

審議結果報告書

平成 22 年 11 月 1 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 シュアポスト錠0.25mg、同錠0.5mg

〔一 般 名〕 レパグリニド

〔申 請 者〕 大日本住友製薬株式会社

〔申請年月日〕 平成 21 年 9 月 30 日

〔審 議 結 果〕

平成 22 年 10 月 29 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劇薬に該当するとされた。

審査報告書

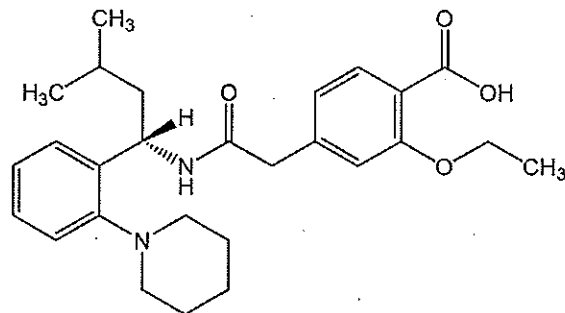
平成 22 年 10 月 6 日

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] シュアポスト錠 0.25 mg、同錠 0.5 mg
[一 般 名] レパグリニド
[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 9 月 30 日
[剤形・含量] 1 錠中に、レパグリニド 0.25 mg 又は 0.5 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式: C₂₇H₃₆N₂O₄

分子量: 452.59

化学名:

(日 本 名) (+)-(S)-2-エトキシ-4-[2-[3-メチル-1-(2-ピペリジノフェニル)ブチルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸

(英 名) (+)-(S)-2-Ethoxy-4-[2-[3-methyl-1-(2-piperidinophenyl)butylamino]-2-oxoethyl]benzoic acid

[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 10 月 6 日

[販 売 名] シュアポスト錠 0.25 mg、同錠 0.5 mg
[一 般 名] レパグリニド
[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 9 月 30 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、低血糖、心血管系リスク、高齢者、肝機能障害者又は腎機能障害者に係る安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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

[効 能 ・ 効 果] 2 型糖尿病における食後血糖推移の改善
ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。
(1) 食事療法・運動療法のみ
(2) 食事療法・運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用

[用 法 ・ 用 量] 通常、成人にはレパグリニドとして 1 回 0.25 mg より開始し、1 日 3 回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常 1 回 0.25～0.5 mg で、必要に応じて適宜増減する。
なお、1 回量を 1 mg まで増量することができる。

審査報告 (1)

平成 22 年 8 月 24 日

I. 申請品目

- [販 売 名] シュアポスト錠 0.25 mg、同錠 0.5 mg
- [一 般 名] レパグリニド
- [申 請 者] 大日本住友製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 21 年 9 月 30 日
- [剤形・含量] 1 錠中に、レパグリニド 0.25 mg 又は 0.5 mg を含有する錠剤
- [申請時効能・効果] 2 型糖尿病における食後血糖推移の改善
ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。
(1) 食事療法・運動療法のみ
(2) 食事療法・運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用
- [申請時用法・用量] 通常、成人にはレパグリニドとして 1 回 0.25 mg より開始し、1 日 3 回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常 1 回 0.25～0.5 mg で、必要に応じて適宜増減する。
なお、1 回量を 1 mg まで増量することができる。

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

シュアポスト錠 0.25 mg 及び同錠 0.5 mg（以下、「本剤」）の有効成分であるレパグリニドは、Dr. Karl Thomae GmbH 社により発見され、海外においては Novo Nordisk 社によって臨床開発が行われた速効型インスリン分泌促進薬である。速効型インスリン分泌促進薬は、スルホニルウレア剤（以下、「SU 剤」）と同様に膵 β 細胞スルホニルウレア受容体（以下、「SUR」）に結合し、ATP 感受性カリウムチャネル（以下、「 K_{ATP} チャネル」）を閉鎖することにより脱分極がおこり、 Ca^{2+} イオンが細胞内に流入してインスリン分泌を促進することにより血糖降下作用を発現する。しかしながら、速効型インスリン分泌促進薬の作用時間は SU 剤と比べて短く、また、効果の消失も早いことが特徴であり、食前に投与することにより、食後早期のインスリン分泌を促進し、主に食後血糖推移を改善する。国内では既承認薬として、ナテグリニド及びミチグリニドカルシウム水和物が販売されている。

本剤の国内臨床試験は、19[]年にノボ ノルディスク ファーマ株式会社によって開始され、20[]年[]月に承認申請が行われた。しかしながら、[]であったため、当該申請は取り下げられ、2004 年より住友製薬株式会社（現、大日本住友製薬株式会社）が本剤の開発を継承した。今般申請者は、食事療法・運動療法のみ又は食事療法・運動療法に加え

て α -グルコシダーゼ阻害剤（以下、「 α -GI」）で効果不十分な 2 型糖尿病における本剤の有用性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。

2. 品質に関する資料

(1) 原薬

原薬は、白色～灰白色の結晶性の粉末であり、その化学構造は元素分析及びスペクトル解析（質量分析、核磁気共鳴スペクトル、紫外吸収スペクトル及び赤外吸収スペクトル）によって確認されている。また、絶対配置決定試験も実施されている。物理的・化学的性質については、性状、融点、解離定数、分配係数、溶解性、吸湿性、比旋光度及び結晶多形が検討されている。

(2) 製劑

製剤は(第工程～第工程)、大日本住友製薬株式会社(第工程)及び(第工程及び第工程)において製造される。製造工程は、第一工程(レパグリニドの・工程)、第二工程(レパグリニドの工程)、第三工程(レパグリニドの・・工程)、第四工程(混合工程)、第五工程(打錠工程)、第六工程(保管工程)、第七工程(包装・表示工程)及び第八工程(保管・試験工程)からなり、そのうち第工程、第工程及び第工程が重要工程とされている。第工程及び第工程では、第工程ではについて、管理値が設定されている。また、審査の過程において、第工程で及びについて管理値が追加で設定された(詳細は<審査の概略>の項を参照)。なお、製造にあたって、本薬のとのため、を行ったあと、と、さらにその他のと混合している。

グラフィー（以下、「HPLC」））、製剤均一性、溶出性及び含量（HPLC）が設定されている。規格には設定されていないが、純度試験（類縁物質）、乾燥減量及び光学異性体についても検討されている。

製剤の安定性については、両面アルミニウム PTP シート包装品について、長期保存試験（25℃、60 %RH、24 ヶ月）及び加速試験（40℃、75 %RH、6 ヶ月）が実施され、また、苛酷試験（温度 [50℃、ガラス容器（密栓）、3 ヶ月]、湿度及び温度 [25℃、75 %RH、ガラス容器（開栓）で 1 週間保存後に 50℃、成り行き湿度、ガラス容器（密栓）、3 ヶ月] 並びに光 [キセノンランプ、シャーレ、積算照度 120 万 lux·hr 及び総近紫外放射エネルギー 100 W·hr/m² 以上]）が実施された。試験項目は、性状、確認試験（紫外吸収スペクトル及び HPLC）、溶出性、含量（HPLC）、類縁物質（HPLC）、乾燥減量及び光学異性体とされた。その結果、苛酷試験（温度）では類縁物質の増加が認められ、さらに 0.25 mg 錠では 0.25 mg 錠での低下が、0.5 mg 錠では性状（色）の変化が認められた。苛酷試験（湿度及び温度）では含量の低下及び類縁物質の増加が認められ、さらに 0.25 mg 錠では 0.25 mg 錠での低下及び 0.5 mg 錠での増加が、0.5 mg 錠では 0.5 mg 錠での低下及び性状（色）の変化が認められた。その他のいずれの測定項目においても品質の変化は認められなかった。なお、長期保存試験は 24 ヶ月まで継続される。

以上、長期保存試験（24 ヶ月）及び加速試験において、ほとんど変化は認められなかったことから、製剤の有効期間は両面アルミニウム PTP シート包装品で室温保存するとき、3 年と設定された。

<審査の概略>

(1) 純度試験（類縁物質）及び乾燥減量について

米国薬局方における規格及び試験方法を参考に本剤の規格及び試験方法が設定されたが、米国薬局方では本剤の申請規格の他に純度試験（類縁物質）及び乾燥減量の規格が設定されている。機構は、本剤の規格及び試験方法に純度試験（類縁物質）及び乾燥減量に関する規格を設定しない理由及びそれらの規格を設定する必要があるか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤に認められる類縁物質は、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 24 日 医薬審発第 0624001 号）における報告が必要とされる閾値以下であったこと並びに長期保存試験及び加速試験において増加は認められず、かついずれも報告が必要とされる閾値以下であったことから、本剤の規格及び試験方法として純度試験（類縁物質）を設定する必要はないと考える。また、一定範囲内の乾燥減量を示す製剤を恒常的に製造可能であり、本邦における包装形態では長期保存試験及び加速試験において乾燥減量の増加が認められないこと並びにこの範囲の乾燥減量は本剤の安定性に影響を及ぼさないことから、本剤の規格及び試験方法として乾燥減量を設定する必要はないと考える。しかしながら、乾燥減量及び類縁物質については、工程管理を実施する。

機構は、提示された長期保存試験及び加速試験の成績から類縁物質及び乾燥減量が増加す

る可能性は低く、工程管理によって純度試験（類縁物質）及び乾燥減量が管理されるのであれば、これらの項目を規格及び試験方法に設定する必要性は低いと判断し、回答を了承した。

(2) 新添加物（ボラクリリンカリウム）について

本剤には、新添加物としてボラクリリンカリウムが崩壊剤の目的で含有されているが、本添加物の規格及び試験方法並びに安定性に問題はないものと機構は判断した。

安全性については、提出された資料から、臨床使用において本添加物に起因する問題が生じる可能性は極めて低いと考えられ、添加物としての使用に支障はないものと機構は判断した。

以上、機構は本薬における本添加物の使用において、特段の問題点はないものと判断した。

以上を踏まえ機構は、原薬について設定された規格及び試験方法、製剤について設定された製造方法、規格及び試験方法、保存条件、原薬のリテスト期間並びに製剤の有効期間は、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 vivo* において、正常動物及び糖尿病モデル動物を用いて効力が検討され、*in vitro* において作用機序が検討された。また、ボグリボースとの併用試験が実施され、光学異性体及び代謝物の血糖降下作用についても検討された。副次的薬理試験は実施されなかったが、公表文献が参考資料として提出された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響がコアバッテリー試験として実施された。なお、薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は実施されなかった。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vivo* 薬効評価

① 正常ラットに対する単回静脈内及び経口投与による血糖降下作用 (4.2.1.1.1)

一晚絶食させた雌性ラット（各群 4～10 例）に本薬（0.0003～0.1 mg/kg）が単回静脈内投与され、投与後 60 分における投与前からの血糖値変化量が検討された。その結果、0.003 mg/kg 以上の用量において、対照（生理食塩液）群と比較して有意な血糖値の低下が認められた。

一晚絶食させた雌性ラット（各群 5～7 例）に本薬（0.003～0.3 mg/kg）が単回経口投与された。その結果、対照（1.5%メチルセルロース（以下、「MC」））群及び 0.1 mg/kg 群における投与後 30 分の血糖値変化量（平均値±標準誤差）はそれぞれ -1.0 ± 4.2 及び -24.5 ± 1.8 mg/dL、血漿中インスリン濃度はそれぞれ 0.49 ± 0.31 及び 36.80 ± 6.66 μ U/mL であり、本薬 0.1 mg/kg 以上の用量において有意な差が認められた。

② 正常イヌに対する単回経口投与による血糖降下作用 (4.2.1.1.1)

一晩絶食させた雌性イヌ (各群 4~8 例) に本薬 (0.01~1.0 mg/kg) が単回経口投与された。その結果、対照 (1.5 % MC) 群及び本薬 0.03 mg/kg 群における投与後 2 時間の血糖値変化量 (平均値±標準誤差) は -0.2 ± 3.0 及び -15.8 ± 2.1 mg/dL であり、本薬 0.03 mg/kg 以上の用量において有意な低下が認められた。また、対照群及び本薬 0.1 mg/kg 群における投与後 1 時間の血漿中インスリン濃度変化量は、 -1.00 ± 1.11 及び 13.52 ± 4.62 μ U/mL であり、本薬 0.1 mg/kg 以上の用量において有意な上昇が認められた。

③ グルコース負荷正常ラットに対する単回経口投与による血糖上昇抑制作用 (4.2.1.1.2)

一晩絶食させた雄性ラット (各群 8 例) に本薬 (0.01、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg) が単回経口投与され、その直後にブドウ糖液 (2.0 g/kg) が経口投与された。その結果、本薬群において血糖値曲線下面積 (グルコース $AUC_{0-180 \text{ min}}$) の用量依存的な低下が認められ、その低下は対照群 (0.5 % MC) 群と比較し有意であった。また、本薬投与 30 分後にインスリン分泌が促進される傾向が認められ、対照群と比較し、0.3 mg/kg 群において血漿中インスリン濃度曲線下面積 (インスリン $AUC_{0-60 \text{ min}}$) の有意な増加が認められた。申請者は、本薬は投与 10 分後に血漿中に検出され、本薬 0.01~0.3 mg/kg 投与時のラットにおける $C_{\max}$ は、1.551~46.37 ng/mL であり、ヒトで有効性を示す $C_{\max}$ (6.8~27.7 ng/mL) と大きく異ならなかったと説明している。

④ ショ糖負荷正常ラット及びショ糖負荷ストレプトゾトシンラットに対する血糖上昇抑制作用 (4.2.1.1.3)

一晩絶食させた雄性ラット (各群 5 例) に本薬 (1 mg/kg)、SU 剤のグリベンクラミド (10 mg/kg) 又は α -GI のボグリボース (0.4 mg/kg) が単回経口投与され、15 分後にショ糖液 (2.5 g/kg) が経口投与された。その結果、本薬、グリベンクラミド及びボグリボース群におけるショ糖負荷 0 分をベースラインとしたグルコース $AUC_{0-420 \text{ min}}$ (平均値±標準誤差) は、 -18951.2 ± 842.9 、 -5992.2 ± 1091.7 及び -6058.8 ± 1161.9 mg·min/dL であり、対照 (0.5 % カルボキシメチルセルロースナトリウム塩 (以下、「CMC-Na」)) 群の 3815.1 ± 903.5 mg·min/dL と比較して有意な低下が認められた。本薬群の血糖値変化量はショ糖負荷 15 分後から 420 分後まで、対照群と比較して有意な低下を示した。

雄性ラット (各群 8~10 例) に 30 mg/kg のストレプトゾトシンが単回静脈内投与された。その 2 日後に一晩絶食させ、上記と同様の方法で薬剤の投与及びショ糖負荷試験が実施された。その結果、本薬、グリベンクラミド及びボグリボース群におけるグルコース $AUC_{0-420 \text{ min}}$ (平均値±標準誤差) は、 -14296.5 ± 2141.6 、 -7191.5 ± 1747.7 及び -5699.8 ± 2771.8 mg·min/dL であり、対照 (0.5 % CMC-Na) 群の -1562.6 ± 1427.6 mg·min/dL と比較して本薬群において有意な低下が認められた。また、本薬群の血糖値変化量はショ糖負荷 15 分後から持続して低値を示し、対照群と比較し有意であった。ボグリボース群では 15 分後から 60 分後まで対

照群と比較して有意な低値を示したが、グリベンクラミド群では有意な差は認められなかった。

⑤ グルコース負荷 Goto-Kakizaki ラットに対する単回経口投与による血糖上昇抑制作用 (4.2.1.1.4)

一晩絶食させた雄性 Goto-Kakizaki ラット (9 週齢、各群 8 例) に本薬 (0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg)、ナテグリニド (50 mg/kg) 又は対照として 0.5 % MC が単回経口投与され、その直後にブドウ糖液 (2.0 g/kg) が経口投与された。その結果、本薬 0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg 群のグルコース $AUC_{0-180 \text{ min}}$ (平均値 $\pm$ 標準誤差) は 44726 ± 1441 、 41549 ± 997 及び 41144 ± 888 mg $\cdot$ min/dL、ナテグリニド群では 44838 ± 1133 mg $\cdot$ min/dL であり、対照群の 49523 ± 1022 mg $\cdot$ min/dL と比較し有意な低値を示した。なお、本薬群のインスリン $AUC_{0-60 \text{ min}}$ について対照群と比較して有意な上昇は認められなかったが、本薬及びナテグリニドにより投与 30 分後のインスリン濃度が上昇する傾向が認められた。

⑥ ショ糖負荷正常ラットに対するボグリボースとの併用効果 (4.2.1.1.5)

一晩絶食させた雄性ラット (各群 8 例) に本薬 (0.1 mg/kg) 及びボグリボース (0.1 mg/kg) が単独又は併用にて単回経口投与され、直後にショ糖液 (2.5 g/kg) が経口投与された。その結果、本薬群、ボグリボース群及び併用群のグルコース $AUC_{0-120 \text{ min}}$ は 12432 ± 183 、 12904 ± 404 及び 11302 ± 476 mg $\cdot$ min/mL であり、対照 (0.5 % MC) 群における 15369 ± 374 mg $\cdot$ min/mL と比較して有意に低下した。さらに、併用群においては、各単独群と比較して有意な低下が認められた。血漿中インスリン濃度については、本薬群は対照群と、併用群はボグリボース群と比較して血漿中インスリン濃度が上昇する傾向を示した。また、ボグリボース群は対照群と、併用群は本薬群と比較してインスリン $AUC_{0-60 \text{ min}}$ の有意な低下が認められた。

2) 作用機序

① 単離ランゲルハンス島に対するインスリン分泌促進作用 (4.2.1.1.6)

雄性 NMRI マウスの膵臓から単離されたランゲルハンス島細胞がグルコース溶液で灌流された後、被験物質 (本薬又はグリベンクラミド) で 30 分間灌流された。その結果、5 mmol/L グルコース存在下、被験物質の濃度範囲を 1.6~200 nmol/L とした場合、本薬 40~200 nmol/L 及びグリベンクラミド 200 nmol/L の添加により、ベースライン値 (被験物質添加直前の 10 分間のインスリン分泌量) と比較してインスリン分泌量が有意に増加した。また、10 mmol/L グルコース存在下、被験物質の濃度範囲を 1.6~1000 nmol/L とした場合には、本薬 8~1000 nmol/L 及びグリベンクラミド 40~1000 nmol/L の添加により、インスリン分泌量が有意に増加した。

② K_{ATP} チャネル活性に対する作用 (4.2.1.1.7)

ラット新生児の膵臓から単離されたランゲルハンス島の β 細胞を用い、本薬及びグルコースの K_{ATP} チャンネル活性に対する作用がセルアタッチ法によるパッチクランプ法を用いて検討された。その結果、グルコース (16.7 mmol/L (約 300 mg/dL)) 処理により、約 8 分以内に K_{ATP} チャンネル活性は完全に抑制されたが、グルコースを除去すると 5~10 分以内に回復した。一方、本薬 (10 nmol/L) 処置により、1~4 分以内に K_{ATP} チャンネル活性が約 90 % 抑制され、本薬除去後もその抑制作用は 30 分間持続した。

③ Whole-cell K^+ 電流に対する作用 (4.2.1.1.7)

「② K_{ATP} チャンネル活性に対する作用 (4.2.1.1.7)」と同一の方法で単離された β 細胞を用い、本薬及びグリベンクラミドの K_{ATP} チャンネル活性に対する作用がホールセルパッチクランプ法により検討された。その結果、本薬 (1 nmol/L) により K^+ 電流の最大値は約 500 pA から約 50 pA まで低下し、 K_{ATP} チャンネルの閉鎖が示唆された。また、本薬又はグリベンクラミドで 30 分間インキュベーションした場合、 K_{ATP} チャンネル活性を示す最大電流振幅は両薬剤の濃度依存的に減少し、 IC_{50} 値 (平均値 $\pm$ 標準誤差) はそれぞれ 89 ± 13 及び 47 ± 4 pmol/L であった。

④ 細胞内 Ca^{2+} 濃度に対する作用 (4.2.1.1.7)

マウスインスリノーマ由来の $\beta TC3$ 細胞を用いて、細胞内 Ca^{2+} 濃度に対する本薬及びグリベンクラミドの作用が検討された。その結果、本薬又はグリベンクラミド (それぞれ 100 nmol/L) の添加により細胞内 Ca^{2+} 濃度が増加した。また、本薬による細胞内 Ca^{2+} 濃度の増加は細胞外 Ca^{2+} 非存在下では認められなかったが、 Ca^{2+} の添加により速やかに増加した。さらに、本薬による細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇は、L 型カルシウムチャンネル遮断薬であるベラパミル (10 μ mol/L) の添加によりほぼ完全に抑制された。

⑤ SUR1 に対する作用 (参考 4.2.1.1.8)

ヒトの天然型 SUR1 又は 1237 番目のセリン残基がチロシン残基に置換された変異型 SUR1 と K_{ATP} チャンネルの Kir6.2 サブユニットを共発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬の SUR1 に対する結合作用が検討された。その結果、天然型及び変異型 SUR1 に対して、本薬の結合作用及び K_{ATP} チャンネルの阻害作用が認められた。また、天然型 SUR1 に結合した本薬に対して、本薬及びグリベンクラミドによる同程度の競合作用が認められたが、変異型 SUR1 において、グリベンクラミドと比較して本薬は強い競合作用を示した。

3) 光学異性体及び代謝物の血糖降下作用

① 光学異性体の血糖降下作用 (4.2.1.1.1)

一晩絶食させた雌性ラット (各群 6~7 例) に、本薬の光学異性体である AGE624ZW (0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg) が単回経口投与された結果、血糖降下作用は認められなかった。一方、一晩絶食させた雌性ラット (各群 5~6 例) に AGE624ZW (0.1 及び 1.0 mg/kg) が単回静

脈内投与された結果、1.0 mg/kg 群における投与 30～120 分後の血糖値変化量は対照群と比較して有意に低下したが、その程度は「1) *In vivo* 薬効評価 ①正常ラットに対する単回静脈内及び経口投与による血糖降下作用 (4.2.1.1.1)」における本薬 0.01 mg/kg 静脈内投与群と比較して大きくなかった (本薬 0.01 mg/kg 投与 0、30 及び 60 分後の血糖値 (平均値±標準誤差) は 73.2±1.2、60.6±2.6 及び 47.9±1.5 mg/dL であり、AGEE624ZW 1.0 mg/kg ではそれぞれ 74.3±1.4、61.2±1.8 及び 61.5±0.5 mg/dL であった)。また、雄性ラットに本薬が単回経口投与された結果、血漿中に AGEE624ZW は検出されなかった (「(ii) 薬物動態試験成績の概要」提出された資料の概略) (3) 代謝」の項を参照)。

② 代謝物の血糖降下作用 (4.2.1.1.9)

雌性ラット (各群 7 例) に、ラット及びイヌにおける主要代謝物である M1、M2、M5、M6 及び M12 (0.01～1.0 mg/kg) が静脈内投与された結果、M1、M2 及び M6 は 1.0 mg/kg でも血糖降下作用を示さなかった。M5 の投与により、1.0 mg/kg で投与 1 時間以内に対照 (生理食塩液) 群と比較して有意な血糖降下作用が認められたが、0.1 mg/kg 以下では血糖降下作用は認められなかった。また、M12 は 0.03 mg/kg 以上の用量において対照群と比較して有意な血糖降下作用を示したが、0.01 mg/kg では血糖降下作用は認められなかった。なお、ヒト血清中において M12 は検出されず、M5 は検出されないか、検出されてもわずかであった。

(2) 副次的薬理試験 (4.2.1.2.1: 参考資料)

細胞内液中に MgGDP を含む条件下、本薬は HEK293 細胞に発現させた膵 β 細胞型、心筋細胞型及び血管平滑筋細胞型 K_{ATP} チャネルを濃度依存的に阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 0.5 nmol/L 以下、15 及び 29 nmol/L であった。一方、グリベンクラミドではそれぞれ 0.05 nmol/L 以下、51 及び 56 nmol/L であった。

(3) 安全性薬理試験

1) ラットの中樞神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3.1)

雄性ラット (各群 6 例) に本薬 (0.0716、0.841 及び 9.32 mg/kg) 又は対照としてポリエチレングリコール 300、クレモフォール RH40 及び濾過水の混合溶液が単回経口投与され、Irwin の多次元観察法により中樞神経系に及ぼす影響が検討された。その結果、投与後 30、60、120 及び 240 分に観察された一般症状及び行動について、本薬によると考えられる影響は認められなかった。なお、9.32 mg/kg 群における C_{max} (平均値±標準偏差) 1980±649 ng/mL は、D4101005 試験においてヒトに 1 mg/回を 1 日 3 回反復経口投与したときの個体別 C_{max} の最大値 (以下、「臨床用量 (1 mg/回) 投与時の C_{max}」) (53.0 ng/mL) の約 37 倍である。

2) 心血管系に及ぼす影響

① 無麻酔・無拘束イヌの心血管系に及ぼす影響 (4.2.1.3.2)

雄性イヌ（4例）に本薬（0.03、0.3 及び 3 mg/kg）及び対照としてポリエチレングリコール 300、クレモフォール RH40 及び濾過水の混合溶液が、2～3 日の休薬期間において各個体にそれぞれ単回経口投与され、24 時間後までの血圧、心拍数及び心電図がテレメトリー法にて測定された。その結果、0.3 及び 3 mg/kg 投与 30 分後の収縮期血圧は、投与前と比べそれぞれ 0.57 %の低下及び 8.65 %の上昇を示し、溶媒投与時における 10.09 %の低下と比較して有意な差が認められた。また、拡張期血圧及び平均血圧についても投与 30 分後に有意に上昇した。なお、3 mg/kg 投与後 30 から 240 分にかけて軽度な血圧上昇が持続したが、投与後 24 時間には回復した。心拍数及び各心電図パラメータには 3 mg/kg まで本薬による影響は認められなかった。なお、0.3 mg/kg 投与時の C_{max} （平均値±標準偏差）809±288 ng/mL は臨床用量（1 mg/回）投与時の C_{max} （53.0 ng/mL）の約 15 倍である。

② HEK293 細胞における hERG 電流に及ぼす影響（4.2.1.3.3）

hERG チャネルを発現させた HEK293 細胞に本薬（3 μ mol/L）又は対照として 0.1 % DMSO が適用され、10 分後の hERG 電流が測定された。その結果、本薬、対照及び陽性対照である E-4031（100 nmol/L）による hERG 電流抑制率は 14.2、11.9 及び 95.5 %であった。なお、本薬 3 μ mol/L は、臨床用量（1 mg/回）投与時の C_{max} （53.0 ng/mL）から算出された非結合型未変化体の最高血漿中濃度（2.0 nmol/L）の約 1500 倍である。

③ ウサギ摘出プルキンエ線維の活動電位に及ぼす影響（4.2.1.3.4）

雌性ウサギより摘出された心筋プルキンエ線維（n=4）に本薬（0.03、0.3 及び 3 μ mol/L）又は対照として 0.1 % DMSO が適用された 30 分後、0.5 又は 1 Hz の電気刺激下における 60 及び 90 %再分極活動電位持続時間（以下、「APD₆₀」及び「APD₉₀」）、APD₉₀ と APD₆₀ の差（APD₆₀₋₉₀）、活動電位振幅、静止膜電位並びに最大立ち上がり速度（以下、「MRD」）が微小電極を用いて測定された。MRD については 3 Hz の高頻度電気刺激下においても測定された。その結果、本薬 0.3 μ mol/L により 1 Hz 電気刺激における APD₆₀ が延長したが、0.5 Hz では活動電位パラメータへの影響は認められなかった。また、0.03 及び 3 μ mol/L では、活動電位パラメータへの影響は認められなかった。一方、陽性対照であるソタロール（10 μ mol/L）により APD₆₀、APD₉₀ 及び APD₆₀₋₉₀ について逆頻度依存性の延長が認められた。

3) 呼吸系に及ぼす影響（4.2.1.3.5）

雄性ラット（各群 8 例）に本薬（0.1、1 及び 10 mg/kg）又は対照としてポリエチレングリコール 300、クレモフォール RH40 及び濾過水の混合溶液が単回経口投与され、無麻酔・無拘束で投与後 360 分までの呼吸数及び一回換気量が測定された。その結果、0.1 mg/kg 群における投与 360 分後の一回換気量（平均値±標準誤差）は 1.76±0.09 mL であり、対照群の 2.28±0.14 mL と比較して、有意な減少が認められたが、1 及び 10 mg/kg では測定期間中に本薬の影響は認められなかった。また、呼吸数にも影響は認められなかった。陽性対照である塩酸モルヒネ（10 mg/kg）の静脈内投与により、呼吸数及び一回換気量の有意な減少が認め

られた。なお、1 mg/kg 群の 1 例において、本薬投与 80 分後に症状変化し、その直後に死亡が認められた。しかしながら、対照群の 1 例においても同様の死亡が確認されたこと、「1) ラットの中枢神経系に及ぼす影響」が検討された試験において本薬 9.32 mg/kg 投与時の未変化体のラット血漿中濃度が 0.841 mg/kg に比べ高かったこと、及び 10 mg/kg 群では死亡や症状変化は認められなかったことから、死亡は本薬の影響ではないと申請者は考察している。

<審査の概略>

心血管系に及ぼす影響について

機構は、無麻酔・無拘束イヌにおいて、本薬 3 mg/kg 投与により持続的で、溶媒投与時と比較し有意な血圧上昇が認められたことから、0.3 mg/kg 投与 30 分後に認められた有意な血圧上昇が本薬の影響である可能性及び本薬の心血管系に及ぼす影響を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。0.3 mg/kg 投与 30 分後に溶媒投与時と比較し有意な収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧の上昇が認められたが、投与が行われた 4 例を個別別にみると、2 例では溶媒投与時と比べて収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧の変化量に大きな差は認められず、未変化体の血漿中濃度は他の 2 例と同程度であった。また、投与前値から 10 mmHg 以上の血圧上昇が認められた 1 例を除き、0.3 mg/kg 投与による血圧変化は対照群でも認められる程度であった。以上より、0.3 mg/kg の投与 30 分後に認められた血圧変化は偶発的であり、本薬の影響ではないと考える。なお、3 mg/kg 投与でも血圧上昇が認められたが、無影響量 (0.3 mg/kg) 投与時の未変化体平均 C_{max} は、臨床用量 (1 mg/回) 投与時の C_{max} の約 15 倍であった。2 型糖尿病患者対象試験では、収縮期血圧及び拡張期血圧の本剤投与開始前からの変化量において、臨床上問題となる変動は認められず、高血圧や血圧上昇の有害事象の発現割合は低かった。これらの結果から、本剤の臨床用量投与により血圧が著明に変動する可能性は低いと考えられる。一方、本薬 3 mg/kg 投与により無麻酔・無拘束イヌの心拍数及び心電図パラメータに影響は認められなかった。さらに、本薬は臨床用量 (1 mg/回) 投与時の非結合型未変化体 C_{max} の約 1500 倍量で hERG 電流及びウサギ摘出プルキンエ線維の活動電位パラメータに影響を及ぼさなかった。臨床で QT 延長や心室性不整脈を発現させる薬剤の多くは、hERG 電流を著明に抑制し、それらの IC_{50} 値は血漿タンパク非結合型の血漿中濃度の 30 倍以下であること (Redfern WS *et al.*, *Cardiovasc Res.*, 2003; 58: 32-45)、及びウサギ摘出プルキンエ線維の活動電位持続時間を延長させること (Lu HR *et al.*, *J Pharmacol Toxicol Methods.*, 2005; 52: 90-105 及び Lu HR *et al.*, *Eur J Pharmacol.*, 2007; 577: 222-32) が知られている。また、2 型糖尿病患者対象試験で、心電図に特に問題となる変化は認められなかった。以上より、臨床用量で本薬が重篤な QT 延長や致死性の心室性不整脈、血圧の著明な変動を発現する可能性は低いと考える。

機構は、申請者の回答を了承した（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> (3) 安全性について 2) 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静脈内又は経口投与したときの薬物動態が検討された。未変化体の血漿中濃度の測定には HPLC が用いられ、ラット血漿における定量下限は 5.0 又は 10 ng/mL、イヌ血漿では 5.0 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高速液体クロマトグラフィー/質量分析計 (LC-MS) 又は高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析計 (LC-MS/MS) が用いられた。

(1) 吸収 (4.2.2.2.1~4)

雌雄ラット及び雌雄イヌに本薬の ^{14}C 標識体を単回静脈内投与及び単回経口投与、並びに雄性ラットに本薬及び本薬の ^{14}C 標識体を単回経口投与したときの血漿中総放射能又は血漿中未変化体の薬物動態パラメータは、表 1 のとおりであった。静脈内投与時の未変化体の血漿クリアランス及び定常状態分布容積 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、ラット (雄、雌の順、以下同順) で 421 ± 125 、 222 ± 16 mL/hr/kg 及び 485 ± 119 、 455 ± 82 mL/kg、イヌで 49.9 ± 11.3 、 62.2 ± 21.8 mL/hr/kg 及び 165 ± 42 、 389 ± 280 mL/kg であった。1 mg/kg を静脈内投与及び経口投与したときの血漿中未変化体の AUC 比から算出した絶対的バイオアベイラビリティ (平均値) は、ラットで 53 及び 33 %、イヌで 75 及び 76 % であった。

