

## 審査報告書

平成 23 年 1 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]	ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg
[一般名]	アログリップチン安息香酸塩
[申請者名]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 6 月 10 日
[剤形・含量]	1 錠中に、アログリップチン安息香酸塩をアログリップチンとして 6.25 mg、12.5 mg 又は 25 mg 含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

## 審査結果

平成 23 年 1 月 6 日

[販 売 名]       ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg  
[一 般 名]       アログリップチン安息香酸塩  
[申 請 者 名]     武田薬品工業株式会社  
[申請年月日]     平成 22 年 6 月 10 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の 2 型糖尿病に係る効能・効果のうち、本剤とスルホニルウレア系薬剤又は本剤とビッグアナイド系薬剤との併用について有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、腎機能障害患者に対する安全性並びに長期使用時の心血管系リスク及び腫瘍発現との関連性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、以下の指示事項を付すことが適切と考える。

[効能・効果]       2 型糖尿病  
ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。  
①食事療法、運動療法のみ  
②食事療法、運動療法に加えて  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を使用  
③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用  
④食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤を使用  
⑤食事療法、運動療法に加えてビッグアナイド系薬剤を使用

(下線部追加)

(本申請の後、点線部の内容が追加承認された)

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

[指 示 事 項]       海外及び国内で実施中の EXAMINE 試験の成績が得られ次第、当該成績を速やかに提出するとともに、適切に医療現場に情報提供すること。

## 審査報告 (1)

平成 22 年 11 月 24 日

### I. 申請品目

- [販売名] ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg
- [一般名] アログリプチン安息香酸塩
- [申請者名] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 22 年 6 月 10 日<sup>1</sup>
- [剤形・含量] 1 錠中に、アログリプチン安息香酸塩をアログリプチンとして 6.25 mg、12.5 mg  
又は 25 mg 含有する錠剤
- [申請時効能・効果] 2 型糖尿病  
ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。  
①食事療法、運動療法のみ  
②食事療法、運動療法に加えて  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を使用  
③食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤を使用  
④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用  
(下線部追加)
- [申請時用法・用量] 通常、成人にはアログリプチンとして 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。  
(変更なし)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ネシーナ錠は、Takeda San Diego, Inc（旧 Syrrx 社）により開発されたジペプチジルペプチダーゼ-4（Dipeptidyl peptidase-4、以下、「DPP-4」）阻害薬であるアログリプチン安息香酸塩（以下、「本薬」）を有効成分とする錠剤（以下、「本剤」）であり、2010 年 4 月に、効能・効果を「2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。①食事療法、運動療法のみ、②食事療法、運動療法に加えて  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を使用」、用法・用量を「通常、成人にはアログリプチンとして 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。」として承認された後、2010 年 8 月にチアゾリジン系薬剤（以下、「TZD 剤」）との併用療法も承認された。

本申請は、本剤とスルホニルウレア系薬剤（以下、「SU 剤」）及び本剤とビグアナイド系薬剤（以下、「BG 剤」）との併用療法に係る効能・効果の追加を目的とした申請であるが、本剤の単独療法及び本剤と  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（以下、「 $\alpha$ -GI」）との併用療法の承認申請（2008 年 9 月 29 日

<sup>1</sup> 本申請については、単独療法及び  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用療法の初回申請（2008 年 9 月 29 日）の後、初回申請が承認される前に新有効成分含有医薬品の製造販売承認申請として行われた（2010 年 6 月 10 日）。その後 2010 年 4 月に単独療法及び  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用療法が承認されたことから、製造販売承認申請は取り下げられ、XXXXXXXXXX 製造販売承認事項一部変更承認申請（2010 年 6 月 10 日）が行われた。

付、以下、「初回申請」)の後、初回申請が承認される前に新有効成分含有医薬品としての製造販売承認申請が行われた(20 年 月 日)。その後2010年4月に初回申請について承認されたことから、新有効成分含有医薬品としての承認申請が取り下げられ、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

2010年11月現在、海外において本剤は承認されておらず、米国及び欧州で開発中である。

## 2. 品質に関する資料

新たな資料は提出されていない。

## 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、SU剤であるグリベンクラミド又はBG剤であるメトホルミン塩酸塩(以下、「メトホルミン」)との併用効果が糖尿病モデル動物を用いてそれぞれ検討された。なお、薬理試験における用量は、フリー体であるアログリプチン及びメトホルミンとしての量で表記した。

#### 効力を裏付ける試験

##### 1) 雄性 N-STZ-1.5 ラットにおけるグリベンクラミドとの併用効果 (4.2.1.1-1)

雄性 Wistar Kyoto ラット (1.5 日齢) にストレプトゾトシンを投与し作製された N-STZ-1.5 ラット (15 週齢、各群 6 例) を一晩絶食後、本薬 (0.3 mg/kg)、グリベンクラミド (10 mg/kg)、本薬及びグリベンクラミド (併用) 又は溶媒 (0.5%メチルセルロース溶液、以下、「0.5%MC」) が単回経口投与された。1 時間後にグルコース 1 g/kg が経口投与され、0 (投与前)、10、30、60 及び 120 分後に採血された。その結果、本薬群、グリベンクラミド群及び併用群において、血漿中グルコース  $AUC_{0-120 \text{ min}}$  は対照群と比べそれぞれ 13.2、25.8 及び 32.1%低下し、インスリン  $AUC_{0-60 \text{ min}}$  はそれぞれ 1.3、1.4 及び 1.6 倍となった。二元配置分散分析の結果、併用効果は相加的であった。

##### 2) 雌性 Wistar fatty ラットにおけるメトホルミンとの併用効果 (4.2.1.1-2)

一晩絶食した雌性 Wistar fatty ラット (17 週齢、各群 6 例) に本薬 (0.3 mg/kg)、メトホルミン (50 mg/kg)、本薬及びメトホルミン (併用) 又は溶媒 (0.5%MC) が単回経口投与された。1 時間後にグルコース 1 g/kg が経口投与され、0 (投与前)、10、30、60 及び 120 分後に採血された。その結果、本薬群、メトホルミン群及び併用群において、グルコース  $AUC_{0-120 \text{ min}}$  は対照群と比べそれぞれ 11.9、12.8 及び 26.9%低下し、インスリン  $AUC_{0-120 \text{ min}}$  はそれぞれ 2.1、1.0 及び 1.4 倍となった。また、活性型 GLP-1 の  $AUC_{0-30 \text{ min}}$  はそれぞれ 6.9、1.3 及び 20.1 倍となった。二元配置分散分析の結果、グルコース  $AUC_{0-120 \text{ min}}$  及びインスリン  $AUC_{0-120 \text{ min}}$  について併用効果は相加的であり、活性型 GLP-1 の  $AUC_{0-30 \text{ min}}$  については交互作用が認められ、相乗的な併用効果が示された。

#### <審査の概略>

機構は、本薬と SU 剤及び本薬と BG 剤の併用による非臨床反復投与試験が実施されていないことから、反復投与における併用効果について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬と SU 剤又は BG 剤をモデル動物に併用反復投与して併用

効果を評価した試験及び文献はない。類薬（DPP-4 阻害薬）に関しては、SU 剤との併用反復投与試験の文献はないが、シタグリプチンリン酸塩水和物（以下、「シタグリプチン」）とメトホルミンの併用についての文献がある（Matveyenko AV, *et al.*, *Diabetes*, 2009; 58: 1604-15）。当該文献によると、ヒト islet amyloid polypeptide を過剰発現させたラットに高脂肪食を給餌する条件下で、シタグリプチン（約 200 mg/kg）及びメトホルミン（約 200 mg/kg）を単独又は併用で 1 日 1 回 12 週間混餌投与した結果、単独群と比べ、併用群において有意な空腹時血糖の低下が認められている。また、本剤の第 II/III 相 SU 剤併用試験（CCT-005 試験）及び第 II/III 相メトホルミン併用試験（CCT-006 試験）において、グリメピリド単独群又はメトホルミン単独群と比べ、本剤とそれら薬剤との併用投与により食後 2 時間血糖値及び HbA1c の低下が認められている。以上のように、非臨床における単回投与試験成績、類薬（DPP-4 阻害薬）に関する情報及びこれまでに得られている本剤の臨床試験成績から、本剤と SU 剤及び本剤とメトホルミンとの併用効果は示されたと判断した。

機構は、本剤と SU 剤及び本剤とメトホルミンとの併用効果について、非臨床の単回投与試験又は類薬（DPP-4 阻害薬）の併用反復投与試験の成績から説明することには限界があると考えるが、臨床試験において本剤とそれらの薬剤との併用効果が確認されていること（「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>（2）有効性について」の項を参照）を踏まえ、回答を了承した。

## （ii）薬物動態試験成績の概要

新たな資料は提出されていない。

## （iii）毒性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

本薬単独投与時の毒性については、初回申請時に評価済みである。本薬とSU剤及び本薬とBG剤との併用投与については、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」（平成22年2月19日付、薬食審査発0219第4号、以下「ICH-M3ガイダンス」）における「後期開発ステージにある被験薬の2つ以上の組み合わせ」に相当し、併用経験が臨床で十分あれば、毒性学的に大きな懸念がない限り非臨床毒性試験は一般的には必要ないと規定されている。本剤とSU剤及び本剤とBG剤の長期投与臨床試験における併用投与は日本及び海外ですでに実施済みであり、毒性学的に危惧すべき相互作用は認められていないことから非臨床毒性試験の実施は必須ではないと申請者は考え、SU剤との併用投与時の毒性については検討されなかった。しかしながら、BG剤との併用投与時の毒性については、類薬（DPP-4阻害薬）とメトホルミンの併用反復投与毒性試験において肝毒性の増強及び発生毒性等が認められたため、本薬について米国食品医薬品局（FDA）から併用投与による3ヵ月毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験の実施を求められた（成績は、「その他の毒性試験1）及び2）」の項を参照）。なお、これらの毒性試験における用量は、フリー体であるアログリプチン及びメトホルミンとしての量で表記した。

### その他の毒性試験

#### 1) 13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.7.7-3）

ラット（雌雄各群 10 例）に本薬及びメトホルミンとして 0/0（対照：本薬/メトホルミンの用量、以下同様）、0/300、0/1000、100/300 及び 100/1000 mg/kg/日が 13 週間反復経口投与された。その

結果、メトホルミン単独投与の 0/1000 mg/kg/日群で雄 1 例が死亡し、腎尿細管上皮細胞空胞変性、腺胃びらん、顎下腺及び舌下腺の導管上皮肥大等が認められた。

併用により発現頻度が増加又は程度が増強した又はそれらの傾向が認められた所見は、体重増加抑制、摂餌量低下、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、クレアチンホスホキナーゼ（以下、「CK」）高値、肝重量増加、腺胃の暗赤色巣、副腎束状帯細胞の空胞変性及び肥大、心筋変性、心筋細胞肥大、小葉中間帯肝細胞肥大、膵臓のチモーゲン顆粒の減少等であった。100/1000 mg/kg/日群のみで認められた所見は、脾臓及び胸腺の重量減少であった。本薬単独投与のラット 13 週間反復投与毒性試験（SYR-322/00045 試験：初回申請時に評価済）の 100 mg/kg/日群では、本薬による影響は認められなかったこと、併用群で認められた所見のほとんどは、メトホルミン単独群においても認められたことから、本薬との併用投与によりメトホルミンの毒性が軽度増強するものの、新たな毒性の発現は認められないと判断された。

血中乳酸濃度は、0/1000 mg/kg/日群より 100/1000 mg/kg/日群で高い傾向が認められたが、血中重碳酸イオンの変化は認められなかった。

トキシコキネティクスについて、100/1000 mg/kg/日群の本薬及び本薬の代謝物の  $AUC_{0-24h}$  は、100/300 mg/kg/日群より低値となる傾向がみられたが、メトホルミンの  $AUC_{0-24h}$  に対する本薬併用の影響はみられなかった。

## 2) 胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.7.7-5)

妊娠ラット(各群 20 例)に本薬及びメトホルミンとして 0/0(対照)、100/0、0/150、0/500、100/150、及び 100/500 mg/kg/日 が妊娠 6~17 日に 1 日 1 回経口投与された。その結果、母動物の一般毒性として、体重増加抑制又は摂餌量低下が 0/0 又は 100/0 mg/kg/日群と比較して、100/150 及び 0/500 mg/kg/日群では投与初期(妊娠 8 日目まで)にのみ認められたが、100/500 mg/kg/日群ではほぼ全投与期間で認められた。胎児について、100/500 mg/kg/日群(269 胎児)において、眼部隆起扁平及び小眼球症が 1 母体 3 胎児及び 1 母体 1 胎児に認められ、このうちの 1 胎児では口蓋裂、小下顎等の外表異常、他の 1 胎児で尾異常及び仙椎欠損が認められた。その他に、同群では 0/0 及び 100/0 mg/kg/日群と比較して仙尾椎数の減少が認められ、骨化遅延と判断された。これらの胎児の異常所見について、100/150 mg/kg/日群では認められていないこと、並びに本薬単独投与のラット及びウサギの胚・胎児発生毒性試験(SYR-322/00049 試験及び SYR-322/00050 試験：初回申請時に評価済)ではそれぞれ 1000 mg/kg/日及び 500 mg/kg/日まで催奇形性が認められていないことから、主にメトホルミンの曝露量(母動物の  $AUC_{0-24h}$  : 100/150 mg/kg/日群 70160 ng・h/mL、100/500 mg/kg/日群 162623 ng・h/mL)に依存した変化と判断された。

### <審査の概略>

#### (1) SU 剤との併用について

機構は、本薬と SU 剤との併用において毒性標的器官の類似等の毒性増強の可能性は低いと考えられること、両薬剤は ICH-M3 ガイダンスで規定されている「臨床での十分な併用経験がある後期開発ステージ」にある薬剤と考えられ、本邦で実施された臨床試験において特段の安全性上の懸念もみられていないことから、本薬と SU 剤併用投与時の毒性試験が実施されていないことに特段の問題はないと判断した。

## (2) メトホルミンとの併用について

機構は、100/500 mg/kg/日群で認められた胎児の異常が、0/500 mg/kg/日群では観察されていないことから、本薬との併用投与が胎児の異常を増強している可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。メトホルミンの催奇形性について、本薬の胚・胎児毒性に関する試験の 0/500 mg/kg/日群では胎児の異常は観察されなかったが、文献報告においては、妊娠ラットにメトホルミンを 500 mg/kg 混餌投与した結果、胎児 371 例中 2 例で重度な奇形（頭蓋脊椎破裂及び二重体）がみられたが、1000 mg/kg（胎児 187 例）では異常は認められないとする報告（Tuchmann-Duplessis H, *et al.*, *C R Hebd Seances Acad Sci*, 1961; 253: 321-3）、及び 600 mg/kg まで経口投与しても催奇形性はみられないとする報告（Glucophage. Full Prescribing Information. 2008.）がある。発生頻度及び再現性の低さを考慮すると、メトホルミンには催奇形性があるものの、その作用は非常に弱いと考える。また、DPP-4 阻害作用を有する類薬（サキサグリブチン水和物）とメトホルミンの併用投与による催奇形性について、ラットでの頭蓋脊椎破裂が報告されている（Summary Basis of Approval, NDA 022-350）が、DPP-4 阻害薬単独投与による催奇形性は報告されていない。したがって、本薬の胚・胎児毒性に関する試験では、伏在していたメトホルミンの催奇形性が 100/500 mg/kg/日群で顕在化した可能性は否定できないと考える。

機構は、胎児の異常のヒトへの外挿性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外では、メトホルミンのヒトにおける催奇形性を否定する報告があること（Gilbert C, *et al.*, *Fertil Steril*, 2006; 86: 658-63、Ekpebegh CO, *et al.*, *Diabet Med*, 2007; 24: 253-8）、国内においては妊婦又は妊娠している可能性のある婦人へのメトホルミンの投与は禁忌とされていることから、本薬とメトホルミンの併用投与時における胎児の異常に関する対策は既に講じられていると考える。

機構は、本薬の胚・胎児発生に関する試験の 100/500 mg/kg/日群において、胎児の異常が認められたことについて、その発生機序や本薬とメトホルミンの併用による影響の有無は不明であるが、メトホルミンは妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌とされていることから、胎児の異常が臨床的に問題となる可能性は低いと判断した。

## 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

ヒト生体試料中の定量には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法が用いられ、定量下限は、本薬未変化体については血漿で 1 ng/mL、尿で 5 ng/mL、血漿中グリベンクラミドについては 1 ng/mL、メトホルミンについては血漿で 2.00 ng/mL、尿で 10.00 µg/mL であった。

### (ii) 臨床薬理試験の概要

#### <提出された資料の概略>

#### (1) ヒト生体試料を用いた試験

新たな資料は提出されていない。

#### (2) 臨床薬物動態及び薬力学試験

1) グリブライドとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-1 : 試験番号 SYR-322-018<20██年██月～██月>)

外国人健康成人男女を対象に、グリブライド<sup>2</sup> (SU剤) 単独投与時と本剤併用投与時のグリブライドの薬物動態及び安全性を比較するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、第1日目及び第10日目にグリブライド 5 mg を朝食前に単回経口投与、第3日目から第10日目までの8日間、本剤 25 mg を1日1回朝食前に経口投与とされた。

総投与例数 24 例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、グリブライドの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t_{1/2}}$  (0 時間から最後に定量下限を上回った濃度が測定された時間までの AUC) の幾何平均比 (併用投与/グリブライド単独投与) とその両側 90 % 信頼区間は、1.15 [1.06, 1.26] 及び 0.99 [0.93, 1.06] であり、併用投与時に  $C_{max}$  が約 15 % 上昇した。

安全性について、有害事象はグリブライド単独投与時 (第1日目) で 11 例、本剤単独投与時 (第3日目から第9日目) で 5 例、併用投与時 (第10日目) で 12 例に認められ、低血糖症はグリブライド単独投与時で 10 例、併用投与時で 9 例に認められた。

## 2) メトホルミンとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-2 : 試験番号 SYR-322-005 <20 年 月 ~ 月 >)

外国人健康成人男女を対象に、本剤及びメトホルミン又はシメチジン ( $H_2$  受容体拮抗薬) 併用反復投与時の薬物相互作用及び安全性を検討するため、無作為化非盲検 3×3 クロスオーバー試験が実施された。以下に、メトホルミンとの併用時の結果等についてのみ示す。

用法・用量は、本剤 100 mg/回、メトホルミン 1000 mg/回又は本剤 100 mg/回とメトホルミン 1000 mg/回 (併用) をそれぞれ本剤は1日1回 (朝)、メトホルミンは1日2回 (6日目のみ朝1回投与) 6日間経口投与とされ、各期の休薬期間は4日間とされた。

総投与例数 17 例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、定常状態 (投与 6 日目) における本薬未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-tau}$  の幾何平均比 (併用投与/本剤単独投与) とその両側 90 % 信頼区間は、0.90 [0.82, 0.98] 及び 1.00 [0.97, 1.03]、メトホルミンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-tau}$  の幾何平均比 (併用投与/メトホルミン単独投与) とその両側 90 % 信頼区間は、1.00 [0.92, 1.10] 及び 1.19 [1.10, 1.29] であり、併用投与時にメトホルミンの  $AUC_{0-tau}$  が約 20 % 上昇した。本薬未変化体及びメトホルミンの  $Ae_{0-96h}$ 、 $Fe_{0-96h}$  及び  $CL_R$  はそれぞれの単独投与時と併用投与時と同様であった。

