

審議結果報告書

平成 23 年 6 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] トラゼンタ錠5mg
[一 般 名] リナグリプチン
[申 請 者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日] 平成22年8月30日

[審 議 結 果]

平成 23 年 6 月 1 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

審査報告書

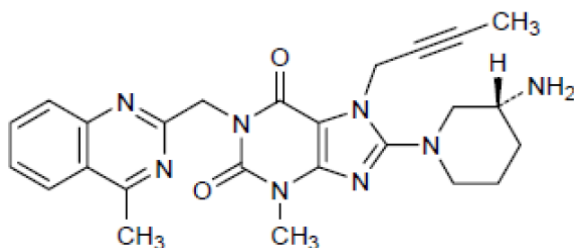
平成 23 年 5 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] トラゼンタ錠 5 mg（オンデロ錠 5 mg から変更）
[一 般 名] リナグリプチン
[申 請 者 名] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 8 月 30 日
[剤形・含量] 1 錠中に、リナグリプチン 5 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式：C₂₅H₂₈N₈O₂

分子量：472.54

化学名：

（日本名） 8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(ブタ-2-イン-1-イル)-3-メチル-1-[(4-メチルキナゾリン-2-イル)メチル]-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン

（英 名） 8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(but-2-yn-1-yl)-3-methyl-1-[(4-methylquinazolin-2-yl)methyl]-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

[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 5 月 12 日

[販 売 名] トラゼンタ錠 5 mg（オンデロ錠 5 mg から変更）
[一 般 名] リナグリプチン
[申 請 者 名] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 8 月 30 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の 2 型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを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、肝機能障害患者に対する本剤長期投与時の安全性、低血糖症状、過敏症反応、膵炎、心血管系リスク、悪性腫瘍等の発現状況については、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ることが適切と考える。

[効能・効果] 2 型糖尿病（ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。）
[用法・用量] 通常、成人にはリナグリプチンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[指 示 事 項] 実施中の 1218.40 試験、1218.64 試験及び 1218.74 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 23 年 3 月 31 日

I. 申請品目

[販 売 名]	オンデロ錠 5 mg
[一 般 名]	リナグリプチン
[申 請 者 名]	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 8 月 30 日
[剤形・含量]	1 錠中に、リナグリプチン 5 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	2 型糖尿病（ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。）
[申請時用法・用量]	通常、成人にはリナグリプチンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

オンデロ錠は、独国ベーリンガーインゲルハイム社により開発されたキサンチン骨格を有するジペプチジルペプチダーゼ-4（Dipeptidyl peptidase-4、以下、「DPP-4」）阻害薬であるリナグリプチン（以下、「本薬」）を有効成分とする錠剤（以下、「本剤」）である。

食事を摂取した場合、消化管のインクレチンホルモンであるグルカゴン様ペプチド 1 (GLP-1) 及びグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (GIP) の分泌が促進され、その血糖降下作用により血糖値が調整される。GLP-1 及び GIP はグルコース依存性のインスリン分泌促進作用を有しており、血糖恒常性を維持するインスリン及びグルカゴンの分泌を補助している。GLP-1 はグルコース刺激によりインスリン分泌を増強し血糖値を低下させるのに加え、グルカゴン分泌の阻害、胃内容物排出の遅延、満腹感の誘発等の作用も有するものの、DPP-4 により急速に分解されるため、その半減期は数分である。DPP-4 を阻害することにより活性型 GLP-1 の半減期が延長し、血中インスリン濃度の上昇と血糖値の低下が生じると考えられることから、本薬の開発が行われた。

今般、2 型糖尿病に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、国内開発を行った日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社により製造販売承認申請が行われた。

2011 年 3 月現在、海外において、本剤は承認されておらず、欧州、米国（欧州：20 年 月承認申請、米国：2010 年 7 月承認申請）及びその他 カ国においては現在審査中である。

なお、国内においては、DPP-4 阻害薬としてシタグリプチンリン酸塩水和物（以下、「シタグリプチン」）、ビルダグリプチン及びアログリプチン安息香酸塩が既に承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるリナグリプチンは、[REDACTED]で製造される。製造方法は、A*¹⁾、B*²⁾及びC*³⁾を出発物質とする4工程からなる。Step1において、A*とB*からD*⁴⁾を得て、Step2においてD*とC*からE*⁵⁾を得る。Step3-Aにおいて、E*からBI1356BS⁶⁾粗製物を得て、Step3-Bにおいて精製しBI1356BS未粉碎品を得て、Step3-Cにおいて粉碎、Step4において包装し原薬を得る。Step[REDACTED]、Step[REDACTED]及びStep[REDACTED]が重要工程とされている。Step[REDACTED]では、D*⁷⁾について確認試験(液体クロマトグラフィー(HPLC))、類縁物質(F*⁸⁾、A*⁸⁾、B*⁸⁾、G*⁹⁾、H*¹⁰⁾、その他の類縁物質、総量(HPLC))、乾燥減量、強熱残分が、Step[REDACTED]ではE*⁸⁾について、確認試験(HPLC)、類縁物質(C*⁸⁾、D*⁸⁾、I*⁹⁾、J*¹¹⁾、K*¹⁰⁾、L*¹²⁾、M*⁹⁾、N*⁷⁾、O*⁹⁾、その他の類縁物質、総量(HPLC))が、Step[REDACTED]では、BI1356BS粗製物について、確認試験(HPLC)、類縁物質(E*⁸⁾、P*⁹⁾、Q*¹¹⁾、R*¹⁰⁾、M*⁹⁾、S*¹²⁾、T*¹¹⁾、U*⁹⁾(異性体1、2)、その他の類縁物質、総量(HPLC))が管理されている。また、Step3-BではBI1356BS未粉碎品について、性状、確認試験(HPLC)、類縁物質(E*⁸⁾、P*⁹⁾、Q*¹¹⁾、R*¹⁰⁾、M*⁹⁾、S*¹²⁾、T*¹¹⁾、U*⁹⁾(異性体1、2)、その他の類縁物質、総量(HPLC))、乾燥減量が管理されている。なお、リナグリプチンについて、管理値に適合しない場合はStep[REDACTED]の再加工が設定されている。

原薬は、白色から帯黄白色の粉末であり、その化学構造は、核磁気共鳴スペクトル(¹H、¹³C)、質量分析(エレクトロスプレーイオン化、エレクトロスプレー衝突誘起解離化)、赤外吸収スペクトル(IR)、紫外吸収スペクトル(UV)、元素分析、単結晶X線結晶構造解析により確認されている。物理的・化学的性質については、性状、融点、比旋光度、解離定数、分配係数、吸湿性、pH-溶解度相関、有機溶媒への溶解度が検討されている。また、粉末X線回折により結晶多形が検討され、原薬にはFormAとFormBの[REDACTED]2種の結晶多形が含まれており、原薬を[REDACTED]で再結晶した際にのみFormCが確認された。なお、FormAとFormBについては、溶解性、融点、安定性等について同等の物

- 1 [REDACTED]
- 2 [REDACTED]
- 3 [REDACTED]
- 4 [REDACTED]
- 5 [REDACTED]
- 6 [REDACTED]
- 6 リナグリプチン
- 7 F* は Step[REDACTED]における合成副生成物。Step[REDACTED]において、N* に変換される。
- 8 出発物質又は中間体と同一の物質(それぞれ A*⁸⁾、B*⁸⁾、C*⁹⁾、D*⁹⁾、E*⁹⁾)
- 9 合成副生成物
- 10 H* は Step[REDACTED]における合成副生成物。Step[REDACTED]において、K* に変換され、さらに Step[REDACTED]において K* から R* に変換される。
- 11 J* は Step[REDACTED]における合成副生成物。Step[REDACTED]において、Q* に変換される。Q* は分解され T* になる。
- 12 L* は Step[REDACTED]における合成副生成物。Step[REDACTED]において、S* に変換される。

*:新薬承認情報提供時に置き換え

理的化学的性質を有していることから、FormA、FormB 又はそれらの混合物から構成される原薬を使用しても、製剤の有効性及び安全性に影響を与えないとされている。

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験（IR、キラル HPLC）、融点、類縁物質（1）（E*、P*、Q*、R*、M*、S*、T*、U*（異性体 1、2）、その他、総量（HPLC））、類縁物質（2）（V*、W*（ガスクロマトグラフィー（GC）））、光学異性体（キラル HPLC）、残留溶媒（XXXXXXXXXX）、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX）、

水分、強熱残分、含量（HPLC）及び粒子径が設定されている。また、規格には設定されていないが、残留金属、粉末 X 線回折、*in vitro* 遺伝毒性物質と考えられる不純物（B*）及び微生物限度試験も検討されている。

原薬の安定性については、二重のポリエチレン袋に入れ、ファイバードラムに入れた包装形態で 3 ロット（実生産スケール）について、長期保存試験（25℃/60 %RH、36 ヶ月）及び加速試験（40℃/75 %RH、6 ヶ月）が実施された。これらの試験では、性状、融点、類縁物質（1）（HPLC）、類縁物質（2）（GC）、光学異性体（キラル HPLC）、水分、含量及び粒子径が測定項目とされた。その結果、加速試験 6 ヶ月保存時において、T* のわずかな増加が認められたものの、その他の試験項目では変化は認められなかった。

また、1 ロット（パイロットスケール）について、固体状態で苛酷試験（[70℃、4 週間、ガラス容器（密栓）] [40℃/75 %RH、3 ヶ月、無包装] [70℃/90 %RH、3 日間、無包装]）、光安定性試験（[495 W・h/m²、121 万 lux・h] [6000 W・h/m²]）が実施された。これらの試験では、性状、融点、類縁物質（1）（HPLC）、類縁物質（2）（GC）、光学異性体（キラル HPLC）、水分、含量が測定項目とされた。その結果、苛酷試験 [70℃、4 週間、ガラス容器（密栓）]、光安定性試験（495 W・h/m²、121 万 lux・h）において、性状がわずかに変化（白色から黄白色）したものの、分解は認められなかった。

さらに、溶液状態で苛酷試験（[0.1 M 塩酸、25℃、28 日間] [0.1 M 塩酸、60℃、3 日間] [pH2.2、25℃、28 日間] [pH7、25℃、28 日間] [pH 調整なし、25℃、28 日間] [0.1 M 水酸化ナトリウム溶液、25℃、28 日間] [0.1 M 水酸化ナトリウム溶液、60℃、3 日間] [0.3 % 過酸化水素溶液、室温、7 日間]）及び光安定性試験（495 W・h/m²、121 万 lux・h）が実施された。これらの試験では、性状、pH、類縁物質（1）（HPLC）、類縁物質（2）（GC）、光学異性体（キラル HPLC）、含量が測定項目とされた。pH7 及び pH を調整しない水溶液においては、分解は認められなかったものの、強酸性条件下（加温にかかわらず）及び強塩基性条件下（加温した場合のみ）では、多くの不純物（X*¹³、Y*¹⁴、U*、V*、Z* 等）が生じた。一方、強酸化的条件 [0.3 % 過酸化水素溶液、室温、7 日間] では、分解は認められなかった。また、固体状態と比較すると溶液状態では、光分解を受けやすい傾向を示した。

¹³ リナグリプチンの XXXXXXXXXX

¹⁴ リナグリプチンの XXXXXXXXXX

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

以上の結果から、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、ファイバードラムに入れた包装形態において、室温で保存する場合、48 ヶ月と設定されている。なお、長期保存試験は48 ヶ月（最長 60 ヶ月）まで継続される。

(2) 製剤

製剤は、原薬、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤により構成されるフィルムコーティング錠であり、申請製剤は原薬を 5 mg 含有する。包装形態は PTP 包装（ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン/ポリエチレン/ポリ塩化ビニルシート/アルミニウム箔の PTP シートをアルミピロー包装したもの）又は褐色ガラス瓶包装（シリカゲル（乾燥剤）、ポリエチレン製緩衝材）とされている。

製剤は、[] 及び [] により製造される。製造工程は、第一工程（[]）、第二工程（[]）、第三工程（[]）、第四工程（[]）、第五工程（[]）、第六工程（[]）からなり、その後、包装工程（PTP 包装/瓶包装）が行われる。[]、[]、[] が重要工程とされている。[] 工程では、[]、[] 工程では、[]、[] 工程では、[]、[] 及び [] の []、[] 及び [] が管理されている。なお、実験計画法等により品質特性に影響を与えるパラメータが検討され、[] 工程の [] における []、[]、[] の管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（HPLC、UV）、乾燥減量、溶出性、製剤均一性（含量均一性：HPLC、近赤外分光光度法（NIR））、純度試験（AA*¹⁵、BB*¹⁵、CC*¹⁶、個々の分解生成物、分解生成物の総量）（HPLC）及び含量が設定されている。また、規格には設定されていないが、硬度、微生物限度試験、光学純度、無機不純物、残留溶媒も検討されている。

製剤の安定性については、PTP 包装品（100 錠（1 シート 10 錠×10 枚）、140 錠（1 シート 14 錠×10 枚））及び瓶包装品（500 錠）（実生産スケール）それぞれ 3 ロットについて、長期保存試験（25℃/60 %RH、24 ヶ月）及び加速試験（40℃/75 %RH、6 ヶ月）が実施された。これらの試験では、性状、乾燥減量、溶出性、純度試験（HPLC）、含量が試験項目とされた。また、微生物限度試験（長期保存試験：開始時、12 ヶ月時、24 ヶ月時）も試験項目とされた。その結果、変化は認められなかった。

また、1 ロット（実生産スケール）について、苛酷試験（温度 [50℃、3 ヶ月、両面アルミニウムブリスター包装]、湿度 [25℃/60 %RH、6 ヶ月、無包装] [30℃/75 %RH、6 ヶ月、無包装] [40℃/75 %RH、6 ヶ月、無包装]）、光安定性試験（200 W・h/m² 以上、120 万 lux・h、石英ガラス皿）が実施された。これらの試験では、性状、乾燥減量、溶出性、純度試験（HPLC）、含量が試験項目とされた。苛酷試験（湿度（25℃/60 %RH））においては、微生物限度試験

¹⁵ リナグリプチンの [] の [] により生成。

¹⁶ リナグリプチンの [] に [] が結合。

も試験項目とされた。その結果、苛酷試験（湿度）では、乾燥減量の増加が認められた。その他の試験項目には変化は認められなかった。

以上の結果から、製剤の有効期間は、PTP 包装又は瓶包装で室温保存したとき、36 ヶ月とされている。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続される。

<審査の概略>

(1) 結晶多形について

機構は、原薬で認められた 2 種の結晶多形である FormA と FormB について、溶解度に対する検討から生物薬剤学的に明確な違いを示さないとされていることについて、詳細な説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。FormA と FormB は水、0.1 M 塩酸、緩衝液 (pH2.2~7.4) において、類似した溶解度を示すこと、FormA、FormB 又はそれらの混合物からこれまでに製造された製剤における溶出挙動においても FormA 及び FormB の混合比による影響は受けていないことから、生物学的利用率に大きな影響は与えないと考える。

機構は、回答を了承した。

(2) *In vitro* 遺伝毒性物質と考えられる出発物質及び不純物について

機構は、原薬の合成において遺伝毒性を有する物質及び遺伝毒性を有する不純物を含有する可能性のある物質を使用しなければならない理由及び当該物質を使用しない合成方法の今後の開発について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。原薬に残留する B*、DD* 及び EE* は原薬の構造上の重要な要素である等、いずれも原薬の合成に不可欠なものである。これらの原薬への残留量は、毒性学的閾値 (Threshold of Toxicological Concern、以下、「TTC」) よりもはるかに少ないことが示され (原薬の TTC : 300 ppm、B*、DD* 及び EE* の残留量:それぞれ 10 ppm 未満、10 ppm 未満、10 ppm 未満)、これら化合物は、強いがん原性の懸念を示す構造は認められないため、合成工程を変更する必要はないと考える。

機構は、出発物質、出発物質の合成に使用する原料及び個別に規格を設定する出発物質中の不純物は、遺伝毒性を有する不純物として原薬中への混入源となる可能性が理論上考えられるとされていることを踏まえ、出発物質の管理として管理項目及び管理値を設定するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。B* は原薬の製造工程 Step 1 において、中間体 D* について残留量が管理される。DD* と EE* については、出発物質である B*、A* においてそれぞれ管理項目を設定し、管理する。

機構は、回答を了承した。

(3) 規格について

*:新薬承認情報提供時に置き換え

機構は、原薬の純度試験、残留溶媒、水分の規格値並びに製剤の純度試験及び含量の規格値について、ロット分析、安定性試験成績等の結果から再度検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。原薬の純度試験（E*、Q*、R*、S*、T*、総量）、残留溶媒（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX）、水分の規格値については、これまでのロット分析及び安定性試験成績等を考慮し、より低い値に設定する。製剤の純度試験の規格値については、申請製剤ではないものの核錠の成分が申請製剤と同一である 1 mg 錠における安定性試験成績も考慮し、個々に規格を設定する分解生成物は XXXX %以下、その他の個々の分解生成物は XXXX %以下に変更する。また、製剤の含量は臨床試験及び基準ロットの安定性試験に使われた全ロットにおいて、XXXX ~ XXXX %の範囲内であったこと及び製剤の長期安定性試験で含量の低下は認められなかったことから、含量の下限値を XXXX %とする。

機構は、回答を了承した。

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

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、*in vitro* において作用機序、*in vivo* において正常モデル動物及び糖尿病モデル動物を用いた血糖降下作用が検討された。副次的薬理試験として、創傷治癒に対する作用が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響が検討された。また、フォローアップ試験が非 GLP 下で実施された。薬力学的相互作用試験として、ビグアナイド系薬剤であるメトホルミン塩酸塩（以下、「メトホルミン」）との併用効果が検討された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 試験

① DPP-4 阻害作用 (4.2.1.1-1)

DPP-4 を発現したヒト結腸腺癌由来 CaCo-2 細胞ホモジネートを用いて、本薬の DPP-4 に対する阻害作用が検討された結果、IC₅₀ 値は 1 nM であった。ヒト、マウス、ラット及びイヌの血漿中 DPP-4 に対する IC₅₀ 値は、それぞれ 3.6、10.2、6.8 及び 10.4 nM であった。その他、CaCo-2 細胞抽出膜標本を用いて本薬と他の DPP-4 阻害薬（シタグリブチン、ビルダグリブチン、サキサグリブチン及びアログリブチン、以下同順）と比較した結果が参考文献として提出された結果、本薬も他の DPP-4 阻害薬と同程度に DPP-4 を阻害したが、その IC₅₀ 値は 1 nM であり、他の DPP-4 阻害薬（それぞれ 19、62、50 及び 24 nM）より小さかった。

② DPP-4 関連プロテアーゼに対する阻害作用 (4.2.1.1-2)

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

DPP-4 関連プロテアーゼ（DPP-2、DPP-8、DPP-9 及び線維芽細胞活性化タンパク α （fibroblast activation protein α 、以下、「FAP α 」）、以下同順）に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬の DPP-4 に対する IC₅₀ 値は 1 nM であったが、DPP-4 関連プロテアーゼに対する IC₅₀ 値はそれぞれ >100 μ M、40 μ M、11 μ M 及び 94 nM であった。また、他のプロテアーゼに対する阻害作用も検討された結果、アミノペプチダーゼ P については 10 μ M で阻害作用はみられず、POP/PEP（プロリルオリゴペプチダーゼ/プロリルエンドペプチダーゼ）、プラスミン、トロンビン及びトリプシンについては 100 μ M でも阻害作用はみられなかった。

③ 受容体、イオンチャネル及び酵素に対する作用（4.2.1.1-3、4.2.1.1-4）

27 種の酵素に本薬 10 μ M、50 種のイオンチャネル及び受容体に本薬 3 μ M が処置され、本薬の酵素阻害作用又は結合阻害作用が検討された結果、ヒトムスカリン受容体のサブタイプ M₁、M₂ 及び M₃ に対し、83、82 及び 55 % の結合阻害作用がみられたが、その他は 50 % を超える酵素阻害作用又は結合に影響を示すものはなかった。また、受容体の結合実験（置換実験）においてムスカリン受容体サブタイプに対する作用が検討された結果、M₁、M₂ 及び M₃ に対する IC₅₀ 値は 295、1000 及び 840 nM であった。申請者は、臨床用量（5 mg/日）を日本人に投与したときの C_{max,ss} は 12 nM（5.3.3.1-3）であることから、臨床において DPP-4 以外の酵素等に対して阻害活性を示す可能性は低いと説明している。

④ 代謝物の作用（4.2.1.1-6、4.2.1.1-7、4.2.1.1-8、4.2.1.1-9）

本薬の主要代謝物である CD1790（S-エナンチオマー）の DPP-4 に対する作用が検討された結果、CD1790 は 1 μ M の濃度で阻害しなかった。また、CD1790 が 54 種のイオンチャネル及び受容体に 3 μ M、21 種の酵素に 10 μ M の濃度で処置された結果、ヒトシクロオキシゲナーゼ-1 及び-2 の作用を増強した（10 μ M でそれぞれ 51 % の増強）が、それ以外に 50 % 以上の変化がみられたものはなかった。その他、CD1790 のラセミ体である CD1750 の作用が検討されたが、DPP-4、その他の酵素、イオンチャネル及び受容体に対する作用はみられなかった。なお、10 μ M は、臨床用量（5 mg/日）を日本人に投与したときの血漿中 CD1790 の C_{max,ss}（3.56 nM）の 2000 倍以上である。

2) *In vivo* 試験

① 正常マウスにおける作用（4.2.1.1-1）

雄性マウス（各群 5 例）に絶食下で本薬（1 及び 3 mg/kg）又は溶媒¹⁷が単回経口投与され、その 45 分後、グルコース液（2 g/kg）が経口負荷（以下、「OGTT」）された。その結果、対照群では OGTT の 30 分後に血糖値（平均値±標準誤差、以下同様）が最高値（18.6±1.5 mM）に到達したが、本薬 1 及び 3 mg/kg 群では血糖値がそれぞれ 13.0±1.0 及び 13.0±0.6 mM となり、本薬群の最高血糖値は対照群と比較して有意に低下していた。グルコース AUC_{0-180min} は本薬 1 及び 3 mg/kg 群で対照群に比べそれぞれ 49.0 及び 54.7 % であり、有意に低下した。OGTT の 180 分後の血漿中 DPP-4 活性は本薬 1 及び 3 mg/kg 群で対照群と比べそれぞれ 70.8 及び 75.4 % 有意に阻害された。

¹⁷ 0.5 % ヒドロキシエチルセルロース（以下、「HEC」）含有 3 mM 塩酸溶液

雄性マウス（各群 4～5 例）に本薬（0.3、1 及び 3 mg/kg）又は溶媒¹⁷が単回経口投与され、その 16 時間後に絶食下で OGTT が行われた。その結果、対照群では OGTT の 30 分後に血糖値が最高値（ 20.2 ± 1.6 mM）に到達したが、OGTT の 180 分後にはほぼベースラインに戻った。本薬 1 mg/kg 群では OGTT の 60 分後、本薬 3 mg/kg 群では OGTT の 30 分後に血糖値が最高値（それぞれ 12.8 ± 0.8 、 12.4 ± 1.1 mM）となり、グルコース $AUC_{0-180 \text{ min}}$ は対照群に比べそれぞれ 24.9、16.4 %低下した。本薬群では対照群と比較して血漿中 DPP-4 活性は OGTT の 180 分後まで、血糖値は OGTT の 60 分後まで有意に低下した。

② 正常ラット、イヌ、サルにおける作用（4.2.1.1-1）

雄性ラット（各群 5 例）に非絶食下で本薬（0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/kg）又は溶媒¹⁷が単回経口投与された。その結果、本薬群では血漿中 DPP-4 活性が用量依存的に阻害された。本薬 1、3 及び 10 mg/kg 群では投与 7 時間後に血漿中 DPP-4 活性がベースラインからそれぞれ 70.4、80.2 及び 84.7 %、24 時間後には 51.4、66.7 及び 80.0 %阻害された。

雄性イヌ（3 例）又は雌雄サル（雄 1 例、雌 2 例）に絶食下で本薬 1 mg/kg 又は溶媒（イヌ¹⁷、サル¹⁸）が単回経口投与された。その結果、いずれの動物種においても、投与後 30 分以内に血漿中 DPP-4 活性がベースラインの 70 %以上阻害された。イヌでは投与 7 時間後まで血漿中 DPP-4 活性が 70 %以上阻害されたが、24 時間後には 40.6 %の阻害となり、72 時間後には投与前の血漿中 DPP-4 活性レベルに戻った。サルでは投与 7 時間後まで約 80 %阻害されたが、24 時間後には 64.6 %の阻害となり、72 時間後には 21.0 %の阻害となった。

③ db/db マウスにおける作用（4.2.1.1-1）

雄性 db/db マウス（9 週齢、各群 7 例）に絶食下で本薬（0.1、0.3 及び 1 mg/kg）又は溶媒¹⁷が単回経口投与され、その 45 分後に OGTT が行われた。その結果、用量依存的に血糖値が低下した。本薬 1 mg/kg 群のグルコース $AUC_{0-180 \text{ min}}$ は対照群に比べ 61.7 %と、対照群に比べ有意に低下した。

④ 肥満 Zucker Fatty (fa/fa) ラットにおける作用（4.2.1.1-1）

雄性肥満 Zucker Fatty (fa/fa) ラット（11～12 週齢、各群 6～7 例）に絶食下で本薬（1 及び 3 mg/kg）又は溶媒¹⁷が単回経口投与され、その 45 分後に OGTT が行われた。その結果、本薬群では血漿中 DPP-4 活性が OGTT の 20 分後にベースラインの 70 %以上阻害され、この作用は測定終了時点（OGTT の 180 分後）まで維持された。血糖値は OGTT の 20 分後に最高値（対照群、本薬 1 mg/kg 群、本薬 3 mg/kg 群でそれぞれ 12.2 ± 0.8 、 8.9 ± 0.4 、 8.6 ± 0.5 mM）となり、本薬群では対照群と比べ有意に低下していた。グルコース $AUC_{0-180 \text{ min}}$ も本薬群では対照群と比べ有意に低下していた（1 mg/kg 群で-38.5 %、3 mg/kg 群で-47.3 %）。

雄性肥満 Zucker Fatty (fa/fa) ラット（6～7 週齢、各群 10 例）に本薬（3 mg/kg）又は溶媒¹⁷が単回経口投与され、その 17 時間後に絶食下で OGTT が行われた結果、本薬 3 mg/kg 群では投与 17 時間後（OGTT 開始前）でも血漿中 DPP-4 活性が 81.8 %阻害されており、対照群と比較して有意であった。本薬群では血漿中の活性型 GLP-1 濃度が上昇しており、OGTT の 5 分後に対照群と比較して有意な上昇がみられた。また、OGTT の 10 分及び 15 分後に対照群と比較してインスリン値の有意な上昇もみられた。

¹⁸ 1 %HEC 溶液

⑤ Zucker Diabetic Fatty (ZDF) ラットにおける作用 (4.2.1.1-1)

雄性 Zucker Diabetic Fatty (ZDF) ラット (8~9 週齢、各群 6~7 例) に絶食下で本薬 (1 及び 3 mg/kg) 又は溶媒¹⁷が単回経口投与され、その 45 分後に OGTT が行われた。その結果、本薬群では OGTT の 20 分後に血漿中 DPP-4 活性が 80 %以上阻害され、その作用は測定終了時点 (OGTT の 180 分後) まで維持された。対照群では血糖値が OGTT の 20 分後に最高値 (19.1 ± 1.4 mM) となり、OGTT の 40 分後の血糖値も高値 (18.5 ± 1.5 mM) のままであったが、本薬群では対照群と比較して OGTT の 40 分後における血糖値を有意に低下させ、1 mg/kg 群では 15.0 ± 0.8 mM、3 mg/kg 群では 13.4 ± 1.3 mM であった。グルコース AUC_{0-180 min} は対照群と比較してそれぞれ 19.5 及び 21.6 %低下したが、有意ではなかった。

⑥ db/db マウスを用いた正常血糖高インスリンクランプ試験における作用 (4.2.1.1-5)

雌性 db/db マウス (8 週齢、各群 15 例) に本薬 (3 mg/kg/日) 又は溶媒 (メチルセルロース溶液) が 8 週間反復経口投与された。投与開始 61 日後に、正常血糖高インスリンクランプが実施され、インスリン感受性が検討された。その結果、対照群では、試験期間を通して HbA1c の上昇がみられた。本薬群では投与 28 日目まで対照群と同様に HbA1c が上昇したが、投与 42~56 日目では、対照群に比べ有意に低下した。正常血糖高インスリンクランプ試験において、本薬群では対照群より糖注入率を指標としたインスリン感受性がわずかに改善される傾向が認められたが、有意な差はなかった。

(2) 副次的薬理試験

正常マウスにおける創傷治癒に対する作用 (4.2.1.2-1)

本薬の FAP に対する選択性が 94 倍と他のプロテアーゼに比べて低く (4.2.1.1-2)、FAP は創傷治癒過程と組織リモデリングに関係しているとの報告 (Garin-Chesa P, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990; 87: 7235-9) があることから、創傷治癒に対する本薬の作用が検討された。雄性マウス (各群 10 例) に本薬 (0.3、1、3、10 及び 30 mg/kg/日) 又は溶媒¹⁷が 16 日間反復経口投与され、本薬投与開始 2 日後に、背側皮膚に 1 例あたり 2 ヶ所創傷を作製した。その結果、本薬群では溶媒群と比較して一般状態と体重に影響はみられなかった。いずれの測定時点においても、すべての群間の創傷面積に有意な差はなかった。創傷作製時の創傷面積を 100 %としたところ、7 日後の平均創傷面積は、対照群、本薬 0.3、1、3、10 及び 30 mg/kg/日群でそれぞれ 61.26、48.59、40.52、61.32、48.53 及び 46.89 %、14 日後ではそれぞれ 1.60、0.16、0.77、0.47、0.03 及び 0.21 %となり、ほぼ完全に治癒した。14 日後における血漿中 DPP-4 活性は、本薬 0.3、1、3、10 及び 30 mg/kg/日群で対照群に比べそれぞれ 78.1、81.2、87.1、90.0 及び 95.0 %阻害されていた。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3-1)

雄性ラット（各群 4 例）に、本薬（6、60 及び 600 mg/kg）又は溶媒¹⁹が単回経口投与され、投与 24 時間後まで観察された結果、本薬群で行動又は生理機能に対し一貫した変化は認められず、体温や自発運動量に対し、対照群に比べ有意な作用もみられなかった。

2) 心血管系に及ぼす影響

① *In vitro* 試験 (4.2.1.3-2)

hERG チャンネルを安定発現させた HEK293 細胞を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬（0、1、3 及び 10 μM ）の作用が検討された結果、本薬は 10 μM の濃度まで影響を及ぼさなかった。なお、10 μM は臨床用量（5 mg/日）を日本人に投与したときの $C_{\text{max,ss}}$ （12 nM）（5.3.3.1-3）の 833 倍（血漿中の本薬非結合体濃度 $C_{\text{max,ss}}$ （1.24 nM）（5.3.2.1-2）から算出した場合は 8065 倍）である。

モルモット心室乳頭筋を用いて活動電位持続時間に対する本薬（0、0.1、0.3、1、3 及び 10 μM ）の作用が検討された結果、静止膜電位、活動電位振幅、オーバーシュート、最大立ち上がり速度に影響はみられなかったが、0.3 μM から活動電位持続時間（以下、「APD」）が濃度依存的に短縮し、その作用は対照群と比較して有意であった（本薬 10 μM では APD90 に対して本薬処置前から最大 6.9 %の短縮）。また、0.3 μM から心筋収縮力（以下、「FOC」）を濃度依存的に増加し、その作用は対照群と比較して有意であった（本薬 10 μM では本薬処置前から最大 55.2 %の増加）。

② *In vivo* 試験 (4.2.1.3-3)

雌雄カニクイザル（雌雄各 2 例）に本薬（12、60 及び 150 mg/kg）又は溶媒¹⁹が単回経口投与され、血圧、心拍数及び心電図（RR、PR、QRS、QT 及び QTc）に対する作用が検討された。その結果、検討した全ての用量では、投与に伴う心電図（第 II 誘導）上の変化はみられなかったが、60 mg/kg 群及び 150 mg/kg 群では、対照群と比べ有意な心拍数の増加がみられた（150 mg/kg 群で最大 16.7 %の増加）。

3) 呼吸器系に及ぼす影響 (4.2.1.3-4)

2 系統（Wistar 及び Wistar Han）の雄性ラット（各群 8 例）に本薬（6、60 及び 600 mg/kg）又は溶媒¹⁹が単回経口投与され、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に対する作用が検討された。その結果、いずれの系統のラットにおいても、本薬 6 及び 60 mg/kg 群では対照群と比べ有意な差はみられなかった。Wistar ラットの本薬 600 mg/kg 群では投与 30 分後に 1 回換気量が対照群に比べ有意に増加した。Wistar Han ラットの本薬 600 mg/kg では投与 30 分後に呼吸数及び分時換気量が対照群に比べ有意に減少した。なお、ラットに本薬 60 mg/kg 及び 600 mg/kg を投与したときの C_{max} （それぞれ、3210 及び 12200 nM）は、臨床用量（5 mg/日）を日本人に投与したときの $C_{\text{max,ss}}$ （12 nM）のそれぞれ 268 倍及び 1017 倍であった。

(4) フォローアップ試験及び補足的安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3-5)

¹⁹ 0.5 %HEC 溶液

雄性マウス（各群 6 例）に本薬（3、10 及び 30 mg/kg）又は溶媒¹⁹が単回経口投与され、Irwin 変法による 24 時間の一般行動が観察された。また、雌性マウス（各群 7 例）に同用量で本薬又は溶媒¹⁹が単回経口投与され、14 時間の夜間自発運動量が測定された。その結果、いずれの試験でも、マウスの一般行動に本薬投与による影響はみられなかった。

2) 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響（4.2.1.3-6）

雄性ラット（各群 8 例）に本薬（3、10 及び 30 mg/kg）又は溶媒¹⁹が単回経口投与され、テレメトリーシステム及び全身プレチスモグラフィシステムにより投与開始から 7 時間連続して、循環（血圧、心拍数）、呼吸パラメータ（呼吸数、呼吸量）、運動量及び体温が測定された。その結果、心血管系及び呼吸器系に対し、本薬投与による影響はみられなかった。

3) 循環動態及び心電図に及ぼす影響（4.2.1.3-7）

雌雄イヌ（雄 1 例、雌 2 例）に本薬（1、3 及び 10 mg/kg）又は溶媒¹⁹が単回経口投与され、動脈血圧、左心室内圧及び心電図に対する作用がテレメトリー法により 8 時間測定された。測定したいずれのパラメータに対し、本薬投与による影響はみられなかった。

4) 腎機能、肝機能及び代謝に及ぼす影響（4.2.1.3-8）

雌雄ラット（各群 20 例（雌雄各 10 例））に本薬（3、10 及び 30 mg/kg）又は溶媒¹⁸が単回経口投与され、各群において 10 例（雌雄各 5 例）ずつ尿検査又は血液検査が実施された。その結果、尿の測定パラメータ（尿量、浸透圧、pH、Na⁺、K⁺、Cl⁻、Ca²⁺、Mg²⁺、クレアチニン、グルコース、タンパク、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「 γ -GT」）、乳酸脱水素酵素（以下、「LDH」）、アルカリフォスファターゼ（以下、「ALP」）及び N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ）に対し、本薬投与による影響はみられなかった。血清測定パラメータ（浸透圧、クレアチニン、グルコース、血中尿素窒素、トリグリセリド、抱合ビリルビン、AST、 γ -GT、グルタミン酸脱水素酵素（以下、「GLDH」）、LDH、ALP、クレアチンキナーゼ、Na⁺、K⁺、Cl⁻、Ca²⁺、Mg²⁺）に対してもほとんど影響はみられなかったが、30 mg/kg 群では投与 8 時間後に血清タンパク質が、24 時間後に血清コレステロール及び遊離脂肪酸が増加し、また、ALT 及び総ビリルビン値が軽度が増加した。

5) 胃腸管系に及ぼす影響（4.2.1.3-9、4.2.1.3-10）

幽門を結紮した雄性ラット（各群 8 例）に麻酔下で本薬（3、10 及び 30 mg/kg）又は溶媒¹⁸が十二指腸内投与され、胃液分泌に対する作用が検討された。その結果、胃内 pH と総酸度に対し、対照群に比べ有意な作用はみられなかった。本薬群の胃液量は用量依存的に減少し、本薬 10 及び 30 mg/kg 群では対照群に比べ有意に減少した。また、本薬 10 mg/kg では対照群に比べ酸分泌量が有意に抑制された。

雌雄ラット（各群 10 例（雌雄各 5 例））に本薬（3、10 及び 30 mg/kg）又は溶媒¹⁸が単回経口投与され、消化管運動に対する作用が検討された。その結果、本薬投与後に胃排出能は抑制されなかったが、消化管輸送能が約 10 %低下し、対照群に比べ有意であったが、用量依存性はみられなかった。

（5）薬力学的薬物相互作用

メトホルミンの併用試験（4.2.1.4-1）

雄性 *db/db* マウス（10～11 週齢、各群 8 例）に溶媒¹⁷、本薬（1 mg/kg/日）単独、メトホルミン（200 mg/kg/日）単独、又は本薬とメトホルミンの併用にて 1 日 1 回 1 週間、反復経口投与され、最終投与から 16 時間後に OGTT が行われた。本薬又はメトホルミンの単独投与では、血中グルコース $AUC_{0-180\text{ min}}$ がそれぞれ 13.2 又は 19.3 %低下したが、対照群と比べ有意ではなかった。一方、併用投与では、メトホルミン単独群と比べ血中グルコース $AUC_{0-180\text{ min}}$ の有意な低下がみられ、本薬単独群と比べ低下傾向がみられたが、交互作用は認められなかった。

<審査の概略>

（1）膵β細胞に対する作用について

機構は、提出された資料より、本薬の DPP-4 阻害作用は示されており、GLP-1 上昇作用及び HbA1c 低下作用の用量依存性は検討が十分とは言えないものの、血糖降下作用については概ね示されていると考える。また、本薬は DPP-8 及び DPP-9 を含む DPP-4 の類縁酵素に対して阻害作用を示さず、DPP-4 に対する選択性がみられていると考える。他のインクレチン関連薬では動物レベルで膵β細胞に対する作用が報告されていることから、本薬の膵β細胞に対する作用について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。DPP-4 阻害により上昇した GLP-1 により、膵β細胞の再生及び膵β細胞量の増加が報告されている (Baggio LL, *et al.*, *Annu Rev Med*, 2006; 57:265-81)。また、げっ歯類の糖尿病モデルに GLP-1 及びその受容体アゴニストを長期間投与した場合にも、膵アポトーシスの阻害に加え膵β細胞の再生と膵β細胞量の増加が観察されている (Tourrel C, *et al.*, *Diabetes*, 2001; 50: 1562-70, Farilla L, *et al.*, *Endocrinology*, 2002; 143: 4397-408)。さらに、他の DPP-4 阻害薬においても膵β細胞に対する作用が報告されており、ビルダグリプチンでは新生児ラットにおいて膵β細胞の複製とアポトーシスの減少による膵β細胞量の増加を引き起こすこと (Duttaroy A, *et al.*, *Eur J Pharmacol*, 2011; 650: 703-7)、シタグリプチンでは高脂肪食を負荷したストレプトゾトシン処置マウスにおいて膵β細胞量を増加させ、膵島におけるβ細胞及びα細胞の割合を正常マウスと同程度にすることが報告されている (Mu J, *et al.*, *Diabetes*, 2006; 55: 1695-704)。これらの作用は、DPP-4 阻害薬により GLP-1 濃度が維持されたことにより引き起こされた共通の作用であると考ええる。本薬においても同様の試験を現在実施中であり、以下に予備試験の結果を示す。*db/db* マウスに本薬 3 mg/kg/日を 2 ヶ月間反復経口投与し、膵β細胞量、膵非β細胞量及びインスリン mRNA を測定した。その結果、HbA1c の低下作用は-0.9 %であり、膵β細胞量の増加、膵非β細胞量の減少傾向及び膵β細胞でのイン

スリン mRNA の増加が認められた。現在、さらに長期投与での膵β細胞に対する作用を検討している。

機構は、膵β細胞に対する作用がヒトでも認められるかどうかについては、不明な点があるものの、本薬による膵β細胞に対する作用が動物試験で認められる可能性はあると考え、回答を了承した。

