

審議結果報告書

平成 22 年 3 月 5 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ネシーナ錠 6.25mg、同錠 12.5mg 及び同錠 25mg
[一 般 名] アログリップチン安息香酸塩
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 9 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 2 月 26 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

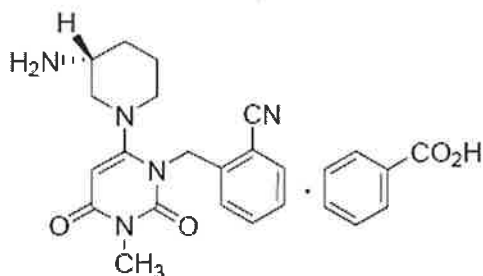
平成 22 年 2 月 12 日

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] ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg
[一般名] アログリプチン安息香酸塩
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 9 月 29 日
[剤形・含量] 1 錠中に、アログリプチン安息香酸塩をアログリプチンとして 6.25 mg、12.5 mg 又は 25 mg 含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式 : $C_{18}H_{21}N_5O_2 \cdot C_7H_6O_2$

分子量 : 461.51

化学名 :

(日本名) 2-({6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル}メチル)ベンズニトリル 一安息香酸塩

(英名) 2-({6-[(3R)-3-Aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl}methyl)benzotrile monobenzoate

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 22 年 2 月 12 日

[販 売 名] ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg
[一 般 名] アログリプチン安息香酸塩
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 9 月 29 日
[特 記 事 項] なし
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の 2 型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、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系リスク及び腫瘍発生との関連性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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。なお、以下の指示事項を付すことが適切と考える。

[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 α -グルコシダーゼ阻害剤を使用
[用法・用量] 通常、成人にはアログリプチンとして 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。
[指 示 事 項] 海外で実施中の EXAMINE 試験の成績が得られ次第、当該成績を速やかに提出するとともに、適切に医療現場に情報提供すること。

審査報告 (1)

平成 21 年 12 月 25 日

I. 申請品目

[販売名]	ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg
[一般名]	アログリプチン安息香酸塩
[申請者]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 9 月 29 日
[剤形・含量]	1 錠中に、アログリプチン安息香酸塩をアログリプチンとして 6.25 mg、12.5 mg 又は 25 mg 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。 ①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用
[申請時用法・用量]	通常、成人にはアログリプチンとして 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、腎機能の程度により適宜減量する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ネシーナ錠は、Takeda San Diego, Inc（旧 Syrrx 社）が開発したジペプチジルペプチダーゼ-4（Dipeptidyl peptidase-4、以下、「DPP-4」）の阻害薬であるアログリプチン安息香酸塩を有効成分とする製剤（以下、「本剤」）である。その血糖降下作用は、消化管から血中に分泌されるグルカゴン様ペプチド-1（glucagon-like peptide-1、以下、「GLP-1」）の分解を抑制することに起因する。

GLP-1 は、糖代謝において重要な役割を果たすインクレチンホルモンのひとつであり、食事の経口摂取刺激により腸管から血中に分泌され、血糖依存的に膵臓からのインスリン分泌を促進させる作用（以下、「インクレチン作用」）を有する。そこで、インスリン分泌能が低い 2 型糖尿病患者において、DPP-4 の阻害により GLP-1 の血中濃度を維持することで、既存のインスリン分泌促進薬において懸念される低血糖のリスクを軽減し、かつ食後高血糖に対する治療が可能と考えられた。

本剤の国内臨床開発は 20 年より開始され、第 I 相試験の成績から国内外の薬物動態及び薬力学的作用の類似性が示唆されたことから、単独療法についてはブリッジングコ

ンセプトに基づく開発とされ、 α -グルコシダーゼ阻害薬（以下、「 α -GI」）との併用療法については国内開発とされた。今般、海外臨床試験成績の外挿を含め、2 型糖尿病に対する本剤の有用性が確認できたとして、製造販売承認申請が行われた。

2009 年 12 月現在、海外において、本剤は承認されておらず、米国では審査中（2007 年 12 月承認申請）であり、欧州では開発中である。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるアログリプチン安息香酸塩は、[REDACTED]で製造される。製造方法は [REDACTED] 及び [REDACTED] [REDACTED] を出発物質とする 6 工程からなる。Step1 において、[REDACTED] 及び [REDACTED] から [REDACTED] [REDACTED] を得る。Step2 において、[REDACTED] 及び [REDACTED] から [REDACTED] [REDACTED] ([REDACTED]) を得る。Step3 にて、[REDACTED]、[REDACTED] を添加してアログリプチン安息香酸塩末粉碎品 (SYR-322 Unmilled) が得られ、Step4 にて粉碎され、Step5 において包装・表示、Step6 にて試験・保管される。Step [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] が重要工程とされ、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] が重要中間体とされている。Step [REDACTED] では [REDACTED] ([REDACTED]) 及び [REDACTED] (外観、確認試験 ([REDACTED] ([REDACTED])、[REDACTED] [REDACTED] ([REDACTED])), 類縁物質 ([REDACTED]), 残留溶媒及び含量) が管理されている。また、Step [REDACTED] では [REDACTED] ([REDACTED]) 及び [REDACTED] (外観、確認試験 ([REDACTED]、[REDACTED]), 類縁物質 ([REDACTED]) 及び含量) が管理されている。さらに、Step [REDACTED] では [REDACTED] (外観、残留溶媒) 及び [REDACTED] (確認試験 ([REDACTED]), 類縁物質 ([REDACTED]), 含量及び X 線回折) が管理されている。

原薬は、白色の結晶性の粉末であり、その化学構造は元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル (UV)、IR、核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$)、異性体、結晶多形、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、吸湿性、融点、[REDACTED]、比旋光度、解離定数、分配係数が検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (UV、IR、HPLC)、純度試験 ([REDACTED]、[REDACTED]、(S)-エナンチオマー (HPLC)、類縁物質 (HPLC)、残留溶媒)、水分、強熱残分、[REDACTED] 及び含量が設定されている。

原薬の安定性については、ポリエチレン袋に入れた状態で3ロット（実生産スケール）について、長期保存試験（25°C/60%RH、36ヵ月）及び加速試験（40°C/75%RH、6ヵ月）が実施された。また、密栓したガラス瓶に入れた状態で1ロット（実生産スケール）について苛酷試験（温度）（50°C、60°C、それぞれ3ヵ月）、開栓したガラス瓶に入れた状態で苛酷試験（湿度）（25°C/93%RH、3ヵ月）及びシャーレに入れた状態で苛酷試験（光）（白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ、積算照度120万lux・h及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上）が実施された。これらの試験では、性状、確認試験（UV、IR）、(S)-エナンチオマー（HPLC）、類縁物質（HPLC）、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）、水分及び含量が測定項目とされた。また、長期保存試験及び加速試験では微生物限度試験も測定項目とされ、苛酷試験（光）を除き、XXXXXXXXXXも測定項目とされた。その結果、いずれの試験においても、各測定項目において経時的変化は認められなかった。なお、長期保存試験は60ヵ月まで継続される。

さらに、実生産スケール1ロットにおいて、強制分解試験（XXXXXXXXXX分解 [XXXX mol/L XXXX 又は XX% XXXXXXXXXX・XXXXXXXXXX 混液（pH XX）、それぞれ XX°C XX時間]、XXXXXXXXXX分解 [XXXX mol/L XXXX 又は XX% XXXXXXXXXX・XXXXXXXXXX 混液（pH XX）、それぞれ XX°C XX時間]、XXXXXXXXXX分解 [XX% XXXXXXXXXX 溶液、XX°C XX時間]）も実施され、含量、類縁物質、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXが試験項目とされた。いずれの分解条件でも含量の低下及び類縁物質の増加が認められたが、XXXXXXXXXXへの異性化やXXXXXXXXXXの増加は認められなかった。

以上の結果から、原薬のリテスト期間は、密閉容器で室温保存するとき、36ヵ月と設定された。

(2) 製剤

製剤は、1錠中にアログリプチン安息香酸塩をアログリプチンとして6.25、12.5又は25mg含有する錠剤である。原薬、賦形剤、結合剤、崩壊剤及び滑沢剤により構成される割線入りの素錠に、フィルムコーティングが施されている。包装形態はPTP（XXXXXXXXXX / XXXXXXXXXX / アルミニウム箔）包装又はポリエチレン瓶包装とされている。

製剤は、武田薬品工業株式会社大阪工場及びXXXXXXXXXXにより製造される。製造工程は、第一工程（XXXXXXXXXX工程）、第二工程（XXXX工程）、第三工程（XXXX工程）、第四工程（XXXX工程）、第五工程（XXXXXXXXXX工程）、第六工程（1：PTP包装工程、2：瓶包装工程）からなり、第XXXX工程、第XXXX工程及び第XXXX工程が重要工程とされ、第XXXX工程では、XXXXXXXXXX管理されている。また、第XXXX工程ではXXXXXXXXXXについて管理されている。さらに、第XXXX工程ではXXXXXXXXXXが管理されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（UV）、純度試験（類縁物質（HPLC））、

製剤均一性、溶出性及び含量が設定されている。また、規格には設定されていないが、確認試験（HPLC）、乾燥減量、硬度及び微生物限度試験についても検討されている。

製剤の安定性については、PTP 包装品（6.25 mg 錠：10 錠シート、10 錠シート×10 枚/アルミニウム袋¹（ポリエチレン/アルミニウムの袋に入れたもの）、14 錠シート×50 枚/アルミニウム袋¹、12.5 mg 錠及び 25 mg 錠：10 錠シート）又はポリエチレン瓶包装品それぞれ 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、24 ヶ月）、加速試験（40℃/75 %RH、6 ヶ月）、また、開栓したガラス瓶に入れた状態で苛酷試験（湿度）（25℃/60 %RH、3 ヶ月）が実施された。さらに、1 ロットを用いて苛酷試験（光）（D65 ランプ、シャーレ（無包装）、積算照度約 120 万 lux・h 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m² 以上）が実施された。試験項目は、性状、確認試験（UV、HPLC）、類縁物質（HPLC）、溶出性、含量、乾燥減量及び硬度とされた。また、長期保存試験及び加速試験では微生物限度試験も測定項目とされた。その結果、長期保存試験において、6.25 mg 錠では、各包装状態でその他の類縁物質及び類縁物質の総量のわずかな増加、含量のわずかな低下、PTP 包装（10 錠シート）で乾燥減量値の増加が認められ、12.5 mg 錠及び 25 mg 錠では PTP 包装（10 錠シート）で乾燥減量値の増加、12.5 mg 錠では含量のわずかな低下が認められた。加速試験においては、6.25 mg 錠では、各包装状態でその他の類縁物質及び類縁物質の総量が増加し、PTP 包装（10 錠シート）で乾燥減量値の増加が認められ、12.5 mg 錠及び 25 mg 錠では PTP 包装（10 錠シート）で乾燥減量値の増加が認められた。苛酷試験（湿度）においては、いずれの製剤においても乾燥減量値の増加が認められ、苛酷試験（光）においては、6.25 mg 錠でその他の類縁物質及び類縁物質の総量の増加、いずれの製剤においても乾燥減量値の増加が認められた。その他の試験項目については、いずれの製剤も経時的変化は認められなかった。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続される。

以上、本剤の長期保存試験（24 ヶ月）、加速試験及び苛酷試験において、経時的変化が認められたものの、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 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、含量規格値の設定根拠の 1 つである 24 ヶ月後の予測含量が一番低いとされた 6.25 mg 錠の PTP 包装（14 錠シート×50 枚/アルミニウム袋）は市販予定の包装形態ではないことから、市販予定の包装形態で行われた実測値を基に、規格値を再検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。市販予定の包装形態での長期保存試験 18 ヶ月までの安定性試験結果を用いた統計解析の[■] ヶ月後の予測含量が一番低かった 12.5 mg 錠の PTP 包装（10 錠シート）の結果から、[■] ヶ月後の 95 %信頼区間下限予測値の含量低下は

¹ PTP 包装のアルミニウム袋充てん品は、市販は予定されていない。

試験開始時から約■%となる。各製剤3ロットから求めた $X \pm 3\sigma T$ の値■~■%から統計解析より算出した変化量を加味すると含量下限値は■%となる。以上の結果を踏まえ、含量規格値を■~■%に変更する。なお、市販予定の包装形態での長期保存試験24ヵ月までの最新の安定性試験結果を用いた統計解析では、試験開始時から36ヵ月後の95%信頼区間下限予想値の含量低下は、12.5 mg錠のPTP包装（10錠シート）で最大となり、その低下量は約■%で、■%から安定性試験における変化量■%を減じると含量下限値は■%となることから、変更後の含量規格値（■~■%）は適切と考える。

機構は、回答を了承し、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、製剤の有効期間は、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、*in vitro* においてアログリプチン安息香酸塩（以下、「本薬」）の DPP-4 及び類縁酵素に対する阻害作用、光学異性体及び代謝物の阻害作用が検討された。また、糖尿病モデル動物を用いて効力及び作用機序が検討された。副次的薬理試験として、*in vitro* における各種酵素、受容体、イオンチャネル及び輸送体に対する作用が検討され、参考資料として提出された。安全性薬理試験として、心血管系及び呼吸器系に対する作用が検討され、4週間経口投与毒性試験において中枢神経系に対する作用が評価された。薬力学的薬物相互作用試験として、 α -GI であるボグリボース及びインスリン抵抗性改善薬であるピオグリタゾン塩酸塩（以下、「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) 酵素阻害作用

① DPP-4 に対する阻害作用 (4.2.1.1-1)

ヒト結腸腺癌由来 Caco-2 細胞の DPP-4 並びにヒト、イヌ及びラット血漿中の DPP-4 に合成基質を用いることにより、本薬の阻害作用が検討された。その結果、濃度依存的な DPP-4 の阻害作用が認められ、 IC_{50} 値はそれぞれ 15、10、16 及び 18 nmol/L と算出された。

② 類縁酵素に対する阻害作用 (4.2.1.1-2)

ラット腎臓由来 DPP-2、ヒト組換え DPP-8、DPP-9 及び fibroblast activation protein α (FAP α) 並びにラット脳由来 prolyl endopeptidase (PEP) に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬 100 μ mol/L はそれぞれ 7.1、3.5、4.3、6.4 及び 5.7%

の阻害率を示し、 IC_{50} 値はいずれも 100 $\mu\text{mol/L}$ 以上と算出された。

③ イヌ血漿中 DPP-4 に対する阻害作用の持続性 (4.2.1.1-3)

一晚絶食させた雄性イヌ (5 例) に本薬 3.0 mg/kg を経口投与したところ、血漿中 DPP-4 が阻害され、投与 0.5 時間後で 88.7 % の最大阻害率を示した。その後時間経過とともに阻害率は低下し、投与 12 時間後における阻害率は 30.9 % であった。

2) 各種モデル動物における作用

Wistar Kyoto ラット (1.5 日齢) にストレプトゾトシン (以下、「STZ」) を皮下投与することにより作製されたインスリン分泌不全を呈する非肥満 2 型糖尿病モデルラット (以下、「N-STZ-1.5 ラット」) 及びインスリン抵抗性を呈する肥満 2 型糖尿病モデルである Wistar fatty ラットを用いて、本薬の作用が検討された。

① 非肥満 2 型糖尿病モデル動物における作用

i) N-STZ-1.5 ラットにおける単回投与での作用 (4.2.1.1-5、参考資料 4.2.1.1-4)

一晚絶食させた雄性 N-STZ-1.5 ラット (23 週齢、各群 6 例) に本薬 (0.03、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg) が経口投与され、その 1 時間後にグルコース 1 g/kg が経口負荷された。その結果、対照 (0.5 % メチルセルロース溶液) 群と比較し、本薬投与群では、0.3 mg/kg 以上の用量でグルコース $AUC_{0-120\text{ min}}$ 増加量の有意な抑制、及び 0.1 mg/kg 以上の用量で糖負荷 10 分後の血漿インスリン濃度の有意な上昇が認められた。これらの作用は本薬 0.3 mg/kg までの用量範囲において用量依存的であった。

また、絶食下の 41 週齢の雄性 N-STZ-1.5 ラットに本薬 (0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg) を経口投与したところ、用量依存的な DPP-4 の阻害 (投与 1.5 時間後) 及び飼料負荷 5 分後の GLP-1 濃度の上昇 (投与 2 時間後に飼料負荷) が認められた (参考資料 4.2.1.1-4)。

ii) N-STZ-1.5 ラットにおける反復投与での作用 (4.2.1.1-6)

高脂肪高ショ糖飼料が負荷された雄性 N-STZ-1.5 ラット (35 週齢、各群 8 例) に本薬 (1、3 及び 10 mg/kg) 又は対照 (0.5 % メチルセルロース溶液) を 29 日間経口投与したところ、投与 27 日目の GHb (平均値 \pm 標準偏差) はそれぞれの群において 4.3 \pm 0.3、4.3 \pm 0.2、4.3 \pm 0.2 及び 4.6 \pm 0.3 % であり、対照群と比較し 3 及び 10 mg/kg 群で有意な低下が認められた。また、投与 29 日目の膵インスリン含量はそれぞれ 21.2 \pm 5.8、23.4 \pm 6.6、22.8 \pm 6.8 及び 16.4 \pm 4.4 ng/mg であり、3 及び 10 mg/kg 群において有意な増加が認められた。なお、対照群と比較し、血漿グルコース濃度の有意な低下は認められなかった。

② 肥満 2 型糖尿病モデル動物における作用

i) Wistar fatty ラットにおける活性型 GLP-1 濃度上昇作用 (4.2.1.1-7)

一晩絶食させた雄性 Wistar fatty ラット (13 週齢、各群 9 例) に本薬 (0.3、1 及び 3 mg/kg) 又は対照として 0.5 %メチルセルロース溶液が経口投与され、その 1 時間後にグルコース 1 g/kg が経口負荷された。その結果、糖負荷 10 分後における血漿活性型 GLP-1 濃度の糖負荷前からの上昇量 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 7.20±5.51、5.19±3.98、9.31±5.94 及び 0.25±0.45 pmol/L であり、対照群と比較し本薬群において有意な増加が認められた。

ii) Wistar fatty ラットにおける血糖低下作用 (4.2.1.1-8)

一晩絶食させた雌性 Wistar fatty ラット (11 週齢、各群 6 例) に本薬 (0.01、0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg) が経口投与され、その 1 時間後にグルコース 1 g/kg が経口負荷された。その結果、本薬は糖負荷後のグルコース AUC_{0-60 min} 増加量を用量依存的に低下させ、0.3 及び 1 mg/kg 群において対照 (0.5 %メチルセルロース溶液) 群と比較し有意な低下が認められた。また、対照群と比較し 1 mg/kg 群において有意な糖負荷 10 分後の血漿インスリン濃度の上昇が認められた。

iii) ob/ob マウスにおける反復投与での作用 (参考資料 4.2.1.1-10~12)

雄性 ob/ob マウス (7 週齢、各群 8 例) に、本薬 (0.002 及び 0.01 % (w/w)) が 4 週間混餌投与された。摂餌量から算出された投与量は、それぞれ 2.8 及び 14.1 mg/kg/日であった。その結果、用量依存的な血漿中 DPP-4 の阻害、血漿中活性型 GLP-1 及びインスリン濃度の上昇、GHb の低下並びに膵インスリン含量の増加が認められ、対照群と比較して有意な差が認められた。なお、膵グルカゴン含量、体重及び摂餌量の変化は認められなかった。

3) 既存のインスリン分泌促進薬との比較

① 正常ラットの絶食時血漿グルコース濃度に対する作用 (4.2.1.1-13)

一晩絶食させた雄性ラット (7 週齢、各群 6 例) に本薬又はナテグリニド (いずれも 30 及び 100 mg/kg) を経口投与したところ、ナテグリニド群において対照 (0.5 %メチルセルロース溶液) 群と比較し有意な血漿インスリン濃度の上昇及びグルコース AUC_{0-120 min} の用量依存的で有意な減少が認められたが、本薬群では変化は認められなかった。

② スルホニル尿素薬二次無効モデルラットにおける作用 (参考資料 4.2.1.1-14)

雄性 N-STZ-1.5 ラット (19 週齢、各群 6 例) にグリベンクラミド 10 mg/kg が 4 週間経口投与され、一晩絶食後にグリベンクラミド 10 mg/kg、ナテグリニド 50 mg/kg、

本薬 1 mg/kg 及び対照として 0.5 %メチルセルロース溶液が経口投与された。その 1 時間後（ナテグリニド投与群は 0.5 時間後）にグルコース 1 g/kg が経口負荷された結果、対照群と比較しグリベンクラミド及びナテグリニド群では認められなかった血漿インスリン濃度の上昇及びグルコース濃度の低下が、本薬群において認められた。

4) Sitagliptin 及び vildagliptin との比較（参考資料 4.2.1.1-15）

ヒト組換え型 DPP-4 及び類縁酵素（DPP-2、DPP-8、DPP-9、FAP α 、PEP 及び tryptase）に対する本薬の阻害作用が類縁の sitagliptin 及び vildagliptin と比較された。その結果、DPP-4 に対するそれぞれの薬剤の IC₅₀ 値は、6.9、12.1 及び 23.8 nmol/L と算出された。また、tryptase 及びその他の類縁酵素に対する本薬の IC₅₀ 値は、390 及び 100 μ mol/L 以上と算出された。これに対し、sitagliptin では DPP-8 及び DPP-9 に対して、vildagliptin では DPP-8、DPP-9 及び FAP α に対して弱い阻害作用を示した。

5) 光学異性体及び代謝物の酵素阻害作用

① 光学異性体及び代謝物の DPP-4 及び類縁酵素に対する阻害作用（参考資料 4.2.1.1-16～18）

ヒト組換え型 DPP-4 及び類縁酵素（DPP-2、DPP-8、DPP-9、FAP α 及び PEP）に対する本薬（R 体）、本薬の光学異性体（S 体）及び代謝物（M-I 及び M-II）の阻害作用が検討された。その結果、DPP-4 に対する IC₅₀ 値はそれぞれ 6.7、1045、5.0 nmol/L 及び 50 μ mol/L 以上であり、類縁酵素についてはいずれも 100 μ mol/L 以上と算出された。

② 代謝物の DPP-4 阻害作用（4.2.1.1-19）

Caco-2 細胞由来ヒト DPP-4 並びにヒト、イヌ及びラット血漿中 DPP-4 に対する M-I（N-脱メチル体）及び M-II（N-アセチル体）の阻害作用が、合成基質を用いて検討された。その結果、M-I の IC₅₀ 値はそれぞれ 21.4、13.6、17.1 及び 19.0 nmol/L であり、M-II ではいずれも 30 μ mol/L 以上と算出された。

(2) 副次的薬理試験

酵素、受容体、イオンチャネル及び輸送体に対する作用（参考資料 4.2.1.2-1）

23 種の酵素に対する阻害作用並びに 66 種の受容体、イオンチャネル及び輸送体に対する本薬の結合作用が *in vitro* において検討された。その結果、本薬 10 μ mol/L はラットオピオイド受容体に対する naloxone の結合を 65 %阻害したが、ヒト δ 、 κ 及び μ オピオイド受容体では 1、6 及び 6 %の阻害率であった。また、本薬 10 μ mol/L はヒトホスホジエステラーゼ 4 を 75 %阻害したが、ロットの異なる本薬を用いて再試験が 3 回

行われた結果、5～19 %の阻害であった。その他の酵素、受容体及びイオンチャネルに対する作用については、10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度において 50 %以上の変化は認められなかった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用

ラットにおける一般症状及び行動 (4.2.3.2-3)

雌雄ラット (各群 10～15 例) に本薬 (30、100 及び 300 mg/kg/日) が 4 週間経口投与された毒性試験において、投与開始前、投与 1 日目の投与 (初回投与) 後及び投与 25 日目の投与前に機能観察総合評価法 (Functional observational battery evaluations) により一般症状及び行動が観察された。その結果、300 mg/kg までの投与において異常は認められなかった。

2) 心血管系及び呼吸器系に対する作用

① hERG 電流 (4.2.1.3-3)

hERG チャネルを安定発現させた HEK293 細胞が本薬 (3 及び 30 $\mu\text{mol/L}$) で約 10 分間灌流され、灌流前後の hERG 電流がホールセルクランプ法により測定された。その結果、本薬 30 $\mu\text{mol/L}$ の処置により 9.9 %の抑制が認められ、 IC_{50} 値は 30 $\mu\text{mol/L}$ 以上と算出された。

② 摘出イヌ心臓プルキンエ線維活動電位 (参考資料 4.2.1.3-4)

摘出イヌ心臓プルキンエ線維がアログリプチン塩酸塩 (1、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$) により漸増的に灌流され、静止膜電位、活動電位振幅、最大立ち上がり速度及び活動電位持続時間 (APD60 及び APD90) が測定された結果、1 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で APD60 及び APD90 を有意かつ濃度依存的に短縮させたが、その他の項目については 30 $\mu\text{mol/L}$ まで明らかな作用は認められなかった。

③ 無麻酔イヌにおける体温、血圧、心拍数及び心電図 (4.2.1.3-5)

雌雄イヌ (各群 4 例) に、本薬 0 (溶媒: 脱イオン水)、7.5、15 及び 25 mg/kg が 1 週間以上の間隔で漸増的に単回経口投与され、各投与 2 時間前から 20 時間後までの体温、血圧 (収縮期、拡張期及び平均血圧)、心拍数及び心電図パラメータ (PR、RR 間隔、QRS 時間、QT 間隔及び QTc) がテレメトリー法により測定された。その結果、いずれの測定項目に対しても明らかな作用を示さなかった。本薬が投与された雌性イヌにおいて、対照群に比べて QTc の短縮が認められたが、投与前値から明らかな変化はなかった。また、本薬 0、7.5 及び 15 mg/kg 投与 4 日後の血液学的及び生化学的検査の結果、AST 及び CK が用量に伴って増加したが、軽度な変化であ

ると説明されている (0、7.5 及び 15 mg/kg 投与時において、AST : 雄 23.5、27.5 及び 32.3 U/L ; 雌 28.0、30.3 及び 36.8 U/L、CK : 雄 188.8、265.5 及び 306.0 U/L ; 雌 199.5、175.5 及び 236.5 U/L)。本薬 25 mg/kg が投与されたテレメトリー試験終了後 2 時間以内のトロポニン I 及び T 濃度に変化は認められなかった。なお、本薬 25 mg/kg が投与された雄の 1 例に、挿管に対する迷走神経反射によると考えられる神経心臓性失神及び血圧低下が認められたが、短時間で回復した。

④ ラットの呼吸器系に対する作用 (4.2.1.3-6)

雄性ラット (各群 8 例) に本薬 (10、30 及び 100 mg/kg) が経口投与され、無拘束下での投与約 1 時間前から 4 時間後までの呼吸数、一回換気量及び分時換気量がホールボディプレチスモグラフィ法により測定された。その結果、いずれの項目に対しても影響は認められなかった。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

db/db マウスにおけるボグリボースとの併用効果 (4.2.1.4-1)

雄性 *db/db* マウス (6 週齢、各群 6 例) に、本薬 0.03 % (w/w) 及びボグリボース 0.001 % (w/w) が単独又は併用にて 4 週間混餌投与された。摂餌量から算出した本薬及びボグリボースの投与量は、単独群ではそれぞれ 72.8 及び 1.8 mg/kg/日、併用群では 53.8 及び 1.8 mg/kg/日であった。併用群では対照群 (摂餌のみ) と比較し、本薬による投与 3 週間目の GHb 及び血漿グルコース濃度の低下、並びに血漿インスリン濃度の上昇、又、23 日目の血漿 DPP-4 阻害、血漿活性型 GLP-1 濃度の上昇及び膵インスリン含量の増加が認められた。血漿活性型 GLP-1 濃度の上昇及び膵インスリン含量の増加については、ボグリボースとの交互作用が認められ、その他の作用については相加的であった。体重については、対照群と比較し、本薬群で 5 % の増加、ボグリボース群で 12 % の減少、併用群で 7 % の減少が認められた。

<審査の概略>

機構は、提出された資料より、本薬の DPP-4 阻害作用は示されており、血糖低下作用についても、モデル動物により差はあるものの概ね示されていると考える。また、本薬は DPP-8 及び DPP-9 を含む DPP-4 の類縁酵素に対して阻害作用を示さず、DPP-4 に対する選択性が認められていると考える。

機構は、摘出イヌ心臓プルキンエ線維の活動電位において、アログリプチン塩酸塩 1 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度により APD60 及び APD90 の濃度依存的な短縮が認められていることから (参考資料 4.2.1.3-4)、本薬が臨床用量においてヒトの心血管系に影響を及ぼす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。アログリプチン塩酸塩 1 $\mu\text{mol/L}$ (0.38 $\mu\text{g/mL}$) 以

上の濃度で APD60 及び APD90 を短縮させたが、イヌに本薬 25 mg/kg を経口投与した試験において、血圧、心拍数及び心電図パラメータに対する作用は認められなかった。本薬 25 mg/kg をイヌに 4 週間経口投与した毒性試験において、第 4 週の C_{max} は雄で 4.98 $\mu\text{g/mL}$ 、雌で 6.64 $\mu\text{g/mL}$ であり、臨床用量 (25 mg) をヒトに投与した場合の C_{max} (0.18 $\mu\text{g/mL}$) の約 28~37 倍であった (CPH-002 試験)。以上の非臨床試験成績から、本薬は臨床用量においてヒトの心血管系に影響を及ぼす可能性はないと考える。さらに海外臨床試験 (SYR-322-019 試験：参考資料) において、本薬 50 及び 400 mg (臨床用量のそれぞれ 2 及び 16 倍) を 7 日間反復投与したが、QT/QTc 間隔、心拍数、PR 間隔、QRS 持続時間、U 波及びその他の心電図所見並びに血圧等のバイタルサインに臨床的に重要と判定される影響は認められなかった。なお、400 mg 群の C_{max} は 2.8 $\mu\text{g/mL}$ であり、臨床用量投与時の C_{max} の約 16 倍であった。当該臨床試験成績からも、本薬が臨床用量においてヒトの心臓の刺激伝導系に作用する可能性はないと考える。

機構は、イヌプルキンエ線維の活動電位持続時間の短縮が認められたアログリプチン塩酸塩の濃度 (0.38 $\mu\text{g/mL}$) は、ヒトに臨床用量 (25 mg/日) を投与したときの C_{max} (0.18 $\mu\text{g/mL}$) の 2 倍程度であるが、無麻酔イヌの心血管系における無作用量での C_{max} はヒト C_{max} の 28~37 倍高値であることから、非臨床試験では心血管系の安全性について特段大きな問題は認められていないと判断し、回答を了承した (ヒトにおける安全性については「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (4) 安全性について 3) 心血管系リスク」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>

本薬又は本薬の ^{14}C 標識体をラット及びイヌに単回静脈内又は単回経口投与したときの薬物動態が検討された。また、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た。未変化体及び代謝物 (M-I 及び M-II) の血漿中濃度は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法で測定され、ラット及びイヌ血漿における定量下限は未変化体について 2.0 ng/mL、代謝物について 0.5 ng/mL であった。生体試料中の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター又は全身オートラジオグラフィー、代謝物の構造解析には HPLC-イオントラップ質量分析計が用いられた。なお、用量及び濃度はアログリプチンに換算した値で記載している。

(1) 吸収 (4.2.2.2-1~7)

雄性ラット及び雄性イヌに本薬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及び代謝物の薬物動態パラメータは、表 1 のとおりであった。活性代謝物である M-I はラット及びイヌ血漿中に多く検出されたが、不活性代謝物である M-II はラット血漿中でのみ検出された。ラットでは 3 から 100 mg/kg、イヌでは 3 から 30

mg/kg にかけて用量比以上の未変化体血漿中濃度の上昇が認められた。経口投与 (3 mg/kg) 及び静脈内投与したときの本薬未変化体の AUC_{0-24 h} 比から算出したバイオアベイラビリティはラットで 35.8 %、イヌで 85.7 %であった。

表 1 単回投与時の本薬未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ

動物種 (例数)	投与 経路	用量 (mg/kg)	測定対象	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)		AUC _{0-24 h} (ng·h/mL)
						α	β	
ラット (n=3)	p.o.	3	未変化体	0.7±0.3	68.1±9.8	3.4±0.3		368±57
			M-I	2.0±1.7	33.6±1.4	4.0±0.7		287±28
			M-II	1.8±1.9	1.63±0.42	—		6±2
		30	未変化体	0.8±0.3	1430±380	3.4±0.4		7484±1159
			M-I	2.3±1.5	499±42	4.1±0.4		4461±612
			M-II	1.0±0.0	36.1±4.9	4.7±0.5		205±52
		100	未変化体	0.8±0.3	6330±1250	4.1±0.6		40501±7410
			M-I	2.7±0.6	991±33	5.5±1.3		11072±720
			M-II	1.3±0.6	145±37	4.9±1.0		990±199
	i.v.	1	未変化体	—	329±33 ^{a)}	0.2±0.1	1.1±0.2	343±43
			M-I	0.8±0.3	20.3±1.8	—		98±20
			M-II	0.4±0.5	4.37±0.61	—		6±1
イヌ (n=4)	p.o.	0.3	未変化体	1.0±0.7	25.2±5.74	1.9±0.4		89±22
			M-I	1.3±0.5	10.2±2.81	3.6±1.1		63±25
		3	未変化体	0.9±0.3	244±97.6	3.6±3.8		991±121
			M-I	1.8±1.5	115±48.4	4.2±0.7		754±96
		30	未変化体	2.8±0.5	3470±1060	3.6±0.8		32896±6057
			M-I	3.3±0.5	1600±389	5.6±1.4		19018±1916
	i.v.	1	未変化体	—	383±36.3 ^{a)}	0.3±0.1	1.2±0.2	387±55
			M-I	—	60.1±18.5	3.4±1.0		204±27

平均値±標準偏差、—：計算せず

t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、C_{max}：最高血漿中濃度、t_{1/2}：半減期、AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、

a) C_{5 min}

雄性ラット (3 例) 及び雄性イヌ (4 例) に本薬の ¹⁴C 標識体を単回経口投与 (3 mg/kg) 及び単回静脈内投与 (1 mg/kg) したときの総放射能の AUC_{0-24 h} 比から算出した吸収率は、ラットで 61.1 %、イヌで 88.6 %であった。

空腸ループ形成雄性ラット (1 例) の空腸ループ内に本薬の ¹⁴C 標識体を 3 mg/kg 投与した結果、門脈血漿中放射能濃度は投与 0.5 時間後に最高値を示し、投与 2 時間後までに投与放射能の約 30 %が空腸から吸収された。門脈血漿中及び空腸ホモジネート中の主成分は本薬未変化体であったことから、本薬は消化管内及び門脈への移行に際して代謝をほとんど受けないと考えられた。

胸管ろう形成雄性ラット (4 例) に本薬の ¹⁴C 標識体を 3 mg/kg 単回経口投与した結果、投与 24 時間後までに投与放射能の 50.5 %が尿中に、47.2 %が糞中に回収され、リンパ液中に回収された放射能は 0.1 %未満であったことから、本薬はリンパ経由ではほとんど吸収されないと考えられた。

毒性試験でのトキシコキネティクス評価において、同一試験における反復投与期間中の血漿中濃度の変動及び投与期間の異なる複数の試験における同一用量のデータを各動物種において比較した結果、反復投与後の AUC 又は C_{max} の変動に一定の傾向は認められなかった。

(2) 分布 (4.2.2.2-4、4.2.2.3-1~6)

雄性ラット (15 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 3 mg/kg 単回経口投与した結果、放射能濃度は多くの組織で投与 4 時間後に最高値を示し、投与 72 時間後まで徐々に低下した。投与 4 時間後の放射能濃度は腸壁、腎臓、肝臓、胃壁、膀胱、肺、下垂体、顎下腺、膵臓、脾臓、副腎、甲状腺、ハーダー腺、骨髄、胸腺、心臓、皮膚、骨格筋、精巣、血液の順に血漿中濃度より高く、眼球、大腿骨、白色脂肪、脊髄、脳では血漿中濃度より低かった。

雄性有色ラット (27 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 3 mg/kg 単回経口投与した結果、すべての時点において眼球内の放射能濃度は血漿中濃度より高く、投与 24 時間後に最高値を示し、投与 8 週後まで残留したことから、本薬未変化体及びその由来成分はメラニン親和性を有すると考えられた。すべての時点において放射能は眼球組織の強膜中に限局して分布し、約 70 % が本薬未変化体であった。

雄性ラット (8 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 3 mg/kg 単回経口投与し、全身オートラジオグラフィーを実施した結果、投与 1 時間後に消化管及び腎臓で高い放射能が検出され、投与 4 時間後にほとんどの組織で最高値を示し、投与 24 時間後に低下した。

妊娠ラット (妊娠 18 日目、15 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 3 mg/kg 単回経口投与した結果、放射能濃度はすべての時点において胎盤で最も高く (母体血漿中濃度の約 1.5 ~ 4.9 倍)、羊水、胎児血漿及び胎児ホモジネート中の放射能濃度は母体血漿中濃度よりも低かったことから、本薬未変化体及びその由来成分は胎盤に移行しやすいものの、胎児への移行性は低いと考えられた。胎児血漿中では投与 4 及び 8 時間後に本薬未変化体が総放射能の 70.3 % 及び 64.8 %、投与 4 時間後に M-II が総放射能の 29.7 % 検出され、胎児血漿中の主要放射性成分は本薬未変化体であると考えられた。

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 (0.01~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、限外濾過法) は、平均 25.2~52.0 % 及び平均 23.5~46.3 % であり、添加濃度の上昇に依存して低下する傾向がみられた (ヒトのデータについては、「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験の概要 (1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験」の項を参照)。雄性ラット (3 例) 及び雄性イヌ (4 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 3 mg/kg 単回経口投与したときの血球移行率は、ラットでは投与後 1~24 時間で平均 35.0~41.2 % とほぼ一定であり、イヌでは投与 1 時間後で平均 38.1 %、投与 8 時間後で平均 23.0 % と経時的に低下する傾向がみられた。