安全性について、有害事象は本剤単独投与時で 7 例に 19 件、メトホルミン単独投与時で 13 例に 46 件、併用投与時で 14 例に 51 件認められた。

### <審査の概略>

#### グリブライドとの薬物動態学的相互作用について

機構は、グリブライドとの薬物相互作用試験 (SYR-322-018 試験) においてみられた、グリブライドの  $C_{max}$  の上昇と低血糖との関連性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。SYR-322-018 試験において、指先穿刺法で低血糖を示した 14 例のうち 9 例で血漿グルコース濃度が測定され、治験担当医師により臨床的に重要な異常と判断された。この 9 例のうち、1 例はグリブライド単独投与時、8 例は本剤併用投与時の発現であり、当該 8 例のうち 6 例においてグリブライド単独投与時と比較して本剤併用投与時にグリブライドの  $C_{max}$  の上昇

<sup>2</sup> 国内の一般名 (JAN) はグリベンクラミド



がみられ、当該6例における  $C_{max}$  比（併用投与/グリブライド単独投与、以下同様）の範囲は1.09～1.69であった。一方、グリブライド単独投与時と比較して、本剤併用投与時にグリブライドの  $C_{max}$  の上昇がみられなかった2例の  $C_{max}$  比は、0.94及び0.96であった。なお、指先穿刺法で低血糖を示した前述の14例のうち、本剤併用投与時に臨床的に重要な異常と判断されるような低血糖がみられなかった6例全例でグリブライドの  $C_{max}$  比の上昇がみられ、その範囲は1.09～1.69、指先穿刺法で低血糖がみられなかった10例のうち、グリブライド単独投与時と比較して本剤併用投与時にグリブライドの  $C_{max}$  の上昇がみられた6例の  $C_{max}$  比の範囲は1.01～1.53、グリブライド単独投与時と比較して本剤併用投与時にグリブライドの  $C_{max}$  の上昇がみられなかった4例の  $C_{max}$  比の範囲は0.61～0.94であった。以上より、臨床的に重要な異常と判断されるような低血糖がみられた被験者において必ずしもグリブライドの  $C_{max}$  の上昇がみられていないこと、低血糖を示さなかった被験者においても  $C_{max}$  の上昇がみられていることから、グリブライドの  $C_{max}$  の上昇と低血糖との関連性は明確ではないと考える。また、SYR-322-018試験でみられた低血糖の程度はいずれも軽度であり、オレンジジュース摂取により回復したことから、SYR-322-018試験でみられたグリブライドの  $C_{max}$  の上昇は臨床的に問題となる程度ではないと考える。

機構は、回答を了承した。

### (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>

有効性及び安全性の評価資料として、日本人を対象とした第II/III相SU剤併用試験（CCT-005試験）、第II/III相メトホルミン併用試験（CCT-006試験）並びにCCT-005試験及びCCT-006試験の継続長期投与試験である第II/III相SU剤又はメトホルミン併用継続長期投与試験（OCT-005試験）の成績が提出された。また、参考資料として、外国人を対象とした第III相試験（SYR-322-007試験及びSYR-322-008試験）の成績が提出された。

#### (1) 第II/III相SU剤併用試験（5.3.5.1-1:CCT-005試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

食事療法、運動療法に加えて、SU剤を投与しても血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者<sup>3</sup>（計画被験者数：240例、各群80例）を対象に、本剤とSU剤を併用した場合の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、対照観察期（12週間）及び治療期を通じてグリメピリドを一定の用法・用量（1、2、3又は4mg/日、1日1～2回朝又は朝夕、食前又は食後）で経口投与した上で、プラセボ（以下、「グリメピリド単独群」）、本剤12.5mg/日又は25mg/日（以下、「12.5mg併用群」又は「25mg併用群」）を1日1回朝食前に経口投与とされた。投与期間（治療期）は12週間とされた。

総投与例数312例（グリメピリド単独群103例、12.5mg併用群105例及び25mg併用群104例）全例が安全性解析対象集団及び最大の解析集団（Full A nalysis S et、以下、「FAS」）とされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。中止例（13例）における中止理由の内訳は、有害事象7例（グリメピリド単独群2例、12.5mg併用群4例、25mg併用群1例）、自発的な中止3例（グリメ

<sup>3</sup> 主な選択基準：対照観察期開始時（治療期開始12週前）の4週以上前からSU剤を使用しており、対照観察期においてグリメピリド1、2、3又は4mg/日（1日1～2回朝又は朝夕、食前又は食後）を投与して対照観察期開始8週後（治療期開始4週前）のHbA1cが7.0%以上10.0%未満かつ、対照観察期開始4週後（治療期開始8週前）とのHbA1cの差が10%以内の成人2型糖尿病患者。

ピリド単独群 2 例、12.5 mg 併用群 1 例)、有効性の欠如 1 例(グリメピリド単独群)、その他 2 例(12.5 mg 併用群 1 例、25 mg 併用群 1 例)であった。

有効性について、主要評価項目とされた治療期終了時(治療期 12 週目)の HbA1c 変化量(治療期終了時-対照観察期終了時)の結果は表 1 のとおりであり、25 mg 併用群とグリメピリド単独群、12.5 mg 併用群とグリメピリド単独群の間にそれぞれ統計学的に有意な差が認められた。

表 1 治療期終了時(治療期 12 週目)の HbA1c 変化量(治療期終了時-対照観察期終了時)

	グリメピリド単独群 (n=103)	12.5 mg 併用群 (n=105)	25 mg 併用群 (n=104)
対照観察期終了時	8.22 (0.783)	8.14 (0.810)	8.14 (0.791)
治療期終了時	8.56 (1.006)	7.53 <sup>d)</sup> (0.908)	7.48 (0.930)
変化量	0.34 (0.611)	-0.60 <sup>d)</sup> (0.563)	-0.66 (0.564)
グリメピリド単独群 との群間差 [95 %CI] <sup>a) b)</sup>	—	-0.94 <sup>d)</sup> [-1.101, -0.783]	-1.00 [-1.162, -0.845]
p 値(片側) <sup>a) c)</sup>	—	<0.0001 <sup>d)</sup>	<0.0001

単位: %、平均値(標準偏差)、CI=信頼区間(両側)、—:該当せず、Last Observation Carried Forward (LOCF)

a) 対照観察期終了時(0 週)の HbA1c を共変量、対照観察期のグリメピリド 1 日用量をブロック因子、投与群を独立変数とした共分散分析モデル

b) 調整済み平均値

c) 有意水準片側 2.5 %、閉検定手順により検定の多重性を調整

d) 治療期に HbA1c を観測できなかった 1 例が FAS から除外された 104 例での結果

また、治療期終了時(治療期 12 週目)の副次評価項目の解析結果は、表 2 のとおりであった。

表 2 治療期終了時(治療期 12 週目)の副次評価項目の解析結果

評価項目		グリメピリド単独群	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
空腹時血糖 (mg/dL)	例数	103	104 <sup>a)</sup>	104
	対照観察期終了時 からの変化量	6.0 (32.97)	-22.3 (31.05)	-15.9 (28.12)
	グリメピリド単独群 との群間差 [95 %CI]	—	-28.37 [-37.14, -19.59]	-21.93 [-30.33, -13.54]
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	例数	99 <sup>a)</sup>	101 <sup>a)</sup>	103 <sup>a)</sup>
	対照観察期終了時 からの変化量	8.1 (42.69)	-44.4 (52.18)	-33.3 (47.78)
	グリメピリド単独群 との群間差 [95 %CI]	—	-52.43 [-65.74, -39.12]	-41.36 [-53.95, -28.77]
HbA1c 6.5 %未満 達成率	例数	103	104 <sup>a)</sup>	104
	達成率(達成例数)	0.0 % (0)	9.6 % (10)	7.7 % (8)

平均値(標準偏差)、CI=信頼区間(両側)、—:該当せず、LOCF

a) 各評価項目の評価が未実施の被験者を FAS から除外した例数

安全性について、有害事象の発現頻度は、グリメピリド単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群(以下同順)でそれぞれ 48.5 % (50/103 例) 84 件、46.7 % (49/105 例) 85 件及び 56.7 % (59/104 例) 103 件、治験薬との因果関係が否定できない有害事象(以下、「副作用」)の発現頻度はそれぞれ 5.8 % (6/103 例) 13 件、6.7 % (7/105 例) 7 件及び 7.7 % (8/104 例) 11 件であった。いずれかの投与群で発現頻度が 3 % 以上であった有害事象及び副作用は、表 3 のとおりであった。

表3 いずれかの投与群で発現頻度が3%以上であった有害事象及び副作用

事象名	有害事象			副作用		
	グリメピリド 単独群 (n=103)	12.5 mg 併用群 (n=105)	25 mg 併用群 (n=104)	グリメピリド 単独群 (n=103)	12.5 mg 併用群 (n=105)	25 mg 併用群 (n=104)
鼻咽頭炎	21.4 (22)	19.0 (20)	19.2 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸炎	1.9 (2)	3.8 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭痛	3.9 (4)	0 (0)	1.9 (2)	1.0 (1)	0 (0)	1.0 (1)
上気道の炎症	2.9 (3)	1.9 (2)	11.5 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
背部痛	1.0 (1)	0 (0)	3.8 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
転倒・転落	3.9 (4)	1.0 (1)	1.9 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現頻度% (発現例数)、MedDRA/J (ver.12.0)

死亡例はみられなかった。重篤な有害事象の発現頻度は、それぞれ0% (0/103例)、2.9% (3/105例：脳梗塞、乳癌、肺の悪性新生物) 及び1.0% (1/104例：狭心症) であった。これらのうち、12.5 mg併用群の脳梗塞は副作用と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、それぞれ1.9% (2/103例：バセドウ病、頭痛/食欲不振)、3.8% (4/105例：乳癌、肺の悪性新生物、前立腺癌、脳梗塞) 及び1.0% (1/104例：唾液欠乏/頭痛) であった。

低血糖症の発現頻度は、それぞれ1.0% (1/103例)、0% (0/105例) 及び1.9% (2/104例) であり、程度はいずれも軽度であったが、すべて副作用と判断された。

皮膚および皮下組織障害の発現頻度は、それぞれ3.9% (4/103例)、1.9% (2/105例) 及び2.9% (3/104例) であり、程度はいずれも軽度であったが、12.5 mg併用群及び25 mg併用群の各1例でみられた発疹は副作用と判断された。

臨床検査値異常の発現頻度は、それぞれ2.9% (3/103例)、5.7% (6/105例) 及び3.8% (4/104例) であった。これらのうち、血中アルカリホスファターゼ増加 (12.5 mg併用群1例) については、程度は軽度であったが、副作用と判断された。

心電図所見について、対照観察期開始時の判定結果が「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」で、治療期終了時 (治療期12週目) の判定結果が「異常かつ臨床的に問題あり」とされた被験者は、グリメピリド単独群の1例 (心電図T波逆転)、12.5 mg併用群の2例 (心電図T波振幅減少、心房細動) 及び25 mg併用群の1例 (心室性期外収縮) であったが、いずれも軽度であった。グリメピリド単独群の1例 (心電図T波逆転) 及び12.5 mg併用群の1例 (心電図T波振幅減少) については、副作用と判断された。

バイタルサイン (拡張期血圧、収縮期血圧及び脈拍数) について、いずれの項目も投与前後の変化の程度は小さく、また、投与群間で大きな違いはなかった。グリメピリド単独群で血圧上昇が1例、12.5 mg併用群及び25 mg併用群で高血圧が各1例にみられたが、いずれも軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

治療期終了時 (治療期12週目) における対照観察期終了時からの体重の変化量 (平均値±標準偏差) は、それぞれ-0.37±1.213 kg、0.27±1.225 kg 及び0.56±1.105 kg であり、有害事象とされた体重増加はなかった。

## (2) 第II/III相メトホルミン併用試験 (5.3.5.1-2:CCT-006 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

食事療法、運動療法に加えて、メトホルミンを投与しても血糖コントロールが不十分な日本人 2

型糖尿病患者<sup>4</sup>（計画被験者数：240例、各群80例）を対象に、本剤とメトホルミンを併用した場合の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、対照観察期（12週間）及び治療期を通じてメトホルミンを一定の用法・用量（500mg/日を1日2回、又は750mg/日を1日3回、食後）で経口投与した上で、プラセボ（以下、「メトホルミン単独群」）、本剤12.5mg/日又は25mg/日（以下、「12.5mg併用群」又は「25mg併用群」）を1日1回朝食前に経口投与とされた。投与期間（治療期）は12週間とされた。

総投与例数288例（メトホルミン単独群100例、12.5mg併用群92例及び25mg併用群96例）全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。中止例（4例）における中止理由の内訳は、有害事象2例（25mg併用群）、自発的な中止1例（12.5mg併用群）、その他1例（25mg併用群）であった。

有効性について、主要評価項目とされた治療期終了時（治療期12週目）のHbA1c変化量（治療期終了時－対照観察期終了時）の結果は表4のとおりであり、25mg併用群とメトホルミン単独群、12.5mg併用群とメトホルミン単独群の間にそれぞれ統計学的に有意な差が認められた。

表4 治療期終了時（治療期12週目）のHbA1c変化量（治療期終了時－対照観察期終了時）

	メトホルミン単独群 (n=100)	12.5 mg 併用群 (n=92)	25mg 併用群 (n=96)
対照観察期終了時	7.60 (0.856)	7.49 (0.821)	7.62 (0.732)
治療期終了時	7.81 (1.061)	6.95 (0.740)	6.98 (0.743)
変化量	0.21 (0.641)	-0.54 (0.562)	-0.64 (0.488)
メトホルミン単独群との 群間差 [95%CI] <sup>a) b)</sup>	—	-0.77 [-0.928, -0.613]	-0.85 [-1.010, -0.699]
p値 (片側) <sup>a) c)</sup>	—	<0.0001	<0.0001

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

a) 対照観察期終了時（0週）のHbA1cを共変量、対照観察期のメトホルミン1日用量をブロック因子、投与群を独立変数とした共分散分析モデル

b) 調整済み平均値

c) 有意水準片側2.5%、閉検定手順により検定の多重性を調整

また、治療期終了時（治療期12週目）の副次評価項目の解析結果は、表5のとおりであった。

表5 治療期終了時（治療期12週目）の副次評価項目の解析結果

評価項目		メトホルミン単独群	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
空腹時血糖 (mg/dL)	例数	100	91 <sup>a)</sup>	96
	対照観察期終了時 からの変化量	-0.8 (32.20)	-19.0 (23.23)	-23.1 (27.84)
	メトホルミン単独群との 群間差 [95%CI]	—	-18.24 [-26.32, -10.16]	-22.38 [-30.87, -13.88]
食後2時間血糖値 (mg/dL)	例数	100	91 <sup>a)</sup>	94 <sup>a)</sup>
	対照観察期終了時 からの変化量	-3.1 (43.33)	-33.6 (37.56)	-42.9 (36.11)
	メトホルミン単独群との 群間差 [95%CI]	—	-30.46 [-42.09, -18.84]	-39.73 [-51.07, -28.40]
HbA1c 6.5%未満 達成率	例数	100	92	96
	達成率 (達成例数)	2.0% (2)	28.3% (26)	27.1% (26)

平均値（標準偏差）、CI=信頼区間（両側）、—：該当せず、LOCF

a) 各評価項目の評価が未実施の被験者をFASから除外した例数

<sup>4</sup> 主な選択基準：治療期開始時（0週）までの過去12週間以上、メトホルミン500mg/日（1日2回、食後）又は750mg/日（1日3回、食後）を使用しており、対照観察期開始8週後（治療期開始4週前）のHbA1cが6.5%以上10.0%未満かつ、対照観察期開始4週後（治療期開始8週前）とのHbA1cの差が10.0%以内の成人2型糖尿病患者

安全性について、有害事象の発現頻度は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び25 mg 併用群（以下同順）でそれぞれ53.0 %（53/100例）74件、48.9 %（45/92例）76件及び53.1 %（51/96例）88件、副作用の発現頻度はそれぞれ10.0 %（10/100例）13件、10.9 %（10/92例）15件及び8.3 %（8/96例）12件であった。いずれかの投与群で発現頻度が3 %以上であった有害事象及び副作用は、表6のとおりであった。

表6 いずれかの投与群で発現頻度が3 %以上であった有害事象及び副作用

事象名	有害事象			副作用		
	メトホルミン 単独群 (n=100)	12.5 mg 併用群 (n=92)	25 mg 併用群 (n=96)	メトホルミン 単独群 (n=100)	12.5 mg 併用群 (n=92)	25 mg 併用群 (n=96)
鼻咽頭炎	20.0 (20)	19.6 (18)	22.9 (22)	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)
頭痛	0 (0)	6.5 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
アレルギー性結膜炎	1.0 (1)	1.1 (1)	3.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
便秘	2.0 (2)	1.1 (1)	4.2 (4)	2.0 (2)	1.1 (1)	3.1 (3)
下痢	1.0 (1)	5.4 (5)	1.0 (1)	0 (0)	2.2 (2)	1.0 (1)
腹部不快感	1.0 (1)	1.1 (1)	3.1 (3)	1.0 (1)	0 (0)	2.1 (2)
脂肪肝	1.0 (1)	0 (0)	3.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中乳酸増加	3.0 (3)	0 (0)	1.0 (1)	3.0 (3)	0 (0)	1.0 (1)

発現頻度%（発現例数）、MedDRA/J（ver.12.0）

死亡例はみられなかった。重篤な有害事象の発現頻度は、0 %（0/100例）、0 %（0/92例）及び2.1 %（2/96例：肺の悪性新生物、マロリー・ワイス症候群）であったが、副作用と判断された事象はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、0 %（0/100例）、0 %（0/92例）及び2.1 %（2/96例：肺の悪性新生物、マロリー・ワイス症候群/顔面神経麻痺）であった。

低血糖症の発現頻度は、0 %（0/100例）、1.1 %（1/92例）及び0 %（0/96例）であり、1例にみられた低血糖症の程度は軽度で、治験薬との因果関係は否定された。

皮膚および皮下組織障害の発現頻度は、0 %（0/100例）、2.2 %（2/92例）及び3.1 %（3/96例）であり、程度はいずれも軽度であった。12.5 mg併用群の2例でみられた環状紅斑、脂漏性皮膚炎は副作用と判断された。

胃腸障害のうち、併用薬としたメトホルミンの添付文書の副作用の項に記載されている有害事象の発現頻度は、便秘が2.0 %（2/100例）、1.1 %（1/92例）及び4.2 %（4/96例）、下痢が1.0 %（1/100例）、5.4 %（5/92例）及び1.0 %（1/96例）、腹痛が1.0 %（1/100例）、0 %（0/92例）及び1.0 %（1/96例）、腹部膨満が0 %（0/100例）、1.1 %（1/92例）及び0 %（0/96例）、悪心が0 %（0/100例）、1.1 %（1/92例）及び0 %（0/96例）であり、程度はいずれも軽度であった。メトホルミン単独群の便秘（2例）、12.5 mg併用群の下痢（2例）、腹部膨満（1例）、悪心（1例）、便秘（1例）、25 mg併用群の便秘（3例）、下痢（1例）は副作用と判断された。

臨床検査値異常の発現頻度は、7.0 %（7/100例）、5.4 %（5/92例）及び6.3 %（6/96例）であった。それらのうち乳酸アシドーシスに関連する有害事象として、血中乳酸増加が3.0 %（3/100例）、0 %（0/92例）及び1.0 %（1/96例）、血中ピルビン酸増加が2.0 %（2/100例）、0 %（0/92例）及び0 %（0/96例）にみられたが、程度はいずれも軽度であった。メトホルミン単独群の血中ピルビン酸増加（1例）以外は副作用と判断された。

