) 23 件認められた。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。被験者全例で臨床検査値の異常が認められ、大部分はコレステロール、トリグリセリド、アルブミン、白血球数、ヘモグロビン、クレアチンホスホキナーゼの異常値であったが、いずれも臨床的に問題となる異常と

判断されなかった。2例（本剤100 mg群、本剤400 mg群各1例）に事後検査において便潜血が認められた。バイタルサインに関して臨床的に問題となる異常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及び薬力学

### ① 食後血糖に対する作用及びPK/PD評価試験（5.3.4.2-2：試験番号1203<20██年██月～20██年██月>）

日本人2型糖尿病患者（目標被験者数60例、各群15例）を対象に、本剤の食後血糖に対する作用及びPK/PD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、本剤10 mg、25 mg又は50 mgを1日2回（朝食及び夕食の30分前）7日間経口投与とされた。

総投与例数62例（プラセボ群及び本剤25 mg群各15例、10 mg群及び50 mg群各16例）全例が有効性、薬力学及び安全性解析対象とされ、本剤が投与された47例が薬物動態解析対象とされた。

有効性について、投与7日目の朝食後4時間にわたる補正後朝食後血糖（食前値からの上昇分、以下同様） $AUE_{0-4h}$ のベースラインからの変化量は、いずれの用量においてもプラセボ群に比して有意に改善した。投与7日目の朝食後2時間血糖値及び補正後昼食後血糖 $AUE_{0-4h}$ のベースラインからの変化量は本剤25 mg群及び50 mg群において、投与7日目の朝食前空腹時血糖のベースラインからの変化量は本剤50 mg群において、それぞれプラセボ群に比して有意に改善した。

薬物動態について、投与1日目及び7日目における本薬未変化体の $t_{max}$ （中央値）は1.0時間、 $t_{1/2}$ （平均値）は1.32～2.41時間であり、いずれの用量においても投与1日目に対する投与7日目の $AUC_{0-12h}$ の比が約1であったことから蓄積性はないと考えられた。

薬力学について、投与1日目及び7日目におけるDPP-4阻害率の $AUE_{0-12h}$ は用量依存的に上昇し、投与12時間後におけるDPP-4阻害率は本剤50 mg群で80%を超えた。投与7日目の血漿中本薬未変化体濃度とベースラインに対する投与7日目のGLP-1濃度の比の関係を $E_{max}$ モデルで解析したとき、 $E_{max}$ は2.07倍、 $EC_{50}$ は14.7 ng/mL、 $EC_{90}$ は133 ng/mLと推定された。

安全性について、有害事象は22.6%（14/62例）認められた。内訳は、プラセボ群13.3%（2/15例：体位性めまい、失神、不安障害、チック、各1件）、本剤10 mg群12.5%（2/16例：便秘、歯肉腫脹、尿中血陽性、潜血陽性、筋骨格硬直、咽頭刺激感、各1件）、本剤25 mg群26.7%（4/15例：眼瞼障害、便秘、裂傷、ALT増加、浮動性めまい、頭痛、各1件）、本剤50 mg群37.5%（6/16例：便秘、潜血陽性、各2件、末梢性浮腫、鼻咽頭炎、血中アミラーゼ増加、リパーゼ増加、筋骨格硬直、頭痛、錯感覚、貨幣状湿疹、各1件）であった。副作用は、プラセボ群6.7%（1/15例）、本剤10 mg群6.3%（1/16例）、25 mg群20.0%（3/15例）、50 mg群12.5%（2/16例）に認められた。死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。低血糖症状は、25 mg群で1例（軽度）報告

された。心電図及びバイタルサインに関して臨床的に問題となる異常は認められなかった。

② 投与と食事のタイミングが食後血糖に及ぼす影響評価試験 (5.3.4.2-3 : 試験番号 1204 <2004年7月～2005年6月>)

日本人2型糖尿病患者(目標被験者数12例)を対象に、本剤投与と食事との間隔が食後血糖に及ぼす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、治療第1期及び2期に、本剤50mgを1日2回食前(朝食及び夕食の30分前)又は食直前(朝食及び夕食の直前)に7日間経口投与とされた。各期のウォッシュアウト期間は6日間とされた。なお、ベースライン(治療第1期ではDay-1、治療第2期ではDay14)では、朝食及び夕食の30分前又は朝食及び夕食の直前にプラセボが投与された。

総投与例数13例全例が安全性解析対象とされ、このうちベースラインのプラセボ投与後に治験を中止した1例を除外した12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、投与7日目の朝食30分前投与及び朝食直前投与における本薬未変化体の $C_{max}$ (平均値±標準偏差、以下同様)は $327\pm 143$  ng/mL及び $303\pm 105$  ng/mL、 $AUC_{0-8h}$ は $944\pm 358$  ng·h/mL及び $971\pm 359$  ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は $1.96\pm 0.40$ 時間及び $2.07\pm 0.40$ 時間、 $t_{max}$ (中央値)は1.00時間及び1.08時間であった。朝食30分前投与及び朝食直前投与の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-8h}$ の幾何平均比(食直前/食前)とその90%信頼区間は0.93 [0.79, 1.09]及び1.03 [0.96, 1.10]であった。

薬力学について、投与7日目におけるDPP-4阻害率の $E_{max}$ 及び $AUE_{0-8h}$ 、並びにベースライン及び投与7日目におけるGLP-1の $E_{max}$ 及び $AUE_{0-4h}$ は食前投与群と食直前投与群とで同様の値であり、いずれの群においても投与7日目の本薬未変化体の $AUC_{0-8h}$ とDPP-4阻害率の $AUE_{0-8h}$ との間に有意な相関が認められた。投与7日目の補正後朝食後血糖 $AUE_{0-4h}$ 、食後血糖 $AUE_{0-4h}$ 、空腹時血糖及び朝食後2時間血糖値のベースラインからの補正後平均変化量について、いずれも食前投与群と食直前投与群の間に有意差は認められなかった。

安全性について、有害事象は13例中5例に5件認められた。内訳は、食前投与群4例4件(便秘2例2件、C-反応性蛋白増加、歯痛各1例1件)、食直前投与群1例1件(C-反応性蛋白増加)であり、食直前投与群のC-反応性蛋白増加は副作用と判断された。死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び低血糖症状は認められなかった。心電図及びバイタルサインに関して臨床的に問題となる異常は認められなかった。

③ 国内第IIb相用量設定試験 (5.3.5.1-1 : 試験番号 1202 <2004年7月～2005年6月>)

日本人2型糖尿病患者(目標被験者数264例、各群66例)を対象に、本剤の有効性、用量反応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(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要(2)第II相臨床試験2)国内第IIb相用量設定試験」の項を参



照)。

薬物動態について、朝食負荷試験に参加し、血漿中本薬未変化体濃度のデータが得られた患者における、投与 12 週後の朝の本剤投与 1.5 時間後の血漿中本薬未変化体濃度 (平均値±標準偏差) は、本剤 10 mg 群で  $59.6 \pm 16.7$  ng/mL (n=18)、本剤 25 mg bid 群で  $155.0 \pm 47.5$  ng/mL (n=20)、本剤 50 mg 群で  $379.5 \pm 101.8$  ng/mL (n=21) であった。

薬力学について、朝食負荷試験に参加し、薬力学データ (DPP-4 及び GLP-1) が得られた患者における、投与 12 週後の朝の本剤投与前の DPP-4 阻害率 (中央値) は、本剤 10 mg 群で 14.7 % (n=16)、本剤 25 mg 群で 69.5 % (n=17)、本剤 50 mg 群で 89.1 % (n=20) であった。投与 12 週後の治験薬投与 0.5 時間後の朝食負荷試験後 2 時間にわたる GLP-1 の  $AUE_{0-2h}$  (平均値±標準偏差) は、プラセボ群で  $9.2 \pm 7.7$  pMh (n=19)、本剤 10 mg 群で  $25.2 \pm 12.3$  pMh (n=16)、本剤 25 mg 群で  $21.7 \pm 11.3$  pMh (n=17)、本剤 50 mg 群で  $25.6 \pm 12.5$  pMh (n=20) であり、プラセボ群に比して本剤群で上昇したが、本剤群間に差はみられなかった。

### 3) 特別な患者集団における薬物動態

#### ① 外国人高齢男女及び外国人若年男女における薬物動態試験 (5.3.3.3-1 : 試験番号 2368 <20 年 月 ~ 月 >)

外国人健康高齢男女 (70 歳以上、目標被験者数男女各 10 例) 及び外国人健康若年男女 (18~40 歳、目標被験者数男女各 10 例) を対象に、年齢及び性別が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 100 mg を一晩絶食後に単回経口投与とされた。

総投与例数 40 例 (外国人健康高齢男女各 10 例、外国人健康若年男女各 10 例) 全例が安全性解析対象とされ、このうち本薬及び M20.7 の血漿中濃度が著しく低値であった 1 例を除外した 39 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、本薬未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均比 (高齢者/若年者) とその 90 %信頼区間は、1.17 [1.02, 1.35] 及び 1.31 [1.18, 1.45] であり、高齢者及び若年者の CL/F (平均値±標準偏差、以下同様) は  $34.05 \pm 7.47$  及び  $43.92 \pm 7.09$ 、 $CL_R$  は  $5.81 \pm 2.16$  及び  $8.45 \pm 2.91$  であった。M20.7 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均比 (高齢者/若年者) とその 90 %信頼区間は、1.61 [1.41, 1.84] 及び 1.70 [1.51, 1.92] であった。本薬未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均比 (男性/女性) とその 90 %信頼区間は、0.90 [0.78, 1.04] 及び 0.93 [0.84, 1.03] であり、M20.7 については 0.87 [0.76, 1.00] 及び 0.93 [0.82, 1.05] であった。

薬力学について、いずれの被験者においても 90 %以上の血漿中 DPP-4 阻害が投与後 12 時間持続し、投与 24 時間後の阻害率は約 50 %であり、年齢及び性別による影響は受けなかった。

安全性について、有害事象は認められず、心電図及びバイタルサインに関して臨床的に問題となる異常は認められなかった。

#### ② 外国人肝機能障害者における薬物動態試験 (5.3.3.3-2 : 試験番号 2336 <20 年 月 ~ 月 >)

20 年 月 )

慢性肝機能障害を有する外国人成人男女 (Child-Pugh スコアによる肝機能障害の分類 : 軽度 : スコア 5~6、中等度 : スコア 7~9、重度 : スコア 10~12) 及び外国人健康成人男女 (目標被験者数 24 例、各群 6 例) を対象に、本剤の薬物動態を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 100 mg を一晩絶食後に単回経口投与とされた。

総投与例数 22 例 (肝機能障害者 16 例、健康成人 6 例) 全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

本薬未変化体及び M20.7 の薬物動態パラメータは、表 5 及び表 6 のとおりであった。

表 5 本剤 100 mg 単回経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ (外国人)

パラメータ	健康成人 (n=6)	軽度の肝機能障害者 (n=6)		中等度の肝機能障害者 (n=6)		重度の肝機能障害者 (n=4)	
	平均値 <sup>a)</sup>	平均値 <sup>a)</sup>	幾何平均比 [90%CI] <sup>b)</sup>	平均値 <sup>a)</sup>	幾何平均比 [90%CI] <sup>b)</sup>	平均値 <sup>a)</sup>	幾何平均比 [90%CI] <sup>b)</sup>
C <sub>max</sub> (ng/mL)	675±263	497±229	0.70 [0.46, 1.05]	512±166	0.77 [0.51, 1.17]	632±247	0.94 [0.59, 1.49]
AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	2567±428	2076±514	0.80 [0.60, 1.06]	2411±740	0.92 [0.69, 1.22]	3322±1472	1.22 [0.88, 1.68]
t <sub>max</sub> (h)	1.25	1.25	—	1.00	—	2.04	—
t <sub>1/2</sub> (h)	2.01±0.50	4.92±4.86	—	3.08±1.59	—	2.40±0.25	—
CL/F (L/h)	39.62±6.30	50.42±14.06	—	43.76±10.95	—	34.41±15.00	—

a) 平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値

b) 幾何平均値の比 (肝機能障害者/健康成人)、CI=信頼区間

表 6 本剤 100 mg 単回経口投与時の M20.7 の薬物動態パラメータ (外国人)

パラメータ	健康成人 (n=6)	軽度の肝機能障害者 (n=6)		中等度の肝機能障害者 (n=6)		重度の肝機能障害者 (n=4)	
	平均値 <sup>a)</sup>	平均値 <sup>a)</sup>	幾何平均比 [90%CI] <sup>b)</sup>	平均値 <sup>a)</sup>	幾何平均比 [90%CI] <sup>b)</sup>	平均値 <sup>a)</sup>	幾何平均比 [90%CI] <sup>b)</sup>
C <sub>max</sub> (ng/mL)	330±99	406±108	1.24 [0.90, 1.71]	483±165	1.45 [1.05, 2.00]	549±217	1.63 [1.14, 2.34]
AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	5297±1715	6721±1675	1.29 [0.91, 1.83]	7902±3168	1.46 [1.03, 2.06]	10160±4801	1.84 [1.25, 2.71]
t <sub>max</sub> (h)	6.00	8.00	—	9.00	—	10.00	—
t <sub>1/2</sub> (h)	7.93±0.67	8.36±1.57	—	7.19±0.76	—	9.32±1.51	—

a) 平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値

b) 幾何平均値の比 (肝機能障害者/健康成人)、CI=信頼区間

健康成人と比較して、本薬未変化体の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> は、軽度の肝機能障害者では 0.7 倍及び 0.8 倍、中等度の肝機能障害者では 0.8 倍及び 0.9 倍、重度の肝機能障害者では 0.9 倍及び 1.2 倍であった。一方、M20.7 の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> は、軽度の肝機能障害者では 1.2 倍及び 1.3 倍、中等度の肝機能障害者ではいずれも 1.5 倍、重度の肝機能障害者では 1.6 倍及び 1.8 倍であった。M20.7 の t<sub>max</sub> は肝機能障害の程度が重いほど遅延した。

安全性について、有害事象は 22 例中の 4 例に 5 件 (健康成人 : 下痢 1 例 1 件、軽度の肝機能障害者 : 傾眠 1 例 1 件、中等度の肝機能障害者 : 傾眠 1 例 1 件、重度の肝機能障害者 : 傾眠/頭痛 1 例 2 件) 認められた。中等度の肝機能障害者に認められた傾眠以外は副作用とされた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。心電図については、重度の肝機能障害者の 1 例に心電図異常 (QT 間隔延長) が認められた。本被験者では、スクリーニング時に低ナトリウム血症、高カリウム血症及び低カルシウム血症の電解質異常が認められた。

バイタルサインに関して臨床的に問題となる異常は認められなかった。

③ 外国人腎機能障害者における薬物動態試験 (5.3.3.3-3 : 試験番号 2337<2019年11月～2020年11月>)

腎機能障害 ( $C_{CR}$  値による腎機能障害の分類: 軽度  $50 < \sim 80$  mL/min、中等度  $30 \sim 50$  mL/min、重度  $< 30$  mL/min、末期 (血液透析を要する)) を有する外国人成人男女及び外国人健康成人男女 ( $C_{CR}$  値  $> 80$  mL/min) (目標被験者数 48 例、健康成人 24 例、腎機能障害者各 6 例) を対象に、本剤の薬物動態を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 100 mg を一晩絶食後に単回経口投与とされた。なお、末期の腎機能障害者については、単回投与の 3 日後に本剤 100 mg を再度単回経口投与された。

総投与例数 48 例 (健康成人、腎機能障害者各 24 例) 全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

本薬未変化体及び M20.7 の薬物動態パラメータは、表 7 及び表 8 のとおりであった。

表 7 本剤 100 mg 単回経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ (外国人)

パラメータ	健康成人 (n=24)	軽度の腎機能障害者 (n=6)		中等度の腎機能障害者 (n=6)		重度の腎機能障害者 (n=6)		末期の腎機能障害者 <sup>a)</sup> (n=6)	
	平均値 <sup>b)</sup>	平均値 <sup>b)</sup>	幾何平均比 [90 %CI] <sup>c)</sup>	平均値 <sup>b)</sup>	幾何平均比 [90 %CI] <sup>c)</sup>	平均値 <sup>b)</sup>	幾何平均比 [90 %CI] <sup>c)</sup>	平均値 <sup>b)</sup>	幾何平均比 [90 %CI] <sup>c)</sup>
$C_{max}$ (ng/mL)	477 (114)	792 (229)	1.62 [1.26, 2.08]	514 (279)	0.95 [0.74, 1.22]	745 (235)	1.58 [1.23, 2.02]	591 (166)	1.21 [0.94, 1.55]
$AUC_{0-inf}$ (ng·h/mL)	1896 (460)	3820 (982)	1.99 [1.57, 2.52]	2511 (1393)	1.20 [0.95, 1.52]	4429 (2128)	2.25 [1.78, 2.85]	2686 (545)	1.43 [1.13, 1.81]
$t_{max}$ (h)	1.00	1.50	—	1.25	—	1.00	—	1.50	—
$t_{1/2}$ (h)	3.95 (1.82)	2.83 (0.76)	—	3.89 (1.64)	—	3.55 (0.35)	—	8.05 (6.26)	—
CL/F (L/h)	55.5 (12.3)	27.8 (7.81)	—	49.6 (24.2)	—	26.5 (10.4)	—	38.4 (7.25)	—
$Ae_{0-24h}$ (mg)	22.17 (5.16)	25.14 (16.36)	—	13.50 (9.82)	—	5.81 (3.69)	—	0.51 <sup>d)</sup> (0.41)	—
$CL_R$ (L/h)	12.36 (3.36)	6.06 (2.71)	—	5.98 (4.21)	—	1.44 (0.75)	—	—	—

- a) 投与 1 回目  
b) 平均値 (標準偏差)、 $t_{max}$  は中央値  
c) 幾何平均値の比 (腎機能障害者/健康成人)、CI=信頼区間  
d) n=4

表 8 本剤 100 mg 単回経口投与時の M20.7 の薬物動態パラメータ (外国人)

パラメータ	健康成人 (n=24)	軽度の腎機能障害者 (n=6)		中等度の腎機能障害者 (n=6)		重度の腎機能障害者 (n=6)		末期の腎機能障害者 <sup>a)</sup> (n=6)	
	平均値 <sup>b)</sup>	平均値 <sup>b)</sup>	幾何平均比 [90 %CI] <sup>c)</sup>	平均値 <sup>b)</sup>	幾何平均比 [90 %CI] <sup>c)</sup>	平均値 <sup>b)</sup>	幾何平均比 [90 %CI] <sup>c)</sup>	平均値 <sup>b)</sup>	幾何平均比 [90 %CI] <sup>c)</sup>
$C_{max}$ (ng/mL)	274 (68)	434 (144)	1.54 [1.18, 2.01]	648 (444)	2.00 [1.53, 2.60]	1492 (289)	5.53 [4.24, 7.21]	2220 (283)	8.30 [6.37, 10.8]
$AUC_{0-4h}$ (ng·h/mL)	4146 (1050)	6930 (2027)	—	10756 (7254)	—	25133 (4818)	—	116415 (23850)	—
$AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL)	4146 (1050)	6930 (2027)	1.65 [1.27, 2.14]	10756 (7254)	2.21 [1.71, 2.87]	25133 (4818)	6.16 [4.74, 7.99]	27737 (5189)	6.77 [5.22, 8.79]
$t_{max}$ (h)	8.00	9.00	—	11.00	—	15.00	—	24.00	—

- a) 投与 1 回目  
b) 平均値 (標準偏差)、 $t_{max}$  は中央値  
c) 幾何平均値の比 (腎機能障害者/健康成人)、CI=信頼区間  
d) 末期の腎機能障害者を除く腎機能障害者及び健康成人では  $AUC_{0-24h}$ 、末期の腎機能障害者では  $AUC_{0-48h}$

健康成人と比較して、本薬未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  は、軽度の腎機能障害者では 1.6

倍及び 2.0 倍、中等度の腎機能障害者では 1.0 倍及び 1.2 倍、重度の腎機能障害者では 1.6 倍及び 2.3 倍、末期の腎機能障害者（投与 1 回目）では 1.2 倍及び 1.4 倍であった。一方、M20.7 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  は、軽度の腎機能障害者では 1.5 倍及び 1.7 倍、中等度の腎機能障害者では 2.0 倍及び 2.2 倍、重度の腎機能障害者では 5.5 倍及び 6.2 倍、末期の腎機能障害者（投与 1 回目）では 8.3 倍及び 6.8 倍であった。M20.7 の  $t_{max}$  は、腎機能障害の程度が重いほど遅延した。末期の腎機能障害者では、2 回目の投与 4 時間後に血液透析を行った。3~4 時間の透析後の透析液中の本薬未変化体量は、約 3 mg（投与量の約 3%）であった。一方、透析によって M20.7 の血漿中濃度は大きく低下した。末期の腎機能障害者の投与 2 回目における本薬未変化体の  $C_{max}$ （平均値±標準偏差、以下同様）及び  $AUC_{0-inf}$  は  $638 \pm 180$  ng/mL 及び  $2892 \pm 700$  ng·h/mL であり、投与 1 回目と同程度であったが、投与 2 回目における M20.7 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  は  $2725 \pm 556$  ng/mL 及び  $42608 \pm 7519$  ng·h/mL であり、投与 1 回目の 1.2 倍及び 1.5 倍であった。

安全性について、有害事象は治験薬投与後、48 例中の 7 例に 18 件認められ、内訳は、健康成人で 3 例 6 件（浮動性めまい/疲労、口唇乾燥/下痢、胸部不快感各 1 例）、末期の腎機能障害者で 4 例 12 件（頭痛（2 回発現）/呼吸困難/嘔吐、嘔吐、浮動性めまい/嘔吐/下痢、鼓腸/下痢（それぞれ 2 回発現）各 1 例）であり、嘔吐（1 例）以外は副作用とされた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。心電図及びバイタルサインに関して臨床に意味のある異常は認められなかった。

#### 4) 薬物相互作用試験

##### ① グリブライドとの相互作用試験（5.3.3.4-7：試験番号 2103<20 年 月 月>、参考資料）

外国人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 15 例）を対象に、本剤及びグリブライド併用反復投与時の安全性及び忍容性、並びに本剤がグリブライドの薬物動態及び薬力学的効果に及ぼす影響を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、観察期にグリブライド 10 mg を 1 日 1 回 35 日間投与、治療 1 期及び 2 期にプラセボ又は本剤 100 mg を 1 日 2 回とグリブライド 10 mg を 1 日 1 回 28 日間併用投与、治療 3 期に本剤 100 mg を 1 日 2 回 7 日間経口投与とされた。

総投与例数 17 例全例が安全性解析対象とされ、このうち治験中止 2 例（重篤な有害事象、同意撤回）を除外した 15 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、グリブライドの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  の幾何平均比（併用投与/グリブライド単独投与）とその 90%信頼区間は、0.92 [0.71, 1.19] 及び 1.04 [0.88, 1.22]、本薬未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-10h}$  の幾何平均比（併用投与/本剤単独投与）とその 90%信頼区間は、0.89 [0.78, 1.01] 及び 0.90 [0.83, 0.97] であり、併用投与時に本薬未変化体の  $C_{max}$  が 11% 低下した。

薬力学について、グリブライド単独投与時よりも併用投与時において、投与 28 日目の空腹

時血糖、食後血糖 (AUE<sub>0-5h</sub> 及び AUE<sub>0-15h</sub>) は低下し、インスリン AUE<sub>0-15h</sub> は上昇したが、インスリン AUE<sub>0-5h</sub> 並びに C-ペプチド及びグルカゴンの血漿中濃度推移に有意差は認められなかった。

安全性について、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は併用投与時の 1 例に 1 件 (皮膚潰瘍) 認められ、治験が中止された。

② メトホルミンとの相互作用試験 (5.3.3.4-8 : 試験番号 2104 <20 年 月 ~ 20 年 月>、参考資料)

外国人 2 型糖尿病患者 (目標被験者数 18 例) を対象に、本剤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、治療 1、2 及び 3 期に、本剤 100 mg、メトホルミン 1000 mg 又は本剤 100 mg とメトホルミン 1000 mg (併用) をそれぞれ 1 日 1 回 5 日間経口投与とされた。各期のウォッシュアウト期間は 3 日間とされた。

総投与例数 17 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 5 日目における本薬未変化体の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> の幾何平均比 (併用投与/本剤単独投与) とその 90 %信頼区間は、0.82 [0.73, 0.91] 及び 0.94 [0.90, 0.99]、メトホルミンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> 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、1.04 [0.94, 1.16] 及び 1.15 [1.06, 1.25] であり、併用投与時に本薬未変化体の C<sub>max</sub> が 18 %低下し、t<sub>max</sub> (中央値) が 1.5 時間遅延した。