(2) 心血管系に対する作用について

機構は、本薬はキサンチン骨格を有しており、モルモット心室乳頭筋を用いた試験において、本薬の 0.3 μM 以上の濃度で FOC の増加及び APD の短縮が濃度依存的に認められていることから (4.2.1.3-2)、β作用が認められないかどうか、モルモット心室乳頭筋で認められた陽性変力作用の機序並びにヒトの心血管系に影響を及ぼす可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。キサンチン誘導体はβ作用を増強させることが知られているが、*in vitro* 試験において本薬 3 μM ではヒトのβ₁ アドレナリン受容体に対し影響はみられなかった (4.2.1.1-3)。また、カフェイン、テオフィリン等のキサンチン誘導体はホスホジエステラーゼ (以下、「PDE」) 阻害作用やアデノシン拮抗作用を持つことが知られているが、本薬 10 μM で PDE IV に対する作用 (31 %の阻害) が認められた以外は、他の PDE やアデノシンに対して作用は認められなかった (4.2.1.1-3)。さらに、*in vivo* 試験においても、ラットに本薬 30 mg/kg を投与した際、収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数に対し影響はみられなかった (4.2.1.3-6)。サルを用いた試験 (4.2.1.3-3) では本薬 60 mg/kg 群及び 150 mg/kg 群で対照群に比べ心拍数の有意な増加 (150 mg/kg 群で最大 16.7 %) が認められたが、その変化の程度は投与後 12 時間の間に溶媒投与で認められた最大心拍数変化と同程度であった。また、本薬 60 mg/kg 群の血漿中濃度は臨床用量 (5 mg/日) を日本人に投与したときの C_{max,ss} の 825 倍であった。したがって、キサンチン骨格を有することによる心血管系への作用がヒトにおいて認められる可能性は低いと考える。モルモット心室乳頭筋でみられた 2 つの作用は統計学的に有意であったものの、APD に対しては最大 6.9 %の短縮であり、FOC に対しても、その陽性変力作用は最大 55.2 %とわずかな変化であった (同じ実験系でイソプロテレノールを用いた場合には、最大でベースラインの 4.4 倍の収縮力の増加がみられる)。これら 2 つの作用の機序として、心筋細胞膜上の受容体に結合し作用を示す又は細胞内情報伝達に影響し、例えば PDE 阻害により cAMP を増加させカルシウム貯蔵部位からカルシウムの遊離を起こし収縮力を増強させることが考えられるが、本薬 3 μM で 50 %以上の影響がみられた受容体は M₁、M₂ 及び M₃ のみであり (4.2.1.1-3)、心筋細胞には M₂ 受容体が存在するがヒトにおいてムスカリン受容体に関連するような副作用 (口渇、緑内障、排尿障害等) は認められなかったこと、PDE IV を阻害した濃度はモルモット心室乳頭筋で作用が認められた濃度の 30 倍であったこと (4.2.1.1-3) から、本薬における陽性変力作用の機序は不明と考える。しかしながら、モルモット心室乳頭筋の無作用量 (100 nM) は臨床用量 (5 mg/日) を日本人に投与したときの血漿中の本薬非結合体濃度 (1.24 nM) の 81~96 倍であり、イヌを用いた試験において、心電図や心筋収縮力の指標である LV dP/dt max に対し、本薬投与による影響は認められなかった (4.2.1.3-7)。さらに、Thorough QT 試験 (1218.32 試験) において、本剤 (5 mg 及

び 100 mg) 群ではプラセボ群と比較して QT 間隔の延長は認められず、QTc 間隔の短縮も観察されなかった。本薬 100 mg 群では、2～3 拍/分程度の軽微な心拍数の増加とこれに対応する RR 間隔の短縮が認められたが、QTcI、QTcN 又は QTcF 間隔の変化は認められなかった。以上の結果から、本薬の臨床用量 (5 mg/日) をヒトに投与したときに、心血管系に対して問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、*in vitro* 試験において陽性変力作用が認められたものの、その安全域は *in vitro* 試験では 81 倍以上、*in vivo* 試験では 825 倍以上であること、ヒトにおいても現時点で臨床用量 (5 mg/日) において心血管系に対し問題となる影響が認められていないことを考慮すると、今後ヒトにおいて大きな懸念が生じる可能性は低いと考え、回答を了承した。なお、ヒトにおける心血管系への影響に関しては、「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 7) 心血管系リスク」の項を参照。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬又は本薬の ^{14}C 標識体をマウス、ラット、ウサギ及びサルに単回経口投与又は単回静脈内投与したときの薬物動態が検討された。血漿中の本薬及び CD1790 の濃度は、高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 (HPLC-MS/MS 法) により同時測定された。定量下限は、マウス、ウサギ及びサルにおいては、本薬について 1.0 nM、CD1790 について 0.5 nM、ラットにおいては、本薬について 2.5 nM、CD1790 について 1.0 nM であった²⁰。生体試料中の放射能の測定には、液体シンチレーションカウンター又はオートラジオグラフィーが用いられた。

(1) 吸収 (4.2.2.2-1～3、4.2.2.2-5、4.2.2.2-6、4.2.2.3-12、4.2.2.5-4)

雌雄マウス、雌雄ラット、雌性ウサギ及び雌雄サルに本薬又は本薬の ^{14}C 標識体が 1 mg/kg から 45 mg/kg の用量の範囲で単回経口又は静脈内投与されたときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは、表 1 のとおりであった。

²⁰ 4.2.2.2-2 試験のみ定量下限は、本薬について 0.5 nM、CD1790 について 0.25 nM であった。

表1 単回経口又は静脈内投与時の本薬の血漿中薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	性別 (n)	用量 (mg/kg)	C _{max} (nM)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-inf} (nM・h)	MRT (h)	t _{1/2} (h)	F (%)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)
マウス	p.o.	雄 (30)	5	84.3	1.00	422	11.0	23.6	18.4 ^{b)}	—	—
			15	1010	1.00	3050	4.99	18.7	44.4 ^{b)}	—	—
	i.v.	雌 (36)	1	—	—	458	23.6	48.9	—	77.1	109
			10	—	—	4580	3.75	44.9	—	77.2	17.4
ラット	p.o.	雌/雄 (4/4)	5	547	2.25	2610	14.3	35.9	54.8 ^{c)}	—	—
		雄 (4)	15	2230	0.5	8360	6.81	29.8	NC	—	—
			45	6830	1.25	45600	5.51	12.2	NC	—	—
	i.v.	雌/雄 (4/3)	5	—	—	4760	2.40	10.5	—	37.3	5.39
ウサギ	p.o.	雌 (3)	4	368	0.67	1330 ^{d)}	33.9	41.3	—	—	—
			25	8560	0.50	16300 ^{d)}	9.98	59.0	—	—	—
サル	p.o.	雄 (4)	3	622	0.5-2	3740	28.9	46.7	68.8 ^{c)}	—	—
		雌雄 (3/3)	5	1150	0.75	4550	17.4	41.4	41.0 ^{b)} (50.1 ^{e)})	—	—
	i.v.	雌雄 (3/3)	1.5	—	—	3370	16.9	38.5	—	15.8	15.8
		雄 (4)	3	—	—	5440	7.93	25.5	—	19.7	9.47

算術平均値、NC：算出されず、—：算出に必要な p.o.又は i.v.試験を実施せず

C_{max}：最高濃度、t_{max}：最高濃度到達時間、AUC_{0-inf}：時間 0 から無限大まで外挿した濃度—時間曲線下面積、MRT：平均滞留時間、t_{1/2}：消失半減期、F：絶対バイオアベイラビリティ、CL：全身クリアランス、V_{ss}：定常状態におけるみかけの分布容積

a) 中央値

b) p.o.試験と i.v.試験における AUC_{0-inf}/用量の値から算出

c) p.o.試験と i.v.試験における同一用量投与時の AUC_{0-inf}の値から算出

d) AUC_{0-96 h}

e) p.o.試験と i.v.試験における同一用量投与時の尿中排泄率比から算出

雄性ラット（4例）に P 糖タンパク阻害剤である Zosuquidar を前投与し本薬 1 mg/kg を絶食下に単回経口投与したとき、前投与なしと比べ C_{max} は約 14 倍、AUC_{0-72 h} は 2.1 倍となった。

(2) 分布 (4.2.2.3-1、4.2.2.3-2、4.2.2.3-6、4.2.2.3-9、4.2.2.3-17、4.2.2.5-4、5.3.2.1-3)

雄性ラット（4例）に本薬の ¹⁴C 標識体 2 mg/kg が単回経口投与され、定量的全身オートラジオグラフィが実施された結果、全ての組織において投与 30 分後に最高放射能濃度を示した。放射能の消失は腎臓で遅く、腎臓における投与 168 時間後における放射能濃度は、2200 nmol/kg と検討した組織の中で一番高かった。腎臓内の部位別での放射能濃度は、中間帯で 9160 nmol/kg、髄質で 85.4 nmol/kg と部位差がみられた。投与 168 時間後における放射能濃度は、腎臓に次いで肝臓が高く（304 nmol/kg）、脾臓、胸腺、ハーダー腺、肺、精巣上体、唾液腺、副腎、皮膚及び骨髄においても放射能が検出された。雄性有色ラット（2例）に本薬の ¹⁴C 標識体 2 mg/kg が単回静脈内投与された結果、投与 168 時間後における放射能濃度は、腎臓では 2420 nmol/kg、眼では 6460 nmol/kg であった。

雄性ラット（4例）に本薬の ¹⁴C 標識体 2 mg/kg が単回経口投与された結果、投与 24 時間後の肝臓において、投与放射能の 0.079 %が抽出不可能であった。

授乳ラット（5例）に本薬の ¹⁴C 標識体 30 mg/kg が単回経口投与された結果、投与 24 時間後の血漿中の放射能の 52.1 %が抽出不可能であった。

妊娠ラット（妊娠 7～16 日目）に本薬 30（27 例）及び 240 mg/kg/日（28 例）が反復経口投与された結果、胎児における本薬の AUC_{0-24 h} は母動物の 43.0 及び 54.1 %であった。

マウス、ウサギ及びサル（30～3000 nM）の平均タンパク結合率（平衡透析法、以下同様）は、78.2～72.7、84.3～79.6 及び 82.0～70.4 %、ラット血漿（3～30 nM）においては 96.1～76.8 %であり、本薬の添加濃度の上昇に伴い低下した。DPP-4 欠損ラットの血漿における本薬（3～30 nM）の平均タンパク結合率には濃度依存性はみられなかった。薬理学的に不活性な代謝物 CD1790（1、10 及び 100 nM）のラット及びサルの血漿における平均タンパク結合率は、89.3 及び 97.1 %であり、濃度依存性はみられなかった。

雌雄ラット（4 例）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg が単回経口投与されたときの投与 30 分後における血漿中濃度（ C_p ）に対する血球中濃度（ C_c ）の平均比（ C_c/C_p ）は 1.3 であり、投与後 2～24 時間の間に約 0.3～0.4 まで低下した（ヒトのデータについては、「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験成績の概要（1）ヒト生体資料を用いた試験」の項を参照）。

(3) 代謝 (4.2.2.4-1～4、4.2.2.5-5)

雌雄マウス（各 5 例）に本薬の ^{14}C 標識体 25 mg/kg が単回経口投与された結果、投与後 48 時間の尿及び糞中（投与量に対する割合の平均値、以下同様）には主に未変化体（18.3 及び 48.4 %）が認められ、その他の代謝物は微量であった。胆管カニュレーション形成雌雄マウス（各 5 例）に本薬の ^{14}C 標識体 25 mg/kg が単回経口投与された結果、投与 6 時間後の血漿（検体の放射能に対する割合の平均値、以下同様）及び胆汁中（投与量に対する割合の平均値、以下同様）には主に未変化体（82.4 及び 4.5 %）が認められ、その他の代謝物は微量であった。

雌雄ラット（各 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg が単回経口投与された結果、投与 4 時間後の血漿中には主に未変化体（83.5 %）が認められ、その他 CD1790（12.7 %）及び構造未同定代謝物である m14（7.7 %）が認められた。投与後 24 時間の尿及び投与後 48 時間の糞中においても主に未変化体（1.1 及び 69.9 %）が認められ、糞中には次いで構造未同定代謝物である m4（4.7 %）が認められた。雌雄ラット（各 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg が十二指腸内投与された結果、投与 6 時間後の胆汁中には主に未変化体（24.8 %）が認められた。

雌雄サル（各 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 5 mg/kg が単回経口投与された結果、投与 2 時間後の血漿中には未変化体（50.9 %）及び CD1790（29.8 %）が主に認められた。投与後 48 時間の尿中には主に未変化体（8.4 %）、投与後 72 時間の糞中には M506（1）（本薬のピペリジン側鎖の酸化体）、M531（2）（本薬のアミノピペリジン部分の酸化体）及び M650（1）（CD1790 のグルクロン酸抱合体）が主に認められ（併せて 34.2 %）、次いで未変化体（11.3 %）が認められた。胆管カニュレーション形成雌雄サル（各 2 例）に本薬の ^{14}C 標識体 5 mg/kg が単回経口投与された結果、投与 6 時間後の胆汁中には主に未変化体（7.9 %）が認められた。

雌性ウサギ（3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 25 mg/kg が単回経口投与された結果、投与後 48 時間の尿中には主に未変化体（15.6 %）が、投与後 72 時間の糞中には主に未変化体（41.9 %）及び M489（1）（本薬のブチニル側鎖の酸化体、18.6 %）が認められた。胆管カニュレーション形成雌性ウサギ（3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 25 mg/kg が単回経口投与された結果、投与 4 時間後の血漿中には主に未変化体（75.4 %）が認められ、その他の代謝物は微量であった。投与 4 時間後の胆汁中には主に M489（1）（2.5 %）及び未変化体（1.1 %）が認められた。

授乳ラット（5例）に本薬の ^{14}C 標識体 30 mg/kg が単回経口投与された結果、投与 1、6 及び 24 時間後における乳汁中には主に未変化体が認められ、乳汁中の放射能のそれぞれ 95.9、90.4 及び 90.6 %であった（ヒトのデータについては、「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験の概要（1）ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照）。

（4）排泄（4.2.2.5-2～8）

雌雄ラットに本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg が単回経口投与（雄 5 例、雌 3 例）及び単回静脈内投与（雌雄各 5 例）された結果、放射能は投与後 96 時間の糞中にそれぞれ 95.1 及び 72.8 %（投与量に対する割合の平均値、以下同様）、尿中にはそれぞれ 1.6 及び 21.7 %回収された。胆管カニキュレーション形成雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg が単回経口投与（4 例）及び単回静脈内投与（4 例）された結果、投与後 6 時間の胆汁中に回収された放射能はそれぞれ 37.5 及び 42.8 %であった。マウス、ウサギ及びサルにおいても、放射能は主に糞中に回収された。

雄性ラット（4 例）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg が十二指腸内投与された結果、投与後 5 時間以内に放射能の 29.0 %が胆汁中に回収されたが、本薬の ^{14}C 標識体を胆汁に溶解して十二指腸内投与された場合は、投与後 5 時間以内に胆汁中に回収された放射能の割合は 2.2 %であった。

雄性ラット（6 例）に本薬の ^{14}C 標識体 15 mg/kg が単回静脈内投与された結果、投与後 6 時間の胆汁中に回収された放射能は Zosuquidar の前投与あり及びなしでそれぞれ 34.0 及び 38.0 %であり、未変化体はそれぞれ 3.2 及び 8.2 %回収された。

授乳ラット（5 例）に本薬の ^{14}C 標識体 30 mg/kg が単回経口投与された結果、乳汁中の放射能濃度と血漿中の比（乳汁/血漿）は投与 1 時間後では 4.22 倍であったが、投与 24 時間後では 0.85 倍であった。

<審査の概略>

機構は、ラット分布試験（4.2.2.3-6）において放射能の長期残留が認められた組織について、本薬の ^{14}C 標識体投与後の、血漿及び組織中の抽出不可能な放射能は共有結合によるものであると申請者が考察していることも踏まえて長期臨床使用において懸念される副作用を考察し、臨床上の問題にならないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は中等度から弱い非可逆性のヒト CYP3A4 阻害剤であるため、ラットの肝臓から少量の放射能が抽出不可能であったことは想定範囲内であるが、ヒトの肝ミクロソーム及びヒト肝細胞においては共有結合は認められなかった。マウス、ラット及びサルの血漿、並びにラット及びマウスの組織から放射能の抽出が不可能であった原因は共有結合と考えられたが、これらの動物血漿中の抽出不可能な放射能の濃度は、ヒト [^{14}C] ADME 試験（5.3.2.3-6）で得られたヒト血漿中の抽出不可能な放射能の濃度より 5.4～860 倍高く、臨床用量（5 mg/日）は当該臨床試験で用いた用量（10 mg）の半分であったこと、マウス、ラット及びサルにおける無毒性量（マウス：100 mg/kg/日（4.2.3.2-1）、ラット：30 mg/kg/日（4.2.3.2-4）、サル：10 mg/kg/日（4.2.3.2-10））はこれらの動物の [^{14}C] ADME 試験で用い

た用量（マウス：25 mg/kg（4.2.2.4-1）、ラット：1 mg/kg（4.2.2.4-2）及び30 mg/kg（4.2.2.5-5）、サル：5 mg/kg（4.2.2.4-4））に等しいかそれ以上であったことから、ヒト血漿中の抽出不可能な放射能に対する安全域は十分であると考ええる。さらに、ラットにおいて放射能の長期残留が認められた組織に対する長期臨床使用時の安全性について検討した。毒性試験の結果、ラットを用いた26週間経口投与試験（4.2.3.2-4）において、100 mg/kg/日（臨床用量（5 mg/日）を日本人に投与したときの曝露量（ $AUC_{0-24\text{ h,ss}}$:193 nM・h）の283倍）で肝臓に軽度の所見、300 mg/kg/日（臨床用量（5 mg/日）を日本人に投与したときの曝露量の1461倍）で高い放射能分布を示した組織のうち、肝臓、腎臓及び肺に毒性所見が認められたが、その他の臓器には毒性所見は認められなかった。その他、サルを用いた52週間経口投与試験（4.2.3.2-10）において、100 mg/kg/日（臨床用量（5 mg/日）を日本人に投与したときの曝露量の648倍）で組織中の本薬濃度と臓器毒性の発現に関連性は認められず、マウス及びラットを用いたがん原性試験（臨床用量（5 mg/日）を日本人に投与したときの曝露量の198倍（80 mg/kg/日）及び342倍（60 mg/kg/日）の曝露）においても高い放射能分布を示した組織において長期投与による毒性所見は認められなかった。臨床試験（本剤の平均曝露期間は148日：1218.23試験を含む国内外のプラセボ対照試験の併合解析（プラセボ群1183例、本剤5 mg群2566例））における本剤投与時の長期安全性について、ラット分布試験（4.2.2.3-6）において高濃度の放射能が認められた器官（ハーダー腺、舌、下垂体、脂肪組織、唾液腺、胸腺、心筋、血液、肺、肝臓、脾臓、副腎、腎臓、骨髄、筋肉、睪丸、精巣上体、眼球及び皮膚）において、器官別大分類又は基本語レベルで有害事象発現の頻度の上昇又はリスクが上昇する傾向はみられなかった。

機構は、現時点では特に大きな問題はないと考えるものの、これらの組織における安全性については留意する必要があると考える。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（偽アレルギー探索試験、免疫毒性試験、不純物の安全性評価）が実施された。なお、一部の試験についてはGLP非適用であったため、機構は参考資料として評価を行った。

（1）単回投与毒性試験（4.2.3.1-1～6、4.2.3.2-7～8）

単回経口投与毒性試験においては雌雄NMRIマウス及び雌雄Wistar Hanラットが用いられ、いずれも1000 mg/kg以上で立毛及び活動性低下が認められた。非げっ歯類を用いた単回経口投与毒性試験は実施されなかったが、カンクイザルを用いた2週間及び4週間経口投与試験の中で評価され、300 mg/kgの初回投与において良好な忍容性が示された。単回経口投与による概略の致死量は、マウス及びラットでは1000～2000 mg/kg、カンクイザルでは300 mg/kg超と判断されている。他の投与経路については、ラットを用いた単回静脈内投与試験が実施され、概略の致死量は60～120 mg/kgと判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験については、CD-1 マウス（13 週間）、Wistar Han ラット（4 週間、13 週間、26 週間）、ビーグル犬（4 週間）及びカニクイザル（2 週間、4 週間、13 週間、52 週間）を用いた経口投与試験、並びに Wistar Han ラット（2 週間）及びカニクイザル（2 週間）を用いた静脈内投与試験が実施された。主な標的臓器又は組織は、腎臓（腎重量の増加、尿細管壊死、腎盂腎炎等）、肝臓（小葉中心性肝細胞肥大、胆管過形成、胆管周囲炎等）、消化器（胃粘膜の壊死、び爛及び過形成等）、肺（泡沫細胞集簇）、リンパ組織（アポトーシス増加、胚中心数減少）及び生殖器（卵巣の生殖索-間質過形成、前立腺の過形成等）であったが、いずれの変化も休薬による回復性が示された。経口投与試験（マウス（13 週間）、ラット（26 週間）、イヌ（4 週間）及びカニクイザル（52 週間））における無毒性量（マウス：100 mg/kg/日、ラット：30 mg/kg/日、イヌ：9 mg/kg/日、カニクイザル：10 mg/kg/日）での曝露量（AUC）は、臨床用量（5 mg/日）を日本人に投与したときの曝露量（AUC_{0-24 h,ss}：193 nM・h）のそれぞれ 390 倍（マウス）、54 倍（ラット）、29 倍（イヌ）、32 倍（カニクイザル）と推定されている。

1) マウスを用いた 13 週間経口投与試験（4.2.3.2-1）

雌雄 CD-1 マウスに本薬 0（溶媒¹⁹）、100、300 及び 600 mg/kg/日を 1 日 1 回 13 週間経口投与する試験が実施され、600 mg/kg/日で雄 1/12 例、雌 3/12 例が死亡又は切迫殺された。300 mg/kg/日以上でビリルビン（雌）の軽度な増加、前胃の上皮過形成及び角化亢進、600 mg/kg/日で血漿中 ALT、AST 及び ALP の軽度な増加、肝及び精囊重量の減少、腎尿細管上皮の肥大、空胞化及び単細胞壊死が認められた。無毒性量は、100 mg/kg/日と判断されている。

2) ラットを用いた 2 週間経口投与用量設定試験（参考資料：4.2.3.2-15）

雌雄 Wistar Han ラットに本薬 0（溶媒¹⁹）、30、100、300 及び 1000 mg/kg/日を 1 日 1 回 2 週間経口投与する試験が実施されたが、一般状態の不良により 1000 mg/kg/日の雄 1/10 例が切迫殺され、1000 mg/kg/日の投与期間が 8 日間に短縮された。300 mg/kg/日以上で脾臓重量の減少、髄外造血の減少、リンパ組織の萎縮、胸腺にアポトーシス増加、1000 mg/kg/日で体重及び摂餌量の減少、前胃に潰瘍、肝臓に肝細胞壊死及び胆管潰瘍、脾臓に脾管潰瘍、盲腸粘膜に壊死、腎臓に近位尿細管の過形成、脾臓にリンパ濾胞の萎縮、胸腺に萎縮等が認められた。また、KLH（keyhole limpet hemocyanin）を用いて T 細胞依存性抗体産生が評価されたが、本薬投与による影響は認められなかった。

3) ラットを用いた 4 週間経口投与試験（4.2.3.2-2）

雌雄 Wistar Han ラットに本薬 0（溶媒¹⁹）、6、60 及び 600 mg/kg/日を 1 日 1 回 4 週間経口投与する試験が実施され、600 mg/kg/日の雌 1/10 例が切迫殺された。600 mg/kg/日で血漿中 ALT、AST、GLDH、アルドラーゼ及びビリルビンの増加、腎、肝及び副腎重量の増加、胸腺、心臓、卵巣、前立腺及び下垂体重量の減少、肝内/肝外胆管に上皮過形成及びび爛、腎臓に尿細管上皮肥大及び変性、胸腺、脾臓及びリンパ節にアポトーシス増加、顎下腺に導

管萎縮、前立腺上皮に空胞化及びアポトーシス増加、腺胃に粘膜壊死及びび爛、皮膚に毛嚢変性が認められた。また、泡沫細胞の集簇が、肺、リンパ節、胸腺、脾臓及び骨髓に観察されたが、申請者は、両親媒性陽イオン構造を有する化学物質で惹起されるリン脂質症と考察している（Halliwell WH, *Toxicol Pathol*, 1997; 25: 53-60、Reasor MJ, *et al.*, *Exp Biol Med*, 2001; 226: 825-30）。さらに、雄性ラットでは、600 mg/kg/日で胸腺リンパ球数の減少、脾臓のナチュラルキラー活性の低下が認められた。なお、4週間の休薬で、600 mg/kg/日の雌に体重増加抑制が引き続きみられたが、その他の所見については回復性が認められた。無毒性量は、60 mg/kg/日と判断されている。

4) ラットを用いた 13 週間経口投与試験 (4.2.3.2-3)

雌雄 Wistar Han ラットに本薬 0 (溶媒¹⁹)、10、30、100 及び 300 mg/kg/日を 1 日 1 回 13 週間経口投与する試験が実施され、100 mg/kg/日以上で血漿中クレアチニン及び尿素の増加、腎及び副腎重量の増加、300 mg/kg/日で血漿中 ALT、AST 及び ALP の増加、甲状腺に重量の増加及び濾胞上皮細胞の肥大、肺に肺泡マクロファージ集簇が認められたが、6 週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。無毒性量は、30 mg/kg/日と判断されている。

5) ラットを用いた 26 週間経口投与試験 (4.2.3.2-4)

雌雄 Wistar Han ラットに本薬 0 (溶媒¹⁹)、7、30、100 及び 300 mg/kg/日を 1 日 1 回 26 週間経口投与する試験が実施され、100 mg/kg/日以上で活動性低下及び肝重量の増加、300 mg/kg/日で血漿中 ALT、AST 及び GLDH の増加、腎重量の増加、腎臓に炎症性細胞浸潤及び腎盂腎炎、肝臓に胆管過形成並びに小葉中心性の肝細胞肥大及びリポフスチン沈着、肺に泡沫細胞集簇、腺胃に粘膜の炎症、び爛及び腺萎縮、卵巣に生殖索-間質過形成、膈粘膜にムコイド変化・剥離、前立腺に過形成が認められた。申請者は、甲状腺に認められた小濾胞性肥大の所見について、当該所見が肝臓での小葉中心性肝細胞肥大に伴って観察されることから、肝臓の薬物代謝酵素誘導を介したラット特有の甲状腺ホルモンのクリアランス促進に起因するものと考察している。なお、8 週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。無毒性量は、30 mg/kg/日と判断されている。

6) ラットを用いた 2 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2-5)

雌雄 Wistar Han ラットに本薬 0 (溶媒²¹)、2.5、10 及び 50 mg/kg/日を 1 日 1 回 2 週間静脈内投与する試験が実施され、50 mg/kg/日で投与部位に潰瘍（雄）が認められた。無毒性量は、10 mg/kg/日と判断されている。

7) イヌを用いた 4 週間経口投与試験 (4.2.3.2-6)

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (溶媒¹⁹)、1、3、9 及び 45 mg/kg/日を 1 日 1 回 4 週間経口投与する試験が実施され、45 mg/kg/日で嘔吐、血漿中ヒスタミン濃度の増加、粘膜の発赤及び腫

²¹ 0.05 M 酢酸緩衝液を生理食塩液で等張にした溶液

脈、一過性の血圧低下及び頻脈（投与 1 及び 24 日）、QTc の軽度な延長傾向（投与 24 日）が認められた。申請者は、これらの所見は偽アレルギーにより惹起されたと考察している。また、同用量で肝内胆管周囲に炎症性細胞浸潤、腎臓に髓質尿細管のアポトーシス又は壊死、精巣に精細管の萎縮がみられたが、申請者は、肝臓、腎臓（髓質）、精巣は低酸素に感受性の高い臓器であることから、当該所見は偽アレルギー反応による循環器障害に伴う低酸素症に起因するものと考察している。なお、4 週間の休薬により、肝内胆管、腎臓及び精巣の所見については回復性が認められた。無毒性量は、9 mg/kg/日と判断されている。

8) カニクイザルを用いた 2 週間経口投与試験 (4.2.3.2-7)

雌雄カニクイザルに本薬 0（溶媒¹⁹）、10、30 及び 100 mg/kg/日を 1 日 1 回 2 週間経口投与する試験が実施されたが、本薬投与に関連した変化は認められなかった。無毒性量は、100 mg/kg/日と判断されている。

9) カニクイザルを用いた 4 週間経口投与試験 (4.2.3.2-8)

雌雄カニクイザルに本薬 0（溶媒¹⁹）、10、60 及び 300 mg/kg/日を 1 日 1 回 4 週間経口投与する試験が実施され、一般状態の不良のため 300 mg/kg/日の雄 1/3 例が切迫殺され、同例で腎臓に炎症及び変性が認められた。60 mg/kg/日以上で腎重量の増加（雌）、子宮及び卵巣重量の減少、卵巣に卵胞発育不全、子宮及び膣に萎縮、骨髓に顆粒球造血亢進、300 mg/kg で嘔吐、血漿中ビリルビン及びクレアチニンの増加、尿中タンパクの増加、肝重量の増加（雄）、胸腺重量の減少（雄）、肝臓に胆管上皮肥大及び胆管周囲炎、胆嚢に上皮肥大及び過形成、脾臓に脾島過形成（雌）、リンパ節に胚中心数減少（雄）が認められた。なお、4 週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。無毒性量は、10 mg/kg/日と判断されている。

10) カニクイザルを用いた 13 週間経口投与試験 (4.2.3.2-9)

雌雄カニクイザルに本薬 0（溶媒¹⁹）、4、25 及び 150 mg/kg/日を 1 日 1 回 13 週間経口投与する試験が実施され、25 mg/kg/日以上で胃に上皮細胞肥大/過形成及び炎症性細胞浸潤、150 mg/kg/日で嘔吐、体重増加抑制、腎重量の増加（雌）、血漿中クレアチニンの増加及び尿中タンパクの増加（雄）、リンパ節に胚中心数減少が認められた。なお、6 週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。無毒性量は、4 mg/kg/日と判断されている。

11) カニクイザルを用いた 52 週間経口投与試験 (4.2.3.2-10)

雌雄カニクイザルに本薬 0（溶媒¹⁹）、1、10 及び 100 mg/kg/日を 1 日 1 回 52 週間経口投与する試験が実施され、一般状態の不良のため 100 mg/kg/日の雌 1/5 例が切迫殺され、同例で低タンパク血症及び尿中タンパクの増加が認められた。100 mg/kg/日で脾臓に脾島過形成（雌）が認められたが、8 週間の休薬により回復性が認められた。無毒性量は、10 mg/kg/日と判断されている。

12) カニクイザルを用いた 2 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2-11)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (溶媒²¹)、1、5 及び 40 mg/kg/日を 1 日 1 回 2 週間静脈内投与する試験が実施され、40 mg/kg/日の雄で浅呼吸、口唇、鼻口、鼠径部及び顔面皮膚の発赤、収縮期血圧の低下が認められた。心電図検査で一過性の QRS 間隔延長が認められたが、QT 間隔には変動がみられなかったことから、申請者は当該所見は房室ブロックに起因する波形異常と考察している。無毒性量は、5 mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1～5、4.2.3.3.2-1)

本薬について細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びラット骨髄を用いた小核試験が実施され、また、本薬の主代謝物 CD1790 について細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験が実施されたが、いずれの試験においても結果は陰性であった。以上より、申請者は、本薬及び CD1790 は遺伝毒性を示さないと判断している。

(4) がん原性試験

マウス及びラットを用いた 104 週間反復経口投与試験が実施された。雌性マウスで悪性リンパ腫の発生頻度増加が認められたが、試験実施施設の背景対照値を若干上回るものの RITA (Registry of Industrial Toxicology Animal-data) データベース等の背景対照値の範囲内にあり、前がん病変であるリンパ球過形成の発生頻度に用量相関が認められないこと等から、申請者は悪性リンパ腫の発生頻度増加は本薬による影響ではないと考察している。

1) マウスを用いたがん原性試験 (4.2.3.4.1-1)

雌雄 CD-1 マウスに本薬 0 (溶媒¹⁹)、8、25 及び 80 mg/kg/日を 1 日 1 回 104 週間経口投与する試験が実施され、80 mg/kg/日の雌で、悪性リンパ腫 (6/60 (溶媒)、11/60 (8 mg/kg/日)、11/60 (25 mg/kg/日) 及び 22/60 例 (80 mg/kg/日)) の発生頻度の増加が認められた。80 mg/kg/日の雌における悪性リンパ腫の発生頻度は、試験実施施設の背景対照値 (11.7～28.3 %) を若干上回るものの、RITA データベース (12.0～43.3 %) 及び Charles River 社のデータベース (1.74～50.0 %) の背景対照値の範囲内にあること、CD-1 マウスでの発生頻度には大きなばらつきがあると報告されていること (Son WC, *et al.*, *Toxicol Pathol*, 2004; 32: 371-4)、80 mg/kg/日の雌より高濃度曝露される雄で悪性リンパ腫が観察されなかったこと、さらに前がん病変であるリンパ球過形成の発生頻度に用量相関が認められなかったことから、申請者は、雌性マウスにおける悪性リンパ腫の発生頻度の増加は本薬投与による影響ではないと判断している。なお、本薬投与に起因する非腫瘍性病変は観察されなかった。

2) ラットを用いたがん原性試験 (4.2.3.4.1-2)

雌雄 Wistar Han ラットに本薬 0 (溶媒¹⁹)、6、18 及び 60 mg/kg/日を 1 日 1 回 104 週間経口投与する試験が実施されたが、腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかったことから、

申請者は、本薬はラットにおいてがん原性を示さないと判断している。非腫瘍性病変として、腺胃のび爛、及び肺に泡沫細胞集簇に続発するとされるコレステロール肉芽腫が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験が実施された。本薬投与による催奇形性は示されなかったが、次世代の発生に関して、ラットでは平均着床後死亡率の増加傾向、生存胎児数の減少傾向がみられ、ウサギでは平均吸収胚数及び平均着床後死亡率の増加、生存胎児数の減少傾向、胎児の矮小、内臓異常（鎖骨下動脈と頸動脈との間隙拡張、腕頭動脈短小、心室中隔欠損、小型胆嚢）及び骨格異常（腰肋）の増加が認められた。胚・胎児発生における無毒性量（ラット：30 mg/kg/日、ウサギ：25 mg/kg/日）での曝露量（AUC）は、臨床用量（5 mg/日）を日本人に投与したときの曝露量（AUC_{0-24 h,ss}：193 nM・h）のそれぞれ40倍（ラット）、64倍（ウサギ）と推定されている。なお、ラット及びウサギにおいて胎盤通過性（4.2.2.3-18及び4.2.2.3-19）、並びにラットにおいて乳汁移行性が示された（4.2.2.5-5）。

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

雌雄 Wistar Han ラットに本薬0（溶媒¹⁹）、10、30及び240 mg/kg/日を雄は交配29日前から剖検前日まで、雌は交配15日前から妊娠6日まで1日1回経口投与する試験が実施され、240 mg/kg/日で流産、体重増加抑制（雄）及び交配前摂餌量の減少がみられたが、胚・胎児及び生殖能に対する影響は認められなかった。無毒性量は、親動物の一般毒性について30 mg/kg/日、胚・胎児発生及び生殖能について240 mg/kg/日と判断されている。

2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-1）

妊娠 Wistar Han ラットに本薬0（溶媒¹⁹）、10、30及び240 mg/kg/日を妊娠7～16日まで1日1回経口投与する試験が実施され、母動物では240 mg/kg/日で体重増加抑制、摂餌量及び平均黄体数の減少が認められた。胎児では、240 mg/kg/日で生存胎児数の減少傾向、平均着床後死亡率の増加傾向が認められ、申請者は母動物毒性を介した影響と判断している。30 mg/kg/日以上で骨格異常（小骨の骨化遅延）の発生頻度にわずかな増加がみられたが、申請者はラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3-1）において、出生児に骨化遅延及び聴覚異常が認められていないことから、毒性学的意義は少ないと判断している。無毒性量は、母動物及び胚・胎児発生について30 mg/kg/日と判断されている。

3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-3）

妊娠ヒマラヤウサギに本薬0（溶媒¹⁹）、4、25、及び150 mg/kg/日を妊娠6～18日まで1日1回経口投与する試験が実施され、母動物では25 mg/kg/日以上で体重増加抑制、150 mg/kg/日で摂餌量の減少が認められた。胎児では、150 mg/kg/日で平均吸収胚数及び平均着床後死

亡率の増加、生存胎児数の減少傾向、胎児の矮小、内臓異常（鎖骨下動脈と頸動脈との間隙拡張、腕頭動脈短小、心室中隔欠損、小型胆嚢）及び骨格異常（腰肋）の発生頻度の増加が認められた。無毒性量は、母動物について 4 mg/kg/日、胎児発生について 25 mg/kg/日と判断されている。

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

妊娠 Wistar Han ラットに本薬 0（溶媒¹⁹）、10、30 及び 300 mg/kg/日を妊娠 6 日から分娩後 21 日まで 1 日 1 回経口投与する試験が実施され、母動物では 300 mg/kg/日で妊娠期の摂餌量の減少、体重増加抑制が認められた。F₁ 出生児では、300 mg/kg/日で平均着床後死亡率及び平均死産児数の増加、体重増加抑制がみられたが、生後生存率、身体発達、感覚機能、運動機能、学習能、記憶能、生殖能への影響は認められなかった。無毒性量は、母動物及び F₁ 出生児の発生・発育・機能発達について 30 mg/kg/日、F₁ 出生児の生殖能について 300 mg/kg/日と判断されている。

(6) 局所刺激性試験

1) ウサギを用いた皮膚刺激性試験（4.2.3.6-1）

刈毛した雌性ニュージージーランドホワイト（以下、「NZW」）ウサギに本薬 0.5 g を 4 時間塗布する試験が実施され、本薬投与による皮膚刺激性は認められなかった。

2) ウサギを用いた単回静脈内、筋肉内及び動脈内投与刺激性試験（4.2.3.6-2、4.2.3.6-3）

雌性 NZW ウサギに本薬 0.25 mg 又は溶媒²²を静脈内、筋肉内又は動脈内に単回投与（容量 0.5 mL）した試験が実施され、いずれの試験においても本薬投与による局所刺激性は認められなかった。

3) ラットを用いた単回傍静脈投与刺激性試験（4.2.3.6-4）

雌性 Wistar Han ラットに本薬 0.1 mg 又は溶媒²²を静脈外側周囲に単回投与（容量 0.2 mL）した試験が実施され、本薬投与による局所刺激性は認められなかった。

(7) その他の毒性試験

その他の毒性試験として、偽アレルギー探索試験、免疫毒性試験及び不純物の安全性評価が実施された。

1) 偽アレルギー探索試験

① イヌを用いた試験（参考資料：4.2.3.7-1）

雌雄ビーグル犬に本薬 45 mg/kg を単回経口投与、又は雌性ビーグル犬に本薬 40 mg/kg を経口投与直後に不純物 FF* 及び GG*（合計 15 mg/kg）と本薬 3 mg/kg を単回経口投与し、6 日間の休薬期間において本薬 3 mg/kg/日を 5 日間経口投与し、さらにその後 2 日間

²² 酢酸ナトリウム緩衝液（pH=5.0）

*:新薬承認情報提供時に置き換え

の休薬期間において本薬 9 mg/kg/日を 5 日間経口投与する試験が実施された。本薬を不純物とともに単回経口投与した場合には、本薬のみを単回経口投与した場合と比較して、同程度の皮膚及び粘膜の発赤・腫脹、並びに血漿中ヒスタミン濃度の増加が認められたことから、申請者は不純物 FF* 及び GG* は当該所見の発現に影響を及ぼさないと考察している。また、単回投与後に実施された本薬 3 又は 9 mg/kg/日の 5 日間経口投与では、皮膚及び粘膜の発赤・腫脹、血漿中ヒスタミン濃度の増加は観察されなかった。申請者は、本薬投与によりイヌで惹起される症状は、初回投与で生じること及び血漿中ヒスタミン濃度の増加に一致することから、偽アレルギーによるものと考察している。

② サルを用いた試験（参考資料：4.2.3.7-2）

雌雄アカゲザル及びカニクイザルに本薬 3、12、45 及び 150 mg/kg を低用量から単回漸増経口投与し、引き続きカニクイザルには 150 mg/kg/日を 2 日間経口投与する試験が実施された。アカゲザル及びカニクイザルでは、イヌで観察された変化（耳介、眼球周辺及び口腔粘膜等の発赤・腫脹）（4.2.3.7-1）はみられず、血漿中ヒスタミン濃度の変動も認められなかった。

2) 免疫毒性試験

免疫毒性については、マウス、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験の中で評価され、マウスでは免疫系組織に病理組織学的変化は認められなかった（4.2.3.2-1、4.2.3.2-13）。ラットでは、4 週間経口投与試験（4.2.3.2-2）の 600 mg/kg/日（臨床用量（5 mg/日）を日本人に投与したときの曝露量（AUC_{0-24 h,ss}）の 2570 倍）において、副腎重量の増加に伴い、胸腺細胞数の減少、胸腺・脾臓・リンパ節にアポトーシスの増加、脾臓にナチュラルキラー活性の低下が認められた。カニクイザルでは、4 週間経口投与試験（4.2.3.2-8）の 300 mg/kg/日（臨床用量（5 mg/日）を日本人に投与したときの曝露量（AUC_{0-24 h,ss}）の 2860 倍）、及び 13 週間経口投与試験（4.2.3.2-9）の 150 mg/kg/日（臨床用量（5 mg/日）を日本人に投与したときの曝露量（AUC_{0-24 h,ss}）の 1446 倍）で、リンパ節に胚中心数減少が認められた。申請者は、ラット及びサルでの免疫系への影響は、高用量投与により重度な一般毒性とともに観察されていることから、ストレスに起因するものと考察している。

3) 光毒性

本薬は 290 nm 以上の波長で光吸収を示したが、光毒性に関する評価は非臨床試験では実施されず、臨床試験において評価された。

4) 不純物の安全性評価

① 安全性評価が必要な不純物について（4.2.3.3.1-6～19）

本薬（原薬）に含まれる不純物 P*、Q*、R*、M*、S*、T* 及び U*（異性体 1、2）は、安全性の確認に必要な濃度閾値（0.15 %）を超えて規格設定されていることから、遺伝毒性試験（細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験）が実施されたが、いずれの試験においても結果は陰性であった。

*:新薬承認情報提供時に置き換え

また、原薬の規格に従って算出した臨床用量（5 mg/日）における不純物の投与量と比較して、反復経口投与試験（4.2.3.2-10、4.2.3.2-4）の無毒性量における不純物は96倍以上、がん原性試験における非発がん量における不純物は287倍以上と算出されたため、申請者は、本薬の臨床使用において、前述の不純物の安全性は十分確保されていると判断している（表2及び表3）。