表 1 単回投与時の血漿中総放射能又は血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	性別	例数	測定対象	T _{max}	C _{max}	AUC	T _{1/2}		
ラット	i.v.	1 ^{a)}	♂	4	総放射能	—	—	2.874±1.022 ^{c)}	2.2±0.29 ^{c)}		
					未変化体	—	—	2.555±1.048 ^{c)}	2.1±0.87 ^{c)}		
			♀	4	総放射能	—	—	3.437±0.829 ^{c)}	2.5±0.73 ^{c)}		
					未変化体	—	—	4.312±0.370 ^{c)}	2.4±0.81 ^{c)}		
	p.o.	1 ^{a)}	♂	4	総放射能	1.19±0.55 ^{c)}	0.618±0.137 ^{c)}	1.240±0.201 ^{c)}	2.0±0.49 ^{c)}		
					未変化体	1.2±0.55 ^{c)}	0.597±0.147 ^{c)}	1.328±0.055 ^{c)}	1.5±0.29 ^{c)}		
			♀	4	総放射能	0.69±0.24 ^{c)}	0.710±0.279 ^{c)}	1.652±0.506 ^{c)}	2.0±0.41 ^{c)}		
					未変化体	0.75±0.20 ^{c)}	0.615±0.185 ^{c)}	1.419±0.363 ^{c)}	2.1±0.57 ^{c)}		
			♂	5	総放射能	0.53±0.08 ^{d)}	0.152±0.020 ^{d)}	0.283±0.044 ^{d)}	1.6±0.3 ^{d)}		
					未変化体	0.97±0.15 ^{d)}	0.310±0.046 ^{d)}	0.987±0.301 ^{d)}	2.4±0.3 ^{d)}		
		♀			5	総放射能	0.87±0.08 ^{d)}	0.585±0.053 ^{d)}	1.186±0.164 ^{d)}	3.1±0.2 ^{d)}	
						未変化体	0.87±0.08 ^{d)}	0.594±0.077 ^{d)}	1.806±0.267 ^{d)}	2.2±0.3 ^{d)}	
		♂	5	総放射能	0.74±0.07 ^{d)}	0.941±0.196 ^{d)}	1.754±0.121 ^{d)}	4.1±1.0 ^{d)}			
				未変化体	0.93±0.07 ^{d)}	0.999±0.125 ^{d)}	2.259±0.180 ^{d)}	3.3±0.4 ^{d)}			
		イヌ	i.v.	1 ^{a)}	♂	4	総放射能	—	—	19.99±5.06 ^{c)}	1.89±0.15 ^{c)}
							未変化体	—	—	20.13±4.68 ^{c)}	1.64±0.33 ^{c)}
					♀	4	総放射能	—	—	14.91±4.03 ^{c)}	1.67±0.32 ^{c)}
							未変化体	—	—	15.88±5.15 ^{c)}	1.49±0.16 ^{c)}
p.o.	1 ^{a)}		♂	4	総放射能	0.63±0.25 ^{c)}	4.28±0.65 ^{c)}	12.63±2.26 ^{c)}	—		
					未変化体	0.75±0.29 ^{c)}	5.41±1.04 ^{c)}	14.89±2.99 ^{c)}	—		
			♀	4	総放射能	0.5±0.0 ^{c)}	3.14±0.60 ^{c)}	9.21±2.41 ^{c)}	—		
					未変化体	0.5±0.5 ^{c)}	4.14±0.71 ^{c)}	12.11±4.29 ^{c)}	—		

— : 算出せず

T_{max} : 最高濃度到達時間 (単位 : hr)、C_{max} : 最高濃度 (単位 : 総放射能は $\mu\text{g eq/mL}$ 、未変化体は $\mu\text{g/mL}$)、AUC : 濃度-時間曲線下面積 (単位 : 総放射能は $\mu\text{g eq}\cdot\text{hr/mL}$ 、未変化体は $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)、T_{1/2} : 消失相半減期 (単位 : hr)

a)本薬の ^{14}C 標識体、b)本薬、c)平均値 $\pm$ 標準偏差、d)平均値 $\pm$ 標準誤差、e)AUC_{0-8 hr}、f)AUC_{0-12 hr}、g)AUC_{0-24 hr}

雄性ラット(5例)に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を1日1回21日間反復経口投与したとき、各回投与1時間後の血漿中総放射能濃度は平均 82~188 ng eq./mL であった。

(2) 分布 (4.2.2.3.1~3、4.2.2.3.6~8)

雄性ラット(4例/時点)に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与した結果、放射能濃度は大腸で投与12時間後、その他の大部分の組織で投与40分後に最高値を示し、投与40分後の放射能濃度は小腸、肝臓、胃、大腸、腎臓、血液の順に血漿より高かった。大腸を除く大部分の組織において放射能濃度は経時的に低下した。

雄性ラット(4例/時点)に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を1日1回21日間反復経口投与した結果、投与1日目と比較して投与21日目の投与1時間後の放射能濃度は、大腸で約6.6倍、精巣で約1.9倍、肝臓で約1.6倍であった。投与21日目において、投与1時間後と比較して投与24時間後の放射能濃度は脳、小脳、延髄、下垂体を除く大部分の組織で低下した。

妊娠ラット(妊娠18日目、4例/時点)に本薬の ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与した結果、投与40分後の母動物の血漿中放射能濃度に対する平均比は、子宮では0.35、胎盤では0.31、羊水では0.03、胎児血液では0.51、胎児の脳、肺、心臓、腎臓、肝臓では0.08~0.21であり、その後放射能濃度は羊水を除き経時的に低下したが、投与24時間後の母動物の血漿中放射能濃度に対する平均比は羊水及び胎児血液では2.1であった。投与40分後、7時間後、24時間後の血漿中グルコース濃度は母動物では55、45、72 mg/dLと推移したのに対して、胎児では38、28、16 mg/dLと経時的に低下した。

本薬の ^{14}C 標識体 (0.01~100 µg/mL) の血漿タンパク結合率(限外濾過法)はマウスで95.4~96.7 % (各濃度の雌雄それぞれのプール血漿での2回測定における平均値の範囲、以下同様)、ラットで95.5~96.8 %、ウサギで96.5~97.1 %、イヌで97.5~98.6 %であった。ラット

(3例/時点)に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与6時間後までの血漿タンパク結合率(限外濾過法)は平均87.7~95.5であった(ヒトのデータについては、「4. 臨床に関する資料(ii) 臨床薬理試験の概要(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験」の項を参照)。雌雄ラット(各4例/投与経路)に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回投与したときの血球移行率(各採血時点の平均値の範囲、以下同様)は、静脈内投与時(雄、雌の順、以下同様)で0~15.6(投与6時間後まで)、0~54.3 % (投与12時間後まで)、経口投与時で0~2.0(投与6時間後まで)、0~12.1 % (投与8時間後まで)、雌雄イヌ(各4例/投与経路)に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回投与したときの血球移行率は、投与24時間後までの静脈内投与時(雄、雌の順、以下同様)で0~23.7、0~26.5 %、投与12時間後までの経口投与時で0.8~5.6、0~42.4 %であった。雄性ラット(4例)に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を1日1回21日間反復経口投与したときの投与1、7、14及び21日目の投与1時間後並びに投与21日目の投与24時間後の血球移行率は、49.3~63.2 %であった。

(3) 代謝 (4.2.2.4.1~6, 4.2.2.4.9, 4.2.2.4.11)

ラット及びイヌにおいて、代謝物として芳香族アミン体 (M1)、ジカルボン酸体 (M2)、ペペリジン環水酸化体 (M4)、フェノール体 (M5)、未変化体のタウリン抱合体 (M6)、未変化体のグルクロン酸抱合体 (M7)、M4 のグルクロン酸抱合体 (M10)、N-オキシド体 (M12)、M4 の水酸化体 (M13)、M2 の水酸化体 (M14)、M2 のグルクロン酸抱合体 (M2-グルクロナイド) が検出された (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 (2) 1) ⑥代謝物同定試験」の項を参照)。

雄性ラット (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 1 mg/kg 単回経口投与した結果、投与 4 時間後までの血漿中には未変化体が約 90 %認められ、M1、M2 及び M5 は微量、投与 24 時間後までの糞中には主に M2 及び未変化体 (それぞれ 52.8 及び 13.9 % (投与放射能に対する割合の平均値、以下同様))、投与 8 時間後までの胆汁中には主に M7 及び M2 が認められた (52.7 及び 28.2 %)。雌雄ラット (各 3 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 2 mg/kg 単回経口投与した結果、投与 1 時間後の血漿中には主に未変化体 (血漿中総放射能に対する割合の個々の範囲が 52.5~87.4 %)、微量の M1、M2、M4~7 及び M12 が認められた。

雄性イヌ (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 1 mg/kg 単回経口投与した結果、投与 4 時間後までの血漿中には未変化体が 99 %以上認められ、M1 及び M2 は微量、投与 24 時間後までの糞中には主に未変化体及び M2 (それぞれ 41.5 %及び 30.8 % (投与放射能に対する割合の平均値、以下同様))、投与 8 時間後までの胆汁中には主に M7 及び M2 が認められた (30.2 及び 8.8 %)。雌雄イヌ (各 2 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 2 mg/kg 単回経口投与した結果、投与 2 時間後までの血漿中には主に未変化体 (血漿中総放射能に対する割合の個々の範囲が 41.0~87.6 %)、微量の M1、M2、M4~7 及び M12 が認められた。

雄性ラット (10 例) に本薬 1 mg/kg を単回経口投与した結果、本薬の光学異性体は検出されなかった。

雄性ラットに溶媒、本薬 0.02、1 及び 30 mg/kg (6 例/群) 又はフェノバルビタールナトリウム 100 mg/kg (5 例) を 1 日 1 回 14 日間又は 7 日間反復経口投与した結果、溶媒投与と比較して、フェノバルビタールナトリウム投与では肝重量、肝ミクロソームタンパク量及び酵素活性等が有意に上昇したが、本薬投与では有意な差は認められなかった。

(4) 排泄 (4.2.2.5.1~4)

雌雄ラット (各 4 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 1 mg/kg 単回経口投与した結果、投与 48 時間後までに雄では 0.3 % (投与放射能に対する割合の平均値、以下同様)、雌では 1.0 %が尿中に回収され、糞中には、雄では 91.5 %、雌では 91.9 %が回収された。胆管カニュレーション形成雌雄ラット (各 4 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 1 mg/kg 単回経口投与した結果、投与 24 時間後までに雄では 75.8 %、雌では 89.1 %が胆汁中に回収された。雄性ラット (5 例) に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した結果、最終投与 48 時間後までに累積投与放射能の 9.5 %が尿中、88.4 %が糞中に回収された。胆管カニュレーション形成雄性ラット (5 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 1 mg/kg 単回経口投与した結果、投与 24 時間後までに 65.6 %

が胆汁中に回収され、雄性ラット（5例）に本薬 1 mg/kg を 1 日 1 回 20 日間反復経口投与した後、胆管カニュレーション処理を施し、本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与した結果、投与 24 時間後までに 57.6 % が胆汁中に回収された。雄性ラット（4例）に本薬の ^{14}C 標識体を 2 mg/kg 単回経口投与して得た投与 5 時間後までの胆汁を、胆管カニュレーション形成ラット（5例）の十二指腸内に投与（1 mL/個体）した結果、投与 24 時間後までに 53.4 % が胆汁中に回収された。授乳ラット（分娩後 14 日目、4例）に本薬の ^{14}C 標識体を 5 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いずれも投与 1 時間後に最高値を示し、投与 24 時間後まで経時的に低下した。各測定時点における平均放射能濃度比（乳汁/血漿）は 0.22（投与後 1 時間）～0.45（投与後 24 時間）であった。

雌雄イヌ（各 4 例/投与経路）に本薬の ^{14}C 標識体を 1 mg/kg 単回静脈内投与及び単回経口投与した結果、投与 48 時間後までに静脈内及び経口投与時の雄では 3.6 及び 2.1 %、雌では 3.5 及び 3.1 % が尿中に回収され、糞中には、雄では 87.8 及び 88.1 %、雌では 87.6 及び 86.9 % が回収された。胆管カニュレーション形成雌雄イヌ（各 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体を 1 mg/kg 単回十二指腸内投与した結果、投与 12 時間後までに雄では 66.0 %、雌では 46.9 % が胆汁中に回収された。

<審査の概略>

機構は、ラットにおける反復投与の分布試験について、投与 21 日目の投与後 24 時間の中枢（大脳、小脳、延髄、下垂体）における放射能測定値（0.015、0.027、0.025、0.141 $\mu\text{g eq/g}$ ）が投与 21 日目の投与後 1 時間の測定値（0.008、0.003、0.003 $\mu\text{g eq/g}$ 、測定信頼限界未満）と比較して高値を示した原因を考察するとともに、本薬未変化体及び/又は代謝物の中枢への移行機序、中枢からの消失経路並びに臨床使用において懸念される副作用を考察し、臨床的に問題とならないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本試験の投与 21 日目において、投与後 1 時間では中枢内放射能の蓄積は認められず、投与後 72 時間で測定信頼限界未満となり、残留性は認められなかったこと、雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの中枢内放射能は、投与後 12 時間及び 24 時間では測定信頼限界未満であったこと、雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体を 1 日 1 回 21 日間反復投与したときの投与後 24 時間の血漿中放射能濃度について、吸収を評価した試験の値（測定信頼限界未満～0.003 $\mu\text{g eq/mL}$ ）と比較すると、本試験の値（0.040 $\mu\text{g eq/mL}$ ）の方が明らかに高値を示したことから、本試験における投与 21 日目の投与後 24 時間の血漿中及び中枢内の放射能測定値のみが高値を示したことになるが、その原因は明らかではない。雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体を単回経口投与したときの中枢内放射能は血漿中放射能の 10～20 % 程度であり、血液-脳関門通過は少ないことが示唆されていることから、中枢への能動的取り込み輸送が関与している可能性は低く、中枢移行には受動拡散の寄与が大きいと推察される。一方、本薬は P 糖タンパクの基質ではないと推察されていることから、消失においても能動的輸送が関与する可能性は低く、中枢移行と同様に受動拡散の寄与が大きいと推察される。ラットを用いた安全性薬理試験及び反復投与毒性試験において、

ヒトの推定最大曝露量を上回る用量で中枢毒性の所見は認められなかった。イヌを用いた反復投与毒性試験においては間代性-強直性痙攣が認められたが、血糖値の低下が認められたこと、グルコースの投与により痙攣の発現が抑制されたことから、薬理作用に基づく低血糖に起因する二次的な変化であると推定され、本薬による直接的な中枢毒性を示唆するものではないと考えられた。国内2型糖尿病患者対象の比較試験¹及び長期投与試験²で発現した中枢に関連する副作用（器官別大分類が「神経系障害」又は「精神障害」に該当）は、1例で発現した脳梗塞を除きいずれも重篤なものではなく、そのほとんどが本剤の血糖降下作用に起因するものと考えられた。1例で発現した脳梗塞については、本剤との因果関係は否定されていないものの、当該被験者は高血圧や高脂血症を合併している、脳梗塞発症リスクの高い高齢者であったことを勘案すると、本剤投与に起因するものとは考えにくい。ラットにおける反復投与の分布試験について、投与21日目の投与後24時間の中枢内の放射能測定値は高値を示したが、以上の非臨床試験及び臨床試験の結果より、本剤投与による中枢に関連する副作用発現の可能性は低いと考えられた。

機構は、回答を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（抗原性試験）が実施された。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1.1~3)

雌雄の[]ラット及びイヌにおける経口投与試験が実施され、概略の致死量はラットで雄 3000 mg/kg 超及び雌 1800 mg/kg、イヌで 300 mg/kg 未満と判断されている。本薬投与により、ラットで低体温、眼瞼下垂、胃粘膜のびらん、イヌで嘔吐、異常発声、よろめき歩行、消化管出血を示唆する黒色内容物等が観察された。他の投与経路による試験として、雌雄の[]ラットにおける静脈内投与試験が実施され、概略の致死量は 50 mg/kg と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

ラット（13 及び 52 週）及びイヌ（52 週）における経口投与試験が実施された。本薬の投与量は、AGEE388ZW（本薬のラセミ体）のラット 13 週間及びイヌ 52 週間反復投与毒性試験の結果を基に設定された。主な変化として、体重増加抑制、アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）高値、肝臓への影響（肝重量増加、肝細胞腫大）が認められた。無毒性量について、ラット（52 週）では雌で 2 mg/kg/日と判断されたが、雄では無毒性量は得られていない。2 mg/kg/日の曝露量（AUC₀₋₁）は、雄で臨床用量の曝露量（D4101005 試験においてヒト

¹ D4101043、D4101049 及び D4101045 試験

² D4101050 及び D4101059 試験

に 1 mg/回を 1 日 3 回反復経口投与したときの個体別 $AUC_{0-5 \text{ hr}}$ の最大値に 3 を乗じて算出した AUC : 170.7 ng·hr/mL) の約 22 倍、雌で約 81 倍とされている。イヌの無毒性量 (0.05 mg/kg/日) での曝露量 ($C_{\max}$) は、雄で臨床用量での曝露量 ($C_{\max}$: 53.0 ng/mL) の約 2 倍とされている。

1) ラットにおける 13 週間混餌投与毒性試験 (4.2.3.2.1)

雌雄 XXXXXXXXXX ラットに本薬 0 (飼料)、30、60、120 及び 240 mg/kg/日 (平均被験物質摂取量 雄: 29.6、59.4、118.1、235.8 mg/kg/日、雌: 29.7、59.6、119.3、234.1 mg/kg/日) を混餌投与³し、さらに 240 mg/kg/日には 6 週間の休薬期間を設けた試験で、30 mg/kg/日以上で体重増加抑制 (対照群に比較して雄: 11~14 %、雌: 4~8 %)、摂餌量減少、肝重量増加、雌でコレステロール高値、120 mg/kg/日以上で ALP 高値等が認められた。240 mg/kg/日 (雌) の肝重量増加は休薬期間中も認められたが、回復傾向を示した。無毒性量は 30 mg/kg/日未満と判断されている。

2) ラットにおける 52 週間混餌投与毒性試験 (4.2.3.2.2)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (飼料)、2、16 及び 120 mg/kg/日を混餌投与した試験で、2 mg/kg/日以上雄及び 16 mg/kg/日以上雌で体重増加抑制 (対照群に比較して雄: 6~15 %、雌: 9~14 %)、120 mg/kg/日以上で ALP 高値等が認められ、無毒性量は 2 mg/kg/日未満 (雄)、2 mg/kg/日 (雌) と判断されている。

3) イヌにおける 52 週間混餌投与毒性試験 (4.2.3.2.3)

雌雄イヌに本薬 0、0.05、2 及び 50 mg/kg/日を強制経口投与した試験で、50 mg/kg/日の雄で 2 例死亡 (投与 14 及び 17 週) した。死亡例を含め、2 mg/kg/日以上で間代性-強直性痙攣がみられたが、グルコース静脈内投与 (100 mg/kg) により消失したことから、本薬の薬理作用による低血糖が原因と考察されている。2 mg/kg/日以上雄で前立腺重量減少、50 mg/kg/日でアラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 及び ALP 高値傾向、肝細胞腫大、雄で前立腺の腺房細胞の小型化等が認められた。投与 1 日、26 週、51 週に実施した血糖値のプロファイリングでは、本薬群で低血糖がみられ、血糖値に用量相関性は認められなかった。

無毒性量は、0.05 mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1~2、4.2.3.3.2.1~3)

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウス及びラットを用いた小核試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成及び複製 DNA 合成試験並びに *in vitro* 不定期 DNA 合成試験が実施されたが、遺伝毒性は認められなかった。

³ 乳糖で 10 %濃度に希釈した本薬を混餌。以下の反復投与毒性試験、がん原性試験についても同様。

(4) がん原性試験

CD-1 マウス及び [REDACTED] ラットにおける 104 週間がん原性試験が実施され、ラットの雄で甲状腺の濾胞細胞腺腫及び肝細胞腺腫の発生率の増加等が認められた。甲状腺の濾胞細胞腺腫については、本薬の投与により、甲状腺ホルモンのクリアランスが上昇した結果、視床下部-下垂体-甲状腺系のネガティブフィードバックにより甲状腺刺激ホルモン（以下、「TSH」）が増加し、甲状腺濾胞細胞増殖活性が上昇したことに起因すると考察されている。がん原性試験における非発がん量（30 mg/kg/日）での曝露量（AUC₀₋₁：50.8～108.5 µg·hr/mL）は臨床用量での曝露量（AUC：170.7 ng·hr/mL）の約 290 倍とされている。

1) マウスにおける 104 週間がん原性試験（4.2.3.4.1.3）

CD-1 マウス（雌雄各 50 例/群）に本薬 0（対照 1 及び 2）、50、170 及び 500 mg/kg/日を 104 週間混餌投与した試験で、170 mg/kg/日（雌）で乳腺癌（4 例）がみられた。非腫瘍性病変として、50 mg/kg/日（雄）で下垂体の限局性過形成（7 例）、170 mg/kg/日（雄）で精巣網の過形成（4 例）、500 mg/kg/日（雄）で赤脾髄の減少（3 例）がみられた。乳腺癌について、施設背景値（0～6 %）と比較して発生頻度の増加は軽度であること及び用量相関性がみられないことから、本薬の影響ではないと考察されている。

2) ラットにおける 104 週間がん原性試験（4.2.3.4.1.4）

[REDACTED] ラット（雌雄各 50 例/群）に本薬 0（対照 1 及び 2）、15、30、60、120 mg/kg/日を 104 週間混餌投与した試験で、60 mg/kg/日以上（雄）で甲状腺の濾胞上皮過形成及び濾胞細胞腺腫の増加、120 mg/kg/日（雄）で好酸性変異肝細胞巣の増加傾向、肝細胞腺腫の増加がみられた。非腫瘍性病変として、本薬群の雄で精巣の重量増加・大型化がみられたが、自然発生性の間質水腫によると判断されている。

3) ラットのがん原性に関する発生機序検討試験（4.2.3.4.3.1）

ラットのがん原性試験（4.2.3.4.1.4）の雄で認められた甲状腺の濾胞上皮過形成及び濾胞細胞腺腫、並びに肝細胞腺腫について、本薬投与との関連性を検討するために、雄 [REDACTED] ラット（各 10 例/群）に本薬 0、1、300 mg/kg/日を、また、比較対照としてフェノバルビタール（以下、「PB」）100 mg/kg/日を 4 週間強制経口投与した試験で、300 mg/kg/日で T₃ 低値、TSH 高値、CYP 活性（PROD）高値、UDP-GT 活性及び CYP3A の誘導、甲状腺の重量増加、甲状腺濾胞細胞増殖活性が認められ、これらの変動は PB でも認められた。PB 等の化合物の投与により、肝臓における甲状腺ホルモンのクリアランスが上昇し、視床下部-下垂体-甲状腺系のネガティブフィードバックの結果、TSH が上昇するが、げっ歯類は血中 TSH の上昇に対する反応閾値が低いことから、容易に甲状腺濾胞細胞の増殖活性が認められると報告されている（Capen CC., Toxicol Lett. 1992; 64-65:397-408, Williams ED., Horm Res. 1994; 42:31-34 等）。本薬群の所見は PB 群より軽度ではあるが同様の傾向がみられることから、甲状腺の濾胞細胞の所見はラット特異的な変化であると考察されている。肝重量の増加につい

ては、PB では認められたが本薬 300 mg/kg/日ではほとんど認められず、また、ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成及び複製 DNA 合成試験 (4.2.3.3.2.3) で DNA 合成に増強はみられなかったことから、肝細胞腫瘍の発生機序は不明であると考察されている。しかし、本薬は遺伝毒性を示さないこと、肝細胞腫瘍の発生が認められていない最高用量 (30 mg/kg/日) 投与時の曝露量 (AUC_{0-4} : 50.8~108.5 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) はヒトに臨床用量 (最高 3 mg/日) を投与した場合の約 290 倍であることより、ラットでみられた肝腫瘍がヒトで発生する可能性は低いと考察されている。

また、膵臓機能について、1 mg/kg/日以上でインスリン及び C-ペプチド低値、300 mg/kg/日で膵臓 β 細胞の顆粒減少及びミトコンドリア数の増加、並びに α 細胞の増加が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、親動物において雌で黄体数の減少、胚・胎児において早期吸収胚数増加、着床後死亡率上昇、低体重、骨格変異 (頸肋、四肢等の骨化遅延、椎体等の癒合) の増加、出生児において低体重、出生率低下、四肢骨の骨化遅延等が認められた。ラットの出生児で認められた本薬の骨に対する影響を検討するために、ラットにおける周産期及び授乳期投与試験について追加試験 (補遺 1~4) が実施されている。

胚・胎児毒性に対する無毒性量 (ラット: 0.5 mg/kg/日、ウサギ: 0.1 mg/kg/日) での母動物の曝露量 ($AUC_{0-4\text{ hr}}$, $AUC_{0-24\text{ hr}}$) は臨床用量での曝露量 (AUC : 170.7 $\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$) の約 3 倍 (ラット) 及び約 0.8 倍 (ウサギ)、また、出生児に対する毒性が認められた用量 (ラット: 0.5 mg/kg/日) での約 3 倍とされている。なお、本薬は胎盤通過性 (4.2.2.3.8) 及び乳汁移行性が認められている。

1) ラット受胎能及び一般生殖能試験 (4.2.3.5.1.1)

ラット (雌雄各 24 例/群) の雄に本薬 0、1、30 及び 300 mg/kg/日を交配 10 週間前から交尾成立まで、雌に本薬 0、1、30 及び 80 mg/kg/日を交配前 2 週間から帝王切開又は授乳終了まで強制経口投与した。F0 親動物について、1 mg/kg/日以上で摂餌量の減少、30 mg/kg/日以上雄及び 80 mg/kg/日の妊娠雌で体重増加抑制、80 mg/kg/日で黄体数の減少がみられた。30 mg/kg/日以下の摂餌量減少については、体重に影響が認められないことから毒性学的意義が低いと判断されている。F1 胎児について、30 mg/kg/日以上で体重低下傾向、80 mg/kg/日で生存胎児数の減少傾向等がみられた。F1 出生児について、80 mg/kg/日で出生児数・4 日生存率・離乳率の減少、30 mg/kg/日以上で低体重、歩行及び遊泳行動の異常、前肢変形がみられ、F1 母動物では、1 mg/kg/日以上で黄体数の低下、30 mg/kg/日以上で低体重、着床数及び生存胚数の低下がみられた。

無毒性量は、F0 親動物の一般毒性について、1 mg/kg/日 (雄)、30 mg/kg/日 (雌)、生殖能について、300 mg/kg/日 (雄)、30 mg/kg/日 (雌)、F1 胎児について 1 mg/kg/日、出生児について 1 mg/kg/日未満と判断されている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラットにおける試験 (4.2.3.5.2.1)

妊娠ラット (26~32 例/群) に本薬 0、0.5、5 及び 80 mg/kg/日を妊娠 7~16 日まで強制経口投与し、各群の 2/3 例を帝王切開し、残りを自然分娩させた。

母動物について、5 mg/kg/日以上で摂餌量の減少、体重増加抑制がみられた。F1 胎児について、5 mg/kg/日以上で早期吸収胚数増加、80 mg/kg/日で着床後死亡率上昇、骨格変異 (頸肋、胸骨分節及び後脚等の骨化遅延) の増加、F1 出生児について、5 mg/kg/日以上で低体重、80 mg/kg/日で出生率低下がみられた。

無毒性量は、F0 母動物の一般毒性について 0.5 mg/kg/日、生殖能について 80 mg/kg/日、F1 胎児及び出生児について 0.5 mg/kg/日と判断されている。

② ウサギにおける試験 (4.2.3.5.2.2)

HM 妊娠ウサギ (19~21 例/群) に本薬 0、0.1、0.25 及び 0.9 mg/kg/日を妊娠 6 から 18 日に強制経口投与した試験で、母動物 0.9 mg/kg/日で流産 (妊娠 20 日) が 1 例、全胚吸収が 4 例みられた。また、0.1 mg/kg/日以上で血糖の低値がみられ、0.25 mg/kg/日以上では投与後 6 時間でも回復しなかった。0.25 mg/kg/日以上では体重、摂餌量の増加がみられており、本薬による血糖低下に伴う変化と考察されている。F1 胎児で、0.25 mg/kg/日以上で生存胎児数減少、吸収胚数増加、着床後死亡率高値、0.9 mg/kg/日で骨格異常 (椎体及び肋骨癒合等) の増加等がみられた。無毒性量は、F0 母動物の一般毒性について 0.1 mg/kg/日、生殖能について 0.25 mg/kg/日、F1 胎児及び出生児について 0.1 mg/kg/日と判断されている。

3) ラットにおける周産期及び授乳期投与試験 (4.2.3.5.3.1~4)

① ラットにおける周産期及び授乳期投与試験 (4.2.3.5.3.1)

妊娠ラット (16~17 例/群) に本薬 0、0.5、5、30 及び 80 mg/kg/日を妊娠 16 日から分娩後 22 日に強制経口投与し、さらに 0 mg/kg/日群と 80 mg/kg/日群の母動物と出生児を交叉哺育させる群を設けた試験で、母動物について、30 mg/kg/日以上で体重増加抑制、摂餌量の減少がみられた。F1 出生児について、0.5 mg/kg/日以上で低体重及び体重増加抑制、離乳前に 80 mg/kg/日で四脚歩行開始遅延がみられ、離乳後に 30 mg/kg/日以上で歩行異常、四肢骨の骨化遅延・変形・彎曲がみられた。また、30 mg/kg/日以上で音響驚愕反応減少 (雄は 80 mg/kg/日)、雌で膈開口遅延、80 mg/kg/日雌で受胎率減少がみられた。F1 母動物について、5 mg/kg/日以上で黄体数、着床数及び生存胚数の減少がみられた。

交叉哺育試験の結果、0 mg/kg/日哺育児 (80 mg/kg/日出生児で、0 mg/kg/日母動物による哺育) で、4 日生存率の低下、音響驚愕反応減少がみられた。80 mg/kg/日哺育児 (0 mg/kg/日出生児で、80 mg/kg/日母動物による哺育) では、4 日生存率及び音響驚愕反応に本薬投与の影響はみられなかったが、体重及び四肢骨について本薬投与の影響がみられた。また、離乳後について、性分化遅延、受胎率の低下がいずれもみられた。

無毒性量は、母動物に対して 5 mg/kg/日、生殖能について 80 mg/kg/日、F1 出生児に対し

て 0.5 mg/kg/日未満と判断されている。

② ラットにおける周産期及び授乳期投与試験 補遺 1 (4.2.3.5.3.2)

四肢骨の異常が誘発される時期の検討のため、XXXXXXXXXX 妊娠ラットに妊娠～授乳期間ごとに 5 群 (W1 (GD⁴1～5)、W2 (GD6～16)、W3 (GD17～22)、W4 (LD⁵1～14)、W5 (LD15～21)) に分け、本薬 80mg/kg/日を強制経口投与した。対照群には 0.5 %ヒドロキシエチルセルロースが投与された。母動物について、W3 (妊娠 22 日) 及び W4 (分娩後 18 日) で各 1 例、W5 (分娩後 16 日) で 6 例死亡がみられ、W4 及び W5 は乳汁欠如がみられた。W3 で、投与終了後も体重及び摂餌量減少が続いた。F1 出生児について、W3、W4 及び W5 で歩行異常、四肢骨及び肩甲骨等の骨化遅延、肩甲骨の短縮、骨分析においてカルシウム、リン、マグネシウムの低値等がみられた。

以上の結果、四肢骨の異常が誘発される時期は、妊娠末期及び授乳期と判断されている。

③ ラットにおける周産期及び授乳期投与試験 補遺 2 (4.2.3.5.3.3)

出生児における血糖値及び四肢骨の経時的変化の検討のため、XXXXXXXXXX 妊娠ラットの妊娠末期 (W3 : GD17～22、22 例) 又は授乳期 (W4/5 : LD1～21、17 例) に本薬 80、80 → 30 (LD2～) mg/kg/日を強制経口投与した。対照群には 0.5 %ヒドロキシエチルセルロースが投与された。母動物について、W4/5 で 2 例死亡 (LD2 日)、W3 で 4 例に全児死亡が認められた。出生児の血糖値について、W3 で 1 及び 4 日齢に対照群の 60～69 %、W4/5 で 4～21 日齢に対照群の 27～48 %に低下したが、W3 では 7 日齢、W4/5 では 10 週齢で対照群と同程度に回復した。四肢骨等の変形、骨端の軟骨軟化・血管芽成長及び軟骨細胞 ALP 活性低下がいずれの投与群でもみられ、W3 は回復性がみられたが、W4/5 では回復性がみられなかった。骨分析では、カルシウム、リン、マグネシウム量の高値がみられ、補遺 1 試験 (4.2.3.5.3.2) では低値を示したことから、骨分析の変化と四肢骨の異常発現との関連性は不明と判断されている。また、膵臓細胞の大型空胞化が W3 で 1～7 日齢に、W4/5 で 4～10 日齢にみられたが、いずれも回復性が認められ、インスリン分泌の亢進に基づくと考察されている。

