

審査報告書

平成 23 年 8 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	①グラクティブ錠 25 mg、同 50 mg、同 100 mg ②ジャヌビア錠 25 mg、同 50 mg、同 100 mg
[一 般 名]	シタグリプチンリン酸塩水和物
[申 請 者 名]	①小野薬品工業株式会社 ②MSD 株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 22 年 10 月 28 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 錠中に、シタグリプチンリン酸塩水和物をシタグリプチンとして 25 mg、 50 mg 又は 100 mg 含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 23 年 8 月 2 日

- [販 売 名] ①グラクティブ錠 25 mg、同 50 mg、同 100 mg
②ジャヌビア錠 25 mg、同 50 mg、同 100 mg
- [一 般 名] シタグリプチンリン酸塩水和物
- [申 請 者 名] ①小野薬品工業株式会社
②MSD 株式会社
- [申請年月日] 平成 22 年 10 月 28 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用しても十分な効果が得られない 2 型糖尿病に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、低血糖症、心血管系リスク、腫瘍、膵炎、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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

[効能・効果]

2 型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る

- ①食事療法、運動療法のみ
- ②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
- ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
- ④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用
- ⑤食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用
- ⑥食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用

(実線部追加)

(本申請の後、点線部の内容が追加承認された)

[用法・用量]

通常、成人にはシタグリプチンとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。

(変更なし)

審査報告 (1)

平成 23 年 6 月 27 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①グラクティブ錠 25 mg、同 50 mg、同 100 mg ②ジャヌビア錠 25 mg、同 50 mg、同 100 mg
[一 般 名]	シタグリプチンリン酸塩水和物
[申 請 者 名]	①小野薬品工業株式会社 ②MSD 株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 10 月 28 日
[剤形・含量]	1 錠中に、シタグリプチンリン酸塩水和物をシタグリプチンとして 25 mg、 50 mg 又は 100 mg 含有する錠剤
[申請時効能・効果]	2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る ①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 ④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 ⑤ <u>食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用</u> (下線部追加)
[申請時用法・用量]	通常、成人にはシタグリプチンとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。 (変更なし)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

グラクティブ錠及びジャヌビア錠は、Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.により開発されたジペプチジルペプチダーゼ-4 (Dipeptidyl peptidase-4、以下、「DPP-4」) 阻害薬であるシタグリプチンリン酸塩水和物（以下、「本薬」）を有効成分とする錠剤（以下、「本剤」）であり、本邦では 2009 年 10 月に「2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る ①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 ④食事療法、

運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用」の効能・効果にて承認されている。その後、2010年6月に α -グルコシダーゼ阻害剤（以下、「 α -GI」）との併用療法について、効能・効果の追加に係る承認事項一部変更承認申請がなされ、本申請後の2011年5月に承認されている。

今般申請者は、国内第III相臨床試験等の成績に基づき、インスリン製剤との併用療法に係る効能・効果の追加を目的として、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2011年6月現在、海外において本剤は米国、欧州を含む世界97の国・地域で承認されている。

2. 品質に関する資料

初回申請時に評価済みであるため、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

新たな資料は提出されていない。

<審査の概略>

機構は、効力を裏付ける試験を実施しなかったことの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤及びインスリン製剤の作用機序は異なることから、両薬剤を併用することによる血糖降下に対する上乗せ効果が期待される。本剤とインスリン製剤の併用に関する非臨床の効力を裏付ける試験は実施していないものの、本邦における本剤開発時には非日本人の2型糖尿病患者を対象とした海外第III相臨床試験（P051試験¹）が実施済みであり、治療期24週時のHbA1c、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値がベースライン（治療期0週時）から低下し、インスリン製剤との併用による有効性が認められていたこと、本剤とインスリン製剤との併用による国内第III相臨床試験（ONO-5435-15試験）においても本剤とインスリン製剤との併用による有効性が確認された（「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項を参照）ことから、本剤とインスリン製剤との併用効果は臨床試験成績から考察可能と判断し、本申請において非臨床薬理試験として効力を裏付ける試験を新たに実施しなくても問題はないと判断した。

機構は、回答を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

初回申請時に評価済みであるため、新たな資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

初回申請時に評価済みであるため、新たな資料は提出されていない。

¹ インスリン単剤又はメトホルミン（1500 mg/日以上）との併用で効果不十分な外国人2型糖尿病患者を対象に、本剤100 mgの上乗せ効果を24週間検討した第III相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

初回申請時に評価済みであるため、新たな資料は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

初回申請時に評価済みであるため、新たな資料は提出されていない。

(2) 臨床薬物動態及び薬力学試験

初回申請時に評価済みであるため、新たな資料は提出されていない。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、国内第 III 相臨床試験（ONO-5435-15 試験）の成績、参考資料として、海外第 III 相臨床試験（P051 試験¹⁾）の成績が提出された。

国内第 III 相臨床試験—2 型糖尿病患者におけるインスリン併用試験（5.3.5.1.1 : ONO-5435-15 <20 年 月～20 年 月>）

食事療法、運動療法に加えて、インスリン製剤単剤治療で血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者²⁾（計画被験者数 232 例、各群 116 例）を対象に、インスリン製剤との併用投与時における本剤の有効性及び安全性、並びに長期併用投与時の安全性を検討するため、16 週間の無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（以下、「二重盲検期」）及び引き続き 36 週間の非盲検非対照長期投与試験（以下、「非盲検期」）が実施された（治療期として合計 52 週間）。

用法・用量は、経口血糖降下薬（ α -GI、速効型インスリン分泌促進薬、ビッグアナイド系薬剤（以下、「BG 剤」）、ピオグリタゾン塩酸塩、スルホニルウレア系薬剤（以下、「SU 剤」）を併用している場合は 12 週間以上のウォッシュアウトの後、経口血糖降下薬を使用していな

²⁾ 主な選択基準：スクリーニング時において、治療期開始時に食事療法、運動療法を 12 週間以上実施し、経口血糖降下薬の未服用期間が 12 週間以上である 20 歳以上の 2 型糖尿病患者で、以下を満たす者。

- ・ スクリーニング時の過去 10 週間以内に経口血糖降下薬を未服用の場合は、スクリーニング時の過去 4 週間以内に実施された臨床検査の HbA1c（JDS 値、以下同様）が 7.5 %以上 10.0 %未満。
- ・ スクリーニング時の過去 10 週間以内に経口血糖降下薬を服用している場合は、スクリーニング時の HbA1c が 7.0 %以上 9.0 %以下。
- ・ 治療期開始 2 週間前の HbA1c が 7.5 %以上 10.0 %未満
- ・ 治療期開始 2 週間前の空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上 220 mg/dL 以下（ただし、治験担当医師が最近の血糖コントロール状態を反映していないと判断した場合は、治療期開始前に 1 回に限り再測定することが可能とされた）。
- ・ 治療期開始 2 週間前の空腹時血清 C-ペプチド値が 0.6 ng/mL 以上。
- ・ 治療期開始 12 週間以上前からインスリン製剤を使用し、1 日投与量が 8 単位以上 40 単位以下で一定の用法・用量で使用。

い場合は2週間の観察期間の後、二重盲検期（16週間）にプラセボ又は本剤50 mgを1日1回朝食前に経口投与、非盲検期（36週間）には本剤50 mgを1日1回朝食前に経口投与とされた。なお、治療期20週から32週の間空腹時血糖値が140 mg/dL以上又は治療期28週あるいは32週のHbA1cが7.0%以上であり、安全性に問題がない場合は、次回規定来院時より本剤50 mgを100 mgに増量することとされた。増量後、安全性に問題があると判断された場合は、1日50 mgへ減量して投与を継続するとされ、減量後の再増量は不可とされた。インスリン製剤の投与量は、二重盲検期では減量基準³又は増量基準⁴（救済処置）を満たさない限り変更しないこととされたが、非盲検期では、治験責任医師又は治験分担医師の判断によるインスリン製剤の投与量の減量又は増量が可能とされた。

二重盲検期（16週間）について、総投与例数266例（プラセボ群137例、本剤50 mg群129例）全例が安全性解析対象及びFull Analysis Set（以下、「FAS」とされ、主たる有効性の解析対象集団とされた。治験中止例は12例で、中止理由の内訳は、臨床症状の有害事象3例（プラセボ群2例、本剤50 mg群1例）、来院せず2例（プラセボ群1例、本剤50 mg群1例）、転居のため2例（プラセボ群2例）、同意撤回2例（プラセボ群2例）、臨床検査値の有害事象1例（本剤50 mg群）、効果不十分1例（プラセボ群）、その他1例（本剤50 mg群）であった。救済処置が行われた被験者数は、プラセボ群2例、本剤50 mg群0例であった。

二重盲検期を完了した254例（プラセボ群129例、本剤50 mg群125例）が非盲検期に移行し、長期投与時（治療期52週まで）については、本剤が投与された258例（二重盲検期にプラセボが投与された群（以下、「P/S群」）129例、二重盲検期に本剤50 mgが投与された群（以下、「S/S群」）129例（二重盲検期中止した4例を含む））全例が安全性解析対象及びFASとされた。非盲検期における治験中止例は19例（S/S群では二重盲検期中止例4例を含む）で、中止理由の内訳は、臨床症状の有害事象10例（P/S群5例、S/S群5例）、臨床検査値の有害事象3例（P/S群1例、S/S群2例）、効果不十分1例（S/S群）、来院せず1例（S/S群）、同意撤回2例（P/S群1例、S/S群1例）、その他2例（S/S群）であった。本剤50 mgから100 mgへ増量された被験者数はP/S群113例、S/S群113例であった。非盲検期に救済処置が行われた被験者数は、P/S群11例、S/S群8例であった。

有効性について、主要評価項目である FAS（救済処置開始後のデータを除く）における二重盲検期終了時（治療期16週時）におけるベースライン（治療期0週時）からのHbA1c変化量は表1のとおりであり、本剤50 mg群とプラセボ群の群間差（最小二乗平均値±標準誤差）とその95%信頼区間は $-0.85 \pm 0.09\%$ $[-1.02, -0.69]$ であり、本剤50 mg群ではプラセボ群に対

³ 減量基準：以下（1）、（2）の基準のいずれかを満たす場合、治験責任（分担）医師の判断により、インスリン製剤の1日投与量を1～4単位の範囲で、低血糖発現のリスクがないと判断できるまでの期間、適宜減量可能とされた。なお、インスリン製剤の減量基準と本剤の増量後の減量基準を同時に満たした場合は、インスリン製剤の減量を優先することとされた。

（1）日常生活又は身体活動の急激な変化がないにもかかわらず低血糖症状があり、かつその時の血糖自己測定値が70 mg/dL未満、又は血糖自己測定値がなくても治験責任（分担）医師が低血糖によると判断した場合。

（2）血糖自己測定値が2回以上連続して80 mg/dL未満であり、かつ低血糖が発現するリスクが高いと判断した場合。

⁴ 増量基準：日常生活又は身体活動の急激な変化がないにもかかわらず、2回連続して空腹時血糖値が治療期0週時以降では240 mg/dL、治療期24週以降では200 mg/dLを超えた場合に、治験責任（分担）医師の判断により、インスリン製剤の1日投与量を適宜増量（救済処置）可能とされた。なお、インスリン製剤の増量基準と本剤の増量基準を同時に満たした場合は、インスリン製剤の増量を優先することとされた。

して統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.001$ 、Longitudinal Data Analysis (LDA) モデル (表 1、注釈 b) を参照)。

表 1 二重盲検期終了時 (治療期 16 週時) におけるベースライン (治療期 0 週時) からの HbA1c 変化量 (FAS: 救済処置開始後のデータを除く)

