

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

リナグリプチン（治験薬成分記号：BI 1356）は、ベーリンガーインゲルハイム社で創製されたキサンチン骨格構造を有する選択的経口ジペプチジルペプチダーゼ 4（DPP-4）阻害薬である。DPP-4 阻害薬の開発は、インクレチンの作用について解明されたことにより進歩した。炭水化物、脂肪などを摂取すると、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）とグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（GIP）の分泌が促進される（どちらも、グルコース依存性のインスリン分泌促進作用を有し、血糖恒常性を維持する膵インスリンおよびグルカゴンの分泌を補助する）。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、胃排出の遅延、満腹感の誘発などの作用も有する。GLP-1 は DPP-4 酵素により急速に分解され血漿中での半減期はわずか数分である。DPP-4 を阻害すると、活性型 GLP-1 の半減期が延長され、血漿中インスリン濃度の上昇と血糖値の低下が生じる。GLP-1 は、血糖値が 55 mg/dL 未満になると活性を示さず、そのため DPP-4 阻害薬により GLP-1 の半減期が延長しても低血糖症のリスクはほとんどない。リナグリプチンは DPP-4 に対する強力な阻害薬（IC<sub>50</sub> は 1 nM）であり、DPP-8 や DPP-9 を含めた様々なプロテアーゼと比べて DPP-4 に対して高い選択性を示す。本薬を数種の動物（マウス、ラット、イヌおよびサル）に 0.3～3 mg/kg の用量で経口投与すると、血漿中 DPP-4 活性は迅速かつ明らかに低下するとともにその効果は長時間持続することから、1 日 1 回の処方が可能であると考えられる。Obese Zucker (*fa/fa*)ラットへの本薬の投与により、グルコース誘導性の活性型 GLP-1 の増加とインスリンの増加が引き起こされた。以上のことから、本薬は *in vivo* でも DPP-4 活性の阻害を起こすことにより、耐糖能の改善および HbA1c の低下をもたらすことが確認された。加えて、本薬はメトホルミンとの併用により、それぞれの単独投与による血糖降下作用よりも、さらなる血糖降下作用が認められることが確認された。

本薬は、安全性薬理試験あるいは一般薬理試験のいずれにおいても、優れた忍容性を示唆する薬理学的プロファイルを示した。*in vitro* 試験において、リナグリプチンは hERG（human ether-a-go-go related gene）カリウム電流（薬物による脱分極持続効果での最も一般的な機序）に対して作用を示さなかった。モルモット心室乳頭筋において、心筋活動電位持続時間の延長作用を示さないことも確認された。この試験系で本薬は活動電位持続時間を短縮させたが、この短縮作用の機序については不明である。ただし、覚醒下のイヌの心電図を測定した試験では、QT 間隔の延長および短縮は最高用量（10 mg/kg）まで観察されず、本薬は何ら作用を示さなかった。さらに、覚醒下のカニクイザルでは、150 mg/kg まで心電図に対する作用は認められなかった。以上を考え合わせると、本薬には、QT 間隔の延長を伴う不整脈などを生じさせる危険性はないと考えられる。また、げっ歯類では、600 mg/kg まで投与しても中枢神経系と呼吸器系に対する作用は認められなかった。

リナグリプチンの代謝物である CD 1750（ラセミ体）および CD 1790（CD 1750 の S-エナンチオマー、*in vivo* では CD 1790 のみ生成）の *in vitro* における薬理試験を実施した結果、CD 1750





| 資料の種類 |        |                  | 資料番号  |
|-------|--------|------------------|---|
| 品質    | 原薬     | 原薬の管理            | 3.2.S.4.3-1～-6                                |
|       |        | 安定性              | 3.2.S.7.3-1～-2<br>(一部継続中)                     |
|       | 製剤     | 製造               | 3.2.P.3.5-1                                   |
|       |        | 製剤の管理            | 3.2.P.5.3-1～-4                                |
|       |        | 安定性              | 3.2.P.8.3-1～-3<br>(一部継続中)                     |
| 非臨床   | 薬理試験   | 効力を裏付ける試験        | 4.2.1.1-1～-9                                  |
|       |        | 副次的薬理試験          | 4.2.1.2-1                                     |
|       |        | 安全性薬理試験          | 4.2.1.3-1～-10                                 |
|       | 薬物動態試験 | 分析方法及びバリデーション報告書 | 4.2.2.1-1～-9                                  |
|       |        | 吸収               | 4.2.2.2-1～-6                                  |
|       |        | 分布               | 4.2.2.3-1～-18                                 |
|       |        | 代謝               | 4.2.2.4-1～-5                                  |
|       |        | 排泄               | 4.2.2.5-1～-9                                  |
|       | 毒性試験   | 単回投与毒性試験         | 4.2.3.1-1～-6                                  |
|       |        | 反復投与毒性試験         | 4.2.3.2-1～-18                                 |
|       |        | 遺伝毒性試験           | 4.2.3.3-1～-25<br>4.2.3.2-1                    |
|       |        | がん原性試験           | 4.2.3.4.1<br>4.2.3.4.2                        |
|       |        | 生殖発生毒性試験         | 4.2.3.5.1<br>4.2.3.5.2-1～-4<br>4.2.3.5.3-1～-2 |
|       |        | 局所刺激性試験          | 4.2.3.6-1～-4                                  |
|       |        | その他の毒性試験         | 4.2.3.7.7-1～-3                                |

- ・品質の原薬および製剤の安定性試験は，一部継続中

図 1.5: 1 非臨床試験の開発の経緯図

| 資料の種類 |         |                                  | 資料番号      |
|-------|---------|----------------------------------|-----------|
| 臨床試験  | 第 I 相試験 | BA (試験1218.8)                    | 5.3.1.1-1 |
|       |         | PO vs IV (試験1218.10)             | 5.3.1.1-2 |
|       |         | Dose proportionality (試験1218.33) | 5.3.1.1-3 |
|       |         | 食事の影響 (試験1218.34)                | 5.3.1.1-4 |
|       |         | BA, TF vs IFF (試験1218.25)        | 5.3.1.2-1 |
|       |         | PK/PD, qd vs bid (試験1218.45)     | 5.3.1.2-2 |
|       |         | 単回漸増投与 (試験1218.1)                | 5.3.3.1-1 |
|       |         | ADME (試験1218.7)                  | 5.3.3.1-2 |
|       |         | 国内単回・反復漸増投与 (試験1218.11)          | 5.3.3.1-3 |
|       |         | 中国人単回投与 (試験1218.58)              | 5.3.3.1-4 |
|       |         | 12日間反復漸増投与 (試験1218.2)            | 5.3.3.2-1 |
|       |         | 腎機能障害 (試験1218.26)                | 5.3.3.3-1 |
|       |         | 肝機能障害 (試験1218.27)                | 5.3.3.3-2 |
|       |         | DDI/メトホルミン (試験1218.4)            | 5.3.3.4-1 |
|       |         | DDI/シンバスタチン (試験1218.9)           | 5.3.3.4-2 |
|       |         | DDI/ピオグリタゾン (試験1218.13)          | 5.3.3.4-3 |
|       |         | DDI/ワルファリン (試験1218.28)           | 5.3.3.4-4 |
|       |         | DDI/ジゴキシン (試験1218.29)            | 5.3.3.4-5 |
|       |         | DDI/グリブライド (試験1218.30)           | 5.3.3.4-6 |
|       |         | DDI/リトナビル (試験1218.31)            | 5.3.3.4-7 |
|       |         | DDI/経口避妊薬 (試験1218.44)            | 5.3.3.4-8 |
|       |         | DDI/リファンピシン (試験1218.67)          | 5.3.3.4-9 |
|       |         | QT延長 (試験1218.32)                 | 5.3.4.1-1 |
|       |         | PK/PD 単独療法 4週間投与 (試験1218.3)      | 5.3.5.1-1 |

