

審査報告書

平成 23 年 4 月 4 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]	①ジャヌビア錠 25 mg、同 50 mg、同 100 mg ②グラクティブ錠 25 mg、同 50 mg、同 100 mg
[一 般 名]	シタグリプチンリン酸塩水和物
[申 請 者 名]	①萬有製薬株式会社（現：MSD 株式会社） ②小野薬品工業株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 22 年 6 月 24 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 錠中に、シタグリプチンリン酸塩水和物をシタグリプチンとして 25 mg、50 mg 又は 100 mg 含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（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 4 月 4 日

- [販 売 名] ①ジャヌビア錠 25 mg、同 50 mg、同 100 mg
②グラクティブ錠 25 mg、同 50 mg、同 100 mg
- [一 般 名] シタグリプチンリン酸塩水和物
- [申 請 者 名] ①萬有製薬株式会社（現：MSD 株式会社）
②小野薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 22 年 6 月 24 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤と α -GI の併用療法の有効性は示され、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判断する。なお、低血糖症、膵炎、心血管系リスク、腫瘍、消化器症状の発現、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ついては、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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

- [効能・効果] 2 型糖尿病
ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に
限る
- ①食事療法、運動療法のみ
 - ②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
 - ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
 - ④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用
 - ⑤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
- （下線部追加）
- [用法・用量] 通常、成人にはシタグリプチンとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与
する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら
100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。
- （変更なし）

審査報告 (1)

平成 23 年 2 月 9 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①ジャヌビア錠 25 mg、同 50 mg、同 100 mg ②グラクティブ錠 25 mg、同 50 mg、同 100 mg
[一 般 名]	シタグリプチンリン酸塩水和物
[申 請 者 名]	①萬有製薬株式会社 (現: MSD 株式会社) ②小野薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 6 月 24 日
[剤形・含量]	1 錠中に、シタグリプチンリン酸塩水和物をシタグリプチンとして 25 mg、50 mg 又は 100 mg 含有する錠剤
[申請時効能・効果]	2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に 限る ①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 ④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 ⑤ <u>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</u> (下線部追加)
[申請時用法・用量]	通常、成人にはシタグリプチンとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与 する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。 (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

ジャヌビア錠及びグラクティブ錠は、ジペプチジルペプチダーゼ-4 (Dipeptidyl peptidase-4、以下、「DPP-4」) 阻害薬であるシタグリプチンリン酸塩水和物 (以下、「本薬」) を有効成分とする錠剤 (以下、「本剤」) であり、2009 年 10 月に「2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る ①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 ③食事療法、運

動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 ④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用」の効能・効果にて承認されている。

今般申請者は、国内第Ⅲ相ボグリボース併用試験等の成績に基づき、 α -グルコシダーゼ阻害剤（以下、「 α -GI」）との併用療法に係る効能・効果の追加を目的として、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2011年2月現在、海外において本剤は米国、欧州を含む世界95以上の国・地域で承認されている。

2. 品質に関する資料

初回申請時に評価済みであるため、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

新たな資料は提出されていない。

< 審査の概略 >

機構は、効力を裏付ける試験を実施しなかった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。日本人2型糖尿病患者を対象としたボグリボースとの薬物相互作用試験（P046試験、初回申請時に評価済み）を実施した結果、本剤及び α -GIの各単独投与時と比べ両薬剤の併用投与時に血漿中活性型GLP-1濃度の上昇及び血糖値の低下傾向が認められ、本剤の血漿中DPP-4活性阻害作用は α -GIの併用によって影響を受けないことが確認されたことから、 α -GIとの併用療法の開発において、新たに非臨床における効力を裏付ける試験を実施することなく、国内第Ⅲ相ボグリボース併用試験（P104試験）を開始した。本剤と α -GIの併用による有効性はP104試験において確認され（「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」の項を参照）、両薬剤の作用機序から説明可能と考えられたことから、本申請において効力を裏付ける試験を実施しなくても問題はないと判断した。

機構は、回答を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

初回申請時に評価済みであるため、新たな資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

初回申請時に評価済みであるため、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

ヒト血漿中の本薬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 0.50 ng/mL であった。なお、「4. 臨床に関する資料」の項において、用量は遊離塩基換算値で表記している。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

薬物相互作用の検討

ボグリボースとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4.1 : P115 試験<20■■年■■月~■■月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 12 例) を対象に、本剤及びボグリボース併用反復投与時の本剤の薬物動態に対するボグリボースの影響を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、第 1~3 日は本剤 50 mg を 1 日 1 回、朝食前 (第 1 及び 2 日) 又は絶食下 (第 3 日) に単独投与、第 4~11 日はボグリボース 0.3 mg/回を 1 日 3 回毎食直前に単独投与、第 12~14 日は本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前 (第 12 及び 13 日) 又は絶食下 (第 14 日) 及びボグリボース 0.3 mg/回を 1 日 3 回毎食直前 (第 14 日の朝は絶食下) に併用投与とされた。