(3) 代謝 (4.2.2.4-1~7)

雄性ラット (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 3 mg/kg 単回経口投与した結果、血漿中の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 比 (血漿中総放射能 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ に対する割合、以下同様) は、未変化体が 50.8 %、活性代謝物である M-I が 34.7 % であった。投与 48 時間後までの尿及び糞中の総放射能に対する割合は、未変化体が 49.1 % 及び 72.9 %、M-I が 27.1 % 及び 12.7 % であり、

不活性代謝物である M-II は糞中にのみ 1.3 % 検出された。胆管ろう形成雄性ラット (4 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 3 mg/kg 十二指腸内投与したとき、投与 24 時間後までの胆汁中の総放射能に対する割合は、未変化体が 19.9 %、M-I が 14.6 % であった。雄性イヌ (4 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 3 mg/kg 単回経口投与した結果、血漿中の未変化体の $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$ 比は 26.3 % であった。投与 72 時間後までの尿及び糞中の総放射能に対する割合は、未変化体が 32.7 % 及び 10.6 %、M-I が 18.0 % 及び 10.7 % であった。ラット及びイヌの凍結初代肝細胞を用いて本薬の ^{14}C 標識体 (10 $\mu\text{mol/L}$) の代謝を検討した結果、ラット凍結初代肝細胞では M-I 及び M-II を含む複数の代謝物に代謝されたが、イヌ凍結初代肝細胞ではほとんど代謝されなかった。雄性ラット (3 例) 及び雄性イヌ (4 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 3 mg/kg 単回経口投与した結果、いずれの動物種においても本薬の光学異性体である (S) -SYR-322 は投与 8 時間後までの血漿中及び投与 48 時間後までの尿中において定量下限未満であったことから、ラット及びイヌの生体内における光学異性体変換はほとんどないと考えられた。

(4) 排泄 (4.2.2.4-4、4.2.2.5-1~5)

雄性ラット (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 3 mg/kg 単回経口投与した結果、投与後 72 時間までに投与放射能の 34.3 % が尿中、64.3 % が糞中に回収された。胆管ろう形成雄性ラット (4 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 3 mg/kg 十二指腸内投与した結果、投与後 24 時間までに投与放射能の 43.9 % が尿中、27.5 % が糞 (消化管内容物を含む) 中、30.3 % が胆汁中に回収された。この放射性胆汁を別の胆管ろう形成雄性ラット (4 例) の十二指腸内に投与 (10 mL/kg) した結果、投与後 24 時間までに投与放射能の 11.3 % が尿中、10.9 % が胆汁中に回収された。雄性イヌ (4 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 3 mg/kg 単回経口投与した結果、投与後 120 時間までに投与放射能の 40.2 % が尿中、58.5 % が糞中に回収された。

授乳ラット (出産 14 日目、3 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 3 mg/kg 単回経口投与した結果、血漿及び乳汁中の放射能濃度は投与 0.5 時間後に最高値を示し、投与 48 時間後までに速やかに低下した。乳汁中の放射能濃度は投与 24 時間後まで血漿中濃度の約 2 倍であり、投与 48 時間後は同程度であった。血漿中では M-I 及び M-II は定量下限未満であったが、乳汁中では投与 4 及び 8 時間後に M-I が総放射能の 30.4 % 及び 40.4 % 検出された。以上より、本薬由来成分の乳汁中への移行性は高く、一部が乳汁を介して排泄されると考えられた。

<審査の概略>

機構は、非臨床組織分布試験で認められた本薬のメラニン親和性を踏まえ、日本人への本剤投与時の皮膚及び眼に関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。マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルを用い

た各種毒性試験において、皮膚又は眼に光毒性を示唆する本剤投与起因性の変化はみられておらず、また、ヘアレスマウスを用いた *in vivo* 光毒性試験において、光毒性は陰性であった。

国内第 II 相用量設定試験 (CCT-001 試験、投与期間 12 週間) における「皮膚および皮下組織障害」の発現頻度は、プラセボ群、本剤 6.25 mg 群、12.5 mg 群、25 mg 群及び 50 mg 群でそれぞれ 5.3 %、3.8 %、9.5 %、3.8 % 及び 7.6 % であり、用量の増加に応じて発現頻度が増加することはない、また、すべて軽度の事象であった。海外第 II 相用量設定試験 (SYR-322-003 試験、投与期間 12 週間) における「皮膚および皮下組織障害」の発現頻度は、プラセボ群、本剤 6.25 mg 群、12.5 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 4.9 %、4.8 %、9.1 %、4.4 %、9.3 % 及び 6.8 % であり、用量の増加に応じて発現頻度が増加することはない、また、ほとんど軽度の事象であり、高度の事象はなかった。以上のように、国内外の第 II 相用量設定試験における「皮膚および皮下組織障害」の発現頻度及び程度に大きな違いはなかった。

CCT-001 試験における「眼障害」の発現頻度は、プラセボ群、本剤 6.25 mg 群、12.5 mg 群、25 mg 群及び 50 mg 群でそれぞれ 1.3 %、5.1 %、6.0 %、1.3 % 及び 1.3 % であり、用量の増加に応じて発現頻度が増加することはない、また、すべて軽度の事象であった。SYR-322-003 試験における「眼障害」の発現頻度は、プラセボ群、本剤 6.25 mg 群、12.5 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 2.4 %、2.4 %、6.8 %、4.4 %、0.0 % 及び 0.0 % であり、用量の増加に応じて発現頻度が増加することはない、また、12.5 mg 群の白内障及び 25 mg 群の霧視 (各 1 例、中等度) を除きすべて軽度の事象であった。以上のように、国内外における「眼障害」の発現頻度及び程度に大きな違いはなかった。

以上の非臨床試験及び臨床試験の成績から、日本人への本剤投与時の皮膚及び眼に関する安全性に大きな問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、眼障害に関する申請者の回答を了承するが、皮膚及び皮下組織障害に関しては臨床の項で引き続き検討したいと考える (「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (4) 安全性について 6) 皮膚及び皮下組織障害」の項を参照)。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

毒性試験での投与量はフリー体であるアログリブチン換算で表記されている。溶媒は特に記載がない場合、0.5 %メチルセルロース溶液が用いられている。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1.1~3)

ラットへの単回経口投与及び静脈内投与において、投与に起因する異常は認められ

ず、概略の致死量はそれぞれ 1471 mg/kg 超及び 25 mg/kg 超と判断された。

イヌへの単回経口投与（本薬 92、221 及び 368 mg/kg）において、耳介及び顔面の紅斑、自発運動減少、体温上昇等が認められたが、368 mg/kg までは忍容性があると判断された。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は、マウス（13 週間：がん原性試験の用量設定試験）、ラット（4 週、13 週及び 26 週間）、及びイヌ（4 週、13 週及び 39 週間）への強制経口投与にて実施された。

ラット及びイヌにおいて、体重増加抑制又はその傾向及びコレステロールの高値が認められ、ラットでは肝重量増加、肝細胞肥大等、イヌでは摂餌量低下、顔面腫脹及び耳介の紅斑等が認められた。ラット（26 週間）及びイヌ（39 週間）における無毒性量における曝露量（ラット：400 mg/kg/日；AUC 259 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、イヌ：200 mg/kg/日；AUC 400 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）は本薬の臨床用量（25 mg/日）をヒトに投与した場合の曝露量（AUC：1.37 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）のそれぞれ約 189 倍、292 倍であった。トキシコキネティクス（以下、「TK」）においては、本薬濃度はほぼ用量に応じて上昇し、反復投与により蓄積傾向を示した。雌雄差は認められないか、雌が高い傾向を示した。代謝物 M-I 及び M-II の濃度は本薬濃度より低く、反復投与による蓄積はみられなかった。

1) マウス 13 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.-2)

マウス（雌雄各 15 例/群）に本薬を 13 週間経口投与した試験（0、200、400、800 →300 及び 1200→600 mg/kg/日）で、800 及び 1200 mg/kg/日群で死亡数が増加したため、投与 2 日目でそれぞれ 300 及び 600 mg/kg/日に減量された。400 mg/kg/日群の雄でも 1 例死亡したが、原因は不明であった。400 mg/kg/日以上群で肛門生殖器周囲腫脹、及び 400 mg/kg/日群で頭振り行動を伴う傾斜姿勢が、いずれも雄で認められた。無毒性量は、300 mg/kg/日と判断された。

2) ラット 4 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-3、4.2.3.2-4)

ラット（雌雄各 10 例/群）に本薬 0（溶媒：脱イオン水）、30、100 及び 300 mg/kg/日を経口投与した結果、本薬の影響は認められなかった。さらに高用量での試験としてラット（雌雄各 10 例/群）に本薬 0、1333、1666 及び 2000 mg/kg/日を経口投与した結果、2000 mg/kg/日の雄 4 例、雌 7 例、1666 mg/kg/日群の雌 3 例が本薬の影響により死亡・切迫殺され、いずれも腎尿細管変性・壊死、膀胱出血等がみられた。1666 mg/kg/日以上群で ALT や AST の増加がみられた他、1333 mg/kg/日以上群で体重増加抑制及び摂餌量低下、肝重量増加、肝細胞肥大、尿細管変性、膀胱粘膜上皮過形成、膀胱出血、脾臓及び胸腺のリンパ球減少等が認められた。本試験での無

毒性量は、1333 mg/kg/日未満と判断された。

3) ラット 13 週間及び 26 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-6、4.2.3.2-7)

13 週間 (本薬 0、100、400、1000 mg/kg/日) 及び 26 週間 (本薬 0、100、400、900 mg/kg/日) 試験が実施され、26 週間試験については 4 週間の回復群が設定された。

いずれの試験においても最高用量群で体重増加抑制、赤血球パラメータの変動、ALP 増加、コレステロール高値、肝重量増加、小葉中心性肝細胞肥大がみられ、13 週間試験の 1000 mg/kg 群では胸腺の重量低下及びリンパ球減少、尿量増加等がみられた。また、26 週間試験の 900 mg/kg/日群の雄 1 例が死亡し (投与 7 週目)、腎盂拡張及び膀胱粘膜上皮過形成等がみられたが、同試験及び 13 週間試験で他に膀胱及び腎臓に異常所見が認められなかったことから、本薬の影響ではないと判断された。いずれの試験でも 400 mg/kg/日群の雌で ALP 増加、肝重量増加等がみられたが、軽度で病理組織所見を伴わなかったことから毒性とは判断されず、無毒性量はいずれも 400 mg/kg/日と判断された。

26 週間試験の投与終了時に認められた 900 mg/kg/日群の雌の肝重量増加は 4 週間の休薬後も引き続きみられたが、他の変化はいずれも回復性を示した。

4) イヌ 4 週間、13 週間及び 39 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-9、4.2.3.2-11、4.2.3.2-12)

4 週間 (本薬 0、7.5、25、75 mg/kg/日)、13 週間 (本薬 0、10、30 及び 90 mg/kg/日) 及び 39 週間 (本薬 0、30、100 及び 200 mg/kg/日) 試験が実施され、4 週間試験では 2 週間、39 週間試験では 4 週間の回復群が設定された。4 週間試験の用量は、7 日間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-8、参考資料) の 221 mg/kg/日群で自発運動及び体温が低下したことを踏まえて設定された。

試験によって発現時期と用量に相違はあるが、各試験でみられた顔面腫脹、体重増加抑制傾向及び摂餌量低下、耳介の紅斑、コレステロール高値は、いずれの所見も一過性又は軽微であったことから毒性学的意義は低いとされ、無毒性量は 4 週間試験では 75 mg/kg/日、13 週間試験では 90 mg/kg/日、39 週間試験では 200 mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.2~4)

細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (マウスリンフォーマ)、げっ歯類を用いた小核試験の結果、遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

がん原性は、マウス及びラットの 24 ヶ月間強制経口投与試験で評価された。ラッ

トで甲状腺C細胞（以下、「C細胞」）腫瘍が認められ、発生頻度は試験施設背景値をわずかに上回ったが、用量相関性が明確でなく、また、C細胞限局性過形成等の前がん病変が増加していなかったこと等から、甲状腺に対するがん原性は示さないと判断された。

1) マウスにおける試験 (4.2.3.4.-3)

ICR マウス（雌雄各 60 例/群）を用いた 24 ヶ月がん原性試験（本薬 0、50、150、300 mg/kg/日）において、150 mg/kg/日群の雌で悪性リンパ腫（本薬 0 mg/kg/日群：3/60 例、50 mg/kg/日群：5/60 例、150 mg/kg/日群：11/60 例及び 300 mg/kg/日群：8/60 例、以下同順）及び下垂体前葉腺腫（0/58 例、2/58 例、6/59 例及び 1/59 例）の発現頻度の増加傾向が認められたが、用量相関性が認められなかったことから本薬投与による影響ではないと判断された。非腫瘍性変化については投与の影響は認められなかった。

TK においては、未変化体、代謝物 M-I 及び M-II の AUC_{0-24h} は、150 mg/kg/日群の雌で用量比以上に増加した他は、ほぼ用量に応じて増加し、蓄積性はみられなかった。また、いずれも 300 mg/kg/日群で雄に比べて雌で高い傾向がみられたが、他の用量では雌雄差は認められなかった。S 体は検出下限未満であった。

2) ラットにおける試験 (4.2.3.4.4)

SD ラット（雌雄各 60 例/群）を用いた 24 ヶ月がん原性試験（本薬 0、75、400、800 mg/kg/日）において、400 mg/kg/日以上群の雄で C 細胞腺腫及び癌の両方あるいはいずれかが発現した個体数の用量相関性の増加（本薬 0 mg/kg/日群：3/60 例、75 mg/kg/日群：8/60 例、400 mg/kg/日群：11/60 例及び 800 mg/kg/日群：13/60 例、以下同順）が認められた。400 mg/kg/日群の雄の C 細胞腺腫（3/60 例、8/60 例、10/60 例及び 11/60 例）、並びに 75mg/kg/日群の雌の C 細胞限局性過形成/腺腫（8/60 例、21/60 例、12/60 例及び 11/60 例）の発生頻度が有意に増加した。しかし、C 細胞腫瘍の発生頻度は、試験施設背景値（2003～2006 年、1.7～17%）をわずかに上回る程度であり、また、用量相関性が明確ではなく、前がん病変と考えられる限局性過形成に有意な増加がみられなかったこと、さらに C 細胞腫瘍が原因と思われる死亡動物はなかったことから、ラット甲状腺に対するがん原性は本薬投与による影響ではないと判断された。

400 mg/kg/日群の雌で、副腎の褐色細胞腫（1/60 例、3/60 例、11/60 例及び 4/60 例）及び子宮間質ポリープの発生頻度の増加傾向（1/60 例、1/60 例、5/60 例及び 2/60 例）がみられた。

なお、非腫瘍性病変としては、800 mg/kg/日群で肺の変色巣に伴う肺泡マクロファージの集簇・空胞化（散発的な肉芽腫）の頻度増加及び程度の増強、前立腺炎症の

頻度増加、400 mg/kg/日以上で門脈周囲性肝細胞空胞化の頻度増加及び程度の増強、雄で精細管の変性・萎縮、精巣上体の精子減少・生殖細胞残屑が認められた。本薬群の雄で膀胱移行上皮細胞の単純過形成の頻度増加（2/60例、6/60例、10/60例及び14/60例）、結節状過形成が75及び800 mg/kg/日群で各1例みられたが、75 mg/kg/日群の単純及び結節状過形成についてはいずれも試験施設背景値の上限（単純過形成：6/60例、結節状過形成：3/65例）より低かったことから、偶発的変化と判断され、400 mg/kg以上の群の単純過形成が本薬の影響と判断された。

TKにおいては、未変化体のAUC_{0-24h}は、400 mg/kg/日群では用量比以上に増加したが、他はほぼ用量に応じて又は用量比を下回って増加した。代謝物のAUC_{0-24h}は、M-Iでは用量比を下回って増加、M-IIではほぼ用量に応じて増加、S体は検出下限未満であった。いずれも、雌雄差及び蓄積性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性は、ラット及びウサギへの強制経口投与試験により評価された。

いずれの試験においても催奇形性は示さなかったが、胎児において低体重及び骨化遅延、F₁出生児（以下、「F₁児」）において低体重、生存率低下、行動機能検査で運動性の亢進等が認められた。ラットのF₁児に関する無毒性量における曝露量（250 mg/kg/日、AUC²：130 µg・h/mL）は臨床用量における曝露量（AUC：1.37 µg・h/mL）の約95倍であった。なお、ラットにおいて本薬の胎盤・胎児移行性（4.2.2.3-5、4.2.2.3-6）、乳汁移行性（4.2.2.5-4、4.2.2.5-5）が示されている。

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5-1）

ラット（雌雄各25例/群）に本薬0、100、500及び1000 mg/kg/日が雄は交配前4週間から計画解剖日まで（10週間）、雌は交配前2週間から妊娠7日まで強制経口投与された。1000 mg/kg/日群の雄、交配前の雌及び妊娠雌で体重増加抑制及び摂餌量減少、雄及び妊娠雌で低体重、雄で異常精子率高値、雌で性周期延長、平均着床数及び平均生存胚数低値がみられた。交尾日数、交尾率、受胎率、黄体数、胚死亡率に有意差はみられなかった。性周期の延長については、交尾日数に对照群と差がみられなかったことから、本薬の影響ではないと判断された。平均着床数（13.4）及び平均生存胚数（12.7）の低値については、黄体数の群平均値が1000 mg/kg/日（15.4）では对照群（17.2）より小さかったことによるものであり、いずれも試験施設背景値（1999～2003年、着床数：13.1～16.95、生存胚数：12.5～16.32、黄体数：15～19.47）の範囲内であったことから、偶発的な所見と判断された。無毒性量は、一般毒性について雄、交配前雌、妊娠雌で500 mg/kg/日、生殖毒性について雄で500 mg/kg/日、雌で1000 mg/kg/日、胚・胎児の発生毒性については1000 mg/kg/日と判断された。

² ラット胚・胎児試験の母動物から外挿

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラットにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5-3)

妊娠ラット (23~24 例/群) に本薬 0、250、500 及び 1000 mg/kg/日を妊娠 6~17 日まで強制経口投与した試験で、250 mg/kg/日群で 1 例死亡 (妊娠 10 日) したが、原因は不明であった。母動物の一般毒性として、500 mg/kg/日以上群で体重増加抑制及び摂餌量低下、1000 mg/kg/日群で低体重がみられた。胎児においては、1000 mg/kg/日群で低体重、骨化遅延の発現頻度増加がみられた。500 mg/kg/日群の母動物の体重増加抑制及び摂餌量低下はいずれも軽度の事象 (それぞれ、対照群比で 11 % 及び 7 % 減) であったことから、毒性学的意義が低いと判断され、無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖毒性、胎児の発生毒性について、いずれも 500 mg/kg/日と判断された。

② ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5-5)

妊娠ウサギに (21~23 例/群) に本薬 0、100、200、500 及び 700 mg/kg/日を妊娠 6~18 日に強制経口投与した試験で、700 mg/kg/日群の母動物で妊娠 7~14 日に 13 例が死亡したため、生存例 10 例も妊娠 10~17 日に剖検のみ実施された。500 mg/kg/日群の母動物 8 例が死亡し (妊娠 8~17 日)、2 例で早産 (妊娠 28 日)、1 例で全胚・胎児死亡がみられた。母動物において、500 mg/kg/日群で低体重、摂餌量低下が認められた。胎児において、500 mg/kg/日群で低体重、骨化遅延の発現頻度増加がみられた。無毒性量は、母動物の一般毒性、生殖能及び胎児についていずれも 200 mg/kg/日と判断された。

TK においては、未変化体及び代謝物 M-I の AUC_{0-24h} はほぼ用量に応じて増加し、反復投与による蓄積性は未変化体ではみられなかったが、M-I では減弱する傾向がみられた。

③ ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5-3)

妊娠ラット (23~25 例/群) に本薬 0、250、500 及び 1000 mg/kg/日を妊娠 6~授乳 20 日に強制経口投与した試験で、500 mg/kg/日以上群の母動物で妊娠時の体重増加抑制、摂餌量低下、1000 mg/kg/日群で妊娠時及び哺育期間中の低体重、哺育期間中の摂餌量減少がみられ、F₁ 児においては、離乳前の 1000 mg/kg/日群で低体重、死産児率高値、哺育 4 日までの生存率低下、離乳後の 1000 mg/kg/日群の雌で交配前及び妊娠時の低体重、平均膈開口日齢の延長、500 mg/kg/日以上群の雄で体重増加抑制がみられたが、生殖機能に影響はみられなかった。行動・機能検査では、1000 mg/kg/日群の雄で運動性 (水平移動、常同行動及び総移動距離) の亢進、受動回避率の低下がみられた。F₂ 胚に本薬による影響は認められなかった。無毒性量は、母

動物の一般毒性、生殖毒性、出生前及び出生後の発生毒性についていずれも 250 mg/kg/日と判断された。

(6) 局所刺激性試験

ヒトにおけるバイオアベイラビリティ試験に先立ち、以下の試験が実施された。

1) ヒト血液／血漿適合性試験 (4.2.3.6-1)

生理食塩液に溶解した本薬(2.5 mg/mL 溶液)をヒト血液又はヒト血漿と混合(1:10、1:100)し、1 時間 37°Cで保温した結果、本薬はヒト血液に溶血性を示さず、また、ヒト血漿と凝集、沈殿及び凝固を示さなかったことから、本薬 (2.5 mg/mL 溶液) とヒト血液との適合性に問題はないと判断された。

2) ウサギにおける静脈内及び静脈周囲投与局所忍容性試験 (4.2.3.6-2、4.2.3.6-3)

生理食塩液に溶解した本薬 (2.5 mg/mL 溶液) を耳介静脈内及び耳介静脈周囲に皮下投与し、14 日間観察した結果、静脈内投与では異常は認められず、局所刺激性はないと判断された。静脈周囲投与では、投与翌日に耳介及び静脈に紅斑、投与 2 日後に軽微な出血がみられたが、紅斑は投与 3~5 日後に消失し、局所刺激性は弱いと判断された。

(7) その他の毒性試験

1) ヘアレスマウスにおける光毒性試験 (4.2.3.7-5)

SKH1-hr ヘアレスマウス (雌 10 例/群) に本薬 0、200、400 及び 800 mg/kg/日を単回強制経口投与した試験で、皮膚反応はみられなかった。本薬はメラニン親和性を示す (4.2.2.3-1、4.2.2.3-3) が、290~320 nm の UVB 波長及び 320 nm 以上の UVA 及び可視光波長における吸光度が小さかった (3.2.S.3.1-1) ことも考慮すると、光毒性を誘発しないと判断された。

2) サルにおける 4 及び 13 週間皮膚毒性試験 (4.2.3.7-7、4.2.3.7-8)

DPP-4阻害作用を有する類薬においてサルで壊死性皮膚病変の発現が報告されたことから、以下の試験が実施され、本薬の皮膚毒性が検討された。

カニクイザル (雌雄各 3 例/群) の 4 週間 (本薬 0、1、10、30 mg/kg/日) 及び 13 週間 (本薬 0、3、10、30 mg/kg/日) 試験で、一般状態、体重、摂餌量、血液学的及び血液生化学検査、皮膚の病理組織所見等に本薬の影響は認められなかった。本薬未変化体、代謝物 M-I 及び M-II の AUC_{0-24h} は用量依存的に増加し、反復投与による蓄積はほとんどみられなかった。

<審査の概略>

(1) 出生児への影響について

機構は、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、1000 mg/kg/日群の F₁ 児（雄）に行動異常（運動性の亢進及び受動回避率の低下）が認められたことについて、本薬の乳汁移行による影響の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。本薬は、乳汁移行性（4.2.2.5-4、4.2.2.5-5）、及び中枢移行性（4.2.2.3-1）が示されていることから、母体に投与した本薬が乳汁移行し、乳児の脳内に移行した可能性はあると考えられる。しかし、安全性薬理試験（4.2.3.2-3）及び反復投与毒性試験では特異的な中枢への影響はみられなかった。また、DPP-4 ノックアウトマウスでは運動性の亢進がみられるが（El yacoubi M *et al.*, *Behav Brain Res*, 2006; 171: 279-85）、DPP-4 活性が低い系統のラットでは受動回避率が低下しても運動性の亢進はみられない（Karl T *et al.*, *Physiol Behav*, 2003; 80: 123-34）など、DPP-4 阻害と行動パターンに及ぼす影響に共通性がないことから、F₁ 児の行動異常と本薬の DPP-4 阻害の関連性は低いと考える。一方、1000 mg/kg/日群の F₁ 児（雄）の体重増加率を対照群と比較したところ、出生時～離乳時は、対照群 > 1000 mg/kg/日群 > 1000 mg/kg/日 重度低体重群³であったのに対し、離乳時～行動試験実施時は、対照群 < 1000 mg/kg/日群 < 1000 mg/kg/日 重度低体重群であり、運動性の各指標の結果も同様であった。運動性の亢進は体重増加率に関連していることから、乳汁を通じた本薬の影響により成長抑制された F₁ 児（離乳前）の成長抑制の反動による離乳後の成長促進と関連して、運動性が亢進した可能性が考えられる。

機構は、低体重の F₁ 児において本薬の曝露量が増加し行動異常に影響した可能性、及び添付文書における出生児の行動異常に関する注意喚起の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。F₁ 児の血中濃度データはないが、500 mg/kg/日投与後の母動物における本薬未変化体の AUC は臨床用量投与時の AUC の約 227 倍であり、また、反復投与毒性試験等で中枢系への影響は認められなかったことから、添付文書においてラット F₁ 児でみられた行動異常に関する情報提供を行う必要はないと判断した。なお、本薬は乳汁移行することから、添付文書（案）において授乳中は本薬の使用を中止する旨を記載している。

機構は、1000 mg/kg/日群の F₁ 児（雄）の行動異常について、離乳後の行動試験実施時は離乳時に比較して体重増加率の高値（対照群：121%、1000 mg/kg/日群：133%）と運動性の亢進がみられるが、体重増加又は成長促進と受動回避率低下の関連性、並びに本薬の F₁ 児における血中濃度の推移は不明であり、本薬と本所見の関連性及び発現機序については不明と考える。しかしながら、本所見は最高用量群のみでみられており、十分な安全域が推定されること、及び投与中止後に本薬は速やかに排泄される

³ 行動試験実施時体重の全個体平均値（93.4 g）から 1 S.D. を減じた値（78.6 g）未満の数値を示した F₁ 児 4 例

($t_{1/2}$: 17.1 h) ことから、授乳中は本薬の使用を中止することで、本所見がヒトで発現する可能性は低いと考える。

(2) C 細胞腫瘍への影響について

機構は、ラットがん原性試験における C 細胞腫瘍の発生頻度増加について、GLP-1 受容体アゴニストである exenatide のラット 2 年間がん原性試験における C 細胞腺腫の発生頻度増加の報告 (FDA, USA. Byetta (exenatide), FDA pharmacology review, 2005)、及びラットの C 細胞系の GLP-1 受容体発現に関する報告 (Lamari Y *et al.*, FEBS Letters, 1996; 393: 248-252) があることから、GLP-1 受容体に対する本薬の DPP-4 阻害作用の持続的な影響について説明を求めた

申請者は、以下のように回答した。exenatide はヒト GLP-1 と一部類似するアミノ酸配列を有し、GLP-1 と同様の薬理作用を発揮する薬剤であるのに対し、本薬は DPP-4 阻害作用によりラットの内因性 GLP-1 を増加させる薬剤と考えられ、同様の作用機序である他の DPP-4 阻害薬 (sitagliptin 及び vildagliptin) ではラットの C 細胞腫瘍が誘発されるという報告はない。また、ラットがん原性試験における C 細胞腺腫の発生頻度は、400 mg/kg の雄で 17% (10/60 例) であり、対照群の 5% (3/60 例) に対し、有意な増加が認められたが、exenatide のラットがん原性試験の対照群の雄における発生頻度 (12 及び 15%) とほぼ同程度であり、自然発生頻度と同程度と考える。以上より、本薬投与時の C 細胞腫瘍の発生頻度は、自然発生的に起こりうる範囲と考えられる。

機構は、雄性ラットの C 細胞腺腫/癌について、発生頻度に用量相関性がみられ、対照群では試験施設背景値の範囲内であるのに対し、対照群と同じ遺伝背景を持つ 400 mg/kg/日以上以上の群では試験施設背景値の上限を超えていること、及び C 細胞腺腫/癌/限局性過形成の発生頻度も増加傾向 (0、75、400 及び 800 mg/kg/日群でそれぞれ 9/60、14/60、17/60 及び 19/60 例) がみられることから、C 細胞腫瘍に対する本薬の影響の可能性、及びヒトにおける安全性に問題がないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。C 細胞腫瘍の発生頻度について、2003~2007 年までの試験施設背景値は 1.7~23.3% であったことから、本試験の C 細胞腺腫/癌の発生頻度は試験施設背景値の範囲内であり、対照群の発生頻度は偶発的に低かったと考える。C 細胞腺腫/癌/限局性過形成の発生頻度については、見かけ上増加傾向が示唆されたが、有意差はない。また、本薬投与に起因する C 細胞腫瘍の場合、前がん病変である C 細胞限局性過形成が増加すると考えられるが、有意な増加は認められていない。C 細胞腺腫/限局性過形成及び C 細胞癌/限局性過形成も同様に有意な増加は認められていないことから、本薬投与に起因するものではないと考える。

機構は、以下のように考える。ラットでみられた C 細胞腫瘍の発生頻度増加について、用量相関性がみられること、及び対照群と本薬群の被験動物の発生頻度の乖離を踏まえると、本薬による影響の可能性を否定する申請者の見解には疑問が残る。しか

しながら、本薬は遺伝毒性を有しないこと、高用量投与においても発生頻度の増加の程度はわずかであること、及び増加がみられなかった用量（75 mg/kg/日）における曝露量（AUC：48 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）と臨床用量（25 mg/日）におけるヒトでの曝露量（AUC：1.37 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）には十分な安全域（約 35 倍）があることから、ラットでみられた C 細胞腫瘍がヒトで発生する可能性は低いと考える。

(3) 精巣への影響について

機構は、ラットがん原性試験において、精巣の矮小、精細管変性及び精巣上体の精子減少、ラット受胎能試験において異常精子率の増加がみられたことに関連して、本薬の長期使用における精巣毒性のリスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。雄性ラットに約 10 週間投与した受胎能試験における異常精子率（平均値 \pm 標準偏差）は、対照群 4.3 \pm 4.53 % に対し、本薬 1000 mg/kg/日群では 9.4 \pm 7.36 % と有意に増加したが、精子検査の他の項目（運動性、精巣上体尾部の総精子数及び精子濃度）、雄性生殖器の器官重量、交配成績に本薬の影響は認められなかったことから、本薬が雄性生殖機能に与えた影響は限定的なものであったと考える。また、ラット 13 週間及び 26 週間経口投与毒性試験において雄性生殖器に本薬の影響はみられなかったことから、本薬の長期投与における雄性生殖器への安全性を支持すると考える。なお、ラットがん原性試験では、雄性生殖器に本薬の影響がみられなかった 75 mg/kg/日投与時の本薬未変化体の AUC は臨床用量投与時の AUC の約 35 倍であり、十分な安全域があると考えられ、ラット以外の動物種による長期投与試験（イヌ 39 週間経口投与毒性試験及びマウスがん原性試験）では、雄性生殖器への影響はみられなかったことから、本所見がヒトで発現する可能性は低いと考える。

(4) 膀胱への影響について

機構は、ラットがん原性試験の雄で膀胱移行上皮細胞の単純過形成の頻度増加、ラット 4 週間経口投与毒性試験（4.2.3.2-4）において膀胱の出血、潰瘍、及び粘膜上皮過形成等がみられていることに関連して、本薬の長期使用における膀胱移行上皮の腫瘍化のリスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット 4 週間経口投与毒性試験（4.2.3.2-4）の 1333 mg/kg/日以上群における膀胱の所見については、本薬の未変化体又は代謝物等の上皮粘膜刺激による可能性が考えられるが、ラット 4 週間経口投与毒性試験（4.2.3.2-3）の 300 mg/kg/日（最高用量）群では膀胱の所見は認められていない。また、ラットがん原性試験の膀胱移行上皮の単純過形成の無毒性量は 75 mg/kg/日と考えられ、75 mg/kg/日投与時の本薬未変化体の AUC は臨床用量投与時の AUC の約 35 倍であり、十分な安全域があると考ええる。さらに、膀胱移行上皮の腫瘍形成は、単純過形成から乳頭状又は結節状過形成を経ると考えられるが、ラットがん原性試験において

乳頭状又は結節状過形成の本薬投与による頻度増加及び膀胱移行上皮の腫瘍は認められなかったことは、ラットのほぼ全生涯において本薬 800 mg/kg/日を曝露しても、膀胱の単純過形成が腫瘍化することはないことを示唆すると考える。したがって、本薬の長期間の曝露によりヒトに膀胱腫瘍を誘発する可能性は低いと考える。

機構は、雄ラットの精巣及び膀胱への本薬の影響について、以下のように考える。ラットがん原性試験における膀胱移行上皮の単純過形成について、4 週間経口投与毒性試験の高用量群で粘膜上皮過形成等がみられたものの、本薬とそれらの関連性（所見と本薬の曝露量、曝露期間の関係）が十分検討されていないことから、発現頻度を試験背景値と比較することのみから、75 mg/kg/日では本薬の影響が認められないと判断することは適切ではないと考える。また、がん原性試験において、雄ラットのみに膀胱及び生殖器（精巣、前立腺）への影響がみられ、受胎能試験の高用量投与では異常精子率も上昇しているが、本薬及び代謝物の AUC に雌雄差はほとんどなかったことから、本薬の影響に雌雄差がみられた機序は不明と考える。しかしながら、ラット 26 週間及びイヌ 39 週間経口投与毒性試験において、膀胱及び雄性生殖器への影響は認められず、ラット及びマウスがん原性試験において、膀胱移行上皮の腫瘍化は、最高用量群でもみられていないことから（AUC に基づく安全域：ラット 513 倍、マウス 66 倍）、雄ラットでみられた膀胱及び雄性生殖器への影響がヒトにおいて問題となる可能性は低いと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本剤の臨床開発においては、カプセル剤（製剤 a）及びフィルムコーティング錠（製剤 b～f）が使用され、臨床試験（評価資料）で使用された製剤の内訳は、表 2 のとおりであった。なお、国内申請製剤は製剤 f である。

表 2 臨床試験（評価資料）で使用された製剤

製剤の種類（含量） ^{a)}	開発の相（試験番号）	
	海外	国内
製剤 a（25 mg、100 mg、200 mg）	第 I 相（SYR-322-001）	—
製剤 b（6.25 mg、12.5 mg、25 mg、50 mg）	第 I 相（SYR-322-006）	第 I 相（CPH-001、CPH-002、CPH-006）
	第 II 相（SYR-322-003）	
製剤 c（12.5 mg、25 mg）	第 I 相（SYR-322-023、SYR-322-027）、 第 III 相（SYR-322-010）	—
製剤 d ^{b)} （6.25 mg、12.5 mg、25 mg）	第 I 相（SYR-322-027）	—
製剤 e（6.25 mg、12.5 mg、25 mg）	—	第 II 相（CCT-001、OCT-001）
	—	第 II/III 相（CCT-003、OCT-003）
製剤 f ^{c)} （6.25 mg、12.5 mg、25 mg）	—	第 II 相（CPH-003、CPH-004、CPH-007）

—：該当せず

a) 製剤の含量はアログリプチンとしての量で示す（以下同様）

b) 米国申請製剤

c) 国内申請製剤

ヒト生体試料中の本薬未変化体、代謝物（M-I 及び M-II）及び（S）-SYR-322 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 1 ng/mL 及び 5 ng/mL、代謝物の定量下限は血漿及び尿で 0.1 ng/mL 及び 5 ng/mL、(S)-SYR-322 の定量下限は血漿及び尿で 0.2 ng/mL 及び 5 ng/mL であった。

生物薬剤学に関する評価資料として、国内臨床試験 (CPH-006、CPH-007 試験)、海外臨床試験 (SYR-322-027 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 (SYR-322-005、SYR-322-026 試験) の成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

申請製剤を用いた食事の影響の検討 (5.3.1.1-2 : 試験番号 CPH-007<20 年 月 月 >)

日本人健康成人男性⁴ (計画被験者数 48 例、各群 24 例) を対象に、国内申請製剤投与時の薬物動態及び安全性に及ぼす食事の影響を検討するため、無作為化非盲検 2×2 クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、前期及び後期に、国内申請製剤 12.5 mg 錠又は 25 mg 錠 1 錠をそれぞれ朝食絶食下又は朝食後に単回経口投与とされた。各期の休薬期間は 10 日間以上とされた。

総投与例数 48 例 (12.5 mg 錠及び 25 mg 錠各 24 例) 全例が安全性解析対象とされ、このうち 12.5 mg 錠食後投与後に鼻咽頭炎が発現し、処置薬が投与されたため治験を中止した 1 例を除外した 47 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、絶食下及び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、12.5 mg 錠では 58.7±17.6 及び 72.0±22.5 ng/mL、25 mg 錠では 138.1±27.2 及び 148.7±33.5 ng/mL、 $AUC_{0-72 h}$ は、12.5 mg 錠では 834.9±142.8 及び 834.8±118.0 ng·h/mL、25 mg 錠では 1582.6±170.0 及び 1517.5±183.2 ng·h/mL であった。本薬未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-72 h}$ の幾何平均比 (食後/絶食下) とその両側 90% 信頼区間は、12.5 mg 錠では 1.23 [1.12, 1.34] 及び 1.00 [0.98, 1.03]、25 mg 錠では 1.07 [0.98, 1.18] 及び 0.96 [0.94, 0.98] であった。 t_{max} (中央値) は絶食下投与 (12.5 mg 錠及び 25 mg 錠いずれも 1.25 時間) と比較して食後投与 (12.5 mg 錠 : 2 時間、25 mg 錠 : 1.5 時間) で遅延した。

