

審議結果報告書

平成 24 年 8 月 8 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ①スイニー錠100 mg、②ベスコア錠100mg
[一 般 名] アナグリプチン
[申 請 者] ①株式会社三和化学研究所、②興和株式会社
[申請年月日] 平成23年12月22日

[審 議 結 果]

平成 24 年 8 月 3 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

審査報告書

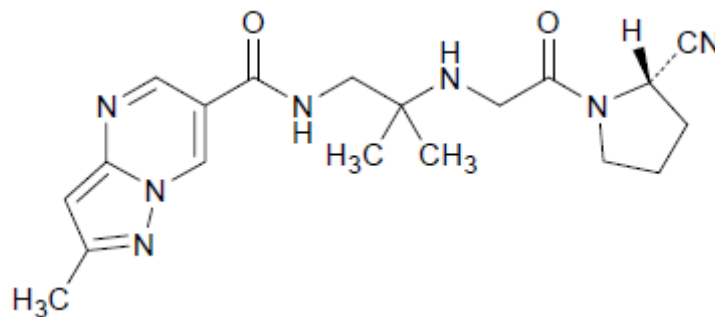
平成 24 年 7 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	スイニー錠 100 mg ¹⁾ 、バスコア錠 100mg ²⁾ (バスコアコーワ錠 100mg から変更)
[一 般 名]	アナグリプチン
[申 請 者 名]	株式会社三和化学研究所 ¹⁾ 、興和株式会社 ²⁾
[申請年月日]	平成 23 年 12 月 22 日
[剤形・含量]	1 錠中に、アナグリプチンを 100 mg 含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式：C₁₉H₂₅N₇O₂

分子量：383.45

化学名：

(日本名) N-[2-({2-[(2S)-2-シアノピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}アミノ)-2-メチルプロピル]-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド

(英 名) N-[2-({2-[(2S)-2-Cyanopyrrolidin-1-yl]-2-oxoethyl}amino)-2-methylpropyl]-2-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carboxamide

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 24 年 7 月 12 日

[販 売 名] スイニー錠 100 mg¹⁾、バスコア錠 100mg²⁾ (バスコアコーワ錠 100mg から変更)

[一 般 名] アナグリプチン

[申 請 者 名] 株式会社三和化学研究所¹⁾、興和株式会社²⁾

[申請年月日] 平成 23 年 12 月 22 日

[審査結果]

提出された資料から、本剤の 2 型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、低血糖症、胃腸障害、膵炎、肝機能障害等の安全性に係る情報、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に係る情報や有効性については、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 α -グルコシダーゼ阻害剤を使用
- ③ 食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用
- ④ 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
- ⑤ 食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用

[用法・用量] 通常、成人にはアナグリプチンとして 1 回 100 mg を 1 日 2 回朝夕に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 1 回量を 200 mg まで増量することができる。

審査報告 (1)

平成 24 年 6 月 6 日

I. 申請品目

[販 売 名]	スイニー錠 100 mg ¹⁾ 、ベスコアコーワ錠 100mg ²⁾
[一 般 名]	アナグリプチン
[申 請 者 名]	株式会社三和化学研究所 ¹⁾ 、興和株式会社 ²⁾
[申請年月日]	平成 23 年 12 月 22 日
[剤形・含量]	1 錠中に、アナグリプチンを 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 α -グルコシダーゼ阻害剤を使用 ③ 食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 ④ 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 ⑤ 食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
[申請時用法・用量]	通常、成人にはアナグリプチンとして 1 回 100 mg を 1 日 2 回朝夕に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 1 回量を 200 mg まで増量することができる。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

スイニー錠 100 mg 及びベスコアコーワ錠 100 mg は、ジペプチジルペプチダーゼ-4 (Dipeptidyl peptidase (以下、「DPP」)-4) 阻害薬であるアナグリプチン（以下、「本薬」）を有効成分とする錠剤（以下、「本剤」）である。

食事の刺激により消化管から分泌されるグルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1、以下、「GLP-1」) 及びグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)) 等のインクレチンは、糖代謝の恒常性に重要な役割を果たす消化管ホルモンであり、グルコース濃度依存的に膵 β 細胞からのインスリン分泌を促進させる。GLP-1 はグルカゴン分泌抑制作用、胃内容排出抑制作用及び食欲抑制作用等も認められているが、分泌後速やかに DPP-4 により不活性化されるため、その半減期は極めて短く、2 型糖尿病治療へ応用することは実用化の面から困難を伴う。DPP-4 阻害薬は、DPP-4 を阻害することにより内因性の GLP-1 の不活性化を抑えることで、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進させるとともにグルカゴン分泌を抑制し、血糖降下作用を発揮する。

今般、申請者は、2 型糖尿病に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

2012 年 5 月現在、海外において本剤は承認されておらず、韓国、中国、米国及び欧州において開発中である。

なお、国内においては、DPP-4 阻害薬としてシタグリプチンリン酸塩水和物、ビルダグリプチン、アログリプチン安息香酸塩及びリナグリプチンが既に承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬のアナグリプチンは、XXXXXXXXXXにより MF 登録番号 XXXXXXXXXX として原薬等登録原簿に登録されている。

1) 特性

原薬は、白色～淡黄色の結晶又は結晶性粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、解離定数、分配係数、結晶多形、旋光度について検討されている。結晶多形は認められていない。化学構造は、別添のとおりである。

2) 製造方法

別添のとおりである。

3) 原薬の管理

別添のとおりである。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりであり、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60 %RH	ポリエチレン袋 XXXXXXXXXX +	24 ヶ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75 %RH	XXXXXXXXXX	6 ヶ月

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号、以下、「ICH Q1E ガイドライン」）に基づき、XXXXXXXXXX ポリエチレン袋に入れ、XXXXXXXXXX で室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 ヶ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬を100 mg含有する錠剤である。製剤には、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、クロスポビドン、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

造粒・乾燥、整粒、混合、打錠、コーティングからなる工程により製造される。なお、■工程が重要工程として設定され、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外可視吸収スペクトル）、純度試験（類縁物質（HPLC））、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性（HPLC）、定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表2のとおりであり、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 2ロット パイロット 1ロット	25℃	60%RH	PTP包装 + アルミピロー	18ヵ月
加速試験	実生産 2ロット パイロット 1ロット	40℃	75%RH		6ヵ月
長期保存試験	実生産 2ロット パイロット 1ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン 瓶包装	18ヵ月
加速試験	実生産 2ロット パイロット 1ロット	40℃	75%RH		6ヵ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき PTP 包装をアルミピローに入れて又はポリエチレン瓶包装で室温保存するとき、24ヵ月と設定された。なお、長期保存試験は36ヵ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、以下のような検討を行った結果、提出された資料より原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 含量及び純度試験の規格値について

機構は、含量及び純度試験の規格値について、規格値設定に利用したデータを示し、設定根拠を説明した上で、規格値の再検討を求めた。

申請者は、以下のように回答した。含量について、長期保存試験で含量の低下傾向は認めら

れず、18 ヶ月時点での実測値は ■■■～■■■ %であったこと、含量の平均値の 95 %信頼区間は PTP 包装で ■■■～■■■ %、ポリエチレン瓶包装で ■■■～■■■ %であったことを踏まえ、■■■～■■■ %に規格値を変更する（承認申請時 ■■■～■■■ %）。純度試験について、長期保存試験の 18 ヶ月時までの結果を統計解析した結果、SKL-12309 の 36 ヶ月時点での予測値は ■■■ % (95 %信頼区間の上限 ■■■ %) であり、原薬の■■■■■■■■■■ (■■■ %) を考慮した場合、36 ヶ月時点の SKL-12309 は ■■■ %となり、承認申請時の規格値 (■■■ %) は妥当と考える。また、SK-12309 以外の個々の類縁物質の 36 ヶ月時点での予測値は ■■■ % (95 %信頼区間の上限 ■■■ %) であり、ICHQ3B ガイドラインの■■■■■■■■■■ である承認申請時の規格値 (■■■ %) は妥当と考える。なお、類縁物質量の総和の 36 ヶ月時点での予測値は ■■■ % (95 %信頼区間の上限 ■■■ %) であり、36 ヶ月時までの SKL-12309 及びその他の類縁物質の増加量を踏まえると、類縁物質量の総和は ■■■ %になると予測されることから、規格値を ■■■ %に変更する（承認申請時 ■■■ %）。

機構は、回答を了承した。

(2) 製剤の光安定性試験について

機構は、製剤の光安定性試験について、曝光試料における類縁物質量の総和が遮光試料と比較して、若干高い傾向がみられた原因を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。曝光による各類縁物質のわずかな増加傾向が認められたため、曝光試料における類縁物質量の総和も高い傾向が認められた。しかしながら、曝光により■■■■■■■■■■が顕著に増加する傾向は認められず、最も増加傾向が大きかった SKL-12309 についても 25 日間曝光させた試料（総照度 120 万 lx・hr）で最大 ■■■ %高い程度であった。このため、総和が高い傾向を示した原因は曝光による影響だけではなく、遮光条件との■■■■■■■■■■が影響した可能性も考えられる。

機構は、曝光試料で類縁物質量の総和が若干高い傾向がみられたものの、その差はわずかであり、製剤を遮光保存とする必要性は低いと判断し、回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、*in vitro* で作用機序、*in vivo* で正常動物及び糖尿病モデル動物を用いた血糖降下作用が検討された。また、副次的薬理試験として各種酵素及び受容体に対する阻害作用、安全性薬理試験として中枢神経系、心血管系、呼吸器系、腎/泌尿器系、胃腸管系及び自律神経系に及ぼす影響が検討された。薬力学的薬物相互作用試験として、 α -グルコシダーゼ阻害剤であるミグリトール、ビグアナイド系薬剤であるメトホルミン塩酸塩（以下、「メトホルミン」）との併用効果が検討された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 試験

① DPP-4 阻害作用 (4.2.1.1-1~4.2.1.1-3)

ヒト組換えジペプチジルペプチダーゼ-4 (Dipeptidyl peptidase (以下、「DPP」)-4)、Caco-2 細胞由来 DPP-4 並びにヒト、イヌ及びラット血漿中の DPP-4 (以下同順) に合成蛍光基質を加えることにより、アナグリプチン (以下、「本薬」) 及び他の DPP-4 阻害薬 (ビルダグリプチン及びシタグリプチン¹) の DPP-4 阻害作用が検討された。その結果、本薬はいずれの DPP-4 に対しても濃度依存的な阻害作用を示し、IC₅₀ 値 (平均値±標準偏差、以下同様) はそれぞれ 3.3±0.3、3.5±0.3、5.4±0.2、6.4±0.1 及び 5.8±0.4 nmol/L であった。また、ビルダグリプチンでは 2.5±0.3、2.6±0.3、3.7±0.1、4.2±0.1 及び 3.0±0.7 nmol/L、シタグリプチン¹ では 14.8±0.6、14.9±0.9、21.5±1.1、17.9±1.2 及び 40.3±5.3 nmol/L であった。

② DPP-4 に対する阻害様式 (4.2.1.1-1~4.2.1.1-4)

ヒト組換え DPP-4 を用いて本薬の DPP-4 に対する阻害作用が検討された結果、本薬は時間及び濃度依存的に DPP-4 を阻害した。Caco-2 細胞由来の DPP-4 並びにヒト、イヌ及びラット血漿中の DPP-4 に対しても同様であった。また、本薬は DPP-4 に可逆的に結合し、競合的に阻害した。本薬の DPP-4 に対する Ki 値は 7.1 nmo/L、本薬と DPP-4 の酵素阻害剤複合体の解離半減期は 15.7 分であった。

③ DPP-4 選択性 (4.2.1.1-5、4.2.1.1-6)

DPP-4 類縁酵素 (ヒト組換え DPP-8、DPP-9、線維芽細胞活性化タンパク (fibroblast activation protein α、以下、「FAP」)、Caco-2 細胞由来 DPP-2、微生物由来プロリルオリゴペプチダーゼ (以下、「POP」)、ヒト血漿アミノペプチダーゼ P (以下、「APP」)、ブタ腎臓由来 prolidase、アンギオテンシン I 変換酵素 (以下、「ACE」) 及びロイシンアミノペプチダーゼ (以下、「LAP」) (以下同順) に対する本薬及び他の DPP-4 阻害薬 (ビルダグリプチン及びシタグリプチン¹) の阻害作用が検討された。その結果、本薬の DPP-4 類縁酵素に対する IC₅₀ 値 (平均値±標準偏差、以下同様) はそれぞれ 84.7±9.8、56.1±5.3、72.7±1.2、176.7±16.1、229.2±31.8、>500、>500、>500 及び >500 μmol/L であった。また、ビルダグリプチンでは 6.4±0.8、1.1±0.1、54.6±0.5、>500、>500、>500、>500、>500 及び >500 μmol/L、シタグリプチン¹ では 84.8±11.6、299.4±17.1、>500、129.3±4.5、>500、>500、>500、>500 及び >500 μmol/L であった。

④ 代謝物及び類縁物質の DPP-4 及び類縁酵素に対する阻害作用 (4.2.1.1-20、4.2.1.1-21)

本薬の代謝物¹ (SKL-12320 及び SKL-14687) のヒト組換え DPP-4 及び DPP-4 類縁酵素 (ヒト組換え DPP-8、DPP-9、FAP、Caco-2 細胞由来 DPP-2、微生物由来 POP、ヒト血漿 APP、ブタ腎臓由来 prolidase、ACE 及び LAP) に対する阻害作用が検討された。その結果、SKL-12320 及び SKL-14687 は DPP-4 及びいずれの DPP-4 類縁酵素に対しても、500 μmol/L で 50 %以上の阻害作用を示さなかった (IC₅₀ 値>500 μmol/L)。また、その他の代謝物¹

¹ 2-シアノピロリジンのニトリルが加水分解されたプロリン体 (SKL-12320)、アミンに隣接するメチレンが酸化された代謝物 (SKL-14687、ナトリウム塩を用いて検討)、2-シアノピロリジンのプロリンアミド体 (SKL-12250)、カルボン酸体 (SKL-12277)、2-メチルピラゾロ [1,5-a] ピリミジンの 2-ヒドロキシメチル体 (SKL-12339)、2-メチルピラゾロ [1,5-a] ピリミジンの 3-ヒドロキシメチル体 (SKL-13776)

(SKL-12250、SKL-12277、SKL-12339 及び SKL-13776) のヒト組換え DPP-4 に対する阻害作用が検討された結果、SKL-12250、SKL-12339 及び SKL-13776 の DPP-4 に対する IC₅₀ 値 (平均値±標準偏差) はそれぞれ 1700±100、3.1±0.9 及び 3.4±0.0 nmol/L であり、SKL-12277 は 500 µmol/L で 50 %以上の阻害作用を示さなかった (IC₅₀ 値>500 µmol/L)。

さらに、原薬の製造工程中に混入する可能性のある類縁物質² (SKL-13775、SKL-06327 及び SKL-12309) の DPP-4 に対する阻害作用が検討された結果、SKL-13775、SKL-06327 及び SKL-12309 は 500 µmol/L で 50 %以上の阻害作用を示さなかった (IC₅₀ 値>500 µmol/L)。

2) *In vivo* 試験

① 正常動物における作用

i) 単回投与時の血漿中 DPP-4 阻害作用 (4.2.1.1-7~4.2.1.1-9, 4.2.1.1-11, 4.2.1.1-12)

絶食下雄性ラット (各 7 例/群) に本薬 (0.3、1、3、10、30 及び 100 mg/kg) 又は溶媒³が単回経口投与され、投与 24 時間後まで経時的に血漿 DPP-4 活性が測定された。その結果、本薬は投与 15 分後~24 時間後まで血漿 DPP-4 活性を用量依存的に阻害する傾向を示し、投与 30 分~2 時間後に最大の阻害作用を示した。最大の阻害率は、3 mg/kg 以上の用量で投与前値から 80 %以上であり、投与 12 時間後における阻害率 (平均値±標準偏差、以下同様) は、対照群、本薬 0.3、1、3、10、30 及び 100 mg/kg 群でそれぞれ -25.4±25.2、-19.4±15.4、7.6±10.3、22.5±13.2、57.1±8.0、77.1±2.5 及び 84.3±3.8 %であった。

絶食下雄性ラット (各 4~5 例/群) に本薬 (1、3、10、30 及び 100 mg/kg) 又は溶媒³が単回経口投与され、投与 24 時間後まで経時的に血漿 DPP-4 活性及び血漿中本薬未変化体濃度が測定された。その結果、血漿 DPP-4 活性に対する血漿中本薬未変化体濃度の IC₅₀ 値及び IC₈₀ 値並びにその 95 %信頼区間はそれぞれ 25.7 [23.0, 28.7] nmol/L (9.85 ng/mL) 及び 81.4 [68.8, 96.3] nmol/L (31.2 ng/mL) であった。

絶食下雄性イヌ (各 4 例/群) に本薬 (0.3、1、3、10 及び 30 mg/kg) 又は溶媒⁴が単回経口投与され、投与 48 時間後まで経時的に血漿 DPP-4 活性が測定された。その結果、本薬は投与 15 分後~48 時間後まで血漿 DPP-4 活性を用量依存的に阻害する傾向を示し、投与 15 分~1 時間後に最大の阻害作用を示した。最大の阻害率は、すべての投与群で投与前値から 80 %以上であり、投与 12 時間後における阻害率は対照群、本薬 0.3、1、3、10 及び 30 mg/kg でそれぞれ -4.2±4.2、-3.1±4.3、28.5±16.7、86.0±4.8、92.6±1.0 及び 95.3±0.4 %であった。また、血漿 DPP-4 活性に対する血漿中本薬未変化体濃度の IC₅₀ 値及び IC₈₀ 値並びにその 95 %信頼区間はそれぞれ 8.9 [8.4, 9.5] nmol/L (3.41 ng/mL) 及び 27.7 [25.5, 30.1] nmol/L (10.6 ng/mL) であった。

ii) 反復投与時の血漿中 DPP-4 阻害作用 (4.2.1.1-10)

² 本薬 (S 体) のエナンチオマー (R 体) (SKL-13775)、 (SKL-06327)、
 (SKL-12309)

³ 精製水

⁴ 注射用蒸留水

雄性ラット（各 8 例/群）に本薬（3、30 及び 100 mg/kg/日）又は溶媒³が 1 日 1 回 6 週間反復経口投与され、初回投与時（0 週）から 2 週間毎に絶食下で本薬（3、30 及び 100 mg/kg/日）が投与され、投与前、投与 0.5、1、2 及び 6 時間後に血漿 DPP-4 活性が測定された。その結果、初回投与時（0 週）において、本薬は投与 30 分後～6 時間後まで血漿 DPP-4 活性を用量依存的に阻害し、3 mg/kg 以上の用量で最大で投与前値から 80 %以上の阻害作用を示した。また、いずれの用量においても初回投与時（0 週）、投与 2、4 及び 6 週間後において同程度の血漿 DPP-4 阻害作用を示し、反復投与による阻害作用の減弱は認められなかった。

iii) 単回投与時の GLP-1 濃度に対する作用（4.2.1.1-13）

絶食下雄性ラット（各 8 例/群）に本薬（3 mg/kg）又は溶媒³が単回経口投与され、投与 30 分後にスターチ（2 g/kg）が経口負荷された。その結果、スターチ負荷 30 分後における血漿活性型 GLP-1 濃度は、対照群及び本薬群でそれぞれスターチ負荷前の約 2 倍及び約 12 倍に上昇し、本薬群において対照群に比べ有意な上昇が認められた。なお、スターチ負荷 120 分後まで投与前値から 80 %以上の DPP-4 阻害作用が認められ、スターチ負荷後 120 分間の血糖値 $AUC_{0-120 \text{ min}}$ は本薬群で対照群に比べ有意に減少した。

iv) 単回投与時の絶食時血糖に対する作用（4.2.1.1-14）

絶食下雄性ラット（各 8 例/群）に本薬（3 及び 30 mg/kg）又は溶媒⁵が単回経口投与された。その結果、本薬による絶食時血糖値への影響は投与 180 分後までほとんど認められなかった。

v) 経口グルコース負荷試験における血糖上昇抑制作用（4.2.1.1-15）

絶食下雄性ラット（各 8 例/群）に本薬（0.3、1、3、10 及び 30 mg/kg）又は溶媒³が単回経口投与され、投与 30 分後に経口グルコース負荷試験（1 g/kg）が実施された（以下、「OGTT」）。その結果、本薬は絶食時における血糖値に影響を及ぼさなかったが、OGTT 後 120 分間の血糖値 $AUC_{0-120 \text{ min}}$ （平均値±標準偏差、以下同様）は、対照群、本薬 0.3、1、3、10 及び 30 mg/kg でそれぞれ 18556 ± 797 、 17549 ± 773 、 17926 ± 756 、 16684 ± 1115 、 16996 ± 798 及び $16506 \pm 1070 \text{ mg} \cdot \text{min}/\text{dL}$ であり、3 mg/kg 以上の投与群で対照群に比べ有意に減少した。

② 糖尿病モデル動物における作用

i) Zucker fatty ラットの OGTT における血糖上昇抑制作用（4.2.1.1-16）

絶食下雄性 Zucker fatty ラット（12 週齢、各 6～7 例/群）に本薬（1、3 及び 10 mg/kg）又は溶媒³が単回経口投与され、投与 30 分後に OGTT（2 g/kg）が行われた。その結果、本薬群において OGTT 後 120 分間の血糖値変化量の $AUC_{0-120 \text{ min}}$ は用量依存的に減少し、10 mg/kg で対照群に比べ有意な減少であった（対照群、本薬 1、3 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 12089 ± 2369 、 9805 ± 3102 、 7996 ± 3897 及び $6075 \pm 2592 \text{ mg} \cdot \text{min}/\text{dL}$ ）。また、いずれの用量においても OGTT 後 120 分間の血漿インスリン濃度の $AUC_{0-120 \text{ min}}$ が対照群に比べ有意に増加した。なお、本薬投与 30 分後の血漿 DPP-4 活性は用量依存的に低下し、3 mg/kg

⁵ 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液

以上で対照群に比べ有意な阻害作用が認められた (DPP-4 阻害率 (平均値±標準偏差) は対照群、本薬 1、3 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ投与前値の 11.6±13.9、86.0±1.8、91.9±1.2、97.3±1.1 %)。

ii) GK ラットの OGTT における血糖上昇抑制作用 (4.2.1.1-17)

絶食下雄性 GK ラット (10 週齢、各 8 例/群) に本薬 (1、3 及び 10 mg/kg) 又は溶媒³ が単回経口投与され、投与 30 分後に OGTT (2 g/kg) が行われた。その結果、OGTT 後 120 分間の血糖値変化量の AUC_{0-120 min} は 3 mg/kg 以上の投与群で対照群に比べ有意に減少した (対照群、本薬 1、3 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 17551±4873、14859±2795、11850±2862 及び 13354±7693 mg・min/dL)。また、OGTT 後 120 分間の血漿インスリン濃度の AUC_{0-120 min} は用量依存的に増加し、10 mg/kg で対照群に比べ有意な増加作用が認められた。なお、本薬投与 30 及び 150 分後の血漿 DPP-4 活性は用量依存的に低下し、3 mg/kg 以上で対照群に比べ有意な阻害作用が認められた (DPP-4 阻害率 (平均値±標準偏差) は対照群、本薬 1、3 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ投与前値の 18.2±18.2、86.4±3.9、89.1±2.9、95.6±0.9 % (30 分後)、7.2±18.5、55.0±14.6、75.3±6.8、86.3±3.1 % (150 分後))。

(2) 副次的薬理試験

1) 各種プロテアーゼ、受容体及びイオンチャネルに対する作用 (4.2.1.2-1~4.2.1.2-3)

32 種類の各種プロテアーゼに対する本薬又は主代謝物 SKL-12320 (各 100 及び 500 µmol/L) の阻害作用が検討された結果、いずれのプロテアーゼに対しても 50 %を超える阻害作用を示さなかった (IC₅₀ 値>500 µmol/L)。

60 種類の受容体及びイオンチャネルに本薬又は主代謝物 SKL-12320 (各 10 µmol/L) が処置され、リガンド結合阻害作用が検討された結果、いずれの受容体及びイオンチャネルに対しても 50 %を超える阻害作用を示さなかった (IC₅₀ 値>10 µmol/L)。

2) マウス T 細胞及び B 細胞の活性化に対する作用 (4.2.1.2-4、4.2.1.2-5)

マウス脾細胞を用いて抗 CD3ε抗体刺激による T 細胞の増殖に対する本薬、ビルダグリプチン及びシタグリプチン[■] (各 50 µmol/L) (以下同順) の作用が検討された。その結果、T 細胞増殖阻害率はそれぞれ 7~13、6~9、13~34 %であり、いずれの DPP-4 阻害薬も 50 %を超える阻害作用を示さなかった (IC₅₀ 値>50 µmol/L)。

マウス脾細胞を用いて Lipopolysaccharide 刺激による B 細胞増殖に対する本薬、ビルダグリプチン及びシタグリプチン[■] (各 50 µmol/L) (以下同順) の作用が検討された。その結果、B 細胞増殖阻害率はそれぞれ 3.3~10.6、6.7~7.1、5.1~17.9 %であり、いずれの DPP-4 阻害薬も 50 %を超える阻害作用を示さなかった (IC₅₀ 値>50 µmol/L)。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3-1)

雄性ラット（各 6 例/群）に、本薬（500、1000 及び 2000 mg/kg）又は溶媒⁶が単回経口投与され、投与前、投与 0.5、1、3、6 及び 24 時間後に Irwin 変法を用いて一般症状及び行動が観察された。その結果、本薬 1000 mg/kg 群で投与 6 時間後に 2 例、本薬 2000 mg/kg 群で投与 3 及び 6 時間後にそれぞれ 2 例及び 3 例に縮腫が認められたが、縮腫以外の影響はいずれの用量においても認められなかった。なお、本薬 2000 mg/kg 投与時⁷の C_{max} は、最高臨床用量投与時⁸の C_{max} の 149 倍である。

2) 呼吸器系に及ぼす影響 (4.2.1.3-2)

雄性ラット（各 6 例/群）に本薬（500、1000 及び 2000 mg/kg）又は溶媒⁶が単回経口投与され、投与前、投与 0.5、1、3、6 及び 21.5 時間後に呼吸数、一回換気量及び分時換気量に対する作用が検討された結果、いずれの用量においても影響は認められなかった。なお、本薬 2000 mg/kg 投与時⁷の C_{max} は、最高臨床用量投与時⁸の C_{max} の 149 倍である。

3) 心血管系に及ぼす影響

① *In vitro* 試験 (4.2.1.3-3、4.2.1.3-4、4.2.1.3-6)

hERG チャンネルを安定発現させた HEK293 細胞を用いて、hERG 電流に対する本薬（30、100 及び 300 $\mu\text{g/mL}$ ）及び E-4031（陽性対照：0.1 $\mu\text{mol/L}$ ）の作用が検討された。その結果、陽性対照では溶媒⁶処置時に対して有意な阻害が認められ、阻害率は 91.6 %であった。一方、本薬は hERG 電流を濃度依存的に低下させ、本薬 100 及び 300 $\mu\text{g/mL}$ で溶媒⁶処置時に対して有意な阻害が認められた（阻害率は本薬 30、100 及び 300 $\mu\text{g/mL}$ でそれぞれ 2.6、12.6 及び 35.8 %）。また、主代謝物 SKL-12320（31.5、105 及び 315 $\mu\text{g/mL}$ ）について同様に検討された結果、SKL-12320 は 315 $\mu\text{g/mL}$ まで hERG 電流に影響を及ぼさなかった（阻害率は SKL-12320 31.5、105 及び 315 $\mu\text{g/mL}$ でそれぞれ 1.4、0.0 及び 4.4 %）。

モルモット摘出乳頭筋に本薬（30、100 及び 300 $\mu\text{g/mL}$ ）、塩酸ソタロール（陽性対照：30 $\mu\text{mol/L}$ ）又は溶媒⁶が灌流処置され、処置 10 及び 30 分後における静止膜電位、活動電位振幅（以下、「APA」）、最大立ち上がり速度（以下、「 V_{max} 」）、30、50、90 %再分極時活動電位持続時間（以下、「APD₃₀」、「APD₅₀」、「APD₉₀」）及び APD₉₀ と APD₃₀ の差（以下、「APD₃₀₋₉₀」）に対する作用が検討された。その結果、陽性対照では、APD₃₀、APD₅₀、APD₉₀ 及び APD₃₀₋₉₀ が有意に高値を示した。一方、本薬については、300 $\mu\text{g/mL}$ 群で処置 10 及び 30 分後に APA 及び V_{max} が有意に低下し、処置 30 分後に APD₃₀、APD₅₀ 及び APD₉₀ が有意に短縮した。さらに、100 $\mu\text{g/mL}$ 群で処置 10 及び 30 分後、300 $\mu\text{g/mL}$ 群で処置 10 分後に APD₃₀₋₉₀ が有意に高値を示した。

② *In vivo* 試験 (4.2.1.3-5)

⁶ 日本薬局方注射用水

⁷ ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-2)

⁸ 日本人に本薬を 1 回 200 mg、1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの最終投与日の血漿中未変化体濃度の C_{max} （1200 ng/mL）及び代謝物 SKL-12320 濃度の C_{max} （162 ng/mL）を用いた。

雄性イヌ（4例）に本薬（30、100及び300 mg/kg）又は対照⁹がそれぞれ6日間隔で低用量から単回経口投与され、投与前、投与0.5、1、2、3、6及び24時間後における血圧、心拍数及び心電図（PQ、QRS、QT及びQTc（Fridericiaの補正式））に対する作用がテレメトリー法により検討された。その結果、いずれの用量においても血圧及び心拍数に影響は認められなかった。本薬300 mg/kg投与により、投与1～6時間後のQRSが対照群に比べ有意に延長した。QRSの延長は投与24時間後には回復し、その他の心電図パラメータについては、いずれの用量においても影響は認められなかった。

4) 腎/泌尿器系に及ぼす影響（4.2.1.3-7、4.2.1.3-8）

雄性ラット（各8例/群）に本薬（200、600及び2000 mg/kg）又は溶媒⁶が単回経口投与され、投与6時間後までの尿量、尿中電解質（Na、Ca及びClイオン）及び尿浸透圧に対する作用が検討された。その結果、本薬の600 mg/kg以上の投与群で尿量が有意に増加し、200 mg/kg以上の投与群でNa及びCaイオン排泄量の増加、600 mg/kg以上の投与群でClイオン排泄量の増加が認められたが、尿浸透圧に対する影響はいずれの用量においても認められなかった。

雄性ラット（各8例/群）に本薬（200、600及び2000 mg/kg）又は溶媒⁶が単回経口投与され、投与90分後まで30分毎に腎機能（糸球体濾過量、腎血漿流量及び濾過率）に対する作用が検討された。その結果、糸球体濾過量は本薬の600 mg/kg投与60分後並びに2000 mg/kg投与60及び90分後に対照群に比べ有意に低下し、腎血漿流量は本薬2000 mg/kg投与90分後まで対照群に比べ有意に低下したが、濾過率に対する影響はいずれの用量においても認められなかった。なお、本薬200 mg/kg投与時⁷のC_{max}は、最高臨床用量投与時⁸のC_{max}の54倍である。

また、本薬の腎/泌尿器系に及ぼす影響については発現機序に関する試験が実施されている（「3.非臨床に関する資料（iii）毒性試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（6）その他の毒性試験3）毒性発現の機序に関する試験③腎臓への影響に関する試験、＜審査の概略＞（5）腎毒性について」の項を参照）。

5) 胃腸管系に及ぼす影響（4.2.1.3-9～4.2.1.3-11）

雄性ラット（各8例/群）に本薬（200、600及び2000 mg/kg）又は溶媒⁶が単回経口投与され、胃排出能に対する作用が検討された。その結果、用量依存的な胃排出能の抑制が認められ、本薬600及び2000 mg/kg群において対照群に比べ有意な低下が認められた（対照群、本薬200、600及び2000 mg/kg群でそれぞれ72.3±13.6、60.4±10.9、15.4±15.8及び-2.6±19.2%（平均値±標準偏差））。なお、本薬200 mg/kg投与時⁷のC_{max}は、最高臨床用量投与時⁸のC_{max}の54倍である。

また、同一の用量で雄性ラット（各8例/群）に本薬又は溶媒⁶が単回経口投与され、小腸

⁹ 1/2 オンス ゼラチンカプセル

輸送能に対する作用が検討された。その結果、本薬 2000 mg/kg 群において対照群に比べ有意な低下が認められ、抑制率は 59.6 %であった。さらに、同一の用量で雄性ラット（各 8 例/群）に本薬又は溶媒⁶が単回経口投与され、胃液分泌（胃液分泌量、pH、総酸排出量及びペプシン活性）に対する影響が検討された。その結果、本薬 2000 mg/kg 群で pH の上昇とペプシン活性の低下が認められた。なお、本薬 600 mg/kg 投与時⁷の C_{max} は、最高臨床用量投与時⁸の C_{max} の 119 倍である。

6) 自律神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3-12)

モルモット摘出回腸標本に本薬 (38.3、115 及び 383 $\mu\text{g/mL}$) 又は溶媒⁶を処置し、アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム及びセロトニンによる収縮反応に対する作用が検討された。その結果、本薬は単独で作用を示さず、塩化バリウム及びセロトニンによる収縮に対して本薬 383 $\mu\text{g/mL}$ まで影響を及ぼさなかった。一方、ヒスタミンによる収縮に対して、本薬 115 及び 383 $\mu\text{g/mL}$ 群で対照群に比べ有意な収縮高比率（平均値 \pm 標準偏差、以下同様）の低下（処置前値の 74.2 \pm 9.7 及び 45.7 \pm 16.7 %）、アセチルコリンによる収縮に対して本薬 383 $\mu\text{g/mL}$ 群で対照群に比べ有意な収縮高比率の低下（処置前値の 86.4 \pm 8.0 %）が認められた。なお、本薬 38.3 及び 115 $\mu\text{g/mL}$ は最高臨床用量投与時⁸の C_{max} の 32 倍及び 96 倍である。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

1) GK ラットにおけるミグリトール併用試験 (4.2.1.4-1)

絶食下雄性 GK ラット (8 週齢、各 7~8 例/群) に本薬 (3 mg/kg) 及びミグリトール (3 mg/kg) (各単独又は併用) 又は溶媒³が単回経口投与され、投与 15 分後に液体流動食¹⁰が経口負荷された。その結果、液体流動食負荷後 120 分間の血漿中活性型 GLP-1 濃度変化量の $AUC_{0-120\text{min}}$ (液体流動食負荷時からの変化量) は、併用群において各単独群に比べ有意に増加した。各単独群及び併用群において、血糖値 AUC 及び血漿インスリン濃度の AUC に影響は認められなかった。

2) ZDF ラットにおけるメトホルミン併用試験 (4.2.1.4-2)

絶食下の雄性 ZDF ラット (10 週齢、各 8 例/群) に本薬 (3 mg/kg) 及びメトホルミン (300 mg/kg) (各単独又は併用) 又は溶媒³が単回経口投与され、投与 15 分後にスターチ (2 g/kg) が経口負荷された。その結果、スターチ負荷後 180 分間の血漿中活性型 GLP-1 濃度変化量の $AUC_{0-180\text{min}}$ (スターチ負荷時からの変化量) は、併用群において本薬単独群に比べて約 4 倍及びメトホルミン単独群に比べて約 5 倍に増加したものの有意な増加ではなかった。血漿 GIP 濃度の $AUC_{0-180\text{min}}$ は併用群においてメトホルミン単独群に比べ有意に減少したが、本薬単独群に比べ有意な差は認められなかった。血糖値 $AUC_{0-180\text{min}}$ は、併用群において対照群及び本薬単独群に比べ有意に減少したが、メトホルミン単独群に比べ有意な差は認められな

¹⁰ エンシュア H、10 mL/kg

かった。また、血漿インスリン濃度の $AUC_{0-180 \text{ min}}$ は、併用群において本薬単独群に比べ有意に減少したが、対照群及びメトホルミン単独群に比べ有意な差は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の反復投与時の有効性について

機構は、本薬の反復投与時の有効性について、正常ラットに本薬を1日1回反復投与した試験しか実施されておらず、DPP-4 阻害作用は投与6時間後までのみの検討であること、臨床における用法は1日2回であることを踏まえ、血漿中本薬未変化体濃度、DPP-4 阻害作用及び薬力学的作用（血糖パラメータ等）との関係等を説明した上で、本薬の用法の妥当性を含めた反復投与時の有効性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。類薬の文献報告（Herman GA. *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 4612-4619）等により、本薬が1日の血糖を厳格にコントロールするためには、24時間にわたって血漿 DPP-4 活性を80%以上阻害する用法・用量の設定が必要であると考えた。

本薬を正常ラットに臨床用量での曝露量に相当する3~10 mg/kg 投与したとき、投与後120分間の DPP-4 活性は80%以上阻害されており、3 mg/kg の単回経口投与により、スターチ負荷後の血漿活性型 GLP-1 濃度は有意に増加し、OGTT 後120分間の血糖値 AUC が有意に減少した（4.2.1.1-13、4.2.1.1-15）。さらに、本薬未変化体濃度の増加に伴って本薬の DPP-4 阻害作用が増強されることから、血漿 DPP-4 活性を80%以上阻害する血漿中本薬未変化体濃度（31.2 ng/mL（4.2.1.1-8、4.2.1.1-9））を維持すれば、糖負荷後の血糖上昇に対する効果が発揮されるものと考えられた。また、正常ラットに本薬3~100 mg/kg を6週間、1日1回反復投与したとき、初回投与時（0週）、投与開始2、4及び6週間後において少なくとも投与6時間後までは反復投与による作用の減弱及び増強が認められず、投与開始2、4及び6週間後の投与直前の血漿 DPP-4 活性にもほとんど差が認められなかったことから、本薬3及び10 mg/kg/日の反復投与では単回投与時と同等の作用持続時間を示すと考えられた（4.2.1.1-10）。さらに、肥満インスリン抵抗性モデル動物である Zucker fatty ラットにおいて、10 mg/kg 単回経口投与の投与30分後に血漿 DPP-4 活性は97.3%阻害されており、OGTT 後120分間の血糖値変化量の $AUC_{0-120 \text{ min}}$ が有意に減少した（4.2.1.1-16）。自然発症型糖尿病モデル動物である GK ラットにおいても、3及び10 mg/kg 単回経口投与時に、投与30分及び150分後の DPP-4 活性は3 mg/kg で89.1及び75.3%、10 mg/kg で95.6及び86.3%阻害されており、OGTT 後120分間の血糖値変化量の $AUC_{0-120 \text{ min}}$ が有意に減少した（4.2.1.1-17）。これらの糖尿病モデル動物における経時的な DPP-4 阻害作用及び血中未変化体濃度は測定していないものの、正常ラットと同様に、約80%以上の DPP-4 阻害作用の持続が血糖上昇抑制作用を発揮するために必要であることが示唆された。