BA：生物学的利用度，PO：経口投与，IV：静脈内投与，TF：試験用製剤，IFF：第 III 相試験製剤，DDI：薬物相互作用 ハイライト：日本人被験者を組入れた試験

図 1.5: 2 臨床試験の開発の経緯図

| 資料の種類 |       |                               | 資料番号            |
|-------|-------|-------------------------------|-----------------|
|       | 第Ⅱ相試験 | 単独療法・用量検討<br>(試験1218.5)       | 5.3.5.1-2       |
|       |       | 併用療法(メトホルミン)・用量検討(試験1218.6)   | 5.3.5.1-3       |
|       |       | 国内PK/PD単独療法4週間投与(試験1218.12)   | 5.3.5.1-4       |
|       |       | 単独療法・臨床薬理<br>(試験1218.37)      | 5.3.4.2-1       |
|       | 第Ⅲ相試験 | ピオグリタゾン併用試験(日本人参加)(試験1218.15) | 5.3.5.1-5       |
|       |       | 単独療法試験(試験1218.16)             | 5.3.5.1-6       |
|       |       | メトホルミン併用試験<br>(試験1218.17)     | 5.3.5.1-7       |
|       |       | メトホルミン・SU剤併用<br>(試験1218.18)   | 5.3.5.1-8       |
|       |       | 国内単独療法試験<br>(試験1218.23)       | 5.3.5.1-9       |
|       |       | SU剤併用/(日本人参加)<br>(試験1218.35)  | 5.3.5.1-10      |
|       |       | メトホルミン不耐症患者試験<br>(試験1218.50)  | 5.3.5.1-11(継続中) |
|       |       | メトホルミン併用試験(試験1218.20)         | 5.3.5.1-12(継続中) |
|       |       | 長期安全性/(日本人参加)<br>(試験1218.40)  | 5.3.5.2-1(継続中)  |

ハイライト：日本人被験者を組入れた試験，試験 1218.40，試験 1218.50 および試験 1218.20 は継続中

図 1.5: 2 臨床試験の開発の経緯図（続き）

#### 1.5.2.1 品質に関する試験の概略

1 日 1 回の投与の、安定であり、適切かつ信頼性の高い薬物放出特性を有する経口固形製剤とすることを剤形選択の方針とし、リナグリプチンの物理化学的性質および生物学的性質を考慮して、単純な速放性フィルムコート錠を選択した。

第 I 相用量漸増試験のために、リナグリプチンの含量が 25 mg, 50 mg および 200 mg の速放性の素錠（臨床試験用製剤 I（TF-I））を開発した。臨床試験の結果から、治療量は 10 分の 1 から 100 分の 1 と推定されたことから、リナグリプチンの含量が 1 mg, 2.5 mg, 5 mg および 10 mg の速放性素錠を臨床試験用製剤 II（TF-II）として開発した。

続いて、錠剤の[ ]を改善するため、処方用最適化を行い、リナグリプチンの含量が 0.5 mg, 1 mg, 2.5 mg, 5 mg および 10 mg の臨床試験用製剤 IIb（TF-IIb）を開発した。本製剤では、加速条件下の[ ]が改善した。

次いで、患者の服薬の利便性を高めるために、フィルムコート錠（第 III 相試験製剤（iFF））を開発した。外観が光沢のない赤色であり、含量を 0.5 mg, 1 mg, 2.5 mg および 5 mg として第 III 相臨床試験に使用した。

市販予定の申請製剤については、含量の異なる製剤の識別性が必要とされたため、色が異なる 1 mg（黄色）および 5 mg（淡赤色）のフィルムコート錠を開発した。臨床試験の結果から、最終的に 5 mg のフィルムコート錠のみを市販用製剤として選択した。

臨床試験用製剤 TF-II, TF-IIb および iFF は、相対バイオアベイラビリティ試験（試験 1218.25）で生物学的同等性が立証された。

また、リナグリプチンフィルムコート錠 5 mg の第 III 相試験製剤（iFF）と市販予定製剤（FF）の生物学的同等性について、本邦の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 18 年 11 月 24 日付、薬食審査第 1124004 号および平成 19 年 5 月 30 日付、事務連絡）および「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」の訂正について（平成 19 年 5 月 30 日付、事務連絡）に従って評価した。本ガイドラインに従うと、第 III 相試験製剤と市販予定製剤の処方変更水準は「[ ]水準」に分類される。両製剤の溶出挙動をガイドラインに従って 5 種類の試験条件下で判定した結果、すべての試験条件下で同等性評価の判定基準を満たしたことから、第 III 相試験製剤および市販予定製剤は生物学的に同等であると考えられた。

市販予定製剤について、長期保存試験、加速試験および苛酷試験を実施したところ、本剤はきわめて安定であることが示された。18 箇月間の長期保存試験、6 箇月間の加速試験の結果、申請する容器および施栓系で包装した本剤の各検体に経時的な変化および変動がほとんど認められなかったことから、有効期間 12 箇月を追加できるとした「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日、医薬審発第 0603004 号）および 18 箇月間の安定性データに基づき、有効期間を 30 箇月として承認申請した。本剤には特別な貯法の表示は必要ない。長期保存試験は 36 箇月時点まで継続予定であり、今後得られるデータに基づいて有効期間を延長する予定である。

### 1.5.2.2 非臨床試験成績の概略

#### 1.5.2.2.1 薬理試験

##### DPP-4 阻害作用

リナグリプチンはヒト DPP-4 に対して阻害作用を示し、その阻害様式は競合的かつ可逆的であった。CaCo-2 細胞抽出由来のヒト DPP-4 に対する IC<sub>50</sub> は 1 nM である。また、ヒト血漿では、3.6 nM の IC<sub>50</sub> で DPP-4 活性を阻害する。さらに、様々な動物においても同様に血漿中 DPP-4 活性を阻害する。

##### 各種プロテアーゼに対するリナグリプチンの阻害作用

リナグリプチンの DPP-4 以外のプロテアーゼ、イオンチャネル、酵素、受容体に対する作用を検討した。10 µM までのリナグリプチンは、DPP-4 関連プロテアーゼである DPP-2, DPP-8, DPP-9, POP/PEP, APN, APP やプラスミン、トロンビン、トリプシンなどに対して作用を示さなかった。ヒト FAP に対するリナグリプチンの IC<sub>50</sub> は 94 nM である。FAP は DPP-4 の関連プロテアーゼのひとつであるが、その詳細な機能は不明である。FAP は正常組織においては通常は発現していないが、線維症、発癌現象、創傷治癒などの組織の再生およびリモデリング過程で発現すると考えられている。リナグリプチンについて検討したいずれの非臨床薬理試験においても FAP 阻害に起因すると考えられる *in vivo* での作用は認められなかったことから、*in vitro* で認めた FAP 阻害作用は *in vivo* および臨床には何ら影響を及ぼさないと考えられる。さらに、FAP が組織再生時に発現することが知られているため、マウスにおける創傷治癒試験において、*in vivo* での FAP 阻害作用が創傷に対して影響を及ぼすかどうかについて検討した。30 mg/kg/日のリナグリプチン投与により、DPP-4 をほぼ完全に阻害したが、創傷治癒に対する影響はみられなかった。