表2 原薬中の不純物の一般毒性評価

	不純物							
	P*	Q*	R*	M*	S*	T*	U*	
							異性体1	異性体2
検討した反復経口投与毒性試験の種及び投与期間	ラット 26週間	ラット 26週間	ラット 26週間	ラット 26週間	ラット 26週間	サル 52週間	ラット 26週間	ラット 26週間
毒性試験に使用したロットに含まれる不純物 (%)	0.32	0.32	0.26	0.11	0.12	0.16	0.09	0.09
無毒性量での不純物の投与量 ^{a)} (µg/kg)	96	96	78	33	36	16	27	27
申請規格値 (%)	■	■	■	■	■	■	■	■
ヒトでの不純物の最大投与量 (µg/kg) ^{b)}	0.250	0.417	0.250	0.167	0.208	0.167	0.167	0.167
安全域 ^{c)}	384	230	312	198	173	96	162	162

a) ラット 26 週間経口投与試験の無毒性量（30 mg/kg/日）及びサル 52 週間経口投与試験の無毒性量（10 mg/kg/日）から算出した値

b) 臨床用量（5 mg/日）から体重を 60 kg と仮定し、原薬の申請規格値に基づき算出した値

c) 無毒性量での投与量とヒトでの不純物の最大投与量の比（無毒性量での投与量/ヒトでの不純物の最大投与量）

表3 原薬中の不純物のがん原性評価

	不純物							
	P*	Q*	R*	M*	S*	T*	U*	
							異性体1	異性体2
がん原性試験に使用したロットに含まれる不純物 (%)	0.32	0.26	0.09	0.13	0.10	0.21	0.06	0.06
非発がん量での不純物の投与量 ^{a)} (µg/kg)	256	208	72	104	80	168	48	48
申請規格値 (%)	■	■	■	■	■	■	■	■
ヒトでの不純物の最大投与量 ^{b)} (µg/kg)	0.250	0.417	0.250	0.167	0.208	0.167	0.167	0.167
安全域 ^{c)}	1024	499	288	623	385	1006	287	287

a) マウスがん原性試験の非発がん量（80 mg/kg/日）から算出した値

b) 臨床用量（5 mg/日）から体重を 60 kg と仮定し、原薬の申請規格値に基づき算出した値

c) 非発がん量での投与量とヒトでの不純物の最大投与量の比（非発がん量での投与量/ヒトでの不純物の最大投与量）

② 混在する可能性のある不純物の遺伝毒性評価（4.2.3.3.1-20～25）

本薬の原薬及び製剤に混在する可能性のある不純物（B*、X*、EE*、DD*、HH*及びII*）について遺伝毒性評価が実施され、*in silico* 解析及び*in vitro* 遺伝毒性試験（細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験（B*のみ））により、B*及びEE*は*in vitro* 遺伝毒性物質と判断された。また、DD*は*in silico* 解析で変異原性の懸念が示されたこと及びDNAのアルキル化が文献で報告されていることから、*in vitro* 遺伝毒性物質に分類することが適切と判断された。

<審査の概略>

*:新薬承認情報提供時に置き換え

(1) 胃粘膜及び胆管の毒性所見について

機構は、胃粘膜及び胆管の毒性所見に関して、その発現機序を説明するとともに、ヒトにおける安全性を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の経口投与後にみられた胃粘膜の変化は、高濃度の本薬懸濁液を反復投与した際にのみ観察され、マウス（4.2.3.2-1）では本薬 30 mg/mL で前胃に上皮過形成及び角化亢進、ラット（4.2.3.2-2）では本薬 60 mg/mL で腺胃粘膜に壊死及びび爛、カニクイザル（4.2.3.2-9）では本薬 30 mg/mL で胃粘膜の変性及び過形成が認められた。本薬（5 mg/日）服用時に摂取する水を 50 mL と仮定すると、ヒトにおける本薬の胃内濃度は 0.1 mg/mL と算出され、胃の刺激性に対する無毒性量（マウス）における胃内濃度が 10 mg/mLであることを勘案すると、100 倍の安全域となることから、非臨床毒性試験で観察された胃の刺激性所見がヒトで生じる懸念は低いと考える。また、酸性溶液中の過酷試験及び人工胃液で検出される分解物 X^* の刺激性については明らかでないが、人工胃液を用いた試験における X^* の濃度は最大 300 ppm と低濃度であったことから（3.2.S.7.3-1）、 X^* に起因する刺激性の懸念は低いと考える。一方、胆管の毒性所見は、ラット、イヌ及びカニクイザルの高用量群（ラットを用いた 26 週間経口投与試験（4.2.3.2-4）：300 mg/kg/日、イヌを用いた 4 週間経口投与試験（4.2.3.2-6）：45 mg/kg/日、カニクイザルを用いた 4 週間経口投与試験（4.2.3.2-8）：300 mg/kg/日）で観察された。本薬の主代謝排泄経路は胆汁であることを踏まえると、高用量の本薬投与により胆管が高濃度に曝露され、胆管に障害が生じたものと推察されるが、ラットを用いた 26 週間経口投与試験及びカニクイザルを用いた 52 週間経口投与試験では、100 mg/kg/日（臨床用量（5 mg/日）を日本人に投与したときの曝露量（ $AUC_{0-24h,ss}$ ）のそれぞれ 283 倍及び 648 倍）で胆管に毒性所見は観察されなかった。以上より、胃粘膜及び胆管の毒性所見は本薬の高用量投与によって生じるものであり、局所濃度及び血漿中濃度ともに広い安全域を有することから、ヒトにおいて問題となる可能性は低いと考える。

(2) 膵島過形成について

機構は、カニクイザルでみられた膵島過形成に関して、その発現機序を説明するとともに、ヒトにおける安全性を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。膵島過形成は、カニクイザルを用いた 4 週間及び 52 週間経口投与試験（4.2.3.2-8 及び 4.2.3.2-10）の高用量群（300 mg/kg/日（4 週間経口投与試験）、100 mg/kg/日（52 週間経口投与試験））のみで観察された所見であり、低用量群（10 及び 60 mg/kg/日（4 週間経口投与試験）、1 及び 10 mg/kg/日（52 週間経口投与試験））では DPP-4 阻害作用に関するマウス、ラット、イヌ及びヒトの IC_{50} 値（3.6～10.4 nM（4.2.1.1-1））を大きく上回る血漿中濃度を示したにも関わらず、当該所見は認められなかった。膵島過形成が観察された高用量群では、肝細胞内のグリコーゲン蓄積増加とそれに伴う肝細胞の淡明化が観察されたことから、膵島過形成は非常に高用量（臨床用量（5 mg/日）を日本人に投与したときの $AUC_{0-24h,ss}$ の 2860 倍（4 週間経口投与試験）及び 648 倍（52 週間経口投与試験））を投与したことにより、糖代謝の恒常性が非生理学的状況下に陥った結果、生じたものと考え

*:新薬承認情報提供時に置き換え

る。さらに、がん原性試験において本薬にがん原性が認められなかったことも勘案すると、カニクイザルで観察された膵島過形成は、ヒトでのがん原性を示唆するものではないと考える。また、GLP-1 受容体は膵臓及び中枢神経系組織の正常組織のみならず、ヒトの内分泌組織腫瘍（主に腸管及び肺に発生する腫瘍）に強く発現することが報告されているが、国内外の臨床試験を併合した解析結果も考慮すると、ヒトにおいて本薬投与による腫瘍発生増加のリスクはないと考える。

(3) 偽アレルギーについて

機構は、イヌでみられた偽アレルギーに関して、ヒトにおける安全性を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。イヌを用いた 4 週間経口投与試験 (4.2.3.2-6) において、45 mg/kg/日 ($C_{\max}$ (10600 nM) : 臨床用量 (5 mg/日) を日本人に投与したときの $C_{\max,ss}$ (12 nM) の 883 倍) で強い偽アレルギー反応と血漿中ヒスタミン濃度の増加が観察されたが、9 mg/kg/日 ($C_{\max}$ (2330 nM) : 臨床用量 (5 mg/日) を日本人に投与したときの $C_{\max,ss}$ の 194 倍) まで、血漿中ヒスタミン濃度、血圧、心拍数及び心電図に本薬投与に起因する所見は認められなかった。イヌにおける DPP-4 阻害作用の IC_{50} 値が 10.4 nM であることを勘案すると、血漿中濃度 2330 nM (IC_{50} 値の約 224 倍) で偽アレルギー反応が認められなかったことから、DPP-4 阻害作用とイヌでの偽アレルギー反応との関連性はないと考える。また、サルを用いた偽アレルギー探索試験 (4.2.3.7-2) では、高曝露 ($C_{\max}$: 15700 nM (カニクイザル)、17900 nM (アカゲザル)) に関わらず、サルにおいて血漿中ヒスタミン濃度の変動、偽アレルギー反応、及び皮膚所見が認められなかったこと、さらに臨床用量 (5 mg/日) を日本人に投与したときの $C_{\max,ss}$ を勘案すると、ヒトにおいて偽アレルギーが発現するリスクは低いと考える。なお、臨床試験においては、単回漸増投与試験 (1218.1 試験²³) では最大 600 mg の投与、反復投与試験 (1218.2 試験²⁴、1218.3 試験²⁵、1218.5 試験²⁶及び 1218.6 試験²⁷) では最大 1 日 1 回 10 mg を投与した際、臨床的に意義のある血漿中ヒスタミン濃度の増加は認められず、国内第 III 相試験 (1218.23 試験) では 1 日 1 回 5 mg を投与した患者 1 例に皮膚そう痒症が認められたものの、600 mg まで投与しても血漿中ヒスタミン濃度に変動がみられなかったことから、皮膚そう痒症と血漿中ヒスタミン濃度との間に関連性はないと考える。

(4) 生殖発生毒性（ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験成績）について

-
- ²³ 1218.1 試験：外国人健康男性を対象に本薬 2.5 mg (溶液)、5 mg (溶液)、25 mg (錠剤)、50 mg (錠剤)、100 mg (溶液、錠剤)、200 mg (錠剤)、400 mg (錠剤) 及び 600 mg (錠剤) を単回漸増投与したプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験。
- ²⁴ 1218.2 試験：外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 1 mg、2.5 mg、5 mg 及び 10 mg を 1 日 1 回 12 日間反復漸増投与した第 I 相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験。
- ²⁵ 1218.3 試験：外国人 2 型糖尿病患者（男性及び閉経後の女性）を対象に、本剤 2.5 mg、5 mg 及び 10 mg を 1 日 1 回 28 日間反復投与した第 I 相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験。
- ²⁶ 1218.5 試験：外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 0.5 mg、2.5 mg 及び 5 mg を 1 日 1 回 12 週間単独投与した後期第 II 相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験。
- ²⁷ 1218.6 試験：メトホルミンの基礎治療を実施している外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 1 mg、5 mg 及び 10 mg を 12 週間追加投与した後期第 II 相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験。

機構は、ウサギでみられた胎児毒性に関して、ヒトにおける安全性を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-3）の高用量群（150 mg/kg/日）では、胎児に平均着床後死亡率の増加、生存胎児数の減少傾向、胎児の矮小、内臓異常（鎖骨下動脈と頸動脈との間隙拡張、腕頭動脈短小、心室中隔欠損、小型胆嚢）及び骨格異常（腰肋）の発生頻度増加がみられ、当該用量では母動物に摂餌量及び体重増加量の顕著な減少、並びに血中グルコース値の低下が認められた。インスリン誘発性低血糖により妊娠ラットにおいて吸収胚数が増加すること（Tanigawa K, *et al.*, *Diabetes*, 1991; 40: 1115-21）及び母動物毒性により胚・胎児発生に影響を及ぼすこと（Chernoff N, *et al.*, *Toxicology*, 1989; 59: 111-25, Rogers JM, *et al.*, *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005; 207: S367-74, Khera KS, *Teratology*, 1985; 31: 129-53）が報告されていることから、ウサギの胚・胎児にみられた胎児毒性は、本薬投与による低血糖及び母動物毒性に起因したものと考ええる。また、150 mg/kg/日における曝露量（AUC）は、臨床用量（5 mg/日）を日本人に投与したときの曝露量（AUC_{0-24h,ss}：193 nM・h）の1591倍であることも勘案すると、当該所見がヒトにおいて問題となる可能性は低いと考える。

（5）不純物の遺伝毒性について

申請者は、原薬に混在する可能性のある不純物が遺伝毒性を示したことについて、以下のように説明している。原薬に混在する可能性がある不純物のうち、B* 及び EE*

については *in vitro* 遺伝毒性物質であり、また DD* については遺伝毒性の懸念が示されたが、いずれの化合物にも強いがん原性の懸念を示す構造は認められない。欧州医薬品庁（以下、「EMA」）の「Guideline on the limits of genotoxic impurities (CPMP/SWP/5199/02)」及び米国食品医薬品局（以下、「FDA」）の「Genotoxic and carcinogenic impurities in drug substances and products: recommended approaches（2008年12月）」では、長期投与試験等の適切な毒性試験がない場合には、毒性学的閾値（TTC）として1.5 µg/日以下の適用を推奨している。原薬における B* の残留値は定量限界の■ ppm 未満、EE* 及び DD* はそれぞれ■ ppm 未満であることから、本薬の臨床用量（5 mg/日）を勘案すると、これら不純物の一日摂取量は TTC の1.5 µg（300 ppm）を超えることなく、ヒトにおいて遺伝毒性が危惧されるものではないと考える。

機構は、現時点では TTC の概念のみをもって不純物の安全性評価は困難と考えるが、がん原性試験において本薬にがん原性が認められなかったこと、不純物を用いた Ames 試験での比活性は低値であること、本薬の臨床用量（5 mg/日）で原薬に含まれる不純物が *in vitro* 遺伝毒性試験で陽性を示す曝露量に到達することは困難と考えられることを勘案すると、当該不純物の遺伝毒性がヒトにおいて問題となる可能性は低いと考える。

機構は、毒性学的観点から以上の回答は了承できるが、本薬及び他の DPP-4 阻害薬では膵β細胞量の増加が認められており（「(i) 薬理試験成績の概要＜審査の概略＞(1) 膵β細胞に対する作用について」の項を参照）、本薬の高用量で膵島過形成が認められていること、他の DPP-4 阻害薬においても悪性腫瘍の発生リスクとの関連性について検討されていることから、

*:新薬承認情報提供時に置き換え

本薬においても、膵神経内分泌腫瘍を含めた悪性腫瘍の発生リスクについて、臨床的観点からさらに検討が必要と考える（「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（3）安全性について 8）腫瘍発生との関連性」の項を参照）。なお、光毒性に関する非臨床試験が実施されていないことから、ヒトにおける光線過敏性反応等に係る安全性については臨床の項において検討したいと考える（「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（3）安全性について 5）皮膚及び皮下組織障害」の項を参照）。

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

＜提出された資料の概略＞

本剤の臨床開発においては、粉末製剤 PIB（0.1 又は 0.5 %酒石酸水溶液に溶解して投与）と 3 種類の素錠（TF1、TF2、TF2b）及び 2 種類のフィルムコート錠（iFF、FF）が使用され、主な臨床試験で使用された製剤の内訳は、表 4 のとおりであった。申請製剤は、フィルムコート錠（FF 5 mg）であり、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審第 67 号 平成 18 年 11 月 24 日付、薬食審査発第 1124004 号により一部改正）に準じた溶出試験により iFF と生物学的に同等であることが示されている。

表 4 主な臨床試験で使用された製剤の内訳

製剤の種類（含量）	開発の相（試験番号）	
	海外（国際共同治験を含む）	国内
PIB (0.0625 mg/mL、0.125 mg/mL、0.5 mg/mL、1.25 mg/mL)	第 I 相 (1218.1、1218.2、1218.7、1218.8)	—
TF1 (25mg、50 mg、200 mg)	第 I 相 (1218.1、1218.32)	—
TF2 (1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg)	第 I 相 (1218.3、1218.4、1218.8、1218.9、1218.25)	—
TF2b (0.5 mg、1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg)	第 I 相 (1218.10、1218.13、1218.25)	第 I 相 (1218.11)
	第 II 相 (1218.5、1218.6)	第 II 相 (1218.12)
iFF (2.5 mg、5mg)	第 I 相 (1218.25～34、1218.44、1218.45、1218.58)	第 III 相 (1218.23)
	第 II 相 (1218.37)	
	第 III 相 (1218.15～18、1218.35、1218.40、1218.50)	
FF (1 mg、5 mg)	第 I 相 (1218.33、1218.67)	—

—：該当せず

ヒト生体試料中の本薬及び CD1790 の定量には HPLC-MS/MS 法が用いられ、同時測定法における定量下限は血漿ではそれぞれ 0.100 及び 0.0500 nM、尿ではそれぞれ 1.00 nM 及び 0.500 nM であった。生物薬剤学に関する参考資料として、海外の 6 つの臨床試験（1218.8、1218.10、1218.25、1218.34、1218.45 及び 1218.33 試験）の成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) バイオアベイラビリティ及び食事の影響

1) PIB と TF2 のバイオアベイラビリティの比較及び TF2 に対する食事の影響の検討試験

(5.3.1.1-1：1218.8 試験<20 年 月～ 月>)

外国人健康成人男性（目標被験者数 24 例）を対象に粉末製剤の PIB 及び素錠の TF2 のバイオアベイラビリティ（以下、「BA」）の比較、並びに TF2 の BA に及ぼす食事の影響を検討するため、無作為化非盲検 2 期（PIB 及び TF2 1 mg 製剤の BA 比較）及び 3 期（PIB 及び TF2 10 mg 製剤の BA 比較、並びに TF2 10 mg 製剤の食事の影響）クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、2 期クロスオーバー試験では、PIB（0.5 mg/mL を 2 mL）及び TF2 1 mg 製剤を朝絶食下に単回経口投与、3 期クロスオーバー試験では、PIB（0.5 mg/mL を 20 mL）を朝絶食下並びに TF2 10 mg 製剤を朝絶食下及び高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与とされた。いずれの試験においても各期のウォッシュアウト期間は 5 日間以上とされた。

総投与例数 24 例（2 期及び 3 期クロスオーバー試験各 12 例）全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

BA の比較について、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（TF2/PIB）とその両側 90 %信頼区間は、1 mg 製剤では 108.2 [95.5, 122.6] 及び 100.9 [87.4, 116.5] %、10 mg 製剤では 84.8 [68.6, 104.8] 及び 95.8 [90.2, 101.6] %であった。食事の影響について、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（食後/絶食時）とその両側 90 %信頼区間は、75.1 [60.7, 92.8] 及び 95.8 [90.3, 101.6] %であった。絶食時及び食後投与時の t_{max} （中央値）は、1.50 及び 2.00 時間であった。

安全性について、有害事象は、9/24 例に認められた。高頻度に認められた有害事象は、頭痛（5 例）、浮動性めまい（3 例）であった。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」）は、3 例（浮動性めまい/疲労（PIB 1mg 群）、頭痛（TF2 10 mg 群）、浮動性めまい/悪心/頭痛（TF2 10 mg 群及び TF2 10 mg 食後投与群））に認められた。死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び 12 誘導心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2) TF2、TF2b 及び iFF の BA の比較試験（5.3.1.2-1：1218.25 試験<20 年 月～ 月>）

外国人健康成人男性（目標被験者数 24 例）を対象に、TF2、TF2b 及び iFF の BA を比較検討するため、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、10 時間以上の絶食後の朝に 5 mg の 3 製剤を各投与期にそれぞれ単回経口投与とされた。各期のウォッシュアウト期間は 27 日以上とされた。

総投与例数 24 例（各投与順 4 例）全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、TF2 と TF2b における $AUC_{0-24\text{ h}}$ 、 AUC_{0-tz} 及び C_{max} の幾何平均比（TF2/TF2b）とその両側 90 %信頼区間は、98.5 [91.7, 105.9]、96.9 [91.4, 102.8] 及び 101.2 [87.9, 116.5] %であり、TF2b と iFF における $AUC_{0-24\text{ h}}$ 、 AUC_{0-tz} 及び C_{max} の幾何平均比（iFF/TF2b）とその両側 90 %信頼区間は、96.6 [89.9, 103.8]、95.7 [90.3, 101.5] 及び 102.7 [89.2, 118.2] %であった。

安全性について、有害事象は、12/24 例に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。高頻度に認められた有害事象は、頭痛（5 例）、鼻咽頭炎（3 例）であった。死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び 12 誘導心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

3) iFF の BA に及ぼす食事の影響の検討試験 (5.3.1.1-4 : 1218.34 試験<20 年 月 月>)

外国人健康成人 (目標被験者数 32 例) を対象に、iFF の BA に及ぼす食事の影響を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、iFF5 mg を各投与期に朝絶食下及び高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与とされた。各期のウォッシュアウト期間は 5 週間以上とされた。

総投与例数 32 例全例が薬物動態²⁸及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、絶食時及び食後投与時の $C_{\max}$ (幾何平均値) は 7.04 及び 5.97 nM、 AUC_{0-72h} (幾何平均値) は 229 及び 236 nM・h、 $t_{\max}$ (中央値) は 1.02 及び 2.99 時間であった。食事の影響について、iFF の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-72h} の幾何平均比 (食後/絶食時) とその両側 90 % 信頼区間は 84.7 [75.9, 94.6] 及び 103.5 [98.1, 109.2] %であった。

安全性について、有害事象は、17/32 例に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。高頻度に認められた有害事象は、頭痛 (9 例)、嘔吐 (2 例) であった。高度の有害事象が 3 例 (急性扁桃炎 (事後観察期)、関節捻挫 (ウォッシュアウト期)、悪心 (絶食時) 各 1 例) に認められた。死亡、重篤な有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び 12 誘導心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

4) 単回静脈内投与及び絶対 BA の検討試験 (5.3.1.1-2 : 1218.10 試験<20 年 月 月>)

外国人健康成人男性 (目標被験者数 36 例) を対象に、本薬持続静脈内単回投与時の薬物動態、薬力学及び安全性の検討並びに静脈内投与製剤と錠剤 (TF2b) の絶対 BA を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検試験並びに 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬 0.5 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg 若しくはプラセボを朝絶食下に 1.5 時間かけて持続静脈内投与、又は TF2b 10 mg 製剤若しくはプラセボを朝絶食下に単回経口投与²⁹とされた。本薬 0.5 mg、2.5 mg 又は 10 mg の持続静脈内投与においては本薬群に各 6 例、プラセボ群に各 2 例、クロスオーバー試験として実施した本薬 5 mg 持続静脈内投与及び TF2b 10 mg 製剤単回経口投与においては、本薬群に 10 例、プラセボ群に 2 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 (本薬 0.5 mg、2.5 mg、及び 10 mg 持続静脈内投与群各 6 例、本薬 5 mg 持続静脈内投与及び TF2b 10 mg 製剤単回経口投与群 10 例、プラセボ群 8 例) 全例が、薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、本薬 0.5 mg、2.5 mg、5 mg 及び 10 mg 持続静脈内投与時の $C_{\max}$ (幾何平均値、以下同様) はそれぞれ 11.7、48.6、90.9 及び 176 nM、 AUC_{0-tz} はそれぞれ 302、581、944 及び 1190 nM・h、クリアランスはそれぞれ 41.8、107、141 及び 239 mL/min、終末相における分布容積はそれぞれ 456、1300、1550 及び 2620 L であった。TF2b 10 mg 製剤単回経口

²⁸ 高度の有害事象 (急性扁桃炎) のため試験を中止した 1 例の絶食時のデータは欠測。

²⁹ 本薬 5 mg の持続静脈内投与及び本剤 10 mg の単回経口投与は 2 期クロスオーバー試験として実施され、各期のウォッシュアウト期間は 25 日以上とされた。

投与時の $C_{\max}$ は 21.0 nM、 AUC_{0-tz} は 742 nM・h、クリアランス³⁰は 349 mL/min、終末相における分布容積³¹は 3520 L であった。中央コンパートメント及び 1 つの末梢コンパートメントに本剤と DPP-4 との間の飽和的タンパク結合を組み込んだ 3-コンパートメントモデルを仮定した母集団薬物動態解析の結果、TF2b 10 mg 製剤の絶対 BA は約 30 % と推定された。

薬力学について、DPP-4 阻害率は、血漿中本薬濃度が 2～4 nM で約 50 %、4～6 nM で約 80 % であった。

安全性について、有害事象は、15/36 例に認められた。高頻度に認められた有害事象は頭痛（9 例）及び咽喉頭疼痛（2 例）であった。副作用は、頭痛 4 例（本薬 2.5 mg 2 例、本薬 5 mg、本薬 10 mg、各 1 例）、低血糖症 1 例（本薬 2.5 mg）、体位性めまい 1 例（本薬 5 mg）及び多汗症 1 例（本薬 5 mg）に認められた。死亡、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサインに問題となる変化は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、日本人を対象に本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響が検討されておらず、国内臨床試験は全て食前投与で実施されているものの、申請用法に投与タイミングが規定されていないことから、日本人における本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響について、国内外の食事内容の相違を踏まえて説明した上で、投与タイミングの違いが本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。外国人を対象に高脂肪・高カロリー食を用いて本剤の薬物動態に対する食事の影響を検討した結果（1218.8 及び 1218.34 試験）、絶食時と比べ食後投与時の $C_{\max}$ は約 25 %（1218.8 試験）及び約 15 %（1218.34 試験）低下したものの、AUC の幾何平均比の 90 % 信頼区間は生物学的同等性の判定基準である 80～125 % の範囲に含まれており、AUC には食事の影響はみられなかった。したがって、本剤の薬物動態に対する食事の影響は臨床的に意味のあるものではないと考える。外国人と日本人で本剤の薬物動態に大きな民族差はないと考えられること、外国の食事と比べて低脂肪・低カロリーの日本食による薬物動態への影響は、より過酷な条件である高脂肪・高カロリー食摂取後に実施した 1218.8 試験及び 1218.34 試験の結果の範囲内であると考えられることから、日本人を対象に食事の影響を検討した場合も同様の結果が得られると考える。投与タイミングの違いについては、食後投与（朝食後 30 分以内）で実施された海外第 II 相試験（1218.5 試験²⁶）において、投与 12 週後におけるベースラインからの HbA1c 変化量（調整済み平均値）のプラセボ群との群間差は臨床用量である本剤 5 mg 群で -0.46 % であり統計学的に有意であった。食前投与で実施した日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験（1218.23 試験）での本剤の忍容性は良好で、52 週間投与における安全性に特に大きな問題は認められなかった。以上より、本剤の投与タイミングの違いが有効性及び安全性に及ぼす影響は臨床的に問題となるものではなく、本剤は食前又は食後に投与可能と考える。

³⁰ 見かけのクリアランス

³¹ 見かけの分布容積

機構は、以下のように考える。申請者の薬物動態的観点に基づく説明はある程度理解できるものの、投与タイミングの違い(食前又は食後)が有効性及び安全性に及ぼす影響については、その他の試験成績を含めて申請者にさらなる検討を求めているところであり、投与タイミングの規定については専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内第 I 相単回及び反復投与試験(1218.11 試験)の成績並びに母集団薬物動態解析(5.3.3.5-1)及び母集団薬物動態/薬力学解析(5.3.3.5-2 及び 5.3.3.5-3)の結果が提出された。また、参考資料として、海外臨床試験(1218.1、1218.2、1218.4、1218.7、1218.9、1218.13、1218.26、1218.27、1218.28、1218.29、1218.30、1218.31、1218.32、1218.37、1218.44、1218.58、1218.67 試験)の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験(4.2.2.3-2、5.3.2.1-1~4、5.3.2.2-1~5、5.3.2.3-1~7)の成績も提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) ヒト生体試料を用いた試験(4.2.2.3-2、5.3.2.1-1、5.3.2.2-1、5.3.2.3-1~3)

ヒト血漿における本薬の ^{14}C 標識体(1~30 nM)のタンパク結合率(平衡透析法)は平均 96.3~88.5%であった。ヒト血漿における本薬 ^3H 標識体(0.021~29900 nM)の非線形回帰から求めた血漿タンパク結合率(平衡透析法)の最大値及び最小値は 99.3 及び 77.3%であった。

ヒト血中に本薬の ^{14}C 標識体(約 300 nM)を添加したとき、添加後 3 時間までの血球及び血漿中放射能濃度の平均比(C_c/C_p)は 0.51 であった。

Caco-2 細胞を用いて本薬の ^{14}C 標識体(3 及び 300 μM)の膜透過性を検討した結果、頂端膜側から基底膜側(a→b)及び基底膜側から頂端膜側(b→a)の見かけの透過性の平均値(以下同順)は、本薬 3 μM では 1.8 及び 122 nm/sec、300 μM では 7.77 及び 67.2 nm/sec であった。対照として用いた高透過化合物であるプロプラノロール、低透過化合物であるマンニトール、P 糖タンパクの基質であるジゴキシンの a→b 及び b→a の見かけの透過性の平均値はそれぞれ 201 及び 188 nm/sec、5.38 及び 6.32 nm/sec、3.04 及び 66.4 nm/sec であった。排出比(b→a/a→b)は本薬 3 μM では 67.82、300 μM では 8.65 であり、ジゴキシンでは 21.71 であった。本薬 30 μM 及び 300 μM 存在下でのジゴキシンの排出比は 14.20 及び 1.11 であった。

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬の ^{14}C 標識体(50 μM)の代謝に関する CYP 分子種を検討した結果、U3(キナゾリン部分の酸化体)及び CD1790 の 2 種類の代謝物を生成する分子種として CYP3A4 が同定されたが、本薬のヒト肝ミクロソームによる代謝は極めて弱かった。

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬(0.1~100 μM)の各 CYP 分子種(CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 4A11)に対する阻害作用を検討した結果、CYP3A4 活性に対する IC_{50} は 41.6 μM であり、その他の分子種に対して阻害作用は認められなかった($\text{IC}_{50}>10 \mu\text{M}$)。

ヒト肝細胞を用いて本薬(0.001~2 μM)の各 CYP 分子種(CYP1A2、2B6 及び 3A4)に対する誘導作用を検討した結果、いずれの CYP に対しても陽性対照の 40 %を超える誘導は認

められなかった。

(2) 健康成人における検討

1) 国内第 I 相単回及び反復投与試験 (5.3.3.1-3 : 1218.11 試験<20 年 月 月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 56 例) を対象に、本剤単回及び反復投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討するため、群漸増法によるプラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1 mg、2.5 mg、5 mg 若しくは 10 mg を朝絶食下に単回経口投与又は 2.5 mg、5 mg 若しくは 10 mg を 1 日 1 回朝絶食下に 12 日間経口投与とされた。各用量群において本剤群に 6 例、プラセボ群に 2 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 56 例 (各用量群 8 例) 全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。

本剤単回投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 5 のとおりであった。

表 5 本剤単回投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	1mg (n=6)	2.5 mg (n=6)	5 mg (n=6)	10 mg (n=6)
AUC _{0-24h} (nM・h)	62.0 (28.0)	108 (20.7)	159 (34.0)	294 (26.3)
AUC _{0-tz} (nM・h)	196 (28.8)	404 (15.7)	582 (32.8)	847 (21.5)
C _{max} (nM)	4.27 (32.1)	5.92 (18.3)	9.00 (40.6)	23.1 (32.1)
t _{max} ^{a)} (h)	1.77 (1.50-4.00)	2.00 (1.00-8.00)	6.00 (2.00-8.00)	1.50 (1.00-6.00)
t _{1/2} (h)	104 (14.0)	96.9 (13.3)	105 (8.26)	113 (18.4)
CL/F (mL/min)	140 (26.4)	171 (17.7)	231 (34.2)	314 (23.5)
fe _{0-tz} (%)	0.0510 ^{b)} (241)	0.273 (514)	1.15 ^{c)} (459)	7.06 (37.0)
CL _{R,0-24} (mL/min)	NC	1.55 ^{c)} (30.0)	3.86 (288)	60.6 (24.5)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、NC : 算出されず

AUC_{0-24h} : 投与後 24 時間目までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-tz} : 定量可能最終時点 t_e までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CL/F : 見かけのクリアランス、fe_{0-tz} : 定量可能最終時点 t_e までの尿中排泄率、CL_{R,0-24} : 投与後 24 時間までの腎クリアランス

a) 中央値 (最小値-最大値)

b) n=4

c) n=5

本剤単回投与時の CD1790 の薬物動態について、AUC_{0-tz} (幾何平均値、以下同様) は 1 mg 群、2.5 mg 群、5 mg 群及び 10 mg 群ではそれぞれ 1.66、7.84、18.7 及び 116 nM・h、C_{max} はそれぞれ 0.395、0.873、1.99 及び 11.6 nM であった。

本剤反復投与時の薬物動態について、本薬未変化体の投与 1 日目及び 12 日目の AUC_{τ,1} 及び AUC_{τ,ss} は、2.5 mg 群では 101 及び 133 nM・h、5 mg 群では 151 及び 193 nM・h、10 mg 群では 249 及び 285 nM・h、C_{max,1} 及び C_{max,ss} は 2.5 mg 群では 5.54 及び 7.79 nM、5 mg 群では 8.71 及び 12.0 nM、10 mg 群では 18.9 及び 21.8 nM であり、投与 1 日目に対する投与 12 日目の比は、AUC_τ について 1.14~1.31、C_{max} について 1.16~1.41 であった。各用量における t_{max} (中央値) は 2.25~5.00 であった。定常状態における見かけのクリアランス、見かけの分布容積及び腎クリアランスは用量の増加に伴い増加した。投与 24 時間後までの尿中排泄率はいずれの用量においても投与 1 日目より投与 12 日目の方が高く、用量の増加に伴い上昇したが、10 mg 群の投与 12 日目でも 6.88 % であった。本剤投与後 12 日目での CD1790 の AUC_{τ,ss} 及び C_{max,ss} (各用量群における幾何平均値の範囲) は、2.5~10 mg 群で 9.97~62.7 nM・h 及

び 1.37～7.16 nM、投与 24 時間後までの尿中排泄率はいずれの用量においても 0.08 %未満であった。

本薬未変化体のトラフ濃度が定常状態に達するまでの日数は 2～3 日であり、用量の増加に伴い短縮した。

薬力学的作用について、単回投与時の投与 24 時間後の DPP-4 阻害率（中央値）は、1 mg 群で 24.0 %、2.5 mg 群で 63.0 %、5 mg 群で 74.5 %、10 mg 群で 88.0 %であった。反復投与時の最終投与 24 時間後における DPP-4 阻害率（中央値）は、2.5 mg 群で 78.0 %、5 mg 群で 86.0 %、10 mg 群で 90.0 %であった。単回投与時の血漿中 GLP-1 濃度のベースライン（本剤投与前の値）に対する変化率は、1、2.5、5 及び 10 mg 群で 198～416 %であり、反復投与時の投与 12 日目では、2.5、5 及び 10 mg 群で 182～250 %であった。

血漿中本薬未変化体濃度と DPP-4 阻害率は相関しており、DPP-4 活性を 50 %阻害する本薬未変化体濃度は単回投与時では 3.03 ± 0.08 nM、反復投与時の投与 1 日目では 2.65 ± 0.06 nM、投与 12 日目では 2.26 ± 0.04 nM であった。

安全性について、有害事象は、3/56 例（単回投与 5 mg 群 1 例（ヒスタミン濃度増加）、単回投与 10 mg 群 1 例（血管迷走神経性失神）、反復投与 10 mg 群 1 例（咽頭炎））に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。低血糖症、死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び 12 誘導心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2) 吸収・代謝・排泄試験（5.3.3.1-2：1218.7 試験＜20 年 月～月＞）

外国人健康成人男性（目標被験者数 12 例）を対象に、本薬の ^{14}C 標識体を経口及び静脈内投与したときの本薬又は CD1790 の吸収、代謝、排泄及び薬物動態、並びに本薬の ^{14}C 標識体の安全性及び忍容性を検討するため、非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、本薬の ^{14}C 標識体 10 mg を単回経口投与又は本薬の ^{14}C 標識体 5 mg を 1.5 時間かけて持続静脈内投与とされた。

総投与例数 12 例（静脈内投与 6 例、経口投与 6 例）全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

静脈内投与 1.5 時間後における血漿中本薬未変化体及び CD1790 の割合は 94 及び 6 %、3 及び 6 時間後における血漿³²中本薬未変化体及び CD1790 の割合は 84 及び 11 %であった。経口投与 1.5、3 及び 6 時間後における血漿³²中本薬未変化体及び CD1790 の割合は、74 及び 17 %であった。静脈内及び経口投与後の総放射能排泄率は 89.1 及び 91.5 %、尿中累積排泄率は 30.8 及び 5.44 %、糞中累積排泄率は 58.2 及び 84.7 %であった。血漿中総放射能に基づく吸収率³³ (F_a) は 36.7 %であった。

安全性について、有害事象は、6/12 例（各投与経路 3 例）に認められた。高頻度に認められた有害事象は、頭痛（3 例）及び浮動性めまい（2 例）であった。静脈内投与 1 例で認められた浮動性めまい、経口投与 2 例で認められた浮動性めまい/頭痛/背部痛及び頭痛（各 1

³² プール血漿検体

³³ $F_a = (\text{AUC}_{0-\infty, \text{p.o.}} / \text{AUC}_{0-\infty, \text{i.v.}}) \times (\text{Dose}_{\text{i.v.}} / \text{Dose}_{\text{p.o.}}) \times 100$

例)は副作用と判断された。死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び12誘導心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(3) 患者における検討

1) 国内第II相試験(5.3.5.1-4 : 1218.12 試験<20 年 月～ 月>)

日本人2型糖尿病患者(72例)に、本剤0.5、2.5、10mgを投与したときの薬物動態について、本薬未変化体の投与28日目における $AUC_{\tau,ss}$ は、0.5mg群、2.5mg群及び10mg群ではそれぞれ89.4、164及び373 nM・h、 $C_{max,ss}$ はそれぞれ5.02、11.0及び44.0 nMであった。

薬力学について、投与28日目の投与24時間後におけるDPP-4阻害率(中央値)は、0.5mg群、2.5mg群及び10mg群ではそれぞれ47.0、80.0及び90.0%であった。投与28日目の投与24時間後における食後の血漿中GLP-1濃度のベースライン(本剤投与前の値)からの変化量(平均値)は、プラセボ群、0.5mg群、2.5mg群及び10mg群ではそれぞれ2.2、5.1、7.0及び10.1 pmol/Lであった。

2) 海外第I相及び第II相試験の母集団薬物動態解析(薬物動態に対する共変量の影響の検討)(5.3.3.5-1 : 1218.2、1218.3、1218.5、1218.6 試験)

2型糖尿病患者を対象とした海外臨床試験(1218.2、1218.3、1218.5、1218.6 試験)における6907点の血漿中本薬未変化体濃度の測定値を用いて、中央コンパートメント及び末梢コンパートメントに本剤とDPP-4との間の飽和的タンパク結合を組み込んだ2-コンパートメントモデルを基本モデルとし、非線形混合効果モデル法(ソフトウェア:NONMEM (version V level 1.1))による母集団薬物動態(以下、「PPK」)解析が実施された。解析対象は462例(1218.2 試験:35例、1218.3 試験:61例、1218.5 試験:170例、1218.6 試験:196例)であり、平均体重は90.3 kg(最小値～最大値:57.0～132 kg、以下同様)、平均クレアチニンクリアランス(以下、「 C_{CR} 」)は117.9 mL/min(47.9～318.1 mL/min)、ALTは35.2 U/L(0～232 U/L)、ビリルビンは0.4 mg/dL(0～2.1 mg/dL)、投与前DPP-4活性は12818 RFU(Relative Fluorescence Unit)(1075～47519 RFU)であった。薬物動態パラメータに対する共変量の影響の検討は変数増加/変数減少法を用いて行われ、最終モデルに共変量として、年齢、性別、体重、メトホルミン併用の有無、製剤、投与前DPP-4活性、 γ -GT、用量が組み込まれた。各共変量の5及び95パーセンタイルでの $AUC_{\tau,ss}$ の変動範囲の最小値は-11.3%(用量0.5 mg)、最大値は+19.8%(メトホルミン併用有)と予測され、最も影響を受ける条件下での本剤5 mg投与後の $AUC_{\tau,ss}$ の最大の上昇は63%(高齢(73歳)、低体重(67 kg)、女性、メトホルミン併用、 γ -GT高値(158 U/L)、投与前DPP-4活性高値(18623 RFU))、最大の低下は26%(非高齢(42歳)、高体重(117 kg)、男性、メトホルミン非併用、 γ -GT低値(9.4 U/L)、投与前DPP-4活性低値(8025 RFU))であった。

(4) 内因性要因の検討

1) 腎機能障害患者における薬物動態及び薬力学の検討 (5.3.3.3-1 : 1218.26 試験<2011年11月～2012年12月>)

外国人健康成人及び外国人腎機能障害者³⁴ (目標被験者数 54 例) を対象に、本剤単回及び反復経口投与時の薬物動態、薬力学及び安全性に与える腎機能の影響を検討するため、非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、健康成人群、軽度腎機能障害者群及び中等度腎機能障害者群では、本剤 5 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与、高度腎機能障害者群及び末期腎障害 (以下、「ESRD」) 者群では、本剤 5 mg を単回投与、腎機能正常及び高度腎機能障害 2 型糖尿病患者群では、本剤 5 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与とされた。

総投与例数 51 例 (健康成人、軽度腎機能障害者、中等度腎機能障害者、高度腎機能障害者及び ESRD 者各 6 例、腎機能正常 2 型糖尿病患者 11 例、高度腎機能障害 2 型糖尿病患者 10 例) 全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。