第I相単回投与試験において本薬100 mg を投与したときの投与12時間後の血漿 DPP-4 活性は80%以上阻害されたことから、本薬は1回100 mg 以上、1日2回投与で24時間の血漿 DPP-4 活性を80%以上阻害でき、ヒト血漿 DPP-4 活性を80%阻害する血漿中本薬未変化体

濃度は 26.1 ng/mL と推定された (5.3.3.1-1)。食事の影響試験において、本薬 100 mg を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態における投与 12 時間後の血漿中未変化体濃度推定値は空腹時投与及び食後投与で 20.89 ± 10.94 及び 27.90 ± 13.66 ng/mL であったことから (5.3.1.1-1)、本薬は 1 回 100 mg 以上、1 日 2 回の投与により投与 24 時間後の血漿 DPP-4 活性を 80 % 以上阻害できると推定された。さらに、第 II 相試験において、2 型糖尿病患者に本薬 1 日 2 回 12 週間反復投与したときの投与前の DPP-4 阻害率は、100 mg 及び 200 mg 投与時でいずれも 80 % 以上であり、HbA1c 低下作用も認められた。

以上より、非臨床試験成績から血糖上昇に対して効力を発揮するためには血漿 DPP-4 活性を 80 % 以上阻害する本薬未変化体濃度を維持する必要があると推察され、臨床試験では 24 時間にわたって血漿 DPP-4 活性を 80 % 以上阻害し、血糖低下作用も認められたことから、1 日 2 回投与による本薬の有効性が認められたと考える。

機構は、以下のように考える。申請者の考察は理解するものの、非臨床試験において本薬投与 12 時間後までの効果の持続及び本薬を 1 日 2 回反復投与したときの効果については検討されていないことから、本薬の用法の妥当性を含めた反復投与時の有効性については臨床の項において引き続き検討したいと考える (ヒトにおける有効性については「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 有効性について」の項を参照)。

(2) 本薬の心血管系への影響について

申請者は、本薬の心血管系に対する影響について、以下のように説明している。hERG 電流に及ぼす影響を検討した試験において、本薬 100 µg/mL 以上で hERG 電流が対照群に比べ有意に阻害され、急速活性化遅延整流 K イオン電流抑制作用が示唆された (4.2.1.3-3)。また、モルモット摘出乳頭筋を用いた心筋活動電位持続時間に及ぼす影響を検討した試験では、本薬 300 µg/mL 群で APA 及び V_{max} の減少が認められたことから、心筋 Na イオン電流の抑制作用、APD が低値を示したことから、電位依存性 Ca イオン電流及び遅延整流 K イオン電流の抑制作用が示唆された。さらに、本薬 100 及び 300 µg/mL 群で APD_{30-90} が高値を示し、遅延整流 K イオン電流の抑制作用が示唆されたが、300 µg/mL では APD が低値を示したことから、Na 及び Ca チャネルの抑制が K チャネルの抑制より優位に作用すると考えられた (4.2.1.3-4)。hERG 電流に及ぼす影響を検討した試験において、陽性対照では 91.6 % の阻害率であったのに対し、本薬 300 µg/mL では 35.8 % の阻害率であった。また、hERG 電流に及ぼす影響を検討した試験及びモルモット摘出乳頭筋を用いた心筋活動電位持続時間に及ぼす影響を検討した試験において、本薬 30 µg/mL まではこれらのチャネルに対する影響は認められず、本薬 30 µg/mL は最高臨床用量投与時⁸の C_{max} の 25 倍であった。なお、本薬の主代謝物 SKL-12320 は 315 µg/mL まで hERG 電流に影響を及ぼさず、最高臨床用量投与時⁸の C_{max} の 1900 倍以上であった。無麻酔イヌを用いて心血管系に及ぼす影響を検討した試験において、本薬 100 mg/kg まではその影響は認められなかったが、本薬 300 mg/kg では投与 1、2、3 及び 6 時間後に QRS 時間の延長が認められ、Na チャネルの抑制作用に基づく伝導遅延が示唆されたもの

の、投与 24 時間後に回復する可逆性の変化であった (4.2.1.3-5)。イヌにおいて血漿中未変化体濃度は投与 1~2 時間以内に C_{max} に達し、その後速やかに消失して投与 24 時間後にはほぼ消失すると考えられることから、QRS 時間延長は、血漿中未変化体濃度に依存すると考えた。なお、イヌの心血管系に対する無作用量である 100 mg/kg 投与時¹¹の C_{max} は、最高臨床用量投与時⁸の C_{max} の 70 倍である。なお、国内で実施された臨床試験 (5.3.5.1-1~5.3.5.1-5) において治験薬の投与前後で安静時 12 誘導心電図を測定し、2 段階¹² (「正常」又は「異常」) による判定を行った結果、本薬投与により「正常」が「異常」となった被験者は、989 例中、心房細動 (5.3.5.1-4、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用)、心電図 T 波逆転 (5.3.5.1-4、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用) 及び心室性期外収縮 (5.3.5.1-5、スルホニルウレア剤併用) の計 3 例であった。これらはいずれも非重篤・軽度と判定され、臨床上問題となる所見は認められなかった。また、海外で実施された外国人健康被験者を対象とした QTc 間隔への影響試験 (5.3.4.1-1) において、1600 mg までの単回経口投与により本薬の投与に起因した QTc 間隔及び QRS 間隔への影響は認められなかった (「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (6) Thorough QT/QTc 試験」の項を参照)。以上より、ヒトにおいて大きな懸念が生じる可能性は低いと考える。

機構は、高用量投与時ではあるものの、本薬の血漿中未変化体濃度に依存した QRS 時間延長等の心伝導系に対する影響の可能性が示唆されていることから、ヒトにおける心血管系に対する影響については、臨床の項において引き続き検討したいと考える (「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 8) 心血管系リスク」の項を参照)。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬又は本薬の ^{14}C 標識体をマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに単回静脈内又は単回経口投与したときの薬物動態が検討された。また、本薬の ^{14}C 標識体をラットに反復経口投与したときの薬物動態も検討された。血漿中の本薬未変化体濃度及び SKL-12320 濃度の測定には、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法が用いられ、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおける血漿中本薬未変化体濃度の定量下限は、いずれも 0.2 ng/mL であり、血漿中の本薬未変化体濃度及び SKL-12320 濃度の同時定量におけるそれぞれの血漿中濃度の定量下限は、マウスではともに 5 ng/mL、ラット及びサルではともに 1 ng/mL であった。生体試料中の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター (LSC) 法、放射能検出高速液体クロマトグラフィー (RI-HPLC) 法、全身オートラジオグラフィー法が用いられた¹³。ま

¹¹ イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-6)

¹² 担当医師が「正常あるいは臨床的に問題とならない異常」又は「臨床的に問題となる異常」を判定し、前者を「正常」、後者を「異常」に区分した。ただし、5.3.5.1-1 のみ、「正常」、「臨床的に問題とならない異常」及び「臨床的に問題となる異常」の 3 段階による判定を行った。

¹³ 一部の *in vitro* 試験における試料中本薬未変化体濃度及び代謝物の測定には、バイオイメージングアナライザーシステム (薄層クロマトグラフィー (以下、「TLC」)-ラジオルミノグラフィー) が用いられた。

た、代謝物の同定には LC/MS 法が用いられた¹⁴。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) 吸収 (4.2.2.2-1~4.2.2.2-7)

雌雄ラット、雄性イヌ及び雄性サルに本薬の ¹⁴C 標識体を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。

表 3 単回投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	性別	例数	T _{max} ^{a)}	C _{max} ^{b)} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	CL _p (mL/h/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	BA (%)	t _{1/2} (h)	
											α (min)	β(h)
ラット	p.o.	3	♂	3	20±9	279±77	695±92	—	—	24.9±3.3	5.15±3.12	
		10	♂	3	30±0	3260±960	3950±860	—	—	42.4±9.2	3.16±1.56	
		30	♂	3	20±9	15100±2600	15100±2400	—	—	54.0±8.5	4.06±0.77	
	i.v.	10	♀	3	20±9	6630±2060	6540±400	—	—	61.2±3.7	2.98±0.45	
		10	♂	3	—	20900±7100	9300±3550	1190±440	0.67±0.25	—	16.5±0.4	4.30±1.05
		10	♀	3	—	19800±3000	10700±2000	958±190	0.71±0.14	—	24.7±5.8	4.21±2.32
イヌ	p.o.	10	♂	3	0.7±0.3	8770±610	26600±2700	—	—	77.7±7.9	1.70±0.14	
	i.v.	10	♂	3	—	16500±2500	34200±4800	296±39	0.66±0.13	—	1.44±0.11 ^{c)}	4.90±0.11
サル	p.o.	3	♂	1	2.0	168	882	—	—	50.2	6.6	
	i.v.	1	♂	1	—	855	586	1710	1.60	—	42	5.5

平均値±標準偏差、—：算出せず^{a)}

T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-∞}：血漿中濃度時間曲線下面積、CL_p：全身クリアランス、Vd_{ss}：定常状態における分布容積、BA：バイオアベイラビリティ、t_{1/2}：消失半減期

a) T_{max} (min)：ラット、T_{max} (h)：イヌ及びサル

b) 静脈内単回投与：C_{5 min}

c) t_{1/2α} (h)

本薬の ¹⁴C 標識体を雄性ラット (3、10 及び 30 mg/kg) 及び雌性ラット (10 mg/kg) に単回経口投与したときの血漿中放射能濃度及び血漿中本薬未変化体濃度は、二峰性の推移を示した。雄性ラットでは 3~30 mg/kg にかけて用量比以上の血漿中放射能濃度及び血漿中本薬未変化体濃度の上昇が認められた。雌性ラット (10 mg/kg) に本薬の ¹⁴C 標識体を単回経口投与したときの血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は、雄性ラット (10 mg/kg) の 2 及び 1.7 倍であった。

雌雄ラット (各群 3 例)、雄性イヌ (3 例) 及び雄性サル (1 例) に本薬の ¹⁴C 標識体を単回経口投与及び単回静脈内投与したときの血漿中放射能濃度の AUC_{0-∞} から算出した見かけの吸収率は、雄性ラット (3、10 及び 30 mg/kg 投与時) で 38.1、59.3 及び 85.5 %、雌性ラット (10 mg/kg 投与時) で 60.8 %、雄性イヌ (10 mg/kg 投与時) で 70.4 %、雄性サル (3 mg/kg 投与時) で 62.6 %であった。

雄性ラット (3 例) に本薬の ¹⁴C 標識体 10 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、血漿中放射能濃度に蓄積性が認められたが、血漿中本薬未変化体濃度には蓄積性は認められなかった。

雄性ラット (3 例) に本薬の ¹⁴C 標識体 10 mg/kg を絶食時及び摂食後に単回経口投与したとき、摂食により血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は 12.2 及び 56.2 %に低下した。

¹⁴ 非標識合成標準品がある代謝物は HPLC 法又は TLC 法により同定された。

(2) 分布 (4.2.2.2-3, 4.2.2.3-1~4.2.2.3-6, 4.2.2.3-8~4.2.2.3-10)

雄性ラット (3 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの放射能濃度は、大脳、小脳、脊髄、精巣、盲腸及び大腸では投与 6 時間後に、その他の組織では投与 30 分後に最高値を示した。投与 30 分後の腎髄質及び小腸における放射能濃度は血漿中放射能濃度の 10.4 及び 14 倍であり、食道、胃、肝臓、腎臓、腎皮質及び膀胱では血漿中放射能濃度の 1.6~4.7 倍であった。投与 120 時間後のすべての組織の放射能濃度は、それぞれの最高濃度の 7.4 %以下であった。

雌性ラット (3 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの放射能濃度は、雄性ラットと同様の組織分布を示し、投与 72 時間後のすべての組織の放射能濃度はそれぞれの最高濃度の 1.7 %以下であった。

雄性有色ラット (3 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの放射能濃度は、大脳、小脳、角膜、水晶体、硝子体、網膜・脈絡膜、強膜、精巣、盲腸及び大腸では投与 6 時間後に、虹彩・毛様体では投与 24 時間後に、その他の組織では投与 30 分後に最高値を示した。投与 30 分後の小腸における放射能濃度は血漿中放射能濃度の 11.5 倍であり、虹彩・毛様体、肝臓、胃、腎臓及び膀胱では血漿中放射能濃度の 1.7~5.1 倍であった。投与 672 時間後のメラニン含有組織 (網膜・脈絡膜、虹彩・毛様体、強膜及び皮膚 (有色部)) の放射能濃度は、それぞれの最高濃度の 34.3 %以下、メラニン非含有組織では 7.0 %以下であった。

雌雄ラット (各 3 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したとき、雌雄ラットともに単回投与時と同様の組織分布を示したが、ほぼすべての組織において放射能濃度の蓄積性が認められ、蓄積した放射能濃度は雄性ラットの方が雌性ラットよりも高かった。

雄性ラット (1 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体を 10 mg/kg 単回経口投与し、全身オートラジオグラフィーを実施した結果、ほとんどの組織において投与 30 分後に高い放射能が検出され、消化管内容物以外では肝臓、腎臓、顎下腺、下垂体及び甲状腺で高い放射能分布が認められた。

妊娠ラット (妊娠 18 日目、3 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体を 10 mg/kg 単回経口投与したとき、各組織内放射能濃度から算出した $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ を母体血漿と比較した結果、胎盤及び胎膜の $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ は母体血漿中濃度の 0.81 及び 3.24 倍であり、羊水及び胎児組織では 0.51 倍以下であった。妊娠ラット (妊娠 12 及び 18 日目、各 1 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体を 10 mg/kg 単回経口投与し、全身オートラジオグラフィーを実施した結果、非妊娠ラットと同様の組織分布を示し、乳腺及び胎膜で高い放射能が認められた。妊娠 12 日目 (器官形成期) のラットでは胎児への放射能の移行はほとんど認められなかったが、妊娠 18 日目 (周産期) のラットでは胎児尿及び胎児消化管にわずかな放射能が認められた。

ラット、イヌ及びサルにおける本薬の ^{14}C 標識体 (10~100000 ng/mL) の血清タンパク結合率 (平均値、限外濾過法) は、73.8~88.9、41.7~62.2 及び 26.9~45.8 %であり、SKL-12320 (10~1000 ng/mL) の血清タンパク結合率 (平均値、限外濾過法) は、47.8~49.1、43.0~45.5

及び 30.8～34.0 %であった。ラット、イヌ、及びサル血液に本薬の ^{14}C 標識体 (10～100000 ng/mL) を添加したときの血球移行率 (平均値) は、4.6～16.5、15.9～30.8 及び 21.6～28.8 % であった。雌雄ラット (各 3 例/時点) 及び雄性イヌ (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 10 mg/kg 単回経口投与したときの血球移行率 (平均値) は、投与 30 分後～24 時間後において、雄性ラット、雌性ラット及び雄性イヌでは、12.0～71.4、3.1～60.3 及び 21.4～46.8 % であった。

合成メラニンに本薬、SKL-12320、クロロキン及びノルフロキサシン (各薬物 2 及び 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を添加したときのメラニン結合率 (平均値) は、2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では、それぞれ 28.2、12.3、>97.5¹⁵ 及び 90.4 % であり、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では、それぞれ 14.9、6.1、94.3 及び 70.2 % であった (ヒトのデータについては、「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照)。

(3) 代謝 (4.2.2.4-1～4.2.2.4-7、4.2.2.4-9)

雌雄マウス (各 3 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体を 200 及び 2000 mg/kg 単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの血漿中には本薬未変化体が多く認められ、本薬未変化体の血漿中 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 比 (血漿中放射能濃度に対する割合の平均値、以下同様) の各用量における範囲は雄性マウス及び雌性マウスで、40.2～46.2 % 及び 40.5～46.5 % であった。主な代謝物として、SKL-12320、SKL-14687、SKL-15451 (SKL-14687 の還元体)、SKL-12339 とその抱合体及び二水酸化体が認められ、いずれも血漿中放射能濃度における $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ の 10.0 % 未満であった。

雌雄ラット (各 3 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体を 100 及び 1000 mg/kg 単回経口投与したとき、本薬未変化体の血漿中 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 比の各用量における範囲は雄性ラット及び雌性ラットで 54.8～57.4 % 及び 75.2～84.8 % であった。主な代謝物は、SKL-12320、SKL-14687、SKL-15451 であり (いずれも血漿中放射能濃度における $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ の 11.4 % 以下)、本薬未変化体は雌性ラットで高く、SKL-14687 及び SKL-15451 は雄性ラットで高かった。雌雄ラット (各 3 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 10 mg/kg 単回経口投与したときの投与 24 時間後¹⁶までの尿及び糞中に排泄された放射能の投与放射能に対する割合 (平均値、以下同様) は、雄性ラットで 36.5 及び 58.5 %、雌性ラットで 31.8 及び 58.0 % であり、そのうち本薬未変化体は、雄性ラットで 21.3 及び 32.3 %、雌性ラットで 20.9 及び 35.1 %、SKL-12320 は、雄性ラットで 7.0 及び 8.1 %、雌性ラットで 7.6 及び 9.3 % であった。胆管カニュレーション処置雌雄ラット (各 3 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 10 mg/kg 単回経口投与したときの投与 6 時間後までの胆汁中の放射能の投与放射能に対する割合は、雄性ラット及び雌性ラットで 22.6 及び 25.4 % であり、そのうち未変化体は 6.1 及び 11.2 %、SKL-12320 は 5.9 及び 7.8 % であった。

雌性ウサギ (各 3 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 300 及び 600 mg/kg 単回経口投与したときの本薬未変化体の血漿中 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 比は、55.2 及び 54.9 % であり、主な代謝物として SKL-12320、

¹⁵ 上清のクロロキン濃度が定量下限 (0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 未満であったため、>97.5 と記載した。

¹⁶ 投与 6 時間後までの尿中の投与放射能に対する割合は、雄性ラット及び雌性ラットで 20.0 及び 17.2 % であり、そのうち未変化体は 13.2 及び 12.7 %、SKL-12320 は 2.7 及び 3.1 % であった。

SKL-14687、SKL-15451、二水酸化体及び一水酸化体のグルクロン酸抱合体が認められたが、いずれも血漿中放射能濃度における AUC_{0-24h} の 10.0 %未満であった。

雄性イヌ（3例）に本薬の ^{14}C 標識体を 10 mg/kg 単回経口投与したときの血漿中本薬未変化体の割合は、投与2時間後及び投与6時間後で血漿中放射能濃度の 70.6 及び 38.5 %であり、SKL-12320 は投与6時間後で 10.6 %であった。投与24時間後までの尿及び糞中の投与放射能に対する割合は 55.6 及び 34.7 %であり、そのうち本薬未変化体は 36.8 及び 7.6 %、SKL-12320 は 5.4 及び 7.7 %であった。

雌雄サル（各3例）に本薬の ^{14}C 標識体を 50 及び 300 mg/kg 単回経口投与したときの本薬未変化体の血漿中放射能濃度の AUC_{0-24h} に対する割合の各用量における範囲は、雄性サル及び雌性サルで 48.4~58.8 %及び 51.4~55.5 %であった。主な代謝物として、SKL-12320、SKL-14687、SKL-15451、SKL-12339 とその抱合体及び二水酸化体と認められたが、いずれも血漿中放射能濃度における AUC_{0-24h} の 10.0 %未満であった。投与72時間後までの尿及び糞中に排泄された放射能の投与放射能に対する割合は、雄性サルで 57.4 及び 26.0 %であり、そのうち本薬未変化体は 38.7 及び 2.4 %、SKL-12320 は 1.6 及び 1.5 %であり、雌性サルも同様であった。

NADPH 生成系存在下の雌雄ラット、雌雄イヌ及び雌雄サル肝 S9 画分を用いて本薬の ^{14}C 標識体の *in vitro* 代謝試験を実施した結果、雌性サルの肝 S9 画分では約 10 %の本薬の減少が認められたが、その他は明確な減少は認められなかった。

(4) 排泄 (4.2.2.2-3、4.2.2.5-1~4.2.2.5-5)

雄性ラット（各群3例）に本薬の ^{14}C 標識体を 3、10 及び 30 mg/kg、雌性ラット（3例）に本薬の ^{14}C 標識体を 10 mg/kg 単回経口投与したときの投与168時間後までの尿中に排泄された放射能の投与放射能に対する割合（平均値、以下同様）は、雄性ラットで 24.7、37.1 及び 44.3 %、雌性ラットで 32.3 %であり、糞中では雄性ラットで 72.9、62.4 及び 53.8 %、雌性ラットで 65.8 %であった。雌雄ラット（各3例）に本薬の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与168時間後までの尿中に排泄された放射能の投与放射能に対する割合は、雄性ラット及び雌性ラットで 64.6 及び 62.5 %、糞中では 34.6 及び 37.4 %であった。雌雄ラット（各3例）に本薬の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を1日1回28日間反復経口投与したとき、雄性ラットの毎回の投与24時間後までの尿中に排泄された放射能の投与放射能に対する割合は 19.7~22.1 %、糞中では 71.3~75.6 %の範囲であり、雌性ラットも同様であった。

雄性イヌ（各群3例）に本薬の ^{14}C 標識体を 10 mg/kg 単回経口投与及び単回静脈内投与したときの投与168時間後までの尿中に排泄された放射能の投与放射能に対する割合は、57.1 及び 66.2 %、糞中では 40.4 及び 32.2 %であった。

胆管カニュレーション処置雌雄ラット（各3例）に本薬の ^{14}C 標識体を 10 mg/kg 単回経口投与及び単回静脈内投与したときの胆汁、尿中及び糞中に排泄された放射能の投与放射能に対する割合は、投与48時間後までに単回経口投与の雄性ラットで 25.0、52.3 及び 17.7 %、雌

性ラットで28.6、51.3及び12.8%であり、単回静脈内投与の雄性ラットで25.2、64.1及び8.1%、雌性ラットで32.9、54.0及び6.6%であった。

本薬の¹⁴C標識体10 mg/kgを単回経口投与した雌雄ラット（各3例）から投与6時間後までに採取した胆汁を別の雌雄ラットの十二指腸に投与した結果、雄性ラットでは投与した胆汁放射能の15.0%、雌性ラットでは23.5%の再吸収が認められた。

哺育中ラット（分娩11日後、3例）に本薬の¹⁴C標識体を10 mg/kg単回経口投与したとき、投与0.5～24時間後までの乳汁/血漿中放射能濃度比は3.4～14.3であり、乳汁移行が認められた。

<審査の概略>

機構は、雄性有色ラットにおける分布試験において本薬のメラニン親和性が認められたこと及び雄性ラットにおいて反復投与時に放射能濃度の蓄積性が認められたことを踏まえ、本薬のヒトにおける安全性（特に日本人における長期投与時の眼及び皮膚に対する安全性）について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬のラットを用いた反復投与毒性試験（4.2.3.2-2～4.2.3.2-4）では、2000 mg/kg/日までの用量を4及び13週間、並びに1000 mg/kg/日までの用量を26週間反復経口投与した結果、2000 mg/kg/日投与時で縮瞳が認められた以外に一般状態観察、眼科学的検査及び病理組織学的検査において眼及び皮膚に毒性所見は認められなかった。また、有色動物については、マウス（4.2.3.4-2）を用いて2000 mg/kg/日までの用量を13週間、イヌ（4.2.3.2-6）を用いて300 mg/kg/日までの用量を4週間、サル（4.2.3.2-8～4.2.3.2-10）を用いて600 mg/kg/日までの用量を4週間並びに300 mg/kg/日までの用量を13及び52週間反復経口投与した結果、イヌの300 mg/kg/日投与時で縮瞳が認められた以外にいずれの動物種においても一般状態観察、眼科学的検査及び病理組織学的検査で眼及び皮膚に毒性所見は認められなかった。

日本人における長期投与時の眼及び皮膚に対する安全性を検討するために、国内の2型糖尿病患者を対象とした第II相試験（DP1001試験）、第II/III相試験（DP1003試験）、第III相長期投与試験（SK-0403-01、DP1002及びSK-0403-02試験）において認められた有害事象のうち、「眼障害」及び「皮膚および皮下組織障害」に対する安全性を検討した。その結果、投与12週における「眼障害」の薬剤別の有害事象の発現割合は、プラセボ群2.2%（6/272例）、25 mg 1日2回（以下、「BID」）群4.1%（3/74例）、50 mg BID群1.4%（1/72例）、100 mg BID群2.6%（15/578例）、200 mg BID群2.3%（3/129例）及びボグリボース群1.5%（1/65例）であり、本剤群の有害事象の発現割合はプラセボ群と大きな差異はなく、また、本剤の用量の増加に応じて発現割合が増加する傾向や本剤のいずれかの投与群での発現割合が2%以上かつプラセボ群よりも発現割合が高かった事象はなかった。さらに、投与52週までの投与時期別の「眼障害」における有害事象及び副作用の発現割合を検討した結果、投与期間の延長に伴って発現割合が増加する傾向はなかった。投与12週における「皮膚および皮下組織障害」の投与群別の有害事象の発現割合は、プラセボ群2.2%（6/272例）、25 mg BID群6.8%（5/74例）、50 mg

BID 群 4.2 % (3/72 例)、100 mg BID 群 3.5 % (20/578 例)、200 mg BID 群 3.9 % (5/129 例) 及びボグリボース群 1.5 % (1/65 例) であり、プラセボ群よりも有害事象の発現割合がやや高い本剤の投与群が認められたものの、本剤の用量の増加に応じて発現割合が増加する傾向はなかった。また、本剤のいずれかの投与群での発現割合が 2 % 以上かつプラセボ群よりも発現割合が高かった事象は、接触性皮膚炎 (25 mg BID 群 2.7 % (2/74 例))、湿疹 (25 mg BID 群 2.7 % (2/74 例)) 及びそう痒症 (50 mg BID 群 2.8 % (2/72 例)) であったが、いずれも本剤の用量の増加に応じて発現割合が増加する傾向はなかった。さらに、投与 52 週までの投与時期別の「皮膚および皮下組織障害」における有害事象及び副作用の発現割合を検討した結果、投与期間の延長に伴って発現割合が増加する傾向はなかった。

以上の毒性試験及び国内臨床試験の結果より、本薬を長期投与した際の眼及び皮膚に対する安全性について懸念されることはないと考えられた。

機構は、毒性試験及び国内臨床試験の結果より、本薬を長期投与した際の眼及び皮膚に対する安全上の問題が生じる可能性は低いとする申請者の回答は了承できるものの、既承認の DPP-4 阻害薬において皮膚関連の副作用が報告されていることを踏まえ、皮膚等に対する安全性に関して製造販売後に情報収集する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験が実施された。なお、一部の試験については GLP 非適用であったため、機構は参考資料として評価を行った。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1~3)

単回投与毒性については、雌雄の SD ラット及びビーグル犬を用いた試験が実施された。ラットに本薬 2000 mg/kg を単回経口投与した試験では、本薬による影響は認められなかった。イヌに本薬 100、300 及び 1000 mg/kg を単回経口投与した試験では、300 mg/kg 以上で軟便・粘液便、便潜血及び縮腫、1000 mg/kg で活動性低下、振戦、心拍数の増加及び心電図の変化 (QRS 時間及び QTc 間隔の延長) 等が認められた。単回経口投与による概略の致死量は、ラットで 2000 mg/kg 超及びイヌで 1000 mg/kg 超と判断されている。他の投与経路については、ラットを用いた単回静脈内投与試験が実施され、概略の致死量は 500~1000 mg/kg と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、SD ラット (4 週間、13 週間、26 週間)、ビーグル犬 (4 週間) 及びカキイザル (4 週間、13 週間、52 週間) を用いた経口投与試験が実施された。主な標的臓器は、心臓 (心筋変性、心電図の変化)、大脳・小脳 (脈絡叢上皮の空胞化)、甲状腺 (濾胞上皮の肥大)、肝臓 (小葉中心帯肝細胞の肥大)、腎臓 (近位尿細管上皮の脂肪化)、消化管

(好中球及び単核球浸潤)、脾臓(髄外造血、ヘモジデリン沈着)及び雌雄生殖器(精細管の萎縮、性周期異常)等であったが、いずれも休薬による回復性が示された。ラット(26週間)、イヌ(4週間)及びカニクイザル(52週間)における無毒性量(ラット:300 mg/kg/日、イヌ:100 mg/kg/日、カニクイザル:50 mg/kg/日)での曝露量は、最高臨床用量(1回200 mg、1日2回)を投与したときの曝露量(AUC_{0-24h} :9.46 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ¹⁷)と比較して32~40倍(ラット)、39~42倍(イヌ)及び4~6倍(カニクイザル)とされている。

1) ラットを用いた4週間経口投与試験(4.2.3.2-2)

雌雄SDラットに本薬0(溶媒⁶)、200、600及び2000 mg/kg/日を1日1回4週間経口投与する試験が実施され、600 mg/kg/日以上で摂水量の増加、尿タンパク陽性例の増加、血清中総コレステロール及びリン脂質の増加、甲状腺濾胞上皮の肥大、2000 mg/kg/日で体重増加抑制、縮腫、血清中カルシウムの増加、尿量の増加、尿浸透圧の低下、甲状腺の重量増加、肝臓の小葉中心帯肝細胞の肥大、大脳の脈絡叢上皮の空胞化、精細管上皮の変性、精巣上体の管腔内細胞残屑等が認められた。精巣における変化は、主にステージXI~XIIIの精細管に認められ、本薬は精子形成において円形精子細胞以降に影響すると考察されている。なお、4週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。無毒性量は、200 mg/kg/日と判断されている。

2) ラットを用いた13週間経口投与試験(4.2.3.2-3)

雌雄SDラットに本薬0(溶媒⁶)、100、400及び2000 mg/kg/日を1日1回13週間経口投与する試験が実施され、400 mg/kg/日以上で尿量の増加、赤血球数及びヘモグロビン量の減少、血清中カルシウムの増加、脾臓での髄外造血、2000 mg/kg/日で体重増加抑制、縮腫、摂水量の増加、尿浸透圧の低下、尿タンパク陽性例の増加、尿pHの上昇傾向、ヘマトクリット値の低下、血小板数の増加、血漿中サイロキシンの減少及び甲状腺刺激ホルモンの増加傾向、大脳及び小脳の脈絡叢上皮の空胞化、下垂体の去勢細胞の増加、脾臓及び肝臓でのヘモジデリン沈着、肝臓の重量増加、小葉中心帯肝細胞の肥大及び空胞化、甲状腺の重量増加及び濾胞上皮の肥大、精巣及び精嚢の重量減少、精細管の萎縮及び空胞化、精巣上体の精子数減少、卵巣の重量増加、卵巣黄体の大型化、子宮の重量減少及び子宮内膜間質の萎縮、膈粘膜上皮の粘液変性、乳腺の腺房細胞の萎縮(雄)等が認められた。電子顕微鏡学的検査により、大脳及び小脳の脈絡叢上皮の空胞は、大型リソソームに相当すると考えられている。なお、5週間の休薬により、いずれの所見にも回復性又は回復傾向が認められた。無毒性量は、100 mg/kg/日と判断されている。

3) ラットを用いた26週間経口投与試験(4.2.3.2-4)

¹⁷ 日本人に本薬を1回200 mg、1日2回7日間反復経口投与したときの最終投与日の血漿中本薬未変化体濃度の AUC_{0-24h} を用いた。ただし、最終日は単回投与であったため、 AUC_{0-24h} は2倍値として推定した。

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁶)、100、300 及び 1000 mg/kg/日を 1 日 1 回 26 週間経口投与する試験が実施され、1000 mg/kg/日で体重増加、摂水量の増加、尿量及び尿タンパク陽性例の増加、尿浸透圧の低下、赤血球パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値) の減少、白血球数、好中球数及び単球数の増加、フィブリノーゲンの増加、血清中カルシウムの増加、大脳及び小脳の脈絡叢上皮の空胞化、臍粘膜上皮の粘液変性、性周期異常 (発情期発現回数の減少、発情休止期の延長) 等が認められた。なお、5 週間の休薬により、血清中カルシウムの増加以外の所見に回復性が認められた。無毒性量は、300 mg/kg/日と判断されている。

4) イヌを用いた 4 週間経口投与試験 (4.2.3.2-6)

雌雄ビーグル犬に本薬 0、30、100 及び 300 mg/kg/日を 1 日 1 回 4 週間経口投与する試験が実施され、300 mg/kg/日で粘液便、軟便、便潜血、縮瞳、心拍数の増加、心電図への影響 (QRS 時間及び QTc 間隔の延長)、腎臓髓質に単核球浸潤、消化管粘膜固有層に好酸球増加が認められた。なお、4 週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。無毒性量は、100 mg/kg/日と判断されている。

5) カニクイザルを用いた 4 週間経口投与試験 (4.2.3.2-8)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (溶媒⁶)、60、200 及び 600 mg/kg/日を 1 日 1 回 4 週間経口投与する試験が実施された。その結果、600 mg/kg/日の雌 (1/5 例) で死亡がみられ、当該動物では体重及び摂餌量の減少、血漿中の尿素窒素 (以下、「BUN」) 及びクレアチニンの増加、血漿中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 及び乳酸脱水素酵素 (以下、「LDH」) の増加、血漿中総コレステロール及びリン脂質の増加、尿細管病変 (近位尿細管上皮の空胞化、脂肪化及び壊死)、びまん性肝細胞脂肪化、心筋変性及び心外膜下单核球浸潤等が認められた。生存例では、60 mg/kg/日以上 of 雌及び 200 mg/kg/日の雄で胃のびらん及び好中球浸潤、200 mg/kg/日以上で胃の限局性出血、心電図への影響 (QRS 時間の延長)、肝臓の重量増加、600 mg/kg/日で体重減少、摂餌量の減少、摂水量の増加、血漿中の BUN 及びクレアチニンの増加、食道に好中球浸潤、結腸に好中球及び単核球浸潤等が認められた。なお、4 週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。無毒性量は、雄で 60 mg/kg/日、雌で 60 mg/kg/日未満と判断されている。

6) カニクイザルを用いた 13 週間経口投与試験 (4.2.3.2-9)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (溶媒⁶)、10、50 及び 300 mg/kg/日を 1 日 1 回 13 週間経口投与する試験が実施され、300 mg/kg/日で体重及び摂餌量の減少、軟便、心電図への影響 (QTc 間隔の延長) が認められた。なお、5 週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。無毒性量は、50 mg/kg/日と判断されている。

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

雌雄カニクイザルに本薬0（溶媒⁶）、10、50及び300 mg/kg/日を1日1回52週間経口投与する試験が実施され、300 mg/kg/日で体重減少、心電図への影響（PR間隔の延長）が認められた。また、皮膚への影響、月経頻度、月経周期及び月経持続期間が評価されたが、本薬投与に起因する変化は認められなかった。なお、10週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。無毒性量は、50 mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験（4.2.3.3.1-1～2、4.2.3.3.2-1～2）

In vitro 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験（4.2.3.3.1-1）、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞株（CHL/IU細胞）を用いた染色体異常試験（4.2.3.3.1-2）、*in vivo* 試験として、ラット骨髓細胞を用いた小核試験（4.2.3.3.2-1）及びラット肝細胞を用いた不定期DNA合成（UDS）試験（4.2.3.3.2-2）が実施された。細菌を用いた復帰突然変異試験及び*in vivo* 試験の結果は陰性であったが、CHL/IU細胞を用いた染色体異常試験では、代謝活性化系（S9）非存在下の本薬3835 µg/mLにおいて染色体構造異常の出現頻度増加が認められた。しかしながら、CHL/IU細胞を用いた染色体異常試験において染色体構造異常を誘発する濃度は、最高臨床用量（1回200 mg、1日2回）を投与したときの曝露量（ C_{max} :1.20 µg/mL⁸）と比較して約3200倍であること、また、他の*in vitro* 及び*in vivo* 試験の結果は陰性であったことから、本薬が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと判断されている。

(4) がん原性試験

がん原性については、マウス及びラットを用いた104週間経口投与試験が実施された。ラットでは肝臓に血管肉腫及び膀胱に移行上皮乳頭腫が認められ、非発がん量（600 mg/kg/日）における曝露量は、最高臨床用量（1回200 mg、1日2回）を投与したときの曝露量（ AUC_{0-24h} : 9.46 µg·h/mL¹⁷）と比較して83倍（雄）及び118倍（雌）とされている。

1) マウスを用いたがん原性試験（4.2.3.4-3）

雌雄B6C3F1マウスに本薬0（溶媒⁶）、200、600及び2000 mg/kg/日を1日1回104週間経口投与する試験が実施され、2000 mg/kg/日の雄では死亡率の増加により、投与74週から同群の用量は1000 mg/kg/日に減量された。本薬投与により腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかったことから、本薬はマウスにおいてがん原性を示さないと判断されている。なお、非腫瘍性病変として、膀胱結石、膀胱移行上皮の単純性過形成、尿細管拡張、腎盂腎炎、陰茎の潰瘍、小葉中心帯肝細胞の肥大及び脾臓の腺房細胞に好酸性小体が認められた。

2) ラットを用いたがん原性試験（4.2.3.4-4）

雌雄SDラットに本薬0（溶媒⁶）、200、600及び2000 mg/kg/日を1日1回104週間経口投与する試験が実施され、2000 mg/kg/日の雄では死亡率の増加により、投与71週から同群の用量は1000 mg/kg/日に減量された（以下、「2000/1000 mg/kg/日」）。2000/1000 mg/kg/日の雄で、肝臓の血管肉腫（0/60（溶媒）、0/60（200 mg/kg/日）、0/60（600 mg/kg/日）及び

15/60 例 (2000/1000 mg/kg/日); 以下同順) の発生頻度増加及び膀胱の移行上皮乳頭腫 (0/60、0/60、0/60 及び 3/60 例) の発生頻度増加傾向が認められた。また、2000 mg/kg/日の雌にも肝臓の血管肉腫 (0/60、0/60、0/60 及び 1/60 例) が認められた。非腫瘍性病変については、ラットを用いた反復投与毒性試験で認められなかった所見として、神経系 (脊髄の軸索腫脹、坐骨神経の石灰化)、内分泌系 (下垂体前葉細胞のびまん性肥大、副腎皮質細胞のびまん性肥大)、心血管系 (心臓及び胸大動脈の石灰化、心筋症)、消化器系 (胃粘膜細胞の空胞化、肝臓の海綿状変性)、泌尿器系 (尿細管上皮の空胞化、慢性腎症、尿細管拡張、腎乳頭部の尿路上皮過形成、腎盂の石灰化、腎乳頭管の嚢胞状拡張、腎乳頭部の移行上皮の空胞化、膀胱結石、膀胱移行上皮の単純性過形成及び空胞化)、生殖器系 (ライディッヒ細胞のびまん性過形成、精巣上体の篩状上皮、膣粘膜上皮の粘液化の減弱等) に変化がみられ、その他に胸骨の過骨症、眼球角膜の石灰化、角膜炎、白内障、肺泡マクロファージの集簇及び脾臓のマクロファージの空胞化等が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、雄で精子数減少、精細管の萎縮及び空胞化、雌で性周期の延長が認められた。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、生存胎児体重及び仙尾椎骨骨化数の減少が認められた。ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、F₁ 出生児に体重増加抑制が認められた。胚・胎児発生における無毒性量 (ラット及びウサギ: 600 mg/kg/日) での曝露量 (AUC) は、最高臨床用量 (1 回 200 mg、1 日 2 回) を投与したときの曝露量 (AUC_{0-24h}: 9.46 µg·h/mL¹⁷) の 91 倍 (ラット) 及び 87 倍 (ウサギ) とされている。なお、ラットにおいて胎盤通過性 (4.2.2.3-10) 及び乳汁移行性が示された (4.2.2.5-5)。

1) ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

① 雄性ラットを用いた試験 (4.2.3.5.1-1)

雄性 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁶)、200、600 及び 2000 mg/kg/日を交配 10 週前から剖検前日まで 1 日 1 回経口投与する試験が実施され、2000 mg/kg/日で体重増加抑制、摂水量の増加、摂餌量の減少、肝臓の重量増加、精巣及び精巣上体の重量減少、精細管の萎縮及び空胞化、精巣上体管腔内の細胞残屑がみられ、生殖能に対する影響として 2000 mg/kg/日で精子数及び運動精子率の減少並びに受胎能の消失が認められた。無毒性量は、親動物の一般毒性、生殖能及び初期胚発生について 600 mg/kg/日と判断されている。

② 雌性ラットを用いた試験 (4.2.3.5.1-2)

雌性 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁶)、200、600 及び 2000 mg/kg/日を交配 2 週前から妊娠 7 日まで 1 日 1 回経口投与する試験が実施され、2000 mg/kg/日で体重増加抑制、摂水量の増加、摂餌量の減少がみられ、生殖能に対する影響として 2000 mg/kg/日で性周期の延長 (発

情休止期の持続)が認められた。無毒性量は、親動物の一般毒性について 200 mg/kg/日、生殖能について 600 mg/kg/日、初期胚発生について 2000 mg/kg/日と判断されている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラットを用いた試験 (4.2.3.5.2-2)

妊娠 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁶)、200、600 及び 2000 mg/kg/日を妊娠 7~17 日まで 1 日 1 回経口投与する試験が実施され、母動物では 600 mg/kg/日以上で摂水量の増加、2000 mg/kg/日で体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。胚・胎児では、2000 mg/kg/日で生存胎児の体重及び仙尾椎骨の骨化数の減少が認められたが、母動物の体重増加量及び摂餌量の減少に伴う胎児の発育遅延に起因するものと考察されている。無毒性量は、母動物の一般毒性について 200 mg/kg/日、母動物の生殖能について 2000 mg/kg/日、胚・胎児発生について 600 mg/kg/日と判断されている。

② ウサギを用いた試験 (4.2.3.5.2-4)

妊娠 NZW ウサギに本薬 0 (溶媒⁶)、150、300 及び 600 mg/kg/日を妊娠 6~18 日まで 1 日 1 回経口投与する試験が実施され、母動物では 600 mg/kg/日で摂餌量及び排糞量の減少、無排便及び体重増加抑制が認められた。600 mg/kg/日で流産 (4/20 例) が認められたが、母動物の体重増加量及び摂餌量の減少に起因する二次的な影響と考察されている。胚・胎児では、致死、発育抑制及び催奇形性を示唆する所見は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能について 300 mg/kg/日、胚・胎児発生について 600 mg/kg/日と判断されている。

3) ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3-2)

妊娠 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁶)、200、600 及び 2000 mg/kg/日を妊娠 7 日から分娩後 20 日まで 1 日 1 回経口投与する試験が実施され、母動物では 600 mg/kg/日以上で摂餌量の減少、体重増加抑制及び摂水量の増加がみられたが、出産率、妊娠期間、死産児率、出生児数及び出生率等に影響は認められなかった。F₁ 出生児では、600 mg/kg/日以上で体重増加抑制がみられたが、生後生存率、外表分化、感覚・反射機能及び行動等に影響は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性について 200 mg/kg/日、母動物の生殖能について 2000 mg/kg/日、出生児については 200 mg/kg/日と判断されている。

(6) その他の毒性試験

1) 抗原性試験 (4.2.3.7.1)

雄性 Hartley モルモットを用いた能動全身アナフィラキシー (ASA) 試験及び同種受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 試験、並びに雄性 BALB/c 及び C3H/He マウスを用いた異種 PCA 試験が実施され、いずれの試験でも結果は陰性であったことから、本薬は抗原性を示さないと判断されている。

2) 免疫毒性試験 (4.2.3.7.2)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁶)、200、600 及び 2000 mg/kg/日を 1 日 1 回 4 週間経口投与する試験が実施され、本薬群では T 細胞及び B 細胞の増加がみられたが、特異抗体産生能に影響が認められなかったことから、本薬は免疫毒性を示さないと判断されている。

3) 毒性発現の機序に関する試験

① 肝薬物代謝酵素への影響に関する試験 (4.2.3.7.3-1~2 : 参考資料)

ラット及びマウスを用いた毒性試験において、肝臓の重量増加及び小葉中心性肝細胞の肥大、甲状腺の重量増加及び濾胞上皮の肥大が認められたことから、肝薬物代謝酵素への影響に関する試験が実施された。

雌雄 B6C3F1 マウスに本薬 0 (溶媒⁶)、200、600 及び 2000 mg/kg/日を 1 日 1 回 2 週間経口投与する試験が実施され、200 mg/kg/日以上で CYP1A1/2 及び CYP2B9/10 の増加、600 mg/kg/日以上で CYP 含量の増加、2000 mg/kg/日で CYP3A11 及び T₄UDP-グルクロン酸転移酵素の増加が認められた。また、雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁶) 及び 2000 mg/kg/日を 1 日 1 回 4 週間経口投与する試験では、本薬群で CYP 含量の増加、CYP1A1/2、CYP2A1/2、CYP2B1、CYP3A1/2 及び T₄UDP-グルクロン酸転移酵素の増加、並びに CYP2C11 の減少が認められた。ラットでは肝臓薬物代謝酵素の誘導が、視床下部-下垂体-甲状腺系を介して甲状腺を刺激すること (Capen CC, *et al.*, *Handbook of Toxicologic Pathology.*, ed. by Haschek WM, Rousseaux CG, Walling MA. Academic Press Inc, San Diego, 2002; 734-741) から、マウス及びラットにおける肝臓 (重量増加、小葉中心性肝細胞の肥大) 及び甲状腺 (重量増加、濾胞上皮の肥大) の変化は、肝薬物代謝酵素の誘導に伴う二次性的変化と考察されている。

② 性ホルモンへの影響に関する試験

ラットを用いた反復投与毒性試験において雌雄の生殖器に障害が観察され、また、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において雌で性周期の延長 (発情休止期の持続) が認められたことから、性ホルモンへの影響が検討された。

i) ラットを用いた試験 (4.2.3.7.3-3、4.2.3.7.3-5 : 参考資料)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁶) 及び 2000 mg/kg/日、雄に単回又は 1 日 1 回 1、2 及び 4 週間経口投与する試験、並びに雌に単回又は 1 日 1 回 2 及び 4 週間経口投与する試験が実施された。その結果、本薬の反復投与により、雄で血清及び精巣中のテストステロンに減少傾向並びに血清中のプロラクチンに増加傾向、雌で血清中のプロゲステロン及びプロラクチンの増加が認められた。

ii) H295R 細胞を用いた試験 (4.2.3.7.3-6 : 参考資料)

ヒト副腎皮質由来の H295R 細胞を用いて性ホルモンの産生への影響を評価する試験が実施され、本薬 1300 µmol/L で H295R 細胞によるテストステロン産生が減少したが、エストラジオール及びプロゲステロンへの影響は認められなかったことから、本薬はステロイド合成系に直接作用してテストステロンの産生を抑制すると考察されている。

③ 腎臓への影響に関する試験 (4.2.3.7.3-7 : 参考資料)

雌性カニクイザルに本薬 0 (溶媒⁶) 及び 1000 mg/kg/日を 1 日 1 回 3、11 及び 14 日間経口投与する試験が実施され、本薬投与により近位尿細管障害の尿中バイオマーカー (クラステリン及びオステオポンチン) の増加、血漿中の BUN 及びクレアチニンの増加、血漿中のナトリウム、カリウム及び塩素の減少、近位尿細管上皮の微細空胞、遠位尿細管の拡張及び肉芽腫等が認められ、電子顕微鏡検査では近位尿細管上皮に多数の小腔が観察された。

4) 代謝物の毒性試験 (4.2.3.7.5-1~2)

ヒトにおける主代謝物である SKL-12320 を用いた *in vitro* 遺伝毒性試験 (細菌を用いた復帰突然変異試験、CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験) が実施され、いずれも結果は陰性であったことから、SKL-12320 は遺伝毒性を示さないと判断されている。また、ラットを用いた反復投与毒性試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験並びにラットを用いたがん原性試験における無毒性量において、SKL-12320 の曝露量 (AUC) は、最高臨床用量 (1 回 200 mg、1 日 2 回) を投与したときの曝露量 (AUC_{0-24h} : 3.96 µg·h/mL¹⁸) を上回ることから、SKL-12320 の一般毒性、生殖発生毒性及びがん原性に対する安全性は確保されると判断されている。

5) 不純物の毒性試験 (4.2.3.7.6 -1~3)

本剤に含まれる不純物 SKL-12309 は、ICHQ3B (R2) における安全性確認の閾値 (0.2 %) を超えて規格設定されていることから、SKL-12309 を添加した本薬によりラットを用いた 4 週間経口投与試験及び *in vitro* 遺伝毒性試験 (細菌を用いた復帰突然変異試験、CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験) が実施された。ラットを用いた 4 週間経口投与試験では SKL-12309 添加の有無により毒性所見の差は認められず、SKL-12309 は本薬の毒性に影響しないと判断されている。また、*in vitro* 遺伝毒性試験の結果は、いずれも陰性であった。

6) 光毒性

本薬は 290~700 nm では光吸収を示さないこと、光に対して安定であること、ラット、イヌ及びサルを用いた毒性試験で光毒性を示唆する所見は認められなかったことを踏まえ、光毒性に関する評価は非臨床試験では実施されていない。

< 審査の概略 >

(1) 心毒性について

機構は、カニクイザルで認められた心毒性の発現機序及びヒトでのリスクに関して説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。カニクイザルを用いた 4 週間経口投与試験では、死亡

¹⁸ 日本人に本薬を 1 回 200 mg、1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの最終投与日の血漿中 SKL-12320 濃度の AUC_{0-24h} を用いた。ただし、最終日は単回投与であったため、AUC_{0-24h} は 2 倍値として推定した。

例（雌 1/5 例）において心筋マーカー（AST 及び LDH）の変化を伴った心臓の組織学的変化（右心室の心筋変性、心外膜下单核球浸潤）が認められた。安全性薬理試験（hERG 電流に及ぼす作用試験、モルモット摘出乳頭筋を用いた心筋活動電位持続時間に及ぼす作用試験）の結果を踏まえると、本薬は心筋細胞に発現する Na、Ca 又は K チャネルに対して抑制作用を有すると考えられるが、心臓の組織学的変化はカニクイザルを用いた 4 週間経口投与試験の死亡例のみに観察され、心電図変化を示した他の動物又は投与群に当該変化は認められなかったことから、心臓の組織学的変化とイオンチャネルに対する抑制作用との関連性は明らかではないと考える。また、カニクイザルを用いた 4 週間経口投与試験における死亡例では、虚血性心筋障害を示唆する所見（血栓、冠動脈の狭窄・閉塞、低酸素症を示す変化（呼吸器障害、貧血等））は観察されず、死亡前日に実施した血液生化学的検査では BUN 及びクレアチニンの増加並びに電解質異常、病理組織学的検査では尿細管病変が認められたことから、死亡例における心臓の組織学的変化は腎不全による尿毒症性変化の可能性があると考える。以上のように、カニクイザルを用いた 4 週間経口投与試験における心毒性の発現機序は明らかでないが、心臓の組織学的変化は最高臨床用量（1 回 200 mg、1 日 2 回）を投与したときの曝露量（ $AUC_{0-24\text{h}} : 9.46 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}^{17}$ ）と比較して 70 倍と極めて高い曝露量で認められたこと、カニクイザル及びイヌで認められた心電図変化は最高臨床用量における曝露量（ $C_{\text{max}} : 1.20 \mu\text{g/mL}^8$ ）と比較して、カニクイザルで 22~25 倍、イヌで 66~71 倍の安全域が存在することから、本薬の非臨床安全性試験で認められた心血管系への影響がヒトで問題となる可能性は低いと考える。

機構は、毒性学的観点から以上の回答を了承するが、心血管系に対する影響について、臨床の項において引き続き検討したいと考える（「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 8) 心血管系リスク」の項を参照）。

(2) がん原性について

機構は、ラットを用いたがん原性試験における血管肉腫の発生頻度増加を踏まえ、ヒトにおける安全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。非遺伝毒性物質による血管肉腫の発生機序には、溶血、呼吸抑制あるいは脂肪細胞の増殖等によるものが知られ、溶血性貧血から血管肉腫を誘発する代表的な化合物 2-ブトキシエタノールでは雄の肝臓に血管肉腫が好発すること（Cohen SM, *et al.*, *Toxicol Sci*, 2009; 111: 4-18、Gift JS, *Toxicol Lett*, 2005; 156: 163-178）、また、本薬のラットを用いた反復投与毒性試験でも溶血性貧血が認められたことを勘案すると、ラットを用いたがん原性試験における肝臓の血管肉腫の発生頻度増加は、溶血により二次的に誘発された可能性があると考えられる。ラットを用いたがん原性試験における血管肉腫の発生機序は明らかでないが、本薬は生体内で遺伝毒性を示す可能性が低く、血管肉腫の非発がん量における曝露量（AUC）は、最高臨床用量（1 回 200 mg、1 日 2 回）を投与したときの曝露量（ $AUC_{0-24\text{h}} : 9.46 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}^{17}$ ）と比較して 80 倍以上と十分な安全域が存在することから、ヒトでのリスクを示唆するものではないと考える。また、貧血性変化に対する無毒性量（ラットを用いた 26

週間経口投与試験)での曝露量(AUC)は、最高臨床用量(1回200 mg、1日2回)を投与したときの曝露量(AUC_{0-24h}:9.46 µg·h/mL¹⁷)と比較して32~40倍と十分な安全域があり、国内外の臨床試験において血液系障害の有害事象は認められていないことも踏まえると、本薬投与によりヒトで血管肉腫が発生するリスクは低いと考える。

機構は、雄性ラットで認められた膀胱移行上皮乳頭腫の発生頻度増加を踏まえ、ヒトにおける安全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。ラットを用いたがん原性試験では、2000/1000 mg/kg/日の雄のうち膀胱結石が確認できた全例で、膀胱移行上皮の過形成もしくは膀胱移行上皮乳頭腫が観察されたことから、膀胱結石と膀胱移行上皮乳頭腫の発生には関連性があると考えられる。他の動物種と比べて、雄性ラットでは尿中の高タンパク、カルシウム塩、高浸透圧、高pH等のために膀胱結石及び結晶尿の発生頻度が高いことが報告され(Tannehill-Gregg SH, *et al.*, *Toxicol Pathol*, 2009; 37: 293-305、Dominick MA, *et al.*, *Toxicol Pathol*, 2006; 34: 903-920)、ラットを用いた13週間経口投与試験では尿中pHの上昇及びタンパク尿の増加が観察されたことから、本薬投与によるラットでの尿性状の変化が膀胱結石あるいは膀胱腫瘍の発生を誘発した可能性が考えられる。また、ヒトでは尿路系に結石が長期間留まらないために膀胱腫瘍に対する感受性が低いとされることも勘案すると(Cohen SM. *Drug Metab Rev*, 1998; 30: 339-357)、ラットを用いたがん原性試験で認められた膀胱移行上皮乳頭腫については、ヒトへの外挿性が低いと考える。ラットで認められた膀胱移行上皮乳頭腫の発生機序は明らかでないが、本薬及びヒトにおける主代謝物SKL-12320はいずれも生体内で遺伝毒性を示す可能性が低いこと、当該腫瘍の発生頻度は60例中3例と高くないこと、膀胱移行上皮乳頭腫の非発がん量での曝露量(AUC)は、最高臨床用量(1回200 mg、1日2回)を投与したときの曝露量(AUC_{0-24h}:9.46 µg·h/mL¹⁷)と比較して83倍の安全域があることを勘案すると、膀胱結石が関与する膀胱移行上皮乳頭腫がヒトで発生するリスクは低いと考える。

機構は、ラットを用いたがん原性試験で認められた血管肉腫及び膀胱移行上皮乳頭腫がヒトで発生するリスクは毒性学的観点からは低いと考えるが、腫瘍の発生機序を裏付ける試験成績は十分ではないことから、悪性腫瘍のリスクについては臨床の項においてさらに検討したいと考える(「4.臨床に関する資料(iii)有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>(3)安全性について9)腫瘍発生との関連性」の項を参照)。

(3) 性ホルモンへの影響について

機構は、ラットで認められた雄性生殖器への影響について、発現機序及びヒトにおける安全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。経済協力開発機構の「Guidance document for histologic evaluation of endocrine and reproductive tests in rodents. Part 2」において、精細管萎縮及び精子数減少等の変化がテストステロンの低下により惹起されていること、円形精子細胞から伸張精子細胞への分化にテストステロンが必要とされること(Creasy DM & Foster PMD., *Handbook of Toxicologic Pathology*, ed. by Haschek WM, Rousseaux CG, Walling MA. Academic Press, Inc,

San Diego, 2002; 798-803) から、ラットで認められた雄性生殖器及び精子への影響についてはテストステロンの低下が関与していると考えられる。また、ラットを用いた性ホルモンへの影響に関する試験において、血清中プロラクチンの増加並びに血清及び精巣中テストステロンの減少が認められたこと、ヒト副腎由来の H295R 細胞を用いた試験においてテストステロンの産生低下が認められたことを踏まえると、本薬投与によるテストステロン低下の原因として、高プロラクチンによる作用（伊藤信行. 最新毒性病理学. 中山書店. 東京. 1994; 219-229）及びテストステロン産生に対する直接作用が考えられる。ラットで認められたプロラクチン増加の発現機序は不明であるが、雄性生殖器に対する無毒性量（ラットを用いたがん原性試験）での曝露量（AUC）は、最高臨床用量（1回 200 mg、1日 2回）を投与したときの曝露量（AUC_{0-24 h} : 9.46 µg·h/mL¹⁷）と比較して 32~40 倍の安全域があると考えられる。また、ヒト副腎由来の H295R 細胞を用いた試験では本薬 433 µmol/L（166 µg/mL）までテストステロンの産生低下が認められず、テストステロン産生に対する直接作用には最高臨床用量（1回 200 mg、1日 2回）を投与したときの曝露量（C_{max} : 1.20 µg/mL⁸）と比較して 138 倍の安全域があることも勘案すると、ラットで認められた雄性生殖器への影響がヒトで発現するリスクは低いと考える。

機構は、回答を了承した。

(4) 大脳・小脳の脈絡叢上皮の空胞化について

機構は、ラットで認められた大脳・小脳の脈絡叢上皮の空胞化の発現機序及びヒトにおける安全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。ラットを用いた反復投与毒性試験の中で実施した電子顕微鏡検査では、脈絡叢上皮のリソソームにリン脂質の特徴である多層板構造物は認められず、本薬及びヒトにおける主代謝物 SKL-12320 はリン脂質症を誘発するとされている陽イオン性両親媒性の薬剤にも該当しないことから、本薬投与により誘発される脈絡叢上皮の空胞化はリン脂質症を示唆するものではないと考える。脈絡叢上皮の機能に影響を受けた場合には脳脊髄液の産生量が増加し、脳脊髄液が増加する場合には脳室の拡張や脳実質の圧迫、逆に減少する場合には脳の下垂による脳神経及び疼痛感受性血管の牽引が発現する可能性がある。しかしながら、ラットを用いた反復投与毒性試験では脳実質細胞及び脳室の組織学的変化並びに一般状態観察における神経学的異常は認められず、ラットで認められた脈絡叢上皮の空胞化は可逆性であることが確認されていることから、毒性学的に重篤な所見ではないと考える。脈絡叢上皮の空胞化の発現機序は明らかではないが、当該変化に対する無毒性量（26 週間経口投与試験）での曝露量（AUC）は、最高臨床用量（1回 200 mg、1日 2回）を投与したときの曝露量（AUC_{0-24 h} : 9.46 µg·h/mL¹⁷）と比較して 32~40 倍と十分な安全域があり、国内臨床試験では脈絡叢上皮の機能障害を示唆する神経系障害（頭痛等）の発現例数に増加傾向が認められなかったことも勘案すると、ラットで認められた大脳・小脳の脈絡叢上皮の空胞化がヒトにおいて問題となる可能性は低いと考える。

機構は、回答を了承した。

(5) 腎毒性について

機構は、ラット及びカニクイザルで認められた腎毒性の発現機序及びヒトにおける安全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。ラットを用いたがん原性試験では、本薬 600 mg/kg/日以上で尿細管上皮の空胞化、慢性腎症及び尿細管拡張が観察され、カニクイザルを用いた 4 週間経口投与試験では、本薬 600 mg/kg/日の死亡例で尿細管上皮の微細空胞化、脂肪化及び壊死等が認められた。腎臓への影響に関する試験では、本薬投与により近位尿細管障害の尿中バイオマーカー（クラステリン及びオステオポンチン）の増加及び近位尿細管上皮における微細空胞が認められたことから、本薬の腎臓での標的部位は近位尿細管と考える。DPP-4 は腎臓の近位尿細管の刷子縁に多く存在しており、本邦で承認されている DPP-4 阻害薬のシタグリプチンリン酸塩水和物、ビルダグリプチン、アログリプチン安息香酸塩及びリナグリプチンの毒性試験では、いずれの薬剤においても腎尿細管に毒性所見が認められていることから、本薬投与により認められた尿細管障害は DPP-4 阻害に関連する可能性が考えられる。また、ラット及びカニクイザルにおける非結合型本薬の腎クリアランスがクレアチニンクリアランスより高値であることを勘案すると、本薬の高用量では尿細管が高濃度に曝露されるために尿細管障害が発現すると推察される。ラット及びカニクイザルで認められた尿細管障害の発現機序は明らかでないが、当該変化には回復性が確認されており、また、反復投与毒性試験における腎臓に対する無毒性量（ラット（26 週）及びサル（52 週）：300 mg/kg/日）での曝露量（AUC）は、最高臨床用量（1 回 200 mg、1 日 2 回）での曝露量（AUC_{0-24h}：9.46 µg・h/mL¹⁷）と比較して 31～40 倍と十分な安全域が確保されていると考える。さらに、国内臨床試験では腎及び尿路障害の発現割合は低く、投与期間の延長に伴って発現割合が高くなる有害事象も認められなかったことから、本薬投与に起因した尿細管障害がヒトで発現する可能性は低いと考える。

機構は、回答を了承した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本剤の臨床開発¹⁹には、フィルムコート錠が使用され、国内臨床試験（評価資料）で使用された製剤の内訳は、表 4 のとおりであった。

¹⁹ その他、海外治験製剤 1（100 mg 錠：SK-0403-1.01US、SK-0403-2.01US、SK-0403-1.02US、SK-0403-1.03EU、SK-0403-1.04US、SK-0403-1.05US、SK-0403-1.06US、SK-0403-1.07US 試験）及び海外治験製剤 2（200 mg 錠：SK-0403-1.03US 試験）が使用された。

表 4 国内臨床試験（評価資料）で使用された製剤

製剤の種類	試験名（試験番号）
治験製剤 1（10 mg 錠、25 mg 錠、50 mg 錠、100 mg 錠）	第 I 相単回投与試験（DP0001 試験） 第 I 相反復投与試験（DP0002 試験）
治験製剤 2（25 mg 錠、50 mg 錠、100 mg 錠）	第 II 相試験（DP1001 試験） 第 II/III 相試験（DP1003 試験） 第 III 相長期投与試験（単独療法）（SK-0403-01 試験） 第 III 相長期投与試験（ α -グルコシダーゼ阻害剤併用療法及びピオグリタゾン併用療法）（DP1002 試験） 第 III 相長期投与試験（スルホニルウレア剤併用療法及びビグアナイド剤併用療法）（SK-0403-02 試験） ミグリトールとの薬物相互作用試験（DP1004 試験） メトホルミンとの薬物相互作用試験（DP1005 試験） 臨床薬理試験（DP1006 試験） 生物学的同等性試験（DP0003、DP0005 試験）
申請製剤（100 mg 錠）	生物学的同等性試験（DP0003、DP0005 試験） 食事の影響及びプロベネシドとの薬物相互作用試験（DP0004 試験）

ヒト生体試料中の本薬未変化体及び SKL-12320 の定量には高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC/MS/MS）法が用いられ、血漿中及び尿中の定量下限は本薬未変化体及び SKL-12320 とともに 0.2 ng/mL であった。ヒト生体試料中の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター（LSC）法又は放射能検出高速液体クロマトグラフィー（RI-HPLC）法が用いられた。

生物薬剤学に関する評価資料として、国内臨床試験（DP0001、DP0003、DP0004、DP0005 試験）の成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) 食事の影響及びプロベネシドとの薬物相互作用試験（5.3.1.1-1：DP0004 試験<20 年 月～ 月>）

日本人健康成人男性（目標被験者数 12 例）を対象に、本剤単回経口投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響及び本剤の薬物動態に対するプロベネシド併用の影響を検討するため、非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験を実施後、上乘せ試験が実施された（プロベネシドとの薬物相互作用については、「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (5) 薬物相互作用の検討 1) 食事の影響及びプロベネシドとの薬物相互作用試験」の項を参照）。

用法・用量は、第 1 期及び第 2 期に、10 時間以上の絶食後（空腹時）又は朝食開始 30 分後（食後投与）に本剤 100 mg を単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 6 日間とされた。

総投与例数 12 例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち被験者の都合により治験を中止した 1 例を除く 11 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、空腹時及び食後投与における血漿中本薬未変化体の C_{max} （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）は 499 \pm 183 及び 422 \pm 145 ng/mL、 AUC_{0-24h} は 2200 \pm 412 及び 1940 \pm 339 ng \cdot h/mL、 T_{max} は 2.0 \pm 1.9 及び 1.7 \pm 0.88 時間、 $t_{1/2}$ は 3.02 \pm 0.692 及び 4.05 \pm 0.949 時間であった。 C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比（食後/空腹時）とその両側 90%信頼区間は、0.845 [0.655, 1.091] 及び 0.882 [0.782, 0.995] であった。

安全性について、有害事象は空腹時投与時の 3/12 例に 3 件（血中クレアチニンホスホキナ

一ゼ増加、血中トリグリセリド増加、白血球数減少、各 1 件) 認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象(以下、「副作用」)は認められなかった。死亡例、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

(2) 生物学的同等性試験²⁰ (5.3.1.2-2 : DP0005 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人健康成人男性(目標被験者数 20 例)を対象に、申請製剤と治験製剤 2 の生物学的同等性を検討するため、非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期及び第 2 期に、申請製剤(100 mg 錠) 1 錠又は治験製剤 2 (100 mg 錠) 1 錠を絶食下に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 6 日間とされた。

総投与例数 20 例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち被験者の都合により治験を中止した 1 例を除く 19 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比(申請製剤/治験製剤 2) とその両側 90 %信頼区間は、0.923 [0.825, 1.032] 及び 1.011 [0.980, 1.044] であり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 9 年 12 月 22 日付 医薬審第 487 号 平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号により一部改正)における同等性の判定基準内であった。

安全性について、有害事象は申請製剤投与時の 2/20 例に 2 件(血中クレアチニンホスホキナーゼ増加、白血球数増加、各 1 件)、治験製剤 2 投与時の 2/20 例に 2 件(鼻咽頭炎、咽頭炎、各 1 件)認められた。副作用は認められなかった。死亡例、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内臨床試験 6 試験(DP0001、DP0002、DP0004、DP1004、DP1005、DP1006 試験)及び海外臨床試験 1 試験(SK-0403-1.03US 試験)、参考資料として、海外臨床試験 8 試験(SNW0019 and 08-009、SK-0403-1.03EU、SK-0403-1.01US、SK-0403-1.02US、SK-0403-1.04US、SK-0403-1.05US、SK-0403-1.06US、SK-0403-1.07US 試験)の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験の成績も提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) ヒト生体試料を用いた試験 (4.2.2.3-5、4.2.2.3-7、4.2.2.3-8、4.2.2.4-9~4.2.2.4-11、4.2.2.6-1~4.2.2.6-6)

ヒトにおける本薬の ^{14}C 標識体(10~100000 ng/mL)の血清タンパク結合率(平均値、限外濾過法)は 37.1~48.2 %であり、SKL-12320(10~1000 ng/mL)の血清タンパク結合率(平均値、限外濾過法)は 15.0~18.1 %であった。ヒト血清アルブミン溶液(40 mg/mL)及びヒト α_1 -酸性糖タンパク溶液(1 mg/mL)に本薬の ^{14}C 標識体(10~100000 ng/mL)を添加した

²⁰ 生物学的同等性試験である DP0003 試験において、 C_{max} に関する生物学的同等性が認められず、この原因として個々の被験者の T_{max} のばらつきが考えられたため、採血ポイント及び被験者数を増やし、再試験である DP0005 試験が実施された。

ときの結合率（平均値）は、13.2～15.3 及び 6.9～10.0 %であった。ヒト血液に本薬の ^{14}C 標識体（10～100000 ng/mL）を添加したときの血球移行率（平均値）は、21.3～24.9 %であった。

NADPH 生成系存在下の男女ヒト肝 S9 画分を用いて本薬の ^{14}C 標識体の *in vitro* 代謝試験をした結果、男女ヒト肝 S9 画分では本薬の明確な減少は認められなかった。

SKL-12320 の代謝に関与する酵素を検討するため、ヒト組換え DPP-4 又はヒト血液と本薬の ^{14}C 標識体を各種阻害剤²¹存在下においてインキュベーションした結果、ヒト組換え DPP-4 と本薬の ^{14}C 標識体のインキュベーションにおいて SKL-12320 が生成し、diisopropylfluorophosphate 及びビルダグリブチンの濃度に依存して SKL-12320 の生成が減少し、ヒト血液と本薬の ^{14}C 標識体のインキュベーションにおいては、ethopropazine 及び bis-p-nitrophenyl phosphate の添加においても SKL-12320 の生成の阻害作用が認められた。

ヒト肝細胞を用いて、本薬及び SKL-12320（各 1～100 $\mu\text{g/mL}$ ）添加時の各種代謝酵素（CYP1A2、2C8/9、2C19 及び 3A4）の誘導能を検討した結果、本薬及び SKL-12320 のいずれも 10 $\mu\text{g/mL}$ 以下の添加時において誘導能は認められなかったが、本薬 100 $\mu\text{g/mL}$ の添加時では、対照²²に対する各種代謝酵素の誘導倍率はそれぞれ 1.30、1.37、1.83 及び 2.92 倍であり、SKL-12320 100 $\mu\text{g/mL}$ 添加時ではそれぞれ 1.09、1.13、1.49 及び 1.13 倍であった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬及び SKL-12320（各 0.1～100 $\mu\text{g/mL}$ ）の各分子種（CYP1A²³、1A2²³、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）に対する阻害作用を検討した結果、本薬及び SKL-12320 はいずれの CYP 分子種に対してもほとんど阻害作用を示さなかった（ IC_{50} 値 \geq 100 $\mu\text{g/mL}$ ）。

hMDR1（ヒト P 糖タンパク）発現細胞（hMDR1 遺伝子を発現したブタ腎上皮細胞由来 LLC-PK1 細胞）を用いて、本薬の ^{14}C 標識体及び SKL-12320（各 1 $\mu\text{mol/L}$ ）の膜透過性を検討した結果、対照物質であるマンニトールは、頂上側から基底側（A→B）及び基底側から頂上側（B→A）への膜透過係数が同程度であったことに対して、本薬及びジゴキシンの膜透過係数比（B→A/A→B）は 8.5～11.3 及び 10.1～16.0 と B→A の膜透過係数の方が高く、SKL-12320 はマンニトールの膜透過係数比と同様であった（膜透過係数比：マンニトール 1.3～1.8、SKL-12320 0.7～2.1）。

hMDR1 を介したジゴキシンの膜透過に対する本薬（0.1～1000 $\mu\text{mol/L}$ ）及び SKL-12320（0.1～100 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用について検討した結果、対照薬であるベラパミル（30 $\mu\text{mol/L}$ ）は 87.2 %の阻害作用を示した一方で、本薬（0.1～100 $\mu\text{mol/L}$ ）及び SKL-12320 はほとんど阻害作用を示さなかったが、本薬の高用量（1000 $\mu\text{mol/L}$ ）では 31.2 %の阻害作用を示した。

本薬及び SKL-12320 の腎臓における取り込みトランスポーターの関与を検討するため、hOAT1、hOAT3、hOAT4 及び hOCT2 発現 oocyte（アフリカツメガエル卵母細胞）を、排泄トランスポーターの関与を検討するため、hBCRP、hMRP2 及び hMRP4 発現ベシクル（昆虫由

²¹ diisopropylfluorophosphate（セリン残基を有する加水分解酵素阻害剤）、ビルダグリブチン（DPP-4 阻害薬）、ethopropazine（コリンエステラーゼ阻害剤）、bis-p-nitrophenyl phosphate（カルボキシルエステラーゼ阻害剤）

²² 0.1 % Dimethyl sulfoxide

²³ CYP1A は本薬のみ、CYP1A2 は SKL-12320 のみが検討された。

来 Sf9 細胞膜画分) を用いて、本薬の ^{14}C 標識体及び SKL-12320 の ^3H 標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$) の腎排泄におけるトランスポーターの関与について検討した結果、コントロールと比較して本薬では hOAT1、hOAT3、hOAT4 及び hMRP2、SKL-12320 では hOAT3、hOAT4、hBCRP、hMRP2 及び hMRP4 で有意に高い輸送活性が認められた。腎トランスポーター²⁴を介した各典型基質²⁵輸送に対する本薬 (1~100 $\mu\text{mol/L}$) 及び SKL-12320 (0.1~10 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、本薬 (100 $\mu\text{mol/L}$) は hOAT3 及び hOCT2 の各典型基質輸送を 50.0 %以上阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ 65.9 及び 88.2 $\mu\text{mol/L}$ であり、SKL-12320 (10 $\mu\text{mol/L}$) は hOAT1 の典型基質輸送を 50.0 %以上阻害し、 IC_{50} 値は 3.51 $\mu\text{mol/L}$ であった。

(2) 健康成人における検討

1) 第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1-1 : DP0001 試験 <20 年 月 ~ 月 >)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 48 例) を対象に、本剤の単回経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、ステップ 1~6 において、プラセボ又は本剤 10、25、50、100、200、400 mg を空腹時、ステップ 3~5 では薬力学評価における GLP-1 濃度を検討するためプラセボ又は本剤 50、100、200 mg を食直前に単回経口投与とされた²⁶。各ステップの被験者 (8 例) のうち、プラセボ群に 2 例、本剤群に 6 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 48 例全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象集団とされた。

本剤単回経口投与時の本薬未変化体及び SKL-12320 の血漿中薬物動態パラメータは、表 5 のとおりであった。

²⁴ hOAT1、hOAT3、hOAT4、hOCT2、hBCRP、hMRP2 及び hMRP4

²⁵ パラアミノ馬尿酸 (hOAT1)、エストロン 3-硫酸 (hOAT3 及び hOAT4)、メトホルミン (hOCT2)、メトトレキサート (hBCRP) 及びエストロジオール 17 β -D-グルクロニド (hMRP2 及び hMRP4)

²⁶ ステップ 3~5 において、空腹時の単回経口投与における事後検査日と食直前の単回経口投与開始日の間隔は 1 週間以上とされた。

表5 本剤単回経口投与時の本薬未変化体及びSKL-12320の血漿中薬物動態パラメータ

用量	測定対象	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-72h} (ng·h/mL)	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	CL _{R 0-24h} (mL/h/kg)	Fe _{0-72h} (%)
					t _{1/2} (h)			
10 mg	未変化体	57.7±13.9	1.1±0.5	204±30.5	1.86±0.36	5.06±1.36 ^{a)}	254±44.6	30.8±6.77
	SKL-12320	20.1±3.57	4.8±1.3	195±21.7	5.56±2.96		340±103	35.4±9.47
25 mg	未変化体	186±76.1	1.0±0	644±148	1.81±0.21	4.82±0.81	278±31.9	41.2±6.63
	SKL-12320	38.7±8.17	5.5±1.2	436±97.2	6.06±0.21		280±34.9	26.4±3.95
50 mg	未変化体	253±108	1.2±0.9	1050±108	2.20±0.30	6.51±1.43 ^{b)}	270±43.4	34.3±7.02
	SKL-12320	56.7±20.6	5.7±0.8	725±179	6.26±1.35		258±61.5	21.1±3.84
50 mg (食直前)	未変化体	266±105	1.1±0.5	1060±143	1.99±0.26	7.61±1.34	261±30.2	33.7±7.44
	SKL-12320	54.8±11.5	5.0±1.1	689±152	6.81±1.03		291±48.2	22.9±4.26
100 mg	未変化体	624±176	0.9±0.2	2660±592	2.02±0.21	6.20±3.11	315±34.3	49.9±8.39
	SKL-12320	71.8±20.0	5.2±1.3	1040±226	8.29±1.54		302±47.5	18.3±5.36
100 mg (食直前)	未変化体	544±178	1.2±0.4	2460±412	2.47±0.70	9.90±3.08	365±90.1	52.2±8.58
	SKL-12320	67.2±20.4	5.3±1.0	1020±249	9.46±1.54		310±55.4	18.3±4.87
200 mg	未変化体	1040±291	1.8±1.2	5370±448	1.87±0.30	5.75±1.34	315±68.0	53.8±8.15
	SKL-12320	177±36.4	6.3±0.8	2300±349	7.97±0.80		230±55.2	15.8±1.83
200 mg (食直前)	未変化体	1250±385	1.3±0.8	4900±523	2.14±0.31	6.59±2.54	300±55.8	46.6±6.57
	SKL-12320	146±34.1	4.5±1.2	1930±316	8.13±0.63		253±38.3	14.6±1.56
400 mg	未変化体	3330±871	1.4±0.9	12600±1710	2.00±0.26	6.00±1.67	295±23.8	51.3±6.02
	SKL-12320	392±68.2	5.3±1.0	4970±828	8.04±0.51		224±50.0	14.7±3.08

平均値±標準偏差 (n=6)

C_{max}: 最高血漿中濃度、T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-72h}: 投与72時間後までの血漿中濃度時間曲線下面積、t_{1/2α}: 分布相の消失半減期、t_{1/2β}: 消失相の消失半減期、t_{1/2}: 消失半減期、CL_{R 0-24h}: 腎クリアランス、Fe_{0-72h}: 投与72時間後までの累積尿中排泄率

a)n=2

b)n=5

薬力学的作用について、空腹時投与及び食直前投与のいずれにおいても、用量の増加に伴う血漿中DPP-4阻害率(平均値)の上昇(投与12時間後: 10 mg 21.3%、25 mg 48.9%、50 mg 71.2%、50 mg(食直前) 68.6%、100 mg 77.3%、100 mg(食直前) 78.3%、200 mg 81.7%、200 mg(食直前) 84.9%、400 mg 84.9%)が認められた。血漿中本薬未変化体濃度と血漿中DPP-4阻害率の関係をシグモイドE_{max}モデルで解析した結果、IC₅₀値及びIC₈₀値は3.34及び26.1 ng/mLと推定された。食直前投与における朝食後の血漿中活性型GLP-1濃度は本剤50~200 mg投与により増加し、血漿中総GLP-1濃度は低下した。