以上の結果、本薬が母動物において胎盤通過、又は乳汁移行することにより出生児のインスリン分泌が亢進し、低血糖が発現すると考察されている。さらに、低血糖が長期化した授乳期投与群では四肢骨の異常が回復していないことから、出生児の四肢骨異常は、低血糖と関連があると考察されている。

④ ラットにおける周産期及び授乳期投与試験 補遺 3 (4.2.3.5.3.4)

XXXXXXXXXX ラットの妊娠 17 日から分娩後 7 日に本薬 80 mg/kg/日を強制経口投与し、飲料水 (以下、「GE1」)、又は 10 %グルコース水溶液 (以下、「GE2」) を補充し、本薬の出生

⁴ 妊娠日齢

⁵ 授乳日齢

児に対する影響の改善を検討した。対照群には0.5%ヒドロキシエチルセルロースが投与された。母動物について、妊娠中の体重増加抑制の他に本薬投与の影響は認められなかった。血糖値について、GE1で妊娠17日に低値、GE2で分娩後7日に高値が認められた。出生児について、GE1及びGE2で低体重、4日生存率低下、血糖値についてはG1で低値、GE2で低値傾向がみられた。

以上の結果から、母動物に対するグルコースの補充による出生児の生存性及び成長抑制の改善効果はなかったと判断されている。また、交叉哺育試験で80 mg/kg/日哺育児（0 mg/kg/日出生児で、80 mg/kg/日母動物による哺育）の体重、四肢骨に本薬投与の影響がみられていること及び類薬（ピオグリタゾン塩酸塩、ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボース（アクトス錠15 mg及び同錠30 mgの申請資料概要、ミチグリニドカルシウム水和物「SFL」、グルファスト錠5 mg及び同錠10 mgの申請資料概要並びにMorseth SL *et al*, 薬理と治療, 1991; 19: 4375-96）でも出生児に同様の所見がみられていることから、母動物の乳汁を介して本薬が出生児に移行し、成長や生存性に影響を及ぼしたと考察されている。さらに、ラットにおける周産期及び授乳期投与試験（4.2.3.5.3.1）でみられた出生児の音響驚愕反応減少及び膈開口遅延等の身体発育の遅延についても、成長抑制に起因した二次的な影響と考察されている。なお、出生児でみられた生殖機能障害については、出生児の成長抑制に起因した二次的な影響と考えられるが、類薬では認められていないことから原因は不明とされている。

⑤ ラットにおける周産期及び授乳期投与試験 補遺4（4.2.3.5.3.5）

乳汁移行性、母動物及び出生児の血糖値の変動を検証するため、XXXXXXXXXX妊娠ラットの妊娠末期（G2：GD17～22）、授乳期前半（G3：LD1～14）及びG4（GD17～LD14）に本薬80 mg/kg/日を強制経口投与した。対照群には0.5%ヒドロキシエチルセルロースが投与された。

その結果、G3及びG4で本薬の投与期間中、母動物及び出生児の血糖値が低下し、乳汁中に本薬が検出された。G2の出生児については、2日齢でも血糖値の低値傾向がみられた。いずれの群の出生児でも、四肢骨の変形が認められた。

（6）その他の毒性試験

その他の毒性試験として、抗原性試験が実施された。

1) モルモットにおける抗原性試験（4.2.3.7.1.1）

雄性モルモットに本薬0.2 mg/回（5回/週、計15回）強制経口投与又はウシ血清アルブミン（以下、「BSA」）-レバグリニド及び卵アルブミン（以下、「OVA」）をフロイント完全アジュバントとともに（1 mg/回）皮下投与（1回/週、計4回）し、最終投与の19日後にそれぞれ0.5 mgの本薬、モルモット血清アルブミン（以下、「GPSA」）-レバグリニド、OVAを静脈内投与して能動全身性アナフィラキシー（以下、「ASA」）反応を、また最終投与14日後に得られた血清を無処置モルモットに皮内投与して同種受身皮膚アナフィラキシー（以下、

「PCA」反応を惹起した試験で、ASA 反応及び同種 PCA 反応ともに認められず、抗原性は示されなかった。

また、ASA 試験の免疫動物の血清を GPSA-レバグリニド又は OVA で感作したヒツジ赤血球と混和した結果、受動的赤血球凝集反応は認められなかった。

2) マウス及びラットにおける抗原性試験 (4.2.3.7.1.1)

雄性マウスに本薬 0.0125 mg/回を強制経口投与 (5 回/週、計 15 回)、又は 0.01 mg/回の BSA-レバグリニドを水酸化アルミニウムゲルとともに腹腔内投与 (1 回/4 週、計 2 回) し、最終投与の 10 日後に得られた血清を無処置ラットに皮内投与して異種 PCA 反応を惹起した試験で、異種 PCA 反応は認められず、抗原性は示されなかった。

<審査の概略>

(1) がん原性について

機構は、ラットがん原性試験で肝細胞腺腫の発生に性差が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。自然発生性及び薬物誘発性の肝細胞腫瘍の発生頻度は、一般的に雌に比べて雄で高く (原田ら、毒性病理組織学、日本毒性病理学会 2000 ; 179-203 等)、テストステロンの関与が考えられる (Rao MS, *et al*, *Cancer Letters*, 1998; 125:111-116)。2-diacytaminifluorene を投与したラットの肝細胞腫瘍の発生頻度は、正常雄ラットでは正常雌ラット及び去勢雄ラットに比べて高く、また、テストステロンを投与した卵巢摘出雌ラットでは、テストステロン非投与の卵巢摘出雌ラットに比べて高いことから、テストステロンが薬物誘発性の肝細胞腫瘍発生に影響しているとする報告がある (Morris HP, *et al*, *J. Natl. Cancer Inst*, 1956; 16:927-949)。また、肝発がんモデルラットにエストラジオールを投与することで、前がん病変の GST-P 陽性細胞巢の発生率が低下したとの報告があり (Shimizu I, *et al*, *Gut*, 1998; 42:112-119)、雌性ホルモンが肝細胞腫瘍発生に抑制的に働く可能性が考えられる。したがって、ラットがん原性試験の肝細胞腺腫の性差についても、雌雄の性ホルモンの差異が関与している可能性が考えられる。

機構は、ラットがん原性試験の雄ラットで認められた肝細胞腫瘍に関し、肝臓における薬物代謝酵素誘導との関連性は不明とされていることについて、文献に基づき発生機序の考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。遺伝毒性試験の結果から、本薬は非遺伝毒性物質と考える。また、ラットのがん原性に関する発生機序検討試験 (4.2.3.4.3.1) において、本薬群で肝臓の CYP 活性の高値、CYP3A の軽度な誘導及び UDP-GT 活性の軽微な高値が認められていることから、本薬は肝臓において軽微な酵素誘導作用があると考えられ、また、これらは PB 群の所見と類似していた。PB をげっ歯類に投与すると UDP-GT 及び CYP2B サブファミリーを誘導し、小葉中心性肝細胞肥大が起こり、肝細胞腫瘍を誘発すると報告されている (鰐淵ら、新版トキシコロジー、朝倉書店、2009 ; 168-182 等)。なお、非遺伝毒性物質による肝

臓腫瘍を誘発するメカニズムとして、薬物代謝酵素誘導作用の他に、物質の大量投与による慢性細胞傷害による作用、又は性ホルモンやペルオキシゾーム誘導薬のように受容体を介する作用（伊藤信行、最新毒性病理学、中山書店、1994；29-47）が報告されているが、本薬の毒性試験において、肝臓組織の傷害、生殖器官への影響及び肝臓のペルオキシゾームの増生等は認められていない。したがって、本薬の肝細胞腫瘍の発生には、PBと同様の機序で肝臓の薬物代謝酵素誘導が関与している可能性が高いと考える。

（2）生殖発生毒性について

1) 胚・胎児毒性について

機構は、生殖発生毒性試験で認められた胚・胎児の致死及び発育抑制について、作用機序を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット胚・胎児試験（4.2.3.5.2.1）では、母動物で体重増加抑制がみられた用量で、吸収胚数の高値、胎児の着床後死亡、及び骨化遅延が認められていることから、母動物に対する毒性の二次的作用の可能性が考えられる。一方、本薬は胎盤通過性があること、並びにラット受胎能及び一般生殖能試験（4.2.3.5.1.1）では母動物毒性がみられた用量より低い用量で胎児の体重低下がみられていることから、本薬が胎児に移行した結果、低血糖が発現し、胎児の致死及び発育抑制等がみられた可能性が考えられる。他の経口血糖降下薬では、ミチグリニドカルシウム水和物で発育抑制がみられ、母動物の低血糖が原因と考察されているが（ミチグリニドカルシウム水和物「SFL」、グルファスト錠5 mg及び同錠10 mgの審査報告書）、胎児の致死及び発育抑制がみられたピオグリタゾン塩酸塩では、その原因は不明である。本薬の胎児毒性の作用機序は明らかではなく、また、十分な安全域が得られていないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与を避けるべきと考える。

2) 出生児への影響について

機構は、ラットの受胎能及び一般生殖能試験（4.2.3.5.1.1）、並びに周産期及び授乳期投与試験（4.2.3.5.3.1）において、生殖能への影響がF1母動物でF0母動物より低用量から認められていることについて、本薬の生殖能への影響が次世代で増強する可能性及びヒトにおけるリスクを考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。F0母動物の黄体数の低値が認められた用量で、摂餌量の減少が認められていること及び摂餌制限を行ったラットでは成熟卵胞数の減少や排卵抑制が報告されていることから（Parshad RK, *Act Physiol Hung*, 1990; 76(3):205-209）、栄養不良に基づく二次的な変化と考えられる。しかし、インスリン（2U/日）を雌ラットに4週間投与した試験で、成熟卵胞数、顆粒膜細胞数及び黄体数の減少が認められている（Koyuncu F, *et al*, *Gynecol Endocrinol.*, 2002; 16(5):361-364）ことから、本薬の薬理作用による影響の可能性も考えられる。一方、F1出生児で認められた血糖値の低下、膵島細胞大型空胞化は10週齢までに回復していることから、F1母動物で認められた黄体数の低下、生存胚数の低値等はF0母動物

とは異なる作用機序の可能性が考えられる。出生児の成長抑制に起因した二次的な影響の可能性が考えられるが、他の経口血糖降下薬では認められず、その機序は不明であり、本薬の生殖能への影響が次世代で増強する可能性は否定できないと考える。

しかし、妊娠期、授乳期の本薬投与により、胎児及び出生児の四肢骨異常等の毒性が認められることを踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人を禁忌とするとともに、授乳中の婦人には投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させる旨を添付文書で注意喚起していることから、臨床使用において適切な措置がとられていると考える。

機構は、以上の回答について毒性学的観点からは特段の問題点はないと考える。

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、0.25 mg 錠（白色素錠）、0.5 mg 錠、1 mg 錠及び 2 mg 錠が使用され（2 mg 錠は海外臨床試験でのみ使用）、国内臨床試験（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。国内申請製剤は 0.25 mg 錠（淡赤色素錠）及び 0.5 mg 錠（白色素錠）であり、0.25 mg 錠の白色素錠と淡赤色素錠は、微量の三二酸化鉄以外は同一成分から成る製剤であることから、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審第 67 号 平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号により一部改正）に従って変更前後の製剤間の溶出挙動の同等性を確認し、両製剤は生物学的に同等と判定された。

表 2 国内臨床試験（評価資料）で使用された製剤

製剤	開発の相（試験番号）
0.25 mg 錠	第 I 相（AGEE/DCD/078/J、AGEE/DCD/058/J） 第 II 相（D4101043、D4101006、D4101049、D4101059、D4101050） 第 III 相（D4101045）
0.5 mg 錠	第 I 相（AGEE/DCD/078/J、AGEE/DCD/060/J、AGEE/DCD/061/J、AGEE/DCD/058/J） 第 II 相（D4101043、D4101006、D4101049、D4101059、D4101050、D4101005） 第 III 相（D4101045、D4101048）
1 mg 錠	第 I 相（AGEE/DCD/045/J、AGEE/DCD/043/J、AGEE/DCD/044/J）

ヒト生体試料中の本薬未変化体の定量には Enzyme immunoassay（以下、「EIA」）法、LC-MS/MS 法及び HPLC-Enzyme-linked immunosorbent assay（以下、「ELISA」）法が用いられ、定量下限は血清で 1.88 ng/mL（EIA 法）又は 0.2 ng/mL（LC-MS/MS 法）、血漿で 1.88 ng/mL（EIA 法）又は 0.1 ng/mL（LC-MS/MS 法及び HPLC-ELISA 法）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（AGEE/DCD/061/J 試験、AGEE/DCD/078/J 試験）、海外臨床試験（AGEE/DCD/072/D 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（AGEE-1160 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。

(1) 食事の影響試験（5.3.1.1.2：試験番号 AGEE/DCD/061/J<19 年 月～ 月>）

日本人健康成人男性を対象に、食直前投与と食後投与における本剤のバイアオベイラビリ

ティ（以下、「BA」）を比較検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、I 期及び II 期に、本剤 1 mg を朝絶食下に単回経口投与後直ちに食事摂取（食直前投与）又は朝食⁶開始後 20 分に単回経口投与（食後投与）とされ、各期の休薬期間は 7 日間とされた。

総投与例数 12 例全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、食直前及び食後投与時の本薬未変化体の $T_{\max}$ （平均値±標準偏差、以下同様）は 33.8 ± 18.2 及び 123.8 ± 80.4 min、 $C_{\max}$ は 25.7 ± 7.8 及び 11.4 ± 2.7 ng/mL、AUC は 26.7 ± 8.7 及び 24.8 ± 5.3 ng·hr/mL、 $T_{1/2}$ は 48.2 ± 6.9 及び 46.9 ± 17.1 min であり、食直前投与と比較して食後投与では $T_{\max}$ が遅延し、 $C_{\max}$ が低下した。

薬力学について、血糖値は、食直前投与時では投与後 30 分で最高値 133.4 ± 10.7 mg/dL（平均値±標準偏差、以下同様）まで上昇し、投与後 90 分で最低値 63.7 ± 18.2 mg/dL まで低下、食後投与時では投与後 15 分で最高値 149.3 ± 12.5 mg/dL まで上昇し、投与後 3 時間で最低値 65.9 ± 9.8 mg/dL まで低下した。血清インスリン値は、食直前投与時では投与後 45 分で最高値 100.1 ± 42.5 μ U/mL、食後投与時では投与後 15 分で最高値 64.0 ± 41.3 μ U/mL まで上昇した。

安全性について、有害事象は食直前投与時に 2 例に 2 件（一過性の心窩部痛、頭痛）認められた。

(2) BA 試験 (5.3.1.1.1 : 試験番号 AGEE/DCD/072/D<19 年 月~ 月>)

外国人健康成人男性を対象に、本剤経口投与時の絶対的 BA を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、I 期及び II 期に、朝絶食下に本剤 2 mg を単回経口投与又は 15 分間静脈内投与とされ、各期の休薬期間は 7~10 日間とされた。

総投与例数 12 例全例が薬物動態⁷及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、静脈内投与時の本薬未変化体の血清クリアランス（幾何平均値（変動係数））は 32.58 L/hr (31.9 %)、 $T_{1/2}$ （平均値±標準偏差、以下同様）は 0.65 ± 0.28 hr、定常状態分布容積は 24.37 ± 8.09 L であった。経口投与時の絶対的 BA は 62.5 % であった。

安全性について、有害事象は静脈内投与時に 11 例に 24 件、経口投与時に 2 例に 3 件認められ、低血糖症が静脈内投与時に 9 例に 16 件、経口投与時に 1 例に 2 件認められた。

(3) 生物学的同等性試験 (5.3.1.2.1 : 試験番号 AGEE/DCD/078/J<19 年 月~ 月>)

日本人健康成人男性（目標被験者数 20 例）を対象に、0.25 mg 錠（白色素錠）と 0.5 mg 錠の生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、I 期及び II 期に、0.25 mg 錠 2 錠又は 0.5 mg 錠 1 錠を朝絶食下に単回経口投

⁶ 総カロリー 569.5 kcal（タンパク質 19.0 %、脂肪 22.5 %、炭水化物 58.5 %）の朝食。

⁷ 静脈内投与中に静脈近傍に本剤が貯留し適切に注射が完了しなかった 1 例は、静脈内投与の薬物動態の評価対象から除外された。

与とされ、各期の休薬期間は7日間とされた。

総投与例数20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_t の幾何平均比 (0.25 mg 錠/0.5 mg 錠) とその両側90%信頼区間は、0.979 [0.858, 1.116] 及び 0.900 [0.804, 1.007] であり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成9年12月22日付 医薬審第487号 平成18年11月24日付 薬食審査発第1124004号により一部改正) における同等性の判定基準内であった。

安全性について、有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

食事の影響について

機構は、食事により本剤の薬物動態パラメータに変化がみられた機序を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。薬物は通常、胃よりも表面積が広い小腸から多く吸収されるため、胃内容排出速度が薬物吸収速度に影響を及ぼすと考えられている。一般に、食事により胃内容排出時間が遅延することから、食直前投与では本薬の大部分が速やかに胃から排出され、吸収されると考えられるが、食後投与では本薬が食事成分と混和して胃内に滞留し、徐々に吸収部位である小腸に移行すると考えられる。したがって、本剤の食後投与では、吸収速度が低下することによって C_{max} が低下し、 T_{max} が延長したと考えられる。

機構は、本剤の薬物動態は食事により大きな影響を受けるものの、薬力学的観点からは本剤は食直前投与が適当な薬剤であると考え、有効性及び安全性の評価資料とされた国内臨床試験は毎食直前の用法で実施されたこと等を踏まえ、回答を了承した。

(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 (AGEE/DCD/058/J、AGEE/DCD/045/J、AGEE/DCD/060/J、AGEE/DCD/043/J、AGEE/DCD/044/J、D4101048、D4101005)、海外臨床試験 (AGEE/DCD/057/USA、AGEE/DCD/083/D、AGEE/DCD/056/D、AGEE/DCD/066/NL、AGEE/DCD/067/NL、AGEE/DCD/068/D、AGEE/DCD/069/USA、AGEE-1057、AGEE-1058、AGEE-1059、AGEE-1060、AGEE-1061) の成績が提出された。また、参考資料として、国内臨床試験 (AGEE/DCD/059/J)、海外臨床試験 (AGEE-1263、AGEE-1366、AGEE/DCD/064/USA) の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (5.3.2.1.1~5、5.3.2.2.1~6、5.3.2.3.1~4) の成績も提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (5.3.2.1.1~5、5.3.2.2.1~6、5.3.2.3.1~4)

ヒト血漿及びヒト血清アルブミン (50 mg/mL) に対する本薬 ^3H 標識体 (0.01~100 $\mu\text{g/mL}$) のタンパク結合率 (限外濾過法、以下同様) は 98.5 及び 98.6 % (平均値、以下同様)、ヒト α_1 -

酸性糖タンパク (1 mg/mL) に対する本薬 ^3H 標識体 (0.01~100 $\mu\text{g/mL}$) のタンパク結合率は 0.01~1 $\mu\text{g/mL}$ では 36.5~50.0 %, 10 及び 100 $\mu\text{g/mL}$ では 24.8 及び 6.5 %であった。ワルファリン (10 $\mu\text{g/mL}$)、フロセミド (2 $\mu\text{g/mL}$)、トルブタミド (100 $\mu\text{g/mL}$)、ジアゼパム (1 $\mu\text{g/mL}$)、グリベンクラミド (1 $\mu\text{g/mL}$)、ニカルジピン塩酸塩 (3.5 $\mu\text{g/mL}$) の共存下における本薬の ^3H 標識体 (0.01~100 $\mu\text{g/mL}$) のヒト血漿タンパク非結合率は、非共存下と比較してそれぞれ 18~21、18~36、24~36、12~21、-7~9、-3~13 %増加した。本薬 (0.03~0.3 $\mu\text{g/mL}$) 共存下のワルファリンの ^3H 標識体 (6 $\mu\text{g/mL}$)、ジアゼパムの ^{14}C 標識体 (3 $\mu\text{g/mL}$) 及びジギトキシンの ^3H 標識体 (60 ng/mL) のヒト血清タンパク結合率 (平衡透析法) は 99.3~99.4、98.9 及び 97.0 %、本薬非共存下では 99.4、98.9 及び 97.1 %であった。

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬の ^{14}C 標識体 (22 μM) の代謝を検討した結果、主に M4 及び M1 が認められ、M2 及び水酸化体も認められた。M4、M1 及び M2 への代謝反応はそれぞれ CYP2C8、CYP3A4 及び CYP3A4 に対するモノクローナル抗体添加により、コントロール抗体添加時と比較して平均 85、80 及び 58 %低下した。ヒト CYP 発現系ミクロソームを用いた検討より、M4 は CYP2C8、M1 は CYP3A4 がそれぞれの生成に主に関与すると考えられた。ヒト凍結肝細胞を用いて本薬の ^{14}C 標識体 (5 μM) の代謝を検討した結果、主に M2、M4 及び M7 が認められ、トロレアンドマイシン 100 μM 、クラリスロマイシン 100 μM 、ケトコナゾール 1 μM 及び 100 μM ⁸ 添加時の代謝活性は非添加時と比較してそれぞれ 4~12、2~10、7~13 及び 64~88 %低下した。各 CYP 分子種 (CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) に対する本薬 (0.05 又は 0.055~5.5 μM) の阻害作用を検討した結果、CYP2C8、2C9 及び 2C19 の活性がそれぞれ 0~15.1、11.9~16.8 及び 2.63~16.8 %阻害された。プレインキュベーション時間及び本薬添加濃度依存的な顕著な阻害作用は認められなかった。ヒト肝ミクロソームにおける本薬 (5 μM) の代謝はミグリトール (50~500 μM) では阻害されなかったが、イソニアジド (1 mM)、アミオダロン (100 μM) 及びノルトリプチリン (10 μM) によりプレインキュベーション時間依存的に阻害され、ベラパミル (1~100 μM)、アミトリプチリン (1~100 μM) 及びキニジン (1~100 μM) により可逆的に阻害された。

Caco-2 細胞を用いて本薬の ^{14}C 標識体 (10、50 μM) の膜透過性を検討した結果、頂端膜側から基底膜側への輸送に対する、基底膜側から頂端膜側への輸送の比はいずれの濃度においても 1.1 であり、ベラパミル (P 糖タンパク基質) は 3.7 であった。

ヒト凍結肝細胞 (1×10^6 cell/mL) 3 ロットを用いて本薬の ^{14}C 標識体 (0.3~50 μM) の取り込みを検討した結果、2 ロットで取り込みの飽和現象を示唆する取り込みクリアランスの濃度依存的な減少傾向が認められた。hOATP1B1 及び hOATP1B3 の発現細胞を用いて本薬の ^{14}C 標識体 (0.5 μM) の取り込みを検討した結果、hOATP1B1 発現細胞については、コントロール細胞と比較して平均取り込み量がわずかに増加したが、hOATP1B3 発現細胞については、hOATP1B3 の基質であることを示唆する時間依存的な取り込みは認められなかった。hOATP1B1 及び hOATP1B3 の発現細胞を用いて ^3H -エストロン 3-硫酸アンモニウム塩 (hOATP1B1 基質) 及び ^3H -エストラジオール 17 β -D-グルクロニド (hOATP1B3 基質) の取り

⁸ 100 μM では CYP2C8 も阻害する (Ong CE, et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 2000; 50: 573-580)。

込みに対する本薬 (0.01~50 μM) の阻害作用を検討した結果、 IC_{50} は 31.2 μM 及び 5.5 μM 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 単回投与試験 (5.3.3.1.1 : 試験番号 AGEE/DCD/058/J<19 年 月~ 月>)

日本人健康成人男性を対象に、食直前単回投与における安全性、薬物動態、及び薬力学を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検試験が実施された。

用法・用量は、I 期及び II 期に、ステップ 1 では本剤 0.25 又は 0.5 mg、ステップ 2 では本剤 1 又は 2 mg を朝絶食下に食⁹直前単回投与とされ、各期の休薬期間は 7 日間とされた。なお、各ステップにおいて、本剤群に 6 例、プラセボ群に 3 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 19 例のうち、ステップ 1 の I 期終了後の休薬期間中に交通事故にあい、II 期の試験参加が不可能と判断された 1 例を除く 18 例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。本剤 0.25~1 mg 投与と比較して本剤 2 mg 投与では $T_{1/2}$ が延長した。本剤 2 mg 投与時の M2 の尿中及び糞中排泄率 (投与量に対する割合¹⁰) は 0.48~2.55¹¹ 及び 0~31.60 %¹² (各被験者の値の最小値~最大値) であった。

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

投与群	$T_{\max}$ (min)	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (min)
本剤 0.25 mg 群 (n=6)	62.5±87.2 ^{a)}	6.8±1.8	7.5±0.9	46.4±12.6
本剤 0.5 mg 群 (n=6)	27.5±6.1	13.6±6.7	15.3±4.4	45.4±8.3
本剤 1 mg 群 (n=6)	25.0±7.7	27.7±8.8	31.5±12.0	66.5±17.4
本剤 2 mg 群 (n=6)	30.0±0.0	66.7±23.3	76.8±44.3	99.9±41.5

平均値±標準偏差

a) 6 例のうち、4 例が 30 min、1 例が 15 min、1 例が 240 min で中央値は 30 min

薬力学について、血糖値は、プラセボ投与では投与後 4 時間で最低値 91.5±9.8 mg/dL (平均値±標準偏差、以下同様)、本剤 0.25 及び 0.5 mg 投与では投与後 3 時間で最低値 82.3±11.4 及び 74.5±14.4 mg/dL、本剤 1 及び 2 mg 投与では投与後 2 時間で最低値 58.8±9.2 及び 51.7±11.0 mg/dL を示した。血清インスリン値は、プラセボ投与では投与後 30 分で最高値 53.5±24.2 $\mu\text{U/mL}$ 、本剤 0.25、0.5 及び 1 mg 投与では投与後 30 分で最高値 65.5±29.6、68.0±28.5 及び 56.7±20.4 $\mu\text{U/mL}$ 、本剤 2 mg 投与では投与後 45 分間で最高値 93.3±31.8 $\mu\text{U/mL}$ を示した。

安全性について、有害事象はプラセボ投与では 1 例に嘔吐及び頭痛が各 1 件、本剤 1 mg 投与では 1 例に嘔吐 1 件、本剤 2 mg 投与では 2 例に各 2 件 (嘔吐/のどの乾き、嘔吐

⁹ 総カロリー 524.3 kcal (タンパク質 19.0 %、脂肪 22.5 %、炭水化物 58.5 %) の朝食。

¹⁰ 分子量未換算

¹¹ 投与後 24 時間まで測定し、いずれの被験者も投与後 12 時間以内に排泄された。

¹² 投与後 48 時間まで測定された。

け/空腹感)認められた。

② 単回投与試験 (5.3.3.1.2 : 試験番号 AGEE/DCD/045/J<19■■年■■月~■■月>)

日本人健康成人男性を対象に、食直前単回投与における安全性、薬物動態及び薬力学を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 3 mg を朝絶食下に食¹³直前単回投与とされた。

総投与例数 9 例 (プラセボ群 3 例、本剤 3 mg 群 6 例) 全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、本剤 3 mg 群の本薬未変化体の T_{max} (平均値±標準偏差、以下同様) は 27.5 ± 6.1 min、 C_{max} は 86.7 ± 19.8 ng/mL、AUC は 91.4 ± 10.5 ng·hr/mL、 $T_{1/2}$ は 140.3 ± 68.8 min であった。

薬力学について、血糖値の最低値は、プラセボ群では 85 mg/dL (平均値、以下同様)、本剤 3 mg 群では 48 mg/dL、血清インスリン値の最高値は、プラセボ群では 69 μ U/mL、本剤 3 mg 群では 156 μ U/mL であった。

安全性について、有害事象はプラセボ群では 2 例に頭重感が各 1 件、本剤群では 3 例に 11 件 (動悸/血の気が引くような感じの気分不良/発汗/嘔気/頭痛、空腹感/動悸/熱感、下半身の熱感/倦怠感/軽度の発汗) 認められた。

③ 反復投与試験 (5.3.3.1.4 : 試験番号 AGEE/DCD/060/J<19■■年■■月~■■月>)

日本人健康成人男性を対象に、1 日 1 回、5 日間反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検試験が実施された。

用法・用量は、1 日目にプラセボ、2~6 日目にプラセボ又は本剤 1 mg を 1 日 1 回朝絶食下に食¹⁴直前投与とされた。

総投与例数 9 例 (プラセボ群 3 例、本剤 1 mg/日群 6 例) 全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、本剤 1 mg/日群の 2 日目及び 6 日目の本薬未変化体の C_{max} (平均値±標準偏差、以下同様) は 26.3 ± 11.6 及び 34.7 ± 13.9 ng/mL、AUC は 28.8 ± 14.7 及び 29.6 ± 8.0 ng·hr/mL、 $T_{1/2}$ は 68.0 ± 22.4 及び 65.6 ± 19.0 min であった。

薬力学について、本剤 1 mg/日群の 2 日目及び 6 日目の血糖値 (平均値±標準偏差、以下同様) はいずれも投与後 90 分で最低値 62.3 ± 10.0 及び 65.2 ± 6.0 mg/dL、血清インスリン値はいずれも投与後 30 分で最高値 187.7 ± 130.9 及び 169.8 ± 90.0 μ U/mL、血清 C-ペプチドは投与後 60 分及び 45 分で最高値 15.15 ± 7.42 及び 16.68 ± 4.90 ng/mL を示した。

安全性について、有害事象は認められなかった。

¹³ 総カロリー 528 kcal (タンパク質 19.0 %、脂肪 22.0 %、炭水化物 59.0 %) の朝食。

¹⁴ 1、2 及び 6 日目は総カロリー 524.3 kcal (タンパク質 19.0 %、脂肪 22.5 %、炭水化物 58.5 %) の朝食。

④ 反復投与試験 (5.3.3.1.5 : 試験番号 AGEE/DCD/043/J<19■■年■■月〜■■月>)

日本人健康成人男性を対象に、1日3回、1日間反復投与時の忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検試験が実施された。

用法・用量は、ステップ1及び2において本剤1回1 mg及び2 mgを1日3回食¹⁵直前投与とされた。なお、各ステップにおいて、本剤群に4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12例全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、本剤3 mg/日群及び6 mg/日群の本薬未変化体の C_{max} (平均値±標準偏差、以下同様)は 38.5 ± 14.0 及び 99.5 ± 31.1 ng/mL、AUCは 48.3 ± 22.8 及び 83.4 ± 20.6 ng·hr/mL、 $T_{1/2}$ は 55.9 ± 2.1 及び 59.2 ± 12.3 minであった。

薬力学について、プラセボ群、本剤3 mg/日群及び6 mg/日群の血糖値の最低値(平均値、以下同様)は85.5、58.3及び41.8 mg/dL、血清インスリン値の最高値は74.5、125.3及び168.5 μ U/mL、血清C-ペプチドの最高値は10.13、13.33及び15.85 ng/mLであった。

安全性について、有害事象は本剤6 mg/日群の3例に8件(空腹感2件、空腹感/脱力感、動悸/気分がすっきりしない/胃がもたれる/頭痛)認められた。

⑤ 反復投与試験 (5.3.3.1.6 : 試験番号 AGEE/DCD/044/J<19■■年■■月>)

日本人健康成人男性を対象に、1日3回5日間反復投与時の忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検試験が実施された。

用法・用量は、ステップ1及び2において本剤1回1 mg及び2 mgを1日3回5日間食¹⁶直前投与とされた。なお、各ステップにおいて、本剤群に6例、プラセボ群に3例が無作為に割り付けられた。

総投与例数18例全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、本剤3 mg/日群の本薬未変化体の C_{max} (平均値±標準偏差、以下同様)は 37.5 ± 18.4 及び 37.3 ± 12.9 ng/mL (投与1日目、5日目の順、以下同様)、AUCは 32.2 ± 13.5 及び 28.5 ± 7.9 ng·hr/mL、 $T_{1/2}$ は 69.5 ± 17.5 及び 60.9 ± 13.4 minであり、本剤6 mg/日群については、 C_{max} は 90.2 ± 27.5 及び 95.7 ± 51.9 ng/mL、AUCは 85.2 ± 37.8 及び 81.9 ± 42.4 ng·hr/mL、 $T_{1/2}$ は 63.0 ± 23.6 及び 53.9 ± 6.2 minであった。

薬力学について、投与1日目の血糖値は本剤6 mg/日群、3 mg/日群、プラセボ群の順に低い推移を示し、投与1日目の血清インスリン値は本剤6 mg/日群、3 mg/日群、プラセボ群の順に高い推移を示した。