本剤単回投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。

表 6 本剤単回投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	健康成人 (n=6)	軽度腎機能 障害者 (n=6)	中等度腎機能 障害者 (n=6)	高度腎機能 障害者 (n=6)	ESRD 者 (n=6)	腎機能正常 2 型糖尿病患 者 (n=11)	高度腎機能障 害 2 型糖尿病 患者 (n=10)
AUC _{0-24 h} (nM・h)	101 (32.6)	130 (11.0)	158 (44.3)	142 (26.3)	155 (16.8)	127 (25.3)	155 (50.3)
C _{max} (nM)	7.32 (62.7)	9.20 (18.1)	11.5 (89.1)	10.8 (55.0)	11.0 (28.6)	10.0 (41.1)	12.2 (74.2)
t _{max} ^{a)} (h)	2.25 (0.500-8.00)	1.50 (0.500-3.03)	2.25 (0.750-4.00)	1.50 (0.750-3.00)	3.00 (1.00-4.00)	3.00 (0.500-4.00)	1.50 (0.750-4.02)
f _{e0-24} (%)	0.232 (183)	0.332 (117)	0.368 (391)	0.308 (104)	—	0.935 (156)	0.530 (140)
CL _{R,0-24} (mL/min)	4.06 (119)	4.50 (132)	4.12 (208)	3.83 (77.0)	—	13.0 (130)	6.02 (74.6)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、— : 該当せず

a) 中央値 (最小値-最大値)

腎機能障害者と健康成人における単回投与時の薬物動態パラメータを比較した結果は、表 7 のとおりであった。

表 7 単回投与時の健康被験者との薬物動態パラメータ比較

パラメータ	軽度腎機能 障害者 ^{a)} (n=6)	中等度腎機能 障害者 ^{a)} (n=6)	高度腎機能 障害者 ^{a)} (n=6)	ESRD 者 ^{a)} (n=6)	高度腎機能障害 2 型糖尿病患者 ^{b)} (n=10)
AUC _{0-24 h} (nM・h) [90 % CI]	129.2 [100.7, 165.7]	156.4 [105.8, 231.5]	140.6 [103.9, 190.5]	153.7 [117.9, 200.4]	121.9 [92.0, 161.6]
C _{max} (nM) [90 % CI]	125.6 [80.4, 196.3]	157.2 [77.4, 319.2]	147.2 [83.2, 260.7]	150.2 [93.5, 241.4]	122.5 [81.5, 184.0]

単位 : %、幾何平均値の比、CI=信頼区間 (両側)

a) 健康成人 (n=6) との比 (腎機能障害/健康成人)

b) 腎機能正常 2 型糖尿病患者 (n=11) との比 (腎機能障害 2 型糖尿病患者/腎機能正常 2 型糖尿病患者)

反復投与時の薬物動態について、健康成人、軽度腎機能障害者、中等度腎機能障害者、腎機能正常 2 型糖尿病患者及び高度腎機能障害 2 型糖尿病患者における AUC_{t,ss} (幾何平均値、

³⁴ 1218.26 試験の主な選択基準: 18 歳以上 80 歳以下、BMI (kg/m²) が 18 以上 40 以下 (女性は体重 45 kg 以上)、C_{CR} (Cockcroft-Gault の式より推定) >80 mL/min (健康成人)、50 < C_{CR} ≤ 80 mL/min (軽度腎機能障害者)、30 < C_{CR} ≤ 50 mL/min (中等度腎機能障害者)、C_{CR} ≤ 30 mL/min (高度腎機能障害者)、C_{CR} ≤ 30 mL/min で血液透析が必要な者 (末期腎障害者)。

以下同様)は、それぞれ 154、166、263、185 及び 262 nM・h であり、 $C_{\max,ss}$ は、それぞれ 13.2、12.9、19.3、16.7 及び 22.6 nM であった。健康成人に対する軽度腎機能障害者及び中等度腎機能障害者の $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均比とその両側 90 %信頼区間は 107.9 [90.8, 128.3] 及び 170.8 [134.1, 217.7] %、 $C_{\max,ss}$ の幾何平均比とその両側 90 %信頼区間は、97.7 [70.2, 138.9] 及び 146.2 [97.6, 218.9] %であり、腎機能正常 2 型糖尿病患者に対する高度腎機能障害 2 型糖尿病患者の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{\max,ss}$ の幾何平均比とその両側 90 %信頼区間は 141.8 [110.4, 182.1] 及び 135.6 [96.6, 190.1] %であった。

薬力学について、定常状態のトラフ時における DPP-4 阻害率(中央値)は健康成人、軽度腎機能障害者、中等度腎機能障害者、腎機能正常 2 型糖尿病患者及び高度腎機能障害 2 型糖尿病患者でそれぞれ 84.0、87.2、91.1、89.4 及び 90.6 %であった。

健康成人及び軽度腎機能障害者、中等度腎機能障害者、高度腎機能障害者及び ESRD 者の血漿に本薬(10 nM)を添加したときの血漿タンパク結合率(平均値)は、それぞれ 88.4、90.6、89.9、88.7 及び 91.3 %であった。

安全性について、本剤投与期間における有害事象は、12/51 例(軽度腎機能障害者群 4 例、中等度腎機能障害者群 2 例、腎機能正常 2 型糖尿病患者群 5 例、高度腎機能障害 2 型糖尿病患者群 1 例)に認められた。高頻度に認められた有害事象は背部痛(軽度腎機能障害者群 2 例 2 件、腎機能正常 2 型糖尿病患者群 1 例 2 件)であった。薬物治療が必要とされた有害事象は、軽度の頭痛及び軽度の背部痛(軽度腎機能障害者群、各 1 例)、軽度の皮膚損傷(中等度腎機能障害者群 1 例)及び中等度の背部痛(腎機能正常 2 型糖尿病患者群 1 例)であったが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。軽度の頭痛(腎機能正常 2 型糖尿病患者群 1 例)及び軽度の下痢及び疲労(高度腎機能障害 2 型糖尿病患者群 1 例)については副作用と判断された。死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、本剤投与期間中に臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び 12 誘導心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2) 肝機能障害者における薬物動態及び薬力学の検討(5.3.3.3-2 : 1218.27 試験<20 年 月 ~20 年 月>)

外国人健康成人及び肝機能障害者³⁵(目標被験者数 32 例)を対象に、本剤単回及び反復投与時の薬物動態、薬力学及び安全性に与える肝機能の影響を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、健康成人群、軽度肝機能障害者群及び中等度肝機能障害者群では本剤 5 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与とされ、高度肝機能障害者群では本剤 5 mg を単回投与とされた。

総投与例数 33 例(健康成人、軽度肝機能障害者及び高度肝機能障害者：各 8 例、中等度肝機能障害者：9 例)全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。

本剤単回投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。

³⁵ 1218.27 試験の主な選択基準：18 歳以上 70 歳以下、BMI (kg/m²) が 18.5 以上 29.9 以下、Child-Pugh 分類 A：スコア 6 (軽度肝機能障害者)、Child-Pugh 分類 B：スコア 7~9 (中等度肝機能障害者)、Child-Pugh 分類 C：スコア 10~15 (高度肝機能障害者)。健康成人、軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者は C_{CR} が 80 mL/min 以上、高度肝機能障害者は C_{CR} が 40 mL/min 以上。

表 8 本剤単回投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

	健康成人 (n=8)	軽度肝機能障害者 (n=7)	中等度肝機能障害者 (n=9)	高度肝機能障害者 (n=8)
AUC _{0-24 h} (nM・h)	189 (27.8)	164 (33.3)	148 (21.3)	190 (39.4)
C _{max} (nM)	17.3 (56.9)	11.9 (45.2)	12.1 (31.2)	13.3 (77.8)
t _{max} ^{a)} (h)	1.50 (0.500-3.00)	1.50 (0.250-3.00)	1.00 (0.250-2.00)	0.875 (0.500-6.00)
f _{e0-24} (%)	1.31 (148)	0.705 ^{b)} (336)	0.483 (162)	0.923 ^{c)} (275)
CL _{R,0-24} (mL/min)	12.2 (123)	7.31 ^{b)} (215)	5.75 (145)	8.74 ^{c)} (161)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

a) 中央値 (最小値-最大値)

b) n=6

c) n=7

単回投与時の健康成人に対する軽度、中等度及び高度肝機能障害者の薬物動態のパラメータの幾何平均比とその両側 90 %信頼区間について、AUC_{0-24 h} はそれぞれ 86.8 [66.1, 114.0]、78.2 [63.6, 96.0] 及び 100.4 [75.0, 134.3] %、C_{max} はそれぞれ 68.8 [44.0, 107.4]、70.0 [48.7, 100.5] 及び 77.0 [44.9, 132.3] %であった。

反復投与時の薬物動態について、健康成人、軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者における AUC_{τ,ss} (幾何平均値、以下同様) は、それぞれ 254、191 及び 217 nM・h であり、C_{max,ss} は、それぞれ 20.8、13.4 及び 19.2 nM であった。健康成人に対する軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者の AUC_{τ,ss} の幾何平均比とその両側 90 %信頼区間は 75.5 [61.6, 92.5] 及び 85.5 [70.2, 104.2] %、C_{max,ss} の幾何平均比とその両側 90 %信頼区間は 64.4 [43.2, 96.0] 及び 92.3 [62.8, 135.6] %であった。

薬力学について、健康成人、軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者の定常状態のトラフ時における DPP-4 阻害率 (中央値) は 90.6、90.4 及び 88.7 %であり、高度肝機能障害者の投与 24 時間後の DPP-4 阻害率 (中央値) は 84.1 %であった。

健康成人及び軽度、中等度及び高度肝機能障害者の血漿に本薬 (10 nM) を添加したときの血漿タンパク結合率 (平均値) は、それぞれ 90.3、89.1、88.1 及び 87.1 %であった。

安全性について、有害事象は 13/33 例 (健康成人 3 例、軽度肝機能障害者 1 例、中等度肝機能障害者 4 例、高度肝機能障害者 5 例) に認められた。高頻度に認められた有害事象は胃腸障害 (悪心 2 例 2 件 (健康成人 1 例及び高度肝機能障害者 1 例)、嘔吐 2 例 3 件 (中等度及び高度肝機能障害者 各 1 例)) であったが、いずれの事象も程度は軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は否定された。軽度の心電図 QT 延長が中等度及び高度肝機能障害者 各 1 例に認められ、高度肝機能障害者 1 例については副作用と判断された。また、中等度の心筋虚血 (健康成人 1 例) が認められた。死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び 12 誘導心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(5) 薬物相互作用の検討

1) リトナビルとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-7 : 1218.31 試験<20 年 月 月>)

外国人健康成人男性（目標被験者数 12 例）を対象に、本剤単独投与時に対する本剤及びリトナビル（P 糖タンパク及び CYP3A4 の阻害剤）の併用投与時の相対 BA を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、併用投与期にはリトナビル 200 mg を 1 日 2 回（400 mg/日）3 日間反復経口投与、2 日目に本剤 5 mg を 1 日 1 回併用投与とされた。本剤単独投与期には、本剤 5 mg を単回経口投与とされた。各期のウォッシュアウト期間は 35 日以上とされた。

総投与例数 12 例（各投与順毎に 6 例）全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、本薬未変化体の $AUC_{0-24\text{ h}}$ 及び C_{max} の幾何平均比（併用投与時/本剤単独投与時）とその両側 90 %信頼区間は、201.4 [185.8, 218.3] 及び 295.7 [252.0, 347.0] %であり、リトナビル併用時にはそれぞれ約 2 倍及び 3 倍上昇した。

安全性について、有害事象は 9/12 例（本剤単独投与期 6 例、併用投与期のリトナビル単独投与時 2 例、併用投与期 4 例、ウォッシュアウト期 2 例）に認められた。高頻度に認められた有害事象は、背部痛（3 例 7 件：本剤単独投与期 2 例 4 件、併用投与期のリトナビル併用投与時 3 例 3 件）及び頭痛（3 例 5 件：本剤単独投与期 2 例 2 件、併用投与期のリトナビル単独投与時 2 例 2 件）であった。リトナビル併用投与時に認められた筋肉痛（1 件）については副作用と判断された。死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び 12 誘導心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2) リファンピシンの薬物相互作用試験（5.3.3.4-9：1218.67 試験<20 年 月～ 月>）

外国人健康成人（目標被験者数 16 例）を対象に、本剤の薬物動態に対するリファンピシン（P 糖タンパク及び CYP3A4 の誘導剤）併用の影響を検討するため、非盲検 2 期投与順序固定試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期（併用投与期）にはリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 6 日間単独経口投与後、リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回及び本剤 5 mg を 1 日 1 回 6 日間併用投与とされた。第 2 期（本剤単独投与期）には、本剤 5 mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与とされた。各期の間にウォッシュアウト期間は設定されなかった。

総投与例数 16 例全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、本薬未変化体の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{\text{max},ss}$ の幾何平均比（併用投与時/本剤単独投与時）とその両側 90 %信頼区間は、60.5 [55.7, 65.7] 及び 56.2 [47.8, 66.0] %であり、リファンピシン併用時にはそれぞれ約 40 及び 44 %低下した。

薬力学について、本剤単独投与及びリファンピシン併用投与の定常状態のトラフ時における DPP-4 阻害率（中央値）は、81.1 及び 52.7 %であった。

安全性について、有害事象は 16 例全例（本剤単独投与期 5 例、併用投与期のリファンピシン併用投与時 9 例、併用投与期のリファンピシン単独投与時 16 例）に認められた。主な有害事象は、併用投与期のリファンピシン単独投与時に 16 例全例に着色尿が認められ、全て副作用と判断された。着色尿以外で 2 例以上に認められた有害事象は、頭痛（9 例 13 件：本剤単独投与期 1 例、併用投与期のリファンピシン単独投与時 1 例、併用投与時 8 例）、口

内乾燥（2例3件：併用投与期のリファンピシン単独投与時2例、併用投与時1例）及び異常便（2例2件：本剤単独投与期1例、併用投与期のリファンピシン単独投与時1例）であった。食欲減退及び異常便（併用投与期のリファンピシン単独投与時各1例）は副作用と判断された。死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び12誘導心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

3) メトホルミン塩酸塩との薬物相互作用試験（5.3.3.4-1：1218.4 試験<20 年 月～ 月>）

外国人健康成人男性（目標被験者数14例）を対象に、本剤及びメトホルミン塩酸塩（以下、「メトホルミン」）の単独投与時のBAに対する併用時の本剤及びメトホルミンの相対BAを検討するため、無作為化非盲検2期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、併用投与期には本剤10 mgを1日1回9日間反復経口投与、7～9日目にメトホルミン850 mgを1日3回（2550 mg/日）併用投与とされた。メトホルミン単独投与期には、メトホルミン850 mgを1日3回（2550 mg/日）3日間経口投与とされた。ウォッシュアウト期間は、メトホルミン単独投与期から併用投与期への移行時の場合は2日間、併用投与期からメトホルミン単独投与期への移行時の場合は18日間とされた。

総投与例数16例全例が安全性解析対象とされ、併用投与期に本剤を服用しなかった2例を除く14例が薬物動態の解析対象とされた。

薬物動態について、メトホルミンの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均比（併用投与時/メトホルミン単独投与時）とその両側90%信頼区間は100.8 [89.2, 113.9] 及び88.6 [78.2, 100.4] %、本剤の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均比（併用投与時/本剤単独投与時）とその両側90%信頼区間は120.0 [107.3, 134.1] 及び103.4 [86.4, 123.9] %であった。

薬力学について、最大DPP-4阻害率（中央値）は、併用投与期の本剤単独投与時及び併用投与時で93.0及び93.5%であった。

安全性について、有害事象は、メトホルミン単独投与期、併用投与期の本剤単独投与時及び併用投与時に、それぞれ2/16例（メトホルミン単独投与期：下痢、悪心、併用投与期の本剤単独投与時：腹痛、単純ヘルペス、併用投与時：悪心/関節痛、悪心）に認められた。本剤単独投与時1例に認められた事象（単純ヘルペス）以外は副作用と判断された。死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び12誘導心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

4) ピオグリタゾン塩酸塩との薬物相互作用試験（5.3.3.4-3：1218.13 試験<20 年 月～ 月>）

外国人健康成人（目標被験者数20例）を対象に、本剤及びピオグリタゾン塩酸塩（以下、「ピオグリタゾン」）の単独投与時のBAに対する併用時の本剤及びピオグリタゾンの相対BAを検討するため、無作為化非盲検2期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、併用投与期には本剤 10 mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与、6～12 日目にピオグリタゾン 45 mg を 1 日 1 回 7 日間併用投与とされた。ピオグリタゾン単独投与期には、ピオグリタゾン 45 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与とされた。ウォッシュアウト期間は、単独投与期から併用投与期への移行時の場合は 6 日以上、併用投与期から単独投与期への移行時の場合は 21 日以上とされた。

総投与例数 20 例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、ピオグリタゾンの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均比（併用投与時/ピオグリタゾン単独投与時）とその両側 90 %信頼区間は、94.4[87.1, 102.2] 及び 85.6[78.1, 93.8] %、本剤の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均比（併用投与時/本剤単独投与時）とその両側 90 %信頼区間は、113.4 [103.0, 124.9] 及び 107.3 [92.3, 124.8] %であった。

安全性について、有害事象は 14/20 例（ピオグリタゾン単独投与期 5 例、併用投与期の本剤単独投与時 6 例、併用投与時 4 例、ウォッシュアウト期 5 例、事後観察期 1 例）に認められた。高頻度に認められた有害事象は、頭痛（4 例 7 件：ピオグリタゾン単独投与期 1 例 1 件、併用投与期の本剤単独投与時 3 例 3 件、併用投与時 1 例 1 件、ウォッシュアウト期 2 例 2 件）及び疲労（5 例 6 件：ピオグリタゾン単独投与期 3 例 3 件、併用投与期の本剤単独投与時 3 例 3 件）であり、6/7 件の頭痛、5/6 件の疲労については副作用と判断された。その他、本剤単独投与時に認められた下痢（1 件、軽度）についても副作用と判断された。死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び 12 誘導心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

5) グリベンクラミドとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-6 : 1218.30 試験<20 年 月～ 月>)

外国人健康成人（目標被験者数 20 例）を対象に、本剤及びグリベンクラミドの単独投与時の BA に対する併用時の本剤及びグリベンクラミドの相対 BA を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、併用投与期には本剤 5 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与、6 日目にグリベンクラミド 1.75 mg を併用投与とされた。グリベンクラミド単独投与期には、グリベンクラミド 1.75 mg を単回経口投与とされた。ウォッシュアウト期間は、グリベンクラミド単独投与期から併用投与期への移行時の場合は 7 日以上、併用投与期からグリベンクラミド単独投与期への移行時の場合は 35 日以上とされた。

総投与例数 20 例（各投与順 10 例）のうち、グリベンクラミド単独投与期から併用投与期へ移行する群の 1 例が併用投与期に採血針の留置が困難となり早期中止となったため、19 例が薬物動態の解析対象とされ、安全性解析対象は併用時のみ 19 例、単独投与時は 20 例とされた。

薬物動態について、グリベンクラミドの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均比（併用投与時/グリベンクラミド単独投与時）とその両側 90 %信頼区間は、85.7 [79.8, 92.1] 及び 86.2 [79.6, 93.3] %であった。本剤の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均比（併用投与時/本剤単独投与時）とその両側 90 %信頼区間は、101.7 [97.7, 105.8] 及び 100.8 [89.0, 114.3] %であった。

安全性について、有害事象は、10/20 例（グリベンクラミド単独投与期 4 例、併用投与期の本剤単独投与時 4 例、併用投与時 5 例）に認められた。高頻度に認められた有害事象は、頭痛（5 例 5 件：グリベンクラミド単独投与期 3 例 3 件、併用投与期の本剤単独投与時 2 例 2 件）、浮動性めまい（3 例 3 件：併用投与期の本剤単独投与時 1 例 1 件、併用投与時 2 例 2 件）及び低血糖（3 例 3 件：グリベンクラミド単独投与期 1 例 1 件、併用投与期の併用投与時 2 例 2 件）であった。副作用は、併用投与期の本剤単独投与時 3 例 3 件（頭痛 2 例 2 件、重感 1 例 1 件）、グリベンクラミド単独投与期 4 例 4 件（低血糖症 1 例 1 件、頭痛 3 例 3 件）、併用投与期の併用投与時 4 例 5 件（低血糖症、浮動性めまい、各 2 件、傾眠 1 件）に認められた。処置を要したのは低血糖の 2 例（グリベンクラミド単独投与期及び併用投与期の併用投与時各 1 例）であった。死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び 12 誘導心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

6) シンバスタチンとの薬物相互作用試験（5.3.3.4-2：1218.9 試験＜20 年 月～ 月＞）

外国人健康成人男性（目標被験者数 20 例）を対象に、シンバスタチンの薬物動態に対する本剤併用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、1～6 日目にはシンバスタチン 40 mg を 1 日 1 回単独経口投与、7～12 日目には本剤 10 mg を 1 日 1 回及びシンバスタチン 40 mg を 1 日 1 回併用投与、13～20 日目にはシンバスタチン 40 mg を 1 日 1 回単独経口投与とされた。

総投与例数 20 例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、シンバスタチンの AUC_{0-24} 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均比（併用投与時/シンバスタチン単独投与時）とその両側 90 %信頼区間は、134.2 [119.4, 150.7] 及び 110.0 [89.3, 135.6] %であった。

安全性について、有害事象は 11/20 例（シンバスタチン単独投与時 7 例、併用投与時 4 例、併用後のシンバスタチン単独投与時 5 例）に認められた。高頻度に認められた有害事象は、頭痛（8 例 9 件：シンバスタチン単独投与時 6 例 6 件、併用投与時 2 例 2 件、事後観察期 1 例 1 件）であった。中等度の有害事象は、3 例（頭痛（シンバスタチン単独投与時 1 件）、下痢（シンバスタチン単独投与時 1 件）及び高血圧（併用投与時 1 件））、高度の有害事象は 1 例（頭痛（シンバスタチン単独投与時 1 件））に認められた。副作用は、6 例（頭痛/下痢（1 例 1 件：シンバスタチン単独投与時）、頭痛（3 例 3 件：シンバスタチン単独投与時）、ミオパチー（1 例 1 件：シンバスタチン単独投与時）、出血時間延長（1 例 1 件、併用投与時及び併用後のシンバスタチン単独投与時）は副作用と判断された。死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び 12 誘導心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

その他、ワルファリンとの薬物相互作用試験（5.3.3.4-4：1218.28 試験）、ジゴキシンとの薬物相互作用試験（5.3.3.4-5：1218.29 試験）、経口避妊薬との薬物相互作用試験（5.3.3.4-8：1218.44 試験）も実施されたが、相互作用は認められず、安全性にも大きな影響はなかった。

(6) 薬力学試験

QTc 間隔に対する影響の検討 (5.3.4.1-1 : 1218.32 試験<20 年 月 月>)

外国人健康成人 (目標被験者数 44 例) を対象に、本剤単回投与時の QTc 間隔への影響を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、モキシフロキサシン 400 mg (陽性対照)、本剤 5 mg 又は本剤 100 mg を単回経口投与とされた。各投与期の間のウォッシュアウト期間は、6 週間以上とされた。

総投与例数 44 例全例が安全性、薬物動態及び心電図データ解析対象集団とされたが、第 3 期終了後に重篤な有害事象 (乳癌、治験薬との因果関係なし) のため 1 例が治験中止 (本剤 5 mg 未投与) となったため、本剤 5 mg 群のみの安全性、薬物動態及び心電図データの解析対象は 43 例とされた。

薬物動態について、本剤 5 mg 及び 100 mg 投与時の C_{max} (幾何平均値) は 7.05 及び 267 nM、 t_{max} (中央値) は 2.00 及び 1.52 時間であった。

心電図について、QTcI 間隔の投与後 1~4 時間の平均値とベースラインとの差におけるプラセボとの群間差 (調整済み平均値±標準誤差) とその両側 90 %信頼区間は、本剤 5 及び 100 mg 投与でそれぞれ -1.12 ± 0.96 $[-2.72, 0.48]$ 及び -2.49 ± 0.96 $[-4.07, -0.90]$ ms であり、いずれも 10 ms を下回った。また、投与後 30 分~24 時間の平均値とベースラインの差についても、プラセボとの群間差の両側 90 %信頼区間の上限は 10 ms を下回った。一方、モキシフロキサシン投与では、QTcI 間隔の投与後 1~4 時間の平均値とベースラインとの差におけるプラセボとの群間差とその両側 90 %信頼区間は 6.94 ± 0.96 $[5.35, 8.52]$ ms であり、投与 3 時間後にはプラセボとの群間差が最大 (10.5 ms) となり、その両側 90 %信頼区間の下限は 8.1 ms であった。

安全性について、有害事象は、本剤 100 mg 投与時に 6 例、5 mg 投与時に 4 例、プラセボ投与時に 3 例、モキシフロキサシン投与時に 2 例に認められたが、ほとんどの有害事象は軽度であった。高頻度に認められた有害事象は、頭痛 (本剤 100 mg 投与時 5 例、5 mg 投与時 3 例、プラセボ投与時 2 例、モキシフロキサシン投与時 2 例) であった。副作用は、本剤 100 mg 投与時 4 例 (頭痛 3 例、頭痛/疲労/鼻出血 1 例)、5 mg 投与時 3 例 (頭痛)、プラセボ投与時 2 例 (頭痛、疲労、各 1 例)、モキシフロキサシン投与時 2 例 (頭痛) に認められた。ウォッシュアウト期に認められた乳癌以外に、死亡、その他の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び 12 誘導心電図 (心拍数、PR 間隔、QRS 間隔) に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 薬物相互作用について

1) P 糖タンパク阻害剤又は CYP3A4 阻害剤との併用について

申請者は、以下のように説明している。外国人健康成人男性を対象とした 1218.31 試験において、P 糖タンパク及び CYP3A4 の阻害剤であるリトナビルとの併用時に、本薬未変化体

の $AUC_{0-24\text{ h}}$ 及び $C_{\max}$ がそれぞれ約 2 倍及び約 3 倍に上昇することが示唆されているが、これまでに得られている非臨床試験成績において、カニクイザルを用いた 52 週間経口投与試験 (4.2.3.2-10) における無毒性量 (10 mg/kg/日) 投与時の $AUC_{0-24\text{ h,ss}}$ (6270 nM·h) は、国内健康成人を対象とした 1218.11 試験における本剤 5 mg/日投与時の $AUC_{0-24\text{ h,ss}}$ (193 nM·h) の約 32 倍であり、臨床試験成績においても、外国人健康成人を対象とした 1218.1 試験²³ における本剤 600 mg/日投与時の $AUC_{0-\infty}$ (39500 nM·h) は本薬 5 mg/日投与時の $AUC_{0-\infty}$ (427 nM·h) の約 90 倍) であることから、本薬の安全域は広いと考える。したがって 2 倍の曝露量の上昇は臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられ、患者の安全性に対する影響はないと考える。

機構は、1218.31 試験において用いたリトナビル用量は 200 mg/回であるが、リトナビルの国内臨床用量 (通常、1 回 600 mg を 1 日 2 回経口投与) を踏まえ、リトナビル 600 mg/回との併用時の影響を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。1218.31 試験でみられた本薬の曝露量の上昇は主に消化管の P 糖タンパクによる本薬の排出及び一部 CYP3A4 による代謝が併用したリトナビルにより阻害されたためと考えられる。リトナビルの用量が異なることにより、消化管における本薬の P 糖タンパクによる排出及び CYP3A4 による代謝の阻害の程度に差が生じるか否かを考察するため、リトナビルの IC_{50} 値に対する投与量の比 (Drug Interaction Number、以下、「DIN」) を算出した結果、リトナビル 600 mg 投与時の DIN 値は P 糖タンパクに対して 93 L、CYP3A4 に対して 12804 L、200 mg/回投与時の DIN 値は P 糖タンパクに対して 31 L、CYP3A4 に対して 4268 L であった。これらの値は、薬物相互作用が起こりうると考えられる閾値 (P 糖タンパク: 27.9 L、CYP3A4: 9.4 L、Tachibana T, *et al.*, *Xenobiotica*, 2009; 39: 430-43) より十分高いことから、消化管における本薬の P 糖タンパクによる排出及び CYP3A4 による代謝はリトナビル 200 mg/回投与時及び 600 mg/回投与時ともほぼ完全に阻害されると考えられる。さらに、1218.31 試験においてリトナビルとの併用により、本薬の曝露量が 2~3 倍に上昇したこと及び本剤の絶対的 BA は約 30 %であることを踏まえると、リトナビル 200 mg/回の併用時の本薬の薬物動態に及ぼす影響はほぼ最大であると推察される。また、リトナビルの用量が異なることにより、肝臓における CYP3A4 による代謝の阻害の程度に差が生じるのか否かを考察した結果、肝臓における最高非結合型阻害薬濃度はリトナビル 200 mg/回及び 600 mg/回投与時で、それぞれ 3.67 及び 11.0 μM と推定³⁶され、ヒト肝ミクロソームを用いた試験より報告されている IC_{50} 値 (0.01~0.034 μM 、Eagling VA, *et al.*, *Br J Clin Pharmacol*, 1997; 44: 190-4、Luo G, *et al.*, *Drug Metab Dispos*, 2003; 31: 1170-5) と比較し、200 mg/回投与時では 108 倍、600 mg/回投与時では 320 倍以上高かったことから、200 mg/回併用時においても肝臓内の CYP3A4 は完全に阻害されていると考えられる。以上より、リトナビル 600 mg/回併用時の本薬の薬物動態に及ぼす影響はリトナビル 200 mg/回併用時と同程度であると考えられる。

³⁶ 「薬物相互作用の検討方法について」(平成 13 年 6 月 4 日付、医薬審発第 813 号)の註 3 に則った方法により算出 ($K_a=0.1/\text{min}$ 、 $F_a=1$ 、 $Q_h=1.5\text{ L/min}$ 、 $C_B/C_P=0.65$ 、 $K_{p,\text{liver}}=12$ と仮定)。

機構は、本剤の臨床試験成績から、本剤と P 糖タンパク阻害剤又は CYP3A4 阻害剤を併用したときの安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。2 型糖尿病患者を対象とした全試験³⁷の併合解析、国内外のプラセボ対照試験³⁸の併合解析、24 週間プラセボ対照試験³⁹の併合解析、実薬対照長期試験（1218.20 試験⁴⁰）、国内外の長期投与試験⁴¹の併合解析、プラセボ対照複数用量試験⁴²の併合解析及び特別な患者集団対象試験⁴³の併合解析において、P 糖タンパク阻害剤及び CYP3A4 阻害剤との併用期間中にのみ生じた有害事象及び副作用の発現率を検討したところ、本剤群とプラセボ群又は実薬対照群の有害事象及び副作用の発現率は同程度であり、特に問題となる違いは認められなかった。したがって、P 糖タンパク阻害剤又は CYP3A4 阻害剤併用時に本薬の血漿中濃度は単独投与時に比べて上昇すると考えられるが、対照群との比較結果から、併用により有害事象及び副作用の発現率に大きな影響を与えることはないと考ええる。

機構は、併合解析の結果からは、P 糖タンパク阻害剤又は CYP3A4 阻害剤併用時の本薬の血漿中濃度の上昇に伴う特段の安全性上の懸念は示唆されていないと考えるが、本薬の薬物動態は用量比以下の上昇を示す非線形であり、2 型糖尿病患者に 10 mg/回を超える用量の本剤を投与したときの安全性データはないことを踏まえると、2 倍の曝露量の上昇は臨床的に意味のある影響を及ぼさないとする申請者の主張を裏付ける十分な根拠はないと考えること、2 型糖尿病患者は他の生活習慣病治療薬等が併用投与されていることが少なくないと考えられることから、添付文書において 1218.31 試験結果を適切に情報提供するとともに、リトナビルとの併用時について注意喚起する必要があると考える。

2) P 糖タンパク誘導剤との併用について

機構は、リファンピシンを含む P 糖タンパク誘導剤と本剤の併用症例の臨床試験成績を含め、本剤と P 糖タンパク誘導剤の併用時において本剤の有効性に及ぼす影響を考察し、リファンピシンを含む P 糖タンパク誘導剤との併用に関して添付文書において注意喚起する必要があるか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤と P 糖タンパク誘導剤を併用した例数は現時点では 5 例に限られているものの、P 糖タンパク誘導剤を併用した場合、HbA1c が低下又は上昇

³⁷ 2 型糖尿病患者を対象とした全試験：1218.12 試験、1218.23 試験（以上、国内試験）、1218.15 試験、1218.35 試験、1218.40 試験（以上、国際共同試験）、1218.2 試験、1218.3 試験、1218.5 試験、1218.6 試験、1218.16 試験、1218.17 試験、1218.18 試験、1218.20 試験、1218.37 試験、及び 1218.50 試験（以上、海外試験）

³⁸ 国内外のプラセボ対照試験：国内 1218.23 試験（12 週時）、1218.15 試験、1218.35 試験（以上、国際共同試験）、1218.2 試験、1218.3 試験、1218.5 試験、1218.6 試験、1218.16 試験、1218.17 試験、1218.18 試験、1218.37 試験及び 1218.50 試験（以上、海外試験）

³⁹ 24 週間プラセボ対照試験：国際共同 1218.15 試験、海外 1218.16 試験、海外 1218.17 試験及び海外 1218.18 試験

⁴⁰ 1218.20 試験：メトホルミン（メトホルミン 1500 mg/日以上又は最大耐量）で効果不十分な外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 5 mg 又はグリメビリド（1～4 mg/日）の上乗せ効果を 2 年間比較した第 III 相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験。現在実施中であり、20 年 月 日にデータカットオフ。

⁴¹ 国内外の長期投与試験：国内 1218.23 試験、海外 1218.20 試験及び海外 1218.40 試験

⁴² プラセボ対照複数用量試験：1218.12 試験、1218.23 試験（以上、国内試験）、1218.2 試験、1218.3 試験、1218.5 試験及び 1218.6 試験（以上、海外試験）

⁴³ 特別な患者集団対象試験：1218.26 試験及び 1218.27 試験（以上、海外試験）

するという一定の傾向は認められていない。したがって、P 糖タンパク誘導剤の併用が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は否定できないものの、急激に血糖コントロールを悪化させるほどの影響を及ぼすとは考えにくい。リファンピシンとの薬物相互作用試験（1218.67 試験）の結果、リファンピシン 600 mg 及び本剤 5 mg 1 日 1 回併用投与時の本剤の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ （幾何平均値）は 87.6 nM・h 及び 5.53 nM であり、本剤 1 mg 投与時（1218.33 試験⁴⁴）の $AUC_{\tau,ss}$ （86.0 nM・h）及び $C_{max,ss}$ （4.84 nM）と同程度であった。また、定常状態におけるトラフ時の DPP-4 阻害率（中央値）はリファンピシン併用時で 52.7 %、本剤 1 mg 12 週間反復投与時（1218.6 試験²⁷）で 62 %であり、同程度であった。なお、1218.6 試験の結果から、本剤 1 mg 投与時においてもベースラインからの HbA1c 変化量（調整済み平均値）のプラセボ群との群間差は -0.4 %であり、有意な HbA1c の低下が示された。以上から、リファンピシン併用投与時の有効性に係る添付文書への注意喚起は不要であると考ええる。なお、ジゴキシニン（P 糖タンパクの基質）とセント・ジョーンズ・ワート（P 糖タンパク誘導剤）併用時に、P 糖タンパクの発現量は 1.4 倍に上昇し、ジゴキシニンの AUC は 18 %低下するが、リファンピシン併用時には P 糖タンパクの発現量及びジゴキシニンの AUC は、3.5 倍の上昇及び 37 %の低下を示すこと（Duerr D, *et al.*, *Clin Pharmacol Ther*, 2000; 68: 598-604）、P 糖タンパクと同じ機序により誘導される CYP3A4 を指標にした誘導能をリファンピシンと比較した結果、セント・ジョーンズ・ワートの *in vitro* における誘導能はリファンピシンの約 50 %であったこと（Watkins RE, *et al.*, *Biochemistry*, 2003; 42: 1430-38）、フェキソフェナジン（P 糖タンパクの基質）とカルバマゼピン（P 糖タンパク誘導剤）併用時に、フェキソフェナジンの見かけのクリアランスが約 1.8 倍上昇するが（Yamada S, *et al.*, *Ther Drug Monit*, 2009; 31: 764-8）、リファンピシン併用時には 2.7 倍上昇すること（Hamman MA, *et al.*, *Clin Pharmacol Ther*, 2001; 69: 114-21）が報告されており、その他の P 糖タンパク誘導剤を併用した場合の本剤の薬物動態に及ぼす影響はリファンピシン併用による影響より小さいと考えられるため、その他の P 糖タンパク誘導剤についても添付文書への注意喚起は不要と考える。

機構は、本剤 1 mg 投与時と同程度の有効性が得られることから、リファンピシンとの併用時について添付文書における注意喚起は不要であるという申請者の説明について、本剤 1 mg 12 週間反復投与時（1218.6 試験）の定常状態におけるトラフの DPP-4 阻害率（中央値）は 62 %であり、薬力学的作用は必ずしも十分ではないと考えること、さらに、本剤の臨床用量は 5 mg であること（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（5）用法・用量について」の項を参照）から、リファンピシンとの併用時について添付文書において適切に注意喚起する必要があると考える。

（2）腎機能障害患者への投与について

機構は、外国人を対象とした 1218.26 試験において中等度腎機能障害者、高度腎機能障害者及び ERSD 者において、定常状態における曝露量が上昇したこと及び日本人では外国人と比較して曝露量が上昇することを踏まえて、日本人の腎機能障害患者における薬物動態、薬

⁴⁴ 1218.33 試験：外国人健康成人を対象に、本剤 1 mg、2.5 mg 及び 5 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験。

力学的作用及び安全性について考察し、申請者が腎機能障害の程度によらず用量調節が不要であるとしていることの根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の臨床用量での尿中排泄率は 7 %未満と低いことから、腎機能障害患者においても血漿クリアランスの低下や半減期の延長はないものと予想される。実際に外国人腎機能障害者を対象とした 1218.26 試験において、軽度及び中等度腎機能障害者での反復投与後の終末相における半減期は、健康成人と同程度（健康成人：192 h、軽度腎機能障害者：233 h、中等度腎機能障害者：190 h）であり、 AUC_{0-24h} に基づいて算出した累積係数及び累積係数から算出した半減期と腎機能障害の程度との間に明らかな相関はみられていない。これらの結果から、1218.26 試験の腎機能障害者でみられた本剤の曝露量の上昇が、腎クリアランスの低下によるものである可能性は低いと考える。さらに、1218.26 試験において、健康成人と比較して中等度腎機能障害者の $AUC_{t,ss}$ は 71 %高く、高度腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者の AUC_{0-24h} は 41 %高かったことから、腎機能の低下とともに本剤の曝露が上昇する明らかな傾向もみられていない。外国人と日本人における薬物動態を検討した結果、日本人における曝露量は外国人より若干上昇することが示唆されている。しかしながら、本剤の薬物動態は非線形であること、消失相における半減期は長い（国内健康成人を対象とした 1218.11 試験の $t_{1/2}$ ：105 h）ものの、本剤の累積には寄与していない（1218.11 試験の AUC の累積係数：約 1.3）と考えられること及び尿中排泄率は低いこと等から、本剤の薬物動態学的特性は日本人と外国人で同様と考える。また、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験（1218.23 試験）における腎機能障害患者の本剤の血漿中トラフ濃度の上昇は 5～51 %であり、1218.26 試験における本剤の曝露量の上昇の範囲内である。以上より、本剤の薬物動態に及ぼす腎機能の影響は、外国人と日本人で同様であると考え。薬力学について、腎機能障害患者では健康成人に比べて曝露量が増加すると予想されるが、日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相単回及び反復投与試験（1218.11 試験）及び日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験（1218.23 試験）において、本剤 5 mg 反復投与後の DPP-4 阻害率は投与後 24 時間を通してほぼ最大に達した。したがって、腎機能障害により本剤の曝露量が若干上昇しても既に DPP-4 阻害率は最大に達していることから、急激な低血糖が起こる可能性は低いと考える。また、1218.23 試験において、5 mg 群と 10 mg 群における投与 12 週後におけるベースラインからの変化量（調整済み平均値）のプラセボ群との群間差は 5 mg 群及び 10 mg 群で -0.87 %及び -0.88 %であり、HbA1c 低下作用は同程度であった。安全性について、1218.11 試験における 10 mg 単回又は反復投与時の C_{max} 及び AUC は、5 mg 投与時の 1.5～2.6 倍、1218.26 試験における腎機能障害患者の曝露量の上昇は約 1.1～1.7 倍であり、5 mg/回から 10 mg/回への増量時の上昇の範囲内であったこと及び 1218.23 試験において 10 mg/日を 1 年間投与した結果、安全性に大きな問題が認められなかったことから、腎機能障害患者において本剤の曝露量が増加しても安全性に大きな問題が生じる可能性は低いと考えられる。さらに、2 型糖尿病患者に本剤を投与したプラセボ対照試験（複数用量）における腎機能と安全性の関係について検討した結果、腎機能の低下に伴って本剤の血漿中濃度は上昇する可能性が考えられるが、有害事象及び副作用の発現率に大きな影響はなかつ

た。また、高度の腎機能障害を有する外国人 2 型糖尿病患者を対象とした 1218.43 試験⁴⁵の間解析において、12 週までの本薬の血漿中濃度は時間経過に関わらず一定して約 8 nM から 9 nM の範囲であり、これまでの臨床試験において得られた健康成人及び軽度から中等度の腎機能障害患者のトラフ濃度と同程度であった。以上より、腎機能障害は本剤の曝露量に大きな影響を与えず、腎機能障害の程度による用量調節の必要はないと考える。