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、本薬の $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 及び C_{max} の幾何平均比 (併用投与時 (第 14 日) / 本剤単独投与時 (第 3 日)) とその 90%信頼区間は、0.94 [0.91, 0.97] 及び 0.97 [0.86, 1.09] であった。

薬力学について、投与 24 時間後の血漿中 DPP-4 阻害率¹の差 (併用投与時 (第 14 日) - 本剤単独投与時 (第 3 日)) とその 90%信頼区間は、-0.65% [-1.58, 0.29] であった。

安全性について、臨床症状の有害事象は、ボグリボース単独投与時の 2 例に 2 件 (下痢) 認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。臨床検査値の有害事象は、併用投与時の 2 例に 2 件 (アラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例、重篤な有害事象 (臨床検査値異常を含む)、治験中止に至った有害事象 (臨床検査値異常を含む) は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、本申請に際し新たに提出された資料に特段の問題はないと考える。

¹ 実際の生体内での DPP-4 阻害率に近い値を評価するため、ミカエリス-メンテン式により補正して算出 (Alba M, et al., *Curr Med Res Opin*, 2009; 25: 2507-2514) された。

(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、国内第Ⅲ相ボグリボース併用試験（P104 試験）の成績が提出された。

国内第Ⅲ相ボグリボース併用試験（5.3.5.1.1：P104 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

日本人2型糖尿病患者²（目標症例数130例、各群65例）を対象に、ボグリボース併用時における本剤の有効性及び安全性、並びに長期投与時の安全性を検討するため、12週間の無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（以下、「二重盲検期」）及び引き続き40週間の非盲検非対照長期投与試験（以下、「非盲検期」）が実施された（治療期として合計52週間）。

用法・用量は、観察期（2又は8週間）及び治療期を通じてボグリボースを一定の用法・用量で経口投与した上で、二重盲検期はプラセボ又は本剤50mg、非盲検期は本剤50mgを1日1回朝食前に経口投与とされた。なお、治療期24週時以降にHbA1c（JDS値³、以下同様）が7.0%以上又は治療期16週時以降に空腹時血糖値が140mg/dL以上、かつ安全性に問題がない場合は、次回規定来院時より本剤100mgへ増量するとされた。

二重盲検期（12週間）について、総投与症例数133例（プラセボ群63例、本剤50mg群70例）全例が安全性解析対象集団及びFull Analysis Set（以下、「FAS」）とされ、FASが主たる有効性の解析対象集団とされた。治験中止例は2例で、中止理由の内訳は臨床症状の有害事象及び同意の撤回（いずれも本剤50mg群）であった。

二重盲検と非盲検期を併せた長期投与期（52週間）について、総投与症例数133例（二重盲検期におけるプラセボ群（以下、「P/S群」）63例、二重盲検期における本剤50mg群（以下、「S/S群」）70例）⁴が安全性解析対象及びFASとされた。治験中止例は19例で、中止理由の内訳は臨床症状の有害事象5例、臨床検査値の有害事象1例、有効性の欠如7例、同意の撤回4例、その他2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12週時のベースライン（治療期0週時）からのHbA1c変化量は表1のとおりであり、本剤50mg群ではプラセボ群と比べて有意に低下した。

² 食事療法、運動療法を実施中で、一定用法・用量のボグリボースによる治療を10週間以上継続し、かつ8週間以内に他の経口血糖降下薬（インスリン分泌促進薬又はビグアナイド薬）による治療歴がなく、HbA1cが6.5%以上10.0%未満の成人2型糖尿病患者、又は食事療法、運動療法を実施中で、一定用法・用量のボグリボースによる治療を4週間以上継続し、かつ8週間以内に他の経口血糖降下薬（インスリン分泌促進薬又はビグアナイド薬）による治療歴があり、HbA1cが6.0%以上9.0%以下の成人2型糖尿病患者。

³ 日本糖尿病学会（Japan Diabetes Society）値で表記されたHbA1c

⁴ P/S群63例：二重盲検期完了例、S/S群70例：二重盲検期完了例68例、二重盲検期の中止例2例

表1 治療期 12 週時のベースラインからの HbA1c 変化量 (FAS)