安全性について、死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

③ ピオグリタゾン塩酸塩との相互作用試験 (5.3.3.4-9 : 試験番号 2207 <20 年 月 ~ 20 年 月>、参考資料)

外国人 2 型糖尿病患者 (目標被験者数 16 例) を対象に、本剤及びピオグリタゾン塩酸塩併用反復投与時の薬物相互作用及び本剤がピオグリタゾンの薬力学的効果に及ぼす影響を検討するため、無作為化プラセボ対照 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、観察期にピオグリタゾンとして 45 mg を 1 日 1 回 56 日間投与、治療 1 期及び 2 期 (二重盲検下) にプラセボ又は本剤 100 mg とピオグリタゾンとして 45 mg を 1 日 1 回 28 日間併用投与、治療 3 期 (非盲検下) に本剤 100 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与とされた。

総投与例数 15 例全例が安全性解析対象とされ、このうち血漿中本薬未変化体濃度が検出されないか低値であった 3 例を除外した 12 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、本薬未変化体の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> の幾何平均比 (併用投与/本剤単独投与) とその 90 %信頼区間は、0.92 [0.80, 1.07] 及び 0.94 [0.88, 1.01]、ピオグリタゾン未変化体及びピオグリタゾンの活性代謝物 (M-III、M-IV) の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> の幾何平均比 (併用投与/ピオグリタゾン塩酸塩単独投与) とその 90 %信頼区間は、ピオグリタゾン

未変化体について 1.04 [0.91, 1.19] 及び 1.15 [1.02, 1.28]、M-IIIについて 1.06 [0.89, 1.27] 及び 1.04 [0.90, 1.20]、M-IVについて 1.05 [0.90, 1.22] 及び 1.05 [0.92, 1.21] であり、併用投与時にピオグリタゾン未変化体の  $AUC_{0-24h}$  が 15% 上昇した。

薬力学について、ピオグリタゾン塩酸塩単独投与時よりも併用投与時において、投与 28 日目の食後血糖（投与 15.5 時間後までの平均血糖値及び AUE、 $E_{max}$ ）は低下したが、インスリン及び C-ペプチドの血漿中濃度推移に有意差は認められなかった。

安全性について、死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

④ ラミプリルとの相互作用試験（5.3.3.4-1：試験番号 2331<20██年██月～██月>、参考資料）

外国人健康成人男女（目標被験者数 18 例）を対象に、本剤及びラミプリル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、試験 1、2 及び 3 期に、本剤 100 mg、ラミプリル 5 mg 又は本剤 100 mg とラミプリル 5 mg（併用）をそれぞれ 1 日 1 回 7 日間経口投与とされた。各期のウォッシュアウト期間は 7 日間とされた。

総投与例数 22 例全例が安全性解析対象とされ、このうち治験中止 4 例（同意撤回及び追跡不能各 2 例）を除外した 18 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、投与 7 日目における本薬未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  の幾何平均比（併用投与/本剤単独投与）とその 90% 信頼区間は、1.14 [1.05, 1.24] 及び 0.99 [0.93, 1.04]、ラミプリル未変化体及び活性代謝物であるラミプリラートの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  の幾何平均比（併用投与/ラミプリル単独投与）とその 90% 信頼区間は、ラミプリル未変化体について 0.96 [0.85, 1.09] 及び 0.91 [0.84, 0.98]、ラミプリレートについて 1.00 [0.94, 1.06] 及び 1.00 [0.96, 1.04] であった。

安全性について、死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

⑤ ジゴキシンの相互作用試験（5.3.3.4-2：試験番号 2332<20██年██月～██月>、参考資料）

外国人健康成人男女（目標被験者数 18 例）を対象に、本剤及びジゴキシンの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、試験 1、2 及び 3 期に、本剤 100 mg、ジゴキシンの 0.5 mg（投与 1 日目）及び 0.25 mg（投与 2～7 日目）又は本剤 100 mg とジゴキシンの 0.5 mg（投与 1 日目）及び 0.25 mg（投与 2～7 日目）（併用）をそれぞれ 1 日 1 回 7 日間経口投与とされた。各期のウォッシュアウト期間は 14 日間とされた。

総投与例数 20 例全例が安全性解析対象とされ、このうち 1 例又は 2 例（治験実施計画書からの逸脱、追跡不能）を除外した 18 例又は 19 例が薬物動態解析対象<sup>9</sup>とされた。

<sup>9</sup> PK パラメータの幾何平均の比の統計解析には治験を完了した 18 例、PK パラメータには血漿中本薬又は血漿中/尿中ジゴキシン濃度を測定された 19 例が対象とされた。

薬物動態について、投与7日目における本薬未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  の幾何平均比（併用投与/本剤単独投与）とその90%信頼区間は、0.95 [0.85, 1.06] 及び 0.99 [0.95, 1.03]、ジゴキシンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  の幾何平均比（併用投与/ジゴキシ単独投与）とその90%信頼区間は、1.08 [0.97, 1.20] 及び 1.02 [0.94, 1.12] であった。

安全性について、死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

⑥ ワルファリンとの相互作用試験（5.3.3.4-3：試験番号 2333<20██年██月～██月>、参考資料）

外国人健康成人男女（目標被験者数16例）を対象に、本剤がワルファリンの薬物動態及び薬力学的効果に及ぼす影響を検討するため、無作為化非盲検プラセボ対照2期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、試験1期及び2期に、それぞれプラセボ又は本剤100mgを1日1回6日間経口投与し、それぞれの試験期の投与2日目にワルファリン25mgを単回経口投与とされた。各期のウォッシュアウト期間は14日間とされた。

総投与例数16例全例が安全性解析対象とされ、治験中止1例（同意撤回）を除外した15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、*R*-ワルファリンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  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1.02 [0.95, 1.11] 及び 1.00 [0.95, 1.04]、*S*-ワルファリンでは1.02 [0.94, 1.10] 及び 0.97 [0.93, 1.01] であった。本薬未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均比（併用投与/本剤単独投与）とその90%信頼区間は1.01 [0.89, 1.14] 及び 1.04 [0.98, 1.11] であった。

薬力学について、プロトロンビン時間（PT）及びPT INRの  $E_{max}$  及び  $AUE_{0-t}$  の実測値幾何平均比（併用投与/ワルファリン単独投与）とその90%信頼区間は、PTについて1.00 [0.97, 1.04] 及び 0.99 [0.97, 1.01]、PT INRについて1.01 [0.98, 1.05] 及び 0.99 [0.97, 1.01] であった。

安全性について、死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

⑦ シンバスタチンとの相互作用試験（5.3.3.4-4：試験番号 2334<20██年██月～██月>、参考資料）

外国人健康成人男女（目標被験者数24例）を対象に、本剤及びシンバスタチ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、試験1、2及び3期に、本剤100mg、シンバスタチン80mg又は本剤100mgとシンバスタチン80mg（併用）をそれぞれ1日1回7日間経口投与とされた。各期のウォッシュアウト期間は7日間とされた。

総投与例数24例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、投与7日目における本薬未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  の幾何平均比

(併用投与/本剤単独投与)とその90%信頼区間は、0.96 [0.86, 1.07] 及び 0.97 [0.88, 1.07]、シンバスタチン未変化体及び活性代謝物であるシンバスタチンオープンアシド体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  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、シンバスタチン未変化体について 1.11 [1.06, 1.17] 及び 1.11 [1.07, 1.15]、シンバスタチンオープンアシド体について 0.87 [0.75, 1.01] 及び 0.95 [0.85, 1.07] であった。

安全性について、死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

⑧ バルサルタンとの相互作用試験 (5.3.3.4-5 : 試験番号 2366 <20██年██月~20██年██月>、参考資料)

外国人健康成人男女 (目標被験者数 30 例) を対象に、本剤及びバルサルタ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、試験 1、2 及び 3 期に、本剤 100 mg、バルサルタン 320 mg 又は本剤 100 mg 及びバルサルタン 320 mg (併用) をそれぞれ 1 日 1 回 7 日間経口投与とされた。各期のウォッシュアウト期間は 7 日間とされた。

総投与例数 34 例全例が安全性解析対象とされ、このうち治験中止 2 例 (いずれも被験者の個人的理由による同意撤回) を除外した 32 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、投与 7 日目における本薬未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  の幾何平均比 (併用投与/本剤単独投与) とその90%信頼区間は、0.89 [0.81, 0.98] 及び 0.99 [0.95, 1.04]、バルサルタンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  の幾何平均比 (併用投与/バルサルタン単独投与) とその90%信頼区間は、1.14 [0.98, 1.34] 及び 1.24 [1.09, 1.41] であった。

安全性について、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は本剤単独投与時の 1 例に 4 件 (腹痛・便秘・排尿困難・びらん性胃炎) 認められ、投与が中止されたが、治験薬との因果関係は否定された。この被験者以外に 3 例 (バルサルタン単独投与時 1 例:  $\gamma$ -GTP 増加、併用投与時 2 例: 顔面浮腫、血中 CPK 増加) が有害事象により投与を中止され、 $\gamma$ -GTP 増加及び顔面浮腫は副作用とされた。

⑨ アムロジピンとの相互作用試験 (5.3.3.4-6 : 試験番号 2367 <20██年██月~██月>、参考資料)

外国人健康成人男女 (目標被験者数 24 例) を対象に、本剤及びアムロジピ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、試験 1、2 及び 3 期に、本剤 100 mg、アムロジピン 5 mg 又は本剤 100 mg とアムロジピン 5 mg (併用) をそれぞれ 1 日 1 回 10 日間経口投与とされた。各期のウォッシュアウト期間は 12 日間とされた。

総投与例数 21 例全例が安全性解析対象とされ、このうち治験中止 2 例 (有害事象、治験実施計画書からの逸脱) を除外した 19 例が薬物動態解析対象とされた。



薬物動態について、投与 10 日目における本薬未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24 h}$  の幾何平均比（併用投与/本剤単独投与）とその 90%信頼区間は、1.08 [1.00, 1.17] 及び 1.03 [0.99, 1.07]、アムロジピンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24 h}$  の幾何平均比（併用投与/アムロジピン単独投与）とその 90%信頼区間は、0.94 [0.91, 0.97] 及び 0.95 [0.93, 0.98] であった。

安全性について、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。併用投与時に視覚障害が認められた 1 例が治験中止とされ、当該事象は副作用とされた。

## <審査の概略>

### (1) 本薬の代謝に関わる組織及び主要な代謝酵素について

機構は、本薬の M20.7 への代謝に関わる組織及び主要な代謝酵素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。NADPH 非存在下、DPP-4 を含むヒト肝、腎及び小腸ミクロソームにおいて、本薬はいずれも M20.7 に代謝されたものの、算出された CL ( $CL_H$  及び  $CL_R$  の合計： $>2 L/h$ ) が実際の CL/F (65.2 L/h) よりも小さかったことから、他の組織又はサイトゾルの酵素が本薬の代謝に関与していることが示唆された。また、ヒト腎及び小腸のミクロソームは、本薬の D-エナンチオマーである LAH234 を立体選択的に代謝する傾向が認められたが、肝ミクロソームではそのような立体選択性は認められなかったことから、本薬の加水分解に肝では小腸及び腎とは異なる別の酵素の関与が示唆された。さらに、DPP-4 欠損ラット及び正常ラットにおける本薬未変化体及び M20.7 の尿糞中排泄率を比較した結果、DPP-4 が M20.7 への代謝の約 20%に関与していることが示唆された。以上より、本薬の M20.7 への代謝には腎及び肝以外の組織も関与すると考えられ、代謝酵素については、CYP は関与せず、DPP-4 が一部関与すると考えられるものの、サイトゾルの酵素等、別の酵素又は非酵素的加水分解の関与も考えられる。一般に、加水分解酵素は基質特異性が低く、多種多様な分子種が加水分解反応を起こすことが知られている。したがって、M20.7 への代謝に特異的な酵素を同定し、その寄与を算出することは難しいと考えられるため、本薬の代謝に関与する、DPP-4 以外の加水分解酵素の同定は行っていない。

### (2) 肝機能障害者及び腎機能障害者への投与について

機構は、肝機能障害者及び腎機能障害者を対象とした試験（2336 及び 2337 試験）において、障害の程度と本薬未変化体の曝露量との間には明らかな相関がみられなかったものの、M20.7 の曝露量との間には明らかな相関がみられたことをふまえ、肝機能障害者及び腎機能障害者に本薬を反復投与したときの本薬未変化体及び M20.7 の蓄積性及び安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。肝臓は血中での M20.7 の生成及び消失に関与していることから、肝機能障害の程度に応じて M20.7 の曝露量の上昇がみられたと考えられる。肝機能障害者に本薬を単回投与したとき、本薬未変化体の  $t_{1/2}$  は短かった (2.4~4.9 時間) ことから、1 日 2 回反復投与した場合でも、本薬未変化体の蓄積はわずかであると考えられる ( $t_{1/2} 5$

時間として約 23 %)。一方、M20.7 の  $t_{1/2}$  は本薬未変化体と比較し長かった (7.2~9.3 時間) ことから、1 日 2 回反復投与した場合、M20.7 は蓄積することが推察される ( $t_{1/2}$  9 時間として約 66 %)。肝機能障害者に対する臨床データが十分でないこともふまえ、肝機能障害者に対する本薬の投与は推奨せず、添付文書 (案) にてその旨の注意喚起を行っている。腎臓は本薬未変化体の排泄のみならず、M20.7 への代謝にも関与していることから、排泄能からみた腎機能の程度と本薬未変化体の曝露量との間には明確な相関がみられなかったと考えられる。一方、M20.7 は腎代謝されず、排泄のみに関与すると考えられることから、腎機能の低下によって M20.7 の排泄が遅延し、腎機能の程度と M20.7 の曝露量との間に相関が認められたと考えられる。軽度 ( $C_{CR}$  50~80 mL/min、n=16) の腎機能障害者に本薬 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したとき、健康成人と比較して軽度の腎機能障害者の投与 1 日目及び 14 日目における本薬未変化体の  $C_{max}$  は 15~16 %、 $AUC_{0-24h}$  は 2~7 % 高く、M20.7 の  $C_{max}$  は 42~44 %、 $AUC_{0-24h}$  は 35~41 % 高かった。臨床試験では軽度の腎機能障害者において、健康成人と類似した有効性及び安全性が示されており、軽度の腎機能障害者では本薬の用量調節は必要ないとする。一方、中等度、重度及び末期の腎機能障害者には、臨床データが限られており本薬の投与は推奨できないことから、添付文書 (案) にてその旨の注意喚起を行っている。

機構は、本薬の消失に関わる臓器や代謝酵素の詳細は明らかになっていないものの、本薬の消失には、肝臓、腎臓等の複数の臓器や複数の酵素が関与していること、肝機能障害者及び腎機能障害者において障害の程度に応じて M20.7 の曝露量が上昇するものの、M20.7 が多く生成される動物種を用いた毒性試験の無毒性量投与時の M20.7 の曝露量がヒトの曝露量を上回っていること、肝機能障害者及び中等度以上の腎機能障害者に対する投与は推奨されない旨が添付文書 (案) において注意喚起されていることをふまえ、申請者の回答については了承できるものと判断した (「3.非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要<審査の概略> (6) カルボン酸代謝物 (M20.7) の安全性について」、「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (4) 特別な患者集団について 1) 肝機能障害患者」及び「2) 腎機能障害患者」の項を参照)。

### (3) 薬物相互作用について

機構は、海外臨床試験において、本薬とアンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I) とを併用した被験者で血管浮腫の発現頻度が高かったことをふまえ、本薬と ACE-I 併用時の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラミプリル (ACE-I) との薬物相互作用を検討した 2331 試験の結果、薬物動態学的な相互作用は認められなかったが、ACE-I は血管浮腫を引き起こすことが知られており、そのメカニズムにサブスタンス P 及びブラジキニンの関与が否定できず、サブスタンス P 及びアミノペプチダーゼで不活化されたブラジキニンは DPP-4 の基質であることから、サブスタンス P 及びブラジキニンの分解に関与する ACE 及び DPP-4 が

ACE-I と本薬の併用によりともに阻害されると、これらの内因性物質の血中濃度が上昇する可能性は否定できない。海外で実施済み又は実施中の臨床試験に組み入れられた約 16000 例のデータ（申請時）を用いて血管浮腫及び血管浮腫様症状の発現割合を検討した結果、本薬と ACE-I 併用例で血管浮腫及び血管浮腫様症状の発現割合が高かったことから（プラセボ+ACE-I 0.23 %（1/430 例）、本薬 100 mg/日+ACE-I 0.53 %（13/2456 例）、ACE-I との併用について添付文書（案）にて注意喚起を行っている。

機構は、サルを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験において筋肉に関する所見（骨格筋の壊死及び出血）及び血中 CPK 増加等がみられたことをふまえ、本薬と HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用時の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。HMG-CoA 還元酵素阻害薬の多くが CYP により代謝を受け、主に胆汁中に排泄される（浅井、黒山 月刊薬事 2006; 48: 1396-1400、山崎、他 日薬理誌 2004; 123: 349-362）。一方、本薬は加水分解による代謝が主な消失経路であり、CYP によって代謝される併用薬の代謝クリアランスを変化させることはないと考えられる。このことから、薬物動態学的観点から薬物相互作用は生じないと考えられる。実際に本薬と HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるシンバスタチン併用時の相互作用を検討した 2334 試験では、本薬、シンバスタチン及びシンバスタチンオープンアシド体の各々の薬物動態に影響を与えなかった。また、国内臨床試験の併合データ（12 週間の本薬単独投与時の併合データ）において、本薬と HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用例で、横紋筋融解症、筋脱力等の有害事象はみられなかった。

機構は、海外臨床試験において本薬と ACE-I 併用例で血管浮腫の発現割合が高かったことをふまえ、添付文書において注意喚起することが必要であると考え。また、2 型糖尿病患者においては高血圧や脂質異常症等の基礎疾患の治療薬と本剤との併用が想定されることから、ACE-I、ARB、HMG-CoA 還元酵素阻害薬等との併用時の安全性データを製造販売後に収集する必要があると考える（「4.臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（3）安全性について 2）血管浮腫」及び「8）筋骨格系及び結合組織障害」の項を参照）。

### **(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要**

#### **<提出された資料の概略>**

評価資料として、日本人を対象とした第 I 相臨床試験（1101、1102、1203、1204 試験）、第 II 相臨床試験（1202 試験）、第 III 相臨床試験（1301、1302、1303、1303E1、1304 試験）、外国人を対象とした第 I 相臨床試験（2105、2325、2353、2101、2335、2368、2336、2337、2344、2346、2352、2343、2213 試験）、外国人を対象とした第 II 相臨床試験（2201 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、海外の 46 の試験成績が提出された。

#### **(1) 第 I 相臨床試験**

評価資料として提出された第 I 相臨床試験の主な成績については、「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要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項を参照。

## (2) 第 II 相臨床試験

### 1) 国内第 II 相試験 (5.3.4.2-1 : 試験番号 1201<20[ ]年[ ]月~20[ ]年[ ]月>)

日本人 2 型糖尿病患者<sup>10</sup> (目標被験者数 40 例、各群 20 例) を対象に、本剤投与時の血糖に及ぼす効果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、4 週間の観察期の後に、治療期としてプラセボ又は本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食 30 分前に 4 週間経口投与とされた。なお、当初はプラセボ、本剤 50 mg 又は 100 mg を 1 日 1 回投与する 3 群 (目標被験者数 60 例、各群 20 例) を設定して実施していたが、一般薬理試験 (イヌのテレメトリー試験) において心血管系に関する異常が認められたため治験が一時中断された。中断後、非臨床試験及び臨床試験の成績が再検討され、本剤 100 mg 群を削除するとともに、投与 0 日、28 日及び中止時に安静時心電図検査を実施することで治験継続が可能と判断され治験が再開された。

治験薬が投与された 54 例 (プラセボ群 22 例、本剤 50 mg 群 21 例、本剤 100 mg 群 11 例) のうち、本治験一時中断までに得られた本剤 100 mg 群の 11 例を除外した 43 例が有効性解析対象集団 (FAS) 及び安全性解析対象集団 (SAF) とされた。48 例 (うち 100 mg 群 6 例) が治験を完了し、6 例が治験を中止した。その内訳は、プラセボ群 1 例 (「新たな安全性情報」に伴う同意撤回)、100 mg 群 5 例 (「新たな安全性情報」に伴う治験依頼者からの中止指示 4 例、重大な治験実施計画書からの逸脱 1 例) であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 28 日目における調整済み食後血糖曲線下面積のベースラインからの変化量 (最小二乗平均±標準誤差<sup>11</sup>、以下同様) は、プラセボ群では -11.67±13.39 mg·h/dL、本剤 50 mg 群では -89.71±13.39 mg·h/dL、その群間差 [90%信頼区間] は -78.04 [-109.94, -46.13] であり、プラセボ群に対して本剤 50mg 群で有意な改善が認められた (p<0.001、有意水準片側 5%、ベースラインを共変量とした共分散分析モデル)。もう一つの主要評価項目とされた投与 28 日目における空腹時血糖のベースラインからの変化量は、プラセボ群では 1.64±3.51 mg/dL、本剤 50 mg 群では -10.40±3.51 mg/dL、その群間差 [90%信頼区間] は -12.03 [-20.42, -3.64] であり、プラセボ群に対して本剤 50mg 群で有意な改善が認められた (p=0.010、有意水準片側 5%、ベースラインを共変量とした共分散分析モデル)。なお、2 つの主要評価項目の検定で、検定の多重性は調整されていない。

安全性について、有害事象は 18.6 % (8/43 例) に認められた。内訳は、プラセボ群 36.4 % (5/22 例) (倦怠感 1 例、咽頭炎 NOS 1 例、歯肉炎/飢餓 1 例、狭心症/急性気管支炎 1 例、関

<sup>10</sup> 治験薬投与開始28日前の時点で、BMI 22~32 kg/m<sup>2</sup>、罹病期間12週間以上、過去4週間以上食事療法及び運動療法のみを受けていた30歳~75歳の2型糖尿病患者で、以下を満たす者。

- ・ 治験薬投与開始28日前と投与14日目のHbA<sub>1c</sub>の平均値が6.5%~10%
- ・ 治験薬投与開始28日前と投与14日目の空腹時血糖の平均値が126~180 mg/dLで、その差が54 mg/dL以内
- ・ 女性の場合、閉経後2年以上経過、子宮摘出後、又は卵管結紮不妊の患者

<sup>11</sup> ベースラインを共変量とした共分散分析モデルから算出

節痛/麦粒腫 1 例、本剤 50 mg 群 14.3 % (3/21 例) (関節周囲炎 1 例、上気道の炎症 1 例、浮動性めまい/頭痛 NOS/上気道の炎症 1 例) であった。すべての有害事象において、治験薬との因果関係は否定された。死亡及び重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び低血糖症は認められなかった。臨床検査値、心電図及びバイタルサインに関して、臨床的に問題となる異常は認められなかった。

## 2) 国内第Ⅱb 相用量設定試験 (5.3.5.1-1 : 試験番号 1202<2004 年 7 月~2005 年 6 月>)

日本人 2 型糖尿病患者<sup>12</sup> (目標被験者数 264 例 : 各群 66 例) を対象に、本剤の有効性、用量反応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、2 週間の観察期の後に、治療期としてプラセボ、本剤 10 mg、25 mg 又は 50 mg を 1 日 2 回朝食及び夕食の 30 分前に 12 週間経口投与とされた。

治験薬が投与された 291 例 (プラセボ群 72 例、10 mg 群 71 例、25 mg 群 72 例、50 mg 群 76 例) の全例が安全性解析対象集団とされ、有効性データがない 1 例と併用禁止薬を使用した 1 例を除外した 289 例 (プラセボ群 71 例、10 mg 群 71 例、25 mg 群 71 例、50 mg 群 76 例) が有効性解析対象集団 (FAS) 及び安全性解析対象集団 (SAF) とされた。ランダム化された 291 例のうち 279 例が治験を完了し、12 例が治験を中止した。その内訳は、プラセボ群 6 例 (有害事象 1 例、治療効果不十分 2 例、同意撤回 3 例)、10 mg 群 3 例 (有害事象 2 例、同意撤回 1 例)、25 mg 群 2 例 (有害事象 1 例、治療効果不十分 1 例)、50 mg 群 1 例 (有害事象) であった (薬物動態については、「4.臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要 (2) 臨床薬物動態及び臨床薬力学 2) 2 型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学③国内第Ⅱb 相用量設定試験」の項を参照)。