薬力学的作用について、最高血漿中 DPP-4 阻害率 (E_{max})、血漿中 DPP-4 阻害率の $AUC_{0-72 h}$ 及び投与 24 時間後の血漿中 DPP-4 阻害率 (E_{24}) はいずれの用量においても絶食下投与と食後投与で同様であったが、 t_{max} (中央値) は絶食下投与 (12.5 mg 錠 : 1.25 時間、25 mg 錠 : 1.375 時間) と比較して食後投与 (12.5 mg 錠 : 2 時間、25 mg 錠 : 1.5 時間) で遅延した。

安全性について、有害事象は 4 例 5 件 (12.5 mg 錠食後投与時 : 鼻咽頭炎、AST 増加/

⁴ 主な選択基準 : 同意取得時の年齢が 20 歳以上 35 歳以下、スクリーニング検査時の体重が 50 kg 以上、BMI (kg/m²) が 18.5 以上 25.0 未満

血中 CK 増加、25 mg 錠絶食下投与時：上気道の炎症、25 mg 錠食後投与時：鼻咽頭炎）認められたが、いずれも軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見に関して臨床的に問題となる異常は認められなかった。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内臨床試験（CPH-001、CPH-002、CPH-003、CPH-004 試験）、海外臨床試験（SYR-322-001、SYR-322-006、SYR-322-023 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（SYR-322-002、SYR-322-004、SYR-322-005、SYR-322-014、SYR-322-015、SYR-322-016、SYR-322-017、SYR-322-018、SYR-322-019、SYR-322-020、SYR-322-021、SYR-322-022、SYR-322-024、SYR-322-025、SYR-322-029 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（4.2.2.2-8、4.2.2.3-4、4.2.2.4-7～10、5.3.3.3-2）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（4.2.2.2-8、4.2.2.3-4、4.2.2.4-7～10、5.3.3.3-2）

ヒトにおける本薬未変化体の血漿タンパク結合率（0.01～10 µg/mL、限外濾過法）は平均 28.2～38.4 %であり、添加濃度の上昇に依存して低下する傾向がみられた。SYR-322-006 試験の高度腎機能障害者及び末期腎不全罹患者における本薬未変化体の平均血漿タンパク非結合率は 81.9 %及び 79.4 %であり、年齢及び性別を一致させた健康成人と同様（それぞれ 82.2 %及び 81.5 %）であった。

ヒト凍結初代肝細胞を用いて本薬の ¹⁴C 標識体（10 µM）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が、ヒト CYP 分子種（CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）発現細胞由来ミクロソームを用いて本薬の ¹⁴C 標識体（10 µM）の代謝を検討した結果、M-I は主に CYP2D6 により、その他複数の代謝物は主に CYP3A4 により生成した。

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬（0.1～100 µM）の各 CYP 分子種（CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5）に対する阻害作用を検討した結果、本薬はいずれの CYP 分子種に対しても直接阻害作用は示さず（IC₅₀はいずれも>100 µM）、100 µM で 3A4/5 に対し 46～56 %の代謝由来阻害作用を示した（IC₅₀は≥78 µM）。

ヒト初代肝細胞を用いて本薬（1～100 µM）の各 CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C9、2C19 及び 3A4/5）に対する誘導能を検討した結果、本薬 10 及び 100 µM により CYP3A4/5 活性が 2.5 倍及び 5.9 倍上昇した。陽性対照であるフェノバルビタール（750 µM）及びリファンピシン（10 µM）による CYP3A4/5 活性の上昇は 18.8 倍及び 21.3 倍であった。

Caco-2 細胞を用いて本薬の ¹⁴C 標識体（3 µM）の膜透過性を検討した結果、頂端膜側から基底膜側（A→B）及び基底膜側から頂端膜側（B→A）への見かけの膜透過係数

(P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)) は、0.888~1.23 及び 0.907~1.53 であった。対照として用いた高透過化合物であるベラパミル、低透過化合物であるマンニトール、P 糖タンパクの基質であるジゴキシンの A \rightarrow B 及び B \rightarrow A への P_{app} はそれぞれ 24.1~26.4 及び 20.7~24.9、0.555~0.645 及び 0.574~0.622、0.678~0.825 及び 2.66~3.15 であった。 P_{app} 比 (A \rightarrow B/B \rightarrow A) は、本薬では 0.7~1.7、ジゴキシシンでは 3.8~3.9 であった。

(2) 臨床薬物動態及び薬力学試験

1) 健康成人における薬物動態及び薬力学

① 国内第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1-1 : 試験番号 CPH-001 <20 年 月 月>)

日本人健康成人男性⁵ (計画被験者数 60 例、各ステップ 10 例) を対象に、本剤単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、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、ステップ 1 から 6 において、本剤 6.25 mg、12.5 mg、25 mg、50 mg、100 mg 及び 200 mg を朝食開始 30 分前に単回経口投与とされた。各ステップの実施間隔は約 1 週間とし、各ステップの安全性を確認した上で次のステップに移行された。各ステップの被験者 (10 例) のうち、本剤群に 8 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 60 例全例が安全性、薬物動態及び薬力学解析対象⁶とされた。

本薬未変化体の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであり、用量の増加とともに C_{max} 及び AUC_{0-72h} は上昇し、 $t_{1/2}$ は短くなる傾向がみられた。

表 3 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	6.25 mg (n=7)	12.5 mg (n=8)	25 mg (n=8)	50 mg (n=8)	100 mg (n=8)	200 mg (n=8)
C_{max} (ng/mL)	52.0±16.10	96.5±20.13	193.3±32.47	448.0±95.25	1013.9±488.31	2019.6±514.64
AUC_{0-72h} (ng·h/mL)	429.1±31.80	813.6±89.32	1539.4±169.74	2919.1±378.10	5651.5±912.79	12217.3±661.54
t_{max} (h)	1.50 (0.75, 2.00)	1.00 (0.50, 1.50)	1.25 (0.75, 1.50)	1.25 (0.75, 1.50)	0.875 (0.50, 2.00)	0.875 (0.50, 1.25)
$t_{1/2}$ (h)	21.802±2.1826	16.663±2.3981	17.129±1.9662	14.285±1.3711	13.398±1.7077	12.661±2.3177
CL/F (L/h)	13.63±0.865	14.85±1.746	15.75±1.829	16.93±2.186	17.74±2.830	16.16±0.926
Fe_{0-72h} (%)	61.58±11.488 ^{a)}	68.36±4.516	67.77±2.473	77.59±4.333	78.47±8.850	72.56±6.430
CL_R (L/h)	8.64±1.651	10.19±1.648	10.70±1.298	13.10±1.518	13.83±2.287	11.71±1.245

平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値 (最小値, 最大値)

CL/F : 見かけの全身クリアランス、 Fe : 尿中排泄率、 CL_R : 腎クリアランス

a) n=8

代謝物について、6.25~200 mg の用量範囲における M-I の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は平均 0.11~7.01 ng/mL 及び 10.84~98.93 ng·h/mL であり、それぞれ本薬未変化体の約 0.2~0.4 % 及び約 0.8~2.6 % であった。同様に、M-II の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は平均 1.34

⁵ 主な選択基準 : 同意取得時の年齢が 20 歳以上 35 歳以下、スクリーニング検査時の体重が 50 kg 以上、BMI (kg/m²) が 18.0 以上 24.9 以下

⁶ 尿中薬物動態、血漿中活性化型 GLP-1 濃度及び血漿中グルコース濃度については 60 例全例、血漿中薬物動態については 59 例、血漿中 DPP-4 阻害率については 55 例、血清中インスリン濃度については 54 例が解析対象とされた。除外理由はいずれも検体の溶血であった。

～62.15 ng/mL 及び 10.63～541.03 ng・h/mL であり、本薬未変化体の約 2.6～4.0 % 及び約 2.3～4.8 % であった。(S)-SYR-322 の血漿中濃度は 6.25～50 mg の用量範囲においては定量下限未満であり、100 mg 以上の用量で検出されたが、 C_{max} 及び AUC_{0-inf} は本薬未変化体の約 0.1～0.2 % 及び約 0.2～0.3 % であった。

薬力学的作用について、 E_{max} 及び E_{24} は用量の増加とともに上昇した (E_{max} : 88.91～99.20 %、 E_{24} : 64.73～94.23 %)。ベースライン値で補正した血漿中活性型 GLP-1 濃度の AUC_{0-24h} (平均値) はプラセボ群で 10.031 pmol・h/L、本剤群で 25.686～61.010 pmol・h/L であった。用量とベースライン値で補正した血漿中活性型 GLP-1 濃度の AUC_{0-24h} との関係性を E_{max} モデルで検討した結果、 EC_{50} は約 10 mg と推定された。血漿中グルコース濃度及び血清中インスリン濃度プロファイルは、プラセボ群と本剤群とで同様であった。

安全性について、有害事象は 15.0 % (9/60 例) 11 件認められたが、いずれも軽度であった。有害事象の内訳は、プラセボ群では血中トリグリセリド増加 1 件、本剤 6.25 mg 群では鼻咽頭炎 1 件、本剤 12.5 mg 群では腹痛、虹彩炎各 1 件、本剤 25 mg 群では感染 1 件、本剤 100 mg 群では熱感 2 件、硬便、動悸、多汗症、感覚減退各 1 件であり、熱感 2 件、虹彩炎、動悸、多汗症各 1 件は、治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下、「副作用」とされた。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。バイタルサイン、心電図、体重及び身体所見において、臨床的に問題となる異常は認められなかった。

② 国内第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1-2 : 試験番号 CPH-002<20██年██月～██月>)

日本人健康成人男性⁷ (計画被験者数 30 例、各ステップ 10 例) を対象に、本剤反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、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、ステップ 1-1、1-2 及び 2 において、本剤 25 mg、50 mg 及び 100 mg を 1 日 1 回朝食開始 30 分前に 7 日間経口投与とされた。各ステップの被験者 (10 例) のうち、本剤群に 8 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 30 例全例が安全性、尿中薬物動態及び薬力学解析対象とされ、検体に溶血が認められた 4 例を除外した 26 例が血漿中薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、投与 1 日目及び 7 日目の本薬未変化体の C_{max} (平均値±標準偏差、以下同様) は、本剤 25 mg 群では 142.8±21.8 及び 180.2±17.7 ng/mL、本剤 50 mg 群では 317.9±115.8 及び 431.5±114.4 ng/mL、本剤 100 mg 群では 876.7±236.6 及び 1069.8±198.0 ng/mL、 AUC_{0-24h} は、本剤 25 mg 群では 1050.6±72.9 及び 1375.0±128.2 ng・h/mL、本剤 50 mg 群では 2225.5±69.9 及び 3052.4±349.1 ng・h/mL、本剤 100 mg 群では

⁷ 主な選択基準 : 同意取得時の年齢が 20 歳以上 35 歳以下、スクリーニング検査時の体重が 50 kg 以上、BMI (kg/m²) が 18.0 以上 24.9 以下

5284.1±644.3 及び 6210.2±399.6 ng·h/mL であった。各用量における投与 1 日目に対する投与 7 日目の比は C_{max} について平均 1.285~1.486、 AUC_{0-24h} について平均 1.185~1.373、 $t_{1/2}$ について平均 1.020~1.138、投与 1 日目の AUC_{0-inf} に対する投与 7 日目の AUC_{0-24h} の比は平均 1.023~1.139 であった。各用量における t_{max} (中央値) 及び CL_R (平均値) は 0.75~1.25 時間及び 12.27~13.60 L/h であり、投与 1 日目と投与 7 日目でほぼ同様であった。投与 1 日目及び 7 日目の各用量における M-I の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は本薬未変化体の約 0.3~0.9%、M-II 及び (S) -SYR-322 については本薬未変化体の 3.5~5.3% 及び 0.1~0.3% であった。

薬力学的作用について、投与 1 日目及び 7 日目の各用量における E_{max} 及び E_{24} は平均 95.81~98.60% 及び 79.64~91.96% であり、血漿中活性型 GLP-1 濃度の AUC_{11-24h} の変化量 (平均値、投与 7 日目と投与 1 日目の対応する各評価時点の変化量から算出) はプラセボ群で 1.048 pmol·h/L、本剤の各用量で 22.933~32.476 pmol·h/L であった。血漿中グルコース濃度プロファイルは、プラセボ群と本剤群とで同様であった。

安全性について、有害事象はプラセボ群で 50.0% (3/6 例) 6 件、本剤 25 mg 群で 50.0% (4/8 例) 10 件、本剤 50 mg 群で 50.0% (4/8 例) 4 件、本剤 100 mg 群で 62.5% (5/8 例) 6 件認められ、プラセボ群の 4 件 (傾眠 2 件、下腹部痛、鼻出血各 1 件)、本剤 25 mg 群の 4 件 (傾眠 2 件、下痢、倦怠感各 1 件)、本剤 50 mg の 2 件 (傾眠、便秘各 1 件)、本剤 100 mg 群の 6 件 (腹痛、傾眠、体位性めまい、血中尿酸増加、尿中赤血球陽性、血中カリウム増加各 1 件) は副作用とされた。プラセボ群及び本剤 25 mg 群でみられた傾眠 (各 1 件、いずれも中等度) 以外の有害事象の程度は軽度であった。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

③ 海外第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1-1 : 試験番号 SYR-322-001 <20 年 月~ 月>)

外国人健康成人男性⁸ (計画被験者数 36 例、各ステップ 6 例) を対象に、本剤単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、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、ステップ 1 から 6 において、本剤 25 mg、50 mg、100 mg、200 mg、400 mg 及び 800 mg を朝食開始 30 分前に単回経口投与とされた。各ステップの被験者 (6 例) のうち、本剤群に 5 例、プラセボ群に 1 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 36 例全例が安全性、薬物動態及び薬力学解析対象とされた。

本薬未変化体の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、用量の増加とともに C_{max} 及び $AUC_{0-t_{lqc}}$ (0 時間から最後に定量下限を上回った濃度が測定された時間までの AUC) は上昇し、 $t_{1/2}$ は短くなる傾向がみられた。

⁸ 主な選択基準 : 18 歳以上 55 歳以下、BMI (kg/m²) が 18 以上 28 以下

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=5)	50 mg (n=5)	100 mg (n=5)	200 mg (n=5)	400 mg (n=5)	800 mg (n=5)
C _{max} (ng/mL)	110 (11.7)	256 (24.6)	483 (26.9)	1548 (23.4)	3096 (28.2)	6994 (13.3)
AUC _{0-t_{lq}} (ng·h/mL)	1223 (9.9)	2995 (21.7)	4844 (13.8)	13248 (12.5)	22199 (14.5)	49135 (6.2)
t _{max} (h)	2.0 (0.5, 2.0)	2.0 (2.0, 2.0)	2.0 (0.5, 2.0)	2.0 (0.5, 2.0)	1.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 1.0)
t _{1/2} (h)	21.4 (20.8)	18.1 (10.2)	16.4 (19.3)	16.5 (10.0)	16.6 (12.8)	12.4 (14.2)
CL/F (L/h)	19.0 (11.5)	16.5 (19.0)	20.3 (18.6)	14.8 (13.4)	17.8 (12.7)	16.2 (6.5)
Fe _{0-72h} (%)	63 (6.3)	60 (5.4)	65 (10.6)	71 (1.6)	67 (16.0)	67 (24.2)
CL _R (L/h)	12.1 (14.5)	9.8 (20.3)	13.1 (13.5)	10.5 (12.8)	12.1 (21.1)	10.9 (27.6)

平均値 (変動係数%)、t_{max} は中央値 (最小値, 最大値)

25～800 mg の用量範囲における M-I の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は平均 0.3～26.4 ng/mL 及び 14.5～414.2 ng·h/mL であり、本薬未変化体の約 1 %未満であった。

薬力学的作用について、25～800 mg の用量範囲における E_{max} 及び E₂₄ は平均 93.3～98.8 %及び 74.3～97.0 %であり、ベースライン値で補正した血漿中活性型 GLP-1 濃度の AUC_{0-72h} (平均値) はプラセボ群で 64.7 pmol·h/L、本剤群で 154.7～252.6 pmol·h/L であった。

安全性について、有害事象は 28 % (10/36 例) 11 件 (プラセボ群：悪心、低血糖症、ほてり各 1 件、本剤 50 mg 群：低血糖症 1 件、本剤 100 mg 群：浮動性めまい 1 件、本剤 200 mg 群：低血糖症 2 件、便秘、失神各 1 件、本剤 400 mg 群：ウイルス感染、低血糖症各 1 件) 認められ、悪心、失神、ウイルス感染以外は副作用とされた。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

④ QTc 間隔への影響の検討 (5.3.3.1-6：試験番号 SYR-322-019<20 年 月 月>、参考資料)

外国人健康成人男女を対象に、本剤反復投与時の QTc 間隔に及ぼす影響を検討するため、無作為化単盲検実薬及びプラセボ対照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 50 mg 又は 400 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与とされた。

総投与例数 257 例 (プラセボ群 64 例、モキシフロキサシン群 65 例、本剤 50 mg 群 64 例、本剤 400 mg 群 64 例) 全例が心電図データ及び安全性解析対象とされ、このうち実薬が投与された 193 例のうち有害事象により治験を中止したモキシフロキサシン群の 3 例を除外した 190 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 日目及び 7 日目の本薬未変化体の t_{max} (中央値) 及び C_{max} (平均値) は、本剤 50 mg 群では t_{max} はいずれも 1.10 時間、C_{max} は 269.77 及び 301.33 ng/mL、本剤 400 mg 群では t_{max} はいずれも 1.10 時間、C_{max} は 2794.22 及び 2844.06 ng/mL であった。

心電図について、QTcI 間隔及び QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差 (調整済み平均値±標準誤差) とその両側 90 %信頼区間の上限は、本

剤 400 mg 群における投与 7 日目の投与 0.5 時間後 (QTcI 間隔 5.84 ± 2.66 msec [1.44, 10.24]) 及び 1 時間後 (QTcI 間隔 6.60 ± 2.48 msec [2.50, 10.70]) を除き、投与 1 日目及び 7 日目の本剤 50 mg 及び 400 mg 群ではすべての時点で 10 msec を下回った。一方、投与 1 日目及び 7 日目のモキシフロキサシン群ではいずれの時点でも 10 msec を上回った (11.37~23.02 msec)。

安全性について、有害事象の発現頻度は 26.5 % (68/257 例) であり、内訳はプラセボ群 25.0 % (16/64 例)、モキシフロキサシン群 26.2 % (17/65 例)、本剤 50 mg 群 20.3 % (13/64 例)、本剤 400 mg 群 34.4 % (22/64 例) であった。発現頻度が高かった有害事象は、頭痛 7.8 % (20/257 例)、浮動性めまい及び悪心各 4.3 % (各 11/257 例) であった。本剤 50 mg 及び 400 mg 群で認められた有害事象はいずれも軽度であった。有害事象により 5 例 (アレルギー反応 2 例及び蕁麻疹 1 例 (いずれもモキシフロキサシン群)、皮膚感染 1 例 (プラセボ群、ただし治験薬投与後の発現ではない)、咽頭炎 1 例 (本剤 50 mg 群、ただし治験薬投与後の発現ではない)) が治験を中止した。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

⑤ 吸収、分布、代謝、排泄の検討 (5.3.3.1-4 : 試験番号 SYR-322-014 < 20 年 月 ~ 月 >、参考資料)

外国人健康成人男性を対象に、本薬の ^{14}C 標識体単回投与時の薬物動態、マスバランス及び総放射能を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬の ^{14}C 標識体 25 mg を単回経口投与とされた。

総投与例数 8 例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、投与 2、6 及び 12 時間後のプール血漿検体中における割合は本薬未変化体 84.6~88.6 %、M-I 0.4~0.6 %、M-II 4.3~5.6 % であり、血漿中総放射能 $\text{AUC}_{0-t_{1/2}}$ に占める本薬未変化体の割合は平均 81 % であった。投与後 312 時間までに投与放射能の平均 75.6 % が尿中、平均 12.9 % が便中に回収され、それぞれの総放射能に占める本薬未変化体の割合は平均 95 % 及び 88 % であり、本薬の主要な消失経路は腎であった。

安全性について、有害事象は 2 例 4 件 (腹部膨満/便秘、消化器痛/下痢) 認められ、消化器痛/下痢は副作用とされたが、いずれも軽度であった。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 2 型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学

① 国内第 II 相用量設定試験及び第 II/III 相 α -GI 併用試験 (5.3.5.1-1、5.3.5.1-2 : 試験番号 CCT-001 < 20 年 月 ~ 月 >、CCT-003 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

食事療法、運動療法で血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 6.25~50 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与時 (CCT-001)、食事療法、運動療法

に加えて α -GI を投与しても血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 12.5 又は 25 mg 1 日 1 回 12 週間併用投与時 (CCT-003) の有効性及び安全性を検討するため、無作為化実薬及びプラセボ対照 (CCT-003 はプラセボ対照) 二重盲検並行群間比較試験が実施された (試験デザイン、有効性及び安全性成績については、「(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> (1) 及び (5)」の項を参照)。

薬物動態について、本薬未変化体の血漿中濃度は、表 5 のとおりであった。

表 5 本薬未変化体の血漿中濃度

CCT-001							
用量	治療期 4 週	治療期 8 週	治療期 12 週	治療期 12 週 (食事負荷試験)			
	投与前			投与前 (食事前)	食事開始 0.5 時間後	食事開始 1 時間後	食事開始 2 時間後
6.25 mg	7.5±2.54 (79)	7.5±2.30 (76)	8.3±5.00 (62)	8.2±5.16 (60)	45.4±18.96 (62)	41.4±12.16 (61)	33.3±8.93 (62)
12.5 mg	13.4±6.42 (80)	13.5±6.47 (80)	13.5±7.13 (69)	13.4±7.33 (65)	92.7±34.51 (65)	81.9±22.34 (65)	64.7±19.04 (65)
25 mg	27.5±14.57 (79)	26.4±12.42 (76)	25.0±10.18 (64)	24.7±10.63 (63)	200.2±79.17 (63)	171.6±48.82 (62)	131.3±36.94 (63)
50 mg	46.3±18.50 (79)	56.1±53.70 (78)	48.2±18.82 (62)	48.2±19.01 (59)	412.3±164.41 (59)	354.0±91.38 (58)	269.5±59.46 (59)
CCT-003							
用量	治療期 4 週	治療期 8 週	治療期 12 週	治療期 12 週 (食事負荷試験)			
	投与前			投与前 (食事前)	食事開始 0.5 時間後	食事開始 1 時間後	食事開始 2 時間後
12.5 mg	16.1±8.93 (75)	16.1±12.77 (75)	15.6±13.79 (68)	16.8±15.81 (50)	94.4±34.71 (49)	76.4±22.58 (50)	62.4±16.81 (50)
25 mg	32.4±21.19 (78)	31.1±17.60 (74)	29.6±15.47 (68)	30.6±17.07 (51)	188.1±60.22 (51)	153.5±42.18 (51)	121.5±38.28 (51)

単位：ng/mL、平均値±標準偏差 (例数)

薬力学的作用について、CCT-001 試験の治療期 4、8、12 週時における本剤投与前の DPP-4 阻害率 (平均値) は、本剤 6.25 mg 群では 67.8~70.6 % (n=79)、本剤 12.5 mg 群では 73.9~77.9 % (n=82 又は 83)、本剤 25 mg 群では 81.3~83.3 % (n=79)、本剤 50 mg 群では 87.8~88.8 % (n=79) であった。CCT-001 及び CCT-003 試験の治療期 12 週時の食事負荷試験における活性型 GLP-1 濃度の AUC_{0-2h} について、対照観察期終了時からの変化量 (平均値±標準偏差) は、CCT-001 試験のプラセボ群、本剤 6.25 mg 群、12.5 mg 群、25 mg 群及び 50 mg 群では -1.5±5.0 (n=73)、6.2±7.7 (n=76)、4.2±11.9 (n=80)、9.0±8.5 (n=78) 及び 7.0±11.6 pmol·h/L (n=76)、CCT-003 試験の α -GI 単独群、本剤 12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群では -3.9±19.3 (n=68)、8.9±9.9 (n=75) 及び 13.5±11.6 pmol·h/L (n=75) であり、いずれの試験においても対照群に比して本剤群で上昇した。

② 国内第 I 相及び第 II 相臨床試験の母集団薬物動態解析 (5.3.3.5-1：試験番号 SYR-322/NDA-001)

CPH-001、CCT-001 及び CCT-003 試験より得られた 2856 点の血漿中本薬未変化体濃度の測定値を用いて、2-コンパートメントモデルを基本モデルとし、非線形混合効

果モデル法（ソフトウェア：NONMEM）による母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施された。解析対象者は、504例（健康成人32例、2型糖尿病患者472例、男性356例、女性148例）であり、平均年齢は57.4歳（最小値～最大値：20～87歳、以下同様）、平均体重は64.48 kg（37.3～119.4 kg）、平均クレアチニンクリアランス（以下、「 C_{CR} 」）は97.95 mL/min（28.6～235.5 mL/min）であった。基本モデルにおける各被験者の見かけの全身クリアランス及び見かけのセントラル分布容積の推定値と被験者背景項目（年齢、性別、体重、BMI、体表面積、 C_{CR} 、eGFR、 α -GI併用の有無、健康成人・2型糖尿病患者、臨床検査値（ヘマトクリット、ヘモグロビン、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、 γ -GTP、ALP、LDH、CPK、BUN、 HbA_{1C} 、血清クレアチニン）との関連性を検討し、関連性の示唆された背景項目（年齢、体重、BMI、体表面積、 C_{CR} 、eGFR）をステップワイズ法により検討した結果、見かけの全身クリアランスに対しては C_{CR} 及び体重、見かけのセントラル分布容積に対しては体重を共変量として選択し、最終モデルを構築した。体重63.3 kgの被験者の C_{CR} が100 mL/minから65及び40 mL/minに低下した際の見かけの全身クリアランスはそれぞれ約16%及び31%小さくなると推定された。

3) 特別な患者集団における薬物動態

① 薬物動態に及ぼす加齢の影響の検討（5.3.3.3-1：試験番号 CPH-003<20 年 月～ 月>）

日本人健康高齢男性及び日本人健康成人若年男性⁹（計画被験者数16例、各群8例）を対象に、本剤単回投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性に及ぼす加齢の影響を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤25 mgを朝食開始30分前に単回経口投与とされた。

総投与例数16例（高齢者及び非高齢者各8例）全例が血漿中薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされ、このうち尿中薬物濃度が測定不能であった1例（高齢者）を除外した15例が尿中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 C_{max} 、 $AUC_{0-72 h}$ 及び CL_R の幾何平均比（高齢者/非高齢者）とその両側90%信頼区間は、1.48 [1.24, 1.76]、1.28 [1.16, 1.40] 及び0.73 [0.65, 0.83] であり、高齢者では非高齢者と比較して C_{max} 及び $AUC_{0-72 h}$ が47.7%及び27.6%上昇し、 CL_R が26.7%低下した。代謝物についても同様に、高齢者では非高齢者と比較してM-Iの C_{max} 及び $AUC_{0-72 h}$ が75.5%及び75.3%上昇し、M-IIの C_{max} 及び $AUC_{0-72 h}$ が44.4%及び66.2%上昇した。

薬力学的作用について、いずれの被験者においても投与約1時間後に血漿中DPP-4阻害率は最大となり、 E_{max} は95%以上、 E_{24} は75%以上であり、高齢者と非高齢者

⁹ 主な選択基準：同意取得時の年齢が65歳以上85歳以下（健康高齢男性）、20歳以上35歳以下（健康成人若年男性）、スクリーニング検査時の体重が50 kg以上、BMI (kg/m^2) が18.5以上25.0未満

とでほぼ同様であった。

安全性について、有害事象は高齢者で1例1件（鼻咽頭炎）のみ認められ、副作用とされたが、程度は軽度であり、無処置で回復した。

死亡、その他の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、バイタルサイン、心電図、体重及び身体所見においても臨床的に問題となる異常は認められなかった。

② 腎機能障害者における薬物動態の検討（5.3.3.3-2：試験番号 SYR-322-006<20██年██月～20██年██月>）

外国人（男女）の健康成人、腎機能障害者及び末期腎不全罹患患者¹⁰（計画被験者数48例）を対象に、本剤単回投与時の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤50mgを単回経口投与とされた。

総投与例数48例（健康成人24例、腎機能障害者18例、末期腎不全罹患患者6例¹¹）全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表6のとおりであった。

表6 本剤50mg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	軽度腎機能障害者 (n=6) 及び健康成人 ^{a)} (n=6)		中等度腎機能障害者 (n=6) 及び健康成人 ^{a)} (n=6)		高度腎機能障害者 (n=6) 及び健康成人 ^{a)} (n=6)		末期腎不全罹患患者 (n=6) 及び健康成人 ^{a)} (n=6)	
	平均値 ^{b)}	幾何平均比 [90%CI] ^{c)}	平均値 ^{b)}	幾何平均比 [90%CI] ^{c)}	平均値 ^{b)}	幾何平均比 [90%CI] ^{c)}	平均値 ^{b)}	幾何平均比 [90%CI] ^{c)}
C _{max} (ng/mL)	327.5 (26) 285.8 (29)	1.13 [0.83, 1.54]	355.7 (27) 227.0 (30)	1.42 [1.03, 1.97]	318.2 (25) 258.5 (37)	1.27 [0.88, 1.84]	265.5 (21) 203.7 (22)	1.32 [1.07, 1.62]
AUC _{0-t_{lq}} (ng·h/mL)	5554.1 (37) 3198.7 (11)	1.69 [1.34, 2.13]	6133.3 (22) 3108.6 (19)	2.08 [1.68, 2.58]	11427.8 (30) 3547.3 (26)	3.19 [2.35, 4.32]	11834.9 (15) 3177.9 (25)	3.81 [3.09, 4.69]
t _{max} (h)	1.7 (75) 1.5 (120)	—	1.5 (70) 1.6 (61)	—	2.7 (58) 1.7 (72)	—	2.4 (45) 2.5 (62)	—
CL/F (L/h)	9.5 (27) 15.5 (11)	—	8.2 (23) 16.2 (18)	—	4.3 (39) 14.4 (20)	—	3.4 (27) 16.2 (23)	—
V _d /F (L)	549.4 (27) 624.2 (18)	—	465.2 (20) 591.6 (18)	—	357.9 (23) 466.4 (33)	—	382.6 (11) 661.5 (23)	—
t _{1/2} (h)	40.4 (12) 27.9 (14)	—	40.0 (18) 25.6 (17)	—	60.9 (24) 23.1 (35)	—	80.0 (16) 28.7 (14)	—
Ae _{0-120h} (mg)	29.8 (14) 32.7 (12)	—	26.3 (36) 30.3 (13)	—	12.1 (34) 30.5 (9)	—	—	—
Fe _{0-120h} (%)	59.6 (14) 65.4 (12)	—	52.7 (36) 60.6 (13)	—	24.3 (34) 61.1 (9)	—	—	—
CL _R (L/h)	5.7 (30) 10.1 (17)	—	4.5 (53) 9.7 (16)	—	1.0 (31) 8.8 (23)	—	—	—

—：データなし又は解析実施せず若しくは該当せず、Ae：累積尿中排泄量、V_d/F：見かけの分布容積

a) 腎機能障害者と年齢及び性別を一致させた

b) 平均値（変動係数%）、t_{max}は中央値（変動係数%）、上段：腎機能障害者、下段：健康成人

c) 調整済み幾何平均値の比（腎機能障害者/健康成人）、CI=信頼区間（両側）

¹⁰ 主な選択基準：18歳以上75歳以下、BMI (kg/m²) が18以上40以下、C_{CR} (Cockcroft-Gaultの式より推定) >80 mL/min (健康成人)、51≤C_{CR}≤80 mL/min (軽度腎機能障害者)、30≤C_{CR}≤50 mL/min (中等度腎機能障害者)、C_{CR}<30 mL/min (高度腎機能障害者)、間欠的な血液透析を受けており、尿量がわずか又は全くない者 (末期腎不全罹患患者)

¹¹ スクリーニング検査時における糖尿病患者は、軽度腎機能障害者で2例、中等度腎機能障害者で3例、高度腎機能障害者で5例、末期腎不全罹患患者で2例

本薬未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-t_{1/2}}$ は、年齢及び性別を一致させた健康成人と比較して、軽度腎機能障害者では 1.13 倍及び 1.69 倍、中等度腎機能障害者では 1.42 倍及び 2.08 倍、高度腎機能障害者では 1.27 倍及び 3.19 倍、末期腎不全罹患患者では 1.32 倍及び 3.81 倍であった。スクリーニング検査時の推定 C_{CR} 値と本薬未変化体の $AUC_{0-t_{1/2}}$ に負の相関関係がみられた。腎機能障害者における CL/F は腎機能障害の程度に応じて小さくなり、 $t_{1/2}$ は年齢及び性別を一致させた健康成人と比較して延長した。軽度、中等度及び高度腎機能障害者における CL_R はそれぞれ年齢及び性別を一致させた健康成人の 56%、46%及び 11%であった。中等度及び高度腎機能障害者における M-I の AUC_{0-inf} は、年齢及び性別を一致させた健康成人と比較してそれぞれ 3.29 倍及び 3.95 倍であった。末期腎不全罹患患者について、本薬未変化体の透析液中濃度は、投与 1 時間後、2 時間後及び 3 時間後並びに透析終了 10 分前の時点でそれぞれ 37.2、52.8、36.3 及び 36.8 ng/mL であった。投与 3 時間後までに透析された本薬未変化体量は、3.6 mg (投与量の約 7%) であり、血液透析クリアランスは 5.7 L/h であった。

安全性について、有害事象は 25% (12/48 例) 認められ、6 件の副作用 (口内乾燥、悪心、頭痛/びくびく感各 1 件/浮動性めまい 2 件) はすべて健康成人で認められた。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査、バイタルサイン、心電図及び身体所見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 肝機能障害者における薬物動態の検討 (5.3.3.3-3 : 試験番号 SYR-322-023 <20 年 月 >)

外国人 (男女) の健康成人及び中等度肝機能障害者¹² (計画被験者数 16 例、各群 8 例) を対象に、本剤単回投与時の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 25 mg を単回経口投与とされた。

総投与例数 16 例 (各 8 例) 全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。

¹² 主な選択基準 : 18 歳以上 65 歳以下、治験薬投与前の体重が 50 kg 以上、BMI (kg/m^2) が 18 以上 36 以下、Child-Pugh 分類によるスコアが 7~9 (中等度肝機能障害者)

表7 本剤 25 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

パラメータ	健康成人 (n=8)	中等度肝機能障害者 (n=8)	
	平均値 ^{a)}	平均値 ^{a)}	幾何平均比 [90%CI] ^{b)}
C _{max} (ng/mL)	139.6 (28)	110.2 (38)	0.92 [0.68, 1.25]
AUC _{0-t_{1/2}} (ng·h/mL)	1531.9 (23)	1240.6 (20)	0.90 [0.73, 1.10]
t _{max} (h)	1.5 (0.5, 2.0)	2.0 (0.8, 4.0)	—
CL/F (L/h)	16.3 (22)	19.6 (21)	—
V _z /F (L)	430.9 (25)	583.8 (25)	—
t _{1/2} (h)	18.3 (12)	20.8 (16)	—
Ae _{0-72h} (mg)	13.8 (24)	12.7 (28)	—
Fe _{0-72h} (%)	55.2 (24)	51.0 (28)	—

—: データなし又は解析実施せず若しくは該当せず

a) 平均値 (変動係数%), t_{max} は中央値 (最小値, 最大値)

b) 調整済み幾何平均値の比 (中等度肝機能障害者/健康成人)、CI=信頼区間 (両側)

中等度肝機能障害者における本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t_{1/2}} は、それぞれ健康成人の 92 % 及び 90 % であり、t_{1/2} は健康成人と比較して 2.5 時間延長し、CL/F 及び V_z/F はそれぞれ約 1.2 倍及び 1.4 倍であった。

安全性について、有害事象は 6.3 % (1/16 例) (健康成人: 鼻咽頭炎) 認められた。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

4) 薬物相互作用試験

① ボグリボースとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-1: 試験番号 CPH-004<20██年██月～██月>)

日本人健康成人男性¹³ (計画被験者数 10 例) を対象に、本剤の薬物動態及び安全性に及ぼすボグリボースの影響を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、第 1 日目及び 11 日目に本剤 25 mg を朝食開始 30 分前投与、第 6～13 日目にボグリボース 0.2 mg を 1 日 3 回毎食直前投与とされた。

総投与例数 10 例全例が尿中薬物動態及び安全性解析対象とされ、このうち検体に溶血が認められた 1 例を除外した 9 例が血漿中薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、C_{max} 及び AUC_{0-72h} の幾何平均比 (併用投与/本剤単独投与) とその両側 90 % 信頼区間は、本薬未変化体について 0.90 [0.76, 1.06] 及び 0.77 [0.75, 0.79]、M-I について 1.01 [0.89, 1.14] 及び 0.89 [0.83, 0.96]、M-II について 0.82 [0.74, 0.91] 及び 0.71 [0.67, 0.75] であり、併用投与により本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-72h} は約 10.3 % 及び 23.2 % 低下し、M-II の C_{max} 及び AUC_{0-72h} は約 18.1 % 及び 29.1 % 低下した。本薬未変化体の Fe_{0-72h} は本剤単独投与時 72.3 %、併用投与時 54.8 % であり、併用投与により 17.5 % 低下した。

安全性について、有害事象は認められなかった。

¹³ 主な選択基準: 同意取得時の年齢が 20 歳以上 35 歳以下の健康な男性、スクリーニング検査時の体重が 50 kg 以上、BMI (kg/m²) が 18.5 以上 25.0 未満

② メトホルミン、シメチジンとの薬物相互作用試験(5.3.1.1-3:試験番号SYR-322-005
試験<20■■年■■月〜■■月>、参考資料)