機構は、薬物動態及び薬力学的観点からは申請者の腎機能障害の程度によらず用量調節は不要であるとの説明は理解するが、腎機能障害患者に対する用量調節の必要性については臨床の項で引き続き検討したいと考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (6) 特別な患者集団について 2) 腎機能障害患者」の項を参照）。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相単回及び反復投与試験（1218.11 試験）、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 II 相試験（1218.12 試験）、国内第 III 相試験（1218.23 試験）、日本人及び外国人 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1218.15、1218.35 及び 1218.40 試験）の成績が提出された。参考資料として、海外第 I 相試験 23 試験、第 II 相試験 3 試験、第 III 相試験 6 試験の計 32 試験の成績が提出された。なお、他の経口血糖降下薬との併用による 3 つの国際共同第 III 相試験については、本申請における効能・効果が本剤単独療法であることを勘案して、安全性成績のみ記述した。また、以下の臨床試験での HbA1c は NGSP 値⁴⁶で表記されている。

(1) 臨床薬理試験

国内第 I 相単回及び反復投与試験（1218.11 試験）成績が安全性評価に用いられた。なお、試験の概略及び安全性成績については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項を参照。

(2) 第 II 相試験

国内第 II 相試験（5.3.5.1-4 : 1218.12 試験<20 年 月～ 月>）

日本人 2 型糖尿病患者⁴⁷（目標被験者数 60 例、各群 15 例）を対象に、本剤投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間

⁴⁵ 1218.43 試験：インスリン又は経口糖尿病薬（本剤以外の DPP-4 阻害薬を除く）で治療中の高度腎機能障害を有する外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 5 mg の上乗せ効果を 12 週間比較した第 III 相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験。延長期（二重盲検：12～52 週）は基礎治療薬の用量を変更可能としており、現在実施中である。

⁴⁶ 米国糖化ヘモグロビン標準化プログラム（National Glycohaemoglobin Standardization Program）に基づく値。

⁴⁷ 1218.12 試験の主な選択基準：スクリーニング時（治験薬投与開始 15～35 日前：経口血糖降下薬による治療を受けている場合は 14 日間のウォッシュアウトを実施）において、BMI 17.6～35 kg/m²、食事療法及び/又は運動療法のみを受けている、若しくは 1 又は 2 剤の経口血糖降下薬（チアゾリジン系薬剤以外）による治療を受けている 21 歳～70 歳の 2 型糖尿病患者で、以下を満たす者。

- ・食事療法及び/又は運動療法のみを受けている、あるいは 1 剤の経口血糖降下薬による治療を受けている場合はスクリーニング時の HbA1c が 8.5 % 以下。
- ・2 剤の経口血糖降下薬による治療を受けている場合はスクリーニング時の HbA1c が 8.0 % 以下。

比較試験が実施された（薬物動態及び薬力学的作用は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 (3) 患者における検討 1)」の項参照）。

用法・用量は、本剤 0.5 mg、2.5 mg、10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食時 28 日間経口投与とされた。

総投与例数 72 例（プラセボ群 17 例、本剤 0.5 mg 群 19 例、本剤 2.5 mg 群 18 例、本剤 10 mg 群 18 例）全例が安全性、薬物動態及び薬力学解析対象集団とされた。治験中止例は 3 例（同意撤回 1 例（本剤 2.5 mg 群）、その他 2 例（プラセボ群 1 例：空腹時血糖高値、本剤 0.5 mg 群 1 例：治験薬紛失））であった。

本試験の目的は安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討することであったため有効性の評価項目は設定されていないが、薬力学パラメータの一つであるベースライン（投与 0 日目）から投与 29 日目までの空腹時血糖変化量は、表 9 のとおりであった。

表9 投与29日目におけるベースライン（投与0日目）からの空腹時血糖変化量

	プラセボ群 (n=17)	本剤0.5 mg群 (n=19)	本剤2.5 mg群 (n=18)	本剤10 mg群 (n=18)
ベースライン（投与0日目）	155.5 (21.3)	147.9 (25.4)	154.7 (25.1)	158.4 (28.6)
投与29日目までの変化量	-3.2 (22.5) (n=15)	-11.5 (8.3) (n=15)	-13.6 (15.2) (n=15)	-25.0 (12.3) (n=16)
プラセボ群との群間差 [95 %CI] ^{a)}	—	-12.50 [-22.88, -2.13]	-10.23 [-20.37, -0.10]	-20.70 [-30.70, -10.71]

単位：mg/dL、平均値（標準偏差）、CI=信頼区間（両側）、—：該当せず

a) ベースラインを共変量としたANCOVAにより算出

安全性について、有害事象の発現率は、プラセボ群 35.3 % (6/17 例)、本剤 0.5 mg 群 10.5 % (2/19 例)、本剤 2.5 mg 群 27.8 % (5/18 例)、本剤 10.0 mg 群 22.2 % (4/18 例) であった。副作用の発現率は、プラセボ群 0 % (0/17 例)、本剤 0.5 mg 群 5.3 % (1/19 例)、本剤 2.5 mg 群 11.1 % (2/18 例)、本剤 10.0 mg 群 0 % (0/18 例) であった。死亡、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象は認められなかった。また、低血糖症は認められず、心電図及びバイタルサインに関して、臨床的に問題となる異常は認められなかった。

(3) 第 III 相試験

1) 国内第 III 相試験 (5.3.5.1-9 : 1218.23 試験<2019 年 1 月～2020 年 1 月>)

日本人 2 型糖尿病患者⁴⁸⁾（目標被験者数 441 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及びボグリボースを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本治験は、ウォッシュアウト期（2 週間：前治療に経口血糖降下薬が投与されていた場合のみ）、プラセボ導入期（2 週間）、二重盲検治療期（前期 12 週間、後期 14 週間）及び継

⁴⁸⁾ 1218.23 試験の主な選択基準：スクリーニング時（プラセボ導入期開始 1～35 日前）において、BMI 40 kg/m² 以下、経口血糖降下薬による治療を受けていない、若しくは 1 又は 2 剤の経口血糖降下薬（チアゾリジン系薬剤以外）による治療を受けている 20 歳～80 歳の 2 型糖尿病患者で、以下を満たす者。

- ・経口血糖降下薬による治療を受けていない場合はスクリーニング時の HbA1c が 7.0 %～10.0 %でウォッシュアウト不要。
- ・経口血糖降下薬による治療を受けている場合はスクリーニング時の HbA1c が 7.0 %～9.0 %でウォッシュアウト必要。
- ・プラセボ導入期開始時の HbA1c が 7.0～10.0 %。

続治療期（26 週間）から構成された（二重盲検治療期、継続治療期を通じて二重盲検法が用いられた）。

用法・用量は、本剤 5 mg、10 mg 若しくは本剤のプラセボを朝食直前に 1 日 1 回、又はボグリボース 0.2 mg 若しくはボグリボースのプラセボを毎食直前に 1 日 3 回、ダブルダミー法によりいずれも経口投与とされた。また、プラセボ群の被験者は、前期 12 週間の二重盲検治療期終了時に、本剤 5 mg 又は 10 mg を朝食直前 1 日 1 回投与に変更することとされ（以下、前期 12 週間の二重盲検治療期にプラセボが投与され、以降本剤 5 mg/日又は 10 mg/日が投与された群を「プラセボ/本剤 5 mg 群」又は「プラセボ/本剤 10 mg 群」）、ボグリボース群の被験者は、後期 14 週間の二重盲検治療期終了時（継続治療期開始時）に本剤 5 mg 又は 10 mg を朝食直前 1 日 1 回投与に変更することとされた（以下、二重盲検治療期にボグリボースが投与され、以降本剤 5 mg/日又は 10 mg/日が投与された群を「ボグリボース/本剤 5 mg 群」又は「ボグリボース/本剤 10 mg 群」）。本剤群の被験者は、継続治療期も同一の用法・用量を継続するとされた（以下、二重盲検治療期及び継続治療期に本剤 5 mg/日又は 10 mg/日が投与された群を「本剤 5 mg 継続群」又は「本剤 10 mg 継続群」）。なお、継続治療期において、HbA1c が 10.0 %以上又は空腹時血糖が 240 mg/dL を超えることが 2 回以上確認された場合、糖尿病治療薬（原則としてメトホルミンとされたが、メトホルミンの用法・用量は規定されなかった）によるレスキュー治療を行うことが可能とされた。

総投与例数 561 例（プラセボ群 80 例、本剤 5 mg 群 159 例、本剤 10 mg 群 160 例、ボグリボース群 162 例）全例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下、「FAS」）とされた。プラセボ導入期終了時から起算して 52 週目時点での完了例は、プラセボ/本剤 5 mg 群 33 例、プラセボ/本剤 10 mg 群 36 例、本剤 5 mg 継続群 142 例、本剤 10 mg 継続群 142 例、ボグリボース/本剤 5 mg 群 68 例及びボグリボース/本剤 10 mg 群 73 例であった。治験中止例は、前期 12 週間の二重盲検治療期では 18 例（有害事象 15 例（プラセボ群 6 例、本剤 5 mg 群 3 例、本剤 10 mg 群 3 例、ボグリボース群 3 例）、同意撤回 2 例（本剤 10 mg 群、ボグリボース群、各 1 例）、その他 1 例（本剤 10 mg 群））であった。後期 14 週間の二重盲検治療期では 20 例（有害事象 16 例（プラセボ/本剤 5 mg 群 2 例、本剤 5 mg 群 2 例、本剤 10 mg 群 3 例、ボグリボース群 9 例）、同意撤回 2 例（ボグリボース群）、その他 2 例（本剤 5 mg 群、本剤 10 mg 群、各 1 例））であった。継続治療期では 29 例（有害事象 21 例（プラセボ/本剤 5 mg 群 1 例、プラセボ/本剤 10 mg 群 2 例、本剤 5 mg 継続群 9 例、本剤 10 mg 継続群 7 例、ボグリボース/本剤 5 mg 群 1 例、ボグリボース/本剤 10 mg 群 1 例）、効果不十分 1 例（本剤 5 mg 継続群）、不遵守 1 例（本剤 10 mg 継続群）、同意撤回 4 例（本剤 5 mg 継続群、本剤 10 mg 継続群、ボグリボース/本剤 5 mg 群、ボグリボース/本剤 10 mg 群、各 1 例）、その他 2 例（ボグリボース/本剤 5 mg 群、ボグリボース/本剤 10 mg 群、各 1 例））であった。

レスキュー治療が行われた被験者は、後期 14 週間の二重盲検治療期 4 例⁴⁹（本剤 5 mg 群 1 例、本剤 10 mg 群 2 例、ボグリボース群 1 例）、継続治療期 33 例（プラセボ/本剤 5 mg

⁴⁹ 治験実施計画書からの重要な逸脱とされた。

群 5 例、プラセボ/本剤 10 mg 群 1 例、本剤 5 mg 継続群 12 例、本剤 10 mg 継続群 7 例、ボグリボース/本剤 5 mg 群 2 例、ボグリボース/本剤 10 mg 群 6 例) であった。

有効性について、主要評価項目である FAS における前期 12 週間の二重盲検治療期終了時及び後期 14 週間の二重盲検治療期終了時におけるベースライン (プラセボ導入期終了時) からの HbA1c 変化量は表 10 のとおりであり、閉検定手順により本剤 5 mg 群及び本剤 10 mg 群ではいずれもプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.001$ 、薬剤及び糖尿病の前治療薬の数を固定効果とし、ベースラインの HbA1c を共変量とした ANCOVA ; 以下同様)。なお、前期 12 週間の二重盲検治療期終了時においてプラセボ群に対して有意であった場合に後期 14 週間の二重盲検治療期終了時における本剤群とボグリボース群を閉検定手順により比較することとされた。

表 10 二重盲検治療期 (前期 12 週間及び後期 14 週間) 終了時におけるベースラインからの HbA1c 変化量 (FAS)

	プラセボ群 (n=80)	本剤 5 mg 群 (n=159)	本剤 10 mg 群 (n=160)	ボグリボース群 (n=162)
ベースラインの HbA1c	7.95 (0.67)	8.07 (0.66)	7.98 (0.68)	8.02 (0.71)
前期 12 週間の二重盲検治療期 終了時 (投与 12 週) の HbA1c	8.34 (1.27)	7.58 (1.01)	7.48 (0.97) ^{c)}	—
ベースラインからの変化量	0.39 (0.92)	-0.49 (0.72)	-0.50 (0.69) ^{c)}	—
プラセボ群との群間差 [95 %CI] ^{a)}	—	-0.87 [-1.04, -0.70]	-0.88 ^{c)} [-1.05, -0.71]	—
p 値 ^{a) b)}	—	<0.001	<0.001 ^{c)}	—
後期 14 週間の二重盲検治療期 終了時 (投与 26 週) の HbA1c	—	7.63 (1.12)	7.50 (1.04) ^{c)}	7.91 (1.22)
ベースラインからの変化量	—	-0.44 (0.86)	-0.48 (0.80) ^{c)}	-0.10 (0.99)
ボグリボース群との群間差 [95 %CI] ^{a)}	—	-0.32 [-0.49, -0.15]	-0.39 ^{c)} [-0.56, -0.21]	—
p 値 ^{a) b)}	—	<0.001	<0.001 ^{c)}	—

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) 薬剤及び糖尿病の前治療薬の数を固定効果とし、ベースラインの HbA1c を共変量とした ANCOVA による調整済み平均値

b) 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

c) HbA1c を観測できなかった 3 例が FAS から除外された 157 例での結果

また、本剤投与開始時から投与 52 週までの HbA1c 変化量の推移は表 11 のとおりであり、本剤 5 mg 継続群、10 mg 継続群におけるベースラインから投与 52 週までの HbA1c 変化量の推移 (レスキュー治療開始後のデータは欠測値として集計) は図 1 のとおりであった。

表 11 本剤投与開始時から投与 52 週までの HbA1c 変化量の推移 ^{a)}

	プラセボ/ 本剤 5 mg 群	プラセボ/ 本剤 10 mg 群	本剤 5 mg 継続群	本剤 10 mg 継続群	ボグリボース/ 本剤 5 mg 群	ボグリボース/ 本剤 10 mg 群
本剤投与開始時の HbA1c	8.18 (1.41) (n=36)	8.24 (0.95) (n=38)	8.07 (0.66) (n=159)	7.98 (0.68) (n=160)	7.65 (1.01) (n=71)	7.91 (1.16) (n=76)
投与開始 26 週時 ^{b)} に おける本剤投与開始時 からの変化量	-0.54 (0.78) [-0.83, -0.25] (n=31)	-0.86 (0.68) [-1.09, -0.64] (n=37)	-0.45 (0.86) [-0.59, -0.31] (n=147)	-0.50 (0.78) [-0.63, -0.38] (n=148)	-0.03 (0.56) [-0.17, 0.11] (n=66)	-0.24 (0.69) [-0.41, -0.07] (n=66)
投与開始 40 週時に おける本剤投与開始時 からの変化量	-0.52 (0.69) [-0.78, -0.26] (n=30)	-0.59 (0.74) [-0.85, -0.34] (n=34)	-0.51 (0.72) [-0.64, -0.39] (n=136)	-0.44 (0.71) [-0.56, -0.32] (n=141)	—	—
投与開始 52 週時に おける本剤投与開始時 からの変化量	—	—	-0.35 (0.71) [-0.47, -0.23] (n=133)	-0.29 (0.72) [-0.41, -0.16] (n=133)	—	—

単位: %、平均値 (標準偏差) [95 %信頼区間 (両側)]、—: 該当せず、Observed Cases (OC)

a) レスキュー治療実施後のデータを欠測値として解析

b) プラセボ/本剤群では投与開始 28 週

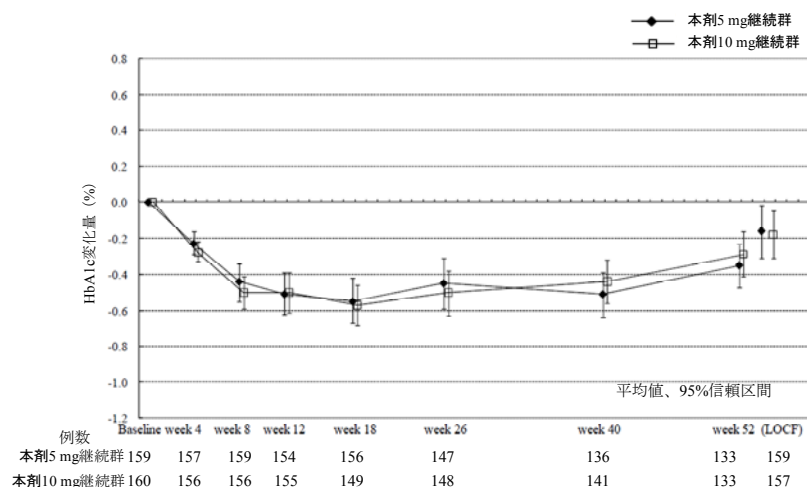


図1 ベースラインから投与 52 週までの HbA1c 変化量の推移（本剤継続群）
（レスキュー治療実施後のデータを欠測値として解析）

副次評価項目であるベースラインからの空腹時血糖変化量（平均値±標準偏差）は、前期 12 週間の二重盲検治療期終了時ではプラセボ群 5.5±24.4 mg/dL、本剤 5 mg 群-14.9±24.4 mg/dL、本剤 10 mg 群-16.1±21.2 mg/dL であり、本剤群はいずれもプラセボ群に比べ統計学的に有意に低下した（いずれも $p<0.001$ ）。なお、後期 14 週間の二重盲検治療期終了時では本剤 5 mg 群-9.1±30.7 mg/dL、本剤 10 mg 群-12.4±23.7 mg/dL、ボグリボース群-1.9±32.2 mg/dL であった。

安全性について、有害事象の発現率は、前期 12 週間の二重盲検治療期ではプラセボ群 56.3 % (45/80 例)、本剤 5 mg 群 56.0 % (89/159 例)、本剤 10 mg 群 53.1 % (85/160 例)、26 週間の二重盲検治療期（前期 12 週間+後期 14 週間、以下同様）で本剤 5 mg 群 72.3 % (115/159 例)、本剤 10 mg 群 77.5 % (124/160 例)、ボグリボース群 71.6 % (116/162 例) であった。いずれかの投与群で発現率が 2 %を超えた有害事象及び副作用は、表 12 及び表 13 のとおりであった。

表 12 いずれかの投与群で発現率が 2 %を超えた有害事象及び副作用（前期 12 週間の二重盲検治療期^{a)}）

	プラセボ群 (n=80)		本剤 5 mg 群 (n=159)		本剤 10 mg 群 (n=160)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全事象	56.3 (45)	10.0 (8)	56.0 (89)	9.4 (15)	53.1 (85)	8.8 (14)
鼻咽頭炎	12.5 (10)	0 (0)	16.4 (26)	0.6 (1)	12.5 (20)	0 (0)
糖尿病	5.0 (4)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
高血糖	3.8 (3)	1.3 (1)	0.6 (1)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)
頭痛	2.5 (2)	0 (0)	1.3 (2)	0 (0)	1.3 (2)	0 (0)
便秘	6.3 (5)	3.8 (3)	5.7 (9)	3.1 (5)	3.1 (5)	1.9 (3)
鼓腸	1.3 (1)	1.3 (1)	1.9 (3)	1.9 (3)	3.8 (6)	3.1 (5)
腹部膨満	0.0 (0)	0 (0)	3.1 (5)	3.1 (5)	1.3 (2)	0.6 (1)
下痢	1.3 (1)	0 (0)	2.5 (4)	0.6 (1)	1.9 (3)	0 (0)
接触性皮膚炎	2.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
発疹	0 (0)	0 (0)	2.5 (4)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)
背部痛	2.5 (2)	0 (0)	1.9 (3)	0 (0)	4.4 (7)	0 (0)
四肢痛	2.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現率%（発現例数）、MedDRA（ver. 20.0）を同一 version の MedDRA/J で読替え

a) 前期 12 週間の二重盲検治療期はプラセボ群と本剤群のみを示した（ボグリボース群は含まない）。

表 13 いずれかの投与群で発現率が 2 %を超えた有害事象及び副作用
(26 週間の二重盲検治療期^{a)} (前期 12 週間+後期 14 週間))

	本剤 5 mg 群 (n=159)		本剤 10 mg 群 (n=160)		ボグリボース群 (n=162)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全事象	72.3 (115)	11.3 (18)	77.5 (124)	10.6 (17)	71.6 (116)	18.5 (30)
鼻咽頭炎	28.9 (46)	1.3 (2)	24.4 (39)	0 (0)	22.2 (36)	0.6 (1)
気管支炎	3.1 (5)	0 (0)	1.9 (3)	0 (0)	2.5 (4)	0.6 (1)
膀胱炎	0 (0)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	2.5 (4)	0 (0)
胃腸炎	2.5 (4)	0 (0)	1.9 (3)	0 (0)	1.2 (2)	0 (0)
帯状疱疹	2.5 (4)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
糖尿病	0.6 (1)	0 (0)	2.5 (4)	0 (0)	4.3 (7)	0 (0)
高尿酸血症	0 (0)	0 (0)	2.5 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
浮動性めまい	1.3 (2)	0 (0)	1.3 (2)	0 (0)	2.5 (4)	0 (0)
頭痛	1.9 (3)	0.6 (1)	1.3 (2)	0 (0)	2.5 (4)	0.6 (1)
上気道の炎症	3.1 (5)	0 (0)	3.1 (5)	0 (0)	1.2 (2)	0 (0)
下痢	5.7 (9)	0.6 (1)	3.1 (5)	0 (0)	9.3 (15)	5.6 (9)
便秘	6.3 (10)	3.1 (5)	5.6 (9)	1.9 (3)	3.1 (5)	0 (0)
鼓腸	2.5 (4)	2.5 (4)	4.4 (7)	3.8 (6)	6.2 (10)	6.2 (10)
腹部膨満	3.8 (6)	3.1 (5)	1.9 (3)	1.3 (2)	4.3 (7)	3.7 (6)
消化不良	3.1 (5)	1.3 (2)	0 (0)	0 (0)	2.5 (4)	0.6 (1)
腹部不快感	0.6 (1)	0 (0)	2.5 (4)	1.3 (2)	1.2 (2)	0.6 (1)
齲歯	1.3 (2)	0 (0)	1.9 (3)	0 (0)	2.5 (4)	0 (0)
胃炎	2.5 (4)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	1.2 (2)	0.6 (1)
歯周炎	0 (0)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	2.5 (4)	0 (0)
発疹	3.8 (6)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)
湿疹	3.1 (5)	0 (0)	3.1 (5)	0 (0)	1.2 (2)	0 (0)
そう痒症	2.5 (4)	1.3 (2)	2.5 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
背部痛	5.0 (8)	0 (0)	5.6 (9)	0 (0)	3.7 (6)	0 (0)
筋肉痛	1.3 (2)	0 (0)	2.5 (4)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)

発現率% (発現例数)、MedDRA (ver. 20.0) を同一 version の MedDRA/J で読替え

a) 26 週間の二重盲検治療期は本剤群とボグリボース群のみを示した (プラセボ/本剤 5 mg 群及びプラセボ/本剤 10 mg 群は含まない)。

また、本剤投与開始時から投与 52 週までの有害事象の発現率は、プラセボ/本剤 5 mg 群 72.2 % (26/36 例)、プラセボ/本剤 10 mg 群 65.8 % (25/38 例)、本剤 5 mg 継続群 83.6 % (133/159 例)、本剤 10 mg 継続群 93.1 % (149/160 例)、ボグリボース/本剤 5 mg 群 63.4 % (45/71 例)、ボグリボース/本剤 10 mg 群 65.8 % (50/76 例) であり、いずれかの投与群で発現率が 3 %を超えた有害事象は表 14 のとおりであった。

表 14 いずれかの投与群で発現率が 3 %を超えた有害事象（本剤投与開始時から投与 52 週まで）

	プラセボ/ 本剤 5 mg 群 ^{a)} (n=36)	プラセボ/ 本剤 10 mg 群 ^{a)} (n=38)	本剤 5 mg 継続群 ^{b)} (n=159)	本剤 10 mg 継続群 ^{b)} (n=160)	ボグリボース/ 本剤 5 mg 群 ^{c)} (n=71)	ボグリボース/ 本剤 10 mg 群 ^{c)} (n=76)
全事象	72.2 (26)	65.8 (25)	83.6 (133)	93.1 (149)	63.4 (45)	65.8 (50)
鼻咽頭炎	27.8 (10)	21.1 (8)	37.7 (60)	35.6 (57)	19.7 (14)	21.1 (16)
鼻炎	5.6 (2)	5.3 (2)	1.3 (2)	1.9 (3)	1.4 (1)	0 (0)
気管支炎	2.8 (1)	5.3 (2)	4.4 (7)	3.8 (6)	1.4 (1)	0 (0)
膀胱炎	0 (0)	5.3 (2)	1.9 (3)	0.6 (1)	1.4 (1)	2.6 (2)
胃腸炎	2.8 (1)	5.3 (2)	2.5 (4)	1.9 (3)	4.2 (3)	1.3 (1)
上気道感染	2.8 (1)	0 (0)	3.8 (6)	1.9 (3)	0 (0)	0 (0)
糖尿病	8.3 (3)	0 (0)	4.4 (7)	4.4 (7)	2.8 (2)	5.3 (4)
高尿酸血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.1 (5)	0 (0)	0 (0)
うつ病	0 (0)	5.3 (2)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)
頭痛	0 (0)	0 (0)	3.1 (5)	2.5 (4)	1.4 (1)	0 (0)
浮動性めまい	0 (0)	5.3 (2)	1.9 (3)	1.3 (2)	1.4 (1)	0 (0)
白内障	0 (0)	7.9 (3)	1.3 (2)	1.9 (3)	2.8 (2)	2.6 (2)
高血圧	0 (0)	2.6 (1)	0.6 (1)	3.1 (5)	0 (0)	0 (0)
上気道の炎症	2.8 (1)	5.3 (2)	5.7 (9)	6.3 (10)	2.8 (2)	1.3 (1)
便秘	0 (0)	10.5 (4)	7.5 (12)	7.5 (12)	0 (0)	3.9 (3)
下痢	0 (0)	0 (0)	6.3 (10)	3.8 (6)	0 (0)	0 (0)
悪心	5.6 (2)	0 (0)	0.6 (1)	0.6 (1)	0 (0)	1.3 (1)
上腹部痛	2.8 (1)	5.3 (2)	1.9 (3)	1.9 (3)	2.8 (2)	1.3 (1)
齲歯	0 (0)	5.3 (2)	4.4 (7)	3.1 (5)	1.4 (1)	0 (0)
鼓腸	0 (0)	2.6 (1)	2.5 (4)	4.4 (7)	0 (0)	0 (0)
消化不良	0 (0)	0 (0)	4.4 (7)	0.6 (1)	0 (0)	1.3 (1)
胃炎	2.8 (1)	0 (0)	3.8 (6)	1.3 (2)	0 (0)	1.3 (1)
腹部膨満	0 (0)	0 (0)	3.8 (6)	1.9 (3)	0 (0)	0 (0)
腹部不快感	0 (0)	0 (0)	0.6 (1)	3.8 (6)	1.4 (1)	0 (0)
湿疹	5.6 (2)	2.6 (1)	3.8 (6)	3.1 (5)	1.4 (1)	0 (0)
そう痒症	0 (0)	0 (0)	3.1 (5)	5.0 (8)	0 (0)	0 (0)
発疹	0 (0)	0 (0)	3.8 (6)	1.9 (3)	0 (0)	3.9 (3)
背部痛	2.8 (1)	5.3 (2)	7.5 (12)	9.4 (15)	2.8 (2)	5.3 (4)
変形性脊椎炎	5.6 (2)	0 (0)	0.6 (1)	1.3 (2)	0 (0)	0 (0)
関節痛	2.8 (1)	5.3 (2)	2.5 (4)	1.9 (3)	0 (0)	1.3 (1)
筋骨格硬直	0 (0)	2.6 (1)	0.6 (1)	0.6 (1)	0 (0)	3.9 (3)
筋肉痛	0 (0)	0 (0)	1.9 (3)	3.8 (6)	1.4 (1)	0 (0)
挫傷	2.8 (1)	5.3 (2)	3.8 (6)	2.5 (4)	0 (0)	0 (0)
転倒・転落	2.8 (1)	0 (0)	3.1 (5)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)

発現率%（発現例数）、MedDRA（ver. 17.0）を同一 version の MedDRA/J で読替え

a) 本剤の投与期間は 40 週間

b) 本剤の投与期間は 52 週間

c) 本剤の投与期間は 26 週間

試験期間を通じて死亡例は認められなかった。各治療期で認められた重篤な有害事象は表 15 のとおりであった。本剤 5 mg 継続群の 1 例で認められた腹部ヘルニアを除いて、いずれの事象も試験薬との因果関係は否定された。

表 15 各治療期に認められた重篤な有害事象

	治療期	プラセボ群 (n=80)		本剤 5 mg 群 (n=159)	本剤 10 mg 群 (n=160)	ボグリボース群 (n=162)	
重篤な有害事象	前期 12 週間の二重盲検治療期	鼠径ヘルニア 1 例		胆管結石/胆管炎 1 例	不整脈 1 例 結腸ポリープ 1 例 痔核 1 例 胆管結石 1 例	狭心症 2 例 白内障 1 例 肺の悪性新生物 1 例 尿管結石 1 例 四肢の変形 1 例 手根管症候群 1 例	
	26 週間の二重盲検治療期			背部痛/挫傷/転倒・転落 1 例 気管支炎 1 例 脳出血 1 例 胃潰瘍 1 例	気道熱傷 1 例 鎖骨骨折/交通事故 1 例 腎結石症 1 例 白内障 1 例		
		プラセボ/本剤 5 mg 群 ^{a)} (n=36)	プラセボ/本剤 10 mg 群 ^{a)} (n=38)	本剤 5 mg 継続群 ^{b)} (n=159)	本剤 10 mg 継続群 ^{b)} (n=160)	ボグリボース/本剤 5 mg 群 ^{b)} (n=71)	ボグリボース/本剤 10 mg 群 ^{b)} (n=76)
	本剤投与開始時から投与 52 週まで	不安定狭心症 1 例 脳梗塞 1 例 関節炎 1 例	急性冠動脈症候群 1 例	胃癌 1 例 再発胃癌 1 例 大腸癌/結腸ポリープ 1 例 前立腺癌 1 例 甲状腺機能亢進症/心房細動 1 例 急性心筋梗塞/うっ血性心不全 1 例 狭心症 1 例 冠動脈閉塞 1 例 腹部ヘルニア 1 例	骨髄炎/肝転移/脾癌 1 例 脳梗塞/高血圧 1 例	糖尿病 1 例 脳梗塞 1 例 背部痛 1 例	帯状疱疹 1 例 再発膀胱癌 1 例 白内障 1 例

a) 本剤の投与期間は 40 週間

b) 本剤の投与期間は 26 週間

治験中止に至った有害事象は、前期 12 週間の二重盲検治療期ではプラセボ群 8.8 % (7/80 例)、本剤 5 mg 群 1.9 % (3/159 例)、本剤 10 mg 群 2.5 % (4/160 例) に認められ、プラセボ群 2 例 (突発難聴、高血糖)、本剤 5 mg 群 1 例 (回転性めまい)、本剤 10 mg 群 1 例 (赤血球増加症) については、副作用と判断された。26 週間の二重盲検治療期では本剤 5 mg 群 2.5 % (4/159 例)、本剤 10 mg 群 4.4 % (7/160 例)、ボグリボース群 7.4 % (12/162 例) に認められ、本剤 5 mg 群 1 例 (回転性めまい)、本剤 10 mg 群 1 例 (赤血球増加症)、ボグリボース群 3 例 (肝障害、下痢/悪心、食欲減退/疲労) については、副作用と判断された。投与 52 週ではプラセボ/本剤 5 mg 群 5.6 % (2/36 例)、プラセボ/本剤 10 mg 群 5.3 % (2/38 例)、本剤 5 mg 継続群 8.2 % (13/159 例)、本剤 10 mg 継続群 8.1 % (13/160 例)、ボグリボース/本剤 5 mg 群 1.4 % (1/71 例)、ボグリボース/本剤 10 mg 群 1.3 % (1/76 例) に認められ、本剤 5 mg 継続群 2 例 (回転性めまい、肝機能異常)、本剤 10 mg 継続群 2 例 (赤血球増加症、発疹)、ボグリボース/本剤 5 mg 群 1 例 (心室性期外収縮) については副作用と判断された。

低血糖イベント (低血糖症及び低血糖症の症状に関連する有害事象) の発現率は、前期 12 週間の二重盲検治療期ではいずれの投与群にも発現せず、26 週間の二重盲検治療期では本剤 5 mg 群 0 % (0/159 例)、本剤 10 mg 群 0.6 % (1/160 例)、ボグリボース群 1.2 % (2/162

例)、投与 52 週では本剤 5 mg 継続群 0 % (0/159 例)、本剤 10 mg 継続群 0.6 % (1/160 例)、プラセボ/本剤 5 mg 群 0 % (0/36 例)、プラセボ/本剤 10 mg 群 0 % (0/38 例)、ボグリボース/本剤 5 mg 群 1.4 % (1/71 例)、ボグリボース/本剤 10 mg 群 0 % (0/76 例) であった。いずれの低血糖イベントも重症度は高度⁵⁰ではなく、事象発現時の血糖値は測定されていないものの、ブドウ糖、グルカゴン投与又は他の蘇生処置のための他者による介助を必要としなかった。

バイタルサイン及び心電図については、ボグリボースを 26 週間投与後に本剤 5 mg に切替えた被験者の 1 例に心室性期外収縮が発現し治験中止に至り、副作用と判断されたが、重症度は軽度であった。

2) 国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1-5 : 1218.15 試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人及び外国人の 2 型糖尿病患者⁵¹ (目標被験者数 375 例) を対象に、本剤とピオグリタゾン併用時の有効性及び安全性を検証するため、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、2 週間のプラセボ導入期の後 (経口血糖降下薬による治療を受けていた患者はプラセボ導入期の前に 4 週間のウォッシュアウト期間を設定)、本剤 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間経口投与とされた。両投与群とも試験開始時から試験期間を通じてピオグリタゾン 30 mg を 1 日 1 回併用投与された。なお、試験開始 12 週時までに空腹時血糖が 240 mg/dL を超えることが 2 回以上確認された場合、又は試験開始 12 週以降に空腹時血糖が 200 mg/dL を超える若しくは随時血糖が 400 mg/dL を超えることが 2 回以上確認された場合、経口血糖降下薬 (原則としてメトホルミンとされたが、メトホルミンの用法・用量は規定されなかった) によるレスキュー治療を行うことが可能とされた。

総投与例数 389 例 (プラセボ群 130 例 (日本人 32 例)、本剤 5 mg 群 259 例 (日本人 65 例)) 全例が安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 34 例 (有害事象 10 例 (プラセボ群 6 例 (うち日本人 2 例)、本剤 5 mg 群 4 例 (うち日本人 1 例))、効果不十分 2 例 (プラセボ群 1 例、本剤 5 mg 群 1 例)、不遵守 5 例 (プラセボ群 2 例、本剤 5 mg 群 3 例)、追跡不能 5 例 (プラセボ群 3 例 (うち日本人 1 例)、本剤 5 mg 群 2 例)、同意撤回 8 例 (プラセボ群 4 例 (うち日本人 1 例)、本剤 5 mg 群 4 例 (うち日本人 1 例))、その他 4 例 (プラセボ群 3 例、本剤 5 mg 群 1 例)) であった。レスキュー治療が行われた被験者数は 38 例 (プラセボ群 18 例 (日本人 3 例)、本剤 5 mg 群 20 例 (日本人 1 例)) であった。

安全性について、有害事象の発現率はプラセボ群 53.1 % (69/130 例)、本剤 5 mg 群 52.5 % (136/259 例)、副作用の発現率はプラセボ群 4.6 % (6/130 例)、本剤 5 mg 群 6.2 % (16/259 例) であった。いずれかの投与群で発現率が 2 % を超えた有害事象及び副作用、日本人部分

⁵⁰ 高度の低血糖イベント：ブドウ糖の摂取、グルカゴン投与又は他の蘇生処置のため他者による介助を必要とするイベント。

⁵¹ 1218.15 試験の主な選択基準：スクリーニング時 (前治療薬のウォッシュアウトを行わない場合は治験薬投与開始 2 週間以上前、前治療薬のウォッシュアウトを行う場合は治験薬投与開始 6 週間以上前) において、BMI 40 kg/m² 以下、20 歳~80 歳の 2 型糖尿病患者で、以下を満たす者。

- ・前治療薬のウォッシュアウトが必要な場合はスクリーニング時の HbA1c が 7.0 %~9.5 %。
- ・前治療薬のウォッシュアウトが不要な場合はスクリーニング時の HbA1c が 7.5 %~11.0 %。
- ・プラセボ導入期開始時の HbA1c が 7.5~11.0 %。

集団においていずれかの投与群で2例以上に認められた有害事象及び副作用は、それぞれ表16及び表17のとおりであった。

表16 いずれかの投与群で発現率が2%を超えた有害事象及び副作用（全集団）

	プラセボ群 (n=130)		本剤 5 mg 群 (n=259)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全事象	53.1 (69)	4.6 (6)	52.5 (136)	6.2 (16)
鼻咽頭炎	8.5 (11)	0 (0)	9.3 (24)	0 (0)
上気道感染	7.7 (10)	0 (0)	3.5 (9)	0 (0)
インフルエンザ	2.3 (3)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)
便秘	3.1 (4)	0.8 (1)	1.9 (5)	0.8 (2)
骨関節炎	3.1 (4)	0 (0)	0.8 (2)	0 (0)
関節痛	2.3 (3)	0 (0)	1.2 (3)	0 (0)
背部痛	1.5 (2)	0 (0)	2.3 (6)	0 (0)
高脂血症	0.8 (1)	0 (0)	2.7 (7)	0 (0)
高血糖	2.3 (3)	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)
挫傷	2.3 (3)	0 (0)	0.8 (2)	0 (0)
頭痛	2.3 (3)	0 (0)	2.3 (6)	0.4 (1)
高血圧	2.3 (3)	0 (0)	2.3 (6)	0 (0)
体重増加	0.8 (1)	0.8 (1)	2.3 (6)	2.3 (6)

発現率%（発現例数）、MedDRA（ver. 20.0）を同一 version の MedDRA/J で読替え

表17 いずれかの投与群で2例以上に認められた有害事象及び副作用（日本人部分集団）

	プラセボ群 (n=32)		本剤 5 mg 群 (n=65)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全事象	59.4 (19)	6.3 (2)	63.1 (41)	20.0 (13)
鼻咽頭炎	21.9 (7)	0 (0)	24.6 (16)	0 (0)
体液貯留	0 (0)	0 (0)	3.1 (2)	3.1 (2)
低血糖症	0 (0)	0 (0)	3.1 (2)	3.1 (2)
便秘	6.3 (2)	3.1 (1)	6.2 (4)	3.1 (2)
末梢性浮腫	3.1 (1)	3.1 (1)	3.1 (2)	3.1 (2)
体重増加	3.1 (1)	3.1 (1)	9.2 (6)	9.2 (6)

発現率%（発現例数）、MedDRA（ver. 20.0）を同一 version の MedDRA/J で読替え

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 2.3 % (3/130 例、緑内障（日本人）、急性胆嚢炎/胆石症、腱炎、各 1 例）、本剤 5 mg 群 3.1 % (8/259 例、急性冠動脈症候群、上腹部痛/嘔吐、結腸ポリープ（日本人）、胆石症、頸動脈狭窄、感覚鈍麻、半月板切除、静脈瘤、各 1 例）に認められた。本剤 5 mg 群の感覚鈍麻の 1 例を除き、いずれの事象も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は、プラセボ群 3.8 % (5/130 例、緑内障（日本人）、上腹部痛、全身性浮腫、末梢性浮腫/体重増加（日本人）、高血糖、各 1 例）、本剤 5 mg 群 1.5 % (4/259 例、急性冠動脈症候群、胃炎/悪心/嘔吐/頭痛、末梢性浮腫（日本人）、感覚鈍麻、各 1 例）に認められた。プラセボ群に認められた緑内障（日本人）の 1 例、本剤 5 mg 群に認められた急性冠動脈症候群の 1 例を除き、副作用と判断された。

低血糖イベント（低血糖症及び低血糖症の症状に関連する有害事象）の発現率は、プラセボ群 0 % (0/130 例)、本剤 5 mg 群 1.2 % (3/259 例、うち日本人 2 例)であったが、いずれの事象も程度は軽度で、すべて副作用と判断された。

心電図及びバイタルサインについては、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

3) 国際共同第 III 相試験（5.3.5.1-10：1218.35 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

スルホニルウレア系薬剤（以下、「SU 剤」）で効果不十分な日本人及び外国人の 2 型糖尿病患者⁵²（目標被験者数 255 例）を対象に、本剤併用時の有効性及び安全性を検討するため、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、2 週間のプラセボ導入期（SU 剤以外の経口血糖降下薬 1 剤による治療を受けていた患者はプラセボ導入期の前に 4 週間のウォッシュアウト期間を設定）の後、本剤 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 18 週間経口投与とされた。SU 剤は試験期間を通じて用法・用量を変更しないこととされた。なお、試験開始 12 週時までに空腹時血糖が 240 mg/dL を超えることが 2 回以上確認された場合、又は試験開始 12 週以降に空腹時血糖が 200 mg/dL を超える若しくは随時血糖が 400 mg/dL を超えることが 2 回以上確認された場合、ピオグリタゾン（用法・用量は規定されていない）によるレスキュー治療を行うことが可能とされた。