投与群	例数	平均値 (標準偏差) (%)		ベースライン (治療期 0 週時) からの変化量 (%)	
		治療期 0 週時	治療期 12 週時	平均値 (標準偏差)	最小二乗平均値 [95%信頼区間]
プラセボ群	63	7.50 (0.84)	7.57 (1.00)	0.07 (0.64)	0.16 [-0.02, 0.30]
本剤 50 mg 群	70	7.52 (0.75)	6.71 (0.73) ^{a)}	-0.82 (0.42) ^{a)}	-0.76 [-0.88, -0.63]
投与群間の比較		最小二乗平均差 ^{b)}		95%信頼区間 ^{b)}	p 値 ^{b)}
本剤 50 mg 群 vs. プラセボ群		-0.92		[-1.09, -0.75]	p<0.001

a) 治療期 12 週時の測定値が欠測となった 1 例が除外されている

b) 投与群、時間、時間と投与群との交互作用、糖尿病前治療薬 (併用薬以外) による治療歴の有無、糖尿病前治療薬 (併用薬以外) による治療歴の有無と時間との交互作用を因子、治療期 0 週時及び投与後の測定値を反応変数とした Longitudinal Data Analysis モデル

副次評価項目とされた治療期 12 週時のベースラインからの空腹時血糖値及び食後 2 時間血糖値の変化量 (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) は、プラセボ群でそれぞれ-0.1 mg/dL [-6.4, 6.2] 及び-4.0 mg/dL [-13.5, 5.5]、本剤 50 mg 群でそれぞれ-22.6 mg/dL [-28.5, -16.8] 及び-55.3 mg/dL [-64.2, -46.3] であった。また、群間差とその 95%信頼区間は、それぞれ-22.5 mg/dL [-30.0, -15.0] 及び-51.3 mg/dL [-62.3, -40.2] であった。

P/S 群及び S/S 群における治療期 52 週時までのベースライン (P/S 群: 治療期 12 週、S/S 群: 治療期 0 週) からの HbA1c 変化量の推移は図 1 及び 2 のとおりであり、いずれもベースラインからの低下が認められ、治療期 52 週時まで効果が持続した。本剤 50 mg から 100 mg への増量例 (67 例、うち P/S 群 34 例、S/S 群 33 例) において、増量 12 週後の HbA1c が増量前と比較し低下した症例の割合は 48.5% (32/66 例、うち P/S 群 20/34 例、S/S 群 12/32⁵⁾例)、増量 12 週後の HbA1c が 7.0%未満となった症例の割合は 51.5% (34/66 例、うち P/S 群 19/34 例、S/S 群 15/32⁵⁾例) であった。

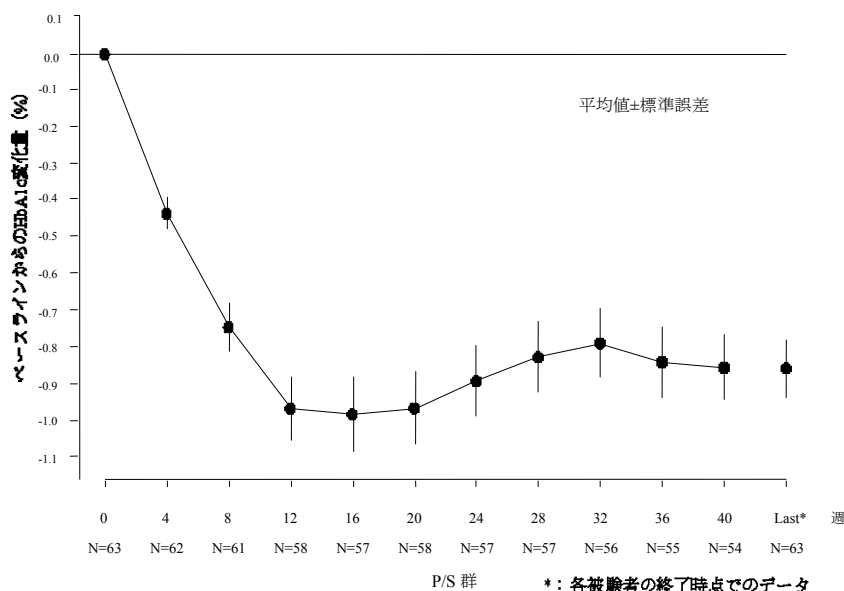


図1 HbA1c 変化量の推移 (P/S 群、LOCF なし)