さらに毒性試験において、FAP を 24 時間以上完全に阻害するために、94 nM をはるかに超える血漿中濃度となる用量レベルを投与したところ、FAP に関連すると思われる影響および副作用は認められなかった（例えばカニクイザルにおける 52 週間毒性試験での NOAEL（無毒性量）は 10 mg/kg/日、C<sub>max, ss</sub> が 2050 nM、AUC<sub>0-24h, ss</sub> が 6270 nM・h であった。）。

##### 動物モデルにおけるリナグリプチンの血糖降下作用

経口糖負荷試験（OGTT）においてリナグリプチン投与による有意な血糖値の低下作用は長時間持続し、単回投与（1 mg/kg）16 時間後においても持続していた。糖尿病モデル動物（C57BL/KsJ-db/db(db/db)マウス）におけるリナグリプチンの ED<sub>50</sub> は 1 mg/kg 未満であった。肥満 Zucker Fatty (fa/fa) ラットでは 1 mg/kg の投与によりグルコースの AUC は 38.5%低下し、3 mg/kg 投与では GLP-1 レベルも有意に上昇していた。この作用は、より重度な耐糖能異常を示すモデルの Zucker Diabetic fatty (ZDF) ラットでも同様に認められた。db/db マウスに対する長期間（8 週間）のリナグリプチン投与（3 mg/kg/日）は HbA1c を有意に低下させた（-0.98%）が、問題となる副作用は認められなかった。また db/db マウスではグルコース AUC に対し、



リナグリプチンとメトホルミンの単独投与群に比べて（それぞれ、-13.2%および-19.3%の低下）、併用群では有意で、単剤投与に比べさらなる血糖降下作用がみられた（-36.5%の抑制）。以上のように、病態モデルあるいは正常動物において、リナグリプチンは単回または反復投与で血糖降下作用を示した。

#### 1.5.2.2.2 薬物動態試験

本剤の薬物動態および代謝をマウス、ラット、ウサギおよびカニクイザルにおいて検討し、ヒトと比較した。これらの動物種および系統は、薬理試験および毒性試験に用いたものと同じである。さらに、DPP-4 欠損マウスおよびラットならびにそれらに対応する野生型の系統を用いた *mechanistic study*（機構解明試験）も実施した。薬物動態の評価の範囲として、未変化体、薬物由来放射能および主要代謝物 CD1790 の血漿／血中濃度-時間プロファイル、アルビノ、有色、DPP-4 欠損および妊娠ラットでの全身オートラジオグラフィ、マウスおよびラットの単回および反復投与後の定量的組織内分布、リナグリプチンおよび CD1790 の血漿蛋白結合率、排泄バランスおよび胆汁排泄も含めた ADME 試験、ならびに血漿、尿、糞および胆汁検体を用いた *in vivo* 代謝試験を実施した。マウスおよびラットを用いた広範な機構解明試験を実施し、DPP-4 への結合がリナグリプチンの体内動態に及ぼす影響を検討した。

経口投与後のリナグリプチンの吸収は、検討したすべての動物種において良好であった。5 mg/kg 以上の投与量で用量依存的な経口バイオアベイラビリティが認められ、非線形薬物動態が示された。5 mg/kg での経口バイオアベイラビリティは Wistar ラットおよびカニクイザルで約 50%であった。ラットにおいて、消化管内の P-糖蛋白は経口バイオアベイラビリティを低下させることが明らかとなった。代謝による初回通過効果は小さかったが、未変化体の胆汁中への排泄による初回通過効果はかなり大きいと考えられた。

リナグリプチンは吸収されると中枢神経系を除く組織中に広く分布するが、このことは血液-脳関門をほとんど通過しないことを示している。肝臓および腎臓の組織内濃度が最も高く、またリナグリプチン由来放射能の滞留時間が極めて長かった。他の様々な組織や血漿でも滞留時間は長かった。リナグリプチンの組織内濃度は、用量比例性を下回る増加を示した。機構解明試験の結果は、リナグリプチンが組織内に長く滞留し、また組織内濃度が非線形に上昇するのは、主に DPP-4 に対する親和性は高いが、キャパシティ（結合できる量）が小さいことを示している。反復経口投与後のラットでは、滞留時間は長い組織内の累積はごく限られた量に過ぎず、4 日以内に定常状態に到達した。*In vitro* では、リナグリプチンの血漿蛋白結合率は、顕著な濃度依存性を示した。血漿中濃度が 30 nM を超えている場合の蛋白結合率は、75%から 89%の間であった。1 nM では、蛋白結合率は約 99%まで上昇した。さらに、動物およびヒトの血液の中では、血漿と血球間の分布にも、濃度依存性が認められた。これらの結果を合わせて考えれば、血漿および組織中での DPP-4 への結合飽和がリナグリプチンの体内動態に強く影響しており、またラットにおいて低用量（静脈内投与で 3 mg/kg 未満）で非線形薬物動態を示す主

な原因となっている。非線形薬物動態はそれより高い濃度でも認められたが、DPP-4 には依存していなかった。これは、消化管および肝臓に存在する P-糖蛋白などのトランスポーターが飽和する可能性も考えられ、用量依存的な経口バイオアベイラビリティが生じたと考えられる。

ヒトにおいては、リナグリプチンは CYP3A4 によって代謝される。リナグリプチンの代謝における他の CYP 酵素の関与は示されなかった。経口投与後、親化合物の全身曝露量の 10%を超える曝露量で体内循環していた代謝物は、薬理学的に活性をもたない代謝物 CD 1790 のみであった。毒性試験に用いた動物種は十分な量の CD 1790 に曝露されていたことが示された。CD1790 に加えて微量代謝物も認められたが、代謝プロファイルは動物種間で大きく異ならなかった。リナグリプチンによる肝チトクローム P450 の誘導はなかった。リナグリプチンはヒト肝ミクロソームの CYP3A4 活性を競合的に弱く阻害した。さらに、リナグリプチンによる CYP3A4 の軽度から中等度の mechanism-based（不可逆的な）阻害が認められた。

リナグリプチンは代謝が主な消失経路ではないことが示されている。リナグリプチンおよびその代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄された。ラットでは、P-糖蛋白を介した未変化体の胆汁中への能動的分泌ならびに限定的な腸肝循環が認められた。リナグリプチンの腎臓からの排泄は、薬効用量では無視できることが示された（1 mg/kg のリナグリプチンをラットに経口投与後、投与量の 1%未満）。腎排泄において認められた強い用量依存性は、血漿および組織中での DPP-4 への結合飽和に起因することが明らかとなった。

妊娠ラットおよびウサギでの試験の結果は、リナグリプチンが血液-胎盤関門を通過することを示している。ラットおよびウサギの胚-胎児毒性試験の投与量において、胚中あるいは胎児中には母動物の約 50%（ラット）あるいは 5%（ウサギ）までの曝露が認められた。ラットでは、リナグリプチンは乳汁中に分泌されることが示された。