有効性について、主要評価項目とされた最終評価時のベースラインからの HbA<sub>1c</sub> 変化量 (%) は表 9 のとおりであり、本剤の各群とプラセボ群との間に有意差が認められた (いずれも  $p < 0.001$ 、投与量と地域を説明変数、ベースライン HbA<sub>1c</sub> を共変量とした共分散分析モデル、閉検定手順)。副次評価項目については、最終評価時のベースラインからの空腹時血糖変化量 (最小二乗平均、以下同様) は、プラセボ群 2.392 mg/dL、10 mg 群-11.069 mg/dL、25 mg 群-14.120 mg/dL、50 mg 群-24.666 mg/dL、最終評価時のベースラインからの食後血糖 2 時間値変化量は、プラセボ群 3.675 mg/dL、10 mg 群-62.473 mg/dL、25 mg 群-57.707 mg/dL、50 mg 群-62.086 mg/dL であった。

<sup>12</sup> 治験薬投与開始2週前の時点で、BMI 20~35 kg/m<sup>2</sup>、少なくとも8週間以上食事療法及び運動療法のみを受けていた20歳~75歳の2型糖尿病患者で、以下を満たす者。

- ・ 治験薬投与開始の2週前のHbA<sub>1c</sub>の平均値が6.5%~10%
- ・ 治験薬投与開始の2週前の空腹時血糖が270 mg/dLを超えない

表 9 最終評価時のベースラインからのHbA<sub>1c</sub>変化量 (FAS)

	プラセボ群 (n=71)	10 mg 群 (n=71)	25 mg 群 (n=71)	50 mg 群 (n=76)
ベースライン <sup>a)</sup>	7.37 (0.73)	7.43 (0.81)	7.40 (0.88)	7.37 (0.77)
最終評価時 <sup>a)</sup>	7.67 (1.21)	6.90 (0.90)	6.74 (0.90)	6.47 (0.68)
ベースラインからの変化量 <sup>a)</sup>	0.30 (0.77)	-0.53 (0.55)	-0.66 (0.48)	-0.90 (0.50)
プラセボ群との変化量の群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	—	-0.815 [-1.004, -0.626]	-0.953 [-1.142, -0.765]	-1.198 [-1.383, -1.012]
p 値 <sup>b)</sup>	—	p<0.001	p<0.001	p<0.001

a) 平均値 (標準偏差) %

b) 投与量と地域を説明変数、ベースライン HbA<sub>1c</sub> を共変数とした共分散分析モデル

安全性について、有害事象は 64.9 % (189/291 例) に認められ、内訳はプラセボ群 73.6 % (53/72 例)、10 mg 群 62.0 % (44/71 例)、25 mg 群 62.5 % (45/72 例)、50 mg 群 61.8 % (47/76 例)、副作用はプラセボ群 15.3 % (11/72 例)、10 mg 群 12.7 % (9/71 例)、25 mg 群 12.5 % (9/72 例)、50 mg 群 15.8 % (12/76 例) であった。いずれかの群で発現割合が 5 % を超えた有害事象、は表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの群で発現割合が 5 % を超えた有害事象

有害事象	プラセボ群 (n=72)	10 mg 群 (n=71)	25 mg 群 (n=72)	50 mg 群 (n=76)
全事象	73.6 (53)	62.0 (44)	62.5 (45)	61.8 (47)
鼻咽頭炎	25.0 (18)	19.7 (14)	16.7 (12)	19.7 (15)
血中 CK-MB 増加	6.9 (5)	2.8 (2)	6.9 (5)	3.9 (3)
血中 CK 増加	4.2 (3)	7.0 (5)	6.9 (5)	3.9 (3)
季節性アレルギー	1.4 (1)	5.6 (4)	4.2 (3)	1.3 (1)
上気道感染	5.6 (4)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.0 (0)
上気道の炎症	1.4 (1)	4.2 (3)	5.6 (4)	0.0 (0)
そう痒症	0.0 (0)	1.4 (1)	5.6 (4)	0.0 (0)
γ-GT 増加	2.8 (2)	2.8 (2)	5.6 (4)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)

重篤な有害事象は、3 例に 4 件 (プラセボ群：心筋梗塞及び胃癌各 1 例、25 mg 群：インフルエンザ 1 例) 認められた。プラセボ群の 1 例は治験薬投与中止後に心筋梗塞を発現し、胃癌により死亡した。なお、これらの有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、亜急性甲状腺炎 (10 mg 群 1 例、胸部不快感 (25 mg 群 1 例、上腹部痛 (50 mg 群 1 例) で、胸部不快感と上腹部痛は副作用とされた。低血糖症状は 6 例に 7 件 (プラセボ群 1 例 1 件、10 mg 群 3 例 4 件、50 mg 群 2 例 2 件) 発現し、いずれも副作用と判断された。10 mg 群の 1 例では治験薬の投与が中止されたが、ブドウ糖摂取により回復した。臨床検査値については、有害事象と判断されたいずれの検査値異常においても、用量依存性は認められなかった。心電図については、25 mg 群の QT 補正間隔延長 (1 例 1 件) が副作用とされたが、症状を伴わず処置を必要としなかった。バイタルサイン及び体重に関して変動は認められなかった。

### 3) 海外第 II a 相試験 (血糖 24 時間平均値に対する作用) (5.3.4.2.4 : 試験番号 2201<20███年███月~20███年███月>)

外国人 2 型糖尿病患者<sup>13</sup> (目標被験者数 60 例 : 各群 20 例) を対象に、本剤投与時の血糖

<sup>13</sup> 治験薬投与開始4週間前の時点で、HbA<sub>1c</sub> 6~11 %、C-ペプチド>0.3 nmol/L、BMI 20~32 kg/m<sup>2</sup>、罹病期間が12週間以上で、少

24 時間平均値に対する効果を検討するため、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、4 週間の観察期の後に、治療期としてプラセボ、本剤 100 mg 又は 200 mg を 1 日 1 回朝食 30 分前に 4 週間経口投与とされた。

総投与症例数 63 例（プラセボ群 21 例、100 mg 群 22 例、200 mg 群 20 例）全例が安全性解析対象集団とされ、早期に治験を中止したため食事負荷試験未実施であった本剤 100 mg 群の 1 例を除外した 62 例が Intent to treat (ITT) 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 4 例（プラセボ群 1 例：治験実施計画書からの逸脱、100 mg 群 2 例：同意撤回 1 例、治験管理上の問題 1 例、200 mg 群 1 例：有害事象）であった。

有効性について、主要評価項目とされた 4 週時のベースラインからの血糖 24 時間平均値 ( $AUC_{0-24}/24$ ) 変化量は、表 11 のとおりであった。なお、検定の多重性は調整されていない。

表 11 4 週時のベースラインからの血糖 24 時間平均値 ( $AUC_{0-24}/24$ ) 変化量 (ITT 集団)

	プラセボ群 (n=21)	100 mg 群 (n=21)	200 mg 群 (n=20)
ベースライン <sup>a)</sup>	9.50 (2.18)	9.57 (2.12)	9.94 (2.15)
4 週時 <sup>a)c)</sup>	9.28 (1.97)	8.55 (2.46)	8.32 (1.51)
ベースラインからの変化量 <sup>a)c)</sup>	-0.33 (1.11)	-0.94 (1.44)	-1.67 (1.07)
プラセボ群との変化量の群間差 [95%信頼区間] <sup>b)c)</sup>	—	-0.63 [-1.35, 0.10]	-1.22 [-1.96, -0.47]
p 値 <sup>b)c)</sup>	—	p=0.089	p=0.002

a) 平均値 (標準偏差) mmol/L

b) 実施医療機関とベースラインを共変量とした共分散分析モデル

c) 各群 1 例が 4 週時のデータが欠測のため ITT 集団から除外された

副次評価項目である最終評価時のベースラインからの空腹時血糖変化量 (最小二乗平均) は、プラセボ群 -0.32 mmol/L、100 mg 群 -0.72 mmol/L、200 mg 群 -1.06 mmol/L であった。

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 42.9 % (9/21 例)、100 mg 群 54.5 % (12/22 例)、200 mg 群 70.0 % (14/20 例)、副作用の発現割合はプラセボ群 19.0 % (4/21 例)、100 mg 群 22.7 % (5/22 例)、200 mg 群 35.0 % (7/20 例) であった。よくみられた有害事象は、鼻咽頭炎と浮動性めまい (11.1 % 及び 9.5 %) であった。死亡及び重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。低血糖症状<sup>14)</sup>は 200 mg 群の 2 例に発現したが、いずれも過度の運動が原因であった。臨床検査については、最終評価時の便潜血検査で 3 例 (プラセボ群 1 例、100 mg qd 群 2 例) が陽性となった。心電図及びバイタルサインに関して臨床的に問題となる異常は認められなかった。

### (3) 第Ⅲ相臨床試験

少なくとも過去4週間以上食事療法のみを受けていた30歳以上の2型糖尿病患者で、治験薬投与開始4週間～2週前のHbA<sub>1c</sub> 6.3～10 %、空腹時血糖130～180 mg/dLである者。

<sup>14)</sup> 低血糖が疑われる事象が認められた場合には、処置 (シヨ糖などの投与) により症状が回復した場合には低血糖症状とされた。グレード1の低血糖症状: シヨ糖の摂取などを必要とする程度のもので、低血糖が疑われる徴候又は症状 (頻脈、動悸、振戦等のアドレナリン症状、多汗等のアセチルコリン症状) があるが、被験者本人が処置を行える程度のもの。グレード2の低血糖症状: 意識のある場合にはシヨ糖の摂取など、意識のない場合にはブドウ糖又はグルカゴン (静注/筋注) の投与を必要とする程度のもので、又は中枢神経系に重大な異常を来したために被験者本人が処置を行えず、他人の介助や入院を必要とする程度のもので。

1) 国内第Ⅲ相検証試験（単独療法）（5.3.5.1-2：試験番号 1303<2006年6月～2007年5月>）

日本人2型糖尿病患者<sup>15</sup>（目標被験者数236例：各群59名）を対象に、本剤のプラセボに対する優越性を検証するため、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、2週間の観察期の後に、プラセボ、本剤50mg1日1回（以下、「50mg qd群」）、本剤50mg1日2回（以下、「50mg bid群」）又は本剤100mg1日1回（以下、「100mg qd群」）を朝夕食前に12週間経口投与とされた。

治験薬が投与された236例（プラセボ群59例、50mg qd群58例、50mg bid群63例、100mg qd群56例）が有効性解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団（SAF）とされた。ランダム化された239例のうち229例が治験を完了し、10例が治験を中止した。その内訳は、プラセボ群2例（臨床検査値異常1例、同意撤回1例）、50mg qd群1例（有害事象）、50mg bid群4例（有害事象2例、治験実施計画書からの逸脱1例、同意撤回1例）、100mg qd群3例（臨床検査値異常1例、治験実施計画書からの逸脱1例、同意撤回1例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた最終評価時のベースラインからのHbA<sub>1c</sub>変化量は表12のとおりであり、本剤のいずれの群もプラセボ群との間に有意差が認められ（いずれもp<0.001、投与群及び併合した医療機関を因子とし、ベースラインHbA<sub>1c</sub>を共変量とした共分散分析モデル、Hochbergのステップアップ法）、各群のプラセボ群に対する優越性が検証された。最終評価時のHbA<sub>1c</sub>が6.5%以下となった被験者（レスポnder）の割合は、プラセボ群3.6%、50mg qd群42.3%、50mg bid群54.2%及び100mg qd群58.5%であり、50mg qd群よりも50mg bid群及び100mg qd群の方が高かった。副次評価項目である最終評価時のベースラインからの空腹時血糖変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群-0.93mg/dL、50mg qd群-15.92mg/dL、50mg bid群-16.50mg/dL及び100mg qd群-15.08mg/dLであった。

表12 最終評価時のベースラインからのHbA<sub>1c</sub>変化量（FAS）

	プラセボ群 (n=59)	50 mg qd 群 (n=58)	50 mg bid 群 (n=63)	100 mg qd 群 (n=56)
ベースライン <sup>a)</sup>	7.35 (0.69)	7.36 (0.82)	7.41 (0.78)	7.43 (0.80)
最終評価時 <sup>a)</sup>	7.49 (0.91)	6.59 (0.77)	6.55 (0.60)	6.56 (0.76)
ベースラインからの変化量 <sup>a)</sup>	0.15 (0.60)	-0.77 (0.55)	-0.86 (0.57)	-0.87 (0.66)
プラセボ群との変化量の群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	—	-0.91 [-1.11, -0.71]	-0.99 [-1.19, -0.79]	-0.99 [-1.19, -0.78]
p値 <sup>b)</sup>	—	p<0.001	p<0.001	p<0.001

a) 平均値（標準偏差）%

b) 投与群及び併合した医療機関を因子とし、ベースラインHbA<sub>1c</sub>を共変量とした共分散分析モデル

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群69.5%（41/59例）、50mg qd群55.2%（32/58例）、50mg bid群66.7%（42/63例）及び100mg qd群60.7%（34/56例）、副作用の発現割合は、プラセボ群13.6%（8/59例）、50mg qd群15.5%（9/58例）、50mg bid群30.2%

<sup>15</sup> 主な選択基準：治験薬投与開始2週間におけるBMI 20～35 kg/m<sup>2</sup>、HbA<sub>1c</sub> 6.5%～10%、空腹時血糖 270 mg/dL 以下を満たす20歳以上の2型糖尿病患者で、少なくとも過去8週間にわたり食事療法（必須）及び運動療法を実施し、治験の全期間にわたってそれらの継続に同意した者。



(19/63 例) 及び 100 mg qd 群 19.6% (11/56 例) であった。いずれかの群で発現割合が 5% を超えた有害事象、は表 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの群で発現割合が 5% を超えた有害事象 (SAF)

	プラセボ群 (n=59)	50 mg qd 群 (n=58)	50 mg bid 群 (n=63)	100 mg qd 群 (n=56)
全事象	69.5 (41)	55.2 (32)	66.7 (42)	60.7 (34)
鼻咽頭炎	33.9 (20)	25.9 (15)	25.4 (16)	19.6 (11)
下痢	0.0 (0)	5.2 (3)	3.2 (2)	3.6 (2)
空腹	0.0 (0)	1.7 (1)	6.3 (4)	3.6 (2)
季節性アレルギー	5.1 (3)	0.0 (0)	3.2 (2)	0.0 (0)
関節痛	6.8 (4)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、治験薬投与開始前の 1 例に 1 件 (100 mg qd 群：鼠径ヘルニア 1 例)、治療中の 4 例に 4 件 (プラセボ群：心房細動 1 例、50 mg qd 群：急性腹症 1 例、50 mg bid 群：橈骨骨折 1 例、100 mg qd 群：動脈瘤 1 例) 及び治験終了後の 3 例に 3 件 (100 mg qd 群：大腸ポリープ、S 状結腸ポリープ、加齢黄斑変性各 1 例) 認められた。プラセボ群の心房細動 1 例以外はすべて治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は 3 例に 3 件 (50 mg qd 群：感染性腸炎 1 例、50 mg bid 群：橈骨骨折、甲状腺機能低下症各 1 例) 発現したが、甲状腺機能低下症を除き治験薬との因果関係は否定された。臨床検査値異常については、ALT (GPT) の基準範囲上限値の 3 倍以上の高値が 50 mg bid 群の 1 例に認められ、総ビリルビン 2 倍以上の高値が 50 mg qd 群の 2 例に認められた。低血糖症状<sup>16</sup>及び無症状の血糖低値は認められなかった。心電図については、プラセボ群の 1 例に重篤な有害事象である心房細動が認められた。バイタルサインについては、50 mg bid 群及び 100 mg qd 群の各 1 例に高血圧が認められ、100 mg qd 群の 1 例については副作用とされた。ベースラインから 10% を超える体重増加又は減少は認められなかった。

## 2) 国内第Ⅲ相検証試験 (ボグリボースとの比較試験) (5.3.5.1-3 : 試験番号 1301<2006 年 8 月~2007 年 6 月>)

日本人 2 型糖尿病患者<sup>17</sup> (目標被験者数 370 例、各群 185 例) を対象に、本剤のボグリボースに対する優越性を検討するため、ボグリボースを対照とした無作為化実薬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、2 週間の観察期の後、本剤 50 mg を 1 日 2 回朝夕食直前 (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。

<sup>16</sup> 低血糖症状の程度は以下のように定義された。

グレード 1 の低血糖症状：低血糖症状を示唆する症状があり、必要に応じて被験者の自己対応が可能。血糖値 (血漿中グルコース濃度) 56 mg/dL 未満

グレード 2 の低血糖症状：低血糖症状を示唆する症状があり、被験者による自己対応は不可能で、他者の補助又は入院を要する。血糖値 (血漿中グルコース濃度) 56 mg/dL 未満

グレード 2 の低血糖症状の疑い：低血糖症状を示唆する症状があり、被験者による自己対応は不可能で、他者の補助又は入院を要する。血糖値 (血漿中グルコース濃度) 未測定

<sup>17</sup> 主な選択基準：治験薬投与開始 2 週間において BMI 20~35 kg/m<sup>2</sup>、HbA<sub>1c</sub> 6.5%~10%、空腹時血糖 270 mg/dL 未満、食後血糖 2 時間値 200 mg/dL 以上を満たす 20 歳以上の 2 型糖尿病患者で、少なくとも過去 8 週間にわたり食事療法 (必須) 及び運動療法を実施し、治験の全期間にわたってそれらの継続に同意した者。治験組入れ前 8 週以内に経口血糖降下薬の投与を一度も受けていない者

治験薬が投与された 380 例（本剤群 188 例、ボグリボース群 192 例）が有効性解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団（SAF）とされた。ランダム化された 380 例のうち 361 例が治験を完了し、19 例が治験を中止した。その内訳は、本剤群 9 例（有害事象 4 例、治験実施計画書からの逸脱 3 例、同意撤回 2 例）、ボグリボース群 10 例（有害事象 4 例、治験実施計画書からの逸脱 2 例、同意撤回 1 例、治療効果不十分 3 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた最終評価時のベースラインからの HbA<sub>1c</sub> 変化量（%）は、表 14 のとおりであった。変化量に対する群間比較の結果、投与群間に有意差が認められ（ $p < 0.001$ 、投与群及び地域を因子とし、ベースライン HbA<sub>1c</sub> を共変量とした共分散分析モデル）、本剤群のボグリボース群に対する優越性が検証された。

表 14 最終評価時のベースラインからの HbA<sub>1c</sub> 変化量 (FAS)

投与群	ベースライン <sup>a)</sup>	最終評価時 <sup>a)</sup>	ベースラインからの変化量 <sup>a)</sup>	変化量の群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	p 値 <sup>b)</sup>
本剤群 (n=188)	7.54 (0.86)	6.62 (0.72)	-0.92 (0.57)	-0.57 [-0.68, -0.46]	<0.001
ボグリボース群 (n=192)	7.62 (0.93)	7.24 (1.02)	-0.37 (0.63)		

a) 平均値（標準偏差）%

b) 投与群及び地域を因子とし、ベースライン HbA<sub>1c</sub> を共変量とした共分散分析モデル

副次評価項目については、最終評価時のベースラインからの空腹時血糖変化量（最小二乗平均）は、本剤群-24.06 mg/dL、ボグリボース群-7.81 mg/dL、最終評価時のベースラインからの食後血糖 2 時間値変化量（最小二乗平均）は、本剤群-51.50 mg/dL、ボグリボース群-19.79 mg/dL であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、本剤群 61.2 %（115/188 例）、ボグリボース群 71.4 %（137/192 例）、副作用の発現割合は、本剤群 25.0 %（47/188 例）、ボグリボース群 40.6 %（78/192 例）であった。いずれかの群で発現割合が 2 %を超えた有害事象及び副作用は、表 15 のとおりであった。

表 15 いずれかの群で発現割合が2%を超えた有害事象及び副作用

	本剤群 (n=188)		ボグリボース群 (n=192)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全事象	61.2 (115)	25.0 (47)	71.4 (137)	40.6 (78)
鼻咽頭炎	18.1 (34)	0.0 (0)	16.7 (32)	0.0 (0)
便秘	6.9 (13)	5.3 (10)	6.8 (13)	5.7 (11)
血中アミラーゼ増加	3.7 (7)	2.1 (4)	2.6 (5)	2.1 (4)
空腹	3.7 (7)	2.7 (5)	1.6 (3)	1.6 (3)
鼓腸	3.2 (6)	3.2 (6)	12.0 (23)	12.0 (23)
消化不良	2.7 (5)	1.6 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
腹部膨満	2.1 (4)	2.1 (4)	7.3 (14)	6.8 (13)
血中CK増加	2.1 (4)	0.5 (1)	3.1 (6)	1.0 (2)
気管支炎	2.1 (4)	0.5 (1)	1.6 (3)	0.0 (0)
リパーゼ増加	2.1 (4)	1.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
ALT増加	1.6 (3)	1.1 (2)	5.7 (11)	3.1 (6)
背部痛	1.6 (3)	0.0 (0)	2.1 (4)	0.0 (0)
下痢	1.6 (3)	0.5 (1)	5.7 (11)	4.2 (8)
浮動性めまい	1.6 (3)	0.5 (1)	3.6 (7)	2.1 (4)
血中CK-MB増加	1.1 (2)	0.5 (1)	2.6 (5)	2.1 (4)
頭痛	1.1 (2)	1.1 (2)	2.1 (4)	0.5 (1)
上気道の炎症	1.1 (2)	0.0 (0)	2.1 (4)	0.0 (0)
尿中血陽性	0.5 (1)	0.0 (0)	2.1 (4)	1.6 (3)
胃腸炎	0.5 (1)	0.0 (0)	2.6 (5)	0.5 (1)
γ-GT増加	0.0 (0)	0.0 (0)	3.1 (6)	1.0 (2)
季節性アレルギー	0.0 (0)	0.0 (0)	2.1 (4)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、治療期中ではボグリボース群のみに4例5件（結腸ポリープ、手骨折/肋骨骨折、失神、喘息、各1例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与終了後に発現した重篤な有害事象は、本剤群の1例に1件（脳室腹腔シャント閉塞）、ボグリボース群の4例に4件（脳梗塞、治験薬投与終了後のインスリン治療のための入院、肺結核、尿道結石、各1例）認められ、脳梗塞のみが副作用とされた。投与中止に至った有害事象は、本剤群の4例に5件（便秘、薬疹、イレウス、そう痒症/湿疹、各1例）、ボグリボース群の4例に5件（喘息、糖尿病、下痢、手骨折/肋骨骨折）認められ、喘息、手骨折/肋骨骨折以外は副作用とされた。低血糖症状はボグリボース群の1例に1件認められ、副作用とされたが無処置で消失した。血糖自己測定による無症状の血糖低値が本剤群の1例に1件認められたが、治験薬との因果関係は否定され、無処置で消失した。心電図については、本剤群で認められた3例4件の有害事象（心室性期外収縮2件、上室性期外収縮1件、心電図QT補正間隔延長1件）が副作用とされたが、すべて軽度であり処置を要するものではなかった。

### 3) 国内第Ⅲ相検証試験（グリメピリド併用療法）（5.3.5.1-4：試験番号1302<2006年4月～2007年4月>）

グリメピリド単独投与で効果不十分な2型糖尿病患者<sup>18</sup>（目標被験者数200例、各群100

<sup>18</sup> 主な選択基準：治験薬投与開始2週間において、BMI 20～35 kg/m<sup>2</sup>、HbA<sub>1c</sub> 7.0%～10%、空腹時血糖 270 mg/dL未満、年齢20歳以上の2型糖尿病患者で、8週間以上前からグリメピリド1～6 mg/日を用法・用量を変更せず単独投与されている者。治験組入れ前に少なくとも8週間にわたり食事療法（必須）及び運動療法を実施し、治験の全期間にわたってそれらの継続に同意している者

例) を対象に、本剤併用時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、グリメピリド (以下、「Glim」) の用法・用量は変更せず投与が継続され、2 週間の観察期の後に、プラセボ (プラセボ+Glim 群) 又は本剤 50 mg (50 mg bid+Glim 群) を 1 日 2 回朝夕食前に 12 週間経口投与とされた。

治験薬が投与された 202 例 (プラセボ+Glim 群 100 例、50 mg bid+Glim 群 102 例) の全例が有効性解析対象集団 (FAS) 及び安全性解析対象集団 (SAF) とされた。ランダム化された 202 例のうち 195 例が治験を完了し、7 例が治験を中止した。その内訳は、プラセボ+Glim 群 4 例 (有害事象 3 例、治療効果不十分 1 例)、50 mg bid+Glim 群 3 例 (有害事象 1 例、治験実施計画書からの逸脱 2 例) であった。

有効性について、主要評価項目とされた最終評価時のベースラインからの HbA<sub>1c</sub> 変化量 (平均値±標準偏差) は表 16 のとおりであった。変化量に対する群間比較の結果、投与群間に有意差が認められ (p<0.001、投与群及び地域を因子とし、ベースライン HbA<sub>1c</sub> を共変量とした共分散分析モデル) 50 mg bid+Glim 群のプラセボ+Glim 群に対する優越性が検証された。