⁵⁾ 増量された S/S 群 33 例のうち、増量 12 週後の HbA1c 値が欠測となった 1 例が除外されている。

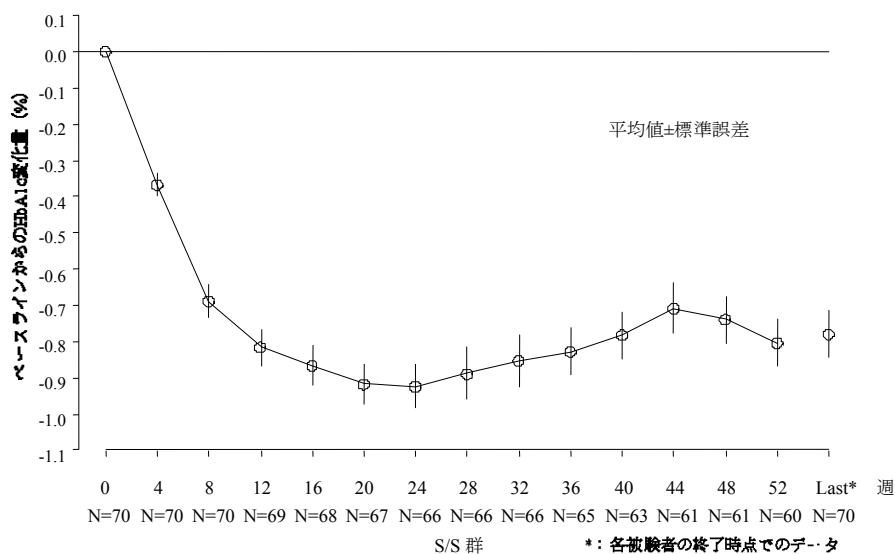


図2 HbA1c変化量の推移 (S/S 群、LOCF なし)

二重盲検期 (12 週間) の安全性について、臨床症状の有害事象の発現割合は、プラセボ群 33.3 % (21/63 例)、本剤 50 mg 群 40.0 % (28/70 例)、治験薬との因果関係が否定されない有害事象 (以下、「副作用」) の発現割合は、プラセボ群 4.8 % (3/63 例)、本剤 50 mg 群 8.6 % (6/70 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した臨床症状の有害事象は、表 2 のとおりであった。

表 2 いずれかの群で 2 例以上に発現した臨床症状の有害事象 (二重盲検期)

事象名	プラセボ群 (n=63)	本剤 50 mg 群 (n=70)
鼻咽頭炎	4 (6.3)	5 (7.1)
頭痛	0 (0.0)	3 (4.3)
白内障	0 (0.0)	2 (2.9)
筋肉痛	0 (0.0)	2 (2.9)
湿疹	2 (3.2)	1 (1.4)
筋痙縮	2 (3.2)	0 (0.0)
腎結石症	2 (3.2)	0 (0.0)

事象名: MedDRA/J ver.11.1、発現例数 (発現割合%)

臨床検査値について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 7.9 % (5/63 例)、本剤 50 mg 群 4.3% (3/70 例)、副作用の発現割合は、プラセボ群 1.6 % (1/63 例、血中クレアチニン増加・血中尿素増加)、本剤 50 mg 群 1.4 % (1/70 例、ALT 増加) であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した臨床検査値の有害事象はなかった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群の 1 例 (兎径ヘルニア) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤 50 mg 群の 1 例 (蕁麻疹、中等度) に認められ、副作用と判定された。

低血糖症の有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.0 % (0/63 例)、本剤 50 mg 群 1.4 % (1/70 例)、消化器症状 (悪心、嘔吐、下痢) の有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.6 % (1/63 例)、本剤 50 mg 群 1.4 % (1/70 例) であり、いずれも副作用と判定されたが軽

度であった。

長期投与期（52 週間）の安全性⁶について、臨床症状の有害事象の発現割合は、P/S 群 82.5 %（52/63 例）、S/S 群 84.3 %（59/70 例）、副作用の発現割合は、それぞれ 7.9 %（5/63 例）、12.9 %（9/70 例）であった。いずれかの群で発現割合が 5 %以上であった臨床症状の有害事象は、表 3 のとおりであった。

表 3 いずれかの群で発現割合が 5 %以上であった臨床症状の有害事象（長期投与期）

事象名	P/S 群 (n=63)	S/S 群 (n=70)	合計 (n=133)
鼻咽頭炎	19 (30.2)	23 (32.9)	42 (31.6)
背部痛	4 (6.3)	5 (7.1)	9 (6.8)
白内障	1 (1.6)	6 (8.6)	7 (5.3)
湿疹	2 (3.2)	5 (7.1)	7 (5.3)
頭痛	1 (1.6)	4 (5.7)	5 (3.8)
びらん性胃炎	0 (0.0)	4 (5.7)	4 (3.0)
関節周囲炎	0 (0.0)	4 (5.7)	4 (3.0)

事象名：MedDRA/J ver.11.1、発現例数（発現割合%）

臨床検査値の有害事象の発現割合は、P/S 群 17.5 %（11/63 例）、S/S 群 27.1 %（19/70 例）、副作用の発現割合は、P/S 群 6.3 %（4/63 例）、S/S 群 2.9 %（2/70 例）であった。いずれかの群で発現割合が 3 %以上であった臨床検査値の有害事象は、表 4 のとおりであった。

表 4 いずれかの群で発現割合が 3 %以上であった臨床検査値の有害事象（長期投与時）

事象名	P/S 群 (n=63)	S/S 群 (n=70)	合計 (n=133)
血中トリグリセリド増加	3 (4.8)	6 (8.6)	9 (6.8)
ALT 増加	3 (4.8)	4 (5.7)	7 (5.3)
血中 CK 増加	1 (1.6)	5 (7.1)	6 (4.5)
白血球数増加	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.5)

