

トラゼンタ錠 5mg

CTD 第2部 資料概要

2.5 臨床に関する概括評価

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

2.5.1 製品開発の根拠	1
1. 医学的背景と申請適応症	1
2. リナグリプチンの特性	2
3. 開発の経緯	3
3.1 日本における開発の経緯	3
3.1.1 第I相臨床試験	5
3.1.2 第II相臨床試験	5
3.1.3 第III相臨床試験	5
3.2 海外における開発の経緯	6
3.2.1 薬物動態および薬理作用検討試験	7
3.2.2 用量検討	7
3.2.3 有効性および安全性の評価	8
3.3 規制当局による助言	9
4. 臨床データパッケージ	13
5. 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守	13
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	14
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	15
1. 薬物動態	15
1.1 薬物相互作用の特性	16
1.2 特別な集団	17
2. 薬理作用	18
2.5.4 有効性の概括評価	20

1. 日本人患者における有効性の概括評価	20
1.1 概要および人口統計学的データ（国内第III相臨床試験）	20
1.2 HbA1c変化量（国内第III相臨床試験1218.23）	22
1.2.1 HbA1c<7.0%に達した患者の割合（国内第III相臨床試験1218.23）	23
1.3 空腹時血糖変化量（国内第III相臨床試験）	24
1.4 体重変化量（国内第III相臨床試験1218.23）	25
1.5 長期有効性（国内第III相臨床試験1218.23）	25
1.6 サブグループ解析	26
1.6.1 年齢（65歳未満，65歳以上）	26
1.6.2 性別（男，女）	26
1.6.3 ベースラインBMI（25 kg/m ² 未満，25 kg/m ² 以上）	26
1.6.4 ベースラインHbA1c（8.0%未満，8.0%以上）	26
1.6.5 罹病期間（1年以下，1年超5年以下，5年超）	27
1.6.6 腎機能障害の重症度（正常，軽度，中等度）	27
1.6.7 糖尿病の前治療薬（有，無）	27
1.6.8 代謝症候群（有，無）	27
1.7 日本人患者における有効性の結論	28
2. 海外臨床試験を含めた有効性評価	29
2.1 有効性評価試験と対象患者	29
2.1.1 概要および人口統計学的データ	30
2.1.1.1 各海外第III相24週投与試験の概要および人口統計学的データ	30
2.1.1.2 海外第III相24週投与試験の併合解析の概要および人口統計学的データ	34

2.1.2 HbA1c変化量	35
2.1.2.1 試験1218.16におけるHbA1c変化量 - 他の糖尿病治療薬を併用していない患者におけるプラセボとリナグリプチンの比較	36
2.1.2.2 試験1218.17におけるHbA1c変化量 - メトホルミン投与下の患者におけるプラセボとリナグリプチンの比較	37
2.1.2.3 メトホルミン+スルホニル尿素薬投与患者を対象とした試験1218.18, リナグリプチンをピオグリタゾンと初期併用した試験1218.15およびスルホニル尿素薬投与患者を対象とした試験1218.35におけるHbA1c変化量	38
2.1.2.4 併合解析におけるHbA1c変化量	41
2.1.2.5 治療目標効果の達成率 (HbA1cが7%未満に低下した患者の割合)	42
2.1.3 空腹時血糖	42
2.1.3.1 海外第III相臨床試験における空腹時血糖および併合解析	42
2.1.3.2 併用治療別の空腹時血糖の変化	43
2.1.4 体重変化量	45
2.1.5 長期有効性	46
2.5.5 安全性の概括評価	47
1 安全性の解析	47
2 曝露状況	52
2.1 国内第III相試験1218.23における日本人患者の曝露状況	52
2.2 各試験分類における曝露状況	52
2.3 患者内訳 - 早期中止	54
2.3.1 国内第III相試験1218.23における早期中止 [CTD 2.7.4.1.2.3.1項参照]	54
2.3.2 国内・海外試験の併合解析における早期中止 [CTD 2.7.4.1.2.3.2項参照]	54
3 有害事象	55

3.1 国内試験1218.23における有害事象	55
3.1.1 12週間投与における有害事象 (TS12)	55
3.1.2 26週間投与における有害事象 (TS26)	56
3.1.3 52週間投与における有害事象 (TSLI)	60
3.1.4 サブグループ解析	62
3.2 全試験における有害事象 (試験分類2)	64
3.2.1 糖尿病の基礎治療薬別の有害事象 (試験分類2および3)	66
3.2.2 サブグループにおける有害事象 (試験分類2)	69
3.2.2.1 年齢	69
3.2.2.2 性別	70
3.2.2.3 人種	70
3.2.2.4 BMI	70
3.2.2.5 P-糖蛋白阻害剤	70
3.2.2.6 CYP3A4阻害剤	71
3.2.2.7 ACE阻害剤	71
3.2.2.8 腎機能障害	71
3.2.3 重症度別の有害事象 (試験分類2)	72
3.2.4 治験薬と因果関係のある有害事象 (試験分類2)	72
3.2.5 治験中止に至った有害事象 (試験分類2)	73
3.2.6 特に注目すべき有害事象 (試験分類2)	73
3.2.7 長期投与における有害事象 (主に試験1218.20の中間報告書に基づく)	74
3.2.8 特定されたリスクの概要	75

4 重篤な有害事象	78
4.1 死亡	78
4.2 その他の重篤な有害事象（試験分類2）	78
4.2.1 心血管に関するメタアナリシスの結果	79
5 過量投与，薬物乱用および依存，離脱症状	79
6 市販後経験	80
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	81
1 臨床上のベネフィット	81
1.1 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	81
1.2 薬物相互作用が認められず，併用禁忌な薬剤がない	81
1.3 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すべての患者で用量調節が不要	82
1.4 単独および併用療法において有効性が認められた	82
1.5 既存の食後過血糖改善薬（ α -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	83
1.6 忍要性が高く，単独療法で低血糖症発現のリスクが低い	83
1.7 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	85
1.8 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	85
2 臨床上のリスク	85
3 ベネフィットとリスクのまとめ	87
2.5.7 参考文献	88

2.5.1 製品開発の根拠

1. 医学的背景と申請適応症

2型糖尿病は糖尿病全体の90～95%を占め、その有病率は増加傾向にある。全世界で1億8,000万人が罹患しており、2025年の患者数は3億人と予測されている[R07-0040]。日本においても「糖尿病が強く疑われる人」は約890万人、「糖尿病の可能性を否定できない人」は約1,320万人、計約2,210万人で、成人の5.6人に1人が糖尿病もしくはその予備軍とみられる（厚生労働省「国民健康・栄養調査」平成19年）[R10-4693]。糖尿病が強く疑われる人の治療状況について、40歳以上で「現在治療を受けている」と回答した人の割合は男性56.9%、女性54.1%へと前回の調査から増加しているが、「ほとんど治療を受けたことがない」人の割合も男性37.7%、女性41.2%で依然として高い。糖尿病患者では、心血管疾患などの大血管障害の発現率が高く、心血管疾患リスクを2～4倍増加させる[R10-4934]。また新規に糖尿病の治療を開始した際は、脳卒中を発現するリスクが2倍になると報告されており、これらの合併症により死亡に至る[R04-2186, R10-4935]。他に糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性腎症といった微小血管合併症の発現率も高く、成人失明、腎不全および下肢切断の主要原因となっている。

2型糖尿病はインスリン分泌低下とインスリン感受性の低下が主体となるものであり、この両因子の関与の程度は患者によって異なり、遺伝因子や環境因子の影響を受けている。2型糖尿病の遺伝因子は単一ではなく、多因子遺伝が想定されている。最近のGWAS (genome wide association study) によって、いくつかの2型糖尿病疾患感受性遺伝子が同定されている。2型糖尿病では膵β細胞機能はある程度保たれているため、インスリン依存状態となることはまれである。

2型糖尿病治療の基本は、食事療法および運動療法であり、これらを実施しても十分な血糖コントロールが得られない場合に、薬物療法が行われている。薬物療法は個々の患者の状態を考慮し、種々の血糖降下剤が選択される。しかし、現在の治療法はいずれも安全性および忍容性の様々な問題に加え、有効性の程度および作用持続期間が限られており、服用方法・時間が不便なことなどの限界がある。現在使用されている薬剤に関連した有害事象で多く認められるのは、低血糖症（スルホニル尿素薬、グリニド、インスリン）、体重増加（スルホニル尿素薬、グリニド、インスリン、チアゾリジン）、および消化管不耐症（メトホルミン、 α -グルコシダーゼ阻害薬）である。したがって、現在医療現場で求められる理想的な糖尿病治療薬の特徴は、1. 血糖コントロールが良好な状態が継続しているときに低血糖症が発現しない、2. 体重増加がないため、体重増加による心臓への負担増がなく、心血管リスクを上げない、3. 低血糖以外の副作用も頻度が低い、4. 長期間治療を継続した場合でもインスリン抵抗性の発現頻度が低く、薬の効果が減弱する二次無効が起こりにくいことである。これらを満たす新規糖尿病治療薬として、ジペプチジルペプチダーゼ4 (DPP-4) 阻害薬が期待されている。DPP-4 阻害薬の忍容性は概し

て良好であるが、現在市販されている DPP-4 阻害薬（シタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン）は、プラセボと比較して感染症や消化管障害の有害事象の発現頻度が増加する傾向にあることが報告されている [R10-4694, R10-4695]。シタグリプチン、ビルダグリプチンおよびアログリプチンの主要な排泄経路は腎であり、シタグリプチンおよびアログリプチンは、中等度～高度の腎機能障害患者は適応とならないか、あるいは用量調節が必要である。

また、現行の FDA および各規制当局のガイドラインは、糖尿病治療薬の心血管リスクプロファイルを十分に検討する必要性を強調しているが、現時点で FDA ガイドラインが要求する心血管リスクプロファイルの評価基準を完全に満たしている糖尿病治療薬はない。リナグリプチンの臨床開発プログラムでは、潜在的な主要心血管イベントを盲検下で評価する臨床イベント委員会（CEC）を設置し、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。

リナグリプチンは、単独療法あるいは既存の糖尿病治療薬との併用療法で、2 型糖尿病患者の血糖コントロールを長期にわたって改善する治療薬として開発した。本邦においては、
相談の結果（20 年 月 日実施）、
との助言に基づき、本申請の適応症は、「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。）」とした。リナグリプチンの併用療法の一部としての承認申請は、2010 年 7 月 9 日付で発出された「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」[R10-4692]に基づき実施する併用療法長期投与試験の結果を用いて行う予定である。

2. リナグリプチンの特性

リナグリプチン（社内コード番号：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トニン骨格構造を有する選択的経口 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が解明されたことにより進展した [P08-07949]。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）およ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）が分泌される（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 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 の半減期が延長し、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 GLP-1 によるグルコース依存性のインスリン分泌は停止するため、DPP-4 阻害薬により GLP-1 濃度が増加しても低血糖症のリスクはほとんどない。リナグリプチンは強力な DPP-4 阻害薬（IC₅₀ 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 濃度および血中インスリン濃度が増

加した。以上のことから、本薬は *in vivo* でも DPP-4 活性を阻害することにより、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 [CTD2.6.2 第 3.2 項]。また、*db/db* マウスを用いた試験から、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 [U■■ 1799]。

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特性を示した。*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, p.o.) 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 は DPP-4 や他のプロテアーゼを阻害しなかった [U■■-1453]。さらに、CD 1750 の種々の受容体、チャンネルおよび酵素に対する作用は認められなかった [U■■-1133]。CD 1790 でも同様に、検討した受容体に対する作用は認められなかった [CTD 4.2.1.1-7, U■■-1045-01]。加えて、CD 1790 は最大 1 μ M までヒト DPP-4 に作用を示さなかった [U■■-2411-01]。

リナグリプチンは主に糞中に未変化体として排泄される。臨床用量ではリナグリプチンの主要な排泄経路は腎臓ではないため、リナグリプチンは腎機能障害患者に対して用量調節を必要とせず投与できると考えられる。

3. 開発の経緯

3.1 日本における開発の経緯

リナグリプチンの開発における日本国内外の実施試験を図 3.1:1 および図 3.1:2 に示す。

資料の種類		資料番号
臨床 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 propotionality (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：市販予定製剤，qd：1日1回投与，bid：1日2回投与，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 3.1: 1 リナグリプチンの日本国内外の開発経緯図（第 I 相試験）

資料の種類		資料番号
第II相試験	単独療法・用量検討 (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
第III相試験	単独療法・臨床薬理 (試験1218.37)	5.3.4.2-1
	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 (試験1218.17)	5.3.5.1-7
	メトホルミン・SU剤併用 (試験1218.18)	5.3.5.1-8
	国内単独療法試験 (試験1218.23)	5.3.5.1-9
	SU剤併用/(日本人参加) (試験1218.35)	5.3.5.1-10
	メトホルミン不耐症患者試験 (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) (試験1218.40)	5.3.5.2-1(継続中)

ハイライト：日本人2型糖尿病患者を組入れた試験

図 3.1: 2 リナグリプチンの日本国内外の開発経緯図 (第II相試験, 第III相試験)

3.1.1 第I相臨床試験

20██年██月より, 日本人の健康成人男性を対象としたリナグリプチン 1, 2.5, 5, 10 mg およびプラセボを用いた群漸増法による単回および 12 日間反復経口投与試験 (1218.11) を実施した [CTD 5.3.3.1-3]。

3.1.2 第II相臨床試験

20██年██月より, 日本人2型糖尿病患者を対象としたリナグリプチン 0.5, 2.5, 10 mg およびプラセボを 1 日 1 回, 28 日間反復経口投与する前期第II相臨床試験 (1218.12) を実施した [CTD 5.3.5.1-4]。

3.1.3 第III相臨床試験

20██年██月より, 単独療法の適応取得に必須な日本人2型糖尿病患者を対象とした国内第III相臨床試験 1218.23 を実施した [CTD 5.3.5.1-9]。

また20■■年■■月よりピオグリタゾンと併用する国際共同試験 1218.15, 20■■年■■月より長期投与時の安全性を検討する国際共同試験 1218.40 (試験 1218.15 の継続試験), さらに 20■■年■■月よりスルホニル尿素薬を併用する国際共同試験 1218.35 を実施した [CTD 5.3.5.1-5, CTD 5.3.5.2-1, CTD 5.3.5.1-10]。

3.2 海外における開発の経緯

リナグリプチンの臨床開発プログラムは、20■■年■■月より開始した。本臨床開発プログラムは、第 I 相試験 24 試験 (うち 9 試験は薬物相互作用試験), 第 II 相試験 4 試験, および大規模第 III 相試験 9 試験 (非盲検継続試験 1218.40 を含む) で構成される。リナグリプチンの第 III 相プログラムでは、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 (詳細は CTD 2.5.5.1 および CTD 2.5.5.4.2.1 を参照)。

計 4687 例の 2 型糖尿病患者と 453 例の健康被験者にリナグリプチンを投与した。このうち、2 型糖尿病患者 3692 例に 24 週以上, 2474 例に 52 週以上, および 536 例に 78 週以上にわたりリナグリプチンを投与した。患者の地理的内訳は、欧州が 42.1%, アジアが 40.8%, 北米が 9.3%, および南米が 7.2%であった。

なお、高度の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とした、リナグリプチンの安全性および有効性を 52 週にわたって検討する第 III 相試験 (1218.43, 20■■年■■月に完了予定) が現在実施中である。さらに、大規模のランダム化、二重盲検、心血管イベント国際共同試験 (1218.74) を現在計画している。承認申請資料には、非盲検継続試験 1218.40 の中間データも含めた。最終データは、20■■年前半に得られる予定である。

すべての試験は、倫理委員会、治験審査委員会、および規制当局による審査ならびに承認後、ICH GCP ガイドラインを遵守して実施した。主要な試験はランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、血中の HbA1c 値で血糖コントロール不十分と判定された 2 型糖尿病患者を対象に実施した。すべての主要な検証試験では、血糖コントロール作用の評価に同じ主要評価項目 (ベースラインから試験終了までの HbA1c の変化量) を用いた。血糖コントロール不良な患者を群間で均一にするため、第 III 相試験ではプラセボ導入期間の開始時に HbA1c 値により層別ランダム化 (HbA1c : <8.5%, ≥8.5%) を行った。また、他の糖尿病治療薬で治療されていた患者を組み入れた試験では、組入れ時に経口糖尿病治療薬数により層別ランダム化を行った。第 III 相の臨床試験すべてで副次評価項目として、ベースライン時から試験終了までの空腹時血糖値の変化、治療目標効果の達成率 (HbA1c<7.0%未満), および有効性反応の発現 (HbA1c 低下量≥0.5%) を用いた。

食後血糖値の恒常性に及ぼすリナグリプチンの影響を検討するため、第 III 相試験 3 試験 (1218.16, 1218.17, 1218.20) には食事負荷試験を含め、その他の副次評価項目として、ベースライン時から最終来院時まで食後 2 時間後の血糖値の変化も検討した。さらに、血糖の血中

濃度-曲線下面積 (AUC) およびインスリン AUC/血糖 AUC 比も検討した。全試験の主要評価項目である HbA1c 変化量は、National Glycohemoglobin Standardization Program のレベル I 証明書を有する施設で測定した。

3.2.1 薬物動態および薬理作用検討試験

リナグリプチンの薬物動態、薬理作用、および忍容性は、1218.1 (健康被験者を対象とした単回漸増投与試験 [U-2072, CTD 5.3.3.1-1]), 1218.2 (2 型糖尿病患者を対象とした 12 日間反復漸増投与試験 [U-1139, CTD 5.3.3.2-1]), 1218.3 (2 型糖尿病患者を対象とした 4 週反復漸増投与試験 [U-1822, CTD 5.3.5.1-1]), 1218.10 (健康被験者を対象とした単回漸増静脈内投与試験 [U-1800, CTD 5.3.1.1-2]), および¹⁴C-ADME 試験 (1218.7 [U-1363, CTD 5.3.3.1-2]) で評価した。現行の EMA ガイドラインに従って、腎機能障害を有する被験者 (1218.26 [U-1467, CTD 5.3.3.3-1]) と肝機能障害を有する被験者 (1218.27 [U-1219, CTD 5.3.3.3-2]) における薬物動態と薬理作用も検討した。

日本人における薬物動態、薬理作用、および忍容性は、日本人健康被験者 (1218.11 [U-3116, CTD 5.3.3.1-3]) と日本人 2 型糖尿病患者 (1218.12 [U-3213, CTD 5.3.5.1-4]) で評価した。さらに中国人健康被験者 (1218.58 [U-3113, CTD 5.3.3.1-4]) における薬物動態も検討した。これらの試験結果は、CTD 2.5.3.1 に示した。

治療用量域が狭い薬剤、あるいは本剤との併用投与が一般的と考えられる薬剤、もしくは *in vitro* データから相互作用をおこす可能性が示唆された薬剤との相互作用試験を 9 試験実施した。さらに、thorough QT 試験も実施した (1218.32 [U-1067, CTD 5.3.4.1-1])。

3.2.2 用量検討

第 I 相試験の結果に基づき実施した 12 週間の後期第 II 相試験 2 試験 (1218.5, 1218.6) の結果から第 III 相プログラムの用量として 5 mg を選択した。この用量選択の妥当性は日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験 (1218.23 [U-1466, CTD 5.3.5.1-9]) の結果でさらに裏付けられた。

リナグリプチンは、2 型糖尿病患者を対象とした第 II 相用量検討試験で検討したいずれの 1 日用量 (0.5 mg, 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg) でも忍容性に優れていた。第 II 相用量検討試験 1218.5 [U-3761, CTD 5.3.5.1-2] および 1218.6 [U-1056, CTD 5.3.5.1-3] で有害事象の用量依存的な増加は認められなかった。これは最高 600 mg の単回投与で安全性に問題がなかった第 I 相試験の成績と一致していた。したがって、第 III 相試験の用量設定に、リナグリプチンの安全性からの考慮を必要とせず、有効性を基に決定することが可能であった。本剤の作用機序に基づき、最も適切な有効性のバイオマーカーは、DPP-4 阻害率であると考えられた。非臨床データおよび他の 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 [R09-6021, R09-4256]。

用量検討試験 2 試験 (1218.5, 1218.6) では、リナグリプチン 1 日 1 回 5 mg および 10 mg で目標とした中央値 80%以上の DPP-4 阻害率が達成されたが、5 mg 未満の用量では阻害率の中央値は 80%に至らなかった。これにより 5 mg 未満の用量では十分な効果が得られない可能性が考えられた。試験 1218.5 におけるリナグリプチン 5 mg の HbA1c 低下作用は-0.46% (95%信頼区間: -0.74~-0.18%)、DPP-4 阻害率の中央値は 82.5%であった。試験 1218.6 において、10 mg の DPP-4 阻害率は 5 mg より高かったものの差はそれほど大きくなく、リナグリプチンの HbA1c 低下作用も、5 mg 用量と 10 mg 用量で同程度であった (-0.72%, -0.67%)。この結果に基づき、第 III 相試験では 1 日 1 回 5 mg を選択して第 III 相試験を開始した。

日本人 2 型糖尿病患者において、リナグリプチン 0.5 mg, 2.5 mg, 10 mg を 1 日 1 回 4 週間単独投与した試験 1218.12 で、用量依存的な DPP-4 阻害率の上昇、空腹時血糖および HbA1c の低下が確認され、いずれの評価項目においても 10 mg の有効性が最も高かった。本試験で検討した用量に 5 mg が含まれなかったため、日本人において 5 mg が臨床至適用量であることは確認できず [CTD 2.7.2, 第 2.2 項]、国内第 III 相試験 1218.23 は、リナグリプチン 5 mg および 10 mg の 2 用量を用いて実施した。

試験 1218.23 [U■■ 1466, CTD 5.3.5.1-9] の結果は、海外用量反応試験で導いた臨床至適用量 5 mg を裏付けるものであり、リナグリプチン 5 mg および 10 mg 投与により、両用量ともにトラフ時の DPP-4 阻害率の中央値は 80%以上を達成し (5 mg, 10 mg での阻害率はそれぞれ 81.5%, 88.0%)、HbA1c 低下量 (0.87%, 0.88%) も同程度であった。

以上より、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。リナグリプチン 1 日 1 回 5 mg は、複数の第 III 相試験で安全かつ有効であることが確認されており、至適用量と考えられる。国内第 III 相試験 1218.23 での HbA1c を指標とした血糖コントロールの改善は、10 mg と 5 mg で同程度であった。臨床推奨用量の詳細については、臨床的有効性の概要 [CTD 2.7.3, 第 4 項] に示した。

3.2.3 有効性および安全性の評価

日本人 2 型糖尿病患者におけるリナグリプチンの有効性および安全性は、主に国内第 III 相検証試験である試験 1218.23 で検討した。試験 1218.23 は、他の糖尿病治療薬の投与を受けていない患者を対象としたランダム化、プラセボまたは実薬対照、二重盲検、並行群間比較試験であり、リナグリプチン 5 mg および 10 mg 1 日 1 回の有効性をプラセボおよびボグリボース (0.2 mg 1 日 3 回) と比較検証した。また、他の糖尿病治療薬との併用時の有効性および安全性を、日本人が組み入れられた国際共同試験 1218.15, 1218.35 ならびに試験 1218.15 の継続試験 1218.40 で検討した。

日本人を含めた全患者での有効性および安全性は、第 III 相検証試験 6 試験 (1218.15 [U-2519, CTD 5.3.5.1-5], 1218.16 [U-2519, CTD 5.3.5.1-6], 1218.17 [U-2533, CTD 5.3.5.1-7], 1218.18 [U-2458, CTD 5.3.5.1-8], 1218.20 [U-1465, CTD 5.3.5.1-12], 1218.23 [U-1466, CTD 5.3.5.1-9]) で検討した。全検証試験 6 試験はランダム化、プラセボまたは実薬対照、二重盲検、並行群間比較試験であり、リナグリプチン 5 mg 1 日 1 回の有効性をプラセボまたは実薬と比較した。長期の有効性および安全性データは、非盲検継続試験 1218.40 [U-1468, CTD 5.3.5.2-1] で検討した。

試験 1218.23 [U-1466, CTD 5.3.5.1-9] では、他の糖尿病治療薬の投与を受けていない患者を対象に、有効性および安全性をリナグリプチンとプラセボまたはボグリボースで比較評価した。試験 1218.15 [U-2519, CTD 5.3.5.1-5] では、リナグリプチンとピオグリタゾンを初回投与から併用し、ピオグリタゾンとの併用時の有効性および安全性をリナグリプチンとプラセボで比較評価した。

試験 1218.16 [U-2519, CTD 5.3.5.1-6] では、他の糖尿病治療薬の投与を受けていない患者を対象に、有効性および安全性をリナグリプチンとプラセボで比較評価した。

試験 1218.17 [U-2533, CTD 5.3.5.1-7] では、メトホルミン治療下の患者を対象に、有効性および安全性をリナグリプチンとプラセボで比較評価した。

試験 1218.18 [U-2458, CTD 5.3.5.1-8] では、メトホルミン+スルホニル尿素薬による治療下の患者を対象に、有効性および安全性をリナグリプチンとプラセボで比較評価した。

長期的な有効性および安全性は、メトホルミンによる基礎治療薬にリナグリプチンまたはグリメピリドを追加投与して比較した 104 週の試験 1218.20、および海外第 III 相試験の 78 週間非盲検継続投与試験 1218.40 で評価した。

3.3 規制当局による助言

リナグリプチンの臨床開発に際して、国内および海外の主要な規制当局と詳細に協議した。国内における対面助言の議事録は CTD 1 に添付している。

米国においては、20 年 月 日、2 型糖尿病治療薬であるリナグリプチン開発のために を申請した。20 年 月 日 面談を実施した。面談の主な内容は、 に加え、 についてであった。

当局より、 助言され、さらに、 が強調された。20 年 月 日、 目的で、米国食品医薬品局 (FDA) との 相談が予定されていた。しかし、その相談に先行して、 , 本相談をとりやめた。その後、

。また、
，その詳細についてFDAと数回にわたる協議を行った。2010年7月2日、FDAへリナグリプチンの承認申請を行った。

欧州においては、20年 月 日、ヒト用医薬品委員会（CHMP）に相談を求めた（）。20年 月 日、
，再度の事前相談を行った（）。この協議で重要視されたのは、
。その後、CHMPの助言を取り入れ、臨床開発プログラムを調整した。20年 月 日、欧州医薬品審査庁（EMA）との相談を、
を中心に行った。20年 月 日、ベーリンガーインゲルハイム社は、
，および
を含む European Paediatric Investigational Plan（欧州小児研究開発計画）の了承を得た。20年 月 日、EMAへリナグリプチンの承認申請を行った。

本邦においては、
にあたり、総合機構と
相談を20年 月 日に実施した。
を踏まえ
を相談し、以下の総合機構の意見を受けた。

- を実施することに特に異論はない。
- であると考ええる。
- と考える。

また、
相談では、
について相談し、最終的に試験 1218.15, 1218.35, 1218.40 に日本人患者を組入れた（表 3.3: 1）。

表 3.3: 1 [redacted] [redacted] 相談（受付番号：[redacted]，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施）

機構からの助言<議事録より抜粋>	開発計画への反映
[redacted]	

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，総合機構との [redacted] 相談を実施した。相談の主な内容は， [redacted]
[redacted] ことの可否，および [redacted]
[redacted] についてであった（表 3.3: 2）。

表 3.3: 2 [redacted] 相談（受付番号：[redacted]，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施）

機構からの助言<議事録より抜粋>	開発計画への反映
[redacted]	

総合機構より、相談者の提示した計画では、
であること、現行の審査の観点から、
であることが示された。

4. 臨床データパッケージ

本承認申請においては、総合機構との相談結果を踏まえ、日本人を対象とした国内臨床試験および日本人患者が参加した国際共同試験を評価資料とし、日本人が参加していない海外臨床試験を参考資料とした。

5. 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

本邦における臨床治験は、治験実施計画書、ヘルシンキ宣言（1996年10月版）の倫理的原則を遵守し、ICH 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（ICH-GCP）、および日本の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）（平成9年3月27日、厚生省令第28号）に従い実施した。また海外で実施した臨床試験も治験実施計画書、ヘルシンキ宣言（1996年10月版）の倫理的原則を遵守し、ICH 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（ICH-GCP）に従い実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

食事・運動療法で十分に血糖コントロールできない2型糖尿病患者の治療は、通常長期間に及ぶ。したがって、高い服薬コンプライアンスが得られる経口糖尿病治療薬が、最も簡便な治療法となる。リナグリプチン錠剤は、速やかな崩壊性および溶出性に加え、十分かつ一定のバイオアベイラビリティを確保するために開発された。単回漸増投与試験(1218.1)は、低用量を瓶入り粉末製剤(PIB)で、高用量を臨床試験用製剤1(TF1)で実施した。本試験結果より、臨床用量は当初の予想よりも10~100倍低いことが示された。このため、TF1の開発は中止され、PIBを用いて12日間反復漸増投与試験(1218.2)を実施した。その後、低用量の錠剤である臨床試験用製剤2(TF2)が開発され、4週間反復投与試験(1218.3)で用いられた。1mgおよび10mgのPIBとTF2の相対的バイオアベイラビリティは、試験1218.8[U-1316, CTD 5.3.1.1-1]で検討され、両製剤の曝露量は生物学的に同等であることが示された。第II相用量反応試験(1218.5, 1218.6)では、錠剤の[]を改善したTF2bを用いた。TF2bを基に第III相試験製剤(iFF)としてフィルムコート錠を開発し、すべての第III相試験と一部の第I相試験で用いた。TF2, TF2b, およびiFFの相対的バイオアベイラビリティは、試験1218.25[U-2003, CTD 5.3.1.2-1]で検討され、TF2およびiFFはTF2bと生物学的に同等であることが示された。市販予定製剤(FF)とiFFとの違いは、iFFの[]を[]ことのみである。また、[]を同じにするために[]した。