安全性について、有害事象は空腹時投与時の8/48例に10件(10 mg: 下痢1件、25 mg: 下痢1件、便潜血陽性1件、50 mg: 下痢2件、100 mg: 尿中α₁ミクログロブリン増加、尿中β₂ミクログロブリン増加、各1件、400 mg: 便潜血陽性1件、プラセボ: 尿中β₂ミクログロブリン増加、尿中蛋白陽性、各1件)認められ、400 mg群の便潜血陽性以外はすべて副作用と判断された。食直前投与時では有害事象は1/24例に4件(50 mg: 咽頭炎、リンパ球百分率減少、好中球百分率増加、白血球数増加、各1件)認められたが、副作用は認められなかった。死亡例、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

2) 第I相反復投与試験(5.3.3.1-2: DP0002試験<20■■年■月~■月>)

日本人健康成人男性(目標被験者数9例)を対象に、本剤反復投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤100 mgを1日2回朝食直前及び夕食直前に7日間反復経口投与とされた。なお、初回投与時(投与開始日前)及び最終投与時(反復投与7日目)には、プラセボ又は本剤100 mgを1回2錠、1日1回朝食直前に経口投与とされた。

総投与例数 9 例全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、初回投与時の血漿中本薬未変化体の C_{max} 、 T_{max} 、 $AUC_{0-72\text{ h}}$ 、 $t_{1/2\alpha}$ 及び $t_{1/2\beta}$ (平均値±標準偏差、以下同様) はそれぞれ $1280\pm 214\text{ ng/mL}$ 、 1.2 ± 0.7 時間、 $4740\pm 586\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 2.08 ± 0.30 時間及び 7.93 ± 2.97 時間、最終投与時ではそれぞれ $1200\pm 284\text{ ng/mL}$ 、 1.2 ± 0.7 時間、 $4900\pm 822\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 2.19 ± 0.35 時間及び 7.03 ± 1.38 時間であった。初回投与時の血漿中 SKL-12320 の C_{max} 、 T_{max} 、 $AUC_{0-72\text{ h}}$ 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ $145\pm 36.3\text{ ng/mL}$ 、 4.0 ± 0 時間、 $1970\pm 589\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 、及び 8.55 ± 0.73 時間、最終投与時ではそれぞれ $162\pm 53.7\text{ ng/mL}$ 、 4.2 ± 1.0 時間、 $2430\pm 880\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 及び 9.74 ± 0.89 時間であった。本薬未変化体について、初回投与時の実測値から計算された累積係数 (R) と反復投与後の最終単回投与に基づく累積係数 (Robs) との比 (Robs/R) は、本薬未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-72\text{ h}}$ で 0.93 及び 0.95 であり、SKL-12320 では 0.80 及び 0.82 であった。7 日間反復経口投与開始後の各測定時点における本薬未変化体及び SKL-12320 の累積尿中排泄率 (平均値) は、 $47.4\sim 54.2$ 及び $12.2\sim 14.1\%$ であった。

薬力学的作用について、血漿中 DPP-4 阻害率は初回投与時と最終投与時で同様の推移を示し、朝食直前投与 12 時間後における阻害率 (平均値) は 80 % 以上であった。血漿中活性型 GLP-1 濃度は、反復投与開始日及び反復投与 6 日目 (いずれも 1 日 2 回投与) のいずれにおいても本剤投与により上昇が認められ、同様の推移を示した。本剤投与による血漿中総 GLP-1 濃度の変動は認められなかった。

安全性について、有害事象は 2/9 例に 3 件 (本剤群 : 下痢、便潜血陽性、便潜血陽性、各 1 件) 認められ、いずれも副作用と判断された。死亡例、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

3) マスバランス試験 (5.3.3.1-3 : SNW0019 and 08-009 試験<20 年 月~ 月>参考資料)

外国人健康成人男性 (目標被験者数 6 例) を対象に、本薬 ^{14}C 標識体単回投与時の体内動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬の ^{14}C 標識体 98.3 mg を空腹時に単回経口投与とされた。

総投与例数 6 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、血漿中及び全血中総放射能濃度の C_{max} (平均値±標準偏差²⁷、以下同様) は 567 ± 196 及び $421\pm 111\text{ ng eq./mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は 3450 ± 530 及び $2310\text{ ng eq.}\cdot\text{h/mL}$ 、 T_{max} は 2.0 ± 1.0 及び 2.0 ± 1.0 時間、 $t_{1/2}$ は 2.9 ± 0.2 及び 2.3 時間であり、投与 168 時間後までの投与放射能に対する尿中及び糞中の累積排泄率は 73.20 ± 6.96 及び $24.98\pm 6.49\%$ であった。血漿中本薬未変化体及び SKL-12320 の C_{max} は 476 ± 153 及び $90.9\pm 31.9\text{ ng/mL}$ 、 $AUC_{0-72\text{ h}}$ は 2120 ± 273 及び $1110\pm 399\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 T_{max} は 1.8 ± 1.3 及び 5.3 ± 1.6 時間、 $t_{1/2\alpha}$ は 1.59 ± 1.09 及び 3.39 ± 2.64 時間、 $t_{1/2\beta}$ は 4.37 ± 1.22 及び 9.88 ± 3.94 時間であり、投与 72 時間後までの腎クリアランスは 244 ± 47.9 及び $200\pm 41.9\text{ mL/h/kg}$ 、投与 72 時間後までの投与放射能に対する尿中排泄率²⁸は

²⁷ 血漿中総放射能濃度の $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ は 4 例、全血中総放射能濃度の $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ は 2 例が測定対象とされた。

²⁸ 未変化体及び SKL-12320 の定量には LC/MS/MS 法が用いられた。

39.5±7.2 及び 15.5±3.7 %であった。代謝物分析において投与 72 時間後までの本薬未変化体及び代謝物の投与放射能に対する尿中及び糞中排泄率²⁹を検討した結果、尿中排泄率は未変化体及び SKL-12320 で 46.55±9.57 及び 17.45±4.99 %であり、糞中排泄は未変化体、SKL-12320、SKL-12277、未変化体の二水酸化体、SKL-12320 の還元体、未同定代謝物 1 及び未同定代謝物 2 で 4.14±2.02、11.73±4.59、0.79±0.23、0.24±0.21、0.05±0.11、0.27±0.36 及び 0.15±0.38 %であった。

安全性について、有害事象は 1/6 例に 1 件（浮動性めまい）認められ、副作用と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

(3) 患者における検討

臨床薬理試験（5.3.4.2-1：DP1006試験<20■■年■■月～■■月>）

日本人 2 型糖尿病患者男性³⁰（目標症例数 20 例）を対象に、本剤の 24 時間血糖プロファイルなどの薬力学的作用を検討するため、非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期及び第 2 期に、本剤 1 回 100 mg 1 日 2 回朝食直前及び夕食直前又はシタグリプチンリン酸塩水和物（以下、「シタグリプチン」）50 mg 1 日 1 回朝食直前を各期 3 日間反復経口投与とされ、各期の休薬期間は 8 日間とされた。

総投与例数 20 例全例が薬力学的作用及び安全性解析対象集団とされた。

薬力学的作用について、朝食前値で調整したコントロール期³¹からの AUC 変化量は表 6 のとおりであった。24 時間平均血糖（CGMS）（平均値±標準偏差）はコントロール期、本剤群及びシタグリプチン群で 204.25±38.53、184.10±49.39 及び 186.06±46.83 mg/dL であった。

表 6 朝食前値で調整したコントロール期からの AUC 変化量

パラメータ		本剤群	シタグリプチン群
血糖 (mg·h/dL)	ΔAUC _{0-24 h}	-142.5±441.6	-229.3±443.5
血清インスリン (μU·h/mL)	ΔAUC _{0-2 h}	7.36±8.67	8.58±10.77
	ΔAUC _{11-13 h}	4.45±16.83	2.46±14.30
血清 C-ペプチド (ng·h/mL)	ΔAUC _{0-2 h}	0.84±0.84	1.08±0.93
	ΔAUC _{11-13 h}	0.02±1.21	0.00±1.03
血漿グルカゴン (pg·h/mL)	ΔAUC _{0-2 h}	-10.8±18.2	-6.5±17.4
	ΔAUC _{11-13 h}	-12.7±26.2	-3.4±30.4
血漿活性型 GLP-1 (pmol·h/L)	ΔAUC _{0-4 h}	3.90±3.01	3.96±3.55
	ΔAUC _{11-15 h} ^{a)}	7.16±4.66	4.55±4.49
血漿総 GLP-1 (pmol·h/L)	ΔAUC _{0-4 h}	-4.05±13.2	-2.81±10.8
	ΔAUC _{11-15 h}	-5.66±13.2	-4.61±13.0

平均値±標準偏差

a) p=0.0085

²⁹ 未変化体及び代謝物の定量には RI-HPLC 法が用いられた。

³⁰ スクリーニング検査日の 8 週間以上前から食事・運動療法を行い、スクリーニング検査日の 8 週間前以降から経口血糖降下薬を服薬しておらず、スクリーニング検査時（入院の 5～28 日前）の HbA1c（JDS 値）が 6.5 %以上 10.0 %未満、朝食開始前血糖値が 120 mg/dL 以上 200 mg/dL 未満、食後血糖値 1 時間値又は 2 時間値のいずれかが 200 mg/dL 以上の 2 型糖尿病患者。

³¹ 治験薬投与前日に入院し、無処置（治験薬投与せず）にて薬力学的作用が評価された。

安全性について、有害事象は本剤投与時の 1/20 例に 1 件（アスパラギン酸アミノトラン
スフェラーゼ増加）認められ、副作用と判断された。死亡例、その他の重篤な有害事象及び
有害事象による中止例は認められなかった。

(4) 内因性要因の検討

1) 腎機能障害者における薬物動態試験（5.3.3.3-1：SK-0403-1.02US 試験<20■■年■■月～■■ 月>参考資料）

外国人成人男女を対象に、腎機能障害者における本剤の薬物動態、安全性及び忍容性を検
討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期に軽度腎機能障害者（ $60 \leq \text{CL}_{\text{cr}} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）、中等度腎機能
障害者（ $30 \leq \text{CL}_{\text{cr}} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）、重度腎機能障害者（ $15 \leq \text{CL}_{\text{cr}} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）及び
血液透析で治療中の末期腎不全患者³³（以下、「ESRD 患者」）に本剤 400 mg を単回経口投与
とされ、第 2 期に健康成人（ $90 \leq \text{CL}_{\text{cr}} \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）及び ESRD 患者³⁴に本剤 400 mg を単
回経口投与とされた。ESRD 患者の休薬期間は 7 日間以上とされた。

総投与例数 31 例全例（軽度腎機能障害者：6 例、中等度腎機能障害者：6 例、重度腎機能
障害者：7 例、ESRD 患者：6 例、健康成人：6 例）が安全性解析対象集団とされ、このうち
重度腎機能障害者において同意撤回により治験を中止した 1 例を除く 30 例が薬物動態解析
対象集団³⁵とされた。

薬物動態について、本剤 400 mg 単回経口投与時の血漿中本薬未変化体及び SKL-12320 の薬
物動態パラメータは、表 7 及び表 8 のとおりであった。

³² Cockcroft-Gault の式より推定されたクレアチニンクリアランス

³³ 第 1 期において ESRD 患者を除く各群において 7 時間以上の絶食後に本剤 400 mg を単回経口投与とされ、投与 30 分後ま
では引き続き絶食とされた。ESRD 患者は第 1 期の治験薬投与時の朝、血液透析前に朝食を摂取し、朝食後 7 時間以上絶食した
後に本剤 400 mg を単回経口投与とされ、投与 30 分後までは引き続き絶食とされた。また、ESRD 患者は血液透析の約 68～
72 時間前に治験薬を投与し、薬物動態用の採血及び採尿の間は血液透析は実施されなかった。

³⁴ 第 2 期において健康成人は 7 時間以上の絶食後に本剤 400 mg を単回経口投与とされ、投与 30 分後までは引き続き絶食とさ
れた。ESRD 患者は治療薬投与約 4 時間後に血液透析を実施した。

³⁵ 第 2 期において ESRD 患者は血液透析の影響を評価するため、治験薬投与約 4 時間後に血液透析を実施し、透析液中の本薬
未変化体及び SKL-12320 が定量された。

表7 本剤 400 mg 単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	健康成人 (n=6)	軽度腎機能障害者 (n=6)		中等度腎機能障害者 (n=6)		重度腎機能障害者 (n=6)		ESRD 患者 (第1期) (n=6)	
	幾何平均 値 (CV%)	幾何平均 値 (CV%)	幾何平均 値の比 [90%CI]	幾何平均 値 (CV%)	幾何平均 値の比 [90%CI]	幾何平均 値 (CV%)	幾何平均 値の比 [90%CI]	幾何平均 値 (CV%)	幾何平均 値の比 [90%CI]
C _{max} (ng/mL)	2401 (34.6)	3349 (26.1)	1.40 [0.96, 2.03]	2769 (42.6)	1.15 [0.79, 1.68]	2991 (32.0)	1.25 [0.85, 1.82]	3396 (38.6)	1.41 [0.97, 2.06]
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	7582 ^{a)} (25.5)	12533 (27.1)	1.65 [1.22, 2.25]	13370 ^{a)} (36.0)	1.76 [1.28, 2.43]	20446 (26.1)	2.70 [1.99, 3.66]	24437 (28.5)	3.22 [2.37, 4.38]
t _{1/2} (h)	9.58 ^{a)} (39.9)	7.17 (45.6)	0.75 [0.50, 1.11]	6.84 ^{a)} (44.5)	0.71 [0.47, 1.08]	7.25 (20.4)	0.76 [0.51, 1.13]	8.54 (18.0)	0.89 [0.60, 1.33]
T _{max} (h)	1.5 (0.5, 2.0)	1.0 (0.5, 2.0)	—	2.0 (0.5, 3.0)	—	0.8 (0.5, 3.0)	—	1.0 (0.5, 4.0)	—
V _d /F (L)	729 ^{a)} (28.7)	330 (54.3)	—	295 ^{a)} (54.8)	—	205 (23.5)	—	202 (33.1)	—
CL/F (L/h)	52.8 ^{a)} (24.1)	31.9 (27.2)	—	29.9 ^{a)} (41.3)	—	19.6 (31.4)	—	16.4 (25.6)	—
% Total Ae (%)	39.9 (19.0)	42.5 (39.8)	—	25.1 (45.0)	—	15.8 (40.9)	—	—	—
Total Ae (mg)	159.7 (19.0)	170.0 (39.8)	1.06 [0.72, 1.58]	100.5 (45.0)	0.63 [0.42, 0.93]	63.4 (40.9)	0.40 [0.27, 0.59]	—	—
CL _R (L/h)	20.17 (23.9)	13.59 (49.7)	0.67 [0.47, 0.98]	7.53 (37.1)	0.37 [0.26, 0.54]	3.10 (21.6)	0.15 [0.11, 0.22]	—	—

幾何平均値 (変動係数)、幾何平均値の比 (腎機能障害者/健康成人)、CI=信頼区間、T_{max}: 中央値 (最小値、最大値)、—: 算出せず

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{0-∞}: 血漿中濃度時間曲線下面積 (無限大までの外挿値)、t_{1/2}: 半減期、T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、V_d/F: 見かけの分布容積、CL/F: 見かけのクリアランス、% Total Ae: 投与 72 時間後までの累積尿中排泄率、Total Ae: 投与 72 時間後までの累積尿中排泄量、CL_R: 腎クリアランス

a)n=5

表8 本剤 400 mg 単回経口投与時の血漿中 SKL-12320 の薬物動態パラメータ

パラメータ	健康成人 (n=6)	軽度腎機能障害者 (n=6)		中等度腎機能障害者 (n=6)		重度腎機能障害者 (n=6)		ESRD 患者 (第1期) (n=6)	
	幾何平均 値 (CV%)	幾何平均 値 (CV%)	幾何平均 値の比 [90%CI]	幾何平均 値 (CV%)	幾何平均 値の比 [90%CI]	幾何平均 値 (CV%)	幾何平均 値の比 [90%CI]	幾何平均 値 (CV%)	幾何平均 値の比 [90%CI]
C _{max} (ng/mL)	311 (17.9)	412 (35.4)	1.32 [0.96, 1.83]	565 (48.0)	1.81 [1.32, 2.50]	985 (19.1)	3.16 [2.29, 4.36]	2236 (26.8)	7.18 [5.21, 9.90]
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	3842 (17.3)	6125 (39.9)	1.59 [1.15, 2.21]	8976 (55.9)	2.34 [1.69, 3.24]	20816 (19.0)	5.42 [3.91, 7.51]	63583 ^{a)} (37.5)	16.55 [11.76, 23.29]
t _{1/2} (h)	11.81 (18.5)	10.78 (19.8)	0.91 [0.74, 1.13]	11.66 (28.9)	0.99 [0.80, 1.22]	10.91 (8.6)	0.92 [0.75, 1.14]	13.80 ^{a)} (27.4)	1.17 [0.94, 1.45]
T _{max} (h)	5.0 (3.1, 6.0)	5.0 (4.0, 6.0)	—	6.0 (6.0, 8.0)	—	9.0 (8.0, 10.0)	—	10.0 (6.0, 24.0)	—
% Total Ae (%)	12.3 (19.3)	13.7 (23.6)	—	14.5 (16.0)	—	13.5 (21.6)	—	—	—
Total Ae (mg)	51.5 (19.3)	57.4 (23.6)	1.12 [0.91, 1.36]	61.0 (16.0)	1.19 [0.97, 1.45]	56.7 (21.6)	1.10 [0.90, 1.34]	—	—
CL _R (L/h)	13.51 (27.8)	9.50 (41.6)	0.70 [0.51, 0.98]	6.89 (27.1)	0.51 [0.37, 0.71]	2.75 (22.8)	0.20 [0.15, 0.28]	—	—

幾何平均値 (変動係数)、幾何平均値の比 (腎機能障害者/健康成人)、CI=信頼区間、T_{max}: 中央値 (最小値、最大値)、—: 算出せず

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{0-∞}: 血漿中濃度時間曲線下面積 (無限大までの外挿値)、t_{1/2}: 半減期、T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、% Total Ae: 投与 72 時間後までの累積尿中排泄率、Total Ae: 投与 72 時間後までの累積尿中排泄量、CL_R: 腎クリアランス

a)n=5

第2期において、本剤投与約4時間後に3~4時間の血液透析を実施したときの透析液中の薬物動態を検討した結果、本薬未変化体及びSKL-12320の透析クリアランス (幾何平均値 (変動係数)、以下同様) は7.86 L/h (39.0) 及び7.14 L/h (41.7)、用量あたりの透析液中除去率は7.1% (32.0) 及び5.3% (15.7) であった。

安全性について、有害事象は健康成人の2/6例に3件、軽度腎機能障害者の2/6例に2件、中等

度腎機能障害者の2/6例に2件、重度腎機能障害者の3/7例に9件、ESRD患者の2/6例に3件（第1期：2/6例に3件）認められ、悪心（健康成人の1/6例に1件）、腹痛（軽度腎機能障害者の1/6例に1件）、低血糖症（中等度腎機能障害者の1/6例に1件）は副作用と判断された。死亡例、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

2) 肝機能障害者における薬物動態試験（5.3.3.3-2：SK-0403-1.03EU 試験<20██年██月～██月>参考資料）

外国人成人男女を対象に、肝機能障害者における本剤の薬物動態、安全性及び忍容性を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、健康成人及び中等度肝機能障害者（Child-Pugh スコアによる肝機能障害の分類：スコア 7～9）に本剤 400 mg を空腹時に単回経口投与とされた。

総投与例数 16 例全例（健康成人：8 例、中等度肝機能障害者：8 例）が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤 400 mg 単回経口投与時の本薬未変化体及び SKL-12320 の血漿中薬物動態パラメータは、表 9 のとおりであった。

表 9 本剤 400 mg 単回経口投与時の本薬未変化体及び SKL-12320 の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	測定対象	健康成人 (n=8)	中等度肝機能障害者 (n=8)	
		幾何平均値 (CV%)	幾何平均値 (CV%)	幾何平均値の比 [90%CI]
C _{max} (ng/mL)	未変化体	2522.9 (38.4)	2704.5 (31.0)	1.072 [0.777, 1.478]
	SKL-12320	237.3 (39.2)	447.0 (52.0)	1.884 [1.282, 2.766]
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	未変化体	9650 (18.7)	11294 (29.7)	1.170 [0.934, 1.466]
	SKL-12320	3276 (32.3)	5609 (57.7)	1.712 [1.169, 2.507]
t _{1/2} (h)	未変化体	8.45 (29.3)	5.99 (58.6)	0.709 [0.483, 1.039]
	SKL-12320	9.04 (10.3)	8.51 (18.9)	0.941 [0.821, 1.079]
T _{max} (h)	未変化体	1.0 (0.5, 2.0)	1.5 (0.5, 3.0)	—
	SKL-12320	6.0 (4.0, 6.0)	6.0 (4.0, 6.0)	—
V _d /F (L)	未変化体	505.2 (38.6)	305.9 (75.3)	0.605 [0.372, 0.985]
	SKL-12320	—	—	—
CL/F (L/h)	未変化体	41.45 (18.2)	35.42 (34.1)	0.854 [0.682, 1.071]
	SKL-12320	—	—	—
% Total Ae (%)	未変化体	53.9 (38.6)	47.8 (26.8)	—
	SKL-12320	12.3 (47.2)	17.4 (32.3)	—
Total Ae (mg)	未変化体	215.49 (38.6)	191.31 (26.8)	0.888 [0.669, 1.178]
	SKL-12320	46.94 (47.2)	66.42 (32.3)	1.415 [1.040, 1.926]
CL _R (L/h)	未変化体	22.34 (36.4)	16.95 (26.8)	0.759 [0.585, 0.984]
	SKL-12320	14.40 (16.6)	11.88 (24.4)	0.825 [0.683, 0.996]

幾何平均値（変動係数）、幾何平均値の比（肝機能障害者/健康成人）、CI=信頼区間、t_{max}：中央値（最小値、最大値）
—：算出せず

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-∞}：血漿中濃度時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、t_{1/2}：半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、V_d/F：見かけの分布容積、CL/F：見かけのクリアランス、% Total Ae：0-72 時間までの累積尿中排泄率、Total Ae：0-72 時間までの累積尿中排泄量、CL_R：腎クリアランス

安全性について、有害事象は中等度肝機能障害者の 2/8 例に 3 件（いずれも頭痛）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

(5) 薬物相互作用の検討

1) 食事の影響及びプロベネシドとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-1 : DP0004 試験<20■■年■■月～■■月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 12 例) を対象に、本剤単回経口投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響及び本剤の薬物動態に対するプロベネシド併用の影響を検討するため、非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験を実施後、上乘せ試験が実施された (食事の影響については、「4. 臨床に関する資料 (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要<提出された資料の概略> (1) 食事の影響及びプロベネシドとの薬物相互作用試験」の項を参照)。

用法・用量は、第 1 期及び第 2 期に、10 時間以上の絶食後 (空腹時 : 本剤単独投与) 又は朝食開始 30 分後 (食後投与) に本剤 100 mg を単回経口投与とされた。第 3 期にプロベネシド 250 mg 錠を 1 回 4 錠、1 日 2 回 (朝夕食前) 3 日間反復経口投与後、翌日の第 4 期にプロベネシド 250 mg 錠を 1 回 4 錠、空腹時に単回経口投与とされ、1 時間後に本剤 100 mg を空腹時に単回経口投与 (併用投与) とされた。第 1 期から第 3 期の各期の休薬期間は 6 日間とされた。

総投与例数 12 例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち被験者の都合により治験を中止した 1 例を除く 11 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 (併用投与/本剤単独投与) とその両側 90%信頼区間は、1.539 [1.228, 1.928] 及び 1.806 [1.652, 1.976] であり、SKL-12320 では 3.416 [3.149, 3.706] 及び 3.882 [3.582, 4.206] であった。本剤単独投与及びプロベネシド併用投与における本薬未変化体の投与 24 時間後までの腎クリアランス (CL_{R0-24h} 、平均値±標準偏差、以下同様) は 274 ± 96.3 及び 70.1 ± 21.8 mL/h/kg、累積尿中排泄率 (Ae_{0-24h}) は 36.75 ± 11.36 及び 17.12 ± 4.65 % であり、SKL-12320 の CL_{R0-24h} は 229 ± 82.1 及び 62.5 ± 18.0 mL/h/kg、 Ae_{0-24h} は 13.58 ± 5.41 及び 14.18 ± 3.13 % であった。

安全性について、有害事象はプロベネシド単独投与時 (第 3 期) の 9/11 例に 10 件、併用投与時 (第 4 期) の 1/11 例に 1 件認められ、そのうちプロベネシド単独投与時 (第 3 期) の 9/11 例に認められた 10 件の事象 (血中尿酸減少 6 件、白血球数増加 2 件、血中クレアチニン増加、尿中蛋白陽性、各 1 件) は副作用と判断された。また、併用投与時 (第 4 期) の 1/11 例に 1 件認められた白血球数増加は、プロベネシドと因果関係について「可能性大」と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった (本剤単回投与における安全性については、「4. 臨床に関する資料 (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要<提出された資料の概略> (1) 食事の影響及びプロベネシドとの薬物相互作用試験」の項を参照)。

2) ミグリトールとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-2 : DP1004 試験<20■■年■■月～■■月>)

日本人男性の 2 型糖尿病患者³⁶ (目標症例数 18 例) を対象に、本剤及びミグリトール併用

³⁶ コントロール期 (第 1 期開始前日) 予定日の 8 週間以上前から食事・運動療法を行い、コントロール期予定日の 8 週間以内に経口血糖降下薬を服薬しておらず、スクリーニング検査時 (入院の 5~28 日前) 及び入院時の HbA1c (JDS 値) が 6.5%以上 10.0%未満の 2 型糖尿病患者。

投与時の薬物相互作用及び薬力学的作用を検討するため、非盲検 6×3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期、第 2 期及び第 3 期に、本剤 100 mg 1 日 2 回（朝夕食直前）、ミグリトール 1 回 50 mg、1 日 3 回（毎食直前）、本剤 100 mg 1 日 2 回（朝夕食直前）とミグリトール 1 回 50 mg、1 日 3 回（毎食直前）を各期 3 日間の反復経口投与（最終投与日はいずれも朝食直前単回投与）とされ、各期の休薬期間は 8 日間とされた。

総投与例数 18 例全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比（併用投与/本剤単回投与）とその両側 90%信頼区間は、0.416 [0.376, 0.459] 及び 0.771 [0.723, 0.822] であり、SKL-12320 では 0.707 [0.657, 0.761] 及び 0.905 [0.862, 0.951] であった。ミグリトールの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均比（併用投与/ミグリトール単回投与）とその両側 90%信頼区間は、1.142 [1.050, 1.243] 及び 1.270 [1.160, 1.390] であった。

薬力学的作用について、食後の血糖 AUC_{0-4h} （平均値±標準偏差、以下同順）はコントロール³⁷、本剤単回投与、ミグリトール単回投与及び併用投与時で、1003.0±237.7、837.4±204.6、846.9±183.8 及び 759.8±168.9 mg·h/dL であり、併用投与時ではそれぞれの単回投与と比較して有意に低下した。食後の血漿活性型 GLP-1 濃度 AUC_{0-4h} はそれぞれ 7.09±2.02、15.3±4.32、8.75±2.60 及び 20.3±5.95 pmol·h/L であり、併用投与時ではそれぞれの単回投与時と比較して有意に高かった。血漿中 DPP-4 阻害率について、ミグリトール単回投与では DPP-4 阻害作用は認められなかったが、本剤は単回投与及びミグリトールとの併用により朝食開始 12 時間後まで約 80%の阻害率を維持し、併用投与時では本剤の阻害作用への影響は認められなかった。

安全性について、有害事象は本剤単回投与時の 1/18 例に 1 件、ミグリトール単回投与時の 1/18 例に 1 件及び併用投与時の 1/18 例に 1 件認められ、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（ミグリトール単回投与時の 1/18 例に 1 件）は副作用と判断された。併用投与時の 1/18 例に 1 件認められたアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加は、ミグリトールと因果関係について「可能性小」と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

3) メトホルミンとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-3 : DP1005 試験<20■■年■■月～■■月>)

日本人男性 2 型糖尿病患者³⁸（目標症例数 18 例）を対象に、本剤及びメトホルミン併用投与時の薬物相互作用及び薬力学的作用を検討するため、非盲検 6×3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期、第 2 期及び第 3 期に、本剤 100 mg 1 日 2 回（朝夕食直前）、メト

³⁷ コントロール期（第 1 期開始前日）に無処置（治験薬投与せず）にて薬力学的作用が評価され、コントロールとされた。

³⁸ コントロール期（第 1 期開始前日）予定日の 8 週間以上前から食事・運動療法を行い、コントロール期予定日の 8 週間以内に経口血糖降下薬を服薬しておらず、スクリーニング検査時（入院の 5～28 日前）及び入院時の HbA1c（JDS 値）が 6.5%以上 10.0%未満の 2 型糖尿病患者。

ホルミン 1 回 500 mg 1 日 2 回 (朝夕食直前)、本剤 1 回 100 mg とメトホルミン 1 回 500 mg 1 日 2 回 (朝夕食直前) を各期 3 日間の反復経口投与 (最終投与日はいずれも朝食直前単回投与) とされ、各期の休薬期間は 8 日間とされた。

総投与例数 18 例全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-24 h}$ の幾何平均値の比 (併用投与/本剤単独投与) とその両側 90 %信頼区間は、1.072 [0.951, 1.208] 及び 1.062 [1.018, 1.108] であり、SKL-12320 では 1.049 [1.002, 1.098] 及び 1.051 [1.013, 1.090] であった。メトホルミンの C_{max} 及び $AUC_{0-24 h}$ の幾何平均比 (併用投与/メトホルミン単独投与) とその両側 90 %信頼区間は、0.987 [0.913, 1.068] 及び 1.105 [1.054, 1.157] であった。

薬力学的作用について、食後の血糖 $AUC_{0-8 h}$ (平均値±標準偏差、以下同順) はコントロール³⁹、本剤単独投与、メトホルミン単独投与及び併用投与時で、2047.3±377.2、1677.8±293.2、1562.3±277.5 及び 1344.5±216.5 mg·h/dL であり、併用投与時ではそれぞれの単独投与時と比較して有意に低下した。食後の血漿活性型 GLP-1 濃度 $AUC_{0-6 h}$ はそれぞれ 11.4±2.93、24.6±4.51、25.6±9.45 及び 56.5±20.4 pmol·h/L であり、併用投与時ではそれぞれの単独投与時と比較して有意に高かった。血漿中 DPP-4 阻害率について、メトホルミン単独投与では DPP-4 阻害作用は認められなかったが、本剤は単独投与及びメトホルミンとの併用により朝食開始 12 時間後まで約 80 %の阻害率を維持し、併用投与時では本剤の阻害作用への影響は認められなかった。

安全性について、有害事象はメトホルミン単独投与時の 1/18 例に 1 件 (下痢) 認められ、副作用と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

4) ジゴキシンの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-4 : SK-0403-1.04US 試験<20■■年■■月~■■月> 参考資料)

外国人健康成人男女 (目標被験者数 20 例) を対象に、本剤のジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、1 日目にジゴキシシン 0.5 mg を 1 日 2 回 (朝夕食 30 分前) 経口投与、2~8 日目にジゴキシシン 0.25 mg を 1 日 1 回 (朝食 30 分前) 経口投与、9~13 日目にジゴキシシン 0.25 mg 及び本剤 400 mg をそれぞれ 1 日 1 回 (ともに朝食 30 分前) 経口投与とされた⁴⁰。

総投与例数 20 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、血漿中ジゴキシシンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比 (併用投与/ジゴキシシン単独投与) とその両側 90 %信頼区間は、1.49 [1.386, 1.603] 及び 1.18 [1.125, 1.231] であり、ジゴキシシン単独投与と併用投与における T_{max} (中央値 (最小値, 最大値)) は 1.00 (0.50, 2.50) 及び 1.00 (0.50, 1.50) あった。腎クリアランス及び累積尿中排泄率の幾何平均値の比

³⁹ コントロール期 (第 I 期開始前日) に無処置 (治験薬投与せず) にて薬力学的作用が評価され、コントロールとされた。

⁴⁰ 8 及び 13 日目は空腹時の薬物動態を評価するため、投与 8 時間前以上絶食し、投与 4 時間後まで絶食とされた。

(併用投与/ジゴキシン単独投与)とその両側 90%信頼区間は、0.95 [0.884, 1.026] 及び 1.12 [1.033, 1.216] であった。

安全性について、有害事象は併用投与時の 1/20 例に 3 件 (腹部不快感、疲労、味覚異常、各 1 件) 認められ、副作用と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

5) シクロスポリンとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-5 : SK-0403-1.05US 試験<20■■年■■月～■■月>参考資料)

外国人健康成人男女 (目標被験者数 20 例) を対象に、シクロスポリンの本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、1～5 日目及び 8～11 日目に本剤 400 mg を 1 日 1 回 (朝食 30 分前) 経口投与、12 日目に本剤 400 mg 及びシクロスポリン 600 mg を単回経口投与 (朝食 30 分前) とされ⁴¹、6 及び 7 日目は休薬期間とされた。

総投与例数 20 例全例が安全性解析対象集団とされ、血漿中濃度データが欠測した 1 例を除く 19 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比 (併用投与/本剤単独投与) とその両側 90%信頼区間は、1.25 [1.092, 1.440] 及び 1.20 [1.153, 1.249] であり、SKL-12320 では 1.51 [1.422, 1.612] 及び 1.38 [1.325, 1.441] であった。本剤単独投与及び併用投与における本薬未変化体の腎クリアランス (CL_R 、幾何平均値 (変動係数)、以下同様) は 17.72 L/h (22.4) 及び 14.86 L/h (33.7)、累積尿中排泄率 (%Ae) は 46.17% (18.5) 及び 46.46% (29.3) であり、SKL-12320 の CL_R は 13.17 L/h (18.5) 及び 10.35 L/h (34.1)、%Ae は 9.32% (26.1) 及び 10.13% (41.2) であった。

安全性について、有害事象は本剤単独投与時の 14/20 例に 30 件、併用投与時の 11/20 例に 22 件認められ、本剤単独投与時の 11/20 例に 16 件認められた事象 (排便回数減少 5 件、傾眠、頭痛、各 4 件、悪心、不眠症、月経過多、各 1 件)、併用投与時の 8/20 例に 15 件認められた事象 (悪心 4 件、消化不良、頭痛、浮動性めまい、各 2 件、流涎過多、異常感覚、熱感、無力症、体温変動感、各 1 件) は副作用と判断された。中等度の有害事象が併用投与時の 1/20 例に 2 件 (悪心、嘔吐、各 1 件) 認められたが、副作用とは判断されなかった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

6) グリブライド⁴²との薬物相互作用試験 (5.3.3.4-6 : SK-0403-1.06US 試験<20■■年■■月～■■月>参考資料)

外国人健康成人男女 (目標被験者数 16 例) を対象に、本剤及びグリブライド併用投与時の薬物相互作用を検討するため、非盲検試験が実施された。

⁴¹ 5 及び 12 日目は空腹時の薬物動態を評価するため、投与 8 時間前以上絶食し、投与 4 時間後まで絶食とされた。

⁴² 国内の一般名 (JAN) はグリベンクラミド

用法・用量は、1日目にグリブライド5 mgを単回経口投与（朝食30分前）、4～8日目に本剤400 mgを1日1回（朝食30分前）経口投与、9日目に本剤400 mg及びグリブライド5 mgを単回経口投与（朝食30分前）とされ⁴³、2及び3日目は休薬期間とされた。

総投与例数16例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち有害事象（筋酵素上昇）のため治験を中止した1例を除く15例が薬物動態解析対象集団⁴⁴とされた。

薬物動態について、血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比（併用投与/本剤単独投与）とその両側90%信頼区間は、1.01 [0.91, 1.13] 及び0.95 [0.93, 0.98] であり、SKL-12320では1.01 [0.97, 1.06] 及び0.98 [0.95, 1.00] であった。血漿中グリブライド未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（併用投与/グリブライド単独投与）とその両側90%信頼区間は、1.44 [1.26, 1.64] 及び1.07 [0.98, 1.16] であった。

安全性について、有害事象は本剤単独投与時の6/16例に15件、グリブライド単独投与時の2/16例に2件、併用投与時の8/15例に19件認められ、本剤単独投与時の5/16例に9件認められた事象（頭痛4件、腹痛2件、下痢、便秘、疲労、各1件）、グリブライド単独投与時の2/16例に2件認められた事象（振戦、下痢、各1件）、併用投与時の8/15例に18件認められた事象（浮動性めまい5件、振戦、低血糖症、各3件、熱感、多汗症、各2件、頭痛、下痢、無力症、各1件）は副作用と判断された。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

7) ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験（5.3.3.4-7：SK-0403-1.07US 試験<20■■年■■月～■■月>参考資料）

外国人健康成人男女（目標被験者数16例）を対象に、本剤及びピオグリタゾン塩酸塩（以下、「ピオグリタゾン」）併用投与時の薬物相互作用を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、1～5日目に本剤400 mgを1日1回（朝食30分前）、8～14日目にピオグリタゾン45 mgを1日1回（朝食30分前）経口投与、15～19日目に本剤400 mg及びピオグリタゾン45 mgを1日1回（朝食30分前）経口投与とされ⁴⁵、6及び7日目は休薬期間とされた。

総投与例数16例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比（併用投与/本剤単独投与）とその両側90%信頼区間は、1.15 [1.01, 1.31] 及び1.07 [1.01, 1.13] であり、SKL-12320では1.13 [1.09, 1.17] 及び1.12 [1.09, 1.16] であった。血漿中ピオグリタゾン未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比（併用投与/ピオグリタゾン単独投与）とその両

⁴³ 1、8及び9日目は空腹時の薬物動態を評価するため、投与8時間前以上絶食し、投与4時間後まで絶食とされた。1及び9日目にはグリブライド投与後の低血糖リスクを最小限に抑えるため、投与1、2及び3時間後に15 gのブドウ糖ゲルを経口投与された。

⁴⁴ グリブライドの単独投与時における血漿中濃度データが欠測した1例を除く14例がグリブライドの薬物動態解析対象集団とされた。

⁴⁵ 5、14及び19日目は空腹時の薬物動態を評価するため、投与8時間前以上絶食し、投与4時間後まで絶食とされた。

側 90 %信頼区間は、0.80 [0.68, 0.94] 及び 0.93 [0.84, 1.03]、血漿中ピオグリタゾンの代謝物 M-II では 0.89 [0.79, 1.01] 及び 0.91 [0.82, 1.00]、代謝物 M-III では 0.93 [0.84, 1.03] 及び 0.98 [0.90, 1.06]、代謝物 M-IV では 0.97 [0.89, 1.04] 及び 0.97 [0.90, 1.05] であった。