投与群	例数 ^{a)}	平均值 (標準偏差) (%)		治療期 0 週時からの変化量 (%)	
		治療期 0 週時	治療期 16 週時	平均值 (標準偏差)	最小二乗平均値 ^{b)} [95%信頼区間]
プラセボ群	128	8.47 (0.64)	8.50 (0.90)	0.04 (0.67)	0.28 [0.11, 0.46]
本剤 50 mg 群	125	8.45 (0.62)	7.66 (0.87)	-0.80 (0.71)	-0.57 [-0.75, -0.39]
投与群間の比較		最小二乗平均差 ^{b)} (標準誤差)		95%信頼区間 ^{b)}	p 値 ^{b)}
本剤 50 mg 群 vs. プラセボ群		-0.85 (0.09)		[-1.02, -0.69]	$p < 0.001$

a) 治療期 16 週時の測定値が欠測した 11 例 (プラセボ群 7 例、本剤 50 mg 群 4 例) 及び治療期 16 週時までに救済処置が実施されたプラセボ群の 2 例が除外されている。

b) 投与群、時点、時点と投与群との交互作用、経口血糖降下薬による治療歴の有無、インスリン製剤の種類 (混合型、中間型、持効型) を因子とし、ベースライン及び投与後の HbA1c を反応変数として含め、経時測定値間の相関構造として無構造共分散行列を用いた LDA モデルにより算出

副次評価項目について、治療期 16 週時における空腹時血糖値及び食事負荷試験実施時の食後 2 時間血糖値のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差、FAS: 治療期 16 週時の測定値の欠測及び救済処置開始後のデータを除く) は、それぞれプラセボ群 ($n=128$ 及び $n=126$) 3.9 ± 42.4 及び 1.5 ± 60.8 mg/dL、本剤 50 mg 群 (いずれも $n=125$) -8.1 ± 36.6 及び -36.3 ± 55.1 mg/dL であった。

本剤投与開始前 (P/S 群: 治療期 16 週時、S/S 群: 治療期 0 週時) からの HbA1c 変化量の推移 (FAS: 救済処置開始後のデータを除く) は図 1 のとおりであり、いずれの投与群においても本剤投与開始前からの低下が認められた。

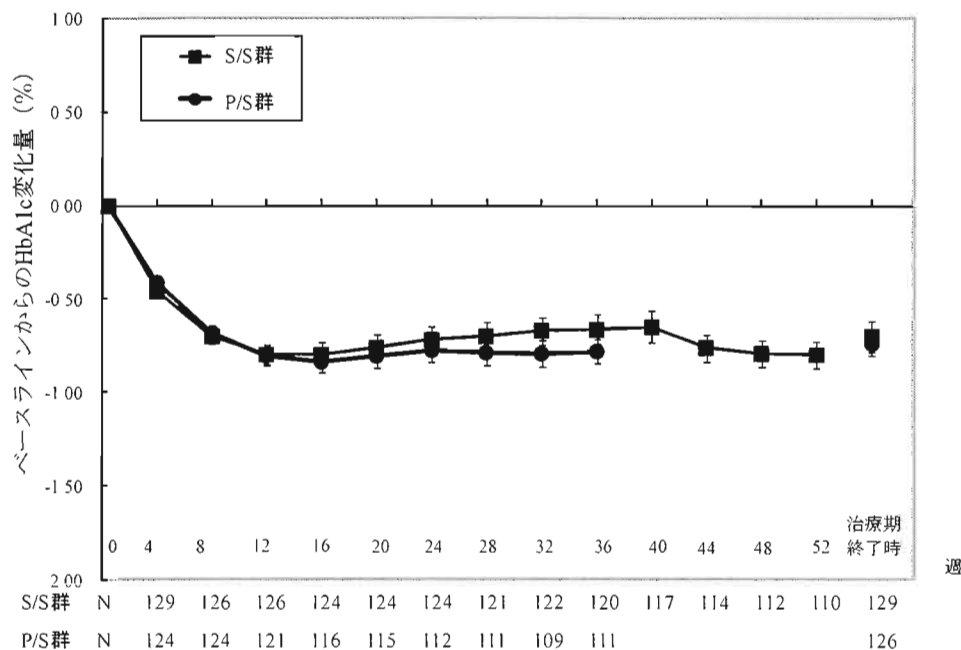


図 1 本剤投与開始前 (P/S 群: 治療期 16 週時、S/S 群: 治療期 0 週時) からの HbA1c 変化量の推移 (FAS: 救済処置開始後のデータを除く、平均値±標準誤差)

安全性について、二重盲検期での臨床症状の有害事象の発現割合は、プラセボ群 51.8 % (71/137 例)、本剤 50 mg 群 58.9 % (76/129 例)、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）の発現割合は、プラセボ群 11.7 % (16/137 例)、本剤 50 mg 群 16.3 % (21/129 例) であった。いずれかの投与群で発現割合が 2.0 % 以上であった臨床症状の有害事象及びそのうち副作用と判断された事象は表 2 のとおりであった。

表 2 いずれかの投与群で発現割合が 2.0 % 以上であった臨床症状の有害事象及びそのうち副作用と判断された事象
(二重盲検期)

事象名	プラセボ群 (n=137)		本剤 50 mg 群 (n=129)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	51.8 (71)	11.7 (16)	58.9 (76)	16.3 (21)
低血糖症	12.4 (17)	6.6 (9)	20.2 (26)	11.6 (15)
鼻咽頭炎	12.4 (17)	0.0 (0)	11.6 (15)	0.0 (0)
挫傷	1.5 (2)	0.0 (0)	3.1 (4)	0.0 (0)
便秘	2.2 (3)	1.5 (2)	3.1 (4)	0.8 (1)
空腹	0.7 (1)	0.0 (0)	3.1 (4)	1.6 (2)
咽頭炎	2.9 (4)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.0 (0)
気管支炎	1.5 (2)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.0 (0)
熱傷	0.7 (1)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.0 (0)
背部痛	1.5 (2)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.0 (0)
筋肉痛	0.0 (0)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.0 (0)
多汗症	2.9 (4)	2.9 (4)	2.3 (3)	2.3 (3)
上気道の炎症	2.2 (3)	0.0 (0)	1.6 (2)	0.0 (0)
湿疹	2.2 (3)	0.7 (1)	0.8 (1)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.11.1

臨床検査値の有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.6 % (5/137 例)、本剤 50 mg 群 3.9 % (5/129 例) であり、そのうち副作用は、プラセボ群 0.7 % (1/137 例)、本剤 50 mg 群 2.3 % (3/129 例) であった。複数例に認められた臨床検査値の有害事象は血中ブドウ糖減少 1.6 % (本剤 50 mg 群 2 例) であった。

死亡例は認められず、重篤な有害事象はプラセボ群で 3 例 (低血糖症、脳循環不全、ステント内動脈再狭窄)、本剤 50 mg 群で 4 例 (骨折、肺の悪性新生物、椎間板突出、気管支肺炎) に発現したが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。これらのうちプラセボ群の低血糖症、本剤 50 mg 群の肺の悪性新生物は治験中止に至った。重篤な有害事象以外で治験中止に至った有害事象は、プラセボ群の 1 例 (湿疹)、本剤 50 mg 群の 1 例 (血中クレアチニン増加) に認められた。

低血糖症の有害事象の発現割合は、プラセボ群 12.4 % (17/137 例)、本剤 50 mg 群 20.2 % (26/129 例) であり、そのうち副作用はプラセボ群 6.6 % (9/137 例)、本剤 50 mg 群 11.6 % (15/129 例) であった。重度の低血糖症はプラセボ群の 1 例 (治験中止：因果関係は否定された)、本剤 50 mg 群の 1 例 (医学的処置を行わず回復；因果関係は否定されていない) に発現した。

長期投与時 (52 週間) の安全性⁵について、臨床症状の有害事象の発現割合は、P/S 群 81.4 % (105/129 例)、S/S 群 91.5 % (118/129 例) であり、そのうち副作用は、P/S 群 21.7 % (28/129 例)、S/S 群 33.3 % (43/129 例) であった。いずれかの投与群で発現割合が 2.0 % 以上であった臨床症状の有害事象及びそのうち副作用と判断された事象は表 3 のとおりであった。

表 3 いずれかの投与群で発現割合が 2.0 % 以上であった臨床症状の有害事象及びそのうち副作用と判断された事象 (長期投与時)

事象名	P/S 群 ^{a)} (n=129)		S/S 群 (n=129)		合計 (n=258)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	81.4 (105)	21.7 (28)	91.5 (118)	33.3 (43)	86.4 (223)	27.5 (71)
鼻咽頭炎	19.4 (25)	0.0 (0)	36.4 (47)	0.0 (0)	27.9 (72)	0.0 (0)
低血糖症	22.5 (29)	12.4 (16)	30.2 (39)	22.5 (29)	26.4 (68)	17.4 (45)
便秘	5.4 (7)	1.6 (2)	7.8 (10)	2.3 (3)	6.6 (17)	1.9 (5)
糖尿病性網膜症	3.9 (5)	0.0 (0)	6.2 (8)	0.0 (0)	5.0 (13)	0.0 (0)
咽頭炎	3.9 (5)	0.0 (0)	6.2 (8)	0.0 (0)	5.0 (13)	0.0 (0)
背部痛	6.2 (8)	0.0 (0)	3.9 (5)	0.0 (0)	5.0 (13)	0.0 (0)
上気道の炎症	6.2 (8)	0.0 (0)	3.1 (4)	0.0 (0)	4.7 (12)	0.0 (0)
空腹	4.7 (6)	2.3 (3)	4.7 (6)	3.1 (4)	4.7 (12)	2.7 (7)
挫傷	4.7 (6)	0.0 (0)	4.7 (6)	0.0 (0)	4.7 (12)	0.0 (0)
浮動性めまい	1.6 (2)	0.0 (0)	5.4 (7)	0.0 (0)	3.5 (9)	0.0 (0)
頭痛	1.6 (2)	0.0 (0)	5.4 (7)	0.0 (0)	3.5 (9)	0.0 (0)
下痢	2.3 (3)	1.6 (2)	4.7 (6)	0.0 (0)	3.5 (9)	0.8 (2)
胃腸炎	3.1 (4)	0.0 (0)	3.1 (4)	0.0 (0)	3.1 (8)	0.0 (0)
湿疹	0.0 (0)	0.0 (0)	5.4 (7)	0.8 (1)	2.7 (7)	0.4 (1)
齲蝕	1.6 (2)	0.0 (0)	3.9 (5)	0.0 (0)	2.7 (7)	0.0 (0)
気管支炎	1.6 (2)	0.0 (0)	3.9 (5)	0.0 (0)	2.7 (7)	0.0 (0)
椎間板突出	1.6 (2)	0.0 (0)	3.1 (4)	0.0 (0)	2.3 (6)	0.0 (0)
糖尿病性ニューロパチー	1.6 (2)	0.8 (1)	3.1 (4)	0.0 (0)	2.3 (6)	0.4 (1)
不眠症	0.8 (1)	0.0 (0)	3.9 (5)	0.0 (0)	2.3 (6)	0.0 (0)
骨関節炎	2.3 (3)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.0 (0)	2.3 (6)	0.0 (0)
倦怠感	0.8 (1)	0.0 (0)	3.1 (4)	1.6 (2)	1.9 (5)	0.8 (2)
多汗症	0.8 (1)	0.8 (1)	3.1 (4)	2.3 (3)	1.9 (5)	1.6 (4)
末梢性浮腫	2.3 (3)	0.0 (0)	1.6 (2)	0.8 (1)	1.9 (5)	0.4 (1)
脂肪肝	1.6 (2)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.8 (1)	1.9 (5)	0.4 (1)
白内障	1.6 (2)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.0 (0)	1.9 (5)	0.0 (0)
歯周炎	2.3 (3)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.0 (0)	1.6 (4)	0.0 (0)
逆流性食道炎	0.8 (1)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.8 (1)	1.6 (4)	0.4 (1)
肝機能異常	2.3 (3)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.8 (1)	1.6 (4)	0.4 (1)
慢性副鼻腔炎	0.8 (1)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.8 (1)	1.6 (4)	0.4 (1)
創傷	2.3 (3)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.0 (0)	1.6 (4)	0.0 (0)
筋肉痛	0.8 (1)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.0 (0)	1.6 (4)	0.0 (0)
咳嗽	0.8 (1)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.8 (1)	1.6 (4)	0.4 (1)
蕁麻疹	0.8 (1)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.0 (0)	1.6 (4)	0.0 (0)
動脈硬化症	0.8 (1)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.0 (0)	1.6 (4)	0.0 (0)
眼乾燥	0.0 (0)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.0 (0)	1.2 (3)	0.0 (0)
熱傷	0.0 (0)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.0 (0)	1.2 (3)	0.0 (0)
関節炎	0.0 (0)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.0 (0)	1.2 (3)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.11.1

a) 本剤投与 36 週間 (治療期 16~52 週時) のデータ

臨床検査値の有害事象の発現割合は、P/S 群 6.2 % (8/129 例)、S/S 群 6.2 % (8/129 例) であり、そのうち副作用は、P/S 群 1.6 % (2/129 例)、S/S 群 3.9 % (5/129 例) であった。いずれかの投与群で 2.0 % 以上に発現した臨床検査値の有害事象はなかった。