5mgのFFとiFFの処方の違いは「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」(平成18年11月24日付, 薬食審査発1124004号)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)に基づいて判断すると[]水準であり、このガイドラインに基づいて実施した溶出試験の結果から、両製剤は生物学的に同等であることが示されている(詳細はCTD 3.2.P.2, U-1921-01参照)。FFは、用量比例性検討試験(1218.33[U-1139, CTD 5.3.1.1-3])とリファンピシンの相互作用試験(1218.67[U-1328, CTD 5.3.3.4-9])で用いられた。なお、国内で実施した第I相試験(1218.11)および前期第II相試験(1218.12)はTF2bを用いて実施し、第III相試験はiFFを用いて実施した。

リナグリプチンのバイオアベイラビリティに対する食事の影響は、試験1218.8(TF2使用)および1218.34(iFF使用)[U-1628, CTD 5.3.1.1-4]で検討した。両試験からは同様の結果が示された。高脂肪高カロリーの朝食摂取直後にリナグリプチンを投与したところ、最高血漿中濃度は各試験で15%(1218.34)および25%(1218.8)低下したが、吸収量に対する影響はみられず、AUCの幾何平均比(90%信頼区間)は80~125%の範囲内であった。詳細は、生物薬剤学に関する概括評価[CTD 2.7.1]に記載した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

1. 薬物動態

リナグリプチンの溶解性は高く、投与後速やかに吸収され、約 1.5～2 時間で最高血中濃度に達する。リナグリプチンは DPP-4 に対して高親和性で可逆的に結合し、リナグリプチンと DPP-4 の複合体を形成する。複合体からの解離は緩徐であるため、リナグリプチンは臨床用量の血漿中濃度範囲で濃度依存的な蛋白結合を示し、総リナグリプチン濃度が増えると蛋白への結合が飽和し非結合型のリナグリプチンが増加する。このためリナグリプチンは、経口投与および静脈内投与のいずれの場合にも非線形の薬物動態を示し、1 日臨床用量である 5 mg を含む 1～10 mg の用量において、血漿中濃度の上昇は用量比以下である。したがって薬物動態が線形な薬剤では用量に非依存的な薬物動態パラメータ（例：クリアランス、分布容積および腎排泄率）が、リナグリプチンの場合には用量の増加とともに増加する。リナグリプチン 5 mg による曝露量（AUC）の約 50%になると考えられるリナグリプチンの用量は 1 mg であり、2.5 mg による曝露量は 5 mg と比較して約 30%減少するのみである。

臨床用量におけるリナグリプチンの絶対バイオアベイラビリティは約 30%で、主に糞中に未変化体として排泄される（約 90%）。代謝および腎臓からの排泄（7%未満）は、リナグリプチンの主要な排泄経路ではない（試験 1218.2, 1218.26, 1218.7）。リナグリプチンの主な代謝物である CD 1790 は、薬理活性をもたない。リナグリプチン 5 mg でみられた 131 時間という長い定常状態の終末相における半減期はリナグリプチンと DPP-4 の複合体の解離が緩徐であるためである。リナグリプチン 1 日 1 回 5 mg 反復投与後の累積係数から求めた半減期は 11.4 時間である（CTD 5.4-7, 試験 1218.2, P09-09363）。リナグリプチン 1 日 1 回 5 mg 投与で血中リナグリプチン濃度は、投与後 4 日目までに定常状態に達する。リナグリプチン 1 日 1 回 1～10 mg を反復投与したときの C_{max} および AUC の累積係数は 1.2～2 の範囲である。1 日 1 回 5 mg 反復投与したときの定常状態におけるリナグリプチンの AUC の被験者間変動はわずかであった（変動係数 10.1%, 試験 1218.2）。基本的な薬物動態特性は、健康被験者（1218.1）と 2 型糖尿病患者（1218.2, 1218.3）で類似していた。

また、海外臨床試験でみられた非線形な薬物動態、終末相における半減期が長い薬物動態的な特徴を表す半減期でないこと、および臨床用量ではリナグリプチンの尿中排泄率が低いことなどのリナグリプチンの薬物動態的特徴は、日本人でも同様であった。日本人におけるリナグリプチン 5 mg の定常状態での曝露量は、白人と比較して約 30%高かった（CTD 2.7.2, 第 3.4.4 項参照）。

母集団薬物動態解析からは、年齢、性別、および体重はリナグリプチンの曝露量に大きな影響を及ぼさないことが示された。年齢、性別、および体重による曝露量の変化は±9%の範囲内であり、用量調節を必要としないと考えられた。詳細は、臨床薬理の概要 [CTD 2.7.2] に示した。

1.1 薬物相互作用の特性

薬物相互作用試験を計 9 試験実施した。これらの試験から、リナグリプチンは治療用量域の狭い薬剤であるワルファリン (1218.28 [U-1674, CTD 5.3.3.4-4]) またはジゴキシシン (1218.29 [U-1618, CTD 5.3.3.4-5]) の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。また、リナグリプチンは臨床的に重要な併用薬であるグリベンクラミド (1218.30 [U-1247, CTD 5.3.3.4-6]), ピオグリタゾン (1218.13 [U-1996, CTD 5.3.3.4--3]), またはメトホルミン (1218.4 [U-3414, CTD 5.3.3.4-1]) の薬物動態にも大きく影響せず、経口避妊薬の薬物動態にも影響しなかった (1218.44 [U-1393, CTD 5.3.3.4-8])。

さらに、*in vitro* 試験の結果に基づき、シンバスタチン (1218.9 [U-1584, CTD 5.3.3.4-2]), リトナビル (1218.31 [U-1077, CTD 5.3.3.4-7]), およびリファンピシン (1218.67 [U-1328, CTD 5.3.3.4-9]) とリナグリプチンを併用投与したときの影響を検討した。

リナグリプチン 10 mg とシンバスタチン (CYP3A4 の基質) 40 mg を 6 日間併用投与したところ、シンバスタチンの AUC は 34%, C_{max} は 10% 上昇した。したがって、リナグリプチンは CYP3A4 による代謝をわずかに阻害すると考えられる。リナグリプチンの薬物動態は非線形であるため、5 mg から 10 mg に用量を増加すると、用量比例性を上回って非結合リナグリプチンが増加する。そのため、リナグリプチン 5 mg がシンバスタチンの薬物動態に及ぼす影響は、10 mg と比較して小さいと予想される。これらのことから、CYP3A4 によって代謝される併用薬の用量調節の必要はないと考えられる。

P-糖蛋白および CYP3A4 の強力な阻害剤であるリトナビルの 200 mg 1 日 2 回反復経口投与時にリナグリプチン 5 mg を単回併用投与すると、リナグリプチンの AUC および C_{max} はそれぞれ約 2 倍および 3 倍に上昇した (1218.31 [U-1077, CTD 5.3.3.4-7])。この結果は、P-糖蛋白の阻害によるリナグリプチンのバイオアベイラビリティの上昇によって最も良く説明できると考えられた。リトナビルは既存の市販されている医薬品の中で最も強力な P-糖蛋白および CYP3A4 阻害剤であることから、本試験は P-糖蛋白および CYP3A4 が最大限に阻害された場合の結果であると考えられる。リナグリプチン 600 mg を単回投与したときの忍容性と、毒性試験データに基づく 31 倍以上の広い安全域から示されるように、リトナビルの阻害作用より弱いまたは同程度の他の P-糖蛋白および CYP3A4 の阻害剤と併用した場合、臨床的に問題となる相互作用はないと考えられる。詳細は、臨床薬理の概要 [CTD 2.7.2] に記載している。

P-糖蛋白および CYP3A4 の誘導剤であるリファンピシンとリナグリプチンとの反復併用投与により、リナグリプチンの定常状態での曝露量は約 40% 低下し、トラフ時の DPP-4 阻害率は約 35% 低下した。 (1218.67 [U-1328, CTD 5.3.3.4-9])。この曝露量の低下は、主に P-糖蛋白に対する誘導作用より生じた可能性が高いと推察される。このことから、リナグリプチンと強力な P-糖蛋白誘導剤を併用した場合、最大の効果は得られない可能性があると考えられる。

1.2 特別な集団

肝機能障害を有する被験者におけるリナグリプチンの薬物動態

軽度、中等度、または高度の肝機能障害患者（それぞれ Child Pugh スコア 6, 7~9, 10~15）を対象にリナグリプチン 5 mg を単回および反復投与したとき（高度の肝機能障害患者は単回投与のみ）の曝露量(AUCおよび C_{max})は、健康被験者と同程度またはそれ以下であった(1218.27 [U■■ 1219, CTD 5.3.3.3-2])。肝機能障害の重症度と曝露量またはその他の薬物動態特性（累積係数、半減期など）との間に、一定の相関はみられなかった。リナグリプチン 5 mg の単回（高度の肝機能障害患者）および反復（軽度または中等度の肝機能障害患者）投与後の DPP-4 阻害率が 80%超であったことから、曝露量がわずかに減少しても、有効性には影響しないと考えられる。したがって、肝機能障害患者と健康被験者の薬物動態的特性および薬力学的特性にいずれも問題となる差はみられず、リナグリプチンはあらゆる重症度の肝機能障害患者に対して用量調節が必要ないと考えられる。

腎機能障害を有する被験者におけるリナグリプチンの薬物動態

糖尿病患者における腎機能障害の罹病率を考慮すると、腎機能障害患者でリナグリプチンの薬物動態を検討することは特に重要である。軽度、中等度、または高度の腎機能障害（Cockcroft-Gault 式を用いて算出したクレアチニンクリアランスに基づいて分類）患者と、血液透析を必要とする末期腎障害（ESRD）患者にリナグリプチン 5 mg を投与したところ、用量調節の必要性を示す所見は認められなかった(1218.26 [U■■-1467, CTD 5.3.3.3-1])。試験 1218.26 では、健康被験者、軽度および中等度の腎機能障害患者にリナグリプチン 5 mg を単回および反復投与し、高度の腎機能障害患者と ESRD 患者にはリナグリプチン 5 mg を単回投与した。単回経口投与したときの腎機能障害患者での曝露量（AUC および C_{max} ）は、健康被験者よりも 26~57%高かったが、腎機能障害の重症度にかかわらず腎機能障害患者で同程度であった。また、軽度の腎機能障害患者へ反復投与したときの定常状態の曝露量は、健康被験者と同程度であった。中等度の腎機能障害患者では、健康被験者と比較して AUC は約 71%増加した。しかし、薬物動態的な特徴を表す半減期の延長、終末相における半減期の延長、または累積係数の上昇がみられなかったことから、中等度腎機能障害はリナグリプチンのクリアランスに対して影響しないと考えられる。また、第 III 相試験（試験 1218.16 [U■■-1103, CTD 5.3.5.1-6] および試験 1218.23 [U■■-1466, CTD 5.3.5.1-9]）における腎機能正常、軽度、中等度腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者でのリナグリプチンのトラフ濃度は同程度であった。したがって、リナグリプチンのクリアランスに中等度までの腎機能障害は、ほとんど影響しないと考えられた。

さらに、腎機能障害がリナグリプチンの曝露量に及ぼす影響を詳細に評価するため、腎機能正常の 2 型糖尿病患者と高度の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者にリナグリプチン 5 mg を 10

日間反復投与し、比較した。リナグリプチン 5 mg 単回投与時の曝露量は、両患者群で同程度であり、定常状態では、高度腎機能障害の 2 型糖尿病患者の曝露量 (AUC) は、腎機能正常の 2 型糖尿病患者の約 1.4 倍であった。

ESRD 患者における定常状態の薬物動態パラメータを予測したところ、ESRD 患者での定常状態の AUC は、中等度または高度腎機能障害患者での AUC と同程度であると予測された。最も AUC が上昇すると考えられる ESRD 患者における定常状態での AUC の予測値の上昇は、正常腎機能の 2 型糖尿病患者の 1.6 倍未満、および健康被験者の 1.9 倍未満と、いずれも 2 倍未満であった。また、リナグリプチンは、血液透析により除去される可能性は低いと考えられ、リナグリプチンの投与から血液透析実施までの時間も、リナグリプチンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられる。

以上より、リナグリプチンの安全域の広さも考慮に入れると、腎機能障害の重症度による用量調節は必要ないと考えられた。

リナグリプチンの薬物動態に及ぼす人種の影響

日本人健康男性被験者 (1218.11 [U-3116, CTD 5.3.3.1-3]), 日本人 2 型糖尿病患者 (1218.12 [U-3213, CTD 5.3.5.1-4]), および中国人健康被験者 (1218.58 [U-3113, CTD 5.3.3.1-4]) を対象に、リナグリプチンの薬物動態を検討したところ、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が薬物動態的な特徴を表す半減期ではないこと、および尿中排泄率は低いことなどのリナグリプチンの薬物動態的な特性は、いずれの人種でも同様であった。ただし、 C_{max} と AUC は、日本人と中国人では白人よりも約 30% 高かった。しかし、日本人および白人におけるリナグリプチン 5 mg 反復投与後の DPP-4 阻害率は同程度 (トラフ時の DPP-4 阻害率が 80% を上回る) であったこと、および第 III 相試験におけるリナグリプチンの安全性プロファイルにもアジア人および白人の 2 型糖尿病患者間で特に差はみられなかったことから、これらの曝露の差は臨床的に問題にはならないと推察される。黒人患者の例数は 8 例と少なかったが、451 例の黒人以外の患者と血漿中濃度を探索的に比較したところ、違いは認められず、大部分の黒人患者の血漿中リナグリプチン濃度は、黒人以外の患者で認められた濃度の範囲内であった。

2. 薬理作用

作用機序に基づくと、リナグリプチンの有効性に関連する最も重要なバイオマーカーは標的酵素である DPP-4 の阻害率であると考えられる。リナグリプチンは DPP-4 を阻害することで血糖コントロールの短期、中期、および長期のマーカーに影響を及ぼすインクレチンの活性を延長する。これまでに報告された非臨床データから、80% 以上の DPP-4 阻害が 24 時間持続することで、最大のインクレチン効果および血糖低下が得られ、それ以上に DPP-4 を阻害しても、上

乗せ効果が認められないため、DPP-4 阻害率の目標達成とする閾値はトラフ時 80%であると推定された [R09-6021, R09-4256]。長期血糖コントロールの指標として、糖化ヘモグロビン濃度 (HbA1c) を用いた。

臨床試験でリナグリプチン投与後、血漿中 DPP-4 活性は速やかに阻害され、その阻害は強力かつ長時間持続した。リナグリプチンは単回投与後でも DPP-4 活性を強力に阻害し、最大阻害率 (中央値) は 2.5 mg では 72%, 5 mg では 88.5%であった (1218.1 [U■■-2072, CTD 5.3.3.1-1])。定常状態では 5 mg または 10 mg のリナグリプチンの 1 日 1 回反復投与後の血漿中 DPP-4 阻害率は投与後 24 時間をとおして 80%を上回っていた (1218.2 [U■■-1139, CTD 5.3.3.2-1], 1218.3 [U■■ 1822, CTD 5.3.5.1-1])。日本人健康被験者および日本人 2 型糖尿病患者にリナグリプチン 5 mg を投与した場合でも、トラフ時の DPP-4 阻害率は 80%以上であった。

2 型糖尿病患者を対象に、リナグリプチンがインクレチン (活性型 GLP-1) および血糖値に及ぼす影響を食事負荷試験 (MTT) および糖負荷試験 (OGTT) で検討した。リナグリプチン 5 mg を 28 日間投与したところ、プラセボと比較して MTT 後の活性型 GLP-1 濃度は統計学的に有意に上昇した、1 日の加重平均血糖値および食後血糖値はそれぞれ統計学的に有意に低下した。投与 28 日目の食後グルカゴン濃度も有意に低下した。また、リナグリプチン 28 日間投与により、空腹時血糖値はプラセボと比較して低下 (-10.8 mg/dL) した (1218.37 [U■■-2397, CTD 5.3.4.2-1])。

ICH E14 ガイドラインの要件に従って実施した thorough QT 試験では、臨床用量の 20 倍 (100 mg) のリナグリプチンを投与した場合でも、QT 延長を示唆する所見は認められなかった (1218.32 [U■■-1067, CTD 5.3.4.1-1])。本試験におけるリナグリプチンおよびその主要代謝物である CD 1790 の C_{max} は、それぞれ臨床用量の約 40 倍および約 60 倍であった。その他のバイオマーカーに関する詳細は、臨床薬理の概要 [CTD 2.7.2] に示した。

2.5.4 有効性の概括評価

有効性の概括評価では、日本人 2 型糖尿病患者に対する血糖コントロールの改善、維持におけるリナグリプチンの有効性を国内第 III 相臨床試験（1218.23）で検証した。さらに海外第 III 相 24 週間投与試験（1218.15, 1218.16, 1218.17, 1218.18）と海外第 III 相 18 週間投与試験（1218.35）の結果を示し、リナグリプチンの有効性の一貫性を確認した。

1. 日本人患者における有効性の概括評価

日本人での有効性は、国内第 III 相臨床試験（1218.23）により検証した。本試験はランダム化、プラセボおよび実薬対照、二重盲検、並行群間比較試験であり、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 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を、それぞれプラセボおよびボグリボースと比較した。さらに、プラセボ群およびボグリボース群の患者は、それぞれ 12 週および 26 週の時点でリナグリプチン 5 mg または 10 mg へ投与薬剤を変更し 52 週まで継続した。リナグリプチン 5 mg 群および 10 mg 群の患者はリナグリプチン投与を 52 週まで継続し、リナグリプチン 5 mg および 10 mg の 1 年間投与の有効性を評価した。試験 1218.23 のデザインを図 1:1 に示した。

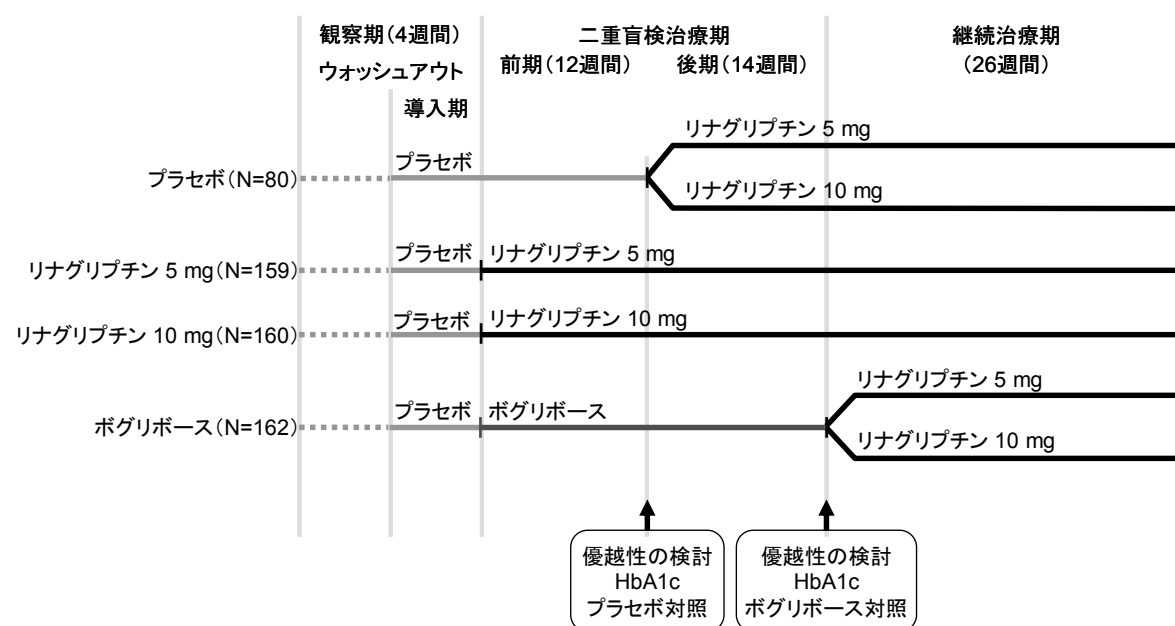


図 1: 1 試験 1218.23 の試験デザイン

1.1 概要および人口統計学的データ（国内第 III 相臨床試験）

国内第 III 相臨床試験（1218.23）では、リナグリプチン 5 mg 群、10 mg 群、プラセボ群およびボグリボース群の間で人口統計学的特性に大きな差は認められなかった。70.4%が男性で、年齢は平均 60.0 歳であった。体重は平均 66.54 kg で、BMI は平均 24.97 kg/m²であった。腎機能

が正常な患者の割合は 82.4%であり、軽度障害の患者が 16.2%、中等度障害の患者が 1.4%であった。詳細は、表 1.1: 1 および [CTD 5.3.5.3, Appendix 3, Table 3.1.1.1] に示す。

表 1.1: 1 患者の人口統計学的特性 (1218.23) - FAS

	Placebo		Linagliptin 5 mg		Linagliptin 10 mg		Voglibose		Total	
Number of patients [N (%)]	80	(100.0)	159	(100.0)	160	(100.0)	162	(100.0)	561	(100.0)
Sex [N (%)]										
Male	57	(71.3)	111	(69.8)	112	(70.0)	115	(71.0)	395	(70.4)
Female	23	(28.8)	48	(30.2)	48	(30.0)	47	(29.0)	166	(29.6)
Age [years]										
Mean (SD)	59.7	(8.9)	60.3	(9.4)	61.3	(10.0)	58.5	(9.9)	60.0	(9.7)
Age group [N (%)]										
≤50 years	12	(15.0)	28	(17.6)	23	(14.4)	37	(22.8)	100	(17.8)
51 to <65 years	38	(47.5)	65	(40.9)	74	(46.3)	71	(43.8)	248	(44.2)
65 to <75 years	29	(36.3)	61	(38.4)	48	(30.0)	51	(31.5)	189	(33.7)
≥75 years	1	(1.3)	5	(3.1)	15	(9.4)	3	(1.9)	24	(4.3)
Baseline weight [kg]										
Mean (SD)	65.31	(11.60)	64.61	(12.02)	66.22	(12.34)	69.36	(12.64)	66.54	(12.35)
Waist circumference [cm]										
Mean (SD)	86.77	(8.85)	87.19	(10.10)	88.53	(9.31)	90.32	(9.40)	88.42	(9.58)
Baseline BMI [kg/m ²]										
Mean (SD)	24.34	(3.39)	24.58	(3.96)	24.98	(3.76)	25.66	(4.01)	24.97	(3.86)
Baseline BMI (categorical) [N (%)]										
<25 kg/m ²	53	(66.3)	102	(64.2)	87	(54.4)	78	(48.1)	320	(57.0)
25 to <30 kg/m ²	24	(30.0)	42	(26.4)	56	(35.0)	63	(38.9)	185	(33.0)
≥30 kg/m ²	3	(3.8)	15	(9.4)	17	(10.6)	21	(13.0)	56	(10.0)
Baseline eGFR (MDRD) [mL/min]										
Mean (SD)	111.4	(26.3)	113.9	(24.9)	110.6	(26.5)	113.4	(25.8)	112.5	(25.8)
Baseline eGFR (MDRD) (categorical) [N (%)]										
≥90 (normal)	65	(81.3)	135	(84.9)	130	(81.3)	132	(81.5)	462	(82.4)
60 to <90 (mild)	14	(17.5)	20	(12.6)	28	(17.5)	29	(17.9)	91	(16.2)
30 to <60 (moderate)	1	(1.3)	4	(2.5)	2	(1.3)	1	(0.6)	8	(1.4)
15 to <30 (severe)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
<15 (end stage)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

引用元：CTD5.3.5.3, Appendix 3, Table 3.1.1.1, CTD 5.3.5.1-9, 試験 1218.23, Table 11.2.1: 1 より作成

腎機能障害の程度は MDRD 式で計算した eGFR 値に基づいて分類した。正常：≥90 mL/分、軽度障害：60～<90 mL/分、中等度障害：30～<60 mL/分、高度障害：15～<30 mL/分、末期障害：<15 mL/分

試験 1218.23 では、主要評価項目に影響すると考えられた HbA1c、糖尿病の前治療薬数および性別を因子として動的割付した。結果、動的割付けに用いた因子を含め、全パラメータのベータ値は、4 群間でほぼ同じであった。詳細は、表 1.1: 2 および [CTD 5.3.5.3, Appendix 3, Table 3.2.1.1] に記載した。

表 1.1: 2 患者のベースライン値 (1218.23) - FAS

	Placebo	Linagliptin 5 mg	Linagliptin 10 mg	Voglibose	Total
Baseline HbA1c [%]					
N	80	159	160	162	561
Mean (SD)	7.95 (0.67)	8.07 (0.66)	7.98 (0.68)	8.02 (0.71)	8.01 (0.68)
Baseline HbA1c (categorical) [N (%)]					
<7.0%	0 (0.0)	5 (3.1)	5 (3.1)	5 (3.1)	15 (2.7)
7.0% to <8.0%	46 (57.5)	66 (41.5)	82 (51.3)	78 (48.1)	272 (48.5)
8.0% to <9.0%	26 (32.5)	74 (46.5)	59 (36.9)	57 (35.2)	216 (38.5)
≥9.0%	8 (10.0)	14 (8.8)	14 (8.8)	22 (13.6)	58 (10.3)
Baseline FPG [mg/dL]					
N	80	159	160	162	561
Mean (SD)	161.7 (30.6)	163.3 (31.8)	165.0 (34.8)	163.1 (31.8)	163.5 (32.4)
Time since diagnosis of diabetes [N (%)]					
Up to 1 year	7 (8.8)	19 (11.9)	19 (11.9)	20 (12.3)	65 (11.6)
>1 to 5 years	36 (45.0)	61 (38.4)	59 (36.9)	65 (40.1)	221 (39.4)
>5 years	37 (46.3)	79 (49.7)	82 (51.3)	77 (47.5)	275 (49.0)
Number of antidiabetic drugs at screening [N (%)]					
0	43 (53.8)	87 (54.7)	88 (55.0)	90 (55.6)	308 (54.9)
1	29 (36.3)	58 (36.5)	57 (35.6)	55 (34.0)	199 (35.5)
≥2	8 (10.0)	14 (8.8)	15 (9.4)	17 (10.5)	54 (9.6)
Presence of metabolic syndrome at baseline [N (%)]					
No	49 (61.3)	100 (62.9)	85 (53.1)	77 (47.5)	311 (55.4)
Yes	31 (38.8)	59 (37.1)	75 (46.9)	85 (52.5)	250 (44.6)
Baseline glycosylated albumin [%]					
N	80	159	160	162	561
Mean (SD)	22.9 (4.1)	22.9 (3.5)	22.5 (3.9)	22.4 (3.4)	22.6 (3.7)
Baseline cholesterol total [mg/dL]					
N	80	159	160	162	561
Mean (SD)	207.7 (33.6)	203.1 (29.7)	202.3 (28.6)	203.6 (29.7)	203.6 (29.9)
Baseline HDL [mg/dL]					
N	80	159	160	162	561
Mean (SD)	55.5 (13.8)	56.2 (11.8)	57.0 (15.0)	54.5 (12.3)	55.9 (13.2)
Baseline LDL [mg/dL]					
N	80	159	160	162	561
Mean (SD)	127.4 (27.6)	126.0 (26.5)	120.5 (27.9)	124.6 (25.4)	124.2 (26.8)
Baseline triglyceride [mg/dL]					
N	80	159	160	162	561
Mean (SD)	139.9 (128.5)	128.4 (92.5)	150.0 (139.6)	143.0 (90.7)	140.4 (112.7)

引用元 : CTD5.3.5.3, Appendix 3, Table 3.2.1.1, CTD 5.3.5.1-9, 試験 1218.23, Table 11.2.1: 3 より作成

1.2 HbA1c 変化量 (国内第 III 相臨床試験 1218.23)

有効性の主解析として、投与 12 週時および 26 週時の HbA1c のベースラインからの変化量を用いた、リナグリプチン群とプラセボ群およびボグリボース群との比較を行った。HbA1c のベースラインの平均値は、プラセボ群 : 7.95%, リナグリプチン 5 mg 群 : 8.07%, リナグリプチン 10 mg 群 : 7.98%, ボグリボース群 : 8.02%であった。

投与 12 週時における HbA_{1c} のベースラインからの調整平均変化量は、プラセボ群：0.63%，リナグリプチン 5 mg 群：-0.24%，リナグリプチン 10 mg 群：-0.25%であった。リナグリプチン 5 mg 群のプラセボ群に対する変化量の差は-0.87% (95%信頼区間：-1.04~-0.70%，p<0.0001)，リナグリプチン 10 mg 群のプラセボ群に対する変化量の差は-0.88% (95%信頼区間：-1.05~-0.71，p<0.0001) であり，リナグリプチン 5 mg および 10 mg 投与により統計学的に有意かつ臨床的に意義のある HbA_{1c} 低下が，投与 12 週の時点でみられた (表 1.2: 1)。