外国人健康成人男女を対象に、本剤及びメトホルミン又はシメチジン併用反復投与時の薬物相互作用及び安全性を検討するため、無作為化非盲検3×3クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、メトホルミンとの相互作用については、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)をそれぞれ本剤は1日1回(朝)、メトホルミンは1日2回(6日目のみ朝1回投与)6日間経口投与とされ、各期の休薬期間は4日間とされた。シメチジンとの相互作用については、本剤100 mg、シメチジン400 mg又は本剤100 mgとシメチジン400 mg(併用)をそれぞれ1日1回(朝)6日間経口投与とされ、各期の休薬期間は4日間とされた。

総投与例数36例全例が安全性解析対象とされ、食事の影響の検討フェーズ終了後に治験を中止した1例を除外した35例(メトホルミン:17例、シメチジン:18例)が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、メトホルミンとの相互作用の検討では、定常状態(投与6日目)における本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-tau} の幾何平均比(併用投与/本剤単独投与)とその両側90%信頼区間は、0.90 [0.82, 0.98] 及び1.00 [0.97, 1.03]、メトホルミンの C_{max} 及び AUC_{0-tau} の幾何平均比(併用投与/メトホルミン単独投与)とその両側90%信頼区間は、1.00 [0.92, 1.10] 及び1.19 [1.10, 1.29] であり、併用投与時にメトホルミンの AUC_{0-tau} が約20%上昇した。本薬未変化体及びメトホルミンの Ae_{0-96h} 、 Fe_{0-96h} 及び CL_R はそれぞれの単独投与時と併用投与時で同様であった。シメチジンとの相互作用の検討では、定常状態(投与6日目)における本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-tau} の幾何平均比(併用投与/本剤単独投与)とその両側90%信頼区間は、1.05 [0.98, 1.12] 及び1.07 [1.03, 1.10]、シメチジンの C_{max} 及び AUC_{0-tau} の幾何平均比(併用投与/シメチジン単独投与)とその両側90%信頼区間は、0.99 [0.91, 1.09] 及び1.04 [0.98, 1.11] であった。本薬未変化体及びシメチジンの Ae_{0-96h} 、 Fe_{0-96h} 及び CL_R はそれぞれの単独投与時と併用投与時で同様であった。

③ ジゴキシンの薬物相互作用試験(5.3.3.4-10:試験番号SYR-322-029 試験<20■■年■■月〜■■月>、参考資料)

外国人健康成人男女を対象に、本剤及びジゴキシン併用反復投与時の薬物相互作用を検討するため、無作為化非盲検3×3クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤25 mg、ジゴキシン200 µg又は本剤25 mgとジゴキシン200 µg(併用)をそれぞれ1日1回10日間経口投与とされ、各期の休薬期間は12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 10 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/本薬単独投与）とその両側 90 %信頼区間は、1.11 [1.02, 1.21] 及び 1.03 [0.99, 1.06]、ジゴキシンの C_{max} 、 AUC_{0-24h} 及び CL_R の幾何平均比（併用投与/ジゴキシ単独投与）とその両側 90 %信頼区間は、0.94 [0.85, 1.04]、1.00 [0.96, 1.04] 及び 1.01 [0.97, 1.06] であった。

④ シクロスポリンとの薬物相互作用試験（5.3.3.4-6：試験番号 SYR-322-020<20 年 月～ 月>、参考資料）

外国人健康成人男性を対象に、本剤の薬物動態に及ぼすシクロスポリンの影響を検討するため、無作為化非盲検 2×2 クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 25 mg 又は本剤 25 mg とシクロスポリン 600 mg（併用）をそれぞれ朝食前単回経口投与とされた。

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、本薬未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-t_{1/2c}}$ の幾何平均比（併用投与/本剤単独投与）とその両側 90 %信頼区間は 1.05 [0.95, 1.17] 及び 1.10 [1.01, 1.20] であった。本薬未変化体の CL_{R0-48h} は本剤単独投与時 10.56 L/h、併用投与時 10.07 L/h であった。併用投与時のシクロスポリンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} は 1961.25 ng/mL 及び 16735.97 ng·h/mL であった。

⑤ その他の薬物相互作用試験（5.3.3.4-2～5、5.3.3.4-7～9：試験番号 SYR-322-015～018、SYR-322-021、SYR-322-024、SYR-322-025<20 年 月、20 年 月～ 月、20 年 月～ 月、20 年 月～ 月、20 年 月～ 月、20 年 月～ 月、20 年 月～ 月>、いずれも参考資料）

外国人健康成人男女（SYR-322-024 試験のみ外国人健康成人女性）を対象に、薬物相互作用試験が実施された。それらの結果は、表 8 のとおりであった。

表8 その他の薬物相互作用試験の結果 (外国人)

試験番号	本剤の用量	相互作用を検討した薬物と用量	測定対象 (例数)	C _{max} 比 ^{a)} [90%CI]	AUC ^{b)} 比 ^{a)} [90%CI]
SYR-322-015	100 mg	カフェイン 200 mg、 トルブタミド 500 mg、 デキストロメトル ファン 30 mg、 ミダゾラム 4 mg、 フェキソフェナジ ン 60 mg (カクテルとして 投与)	カフェイン (n=18)	0.98 [0.92, 1.04]	1.05 [0.92, 1.19]
			1,7-パラキサンチン (n=18)	0.98 [0.94, 1.02]	0.99 [0.92, 1.06]
			トルブタミド (n=18)	1.00 [0.96, 1.04]	0.97 [0.93, 1.02]
			4-ヒドロキシトルブタミド (n=18)	0.98 [0.92, 1.03]	0.95 [0.92, 0.99]
			カルボキシトルブタミド (n=18)	0.98 [0.92, 1.04]	0.98 [0.95, 1.01]
			デキストロメトルファン (n=18)	1.32 [1.14, 1.53]	1.26 [1.08, 1.47]
			デキストルファン (n=18)	1.01 [0.95, 1.07]	1.00 [0.97, 1.04]
			ミダゾラム (n=18)	1.13 [1.02, 1.25]	1.08 [0.98, 1.18]
			1'-ヒドロキシミダゾラム (n=18)	1.11 [0.97, 1.29]	1.04 [0.94, 1.15]
			フェキソフェナジン (n=18)	1.17 [0.95, 1.45]	1.32 [1.11, 1.57]
SYR-322-016	25 mg	フルコナゾール 200 mg	本薬未変化体 (n=16)	0.80 [0.70, 0.92]	0.98 [0.95, 1.01]
		ケトコナゾール 400 mg	本薬未変化体 (n=16)	1.22 [1.10, 1.36]	1.17 [1.12, 1.21]
		ゲムフィブロジル 600 mg	本薬未変化体 (n=14)	0.85 [0.73, 0.98]	1.15 [1.11, 1.19]
SYR-322-017	25 mg	ピオグリタゾン 45 mg	本薬未変化体 (n=28)	1.10 [1.03, 1.17]	1.10 [1.08, 1.13]
			ピオグリタゾン (n=28)	1.05 [0.92, 1.20]	1.06 [0.97, 1.15]
			M-III ^{c)} (n=28)	1.01 [0.93, 1.09]	0.99 [0.93, 1.06]
			M-IV ^{c)} (n=28)	1.03 [0.96, 1.11]	1.01 [0.94, 1.07]
SYR-322-018	25 mg	グリベンクラミド 5 mg	グリベンクラミド (n=24)	1.15 [1.06, 1.26]	0.99 [0.93, 1.06]
SYR-322-021	25 mg	ワルファリン 一定用量 (1~10 mg)	(R)-ワルファリン (n=15)	0.99 [0.92, 1.06]	0.99 [0.94, 1.04]
			(S)-ワルファリン (n=15)	1.00 [0.92, 1.08]	1.01 [0.97, 1.05]
SYR-322-024	25 mg	エチニルエストラ ジオール及びノル エチンドロン (配 合剤として投与)	エチニルエストラジオール (n=27)	0.92 [0.87, 0.97]	0.99 [0.95, 1.02]
			ノルエチンドロン (n=27)	1.03 [0.98, 1.09]	1.02 [1.00, 1.06]
SYR-322-025	25 mg	アトルバスタチン 80 mg	本薬未変化体 (n=23)	1.09 [0.96, 1.23]	1.00 [0.96, 1.04]
			アトルバスタチン (n=24)	1.13 [0.95, 1.33]	1.14 [1.01, 1.29]
			2-ヒドロキシアトルバスタ チン (n=24)	1.07 [0.92, 1.25]	1.12 [1.00, 1.25]
			4-ヒドロキシアトルバスタ チン (n=24)	1.23 [0.98, 1.53]	1.11 [0.98, 1.26]

CI=信頼区間 (両側)

a) SYR-322-015, SYR-322-016, SYR-322-017, SYR-322-018, SYR-322-024, SYR-322-025 は幾何平均値の比, SYR-322-021 は調整済み幾何平均値の比

b) SYR-322-015, SYR-322-016, SYR-322-018 は AUC_{0-12h}, SYR-322-017, SYR-322-021, SYR-322-024, SYR-322-025 は AUC_{0-24h}

c) ピオグリタゾンの代謝物

<審査の概略>

(1) 国内外の薬物動態及び薬力学的作用の比較について

申請者は、国内外の第 I 相単回投与試験の同一用量範囲 (25~200 mg) 及び同一製剤を用いた国内外の臨床薬理試験 (CPH-006 試験及び SYR-322-005 試験) において、日本人における本薬未変化体の C_{max} は米国人よりそれぞれ 1.68 倍及び 1.35 倍高く、国内外の PPK 解析においても、日本人における本薬未変化体の C_{max} は欧米人より 21~35 % 程度高い値を示したと説明している。

機構は、国内外の薬物動態及び用量反応関係を比較した試験 (薬物動態 : CPH-001 試験及び SYR-322-001 試験、用量反応関係 : CCT-001 試験、SYR-322-003 試験及び SYR-322-010 試験) に使用した製剤のバイオアベイラビリティに関するデータについて確認するとともに、国内外で C_{max} に相違がみられた理由、並びに C_{max} の相違が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は CYP2D6 により代謝物 M-I が微量生成するが、主に未変化体として腎より排泄されるため、CYP2D6 の遺伝的多型性が関与したために民族間で C_{max} に相違がみられたとは考えにくく、相違がみられた理由は明らかではない。国内外の第 I 相単回投与試験の同一用量範囲 (25~200 mg) では、日本人における本薬未変化体の C_{max} は米国人より 1.68 倍高かったものの、日本人及び米国人ともに C_{max} 付近での DPP-4 阻害率が概ね 90 % を超えていたことから、この程度の C_{max} の相違は DPP-4 阻害率にほとんど影響せず、さらに国内第 II 相長期継続投与試験 (OCT-001) において本剤 50 mg を 52 週間投与した際の安全性を確認していることから、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性はないと考える。

機構は、内因性の DPP-4 活性及び GLP-1 濃度に民族差はないか、最新の知見を踏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。内因性の DPP-4 活性及び GLP-1 濃度の民族差に関する最新の報告を調査するとともに、糖尿病領域のインクレチンホルモンに関する国内専門家の意見を聴取したが、民族差の有無については現時点で明らかではない。なお、国内専門家の意見によると、GLP-1 濃度の測定方法は現時点で国際的に標準化されていない。

機構は、健康成人における本剤の薬物動態及び薬力学的作用 (DPP-4 阻害率) の関係、並びに 2 型糖尿病患者における本剤の薬物動態は国内外で大きく異なるものの、食事負荷試験等によるインクレチン作用の 2 型糖尿病患者における国内外での比較検討はなされておらず、国内外の 2 型糖尿病患者においてインクレチン作用に民族差が存在する可能性は現時点で否定できないと考える (「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 臨床データパッケージについて」の項を参照)。

(2) 腎機能障害患者への投与について

機構は、本薬は主に未変化体として尿中に排泄されるが、透析でほとんど除去されないことから、維持透析患者を含む高度腎機能障害患者に本剤が長期間投与された場合に本薬が体内に蓄積する可能性はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。反復投与時の血漿中濃度推移のシミュレーション結果より、維持透析患者を含む高度腎機能障害患者では 28 日間反復投与によりほぼ定常状態に達し、定常状態下での曝露量は臨床用量の 1/4 (6.25 mg) に減量することで概ね健康成人と変わらないと推定された。本薬の主要な消失経路は腎排泄であるが、SYR-322-006 試験において、末期腎不全罹患者（尿量がわずか又は全くないもの）に本剤 50 mg を投与したときの本薬未変化体の CL/F は 3.4 L/h であったことから、腎外クリアランスも本薬の体内からの消失に関与していると考えられた。本薬の ^{14}C 標識体を雄性ラットに経口投与したところ、検討したすべての組織及び血漿中の放射能濃度は投与 72 時間後まで徐々に低下し、残留傾向を示す組織は認められなかった。本薬の薬理学的作用の標的酵素である DPP-4 は全身に広く分布するものの、本薬の DPP-4 に対する阻害作用は可逆的であった。これらのことから、本薬が特定の臓器及び組織に不可逆的に結合し、予測し得ない蓄積をきたす可能性は低いと考える。

機構は、本薬の薬物動態特性からみて、腎機能障害患者における用量の適切性については、有効性及び安全性の観点も含めてさらに検討したいと考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (7) 特別な患者集団について 1) 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、①ボグリボースとの併用により本薬未変化体の C_{\max} 及び $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$ が本剤単独投与時と比較してそれぞれ約 10.3 %及び 23.2 %低下した機序、②腎尿細管分泌を介した他剤との相互作用の可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。①ボグリボースが小腸粘膜上皮に局在する α -グルコシダーゼを阻害するため、炭水化物の吸収が遅延し、炭水化物が消化管下部に移行することで腸内細菌叢の変動等により腸内環境が変動し、消化管の生理学的状態に変動が生じた結果、本薬の吸収量が低下した可能性が考えられる。ボグリボースとの併用により本薬未変化体の曝露量が若干低下するものの、国内第 II/III 相 α -GI 併用試験 (CCT-003) において、本剤と α -GI の併用群では α -GI 単独群と比較して有意に $\text{HbA}_{1\text{C}}$ が低下し、国内第 II 相用量設定試験 (CCT-001) における本剤投与群と $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 低下量が同程度であったことから、本剤の用法・用量の調節が必要となるほどの変化ではないと考える。②本薬は有機カチオン性薬物であることから、腎尿細管の有機カチオントランスポーターが尿細管分泌に関与すると推測される。有機カチオントランスポーターにより腎尿細管分泌を受けるメトホルミン及びジゴキシン並びに有機カチオン

トランスポーターの特異的阻害剤であるシメチジンとの相互作用試験において、併用による本薬の薬物動態の変化はみられなかった。また、国内臨床試験（CPH-001 試験、CCT-001 試験、CCT-003 試験）及び海外第Ⅲ相メトホルミン併用試験（SYR-322-008 試験）の PPK 解析において、有機カチオントランスポーターにより腎尿細管分泌を受ける薬剤の併用の有無の影響はみられなかった。以上の結果から、腎尿細管分泌を受ける薬剤との相互作用の可能性はほとんどないと考える。

機構は、ボグリボースとの併用により本薬未変化体の曝露量が低下したことについては、臨床試験における有効性に関する成績を踏まえると、本剤の用法・用量の調節が必要となるほどの変化ではないとする申請者の回答を了承するが、腎排泄型薬剤との併用については、本薬はほとんど代謝を受けない腎排泄型薬剤であること、本薬の腎尿細管分泌に関与するトランスポーターは同定されておらず、有機カチオントランスポーターが関与するという申請者の主張は推測の域を出ないことから、製造販売後調査において種々の薬剤との併用時の安全性データを広範に収集する必要があると考える。

(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>

有効性及び安全性の評価資料として、国内第Ⅱ相用量設定試験（CCT-001：ブリッジング試験）、国内第Ⅱ相長期継続投与試験（OCT-001）、海外第Ⅱ相用量設定試験（SYR-322-003：ブリッジング対象試験）、海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験（SYR-322-010：ブリッジング対象試験）、国内第Ⅱ/Ⅲ相 α -GI併用試験（CCT-003）、国内第Ⅱ/Ⅲ相 α -GI併用長期継続投与試験（OCT-003）の成績が提出された。

(1) 国内第Ⅱ相用量設定試験（5.3.5.1-1: 試験番号 CCT-001<20■■年■■月～■■月>ブリッジング試験）

食事療法、運動療法にて血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者¹⁴（計画被験者数：450例、1群75例）を対象に、本剤の臨床用量を検討するため、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。また、同時に α -GIであるボグリボースが参考対照群として設定された。

用法・用量は、プラセボ、本剤6.25 mg、12.5 mg、25 mg、50 mg又はボグリボース0.2 mg/回とされ、本剤は1日1回朝食前、ボグリボースは1日3回毎食直前に経口投与とされた。投与期間は12週間とされた。

総投与例数480例全例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団（FAS：Full Analysis Set）とされ、FASを主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は22例（中

¹⁴ 主な選択基準：-4週のHbA_{1c}が6.5%以上10.0%未満のもの、-8週及び-4週のHbA_{1c}の差が、-8週のHbA_{1c}値の10.0%以内のもの、-8週までの過去4週間以上、一定の食事療法、運動療法（実施している場合）を実施しているもの

止理由：有害事象 10 例、同意撤回 6 例、治験実施計画書からの重大な逸脱 2 例、効果不十分 2 例、その他 2 例）であり、内訳はプラセボ群 2 例、本剤 6.25 mg 群 5 例、12.5 mg 群 4 例、25 mg 群 3 例、50 mg 群 3 例、ボグリボース群 5 例であった。

有効性について、主要評価項目は治療期終了時（投与 12 週目）の HbA_{1c} 変化量（治療期終了時－対照観察期終了時）とされ、表 9 のとおり、用量反応関係が統計学的に有意に認められた（ $p < 0.0001$ <片側>、有意水準片側 2.5 %、対照観察期終了時の HbA_{1c} を共変量、投与群を独立変数とした共分散分析モデルにおいて、プラセボ群、本剤 6.25 mg 群、12.5 mg 群、25 mg 群、50 mg 群に対して対比係数（2、1、0、-1、-2）を用いた対比検定）。また、用量反応関係が統計学的に有意に認められた場合に限り、本剤の各投与群とプラセボ群との比較が行われるとされ、表 10 のとおり、本剤の各投与群とプラセボ群との間に有意差が認められた（各 $p < 0.0001$ （片側）、有意水準片側 2.5 %、閉検定手順、対照観察期終了時の HbA_{1c} を共変量、投与群を独立変数とした共分散分析モデル）。

表 9 HbA_{1c} 変化量の用量反応関係（FAS）

投与群	症例数	対照観察期終了時	治療期終了時	変化量	p 値（片側） ^{a)}
プラセボ群	75	7.45 (0.885)	7.51 (1.007)	0.06 (0.456)	p<0.0001
本剤 6.25 mg 群	79	7.45 (0.935)	6.95 (0.906)	-0.51 (0.677)	
本剤 12.5 mg 群	84	7.59 (0.880)	6.89 (0.888)	-0.70 (0.572)	
本剤 25 mg 群	79 ^{b)}	7.49 (0.994)	6.73 (0.969)	-0.76 (0.547)	
本剤 50 mg 群	79	7.61 (0.967)	6.79 (0.816)	-0.82 (0.474)	

単位：%、平均値（標準偏差）

- a) 対照観察期終了時の HbA_{1c} を共変量、投与群を独立変数とした共分散分析モデルにおいて、プラセボ群、本剤 6.25 mg 群、12.5 mg 群、25 mg 群、50 mg 群に対して対比係数（2、1、0、-1、-2）を用いた対比検定
b) 対照観察期終了時以降のすべての HbA_{1c} 検査未実施の症例を FAS から除外した症例数

表 10 HbA_{1c} 変化量のプラセボ群との比較（FAS）

投与群	症例数	変化量	プラセボ群との群間差 [95 %CI] ^{a) b)}	p 値（片側） ^{a) c)}
プラセボ群	75	0.06 (0.456)	—	—
本剤 6.25 mg 群	79	-0.51 (0.677)	-0.57 [-0.735, -0.403]	p<0.0001
本剤 12.5 mg 群	84	-0.70 (0.572)	-0.73 [-0.898, -0.571]	
本剤 25 mg 群	79 ^{d)}	-0.76 (0.547)	-0.82 [-0.983, -0.652]	
本剤 50 mg 群	79	-0.82 (0.474)	-0.85 [-1.021, -0.689]	

単位：%、平均値（標準偏差）、CI=信頼区間（両側）、—：該当せず

- a) 対照観察期終了時の HbA_{1c} を共変量、投与群を独立変数とした共分散分析モデル
b) 調整済み平均値
c) 閉検定手順により検定の多重性を調整
d) 対照観察期終了時以降のすべての HbA_{1c} 検査未実施の症例を FAS から除外した症例数

さらに、参考対照群とされたボグリボース群との比較結果を表 11、副次評価項目である空腹時血糖値、食後血糖 2 時間値の治療期終了時における対照観察期終了時からの変化量及び HbA_{1c} 6.5 %未満達成率についての解析結果を表 12 に示す。

表 11 HbA_{1c}変化量のボグリボース群との比較 (FAS)

投与群	症例数	対照観察期 終了時	治療期 終了時	変化量	ボグリボース群との群間差 [95 %CI]
本剤 6.25 mg 群	79	7.45 (0.935)	6.95 (0.906)	-0.51 (0.677)	-0.351 [-0.570, -0.132]
本剤 12.5 mg 群	84	7.59 (0.880)	6.89 (0.888)	-0.70 (0.572)	-0.542 [-0.743, -0.342]
本剤 25 mg 群	79 ^{a)}	7.49 (0.994)	6.73 (0.969)	-0.76 (0.547)	-0.607 [-0.808, -0.406]
本剤 50 mg 群	79	7.61 (0.967)	6.79 (0.816)	-0.82 (0.474)	-0.667 [-0.859, -0.475]
ボグリボース群	83	7.59 (0.821)	7.44 (1.128)	-0.16 (0.730)	—

単位：％、平均値（標準偏差）、CI=信頼区間（両側）、—：該当せず

a) 対照観察期終了時以降のすべてのHbA_{1c}検査未実施の症例をFASから除外した症例数

表 12 副次評価項目の解析結果 (FAS)

評価項目		プラセボ群	本剤			
			6.25 mg 群	12.5 mg 群	25 mg 群	50 mg 群
空腹時血糖値 (mg/dL)	症例数	n=75	n=79	n=84	n=79 ^{a)}	n=79
	対照観察期終了時	156.0 (29.30)	159.9 (35.81)	168.5 (31.81)	161.7 (33.52)	167.4 (34.57)
	変化量	5.6 (25.26)	-9.3 (32.36)	-14.6 (23.80)	-17.5 (20.71)	-22.6 (24.24)
	プラセボ群との 群間差 [95 %CI]	—	-14.92 [-24.19, -5.64]	-20.17 [-27.86, -12.48]	-23.07 [-30.41, -15.73]	-28.17 [-36.05, -20.29]
食後血糖 2 時間値 (mg/dL)	症例数	n=73 ^{b)}	n=76 ^{b)}	n=80 ^{b)}	n=78 ^{b)}	n=76 ^{c)}
	対照観察期終了時	243.6 (49.91)	239.7 (55.89)	240.7 (47.82)	245.5 (56.31)	249.1 (60.67)
	変化量	-4.2 (42.10)	-28.1 (49.50)	-27.6 (43.88)	-44.8 (36.04)	-47.0 (32.66)
	プラセボ群との 群間差 [95 %CI]	—	-23.85 [-38.75, -8.94]	-23.38 [-37.14, -9.61]	-40.60 [-53.18, -28.02]	-42.75 [-54.93, -30.58]
HbA _{1c} 6.5 %未満 達成率	症例数	n=75	n=79	n=84	n=79 ^{d)}	n=79
	達成率 (例数)	8.0 (6)	29.1 (23)	35.7 (30)	44.3 (35)	38.0 (30)

平均値（標準偏差）、CI=信頼区間（両側）、—：該当せず

a) 対照観察期終了時以降のすべての空腹時血糖値検査未実施の症例をFASから除外した症例数

b) 治療期終了時（投与 12 週目）における食後血糖 2 時間値検査未実施の症例をFASから除外した症例数

c) 治療期終了時（投与 12 週目）における食後血糖 2 時間値が不採用の症例をFASから除外した症例数

d) 対照観察期終了時以降のすべてのHbA_{1c}検査未実施の症例をFASから除外した症例数

安全性について、有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 6.25 mg 群、12.5 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びボグリボース群（以下同順）でそれぞれ 58.7 % (44/75 例) 62 件、51.9 % (41/79 例) 75 件、48.8 % (41/84 例) 70 件、43.8 % (35/80 例) 54 件、63.3 % (50/79 例) 78 件及び 60.2 % (50/83 例) 96 件、副作用の発現頻度は、それぞれ 14.7 % (11/75 例) 14 件、11.4 % (9/79 例) 16 件、14.3 % (12/84 例) 18 件、18.8 % (15/80 例) 15 件、13.9 % (11/79 例) 15 件及び 30.1 % (25/83 例) 35 件であった。いずれかの投与群で発現頻度が 3 %を超えた有害事象は、表 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの投与群で発現頻度が3%を超えた有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	プラセボ群 (n=75)	本剤				ボグリボース群 (n=83)
		6.25 mg 群 (n=79)	12.5 mg 群 (n=84)	25 mg 群 (n=80)	50 mg 群 (n=79)	
鼻咽頭炎	6.7 (5)	6.3 (5)	8.3 (7)	12.5 (10)	10.1 (8)	4.8 (4)
血中クレアチニンホ スホキナーゼ増加	2.7 (2)	1.3 (1)	2.4 (2)	1.3 (1)	5.1 (4)	4.8 (4)
便秘	1.3 (1)	1.3 (1)	2.4 (2)	1.3 (1)	2.5 (2)	8.4 (7)
腹部膨満	0.0 (0)	1.3 (1)	2.4 (2)	3.8 (3)	2.5 (2)	4.8 (4)
上腹部痛	0.0 (0)	1.3 (1)	1.2 (1)	3.8 (3)	2.5 (2)	1.2 (1)
気管支炎	1.3 (1)	3.8 (3)	2.4 (2)	0.0 (0)	2.5 (2)	0.0 (0)
鼓腸	2.7 (2)	2.5 (2)	4.8 (4)	1.3 (1)	1.3 (1)	9.6 (8)
下痢	2.7 (2)	0.0 (0)	1.2 (1)	0.0 (0)	1.3 (1)	3.6 (3)
高脂血症	0.0 (0)	1.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.3 (1)	3.6 (3)
蕁麻疹	0.0 (0)	0.0 (0)	3.6 (3)	0.0 (0)	1.3 (1)	0.0 (0)
胃炎	4.0 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.6 (3)
頭痛	5.3 (4)	2.5 (2)	0.0 (0)	6.3 (5)	0.0 (0)	1.2 (1)
倦怠感	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.8 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現頻度%（発現例数）、MedDRA/J（Ver 10.1）

死亡例はなかった。重篤な有害事象の発現頻度は、それぞれ 1.3 %（1/75 例：胆管結石）、1.3 %（1/79 例：脳梗塞/髄膜腫）、1.2 %（1/84 例：胆石症/兎径ヘルニア）、1.3 %（1/80 例：クローン病）、2.5 %（2/79 例：胃腸炎、乳頭様甲状腺癌）及び 2.4 %（2/83 例：肺炎、女性乳癌）であった。これらのうち、胆管結石、脳梗塞、クローン病及び胃腸炎は、副作用とされた。治験薬の投与中止又は中断に至った有害事象の発現頻度は、それぞれ 2.7 %（2/75 例：胆管結石、肝機能異常）、2.5 %（2/79 例：腹部膨満/消化不良/びらん性胃炎、脳梗塞/髄膜腫）、2.4 %（2/84 例：水疱性皮膚炎/発疹、末梢性浮腫）、1.3 %（1/80 例：クローン病）、2.5 %（2/79 例：乳頭様甲状腺癌、胃腸炎）及び 2.4 %（2/83 例：肝機能異常/高脂血症、女性乳癌）であった。治験薬の投与中止又は中断に至った有害事象のうち、プラセボ群でみられた胆管結石、肝機能異常、6.25 mg 群でみられた腹部膨満/消化不良/びらん性胃炎、脳梗塞、25 mg 群でみられたクローン病、50 mg 群でみられた胃腸炎及びボグリボース群でみられた肝機能異常/高脂血症は副作用とされた。低血糖症は、プラセボ群、6.25 mg 群、25 mg 群及びボグリボース群の各 1 例でみられた。このうち、プラセボ群、6.25 mg 群及びボグリボース群の各 1 例の低血糖症は副作用とされたが、いずれも軽度であった。

臨床検査値異常について、プラセボ群の血中 CK 増加及び γ -GTP 増加（各 1 例）、50 mg 群の γ -GTP 増加、血中アミラーゼ増加、リパーゼ増加及び血中エラスターゼ増加（各 1 例）、ボグリボース群の血中 CK 増加、尿中血陽性（各 1 例）は副作用とされた。

バイタルサインについて、高血圧が 12.5 mg 群及びボグリボース群の各 1 例でみられ、12.5 mg 群の 1 例は副作用とされた。心電図所見について、6.25 mg 群の 1 例に不整脈、12.5 mg 群の 1 例に心電図異常がみられ副作用とされたが、いずれも軽度であった。

治療期終了時（投与 12 週目）における体重変化量（平均値±標準偏差）は、プラセ

ボ群、本剤 6.25 mg 群、12.5 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びボグリボース群でそれぞれ -0.04 ± 1.084 kg、 0.12 ± 1.211 kg、 0.45 ± 1.393 kg、 0.20 ± 1.401 kg、 0.47 ± 1.232 kg 及び -0.46 ± 1.616 kg であった。

(2) 国内第 II 相長期継続投与試験 (5.3.5.2-1: 試験番号 OCT-001 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

国内第 II 相用量設定試験 (CCT-001 試験) に参加した被験者を対象に、本剤を 40 週間 (CCT-001 試験と合わせて最大 52 週間) 継続投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。なお、引き続きボグリボースが参考対照群とされた。

用法・用量は、CCT-001 試験において、本剤 6.25 mg 群、12.5 mg 群、25 mg 群、50 mg 群、ボグリボース群に割り付けられた被験者は同一の用法・用量を継続するとされ (継続症例)、プラセボ群に割り付けられた被験者は、CCT-001 試験の治療期 12 週以降、プラセボから本剤 6.25 mg 群、12.5 mg 群、25 mg 群、50 mg 群のいずれかに無作為に割り付けられた (切替症例)。CCT-001 試験と合わせた投与期間は、継続症例で 52 週間、切替症例で 40 週間とされた。なお、CCT-001 試験の開封までは、本試験は二重盲検下で実施された。

CCT-001 試験を完了した 434 例のうち 5 例 (自発的な中止又は対象として不適格) を除く 429 例が本試験に移行した。治験薬を投与された全例 (本剤 6.25 mg 群 71 例、12.5 mg 群 72 例、25 mg 群 72 例、50 mg 群 74 例、ボグリボース群 71 例、プラセボ群 → 6.25 mg 群 17 例、プラセボ群 → 12.5 mg 群 17 例、プラセボ群 → 25 mg 群 17 例、プラセボ群 → 50 mg 群 18 例) のうち、中止例は、6.25 mg 群 9 例、12.5 mg 群 13 例、25 mg 群 10 例、50 mg 群 6 例、ボグリボース群 10 例、プラセボ群 → 6.25 mg 群 1 例、プラセボ群 → 12.5 mg 群 1 例、プラセボ群 → 25 mg 群 1 例、プラセボ群 → 50 mg 群 3 例であった。中止理由の内訳は、有効性の欠如 (23 例)、有害事象 (16 例)、自発的な中止 (12 例)、追跡不能 (2 例)、その他 (1 例) であった。

CCT-001 試験において無作為化された全被験者のうち、CCT-001 でプラセボ群に割り付けられ、かつ本試験に移行しなかった被験者を除いた 474 例 (本剤 6.25 mg 群 96 例、12.5 mg 群 101 例、25 mg 群 97 例、50 mg 群 97 例及びボグリボース群 83 例) が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は設定されず、副次評価項目とされた主な血糖コントロール指標のうち、継続症例における治療期終了時 (52 週目) のベースライン (CCT-001 試験の対照観察期終了時) からの HbA_{1c} 変化量 (平均値 ± 標準偏差、以下同様) は、本剤 6.25 mg 群、12.5 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びボグリボース群でそれぞれ -0.35 ± 0.729 、 -0.48 ± 0.810 、 -0.62 ± 0.821 、 -0.82 ± 0.746 及び -0.22 ± 0.882 % であった。一方、切替症例における治療期終了時 (40 週目) のベースライン (CCT-001 試験の投

与 12 週目が本試験の 0 週に相当) からの HbA_{1c} 変化量は、プラセボ群→6.25 mg 群、プラセボ群→12.5 mg 群、プラセボ群→25 mg 群、及びプラセボ群→50 mg 群でそれぞれ -0.65±0.589、-0.37±0.872、-0.65±0.629 及び -1.02±0.604 % であった。HbA_{1c} 変化量の推移は、継続症例については図 1、切替症例については図 2 のとおりであった。

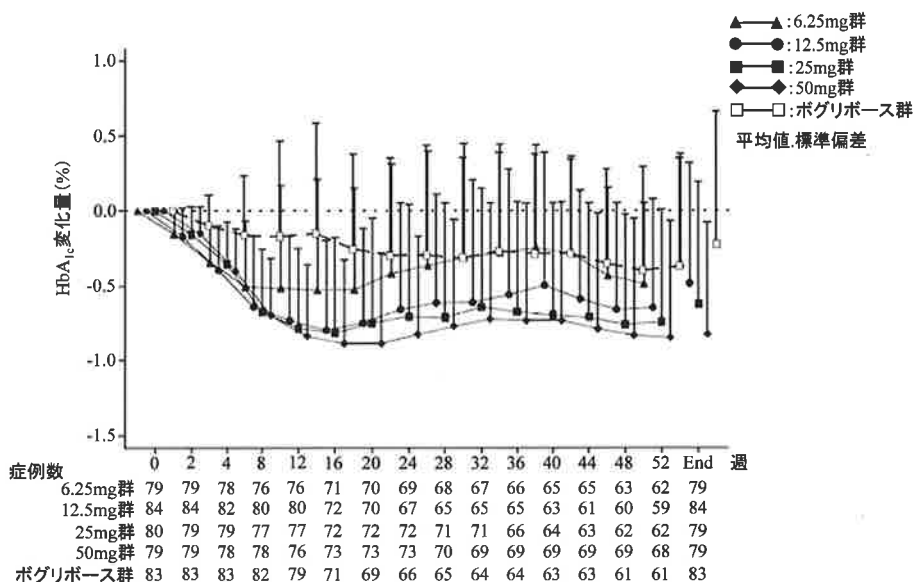


図 1 継続症例における HbA_{1c} 変化量の推移 (12 週まで: CCT-001 試験、12 週以降: OCT-001 試験)

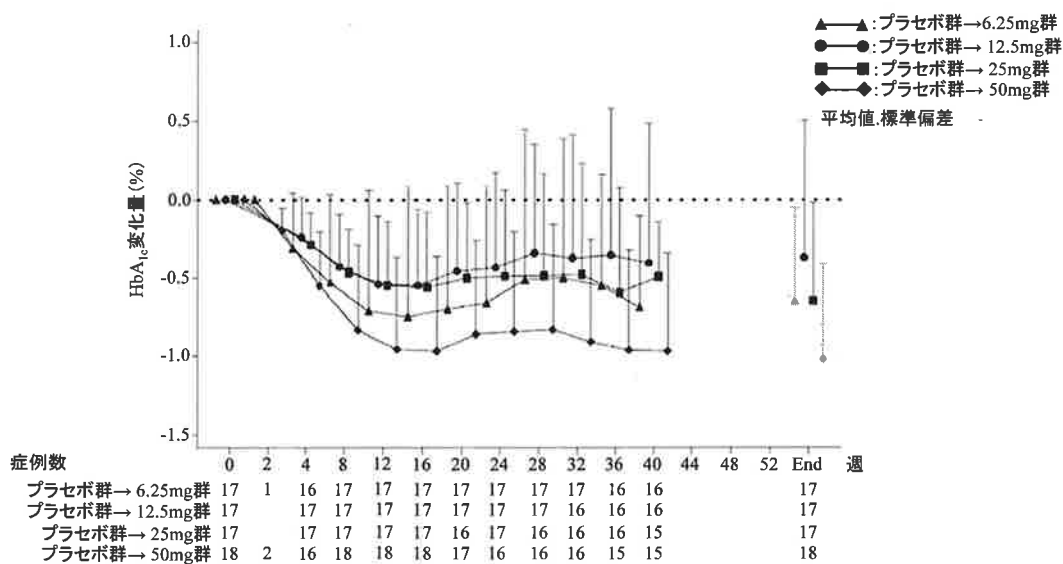


図 2 切替症例における HbA_{1c} 変化量の推移 (OCT-001 試験)

空腹時血糖値の治療期終了時におけるベースラインからの変化量は、継続症例と切替症例を併合した場合、本剤 6.25 mg 群、12.5 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びボグリボース群 (以下同順) でそれぞれ -10.4±27.13、-15.5±31.02、-17.1±26.50、-27.6±28.13 及び -8.8±30.14 mg/dL であった。食後血糖 2 時間値の治療期終了時におけるベースラ

インからの変化量は、継続症例と切替症例を併合した場合、それぞれ-28.1±44.60、-27.4±50.76、-38.0±46.86、-54.5±50.58 及び-27.3±49.51 mg/dL であった。治療期終了時における HbA_{1c}6.5 %未満達成率は、継続症例と切替症例を併合した場合、それぞれ 28.1、27.7、46.9、46.4、14.5 %であった。