表 16 最終評価時のベースラインからの HbA<sub>1c</sub> 変化量 (FAS)

投与群	ベースライン <sup>a)</sup>	最終評価時 <sup>a)</sup>	ベースラインからの変化量 <sup>a)</sup>	変化量の群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	p 値 <sup>b)</sup>
プラセボ+Glim 群 (n=100)	7.98 (0.82)	7.90 (0.93)	-0.08 (0.57)	-0.95 [-1.11, -0.79]	<0.001
50 mg bid+Glim 群 (n=102)	7.82 (0.84)	6.82 (0.90)	-1.00 (0.62)		

a) 平均値 (標準偏差) %

b) 投与群及び地域を因子とし、ベースライン HbA<sub>1c</sub> を共変量とした共分散分析モデル

副次評価項目については、最終評価時のベースラインからの空腹時血糖変化量 (最小二乗平均) は、プラセボ+Glim 群 6.25 mg/dL、50 mg bid+Glim 群 -20.91 mg/dL であった。

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ+Glim 群 57.0 % (57/100 例)、50 mg bid+Glim 群 59.8 % (61/102 例)、副作用の発現割合は 50 mg bid+Glim 群 21.6 % (22/102 例)、プラセボ+Glim 群 23.0 % (23/100 例) であった。いずれかの群で発現割合が 2 % を超えた有害事象及び副作用は、表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群での発現割合が2%を超えた有害事象及び副作用

	プラセボ+Glim 群 (n=100)		50 mg bid+Glim 群 (n=102)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全事象	57.0 (57)	23.0 (23)	59.8 (61)	21.6 (22)
鼻咽頭炎	14.0 (14)	0.0 (0)	13.7 (14)	0.0 (0)
空腹	6.0 (6)	5.0 (5)	10.8 (11)	10.8 (11)
無力症	2.0 (2)	1.0 (1)	4.9 (5)	3.9 (4)
振戦	2.0 (2)	2.0 (2)	4.9 (5)	2.9 (3)
多汗症	1.0 (1)	0.0 (0)	3.9 (4)	3.9 (4)
血中CK増加	2.0 (2)	1.0 (1)	3.9 (4)	0.0 (0)
動悸	2.0 (2)	2.0 (2)	2.9 (3)	2.9 (3)
浮動性めまい	1.0 (1)	0.0 (0)	2.9 (3)	2.0 (2)
筋骨格痛	0.0 (0)	0.0 (0)	2.9 (3)	0.0 (0)
腹部膨満	0.0 (0)	0.0 (0)	2.9 (3)	2.0 (2)
糖尿病性網膜症	0.0 (0)	0.0 (0)	2.9 (3)	0.0 (0)
便秘	4.0 (4)	2.0 (2)	2.0 (2)	1.0 (1)
上気道の炎症	3.0 (3)	0.0 (0)	2.0 (2)	0.0 (0)
C反応性タンパク増加	3.0 (3)	0.0 (0)	2.0 (2)	1.0 (1)
血中カリウム増加	3.0 (3)	2.0 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、治療期中ではプラセボ+Glim 群の2例に3件（急性腎盂腎炎、胆嚢炎/胆石症）、治験薬の投与終了後ではプラセボ+Glim 群の2例に2件（胆のう癌、完全房室ブロック）、50 mg bid+Glim 群の3例に3件（腱鞘炎、狭心症、上腕骨折）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。投与中止に至った有害事象は、プラセボ+Glim 群の3例に5件（急性腎盂腎炎、胆嚢炎/胆石症、胸部不快感2件）、50 mg bid+Glim 群の1例に1件（狭心症）に認められ、胸部不快感は副作用とされた。低血糖症状<sup>19</sup>はプラセボ+Glim 群の1例に1件、50 mg bid+Glim 群の2例に6件認められ、いずれも副作用と判断されたが、すべてグレード1であった。ベースラインから10%を超える体重増加又は減少はいずれの群にも認められなかった。「重要な異常」の定義に合致するバイタルサイン及び心電図の変動は、50 mg bid+Glim 群では認められなかった。

#### 4) 国内長期投与試験（単独療法）（5.3.5.2-1、5.3.5.2-10：試験番号1303E1<2006年10月～2008年3月>）

1303 試験を完了した2型糖尿病患者（目標被験者数150例）を対象に、本剤長期投与時の安全性を確認するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤100 mgを1日1回朝食前に52週間（1303試験と併せると64週間）経口投与とされた。なお、有害事象により本剤100 mg 1日1回投与の継続が困難であると治験担当医師が判断した場合は、本剤50 mg qdに適宜減量するとされた（減量された場合、再度の100 mg qd投与への増量は不可）。

1303 試験を完了した229例のうち、本治験において治験薬が投与された160例全例が有効性解析対象集団（EXT FAS）及び安全性解析対象集団（EXT SAF）とされた。本試験に組み入れられた160例のうち134例が治験を完了し、26例が治験を中止した。その内訳は、プラセボ/100 mg qd群6例（有害事象2例、同意撤回3例、治療効果不十分1例）、50 mg qd/100

<sup>19</sup> 1303試験と同じ定義

mg qd 群 9 例（有害事象 3 例、治験実施計画書からの逸脱 1 例、同意撤回 4 例、効果不十分 1 例）、50 mg bid/100 mg qd 群 6 例（有害事象 3 例、同意撤回 3 例）、100 mg qd/100 mg qd 群 5 例（有害事象 2 例、同意撤回 2 例、効果不十分 1 例）であった。3 例が 100 mg qd から 50 mg qd に減量されたが、うち 2 例は有害事象の発現が理由で減量された。50 mg qd/100 mg qd 群の 1 例は HbA<sub>1c</sub> 改善の理由で 50 mg qd に減量されたが、27 日間の減量後に再び 100 mg qd に増量され、52 週まで継続投与された。

有効性の主要評価項目は設定されず、副次評価項目として、最終評価時のベースライン（1303 試験でランダム化された日のデータ、でランダム化された日のデータがない場合はランダム化された日以前の直近のデータ）からの HbA<sub>1c</sub> 変化量（%）が設定された。最終評価時の本治験開始時（第 12 週）からの HbA<sub>1c</sub> 変化量は、表 18 のとおりであった。また、HbA<sub>1c</sub> 平均値の推移は、図 1 のとおりであった。

表 18 最終評価時の本治験開始時（第 12 週）からの HbA<sub>1c</sub> 変化量（FAS）

投与群	例数	本治験開始時 <sup>a)</sup> (第 12 週)	最終評価時 <sup>a)</sup>	本治験開始時からの変化量 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>
プラセボ/100 mg qd 群	41	7.52 (0.95)	6.79 (0.97)	-0.73 [-0.96, -0.49]
50 mg qd/100 mg qd 群	42	6.62 (0.78)	6.62 (0.80)	0.00 [-0.21, 0.21]
50 mg bid/100 mg qd 群	43	6.52 (0.62)	6.80 (0.79)	0.28 [0.12, 0.45]
100 mg qd/100 mg qd 群	34	6.49 (0.79)	6.73 (1.03)	0.24 [0.03, 0.45]
全体	160	6.80 (0.90)	6.74 (0.89)	-0.06 [-0.18, 0.06]

a) 平均値（標準偏差）%

b) 1 標本 t 分布に基づく信頼区間

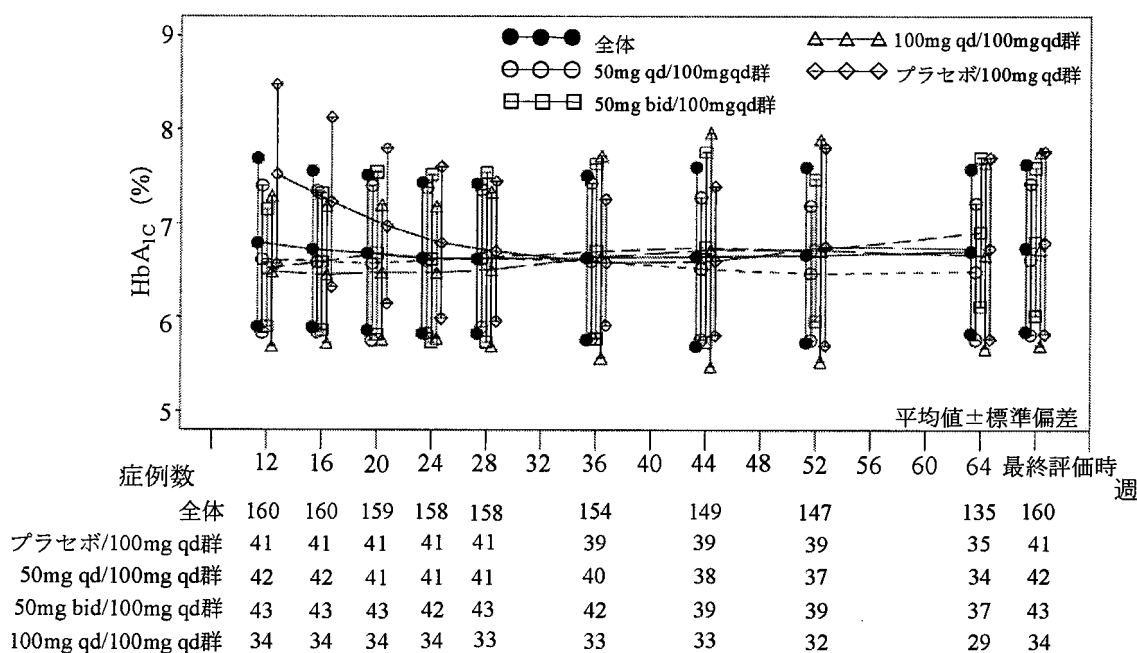


図 1 本治験開始時（第 12 週）からの HbA<sub>1c</sub> 平均値の推移（1303E1 試験、FAS）

最終評価時のベースラインからの HbA<sub>1c</sub> 変化量（平均値±標準誤差、以下同様）は、全体で-0.65±0.06%、プラセボ/100 mg qd 群で-0.57±0.12%、50 mg qd/100 mg qd 群で-0.80±0.11%、50 mg bid/100 mg qd 群で-0.57±0.12%、100 mg qd/100 mg qd 群で-0.65±0.17%であった。「最

最終評価時のHbA<sub>1c</sub>が6.5%以下」となった被験者の割合は、全体で44.9%、プラセボ/100 mg qd 群42.1%、50 mg qd/100 mg qd 群42.1%、50 mg bid/100 mg qd 群42.5%、100 mg qd/100 mg qd 群54.8%であった。最終評価時のベースラインからの空腹時血糖変化量（平均値±標準誤差、以下同様）は、全体で-9.76±2.25 mg/dL、プラセボ/100 mg qd 群-7.17±3.42 mg/dL、50 mg qd/100 mg qd 群-20.86±4.81 mg/dL、50 mg bid/100 mg qd 群-3.93±4.64 mg/dL、100 mg qd/100 mg qd 群-6.53±4.53 mg/dLであった。最終評価時のベースラインからの体重変化量は、プラセボ/100 mg qd 群0.49±0.28 kg、50 mg qd/100 mg qd 群0.06±0.27 kg、50 mg bid/100 mg qd 群0.73±0.29 kg、100 mg qd/100 mg qd 群1.04±0.39 kgであった。

安全性について、治療期間に発現した有害事象（1303試験の最後の診察後から投与52週時までに発現、あるいは1303試験の最後の診察前に発現しており、本治療中に悪化又は治療薬との関連性が変更された有害事象）の発現割合は、全体では93.1%（149/160例）、副作用の発現割合は37.5%（60/160例）であった。いずれかの群で発現割合が5%以上であった有害事象は、表19のとおりであった。

表19 いずれかの群で発現割合が5%以上であった有害事象（安全性解析対象集団）（臨床検査値の有害事象を含む）

	プラセボ/100 mg qd 群 (n=41)	50 mg qd/100 mg qd 群 (n=42)	50 mg bid/100 mg qd 群 (n=43)	100 mg qd/100 mg qd 群 (n=34)	全体 (n=160)
全事象	87.8 (36)	95.2 (40)	95.3 (41)	94.1 (32)	93.1 (149)
鼻咽頭炎	48.8 (20)	45.2 (19)	41.9 (18)	44.1 (15)	45.0 (72)
血中CK増加	4.9 (2)	7.1 (3)	9.3 (4)	8.8 (3)	7.5 (12)
齲歯	9.8 (4)	4.8 (2)	11.6 (5)	2.9 (1)	7.5 (12)
関節痛	7.3 (3)	9.5 (4)	4.7 (2)	5.9 (2)	6.9 (11)
筋痛	7.3 (3)	2.4 (1)	9.3 (4)	5.9 (2)	6.3 (10)
歯周炎	4.9 (2)	7.1 (3)	9.3 (4)	2.9 (1)	6.3 (10)
背部痛	9.8 (4)	2.4 (1)	7.0 (3)	2.9 (1)	5.6 (9)
湿疹	4.9 (2)	4.8 (2)	7.0 (3)	5.9 (2)	5.6 (9)
結腸ポリープ	9.8 (4)	0.0 (0)	7.0 (3)	2.9 (1)	5.0 (8)
便秘	12.2 (5)	0.0 (0)	7.0 (3)	0.0 (0)	5.0 (8)
胃腸炎	4.9 (2)	9.5 (4)	2.3 (1)	2.9 (1)	5.0 (8)
高血圧	0.0 (0)	9.5 (4)	2.3 (1)	5.9 (2)	4.4 (7)
季節性アレルギー	4.9 (2)	0.0 (0)	4.7 (2)	8.8 (3)	4.4 (7)
挫傷	4.9 (2)	0.0 (0)	2.3 (1)	8.8 (3)	3.8 (6)
胃炎	0.0 (0)	4.8 (2)	4.7 (2)	5.9 (2)	3.8 (6)
頭痛	2.4 (1)	4.8 (2)	2.3 (1)	5.9 (2)	3.8 (6)
末梢性浮腫	7.3 (3)	2.4 (1)	2.3 (1)	2.9 (1)	3.8 (6)
血中アミラーゼ増加	2.4 (1)	7.1 (3)	2.3 (1)	0.0 (0)	3.1 (5)
気管支炎	7.3 (3)	4.8 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.1 (5)
感覚鈍麻	0.0 (0)	4.8 (2)	7.0 (3)	0.0 (0)	3.1 (5)
変形性脊椎炎	2.4 (1)	4.8 (2)	0.0 (0)	5.9 (2)	3.1 (5)
上気道の炎症	0.0 (0)	2.4 (1)	4.7 (2)	5.9 (2)	3.1 (5)
心房細動	4.9 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.9 (2)	2.5 (4)
血中CK-MB増加	0.0 (0)	0.0 (0)	4.7 (2)	5.9 (2)	2.5 (4)
糖尿病性網膜症	7.3 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.9 (1)	2.5 (4)
血中リパーゼ増加	2.4 (1)	7.1 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.5 (4)
耳鳴	2.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.9 (2)	1.9 (3)
上気道感染	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	8.8 (3)	1.9 (3)
筋骨格痛	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.9 (2)	1.3 (2)
肋間神経痛	0.0 (0)	2.4 (1)	0.0 (0)	5.9 (2)	1.9 (3)
爪囲炎	0.0 (0)	0.0 (0)	4.7 (2)	5.9 (2)	2.5 (4)
白血球数増加	0.0 (0)	2.4 (1)	0.0 (0)	5.9 (2)	1.9 (3)

発現割合%（発現例数）、

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、16例に17件（プラセボ/100 mg qd 群 4例 5件：網膜剥離、結腸ポリープ、椎間板突出各1例、結腸ポリープ/脳出血 1例、50 mg qd/100 mg qd 群 6例 6件：急性腹症、半月板障害、急性心筋梗塞、痔核、顔面神経麻痺、出血性胃潰瘍各1例、50 mg bid/100 mg qd 群 4例 4件：食道癌、突発難聴、結腸ポリープ、埋込み部位炎症各1例、100 mg qd/100 mg qd 群 2例 2件：乳頭様甲状腺癌、結腸ポリープ各1例）認められた。これらのうち7件（プラセボ/100 mg qd 群 2件：脳出血、結腸ポリープ、50 mg qd/100 mg qd 群 3件：急性心筋梗塞、痔核、顔面神経麻痺、50 mg bid/100 mg qd 群 1件：突発性難聴、100 mg qd/100 mg qd 群 1件：乳頭様甲状腺癌）が副作用とされた。投与中止に至った有害事象は6.3%（10/160例）11件認められた。内訳は、プラセボ/100 mg qd 群 2例 2件：脳出血、末梢性浮腫、50 mg qd/100 mg qd 群 3例 3件（急性心筋梗塞、顔面神経麻痺、関節リウマチ）、50 mg bid/100 mg qd 群 3例 4件（食道癌、突発難聴、歯痛/血尿）、100 mg qd/100 mg qd 群 2例 2件（乳頭様甲状腺癌、多形紅斑）であった。関節リウマチ及び食道癌（各1件）以外は副作用とされた。治験薬の減量を必要とした有害事象は2件（50 mg qd/100 mg qd 群：空腹、100 mg qd/100 mg qd 群：下痢）で、いずれも副作用とされたが、治験薬の減量又は薬物治療により消失した。心電図については、臨床的に問題となる異常が10例（心房細動4例、心室性期外収縮3例、急性心筋梗塞、心房性期外収縮、T波逆転、各1例）で認められ、すべて有害事象とされた。低血糖症状及び無症状の血糖低値は認められなかった。

##### 5) 国内長期投与試験（単独療法、グリメピリド併用療法）（5.3.5.2-2、5.3.5.2-11：試験番号1304<2006年4月～2007年12月>）

2型糖尿病患者<sup>20</sup>（目標被験者数150例、本剤単独群100例、グリメピリド併用群50例）を対象に、本剤単独又はグリメピリド併用にて長期投与した場合の安全性を確認するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、2週間の観察期の後、本剤50 mgを1日2回朝夕食前に52週間経口投与とされた。グリメピリドを服薬中の被験者は、スクリーニング来院時の8週間以上前からの用法・用量を維持するとされた。治験責任（分担）医師が有害事象により投与継続が困難であると判断した場合は、症状・程度などを勘案し、適宜本剤25 mg 1日2回投与への減量を検討することとされた（減量した場合、再度50 mg 1日2回投与への増量は不可）。

治験薬が投与された156例（本剤単独群103例、グリメピリド併用群53例）が安全性解析対象集団（SAF）及び有効性解析対象集団（FAS）とされた。156例のうち144例が治験を完了し、12例が治験を中止した。その内訳は、本剤単独群8例（治験実施計画書からの逸脱4例、同意撤回4例）、グリメピリド併用群4例（有害事象4例）であった。52週間の治療中に治験薬が減量された被験者は5例で、内訳は本剤単独群1例（有害事象以外の理由（HbA<sub>1c</sub>の急激な改善））、グリメピリド併用群4例（すべて有害事象）であった。なお、

<sup>20</sup> 主な選択基準：治験薬投与開始2週間前において、BMI 20～35 kg/m<sup>2</sup>、HbA<sub>1c</sub> 6.5%～10%、空腹時血糖値270 mg/dL未満、20歳以上、少なくとも過去8週間にわたり食事療法・運動療法を実施し、治験の全期間にわたってそれらの継続に同意した者、治験組入れ前に8週間以内に経口血糖降下薬の投与を一度も受けていないか、少なくとも過去8週間グリメピリドを同じ用法・用量で単独投与されている者



本剤単独群の1例は減量28日間の後、治験実施計画書からの逸脱のために投与を中止された。

有効性の主要評価項目は設定されず、副次評価項目とされた最終評価時のベースラインからのHbA<sub>1c</sub>変化量(%)は、表20のとおりであった。また、HbA<sub>1c</sub>平均値の推移は、図2のとおりであった。

表20 最終評価時のベースラインからのHbA<sub>1c</sub>変化量(FAS)

投与群	ベースライン <sup>a)</sup>	最終評価時 <sup>a)</sup>	ベースラインからの変化量 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>
本剤単独群 (n=103)	7.41 (0.77)	6.61 (0.73)	-0.80 [-0.94, -0.65]
グリメピリド併用群 (n=53)	7.61 (0.69)	6.97 (0.90)	-0.64 [-0.84, -0.43]

a) 平均値(標準偏差) %

b) 1標本t分布に基づく信頼区間

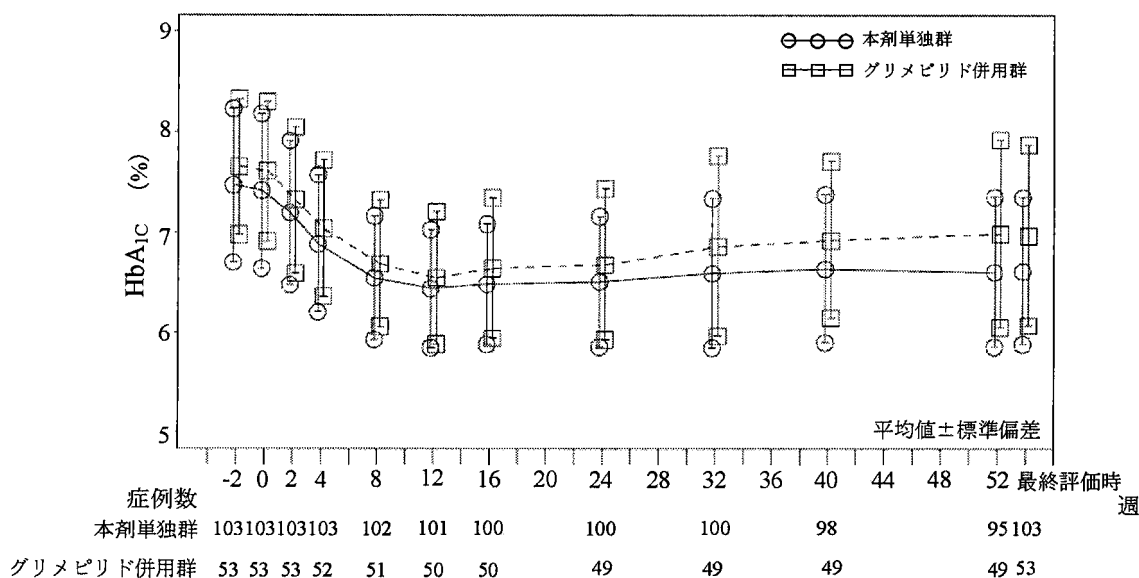


図2 本治験開始時からのHbA<sub>1c</sub>平均値の推移(1304試験、単独療法、併用療法)(FAS)

「最終評価時のHbA<sub>1c</sub>が6.5%以下」となった被験者の割合は、本剤単独群54.6%、グリメピリド併用群34.6%であった。最終評価時のベースラインからの空腹時血糖変化量(平均値±標準誤差、以下同様)は、本剤単独群-13.95±2.29 mg/dL、グリメピリド併用群-6.58±3.76 mg/dLであった。最終評価時のベースラインからの体重変化量は、本剤単独群0.82±0.23 kg、グリメピリド併用群1.49±0.26 kgであった。

安全性について、有害事象の発現割合は本剤単独群91.3%(94/103例)、グリメピリド併用群90.6%(48/53例)、副作用は本剤単独群27.2%(28/103例)、グリメピリド併用群47.2%(25/53例)であった。いずれかの群で発現割合が5%以上であった有害事象は、表21のとおりであった。

表 21 いずれかの群で発現割合が5%以上であった有害事象（安全性解析対象集団）

	本剤単独群 (n=103)	グリメピリド併用群 (n=53)
全事象	91.3 (94)	90.6 (48)
鼻咽頭炎	47.6 (49)	47.2 (25)
頭痛	10.7 (11)	1.9 (1)
血中CK増加	9.7 (10)	13.2 (7)
季節性アレルギー	7.8 (8)	1.9 (1)
背部痛	6.8 (7)	15.1 (8)
便秘	6.8 (7)	7.5 (4)
上腹部痛	5.8 (6)	3.8 (2)
下痢	5.8 (6)	0.0 (0)
関節痛	4.9 (5)	5.7 (3)
高血圧	4.9 (5)	5.7 (3)
筋痛	3.9 (4)	5.7 (3)
無力症	2.9 (3)	11.3 (6)
浮動性めまい	2.9 (3)	9.4 (5)
胃炎	2.9 (3)	11.3 (6)
空腹	2.9 (3)	13.2 (7)
血中CK-MB増加	1.9 (2)	9.4 (5)
多汗症	1.9 (2)	7.5 (4)
血中アミラーゼ増加	1.0 (1)	5.7 (3)
動悸	1.0 (1)	5.7 (3)
振戦	0.0 (0)	13.2 (7)
貧血	0.0 (0)	5.7 (3)
湿疹	3.9 (4)	5.7 (3)