⁵ P/S 群については治療期 16 週時~52 週時 (本剤投与期間は 36 週間)、S/S 群については治療期 0 週時~52 週時 (本剤投与期間は 52 週間) における評価

非盲検期に、死亡例が S/S 群の 1 例（心筋梗塞）に認められた。当該症例は糖尿病腎症、糖尿病網膜症、糖尿病神経障害等を合併していた 67 歳男性で、非盲検期の治験薬投与開始から 13 日後（二重盲検期を含めた場合は、治験薬投与開始から 119 日後）に倒れているところを発見され、その後死亡が確認された。死因の心筋梗塞と合併症・既往歴及び併用薬との関連性がなく、発症原因が不明であるため副作用と判断された。死亡例以外の重篤な有害事象（臨床検査異常を含む）は 15 例に 19 件認められ、内訳は P/S 群 9 例 11 件（蜂巣炎、乳癌、ステント内動脈再狭窄/狭心症、大腸癌、十二指腸潰瘍/大腸炎、脳梗塞、腰部脊柱管狭窄症、糖尿病性ニューロパチー、白内障）、S/S 群 6 例 8 件（膵癌/転移性肺癌、コントロール不良の糖尿病、敗血症、第 3 脳神経麻痺、動脈硬化症、肩回旋筋腱板症候群/滑液包炎）であった。P/S 群の乳癌、脳梗塞、糖尿病性ニューロパチーは副作用と判断された。重篤でない有害事象により治験中止に至った事象は 6 例に認められ、内訳は P/S 群 4 例 5 件（認知症、悪心/上腹部痛、血中ブドウ糖増加、頸動脈閉塞）、S/S 群 2 例 2 件（2 型糖尿病、血中クレアチニン増加）であった。

長期投与時の低血糖症の有害事象の発現割合は、P/S 群 22.5 %（29/129 例）、S/S 群 30.2 %（39/129 例）であり、そのうち副作用は P/S 群 12.4 %（16/129 例）、S/S 群 22.5 %（29/129 例）であった。非盲検期に新たな重度の低血糖症は認められなかった。

以上より申請者は、本剤とインスリン併用投与時の有効性と安全性が確認され、最大 52 週間併用投与したときの安全性にも特に問題はなく、治療効果も維持されることを説明した。

< 審査の概略 >

(1) 本剤とインスリン製剤の併用療法の臨床的意義について

機構は、本剤とインスリン製剤との併用療法の臨床的意義及びどのような患者で有効性が期待できると考えられるのか、臨床試験成績及び文献等に基づいて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。現在の 2 型糖尿病に対するインスリン製剤単独療法は、経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分の場合に、経口血糖降下薬から切り替えて開始あるいは著明な高血糖を認める場合等では初期治療として行われる（日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド 2010）。インスリン製剤単独療法で血糖コントロールが不十分の場合には、インスリン製剤の増量や食後過血糖の是正のためインスリン製剤の頻回注射が行われるが、インスリン製剤の増量による低血糖症の発現リスクの増大や、インスリン製剤の頻回注射による患者への負担が懸念され、また、インスリン製剤単独療法を行っている患者でも血糖コントロールが十分ではない場合が少なくないとされる（金塚東、他 糖尿病 2006; 49: 409-15、金塚東、他 糖尿病 2006; 49: 919-27）。このような患者に対しては、経口血糖降下薬との併用療法が実施される場合があるが、既存の経口血糖降下薬との併用療法では、胃腸障害（ α -GI）、浮腫（チアゾリジン系薬剤、以下、「TZD 剤」）等の発現が問題となる場合がある。

一方、DPP-4 阻害薬である本薬は、インクレチンの分解を抑制し、活性型インクレチン濃度を上昇させることにより、グルコース依存的にインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制させ、血糖コントロールを改善する薬剤であることから、本剤とインスリン製剤の併

用療法で有効性が期待できるのは、内因性インスリン分泌能が保持されているインスリン非依存状態にある2型糖尿病患者と考えられる。国内第III相臨床試験（ONO-5435-15試験）において、本剤とインスリン製剤併用時の有効性が示されたことから、インスリン製剤単独療法を実施しても効果不十分なインスリン非依存状態の2型糖尿病患者に対して、本剤とインスリン製剤の併用療法は有用な治療法の一つになると考える。また、グルカゴン分泌抑制及び肝における糖新生抑制というインクレチンの作用機序を考慮すると、インスリン分泌能が極端に低下した患者に対しても本剤が有効である可能性はあると考える（Hare KJ, *et al.*, *Diabetes*, 2010; 59: 1765-70）。

機構は、以下のように考える。本剤とインスリン製剤の併用療法による国内第III相臨床試験（ONO-5435-15試験）成績から、インスリン製剤単独療法で効果不十分な2型糖尿病患者に本剤を上乗せする併用療法について有効性が示され（「(2) 有効性について」の項を参照）、安全性についても許容可能と考えることから、インスリン製剤の単独療法で効果不十分な2型糖尿病患者に対して、血糖コントロール改善の為の選択肢の一つとして本併用療法の臨床的意義はあると考える。なお、本剤の作用機序から、インスリン製剤と本剤の併用療法で有効性が期待できるのは、インスリン非依存状態にある2型糖尿病患者と考えられ、インスリン分泌能が著明に低下したインスリン依存状態の2型糖尿病患者に対する十分な有効性は期待できず、また当該患者を対象として有効性及び安全性を検討した臨床試験成績もないことから、患者のインスリン依存状態について確認し、本剤とインスリン製剤との併用投与の可否を判断すべき旨を注意喚起することが適切であると考えられる。

(2) 有効性について

機構は、国内第III相臨床試験（ONO-5435-15試験）の主要評価項目とされた二重盲検期終了時（治療期16週時）におけるベースライン（治療期0週時）からのHbA1c変化量の本剤50mg群とプラセボ群の群間差（最小二乗平均 [95%信頼区間]）は-0.85 [-1.02, -0.69] %であり、本剤50mg群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に低下していることを確認し、さらに以下の1)、2)について検討した結果、本剤とインスリン製剤との併用療法の有効性は示されていると判断した。

1) 背景因子が有効性に与える影響について

機構は、ベースライン時の内因性インスリン分泌能やインスリン製剤の1日投与量及びインスリン製剤の種類等の各背景因子が、本剤とインスリン製剤との併用時の有効性に影響していないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第III相臨床試験（ONO-5435-15試験）において治療期16週時のベースライン（治療期0週）からのHbA1c変化量に対する各背景因子の影響を検討するため、内因性インスリン分泌能の指標としてベースラインの空腹時血清C-ペプチド、ベースラインの食後2時間血清C-ペプチドと空腹時血清C-ペプチドの差（以下、「 Δ CPR」）、経口血糖降下薬による治療歴の有無、インスリン製剤の種類、インスリン製剤

の1日投与量及びインスリン製剤の1日投与回数によるサブグループ解析を行った(表4)。その結果、中間型インスリン製剤の投与を受けた患者数及び1日3回のインスリン製剤投与を受けた患者数が少なく解析が困難であった以外は、いずれのサブグループにおいても本剤50mg群のHbA1c変化量はプラセボ群より大きく、これらの背景因子は本剤のインスリン製剤との併用療法の有効性に大きな影響を与えないと考えた。

表4 背景別の治療期16週時におけるベースライン(治療期0週)からのHbA1c変化量
(FAS:救済処置開始後のデータを除く)

	投与群	例数	HbA1c (%)		治療期0週からの 変化量 (%)	
			治療期0週時	治療期16週時	最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]	
ベースラインの空腹時血清C-ペプチド						
<1.0 ng/mL	プラセボ群	46	8.31 (0.54)	8.27 (0.66)	—	
	本剤50mg群	53	8.36 (0.54)	7.53 (0.76)	-0.88 [-1.15,-0.60]	
≥1.0 ng/mL	プラセボ群	82	8.56 (0.68)	8.64 (0.99)	—	
	本剤50mg群	72	8.53 (0.67)	7.75 (0.93)	-0.84 [-1.05,-0.62]	
ΔCPR ^{a)}						
<2.0ng/mL	プラセボ群	73	8.57 (0.63)	8.64 (0.87)	—	
	本剤50mg群	79	8.47 (0.64)	7.61 (0.84)	-0.97 [-1.19,-0.75]	
≥2.0ng/mL	プラセボ群	53	8.32 (0.62)	8.34 (0.88)	—	
	本剤50mg群	46	8.42 (0.59)	7.73 (0.93)	-0.74 [-1.00,-0.48]	
経口血糖降下薬による治療歴						
なし	プラセボ群	99	8.46 (0.65)	8.44 (0.94)	—	
	本剤50mg群	97	8.42 (0.64)	7.53 (0.82)	-0.90 [-1.09,-0.71]	
あり	プラセボ群	29	8.52 (0.63)	8.74 (0.68)	—	
	本剤50mg群	28	8.58 (0.56)	8.09 (0.90)	-0.73 [-1.09,-0.38]	
インスリン製剤の種類						
混合型	プラセボ群	99	8.38 (0.61)	8.35 (0.79)	—	
	本剤50mg群	96	8.43 (0.57)	7.58 (0.84)	-0.86 [-1.05,-0.66]	
中間型	プラセボ群	8	8.88 (0.52)	9.19 (0.80)	—	
	本剤50mg群	4	8.10 (0.65)	8.05 (0.68)	-0.41 [-1.28,0.45]	
持効型	プラセボ群	21	8.74 (0.70)	8.96 (1.16)	—	
	本剤50mg群	25	8.60 (0.79)	7.90 (0.98)	-0.92 [-1.32,-0.53]	
インスリン製剤の 1日投与量	平均値 未満 ^{b)}	プラセボ群	66	8.52 (0.66)	8.63 (1.04)	—
		本剤50mg群	65	8.42 (0.62)	7.59 (0.80)	-0.96 [-1.20,-0.72]
	平均値 以上 ^{b)}	プラセボ群	62	8.42 (0.62)	8.37 (0.71)	—
		本剤50mg群	60	8.49 (0.63)	7.73 (0.94)	-0.73 [-0.97,-0.49]
インスリン製剤の 1日投与回数	1回	プラセボ群	21	8.80 (0.75)	9.10 (1.17)	—
		本剤50mg群	26	8.53 (0.86)	7.86 (0.97)	-0.96 [-1.36,-0.57]
	2回	プラセボ群	104	8.41 (0.60)	8.40 (0.78)	—
		本剤50mg群	92	8.43 (0.55)	7.58 (0.84)	-0.84 [-1.03,-0.65]
	3回	プラセボ群	3	8.33 (0.68)	7.97 (1.37)	—
		本剤50mg群	7	8.57 (0.52)	7.83 (0.77)	0.04 [-0.77,0.84]