安全性について、有害事象は本剤単独投与時の 6/16 例に 8 件、ピオグリタゾン単独投与時の 2/16 例に 2 件、併用投与時の 5/16 例に 6 件認められ、本剤単独投与時の 2/16 例に 2 件認められた事象（便秘、口渇、各 1 件）、併用投与時の 1/16 例に 1 件認められた事象（口渇）は副作用と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

(6) 薬力学試験

Thorough QT/QTc試験 (5.3.4.1-1 : SK-0403-1.03US試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

外国人健康成人男女（目標被験者数 56 例）を対象に、本剤 400 及び 1600 mg 投与時の QTc 間隔への影響を検討するため、プラセボ及びモキシフロキサシンを対照とした無作為化二重盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各期においてプラセボ、本剤 400、1600 mg 又はモキシフロキサシン 400 mg（陽性対照）を単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 4 日間とされた。

総投与例数 56 例全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤単回経口投与時の本薬未変化体及び SKL-12320 の血漿中薬物動態パラメータは、表 10 のとおりであった。

表 10 本剤単回経口投与時の本薬未変化体及び SKL-12320 の血漿中薬物動態パラメータ

本剤の用量	測定対象	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)	V _d /F (L)	CL/F (L/h)	% Total Ae (%)	Total Ae (mg)	CL _R (L/h)
400 mg (n=56)	未変化体	1891.68 (39.32)	9967.24 ^{a)} (24.02)	8.90 ^{a)} (33.38)	2.04 (0.25, 6.02)	515.47 ^{a)} (39.88)	40.13 ^{a)} (25.18)	44.26 ^{a)} (25.16)	177.05 ^{a)} (25.16)	17.70 ^{b)} (37.40)
	SKL-12320	232.54 (33.97)	3507.22 (27.78)	11.63 (23.10)	5.73 (3.00, 10.00)	—	—	11.15 ^{a)} (24.21)	46.82 ^{a)} (24.21)	13.34 ^{a)} (24.63)
1600 mg (n=56)	未変化体	14038.59 (27.30)	50140.01 (21.46)	10.14 (29.02)	1.13 (0.25, 3.00)	466.67 (39.68)	31.91 (30.71)	56.98 (15.45)	911.65 (15.45)	18.18 (36.59)
	SKL-12320	614.74 (35.71)	8735.67 (32.38)	12.37 (18.87)	5.63 (3.00, 10.00)	—	—	6.39 (29.49)	107.25 (29.49)	12.28 (28.04)

幾何平均値（変動係数）、T_{max}：中央値（最小値、最大値）、—：算出せず

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-∞}：血漿中濃度時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、t_{1/2}：半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、V_d/F：見かけの分布容積、CL/F：見かけのクリアランス、% Total Ae：投与 72 時間後までの尿中排泄率、Total Ae：投与 72 時間後までの尿中排泄量、CL_R：腎クリアランス

a)n=55

b)n=54

薬力学的作用について、QTcI 間隔⁴⁶のベースラインとの差における本剤投与時とプラセボ投与時の差（ΔΔQTcI）は、本剤投与 6 時間後において最大値を示し、本剤 400 mg 投与時では 4.97 msec（95 %片側信頼区間上限、以下同様：6.66 msec）、本剤 1600 mg 投与時では 5.37 msec（7.06 msec）であった。すべての時点で ΔΔQTcI の 95 %片側信頼区間上限は 10 msec 未満であり、性別による差も認められなかった。QTcF 間隔⁴⁷のベースラインとの差にお

⁴⁶ 被験者ごとのデータによって補正した QT 間隔であり主要評価項目と設定された。

⁴⁷ Fridericia の補正式によって補正した QT 間隔であり副次評価項目と設定された。

る本剤投与時とプラセボ投与時の差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) について、本剤 400 mg 及び 1600 mg 投与時の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の最大値は 4.32 msec (5.93 msec) 及び 5.00 msec (6.61 msec) であった。QRS 間隔の変化、再分極の異常を示す波形所見は認められなかった。

安全性について、有害事象はプラセボ投与時の 15/56 例に 23 件、本剤 400 mg 投与時の 16/56 例に 20 件、本剤 1600 mg 投与時の 18/56 例に 25 件、モキシフロキサシン投与時の 21/56 例に 37 件認められた。プラセボ投与時の 3/56 例に 5 件認められた事象 (頭痛 3 件、浮動性めまい、悪心、各 1 件)、本剤 400 mg 投与時の 1/56 例に 1 件認められた事象 (膣感染)、本剤 1600 mg 投与時の 6/56 例に 7 件認められた事象 (悪心 3 件、頭痛 2 件、丘疹、膣感染、各 1 件)、モキシフロキサシン投与時の 9/56 例に 17 件認められた事象 (悪心 5 件、浮動性めまい 3 件、頭痛、振戦、下痢、嘔吐、発疹、膣感染、無力症、動悸、霧視、各 1 件) は副作用と判断された。中等度の有害事象はモキシフロキサシン投与時の 1/56 例に 2 件 (悪心、嘔吐、各 1 件) 認められ、副作用と判断された。死亡例、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 腎機能障害者への投与について

申請者は、腎機能障害者を対象とした薬物動態試験 (SK-0403-1.02US 試験) 成績を踏まえ、腎機能障害患者における本剤の用量調節について、以下のように説明している。海外で実施したマスバランス試験 (SNW0019 and 08-009 試験) において、血漿中には本薬の未変化体及び不活性代謝物である SKL-12320 のみが検出され、用量に対する尿中排泄率(平均値)は 46.55 及び 17.45 %、糞中排泄率は 4.14 及び 11.73 %であり、吸収された本薬は未変化体あるいは SKL-12320 として主に腎排泄により体外に排泄されると考えられた。腎機能障害者を対象とした薬物動態試験 (SK-0403-1.02US 試験) では、健康成人に対する軽度、中等度、重度腎機能障害者及び ESRD 患者の未変化体の $\text{AUC}_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 (腎機能障害者/健康成人) は 1.65、1.76、2.70 及び 3.22、未変化体の C_{max} の幾何平均値の比は 1.40、1.15、1.25 及び 1.41、SKL-12320 の $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 1.59、2.34、5.42 及び 16.55、SKL-12320 の C_{max} は 1.32、1.81、3.16 及び 7.18 であり、未変化体の C_{max} 以外は腎機能の低下に伴う上昇が認められた。重度腎機能障害者及び ESRD 患者における曝露量は、健康成人と比較して 2 倍を超えるため、1 日用量を本剤の通常用量 (1 日 200 mg) の半量である 100 mg に減量する必要があると判断し、1 回 100 mg、1 日 1 回投与と設定する予定である。

機構は、重度腎機能障害者及び ESRD 患者における本剤の用法・用量を 1 回 100 mg 1 日 1 回投与と設定する予定であることについて、曝露量が健康成人と比較して上昇しているにも関わらず、1 回あたりの用量が通常用量 (100 mg) と同様であることを踏まえ、当該用法・用量の適切性を安全性の観点も含めて詳細に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。腎機能障害者を対象とした薬物動態試験 (SK-0403-1.02US 試験) 成績より、重度腎機能障害者及び ESRD 患者における曝露量は健康成人と比較して 2 倍以上に上昇したが、未変化体の C_{max} の上昇は軽度であったことから、本

薬の吸収は代謝・排泄に対して十分に速く、 C_{max} に関しては腎機能の低下に伴う CL_R 低下は大きく影響しないと考えられた。以上を踏まえ、重度腎機能障害者及び ESRD 患者に対して本剤を 1 回 100 mg 1 日 1 回投与したときの定常状態における本薬未変化体の $AUC_{0-24 h}$ 及び C_{max} を推定した結果、健康成人に 1 回 200 mg 1 日 2 回投与したときの $AUC_{0-24 h}$ 及び C_{max} を下回ることが示唆され⁴⁸、本剤の臨床薬理試験成績から、健康成人と 2 型糖尿病患者では未変化体の $AUC_{0-24 h}$ 及び C_{max} に大きな差はないこと、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした DP1001、DP1003、SK-0403-01、DP1002 及び SK-0403-02 試験において、 $AUC_{0-24 h}$ としては 1 日用量として 400 mg まで、 C_{max} としては 1 回用量として 200 mg までの範囲（1 回 200 mg 1 日 2 回）における安全性に大きな問題がなかったことから、重度腎機能障害者及び ESRD 患者に対して本剤を 1 回 100 mg 1 日 1 回投与したときの安全性に大きな問題はないと考えられた。なお、重度腎機能障害者及び ESRD 患者に 1 回 50 mg 1 日 1 回及び 1 回 50 mg 1 日 2 回投与したときの薬力学的作用を検討した結果、透析なしの ESRD 患者における 1 回 50 mg 1 日 1 回投与及び重度腎機能障害者及び ESRD 患者（透析あり、透析なし）における 1 回 50 mg 1 日 2 回投与では、概ね 24 時間にわたって DPP-4 活性を 80 %以上阻害することが示唆されたが、重度腎機能障害者及び透析ありの ESRD 患者における 1 回 50 mg 1 日 1 回投与では 24 時間にわたって DPP-4 活性を 80 %以上阻害することはできないことが示唆された。また、いずれの用法・用量においても本薬の曝露量（推定値）は健康成人に 1 回 200 mg 1 日 2 回投与したときの曝露量よりも低かった⁴⁹。以上の有効性及び安全性の観点から、重度腎機能障害者及び ESRD 患者において 1 回 100 mg 1 日 1 回及び 1 回 50 mg 1 日 2 回投与のいずれの用法・用量も妥当であると考えられたが、重度腎機能障害者及び ESRD 患者では病態により 1 日の水分摂取量が制限される場合があり、さらに患者の利便性も考慮すると、投与回数が少ない 1 回 100 mg 1 日 1 回投与を選択することが適切であると考えた。

機構は、以下のように考える。腎臓は本薬の消失に関与する主要な臓器であり、腎機能の低下に伴って本薬の曝露量が上昇すること、重度腎機能障害者及び ESRD 患者における検討例数が少ないこと等、薬物動態学的観点も踏まえると腎機能障害を有する患者には慎重に投与する必要があると考える。なお、腎機能障害患者への投与については、用法・用量及び安全性の観点を含めて引き続き臨床の項で検討したいと考える（「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (6) 特別な患者集団について 1) 腎機能障害

⁴⁸ 透析なしの ESRD 患者（1 回 100 mg 1 日 1 回）、重度腎機能障害者（1 回 100 mg 1 日 1 回）、日本人健康成人（1 回 200 mg 1 日 2 回）、外国人健康成人（1 回 400 mg 1 日 1 回）の定常状態における $AUC_{0-24 h}$ （幾何平均値（変動係数）、以下同様）は、5815.9 (28.7)、4847.2 (26.9)、8689.0 (14.4) 及び 10331.71 ng·h/mL (9.40)、 C_{max} は、858.06 (37.6)、736.02 (31.8)、1175.0 (23.7) 及び 2152.00 ng/mL (17.36) であった。なお、透析なしの ESRD 患者及び重度腎機能障害者（各 6 例）の薬物動態パラメータは、SK-0403-1.02US 試験のデータから Phoenix WinNonlin Ver.6.1 の Nonparametric Superposition を用いて重ね合わせ方により推定され、日本人健康成人（6 例）の薬物動態パラメータは、DP0002 試験のデータ（ $AUC_{0-\tau}$ （実測値）の 2 倍）、外国人健康成人（10 例）の薬物動態パラメータは、SK-0403-1.01US 試験のデータが用いられた。

⁴⁹ 重度腎機能障害者、透析なしの ESRD 患者及び透析ありの ESRD 患者に 1 回 50 mg 1 日 1 回投与時の定常状態における $AUC_{0-24 h}$ （幾何平均値（変動係数）、以下同様）は、2423.6 (26.9)、2908.0 (28.7) 及び 2520.9 ng·h/mL (36.1)、 C_{max} は、368.01 (31.8)、429.03 (37.6) 及び 424.54 ng/mL (48.4)、1 回 50 mg、1 日 2 回投与時の定常状態における $AUC_{0-24 h}$ は、4847.3 (26.9)、5816.8 (28.7) 及び 5043.3 ng·h/mL (36.1)、 C_{max} は、415.21 (28.4)、494.61 (36.2) 及び 476.84 ng/mL (46.6) であった。なお、透析なしの ESRD 患者及び重度腎機能障害者（各 6 例）の薬物動態パラメータは、SK-0403-1.02US 試験のデータから Phoenix WinNonlin Ver.6.1 の Nonparametric Superposition を用いて重ね合わせ方により推定された。

患者」の項を参照)。

(2) 薬物相互作用について

機構は、本薬とミグリトールとの併用により本薬の曝露量に変動した機序を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬とミグリトールとの薬物相互作用試験 (DP1004 試験) において、血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-24 h}$ の幾何平均値の比 (併用投与/本剤単独投与) とその両側 90%信頼区間は 0.416 [0.376, 0.459] 及び 0.771 [0.723, 0.822] であり、SKL-12320 では 0.707 [0.657, 0.761] 及び 0.905 [0.862, 0.951] と、曝露量の減少が認められた。ミグリトールは小腸粘膜上皮に存在する α -グルコシダーゼを阻害するため、炭水化物の吸収が遅延し、消化管下部に移行する炭水化物が増加すること、ミグリトールの主な副作用は下痢、便秘等の消化器症状であることから、詳細は特定できないものの、想定される機序の 1 つとしては、本薬とミグリトールとの併用投与においては、ミグリトールの作用によって腸内環境が変化し、その影響によって本薬の吸収が低下し、血漿中本薬未変化体及び SKL-12320 の曝露量の減少につながった可能性が考えられる。以上のように本薬とミグリトールとの併用により、曝露量の減少が認められたものの、併用投与時では本薬単独投与時と同様に本薬が DPP-4 活性を 80%以上阻害する濃度 (IC_{80} 値: 26.1 ng/mL) が概ね 12 時間維持されていること、併用投与による血糖低下作用の増加も認められていることから、臨床的に問題となる可能性は低いと考える。また、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用療法における有効性及び安全性については、第 III 相長期投与試験 (DP1002 試験: アカルボース併用 20.2% (19/94 例)、ボグリボース併用 43.6% (41/94 例)、ミグリトール併用 36.2% (34/94 例)) において検討しており、有効性について、HbA1c 変化量は治療期第 1 期 (12 週間) の比較では、いずれの薬剤においてもプラセボ群に比べて低下を示し、 α -グルコシダーゼ阻害剤の種類によって変化量に大きな違いは認められなかった。有害事象及び副作用の発現割合についても、治療期第 1 期 (12 週間) の比較では、いずれの薬剤においてもプラセボ群と本薬群との間で大きな違いはなかった。

機構は、本薬が薬物相互作用により影響を受ける可能性がある薬剤との併用について、臨床試験成績を基に併用時の安全性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は P 糖タンパク、hOAT1、hOAT3、hOAT4 及び hMRP2 の基質、SKL-12320 は hOAT3、hOAT4、hBCRP、hMRP2 及び hMRP4 の基質であることが示唆されている。また、高濃度において、本薬は P 糖タンパク (383000 ng/mL で 31.2%阻害)、hOAT3 (IC_{50} 値: 25200 ng/mL) 及び hOCT2 (IC_{50} 値: 33800 ng/mL) を、SKL-12320 は hOAT1 (IC_{50} 値: 1410 ng/mL) をそれぞれ阻害した。これらのトランスポーターの基質、阻害薬又

は誘導薬となる薬剤を抽出⁵⁰し、これらの薬剤のうち 2 型糖尿病患者を対象とした第 II 相試験 (DP1001 試験)、第 II/III 相試験 (DP1003 試験)、第 III 相長期投与試験 (SK-0403-01、DP1002 及び SK-0403-02 試験) において、本薬の投与期間中に併用された薬剤を抽出し、これらの薬剤を各種トランスポーターごとに集約し、投与 12 週間では各種トランスポーターとの「併用あり」におけるプラセボ群と本剤の各用量群とを比較し、投与 52 週間では 100 mg BID 群における各種トランスポーターの「併用あり」と「併用なし」との比較を行い、安全性を検討した⁵¹。なお、プラセボ群又は本剤の各用量群の被験者数を考慮した上で、必要に応じて 100 mg BID 群の「併用療法で併合」又は「単独療法と併用療法で併合」による検討を行った。その結果、一部のトランスポーターでは併用例が少なく、十分な安全性の検討ができなかった例が存在したが、各種トランスポーターの併用の有無について、有害事象の発現症状に一定の傾向は認められず、薬物相互作用に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いものと考えられた。

機構は、現時点で得られている情報からは申請者の回答は了承できると考えるが、今後、薬物相互作用に関する新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人男性を対象とした 5 試験 (DP0001、DP0002、DP0003、DP0004 及び DP0005 試験)、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 3 試験 (DP1004、DP1005 及び DP1006 試験)、第 II 相試験 (DP1001 試験)、第 II/III 相試験 (DP1003 試験)、第 III 相試験 (SK-0403-01、DP1002 及び SK-0403-02 試験)、外国人健康成人男女を対象とした Thorough QT/QTc 試験 (SK-0403-1.03US 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、海外臨床試験 9 試験 (SNW0019 and 08-009、SK-0403-1.03EU、SK-0403-1.01US、SK-0403-1.02US、SK-0403-1.04US、SK-0403-1.05US、SK-0403-1.06US、SK-0403-1.07US 及び CWP-SKD-201 試験) の成績が提出された。なお、以下に記述する主な試験の成績において、HbA1c は JDS 値で表記されている。

(1) 臨床薬理試験

日本人健康成人男性を対象とした 5 試験 (DP0001、DP0002、DP0003、DP0004 及び DP0005 試験)、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (DP1004、DP1005 及び DP1006 試験)、外国人健康成人男女を対象とした Thorough QT/QTc 試験 (SK-0403-1.03US 試験)、海外

⁵⁰ 各文献 (Zhang L, *et al.*, *Mol Pharm*, 2006; 3(1): 62-69、Giacomini KM, *et al.*, *Nat Rev Drug Discov*, 2010; 9(3): 215-236、U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Guidance for Industry. Drug Interaction Studies -Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling. DRAFT GUIDANCE, *Clinical Pharmacology*, 2006、U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry. Drug Interaction Studies -Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. DRAFT GUIDANCE, *Clinical Pharmacology*, 2012) を参考に抽出された。

⁵¹ OCT2 の基質については、SK-0403-02 試験におけるメトホルミン併用データを用いた「OCT2 の基質(メトホルミン)」と「OCT2 の基質 (メトホルミン以外)」に分けて検討した。

臨床試験 7 試験 (SNW0019 and 08-009、SK-0403-1.03EU、SK-0403-1.02US、SK-0403-1.04US、SK-0403-1.05US、SK-0403-1.06US 及び SK-0403-1.07US 試験) の試験の概略及び安全性成績については、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項を参照⁵²。

(2) 第 II 相試験

第 II 相試験 (単独療法) (5.3.5.1-1 : DP1001 試験 <20■■年 ■月~20■■年 ■月>)

日本人 2 型糖尿病患者⁵³ (目標被験者数 300 例、各群 60 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、2~6 週間の観察期の後に、プラセボ、本剤 25、50、100 又は 200 mg を 1 日 2 回朝食直前及び夕食直前に 12 週間経口投与とされた。

総投与例数 358 例 (プラセボ群 69 例、25 mg 群 74 例、50 mg 群 72 例、100 mg 群 72 例、200 mg 群 71 例) 全例が安全性解析対象集団及び有効性の FAS (Full Analysis Set) とされた。また、投与期間不足 (70 日未満)、治験不遵守、対象疾患不適格等 15 例を除く 343 例 (プラセボ群 66 例、25 mg 群 69 例、50 mg 群 71 例、100 mg 群 69 例、200 mg 群 68 例) が有効性の PPS (Per Protocol Set) とされた。本試験では 342 例が治験を完了し、治験中止例は 16 例で、内訳はプラセボ群 4 例 (有害事象の発現及び血糖コントロールの悪化 2 例、血糖コントロールの悪化、その他、各 1 例)、25 mg 群 5 例 (有害事象の発現 3 例、有害事象の発現及び血糖コントロールの悪化、被験者からの治験中止の申し出、各 1 例)、50 mg 群 3 例 (血糖コントロールの悪化、血糖コントロールの悪化及びその他、被験者からの治験中止の申し出、各 1 例)、100 mg 群 2 例 (有害事象の発現 2 例)、200 mg 群 2 例 (有害事象の発現、被験者からの治験中止の申し出、各 1 例) であった。

有効性について、PPS における投与開始時 (治療期 0 週) から最終評価時 (治療期 12 週又は中止時) までの HbA1c 変化量は表 11 のとおりであり、本剤 200 mg 群から順にプラセボ群と閉手順により対比を用いた分散分析モデルで比較した結果、本剤群ではいずれもプラセボ群と比較して有意な低下が認められた。なお、FAS における結果については、PPS と同様に本剤群ではいずれもプラセボ群と比較して有意な低下が認められた。

⁵² 生物学的同等性試験である DP0003 試験において、C_{max}に関する生物学的同等性が認められず、再試験である DP0005 試験が実施されたため、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」の項では DP0005 試験成績を記述し、DP0003 試験成績の記述を省略した。

⁵³ 主な選択基準：20 歳以上 75 歳未満で、食事療法又は食事・運動療法を行い、観察期 (治験薬投与開始 2~6 週間前) において、HbA1c が 6.5 %以上 10.0 %未満の 2 型糖尿病患者。経口血糖降下薬による治療を受けている場合は、中止後 8 週以降に観察期が開始された。

表 11 投与開始時から最終評価時までの HbA1c 変化量 (PPS)

	プラセボ群 (n=66)	25 mg 群 (n=69)	50 mg 群 (n=71)	100 mg 群 (n=69)	200 mg 群 (n=68)
投与開始時	7.56±0.92	7.57±0.93	7.70±0.97	7.47±0.74	7.44±0.85
最終評価時	7.71±1.21	7.04±1.00	7.10±1.19	6.73±0.71	6.64±0.58
最終評価時までの変化量	0.15±0.67	-0.53±0.56	-0.60±0.78	-0.74±0.49	-0.80±0.45
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]	—	-0.67 [-0.88, -0.47]	-0.75 [-0.95, -0.55]	-0.89 [-1.09, -0.68]	-0.95 [-1.16, -0.74]
検定結果 ^{a)}	—	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001

単位：%、平均値±標準偏差、LOCF (Last Observation Carried Forward) による欠測値の補完、—：該当せず

a) 閉手順により 200 mg 群から順に (200 mg→100 mg→50 mg→25 mg) プラセボ群と比較した対比検定における p 値

主な副次評価項目の解析結果は、表 12 のとおりであった。

表 12 主な副次評価項目の解析結果^{a)}

評価項目	投与群	投与開始時	最終評価時までの 変化量	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]
空腹時血糖値 ^{a)} (mg/dL)	プラセボ群 (n=66)	166.6±40.3	-2.2±30.9	—
	25 mg 群 (n=69)	167.1±35.1	-16.8±22.3	-14.5 [-25.9, -3.2]
	50 mg 群 (n=71)	169.7±38.8	-20.5±26.3	-18.3 [-29.6, -7.0]
	100 mg 群 (n=69)	162.5±30.8	-19.5±27.8	-17.3 [-28.7, -5.9]
	200 mg 群 (n=68)	162.3±35.4	-23.5±27.1	-21.3 [-32.8, -9.9]
食後 2 時間血糖値 ^{b)} (mg/dL)	プラセボ群	264.6±65.8 (n=66)	-11.7±45.2 (n=63)	—
	25 mg 群	261.9±73.7 (n=69)	-42.7±45.0 (n=67)	-31.0 [-51.2, -10.8]
	50 mg 群	262.7±66.2 (n=71)	-44.0±45.1 (n=68)	-32.3 [-52.5, -12.2]
	100 mg 群	251.5±59.6 (n=69)	-41.3±50.7 (n=69)	-29.6 [-49.7, -9.6]
	200 mg 群	260.0±72.1 (n=68)	-52.6±48.8 (n=68)	-40.9 [-61.1, -20.8]
食後血糖値 AUC ^{b)} (mg·h/dL)	プラセボ群	499.5±93.1 (n=66)	-18.3±70.5 (n=63)	—
	25 mg 群	495.6±101.3 (n=69)	-68.4±61.3 (n=67)	-50.1 [-80.3, -19.9]
	50 mg 群	495.1±93.4 (n=71)	-74.4±67.8 (n=68)	-56.1 [-86.2, -26.0]
	100 mg 群	478.6±82.0 (n=69)	-68.4±75.3 (n=69)	-50.1 [-80.1, -20.1]
	200 mg 群	488.8±102.9 (n=69)	-84.0±75.4 (n=68)	-65.7 [-95.8, -35.6]

平均値±標準偏差、—：該当せず

a) LOCF による欠測値の補完

b) 投与開始時 (治療期 0 週) から治療期 12 週までの食後 2 時間血糖値変化量及び食後血糖値 AUC 変化量

また、治療期 12 週において HbA1c が 6.5 %未満となった被験者の割合は、プラセボ群 6.3 % (4/63 例)、25 mg 群 28.4 % (19/67 例)、50 mg 群 35.3 % (24/68 例)、100 mg 群 40.6 % (28/69 例)、200 mg 群 44.1 % (30/68 例) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 49.3 % (34/69 例)、25 mg 群 55.4 % (41/74 例)、50 mg 群 51.4 % (37/72 例)、100 mg 群 56.9 % (41/72 例)、200 mg 群 43.7 % (31/71 例)、副作用の発現割合は、プラセボ群 10.1 % (7/69 例)、25 mg 群 6.8 % (5/74 例)、50 mg 群 8.3 % (6/72 例)、100 mg 群 12.5 % (9/72 例)、200 mg 群が 7.0 % (5/71 例) であった。いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象は、表 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象名	プラセボ群 (n=69)	25mg 群 (n=74)	50mg 群 (n=72)	100mg 群 (n=72)	200mg 群 (n=71)
便秘	1.4 (1)	1.4 (1)	4.2 (3)	1.4 (1)	2.8 (2)
下痢	4.3 (3)	1.4 (1)	0.0 (0)	4.2 (3)	2.8 (2)
季節性アレルギー	4.3 (3)	1.4 (1)	1.4 (1)	1.4 (1)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	11.6 (8)	14.9 (11)	13.9 (10)	13.9 (10)	15.5 (11)
背部痛	2.9 (2)	4.1 (3)	0.0 (0)	2.8 (2)	1.4 (1)
上気道の炎症	1.4 (1)	4.1 (3)	2.8 (2)	4.2 (3)	1.4 (1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0.0 (0)	5.4 (4)	1.4 (1)	1.4 (1)	1.4 (1)
便潜血陽性	7.2 (5)	6.8 (5)	4.2 (3)	5.6 (4)	9.9 (7)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 10.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 25 mg 群の 2 例に 2 件 (結腸癌、肺炎、各 1 例)、200 mg 群の 1 例に 1 件 (結腸ポリープ) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象はプラセボ群の 2 例に 4 件 (グリコヘモグロビン増加、頭痛/動悸/悪心、各 1 例)、25 mg 群の 4 例に 4 件 (浮動性めまい、結腸癌、肺炎、グリコヘモグロビン増加、各 1 例)、100 mg 群の 2 例に 4 件 (アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加/ γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加/血中アルカリホスファターゼ増加、食欲減退、各 1 例)、200 mg 群の 1 例に 1 件 (上腹部痛) 認められた。そのうち 100 mg 群の 2 例に 4 件、200 mg 群の 1 例に 1 件認められた事象は副作用と判断された。低血糖症はプラセボ群、50 mg 群、100 mg 群の各 1 例に各 1 件認められ、すべて副作用と判断されたが、いずれも軽度であった。

(3) 第 II/III 相試験

第 II/III 相試験 (単独療法) (5.3.5.1-2 : DP1003 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人 2 型糖尿病患者⁵⁴ (目標被験者数 240 例、各群 60 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボを対照群、ボグリボースを参照群とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、2~6 週間の観察期の後に、本剤 100、200 mg 若しくは本剤のプラセボを 1 日 2 回朝食前及び夕食前に、ボグリボース 0.2 mg 若しくはボグリボースのプラセボを 1 日 3 回毎食直前にダブルダミー法により 12 週間経口投与とされた。

総投与例数 244 例 (プラセボ群 58 例、100 mg 群 63 例、200 mg 群 58 例、ボグリボース群 65 例) 全例が安全性解析対象集団及び有効性の FAS とされた。本試験では 232 例が治験を完了した。治験中止例は 12 例で、内訳はプラセボ群 4 例 (有害事象の発現及び血糖コントロールの悪化 2 例、被験者からの治験中止の申し出、効果不十分、各 1 例)、100 mg 群 1 例 (血糖コントロールの悪化)、200 mg 群 1 例 (被験者からの治験中止の申し出)、ボグリボース群 6 例 (有害事象の発現 5 例、有害事象の発現及び被験者からの治験中止の申し出 1 例) であった。

⁵⁴ 主な選択基準 : 20 歳以上 75 歳未満で、食事療法又は食事・運動療法を行い、観察期 (治験薬投与開始 2~6 週間前) において、HbA1c が 6.5%以上 10.0%未満の 2 型糖尿病患者。経口血糖降下薬による治療を受けている場合は、中止後 8 週以降に観察期が開始された。

有効性について、主要評価項目とされた FAS における投与開始時（治療期 0 週）から最終評価時（治療期 12 週又は中止時）までの HbA1c 変化量は表 14 のとおりであり、200 mg 群、100 mg 群とプラセボ群を閉手順により対比を用いた分散分析モデルで比較した結果、いずれもプラセボ群と比較して有意な低下が認められた。なお、参照群であるボグリボース群の投与開始時（治療期 0 週）から最終評価時（治療期 12 週又は中止時）までの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は-0.32±0.37 %であった。

表 14 投与開始時から最終評価時までの HbA1c 変化量 (FAS)

投与群	投与開始時	最終評価時	最終評価時までの変化量	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]
プラセボ群 (n=58)	7.40±0.99	7.46±1.15	0.06±0.57	—
100 mg 群 (n=63)	7.31±0.78	6.66±0.71	-0.65±0.49	-0.71 [-0.90, -0.52]
200 mg 群 (n=58)	7.60±0.87	6.86±0.76	-0.74±0.54	-0.80 [-0.99, -0.60]

単位：%、平均値±標準偏差、LOCF による欠測値の補完、—：該当せず

主な副次評価項目の解析結果は、表 15 のとおりであった。

表 15 主な副次評価項目の解析結果 (FAS)

評価項目	投与群	投与開始時	最終評価時までの変化量	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]
空腹時血糖値 ^{a)} (mg/dL)	プラセボ群 (n=58)	161.4±46.4	-1.6±40.6	—
	100 mg 群 (n=63)	153.2±29.2	-16.1±18.2	-14.5 [-25.8, -3.3]
	200 mg 群 (n=58)	161.4±33.9	-21.5±23.0	-19.8 [-31.4, -8.3]
食後 2 時間血糖値 ^{b)} (mg/dL)	プラセボ群	225.1±64.8 (n=58)	-5.8±37.3 (n=54)	—
	100 mg 群	221.0±56.1 (n=63)	-38.4±39.3 (n=62)	-32.6 [-50.0, -15.1]
	200 mg 群	228.4±60.5 (n=58)	-37.5±42.5 (n=55)	-31.7 [-49.6, -13.8]
食後血糖値 AUC ^{b)} (mg·h/dL)	プラセボ群	434.2±103.0 (n=58)	-6.7±59.7 (n=54)	—
	100 mg 群	423.7±78.8 (n=62)	-66.2±52.0 (n=61)	-59.5 [-84.0, -35.0]
	200 mg 群	439.8±88.5 (n=58)	-67.2±61.1 (n=55)	-60.5 [-85.6, -35.3]
HbA1c 6.5 %未満達成割合 ^{c)} (%)	プラセボ群		100 mg 群	200 mg 群
	8.6 (5/58 例)		47.6 (30/63 例)	31.0 (18/58 例)

平均値±標準偏差、—：該当せず

- a) LOCF による欠測値の補完 (200 mg 群 1 例については、治験薬投与後の測定値がすべて欠測のため変化量の解析から除かれている)
b) 投与開始時（治療期 0 週）から治療期 12 週までの変化量
c) 達成割合 (%) (最終評価時の HbA1c が 6.5 %未満となった被験者数/評価例数)

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 48.3 % (28/58 例)、100 mg 群 47.6 % (30/63 例)、200 mg 群 55.2 % (32/58 例)、ボグリボース群 56.9 % (37/65 例)、副作用の発現割合は、プラセボ群 20.7 % (12/58 例)、100 mg 群 25.4 % (16/63 例)、200 mg 群 24.1 % (14/58 例)、ボグリボース群 35.4 % (23/65 例) であった。いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象は、表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象名	プラセボ群 (n=58)	100 mg 群 (n=63)	200 mg 群 (n=58)	ボグリボース群 (n=65)
腹部膨満	0.0 (0)	0.0 (0)	1.7 (1)	4.6 (3)
便秘	5.2 (3)	1.6 (1)	3.4 (2)	1.5 (1)
下痢	1.7 (1)	3.2 (2)	5.2 (3)	7.7 (5)
鼻咽頭炎	12.1 (7)	3.2 (2)	10.3 (6)	7.7 (5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0.0 (0)	3.2 (2)	0.0 (0)	4.6 (3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.0 (0)	4.8 (3)	0.0 (0)	3.1 (2)
便潜血陽性	3.4 (2)	6.3 (4)	10.3 (6)	7.7 (5)
上気道の炎症	0.0 (0)	1.6 (1)	5.2 (3)	4.6 (3)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 12.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 100 mg 群の 1 例に 1 件 (被殻出血)、ボグリボース群の 2 例に 2 件 (甲状腺新生物、胃癌、各 1 例) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象は、プラセボ群の 2 例に 3 件 (グリコヘモグロビン増加/血中ブドウ糖増加、グリコヘモグロビン増加、各 1 例)、ボグリボース群の 6 例に 6 件 (下痢 2 例、蕁麻疹、甲状腺新生物、胃癌、血便排泄、各 1 例) 認められ、ボグリボース群の 4 例に 4 件認められた事象 (下痢 2 例、蕁麻疹、血便排泄、各 1 例) は副作用と判断された。本剤 100 mg 群及び 200 mg 群では副作用は認められなかった。低血糖症は 200 mg 群の 2 例に 2 件、ボグリボース群の 1 例に 1 件認められ、すべて副作用と判断されたが、いずれも軽度であった。

(4) 第 III 相試験

1) 第 III 相長期投与試験 (単独療法) (5.3.5.1-3 : SK-0403-01 試験 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

日本人 2 型糖尿病患者⁵⁵ (目標被験者数 140 例、各群 70 例) を対象に、本剤を食前又は食後に長期投与したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、2~6 週間の観察期の後に、治療期第 1 期として本剤 100 mg を 1 日 2 回、朝夕食前又は朝夕食後に 12 週間経口投与とされた。引き続き治療期第 2 期として本剤 100 mg を 1 日 2 回、朝夕食前又は朝夕食後に 40 週間経口投与とされた。なお、治療期 16 週以降は、治療期 12~36 週の 4 週毎の HbA1c の結果に基づき、効果不十分 (HbA1c ≥ 6.5 %) な場合は 1 回 200 mg 1 日 2 回への増量が可とされた。

総投与例数 152 例のうち、食後投与群 1 例 (GCP 不遵守 : 内科診療録の紛失) を除く 151 例 (食前投与群 81 例、食後投与群 70 例) が安全性解析対象集団とされ、さらに食前投与群 1 例 (被験者からの治験中止の申し出) を除く 150 例 (食前投与群 80 例、食後投与群 70 例) が有効性の FAS とされた。本試験では 146 例 (食前投与群 78 例、食後投与群 68 例) が治

⁵⁵ 主な選択基準 : 20 歳以上 75 歳未満で、食事療法又は食事・運動療法を行い、観察期 (治験薬投与開始 2~6 週間前) において、HbA1c が 6.5 % 以上 10.0 % 未満の 2 型糖尿病患者。経口血糖降下薬による治療を受けている場合は、中止後 8 週以降に観察期が開始された。

療期第1期を完了し、129例（食前投与群72例、食後投与群57例）が治療期第2期を完了した。治験中止例は23例で、内訳は治療期第1期で6例（食前投与群3例：有害事象/被験者からの治験中止の申し出、血糖コントロールの悪化、被験者からの治験中止の申し出、各1例、食後投与群3例：有害事象2例、有害事象/被験者からの治験中止の申し出1例）、治療期第2期で17例（食前投与群6例：有害事象2例、有害事象/被験者からの治験中止の申し出、血糖コントロールの悪化、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニン・アミノトランスフェラーゼが150 IU/L以上、治験責任医師又は治験分担医師の医学的判断、各1例、食後投与群11例：有害事象5例、有害事象/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニン・アミノトランスフェラーゼが150 IU/L以上、治験責任医師又は治験分担医師の医学的判断、各2例、有害事象/血糖コントロールの悪化、有害事象/被験者からの治験中止の申し出、各1例）であった。治療期第2期に1回200 mg 1日2回へ増量された被験者は127例（食前投与群70例、食後投与群57例）であった。

有効性について、主要評価項目とされたFASにおける投与開始時（治療期0週）から治療期第1期の最終評価時（治療期12週又は中止時）までのHbA1c変化量は表17のとおりであり、各投与群及び全体のいずれにおいても投与開始時と比較して有意な低下が認められた。

表17 投与開始時から治療期第1期の最終評価時までのHbA1c変化量（FAS）

投与群	投与開始時	最終評価時	最終評価時までの変化量	最終評価時までの変化量の95%信頼区間
食前投与群 (n=80)	7.92±1.11	7.30±1.03	-0.62±0.66	[-0.76, -0.47]
食後投与群 (n=70)	7.68±0.96	7.13±0.98	-0.55±0.55	[-0.68, -0.42]
全体 (n=150)	7.81±1.04	7.22±1.01	-0.59±0.61	[-0.68, -0.49]

単位：%、平均値±標準偏差、LOCFによる欠測値の補完

副次評価項目とされた投与開始時（治療期0週）から治療期52週までのHbA1c変化量の推移は図1のとおりであり、投与開始時（治療期0週）から最終評価時（治療期52週又は中止時）までのHbA1c変化量（平均値±標準偏差）は食前投与群-0.66±0.85%（n=80）、食後投与群-0.58±0.81%（n=70）、全体で-0.62±0.83%（n=150）であった。