安全性について、継続症例における CCT-001 試験の対照観察期終了時から本試験の治療期終了時までと切替症例における本試験の 0 週 (CCT-001 試験の投与 12 週目に相当) から本試験の治療期終了時までを併合した場合、有害事象の発現頻度は、本剤 6.25 mg 群、12.5 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びボグリボース群でそれぞれ 82.3 % (79/96 例)、81.2 % (82/101 例)、84.5 % (82/97 例)、91.8 % (89/97 例) 及び 89.2 % (74/83 例)、副作用の発現頻度は、それぞれ 26.0 % (25/96 例)、19.8 % (20/101 例)、32.0 % (31/97 例)、26.8 % (26/97 例) 及び 39.8 % (33/83 例) であった。いずれかの本剤投与群で発現頻度が 3 %以上の有害事象は、表 14 のとおりであった。

表 14 いずれかの本剤投与群で発現頻度が 3 %以上の有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象名	本剤				ボグリボース群 (n=83)
	6.25 mg 群 (n=96)	12.5 mg 群 (n=101)	25 mg 群 (n=97)	50 mg 群 (n=97)	
鼻咽頭炎	30.2 (29)	28.7 (29)	33.0 (32)	35.1 (34)	25.3 (21)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2.1 (2)	4.0 (4)	3.1 (3)	8.2 (8)	7.2 (6)
上気道の炎症	8.3 (8)	5.0 (5)	7.2 (7)	7.2 (7)	9.6 (8)
背部痛	7.3 (7)	5.0 (5)	4.1 (4)	7.2 (7)	4.8 (4)
便秘	3.1 (3)	3.0 (3)	4.1 (4)	6.2 (6)	9.6 (8)
齲歯	4.2 (4)	4.0 (4)	2.1 (2)	6.2 (6)	6.0 (5)
関節痛	3.1 (3)	4.0 (4)	2.1 (2)	6.2 (6)	3.6 (3)
上腹部痛	3.1 (3)	2.0 (2)	3.1 (3)	5.2 (5)	2.4 (2)
浮動性めまい	3.1 (3)	1.0 (1)	2.1 (2)	5.2 (5)	1.2 (1)
湿疹	1.0 (1)	1.0 (1)	2.1 (2)	5.2 (5)	4.8 (4)
胃腸炎	2.1 (2)	2.0 (2)	4.1 (4)	4.1 (4)	3.6 (3)
アレルギー性鼻炎	2.1 (2)	1.0 (1)	3.1 (3)	4.1 (4)	1.2 (1)
気管支炎	4.2 (4)	5.9 (6)	1.0 (1)	4.1 (4)	1.2 (1)
胃炎	2.1 (2)	3.0 (3)	1.0 (1)	4.1 (4)	3.6 (3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1.0 (1)	4.0 (4)	0.0 (0)	4.1 (4)	2.4 (2)
節足動物刺傷	0.0 (0)	2.0 (2)	0.0 (0)	4.1 (4)	3.6 (3)
頭痛	6.3 (6)	0.0 (0)	7.2 (7)	3.1 (3)	1.2 (1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0.0 (0)	4.0 (4)	3.1 (3)	3.1 (3)	2.4 (2)
椎間板突出	1.0 (1)	0.0 (0)	3.1 (3)	3.1 (3)	0.0 (0)
下痢	2.1 (2)	1.0 (1)	2.1 (2)	3.1 (3)	4.8 (4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.0 (0)	2.0 (2)	1.0 (1)	3.1 (3)	2.4 (2)
歯周病	2.1 (2)	2.0 (2)	1.0 (1)	3.1 (3)	1.2 (1)
低血糖症	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	3.1 (3)	1.2 (1)
腹痛	0.0 (0)	1.0 (1)	0.0 (0)	3.1 (3)	2.4 (2)
膀胱炎	2.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.1 (3)	2.4 (2)
腹部膨満	2.1 (2)	2.0 (2)	4.1 (4)	2.1 (2)	7.2 (6)
筋骨格硬直	0.0 (0)	1.0 (1)	4.1 (4)	2.1 (2)	1.2 (1)
脳梗塞	1.0 (1)	0.0 (0)	4.1 (4)	2.1 (2)	0.0 (0)
発疹	0.0 (0)	2.0 (2)	3.1 (3)	2.1 (2)	0.0 (0)
鼻炎	2.1 (2)	0.0 (0)	3.1 (3)	2.1 (2)	0.0 (0)
変形性脊椎炎	0.0 (0)	0.0 (0)	3.1 (3)	2.1 (2)	3.6 (3)

発現頻度% (発現例数)、MedDRA/J (Ver 11.0)

表 14 いずれかの本剤投与群で発現頻度が 3 %以上の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

有害事象名	本剤				ボグリボース群 (n=83)
	6.25 mg 群 (n=96)	12.5 mg 群 (n=101)	25 mg 群 (n=97)	50 mg 群 (n=97)	
白内障	5.2 (5)	2.0 (2)	2.1 (2)	2.1 (2)	2.4 (2)
鼓腸	2.1 (2)	4.0 (4)	1.0 (1)	2.1 (2)	9.6 (8)
転倒・転落	3.1 (3)	3.0 (3)	1.0 (1)	2.1 (2)	2.4 (2)
糖尿病性網膜症	3.1 (3)	2.0 (2)	1.0 (1)	2.1 (2)	1.2 (1)
四肢痛	0.0 (0)	3.0 (3)	0.0 (0)	2.1 (2)	2.4 (2)
関節周囲炎	4.2 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.1 (2)	1.2 (1)
アレルギー性結膜炎	3.1 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.1 (2)	2.4 (2)
高血圧	0.0 (0)	2.0 (2)	4.1 (4)	1.0 (1)	2.4 (2)
季節性アレルギー	7.3 (7)	5.0 (5)	3.1 (3)	1.0 (1)	2.4 (2)
骨関節炎	3.1 (3)	1.0 (1)	3.1 (3)	1.0 (1)	0.0 (0)
咽喉頭疼痛	2.1 (2)	0.0 (0)	3.1 (3)	1.0 (1)	0.0 (0)
筋骨格痛	1.0 (1)	3.0 (3)	1.0 (1)	1.0 (1)	2.4 (2)
感覚鈍麻	5.2 (5)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	4.8 (4)
びらん性胃炎	3.1 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.0 (1)	0.0 (0)
蕁麻疹	0.0 (0)	5.0 (5)	0.0 (0)	1.0 (1)	0.0 (0)
倦怠感	0.0 (0)	1.0 (1)	4.1 (4)	0.0 (0)	1.2 (1)
関節炎	3.1 (3)	1.0 (1)	1.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現頻度%（発現例数）、MedDRA/J（Ver 11.0）

死亡例がボグリボース群で 1 例（事故）みられた。重篤な有害事象の発現頻度は、本剤 6.25 mg 群、12.5 mg 群、25 mg 群、50 mg 及びボグリボース群でそれぞれ 1.0 %（1/96 例：髄膜腫/脳梗塞）、5.0 %（5/101 例：胆石症/鼠径ヘルニア、転移性肝癌/結腸癌、出血性胃潰瘍/胃癌、薬物過敏症、低血糖症）、8.2 %（8/97 例：肺炎、膵癌、脳梗塞、心房細動、心筋梗塞、高血圧、クローン病、急性膵炎）、5.2 %（5/97 例：胃腸炎、膀胱癌、乳頭様甲状腺癌、大腸癌、脳梗塞）及び 4.8 %（4/83 例：肺炎、蜂巣炎、女性乳癌、事故）で、このうち 6.25 mg 群の脳梗塞、12.5 mg 群の低血糖症、薬物過敏症、25 mg のクローン病、脳梗塞及び 50 mg 群の胃腸炎及び膀胱癌各 1 例は副作用とされた。また、投与の中止又は中断に至った有害事象の発現頻度は、それぞれ 2.1 %（2/96 例）、7.9 %（8/101 例）、11.3 %（11/97 例）、8.2 %（8/97 例）及び 3.6 %（3/83 例）であった。なお、治験中止後、有害事象の収集期間以降に、12.5 mg 群の 1 例の餓死、プラセボ群→25 mg 群の 1 例の肝細胞癌による死亡が報告された。

低血糖症は 7 例（本剤 6.25 mg 群 1 例、12.5 mg 群 1 例、25 mg 群 1 例、50 mg 群 3 例及びボグリボース群 1 例）にみられた。

臨床検査値異常について、6.25 mg 群の総蛋白増加、12.5 mg 群の ALT 増加、 γ -GTP 増加、AST 増加及び血中尿酸増加、25 mg 群の好中球数減少、ALT 増加、血中ビリルビン増加、血中カリウム増加及び尿中ケトン体陽性、50 mg 群の ALT 増加、血中 CK 増加、 γ -GTP 増加、血中アミラーゼ増加、リパーゼ増加及び血中エラスターゼ増加、ボグリボース群の血中 CK 増加、尿中血陽性及び尿中蛋白陽性（各 1 例）は副作用とされ、25 mg 群の好中球数減少、ボグリボース群の ALT 増加/AST 増加/ γ -GTP 増加により各 1 例が投与中止となった。

バイタルサインについて、高血圧が 12.5 mg 群 (2 例)、25 mg 群 (4 例)、50 mg 群 (1 例) 及びボグリボース群 (2 例)、血圧上昇がボグリボース群 (1 例) でみられ、25 mg 群の高血圧 1 例は重篤な有害事象とされた。心電図所見について、重篤な有害事象として 25 mg 群の心筋梗塞 (中等度) が報告され、投与中止に至った。

治療期終了時 (52 週目) における体重変化量 (平均値±標準偏差) は、本剤 6.25 mg 群、12.5 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びボグリボース群でそれぞれ-0.34±2.048 kg、0.38±1.811 kg、0.15±3.072 kg、0.26±1.859 kg 及び-0.89±2.040 kg であった。

(3) 海外第 II 相用量設定試験 (5.3.5.1-3: 試験番号 SYR-322-003<20 年 月 月 >ブリッジング対象試験)

糖尿病治療薬を服用していない又は服用しても血糖コントロールが不十分な外国人 2 型糖尿病患者¹⁵ (計画被験者数: 234 例、1 群 39 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 6.25 mg、12.5 mg、25 mg、50 mg 又は 100 mg とされ、1 日 1 回朝食の約 30 分前に経口投与とされた。投与期間は 12 週間とされた。なお、糖尿病治療薬による前治療ありの被験者の場合、治験期開始前の 2 週間以上前に治療薬が休薬された。

治験薬が投与された 259 例 (プラセボ群 41 例、本剤 6.25 mg 群 42 例、12.5 mg 群 44 例、25 mg 群 45 例、50 mg 群 43 例及び 100 mg 群 44 例) が安全性解析対象集団とされた。また、259 例のうちベースライン以降に 1 度も HbA_{1c} が測定されなかった 2 例を除く 257 例が Intent to Treat 集団 (ITT 集団) とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。

高血糖レスキュー以外の理由で治験を中止した被験者の割合は、プラセボ群 9.3 % (4/43 例)、6.25 mg 群 22.7 % (10/44 例)、12.5 mg 群 15.9 % (7/44 例)、25 mg 群 11.1 % (5/45 例)、50 mg 群 20.5 % (9/44 例) 及び 100 mg 群 15.6 % (7/45 例) であった。

血糖値が基準値¹⁶を超えて高血糖レスキューを受けた被験者の割合は、プラセボ群 48.8 % (21/43 例)、本剤 6.25 mg 群 15.9 % (7/44 例)、12.5 mg 群 11.4 % (5/44 例)、25 mg 群 17.8 % (8/45 例)、50 mg 群 18.2 % (8/44 例) 及び 100 mg 群 15.6 % (7/45 例) であった。

有効性について、主要評価項目は投与 85 日目の HbA_{1c} のベースライン (投与 1 日目) からの変化量とされ、本剤の各投与群とプラセボ群を比較した結果は表 15 に示

¹⁵ 主な選択基準: 現在糖尿病治療薬を服用していない、又はスルホニル尿素薬及び/又はメトホルミンを服用するもなお血糖コントロールが不十分な 18 歳以上 75 歳以下の男女、BMI (kg/m²) が 23 以上 40 以下、空腹時 C-ペプチドが 0.8 ng/mL 以上、HbA_{1c} が 6.8 % 以上 11.0 % 以下

¹⁶ 高血糖レスキュー基準: 3 日連続で食後 2 時間後以降の血糖値が 270 mg/dL 以上 (投与 8 日~28 日目)、7 日間のうち 2 日間連続で空腹時血糖値が 250 mg/dL 以上 (投与 29 日~85 日目) のいずれかに該当した被験者は治験薬の投与中止となり、投与 85 日目の評価が行われた。その後の糖尿病治療は、治験責任医師の判断とされた。

したように、本剤 12.5 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及び 100 mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められたが、6.25 mg 群との間には有意差は認められなかった (p=0.307、p=0.003、p=0.001、p=0.017、p=0.004 (両側)、有意水準両側 5 %、閉検定手順、ベースライン値、投与群、BMI、糖尿病罹病期間 (年)、糖尿病治療薬による前治療の有無を説明変数とした共分散分析モデル)。

表 15 HbA_{1c} 変化量のプラセボ群との比較 (ITT 集団)

投与群	症例数	ベースライン	投与 85 日目 ^{a)}	変化量	プラセボ群との群間差 [95 %CI] ^{b)c)}	p 値 (両側) ^{b)d)}
プラセボ群	41	8.24 (1.034)	8.26 (1.195)	0.02 (0.764)	—	—
本剤 6.25 mg 群	42	7.99 (1.006)	7.85 (1.151)	-0.14 (1.038)	-0.18 [-0.519, 0.164]	p=0.307
本剤 12.5 mg 群	42	7.87 (0.905)	7.38 (1.218)	-0.49 (0.780)	-0.52 [-0.865, -0.180]	p=0.003
本剤 25 mg 群	45	8.02 (0.978)	7.55 (1.124)	-0.47 (0.978)	-0.55 [-0.880, -0.211]	p=0.001
本剤 50 mg 群	43	8.11 (1.037)	7.66 (1.114)	-0.45 (0.961)	-0.42 [-0.767, -0.076]	p=0.017
本剤 100 mg 群	44	8.00 (0.988)	7.55 (1.139)	-0.45 (0.879)	-0.50 [-0.834, -0.163]	p=0.004

単位：%、平均値 (標準偏差)、CI=信頼区間 (両側)、—：該当せず^{a)}

a) Last observation carried forward (LOCF)

b) ベースライン値、投与群、BMI、糖尿病罹病期間 (年)、糖尿病治療薬による前治療の有無を説明変数とした共分散分析モデル

c) 調整済み平均値

d) 閉検定手順により検定の多重性の調整

安全性について、有害事象の発現頻度は、プラセボ群 53.7 % (22/41 例)、本剤 6.25 mg 群 40.5 % (17/42 例)、12.5 mg 群 63.6 % (28/44)、25 mg 群 53.3 % (24/45 例)、50 mg 群 48.8 % (21/43 例) 及び 100 mg 群 61.4 % (27/44 例)、副作用の発現頻度はそれぞれ 7.3 % (3/41 例)、7.1 % (3/42 例)、18.2 % (8/44 例)、13.3 % (6/45 例)、14.0 % (6/43 例) 及び 13.6 % (6/44 例) であった。いずれかの投与群で発現頻度が 3 % を超えた有害事象は、表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの投与群で発現頻度が3%を超えた有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	プラセボ群 (n=41)	本剤				
		6.25 mg 群 (n=42)	12.5 mg 群 (n=44)	25 mg 群 (n=45)	50 mg 群 (n=43)	100 mg 群 (n=44)
悪心	0.0 (0)	4.8 (2)	2.3 (1)	2.2 (1)	2.3 (1)	11.4 (5)
尿路感染	9.8 (4)	4.8 (2)	0.0 (0)	6.7 (3)	7.0 (3)	9.1 (4)
頭痛	7.3 (3)	4.8 (2)	0.0 (0)	4.4 (2)	4.7 (2)	9.1 (4)
疲労	4.9 (2)	0.0 (0)	2.3 (1)	0.0 (0)	4.7 (2)	6.8 (3)
末梢性浮腫	2.4 (1)	0.0 (0)	2.3 (1)	0.0 (0)	2.3 (1)	4.5 (2)
四肢痛	0.0 (0)	0.0 (0)	2.3 (1)	4.4 (2)	0.0 (0)	4.5 (2)
咽喉頭疼痛	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.4 (2)	0.0 (0)	4.5 (2)
咳嗽	2.4 (1)	0.0 (0)	2.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.5 (2)
筋痛	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.5 (2)
背部痛	2.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.2 (1)	4.7 (2)	2.3 (1)
浮動性めまい	0.0 (0)	4.8 (2)	0.0 (0)	6.7 (3)	2.3 (1)	2.3 (1)
上気道感染	0.0 (0)	2.4 (1)	0.0 (0)	4.4 (2)	2.3 (1)	2.3 (1)
発疹	2.4 (1)	0.0 (0)	6.8 (3)	2.2 (1)	2.3 (1)	2.3 (1)
鼻咽頭炎	4.9 (2)	0.0 (0)	4.5 (2)	4.4 (2)	0.0 (0)	2.3 (1)
下痢	4.9 (2)	0.0 (0)	2.3 (1)	2.2 (1)	7.0 (3)	0.0 (0)
筋痙攣	0.0 (0)	0.0 (0)	4.5 (2)	0.0 (0)	2.3 (1)	0.0 (0)
上腹部痛	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	6.7 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
霧視	0.0 (0)	2.4 (1)	2.3 (1)	4.4 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
胃腸炎	2.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.4 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
傾眠	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.4 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
腹痛	0.0 (0)	0.0 (0)	4.5 (2)	2.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
非心臓性胸痛	0.0 (0)	4.8 (2)	0.0 (0)	2.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
関節痛	0.0 (0)	0.0 (0)	4.5 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
錯感覚	0.0 (0)	0.0 (0)	4.5 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
高血糖	0.0 (0)	0.0 (0)	4.5 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
頸部痛	0.0 (0)	0.0 (0)	4.5 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
真菌感染	4.9 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現頻度%（発現例数）、MedDRA/J（Ver 10.1）

死亡例はなかった。重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群で4.9%（2/41例）（企図的過量投与、骨関節炎）、本剤6.25 mg群で2.4%（1/42例）（非心臓性胸痛）、12.5 mg群で2.3%（1/44例）（関節痛）、25 mg群で4.4%（2/45例）（狭心症、非心臓性胸痛）、100 mg群で2.3%（1/44例）（狭心症）であった。重篤な副作用はなかった。治験中止に至った有害事象がみられたのは、50 mg群の3例（頭痛、発疹、斑状丘疹状皮疹）、100 mg群の2例（頭痛、注意力障害）で、50 mg群の3例と100 mg群の1例（頭痛）は副作用とされた。低血糖症¹⁷の発現頻度は、プラセボ群12.2%（5/41例）10件、本剤6.25 mg群16.7%（7/42例）15件、12.5 mg群18.2%（8/44例）82件、25 mg群2.2%（1/45例）1件、50 mg群16.3%（7/43例）32件、100 mg群20.5%（9/44例）83件であった。低血糖症による中止例はなかった。

臨床検査値異常について、プラセボ群でCRP増加、眼圧上昇（各1例）、6.25 mg群で白血球数増加、血中カリウム減少（各1例）、12.5 mg群で尿検査異常及び尿中ブドウ糖陽性（各1例）、50 mg群で血中トリグリセリド増加/高比重リポ蛋白減少（1例）、100 mg群で尿中ブドウ糖/尿中赤血球陽性/尿中蛋白陽性1例、血中ALP増加1例がみられ、血中ALP増加は副作用とされた。

¹⁷ 症候の有無を問わず血糖値<70 mg/dL及び血糖値測定がない場合は典型的な症候を伴うもの

バイタルサインについて、プラセボ群の1例に血圧上昇、6.25 mg 群と 12.5 mg 群の各1例に高血圧がみられた。

心電図所見について、本剤 25 mg 群の1例では補正 QT 時間延長が1件みられた。

投与 85 日目における体重変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群、本剤 6.25 mg 群、12.5 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ -0.45 ± 1.832 kg、 -0.64 ± 2.837 kg、 -0.50 ± 2.420 kg、 -1.13 ± 2.498 kg、 -0.75 ± 3.261 kg、 -1.17 ± 2.604 kg であった。

(4) 海外第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験 (5.3.5.1-4: 試験番号 SYR-322-010 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >ブリッジング対象試験)

糖尿病治療を受けておらず、食事療法、運動療法を実施するも血糖コントロールが不十分な外国人2型糖尿病患者¹⁸ (計画被験者数: 325例以上、プラセボ群65例、本剤群各130例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 12.5 mg 又は 25 mg を1日1回朝食前に経口投与とされた。投与期間は26週間とされた。

329例 (プラセボ群65例、12.5 mg 群133例、25 mg 群131例) が無作為に割り付けられ、治験薬の投与前に治験を中止した1例を除く328例がFASとされ、主たる有効性解析対象集団とされた。また、割り付け開始前の対照観察期間中に誤って実薬 (25 mg) を投与された1例をFASに含めた329例が安全性解析対象集団とされた。

高血糖レスキュー以外の理由で治験を中止した被験者の割合はプラセボ群 9.2 % (6/65例)、12.5 mg 群 11.3 % (15/133例)、25 mg 群 10.7 % (14/131例) であった。

血糖値が基準値¹⁹を超えて高血糖レスキューを受けた被験者の割合は、プラセボ群 29.2 % (19/65例)、12.5 mg 群 9.8 % (13/133例)、25 mg 群 7.6 % (10/131例) であった。

有効性について、主要評価項目は投与 26 週目の HbA_{1c} のベースラインからの変化量とされ、結果は表 17 のとおりであり、本剤の各投与群とプラセボ群との間に有意差が認められた (各 $p < 0.001$ (両側)、有意水準両側 5 %、閉検定手順、投与群、地域、2 型糖尿病罹病期間、ベースラインの HbA_{1c} を説明変数とした共分散分析モデル)。

¹⁸ 主な選択基準: 現在糖尿病治療を受けていない血糖コントロールが不十分なもの (スクリーニング検査前に1ヵ月以上実施した食事療法及び運動療法が無効、かつスクリーニング検査までの過去3ヵ月以内に糖尿病治療を受けていた日数が7日未満のもの)、HbA_{1c} が 7.0 % 以上 10.0 % 以下、BMI (kg/m²) が 23 以上 45 以下

¹⁹ 高血糖レスキュー基準 (5日以内に実施した2回の測定がともに該当する場合): 空腹時血糖値 275 mg/dL 以上 (投与8日後~4週後)、空腹時血糖値 250 mg/dL 以上 (投与4週後~8週後)、空腹時血糖値 225 mg/dL 以上 (投与8週後~12週後)、HbA_{1c} が 8.5 % 以上かつ HbA_{1c} の投与前からの低下が 0.5 % 以下のいずれかに該当した場合は、本剤の投与が中止され、早期中止時の評価が行われた。

表 17 HbA_{1c}変化量 (FAS)

投与群	症例数	ベースライン	投与 26 週目 ^{a)}	変化量	プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{b)c)}	p 値 (両側) ^{b)d)}
プラセボ群	63 ^{e)}	8.03 (0.910)	7.98 (1.135)	-0.05 (0.870)	—	—
12.5 mg 群	131 ^{e)}	7.91 (0.810)	7.36 (0.918)	-0.55 (0.698)	-0.54 [-0.76, -0.31]	p<0.001
25 mg 群	128 ^{e)}	7.91 (0.788)	7.33 (0.924)	-0.58 (0.811)	-0.57 [-0.80, -0.35]	p<0.001

単位：%、平均値 (標準偏差)、CI=信頼区間 (両側)、—：該当せず

a) LOCF

b) 投与群、地域、2 型糖尿病罹病期間、ベースラインの HbA_{1c} を説明変数とした共分散分析モデル

c) 調整済み平均値

d) 閉検定手順により検定の多重性の調整

e) 対照観察期終了時以降のすべての HbA_{1c} 検査未実施の症例を FAS から除外した症例数

安全性について、有害事象の発現頻度は、プラセボ群70.3 % (45/64例) 112件、本剤12.5 mg群68.4 % (91/133例) 275件、25 mg群67.4 % (89/132例) 248件、副作用の発現頻度は、それぞれ17.2 % (11/64例) 16件、23.3 % (31/133例) 65件、22.7 % (30/132例) 53件であった。いずれかの投与群で発現頻度が3 %以上であった有害事象は、表 18のとおりであった。

表 18 いずれかの投与群で発現頻度が3 %以上であった有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象名	プラセボ群 (n=64)	本剤 12.5 mg 群 (n=133)	本剤 25 mg 群 (n=132)
鼻咽頭炎	7.8 (5)	9.0 (12)	7.6 (10)
頭痛	4.7 (3)	7.5 (10)	6.8 (9)
上気道感染	9.4 (6)	3.8 (5)	4.5 (6)
尿路感染	4.7 (3)	5.3 (7)	3.8 (5)
高血圧	1.6 (1)	3.0 (4)	3.8 (5)
下痢	0.0 (0)	2.3 (3)	3.0 (4)
疲労	1.6 (1)	2.3 (3)	3.0 (4)
末梢性浮腫	1.6 (1)	1.5 (2)	3.0 (4)
筋痛	0.0 (0)	0.0 (0)	3.0 (4)
皮膚乾燥	3.1 (2)	1.5 (2)	3.0 (4)
関節痛	3.1 (2)	1.5 (2)	2.3 (3)
悪心	3.1 (2)	0.8 (1)	1.5 (2)
咽頭炎	1.6 (1)	3.8 (5)	1.5 (2)
副鼻腔炎	3.1 (2)	0.0 (0)	1.5 (2)
挫傷	1.6 (1)	3.0 (4)	1.5 (2)
背部痛	4.7 (3)	5.3 (7)	1.5 (2)
浮動性めまい	4.7 (3)	3.0 (4)	1.5 (2)
そう痒症	0.0 (0)	3.0 (4)	1.5 (2)
消化不良	6.3 (4)	2.3 (3)	0.8 (1)
便秘	3.1 (2)	1.5 (2)	0.8 (1)
非心臓性胸痛	1.6 (1)	3.0 (4)	0.8 (1)
歯感染	0.0 (0)	3.0 (4)	0.8 (1)
関節損傷	0.0 (0)	3.0 (4)	0.8 (1)
高トリグリセリド血症	0.0 (0)	3.0 (4)	0.8 (1)
高脂血症	3.1 (2)	0.0 (0)	0.8 (1)
水疱	3.1 (2)	2.3 (3)	0.8 (1)
口腔内潰瘍形成	3.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
皮膚裂傷	3.1 (2)	0.8 (1)	0.0 (0)

発現頻度% (発現例数)、MedDRA/J (Ver 10.0)

いずれかの投与群で発現頻度が3 %以上であった副作用は、プラセボ群の悪心3.1 % (2/64例)、本剤12.5 mg群の頭痛3.0 % (4/133例)、25 mg群の疲労3.0 % (4/132例) であった。死亡例はなく、重篤な有害事象は、プラセボ群では肺炎、皮膚有棘細胞癌 (2

例2件)、12.5 mg群では動悸、過敏性腸症候群、非心臓性胸痛、胃腸炎、末梢血管障害(5例5件)、25 mg群では狭心症/間欠性跛行(1例2件)がみられた。重篤な副作用はみられなかった。治験中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群1.6%(1/64例:悪心)、12.5 mg群1.5%(2/133例:接触性皮膚炎、浮動性めまい)、25 mg群1.5%(2/132例:インフルエンザ様疾患、角層下膿疱性皮膚症)で、悪心、浮動性めまい及び角層下膿疱性皮膚症は副作用とされた。低血糖症²⁰は、プラセボ群で1.6%(1/64例)1件、12.5 mg群で3.0%(4/133例)6件、25 mg群で1.5%(2/132例)2件みられたが、いずれも重篤なものではなかった。

臨床検査値異常について、2%を超える頻度で認められたものは本剤12.5 mg群の3.0%(4/133例)でみられた高トリグリセリド血症、プラセボ群の3.1%(2/64例)でみられた高脂血症であった。また、血中ALT値の異常変動が12.5 mg群の2例、25 mg群の1例でみられ、治験期間中に基準値上限の3倍を超える値を示した。

バイタルサインについて、高血圧がプラセボ群で1.6%(1/64例)、12.5 mg群で3.0%(4/133例)、25 mg群で3.8%(5/132例)にみられ、12.5 mg群で高血圧クリーゼ及び血圧上昇(各1例)、25 mg群でコントロール不良の血圧(1例)がみられた。心電図所見について、プラセボ群で心電図T波逆転及び心電図異常QRS群(各1例)、12.5 mg群で左脚ブロック、洞性頻脈(各1例)、洞性徐脈(2例)、25 mg群で心電図再分極異常、心電図異常T波(各1例)が発現した。

投与26週目における体重変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ群、本剤12.5 mg群及び25 mg群でそれぞれ0.23±2.555 kg、-0.10±2.584 kg、-0.23±3.293 kgであった。

(5) 国内第II/III相α-GI併用試験(5.3.5.1-2: 試験番号CCT-003<20■■年■■月~20■■年■■月>)

食事療法、運動療法に加えて、α-GIを投与してもなお血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者²¹(計画被験者数:210例、1群70例)を対象に、α-GIに本剤を併用投与した場合の有効性及び安全性を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤12.5 mg又は25 mgのいずれかを1日1回朝食前に経口投与とされた。なお、治験期間を通じてボグリボースを1回0.2 mg1日3回毎食直前に経口投与とされた。投与期間は12週間とされた。

治験薬が投与された230例全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASを主たる有効性解析対象集団とされた。中止例(14例)の内訳はα-GI単独群7例、12.5 mg併用

²⁰ 症候の有無を問わず血糖値<50 mg/dL、症候を伴い血糖値<60 mg/dL及び血糖値測定がない場合は典型的な症候を伴うもの

²¹ 主な選択基準: -8週までの過去4週間以上及び対照観察期間中、一定の用法・用量でα-GIを服薬しているもの、-4週のHbA_{1c}が6.5%以上10.0%未満、-8週及び-4週のHbA_{1c}の差が、-8週のHbA_{1c}値の10.0%以内、-8週までの過去4週間以上、一定の食事療法、運動療法(実施している場合)を実施しているもの

群2例、25 mg併用群5例であり、中止理由は、有害事象（ α -GI単独群4例、25 mg併用群3例）、有効性の欠如（ α -GI単独群の2例）、治験実施計画書からの重大な逸脱2例、自発的中止1例、その他2例であった。

有効性について、主要評価項目は治療期終了時（投与12週目）のHbA_{1c}変化量（治療期終了時－対照観察期終了時）とされ、結果は表19のとおりであり、 α -GI単独群と本剤の各投与群の間に有意差が認められた（各 $p < 0.0001$ （片側）、有意水準片側2.5%、閉検定手順、対照観察期終了時のHbA_{1c}を共変量、投与群を独立変数とした共分散分析モデル）。

表19 HbA_{1c}変化量 (FAS)

投与群	症例数	対照観察期終了時	治療期終了時	変化量	α -GI単独群との群間差 [95%CI] a) b) c)	p値 (片側) a) c)
12.5 mg 併用群	76	7.62 (0.992)	6.66 (0.818)	-0.96 (0.553)	-1.02 [-1.168, -0.870]	$p < 0.0001$
25 mg 併用群	79	7.51 (0.910)	6.60 (0.798)	-0.91 (0.485)	-0.98 [-1.132, -0.836]	$p < 0.0001$
α -GI単独群	74 ^{d)}	7.71 (1.197)	7.75 (1.222)	0.04 (0.457)	—	—

単位：%、平均値（標準偏差）、CI=信頼区間（両側）、—：該当せず

a) 対照観察期終了時のHbA_{1c}を共変量、投与群を独立変数とした共分散分析モデル

b) 調整済み平均値

c) 閉検定手順により検定の多重性の調整

d) 対照観察期終了時以降のすべてのHbA_{1c}検査未実施の症例をFASから除外した症例数

また、副次評価項目について、治療期終了時（投与12週目）の空腹時血糖値及び食後血糖2時間値の変化量（治療期終了時－対照観察期終了時）、並びに治療期終了時におけるHbA_{1c}6.5%未満達成率は、表20のとおりであった。

表20 副次評価項目の解析結果 (FAS)

評価項目		α -GI単独群	12.5 mg 併用群	25mg 併用群
空腹時血糖値 (mg/dL)	症例数	n=73 ^{a)}	n=76	n=79
	対照観察期終了時	169.9 (45.22)	165.3 (34.99)	162.3 (39.45)
	変化量	-5.6 (27.87)	-19.1 (20.70)	-18.5 (25.53)
	α -GI単独群との群間差 [95%CI]	—	-13.53 [-21.46, -5.60]	-12.97 [-21.53, -4.41]
食後血糖 2時間値 (mg/dL)	症例数	n=67 ^{b)}	n=75 ^{b)}	n=74 ^{b)}
	対照観察期終了時	238.1 (67.84)	235.0 (50.55)	237.5 (57.71)
	変化量	-0.1 (35.96)	-47.2 (40.21)	-54.1 (36.53)
	α -GI単独群との群間差 [95%CI]	—	-47.11 [-59.83, -34.40]	-54.08 [-66.17, -41.99]
HbA _{1c} 6.5%未満 達成率	症例数	n=74	n=76	n=79
	達成率% (例数)	12.2 (9)	46.1 (35)	50.6 (40)

平均値（標準偏差）、CI=信頼区間（両側）、—：該当せず

a) 対照観察期終了時以降のすべての空腹時血糖値検査未実施又は対照観察期終了時以降のすべての空腹時血糖値が不採用の症例をFASから除外した症例数

b) 治療期終了時（投与12週目）における食後血糖2時間値検査未実施又は治療期終了時（投与12週目）における食後血糖2時間値が不採用の症例をFASから除外した症例数

安全性について、有害事象の発現頻度は、 α -GI単独群、12.5 mg併用群及び25 mg併用群でそれぞれ37.3%（28/75例）40件、50.0%（38/76例）66件及び44.3%（35/79例）50件、副作用の発現頻度はそれぞれ9.3%（7/75例）7件、11.8%（9/76例）9件及び8.9%（7/79例）9件であった。いずれかの投与群で複数例にみられた有害事象は、表21のとおりであった。

表21 いずれかの投与群で複数例にみられた有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	α-GI 単独群 (n=75)	本剤	
		12.5 mg 併用群 (n=76)	25 mg 併用群 (n=79)
鼻咽頭炎	4.0 (3)	18.4 (14)	8.9 (7)
咽頭炎	0.0 (0)	0.0 (0)	2.5 (2)
関節痛	1.3 (1)	0.0 (0)	2.5 (2)
変形性脊椎炎	1.3 (1)	0.0 (0)	2.5 (2)
腎嚢胞	0.0 (0)	1.3 (1)	2.5 (2)
便秘	1.3 (1)	2.6 (2)	1.3 (1)
上気道の炎症	0.0 (0)	2.6 (2)	0.0 (0)
湿疹	4.0 (3)	1.3 (1)	0.0 (0)
そう痒症	1.3 (1)	2.6 (2)	0.0 (0)
蕁麻疹	0.0 (0)	2.6 (2)	0.0 (0)
筋骨格硬直	0.0 (0)	2.6 (2)	0.0 (0)
肝機能異常	2.7 (2)	2.6 (2)	0.0 (0)
尿管結石	0.0 (0)	2.6 (2)	0.0 (0)

発現頻度%（発現例数）、MedDRA/J（Ver 11.0）

死亡例はなかった。重篤な有害事象の発現頻度は、α-GI単独群4.0%（3/75例：歯周炎/骨髄炎、転倒・転落、肺炎/急性心筋梗塞/急性心不全/心臓内血栓/脳梗塞）、25 mg併用群1.3%（1/79例：急性腎盂腎炎）であり、12.5 mg併用群ではみられなかった。治験薬の投与中止又は中断に至った有害事象の発現頻度は、α-GI単独群4.0%（3/75例：肝機能異常、転倒・転落、肺炎/急性心筋梗塞/急性心不全/心臓内血栓/脳梗塞）、12.5 mg併用群2.6%（2/76例：鼻咽頭炎、霧視）、25 mg併用群2.5%（2/79例：関節痛、全身紅斑）であった。このうち、α-GI単独群の1例でみられた肝機能異常、25 mg併用群の2例でみられた関節痛、全身紅斑は副作用とされた。低血糖症の有害事象はみられなかった。

臨床検査値異常について、肝機能異常がα-GI単独群の2例、12.5 mg併用群の2例、肝障害がα-GI単独群の1例、25 mg併用群の1例にみられたが12.5 mg併用群の肝機能異常の1例（中程度）を除き、中程度以上と判定されたものはなかった。治験薬との因果関係については、25 mg併用群の肝障害（1例）を除き、副作用と判定された。

バイタルサインについて、25 mg併用群で高血圧及び血圧上昇（各1例）がみられ、血圧上昇は副作用とされた。心電図所見について、α-GI単独群で心室性期外収縮が1例みられた。

治療期終了時（投与12週目）における体重変化量（平均値±標準偏差）は、α-GI単独群、12.5 mg併用群及び25 mg併用群でそれぞれ-0.23±1.255 kg、0.19±1.049 kg、-0.19±1.388 kgであった。

(6) 国内第II/III相 α-GI 併用長期継続投与試験（5.3.5.2-2: 試験番号 OCT-003<20 年 月～20 年 月>）

CCT-003 試験に参加した被験者を対象に、本剤と α-GI を 40 週間（CCT-003 試験と合わせて最大 52 週間）継続して併用したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

CCT-003 試験において、本剤 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群に割り付けられた被験者は同一の用法・用量を継続するとされ（継続症例）、 α -GI 単独群に割り付けられた被験者は、CCT-003 試験の 12 週目以降、 α -GI から本剤 12.5 mg 併用群又は 25 mg 併用群のいずれかに無作為に割り付けられた（切替症例）。CCT-003 試験と合わせた投与期間は、継続症例では 52 週間、切替症例では 40 週間とされた。なお、CCT-003 試験の開封までは、本試験は二重盲検下で実施された。