平均値(標準偏差)、—:算出せず

a) ベースラインの食後2時間血清C-ペプチドと空腹時血清C-ペプチドの差

b) インスリン製剤の種類は区別せずに1日投与量の平均値を算出し、平均値以上又は未満に層別化した

機構は、背景因子によるサブグループ解析の結果から、内因性インスリン分泌能の指標であるベースライン時の空腹時血清C-ペプチド及びΔCPR、インスリン製剤の投与量、インスリン製剤の種類及び経口血糖降下薬の前治療の有無で特に本併用療法の有効性に大きな違いは認められないことを確認した。しかしながら、当該試験では、内因性インスリン分泌能低下の可能性が示唆されるインスリン製剤の1日投与量が40単位を超える患者及び空腹時血清C-ペプチドが0.6ng/mL未満の患者は除外されており、インスリン依存状態の可能性が

高い2型糖尿病患者における本併用療法の有効性は検討されていないことから、患者のインスリン依存状態について確認し、本剤とインスリン製剤との併用投与の可否を判断すべき旨を注意喚起することが適切であると考ええる。

2) 本剤の増量及びインスリン製剤の増量が長期有効性に与える影響について

機構は、本剤増量における有効性について以下の点を確認した。国内第 III 相臨床試験（ONO-5435-15 試験）において、非盲検期に移行した 254 例（S/S 群 125 例、P/S 群 129 例）のうち治療期 36 週時までに 226 例（S/S 群 113 例、P/S 群 113 例）が本剤 50 mg から 100 mg へ増量されており、増量後 16 週時の HbA1c が測定された被験者のうち、増量前より HbA1c が低下した被験者が 46.8 % (96/205 例)、増量 16 週後の HbA1c が増量前と比較して 0.5 % 以上 1.0 % 未満低下した被験者は 21.0 % (43/205 例)、1.0 % 以上低下した被験者は 3.9 % (8/205 例) であった。また、増量後 16 週時の HbA1c が 7.0 % 未満となった被験者は 15.6 % (32/205 例) であり、本剤の増量による一定の増量効果が認められていることを確認した。

一方、機構は、非盲検期では医師の判断によりインスリン製剤の投与量の減量又は増量が可能とされていたことから、インスリン製剤の投与量の増量が本剤とインスリン併用療法の有効性評価に影響した可能性について説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤とインスリン製剤との併用療法での長期投与時の有効性に対するインスリン製剤の投与量の増量の影響について、インスリン製剤の投与量の増量が行われなかった（インスリン製剤の投与量の変更なし又は減量のみ）被験者（以下、「インスリン製剤非増量例」）における治療期 52 週時までの本剤投与開始前からの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は、P/S 群全体で-0.80±0.71 %、S/S 群全体で-0.84±0.73 %といずれの投与群においても治療期 52 週時におけるベースラインからの HbA1c 低下効果が認められた（表 5）。また、インスリン製剤の投与量が増量（救済処置及び医師の判断による増量）された時点で当該症例を中止例として取り扱った場合における治療期終了時の HbA1c 変化量（LOCF）は、P/S 群で-0.74±0.68 %、S/S 群で-0.60±0.98 %であり、各投与群の全体（救済処置後のデータを除く）での HbA1c 変化量と比べて大きな違いは認められなかった。以上より、本剤とインスリン製剤の併用療法における長期投与時の有効性に関して、インスリン製剤の投与量の増量による本剤の有効性評価への影響は小さいと考える。

表 5 治療期 52 週時までの本剤投与開始前からの HbA1c 変化量（FAS：長期投与時）

投与群		例数	本剤投与開始前 ^{a)}	治療期 52 週時	本剤投与開始前からの変化量
P/S 群	全体 ^{b)}	111	8.44 (0.89)	7.66 (0.82)	-0.78 (0.70)
	インスリン製剤非増量例	100	8.42 (0.89)	7.62 (0.81)	-0.80 (0.71)
	インスリン製剤の増量時を中止時として取り扱った場合 ^{c)}	123	8.51 (0.90)	7.77 (0.89)	-0.74 (0.68)
S/S 群	全体 ^{b)}	110	8.41 (0.57)	7.61 (0.76)	-0.80 (0.72)
	インスリン製剤非増量例	95	8.41 (0.58)	7.57 (0.74)	-0.84 (0.73)
	インスリン製剤の増量時を中止時として取り扱った場合 ^{c)}	129	8.46 (0.62)	7.85 (1.11)	-0.60 (0.98)

平均値%（標準偏差）

a) S/S 群は治療期 0 週時、P/S 群は治療期 16 週時

b) 救済処置開始後のデータを除く

c) 本剤投与後でありかつインスリン増量（救済処置を含む）前のデータのうち、最終時点のデータを集計

機構は、以下のように考える。国内第 III 相臨床試験（ONO-5435-15 試験）においてインスリン製剤の投与量の増量が可能とされたことは、特に長期投与時の有効性の評価に大きな影響を与える可能性があった。しかしながら、申請者が提示した国内第 III 相臨床試験（ONO-5435-15 試験）のインスリン製剤非増量例におけるサブグループ解析の結果は、インスリン製剤増量例を含む被験者全体での治療期 52 週時までの本剤投与開始前からの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差：P/S 群-0.78±0.70 %、S/S 群-0.80±0.72 %）と比較し、インスリン製剤の増量時を中止時として取り扱った場合の結果においては若干の相違が認められるものの、有効性の評価に問題となるほどの影響は認められていない。

以上の点を確認した上で、国内第 III 相臨床試験（ONO-5435-15 試験）成績をもって、本剤とインスリン併用療法における有効性は示されていると判断した。

(3) 安全性について

機構は、本剤とインスリン併用療法の安全性について、既承認の本剤単独療法及び経口血糖降下薬との併用療法と比較して説明するよう求めた。

申請者は、本剤とインスリン併用療法の国内第 III 相臨床試験（ONO-5435-15 試験）及び本剤単独療法試験（ONO-5453-10 試験）、SU 剤併用試験（ONO-5435-09 試験）、TZD 剤併用試験（P055 試験）、BG 剤併用試験（ONO-5435-08 試験）、 α -GI 併用試験（P104 試験）における投与期間を 52 週に揃えた有害事象に関して、表 6 を提示し、インスリン併用時に有害事象全体、重篤な有害事象全体の発現割合は、本剤単独あるいは他剤との併用時と比べ顕著な違いは認められなかったことを説明した上で、注目すべき事象として低血糖症と消化器症状及び本剤の現行の添付文書及び類薬の添付文書において副作用に記載されている免疫系関連及び皮膚障害関連、膵炎、腎機能障害等の有害事象について以下のとおり説明した。

表 6 有害事象の発現状況（既承認効能・効果との臨床試験成績の比較：長期投与時）

試験の種類	長期投与時 ^{a)}			
	例数	有害事象	副作用	重篤な有害事象
既承認効能の第 III 相試験併合	586	84.3 (494)	14.8 (87)	6.1 (36)
単独療法試験（ONO-5435-10 試験）	177	83.1 (147)	11.9 (21)	10.2 (18)
SU 剤併用試験（ONO-5435-09 試験）	131 ^{b)}	85.5 (112)	25.2 (33)	1.5 (2)
TZD 剤併用試験（P055 試験）	133 ^{b)}	88.7 (118)	12.8 (17)	5.3 (7)
BG 剤併用試験（ONO-5435-08 試験）	145 ^{b)}	80.7 (117)	11.0 (16)	6.2 (9)
α -GI 併用試験（P104 試験）	133 ^{b)}	87.2 (116)	14.3 (19)	6.0 (8)
インスリン製剤併用試験（ONO-5435-15 試験）	258 ^{b)}	87.2 (225)	28.7 (74)	7.8 (20)

発現割合%（発現例数）

a) 本剤投与 52 週間（ONO-5435-09 試験、P055 試験、ONO-5435-08 試験、P104 試験で二重盲検期にプラセボを投与された症例は本剤投与 40 週間、ONO-5435-15 試験で二重盲検期にプラセボを投与された症例は本剤投与 36 週間）

b) 二重盲検期（ONO-5435-15 試験のみ 16 週間、他の試験は 12 週間）にプラセボを投与され、非盲検期に本剤に切り替えられた症例を含む

1) 低血糖症

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相臨床試験（ONO-5435-15 試験）の二

重盲検期及び長期投与時における低血糖症⁶の有害事象の発現状況は表 7 及び表 8 のとおりであった。二重盲検期においては、全体及びいずれの投与期間でも本剤 50 mg 群で低血糖症の発現割合がプラセボ群と比べて高かったが、特定の投与期間で高くなる傾向はみられず、軽度又は中等度でも同様の結果であった。また、長期投与時についても、特定の投与期間で発現割合が大きく異なる傾向はみられず、軽度及び中等度でも全体と同様の結果であった。なお、本試験において重度の低血糖症は、二重盲検期に 2 例（各群 1 例、プラセボ群 2 週超～4 週以下、本剤 50 mg 群 4 週超～8 週以下）に認められたのみであり、プラセボ群の 1 例が重篤な有害事象とされ投与中止に至ったが、本剤 50 mg 群の 1 例では医学的処置を要さず回復し、投与中止には至らなかった。

表 7 投与期間別、重症度別の低血糖症の有害事象の発現状況（二重盲検期：救済処置開始後のデータを除く）

投与期間	プラセボ群 (n=137) ^{a)}			本剤 50 mg 群 (n=129) ^{a)}		
	全体	軽度	中等度	全体	軽度	中等度
1 週以下	1.5 (2)	1.5 (2)	0.0 (0)	1.6 (2)	1.6 (2)	0.0 (0)
1 週超～2 週以下	1.5 (2)	0.7 (1)	0.7 (1)	5.4 (7)	2.3 (3)	3.1 (4)
2 週超～4 週以下	2.9 (4)	0.0 (0)	2.2 (3)	6.2 (8)	2.3 (3)	3.9 (5)
4 週超～8 週以下	5.1 (7)	3.6 (5)	1.5 (2)	7.0 (9)	5.4 (7)	3.1 (4)
8 週超～12 週以下	3.6 (5)	2.9 (4)	0.7 (1)	10.9 (14)	7.0 (9)	3.9 (5)
12 週超～16 週以下	3.6 (5)	2.2 (3)	2.2 (3)	8.5 (11)	4.7 (6)	3.9 (5)
二重盲検期全体 ^{b)}	12.4 (17)	7.3 (10)	5.8 (8)	20.2 (26)	14.7 (19)	9.3 (12)

発現割合%（発現例数）

- a) プラセボ群 2 週超～4 週以下、本剤 50 mg 群 4 週超～8 週以下で重度の事象を 1 例に認めている
b) 異なる投与期間に複数回発現した被験者も全体の発現例数は 1 例として集計