表 1.2: 1 投与 12 週時における HbA_{1c} (%) のベースラインからの変化量 (1218.23)

Treatment group	Number of patients	Baseline HbA _{1c} mean (SD)	Change from baseline in HbA _{1c}		Difference from placebo		
			Mean (SD)	Adjusted ^{a)} mean (SE)	Adjusted ^{a)} mean (SE)	95%CI	p-value
Endpoint assessed after 12 weeks							
Linagliptin 5 mg	159	8.07(0.66)	-0.49(0.72)	-0.24(0.06)	-0.87(0.09)	(-1.04,-0.70)	<0.0001
Linagliptin 10 mg	157	7.98(0.69)	-0.50(0.69)	-0.25(0.06)	-0.88(0.09)	(-1.05,-0.71)	<0.0001
Placebo	80	7.95(0.67)	0.39(0.92)	0.63(0.08)			

a) ANCOVA：薬剤，ベースライン HbA_{1c}，糖尿病の前治療薬の数をモデルに含む
 引用元：CTD5.3.5.3, Appendix 3, Table 4.1.1.1 より作成

投与 26 週時における HbA_{1c} 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：-0.13%，リナグリプチン 10 mg 群：-0.19%，ボグリボース群：0.19 であった。リナグリプチン 5 mg 群のボグリボース群に対する調整平均変化量の差は-0.32% (95%信頼区間：-0.49~-0.15%，p=0.0003)，リナグリプチン 10 mg 群のボグリボース群に対する調整平均変化量の差は-0.39% (95%信頼区間：-0.56~-0.21%，p<0.0001) であり，リナグリプチン 5 mg および 10 mg のボグリボースに対する優越性が検証された (表 1.2: 2)。

表 1.2: 2 投与 26 週時における HbA_{1c} (%) のベースラインからの変化量 (1218.23)

Treatment group	Number of patients	Baseline HbA _{1c} mean (SD)	Change from baseline in HbA _{1c}		Difference from voglibose		
			Mean (SD)	Adjusted ^{a)} mean (SE)	Adjusted ^{a)} mean (SE)	95%CI	p-value
Endpoint assessed after 26 weeks							
Linagliptin 5 mg	159	8.07(0.66)	-0.44(0.86)	-0.13(0.07)	-0.32(0.09)	(-0.49,-0.15)	0.0003
Linagliptin 10 mg	157	7.98(0.69)	-0.48(0.80)	-0.19(0.07)	-0.39(0.09)	(-0.56,-0.21)	<0.0001
Voglibose	162	8.02(0.71)	-0.10(0.99)	0.19(0.07)			

a) ANCOVA：薬剤，ベースライン HbA_{1c}，糖尿病の前治療薬の数をモデルに含む
 引用元：CTD5.3.5.3, Appendix 3, Table 4.1.1.4 より作成

1.2.1 HbA_{1c}<7.0%に達した患者の割合 (国内第 III 相臨床試験 1218.23)

投与 12 週時に HbA_{1c} が 7.0%未満に低下した患者の割合を，表 1.2.1: 1 に示す。リナグリプチン 5 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は 7.59 (p=0.0001)，リナグリプチン 10 mg のプラセボに対するオッズ比は 17.89 (p<0.0001) であり，リナグリプチン 5 mg 群および 10 mg 群ともに HbA_{1c}<7.0%に達した患者の割合は，プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。

表 1.2.1: 1 投与 12 週時に HbA_{1c} <7.0%に達した患者 (1218.23)

Treatment group	Patients with HbA _{1c} <7.0%, N(%)			Logistic regression ^{a)}	
	No	Yes	Total	Odds ratio linagliptin: placebo	p-value
Endpoint assessed after 12 weeks					
Linagliptin 5 mg	119 (74.8)	40 (25.2)	159(100.0)	7.59	0.0001
Linagliptin 10 mg	102 (65.0)	55 (35.0)	157(100.0)	17.89	<0.0001
Placebo	72 (90.0)	8 (10.0)	80(100.0)		

a) ロジスティック回帰分析：薬剤，ベースライン HbA_{1c}，ウォッシュアウトの有無をモデルに含む
引用元：CTD5.3.5.3, Appendix 3, Tables 4.1.3.1, 4.1.3.2 より作成

投与 26 週時に HbA_{1c} が 7.0%未満に低下した患者の割合を，表 1.2.1: 2 に示す。リナグリプチン 5 mg 群のボグリボース群に対するオッズ比は 2.04 (p=0.0325)，リナグリプチン 10 mg のボグリボース群に対するオッズ比は 2.44 (p=0.0054) で，リナグリプチン 5 mg 群および 10 mg 群ともに HbA_{1c}<7.0%に達した患者の割合は，ボグリボース群と比較して統計的に有意に高かった。

表 1.2.1: 2 投与 26 週時に HbA_{1c} <7.0%に達した患者 (1218.23)

Treatment group	Patients with HbA _{1c} <7.0%, N(%)			Logistic regression ^{a)}	
	No	Yes	Total	Odds ratio linagliptin: voglibose	p-value
Endpoint assessed after 26 weeks					
Linagliptin 5 mg	116 (73.0)	43 (27.0)	159(100.0)	2.04	0.0325
Linagliptin 10 mg	105 (66.9)	52 (33.1)	157(100.0)	2.44	0.0054
Voglibose	127 (78.4)	35 (21.6)	162(100.0)		

a) ロジスティック回帰分析：薬剤，ベースライン HbA_{1c}，ウォッシュアウトの有無をモデルに含む
引用元：CTD5.3.5.3, Appendix 3, Tables 4.1.3.3, 4.1.3.4 より作成

1.3 空腹時血糖変化量 (国内第 III 相臨床試験)

投与 12 週時における空腹時血糖のベースラインからの調整平均変化量を，表 1.3: 1 に示す。リナグリプチン 5 mg 群のプラセボ群に対する変化量の差は-19.7 mg/dL (95%信頼区間：-25.4～-14.0 mg/dL, p<0.0001)，リナグリプチン 10 mg 群のプラセボ群に対する差は-20.4 mg/dL (95%信頼区間：-26.2～-14.7 mg/dL, p<0.0001) で，いずれも統計的に有意な差であった。

表 1.3: 1 投与 12 週時における空腹時血糖のベースラインからの変化量 (1218.23)

Treatment group	Number of patients	Baseline FPG ₁ mean (SD)	Change from baseline in FPG		Difference from placebo		
			Mean (SD)	Adjusted ^{a)} mean (SE)	Adjusted ^{a)} mean (SE)	95%CI	p-value
Endpoint assessed after 12 weeks							
Linagliptin 5 mg	159	163.3(31.8)	-14.9(24.4)	-12.3(1.9)	-19.7(2.9)	(-25.4,-14.0)	<0.0001
Linagliptin 10 mg	160	165.0(34.8)	-16.1(21.2)	-13.0(1.9)	-20.4(2.9)	(-26.2,-14.7)	<0.0001
Placebo	80	161.7(30.6)	5.5(24.4)	7.4(2.5)			

a) ANCOVA：薬剤，ベースライン空腹時血糖，糖尿病の前治療薬の数をモデルに含む
引用元：CTD5.3.5.3, Appendix 3, Table 4.1.2.1 より作成

投与 26 週時における空腹時血糖のベースラインからの調整平均変化量を、表 1.3: 2 に示す。リナグリプチン 5 mg 群のボグリボース群に対する平均変化量の差は-6.9 mg/dL (95%信頼区間: -13.0~-0.9 mg/dL, p=0.0239), リナグリプチン 10 mg 群のボグリボース群に対する調整平均変化量の差は-9.8 mg/dL (95%信頼区間: -15.8~-3.8 mg/dL, p=0.0015) で、いずれも統計学的に有意な差であった。

表 1.3: 2 投与 26 週時における空腹時血糖のベースラインからの変化量 (1218.23)

Treatment group	Number of patients	Baseline FPG, mean (SD)	Change from baseline in FPG		Difference from voglibose		
			Mean (SD)	Adjusted ^{a)} mean (SE)	Adjusted ^{a)} mean (SE)	95%CI	p-value
Endpoint assessed after 26 weeks							
Linagliptin 5 mg	159	163.3(31.8)	-9.1(30.7)	-5.0(2.4)	-6.9(3.1)	(-13.0,-0.9)	0.0239
Linagliptin 10 mg	160	165.0(34.8)	-12.4(23.7)	-7.8(2.4)	-9.8(3.1)	(-15.8,-3.8)	0.0015
Voglibose	162	163.1(31.8)	-1.9(32.2)	2.0(2.4)			

a) ANCOVA : 薬剤, ベースライン空腹時血糖, 糖尿病の前治療薬の数をモデルに含む
 引用元: CTD5.3.5.3, Appendix 3, Table 4.1.2.2 より作成

1.4 体重変化量 (国内第 III 相臨床試験 1218.23)

投与 12 週時および 26 週時における体重のベースラインからの調整変化量を表 1.4: 1 に示す。投与 12 週時および 26 週時におけるリナグリプチン 5 mg 群, リナグリプチン 10 mg 群のベースラインからの体重変化量は, それぞれ-0.06 kg, -0.16 kg および-0.04 kg, -0.01 kg であった。リナグリプチンは 26 週間投与しても体重を増加させないことが示唆された。

表 1.4: 1 投与 12 週および投与 26 週における体重の変化量 (1218.23)

Endpoint	treatment group	Number of patients	Baseline mean (SD)	Change from baseline		Difference from placebo/voglibose		
				Mean (SD)	Adjusted ^{a)} mean (SE)	Adjusted ^{a)} mean (SE)	95%CI	p-value
Endpoint assessed after 12 weeks								
Weight [kg]	Linagliptin 5 mg	159	64.61(12.02)	0.01(1.37)	-0.06 (0.12)	0.33 (0.19)	(-0.04,0.70)	0.0797
	Linagliptin 10 mg	157	66.28(12.40)	0.03(1.32)	-0.04 (0.12)	0.35 (0.19)	(-0.02,0.72)	0.0604
	Placebo	80	65.31(11.60)	-0.33(1.45)	-0.39 (0.16)			
Endpoint assessed after 26 weeks								
Weight [kg]	Linagliptin 5 mg	159	64.61(12.02)	0.12(1.90)	-0.16 (0.18)	0.88 (0.23)	(0.42,1.34)	0.0002
	Linagliptin 10 mg	157	66.28(12.40)	0.22(1.64)	-0.01 (0.18)	1.03 (0.23)	(0.57,1.48)	<0.0001
	Voglibose	162	69.36(12.64)	-0.87(2.60)	-1.04 (0.18)			

a) ANCOVA : 薬剤, 体重のベースライン値, 糖尿病の前治療薬の数をモデルに含む
 引用元: CTD5.3.5.3, Appendix 3, Tables 4.1.9.1, 4.1.9.2 より作成

1.5 長期有効性 (国内第 III 相臨床試験 1218.23)

リナグリプチン 5 mg および 10 mg を 52 週間投与したときの HbA1c の経時推移を表 1.5: 1 に示す。リナグリプチン 5 mg 群および 10 mg 群の HbA1c は, 投与 4 週時よりベースラインから有意に低下し, その効果は 52 週まで持続した。

表 1.5: 1 HbA1c の経時推移 (1218.23)

Week	Linagliptin 5 mg				Linagliptin 10 mg									
	N	Mean	SD	Change from baseline										
				N	Mean	SD	95% CI							
Baseline	159	8.07	0.66					160	7.98	0.68				
4	157	7.85	0.83	157	-0.23	0.42	(-0.29, -0.16)	156	7.71	0.78	156	-0.28	0.36	(-0.33, -0.22)
8	159	7.63	0.96	159	-0.44	0.66	(-0.55, -0.34)	156	7.47	0.88	156	-0.50	0.56	(-0.59, -0.41)
12	154	7.56	1.00	154	-0.51	0.72	(-0.62, -0.39)	155	7.47	0.96	155	-0.50	0.69	(-0.61, -0.39)
18	156	7.52	1.07	156	-0.55	0.79	(-0.67, -0.42)	149	7.39	0.95	149	-0.57	0.69	(-0.68, -0.46)
26	147	7.61	1.09	147	-0.45	0.86	(-0.59, -0.31)	148	7.45	0.98	148	-0.50	0.78	(-0.63, -0.38)
40	136	7.51	0.91	136	-0.51	0.72	(-0.64, -0.39)	141	7.49	0.95	141	-0.44	0.71	(-0.56, -0.32)
52	133	7.67	0.91	133	-0.35	0.71	(-0.47, -0.23)	133	7.62	0.87	133	-0.29	0.72	(-0.41, -0.16)

引用元: CTD 5.3.5.3, Appendix 3, Table 4.1.1.7 より作成

1.6 サブグループ解析

国内第 III 相臨床試験 (1218.23) の有効性主要評価項目である HbA1c のベースラインからの変化量 (12 週時) に対し、患者背景 (年齢、性別、BMI のベースライン値、HbA1c のベースライン値、罹病期間、腎機能障害の重症度、糖尿病前治療薬の有無、および代謝症候群の有無) ごとのサブグループ解析を行い、結果の一貫性について検討した。また、交互作用項の p 値が 0.1 未満の場合、薬剤とそれぞれのサブグループ変数との交互作用があるとした。

1.6.1 年齢 (65 歳未満, 65 歳以上)

高齢者 (65 歳以上) と非高齢者 (65 歳未満) とともに HbA1c が低下し、リナグリプチンは高齢者でも非高齢者と同様に血糖低下作用を示した。薬剤と年齢の交互作用項の p 値は 0.8288 であり、年齢がリナグリプチンの HbA1c 低下作用に影響を及ぼさないことが示された。

1.6.2 性別 (男, 女)

男性および女性とともに HbA1c が低下し、リナグリプチンは性別によらず、血糖低下作用を示した。薬剤と性別の交互作用項の p 値は 0.1578 であり、性別がリナグリプチンの HbA1c 低下作用に影響を及ぼさないことが示された。

1.6.3 ベースライン BMI (25 kg/m² 未満, 25 kg/m² 以上)

BMI が 25 kg/m² 未満および 25 kg/m² 以上の患者とともに HbA1c が低下し、リナグリプチンは肥満患者でも非肥満患者と同様に血糖低下作用を示した。薬剤と BMI の交互作用項の p 値は 0.4546 であり、BMI がリナグリプチンの HbA1c 低下作用に影響を及ぼさないことが示された。

1.6.4 ベースライン HbA1c (8.0% 未満, 8.0% 以上)

HbA1c のベースライン値が 8.0% 未満および 8.0% 以上のいずれの患者においても、リナグリプチン 5 mg 群および 10 mg 群は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な HbA1c 低下作用を示した。ベースライン値が高い患者は、ベースラインが低い患者よりプラセボに対する調整平均

変化量の差が大きかった（8.0%未満：-0.72～-0.68%，8.0%以上：-1.15～-1.09%）。薬剤とベースライン HbA1c の交互作用が認められ（ $p=0.0113$ ），プラセボとの比較において，ベースライン HbA1c がリナグリプチンの HbA1c 低下作用に影響を及ぼすことが示された。ベースライン HbA1c が，主要評価項目に影響することは予測されており，動的割付けの因子および共分散分析のモデルに含めている。

1.6.5 罹病期間（1年以下，1年超5年以下，5年超）

糖尿病の罹病期間1年以下，1～5年，5年超の患者ともに HbA1c が低下し，リナグリプチンは糖尿病の罹病期間によらず血糖低下作用を示した。薬剤と罹病期間の交互作用項の p 値は 0.9293 であり，糖尿病の罹病期間がリナグリプチンの HbA1c 低下作用に影響を及ぼさないことが示された。

1.6.6 腎機能障害の重症度（正常，軽度，中等度）

患者の 82.4%は腎機能正常（MDRD 式を用いて算出した eGFR 値が 90 mL/分以上）であった。軽度腎障害（eGFR が 60～90 mL/分未満）患者は全体の 16.2%で，中等度腎障害（eGFR が 30～60 mL/分未満）患者は 1.4%であった。中等度腎機能障害の患者が少数であったため，サブグループ解析は，腎機能正常患者および軽度腎機能障害患者について行った。腎機能正常患者および軽度腎機能障害患者ともに HbA1c が低下し，リナグリプチンは腎機能障害の重症度によらず血糖低下作用を示した。薬剤と腎機能障害の交互作用項の p 値は 0.7026 であり，腎機能障害の重症度がリナグリプチンの HbA1c 低下作用に影響を及ぼさないことが示された。

1.6.7 糖尿病の前治療薬（有，無）

投与 12 週後における HbA1c のベースラインからの調整平均変化量は，前治療薬ありの患者（プラセボ群：1.05%，5 mg 群：-0.19%，10 mg 群：-0.13%）と比較して，前治療薬なしの患者（プラセボ群：-0.16%，5 mg 群：-0.75%，10 mg 群：-0.82%）で大きかった。しかし，前治療薬ありの患者における調整平均変化量のプラセボ群に対する差（5 mg 群：-1.24%，10 mg 群：-1.18%）は前治療薬なしの患者（5 mg 群：-0.59%，10 mg 群：-0.66%）に比べ大きかった。前治療薬の有無による効果に差はあったが，いずれのサブグループにおいてもリナグリプチン 5 mg 群および 10 mg 群のプラセボ群に対する HbA1c の調整平均変化量の差は，統計学的に有意であった（いずれも $p<0.0001$ ）。薬剤と糖尿病の前治療薬の有無の交互作用項の p 値は小さく（ $p<0.0001$ ），糖尿病の前治療薬の有無がリナグリプチンの投与効果に影響を及ぼすことが示されたが，主解析における両群の差は小さく，量的な交互作用に近いと考えられた。糖尿病の前治療薬の数が，主要評価項目に影響することは予測されており，動的割付けの因子および共分散分析のモデルに含めている。

1.6.8 代謝症候群（有，無）

投与 12 週後における HbA1c のベースラインからの調整平均変化量は，代謝症候群の患者（プラセボ群：0.57%，5 mg 群：-0.39%，10 mg 群：-0.41%）と代謝症候群でない患者（プラセボ群：

0.27%, 5 mg 群 : -0.56%, 10 mg 群 : -0.57%) であった。投与 12 週後における薬剤と代謝症候群の交互作用項の p 値は小さく (p=0.0864), 代謝症候群がリナグリプチンの投与効果に影響を及ぼすことが示された。しかし, 代謝症候群の患者と代謝症候群でない患者ともに HbA1c が低下し, リナグリプチンは代謝症候群の有無によらず血糖低下作用を示した。また, 主解析における両群の差は小さく, 量的な交互作用に近いと考えられた。

1.7 日本人患者における有効性の結論

リナグリプチン (5 mg, 10mg 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。またリナグリプチン 5 mg と 10 mg の有効性は同等であった。患者背景 (年齢, 性別, BMI のベースライン値, HbA1c のベースライン値, 罹病期間, 腎機能障害の重症度, 糖尿病前治療薬の有無, および代謝症候群の有無) のサブグループ解析においても, リナグリプチン単独投与の HbA1c 低下作用は一貫しており, 単独治療で有用な薬剤と考えられる。

2. 海外臨床試験を含めた有効性評価

2.1 有効性評価試験と対象患者

リナグリプチンを12週以上投与した第II/III相臨床試験9試験では、4092例をリナグリプチン（複数用量）に割付け、そのうち2942例にリナグリプチン5mgを投与した。計1041例にプラセボ、292例に実薬対照薬を投与した（表2.1:1）。

表 2.1: 1 有効性評価試験の概要

Study characteristics	Study number	Number of patients, N(%)				
		Total	Placebo	Linagliptin total	Linagliptin 5 mg	Active comparator
国内第III相試験	1218.23 ^{a)}	561(100.0)	80 (14.3)	319 (56.9)	159 (28.3)	162(28.9)
海外第III相24週投与試験	1218.15 ^{b)}	389(100.0)	130 (33.4)	259 (66.6)	259 (66.6)	0 (0.0)
	1218.16	503(100.0)	167 (33.2)	336 (66.8)	336 (66.8)	0 (0.0)
	1218.17	701(100.0)	177 (25.2)	524 (74.8)	524 (74.8)	0 (0.0)
	1218.18	1058(100.0)	265 (25.0)	793 (75.0)	793 (75.0)	0 (0.0)
海外第III相18週投与試験	1218.35	245(100.0)	84 (34.3)	161 (65.7)	161 (65.7)	0 (0.0)
海外第II相12週投与用量反応試験	1218.5	302(100.0)	67 (22.2)	170 (56.3)	55 (18.2)	65(21.5) ^{c)}
	1218.6	333(100.0)	71 (21.3)	197 (59.2)	66 (19.8)	65(19.5) ^{d)}
海外第III相長期安全性試験	1218.40 ^{e)}	2122(100.0)	0 (0.0)	2122(100.0)	2122(100.0)	0 (0.0)
合計		4092(100.0)	1041 (25.4)	3348(81.8) ^{f)}	2942 (71.9) ^{f)}	292(7.1)

- a) プラセボを投与された症例は投与12週後からリナグリプチン5mgまたは10mgの投与に変更された。また、ボグリボースを投与された症例は投与26週後からリナグリプチン5mgまたは10mgの投与に変更された。これらの症例はリナグリプチン合計ならびにリナグリプチン5mgの人数に含まれない。
- b) ピオグリタゾンとリナグリプチンまたはプラセボの2剤投与を同時に開始する初期併用投与試験
- c) メトホルミン群（非盲検）
- d) グリメピリド群（非盲検）
- e) 海外24週投与試験の長期継続試験のため、1218.40の症例数は合計に含まれない。
- f) 海外24週投与試験でプラセボを投与された症例（589例）を含む
- 引用元：CTD 5.3.5.3, Appendix 1, Table 1.1 より作成

国内第III相臨床試験で検証した2型糖尿病患者に対するリナグリプチンの有効性の一貫性の確認には、海外第III相24週投与試験（1218.15, 1218.16, 1218.17, 1218.18）を用いた。これらの試験は、デザイン、評価項目、および適格基準が類似していたため、併合データとして使用した。

メトホルミン+スルホニル尿素薬にリナグリプチンを追加投与したときの有効性は試験1218.18で評価した。試験1218.35では、スルホニル尿素薬にリナグリプチンを追加投与したときの有効性を評価し、試験1218.15ではピオグリタゾンとリナグリプチンを初回投与から併用したときの有効性を検討した。試験1218.35および試験1218.15には、それぞれ52例および97例の日本人患者が組入れられた。

推奨用量は、2 用量以上のリナグリプチンを用いた試験（1218.5, 1218.6, 1218.23）で検討した。

長期有効性は、試験 1218.23 のデータ、海外第 III 相 24 週投与試験（1218.15, 1218.16, 1218.17, 1218.18）のデータとその非盲検継続試験（1218.40）の中間データを併合して検討した。

2.1.1 概要および人口統計学的データ

海外第 III 相 24 週投与試験（1218.15, 1218.16, 1218.17, 1218.18）では、リナグリプチン 5 mg（1 日 1 回）投与とプラセボ投与とを比較した。これらの試験の選択・除外基準はほぼ同一であったが、試験の目的によってスクリーニング時の HbA1c 基準、糖尿病前治療薬の数および種類、腎機能障害の重症度（併用糖尿病治療薬別に規定）に相違があった。併合解析に用いた試験を含め、以下にその概要を試験別に示す。

2.1.1.1 各海外第 III 相 24 週投与試験の概要および人口統計学的データ

試験 1218.16 の概要および人口統計学的データ：リナグリプチン単独投与とプラセボを比較

試験 1218.16 [CTD 5.3.5.1-6] ではリナグリプチンとプラセボを 24 週間投与で比較した。18～80 歳の 2 型糖尿病患者で、BMI が 40 kg/m² 以下、糖尿病治療薬未投与または 1 種類の糖尿病治療薬が投与されていた患者を対象とした。糖尿病治療薬が投与されていた患者は、ランダム化割付け前の 2 週間のプラセボ導入期間を含む、6 週間のウォッシュアウトを実施した。これらの患者の HbA1c は、スクリーニング時 6.5～9.0%を適格とした。糖尿病治療薬未投与の患者は 2 週間のプラセボ導入期間のみを設け、これらの患者の HbA1c はスクリーニング時 7.0～10.0%を適格とした。導入期間開始時の HbA1c は 7.0～10.0%を適格とした。全体として、503 例をリナグリプチン群またはプラセボ群にランダム化割付け（2：1）し、このうち 496 例が FAS に含まれた。患者の 50.4%が欧州および 49.6%がアジアから登録され、患者の 54.0%が白人、46.0%がアジア人であり、黒人患者はいなかった。患者の 56.3%が糖尿病治療薬未投与例であり、43.8%に糖尿病治療薬が投与されていた。患者の 52.2%が女性で、平均年齢は 55.9 歳、ベースライン時の平均 BMI は 29.09 kg/m²であった [CTD 5.3.5.3, Appendix 1, Table 3.1.1.1, 3.2.1.1]。その他の主要なベースライン値を以下に要約する（表 2.1.1.1: 1）。

表 2.1.1.1: 1 試験 1218.16 における主要なベースライン値の要約- FAS

	Placebo	Linagliptin 5 mg
Number of patients, N (%)	163 (100%)	333 (100%)
Baseline HbA1c, mean (SD)	8.0% (0.9)	8.0% (0.9)
Baseline FPG [mg/dL], mean (SD)	168.7 (39.3)	164.7 (41.9)
Diabetes for >5 years	25.2%	25.2%
Microvascular disease ^{a)} - yes	15.3%	13.8%
Macrovascular disease		
Coronary artery disease	16.6%	13.2%
Peripheral artery occlusive disease	4.3%	3.3%
Cerebrovascular disease	5.5%	3.3%
Antihypertensives	62.0%	55.9%
Lipid-lowering drugs	35.6%	31.2%
Concomitant diagnoses at screening		
At least 1 concomitant diagnosis	82.2%	84.1%
Vascular disorders	23.9%	26.4%
Cardiac disorders	11.0%	14.1%

a) 網膜症, 腎症, ニューロパチーを含む

引用元: CTD 5.3.5.3, Appendix 1, Table 3.2.1.1, 3.3.1.1, 3.3.1.2, 3.3.1.3 より作成

試験 1218.17 の概要および人口統計学的データ: メトホルミンを投与されている患者におけるリナグリプチンとプラセボの比較

本試験では、メトホルミンにリナグリプチンを追加投与したときの有効性をプラセボと 24 週間で比較した [CTD 5.3.5.1-7]。メトホルミン以外に糖尿病治療薬が投与されていた患者は、ランダム化割付け前にメトホルミン以外の糖尿病治療薬を 6 週間ウォッシュアウトした。ランダム化割付け前に 2 週間のプラセボ導入期間を設定した。1500 mg/日以上メトホルミンが投与されていた患者を適格とし、1500 mg/日以下が投与されていた患者は、その用量が最大耐容量であることが治験担当医師により確認された場合に限り組入れた。メトホルミンの用量は、ランダム化割付け前の 12 週以上で安定しているものとした。その他の適格基準は試験 1218.16 とほぼ同じであった。

全体として 701 例の患者をリナグリプチン群またはプラセボ群にランダム化割付けし (3 : 1)、700 例に治験薬を投与し、688 例が FAS に含まれた。患者の 39.5%がアジア、26.3%が欧州、18.8%が北米、15.4%が南米からの登録であった。患者の 76.5%が白人、22.4%がアジア人、1.2%が黒人であった。すべての患者に糖尿病治療薬が投与されており、68.6%が 1 種類の薬剤を、31.4%が 2 種類以上の薬剤を投与されていた。患者の 45.6%が女性であった。平均年齢は 56.6 歳、ベースライン時の平均 BMI は 29.90 kg/m² であった [CTD 5.3.5.3, Appendix 1, Table 3.1.1.1, 3.2.1.1]。その他の主要なベースライン値を以下に要約する (表 2.1.1.1: 2)。