心電図所見について、対照観察期開始時の判定結果が「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」で、治療期終了時（治療期12週目）の判定結果が「異常かつ臨床的に問題あり」とされた被験者は、メトホルミン単独群の1例（心電図T波振幅減少）のみであり、程度は軽度であったが、

副作用と判断された。

バイタルサイン（拡張期血圧、収縮期血圧及び脈拍数）について、いずれの項目も投与前後の変化の程度は小さく、また、投与群間で大きな違いはなかった。高血圧がメトホルミン単独群の2例、本剤12.5 mg併用群の1例、25 mg併用群の2例にみられたが、いずれも軽度であった。メトホルミン単独群の1例については副作用と判断された。

治療期終了時（治療期12週目）における対照観察期終了時からの体重の変化量（平均値±標準偏差）は、 $-0.23 \pm 1.368$  kg、 $0.17 \pm 1.375$  kg 及び  $-0.09 \pm 1.294$  kg であり、有害事象とされた体重増加は12.5 mg併用群の1例のみであった。

### (3) 第II/III相SU剤又はメトホルミン併用継続長期投与試験（5.3.5.2-1:OCT-005試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

CCT-005試験又はCCT-006試験を完了した被験者（計画被験者数390例）を対象に、本剤とグリメピリド又はメトホルミンを40週間（CCT-005試験又はCCT-006試験の治験薬投与開始日から起算して最大52週間）継続して長期併用投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検並行群間試験が実施された。CCT-005試験又はCCT-006試験において12.5 mg併用群、25 mg併用群に割り付けられた被験者の場合は同一の用法・用量を継続するとされ（以下、「継続症例」）、グリメピリド単独群（CCT-005試験）又はメトホルミン単独群（CCT-006試験）に割り付けられた被験者の場合は、CCT-005試験又はCCT-006試験の治療期12週目に12.5 mg併用群又は25 mg併用群に無作為に割り付けられた（以下、「切替え症例」）。グリメピリド及びメトホルミンの用法・用量は、原則としてそれぞれCCT-005試験及びCCT-006試験と同一とされたが、必要に応じて変更可能とされた（グリメピリド：1日用量として1、2、3、4、5又は6 mg/日、1日1～2回朝又は朝夕、食前又は食後、メトホルミン：1日用量として500又は750 mg、1日2～3回、食後）。CCT-005試験又はCCT-006試験と併せた本剤の投与期間は、継続症例では52週間、切替え症例では40週間とされた。なお、CCT-005試験及びCCT-006試験の鍵までは、OCT-005試験（以下、「本試験」）は二重盲検下で実施された。本試験の結果については、グリメピリド併用例とメトホルミン併用例に分けて以下に記載する。

#### 1) グリメピリド併用例

本試験に移行した294例（継続症例：12.5 mg併用群97例、25 mg併用群102例、切替え症例：グリメピリド単独→12.5 mg併用群46例及びグリメピリド単独→25 mg併用群49例）に本剤が投与され、CCT-005試験の対照観察期終了時から起算して52週目時点での完了例は、12.5 mg併用群80例、25 mg併用群89例、グリメピリド単独→12.5 mg併用群38例及びグリメピリド単独→25 mg併用群42例であった。中止例（45例）における中止理由の内訳は、有害事象19例（12.5 mg併用群9例、25 mg併用群3例、グリメピリド単独→12.5 mg併用群4例、グリメピリド単独→25 mg併用群3例）、有効性の欠如17例（12.5 mg併用群5例、25 mg併用群7例、グリメピリド単独→12.5 mg併用群2例、グリメピリド単独→25 mg併用群3例）、自発的な中止7例（12.5 mg併用群2例、25 mg併用群2例、グリメピリド単独→12.5 mg併用群2例、グリメピリド単独→25 mg併用群1例）、治験実施計画書からの重要な逸脱（契約外医師による治験）2例（12.5 mg併用群、25 mg併用群各1例）であった。

CCT-005試験において無作為化された症例から、CCT-005試験でグリメピリド単独群に割り付けられ、本試験に移行しなかった被験者を除く304例（12.5 mg併用群151例、25 mg併用群153

例)のうち、前述した治験実施計画書からの重要な逸脱2例(12.5 mg 併用群、25 mg 併用群各1例)を除く302例(12.5 mg 併用群150例、25 mg 併用群152例)が本試験の安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は設定されず、副次評価項目とされたHbA1cの本剤投与開始前(継続症例ではCCT-005試験の対照観察期終了時、切替え症例ではCCT-005試験の治療期12週目)からの変化量の推移(継続症例と切替え症例の併合)は、図1のとおりであった。本剤投与開始前のHbA1c(平均値±標準偏差)は、12.5 mg 併用群及び25 mg 併用群でそれぞれ $8.25 \pm 0.868\%$ 及び $8.28 \pm 0.911\%$ であった。本試験の治療期終了時(CCT-005試験の対照観察期終了時から起算して52週目。以下、「治療期終了時」)の本剤投与開始前からのHbA1c変化量(平均値±標準偏差)は、12.5 mg 併用群では $-0.42 \pm 0.838\%$ 、25 mg 併用群では $-0.58 \pm 0.791\%$ であった。継続症例と切替え症例別の結果は、図2及び表7のとおりであった。

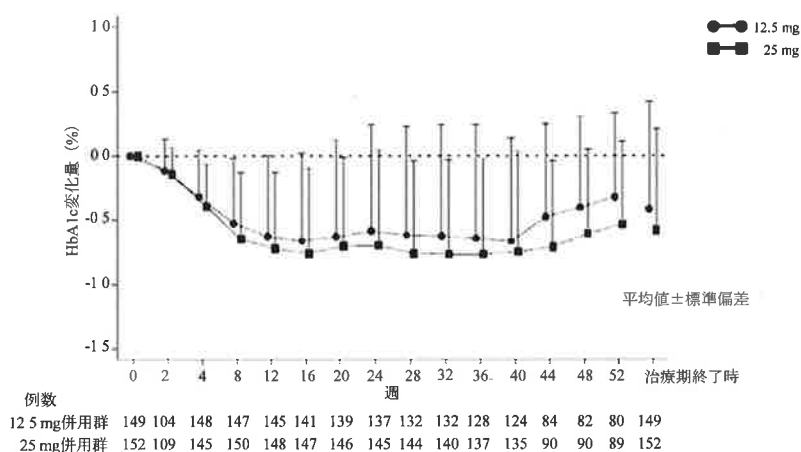


図1 本剤投与開始前からのHbA1c変化量の推移(継続症例と切替え症例の併合)

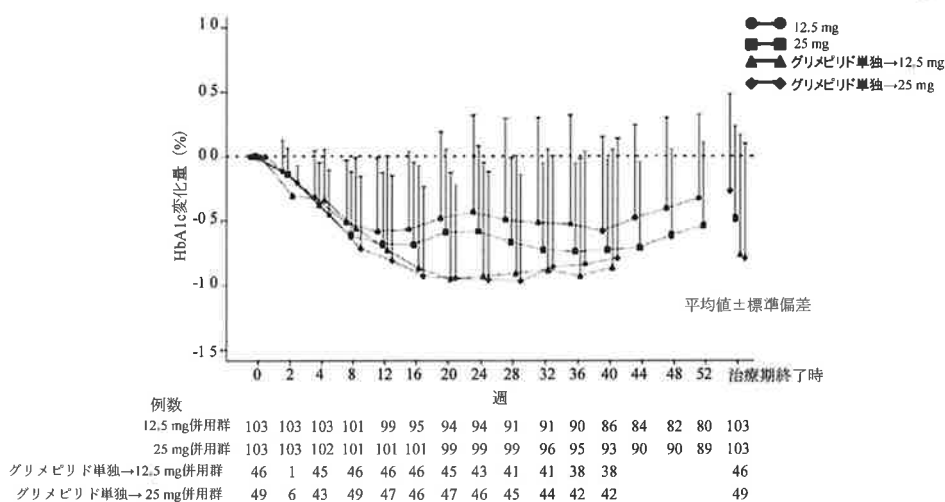


図2 本剤投与開始前からのHbA1c変化量の推移(継続症例と切替え症例別)

表 7 治療期終了時の本剤投与開始前からの HbA1c 変化量

	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群	グリメピリド単独 →12.5 mg 併用群	グリメピリド単独 →25 mg 群
例数	104	103	46	49
本剤投与開始前の HbA1c	8.13 (0.812)	8.13 (0.782)	8.52 (0.937)	8.61 (1.071)
治療期終了時の HbA1c 変化量	-0.27 <sup>a)</sup> (0.752) [-0.412, -0.118]	-0.48 (0.723) [-0.623, -0.340]	-0.76 (0.926) [-1.034, -0.484]	-0.79 (0.890) [-1.043, -0.532]

単位：%、平均値（標準偏差） [95%信頼区間（両側）]

a) 治療期に HbA1c を観察できなかった 1 例が FAS から除外された 103 例での結果

また、治療期終了時の本剤投与開始前からの有効性評価項目（HbA1c 変化量を除く）の解析結果（継続症例と切替え症例の併合）は、表 8 のとおりであった。

表 8 治療期終了時の本剤投与開始前からの有効性評価項目の結果  
(継続症例と切替え症例の併合)

評価項目	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
空腹時血糖 (mg/dL)	例数	149 <sup>a)</sup>
	治療期終了時の変化量	-16.0 (33.73)
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	例数	146 <sup>a)</sup>
	治療期終了時の変化量	-31.0 (49.36)
HbA1c 6.5%未満達成率	例数	149 <sup>a)</sup>
	治療期終了時の達成率 (達成例数)	6.0% (9)

平均値（標準偏差）

a) 各評価項目の評価が未実施の被験者を FAS から除外した例数

安全性について、継続症例と切替え症例を併合した場合の有害事象の発現頻度は、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群（以下同順）でそれぞれ 81.3%（122/150 例）及び 88.2%（134/152 例）であった。いずれかの投与群で発現頻度が 3%以上であった有害事象は、表 9 のとおりであった。副作用の発現頻度は、18.0%（27/150 例）及び 17.8%（27/152 例）であった。両群で鼻咽頭炎の発現頻度が高かったが、いずれも程度は軽度で、治験薬との因果関係は否定された。発現頻度が 3%以上であった副作用は、低血糖症のみであった。



表9 いずれかの投与群で発現頻度が3%以上であった有害事象  
(継続症例と切替え症例の併合)

事象名	12.5 mg併用群 (n=150)	25 mg併用群 (n=152)
鼻咽頭炎	30.7 (46)	37.5 (57)
胃腸炎	4.7 (7)	2.6 (4)
膀胱炎	3.3 (5)	3.3 (5)
低血糖症	2.7 (4)	5.3 (8)
白内障	4.0 (6)	4.6 (7)
糖尿病性網膜症	2.7 (4)	5.3 (8)
上気道の炎症	6.7 (10)	10.5 (16)
便秘	4.7 (7)	4.6 (7)
胃炎	3.3 (5)	5.3 (8)
下痢	3.3 (5)	2.0 (3)
齲歯	4.0 (6)	0.7 (1)
蕁麻疹	1.3 (2)	3.3 (5)
背部痛	5.3 (8)	7.2 (11)
関節周囲炎	4.7 (7)	2.6 (4)
関節痛	4.0 (6)	2.6 (4)
骨関節炎	4.0 (6)	0.7 (1)
胸痛	0.7 (1)	3.3 (5)
血中CK増加	1.3 (2)	3.3 (5)
転倒・転落	5.3 (8)	7.9 (12)

発現頻度% (発現例数)、MedDRA/J (ver.12.1)

CK: クレアチンホスホキナーゼ

12.5 mg 併用群で死亡例が2例(ガス壊疽、突然死)みられ、副作用と判断された。ガス壊疽がみられた症例は59歳男性(BMI=25.6 kg/m<sup>2</sup>)で、糖尿病性腎症、高血圧症、アルコール性肝障害、脂質異常症を合併していた。CCT-005試験では本剤併用群に割り付けられた。糖尿病コントロールの悪化(HbA1c: 7.8% (CCT-005試験開始時から起算して投与0週、以下同様)、6.8% (投与12週)、9.3% (投与24週)、9.5% (投与36週))のため、グリメピリド4 mg/日が6 mg/日に増量された。その12日後(投与257日目)に右下肢に痛みが出現し、2日後には歩行困難となったことから救急搬送され、本剤の投与中止後に右大腿切断術等により加療されたが、約2ヵ月後に死亡した。ガス壊疽は本剤投与期間中に生じた事象であり、本剤との因果関係が完全に否定できないことから、因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。突然死がみられた症例は75歳女性(BMI=20 kg/m<sup>2</sup>)で、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、高血圧症、脂質代謝異常症、骨粗鬆症等を合併し、本試験開始頃に左下肢閉塞性動脈硬化症と診断されていた。CCT-005試験ではグリメピリド単独群(2 mg/日)に割り付けられ、CCT-005試験開始時から起算して12週以降に本剤が投与された。治験薬投与166日目(CCT-005試験開始時から起算、以下同様)に左下肢～腰にかけての痛みが出現したため、翌日整形外科を受診し、坐骨神経痛と診断されて、整形外科で坐骨神経痛、また血管外科で閉塞性動脈硬化症に対して加療されていた。左下肢の痛みが悪化したため、投与223日目に治験薬の投与が中止され、中止後8日目に整形外科に入院となった。治験薬投与中止10日後、入院中に心肺停止状態で発見され、死亡が確認された。剖検での死因は不明であり、致死性不整脈と診断された。血糖コントロールは、HbA1c: 7.2% (投与0週)、7.3% (投与12週)、6.9% (投与24週)、6.6% (投与32週)で、12誘導心電図について臨床上問題とされる所見はなかった。治験薬との因果関係を否定する根拠がないことから、因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。

重篤な有害事象の発現頻度は、10.7% (16/150例: 胃癌2例、蜂巣炎、ガス壊疽、乳癌、腎盂の悪性新生物、肺の悪性新生物、前立腺癌、脳梗塞、塞栓性脳卒中、狭心症、急性心筋梗塞、胃炎、

突然死/坐骨神経痛、交通事故、交通事故/転倒・転落)及び2.0% (3/152例:回転性めまい、狭心症、交通事故)であった。このうち、12.5mg併用群の5例(脳梗塞、ガス壊疽、突然死/坐骨神経痛、急性心筋梗塞、腎盂の悪性新生物)と25mg併用群の1例(回転性めまい)は副作用と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、12.7% (19/150例)及び5.3% (8/152例)であった。

低血糖症の発現頻度は、2.7% (4/150例)及び5.3% (8/152例)であり、程度はいずれも軽度で、すべて副作用と判断された。

皮膚および皮下組織障害の発現頻度は、12.7% (19/150例)及び9.9% (15/152例)であった。このうち程度が中等度の有害事象は12.5mg併用群の湿疹(1例)及び25mg併用群の蕁麻疹(1例)であり、その他はいずれも軽度であった。治験薬の投与中止に至った皮膚および皮下組織障害は、12.5mg併用群の湿疹(1例)及び25mg併用群の発疹及び蕁麻疹(各1例)であった。このうち、25mg併用群の発疹と蕁麻疹は副作用と判断された。

心電図所見について、CCT-005試験の対照観察期開始時(-12週)の判定結果が「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」であり、本剤を投与開始してから12、24、36又は52週目の判定結果が「異常かつ臨床的に問題あり」であった症例において、有害事象として12.5mg併用群で心室性期外収縮(1例)、狭心症(1例)、心房細動(1例)、心電図T波振幅減少(1例)、25mg併用群で心室性期外収縮(2例)がみられ、このうち12.5mg併用群の狭心症(1例)は、程度が中等度で、重篤な有害事象と判断され治験薬の投与中止に至った。それ以外の有害事象はいずれも軽度であったが、12.5mg併用群の心房細動(1例)は治験薬の投与中止に至った。12.5mg併用群の心室性期外収縮(1例)、心電図T波振幅減少(1例)、25mg併用群の心室性期外収縮(1例)は、副作用と判断された。

バイタルサイン(収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数)について、いずれの項目も投与前後の変化の程度は小さく、また、用量間で大きな違いはみられなかった。高血圧が12.5mg併用群及び25mg併用群の各1例でみられたが、いずれも程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

体重の治療期終了時における本剤投与開始前からの変化量(平均値±標準偏差)は、12.5mg併用群では $0.30\pm 1.898$ kg、25mg併用群では $0.55\pm 1.723$ kgであった。

## 2) メトホルミン併用例

CCT-006試験を完了し、本試験に移行した被験者のうち276例(継続症例:12.5mg併用群90例、25mg併用群87例、メトホルミン単独群→12.5mg併用群50例、メトホルミン単独群→25mg併用群49例)に本剤が投与され、CCT-006試験の対照観察期終了時から起算して52週目時点での完了例は、12.5mg併用群81例、25mg併用群83例、メトホルミン単独群→12.5mg併用群49例、メトホルミン単独群→25mg併用群46例であった。中止例(17例)における中止理由の内訳は、有害事象6例(12.5mg併用群4例、25mg併用群2例)、有効性の欠如6例(12.5mg併用群2例、25mg併用群2例、メトホルミン単独→12.5mg併用群1例、メトホルミン単独→25mg併用群1例)、自発的な中止3例(12.5mg併用群2例、メトホルミン単独→25mg併用群1例)、治験実施計画書からの重大な逸脱1例(12.5mg併用群)、その他1例(メトホルミン単独→25mg併用群)であった。

CCT-006試験において無作為化された症例から、CCT-006試験でメトホルミン単独群に割り付けられ、本試験に移行しなかった被験者を除く287例(12.5mg併用群142例、25mg併用群145

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、本剤投与開始前（継続症例ではCCT-006試験の対照観察期終了時、切替え症例ではCCT-006試験の治療期12週目）からのHbA1c変化量の推移（継続症例と切替え症例の併合）は、図3のとおりであった。本剤投与開始前のHbA1c（平均値±標準偏差）は、12.5 mg併用群及び25 mg併用群でそれぞれ7.60±0.939 %及び7.69±0.848 %であった。本試験の治療期終了時（CCT-006試験の対照観察期終了時から起算して52週目。以下、「治療期終了時」）の本剤投与開始前からのHbA1c変化量（平均値±標準偏差）は、12.5 mg併用群では-0.44±0.720 %、25 mg併用群では-0.58±0.781 %であった。継続症例と切替え症例別の結果は、図4及び表10のとおりであった。