#### 1.5.2.2.3 毒性試験

##### 単回投与毒性試験

リナグリプチンの急性毒性を CrI:NMRI マウスおよび CrI:GlxBrlHan:WI ラットの単回経口投与毒性試験および単回静脈内投与毒性試験で評価した。非げっ歯類の経口投与急性毒性は、イヌの漸増投与用量設定試験と 2 週間反復投与用量設定試験、カニクイザルの 2 週間反復投与用量設定試験と 4 週間反復経口投与毒性試験およびミニブタの 3 日間反復投与毒性試験で評価した。その結果、単回経口投与による ALD はマウスおよびラットで 1000~2000 mg/kg、イヌおよびカニクイザルで 300 mg/kg 以上であり、リナグリプチンの急性毒性は弱いと考えられた。

##### 反復投与毒性試験

リナグリプチンの反復投与毒性を CrI:CD-1(ICR)マウス（最長 13 週間）、CrI:WI(Han)ラットおよび HsdHan:Wist ラット（最長 26 週間）、ビーグル犬（最長 4 週間）およびカニクイザル（最

長 12 ヶ月間)で臨床予定投与経路である経口投与により評価した。ラットの 26 週間反復経口投与毒性試験およびカニクイザルの 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験における NOAEL はそれぞれ 30 mg/kg/日 (日本人および外国人の MRHD におけるリナグリプチンの  $AUC_{0-24h, ss}$  のそれぞれ 54 および 66 倍, CD 1790 の  $AUC_{0-24h, ss}$  のそれぞれ 21 および 28 倍) および 10 mg/kg/日 (日本人および外国人の MRHD におけるリナグリプチンの  $AUC_{0-24h, ss}$  のそれぞれ 32 および 40 倍, CD 1790 の  $AUC_{0-24h, ss}$  のそれぞれ 69 および 92 倍) であった。

#### 遺伝毒性 (変異原性) 試験

リナグリプチンの遺伝毒性について細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) により遺伝子突然変異誘発性を、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験およびラットを用いた *in vivo* 小核試験により染色体異常誘発性を評価した。また、リナグリプチンの主代謝物である CD 1790 の遺伝毒性について細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) により遺伝子突然変異誘発性を、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験により染色体異常誘発性を評価した。これらの CD 1790 の *in vitro* 試験には CD 1790 の S 体および R 体をそれぞれ 50 %含むラセミ化した CD 1750 を使用した。その結果、リナグリプチンおよび CD 1790 は Ames 試験および *in vitro* 染色体異常試験で遺伝毒性を示さなかった。ラットの骨髓細胞を用いた小核試験は 600 mg/kg/日までのリナグリプチン投与量を用いたラットの 4 週間経口投与毒性試験で実施した。リナグリプチンは毒性用量である 600 mg/kg/日 (日本人および外国人の MRHD におけるリナグリプチンの  $AUC_{0-24h, ss}$  のそれぞれ 2570 および 3139 倍) まで 4 週間経口投与したラットの骨髓細胞に小核誘発性を示さなかった。ラットにおける CD1790 の血漿中濃度はリナグリプチンの AUC に対して約 3~5 %を示し、ラットの骨髓細胞を用いた小核試験でリナグリプチンは 600 mg/kg/日まで投与されていることから、CD 1790 の血漿中濃度は約 20000 nM・h (日本人および外国人の MRHD における  $AUC_{0-24h, ss}$  のそれぞれ約 750 および 1000 倍) に達しているものと考えられる。したがって、この試験で評価されたリナグリプチンの小核誘発性についての試験成績は CD 1790 にも適用できるものと考えられ、CD 1790 にはラットの骨髓細胞に対して小核誘発性を示さないと判断された。

#### がん原性試験

リナグリプチンのがん原性はマウスおよびラットの 2 年間がん原性試験で評価した。投与用量はリナグリプチンの血漿中 AUC に基づいて設定し、試験計画書を試験実施に先立って FDA の Carcinogenicity Assessment Committee に提出して承認を得た。その結果、リナグリプチンのがん原性はマウスおよびラットのそれぞれ 80 mg/kg/日 (日本人および外国人の MRHD におけるリナグリプチンの  $AUC_{0-24h, ss}$  のそれぞれ 198 および 242 倍) および 60 mg/kg/日 (日本人および外国人の MRHD におけるリナグリプチンの  $AUC_{0-24h, ss}$  のそれぞれ 342 および 418 倍) でもみられなかった。また、代謝物 CD 1790 の高濃度曝露がマウスおよびラットのそれぞれ 80 mg/kg/日 (日本人および外国人の MRHD における  $AUC_{0-24h, ss}$  のそれぞれ 20 および 27 倍) および 60 mg/kg/日 (日本人および外国人の MRHD における  $AUC_{0-24h, ss}$  のそれぞれ 138 および 185 倍) に認められた。ラットの 60 mg/kg/日の雌雄で肺のコレステロール肉芽腫の発生頻度が

増加したが、この変化は肺におけるリン脂質症を示唆する泡沫細胞集簇に続発するものと考えられた。同様の病変はラットの 18 mg/kg/日（日本人および外国人の MRHD におけるリナグリプチンの  $AUC_{0-24h, ss}$  のそれぞれ 42 および 51 倍）には認められなかった。

#### 生殖発生毒性試験

ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラットの胚・胎児発生に関する用量設定試験、ラットの胚・胎児発生に関する試験、ウサギの胚・胎児発生に関する用量設定試験、ウサギの胚・胎児発生に関する試験およびラットの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を実施した。妊娠ラットおよび妊娠ウサギのトキシコキネティクス試験によりリナグリプチンおよび代謝物 CD 1790 は胎盤を通過して胚・胎児に分布することが明らかとなった。また、リナグリプチンは乳汁中に移行することが明らかとなった。これらの成績からリナグリプチンの生殖発生毒性試験において、胚・胎児および出生児はリナグリプチンに曝露されていたものと考えられた。ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験における親動物の一般毒性学的 NOAEL は 30 mg/kg/日（日本人および外国人の MRHD におけるリナグリプチンの  $AUC_{0-24h, ss}$  のそれぞれ 40 および 49 倍）、胚・胎児発生および生殖能に対する NOAEL は 240mg/kg/日（日本人および外国人の MRHD におけるリナグリプチンの  $AUC_{0-24h, ss}$  のそれぞれ 772 および 943 倍）であった。ラットおよびウサギの胚・胎児発生に関する試験において、それぞれ 240 mg/kg/日（日本人および外国人の MRHD におけるリナグリプチンの  $AUC_{0-24h, ss}$  のそれぞれ 772 および 943 倍）および 150 mg/kg/日（日本人および外国人の MRHD におけるリナグリプチンの  $AUC_{0-24h, ss}$  のそれぞれ 1591 および 1943 倍）でもリナグリプチン投与による催奇形性はみられなかった。また、ラットの胚・胎児発生に関する試験における母動物の一般毒性学的 NOAEL および胚・胎児発生に対する NOAEL は 30mg/kg/日（日本人および外国人の MRHD におけるリナグリプチンの  $AUC_{0-24h, ss}$  のそれぞれ 40 および 49 倍）、ウサギの胚・胎児発生に関する試験における母動物の一般毒性学的 NOAEL は 4 mg/kg/日（日本人および外国人の MRHD におけるリナグリプチンの  $AUC_{0-24h, ss}$  のそれぞれ 1.8 および 2.1 倍）、胚・胎児発生に対する NOAEL は 25 mg/kg/日（日本人および外国人の MRHD におけるリナグリプチンの  $AUC_{0-24h, ss}$  のそれぞれ 64 および 78 倍）であった。ラットの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では 300 mg/kg/日（日本人および外国人の MRHD におけるリナグリプチンの  $AUC_{0-24h, ss}$  のそれぞれ 1233 および 1506 倍）で母動物毒性および F1 出生児の体重推移に影響がみられた。したがって、母動物の一般毒性学的 NOAEL およびは F1 出生児に対する NOAEL は 30 mg/kg/日（日本人および外国人の MRHD におけるリナグリプチンの  $AUC_{0-24h, ss}$  のそれぞれ 40 および 49 倍）と判断された。しかし、F1 出生児の生殖能にはリナグリプチン投与に起因する影響はみられなかったことから生殖能に対する NOAEL は 300 mg/kg/日（日本人および外国人の MRHD におけるリナグリプチンの  $AUC_{0-24h, ss}$  のそれぞれ 1233 および 1506 倍）と判断された。