表 2.1.1.1: 2 試験 1218.17 における主要なベースライン値の要約- FAS

	Placebo	Linagliptin 5 mg
Number of patients, N (%)	175 (100%)	513 (100%)
Baseline HbA _{1c} , mean (SD)	8.0% (0.9)	8.1% (0.9)
Baseline FPG [mg/dL], mean (SD)	166.4 (41.9)	169.6 (43.5)
Diabetes for >5 years	53.1%	55.6%
Microvascular disease ^{a)} - yes	12.6%	17.3%
Macrovascular disease		
Coronary artery disease	6.9%	7.4%
Peripheral artery occlusive disease	1.7%	1.2%
Cerebrovascular disease	2.9%	1.9%
Antihypertensives	60.0%	59.6%
Lipid-lowering drugs	45.1%	43.7%
Concomitant diagnoses at screening		
At least 1 concomitant diagnosis	89.1%	89.3%
Vascular disorders	40.0%	41.7%
Cardiac disorders	14.9%	11.3%

a) 網膜症, 腎症, ニューロパチーを含む

引用元: CTD 5.3.5.3, Appendix 1, Table 3.2.1.1, 3.3.1.1, 3.3.1.2, 3.3.1.3 より作成

試験 1218.18 の概要および人口統計学的データ: メトホルミン+スルホニル尿素薬を投与されている患者におけるリナグリプチンとプラセボとの比較

本試験では、メトホルミン+スルホニル尿素薬の 2 剤併用療法にリナグリプチンを追加投与したときの有効性をプラセボと 24 週間投与で比較した [CTD 5.3.5.1-8]。メトホルミン+スルホニル尿素薬は、スクリーニング期間およびプラセボ導入期間を含む、全試験期間を通して服用し、用量は変更しないものとした。メトホルミンは 1500 mg/日以上、または患者の最大耐容量で投与するものとした。さらに、スルホニル尿素薬も患者の最大耐容量を投与するものとした。メトホルミンおよびスルホニル尿素薬の用量および用法は、組入れ前の 10 週間以上で安定しているものとした。その他の選択基準および除外基準は他の海外第 III 相 24 週投与試験とほぼ同じであった。

全体として 1058 例をリナグリプチン群またはプラセボ群にランダム化割付けし (3 : 1), 1055 例に治験薬を投与し, 1040 例が FAS に含まれた。患者の 50.6%がアジア, 22.3%が南米, 18.6%が欧州, 8.6%が北米からの登録であった。患者の 52.7%がアジア人, 46.5%が白人, 0.8%が黒人であった。すべての患者に 2 種類以上の糖尿病治療薬が投与されていた。患者の 52.8%が女性であった。平均年齢は 58.1 歳, ベースライン時の平均 BMI は 28.32 kg/m²であった [CTD 5.3.5.3, Appendix 1, Table 3.1.1.1, 3.2.1.1]。その他の主要なベースライン値を以下に要約する (表 2.1.1.1: 3)。

表 2.1.1.1: 3 試験 1218.18 における主要なベースライン値の要約- FAS

	Placebo	Linagliptin 5 mg
Number of patients, N (%)	262 (100%)	778 (100%)
Baseline HbA _{1c} , mean (SD)	8.1% (0.8)	8.1% (0.8)
Baseline FPG [mg/dL], mean (SD)	162.6 (37.1)	159.3 (36.5)
Diabetes for >5 years	73.7%	73.1%
Microvascular disease ^{a)} - yes	34.7%	35.6%
Macrovascular disease		
Coronary artery disease	9.9%	10.5%
Peripheral artery occlusive disease	3.4%	1.7%
Cerebrovascular disease	3.1%	3.6%
Antihypertensives	59.9%	61.8%
Lipid-lowering drugs	38.2%	39.1%
Concomitant diagnoses at screening		
At least 1 concomitant diagnosis	92.0%	90.5%
Vascular disorders	27.1%	29.2%
Cardiac disorders	19.5%	20.4%

a) 網膜症, 腎症, ニューロパチーを含む

引用元: CTD 5.3.5.3, Appendix 1, Table 3.2.1.1, 3.3.1.1, 3.3.1.2, 3.3.1.3 より作成

試験 1218.15 の概要および人口統計学的データ: リナグリプチン+ピオグリタゾン初期併用投与とピオグリタゾンの比較

本試験 [CTD 5.3.5.1-5] ではリナグリプチン+ピオグリタゾン 30 mg の併用投与とピオグリタゾン 30 mg の単独投与を 24 週にわたり比較した。糖尿病治療薬が投与されていた患者は、6 週のウォッシュアウト（ウォッシュアウト期間の最後の 2 週はプラセボ導入期間）を、糖尿病治療薬未投与の患者は、2 週のプラセボ導入期間をランダム化割付け前に実施した。導入期間開始時の HbA_{1c} は、他の海外第 III 相 24 週投与試験より高い値（7.5~11.0%）を適格とした。その他の選択基準および除外基準は他の海外第 III 相 24 週投与試験とほぼ同じであった。

全体で 389 例をリナグリプチン群またはプラセボ群にランダム化割付け（2:1）して治験薬を投与し、380 例が FAS に含まれた。患者の 74.5%が欧州、25.5%がアジア（日本）から登録され、患者の 73.9%が白人、26.1%がアジア人であった。患者の 38.9%（プラセボ 33.6%、リナグリプチン 41.7%）が女性であった。患者の 49.7%が糖尿病治療薬未投与であり、31.6%が 1 種類の糖尿病治療薬、18.7%が 2 種類以上の糖尿病治療薬を投与されていた。平均年齢は 57.3 歳、ベースライン時の平均 BMI は 29.06 kg/m²であった [CTD 5.3.5.3, Appendix 1, Table 3.1.1.1, 3.2.1.1]。その他の主要なベースライン値を以下に要約する（表 2.1.1.1: 4）。

表 2.1.1.1: 4 試験 1218.15 における主要なベースライン値の要約- FAS

	Placebo	Linagliptin 5 mg
Number of patients, N (%)	128 (100%)	252 (100%)
Baseline HbA _{1c} , mean (SD)	8.6% (0.9)	8.6% (0.8)
Baseline FPG [mg/dL], mean (SD)	190.3 (43.8)	189.8 (42.7)
Diabetes for >5 years	42.2%	42.5%
Microvascular disease ^{a)} - yes	9.4%	11.1%
Macrovascular disease		
Coronary artery disease	8.6%	11.1%
Peripheral artery occlusive disease	0.8%	2.4%
Cerebrovascular disease	2.3%	1.2%
Antihypertensives	54.7%	56.0%
Lipid-lowering drugs	35.2%	43.3%
Concomitant diagnoses at screening		
At least 1 concomitant diagnosis	84.4%	86.1%
Vascular disorders	30.5%	28.2%
Cardiac disorders	13.3%	11.5%

a) 網膜症, 腎症, ニューロパチーを含む

引用元: CTD 5.3.5.3, Appendix 1, Table 3.2.1.1, 3.3.1.1, 3.3.1.2, 3.3.1.3 より作成

2.1.1.2 海外第 III 相 24 週投与試験の併合解析の概要および人口統計学的データ

海外第 III 相 24 週投与試験 4 試験の併合解析では, 2604 例が FAS に含まれた。地理的分布では, 最も大きな割合をアジア (43.8%) が占め, 次いで欧州 (34.8%), 南米 (13.0%), 北米 (8.4%) であったため, 患者の 59.9%が白人, 39.5%がアジア人, 0.6%が黒人であった。

試験参加前に 2 種類以上の糖尿病治療薬を投与されていた患者 (プラセボ群 46.6%, リナグリプチン群 52.7%) の割合が最も高く, 1 種類の糖尿病治療薬が投与されていた患者 (プラセボ群 31.7%, リナグリプチン群 30.8%) の割合は約 3 分の 1, 糖尿病治療薬未投与の患者 (プラセボ群 21.7%, リナグリプチン群 16.5%) の割合が最も低かった。

人口統計学的特性は試験間で均衡しており, 患者の 48.8%が女性, 平均年齢は 57.2 歳, ベースライン時の平均 BMI は 28.99 kg/m²であった [CTD 5.3.5.3, Appendix 1, Table 3.1.1.1, 3.2.1.1]。その他の主要なベースライン値を以下に要約する (表 2.1.1.2: 1)。

表 2.1.1.2: 1 海外第 III 相 24 週投与試験（併合データ）における主要なベースライン値の要約 - FAS

	Placebo	Linagliptin 5 mg
Number of patients, N (%)	728 (100%)	1876 (100%)
Baseline HbA _{1c} , mean (SD)	8.2% (0.9)	8.2% (0.8)
Baseline FPG [mg/dL], mean (SD)	169.9 (41.1)	167.3 (41.5)
Diabetes for >5 years	52.3%	55.7%
Microvascular disease ^{a)} - yes	20.6%	23.5%
Macrovascular disease		
Coronary artery disease	10.4%	10.2%
Peripheral artery occlusive disease	2.7%	1.9%
Cerebrovascular disease	3.4%	2.8%
Antihypertensives	59.5%	59.4%
Lipid-lowering drugs	38.7%	39.5%
Concomitant diagnoses at screening		
At least 1 concomitant diagnosis	87.8%	88.4%
Vascular disorders	30.1%	32.0%
Cardiac disorders	15.4%	15.6%

a) 網膜症, 腎症, ニューロパチーを含む

引用元: CTD 5.3.5.3, Appendix 1, Table 3.2.1.1, 3.3.1.1, 3.3.1.2, 3.3.1.3 より作成

2.1.2 HbA_{1c} 変化量

海外第 III 相 24 週投与試験 4 試験における有効性の主解析は、HbA_{1c} のベースライン値から最終有効測定値までの変化量に基づき行った。これらの試験では、プラセボ導入期間の開始時の HbA_{1c} 値 (<8.5%, ≥8.5%) により層別ランダム化を行った。試験 1218.18 を除き、登録時の糖尿病治療薬数による層別ランダム化も行った。薬剤を固定効果、ベースライン HbA_{1c} を共変量とする共分散分析を行った。糖尿病治療薬数をランダム化の層別因子とした試験では、糖尿病の前治療薬数も固定効果に含めた。ベースライン HbA_{1c} は、ランダム化割付けされた治験薬の開始前の HbA_{1c} 値としたが、ウォッシュアウト開始前の測定値は除外した。治験薬の初回投与後から治験薬の最終投与後 7 日までに測定した HbA_{1c} 値を「投与時」とした。その他のすべての有効性評価項目については、治験薬の初回投与から治験薬の最終投与後 1 日までに測定された場合に「投与時」の値とした。海外第 III 相 24 週投与試験 4 試験の併合解析も同様の方法で実施した。すなわち、ベースライン HbA_{1c} を共変量、ウォッシュアウトの有無、薬剤、試験、薬剤と試験の交互作用を固定因子に含む共分散分析を行った。

主解析では、救援治療薬投与後に得られた HbA_{1c} 値を除外したが、救援治療薬の影響を評価するため、救援治療薬投与開始後に得られた HbA_{1c} 値を含めた感度解析 (LOCF-ROC) を実施した。同様に、重要な治験実施計画書遵守違反 (主要評価項目に影響を与えた可能性がある) の影響を評価するため、LOCF 法でデータを補完した感度解析 [PPS (LOCF)], および早期中止

例の影響を評価するため、治験薬を 149 日間以上投与され、救援治療薬の使用がなく投与終了後の有効な HbA_{1c} の値が存在する患者に基づく感度解析 (FAS-completers) を実施した。

2.1.2.1 試験 1218.16 における HbA_{1c} 変化量 - 他の糖尿病治療薬を併用していない患者におけるプラセボとリナグリプチンの比較

試験 1218.16 の HbA_{1c} のベースラインの平均値は、プラセボ群 8.00%、リナグリプチン群 8.00% であった。投与 24 週後の HbA_{1c} は、プラセボ群でベースラインより上昇し、リナグリプチン群で低下した。ベースラインからの調整平均変化量は、プラセボ群で 0.25%、リナグリプチン群で -0.44% であった。リナグリプチン群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プチンのプラセボに対する優越性が検証された (p<0.0001) (表 2.1.2.1: 1)。

表 2.1.2.1: 1 試験 1218.16 でリナグリプチンを 24 週間単独投与したときの HbA_{1c} [%] のベースラインからの変化量 - FAS (LOCF)

Study/ treatment group	Number of patients	Baseline HbA _{1c} , mean (SD)	Change from baseline in HbA _{1c}		Difference from placebo		
			Mean (SD)	Adjusted mean (SE)	Adjusted mean (SE)	95% CI	p-value
1218.16 ^{a)}							
Placebo	163	8.00 (0.86)	0.22 (1.07)	0.25 (0.07)			
Linagliptin	333	8.00 (0.87)	-0.46 (0.81)	-0.44 (0.05)	-0.69 (0.08)	(-0.85, -0.53)	<0.0001

a) ANCOVA: 薬剤, ベースライン HbA_{1c}, 糖尿病の前治療薬の数をモデルに含む

引用元: CTD 5.3.5.3, Appendix 1, Table 4.1.1.1 より作成

試験 1218.16 の結果は、他のリナグリプチン単独投与試験 (1218.5 および 1218.23) の結果と合致するものであった。

リナグリプチン単独投与の有効性を検討した 3 試験において、リナグリプチンによる HbA_{1c} の低下作用はプラセボよりも優れており、臨床的に意義のある低下であった。リナグリプチン 5 mg 投与の効果 (プラセボとの調整平均変化量の差) は -0.47~-0.87% であり、3 試験の 95% 信頼区間は重なっていた。24 週間投与である試験 1218.16 で観察された低下は、試験 1218.5, 試験 1218.23 の 12 週の時点で既に達成されていた。リナグリプチン単独投与の HbA_{1c} 低下作用は複数の試験で一貫しており、国内第 III 相臨床試験 1218.23 の結果を裏付けている (図 2.1.2.1: 1)。

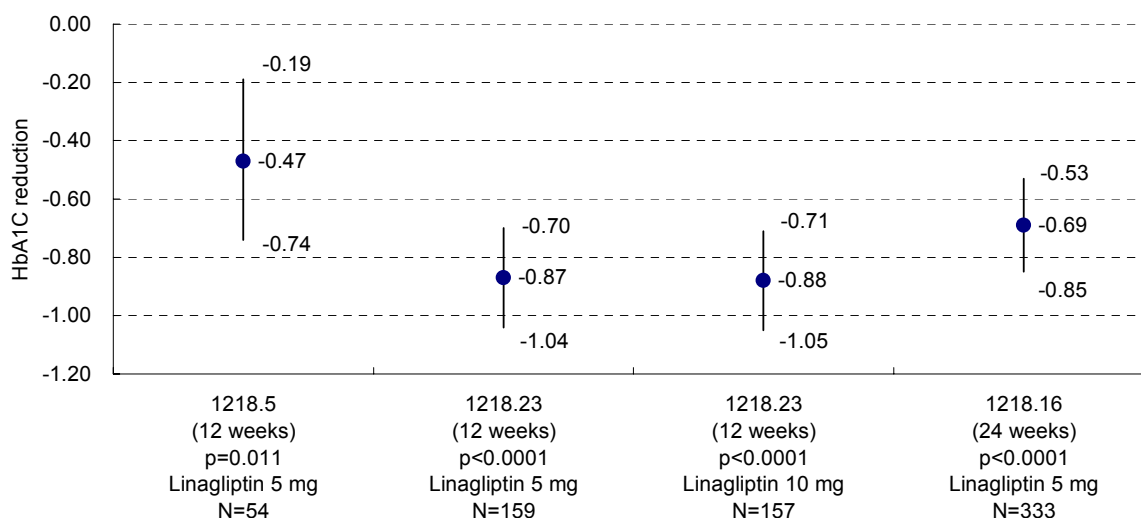


図 2.1.2.1: 1 リナグリプチンを単独投与した試験における, HbA1c のプラセボとの調整平均の差および 95%信頼区間

引用元 : CTD 5.3.5.3, Appendix 1, Table 4.1.1.1, Appendix 3, Table 4.1.1.1, 4.4.1.1 より作成

2.1.2.2 試験 1218.17における HbA1c 変化量 - メトホルミン投与下の患者におけるプラセボとリナグリプチンの比較

試験 1218.17 の HbA1c のベースラインの平均値は, プラセボ群 8.02%, リナグリプチン群 8.09% であり, 2 群間に差はなかった。投与 24 週後の HbA1c は, 試験 1218.16 と同様にプラセボ群でベースラインより上昇し, リナグリプチン群で低下した。ベースラインからの調整平均変化量は, プラセボ群で 0.15%, リナグリプチン群で-0.49%であった。リナグリプチン群のプラセボ群に対する調整平均変化量の差は-0.64% (95%信頼区間: -0.78~-0.50%) であり, メトホルミン治療への追加療法としてのリナグリプチンのプラセボに対する優越性が検証された (p<0.0001) (表 2.1.2.2: 1)。

表 2.1.2.2: 1 試験 1218.17 における 24 週投与後の HbA1c [%] のベースラインからの変化量 - FAS (LOCF)

Study/ treatment group	Number of patients	Baseline HbA _{1c} , mean (SD)	Change from baseline in HbA _{1c}		Difference from placebo		
			Mean (SD)	Adjusted mean (SE)	Adjusted mean (SE)	95% CI	p-value
1218.17 ^{a)}							
Placebo	175	8.02 (0.88)	0.10 (1.00)	0.15 (0.06)			
Linagliptin	513	8.09 (0.86)	-0.56 (0.83)	-0.49 (0.04)	-0.64 (0.07)	(-0.78, -0.50)	<0.0001

a) ANCOVA : 薬剤, ベースライン HbA1c, 糖尿病の前治療薬の数をモデルに含む

引用元 : CTD 5.3.5.3, Appendix 1, Table 4.1.1.1 より作成

試験 1218.17 の結果は、メトホルミン治療下の患者にリナグリプチンを追加投与した第 II 相臨床試験 1218.6 の結果と合致するものであった。リナグリプチン 5 mg 群における HbA1c のベースラインからの調整平均変化量は、試験 1218.6 (12 週後) と試験 1218.17 (24 週後) でほぼ同じであり (それぞれ-0.48%および-0.49%)、リナグリプチン群とプラセボ群の HbA1c の変化量の差は、いずれも統計学的に有意であった ($p < 0.0001$)。

メトホルミン治療下の患者にリナグリプチンを追加投与したときの効果は、糖尿病治療薬未投与の患者に投与したときと同程度であった (試験 1218.17 は-0.64%、試験 1218.6 は-0.72%、試験 1218.5 は-0.47%、試験 1218.23 は-0.87%)。メトホルミン投与の有無にかかわらず、リナグリプチンを 24 週投与した効果は、試験 1218.16 で-0.69%、試験 1218.17 で-0.64%と同程度であった。したがって、リナグリプチンの HbA1c 低下作用は、単独投与とメトホルミンとの併用投与で差がなく、12 週投与時から臨床的に意義のある効果が認められた。

2.1.2.3 メトホルミン+スルホニル尿素薬投与患者を対象とした試験 1218.18、リナグリプチンをピオグリタゾンと初期併用した試験 1218.15 およびスルホニル尿素薬投与患者を対象とした試験 1218.35 における HbA1c 変化量

試験 1218.18 の HbA1c のベースラインの平均値は、プラセボ群 8.14%、リナグリプチン群 8.15% であり、2 群間に差はなかった。投与 24 週後の HbA1c のベースラインからの調整平均変化量は、プラセボ群で-0.10%、リナグリプチン群で-0.72%であった。リナグリプチン群のプラセボ群に対する調整平均変化量の差は-0.62% (95%信頼区間: -0.73~-0.50%) であり、メトホルミンとスルホニル尿素薬の併用治療への追加療法としてのリナグリプチンのプラセボに対する優越性が検証された ($p < 0.0001$ (表 2.1.2.3: 1))。

表 2.1.2.3: 1 試験 1218.18 (メトホルミン+スルホニル尿素薬への追加療法) における 24 週投与後の HbA1c [%] のベースラインからの変化量 - FAS (LOCF)

Study/ treatment group	Number of patients	Baseline HbA _{1c} , mean (SD)	Change from baseline in HbA _{1c}		Difference from placebo		
			Mean (SD)	Adjusted mean (SE)	Adjusted mean (SE)	95% CI	p-value
1218.18 ^a							
Placebo	262	8.14 (0.84)	-0.10 (0.87)	-0.10 (0.05)			
Linagliptin	778	8.15 (0.80)	-0.72 (0.86)	-0.72 (0.03)	-0.62 (0.06)	(-0.73, -0.50)	<0.0001

a) ANCOVA : 薬剤, ベースライン HbA1c をモデルに含む

引用元 : CTD 5.3.5.3, Appendix 1, Table 4.1.1.1 より作成

メトホルミン+スルホニル尿素薬で治療下の患者にリナグリプチンを追加投与したときの効果の大きさ (-0.62%) は、糖尿病治療薬未投与の患者に投与したとき (試験 1218.16, -0.69%) と同程度であった。リナグリプチンは、メトホルミン+スルホニル尿素薬の 2 剤併用下でも、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある HbA1c 低下をもたらすことが示された。

試験 1218.15 では、リナグリプチンとピオグリタゾンを初回投与時から併用した場合の有効性を、リナグリプチン+ピオグリタゾンとプラセボ+ピオグリタゾンの比較により検討した。24 週投与後、両投与群とも HbA1c のベースラインからの低下がみられたが、低下量は、リナグリプチン+ピオグリタゾン群の方が有意に大きかった (調整平均変化量の差は 0.51%, 95%信頼区間: -0.71~-0.30%; p<0.0001) (表 2.1.2.3: 2)。

本試験に参加した日本人患者で、投与 24 週後の HbA1c の解析に含まれたのは、プラセボ群で 32 例、リナグリプチン群で 65 例であった。HbA1c のベースラインの平均値はプラセボ群で 8.63%, リナグリプチン群で 8.80% であり、2 群間に差はみられなかった。投与 24 週後における調整平均変化量はプラセボ群で -0.24%, リナグリプチン群で -1.13% であった。リナグリプチン群のプラセボ群に対する調整平均変化量の差は -0.89% (95%信頼区間: -1.30~-0.48%) であり、試験 1218.15 全体の結果と同様に統計学的に有意な差がみられた。

ピオグリタゾン治療下の患者にリナグリプチンを追加投与したときの有効性を示すエビデンスは、非盲検継続試験 (1218.40) の中間データに基づいた。試験 1218.15 でプラセボ群 (ピオグリタゾン単独投与群) に割付けられた患者の 24 週間投与後の HbA1c のベースラインからの平均変化量は -0.56% であった (救援治療薬投与後に測定された値を除く)。これらの患者が、継続試験 1218.40 でリナグリプチンの追加投与を開始し (ピオグリタゾン+リナグリプチンの併用投与)、30 週投与したところ、HbA1c は平均でさらに 0.63% 低下した。ピオグリタゾン療法へのリナグリプチンの追加投与は、他の糖尿病治療薬 (メトホルミンまたはメトホルミン+スルホニル尿素薬) で治療下の患者への追加投与、および糖尿病治療薬未投与患者への単独投与の場合と同程度の HbA1c 低下をもたらした [CTD 5.3.5.2-1, Table 15.2.2.1.1: 2]。

表 2.1.2.3: 2 試験 1218.15 (リナグリプチン+ピオグリタゾンの初回投与時からの併用投与) において 24 週投与後の HbA1c [%] のベースラインからの変化量 - FAS (LOCF)

Study/ treatment group	Number of patients	Baseline HbA _{1c} , mean (SD)	Change from baseline in HbA _{1c}		Difference from placebo		
			Mean (SD)	Adjusted mean (SE)	Adjusted mean (SE)	95% CI	p-value
1218.15 ^{a)}							
Placebo	128	8.58 (0.87)	-0.75 (1.21)	-0.56 (0.09)			
Linagliptin	252	8.60 (0.79)	-1.25 (1.07)	-1.07 (0.06)	-0.51 (0.10)	(-0.71, -0.30)	<0.0001

a) ANCOVA: 薬剤, ベースライン HbA1c, 糖尿病の前治療薬の数をモデルに含む

引用元: CTD 5.3.5.3, Appendix 1, Table 4.1.1.1 より作成

試験 1218.35 では、スルホニル尿素薬治療下の患者にリナグリプチンを追加投与したときの有効性をプラセボと 18 週投与で比較した。この試験の患者は全員、スルホニル尿素薬が投与されていた。登録の時点でスルホニル尿素薬に加えてもう 1 種類のその他の糖尿病治療薬を使用していた患者は、ランダム化割付け 6 週以上前にその投与を中止した。試験 1218.35 の HbA1c のベースライン値は、プラセボ群 8.60%、リナグリプチン群 8.61%で、2 群間に差はなかった。投与 18 週後のベースラインからの調整平均変化量は、プラセボ群で-0.07%、リナグリプチン群で-0.54%であった。リナグリプチン群のプラセボ群に対する HbA1c の調整平均変化量の差は-0.47% (95%信頼区間：-0.70~-0.24%, $p<0.0001$) であり、スルホニル尿素薬に対する追加療法として、リナグリプチンのプラセボに対する優越性が認められた。

試験 1218.35 に参加した日本人患者でのベースライン値は、プラセボ群で 8.51%、リナグリプチン群で 8.65%であり、2 群間に大きな差はなかった。投与 18 週後の調整平均変化量は、プラセボ群で-0.19%、リナグリプチン群で-0.90%であり、その差は-0.71% (95%信頼区間：-1.14~-0.28%, $p=0.0017$) であった。日本人患者におけるリナグリプチン群のプラセボ群に対する効果は、全体での結果よりやや高く、日本人においてもスルホニル尿素薬に対する追加療法としてのリナグリプチンの効果は示された。

試験 1218.18, 1218.35, 1218.15 の結果を、下記の図 2.1.2.3: 1 に要約する。

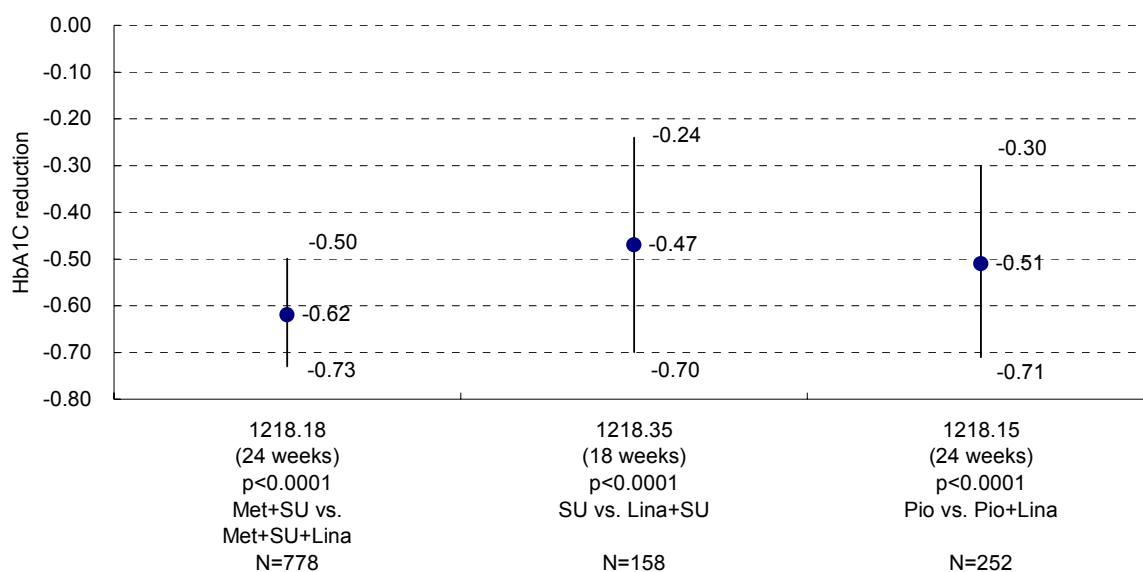


図 2.1.2.3: 1 HbA1c のプラセボとの調整平均変化量の差および 95%信頼区間

引用元：CTD 5.3.5.3, Appendix 1, Table 4.1.1.1, Table 4.4.1.1 より作成

プラセボ群とリナグリプチン群との HbA1c の調整平均変化量の差は、3 試験で範囲が-0.47~-0.62%と同程度であった。糖尿病治療薬を未投与の患者でも、24 週の治験薬投与後のプラセボ群とリナグリプチン群との HbA1c の調整平均変化量の差は-0.69%であった (表 2.1.2.1: 1)。したがって、リナグリプチン 5 mg の投与は、併用治療薬の種類 (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) にかかわらず、HbA1c をさらに低下させると結論できる。薬理学的作用機序から、リナグリプチンによる効果は、他の糖尿病治療薬による効果に対し、相加的であると考えられた。

2.1.2.4 併合解析における HbA1c 変化量

リナグリプチンは、海外第 III 相 24 週投与試験において、臨床的に意義のある HbA1c の低下をもたらした。併合解析において、リナグリプチン群とプラセボ群との調整平均変化量の差は -0.61% であり、プラセボ群との HbA1c 変化量の差は、個々の試験においても、併合解析においても統計学的に有意 ($p < 0.0001$) であった (表 2.1.2.4: 1)。薬剤、ベースライン HbA1c、ウォッシュアウトの有無、試験は、HbA1c の変化量に対して有意な要因であった (いずれも $p < 0.0001$)。薬剤と試験の交互作用が存在しなかったことは ($p = 0.4787$)、リナグリプチンの効果がすべての試験および併合解析において同程度であったとの結論を裏付けている。

すべての試験においてリナグリプチンの HbA1c 低下作用の大きさ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。

表 2.1.2.4: 1 併合した海外第 III 相臨床試験における 24 週投与後の HbA1c [%] のベースラインからの変化量 - FAS (LOCF)