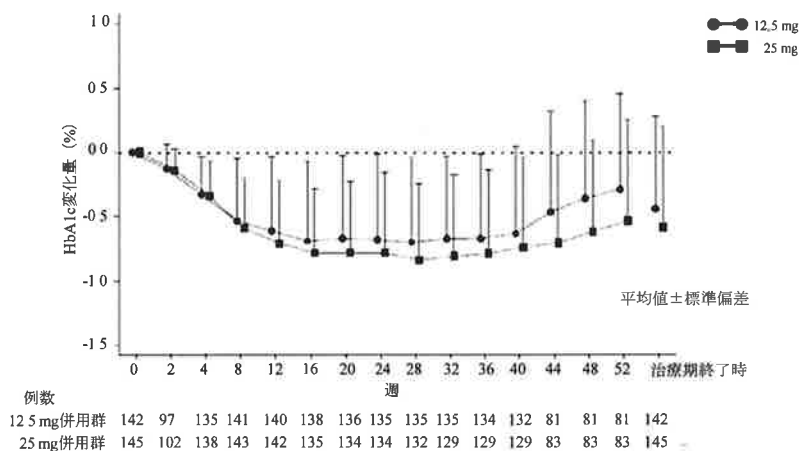


図3 本剤投与開始前からのHbA1c変化量の推移（継続症例と切替え症例の併合）

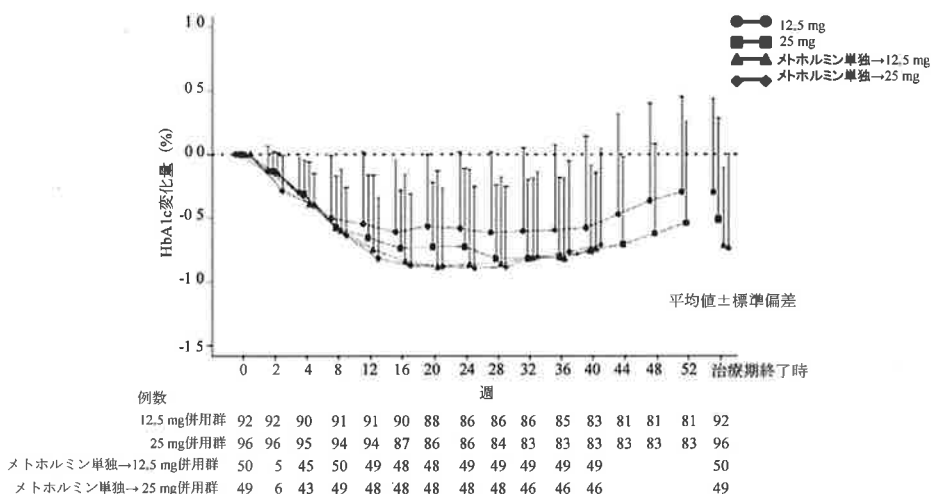


図4 本剤投与開始前からのHbA1c変化量の推移（継続症例と切替え症例別）

表10 治療期終了時の本剤投与開始前からのHbA1c変化量

	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群	メトホルミン単独 →12.5 mg 併用群	メトホルミン単独 →25 mg 群
例数	92	96	50	49
本剤投与開始前のHbA1c	7.49 (0.821)	7.62 (0.732)	7.82 (1.103)	7.82 (1.034)
治療期終了時のHbA1c変化量	-0.30 (0.736)	-0.51 (0.792)	-0.71 (0.609)	-0.73 (0.743)
	[-0.449, -0.144]	[-0.669, -0.348]	[-0.885, -0.539]	[-0.948, -0.521]

単位：%、平均値（標準偏差） [95%信頼区間（両側）]

また、治療期終了時の本剤投与開始前からの有効性評価項目（HbA1c 変化量を除く）の解析結果（継続症例と切替え症例の併合）は、表 11 のとおりであった。

表 11 治療期終了時の本剤投与開始前からの有効性評価項目の結果  
(継続症例と切替え症例の併合)

評価項目		12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
空腹時血糖 (mg/dL)	例数	141 <sup>a)</sup>	145
	治療期終了時の変化量	-16.4 (25.81)	-17.7 (29.54)
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	例数	141 <sup>a)</sup>	143 <sup>a)</sup>
	治療期終了時の変化量	-27.2 (45.82)	-33.7 (47.07)
HbA1c 6.5 %未満達成率	例数	142	145
	治療期終了時の達成率 (達成例数)	26.1 % (37)	20.7 % (30)

平均値 (標準偏差)

a) 各評価項目の評価が未実施の被験者を FAS から除外した例数

安全性について、継続症例と切替え症例を併合した場合の有害事象の発現頻度は、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群（以下同順）でそれぞれ 77.5 % (110/142 例) 及び 78.6 % (114/145 例) であった。いずれかの投与群で発現頻度が 3 %以上であった有害事象は、表 12 のとおりであった。副作用の発現頻度は、18.3 % (26/142 例) 及び 20.0 % (29/145 例) であり、発現頻度が 3 %以上であった副作用はなかった。両群で鼻咽頭炎の発現頻度が高かったが、いずれも程度は軽度で、25 mg 併用群の 1 例のみが副作用と判断された。

表 12 いずれかの投与群で発現頻度が 3 %以上であった有害事象  
(継続症例と切替え症例の併合)

事象名	12.5 mg 併用群 (n=142)	25 mg 併用群 (n=145)
鼻咽頭炎	31.0 (44)	36.6 (53)
膀胱炎	3.5 (5)	2.8 (4)
気管支炎	0.7 (1)	4.1 (6)
頭痛	6.3 (9)	2.1 (3)
糖尿病性網膜症	4.2 (6)	6.9 (10)
アレルギー性結膜炎	0.7 (1)	4.1 (6)
高血圧	4.9 (7)	2.8 (4)
上気道の炎症	4.2 (6)	4.1 (6)
便秘	4.9 (7)	5.5 (8)
下痢	4.2 (6)	2.1 (3)
齲歯	0.7 (1)	4.8 (7)
脂肪肝	1.4 (2)	3.4 (5)
湿疹	4.9 (7)	4.1 (6)
背部痛	6.3 (9)	4.1 (6)
関節痛	1.4 (2)	4.1 (6)
筋骨格硬直	0.7 (1)	3.4 (5)
ALT 増加	4.2 (6)	1.4 (2)
白血球数増加	2.1 (3)	3.4 (5)

発現頻度% (発現例数)、MedDRA/J (ver.12.1)

ALT: アラニン・アミノトランスフェラーゼ

死亡例はみられなかった。重篤な有害事象の発現頻度は、4.9 % (7/142 例、感染性腸炎、レジオネラ菌性肺炎、膵癌、急性心筋梗塞 2 例、交通事故、転倒・転落) 及び 3.4 % (5/145 例、乳癌、マロリー・ワイス症候群、肺の悪性新生物、脳循環不全、心不全) であった。このうち、12.5 mg 併用群 (感染性腸炎) 及び 25 mg 併用群 (心不全) の各 1 例が副作用と判断された。治験薬の投与

中止に至った有害事象の発現頻度は、4.9 % (7/142 例) 及び 3.4 % (5/145 例) であった。

低血糖症の発現頻度は、0.7 % (1/142 例) 及び 1.4 % (2/145 例) であり、程度はいずれも軽度で、25 mg 併用群の 1 例のみが副作用と判断された。

皮膚および皮下組織障害の発現頻度は、12.0 % (17/142 例) 及び 10.3 % (15/145 例) であり、程度はいずれも軽度であったが、12.5 mg 併用群の湿疹 (2 例)、環状紅斑 (1 例)、そう痒症 (1 例)、円形脱毛症 (1 例) 及び脂漏性皮膚炎 (1 例)、25 mg 併用群の蕁麻疹及びそう痒症 (1 例) は、副作用と判断された。

胃腸障害のうち、併用薬としたメトホルミンの添付文書の副作用の項に記載されている有害事象の発現頻度は、便秘が 4.9 % (7/142 例) 及び 5.5 % (8/145 例)、下痢が 4.2 % (6/142 例) 及び 2.1 % (3/145 例)、胃炎が 0 % (0/142 例) 及び 2.1 % (3/145 例)、腹痛が 0 % (0/142 例) 及び 1.4 % (2/145 例)、消化不良が 0 % (0/142 例) 及び 1.4 % (2/145 例)、嘔吐が 0.7 % (1/142 例) 及び 0.7 % (1/145 例)、腹部膨満が 0.7 % (1/142 例) 及び 0 % (0/145 例)、胃腸障害が 0 % (0/142 例) 及び 0.7 % (1/145 例)、悪心が 0.7 % (1/142 例) 及び 0 % (0/145 例) であった。程度はいずれも軽度であったが、12.5 mg 併用群の便秘 (2 例)、下痢 (2 例)、腹部膨満 (1 例)、悪心 (1 例)、25 mg 併用群の便秘 (4 例)、下痢 (1 例)、胃腸障害 (1 例) は、副作用と判断された。

臨床検査値異常の発現頻度は、16.9 % (24/142 例) 及び 15.2 % (22/145 例) であった。それのうち乳酸アシドーシスに関連する有害事象として、血中乳酸増加が 2.1 % (3/142 例) 及び 2.8 % (4/145 例)、血中ピルビン酸増加が 0 % (0/142 例) 及び 0.7 % (1/145 例) にみられたが、程度はいずれも軽度であった。血中乳酸増加がみられた 12.5 mg 併用群の 2 例及び 25 mg 併用群の 3 例は、副作用と判断された。

心電図所見について、CCT-006 試験の対照観察期開始時 (-12 週) の判定結果が「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」であり、本剤を投与開始してから 12、24、36 又は 52 週目の判定結果が「異常かつ臨床的に問題あり」であった症例で、有害事象として 12.5 mg 併用群で心室性期外収縮 (1 例)、25 mg 併用群で心室性期外収縮 (1 例)、右脚ブロック (1 例) 及び心電図異常 Q 波 (1 例) がみられた。いずれの有害事象も程度は軽度であったが、12.5 mg 併用群の心室性期外収縮 (1 例)、25 mg 併用群の心室性期外収縮 (1 例) 及び心電図異常 Q 波 (1 例) は、副作用と判断された。

バイタルサイン (収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数) について、いずれの項目も投与前後の変化の程度は小さく、また、用量間で大きな違いはみられなかった。高血圧が 12.5 mg 併用群の 7 例及び 25 mg 併用群の 4 例、血圧上昇が 25 mg 併用群の 4 例でみられ、いずれも程度は軽度であったが、高血圧及び血圧上昇がみられた 25 mg 併用群の各 1 例については、副作用と判断された。

体重の治療期終了時における本剤投与開始前からの変化量 (平均値±標準偏差) は、12.5 mg 併用群では 0.17±2.088 kg、25 mg 併用群では 0.00±1.854 kg であった。12.5 mg 併用群の 1.4 % (2 例) で体重増加の有害事象がみられた。

## <審査の概略>

### (1) 本剤と SU 剤及び本剤と BG 剤併用療法の臨床的意義について

申請者は、本剤と SU 剤及び本剤と BG 剤併用療法の臨床的意義について、以下のように説明している。「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン改訂第 2 版」(日本糖尿病学会編)には、「1 種類の経口血糖降下薬治療によっては良好な血糖コントロールが長期間維持できないことがあ

る。この場合、食事・運動療法の徹底をはかり、更に必要であれば、作用機序の異なる経口血糖降下薬を追加するか、インスリンへの切替え、あるいは併用によって血糖改善効果を期待する。」と記載されており、2型糖尿病治療においては、必要に応じて作用機序の異なる経口血糖降下薬の併用療法が行われている。本剤とSU剤の併用療法は、いずれもインスリン分泌を促進する2型糖尿病治療薬であるが、それぞれ異なる作用機序によりインスリン分泌に至ることで2型糖尿病患者のインスリン分泌不全を相加的に改善し、さらに食後高血糖を改善する治療法である。また、本剤は膵保護作用が期待できることから、SU剤による膵β細胞の疲弊を改善することが期待できる。一方、本剤とBG剤の併用療法は、それぞれの作用機序から、2型糖尿病患者のインスリン分泌不全及びインスリン抵抗性の両面を改善し、さらに食後高血糖を改善する治療法である。以上より、両併用療法の臨床的意義はあると考える。

機構は、本申請のために実施されたメトホルミン併用の臨床試験（CCT-006及びOCT-005試験）におけるメトホルミンの用量は、当該試験実施時点での承認用量（750 mg/日以下）であったが、その後、2010年5月よりメトグルコ錠（750 mg/日を超える用量の投与が承認された唯一のメトホルミン製剤）が臨床使用可能となったことを踏まえ、本剤とメトホルミン併用療法の臨床的位置づ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。2型糖尿病患者の病態は個々の患者によって異なり、750 mg/日のメトホルミンの投与によって血糖コントロールが改善しない患者の病態は、インスリン抵抗性よりもインスリン分泌不全の寄与割合が大きいと考えられる。したがって、750 mg/日以下のメトホルミンで血糖コントロールが改善しない患者に対しては、メトホルミンを増量するよりも、本剤のようなインスリン分泌を促進する薬剤を併用する方がより良好な血糖コントロールが得られると考える。また、メトホルミンには750 mg/日以下の投与でも消化器症状等の副作用が知られているため、増量によりその発現リスクが高まる可能性がある。以上を踏まえると、750 mg/日を超えるメトホルミンの臨床使用が可能となった現状においても、メトホルミンで良好な血糖コントロールが得られない患者に対して、本剤とメトホルミン（750 mg/日以下）併用療法の臨床的意義はあると考える。

機構は、以下のように考える。本剤とSU剤併用療法については、本邦で長年にわたりSU剤が汎用されており、また、SU剤効果不十分例に対する様々な経口血糖降下薬との併用療法も行われている現状を踏まえると、SU剤と作用機序が異なる本剤の併用療法が有用と考えられる患者は、相当程度存在すると考える。本剤とBG剤併用療法については、750 mg/日を超える投与が可能なメトグルコ錠（メトホルミン製剤）については、販売開始から日が浅く、国内の医療現場において汎用される用量がどの程度となるのか今後の使用状況を注視する必要がある。750 mg/日を超えるメトグルコ錠の単独療法よりも、本剤とメトホルミン（750 mg/日以下）の併用療法が有用であるとは現時点で判断できないと考える。しかしながら、2型糖尿病治療においてはインスリン抵抗性やインスリン分泌の程度、血糖コントロール状態等を勘案して適切と考えられる治療薬が用いられており、申請者が説明するようにインスリン分泌能の低下の寄与が大きく、メトホルミンの増量による血糖改善効果があまり期待できない又は安全性及び忍容性の観点から750 mg/日を超えるメトホルミンが投与できない患者においては、750 mg/日を超えるメトグルコ錠の単独療法よりも、本剤とメトホルミン（750 mg/日以下）の併用療法が有用である可能性はあると考える。

以上の点に加え、本剤の臨床試験において本剤とSU剤及び本剤とメトホルミン併用療法の有効

性が示され（「(2) 有効性について」の項を参照）、現時点で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、両併用療法の臨床的意義はあり、2 型糖尿病治療の新たな選択肢の 1 つになり得ると考える。

## (2) 有効性について

### 1) 本剤と SU 剤併用療法の有効性

申請者は、以下のように説明している。CCT-005 試験の主要評価項目とされた治療期終了時（治療期 12 週目）における対照観察期終了時からの HbA1c 変化量のグリメピリド単独群と各本剤併用群の群間差（調整済み平均値 [95 %信頼区間 (両側)]）は、12.5 mg 併用群で -0.94 [-1.101, -0.783] %、25 mg 併用群で -1.00 [-1.162, -0.845] % であり、いずれもグリメピリド単独群と比較して統計学的に有意な改善がみられた（表 1）。また、OCT-005 試験の SU 剤併用例における治療期終了時の本剤投与開始前からの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は、12.5 mg 併用群で -0.42±0.838 %、25 mg 併用群で -0.58±0.791 % であった。

機構は、CCT-005 試験における約 2/3 の被験者でグリメピリドの維持用量が 2 mg/日以下であったことについて、これらの被験者をグリメピリド効果不十分例とみなすことの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。20 年 月におけるグリメピリドの 1 日用量別の処方患者数の調査結果<sup>5</sup>において、他の 2 型糖尿病治療薬との併用処方でのグリメピリドの 1 日用量が 2 mg/日以下の患者の割合は 60.6 % であった。また、CCT-005 試験において、併用されたグリメピリドの 1 日用量は、1 mg が 35.3 %（110/312 例）、2 mg が 31.1 %（97/312 例）、3 mg が 12.5 %（39/312 例）、4 mg が 21.2 %（66/312 例）であった。2 mg/日以下の被験者の割合は 66.3 % であり、前述の調査結果と類似していた。一方、前述の調査結果において、CCT-005 試験における維持量の上限（4 mg/日）又はそれを上回る承認用量の上限（6 mg/日）が投与されていた患者の割合は 20.1 % であった。「糖尿病治療ガイド 2008-2009」（日本糖尿病学会編）には、経口薬療法に関して「3 ヶ月間継続投与しても目標に達しない場合には、他剤との併用も含め、他の治療法を考慮する」と記載されており、血糖コントロール目標の達成が困難な場合の治療選択肢として、他の経口血糖降下薬又はインスリンとの併用療法が推奨されていることから、2 mg/日以下の用量のグリメピリドで血糖コントロールが改善しない患者に対して、グリメピリドを増量するよりも、作用機序の異なる本剤を併用する方がより良好な血糖コントロールが得られると考える。CCT-005 試験における治療期終了時（治療期 12 週目）の対照観察期終了時からの HbA1c 変化量について、対照観察期のグリメピリドの 1 日用量にかかわらず、本剤併用群はグリメピリド単独群より改善し、本剤の併用群間では大きな違いはみられなかった（表 13）。

<sup>5</sup> 株式会社 が提供する 20 年 月データ解析レポート

表 13 CCT-005 試験の治療期終了時（投与 12 週目）における対照観察期終了時からの HbA1c 変化量

グリメピリドの用量		グリメピリド単独群	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
1mg/日	例数	37	35	37
	HbA1c 変化量	0.29 (0.624)	-0.60 (0.527)	-0.65 (0.456)
2mg/日	例数	31	34	32
	HbA1c 変化量	0.25 (0.593)	-0.49 (0.644)	-0.63 (0.585)
3mg/日	例数	13	13	13
	HbA1c 変化量	0.48 (0.699)	-0.65 (0.395)	-0.45 (0.585)
4mg/日	例数	22	22	22
	HbA1c 変化量	0.45 (0.569)	-0.73 (0.572)	-0.86 (0.655)

単位：％、平均値（標準偏差）

機構は、第 II/III 相 SU 剤又はメトホルミン併用継続長期投与試験（OCT-005 試験）において、試験期間中のグリメピリドの用量が治験担当医師の判断で変更可能とされたことについて、グリメピリドの用量変更が有効性評価へ影響した可能性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。グリメピリドの用量変更の状況は表 14、グリメピリドの用量変更と HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）との関係は表 15 のとおりであり、12.5 mg 併用群全体で $-0.42\pm 0.838\%$ 、「不変」の層で $-0.50\pm 0.704\%$ 、「増量」の層で $-0.24\pm 1.074\%$ 、25 mg 併用群全体で $-0.58\pm 0.791\%$ 、「不変」の層で $-0.64\pm 0.763\%$ 、「増量」の層で $-0.43\pm 0.858\%$ であったことから、グリメピリドの用量変更は、本剤の有効性評価に影響を与えていないと考えた。また、「不変」の層における HbA1c 変化量の推移は、図 5 のとおりであり、12.5 mg 併用群より 25 mg 併用群の方が HbA1c 変化量は改善する傾向がみられた。さらに、グリメピリドの用量が増量された時点で当該症例を中止例として取り扱った場合における治療期終了時の HbA1c 変化量（LOCF）は、12.5 mg 併用群で $-0.34\pm 0.754\%$ 、25 mg 併用群で $-0.54\pm 0.747\%$ であり、全体での HbA1c 変化量と比べて大きな違いは認められていない（表 15）。

表 14 OCT-005 試験の SU 剤併用例におけるグリメピリドの用量変更の状況

グリメピリドの用量	12.5 mg 併用群 (n=97)	25 mg 併用群 (n=102)	グリメピリド単独 →12.5 mg 併用群 (n=46)	グリメピリド単独 →25 mg 併用群 (n=49)
「不変」例	67	73	29	31
「変更」例	30	29	17	18
（増量例）	29	26	17	18
（減量例）	1	2	0	0
（増量+減量例）	0	1	0	0