#### 局所忍容性試験

リナグリプチンのウサギにおける皮膚刺激性，ウサギにおける単回静脈内および単回筋肉内投与の局所刺激性，ウサギにおける単回動脈内投与の局所刺激性およびラットにおける単回傍静脈投与の局所刺激性を評価した。その結果，リナグリプチンの皮膚塗布によって局所刺激性はみられず，また，0.5 mg/mL のリナグリプチン注射剤はいずれの注射経路においても局所刺激性を示さなかった。

#### 注射剤の溶血性試験

リナグリプチンの注射剤原液（0.5 mg/mL），希釈液およびプラセボを対象として *in vitro* 溶血性試験を実施した結果，血液の *in vitro* 溶血は 0.23 %以下であった。したがって，リナグリプチンの注射剤，希釈液およびプラセボ溶液のいずれもヒトへの静脈内投与に適していると判断された。

#### 偽アレルギー

リナグリプチンを投与したビーグル犬に薬物誘発性過敏症が生じた。この所見は事前感作なしでリナグリプチンの初回投与で生じること，血漿中ヒスタミン濃度の増加に一致して生じること，およびリナグリプチンの投与用量の増加に伴って生じることから偽アレルギーに分類されたと考えられた。ビーグル犬の 2 週間経口投与用量設定試験で偽アレルギーに由来する所見は 15 mg/kg/日（日本人および外国人の MRHD におけるリナグリプチンの  $C_{max, ss}$  のそれぞれ 416 および 450 倍）から観察された。一方，ビーグル犬の 4 週間経口投与毒性試験における NOAEL は 9 mg/kg/日（日本人および外国人の MRHD におけるリナグリプチンの  $C_{max, ss}$  のそれぞれ 194 および 210 倍）であり，この投与量では偽アレルギーはみられなかった。また，カニクイザルにおいては 300 mg/kg/日（日本人および外国人の MRHD におけるリナグリプチンの  $C_{max, ss}$  のそれぞれ 2967 および 3207 倍）でも偽アレルギーあるいは血漿中ヒスタミン濃度の増加はみられなかった。さらに，健康成人における臨床試験で，ビーグル犬では偽アレルギーを生じる血漿中濃度においても同様の所見はみられなかった。これらより，偽アレルギーはビーグル犬に特有なものであり，ヒトにおいて安全性が懸念される所見ではないと判断された。

#### 免疫毒性

リナグリプチンを 0，6，60 および 600 mg/kg/日で投与したラットの 4 週間反復経口投与毒性試験で，雄ラットの血液，脾および胸腺のリンパ球フェノタイプ解析，および脾のナチュラルキラー細胞活性を評価した。その結果，6 および 60 mg/kg/日（日本人および外国人の MRHD におけるリナグリプチンの  $AUC_{0-24h, ss}$  のそれぞれ 130 および 159 倍）ではこれら免疫学的指標に異常はみられなかった。600 mg/kg/日（日本人および外国人の MRHD におけるリナグリプチンの  $AUC_{0-24h, ss}$  のそれぞれ 2570 および 3139 倍）では強い一般毒性に伴うストレスに起因した非特異的な所見がみられた。また，ラットの 2 週間経口投与用量設定試験で，リナグリプチンを 0，30，100 および 300 mg/kg/日まで投与した雄ラットの T 細胞依存性抗体産生について Keyhole Limpet Hemocyanin 抗原を用いて評価した。その結果，300 mg/kg/日（日本人および外国人の MRHD におけるリナグリプチンの  $AUC_{0-24h, ss}$  のそれぞれ 1161 および 1418 倍）におい

ても一次的あるいは二次的免疫反応に影響は認められなかった。ラットの 300 mg/kg/日（日本人および外国人の MRHD におけるリナグリプチンの AUC<sub>0-24h, ss</sub> のそれぞれ 1161 および 1418 倍）以上およびカニクイザルの 60 mg/kg/日（日本人および外国人の MRHD におけるリナグリプチンの AUC<sub>0-24h, ss</sub> のそれぞれ 391 および 477 倍）以上でリンパ組織の萎縮あるいはアポトーシスがみられた。しかし、マウスにおいては 600 mg/kg/日（日本人および外国人の MRHD におけるリナグリプチンの AUC<sub>0-24h, ss</sub> のそれぞれ 2772 および 3386 倍）でもリンパ組織に病理組織学的変化はみられなかった。これらの所見はリナグリプチンの高用量投与群にのみ観察されていること、および各試験で必ずしも共通した変化でないことから、強い一般毒性の結果生じたストレスに起因する非特異的なものと考えられた。

### 光毒性評価

リナグリプチンは 290 nm 以上で 2 番目の最大吸収波長を示すことから、リナグリプチンの光毒性の有無を臨床試験で評価した。その結果、リナグリプチンの光毒性を示唆する所見はみられなかった。光毒性に関する非臨床試験は実施しなかった。

### 不純物の安全性評価

原薬および製剤中の不純物の安全性をそれぞれ「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」の一部改定について（薬食審査発第 1204001 号）および「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」の改定について（薬食審査発第 0703004 号）に従って評価した。このガイドラインおよびリナグリプチンの最大 1 日用量が 5 mg であることに基けば、1.0 mg/日または 0.15%のいずれか低い方を超える量のリナグリプチン原薬中の不純物の安全性評価が必要となる。同様に、ガイドラインによると、50 µg/日または 1.0 %のいずれか低い方を超える量のリナグリプチン製剤中の不純物の安全性評価が必要となる。原薬の申請規格案に従い、不純物 P\* , Q\* , R\* , M\* , S\* , T\* , U\* （異性体 1）および U\* （異性体 2）の安全性評価を実施した。リナグリプチン製剤中には該当する不純物は存在しない。リナグリプチン原薬の申請規格案に示した安全性評価が必要とされる原薬中の不純物は、いずれも反復経口投与毒性試験に使用したリナグリプチンのバッチに含まれていたことから、不純物の一般毒性はこれらの反復経口投与毒性試験で評価されていると考えられた。ヒトにおける最大曝露量と反復投与毒性試験の NOAEL における曝露量を比較すると、その安全域は 96 倍以上となる。安全性評価が必要とされる原薬中の不純物 P\* , Q\* , R\* , M\* , S\* , T\* , U\* （異性体 1）および U\* （異性体 2）の遺伝毒性を Ames 試験およびヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験で評価した結果、いずれの不純物にも遺伝毒性はみられなかった。安全性評価が必要とされる原薬中の不純物はマウスおよびラットのがん原性試験に使用したリナグリプチンのバッチ番号 5060170 に含まれていた。これらの試験でマウスおよびラットにがん原性はみられなかった。