Study/ treatment group	Number of patients	Baseline HbA _{1c} , mean (SD)	Change from baseline in HbA _{1c}		Difference from placebo		
			Mean (SD)	Adjusted mean (SE)	Adjusted mean (SE)	95% CI	p-value
Pool ^{a)}							
Placebo	728	8.16 (0.88)	-0.09 (1.06)	-0.03 (0.03)			
Linagliptin	1876	8.17 (0.85)	-0.70 (0.91)	-0.64 (0.02)	-0.61 (0.04)	(-0.69, -0.54)	<0.0001

a) ANCOVA: 薬剤、ベースライン HbA1c、ウォッシュアウトの有無、試験、薬剤と試験の交互作用をモデルに含む。

引用元: CTD 5.3.5.3, Appendix 1, Table 4.1.1.1 より作成

主要解析は FAS に基づいて実施した。なお、救援治療薬投与後に得られた HbA1c 値は除外した。FAS に基づく全体の結果は、感度解析によって確認し、救援治療薬の使用 (FAS LOCF-ROC 解析、プラセボとの調整平均変化量の差: -0.55%)、および重大な治験実施計画書からの逸脱の除外 (PPS 解析、プラセボとの調整平均変化量の差: -0.62%) は、実質的な影響を及ぼさなか

った。試験完了例（FAS-completers）に基づく解析では、プラセボ群でHbA1c低下量がわずかに大きくなったため、調整平均変化量の差はやや小さくなり、-0.50%であった。

2.1.2.5 治療目標効果の達成率（HbA1cが7%未満に低下した患者の割合）

試験 1218.15, 1218.16, 1218.17, 1218.18 で投与 24 週後に HbA1c が 7.0%未満に低下した患者の割合は、リナグリプチン群で、それぞれ 42.9, 28.2, 28.3, 31.2%, プラセボ群で、それぞれ 30.5, 15.3, 11.4, 9.2%であった。治療目標効果を達成した患者の割合は併用療法の違いにより若干の差がみられたが、ロジスティック回帰の結果から、それぞれの試験でリナグリプチン群がプラセボ群に比較して有意に高いことが示された。また、併合データでの HbA1c の治療目標効果を達成した患者の割合は、リナグリプチン群で 31.4%, プラセボ群で 14.8%であり、4 試験それぞれの結果と同様、リナグリプチン群がプラセボ群に比較して有意に高かった（オッズ比 3.49, $p < 0.0001$ ）。

2.1.3 空腹時血糖

2.1.3.1 海外第 III 相臨床試験における空腹時血糖および併合解析

24 週投与後の空腹時血糖のベースラインからの変化量の併合解析を行った。単独投与、ピオグリタゾンとの初回投与時からの併用投与、メトホルミン治療に対する追加投与、およびメトホルミンとスルホニル尿素薬の併用治療に対する追加投与それぞれにおいて、リナグリプチンは、プラセボと比較して投与 24 週後までに空腹時血糖値を有意に低下させることが示された（図 2.1.3.1: 1）。しかし、併用療法の違いにより空腹時血糖値のベースラインからの低下に対するリナグリプチンの効果の大きさは異なった。

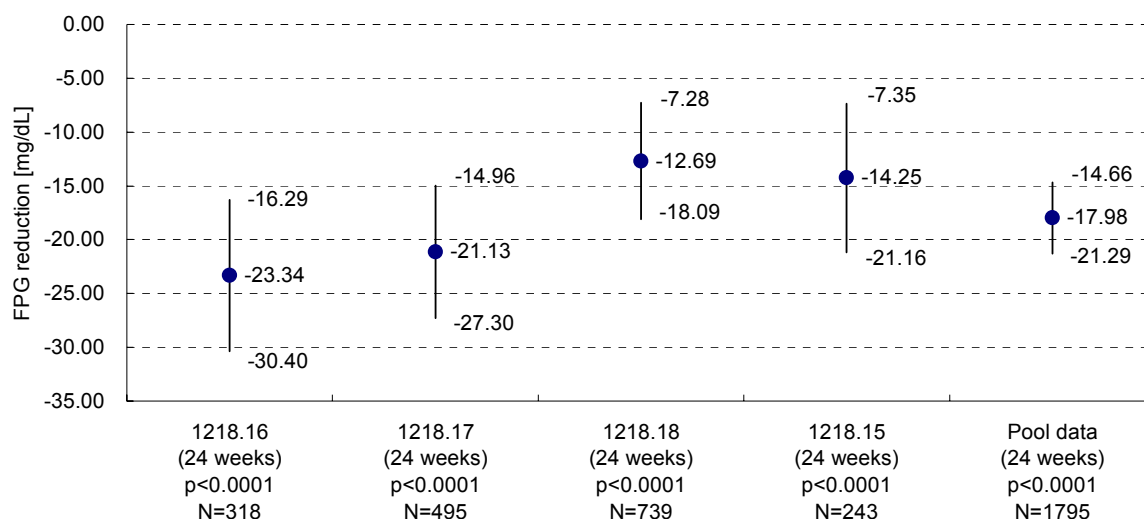


図 2.1.3.1: 1 海外第 III 相臨床試験および併合解析における空腹時血糖の調整平均変化量および 95%信頼区間

引用元：CTD5.3.5.3, Appendix 1, Table 4.1.2.1 より作成

併合データでは、空腹時血糖におけるリナグリプチン群のプラセボ群に対する調整平均変化量の差は-17.98 mg/dL と統計学的に有意であった。しかし、4 試験間で調整平均変化量の差にはばらつきがあり、試験 1218.15 (-14.25 mg/dL)、試験 1218.18 (-12.69 mg/dL) は、試験 1218.16 (-23.34 mg/dL)、試験 1218.17 (-21.13 mg/dL) と比較して小さかった。そのため、併合データでは、薬剤と試験の間に交互作用がみられた ($p=0.0446$)。

2.1.3.2 併用治療別の空腹時血糖の変化

基礎療法なしの試験における空腹時血糖の変化

リナグリプチン単独投与の有効性を検討したすべての試験 (1218.5, 1218.16, 1218.23) において、リナグリプチンによる空腹時血糖濃度の改善はプラセボよりも優れており、臨床的に意義のあるものであることが示された。リナグリプチン単独投与の一貫した有効性により、国内第 III 相臨床試験 1218.23 の結果が裏付けられた。空腹時血糖の低下に関するデータを、表 2.1.3.2:1 に要約する。

メトホルミン治療にリナグリプチンを追加投与した試験における空腹時血糖の変化

試験 1218.6, 1218.17 ではメトホルミン治療へリナグリプチンまたはプラセボを追加投与した。このプラセボ対照試験において、投与期間の違い (12 週と 24 週) にもかかわらず、プラセボに対する空腹時血糖の調整平均変化量の差は両試験で同程度であり、いずれも統計学的に有意であった ($p<0.0001$)。両試験で結果は一貫しており、メトホルミン治療にリナグリプチンを追加投与したとき、臨床的に意義のある効果が得られることが示された。

空腹時血糖に対するリナグリプチン 24 週投与の効果の大きさは、糖尿病治療薬が未投与の場合と、メトホルミン治療を受けていた場合で同程度 (試験 1218.17 : -21.13 mg/dL, 試験 1218.16 : -23.34 mg/dL) であった。これは、空腹時血糖の低下についても、リナグリプチンの効果はメトホルミンの効果に相加的であることを示している。空腹時血糖低下に関するデータを表 2.1.3.2:1 に要約する。

スルホニル尿素薬治療患者を対象とした試験 (1218.35)、メトホルミン+スルホニル尿素薬治療患者を対象とした試験 (1218.18) およびリナグリプチンとピオグリタゾンの初回投与からの併用投与試験 (1218.15) における空腹時血糖の変化

試験 1218.35 では、投与 18 週後の空腹時血糖のベースラインからの調整平均変化量は、プラセボ群で-1.79 mg/dL、リナグリプチン群で-8.21 mg/dL であり、リナグリプチン群はプラセボ群に比べ低下の程度は大きかったが、統計学的に有意な差ではなかった ($p=0.2406$)。日本人患者でも同様に、投与 18 週後のベースラインからの調整平均変化量は、プラセボ群で-4.16 mg/dL、

リナグリプチン群で-13.80 mg/dL と、リナグリプチン群はプラセボ群に比べ低下したが、統計学的に有意な差ではなかった ($p=0.2423$)。

試験 1218.18 では、投与 24 週後の空腹時血糖のベースラインからの調整平均変化量は、両群ともに他の試験と比較して低かったが、リナグリプチン群のプラセボ群に対する調整平均変化量の差は-12.69 mg/dL で、統計学的に有意であった ($p<0.0001$)。

試験 1218.15 は、他の試験と異なり、ピオグリタゾン 30 mg を初回投与時から併用投与したため、投与 24 週後の空腹時血糖は、両群でベースラインから明らかに低下した。投与 24 週間における空腹時血糖のベースラインからの調整平均変化量は、プラセボ群で-18.52 mg/dL、リナグリプチン群で-32.77 mg/dL であった。リナグリプチン群のプラセボ群に対する調整平均変化量の差は-14.25 mg/dL で統計学的に有意であった ($p<0.0001$)。

試験 1218.15 に参加した日本人患者での解析結果は、試験 1218.15 全体の結果と類似していた。投与 24 週間における空腹時血糖のベースラインからの調整平均変化量は、プラセボ群で-12.54 mg/dL、リナグリプチン群で-31.13 mg/dL であった。リナグリプチン群のプラセボ群に対する調整平均変化量の差は-18.59 mg/dL で統計学的に有意であった ($p=0.0035$)。

表 2.1.3.2: 1 海外第 II/III 相臨床試験における空腹時血糖 (mg/dL) のベースラインからの変化 - FAS (LOCF)

Study/ treatment group	No. of patients ^{a)}	Baseline FPG, mean (SD)	Change from baseline in FPG		Difference from placebo/comparator		
			Mean (SD)	Adjusted mean (SE)	Adjusted mean (SE)	95% CI	p-value
Double-blind trials without background medication							
1218.5/ ^{b)} Endpoint assessed after 12 weeks							
Placebo	63	181.22 (33.93)	6.90 (34.13)	5.92 (4.30)			
Linagliptin ^{c)}	54	190.81 (40.64)	-10.35 (39.99)	-9.20 (4.65)	-15.12 (6.36)	(-27.72, -2.51)	0.0192
1218.16/ ^{d)} Endpoint assessed after 24 weeks							
Placebo	149	165.72 (37.69)	13.28 (42.84)	14.86 (2.98)			
Linagliptin	318	163.86 (41.58)	-8.53 (37.43)	-8.48 (2.03)	-23.34 (3.59)	(-30.40, -16.29)	<0.0001
Double-blind trials with metformin background							
1218.6/ ^{b)} Endpoint assessed after 12 weeks							
PBO+Met	68	185.54 (38.72)	12.99 (39.86)	12.67 (4.17)			
Lina+Met ^{c)}	62	189.29 (42.36)	-22.77 (29.15)	-22.43 (4.37)	-35.10 (6.04)	(-47.05, -23.15)	<0.0001
1218.17/ ^{d)} Endpoint assessed after 24 weeks							
PBO+Met	159	163.81 (39.30)	10.79 (47.86)	10.46 (2.80)			
Lina+Met	495	168.98 (43.03)	-12.69 (37.99)	-10.68 (1.65)	-21.13 (3.14)	(-27.30, -14.96)	<0.0001
Double-blind trial with SU background							
1218.35/ ^{d)} Endpoint assessed after 18 weeks							
PBO+SU	78	171.00 (46.88)	1.21 (43.79)	-1.79 (4.54)			
Lina+SU	155	180.10 (49.82)	-10.05 (46.75)	-8.21 (3.28)	-6.42 (5.46)	(-17.18, 4.34)	0.2406
Double-blind trial with metformin+SU							
1218.18/ ^{b)} Endpoint assessed after 24 weeks							
PBO+Met+SU	248	162.60 (37.20)	6.86 (38.87)	8.07 (2.38)			
Lina+Met+SU	739	159.20 (36.54)	-4.21 (41.97)	-4.61 (1.38)	-12.69 (2.75)	(-18.09, -7.28)	<0.0001
Double-blind trial with an initial combination of linagliptin and Pioglitazone							
1218.15/ ^{d)} Endpoint assessed after 24 weeks							
PBO+Pio	122	186.43 (39.77)	-21.35 (37.12)	-18.52 (2.99)			
Lina+Pio	243	188.36 (42.14)	-36.28 (38.24)	-32.77 (2.18)	-14.25 (3.51)	(-21.16, -7.35)	<0.0001

Lina=リナグリプチン, Pio=ピオグリタゾン, PBO=プラセボ, Met=メトホルミン, SU=スルホニル尿素

a) ベースラインの空腹時血糖値および1つ以上の投与時空腹時血糖値を有する FAS 患者

b) ANCOVA : 薬剤, ベースライン HbA1c, ベースライン空腹時血糖をモデルに含む

c) リナグリプチン 5 mg 投与患者のみ

d) ANCOVA : 薬剤, ベースライン HbA1c, ベースライン空腹時血糖, 糖尿病の前治療薬の数をモデルに含む。

引用元 : CTD5.3.5.3, Appendix 1, Tables 4.1.2.1, Tables 4.4.2.1 より作成

2.1.4 体重変化量

試験 1218.16, 1218.17, 1218.18 の体重のベースラインの平均値は, リナグリプチン群とプラセボ群で大きな差はなかった。この 3 試験では, 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両群ともに小さく (-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。

上記の海外第 III 相臨床試験から, リナグリプチンによる体重への影響は小さく, 国内第 III 相臨床試験の結果と合致していた。

2.1.5 長期有効性

国内第 III 相臨床試験で確認された長期有効性を補完するデータとして、海外第 III 相臨床試験の非盲検継続投与試験である試験 1218.40 の中間データを先行試験のデータと組み合わせ、最長で 54 週の長期有効性データを示した。経時的なデータを、欠測値は補完せず (OC)、救援療法開始後に得られた値は欠測値として解析した。

試験 1218.40 は、中間データであるため、先行試験からリナグリプチンを投与された患者に対し投与 54 週までの HbA1c 推移を示す (先行試験 1218.15 : 235 例, 1218.16 : 296 例, 1218.17 : 457 例, 1218.18 : 544 例)。リナグリプチン単独投与患者では (先行試験 1218.16), 投与 12 週後にベースラインから -0.53% 低下し, 54 週まで -0.48 ~ -0.55% の範囲で推移した。メトホルミン+リナグリプチン併用投与患者では (先行試験 1218.17), 投与 12 週後にベースラインから -0.65% 低下し, 54 週まで -0.63 ~ -0.71% の範囲で推移した。メトホルミン+スルホニル尿素薬+リナグリプチンの 3 剤併用投与患者では (先行試験 1218.18), 投与 12 ~ 18 週後で HbA1c のベースラインから最も低下し (-0.87 ~ -0.89%), その後も効果は維持し, -0.67 ~ -0.72% の範囲で推移した。ピオグリタゾン+リナグリプチンを初回投与時から併用投与した患者では (先行試験 1218.15), 他の 3 試験よりも HbA1c 低下量が大きく, 投与 18 週時で -1.38%, 投与 54 週後までその効果は維持した (-1.56%)。併用療法の違いにより投与 12 週後までの HbA1c 推移に違いはあったものの, リナグリプチンは投与開始から HbA1c を有意に低下させ, その効果は投与 54 週まで持続した。

2.5.5 安全性の概括評価

1 安全性の解析

リナグリプチンの臨床開発プログラムは 37 試験からなり、内訳は第 I 相試験 24 試験（腎機能障害および肝機能障害の重症度による影響を検討した試験：各 1 試験を含む）、第 II 相試験 4 試験、および第 III 相試験 9 試験である。第 III 相試験のうち 1 試験は、第 III 相試験 4 試験（試験 1218.15, 1218.16, 1218.17, 1218.18）の長期継続投与試験 1 試験である。このうち、日本人が含まれる試験は、国内臨床試験である第 I 相試験 1218.11, 第 II 相試験 1218.12 および第 III 相試験 1218.23（いずれも単独療法）、他の経口糖尿病薬との併用試験である国際共同試験 1218.15（ピオグリタゾン併用）および 1218.35（スルホニル尿素薬併用）、ならびに試験 1218.15 の継続投与試験である試験 1218.40 の計 6 試験である。

臨床的安全性の解析では、プラセボおよびボグリボースに対する優越性ならびに長期安全性・忍容性を検討した国内第 III 相試験である試験 1218.23 を主体に安全性を評価した。さらに、リナグリプチンの安全性をより広く検討するため、リナグリプチンの臨床開発プログラムに含まれる全 37 試験の安全性成績を投与期間、対照群の種類などから 8 つの試験分類に分け、その結果を提示した（試験分類については CTD 2.7.4.1.1.3 項参照）。この 37 試験には、上記の日本人が対象となった計 6 試験が含まれる。

国内第 III 相試験（試験 1218.23）

国内第 III 相試験である試験 1218.23 は、2 型糖尿病を対象としてリナグリプチン単独療法（1 日 5 mg および 10 mg）の安全性をプラセボ（12 週間投与）およびボグリボース（26 週間投与）と比較検討した。また、リナグリプチン長期投与（52 週間）における安全性について検討し、サブグループ解析により患者特性、疾患特性、および併用薬の影響について検討した。

国内および海外臨床試験の併合

試験分類 1～5 では、主にリナグリプチンの申請用量である 1 日 5 mg の安全性について検討した。試験分類 1 は 2 型糖尿病患者を対象とした全試験を併合した最大の試験分類である。本試験分類の目的は、安全性の概要を示し、臨床試験の相、リナグリプチンの用量、剤形によらず、リナグリプチンが投与された 2 型糖尿病患者を対象とした全試験で認められた有害事象を示すことである。試験分類 2（プラセボ対照試験）は、プラセボと比較してリナグリプチンの安全性プロファイルを明らかにする上で特に重要である。試験分類 1～3 には多くの試験が重複している。試験分類 2（プラセボ対照試験）には試験分類 1（2 型糖尿病患者を対象とする全試験）の患者の約 80%が含まれ、プラセボ対照試験の包括的な試験分類であるため、サブグループ解析を行った。2 型糖尿病患者の多くは経口糖尿病治療薬の併用による治療を受けている現状から、安全性データは糖尿病の基礎治療薬別に解析することが重要であるため、基礎治療薬別（単独療法、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

ン)のサブグループ解析を行った。また患者特性、疾患特性、および併用薬の影響についてもサブグループ解析した。試験分類3はプラセボ対照試験のうち24週間投与時の安全性を評価する解析集団とし、試験分類2の患者の約71%が含まれる。

実薬対照52週試験1218.20(試験分類4に分類)では、2型糖尿病患者において、実薬対照薬(グリメピリド)と比較したリナグリプチンの長期安全性を検討した。

試験分類5では、2型糖尿病患者に対するリナグリプチンの長期安全性を併合解析により検討した。

試験分類6では、2型糖尿病患者に対するリナグリプチンの用量別(1日2.5 mg以下、5 mgおよび10 mg)の安全性を検討した。

試験分類7では、健康被験者におけるリナグリプチンの安全性の結果を示した。

試験分類8では、特別な患者集団(腎機能障害または肝機能障害)におけるリナグリプチンの安全性について検討した。

安全性解析に用いた試験分類を表1:1に要約し、各試験分類の詳細および概要は臨床的安全性の概要[CTD 2.7.4.1.1.3項]に記載した。

表 1: 1 リナグリプチンの安全性解析における試験分類

	Characteristics of grouping (categories of analysis)	Treatment durations	Studies (without preceding '1218')	Number of patients treated ^{a)}
試験分類 1	All trials with linagliptin in patients (linagliptin 5 mg vs. linagliptin all doses)	12 days to 104 weeks	.2, .3, .5, .6, <u>.12</u> , <u>.15</u> , .16, .17, .18, .20, <u>.23</u> , <u>.35</u> , .37, <u>.40</u> , .50 (pooled analysis)	n=4687
試験分類 2	All placebo-controlled trials with linagliptin 5 mg in patients (Placebo vs. linagliptin 5 mg)	12 days to 24 weeks	.2, .3, .5, .6, <u>.15</u> , .16, .17, .18, <u>.23</u> , <u>.35</u> , .37, .50 (pooled analysis)	n=3749
試験分類 3	Placebo-controlled trials with linagliptin 5 mg in patients (Placebo vs. linagliptin 5 mg)	24 weeks	<u>.15</u> , .16, .17, .18 (pooled analysis)	n=2647
試験分類 4	Long-term safety in an active-controlled trial in patients (linagliptin 5 mg vs. glimepiride)	≥52 weeks	.20 (by-study analysis)	n=1559
試験分類 5	Long-term safety in controlled and uncontrolled trials in patients (linagliptin 5 mg)	52 to ≤102 weeks	.20, <u>.23</u> , .40 (pooled analysis)	n=3436
試験分類 6	Placebo-controlled trials with more than one linagliptin dose level in patients (Placebo, linagliptin ≤2.5 mg, 5 mg, 10 mg)	12 days to 52 weeks	.2, .3, .5, .6, <u>.12</u> , <u>.23</u> (pooled analysis)	n=1100
試験分類 7	Phase I trials in healthy subjects (linagliptin total)	1 to 21 days	.1, .4, .7, .8, .9, .10, <u>.11</u> , .13, .25, .28, .29, .30, .31, .32, .33, .34, .44, .45, .58, .67 (pooled analysis)	n=453
試験分類 8	Trials in patients with renal and hepatic impairment (renal: without vs. mild vs. moderate vs. severe vs. ESRD; hepatic: without vs. mild vs. moderate vs. severe)	1 to 10 days	.26, .27 (by-study analysis)	n=84

a) 例数は Treated Set に基づく。下線は日本人が組入れられた試験を示す
 引用元：SCS [CTD 2.7.4, 第 1.1.3 項] より作成

解析対象集団

Treated Set (TS) は、治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者／被験者から構成される。患者／被験者の内訳、ベースライン時の人口統計学的特性およびその他の特性、合併症および併用薬、安全性（有害事象、臨床検査値、バイタルサイン）は TS で解析した。

注意：個々の試験結果は、個々の試験データベースではなくプロジェクトのデータベースを用いて、この安全性の評価のために再計算した。臨床的安全性の概要で示す解析結果は、試験レポートとは異なり、併合試験データ、修正済み統計モデル、異なる解析セット、および／または、異なる補完法に主に基づくものである。したがって、個々の試験レポートで示される試験結果と、この SCS で示されるそれとの間では、数値にわずかな違いが生じていることがある。

国内第 III 相試験 1218.23 の TS には以下に定義された TS12, TS26 および TSLI の 3 種類がある。
TS12：12 週間投与のプラセボ群，リナグリプチン 5 mg 群またはリナグリプチン 10 mg 群に割付けられ，治験薬が投与された患者
TS26：26 週間投与のボグリボース群，リナグリプチン 5 mg 群またはリナグリプチン 10 mg 群に割付けられ，治験薬が投与された患者
TSLI：導入期終了直後から，あるいはプラセボまたはボグリボースからの切替えによりリナグリプチン 5 mg またはリナグリプチン 10 mg が投与された患者

併用薬

併用薬は世界保健機関（WHO）医薬品辞書 20 年 月版を用いてコード化した。合併症および有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン の器官別大分類（SOC）および基本語（PT）を用いてコード化した。

有害事象

ランダム化割付けした治験薬の初回投与日から治験薬の最終投与の 7 日後までに発現した有害事象を治験期間中の有害事象と定義した。この期間に発現した全事象を「投与期間中」の事象に分類し，治験薬最終投与の 7 日を超えて発現した有害事象を「投与期間終了後」に分類した。長期継続試験に参加した患者については，長期継続試験の初回投与日以降に発現した有害事象を，その試験での「投与期間中」の事象に分類した。

規制当局（FDA, EMA）からの助言に基づき，対象疾患，同薬効クラスの薬剤，あるいは他の糖尿病治療薬により発現が懸念される一部の有害事象，過敏症反応，腎イベント，肝イベント，重症皮膚有害反応および肺炎を「特に注目すべき有害事象」として定義した。

特に低血糖イベントの検出に重点を置いた。国内第 III 相試験 1218.23 および試験分類 3～5 に含まれる試験では，標準的な有害事象報告に加え，有害事象が低血糖イベントに関連するのか，あるいは低血糖イベントの結果であるのかを判定するよう治験担当医師に依頼した。これらの「治験担当医師が判定した低血糖症」に該当した事象については臨床的安全性の概要 [CTD 2.7.4.1.1.4 項] に詳述する。試験分類の一部（試験分類 1, 2, 6, 7, 8）は，低血糖症に関して治験担当医師の判定が示されていない試験を含んでいる。これらの試験における全ての低血糖イベントを包括的に評価するため，MedDRA 高位語（HLT）「低血糖状態 NEC」および MedDRA PT 「血中ブドウ糖減少」を 1 つの特別検索カテゴリー（SSC 内）で統合して用いた。また，治験担当医師の判定が示されていた試験分類 3（24 週間プラセボ対照試験）および試験分類 4（試験 1218.20）についても同様の解析を追加した。試験分類 1～4 では，治験薬と因果関係がある低血糖イベント，および「治験薬の投与中止に至った治験薬と因果関係が否定できない低血糖イベント」を，本 SSC に基づいて解析した。

低血糖症以外の「特に注目すべき有害事象」は、MedDRA 標準検索式（広域および狭域 MedDRA 標準検索式 [SMQ]）に基づいて解析を行った。定義に関する詳細は CTD 2.7.4.1.1.4 項に記載した。広域 SMQ 検索式は特異性が低すぎたため、狭域 SMQ 検索式による解析のみを示した。広域 SMQ 検索式による解析は SCS の Appendix 2 [U ■ 1607, CTD 5.3.5.3, Table 2.5.4] に記載した。

心血管リスクの解析

リナグリプチン投与との関連の可能性がある心血管リスク上昇の評価には特に注意を払い検討した。国内試験 1218.23 を含む第 III 相試験では、試験治療下で発現した致死的な全報告事象および脳卒中または心筋虚血（心筋梗塞を含む）が疑われる事象について、臨床イベント委員会（CEC：Clinical Event Committee）が盲検下で判定した。CEC は循環器内科医 3 名（CEC Cardiology）および神経内科医 3 名（CEC Neurology）で構成され、CEC Cardiology はすべての致死的事象（脳卒中イベントを除く）および心筋虚血が疑われるイベントを判定し、CEC Neurology は脳卒中（致命的・非致命的脳卒中）が疑われるイベントを判定した。CEC は、心血管死、脳卒中、または心筋虚血が事前に規定した定義を満たすかどうかを評価した。CEC による盲検下での判定に基づきメタアナリシスを行った。主要評価項目は、心血管死（致命的脳卒中および致死的心筋梗塞）、非致死的心筋梗塞、非致命的脳卒中、および不安定狭心症からなる複合エンドポイントとした。さらに、FDA が定めたエンドポイントである主要な心血管イベント（MACE：Major Adverse Cardiac Events）について解析した。解析結果の概要は CTD 2.7.4, 第 2.2.1.4.3 項に示し、統計解析に関する詳細および全解析結果は、メタアナリシス報告書 [U ■ 1736, CTD 5.3.5.3] に示した。

臨床検査

国内第 III 相試験 1218.23 および海外第 III 相 24 週間投与試験（試験分類 3）を対象として、臨床検査値の解析を行った。安全性臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）の測定用検体は、ほぼすべての来院時に採取した。ランダム化割付けされた治験薬の初回投与後から治験薬最終投与後 7 日間までに得られた臨床検査値を、投与期中の検査値として評価した。臨床検査値の解析は特定の試験分類に限って実施した。海外第 III 相 24 週間投与試験については臨床検査値の記述統計量を示し、基準値範囲からの逸脱および臨床的に問題となりうる異常値（PCSA：Possibly Clinically Significant Abnormality）の解析も行った。腎機能障害および肝機能検査値の解析（potential Hy's Law case の特定を含む）も、試験分類 3 で行った。詳細は臨床的安全性の概要 [CTD 2.7.4.3 項] に記載した。

バイタルサインおよび身体的所見

国内第 III 相試験 1218.23 および試験分類 3 でバイタルサインおよび身体的所見の評価を行い、降圧薬の併用によるサブグループ解析を行った。収縮期・拡張期血圧および脈拍数のベースラインからの変化を記述的に解析した。なお、12 誘導心電図（ECG）および身体的所見において臨床的に問題となる異常所見は、有害事象として報告することとした。

詳細は臨床的安全性の概要 [CTD 2.7.4.4 項] に記載した。

2 曝露状況

2.1 国内第 III 相試験 1218.23 における日本人患者の曝露状況

国内第 III 相試験 1218.23 には、計 561 例が割付けられた。試験開始時にプラセボ群およびボグリボース群に割付けられた患者は、それぞれ 12 週および 26 週経過時点で、治験薬をリナグリプチン 5 mg または 10 mg に変更して 52 週まで継続した。結果、計 80 例にプラセボ、計 266 例にリナグリプチン 5 mg、計 274 例にリナグリプチン 10 mg、計 162 例にボグリボースが投与された。治験薬の平均曝露期間はプラセボ：81.1 日、リナグリプチン 5 mg：289.2 日、10 mg：286.4 日、ボグリボース：175.7 日であり、総曝露量はプラセボ：17.8 患者年、リナグリプチン 5 mg：210.6 患者年、10 mg：214.9 患者年、ボグリボース 77.9 患者年であった（表 2.1: 1）。詳細は臨床的安全性の概要 [CTD 2.7.4.1 項] に記載した。