総投与例数 245 例（プラセボ群 84 例（日本人 18 例）、本剤 5 mg 群 161 例（日本人 34 例））全例が安全性解析対象集団とされた。試験中止例は 17 例（有害事象 8 例（プラセボ群 3 例、本剤 5 mg 群 5 例）、追跡不能 2 例（本剤 5 mg 群）、同意撤回 3 例（プラセボ群 1 例、本剤 5 mg 群 2 例）、不遵守 1 例（本剤 5 mg 群）、その他 3 例（プラセボ群 1 例、本剤 5 mg 群 2 例（うち日本人 1 例）））であった。レスキュー治療が行われた被験者数は 25 例（プラセボ群 13 例（日本人 1 例）、本剤 5 mg 群 12 例）であった。

安全性について、有害事象の発現率はプラセボ群 42.9 %（36/84 例）、本剤 5 mg 群 42.2 %（68/161 例）、副作用の発現率はプラセボ群 9.5 %（8/84 例）、本剤 5 mg 群 8.1 %（13/161 例）であった。いずれかの投与群で発現率が 2 %を超えた有害事象及び副作用、日本人部分集団においていずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は、それぞれ表 18 及び表 19 のとおりであった。

表 18 いずれかの投与群での発現率が 2 %を超えた有害事象及び副作用（全集団）

	プラセボ群 (n=84)		本剤 5 mg 群 (n=161)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全事象	42.9 (36)	9.5 (8)	42.2 (68)	8.1 (13)
高血糖	16.7 (14)	3.6 (3)	8.7 (14)	0 (0)
低血糖症	4.8 (4)	4.8 (4)	4.3 (7)	4.3 (7)
鼻咽頭炎	1.2 (1)	0 (0)	4.3 (7)	0 (0)
尿路感染	0 (0)	0 (0)	3.1 (5)	0 (0)
背部痛	2.4 (2)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)
四肢痛	2.4 (2)	0 (0)	1.2 (2)	0 (0)
疲労	2.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現率%（発現例数）、MedDRA（ver 17.0）を同一 version の MedDRA/J で読替え

⁵² 1218.35 試験の主な選択基準：スクリーニング時（前治療薬のウォッシュアウトを行わない場合は試験薬投与開始 2 週間前、前治療薬のウォッシュアウトを行う場合は試験薬投与開始 6 週間前）において、BMI 40 kg/m²以下、20 歳以上 80 歳未満（外国人では 18 歳以上 80 歳未満）の 2 型糖尿病患者で、以下を満たす者。

- ・前治療薬のウォッシュアウトが必要な場合はスクリーニング時の HbA1c が 7.0 %～9.0 %。
- ・前治療薬のウォッシュアウトが不要な場合はスクリーニング時の HbA1c が 7.5 %～10.0 %。
- ・プラセボ導入期開始時の HbA1c が 7.5～10.0 %。
- ・同意取得の 10 週間以上前から SU 剤単剤又は SU 剤（最高用量の 2 分の 1 以上、又は最大耐量で 12 週間以上投与されている場合はそれ以下でも可）及び他の糖尿病治療薬 1 剤の併用治療を受けており、食事療法・運動療法の指導に同意している。

表 19 いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用（日本人部分集団）

	プラセボ群 (n=18)		本剤 5 mg 群 (n=34)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全事象	38.9 (7)	5.6 (1)	44.1 (15)	11.8 (4)
鼻咽頭炎	0 (0)	0 (0)	17.6 (6)	0 (0)
冷汗	0 (0)	0 (0)	5.9 (2)	2.9 (1)

発現率%（発現例数）、MedDRA（ver. 17.0）を同一 version の MedDRA/J で読替え

死亡例は本剤 5 mg 群に 1 例（心肺停止）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。日本人部分集団で死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 1.2 %（1/84 例、てんかん）、本剤 5 mg 群 3.1 %（5/161 例、腎盂腎炎/敗血症/敗血症性ショック/上室性頻脈/急性腎不全、硝子体出血（日本人）、心肺停止、心筋梗塞、胆石症、各 1 例）に認められたが、いずれの事象も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は、プラセボ群 3.6 %（3/84 例、コントロール不良の糖尿病、高血糖、低血糖症、各 1 例）、本剤 5 mg 群 2.5 %（4/161 例、腎盂腎炎、副鼻腔炎、低血糖症、肝酵素上昇、各 1 例）に認められ、プラセボ群の低血糖症、本剤 5 mg 群の副鼻腔炎及び低血糖症は副作用と判断された。日本人部分集団では、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

低血糖イベント（低血糖症及び低血糖症の症状に関連する有害事象）の発現率は、プラセボ群 4.8 %（4/84 例）、本剤 5 mg 群 5.6 %（9/161 例、うち日本人 2 例）であったが、高度の事象は認められなかった。本剤 5 mg 群の 2 例（うち日本人 1 例）を除き、副作用と判断された。

心電図及びバイタルサインについては、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

4) 国際共同第 III 相長期安全性試験（5.3.5.2-1：1218.40 試験＜2017 年 12 月～継続中＞データカットオフ 2018 年 1 月）

1218.15 試験及び参考資料である海外第 III 相臨床試験（1218.16 試験⁵³、1218.17 試験⁵⁴及び 1218.18⁵⁵試験）を完了した 2 型糖尿病患者（目標被験者数 2000 例）を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を確認するため、非盲検継続投与試験が実施された。

用法・用量は、1218.15 試験から移行した被験者には本剤 5 mg 及びピオグリタゾン 30 mg を 1 日 1 回併用投与、1218.16 試験から移行した被験者には本剤 5 mg を 1 日 1 回単独投与、1218.17 試験から移行した被験者には本剤（5 mg を 1 日 1 回）及びメトホルミン（1500 mg/日以上又は最大耐量）を併用投与、1218.18 試験から移行した被験者には本剤（5 mg を 1 日 1 回）、メトホルミン（1500 mg/日）及び SU 剤（最大耐量）を併用投与することとされ、本試験の投与期間は 78 週間とされた。なお、本試験の試験期間中に HbA1c が 8.5 %を超えた場合、試験開始 6 週時までに空腹時血糖が 200 mg/dL を超えることが 2 回以上確認された

⁵³ 1218.16 試験：外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 5 mg を 24 週間単独投与した第 III 相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験。

⁵⁴ 1218.17 試験：メトホルミンで効果不十分な外国人 2 型糖尿病患者を対象に、メトホルミン 1 日 1500 mg 以上又は最大耐量と本剤 5 mg の併用効果を 24 週間検討した第 III 相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験。

⁵⁵ 1218.18 試験：メトホルミン及び SU 剤で効果不十分な外国人 2 型糖尿病患者を対象に、SU 剤及びメトホルミン 1 日 1500 mg 以上又は最大耐量と本剤 5 mg の併用効果を 24 週間検討した第 III 相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験。

場合又は試験開始 6 週以降に空腹時血糖が 180 mg/dL を超える若しくは随時血糖が 350 mg/dL を超えることが 2 回以上確認された場合、レスキュー治療⁵⁶を行うことが可能とされた。

総投与例数 2121 例（本剤継続投与群 1532 例（1218.15 試験からの移行 235 例（日本人 59 例）、1218.16 試験からの移行 296 例、1218.17 試験からの移行 457 例、1218.18 試験からの移行 544 例）、新規投与（先行試験ではプラセボ群）群 589 例（1218.15 試験からの移行 107 例（日本人 26 例）、1218.16 試験からの移行 147 例、1218.17 試験からの移行 153 例、1218.18 試験からの移行 182 例））全例が安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 163 例（有害事象 52 例（継続投与群 40 例（うち日本人 4 例）、新規投与群 12 例（うち日本人 1 例））、同意撤回 41 例（継続投与群 32 例（うち日本人 3 例）、新規投与群 9 例）、効果不十分 15 例（継続投与群 9 例、新規投与群 6 例（うち日本人 1 例））、不遵守 9 例（継続投与群 5 例、新規投与群 4 例）、追跡不能 6 例（継続投与群 4 例、新規投与群 2 例）、その他 40 例（継続投与群 34 例、新規投与群 6 例））であった。レスキュー治療が行われた被験者の割合は全集団では継続投与群 22.7 %（347/1532 例）、新規投与群 18.7 %（110/589 例）であり、日本人部分集団では 10 例（継続投与群 7 例、新規投与群 3 例）であった。

本剤の曝露状況について、2121 例（継続投与群 1532 例（日本人 59 例）、新規投与群 589 例（日本人 26 例））に本剤が投与された。解析時における曝露期間（中央値）は、継続投与群 330 日（1361.0 人年）、新規投与群 334 日（526.1 人年）であり、日本人部分集団では継続投与群 325 日（50.5 人年）、新規投与群 314 日（22.6 人年）であった。

安全性について、有害事象の発現率は継続投与群 66.3 %（1015/1532 例）、新規投与群 65.9 %（388/589 例）、副作用の発現率は継続投与群 10.8 %（165/1532 例）、新規投与群 10.0 %（59/589 例）であった。いずれかの投与群で発現率が 2 %を超えた有害事象及び副作用、日本人部分集団においていずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は、それぞれ表 20 及び表 21 のとおりであった。

⁵⁶ レスキュー治療に用いる薬剤は原則としてメトホルミン、SU 剤又はピオグリタゾンとされたが、用法・用量は規定されなかった。また、レスキュー治療薬の選択は基礎治療薬を優先することとされたが、治療目標が達成されない場合はインスリンの追加投与も認められた。なお、レスキュー治療は試験期間中継続することとされた。

表 20 いずれかの投与群で発現率が 2 %を超えた有害事象及び副作用（全集団）

	継続投与群 (n=1532)		新規投与群 (n=589)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全事象	66.3 (1015)	10.8 (165)	65.9 (388)	10.0 (59)
高血糖	17.4 (267)	2.0 (30)	13.2 (78)	0.5 (3)
低血糖症	8.7 (134)	4.6 (70)	12.1 (71)	5.8 (34)
脂質異常症	1.5 (23)	0 (0)	2.2 (13)	0 (0)
高トリグリセリド血症	1.5 (23)	0 (0)	2.4 (14)	0.2 (1)
鼻咽頭炎	6.3 (96)	0.3 (5)	7.3 (43)	0 (0)
上気道感染	5.2 (80)	0.1 (2)	7.5 (44)	0.2 (1)
尿路感染	2.9 (44)	0 (0)	3.2 (19)	0 (0)
背部痛	2.9 (44)	0 (0)	3.6 (21)	0 (0)
関節痛	2.5 (39)	0 (0)	3.6 (21)	0 (0)
下痢	2.5 (39)	0.3 (5)	2.0 (12)	0.2 (1)
頭痛	3.0 (46)	0.2 (3)	2.9 (17)	0.2 (1)
浮動性めまい	2.4 (37)	0.3 (4)	2.2 (13)	0.3 (2)
咳嗽	2.2 (34)	0.2 (3)	1.4 (8)	0.2 (1)
高血圧	2.8 (43)	0 (0)	3.4 (20)	0.2 (1)

発現率%（発現例数）、MedDRA（ver. 17.0）を同一 version の MedDRA/J で読替え

表 21 いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用（日本人部分集団）

	継続投与群 (n=59)		新規投与群 (n=26)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全事象	67.8 (40)	8.5 (5)	50.0 (13)	3.8 (1)
鼻咽頭炎	18.6 (11)	0 (0)	30.8 (8)	0 (0)
胃腸炎	3.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
咽頭炎	3.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
季節性アレルギー	3.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
糖尿病	3.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
白内障	3.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上気道の炎症	3.4 (2)	0 (0)	7.7 (2)	0 (0)
口腔咽頭痛	3.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上腹部痛	1.7 (1)	0 (0)	7.7 (2)	3.8 (1)
齲歯	3.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腸炎	3.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
発疹	3.4 (2)	0 (0)	3.8 (1)	3.8 (1)
関節痛	3.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
筋骨格硬直	3.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
末梢性浮腫	5.1 (3)	3.4 (2)	3.8 (1)	3.8 (1)
挫傷	3.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
歯牙損傷	3.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現率%（発現例数）、MedDRA（ver. 17.0）を同一 version の MedDRA/J で読替え

死亡例は 3 例（継続投与群 2 例：肺塞栓症、心内膜炎/ポリープ/潰瘍、各 1 例、新規投与群 1 例：心肺停止）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。日本人部分集団で死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、6.3 %（133/2121 例）に認められ、内訳は継続投与群 6.5 %（100/1532 例）、新規投与群 5.6 %（33/589 例）であった。日本人部分集団における重篤な有害事象は継続投与群の 6 例（胃癌、扁桃新生物、脳梗塞、前立腺癌/突発難聴、冠動脈疾患、骨関節炎）に認められた。

治験中止に至った有害事象の発現率は、継続投与群 2.3 %（35/1532 例）、新規投与群 1.7 %（10/589 例）であり、日本人部分集団では 5 例（継続投与群 4 例：胃癌、脳梗塞、顔面浮腫/動悸、骨関節炎、新規投与群 1 例：発疹）に治験中止に至った有害事象が認められた。

低血糖イベント（低血糖症及び低血糖症の症状に関連する有害事象）の発現率は、継続投与群 9.1 %（139/1532 例）、新規投与群 12.4 %（73/589 例）であり、継続投与群 4.6 %（70/1532

例)、新規投与群 5.8 % (34/589 例) は副作用と判断されたが、日本人部分集団では低血糖イベントは認められなかった。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。食事療法・運動療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験において、本剤単独療法で高度の低血糖を発現することなく、HbA1c 及び空腹時血糖の改善が認められた。本剤単独療法が有用と考えられる患者は他の DPP-4 阻害薬と同様と考えられるが、本剤は 1 日 1 回投与であり、かつ患者の状態に応じた用量調節の必要がない点については、他の DPP-4 阻害薬と比べて利便性が高いと考えられる。なお、現在、作用機序が異なる他の経口血糖降下薬との併用療法に係る国内臨床試験を実施中である。

機構は、国内第 III 相試験 (1218.23 試験) において本剤単独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 (「(3) 安全性について」の項を参照)、臨床現場において本剤との併用が想定される他の経口血糖降下薬との併用に係る国内臨床試験が実施中であることも勘案すると、申請効能・効果は単独療法のみであるが、本剤は 2 型糖尿病治療薬の選択肢の 1 つになり得ると判断した (「(4) 効能・効果について」の項を参照)。

(2) 有効性について

機構は、国内第 III 相試験 (1218.23 試験) の開始時に他の DPP-4 阻害薬が本邦において承認されておらず、本剤とボグリボースは作用機序が異なることから、有効性については主にプラセボとの比較に関して評価した。

機構は、プラセボ群のベースラインからの HbA1c 変化量 (調整済み平均値 $\pm$ 標準誤差) が 0.63 ± 0.08 % とベースラインより大きく上昇していたことについて、原因を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。前期 12 週間の二重盲検治療期終了時におけるプラセボ群の HbA1c のベースラインからの変化量の平均値は 0.39 %、調整済み平均値は 0.63 % であった。糖尿病の前治療薬の数別にプラセボ群の HbA1c のベースラインからの変化量の平均値を検討した結果、「前治療薬なし」の層では -0.16 % (n=43)、 「前治療薬の数が 1 剤」の層では 0.98 % (n=29)、 「前治療薬の数が 2 剤」の層では 1.18 % (n=8) であり、「前治療薬あり」の場合、いずれの層 (前治療薬の数が 1 剤又は 2 剤) においても HbA1c はベースラインから上昇した (表 22)。本剤 5 mg 群及び本剤 10 mg 群においても各層でそれぞれ -0.76 及び -0.81 %、 -0.33 及び -0.19 %、 0.46 及び 0.11 % であり、同様の傾向が認められた。プラセボ群では、「前治療薬の数が 1 剤」及び「前治療薬の数が 2 剤」の層で HbA1c がベースラインに比べ大きく上昇したため、全体の平均値もベースラインより上昇し、主解析として用いた共分散分析 (薬剤、前治療薬の数を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量) による HbA1c

変化量の調整済み平均値においても前治療薬の数をモデルに含めたため、ベースラインよりさらに上昇したと考える。また、変化量の平均値と調整済み平均値が異なっていることについて、調整済み平均値はモデルに含んだ要因の各層における例数の重みを均一として求めているためである。特に、各投与群において「前治療薬の数が2剤」の例数が少ないことから、前治療薬の数に対する例数の重みを考慮した解析を行った結果、前期12週間の二重盲検治療期終了時におけるプラセボ群、本剤5 mg群及び10 mg群のベースラインからのHbA1c変化量の調整済み平均値は、それぞれ0.39、-0.49及び-0.50%であり、変化量の平均値（0.39、-0.49及び-0.50%）と変わらなかった。

以上より、前治療薬の数がHbA1cの反応性に影響を与えることが事前の検討から想定されたため、調整因子としてベースラインのHbA1c及び前治療薬の数をモデルに含む解析を主解析として選択したことに問題はないと考える。

表22 前期12週間の二重盲検治療期終了時におけるベースラインからのHbA1c変化量（前治療薬の有無別：国内1218.23試験）

	投与群	例数	ベースライン	ベースラインからの 変化量	対照群との群間差 ^{a)} [95%CI]
全体	プラセボ群	80	7.95 (0.67)	0.39 (0.92)	—
	本剤5 mg群	159	8.07 (0.66)	-0.49 (0.72)	-0.87 [-1.04, -0.70]
	本剤10 mg群	160	7.98 (0.68)	-0.50 (0.69) ^{b)}	-0.88 ^{b)} [-1.05, -0.71]
前治療薬なし	プラセボ群	43	7.90 (0.67)	-0.16 (0.53)	—
	本剤5 mg群	87	7.99 (0.70)	-0.76 (0.64)	-0.59 [-0.79, -0.38]
	本剤10 mg群	88	7.87 (0.74)	-0.81 (0.48)	-0.66 [-0.86, -0.45]
前治療薬あり	プラセボ群	37	8.01 (0.67)	1.02 (0.87)	—
	本剤5 mg群	72	8.17 (0.61)	-0.18 (0.69)	-1.24 [-1.53, -0.95]
	本剤10 mg群	72	8.12 (0.59)	-0.13 (0.72)	-1.18 [-1.47, -0.89]
前治療薬の数 (1剤)	プラセボ群	29	7.91 (0.64)	0.98 (0.92)	—
	本剤5 mg群	58	8.09 (0.55)	-0.33 (0.59)	-1.34 [-1.66, -1.03]
	本剤10 mg群	57	8.07 (0.61)	-0.19 (0.67)	-1.20 [-1.51, -0.88]
	プラセボ群	8	8.35 (0.69)	1.18 (0.71)	—
	本剤5 mg群	14	8.46 (0.78)	0.46 (0.71)	-0.76 [-1.44, -0.08]
	本剤10 mg群	15	8.32 (0.46)	0.11 (0.85)	-1.06 [-1.73, -0.39]

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

a) 薬剤を固定効果とし、ベースラインのHbA1cを共変量としたANCOVAによる調整平均値

b) HbA1cを観測できなかった3例がFASから除外された157例での結果

機構は、前治療薬の数がHbA1cの反応性に影響を与えると考えられることから、前治療薬の数による本剤のHbA1cの反応性への影響について詳細な説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内1218.23試験での前期12週間の二重盲検治療期終了時におけるベースラインからのHbA1c変化量は、すべての投与群において「前治療薬あり」の層より「前治療薬なし」の層で大きかった（表22）。一方、本剤群とプラセボ群との群間差は、「前治療薬なし」の層に比べて「前治療薬あり」の層で大きかった。「前治療薬の数が1剤」の層では本剤5 mg群及び10 mg群のHbA1cはベースラインから低下したが、「前治療薬の数が2剤」の層ではいずれの投与群でもHbA1cはベースラインから上昇した。

長期投与時の有効性について、投与群別のベースライン（プラセボ導入期終了後）から投与52週までのHbA1c変化量の推移は図2のとおりであった（レスキュー治療開始後のデータは欠測値として集計）。また、上記と同様に前治療薬の有無による長期投与時の有効性への影響を検討した結果、本剤5 mg継続群及び10 mg継続群のベースラインからのHbA1c変化量は、

「前治療薬あり」の層より「前治療薬なし」の層で大きく、「前治療薬なし」の層では投与52週までHbA1cは低値で推移していたが、「前治療薬あり」の層ではHbA1cの低下は小さかった（表23、図3、図4）。さらに、前治療薬の数別に解析を行った結果、「前治療薬の数が2剤」の層では本剤5 mg継続群でHbA1cがベースラインから上昇したが、「前治療薬の数が2剤」の層の例数が少なく、レスキュー治療が開始された例又は治験を中止した例が多くみられたことから、明確な結論は得られなかった。

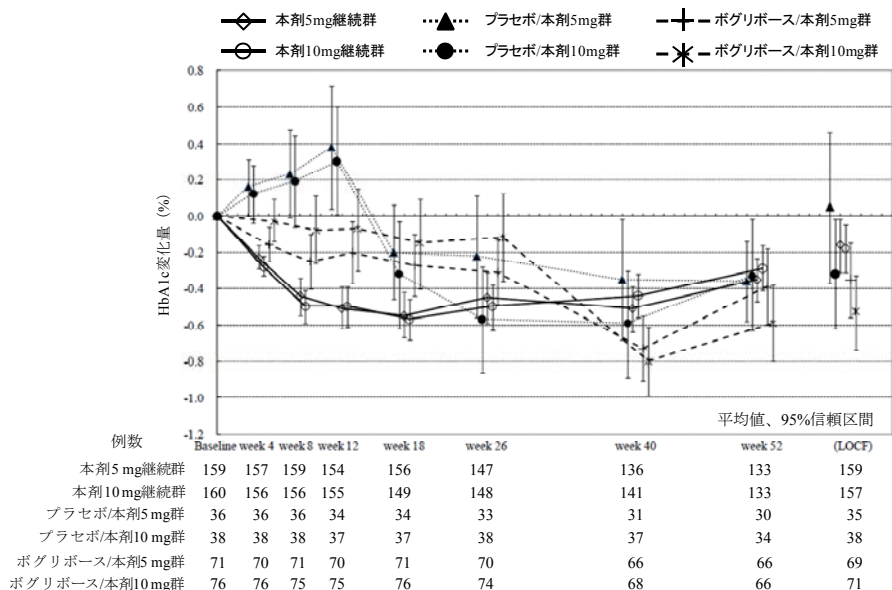


図2 投与群別のベースラインから投与52週までのHbA1c変化量の推移（レスキュー治療実施後のデータを欠測値として解析）

表23 投与52週時におけるベースラインからのHbA1c変化量^{a)}（糖尿病の前治療薬の有無別：国内1218.23試験）

		投与群	例数	ベースライン	ベースラインからの変化量
全体		本剤5 mg継続群	159	8.07 (0.66)	-0.35 (0.71) (n=133)
		本剤10 mg継続群	160	7.98 (0.68)	-0.29 (0.72) (n=133)
前治療薬なし		本剤5 mg継続群	87	7.99 (0.70)	-0.50 (0.70) (n=77)
		本剤10 mg継続群	88	7.86 (0.73)	-0.44 (0.63) (n=77)
前治療薬あり		本剤5 mg継続群	72	8.17 (0.61)	-0.14 (0.67) (n=56)
		本剤10 mg継続群	72	8.12 (0.59)	-0.07 (0.78) (n=56)
前治療薬の数	(1剤)	本剤5 mg継続群	58	8.09 (0.55)	-0.18 (0.67) (n=51)
		本剤10 mg継続群	57	8.07 (0.61)	-0.08 (0.74) (n=48)
	(2剤)	本剤5 mg継続群	14	8.46 (0.78)	0.18 (0.74) (n=5)
		本剤10 mg継続群	15	8.32 (0.46)	-0.01 (1.04) (n=8)

単位：％、平均値（標準偏差）、－：該当せず、OC

a) レスキュー治療実施後のデータを欠測値として解析

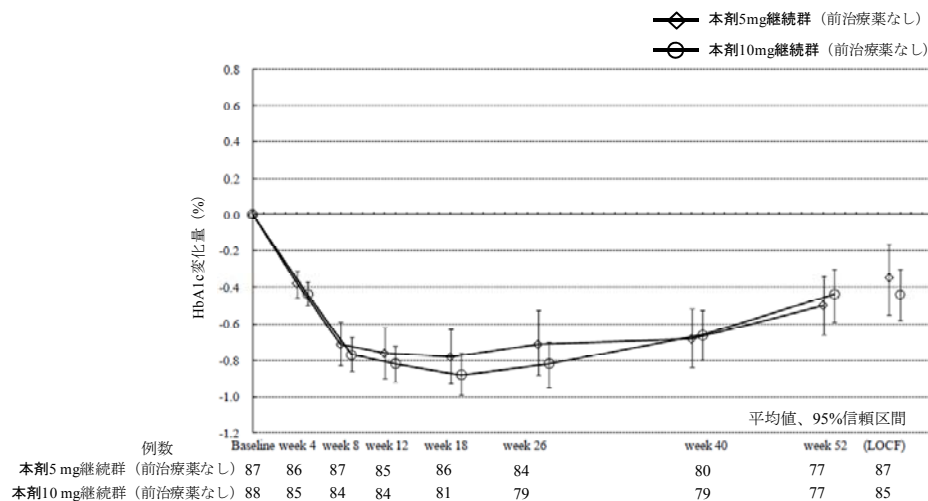


図3 ベースラインから投与52週までのHbA1c変化量の推移（本剤継続群：前治療薬なし）
（レスキュー治療実施後のデータを欠測値として解析）

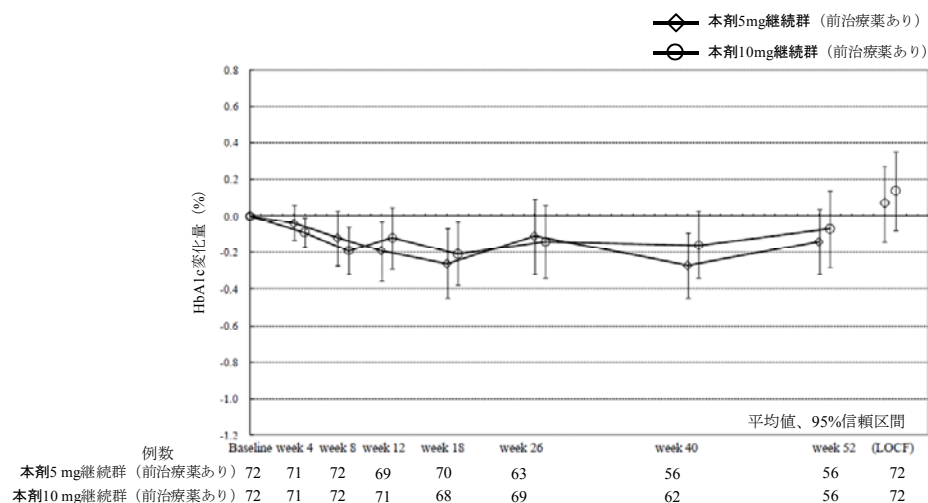


図4 ベースラインから投与52週までのHbA1c変化量の推移（本剤継続群：前治療薬あり）
（レスキュー治療実施後のデータを欠測値として解析）

機構は、以下のように考える。国内1218.23試験では、糖尿病の前治療薬を1剤又は2剤使用している場合も2週間のウォッシュアウト期間後にHbA1cが一定の範囲内であれば組み入れられる規定とされており、「前治療薬あり」の層におけるプラセボ群ではベースラインから投与12週までにHbA1cが大きく上昇し、本剤群においてもベースラインからのHbA1c変化量が小さくなる傾向がみられ、特に「前治療薬の数2剤」の層ではHbA1cがベースラインから上昇している（表22）。以上を踏まえると、プラセボ導入期間を併せてもウォッシュアウト期間が計4週間と極めて短く設定されていたため、糖尿病の前治療薬が使用されていた場合には、前治療薬の数及び前治療薬の種類によりウォッシュアウトの間に血糖コントロール状況が変化することでHbA1cを指標とした有効性の評価に影響したものと考えられる。この点については、ウォッシュアウト期間をより長くする、又は申請効能・効果に合致した被験者（食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない被験者）のみを組み入れて実施する等、検討の余地があったものと考えられる。しかしながら、主要評価項目である前期12週間の二重盲検治

療期終了時におけるベースラインからのHbA1c変化量において、本剤群はプラセボ群に対して有意な低下が認められたため、本剤の有効性が示されたと解釈して差し支えないと考える。なお、52週間のHbA1cの推移についても、前治療薬なしの場合では本剤5 mg継続群及び本剤10 mg継続群では、HbA1cは18週までベースラインから低下を続け、その後投与52週まで低値で推移しており、本剤長期投与時の効果の持続が認められている（表23、図3、図4）。以上の結果と申請された効能・効果が「2型糖尿病（ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。）」であることも勘案すると、本剤の有効性は示されていると考える。

（3）安全性について

機構は、国内第 III 相試験（1218.23 試験）におけるプラセボ群及びボグリボース群と本剤群における有害事象及び副作用の発現状況（表 12～表 14）から、本剤の安全性は許容可能と考える。

なお、レスキュー治療の安全性評価への影響については、以下のように考える。国内 1218.23 試験において、本剤群でレスキュー治療が行われた被験者の割合は 6.7 % (36/540 例) であり、その内訳は、プラセボ/本剤 5 mg 群 13.9 % (5/36 例)、プラセボ/本剤 10 mg 群 2.6 % (1/38 例)、本剤 5 mg 継続群 8.2 % (13/159 例)、本剤 10 mg 継続群 5.6 % (9/160 例)、ボグリボース/本剤 5 mg 群 2.8 % (2/71 例)、ボグリボース/本剤 10 mg 群 7.9 % (6/76 例) であった。52 週間の試験期間内において、本剤投与中のレスキュー治療開始後に発現した有害事象は、プラセボ/本剤 5 mg 群では胃ポリープ/胃炎/鼻咽頭炎/関節痛、悪心、四肢損傷/背部痛、糖尿病/変形性脊椎炎（各 1 例）、プラセボ/本剤 10 mg 群ではインフルエンザ/体重減少/浮動性めまい（1 例）、本剤 5 mg 継続群では関節痛、鼻咽頭炎/糖尿病、急性心筋梗塞/うっ血性心不全、頭位性回転性めまい/倦怠感/蟻走感/感覚鈍麻、糖尿病性網膜症（各 1 例）、本剤 10 mg 継続群では糖尿病（2 例）、舌炎、疲労、鼻咽頭炎、高血糖、消化不良/糖尿病、関節周囲炎（各 1 例）、ボグリボース/本剤 5 mg 群では季節性アレルギー/糖尿病（1 例）、ボグリボース/本剤 10 mg 群では糖尿病、鼻咽頭炎、関節痛/背部痛/糖尿病（各 1 例）であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた事象は「糖尿病」のみであり、本剤 5 mg 継続群に認められた急性心筋梗塞及びうっ血性心不全は重篤な有害事象とされ治験中止に至ったが、本剤投与開始後 249 日目、レスキュー治療開始後 4 日目に発現したこと、レスキュー治療の有無における安全性の解析から大きな差はみられなかったことを考慮すると、レスキュー治療は本剤長期投与時の安全性評価に大きな影響を及ぼしていないと考える。以上も勘案し、日本人を含む国際共同第 III 相試験成績も必要に応じて参照し、以下について安全性を検討した。なお、国際共同第 III 相長期安全性試験（1218.40 試験）は現在も継続中であるが、データカットオフ時点（20 年 月）で日本人が 85 例含まれており、本剤の長期安全性を検討する上で重要な試験の一つであると考えことから、その最終成績を確認する必要があると考える。

1) 低血糖

機構は、本剤投与により低血糖イベント（低血糖症及び低血糖症の症状に関連する有害事象）が認められた日本人 2 型糖尿病患者について、被験者背景や低血糖イベント発現時の状況、経過等の詳細、及び本剤投与における低血糖のリスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 1218.23 試験において、低血糖イベント（低血糖症及び低血糖症の症状に関連する有害事象）は 4 例 6 件（本剤 10 mg 群 1 例（低血糖 2 件）、ボグリボース群 2 例（低血糖、動悸/異常感）、ボグリボース/本剤 5 mg 群 1 例（浮動性めまい））に認められた。発現率は低く、いずれの事象も発現時の血糖値は測定されていなかったが、重症度が高度のものはなかった。また、本剤群では投与開始後 28 日以内に発現した事象はなかった。日本人を含む国際共同治験（1218.15 試験、1218.35 試験及び 1218.40 試験）についても特に問題はみられなかった（「＜提出された資料の概略＞の項を参照」）。海外の単独療法の臨床試験について、1218.16 試験⁵³における低血糖イベントの発現率は、プラセボ群 0.6 %（1/167 例）、本剤 5 mg 群 0.3 %（1/336 例）であった。1218.50 試験⁵⁷での発現率は、投与 18 週ではプラセボ群 0 %（0/76 例）、本剤 5 mg 群 1.3 %（2/151 例）、投与 52 週では本剤 5 mg 群 2.6 %（4/151 例）、プラセボ/グリメピリド群 3.9 %（3/76 例）であった。

国内外のプラセボ対照試験のうち治験担当医師による低血糖イベントの判定が行われた第 III 相試験⁵⁸のみの併合解析における併用療法別の発現状況について、SU 剤が併用された試験（1218.18 試験⁵⁵及び 1218.35 試験）の併合解析ではプラセボ群（13.3 %、46/347 例）と比べて本剤 5 mg 群（20.7 %、197/953 例）で発現率が高く、特に SU 剤とメトホルミンを併用した 1218.18 試験ではプラセボ群（16.0 %、42/263 例）と比べて本剤 5 mg 群（23.7 %、188/792 例）での発現率が高かったが、SU 剤が併用されなかった試験（国内 1218.23 試験、1218.15 試験、1218.16 試験⁵³、1218.17 試験⁵⁴及び 1218.50 試験⁵⁷）の併合解析ではプラセボ群 1.0 %（6/630 例）、本剤 5 mg 群 0.6 %（9/1428 例）であり、両投与群で大きな違いはみられなかった。

以上より、本剤単独投与時における低血糖イベントの発現率は低く、重症度が高度の事象は認められなかったことから、本剤単独療法の低血糖のリスクは低いと考える。一方、国内外のプラセボ対照試験のうち SU 剤と併用された試験、特に SU 剤及びメトホルミンと併用投与された試験（1218.18 試験）において本剤群で低血糖イベントの発現率が高い傾向がみられたこと、他の DPP-4 阻害薬において SU 剤との併用時に重篤な低血糖症の発現が報告されていることから、添付文書において低血糖症に関して注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本剤単独療法時の低血糖イベントの発現状況について、国内 1218.23 試験、国内外のプラセボ対照試験のうち治験担当医師による低血糖イベントの判定が行われた第 III 相試験の併合解析において、SU 剤が併用されなかった試験ではプラセボ群と比べて本剤群での発現率に違いはなく、いずれの投与群でも発現率は低く、重症度が高

⁵⁷ 1218.50 試験：メトホルミンに忍容性がない又は禁忌の外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 5 mg を 18 週間単独投与した第 III 相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験。延長期（二重盲検：18～52 週）には、プラセボ群に割り付けられた被験者はグリメピリド（1～4 mg/日）が投与された。

⁵⁸ 国内外の第 III 相試験：国内 1218.23 試験（12 週時）、1218.15 試験、1218.35 試験（以上、国際共同治験）、1218.16 試験、1218.17 試験、1218.18 試験及び 1218.50 試験（以上、海外試験）

度の事象はみられなかった。さらに日本人を含む国際共同第 III 相試験において、全集団と日本人部分集団での発現率に大きな違いはみられなかった。したがって、臨床的に問題となるような懸念は既存の臨床試験成績からはみられていないと考える。しかしながら、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し、製造販売後調査において引き続き低血糖に関して情報収集する必要があると考える。なお、申請効能・効果は単独療法のみであるが、日本人を含む国際共同第 III 相試験で SU 剤が併用された試験の併合解析において、SU 剤との併用時に本剤群で低血糖イベントの発現率が高い傾向がみられていることから、他の DPP-4 阻害薬と同様に添付文書において適切に注意喚起を行う必要があると考える。

2) 過敏症反応

申請者は、以下のように説明している。申請者が特に注目すべき有害事象として定義した過敏症反応⁵⁹の発現率は、国内 1218.23 試験における前期 12 週間の二重盲検治療期ではプラセボ群 1.3 % (1/80 例：顔面浮腫)、本剤 5 mg 群 0.6 % (1/159 例：蕁麻疹)、10 mg 群 0.6 % (1/160 例：蕁麻疹)、26 週間の二重盲検治療期では本剤 5 mg 群 1.3 % (2/159 例：蕁麻疹 2 例)、本剤 10 mg 群 1.3 % (2/160 例：蕁麻疹、歯肉腫脹)、ボグリボース群 1.9 % (3/162 例：蕁麻疹 2 例、喘息 1 例) と、投与群間で大きな違いはみられなかった。投与 52 週ではプラセボ/本剤 5 mg 群 0 % (0/36 例)、プラセボ/本剤 10 mg 群 2.6 % (1/38 例：蕁麻疹)、本剤 5 mg 継続群 1.9 % (3/159 例：蕁麻疹 3 例)、本剤 10 mg 継続群 3.1 % (5/160 例：蕁麻疹 4 例、歯肉腫脹 1 例)、ボグリボース/本剤 5 mg 群 1.4 % (1/71 例：蕁麻疹)、ボグリボース/本剤 10 mg 群 1.3 % (1/76 例：顔面浮腫) であり、重症度が高度の事象は認められなかった。

日本人を含む国際共同第 III 相試験について、1218.15 試験での発現率は、全集団ではプラセボ群 0 % (0/130 例)、本剤 5 mg 群 0.4 % (1/259 例) であり、日本人部分集団ではプラセボ群 0 % (0/32 例)、本剤 5 mg 群 1.5 % (1/65 例：顔面浮腫) であったが、日本人 1 例にみられた顔面浮腫の重症度は軽度であった。1218.35 試験での発現率は、全集団ではプラセボ群 1.2 % (1/84 例)、本剤 5 mg 群 1.9 % (3/161 例) であり、日本人部分集団ではプラセボ群 5.6 % (1/18 例：眼瞼浮腫)、本剤 5 mg 群 0 % (0/34 例) であった。1218.40 試験での発現率は、全集団では継続投与群 0.8 % (13/1532 例)、新規投与群 0 % (0/589 例) であり、日本人部分集団では継続投与群 1.7 % (1/59 例：顔面浮腫)、新規投与群 0 % (0/26 例) であった。

また、国内外のプラセボ対照試験³⁸の併合解析での発現率は、プラセボ群 0.5 % (6/1183 例)、本剤 5 mg 群 0.7 % (18/2566 例) であった。さらに、国内外の長期投与試験⁴¹の併合解析での発現率は、本剤 5 mg 群 1.2 % (40/3436 例) であった。

以上より、本剤群で過敏症反応の明らかな発現リスクの上昇は認められなかったが、他の DPP-4 阻害薬において副作用の報告があることから、添付文書において過敏症反応に関して注意喚起する。

⁵⁹ MedDRA の狭域検索 (SMQ) で「アナフィラキシー反応」、「血管浮腫」、「喘息/気管支痙攣」が過敏症反応とされた。

機構は、国内 1218.23 試験における本剤投与期間での過敏症反応の発現率はプラセボ群及びボグリボース群と大きく変わらず、高度の事象は認められなかったこと、日本人を含む国際共同第 III 相試験及び国内外のプラセボ対照試験の併合解析においても本剤 5 mg 群ではプラセボ群と比べて発現率が高くなる傾向は認められなかったこと、国内外の長期投与試験の併合解析においても、本剤長期投与時に発現率が大きく上昇する傾向はみられなかったことを確認した。しかしながら、DPP-4 阻害による免疫系への影響については、他の DPP-4 阻害薬においても過敏症反応が報告されていることを踏まえ、製造販売後調査において引き続き過敏症反応に関して情報収集する必要があると考える。

3) 皮膚及び皮下組織障害

申請者は、以下のように説明している。器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現率は、国内 1218.23 試験における前期 12 週間の二重盲検治療期ではプラセボ群 2.5 % (2/80 例)、本剤 5 mg 群 8.2 % (13/159 例)、本剤 10 mg 群 5.6 % (9/160 例)、26 週間の二重盲検治療期では本剤 5 mg 群 13.8 % (22/159 例)、本剤 10 mg 群 8.1 % (13/160 例)、ボグリボース群 4.3 % (7/162 例) と本剤群ではプラセボ群及びボグリボース群より高い傾向がみられたが、いずれの事象も重症度は軽度であった。投与 52 週ではプラセボ/本剤 5 mg 群 8.3 % (3/36 例)、プラセボ/本剤 10 mg 群 10.5 % (4/38 例)、本剤 5 mg 継続群 18.2 % (29/159 例)、本剤 10 mg 継続群 15.0 % (24/160 例)、ボグリボース/本剤 5 mg 群 7.0 % (5/71 例)、ボグリボース/本剤 10 mg 群 5.3 % (4/76 例) と、本剤 5 mg 群と 10 mg 群で大きな違いはみられず、重症度が高度の事象もみられなかった。なお、申請者が特に注目すべき有害事象として定義した重症皮膚有害反応⁶⁰は、国内 1218.23 試験では認められなかった。