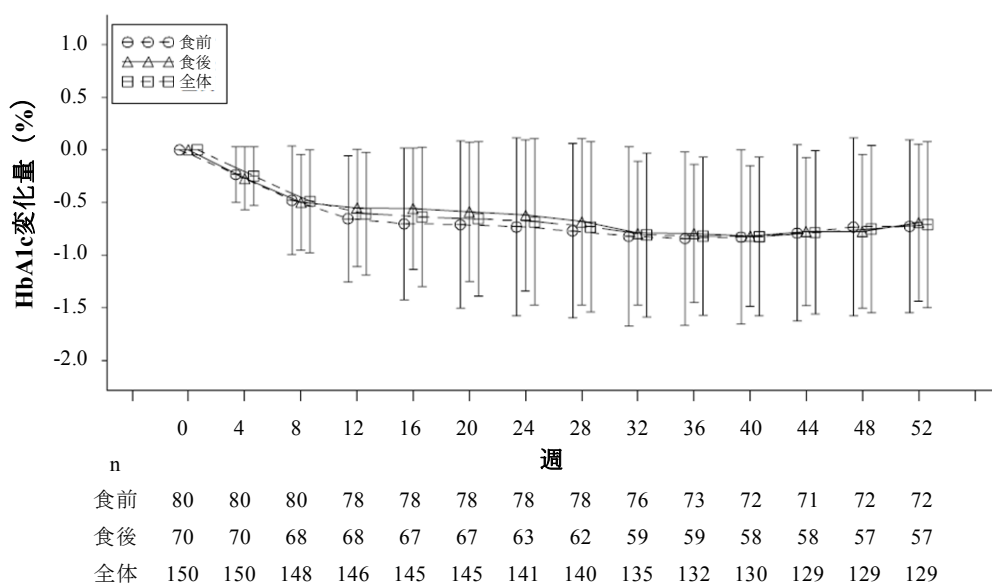


図1 HbA1c 変化量の推移 (FAS) (平均値±標準偏差)

他の副次評価項目の解析結果は、表 18 のとおりであった。

表 18 他の副次評価項目の解析結果 (FAS)

評価項目	投与群	投与開始時	最終評価時までの変化量	最終評価時までの変化量の 95%信頼区間
空腹時血糖値 ^{a)} (mg/dL)	食前投与群 (n=80)	166.8±40.1	-10.7±37.2	[-18.9, -2.4]
	食後投与群 (n=70)	165.4±36.6	-14.7±25.3	[-20.7, -8.7]
	全体 (n=150)	166.1±38.4	-12.5±32.2	[-17.7, -7.4]
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	食前投与群	258.2±60.2 (n=80)	-35.9±49.7 (n=75)	[-47.4, -24.5]
	食後投与群	251.6±60.6 (n=70)	-25.1±45.3 (n=64)	[-36.4, -13.8]
	全体	255.1±60.3 (n=150)	-31.0±47.8 (n=139)	[-39.0, -22.9]
食後血糖値 AUC (mg·h/dL)	食前投与群	468.4±95.1 (n=80)	-57.2±81.0 (n=75)	[-75.9, -38.6]
	食後投与群	461.4±97.8 (n=70)	-42.3±63.4 (n=64)	[-58.1, -26.4]
	全体	465.1±96.1 (n=150)	-50.4±73.5 (n=139)	[-62.7, -38.0]
HbA1c 6.5%未満達成割合 ^{b)} (%)	治療期第 1 期 (治療期 12 週まで)	食前投与群 20.0 (16/80 例)	食後投与群 25.7 (18/70 例)	全体 22.7 (34/150 例)
	全治療期 (治療期 52 週まで)	食前投与群	食後投与群	全体
		26.3 (21/80 例)	22.9 (16/70 例)	24.7 (37/150 例)

平均値±標準偏差

a) LOCF による欠測値の補完

b) 達成割合 (%) (最終評価時の HbA1c が 6.5%未満となった被験者数/評価例数)

安全性について、治療期第 1 期 (治療期 0 週から 12 週) 及び全治療期 (治療期 0 週から 52 週) における有害事象の発現割合は、食前投与群で 46.9% (38/81 例) 及び 84.0% (68/81 例)、食後投与群で 60.0% (42/70 例) 及び 91.4% (64/70 例)、副作用の発現割合は、食前投与群で 12.3% (10/81 例) 及び 23.5% (19/81 例)、食後投与群で 7.1% (5/70 例) 及び 15.7% (11/70 例) であった。全治療期にいずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及び副作用は、表 19 のとおりであった。

表 19 全治療期にいずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

有害事象名	有害事象			副作用		
	食前投与群 (n=81)	食後投与群 (n=70)	全体 (n=151)	食前投与群 (n=81)	食後投与群 (n=70)	全体 (n=151)
白内障	3.7 (3)	1.4 (1)	2.6 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
糖尿病網膜症	2.5 (2)	4.3 (3)	3.3 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
上腹部痛	3.7 (3)	2.9 (2)	3.3 (5)	1.2 (1)	0.0 (0)	0.7 (1)
結腸ポリープ	8.6 (7)	4.3 (3)	6.6 (10)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
便秘	8.6 (7)	5.7 (4)	7.3 (11)	4.9 (4)	1.4 (1)	3.3 (5)
齲歯	4.9 (4)	1.4 (1)	3.3 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
硬便	3.7 (3)	0.0 (0)	2.0 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
胃炎	6.2 (5)	2.9 (2)	4.6 (7)	4.9 (4)	0.0 (0)	2.6 (4)
逆流性食道炎	1.2 (1)	4.3 (3)	2.6 (4)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.7 (1)
季節性アレルギー	6.2 (5)	10.0 (7)	7.9 (12)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
带状疱疹	1.2 (1)	5.7 (4)	3.3 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	29.6 (24)	27.1 (19)	28.5 (43)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
咽頭炎	7.4 (6)	4.3 (3)	6.0 (9)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2.5 (2)	4.3 (3)	3.3 (5)	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	1.2 (1)	4.3 (3)	2.6 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9.9 (8)	7.1 (5)	8.6 (13)	1.2 (1)	0.0 (0)	0.7 (1)
ヘモグロビン減少	0.0 (0)	4.3 (3)	2.0 (3)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.7 (1)
白血球数増加	3.7 (3)	8.6 (6)	6.0 (9)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
尿中蛋白陽性	3.7 (3)	1.4 (1)	2.6 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
便潜血陽性	16.0 (13)	14.3 (10)	15.2 (23)	1.2 (1)	1.4 (1)	1.3 (2)
関節炎	3.7 (3)	0.0 (0)	2.0 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
背部痛	4.9 (4)	5.7 (4)	5.3 (8)	1.2 (1)	0.0 (0)	0.7 (1)
頭痛	3.7 (3)	2.9 (2)	3.3 (5)	1.2 (1)	0.0 (0)	0.7 (1)
アレルギー性鼻炎	3.7 (3)	0.0 (0)	2.0 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
上気道の炎症	4.9 (4)	5.7 (4)	5.3 (8)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
湿疹	2.5 (2)	5.7 (4)	4.0 (6)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.7 (1)
蕁麻疹	3.7 (3)	0.0 (0)	2.0 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver. 14.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は13例に14件（食前投与群6例：結腸ポリープ2例、胃癌、第二度房室ブロック/クラミジア性肺炎、冠動脈狭窄、大腸癌、各1例、食後投与群7例：食道癌、結腸癌、坐骨骨折、直腸癌、胆石症、胃癌、大腸癌、各1例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象は、食前投与群の4例に4件（胃癌、神経皮膚炎、胃炎、冠動脈狭窄、各1例）、食後投与群の12例に16件（グリコヘモグロビン増加、食道癌、結腸癌、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、坐骨骨折、直腸癌、胆石症/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加/ γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、不快感、胃癌、大腸癌、変色便、そう痒症、各1例）認められた。そのうち食前投与群の2例に2件（神経皮膚炎、胃炎、各1例）、食後投与群の3例に3件（不快感、変色便、そう痒症、各1例）認められた事象は副作用と判断された。低血糖症は2例（各群1例）に認められ、いずれも軽度であったが食前投与群の1例については副作用と判断された。臨床検査値、バイタルサイン、体重及び安静時12誘導心電図変化の解析では、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2) 第 III 相長期投与試験 (α -グルコシダーゼ阻害剤併用療法及びピオグリタゾン併用療法)

(5.3.5.1-4 : DP1002 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

α -グルコシダーゼ阻害剤 (以下、「 α -GI」) 又はチアゾリジン系薬剤 (以下、「TZD 剤」) (ピオグリタゾン) で血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者⁵⁶ (目標症例数 180 例、各併用薬 90 例 (プラセボ群 30 例、本剤群 60 例)) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、2~6 週間の観察期の後に、治療期第 1 期としてプラセボ又は本剤 100 mg を 1 日 2 回、朝夕食前に 12 週間経口投与とされた。引き続き治療期第 2 期として本剤 100 mg を 1 日 2 回、朝夕食前に 40 週間経口投与とされた。なお、併用薬である α -GI 又はピオグリタゾンの用法・用量は、観察期開始 8 週間前から本試験期間を通じて変更しないとされた。また、治療期 28 週以降は、治療期 24~36 週の 4 週毎の HbA1c の結果に基づき、効果不十分 (HbA1c \geq 6.5 %) な場合は 1 回 200 mg 1 日 2 回への増量が可とされた。以下に、 α -GI 併用療法とピオグリタゾン併用療法に分けて成績を記述する。

① α -GI 併用療法

総投与例数 94 例 (プラセボ群 32 例、本剤群 62 例) 全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。この 94 例全例が治療期第 1 期を完了し、85 例 (プラセボ/本剤群 (以下、「P/A 群」) 27 例、本剤/本剤群 (以下、「A/A 群」) 58 例) が治療期第 2 期を完了した。治験中止例は 9 例で、内訳は治療期第 2 期の P/A 群 5 例 (有害事象の発現 3 例、被験者からの治験中止の申し出、治験薬の効果不十分、各 1 例)、A/A 群 4 例 (有害事象の発現 2 例、被験者からの治験中止の申し出、合併症の治療を優先、各 1 例) であった。治療期第 2 期に 1 回 200 mg 1 日 2 回へ増量された被験者は 57 例 (P/A 群 19 例、A/A 群 38 例) であった。

有効性について、主要評価項目とされた FAS における投与開始時 (治療期 0 週) から治療期第 1 期の最終評価時 (治療期 12 週又は中止時) までの HbA1c 変化量は表 20 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の変化量の群間差とその 95 %信頼区間が -0.93 [-1.17, -0.69] であることから、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表 20 α -GI 併用 投与開始時から治療期第 1 期の最終評価時までの HbA1c 変化量 (FAS)

投与群	投与開始時	最終評価時	最終評価時までの変化量	プラセボ群との群間差 [95 %信頼区間]
プラセボ群 (n=32)	7.59 \pm 0.82	7.72 \pm 0.97	0.12 \pm 0.57	-0.93 [-1.17, -0.69]
本剤群 (n=62)	7.70 \pm 0.96	6.89 \pm 0.70	-0.81 \pm 0.55	

単位：%、平均値 \pm 標準偏差、LOCF による欠測値の補完

副次評価項目とされた本剤投与開始時 (プラセボ群及び A/A 群では治療期 0 週、P/A 群では治療期 12 週) から治療期 52 週までの HbA1c 変化量の推移は図 2 のとおりであり、本剤投与開始時から最終評価時 (治療期 52 週又は中止時) までの HbA1c 変化量 (平均値 \pm 標準偏差) とその 95 %信頼区間は、P/A 群 -0.84 \pm 0.76 [-1.11, -0.56]、A/A 群 -0.85 \pm 0.80 [-1.06,

⁵⁶ 主な選択基準：20 歳以上 75 歳未満で、食事療法又は食事・運動療法を行い、観察期 (治験薬投与開始 2~6 週間前) において、HbA1c が 6.5 %以上 10.0%未満で、観察期 (治験薬投与開始 2~6 週間前) の 8 週間以上前より α -GI 又はピオグリタゾンのいずれか 1 剤による治療を受け、観察期開始 8 週間前から観察期開始時まで種類及び用法・用量を変更していない 2 型糖尿病患者。

-0.65] であり、いずれの投与群においても本剤投与開始時からの低下が認められた。

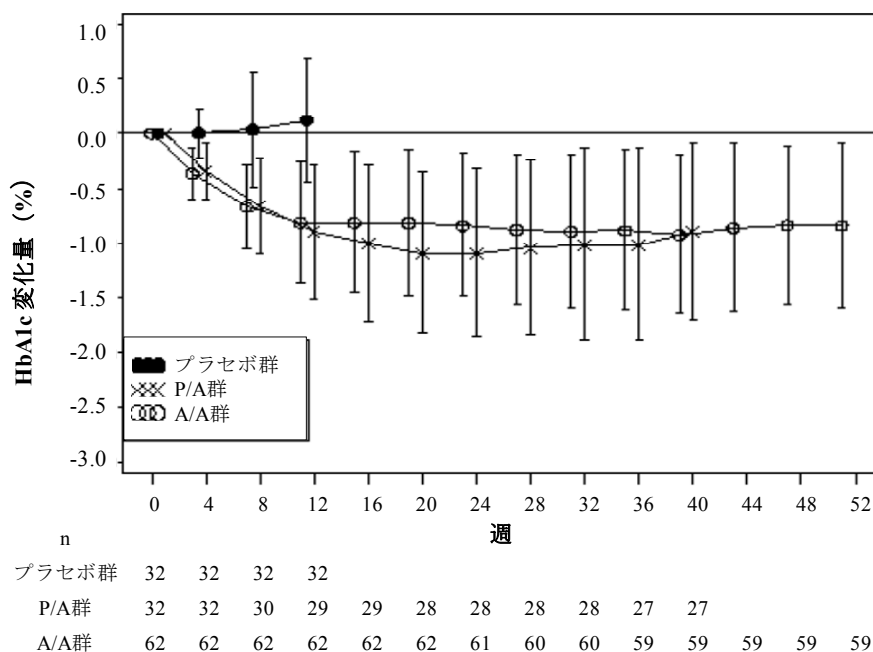


図2 α-GI併用 HbA1c変化量の推移 (FAS) (平均値±標準偏差)

他の副次評価項目の解析結果は、表 21 のとおりであった。

表 21 α-GI併用 他の副次評価項目の解析結果 (FAS)

評価項目	投与群	本剤投与開始時 ^{c)}	最終評価時までの変化量	最終評価時までの変化量の 95%信頼区間
空腹時血糖値 ^{a)} (mg/dL)	P/A 群 (n=32)	168.8±39.4	-19.4±32.6	[-31.2, -7.7]
	A/A 群 (n=62)	161.2±36.1	-13.6±27.5	[-20.6, -6.7]
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	P/A 群	233.8±49.2 (n=32)	-40.9±45.1 (n=30)	[-57.7, -24.1]
	A/A 群	229.1±51.5 (n=62)	-37.4±50.9 (n=62)	[-50.3, -24.4]
食後血糖値 AUC (mg·h/dL)	P/A 群	415.4±88.5 (n=32)	-63.8±76.0 (n=30)	[-92.1, -35.4]
	A/A 群	403.8±85.2 (n=62)	-54.3±70.5 (n=62)	[-72.2, -36.4]
HbA1c 6.5%未満 達成割合 ^{b)} (%)	治療期第 1 期 (治療期 12 週まで)		プラセボ群 6.3 (2/32 例)	本剤群 32.3 (20/62 例)
	全治療期 (治療期 52 週まで)		P/A 群 37.5 (12/32 例)	A/A 群 33.9 (21/62 例)

平均値±標準偏差

a) LOCF による欠測値の補完

b) 達成割合 (%) (最終評価時の HbA1c が 6.5%未満となった被験者数/評価例数)

c) 治療期 0 週 (A/A 群) 又は治療期 12 週 (P/A 群)

安全性について、治療期第 1 期 (治療期 0 週から 12 週) における有害事象の発現割合は、プラセボ群 31.3% (10/32 例)、本剤群 40.3% (25/62 例)、副作用の発現割合は、プラセボ群 0.0% (0/32 例)、本剤群 4.8% (3/62 例) であった。治療期第 1 期に本剤群で 3%以上に発現した有害事象及び副作用は、表 22 のとおりであった。

表 22 α-GI 併用 治療期第 1 期に本剤群で 3%以上に発現した有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

有害事象名	有害事象		副作用	
	プラセボ群 (n=32)	本剤群 (n=62)	プラセボ群 (n=32)	本剤群 (n=62)
歯周炎	0.0 (0)	3.2 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	12.5 (4)	12.9 (8)	0.0 (0)	0.0 (0)
ヘマトクリット減少	0.0 (0)	3.2 (2)	0.0 (0)	3.2 (2)
ヘモグロビン減少	0.0 (0)	3.2 (2)	0.0 (0)	3.2 (2)
便潜血陽性	3.1 (1)	4.8 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
椎間板障害	0.0 (0)	3.2 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 12.1

全治療期 (治療期0週から52週、ただし二重盲検期にプラセボ投与を受けたP/A群の場合は治療期12週から52週) における有害事象の発現割合は、P/A群68.8% (22/32例)、A/A群80.6% (50/62例)、副作用の発現割合はP/A群12.5% (4/32例)、A/A群29.0% (18/62例)であった。全治療期に3%以上に発現した有害事象及び副作用は、表23のとおりであった。

表 23 α-GI 併用 全治療期に 3%以上に発現した有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団^{a)})

有害事象名	有害事象 (n=94)	副作用 (n=94)
下痢	3.2 (3)	0.0 (0)
歯周炎	3.2 (3)	0.0 (0)
胃腸炎	4.3 (4)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	29.8 (28)	2.1 (2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5.3 (5)	0.0 (0)
ヘマトクリット減少	3.2 (3)	3.2 (3)
尿中血陽性	3.2 (3)	1.1 (1)
ヘモグロビン減少	4.3 (4)	4.3 (4)
便潜血陽性	10.6 (10)	1.1 (1)
背部痛	3.2 (3)	0.0 (0)
頭痛	3.2 (3)	1.1 (1)
上気道の炎症	8.5 (8)	1.1 (1)
湿疹	3.2 (3)	1.1 (1)
高血圧	3.2 (3)	1.1 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 12.1

a) 二重盲検期にプラセボ投与を受けた P/A 群の場合は治療期第 2 期 (治療期 12~52 週) のデータ、二重盲検期に本剤投与を受けた A/A 群の場合は全治療期 (治療期 0~52 週) のデータ、いずれの投与群においても 200 mg への増量例を含む

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は治療期第 1 期ではプラセボ群の 1 例に 1 件 (大腸癌)、本剤群の 2 例に 2 件 (結腸癌、失神寸前の状態、各 1 例) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。全治療期 (治療期第 1 期と治療期第 2 期を併せた本剤投与中の解析) では P/A 群の 3 例に 3 件 (損傷、子宮癌、直腸癌、各 1 例)、A/A 群の 5 例に 5 件 (胃癌、橈骨骨折、心筋梗塞、結腸癌、失神寸前の状態、各 1 例) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象は、治療期第 1 期では認められず、全治療期では P/A 群の 3 例 (子宮癌、直腸癌、大腸癌、各 1 例)、A/A 群の 2 例 (胃癌、心筋梗塞、各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。低血糖症は治療期第 1 期では認められず、全治療期の低血糖症の発現割合は A/A 群 1.6% (1/62 例) であり、副作用と判断されたが軽度であった。臨床検査値、バイタルサイン、体重及び安静時 12 誘導心電図変化の解析では、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

② ピオグリタゾン併用療法

総投与例数 102 例（プラセボ群 31 例、本剤群 71 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。このうち 99 例（プラセボ群 31 例、本剤群 68 例）が治療期第 1 期を完了し、93 例（P/A 群 29 例、A/A 群 64 例）が治療期第 2 期を完了した。治験中止例は 9 例で、内訳は治療期第 1 期の本剤群 3 例（有害事象の発現、アラニン・アミノトランスフェラーゼの増加、血糖コントロールの悪化、各 1 例）、治療期第 2 期の P/A 群 2 例（有害事象の発現、治験薬の効果不十分、各 1 例）、A/A 群 4 例（有害事象の発現、血糖コントロールの悪化、各 2 例）であった。治療期第 2 期に 1 回 200 mg 1 日 2 回へ増量された被験者は 67 例（P/A 群 20 例、A/A 群 47 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた FAS における投与開始時（治療期 0 週）から治療期第 1 期の最終評価時（治療期 12 週又は中止時）までの HbA1c 変化量は表 24 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の変化量の群間差とその 95 %信頼区間が $-0.82 [-1.10, -0.53]$ であることから、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表 24 ピオグリタゾン併用 投与開始時から治療期第 1 期の最終評価時までの HbA1c 変化量 (FAS)

投与群	投与開始時	最終評価時	最終評価時までの変化量	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]
プラセボ群 (n=31)	7.62±0.84	7.93±1.20	0.31±0.66	-0.82 [-1.10, -0.53]
本剤群 (n=71)	7.60±1.12	7.09±1.25	-0.51±0.67	

単位：%、平均値±標準偏差、LOCF による欠測値の補完

副次評価項目とされた本剤投与開始時（プラセボ群及び A/A 群では治療期 0 週、P/A 群では治療期 12 週）から治療期 52 週までの HbA1c 変化量の推移は図 3 のとおりであり、本剤投与開始時から最終評価時（治療期 52 週又は中止時）までの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）とその 95 %信頼区間は、P/A 群 $-1.17±1.01 [-1.54, -0.80]$ 、A/A 群 $-0.73±0.77 [-0.91, -0.54]$ であり、いずれの投与群においても本剤投与開始時からの低下が認められた。

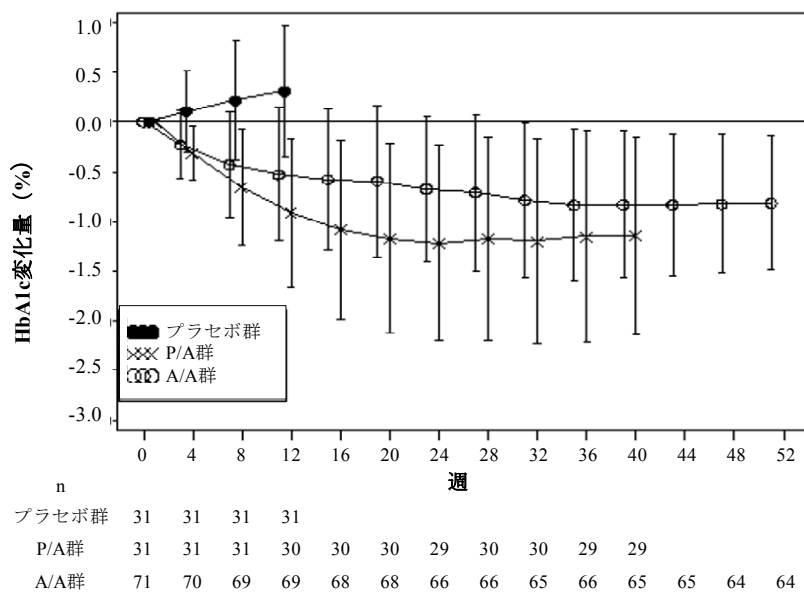


図 3 ピオグリタゾン併用 HbA1c 変化量の推移 (FAS) (平均値±標準偏差)

他の副次評価項目の解析結果は、表 25 のとおりであった。

表 25 ピオグリタゾン併用 他の副次評価項目の解析結果 (FAS)

評価項目	投与群	本剤投与開始時 ^{a)}	最終評価時までの変化量	最終評価時までの変化量の 95 %信頼区間
空腹時血糖値 ^{a)} (mg/dL)	P/A 群 (n=31)	161.5±32.1	-21.0±21.9	[-29.0, -13.0]
	A/A 群 (n=71)	163.0±43.3	-19.3±29.0	[-26.2, -12.5]
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	P/A 群	243.6±67.1 (n=31)	-48.7±49.0 (n=31)	[-66.7, -30.8]
	A/A 群	236.5±72.1 (n=71)	-39.5±50.9 (n=69)	[-51.7, -27.3]
食後血糖値 AUC (mg·h/dL)	P/A 群	451.7±92.8 (n=31)	-81.2±60.4 (n=31)	[-103.3, -59.1]
	A/A 群	439.7±110.2 (n=71)	-66.3±75.2 (n=69)	[-84.3, -48.2]
HbA1c 6.5 %未満 達成割合 ^{b)} (%)	治療期第 1 期 (治療期 12 週まで)	プラセボ群		本剤群
		6.5 (2/31 例)		31.0 (22/71 例)
	全治療期 (治療期 52 週まで)	P/A 群		A/A 群
		45.2 (14/31 例)		49.3 (35/71 例)

平均値±標準偏差

- a) LOCF による欠測値の補完
b) 達成割合 (%) (最終評価時の HbA1c が 6.5 %未満となった被験者数/評価例数)
c) 治療期 0 週 (A/A 群) 又は治療期 12 週 (P/A 群)

安全性について、治療期第 1 期(治療期 0 週から 12 週)における有害事象の発現割合は、プラセボ群 51.6 % (16/31 例)、本剤群 46.5 % (33/71 例)、副作用の発現割合は、プラセボ群 6.5 % (2/31 例)、本剤群 8.5 % (6/71 例)であった。治療期第 1 期にいずれかの投与群で 3 %以上に発現した有害事象及び副作用は、表 26 のとおりであった。

表 26 ピオグリタゾン併用 治療期第 1 期にいずれかの投与群で 3 %以上に発現した有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

有害事象名	有害事象		副作用	
	プラセボ群 (n=31)	本剤群 (n=71)	プラセボ群 (n=31)	本剤群 (n=71)
結腸ポリープ	3.2 (1)	2.8 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
胃潰瘍	3.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
細気管支炎	3.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
胃腸炎	3.2 (1)	0.0 (0)	3.2 (1)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	12.9 (4)	14.1 (10)	3.2 (1)	1.4 (1)
膝蓋骨骨折	3.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
血中クレアチンホスホ キナーゼ増加	3.2 (1)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
便潜血陽性	9.7 (3)	4.2 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
糖尿病	3.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
関節痛	3.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
出血性関節症	3.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
感覚鈍麻	3.2 (1)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
アルコール症	3.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
上気道の炎症	3.2 (1)	4.2 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
口頭咽頭痛	3.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 12.1

全治療期(治療期 0 週から 52 週、ただし二重盲検期にプラセボ投与を受けた P/A 群の場合は治療期 12 週から 52 週)における有害事象の発現割合は、P/A 群 74.2 % (23/31 例)、A/A 群 83.1 % (59/71 例)、副作用の発現割合は P/A 群 29.0 % (9/31 例)、A/A 群 19.7 % (14/71 例)であった。全治療期に 3 %以上に発現した有害事象及び副作用は、表 27 のとおりであった。

表 27 ピオグリタゾン併用 全治療期に 3%以上に発現した有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団⁴⁾)

有害事象名	有害事象 (n=102)	副作用 (n=102)
結腸ポリープ	5.9 (6)	0.0 (0)
便秘	3.9 (4)	2.0 (2)
齲歯	4.9 (5)	0.0 (0)
胃炎	3.9 (4)	1.0 (1)
季節性アレルギー	3.9 (4)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	20.6 (21)	1.0 (1)
咽頭炎	4.9 (5)	0.0 (0)
挫傷	5.9 (6)	0.0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3.9 (4)	1.0 (1)
便潜血陽性	11.8 (12)	0.0 (0)
上気道の炎症	9.8 (10)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 12.1

a) 二重盲検期にプラセボ投与を受けた P/A 群の場合は治療期第 2 期 (治療期 12~52 週) のデータ、二重盲検期に本剤投与を受けた A/A 群の場合は全治療期 (治療期 0~52 週) のデータ、いずれの投与群においても 200 mg への増量例を含む

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は治療期第 1 期ではプラセボ群の 1 例に 2 件 (膝蓋骨骨折/出血性関節症)、本剤群の 2 例に 2 件 (心筋虚血、半月板損傷、各 1 例) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。全治療期 (治療期第 1 期と治療期第 2 期を併せた本剤投与中の解析) では P/A 群の 1 例に 1 件 (膀胱癌)、A/A 群の 5 例に 5 件 (胃癌、脳梗塞、結腸ポリープ、心筋虚血、半月板損傷、各 1 例) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象は、治療期第 1 期ではプラセボ群には認められず、本剤群の 1 例に 1 件 (浮腫)、全治療期では P/A 群の 1 例に 1 件 (膀胱癌)、A/A 群の 4 例に 4 件 (コントロール不良の糖尿病、胃癌、脳梗塞、浮腫、各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。低血糖症は治療期第 1 期のプラセボ群では認められず、本剤群での低血糖症の発現割合は 2.8% (2/71 例) であり、副作用と判断されたが軽度であった。全治療期の低血糖症の発現割合は A/A 群の 4.2% (3/71 例) であり、副作用と判断されたが軽度であった。臨床検査値、バイタルサイン、体重及び安静時 12 誘導心電図変化の解析では、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

3) 第 III 相長期投与試験 (スルホニルウレア剤併用療法及びビグアナイド剤併用療法)

(5.3.5.1-5 : SK-0403-02 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

スルホニルウレア (以下、「SU」) 剤又はビグアナイド (以下、「BG」) 剤で血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者⁵⁷ (SU 剤併用目標症例数 120 例 : プラセボ群 40 例、本剤群 80 例、BG 剤併用目標症例数 90 例 : プラセボ群 30 例、本剤群 60 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、2~6 週間の観察期の後に、治療期第 1 期としてプラセボ又は本剤 100 mg

⁵⁷ 主な選択基準 : 20 歳以上 75 歳未満で、食事療法又は食事・運動療法を行い、観察期 (治験薬投与開始 2~6 週間前) において、HbA1c が 6.5%以上 10.0%未満で、観察期 (治験薬投与開始 2~6 週間前) の 8 週間以上前より SU 剤又は BG 剤のいずれか 1 剤による治療を受け、観察期開始 8 週間前から観察期開始時まで種類及び用法・用量を変更していない 2 型糖尿病患者。

を1日2回、朝夕食前に12週間経口投与とされた。引き続き治療期第2期として本剤100mgを1日2回、朝夕食前に40週間経口投与とされた。なお、併用薬であるSU剤又はBG剤の用法・用量は、観察期開始8週間前から本試験期間を通じて変更しないとされた。また、治療期28週以降は、治療期24～36週の4週毎のHbA1cの結果に基づき効果不十分（HbA1c \geq 6.5%）な場合は1回200mg1日2回への増量が可とされた。以下に、SU剤併用療法とBG剤併用療法に分けて成績を記述する。

① SU剤併用療法

総投与例数136例（プラセボ群46例、本剤群90例）全例が安全性解析対象集団とされ、プラセボ群1例（有害事象/被験者からの中止の申し出）を除く135例（プラセボ群45例、本剤群90例）が有効性のFASとされた。134例（プラセボ群45例、本剤群89例）が治療期第1期を完了し、125例（P/A群41例、A/A群84例）が治療期第2期を完了した。治験中止例は11例で、内訳は治療期第1期のプラセボ群1例（有害事象/被験者からの治験中止の申し出）、本剤群1例（治験責任医師又は治験分担医師の医学的判断）、治療期第2期のP/A群4例（有害事象の発現3例、血糖コントロールの悪化2例：そのうち1例は中止理由重複あり）、A/A群5例（有害事象の発現5例）であった。治療期第2期に1回200mg1日2回へ増量された被験者は109例（P/A群39例、A/A群70例）であった。

有効性について、主要評価項目とされたFASにおける投与開始時（治療期0週）から治療期第1期の最終評価時（治療期12週又は中止時）までのHbA1c変化量は表28のとおりであり、本剤群とプラセボ群の変化量の群間差とその95%信頼区間が-0.77 [-0.95, -0.58]であることから、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表28 SU剤併用 投与開始時から治療期第1期の最終評価時までのHbA1c変化量（FAS）

投与群	投与開始時	最終評価時	最終評価時までの変化量	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]
プラセボ群 (n=45)	7.77 \pm 0.87	8.01 \pm 0.99	0.24 \pm 0.58	-0.77 [-0.95, -0.58]
本剤群 (n=90)	7.72 \pm 0.87	7.19 \pm 1.03	-0.52 \pm 0.47	

単位：%、平均値 \pm 標準偏差、LOCFによる欠測値の補完

副次評価項目とされた本剤投与開始時（プラセボ群及びA/A群では治療期0週、P/A群では治療期12週）から治療期52週までのHbA1c変化量の推移は図4のとおりであり、本剤投与開始時から最終評価時（治療期52週又は中止時）までのHbA1c変化量（平均値 \pm 標準偏差）とその95%信頼区間は、P/A群-0.54 \pm 0.91 [-0.81, -0.27]、A/A群-0.25 \pm 0.75 [-0.41, -0.09]であり、いずれの投与群においても本剤投与開始時からの低下が認められた。

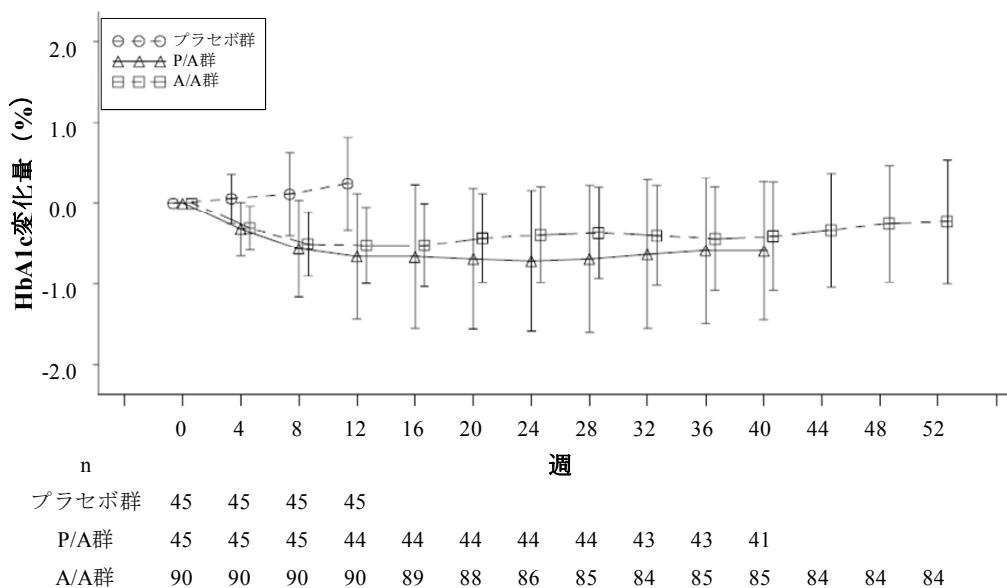


図4 SU 剤併用 HbA1c 変化量の推移 (FAS) (平均値±標準偏差)

他の副次評価項目の解析結果は、表 29 のとおりであった。

表 29 SU 剤併用 他の副次評価項目の解析結果 (FAS)

評価項目	投与群	本剤投与開始時 ^{a)}	最終評価時までの変化量	最終評価時までの変化量の 95%信頼区間
空腹時血糖値 ^{a)} (mg/dL)	P/A 群 (n=45)	162.9±29.3	-8.9±27.8	[-17.2, -0.5]
	A/A 群 (n=90)	159.2±33.2	-5.5±26.7	[-11.1, 0.0]
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	P/A 群	258.4±54.6 (n=45)	-14.6±49.1 (n=44)	[-29.6, 0.3]
	A/A 群	251.2±48.8 (n=90)	-5.8±40.4 (n=90)	[-14.2, 2.7]
食後血糖値 AUC (mg·h/dL)	P/A 群	461.7±67.4 (n=45)	-36.0±66.4 (n=44)	[-56.2, -15.8]
	A/A 群	453.5±75.6 (n=90)	-22.7±62.9 (n=90)	[-35.9, -9.5]
HbA1c 6.5%未満 達成割合 ^{b)} (%)	治療期第 1 期 (治療期 12 週まで)	プラセボ群		本剤群
		2.2 (1/45 例)	22.2 (20/90 例)	
	全治療期 (治療期 52 週まで)	P/A 群		A/A 群
		8.9 (4/45 例)	20.0 (18/90 例)	

平均値±標準偏差

a) LOCF による欠測値の補完

b) 達成割合 (%) (最終評価時の HbA1c が 6.5%未満となった被験者数/評価例数)

c) 治療期 0 週 (A/A 群) 又は治療期 12 週 (P/A 群)

安全性について、治療期第 1 期 (治療期 0 週から 12 週) における有害事象の発現割合は、プラセボ群 58.7% (27/46 例)、本剤群 58.9% (53/90 例)、副作用の発現割合は、プラセボ群 13.0% (6/46 例)、本剤群 13.3% (12/90 例) であった。治療期第 1 期にいずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及び副作用は、表 30 のとおりであった。

表 30 SU 剤併用 治療期第 1 期にいずれかの投与群で 3 %以上に発現した有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

有害事象名	有害事象		副作用	
	プラセボ群 (n=46)	本剤群 (n=90)	プラセボ群 (n=46)	本剤群 (n=90)
腹部不快感	4.3 (2)	0.0 (0)	4.3 (2)	0.0 (0)
上腹部痛	2.2 (1)	4.4 (4)	0.0 (0)	1.1 (1)
鼻咽頭炎	8.7 (4)	10.0 (9)	0.0 (0)	0.0 (0)
鼻炎	4.3 (2)	0.0 (0)	2.2 (1)	0.0 (0)
血圧上昇	4.3 (2)	0.0 (0)	2.2 (1)	0.0 (0)
白血球数増加	0.0 (0)	3.3 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
便潜血陽性	6.5 (3)	3.3 (3)	0.0 (0)	2.2 (2)
低血糖症	4.3 (2)	7.8 (7)	4.3 (2)	5.6 (5)
上気道の炎症	2.2 (1)	5.6 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)
湿疹	0.0 (0)	5.6 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 14.0

全治療期 (治療期 0 週から 52 週、ただし二重盲検期にプラセボ投与を受けた P/A 群の場合は治療期 12 週から 52 週) における有害事象の発現割合は、P/A 群 84.4 % (38/45 例)、A/A 群 92.2% (83/90 例)、副作用の発現割合は P/A 群 31.1 % (14/45 例)、A/A 群 32.2% (29/90 例) であった。全治療期に 3 %以上に発現した有害事象は、表 31 のとおりであった。

表 31 SU 剤併用 全治療期に 3 %以上に発現した有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団^{a)})

有害事象名	有害事象 (n=135)	副作用 (n=135)
結膜炎	3.0 (4)	0.0 (0)
上腹部痛	5.2 (7)	1.5 (2)
便秘	8.1 (11)	5.2 (7)
齲歯	3.7 (5)	0.0 (0)
下痢	3.0 (4)	1.5 (2)
胃炎	3.7 (5)	0.0 (0)
歯周炎	4.4 (6)	0.0 (0)
季節性アレルギー	6.7 (9)	0.0 (0)
気管支炎	5.2 (7)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	32.6 (44)	1.5 (2)
咽頭炎	4.4 (6)	0.0 (0)
足部白癬	3.0 (4)	0.0 (0)
挫傷	3.0 (4)	0.0 (0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8.9 (12)	4.4 (6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4.4 (6)	1.5 (2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5.9 (8)	0.0 (0)
血中尿素増加	3.0 (4)	0.0 (0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4.4 (6)	2.2 (3)
白血球数増加	8.9 (12)	0.7 (1)
便潜血陽性	10.4 (14)	3.7 (5)
低血糖症	13.3 (18)	7.4 (10)
関節痛	3.7 (5)	0.0 (0)
背部痛	5.2 (7)	0.0 (0)
関節周囲炎	3.0 (4)	0.0 (0)
浮動性めまい	3.0 (4)	0.7 (1)
頭痛	3.7 (5)	0.0 (0)
不眠症	3.0 (4)	0.0 (0)
アレルギー性鼻炎	3.7 (5)	0.0 (0)
上気道の炎症	11.1 (15)	0.7 (1)
湿疹	8.9 (12)	0.7 (1)
高血圧	5.2 (7)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 14.0