事象名：MedDRA/J ver.11.1、発現例数（発現割合%）

CK：クレアチンホスホキナーゼ

死亡例は認められなかった。治療期 12 週時以降 52 週時までに、重篤な有害事象（臨床検査値異常を含む）は 8 例に認められ、内訳は P/S 群 3 例（緑内障、胃潰瘍、腎結石症）、S/S 群 5 例（肛門狭窄、結腸癌、胃癌、白内障、肺炎）であったが、いずれも因果関係は否定された。P/S 群の 1 例（胃潰瘍）、S/S 群の 1 例（結腸癌）は治験中止に至った。治療期 12 週時以降 52 週時までに、重篤な有害事象以外で非盲検期に治験中止に至った有害事象（臨床検査値異常を含む）は 2 例に認められ、内訳は P/S 群 1 例（尿管結石：非盲検期に発現）、S/S 群 1 例（湿疹：二重盲検期に発現）であり、湿疹は副作用と判定された。この他に、二重盲検期（プラセボ群）に血中クレアチニン増加が認められた P/S 群の 1 例が非盲検期で治験中止に至り、当該事象は副作用と判定された。

低血糖症の有害事象の発現割合は、P/S 群 0.0 %（0/63 例）、S/S 群 1.4 %（1⁷/70 例）、消化器症状（悪心、嘔吐、下痢）の有害事象の発現割合は、P/S 群 4.8 %（3/63 例）、S/S

⁶ P/S 群については治療期 12～52 週時（40 週間）、S/S 群については治療期 0～52 週時（52 週間）における評価

⁷ 二重盲検期及び非盲検期の増量時に同一被験者において 2 件発現

群 4.3 % (3/70 例) であった⁸。

<審査の概略>

(1) 本剤と α -GI の併用療法の臨床的意義について

申請者は、以下のように説明している。 α -GI は 2 型糖尿病治療薬の 1 つであるが、 α -GI 単独療法で十分な血糖コントロールが得られない場合には、他剤との併用等が必要となる。本剤は α -GI とは作用機序が異なり、血糖依存的なインスリン分泌促進作用及びグルカゴン分泌抑制作用により HbA1c を低下させることから、本剤と α -GI を併用することで低血糖のリスクを増大させることなく、血糖コントロールを改善する効果が期待される。以上の点から、本剤と α -GI の併用療法は、2 型糖尿病治療における有用な併用療法の選択肢の 1 つになると考える。

機構は、提出された臨床試験成績から、本剤と α -GI の併用療法の有効性が示されており（「(2) 有効性について」の項を参照）、現時点で安全性に大きな問題はみられておらず許容可能と考えること（「(3) 安全性について」の項を参照）から、本剤と α -GI の併用療法の臨床的意義は認められ、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

機構は、以下のように考える。P104 試験が実施され、主要評価項目とされた治療期 12 週時のベースラインからの HbA1c 変化量について、本剤 50 mg 群とプラセボ群の群間差（最小二乗平均値の差）とその 95 %信頼区間は -0.92 % [-1.09, -0.75] であり、本剤 50 mg 群のプラセボ群に対する有意な低下が認められている。また、本剤投与（50 ~100 mg/日）により治療期 52 週時まで効果の持続も示されていることから、本剤と α -GI の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

1) 低血糖症

機構は、以下のように考える。P104 試験の二重盲検期（12 週間）における本剤 50 mg 群での低血糖症の発現は 1 例のみであり、当該被験者では非盲検期（40 週間）の本剤増量時にも低血糖症が発現したが、いずれも軽度であったこと、治療期 52 週まで当該被験者以外の被験者では低血糖症は認められなかったことから、本剤と α -GI の併用療法における低血糖症の発現について、既承認効能・効果を超えるような大きな懸念はないと考えられる（表 5）。しかしながら、本剤の市販後（既承認効能・効果）においては重篤な低血糖症が認められていること、低血糖症は患者の長期予後に関連する

⁸ 非盲検期の 100 mg 投与時に発現したのは下痢（2 例）

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、引き続き製造販売後調査において低血糖症に関して情報収集する必要があると考える。

表 5 低血糖症の発現状況（既承認効能・効果との臨床試験成績の比較）

試験の種類	二重盲検期（12 週間）			長期投与期 ^{a)}		
	例数	有害事象	副作用	例数	有害事象	副作用
単独療法 ^{b)}	163	3 (1.8)	2 (1.2)	177	3 (1.7)	1 (0.6)
SU 剤併用療法 (ONO-5435-09 試験)	71	4 (5.6)	2 (2.8)	131 ^{c)}	15 (11.5)	7 (5.3)
TZD 剤併用療法 (P055 試験)	66	2 (3.0)	1 (1.5)	133 ^{c)}	4 (3.0)	1 (0.8)
BG 剤併用療法 (ONO-5435-08 試験)	77	0 (0.0)	0 (0.0)	145 ^{c)}	1 (0.7)	1 (0.7)
α-GI 併用療法 (P104 試験)	70	1 (1.4)	1 (1.4)	133^{c)}	1 (0.8)	1 (0.8)