安全性について、有害事象は本剤6 mg/日群の5例に25件認められ、このうち18件(軽度10件、中等度8件)は低血糖症状に関連した有害事象であった。

¹⁵ 1日のエネルギー量は2500〜2700 kcal (そのうち炭水化物は約65%)。なお、糖質として約2単位の夜食を摂取することとされた。

¹⁶ 1日のエネルギー量は2500〜2700 kcal (そのうち炭水化物は約65%)。なお、糖質として約2単位の夜食を摂取することとされた。

⑥ 代謝物同定試験 (5.3.3.1.7: 試験番号 AGEE-1263<20 年 月～ 月>、参考資料)

日本人及び白人の健康成人男性を対象に、本薬 ^{14}C 標識体を用いて単回経口投与時の薬物動態及び代謝を日本人と白人とで比較するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬 2 mg (^{14}C 標識体 1.6 mg と非標識体 0.4 mg を含む溶液) を朝絶食下に単回経口投与とされた。

総投与例数 8 例 (日本人及び白人各 4 例) 全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、血清中放射能に対する割合 (平均値、以下同様) は、投与 0.5 時間後で未変化体が 93.6 %、M1 が 3.3 %、投与 3 時間後で未変化体が 34.3 %、M10 が 20.7 %、M2 が 8.0 %であった。投与後 0.5 及び 3 時間における放射能の全血/血清中濃度の平均比は約 0.6 及び 0.5 であった。大部分の被験者における放射能の排泄は投与後 120 時間までに完了した。投与放射能の 94.8 %が便中、9.4 %が尿中に回収され、便中には M2 が 57.0 % (投与放射能に対する割合、以下同様)、M4 が 12.9 %、M13 が 7.5 %、M14 が 4.5 %、投与後 24 時間までの尿中には M10 が 2.2 %、M13 が 1.5 %、M2 が 1.2 %回収された。白人と比較して日本人の血清中総放射能及び血清中本薬未変化体の $C_{\max}$ は 73 及び 65 %高く、 $AUC_{0-24\text{hr}}$ は 63 及び 62.5 %高かったが、代謝物プロファイル及び排泄経路は類似していた。

安全性について、日本人の 4 例に 11 件、白人の 2 例に 5 件の有害事象が認められ、それぞれ 3 例 4 件 (浮動性めまい、低血糖症状/頭痛、低血糖症状)、2 例 2 件 (いずれも低血糖症状) 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。

2) 患者における薬物動態及び薬力学

① 臨床薬理試験 (5.3.4.2.2: 試験番号 D4101048<20 年 月～ 月>)

食事療法・運動療法にて血糖コントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象に、単回投与時の薬力学及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.5 mg を朝絶食下に食¹⁷直前 (食事開始 10 分前) 単回投与とされた。

総投与例数 6 例 (男性) 全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、本薬未変化体の $T_{\max}$ (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) は 33.33 ± 5.16 min、 $C_{\max}$ は 11.658 ± 4.216 ng/mL、 $AUC_{0-5\text{hr}}$ は 11.167 ± 2.490 ng $\cdot$ hr/mL、 $T_{1/2}$ は 66.235 ± 23.329 min であった。

薬力学について、本剤投与時の朝食開始後 5 時間までの平均血糖値は、投与前日と比較して低い推移を示した。本剤投与時の投与前日からの血清インスリン値の変化量 (平均値) は、朝食前、朝食開始後 0.5、1、2、3 及び 5 時間で -4.03、6.77、6.55、14.93、12.90 及び 1.96 $\mu\text{U/mL}$ であった。

安全性について、有害事象は認められなかった。

② 臨床薬理試験 (5.3.4.2.1: 試験番号 D4101005<20 年 月～ 月>)

食事療法・運動療法にて血糖コントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象に、1

¹⁷ 朝食のカロリー数は約 400 kcal

日 3 回 5 日間反復投与時の安全性、薬力学及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 1 mg を 1 日 3 回、5 日間食¹⁸直前（食事開始 10 分前）投与とされた。

総投与例数 6 例（男性 2 例、女性 4 例）全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、本薬未変化体の T_{max} （平均値±標準偏差、以下同様）は 33.33 ± 5.16 及び 31.67 ± 4.08 min（投与 1 日目、5 日目の順、以下同様）、 C_{max} は 32.93 ± 11.53 及び 31.92 ± 8.51 ng/mL、 $AUC_{0-5\text{ hr}}$ は 2209.96 ± 655.60 及び 2101.89 ± 417.05 ng·min/mL、 $T_{1/2}$ は 79.50 ± 32.35 及び 88.63 ± 10.96 min であった。

薬力学について、朝食後及び 1 日の平均血糖値は、投与 1 日目及び 5 日目のいずれも投与開始前日と比較して低い推移を示し、投与 5 日目は投与 1 日目と比較して同程度かやや低い推移を示した。朝食後の平均血中インスリン値は、投与開始前日と比較して投与 1 日目では高い推移を示したが、投与 5 日目では同程度であった。投与 1 日目における投与開始前日からの血中インスリン値の変化量（平均値）は、朝食、昼食及び夕食後 2 時間では 25.7、23.8 及び 13.2 $\mu\text{U/mL}$ であり、朝食前、昼食前、夕食前、就寝前及び翌日の朝食前では -2.7～6.2 $\mu\text{U/mL}$ であった。

安全性について、有害事象は 2 例に 3 件の低血糖症が認められ、いずれも副作用とされたが軽度であった。

③ 前期第Ⅱ相試験（ α -GI 併用療法）（5.3.5.1.4：試験番号 D4101006＜20 年 月～20 年 月＞）

食事療法・運動療法に加え、 α -GI を服用しても血糖コントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象に、非盲検非対照試験が実施された（試験デザインの詳細、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）第Ⅱ相試験 3）」の項を参照）。

薬物動態について、本剤 0.75 mg/日群の本薬未変化体の T_{max} （平均値±標準偏差、以下同様）は 37.17 ± 13.67 min（ $n=6$ ）、 C_{max} は 6.28 ± 1.68 ng/mL（ $n=6$ ）、 $AUC_{0-3\text{ hr}}$ は 527.35 ± 127.20 ng·min/mL（ $n=6$ ）、 $T_{1/2}$ は 52.32 ± 6.40 min（ $n=5$ ）、本剤 1.5 mg/日群では、 T_{max} は 51.13 ± 52.14 min（ $n=8$ ）、 C_{max} は 10.34 ± 5.40 ng/mL（ $n=8$ ）、 $AUC_{0-3\text{ hr}}$ は 885.63 ± 388.85 ng·min/mL（ $n=8$ ）、 $T_{1/2}$ は 51.03 ± 9.71 min（ $n=6$ ）、本剤 3 mg/日群では、 T_{max} は 34.50 ± 8.77 min（ $n=10$ ）、 C_{max} は 24.54 ± 8.98 ng/mL（ $n=10$ ）、 $AUC_{0-3\text{ hr}}$ は 2006.01 ± 995.59 ng·min/mL（ $n=10$ ）、 $T_{1/2}$ は 56.05 ± 16.17 min（ $n=10$ ）であった。

¹⁸ 朝食のカロリー数は約 400 kcal

3) 特別な患者集団における薬物動態

① 高齢者薬物動態試験 (5.3.3.3.1: 試験番号 AGEE/DCD/057/USA<19 年 月 月>)

外国人の健康成人、健康高齢者及び2型糖尿病高齢患者(目標被験者数各12例)を対象に、本剤単回及び反復投与時の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、1及び9日目は本剤2mgを朝絶食下に単回投与、2～8日目は本剤1回2mgを1日3回食前(食事開始15分前)投与とされた。

総投与例数36例(健康成人(18～40歳)、健康高齢者(65～75歳)及び2型糖尿病高齢患者(65～66歳)それぞれ男女各6例)全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、投与1及び9日目における本剤2mg単回投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表4のとおりであった。男女別では、健康成人について投与1日目の C_{max} (平均値±標準偏差、以下同様)は 40.7 ± 18.0 及び 55.2 ± 42.5 ng/mL(男性、女性の順、以下同様)、AUCは 45.8 ± 25.6 及び 92.2 ± 106.9 ng·hr/mLであり、投与9日目の C_{max} は 43.3 ± 14.2 及び 73.7 ± 69.5 ng/mL、AUCは 57.0 ± 27.6 及び 139.2 ± 188.7 ng·hr/mL、健康高齢者について投与1日目の C_{max} は 36.5 ± 12.0 及び 58.5 ± 38.1 ng/mL、AUCは 66.0 ± 21.3 及び 91.3 ± 66.2 ng·hr/mLであり、投与9日目の C_{max} は 48.7 ± 19.2 及び 56.8 ± 33.8 ng/mL、AUCは 89.3 ± 60.8 及び 84.8 ± 53.0 ng·hr/mL、2型糖尿病高齢患者について投与1日目の C_{max} は 45.0 ± 10.9 及び 68.0 ± 27.5 ng/mL、AUCは 74.5 ± 30.1 及び 161.3 ± 100.0 ng·hr/mLであり、投与9日目の C_{max} は 41.5 ± 19.1 及び 96.5 ± 39.3 ng/mL、AUCは 127.7 ± 82.1 及び 334.2 ± 320.3 ng·hr/mLであった。投与2～7日目における朝食前の本薬未変化体の血清中濃度(平均値)は、健康成人では1.9～2.8 ng/mL、健康高齢者では1.9～2.3 ng/mL、2型糖尿病高齢患者では2.3～8.5 ng/mLであった。

表4 本剤2mg単回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=12)	健康高齢者 (n=12)	2型糖尿病高齢患者 (n=12)
T_{max} (hr)	投与1日目	0.8 ± 0.6	0.7 ± 0.2	1.0 ± 0.3
	投与9日目	0.6 ± 0.1	0.8 ± 0.4	1.0 ± 0.5
C_{max} (ng/mL)	投与1日目	47.9 ± 32.0	47.5 ± 29.3	56.5 ± 23.3
	投与9日目	58.5 ± 50.4	52.8 ± 26.6	69.0 ± 41.1
AUC (ng·hr/mL)	投与1日目	69.0 ± 78.0	78.7 ± 48.7	117.9 ± 83.8
	投与9日目	98.1 ± 135.6	87.1 ± 54.5	230.9 ± 247.6
$T_{1/2}$ (min)	投与9日目	$1.0 \pm 0.2^a)$	0.9 ± 0.4	$1.7 \pm 1.3^a)$

平均値±標準偏差

a) n=11

また、投与8日目における本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表5のとおりであった。朝食前及び夕食前投与時と比較して、昼食前投与時では T_{max} がいずれの投与群においても遅延し、 C_{max} 及びAUC_{0-3hr}が健康高齢者及び2型糖尿病高齢患者において低下した。

表 5 投与 8 日目における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=12)	健康高齢者 (n=12)	2 型糖尿病高齢患者 (n=12)
T _{max} (hr)	朝食前投与	0.8±0.4	1.0±0.5	1.1±0.6
	昼食前投与	1.5±0.9	2.8±1.7	2.5±1.4
	夕食前投与	1.1±0.5	1.4±1.0	1.8±1.1
C _{max} (ng/mL)	朝食前投与	53.8±31.8	55.5±25.9	71.2±46.6
	昼食前投与	44.0±44.3	29.1±15.8	38.7±23.4
	夕食前投与	43.4±27.5	44.8±18.8	59.3±36.0
AUC _{0-3 hr} (ng·hr/mL)	朝食前投与	62.6±36.8	66.3±31.1	101.8±81.9
	昼食前投与	68.1±65.7	47.1±26.2	69.6±59.3
	夕食前投与	58.1±34.5	66.6±24.7	109.5±80.6

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は健康成人の 7 例に 39 件、健康高齢者の 10 例に 22 件、2 型糖尿病高齢患者の 1 例に 3 件認められた。低血糖症は健康成人の 5 例に 15 件、健康高齢者の 5 例に 8 件認められ、すべて副作用と判断された。

② 腎障害患者薬物動態試験 (5.3.3.3.2 : 試験番号 AGEE/DCD/083/D<19■■年■■月～■■月>)

外国人 2 型糖尿病患者 (目標被験者数 36 例) を対象に、腎障害の有無による本剤単回及び反復投与時の薬物動態を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、1 及び 5 日目は本剤 2 mg を朝絶食下に単回投与、2～4 日目は本剤 1 回 2 mg を 1 日 3 回食前反復投与とされた。

総投与例数 34 例 (腎機能正常患者 12 例 (男女各 6 例)、軽・中等度腎障害患者 12 例 (男女各 6 例)、重度腎障害患者 10 例 (男性 6 例、女性 4 例))¹⁹ 全例が薬物動態²⁰及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、投与 1 及び 5 日目における本剤 2 mg 単回投与時の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。投与 3～5 日目における朝食前の本薬未変化体の血清中濃度 (範囲) は、腎機能正常患者では 0.294～1.56 ng/mL、軽・中等度腎障害患者では 0.217～1.47 ng/mL、重度腎障害患者では 0.343～3.68 ng/mL であった。

¹⁹ 24 時間クレアチニンクリアランス (以下、「C_{CR}」) により 3 群に分類 (腎機能正常患者: C_{CR}>80 mL/min、軽・中等度腎障害患者 40≤C_{CR}≤80 mL/min、重度腎機能低下被験者 20≤C_{CR}≤39 mL/min)

²⁰ 投与 5 日目の投与前採血の前に本剤を服用した重度腎障害患者 1 例は投与 5 日目の薬物動態解析から除外された。

表 6 本剤 2 mg 単回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		腎機能 正常患者 (n=12)	軽・中等度 腎障害患者 (n=12)	幾何平均比 (軽・中等度/正常) [95 %CI]	重度 腎障害患者 (n=10)	幾何平均比 (重度/正常) [95 %CI]
T _{max} (hr)	投与 1 日目	0.65 (0.63)	0.63 (0.50)	—	0.78 (0.75)	—
	投与 5 日目	0.90 (0.88)	0.77 (0.75)	—	0.94 (0.75) ^{a)}	—
C _{max} (ng/mL)	投与 1 日目	40.0 (38.7)	36.9 (36.3)	0.92 [0.57, 1.51]	43.3 (51.0)	1.08 [0.65, 1.81]
	投与 5 日目	37.5 (48.4)	37.7 (38.3)	1.01 [0.62, 1.64]	50.7 (63.9) ^{a)}	1.31 [0.77, 2.20]
	幾何平均比 (5 日目/1 日目) [95 %CI]	0.94 [0.70, 1.25]	1.02 [0.77, 1.36]	—	1.13 [0.81, 1.57]	—
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	投与 1 日目	53.8 (56.1)	47.1 (49.3)	0.88 [0.61, 1.26]	77.0 (78.5)	1.43 [0.98, 2.10]
	投与 5 日目	56.7 (55.4)	57.2 (61.7)	1.01 [0.70, 1.46]	98.0 (105.1) ^{a)}	1.73 [1.18, 2.54]
	幾何平均比 (5 日目/1 日目) [95 %CI]	1.05 [0.96, 1.16]	1.21 [1.11, 1.33]	—	1.27 [1.14, 1.42]	—
T _{1/2} (hr)	投与 1 日目	1.37 (1.49)	1.71 (1.93)	—	1.51 (1.78)	—
	投与 5 日目	1.56 (2.10)	1.53 (1.70)	—	3.60 (4.83) ^{a)}	—

T_{max} は算術平均値 (中央値)、C_{max} 及び AUC_{0-∞} は幾何平均値 (中央値)、T_{1/2} は調和平均値 (中央値)、CI: 信頼区間

a) n=9

安全性について、低血糖症以外の有害事象は腎機能正常患者 8 例に 11 件、軽・中等度腎障害患者 9 例に 17 件、重度腎障害患者 4 例に 9 件認められた。低血糖症はそれぞれ 8 例に 29 件、8 例に 23 件、4 例に 13 件認められた。重篤な有害事象は重度腎障害患者 2 例に 5 件 (亜急性心筋梗塞/乳酸アシドーシス/呼吸不全、高血圧増悪/脳梗塞) 認められ、本剤最終投与 5 日後に亜急性心筋梗塞、乳酸アシドーシス及び呼吸不全を発現した患者は発現 13 日後に死亡した。なお、重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

③ 肝障害患者薬物動態試験 (5.3.3.3: 試験番号 AGEE/DCD/056/D<19 年 月~ 月>)

外国人慢性肝疾患患者²¹ (目標被験者数 12 例) における本剤の薬物動態を外国人健康成人 (目標被験者数 12 例) と比較するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 4 mg を朝絶食下に単回投与とされた。

総投与例数 24 例 (健康成人及び慢性肝疾患患者²²各男性 12 例) 全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、本剤 4 mg 単回投与時の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。慢性肝疾患患者ではカフェインクリアランスの低下とともに AUC が上昇した。

²¹ 選択基準に糖尿病患者である旨の規定はない。

²² Child-Pugh 分類では、Child-Pugh 分類 B の患者が 9 例、Child-Pugh 分類 C の患者が 3 例、カフェインクリアランスによる分類では、中等度肝機能障害 (カフェインクリアランス 0.4~0.8 mL/min/kg) が 5 例、重度肝機能障害 (カフェインクリアランス 0.4 mL/min/kg 未満) が 7 例。

表 7 本剤 4 mg 単回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=12)	慢性肝疾患患者 ^{a)} (n=12)	幾何平均比 (慢性肝疾患/健康) [95 %CI]
T _{max} (hr)	0.8 (0.5~2.0)	0.8 (0.5~1.3)	—
C _{max} (ng/mL)	46.7 (44.2)	105.4 (98.3)	2.46 [1.68, 3.62]
AUC (ng·hr/mL)	91.7 ^{b)} (66.9)	368.9 (330.9)	4.34 [2.29, 8.23]
T _{1/2} (hr)	0.6, 1.0	1.95 (0.6~14.7) ^{c)}	—
f _u (%)	2.6 % (2.2~2.9 %)	2.8 % (2.1~3.9 %)	—

f_u : 血漿タンパク非結合形分率、CI : 信頼区間

T_{max} 及び慢性肝疾患患者の T_{1/2} は中央値(最小値~最大値)、C_{max} 及び AUC は算術平均値(中央値)、健康成人の T_{1/2} は 2 例の値、f_u は算術平均値(最小値~最大値)

a) Child-Pugh 分類 C の患者 3 例の T_{max} は 0.5、1.0 及び 1.3 hr、C_{max} は 108、153 及び 121 ng/mL、AUC は 299.2、968.3 及び 362.6 ng·hr/mL、T_{1/2} は 3.0、14.7 及び 1.8 hr、f_u は 2.7、3.9 及び 2.6 %

b) 機構注：投与後約 5 時間以降の血清中濃度が定量下限付近で推移したために他の成人と比較して高い AUC を示した 3 例を除外した平均値は 59.6 ng·hr/mL

c) n=10

安全性について、有害事象は健康成人 11 例に 29 件、慢性肝疾患患者 12 例に 36 件認められ、このうち低血糖症状はそれぞれ 10 例に 24 件、10 例に 23 件認められた。また、低血糖症が慢性肝疾患患者 1 例に 1 件認められた。

4) 薬物相互作用試験

① リファンピシンとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4.7 : 試験番号 AGEE-1058<19 年 月 ~ 月>)

外国人健康成人男性(目標被験者数 8 例)を対象に、リファンピシンが本剤の薬物動態及び薬力学作用に及ぼす影響を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、I 期及び II 期に、リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回朝食前に 7 日間(1~7 日目)反復投与、かつ 7 日目に本剤 4 mg を朝食直前に単回投与、又は 7 日目に本剤 4 mg のみを朝食直前に単回投与とされた。

総投与例数 8 例全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、本剤単独投与及び併用投与時の本薬未変化体の C_{max} は、40.4 (幾何平均値、以下同様) 及び 29.7 ng/mL、AUC_{0-∞} は 56.8 及び 38.7 ng·hr/mL、C_{max} 及び AUC_{0-∞} 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、0.736 [0.481, 1.124] 及び 0.680 [0.507, 0.912] であり、本剤単独投与と比較して併用投与時に C_{max} 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 74 及び 68 % に低下した。

薬力学について、本剤単独投与及び併用投与時の血糖値の C_{2 hr} は、64.7 (平均値、以下同様) 及び 62.0 mg/mL、C_{max} は 123.8 及び 124.0 mg/mL、AUC_{0-2 hr/2} は 84.6 及び 90.3 mg/dL、AUC_{0-4 hr/4} は 74.3 及び 78.1 mg/dL であった。

安全性について、有害事象は 5 例に 8 件認められ、併用投与時に認められたのは中等度の頭痛(1 例)及び軽度の肝酵素上昇(併用投与期 8 日目に 1 例に発現)であった。

② ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4.6 : 試験番号 AGEE-1057<19■■年■■月～■■月>)

外国人健康成人男性 (目標被験者数 8 例) を対象に、ケトコナゾールが本剤の薬物動態及び薬力学作用に及ぼす影響を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、I 期及び II 期に、ケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回朝食直後に 5 日間 (1～5 日目) 反復投与、かつ 5 日目に本剤 2 mg を朝食直後に単回投与、又は 5 日目に本剤 2 mg のみを朝食直後に単回投与とされた。

総投与例数 8 例全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、本剤単独投与及び併用投与時の本薬未変化体の C_{max} は、20.2 (幾何平均値、以下同様) 及び 23.5 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 38.9 及び 44.9 ng·hr/mL、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ 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、1.168 [0.729, 1.870] 及び 1.154 [0.874, 1.526] であり、本剤単独投与と比較して併用投与時に C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 17 及び 15 % 上昇した。

薬力学について、本剤単独投与及び併用投与時の血糖値の $C_{2\text{ hr}}$ は、74.1 (平均値、以下同様) 及び 68.1 mg/mL、 C_{max} は 139.9 及び 145.0 mg/mL、 $AUC_{0-2\text{ hr}/2}$ は 104.5 及び 98.4 mg/dL、 $AUC_{0-4\text{ hr}/4}$ は 88.2 及び 86.3 mg/dL であった。

安全性について、有害事象は 7 例に 7 件認められ、併用投与時に認められたのは軽度の低血糖症 (1 例) であった。

③ 経口避妊薬との薬物相互作用試験 (5.3.3.4.8 : 試験番号 AGEE-1059<19■■年■■月～19■■年■■月>)

外国人健康女性 (目標被験者数 10 例) を対象に、本剤及び経口避妊薬併用投与時の定常状態における薬物相互作用を検討するため、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、I 期、II 期及び III 期に、本剤 5 日間単独投与 (1～4 日目は 1 回 2 mg を 1 日 3 回食直前投与、5 日目は 2 mg を朝食直前投与)、経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 30 µg (以下、「EE」) / レボノルゲストレル 150 µg (以下、「LNG」)) 1 日 1 回 21 日間朝食直前単独投与又は本剤と経口避妊薬の併用 (本剤：1～4 日目は 1 回 2 mg を 1 日 3 回食直前投与、5 日目は 2 mg を朝食直前投与、経口避妊薬：1 日 1 回 21 日間 (1～21 日目) 朝食直前投与) とされた。

総投与例数 11 例全例が安全性解析対象とされた。1 例が有害事象のため I 期の 2 日目に治験を中止し、1 例が併用投与期に EE 及び LNG の血漿中濃度測定用の採血が実施されなかったため、本薬については 10 例、経口避妊薬については 9 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、投与 5 日目における本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{ss} 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、1.20 [0.94, 1.53] 及び 0.97 [0.90, 1.05]、

EE の C_{max} 及び $AUC_{0-24\text{ hr}}$ の幾何平均比（併用投与/経口避妊薬単独投与）とその両側 90 % 信頼区間は、1.19 [1.04, 1.37] 及び 1.21 [0.95, 1.53]、LNG の C_{max} 及び AUC_{ss} の幾何平均比（併用投与/経口避妊薬単独投与）とその両側 90 % 信頼区間は、1.20 [1.07, 1.34] 及び 1.08 [0.89, 1.33] であった。

安全性について、有害事象は本剤単独投与期で 10 例に 92 件、経口避妊薬単独投与期で 6 例に 13 件、併用投与期で 10 例に 98 件認められた。なお、併用投与期の 2 日目に低血糖のために 1 例が治験を中止した。

- ④ その他の薬物相互作用試験（5.3.3.4.9 : AGEE-1060<19■■年■■月～■■月>、5.3.3.4.10 : AGEE-1061<19■■年■■月～■■月>、5.3.3.4.2 : AGEE/DCD/066/NL<19■■年■■月～■■月>、5.3.3.4.3 : AGEE/DCD/067/NL<19■■年■■月～■■月>、5.3.3.4.4 : AGEE/DCD/068/D<19■■年■■月～■■月>、5.3.3.4.5 : AGEE/DCD/069/USA<19■■年■■月～■■月>）

外国人健康成人²³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

試験番号	本剤の 用量	相互作用を検討 した薬物と用量	血中測定対象 (例数)	C_{max} 比 ^{a)} [95 %CI]		AUC_{0-t} 比 ^{a)} [95 %CI]	
AGEE-1060	2 mg/回	シンバスタチン 20 mg/回	本薬未変化体 (n=12)	1.26 [0.95, 1.68]		1.08 [0.95, 1.24]	
AGEE-1061	2 mg/回	ニフェジピン 10 mg/回	本薬未変化体 (n=12)	0.95 [0.70, 1.29]		0.92 [0.79, 1.06]	
			ニフェジピン (n=13)	0.89 [0.64, 1.23]		1.04 [0.83, 1.31]	
AGEE/DCD/0 66/NL	2 mg/回	シメチジン 400 mg/回	本薬未変化体 (n=14)	0.960 [0.771, 1.195]		1.164 [0.976, 1.389]	
				$C_{ss, trough}$ 比 ^{a)} [95 %CI]	C_{max} 比 ^{a)} [95 %CI]	$AUC_{0-\infty}$ 比 ^{a)} [95 %CI]	
AGEE/DCD/0 67/NL	2 mg/回	ジゴキシン 0.25 mg/回	ジゴキシン (n=14)	0.906 [0.755, 1.087]	1.030 [0.902, 1.176]	1.028 [0.911, 1.159]	
AGEE/DCD/0 68/D	2 mg/回	テオフィリン 300 mg/回	テオフィリン (n=14)	0.971 [0.838, 1.125]	0.904 [0.825, 0.991]	0.947 [0.854, 1.050]	
				上段 : C_{min} (ng/mL) ^{c)} 下段 : C_{max} (ng/mL) ^{c)}		$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL) ^{c)}	
				本剤上乘せ 前日	本剤上乘せ 3 日目	本剤上乘せ 前日	本剤上乘せ 3 日目
AGEE/DCD/0 69/USA	2 mg/回	ワルファリン 一定用量 ^{d)}	(R)-ワルファリン (n=9)	538.13 820.39	513.79 846.46	51713.24	45894.59
			(S)-ワルファリン (n=9)	371.95 664.11	352.61 696.51	27913.66	29439.13

CI=信頼区間（両側）

a) AGEE-1060 及び AGEE-1061 試験は最小二乗幾何平均比、AGEE/DCD/066/NL、AGEE/DCD/067/NL 及び AGEE/DCD/068/D 試験は幾何平均比

b) ジゴキシンは $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 、テオフィリンは $AUC_{0-\infty}$

c) 平均値

d) プロトロンビン時間が 14～18 秒になるのに必要と考えられる用量

²³ AGEE-1061 及び AGEE/DCD/066/NL 試験は男女、他は男性。

<審査の概略>

(1) 特別な患者集団における薬物動態試験及び薬物相互作用試験について

機構は、体重補正しても外国人より日本人の方が曝露量は高く (AGEE-1263、AGEE-1366 試験)、臨床用量において国内外の薬物動態/薬力学に差がみられているが (AGEE-1366 試験)、特別な患者集団 (高齢者、腎障害患者、肝障害患者) における薬物動態試験及び薬物相互作用試験は外国人を対象に国内臨床用量より高用量 (2 mg/回又は 4 mg/回) で行われていることから、当該臨床薬理試験成績から日本人の特別な患者集団における薬物動態及び薬物相互作用を推測できるのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。AGEE-1263 試験では、 $T_{1/2}$ は同程度で、代謝物組成は類似していること、AGEE-1366 試験 (本剤 0.5 mg、1 mg 及び 2 mg 投与) では、 $T_{1/2}$ はほぼ同程度であったことから、白人より日本人の方が曝露量はやや高いものの、代謝や消失に違いはないと考えられた。また、体重補正によって人種間の曝露量の差が縮小したことから、体重差が曝露量の差の一因であると考えられた。海外にて、CYP2C8 の遺伝多型 CYP2C8*3 をヘテロで有する被験者 (CYP2C8*1/*3) に、本剤 0.25 mg を投与したときの曝露量は、CYP2C8*1/*1 を有する被験者に投与したときの曝露量の 50~60 %であることが報告されている (Niemi M, *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 74: 380-387)。また、CYP2C8 の発現量に影響するハプロタイプとして、haplotype D (CYP2C8*3) 以外に haplotype B 及び haplotype C が報告されており (Antona CR, *et al.*, *Pharmacogenomics. J.* 2008; 8: 268-277)、本剤 0.25 mg 投与時の曝露量は haplotype B を有する被験者では低く、haplotype C を有する被験者では高い。CYP2C8*3 は日本人ではほとんど存在しないのに対して、白人での発現頻度は 10~23 %程度 (Daily EB & Aquilante CL, *Pharmacogenomics.* 2009; 10: 1489-1510, Totah RA & Rettie AE, *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005; 77: 341-352)、haplotype B の主要な要因と推定されている遺伝多型 CYP2C8*1B の発現頻度は日本人で 8.9 %、白人で 23.3 % (Daily EB & Aquilante CL, *Pharmacogenomics.* 2009; 10: 1489-1510) であることから、低用量投与時にはこれらの遺伝多型が人種差の要因の一部になる可能性がある。haplotype C については、日本人での発現頻度は不明であるが、白人 (19.3 %、Antona CR, *et al.*, *Pharmacogenomics. J.* 2008; 8: 268-277) よりも高頻度であれば、低用量投与時の人種差の要因の一部になる可能性がある。一方、本剤 2 mg 投与時では、CYP2C8*1/*3 を有する被験者と CYP2C8*1/*1 を有する被験者で曝露量に差が認められないことが報告されており (Bidstrup TB, *et al.*, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005; 61: 49-57)、AGEE-1263 試験において本剤 2 mg 投与時の $T_{1/2}$ や代謝物組成に人種差が認められないことと一致している。したがって、CYP2C8 の遺伝多型による人種差が低用量で生じる可能性は否定できないものの、AGEE-1366 試験で認められた本剤 2 mg 投与時の体重補正後の曝露量が日本人で高いことを説明できるものではなかった。OATP1B1 の遺伝多型 521T>C を有する被験者では、本剤 0.25 mg 又は 0.5 mg 投与時の曝露量が高いことが報告されているが (Niemi M, *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005; 77: 468-478, Kallioikoski A, *et al.*, *J. Clin. Pharmacol.* 2008; 48: 311-321)、この遺伝多型の発現頻度は日本人で 15.8 % (Nishizato Y, *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 73: 554-565)、白人で 22.2 % (Tirona RG, *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005; 78: 311-316) と、と

もに 20 %前後であること、また、本剤 0.25～2 mg の用量範囲では、521TT 又は 521CC を有する被験者のいずれにおいても曝露量は用量に比例することが報告されていることから (Kallioikoski A, *et al.*, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 66: 818-825)、OATP1B1 の遺伝多型 521T>C による曝露量の違いは、いずれの用量でも日本人と白人の人種差を説明する要因にはなり得ないと考えられた。以上より、本薬の体内動態に影響を及ぼすことが報告されている CYP2C8 や OATP1B1 の遺伝多型を考慮しても、体重以外に国内外の薬物動態/薬力学に差がみられた原因を明らかにすることはできなかったが、日本人と外国人との間で認められる曝露量の差は小さく、また、遺伝多型による曝露量の違いは 2 倍程度以内であること、並びに、日本人において本剤 4 mg/回投与までの安全性及び本剤 3 mg/回投与までの薬物動態の線形性が確認されていることから、人種や遺伝多型による曝露量の違いは、本剤の臨床用量投与時の安全性に特に問題を生じるものではないと考えられること、本剤 0.25 mg～2 mg/回の用量範囲では、日本人と外国人のいずれにおいても AUC 及び C_{max} は用量に比例すると考えられたこと、本剤 4 mg/回投与では吸収率が低下している可能性が考えられたが、低用量に比べて吸収率が低下していても、吸収後の本薬の薬物動態に対する影響の評価には問題ないと考えられたことから、外国人を対象に日本人の臨床用量より高用量で行われた特別な患者集団における薬物動態試験及び薬物相互作用試験成績から、日本人の特別な患者集団における薬物相互作用及び薬物相互作用を推測できると考えた。

機構は、日本人の特別な患者集団における薬物動態及び薬物相互作用を検討する上で、海外臨床薬理試験成績を参考にすることに大きな問題はないと考え、主に以下の (2) ～ (5) についてさらに検討した。なお、申請者の上記回答中にあるように、本薬の薬物動態は CYP2C8 及び OATP1B1 の遺伝多型により影響を受けることが報告されているものの、低用量から投与を開始し、患者の状態を注意深く観察しながら適宜増減することで対応可能と考え、現時点では投与開始時に CYP2C8 及び OATP1B1 の遺伝子型を確認した上で開始用量を調節する必要まではないと考える。また、本薬の薬物動態における個人差については引き続き検討し、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(2) 薬物動態の日内変動について