日本人を含む国際共同第 III 相試験について、1218.15 試験における「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現率は、全集団ではプラセボ群 1.5 % (2/130 例)、本剤 5 mg 群 2.7 % (7/259 例)、日本人部分集団ではプラセボ群 0 % (0/32 例)、本剤 5 mg 群 4.6 % (3/65 例) であった。1218.35 試験での発現率は、全集団ではプラセボ群 1.2 % (1/84 例)、本剤 5 mg 群 2.5 % (4/161 例)、日本人部分集団ではプラセボ群 5.6 % (1/18 例)、本剤 5 mg 群 5.9 % (2/34 例) であった。1218.40 試験での発現率は、全集団では継続投与群 5.1 % (78/1532 例)、新規投与群 4.4 % (26/589 例)、日本人部分集団では、継続投与群 5.1 % (3/59 例)、新規投与群 7.7 % (2/26 例) であった。重症皮膚有害反応は、いずれの試験でも認められなかった。

また、国内外のプラセボ対照試験³⁸の併合解析では、「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現率は、プラセボ群 2.6 % (31/1183 例)、本剤 5 mg 群 4.0 % (103/2566 例) であった。重症皮膚有害反応は本剤 5 mg 群に 1 例(剥脱性皮膚炎)認められた。さらに、国内外の長期投与試験⁴¹の併合解析では、「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現率は、本剤 5 mg 群 8.6 % (297/3436 例) で、重症皮膚有害反応は 1 例(剥脱性皮膚炎)に認められた。

⁶⁰ MedDRA の狭域検索 (SMQ) で「重症皮膚副作用」が重症皮膚有害反応とされた。

なお、本薬は 290 nm 以上で 2 番目の最大吸収波長を示すことから、光毒性を有する可能性について、本剤が投与された国内外の臨床試験で検討したところ、光過敏性を示唆する有害事象が 4 例（植物性光線皮膚炎、光アレルギー、頭痛・光感受性、光線皮膚炎）に認められた。重症度については植物性光線皮膚炎の 1 例が中等度であった以外はいずれも軽度であり、重篤な有害事象はなかった。光アレルギーの 1 例では本剤投与との明らかな関連性は認められず、その他の 3 例では本剤投与以外の明らかな原因が考えられたことから、本剤に光毒性を惹起する作用はないものと判断した。

以上より、本剤群での「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現率は、対照群と比べて若干高いものの、光毒性の徴候は認められず、長期投与時に特定の事象の発現率が高くなる傾向はみられなかった。重症皮膚有害反応については、重篤な事象は認められず、発現例は少数であることから本剤との関連性について明確な結論は得られなかった。

機構は、国内 1218.23 試験成績の本剤群では皮膚障害関連の有害事象の発現率がプラセボ群及びボグリボース群より高い傾向がみられたが、高度の事象は認められなかったこと、国内外の臨床試験の併合解析では本剤群で発現率が高くなる傾向は認められず、光毒性が惹起される懸念も示唆されていないことを確認した。しかしながら、DPP-4 阻害作用による皮膚への影響については、他の DPP-4 阻害薬においても皮膚障害関連の副作用が報告されていることを踏まえ、製造販売後調査において引き続き光過敏性を含めて皮膚及び皮下組織障害に関して情報収集する必要があると考える。

4) 胃腸障害（膵炎を含む）

申請者は、以下のように説明している。器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現率は、国内1218.23試験における前期12週間の二重盲検治療期ではプラセボ群13.8 %（11/80例）、本剤5 mg群18.2 %（29/159例）、本剤10 mg群16.3 %（26/160例）と、本剤群ではプラセボ群と比べて高かった。「便秘」については、プラセボ群6.3 %（5/80例）、本剤5 mg群5.7 %（9/159例）、本剤10 mg群3.1 %（5/160例）であり本剤群ではプラセボ群より低かったが、「鼓腸」及び「腹部膨満」については、それぞれプラセボ群1.3 %（1/80例）及び0 %（0/80例）、本剤5 mg群1.9 %（3/159例）及び3.1 %（5/159例）、本剤10 mg群3.8 %（6/160例）及び1.3 %（2/160例）であり、本剤群でプラセボ群より高かった。26週間の二重盲検治療期では本剤5 mg群30.2 %（48/159例）、本剤10 mg群23.8 %（38/160例）、ボグリボース群30.2 %（49/162例）と、本剤群とボグリボース群で大きな違いはみられなかったが、「便秘」については本剤5 mg群6.3 %（10/159例）、本剤10 mg群5.6 %（9/160例）、ボグリボース群3.1 %（5/162例）と、本剤群でボグリボース群より高く、「鼓腸」及び「腹部膨満」については、本剤5 mg群2.5 %（4/159例）及び3.8 %（6/159例）、本剤10 mg群4.4 %（7/160例）及び1.9 %（3/160例）、ボグリボース群6.2 %（10/162例）及び4.3 %（7/162例）であり、本剤群ではボグリボース群より低かった。投与52週ではプラセボ/本剤5 mg群16.7 %（6/36例）、プラセボ/本剤10 mg群34.2 %（13/38例）、本剤5 mg継続群39.6 %（63/159例）、本剤10 mg継続群33.1 %（53/160例）、ボ

グリボース/本剤5 mg群9.9 % (7/71例)、ボグリボース/本剤10 mg群15.8 % (12/76例) であった。

日本人を含む国際共同第III相試験について、1218.15試験での発現率は、全集団ではプラセボ群10.0 % (13/130例)、本剤5 mg群8.1 % (21/259例)、日本人部分集団ではプラセボ群12.5 % (4/32例)、本剤5 mg群13.8 % (9/65例) であった。1218.35試験での発現率は、全集団ではプラセボ群3.6 % (3/84例)、本剤5 mg群6.8 % (11/161例)、日本人部分集団ではプラセボ群5.6 % (1/18例)、本剤5 mg群2.9 % (1/34例) であった。1218.40試験での発現率は、全集団では継続投与群11.9 % (182/1532例)、新規投与群12.7 % (75/589例)、日本人部分集団では、継続投与群13.6 % (8/59例)、新規投与群11.5 % (3/26例) であった。

また、国内外のプラセボ対照試験³⁸の併合解析では、プラセボ群 10.7 % (127/1183 例)、本剤 5 mg 群 10.5 % (269/2566 例) と、両投与群で同程度であった。

膵炎については、2 型糖尿病患者を対象とした全試験³⁷の併合解析において、本剤が投与された 2 型糖尿病患者 4687 例中 11 例にみられた。本剤投与期間中に発現したのは 8 例（急性膵炎 3 例、慢性膵炎 4 例、膵炎 1 例）で、3 例（慢性膵炎 2 例、膵炎 1 例）は本剤投与終了後に発現した。膵炎の発現率は、いずれの試験でも低く、プラセボと同程度であった。本剤投与期間中に発現した 8 例中 4 例（急性膵炎 3 例、慢性膵炎 1 例）、本剤投与終了後に発現した 1 例（膵炎）は重篤な有害事象として報告された。転帰については本剤投与期間中に発現した 8 例中 6 例（急性膵炎 2 例、慢性膵炎 3 例、膵炎 1 例）が回復、1 例（急性膵炎）は後遺症を残して回復、1 例（慢性膵炎）は未回復であった。日本人部分集団については、本剤投与期間中の発現例はなく、国内 1218.23 試験において本剤投与終了後に膵炎の発現が 1 例報告された。本症例は二重盲検治療期の前期 12 週に本剤 5 mg 群に割り付けられ、投与開始 2 ヶ月後に肝機能値上昇のため治験薬の投与が中止され、投与中止後 10 日目に膵炎を発現したものであり重篤な有害事象と判断されたが、本剤投与開始前から存在する胆石に伴う膵炎と考えられ、本剤との因果関係は否定された。

以上より、本剤群での胃腸障害の発現リスクはボグリボース群と比べて低く、臨床的に大きな問題にならないと考えるが、「便秘」、「鼓腸」及び「腹部膨満」は対照群と比べ発現率が高いことから、添付文書において注意喚起する。また、膵炎についても国内外の臨床試験成績において本剤群の発現率はプラセボ群とほぼ同程度であり発現リスクは低いと考えるが、他の DPP-4 阻害薬で副作用の報告があることから、添付文書において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。DPP-4 阻害作用に関連して胃腸障害の有害事象が発現することが予想されるが、国内 1218.23 試験の本剤群ではプラセボ群より発現率が高く、ボグリボース群より胃腸障害の有害事象全体では高くなることはなかったものの、「便秘」等の有害事象は本剤群で多くみられていること、他の DPP-4 阻害薬では膵炎の発現が報告されていること等から、製造販売後調査において引き続き胃腸障害（膵炎を含む）に関して情報収集する必要があると考える。

5) 肝機能障害

申請者は、以下のように説明している。申請者が特に注目すべき有害事象として定義した肝イベント⁶¹の発現率は、国内 1218.23 試験における前期 12 週間の二重盲検治療期ではプラセボ群 1.3 % (1/80 例：脂肪肝)、本剤 5 mg 群 0.6 % (1/159 例：脂肪肝)、本剤 10 mg 群 0.6 % (1/160 例：脂肪肝)、26 週間の二重盲検治療期では本剤 5 mg 群 0.6 % (1/159 例：脂肪肝)、本剤 10 mg 群 1.3 % (2/160 例：脂肪肝、肝障害)、ボグリボース群 1.2 % (2/162 例：肝障害、肝機能異常)、投与 52 週では、プラセボ/本剤 5 mg 群 0 % (0/36 例)、プラセボ/本剤 10 mg 群 0 % (0/38 例)、本剤 5 mg 継続群 3.1 % (5/159 例：脂肪肝 1 例、AST 増加 1 例、肝機能異常 3 例)、本剤 10 mg 継続群 3.8 % (6/160 例：脂肪肝 1 例、肝障害 1 例、ALT 増加 1 例、トランスアミナーゼ上昇 1 例、肝機能異常 2 例)、ボグリボース/本剤 5 mg 群 0 % (0/71 例)、ボグリボース/本剤 10 mg 群 1.3 % (1/76 例：脂肪肝)であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。また、投与 52 週での肝機能検査値 (AST、ALT、総ビリルビン、ALP) を FDA のガイダンス (Clinical White Paper、2000 年 11 月公表) に従ったグレード分類で潜在的な肝毒性を検討した結果、いずれの項目についても大多数の被験者 (99.4~100 %) がグレード 0⁶²に分類され、グレード 2⁶³以上に分類された被験者は、本剤 10 mg 継続群において総ビリルビンがグレード 2 に 2 例 (トランスアミナーゼ上昇：非重篤、胆管結石：重篤) 認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されており、本剤の肝毒性を示唆する傾向は認められなかった。

日本人を含む国際共同第 III 相試験での全集団の発現率は、1218.15 試験ではプラセボ群 0 % (0/130 例)、本剤 5 mg 群 0.8 % (2/259 例)、1218.35 試験ではプラセボ群 0 % (0/84 例)、本剤 5 mg 群 0.6 % (1/161 例)、1218.40 試験での発現率は継続投与群 2.5 % (39/1532 例)、新規投与群 2.0 % (12/589 例)であった。いずれの試験においても、日本人部分集団では認められなかった。

また、国内外のプラセボ対照試験³⁸の併合解析での発現率は、プラセボ群 1.2 % (14/1183 例)、本剤 5 mg 群 1.0 % (25/2566 例)であり、両投与群で大きな違いはみられなかった。さらに、国内外の長期投与試験⁴¹の併合解析での発現率は、本剤 5 mg 群 2.9 % (99/3436 例)であり、特定の事象の発現率が高くなる傾向は認められなかった。

機構は、国内 1218.23 試験において、肝機能障害関連の有害事象が本剤群で増加する傾向は認められておらず、国内外のプラセボ対照試験の併合解析においても本剤 5 mg 群ではプラセボ群と比べて発現率に大きな違いはみられなかったとする申請者の見解に特段の問題はないと考える。しかしながら、厳密な比較はできないものの国内外のプラセボ対照試験 (本剤 5 mg の曝露期間は 169 日 (中央値)) より国内外の長期投与試験 (本剤 5 mg の曝露期間は 433 日 (中央値)) で肝イベントの発現率が高くなっており、本剤は長期間に亘って投与される可能性が高いことから、製造販売後調査において引き続き肝機能障害に関して情報収集する必要があると考える。

⁶¹ MedDRA の狭域検索 (SMQ) で「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、「非感染性肝炎」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝損傷関連状態」が肝イベントとされた。

⁶² ALT 及び AST については正常値上限の 3 倍以下の上昇、総ビリルビン及び ALP については正常値上限の 1.5 倍以下の上昇

⁶³ ALT 及び AST については正常値上限の 5 倍を超える上昇、総ビリルビンについては正常値上限の 2 倍を超える上昇

6) 腎機能障害

申請者は、以下のように説明している。申請者が特に注目すべき有害事象として定義した腎イベント⁶⁴は、国内1218.23試験では認められなかった。器官別大分類「腎および尿路障害」の有害事象の発現は、前期12週間の二重盲検治療期ではプラセボ群2.5 % (2/80例：糖尿病性腎症、水腎症)、本剤5 mg群1.9 % (3/159例：血尿、腎結石症/腎萎縮、頻尿)、本剤10 mg群2.5 % (4/160例：糖尿病性腎症、尿路結石、神経因性膀胱、頻尿)であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。26週間の二重盲検治療期では本剤5 mg群3.8 % (6/159例：頻尿2例、アルブミン尿、腎嚢胞、血尿、腎結石症/腎萎縮)、本剤10 mg群4.4 % (7/160例：腎結石症2例、緊張性膀胱、糖尿病性腎症、尿路結石、神経因性膀胱、頻尿)、ボグリボース群1.9 % (3/162例：尿管結石2例、尿管結石/頻尿/血尿)であり、本剤群でボグリボース群より高い傾向がみられたが、重症度は本剤10 mg群でみられた腎結石症の1例が中等度であったことを除きいずれの事象も軽度であった。投与52週ではプラセボ/本剤5 mg群5.6 % (2/36例：糖尿病性腎症、腎嚢胞)、プラセボ/本剤10 mg群2.6 % (1/38例：尿管結石)、本剤5 mg継続群4.4 % (7/159例：頻尿2例、糖尿病性腎症、アルブミン尿、腎嚢胞、血尿、腎結石症/腎萎縮)、本剤10 mg継続群5.6 % (9/160例：腎結石症2例、腎嚢胞、尿閉、緊張性膀胱、糖尿病性腎症、尿路結石、神経因性膀胱、頻尿)、ボグリボース/本剤5 mg群1.4 % (1/71例：腎結石症)、ボグリボース/本剤10 mg群2.6 % (2/76例：尿管結石、腎結石症)であり、本剤5 mg群と10 mg群で大きな違いはみられず、重症度は本剤10 mg継続群でみられた腎結石症の1例が中等度であったことを除きいずれの事象も軽度であった。また、前期12週間の二重盲検治療期、26週間の二重盲検治療期、投与52週での腎機能検査値 (eGFR：MDRD式により算出)の推移を検討した結果、投与群間に大きな違いはみられなかった。

日本人を含む国際共同第III相試験について、腎イベントは1218.15試験では認められなかった。1218.35試験での発現率は、全集団ではプラセボ群0 % (0/84例)、本剤5 mg群1.2 % (2/161例)、日本人部分集団ではプラセボ群0 % (0/18例)、本剤5 mg群2.9 % (1/34例：腎機能障害)であった。1218.40試験での発現率は、全集団では継続投与群0.4 % (6/1532例)、新規投与群0.3 % (2/589例)であり、日本人部分集団では認められなかった。「腎および尿路障害」の有害事象について、1218.15試験での発現率は、全集団ではプラセボ群0.8 % (1/130例)、本剤5 mg群0.8 % (2/259例)であり、日本人部分集団では認められなかった。1218.35試験での発現率は、全集団ではプラセボ群2.4 % (2/84例)、本剤5 mg群1.9 % (3/161例)、日本人部分集団ではプラセボ群0 % (0/18例)、本剤5 mg群2.9 % (1/34例：腎機能障害)であった。1218.40試験での発現率は、全集団では継続投与群4.3 % (66/1532例)、新規投与群3.7 % (22/589例)、日本人部分集団では継続投与群0 % (0/59例)、新規投与群7.7 % (2/26例：尿道結石、糖尿病性腎症)であった。

また、国内外のプラセボ対照試験³⁸の併合解析での腎イベントの発現率は、プラセボ群0.2 % (2/1183例)、本剤5 mg群0.1 % (3/2566例)と両投与群で低く、大きな違いはみられなかった。「腎および尿路障害」の有害事象の発現率は、プラセボ群2.7 % (32/1183例)、

⁶⁴ MedDRA の狭域検索 (SMQ) で「急性腎不全」が腎イベントとされた。

本剤 5 mg 群 2.4 % (61/2566 例) と両投与群で大きな違いはみられなかった。さらに、国内外の長期投与試験⁴¹の併合解析での腎イベントの発現率は、本剤 5 mg 群 0.3 % (9/3436 例) であり、長期投与時に特定の事象の発現率が高くなる傾向は認められなかった。「腎および尿路障害」の有害事象の発現率は、本剤 5 mg 群 5.1 % (174/3436 例) であった。

機構は、以下のように考える。国内1218.23試験における26週間の二重盲検治療期での腎機能障害関連の有害事象の発現率が本剤群ではボグリボース群より高い傾向がみられたものの、投与52週で高度の事象は認められず、国内外のプラセボ対照試験の併合解析でも本剤 5 mg群はプラセボ群と比べて発現率に大きな違いはみられないとする申請者の見解に特段の問題はないと考える。しかしながら、厳密な比較はできないものの国内外のプラセボ対照試験（本剤5 mgの曝露期間は169日（中央値））より国内外の長期投与試験（本剤5 mgの曝露期間は433日（中央値））で「腎および尿路障害」の有害事象の発現率が高くなっており、本剤は長期間に亘って投与される可能性が高いことから、製造販売後調査において引き続き腎機能障害に関して情報収集する必要があると考える。

なお、腎機能障害患者における腎機能障害関連の有害事象の発現状況については、「(6) 特別な患者集団について 2) 腎機能障害患者について」の項で別途検討した。

7) 心血管系リスク

申請者は、以下のように説明している。国内 1218.23 試験において、臨床イベント委員会（以下、「CEC」）によって心血管イベント又は脳血管イベントと審査・判定された事象については、前期 12 週間の二重盲検治療期では認められず、26 週間の二重盲検治療期では本剤 5 mg 群で 1 例（脳出血）、ボグリボース群で 2 例（狭心症）にみられた。投与 52 週では、プラセボ/本剤 5 mg 群で 2 例（不安定狭心症、脳梗塞）、プラセボ/本剤 10 mg 群で 1 例（急性冠動脈症候群）、本剤 5 mg 継続群で 4 例（冠動脈閉塞、急性心筋梗塞、一過性脳虚血発作、脳出血）、本剤 10 mg 継続群で 3 例（狭心症 1 例、脳梗塞 2 例）、ボグリボース/本剤 5 mg 群で 1 例（脳梗塞）にみられた。

バイタルサインについては、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群において、ベースラインから投与 52 週までに収縮期・拡張期血圧及び脈拍数にほとんど変化はみられず、臨床的に問題となる変動も認められなかった。投与 52 週でのベースラインからの体重変化量(平均値(LOCF))は、本剤 5 mg 継続群 0.05 kg、本剤 10 mg 継続群 0.05 kg とわずかな変化であった。

心電図については、心電図異常に関連する有害事象が、投与 52 週において、本剤 5 mg 継続群に 2 例（不整脈、心房細動）、本剤 10 mg 継続群に 1 例（不整脈）、ボグリボース/本剤 5 mg 群に 2 例（心電図 T 波振幅減少、心室性期外収縮）、ボグリボース/本剤 10 mg 群に 2 例（心電図 QT 延長、上室性不整脈）認められた。本剤 5 mg 継続群の心房細動と本剤 10 mg 継続群の不整脈は重篤な有害事象とされたが、治験薬との因果関係は否定された。ボグリボース/本剤 5 mg 群の心室性期外収縮の 1 例は治験中止に至り、副作用と判断されたが、重症度は軽度であった。

脂質パラメータへの影響について、前期 12 週間の二重盲検治療期において、トリグリセリド値が正常値から高値に変動した被験者の割合は本剤 5 mg 群でプラセボ群より高かったが（プラセボ群 3.8 % (3/80 例)、本剤 5 mg 群 8.2 % (13/159 例)、本剤 10 mg 群 3.8 % (6/160 例)、26 週間の二重盲検治療期では投与群間で同程度であった（本剤 5 mg 群 9.4 % (15/159 例)、本剤 10 mg 群 8.1 % (13/160 例)、ボグリボース群 9.3 % (15/162 例)）。なお、総コレステロール、LDL コレステロールにおける正常値から高値に変動した被験者の割合、HDL コレステロールにおける正常値から低値に変動した被験者の割合は投与群間で大きな違いはみられなかった。

心血管障害に関するメタアナリシスが、8 つの第 III 相試験（国内 1218.23 試験（26 週間の二重盲検治療期のみ）、1218.15 試験、1218.16 試験⁵³、1218.17 試験⁵⁴、1218.18 試験⁵⁵、1218.20 試験⁴⁰、1218.35 試験、1218.50 試験⁵⁷）の 2 型糖尿病患者 5239 例（本剤群 3319 例：本剤 5 mg 群 3159 例、本剤 10 mg 群 160 例、プラセボ群 977 例、実薬対照群 943 例：グリメピリド群 781 例、ボグリボース群 162 例）を対象に行われた。

主要エンドポイントは、CEC により審査・判定されたイベントに基づいて定められ、心血管死（致死性脳卒中及び致死性心筋梗塞を含む）、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中及び不安定狭心症による入院からなる複合エンドポイントとされた。また、主要な心血管イベント（以下、「custom MACE」）のエンドポイント⁶⁵を用いた解析が副次評価項目の一つとして行われた。

主要エンドポイントについて、本剤群で 11 件、対照群で 23 件（プラセボ群：3 件、グリメピリド群：20 件）のイベントが認められ、イベント発現率（総曝露量 1000 患者年あたり）は、本剤群で 5.3、対照群全体で 16.8 であり、本剤群の対照群に対するハザード比とその 95 % 信頼区間は 0.34 [0.16, 0.70]（Cox 比例ハザードモデル）であった。副次エンドポイントの一つである custom MACE のエンドポイントについては、本剤群で 9 件、対照群全体で 19 件のイベントが認められ、イベント発現率（総曝露量 1000 患者年あたり）は本剤群で 4.3、対照群全体で 13.9 であり、本剤群の対照群全体に対するハザード比とその 95 % 信頼区間は 0.34 [0.15, 0.75]（Cox 比例ハザードモデル）であった。日本人部分集団では、主要エンドポイントはプラセボ/本剤 5 mg 群の不安定狭心症 1 例 1 件、本剤 5 mg 継続群の脳出血 1 例 1 件のイベントが認められたが、イベント数が少なく国内外の心血管系リスクの比較は困難であった。

以上より、本剤は、対照群全体と比べて心血管系リスクを上昇させないことが示された。

なお、心血管系リスクを評価する目的で、心血管系リスクの高い 2 型糖尿病患者（目標総被験者数 6000 例以上）を対象に、グリメピリドを対照とした 1218.74 試験⁶⁶を実施中であり、FDA との協議の結果、市販後に心血管系リスクについて当該試験の評価を行う予定である。

⁶⁵ 34 の MedDRA の基本語からなる FDA が定義した custom MACE (major adverse cardiovascular events) エンドポイント

⁶⁶ 1218.74 試験：心血管系リスクの高い日本人を含む 2 型糖尿病患者を対象に、本剤とグリメピリドの心血管系に対する安全性を評価することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（目標被験者数 6000 例以上、日本人は 120 人）であり、現在実施中である。最初の患者がランダム化されてから約 400 週間実施する。用法・用量は、本剤は 5 mg を 1 日 1 回、グリメピリドは 1～4mg/日とされた。主要評価項目は「主要複合エンドポイント（心臓血管死（致死性脳卒中及び致死性心筋梗塞を含む）、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中及び不安定狭心症のための入院）の初回発現までの時間」とされた。

機構は、実施中の1218.74試験を含め、心血管系リスクをどのように検討する予定であるのか、本申請に係る製造販売後調査における検討方法も含め説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。1218.74試験においては、糖尿病罹病期間が短期から中期で、腎機能障害、慢性心疾患又は最近発症した心筋梗塞、高齢等により心血管系リスクの高い患者を対象に含め、最低6000例（日本人120例）の患者で、最初の患者がランダム化されてから約400週間実施し、本剤の心血管系に対する安全性を検討する。製造販売後調査においては、心血管イベント（心血管死（致死性脳卒中および致死性心筋梗塞を含む）、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症による入院、安定狭心症、一過性脳虚血発作、うっ血性心不全、冠動脈血行再建術（CABG、PCI）による入院等）が報告された場合は、再調査を実施し、詳細な情報（症例経過、画像診断の結果及び臨床検査値等）を収集し、心血管イベントの発現率、発現時期の特徴等を含めて本剤の心血管系リスクを検討する。

機構は、以下のように考える。国内1218.23試験において、本剤投与による心血管疾患発現状況、バイタルサイン、心電図及び脂質代謝への明らかな影響は認められず、第III相試験（二重盲検期間）のメタアナリシス結果では、本剤による心血管系リスクの明らかな上昇は認められていないとする申請者の見解については理解する。しかしながら、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、心血管系リスク評価のために日本人を含む国際共同試験である1218.74試験が実施中であること、日本人と外国人の2型糖尿病患者における心血管系リスクが同様と判断できないこと等を踏まえると、製造販売後調査において引き続き心血管系リスクに関して情報収集を行うとともに、1218.74試験成績と併せて本剤の心血管系リスクを評価できるようにする必要があると考える（「（7）製造販売後調査の計画について」の項を参照）。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。

8) 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。器官別大分類「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の発現率について、国内 1218.23 試験における前期 12 週間の二重盲検治療期では認められず、26 週間の二重盲検治療期では本剤 5 mg 群 0 % (0/159 例)、本剤 10 mg 群 0 % (0/160 例)、ボグリボース群 0.6 % (1/160 例：肺の悪性新生物)、投与 52 週ではプラセボ/本剤 5 mg 群 0 % (0/36 例)、プラセボ/本剤 10 mg 群 0 % (0/38 例)、本剤 5 mg 継続群 2.5 % (4/159 例：胃癌、再発胃癌、大腸癌、前立腺癌、各 1 例)、本剤 10 mg 継続群 0.6 % (1/160 例：膵癌/肝転移)、ボグリボース/本剤 5 mg 群 0 % (0/71 例)、ボグリボース/本剤 10 mg 群 1.3 % (1/76 例：再発膀胱癌) であった。

国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした全試験³⁷⁾の併合解析における発現率は、本剤群全体で 0.8 % (39/4687 例) であり、そのうち本剤 5 mg 群では 0.9 % (37/4040 例) であった。国内外のプラセボ対照試験³⁸⁾の併合解析における発現率は、プラセボ群 0.2 % (2/1183 例)、本剤 5 mg 群 0.04 % (1/2566 例) であった。海外実薬対照長期試験 (1218.20 試験⁴⁰⁾ では、本剤 5 mg 群 1.7 % (13/778 例)、グリメピリド群 1.3 % (10/781 例) であった。最も発現率が高かった事象は前立腺癌で、2 型糖尿病患者を対象とした全試験の併合解析では本剤 5 mg

群 0.3 % (11/4040 例)、実薬対照長期試験では本剤 5 mg 群 0.6 % (5/778 例)、グリメピリド群 0.1 % (1/781 例) であった。

以上より、本剤投与による悪性腫瘍発生への影響については、長期投与時には発現率が高くなるものの、国内 1218.23 試験と海外 1218.20 試験では大きな違いはみられておらず、対照群（プラセボ群及びグリメピリド群）と同程度であることから、本剤投与による悪性腫瘍発生の影響を示唆する結果は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。提出された国内外臨床試験成績から、本剤投与により悪性腫瘍の発生リスクが上昇する懸念はないとする申請者の説明に特段の問題はないと考える。しかしながら、本剤は長期間に亘って投与される可能性が高いこと、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていること、長期間の DPP-4 阻害による全身への影響については明らかでないと考えられること等から、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。既承認類薬では単独療法に加えて作用機序が異なる他の経口血糖降下薬との併用療法が承認されている（品目によって承認されている併用療法は異なる）のに対し、本剤の申請効能・効果が単独療法のみであることについては、2 型糖尿病治療において経口血糖降下薬は単独で少量から開始する旨が「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010」（日本糖尿病学会編集）に記載されていること、本剤単独療法に係る有効性が示され（「(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（「(3) 安全性について」の項を参照）から、医療現場において本剤との併用が想定される他の経口血糖降下薬との併用に係る国内臨床試験が実施中であることも勘案すると、申請時の効能・効果に特段の問題はないと考える。

(5) 用法・用量について

機構は、HbA1c を主要評価項目とした国内用量設定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。国内第 II 相試験（1218.12 試験）では、HbA1c ではなく DPP-4 阻害率及び空腹時血糖を用いて有効性を検討した。その理由は、本剤の作用機序及び非臨床データ並びに他の DPP-4 阻害薬の報告から、80 %以上の DPP-4 阻害率が 24 時間持続することで最大の効果が期待できると推察したこと、他の DPP-4 阻害薬であるシタグリプチンの臨床試験（投与期間 18 週間）において、低用量の方が HbA1c の低下が大きいという結果が得られており、DPP-4 阻害活性を指標としてシタグリプチンの臨床推奨用量が決定されたと考えられること、EMA のガイドライン（機構注：「Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Diabetes Mellitus」(2002 年 5 月 30 日公表)）で投与期間が短い試験では空腹時血糖を用いて評価することが推奨されており、本剤の国内外の試験（1218.2 試験²⁴、1218.3 試験²⁵、1218.5 試験²⁶、1218.6 試験²⁷及び 1218.12 試験）に

において空腹時血糖は HbA1c よりも用量依存性がみられたためである。国内第 II 相試験（1218.12 試験）において本剤 0.5 mg、2.5 mg 及び 10 mg を 1 日 1 回 28 日間単独投与した結果、投与 24 時間後の DPP-4 阻害率（中央値）はそれぞれ 47.0、80.0 及び 90.0 %、空腹時血糖変化量はそれぞれ -11.5、-13.6 及び -25.0 mg/dL と、用量依存的な DPP-4 阻害率の上昇及び空腹時血糖の低下が確認された。「DPP-4 活性を 80 %以上阻害できる本薬濃度（約 6 nmol/L 以上）を定常状態でほぼ維持できる用量」及び「8 割以上の患者において DPP-4 活性を投与 24 時間後に 80 %以上阻害する用量」は、5 mg 又は 10 mg であると推定された。国内第 III 相試験（1218.23 試験）を当該 2 用量で実施した結果、5 mg と 10 mg は HbA1c を主要評価項目とした有効性について同程度であり、安全性についても特に問題となる結果はみられなかった（「＜提出された資料の概略＞（3）第 III 相試験 1）国内第 III 相試験」の項を参照）。海外では、DPP-4 阻害率について、海外 1218.5 試験²⁶において、2 型糖尿病患者を対象に本剤を 1 日 1 回 12 週間単独投与したときの DPP-4 阻害率（中央値）は、0.5 mg 群、2.5mg 群及び 5 mg 群でそれぞれ 38.5、74.5 及び 81.0 %、海外 1218.6 試験²⁷において、メトホルミンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象に本剤を 1 日 1 回 12 週間併用投与したときの DPP-4 阻害率（中央値）は、1 mg 群、5mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 63.0、85.0 及び 90.0 %であった。HbA1c 変化量については、海外 1218.6 試験では、本剤 1 mg 群、5 mg 群及び 10 mg 群における HbA1c 変化量（調整済み平均値）のプラセボ群との群間差は、それぞれ -0.40、-0.72 及び -0.67 %であり、本剤 5 mg 群と 10 mg 群では同程度であり、1 日 1 回 5 mg が第 III 相試験の用量とされ、第 III 相試験の結果から 1 日 1 回 5 mg が臨床用量と判断された。

以上より、一般的には第 III 相試験と同様の主要評価指標を用いて第 II 相試験で用量反応性を検討することが妥当と考えるが、本剤については、既に市販されていた類薬の用量が第 III 相試験の主要評価項目の指標である HbA1c 変化量ではなく DPP-4 阻害率を指標として決定されたと考えられたこと、24 週間以下の比較的短期間の投与期間による臨床試験では、HbA1c 変化量よりも DPP-4 阻害率の方が用量検討に適した指標であると考え、本剤の国内外の臨床試験成績から、DPP-4 阻害率を指標とした場合に 5 mg 又は 10 mg が臨床用量であると推定され、5 mg と 10 mg の 2 用量で実施した国内第 III 相試験（1218.23 試験）において、HbA1c により有効性を検証したことから、第 II 相試験で HbA1c を主要評価項目としなかったことに大きな問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験において 5 mg未満の用量と 5 mgとの直接比較はなされていないものの、国内 1218.12 試験における本剤 2.5 mg 群及び 10 mg 群の投与 24 時間後の DPP-4 阻害率（中央値）は 80.0 及び 90.0 %と同程度であり、2.5 mg 群でも 80 %の DPP-4 阻害率を示していること、海外 1218.5 試験の本剤 2.5 mg 群及び 5 mg 群における HbA1c 変化量（調整済み平均値）のプラセボ群との群間差は -0.42 及び -0.46 %、空腹時血糖変化量（調整済み平均値）については -19.4 及び -13.3 mg/dL であり、2.5 mg でも 5 mg と同程度の改善傾向が示されていることから、日本人 2 型糖尿病患者における臨床用量として 1 日 1 回 2.5 mg を強く否定できる状況ではないと考える。しかしながら、国内第 III 相試験（1218.23 試験）において本剤 5 mg 群の有効性が検証され、かつ安全性についても対照群と比べて特に問題となるような結果が得

られていないことから、1日1回5 mgを本剤の臨床用量としたことに特段の問題はなく、HbA1cを主要評価項目とした国内用量設定試験を追加実施するまでの必要性はないと考える。

投与回数を1日1回としたことについては、国内第I相単回及び反復投与試験（1218.11試験）の試験成績等から、本剤5 mg単回投与における $t_{1/2}$ は105時間と長いものの、本剤5 mgを1日1回反復投与することにより投与3日目までに定常状態に到達し、AUCの累積係数は約1.3と消失相の長い半減期は本薬の累積には寄与していないと考えられ、累積係数から求めた半減期は11.4時間であること、1218.11試験において、本剤5 mgを1日1回反復投与したときの定常状態における最終投与24時間後のDPP-4阻害率（中央値）は86.0 %であること等を踏まえると、特段の問題はないと考える。なお、投与タイミングについては、「(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要＜審査の概略＞」の項を参照。

(6) 特別な患者集団について

1) 肝機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。海外1218.27試験において、本剤5 mg単回投与時のAUC_{0-24 h}及びC_{max}は肝機能障害患者では肝機能正常者と比べて若干低い、反復投与した場合に肝機能の低下に伴う曝露量の上昇は認められず、本剤は肝機能障害患者に対して、用量を調節せずに投与可能と考える。

有効性については、国内第III相試験（1218.23試験）におけるスクリーニング時の肝胆道系合併症の有無別のベースラインからのHbA1c変化量を検討した結果、肝胆道系合併症の有無による有効性への影響はみられなかった（表24）。

表24 スクリーニング時の肝胆道系合併症の有無別のベースラインからのHbA1c変化量（国内1218.23試験）

	肝胆道系合併症の有無	投与群	例数	ベースライン	ベースラインからの変化量	対照群との群間差 [95 %CI] ^{a)}
前期12週間の二重盲検治療終了時 (投与12週)	合併症なし	プラセボ群	59	7.92 (0.63)	0.44 (0.96)	—
		本剤5 mg群	104	8.07 (0.65)	-0.47 (0.73)	-0.90 [-1.11, -0.68]
		本剤10 mg群	96	7.89 (0.70)	-0.54 (0.69) (n=94)	-0.94 [-1.16, -0.73]
	合併症あり	プラセボ群	21	8.03 (0.77)	0.24 (0.80)	—
		本剤5 mg群	55	8.08 (0.69)	-0.55 (0.69)	-0.76 [-1.07, -0.45]
		本剤10 mg群	64	8.11 (0.63)	-0.43 (0.69) (n=63)	-0.71 [-1.02, -0.41]
後期14週間の二重盲検治療終了時 (投与26週)	合併症なし	本剤5 mg群	104	8.07 (0.65)	-0.42 (0.86)	-0.24 [-0.44, -0.04]
		本剤10 mg群	96	7.89 (0.70)	-0.59 (0.75) (n=94)	-0.41 [-0.61, -0.21]
		ボグリボース群	101	7.91 (0.73)	-0.18 (0.83)	—
	合併症あり	本剤5 mg群	55	8.08 (0.69)	-0.48 (0.86)	-0.42 [-0.75, -0.08]
		本剤10 mg群	64	8.11 (0.63)	-0.32 (0.86) (n=63)	-0.37 [-0.69, -0.05]
		ボグリボース群	61	8.20 (0.66)	0.02 (1.22)	—
投与52週後	合併症なし	本剤5 mg継続群	104	8.07 (0.65)	-0.28 (0.70) (n=86)	—
		本剤10 mg継続群	96	7.89 (0.70)	-0.32 (0.71) (n=82)	—
	合併症あり	本剤5 mg継続群	55	8.08 (0.69)	-0.49 (0.70) (n=47)	—
		本剤10 mg継続群	64	8.11 (0.63)	-0.24 (0.74) (n=51)	—

単位：％、平均値（標準偏差）、CI=信頼区間（両側）、—：該当せず、LOCF（投与12週及び投与26週）、OC（投与52週）

a) 薬剤及び糖尿病の前治療薬の数を固定効果とし、ベースラインのHbA1cを共変量としたANCOVAによる調整平均値

安全性について、肝機能障害ありの定義を「スクリーニング時に肝胆道系合併症を有する場合」として検討した結果、国内1218.23試験では、本剤5 mg継続群及び本剤10 mg継続群のいずれにおいても有害事象の発現率に肝機能障害の有無による大きな違いはみられなかつ

た（表25）。国内外のプラセボ対照試験の併合解析³⁸では、「肝機能障害あり」では、「肝機能障害なし」に比べて両投与群ですべての有害事象の発現率が高かったが、特定の事象が増加する傾向はみられず、肝イベントや低血糖イベントの発現率についても大きな違いはみられなかった（表26）。

表 25 スクリーニング時の肝胆道系合併症の有無別の有害事象の発現状況（国内 1218.23 試験 投与 52 週）

	本剤5 mg継続群 (n=159)		本剤10 mg継続群 (n=160)	
	合併症なし (n=104)	合併症あり (n=55)	合併症なし (n=96)	合併症あり (n=64)
すべての有害事象	82.7 (86)	85.5 (47)	92.7 (89)	93.8 (60)
すべての副作用	14.4 (15)	10.9 (6)	14.6 (14)	10.9 (7)
重篤な有害事象	4.8 (5)	16.4 (9)	9.4 (9)	1.6 (1)
治験中止に至った有害事象	7.7 (8)	9.1 (5)	8.3 (8)	7.8 (5)
低血糖イベント	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)
肝イベント	3.8 (4)	1.8 (1)	2.1 (2)	6.3 (4)
過敏症反応	2.9 (3)	0 (0)	3.1 (3)	3.1 (2)
SOC「免疫系障害」	2.9 (3)	0 (0)	2.1 (2)	1.6 (1)
SOC「全身障害および投与局所様態」	3.8 (4)	5.5 (3)	4.2 (4)	3.1 (2)
SOC「心臓障害」	2.9 (3)	9.1 (5)	3.1 (3)	0 (0)
SOC「胃腸障害」	37.5 (39)	43.6 (24)	35.4 (34)	29.7 (19)
SOC「皮膚および皮下組織障害」	17.3 (18)	20.0 (11)	15.6 (15)	14.1 (9)
SOC「腎および尿路障害」	1.9 (2)	9.1 (5)	6.3 (6)	4.7 (3)
SOC「臨床検査」	1.9 (2)	0 (0)	2.1 (2)	3.1 (2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中アミラーゼ増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
SOC「代謝および栄養障害」	13.5 (14)	9.1 (5)	8.3 (8)	21.9 (14)
SOC「肝胆道系障害」	3.8 (4)	5.5 (3)	4.2 (4)	3.1 (2)
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	21.2 (22)	14.5 (8)	27.1 (26)	21.9 (14)

発現率%（発現例数）、MedDRA（ver. 20.0）を同一 version の MedDRA/J で読替え

表 26 スクリーニング時の肝胆道系合併症の有無別の有害事象の発現状況（国内外のプラセボ対照試験の併合解析）

	合併症なし		合併症あり	
	プラセボ群 (n=1057)	本剤5 mg群 (n=2288)	プラセボ群 (n=126)	本剤5 mg群 (n=278)
すべての有害事象	53.2 (562)	54.4 (1244)	58.7 (74)	60.4 (168)
すべての副作用	8.9 (94)	10.7 (245)	5.6 (7)	8.3 (23)
重篤な有害事象	2.4 (25)	2.5 (57)	3.2 (4)	4.3 (12)
治験中止に至った有害事象	3.4 (36)	2.1 (47)	5.6 (7)	4.0 (11)
低血糖イベント ^{a)}	4.2 (44)	7.5 (172)	4.0 (5)	8.6 (24)
肝イベント	1.3 (14)	1.0 (22)	0 (0)	1.1 (3)
過敏症反応	0.5 (5)	0.8 (18)	0.8 (1)	0 (0)
SOC「免疫系障害」	0.2 (2)	0.2 (5)	0 (0)	0.4 (1)
SOC「全身障害および投与局所様態」	5.6 (59)	4.9 (113)	1.6 (2)	4.0 (11)
SOC「胃腸障害」	10.7 (113)	10.6 (242)	11.1 (14)	9.7 (27)
SOC「心臓障害」	1.3 (14)	2.4 (55)	1.6 (2)	2.5 (7)
SOC「皮膚および皮下組織障害」	2.7 (29)	4.1 (93)	1.6 (2)	3.6 (10)
SOC「腎および尿路障害」	2.7 (29)	2.4 (54)	2.4 (3)	2.5 (7)
SOC「臨床検査」	4.2 (44)	3.9 (89)	4.0 (5)	4.7 (13)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0.2 (2)	0.6 (14)	1.6 (2)	0.7 (2)
血中アミラーゼ増加	0.2 (2)	0.3 (6)	0 (0)	0.4 (1)
SOC「代謝および栄養障害」	17.5 (185)	15.6 (357)	18.3 (23)	18.3 (51)
SOC「肝胆道系障害」	0.8 (8)	0.7 (17)	0 (0)	1.4 (4)
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	8.7 (92)	10.1 (231)	7.9 (10)	11.9 (33)