発現例数（発現割合%）、SU 剤：スルホニルウレア剤、TZD 剤：チアゾリジン系薬剤、BG 剤：ピグアナイド系薬剤

a) 本剤投与 52 週間（二重盲検期にプラセボを投与された症例は本剤投与 40 週間）

b) 二重盲検期は P054 試験、長期投与期は ONO-5435-10 試験の成績

c) 二重盲検期にプラセボを投与され、非盲検期に本剤に切り替えられた症例を含む

2) 膵炎

機構は、海外における本剤投与時の膵炎の発現状況を踏まえ、国内における今後の対応（添付文書の改訂、既承認効能・効果に係る製造販売後調査計画の変更等）について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外自発報告において、壊死性及び出血性を含む急性膵炎が発現したという報告が集積され企業中核データシートが改訂されたことから、2011 年 1 月 11 日付で国内添付文書の重大な副作用の項に「急性膵炎」を追記し、これに伴い「急性膵炎」に関する注意を重要な基本的注意に記載した。国内臨床試験から、本剤が膵炎（急性膵炎を含む）を発現させるという情報は得られておらず、また、海外臨床試験においても本剤投与に伴う膵炎（急性膵炎を含む）のリスクの増加は認められていない。自発報告については、国内では急性膵炎及び膵酵素増加関連の自発報告（2009 年 12 月 11 日～2010 年 10 月 3 日）が 19 例 22 件、海外では膵炎に関する自発報告（2010 年 5 月 31 日時点）が 375 例 387 件あった。自発報告には、正確な評価に必要な情報が不足している症例が多く、評価が困難な場合が多いため、本剤との因果関係の評価結果は確定できない。また、母数が明確ではないため、一般に発現割合を算出することは不可能である。なお、現在実施中の既承認効能・効果に係る製造販売後調査において、膵炎の情報を収集することが十分可能であるため、現時点で既承認効能・効果に係る製造販売後調査計画の変更は不要と考える。

機構は、以下のように考える。海外の自発報告を受け、膵炎に関して添付文書の変更を行ったことは適切と考えるが、本剤以外のインクレチン関連薬（DPP-4 阻害薬及び GLP-1 受容体作動薬）でも膵炎の報告がみられていること等を勘案すると、本剤と α -GI の併用療法に関しても引き続き製造販売後調査において膵炎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

機構は、P104 試験及び市販後調査等における本剤と α -GI を併用したときの心血管系有害事象（心血管イベント、脳血管障害、突然死、その他動脈硬化性疾患を含む）の発現状況について説明した上で、心血管系リスクについて考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内自発報告（2009年12月11日～2010年12月3日）において10例の心血管イベント（心血管関連死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳血管障害及び入院を要する不安定狭心症）が報告され、そのうち2例は α -GI を併用していた。一方、P104 試験における本剤とボグリボースを併用したときの心血管系有害事象（心血管イベント、脳血管障害、突然死、その他動脈硬化性疾患を含む）の発現状況について精査したところ、該当する有害事象はみられず、本剤の既承認効能・効果に係る国内臨床試験⁹における心血管イベントの発現状況と大きく異なるものではなかった。以上より、本剤と α -GI の併用における心血管系リスクは既承認効能・効果と大きく異なるものと考ええる。

機構は、回答を了承するものの、引き続き製造販売後調査において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。

4) 腫瘍発生との関連性

機構は、本剤投与と腫瘍発生との関連性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内で実施した本剤のすべての臨床試験において悪性腫瘍が8例（結腸癌2例、胃癌2例、大腸癌2例、肝の悪性新生物1例、前立腺癌1例）にみられている。いずれも重篤な有害事象として報告されているが、治験担当医師により治験薬との因果関係はすべて否定されており、事象ごとの発現は1323例中1～2例程度であった。海外の本剤投与患者における悪性腫瘍の発生率46例/4690人・年（1.0/100人・年）は、本剤非投与患者における発生率40例/3930人・年（1.0/100人・年）と同様であった。本剤非投与患者と比較して、本剤投与患者で発生率がやや高値であったのは、結腸癌（本剤投与群0.1/100人・年、本剤非投与群0.0/100人・年）のみであり、他の悪性腫瘍を含めて報告された事象の多くは既存疾患であったと考えられる。以上より、本剤投与と腫瘍発生との関連性に一定の傾向はないと考えられた。

機構は、回答を了承するものの、引き続き製造販売後調査において腫瘍発生との関連性に関して情報収集する必要があると考える。

5) 消化器症状

機構は、P104 試験の二重盲検期における消化器症状（悪心、嘔吐、下痢）の有害事象の発現割合は、プラセボ群1.6%（1/63例）、本剤50mg群1.4%（1/70例）であり、両群の消化器症状の発現状況に大きな相違は認められないこと、治療期52週までの