CCT-003 試験を完了した被験者のうち、179 例（12.5 mg 併用群 61 例、25 mg 併用群 60 例、 α -GI 単独群→12.5 mg 併用群 32 例、 α -GI 単独群→25 mg 併用群 26 例）が本試験に移行した。

CCT-003 試験で α -GI 単独群に割り付けられ、かつ本試験に移行しなかった 17 例を除く 213 例（本剤 12.5 mg 併用群 108 例及び 25 mg 併用群 105 例）の全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は設定されず、副次評価項目とされた継続症例における治療期終了時（52 週目）のベースライン（CCT-003 試験の対照観察期終了時）からの HbA_{1c} 変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は、12.5 mg 併用群、25 mg 併用群でそれぞれ $-0.89 \pm 0.710\%$ 、 $-0.85 \pm 0.621\%$ であった。一方、切替症例における治療期終了時（40 週目）のベースライン（CCT-003 試験の投与 12 週目が本試験の 0 週に相当）からの HbA_{1c} 変化量は、 α -GI 単独群→12.5 mg 併用群、 α -GI 単独群→25 mg 併用群でそれぞれ $-0.64 \pm 0.702\%$ 及び $-1.01 \pm 0.765\%$ であった。HbA_{1c} 変化量の推移は、継続症例については図 3、切替症例については図 4 のとおりであった。

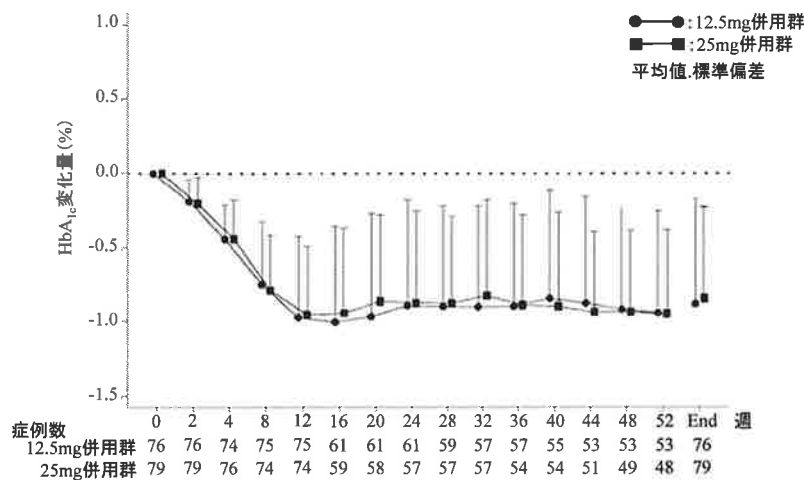


図 3 継続症例における HbA_{1c} 変化量の推移（12 週まで：CCT-003 試験、12 週以降：OCT-003 試験）

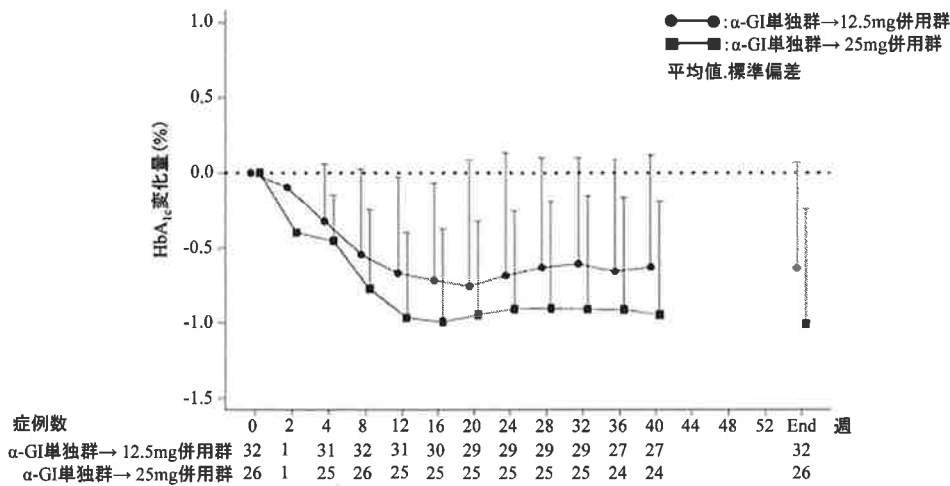


図4 切替症例におけるHbA_{1c}変化量の推移 (OCT-003 試験)

空腹時血糖値の治療期終了時におけるベースラインからの変化量は、継続症例と切替症例を併合した場合、12.5 mg 併用群及び25 mg 併用群（以下同順）で -17.5 ± 23.45 及び -23.3 ± 26.35 mg/dLであった。食後血糖2時間値の治療期終了時におけるベースラインからの変化量は、継続症例と切替症例を併合した場合、それぞれ -50.8 ± 42.13 及び -56.6 ± 39.34 mg/dLであった。治療期終了時におけるHbA_{1c}6.5%達成率は、継続症例と切替症例を併合した場合、それぞれ47.2及び48.6%であった。

安全性について、継続症例におけるCCT-003試験の対照観察期終了時から本試験の治療期終了時までと切替症例における本試験の0週（CCT-003試験の投与12週目に相当）から本試験の治療期終了時までを併合した場合、有害事象の発現頻度は、12.5 mg 併用群及び25 mg 併用群でそれぞれ79.6%（86/108例）及び78.1%（82/105例）、副作用の発現頻度は、それぞれ17.6%（19/108例）及び16.2%（17/105例）であった。いずれかの投与群で発現頻度が3%を超えた有害事象は、表22のとおりであった。

表 22 いずれかの投与群で発現頻度が3%を超えた有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	12.5 mg 併用群 (n=108)	25 mg 併用群 (n=105)
鼻咽頭炎	35.2 (38)	28.6 (30)
背部痛	7.4 (8)	5.7 (6)
上気道の炎症	11.1 (12)	4.8 (5)
関節痛	1.9 (2)	4.8 (5)
変形性脊椎炎	0.0 (0)	4.8 (5)
咽頭炎	0.9 (1)	3.8 (4)
胃炎	0.9 (1)	3.8 (4)
気管支炎	5.6 (6)	2.9 (3)
挫傷	4.6 (5)	2.9 (3)
下痢	4.6 (5)	2.9 (3)
転倒・転落	3.7 (4)	2.9 (3)
膀胱炎	3.7 (4)	1.9 (2)
季節性アレルギー	5.6 (6)	1.0 (1)
腹部膨満	3.7 (4)	0.0 (0)
そう痒症	3.7 (4)	0.0 (0)
蕁麻疹	3.7 (4)	0.0 (0)
肝機能異常	3.7 (4)	0.0 (0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3.7 (4)	0.0 (0)

発現頻度%（発現例数）、MedDRA/J（Ver 11.0）

死亡例はなかった。重篤な有害事象の発現頻度は、12.5 mg 併用群 5.6%（6/108 例：唾液腺結石/結腸癌、胃癌、膀胱新生物、腰部脊柱管狭窄症、狭心症、骨関節炎）及び 25 mg 併用群 6.7%（7/105 例：肺炎、急性腎盂腎炎、結腸癌、胃癌、一過性脳虚血発作、転倒・転落、頭位性回転性めまい）であった。このうち、一過性脳虚血発作（25 mg 併用群）は副作用とされた。投与中止又は中断に至った有害事象の発現頻度は、12.5 mg 併用群で 10.2%（11/108 例 13 件）、25 mg 併用群で 10.5%（11/105 例 11 件）であり、12.5 mg 併用群でみられた低血糖症、腹部膨満、肝機能異常（各 1 例）、25 mg 併用群でみられた関節痛、脳梗塞、全身紅斑、一過性脳虚血発作（各 1 例）は副作用とされた。低血糖症は、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群の各 1 例にみられ、12.5 mg 併用群の 1 例は中等度、25 mg 併用群の 1 例は軽度であった。いずれも副作用とされ、12.5 mg 併用群の 1 例では投与中止とされた。

臨床検査値異常について、12.5 mg 併用群の血中クレアチニン増加、ALT 増加及び γ-GTP 増加（各 1 例）、25 mg 併用群の好酸球数増加、血中クレアチニン増加、血中 CK 増加及び低比重リポ蛋白増加（各 1 例）は副作用とされた。また、肝機能異常が 12.5 mg 併用群の 4 例、肝障害が 25 mg 併用群の 1 例にみられ、肝機能異常 4 例は副作用とされた。

バイタルサインについて、高血圧が 12.5 mg 併用群の 1 例及び 25 mg 併用群の 2 例、血圧上昇が 12.5 mg 併用群の 2 例及び 25 mg 併用群の 1 例にみられ、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群の各 1 例にみられた血圧上昇は副作用とされた。心電図所見について、12.5 mg 併用群で狭心症、25 mg 併用群で心房細動、心筋虚血、心室性期外収縮が各 1 例にみられた。

治療期終了時（投与 52 週目）における体重変化量（平均値±標準偏差）は、12.5 mg 併用群で -0.05 ± 2.084 kg、25 mg 併用群で -0.25 ± 2.072 kg であった。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は DPP-4 を阻害し、生体内における GLP-1 の血中濃度を維持することで、血糖依存的にインスリン分泌を促進することを主な特徴とする 2 型糖尿病治療薬である。低血糖の発現リスクは低く、1 日 1 回（食事との時間関係は問わない）の投与が可能である。これらの特徴から、本剤は安全性及び忍容性並びに服薬コンプライアンスに優れることが期待され、幅広い患者に対する初期治療薬に位置付けられる。また、本剤は、 α -GI とは作用機序が異なることから、 α -GI で良好な血糖コントロールが得られない場合に本剤と併用することで血糖コントロールの改善が期待される。

機構は、本剤単独療法及び本剤とボグリボース（ α -GI）の併用療法における有効性が示され（「(3) 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と考える（「(4) 安全性について」の項を参照）ことから、国内における単独療法及び α -GI 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) 臨床データパッケージについて

本申請において、単独療法に関してはブリッジングによる開発が行われ、ブリッジング試験として国内第 II 相用量設定試験（CCT-001）が、ブリッジング対象試験として海外第 II 相用量設定試験（SYR-322-003）及び海外第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験（SYR-322-010）がそれぞれ位置付けられている。申請者は、それらの臨床試験成績が類似していると判断し、海外 SYR-322-010 試験成績の外挿により臨床データパッケージを構築した（図 5 参照）。一方、 α -GI 併用療法に関しては、国内開発により臨床データパッケージを構築した（図 6 参照）。

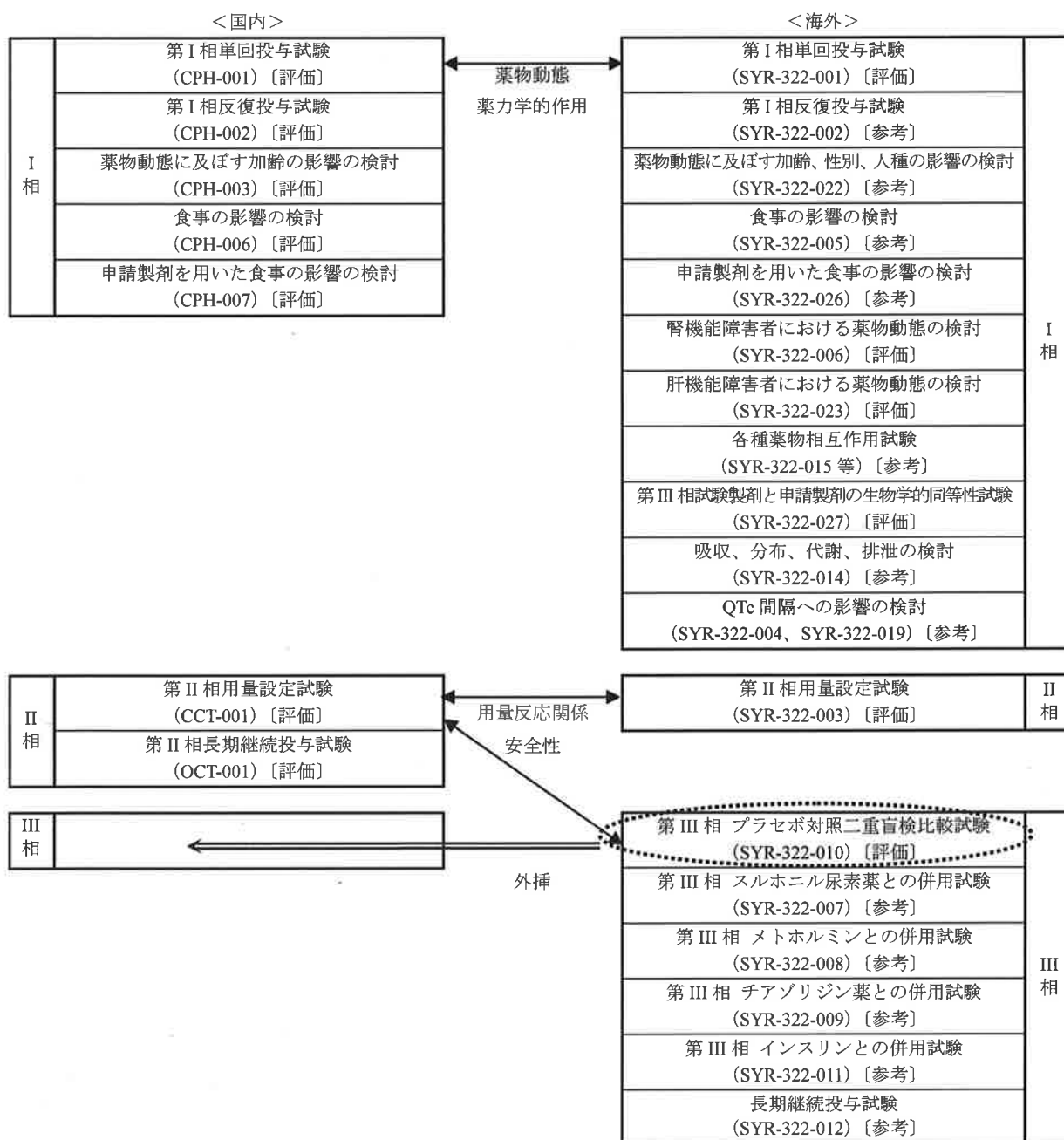


図5 ブリッジング開発による臨床データパッケージ（単独療法）

＜国内＞	
I 相	ボグリボースとの薬物相互作用試験 (CPH-004)〔評価〕
II/III 相	第II/III相α-グルコシダーゼ阻害薬併用試験 (CCT-003)〔評価〕
	第II/III相α-グルコシダーゼ阻害薬併用長期継続投与試験 (OCT-003)〔評価〕

図6 国内開発による臨床データパッケージ (α-GI 併用療法)

海外臨床試験成績を外挿することの妥当性

申請者は、海外SYR-322-010試験成績を外挿することの妥当性を判断する上で、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（平成10年8月11日医薬審第672号）を参考に、以下の項目について検討した。

1) 薬物動態及び薬力学的作用の類似性

申請者は、以下のように説明している。薬物動態については、健康成人男性を対象とした第I相単回投与試験（国内CPH-001試験及び海外SYR-322-001試験）における同一用量範囲（25～200 mg）での薬物動態パラメータを比較した。その結果、本薬のAUC_{0-inf}の外国人に対する日本人の比とその両側95%信頼区間は1.049 [0.961, 1.146]であった。一方、本薬のC_{max}は日本人では外国人よりも1.68倍高く、外国人に対する日本人の比の両側95%信頼区間は [1.437, 1.964] であったが、AUC_{0-inf} が類似していたこと、本薬はほとんど代謝を受けずに主に腎排泄されること、本薬の血漿中タンパク結合率が低いことを考慮すると、本薬は民族間で類似した薬物動態を示すと考えられた。2型糖尿病患者における薬物動態の類似性については、国内CCT-001試験（第II相用量設定試験：ブリッジング試験）、国内CCT-003試験（第II/III相α-GI併用試験）及び海外SYR-322-008試験（第III相メトホルミン併用試験：参考資料）でのPPKにより検討した。その結果、最終モデルから推定した定常状態下での本薬のC_{max}は、日本人では外国人と比較して21～35%程度高値を示したものの、AUC_{0-24h}は民族間で類似していた。

薬力学的作用については、国内CPH-001試験における血漿中DPP-4阻害率は、用量の増加に伴い上昇し、速やかかつ持続的な血漿中DPP-4阻害作用がみられた。E_{max}（最高血漿中DPP-4阻害率）は6.25 mg群（E_{max}：88.91%）を除き、すべての投与群で93%を超え、海外SYR-322-001試験と同様の成績であった。また、国内CCT-001試験、海外SYR-322-003試験及び海外SYR-322-010試験において、海外SYR-322-003試験の6.25 mg群を除くすべての本剤群ではプラセボ群と比べて有意なHbA_{1c}低下がみられ、その程度は12.5 mg以上の投与群では同様であった。

各種CYPに対する阻害作用の検討結果から、本薬はCYP3A4/5に対してのみ弱い阻害作用を有すること、本剤の生物学的利用率は高く、申請製剤を用いた食事の影響の検

討試験（国内CPH-007試験及び海外SYR-322-026試験）において、投与タイミングにかかわらず投与24時間後の血漿中DPP-4阻害率は同程度であり、薬物動態に対する食事の影響は小さいことが示されたこと、実施した各種薬物との相互作用試験において臨床的に問題となる相互作用はみられなかったこと等から、本剤は民族的要因による影響を受けにくい化合物であると判断した。

2) 内因性及び外因性民族的要因の類似性

申請者は、以下のように説明している。内因性民族的要因については、2型糖尿病の成因として、日本人ではインスリン分泌不全、欧米人ではインスリン抵抗性が大きな役割を果たしていると言われており、2型糖尿病の成因や病態には何らかの民族差が存在すると考えられることから、インスリン分泌能、インスリン抵抗性及びBMIの民族差を検討した。インスリン分泌能については、糖負荷後の平均インスリン濃度を米国白人と日本人で比較した場合、米国白人では空腹時血糖値が上昇するに従いインスリン分泌が亢進し、空腹時血糖値120 mg/dLで最高値を示すのに対し、日本人では空腹時血糖値100 mg/dL付近でインスリン分泌のピークがあり、120 mg/dLでは既に低下し、かつインスリン総分泌量も米国白人に比べ少ないとの報告（清野裕. 糖尿病の新しい概念. 最新医学. 1995; 50: 639-45）がある。これは、日本人は血糖に対するインスリン分泌能が低く、膵β細胞機能の低下が容易に生じるのに対し、米国白人の膵β細胞はインスリン抵抗性のある程度代償しうる予備能を持っているためと考えられている。インスリン抵抗性については、HOMA-Rを耐糖能正常者、耐糖能異常者、2型糖尿病患者別に欧米人と日本人とで比較した場合、日本人では耐糖能正常者、耐糖能異常者、2型糖尿病患者の順にHOMA-Rが高値を示したが、各集団間の差は大きくなかった。欧米人でも同様の順にHOMA-Rが高値を示したが、2型糖尿病患者と耐糖能異常者間にHOMA-Rの大きな相違がみられた。また、耐糖能正常者、耐糖能異常者、2型糖尿病患者のいずれの集団においても、欧米人の方が日本人よりHOMA-Rは高値であり、その差は2型糖尿病患者で大きかった（Fukushima M, *et al.*, *Diabetes Res Clin Pract*, 2004; 66: S37-43.）。BMIについては、日本人2型糖尿病患者を対象にした多施設臨床介入研究（JDCS）に登録された患者の平均BMIは23.1 kg/m²であった（Sone H, *et al.*, *Horm Metab Res*, 2002; 34: 509-15.）のに対し、JDCS登録患者と年齢、2型糖尿病罹病期間、血糖コントロール等が類似した英国白人2型糖尿病患者の平均BMIは29.4 kg/m²であり（UKPDS Group, *Diabetes Care*, 2001; 24:1167-74）、また、米国の国民健康栄養調査（National Health and Nutrition Examination Survey）の1999～2000年調査における糖尿病患者の平均BMIが32.3 kg/m²であった（Saydah SH, *et al.*, *JAMA*, 2004; 291: 335-42）ことから、欧米の2型糖尿病患者では肥満が多いのに対して、日本人2型糖尿病患者では肥満はそれほど多くはなく、BMIに民族差があると考えられた。

外因性民族的要因については、糖尿病診断基準や薬物療法の治療目標（HbA_{1c}）に国

内外の大きな相違はない。食事栄養素の比率については、日本人2型糖尿病患者のデータは確認できていないが、平成14年度国民栄養調査（健康・栄養情報研究会編、厚生労働省国民栄養調査結果、第一出版、東京、2004）によると、日本人（一般人口）ではタンパク質15%、脂質25%、炭水化物60%であったのに対し、英国2型糖尿病患者ではタンパク質21%、脂質37%、炭水化物43%（UKPDS Group, *Diabetic Med*, 1996; 13: 656-62.）と、英国2型糖尿病患者と比較して日本人（一般人口）では脂質の比率が低く、炭水化物の比率が高かった。「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン改訂第2版」（日本糖尿病学会編、南江堂、東京、2007）において、食事療法は指示エネルギー量の50~60%以下を炭水化物とし、脂肪の総摂取量は総エネルギー量の25%以内とするとしてされていることから、日本人の2型糖尿病患者では非糖尿病患者と同様に脂質の比率が低く、炭水化物の比率が高いと推察された。以上より、食事栄養素の比率に民族差があると考えられた。その他、ブリッジング試験とブリッジング対象試験の実施方法/エンドポイントや実施国（地域）の規制方法/GCPに大きな相違はない。

以上のように、食事栄養素の比率を除き、外因性民族的要因は類似していると判断した。

3) 用量反応関係及び安全性の類似性

① 評価方法

申請者は、以下のように説明している。用量反応関係の類似性については、ブリッジング試験及びブリッジング対象試験の主要評価項目であるHbA_{1c}変化量をもとに検討した。安全性の類似性については、有害事象の発現状況をもとに検討した。なお、ブリッジング試験及びブリッジング対象試験の投与期間が異なることを考慮し、用量反応関係については投与12週目のHbA_{1c}変化量、安全性については治験薬投与開始12週目までに認められた有害事象をもとに検討した。また、それら3試験における被験者の背景因子（表23参照）のうち、主たる背景因子が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響についても検討した。

表 23 被験者の主な背景因子の要約統計量

背景因子	CCT-001 (ブリッジング試験) 投与期間：12週間	SYR-322-003 (ブリッジング対象試験) 投与期間：12週間	SYR-322-010 (ブリッジング対象試験) 投与期間：26週間
年齢 (歳)	58.9±10.18 (n=480)	55.8±10.32 (n=265)	53.4±11.09 (n=329)
BMI (kg/m ²)	24.72±4.039 (n=480)	32.07±4.818 (n=264)	32.02±5.575 (n=329)
2型糖尿病の罹病期間 (年)	6.49±6.1131 (n=480)	5.39±5.063 (n=265)	3.22±3.906 (n=329)
投与前のHbA _{1c} (%)	7.53±0.912 (n=480)	8.04±0.989 (n=257)	7.93±0.821 (n=322)
男性の割合 (%)	71.9 (n=480)	47.5 (n=265)	53.2 (n=329)
空腹時C-ペプチド (ng/mL)	2.33±0.964 (n=480)	3.47±1.441 (n=256)	4.17±1.713 (n=320)
HOMA-β (%)	25.22±20.699 (n=468)	— ^{a)}	73.42±59.061 (n=309)
HOMA-R	2.58±1.871 (n=468)	— ^{a)}	8.58±8.681 (n=312)

平均値±標準偏差

a) SYR-322-003 試験では、空腹時インスリンを測定していないため、HOMA-β及びHOMA-Rは算出していない

②評価結果

i) 用量反応関係

機構は、国内外における HbA_{1c} の測定法の相違が用量反応関係の類似性評価に影響していないか説明を求めた。

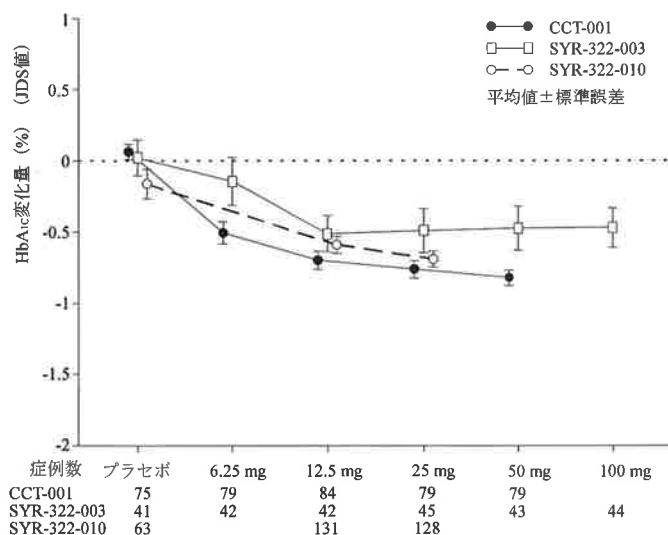
申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験では国内で標準化された HbA_{1c} 測定法により得られた JDS (Japan Diabetes Society) 値を採用した。海外臨床試験では、米国 NGSP (National Glycoprotein Standardization Program) が認定した測定法及び測定機関による NGSP 値を用いた。世界的には国際臨床化学連合 (IFCC) 及び米国糖尿病学会、ヨーロッパ糖尿病学会、国際糖尿病連合による「HbA_{1c} 測定の国際標準化に関するコンセンサス・ステートメント」(2007年9月)にあるように、HbA_{1c} の標準物質を一定にして測定値の標準化が行われつつある。一方、国内では、日本糖尿病学会等6学会合同による「糖尿病関連検査の標準化に関する委員会」により、国際的標準化への対応に関する統一見解がまとめられている。その中で公表されている「JDS 値と IFCC 値」²²及び「NGSP 値と IFCC 値」²³の関係式から「JDS 値と NGSP 値」の関係式を求めると、 $JDS \text{ 値} (\%) = 1.052 \times NGSP \text{ 値} (\%) - 0.645$ となる。CCT-001 試験では、HbA_{1c} に関する選択基準として、「対照観察期開始4週後(投与4週前)の HbA_{1c} が 6.5 %以上 10.0 %未満」としており、SYR-322-003 試験では「6.8 %以上 11.0 %以下」、SYR-322-010 試験では「7.0 %以上 10.0 %以下」であった。したがって、HbA_{1c} 6.5~11.0 %での JDS 値と NGSP 値の違いは 0.07~0.29 %となり、大きな相違はない。以上より、HbA_{1c} 測定法の相違が用量反応関係の類似性評価に大きな影響を及ぼしていないと考える。

実際に、SYR-322-003試験及びSYR-322-010試験で得られたHbA_{1c}変化量をJDS値に換算して、3試験における用量反応関係を比較したところ、CCT-001試験(ブリッジング試験)における12週目のHbA_{1c}変化量(平均値±標準誤差)は、プラセボ群0.06±0.053 %、6.25 mg群-0.51±0.076 %、12.5 mg群-0.70±0.062 %、25 mg群-0.76±0.061 %、50 mg群-0.82±0.053 %であった。ブリッジング対象試験であるSYR-322-003試験ではプラセボ群0.02±0.125 %、6.25 mg群-0.15±0.168 %、12.5 mg群-0.51±0.127 %、25 mg群-0.49±0.153 %、50 mg群-0.48±0.154 %、100 mg群-0.47±0.139 %であった。SYR-322-010試験ではプラセボ群-0.16±0.104 %、12.5 mg群-0.59±0.060 %、25 mg群-0.69±0.057 %であった。CCT-001試験では、SYR-322-003試験及びSYR-322-010試験と比べて本剤群においてHbA_{1c}変化量が大きかったものの、CCT-001試験及びSYR-322-003試験ともに6.25 mg群では12.5 mg以上の投与群に比べてHbA_{1c}変化量が小さく、また、3試験ともに12.5 mg以上の投与群では同程度の低下を示しており、3試験で同様の用量反応関係がみられた。以上のことから、ブリッジング試験とブリッジング対象試験における用

²² IFCC 値 (mmol/mol) = 10.39×JDS 値 (%) - 16.8

²³ IFCC 値 (mmol/mol) = 10.93×NGSP 値 (%) - 23.50

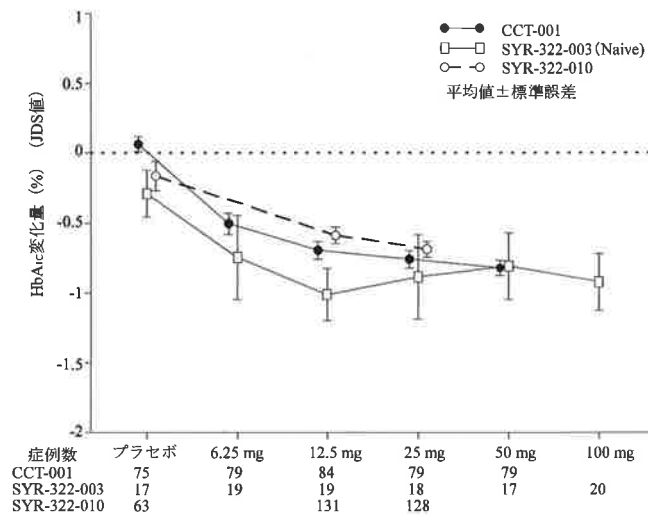
量反応関係は類似していると判断した（図7参照）。



（ブリッジング試験：CCT-001、ブリッジング対象試験：SYR-322-003、SYR-322-010）

図7 投与12週目のHbA_{1c}変化量

なお、CCT-001試験及びSYR-322-010試験では食事療法、運動療法を実施しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象としたのに対し、SYR-322-003試験では薬物治療を行っていない又は薬物療法（スルホニル尿素薬及び／又はメトホルミン）を実施しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象としたことから、被験者背景の相違を考慮し、SYR-322-003試験の薬物治療を行っていない被験者におけるHbA_{1c}変化量をCCT-001試験及びSYR-322-010試験と比較した。その結果、6.25 mg群は12.5 mg以上の投与群よりHbA_{1c}変化量が小さく、また、12.5 mg以上の投与群では同程度の低下を示しており、3試験の用量反応関係は類似していた（図8参照）。



(ブリッジング試験：CCT-001、ブリッジング対象試験：SYR-322-003、SYR-322-010)

図8 投与12週目のHbA_{1c}変化量 (SYR-322-003については、薬物治療を行っていない被験者のデータ)

機構は、CCT-001 試験では高血糖レスキュー基準が規定されていなかったのに対し、海外 SYR-322-003 及び SYR-322-010 試験では高血糖レスキュー基準が規定され(「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略> (3) 及び (4)」の項の脚注を参照)、本剤群の約 15 %の症例で高血糖レスキューが行われたことを踏まえ、当該規定の有無が有効性に影響していないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。CCT-001 試験では、選択基準として HbA_{1c} の上限を 10.0 %未満と規定した場合、SYR-322-003 試験及び SYR-322-010 試験で規定された高血糖レスキュー基準に該当する被験者の CCT-001 試験への組入れは多くないと考えられたため、高血糖レスキュー基準を規定しなかった。実際、CCT-001 試験の治療薬投与期間中に空腹時血糖値が SYR-322-010 試験での高血糖レスキュー基準に該当した被験者は、投与 2 週目で 3 例 (プラセボ群 1 例、本剤 25 mg 群 2 例)、投与 4 週目で 6 例 (プラセボ群 2 例、本剤 6.25 mg 群 2 例、ボグリボース群 2 例) 及び投与 8 週目で 9 例 (プラセボ群 3 例、本剤 6.25 mg 群 2 例、12.5 mg 群 1 例、50 mg 群 1 例、ボグリボース群 2 例) とわずかであった。なお、SYR-322-003 試験及び SYR-322-010 試験において高血糖レスキュー基準に該当した被験者を含む集団 (該当症例) と、高血糖レスキュー基準に該当した被験者を含まない集団 (非該当症例) の HbA_{1c} 変化量を比較したところ、表 24 に示すように、いずれの試験においても、12.5 mg 以上の投与群では該当症例と非該当症例の HbA_{1c} 変化量は同程度であった。

表24 高血糖レスキュー基準への該当性とHbA_{1c}変化量の関係

高血糖レスキュー基準への該当性	SYR-322-003 試験						SYR-322-010 試験		
	プラセボ群	6.25 mg 群	12.5 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	100 mg 群	プラセボ群	12.5 mg 群	25 mg 群
該当症例	n=41	n=42	n=42	n=45	n=43	n=44	n=63	n=131	n=128
HbA _{1c} 変化量	0.02±0.119	-0.14±0.160	-0.49±0.120	-0.47±0.146	-0.45±0.147	-0.45±0.133	-0.16±0.099	-0.56±0.057	-0.66±0.055
非該当症例	n=20	n=35	n=37	n=37	n=35	n=37	n=44	n=118	n=118
HbA _{1c} 変化量	-0.22±0.175	-0.29±0.176	-0.59±0.127	-0.68±0.147	-0.59±0.168	-0.46±0.155	-0.38±0.096	-0.63±0.057	-0.71±0.055

単位：%、平均値±標準誤差

以上より、高血糖レスキュー基準の規定の有無が本剤の有効性（HbA_{1c} 変化量）に影響を及ぼしていないと考える。なお、有害事象の発現状況から、当該規定の有無が本剤の安全性評価に影響していないことも確認している。

機構は、SYR-322-003 及び SYR-322-010 試験と比較して、CCT-001 試験の方が HbA_{1c} 変化量（プラセボ群との差）が大きかった理由を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CCT-001 試験の方が SYR-322-003 及び SYR-322-010 試験と比較して、HbA_{1c} 変化量（プラセボ群との差）が約0.3～0.4%大きかったことについて、2型糖尿病の成因や病態に影響すると考えられる背景因子が HbA_{1c} 変化量に及ぼす影響を検討したが、いずれの背景因子も HbA_{1c} 変化量に大きな影響を及ぼしていないと考えられたこと（「ii）背景因子が有効性に及ぼす影響」の項を参照）から、HbA_{1c} 変化量（プラセボ群との差）に国内外で相違がみられた理由を明らかにできなかった。

ii) 背景因子が有効性に及ぼす影響

申請者は、以下のように説明している。2型糖尿病の成因や病態に影響すると考えられる背景因子（BMI、空腹時C-ペプチド、HbA_{1c}、HOMA-β、HOMA-R）及び投与前のHbA_{1c}が有効性に及ぼす影響について検討した。

表25 HbA_{1c}変化量のBMIによるサブグループ解析

試験番号	BMI	プラセボ群	本剤				
			6.25 mg群	12.5 mg群	25 mg群	50 mg群	100 mg群
CCT-001	Min-24.9	-0.01±0.376 (n=47)	-0.55±0.758 (n=48)	-0.75±0.624 (n=46)	-0.81±0.512 (n=46)	-0.91±0.432 (n=47)	—
	25.0-Max	0.19±0.552 (n=28)	-0.44±0.532 (n=31)	-0.63±0.502 (n=38)	-0.70±0.593 (n=33)	-0.69±0.505 (n=32)	—
SYR-322-003	Min-24.9	-0.23±0.946 (n=4)	-1.37±1.150 (n=3)	-2.50 (n=1)	-0.33±0.737 (n=3)	—	-0.56±0.966 (n=5)
	25.0-Max	0.05±0.752 (n=37)	-0.04±0.982 (n=39)	-0.44±0.721 (n=41)	-0.48±0.999 (n=42)	-0.44±0.971 (n=42)	-0.43±0.880 (n=39)
SYR-322-010	Min-24.9	-0.42±0.763 (n=4)	—	-0.93±0.656 (n=8)	-0.65±0.758 (n=11)	—	—
	25.0-Max	-0.14±0.793 (n=59)	—	-0.54±0.645 (n=123)	-0.66±0.607 (n=117)	—	—

単位：%、平均値±標準偏差、—：該当せず

BMI (kg/m²) について、3試験における被験者を「Min～24.9」と「25.0～Max」に層別し、サブグループ解析を行った結果、表25に示すとおり、いずれの試験においても、各層では本剤の各投与群の方がプラセボ群よりもHbA_{1c}が改善する傾向が確認さ

れた。また、「Min~29.9」と「30.0~Max」に層別した場合、本剤12.5 mg以上の投与群において同様の傾向が認められた。

同様に、空腹時C-ペプチド (ng/mL) を「Min~3.9」と「4.0~Max」、ベースラインにおけるHbA_{1c} (%) を「Min~7.9」と「8.0~Max」に層別し、サブグループ解析を行った結果、いずれの試験においても、各層では本剤12.5 mg以上の投与群の方がプラセボ群よりもHbA_{1c}が改善する傾向が確認された。

さらに、HOMA-β (%) を「Min~29.9」と「30.0~Max」、HOMA-Rを「Min~2.4」と「2.5~Max」に層別し、サブグループ解析を行った結果、CCT-001試験及びSYR-322-010試験の各層では本剤の各投与群の方がプラセボ群よりもHbA_{1c}が改善する傾向が確認された (SYR-322-003試験では空腹時インスリンを測定していないため、HOMA-β及びHOMA-Rを算出していない)。

iii) 安全性

申請者は、以下のように説明している。有害事象の発現状況は、表 26 のとおりであり、いずれの試験においても、本剤群の有害事象の発現頻度に明確な用量反応関係はみられなかった。本剤の同一用量における有害事象の発現頻度を試験間で比較したところ、最大で 15 %程度の差がみられたものの (CCT-001 試験の 12.5 mg 群: 48.8 %、SYR-322-003 試験の 12.5 mg 群: 63.6 %)、CCT-001 試験における本剤群の有害事象の発現頻度はプラセボ群と同程度又はやや低く、また、SYR-322-003 試験及びSYR-322-010 試験においても本剤群とプラセボ群の有害事象の発現頻度は同程度であった。器官別大分類及び基本語別の有害事象の発現頻度についても、3 試験間に大きな相違はみられず、かつ日本人に特徴的な有害事象もみられなかった。