表 15 OCT-005 試験の SU 剤併用例におけるグリメピリドの用量変更と HbA1c 変化量との関係  
(継続症例と切替え症例の併合)

		12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
全体	例数	149	152
	HbA1c 変化量	-0.42 (0.838)	-0.58 (0.791)
「不変」 <sup>a)</sup>	例数	102	106
	HbA1c 変化量	-0.50 (0.704)	-0.64 (0.763)
「増量」	例数	46	44
	HbA1c 変化量	-0.24 (1.074)	-0.43 (0.858)
「減量」	例数	1	2
	HbA1c 変化量	-0.40	-0.95 (0.212)
「増量」例を中止例として取り扱った場合 <sup>b)</sup>	例数	147 <sup>c)</sup>	150 <sup>c)</sup>
	HbA1c 変化量	-0.34 (0.754)	-0.54 (0.747)

単位：%、平均値（標準偏差）

a) 25 mg 併用群で増量と減量（52 週でのグリメピリドの用量は本剤投与開始前と同一）がなされた 1 例を含む。

b) グリメピリド増量例については、グリメピリドの増量時点より後（増量時点を除く）の測定値を欠測値とした上で、LOCF 法を適用した。

c) CCT-005 試験でグリメピリド単独群に割り付けられ、OCT-005 試験開始時にグリメピリドが増量された症例（各群 2 例）は含まない。

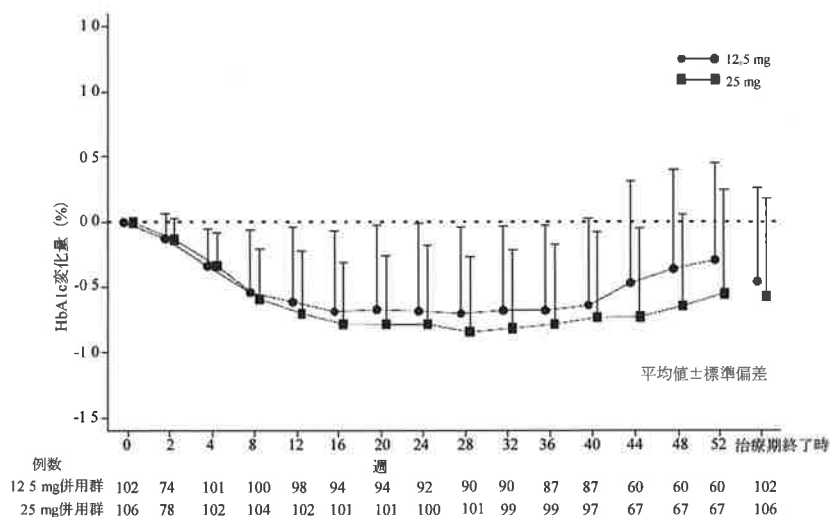


図 5 OCT-005 試験の SU 剤併用における HbA1c 変化量の推移（継続症例と切替え症例の併合）  
<グリメピリドの用量が「不変」であった例>

グリメピリドの用量変更と空腹時血糖変化量及び食後 2 時間血糖値変化量（平均値±標準偏差）との関係は表 16 のとおりであり、全体と「不変」の層の比較では、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群のいずれにおいても、治療期終了時での本剤投与開始前からの空腹時血糖変化量と食後 2 時間血糖値変化量において大きな違いはみられていないことから、グリメピリドの用量変更が本剤とグリメピリド併用療法の有効性評価へ影響した可能性は低いと考える。

表 16 グリメピリドの用量変更と空腹時血糖及び食後 2 時間血糖値変化量との関係  
(継続症例と切替え症例の併合)

	評価項目	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
全体	空腹時血糖変化量	-16.0 (33.73) (n=149)	-13.0 (34.68) (n=152)
	食後 2 時間血糖値変化量	-31.0 (49.36) (n=146)	-27.3 (57.66) (n=149)
「不変」 <sup>a)</sup>	空腹時血糖変化量	-14.6 (33.28) (n=102)	-13.9 (33.40) (n=106)
	食後 2 時間血糖値変化量	-30.9 (46.75) (n=99)	-32.7 (57.61) (n=103)
「増量」	空腹時血糖変化量	-19.2 (35.22) (n=46)	-11.0 (38.51) (n=44)
	食後 2 時間血糖値変化量	-30.9 (55.56) (n=46)	-13.6 (57.23) (n=44)
「減量」	空腹時血糖変化量	-8.0 (n=1)	-13.0 (19.80) (n=2)
	食後 2 時間血糖値変化量	-41.0 (n=1)	-48.0 (26.87) (n=2)

単位：mg/dL、平均値（標準偏差）

a) 25 mg 併用群で増量と減量（52 週でのグリメピリドの用量は本剤投与開始前と同一）がなされた 1 例を含む。

機構は、本剤と SU 剤併用療法の有効性について以下のように考える。CCT-005 試験の結果、主要評価項目とされた治療終了時（治療期 12 週目）の HbA1c 変化量において 25 mg 併用群と 12.5 mg 併用群のいずれもグリメピリド単独群と比べて統計学的に有意な改善が示されている（表 1）。また、併用されたグリメピリドの用量に依らず、本剤の両併用群の HbA1c 変化量についてグリメピリド単独群と比べて改善傾向が示されている（表 13）。本剤とグリメピリド併用時にグリメピリドの用量が変更された場合、併用療法の有効性評価に影響を及ぼす可能性が考えられるが、OCT-005 試験においてグリメピリドの用量が「不変」であった層における治療終了時の HbA1c 変化量は、CCT-005 試験における治療終了時（治療期 12 週目）における HbA1c 変化量と大きな違いはみられていないこと（表 1、表 15、図 5）、及びグリメピリドの用量が増量された症例を中止例として取り扱った場合と全体との HbA1c 変化量を比較しても、増量による有効性評価への影響は大きくないこと（表 15）を勘案すると、本剤と SU 剤併用療法の有効性は示されていると考える。なお、4 mg/日を超えるグリメピリドの投与を受けていた患者は 12.5 mg 併用群で 10 例、25 mg 併用群で 16 例と少数であったことから、高用量（4 mg/日超）のグリメピリドと併用された場合の安全性及び有効性に関して、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

## 2) 本剤とメトホルミン併用療法の有効性

申請者は、以下のように説明している。CCT-006 試験の主要評価項目とされた治療終了時（治療期 12 週目）における対照観察期終了時からの HbA1c 変化量のメトホルミン単独群と本剤の併用群との群間差（調整済み平均値[95%信頼区間(両側)]）は、12.5 mg 併用群で-0.77[-0.928, -0.613] %、25 mg 併用群で-0.85 [-1.010, -0.699] %であり、いずれもメトホルミン単独群と比較して統計学的に有意な改善がみられた（表 4）。また、OCT-005 試験のメトホルミン併用例における治療終了時の本剤投与開始前からの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は、12.5 mg 併用群で-0.44±0.720 %、25 mg 併用群で-0.58±0.781 %であった。なお、OCT-005 試験におけるメトホルミンの用量変更の状況は表 17 のとおりであったが、用量変更がなされたのは少数例であり、「不変」の層における HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は 12.5 mg 併用群で-0.46±0.718 %、25 mg 併用群で-0.57±0.754 %であった。「不変」の層における有効性の成績は、用量変更例を含むすべての被験者で得られた成績と類似しており、メトホルミンの用量変更が本剤とメトホルミン併用療法の有効性評価に影響を及ぼした可能性はほとんどないと考える。

表 17 OCT-005 試験のメトホルミン併用例におけるメトホルミンの用量変更の状況

メトホルミンの用量	12.5 mg 併用群 (n=90)	25 mg 併用群 (n=87)	メトホルミン単独 →12.5 mg 併用群 (n=50)	メトホルミン単独 →25 mg 併用群 (n=49)
「不変」例	90	82	48	48
「変更」例	0	5	2	1
(増量例)	0	3	2	1
(減量例)	0	2	0	0

機構は、本剤と BG 剤併用療法の有効性について以下のように考える。CCT-006 試験の結果、主要評価項目とされた治療期終了時（治療期 12 週目）の HbA1c 変化量において 25 mg 併用群と 12.5 mg 併用群のいずれもグリメピリド単独群と比べて有意な改善が示されている（表 4）。また、OCT-005 試験において効果の持続が示されていること（図 3、図 4、表 10）も勘案すると、本剤とメトホルミン併用療法の有効性は示されていると考える。

### (3) 安全性について

本剤とメトホルミンとの併用療法の CCT-006 及び OCT-005 試験におけるメトホルミンの用量は、当該試験実施時点での承認用量（750 mg/日以下）であったが、その後、2010 年 5 月よりメトグルコ錠（750 mg/日を超える用量の投与が承認された唯一のメトホルミン製剤）が臨床使用可能となったことを踏まえ、750 mg/日を超えるメトホルミンを投与中の患者において本剤が併用された場合の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010」（日本糖尿病学会編）で推奨されている糖尿病治療薬の併用療法の考え方（必要に応じて作用機序の異なる経口血糖降下薬を追加する旨）、及びメトグルコ錠の添付文書における「使用上の注意」の内容（増量時に乳酸アシドーシスと消化器症状のリスクが高まる旨）を考慮すると、メトグルコ錠の 750 mg/日を超える用量は単独療法を中心に使用されると推測しており、他の経口血糖降下薬との併用療法で汎用される可能性は低いと考える。しかしながら、医療現場においてメトグルコ錠の 750 mg/日を超える用量が今後汎用されるようになった場合に本剤と併用される可能性は否定できないことから、既存の 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験成績に基づき、本剤とメトグルコ錠の併用療法における安全性を考察した。

本剤の単独療法における安全性については、有害事象の発現状況に民族間で明らかな違いはみられなかった（初回申請承認時の審査報告書参照）。OCT-005 試験のメトホルミン併用例では、本剤と 750 mg/日以下のメトホルミンを 52 週間又は 40 週間併用した際に安全性上の問題はみられなかった。海外で実施した第 III 相メトホルミンとの併用試験（SYR-322-008 試験<sup>6</sup>）では、メトホルミン併用時における有害事象の発現に明らかな用量反応関係はみられず、また、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群の安全性及び忍容性についても、良好な成績が得られた。750 mg/日を超えるメトホルミン投与時の乳酸アシドーシスの発現頻度については、メトグルコ錠の審査報告書において、同剤の定期的安全性最新報告に記載されている海外の市販後報告と国内臨床試験成績との比較がなされており、海外で報告された発現頻度と比べて大きな違いはなかった旨が記載されている。したがって、本剤と 750 mg/日を超えるメトホルミン（メトグルコ錠）が併用された場合にも、安全性に特段の問題

<sup>6</sup> メトホルミンで効果不十分な患者を対象にメトホルミン 1 日 1500 mg 以上又は最大耐量と本剤の併用効果を 26 週間検討した。

が生じる可能性は低いと考える。なお、製造販売後調査において、本剤と 750 mg/日を超えるメトホルミンとの併用データを集積し、当該併用データにおいて問題点や疑問点が生じた場合には、十分に精査した上で適切な対応を検討する。

機構は、以下のように考える。

本剤と SU 剤併用療法の CCT-005 試験において、25 mg 併用群の全有害事象の発現頻度は 56.7 % (59/104 例) であり、グリメピリド単独群の 48.5 % (50/103 例)、12.5 mg 併用群の 46.7 % (49/105 例) と比べてやや高い傾向がみられているが、長期投与による OCT-005 試験の SU 剤併用例における 12.5 mg 併用群と 25 mg 併用群では 81.3 % (122/150 例) 及び 88.2 % (134/152 例) と大きな違いはみられていない。副作用の発現頻度については、両試験ともに投与群間に大きな違いはみられておらず、重篤な有害事象に用量相関性はみられていない。なお、OCT-005 試験の 12.5 mg 併用群で死亡例が 2 例 (ガス壊疽、突然死) みられ、副作用と判断されたことについては、いずれの事象についても、本剤投与中であつたこと以外には、特に因果関係を疑うような状況とまでは判断できないことから、現時点で、本剤と SU 剤併用療法の安全性に懸念を生じさせるものではないと考える。

本剤とメトホルミン併用療法の CCT-006 試験において、全有害事象の発現頻度はメトホルミン単独群では 53.0 % (53/100 例)、12.5 mg 併用群では 48.9 % (45/92 例)、25 mg 併用群では 53.1 % (51/96 例) であり投与群間で大きな違いはみられず、長期投与による OCT-005 試験のメトホルミン併用例においても 12.5 mg 併用群と 25 mg 併用群では 77.5 % (110/142 例) 及び 78.6 % (114/145 例) と大きな違いはみられていない。副作用の発現頻度については、両試験ともに投与群間に大きな違いはみられておらず、重篤な有害事象に用量相関性はみられていない。一方、胃腸障害に分類される有害事象の発現頻度は、OCT-005 試験のメトホルミン併用の 12.5 mg 併用群で 14.8 % (21/142 例) 及び 25 mg 併用群で 25.5 % (37/145 例) であり、25 mg 併用群で高い傾向がみられたが、程度はいずれも軽度であつた。なお、メトホルミン等の BG 剤で重要な副作用とされている乳酸アシドーシスについては、OCT-005 試験のメトホルミン併用例では血中乳酸増加が 12.5 mg 併用群で 2.1 % (3/142 例) 及び 25 mg 併用群で 2.8 % (4/145 例)、血中ピルビン酸増加が 0 % (0/142 例) 及び 0.7 % (1/145 例) にみられたが、程度はいずれも軽度であり、特に処置を必要とされなかつた。国内外の臨床試験成績等から、本剤と 750 mg/日を超えるメトホルミンが併用された場合にも、安全性に特段の問題が生じる可能性は低いとの申請者の説明はある程度理解できるものの、国内外の 2 型糖尿病患者にはインスリン抵抗性、インスリン分泌、肥満の程度等の背景や、750 mg/日を超えるメトホルミンの医療現場における使用実態に違いがあるため、海外の臨床試験成績から安全性を説明するには限界があると考えられること、メトグルコ錠は販売開始から日が浅いこと等から、製造販売後調査においては、申請者の回答のように本剤と 750 mg/日を超えるメトホルミンとの併用データを積極的に集積することが必要であり、当該併用データにおいて問題点や疑問点が生じた場合には、十分に精査した上で適切な措置を講じるべきであると考ええる。

以上のように、提出された臨床試験成績から判断すると、適切な製造販売後調査の実施を前提に本剤と SU 剤及び本剤とメトホルミン (BG 剤) 併用療法における安全性は許容可能と考えるが、以下において、個別の事象について検討した。

## 1) 低血糖症

機構は、SU 剤と他の DPP-4 阻害薬との併用に関し、特に高齢者等では重篤な低血糖を起こす可能性が指摘されていること（「インクレチンと SU 薬の適正使用について」：インクレチン（GLP-1 受容体作動薬と DPP-4 阻害薬）の適正使用に関する委員会, 2010）から、本剤と SU 剤及び本剤とメトホルミン併用時の低血糖症又は低血糖の発現状況について、国内外の臨床試験成績から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内で実施した CCT-005 試験、CCT-006 試験及び OCT-005 試験における低血糖症の発現頻度、並びに海外で実施した第 III 相 SU 剤との併用試験（SYR-322-007 試験<sup>7)</sup>）及び第 III 相メトホルミンとの併用試験（SYR-322-008 試験）における低血糖の発現頻度は、表 18 のとおりであった。本剤と SU 剤及び本剤とメトホルミンの併用において、低血糖症又は低血糖の発現頻度は低かった。国内試験（CCT-005 試験、CCT-006 試験及び OCT-005 試験）において発現した低血糖症の程度はいずれも軽度であり、特別な処置を要せずに回復した。また、低血糖症が本剤投与直後に発現する傾向はみられなかった。

表 18 国内外の臨床試験における低血糖症又は低血糖<sup>a)</sup>の発現状況（対照観察期間中の発現を含む）

試験番号		12.5 mg 併用群	25 mg 併用群	SU 剤単独群	BG 剤単独群
SU 剤併用 <sup>b)</sup>	国内 CCT-005 試験	n=105 0 (0) 0	n=104 1.9 (2) 4	n=103 1.0 (1) 4	—
	国内 OCT-005 試験 <sup>c)</sup> (SU 剤併用例)	n=150 2.7 (4) 8	n=152 5.3 (8) 16	—	—
	海外 SYR-322-007 試験	n=203 15.8 (32 <sup>d)</sup> 61	n=198 9.6 (19) 57	n=99 11.1 (11) 59	—
	国内 CCT-006 試験	n=92 1.1 (1) 1	n=96 0 (0) 0	—	n=100 1.0 (1) 2-
BG 剤併用 <sup>b)</sup>	国内 OCT-005 試験 <sup>c)</sup> (メトホルミン併用例)	n=142 1.4 (2) 3	n=145 1.4 (2) 2	—	—
	海外 SYR-322-008 試験	n=213 0.9 (2) 6	n=207 0 (0) 0	—	n=104 2.9 (3) 75

上段：例数、下段：発現頻度%（発現例数）発現件数、—：該当せず

- a) 国内臨床試験における「低血糖症」は、治験担当医師が低血糖として報告した有害事象を指し、海外臨床試験における「低血糖」は、症候性のもの又は無症候性で血糖値が 60 mg/dL 未満の場合を指す。  
b) 併用された SU 剤は国内試験ではグリメピリド、海外試験ではグリベンクラミド。BG 剤は国内外ともメトホルミン。  
c) CCT-005 試験又は CCT-006 試験期間中を含む。  
d) 重篤な低血糖症 1 例を含む。

機構は、OCT-005 試験においてグリメピリドの用量が増量された例と低血糖症発現との関係について説明を求めた。

申請者は、グリメピリドの用量が増量された例における低血糖症の発現は、25 mg 併用群での 1 例（2.3 %、1/44 例）のみであり、かつ軽度であったことから、グリメピリドの増量によって低血糖症の発現頻度の増加及び重篤化はみられていないと回答した。

機構は、以下のように考える。低血糖症の発現頻度は、CCT-005 試験のグリメピリド単独群 1.0 %（1/103 例 4 件）、12.5 mg 併用群 0 %（0 例 0 件）、25 mg 併用群 1.9 %（2/104 例 4 件）、CCT-006 試験のメトホルミン単独群 0 %（0 例 0 件）、12.5 mg 併用群 1.1 %（1/92 例 1 件）、25 mg 併用群 0 %（0 例 0 件）であり、本剤との併用による低血糖リスクへの影響はみられていないものの、