表 2.1: 1 国内第 III 相試験 1218.23 における日本人患者の曝露状況

	Placebo	Linagliptin 5mg	Linagliptin 10mg	Voglibose
Number of patients, N(%)	80 (100.0)	266 (100.0)	274 (100.0)	162 (100.0)
Exposure categories, N(%)				
≥ 1 day	80 (100.0)	266 (100.0)	274 (100.0)	162 (100.0)
≥ 2 weeks	80 (100.0)	266 (100.0)	274 (100.0)	162 (100.0)
≥ 4 weeks	80 (100.0)	265 (99.6)	272 (99.3)	162 (100.0)
≥12 weeks	58 (72.5)	258 (97.0)	268 (97.8)	158 (97.5)
≥24 weeks		254 (95.5)	262 (95.6)	148 (91.4)
≥52 weeks		92 (34.6)	84 (30.7)	
Duration of treatment exposure [days]				
Mean (±SD)	81.1 (10.9)	289.2 (89.5)	286.4 (90.6)	175.7 (25.2)
Median (minimum, maximum)	84.0 (28, 88)	357.0 (14, 371)	357.0 (17, 371)	182.0 (30, 186)
Overall patient years	17.8	210.6	214.9	77.9

引用元：CTD 5.3.5.3, Appendix 4, Table 4.1.1, Table 4.1.2, Table 4.1.3 より作成

2.2 各試験分類における曝露状況

試験分類 1（2 型糖尿病患者を対象とする全試験）は、計 6198 例の患者で構成される。このうちリナグリプチンのいずれかの用量が投与された患者は 4687 例であり、うち 4040 例にリナグリプチン 5 mg を投与した。リナグリプチン 5 mg が投与された 2 型糖尿病患者のうち、曝露期間が 24 週以上の患者は 3430 例、52 週以上の患者は 2390 例、78 週以上の患者は 536 例であった。試験分類 1 の曝露データを表 2.2: 1 に要約する。

表 2. 2: 1 試験分類 1 (2 型糖尿病患者を対象とする全試験) の治験薬曝露状況 - Treated Set

	試験分類 1	
	Linagliptin all doses	Linagliptin 5 mg
Number of patients, N (%)	4687 (100.0)	4040 (100.0)
Exposure categories, N (%)		
≥12 weeks	4274 (91.2)	3811 (94.3)
≥24 weeks	3692 (78.8)	3430 (84.9)
≥52 weeks	2474 (52.8)	2390 (59.2)
≥78 weeks	536 (11.4)	536 (13.3)
Duration of treatment [days]		
Mean (±SD)	336.0 (176.2)	364.7 (165.5)
Median (minimum, maximum)	364 (1, 685)	400 (1, 685)
Overall patient years exposure	4311.4	4034.2

引用元：試験分類 1 [CTD 5.3.5.3, Table 4.1.1] より作成

試験分類 2 の解析では、プラセボ対照期間終了時までのデータを用いた。2 型糖尿病患者 1183 例にプラセボ、2566 例にリナグリプチン 5 mg を投与した。本試験分類における治験薬投与期間は 12 日 (試験 1218.2) ~24 週であった (試験 1218.23 はプラセボ対照期間である 12 週間のデータのみを含めた。試験 1218.50 については、プラセボ対照期間である 18 週間のデータのみを含めた)。平均曝露期間は、プラセボ群で 133.9 日、リナグリプチン 5 mg 群で 148.2 日であった。リナグリプチン 5 mg 群の総曝露量は 1041.4 患者年であった。リナグリプチン群の総曝露量 (患者年) がプラセボ群より高かったが、これはほとんどの試験で不均等割付けしたためである。試験分類 2 の曝露データを表 2.2: 2 に要約する。

表 2. 2: 2 試験分類 2 (プラセボ対照試験) の治験薬曝露状況 - Treated Set

	試験分類 2	
	Placebo	Linagliptin 5 mg
Number of patients, N (%)	1183 (100.0)	2566 (100.0)
Exposure categories, N (%)		
≥12 weeks	1007 (85.1)	2360 (92.0)
≥24 weeks	647 (54.7)	1679 (65.4)
≥52 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)
≥78 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)
Duration of treatment [days]		
Mean (±SD)	133.9 (51.5)	148.2 (42.4)
Median (minimum, maximum)	168 (1, 213)	169 (1, 214)
Overall patient years exposure	433.8	1041.4

引用元：試験分類 2 [U-1607, CTD 5.3.5.3, Table 4.2.1.1] より作成

試験分類 3~8 の曝露状況は臨床的安全性の概要 [CTD 2.7.4.1.2.1.2 項] に示した。

2.3 患者内訳 - 早期中止

2.3.1 国内第 III 相試験 1218.23 における早期中止 [CTD 2.7.4.1.2.3.1 項参照]

12 週間投与 (TS12) における患者の内訳

プラセボ群に 80 例, リナグリプチン 5 mg 群に 159 例, リナグリプチン 10 mg 群に 160 例が割付けられた。12 週間投与の間に治験を中止した患者は, プラセボ群, リナグリプチン 5 mg 群, および 10 mg 群でそれぞれ 6 例 (7.5%), 3 例 (1.9%), および 5 例 (3.1%) であった。治験中止の主な理由は有害事象であった。

26 週間投与 (TS26) における患者の内訳

リナグリプチン 5 mg 群に 159 例, リナグリプチン 10 mg 群に 160 例, ボグリボース群に 162 例が割付けられた。26 週間投与の間に治験を中止した患者は, リナグリプチン 5 mg 群, 10 mg 群, およびボグリボース群でそれぞれ 6 例 (3.8%), 9 例 (5.6%), および 15 例 (9.3%) であった。治験中止の主な理由は有害事象であった。

52 週間投与 (TSLI) における患者の内訳

リナグリプチン 5 mg 群が 266 例, リナグリプチン 10 mg 群が 274 例であった。52 週間投与中に治験を中止した患者はリナグリプチン 5 mg 群および 10 mg 群でそれぞれ 23 例 (8.6%) および 23 例 (11.5%) であった。治験中止の主な中止理由は有害事象であった。

2.3.2 国内・海外試験の併合解析における早期中止 [CTD 2.7.4.1.2.3.2 項参照]

試験分類 1

リナグリプチン 5 mg が投与された 4040 例中 329 例 (8.1%) が治験を中止した。リナグリプチン 5 mg 群において多くみられた治験中止の理由は, 有害事象 (2.5%) および治験薬継続の拒否 (1.9%) であった。

試験分類 2

プラセボ群では 1183 例中 132 例 (11.2%), リナグリプチン 5 mg 群では 2566 例中 182 例 (7.1%) が治験を中止した。有害事象のために治験を中止した患者の割合は, プラセボ群 (2.6%) がリナグリプチン群 (2.2%) より高かった。

3 有害事象

3.1 国内試験 1218.23 における有害事象

3.1.1 12 週間投与における有害事象 (TS12)

12 週間投与における有害事象および重篤な有害事象の発現率は 3 群でほぼ同じであった。リナグリプチン 5 mg 群、10 mg 群およびプラセボ群の有害事象の発現率はそれぞれ 56.0%、53.1% および 56.3%、治験薬と因果関係のある有害事象の発現率は 9.4%、8.8% および 10.0% であった。高度の有害事象はリナグリプチン 5 mg 群および 10 mg 群の各 1 例に発現した。治験中止に至った有害事象はリナグリプチン 5 mg 群、10 mg 群およびプラセボ群で、それぞれ 3 例 (1.9%)、4 例 (2.5%) および 7 例 (8.8%) にみられた。重篤な有害事象は、それぞれ 1 例 (0.6%)、4 例 (2.5%) および 1 例 (1.3%) に発現し、すべて「入院が必要となるもの」であった。致死の有害事象および生命を脅かす有害事象の発現はなかった。

表 3.1.1: 1 有害事象の概要 12 週間投与 (TS12)

	Placebo		Linagliptin 5 mg		Linagliptin 10 mg	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	80	(100.0)	159	(100.0)	160	(100.0)
Patients with any AE	45	(56.3)	89	(56.0)	85	(53.1)
Patients with severe AEs	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Patients with investigator defined drug-related AEs	8	(10.0)	15	(9.4)	14	(8.8)
Patients with significant AEs (protocol-specified events) ^{a)}	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	7	(8.8)	3	(1.9)	4	(2.5)
Patients with serious AEs	1	(1.3)	1	(0.6)	4	(2.5)
Fatal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Immediate life-threatening	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Disability/incapability	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Required hospitalisation	1	(1.3)	1	(0.6)	4	(2.5)
Prolonged hospitalisation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Congenital anomaly	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

a) 過敏症反応、腎イベント、肝イベント (治験担当医師の報告に基づく)

引用元: CTD 5.3.5.1-9, Table 12.2.1.1: 1 より作成

12 週間投与において、プラセボ群に比べてリナグリプチン群で発現率が 2 倍以上高かった有害事象は、器官別大分類で、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」(リナグリプチン 5 mg 群: 3.1%, 10 mg 群: 2.5%, プラセボ群: 1.3%)、 「皮膚および皮下組織障害」(8.2%, 5.6%, 2.5%) であった (CTD2.7.4.2.1.1.1 項)。

いずれかの群で基本語レベルでの発現率が 2% 超の有害事象を表 3.1.1: 2 に示す。プラセボ群よりもリナグリプチン群で発現率が高かった有害事象 (発現率がいずれかの群で 2% 超) は基本語で、鼻咽頭炎 (リナグリプチン 5 mg 群: 16.4%, 10 mg 群: 12.5%, プラセボ群: 12.5%)、鼓腸 (1.9%, 3.8%, 1.3%)、腹部膨満 (3.1%, 1.3%, 0.0%)、下痢 (2.5%, 1.9%, 1.3%)、発疹

(2.5%, 0.6%, 0.0%), 背部痛 (1.9%, 4.4%, 2.5%) であった。12 週間投与において治験担当医師により確認された低血糖イベントを発現した患者はいなかった。

表 3.1.1: 2 有害事象 (いずれかの投与群で 2%超) (12 週間投与) - TS12

MedDRA 器官別大分類 基本語	Placebo		Linagliptin 5mg		Linagliptin 10mg	
	N	%	N	%	N	%
Number of patients	80	100.0	159	100.0	160	100.0
Total with adverse events	45	56.3	89	56.0	85	53.1
Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	12	15.0	38	23.9	33	20.6
Nasopharyngitis(鼻咽頭炎)	10	12.5	26	16.4	20	12.5
Metabolism and nutrition disorders(代謝および栄養障害)	7	8.8	4	2.5	4	2.5
Diabetes mellitus(糖尿病)	4	5.0	1	0.6	0	0.0
Hyperglycaemia(高血糖)	3	3.8	1	0.6	1	0.6
Nervous system disorders(神経系障害)	4	5.0	9	5.7	10	6.3
Headache(頭痛)	2	2.5	2	1.3	2	1.3
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	11	13.8	29	18.2	26	16.3
Constipation(便秘)	5	6.3	9	5.7	5	3.1
Flatulence(鼓腸)	1	1.3	3	1.9	6	3.8
Abdominal distension(腹部膨満)	0	0.0	5	3.1	2	1.3
Diarrhoea(下痢)	1	1.3	4	2.5	3	1.9
Skin and subcutaneous tissue disorders(皮膚および皮下組織障害)	2	2.5	13	8.2	9	5.6
Dermatitis contact(接触性皮膚炎)	2	2.5	0	0.0	0	0.0
Rash(発疹)	0	0.0	4	2.5	1	0.6
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	8	10.0	10	6.3	15	9.4
Back pain(背部痛)	2	2.5	3	1.9	7	4.4
Pain in extremity(四肢痛)	2	2.5	0	0.0	0	0.0

引用元: CTD 5.3.5.3, Appendix 4, Table 5.2.1.1.1.1 より作成

12 週間投与でみられた高度の有害事象は、リナグリプチン 5 mg 群の 1 例 (胆管結石・胆管炎) および 10 mg 群の 1 例 (痔核) であった [CTD 2.7.4.2.1.1.1 項]。

12 週間投与においていずれかの群で発現率が 2%超で治験薬と因果関係があると判定された有害事象は、基本語レベルで便秘 (リナグリプチン 5 mg 群: 3.1%, 10 mg 群: 1.9%, プラセボ群: 10.0%), 腹部膨満 (3.1%, 0.6%, 0.0%) および鼓腸 (1.9%, 3.1%, 1.3%) であった [CTD 2.7.4.2.1.1.1.2 項]。

投与 12 週までに治験中止に至った有害事象の発現率は、リナグリプチン 5 mg 群, 10 mg 群およびプラセボ群でそれぞれ 1.9%, 2.5%および 8.8%であり、基本語レベルでは、プラセボ群の糖尿病 (4 例, 5.0%) および高血糖 (2 例, 2.5%) を除き、いずれも 1 例のみに発現したものであった [CTD 2.7.4.2.1.1.1.3 項]。

3.1.2 26 週間投与における有害事象 (TS26)

26 週間投与における有害事象および重篤な有害事象の発現率は 3 群でほぼ同じであった。リナグリプチン 5 mg 群, 10 mg 群およびボグリボース群の有害事象の発現率は、それぞれ 72.3%,

77.5%および 71.6%，治験薬と因果関係のある有害事象の発現率は 11.3%，10.6%および 18.5%であった。高度の有害事象は各群の各 1 例（0.6%）に発現した。治験中止に至った有害事象はリナグリプチン 5 mg 群，10 mg 群およびボグリボース群で，それぞれ 4 例（2.5%），7 例（4.4%）および 12 例（7.4%）にみられた。重篤な有害事象は，それぞれ 5 例（3.1%），8 例（5.0%）および 7 例（4.3%）に発現した。リナグリプチン 5 mg 群，10 mg 群およびボグリボース群で，それぞれ 5 例（3.1%），8 例（5.0%）および 6 例（3.7%）の患者で「入院が必要となるもの」に該当する重篤な有害事象が報告された。リナグリプチン 5 mg 群の 1 例（患者番号 12710）で「障害・機能不全に陥るもの」に該当する脳出血が，ボグリボース群の 1 例で「その他」の分類に該当する肺癌がそれぞれ報告された。致死の有害事象および生命を脅かす有害事象の発現はなかった。

表 3.1.2: 1 有害事象の概要 26 週間投与（TS26）

	Linagliptin 5 mg		Linagliptin 10 mg		Voglibose	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	159	(100.0)	160	(100.0)	162	(100.0)
Patients with any AE	115	(72.3)	124	(77.5)	116	(71.6)
Patients with severe AEs	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
Patients with investigator defined drug-related AEs	18	(11.3)	17	(10.6)	30	(18.5)
Patients with significant AEs (protocol-specified events) ^{a)}	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	4	(2.5)	7	(4.4)	12	(7.4)
Patients with serious AEs	5	(3.1)	8	(5.0)	7	(4.3)
Fatal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Immediate life-threatening	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Disability/incapability	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Required hospitalisation	5	(3.1)	8	(5.0)	6	(3.7)
Prolonged hospitalisation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Congenital anomaly	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Other	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

a) 過敏症反応，腎イベント，肝イベント（治験担当医師の報告に基づく）

引用元：CTD 5.3.5.1-9, Table 12.2.1.2: 1 より作成

26 週投与において，リナグリプチン群のいずれかの群の発現率が 5%超で，ボグリボース群の 2 倍以上であった有害事象は器官別大分類で，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（リナグリプチン 5 mg 群：5.7%，リナグリプチン 10 mg 群：6.3%，ボグリボース群：3.1%），および「皮膚および皮下組織障害」（13.8%，8.1%および 4.3%）であった。

いずれかの群で基本語レベルでの発現率が 2%超の有害事象を表 3.1.2: 2 に示す。発現率がいずれかの群で 2%超の有害事象のうち，ボグリボース群よりもリナグリプチン群で発現率が高かった有害事象は，鼻咽頭炎（リナグリプチン 5 mg 群：28.9%，10mg 群：24.4%，ボグリボース群：22.2%），気管支炎（3.1%，1.9%，2.5%），胃腸炎（2.5%，1.9%，1.2%），帯状疱疹（2.5%，0.6%，0.0%），高尿酸血症（0.0%，2.5%，0.0%），上気道の炎症（3.1%，3.1%，1.2%），便秘（6.3%，

5.6%, 3.1%), 消化不良 (3.1%, 0.0%, 2.5%), 腹部不快感 (0.6%, 2.5%, 1.2%), 胃炎 (2.5%, 0.6%, 1.2%), 発疹 (3.8%, 0.6%, 0.6%), 湿疹 (3.1%, 3.1%, 1.2%), そう痒症 (2.5%, 2.5%, 0.0%), 背部痛 (5.0%, 5.6%, 3.7%), 筋肉痛 (1.3%, 2.5%, 0.6%) であった。26 週間投与において治験担当医師により確認された低血糖イベントを発現した患者は、リナグリプチン 10 mg 群で 1 例、ボグリボース群で 2 例であった。

表 3.1.2: 2 有害事象（いずれかの投与群で 2%超）（26 週間投与） - TS26

基本語 MedDRA 器官別大分類	Linagliptin 5mg		Linagliptin 10mg		Voglibose	
	N	%	N	%	N	%
Number of patients	159	100.0	160	100.0	162	100.0
Total with adverse events	115	72.3	124	77.5	116	71.6
Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	70	44.0	58	36.3	56	34.6
Nasopharyngitis(鼻咽頭炎)	46	28.9	39	24.4	36	22.2
Bronchitis(気管支炎)	5	3.1	3	1.9	4	2.5
Cystitis(膀胱炎)	0	0.0	1	0.6	4	2.5
Gastroenteritis(胃腸炎)	4	2.5	3	1.9	2	1.2
Herpes zoster(帯状疱疹)	4	2.5	1	0.6	0	0.0
Metabolism and nutrition disorders(代謝および栄養障害)	7	4.4	12	7.5	14	8.6
Diabetes mellitus(糖尿病)	1	0.6	4	2.5	7	4.3
Hyperuricaemia(高尿酸血症)	0	0.0	4	2.5	0	0.0
Nervous system disorders(神経系障害)	17	10.7	15	9.4	16	9.9
Dizziness(浮動性めまい)	2	1.3	2	1.3	4	2.5
Headache(頭痛)	3	1.9	2	1.3	4	2.5
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	9	5.7	10	6.3	5	3.1
Upper respiratory tract inflammation(上気道の炎症)	5	3.1	5	3.1	2	1.2
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	48	30.2	38	23.8	49	30.2
Diarrhoea(下痢)	9	5.7	5	3.1	15	9.3
Constipation(便秘)	10	6.3	9	5.6	5	3.1
Flatulence(鼓腸)	4	2.5	7	4.4	10	6.2
Abdominal distension(腹部膨満)	6	3.8	3	1.9	7	4.3
Dyspepsia(消化不良)	5	3.1	0	0.0	4	2.5
Abdominal discomfort(腹部不快感)	1	0.6	4	2.5	2	1.2
Dental caries(齲歯)	2	1.3	3	1.9	4	2.5
Gastritis(胃炎)	4	2.5	1	0.6	2	1.2
Periodontitis(歯周炎)	0	0.0	1	0.6	4	2.5
Skin and subcutaneous tissue disorders(皮膚および皮下組織障害)	22	13.8	13	8.1	7	4.3
Rash(発疹)	6	3.8	1	0.6	1	0.6
Eczema(湿疹)	5	3.1	5	3.1	2	1.2
Pruritus(そう痒症)	4	2.5	4	2.5	0	0.0
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	19	11.9	24	15.0	14	8.6
Back pain(背部痛)	8	5.0	9	5.6	6	3.7
Myalgia(筋肉痛)	2	1.3	4	2.5	1	0.6

引用元：CTD 5.3.5.3, Appendix 4, Table 5.2.1.1.1.2 より作成

高度の有害事象はリナグリプチン 5 mg 群, 10 mg 群およびボグリボース群で各 1 例, 計 3 例にみられたが, リナグリプチン群の 2 例は, 12 週間投与時にみられたものであった。ボグリボース群でみられた高度な有害事象は糖尿病であった [CTD 2.7.4.2.1.1.2.1 項]。

26 週間投与において, いずれかの群で発現率が 2%超で治験薬と因果関係がある有害事象は, 鼓腸 (2.5%, 3.8%, 6.2%), 下痢 (0.6%, 0.0%, 5.6%), 腹部膨満 (3.1%, 1.3%, 3.7%) および便秘 (3.1%, 1.9%, 0.0%) であった [CTD 2.7.4.2.1.1.2.2 項]。

投与 26 週までに治験中止に至った有害事象の発現率は、リナグリプチン 5 mg 群、10 mg 群およびボグリボース群でそれぞれ 2.5%、4.4%および 7.4%であり、基本語レベルでは、リナグリプチン 10 mg 群およびボグリボース群の糖尿病（3 例：1.9%、6 例：3.7%）を除き、いずれも 1 例のみに発現したものであった [CTD 2.7.4.2.1.1.2.3 項]。

3.1.3 52 週間投与における有害事象 (TSLI)

52 週間投与におけるリナグリプチン 5 mg 群および 10 mg 群の有害事象および重篤な有害事象の発現率は両群でほぼ同じであった。リナグリプチン 5 mg 群および 10 mg 群の有害事象の発現率は、それぞれ 76.7%および 81.8%、治験薬と因果関係のある有害事象の発現率は 10.2%および 10.6%であった。高度の有害事象は各群 3 例（1.1%）に発現した。

治験中止に至った有害事象は、それぞれ 16 例（6.0%）および 16 例（5.8%）にみられ、重篤な有害事象は、20 例（7.5%）および 14 例（5.1%）に発現した。なお、致死性有害事象および生命を脅かす有害事象の発現はなかった。

表 3.1.3: 1 有害事象の概要 52 週間投与 (TSLI)

	Linagliptin 5 mg		Linagliptin 10 mg	
	N	(%)	N	(%)
Number of patients	266	(100.0)	274	(100.0)
Patients with any AE	204	(76.7)	224	(81.8)
Patients with severe AEs	3	(1.1)	3	(1.1)
Patients with investigator defined drug-related AEs	27	(10.2)	29	(10.6)
Patients with significant AEs (protocol-specified events) ^{a)}	2	(0.8)	3	(1.1)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	16	(6.0)	16	(5.8)
Patients with serious AEs	20	(7.5)	14	(5.1)
Fatal	0	(0.0)	0	(0.0)
Immediate life-threatening	0	(0.0)	0	(0.0)
Disability/incapability	1	(0.4)	1	(0.4)
Required hospitalisation	19	(7.1)	14	(5.1)
Prolonged hospitalisation	0	(0.0)	0	(0.0)
Congenital anomaly	0	(0.0)	0	(0.0)
Other	5	(1.9)	2	(0.7)

a) 過敏症反応、腎イベント、肝イベント（治験担当医師の報告に基づく）

引用元：CTD 5.3.5.1-9, Table 12.2.1.3: 1 より作成

52 週間投与において、有害事象の発現が最も多かった器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（リナグリプチン 5 mg 群：45.1%、10 mg 群：44.5%）で、次いで「胃腸障害」（28.6%、28.5%）に分類される有害事象であった。

いずれかの群で基本語レベルでの発現率が 2%超の有害事象を表 3.1.3: 2 に示す。発現率の高かった有害事象は基本語レベルで、鼻咽頭炎（リナグリプチン 5 mg 群：31.6%、リナグリプチン 10 mg 群：29.6%）、背部痛（5.6%、7.7%）、および便秘（4.5%、6.9%）であり、いずれの事象も発現率は両群で大きく変わらなかった。

表 3.1.3: 2 有害事象（いずれかの投与群で 2%超）（52 週間投与） - TSLI

基本語	MedDRA 器官別大分類	Linagliptin 5mg		Linagliptin 10mg	
		N	%	N	%
Number of patients		266	100.0	274	100.0
Total with adverse events		204	76.7	224	81.8
Infections and infestations(感染症および寄生虫症)		120	45.1	122	44.5
Nasopharyngitis(鼻咽頭炎)		84	31.6	81	29.6
Bronchitis(気管支炎)		9	3.4	8	2.9
Gastroenteritis(胃腸炎)		8	3.0	6	2.2
Upper respiratory tract infection(上気道感染)		7	2.6	3	1.1
Influenza(インフルエンザ)		3	1.1	6	2.2
Metabolism and nutrition disorders(代謝および栄養障害)		28	10.5	28	10.2
Diabetes mellitus(糖尿病)		12	4.5	11	4.0
Hyperlipidaemia(高脂血症)		6	2.3	3	1.1
Nervous system disorders(神経系障害)		30	11.3	27	9.9
Headache(頭痛)		6	2.3	4	1.5
Eye disorders(眼障害)		19	7.1	31	11.3
Cataract(白内障)		4	1.5	8	2.9
Diabetic retinopathy(糖尿病性網膜症)		2	0.8	6	2.2
Vascular disorders(血管障害)		6	2.3	7	2.6
Hypertension(高血圧)		1	0.4	6	2.2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)		21	7.9	25	9.1
Upper respiratory tract inflammation(上気道の炎症)		12	4.5	13	4.7
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)		76	28.6	78	28.5
Constipation(便秘)		12	4.5	19	6.9
Diarrhoea(下痢)		10	3.8	6	2.2
Dental caries(齲歯)		8	3.0	7	2.6
Flatulence(鼓腸)		4	1.5	8	2.9
Dyspepsia(消化不良)		7	2.6	2	0.7
Gastritis(胃炎)		7	2.6	3	1.1
Abdominal distension(腹部膨満)		6	2.3	3	1.1
Abdominal pain upper(上腹部痛)		6	2.3	6	2.2
Abdominal discomfort(腹部不快感)		2	0.8	6	2.2
Periodontitis(歯周炎)		2	0.8	6	2.2
Skin and subcutaneous tissue disorders(皮膚および皮下組織障害)		37	13.9	32	11.7
Eczema(湿疹)		9	3.4	6	2.2
Pruritus(そう痒症)		5	1.9	8	2.9
Rash(発疹)		6	2.3	6	2.2
Musculoskeletal and connective tissue disorders(筋骨格系および結合組織障害)		43	16.2	56	20.4
Back pain(背部痛)		15	5.6	21	7.7
Arthralgia(関節痛)		5	1.9	6	2.2
Myalgia(筋肉痛)		4	1.5	6	2.2
Injury, poisoning and procedural complications(傷害、中毒および処置合併症)		26	9.8	22	8.0
Contusion(挫傷)		7	2.6	6	2.2
Fall(転倒・転落)		7	2.6	0	0.0

引用元：CTD 5.3.5.3, Appendix 4, Table 5.2.1.1.1.3 より作成

52 週間投与において、高度の有害事象はリナグリプチン 5 mg 群および 10 mg 群で各 3 例、計 6 例にみられたが、いずれの高度の有害事象も基本語レベルで各 1 例の発現であり、内訳は、5 mg 群：冠動脈閉塞、胆管結石・胆管炎、急性心筋梗塞・うっ血性心不全、10 mg 群：急性冠動脈症候群、脳梗塞、痔核であった [CTD 2.7.4.2.1.1.3.1 項]。

52 週間投与においていずれかのリナグリプチン群で発現率が 1%超でリナグリプチンと因果関係があると判定された有害事象は、基本語レベルで、鼓腸（リナグリプチン 5 mg 群：1.5%，リナグリプチン 10 mg 群：2.6%），便秘（1.9%，2.2%），腹部膨満（1.9%，0.7%）であった [CTD 2.7.4.2.1.1.3.2 項]。治験中止に至った有害事象のうち、基本語レベルで 2 例以上に発現した事象は、糖尿病および高血糖であった [CTD 2.7.4.2.1.1.3.3 項]。

3.1.4 サブグループ解析

リナグリプチンを投与された患者（TSLI）に対し、年齢、性別、BMI、腎機能障害、肝機能障害および併用薬（P-糖蛋白阻害薬、CYP 3A4 阻害薬、ACE 阻害薬）による安全性プロファイルへの影響を有害事象の発現率で検討した。

年齢および BMI によるサブグループ解析において、リナグリプチン 5 mg 群および 10 mg 群ともに有害事象の発現率に差はみられなかった。性別では、リナグリプチン 5 mg 群における有害事象発現率は男性患者と女性患者とほとんど変わらなかったが、リナグリプチン 10 mg 群では女性患者の方がやや高かった（表 3.1.4: 1）。

表 3.1.4: 1 ベースライン時の特性別（年齢，性別，BMI）にみた，試験 1218.23 における有害事象発現率（52 週投与） - TSLI

	Linagliptin 5 mg			Linagliptin 10 mg		
	N	n	(%)	N	n	(%)
Number of patients	266	—	—	274	—	—
Patients with any AE		204	(76.7)		224	(81.8)
Age						
< 65	164	126	(76.8)	170	141	(82.9)
>=65	102	78	(76.5)	104	83	(79.8)
Gender						
Male	188	143	(76.1)	193	153	(79.3)
Female	78	61	(78.2)	81	71	(87.7)
BMI						
< 25 kg/m ²	159	121	(76.1)	151	123	(81.5)
>=25 kg/m ²	107	83	(77.6)	123	101	(82.1)