発現率%（発現例数）、MedDRA（ver. 20.0）を同一 version の MedDRA/J で読替え

a) 国内外のプラセボ対照試験のうち海外 1218.2 試験、1218.3 試験、1218.5 試験、1218.6 試験では治験担当医師による低血糖イベントの判定が行われなかったため、MedDRA HLT「低血糖状態 NEC」に該当する PT（「低血糖症」、「低血糖昏睡」、「低血糖性意識消失」、「低血糖性痙攣」、「低血糖ショック」等）及び MedDRA PT「血中ブドウ糖減少」を低血糖イベントとした。

機構は、肝機能障害患者に対する本剤の安全性に関して、既存の臨床試験成績からは懸念される所見はみられないとする申請者の回答に特段の問題はないと考えるが、国内臨床試験において高度の肝機能障害患者での安全性が検討されていないことから、製造販売後調査において引き続き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。

2) 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。本剤の主な排泄経路は胆汁排泄による糞中への排泄であり、海外1218.26試験において高度腎機能障害を有する2型糖尿病患者の定常状態における尿中排泄率は7 %未満であった。また、本剤5 mg単回及び反復投与時の曝露量の上昇は腎機能正常者の約1.1～1.7倍であり、その上昇は国内第I相単回及び反復投与試験（1218.11試験）においてみられた5 mgから10 mgへの投与量の増加時における曝露量の上昇の範囲内であったことから、腎機能の低下による曝露量の上昇の程度は小さいと考える。したがって、本剤は腎機能障害患者に対して、用量を調節せずに投与可能と考える。

有効性については、国内1218.23試験における腎機能障害の重症度別（正常又は軽度）のベースラインからのHbA1c変化量を検討した結果、腎機能が正常の患者と軽度腎機能障害患者の間で大きな違いはみられなかった（表27）。中等度腎機能障害患者については、前期12週間の二重盲検治療期終了時ではプラセボ群1例、本剤5 mg群4例、本剤10 mg群2例、後期14週間の二重盲検治療期終了時では本剤5 mg群4例、本剤10 mg群2例、ボグリボース群1例、投与52週では本剤5 mg継続群4例、本剤10 mg継続群2例と例数が少なく、十分な検討が出来なかった。

表27 ベースラインの腎機能別（正常又は軽度）のベースラインからのHbA1c変化量（国内1218.23試験）

	腎機能障害 の程度	投与群	例数	ベースライン	ベースラインからの 変化量	対照群との群間差 [95 %CI] ^{a)}
前期12週間の 二重盲検治療 期終了時 (投与12週)	正常	プラセボ群	65	7.97 (0.67)	0.34 (0.93)	—
		本剤5 mg群	135	8.07 (0.68)	-0.50 (0.71)	-0.90 [-1.09, -0.71]
		本剤10 mg群	130	8.01 (0.68)	-0.46 (0.69) (n=129)	-0.88 [-1.08, -0.69]
	軽度	プラセボ群	14	7.88 (0.69)	0.53 (0.85)	—
		本剤5 mg群	20	8.07 (0.64)	-0.48 (0.81)	-0.77 [-1.28, -0.27]
		本剤10 mg群	28	7.88 (0.76)	-0.67 (0.61) (n=26)	-0.88 [-1.37, -0.39]
後期14週間の 二重盲検治療 期終了時 (投与26週)	正常	本剤5 mg群	135	8.07 (0.68)	-0.45 (0.81)	-0.33 [-0.52, -0.14]
		本剤10 mg群	130	8.01 (0.68)	-0.40 (0.80) (n=129)	-0.33 [-0.52, -0.14]
		ボグリボース群	132	8.03 (0.73)	-0.09 (1.03)	—
	軽度	本剤5 mg群	20	8.07 (0.64)	-0.44 (1.11)	-0.30 [-0.74, 0.15]
		本剤10 mg群	28	7.88 (0.76)	-0.83 (0.75) (n=26)	-0.60 [-1.02, -0.18]
		ボグリボース群	29	7.94 (0.63)	-0.15 (0.81)	—
投与52週後	正常	本剤5 mg継続群	135	8.07 (0.68)	-0.33 (0.70) (n=115)	—
		本剤10 mg継続群	130	8.00 (0.67)	-0.21 (0.72) (n=108)	—
	軽度	本剤5 mg継続群	20	8.07 (0.64)	-0.55 (0.77) (n=16)	—
		本剤10 mg継続群	28	7.88 (0.73)	-0.57 (0.66) (n=23)	—

単位：%、平均値（標準偏差）、CI=信頼区間（両側）、—：該当せず、LOCF（投与12週及び投与26週）、OC（投与52週）

a) 薬剤及び糖尿病の前治療薬の数を固定効果とし、ベースラインのHbA1cを共変量としたANCOVAによる調整平均値

安全性については、海外1218.26試験の結果、高度腎機能障害者（6例）及び末期腎障害者（6例）に対する本剤5 mg単回投与、並びに高度腎機能障害を有する2型糖尿病患者（12例）に対する本剤5 mg1日1回10日間投与時の安全性及び忍容性は良好であった。

腎機能障害の重症度別の本剤の安全性について、eGFR（MDRD式により算出）により腎機能障害の重症度別（eGFR：正常 [≥ 90 mL/min]、軽度 [$60 \leq < 90$ mL/min]、中等度 [$30 \leq < 60$ mL/min]、高度 [< 30 mL/min]）に検討を行った。国内1218.23試験では、本剤5 mg継続群での軽度腎機能障害患者におけるすべての有害事象の発現率は80.0 % (16/20例) であり、腎機能が正常の患者84.4 % (114/135例) と同程度であった（表28）。高度腎機能障害患者は組み入れられず、中等度腎機能障害患者については被験者数が少なかったため、明確な結論は得られなかった。

表 28 ベースラインの腎機能別^{a)}の有害事象の発現状況（国内 1218.23 試験 投与 52 週）

	本剤5 mg継続群 (n=159)			本剤10 mg継続群 (n=160)		
	正常 (n=135)	軽度 (n=20)	中等度 (n=4)	正常 (n=130)	軽度 (n=28)	中等度 (n=2)
すべての有害事象	84.4 (114)	80.0 (16)	75.0 (3)	92.3 (120)	100.0 (28)	50.0 (1)
すべての副作用	13.3 (18)	10.0 (2)	25.0 (1)	11.5 (15)	21.4 (6)	0 (0)
重篤な有害事象	8.9 (12)	10.0 (2)	0 (0)	3.8 (5)	17.9 (5)	0 (0)
治験中止に至った有害事象	7.4 (10)	10.0 (2)	25.0 (1)	6.2 (8)	17.9 (5)	0 (0)
過敏症反応	2.2 (3)	0 (0)	0 (0)	3.1 (4)	3.6 (1)	0 (0)
肝イベント	3.7 (5)	0 (0)	0 (0)	3.8 (5)	3.6 (1)	0 (0)
低血糖イベント	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)
SOC「免疫系障害」	2.2 (3)	0 (0)	0 (0)	2.3 (3)	0 (0)	0 (0)
SOC「全身障害および投与局所状態」	4.4 (6)	5.0 (1)	0 (0)	3.8 (5)	3.6 (1)	0 (0)
SOC「胃腸障害」	41.5 (56)	35.0 (7)	0 (0)	29.2 (38)	53.6 (15)	0 (0)
SOC「心臓障害」	5.2 (7)	5.0 (1)	0 (0)	0.8 (1)	7.1 (2)	0 (0)
SOC「腎および尿路障害」	3.7 (5)	10.0 (2)	0 (0)	6.2 (8)	3.6 (1)	0 (0)
SOC「皮膚および皮下組織障害」	18.5 (25)	15.0 (3)	25.0 (1)	12.3 (16)	25.0 (7)	50.0 (1)
SOC「臨床検査」	1.5 (2)	0 (0)	0 (0)	3.1 (4)	0 (0)	0 (0)
SOC「代謝および栄養障害」	11.1 (15)	20.0 (4)	0 (0)	13.8 (18)	10.7 (3)	50.0 (1)
SOC「肝胆道系障害」	4.4 (6)	5.0 (1)	0 (0)	3.1 (4)	7.1 (2)	0 (0)
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	20.0 (27)	10.0 (2)	25.0 (1)	25.4 (33)	25.0 (7)	0 (0)

発現率%（発現例数）、MedDRA（ver. 20.0）を同一 version の MedDRA/J で読替え

a) MDRD 式による腎機能障害分類 正常：eGFR ≥ 90 mL/min、軽度： $60 \leq \text{eGFR} < 90$ mL/min、中等度： $30 \leq \text{eGFR} < 60$ mL/min と定義

国内外のプラセボ対照試験³⁸⁾の併合解析では、すべての有害事象の発現率は、腎機能が正常の患者及び軽度腎機能障害患者では、本剤5 mg群とプラセボ群で同程度であった（表29）。中等度腎機能障害患者においては本剤5 mg群のすべての有害事象の発現率がプラセボ群に比べて高かったが、大部分の有害事象（基本語）の発現例数は1例であり、特定の有害事象の発現率が高くなるといった明らかな傾向はみられなかった。また、低血糖症の発現率は腎機能障害の程度にかかわらず本剤5 mg群の方がプラセボ群に比べて高かった。以上より、中等度までの腎機能障害において、本剤5 mg群での発現率は腎機能障害の程度により大きな違いはみられていないと考える。なお、高度腎機能障害患者は3例（プラセボ群1例、本剤群2例）のみであったため詳細な検討は困難であったが、有害事象はプラセボ群及び本剤群の各1例に低血糖症が認められ、いずれの事象も副作用とされた。重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

表 29 ベースラインの腎機能別^{a)}の有害事象の発現状況（国内外のプラセボ対照試験の併合解析^{b)}）

	正常		軽度		中等度	
	プラセボ群 (n=675)	本剤5 mg群 (n=1429)	プラセボ群 (n=436)	本剤5 mg群 (n=944)	プラセボ群 (n=50)	本剤5 mg群 (n=112)
すべての有害事象	53.0 (358)	53.8 (769)	55.0 (240)	55.1 (520)	50.0 (25)	65.2 (73)
すべての副作用	7.3 (49)	9.4 (135)	10.8 (47)	11.3 (107)	6.0 (3)	12.5 (14)
重篤な有害事象	3.0 (20)	2.0 (29)	1.8 (8)	3.1 (29)	2.0 (1)	6.3 (7)
治験中止に至った有害事象	2.8 (19)	1.7 (24)	4.8 (21)	2.6 (25)	4.0 (2)	6.3 (7)
過敏症反応	0.6 (4)	0.7 (10)	0.5 (2)	0.7 (7)	0 (0)	0 (0)
肝イベント	1.3 (9)	1.0 (14)	0.9 (4)	1.2 (11)	0 (0)	0 (0)
低血糖イベント ^{c)}	3.4 (23)	7.1 (101)	4.8 (21)	7.8 (74)	6.0 (3)	9.8 (11)
SOC「免疫系障害」	0.3 (2)	0.3 (4)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
SOC「全身障害および投与局所様態」	5.5 (37)	5.1 (73)	3.9 (17)	3.8 (36)	12.0 (6)	12.5 (14)
SOC「心臓障害」	1.5 (10)	1.8 (26)	1.1 (5)	3.2 (30)	2.0 (1)	2.7 (3)
SOC「腎および尿路障害」	3.1 (21)	1.9 (27)	2.3 (10)	2.9 (27)	2.0 (1)	5.4 (6)
SOC「胃腸障害」	10.5 (71)	11.8 (168)	11.2 (49)	8.7 (82)	10.0 (5)	11.6 (13)
SOC「皮膚および皮下組織障害」	2.2 (15)	4.2 (60)	3.2 (14)	3.4 (32)	2.0 (1)	5.4 (6)
SOC「臨床検査」	3.7 (25)	3.4 (48)	5.0 (22)	4.7 (44)	0 (0)	6.3 (7)
血中クレアチニン増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0.4 (3)	0.6 (8)	0.2 (1)	0.6 (6)	0 (0)	0.9 (1)
血中アミラーゼ増加	0 (0)	0.1 (1)	0.5 (2)	0.5 (5)	0 (0)	0.9 (1)
SOC「代謝および栄養障害」	16.7 (113)	15.4 (220)	19.0 (83)	15.8 (149)	14.0 (7)	18.8 (21)
SOC「肝胆道系障害」	0.9 (6)	0.9 (13)	0.5 (2)	0.8 (8)	0 (0)	0 (0)
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	7.7 (52)	11.6 (166)	9.6 (42)	8.7 (82)	14.0 (7)	8.9 (10)

発現率%（発現例数）、MedDRA（ver. 25.1）を同一 version の MedDRA/J で読替え

a) MDRD 式による腎機能障害分類 正常：eGFR ≥90 mL/min、軽度：60 ≤ eGFR <90 mL/min、中等度：30 ≤ eGFR <60 mL/min と定義

b) 欠測例（プラセボ群21例、本剤5mg群79例）が除外された結果

c) 国内外のプラセボ対照試験のうち海外1218.2試験、1218.3試験、1218.5試験、1218.6試験では治験担当医師による低血糖イベントの判定が行われなかったため、MedDRA HLT「低血糖状態NEC」に該当するPT（「低血糖症」、「低血糖昏睡」、「低血糖性意識消失」、「低血糖性痙攣」、「低血糖ショック」等）及びMedDRA PT「血中ブドウ糖減少」を低血糖イベントとした。

高度腎機能障害患者については、他の糖尿病治療薬で効果不十分な高度腎機能障害患者を対象としたプラセボ対照試験である海外1218.43試験⁴⁵⁾における有害事象の発現状況を検討した（表30）。本剤5 mg群においてプラセボ群より低血糖症、高カリウム血症及び腎機能障害の発現率が高い傾向が認められたが、高度腎機能障害患者ではインスリン供給治療⁶⁷⁾を受けている割合が高く、本剤を併用することで低血糖症を発現したと考える。高カリウム血症については、血中カリウム増加の有害事象はプラセボ群のみに認められたこと、臨床的に有意な血中カリウムの増加（5.8 mEq/Lを超える増加）を呈した被験者はプラセボ群29.2%、本剤群25.8%と特に違いはみられなかったことから、本剤投与と血中カリウム増加に明らかな関連性はないと考える。また、腎機能障害については、両投与群でGFRのベースラインからの変化量が同程度であったことから、本剤投与との明らかな関連性はないと考える。

⁶⁷⁾ インスリン供給治療：申請者が定義したインスリン単独、インスリン及び他の経口血糖降下薬との併用又はSU剤及び速効型インスリン分泌促進薬による治療

表 30 高度腎機能障害患者^{a)}における有害事象の発現状況 (1218.43 試験 投与 12 週)

	プラセボ群 (n=51)	本剤5 mg群 (n=63)
すべての有害事象	82.4 (42)	85.7 (54)
すべての副作用	21.6 (11)	28.6 (18)
重篤な有害事象	25.5 (13)	23.8 (15)
死亡に至った有害事象	5.9 (3)	1.6 (1)
治験中止に至った有害事象	13.7 (7)	6.3 (4)
過敏症反応	2.0 (1)	0 (0)
肝イベント	0 (0)	0 (0)
低血糖イベント ^{b)}	29.4 (15)	52.4 (33)
SOC「免疫系障害」	2.0 (1)	1.6 (1)
SOC「全身障害および投与局所状態」	15.7 (8)	11.1 (7)
SOC「心臓障害」	11.8 (6)	7.9 (5)
SOC「腎および尿路障害」	15.7 (8)	14.3 (9)
腎機能障害	3.9 (2)	7.9 (5)
急性腎不全	5.9 (3)	3.2 (2)
慢性腎不全	0 (0)	1.6 (1)
腎不全	3.9 (2)	0 (0)
SOC「胃腸障害」	15.7 (8)	22.2 (14)
SOC「皮膚および皮下組織障害」	11.8 (6)	9.5 (6)
SOC「臨床検査」	15.7 (8)	14.3 (9)
血中クレアチニン増加	2.0 (1)	1.6 (1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9.8 (5)	7.9 (5)
血中カリウム増加	3.9 (2)	0 (0)
SOC「代謝および栄養障害」	43.1 (22)	65.1 (41)
高カリウム血症	11.8 (6)	20.6 (13)
SOC「肝胆道系障害」	0 (0)	0 (0)
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	17.6 (9)	17.5 (11)

発現率% (発現例数)、MedDRA (ver. 25.1) を同一 version の MedDRA/J で読替え

a) ベースライン時の eGFR (MDRD 式) による腎機能障害分類 高度: eGFR <30 mL/min と定義

b) 治験担当医師の判定に基づく低血糖イベント

以上より、腎機能障害患者において、本剤 5 mg 投与により懸念される安全性及び有効性上の問題は認められないと考える。1218.26 試験の結果、腎機能障害患者の単回及び反復投与時の曝露量の上昇は約 1.1～1.7 倍であったが、国内 1218.23 試験において本剤 5 mg 群と 10 mg 群の間に安全性及び有効性の結果に特段の違いはみられず、曝露量の上昇は特に問題にならない程度と考えられることから、腎機能障害の程度による用量調節の必要はないと考える。なお、インスリン供給治療中の腎機能障害患者で低血糖のリスクが上昇する傾向がみられたことについては、インスリン供給治療の薬剤の用量を減量する旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。国内1218.23試験で本剤5 mg群と10 mg群の安全性及び有効性の成績に特段の違いがみられないこと、海外1218.26試験における腎機能障害患者での本剤の薬物動態等の成績から、腎機能障害の程度による用量調節の必要はないとする申請者の見解に特段の問題はないと考える。一方、国内臨床試験においては中等度腎機能障害患者の検討例数が少なく、高度腎機能障害患者は検討されていない。また、国内外のプラセボ対照試験の併合解析において、中等度腎機能障害患者ではすべての有害事象の発現率が本剤群ではプラセボ群と比べて高く、特に低血糖症、腎機能障害関連の有害事象の発現率が本剤群ではプラセボ群と比べて高い傾向がみられている。さらに、海外1218.43試験では、高度腎機能障害患者において低血糖症、高カリウム血症及び腎機能障害等の有害事象の発現率が本剤群ではプラセボ群と比べて高い傾向が認められている。現在、日本人を含む中等度から高度

の腎機能障害患者を対象に安全性及び有効性を検討する国際共同試験（1218.64試験⁶⁸）及び外国人の高度腎機能障害患者を対象に安全性及び有効性を検討する1218.43試験が実施中であり、腎機能障害患者に対する長期に亘る本剤の安全性については現時点では不明であること等から、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。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

3) 高齢者

申請者は、以下のように説明している。高齢者における本剤の有効性について、65歳以上と65歳未満で層別解析を行った。65歳以上及び65歳未満での前期12週間の二重盲検治療期終了時におけるベースラインからのHbA1c変化量（調整済み平均値）のプラセボ群との群間差（LOCF）はそれぞれ本剤5mg群で-0.89及び-0.87%、本剤10mg群で-0.93及び-0.87%、後期14週間の二重盲検治療期終了時におけるベースラインからのHbA1c変化量（調整済み平均値）のボグリボース群との群間差（LOCF）はそれぞれ本剤5mg群で-0.44及び-0.23%、本剤10mg群で-0.56及び-0.27%、投与52週におけるベースラインからのHbA1c変化量の平均値（OC）は本剤5mg継続群で-0.43及び-0.30%、本剤10mg継続群で-0.33及び-0.26%であり、65歳以上と65歳未満で本剤の有効性に大きな違いはみられなかった。

安全性については、50歳以下、51～64歳、65～74歳、75歳以上の4つの年齢層に分けて検討した。国内1218.23試験における投与52週の年齢別の有害事象の発現状況は表31のとおりであり、75歳以上の例数が少なく結果の解釈に限界があるものの、年齢と有害事象の発現との関連性に一定の傾向は認められなかった。国内外のプラセボ対照試験³⁸の併合解析では、プラセボ群及び本剤群とも年齢が高くなるにつれて有害事象の発現率が高くなる傾向がみられた（表32）。特に低血糖症は年齢に伴い発現率が上昇し、50歳以下ではプラセボ群2.4%（7/288例）、本剤5mg群5.1%（30/592例）、75歳以上ではプラセボ群11.1%（3/27例）、本剤5mg群19.5%（16/82例）であった。

⁶⁸ 1218.64試験：経口糖尿病薬（本剤以外のDPP-4阻害薬を除く）で治療中又は未治療の中等度から高度腎機能障害を有する日本人を含む2型糖尿病患者（目標被験者数240例、日本人は40例）を対象に、本剤5mgの効果を12週間比較した第III相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験であり、現在実施中である。延長期（二重盲検：12～52週）には、本剤とグリメピリド（開始用量1mgとし、医師の判断で4mgまで漸増投与可能とする）との安全性と比較する計画となっている。

表 31 ベースラインの年齢別の有害事象の発現状況（国内 1218.23 試験 投与 52 週）

	本剤5mg継続群 (n=159)				本剤10mg継続群 (n=160)			
	50歳以下 (n=28)	51～64歳 (n=65)	65～74歳 (n=61)	75歳以上 (n=5)	50歳以下 (n=23)	51～64歳 (n=74)	65～74歳 (n=48)	75歳以上 (n=15)
すべての有害事象	82.1 (23)	83.1 (54)	83.6 (51)	100.0 (5)	95.7 (22)	94.6 (70)	89.6 (43)	93.3 (14)
すべての副作用	21.4 (6)	7.7 (5)	14.8 (9)	20.0 (1)	13.0 (3)	10.8 (8)	16.7 (8)	13.3 (2)
重篤な有害事象	0 (0)	6.2 (4)	14.8 (9)	20.0 (1)	4.3 (1)	2.7 (2)	14.6 (7)	0 (0)
治験中止に至った有害事象	7.1 (2)	3.1 (2)	13.1 (8)	20.0 (1)	13.0 (3)	4.1 (3)	14.6 (7)	0 (0)
低血糖イベント	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)
肝イベント	10.7 (3)	3.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.1 (3)	6.3 (3)	0 (0)
過敏症反応	3.6 (1)	1.5 (1)	1.6 (1)	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)	6.3 (3)	6.7 (1)
SOC「腎および尿路障害」	3.6 (1)	1.5 (1)	8.2 (5)	0 (0)	8.7 (2)	6.8 (5)	4.2 (2)	0 (0)
SOC「胃腸障害」	39.3 (11)	44.6 (29)	34.4 (21)	40.0 (2)	34.8 (8)	29.7 (22)	41.7 (20)	20.0 (3)
SOC「皮膚および皮下組織障害」	10.7 (3)	12.3 (8)	26.2 (16)	40.0 (2)	8.7 (2)	14.9 (11)	14.6 (7)	26.7 (4)
SOC「免疫系障害」	3.6 (1)	3.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)	4.2 (2)	0 (0)
SOC「全身障害および投与局所様態」	7.1 (2)	3.1 (2)	4.9 (3)	0 (0)	0 (0)	4.1 (3)	6.3 (3)	0 (0)
SOC「心臓障害」	0 (0)	4.6 (3)	8.2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6.3 (3)	0 (0)
SOC「臨床検査」	7.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.7 (2)	4.2 (2)	0 (0)
SOC「代謝および栄養障害」	17.9 (5)	10.8 (7)	11.5 (7)	0 (0)	17.4 (4)	13.5 (10)	10.4 (5)	20.0 (3)
SOC「肝胆道系障害」	7.1 (2)	4.6 (3)	3.3 (2)	0 (0)	0 (0)	4.1 (3)	6.3 (3)	0 (0)
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	17.9 (5)	16.9 (11)	21.3 (13)	20.0 (1)	21.7 (5)	27.0 (20)	16.7 (8)	46.7 (7)

発現率%（発現例数）、MedDRA（ver []）を同一 version の MedDRA/J で読替え

表 32 ベースラインの年齢別の有害事象の発現状況（国内外のプラセボ対照試験の併合解析）

	プラセボ群 (n=1183)				本剤5 mg群 (n=2566)			
	50歳以下 (n=288)	51～64歳 (n=582)	65～74歳 (n=286)	75歳以上 (n=27)	50歳以下 (n=592)	51～64歳 (n=1301)	65～74歳 (n=591)	75歳以上 (n=82)
すべての有害事象	50.0 (144)	56.0 (326)	52.1 (149)	63.0 (17)	53.9 (319)	53.7 (699)	57.4 (339)	67.1 (55)
すべての副作用	5.9 (17)	7.7 (45)	11.9 (34)	18.5 (5)	8.3 (49)	10.1 (131)	12.2 (72)	19.5 (16)
重篤な有害事象	2.1 (6)	2.4 (14)	2.8 (8)	3.7 (1)	2.7 (16)	2.4 (31)	3.4 (20)	2.4 (2)
治験中止に至った有害事象	2.4 (7)	3.1 (18)	6.3 (18)	0 (0)	2.0 (12)	1.9 (25)	3.0 (18)	3.7 (3)
肝イベント	2.1 (6)	0.9 (5)	1.0 (3)	0 (0)	1.4 (8)	0.8 (11)	0.8 (5)	1.2 (1)
過敏症反応	0.7 (2)	0.7 (4)	0 (0)	0 (0)	1.0 (6)	0.5 (7)	0.3 (2)	3.7 (3)
低血糖イベント ^{a)}	2.4 (7)	4.0 (23)	5.6 (16)	11.1 (3)	5.1 (30)	8.1 (105)	7.4 (44)	20.7 (17)
SOC「腎および尿路障害」	3.1 (9)	2.6 (15)	2.8 (8)	0 (0)	2.4 (14)	1.8 (24)	3.6 (21)	2.4 (2)
SOC「胃腸障害」	9.7 (28)	10.5 (61)	11.5 (33)	18.5 (5)	12.8 (76)	9.0 (117)	11.5 (68)	9.8 (8)
SOC「皮膚および皮下組織障害」	1.7 (5)	2.7 (16)	2.4 (7)	11.1 (3)	4.6 (27)	3.6 (47)	3.9 (23)	7.3 (6)
SOC「免疫系障害」	0.3 (1)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0.3 (2)	0.2 (3)	0.2 (1)	0 (0)
SOC「全身障害および投与局所様態」	4.9 (14)	5.5 (32)	4.9 (14)	3.7 (1)	6.4 (38)	4.5 (58)	3.7 (22)	7.3 (6)
SOC「心臓障害」	0.7 (2)	1.4 (8)	1.7 (5)	3.7 (1)	1.4 (8)	2.5 (32)	3.2 (19)	3.7 (3)
SOC「臨床検査」	4.5 (13)	4.3 (25)	3.8 (11)	0 (0)	5.4 (32)	3.2 (41)	4.1 (24)	6.1 (5)
SOC「代謝および栄養障害」	16.0 (46)	18.6 (108)	16.8 (48)	22.2 (6)	15.5 (92)	15.9 (207)	14.4 (85)	29.3 (24)
SOC「肝胆道系障害」	0.3 (1)	0.9 (5)	0.7 (2)	0 (0)	1.4 (8)	0.5 (6)	1.2 (7)	0 (0)
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	7.6 (22)	8.6 (50)	9.4 (27)	11.1 (3)	10.3 (61)	10.5 (136)	9.6 (57)	12.2 (10)

発現率%（発現例数）、MedDRA（ver []）を同一 version の MedDRA/J で読替え

a) 国内外のプラセボ対照試験のうち海外1218.2試験、1218.3試験、1218.5試験、1218.6試験では治験担当医師による低血糖イベントの判定が行われなかったため、MedDRA HLT「低血糖状態NEC」に該当するPT（「低血糖症」、「低血糖昏睡」、「低血糖性意識消失」、「低血糖性痙攣」、「低血糖ショック」等）及びMedDRA PT「血中ブドウ糖減少」を低血糖イベントとした。

機構は、以下のように考える。国内1218.23試験において、年齢と本剤長期投与時の有害事象の発現との関連性に一定の傾向は認められていないものの、75歳以上での検討例数が限られていること、国内外のプラセボ対照試験の併合解析では、年齢が高くなるにつれて低血

糖症等の有害事象の発現率が高くなる傾向がみられていることから、添付文書の高齢者への投与の項において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) 製造販売後調査の計画について

申請者は、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に係る情報収集を目的とした長期使用に関する特定使用成績調査（観察期間 3 年間、調査期間 5 年）の実施を予定している。また、本剤の併用療法に関して今後承認申請する予定としており、併用療法の承認取得後は併用療法の症例も本調査に含めて安全性及び有効性を検討するとしている。調査例数については、0.1 %の頻度で発現する未知の副作用を 95 %の信頼度で少なくとも 1 例検出できるよう 3000 例とした。高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者の安全性及び有効性に関しては、本調査から該当症例を抽出し評価することを計画している。なお、心血管系リスクを評価する目的で、心血管系リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象に、グリメピリドを対照とした 1218.74 試験を現在治験として実施中である。（1218.74 試験の詳細については、「(3) 安全性について 7) 心血管系リスク」の項を参照）。

機構は、以下のように考える。当該特定使用成績調査について、現時点で大きな問題はないと考えるが、腎機能障害患者における安全性については、国内臨床試験における中等度の腎機能障害患者の被験者数が少なく、特に高度の腎機能障害患者は検討されていないことから、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。さらに、心血管系リスクについては（「(3) 安全性について 7) 心血管系リスク」の項を参照）、本剤による心血管系リスクの明らかな上昇は認められているわけではないが、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、心血管系リスク評価のために日本人を含む国際共同治験である 1218.74 試験が実施中であること、日本人と外国人の 2 型糖尿病患者における心血管系リスクが同様と判断できないこと等から、製造販売後調査において日本人の心血管系リスクに係る情報を収集する必要があると考える。なお、製造販売後調査の内容については申請者にさらなる検討を求めているところであり、詳細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機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施された。その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-4、5.3.5.1-9 及び 5.3.5.1-10）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の実施医療機関において、原資料と症例報

告書との不整合（臨床検査値異常に対するコメント、合併症の有無、妊娠検査の実施の有無とその結果、被験者に対する質問票の回答、治験薬服用時刻、血糖検査採血時刻）、原資料（心電図チャートの一部）の紛失、治験実施計画書からの逸脱（血漿グルコース測定のための採血時刻の不遵守）、治験薬管理者による治験薬の管理に関する手順書の不遵守（保管温度の確認・記録未実施）が認められた。また、治験依頼者において、上記の原資料と症例報告書との不整合についてモニタリングで適切に把握していない事例が認められた。以上の改善すべき事項が認められたが、全体としては治験が GCP に従って行われたと判断したことから、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、本剤の 2 型糖尿病に対する有効性は示されていると判断する。安全性については、許容可能と考えるものの、腎機能障害患者、肝機能障害患者に対する本剤長期投与時の安全性、低血糖症状、過敏症反応、膵炎、心血管系リスク、悪性腫瘍等の発現状況について、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

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

審査報告（2）

平成 23 年 5 月 12 日

I. 申請品目

[販 売 名] トラゼンタ錠 5 mg（オンデロ錠 5 mg から変更）
[一 般 名] リナグリプチン
[申 請 者 名] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 8 月 30 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性について

機構は、国内第 III 相試験（1218.23 試験）成績及び申請された効能・効果が「2 型糖尿病（ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。）」であること等から、本剤の有効性は示されていると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 安全性について

1) 低血糖

機構は、低血糖に関しては、臨床的に問題となるような懸念は既存の臨床試験成績からはみられていないと考えるが、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し、製造販売後調査において引き続き低血糖に関して情報収集する必要があると考えた。なお、申請効能・効果は単独療法のみであるものの、日本人を含む国際共同第 III 相試験で SU 剤が併用された試験の併合解析において、SU 剤との併用時に本剤群で低血糖イベントの発現率が高い傾向がみられていることから、他の DPP-4 阻害薬と同様に添付文書において適切に注意喚起を行う必要があると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、添付文書において、低血糖症に関して適切な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低血糖症に関して情報収集するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。SU 剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、SU 剤の減量を検討する旨を添付文書の重要な基本的注意の項において注意喚起する。また、重大な副作用の項において、低血糖症状が認められた場合に、糖質を含む食品を摂取する等の対処方法を記載する。さらに、製造販売後調査において、低血糖症の発現状況等を確認する予定である。

機構は、回答を了承した。

2) 胃腸障害（膵炎を含む）

機構は、他の DPP-4 阻害薬では膵炎の発現が報告されていること等から、製造販売後調査において引き続き胃腸障害（膵炎を含む）に関して情報収集する必要があると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、製造販売後調査において引き続き胃腸障害（膵炎を含む）に関して情報収集するよう申請者に求めた。

申請者は、製造販売後調査において、胃腸障害（膵炎を含む）の発現状況等を確認する予定であると回答した。

機構は、回答を了承した。

3) 心血管系リスク

機構は、国内 1218.23 試験及び国内外の第 III 相試験（二重盲検期間）のメタアナリシス結果において本剤による心血管系リスクの明らかな上昇は認められていないとする申請者の見解は理解するものの、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、心血管系リスク評価のために日本人を含む国際共同治験である 1218.74 試験が実施中であること、日本人と外国人の 2 型糖尿病患者における心血管系リスクが同様に判断できな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心血管系リスクに関して情報収集を行うとともに、1218.74 試験成績と併せて本剤の心血管系リスクを評価できるようにする必要があると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、心血管系リスクを評価できるよう申請者に対応を求めた。

申請者は、心血管系リスクに関して、製造販売後調査において情報収集するとともに、1218.74 試験と同様の調査項目を設定し、可能な範囲で情報収集する予定であると回答した。

機構は、回答を了承した（製造販売後調査の詳細については、「(6) 製造販売後調査について」の項を参照）。

(3) 効能・効果について

機構は、本剤単独療法に係る有効性が示され、安全性は許容可能と考えることから、医療現場において本剤との併用が想定される他の経口血糖降下薬との併用に係る国内臨床試験が実施中であることも勘案すると、申請時の効能・効果に特段の問題はないと考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。

(4) 用法・用量について

機構は、既存の臨床試験成績から、投与回数を 1 日 1 回としたこと及び 5 mg を本剤の申請用量としたことに特段の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。一方、投与タイミング（食前又は食後）については、薬物動態的観点に基づく申請者の説明はある程度理解できるものの、投与タイミングの違いが有効性及び安全性に及ぼす影響については、その他の試験成績を含めて検討すべきと考え、申請者にさらなる検討を求めた。

申請者は、以下のように回答した。食事条件（食前、食後）が規定され、本剤 5 mg を 4 週間以上反復投与した試験は 1218.3（食前）、1218.5（食後）、1218.6（食後）、1218.23（食前）及び 1218.37（食前）試験の 5 試験であり、その他の試験は食事条件を規定しなかったため、当該 5 試験の結果から考察した。その結果、有効性について、HbA1c 変化量、空腹時血糖、DPP-4 阻害率において、大きな違いは認められなかった。安全性についても、有害事象、重篤な有害事象、副作用、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率に大きな違いは認められなかった。

以上の結果及び食事の影響を検討した試験（1218.8 及び 1218.34 試験）成績から、本剤の投与タイミングの違いが有効性及び安全性に及ぼす影響は臨床的に問題となるものではなく、本剤は食前又は食後に投与可能と考える。

機構は、申請者の回答に大きな問題はなく、用法を食前投与に限定しなくても差し支えないと考えるが、製造販売後調査において投与タイミングと有効性の関係について、引き続き検討する必要があると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、製造販売後調査において投与タイミングに関して情報収集するよう申請者に求めた。

申請者は、製造販売後調査において、投与タイミング（食前又は食後）の情報を収集し、有効性及び安全性への影響を検討する予定であると回答した。

機構は、回答を了承した。

(5) 特別な患者集団について

機構は、以下のように考えた。肝機能障害患者については、既存の臨床試験成績から懸念される所見はみられないとする申請者の説明に特段の問題はないと考えるものの、国内臨床試験において高度の肝機能障害患者での安全性が検討されていないことから、製造販売後調査において引き続き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た。

腎機能障害患者については、国内 1218.23 試験において、本剤 5 mg 群と 10 mg 群の安全性及び有効性の成績に特段の違いがみられておらず、腎機能障害時の本剤の曝露量増加による安全性への影響は大きくないと考えた。また、高度腎機能障害患者における有効性及び安全性を検討した海外 1218.43 試験成績と申請効能・効果が単独療法であることを踏まえると、本剤とインスリン又は SU 剤を併用する際には、インスリン又は SU 剤の薬剤の用量を減量する旨を注意喚起するとする申請者の見解に特段の問題はないと考えた。しかしながら、国内臨床試験における中等度腎機能障害患者の検討例数が少なく、高度腎機能障害患者は検討されていないこと、現在、日本人を含む中等度から高度の腎機能障害患者を対象に安全性及び有効性を検討する国際共同治験（1218.64 試験）及び外国人の高度腎機能障害患者を対象に安全性及び有効性を検討する 1218.43 試験が実施中であり、腎機能障害患者に対する長期に亘る本剤の安全性については現時点では不明であること等から、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た。

高齢者については、国内 1218.23 試験において、年齢と本剤長期投与時の有害事象の発現との関連性に一定の傾向は認められていないものの、国内外のプラセボ対照試験の併合解析では、年齢が高くなるにつれて低血糖症等の有害事象の発現率が高くなる傾向がみられていることか

ら、添付文書の高齢者への投与の項において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た。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、製造販売後調査において当該患者における安全性に関して情報収集するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。製造販売後調査において、肝機能障害患者については、ALT、AST、 γ -GTP を調査項目として設定する。既往歴及び障害の程度を把握し、前述の検査値が正常域を超えた場合は集計する。また、肝機能障害患者の症例数（100 例以上）を確保し、本剤の肝機能障害患者に対する安全性及び有効性を確認する予定である。腎機能障害患者については、年齢、性別、血清クレアチニンを調査項目として設定し、eGFR から障害の程度を把握する。また、中等度以上の腎機能障害患者（透析中の末期腎不全患者を含む）の症例数（140 例以上）を確保し、実施中の 1218.64 試験とともに、本剤の腎機能障害患者における安全性及び有効性を確認する予定である。高齢者における安全性及び有効性についても確認する予定である。

機構は、回答を了承した。

(6) 製造販売後調査等について

機構は、申請者が実施を予定している本剤の使用実態下における安全性及び有効性に係る情報収集を目的とした長期使用に関する特定使用成績調査（調査予定症例数 3000 例、観察期間 3 年間）について、現時点で大きな問題はないと考えたが、心血管リスクの評価等に関して、申請者にさらなる検討を求める必要があると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、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。長期使用に関する特定使用成績調査（調査予定症例数 3000 例、観察期間 3 年間）において、低血糖、過敏症反応、皮膚及び皮下組織障害（光過敏性を含む）、胃腸障害（膵炎を含む）、肝機能障害、腎機能障害、心血管系リスク、腫瘍発生（特に甲状腺腫瘍等）、血中カリウム等に関する情報を有害事象として収集し、併用薬、投与タイミングについても情報を収集する予定である。心血管系リスクについては、心血管イベント（心血管死（致死性脳卒中および致死性心筋梗塞を含む）、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症による入院、安定狭心症、一過性脳虚血発作、うっ血性心不全による入院、冠動脈血行再建術（CABG, PCI）による入院等）が有害事象として報告された場合は、再調査を実施し、詳細な情報（症例経過、画像診断の結果及び臨床検査値等）を収集し、心血管イベントの発現率、発現時期の特徴等を検討し、1218.74 試験成績とともに、本剤の心血管系リスクを評価する予定である。

機構は、回答を了承した。

また、機構は、現在実施中の日本人を含む 3 つの国際共同治験（1218.40 試験：国際共同第 III 相長期安全性試験、1218.64 試験：中等度から高度の腎機能障害患者を対象に安全性及び有効性を検討する国際共同治験、1218.74 試験：心血管系リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象に、本剤とグリメピリドの心血管系に対する安全性を評価する国際共同治験）は、本剤の安全性を検討する上で重要な試験であると考えことから、その最終成績を確認する必要があると考えた。

このことを踏まえ、それらの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を指示し、申請者はこれを了解した。

(7) 販売名について

本剤の販売名について、申請者より以下のように変更する旨の申し出があった。

承認申請時 変更後（下線部変更）
オンデロ錠 5 mg → トラゼンタ錠 5 mg

Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	改訂前	改訂後
16	上 7	<u>825 倍以上</u>	<u>329 倍</u>
18	上 10	ヒト生体 <u>資料</u> を用いた試験	ヒト生体 <u>試料</u> を用いた試験
23	上 16	<u>300 mg/kg</u>	<u>300 mg/kg/日</u>
76	脚注 61 上 2	その他の <u>肝損傷関連状態</u>	その他の <u>肝細胞障害</u>

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、以下の指示事項を付することが適切と考える。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬・劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

- [効能・効果] 2 型糖尿病（ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。）
- [用法・用量] 通常、成人にはリナグリプチンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。
- [指 示 事 項] 実施中の 1218.40 試験、1218.64 試験及び 1218.74 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。