発現割合%（発現例数）

死亡例は報告されなかった。治療期に認められた重篤な有害事象（6例9件）の内訳は、本剤単独群3例4件（アナフィラキシー様症状/胸痛、良性前立腺肥大症、虫垂炎）、グリメピリド併用群3例5件（肩回旋筋腱板症候群/関節脱臼、橈骨骨折/尺骨骨折、肺炎）であり、胸痛は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、グリメピリド併用群の4例に10件（薬疹、血中CK増加/血中CK-MB増加、上腹部痛/冷感/低血糖症、意識レベル低下/空腹/振戦/無力症）認められた。治験薬の減量を要した有害事象は、グリメピリド併用群の4例に5件（浮動性めまい/疲労、ニューロパシー、口渇、浮動性めまい）認められ、浮動性めまいを発現した1例以外は52週間の治験を完了した。臨床的に重要な心電図異常は、本剤単独群の1例（心室性期外収縮）、グリメピリド併用群の1例（心電図ST部分上昇）に認められた。低血糖症状については、グリメピリド併用群の2例に3件発現したが、いずれも中等度で糖摂取により回復した。無症候性の血糖低値は認められなかった。

#### (4) その他の試験

##### 1) 海外第I相試験反復経口投与試験（健康成人における本薬高用量反復投与時の安全性、忍容性及び薬物動態）（5.3.3.1-5：試験番号0102-A1<20██年██月～20██年██月>、参考資料）

外国人健康成人（目標被験者数27例：各ステップ本薬7例、プラセボ2例）を対象に、本薬投与時の安全性、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並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、低用量から段階的に、ステップ1から3においてそれぞれ本薬200mg、

400 mg 及び 600 mg 又はプラセボを 1 日 1 回空腹時に 10 日間経口投与とされた。なお、ステップ 3 の 600 mg 投与中に複数の被験者に用量制限副作用<sup>21</sup>が認められたため、投与 6 日目に 600 mg の投与が中止され、400 mg 1 日 1 回投与時の安全性及び忍容性データを収集するため、ステップ 4 として新たに 9 例の被験者に 400 mg 又はプラセボ 1 日 1 回投与が設定された。

総投与症例数の 36 例が安全性解析対象集団とされた。有害事象により 5 例（400 mg 群 1 例、600 mg 群 4 例）が治験を中止され、ステップ 3（600 mg 1 日 1 回又はプラセボ投与）の 5 例の被験者は、安全性を考慮して治験依頼者の判断により治験薬投与が中止された。

安全性について、58.3 %（21/36 例）46 件の有害事象が発現し、46 件中 28 件が副作用と判断された。有害事象の発現頻度は最高用量である 600 mg qd 群で最も高かった。重症度については、600 mg qd 群で認められた血中 CK 増加 1 件が重度と判断されたが、それ以外はいずれも軽度又は中等度であった。投与中止に至った有害事象は 5 例報告され、内訳は、400 mg qd 群 1 例（末梢性浮腫）、600 mg qd 群 4 例（末梢性浮腫 4 例）であり、いずれも副作用とされた。2 例（400 mg qd 群及びプラセボ群各 1 例）で基準範囲上限の 2 倍を超えるリパーゼ増加が認められたが、臨床的な症状は認められなかった。バイタルサインの異常は 88.9 %（32/36 例）に認められ、600 mg qd 群 1 例（被験者番号 063）において、投与 1 日目に起立性低血圧を伴う血圧低下が認められた。

## <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。本剤の血糖降下作用は内因性 GLP-1 を介することから、高度の低血糖や過度の体重増加を引き起こす可能性は低いと考える。また、食後過血糖、空腹時血糖及び HbA<sub>1c</sub> を改善させること等から、本剤は早期の 2 型糖尿病患者から広く使用される薬剤と位置付けられる。さらに、本剤は新規の作用機序を有することから、他の経口血糖降下薬の単独療法で血糖コントロールが不十分な場合の併用療法としても有用と考える。

機構は、国内臨床試験によって本剤単独療法及び本剤とグリメピリド（SU 剤）の併用療法における有効性及び安全性が示されていること（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項を参照）から、国内において単独療法及び SU 剤併用療法に使用可能な薬剤として本剤は選択肢の 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

機構は、以下のように考える。プラセボを対照とした国内第Ⅲ相検証試験（1303 試験）において、主要評価項目とされた最終評価時のベースラインからの HbA<sub>1c</sub> 変化量について、50 mg bid 群とプラセボ群の群間差 [95 %信頼区間] は -0.99 % [-1.19, -0.79] であり、50 mg

<sup>21</sup> その副作用のためにその用量を投与できないと判断される副作用

bid 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、ボグリボースを対照とした国内第Ⅲ相検証試験（1301 試験）において、主要評価項目とされた最終評価時のベースラインからの HbA<sub>1c</sub> 変化量について、本剤群（50 mg bid）とボグリボース群の群間差 [95 %信頼区間] は-0.57 % [-0.68, -0.46] であり、本剤群（50 mg bid）のボグリボース群に対する優越性が検証された。さらに、国内長期投与試験（1304 試験）において、本剤単独投与（50 mg bid）による治療期 52 週時までの効果の持続が示された。以上より、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、検証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、1301 試験においてボグリボースを対照としたことに特段の問題はないと考える。

## 2) SU 剤併用療法

機構は、以下のように考える。グリメピリドとの併用による国内第Ⅲ相検証試験（1302 試験）において、主要評価項目とされた最終評価時のベースラインからの HbA<sub>1c</sub> 変化量について、50 mg bid+Glim 群とプラセボ+Glim 群の群間差 [95 %信頼区間] は-0.95 % [-1.11, -0.79] であり、50 mg bid+Glim 群のプラセボ+Glim 群に対する優越性が検証された。また、国内長期投与試験（1304 試験）において、本剤（50 mg bid）とグリメピリド併用による治療期 52 週時までの効果の持続が示された。以上より、グリメピリド併用療法における有効性は示されたと考える。

機構は、1302 試験について、併用されたグリメピリドの用量で層別したときのグリメピリド併用療法の有効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。1302 試験について、グリメピリドの用量を 1~4 mg/日（以下、「維持用量」と）と、5~6 mg/日（以下、「高用量」）に層別したときのベースラインからの HbA<sub>1c</sub> 変化量（最小二乗平均±標準誤差）を検討したところ、維持用量では、50 mg bid+Glim 群-1.00±0.06 %、プラセボ+Glim 群-0.06±0.06 %であり、群間差 [95 %信頼区間] は-0.93 % [-1.11, -0.76] となり有意差が認められた（ $p<0.001$ 、投与量と地域を説明変数、ベースライン HbA<sub>1c</sub> を共変量とした共分散分析モデル）。高用量では、50 mg bid+Glim 群-1.06±0.17 %、プラセボ+Glim 群-0.01±0.17 %であり、群間差 [95 %信頼区間] は-1.05 % [-1.54, -0.55] となり有意差が認められた（ $p<0.001$ 、地域とベースラインを共変量とした共分散分析モデル）。

機構は、グリメピリドの用量によらず、本剤とグリメピリド併用療法の有効性は示されていることを確認し、回答を了承した。

## (3) 安全性について

### 1) 低血糖症状

申請者は、以下のように説明している。低血糖症状の発現割合については、本剤単独療法

による国内臨床試験の併合データ（12週間以上投与した1202、1303、1301及び1304試験の12週間の安全性データを併合）では、プラセボ群0.8%（1/131例）1件、10 mg bid群4.2%（3/71例）4件、50 mg bid群0.5%（2/430例）2件、ボグリボース群0.5%（1/192例）1件であり、低血糖症状の発現割合と本剤の用量に関連性はみられなかった。また、認められた低血糖症状の程度はすべてグレード1（軽度あるいは中等度）であり、10 mg bid群の1例（血糖値測定せず）以外、投与中止に至った被験者はいなかった。長期投与による1303E1試験（100 mg qd）及び1304試験（50 mg bid）のいずれにおいても低血糖症状は認められなかった。

グリメピリド併用療法については、同様の併合データ（12週間以上投与した1302及び1304試験の12週間の安全性データを併合）では、プラセボ+Glim群1.0%（1/100例）1件、50 mg bid+Glim群2.6%（4/155例）9件に低血糖症状が認められたが、程度はすべてグレード1（中等度）であった。50 mg bid+Glim群の1例は治験薬の投与が中止されたが、グリメピリドが原因である可能性が高く、本剤との因果関係は否定された。長期投与による低血糖症状の発現はなかった。

機構は、糖尿病治療においては、低血糖症状は重要な副作用であり、本剤単独投与時に低血糖症状の発現に特段の懸念がない場合でも、SU剤などのインスリン分泌促進薬と併用される場合は低血糖症状の発現に留意する必要があると考える。グリメピリド併用療法による国内長期投与試験（1304試験）の安全性解析対象は53例と少ないものの、同一試験内で低血糖症状の発現について単独療法と直接比較されており、その結果から長期投与時の本剤の低血糖症状の発現リスクは単独療法及びSU剤併用療法ともに臨床的に許容できるものと考えられる。なお、グリメピリド併用療法で単独療法より低血糖症状の発現割合が高いことについて、添付文書（案）の相互作用の項において注意喚起されていることは適切と考えるが、製造販売後調査において引き続き低血糖症状について情報収集する必要があると考える。

## 2) 血管浮腫

機構は、添付文書（案）において重大な副作用とされている血管浮腫について、発現時期、症状、経過等を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験において血管浮腫は認められなかった。一方、海外臨床試験の累積データ（投与期間が12週間から最長2年間以上の非盲検下で実施された23119試験を含む海外第Ⅲ相臨床試験の併合データ：本剤投与群10990例、プラセボ及びその他の対照薬群6390例、合計17380例）において、血管浮腫が疑われる事象<sup>22</sup>が認められ、内科系独立判定委員会により「血管浮腫」と判定された被験者は32例、「判定に必要な情報が不十分」と判定された被験者は13例であった。そのうち、本剤投与例については「血管浮腫」22例、「必要な情報が不十分」7例であった。それらの発現時期は、本剤投

<sup>22</sup> 「血管浮腫、口周囲浮腫、眼瞼浮腫、顔面浮腫、遺伝性血管浮腫、喉頭浮腫、喉頭気管浮腫、眼呼吸器症候群、口腔浮腫、眼窩周囲浮腫、小腸血管浮腫、舌浮腫」が血管浮腫の疑いがある事象とされた。

与開始から 3～620 日（1 週未満 4 例、1～12 週未満 10 例、12～24 週未満 5 例、24 週以上 10 例）と幅広く、死亡例はないものの、重篤が 5 例、非重篤が 24 例（高度 2 例、中等度 6 例、軽度 16 例）であった。重篤とされた 5 例中の 1 例は生命を脅かすものであったが、本剤との因果関係は否定された。症状については、発現部位が報告された 27 例では顔面や喉の腫脹や浮腫、顔面の発赤であった。なお、17 例で薬物治療が行われ、3 例が入院を要した。20 例において、ACE-I（18 例）又は ARB（2 例）が併用されていたことから、血管浮腫の発現例数及び発現割合を ACE-I 又は ARB の併用有無別に検討したところ、ARB を併用した被験者での血管浮腫の発現割合は、いずれの本剤投与群もプラセボ及びすべての対照薬と同程度であったが、ACE-I を併用した被験者での血管浮腫の発現割合は、50 mg bid 群及び 100 mg qd 群では、プラセボ群及びすべての対照薬と比べて高い傾向がみられた（表 22）。

表 22 血管浮腫（「判定あり」又は「判定に必要な情報が不十分」）の発現状況  
（非盲検試験の 23119 試験を含む海外第 III 相臨床試験の併合データ）

全体		プラセボ	すべての対照薬	50 mg qd	50 mg bid	100 mg qd
評価例数		1277	6390	2081	5644	3265
血管浮腫発現例数 （発現割合%）		4 (0.31)	16 (0.25)	2 (0.10)	19 (0.34)	8 (0.25)
ACE-I の併用有無別						
評価例数	有	415	2286	423	1928	1098
	無	862	4104	1658	3716	2167
血管浮腫発現例数 （発現割合%）	有	1 (0.24)	2 (0.09)	1 (0.24)	11 (0.57)	5 (0.46)
	無	3 (0.35)	14 (0.34)	1 (0.06)	8 (0.22)	3 (0.14)
ARB の併用有無別						
評価例数	有	195	1167	209	883	584
	無	1082	5223	1872	4761	2681
血管浮腫発現例数 （発現割合%）	有	1 (0.51)	4 (0.34)	1 (0.48)	3 (0.34)	1 (0.17)
	無	3 (0.28)	12 (0.23)	1 (0.05)	16 (0.34)	7 (0.26)

機構は、海外の市販後における血管浮腫の発現状況を示した上で、発現リスクに地域差がないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤及び本剤とメトホルミンの配合剤に係る最新の市販後調査データ（本剤：データ固定日 2009 年 2 月 28 日、本剤とメトホルミンの配合剤：データ固定日 2009 年 5 月 31 日）では、血管浮腫及び血管浮腫様事象として医療関係者から 12 例の報告があった。国別の報告例数はいずれも 1～3 例と少数であり、販売量あたりの報告率（報告例数/販売量 100 万錠）は 0.04～2.00 と、販売量が少ない国で報告率が高く算出される傾向がみられているものの、地域差はみられていない。血管浮腫は国内臨床試験では発現しておらず、海外の臨床試験及び市販後調査においても発現割合は低いものの、血管浮腫のリスクを検討することは重要と考えており、添付文書（案）の「2.重要な基本的注意」及び「重大な副作用」において、ACE-I 併用例では非併用例に比べて血管浮腫の発現割合が高いことから観察を十分に行い、血管浮腫の症状発現時には投与を中止して対応する旨を注意喚起するとともに、製造販売後に血管浮腫の発現状況を確認する予定である。

機構は、血管浮腫は国内臨床試験では認められておらず、海外の臨床試験及び市販後調査

においても発現割合は低いものの、血管浮腫に関して添付文書（案）において注意喚起を行い、さらに製造販売後調査において引き続き血管浮腫の発現状況を確認することは適切と考え、回答を了承した。

### 3) 肝機能障害

申請者は、以下のように説明している。肝胆道系の有害事象（器官別分類が「肝胆道系障害」の有害事象及び肝胆道系の「臨床検査」に関連する有害事象）の発現割合について、国内外の臨床試験の併合データを表 23 に示す。国内外の臨床試験のいずれの投与群においても、投与期間の長さとは有害事象の発現割合増加に明らかな関連性は認められなかった。

表 23 肝胆道系の有害事象の投与期間別の発現割合（国内外の臨床試験併合データ）

投与期間	国内併合データ					海外併合データ				
	0-1 週	>1-12 週	>12-24 週	>24-52 週	>52 週	0-1 週	>1-12 週	>12-24 週	>24-52 週	>52 週
10 mg bid	0/71 (0.00)	4/71 (5.63)	—	—	—	—	—	—	—	—
25 mg bid	0/72 (0.00)	5/72 (6.94)	—	—	—	—	—	—	—	—
50 mg qd	0/58 (0.00)	0/58 (0.00)	—	—	—	1/2033 (0.05)	9/2026 (0.44)	8/1800 (0.44)	10/1446 (0.69)	6/480 (1.25)
50 mg bid	0/585 (0.00)	11/582 (1.89)	0/149 (0.00)	5/148 (3.38)	—	10/5601 (0.18)	23/5581 (0.41)	26/5269 (0.49)	27/4631 (0.58)	42/3026 (1.39)
100 mg qd <sup>a)</sup>	0/56 (0.00)	2/56 (3.57)	0/32 (0.00)	2/32 (6.25)	0/29 (0.00)	2/1592 (0.13)	7/1587 (0.44)	5/1435 (0.35)	5/1052 (0.48)	0/93 (0.00)
プラセボ	0/231 (0.00)	8/230 (3.48)	—	—	—	0/1426 (0.00)	8/1422 (0.56)	7/1213 (0.58)	2/828 (0.24)	1/153 (0.65)
すべての 対照薬	0/423 (0.00)	25/422 (5.92)	—	—	—	6/5667 (0.11)	24/5644 (0.43)	26/5121 (0.51)	29/4192 (0.69)	40/2355 (1.70)

発現例数/当該投与期間の開始以前に有害事象の発現がなく、かつ投与期間中治験を継続していた被験者数（発現割合%）

a) : 1303 試験と 1303E1 試験を通じて 100 mg qd を継続した被験者

機構は、国内外の臨床試験及び海外の市販後調査において、「注目すべき事例：肝酵素増加（ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上、かつ直接ビリルビン又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上を示した場合）あるいは死亡又は肝移植に至った肝疾患の事象が発現した場合」に合致する肝機能障害の発現状況について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。「注目すべき事例」の発現を、海外臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の併合、非盲検試験を含む）及び 2007 年 10 月 1 日までの市販後調査を含めたデータベースに基づいて評価したところ、海外のみで 20 例（本剤投与 12 例、対照薬投与 8 例）が特定された。本剤を投与された 12 例で認められた事象は、肝酵素増加 11 例（臨床試験：50 mg qd 群 1 例、50 mg bid 群 7 例、100 mg qd 群 1 例、市販後調査：100 mg qd 1 例）、死亡に至った肝疾患の事象（肝硬変及び静脈瘤出血）1 例（50 mg qd+ピオグリタゾン 45 mg 投与）であった。12 例中 4 例で本剤との因果関係ありと判断されたが、死亡例では本剤との因果関係が否定された。なお、2009 年 7 月までの最新の市販後調査のデータについて「トランスアミナーゼ上昇又は肝障害」全体の発現状況を評価したところ 46 例の報告があったが、本剤投与における肝機能障害に関する新たな懸念は示唆されなかった。

機構は、肝機能障害について、添付文書（案）では、本剤投与開始前、投与開始後 1 年間は 3 ヶ月ごとに肝機能検査を行うこととされていることについて、根拠の説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は、肝機能障害を有する患者への使用は推奨されない。したがって、本剤の添付文書（案）では、本剤投与開始前及び投与開始後1年間は定期的な肝機能検査を実施して肝機能障害の有無を確認し、黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状が現れた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うことを記載している。また、本剤は新規作用機序を有する薬剤であることも考慮して、本剤投与中には定期的な肝機能検査を行う旨の注意喚起を行った。なお、海外臨床試験において104週間投与における安全性が確認されているが、本剤との関連性が高いと考えられる「注目すべき事例」の肝炎が投与310日目に発現していることから、投与開始後1年間は、3ヵ月ごとに肝機能検査を行うよう検査頻度も記載した。以上の注意喚起に加えて、特定使用成績調査（予定症例数：[REDACTED] 例、観察期間：本剤投与後[REDACTED]年）を実施し、本剤長期投与時の肝機能障害の発現状況を監視する予定である。

機構は、肝機能障害に係る注意喚起及び特定使用成績調査に対する申請者の考え方に現時点で大きな問題はないと考えるが、専門協議をふまえて最終的に判断したいと考える。

#### 4) 消化器障害

機構は、イヌを用いた52週間反復経口投与毒性試験において小腸の粘膜筋板の限局性の壊死が認められたこと、国内第I相単回投与試験（1101試験）において、便潜血陽性例が本剤群のみに2例認められたことから、本剤と消化管出血との関連性、及び本剤長期投与時の消化器系に対する安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。イヌを用いた52週間反復経口投与毒性試験では、小腸の粘膜筋板の限局性の壊死は死亡例のみに認められたことから、死戦期の急激な末梢循環低下に関連する変化と考えられた。国内長期投与試験では、安全性の評価項目として便潜血検査を設定していなかったため、一部の被験者において便潜血検査を実施した海外長期投与試験（2203E1試験、2205E1試験）とそれぞれの先行試験（2203試験、2205試験）を含む52週間のデータで評価したところ、便潜血陽性を示した被験者の割合と本剤の用量、便潜血陽性となった時期に一定の傾向はみられなかった。国内併合データにおける消化器障害の発現状況については（表24）、50mg qd以上の本剤群ではプラセボ群より高い傾向がみられたものの、ボグリボース群より低く、投与12週間までの単独療法における本剤群でみられた主な事象は便秘、下痢であった。重篤な有害事象は、投与12週間では50mg qd群で1例（急性腹症）、ボグリボース群で1例（結腸ポリープ）報告されたが、いずれも治験薬との因果関係が否定された。投与52週間では、100mg qd群で7例（結腸ポリープ4例、急性腹症、痔核、出血性胃潰瘍、各1例）に認められ、このうち結腸ポリープ及び痔核の各1例以外は治験薬との因果関係が否定された。



表 24 消化器障害の発現状況（国内併合データ）

投与期間	単独療法					SU 剤併用療法				
	10 mg bid	25 mg bid	50 mg qd	50 mg bid	100 mg qd <sup>a)</sup>	ボグリボース	プラセボ	50 mg qd +Glim	50 mg bid +Glim	プラセボ +Glim
12 週	7/71 (9.9)	7/72 (9.7)	10/58 (17.2)	77/430 (17.9)	10/56 (17.9)	63/192 (32.8)	14/131 (10.7)	—	19/155 (12.3)	8/100 (8.0)
52 週	—	—	—	38/103 (36.9)	70/182 (38.5)	—	—	—	16/53 (30.2)	—

発現例数/解析対象例数（発現割合%）

a) : 52 週間のデータは、1303 試験及び 1303E1 試験で 100 mg qd の投与を 1 回でも受けた被験者のデータ

以上、非臨床試験及び国内外の臨床試験の結果から、本剤投与時において消化器障害が臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考えられ、本剤投与開始後の定期的な便潜血検査は不要と考えるが、長期使用に関する特定使用成績調査において、胃腸出血を本剤の重要な潜在的リスクと規定し、その発現状況を監視していく予定である。

機構は、製造販売後調査において引き続き消化器障害について情報収集することは適切と考え、回答を了承した。

さらに機構は、国内外の臨床試験においてリパーゼ増加が認められていること、イヌを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験でもリパーゼ増加が認められていることをふまえ、本剤投与が膵炎発現に関連する可能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。イヌにおけるリパーゼ増加は生理的な変動範囲内で、消化管や膵臓の病理組織学的変化を伴うものではなかったことから、毒性学的意義は低いと判断した。臨床試験におけるリパーゼ増加の発現割合は、国内併合データ（12 週間以上）では、25 mg bid 群 1.4 %（1/72 例）、50 mg qd 群 0.0 %（0/58 例）、50 mg bid 群 1.4 %（6/430 例）、100 mg qd 群 3.6 %（2/56 例）、50 mg bid+Glim 群 1.0 %（1/102 例）と、ボグリボース群 0.0 %（0/192 例）又はプラセボ群 0.8%（1/131 例）、プラセボ+Glim 群 0.0 %（0/100 例）に比べて発現割合が高いものの、発現割合自体は低値で明らかな臨床症状を伴わなかった。膵炎の発現については、長期投与試験（1303E1 試験及び 1304 試験）でリパーゼの異常値を伴う 2 例の膵炎（100 mg qd/100 mg qd 群、50 mg bid 群、各 1 例）が報告されたが、いずれも本剤投与継続中に消失しており、本剤との因果関係は否定された。海外臨床試験では、膵炎（重篤な有害事象）が 2 例（50 mg qd 群、50 mg qd+ピオグリタゾン群、各 1 例）報告されたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。国内外の臨床試験において、本剤が 12 週間以上投与された被験者約 11000 例を含むデータベースをもとに検討したところ、急性膵炎の 100 患者・年あたりの発現頻度 [95 %信頼区間] は、本剤群 0.2 [0.10, 0.28]、プラセボ群 0.3 [0.04, 1.04]、実薬対照群 0.1 [0.05, 0.27] であった。また、本剤及び本剤とメトホルミンの配合剤に係る最新の市販後調査データでは、医療関係者から有害事象として膵炎が 4 例報告されたが、いずれも本剤又は本剤とメトホルミンの配合剤投与との因果関係は否定できないものの、明確な関連性を示唆するものではなかった。

以上より、本剤投与中に発現したリパーゼ増加は膵炎の発現と関連性は認められず、リパ

一ゼ増加が臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考えられるものの、製造販売後調査において、急性膵炎を重要な潜在的リスクと規定し、発現状況を確認する予定である。

機構は、国内外の臨床試験結果から、本剤投与と膵炎の発現に明らかな関連性は認められないものの、膵炎の発現が GLP-1 アナログ製剤で報告されていること（医薬品安全性情報、2009: 7; 4-6）もふまえ、製造販売後調査において急性膵炎の発現状況を確認することは適切と考え、回答を了承した。