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

### 1.5.2.3 臨床試験成績の概略

#### 1.5.2.3.1 日本人を対象とした第Ⅰ相試験

##### 単回・反復投与試験（試験 1218.11）

日本人健康男性被験者におけるリナグリプチンの薬物動態的な特徴（非線形，終末相における長い消失半減期，尿中排泄率の投与量の増加に伴う増加）は，これまでに得られている白人を対象とした試験の結果と同様であった。定常状態では，リナグリプチンと薬理活性をもたない代謝物 CD 1790 の曝露量の合計に対する，CD 1790 の曝露量の占める割合は小さかった（7～18%）。リナグリプチンは DPP-4 活性を阻害し，GLP-1 濃度を上昇させた。リナグリプチンの血漿中濃度は DPP-4 阻害率と良く相関していた。本試験では合計 3 件の有害事象が認められたが，いずれも治験担当医師により，治験薬と因果関係なしと判定された。重篤な有害事象は認められず，低血糖症を発現した被験者はいなかった。したがって，56 例の日本人健康男性被験者にリナグリプチンを単回投与（1，2.5，5，10 mg）または反復投与（2.5，5，10 mg）したときの忍容性および安全性は良好であった。

#### 1.5.2.3.2 国内第Ⅱ相試験

##### 単独療法試験

日本人 2 型糖尿病患者を対象としてリナグリプチン 0.5，2.5，10 mg を 1 日 1 回，28 日間経口投与したとき，DPP-4 活性は阻害され，阻害率は用量の増加に伴い増加した。

リナグリプチンの薬物動態的な特徴（非線形の薬物動態を示すこと，終末相における半減期は長いものの薬物動態的な特徴を表すものではないこと，および尿中排泄率は低いことなど）は，これまでに得られている日本人健康被験者および白人を対象とした試験の結果と同様であった。リナグリプチンの血漿中濃度は DPP-4 阻害率と良く相関していた。

リナグリプチンを投与したとき，すべての群で DPP-4 阻害率および GLP-1 濃度は増加し，空腹時血糖および HbA1c は減少した。リナグリプチンを経口投与したときの忍容性および安全性は良好であった。有害事象の発現率は低く，リナグリプチン群とプラセボ群で類似していた。最も高頻度に報告された有害事象は鼻咽頭炎であった。死亡，重篤な有害事象および重要な有害事象は認められなかった。投与期間を通して臨床検査値の変化は少なかった。低血糖症の症状が認められた患者はいなかった。

#### 1.5.2.3.3 国内第Ⅲ相試験

##### 単独療法試験（試験 1218.23）

血糖コントロール不良の 2 型糖尿病患者を対象としたリナグリプチン 5 mg または 10 mg を 1 日 1 回 12 週間および 26 週間投与したときの有効性，安全性，忍容性のプラセボおよびボグリボースとの比較検討および 52 週継続投与時の長期安全性を検討した。

リナグリプチン（5 mg, 10 mg 1 日 1 回投与）は 2 型糖尿病患者において、主要評価項目である投与 12 週後の HbA1c のベースラインからの低下でプラセボに、また投与 26 週後の HbA1c のベースラインからの低下でボグリボース（0.2 mg 1 日 3 回投与）に対して優越性を示した。リナグリプチンの忍容性は良好で、52 週間の長期投与において安全性に特に問題はみられなかった。リナグリプチン投与中における低血糖イベントの発現した例は極めて少なかった。リナグリプチンの安全性プロファイルは他の DPP-4 阻害薬と同様であり、新たな懸念となる点は特にみられなかった。リナグリプチン 1 日 1 回、26 週間投与において、トラフ時血漿中濃度はほぼ一定であり、長期間の反復投与でリナグリプチンの薬物動態は変化しないことが示された。リナグリプチンの 1 日 5 mg と 10 mg の投与において、トラフ時血漿中濃度の増加は用量比未満であった。以上、リナグリプチンは 2 型糖尿病患者に対して、プラセボおよびボグリボースより有効であり、忍容性も良好で、安全性に特に問題はなかった。52 週間の長期投与において、リナグリプチン 1 日 5 mg と 10 mg の有効性はほぼ同じであった。

#### 国際共同試験・ピオグリタゾン併用試験（試験 1218.15）

血糖コントロール不良の 2 型糖尿病患者を対象としたピオグリタゾン 30 mg とリナグリプチン 5mg（1 日 1 回）を 24 週間併用投与したときの有効性、安全性および忍容性をプラセボと比較検討した。

結果、ピオグリタゾン 30 mg との初回併用療法としてリナグリプチン 5 mg 1 日 1 回 24 週間投与後における HbA1c の低下では、プラセボに対し統計学的に有意に優れていた。リナグリプチンの忍容性は高く、安全性において特に臨床的な問題はみられなかった。リナグリプチンによる低血糖症の発現もほとんどなかった。

#### 国際共同試験・SU 剤併用試験（試験 1218.35）

スルホニル尿素薬の基礎治療にもかかわらず血糖コントロール不良の 2 型糖尿病患者を対象とした、追加治療としてリナグリプチン 5 mg 1 日 1 回を 18 週間経口投与したときの有効性、安全性および忍容性をプラセボと比較検討した。

スルホニル尿素薬の単剤療法で血糖コントロール不良の 2 型糖尿病患者にリナグリプチン 5 mg またはプラセボを 18 週間経口投与した結果、投与 18 週後のベースラインからの HbA1c の変化量について、リナグリプチンとプラセボの間に統計学的に有意かつ臨床的に意味のある低下が認められ、プラセボに対するリナグリプチンの優越性が検証された。

本試験においてリナグリプチンは、スルホニル尿素薬の単剤治療で血糖コントロール不良の 2 型糖尿病患者の HbA1c を低下させ、その安全性および忍容性は良好であり、安全性プロファイルはリナグリプチンとプラセボで類似していた。低血糖発作の発現率はリナグリプチンとプラセボでほぼ同じであり、重症度はいずれも軽度であった。体重およびウエスト周囲径に変化は認められなかった。

#### 国際共同試験・長期安全性試験（試験 1218.40・実施中）



非盲検長期投与におけるリナグリプチン 5 mg の安全性および忍容性を検討した。また、副次目的はリナグリプチンの単剤投与または 2 型糖尿病患者の治療に通常用いられる他の治療法との併用投与における有効性を検討した。本試験は、試験 1218.15, 1218.16, 1218.17, 1218.18 の継続投与試験である。

中間解析までの期間において、全般的にリナグリプチンの忍容性は良好であり、安全性において臨床的に問題となる点は特に認められなかった。リナグリプチンの長期投与で臨床的に問題となる体重変動はみられなかった。