⁹ 初回申請時の全臨床試験；A201、A202、A203、P054、P055、ONO08、ONO09、ONO10及びP046試験

消化器症状の発現状況にも特段の問題はみられなかったことから、消化器症状に関して既承認効能・効果と同様の注意喚起を行うことで大きな問題はないと考える。しかしながら、臨床試験における検討例数は限られていること等から、引き続き製造販売後調査において消化器症状に関して情報収集する必要があると考える。

6) 筋骨格系及び結合組織障害との関連性

機構は、初回申請時に国内長期投与試験（P055、ONO08、ONO09 及び ONO10 試験）において CK 増加が認められたこと、2 型糖尿病患者では筋骨格系障害の副作用が知られている HMG-CoA 還元酵素阻害薬等と併用される可能性があることを踏まえ、本剤投与と筋骨格系及び結合組織障害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。P104 試験において、筋骨格系及び結合組織障害の有害事象は 29 例に認められた。国内自発報告（2009 年 12 月 11 日～2010 年 12 月 3 日）においては、筋骨格系及び結合組織障害の重篤な副作用が 5 例報告され、そのうち 1 例が α -GI を併用していた。しかしながら、本剤の既承認効能・効果に係る国内臨床試験⁹における筋骨格系及び結合組織障害の有害事象の発現状況と大きく異なるものではなかった。

機構は、回答を了承するものの、引き続き製造販売後調査において筋骨格系及び結合組織障害との関連性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、本剤と α -GI の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ことから（「(3) 安全性について」の項を参照）、既承認効能・効果に「⑤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」を追加することに問題はないと考える。

(5) 用法・用量について

機構は、既承認効能・効果と同様の用法・用量における本剤と α -GI の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）、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）、本剤と α -GI の併用療法における本剤の用法・用量を既承認効能・効果における用法・用量と同一とすることに問題はないと考える。

(6) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

P104 試験における腎機能障害有無¹⁰別の臨床症状及び臨床検査値の有害事象並びに副作用の発現状況は、表 6 及び 7 のとおりであった。

表 6 二重盲検期における腎機能障害有無別の有害事象及び副作用の発現状況 (P104 試験)

		腎機能障害無		腎機能障害有	
		プラセボ群 (n=57)	本剤 50 mg 群 (n=53)	プラセボ群 (n=6)	本剤 50 mg 群 (n=17)
有害事象	臨床症状	19 (33.3)	21 (39.6)	2 (33.3)	7 (41.2)
	臨床検査値	4 (7.0)	3 (5.7)	1 (16.7)	0 (0.0)
副作用	臨床症状	3 (5.3)	6 (11.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臨床検査値	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (16.7)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)

表 7 長期投与期における腎機能障害有無別の有害事象及び副作用の発現状況 (P104 試験)

		腎機能障害無			腎機能障害有		
		P/S 群 (n=57)	S/S 群 (n=53)	合計 (n=110)	P/S 群 (n=6)	S/S 群 (n=17)	合計 (n=23)
有害事象	臨床症状	47 (82.5)	44 (83.0)	91 (82.7)	5 (83.3)	15 (88.2)	20 (87.0)
	臨床検査値	10 (17.5)	15 (28.3)	25 (22.7)	1 (16.7)	4 (23.5)	5 (21.7)
副作用	臨床症状	5 (8.8)	7 (13.2)	12 (10.9)	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (8.7)
	臨床検査値	4 (7.0)	1 (1.9)	5 (4.5)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (4.3)

発現例数 (発現割合%)

機構は、以下のように考える。P104 試験の軽度腎機能障害患者における検討例数が少数例であることから、引き続き製造販売後調査において腎機能障害患者における安全性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、以下のように考える。P104 試験では肝硬変、活動性の肝炎、症候性又は臨床的に治療を要する胆道障害を合併している患者が除外されており、肝機能障害患者における検討は十分ではないこと、本剤の添付文書において重大な副作用として肝機能障害、黄疸が記載されていること等を踏まえ、引き続き製造販売後調査において肝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。

3) 高齢者

機構は、以下のように考える。既承認効能・効果に係る市販直後調査 (2009 年 12 月 11 日～2010 年 6 月 10 日) において、重篤な低血糖症を発現した 72 例のうち 66 例 (94%) が高齢者 (65 歳以上) であったことから、2011 年 1 月 11 日付で国内添付文書の改訂が行われ、高齢者に対する本剤の投与は慎重投与に変更されている。P104 試