表 8 投与期間別、重症度別の低血糖症の有害事象の発現状況（長期投与時：救済処置開始後のデータを除く）

投与期間	P/S 群 (n=129) ^{a)}			S/S 群 (n=129) ^{b) c)}			合計 (n=258) ^{b) c)}		
	全体	軽度	中等度	全体	軽度	中等度	全体	軽度	中等度
1 週以下	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.6 (2)	1.6 (2)	0.0 (0)	0.8 (2)	0.8 (2)	0.0 (0)
1 週超～2 週以下	1.6 (2)	1.6 (2)	0.0 (0)	5.4 (7)	2.3 (3)	3.1 (4)	3.5 (9)	1.9 (5)	1.6 (4)
2 週超～4 週以下	1.6 (2)	1.6 (2)	0.0 (0)	6.2 (8)	2.3 (3)	3.9 (5)	3.9 (10)	1.9 (5)	1.9 (5)
4 週超～8 週以下	5.4 (7)	5.4 (7)	0.0 (0)	7.0 (9)	5.4 (7)	3.1 (4)	6.2 (16)	5.4 (14)	1.6 (4)
8 週超～12 週以下	6.2 (8)	5.4 (7)	0.8 (1)	10.9 (14)	7.0 (9)	3.9 (5)	8.5 (22)	6.2 (16)	2.3 (6)
12 週超～24 週以下	9.3 (12)	6.2 (8)	3.9 (5)	17.8 (23)	14.0 (18)	3.9 (5)	13.6 (35)	10.1 (26)	3.9 (10)
24 週超～36 週以下	10.1 (13)	8.5 (11)	1.6 (2)	17.1 (22)	12.4 (16)	7.0 (9)	13.6 (35)	10.5 (27)	4.3 (11)
36 週超～52 週以下	—	—	—	16.3 (21)	14.7 (19)	5.4 (7)	8.1 (21)	7.4 (19)	2.7 (7)
長期投与時全体 ^{d)}	20.9 (27)	17.8 (23)	5.4 (7)	30.2 (39)	27.1 (35)	14.0 (18)	25.6 (66)	22.5 (58)	9.7 (25)

発現割合%（発現例数）、—：該当せず

- a) 36 週を超えて発現した有害事象は「24 週超～36 週以下」を含む
b) 52 週を超えて発現した有害事象は「36 週超～52 週以下」を含む
c) 4 週超～8 週以下で重度の事象を 1 例に認めている
d) 異なる投与期間に複数回発現した被験者も全体の発現例数は 1 例として集計

次に、インスリン製剤の種類別及び投与量別での低血糖症の有害事象の発現状況は表 9 及び表 10 のとおりであった。中間型又は持効型インスリン製剤を使用している被験者における低血糖症の発現例数は少なく、低血糖症の発現状況の傾向について考察することは困難であるため、混合型インスリン製剤について検討を行った結果、全体及びインスリン製剤の 1 日投与量の平均値未満又は平均値以上のサブグループのいずれの場合においても本剤 50 mg 群ではプラセボ群と比べて低血糖症の発現割合が高かった。

⁶ インスリンの増量により影響を受ける可能性があるため、国内第 III 相臨床試験（ONO-5435-15 試験）では、救済処置開始後のデータを欠測値として取り扱った（「1 低血糖症」の項については同様）。

表9 インスリン製剤の種類別及び投与量別の低血糖症の有害事象の発現状況
(二重盲検期：救済処置開始後のデータを除く)

インスリン製剤の種類		プラセボ群 (n=137)		本剤 50mg 群 (n=129)	
		例数	発現割合 (発現例数)	例数	発現割合 (発現例数)
混合型 (1日投与量 平均値 26.6 単位)	全体	105	14.3 (15)	98	23.5 (23)
	平均値未満	54	11.1 (6)	49	18.4 (9)
	平均値以上	51	17.6 (9)	49	28.6 (14)
中間型 (1日投与量 平均値 22.9 単位)	全体	8	12.5 (1)	4	0.0 (0)
	平均値未満	5	0.0 (0)	0	—
	平均値以上	3	33.3 (1)	4	0.0 (0)
持効型 (1日投与量 平均値 15.9 単位)	全体	24	4.2 (1)	27	11.1 (3)
	平均値未満	15	0.0 (0)	13	7.7 (1)
	平均値以上	9	11.1 (1)	14	14.3 (2)

発現割合% (発現例数)、—：該当せず

表10 インスリン製剤の種類別及び投与量別の低血糖症の有害事象の発現状況 (長期投与時：救済処置開始後のデータを除く)

インスリン製剤の種類		P/S 群 (n=129)		S/S 群 (n=129)		合計 (n=258)	
		例数	発現割合 (発現例数)	例数	発現割合 (発現例数)	例数	発現割合 (発現例数)
混合型 (1日投与量 平均値 26.6 単位)	全体	100	27.0 (27)	98	33.7 (33)	198	30.3 (60)
	平均値未満	50	26.0 (13)	49	28.6 (14)	99	27.3 (27)
	平均値以上	50	28.0 (14)	49	38.8 (19)	99	33.3 (33)
中間型 (1日投与量 平均値 22.9 単位)	全体	8	0.0 (0)	4	25.0 (1)	12	8.3 (1)
	平均値未満	5	0.0 (0)	0	—	5	0.0 (0)
	平均値以上	3	0.0 (0)	4	25.0 (1)	7	14.3 (1)
持効型 (1日投与量 平均値 16.2 単位)	全体	21	0.0 (0)	27	18.5 (5)	48	10.4 (5)
	平均値未満	15	0.0 (0)	17	23.5 (4)	32	12.5 (4)
	平均値以上	6	0.0 (0)	10	10.0 (1)	16	6.3 (1)

発現割合% (発現例数)、—：該当せず

また、本剤とインスリン製剤との併用療法と本剤の既承認効能の第 III 相臨床試験の長期投与時における低血糖症の発現割合を比較したところ (表 11)、本剤とインスリン製剤との併用療法においてもっとも高かった。

表 11 低血糖症の有害事象の発現状況 (既承認効能・効果との臨床試験成績の比較：長期投与時)

試験の種類	長期投与時 ^{a)}		
	例数	有害事象	副作用
単独療法試験 (ONO-5435-10 試験)	177	1.7 (3)	0.6 (1)
SU 剤併用試験 (ONO-5435-09 試験)	131 ^{b)}	11.5 (15)	5.3 (7)
TZD 剤併用試験 (P055 試験)	133 ^{b)}	3.0 (4)	0.8 (1)
BG 剤併用試験 (ONO-5435-08 試験)	145 ^{b)}	0.7 (1)	0.7 (1)
α-GI 併用試験 (P104 試験)	133 ^{b)}	0.8 (1)	0.8 (1)
インスリン製剤併用試験 (ONO-5435-15 試験) ^{c)}	258 ^{b)}	25.6 (66)	17.4 (45)

発現割合% (発現例数)

a) 本剤投与 52 週間 (ONO-5435-09 試験、P055 試験、ONO-5435-08 試験、P104 試験で二重盲検期にプラセボを投与された症例は本剤投与 40 週間、ONO-5435-15 試験で二重盲検期にプラセボを投与された症例は本剤投与 36 週間)

b) 二重盲検期 (ONO-5435-15 試験のみ 16 週間、他の試験は 12 週間) にプラセボを投与され、非盲検期に本剤に切り替えられた症例を含む

c) 救済処置開始後のデータを除く

国内製造販売後調査及び自発報告において、2011 年 3 月 3 日までに本剤とインスリン製剤との併用時の重篤な低血糖症の発現は 8 例報告されており、うち 4 例はインスリン製剤と SU 剤を併用していた。

海外第 III 相臨床試験 (P051 試験¹⁾) での低血糖症の発現割合は、プラセボ群 7.8% (25/319 例)、本剤 100 mg 群 15.5% (50/322 例) と本剤 100 mg 群で高く、重度の低血糖症はプラセボ群に 1 例、本剤 100 mg 群に 2 例発現し、本剤群の 2 例は重篤な有害事象とされ、いずれ

も副作用と判断された。投与期間別の発現状況については、特定の投与期間で低血糖症の発現割合が高くなる傾向はみられなかった。海外自発報告（2006年8月～2011年2月3日）では、本剤とインスリン製剤との併用時に発現した重篤な低血糖症は18例報告され、うち6例は血糖値や血糖に影響する要因に関する情報が不足しており、1例は本剤中止後3日目に事象が発現した。死亡例については、アルツハイマー病を合併し、本剤投与前から生活に大きな支障を来たす血中ブドウ糖変動を呈していた80歳女性が本剤50mgとメトホルミン及びインスリン製剤との併用中に「自然死」と報告されたが、転帰が死亡の低血糖症の報告はなかった。

以上より、本剤とインスリン製剤との併用療法において低血糖症の重症度は概して軽度から中等度であったものの、発現割合が高いことから、低血糖症の発現に対して添付文書上で注意喚起が必要であると考え、本剤とインスリン製剤を併用投与する際は、本剤とSU剤を併用投与する際と同様にインスリン製剤の減量を検討する旨を追記した。

機構は、以下のように考える。国内第III相臨床試験（ONO-5435-15試験）では本剤のインスリン併用療法で本剤単独あるいは他の併用療法と比べて低血糖症の発現割合が高く（表11）、二重盲検期において投与開始1週超の早期から本剤群でプラセボ群より低血糖症の発現割合が高くなる傾向が認められること（表7）、本剤50mg群ではインスリン製剤の1日投与量が平均値以上（28.6%）で平均値未満（18.4%）に比べ低血糖症の発現割合が高い傾向が認められていることを確認した（表9）。なお、国内臨床試験では重篤な低血糖症は発現しなかったが、海外臨床試験（P051試験¹）及び国内外市販後報告では重篤な低血糖症が認められている。

以上より、添付文書案等において、本剤とインスリン製剤との併用療法開始時には、低血糖リスクの軽減のためにSU剤併用時と同様にインスリン製剤の減量について検討する旨を注意喚起する申請者の対応は適切であると考え、本剤のインスリン製剤との併用時の低血糖症に関して、引き続き製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

2) 消化器症状・膵炎

申請者は、以下のように説明している。国内第III相臨床試験（ONO-5435-15試験）の二重盲検期における特に注目すべき有害事象として検討した消化器症状（悪心、嘔吐、下痢）の発現割合は、プラセボ群0.7%（1/137例）、本剤50mg群1.6%（2/129例）であり（3例とも下痢）、プラセボ群の1例（下痢：軽度）は副作用と判断された。一方、長期投与時では、P/S群4.7%（6/129例）、S/S群5.4%（7/129例）であり、P/S群の下痢2例及び悪心1例は副作用と判断された。また、胃腸障害（SOC）の有害事象の発現状況は表12及び表13のとおりであり、プラセボ群5.8%（8/137例）、本剤50mg群9.3%（12/129例）であったが、投与期間を通じて特定の投与期間で胃腸障害の発現割合が大きく異なる傾向はみられなかった。

表 12 投与期間別の SOC「胃腸障害」の有害事象の発現状況（二重盲検期）

投与期間	プラセボ群 (n=137)	本剤 50 mg 群 (n=129)
1 週以下	1.5 (2)	0.8 (1)
1 週超～2 週以下	0.0 (0)	0.8 (1)
2 週超～4 週以下	0.0 (0)	0.0 (0)
4 週超～8 週以下	2.9 (4)	2.3 (3)
8 週超～12 週以下	1.5 (2)	5.4 (7)
12 週超～16 週以下	1.5 (2)	0.0 (0)
二重盲検期全体 ^{a)}	5.8 (8)	9.3 (12)

発現割合% (発現例数)

a) 異なる投与期間に複数回発現した被験者も全体の発現例数は 1 例として集計

表 13 投与期間別の SOC「胃腸障害」の有害事象の発現状況（長期投与时）

投与期間	P/S 群 (n=129) ^{a)}	S/S 群 (n=129) ^{b)}	合計 (n=258) ^{b)}
4 週以下	5.4 (7)	1.6 (2)	3.5 (9)
4 週超～8 週以下	2.3 (3)	2.3 (3)	2.3 (6)
8 週超～12 週以下	3.9 (5)	5.4 (7)	4.7 (12)
12 週超～24 週以下	10.1 (13)	3.1 (4)	6.6 (17)
24 週超～36 週以下	7.0 (9)	8.5 (11)	7.8 (20)
36 週超～52 週以下	—	11.6 (15)	5.8 (15)
長期投与时全体 ^{c)}	21.7 (28)	27.9 (36)	24.8 (64)