- a) 二重盲検期にプラセボ投与を受けた P/A 群の場合は治療期第 2 期 (治療期 12~52 週) のデータ、二重盲検期に本剤投与を受けた A/A 群の場合は全治療期 (治療期 0~52 週) のデータ、いずれの投与群においても 200 mg への増量例を含む

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、治療期第1期では本剤群の2例に2件（狭心症、大腸腺腫、各1例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。全治療期（治療期第1期と治療期第2期を併せた本剤投与例の解析）ではP/A群の4例に4件（橈骨骨折、急性心筋梗塞、完全房室ブロック、熱中症、各1例）、A/A群の5例に5件（狭心症、大腸腺腫、結腸癌、転倒、胃癌、各1例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象は、治療期第1期ではプラセボ群の1例に1件（腹部不快感）認められ、副作用と判断された。全治療期ではP/A群の3例に4件（橈骨骨折、急性心筋梗塞、グリコヘモグロビン増加/血中ブドウ糖増加、各1例）、A/A群の5例に6件（狭心症、結腸癌/便潜血陽性、転倒、湿疹、胃癌、各1例）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。低血糖症の発現割合は、治療期第1期ではプラセボ群4.3%（2/46例）、本剤群7.8%（7/90例）であり、このうちプラセボ群の4.3%（2/46例）、本剤群の5.6%（5/90例）に認められた事象は副作用と判断されたが軽度であった。全治療期の低血糖症の発現割合はP/A群11.1%（5/45例）、A/A群14.4%（13/90例）であり、このうちP/A群4.4%（2/45例）、A/A群8.9%（8/90例）は副作用と判断されたが軽度であった。臨床検査値、バイタルサイン、体重及び安静時12誘導心電図変化の解析では、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

② BG 剤併用療法

総投与例数105例（プラセボ群36例、本剤群69例）全例が安全性解析対象集団及びFASとされた。このうち102例（プラセボ群35例、本剤群67例）が治療期第1期を完了し、96例（P/A群33例、A/A群63例）が治療期第2期を完了した。治験中止例は9例で、内訳は治療期第1期のプラセボ群1例（有害事象の発現/血糖コントロールの悪化）、本剤群2例（有害事象の発現2例）、治療期第2期のP/A群2例（有害事象2例）、A/A群4例（被験者から治験中止の申し出2例、有害事象の発現、有害事象の発現/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニン・アミノトランスフェラーゼが150 IU/L以上、各1例）であった。治療期第2期に1回200 mg 1日2回へ増量された被験者は72例（P/A群26例、A/A群46例）であった。

有効性について、主要評価項目とされたFASにおける投与開始時（治療期0週）から治療期第1期の最終評価時（治療期12週又は中止時）までのHbA1c変化量は表32のとおりであり、本剤群とプラセボ群の変化量の群間差とその95%信頼区間が-1.05 [-1.35, -0.74]であることから、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表 32 BG 剤併用 投与開始時から治療期第1期の最終評価時までのHbA1c変化量（FAS）

投与群	投与開始時	最終評価時	最終評価時までの変化量	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]
プラセボ群 (n=36)	7.65±1.00	8.09±1.45	0.44±0.89	-1.05 [-1.35, -0.74]
本剤群 (n=69)	7.75±0.96	7.15±1.01	-0.61±0.66	

単位：%、平均値±標準偏差、LOCFによる欠測値の補完

副次評価項目とされた本剤投与開始時（プラセボ群及びA/A群では治療期0週、P/A群では治療期12週）から治療期52週までのHbA1c変化量の推移は図5のとおりであり、本

剤投与開始時から最終評価時（治療期 52 週又は中止時）までの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）とその 95 %信頼区間は、P/A 群-1.01±1.04 [-1.36, -0.65]、A/A 群-0.49±1.14 [-0.76, -0.21] であり、いずれの投与群においても本剤投与開始時からの低下が認められた。

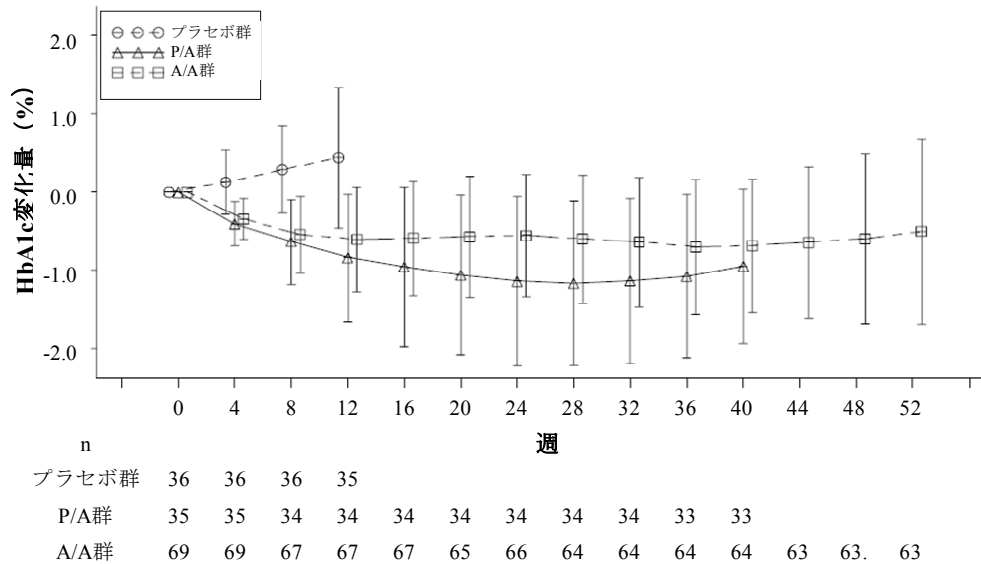


図5 BG 剤併用 HbA1c 変化量の推移 (FAS) (平均値±標準偏差)

他の副次評価項目の解析結果は、表 33 のとおりであった。

表 33 BG 剤併用 他の副次評価項目の解析結果 (FAS)

評価項目	投与群	本剤投与開始時 ^{a)}	最終評価時までの変化量	最終評価時までの変化量の 95 %信頼区間
空腹時血糖値 ^{a)} (mg/dL)	P/A 群 (n=35)	172.1±44.9	-23.9±36.1	[-36.3, -11.5]
	A/A 群 (n=69)	165.0±38.5	-10.6±37.6	[-19.6, -1.5]
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	P/A 群 (n=35)	256.5±67.6 (n=35)	-29.9±49.1 (n=34)	[-47.0, -12.8]
	A/A 群 (n=68)	243.7±63.2 (n=68)	-22.3±60.4 (n=66)	[-37.1, -7.4]
食後血糖値 AUC (mg·h/dL)	P/A 群 (n=35)	473.6±109.9 (n=35)	-61.9±80.3 (n=34)	[-89.9, -33.8]
	A/A 群 (n=68)	458.7±96.9 (n=68)	-43.7±86.8 (n=66)	[-65.0, -22.4]
HbA1c 6.5 %未満達成割合 ^{b)} (%)	治療期第 1 期 (治療期 12 週まで)	プラセボ群	2.8 (1/36 例)	本剤群 30.4 (21/69 例)
	全治療期 (治療期 52 週まで)	P/A 群	30.6 (11/36 例)	A/A 群 24.6 (17/69 例)

平均値±標準偏差

- a) LOCF による欠測値の補完
- b) 達成割合 (%) (最終評価時の HbA1c が 6.5 %未満となった被験者数/評価例数)
- c) 治療期 0 週 (A/A 群) 又は治療期 12 週 (P/A 群)

安全性について、治療期第 1 期 (治療期 0 週から 12 週) における有害事象の発現割合は、プラセボ群 61.1 % (22/36 例)、本剤群 60.9 % (42/69 例)、副作用の発現割合は、プラセボ群 11.1 % (4/36 例)、本剤群 8.7 % (6/69 例) であった。治療期第 1 期にいずれかの投与群で 3 %以上に発現した有害事象及び副作用は、表 34 のとおりであった。

表 34 BG 剤併用 治療期第 1 期にいずれかの投与群で 3 %以上に発現した有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

有害事象名	有害事象		副作用	
	プラセボ群 (n=36)	本剤群 (n=69)	プラセボ群 (n=36)	本剤群 (n=69)
鼻咽頭炎	5.6 (2)	10.1 (7)	0.0 (0)	0.0 (0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0.0 (0)	4.3 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
グリコヘモグロビン増加	8.3 (3)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
便潜血陽性	11.1 (4)	7.2 (5)	2.8 (1)	1.4 (1)
頻尿	5.6 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
アレルギー性鼻炎	0.0 (0)	4.3 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
上気道の炎症	0.0 (0)	5.8 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 14.0

全治療期 (治療期 0 週から 52 週、ただし二重盲検期にプラセボ投与を受けた P/A 群の場合は治療期 12 週から 52 週) における有害事象の発現割合は、P/A 群 94.3 % (33/35 例)、A/A 群 91.3% (63/69 例)、副作用の発現割合は P/A 群 28.6 % (10/35 例)、A/A 群 21.7% (15/69 例) であった。全治療期に 3 %以上に発現した有害事象は、表 35 のとおりであった。

表 35 BG 剤併用 全治療期に 3 %以上に発現した有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団^{a)})

有害事象名	有害事象 (n=104)	副作用 (n=104)
結腸ポリープ	5.8 (6)	0.0 (0)
便秘	4.8 (5)	2.9 (3)
齲歯	5.8 (6)	0.0 (0)
下痢	10.6 (11)	1.9 (2)
逆流性食道炎	3.8 (4)	0.0 (0)
季節性アレルギー	5.8 (6)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	25.0 (26)	0.0 (0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	13.5 (14)	3.8 (4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11.5 (12)	2.9 (3)
血中アミラーゼ増加	5.8 (6)	2.9 (3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6.7 (7)	1.0 (1)
血中トリグリセリド増加	3.8 (4)	0.0 (0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9.6 (10)	1.9 (2)
尿中血陽性	10.6 (11)	1.9 (2)
白血球数増加	5.8 (6)	1.0 (1)
便潜血陽性	13.5 (14)	4.8 (5)
背部痛	5.8 (6)	0.0 (0)
関節周囲炎	4.8 (5)	0.0 (0)
アレルギー性鼻炎	3.8 (4)	0.0 (0)
上気道の炎症	14.4 (15)	0.0 (0)
高血圧	3.8 (4)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 14.0

a) 二重盲検期にプラセボ投与を受けた P/A 群の場合は治療期第 2 期 (治療期 12~52 週) のデータ、二重盲検期に本剤投与を受けた A/A 群の場合は全治療期 (治療期 0~52 週) のデータ、いずれの投与群においても 200 mg への増量例を含む

死亡例は P/A 群の 1 例 (膵癌) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は、治療期第 1 期では認められなかった。全治療期 (治療期第 1 期と治療期第 2 期を併せた本剤投与例の解析) では P/A 群の 3 例に 3 件 (胃癌、結腸ポリープ、鼠径ヘルニア、各 1 例)、A/A 群の 3 例に 3 件 (関節周囲炎、椎間板突出、慢性副鼻腔

炎、各 1 例) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象は、治療期第 1 期ではプラセボ群の 1 例に 1 件 (グリコヘモグロビン増加)、本剤群の 2 例に 2 件 (尿中血陽性、全身性皮疹、各 1 例)、全治療期では P/A 群の 2 例に 2 件 (発疹、膵癌、各 1 例)、A/A 群の 4 例に 4 件 (アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、浮腫、尿中血陽性、全身性皮疹、各 1 例) 認められ、治験薬との因果関係は、グリコヘモグロビン増加、膵癌の各 1 例は否定され、他は副作用と判断された。低血糖症は、治療期第 1 期では認められなかった。全治療期の低血糖症の発現割合は P/A 群 2.9 % (1/35 例)、A/A 群 1.4 % (1/69 例) であり、このうち P/A 群 2.9 % (1/35 例) は副作用と判断されたが、軽度であった。臨床検査値、バイタルサイン、体重及び安静時 12 誘導心電図変化の解析では、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考える。DPP-4 阻害薬は SU 剤や速効型インスリン分泌阻害薬とともにインスリン分泌促進系の経口血糖降下薬と位置付けられているが、DPP-4 阻害薬は血糖依存的にインスリン分泌を促進するため、単独投与では低血糖の可能性は少ないとされている (糖尿病治療ガイド 2012-2013、日本糖尿病学会編)。したがって、DPP-4 阻害薬である本剤は、既承認のシタグリプチンリン酸塩水和物、ビルダグリプチン、アログリプチン安息香酸塩及びリナグリプチンと同様に、前述のような臨床的位置付けの薬剤として臨床使用されるものとする。本剤については、国内第 II 相試験 (DP1001 試験)、第 II/III 相試験 (DP1003 試験)、第 III 相長期投与試験 (SK-0403-01、DP1002 及び SK-0403-02 試験) において、単独療法、 α -GI 併用療法、BG 剤併用療法、SU 剤併用療法及び TZD 剤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 (「(3) 安全性について」の項を参照) から、2 型糖尿病治療薬の新たな選択肢の 1 つになり得ると考える。なお、前述の既承認薬と本剤を含めて、1 日の投与回数、効能・効果 (併用可能な経口血糖降下薬の種類)、効果不十分な場合に増量できるか否か、腎機能障害又は肝機能障害患者において減量が必要か否か等、同じ DPP-4 阻害薬であっても違いがみられることから、医療現場においては患者の状態やそれらの違いを踏まえて適切と考えられる DPP-4 阻害薬が選択されるものとする。

(2) 有効性について

1) 単独療法の有効性

機構は、以下のように考える。単独療法における第 II/III 相試験 (DP1003 試験) の主要評価項目とされた投与開始時 (治療期 0 週) から最終評価時 (治療期 12 週又は中止時) までの HbA1c 変化量のプラセボ群と本剤 100 mg 群及び 200 mg 群の群間差とその 95 %信頼区間はそれぞれ -0.71 [-0.90, -0.52] 及び -0.80 [-0.99, -0.60] % であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示されている (表 14)。また、単独療法における第 III 相長期投与試験

(SK-0403-01 試験)において、本剤(100~200 mg)投与により治療期52週までの効果の持続が示されていること(図1)から、単独療法の有効性は示されていると考える。なお、第II/III相試験(DP1003試験)における対照薬としてプラセボが選択されたことについては、現在の医療現場において本剤と同じ作用機序の薬剤(DPP-4阻害薬)が汎用されているものの、第II/III相試験(DP1003試験)の開始時には本邦においてDPP-4阻害薬が上市されていなかったことから、問題はないと考える。

2) α -GI併用療法の有効性

機構は、以下のように考える。 α -GI併用における第III相長期投与試験(DP1002試験)の主要評価項目とされた投与開始時(治療期0週)から治療期第1期の最終評価時(治療期12週又は中止時)までのHbA1c変化量のプラセボ群と本剤群の群間差とその95%信頼区間は-0.93 [-1.17, -0.69]%であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示されている(表20)。また、当該試験において、 α -GI併用下で本剤(100~200 mg)投与により治療期52週までの効果の持続が示されていること(図2)から、 α -GI併用療法の有効性は示されていると考える。なお、 α -GIの種類の違いによる有効性評価への影響については、第III相長期投与試験(DP1002試験)における投与開始時(治療期0週)から治療期第1期の最終評価時(治療期12週又は中止時)までのHbA1c変化量(平均値 \pm 標準偏差)は、ボグリボースの場合ではプラセボ群(n=11)0.07 \pm 0.61%、本剤群(n=30)-0.90 \pm 0.59%、アカルボースの場合ではプラセボ群(n=5)0.00 \pm 0.46%、本剤群(n=14)-0.71 \pm 0.56%、ミグリトールの場合ではプラセボ群(n=16)0.19 \pm 0.60%、本剤群(n=18)-0.73 \pm 0.48%と、 α -GIの種類にかかわらず本剤のHbA1cに対する効果がみられていることを確認した。

3) BG剤併用療法の有効性

機構は、以下のように考える。BG剤併用における第III相長期投与試験(SK-0403-02試験)の主要評価項目とされた投与開始時(治療期0週)から治療期第1期の最終評価時(治療期12週又は中止時)までのHbA1c変化量のプラセボ群と本剤群の群間差とその95%信頼区間は-1.05 [-1.35, -0.74]%であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示されている(表32)。また、当該試験において、BG剤併用下で本剤(100~200 mg)投与により治療期52週までの効果の持続が示されていること(図5)から、BG剤併用療法の有効性は示されていると考える。なお、メトホルミン塩酸塩(以下、「メトホルミン」)の用量の違いによる有効性評価への影響については、第III相長期投与試験(SK-0403-02試験)における投与開始時(治療期0週)から治療期第1期の最終評価時(治療期12週又は中止時)までのHbA1c変化量(平均値 \pm 標準偏差)は、観察期のメトホルミンの用量が500 mg/日の場合ではプラセボ群(n=12)0.49 \pm 0.83%、本剤群(n=20)-0.58 \pm 0.37%、750 mg/日の場合ではプラセボ群(n=24)0.42 \pm 0.93%、本剤群(n=49)-0.62 \pm 0.75%と、観察期のメトホルミンの用量にかかわらず本剤のHbA1cに対する効果がみられていることを確認した。なお、国内の臨床試験において、750 mg/日を超えるメトホルミンと本剤の併用例のデータは収集されなかった。この点については、第III

相長期投与試験 (SK-0403-02試験) 実施時点では2250 mg/日まで投与可能なメトグルコ錠250 mgの国内承認から日が浅く、医療現場において750 mg/日を超えるメトホルミンの使用例が少なかったことが推察されることからやむを得ないと考えるが、製造販売後調査において750 mg/日を超えるメトホルミン使用例を含めて本剤とメトホルミン併用療法における安全性及び有効性に関して情報収集する必要があると考える。

4) SU 剤併用療法の有効性

機構は、以下のように考える。SU剤併用における第III相長期投与試験 (SK-0403-02試験) の主要評価項目とされた投与開始時 (治療期0週) から治療期第1期の最終評価時 (治療期12週又は中止時) までのHbA1c変化量のプラセボ群と本剤群の群間差とその95 %信頼区間は-0.77 [-0.95, -0.58] %であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示されている (表28)。また、当該試験において、SU剤併用下での本剤 (100~200 mg) 投与により治療期52週までの効果の持続が示されていること (図4) から、SU剤併用療法の有効性は示されていると考える。なお、併用するSU剤の用量の違いによる有効性評価への影響については、第III相長期投与試験 (SK-0403-02試験) における投与開始時 (治療期0週) から治療期第1期の最終評価時 (治療期12週又は中止時) までのHbA1c変化量 (平均値±標準偏差) は、観察期のグリメピリドの用量が2 mg/日以下の場合ではプラセボ群 (n=21) 0.03±0.63 %、本剤群 (n=46) -0.57±0.43 %、グリメピリドの用量が2 mg/日超の場合ではプラセボ群 (n=15) 0.40±0.48 %、本剤群 (n=17) -0.22±0.54 %と、観察期のグリメピリドの用量にかかわらず本剤のHbA1cに対する効果がみられていることを確認した。

5) TZD 剤併用療法の有効性

機構は、以下のように考える。TZD剤併用における第III相長期投与試験 (DP1002試験) の主要評価項目とされた投与開始時 (治療期0週) から治療期第1期の最終評価時 (治療期12週又は中止時) までのHbA1c変化量のプラセボ群と本剤群の群間差とその95 %信頼区間は-0.82 [-1.10, -0.53] %であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示されている (表24)。また、当該試験において、TZD剤併用下で本剤 (100~200 mg) 投与により治療期52週までの効果の持続が示されていること (図3) から、TZD剤併用療法の有効性は示されていると考える。なお、併用するピオグリタゾンの用量の違いによる有効性評価への影響については、第III相長期投与試験 (DP1002試験) における投与開始時 (治療期0週) から治療期第1期の最終評価時 (治療期12週又は中止時) までのHbA1c変化量 (平均値±標準偏差) は、観察期のピオグリタゾンの用量が15 mg/日の場合ではプラセボ群 (n=16) 0.21±0.67 %、本剤群 (n=37) -0.49±0.70 %、30 mg/日の場合ではプラセボ群 (n=14) 0.29±0.47 %、本剤群 (n=31) -0.50±0.66 %と、観察期のピオグリタゾンの用量にかかわらず本剤のHbA1cに対する効果がみられていることを確認した。

(3) 安全性について

機構は、国内第 II 相、第 II/III 相及び第 III 相長期投与試験における有害事象及び副作用の発現状況（表 13、16、19、22、23、26、27、30、31、34、35）から、本剤単独療法及び併用療法（ α -GI 併用療法、BG 剤併用療法、SU 剤併用療法及び TZD 剤併用療法）における安全性は許容可能と考えるが、本剤の安全性を評価する上で注目すべき以下の事象についてさらに検討した。

1) 低血糖症

申請者は、以下のように説明している。12 週間投与による単独療法の国内臨床試験成績（DP1001 試験、DP1003 試験及び SK-0403-01 試験（治療期第 1 期）の併合成績）における低血糖症の有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.8 % (1/127 例)、25 mg 群 0.0 % (0/74 例)、50 mg 群 1.4 % (1/72 例)、100 mg 群 0.7 % (2/286 例)、200 mg 群 1.6 % (2/129 例)、ボグリボース群 1.5 % (1/65 例)、副作用の発現割合は、プラセボ群 0.8 % (1/127 例)、25 mg 群 0.0 % (0/74 例)、50 mg 群 1.4 % (1/72 例)、100 mg 群 0.3 % (1/286 例)、200 mg 群 1.6 % (2/129 例)、ボグリボース群 1.5 % (1/65 例) と、プラセボ群と比較して特に違いは認められず、用量依存的に発現割合が高くなる傾向もみられなかった。また、重症度はすべて軽度であり、低血糖症に関して、重篤な有害事象又は治験中止に至った有害事象は認められなかった。

単独療法及び各併用療法における低血糖症の発現状況は表 36 のとおりであり、併用療法のうち SU 剤併用療法のプラセボ群及び 100 mg 群、並びに TZD 剤併用療法の 100 mg 群で低血糖症の発現が認められたが、いずれも軽度であった。

表 36 低血糖症の発現状況（12 週間投与）

投与群	単独療法 ^{a)}	α -GI 併用療法 ^{b)}	BG 剤併用療法 ^{c)}	SU 剤併用療法 ^{c)}	TZD 剤併用療法 ^{b)}
プラセボ群	n=127	n=32	n=36	n=46	n=31
	0.8 (1) 1	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	4.3 (2) 2	0.0 (0) 0
100 mg 群	n=286	n=62	n=69	n=90	n=71
	0.7 (2) 2	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	7.8 (7) 7	2.8 (2) 2

発現割合%（発現例数）発現件数

a) DP1001、DP1003 及び SK-0403-01（治療期第 1 期）試験の併合成績

b) DP1002 試験の治療期第 1 期

c) SK-0403-02 試験の治療期第 1 期

また、長期投与試験（52 週間投与）での有害事象の発現状況は表 37 のとおりであり、認められた低血糖症の重症度はいずれも軽度で、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象として報告された低血糖症は認められなかった。また、投与期間に応じて低血糖症が増加する傾向はみられなかった。

表 37 投与期間別の低血糖症の発現状況 (52 週間投与^{a)})

	単独療法 ^{a)}	α -GI 併用療法 ^{b)}	BG 剤併用療法 ^{c)}	SU 剤併用療法 ^{c)}	TZD 剤併用療法 ^{b)}
本剤投与期間	n=286 1.0 (3) 4	n=94 1.1 (1) 1	n=104 1.9 (2) 2	n=135 13.3 (18) 22	n=102 2.9 (3) 5
0~4 週	n=286 0.3 (1) 1	n=94 0.0 (0) 0	n=104 0.0 (0) 0	n=135 1.5 (2) 2	n=102 2.0 (2) 2
4~8 週	n=283 0.4 (1) 1	n=93 0.0 (0) 0	n=103 0.0 (0) 0	n=135 3.0 (4) 4	n=101 0.0 (0) 0
8~12 週	n=278 0.0 (0) 0	n=91 0.0 (0) 0	n=101 0.0 (0) 0	n=135 2.2 (3) 3	n=100 0.0 (0) 0
12~24 週	n=168 0.6 (1) 1	n=91 0.0 (0) 0	n=101 1.0 (1) 1	n=134 3.7 (5) 6	n=98 0.0 (0) 0
24~36 週	n=140 0.7 (1) 1	n=89 0.0 (0) 0	n=99 0.0 (0) 0	n=129 3.1 (4) 5	n=96 2.1 (2) 3
36~48 週	n=131 0.0 (0) 0	n=86 1.2 (1) 1	n=98 0.0 (0) 0	n=128 1.6 (2) 2	n=94 0.0 (0) 0
48~52 週	n=129 0.0 (0) 0	n=59 0.0 (0) 0	n=63 1.6 (1) 1	n=84 0.0 (0) 0	n=64 0.0 (0) 0
例数/投与人・年	0.014 ^{d)}	0.012	0.022	0.150	0.033
件数/投与人・年	0.022 ^{d)}	0.012	0.022	0.183	0.055

発現割合% (発現例数) 発現件数

a) DP1001、DP1003 及び SK-0403-01 試験における 100 mg (200 mg への増量例を含む) 群の併合成績

b) DP1002 試験 (二重盲検期にプラセボ投与を受けた P/A 群の場合は治療期第 2 期 (治療期 12~52 週) のデータ、二重盲検期に本剤投与を受けた A/A 群の場合は全治療期 (治療期 0~52 週) のデータ、いずれの投与群においても 200 mg への増量例を含む)

c) SK-0403-02 試験 (二重盲検期にプラセボ投与を受けた P/A 群の場合は治療期第 2 期 (治療期 12~52 週) のデータ、二重盲検期に本剤投与を受けた A/A 群の場合は全治療期 (治療期 0~52 週) のデータ、いずれの投与群においても 200 mg への増量例を含む)

d) SK-0403-01 試験 (n=151) における例数 (又は件数) /投与人・年

DPP-4 阻害薬が国内で発売された後、SU 剤との併用時に重篤な低血糖による意識障害を起こした症例が報告されたことを受け、「インクレチン (GLP-1 受容体作動薬と DPP-4 阻害薬) の適正使用に関する委員会」より、SU 剤との併用について注意を促す勧告が発出された。当該勧告によると、重篤な低血糖症を起こすケースの特徴として、「高齢者」、「軽度腎機能低下者」、「SU 剤の高用量内服」等が示されている。以上を踏まえ、SU 剤併用療法における低血糖症発現の部分集団解析を実施した (表 38)。その結果、「SU 剤の高用量内服あり」の部分集団では、低血糖症の発現割合がやや高い傾向が認められた。腎機能については、「中等度障害」の部分集団で低血糖症の発現割合が高い傾向が認められた。

表 38 SU 剤併用療法における低血糖症発現の部分集団解析 (第 III 相長期投与試験 (SK0403-02 試験) の安全性解析集団^{a)})

本剤投与開始時の背景因子	発現割合% (発現例数) 発現件数	
年齢	65 歳未満 (n=91)	13.2 (12) 14
	65 歳以上 (n=44)	13.6 (6) 8
腎機能	正常 ^{b)} (n=46)	4.3 (2) 3
	軽度障害 ^{b)} (n=82)	15.9 (13) 14
	中等度障害 ^{b)} (n=7)	42.9 (3) 5
SU 剤の高用量 ^{c)} 内服	なし (n=79)	12.7 (10) 14
	あり (n=56)	14.3 (8) 8

a) 二重盲検期にプラセボ投与を受けた P/A 群の場合は治療期第 2 期 (治療期 12~52 週) のデータ、二重盲検期に本剤投与を受けた A/A 群の場合は全治療期 (治療期 0~52 週) のデータ、いずれの投与群においても 200 mg への増量例を含む

b) 正常: eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m²、軽度障害: $60 \leq$ eGFR < 90 mL/min/1.73 m²、中等度障害: eGFR < 60 mL/min/1.73 m²

c) SU 剤の高用量: 2 mg/日を超えるグリメピリド (n=32)、1.25 mg/日を超えるグリベンクラミド (n=18) 又は 40 mg/日を超えるグリクラジド (n=6)

また、SU 剤の種類別の低血糖症の発現状況は、表 39 のとおりであった。

表 39 SU 剤の種類別の低血糖症の発現状況（第 III 相長期投与試験（SK0403-02 試験）SU 剤併用療法）

観察期終了時の SU 剤の種類		二重盲検期（治療期第 1 期）		全治療期 ^{a)}
		プラセボ群	100 mg 群	
グリクラジド	全体	n=5	n=9	n=14
		0.0 (0) 0	11.1 (1) 1	14.3 (2) 2
グリベンクラミド	全体	n=4	n=18	n=22
		0.0 (0) 0	5.6 (1) 1	9.1 (2) 2
グリメピリド	全体	n=37	n=63	n=99
		5.4 (2) 2	7.9 (5) 5	14.1 (14) 18
	2 mg/日以下	n=21	n=46	n=67
	4.8 (1) 1	8.7 (4) 4	13.4 (9) 13	
2 mg/日超	n=16	n=17	n=32	
		6.3 (1) 1	5.9 (1) 1	15.6 (5) 5

発現割合%（発現例数）発現件数

a) 二重盲検期にプラセボ投与を受けたP/A群の場合は治療期第2期（治療期12～52週）のデータ、二重盲検期に本剤投与を受けたA/A群の場合は全治療期（治療期0～52週）のデータ、いずれの投与群においても200 mgへの増量例を含む

なお、臨床試験で認められた低血糖症はすべて軽度であったが、SU 剤で治療中の高齢者や腎機能障害患者に対して本剤を追加投与する場合には、既承認の DPP-4 阻害薬と同様に SU 剤の減量等の注意喚起が必要と考えられた。

機構は、以下のように考える。国内二重盲検試験における本剤群での低血糖症の発現割合は、SU 剤併用療法ではプラセボ群と比較して高かったが、高度の低血糖症は認められなかった。その他の併用療法においては、プラセボ群と同程度の発現割合であった。長期投与試験において、単独療法、 α -GI 併用療法、BG 剤併用療法及び TZD 剤併用療法では、低血糖症の発現が増加する傾向はみられなかったが、SU 剤併用療法では試験期間を通じて同程度の発現割合であった。なお、SU 剤（グリメピリド）の用量に応じて低血糖症の発現割合が高くなる傾向は認められてはいないが（表 39）、低血糖症は患者の長期予後に関連する重要な副作用であることから、既承認の DPP-4 阻害薬と同様に SU 剤との併用療法を行う場合には SU 剤の減量を考慮する旨を添付文書において注意喚起する必要があり、また、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る。

2) 胃腸障害（消化管の出血を含む）

申請者は、以下のように説明している。12週間投与による単独療法の国内臨床試験の併合解析における器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現状況は、プラセボ群12.6%（16/127例）、25 mg群10.8%（8/74例）、50 mg群6.9%（5/72例）、100 mg群18.9%（54/286例）、200 mg群12.4%（16/129例）、ボグリボース群26.2%（17/65例）であった。「胃腸障害」に分類される主な有害事象（本剤のいずれかの投与群で2%以上に発現かつプラセボ群よりも発現割合が高かった事象）は、腹部不快感、便秘、下痢、上腹部痛であった。単独療法及び各併用療法における器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現状況は、表40のとおりであった。

表 40 器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現状況（12週間投与）

投与群	単独療法 ^{a)}	α-GI 併用療法 ^{b)}	BG 剤併用療法 ^{c)}	SU 剤併用療法 ^{c)}	TZD 剤併用療法 ^{b)}
プラセボ群	n=127	n=32	n=36	n=46	n=31
	12.6 (16) 18	6.3 (2) 2	5.6 (2) 2	15.2 (7) 9	6.5 (2) 2
100 mg 群	n=286	n=62	n=69	n=90	n=71
	18.9 (54) 64	11.3 (7) 7	14.5 (10) 11	10.0 (9) 9	9.9 (7) 8

発現割合%（発現例数）発現件数

a) DP1001、DP1003 及び SK-0403-01（治療期第1期）試験の併合成績

b) DP1002 試験の治療期第1期

c) SK-0403-02 試験の治療期第1期

また、長期投与試験（52週間投与）における器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現状況は表41のとおりであり、投与期間に応じて発現割合が高くなる傾向はみられなかった。

表 41 器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現状況（52週間投与）

	単独療法 ^{a)} (n=151)	α-GI 併用療法 ^{b)} (n=94)	BG 剤併用療法 ^{c)} (n=104)	SU 剤併用療法 ^{c)} (n=135)	TZD 剤併用療法 ^{b)} (n=102)
発現状況	37.1 (56) 87	20.2 (19) 21	40.4 (42) 61	38.5 (52) 73	28.4 (29) 40
例数/投与人・年	0.404	0.230	0.458	0.432	0.322
件数/投与人・年	0.628	0.255	0.666	0.607	0.444

発現割合%（発現例数）発現件数

a) SK-0403-01試験（200 mgへの増量例を含む）

b) DP1002試験（二重盲検期にプラセボ投与を受けたP/A群の場合は治療期第2期（治療期12～52週）のデータ、二重盲検期に本剤投与を受けたA/A群の場合は全治療期（治療期0～52週）のデータ、いずれの投与群においても200 mgへの増量例を含む）

c) SK-0403-02試験（二重盲検期にプラセボ投与を受けたP/A群の場合は治療期第2期（治療期12～52週）のデータ、二重盲検期に本剤投与を受けたA/A群の場合は全治療期（治療期0～52週）のデータ、いずれの投与群においても200 mgへの増量例を含む）

以上より、本剤投与時の「胃腸障害」の発現リスクは低く、本剤を使用する上で問題となる可能性は低いと考えられた。なお、本薬のイヌへの投与で便潜血陽性が認められたこと、他の DPP-4 阻害薬のイヌへの投与で血便が報告されていたことから、本剤の臨床試験における消化管の出血の発現状況を検討した。その結果、臨床試験全データ（単独療法及び併用療法）の併合解析における臨床症状を伴う消化管の出血に関連する有害事象は、「便潜血陽性」を除くと、「胃腸出血」（中等度）1例、「血便排泄」（軽度）1例、「肛門出血」（軽度）1例の計3例（いずれも治験薬との因果関係は否定された）と少なく、重大な消化管の出血を示唆する事象は認められなかった。なお、臨床試験5試験（第II相（DP1001試験）、第II/III相（DP1003試験）及び第III相長期投与試験（SK-0403-01、DP1002及びSK-0403-02試験））で臨床検査項目に便潜血検査を設定し、治験期間を通じて便潜血検査を定期的実施した結果、「便潜血陽性」の発現が多く認められたが、その発現割合（12週間投与）は、プラセボ群（6.6%（18/272例））と本剤群（100 mg 群 6.2%（36/578例））との間に大きな違いはなかった。一般的に、糖尿病患者では「便潜血陽性」の発現割合が高く、主な原因の一つとして大腸の腫瘍性病変が考えられている。本剤の臨床試験でも、「便潜血陽性」を認めた患者の多くから大腸腫瘍や大腸ポリープが認められ、「便潜血陽性」の原因と判定された。また、腫瘍性病変以外には、痔核、便秘、硬便が「便潜血陽性」の原因と判定された場合が多かった。「便潜血陽性」の原因のうち、便秘については、12週間投与の併合解析の結果、プラセボ群と比べて本剤群では発現割合が高くなる傾向が認められているが、便秘による「便潜血陽性」は重大な消化管の出血の発現を示唆するものではないと考えられた。また、便秘以外

の原因に関しては、12 週間投与の併合解析の結果、本剤によって発現リスクが高まる傾向は認められなかった。

以上より、本剤による消化管の出血の発現リスクは低く、本剤を使用する上で問題となる可能性は低いと考えられた。

機構は、以下のように考える。単独療法及び各併用療法における胃腸障害の発現状況を確認し、併用療法により胃腸障害の発現リスクが高くなるとの申請者の説明を了承した。また、消化管の出血に関連する有害事象に関しては、非臨床試験において本薬投与時の便潜血陽性の増加が観察されたが、臨床試験においては、本剤群とプラセボ群との違いが認められなかったこと、便潜血陽性例の多くにおいて、非臨床試験と異なり大腸の腫瘍性病変あるいはポリープが認められていること等から、本剤投与によって消化管の出血が問題となる可能性は低いとの申請者の説明を了承するが、製造販売後調査において引き続き胃腸障害に関して情報収集する必要があると考える。

3) 急性膵炎

申請者は、以下のように説明している。本剤の臨床試験において急性膵炎は発現しなかったことから、急性膵炎に関連する有害事象として「急性膵炎」の MedDRA 標準検索式を用いて検討した。臨床試験全データ（単独療法及び併用療法）の併合解析における「急性膵炎」に関連する有害事象⁵⁸の発現割合は、本剤投与例全体で 5.6 % (56/996 例)、100 mg (200 mg への増量例含む) 群で 6.8 % (49/721 例) であった。重症度はほとんどが軽度で、高度と判定された事象はなかった。100 mg (200 mg への増量例含む) 群での投与時期別の発現割合は、治療期 0～12 週では 3.5 % (25/721 例)、12～24 週では 1.7 % (10/592 例)、24～36 週では 1.8 % (10/553 例)、36～48 週では 0.9 % (5/537 例)、48 週超では 0.5 % (2/399 例) と、投与期間に応じて発現割合が高くなる傾向はなかった。

12 週間投与の併合解析（単独療法及び併用療法）における「急性膵炎」に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群 2.6 % (7/272 例)、25 mg 群 2.7 % (2/74 例)、50 mg 群 4.2 % (3/72 例)、100 mg 群 3.5 % (20/578 例)、200 mg 群 1.6 % (2/129 例)、ボグリボース群 4.6 % (3/65 例) であり、本剤の用量に伴って発現割合が高くなる傾向はみられなかった。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験において膵炎は認められておらず、また、本剤の用量に伴って急性膵炎に関連する有害事象の発現割合が高くなる傾向もみられていないことを確認した。しかしながら、他の DPP-4 阻害薬における膵炎の発現状況を踏まえ、製造販売後調査において引き続き膵炎に関して情報収集する必要があると考える。

4) 免疫系障害及び過敏症反応

申請者は、以下のように説明している。他の DPP-4 阻害薬で過敏症反応が報告されていることを考慮し、「免疫系障害」及び「血管浮腫」の発現状況を検討した。その結果、臨床試