## 5) 皮膚及び皮下組織障害

申請者は、以下のように説明している。国内併合データにおける「皮膚および皮下組織障害」の発現割合は、12 週間投与では、25mg bid 群 12.5 % (9/72 例)、50 mg qd 群 6.9 % (4/58 例)、50 mg bid 群 5.6 % (24/430 例)、100 mg qd 群 8.9 % (5/56 例)、ボグリボース群 3.6 % (7/192 例)、プラセボ群 5.3 % (7/131 例)、50 mg bid+Glim 群 11.6 % (18/155 例)、プラセボ+Glim 群 5.0 % (5/100 例) であった。投与 24 週時及び最終評価時（投与 52 週時）での発現割合は、100 mg qd 群 13.1 % (21/160 例) 及び 19.4 % (31/160 例)、50 mg bid 群 11.7 % (12/103 例) 及び 21.4 % (22/103 例)、50 mg bid+Glim 群 18.9 % (10/53 例) 及び 22.6 % (12/53 例) であり、長期投与によりいずれの本剤群でも発現割合が増加したが、重篤な有害事象及び重症度が高度の事象はみられなかった。投与 24 週時で水疱（50 mg bid 群）、皮膚剥脱（50 mg bid+Glim 群）、投与 52 週時で皮膚疼痛、皮膚剥脱及び皮膚潰瘍（100 mg qd 群）を発現した被験者が各 1 例報告されたが、いずれも軽度又は中等度であった。海外併合データでは、投与 12 週時における発現割合は、いずれの本剤群でもプラセボ群又は対照群と同程度であり、投与 52 週時の発現割合は 25mg bid 群 12.3 % (10/81 例)、50 mg qd 群 10.1 % (14/138 例)、50 mg bid 群 12.0 % (123/1025 例)、100 mg qd 群 13.3 % (18/135 例)、50 mg qd+Glim 群 18.2 % (22/121 例)、50 mg bid+Glim 群 11.7 % (13/111 例) であった。重篤な有害事象が投与 12 週時の 50 mg qd 群、投与 52 週時の 100 mg qd 群で各 1 例（いずれも血管浮腫）報告されたが、いずれの群でも発現割合は 1 %未満であった。以上より、国内外ともに皮膚及び皮下組織障害の発現割合は低く、用量や投与期間との関連性はみられず、サルでみられた皮膚毒性がヒトで認められなかったことから、本剤投与時の皮膚及び皮下組織障害のリスクは低いと考える。

機構は、アトピー性皮膚炎等の皮膚疾患を合併する患者に対する安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。カニクイザルでみられた皮膚病変に近いと考えられる事象を「皮膚/血管関連有害事象」と定義し、国内外の臨床試験における発現状況を検討した。国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、皮膚疾患（狭義：アトピー、又はアトピー性皮膚炎）を合併していた被験者 2 例（50 mg bid 群及びすべての対照薬群、各 1 例）、皮膚疾患（広義：アトピー、アトピー性皮膚炎、湿疹、乳児湿疹、又は神経皮膚炎）を合併していた被験者 28 例 [本剤群 20 例（50 mg bid 群 15 例を含む）、すべての対照薬群 9 例] のいず

れの被験者にも皮膚/血管関連有害事象の発現は認められなかった。海外臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相二重盲検試験全体）においては、皮膚疾患（狭義）を合併していた被験者 18 例（本剤群 14 例（うち 50 mg bid 群 9 例）、すべての対照薬群 4 例）のいずれの被験者にも皮膚/血管関連有害事象の発現はみられなかった。皮膚疾患（広義）を合併していた被験者 204 例（本剤群 121 例（うち 50 mg bid 群 77 例）、すべての対照薬群 83 例）での皮膚/血管関連有害事象の発現割合は、本剤群 1.7 % (2/121 例)、すべての対照薬群 2.4 % (2/83 例) と、両群とも発現割合は低く、また、重症度はいずれも軽度と判定された。以上、国内外の臨床試験の結果から、皮膚疾患を合併する 2 型糖尿病患者に本剤を投与した際に皮膚/血管関連有害事象の発現割合が増加する傾向は示唆されなかった。

機構は、皮膚疾患を合併する患者を含めて、本剤投与時に皮膚に係る臨床上的大きな問題が生じる可能性は低いと考える。しかしながら、サルで皮膚毒性がみられており、皮膚の無毒性量での曝露量 (AUC) はヒトにおける臨床用量での曝露量の 0.4~0.7 倍と十分な安全域が確保されていないこと（「3.非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要<審査の概略> (1) 皮膚毒性について」の項を参照）に鑑みて、製造販売後調査において引き続き皮膚に係る安全性を確認する必要があると考える。

#### 6) 腫瘍発生との関連性

申請者は、以下のように説明している。本剤長期投与時の良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）の発生割合は、国内併合データ（52 週間）において、50 mg bid 群 2.9 % (3/103 例：脂肪腫、メラノサイト性母斑、神経線維腫、脂漏性角化症各 1 例)、50 mg qd/100 mg qd 群 2.4 % (1/42 例：脂肪腫)、50 mg bid/100 mg qd 群 2.3 % (1/43 例：食道癌)、100 mg qd/100 mg qd 群 8.8 % (3/34 例：乳頭様甲状腺癌、皮膚乳頭腫、皮膚良性新生物各 1 例)、プラセボ/100 mg qd 群 2.4 % (1/41 例：軟部組織の良性新生物)、50 mg bid+Glim 群 1.9 % (1/53 例：皮膚乳頭腫)であった。一方、海外併合データ（52 週間）では、25 mg bid 群 1.2 % (1/81 例)、50 mg qd 群 3.6 % (5/138 例)、50 mg bid 群 2.1 % (22/1025 例)、100 mg qd 群 0.7 % (1/135 例)、50 mg qd+Glim 群 3.3 % (4/121 例)、50 mg bid+Glim 群 0.9 % (1/111 例)、実薬対照（メトホルミン）群 2.0 % (5/252 例) と、国内外で発生割合に差は認められず、本剤投与によって発生割合が上昇する傾向はみられなかった。

機構は、国内外の臨床試験において、本剤投与時に腫瘍の発生が増加する傾向は認められなかったとする申請者の見解は理解するものの、製造販売後調査において、腫瘍等の発生について引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 7) 心血管障害

申請者は、以下のように説明している。心血管障害に関する安全性について、器官別大分類「心臓障害」及び「臨床検査」のうち心電図異常に関連する有害事象、器官別大分類「血

管障害」及び「臨床検査」のうち血圧に関連する有害事象の発現状況を検討した。国内併合データ（12週間）における、「心臓障害」の発現割合は、25 mg bid 群 1.4 %（1/72 例）、50 mg qd 群 1.7 %（1/58 例）、50 mg bid 群 1.6 %（7/430 例）、100 mg qd 群 1.8 %（1/56 例）、ボグリボース群 1.6 %（3/192 例）、プラセボ群 4.6 %（6/131 例）、50 mg bid+Glim 群 4.5 %（7/155 例）、プラセボ+Glim 群 5.0 %（5/100 例）であった。発現割合が最も高かった事象は動悸であったが、いずれも軽度又は中等度であった。心電図異常に関連する有害事象は、心電図 QT 延長が 25 mg bid 群 1.4%（1/72 例）、50 mg bid 群 0.2 %（1/430 例）に、心電図 ST 部分下降が 50 mg bid 群 0.2 %（1/430 例）、心電図 ST 部分上昇が 50 mg bid+Glim 群 0.6 %（1/155 例）、心電図 QRS 群延長がプラセボ+Glim 群 1.0 %（1/100 例）、心電図異常がプラセボ+Glim 群 1.0%（1/100 例）に発現し、ボグリボース群及びプラセボ群では認められなかった。「血管障害」の発現割合は、50 mg qd 群 1.7 %（1/58 例）、50 mg bid 群 1.2 %（5/430 例）、100 mg qd 群 3.6 %（2/56 例）、ボグリボース群 2.6 %（5/192 例）、50 mg bid+Glim 群 1.3 %（2/155 例）であり、プラセボ群及びプラセボ+Glim 群では認められなかった。国内併合データ（52 週間）では、「心臓障害」の発現割合は、50 mg bid 群 1.9 %（2/103 例）、All 100 mg qd 群（1303 試験及び 1303E1 試験で 100 mg qd の投与を 1 回でも受けた被験者集団）7.7 %（14/182 例）、50 mg bid+Glim 群 5.7 %（3/53 例）であり、発現割合が高かった事象は心房細動及び動悸であったが、すべて軽度又は中等度であった。心電図に関連する有害事象としては、All 100 mg qd 群の 1 例に心電図 T 波逆転が認められた。「血管障害」の発現割合は、50 mg bid 群 5.8 %（6/103 例：高血圧 4.9 %、ほてり 1.0 %）、All 100 mg qd 群 6.6 %（12/182 例：高血圧 4.4 %、低血圧 1.1 %、動脈瘤、充血、起立性低血圧、静脈瘤、各 0.5 %）、50 mg bid+Glim 群 5.7 %（3/103 例、すべて高血圧）であった。いずれも軽度又は中等度であり、50 mg bid+Glim 群の高血圧（2 例）のみ投与 24 週以降に発現したが、その他は投与期間の長さに伴い発現割合が増加する傾向はみられなかった。

心血管障害の重篤な有害事象は、単独療法 12 週の 100 mg qd 群の 1 例（動脈瘤）、単独療法 52 週の All 100 mg qd 群の 1 例（急性心筋梗塞）に認められ、急性心筋梗塞は治験薬との因果関係が疑われると判定された。

機構は、国内併合データ（12 週間）での心血管障害の発現状況について、本剤群、対照薬群及びプラセボ群で大きな違いがないことを確認した。さらに機構は、本剤長期投与が心血管系疾患の発症に影響する可能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。本剤の心血管系（Cardiovascular：CV）に係るリスク評価については、投与期間が 12 週間～2 年間を超え、CV リスクが高い被験者（20 %超の被験者が 65 歳以上、半数を超える被験者が BMI 30 kg/m<sup>2</sup>を超える肥満者、約 30 %の被験者が軽度の腎機能障害を合併、ベースライン時の CV 既往については表 25 参照）を含む第Ⅲ相二重盲検試験併合データからなる「全第Ⅲ相安全性解析集団」を用いて、FDA の CV ガイダンスに準じた解析を行った。すべての第Ⅲ相試験では、心臓病学及び神経病学の分野の専門家からなる独立判定委員会により、臨床試験で報告されたすべての心血管及び脳血管（Cardiovascular and cerebrovascular：CCV）事象の評価が盲検下で行われた。さらに、臨床

試験中に独立判定委員会にて判定が行われなかった第Ⅱ相臨床試験で発現した CCV 事象も解析に加えた「全試験安全性解析集団」を用いて、FDA が要求している主要心血管イベント (Major Adverse Cardiovascular Event : MACE) 解析を行った。以下に結果を示す。

臨床的に重要である CCV 事象の複合評価項目 (急性冠動脈症候群、一過性脳虚血発作 (梗塞の画像上の証拠を伴うもの)、脳卒中又は CCV による死亡) について、本剤との間に用量反応関係はみられず、リスク比はいずれも 1 未満であり、本剤群全体のリスク比の点推定値 [95%信頼区間] は 0.84 [0.63, 1.12] であった (表 26)。リスクが高い集団に関する部分集団解析 (年齢 (65 歳未満と 65 歳以上)、性別及び CV の高リスク状態 (CV の既往の有無別)) では、いずれの部分集団も全集団の結果と同様であり、リスク比は 1 未満であった (表 27)。

SMQ (Standardised MedDRA Queries) MACE (CCV による死亡と、「心筋梗塞」及び「中枢神経系出血及び脳血管障害」のすべての基本語からなる複合評価項目) 事象に関する解析結果では、本剤群とすべての対照薬群とを比較したところ、そのリスク比は本剤群のいずれの用量でも 1 未満であり、本剤群全体のリスク比の点推定値 [95%信頼区間] は 0.82 [0.65, 1.04] であった (表 28)。

Custom MACE (CCV による死亡と、FDA がカスタマイズした「心筋梗塞」及び「中枢神経系出血及び脳血管障害」の特定の基本語からなる複合評価項目) に関する解析結果で、本剤群とすべての対照薬群とを比較したところ、そのリスク比は本剤群のいずれの用量でも 1 未満であり、本剤群全体のリスク比の点推定値 [95%信頼区間] は 0.90 [0.64, 1.27] であった (表 29)。

以上より、FDA の CV ガイダンス及び MACE 解析に基づいた CV リスクに係る評価の結果、本剤が CV リスクを上昇させないことが示されたことから、製造販売後の CV リスク評価のための試験は必要ないと考える。

表 25 ベースライン時の CV 既往歴 (すべての試験の安全性解析集団)

	50 mg qd (n=1502)	50 mg bid (n=6116)	100 mg qd (n=1530)	本剤全体 (n=9148)	プラセボ (n=1470)	すべての対照薬 (n=6210)
CV の高リスク状態	229 (15.2)	940 (15.4)	269 (17.6)	1438 (15.7)	276 (18.8)	977 (15.7)
心不全	68 (4.5)	246 (4.0)	71 (4.6)	385 (4.2)	85 (5.8)	217 (3.5)
動脈塞栓/血栓	77 (5.1)	352 (5.8)	87 (5.7)	516 (5.6)	98 (6.7)	375 (6.0)
虚血性心疾患	120 (8.0)	509 (8.3)	153 (10.0)	782 (8.5)	142 (9.7)	540 (8.7)
虚血性脳血管障害	35 (2.3)	139 (2.3)	46 (3.0)	220 (2.4)	35 (2.4)	145 (2.3)
他の CV 既往歴						
脂質異常症	712 (47.4)	2702 (44.2)	653 (42.7)	4067 (44.5)	725 (49.3)	2768 (44.6)
高血圧	810 (53.9)	3488 (57.0)	873 (57.1)	5171 (56.5)	873 (59.4)	3734 (60.1)
ベースライン時の心臓治療薬						
降圧薬	691 (46.0)	13167 (51.8)	743 (48.6)	4601 (50.3)	731 (49.7)	3372 (54.3)
高脂血症薬	393 (26.2)	1760 (28.8)	427 (27.9)	2580 (28.2)	477 (32.4)	1911 (30.8)
ジゴキシニン型 <sup>a)</sup>	13 (0.9)	39 (0.6)	11 (0.7)	63 (0.7)	19 (1.3)	50 (0.8)

例数 (割合%)

a) ジギタリス配糖体又は他の強心配糖体

表 26 CCV 事象の複合評価項目\*の発現状況 (すべての第Ⅲ相試験の安全性解析集団)

投与群	本剤群	すべての対照薬	発現割合の比 <sup>a)</sup> 点推定値 [95%信頼区間]
50 mg qd	10/1393 (0.72)	14/1555 (0.90)	0.88 [0.37, 2.11]
50 mg bid	81/6116 (1.32)	80/4872 (1.64)	0.84 [0.62, 1.14]
100 mg qd	8/1447 (0.55)	8/1199 (0.67)	0.88 [0.33, 2.35]
本剤群全体	99/8956 (1.11)	91/6061 (1.50)	0.84 [0.63, 1.12]

発現例数/解析対象例数 (発現割合%) a) : Mantel-Haenszel リスク比

\* : 急性冠動脈症候群、一過性脳虚血発作 (梗塞の画像上の証拠を伴うもの)、脳卒中又はCCVによる死亡

表 27 CCV 事象の複合評価項目の発現状況 (すべての第Ⅲ相試験の安全性解析集団)

部分集団	本剤群	すべての対照薬	発現割合の比 <sup>a)</sup> 点推定値 [95%信頼区間]	
年齢	65歳未満	60/6991 (0.86)	57/4503 (1.27)	0.78 [0.55, 1.12]
	65歳以上	39/1965 (1.98)	34/1558 (2.18)	0.93 [0.59, 1.47]
性別	女性	29/4050 (0.72)	26/2748 (0.95)	0.89 [0.52, 1.53]
	男性	70/4906 (1.43)	65/3313 (1.96)	0.82 [0.59, 1.14]
CV高リスク状態*	有	42/1401 (3.00)	43/961 (4.47)	0.80 [0.53, 1.20]
	無	57/7555 (0.75)	48/5100 (0.94)	0.89 [0.60, 1.32]

発現例数/解析対象例数 (発現割合%) a) : Mantel-Haenszel リスク比

\* : 心不全、動脈塞栓/血栓症、虚血性心疾患又は虚血性脳血管障害のSMQに属する事象の既往を有する二次予防中の患者を「有」と定義

表 28 SMQ MACE 事象の発現状況 (すべての試験の安全性解析集団)

投与群	本剤群	すべての対照薬	発現割合の比 <sup>a)</sup> 点推定値 [95%信頼区間]
50 mg qd	7/1502 (0.47)	16/1662 (0.96)	0.50 [0.20, 1.25]
50 mg bid	127/6116 (2.08)	125/4872 (2.57)	0.89 [0.70, 1.14]
100 mg qd	8/1530 (0.52)	12/1297 (0.93)	0.52 [0.21, 1.29]
本剤群全体	149/9148 (1.55)	140/6210 (2.25)	0.82 [0.65, 1.04]

発現例数/解析対象例数 (発現割合%) a) : Mantel-Haenszel リスク比

表 29 Custom MACE 事象の発現状況 (すべての試験の安全性解析集団)

投与群	本剤群	すべての対照薬	発現割合の比 <sup>a)</sup> 点推定値 [95%信頼区間]
50 mg qd	2/1502 (0.13)	9/1662 (0.54)	0.26 [0.05, 1.27]
50 mg bid	63/6116 (1.03)	51/4872 (1.05)	1.06 [0.74, 1.52]
100 mg qd	1/1530 (0.07)	5/1297 (0.39)	0.17 [0.02, 1.20]
本剤群全体	66/9148 (0.72)	60/6210 (0.97)	0.90 [0.64, 1.27]

発現例数/解析対象例数 (発現割合%) a) : Mantel-Haenszel リスク比

機構は、国内外の臨床試験成績をFDAのCVガイダンスに基づいて検討した結果、本剤がCVリスクを上昇させないとする申請者の回答に現時点で大きな問題はないと考えるが、製造販売後における日本人のCVリスク評価の必要性や、必要な場合の評価方法等については、専門協議をふまえて最終的に判断したいと考える。

## 8) 筋骨格系及び結合組織障害

申請者は、以下のように説明している。国内併合データ (12 週間) における筋骨格系及び結合組織障害の発現割合は、25 mg bid 群 8.3 % (6/72 例)、50 mg qd 群 10.3 % (6/58 例)、50 mg bid 群 4.9 % (21/430 例)、100 mg qd 群 10.7 % (6/56 例)、ボグリボース群 6.3 % (12/192 例)、プラセボ群 9.9 % (13/131 例)、50 mg bid+Glim 群 12.3 % (19/155 例)、プラセボ+Glim 群 4.0 % (4/100 例)、海外併合データ (12 週間) では、25 mg bid 群 9.9 % (12/121 例)、50 mg qd 群 9.0 % (37/409 例)、50 mg bid 群 6.6 % (119/1813 例)、100 mg qd 群 8.5 % (41/482 例)、

プラセボ群 9.2% (32/347 例)、50 mg qd+Glim 群 10.6% (18/170 例)、50 mg bid+Glim 群 7.1% (12/169 例)、プラセボ+Glim 群 9.7% (17/176 例) であり、国内外のいずれの群においても発現割合に大きな違いはみられなかった。長期投与時 (52 週間) の発現割合についても、国内外で大きく変わらなかった。なお、いずれの群においても筋骨格系及び結合組織障害として、関節痛、背部痛、筋痛、四肢痛の発現が多かった。

機構は、筋骨格系及び結合組織系の有害事象の発現状況に国内外で大きな違いはないことから回答を了承するが、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ふまえ、製造販売後調査において筋骨格系及び結合組織系の安全性データを収集する必要があると考える。

#### 9) サルの急性毒性に関連する有害事象について

機構は、カニクイザルでみられた急性毒性 (詳細は、「3.非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要 (7) その他の毒性試験 4) サルの急性毒性に関する試験」の項を参照) と関連する可能性がある有害事象について列挙し、国内外の臨床試験及び海外の市販後データをふまえて、それらの有害事象の発現が人種によって差がないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。カニクイザルでみられた急性毒性として、骨格筋壊死を伴う体の先端部 (四肢、尾) の浮腫形成、血清中の LDH、CK、ALT 及び AST の増加、体温低下、血圧低下、頻脈並びに数例の瀕死及び死亡を含む急性症状が観察され、その多くが単回投与の数時間後に発現した。また、これらの所見の複数が同時に発現し、関連する症状や徴候が併発していた。

カニクイザルでみられた急性毒性症候群と関連する可能性がある有害事象を、死亡、浮腫関連事象、筋関連の重篤有害事象、浮腫関連事象を伴う基準値上限の 5 倍を超える CK 増加及び基準値上限の 10 倍を超える CK 増加と規定し、国内外の臨床試験及び海外の市販後データでこれらの事象が認められたすべての被験者について評価した。国内臨床試験で本剤を投与された約 700 例及び海外臨床試験 (第 II 相及び第 III 相試験の併合、非盲検試験を除く) で本剤を投与された 11273 例 (インド人被験者 352 例及びインド人を除くアジア人被験者が 795 例含まれる) のデータを検討した。その結果、カニクイザルにみられた急性毒性症候群と関連する可能性のある有害事象では、カニクイザルにみられた急性毒性症候群の特徴である投与初期に、程度が高度で、複数同時に発現、あるいは関連する症状や徴候を併発したという所見を示した被験者は特定されず、また、該当したすべての有害事象は本剤投与中に消失、又は他の原因が確認された。

さらに、海外臨床試験 (第 II 相及び第 III 相試験の併合、非盲検試験を除く) において、浮腫関連事象、筋関連事象及び基準値上限 5 倍以上の CK 増加の発現について人種差の検討を行ったところ (表 30、表 31)、本剤を投与されたアジア人被験者において、他の人種と比べてリスクが上昇する傾向はみられなかった。基準値上限 10 倍以上の CK 増加の発現割合については、白人にのみ本剤を投与された被験者全体で 0.1% (7/6316 例) に認められたが、

プラセボ 0.2% (2/1025 例) 及びすべての対照薬 0.1% (5/3966 例) と同程度であった。

最新の市販後データ (本剤: データ固定日 2009 年 2 月 28 日、本剤とメトホルミンの配合剤: データ固定日 2009 年 5 月 31 日) に基づく総曝露量は、本剤では 110000 人・年、本剤とメトホルミンの配合剤では 58520 人・年と推定され、2009 年 5 月時点の IMS の販売量データに基づくアジア諸国での曝露量は世界全体の 3% 程度と推定されるが、カニクイザルでみられた急性毒性症候群と同様の症状や徴候を併発した患者は特定されなかった。

以上のことから、カニクイザルでみられた急性毒性症候群と関連する可能性のある有害事象に、人種による注目すべき差はないと考えられた。

表 30 浮腫関連事象、筋関連事象の発現状況 (人種及び投与群別)  
(海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相二重盲検試験の併合: 非盲検試験を除く)

人種	浮腫関連事象			筋関連事象		
	本剤群	すべての対照薬群	すべての対照薬群に対する本剤群の OR [95%信頼区間]	本剤群	すべての対照薬群	すべての対照薬群に対する本剤群の OR [95%信頼区間]
白人	182/5991 (3.04)	191/4085 (4.68)	0.67 [0.54, 0.83]	299/5991 (4.99)	237/4085 (5.80)	0.95 [0.80, 1.14]
黒人	10/398 (2.51)	8/218 (3.67)	0.73 [0.27, 1.94]	11/398 (2.76)	13/218 (5.96)	0.45 [0.19, 1.07]
ヒスパニック 又はラテン	29/1041 (2.79)	17/715 (2.38)	1.23 [0.66, 2.28]	47/1041 (4.51)	32/715 (4.48)	1.25 [0.79, 2.00]
アジア人 (インド人を除く)	8/732 (1.09)	9/407 (2.21)	0.60 [0.22, 1.67]	15/732 (2.05)	21/407 (5.16)	0.43 [0.20, 0.92]
インド人	9/276 (3.26)	7/116 (6.03)	0.36 [0.11, 1.18]	10/276 (3.62)	8/116 (6.90)	0.48 [0.16, 1.40]
その他	4/133 (3.01)	3/120 (2.50)	1.18 [0.18, 7.84]	5/133 (3.76)	7/120 (5.83)	0.43 [0.12, 1.55]

発現例数/解析対象例数 (発現割合%) OR: オッズ比

表 31 基準値上限 5 倍以上の CK 増加の発現状況 (人種及び投与群別)  
(海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相二重盲検試験の併合: 非盲検試験を除く)