<sup>7)</sup> SU 剤で効果不十分な患者を対象に、グリベンクラミド 1 日 10 mg 以上又は最大耐量と本剤の併用効果を 26 週間検討した。

OCT-005 試験ではメトホルミン併用時に比べて SU 剤併用時に高い傾向が認められており（メトホルミン併用の 12.5 mg 併用群 0.7 %（1/142 例 2 件）、25 mg 併用群 1.4 %（2/145 例 2 件）、SU 剤併用の 12.5 mg 併用群 2.7 %（4/150 例 8 件）、25 mg 併用群 5.3 %（8/152 例 16 件））、また、SU 剤併用の 25 mg 併用群では 12.5 mg 併用群よりも高い傾向がみられている。一方、海外臨床試験では、併用された SU 剤が国内臨床試験と異なるものの（海外：グリベンクラミド、国内：グリメピリド）、そのような傾向は認められていない。さらに、重篤な低血糖症が海外の 12.5 mg 併用群でのみ 1 例に発現していることを勘案すると、SU 剤との併用時における低血糖のリスクが本剤の用量に依存しているとまでは言えず、SU 剤と本剤を併用した場合に低血糖症の発現が SU 剤単独投与時に比べて増加するか否かは現時点で不明と考える。メトホルミンとの併用については、海外 SYR-322-008 試験でのメトホルミンの用量と国内 CCT-006 試験及び OCT-005 試験でのメトホルミンの用量が大きく異なっていることから、国内外の成績を直接比較することは困難であるが、国内外のいずれにおいても、本剤とメトホルミン併用時の低血糖症又は低血糖の発現は少ないことから、臨床的に問題となるような懸念はないと考える。なお、類薬の DPP-4 阻害薬では SU 剤併用療法に関して、国内市販後に重篤な低血糖の発現が報告されている（「インクレチンと SU 薬の適正使用について」：インクレチン（GLP-1 受容体作動薬と DPP-4 阻害薬）の適正使用に関する委員会、2010）こと、海外 SYR-322-007 試験で重篤な低血糖症が本剤 12.5 mg 併用群の 1 例に発現したこと、低血糖症は患者の長期予後に関連する重要な副作用であること、臨床試験における検討例数は限られていること等から、特に SU 剤との併用時における低血糖のリスクには十分留意する必要があるとあり、かつ添付文書において低血糖症について適切に注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

## 2) 免疫系（過敏症）関連及び皮膚障害関連の有害事象

申請者は、既承認の DPP-4 阻害薬において、海外市販後に過敏症反応（アナフィラキシー、血管浮腫、発疹、蕁麻疹、皮膚血管炎、スティーブンス・ジョンソン症候群を含む表皮離脱）が報告されており、また、類薬の非臨床試験で皮膚関連障害の可能性が指摘されていることから、本剤と SU 剤及び本剤とメトホルミン併用療法における免疫系（過敏症）関連及び皮膚障害関連の有害事象に関して、以下のように説明している。

過敏症反応として、血管浮腫関連症状及び「免疫系障害」（器官別大分類）の発現状況を検討するにあたり、血管浮腫をはじめ消化管浮腫及び角膜浮腫等の各種浮腫、乳房腫脹、局所腫脹及び皮膚腫脹などの各種腫脹並びに薬物過敏症などのいわゆる過敏症等を選択した。

SU 剤併用の臨床試験（CCT-005 試験及び OCT-005 試験）で血管浮腫関連症状に分類される有害事象の発現頻度は、12.5 mg 併用群で末梢性浮腫 1.3 %（2/150 例）、蕁麻疹 1.3 %（2/150 例）及び慢性蕁麻疹 0.7 %（1/150 例）、25 mg 併用群で蕁麻疹 3.3 %（5/152 例）、末梢性浮腫 1.3 %（2/152 例）及び薬物過敏症 0.7 %（1/152 例）であり、臨床的に問題となる発現頻度ではないと考えた（表 19 及び表 20）。また、ほとんどの有害事象の程度は軽度であった。中等度の有害事象は、25 mg 併用群の蕁麻疹（1 例：治験中止）のみで、高度の有害事象及び重篤な有害事象はみられなかった。器官別大分類が「免疫系障害」の有害事象の発現頻度は、12.5 mg 併用群 0 %（0/150 例）、25 mg 併用群 2.6 %（4/152 例）であり、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

メトホルミン併用の臨床試験（CCT-006 試験及び OCT-005 試験）で血管浮腫関連症状に分類さ

れる有害事象の発現頻度は、12.5 mg 併用群で末梢性浮腫 0.7 % (1/142 例) 及び蕁麻疹 1.4 % (2/142 例)、25 mg 併用群で末梢性浮腫 0.7 % (1/145 例) 及び蕁麻疹 1.4 % (2/145 例) であり、臨床的に問題となる発現頻度ではないと考えた (表 19 及び表 20)。また、いずれの有害事象も程度は軽度であり、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。器官別大分類が「免疫系障害」の有害事象の発現頻度は、12.5 mg 併用群、25 mg 併用群のいずれも 1.4 % (それぞれ 2/142 例、2/145 例) であった。中等度の有害事象は、12.5 mg 併用群でみられた食物アレルギー (1 例) のみであり、他は軽度の事象であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

SU 剤併用の臨床試験 (CCT-005 試験及び OCT-005 試験) で皮膚および皮下組織障害に分類される有害事象の発現頻度は、12.5 mg 併用群 12.7 % (19/150 例)、25 mg 併用群 9.9 % (15/152 例) であり、ほとんどの有害事象の程度は軽度であった。中等度の有害事象は、12.5 mg 併用群の湿疹 (1 例) 及び 25 mg 併用群の蕁麻疹 (1 例) でいずれも治験薬の投与中止に至ったが、高度の有害事象はみられなかった。

メトホルミン併用の臨床試験 (CCT-006 試験及び OCT-005 試験) で皮膚および皮下組織障害に分類される有害事象の発現頻度は、12.5 mg 併用群 12.0 % (17/142 例)、25 mg 併用群 10.3 % (15/145 例) であった。いずれの有害事象も程度は軽度であり、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

以上のように、本剤と SU 剤及び本剤とメトホルミン併用療法において、特に懸念すべき血管浮腫関連症状、「免疫系障害」に分類される有害事象、皮膚障害関連の有害事象はみられなかった。

表 19 血管浮腫関連症状<sup>a)</sup>又は「免疫系障害」に分類される有害事象の発現状況 (CCT-005 試験及び CCT-006 試験)

事象名	CCT-005 試験			CCT-006 試験		
	グリメピリド 単独群 (n=103)	12.5 mg 併用群 (n=105)	25 mg 併用群 (n=104)	メトホルミン 単独群 (n=100)	12.5 mg 併用群 (n=92)	25 mg 併用群 (n=96)
浮腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)
末梢性浮腫	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)
蕁麻疹	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
季節性アレルギー	1.0 (1)	0 (0)	1.9 (2)	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)
薬物過敏症	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現頻度% (発現例数)、MedDRA/J (ver.12.0)

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

表 20 血管浮腫関連症状<sup>a)</sup>又は「免疫系障害」に分類される有害事象の発現状況 (OCT-005 試験)

事象名	OCT-005 試験 (SU 剤併用)		OCT-005 試験 (メトホルミン併用)	
	12.5 mg 併用群 (n=150)	25 mg 併用群 (n=152)	12.5 mg 併用群 (n=142)	25 mg 併用群 (n=145)
末梢性浮腫	1.3 (2)	1.3 (2)	0.7 (1)	0.7 (1)
蕁麻疹	1.3 (2)	3.3 (5)	1.4 (2)	1.4 (2)
慢性蕁麻疹	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
季節性アレルギー	0 (0)	2.0 (3)	0.7 (1)	1.4 (2)
薬物過敏症	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)
食物アレルギー	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)

発現頻度% (発現例数)、MedDRA/J (ver.12.1)

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

機構は、提出された臨床試験成績からは、本剤と SU 剤及び本剤とメトホルミン併用療法において、免疫系 (過敏症) 関連及び皮膚障害関連の有害事象が本剤の用量に応じて増加する懸念は示唆されていないものの、初回申請の承認以降の自発報告として重篤な紅斑・発疹及び全身紅斑が各 1 例で報告されていること、DPP-4 を長期間阻害したときの免疫系や皮膚への影響については、類薬

の海外における情報も含めて不明な点が多いと考えることを踏まえ、製造販売後調査において引き続き免疫系(過敏症)関連及び皮膚障害関連の有害事象に関して情報収集する必要があると考える。

### 3) 心血管系リスク

申請者は、以下のように説明している。CCT-005 試験及びCCT-006 試験で発現した心血管系有害事象(SMQ<sup>8</sup> MACE (Major Adverse Cardiovascular Events))の投与群別発現頻度を検討したが、全体的に発現頻度は低く、また、グリメピリド単独群又はメトホルミン単独群より、本剤併用群の発現頻度が高い傾向はみられなかった。海外SYR-322-007 試験及びSYR-322-008 試験においても同様に、グリベンクラミド単独群又はメトホルミン単独群より、本剤併用群におけるSMQ-MACEの発現頻度が高い傾向はみられなかった。国内外のSU剤併用又はメトホルミン併用の臨床試験成績について、それぞれ表 21、表 22 及び表 23 に示す。

表 21 SU 剤併用のプラセボ対照試験における SMQ-MACE に該当する有害事象の発現状況

事象名	海外 SYR-322-007 試験 (26 週間投与)						国内 CCT-005 試験 (12 週間投与)					
	SU 剤 <sup>a)</sup> 単独群 (n=99)		12.5 mg 併用群 (n=203)		25 mg 併用群 (n=198)		SU 剤 <sup>a)</sup> 単独群 (n=103)		12.5 mg 併用群 (n=150)		25mg 併用群 (n=152)	
	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤
頸動脈狭窄	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)
脳梗塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頸動脈硬化症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
不全片麻痺	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中 CK 増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心筋梗塞	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現頻度% (発現例数)、国内臨床試験: MedDRA/J (ver.12.0)、海外臨床試験: MedDRA (ver.10.0)

CK: クレアチンホスホキナーゼ

a) 併用された SU 剤は国内臨床試験ではグリメピリド、海外臨床試験ではグリベンクラミド。

表 22 メトホルミン併用のプラセボ対照試験における SMQ-MACE に該当する有害事象の発現状況

事象名	海外 SYR-322-008 試験 (26 週間投与)						国内 CCT-006 試験 (12 週間投与)					
	メトホルミン 単独群 (n=104)		12.5 mg 併用群 (n=213)		25 mg 併用群 (n=207)		メトホルミン 単独群 (n=100)		12.5 mg 併用群 (n=142)		25mg 併用群 (n=145)	
	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤
頸動脈狭窄	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)
麻痺	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中 CK 増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)
冠動脈閉塞	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
脳血管発作	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
高血圧性心疾患	0 (0)	0 (0)	0.5 (1 <sup>a)</sup> )	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現頻度% (発現例数)、国内臨床試験: MedDRA/J (ver.12.0)、海外臨床試験: MedDRA (ver.10.0)

CK: クレアチンホスホキナーゼ

a) 死亡例

<sup>8</sup> Standardized MedDRA Queries: MedDRA 標準検索式



表 23 国内臨床試験における重篤な心血管系有害事象の発現状況 (OCT-005 試験)

事象名	12.5 mg 併用群 (SU 剤併用) (n=150)	25 mg 併用群 (SU 剤併用) (n=152)	12.5 mg 併用群 (メトホルミン併用) (n=142)	25 mg 併用群 (メトホルミン併用) (n=145)
脳梗塞	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
塞栓性脳卒中	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
脳循環不全	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)
狭心症	0.7 (1)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)
急性心筋梗塞	0.7 (1)	0 (0)	1.4 (2)	0 (0)
心不全	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)
突然死	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現頻度% (発現例数)、OCT-005 試験 : MedDRA/J (ver.12.1)

機構は、本剤との併用により、SU 剤又はメトホルミン単独の場合よりも、心血管系のイベントが増加する傾向はみられていないこと、国内の長期投与試験である OCT-005 試験においても表 23 に示すように、心血管系の有害事象の発現が本剤の用量により影響を受けている傾向はみられていないことを確認した。

機構は、米国での審査により EXAMINE 試験<sup>9</sup>の実施が求められ当該試験を実施中であることから、本申請に係る併用療法の製造販売後調査において心血管リスクをどのように検討する予定であるのか、既承認効能及び EXAMINE 試験を踏まえて検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本申請に係る併用療法の製造販売後調査である長期使用に関する特定使用成績調査では、心血管系リスク評価のため、心血管イベント（症候性の冠動脈疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症、心血管死、突然死等）が有害事象として報告された場合には再調査を実施し、詳細な情報（臨床経過、診断のために実施した画像診断の結果や臨床検査値等）を収集する予定である。また、冠動脈、動脈硬化等の経時的変化について、観察期間中に脈波伝播速度検査、頸動脈超音波検査、血管内超音波検査等が実施された場合には、検査名称、実施日、検査結果等の情報を収集する。さらに、既承認効能の長期使用に関する特定使用成績調査においてそれぞれ収集する心血管系リスク評価関連の情報を含めて、本剤の心血管系リスクを総合的に評価する。現在実施中の EXAMINE 試験では、各種糖尿病治療薬（他の DPP-4 阻害薬及び GLP-1 製剤を除く）を投与中で急性冠症候群を有する 2 型糖尿病患者を対象として、プラセボ対照で本剤の心血管系リスクに関するプロファイルを明らかにする。EXAMINE 試験には日本からも参加する予定であり、成績がまとまり次第報告する予定である。

機構は、以下のように考える。本剤と SU 剤及び本剤とメトホルミン併用療法により心血管系リスクが上昇する所見は現時点で得られていないとする申請者の説明は理解する。しかしながら、DPP-4 阻害薬投与による GIP (glucose dependent insulinotropic peptide) 濃度の上昇が脂肪細胞に対する効果 (Flatt PR, *Diabetic Med*, 2008; 25: 759-64) を通じて脂質代謝に影響を与える可能性も考えられること、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られており、心血管系イベントについて提出された臨床試験成績からレトロスペクティブに集計するのみでは、長期投与時の心血管系リス

<sup>9</sup> 急性冠症候群を有する 2 型糖尿病患者を対象に、標準治療に加えて本剤を投与した際の心血管系イベントの発現についてプラセボとの比較により検証することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(最大観察期間約 年、平均観察期間 年)。用法・用量は、プラセボ又は本剤 25 mg を 1 日 1 回、ただし中等度及び高度・末期の腎機能障害者に対してはそれぞれ 12.5 mg 及び 6.25 mg 経口投与とされた。主要評価項目は「無作為割付け後、主要 MACE (心血管事象に起因する死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中) のいずれかが最初に発現するまでの期間」とされた。

ク評価に限界があること、米国での審査により EXAMINE 試験の実施が求められ当該試験を実施中であること、糖尿病患者における潜在的な心血管系リスクに日本人と外国人とで相違があると考えられること (Hayashi T, *et al.*, *Cir J*, 2008; 72: 218-25) 等を踏まえ、本剤の既承認効能における製造販売後調査も考慮し、EXAMINE 試験の成績と比較検討できるような製造販売後調査計画を立案し、当該調査において日本人の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る。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

#### 4) 膵炎について

申請者は、以下のように説明している。注意すべき有害事象として膵炎について検討した。国内 SU 剤併用及びメトホルミン併用の臨床試験において膵炎は認められていないが、初回申請の承認以降の自発報告 (本剤単独療法) として壊死性膵炎の重篤な副作用が 1 例報告されている。

機構は、GLP-1 受容体アゴニストや他の DPP-4 阻害薬で膵炎の発現が国内外で認められており、また、国内で重篤な壊死性膵炎が本剤単独療法の 1 例に発現していることから、製造販売後調査において引き続き膵炎に関して情報収集する必要があると考える。

#### 5) 腫瘍発生との関連性

申請者は、以下のように説明している。SU 剤併用又はメトホルミン併用の国内外の臨床試験における悪性腫瘍 (良性、悪性および詳細不明の新生物) の有害事象の発生状況は、表 24 及び表 25 のとおりであった。いずれの試験においてもその発生頻度は低く、本剤の用量に応じて増加する懸念は示されておらず、また、一定の傾向もみられなかった。本剤の 2 型糖尿病患者を対象とした国内外の他の臨床試験についても、良性、悪性および詳細不明の新生物に関して検討した結果、対照群に比べて本剤群で新生物の発生が増加する傾向はみられなかった。以上より、本剤投与により悪性腫瘍の発生リスクが増加する懸念はないと考える。

表 24 国内臨床試験における悪性腫瘍の発生状況 (OCT-005 試験)

事象名	12.5 mg 併用群 (SU 剤併用) (n=150)	25 mg 併用群 (SU 剤併用) (n=152)	12.5 mg 併用群 (メトホルミン併用) (n=142)	25 mg 併用群 (メトホルミン併用) (n=145)
胃癌	1.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
乳癌	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)
膵癌	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)
腎盂の悪性新生物	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肺の悪性新生物	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)
前立腺癌	1.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝臓血管腫	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
脂肪腫	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)
皮膚乳頭腫	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発生頻度% (発生例数)、OCT-005 試験: MedDRA/J (ver.12.1)

表 25 海外臨床試験における悪性腫瘍の発生状況

事象名	海外 SYR-322-007 試験			海外 SYR-322-008 試験		
	グリベンクラミド 単独群 (n=99)	12.5 mg 併用群 (n=203)	25 mg 併用群 (n=198)	メトホルミン 単独群 (n=104)	12.5 mg 併用群 (n=213)	25 mg 併用群 (n=207)
基底細胞癌	1.0 (1)	0.5 (1)	0.5 (1)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)
膀胱移行上皮癌	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
子宮内膜癌	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)
非分泌型下垂体腺腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)
前立腺癌	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)
脂肪腫	0 (0)	1.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腱新生物	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
子宮平滑筋腫	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
メラノサイト性母斑	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.9 (3)	0 (0)	0.5 (1)
脂漏性角化症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	0.5 (1)
良性新生物	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)
皮膚乳頭腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)

発生頻度% (発生例数)、MedDRA (ver.10.0)

機構は、提出された臨床試験成績から、本剤投与により悪性腫瘍の発生リスクが増加する懸念はないとの申請者の説明を了承するものの、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、本剤と SU 剤及び本剤と BG 剤併用療法は長期間に亘り実施されると考えられること、DPP-4 を長期間阻害したときの全身への影響については類薬の海外における情報を含めても不明な点が多いと考えること等から、製造販売後調査において引き続き腫瘍の発生に関して情報収集する必要があると考える。

#### (4) 効能・効果について

機構は、以下のように考える。本剤と SU 剤及び本剤とメトホルミン併用療法における有効性は示されており（「(2) 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と考えることから（「(3) 安全性について」の項を参照）、「食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤を使用」、「食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用」の効能・効果を追加することに問題はないと考える。なお、本申請のために実施された臨床試験において、SU 剤としてグリメピリド、BG 剤としてメトホルミンのみが用いられたことについては、国内の医療現場では同じ薬効群の中でそれらが汎用されていることを勘案すると問題はないと考えるが、製造販売後調査において両薬剤以外の SU 剤又は BG 剤と併用したときの安全性及び有効性に関して情報収集することが望ましいと考える。

#### (5) 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。本剤と SU 剤との併用について、CCT-005 試験での治療期終了時（治療期 12 週目）における対照観察期終了時からの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）をみた場合、12.5 mg 併用群で $-0.60\pm 0.563\%$ 、25 mg 併用群で $-0.66\pm 0.564\%$ と同程度であり、治療期終了時（治療期 12 週目）における対照観察期終了時からの空腹時血糖、食後 2 時間血糖値の変化量は、12.5 mg 併用群の方が 25 mg 併用群より改善がみられた（表 26）。

表 26 CCT-005 試験の治療期終了時における HbA1c、空腹時血糖、食後 2 時間血糖値の対照観察期終了時からの変化量

評価項目		グリメピリド単独群	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
HbA1c (%)	例数	103	104	104
	変化量	0.34 (0.611)	-0.60 (0.563)	-0.66 (0.564)
空腹時血糖 (mg/dL)	例数	103	104	104
	変化量	6.0 (32.97)	-22.3 (31.05)	-15.9 (28.12)
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	例数	99	101	103
	変化量	8.1 (42.69)	-44.4 (52.18)	-33.3 (47.78)

平均値 (標準偏差)