低血糖症の発現頻度は、先行試験成績と一致していて、メトホルミン+スルホニル尿素薬の基礎治療を受けた患者において低血糖症が最も高頻度に発現した。先行試験において、24 週間投与によりみられたリナグリプチンの血糖降下作用は、本試験の 42 週間継続投与においても維持された。先行試験でプラセボの投与を受けた患者では、HbA1c および空腹時血糖の低下が認められた。

#### 1.5.2.4 特徴および有用性

##### 5 mg の単一用量の 1 日 1 回投与で 2 型糖尿病患者の血糖コントロールが可能

リナグリプチン 1 日 1 回 5 mg を含む 2 用量以上でリナグリプチンの有効性を検討した 3 試験 (1218.5, 1218.6, 1218.23) の結果から、リナグリプチン 5 mg が日本人および外国人にとっての臨床至適用量であり、10 mg に増量しても臨床的に意味のある効果の増加は得られなかった。国内外で実施した第 III 相試験をとおして、リナグリプチン 5 mg の投与は、主要有効性評価項目である HbA1c を低下させ、臨床的に意味のある血糖コントロールの改善をもたらした。また、目標のトラフ時の DPP-4 阻害率 80%以上を達成し、HbA1c を顕著に低下させ良好な忍容性を示したリナグリプチンの最低用量は 5 mg であった。実施した臨床試験から得られた良好な安全性プロファイルと併せると、臨床用量として 5 mg が最適であると考えられる。また、年齢、体重、性別および BMI の影響を母集団薬物動態解析した結果、これらの要因による曝露量への影響は-8.7~6.8%の範囲内であり、臨床的に問題にはならないと考えられた。したがって年齢、体重、性別および BMI の内因性要因に基づく用量調節は必要ない。以上により、リナグリプチンの臨床用量を 5 mg/日とした。リナグリプチンの用法は 1 日 1 回投与であり、食事の有無にかかわらず投与可能である。この用法は、1 日 3 回毎食直前に服薬する必要がある既存の食後過血糖改善薬 ( $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬や速効型インスリン分泌促進薬) と比べ、利便性が高い。これは、患者に服薬を継続させ、血糖コントロールを長期的かつ良好に維持する観点から、既存の食後過血糖改善薬に比べて単独療法としてメリットがあると考えられる。

##### 薬物相互作用が認められず、併用禁忌な薬剤がない

リナグリプチンは、主な併用薬 (メトホルミン、グリベンクラミド、シンバスタチン、ピオグリタゾン、ワルファリン、ジゴキシン、または経口避妊薬など) の薬物動態に臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。*In vivo* の相互作用試験の結果は、リナグリプチンが CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, および P-糖蛋白の基質と薬物相互作用をおこす可能性は低いことを示している。P-糖蛋白および CYP3A4 の強力な阻害薬であるリトナビルにより、リナグリプチンの血中濃度が中程度増加したが、リナグリプチンの広い安全域を考慮すると、安全性プロファイルに影響を及ぼす薬物動態学的相互作用とは考えられなかった。したがって、P-糖蛋白および CYP3A4 の強力な阻害薬と併用した場合でも用量調節を行う必要はないと考えられた。P-糖蛋白および CYP3A4 の強力な誘導剤であるリファンピシンにより、リナグリプチンの定常状態における曝露量が約 40%、トラフ時の DPP-4 阻害率が約 30%減少した。このような場合には十分な効果が得られない可能性もあるが、ある程度の治療効果が期待できること、長期にわたり強力な P-糖蛋白および CYP3A4 誘導剤が併用投与される可能性がほとんどないことを前提とすると、用量の増量は妥当とは考えられない。以上、リナグリプチンの臨床薬理試験から、臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。

主要な排泄経路が胆汁排泄であり、腎機能障害患者での用量調節が不要、および肝機能障害患者を含む全ての患者で用量調節が不要

既承認の DPP-4 阻害薬（シタグリブチン、ビルダグリブチン、アログリブチン）と異なり、リナグリブチンは主に糞中に未変化体として排泄され、臨床用量では腎臓からの排泄はわずかであり、腎機能はリナグリブチンの血漿中薬物濃度に影響しないと考えられる。軽度、中等度、および高度の腎機能障害患者と血液透析を必要とする末期腎障害（ESRD）患者を対象にリナグリブチンの薬物動態を検討したところ、腎機能低下はリナグリブチンの曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが明らかとなった。国内の第 III 相試験（1218.23）にも、軽度および中等度腎機能障害患者を組入れたが、腎機能正常患者との間でリナグリブチンの血漿中濃度に腎機能障害の重症度による大きな差は認められず、有効性および忍容性も同程度であった。以上、国内外の臨床試験結果から、いずれの重症度の腎機能障害患者に対しても、用量調節は不要と考えられた。

軽度、中等度、および高度の肝機能障害患者を対象にリナグリブチンの薬物動態を検討したところ、主要な薬物動態パラメータは肝機能の低下に伴う変化を示さなかった。また、高度肝機能障害患者における定常状態のリナグリブチンの薬物動態について薬物動態モデルを用いて予測したところ、リナグリブチン反復投与時の健康被験者および軽度または中等度肝機能障害患者と比較して曝露量の増加は示唆されなかった。したがって、いずれの重症度の肝機能障害患者に対しても用量調節は不要と考えられた。

単独および併用療法において有効性が認められた

<単独療法>

食事/運動療法のみでは血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした、リナグリブチン単独投与の国内第 III 相臨床試験（1218.23）において、治療期 12 週時の HbA1c のベースラインからの調整平均変化量（SE）は、リナグリブチン 5 mg 群および 10 mg 群とプラセボ群で、それぞれ -0.24%（0.06）、-0.25%（0.06）、0.63%（0.08）であり、プラセボ群に対して有意な低下を示した。空腹時血糖のベースラインからの調整変化量（SE）は -12.3 mg/dL（1.9）、-13.0 mg/dL（1.9）、7.4 mg/dL（2.5）であった。いずれもプラセボ群に対して有意な低下を示した。リナグリブチンは最長 52 週間までの HbA1c 値および空腹時血糖についてベースラインから有意な低下を示した。以上のことから、リナグリブチンの単独療法時の有効性が確認された。また、最長 52 週間の有効性データから、リナグリブチンの投与により、長期においても安定した血糖コントロールが得られることが確認された。食事/運動療法のみでは血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした、リナグリブチン単独投与の海外第 III 相臨床試験（1218.16）でも、投与 24 週後のプラセボ群に対する調整平均変化量の差は -0.69%（95%信頼区間：-0.85～-0.53%）であり、単独療法におけるリナグリブチンのプラセボに対する優越性が検証された（ $p < 0.0001$ ）。リナグリブチン単独投与の有効性を検討したすべての試験において、リナグリブチンによる HbA1c の低下作用はプラセボよりも優れており、臨床的な意義が示された。リナグリブチンの効果は複数の試験で一貫しており、国内第 III 相試験 1218.23 の結果を裏付けている。

#### <併用療法>

既存の糖尿病治療薬（メトホルミン、メトホルミン+スルホニル尿素薬、スルホニル尿素薬、ピオグリタゾン）が投与されている患者にリナグリプチンを追加投与したところ、HbA1c が低下し、血糖コントロールが改善された（プラセボ群に対する HbA1c のベースラインからの調整平均変化量の差は-0.47～-0.62%）。すべての第 III 相試験において HbA1c 低下量が類似していたことは、併用治療薬の有無・種類によらずリナグリプチンが安定して血糖を低下させることを示している。リナグリプチンの単独投与および他の糖尿病治療薬との併用投与における投与効果の一貫性は、DPP-4 阻害による血糖降下が、いずれの併用投与薬の効果に対しても、一定の割合で寄与することを示唆している。