機構は、高齢者薬物動態試験 (AGEE/DCD/057/USA) において、健康成人とは異なり、健康高齢者及び 2 型糖尿病高齢患者では薬物動態に日内変動が認められたことから (表 5)、薬物動態の日内変動が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。当該試験の個々の 2 型糖尿病高齢患者の投与 8 日目の T_{max} 及び C_{max} の推移は、朝、昼、夜ではほぼ同様の推移を示す例、朝、夜に比べて昼に T_{max} 遅延、 C_{max} 低下が認められる例、朝に比べて昼、夜に T_{max} 遅延、 C_{max} 低下が認められる例が混在していた。 T_{max} 遅延、 C_{max} 低下の発生が昼及び夜に分散して認められること、朝投与と異なり昼及び夜投与は食後 4 時間あまりでの投与であること、本剤は食後投与時に吸収遅延が認められることから、昼及び夜投与後では、朝投与と比較して吸収に時間を要する可能性があることが示唆された。本剤の吸収には、ある程度の日内及び日間のばらつきが生じうると

考えられ、日内変動についても、代謝や排泄経路ではなく、吸収のばらつきが原因である可能性が示唆された。高齢者での有効性について、単独療法及び α -GI 併用療法のいずれの試験においても 65 歳以上と 65 歳未満で HbA_{1c} 変化量に大きな違いは認められず、高齢者においても非高齢者と同程度に有効であると考えられた。高齢者での安全性について薬物動態の日内変動の影響を検討するため、年齢別（65 歳以上及び 65 歳未満）に国内 2 型糖尿病患者対象試験における低血糖関連の有害事象発現時刻を横軸に、食後経過時間を縦軸にプロットした結果、65 歳以上と 65 歳未満でプロットの分布に違いは認められなかった。したがって、高齢者で昼投与後の T_{max} が遅延するとしても、非高齢者と比較して、夕食前に低血糖関連の有害事象発現が多発する傾向はないことから、高齢者では薬物動態に日内変動が示唆されているものの、非高齢者と同程度に安全であると考えられた。

機構は、添付文書において高齢者は慎重投与とされていることも踏まえ、回答を了承した。

(3) 肝機能障害患者への投与について

機構は、AGEE/DCD/056/D 試験において、慢性肝疾患患者では健康成人より曝露量が高かったことから（表 7）、用量と安全性、並びに血中濃度と有効性及び安全性の関係について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。用量と安全性の関係については、国内 2 型糖尿病患者対象の比較試験では、低血糖関連の有害事象の発現割合は用量の増加に伴って上昇し（0.25 mg/回：11.4 %、0.5 mg/回：20.3 %、1 mg/回：24.6 %）、強制漸増した比較試験の併合集計ではいずれの投与群でも低用量投与時に比べ高用量投与時の発現割合が高かったが（0.5 mg/回群の 0.25 mg/回投与時 7.5 %、0.5 mg/回投与時 17.7 %、1 mg/回群の 0.25 mg/回投与時 7.2 %、0.5 mg/回投与時 10.6 %、1 mg/回投与時 22.7 %）、中心用量を 0.5 mg/回とし、0.25 mg/回～1 mg/回への適宜増減可として実施した長期投与試験（2 試験）の合計では、発現時用量別で低血糖関連の有害事象の発現割合に大きな違いはなかった（0.25 mg/回：15.0 %、0.5 mg/回：21.2 %、1 mg/回：19.2 %）。したがって、個人内では用量増加に伴い低血糖関連の有害事象が増加するものの、個々の患者の状態を考慮しながら投与すれば、高用量が投与された場合の安全性に大きな問題はないと考えられた。血中濃度と有効性及び安全性との関係については、本剤は 0.25 mg 投与で食後血糖降下作用等を示すことが確認されており、本剤 0.25 mg 投与時の C_{max} は 6～7 ng/mL 程度であることから、薬効発現に必要な最低血中濃度は 6～7 ng/mL 程度と考えられた。また、2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（D4101048 及び D4101005）の結果から、本剤 1 mg/回までの用量では血糖値 $AUC_{0-3 \text{ hr}}$ の変化量と本薬未変化体 $AUC_{0-190 \text{ min}}$ の間に強い相関が認められた。低血糖関連の有害事象は本剤 0.25 mg/回でも発現していることから、有効性を示す最小血中濃度でも低血糖等の有害事象が発現する可能性はあり、個人内では用量増加に依存して低血糖関連の有害事象が増加することから、血中濃度の上昇に伴い、有害事象が増加する可能性はある。ただし、本剤の T_{max} は 0.5 時間程度であるにもかかわらず、低血糖関連の有害事象は本剤投与後数時間以降に多く発現していることから、必ずしも血中濃度が高い時期に低血糖関連の有害事象が発現するわけではないと考えられる。以

上より、低用量で投与を開始し、個々の患者の状態を考慮しながら慎重に投与すれば、肝機能低下によって曝露量の上昇が生じる患者であっても安全性に大きな問題はないと考える。

機構は、肝機能障害患者へ投与する際にはより低用量（0.125 mg/回）から投与を開始する必要があるか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤 0.25 mg/回を肝機能障害患者に投与したときの投与後 5 時間までの AUC は、本剤 1 mg/回投与時の投与後 5 時間までの AUC 以下であると考えられる²⁴。本剤 1 mg/回投与時は、0.25 mg/回又は 0.5 mg/回投与時と比較して低血糖関連の有害事象の発現割合が高くなったが、重度及び重篤な低血糖関連の有害事象はいずれの試験でも発現しておらず、1 mg/回投与時の安全性が確認されていることから、肝機能障害患者へ投与する場合でも、0.125 mg/回から投与を開始する必要はないと考える。

機構は、本剤は用量の増加に伴い低血糖関連の有害事象の発現が増加する傾向があること、慢性肝疾患患者において血中濃度の上昇がみられていることから、薬物動態的観点からは肝機能障害患者に対してより低用量から投与を開始する等、慎重に本剤を投与すべきと考える。肝機能障害患者への投与については、臨床の項において引き続き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＞（6）特別な患者集団等について 2）肝機能障害者」の項を参照）。

（4）女性における薬物動態について

機構は、AGEE/DCD/057/USA 試験において、男性と比較して女性の方が曝露量が高い傾向がみられたことから、性別が安全性に及ぼす影響について、臨床の項において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＞（6）特別な患者集団等について 4）女性」の項を参照）。

（5）薬物相互作用について

機構は、薬物相互作用試験において認められた薬物動態パラメータの変動、及び薬物相互作用に関する文献（Niemi M, *et al.*, *Diabetologia*. 2003; 46: 347-351（以下、「文献 1」）、Niemi M, *et al.*, *Br J Clin. Pharmacol.* 2004; 57: 441-447（以下、「文献 2」）、Niemi M, *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 70: 58-65（以下、「文献 3」）、Bidstrup TB, *et al.*, *Eur J Clin. Pharmacol.* 2004; 60: 109-114, Kajosaari LI, *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005; 78: 388-399（以下、「文献 4」））において報告されている薬物動態パラメータの変動について、添付文書で注意喚起する必要があるか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内単回投与試験（AGEE/DCD/045/J）において、本剤 3 mg を単回投与したときに重篤な有害事象及び临床上懸念される低血糖症状は発現しなかったこと、国内長期投与試験（AGEE-1120：参考資料）において、薬物動態は検討されていないものの、36 例の 2 型糖尿病患者に本剤 12 mg/日を投与したときに重度の低血糖は報告されていないことから、薬物動態の線形性が確認されている本剤 3 mg/回までの用量では、重度の

²⁴ AGEE/DCD/056/D 試験において、投与後 5 時間までの AUC 比（慢性肝疾患被験者/健康被験者）が 3.92 であったことによる。

低血糖が発現する可能性は低いと考えた。本剤の最高維持用量は1 mg/回を予定していることから、薬物動態学的相互作用により血中本薬未変化体濃度又はAUCを約3倍以上増加させる可能性がなければ、重度の低血糖が発現する可能性は低いと考え、添付文書案における薬物相互作用に関する注意喚起は、血中本薬未変化体のAUCを3倍上昇させるかどうかを目安とした。併用時の血中本薬未変化体のAUCの上昇は、シクロスポリンでは2.4倍（文献4）、ケトコナゾールでは1.2倍、クラリスロマイシンでは1.4倍（文献3）、トリメトプリムでは1.6倍（文献2）であり、いずれも3倍以下であることから、これら薬剤との相互作用について添付文書案において注意喚起する必要はないと考えた。一方、ゲムフィブロジルは国内で未承認であることから添付文書案において注意喚起する必要はないと考えるが、薬物相互作用試験成績（併用時に血中本薬未変化体のAUCが8.1倍上昇：文献1）について情報提供する。

機構は、以下のように考える。AGEE/DCD/045/J試験では、本剤3 mgを単回投与した6例中3例に低血糖症状がみられたこと、AGEE-1120試験は0.5 mg又は1 mg/回を開始用量とし、血糖コントロール状態、低血糖の発現状況等によっては適宜増減を可能とする漸増法により行われたこと等から、用量と安全性の関係に関する申請者の説明を踏まえると（「＜審査の概略＞（3）肝機能障害患者への投与について」の項を参照）、これら試験の安全性成績に基づき、血中濃度の上昇が3倍以下の薬物動態学的相互作用であれば注意喚起は不要とする申請者の考えは適切ではないと考える。本剤は用量の増加に伴い低血糖関連の有害事象の発現が増加する傾向があること、2型糖尿病患者は他の生活習慣病治療薬等、一般に併用薬が多いと考えられることから、薬物相互作用について添付文書において適切に注意喚起又は情報提供が必要であると考えた。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として、国内の第Ⅱ相試験（D4101043、D4101059、D4101006、D4101049、D4101050）及び第Ⅲ相試験（D4101045）の成績が提出された。また、参考資料として、国内臨床試験（AGEE/DCD/073/J、AGEE/DCD/029/J、AGEE/DCD/051/J、AGEE/DCD/075/J、AGEE-1116、AGEE-1120）及び海外臨床試験（AGEE-1096、AGEE/DCD/048/DK/N/S/SF、AGEE/DCD/049/USA、AGEE/DCD/046/UK、AGEE/DCD/050/D/NL、AGEE/DCD/047/B/F/I）の成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

（1）第Ⅱ相試験

1) 後期第Ⅱ相試験（単独療法）（5.3.5.1.1：試験番号D4101043＜2005年11月～2006年8月＞）

日本人2型糖尿病患者²⁵（目標症例数120例：各群30例）を対象に、本剤の有効性に関する用量反応性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較

²⁵ 主な選択基準：投与開始前8週間以上にわたって一定の食事療法・運動療法のみで治療中の患者、登録前直近のHbA_{1c}が6.5%以上9.0%以下で、登録前少なくとも4週間のHbA_{1c}の変動率が10%以内の患者。

試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 0.75、1.5 又は 3 mg/日（ただし、1.5 mg/日群では第 1 週及び第 2 週は 0.75 mg/日、3 mg/日群では第 1 週及び第 2 週は 0.75 mg/日、第 3 週及び第 4 週は 1.5 mg/日）を 1 日 3 回毎食直前（食前 10 分以内）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 148 例（プラセボ群 36 例、0.75 mg/日群 38 例、1.5 mg/日群 37 例、3 mg/日群 37 例）が安全性解析対象集団とされ、1 例（0.75 mg/日群：投与開始後に有効性が全く評価されていない）を除く 147 例が最大の解析対象集団（Full Analysis Set ; 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、主要評価項目とされた最終評価時における投与開始前からの食後血糖値 AUC_{0-3hr} 変化量において、用量反応関係が統計学的に有意に認められた（調整 p 値 <0.001 、プラセボ群、0.75 mg/日群、1.5 mg/日群、3.0 mg/日群に $(-3, -1, 1, 3)$ 、 $(-5, -1, 3, 3)$ 及び $(-3, 1, 1, 1)$ の対比を用いた投与開始前の食後血糖値 AUC_{0-3hr} で調整した最大対比法、有意水準両側 5 %）。

表 9 食後血糖値 AUC_{0-3hr} 変化量の結果 (FAS)

食後血糖値 AUC_{0-3hr} (mg·hr/dL)	プラセボ群	0.75 mg/日群	1.5 mg/日群	3.0 mg/日群
投与開始前	672.5±128.6 (36)	687.3±129.4 (37)	711.3±140.9 (36)	661.9±111.3 (37)
最終評価時	652.9±125.0 (35 ^{a)})	512.8±89.4 (35 ^{a)})	536.6±116.6 (34 ^{a)})	524.8±97.6 (33 ^{a)})
変化量 [95 %信頼区間]	-19.4±79.1 (35 ^{a)}) [-46.6, 7.8]	-167.9±109.7 (35 ^{a)}) [-205.6, -130.2]	-180.4±116.6 (34 ^{a)}) [-221.1, -139.8]	-122.4±61.8 (33 ^{a)}) [-144.3, -100.5]
調整 p 値 ^{b) c)}	$(-3, -1, 1, 3) : p<0.001$ 、 $(-5, -1, 3, 3) : p<0.001$ 、 $(-3, 1, 1, 1) : p<0.001$			

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与開始後に食後血糖値 AUC_{0-3hr} を観測できなかった症例を FAS から除外した症例数

b) プラセボ群、0.75 mg/日群、1.5 mg/日群、3.0 mg/日群に $(-3, -1, 1, 3)$ 、 $(-5, -1, 3, 3)$ 及び $(-3, 1, 1, 1)$ の対比を用いた投与開始前の食後血糖値 AUC_{0-3hr} で調整した最大対比法、有意水準両側 5 %

c) 他の対比と比べて、 $(-3, 1, 1, 1)$ の対比における調整 p 値が最も小さくなった

主な副次評価項目の結果は、表 10 のとおりであった。

表 10 主な副次評価項目の最終評価時の結果 (FAS)

評価項目	プラセボ群	0.75 mg/日群	1.5 mg/日群	3.0 mg/日群
空腹時血糖値変化量 (mg/dL)	-8.1±17.2 (36) [-13.9, -2.3]	-29.3±29.0 (37) [-38.9, -19.6]	-35.9±31.6 (36) [-46.6, -25.2]	-27.8±21.0 (37) [-34.8, -20.8]
食後 1 時間血糖値変化量 (mg/dL)	-5.3±31.0 (35) [-16.0, 5.3]	-53.5±38.8 (35) [-66.8, -40.1]	-65.4±39.9 (34) [-79.4, -51.5]	-44.8±28.9 (33) [-55.0, -34.5]
食後 2 時間血糖値変化量 (mg/dL)	-6.1±34.4 (35) [-18.0, 5.7]	-67.2±51.3 (35) [-84.8, -49.6]	-66.6±47.4 (34) [-83.1, -50.0]	-42.2±32.0 (33) [-53.5, -30.8]
HbA _{1c} 変化量 (%)	-0.16±0.38 (36) [-0.28, -0.03]	-1.08±0.63 (37) [-1.29, -0.87]	-1.34±0.66 (36) [-1.57, -1.12]	-1.06±0.58 (37) [-1.26, -0.87]
HbA _{1c} 6.5 %未満達成率 (%) ^{a)}	22.2 (8/36)	70.3 (26/37)	80.6 (29/36)	70.3 (26/37)

平均値±標準偏差 (例数) [95 %信頼区間]

a) 達成率% (達成例数/例数)

安全性について、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）の発現割合はプラセボ群 61.1 % (22/36 例)、0.75 mg/日群 63.2 % (24/38 例)、1.5 mg/日群 75.7 % (28/37 例)、3 mg/日群 64.9 % (24/37 例)、副作用の発現割合はプラセボ群 16.7 % (6/36 例)、0.75 mg/日群 28.9 % (11/38 例)、1.5 mg/日群 35.1 % (13/37 例)、3 mg/日群 37.8 % (14/37 例) であった。低血

糖関連の有害事象²⁶の発現割合はプラセボ群 5.6 % (2/36 例)、0.75 mg/日群 18.4 % (7/38 例)、1.5 mg/日群 21.6 % (8/37 例)、3 mg/日群 29.7 % (11/37 例) であり、3 mg/日群の 1 例を除き副作用と判断された。いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象は、表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象

有害事象名	プラセボ群 (n=36)	0.75 mg/日群 (n=38)	1.5 mg/日群 (n=37)	3.0 mg/日群 (n=37)
低血糖症	0 (0)	4 (10.5)	7 (18.9)	9 (24.3)
振戦	0 (0)	3 (7.9)	1 (2.7)	3 (8.1)
鼻咽頭炎	10 (27.8)	6 (15.8)	7 (18.9)	3 (8.1)
背部痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5.4)
頭痛	1 (2.8)	2 (5.3)	2 (5.4)	1 (2.7)
便秘	1 (2.8)	1 (2.6)	2 (5.4)	1 (2.7)
倦怠感	1 (2.8)	2 (5.3)	0 (0)	1 (2.7)
上気道の炎症	2 (5.6)	0 (0)	2 (5.4)	0 (0)
胃腸炎	1 (2.8)	0 (0)	2 (5.4)	0 (0)
咽頭喉頭痛	0 (0)	2 (5.3)	1 (2.7)	0 (0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J Ver.8.0

死亡例はなかった。重篤な有害事象は、3 例に 3 件 (0.75 mg/日群 1 例 1 件：結腸ポリープ、3 mg/日群 2 例 2 件：帯状疱疹及び心房細動) 認められた。いずれも治験薬の投与が中止されたが、因果関係は否定され、転帰は軽快又は回復であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、0.75 mg/日群の 1 例に 1 件 (糖尿病の悪化)、1.5 mg/日群の 3 例に 3 件 (骨関節炎、胸部不快感、血中 ALP 増加)、3 mg/日群の 2 例に 2 件 (血中トリグリセリド増加、低血糖症) 認められ、休薬に至った有害事象は 0.75 mg/日群の 1 例に 1 件 (そう痒症)、1.5 mg/日群の 1 例に 1 件 (胃腸炎) 認められた。治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象のうち、0.75 mg/日群の「糖尿病」、1.5 mg/日群の「胸部不快感」、「胃腸炎」及び「血中 ALP 増加」、3 mg/日群の「低血糖症」は、副作用と判断された。

2) 長期投与試験 (単独療法) (5.3.5.2.1 : 試験番号 D4101059<20 年 月~20 年 月>)

日本人 2 型糖尿病患者²⁷ (目標症例数 80 例) を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性の検討を目的として、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、第 1 週及び第 2 週に本剤 0.75 mg/日、投与開始 2 週後の来院時に安全性に問題がないと判断された場合は、第 3 週以降に 1.5 mg/日に増量して当該用量を維持し、投与期間中は規定に従って 0.75~3 mg/日の範囲で増量²⁸、減量²⁹又は休薬³⁰が可とされ、い

²⁶ 治験責任医師又は治験分担医師により血糖値の低下が原因と判断された有害事象。

²⁷ 主な選択基準：投与開始前 8 週間以上にわたって一定の食事療法・運動療法のみで治療中の患者、登録前直近の HbA_{1c} が 6.5 % 以上 9.0 % 以下で、登録前少なくとも 4 週間の HbA_{1c} の変動率が 10 % 以内の患者。

²⁸ 増量規定：第 16 週以降に、直近の連続した 2 回の HbA_{1c} が 6.5 % 以上の場合、若しくは直近の HbA_{1c} が 5.8 % 以上かつ第 24 週来院時の食事負荷試験の食後 1 時間、2 時間、3 時間のいずれかの血糖値が 200 mg/dL 以上である場合に 3 mg/日へ増量された。

²⁹ 減量規定：有害事象が発現した場合又は有害事象発現のおそれがある場合、あるいは HbA_{1c} が 5.8 % 未満になり減量が必要と判断された場合は、1.5 mg/日又は 0.75 mg/日への減量が可能とされた。また、0.75 mg/日への減量後、増量が必要と判断された場合、適宜 1.5 mg/日への増量が可能とされた。

³⁰ 休薬規定：有害事象が発現した場合又は有害事象発現のおそれがある場合、あるいは HbA_{1c} が 5.8 % 未満になり、0.75 mg/日に減量してもなお血糖コントロールが改善傾向を示した場合等で必要と判断された場合は、通算して 60 日以内の休薬が可能とされた。

れも1日3回毎食直前(食前10分以内)に経口投与とされた。投与期間は52週間とされた。

治験薬が投与された105例全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた最終評価時における投与開始前からのHbA_{1c}変化量(%) (平均値±標準偏差) [95%信頼区間] は、 -0.84 ± 0.55 [-0.94, -0.73] であった。HbA_{1c}変化量の推移は、図1のとおりであった。

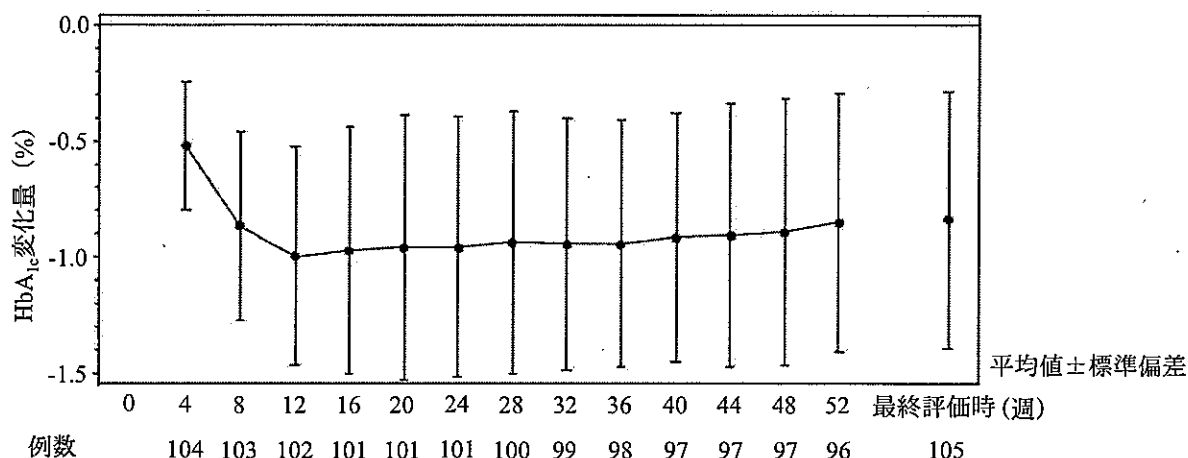


図1 HbA_{1c}変化量の推移

主な副次評価項目の最終評価時の結果は、表12のとおりであった。

表12 主な副次評価項目の最終評価時の結果 (FAS)

評価項目	
食後血糖値 AUC _{0-3hr} 変化量 (mg·hr/dL)	-112.8 ± 105.7 (100) [-133.8, -91.8]
空腹時血糖値変化量 (mg/dL)	-23.9 ± 24.8 (104) [-28.7, -19.1]
食後1時間血糖値変化量 (mg/dL)	-40.7 ± 40.0 (100) [-48.6, -32.7]
食後2時間血糖値変化量 (mg/dL)	-42.4 ± 45.0 (100) [-51.3, -33.4]
HbA _{1c} 6.5%未満達成率 (%) ^{a)}	65.7 (69/105)

平均値±標準偏差 (例数) [95%信頼区間]

a) 達成率% (達成例数/例数)

安全性について、有害事象(臨床検査値の異常変動を含む)の発現割合は94.3%(99/105例)、副作用の発現割合は50.5%(53/105例)であった。低血糖関連の有害事象は39.0%(41/105例)に発現し、すべて副作用と判断された。5%以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎57.1%(60/105例)、低血糖症28.6%(30/105例)、背部痛11.4%(12/105例)、浮動性めまい9.5%(10/105例)、関節痛8.6%(9/105例)、歯周炎7.6%(8/105例)、齲歯6.7%(7/105例)、空腹5.7%(6/105例)であった。

重篤な有害事象は、5例に6件(胆石症/膵癌1例、肺の悪性新生物2例、前立腺癌、乳癌)認められたが、すべて因果関係は否定された。膵癌及び肺の悪性新生物の1例は治験薬投与終了後に発現したものであり、他のすべての症例では治験薬の投与が中止された。転帰は、膵癌がみられた1例は死亡、肺の悪性新生物がみられた2例は未回復、その他は回復又は軽快であった。重篤以外で投与中止に至った有害事象は1例に1件(浮腫)みられ、副作用と

判断されたが投与中止により回復した。治験薬の休薬に至った有害事象は、3例に4件（低血糖症2件、期外収縮、浮動性めまい）みられ、すべて副作用と判断されたが、休薬により回復した。

3) 前期第Ⅱ相試験（ α -GI 併用療法）（5.3.5.1.4：試験番号 D4101006<2011年12月～2012年12月>）

食事療法・運動療法に加え、 α -GI を服用しても血糖コントロール不十分な日本人2型糖尿病患者³¹（目標症例数60例：各群20例）を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討、本剤の用量反応性の探索的検討及び薬物動態に関する検討を目的として、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤0.75 mg/日、1.5 mg/日、3 mg/日を1日3回毎食直前（食前10分以内）に経口投与とされ、0.75 mg/日群、1.5 mg/日群、3 mg/日群の順に投与を行うこととされた³²。なお、ボグリボース（ α -GI）については、観察期、治療期を通じて観察期開始時（-4週）の用法・用量（0.6 mg又は0.9 mg/日、1日3回毎食直前投与）を変更しないこととされた。投与期間は8週間とされた。

治験薬が投与された63例（0.75 mg/日群20例、1.5 mg/日群21例、3 mg/日群22例）が安全性解析対象集団とされ、1例（0.75 mg/日群：選択基準を満たさない）を除く62例がFASとされ、さらに3例（0.75 mg/日群2例、3 mg/日群1例：投与期間が8週間に満たない）を除く59例が治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set；PPS）とされ、PPSが有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた投与終了時における投与開始前からの食後血糖値AUC_{0-3hr}、グリコアルブミン及びHbA_{1c}の変化量は、表13のとおりであった。

表13 主要評価項目の投与終了時の結果（PPS）

評価項目	0.75 mg/日群	1.5 mg/日群	3.0 mg/日群
食後血糖値 AUC _{0-3hr} 変化量 (mg·hr/dL)	-190.8±113.9 (16) [-251.47, -130.09]	-163.1±97.8 (21) [-207.66, -118.58]	-155.5±95.2 (21) [-198.82, -112.16]
グリコアルブミン変化量 (%)	-3.65±1.67 (17) [-4.51, -2.79]	-4.27±2.08 (21) [-5.21, -3.32]	-5.20±1.94 (21) [-6.08, -4.31]
HbA _{1c} 変化量 (%)	-1.04±0.37 (17) [-1.23, -0.84]	-1.15±0.47 (21) [-1.36, -0.93]	-1.29±0.43 (21) [-1.49, -1.09]

平均値±標準偏差（例数）[95%信頼区間]

安全性について、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）の発現割合は0.75 mg/日群75.0%（15/20例）、1.5 mg/日群47.6%（10/21例）、3 mg/日群68.2%（15/22例）、副作用の発現割合は0.75 mg/日群15.0%（3/20例）、1.5 mg/日群33.3%（7/21例）、3 mg/日群は40.9%（9/22例）であった。低血糖関連の有害事象の発現割合は0.75 mg/日群5.0%（1/20例）、1.5 mg/日群19.0%（4/21例）、3 mg/日群22.7%（5/22例）であった。いずれかの投与群で5%

³¹ 主な選択基準：観察期開始時（-4週）前8週間以上、一定の食事療法・運動療法で治療中、かつ、ボグリボース0.6 mg/日又は0.9 mg/日（1日3回）の一定用法・用量で継続投与中、観察期開始時のHbA_{1c}が7.0%以上9.0%以下の患者。

³² ①20例以上で投与が開始されている、あるいは22例以上登録されている。②10例以上の被験者が投与開始後4週間以上経過している。③重篤な副作用が発現していない。以上の3つの条件を満たした場合に次の用量群へ移行できることとされた。

以上にかつ複数例に発現した有害事象は、表 14 のとおりであった。

表 14 いずれかの投与群で 5 % 以上にかつ複数例に発現した有害事象

有害事象名	0.75 mg/日群 (n=20)	1.5 mg/日群 (n=21)	3.0 mg/日群 (n=22)
低血糖症	0 (0)	1 (4.8)	2 (9.1)
下痢	0 (0)	1 (4.8)	2 (9.1)
血中 CPK 増加	1 (5.0)	0 (0)	2 (9.1)
AST 増加	0 (0)	0 (0)	2 (9.1)
γ -GTP 増加	0 (0)	0 (0)	2 (9.1)
血中尿酸増加	0 (0)	0 (0)	2 (9.1)
振戦	0 (0)	0 (0)	2 (9.1)
便秘	1 (5.0)	2 (9.5)	0 (0)
鼻咽頭炎	6 (30.0)	1 (4.8)	0 (0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J Ver.8.0

CPK: クレアチニンホスホキナーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、

γ -GTP: γ -グルタミルトランスフェラーゼ

死亡例はなかった。重篤な有害事象は、1 例に 1 件 (0.75 mg/日群: 腱断裂) 認められ投与中止とされたが、因果関係は否定された。重篤ではないが投与中止に至った有害事象は、3 mg/日群の 1 例に 1 件 (飢餓) 認められ、副作用と判断された。休薬に至った有害事象はなかった。

4) 後期第Ⅱ相試験 (α -GI 併用療法) (5.3.5.1.2: 試験番号 D4101049<2006 年 8 月~2007 年 7 月>)

食事療法・運動療法に加え、 α -GI を服用しても血糖コントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者³³ (目標症例数 120 例: 各群 30 例) を対象に、本剤の有効性に関する用量反応性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 0.75、1.5 又は 3 mg/日 (ただし、1.5 mg/日群では第 1 週及び第 2 週は 0.75 mg/日、3 mg/日群では第 1 週及び第 2 週は 0.75 mg/日、第 3 週及び第 4 週は 1.5 mg/日) を 1 日 3 回毎食直前 (食前 10 分以内) に経口投与とされた。なお、ボグリボースについては、治験薬投与開始後も可能な限り用法・用量 (0.6 mg/日又は 0.9 mg/日、1 日 3 回毎食直前投与) を変更しないこととされた。投与期間は 12 週間とされた。

治験薬が投与された 129 例 (プラセボ群 33 例、0.75 mg/日群 32 例、1.5 mg/日群 32 例、3 mg/日群 32 例) が安全性解析対象集団とされ、1 例 (プラセボ群: 投与開始後に有効性が全く評価されていない) を除く 128 例が 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、主要評価項目とされた最終評価時における投与開始前からの食後血糖値 AUC_{0-3hr} 及び HbA_{1c} の変化量は表 15 及び表 16 のとおりであった。

³³ 主な選択基準: 投与開始前 12 週間以上にわたって一定の食事療法・運動療法で治療中で、かつ 0.6 mg/日又は 0.9 mg/日 (1 日 3 回) のボグリボースを一定の用法・用量で継続投与中の患者、登録前直近の HbA_{1c} が 6.5 % 以上 9.0 % 以下で、登録前少なくとも 4 週間の HbA_{1c} の変動率が 10 % 以内の患者。

表 15 食後血糖値 AUC_{0-3hr} 変化量の結果 (FAS)

食後血糖値 AUC _{0-3hr} (mg·hr/dL)	プラセボ群	0.75 mg/日群	1.5 mg/日群	3.0 mg/日群
投与開始前	677.4±108.5 (31 ^{a)})	652.7±109.2 (31 ^{a)})	658.8±124.3 (32)	722.4±145.6 (32)
最終評価時	676.9±115.8 (29 ^{b)})	521.2±107.5 (30 ^{b)})	491.1±99.2 (29 ^{b)})	518.8±84.4 (29 ^{b)})
変化量 [95 %信頼区間]	-3.4±84.0 (29 ^{b)}) [-35.3, 28.6]	-130.5±70.1 (30 ^{b)}) [-156.7, -104.3]	-168.0±93.6 (29 ^{b)}) [-203.6, -132.4]	-178.4±64.6 (29 ^{b)}) [-203.0, -153.8]
調整 p 値 ^{c,d)}	(-3, -1, 1, 3) : p<0.001、(-5, -1, 3, 3) : p<0.001、(-3, 1, 1, 1) : p<0.001			

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与開始前に食後血糖値 AUC_{0-3hr} を観測できなかった症例を FAS から除外した症例数

b) 投与開始前又は投与開始後に食後血糖値 AUC_{0-3hr} を観測できなかった症例を FAS から除外した症例数

c) プラセボ群、0.75mg/日群、1.5mg/日群、3.0mg/日群に (-3, -1, 1, 3)、(-5, -1, 3, 3) 及び (-3, 1, 1, 1) の対比を用いた投与開始前の食後血糖値 AUC_{0-3hr} で調整した最大対比法、有意水準両側 5%

d) 他の対比と比べて、(-3, 1, 1, 1) の対比における調整 p 値が最も小さくなった

表 16 HbA_{1c} 変化量の結果 (FAS)