一方、OCT-005 試験の SU 剤併用例では、治療期終了時の本剤投与開始前からの HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差) は、12.5 mg 併用群 (n=149) 及び 25 mg 併用群 (n=152) でそれぞれ  $-0.42 \pm 0.838\%$  及び  $-0.58 \pm 0.791\%$  であり、12.5mg 併用群よりも 25 mg 併用群の方が HbA1c の低下量は大きく、また、52 週を通じて 25 mg 併用群の方が 12.5 mg 併用群よりも HbA1c が改善する傾向がみられた (図 1)。さらに、海外で実施した SU 剤との併用試験 (SYR-322-007 試験) では、投与 26 週目の本剤投与開始前からの HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差) は、グリベンクラミド単独群 (n=97)、12.5 mg 併用群 (n=201) 及び 25 mg 併用群 (n=197) でそれぞれ  $-0.02 \pm 0.895\%$ 、 $-0.37 \pm 0.792\%$  及び  $-0.51 \pm 0.886\%$  であり、グリベンクラミド単独群と比較して各本剤併用群で統計学的に有意に改善し (いずれも  $p < 0.001$ 、共分散分析モデル)、12.5 mg 併用群よりも 25 mg 併用群で HbA1c が改善する傾向がみられた。以上より、本剤と SU 剤併用療法において、本剤 25 mg の血糖低下作用は本剤 12.5 mg と少なくとも同程度又は本剤 12.5 mg を上回るものと考えた。

本剤とメトホルミン併用療法においては、CCT-006 試験での治療期終了時における対照観察期終了時からの HbA1c 変化量について、メトホルミン単独群と比較して各本剤併用群では統計学的に有意な改善がみられたが (表 4)、12.5 mg 併用群と 25 mg 併用群では違いはみられなかった。空腹時血糖及び食後 2 時間血糖値の変化量については、12.5 mg 併用群よりも 25 mg 併用群で改善する傾向がみられた (表 5)。また、OCT-005 試験のメトホルミン併用例においても、HbA1c 及び食後 2 時間血糖値の治療期終了時における本剤投与開始前からの変化量について、12.5 mg 併用群よりも 25 mg 併用群で改善する傾向がみられ、空腹時血糖変化量については 12.5 mg 併用群と 25 mg 併用群で大きな違いはみられなかった (表 11)。

安全性については、有害事象の発現頻度において、OCT-005 試験では SU 剤併用例、メトホルミン併用例のいずれにおいても、25 mg 併用群と 12.5 mg 併用群の間に特に違いはみられなかった。

以上のように、有効性において 25 mg 併用群は 12.5 mg 併用群を上回り、安全性は両群ともに良好であったことから、本剤と SU 剤及び本剤とメトホルミン併用療法における本剤の用量を 25 mg/日とすることが妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。長期投与による OCT-005 試験において、SU 剤又はメトホルミンのいずれとの併用例においても、治療期終了時における本剤投与開始前からの HbA1c 変化量が 12.5 mg 併用群よりも 25 mg 併用群で改善する傾向がみられたとする申請者の説明は理解できる。また当該試験においてグリメピリドの用量が変更された被験者は、SU 剤併用全体で 94/294 例であり (表 14)、そのうち、グリメピリドの用量が増量された被験者は 12.5 mg 併用群 46 例、25 mg 併用群 44 例であった。グリメピリドの用量が変更されなかった「不変」例での HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差) は、12.5 mg 併用群  $-0.50 \pm 0.704\%$ 、25 mg 併用群  $-0.64 \pm 0.763\%$  であった (表 15)。以上を踏ま

えると、投与 12 週目での 12.5 mg 併用群と 25 mg 併用群の間の有効性 (HbA1c 変化量) の違いは明白とは言えないものの、医療現場において両併用療法が長期間にわたり実施されると考えられること、長期投与による OCT-005 試験成績も考慮すると、有効性の観点から本剤 25 mg を用量として選択することが妥当とする申請者の考え方に大きな問題はないと考える。一方、安全性の観点からは、12.5 mg 併用群と 25 mg 併用群で有害事象の発現頻度に大きな違いはみられておらず、また、SU 剤併用例、メトホルミン併用例のいずれにおいても重篤な有害事象が用量に応じて増加する傾向はみられていない。以上より、既承認効能における本剤の用量 (25 mg/日) と同様に、両併用療法における本剤の用法・用量を 25 mg 1 日 1 回投与とすることに大きな問題はないと考えるが、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

## (6) 特別な患者集団について

### 1) 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。

#### ① 本剤と SU 剤併用療法について

SU 剤併用時の有害事象の発現頻度は、CCT-005 試験及び OCT-005 試験の SU 剤併用例において、「クレアチニンクリアランス (以下、「 $C_{CR}$ 」) が 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満」の層と「 $C_{CR}$  が 80 mL/min 以上」の層で比較すると、12.5 mg 併用群では有害事象の発現頻度に層間に大きな違いはみられなかったが、25 mg 併用群で「 $C_{CR}$  が 80 mL/min 以上」の層で発現頻度がやや高い傾向がみられた (表 27 及び表 28)。個別の事象では、本剤併用のいずれかの投与群で発現頻度が 5% 以上であった有害事象のうち、便秘、歯周病、糖尿病性網膜症、背部痛、上気道の炎症、転倒・転落、交通事故、末梢性浮腫、低血糖症及び過角化については、本剤併用のいずれの投与群でも、「 $C_{CR}$  が 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満」の層での発現頻度が「 $C_{CR}$  が 80 mL/min 以上」の層を上回っていた。

表 27 有害事象の  $C_{CR}$  別発現状況 (CCT-005 試験及び OCT-005 試験の SU 剤併用例)

$C_{CR}$ (mL/min)	グリメピリド単独群 <sup>b)</sup> (n=103)	12.5 mg 併用群 <sup>b)</sup> (n=150)	25 mg 併用群 <sup>b)</sup> (n=152)
50 未満	n=3 66.7 (2)	n=3 66.7 (2)	n=2 100 (2)
50 以上 80 未満	n=20 55.0 (11)	n=35 85.7 (30)	n=33 78.8 (26)
80 以上	n=80 46.3 (37)	n=112 80.4 (90)	n=117 90.6 (106)

上段：例数、下段：発現頻度% (発現例数)

a) Cockcroft-Gault の計算式により算出。

b) 12.5mg 併用群及び 25mg 併用群はグリメピリド単独群と投与期間が異なる。

また、12.5mg 併用群及び 25mg 併用群には、グリメピリド単独群からの切替え例が含まれる。

表 28 本剤併用のいずれかの投与群で発現頻度が5%以上であった有害事象のC<sub>CR</sub><sup>a</sup>別発現状況

事象名	C <sub>CR</sub> が50 mL/min以上80 mL/min未満			C <sub>CR</sub> が80 mL/min以上		
	グリメピリド 単独群 <sup>b)</sup> (n=20)	12.5 mg 併用群 <sup>b)</sup> (n=35)	25 mg 併用群 <sup>b)</sup> (n=33)	グリメピリド 単独群 <sup>b)</sup> (n=80)	12.5 mg 併用群 <sup>b)</sup> (n=112)	25 mg 併用群 <sup>b)</sup> (n=117)
全有害事象	55.0 (11)	85.7 (30)	78.8 (26)	46.3 (37)	80.4 (90)	90.6 (106)
便秘	5.0 (1)	5.7 (2)	6.1 (2)	0 (0)	4.5 (5)	4.3 (5)
胃炎	0 (0)	2.9 (1)	6.1 (2)	0 (0)	3.6 (4)	5.1 (6)
下痢	5.0 (1)	8.6 (3)	0 (0)	0 (0)	1.8 (2)	2.6 (3)
齦歯	5.0 (1)	8.6 (3)	0 (0)	0 (0)	2.7 (3)	0.9 (1)
歯周病	5.0 (1)	5.7 (2)	3.0 (1)	0 (0)	0.9 (1)	0.9 (1)
びらん性胃炎	0 (0)	0 (0)	6.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼻咽頭炎	25.0 (5)	25.7 (9)	24.2 (8)	21.3 (17)	33.0 (37)	41.9 (49)
胃腸炎	0 (0)	8.6 (3)	0 (0)	2.5 (2)	3.6 (4)	3.4 (4)
中耳炎	0 (0)	8.6 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
脂肪肝	5.0 (1)	5.7 (2)	0 (0)	1.3 (1)	1.8 (2)	1.7 (2)
白内障	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)	0 (0)	4.5 (5)	6.0 (7)
糖尿病性網膜症	0 (0)	5.7 (2)	6.1 (2)	1.3 (1)	1.8 (2)	5.1 (6)
背部痛	5.0 (1)	5.7 (2)	12.1 (4)	0 (0)	5.4 (6)	6.0 (7)
関節周囲炎	0 (0)	2.9 (1)	6.1 (2)	0 (0)	5.4 (6)	1.7 (2)
上気道の炎症	0 (0)	8.6 (3)	12.1 (4)	3.8 (3)	6.3 (7)	10.3 (12)
転倒・転落	10.0 (2)	5.7 (2)	9.1 (3)	2.5 (2)	5.4 (6)	7.7 (9)
交通事故	0 (0)	5.7 (2)	3.0 (1)	0 (0)	0.9 (1)	0.9 (1)
節足動物刺傷	0 (0)	5.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.7 (2)
緊張性頭痛	0 (0)	0 (0)	6.1 (2)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)
末梢性浮腫	0 (0)	2.9 (1)	6.1 (2)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)
低血糖症	5.0 (1)	2.9 (1)	9.1 (3)	0 (0)	2.7 (3)	4.3 (5)
過角化	0 (0)	5.7 (2)	6.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
発疹	0 (0)	5.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	0.9 (1)
季節性アレルギー	0 (0)	0 (0)	6.1 (2)	1.3 (1)	0 (0)	0.9 (1)

発現頻度% (発現例数)、CCT-005 試験: MedDRA/J (ver.12.0)、OCT-005 試験: MedDRA/J (ver.12.1)

a) Cockcroft-Gault の計算式により算出。

b) 12.5mg 併用群及び25mg 併用群はグリメピリド単独群と投与期間が異なる。

また、12.5mg 併用群及び25mg 併用群には、グリメピリド単独群からの切替え例が含まれる。

## ② 本剤とメトホルミン併用療法について

メトホルミン併用時の有害事象の発現頻度については、腎機能障害を合併した症例が少なかったため、腎機能障害と有害事象の発現頻度を比較し明確な結論付けができないと考えた(表 29)。

表 29 有害事象のC<sub>CR</sub><sup>a</sup>別発現状況 (CCT-006 試験及びOCT-005 試験のメトホルミン併用例)

C <sub>CR</sub> (mL/min)	メトホルミン単独群 <sup>b)</sup> (n=100)	12.5 mg 併用群 <sup>b)</sup> (n=142)	25 mg 併用群 <sup>b)</sup> (n=145)
50 未満	n=0	n=0	n=0
	0 (0)	0 (0)	0 (0)
50 以上 80 未満	n=2	n=5	n=12
	50.0 (1)	100.0 (5)	75.0 (9)
80 以上	n=98	n=137	n=133
	53.1 (52)	76.6 (105)	78.9 (105)

上段: 例数、下段: 発現頻度% (発現例数)

a) Cockcroft-Gault の計算式により算出。

b) 12.5mg 併用群及び25mg 併用群はメトホルミン単独群と投与期間が異なる。

また、12.5mg 併用群及び25mg 併用群には、メトホルミン単独群からの切替え例が含まれる。

以上の①及び②の検討結果から、軽度腎機能障害患者における本剤とSU剤の併用時において、安全性の問題はないと考えられた。一方、本剤とメトホルミンとの併用時においては、明確な結論付けができないと考える。

機構は、以下のように考える。SU 剤では重篤な腎機能障害患者への投与が禁忌とされている。一方、BG 剤であるメトホルミン（承認用量が 750 mg/日以下の製剤）及びブホルミン塩酸塩では軽度障害を含む腎機能障害患者への投与が禁忌とされているが、メトグルコ錠（750 mg/日を超える用量の投与が承認された唯一のメトホルミン製剤）では中等度以上の腎機能障害患者への投与が禁忌とされている。したがって、中等度以上の腎機能障害患者は本剤と BG 剤併用療法の対象にはならないが、中等度腎機能障害患者は本剤と SU 剤併用療法の対象になる可能性がある。なお、中等度腎機能障害患者では、本剤は 12.5 mg を 1 日 1 回、高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者では 6.25 mg を 1 日 1 回に減量する旨の注意喚起がなされていること、臨床試験において  $C_{CR}$  が 50 mL/min 未満の症例はほとんど組み入れられていないこと（表 27）を踏まえると、中等度腎機能障害患者に本剤と SU 剤併用療法が行われた場合の安全性に関して、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。軽度腎機能障害患者における本剤と SU 剤併用療法については、軽度腎機能障害患者で特段の懸念はないとの申請者の説明に大きな問題はないと考える。一方、前述したように BG 剤については、メトホルミン（承認用量が 750 mg/日以下の製剤）及びブホルミン塩酸塩では軽度障害を含む腎機能障害患者への投与が禁忌とされていることから、腎機能障害患者は本剤との併用療法の対象にはならないが、メトグルコ錠では軽度腎機能障害患者に対して慎重投与とされていること、メトグルコ錠は販売開始から日が浅いこと等を踏まえると、製造販売後調査において引き続き腎機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

## 2) 肝機能障害患者

機構は、肝機能障害患者における安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

### ① 本剤と SU 剤併用療法について

本剤は主に腎臓から未変化体として排泄されるが、肝臓においては、CYP2D6 による代謝を受け、その他に CYP3A4 が代謝に寄与していると考えられるがその代謝物の割合は低い。本剤は各種 CYP のうち、CYP3A4 に対してわずかな阻害及び誘導作用を示すが、その他分子種に対する作用はほとんどみられない。SU 剤は CYP2C9 による代謝が消失の主経路であり、国内で用いられている SU 剤として、主にグリメピリド、グリベンクラミド及びグリクラジドがあるが、いずれも主に CYP2C9 により代謝されることが知られている（アマリール錠添付文書、ダオニール錠インタビューフォーム、Mastan SK, et al., *Int J PharmTech Res.* 2009; 1: 613-22）。海外で実施したグリブリド（国内での一般名はグリベンクラミド）との薬物相互作用試験（SYR-322-018 試験）では、安全性に問題は認められなかった（(ii) 臨床薬理試験の概要 (2) 臨床薬物動態及び薬力学試験 1) グリブリドとの薬物相互作用試験の項を参照）。また、アマリール錠の添付文書では、重篤な肝又は腎機能障害のある患者では肝グリコーゲン分解とインスリンの分解低下が認められ、低血糖を起こすおそれがあるため投与禁忌とされているが、アマリール錠の使用成績調査では、肝機能障害を合併する患者と合併しない患者を比較して、大きな違いはみられていない。さらに、CCT-005 試験の被験者（312 例）が有していた合併症のうち、「肝胆道系障害、B 型肝炎、C 型肝炎、肝炎ウイルスキャリアー、肝臓血管腫及び  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加」を肝機能に関連する合併症として抽出し、CCT-005 試験及び OCT-005 試験の SU 剤併用例における有害事象の発現頻度についてサブグループ解析を行った。その結果、全有害事象の発現状況に関して肝機能に関連する合併症の有無による大きな違いはみられなかった（表 30）。低血糖症について

は、合併症なしでは、12.5 mg 併用群で 1.2 % (1/85 例)、25 mg 併用群で 5.4 % (5/92 例) 発現し、合併症ありでは、12.5 mg 併用群で 4.6 % (3/65 例)、25 mg 併用群で 5.0 % (3/60 例) 発現した。したがって、肝機能障害を合併した患者における安全性プロファイルは肝機能障害を合併しない患者と類似していると推測する。

表 30 本剤併用のいずれかの投与群で発現頻度が 5 % 以上であった有害事象の肝機能に関連する合併症<sup>a)</sup>の有無別発現状況 (CCT-005 試験及び OCT-005 試験の SU 剤併用例)

事象名	肝機能に関連する合併症あり			肝機能に関連する合併症なし		
	グリメピリド 単独群 <sup>b)</sup> (n=41)	12.5 mg 併用群 <sup>b)</sup> (n=65)	25 mg 併用群 <sup>b)</sup> (n=60)	グリメピリド 単独群 <sup>b)</sup> (n=62)	12.5 mg 併用群 <sup>b)</sup> (n=85)	25 mg 併用群 <sup>b)</sup> (n=92)
全有害事象	48.8 (20)	81.5 (53)	90.0 (54)	48.4 (30)	81.2 (69)	87.0 (80)
便秘	0 (0)	4.6 (3)	6.7 (4)	1.6 (1)	4.7 (4)	3.3 (3)
胃炎	0 (0)	1.5 (1)	5.0 (3)	0 (0)	4.7 (4)	5.4 (5)
齦歯	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)	1.6 (1)	5.9 (5)	1.1 (1)
鼻咽喉炎	19.5 (8)	21.5 (14)	35.0 (21)	22.6 (14)	37.6 (32)	39.1 (36)
爪真菌症	0 (0)	6.2 (4)	1.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
白内障	0 (0)	4.6 (3)	6.7 (4)	0 (0)	3.5 (3)	3.3 (3)
糖尿病性網膜症	2.4 (1)	1.5 (1)	6.7 (4)	0 (0)	3.5 (3)	4.3 (4)
背部痛	0 (0)	7.7 (5)	13.3 (8)	1.6 (1)	3.5 (3)	3.3 (3)
関節周囲炎	0 (0)	3.1 (2)	3.3 (2)	0 (0)	5.9 (5)	2.2 (2)
上気道の炎症	4.9 (2)	6.2 (4)	18.3 (11)	1.6 (1)	7.1 (6)	5.4 (5)
転倒・転落	7.3 (3)	6.2 (4)	10.0 (6)	1.6 (1)	4.7 (4)	6.5 (6)
胸痛	2.4 (1)	1.5 (1)	5.0 (3)	0 (0)	0 (0)	2.2 (2)
低血糖症	2.4 (1)	4.6 (3)	5.0 (3)	0 (0)	1.2 (1)	5.4 (5)
蕁麻疹	2.4 (1)	1.5 (1)	8.3 (5)	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)
そう痒症	0 (0)	1.5 (1)	5.0 (3)	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)
血中 CK 増加	0 (0)	3.1 (2)	5.0 (3)	0 (0)	0 (0)	2.2 (2)

発現頻度% (発現例数)、CCT-005 試験: MedDRA/J (ver.12.0)、OCT-005 試験: MedDRA/J (ver.12.1)