人種	50 mg qd	50 mg bid	100 mg qd	本剤群全体	プラセボ	すべての対照薬
白人	5/1421 (0.4)	17/3968 (0.4)	2/927 (0.2)	24/6316 (0.4)	2/1025 (0.2)	21/3966 (0.5)
黒人	2/145 (1.4)	6/225 (2.7)	1/71 (1.4)	9/441 (2.0)	1/109 (0.9)	2/203 (1.0)
ヒスパニック 又はラテン	0/217 (0.0)	6/577 (1.0)	2/270 (0.7)	8/1064 (0.8)	0/171 (0.0)	3/675 (0.4)
アジア人 (インド人を除く)	0/83 (0.0)	1/479 (0.2)	0/172 (0.0)	1/734 (0.1)	0/13 (0.0)	0/398 (0.0)
インド人	0/73 (0.0)	0/141 (0.0)	0/59 (0.0)	0/273 (0.0)	0/24 (0.0)	0/112 (0.0)
その他	0/31 (0.0)	0/86 (0.0)	0/34 (0.0)	0/151 (0.0)	0/36 (0.0)	0/120 (0.0)

発現例数/解析対象例数 (発現割合%)

すべての対照薬: すべての実薬対照とプラセボを併合

本剤群全体: 50 mg qd、50 mg bid 及び 100 mg qd を併合

機構は、以下のように考える。非臨床試験でサルに認められた急性毒性について、ヒトに対する安全域が十分確保されているとは判断できないこと (「3.非臨床試験に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要<審査の概略> (2) 急性毒性について」の項を参照)、海外 0102-A1 試験において本剤の高用量 (600 mg qd) が投与された被験者において、急性毒性に関連する症状 (末梢性浮腫、筋痛) が認められていることから、本剤が市販されている EU において



現時点で安全上の大きな問題が生じていないことをふまえても、安全性を考慮し、添付文書において、本剤投与時にそれらの事象と類似した事象が発現する可能性が否定できない旨の注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続きそれらについて情報収集する必要があると考える。

## 10) DPP-4のインクレチン以外の基質に対する影響

申請者は、以下のように説明している。インクレチン以外の DPP-4 の基質には、血管活性腸管ポリペプチド、ニューロペプチド Y、ブラジキニン、ガストリン、成長ホルモン遊離メディエーター及び免疫性サイトカイン等が考えられる。これらの基質の作用については十分に研究が進んでいないためリスクは不明であるが、現時点で生じる可能性のある事象は高血圧、感染症、悪性新生物又は免疫系障害等が挙げられる。高血圧、感染症、悪性新生物並びに免疫系障害に関連する有害事象の発現割合は、悪性新生物については「6) 腫瘍発生との関連性」の項、高血圧については「7) 心血管障害」の項で示したように、国内外の比較対照試験において対照薬と同程度であった。感染症については、国内併合データ（12 週間）での感染症及び寄生虫症の発現割合は、25 mg bid 群 25.0 %（18/72 例）、50 mg qd 群 32.8 %（19/58 例）、50 mg bid 群 25.6 %（110/430 例）、ボグリボース群 26.6 %（51/192 例）、プラセボ群 36.6 %（48/131 例）、50 mg bid+Glim 群 22.6 %（35/155 例）、プラセボ+Glim 群 20.0 %（20/100 例）と、本剤群と対照薬群との間に大きな違いはなく、海外併合データ（12 週間及び 24 週間）でも同様に本剤群と対照薬群との間に大きな違いはみられなかった。免疫系障害については（表 32）、国内併合データ（12 週間）では、本剤群と対照群との間に大きな違いはなく、海外併合データ（12 週間及び 24 週間）でも同様の傾向がみられた。

表 32 免疫系障害の発現状況（国内併合データ、海外併合データ）

	単独療法							併用療法			
	10 mg bid	25 mg qd	25 mg bid	50 mg qd	50 mg bid	100 mg qd <sup>a)</sup>	ボグリボース	プラセボ	50 mg qd +Glim	50 mg bid +Glim	プラセボ +Glim
国内併合データ											
12 週	4/71 (5.6)	—	3/72 (4.2)	0/58 (0.0)	4/430 (0.9)	0/56 (0.0)	4/192 (2.1)	4/131 (3.1)	—	0/155 (0.0)	0/100 (0.0)
52 週	—	—	—	—	9/103 (8.7)	7/182 (3.8)	—	—	—	1/53 (1.9)	—
海外併合データ											
12 週	—	0/54 (0.0)	1/121 (0.8)	3/409 (0.7)	3/1813 (0.2)	4/482 (0.8)	—	4/347 (1.2)	1/170 (0.6)	1/169 (0.6)	0/176 (0.0)
24 週	—	—	2/81 (2.5)	5/273 (1.8)	6/1706 (0.4)	5/422 (1.2)	—	2/249 (0.8)	3/170 (1.8)	1/169 (0.6)	1/176 (0.6)
52 週	—	—	2/81 (2.5)	4/138 (2.9)	10/1025 (1.0)	2/135 (1.5)	—	—	3/121 (2.5)	1/111 (0.9)	—

発現例数/解析対象例数（発現割合%）

a)：国内併合データの 52 週はすべての 100 mg qd 群での発現割合

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績から、DPP-4 の基質の影響を受ける可能性のある事象の投与後 12 週までの発現割合は、本剤群と対照群との間に大きな違いはみられていないことを確認した。しかし、DPP-4 の作用については現時点で十分に明らかになっていないことから、製造販売後調査において、DPP-4 の基質の影響を受ける可能性のあ

る事象の発現状況も含めて広く情報収集するべきと考える。

#### 11) 体重への影響について

機構は、国内第 III 相検証試験（1303、1301、1302 試験）において、本剤 50 mg 1 日 2 回投与で対照群に比べて体重が増加した理由を考察し、臨床上問題にならないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。最終評価時（投与後 12 週）のベースラインからの体重変化量（最小二乗平均）は、1303 試験では 50 mg qd 群-0.25 kg、50 mg bid 群 0.60 kg、プラセボ群-0.29 kg、1301 試験では本剤群（50 mg qd）0.20 kg、ボグリボース群-0.75 kg、1302 試験では 50 mg bid+Glim 群 0.97 kg、プラセボ+Glim 群 0.06 kg で、各試験において、50 mg bid 投与時の変化量が対照群又はプラセボ群に比べて有意に大きかったものの（1303 試験：p<0.001、1301 試験：p<0.001、1302 試験：p<0.001、投与群及び地域を説明変数、ベースラインを共変量とした共分散分析モデル）、変化量の差はわずかであった。長期投与試験（1304 試験）における 24 週時及び最終評価時（52 週）のベースラインからの変化量（平均値）は、本剤単独群（50 mg bid）1.22 kg 及び 0.82kg、グリメピリド併用群（50 mg bid+Glim）1.73 kg 及び 1.49kg と、投与期間の延長に伴って体重がわずかに減少した。本剤投与により脂肪細胞での脂肪蓄積作用を有する GIP (Yamada Y and Seino Y, *Horm Metab Res*, 2004; 36: 771-774、山田祐一郎. 糖尿病 2009; 52: 423-425) の血中濃度が上昇することが確認されているが、体重への影響は現時点で明らかにされていない。一般に、体重は 1.0~2.0 kg は生理的に変動することが知られていること、UKPDS (UK Prospective Diabetes Study Group, *Lancet*, 1998; 352: 837-853) において、従来療法での体重増加が 2.5 kg、強化療法のインスリン製剤及び SU 剤使用時の体重増加がそれぞれ 4.2 kg 及び 8.2 kg であったことをふまえると、国内臨床試験の本剤群でみられた体重の増加はわずかであり、臨床上許容できるものとする。

機構は、申請者の回答を了承した。

#### (4) 特別な患者集団について

##### 1) 肝機能障害患者

機構は、肝機能障害患者における本剤の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。健康成人又は肝機能障害者を対象とした海外臨床試験（2336 試験）において、本剤 100 mg 投与後に 18.2%（4/22 例）5 件の有害事象が発現したが（健康成人：下痢 1 件、軽度の肝機能障害者：傾眠 1 件、中等度の肝機能障害者：傾眠 1 件、重度の肝機能障害者：傾眠、頭痛各 1 件）、いずれも軽度であった。

国内臨床試験では、肝硬変又は慢性活動性肝炎などの肝疾患を有する患者、ALT 又は AST が基準値上限の 2.5 倍以上の患者は除外されており、重度の肝機能障害者における安全性については検討されていない。ベースラインの ALT/AST のいずれかが基準値上限より高値を示した被験者（以下、「ALT/AST>ULN の層」）といずれも基準値内の被験者（以下、「基準値内の層」）のサブグループに区分し、有害事象発現割合について、国内長期投与試験（52 週）で被験者数が最も多い 50 mg bid 群と 100 mg qd 群について検討したところ（表 33）、

いずれの層でも同程度であった。

表 33 ベースラインの ALT/AST 別の有害事象の発現状況 (国内長期投与試験)

サブグループ		50 mg bid (n=219)	100 mg qd (n=182)
ALT/AST>ULN	有害事象	40/47 (85.1)	27/29 (93.1)
	重篤な有害事象	2/47 (4.3)	2/29 (6.9)
	肝胆道系有害事象	0/47 (0.0)	1/29 (3.4)
ALT/AST 基準値内	有害事象	144/172 (83.7)	135/153 (88.2)
	重篤な有害事象	5/172 (2.9)	15/153 (9.8)
	肝胆道系有害事象	4/172 (2.3)	3/153 (2.0)

有害事象を1件以上発現した被験者数/各サブグループの被験者数 (発現割合%)

海外長期投与試験 (併合データ、52 週) の 50 mg bid 群について同様の検討を行ったところ、有害事象の発現割合は、ALT/AST>ULN の層では 76.9 % (676/879 例)、基準値内の層では 73.6 % (1375/1868 例)、肝胆道系障害の有害事象の発現割合は、ALT/AST>ULN の層では 2.5 % (22/879 例)、基準値内の層では 1.7 % (31/1868 例) であり、いずれの層でも同程度であった。重篤な有害事象及び重篤な肝胆道系障害の発現割合についても同様の結果であった。

海外市販後データ (発売時から 2009 年 2 月 28 日までに報告された自発報告及び市販後調査の報告。推定処方患者数 110000 人・年) において、肝機能障害患者で事象を発現した症例が 19 例報告されており、このうち 7 例は肝に関する事象であった (肝不全を伴った肝炎/脳症、無症候性の AST 増加/基準値上限の 3~5 倍の ALT 増加/ $\gamma$ -GT 増加/CK 増加、黄疸眼、無症候性の肝酵素上昇、脂肪肝/肝腫大、脂肪肝/ $\gamma$ -GT 増加/CK 増加、肝臓又は腎臓痛に類似した臀部から背部にかけての痛み、各 1 例)。他の 12 例は肝以外の事象 (腹痛 2 例、蕁麻疹、疲労、末梢血管障害/消化不良、頭痛、消化不良/悪心、浮腫/腹部硬直/便秘、血中ブドウ糖異常、そう痒症/体重増加/血中ブドウ糖増加/尿変色/末梢性浮腫、意識消失を伴う低血糖症、徐脈/低血圧/低血糖症、各 1 例) であった。上記に加え、2009 年 2 月 28 日以降 2009 年 7 月 19 日までに、本剤投与前から非アルコール性脂肪性肝炎による肝機能障害を合併しており、本剤とメトホルミン投与開始約 4 ヶ月後に肝に関する事象 (黄疸、腹痛、肝酵素上昇等) を発現した 1 例が報告された。

以上のように、国内外の長期投与試験及び海外市販後データから、肝機能障害合併と有害事象発現との関連については、少数例での検討であるものの、一定の傾向はみられなかった。

機構は、Child-Pugh 分類別の肝機能障害者に対する使用上の注意点等について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は肝機能が十分に保持されている Child-Pugh スコア 5~6 点の軽度の肝機能障害患者で使用可能であるが、本剤投与開始前の ALT 又は AST が基準値上限の 2.5 倍以上を示す場合は、添付文書 (案) で規定したとおり本剤投与は推奨されない。Child-Pugh スコア 7~9 点の中等度の肝機能障害及び 10~15 点の重度の肝機能障害など、重大な肝機能障害を有する患者や重大な肝疾患 (脳症又は腹水を伴う肝硬変) を合併する患者に対しても本剤の使用は推奨されない。また、黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状が発現した場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うことを規定している。臨床試験では Child-Pugh スコアによる肝機能障害分類を行っていないが、以上の点から、添

付文書（案）の規定は、肝機能障害を合併する患者に対して本剤を安全に使用するための使用上の注意として十分と考えられる。

機構は、以下のように考える。添付文書（案）【使用上の注意】1. 慎重投与に「(1) 肝機能障害のある患者（AST、ALT が 2.5 倍以上を示す場合等）〔肝機能障害が悪化するおそれがあるので、本剤の投与は推奨されない。〕」と記載されているが、一般的に、肝予備能が高度に低下した患者ではトランスアミナーゼの増加が軽度であることが多いことから、肝硬変患者など肝予備能が高度に低下している患者に対して本剤投与を避ける旨を具体的に記載する必要があると考える。さらに、肝機能障害患者の投与経験が少ないこと、海外において重篤な肝機能障害が報告されていることから、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者に対する安全性情報を収集する必要がある。これらの点については、専門協議をふまえて最終的に判断したい。

## 2) 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。腎機能障害者を対象にした 2337 試験において、本剤 100 mg 単回投与時の曝露量と腎機能障害の重症度には相関は認められず、末期の腎機能障害患者で有害事象が 4 例（頭痛/呼吸困難/嘔吐 1 例、嘔吐 1 例、浮動性めまい/嘔吐/下痢 1 例、鼓腸/下痢 1 例）に発現し、嘔吐の 1 例以外はすべて副作用と判断されたが、いずれの事象も軽度であり、また、軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者では有害事象は発現しなかった。国内併合データ（12 週間及び 52 週間）における、MDRD 式で算出した GFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 区分別（基準値内：>80、軽度低下：50<-≤80、中等度低下：30<-≤50、高度低下：<30）の有害事象及び副作用の発現例数・発現割合を示す（表 34）。

表 34 GFR 区分別（MDRD 法）の有害事象及び副作用の発現状況（国内併合データ、12 週）

GFR 区分	単独療法						併用療法			
	10 mg bid (n=71)	25 mg bid (n=72)	50 mg qd (n=58)	50 mg bid (n=430)	100 mg qd (n=56)	ボグリ ボース (n=192)	プラセボ (n=131)	50 mg bid +Glim (n=155)	プラセボ +Glim (n=100)	
有害事象	基準値内	40/66 (66.6)	43/70 (61.4)	29/54 (53.7)	237/393 (60.3)	30/51 (58.8)	127/179 (70.9)	87/121 (71.9)	88/140 (62.9)	51/92 (55.4)
	軽度低下	4/5 (80.0)	2/2 (100)	3/4 (75.0)	22/37 (59.5)	4/5 (80.0)	10/13 (76.9)	7/9 (77.8)	9/15 (60.0)	6/8 (75.0)
	中等度低下	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/1 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)
副作用	基準値内	10/66 (15.2)	8/70 (11.4)	8/54 (14.8)	80/393 (20.4)	9/51 (17.6)	74/179 (41.3)	20/121 (16.5)	35/140 (25.0)	21/92 (22.8)
	軽度低下	1/5 (20.0)	1/2 (50.0)	1/4 (25.0)	12/37 (32.4)	2/5 (40.0)	4/13 (30.8)	0/9 (0.0)	3/15 (20.0)	2/8 (25.0)
	中等度低下	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/1 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)

有害事象を 1 件以上発現した被験者数/各サブグループの被験者数（発現割合%）

表 35 GFR 区分別 (MDRD 法) の有害事象及び副作用の発現状況 (国内併合データ、52 週)

	GFR 区分	50 mg bid (n=103)	All 100 mg qd (n=182)	50 mg bid+Glim (n=53)
有害事象	基準値内	88/96 (91.7)	148/167 (88.6)	42/47 (89.4)
	軽度低下	6/7 (85.7)	13/14 (92.9)	6/6 (100.0)
	中等度低下	0/0 (0.0)	1/1 (100.0)	0/0 (0.0)
副作用	基準値内	24/96 (25.0)	60/167 (35.9)	21/47 (44.7)
	軽度低下	4/7 (57.1)	6/14 (42.9)	4/6 (66.7)
	中等度低下	0/0 (0.0)	1/1 (100.0)	0/0 (0.0)

有害事象を 1 件以上発現した被験者数/各サブグループの被験者数 (発現割合%)

All 100 mg qd : 1303 試験又は 1303E1 試験で 100 mg qd を 1 回でも投与された被験者

さらに、海外併合データ 52 週における、MDRD 式で算出した GFR 区分別の有害事象及び副作用の発現状況を表 36 に示す。

表 36 GFR 区分別 (MDRD 法) の有害事象及び副作用の発現状況 (海外併合データ、52 週)

	GFR 区分	25 mg bid (n=81)	50 mg qd (n=138)	50 mg bid (n=1025)	100 mg qd (n=135)	50 mg qd+Glim (n=121)	50 mg bid+Glim (n=111)
有害事象	基準値内	22/30 (73.3)	63/82 (76.8)	459/609 (75.4)	55/67 (82.1)	63/77 (81.8)	56/69 (81.2)
	軽度低下	40/49 (81.6)	42/52 (80.8)	286/400 (71.5)	55/67 (82.1)	35/38 (92.1)	34/39 (87.2)
	中等度低下	2/2 (100)	4/4 (100)	13/14 (92.9)	1/1 (100.0)	4/5 (80.0)	3/3 (100)
	高度低下	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	1/1 (100)	0/0 (0.0)	1/1 (100.0)	0/0 (0.0)
	測定値なし	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	1/1 (100)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)
副作用	基準値内	6/30 (20.0)	8/82 (9.8)	81/609 (13.3)	9/67 (13.4)	12/77 (15.6)	14/69 (20.3)
	軽度低下	13/49 (26.5)	7/52 (13.5)	39/400 (9.8)	10/67 (14.9)	9/38 (23.7)	4/39 (10.3)
	中等度低下	2/2 (100)	1/4 (25.0)	3/14 (21.4)	0/1 (0.0)	2/5 (40.0)	0/3 (0.0)
	高度低下	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/1 (0.0)	0/0 (0.0)	1/1 (100.0)	0/0 (0.0)
	測定値なし	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/1 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)

有害事象を 1 件以上発現した被験者数/各サブグループの被験者数 (発現割合%)

海外の市販後に、腎機能障害患者で事象を発現した症例が 10 例報告された。10 例中 9 例は腎不全を有しており (2 例が透析中、1 例は透析開始予定)、報告された事象はいずれも重篤で、5 例が死亡 (腎移植拒絶反応の合併症 1 例、心筋梗塞 2 例 (1 例は透析待機中の発症)、肺炎発症後の多臓器不全 1 例、呼吸不全 (90 歳の高齢患者) 1 例) した。死因はいずれも腎機能障害患者又は高齢者において一般的に起こりうる事象と考えられ、その他の 5 例も、腎臓の状態の悪化に関連する事象等であり、本剤投与時の新たな懸念は示唆されなかった。

中等度以上の腎機能障害患者については、現時点ではすべての承認国で使用を推奨されておらず、国内添付文書 (案) の「慎重投与」で同様の制限を設けている。現在、腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象に、23137 試験 (中等度から高度の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者対象、プラセボ対照、本剤 50 mg qd、目標被験者数 450 例、二重盲検 24 週間+非盲検継続投与 24 週間) 及び 23138 試験 (高度の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者対象、シタグリプチン対照、本剤 50 mg qd、目標被験者数 150 例、二重盲検 24 週間+非盲検継続投与 24 週間) を実施中で、両試験によって中等度以上の腎機能障害患者に対する本剤 50 mg qd の安全性及び有効性を確認する予定である。

機構は、国内外の臨床試験成績において、GFR が基準値内と軽度低下の被験者で有害事象及び副作用の発現割合に大きな差異はみられていないと考える。一方、中等度以上の GFR 低下患者に対する国内外での使用経験は限られていることから、それらの患者に対しては本

剤の投与を避けることが適切と考える。また、製造販売後調査及び現在実施中の海外臨床試験において腎機能障害患者に対する安全性を検討する必要があると考える。以上の点については、専門協議をふまえて最終的に判断したい。

### 3) 心不全患者

機構は、心不全を合併する患者に対する本剤の安全性及び添付文書において心不全患者に関する注意喚起を行う必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外の臨床試験では NYHA 心機能分類のクラスⅢ及びⅣの心不全を有する被験者は除外された。国内臨床試験において、NYHA 心機能分類のクラスⅠ及びⅡの心不全を有する被験者が 4 例組み入れられたが、本剤を投与されたのは 1301 試験 (12 週) の 50 mg bid 群の 1 例のみで、心血管系の有害事象の発現はみられなかった。海外臨床試験について、第Ⅱ相及び第Ⅲ相二重盲検試験を併合したデータで心不全患者における心血管系関連の有害事象の発現割合を評価したところ (表 37)、本剤群は対照薬群 (プラセボを含む) と同程度であった。

表 37 心不全患者における有害事象の発現状況  
(海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相二重盲検試験の併合：非盲検試験を除く)

投与群	50 mg qd (n=14)	50 mg bid (n=88)	100 mg qd (n=19)	本剤全体 (n=121)	プラセボ (n=18)	すべての 対照薬 (n=50)
全有害事象	12 (85.7)	55 (62.5)	11 (57.9)	78 (64.5)	14 (77.8)	32 (64.0)
心血管系関連の有害事象	1 (7.1)	9 (10.2)	0 (0.0)	10 (8.3)	0 (0.0)	7 (14.0)
不整脈事象	0 (0.0)	4 (4.5)	0 (0.0)	4 (3.3)	0 (0.0)	5 (10.0)
心不全関連事象	1 (7.1)	6 (6.8)	0 (0.0)	7 (5.8)	0 (0.0)	4 (8.0)
虚血性事象	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	1 (2.0)

発現例数 (発現割合%)

以上より、NYHA 心機能分類のクラスⅢ及びⅣの心不全患者に対する本剤の投与経験がなく、これらの患者に対する本剤の安全性を評価できていないことから、添付文書 (案) の慎重投与の項に、「心不全 (NYHA 分類Ⅲ～Ⅳ) を有する患者 [使用経験がなく安全性が確立していないので、本剤の投与は推奨されない。]」を追記する。なお現在、海外において NYHA 心機能分類のクラスⅢまでの心不全を有する患者を対象とした CLAF237A23118 試験を実施中である。

機構は、国内外の臨床試験において、NYHA 心機能分類のクラスⅢ及びⅣの重度の心不全患者に対する本剤の投与経験がなく、安全性が評価されていないことから、これらの患者に対しては慎重投与とする申請者の見解を了承する。さらに、国内の製造販売後調査及び海外で実施中の市販後臨床試験 (CLAF237A23118 試験) により、心不全患者における安全性を引き続き確認すべきであると考ええる。

### 4) 高齢者

申請者は、以下のように説明している。

海外 2368 試験において、70 歳以上の高齢者では、本剤 100 mg 単回投与時の  $C_{max}$  及び AUC は 18~40 歳の若年者に比べて高かったが、高齢者で腎クリアランスが低下していたことが曝露量増加の一因となっている可能性があると考えられた。国内併合データ（12 週間）における 65 歳以上の被験者での有害事象発現割合は、25 mg bid 群 60.0 %（12/20 例）、50 mg qd 群 52.6 %（10/19 例）、50 mg bid 群 62.3 %（86/138 例）、100 mg qd 群 56.0 %（14/25 例）、50 mg bid+Glim 群 62.3 %（33/53 例）と、65 歳未満の被験者での発現割合（それぞれ 63.5 %（33/52 例）、56.4 %（22/39 例）、59.2 %（173/292 例）、64.5 %（20/31 例）、62.7 %（64/102 例））と同程度であった。国内併合データ（52 週間）については、50 mg bid 群では 65 歳以上 90.0 %（27/30 例）、65 歳未満 91.8 %（67/73 例）と同程度であり、50 mg bid+Glim 群では 65 歳以上 95.5 %（21/22 例）、65 歳未満 87.1 %（27/31 例）と 65 歳以上で高かったが、副作用発現割合は、65 歳以上 45.5 %（10/22 例）、65 歳未満 48.4 %（15/31 例）と同程度であった。以上より、高齢者での本剤投与時の有害事象及び副作用の発現割合は、非高齢者と同程度であったが、一般に、高齢者では加齢に伴う肝機能及び腎機能の低下が潜在化する可能性があり、薬物排泄の遅延により副作用が起こりやすいと言われているため、経過を十分に観察しながら慎重に投与する必要があると考える。