¹⁰ ベースラインのクレアチニンクリアランス値が 80 mL/min 未満を「腎機能障害有」と定義

験においては高齢者における安全性に大きな問題はみられていないものの、市販後（既承認効能・効果）のデータを考慮して新たな注意喚起がなされたことは適切と考える。なお、以上を勘案して、引き続き製造販売後調査において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、製造販売後調査計画の概要（案）を提示した上で、以下のように説明している。本剤の既承認効能・効果に係る製造販売後調査として、長期使用に関する特定使用成績調査（目標症例数 3000 例、観察期間 3 年、実施予定期間 2010 年 7 月 1 日～2015 年 6 月 30 日）及び腎機能障害を有する患者に対する特定使用成績調査（目標症例数 100 例、観察期間 1 年、実施予定期間 2010 年 7 月 1 日～2013 年 6 月 30 日）を実施中である。これらの調査では本剤と併用された薬剤に関する調査項目を設定しており、 α -GI 併用例の情報も入手可能である。また、長期使用に関する特定使用成績調査の解析対象予定症例数 3000 例のうち、少なくとも ■■■ 例程度の α -GI 併用例の集積が可能と考えるため、新たな製造販売後調査を実施する予定はない。

機構は、以下のように考える。P104 試験成績等から本剤と α -GI の併用療法における安全性は許容可能と考えるものの、臨床試験成績は限られた例数及び投与期間の成績であり、また、低血糖症の発現においては本剤の臨床試験（既承認効能・効果）において大きな問題がみられていなかったのに対し、市販後（既承認効能・効果）に重篤な低血糖症が認められ注意喚起が速やかに強化された経緯があることを勘案すると、本剤と α -GI の併用療法についても適切な製造販売後調査計画を立案する必要があると考える。なお、製造販売後調査における調査内容等の詳細については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、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）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において治験実施計画書からの逸脱（経口糖尿病治療薬の Washout 規定不遵守）が認められたが、提出された承認申請資料に基づいて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. 総合評価

提出された資料から、本剤と α -GI の併用療法の有効性は示され、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。本剤と α -GI の併用療法は、2 型糖尿病における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。なお、低血糖症、膵炎、心血管系リスク、腫瘍、消化器症状の発現、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ついては、引き続き製造販売後調査において検討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、本剤と α -GI の併用療法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 4 月 1 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①ジャヌビア錠 25 mg、同 50 mg、同 100 mg ②グラクティブ錠 25 mg、同 50 mg、同 100 mg
[一 般 名]	シタグリプチンリン酸塩水和物
[申 請 者 名]	①萬有製薬株式会社（現：MSD 株式会社） ②小野薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 6 月 24 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。

製造販売後調査について

機構は、P104 試験成績等から本剤と α -GI の併用療法における安全性は許容可能と考えるものの、臨床試験成績は限られた例数及び投与期間の成績であり、また、低血糖症の発現については本剤の臨床試験（既承認効能・効果）において大きな問題がみられていなかったのに対し、市販後（既承認効能・効果）に重篤な低血糖症が認められ、低血糖症に係る注意喚起が速やかに強化された経緯があることを勘案すると、本剤と α -GI の併用療法についても適切な製造販売後調査計画を立案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。なお、専門委員から、本剤と α -GI はいずれも消化器症状が多くみられる薬剤であるため、併用により消化器症状等の発現状況が変化しないか、製造販売後調査において検討するべきであるとの意見が述べられた。

以上を踏まえ機構は、本剤と α -GI の併用療法について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。既承認効能・効果において収集された自発報告等の情報から特に注意が必要と考えられる低血糖症、筋骨格系および結合組織障害、膵炎、消化器症状及び本剤と α -GI の併用療法における未知の副作用の発現状況並びに腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性を確認することを主目的として、既承認効能・効果に係る製造販売後調査として現在実施中の長期使用に関する特定使用成績調査（観察期間 3 年、目標症例数 3000 例、以下、「既承認効能・効果に係る特定使用成績調査」）

とは別に、独立した特定使用成績調査（以下、「本剤と α -GI の併用療法に係る特定使用成績調査」）を観察期間 1 年、目標症例数 1000 例で実施する計画である。なお、本剤と α -GI の併用療法に係る特定使用成績調査の調査項目及び調査票の構成を既承認効能・効果に係る特定使用成績調査と合わせることにより、調査期間が異なるものの、曝露期間で調整した発現率の算出等により、両調査において収集された情報を探索的に比較することは可能と考える。また、腫瘍及び心血管系リスクについては、既承認効能・効果に係る特定使用成績調査の中で本剤と α -GI の併用例も調査対象（■ 例程度）とするよう計画を変更し、当該調査において情報収集する予定である。

機構は、回答を了承した。

III. 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・用量のもとで、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は、本剤の初回申請時に付された再審査期間に合致するよう平成 29 年 10 月 15 日までとすることが適切と判断する。

[効能・効果]	2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に 限る ①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 ④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 <u>⑤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</u> (下線部追加)
[用法・用量]	通常、成人にはシタグリプチンとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与 する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。 (変更なし)