引用元: CTD 5.3.5.1-9, 試験 1218.23, Table 15.3.2.7: 1, Table 15.3.2.8: 1; CTD 5.3.5.3, Appendix 4, Table 5.2.1.1.2.1 より作成

軽度腎機能障害の患者における有害事象の発現率はリナグリプチン 5 mg 群および 10 mg 群で 78.9%および 93.2%であり，正常腎機能患者（76.1%，80.2%）に比べてリナグリプチン 10 mg 群でやや高かった。リナグリプチン 5 mg 群ではほぼ同様であった。なお，試験 1218.23 を含む 2 型糖尿病患者を対象とした全プラセボ対照試験の併合データに基づいた腎機能障害のサブグループ解析結果は，CTD 2.5.5.3.2.2 に記載した。

ベースライン時に肝機能障害を有する患者はリナグリプチン 5 mg 群および 10 mg 群で 2 例および 5 例であり，肝機能障害を有しない患者（264 例，269 例）に比べてごく少数例であったため [CTD 5.3.5.3, Appendix 4, Table 3.1.1]，肝機能障害の影響についてサブグループ解析は実施しなかった。なお，試験 1218.23 を含む 2 型糖尿病患者を対象とした全プラセボ対照試験の併合データに基づいた肝機能障害のサブグループ解析結果は，CTD 2.7.4.5.1.2.2 に記載した。

試験 1218.23 の試験期間中に P-糖蛋白阻害剤を 1 回以上併用した患者はリナグリプチン 5 mg 群および 10 mg 群で 25 例および 28 例であった。P-糖蛋白阻害剤併用例の有害事象発現率は，リナグリプチン 5 mg 群および 10 mg 群で 96.0%および 92.9%であり，いずれの投与群においても P-糖蛋白阻害剤非併用例（74.7%，80.5%）に比べて高かった。P-糖蛋白阻害剤併用例で感染症および寄生虫症の発現率が高かった（非併用例：41.5%，併用例：75.5）が，これは罹患した感染症および寄生虫症の治療に P-糖蛋白阻害剤であるマクライド系抗生物質を使用したことが理由と考えられた。その他の有害事象の発現に一定の傾向はみられなかった。

試験 1218.23 の試験期間中に CYP3A4 阻害剤を 1 回以上併用した患者はリナグリプチン 5 mg 群および 10 mg 群で 27 例および 29 例であった。CYP3A4 阻害剤併用例の有害事象発現率は，リナグリプチン 5 mg 群および 10 mg 群で 96.3%および 93.1%であり，CYP3A4 阻害剤非併用例

(74.5%, 80.4%) に比べて高かった。CYP3A4 阻害剤併用例で感染症および寄生虫症の発現率が高かった（非併用例：41.5%, 併用例：73.2%）が、これは罹患した感染症および寄生虫症の治療に CYP3A4 阻害剤であるマクライド系抗生物質を使用したことが理由と考えられた。その他の有害事象の発現に一定の傾向はみられなかった。

試験 1218.23 の試験期間中に ACE 阻害剤を 1 回以上併用した患者はリナグリプチン 5 mg 群および 10 mg 群で 11 例および 15 例であった。ACE 阻害剤併用例の有害事象発現率は、リナグリプチン 5 mg 群および 10 mg 群で 90.9% および 93.3% であり、ACE 阻害剤非併用例 (76.1%, 81.1%) に比べて高かった。ACE 阻害剤投与により発現頻度が増加すると報告されている咳嗽、過敏症および血管浮腫は、リナグリプチンと ACE 阻害剤併用により発現頻度が顕著に高くなる傾向はみられなかった。

3.2 全試験における有害事象（試験分類 2）

試験分類 2 における有害事象の発現率は、プラセボ群とリナグリプチン 5 mg 群（以下、リナグリプチン群）で同程度であり（プラセボ群：53.8%, リナグリプチン群：55.0%）、有害事象の重症度別の発現率も軽度 (36.8%, 37.6%)、中等度 (15.6%, 15.6%)、または高度 (1.4%, 1.8%) で、群間で違いはなかった。治験薬と因果関係がある有害事象の発現率は、リナグリプチン群がプラセボ群よりわずかに高かった（プラセボ群：8.5%, リナグリプチン群：10.4%）。治験薬と因果関係がある有害事象で最も発現率が高かったのは、リナグリプチン群では低血糖症（プラセボ：2.4%, リナグリプチン：5.0%, 主にメトホルミン+スルホニル尿素薬併用への追加投与時に発現）、プラセボ群では高血糖（プラセボ群：1.5%, リナグリプチン群：0.5%）であった。治験中止に至った有害事象は、プラセボ群がリナグリプチン群より高かった (3.6%, 2.3%)。この発現率の差 1.3% は、主に高血糖 (0.9%, 0.2%) および血中ブドウ糖増加 (0.4%, 0.1%) の発現率がプラセボ群で高かったことによるものであった。重篤な有害事象の発現率は両投与群とも低く（プラセボ群：2.5%, リナグリプチン群：2.7%）、多くは入院を必要とした有害事象であった (1.9%, 2.5%)。この試験分類では、致死的な重篤な有害事象が 2 例（いずれもリナグリプチン群）で認められた [CTD 2.7.4.2.2.2.2 項]。

表 3.2: 1 試験分類 2（プラセボ対照試験）における有害事象の概要 - Treated Set

	Placebo N (%)	Linagliptin 5 mg N (%)
Number of patients	1183 (100.0)	2566 (100.0)
Patient years of exposure	433.8	1041.4
Patients with any adverse event	636 (53.8)	1412 (55.0)
Patients with adverse events of severe intensity	16 (1.4)	45 (1.8)
Patients with investigator-defined drug-related adverse events	101 (8.5)	268 (10.4)
Patients with adverse events of special interest ^a	10 (0.8)	16 (0.6)
Patients with adverse events leading to discontinuation	43 (3.6)	58 (2.3)
Patients with serious adverse events	29 (2.5)	69 (2.7)

a) 過敏症反応、腎・肝イベント（治験担当医師の報告に基づき、重症皮膚有害反応および肺炎を除外する）

引用元：U■■ 1607, CTD 5.3.5.3, Table 5.1.2.1 および 4.2.1.1 より作成

試験分類 2 における有害事象は、器官別大分類レベルの発現率では投与群間にわずかな差が認められただけであった。しかし、基本語レベルの発現率では一部に差が認められた。高血糖の発現率はプラセボ群 (10.6%) がリナグリプチン群 (5.0%) より高かったが、低血糖症の発現率はプラセボ群 (4.1%) がリナグリプチン群 (7.6%) より低かった。全体として、「感染症および寄生虫症」が最も頻度の高い器官別大分類であった。「筋骨格系および結合組織障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「血管障害」の発現率は、リナグリプチン群の方やや高かったが、差が 2% を超えることはなかった。また、「皮膚および皮下組織障害」の発現率 (2.6%, 4.0%) はリナグリプチン群でわずかに高かったが、基本語レベルで発現率が 1% 超の有害事象は認められなかった。また、リナグリプチン投与による光毒性の徴候は認められなかった。

表 3.2: 2 有害事象 (いずれかの投与群の基本語 1% 超), 試験分類 2 (プラセボ対照試験) - Treated Set

器官別大分類 基本語	Placebo N (%)	Linagliptin 5 mg N (%)
Number of patients	1183 (100.0)	2566 (100.0)
Patient years of exposure	433.8	1041.4
Patients with any adverse event)	636 (53.8)	1412 (55.0)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	244 (20.6)	491 (19.1)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	65 (5.5)	150 (5.8)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	53 (4.5)	84 (3.3)
Urinary tract infection (尿路感染)	28 (2.4)	56 (2.2)
Influenza (インフルエンザ)	16 (1.4)	37 (1.4)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	127 (10.7)	269 (10.5)
Diarrhoea (下痢)	27 (2.3)	53 (2.1)
Constipation (便秘)	21 (1.8)	40 (1.6)
Nausea (悪心)	14 (1.2)	28 (1.1)
Abdominal pain upper (上腹部痛)	15 (1.3)	18 (0.7)
General disorders and administration site conditions (全身障害および投与局所様態)	61 (5.2)	124 (4.8)
Asthenia (無力症)	9 (0.8)	28 (1.1)
Fatigue (疲労)	17 (1.4)	13 (0.5)
Investigations (臨床検査)	49 (4.1)	102 (4.0)
Blood glucose increased (血中ブドウ糖増加)	16 (1.4)	16 (0.6)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	208 (17.6)	408 (15.9)
Dyslipidaemia (脂質異常症)	13 (1.1)	31 (1.2)
Hyperglycaemia (高血糖)	125 (10.6)	128 (5.0)
Hypoglycaemia (低血糖症)	49 (4.1)	195 (7.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	102 (8.6)	264 (10.3)
Arthralgia (関節痛)	21 (1.8)	47 (1.8)
Back pain (背部痛)	30 (2.5)	50 (1.9)
Pain in extremity (四肢痛)	11 (0.9)	34 (1.3)
Nervous system disorders (神経系障害)	81 (6.8)	183 (7.1)
Dizziness (浮動性めまい)	21 (1.8)	51 (2.0)
Headache (頭痛)	41 (3.5)	76 (3.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	26 (2.2)	102 (4.0)
Cough (咳嗽)	10 (0.8)	47 (1.8)
Vascular disorders (血管障害)	28 (2.4)	92 (3.6)
Hypertension (高血圧)	22 (1.9)	58 (2.3)

引用元 : U ■ 1607, CTD 5.3.5.3, Table 4.2.1.1, 5.2.2.1.1.4 より作成

試験分類 2 において、プラセボ群とリナグリプチン群の血管障害の発現率に差が認められたが（プラセボ群：2.4%，リナグリプチン群：3.6%）、これは主に、高血圧（1.9%，2.3%）および高血圧クリーゼ（0.1%，0.4%）の発現率がリナグリプチン群で高かったことによる。これは主に試験 1218.16 の成績によるものであったが、本試験において、平均収縮期血圧および平均拡張期血圧には、臨床的に問題となる変化は認められなかった。詳細は臨床的安全性の概要 [CTD 2.7.4.5.3.3 項] に記載した。

3.2.1 糖尿病の基礎治療薬別の有害事象（試験分類 2 および 3）

基礎治療薬別の有害事象解析は、24 週間プラセボ対照試験（試験分類 3）およびプラセボ対照試験（試験分類 2）の基礎治療薬別解析に基づいて行った。試験分類 2 における「基礎治療薬なし」に該当する第 III 相試験は 1218.16, 1218.50（メトホルミン不耐症患者）、1218.23（日本人患者）、第 II 相試験は 1218.5, 1218.37 であった。同様に「基礎治療薬メトホルミン」に該当する第 III 相試験は 1218.17, 第 II 相試験は 1218.6 であった。「基礎治療薬スルホニル尿素薬」に該当する第 III 相試験は 1218.35, 「基礎治療薬メトホルミン+スルホニル尿素薬」に該当する第 III 相試験は 1218.18, および「基礎治療薬ピオグリタゾン」に該当する第 III 相試験は 1218.15 であり、各基礎治療薬に該当する試験はそれぞれ 1 試験であったため、試験分類 2 のサブグループ解析はこれら各試験のデータと同一である。糖尿病基礎治療別の全体的な有害事象発現率を下記の表 3.2.1: 1 に要約する。また、試験分類 3 の個々の試験のデータおよび試験分類 2 のサブグループ解析も表 3.2.1: 1 に示す。重篤な有害事象の発現率は、両投与群ともすべての基礎治療薬カテゴリーで低かった（プラセボ群：1.2～4.2%，リナグリプチン群：1.6～3.4%）。プラセボ群に比較してリナグリプチン群の重篤な有害事象の発現率がわずかに高かったのは、基礎治療薬がメトホルミン（2.0%，3.2%）、スルホニル尿素薬（1.2%，3.1%）、およびピオグリタゾン（2.3%，3.1%）であったが、この差は、入院を必要とした有害事象発現例がプラセボ群に比較してリナグリプチン群で多かったことによるものであった。

表 3.2.1: 1 糖尿病基礎治療別の有害事象の概要 - Treated Set

Antidiabetic background medication		Any AE	Drug-related AEs	AEs leading to discontinuation	Serious AEs
Study/Subgroup	N (100.0%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
None					
1218.16 (24 weeks)					
Placebo	167	98 (58.7)	6 (3.6)	4 (2.4)	7 (4.2)
Linagliptin	336	176 (52.4)	17 (5.1)	4 (1.2)	10 (3.0)
試験分類 2					
without background					
Placebo	458	243 (53.1)	35 (7.6)	25 (5.5)	10 (2.2)
Linagliptin	765	376 (49.2)	54 (7.1)	16 (2.1)	12 (1.6)
Metformin					
1218.17 (24 weeks)					
Placebo+Metformin	177	98 (55.4)	19 (10.7)	3 (1.7)	4 (2.3)
Linagliptin+Metformin	523	276 (52.8)	36 (6.9)	8 (1.5)	18 (3.4)
試験分類 2					
with metformin background					
Placebo+Metformin	248	131 (52.8)	22 (8.9)	5 (2.0)	5 (2.0)
Linagliptin+Metformin	590	309 (52.4)	43 (7.3)	11 (1.9)	19 (3.2)
Sulfonylurea					
1218.35 (18 weeks)					
Placebo+SU	84	36 (42.9)	8 (9.5)	3 (3.6)	1 (1.2)
Linagliptin+SU	161	68 (42.2)	13 (8.1)	4 (2.5)	5 (3.1)
Metformin+SU					
1218.18 (24 weeks)					
Placebo+Metformin+SU	263	157 (59.7)	30 (11.4)	5 (1.9)	10 (3.8)
Linagliptin+Metformin+SU	791	523 (66.1)	142 (18.0)	23 (2.9)	25 (3.2)
Pioglitazone (initial combination)					
1218.15 (24 weeks)					
Placebo+Pioglitazone	130	69 (53.1)	6 (4.6)	5 (3.8)	3 (2.3)
Linagliptin+Pioglitazone	259	136 (52.5)	16 (6.2)	4 (1.5)	8 (3.1)

SU: Sulfonylurea

引用元： U-1607, CTD 5.3.5.3, Table 5.2.2.1.2.13, 5.2.2.3.2.13, 5.2.2.4.2.13, 5.2.2.6.2.13; U-2458, CTD 5.3.5.1, Table 15.3.2: 1; U-2533, CTD 5.3.5.1, Table 15.3.2: 1; U-2519, CTD 5.3.5.1, Table 15.3.2: 1; U-3206, CTD 5.3.5.1, Table 15.3.2: 1; U-1103, CTD 5.3.5.1, Table 15.3.2.1 より作成

「基礎治療薬なし」と「基礎治療薬メトホルミン」のカテゴリーについては、試験分類 2 の個々の試験と試験分類 2 の大規模データセットのサブグループ解析と同じである。

有害事象の発現率は、各基礎治療薬サブグループで、プラセボ群とリナグリプチン群で同程度であった（プラセボ群：42.9～59.7%，リナグリプチン群：42.2～66.1%）。有害事象の発現率が最も低かったのは、両投与群とも基礎治療薬がスルホニル尿素薬の試験 1218.35 であったが、これは本試験の投与期間が 18 週間と他の試験（投与期間：24 週間）に比較して短かったことが一因である可能性がある。有害事象の発現率が最も高かったのは、プラセボ群とリナグリプチン群ともに基礎治療薬がメトホルミン+スルホニル尿素薬の試験 1218.18 であった。リナグリ

プチン+メトホルミン+スルホニル尿素薬の3剤併用投与では、有害事象の発現率が最も高かった（66.1%）。これは主に低血糖症が高頻度に発現したことによるものであった（プラセボ群：14.8%対リナグリプチン群：22.8%，詳細は下記参照）。また、治験薬と因果関係がある有害事象でも同様の傾向が認められ、両投与群ともメトホルミン+スルホニル尿素薬を併用した場合に発現率が高く、これもまた低血糖症が高頻度に発現したことによるものであった（プラセボ群：7.6%対リナグリプチン群：14.5%）。治験中止に至った有害事象の発現率は、メトホルミン+スルホニル尿素薬を併用した場合を除くすべての基礎治療薬でリナグリプチン群に比較してプラセボ群がわずかに高かった。特に重要である基礎治療薬別の低血糖イベントの解析を表3.2.1:2に示す。

表 3.2.1: 2 基礎治療薬別の「代謝および栄養障害」、低血糖症（MedDRA）の発現率（試験分類 2） - Treated Set

SOC/PT Background	Placebo Percent of patients with AEs	Linagliptin 5 mg Percent of patients with AEs
Metabolism and nutrition disorders		
No background		
1218.16	26.9%	13.1%
試験分類 2 no background	16.2%	9.0%
Metformin		
1218.17	21.5%	9.0%
試験分類 2 metformin background	16.1%	8.1%
SU	21.4%	16.1%
Metformin + SU	25.9%	31.1%
Pioglitazone	6.2%	7.3%
Hypoglycaemia		
No background		
1218.16	0.6%	0%
試験分類 2 no background	0.2%	0.3%
Metformin		
1218.17	2.8%	0.6%
試験分類 2 metformin background	2.0%	0.5%
SU	4.8%	4.3%
Metformin + SU	14.8%	22.8%
Pioglitazone	0%	1.2%

SU : Sulfonylurea

引用元 : U-1607, Table 5.2.2.1.2.13; U-1103 Table 15.3.2: 2; U-2533 Table 15.3.2: 2 より作成

器官別大分類で「代謝および栄養障害」の発現率は、「基礎治療薬なし」の場合は、リナグリプチン群よりもプラセボ群が高かった。この差は、主にプラセボ群における高血糖の発現頻度が

高かったことによるものであった。基礎治療薬メトホルミンにリナグリプチンを追加しても、「代謝および栄養障害」の発現率は、上昇することはなかった。リナグリプチンとスルホニル尿素薬の併用では、この発現率は16.1%と上昇したが、プラセボ+スルホニル尿素薬群より低かった(21.4%)。リナグリプチン、メトホルミンおよびスルホニル尿素薬の3剤併用では、代謝障害の発現率が上昇し、プラセボ群に比較してリナグリプチン群が高かった。器官別大分類におけるこの差は、主に低血糖症の発現率の差によるものであった。基礎治療薬なしの場合は、低血糖症の発現率にプラセボ群とリナグリプチン群との間に差はなかった。メトホルミンにリナグリプチンの追加投与では、低血糖症の発現率に影響はみられなかった。スルホニル尿素薬にリナグリプチンを追加投与した場合の低血糖症の発現率は4.3%で、スルホニル尿素薬+プラセボを投与した場合と同程度であった(4.8%)。メトホルミンとスルホニル尿素薬を併用投与した場合の低血糖症の発現率は、他の糖尿病治療薬を単剤投与した場合に比べ顕著に高く(14.8%)、メトホルミン+スルホニル尿素薬にリナグリプチンを追加投与した場合、さらに高くなった(22.8%)。

「基礎治療薬メトホルミン+スルホニル尿素薬」のサブグループは、試験1218.18からのみ構成されている。この試験では「治験担当医師の判断による低血糖イベント」の解析を実施した。低血糖イベントの発現率はプラセボ群が16.0%、リナグリプチン群が23.7%であったことから、この解析結果は、MedDRA分類を用いて低血糖イベントを検出したサブグループ解析結果と同様であった。年齢別(65歳未満、65~74歳、75歳以上)の解析では、年齢の上昇に従い有害事象発現率は、プラセボ群では12.0から37.5%、リナグリプチン群では22.8から44.7%と大きく上昇した。両投与群ともに、低血糖イベント発現例のうちプラセボ群は52.4%、リナグリプチン群は44.7%が投与28日超以降に発現しており、低血糖イベントのほとんどは両投与群とも症候性であった(低血糖イベントのうちプラセボ群:76.2%、リナグリプチン群:73.4%)。ただし、最も高度な場合でも他者の介助を必要としたのはごく一部の患者(低血糖イベントのうちプラセボ群:4.8%、リナグリプチン群:2.7%)であった[CTD 5.3.5.1-8, Table 15.3.2: 15]。

3.2.2 サブグループにおける有害事象(試験分類2)

試験分類2に含まれる試験では、「代謝および栄養障害」、特に低血糖症の発現率が両投与群とも高く、低血糖症イベントの大半はメトホルミンおよびスルホニル尿素薬にリナグリプチンを追加投与した1218.18試験によるものであり、これはすべてのサブグループ解析にも影響している。したがって、「代謝および栄養障害」の発現率のサブグループ間の差は、主に試験1218.18により生じた可能性がある。

3.2.2.1 年齢

プラセボ群およびリナグリプチン群ともに年齢が高くなるにつれ有害事象の発現率は増加し、50歳未満の患者におけるプラセボ群50.0%およびリナグリプチン5mg群53.9%から、75歳以上の患者におけるプラセボ群63.0%およびリナグリプチン5mg群67.1%となった。ただし、75歳以上の患者は他の年齢層に比較して少数であった(プラセボ群:27例、リナグリプチン5mg

群：82 例)。器官別大分類の「臨床検査」，「感染症および寄生虫症」，「傷害，中毒および処置合併症」，「代謝および栄養障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」および「皮膚および皮下組織障害」では，有害事象の発現率がプラセボ群と比較して，リナグリプチン 5 mg 群で高かった。低血糖症は，年齢が高くなるにつれ発現率が上昇し，「50 歳未満」のプラセボ群 2.4%およびリナグリプチン 5 mg 群 5.1%から，「75 歳超」のプラセボ群 11.1%およびリナグリプチン 5 mg 群 19.5%へと上昇した。全年齢カテゴリーで，低血糖症の発現頻度はプラセボ群と比較しリナグリプチン群で高かった [CTD 2.7.4.2.2.2.1 項]。

3.2.2.2 性別

有害事象の発現率は，プラセボ群およびリナグリプチン群とも男性に比較して女性で高かったが，それぞれの発現率は両投与群ではほぼ同じであった。ほとんどの器官別大分類において，男性と女性の間にはわずかな差しか認められなかった。低血糖症イベントの発現率は，男性および女性ともリナグリプチン群がプラセボ群に比較して高かった（男性：6.2%，3.7%，女性：9.1%，4.7%）。この結果は，低血糖症イベントの発現率が高かったメトホルミン+スルホニル尿素薬の基礎治療下においても同様であった [CTD 2.7.4.2.2.2.1 項]。

3.2.2.3 人種

全体の有害事象の発現率は，人種間カテゴリーで類似していた（プラセボ群対リナグリプチン群の発現率は，白人：51.8%，53.9%，アジア人：56.8%，56.6%，黒人：57.1%，59.3%）。概して，器官別大分類レベルの有害事象の発現率は人種カテゴリー間で同程度であった。「皮膚および皮下組織障害」の発現率は両投与群とも白人（プラセボ群：2.2%，リナグリプチン群：2.7%）に比較してアジア人患者（3.4%，5.9%）で高かった [CTD 2.7.4.2.2.2.1 項]。同様にアジア人での「全身障害および投与局所様態」の発現率は，白人と比較して高かった（アジア人プラセボ群：6.8%，リナグリプチン群：2.7%，白人プラセボ群：3.9%，リナグリプチン群：3.4%）。

3.2.2.4 BMI

全体として，有害事象の発現率は BMI カテゴリー間（30 kg/m² 未満，30 kg/m² 以上）ではほぼ同じであった。低血糖症の発現率はプラセボ群よりリナグリプチン 5 mg 群の方が高かったが，2 つの BMI カテゴリー間でそれぞれの発現率は大きく異ならなかった [CTD 2.7.4.2.2.2.1 項]。

3.2.2.5 P-糖蛋白阻害剤

P-糖蛋白阻害剤を併用した患者は計 131 例（プラセボ群：47 例，リナグリプチン群：84 例）であった。有害事象の発現率は，P-糖蛋白阻害剤非投与例（53.0%，54.3%）より P-糖蛋白阻害剤併用例（72.3%，77.4%）で高かった。しかし，P-糖蛋白阻害剤の併用例は少なく，結論付けることはできなかった [CTD 2.7.4.2.2.2.1 項]。

3.2.2.6 CYP3A4 阻害剤

CYP3A4 阻害剤を併用した患者は計 178 例（プラセボ群：70 例，リナグリプチン群：108 例）であった。有害事象の発現率は，CYP3A4 阻害剤非併用例（プラセボ群：52.2%，リナグリプチン群：53.8%）に比較して，CYP3A4 阻害剤併用例（78.6%，82.4%）で高かったが，特定の有害事象に集中した発現は認められなかった [CTD 2.7.4.2.2.2.1 項]。

3.2.2.7 ACE 阻害剤

ACE 阻害剤の使用例はプラセボ群で 330 例，リナグリプチン群で 705 例であった。このうち，有害事象を発現した患者は両投与群で同程度であった（プラセボ群：52.1%，リナグリプチン群：56.7%）。両投与群の有害事象の発現率は，器官別大分類間で類似していた [CTD 2.7.4.2.2.2.1 項]。ACE 阻害剤投与により発現頻度が増加すると報告されている咳嗽，過敏症および血管浮腫は，リナグリプチンと ACE 阻害剤併用により発現頻度が顕著に高くなる傾向はみられなかった。 [CTD 5.3.5.3, Appendix 2, Table 5.2.2.1.2.9]。

3.2.2.8 腎機能障害

腎機能のサブグループ解析には，腎機能正常 (≥ 90 mL/分) 2104 例，軽度腎機能障害 (60~90 mL/分) 1380 例，中等度腎機能障害 (30~60 mL/分) 162 例を含めた。重度腎機能障害 (<30 mL/分) の患者は 3 例のみであった。有害事象発現率は，腎機能正常患者では，リナグリプチンとプラセボで同程度であったが，中等度腎機能障害患者においてはリナグリプチンの有害事象発現率がプラセボに比較して高かった（プラセボ群：50.0%，リナグリプチン群：65.2%）。中等度腎機能障害患者でみられた両投与群の差は，いくつかの器官別大分類ごとの有害事象の差を反映していた。中等度腎機能障害患者においてリナグリプチンで発現率の高かった器官別大分類の有害事象の発現例数は，概ね基本語レベルでそれぞれ 1 例であり，腎機能障害患者へのリナグリプチン投与によるリスクの増加を示唆する特定の基本語レベルの有害事象について明らかな傾向はみられなかった。

腎機能障害の重症度に関わらず，低血糖症の発現率はリナグリプチンの方が高かった（プラセボ群：3.4~6.0%，リナグリプチン群：7.1~9.8%）が，これは基礎治療薬メトホルミン+スルホニル尿素薬とリナグリプチンの併用例で低血糖症イベントの増加がみられた全体の結果と一致していた。低血糖症イベントを発現した中等度の腎機能障害患者はすべて基礎治療薬としてメトホルミン+スルホニル尿素薬が投与されていた [CTD 5.3.5.3 Table 5.3.3.12]。

なお，スルホニル尿素薬を対照薬とした試験 1218.20 には，腎機能正常 (≥ 90 mL/分) 746 例（グリメピリド群 361 例，リナグリプチン群：385 例），軽度腎機能障害 (60~<90 mL/分) 702 例 (361 例，341 例)，および中等度腎機能障害 (30~<60 mL/分) 73 例 (38 例，35 例) が組入れられた。腎機能障害の重症度（正常，軽度，中等度）にかかわらず，有害事象の発現率は，グリメピリド群よりもリナグリプチン群で低かった (83.7~94.7%，77.4~80%)。腎機能障害の重症度別の解析で認められた差は，主にグリメピリド群における低血糖症リスクの増加によるものであった。

軽度または中等度の腎機能障害患者で、リナグリプチン投与によるリスクの増加を示す傾向はみられなかった。

結論として、軽度または中等度の腎機能障害患者へのリナグリプチン投与のリスク上昇を示唆する特定の有害事象はみられなかった。この結果は、スルホニル尿素薬を対照薬とした試験 1218.20 でも同様であった。

3.2.3 重症度別の有害事象（試験分類 2）

発現した有害事象の重症度は、軽度（プラセボ群：36.8%，リナグリプチン 5 mg 群：37.6%）または中等度（両投与群とも 15.6%）であった。高度の有害事象の発現率は低く、プラセボ群で 16 例（1.4%）、リナグリプチン 5 mg 群で 45 例（1.8%）であり、発現頻度は同程度であった。いずれの群でも、器官別大分類での発現率が 0.3%を超える有害事象はなく、リナグリプチン投与のリスク増加を示唆する特定の傾向はみられなかった。[CTD 5.3.5.3, Appendix 2, Table 5.2.2.2.1]。

3.2.4 治験薬と因果関係のある有害事象（試験分類 2）

治験薬と因果関係のある有害事象（治験担当医師による判断）の発現率は、プラセボ群の 8.5% に対して、リナグリプチン群は 10.4%であった。治験薬と因果関係のある有害事象の器官別大分類で 1%超（いずれかの投与群における基本語レベル）の発現率は、両群ともに「代謝および栄養障害」（プラセボ群：4.2%，リナグリプチン群：5.8%）のみであった。治験薬と因果関係のある低血糖症は、プラセボ群よりもリナグリプチン群で発現率が高く（2.4%，5.0%）、また、高血糖はプラセボ群よりもリナグリプチン群で発現率が低かった（1.5%，0.5%）。低血糖症の発現率が高かったのは、試験 1218.18（基礎治療薬メトホルミン+スルホニル尿素薬に追加してリナグリプチンまたはプラセボを投与）の結果によるものと考えられる。