HbA _{1c} (%)	プラセボ群 (n=32)	0.75 mg/日群 (n=32)	1.5 mg/日群 (n=32)	3.0 mg/日群 (n=32)
投与開始前	7.34±0.77	7.25±0.72	7.35±0.82	7.51±0.80
最終評価時	7.51±1.05	6.25±0.73	6.12±0.66	6.21±1.12
変化量 [95 %信頼区間]	0.17±0.59 [-0.04, 0.38]	-1.00±0.49 [-1.18, -0.82]	-1.23±0.61 [-1.45, -1.00]	-1.30±0.69 [-1.54, -1.05]
調整 p 値 ^{a,b)}	(-3, -1, 1, 3) : p<0.001、(-5, -1, 3, 3) : p<0.001、(-3, 1, 1, 1) : p<0.001			

平均値±標準偏差

a) プラセボ群、0.75mg/日群、1.5mg/日群、3.0mg/日群に (-3, -1, 1, 3)、(-5, -1, 3, 3) 及び (-3, 1, 1, 1) の対比を用いた投与開始前の HbA_{1c} で調整した最大対比法、有意水準両側 5%

b) 他の対比と比べて、(-3, 1, 1, 1) の対比における調整 p 値が最も小さくなった

また、主な副次評価項目の最終評価時の結果は、表 17 のとおりであった。

表 17 主な副次評価項目の最終評価時の結果 (FAS)

評価項目	プラセボ群	0.75 mg/日群	1.5 mg/日群	3.0 mg/日群
空腹時血糖値変化量 (mg/dL) ^{a)}	-0.8±15.9 (32) [-6.5, 4.9]	-25.7±18.9 (31) [-32.6, -18.8]	-34.3±23.1 (32) [-42.6, -26.0]	-39.0±24.7 (31) [-48.1, -29.9]
食後 1 時間血糖値変化量 (mg/dL) ^{a)}	-6.2±33.9 (29) [-19.1, 6.7]	-36.9±23.6 (30) [-45.7, -28.1]	-50.1±31.7 (29) [-62.2, -38.0]	-57.0±28.4 (30) [-67.6, -46.4]
食後 2 時間血糖値変化量 (mg/dL) ^{a)}	0.4±34.6 (29) [-12.8, 13.6]	-52.5±32.4 (30) [-64.6, -40.4]	-65.9±38.8 (29) [-80.6, -51.1]	-69.9±27.6 (30) [-80.2, -59.6]
HbA _{1c} 6.5 %未満達成率 (%) ^{b)}	6.3 (2/32)	68.8 (22/32)	68.8 (22/32)	75.0 (24/32)

a) 上段：平均値±標準偏差 (例数) 下段：[95 %信頼区間]

b) 達成率% (達成例数/例数)

安全性について、有害事象(臨床検査値の異常変動を含む)の発現割合はプラセボ群 62.5 % (20/32 例)、0.75 mg/日群 56.3 % (18/32 例)、1.5 mg/日群 56.3 % (18/32 例)、3 mg/日群 56.3 % (18/32 例)、副作用の発現割合はプラセボ群 12.5 % (4/32 例)、0.75 mg/日群 3.1 % (1/32 例)、1.5 mg/日群 28.1 % (9/32 例)、3 mg/日群 21.9 % (7/32 例) であった。低血糖関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.0 % (0/32 例)、0.75 mg/日群 3.1 % (1/32 例)、1.5 mg/日群 25.0 % (8/32 例)、3 mg/日群 18.8 % (6/32 例) であった。いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象は、表 18 のとおりであった。

表 18 いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象

有害事象名	プラセボ群 (n=32)	本剤 0.75 mg/日群 (n=32)	本剤 1.5 mg/日群 (n=32)	本剤 3.0 mg/日群 (n=32)
鼻咽頭炎	9 (28.1)	7 (21.9)	7 (21.9)	8 (25.0)
低血糖症	0 (0)	1 (3.1)	5 (15.6)	6 (18.8)
便秘	1 (3.1)	0 (0)	0 (0)	2 (6.3)
悪心	0 (0)	1 (3.1)	2 (6.3)	0 (0)
空腹	0 (0)	1 (3.1)	2 (6.3)	0 (0)
無力症	0 (0)	0 (0)	2 (6.3)	0 (0)
胃腸炎	0 (0)	3 (9.4)	1 (3.1)	0 (0)
胃不快感	0 (0)	3 (9.4)	1 (3.1)	0 (0)
ALT 増加	2 (6.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J Ver.9.0

死亡例はなかった。重篤な有害事象は、3 例に 3 件 (プラセボ群 1 例 1 件 : 尿管結石、0.75 mg/日群 1 例 1 件 : 胃腸炎、1.5 mg/日群 1 例 1 件 : 不安定狭心症) 認められ、プラセボ群で認められた尿管結石を除き治験薬の投与が中止されたが、プラセボ群の尿管結石を除いて治験薬との因果関係は否定された。重篤ではないが投与中止に至った有害事象は 3 mg/日群の 1 例に 1 件 (肝機能異常)、休薬に至った有害事象は 0.75 mg/日群の 2 例に 2 件 (ウイルス性胃腸炎、胃腸炎)、1.5 mg/日群の 1 例に 1 件 (胃腸炎) みられ、そのうち肝機能異常は副作用と判断された。

5) 長期投与試験 (α -GI 併用療法) (5.3.5.2.2 : 試験番号 D4101050<20 年 月~20 年 月>)

後期第Ⅱ相試験 (α -GI 併用療法 : D4101049) に参加した被験者 (目標症例数 120 例) を対象に、本剤の長期投与時における安全性及び有効性の検討を目的として、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、第 1 週及び第 2 週は本剤 0.75 mg/日を 1 日 3 回毎食直前 (食前 10 分以内) に経口投与し、第 3 週以降は安全性を確認した上で 1.5 mg/日へ増量された。また、投与期間中は適宜 3 mg/日への増量、0.75 mg/日への減量又は休薬が可とされた。なお、ボグリボースについては、治験薬投与開始後も可能な限り用法・用量 (0.6 mg/日又は 0.9 mg/日、1 日 3 回毎食直前投与) を変更しないこととされた。投与期間は 52 週間 (D4101049 試験と併せると、D4101049 試験のプラセボ群では 52 週間、本剤群では 64 週間) とされた。

D4101049 試験の投与を完了し、本試験に移行した 109 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

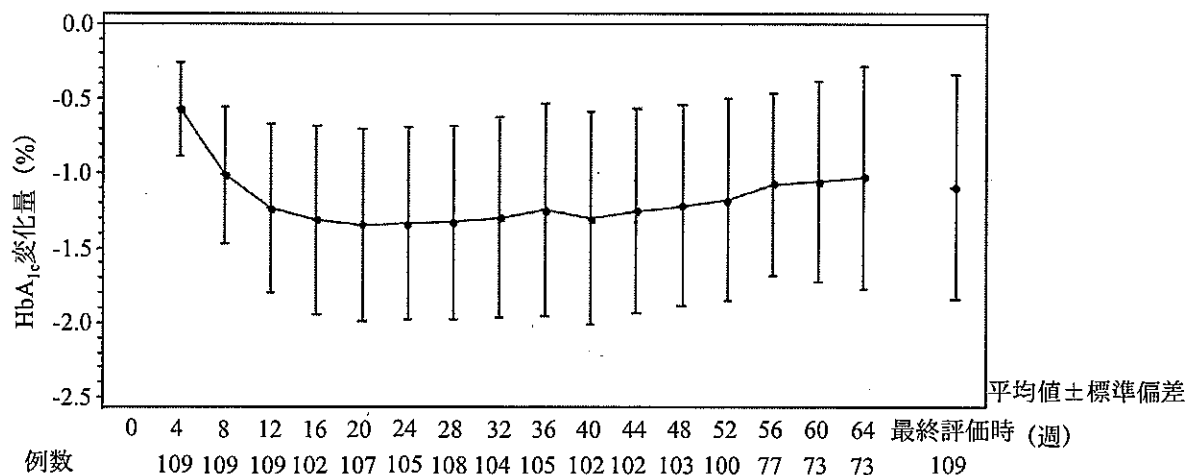
有効性について、主要評価項目とされた最終評価時における投与開始前³⁴からの食後血糖値 AUC_{0-3hr} 及び HbA_{1c} の変化量は表 19 のとおりであった。また、投与開始前からの HbA_{1c} 値変化量の推移は、図 2 のとおりであった。

³⁴ 後期第Ⅱ相試験 (α -GI 併用療法 : D4101049) においてプラセボ群であった被験者では後期第Ⅱ相試験の 12 週後、本剤群であった被験者では後期第Ⅱ相試験の投与開始前。

表 19 主要評価項目の最終評価時の結果 (FAS)

評価項目	投与開始前	最終評価時	変化量 [95%信頼区間]
食後血糖値 AUC _{0-3hr} 変化量 (mg hr/dL)	674.4±118.1 (109)	543.6±106.6 (109)	-130.8±99.2 (109) [-149.6, -111.9]
HbA _{1c} 変化量 (%)	7.38±0.80 (109)	6.29±0.70 (109)	-1.09±0.76 (109) [-1.24, -0.95]

平均値±標準偏差 (例数)

図 2 HbA_{1c} 変化量の推移

主な副次評価項目の最終評価時の結果は、表 20 のとおりであった。

表 20 主な副次評価項目の最終評価時の結果 (FAS)

評価項目	
空腹時血糖値変化量 (mg/dL)	-26.8±23.7 (109) [-31.3, -22.3]
食後 1 時間血糖値変化量 (mg/dL)	-40.7±37.0 (109) [-47.7, -33.7]
食後 2 時間血糖値変化量 (mg/dL)	-48.1±39.7 (109) [-55.6, -40.5]
HbA _{1c} 6.5 %未満達成率 (%) ^{a)}	63.3 (69/109)

平均値±標準偏差 (例数) [95%信頼区間]

a) 達成率% (達成例数/例数)

安全性について、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）の発現割合は 93.6 % (102/109 例)、副作用の発現割合は 32.1 % (35/109 例) であった。低血糖関連の有害事象の発現割合は 25.7 % (28/109 例) であり、すべて副作用と判断された。発現割合が 5 %以上であった有害事象は、鼻咽頭炎 54.1 % (59/109 例)、低血糖症 22.9 % (25/109 例)、下痢 11.9 % (13/109 例)、齲齒 9.2 % (10/109 例)、頭痛 6.4 % (7/109 例)、並びに胃炎、浮動性めまい及び湿疹各 5.5 % (6/109 例) であった。

死亡例はなかった。重篤な有害事象は、8 例に 9 件（結腸ポリープ/結腸癌、心筋虚血、鼻茸、脳梗塞、手根管症候群、化膿性筋炎、うつ病、手首関節骨折）認められたが、すべて因果関係は否定された。重篤以外の有害事象で投与中止に至った有害事象は、2 例に 3 件（脳梗塞/頸動脈閉塞、慢性蕁麻疹）、休薬に至った有害事象は 4 例に 4 件（胃腸炎 2 例、鼻咽頭炎、ウイルス性胃腸炎）認められ、慢性蕁麻疹を除き因果関係は否定された。

(2) 第Ⅲ相試験

1) 実薬対照比較試験（単独療法）（5.3.5.1.7：試験番号 D4101045＜2008 年 1 月～2008 年 11 月＞）

食事療法・運動療法にて血糖コントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者³⁵（目標症例数 120 例：各群 60 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、第 1 週及び第 2 週はナテグリニド 270 mg/日又は本剤 0.75 mg/日、第 3 週以降はナテグリニド 270 mg/日又は本剤 1.5 mg/日を 1 日 3 回毎食直前（食前 10 分以内）に経口投与とされた。投与期間は 16 週間とされた。

治験薬が投与された 130 例（ナテグリニド群 66 例、本剤群 64 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた最終評価時における投与開始前からの HbA_{1c} の変化量は表 21 のとおりであり、本剤群のナテグリニド群に対する優越性が検証された（ $p<0.001$ 、投与開始前値を共変量とした共分散分析、有意水準両側 5%）。

表 21 投与群別の HbA_{1c} (FAS)

HbA _{1c} (%)	ナテグリニド群 (n=66)	本剤群 (n=64)
投与開始前	7.19±0.52	7.32±0.74
最終評価時	6.38±0.51	6.15±0.63
変化量 [95 %信頼区間]	-0.81±0.39 [-0.90, -0.71]	-1.17±0.62 [-1.32, -1.01]
変化量のナテグリニド群 との群間差 ^{a)} [95 %信頼区間]	-0.30 [-0.46, -0.15]	
p 値 ^{a)}	p<0.001	

平均値±標準偏差

a) 投与開始前値を共変量とした共分散分析（群間差は最小二乗平均値）、有意水準両側 5 %

また、主な副次評価項目の最終評価時の結果は、表 22 のとおりであった。

表 22 主な副次評価項目の結果 (FAS)

評価項目	ナテグリニド群	本剤群
食後血糖値 AUC _{0-3hr} 変化量 (mg·hr/dL)	-152.9±81.3 (61) [-173.7, -132.0]	-131.8±109.5 (60) [-160.1, -103.5]
空腹時血糖値変化量 (mg/dL)	-18.3±17.8 (66) [-22.7, -13.9]	-26.0±20.9 (64) [-31.3, -20.8]
食後 1 時間血糖値変化量 (mg/dL)	-58.5±34.6 (61) [-67.3, -49.6]	-42.0±34.9 (60) [-51.0, -33.0]
食後 2 時間血糖値変化量 (mg/dL)	-60.1±40.3 (61) [-70.4, -49.8]	-53.4±52.6 (60) [-66.9, -39.8]
HbA _{1c} 6.5 %未満達成率 (%) ^{a)}	59.1 (39/66)	75.0 (48/64)

平均値±標準偏差（例数）[95 %信頼区間]

a) 達成率%（達成例数/例数）

安全性について、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）の発現割合はナテグリニド群 60.6 % (40/66 例)、本剤群 57.8 % (37/64 例)、副作用の発現割合はナテグリニド群 18.2 % (12/66 例)、本剤群 28.1 % (18/64 例) であった。低血糖関連の有害事象の発現割合はナテグリニド群 6.1 % (4/66 例) 20 件、本剤群 17.2 % (11/64 例) 28 件であり、すべて副作用と判断され

³⁵ 主な選択基準：投与開始前 8 週間以上にわたって一定の食事療法・運動療法で治療中、登録前直近の HbA_{1c} が 6.5 %以上 9.0 %以下で、登録前少なくとも 4 週間の HbA_{1c} の変動率が 10 %以内の患者。

た。いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象は、表 23 のとおりであった。

表 23 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象

有害事象名	ナテグリニド群 (n=66)	本剤群 (n=64)
低血糖症	4 (6.1)	10 (15.6)
鼻咽頭炎	11 (16.7)	8 (12.5)
下痢	2 (3.0)	4 (6.3)

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J Ver.10.1

死亡例はみられなかった。重篤な有害事象は、2例に2件（ナテグリニド群1例1件：結腸腺腫、本剤群1例1件：脳梗塞）認められ、いずれも投与中止とされた。ナテグリニド群の結腸腺腫は因果関係が否定されたが、本剤群の脳梗塞は副作用と判断された。転帰は、結腸腺腫は回復、脳梗塞は軽快であった。重篤ではないが治験薬の投与中止に至った有害事象がナテグリニド群の2例に4件（筋攣縮/味覚異常/発疹、低血糖症）、本剤群の2例に2件（心身症、パーキンソニズム）みられ、いずれも副作用と判断されたが、治験薬の投与中止後に回復又は軽快した。休薬に至った有害事象はみられなかった。

2) 実薬対照比較試験（SU 剤からの切り替え）（5.3.5.1.8：試験番号 AGEE-1116<19■■年■■月～20■■年■■月>参考資料）

SU 剤（グリベンクラミド又はグリクラジド）にて治療中の日本人インスリン非依存型糖尿病患者³⁶（目標症例数 180 例：グリクラジド群 60 例、本剤群 120 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、グリクラジド 40～120 mg/日を 1 日 1～3 回毎食前（開始用量 40 mg/日）又は本剤 1.5～6 mg/日を 1 日 3 回毎食前（開始用量 1.5 mg/日）に経口投与とされた。なお、漸増期間（12 週間）中に被験者の投与量を決定することとされ、原則 4 週ごとに空腹時血糖値等を参考として良好な血糖コントロールを得るように投与量を漸増し、血糖コントロール状態及び低血糖発現頻度等を考慮した上で適宜増減が可とされた。また、維持期間（12 週間）中は、原則として漸増期間終了時の投与量が継続された。投与期間は 24 週間とされた。

治験薬が投与された 193 例（本剤群 130 例、グリクラジド群 63 例）が安全性解析対象集団とされ、11 例（不適格 5 例、その他有効性の解析に適していないと考えられた 6 例）を除く 182 例が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた最終評価時における投与開始前からの HbA_{1c} 変化量（%）は表 24 のとおりであった。

³⁶ 主な選択基準：観察期間開始前に 12 週間以上グリベンクラミド 5 mg/日若しくはグリクラジド 120 mg/日以下が投与され、観察期間の HbA_{1c} が 9.5 %未満の患者。

表 24 投与群別の HbA_{1c} (FAS)

HbA _{1c} (%)	グリクラジド群 (n=56)	本剤群 (n=124)
投与開始前	7.13±0.88	7.07±0.95
最終評価時	7.66±1.21	7.38±1.12
変化量 [95 %信頼区間]	0.53±0.98 [0.27, 0.79]	0.31±0.81 [0.17, 0.46]
変化量のグリクラジド群 との群間差 [95 %信頼区間]	-0.22 [-0.49, 0.05]	

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象の発現割合はグリクラジド群 81.0 % (51/63 例)、本剤群 71.5 % (93/130 例)、副作用の発現割合はグリクラジド群 22.2 % (14/63 例)、本剤群 26.2 % (34/130 例) であった。低血糖関連の有害事象の発現割合はグリクラジド群 6.3 % (4/63 例) 8 件、本剤群 12.3 % (16/130 例) 77 件であり、いずれも軽度であったがすべて副作用と判断された。死亡例はみられなかった。重篤な有害事象は 5 例に 5 件 (グリクラジド群 2 例 2 件：鼠径部ヘルニア、知覚減退、本剤群 3 例 3 件：腫瘍、狭心症、白内障) 認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は速効型インスリン分泌促進薬であり、SU 剤と異なり作用時間が短く、また、効果の消失も速いことが特徴である。有効性については、本剤は類薬のナテグリニドと比べてインスリン分泌作用が長時間持続すると考えられ (Kalbag JB *et al. Diabetes Care* 2001; 24: 73-7.)、HbA_{1c} や空腹時血糖値をナテグリニドよりも有意に改善させる薬剤である (表 21 及び表 22)。安全性については、低血糖関連の有害事象の発現割合は本剤の方がナテグリニドより高いものの、临床上重大な問題とはならない程度の違いと考えられる。以上より、本剤は既承認類薬の適用対象と考えられる患者層だけでなく、既承認類薬では十分な効果が得られない患者層に対しても、新たな治療薬として期待される薬剤であると考ええる。

機構は、本剤単独療法及び本剤と α -GI 併用療法における有効性が示され (「(2) 有効性について」の項を参照)、安全性は許容可能と考える (「(3) 安全性について」の項を参照) ことから、本剤は 2 型糖尿病における治療薬の選択肢の 1 つになり得ると判断し、回答を了承した。

(2) 有効性について

1) 単独療法の有効性

機構は、本剤の食後血糖推移の改善作用について、類薬のナテグリニドと比較考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。第Ⅲ相実薬対照比較試験 (D4101045：単独療法) に

における食後 2 時間血糖値の投与開始前から最終評価時における変化量（平均値±標準偏差）は本剤群-53.4±52.6 mg/dL、ナテグリニド群-60.1±40.3 mg/dL であり、投与開始前値を共変量とした共分散分析の結果、その変化量の群間差（最小二乗平均値±標準誤差）は 2.2±7.5 mg/dL であった。また、食後血糖値 AUC_{0-3hr} の最終評価時における投与開始前からの変化量（平均値±標準偏差）は本剤群-131.8±109.5 mg·hr/dL、ナテグリニド群-152.9±81.3 mg·hr/dL であり、投与開始前値を共変量とした共分散分析の結果、その変化量の群間差（最小二乗平均値±標準誤差）は 14.1±15.5 mg·hr/dL と、いずれも大きな差ではなかった。以上より、本剤の食後血糖推移の改善作用はナテグリニドと大きく異ならないと考える。

機構は、第Ⅲ相実薬対照比較試験（D4101045：単独療法）の最終評価時における食後血清インスリン値及び血糖値の変化量について、本剤群とナテグリニド群の群間差を検討した（表 25）。食後血清インスリン値変化量の群間差（変化量の群間差が正の値であれば、本剤群の方が食後血清インスリン値の変化量が大きい）は、食後 0.5 時間及び食後 1 時間では本剤群に比べてナテグリニド群で大きいのに対し、食後 2 時間及び食後 3 時間では本剤群の方が大きいことを確認した。一方、血糖値変化量の群間差（変化量が負の値であれば、本剤群の方が血糖値の低下が大きい）は、食後 0.5 時間、1 時間、2 時間では本剤群に比べてナテグリニド群の方で変化量が大きいのに対し、食後 3 時間では本剤群の方が変化量の絶対値が大きいことを確認した。以上より、食後のインスリン分泌促進作用に関しては、本剤はナテグリニドに比して作用発現はやや遅く、作用持続が長い特性を示すと考えられる。その結果、ナテグリニドに比して食後 2 時間までの血糖推移の改善作用はやや弱いものの、表 22 で示されたとおり、空腹時血糖の低下作用はより強いものと考えられる。

表 25 最終評価時における食後血清インスリン値及び血糖値変化量の群間差（本剤群-ナテグリニド群）
（第Ⅲ相実薬対照比較試験（D4101045：単独療法）；FAS）

食後経過時間	食後血清インスリン値 (μU/mL) ^{a)}	血糖値 (mg/dL) ^{a)}
0.5 時間	-12.59±2.24 [-17.03, -8.14]	7.8±4.8 [-1.7, 17.2]
1 時間	-1.06±2.45 [-5.91, 3.78]	14.4±6.0 [2.5, 26.4]
2 時間	0.97±3.23 [-5.43, 7.37]	2.2±7.5 [-12.6, 17.0]
3 時間	5.36±2.16 [1.08, 9.65]	-3.0±6.0 [-14.9, 9.0]

最終評価時の各解析項目の群間差に対して投与開始前値を共変量とした共分散分析

a) 最小二乗平均値±標準誤差 [95%信頼区間]

機構は、以下のように考える。第Ⅲ相実薬対照比較試験（D4101045：単独療法）において、主要評価項目とされた最終評価時における投与開始前からの HbA_{1c} 変化量の本剤群とナテグリニド群の群間差は-0.30±0.08 %（最小二乗平均値±標準誤差）であり、変化量の絶対値は本剤群で有意に大きかったことを確認した（p<0.001、投与前値を共変量とした共分散分析、有意水準両側 5 %）。また、長期投与試験（D4101059：単独療法）の最終評価時における投与開始前からの HbA_{1c} 変化量（平均値±標準偏差）は-0.84±0.55 %であり、52 週間にわたり効果が持続していたことを確認した（図 1）。以上より、本剤単独療法の有効性は示されていると考える。なお、本剤と類薬のナテグリニドでは、食後血清インスリン値、食後血糖値、空腹時血糖値に対する効果が異なる傾向を示していることについては、安全性の観点から検討が必要と考える（「(3) 安全性について 1) 低血糖」の項を参照）。

なお、本剤の初回申請時の評価資料とされた SU 剤からの切り替えによる第Ⅲ相実薬対照

比較試験 (AGEE-1116 : 参考資料) において、本剤群及びグリクラジド群ともに投与開始前と比べて最終評価時では HbA_{1c} が高くなり (表 24)、本剤の HbA_{1c} 改善効果が示されなかったことについては、本剤と SU 剤の作用機序 (いずれも膵 β 細胞 SUR に結合することで血糖降下作用を発現する) を踏まえると SU 剤からの切り替え時に SU 剤を上回る本剤の効果が発揮されるとは考え難く、また、本剤と SU 剤の臨床的位置付けの違い (SU 剤と異なり、本剤は食後血糖推移の改善を期待して投与される薬剤) も考慮すると、有効性を評価する上で適切な試験デザインではなかったと考える。

2) α-GI 併用療法の有効性

申請者は、α-GI 併用療法の有効性について、以下のように説明している。前期第Ⅱ相試験 (D4101006 : α-GI 併用療法) において本剤 0.75 mg/日、1.5 mg/日又は 3 mg/日を 8 週間投与したところ、表 26 に示したように最終評価時の HbA_{1c} 及び食後血糖値 AUC_{0-3hr} が投与開始前値から低下する結果が認められた。また、後期第Ⅱ相試験 (D4101049 : α-GI 併用療法) では、本剤のいずれの用量群でも HbA_{1c} 及び食後血糖値 AUC_{0-3hr} の最終評価時における投与開始前からの変化量については、プラセボ群よりも大きい結果が認められた (表 27)。

表 26 HbA_{1c} 及び食後血糖値 AUC_{0-3hr} の変化量 (FAS)

試験名	プラセボ群	0.75 mg/日群	1.5 mg/日群	3 mg/日群
HbA _{1c} 変化量 (%)				
D4101006 試験 ^{a)} (8 週間)	—	-0.98±0.41 (19) [-1.18, -0.78]	-1.15±0.47 (21) [-1.36, -0.93]	-1.34±0.48 (22) [-1.56, -1.13]
D4101049 試験 ^{b)} (12 週間)	0.17±0.59 (32) [-0.04, 0.38]	-1.00±0.49 (32) [-1.18, -0.82]	-1.23±0.61 (32) [-1.45, -1.00]	-1.30±0.69 (32) [-1.54, -1.05]
食後血糖値 AUC _{0-3hr} 変化量 (mg·hr/dL)				
D4101006 試験 ^{a)} (8 週間)	—	-191±114 (16) [-251, -130]	-163±98 (21) [-208, -119]	-155±95 (21) [-199, -112]
D4101049 試験 ^{b)} (12 週間)	-3±84 (29) [-35, 29]	-131±70 (30) [-157, -104]	-168±94 (29) [-204, -132]	-178±65 (29) [-203, -154]

平均値±標準偏差 (例数) [95 %信頼区間]、— : 該当なし

a) 前期第Ⅱ相試験 (α-GI 併用療法)、b) 後期第Ⅱ相試験 (α-GI 併用療法)

表 27 HbA_{1c} 及び食後血糖値 AUC_{0-3hr} の最終評価時における変化量の本剤各用量群とプラセボ群の群間差 [本剤群-プラセボ群] (D4101049 試験^{a)})

	0.75 mg/日群	1.5 mg/日群	3 mg/日群
HbA _{1c} 変化量 (%)	-1.17±0.14 [-1.44, -0.90]	-1.40±0.15 [-1.70, -1.10]	-1.47±0.16 [-1.79, -1.15]
食後血糖値 AUC _{0-3hr} 変化量 (mg·hr/dL)	-127.1±20.1 [-167.4, -86.9]	-164.7±23.4 [-211.4, -117.9]	-175.0±19.7 [-214.4, -135.6]

最小二乗平均値±標準誤差 [95 %信頼区間]

投与開始前値を共変量とした共分散分析

a) 後期第Ⅱ相試験 (α-GI 併用療法)

2 つの後期第Ⅱ相試験 (D4101043 : 単独療法、D4101049 : α-GI 併用療法) の成績を比較検討した結果、最終評価時における投与開始前からの HbA_{1c} 変化量及び食後血糖値 AUC_{0-3hr} 変化量について、同じ用法・用量の投与群を両試験間で比較した結果、大きな違いは認められなかった (表 28)。

表 28 HbA_{1c} 及び食後血糖値 AUC_{0-3hr} の変化量

	プラセボ群	0.75 mg/日群	1.5 mg/日群	3 mg/日群
HbA _{1c} 変化量 (%)				
D4101043 試験 ^{a)} (12 週間)	-0.16±0.38 (36) [-0.28, -0.03]	-1.08±0.63 (37) [-1.29, -0.87]	-1.34±0.66 (36) [-1.57, -1.12]	-1.06±0.58 (37) [-1.26, -0.87]
D4101049 試験 ^{b)} (12 週間)	0.17±0.59 (32) [-0.04, 0.38]	-1.00±0.49 (32) [-1.18, -0.82]	-1.23±0.61 (32) [-1.45, -1.00]	-1.30±0.69 (32) [-1.54, -1.05]
食後血糖値 AUC _{0-3hr} 変化量 (mg·hr/dL)				
D4101043 試験 ^{a)} (12 週間)	-19±79 (35) [-47, 8]	-168±110 (35) [-206, -130]	-180±117 (34) [-221, -140]	-122±62 (33) [-144, -101]
D4101049 試験 ^{b)} (12 週間)	-3±84 (29) [-35, 29]	-131±70 (30) [-157, -104]	-168±94 (29) [-204, -132]	-178±65 (29) [-203, -154]

平均値±標準偏差 (例数) [95 %信頼区間]

a) 後期第Ⅱ相試験 (単独療法)、b) 後期第Ⅱ相試験 (α-GI 併用療法)

長期投与時の有効性についても、2つの長期投与試験 (D4101059: 単独療法、D4101050: α-GI 併用療法) の成績を比較検討し、最終評価時における投与開始前からの HbA_{1c} 変化量及び食後血糖値 AUC_{0-3hr} 変化量に大きな違いは認められなかった (表 29)。

表 29 HbA_{1c} 及び食後血糖値 AUC_{0-3hr} の最終評価時における変化量

	D4101059 試験 ^{a)}	D4101050 試験 ^{b)}
HbA _{1c} 変化量	-0.84±0.55 (105) [-0.94, -0.73]	-1.09±0.76 (109) [-1.24, -0.95]
食後血糖値 AUC _{0-3hr} 変化量	-113±106 (100) [-134, -92]	-131±99 (109) [-150, -112]

平均値±標準偏差 (例数) 95 %信頼区間

a) 長期投与試験 (単独療法)、b) 長期投与試験 (α-GI 併用療法)

以上のことから、α-GI 効果不十分例に対しても良好な血糖コントロール改善効果が期待できると考えた。

機構は、以下のように考える。本申請において α-GI 効果不十分例に対して本剤を併用した場合の有効性の検証を目的とした検証的試験を実施すべきであったと考える。しかしながら、前期第Ⅱ相試験 (D4101006) 及び後期第Ⅱ相試験 (D4101049) において表 26 及び表 27 の結果が認められており、後期第Ⅱ相試験 (D4101049) では HbA_{1c} 変化量の点推定値の絶対値が、本剤の各投与群ではプラセボ群を上回っていること、また、本剤単独療法の有効性が示されており、2つの後期第Ⅱ相試験 (D4101043、D4101049) の成績を比較検討した結果 (表 28) 及び2つの長期投与試験 (D4101059、D4101050) の成績を比較検討した結果 (表 29) を勘案すると、本剤と α-GI 併用療法の有効性を強く疑うものではないことから、α-GI 併用療法に係る効能・効果の承認に当たって、検証的試験の追加実施を求めることまでは必要ないとする。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) 安全性について

比較試験である後期第Ⅱ相試験 (D4101043: 単独療法)、第Ⅲ相実薬対照比較試験 (D4101045: 単独療法)、後期第Ⅱ相試験 (D4101049: α-GI 併用療法) において、3 %以上に発現した有害事象 (臨床検査値の異常変動を含む) は、以下のとおりである。

表 30 3%以上に発現した有害事象及び副作用
(D4101043 試験^{a)}、D4101045 試験^{b)}、D4101049 試験^{c)}の併合解析)

	プラセボ群 (n=68)	0.75 mg/日群 (n=70)	1.5 mg/日群 (n=133)	3 mg/日群 (n=69)	ナテグリニド群 (n=66)
器官別大分類 基本語	有害事象 副作用	有害事象 副作用	有害事象 副作用	有害事象 副作用	有害事象 副作用
胃腸障害					
便秘	2 (2.9) 1 (1.5)	1 (1.4) 0	3 (2.3) 0	3 (4.3) 0	1 (1.5) 1 (1.5)
下痢	1 (1.5) 0	0 0	5 (3.8) 3 (2.3)	1 (1.4) 0	2 (3.0) 0
胃不快感	0 0	3 (4.3) 0	3 (2.3) 0	0 0	0 0
感染症及び寄生虫症					
鼻咽頭炎	19 (27.9) 0	13 (18.6) 0	22 (16.5) 0	11 (15.9) 0	11 (16.7) 0
胃腸炎	1 (1.5) 0	3 (4.3) 0	3 (2.3) 1 (0.8)	0 0	0 0
臨床検査					
血中尿酸増加	1 (1.5) 0	0 0	1 (0.8) 1 (0.8)	0 0	3 (4.5) 2 (3.0)
代謝及び栄養障害					
低血糖症	0 0	5 (7.1) 5 (7.1)	22 (16.5) 22 (16.5)	15 (21.7) 14 (20.3)	4 (6.1) 4 (6.1)
筋骨格系及び結合組織障害					
背部痛	0 0	0 0	1 (0.8) 0	3 (4.3) 0	2 (3.0) 0
神経系障害					
振戦	0 0	3 (4.3) 3 (4.3)	4 (3.0) 4 (3.0)	3 (4.3) 3 (4.3)	1 (1.5) 0
頭痛	2 (2.9) 0	3 (4.3) 1 (1.4)	3 (2.3) 2 (1.5)	1 (1.4) 0	3 (4.5) 0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害					
上気道の炎症	2 (2.9) 0	1 (1.4) 0	5 (3.8) 0	0 0	1 (1.5) 0