表 26 有害事象の発現状況

試験番号	プラセボ群	本剤				
		6.25 mg 群	12.5 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	100 mg 群
CCT-001	58.7 (44) 62	51.9 (41) 75	48.8 (41) 70	43.8 (35) 54	63.3 (50) 78	—
SYR-322-003	53.7 (22) 58	40.5 (17) 42	63.6 (28) 67	53.3 (24) 58	48.8 (21) 35	61.4 (27) 73
SYR-322-010	60.9 (39) 86	—	60.2 (80) 190	56.8 (75) 175	—	—

発現頻度% (発現例数) 発現件数、—: 該当せず

重篤な有害事象の発現状況は、表 27 のとおりであり、いずれの試験のいずれの投与群においても発現頻度は低く、また、同程度であった。器官別大分類及び基本語別の重篤な有害事象の発現頻度についても、3 試験間に大きな相違はみられず、かつ日本人に特徴的な重篤な有害事象もみられなかった。

表 27 重篤な有害事象の発現状況

試験番号	プラセボ群	本剤				
		6.25 mg 群	12.5 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	100 mg 群
CCT-001	1.3 (1) 1	1.3 (1) 2	1.2 (1) 2	1.3 (1) 1	2.5 (2) 2	—
SYR-322-003	4.9 (2) 2	2.4 (1) 1	2.3 (1) 1	4.4 (2) 2	0.0 (0) 0	2.3 (1) 1
SYR-322-010	3.1 (2) 2	—	1.5 (2) 2	0.8 (1) 1	—	—

発現頻度% (発現例数) 発現件数、—: 該当せず

程度別の有害事象の発現状況は、表 28 のとおりであり、軽度の有害事象の発現頻度は、3 試験のいずれも有害事象全体と同様の傾向と考えられた。中等度の有害事象の発現頻度は、いずれの試験でも明確な用量反応関係はみられなかった。本剤の同一用量における中等度の有害事象の発現頻度を比較したところ、最大で 20 %程度の差がみられたものの (CCT-001 試験の 12.5 mg 群 : 1.2 %、SYR-322-003 試験の 12.5 mg 群 : 20.5 %、SYR-322-010 試験の 12.5 mg 群 : 22.6 %)、CCT-001 試験における本剤群の中等度の有害事象の発現頻度はプラセボ群と同程度で、SYR-322-003 試験及び SYR-322-010 試験でも同程度であることから、特に問題にはならないと判断した。高度の有害事象の発現頻度は、いずれの試験のいずれの投与群においても発現頻度は低かった。器官別大分類及び基本語別の有害事象の発現頻度についても 3 試験間に大きな相違はみられず、かつ程度別にみても日本人に特徴的な有害事象はみられなかった。

表 28 程度別の有害事象の発現状況

試験番号	程度	プラセボ群	本剤				
			6.25 mg 群	12.5 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	100 mg 群
CCT-001	軽度	53.3 (40) 58	43.0 (34) 65	47.6 (40) 68	38.8 (31) 50	54.4 (43) 70	—
	中等度	4.0 (3) 3	7.6 (6) 9	1.2 (1) 2	3.8 (3) 3	7.6 (6) 7	—
	高度	1.3 (1) 1	1.3 (1) 1	0.0 (0) 0	1.3 (1) 1	1.3 (1) 1	—
SYR-322-003	軽度	29.3 (12) 46	16.7 (7) 27	38.6 (17) 40	33.3 (15) 45	34.9 (15) 29	43.2 (19) 52
	中等度	22.0 (9) 11	21.4 (9) 14	20.5 (9) 24	15.6 (7) 11	14.0 (6) 6	13.6 (6) 19
	高度	2.4 (1) 1	2.4 (1) 1	4.5 (2) 3	4.4 (2) 2	0.0 (0) 0	4.5 (2) 2
SYR-322-010	軽度	40.6 (26) 64	—	34.6 (46) 134	34.1 (45) 124	—	—
	中等度	17.2 (11) 20	—	22.6 (30) 52	20.5 (27) 47	—	—
	高度	3.1 (2) 2	—	3.0 (4) 4	2.3 (3) 4	—	—

発現頻度% (発現例数) 発現件数、— : 該当せず

副作用の発現頻度は、表29のとおりであり、CCT-001試験及びSYR-322-010試験では、副作用の発現頻度に明確な用量反応関係はみられなかった。本剤の同一用量における副作用の発現頻度を比較したところ、いずれの投与群でも同程度であった。器官別大分類及び基本語別の副作用の発現頻度についても、3試験間に大きな相違はみられず、かつ日本人に特徴的な副作用もみられなかった。

表 29 副作用の発現頻度

試験番号	プラセボ群	本剤				
		6.25 mg 群	12.5 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	100 mg 群
CCT-001	14.7 (11) 14	11.4 (9) 16	14.3 (12) 18	18.8 (15) 15	13.9 (11) 15	—
SYR-322-003	7.3 (3) 7	7.1 (3) 4	18.2 (8) 19	13.3 (6) 7	14.0 (6) 7	13.6 (6) 8
SYR-322-010	17.2 (11) 16	—	17.3 (23) 42	17.4 (23) 35	—	—

発現頻度% (発現例数) 発現件数、— : 該当せず

程度別の副作用の発現状況は、表30のとおりであり、いずれの試験においても副作用の大部分は軽度のものであり、軽度の副作用の発現頻度に明確な用量反応関係はみられなかった。本剤の同一用量における軽度の有害事象の発現頻度を比較したところ、いずれの投与群でも同程度であった。中等度の副作用の発現頻度は、SYR-322-003試験では、本剤50 mg群の発現頻度がプラセボ群に比べて高かったが、本剤群の発現頻度に明確な用量反応関係はみられず、特に問題にはならないと判断した。また、いず

れの試験のいずれの投与群においても、高度の副作用の発現頻度は低く、同程度であった。器官別大分類及び基本語別の副作用の程度別発現頻度についても、3試験間に大きな相違はみられず、かつ程度別にみても日本人に特徴的な副作用はみられなかった。

表 30 程度別の副作用の発現状況

試験番号	程度	プラセボ群	本剤				
			6.25 mg 群	12.5 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	100 mg 群
CCT-001	軽度	13.3 (10) 13	7.6 (6) 11	14.3 (12) 18	16.3 (13) 13	11.4 (9) 13	—
	中等度	0.0 (0) 0	3.8 (3) 5	0.0 (0) 0	1.3 (1) 1	1.3 (1) 1	—
	高度	1.3 (1) 1	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	1.3 (1) 1	1.3 (1) 1	—
SYR-322-003	軽度	7.3 (3) 7	7.1 (3) 4	13.6 (6) 14	11.1 (5) 6	4.7 (2) 3	11.4 (5) 7
	中等度	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	4.5 (2) 5	2.2 (1) 1	9.3 (4) 4	2.3 (1) 1
	高度	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0
SYR-322-010	軽度	12.5 (8) 13	—	11.3 (15) 30	11.4 (15) 24	—	—
	中等度	4.7 (3) 3	—	4.5 (6) 10	6.1 (8) 11	—	—
	高度	0.0 (0) 0	—	1.5 (2) 2	0.0 (0) 0	—	—

発現頻度% (発現例数) 発現件数、—: 該当せず

機構は、3 試験における安全性の評価方法の違いが評価結果に影響していないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。治験薬との因果関係の有無の判定方法、有害事象の程度の区分、重篤な有害事象の取り扱いについては、3 試験間に相違はない。一方、有害事象のうち、低血糖については情報収集の方法が異なる。国内臨床試験では、治験責任 (分担) 医師の報告 (症候性低血糖) を対象としたのに対し、海外臨床試験では定期的な血糖値測定又は家庭用血糖モニターを用いた被験者自身による血糖値測定を行い、測定値に基づく低血糖の判定基準をもとに症候の有無を問わず対象とした。CCT-001 試験で症候性低血糖のみの情報を収集した理由は、当該試験開始時に既に終了していた SYR-322-003 試験の本剤群における低血糖の発現頻度がプラセボ群と同程度であり、本剤投与によって低血糖の発現リスクが上昇する傾向はみられず、さらに本剤の作用機序を踏まえ、本剤による低血糖の発現リスクは治験責任 (分担) 医師の報告 (症候性低血糖) を対象とすることで検討可能と考えたためである。低血糖発現リスクに関する海外臨床試験成績の外挿可能性については、国内外の症候性低血糖の発現頻度を比較することで判断可能と考える。また、国内外ともに、本剤との因果関係の有無に関わらず低血糖を評価することから、低血糖の取り扱いに国内外で大きな相違はないと考える。3 試験における症候性低血糖の発現状況は表 31 のとおりであり、いずれの試験においても本剤群における発現頻度は低く、また、プラセボ群と同程度であった。さらに、本剤の同一用量における発現頻度を比較してもほぼ同程度であったことから、本剤投与による低血糖の発現リスクは3 試験で類似していると考えられる。

表 31 症候性低血糖の発現状況

試験番号	プラセボ群	本剤				
		6.25 mg 群	12.5 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	100 mg 群
CCT-001	1.3 (1)	1.3 (1)	0.0 (0)	1.3 (1)	0.0 (0)	—
SYR-322-003	2.4 (1)	4.8 (2)	2.3 (1)	2.2 (1)	4.7 (2)	6.8 (3)
SYR-322-010	0.0 (0)	—	2.3 (3)	1.5 (2)	—	—

発現頻度% (発現例数)、—: 該当せず

機構は、低血糖のリスクについて以下のように考える。3 試験における症候性低血糖の発現状況 (表 31) を見る限り、症候性低血糖に関して明確な用量反応関係はみられておらず、また、本剤群とプラセボ群との比較において大きな相違はないと考える。無症候性の低血糖を含めた SYR-322-003 試験における低血糖²⁴の発現頻度は、プラセボ群 12.2% (5/41 例) 10 件、本剤 6.25 mg 群 16.7% (7/42 例) 15 件、12.5 mg 群 18.2% (8/44 例) 82 件、25 mg 群 2.2% (1/43 例) 1 件、50 mg 群 16.3% (7/43 例) 32 件、100 mg 群 20.5% (9/44 例) 83 件であり、SYR-322-010 試験における低血糖²⁵の発現頻度は、プラセボ群 1.6% (1/64 例) 1 件、12.5 mg 群 3.0% (4/133 例) 6 件、25 mg 群 1.5% (2/132 例) 2 件と、いずれの試験においても明確な用量反応関係はみられておらず、また、本剤群とプラセボ群との比較において大きな相違はないと考える。なお、無症候性の低血糖を含めた SYR-322-003 試験における低血糖の発現頻度が SYR-322-010 試験と比較して高値であったことは、低血糖値に関する規定が SYR-322-003 試験では 70 mg/dL 未満、SYR-322-010 試験では 60 mg/dL 未満と相違があることによるものと考えられる。以上より、3 試験における低血糖の情報収集方法に相違があることを踏まえても、本剤投与時の低血糖のリスクに大きな相違はみられていないと考える (日本人における低血糖のリスクについては、「(4) 安全性について 1) 低血糖症」の項を参照)。

iv) 背景因子が安全性に及ぼす影響

申請者は、有害事象及び副作用の発現状況と背景因子との関連性を検討するため、BMI、空腹時 C-ペプチド、HbA_{1c}、HOMA-β 及び HOMA-R について層別を行い、各背景因子における層間の有害事象及び副作用の発現頻度を比較したところ、いずれの背景因子においても、層間で明らかな違いは認められなかったと説明している。

機構は、海外 SYR-322-010 試験成績を外挿することの妥当性を判断する上で、以下の項目について検討した。

1) 薬物動態及び薬力学的作用の類似性

機構は、以下のように考える。提出された健康成人、腎機能障害者及び肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験、並びに薬物相互作用試験成績より、本薬はほとん

²⁴ 症候の有無を問わず血糖値<70 mg/dL 及び血糖値測定がない場合は典型的な症候を伴うもの。

²⁵ 症候の有無を問わず血糖値<50 mg/dL、症候を伴い血糖値<60 mg/dL 及び血糖値測定がない場合は典型的な症候を伴うもの

ど代謝を受けず、主に腎排泄により消失する薬物動態特性を有し、また、食事の影響の検討試験成績より、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響は小さいとする申請者の説明に大きな問題はなく、健康成人における本薬の薬物動態及び薬力学的作用（DPP-4 阻害率）の関係、並びに 2 型糖尿病患者における本薬の薬物動態は国内外で大きく異ならないと考える（「(ii) 臨床薬理試験の概要<審査の概略> (1) 国内外の薬物動態及び薬力学的作用の比較について」の項を参照）。

2) 内因性及び外因性民族的要因の類似性

機構は、以下のように考える。内因性民族的要因について、2 型糖尿病患者においては、成因（日本人ではインスリン分泌不全、欧米人ではインスリン抵抗性が主体とされている）、体格（BMI）、食事（栄養素の比率）等に民族差があると一般的に言われているが、民族差が糖尿病の治療や個々の治療薬の有効性及び安全性に及ぼす影響が現時点で明らかにされているとは言えず、また、民族差があるとしても日本人の食事を含めた生活習慣の変化により欧米人に近づきつつあるという見方もあるなど、糖尿病領域における民族差の有無や、民族差がある場合の影響の大きさについてのコンセンサスは得られていないと考える。また、それらを明確にすることにも限界があると考え。そのような現状において、ブリッジングに基づく本剤の単独療法の開発では、2 型糖尿病の成因や病態に影響すると考えられる背景因子（BMI、空腹時 C-ペプチド、HbA_{1c}、HOMA-β 及び HOMA-R）についてそれぞれ層別し、サブグループ解析を行った結果、ブリッジング試験及びブリッジング対象試験の各層において本剤 12.5 mg 以上の投与群ではプラセボ群よりも HbA_{1c} が改善する傾向が示されている。安全性との関係についても、層間で有害事象の発現頻度が増加する傾向は認められていない。しかしながら、内因性の DPP-4 及び GLP-1 に民族差があるのか否か現時点で明らかにされてはいない（「(ii) 臨床薬理試験の概要<審査の概略> (1) 国内外の薬物動態及び薬力学的作用の比較について」の項を参照）。

外因性民族的要因については、糖尿病の診断に国内外で大きな相違はないと考える。治療については、経口血糖降下薬のいずれも第一選択薬になり得るとされているのに対し、欧米ではメトホルミンが経口血糖降下薬の第一選択薬と位置付けられ、さらに、医療現場におけるメトホルミンの用量は国内よりも海外が高用量であるという相違はあるが、血糖コントロール指標と評価等の治療における基本的考え方に大きな相違はないと考える。規制方法/GCP、臨床試験の実施方法/エンドポイントについても、評価に影響を及ぼすほどの大きな相違はないと考える。食事の影響については、1) の項に記載したように、薬物動態に及ぼす食事の影響は小さいと考えられることから、本剤を使用する上で大きな問題が生じる可能性は低いと考える。

以上のように、内因性及び外因性民族的要因に一部相違があり、類似していると結論づける状況ではなく、特に内因性民族的要因の有無や民族差がある場合の影響

の大きさを検討するには限界があるが、現時点では、申請者が行ったような 2 型糖尿病の成因や病態に影響すると考えられる背景因子と有効性及び安全性の関係を検討する方法により類似性を評価することを否定するものではないと考える。

3) 用量反応関係及び安全性の類似性

機構は、以下のように考える。本剤の作用機序が酵素阻害 (DPP-4 阻害) であることを踏まえると、増量してもそれ以上の効果の増強が期待できない用量があると考えられ、実際に国内外の用量設定試験 (国内 CCT-001 試験及び海外 SYR-322-003 試験) 及び海外 SYR-322-010 試験においては、本剤 12.5 mg 以上の用量における HbA_{1c} 変化量 (主要評価項目) は同程度であることがそれぞれの試験結果から示されている (表 9、表 15 及び表 17 を参照)。ただし、国内 CCT-001 試験及び海外 SYR-322-010 試験の被験者は薬物療法を行っていない患者であったのに対し、海外 SYR-322-003 試験の被験者は薬物療法を行っていない患者及びスルホニル尿素薬の単独療法、メトホルミンによる単独療法又は併用療法を行っている患者であったという被験者背景の相違がある。また、投与期間については、国内 CCT-001 試験及び海外 SYR-322-003 試験は 12 週間、海外 SYR-322-010 試験は 26 週間という相違がある。本来であれば、試験デザインが同様の臨床試験成績をもとに類似性を検討すべきと考える。被験者背景の相違については、海外 SYR-322-003 試験における薬物療法を行っていない患者のデータを用いた比較考察も含めて検討され、投与期間の相違については、投与 12 週目の HbA_{1c} 変化量をもとに検討され、国内外の用量反応関係が類似していると申請者は判断している。申請者が日本人への外挿を企図した海外 SYR-322-010 試験の投与期間は前述したように 26 週間であり、主要評価項目は用量反応関係の検討に用いた投与 12 週目の HbA_{1c} 変化量ではなく、投与 26 週目の HbA_{1c} 変化量であることに留意する必要があると考える。この点について機構は、当該試験における投与 12 週目と 26 週目のそれぞれの HbA_{1c} 変化量は、投与 12 週目ではプラセボ群 $-0.16 \pm 0.788 \%$ 、12.5 mg 群 $-0.56 \pm 0.650 \%$ 、25 mg 群 $-0.66 \pm 0.618 \%$ 、投与 26 週目ではプラセボ群 $-0.05 \pm 0.870 \%$ 、12.5 mg 群 $-0.55 \pm 0.698 \%$ 、25 mg 群 $-0.58 \pm 0.811 \%$ と同様の推移を示したこと、副次評価項目とされた空腹時血糖値の変化量は、投与 12 週目ではプラセボ群 $1.2 \pm 4.29 \text{ mg/dL}$ 、12.5 mg 群 $-15.3 \pm 2.97 \text{ mg/dL}$ 、25 mg 群 $-20.0 \pm 3.01 \text{ mg/dL}$ 、投与 26 週目ではプラセボ群 $11.3 \pm 5.24 \text{ mg/dL}$ 、12.5 mg 群 $-10.3 \pm 3.62 \text{ mg/dL}$ 、25 mg 群 $-16.4 \pm 3.67 \text{ mg/dL}$ と同様の推移を示したことを確認した。以上のように、ブリッジング試験及びブリッジング対象試験の試験デザインの重要と考えられる部分に一部相違があること、HbA_{1c} 変化量 (プラセボ群との差) に国内外で相違がみられた理由が明らかにされておらず (「(2) 臨床データパッケージについて 3) 用量反応関係及び安全性の類似性②評価結果 i) 用量反応関係」の項を参照)、民族差がその原因である可能性は完全には否定できないこと、内因性の DPP-4 及び GLP-1 に民族差があ

るのか否か現時点で不明であり、そのことが本剤の評価に影響を及ぼしているのか否かも不明であること等、用量反応関係の類似性が明確に示されたとは言い難いが、本剤の作用機序が酵素阻害（DPP-4 阻害）であることや、本剤 12.5 mg 以上の用量における HbA_{1c} 変化量（主要評価項目）が国内外で同様に一定程度となっていることを踏まえると、本剤を日本人に使用する上で有効性に大きな問題が生じる可能性は低いと考える。

安全性については、それぞれの試験結果から、用量の増加に伴ってリスクが上昇するような傾向はみられていない（表 13、表 16 及び表 18 を参照）。このことに加え、前述したように本剤 12.5 mg 以上の用量における HbA_{1c} 変化量が用量によらず一定程度であることに鑑みると、本剤は日本人と外国人のいずれにおいても、検討された範囲において治療量域が広い薬剤であると考えられる。3 試験を比較した表 26～30 より、有害事象及び副作用の発現状況に関して、いずれの試験においても明確な用量反応関係はみられず、また、本剤群とプラセボ群では大きな相違はみられていない。さらに、海外 SYR-322-010 試験の投与 12 週目における有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 12.5 mg 群及び 25 mg 群でそれぞれ 60.9 %、60.2 %及び 56.8 %であり、26 週目ではそれぞれ 70.3 %、68.4 %及び 67.4 %と、投与 12 週目と投与 26 週目に大きな変化はみられていないことを機構は確認した。なお、日本人における単独療法の安全性については、CCT-001 試験及び OCT-001 試験（国内第 II 相長期継続投与試験）をもとに評価し、許容可能であると機構は考えている（「(4) 安全性について」の項を参照）。

以上の 1)～3) を踏まえると、内因性の DPP-4 及び GLP-1 に民族差があるのか否か現時点で不明な点があるなど、内因性及び外因性民族的要因が類似していると結論できる状況ではないが、民族差による影響を明らかにすることには限界があることや、本剤の用量反応関係及び安全性が国内外で大きくは異ならないことが臨床試験によって示唆されたこと等から、日本人における臨床用量として選択された用量と同用量である本剤 25 mg（米国における申請用量）のプラセボに対する優越性が検証された海外 SYR-322-010 試験成績を日本人の単独療法における検証試験の成績として外挿することは可能と考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(3) 有効性について

1) 単独療法

機構は、ブリッジングにより本剤 25 mg のプラセボに対する優越性が検証された海外 SYR-322-010 試験の成績を日本人の単独療法における検証試験の成績として外挿することに問題はないと考えること（「(2) 臨床データパッケージについて」の項を参照）、国内第 II 相長期継続投与試験（OCT-001）により長期使用時の効果の持続が示さ

れたこと、本剤と同じ作用機序を有しかつ国内で標準的な治療薬と見做せる薬剤は現時点で存在せず、実薬との比較試験の実施は必須ではないと考えること等から、本剤単独療法の有効性は示されたと考える。

2) α -GI 併用療法

機構は、 α -GI による食後血糖値上昇の抑制が α -GI 併用療法における本剤の有効性に影響を及ぼしていないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第 II/III 相 α -GI 併用試験 (CCT-003) における 0 週時の食事負荷試験での食後血糖上昇 (食後血糖 2 時間値-0 時間値) の程度について、各層の例数がほぼ均等になるように、「55 mg/dL 未満」、「55 mg/dL~85 mg/dL」及び「85 mg/dL 以上」の 3 層に層別し、食後血糖 2 時間値の治療期終了時における投与前からの変化量及び HbA_{1c} の治療期終了時における投与前からの変化量について検討した。食後血糖 2 時間値及び HbA_{1c} の治療期終了時における投与前からの変化量は表 32 のとおりであり、いずれの層においても、本剤 12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群は α -GI 単独群よりも低下していた。

表 32 食後血糖 2 時間値及び HbA_{1c} の変化量 (0 週時の「食後血糖 2 時間値-0 時間値」によるサブグループ解析)

「食後血糖 2 時間値-0 時間値」(0 週時) (mg/dL)	α -GI 単独群	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
Min~<55	10.8±24.48 (n=28) 0.09±0.366 (n=28)	-16.9±29.24 (n=25) -0.70±0.468 (n=26)	-42.2±32.90 (n=20) -0.81±0.509 (n=21)
55~<85	-6.7±43.23 (n=18) 0.08±0.382 (n=20)	-58.4±36.21 (n=28) -1.11±0.563 (n=28)	-46.3±28.90 (n=27) -0.87±0.372 (n=29)
85~Max	-8.8±39.82 (n=21) -0.05±0.584 (n=26)	-67.3±36.74 (n=22) -1.08±0.546 (n=22)	-70.7±40.84 (n=27) -1.01±0.567 (n=28)

平均値±標準偏差

上段：食後血糖 2 時間値変化量 (mg/dL)、下段：HbA_{1c} 変化量 (%)

機構は、申請者の回答を了承した。また、CCT-003 試験における投与 12 週目の HbA_{1c} 変化量の α -GI 単独群との群間差とその 95 %信頼区間は、本剤 12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ -1.02 % [-1.168, -0.870] 及び -0.98 % [-1.132, -0.836] と、いずれも有意であり、さらに、国内第 II/III 相 α -GI 併用長期継続投与試験 (OCT-003) により長期使用時の効果の持続が示されたこと等から、 α -GI 併用療法の有効性は示されたと考える。

(4) 安全性について

1) 低血糖症

機構は、以下のように考える。単独療法については、国内第 II 相用量設定試験 (CCT-001) におけるプラセボ群と本剤群の低血糖症の発現頻度は、プラセボ群、本剤 6.25 mg 群、25 mg 群で各 1 例であり、認められた低血糖症は軽度で、重篤な低血糖症又は低血糖症による中止例はない。また、国内第 II 相長期継続投与試験 (OCT-001) における本剤群の発現頻度は、6.25 mg 群 1 例、12.5 mg 群 1 例、25 mg 群 1 例及び 50

mg 群 3 例であり、認められた低血糖症はいずれも軽度であった。さらに、単独療法のブリッジング開発において、低血糖のリスクについてブリッジング試験とブリッジング対象試験とで比較したところ、大きな相違はみられなかった。 α -GI 併用療法については、国内第 II/III 相 α -GI 併用試験 (CCT-003) では低血糖症は認められておらず、また、国内第 II/III 相 α -GI 併用長期継続投与試験 (OCT-003) では本剤 12.5 mg 併用群と 25 mg 併用群の各 1 例に認められたものの、重篤な低血糖症は認められていない。以上より、単独療法と α -GI 併用療法のいずれにおいても、低血糖症のリスクは許容可能と考える。しかしながら、糖尿病治療において低血糖症は重要な副作用であり、その発現には留意する必要があると考えることから、製造販売後調査において引き続き低血糖症に係わる情報を収集する必要があると考える。

2) 腫瘍発生との関連性

機構は、ラット 24 ヶ月経口投与がん原性試験で C 細胞腫瘍の発生頻度増加及び移行上皮細胞の過形成がみられており、また、国内臨床試験において膀胱新生物等の悪性腫瘍の発生がみられたことから、「良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)」(器官別大分類)の発生に一定の傾向がないか考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。2 型糖尿病患者を対象とした、国内 CCT-001 試験、CCT-003 試験、OCT-001 試験及び OCT-003 試験、海外 SYR-322-003 試験及び SYR-322-010 試験を併合した場合の悪性腫瘍(「良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)」(器官別大分類)の発生状況は、プラセボ群 2/255 例(乳房の良性新生物、皮膚有棘細胞癌)、6.25 mg 群 3/138 例(十二指腸新生物 2 例、髄膜腫)、12.5 mg 群 6/386 例(胃癌 2 例、結腸癌、転移性肝癌/結腸癌、膀胱新生物、脂漏性角化症)、25 mg 群 8/379 例(唾液腺腫 2 例、結腸癌、胃癌、卵巣新生物、メラノサイト性母斑、肝臓血管腫/基底細胞癌、腭癌)、50 mg 群 4/140 例(膀胱癌、乳頭様甲状腺癌、大腸癌、肺新生物)、100 mg 群 0/44 例及びボクリボース群 1 例(女性乳癌)であった。いずれの試験においても悪性腫瘍の発生頻度は 0~4.1% であり、投与量との間に一定の傾向はみられていない。

機構は、国内外の 6 つの臨床試験の併合結果において、悪性腫瘍の発生に一定の傾向はみられていないとの申請者の説明は理解するものの、それらの試験における投与期間及び症例数は限られていること、ラットにおいて C 細胞腫瘍の発生頻度増加及び移行上皮過形成が認められていること、本剤は長期間の投与が想定される薬剤であるものの、長期間に亘って DPP-4 を阻害したときの全身への影響については類薬の海外における情報を含めても不明な点が多いと考えることから、製造販売後調査において引き続き腫瘍発生に係わる情報を収集する必要があると考える。

3) 心血管系リスク

機構は、米国食品医薬品局（FDA）が 2008 年 12 月に公表した「新規糖尿病治療薬における心血管系リスク評価に関するガイダンス」（以下、「FDA ガイダンス」）に基づき、本剤に係る MACE（Major Adverse Cardiovascular Events：心血管事象が原因での死亡、非致死性の心筋梗塞及び非致死性の脳梗塞等の主要な心血管イベント）分析結果を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤が 12 週又は 26 週間投与された海外の第 II 相試験及び第 III 相試験（SYR-322-003、SYR-322-007～011、OPI-001、002 試験：合計 8 試験）の被験者 4702 例（本剤 3489 例、プラセボ 1213 例）について、MACE の集計を行い、本剤群とプラセボ群における心血管系イベントのリスク比を求めたところ、表 33 に示すように、プラセボ群とほぼリスクは同程度と考えられた。また、より臨床的に重要な心血管系有害事象を中心とした Core MACE についてのリスク比は、プラセボ群に対して 0.70 であり、本剤投与によって心血管系イベントのリスクが上昇する可能性は低いと考えられた。ただし、それら海外の臨床試験はいずれも心血管事象の評価を予め意図して実施した試験ではないことから、MACE 発現頻度は非常に低いものであった。

表 33 海外臨床試験成績の MACE 解析結果

抽出（判定）方法	本剤群		プラセボ群	
	例数		例数	
SMQ MACE ²⁶	治験薬総投与年数	1497.5	492.3	
	MACE ^{a)}	0.69 (24) /1.60	0.66 (8) /1.63	
	リスク比 [95%CI]	1.04 [0.48, 2.26]	—	
	罹患率比 ^{b)} [95%CI]	0.99 [0.43, 2.54]	—	
Custom MACE ²⁷	治験薬総投与年数	1499.3	492.5	
	MACE ^{a)}	0.40 (14) /0.93	0.33 (4) /0.81	
	リスク比 [95%CI]	1.22 [0.42, 3.82]	—	
	罹患率比 ^{b)} [95%CI]	1.15 [0.36, 4.80]	—	
Core MACE ²⁸	治験薬総投与年数	1499.8	492.6	
	MACE ^{a)}	0.29 (10) /0.67	0.41 (5) /1.02	
	リスク比 [95%CI]	0.70 [0.25, 2.56]	—	
	罹患率比 ^{b)} [95%CI]	0.66 [0.20, 2.45]	—	

CI=信頼区間（両側）、—：該当せず

a) 発現頻度%（発現例数）/100 人年あたりの発現例数

b) 100 人年あたりの発現例数の比

さらに、国内臨床試験（CCT-001 及び CCT-003 試験）で本剤が投与された総症例数は 1000 例未満であるため、同様の MACE 分析を用いて、本剤による心血管系リスクへの影響について結論付けることは困難と考える。MACE 発現頻度が非常に低い臨床試験データを用いた分析結果では、Core MACE の発現頻度は、海外臨床試験の本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 0.29 %（10/3489 例）及び 0.41 %（5/1213 例）であり、国

²⁶ Standardised MedDRA Queries（MedDRA 標準検索式：SMQ）の広域検索に該当する 157 語の有害事象名で抽出

²⁷ FDA が採択した MedDRA の 34 語の有害事象名で抽出

²⁸ SMQ の狭域検索に該当する 107 語の有害事象名と重篤な有害事象について、心臓専門医が判定

内臨床試験ではそれぞれ 0.21 % (1/477 例) 及び 0.67 % (1/150 例) と、両群間で同程度であった。このことから、現時点で本剤が心血管系リスクを上昇させる所見は得られていないと考える。

機構は、心血管系リスクに関連すると考えられる血圧、脂質代謝、心電図変化について、本剤投与によって悪化する懸念はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。血圧及び脈拍について、国内の CCT-001 試験及び CCT-003 試験、海外の SYR-322-003 試験及び SYR-322-010 試験の本剤群と対照群を比較した結果、男女別、ベースラインでの高血圧治療薬の服用の有無別、BMI 別、年齢別の検討においても、本剤群で収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍が上昇する傾向はみられなかった。また、高血圧関連の有害事象の発現頻度は、CCT-001 試験では高血圧が 12.5 mg 群 1.2 % (1/84 例) 及びボグリボース群 1.2 % (1/83 例)、CCT-003 試験では高血圧及び血圧上昇が 25 mg 群でそれぞれ 1.3 % (1/79 例)、SYR-322-003 試験では血圧上昇がプラセボ群 2.4 % (1/41 例)、高血圧が 6.25 mg 群 2.4 % (1/42 例)、12.5 mg 群 2.3 % (1/44 例)、SYR-322-010 試験では高血圧がプラセボ群 1.6 % (1/64 例)、12.5 mg 群 3.0 % (4/133 例)、25 mg 群 3.8 % (5/132 例)、血圧上昇が 12.5 mg 群 0.8 % (1/133 例)、高血圧クリーゼが 12.5 mg 群 0.8 % (1/133 例)、コントロール不良の血圧が 25 mg 群 0.8 % (1/132 例) に認められた。

脂質代謝に関する有害事象及び臨床検査結果については、総コレステロール値、HDL コレステロール値、LDL コレステロール値、トリグリセリド値は、本剤投与によって上昇 (HDL コレステロール値は下降) する傾向は認められず、高用量で変動する傾向も認められなかった。脂質異常症の有害事象の発現状況を検討した結果、脂質異常症の有害事象の発現頻度は、CCT-001 試験の 6.25 mg 群で血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、低比重リポ蛋白増加、高脂血症がそれぞれ 1.3 % (1/79 例)、50 mg 群で高脂血症 1.3 % (1/79 例)、ボグリボース群で高脂血症 3.6 % (3/83 例) 及び高コレステロール血症 1.2 % (1/83 例)、CCT-003 試験のプラセボ群で血中トリグリセリド増加 1.3 % (1/75 例)、25 mg 群で低比重リポ蛋白増加 1.3 % (1/79 例)、SYR-322-003 試験のプラセボ群で脂質異常症 2.4 % (1/41 例)、50 mg 群で高比重リポ蛋白減少 2.3 % (1/43 例)、血中トリグリセリド増加 2.3 % (1/43 例)、SYR-322-010 試験のプラセボ群で高脂血症 3.1 % (2/64 例)、12.5 mg 群で血中トリグリセリド増加 1.5 % (2/133 例)、血中コレステロール増加 0.8 % (1/133 例)、高トリグリセリド血症 3.0 % (4/133 例)、高コレステロール血症 0.8 % (1/133 例)、25 mg 群で高トリグリセリド血症 0.8 % (1/132 例)、高脂血症 0.8 % (1/132 例)、脂質異常症 1.5 % (2/132 例) であった。

心電図変化については、ベースラインからの変化が認められ、最終観察時に臨床的に問題のある異常な心電図所見と判定されたのは、CCT-001 試験では 6.25 mg 群と 12.5 mg 群の各 1 例、CCT-003 試験ではプラセボ群の 1 例、SYR-322-010 試験ではプラセボ

群と 25 mg 群の各 1 例であり、SYR-322-003 試験では認められなかった。また、心電図のパラメータの変化についても、心室レート、PR 間隔、QRS 期間、QT 間隔、QTcF 間隔についてそれぞれ本剤群とプラセボ群を比較したが、本剤投与によりこれらのパラメータに変化は認められなかった。また、いずれの試験においても心臓障害に係る有害事象の発現頻度は低かった。以上より、本剤投与により、血圧、脂質代謝、心電図変化に関して、心血管系リスクの上昇が疑われる変化は認められなかった。

機構は、海外において心血管安全性アウトカム試験（EXAMINE 試験）が実施中であることも考慮し、国内の製造販売後調査において日本人の心血管系リスクをどのように検討する予定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。FDA から 2009 年 6 月 25 日に Complete response letter を受領したが、FDA ガイダンスの要件を十分に満たしておらず、承認取得には心血管系イベント発症のリスク比の 95 %信頼区間の上限が 1.8 未満を満たすことを検討する心血管アウトカム試験を実施すること、 \blacksquare 年投与例として、コントロール試験における本剤投与 \blacksquare 例のデータが必要であること等の要件を満たす必要があるとの FDA の見解が示された。これを受けて、EXAMINE 試験の実施について FDA と協議を重ねてきた結果、本試験のデザインについて FDA と最終合意が得られたことから、2009 年 10 月より北米、南米、欧州及びアジアにて試験を開始した。本試験は、急性冠症候群を有する 2 型糖尿病患者を対象に、標準治療に加えて本剤を投与した際の心血管系イベントの発現についてプラセボとの比較により検証することを目的とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験であり、用法・用量は本剤 25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、ただし中等度及び高度・末期の腎機能障害者に対してはそれぞれ 12.5 mg 及び 6.25 mg 経口投与としている。最大観察期間は約 \blacksquare 年、平均観察期間は \blacksquare 年の予定である。主要評価項目は「無作為割付け後、主要 MACE（心血管事象に起因する死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中）のいずれかが最初に発現するまでの期間」、副次評価項目は「無作為割付け後、副次 MACE（心血管事象に起因する死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症による緊急血管再生術）のいずれかが最初に発現するまでの期間」とした。計画被験者数は 5400 例（本剤投与群及びプラセボ投与群各 2700 例）である。FDA ガイダンスの承認要件を本剤が満たしているかを検証するため、主要 MACE について \blacksquare の \blacksquare を適用し、プラセボ投与群に対する本剤投与群の \blacksquare の \blacksquare の \blacksquare を算出し、 \blacksquare の \blacksquare （ \blacksquare 又は \blacksquare ）を \blacksquare ことを確認する。なお、第 1 種の過誤確率は、 \blacksquare の \blacksquare を用いて、全体として \blacksquare %となるように調整する。主要 MACE が \blacksquare 例発症した時点で \blacksquare の \blacksquare の \blacksquare が \blacksquare であることを検証する中間解析を実施する。 \blacksquare 、必要に応じて \blacksquare する。 \blacksquare の \blacksquare 、 \blacksquare の \blacksquare の \blacksquare が \blacksquare となった場合は、解析結

果を規制当局に提出するとともに[]を[]する。一方、[]となった場合は、試験を中止する。[]の[]により試験が継続となった場合は、主要MACEが[]例発症した時点で、[]の[]の[]が[]であることを検証する解析を実施する。[]、必要に応じて[] [] [] [] []する。[]の[]の[]の[]の[]が[]となった場合は、解析結果を規制当局に提出する。なお、[]となった場合は、[]に対する[]の[]が示されたと判断する。一方、[]も[]となった場合は、[]による[] []を[]に試験を終了する。EXAMINE試験には、本剤が国内で承認された後に製造販売後臨床試験として日本からも参加する予定（目標症例数[]例）である。また、単独療法及びα-GI併用療法に係る特定使用成績調査も実施する予定である（特定使用成績調査の詳細は、「(8) 製造販売後調査の計画について」の項を参照）。