CK: クレアチンホスホキナーゼ

a) 肝胆道系障害、B 型肝炎、C 型肝炎、肝炎ウイルスキャリアー、肝臓血管腫及び  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加

b) 12.5mg 併用群及び 25mg 併用群はグリメピリド単独群と投与期間が異なる。

また、12.5mg 併用群及び 25mg 併用群には、グリメピリド単独群からの切替例が含まれる。

## ② 本剤とメトホルミン併用療法について

メトホルミンは、肝での代謝をほとんど受けず未変化体のまま尿中へ排泄される (メトグルコ錠インタビューフォーム)。メトホルミンの CYP 分子種への影響は報告されておらず、メトホルミンとの薬物相互作用試験 (SYR-322-005 試験) の結果、本剤とメトホルミンの薬物動態について、併用投与による影響はみられなかった ( (ii) 臨床薬理試験の概要 (2) 臨床薬物動態及び薬力学試験 2) メトホルミンとの薬物相互作用試験の項を参照)。メトグルコ錠に関する製造販売承認時までの臨床試験の結果、肝機能障害合併の有無により安全性に差は認められていない (メトグルコ錠インタビューフォーム)。また、メトホルミンを含む BG 剤では、重度の肝機能障害のある患者に対して、肝臓における乳酸の代謝能が低下し重篤な副作用である乳酸アシドーシスを引き起こしやすいため投与禁忌とされている。さらに、CCT-006 試験の被験者 (288 例) が有していた合併症のうち、「肝胆道系障害、B 型肝炎、C 型肝炎、肝炎ウイルスキャリアー、肝臓血管腫及び  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加」を肝機能に関連する合併症として抽出し、CCT-006 試験及び OCT-005 試験のメトホルミン併用例における有害事象の発現頻度についてサブグループ解析を行った。その結果、全有害事象の発現状況に関して肝機能に関連する合併症の有無による違いはなく、本剤 12.5 mg 併用と 25 mg 併用で有害事象の発現状況に大きな違いはみられなかった (表 31)。したがって、肝機能障害を合併した患者における安全性プロファイルは肝



機能障害を合併しない患者と類似していると推測する。

表 31 本剤併用のいずれかの投与群で発現頻度が5%以上であった有害事象の肝機能に関連する合併症<sup>a)</sup>の有無別発現状況  
(CCT-006 試験及び OCT-005 試験のメトホルミン併用例)

事象名	肝機能に関連する合併症あり			肝機能に関連する合併症なし		
	メトホルミン 単独群 <sup>b)</sup> (n=54)	12.5 mg 併用群 <sup>b)</sup> (n=65)	25 mg 併用群 <sup>b)</sup> (n=57)	メトホルミン 単独群 <sup>b)</sup> (n=46)	12.5 mg 併用群 <sup>b)</sup> (n=77)	25 mg 併用群 <sup>b)</sup> (n=88)
全有害事象	50.0 (27)	78.5 (51)	77.2 (44)	56.5 (26)	76.6 (59)	79.5 (70)
便秘	0 (0)	6.2 (4)	3.5 (2)	4.3 (2)	3.9 (3)	6.8 (6)
歯菌	0 (0)	0 (0)	1.8 (1)	0 (0)	1.3 (1)	6.8 (6)
鼻咽頭炎	22.2 (12)	29.2 (19)	35.1 (20)	17.4 (8)	32.5 (25)	37.5 (33)
脂肪肝	1.9 (1)	1.5 (1)	0 (0)	0 (0)	1.3 (1)	5.7 (5)
糖尿病性網膜症	0 (0)	3.1 (2)	3.5 (2)	2.2 (1)	5.2 (4)	9.1 (8)
アレルギー性結膜炎	1.9 (1)	0 (0)	1.8 (1)	0 (0)	1.3 (1)	5.7 (5)
背部痛	1.9 (1)	10.8 (7)	3.5 (2)	2.2 (1)	2.6 (2)	4.5 (4)
筋骨格硬直	1.9 (1)	0 (0)	5.3 (3)	0 (0)	1.3 (1)	2.3 (2)
高血圧	0 (0)	7.7 (5)	1.8 (1)	4.3 (2)	2.6 (2)	3.4 (3)
上気道の炎症	0 (0)	4.6 (3)	5.3 (3)	0 (0)	3.9 (3)	3.4 (3)
頭痛	0 (0)	6.2 (4)	3.5 (2)	0 (0)	6.5 (5)	1.1 (1)
湿疹	0 (0)	3.1 (2)	1.8 (1)	0 (0)	6.5 (5)	5.7 (5)
白血球数増加	0 (0)	0 (0)	5.3 (3)	2.2 (1)	3.9 (3)	2.3 (2)
ALT増加	0 (0)	3.1 (2)	0 (0)	0 (0)	5.2 (4)	2.3 (2)

発現頻度% (発現例数)、CCT-005: MedDRA/J (ver.12.0)、OCT-005 試験: MedDRA/J (ver.12.1)

ALT: アラニン・アミノトランスフェラーゼ

a) 肝胆道系障害、B型肝炎、C型肝炎、肝炎ウイルスキャリアー、肝臓血管腫及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加

b) 12.5mg 併用群及び25mg 併用群はグリメピリド単独群と投与期間が異なる。

また、12.5mg 併用群及び25mg 併用群には、グリメピリド単独群からの切替え例が含まれる。

以上の①及び②より、肝機能障害患者における本剤とSU剤及び本剤とメトホルミン併用療法の安全性は、本剤、SU剤又はメトホルミンのそれぞれの単独療法における安全性と大きく異ならないと推察する。なお、今後、本剤とSU剤及び本剤とBG剤併用療法における製造販売後調査を通じて、肝機能障害を含む安全性情報を収集していくことを予定している。

機構は、肝機能障害患者における本剤とSU剤及び本剤とメトホルミン併用時の安全性に関して、これまでの臨床試験成績からは安全性に特段の懸念がみられていないとする回答を了承するが、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者における安全性に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

### 3) 高齢者

申請者は、以下のように説明している。

#### ① 本剤とSU剤併用療法について

CCT-005 試験及び OCT-005 試験のSU剤併用例での年齢別有害事象発現状況は、表32のとおりであった。個別の事象では、転倒・転落、関節周囲炎、糖尿病性網膜症が65歳以上の層で多い傾向があった。重篤な有害事象は、65歳以上では、12.5 mg 併用群で6/57例(突然死/坐骨神経痛、急性心筋梗塞、腎盂の悪性新生物、前立腺癌、蜂巣炎、胃癌)にみられたが、25 mg 併用群ではみられなかった。一方、65歳未満では、12.5 mg 併用群で10/93例(ガス壊疽、胃癌、乳癌、肺の悪性新生物、脳梗塞、塞栓性脳卒中、狭心症、胃炎、交通事故、交通事故/転倒・転落)及び25 mg 併用群で3/105例(回転性めまい、狭心症、交通事故)にみられた。以上より、本剤とSU剤との併用において、65歳未満の層と比較して、65歳以上の層で有害事象の発現が特に多くなる傾

向はないと考えられた。

表 32 本剤併用のいずれかの投与群で発現頻度が5%以上であった有害事象の年齢別発現状況  
(CCT-005 試験及び OCT-005 試験の SU 剤併用例)

事象名	65 歳未満			65 歳以上		
	グリメピリド 単独群 <sup>a)</sup> (n=64)	12.5 mg 併 用群 <sup>a)</sup> (n=93)	25 mg 併用群 <sup>a)</sup> (n=105)	グリメピリド 単独群 <sup>a)</sup> (n=39)	12.5 mg 併用群 <sup>a)</sup> (n=57)	25 mg 併用群 <sup>a)</sup> (n=47)
全有害事象	50.0 (32)	79.6 (74)	89.5 (94)	46.2 (18)	84.2 (48)	85.1 (40)
便秘	0 (0)	3.2 (3)	5.7 (6)	2.6 (1)	7.0 (4)	2.1 (1)
胃炎	0 (0)	5.4 (5)	4.8 (5)	0 (0)	0 (0)	6.4 (3)
下痢	0 (0)	2.2 (2)	2.9 (3)	2.6 (1)	5.3 (3)	0 (0)
齲歯	0 (0)	2.2 (2)	1.0 (1)	2.6 (1)	7.0 (4)	0 (0)
鼻咽頭炎	23.4 (15)	34.4 (32)	39.0 (41)	17.9 (7)	24.6 (14)	34.0 (16)
胃腸炎	3.1 (2)	3.2 (3)	2.9 (3)	0 (0)	7.0 (4)	2.1 (1)
中耳炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.3 (3)	0 (0)
白内障	0 (0)	5.4 (5)	4.8 (5)	0 (0)	1.8 (1)	4.3 (2)
糖尿病性網膜症	0 (0)	2.2 (2)	3.8 (4)	2.6 (1)	3.5 (2)	8.5 (4)
背部痛	0 (0)	6.5 (6)	8.6 (9)	2.6 (1)	3.5 (2)	4.3 (2)
関節痛	1.6 (1)	3.2 (3)	2.9 (3)	0 (0)	5.3 (3)	2.1 (1)
関節周囲炎	0 (0)	2.2 (2)	1.9 (2)	0 (0)	8.8 (5)	4.3 (2)
骨関節炎	0 (0)	2.2 (2)	1.0 (1)	0 (0)	7.0 (4)	0 (0)
腰部脊柱管狭窄症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.3 (3)	0 (0)
上気道の炎症	3.1 (2)	7.5 (7)	10.5 (11)	2.6 (1)	5.3 (3)	10.6 (5)
転倒・転落	1.6 (1)	4.3 (4)	5.7 (6)	7.7 (3)	7.0 (4)	12.8 (6)
低血糖症	0 (0)	2.2 (2)	4.8 (5)	2.6 (1)	3.5 (2)	6.4 (3)

発現頻度% (発現例数)、CCT-005 : MedDRA/J (ver.12.0)、OCT-005 試験 : MedDRA/J (ver.12.1)

a) 12.5mg 併用群及び 25mg 併用群はグリメピリド単独群と投与期間が異なる。

また、12.5mg 併用群及び 25mg 併用群には、グリメピリド単独群からの切替え例が含まれる。

低血糖症は、CCT-005 試験と OCT-005 試験の SU 剤併用例の併合解析において、65 歳未満の層では、グリメピリド単独群で 0 % (0/64 例)、12.5 mg 併用群で 2.2 % (2/93 例)、25 mg 併用群で 4.8 % (5/105 例) みられたのに対して、65 歳以上の層では、グリメピリド単独群で 2.6 % (1/39 例)、12.5 mg 併用群で 3.5 % (2/57 例)、25 mg 併用群で 6.4 % (3/47 例) みられた。

## ② 本剤とメトホルミン併用療法について

国内メトホルミン併用の臨床試験では、試験実施時に用いたメトホルミン製剤が高齢者に対し禁忌とされていたこと、CCT-006 試験では 65 歳未満の被験者のみが組み入れられたため、高齢者についての情報はない。

機構は、高齢者における安全性について、以下のように考える。高齢者においては、一般的に生理機能が低下していることから、SU 剤では慎重投与とされており、OCT-005 試験の SU 剤併用例では、低血糖症の発現が高齢者で多い傾向が認められていることを考慮すると、本剤と SU 剤併用療法を高齢者に行う場合は、慎重にリスクベネフィットを考慮すべきと考える。本剤と BG 剤併用療法については、メトホルミン (承認用量が 750 mg/日以下の製剤) 及びブホルミン塩酸塩では高齢者に対する投与は禁忌とされているのに対し、メトグルコ錠は販売開始から日が浅いものの高齢者に対して慎重投与とされていることを踏まえると、高齢者での投与経験がない旨を注意喚起するとともに、製造販売後調査において引き続き高齢者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

#### (7) 製造販売後調査について

申請者は、食事療法、運動療法に加え、SU 剤又は BG 剤を投与しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、本剤と SU 剤又は BG 剤の長期併用時の安全性及び有効性を検討する目的で、それぞれ観察期間 12 ヶ月、調査予定症例数 1000 例の長期使用に関する特定使用成績調査の実施を計画している。

機構は、製造販売後調査において引き続き低血糖症、乳酸アシドーシス、心血管系リスク、腫瘍、膵炎、過敏症、皮膚および皮下組織障害、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性等に関して情報収集する必要があると考えており、申請者にさらなる検討を求めているところである。

### 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

後日報告。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

### IV. 総合評価

提出された資料から、食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤又はビグアナイド系薬剤を使用しても十分な効果が得られない 2 型糖尿病に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。なお、製造販売後調査において引き続き低血糖症、乳酸アシドーシス、心血管系リスク、腫瘍、膵炎、過敏症、皮膚および皮下組織障害、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性等に関して情報収集する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、2 型糖尿病における本剤とスルホニルウレア系薬剤又はビグアナイド系薬剤との併用について承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 23 年 1 月 5 日

### I. 申請品目

[販売名] ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg  
[一般名] アログリブチン安息香酸塩  
[申請者名] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 22 年 6 月 10 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

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

#### (2) 安全性について

##### 1) 低血糖症

機構は、以下のように考えた。低血糖症の発現頻度は、CCT-005 試験及び CCT-006 試験においてグリメピリド単独群、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群、25 mg 併用群で大きな違いはなく、本剤との併用による低血糖リスクへの影響はみられていないものの、OCT-005 試験ではメトホルミン併用時に比べて SU 剤併用時に高い傾向が認められ、また、SU 剤併用の 25 mg 併用群では 12.5 mg 併用群よりも高い傾向がみられている。さらに、類薬の DPP-4 阻害薬では SU 剤併用療法に関して、国内市販後に重篤な低血糖の発現が報告されていること、海外 SYR-322-007 試験でも重篤な低血糖症が本剤 12.5 mg 併用群の 1 例に発現していること、低血糖症は患者の長期予後に関連する重要な副作用であること、臨床試験における検討例数は限られていること等から、低血糖のリスクには十分留意する必要があり、かつ添付文書において低血糖症について適切に注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

##### 2) 心血管系リスク

機構は、以下のように考えた。本剤と SU 剤及び本剤とメトホルミン併用療法により心血管系リスクが上昇する所見は現時点で得られていないとする申請者の説明は理解するが、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られており、心血管系イベントについて提出された臨床試験成績からレトロスペクティブに集計するのみでは、長期投与時の心血管系リスク評価に限界があること、米国での審査により EXAMINE 試験の実施が求められ当該試験を実施中であること、糖尿病患者における潜在

的な心血管系リスクに日本人と外国人とで相違があると考えられること (Hayashi T, *et al.*, *Cir J*, 2008; 72: 218 -25) 等を踏まえ、本剤の既承認効能における製造販売後調査も考慮し、EXAMINE 試験の成績と比較検討できるような製造販売後調査計画を立案し、当該調査において日本人の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 (製造販売後調査の計画については、「(4) 製造販売後調査について」の項を参照)。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

### (3) 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。長期投与による OCT-005 試験において、本剤と SU 剤併用療法及び本剤とメトホルミン併用療法のいずれにおいても、投与 12 週目での 12.5 mg 併用群と 25 mg 併用群の有効性 (HbA1c 変化量) の違いは明白とは言えないものの、医療現場において両併用療法が長期間にわたり実施されると考えられること、OCT-005 試験の治療期終了時における本剤投与開始前からの HbA1c 変化量が 12.5 mg 併用群よりも 25 mg 併用群で改善する傾向がみられていること、安全性の観点から、OCT-005 試験では 12.5 mg 併用群と 25 mg 併用群で有害事象の発現頻度に大きな違いはみられておらず、SU 剤併用例、メトホルミン併用例のいずれにおいても重篤な有害事象が用量に応じて増加する傾向はみられていないこと等を勘案すると、両併用療法における本剤の用法・用量を既承認効能における本剤の用法・用量と同じ「25 mg 1 日 1 回投与」とすることに大きな問題はないと考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

### (4) 製造販売後調査 (長期使用に係る特定使用成績調査) について

機構は、製造販売後調査において引き続き低血糖症、乳酸アシドーシス、心血管系リスク、腫瘍、膵炎、鼻咽頭炎、過敏症、皮膚及び皮下組織障害、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性等に関して情報収集する必要があると考えた。また、本剤と 750 mg/日を超えるメトホルミンとの併用データを積極的に集積することが必要であり、当該併用データにおいて問題点や疑問点が生じた場合には、十分に精査した上で適切な措置を講じるべきであると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

専門協議を踏まえ機構は、長期使用に係る特定使用成績調査 (SU 剤との併用療法に係る特定使用成績調査 (観察期間 12 ヶ月、調査予定症例数 1000 例)、BG 剤との併用療法に係る特定使用成績調査 (観察期間 12 ヶ月、調査予定症例数 1000 例)) 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。両調査において、患者の腎機能障害の程度に関する情報、有害事象として低血糖症、腫瘍、膵炎、血管浮腫関連症状、免疫系障害、皮膚および皮下組織障害、心血管系イベント (症候性の冠動脈疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症、心血管死、突然死等) 等が報告された場合には詳細な情報を可能な限り収集する。また、単独療法及び  $\alpha$ -GI との併用療法に係る特定使用成績調査 (観察期間 36 ヶ月、調査予定症例数 3000 例) の 1 年投与時点の中間集計結果並びに TZD 剤との併用療法に係る特定使用成績調査 (観察期間 12 ヶ月、調査予定症例数 1000 例) の集計結果を併合し、本剤の安全性及び有効性をより詳細に検討する。本申請に係る特定使用成績調査の集計方法は各調査と同一であり、これら 4 調査 (既承認効能に係る調査: 単独療法及び  $\alpha$ -GI との併用療法に係る特定使用成績調査、TZD 剤との併用療法に係る特定使用成績調査、本申請に係る調査: SU 剤との併用療法に係る特定使用成績調査、BG 剤との併用療法に係る特定使用成績調査) を併合した全体の症例数は 6000 例であり、このうち高齢者の症例数は            例、腎機能障害者の症例数は            例、肝機能障害者は            例になると推定している。また、SU 剤との併用療法に係る特定使用成績調査にお

いて、中等度腎機能障害患者は約■% (■例程度) 集積されると推定しており、当該患者において安全性及び有効性を検討する予定である。本剤と 750 mg/日を超えるメトホルミンとの併用データについては、750 mg/日を超えるメトホルミンの長期処方が可能になる際には徐々に増加すると推測するが、メトグルコ錠の十分な臨床使用実績が集積されるまでは本剤とメトグルコ錠が併用投与される頻度は高くないと考えるため、BG 剤との併用療法に係る特定使用成績調査において、メトグルコ錠との併用時のデータは■～■例程度の集積に留まると推定するが、当該患者における安全性及び有効性を検討する予定である。

本剤投与時の心血管系有害事象については、上述したように、他の併用効能を含めた併合解析において総合的に検討することで心血管系リスクについての評価が可能と考える。また、別途、急性冠症候群を有する 2 型糖尿病患者を対象に実施している EXAMINE 試験において、心血管系リスクに関する本剤のプロファイルを明らかにする予定にしている。日本人の目標症例数は■例であることから、基礎治療薬として SU 剤及び BG 剤が投与されている患者の組み入れ症例数は■例及び■例になると想定している。

機構は、回答を了承した。

### 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を実施した。その結果、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、5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づ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。

### IV. 審査報告 (1) の訂正事項

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

頁	行	改訂前	改訂後
9	下 3	最大の解析集団	最大の解析対象集団
29	下 3	(0 例 0 件)	(0/105例 0 件)
29	下 2	(0 例 0 件)	(0/100例 0 件)
29	下 1	(0 例 0 件)	(0/96例 0 件)
30	上 2	12.5 mg 併用群 0.7 % (1/142 例 2 件)	12.5 mg 併用群 0.7 % (1/142 例 1 件)
30	上 6	海外の	海外SYR-322-007 試験の
42	下 8	OCT-005 試験	CCT-005 試験及びOCT-005 試験

### V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下の様に整備し、承認して差し支えないと判断する。また、再審査期間は、本剤の初回承認申請で付された再審査期間に合致するよう平成 30 年 4 月 15 日までとすることが適当であると判断する。さらに、初回承認申請 (単独療法及び α-GI 併用療法) と同様に以下の指示事項を付すことが適切と考える。

[効能・効果]

2型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

- ①食事療法、運動療法のみ
- ②食事療法、運動療法に加えて  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を使用
- ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
- ④食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤を使用
- ⑤食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用

(下線部追加)

(本申請の後、点線部の内容が追加承認された)

[用法・用量]

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

(変更なし)

[指示事項]

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