治験薬と因果関係のある他の有害事象の発現率は、各投与群において基本語レベルで 1%未満であった。差が認められたのは、「皮膚および皮下組織障害」（プラセボ群：0.3%，リナグリプチン群：0.6%）、「筋骨格系および結合組織障害」（0%，0.4%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（0.1%，0.4%）で、いずれも発現率がプラセボ群に比較してリナグリプチン群でわずかに高かった [CTD 5.3.5.3, Appendix 2, Table 5.2.2.3.1.1]。

治験薬と因果関係のある有害事象についてサブグループ解析を実施した。治験薬と因果関係のある有害事象の発現は、両投与群で年齢が高くなるにつれ有害事象の発現率は増加し、50 歳以下の患者ではプラセボ 5.9%およびリナグリプチン 8.3%であったが、75 歳以上の患者ではプラセボ 18.5%およびリナグリプチン 19.5%であった。この発現率の差は、年齢の上昇に伴い「代謝および栄養障害」の発現率が上昇することによるものと考えられる。ただし、この障害の発現率はリナグリプチン群で常にわずかながら高く、50 歳以下の患者ではプラセボ群が 2.8%およびリナグリプチン群が 3.2%、75 歳以上の患者ではプラセボが 11.1%およびリナグリプチンが 15.9%であった。これは、主に治験薬と因果関係のある低血糖症の高率な発現によるものであ

った（50歳以下：プラセボ 1.7%，リナグリプチン 2.4%，75歳以上：プラセボ 7.4%，リナグリプチン 15.9%）。また、治験薬と因果関係のある高血糖の発現率はプラセボ群で常に高く、年齢に伴い増加した（50歳以下：プラセボ 1.0%，リナグリプチン 0.3%，75歳以上：プラセボ 3.7%，リナグリプチン 0%）。

性別に関しては、治験薬と因果関係のある有害事象の発現率は、両投与群ともに男性よりも女性の方がわずかに高かった。この差は、治験薬と因果関係がある「代謝および栄養障害」によるものと考えられ、低血糖症が最も多く認められた。

3.2.5 治験中止に至った有害事象（試験分類 2）

治験中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群（43例，3.6%）がリナグリプチン群（58例，2.3%）よりも高かった。各投与群で治験中止に至った有害事象（基本語）の発現率は1%未満であり、全体として、いずれの器官別大分類および投与群にも明らかな傾向は認められなかった。器官別大分類の「臨床検査」（プラセボ：0.7%，リナグリプチン：0.3%）と「代謝および栄養障害」（プラセボ：1.4%，リナグリプチン：0.5%）に分類される事象の発現率はプラセボ群の方が高く、「代謝および栄養障害」の両群における差の原因は高血糖（プラセボ：0.9%，リナグリプチン：0.2%）であった。

3.2.6 特に注目すべき有害事象（試験分類 2）

同種同効薬でみられる事象および規制当局からの助言に基づき、安全性データベース内の特に注目すべき有害事象（過敏症反応，腎・肝イベント，重症皮膚有害反応，膵炎）を探索した。これらのイベントに関する包括的かつ特異的な解析を行うため、MedDRAの狭域検索（SMQ）で検索した結果、過敏症反応，腎・肝イベント，重症皮膚有害反応および膵炎の発現率は低く、プラセボ群とリナグリプチン群の発現率はほとんど変わらなかった（表 3.2.5: 1）。特に注目すべき有害事象のうち、肝イベントの発現率が1%超であったが（プラセボ群：1.2% リナグリプチン群：1.0%），肝イベント以外の「特別に注目すべき」有害事象の発現率はいずれも1%未満であった。

腎イベントの発現率はプラセボ群で0.2%，リナグリプチン群で0.1%であった。過敏症反応は、プラセボ群では0.5%，リナグリプチン群では0.7%の患者で認められた。重症皮膚有害反応，膵炎は、それぞれリナグリプチン群の1例（0.04%）に認められた。

表 3.2.6: 1 特に注目すべき有害事象の発現率（狭域 SMQ に基づく） - 試験分類 2 - Treated Set

	Placebo N (%)	Linagliptin 5 mg N (%)
Number of patients	1183 (100.0)	2566 (100.0)
Patient years of exposure	433.8	1041.4
Patients with hepatic events ^{a)}	14 (1.2)	25 (1.0)
Patients with hypersensitivity reactions ^{b)}	6 (0.5)	18 (0.7)
Patients with renal events ^{c)}	2 (0.2)	3 (0.1)
Patients with severe cutaneous adverse reactions ^{d)}	0 (0.0)	1 (0.0)
Patients with pancreatitis ^{e)}	0 (0.0)	1 (0.0)

a) 標準検索式の「肝臓関連臨床検査，徴候および症状」，「肝臓由来の胆汁うっ滞および黄疸」，「非感染性肝炎」，「肝不全，線維症，肝硬変，およびその他の肝細胞障害」に基づく

b) 標準検索式の「アナフィラキシー反応」，「血管浮腫」，「喘息－気管支痙攣」に基づく

c) 標準検索式の「急性腎不全」に基づく

d) 標準検索式の「重症皮膚副作用」に基づく

e) 標準検索式の「急性膵炎」に基づく

引用元：U 1607, CTD 5.3.5.3, Table 4.2.1.1, 5.4.1.2.2, 5.4.2.2.2, 5.4.3.2.2, 5.4.4.2.2, 5.4.5.2.2 より作成

最大の患者集団（試験分類 1）では，リナグリプチンが投与された患者中，計 11 例で膵炎が特定され，うち 8 例はリナグリプチン投与中に，3 例は投与期間終了後に発現した。3 例は急性膵炎，4 例は慢性膵炎，1 例は膵炎であった。急性膵炎患者のうち，2 例は治験終了時に回復し，他の 1 例は後遺症を残して回復した。発現した膵炎の重症度は概ね軽度または中等度で，高度の膵炎は 3 例であった。8 件中 4 件の事象は重篤な有害事象として報告された。全体で，6 例が回復し，1 例は後遺症を残して回復，1 例は未回復と報告された（他の 3 例は投与期間終了後の発現）。

皮膚剥脱（5 例）および剥脱性皮膚炎（1 例）は，リナグリプチン群でのみ認められた。皮膚剥脱の 5 例のうち，1 例が治験を中止した。4 例は軽度であり，1 例は中等度であった。また，剥脱性皮膚炎の重症度は中等度であった。これらの事象はいずれも重篤ではなかった。これらの事象が認められた患者数が極めて少ないことから，治験薬との関連性について結論付けることはできなかった。

3.2.7 長期投与における有害事象（主に試験 1218.20 の中間報告書に基づく）

長期投与における有害事象の解析は，104 週のグリメピリド対照試験（基礎治療薬メトホルミン）1218.20 のみから構成される試験分類 4 に基づいた。平均曝露期間は両投与群で同程度（リナグリプチン群：416.7 日，グリメピリド群：408.0 日）であったが，有害事象の発現率はリナグリプチン群がグリメピリド群より低かった（78.5%，84.8%）。その他の有害事象カテゴリーの解析でも，リナグリプチン群での発現率が，やや低かった。高度の有害事象の発現率は同程度（9.1%，9.2%）であったが，治験薬と因果関係のある有害事象の発現率は，リナグリプチン群がグリメピリド群より低かった（13.2%，34.6%）。また，治験薬の投与中止に至った有害事

象の発現率においても、リナグリプチン群が低かった（5.8%，9.9%）。リナグリプチン群における有害事象の全体的な傾向は、試験分類2と類似していた。発現率が最も高かった有害事象は低血糖症（リナグリプチン群：5.3%，グリメピリド群：30.3%）で、治験実施計画書で規定された確認検定において、グリメピリドに対するリナグリプチンの優越性は明らかに有意であった（ $p < 0.0001$ ）。

初回有害事象の発現率に関する経時的解析（投与26週以内，26週超～52週，52週超～78週，78週超）からは、初回有害事象の大半が投与開始後26週以内に発現し、経時的に減少し、78週超では極めてまれなことが明らかとなった。有害事象（発現率1%以上）のうち、「生殖系および乳房障害」のみが経時的にやや増加（投与後26週以内：1.9%，52週超～78週：2.5%）し、ほとんどは良性前立腺肥大症の増加によるものであった。糖尿病性ニューロパチーの発現率もわずかであるが経時的に増加した（投与後26週以内：0.3%，52週超～78週：0.6%）。

長期安全性の解析は、試験分類5（3436例：試験1218.20，1218.23，および1218.40に基づく試験分類）により補完される。この試験分類には、対照および非対照試験（1218.40）のデータが含まれるため、リナグリプチンに限定して解析を行った。この試験分類における平均曝露期間は403.5日であり、試験分類4とほぼ同じであった。また、有害事象の発現率（75.8%）、高度な有害事象の発現率（4.8%）、治験薬と因果関係のある有害事象の発現率（14.9%）、および治験中止に至った有害事象の発現率（4.2%）も、試験分類4と同程度であった。有害事象の種類傾向も試験分類4と類似していたが、例外として「代謝および栄養障害」の発現率は、試験分類5において顕著に高かった（29.2%）。これは、メトホルミン+スルホニル尿素薬を併用した患者（「代謝および栄養障害」の有害事象が高率に認められた）のデータが含まれていたためであった。総合すると、試験分類5のデータは、リナグリプチンの長期投与により特定の有害事象が増加することはないという結論を裏付けるものである。

3.2.8 特定されたリスクの概要

試験分類2における有害事象の発現率に基づき、以下のアルゴリズムに従って解析し、リナグリプチン投与によるリスクを特定した。

- (a) リナグリプチン群での発現率が2%以上で、プラセボ群の2倍を超えるか、プラセボ群では発現しなかった有害事象
- (b) 医学的な妥当性から、因果関係が疑われた有害事象
- (c) 一定の傾向が認められた有害事象（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有害事象）

本アルゴリズム解析は、プラセボ群とリナグリプチン群との比較により実施した。

- 膵炎および過敏症反応は、リナグリプチン群でリスク上昇が認められなかった。しかし、他のDDP-4阻害薬でこれらの有害事象が報告されていること、発現例数としては、リナグ

リプチン群で多かったことから、リナグリプチン投与により発現する可能性があるリスクとして特定された。

- 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。
- 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。
- 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特定された。
- 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特定された。
- 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。

MedDRA PT に基づいて作成したリナグリプチンの潜在的リスクに関する追加解析の結果を表 3.2.8: 1 に示す。その他の情報は臨床的安全性の概要の Appendix 2 [U■■-1607, CTD 5.3.5.3.2.5.2.2.10 項] に示した。

表 3.2.8: 1 リナグリプチン投与によるリスクとして特定された有害事象
(アルゴリズム解析, 併用薬別, 試験分類 2) - Treated Set

特定されたリスク 器官別大分類 カテゴリー	単独療法	メトホルミン	スルホニル尿素薬	メトホルミン+スル ホニル尿素薬	ピオグリタゾン
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)					
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	—	—	a	—	—
N (%), placebo-linagliptin	—	—	1 (1.2) - 7 (4.3)	—	—
Immune system disorders (免疫系障害)					
Hypersensitivity (過敏症) ¹	b	b	b	b	b
N (%), placebo-linagliptin	2 (0.4) - 3 (0.4)	1 (0.4) - 2 (0.3)	1 (1.2) - 3 (1.9)	2 (0.8) - 9 (1.1)	0 - 1 (0.4)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)					
Hypoglycaemia (低血糖症) ²	—	—	—	b	—
N (%), placebo-linagliptin	—	—	—	39 (14.8) - 181 (22.9)	—
Hypertriglyceridaemia (高トリグリセリド血症) ³	—	—	a	—	—
N (%), placebo-linagliptin	—	—	0 - 4 (2.4)	—	—
Hyperlipidaemia (高脂血症)	—	—	—	—	a
N (%), placebo-linagliptin	—	—	—	—	1 (0.8) - 7 (2.7)
Nervous system disorders (神経系障害)					
Dizziness (浮動性めまい) ⁴	—	a	—	—	—
N (%), placebo-linagliptin	—	1 (0.4) - 14 (2.4)	—	—	—
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器, 胸郭および縦隔障害)					
Cough (咳嗽) ⁵	c	c	c	a, c	c
N (%), placebo-linagliptin	4 (0.9) - 12 (1.6)	3 (1.2) - 13 (2.2)	0 - 2 (1.2)	3 (1.1) - 19 (2.4)	0 - 1 (0.4)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)					
Pancreatitis (膵炎) ⁶	b	b	b	b	b
N (%), placebo-linagliptin	0 - 0	0 - 1 (0.2)	0 - 0	0 - 1 (0.1)	0 - 0
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)					
Myalgia (筋肉痛) ⁷	—	a	—	—	—
N (%), placebo-linagliptin	—	2 (0.8) - 15 (2.5)	—	—	—
Investigations (臨床検査)					
Weight increased (体重増加)	—	—	—	—	a
N (%), placebo-linagliptin	—	—	—	—	1 (0.8) - 6 (2.3)

a リナグリプチン群での発現率が2%以上で、かつプラセボ群の2倍を超えるかあるいはプラセボ群では発現しなかった有害事象

b 医学的な妥当性から、因果関係が疑われた有害事象

c 一定の傾向が認められた有害事象 (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有害事象)

- ハイフンは特定されたリスクがないことを示す

¹ 「過敏症」には、MedDRA 標準検索式の「アナフィラキシー反応」、「血管浮腫」、「喘息-気管支痙攣」を含めた

² 「低血糖症」には、MedDRA 高位語の「低血糖状態 NEC」、MedDRA 基本語の「血中ブドウ糖減少」を含めた

³ 「高トリグリセリド血症」には、MedDRA 基本語の「血中トリグリセリド増加」、「高トリグリセリド血症」を含めた

⁴ 「浮動性めまい」には、MedDRA 基本語の浮動性めまい、体位性めまい、労作性めまい、回転性めまいを含めた

⁵ 「咳嗽」には、MedDRA 基本語の咳嗽、湿性咳嗽を含めた

⁶ 「膵炎」は、MedDRA 標準検索式の「急性膵炎」と MedDRA 基本語の「慢性膵炎」に基づいて算出した

⁷ 「筋肉痛」には、MedDRA 基本語の筋肉痛、筋緊張、筋骨格不快感、筋骨格痛、筋骨格硬直を含めた

4 重篤な有害事象

4.1 死亡

本薬の臨床試験において計 12 例の死亡が認められた。このうち、7 例はリナグリプチン投与中 (1218.35 : 1 例, 1218.50 : 1 例, 1218.20 : 2 例, 1218.40 : 3 例,)、3 例はグリメピリド投与中 (1218.20 : 2 例)、2 例は投与期間終了後 (1218.40 : 2 例) に死亡した。リナグリプチン群の患者 (9 例) のうち、8 例は心疾患、1 例は肺塞栓症により死亡した。これらの事象は、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。以下に示すように、死亡率の評価からは、他の対照群 (実薬対照) と比較しリナグリプチン群におけるリスク上昇は示されなかった。なお、本薬の臨床試験において、日本人患者の死亡例はなかった。

表 4.1: 1 1000 患者年あたりの死亡率評価 (第 III 相比較試験 8 試験および非対照長期継続試験 [試験 1218.40])

Trials	Treatment	Number of patients	Exposure [years]	Number of patients with fatal AE	Time at risk [years]	Incidence rate [per 1000 years at risk]
Controlled phase III trials ^{a)}	Linagliptin 5 mg	3319	2059.6	4	2072.9	1.9
	Combined comparator	1920	1372.2	3	1378.7	2.2
	Placebo	977	421.8	0	427.1	0.0
	Active comparator	943	950.3	3	951.6	3.2
Uncontrolled extension trial ^{b)}	Linagliptin 5 mg	2121	1887.1	3	not determined	≤1.6

a) 試験 1218.15, 1218.16, 1218.17, 1218.18, 1218.20, 1218.23, 1218.35, および 1218.50

b) 試験 1218.40

引用元: [U-1736, CTD 5.3.5.3, Appendix 4, Table 2.3.4.3] および [U-1468, CTD 5.3.5.2, Table 15.3.1: 1 および 15.3.2: 1] より作成

4.2 その他の重篤な有害事象 (試験分類 2)

試験分類 2 では、重篤な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同程度であった (プラセボ群 : 2.5%, リナグリプチン群 : 2.7%)。投与期間終了後に、プラセボ群の 2 例とリナグリプチン群の 5 例に重篤な有害事象が認められた。プラセボ群よりもリナグリプチン群で発現率がわずかに高かった有害事象 (器官別大分類) は、「心臓障害」(プラセボ : 0.3%, リナグリプチン : 0.5%), 「皮膚および皮下組織障害」(0%, 0.1%), 「血管障害」(0.1%, 0.4%) であった。心筋梗塞 (4 例), 心筋虚血 (1 例), 心筋炎 (1 例) は、リナグリプチン群でのみ認められた。「血管障害」における発現率の差は、主にリナグリプチン群で高血圧 (0.1%) および高血圧クレーゼ (0.1%) の発現頻度がやや高かったことによるものであった。重篤な有害事

象における差 (0%, 0.4%) は、主に試験 1218.16 の結果によるものであった [CTD 2.7.4.2.2.2.3 項]。

投与期間終了後、プラセボ群では糖尿病性網膜症および膀胱癌が報告された。リナグリプチン群では上腹部痛、膵炎、非心臓性胸痛、術後創感染、および褥瘡性潰瘍が、投与中止後に重篤な有害事象として報告された。

重篤な有害事象のために治験薬の投与を中止した患者は、プラセボ群では 4 例 (0.3%)、リナグリプチン群では 14 例 (0.5%) であった。

4.2.1 心血管に関するメタアナリシスの結果

心血管に関するメタアナリシスには、8 試験 (1218.15, 1218.16, 1218.17, 1218.18, 1218.20, 1218.23, 1218.35, 1218.50) の計 5239 例の 2 型糖尿病患者を含めた。主要評価項目は、判定されたイベントに基づいて定め、心血管死 (致死的心筋梗塞を含む)、非致死的心筋梗塞、非致死的心筋梗塞、およ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した。

事前に規定した特定事象 (虚血性心疾患および脳血管障害の SMQ) で全有害事象を検索した結果、CEC で審査・判定されたイベントは 142 件であった。これらすべてを盲検下で判定した。リナグリプチン群で計 11 件、対照群で計 23 件 (プラセボ群: 3 件, グリメピリド群: 20 件, ボグリボース群: 0 件) のイベントが認められ、主要評価項目におけるイベント発現率 (1000 患者年の総曝露あたり) は、リナグリプチン群で 5.3 および対照群全体で 16.8 となり、リナグリプチンは心血管リスクを上昇させなかった。リナグリプチン群のイベント発現率は、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)、Poisson 回帰に基づくリスク比 0.34 (95%信頼区間 0.15~0.74, 98%信頼区間 0.13~0.84)、層別 2×2 分割表に対する直接確率検定に基づくオッズ比 0.34 (95%信頼区間 0.15~0.75, 98%信頼区間 0.13~0.85) または投与群について連続修正を加えた層別化 Cochran-Mantel-Haenszel 法に基づくリスク比 0.39 (95%信頼区間 0.19~0.80, 98%信頼区間 0.16~0.91) となり、いずれの解析においてもリナグリプチン群は対照群と比較して有意に低かった。

メタアナリシスから得られた結果により、リナグリプチン投与は、対照群全体 (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ず、むしろ心血管リスクを低減させることが示された。サブグループ別および基礎治療薬別の解析結果の詳細は報告書 [U-1736, CTD 5.3.5.1] に記載した。

5 過量投与, 薬物乱用および依存, 離脱症状

男性健康被験者を対象としたランダム化, 二重盲検, プラセボ対照試験において、リナグリプチンは最高 600 mg まで単回経口投与され、忍容性は良好で、安全性上の重大な懸念は示され

なかった。単回投与試験において、有害事象の発現率は投与量と直接的な関連はなく、臨床検査パラメータと心電図パラメータにも、臨床的に問題となる変化は認められなかった [1218.1 ; U■■-2072, CTD 5.3.5.1]。作用機序と薬物動態的特徴に基づくと、リナグリプチンの急激な過量投与が生体機能に影響を及ぼす、あるいは致死的な低血糖症を引き起こす可能性は低いと考えられる。しかし、過量投与時には、胃腸管から未吸収物質の除去、臨床モニタリングの実施、支持療法の開始など、必要に応じて通常の対症処置を行わなければならない。

薬理的性質、ならびに非臨床および臨床データからは、刺激作用、抑制作用、幻覚作用、気分高揚作用を示唆する中枢神経系に対する影響は示されていないため、乱用の可能性はほとんどないと考えられる。臨床的安全性の概要で解析した試験において、リナグリプチンの使用に伴う離脱症状も反跳現象も観察されなかった。

6 市販後経験

リナグリプチンはまだ世界中のどこの国でも市販されていない。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2 型糖尿病治療の基本は食事療法および運動療法であり、これらを実施しても十分な血糖コントロールが得られない場合に薬物療法が行われている。薬物療法は個々の患者の状態を考慮し、種々の血糖降下薬から選択される。リナグリプチンはキササンチン骨格を有する選択的経口 DPP-4 阻害薬である。

以下に臨床試験成績から考えられるリナグリプチンのベネフィットとリスクについて述べる。

1 臨床上のベネフィット

1.1 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を併せると、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 (α -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。

1.2 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。

1.3 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すべての患者で用量調節が不要

既承認の DPP-4 阻害薬（シタグチプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン）と異なり、リナグリプ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、腎機能はリナグリプ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プ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プ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プ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プ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プ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、リナグリプ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。

1.4 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、リナグリプ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、リナグリプチン 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。リナグリプチンは最長 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、リナグリプ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、リナグリプチンの投与により、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、リナグリプ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プチンのプラセボに対する優越性が検証された ($p < 0.0001$)。

リナグリプ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、リナグリプチンによる 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 [CTD2.5.4 第 2.1.2.1 項]。リナグリプ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。

1.5 既存の食後過血糖改善薬 (α -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および安全性が確立し、糖尿病治療に広く用いられているボグリボース (α -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。

1.6 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 DDP-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。

1.7 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。

1.8 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。

2 臨床上のリスク

リナグリプチンの臨床プログラムで得られた結果からは、禁忌に該当する要件は示唆されていない。潜在的または既知の過敏症に関する一般的な情報を含めることは適切と考えられる。リナグリプチンとインスリンとの併用の臨床試験成績はまだ得られていないので、現時点でリナグリプチンとインスリンの併用投与は推奨されない(インスリンとの併用試験は現在海外で実施中、試験 1218.36)。

国内において、スルホニル尿素薬に DPP-4 阻害薬を追加投与後、重篤な低血糖による意識障害をおこす症例が多く報告されている [R10-4936]。リナグリプチンに関しては、日本人患者を

52 例組入れたスルホニル尿素薬との併用試験 1218.35 において、治験担当医師判定により低血糖イベント（低血糖症および低血糖症の症状に関連する有害事象）と確認された事象は、プラセボ群で 4 例（4.8%）、リナグリプチン群で 9 例（5.6%）であり、高度の低血糖症は認められなかった。低血糖症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。したがって、ベネフィットの項で述べたように、リナグリプチンによる低血糖症発現のリスクは低いと考えられる。しかし、リナグリプチンとメトホルミンおよびスルホニル尿素薬との併用試験（1218.18）において、低血糖症の有害事象発現率がプラセボ群と比較してリナグリプチン群で高かった。一般にスルホニル尿素薬の投与により、低血糖症の発現リスクが高くなることは、よく知られている。したがって、スルホニル尿素薬と併用する場合、スルホニル尿素薬の用量の減量が推奨される。

リナグリプチン 5 mg を投与した試験の併合データを用いた有害事象の発現率に関するアルゴリズム解析の結果、リナグリプチン群で肺炎および過敏症反応の明らかなリスク上昇は認められなかった。しかし、他の DDP-4 阻害薬でこれらの有害事象が報告されていること、リナグリプチン群の曝露期間が長期であったことが一因であると考えられるが、発現例数としては、リナグリプチン群が多かったことから、リナグリプチン投与により発現する可能性があるリスクとして特定された。咳嗽は、併用薬の有無・種類に問わずリナグリプチン群での発現率 [0.4% - 2.4%] がプラセボ群 [0.0% - 2.2%] よりも一貫して高かったため、リスクとして特定された。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。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特定された。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特定された。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。

自動車の運転能力または重機器類の操作能力を検討する試験は実施していないが、実施した臨床試験でリナグリプチンが中枢神経系へ作用する兆候はみられなかった。リナグリプチンの安全性プロファイルから、機械の操作や自動車の運転に影響を及ぼす兆候または精神障害を示す兆候は認められず、依存性や離脱反応の危険を示す兆候も認められなかった。

動物実験では、生殖毒性に関する直接的または間接的な有害作用は示されていない。妊婦に対するリナグリプチン投与のデータは限られているので、妊娠中は安全を期してリナグリプチンを使用しないことが望ましい。

人口統計学的要因の解析では、解析した要因（性別、年齢、体重、BMI、人種、民族、地理的地域、腎機能障害、肝機能障害）のいずれにおいても、リナグリプチンの有効性および安全性は概して同程度であることが示され、広範な 2 型糖尿病患者集団に臨床試験結果を適用することが可能と考えられる。

3 ベネフィットとリスクのまとめ

リナグリプチンは、食事／運動療法のみで十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者に対して、単独療法で優れた血糖コントロールの改善効果を示す薬剤である。特に、リナグリプチンは12週時のHbA1c値変化量においてプラセボと比較し約0.9%、26週時のHbA1c値変化量においてボグリボースに対しては0.3%の低下を示し、本邦において広く用いられている α -グルコシダーゼ阻害薬（ボグリボース）を上回る血糖コントロールの改善効果を示した。

また、チアゾリジン系薬剤、またはスルホニル尿素薬との併用療法においても血糖コントロール改善の上乗せ効果を示し、幅広い患者に投与可能であると考えられる（併用療法の一部としての承認申請は、「経口血糖降下薬の臨床評価に関するガイドライン」（平成22年7月9日付、薬食審査発0709第1号）に基づいて実施する併用療法長期投与試験の結果を用いて行う予定である）。

リナグリプチンは、全般的に優れた安全性、忍容性を示した。リナグリプチンの低血糖症発現率は単独投与においてプラセボと同程度であり、リナグリプチンによる低血糖症発現のリスクは低いと考えられた。また、他の経口血糖降下薬で認められる胃腸障害発現のリスクが低く、体重増加の懸念が少ないことから、既存の血糖降下薬で懸念されている副作用のリスクが少ない良好な安全性プロファイルを有する薬剤である。リナグリプチンは1日1回経口投与の薬剤であることから、服薬の利便性が高く、長期間にわたる良好な血糖コントロールが期待される。しかしながら、リナグリプチンとスルホニル尿素薬の併用投与時には、低血糖症発現のリスクが高まる可能性があると考えられ、スルホニル尿素薬の用量減量が推奨される。なお、スルホニル尿素薬との併用時の有効性、安全性の評価を、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成22年7月9日付、薬食審査発0709第1号）に基づき実施する併用療法長期投与試験にて行う予定である。

結論として、リナグリプチンは忍容性に優れるとともに、強力にDPP-4活性を阻害することにより、2型糖尿病患者のHbA1cを低下させることを示した。また、リナグリプチンは安全域が広く、腎機能障害の重症度による用量調節が不要であることから、既存の糖尿病治療薬に比べ、加齢等に伴う腎機能低下への注意喚起が少なく、より多くの2型糖尿病患者へ第一選択薬として投与可能な薬剤である。

2.5.7 参考文献

- R10-4693 Ministry of Health, Labour and Welfare. Outline of the National Health and Nutrition Survey Japan, 2008. 2009. (資料番号 : 5.4-55)
- R10-4694 Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manage* 2008;4(4):753-768. (資料番号 : 5.4-56)
- R10-4695 Pratley RE, McCall T, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin use in elderly people: a pooled analysis from phase 2 and 3 studies. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(11):2011-2019. (資料番号 : 5.4-57)
- R10-4692 Study Group of Clinical Evaluation Guidelines for Antihyperglycemic Drugs. Clinical evaluation guidelines for antihyperglycemic drugs. 2010 (資料番号 : 5.4-58)
- R10-4934 Cardiovascular disease risk factors – Diabetes. World Heart Federation www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/diabetes/ (資料番号 : 5.4-59)
- R10-4935 Jeerakathil T, Johnson JA, Simpson SH, Majumdar SR Short-Term Risk for Stroke Is Doubled in Persons With Newly Treated Type 2 Diabetes Compared With Persons Without Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Stroke* 2007;38(6):1739-1743 (資料番号 : 5.4-60)
- R10-4936 Inagaki N, Iwakura T, Iwamoto Y, Kadowaki T, Seino S, Seino Y, et al. Recommendation: Appropriate use of incretin and SU drugs (revised on June 11, 2010). www.jds.or.jp/jds_or_jp0/uploads/photos/625.pdf (資料番号 5.4-61)