#### 既存の食後過血糖改善薬（ $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬）に対してリナグリプチンの優れた有効性が認められた

リナグリプチンの臨床的位置付けを確認するために、2 型糖尿病患者に対する有効性及び安全性が確立し、糖尿病治療に広く用いられているボグリボース（ $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬）を比較対照薬とする第 III 相臨床試験（1218.23）を実施した。主要評価項目である治療期 26 週の HbA1c のベースラインからの調整平均変化量（SE）は、リナグリプチン 5 mg 群および 10 mg 群で-0.13%（0.07）、-0.19%（0.07）、ボグリボース 0.2 mg 1 日 3 回投与群で 0.19%（0.07）であった。ボグリボース群に対するリナグリプチン群の調整平均変化量の差（SE）はそれぞれ -0.32%（0.09）、-0.39%（0.09）であり、リナグリプチンのボグリボースに対する優越性が検証された。有効性の副次評価項目である空腹時血糖についてもボグリボース群に対する優越性が示された。以上のことから、ボグリボースに対するリナグリプチンの優れた有効性が認められた。

#### 忍要性が高く、単独療法で低血糖症発現のリスクが低い

リナグリプチンの安全性は臨床開発において詳細に検討した。リナグリプチンの第 III 相臨床試験では、すべての主要な心血管イベントを臨床イベント委員会が盲検下で審査・判定した。すべての第 III 相試験における有害事象、治験薬と因果関係がある有害事象、高度の有害事象、治験中止に至った有害事象、および重篤な有害事象の発現率は各試験でほぼ同程度であり、リナグリプチン群とプラセボおよび実薬対照群との比較でもほぼ同程度であった。全般的に、器官別大分類レベルでは投与群間の差はわずかであり、報告された有害事象のほとんどは軽度～中等度であった。リナグリプチンと明らかに関連がある有害事象は、予想通り、メトホルミン+スルホニル尿素薬による基礎治療薬にリナグリプチンを追加した場合にみられた低血糖症の発現率の増加であった。スルホニル尿素薬に糖尿病治療薬を追加投与した場合、一般的に低血糖症の発現率は増加する。単独療法を行った国内第 III 相臨床試験（1218.23）での低血糖症発現は、12 週間投与において、リナグリプチン 5 mg 群、10 mg 群およびプラセボ群で発現例はなかった。26 週間投与においては、リナグリプチン 10 mg 群で 1 例（0.6%）、ボグリボース群で 2 例（1.2%）に発現した。52 週間投与においては、リナグリプチン 5 mg 群および 10 mg 群で各 1 例に発現した。これらの国内第 III 相臨床試験でみられた低血糖症は、発現時に血糖

値が測定されていなかったが、いずれも高度ではなかった。しかし、併合データにおける有害事象の発現率に基づいて実施したアルゴリズム解析により、低血糖症は、メトホルミン+スルホニル尿素薬と併用投与した場合のリスクとして特定された。本アルゴリズム解析結果および他の糖尿病治療薬の注意事項を考慮し、リナグリプチンでも低血糖症を副作用として添付文書案に記載した。

同種同効薬でみられる事象および規制当局からの助言を踏まえ、特に注目すべき有害事象（過敏症反応、腎・肝イベント、重症皮膚副作用、膵炎）を評価したところ、リナグリプチン群におけるこれらの有害事象の発現率は低く、プラセボ群とほぼ同程度であった。しかし、過敏症および膵炎は、他の DPP-4 阻害薬で報告があるため、リナグリプチンでの発現率は低かったが、副作用として添付文書案に記載した。

アルゴリズム解析により、咳嗽は、併用薬の有無・種類に拠らずリナグリプチン群での発現率がプラセボ群よりも一貫して高かったため、リスクとして特定された。その他、鼻咽頭炎および高トリグリセリド血症は、スルホニル尿素薬と併用投与した場合のリスクとして、浮動性めまいおよび筋肉痛は、メトホルミンと併用投与した場合のリスクとして、高脂血症および体重増加は、ピオグリタゾンと併用投与した場合のリスクとして特定された。これらの特定されたリスクは、リナグリプチンの副作用として添付文書案に記載した。

リナグリプチンの心血管リスクプロファイルを評価したメタアナリシス結果から、リナグリプチン群は併合した対照群（プラセボ群、グリメピリド群、およびボグリボース群）と比較して心血管リスクを上昇させないことが示されており（Cox 回帰に基づくハザード比 0.34 [95%信頼区間 0.16~0.70, 98%信頼区間 0.14~0.80]）、現在得られているエビデンスは、既存治療薬よりリスクが低いことを示唆している。

#### α-グルコシダーゼ阻害薬やビグアナイド系薬剤で認められる胃腸障害の発現リスクが低い

胃腸障害はα-グルコシダーゼ阻害薬およびビグアナイド系薬剤において、代表的な副作用として知られている。本薬の臨床的位置付けを明確にするために実施したボグリボース（α-グルコシダーゼ阻害薬）を対照とした 26 週間投与において、器官別大分類の胃腸障害ならびにボグリボース投与で特徴的に認められる下痢、腹部膨満、鼓腸の3つの有害事象発現率は、いずれもボグリボース群 [9.3%, 6.2%, 4.3%] と比較してリナグリプチン群 [5 mg: 5.7%, 2.5%, 3.8%, 10 mg: 3.1%, 4.4%, 1.9%] で低かった。以上より、α-グルコシダーゼ阻害薬やビグアナイド系薬剤において副作用として認められる胃腸障害の懸念が少ないことは、リナグリプチンの望ましい特徴と考えられた。また、リナグリプチンの作用機序から GLP-1 アナログ製剤に多くみられる胃腸障害（悪心、嘔吐、下痢）の有害事象が、DPP-4 阻害作用に関連して発現することが予想された。しかし、これら個々の事象の発現率は、下痢の発現率がリナグリプチン 5 mg 群で 5.7%, 10 mg 群で 3.1%と若干高かったが、ボグリボース群の 9.3%よりも低かった。また、リナグリプチン群で報告された下痢は、いずれも高度でなく、また治験中止に至ったものは 10 mg 群の 1 例あったことから、医学的に大きな問題となる頻度とは考えられなかった。リナグリプチン群で便秘の発現率が高かったが、薬理作用に基づく腸管運動の抑制のためと考えられた。便秘を除き、DPP-4 阻害作用に関連して認められる胃腸障害の発現リスクは低いと考えられた。

スルホニル尿素薬またはチアゾリジン系薬剤で認められる体重増加がない

国内第 III 相臨床試験（1218.23）における投与 52 週後の体重のベースラインからの調整平均変化量は、リナグリプチン 5 mg 群および 10 mg 群でそれぞれ-0.11 および-0.07 kg とわずかであった。

海外第 III 相臨床試験（1218.16, 1218.17, 1218.18）では、投与 24 週後の体重のベースラインからの調整平均変化量は小さく（-0.34～0.37 kg）、リナグリプチン群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差はなかった。したがって、リナグリプチンは、スルホニル尿素薬またはチアゾリジン系薬剤で一般的に認められるような体重増加のリスクが低いと考えられる。