発現例数 (発現割合%)

a) 後期第Ⅱ相試験 (単独療法)、b) 第Ⅲ相実薬対照比較試験 (単独療法)、c) 後期第Ⅱ相試験 (α-GI 併用療法)

機構は、提出された臨床試験成績を踏まえると、安全性は許容可能と考えるが、比較試験における本剤とナテグリニドとの比較考察結果から、低血糖の発現については詳細な検討が必要と考える (「1) 低血糖」の項を参照)。また、国内外において新規糖尿病用薬の心血管系リスク評価が重視されていること等から、心血管系リスクについても詳細な検討が必要と考える (「2) 心血管系リスク」の項を参照)。

1) 低血糖

申請者は、以下のように説明している。比較試験 (D4101043、D4101045 及び D4101049 試験) における低血糖関連の有害事象の発現状況は、表 31 のとおりであった。これら 3 試験で発現した低血糖関連の有害事象の程度は、本剤のいずれの用量群でもすべて軽度であり、中等度又は重度の事象はみられなかった。また、いずれの試験でも重篤な低血糖関連の有害事象はみられなかった。低血糖関連の有害事象の時期別の発現状況は表 32 のとおりであった。本剤のいずれの用量群においても時期ごとの発現割合はナテグリニド群より高い傾向を示し、また、発現割合は用量依存的に増加する傾向が認められた。0.75 mg/日群及び 1.5 mg/日群における低血糖関連の有害事象の発現割合が時間とともに増加する傾向は認められな

かった。3 mg/日群では、2 週までと 2 週以降とで発現割合が大きく異なるが、3 mg/日群は 2 週まで 0.75 mg/日、2 週以降 4 週まで 1.5 mg/日を漸増投与する用法であり、また 12 週以降では 12 週までの発現割合と比べて低い結果であったことから、3 mg/日群においても時間とともに増加する傾向があるとはいえないと考える。

表 31 比較試験における低血糖関連の有害事象の発現状況
(D4101043 試験^{a)}、D4101045 試験^{b)}、D4101049 試験^{c)}の併合解析)

低血糖症状	プラセボ群 (n=68)	本剤群				ナテグリニド群 (n=66)
		0.75 mg/日群 (n=70)	1.5 mg/日群 (n=133)	3 mg/日群 (n=69)	本剤群合計 (n=272)	
発現例数 (発現割合%)	2 (2.9)	8 (11.4)	27 (20.3)	17 (24.6)	52 (19.1)	4 (6.1)
発現件数	4	30	69	62	161	20

a) 後期第Ⅱ相試験 (単独療法)、b) 第Ⅲ相実薬対照比較試験 (単独療法)、c) 後期第Ⅱ相試験 (α-GI 併用療法)

表 32 比較試験における低血糖関連の有害事象の時期別発現状況
(D4101043 試験^{a)}、D4101045 試験^{b)}、D4101049 試験^{c)}の併合解析)

投与群	発現時期					
	2 週<	2 週≤ <4 週	4 週≤ <8 週	8 週≤ <12 週	12 週≤	合計
プラセボ群	0/68 (0.0)	1/67 (1.5)	1/67 (1.5)	0/66 (0.0)	0/52 (0.0)	2/68 (2.9)
0.75 mg/日群	5/70 (7.1)	2/69 (2.9)	5/68 (7.4)	2/66 (3.0)	0/58 (0)	8/70 (11.4)
1.5 mg/日群	10/133 (7.5)	11/132 (8.3)	11/130 (8.5)	9/129 (7.0)	2/118 (1.7)	27/133 (20.3)
3 mg/日群	5/69 (7.2)	7/67 (10.4)	10/66 (15.2)	11/65 (16.9)	1/52 (1.9)	17/69 (24.6)
本剤群合計	20/272 (7.4)	20/268 (7.5)	26/264 (9.8)	22/260 (8.5)	3/228 (1.3)	52/272 (19.1)
ナテグリニド群	1/66 (1.5)	1/66 (1.5)	1/66 (1.5)	2/66 (3.0)	1/66 (1.5)	4/66 (6.1)

発現例数/各時期における症例数 (発現割合%)

1.5 mg/日群では第 1 週及び第 2 週は 0.75 mg/日投与

3 mg/日群では第 1 週及び第 2 週は 0.75 mg/日投与、第 3 週及び第 4 週は 1.5 mg/日投与

a) 後期第Ⅱ相試験 (単独療法)、b) 第Ⅲ相実薬対照比較試験 (単独療法)、c) 後期第Ⅱ相試験 (α-GI 併用療法)

さらに、長期投与試験 (D4101059: 単独療法、D4101050: α-GI 併用療法) での発現状況は、表 33 のとおりであった。また、いずれの試験でも重篤な低血糖関連の有害事象はみられず、D4101059 試験で中等度の低血糖症が 1 例に 3 件発現した以外はすべて軽度であった。低血糖関連の有害事象の時期別の発現状況は表 34 のとおりであり、長期間投与に伴い発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 33 長期投与試験における低血糖関連の有害事象の発現状況
(D4101059 試験^{a)}及び D4101050 試験^{b)}の併合解析)

	D4101059 試験 ^{a)} (n=105)	D4101050 試験 ^{b)} (n=109)	2 試験併合 (n=214)
合計発現症例数 (発現割合%)	41 (39.0)	28 (25.7)	69 (32.2)
合計発現件数	127	107	234

a) 長期投与試験 (単独療法)、b) 長期投与試験 (α-GI 併用療法)

表 34 長期投与試験における低血糖関連の有害事象の時期別発現状況
(D4101059 試験^{a)}及び D4101050 試験^{b)}の併合解析)

	発現時期				
	2 週<	2 週≤ <4 週	4 週≤ <8 週	8 週≤ <12 週	12 週≤ <24 週
D4101059 試験 ^{a)}	5/105 (4.8)	9/104 (8.7)	11/104 (10.6)	4/103 (3.9)	11/103 (10.7)
D4101050 試験 ^{b)}	5/109 (4.6)	4/109 (3.7)	8/109 (7.3)	5/109 (4.6)	10/109 (8.3)
	発現時期				合計
	24 週≤ <36 週	36 週≤ <48 週	48 週≤		
D4101059 試験 ^{a)}	19/102 (18.6)	14/100 (14.0)	3/97 (3.1)		41/105 (39.0)
D4101050 試験 ^{b)}	10/109 (9.2)	10/108 (9.3)	6/104 (5.8)		28/109 (25.7)

発現例数/各時期における症例数 (発現割合%)

a) 長期投与試験 (単独療法)、b) 長期投与試験 (α-GI 併用療法)

機構は、本剤の海外市販後調査に基づき、重度又は遷延性の低血糖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。市販後安全性データベースでは、1997年12月の発売後から2007年10月までに本剤が曝露された患者数は約■■■■人・年であった。その間の重篤な「低血糖症」は■■■件、「低血糖昏睡」、「低血糖性意識消失」、「低血糖ショック」及び「低血糖性痙攣」の報告件数は、それぞれ■■■件、■■■件、■■■件及び■■■件であり、これらをあわせた重篤な低血糖エピソードの発現リスク（件/人・年）は■■■■件/1000人・年であった。1997年12月の発売後から2009年11月までに報告された重篤な低血糖に関連する有害事象³⁷は、■■■例に■■■件みられた。このうち遷延性の低血糖は■■■例であり、これらの報告では何らかの発現要因と考えられる情報があつたものがほとんどであったことから、本剤による重度又は遷延性の低血糖が発現する可能性は低いと考えられ、適正使用がなされる限り、重度又は遷延性の低血糖が大きな問題となる可能性は低いと考える。

さらに機構は、本剤による低血糖の発現時刻について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。前述の比較試験3試験及び長期投与試験2試験における低血糖の発現時刻と食後経過時間の関係を散布図にて検討したところ、比較試験3試験では朝食後及び昼食後の2～6時間に発現が多い傾向を示し、長期投与試験2試験では朝食後3～5時間及び昼食後4～7時間に多い傾向を示し、夕食後の発現に一定の傾向はみられなかった（図3）。

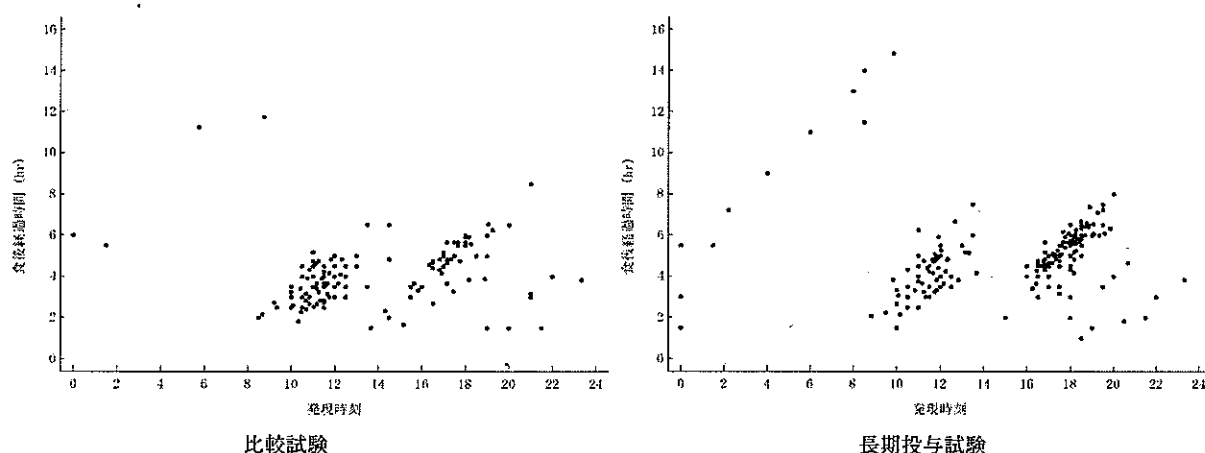


図3 低血糖関連の有害事象の発現時刻と食後経過時間による分布

機構は、以下のように考える。実施された国内臨床試験において重度又は遷延性の低血糖はみられていないが、第Ⅲ相実薬対照比較試験（D4101045：単独療法）における低血糖関連の有害事象の発現割合は、ナテグリニド群（6.1%）より本剤群（17.2%）の方が高いこと、SU剤からの切り替えによる第Ⅲ相実薬対照比較試験（AGEE-1116：参考資料）においても、

³⁷ 「血糖値低下（Blood glucose decreased）」、「低血糖症（Hypoglycaemia）」、「新生児低血糖症（Hypoglycaemia neonatal）」、「低血糖性意識消失（Hypoglycaemia unawareness）」、「低血糖性昏睡（Hypoglycaemic coma）」、「低血糖性脳症（Hypoglycaemic encephalopathy）」、「低血糖性痙攣（Hypoglycaemic seizure）」、「低血糖性意識消失（Hypoglycaemic unconsciousness）」、「低血糖性ショック（Shock hypoglycaemic）」、「神経低糖症（Neuroglycopenia）」

グリクラジド群 (6.3 %) よりも本剤群 (12.3 %) で低血糖関連の有害事象の発現割合が高いこと、及び本剤のインスリン分泌作用はナテグリニドよりも持続する傾向が示されていることから (表 25)、本剤の特徴を踏まえた上で低血糖に係る適切な注意喚起や医療現場への適切な情報提供が必要と考える。また、製造販売後調査において引き続き低血糖に関して情報収集する必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

2) 心血管系リスク

機構は、本剤の心血管系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。国内の比較試験 (D4101043、D4101045 及び D4101049 試験) において、心血管疾患により死亡した被験者はなく、急性心筋梗塞は後期第Ⅱ相試験 (D4101049: α -GI 併用療法) のプラセボ群の 1 例 (安全性解析から除外)、脳梗塞は第Ⅲ相実薬対照比較試験 (D4101045: 単独療法) の本剤 (1.5 mg/日) 群の 1 例のみであり、適切なリスク評価は困難と判断した。

米国申請資料に用いられた実薬対照長期投与試験 5 試験 (表 35) の結果から、すべての心血管系有害事象³⁸について検討した結果、SOC1010 (心血管障害、全身) を心血管系有害事象と定義した場合には、本剤群ではグリベンクラミド群、3 剤 (グリベンクラミド、グリピジド、グリクラジド) 併合群及び国内既承認の SU 剤 2 剤 (グリベンクラミド、グリクラジド) 併合群よりもハザードが有意に高かった (表 36)。重篤な心血管系有害事象について検討した結果、SOC1010~1040 を重篤な心血管系有害事象と定義した場合には、本剤群ではグリベンクラミド群及び SU 剤 2 剤 (グリベンクラミド、グリクラジド) 併合群よりもハザードが有意に高く、また、SOC1020 (心筋・心内膜・心膜・弁の障害) を重篤な心血管系有害事象と定義した場合には、本剤群では SU 剤 2 剤 (グリベンクラミド、グリクラジド) 併合群よりもハザードが有意に高かった (表 37)。

³⁸ NN-ARD System-Organ Class (SOC) のうち心血管系疾患に関連するものと定義した。

SOC1010: 心血管障害、全身 (心電図異常、心不全等)、SOC1020: 心筋・心内膜・心膜・弁の障害 (狭心症、心筋梗塞、冠動脈疾患等)、SOC1030: 心拍障害 (心房細動、不整脈、心停止等)、SOC1040: 血管 (心外性) 障害 (脳血管障害、末梢性虚血、くも膜下出血等)

表 35 米国申請資料に用いられた実薬対照長期投与試験の概要

	AGEE/DCD/ 048/DK/N/S/SF (参考資料)	AGEE/DCD/ 049/USA (参考資料)	AGEE/DCD/ 046/UK (参考資料)	AGEE/DCD/ 050/D/NL (参考資料)	AGEE/DCD/ 047/B/F/I (参考資料)
対象	外国人 2 型糖尿病患者	外国人 2 型糖尿病患者	外国人 2 型糖尿病患者	外国人 2 型糖尿病患者	外国人 2 型糖尿病患者
デザイン	二重盲検群間比較試験	二重盲検群間比較試験	二重盲検群間比較試験	二重盲検群間比較試験	二重盲検群間比較試験
安全性解析 対象集団	本剤群 175 例、グリビ ジド ^{a)} 群 81 例	本剤群 383 例、グリブ リド ^{b)} 群 193 例	本剤群 178 例、グリベン クラミド群 85 例	本剤群 286 例、グリベン クラミド群 139 例	本剤群 206 例、グリク ラジド群 99 例
治験薬/ 用法・用量	本剤 1.5~12 mg/日を 1 日 3 回毎食前（開始用 量 1.5 又は 3 mg/日）又 は、グリビジド 5~15 mg/日を 1 日 1~2 回食 前（開始用量 5 又は 7.5 mg/回）に経口投与	本剤 1.5~12 mg/日を 1 日 3 回毎食前（開始用 量 1.5 又は 3 mg/日）又 は、グリブリド 2.5~15 mg/日を 1 日 1~2 回食 前（開始用量 2.5 又は 5 mg/日）に経口投与	本剤 1.5~12 mg/日を 1 日 3 回毎食前（開始用 量 1.5 又は 3 mg/日）又 は、グリベンクラミド 2.5~15 mg/日を 1 日 1 ~2 回食前（開始用量 2.5 又は 5 mg/日）に経 口投与	本剤 1.5~12 mg/日を 1 日 3 回毎食前（開始用 量 1.5、3 又は 6 mg/日） 又は、グリベンクラミ ド 1.25~10.5 mg/日を 1 日 1~2 回食前（開始用 量 1.75、3.5 又は 7 mg/ 日）に経口投与	本剤 1.5~12 mg/日を 1 日 3 回毎食前（開始用 量 1.5 又は 3 mg/日）又 は、グリクラジド 80~ 240 mg/日を 1 日 2~3 回食前（開始用量 80 又 は 160 mg/日）に経口投 与
投与期間	用量漸増期間（6~8 週） +維持期間（12 ヶ月）	用量漸増期間（6~8 週） +維持期間（12 ヶ月）	用量漸増期間（6~8 週） +維持期間（12 ヶ月）	用量漸増期間（6~8 週） +維持期間（12 ヶ月）	用量漸増期間（6~8 週） +維持期間（12 ヶ月）
有効性の主 要評価項目	HbA _{1c} 変化量 空腹時血糖変化量	HbA _{1c} 変化量 空腹時血糖変化量	HbA _{1c} 変化量 空腹時血糖変化量	HbA _{1c} 変化量 空腹時血糖変化量	HbA _{1c} 変化量 空腹時血糖変化量

a) 本邦未承認の SU 剤

b) 本邦における一般名はグリベンクラミド

表 36 「すべての心血管系有害事象」の本剤群のハザード比

	SOC1010	SOC1020	SOC1030	SOC1040	SOC1010~ 1040 の合計
グリベンクラミド群	4.3* [1.3, 14.0]	1.1 [0.6, 2.1]	1.2 [0.6, 2.6]	1.6 [0.6, 4.2]	1.5 [1.0, 2.3]
グリビジド群	1.3 [0.3, 5.2]	0.5 [0.2, 1.3]	0.5 [0.2, 1.3]	0.8 [0.2, 3.3]	0.7 [0.4, 1.4]
グリクラジド群	1.0 [0.3, 3.3]	3.0 [0.4, 21.8]	0.8 [0.2, 2.5]	1.0 [0.2, 4.0]	1.0 [0.5, 2.0]
グリベンクラミド、 グリビジド、グリク ラジド併合群	2.3* [1.1, 5.0]	1.0 [0.6, 1.8]	0.9 [0.5, 1.7]	1.3 [0.6, 2.8]	1.2 [0.9, 1.8]
グリベンクラミド、 グリクラジド併合群	2.7* [1.1, 6.3]	1.2 [0.7, 2.3]	1.1 [0.5, 2.2]	1.4 [0.6, 3.3]	1.4 [0.9, 2.0]

ハザード比 [95%信頼区間]、Cox 回帰分析により算出、*：統計的有意（ハザード比の 95 %信頼区間が 1 を含まない）

SOC1010：心血管障害、全身、SOC1020：心筋・心内膜・心膜・弁の障害

SOC1030：心拍障害、SOC1040：血管（心外性）障害

表 37 「重篤な心血管系有害事象」の本剤群のハザード比

	SOC1010	SOC1020	SOC1030	SOC1040	SOC1010~ 1040 の合計
グリベンクラミド群	—	2.3 [0.8, 6.7]	0.9 [0.2, 4.5]	2.3 [0.5, 10.0]	2.3* [1.0, 5.0]
グリビジド群	0.5 [0.1, 3.9]	0.5 [0.2, 1.3]	—	0.9 [0.1, 6.7]	0.6 [0.2, 1.5]
グリクラジド群	—	—	—	0.5 [0.1, 2.4]	1.9 [0.5, 7.7]
グリベンクラミド、 グリビジド、グリク ラジド併合群	3.5 [0.4, 28.1]	1.7 [0.8, 3.7]	1.3 [0.2, 6.5]	1.3 [0.5, 3.6]	1.6 [0.9, 2.9]
グリベンクラミド、 グリクラジド併合群	—	2.9* [1.0, 8.3]	1.1 [0.2, 5.5]	1.4 [0.5, 4.3]	2.2* [1.1, 4.4]

ハザード比 [95%信頼区間]、Cox 回帰分析により算出、*：統計的有意（ハザード比の 95 %信頼区間が 1 を含まない）

SOC1010：心血管障害、全身、SOC1020：心筋・心内膜・心膜・弁の障害

SOC1030：心拍障害、SOC1040：血管（心外性）障害

本剤と SU 剤との間で心血管系有害事象の発現に差が認められたことについて、米国食品医薬品局（以下、「FDA」）から市販後調査の実施、欧州医薬品庁（以下、「EMA」）から本剤の心臓に対する安全性を継続して評価するための適切に設計された試験の実施を要求されたため、データベースを用いた matched cohort study が開始された。当該 study は、本剤投与患者約 5000 例と、心血管障害リスクや糖尿病歴の背景が本剤投与患者と一致するように選択した SU 剤及びメトホルミン塩酸塩/アカルボース（以下、「M/A 剤」）投与患者につい

て、心血管系リスクを比較する study である。各投与群の投与期間（中央値）は、本剤群 93 日間、SU 剤群 166 日間、M/A 剤群 140 日間であった。

急性冠動脈症候群の発現をイベントと定義したときの、カプラン・マイヤー法による各投与群の非イベント発現割合（非発現例数/評価例数）は、図 4 のとおりであった。

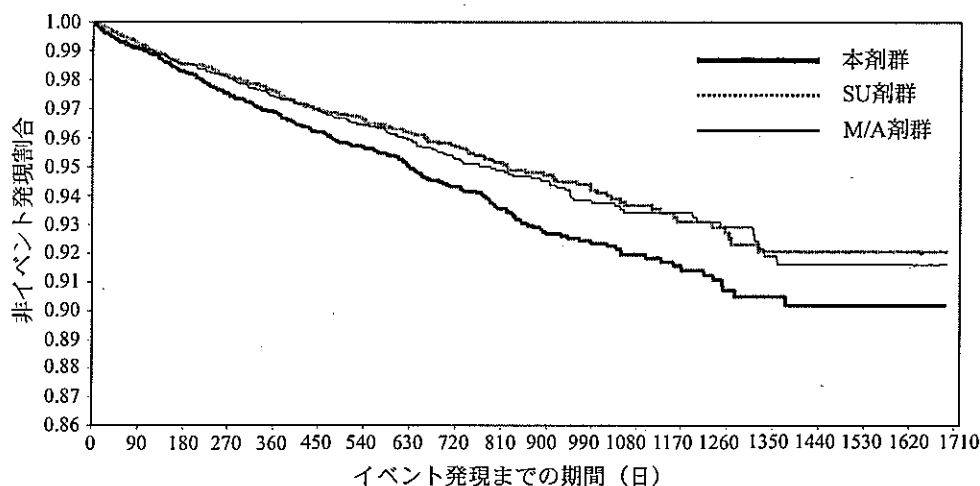


図 4 急性冠動脈症候群の非イベント発現割合

急性冠動脈症候群の発現をイベントとした場合、本剤群と SU 剤群のハザード比とその 95%信頼区間（以下同様）は 1.25 [1.03, 1.53]、本剤群と M/A 剤群では 1.14 [0.94, 1.38] であり、SU 剤群及び M/A 群よりも本剤群で急性冠動脈症候群のハザードが高い傾向が認められた。また、心血管系の全有害事象の発現をイベントとした場合、本剤群と SU 剤群のハザード比は 1.11 [0.93, 1.31]、本剤群と M/A 剤群では 1.07 [0.90, 1.26] であり、SU 剤群及び M/A 群よりも本剤群で心血管系の全有害事象のハザードが高い傾向が認められた。

本研究では、心血管障害リスクや糖尿病歴の背景が投与群間で一致するように患者を選択したものの限界があったと考えられたため、以下の追加解析を行った。経口血糖降下薬の前治療歴の有無別の患者数を検討したところ（表 38）、本剤群では SU 剤群及び M/A 剤群と比べて前治療歴のある患者が多いという偏りがあったため、経口血糖降下薬の前治療歴の有無による部分集団解析を実施し、心血管系の全有害事象及び急性冠動脈症候群のハザードを比較した（表 39）。その結果、経口血糖降下薬の前治療歴のない患者では本剤群は SU 剤群及び M/A 剤群と比べ、心血管系の全有害事象及び急性冠動脈症候群のハザードに大きな違いは認められなかった。一方、前治療歴ありの患者では、本剤群では SU 剤群に比べ心血管系の全有害事象及び急性冠動脈症候群のハザードが高かった。さらに、欧米における本剤の販売開始時期を考慮した年別の部分集団解析の結果（表 40）、本剤群では SU 剤群と比べ、販売開始初期（1999 年）では、心血管系の全有害事象及び急性冠動脈症候群のハザードが高かったものの、それ以降の年では大きな違いは認められなかった。

表 38 経口血糖降下薬の前治療歴の有無別の患者数 ()

	前治療歴なしの患者数	前治療歴ありの患者数			合計
		1 剤	2 剤	3 剤以上	
本剤群	1704	1095	985	353	4137
SU 剤群	2457	1286	306	8	4057
M/A 剤群	2302	1372	373	24	4071

表 39 経口血糖降下薬の前治療歴の有無別の「心血管系の全有害事象」及び「急性冠動脈症候群」の投与群間ハザード比 ()

		心血管系の全有害事象			急性冠動脈症候群		
		ハザード比	95 %信頼区間	p 値*	ハザード比	95 %信頼区間	p 値*
前治療歴なし	本剤群 vs SU 剤群	0.83	[0.63, 1.11]	0.22	0.97	[0.68, 1.36]	0.85
	本剤群 vs M/A 剤群	0.99	[0.72, 1.35]	0.95	1.06	[0.73, 1.54]	0.74
前治療歴あり	本剤群 vs SU 剤群	1.31	[1.04, 1.64]	0.02	1.41	[1.08, 1.84]	0.01
	本剤群 vs M/A 剤群	1.09	[0.88, 1.34]	0.42	1.22	[0.96, 1.56]	0.10

* Cox 回帰分析

表 40 年別の「心血管系の全有害事象」及び「急性冠症候群」の投与群間ハザード比 ()

		心血管系の全有害事象			急性冠症候群		
		ハザード比	95 %信頼区間	p 値*	ハザード比	95 %信頼区間	p 値*
1998 年	本剤群 (n=710) vs SU 剤群 (n=708)	0.92	[0.62, 1.36]	0.68	1.22	[0.76, 1.96]	0.40
	本剤群 (n=744) vs M/A 剤群 (n=747)	0.89	[0.61, 1.31]	0.56	1.13	[0.72, 1.77]	0.60
1999 年	本剤群 (n=1640) vs SU 剤群 (n=1636)	1.44	[1.09, 1.56]	0.01	1.55	[1.12, 2.16]	0.01
	本剤群 (n=1693) vs M/A 剤群 (n=1689)	1.20	[0.92, 1.56]	0.17	1.19	[0.88, 1.62]	0.25
2000 年	本剤群 (n=1314) vs SU 剤群 (n=1315)	1.05	[0.75, 1.47]	0.79	1.04	[0.69, 1.57]	0.84
	本剤群 (n=1312) vs M/A 剤群 (n=1312)	1.26	[0.88, 1.82]	0.21	1.35	[0.86, 2.11]	0.19
2001 年	本剤群 (n=917) vs SU 剤群 (n=916)	0.88	[0.55, 1.39]	0.58	1.03	[0.62, 1.72]	0.90
	本剤群 (n=919) vs M/A 剤群 (n=917)	0.87	[0.54, 1.39]	0.55	1.03	[0.61, 1.73]	0.92

* Cox 回帰分析

これらの追加解析結果も踏まえると、本剤の短期間投与によりその後長期間にわたり心血管系へ作用を及ぼしたのではなく、本剤投与開始患者にはより糖尿病の病態の進行した患者が多く含まれていたことが推測され、本剤は SU 剤及び M/A 剤と比べ心血管系の全有害事象及び急性冠動脈症候群の発現リスクは必ずしも高いものではないと考えられた。なお、FDA は matched cohort study の結論に合意したのに対し、EMA は本結論に合意しなかったため、EMA と協議を続けた後、2007 年 6 月に SPC (summary of product characteristics) を表 41 のとおり改訂した。

表 41 欧州における SPC の改訂内容

改訂箇所	改訂内容
4.4 警告及び使用上の注意	本剤使用は急性冠動脈症候群 (例 心筋梗塞) の発現率増加と関連している可能性がある (4.8 及び 5.1 の項参照)。
4.8 有害事象	心臓障害 頻度は稀 2 型糖尿病は心臓血管疾患の発現リスクの増加と関連している。本剤投与中の患者で急性冠動脈症候群の発現が高かったとの疫学的研究の報告があるが、本剤との因果関係は未確定である (4.4 及び 5.1 の項参照)。
5.1 薬理学的特性	本剤投与中の患者は、急性冠動脈症候群の発現リスクが SU 剤投与中の患者に比べ高いことを疫学的研究が示唆している (4.4 及び 4.8 の項参照)。

機構は、以下のように考える。FDA が 2008 年 12 月に新規の糖尿病治療薬における心血管系リスク評価に関するガイダンスを公表したこと等から、最近の糖尿病治療薬の承認審査においては国内外問わず心血管系リスク評価が重視されている。本剤の心血管系リスクについては、matched cohort study の追加解析結果から、SU 剤及び M/A 剤と比べて心血管系の全有害事象及び急性冠動脈症候群の発現リスクが高くないとは判断できないと考える。しかしながら、FDA のガイダンス公表時には本剤は既に欧米で承認されており、当該ガイダンスの公表を受けて以降の臨床使用に制限が課せられているわけではないこと、国内臨床試験における検討例数及び投与期間は限られているものの、国内臨床試験成績から、現時点で本剤投与時の日本人における心血管系リスクが懸念されているわけではないこと、日本人と外国人の 2 型糖尿病患者における心血管系リスクが同様と判断できないこと等を踏まえると、現時点では本剤を承認することに心血管系リスクの観点から重大な支障はないものとする。なお、国内臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていることから、製造販売後調査において引き続き心血管系リスクに関して情報収集する必要があると考えており（「(7) 製造販売後調査について」の項を参照）、製造販売後の心血管系リスクに関する情報収集等については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(4) 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提出された有効性及び安全性成績から、申請時の効能・効果に大きな問題はないと考える。

(5) 用法・用量について

1) 用法

機構は、以下のように考える。申請時の用法（1 日 3 回、毎食直前投与）と海外で承認されている用法（1 日 2～4 回、1 日の食事のパターンに応じて投与）は異なるものの、国内で既承認のインスリン分泌促進薬の投与回数はいずれも 1 日 3 回毎食直前投与であること、本剤の臨床試験における用法も 1 日 3 回毎食直前とされ、当該用法での有効性及び安全性が検討されたこと等から、本剤の用法を 1 日 3 回、毎食直前投与とすることに問題はないと考える。

2) 用量

機構は、以下のように考える。本剤の開始用量を 0.75 mg/日、維持用量を 1.5 mg/日とした第Ⅲ相実薬対照比較試験（D4101045：単独療法）において、ナテグリニド群に対する優越性が示されており、後期第Ⅱ相試験（D4101043：単独療法、D4101049： α -GI 併用療法）における各投与群の最終評価時における投与開始前からの HbA_{1c} 及び食後血糖値 AUC_{0-3hr} の変化量は表 28 のとおりであること、本剤の開始用量を 0.75 mg/日とした長期投与試験（D4101059：単独療法、D4101050： α -GI 併用療法）において、1.5 mg/日を維持用量とし、0.75～3 mg/日への適宜増減が可能として試験が実施された結果、安全性及び効果の持続が確認されていることから、本剤単独療法及び本剤と α -GI 併用療法のいずれにおいても 0.75 mg/

日を開始用量、0.75～1.5 mg/日を維持用量、最高用量を 3 mg/日とすることに特段の問題はないと考える。

(6) 特別な患者集団等について

1) 高齢者

申請者は、本剤の高齢者に対する安全性について、以下のように説明している。

年齢による有害事象及び副作用の発現状況を表 42 に示す。65 歳以上と 65 歳未満では有害事象及び副作用発現割合、重篤な有害事象及び副作用発現割合、中止に至った有害事象及び副作用発現割合にいずれの試験でも大きな違いはみられなかった。75 歳以上の被験者は、比較試験の本剤群合計で 272 例中 24 例、長期投与試験で 214 例中 14 例と少数であったため、75 歳未満との十分な比較はできなかったが、明らかな違いはみられなかった。