発現割合% (発現例数)、—: 該当せず

a) 36 週を超えて発現した有害事象は「24 週超～36 週以下」に含む

b) 52 週を超えて発現した有害事象は「36 週超～52 週以下」に含む

c) 異なる投与期間に複数回発現した被験者も全体の発現例数は 1 例として集計

また、膵炎について、国内第 III 相臨床試験（ONO-5435-15 試験）及び海外第 III 相臨床試験（P051 試験¹⁾）では膵炎の発現は認められなかった。国内製造販売後調査及び自発報告（2009 年 12 月 11 日～2011 年 3 月 3 日）で膵炎を発現した症例（21 例 23 件）で本剤とインスリン製剤の併用例はなかった。海外自発報告では、本剤とインスリン製剤との併用時に発現した膵炎に関する重篤な有害事象が 37 例 38 件収集された。事象の内訳は膵炎 30 件、急性膵炎 6 件、浮腫性膵炎 1 件、再発性膵炎 1 件で、転帰が死亡の症例はなかった。そのうち 22 例で膵炎の潜在的リスク因子（飲酒・アルコール乱用歴、胆石症又は膵炎の既往、ACE 阻害剤、利尿薬等膵炎に関連する薬剤併用）の存在が確認された。

本剤投与时の膵炎の発現に対する注意喚起については、2011 年 1 月 11 日付で国内添付文書の重大な副作用の項に「急性膵炎」を追記し、これに伴い「急性膵炎」に関する注意を重要な基本的注意に記載している。現時点では、出血性又は壊死性の膵炎、転帰が死亡の膵炎等、より重症な膵炎の報告はないことから、本剤とインスリン製剤の併用例における新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。

機構は、国内第 III 相臨床試験（ONO-5435-15 試験）の二重盲検期において、消化器症状（悪心、嘔吐、下痢）の発現状況に本剤 50 mg 群とプラセボ群で大きな違いは認められていないこと及び胃腸障害（SOC）の有害事象の発現割合については本剤 50 mg 群でプラセボ群より高い傾向が認められたものの、多くの事象が軽度であったことから、消化器症状については既承認効能と同様の注意喚起を行うことで差し支えないと考える。膵炎についても、現行の添付文書では、重大な副作用の項に「急性膵炎」が記載されており、インスリン製剤の併用時にも同じ注意喚起を行うことに問題はないと考えるが、本剤のインスリン製剤との併用時の消化器症状・膵炎に関して、引き続き製造販売後調査において情報収集する必要があ

ると考える。

3) 免疫系及び皮膚障害関連の有害事象

機構は、本剤投与と免疫系及び皮膚障害の有害事象との関連性について、本剤とインスリン製剤との併用時に新たな安全性上の懸念がみられていないか考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。皮膚障害関連の有害事象については、国内第 III 相臨床試験（ONO-5435-15 試験）の二重盲検期における SOC「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合は、プラセボ群 6.6%（9/137 例）、本剤 50 mg 群 7.0%（9/129 例）と両投与群で同程度であった。また、免疫系の有害事象については、国内第 III 相臨床試験（ONO-5435-15 試験）の長期投与時（P/S 群と S/S 群の合計）での発現割合は 0.8%（2/258 例）と低く、既承認効能の国内第 III 相臨床試験での発現割合（0.5%～2.3%）と同程度であり、重篤な有害事象はいずれの国内第 III 相臨床試験でも認められなかった。

以上より、免疫系及び皮膚障害に関して、本剤とインスリン製剤との併用療法に関連した安全性上の特定の傾向は認められないと考えられた。

機構は、免疫系及び皮膚障害関連の有害事象について、本剤とインスリン製剤との併用療法では既承認効能に比べて特に大きな懸念はないとする申請者の見解を了承するものの、本剤とインスリン製剤との併用時の免疫系及び皮膚障害関連の有害事象に関して、引き続き製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

4) 腫瘍発生との関連性について

機構は、国内外の臨床試験、製造販売後調査及び自発報告における本剤投与時の腫瘍発生の状況に基づき、本剤とインスリン製剤との併用投与時の腫瘍発生への影響を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第 III 相臨床試験（ONO-5435-15 試験）で腫瘍の重篤例は 258 例中 4 例（P/S 群 2 例（乳癌、大腸癌）、S/S 群 2 例（膵癌/転移性肺癌、肺の悪性新生物））に認められ、一方、既承認効能の国内臨床試験を併合した結果では 1323 例中 10 例に認められた。いずれも発生例数が少なく比較が困難であるが、本剤とインスリン製剤との併用時で特徴的に増加する傾向は認められないと考えられた。

海外第 III 相臨床試験（P051 試験¹⁾）では、悪性腫瘍は本剤 100 mg 群のみに 2 例（直腸癌、乳癌）に認められた。いずれの事象も重症度が重度であるが、治験薬投与開始後早期に発生していることから、治験薬との因果関係は否定された。

海外自発報告（2006 年 8 月 4 日～2011 年 2 月 3 日）では、3 例 4 件の新生物に関する有害事象が報告された。1 例は「肺新生物」で最終的には両肺基底部の肺炎と診断された。残りの 2 例のうち 1 例は肺への転移を伴う腎細胞癌であり、もう 1 例はリンパ腫であったが、いずれの事象も本剤の投与期間、腫瘍の発現までの日数、既往歴、転帰等が不明であり本剤併用療法との関連性について評価できなかった。

以上より、本剤とインスリン製剤との併用療法による腫瘍発生について、新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。

機構は、国内第 III 相臨床試験（ONO-5435-15 試験）成績において、既承認効能の臨床試験と比べて腫瘍の発生に一定の傾向が認められないことは理解するが、本剤とインスリン製剤との併用時の腫瘍の発生に関して、引き続き製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

5) 心血管系リスク

機構は、国内外臨床試験及び製造販売後調査等における本剤とインスリン製剤との併用時の心血管事象（心血管疾患、脳血管障害、突然死、その他動脈硬化性疾患を含む）の発現状況について説明し、本剤とインスリン製剤との併用時の心血管系リスクについて考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第 III 相臨床試験（ONO-5435-15 試験）において、重篤な心血管事象（心血管疾患関連死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳血管障害及び入院を要する不安定狭心症）は 3 例（P/S 群 2 例：狭心症、脳梗塞、S/S 群 1 例：心筋梗塞）に認められ、S/S 群 1 例（心筋梗塞）が死亡した。死亡の 1 例を含む 2 例（心筋梗塞、脳梗塞）は副作用と判断された。一方、既承認効能の国内臨床試験の結果からは、重篤な心血管事象は本剤投与群 1323 例中 8 例（うち 2 例が死亡）に認められているが、全体の発現例数が少ないものの、本剤とインスリン製剤との併用療法で既承認効能と比べて心血管系リスクが明らかに異なる傾向は認められなかった。

バイタルサイン、心電図及び脂質代謝パラメーターへの影響については、国内第 III 相臨床試験（ONO-5435-15 試験）の二重盲検期において、体重の投与前値からの変化量（平均値±標準偏差：救済処置開始後のデータを除く）は、プラセボ群 0.07 ± 1.18 kg (n=128)、本剤 50 mg 群 0.61 ± 1.25 kg (n=125) と本剤 50 mg 群では投与前値から有意に増加したが、変化量は小さく臨床的に意味のある変化ではなかった。収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び心電図異常が認められた患者数の推移については、両投与群で投与前値からの有意な変動はなかった。脂質代謝パラメーターについては、HDL コレステロールの投与前値からの変化量（平均値±標準偏差）はプラセボ群 0.16 ± 7.58 mg/dL (n=137)、本剤 50 mg 群 -1.49 ± 8.31 mg/dL (n=129) と、本剤 50 mg 群で投与前値から有意に減少したが、両投与群間の変化量の差は小さく臨床的に問題となる変化ではなかった。総コレステロール、LDL コレステロール及び中性脂肪はいずれの投与群でも投与前値からの有意な変化はみられなかった。長期投与時（治療期 52 週時）では、体重の投与前値からの変化量（平均値±標準偏差：救済処置開始後のデータを除く）は P/S 群 0.66 ± 1.73 kg (n=111)、S/S 群 0.42 ± 1.54 kg (n=110) と、投与前値から有意に増加したが変化量は小さく、臨床的に意味のある変動ではなかった。収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の推移については投与前値からの有意な変動が認められたが、変化の方向に一貫性がなく変化量は小さいことから臨床的に意味のある変動ではなかった。心電図異常が認め

られた被験者数及び脂質代謝パラメーターの推移については、投与前値からの有意な変動は認められなかった。以上、本剤とインスリン製剤併用投与時のバイタルサイン、心電図及び脂質代謝パラメーターの変化から、本剤とインスリン併用療法の心血管系リスクに及ぼす影響を示唆する結果は認められなかった。

国内製造販売後調査及び自発報告（2009年12月11日～2011年3月3日）において、心血管事象に該当する報告11例11件のうち、インスリン製剤の併用例はなかった。

海外での発現状況については、海外第III相臨床試験（P051試験¹）における心血管事象の発現状況は、重篤な有害事象がプラセボ群で4例（不安定狭心症、冠動脈疾患、心筋梗塞、急性心筋梗塞）、本剤100mg群で3例（狭心症2例、急性心筋梗塞1例）に、非重篤の有害事象がプラセボ群で1例（狭心症）、本剤100mg群で2例（狭心症、冠動脈疾患）に認められたが、いずれの心血管事象も副作用と判断されなかった。海外自発報告（2006年8月4日～2011年2月3日）において、重篤な心血管イベント（MedDRAのPT用語で選別された虚血性心疾患イベント（冠動脈疾患、心筋梗塞、急性冠動脈症候群、狭心症、不安定狭心症等）、心停止又はショック、脳血管イベント（脳梗塞、一過性脳虚血発作等））は11例15件報告され、うち死亡が1例に認められたが、これらの症例の多くが高い心血管系リスクに関連する要因（心血管疾患及び脳血管障害の既往歴、高血圧症、脂質異常症、肥満の合併、喫煙歴等）を有しており、本剤とインスリン製剤との併用療法の新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上より、国内外臨床試験成績及び市販後報告等において、本剤とインスリン製剤との併用療法と心血管系リスクの関連性を示す特定の傾向は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。現時点の国内外の安全性情報からは、本剤のインスリン製剤との併用療法と心血管系リスクとの関連性は認められていないとする申請者の見解に特段の問題はないと考える。しかしながら、国内外の臨床試験において本剤とインスリン製剤との併用時には重度の低血糖症の発現割合が既承認効能より高い傾向がみられており、重症低血糖症の発現と心血管系リスク上昇との関連が報告されていること（Zoungas S, *et al.*, *N Engl J Med*, 2010; 363: 1410-8）、インスリン製剤の単独療法で効果不十分の2型糖尿病患者では進行した合併症を有するケースが多いと予想されることを踏まえると、本剤とインスリン製剤との併用時の心血管疾患の発現状況に関して、引き続き製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

6) 腎機能障害

申請者は、以下のように説明している。国内第III相臨床試験（ONO-5435-15試験）における腎機能障害関連の有害事象（「急性腎不全（SMQ）」及び「腎および尿路障害（SOC）」）は、二重盲検期に本剤50mg群に1例（血中クレアチニン増加）のみに認められ、投与中止に至ったものの本剤との因果関係は否定された。長期投与時では6.6%（17/258例）に認められ、うちS/S群2例（血中クレアチニン増加）が投与中止に至り、非盲検期に発現した1

例は副作用とされた。既承認効能の国内第 III 相臨床試験での発現割合は 2.3 %～7.5 %であり、国内第 III 相臨床試験（ONO-5435-15 試験）と比べて大きな違いはなかった。

国内製造販売後調査及び自発報告（2009 年 12 月 11 日～2011 年 3 月 3 日）において、腎機能障害に該当する事象が 11 例 12 件報告されたが、本剤とインスリン製剤の併用例はなかった。