機構は、国内臨床試験の結果から、本剤の安全性については、65 歳以上の高齢者と 65 歳未満の被験者で大きな違いはないものの、高齢者に対しては慎重投与とすべきと考える申請者の回答を了承した。なお、高齢者における本剤投与時の安全性については、製造販売後調査において引き続き確認すべきと考える。

#### (5) 効能・効果について

機構は、実施された臨床試験の試験デザインや有効性及び安全性の成績から、申請時の効能・効果に大きな問題はないと考える。

#### (6) 用法・用量について

##### 1) 投与回数と用量

申請者は、用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

海外 2201 試験の結果より、用量の上限は 100 mg/日であることが示された。国内第 I 相単回経口投与試験（1101 試験）の成績より、1 日 2 回投与とすることで DPP-4 阻害作用を 24 時間維持させ、効果を最適化できると考えられたが、国内第 III 相検証試験（1303 試験）の成績から、100 mg qd 群と 50 mg bid 群の有効性は同程度、50 mg qd 群は 50 mg bid 群に若干劣るものの、2 型糖尿病患者に対する明らかな血糖降下作用が示され、安全性にも特に懸念すべき点がなかったことから、投与回数の違いが有効性及び安全性に与える影響は小さいと考え、「1 日 1 回投与」の用法を申請用法に含めることは可能と考えた。国内臨床試験結果からは肝に対する安全性の問題は示唆されなかったが、「肝に対する安全性に関する専門家報告（Expert Statement Hepatic Safety）」に基づき、用法・用量から「100 mg qd」を取り下げた諸外国での対応に従った。

機構は、本剤単独療法における 50 mg qd と 50 mg bid の使い分けについて、国内臨床試験成績に基づいた説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤 50 mg qd の有効性及び安全性については、1303 試験（12 週間投与）の成績から、有効性（HbA<sub>1c</sub> 変化量）では 50 mg qd 群-0.78 %、50 mg bid 群-0.86 %と、50 mg qd 群では 50 mg bid 群よりベースラインからの変化量は小さいものの、50 mg qd 群ではプラセボ群の 0.13 %と比べて HbA<sub>1c</sub> が有意に低下したことから（ $p < 0.001$ 、投与量と地域を説明変数、ベースライン HbA<sub>1c</sub> を共変量とした共分散分析モデル）、臨床的に意味のある血糖降下作用を示すと考えられる。安全性では、有害事象及び副作用の発現割合は、50 mg qd 群で 50 mg bid 群より低かった。以上をふまえ、本剤の用法・用量は、50 mg bid 投与を設定しているが、医療現場では、年齢や合併症等の患者背景、血糖コントロール状況を考慮して低用量から開始、あるいは通常用量から低用量への減量が必要とされる場合がある。一方、50 mg qd から投与開始あるいは 50 mg qd への減量を考慮すべき患者の状態は多様であり、判断基準を用法・用量として具体的に設定することは困難であることから、医師が個々の患者の状態に応じて判断することが実地医療に即した使用方法と考えられる。

以上より、用法・用量を「通常、成人では、ビルダグリプチンとして 50 mg を 1 日 2 回（朝・夕）経口投与する。なお、年齢・症状により 50 mg 1 日 1 回（朝）投与にすることができる。」と設定した。

機構は、海外では、SU 剤との併用時の本剤の用法・用量を 50 mg qd（朝）とされていることをふまえ、SU 剤との併用時の国内外の臨床試験成績を有効性及び安全性の観点から比較し、国内における SU 剤との併用時の本剤の用法・用量を 50 mg bid とすることが妥当と判断した理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外の臨床試験成績を比較したところ、SU 剤との併用時の本剤 50 mg bid の有効性及び安全性の結果が異なる傾向がみられた。原因としてグリメピリドの用量や被験者背景（治験開始前後の SU 剤の用量）の差異があげられるが、国内での本剤 50 mg bid は SU 剤との併用で十分な有効性を示し、有害事象や低血糖症状の発現割合は海外臨床試験と比べて低く、安全性も問題ないと考えられ、当該用法・用量の設定は妥当と判断した。よって、SU 剤との併用時の本剤の用法・用量は通常 50 mg bid としているが、医療現場では年齢・症状、低血糖の既往など、個々の患者の状態に応じて開始時又は投与中の用法・用量を適宜調節できるよう、単独療法と同様に 50 mg qd を設定している。

機構は、以下のように考える。用法・用量は、実施された臨床試験の成績に基づいて設定されるべきものであることから、国内第Ⅲ相検証試験及び国内長期投与試験において有効性及び安全性が確認された 50 mg bid を通常の用法・用量とすることは適切と考える。一方、単独療法の国内長期投与試験（1303E1 試験）では、100 mg qd で 52 週間投与がなされ、安全性が検討されている。当該試験において、100 mg qd の安全性及び有効性に大きな問題がみられているわけではないが、海外において安全性を考慮し承認後に臨床推奨用法・用量から 100 mg qd の取り下げがなされたことをふまえると、国内においても 100 mg qd を申請用



法・用量に含めなかったことはやむを得ないと考える。50 mg qd については、50 mg bid と直接比較がなされた 1303 試験において、有効性 (HbA<sub>1c</sub> 変化量) がやや 50 mg bid に劣る傾向がみられたものの、変化量の大きさをふまえると 50 mg qd も臨床的に有効性が期待できる用法・用量と考えられる。また、当該試験において 50 mg qd での安全性に特段の問題もみられないことから、必要と考えられる場合に 50 mg bid と使い分けることは問題はないと考える。しかしながら、50 mg qd の長期投与時の安全性及び有効性が検討されていないことから、製造販売後調査においてそれらのデータを収集する必要があると考える。以上については、専門協議をふまえて最終的に判断したい。

## 2) 投与タイミングについて

機構は、本剤の投与タイミングと PK/PD の関連を検討した試験では、食前投与 (30 分前と直前投与) のみで食後投与は行われておらず、他の臨床試験もすべて食前投与で行われていることから、本剤の作用機序に鑑みて、食前投与と食後投与で有効性に差が出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。国内 1203 試験成績に基づくシミュレーション結果から、本剤 50 mg qd (朝食前) の場合、投与 24 時間後に当たる翌日の朝食前の DPP-4 阻害率は 30 % に低下しているが、投与後 15 分以内には 80 % 以上に上昇すると推定される。本剤 50 mg qd (朝食後) の場合、DPP-4 阻害率の上昇が若干遅延するため、食事によって上昇した GLP-1 の保持効果が食前投与の場合に比べ減弱する可能性はあるが、薬物動態が食事の影響を受けないことから、本剤投与後の阻害率の上昇と DPP-4 阻害の程度は食前投与の場合と同程度と考えられ、朝食後の血糖改善効果に大きな影響はなく、昼食、夕食時 (朝食後 12 時間以内) の DPP-4 阻害及び夜間の糖産生は食前食後投与と同様と推察される。本剤 50 mg bid の場合には、薬物動態が食事の影響を受けないことから、食後投与であっても食前投与時と同様に DPP-4 阻害率は 24 時間を通して 80 % 以上維持されており、食前投与時と同程度の効果が期待できると考える。

以上のように、本剤 50 mg bid では、食前投与と食後投与で効果に違いはなく、また、本剤 50 mg qd でも、24 時間を通した血糖コントロールにおいて食前投与と食後投与で大きな差はないものとする。

機構は、本剤の投与タイミングが本剤の血糖改善効果に及ぼす影響については検討されておらず、本剤 50 mg qd (朝食後) では食前投与より朝食後の血糖降下作用が劣る可能性があるが、推奨用法・用量である本剤 50 mg bid (朝夕) においては大きな影響はないと考えられること、食後投与が可能になることで服薬コンプライアンスが向上する可能性が否定できないこと等に鑑み、申請者の見解は理解可能と考えるが、専門協議の議論をふまえて最終的に判断したい。

## (7) 製造販売後調査の計画について

申請者は、以下のように説明している。

本剤長期投与時の安全性を評価するため、調査予定症例数を 観察期間を 年間とした長期使用に関する特定使用成績調査を実施する。安全性の評価は、非臨床試験、国内外の臨床試験及び海外の市販後報告での検討結果をふまえて、肝酵素（ALT、AST）を重点調査項目、血管浮腫、皮膚病変、薬剤誘発性の肝疾患、心伝導障害、筋肉の事象/ミオパチー、低血糖症、乳癌、神経・精神障害、感染症、胃腸出血、急性膵炎、浮腫関連事象を監視すべき事象と設定する予定である。なお、心血管系への影響については、FDA の CV ガイダンス及び MACE 解析に基づいた CV リスクに対する安全性評価の結果、本剤が CV リスクを上昇させないことが示されたことから、製造販売後に CV リスク評価のための試験の実施は必要ないと考えている。

機構は、本剤は新規の作用機序を有することから、海外臨床試験及び市販後調査による本剤の長期投与データがあるものの、国内における肝機能障害、血管浮腫、皮膚病変、腫瘍等の発現状況についての情報収集を引き続き行うとする申請者の見解に同意する。一方、国内外の臨床試験において、肝機能障害患者、腎機能障害患者及び心不全患者の投与経験が少ないことから、製造販売後に腎機能障害患者、肝機能障害患者及び心不全患者に対する本剤長期投与時の安全性を確認する必要があると考える。心血管系への影響については、国内臨床試験を含む全臨床試験成績において、FDA の CV ガイダンスに基づく安全性評価の結果、本剤が CV リスクを上昇させないとする申請者の回答に現時点で大きな問題はないと考えるが、製造販売後に日本人の CV リスク評価の必要性や、必要な場合の評価方法等については、専門協議をふまえて最終的に判断したい。

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

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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、提出された承認申請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（5.3.5.1-2、5.3.5.2-1、5.3.5.1-1、5.3.5.2-2、5.3.5.1-4、5.3.5.1-3）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治験責任医師が治験依頼者より通知された副作用等情報に基づき改訂した同意説明文書により、既に治験参加していた被験者からの再同意を文書で取得していない事例、治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の投与及び中止基準への抵触）が認められた。治験依頼者において上記の事項に対し手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言いがたい事例が認められたが、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、本剤の2型糖尿病に対する有効性は示されていると判断する。また、安全性については、国内外の臨床試験成績及び海外の市販後データから特段の問題はみられないものの、腎機能障害患者、肝機能障害患者、心不全患者に対する本剤長期投与時の安全性、低血糖症状、血管浮腫、急性膵炎等の発現状況について、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

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

## 審査報告 (2)

平成 21 年 11 月 10 日

### 1. 申請品目

[販売名] エクア錠 50 mg  
[一般名] ビルダグリプチン  
[申請者] ノバルティス ファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 20 年 4 月 23 日

### 2. 審査内容

専門協議では、医薬品医療機器総合機構（機構）の判断は支持された。専門協議における検討を踏まえ、機構は以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

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) 安全性について

##### 1) 肝機能障害

機構は、本剤の添付文書（案）では、肝機能障害（肝炎を含む）があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与開始後 1 年間は 3 ヶ月ごとに、その後も定期的に肝機能検査を実施して肝機能障害の有無を確認し、黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状が現れた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行う旨の注意喚起がなされていることに加えて、特定使用成績調査を実施し、本剤長期使用時の肝機能障害の発現状況を監視するという申請者の考え方に大きな問題はないと考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員より、投与開始後の最初の肝機能検査については、投与開始 3 ヶ月後よりも早い時期に実施する必要があるのではないかとの意見が述べられた。以上をふまえ機構は、投与開始後の最初の肝機能検査の時期について、申請者に検討を求めた。

申請者は、以下のように回答した。最新の海外臨床試験データベース（本剤投与：約 15000 例）の検討において、投与開始 3 ヶ月以内に注目すべき事例（肝機能検査値が高値）が報告されたのは 3 例（投与開始 27 日目に 1 例、28 日目に 2 例発現）であり、本剤との因果関係が疑われたのは 1 例（肝酵素上昇）のみであった。最新の市販後データベース（本剤投与：約 110000 患者・年、本剤とメトホルミンの配合剤投与：約 60000 患者・年）においては、投与開始 3 ヶ月以内に注目すべき事例（重篤と考えられた医療専門家からの報告）が報告されたのは 8 例であったが、それらのほとんどの重症度は低く、交絡因子として併発疾患が存在する症例、併用薬を使用している症例、情報不十分な症例も含まれていた。なお、肝不全のような重篤な肝障害リスクを示唆する報告はなかった。以上より、投与開始から 3 ヶ月間における肝機能検査の頻度

を増やさなくても問題はないと考えるが、投与開始後1年間は、必要に応じて検査頻度を増やすことも考えられることから、添付文書（案）において、本剤投与前、投与開始後1年間は「少なくとも3ヵ月ごと」に、その後も定期的に肝機能検査を行う旨の注意喚起を行う。また、肝機能検査値の異常を認めた場合は本剤を中止するなど適切な処置を行う旨、さらに、黄疸や肝機能障害を示唆する症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し症状が回復した場合でも再投与しない旨の注意喚起を行う。

機構は、申請者の注意喚起について特段の問題はないと考え、回答を了承した（特定使用成績調査の詳細については、「(4) 製造販売後調査について」の項を参照）。

## 2) CV リスク評価について

機構は、国内外の臨床試験成績を FDA の CV (Cardiovascular) リスク評価に関するガイドンスに基づいて検討した結果、本剤が CV リスクを上昇させないとする申請者の回答に大きな問題はないと考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。機構は、製造販売後における日本人の CV リスク評価の必要性や、必要な場合の評価方法等について、専門委員に意見を求めたところ、以下のような意見が述べられた。

- ・「心血管イベントの発現頻度やその内容は日本人と欧米人で異なること、CV リスクを評価するには多数の症例数と長期間を要すること、本剤の海外も含めた使用実績や治験期間は十分長いとは言えないこと等から、日本人において新規作用機序を有する本剤の CV リスクを評価することは重要と考える。したがって、比較的長期間の製造販売後調査において心血管疾患既往・合併患者群、腎症や神経障害合併例などのハイリスクグループを対象に CV リスクの評価を行うことが望ましいと考える。」
- ・「糖尿病自体が CV のリスク因子であること、血糖コントロールの程度により CV リスクが影響を受けることから、特定の薬剤の日本人における CV リスクがどの程度であるのかを確認するには限界がある。以上を考慮し、製造販売後調査において、症候性の急性冠症候群、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症等の発生状況を確認するに留めることでよいのではないか。」
- ・「製造販売後に日本人における CV リスクを評価する必要性があると考え。その場合、3年～5年間の調査で脳卒中や心筋梗塞の発症頻度を検討することが必要ではないか。」
- ・「製造販売後に CV リスク評価を行う必要性はないと思うが、注視すべきと考える。」

以上をふまえ機構は、製造販売後調査において本剤を長期間投与した時の CV リスクについて、更なる検討を行うよう求めたところ、申請者は長期投与に係る特定使用成績調査の中で検討すると回答し、機構はこれを了承した（特定使用成績調査の詳細については、「(4) 製造販売後調査について」の項を参照）。

## (2) 特別な患者集団について

### 1) 肝機能障害患者

機構は、以下のように考える。添付文書（案）【使用上の注意】1. 慎重投与に「(1) 肝機能

障害のある患者（本剤投与開始前の AST、ALT が基準値上限の 2.5 倍以上を示す場合等）〔肝機能障害が悪化するおそれがあるので、本剤の投与は推奨されない。〕と記載されていることについて、一般的に、肝硬変患者など肝予備能が高度に低下した重度の肝機能障害患者ではトランスアミナーゼの増加が軽度である場合が多いことから、検査値の基準を明記することには問題があると考えた。また、重度の肝機能障害患者については、本剤投与により、海外で報告されているような重篤な肝機能障害が生じた場合、病態のさらなる悪化が懸念され、リスクを超えるベネフィットは認められないと考えられることから、本剤投与を避ける旨を添付文書に記載する必要があると考えた。さらに、肝機能障害患者に対する本剤の投与経験が少ないこと、海外において重篤な肝機能障害が報告されていることから、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者に対する安全性情報を収集する必要があると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。以上をふまえ機構は、重度の肝機能障害患者に対する本剤投与を禁忌とするよう申請者に検討を求めた。

申請者は、肝機能障害の検査値の基準を削除し、重度の肝機能障害のある患者に対する本剤投与を禁忌とするとともに、重度以外の肝機能障害のある患者に対する本剤の投与は慎重投与とし、肝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と回答した。

機構は、回答を了承した（特定使用成績調査の詳細については、「(4) 製造販売後調査について」の項を参照）。

## 2) 腎機能障害患者

機構は、国内外の臨床試験成績において、GFR で表される腎機能が基準値内と軽度低下の被験者で有害事象及び副作用の発現割合に大きな差異はみられていないと考えた。一方、透析中の末期腎不全患者を含む中等度以上の腎機能低下患者に対する国内外での使用経験は限られていることから、中等度以上の腎機能障害患者に対する本剤投与を避けることが適切であると判断し、また、製造販売後調査において軽度の腎機能障害患者に対する安全性を検討する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に概ね支持された。しかしながら、腎排泄は本剤の主要な消失経路ではないこと、海外で実施中の中等度及び重度の腎機能障害患者を対象とした臨床試験（23137 試験：24 週間投与、23137E1 試験：28 週間投与）及び重度の腎機能障害患者を対象とした臨床試験（23138 試験：24 週間投与、23138E1 試験：28 週間投与）において、現時点で安全性に大きな懸念は認められていないとの説明が申請者からなされたことをふまえ、機構は、中等度以上の腎機能障害患者に対する本剤投与の可否について申請者に更なる検討を求めた。

申請者は、海外で実施中の 23137 試験、23137E1 試験、23138 試験及び 23138E1 試験において、現時点で安全性に大きな懸念は認められていないこと等から、中等度以上の腎機能障害のある患者（透析中の末期腎不全患者を含む）に対する本剤投与を慎重投与とするとともに、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、本剤の腎機能障害患者に対する安全性評価を行っていく予定であると回答した。

機構は、実施中の海外臨床試験の成績及び特定使用成績調査結果をもとに、今後、中等度以

上の腎機能障害患者に対する本剤の安全性を慎重に評価していく必要があるものの、現時点で中等度以上の腎機能障害患者に対する本剤投与を禁忌とする必要はないと判断し、回答を了承した（特定使用成績調査の詳細については、「(4) 製造販売後調査について」の項を参照）。

### (3) 用法・用量について

機構は、国内臨床試験成績に基づき、50 mg bid を通常の用法・用量とすることは適切と考えた。一方、単独療法の国内長期投与試験（1303E1 試験）で設定された 100 mg qd については、安全性及び有効性に大きな問題がみられたわけではないが、海外の状況をふまえ申請用法・用量に含めなかったことはやむを得ないと考えた。50 mg qd については、1303 試験において、有効性（HbA<sub>1c</sub> 変化量）がやや 50 mg bid に劣る傾向がみられたものの、変化量の大きさを踏まえると 50 mg qd も臨床的に有効性が期待できる用法・用量と考えた。また、当該試験において 50 mg qd での安全性に特段の問題もみられなかったことから、必要と考えられる場合に 50 mg bid と使い分けることに問題はないと考えた。しかしながら、50 mg qd の長期投与時の安全性及び有効性が検討されていないことから、製造販売後調査においてそれらのデータを収集する必要があると考えた。さらに、投与タイミングについても、本剤 50 mg qd（朝）食後投与では食前投与より朝食後の血糖降下作用が劣る可能性があるものの、推奨用法・用量である本剤 50 mg bid（朝夕）投与においては大きな影響はないと考えられたこと、食後投与が可能になることで服薬コンプライアンスが向上する可能性が否定できないこと等に鑑み、用法を食前投与に限定しなくても差し支えないと判断した。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

### (4) 製造販売後調査について

機構は、本剤は新規の作用機序を有する薬剤であり、海外臨床試験及び市販後調査による本剤の長期投与データがあるものの、国内における肝機能障害、血管浮腫、皮膚病変、腫瘍等の発現状況についての情報収集を製造販売後も引き続き行うとする申請者の見解に問題はないと考えた。一方、国内外の臨床試験において、肝機能障害患者、腎機能障害患者及び心不全患者の投与経験が少ないこと、日本人における CV リスクの評価は重要であることから、製造販売後に肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対する本剤長期使用時の安全性を確認し、さらに、長期間にわたる CV リスク評価を行う必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。以上をふまえ機構は、肝機能障害患者、腎機能障害患者及び心不全患者に対する本剤長期投与時の安全性を確認するための製造販売後調査計画並びに、本剤の長期使用時の安全性及び有効性、心血管イベントの発現状況を確認するための製造販売後調査計画を検討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。心不全患者への使用における安全性情報の収集も含めた本剤の長期使用時の安全性及び有効性の確認、心血管イベント等（症候性の冠動脈疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化性、心血管死、突然死等）の発現状況等の確認を目的とした、予定調査症例数3000例、調査期間（投与期間）3年間の長期使用に係る特定使用成績調査を実施する。当該調査において、血圧・脈拍、併用薬、心電図異常、腫瘍の発現、患者背景（年齢等）、本

剤の投与タイミングに関する情報を収集するとともに、心不全患者の情報としてNYHA分類を参考として、調査担当医師の判断にて調査開始時に該当患者の重症度を設定する予定である。CVリスクについては、心血管イベント等（症候性の冠動脈疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症、心血管死、突然死等）に関する情報を収集し、心血管イベント等の発現率、発現時期の特徴などを検討し、本剤のCVリスクを評価する予定である。また、「冠動脈、動脈硬化等の経時的変動の観察」については、動脈硬化の程度・進展具合を評価し得る適切な検査を、日常診療において可能な限り実施する予定である。肝機能障害患者及び腎機能障害患者については、予定調査症例数それぞれ100例、調査期間（投与期間）1年間の特定使用成績調査を実施する。腎機能障害患者を対象とした調査では、血清クレアチニン値、肝機能障害患者を対象とした調査では、トランスアミナーゼ及び総ビリルビンを重点調査項目とする。

機構は、申請者の回答に特段の問題はないと考え、回答を了承した。

### 3. 審査報告(1)の訂正事項

申請者は、審査報告(1)確定後、照会事項の回答内容に誤りがあった旨を報告し、訂正を申し出た。

機構は、訂正内容は、審査結果に影響しないと判断し、訂正を了承するとともに、審査報告(1)を以下のとおり訂正する。なお、今後、提出資料等については、記載内容を予め十分精査した上で提出するよう申請者を指導した。

- ・ 84 頁 18 行目 0.90 [0.64, 1.27] → 0.89 [0.63, 1.26]
- ・ 85 頁表 29 訂正後の表は以下のとおり（網掛け部分訂正）

表 29 Custom MACE 事象の発現状況（すべての試験の安全性解析集団）

投与群	本剤群	すべての対照薬	発現割合の比 <sup>a)</sup> 点推定値 [95%信頼区間]
50 mg qd	2/1502 (0.13)	9/1662 (0.54)	0.26 [0.05, 1.27]
50 mg bid	63/6116 (1.03)	52/4872 (1.07)	1.04 [0.72, 1.49]
100 mg qd	2/1530 (0.13)	5/1297 (0.39)	0.29 [0.06, 1.44]
本剤群全体	67/9148 (0.73)	61/6210 (0.98)	0.89 [0.63, 1.26]

発現例数/解析対象例数（発現割合％） a) : Mantel-Haenszel リスク比

また、以下についても訂正する。なお、本訂正についても審査結果に影響しないと判断する。

頁	行	訂正前	訂正後
27	4	<i>Clinical implications Med Toxicol Adverse Drug Exp</i>	<i>Med Toxicol Adverse Drug Exp</i>
28	15	体重の減少及び発生の遅延を示唆する骨格変異	体重の減少及び骨格変異
35	14	サルの急性毒性のヒトに対する安全域は、C <sub>max</sub> で6.6倍	サルの急性毒性に対する無毒性量は求められておらず、急性毒性発現時のヒトに対する曝露量比は、C <sub>max</sub> で6.6倍
50	表8 脚注	d)・・・、末期の腎機能障害者ではAUC <sub>0-48h</sub>	d)・・・、末期の腎機能障害者ではAUC <sub>0-72h</sub>
51	25	2期クロスオーバー	3期クロスオーバー
75	30	地域とベースラインを共変量とした共分散分析モデル	投与量と地域を説明変数、ベースラインHbA <sub>1c</sub> を共変量とした共分散分析モデル
76	19	同一試験内で低血糖症状の発現について単独療法と直接比較されており、その結果から	同一試験内で単独療法とSU剤併用療法の低血糖症状の発現について厳密ではないものの比較されており、その結果から



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

[効能・効果]	2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 ① 食事療法、運動療法のみ ② 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
[用法・用量]	通常、成人には、ビルダグリブチンとして 50 mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50 mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。