機構は、現時点で本剤が心血管系リスクを上昇させる所見は得られていないとする申請者の回答は了承できるが、現時点で本剤は海外で承認されていないこと、臨床試験における症例数及び投与期間は限られており、心血管系イベントについて既存の臨床試験成績からレトロスペクティブに集計するのみでは、長期投与時の心血管系リスク評価に限界があること、米国での審査によりEXAMINE試験の実施が求められ当該試験を実施中であること、糖尿病患者における潜在的な心血管系リスクに日本人と外国人とで相違があると考えられること等（Hayashi T, *et al.*, *Cir J*, 2008; 72: 218-25）を踏まえ、EXAMINE試験の成績と比較検討できるような製造販売後調査を立案し、当該調査において日本人の心血管系リスクに係る情報を収集する必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

4) 膵炎

機構は、本剤がGLP-1の血中濃度を高く維持すること、GLP-1受容体アゴニスト及び他のDPP-4阻害薬で膵炎の発現が海外で認められており、本剤の国内外の臨床試験においても膵炎が発現していることから、本剤投与時の膵炎の発現リスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。OCT-001試験において急性膵炎を発現した症例では、投与209日目に急性膵炎を発現し、保存的に治療されて回復した後、治療期52週まで膵炎を再発することなく、治験を完了している。急性膵炎の程度は中等度で、アルコール摂取が増えたことが急性膵炎の原因と判断されており、治験薬との因果関係は否定されている。20[]年[]月[]日までに、本剤に関する臨床試験（現在実施中の臨床試験も含む）でみられた膵炎関連（急性膵炎、再発性膵炎含む）の重篤な有害事象の発現頻度は、国内0.03%（1/2885例）、海外0.11%（10/9086例）であった。国内外でみられた11例の膵炎関連の重篤な有害事象のうち、本剤との因果関係が否定で

きないものは3例であったが、いずれも本剤との関連性を強く疑わせる症例ではなかった。欧米における急性膵炎の推計年間有病者数は7.3~60人/10万人と報告されていること（急性膵炎の診療ガイドライン作成出版委員会（編）エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン〔第1版〕2003）、また、2型糖尿病患者の急性膵炎発現リスクは非糖尿病患者に比して2.83倍高いとの報告もあること（Noel RA, *et al.*, *Diabetes Care*, 2009; 32: 834-8）を踏まえると、これまでの臨床試験成績は、本剤が膵炎の発現リスクを高めることを示唆するものではないと考える。

機構は、申請者の説明を了承するが、海外で上市されているGLP-1受容体アゴニストや他のDPP-4阻害薬で膵炎の発現が認められていることを考慮し、製造販売後調査において引き続き膵炎に係わる情報を収集する必要があると考える。

5) 血管浮腫関連症状及び免疫系障害

申請者は、DPP-4阻害作用を有する類薬で報告されている有害事象及び本剤の作用機序から注意すべき有害事象として血管浮腫関連症状²⁹及び「免疫系障害」（器官別大分類）について、以下のように説明している。

血管浮腫関連症状に関する有害事象は、国内単独療法試験併合解析（CCT-001試験及びOCT-001試験）では、本剤投与群の10例（12.5mg群：眼瞼浮腫、末梢性浮腫、慢性蕁麻疹、薬物過敏症各1例、蕁麻疹5例、50mg群：蕁麻疹1例）で発現がみられた。薬物過敏症1例は高度で、重篤な有害事象とされた。本症例と本剤12.5mgの末梢性浮腫1例は治験薬の投与中止に至った。国内 α -GI併用療法試験併合解析（CCT-003試験及びOCT-003試験）では、本剤投与群の8例（12.5mg併用群：腫脹、末梢性浮腫各1例、蕁麻疹4例、25mg併用群：腫脹、浮腫各1例）で発現がみられた。本剤25mg併用群の腫脹1例及び12.5mg併用群の蕁麻疹1例は中等度であった。一方、海外単独療法試験併合解析（SYR-322-003試験及びSYR-322-010試験）では、本剤投与群の15例（6.25mg群：局所腫脹、蕁麻疹各1例、12.5mg群：喘鳴1例、末梢性浮腫3例、25mg群：末梢性浮腫4例、50mg群：末梢性浮腫1例、100mg群：喘鳴、過敏症、末梢性浮腫各1例、末梢性浮腫/蕁麻疹1例）で発現がみられた。本剤6.25mg群の局所腫脹1例、本剤100mg群の末梢性浮腫/蕁麻疹1例は中等度であった。以上より、国内外の臨床試験では、血管浮腫関連症状に分類される有害事象の発現頻度は低く、また、特に懸念すべきものはみられなかった。

免疫系障害に関する有害事象発現頻度は、国内単独療法試験併合解析（CCT-001試験及びOCT-001試験）では、本剤群の17例（6.25mg群：季節性アレルギー7例、12.5mg群：季節性アレルギー5例、薬物過敏症1例、25mg群：季節性アレルギー3例、50mg群：季節性アレルギー1例）で発現がみられた。国内 α -GI併用療法試験併合解析（CCT-003試験及びOCT-003試験）では、本剤投与群の7例（12.5mg併用群：季

²⁹ 血管浮腫関連症状の選択には、血管浮腫の Standardised MedDRA Queries（MedDRA 標準検索式：SMQ）を用いた

節性アレルギー6例、25 mg 併用群：季節性アレルギー1例)で発現がみられた。一方、海外単独療法試験併合解析 (SYR-322-003 試験及び SYR-322-010 試験) では、本剤投与群の6例 (6.25 mg 群：季節性アレルギー1例、12.5 mg 群：季節性アレルギー1例、25 mg 群：季節性アレルギー2例、食物アレルギー1例、100 mg 群：過敏症1例) で発現がみられた。いずれの試験においても、「免疫系障害」の有害事象の発現頻度は対照群と同程度であり、また、本剤投与群間で同程度であった。

機構は、免疫系障害に関連する鼻咽頭炎及び気管支炎の有害事象が国内臨床試験の本剤群で多く認められていることについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。CCT-001 試験 (OCT-001 試験) における鼻咽頭炎の発現頻度は、プラセボ群、本剤 6.25 mg 群、12.5 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びボグリボース群でそれぞれ 6.7%、6.3% (30.2%)、8.3% (28.7%)、12.5% (33.0%)、10.1% (35.1%) 及び 4.8% (25.3%) であった。気管支炎の発現頻度は、同様に、1.3%、3.8% (4.2%)、2.4% (5.9%)、0% (1.0%)、2.5% (4.1%) 及び 0% (1.2%) であった。CCT-003 試験 (OCT-003 試験) における鼻咽頭炎の発現頻度は、 α -GI 単独群、本剤 12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 4.0%、18.4% (35.2%) 及び 8.9% (28.6%) であった。気管支炎の発現頻度は、同様に、0%、0% (5.6%) 及び 1.3% (2.9%) であった。したがって、国内臨床試験では、本剤群 (本剤併用群を含む) の発現頻度がプラセボ群 (α -GI 単独群を含む) 又はボグリボース群に比べて若干高いものの、投与量間で同程度であった。鼻咽頭炎の発現頻度が本剤投与群で若干高かった理由は不明であるが、DPP-4 の阻害によって免疫系の機能が何らかの修飾を受ける可能性を臨床使用上の潜在的リスクとして認識しておくべきと考える。

機構は、本剤が鼻咽頭炎の発現を用量依存的に増加させることが示唆されていること、血管浮腫については、類薬において注意喚起がなされていることを考慮し、それらについて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、製造販売後調査において引き続き過敏症反応に係わる情報を収集する必要があると考える。

6) 皮膚及び皮下組織障害

他の DPP-4 阻害薬について、非臨床試験で皮膚の障害が報告されており、DPP-4 阻害との因果関係が明確でないことから、本剤の臨床試験においても、「皮膚および皮下組織障害」に関して特別な事象として解析が行われた。本剤投与時における「皮膚および皮下組織障害」の発現について、申請者は、以下のように説明している。

国内単独療法試験併合解析 (CCT-001 試験及び OCT-001 試験) における「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 6.25 mg 群、12.5 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びボグリボース群でそれぞれ 5.3% (4/75 例)、8.3% (8/96 例)、18.8% (19/101 例)、10.3% (10/97 例)、11.3% (11/97 例) 及び 16.9% (14/83 例) であり、本剤投与量の増加に伴って増加することはなかった。国内 α -GI 併用療法試験併

合解析（CCT-003 試験及び OCT-003 試験）では、本剤 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群及び α -GI 単独群でそれぞれ 18.5 % (20/108 例)、7.6 % (8/105 例) 及び 8.0 % (6/75 例) であった。以上のように、「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現頻度は、本剤 12.5 mg 併用群に比べ本剤 25 mg 併用群の方が低かった。一方、海外臨床試験（SYR-322-003 試験及び SYR-322-010 試験）の併合解析における発現頻度は、本剤 12.5 mg 群、25 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 11.9 % (21/177 例)、12.4 % (22/177 例) 及び 5.7 % (6/105 例) で、本剤 12.5 mg 群及び 25 mg 群はプラセボ群よりやや高かったが、本剤投与量増加に伴って発現頻度が大きく増加することにはなかった。なお、SYR-332-003 試験単独集計となるプラセボ群、本剤 6.25 mg 群、12.5 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及び 100 mg 群ではそれぞれ 4.9 % (2/41 例)、4.8 % (2/42 例)、9.1 % (4/44 例)、4.4 % (2/45 例)、9.3 % (4/43 例) 及び 6.8 % (3/44 例) であった。以上より、国内外の臨床試験では、「皮膚および皮下組織障害」に分類される有害事象の発現状況について、特に懸念すべきものはみられなかった。

機構は、皮膚及び皮下組織障害に関して、現時点では本剤について特段の懸念が示されているわけではないが、CCT-001 試験においてプラセボ群よりも本剤群の方が高い発現頻度であったこと、長期間に亘って DPP-4 を阻害したときの皮膚及び皮下組織への影響については、類薬の海外における情報を含めても不明な点が多いと考えることから、製造販売後調査において引き続き皮膚及び皮下組織障害に係わる情報を収集する必要があると考える。

(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

申請者は、以下のように説明している。日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相単回投与試験（CPH-001）において本剤 25 mg を単回経口投与したときの投与 24 時間後の血漿中 DPP-4 阻害率（平均値）は 80.65 % であり、血漿中 DPP-4 を 24 時間にわたり阻害することが確認されたことから、本剤の投与回数を 1 日 1 回とすることが適切と判断した。

機構は、日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相反復投与試験（CPH-002）において、本剤 25 mg を反復経口投与したときの投与 24 時間後の血漿中 DPP-4 阻害率（平均値）が 79.64 %（投与 1 日目）及び 83.50 %（投与 7 日目）であったこと、本剤の投与回数を 1 日 1 回とした単独療法及び α -GI 併用療法のいずれの臨床試験においても本剤の有効性及び安全性が示されていることから、本剤の投与回数を 1 日 1

回とすることに問題はないと考える。

2) 投与タイミング

申請者は、以下のように説明している。国内申請製剤及び国内第 I 相試験製剤を用いて、日本人健康成人男性を対象に本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。国内申請製剤（本剤 12.5 mg 及び 25 mg）を用いた CPH-007 試験における本薬の食後投与の絶食下投与に対する AUC_{0-inf} 及び C_{max} 比の点推定値とその両側 90 %信頼区間は、12.5 mg 投与でそれぞれ 100.9 % [97.7, 104.1] 及び 122.7 % [112.1, 134.3]、25 mg 投与でそれぞれ 97.1 % [94.9, 99.3] 及び 107.1 % [97.6, 117.5] であった。国内第 I 相試験製剤（50 mg）を用いた CPH-006 試験では、本薬の食後投与の絶食下投与に対する AUC_{0-inf} 及び C_{max} 比の点推定値とその両側 90 %信頼区間はそれぞれ 95.1 % [90.4, 100.0]、85.9 % [71.1, 103.7] であった。食後投与の絶食下投与に対する AUC_{0-inf} 比の両側 90 %信頼区間はいずれの試験においても「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号）で定める 80~125 %の範囲内であった。 C_{max} 比の両側 90 %信頼区間については、CPH-007 試験の本剤 12.5 mg 投与及び CPH-006 試験でそれぞれ上限及び下限が 80~125 %の範囲をわずかに逸脱したものの、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響は小さかったことから、本剤は絶食下又は食後のいずれでも投与可能と考えた。

機構は、本剤の有効性及び安全性を評価するための主要な臨床試験は、朝食前投与により行われているものの、以上の説明を踏まえると、朝食後投与においても同様の有効性及び安全性を示すことが期待できると考える。

3) 用量

申請者は、以下のように説明している。国内第 II 相用量設定試験（CCT-001：ブリッジング試験）における HbA_{1c} 変化量は、本剤 12.5 mg 以上の投与群で同程度であったが、 HbA_{1c} 6.5 %未満達成率は、いずれも本剤 25 mg 群で最も高かった。また、空腹時血糖値は用量に依存して低下し、食後血糖 2 時間値の変化量は本剤 12.5 mg 群よりも本剤 25 mg 群の方が大きく、本剤 25 mg 群と 50 mg 群では同程度であった。 α -GI 併用療法による国内第 II/III 相 α -GI 併用試験（CCT-003）における HbA_{1c} 、空腹時血糖値及び食後血糖 2 時間値の変化量は、本剤 12.5 mg 併用群と 25 mg 併用群でほぼ同程度であった。ただし、 HbA_{1c} 6.5 %未満達成率は、いずれも本剤 12.5 mg 併用群よりも 25 mg 併用群の方が高かった。以上の結果より、本剤 25 mg は 12.5 mg を上回り、50 mg と同程度の血糖低下作用を有すると判断した。また、本剤は 1 日 50 mg までの安全性は良好であった。本剤 25 mg と 50 mg の血糖低下作用は同程度であることから、本剤の臨床用量は、より安全性が高いと考えられる 25 mg が適切であると判断した。

機構は、本剤の作用機序（DPP-4 阻害）を踏まえると、増量してもそれ以上の効果

の増強が期待できない用量があると考えられ、実際に単独療法による国内第 II 相用量設定試験 (CCT-001) においては、本剤 12.5 mg 以上の用量における HbA_{1c} 変化量 (主要評価項目) は同程度であることが示されている (表 9 を参照)。安全性については、用量の増加に伴ってリスクが上昇するような傾向はみられていない (表 13 を参照)。以上のことに加えて、本剤は長期間の投与が想定される薬剤であることも考慮すると、空腹時血糖値、食後血糖 2 時間値、HbA_{1c}6.5 %未満達成率も含めて 12.5 mg よりも良好な血糖コントロールが期待される 25 mg を単独療法における臨床用量とすることに大きな問題はないと考える。25 mg と 50 mg の比較については、長期間に亘って DPP-4 を阻害したときの全身への影響について、類薬の海外における情報を含めても不明な点が多いこと、米国の申請用量が 25 mg/日であることも考慮すると、50 mg を通常の臨床用量とするほどの必要性はないと考える。一方、 α -GI 併用療法については、国内第 II/III 相 α -GI 併用試験 (CCT-003) の 12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群の HbA_{1c} 変化量 (主要評価項目) は同程度であることが示されている (表 19 を参照)。空腹時血糖値も同程度であるが、食後血糖 2 時間値、HbA_{1c}6.5 %未満達成率では 12.5 mg 併用群と比べて 25 mg 併用群の方がやや高く、また、安全性に特段の違いはみられていないこと (表 21 を参照) も踏まえると、25 mg を α -GI 併用療法における臨床用量とすることに大きな問題はないと考える (腎機能障害患者における用量については、「(7) 特別な患者集団について 1) 腎機能障害患者」の項を参照)。

(7) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

申請者は、腎機能障害患者への本剤の投与量に関して、腎機能障害者及び健康成人男女 (海外) を対象に本剤の薬物動態を検討した結果、軽度腎機能障害者 ($C_{CR}=51\sim 80$ mL/min)、中等度腎機能障害者 ($C_{CR}=30\sim 50$ mL/min)、高度腎機能障害者 ($C_{CR}<30$ mL/min) 及び末期腎不全罹患者では、健康成人に比べて、本薬の曝露量 ($AUC_{0-t_{1/2}}$) がそれぞれ約 1.69 倍、2.08 倍、3.19 倍及び 3.81 倍高かった (「(ii) 臨床薬理試験の概要 (2) 臨床薬物動態及び薬力学試験 3) 特別な患者集団における薬物動態 ②腎機能障害者における薬物動態の検討」の項を参照) ことから、健康成人と同程度の曝露量とするために、中等度腎機能障害者に対しては通常用量 (25 mg) の半量 (12.5 mg)、高度腎機能障害者及び末期腎不全罹患者では通常用量の 1/4 量 (6.25 mg) に減量することが適切であると説明している。

機構は、国内の試験において、高度腎機能障害患者 ($C_{CR}<30$ mL/min) は登録されていないこと、本剤を高度腎機能障害患者に長期投与した際の安全性は確認できていないこと、本剤は腎排泄の薬剤であること、透析でほとんど除去されないことから、維持透析患者を含む高度腎機能障害患者において、安全性上の問題が生じる可能性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内で実施した試験において、高度腎機能障害患者（ $C_{CR} < 30$ mL/min）は登録されておらず、本剤を高度腎機能障害患者に長期投与した際の安全性は確認できていないため、国内では製造販売後調査、海外では臨床試験により腎機能障害患者における長期投与成績を集積する予定である。具体的には、国内では 3000 例を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査（観察期間：36 カ月）を実施し、そのサブグループ解析から、腎機能障害を有する患者に対して本剤を長期投与した際の安全性を検討する。また、海外では、EXAMINE 試験のサブグループ解析から、腎機能障害を有する患者に対して本剤を長期投与した際の安全性を検討する。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験（CCT-001、OCT-001、CCT-003 及び OCT-003 試験）では、中等度までの腎機能障害の評価に止まっており、また、中等度の腎機能障害患者における検討症例が極めて少数であるが、腎機能障害により有害事象の発現頻度が大きく変化する傾向はみられていない（表 34 参照）。

表 34 有害事象の発現状況（ C_{CR} によるサブグループ解析：国内試験、申請者資料より抜粋）

カテゴリ	CCT-001 及び OCT-001 試験 ^{a)}					CCT-003 及び OCT-003 試験 ^{b)}		
	プラセボ群 n=75	本剤				α -GI 単独群 n=75	12.5 mg 併用群 n=108	25 mg 併用群 n=105
		6.25 mg 群 n=96	12.5 mg 群 n=101	25 mg 群 n=97	50 mg 群 n=97			
$C_{CR} \leq 49.9$	n=2	n=0	n=1	n=3	n=1	n=3	n=3	n=4
	50.0 (1) 2		100 (1) 7	100 (3) 10	100 (1) 7	66.7 (2) 3	33.1 (1) 1	50.0 (2) 4
$50.0 \leq C_{CR} \leq 79.9$	n=17	n=19	n=17	n=21	n=26	n=20	n=27	n=34
	64.7 (11) 14	84.2 (16) 54	100 (17) 52	85.7 (18) 52	84.6 (22) 73	30.0 (6) 10	74.1 (20) 90	73.5 (25) 56
$80.00 \leq C_{CR}$	n=56	n=77	n=83	n=73	n=70	n=52	n=78	n=67
	57.1 (32) 46	81.8 (63) 210	77.1 (64) 196	83.6 (61) 194	94.3 (66) 219	38.5 (20) 27	83.3 (65) 198	82.1 (55) 147

C_{CR} ：mL/min、Cockcroft-Gault の計算式により算出

上段：発現頻度%（発現例数）、下段：発現件数

a) CCT-001 試験（12 週間投与）及び OCT-001 試験（52 週間投与）の併合解析

b) CCT-003 試験（12 週間投与）及び OCT-003 試験（52 週間投与）の併合解析

また、海外 SYR-322-010 試験では、組み入れられた中等度以上の腎機能障害患者 7 例中 5 例で有害事象の発現が認められたが、程度が中程度以上の有害事象は 4 例 5 件（手骨折、高血圧/血中クレアチニン増加、尿路感染、高血圧）であり、高度な有害事象は認められていない。さらに、単独療法についてはブリッジングによる開発がなされ、国内外の臨床試験成績の比較では、薬物動態、有効性、安全性等に問題となるような差は認められなかったこと等から（「(2) 臨床データパッケージ」の項を参照）、海外 SYR-322-006 試験の成績に基づいて、日本人中等度腎機能障害患者における投与量として 12.5 mg、高度腎機能障害患者/末期腎不全患者における投与量として 6.25 mg を設定することに大きな問題はないと考える。なお、本剤は腎排泄型薬剤であること、透析でほとんど除去されないこと及び国内臨床試験における腎機能障害患者の症例数は限られていること等を踏まえ、製造販売後調査において腎機能障害患者における安全性情報を収集するとして申請者の回答を了承した。以上については、専門協議を

踏まえて最終的に判断したい。

2) 肝機能障害患者

申請者は、肝機能障害患者への本剤の投与について、以下のように説明している。中等度肝機能障害患者における本剤の薬物動態は、健康成人と比較してやや低値を示したが、本剤の用法・用量の調節が必要となるほどの変化ではないと考えられた（海外 SYR-322-023 試験）。したがって、軽度から中等度の肝機能障害患者において、本剤の用法・用量の調節は不要と考えた。なお、高度の肝機能障害患者に本剤を経口投与した際の薬物動態は検討していない。また、 α -GI との併用については、ボグリボース、アカルボース等が現在国内で承認されているが、いずれも、重篤な肝機能障害のある患者では慎重投与とされていることから、安全性が十分に確認される患者においてのみ併用され则认为。さらに、対照観察期終了時の AST 又は ALT が基準値を超えていた症例と基準値以内であった症例について、CCT-001 試験/OCT-001 試験及び CCT-003 試験/OCT-003 試験における有害事象の発現状況を検討したが、発現頻度に大きな差は認められなかった。SYR-322-003 試験と SYR-322-010 試験については、対照観察期終了時の AST 又は ALT が基準値を超えていた例数が少なく、明確な結論は困難であるが、特段有害事象が増加する傾向はなかった。したがって、肝機能障害患者への本剤の投与に関して肝機能の程度に応じて減量する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。肝機能に応じた減量の必要はないとする申請者の回答を了承するが、高度の肝機能障害患者における本剤の投与経験はなく、また、高度の肝機能障害を合併している場合には、低血糖からの回復に時間がかかるなどの問題が懸念されることから、高度の肝機能障害患者においては慎重に投与する旨を注意喚起する必要があると考える。なお、製造販売後調査において、高度の肝機能障害患者を含めた肝機能障害患者における安全性に係る情報を収集する必要があると考える。

3) 高齢者

申請者は、高齢者への本剤の投与について、以下のように説明している。健康高齢者を対象とした国内臨床試験（CPH-003）及び海外臨床試験（SYR-322-022：参考資料）の結果、非高齢者と比較して高齢者の AUC 及び C_{max} がやや高値を示したが、加齢に伴う腎機能低下がその理由と考察している。安全性においても、表 35 に示すように、65 歳未満、65 歳以上でサブグループ解析した場合の有害事象の発現状況は、本剤のいずれの投与量においても層間で同程度であった。したがって、本剤の用量を年齢に基づいて調節する必要はないと考える。

表 35 高齢者及び非高齢者別の有害事象の発現状況

	CCT-001 試験及び OCT-001 試験 ^{a)}					CCT-003 試験及び OCT-003 試験 ^{b)}		
	プラセボ群	本剤				α-GI 単独群	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
		6.25 mg 群	12.5 mg 群	25 mg 群	50 mg 群			
64 歳以下	n=48	n=69	n=67	n=64	n=65	n=39	n=69	n=53
	50.0 (24)	79.7 (55)	80.6 (54)	81.3 (52)	92.3 (60)	41.0 (16)	81.2 (56)	81.1 (43)
	36	188	161	169	190	22	203	111
65 歳以上	n=27	n=27	n=34	n=33	n=32	n=36	n=39	n=52
	74.1 (20)	88.9 (24)	82.4 (28)	90.9 (30)	90.6 (29)	33.3 (12)	76.9 (30)	75.0 (39)
	26	76	94	87	109	18	86	96

発現頻度% (発現例数) 発現件数

a) CCT-001 試験 (12 週間投与) 及び OCT-001 試験 (52 週間投与) の併合解析

b) CCT-003 試験 (12 週間投与) 及び OCT-003 試験 (52 週間投与) の併合解析

機構は、国内臨床試験 (CCT-001、OCT-001、CCT-003 及び OCT-003 試験) における非高齢者と高齢者の有害事象の発現状況に大きな違いがみられていないこと、高齢者における血中濃度上昇の原因は腎機能の低下によると考えられることを踏まえて回答を了承するが、高齢者では急激に腎機能が低下することがあること、高齢者での検討症例は多くはないことを踏まえ、添付文書の高齢者への投与の項における注意喚起に加えて、製造販売後調査において引き続き高齢者の安全性に係る情報を収集する必要があると考える。

(8) 製造販売後調査の計画について

機構は、製造販売後調査の骨子 (案) を提示するよう求めた。

申請者は、特定使用成績調査及び EXAMINE 試験の計画骨子 (案) を提示した上で、以下のように回答した。単独療法及び α-GI 併用療法に係る特定使用成績調査については、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的に、調査症例数 3000 例、観察期間 36 ヶ月とする予定である。検査項目は、HbA_{1c}、空腹時血糖値、空腹時インスリン、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロール、血清クレアチニン、体重、血圧とする予定である。また、本調査で得られたデータについて、高齢者、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者に層別して解析することにより、これら特別な患者集団における安全性及び有効性も検討する予定である。海外で実施中の EXAMINE 試験については、日本人患者も組み入れ (目標症例数 ■■■■ 例)、製造販売後臨床試験として実施する予定である (EXAMINE 試験の詳細については、「(4) 安全性について 3) 心血管系リスク」の項を参照)。

機構は、以下のように考える。臨床試験での投与経験は限られたものであることから、製造販売後調査において引き続き低血糖症、腫瘍、膵炎、皮膚及び皮下組織障害等の発現状況や、高齢者、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者における安全性情報を収集する必要があると考える。さらに、心血管系リスクについては、「(4) 安全性について 3) 心血管系リスク」の項を参照)、本剤が日本人の心血管系リスクを上昇させる所見が得られているわけではないが、米国での審査の過程で EXAMINE 試験の

実施に至った経緯があること、また、臨床試験における症例数及び投与期間は限られており、心血管系イベントについて既存の臨床試験成績からレトロスペクティブに集計するのみでは、長期投与時の心血管系リスク評価に限界があると考えること等から、製造販売後調査において日本人の心血管系リスクに係る情報を収集する必要があると考える。製造販売後調査の詳細については、専門協議を踏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た。その結果、特に問題は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された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（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4、5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2）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、治験実施計画書からの逸脱（治験実施計画書で規定された併用薬にかかる選択基準を満たしていない症例が組み入れられていたこと、臨床検査の一部未実施）が認められた。治験依頼者において上記の検査の未実施に関し適切なモニタリングが実施されていたとは言い難い状況にあったことが指摘されたが、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。安全性については許容可能と考えるが、製造販売後調査において引き続き低血糖症、腫瘍、膵炎、皮膚及び皮下組織障害等に係る情報を収集するとともに、心血管系リスクに係る情報を収集する必要があると考える。

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

審査報告 (2)

平成 22 年 2 月 12 日

I. 申請品目

[販 売 名] ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg
[一 般 名] アログリプチン安息香酸塩
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 9 月 29 日

II. 審査内容

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

(1) 海外臨床試験成績を外挿することの妥当性について

機構は、内因性の DPP-4 及び GLP-1 に民族差があるのか否か現時点で不明な点があるなど、内因性及び外因性民族的要因が国内外で類似していると結論できる状況ではないものの、民族差による影響を明らかにすることには限界があることや、本剤の用量反応関係及び安全性が国内外で大きく異なることが臨床試験によって示唆されたこと等から、日本人における臨床用量として選択された用量と同用量である本剤 25 mg（米国における申請用量）のプラセボに対する優越性が検証された海外 SYR-322-010 試験成績を日本人の単独療法における検証試験の成績として外挿することは可能と考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 有効性について

本剤単独療法及び本剤と α -GI 併用療法の有効性は示されていると考えた機構の判断は、専門委員に支持された。

(3) 安全性について

1) 低血糖、腫瘍発生との関連性、膵炎、血管浮腫関連症状及び免疫系障害、皮膚及び皮下組織障害

機構は、低血糖、腫瘍発生との関連性、膵炎、血管浮腫関連症状及び免疫系障害、皮膚及び皮下組織障害については、現時点で大きな問題はないと考えているものの、製造販売後調査においてそれらに係る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。なお、一部の専門委員から、「腫瘍発生との関連性については、本剤の非臨床試験成績や海外で販売されている類薬での腫瘍発生に係る報告も踏まえ、十分留意して情報収集していく必要がある。」、「本剤長期投与時の免疫系やメラニンへの影響等について、十分留意していく必要がある。」、「製造販売後調査において、腎排泄型薬物との相互作用に係る情報も収集する必要がある。」との意見が示された。機構は、以上の専門委員の意見を踏まえた製造販売後調査を計画するよう申請者を指導した（製造販売後調査の計画については、「(6) 製造販売後調査について」の項を参照）。

2) 心血管系リスク

機構は、現時点で本剤は海外で承認されていないこと、臨床試験における症例数及び投与期間は限られており、心血管系イベントについて既存の臨床試験成績からレトロスペクティブに集計するのみでは、長期投与時の心血管系リスク評価に限界があること、米国での審査により EXAMINE 試験の実施が求められ当該試験を実施中であること、糖尿病患者における潜在的な心血管系リスクに日本人と外国人とで相違があると考えられること等を踏まえ、EXAMINE 試験の成績と比較検討できるような製造販売後調査を立案し、当該調査において日本人の心血管系リスクに係る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。なお、一部の専門委員から、「製造販売後調査において心血管系リスクに係る情報を収集する必要があるが、海外で実施中の EXAMINE 試験に日本人を参加させたとしても、■例（日本人の目標症例数）では日本人における心血管系リスク評価は不十分ではないかと考えられ、また、対照群を設定しない製造販売後調査では心血管系リスク評価に限界があると考えられる。」、「EXAMINE 試験に日本人を参加させる意義はあると考えられるため、当該試験成績の提出を求めた方が良い。」との意見が示された。機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、海外で実施中の EXAMINE 試験の成績が得られ次第、当該成績を速やかに提出するとともに、適切に医療現場に情報提供するよう申請者に指示した（製造販売後調査の計画については、「(6) 製造販売後調査について」の項を参照）。

(4) 腎機能障害患者について

機構は、本剤の中等度腎機能障害患者における投与量として 12.5 mg、高度腎機能障害患者/末期腎不全患者における投与量として 6.25 mg を設定することに大きな問題はなく、また、本剤は腎排泄型薬剤であること、透析でほとんど除去されないこと等を踏まえ、製造販売後調査において腎機能障害患者における安全性情報を収集するとした申請者の回答は妥当と考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員から、「腎機能別に一定の症例数が確保できるような調査を行うべき

であり、特に末期腎不全患者や透析患者における安全性を検討する必要がある。」、「中等度の腎機能障害を有する患者における安全性データは十分とは言えない。」との意見が示された。以上を踏まえ機構は、長期使用に係る特定使用成績調査とは別に、腎機能障害を有する患者を対象とした特定使用成績調査の実施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。通常、糖尿病治療薬は長期間投与されることから、腎機能障害に関する■年間程度の特定使用成績調査を別途実施するよりも、中等度以上の腎機能障害を有する糖尿病患者を長期使用に係る特定使用成績調査に組み入れて3年間の観察を行う方が有用なデータを収集できると考える。以上を踏まえ、長期使用に係る特定使用成績調査において、本剤投与開始時に全症例の血清クレアチニン及びクレアチンクリアランス（血清クレアチニン、年齢、体重から算出）を調査し、腎機能障害の有無及びその程度を把握した上で、それらと本剤投与との関連性を検討する。また、腎機能障害の程度及び本剤投与量を層別項目として、安全性及び有効性を層別解析することで、障害の程度に応じた適切な投与量に関する検討が可能になると考える。なお、投与量の調節が必要な中等度以上の腎機能障害患者における安全性及び有効性を評価するための症例数として、■例以上を確保することを目標とする。さらに、高度腎機能障害患者/末期腎不全患者に対する本剤の安全性及び有効性の情報は、本剤の適正使用において重要な情報であることから、腎臓専門医を有する医療機関を一定数組み入れ、高度腎機能障害患者/末期腎不全患者が積極的に本調査に登録されるよう努める。

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。

(5) 用法・用量について

機構は、本剤の投与回数を1日1回とすること、及び投与タイミングを臨床試験における用法である朝食前に限定しなくても問題はないと考えた。また、本剤25mgを単独療法及び α -GI併用療法における臨床用量とすることに大きな問題はないと考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。なお、機構は、腎機能障害の程度により適宜減量する旨を用法・用量に設定することについては、詳細な用量を示さずに用法・用量として設定するよりは、用法・用量に関連する使用上の注意において具体的な目安となる数値とともに注意喚起することがより適切と考えた。以上を踏まえ機構は、承認申請時の用法・用量を以下のように修正するよう申請者に求めたところ、申請者はこれに従って修正すると回答した。

(承認申請時)

通常、成人にはアログリプチンとして25mgを1日1回経口投与する。なお、腎機能の程度により適宜減量する。

(修正後：上記の下線部を削除)

通常、成人にはアログリプチンとして 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。

(6) 製造販売後調査（長期使用に係る特定使用成績調査）について

機構は、専門協議の結果（「(3) 安全性について」の項を参照）を踏まえ、低血糖、腫瘍発生との関連性、膵炎、血管浮腫関連症状及び免疫系障害、皮膚及び皮下組織障害、腎排泄型薬物等との相互作用、並びに心血管系リスクについての情報（心血管イベントの発生日況、冠動脈や動脈硬化等の経時的変動等）の収集が可能な長期使用に係る特定使用成績調査の計画案を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。有害事象として低血糖、腫瘍（特に甲状腺腫瘍等）、膵炎、血管浮腫関連症状、免疫系障害、皮膚及び皮下組織障害等が報告された場合には再調査を実施し、詳細な情報（臨床経過、診断のために実施した画像診断の結果や臨床検査値等）を収集する。また、観察期間中のすべての併用薬を調査するとともに、本調査の解析時には、他の protease inhibitor、腎排泄型薬物を併用した患者について層別解析を実施し、併用時の安全性を検討する。さらに、高齢者、肝機能障害患者、心不全患者（障害の程度は NYHA 分類に従う）及び腎機能障害患者（「(4) 腎機能障害患者について」の項を参照）について層別解析を実施し、それぞれの患者層における安全性を検討する。

心血管系リスクについては、有害事象として心血管イベント（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）が報告された場合には再調査を実施し、詳細な情報（臨床経過、診断のために実施した画像診断の結果や臨床検査値等）を収集する。また、冠動脈、動脈硬化等の経時的変化について、観察期間中に脈波伝播速度検査、頸動脈超音波検査、血管内超音波検査等の検査が実施された場合には、検査内容、検査日、検査結果等の情報を収集する。

なお、調査項目には、事前に計画した HbA_{1c}、空腹時血糖値、空腹時インスリン、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロール、血清クレアチニン、体重、血圧に加えて、ウエスト周囲径、尿中アルブミン及び心電図検査を追加する。

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。

Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
9	上 3	雄性 Wistar fatty ラット	雌性 Wistar fatty ラット
10	下 1	ロットの異なる本薬を用いて	(削除)
26	下 7	未変化体又は代謝物等	未変化体又は代謝物あるいはそれらによって変動する内因性物質等
30	上 4~5	P_{app} 比 (A→B/B→A)	P_{app} 比 (B→A/A→B)
33	上 5	AUC _{0-72h} (平均値)	AUC _{0-tiqc} (平均値)
34	下 13	未変化体の割合は平均 81 %であった。	未変化体の割合は 81 %であった。
56	上 3	補正 QT 時間延長	心電図 QT 延長
58	上 14	高血圧クリーゼ	高血圧性クリーゼ
61	上 13	副次評価項目とされた継続症例…	副次評価項目とされた主な血糖コントロール指標のうち、継続症例…
71	下 1~4	高血糖レスキュー基準に該当した被験者を含む集団 (該当症例) と、高血糖レスキュー基準に該当した被験者を含まない集団 (非該当症例) …、12.5 mg 以上の投与群では該当症例と非該当症例の HbA _{1c} 変化量は同程度であった。	高血糖レスキュー基準に該当した被験者を含む集団と、高血糖レスキュー基準に該当した被験者を含まない集団…、12.5 mg 以上の投与群では両集団間の HbA _{1c} 変化量は同程度であった。
72	表 24	該当症例	高血糖レスキュー基準に該当した被験者を含む集団
72	表 24	非該当症例	高血糖レスキュー基準に該当した被験者を含まない集団
76	上 6	25 mg 群 2.2 % (1/43 例)	25 mg 群 2.2 % (1/45 例)
78	下 11	HbA _{1c} 変化量は、	HbA _{1c} 変化量 (平均値±標準偏差) は、
78	下 8	空腹時血糖値の変化量は、	空腹時血糖値の変化量 (調整済み平均値±標準誤差) は、
81	上 2	認められた低血糖症はいずれも軽度であった。	12.5 mg の 1 例は程度が高度であり、その他の低血糖症はいずれも軽度であった。
81	上 14~15	移行上皮細胞	膀胱移行上皮細胞
81	下 4	移行上皮過形成	膀胱移行上皮細胞の過形成

IV. 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、承認して差し支えないと判断する。なお、以下の指示事項を付すことが適切と考える。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 α -グルコシダーゼ阻害剤を使用

[用法・用量] 通常、成人にはアログリプチンとして 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[指示事項] 海外で実施中の EXAMINE 試験の成績が得られ次第、当該成績を速やかに提出するとともに、適切に医療現場に情報提供すること。