表 42 年齢による有害事象及び副作用の発現状況

	年齢	比較試験 ^{a)}			長期投与試験 ^{b)}
		プラセボ群 (n=68)	本剤群合計 (n=272)	ナテグリニド群 (n=66)	本剤群合計 (n=214)
有害事象	<65	29/48 (60.4)	103/169 (60.9)	23/33 (69.7)	133/139 (95.7)
	65≤	13/20 (65.0)	64/103 (62.1)	17/33 (51.5)	68/75 (90.7)
	75≤	3/4 (75.0)	17/24 (70.8)	2/9 (22.2)	13/14 (92.9)
重篤な有害事象	<65	1/48 (2.1)	3/169 (1.8)	1/33 (3.0)	8/139 (5.8)
	65≤	0/20 (0)	3/103 (2.9)	0/33 (3.0)	5/75 (6.7)
	75≤	0/4 (0)	1/24 (4.2)	0/9 (0)	0/14 (0)
中止に至った有害事象	<65	0/48 (0)	9/169 (5.3)	1/33 (0)	7/139 (5.0)
	65≤	0/20 (0)	5/103 (4.9)	2/33 (6.1)	6/75 (8.0)
	75≤	0/4 (0)	2/24 (8.3)	0/9 (0)	1/14 (7.1)
副作用	<65	6/48 (12.5)	44/169 (26.0)	7/33 (21.2)	60/139 (43.2)
	65≤	4/20 (20.0)	29/103 (28.2)	5/33 (15.2)	28/75 (37.3)
	75≤	0/4 (0)	10/24 (41.7)	0/9 (0)	5/14 (35.7)
重篤な副作用	<65	1/48 (2.1)	0/169 (0)	0/33 (0)	0/139 (0)
	65≤	0/20 (0)	1/103 (1.0)	0/33 (0)	0/75 (0)
	75≤	0/4 (0)	0/24 (0)	0/9 (0)	0/14 (0)
中止に至った副作用	<65	0/48 (0)	5/169 (3.0)	0/33 (0)	2/139 (1.4)
	65≤	0/20 (0)	3/103 (2.9)	2/33 (6.1)	0/75 (0)
	75≤	0/4 (0)	1/24 (4.2)	0/9 (0)	0/14 (0)

発現例数/例数 (発現割合%)

a) 後期第Ⅱ相試験 (D4101043: 単独療法)、第Ⅲ相実薬対照比較試験 (D4101045: 単独療法)、後期第Ⅱ相試験 (D4101049: α-GI 併用療法) の合計

b) 長期投与試験 (D4101059: 単独療法)、長期投与試験 (D4101050: α-GI 併用療法) の合計

機構は、提出された臨床試験成績や、申請者の説明から、添付文書において高齢者を慎重投与としていることに大きな問題はないと考えるが、製造販売後調査において引き続き高齢者の安全性に関して情報収集する必要があると考える。

2) 肝機能障害者

申請者は、肝機能障害者に対する安全性について、以下のように説明している。肝疾患合併の有無 (肝機能検査値異常を含む) による有害事象及び副作用の発現状況を検討したところ、表 43 に示したように、有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、副作用、重篤な副作用及び中止に至った副作用のいずれの発現割合においても、投与群間に大きな違

いはみられなかった。

表 43 肝疾患合併の有無による有害事象及び副作用の発現状況

	肝疾患合併の有無	比較試験 ^{a)}			長期投与試験 ^{b)}
		プラセボ群 (n=68)	本剤群合計 (n=272)	ナテグリニド群 (n=66)	本剤群合計 (n=214)
有害事象	あり	20/32 (62.5)	74/111 (66.7)	19/32 (59.4)	92/97 (94.8)
	なし	22/36 (61.1)	93/161 (57.8)	21/34 (61.8)	109/117 (93.2)
重篤な有害事象	あり	0/32 (0)	4/111 (3.6)	0/32 (0)	7/97 (7.2)
	なし	1/36 (2.8)	2/161 (1.2)	1/34 (2.9)	6/117 (5.1)
中止に至った有害事象	あり	0/32 (0)	9/111 (8.1)	1/32 (3.1)	7/97 (7.2)
	なし	0/36 (0)	5/161 (3.1)	2/34 (5.9)	6/117 (5.1)
副作用	あり	2/32 (6.3)	33/111 (29.7)	6/32 (18.8)	36/97 (37.1)
	なし	8/36 (22.2)	40/161 (24.8)	6/34 (17.6)	52/117 (44.4)
重篤な副作用	あり	0/32 (0)	1/111 (0.9)	0/32 (0)	0/97 (0)
	なし	1/36 (2.8)	0/161 (0)	0/34 (0)	0/117 (0)
中止に至った副作用	あり	0/32 (0)	6/111 (5.4)	1/32 (3.1)	2/97 (2.1)
	なし	0/36 (0)	2/161 (1.2)	1/34 (2.9)	0/117 (0)

発現例数/例数 (発現割合%)

a) 後期第Ⅱ相試験 (D4101043: 単独療法)、第Ⅲ相実薬対照比較試験 (D4101045: 単独療法)、後期第Ⅱ相試験 (D4101049: α -GI 併用療法) の合計

b) 長期投与試験 (D4101059: 単独療法)、長期投与試験 (D4101050: α -GI 併用療法) の合計

機構は、投与開始前の肝機能検査値異常の有無により、肝機能検査値異常の有害事象の発現に差はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。投与開始前の肝機能検査値が正常又は異常であった被験者数は、長期投与試験 (D4101059: 単独療法) では 92 例 (正常) 及び 12 例 (異常)、長期投与試験 (D4101050: α -GI 併用療法) では 100 例 (正常) 及び 9 例 (異常) であり、肝機能検査値が異常であった被験者は少数であった。投与開始前の肝機能検査値の正常/異常別の肝機能検査値異常の有害事象発現割合は、D4101059 試験の正常例では 5.4 % (5/92 例)、異常例では 16.7 % (2/12 例)、D4101050 試験の正常例では 3.0 % (3/100 例)、異常例では 11.1 % (1/9 例) であり、いずれの試験でも投与開始前の肝機能検査値が異常であった被験者での肝機能検査値異常の有害事象発現割合が高かったが、投与開始前の肝機能検査値が異常であった被験者が少なく、明確な違いではなかった。

機構は、以下のように考える。本剤は肝臓において代謝、排泄されること、安全性の解析対象とした 5 試験 (D4101043、D4101049、D4101045、D4101059 及び D4101050 試験) のうち、D4101050 試験を除く 4 試験において肝機能障害を有する患者 (登録直近の AST、ALT 又は ALP が各測定機関の基準値上限の 2.5 倍以上の患者、肝硬変患者) が除外されていたこと、投与開始前の肝機能検査値が異常であった被験者では肝機能検査値異常の有害事象発現割合が高い傾向がみられたこと、慢性肝疾患患者では健康成人と比べて本剤投与時の曝露量 (C_{max} 及び AUC) が高いこと (「(2) 臨床薬物動態及び薬力学試験」の項を参照)、一般に肝障害を有する患者では低血糖のリスクが高くなると考えられること等を踏まえると、添付文書において重度の肝機能障害患者に限定せず肝機能障害のある患者を慎重投与としていくことに大きな問題はないと考える。しかしながら、重度の肝機能障害を有する患者に投与する場合には、安全性の観点から 0.125 mg/回 (0.375 mg/日) 等の低用量から投与を開始する必要性についてさらに検討する必要があると考える。なお、製造販売後調査において引き

続き肝機能障害のある患者における安全性に関して情報収集する必要があると考えており、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) 腎機能障害者

申請者は、腎機能障害者に対する安全性について、以下のように説明している。比較試験の本剤実薬合計では eGFR (mL/min/1.73 m²) が 30 以上 60 未満の被験者は 27 例、60 以上 90 未満の被験者は 171 例、90 以上の被験者は 73 例、長期投与試験 2 試験合計ではそれぞれ 14 例、119 例及び 81 例であった。有害事象及び副作用発現割合、重篤な有害事象及び副作用発現割合、中止に至った有害事象及び副作用発現割合に、いずれの試験でも eGFR のカテゴリ間で大きな違いはみられなかった。(表 44)。

表 44 eGFR による有害事象及び副作用の発現状況

	eGFR ^{a)}	比較試験 ^{b)}			長期投与試験 ^{c)} 本剤群合計 (n=214)
		プラセボ群 (n=68)	本剤群合計 (n=272)	ナテグリニド群 (n=66)	
有害事象	30 ≤ <60	4/7 (57.1)	16/27 (59.3)	8/13 (61.5)	12/14 (85.7)
	60 ≤ <90	28/47 (59.6)	104/171 (60.8)	22/40 (55.0)	111/119 (93.3)
	90 ≤	10/14 (71.4)	46/73 (63.0)	10/13 (76.9)	78/81 (96.3)
重篤な有害事象	30 ≤ <60	0/7 (0)	0/27 (0)	0/13 (0)	0/14 (0)
	60 ≤ <90	1/47 (2.1)	4/171 (2.3)	0/40 (0)	6/119 (5.0)
	90 ≤	0/14 (0)	2/73 (2.7)	1/13 (7.7)	7/81 (8.6)
中止に至った有害事象	30 ≤ <60	0/7 (0)	3/27 (11.1)	1/13 (7.7)	0/14 (0)
	60 ≤ <90	0/47 (0)	5/171 (2.9)	0/40 (0)	7/119 (5.9)
	90 ≤	0/14 (0)	5/73 (6.8)	2/13 (15.4)	6/81 (7.4)
副作用	30 ≤ <60	1/7 (14.3)	8/27 (29.6)	4/13 (30.8)	5/14 (35.7)
	60 ≤ <90	7/47 (14.9)	49/171 (28.7)	4/40 (10.0)	50/119 (42.0)
	90 ≤	2/14 (14.3)	15/73 (20.5)	4/13 (30.8)	33/81 (40.7)
重篤な副作用	30 ≤ <60	0/7 (0)	0/27 (0)	0/13 (0)	0/14 (0)
	60 ≤ <90	1/47 (2.1)	0/171 (0)	0/40 (0)	0/119 (0)
	90 ≤	0/14 (0)	1/73 (1.4)	0/13 (0)	0/81 (0)
中止に至った副作用	30 ≤ <60	0/7 (0)	2/27 (7.4)	1/13 (7.7)	0/14 (0)
	60 ≤ <90	0/47 (0)	1/171 (0.6)	0/40 (0)	1/119 (0.8)
	90 ≤	0/14 (0)	4/73 (5.5)	1/13 (7.7)	1/81 (1.2)

発現例数/例数 (発現割合%)

a) 単位: mL/min/1.73 m²

b) 後期第Ⅱ相試験 (D4101043: 単独療法)、第Ⅲ相実薬対照比較試験 (D4101045: 単独療法)、後期第Ⅱ相試験 (D4101049: α-GI 併用療法) の合計

c) 長期投与試験 (D4101059: 単独療法)、長期投与試験 (D4101050: α-GI 併用療法) の合計

機構は、本剤を腎機能障害者に投与した場合、腎機能障害が進行するおそれはないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 2 型糖尿病患者対象の比較試験 (D4101043、D4101045 及び D4101049 試験) の併合集計では、本剤群合計での投与開始前及び最終評価時の eGFR (平均値±標準偏差) は、投与開始前 30 以上 60 未満の被験者 (27 例) で 52.6±5.1 及び 51.3±6.3、投与開始前 60 以上 90 未満の被験者 (171 例) で 75.5±8.5 及び 72.7±9.1、投与開始前 90 以上の被験者 (73 例) で 103.0±11.2 及び 96.7±13.5 であった。本剤群合計ではいずれの投与開始前 eGFR でも投与後の eGFR が大きく変動することはなかった。本剤の各群でも同様であった。プラセボ群及びナテグリニド群において、いずれの投与開始前 eGFR でも投与後の eGFR が大きく変動することはなかった。

D4101059 試験での投与開始前及び最終評価時の eGFR は、投与開始前 30 以上 60 未満の被験者（5 例）で 55.7 ± 3.2 及び 53.0 ± 12.2 、投与開始前 60 以上 90 未満の被験者（62 例）で 77.2 ± 8.2 及び 75.7 ± 9.4 、投与開始前 90 以上の被験者（38 例）で 103.4 ± 10.8 及び 95.3 ± 12.4 であった。いずれの投与開始前 eGFR でも投与後の eGFR が大きく変動することはなかった。

D4101050 試験での投与開始前及び最終評価時の eGFR は、投与開始前 30 以上 60 未満の被験者（9 例）で 48.3 ± 5.2 及び 46.8 ± 4.9 、投与開始前 60 以上 90 未満の被験者（57 例）で 75.5 ± 8.4 及び 73.1 ± 8.4 、投与開始前 90 以上の被験者（43 例）で 106.2 ± 12.5 及び 94.6 ± 11.4 であった。いずれの投与開始前 eGFR でも投与後の eGFR が大きく変動することはなかった。以上より、比較試験のいずれの投与群及び長期投与試験でも eGFR が 30 以上 60 未満、60 以上 90 未満、90 以上のいずれの集団でも eGFR が投与開始後に大きく低下することはなかった。投与開始前及び最終評価時の eGFR の散布図から検討したところ、2 型糖尿病比較試験の本剤群合計、単剤長期投与試験、 α -GI 併用長期投与試験のいずれにおいても同様の傾向であった（図 5）。

国内 2 型糖尿病患者対象比較試験では、投与開始前の eGFR が 90 未満であった被験者で、最終評価時に eGFR が大きく低下した被験者はみられなかった。

D4101059 試験の被験者 1 例で投与開始前 eGFR が 52.3 であったが、最終評価時に 34.2 となった。当該被験者は 67 歳男性で、糖尿病罹病歴は 24 年、合併症として糖尿病腎症、心房細動、高血圧、脂質異常症、アルコール性肝障害、逆流性食道炎、慢性膵炎、両側腎のう胞、前立腺肥大症、脾のう胞、脂肪肝を有していた。クレアチニン値は投与開始前 1.10 mg/dL 及び最終評価時 1.62 mg/dL、尿蛋白は投与開始前及び最終評価時のいずれも 4+ であった。1 型糖尿病患者の糖尿病腎症の顕性腎症期以降（CKD のステージ 3～5 に相当）では、GFR が年間 $2 \sim 20 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ずつ低下するとされている（社団法人日本腎臓学会編.エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009, 東京:東京医学社;2009）。2 型糖尿病でもその臨床経過は類似するものと考えられており、当該被験者の eGFR の低下は通常 of 糖尿病腎症での臨床経過である可能性も考えられた。

D4101059 試験のその他の被験者及び D4101050 試験では、投与開始前の eGFR が 90 未満であった被験者で、eGFR が大きく低下した被験者はみられなかった。

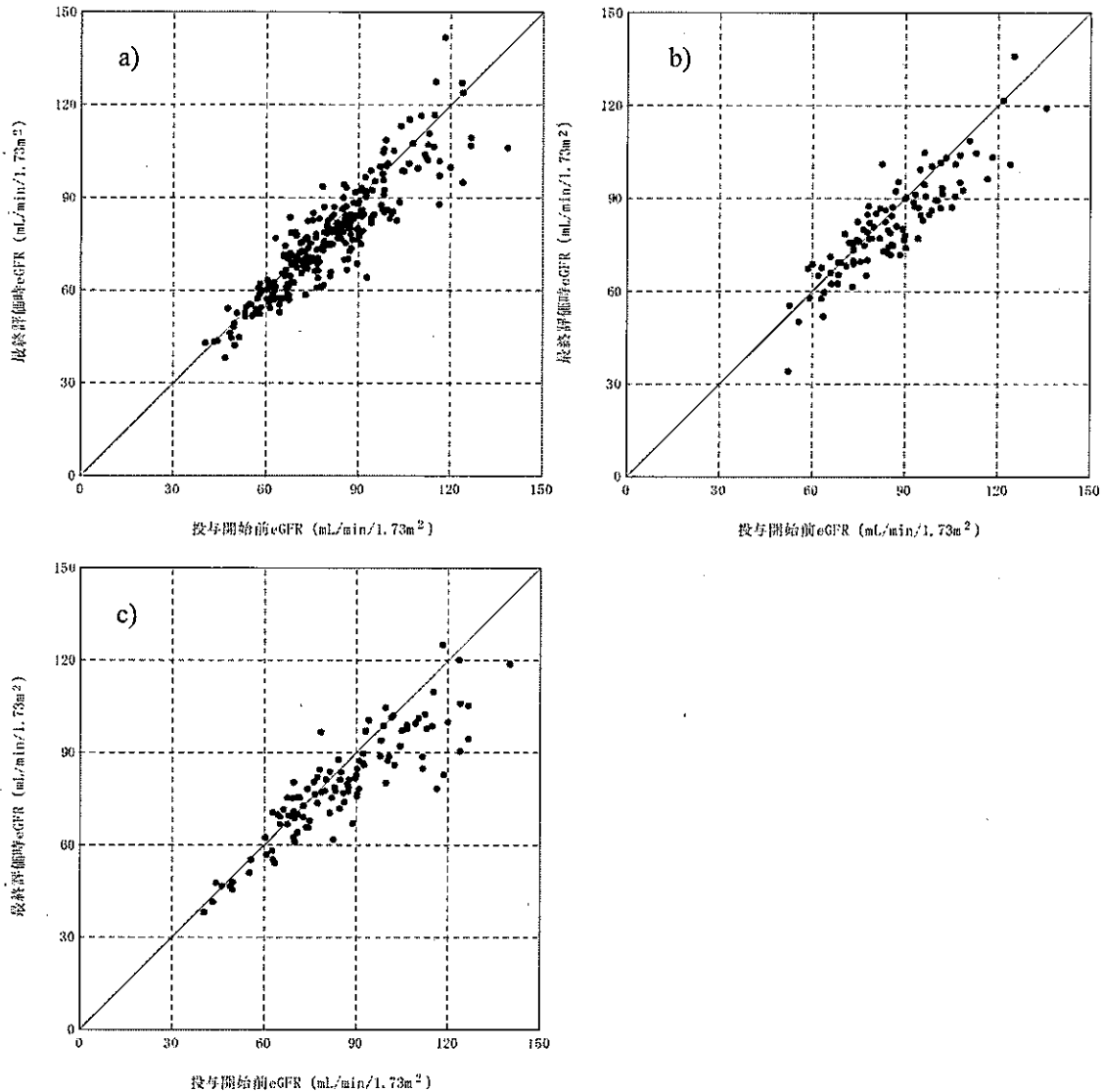


図 5 投与開始前及び最終評価時の eGFR

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績や、申請者の説明から、添付文書において重度の腎機能障害のある患者を慎重投与としていることに大きな問題はないと考えるが、製造販売後調査において引き続き腎機能障害のある患者の安全性に関して情報収集する必要があると考える。

4) 女性

申請者は、本剤の安全性に及ぼす性別の影響について以下のように説明している。国内 2 型糖尿病患者対象の比較試験³⁹における男性及び女性の有害事象の発現割合 (男性、女性の順) は、0.75 mg/日群で 53.7 % (22/41 例) 及び 69.0 % (20/29 例)、1.5 mg/日群で 57.5 % (50/87

³⁹ 後期第Ⅱ相試験 (D4101043: 単独療法)、後期第Ⅱ相試験 (D4101049: α -GI 併用療法) 及び第Ⅲ相実薬対照比較試験 (D4101045: 単独療法)

例) 及び 71.7 % (33/46 例) と女性の方が高かったが、3 mg/日群では男性 66.7 % (32/48 例)、女性 47.6 % (10/21 例) と男性の方が高かった。国内 2 型糖尿病患者対象の長期投与試験⁴⁰では、有害事象の発現割合は男性で 92.9 % (143/154 例)、女性で 96.7 % (58/60 例) であり、有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。国内 2 型糖尿病患者対象の比較試験³⁹における男性及び女性の低血糖関連の有害事象の発現割合は、本剤群合計で 15.9 % (28/176 例) 及び 25.0 % (24/96 例)、0.75 mg/日群では 7.3 % (3/41 例) 及び 17.2 % (5/29 例)、1.5 mg/日群では 14.9 % (13/87 例) 及び 30.4 % (14/46 例)、3 mg/日群では 25.0 % (12/48 例) 及び 23.8 % (5/21 例) であった。本剤群合計、0.75 mg/日群及び 1.5 mg/日群では女性の発現割合が高かったが、3 mg/日群では性別で違いはなかった。男性及び女性の低血糖関連の有害事象は、長期投与試験 (D4101059 : 単独療法) では 35.5 % (27/76 例) 及び 48.3 % (14/29 例)、長期投与試験 (D4101050 : α -GI 併用療法) では 24.4 % (19/78 例) 及び 29.0 % (9/31 例)、2 試験の併合集計では 29.9 % (46/154 例) 及び 38.3 % (23/60 例) であり、長期投与試験 (D4101059) 及び 2 試験の併合集計では女性で発現割合が高かったが、長期投与試験 (D4101050) では大きな違いはなかった。

機構は、女性において有害事象全般の発現割合及び低血糖関連の有害事象の発現割合が、一貫して高くなる傾向はないことを確認した。

(7) 製造販売後調査について

申請者は、2 型糖尿病患者を対象に、本剤の長期使用における安全性及び有効性について確認することを目的とした製造販売後調査 (登録症例数 : 2000 例、観察期間 : 3 年間、登録期間 : 2 年、調査期間 : 5.5 年間、重点調査事項 : 低血糖) の実施を計画している。

機構は、低血糖を重点調査項目とすることは適切と考えるが、低血糖に加えて高齢者、肝機能障害者又は腎機能障害者における安全性等についても情報収集する必要があると考える。また、「(3) 安全性について 2) 心血管系リスク」の項で述べたように、製造販売後調査において引き続き心血管系リスクに関しても情報収集する必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施された。その結果、特に問題は認められなかったことから、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機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.4、5.3.5.1.7、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

⁴⁰ 長期投与試験 (D4101059 : 単独療法) 及び長期投与試験 (D4101050 : α -GI 併用療法)

機関において、登録時の検査漏れのための再来院による再採血に関し、被験者に情報を提供し口頭で同意を得ていたがその旨を文書に記録していなかった事例が認められた。また、治験依頼者において上記の事例に関し適切なモニタリングが実施されたとは言い難いことが認められた。これらについて検討の結果、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、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は速効型インスリン分泌促進薬であり、食後血糖推移の改善が必要な2型糖尿病の新たな治療薬の選択肢になり得ると考える。なお、低血糖、心血管系リスク、高齢者、肝機能障害者又は腎機能障害者における安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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

審査報告 (2)

平成 22 年 10 月 5 日

I. 申請品目

[販 売 名] シュアポスト錠 0.25 mg、同錠 0.5 mg
[一 般 名] レパグリニド
[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 9 月 30 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性について

1) 単独療法の有効性

機構は、第Ⅲ相実薬対照比較試験（D4101045）及び長期投与試験（D4101059：単独療法）の成績から、本剤単独療法の有効性は示されていると考えた。

この機構の判断は、専門委員に支持された。

2) α -GI 併用療法の有効性

機構は、前期第Ⅱ相試験（D4101006： α -GI 併用療法）において本剤 0.75 mg/日、1.5 mg/日又は 3 mg/日を 8 週間投与したところ、最終評価時の HbA_{1c} 及び食後血糖値 AUC_{0-3h} が投与開始前値から低下しており、後期第Ⅱ相試験（D4101049： α -GI 併用療法）では HbA_{1c} 変化量が、本剤の各投与群ではプラセボ群を上回っていること、並びに本剤単独療法の有効性が示されており、2 つの後期第Ⅱ相試験（D4101043：単独療法、D4101049： α -GI 併用療法）の成績を比較検討した結果及び 2 つの長期投与試験（D4101059：単独療法、D4101050： α -GI 併用療法）の成績を比較検討した結果を勘案すると、本剤と α -GI 併用療法の有効性を強く疑うものではないと考え、 α -GI 効果不十分例に対して本剤を併用した場合の有効性の検証を目的とした検証的試験を実施した上で承認申請すべきであったものの、 α -GI 併用療法に係る効能・効果の承認に当たって、検証的試験の追加実施を求めることまでは必要ないと考えた。

この機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 安全性について

1) 低血糖

機構は、国内臨床試験においては重度又は遷延性の低血糖はみられていないが、第Ⅲ相実薬対照比較試験（D4101045：単独療法）における低血糖関連の有害事象の発現割合は、ナテグリニド群（6.1 %）より本剤群（17.2 %）の方が高いこと、SU 剤からの切り替えによる第Ⅲ相実薬対照比較試験（AGEE-1116：参考資料）においても、グリクラジド群（6.3 %）よりも本剤群（12.3 %）で低血糖関連の有害事象の発現割合が高いこと、及び本剤のインスリン分泌作用はナテグリニドよりも持続する傾向が示されていることから、本剤の特徴を踏まえた上で低血糖に係る適切な注意喚起や医療現場への適切な情報提供が必要であると考えた。

この機構の判断は、専門委員に支持された。また、一部の専門委員から、本剤は類薬よりもインスリン分泌が持続することから、類薬で想定される低血糖リスクとは異なることに留意すべき旨の意見が出された。

以上を踏まえ機構は、類薬に比べて低血糖の発現割合が高い旨、及び持続時間が長いため投与後数時間は低血糖症状を起こすことがある旨を注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者は、類薬に比べて低血糖の発現割合が高い旨、及び持続時間が長いため投与後数時間は低血糖症状を起こすことがある旨を添付文書で注意喚起すると回答した。

機構は、回答を了承した。

2) 心血管系リスク

機構は、本剤の心血管系リスクについては、matched cohort study の追加解析結果から、SU 剤及び M/A 剤と比べて心血管系の全有害事象及び急性冠動脈症候群の発現リスクが高くないとは判断できないと考えたが、2008 年 12 月に FDA から新規の糖尿病治療薬における心血管系リスク評価に関するガイダンスが公表されたときには、本剤が既に欧米で承認されていたこと、当該ガイダンスの公表以降も臨床使用に制限が課せられているわけではないこと、国内臨床試験における検討例数及び投与期間は限られているものの、国内臨床試験成績から、現時点で本剤投与時の日本人における心血管系リスクが懸念されているわけではないこと、日本人と外国人の 2 型糖尿病患者における心血管系リスクが同様と判断できないこと等を踏まえると、現時点では本剤を承認することに心血管系リスクの観点から重大な支障はないものと考えた。また、国内臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていることから、製造販売後調査において引き続き心血管系リスクに関して情報収集する必要があると考えた。

この機構の判断は、専門委員に概ね支持され、一部の専門委員から本剤の心血管系リスクに関する情報提供を行うべきであるとの意見が示された。また、本剤の心血管系リスクに対する機構の見解をより明確にすべきであるとの意見が出された。

機構は、心血管系リスクの解析結果について、対象患者の患者背景の不均衡等も含めて、再度解析結果の詳細な説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。Matched cohort study では、米国 [] 及び英国 [] において、本剤が投与された患者約 5000 例と、年齢、性別、低血糖、HbA_{1c} 値の測定回数、心血管系合併症、糖尿病合併症、糖尿病用薬服用の有無等を傾向スコアによりマッチさせた被験者との比較を行ったが、マッチングにおいて、糖尿病

の罹病期間や重症度、心血管イベントの発現を予測する重要な因子（HbA_{1c} 値、空腹時/随時血糖値、食後血糖値、尿中アルブミン排泄率、脂質、糖尿病の罹病期間、肥満度指数（BMI）、人種、血圧、喫煙の有無、心筋梗塞予防のためのアスピリン服用歴、糖尿病前治療の期間と治療開始日及び重篤な心血管イベントの全既往歴等）は考慮されておらず、また、前治療歴が群間で不均衡であったことから、糖尿病の罹病期間及び重症度、心血管系リスクの患者背景が群間で不均衡であった可能性があり、このことがSU 剤及び M/A 剤に比べて本剤の心血管系の全有害事象及び急性冠動脈症候群の発現リスクが高くなった原因であると推測する。

機構は、以下のように考える。糖尿病の罹病期間及び重症度、心血管系リスクの患者背景が群間で不均衡であったことを示す具体的なデータが提示されていないこと、matched cohort study の結果及び米国申請資料に用いられた実薬対照長期投与試験5試験の結果を踏まえると、SU 剤及び M/A 剤に比べて本剤の心血管系の全有害事象及び急性冠動脈症候群の発現リスクは高くないとは判断できない。しかしながら、前述した理由から、本剤を承認することについて、心血管系リスクの観点から重大な支障はないと考える。

以上を踏まえ機構は、添付文書において、急性冠動脈症候群の発現リスクがSU 剤投与中の患者に比べて高いことが疫学的調査から示唆されている旨を注意喚起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。Matched cohort study の結果からは、本剤と急性冠動脈症候群の因果関係に関し明確な結論は得られていないと考えるが、本剤でSU 剤よりも急性冠動脈症候群の発現割合が高い傾向が示唆された報告がある旨を添付文書において注意喚起する。

機構は、回答を了承するが、心血管系リスクについて、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える（「(5) 製造販売後調査について」の項を参照）。

(3) 肝機能障害者について

機構は、本剤が肝臓において代謝・排泄されること、安全性の解析対象とした国内臨床試験（D4101043：単独療法、D4101049： α -GI 併用療法、D4101045：単独療法、D4101059：単独療法及びD4101050試験： α -GI 併用療法）のうち、D4101050試験を除く4試験において肝機能障害を有する患者が除外されていたこと、投与開始前の肝機能検査値が異常であった被験者では肝機能検査値異常の有害事象発現割合が高い傾向がみられたこと、慢性肝疾患患者では健康成人と比べて本剤投与時の曝露量（C_{max} 及びAUC）が高いこと、及び一般に肝障害を有する患者では低血糖のリスクが高くなると考えられること等を踏まえると、添付文書において重度の肝機能障害患者に限定せず肝機能障害のある患者を慎重投与としていることに大きな問題はないものの、重度の肝機能障害を有する患者に投与する場合には、安全性の観点から0.125 mg/回（0.375 mg/日）等の低用量から投与を開始する必要性についてさらに検討する必要があると考えた。以上を踏まえ、機構は重度の肝機能障害を有する患者に投与する場合に、安全性の観点から0.125 mg/回（0.375 mg/日）等の低用量から投与を開始する必要性について、専門委員に意見を求めた。

専門委員より、重度の肝機能障害を有する患者において、0.125 mg/回（0.375 mg/日）等の低

用量から投与を開始することは支持された。

以上を踏まえ機構は、重度の肝機能障害を有する患者には、低用量から投与を開始する旨を添付文書において注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者は、低用量（0.125 mg/回）から投与を開始する等、慎重に投与する旨を添付文書において注意喚起すると回答した。

機構は、回答を了承した。

(4) 効能・効果及び用法・用量について

機構は、実施された臨床試験の試験デザインや提出された有効性及び安全性に関する成績から、申請時の効能・効果及び用法・用量に大きな問題はないと考えた。

この機構の判断は、専門委員に支持された。

(5) 製造販売後調査について

機構は、低血糖を製造販売後調査の重点調査項目とすることは適切と考えたが、低血糖に加えて高齢者、肝機能障害者又は腎機能障害者における安全性、並びに心血管系リスク等に関しても情報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。また、一部の専門委員からは、心血管イベントの発生状況を調査項目に含めるべきであるとの意見や、心筋梗塞発症例では詳細な追跡調査が必要であるとの意見が示された。

機構は、以上の点を考慮した製造販売後調査の計画案を提示するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。製造販売後調査については、登録症例数 3000 例、観察期間 3 年間の長期使用に関する特定使用成績調査を実施する。高齢者、肝機能障害及び腎機能障害については、当該調査に組入れられた症例から該当症例を抽出し、安全性及び有効性を検討する。肝機能と腎機能に関する検査項目として、それぞれ、AST、ALT、 γ -GTP 及び ALP 並びに尿素窒素（BUN）及び血清クレアチニン（eGFR を算出）を設定し、投与前後の検査値を収集するとともに、投与前値から肝機能と腎機能の障害の程度を把握する。また、心血管イベントの発生状況について情報収集するとともに、心血管イベントのリスク因子（血清脂質、血圧、脈拍数等）の推移についても検討する。さらに、心筋梗塞が発現した症例については、責任冠動脈部位、冠動脈インターベンションの有無、peak-CPK、Killip 分類、入院時血圧、心拍数、不整脈及び予後等に関して情報収集する。

機構は、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
3	下 7	食前に投与	食直前に投与
5	8	■ W・hr/m ² 以上	■ W・hr/m ²
18	脚注 3	10 %濃度	10 %若しくは 20 %濃度
19	下 3	397-408	381-388
40	6	低血糖	低血糖症状
40	表 8	AUC _{0-t}	AGEE-1060 試験は AUC _{0-5 hr} 、AGEE/DCD/066 /NL 試験は AUC _{0-28 hr}
59	29	HbA _{1c} 変化量の点推定値の絶対値	HbA _{1c} 変化量の絶対値
61	表 34	12 週 ≤ <24 週の「10/109 (8.3)」	9/109 (8.3)
66	表 40	急性冠症候群	急性冠動脈症候群
67	下 13	既承認のインスリン分泌促進薬	既承認の速効型インスリン分泌促進薬
68	表 42	ナテグリニド群の重篤な有害事象、65 ≤ の「0/33 (3.0)」	0/33 (0)

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で、本薬を承認しても差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び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 型糖尿病における食後血糖推移の改善
ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。
- (1) 食事療法・運動療法のみ
 - (2) 食事療法・運動療法に加えて α-グルコシダーゼ阻害剤を使用
- [用法・用量] 通常、成人にはレパグリニドとして 1 回 0.25 mg より開始し、1 日 3 回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常 1 回 0.25～0.5 mg で、必要に応じて適宜増減する。
- なお、1 回量を 1 mg まで増量することができる。