海外第 III 相臨床試験（P051 試験¹⁾）では、腎クレアチニン・クリアランス減少が本剤 100 mg 群のみに 5 例（1.6 %）認められ、うち 2 例は副作用と判断され、3 例は治験中止に至った。しかしながら、これらの 5 例全例が高血圧症を合併しており、4 例では糖尿病罹病歴が 15 年以上と長く、3 例は泌尿器系疾患の既往を有していた。また、試験期間中の血清クレアチニン値の推移に、本剤 100 mg 群とプラセボ群で臨床的に意味のある差がみられなかったことから、本剤とインスリン製剤との併用療法が腎機能に影響する可能性は低いと考えられた。

海外自発報告（2006 年 8 月 4 日～2011 年 2 月 3 日）では、腎機能障害に関する重篤な有害事象が 14 例 16 件報告され、1 例は転帰が死亡であった。合併症又は既往歴に関する情報が得られた 8 例は慢性腎疾患やうっ血性心不全等、腎機能障害に関連する合併症又は既往歴を有していた。

以上より、本剤とインスリン製剤の併用例における腎機能障害の報告を検討した結果、新たな腎機能障害に関連する安全性上の懸念は認められていないと考える。

機構は、国内外の臨床試験成績及び市販後データにおいて、本剤とインスリン製剤の併用時に新たな腎機能障害に関連する安全性上の懸念は認められていないことを確認した。本剤の現行の添付文書では、重大な副作用の項に「急性腎不全」が記載されており、インスリン製剤の併用時にも同じ注意喚起を行うことに問題はないと考えるが、本剤のインスリン製剤との併用時の腎機能障害に関して、引き続き製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、本剤とインスリン製剤との併用療法における有効性が示され（「(2) 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と考えることから（「(3) 安全性について」の項を参照）、既承認効能・効果に「食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用」を追加することに問題はないと考える。

(5) 用法・用量について

機構は、既承認の用法・用量に準じて実施された国内第 III 相臨床試験（ONO-5435-15 試験）の結果、本剤 50 mg とインスリン製剤との併用療法の有効性が示され、安全性についても、低血糖症に対する適切な注意喚起が行われる限りは許容可能と考えられ、本剤 50 mg から 100 mg への増量時の有効性及び安全性についても特に問題がないと考えられることから、本剤と

インスリン製剤との併用療法における本剤の用法・用量を既承認効能・効果における用法・用量と同一とすることに問題はないと考える。

(6) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。腎機能障害による本剤の安全性への影響について、国内第 III 相臨床試験（ONO-5435-15 試験）の二重盲検期及び長期投与時での有害事象の発現状況をベースラインの腎機能障害の有無別に検討した（表 14、表 15）。その結果、二重盲検期では、本剤 50 mg 群において、腎機能障害ありの場合（CrCl 80 mL/min 未満）では腎機能障害なしの場合よりも有害事象及び副作用の発現割合がやや高い傾向が認められたが、重篤な有害事象及び有害事象による投与中止例の発現割合は、腎機能障害ありの場合と腎機能障害なしの場合で同程度であった。低血糖症に関してはいずれの投与群においても腎機能障害ありの場合で発現割合が高かったが、ほとんどの事象が軽度から中等度であり、投与中止に至った事象及び重篤な有害事象はなかった。筋骨格系および結合組織障害（SOC）の有害事象については、腎機能障害ありの場合に本剤 50 mg 群で発現割合が高かったが、個々の有害事象では両投与群において発現例数が 1~2 例で発現割合は低く、腎機能障害の有無での大きな違いは認められなかった。長期投与時については、いずれの群においても、腎機能障害ありの場合では腎機能障害なしの場合よりも副作用の発現割合がわずかに高い傾向が認められたが、有害事象、重篤な有害事象及び有害事象による投与中止例の発現割合は、腎機能障害ありの場合と腎機能障害なしの場合で概ね同程度であった。低血糖症に関してはいずれの投与群においても腎機能障害の有無で大きな違いはなく、筋骨格系および結合組織障害（SOC）の有害事象については、S/S 群で腎機能障害ありの場合に発現割合が高かったが、個々の有害事象については腎機能障害の有無で有害事象の発現割合に大きな違いはみられなかった。

以上より、ベースラインの腎機能障害の有無での有害事象の発現状況において、二重盲検期では腎機能障害ありで有害事象及び副作用の発現割合が高く、長期投与時では腎機能障害ありで副作用の発現割合が高い傾向がみられたが、特定の有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められず、腎機能障害の有無による発現割合の違いに臨床的な意義はないと考える。

表 14 腎機能障害^{a)}の有無別の有害事象の発現状況（二重盲検期：臨床症状と臨床検査値を併合）

	プラセボ群 (n=137)		本剤 50 mg 群 (n=129)	
	腎機能障害なし (n=92)	腎機能障害あり (n=45)	腎機能障害なし (n=86)	腎機能障害あり (n=43)
すべての有害事象	52.2 (48)	53.3 (24)	53.5 (46)	76.7 (33)
すべての副作用	6.5 (6)	24.4 (11)	15.1 (13)	25.6 (11)
重篤な有害事象	3.3 (3)	0.0 (0)	1.2 (1)	7.0 (3)
投与中止に至った有害事象	2.2 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.7 (2)
低血糖症	10.9 (10)	15.6 (7)	17.4 (15)	25.6 (11)
SOC「胃腸障害」	4.3 (4)	8.9 (4)	10.5 (9)	7.0 (3)
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	6.5 (6)	4.4 (2)	2.3 (2)	20.9 (9)
SOC「皮膚および皮下組織障害」	5.4 (5)	8.9 (4)	2.3 (2)	16.3 (7)
SOC「臨床検査」	4.3 (4)	6.7 (3)	4.7 (4)	11.6 (5)
血中クレアチニン増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.3 (1)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.11.1

a) 腎機能障害なし（CrCl 80 mL/min 以上）、腎機能障害あり（CrCl 80 mL/min 未満）（CrCl は折田らの式を用いて算出）

表 15 腎機能障害^{a)}の有無別の有害事象の発現状況（長期投与時：臨床症状と臨床検査値を併合）

	P/S 群 (n=129)		S/S 群 (n=129)		合計 (n=258)	
	腎機能障害なし (n=87)	腎機能障害あり (n=42)	腎機能障害なし (n=86)	腎機能障害あり (n=43)	腎機能障害なし (n=173)	腎機能障害あり (n=85)
すべての有害事象	82.8 (72)	81.0 (34)	90.7 (78)	95.3 (41)	86.7 (150)	88.2 (75)
すべての副作用	19.5 (17)	26.2 (11)	30.2 (26)	46.5 (20)	24.9 (43)	36.5 (31)
重篤な有害事象	4.6 (4)	11.9 (5)	7.0 (6)	11.6 (5)	5.8 (10)	11.8 (10)
投与中止に至った有害事象	2.3 (2)	9.5 (4)	4.7 (4)	7.0 (3)	3.5 (6)	8.2 (7)
低血糖症	20.7 (18)	26.2 (11)	26.7 (23)	37.2 (16)	23.7 (41)	31.8 (27)
SOC「胃腸障害」	20.7 (18)	23.8 (10)	29.1 (25)	25.6 (11)	24.9 (43)	24.7 (21)
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	20.7 (18)	19.0 (8)	19.8 (17)	34.9 (15)	20.2 (35)	27.1 (23)
SOC「皮膚および皮下組織障害」	9.2 (8)	7.1 (3)	16.3 (14)	23.3 (10)	12.7 (22)	15.3 (13)
SOC「腎および尿路障害」	4.6 (4)	7.1 (3)	5.8 (5)	4.7 (2)	5.2 (9)	5.9 (5)
SOC「臨床検査」	3.4 (3)	19.0 (8)	5.8 (5)	18.6 (8)	4.6 (8)	18.8 (16)
血中クレアチニン増加	0.0 (0)	2.4 (1)	0.0 (0)	4.7 (2)	0.0 (0)	3.5 (3)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.11.1

a) 腎機能障害なし（CrCl 80 mL/min 以上）、腎機能障害あり（CrCl 80 mL/min 未満）（CrCl は折田らの式を用いて算出）

機構は、以下のように考える。国内第 III 相臨床試験（ONO-5435-15 試験）の二重盲検期での本剤 50 mg 群及び長期投与時の合計群において、腎機能障害ありでは腎機能障害なしに比べて低血糖症及び筋骨格系および結合組織障害（SOC）の発現割合が高い傾向が認められているものの、臨床的に問題となるような顕著な違いはみられないとする申請者の見解は受け入れ可能と考える。しかしながら、当該試験では中等度の腎機能障害患者数は二重盲検期ではプラセボ群 3 例、本剤 50 mg 群 6 例、長期投与時では P/S 群 3 例、S/S 群 6 例と検討例数が少ないこと、本剤の添付文書において腎機能障害患者は慎重投与の対象とされており、重大な副作用として急性腎不全が記載されていること、一般的にインスリン療法で治療中の 2 型糖尿病患者では進行した合併症を有する場合が多いと考えられることから、腎機能障害患者での本剤とインスリン製剤との併用時の安全性に関して、引き続き製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

2) 肝機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。肝機能障害による本剤の安全性への影響について、国内第 III 相臨床試験（ONO-5435-15 試験）の二重盲検期及び長期投与時での有害事象の発現状況を肝胆道系障害の合併症の有無別に検討した結果、全体の有害事象及び副作用の発現

割合、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、肝胆道系障害の合併症の有無で大きな違いは認められず、個々の事象についても、発現割合は肝胆道系障害の合併症ありと肝胆道系障害の合併症なしで顕著な違いはなかった（表 16、表 17）。

表 16 肝胆道系障害合併症^{a)}の有無別の有害事象の発現状況（二重盲検期：臨床症状と臨床検査値を併合）

	プラセボ群 (n=137)		本剤 50 mg 群 (n=129)	
	合併症なし (n=87)	合併症あり (n=50)	合併症なし (n=85)	合併症あり (n=44)
すべての有害事象	58.6 (51)	42.0 (21)	62.4 (53)	59.1 (26)
すべての副作用	14.9 (13)	8.0 (4)	16.5 (14)	22.7 (10)
重篤な有害事象	2.3 (2)	2.0 (1)	4.7 (4)	0.0 (0)
投与中止に至った有害事象	2.3 (2)	0.0 (0)	2.4 (2)	0.0 (0)
低血糖症	12.6 (11)	12.0 (6)	18.8 (16)	22.7 (10)
SOC「胃腸障害」	5.7 (5)	6.0 (3)	7.1 (6)	13.6 (6)
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	6.9 (6)	4.0 (2)	10.6 (9)	4.5 (2)
SOC「皮膚および皮下組織障害」	5.7 (5)	8.0 (4)	8.2 (7)	4.5 (2)
SOC「肝胆道系障害」	0.0 (0)	2.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
SOC「臨床検査」	3.4 (3)	8.0 (4)	8.2 (7)	4.5 (2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0.0 (0)	0.0 (0)	1.2 (1)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.11.1

a) 肝障害、胆道障害（SMQ）に該当する合併症

表 17 肝胆道系障害合併症^{a)}の有無別の有害事象の発現状況（長期投与時：臨床症状と臨床検査値を併合）

	P/S 群 (n=129)		S/S 群 (n=129)		合計 (n=258)	
	合併症なし (n=82)	合併症あり (n=47)	合併症なし (n=85)	合併症あり (n=44)	合併症なし (n=167)	合併症あり (n=91)
すべての有害事象	79.3 (65)	87.2 (41)	95.3 (81)	86.4 (38)	87.4 (146)	86.8 (79)
すべての副作用	19.5 (16)	25.5 (12)	32.9 (28)	40.9 (18)	26.3 (44)	33.0 (30)
重篤な有害事象	7.3 (6)	6.4 (3)	9.4 (8)	6.8 (3)	8.4 (14)	6.6 (6)
投与中止に至った有害事象	6.1 (5)	2.1 (1)	5.9 (5)	4.5 (2)	6.0 (10)	3.3 (3)
低血糖症	18.3 (15)	29.8 (14)	28.2 (24)	34.1 (15)	23.4 (39)	31.9 (29)
SOC「胃腸障害」	23.2 (19)	19.1 (9)	28.2 (24)	27.3 (12)	25.7 (43)	23.1 (21)
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	18.3 (15)	23.4 (11)	25.9 (22)	22.7 (10)	22.2 (37)	23.1 (21)
SOC「皮膚および皮下組織障害」	9.8 (8)	6.4 (3)	21.2 (18)	13.6 (6)	15.6 (26)	9.9 (9)
SOC「肝胆道系障害」	2.4 (2)	6.4 (3)	2.4 (2)	4.5 (2)	2.4 (4)	5.5 (5)
SOC「臨床検査」	8.5 (7)	8.5 (4)	9.4 (8)	11.4 (5)	9.0 (15)	9.9 (9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.3 (1)	0.0 (0)	1.1 (1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.3 (1)	0.0 (0)	1.1 (1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0.0 (0)	0.0 (0)	1.2 (1)	2.3 (1)	0.6 (1)	1.1 (1)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.11.1

a) 肝障害、胆道障害（SMQ）に該当する合併症

機構は、以下のように考える。本剤とインスリン製剤との併用療法において、肝胆道系障害の合併症の有無で有害事象の発現状況に顕著な違いは認められないとする申請者の見解に特段の問題はないと考えるが、臨床試験ではトランスアミナーゼが正常値上限の2倍を超える患者、肝硬変、活動性の肝炎、症候性又は臨床的に治療を要する胆道障害を合併している患者が除外されており、肝機能障害患者における検討は十分ではない。また、本剤の添付文書において重大な副作用として肝機能障害、黄疸が記載されていること等を踏まえ、肝機能障害患者での本剤とインスリン製剤との併用時の安全性に関して、引き続き製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

3) 高齢者

申請者は、以下のように説明している。高齢者における本剤とインスリン製剤との併用時の安全性について、国内第 III 相臨床試験（ONO-5435-15 試験）の二重盲検期及び長期投与時における有害事象の発現状況を年齢層別（65 歳以上、65 歳未満）に検討した結果、有害事象及び副作用、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、65 歳以上と 65 歳未満の層間で大きな違いは認められず、個々の事象についても、発現割合は 65 歳以上と 65 歳未満で顕著な違いはなかった（表 18、表 19）。

表 18 年齢層別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象の発現状況（二重盲検期：臨床症状と臨床検査値を併合）

	プラセボ群 (n=137)		本剤 50 mg 群 (n=129)	
	65 歳未満 (n=92)	65 歳以上 (n=45)	65 歳未満 (n=73)	65 歳以上 (n=56)
すべての有害事象	53.3 (49)	51.1 (23)	56.2 (41)	67.9 (38)
すべての副作用	10.9 (10)	15.6 (7)	19.2 (14)	17.9 (10)
重篤な有害事象	3.3 (3)	0.0 (0)	2.7 (2)	3.6 (2)
投与中止に至った有害事象	2.2 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.6 (2)
低血糖症	10.9 (10)	15.6 (7)	20.5 (15)	19.6 (11)
SOC「胃腸障害」	5.4 (5)	6.7 (3)	9.6 (7)	8.9 (5)
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	7.6 (7)	2.2 (1)	6.8 (5)	10.7 (6)
SOC「皮膚および皮下組織障害」	8.7 (8)	2.2 (1)	1.4 (1)	14.3 (8)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.11.1

表 19 年齢層別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象の発現状況（長期投与時：臨床症状と臨床検査値を併合）

	P/S 群 (n=129)		S/S 群 (n=129)		合計 (n=258)	
	65 歳未満 (n=85)	65 歳以上 (n=44)	65 歳未満 (n=73)	65 歳以上 (n=56)	65 歳未満 (n=158)	65 歳以上 (n=100)
すべての有害事象	83.5 (71)	79.5 (35)	90.4 (66)	94.6 (53)	86.7 (137)	88.0 (88)
すべての副作用	23.5 (20)	18.2 (8)	35.6 (26)	35.7 (20)	29.1 (46)	28.0 (28)
重篤な有害事象	8.2 (7)	4.5 (2)	5.5 (4)	12.5 (7)	7.0 (11)	9.0 (9)
投与中止に至った有害事象	4.7 (4)	4.5 (2)	2.7 (2)	8.9 (5)	3.8 (6)	7.0 (7)
低血糖症	20.0 (17)	27.3 (12)	28.8 (21)	32.1 (18)	24.1 (38)	30.0 (30)
SOC「胃腸障害」	23.5 (20)	18.2 (8)	31.5 (23)	23.2 (13)	27.2 (43)	21.0 (21)
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	21.2 (18)	18.2 (8)	19.2 (14)	32.1 (18)	20.3 (32)	26.0 (26)
SOC「皮膚および皮下組織障害」	9.4 (8)	6.8 (3)	17.8 (13)	19.6 (11)	13.3 (21)	14.0 (14)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.11.1

機構は、以下のように考える。国内第 III 相臨床試験（ONO-5435-15 試験）において、65 歳以上の層で 65 歳未満の層より有害事象の発現割合が特に高くなる傾向は認められないことを確認した。しかしながら、市販後に重篤な低血糖症が認められたために高齢者が慎重投与の対象に追加されたことを踏まえ、高齢者での本剤とインスリン製剤との併用時の安全性に関して、引き続き製造販売後において情報収集する必要があると考える。

(7) 製造販売後調査について

申請者は、以下のように説明している。本剤とインスリン製剤との併用療法に係る製造販売後調査として、本剤とインスリン製剤の併用療法における未知の副作用、有効性、安全性の確認及び新たな問題点の検出に加えて、低血糖症の発現状況を確認することを主目的とした新たな特定使用成績調査（目標症例数 1000 例、観察期間 1 年）を実施する予定である。なお、本調査において本剤とインスリン製剤併用時における腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者に対する安全性についても収集し評価する予定である。また、腫瘍及び心血管系リスクについては現在実施中の長期特定使用成績調査（目標症例数 3000 例、観察期間 3 年）

で確認する予定である。

機構は、以下のように考える。国内第 III 相臨床試験 (ONO-5435-15 試験) 成績等において、本剤とインスリン製剤との併用療法では既承認効能に比べて低血糖症の発現割合が高いことから、本剤とインスリン製剤との併用療法の安全性情報を収集するために新たに特定使用成績調査を実施する対応がとられたことは適切であると考ええる。一方、1 年を超える長期間の併用療法時の安全性については不明であり、本剤とインスリン製剤との併用療法の対象となる患者では、本剤の既承認の併用療法を行っている患者と比べて罹病期間が長く、合併症を有しており腫瘍及び心血管系リスクが高い患者が多いと推測されることから、現在実施中の長期特定使用成績調査においても本剤とインスリン製剤との併用時における安全性及び有効性について情報収集を行うことが適切であると考ええる。製造販売後調査における調査内容等の詳細については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1.1) に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用しても十分な効果が得られない 2 型糖尿病に対する本剤の有効性は示されていると判断する。安全性については許容可能と考えるが、製造販売後調査において引き続き低血糖症、心血管系リスク、腫瘍、膵炎、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性等に関して情報収集する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、2 型糖尿病に対する本剤とインスリン製剤との併用に係る効能・効果について承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 7 月 29 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①グラクティブ錠 25 mg、同 50 mg、同 100 mg
②ジャヌビア錠 25 mg、同 50 mg、同 100 mg
- [一 般 名] シタグリプチンリン酸塩水和物
- [申 請 者 名] ①小野薬品工業株式会社
②MSD 株式会社
- [申請年月日] 平成 22 年 10 月 28 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性について

機構は、国内第 III 相臨床試験（ONO-5435-15 試験）における主要評価項目の結果、当該試験における患者の背景因子や本剤の増量及びインスリン製剤の増量が有効性に与える影響等を検討した結果、本剤とインスリン製剤の併用療法における有効性は示されていると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 安全性について

機構は、以下のように考えた。国内第 III 相臨床試験（ONO-5435-15 試験）の成績から、安全性は許容可能と考えた。しかしながら、当該試験では本剤のインスリン併用療法で本剤単独あるいは他の併用療法と比べて低血糖症の発現割合が高く、二重盲検期において投与開始 1 週超の早期から本剤 50 mg 群でプラセボ群より低血糖症の発現割合が高くなる傾向が認められること、海外臨床試験（P051 試験）及び国内外市販後報告では重篤な低血糖症が認められていること等から添付文書案等において、本剤とインスリン製剤との併用療法開始時には、低血糖リスクの軽減のために SU 剤併用時と同様にインスリン製剤の減量について検討する旨を注意喚起するとの申請者の対応は適切と考えるが、製造販売後調査において引き続き低血糖症に関して情報収集する必要があると考えた。また、消化器症状・膵炎、免疫系及び皮膚障害関連の有害事象等についても、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員より、既承認効能に比ベインスリン製剤との併用時には低血糖症の発現割合が高いことから、SU 剤より強い注意喚起等が必

要ではないかとの意見が示された。以上を踏まえ機構は、添付文書において、インスリン製剤との併用時における低血糖症の発現割合が高いことを医療現場に適切に情報提供するよう申請者に対応を求めた。

申請者は、添付文書の重大な副作用、低血糖症の項において、インスリン製剤との併用時に低血糖症が多くみられている旨を記載するとともに、インスリン製剤との併用時における低血糖症の発現割合が高いことを医療現場に情報提供すると回答した。

機構は、回答を了承した。

(3) 臨床的意義、効能・効果及び用法・用量について

機構は、以下のように考えた。本剤とインスリン製剤の併用療法における有効性は示されており、安全性は許容可能と考えることから、「食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用」の効能・効果を追加すること、用法・用量を既承認効能・効果における用法・用量と同一とすることに問題はないと考えた。しかしながら、本剤の作用機序から、インスリン製剤と本剤の併用療法で有効性が期待できるのは、インスリン非依存状態にある2型糖尿病患者と考えられ、インスリン分泌能が著明に低下したインスリン依存状態の2型糖尿病患者に対する十分な有効性は期待できず、また当該患者を対象として有効性及び安全性を検討した臨床試験成績もないことから、患者のインスリン依存状態について確認し、本剤とインスリン製剤との併用投与の可否を判断するべき旨を添付文書の重要な基本的注意の項に以下のように注意喚起することが適切と考えた。

<重要な基本的注意> (機構追記案)

インスリン依存状態の2型糖尿病患者に対する本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていないことから、患者のインスリン依存状態について確認し、本剤とインスリン製剤との併用投与の可否を判断すること。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員より、インスリン依存状態の程度と有効性及び安全性の関係について製造販売後調査で検討することが望ましいとの意見が示された。以上を踏まえ機構は、添付文書において、上記内容を追記するとともに、製造販売後調査においてインスリン依存状態の程度と有効性及び安全性の関係について情報収集するよう申請者に求めた。

申請者は、添付文書の重要な基本的注意の項にインスリン依存状態の2型糖尿病患者に対するインスリン製剤と本剤の併用投与の可否について適切に注意喚起するとともに、製造販売後調査においてインスリン依存状態の程度と有効性及び安全性の関係について情報収集すると回答した。

機構は、回答を了承した。

(4) 製造販売後調査（長期使用に係る特定使用成績調査）について

- ①食事療法、運動療法のみ
- ②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
- ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
- ④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用
- ⑤食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用
- ⑥食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用

(実線部追加)

(本申請の後、点線部の内容が追加承認された)

[用法・用量]

通常、成人にはシタグリプチンとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。

(変更なし)