⁵⁸ 腹部膨満、腹痛、上腹部痛、悪心、嘔吐、血中アマラーゼ増加、血中ビリルビン増加、リパーゼ増加、高アマラーゼ血症が該当した。

験全データ（単独療法及び併用療法）の併合解析における器官別大分類「免疫系障害」の有害事象の発現割合は、本剤投与例全体で3.8%（38/996例）、100 mg（200 mg への増量例含む）群で4.9%（35/721例）であった。副作用と判断された事象はなかった。重症度はほとんどが軽度で、高度と判定された事象はなかった。12週間投与の併合解析（単独療法及び併用療法）における器官別大分類「免疫系障害」の有害事象の発現割合は、プラセボ群1.5%（4/272例）、25 mg 群1.4%（1/74例）、50 mg 群1.4%（1/72例）、100 mg 群1.2%（7/578例）、200 mg 群0.8%（1/129例）、ボグリボース群0.0%（0/65例）であった。「血管浮腫」については、本剤の臨床試験において認められなかったため、「血管浮腫」に関連する有害事象として「血管浮腫」のMedDRA標準検索式を用いて検討した。その結果、「血管浮腫」に関連する有害事象⁵⁹の発現割合は、本剤投与例全体で1.8%（18/996例）、100 mg（200 mg への増量例含む）群で2.2%（16/721例）であった。このうち、副作用と判断された事象の発現割合は、本剤投与例全体で0.6%（6/996例）、100 mg（200 mg への増量例含む）群で0.7%（5/721例）であった。重症度で高度と判定された事象はなく、中等度と判定された事象は100 mg（200 mg への増量例含む）群の1例（浮腫）で、治験薬との因果関係は否定された。

以上より、免疫系障害及び過敏症反応に関連する有害事象の発現リスクは低く、本剤を使用する上で問題となる可能性は低いと考えられた。

機構は、本剤投与時に免疫系障害及び過敏症反応に関連する有害事象の発現リスクが低いとの申請者の説明を了承するが、他のDPP-4阻害薬における発現状況等を踏まえ、製造販売後調査において引き続き免疫系障害及び過敏症反応に関して情報収集する必要があると考える。

5) 皮膚及び皮下組織障害

申請者は、以下のように説明している。臨床試験全データ（単独療法及び併用療法）の併合解析における器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合は、本剤投与例全体で8.3%（83/996例）、100 mg（200 mg への増量例含む）群で9.7%（70/721例）であった。重症度で高度と判定された事象はなく、中等度と判定された事象は100 mg（200 mg への増量例含む）群の5例（湿疹、発疹、全身性皮疹、皮膚びらん、皮脂欠乏症、各1例）で、2例（発疹、全身性皮疹、各1例）を除き、治験薬との因果関係は否定された。12週間投与の併合解析（単独療法及び併用療法）における器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合は、プラセボ群2.2%（6/272例）、25 mg 群6.8%（5/74例）、50 mg 群4.2%（3/72例）、100 mg 群3.5%（20/578例）、200 mg 群3.9%（5/129例）、ボグリボース群1.5%（1/65例）であった。プラセボ群に比べて本剤群で発現割合が高い傾向がみられたが、本剤の用量に伴って発現割合が高くなる傾向はみられなかった。重症度についてはほとんどの事象が軽度であり、高度と判定された事象はなかった。また、本剤のいずれかの投与群で2%以上に発現かつプラセボ群よりも発現割合が高かった事象は、接触性皮膚炎、湿

⁵⁹ 浮腫、末梢性浮腫、腫脹、過敏症、蕁麻疹が該当した。

疹、そう痒症であった。単独療法及び各併用療における「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現状況は、表 42 のとおりであった。

表 42 器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現状況（12 週間投与）

投与群	単独療法 ^{a)}	α-GI 併用療法 ^{b)}	BG 剤併用療法 ^{c)}	SU 剤併用療法 ^{c)}	TZD 剤併用療法 ^{b)}
プラセボ群	n=127	n=32	n=36	n=46	n=31
	1.6 (2) 2	6.3 (2) 2	2.8 (1) 1	2.2 (1) 1	0.0 (0) 0
100 mg 群	n=286	n=62	n=69	n=90	n=71
	4.2 (12) 14	0.0 (0) 0	1.4 (1) 1	7.8 (7) 9	0.0 (0) 0

発現割合%（発現例数）発現件数

- a) DP1001、DP1003 及び SK-0403-01（治療期第 1 期）試験の併合成績
 b) DP1002 試験の治療期第 1 期
 c) SK-0403-02 試験の治療期第 1 期

さらに、長期投与試験（52 週間投与）における器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合は、単独療法及び各併用療法との間に特段の違いはなかった（表 43）。重症度はほとんどが軽度であり、高度と判定された事象はなかった。

表 43 器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現状況（52 週間投与）

	単独療法 ^{a)} (n=151)	α-GI 併用療法 ^{b)} (n=94)	BG 剤併用療法 ^{c)} (n=104)	SU 剤併用療法 ^{c)} (n=135)	TZD 剤併用療法 ^{b)} (n=102)
発現状況	17.9 (27) 30	5.3 (5) 5	6.7 (7) 7	15.6 (21) 29	4.9 (5) 7
例数/投与人・年	0.195	0.061	0.076	0.175	0.055
件数/投与人・年	0.216	0.061	0.076	0.241	0.078

発現割合%（発現例数）発現件数

- a) SK-0403-01 試験（200 mg への増量例を含む）
 b) DP1002 試験（二重盲検期にプラセボ投与を受けた P/A 群の場合は治療期第 2 期（治療期 12～52 週）のデータ、二重盲検期に本剤投与を受けた A/A 群の場合は全治療期（治療期 0～52 週）のデータ、いずれの投与群においても 200 mg への増量例を含む）
 c) SK-0403-02 試験（二重盲検期にプラセボ投与を受けた P/A 群の場合は治療期第 2 期（治療期 12～52 週）のデータ、二重盲検期に本剤投与を受けた A/A 群の場合は全治療期（治療期 0～52 週）のデータ、いずれの投与群においても 200 mg への増量例を含む）

機構は、以下のように考える。本剤投与時の皮膚及び皮下組織障害に関連する有害事象はプラセボ群と比べて発現割合が高い傾向が認められたが、高度の事象が認められなかったこと、また、長期投与試験において本剤投与時に皮膚及び皮下組織障害に関わる中等度の有害事象（3 例：湿疹、発疹、全身性皮疹）、軽度（2 例：そう痒症、神経皮膚炎）による治験中止例が認められているが、いずれも治験中止後に回復又は軽快したことを確認した。以上より、現時点では添付文書のその他の副作用の項において注意喚起することが適当であると考えられるが、製造販売後調査において引き続き皮膚及び皮下組織障害に関して情報収集する必要があると考える。

6) 筋骨格系及び結合組織障害

申請者は、以下のように説明している。他の DPP-4 阻害薬において筋痛及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加の有害事象等が報告されていることから、器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象及び「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」の発現状況を検討した。その結果、臨床試験全データ（単独療法及び併用療法）の併合解析における器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現割合は、本剤投与例全体で 11.4 %（114/996 例）、100 mg（200 mg への増量例含む）群で 14.0 %（101/721 例）であった。重症度

が高度と判定された事象は100 mg（200 mgへの増量例含む）群の1例（椎間板突出）で、治験薬との因果関係は否定された。中等度と判定された事象は、本剤投与例全体で12例、100 mg（200 mgへの増量例含む）群で11例（背部痛4例、関節周囲炎2例、関節痛、関節炎、腰部脊柱管狭窄症、筋痙縮、弾発指、各1例）認められたが、背部痛の1例を除き治験薬との因果関係は否定された。「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」の有害事象については、重症度が高度と判定された事象はなく、中等度と判定された事象は100 mg（200 mgへの増量例含む）群の2例で、1例は治験薬との因果関係は否定された。12週間投与の併合解析（単独療法及び併用療法）における器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現割合は、プラセボ群5.1%（14/272例）、25 mg群6.8%（5/74例）、50 mg群1.4%（1/72例）、100 mg群3.8%（22/578例）、200 mg群5.4%（7/129例）、ボグリボース群1.5%（1/65例）であった。「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」の有害事象の発現割合は、プラセボ群1.5%（4/272例）、25 mg群5.4%（4/74例）、50 mg群1.4%（1/72例）、100 mg群1.2%（7/578例）、200 mg群1.6%（2/129例）、ボグリボース群0.0%（0/65例）であった。なお、いずれも本剤の用量の増加に伴って発現割合が高くなる傾向はみられなかった。

また、器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現割合は、単独療法及び各併用療法との間に特段の違いはなく（表 44、45）、重症度はほとんどが軽度であり、高度と判定された事象はなかった。

表 44 器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現状況（12 週間投与）

投与群	単独療法 ^{a)}	α -GI 併用療法 ^{b)}	BG 剤併用療法 ^{c)}	SU 剤併用療法 ^{c)}	TZD 剤併用療法 ^{b)}
プラセボ群	n=127	n=32	n=36	n=46	n=31
	5.5 (7) 8	3.1 (1) 1	5.6 (2) 2	4.3 (2) 2	6.5 (2) 2
100 mg 群	n=286	n=62	n=69	n=90	n=71
	4.2 (12) 16	6.5 (4) 4	1.4 (1) 1	5.6 (5) 5	0.0 (0) 0

発現割合%（発現例数）発現件数

a) DP1001、DP1003 及び SK-0403-01（治療期第1期）試験の併合成績

b) DP1001 試験の治療期第1期

c) SK-0403-02 試験の治療期第1期

表 45 器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現状況（52 週間投与）

	単独療法 ^{a)} (n=151)	α -GI 併用療法 ^{b)} (n=94)	BG 剤併用療法 ^{c)} (n=104)	SU 剤併用療法 ^{c)} (n=135)	TZD 剤併用療法 ^{b)} (n=102)
発現状況	21.2 (32) 36	7.4 (7) 8	20.2 (21) 23	17.8 (24) 28	10.8 (11) 13
例数/投与人・年	0.231	0.085	0.229	0.200	0.122
件数/投与人・年	0.260	0.097	0.251	0.233	0.144

発現割合%（発現例数）発現件数

a) SK-0403-01 試験（200 mg への増量例を含む）

b) DP1002 試験（二重盲検期にプラセボ投与を受けた P/A 群の場合は治療期第2期（治療期 12～52 週）のデータ、二重盲検期に本剤投与を受けた A/A 群の場合は全治療期（治療期 0～52 週）のデータ、いずれの投与群においても 200 mg への増量例を含む）

c) SK-0403-02 試験（二重盲検期にプラセボ投与を受けた P/A 群の場合は治療期第2期（治療期 12～52 週）のデータ、二重盲検期に本剤投与を受けた A/A 群の場合は全治療期（治療期 0～52 週）のデータ、いずれの投与群においても 200 mg への増量例を含む）

さらに、長期投与試験（52 週間投与）における「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」の有害事象の発現状況は表 46 のとおりであり、単独療法及び併用療法では同程度であった。

表 46 血中クレアチンホスホキナーゼ増加の有害事象の発現状況 (52 週間投与^{a)})

本剤投与開始時の背景因子		単独療法	併用療法	単独療法及び併用療法
年齢	65 歳未満	n=107 6.5 (7) 7	n=319 6.0 (19) 21	n=426 6.1 (26) 28
	65 歳以上	n=44 13.6 (6) 6	n=116 4.3 (5) 5	n=160 6.9 (11) 11
腎機能	正常 ^{b)}	n=49 6.1 (3) 3	n=161 5.0 (8) 9	n=210 5.2 (11) 12
	軽度障害 ^{b)}	n=92 8.7 (8) 8	n=250 6.0 (15) 16	n=342 6.7 (23) 24
	中等度障害 ^{b)}	n=10 20.0 (2) 2	n=24 4.2 (1) 1	n=34 8.8 (3) 3
肝胆道系障害合併 ^{c)}	なし	n=66 10.6 (7) 7	n=279 5.0 (14) 14	n=345 6.1 (21) 21
	あり	n=85 7.1 (6) 6	n=156 6.4 (10) 12	n=241 6.6 (16) 18
性別	男性	n=100 10.0 (10) 10	n=325 6.5 (21) 22	n=425 7.3 (31) 32
	女性	n=51 5.9 (3) 3	n=110 2.7 (3) 4	n=161 3.7 (6) 7

発現割合% (発現例数) 発現件数

- a) 二重盲検期にプラセボ投与を受けた P/A 群の場合は治療期第 2 期 (治療期 12~52 週) のデータ、二重盲検期に本剤投与を受けた A/A 群の場合は全治療期 (治療期 0~52 週) のデータ、いずれの投与群においても 200 mg への増量例を含む
- b) 正常: eGFR ≥90 mL/min、軽度障害: 60 ≤ eGFR <90 mL/min、中等度障害: eGFR <60 mL/min
- c) スクリーニング時の器官別大分類「肝胆道系障害」の合併症の有無

以上より、本剤投与時の筋骨格系に関連する有害事象の発現リスクは低いと考えられた。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験における本剤投与時の筋骨格系及び結合組織障害に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して大きな違いはないとする申請者の説明を了承するが、他の DPP-4 阻害薬において筋痛及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加の有害事象等が報告されていることから、製造販売後調査において引き続き筋骨格系及び結合組織障害に関して情報収集する必要があると考える。

7) 肝機能障害

申請者は、以下のように説明している。本剤投与時の肝機能障害の発現リスクについて、器官別大分類「肝胆道系障害」の有害事象及び肝機能検査値の変動に関連する有害事象として、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」の有害事象の発現状況を検討した。その結果、臨床試験全データ (単独療法及び併用療法) の併合解析における器官別大分類「肝胆道系障害」の有害事象の発現割合は、本剤投与例全体で 1.7% (17/996 例)、100 mg (200 mg への増量例含む) 群で 2.2% (16/721 例) であった。重症度が高度と判定された事象はなく、中等度と判断された事象は 100 mg (200 mg への増量例含む) 群の 2 例 (胆石症、脂肪肝) で、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」の有害事象の発現割合は、本剤投与例全体では 2.8% (28/996 例) 及び 3.7% (37/996 例)、100 mg (200 mg への増量例含む) 群では 3.7% (27/721 例) 及び 5.0% (36/721 例) であった。重症度が高度と判定された事象はなく、2 例が中等度とされ、そのうち 1 例は胆石症により治験中止となった。12 週間投与の併合解析 (単独療法及び併用療法) における器官別大分類「肝胆道系障害」の有害事象の発現割合は、プラ

セボ群 0.0 % (0/272 例)、25 mg 群 1.4 % (1/74 例)、50 mg 群 0.0 % (0/72 例)、100 mg 群 0.2 % (1/578 例)、200 mg 群 0.0 % (0/129 例)、ボグリボース群 0.0 % (0/65 例) であった。「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」の有害事象の発現割合は、プラセボ群ではいずれも 0.0 % (0/272 例)、25 mg 群では 1.4 % (1/74 例) 及び 0.0 % (0/74 例)、50 mg 群では 0.0 % (0/72 例) 及び 1.4 % (1/72 例)、100 mg 群では 0.7 % (4/578 例) 及び 1.2 % (7/578 例)、200 mg 群ではいずれも 0.0 % (0/129 例)、ボグリボース群では 3.1 % (2/65 例) 及び 4.6 % (3/65 例) であった。

以上より、本剤投与時の肝機能障害の発現リスクは低いと考えられた。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験における本剤投与時の肝機能障害に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して大きな違いはないと考えられるが、他の DPP-4 阻害薬の添付文書において重大な副作用として肝機能障害、黄疸が注意喚起されていることも踏まえ、製造販売後調査において引き続き肝機能障害に関して情報収集する必要があると考える。

8) 心血管系リスク

申請者は、以下のように説明している。臨床試験全データを用いた併合解析（単独療法及び併用療法）における器官別大分類「心臓障害」の有害事象の発現割合は、本剤投与例全体で 2.3 % (23/996 例)、100 mg (200 mg への増量例含む) 群で 2.8 % (20/721 例) であった。重症度が高度と判定された事象は、100 mg (200 mg への増量例含む) 群の 4 例（急性心筋梗塞、完全房室ブロック、第二度房室ブロック、心筋梗塞、各 1 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、7 例（第二度房室ブロック、完全房室ブロック、心筋梗塞、急性心筋梗塞、狭心症、心筋虚血、冠動脈狭窄、各 1 例）に認められた。心臓障害に分類されない大血管障害の重篤な有害事象として、被殻出血及び脳梗塞が各 1 例（いずれも高度）認められた。バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）については、12 週間投与の併合解析では、いずれの項目においても投与前値からの変化量は小さく、臨床的に意義のある変化ではないと考えられた。バイタルサインに関連した有害事象として、2 % 以上に発現した事象は、100 mg (200 mg への増量例含む) 群の高血圧 2.2 % (16/721 例) であったが、副作用と判断されたのは 2 例 (0.3 %) のみであった。脂質パラメータ（トリグリセリド、総コレステロール、LDL コレステロール及び HDL コレステロール）への影響については、12 週間投与の併合解析（単独療法及び併用療法）では、トリグリセリドについては投与直前からの変化量はプラセボと同程度であったが、総コレステロール、LDL コレステロール及び HDL コレステロールについては本剤群でやや低下する傾向が認められた。なお、脂質パラメータに関連する有害事象で、2 % 以上に発現した事象はなかった。体重については、12 週間投与の併合解析（単独療法及び併用療法）では、投与直前からの変化量は小さく、100 mg 群でやや増加する傾向が認められたが、プラセボと同程度であり臨床的に意義のある増加ではないと考えられた。体重に関する有害事象で 2 % 以上に発現した事象はなかった。長期投与試験（52 週間投与）では、100 mg (200 mg への増量例含む) における単独療法の治療期 52

週での体重変化量（平均値±標準偏差）とその95%信頼区間は、0.53±2.02 kg [0.18, 0.88] (n=129)、同じく単独療法及び併用療法の併合では、0.64±2.31 kg [0.41, 0.86] (n=399)であった。

表 47 投与開始時（治療期 0 週）から治療期第 1 期の最終評価時（治療期 12 週又は中止時）までのバイタルサイン、脂質パラメータ、体重の変化量（12 週間投与の併合解析（単独療法及び併用療法）^{a)}）

評価項目	プラセボ群 (n=271) ^{b)}	25 mg 群 (n=74)	50 mg 群 (n=72)	100 mg 群 (n=577) ^{b)}	200 mg 群 (n=129)	ボグリボース群 (n=65)
収縮期血圧 (mmHg)	-0.9±12.6	-0.4±13.1	-0.6±12.9	-0.8±12.8	-2.1±16.1	-2.9±11.7
拡張期血圧 (mmHg)	-0.3±8.4	-1.5±8.1	0.6±8.2	-0.1±8.7	-0.6±8.8	-1.2±8.3
脈拍（拍/分）	-0.8±8.8	1.6±8.0	0.1±9.2	0.7±8.5	1.4±8.9	1.7±7.1
トリグリセリド (mg/dL)	-6.0±93.3	0.6±63.2	-4.0±93.8	-4.2±126.2	-7.1±63.9 ^{b),c)}	-25.9±133.6
総コレステロール (mg/dL)	-1.1±25.0	-11.0±23.9	-2.3±24.8	-4.2±23.1	-8.1±21.3	-2.3±24.0
LDL コレステロール (mg/dL)	-0.1±19.9	-10.2±20.4	-2.2±23.3	-2.0±21.7	-4.4±18.6	2.4±20.2
HDL コレステロール (mg/dL)	0.4±8.4	-3.2±7.5	-1.0±8.4	-0.9±7.5	-2.0±8.5	-0.9±7.9
体重 (kg)	-0.17±1.39	0.05±1.05	-0.08±1.38	0.44±1.48	0.21±1.25	-0.68±1.31

平均値±標準偏差

a) DP1001、DP1003、SK-0403-01（治療期第 1 期）、DP1002（治療期第 1 期）及び SK-0403-02（治療期第 1 期）試験の併合成績

b) 治療期終了時の測定値が欠測していた 1 例を除く。

c) n=128

心電図所見については、12 週間投与の併合解析（単独療法及び併用療法）では、試験開始時に正常で最終評価時に異常と判定されたのは、100 mg 群の 1 例（ α -GI 併用療法）で、程度は軽度であった。心電図異常の発現状況に投与群間で大きな違いは認められなかった。長期投与試験では、2%以上に認められた心電図に関する有害事象はなかった。

以上より、バイタルサイン、心電図、脂質パラメータ及び体重に関して、本剤投与による心血管系リスクの上昇が疑われるような変化は認められず、また、「心臓障害」の有害事象の発現割合も低かったことから、本剤の投与によって心血管系リスクが上昇する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験において、バイタルサイン、心電図及び脂質パラメータ等への明らかな影響は認められず、本剤による心血管系リスクの明らかな上昇は認められていないとの申請者の説明は了承できるものの、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていることを踏まえ、製造販売後調査において引き続き心血管系リスクに関して情報収集する必要があると考える。

9) 腫瘍発生との関連性

申請者は、以下のように説明している。臨床試験全データの併合解析（単独療法及び併用療法）における器官別大分類「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象の発現割合は、本剤投与例全体で 2.8% (28/996 例)、100mg (200mg への増量例含む) で 3.5% (25/721 例) であった。重症度が高度と判定されたものは、100 mg 群 (200 mg への増量例含む) の 10 例（胃癌 3 例、結腸癌 2 例、直腸癌 2 例、食道癌、膵癌、

大腸癌、各 1 例) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。100 mg 群 (200 mg への増量例含む) の 1 例 (大腸腺腫/肝臓血管腫) のみが副作用と判断されたが軽度であった。なお、臨床試験 5 試験 (第 II 相 (DP1001 試験)、第 II/III 相 (DP1003 試験) 及び第 III 相長期投与試験 (SK-0403-01、DP1002 及び SK-0403-02 試験)) では、治験期間を通じて便潜血検査が定期的実施され、便潜血陽性が認められた場合には精密検査が実施されたこと、また、第 II/III 相 (DP1003 試験) 及び第 III 相長期投与試験 (SK-0403-01、DP1002 及び SK-0403-02 試験) では、便潜血検査に加えて消化管の出血の発現に特に注目され、治験責任医師又は治験分担医師から治験期間中は消化管の出血が懸念される症状や兆候 (血便、黒色便、便秘、貧血等) を十分に観察する旨、「血便」、「黒色便」、「重度な便秘」が認められた場合には速やかに来院する旨が被験者に指導されていたことから、消化管癌・腺腫の発見例が多かったと考える。さらに、糖尿病患者では、潜在的に消化管癌のリスクが増加することも報告されている (Inoue M *et al.*, *Arch Intern Med* 2006; 166(17): 1871-1877, Larsson SC *et al.*, *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(22): 1679-1687)。以上の背景から、本剤の臨床試験では、消化管癌・腺腫の有害事象が多く報告されたと考えられた。なお、消化管癌・腺腫を除く「良性、悪性および詳細不明の新生物」の内訳には一定の傾向はみられなかった。また、12 週間投与の併合解析では、消化管癌・腺腫を含め、特定の事象が本剤群で多く発現する傾向はみられなかった。

以上より、特定の腫瘍が発現するリスクは低いと考えられた。

機構は、以下のように考える。便潜血検査を定期的実施したことによる結腸ポリープ発見例が増加した可能性、糖尿病患者では癌のリスクが増加する傾向が指摘されていることを考慮すると、本剤投与により悪性腫瘍の発生リスクが増大する傾向が認められなかったとする申請者の説明は理解できる。また、ラットを用いたがん原性試験で認められた血管肉腫及び膀胱移行上皮乳頭腫についても、ヒトで発生する可能性は高くはないと考える。しかしながら、本剤は長期間投与される可能性のある薬剤であること、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていること、長期間の DPP-4 阻害による全身への影響については不明であること等から、製造販売後調査において引き続き腫瘍発生に関して情報収集する必要があると考える。なお、機構は、結腸ポリープが全例、器官別大分類「良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」ではなく「胃腸障害」に分類されていることから、結腸ポリープが認められた症例のサイズや組織所見について申請者に説明を求め、結腸ポリープとして収集された有害事象には悪性腫瘍と疑われた症例はなかったことを確認した。

(4) 効能・効果について

機構は、国内臨床試験において、本剤単独療法、 α -GI 併用療法、BG 剤併用療法、SU 剤併用療法及び TZD 剤併用療法の有効性が示され (「(2) 有効性について」の項を参照)、安全性は許容可能と考えること (「(3) 安全性について」の項を参照) から、効能・効果を本剤単独療法、 α -GI 併用療法、BG 剤併用療法、SU 剤併用療法及び TZD 剤併用療法とすることに問

題はないと考える。

(5) 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。第 I 相単回投与試験 (DP0001 試験) において、日本人健康成人男性に本剤 10、25、50、100、200、400 mg を空腹時に、50、100、200 mg を食直前に投与した結果、空腹時投与、食直前投与ともに用量の増加に伴う血漿中 DPP-4 阻害率 (平均値) の上昇が認められた。また、単独療法による第 II 相試験 (DP1001 試験) において、日本人 2 型糖尿病患者に本剤 25、50、100、200 mg を 1 日 2 回 (朝夕食直前)、12 週間投与した結果、100 及び 200 mg 群において空腹時 (本剤投与前) から朝食開始後 2 時間までのいずれの時点においても血漿中 DPP-4 活性を 80 % 以上阻害した。これらの結果から、本剤は 1 回 100 mg 以上の 1 日 2 回投与で血漿中 DPP-4 活性を 24 時間にわたり 80 % 程度阻害できると推定された。投与タイミングについては、食事の影響を検討した試験 (DP0004 試験) の結果、本剤の薬物動態に対する食事の影響は認められなかった。また、単独療法による第 III 相長期投与試験 (SK-0403-01 試験) の治療期第 1 期において、本剤 100 mg を 1 日 2 回、朝夕食前又は朝夕食後に 12 週間投与した結果、投与開始時 (治療期 0 週) から治療期第 1 期の最終評価時 (治療期 12 週又は中止時) までの HbA1c 変化量 (平均値) は、食前投与群で -0.62 %、食後投与で -0.55 % と同程度であり、また、空腹時血糖値及び食後 2 時間血糖値の変化量にも大きな違いはみられなかった。長期投与時の有害事象の発現割合は、食前投与群が 84.0 % (68/81 例)、食後投与群が 91.4 % (64/70 例)、副作用の発現割合は、食前投与群が 23.5 % (19/81 例)、食後投与群が 15.7 % (11/70 例) で、食前投与群と食後投与群に大きな違いは認められなかった。以上の結果から、本剤の用法を 1 日 2 回朝夕に経口投与とすることが適切と考えた。用量については、単独療法による第 II 相試験 (DP1001 試験) において、2 型糖尿病患者にプラセボ、本剤 25、50、100 又は 200 mg (いずれも 1 日 2 回朝食直前及び夕食直前) を 12 週間投与した結果、PPS における投与開始時 (治療期 0 週) から最終評価時 (治療期 12 週又は中止時) までの HbA1c 変化量 (平均値) は、プラセボ群 0.15 %、25 mg 群 -0.53 %、50 mg 群 -0.60 %、100 mg 群 -0.74 % 及び 200 mg 群 -0.80 % であり、プラセボ群と比較して有意な低下が示された。また、単独療法による第 II/III 相試験 (DP1003 試験) における投与開始時 (治療期 0 週) から最終評価時 (治療期 12 週又は中止時) までの HbA1c 変化量のプラセボ群との群間差とその 95 % 信頼区間は、100 mg 群で -0.71 [-0.90, -0.52] %、200 mg 群で -0.80 [-0.99, -0.60] % であり、プラセボ群と比べて本剤群で有意に低下した。さらに、第 III 相長期投与試験 (SK-0403-01、DP1002 及び SK-0403-02 試験) では、単独療法、併用療法ともに、プラセボ群と比較して HbA1c、空腹時血糖値及び食後 2 時間血糖値の有意な低下が示され、52 週間投与時の効果の持続も示された。安全性については、SU 剤併用療法において低血糖症の発現が多い傾向がみられたものの、すべて軽度であった。なお、第 III 相長期投与試験では、規定来院時の HbA1c が 6.5 % 以上の場合、16~28 週以降に本剤 200 mg への増量を可としていたため、増量例について増量 12 週間後における HbA1c が増量前より 0.3 % 以上低下した割合を増量前の HbA1c (7.0 % 未満、7.0 %

以上)別に検討した。その結果(表 48)、増量前の HbA1c が 7.0 %未満の被験者と比べて 7.0 %以上の被験者において 0.3 %以上 HbA1c が低下した被験者の割合が高い傾向がみられた。

表 48 200 mgへの増量12週間後のHbA1cが増量前より0.3 %以上低下した被験者の割合^{a)}
(増量前のHbA1c 7.0 %以上と未満で区分)

	増量前のHbA1c	
	7.0 %未満	7.0 %以上
単独療法	n=54	n=68
	31.5 (17)	47.1 (32)
α-GI併用療法	n=33	n=23
	27.3 (9)	34.8 (8)
BG剤併用療法	n=25	n=47
	32.0 (8)	44.7 (21)
SU剤併用療法	n=35	n=74
	11.4 (4)	36.5 (27)
TZD剤併用療法	n=38	n=28
	36.8 (14)	35.7 (10)

0.3 %以上低下した被験者の割合% (該当例数)

a) SK-0403-01、DP1002及びSK-0403-02試験

安全性について、第 III 相長期投与試験 (SK0403-01、SK0403-02 及び DP1002 試験) では、増量後では増量前と比較して有害事象の発現が著しく増加する傾向はみられなかった。また、低血糖症の発現割合が大きく増加する傾向もみられなかった。

増量後の有害事象の発現状況は表 49 のとおりであり、単独療法と併用療法の発現状況に大きな違いはみられなかった。

表 49 増量後の有害事象の発現状況 (52 週間投与)

	単独療法 ^{a)}	α-GI 併用 ^{b)}	BG 剤併用 ^{c)}	SU 剤併用 ^{c)}	TZD 剤併用 ^{b)}
	n=127	n=57	n=72	n=109	n=67
有害事象全体	77.2 (98) 272	59.6 (34) 55	70.8 (51) 132	75.2 (82) 210	56.7 (38) 63
重篤な有害事象	7.1 (9) 9	5.3 (3) 3	4.2 (3) 3	4.6 (5) 5	4.5 (3) 3
治験中止に至った有害事象	7.1 (9) 13	3.5 (2) 2	2.8 (2) 2	2.8 (3) 3	3.0 (2) 2
軽度の有害事象	65.4 (83) 245	50.9 (29) 50	62.5 (45) 116	68.8 (75) 203	52.2 (35) 59
中等度の有害事象	9.4 (12) 24	7.0 (4) 4	6.9 (5) 15	4.6 (5) 5	4.5 (3) 4
高度の有害事象	2.4 (3) 3	1.8 (1) 1	1.4 (1) 1	1.8 (2) 2	0.0 (0) 0
低血糖症	0.8 (1) 2	0.0 (0) 0	1.4 (1) 1	6.4 (7) 9	1.5 (1) 1
SOC「胃腸障害」	20.5 (26) 41	7.0 (4) 4	18.1 (13) 18	27.5 (30) 37	14.9 (10) 13
SOC「皮膚および皮下組織障害」	13.4 (17) 19	1.8 (1) 1	4.2 (3) 3	7.3 (8) 10	1.5 (1) 1
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	18.1 (23) 24	1.8 (1) 1	13.9 (10) 10	9.2 (10) 11	4.5 (3) 4
SOC「臨床検査」	27.6 (35) 60	17.5 (10) 14	30.6 (22) 49	22.0 (24) 51	14.9 (10) 12
SOC「肝胆道系障害」	1.6 (2) 3	3.5 (2) 2	4.2 (3) 3	1.8 (2) 2	0.0 (0) 0

発現割合% (発現例数/件数) 発現件数、MedDRA/J ver.14.0

a) SK-0403-01 試験 (200 mg への増量例を含む)

b) DP1002 試験 (二重盲検期にプラセボ投与を受けた P/A 群の場合は治療期第 2 期 (治療期 12~52 週) のデータ、二重盲検期に本剤投与を受けた A/A 群の場合は全治療期 (治療期 0~52 週) のデータ、いずれの投与群においても 200 mg への増量例を含む)

c) SK-0403-02 試験 (二重盲検期にプラセボ投与を受けた P/A 群の場合は治療期第 2 期 (治療期 12~52 週) のデータ、二重盲検期に本剤投与を受けた A/A 群の場合は全治療期 (治療期 0~52 週) のデータ、いずれの投与群においても 200 mg への増量例を含む)

以上のように、本剤の用法・用量として 1 回 100 mg を 1 日 2 回朝夕に経口投与、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 1 回 200 mg まで増量する旨を設定することが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。本剤投与時の血漿中 DPP-4 活性阻害率 (DP0001 及び DP1001 試験)、投与タイミング (食前、食後) と薬物動態、有効性及び安全性についての検討結果 (DP0004 及び SK-0403-01 試験)、1 日 2 回投与したときの用量と有効性及び安全性の検討

結果 (DP1001 及び DP1003 試験)、1 回 100 mg を 1 日 2 回投与したときの有効性及び安全性についての検討結果 (SK-0403-01、DP1002 及び SK-0403-02 試験) 等から、通常の用法・用量として 1 回 100 mg を 1 日 2 回朝夕に経口投与とすることに問題はないと考える。また、SK-0403-01、DP1002 及び SK-0403-02 試験の結果から、1 回 200 mg へ増量したときの安全性に特段の問題はみられておらず (表 49)、増量により改善傾向を示した症例がみられたこと (表 48) から、効果不十分な場合に 1 回量を 200 mg まで増量可能とすることにも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

機構は、腎機能障害患者における安全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。腎機能別 (正常: eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m²、軽度障害: $60 \leq$ eGFR < 90 mL/min/1.73 m²、中等度障害: eGFR < 60 mL/min/1.73 m²) に、国内臨床試験における有害事象の発現状況を検討した (高度腎機能障害者は国内臨床試験に組み入れられなかった)。12 週間投与の併合解析 (単独療法及び併用療法) における腎機能障害の程度別の有害事象、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、器官別大分類別の有害事象及び低血糖症の発現割合について、大きな違いは認められなかった (表 50)。

表 50 投与開始時 (治療期 0 週) の腎機能別の有害事象の発現状況 (12 週間投与の併合解析 (単独療法及び併用療法) ^{a)})

	プラセボ群			100 mg 群		
	正常 (n=103)	軽度障害 (n=153)	中等度障害 (n=16)	正常 (n=200)	軽度障害 (n=350)	中等度障害 (n=28)
有害事象全体	49.5 (51) 79	49.7 (76) 109	62.5 (10) 21	53.0 (106) 165	52.6 (184) 310	50.0 (14) 27
重篤な有害事象	1.0 (1) 1	0.7 (1) 2	0.0 (0) 0	2.0 (4) 4	1.4 (5) 5	3.6 (1) 1
治験中止に至った有害事象	4.9 (5) 8	1.3 (2) 2	6.3 (1) 2	3.0 (6) 6	1.4 (5) 7	3.6 (1) 1
低血糖症	0.0 (0) 0	2.0 (3) 3	0.0 (0) 0	1.5 (3) 3	2.0 (7) 7	3.6 (1) 1
SOC「胃腸障害」	9.7 (10) 10	12.4 (19) 23	0.0 (0) 0	14.5 (29) 34	15.4 (54) 61	14.3 (4) 4
SOC「皮膚および皮下組織障害」	1.0 (1) 1	2.0 (3) 3	12.5 (2) 2	4.0 (8) 10	3.1 (11) 13	3.6 (1) 1
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	6.8 (7) 8	3.9 (6) 6	6.3 (1) 1	2.0 (4) 4	5.1 (18) 22	0.0 (0) 0
SOC「臨床検査」	13.6 (14) 16	13.7 (21) 24	43.8 (7) 9	12.5 (25) 32	16.0 (56) 76	25.0 (7) 10
SOC「肝胆道系障害」	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	0.5 (1) 1	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0

発現割合% (発現例数) 発現件数、MedDRA/J ver.14.0

a) DP1001、DP1003、SK-0403-01 (治療期第 1 期)、DP1002 (治療期第 1 期) 及び SK-0403-02 (治療期第 1 期) 試験の併合成績

長期投与試験においても、腎機能障害の程度別の有害事象、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、器官別大分類別の有害事象及び低血糖症の発現割合について、大きな違いは認められなかった (表 51)。

表 51 投与開始時（治療期 0 週）の腎機能別の有害事象の発現状況（52 週間投与^{a)}）

	正常 (n=210)	軽度障害 (n=342)	中等度障害 (n=34)
有害事象全体	87.1 (183) 606	84.8 (290) 1096	88.2 (30) 102
重篤な有害事象	5.7 (12) 12	7.9 (27) 27	11.8 (4) 5
治験中止に至った有害事象	6.2 (13) 14	6.4 (22) 26	8.8 (3) 3
低血糖症	2.4 (5) 8	5.3 (18) 20	8.8 (3) 5
SOC「胃腸障害」	33.3 (70) 101	34.2 (117) 168	32.4 (11) 13
SOC「皮膚および皮下組織障害」	11.0 (23) 27	11.1 (38) 47	11.8 (4) 4
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	10.5 (22) 25	21.1 (72) 82	2.9 (1) 1
SOC「臨床検査」	40.5 (85) 137	34.5 (118) 224	52.9 (18) 29
SOC「肝胆道系障害」	3.8 (8) 9	2.0 (7) 8	2.9 (1) 1

発現割合%（発現例数）発現件数、MedDRA/J ver.14.0

a) 二重盲検期にプラセボ投与を受けた P/A 群の場合は治療期第 2 期（治療期 12～52 週）のデータ、二重盲検期に本剤投与を受けた A/A 群の場合は全治療期（治療期 0～52 週）のデータ、いずれの投与群においても 200 mg への増量例を含む

機構は、本剤 200 mg へ増量した場合の腎機能障害患者における安全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。長期投与試験での本剤 200 mg へ増量後の有害事象の発現状況を腎機能別に検討した結果（表 52）、「臨床検査」は中等度腎機能障害患者で異常変動の発現割合が高かったが、増量前後の発現状況に大きな違いはみられなかった。個々の有害事象では、低血糖症とクレアチニンホスホキナーゼ増加が中等度腎機能障害患者での発現割合が高かった。中等度腎機能障害で低血糖症が認められた症例は、いずれも SU 剤との併用例であった。

表52 投与開始時（治療期0週）の腎機能別の増量後の有害事象の発現状況（52週間投与）

	正常 (n=161)	軽度障害 (n=248)	中等度障害 (n=23)
有害事象全体	68.9 (111) 254	70.6 (175) 434	73.9 (17) 44
重篤な有害事象	4.3 (7) 7	5.6 (14) 14	8.7 (2) 2
治験中止に至った有害事象	2.5 (4) 4	5.2 (13) 17	4.3 (1) 1
低血糖症	1.9 (3) 4	1.6 (4) 5	13.0 (3) 4
SOC「胃腸障害」	21.1 (34) 48	18.5 (46) 62	13.0 (3) 3
SOC「皮膚および皮下組織障害」	6.8 (11) 12	7.3 (18) 21	4.3 (1) 1
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	8.1 (13) 13	13.3 (33) 36	4.3 (1) 1
SOC「臨床検査」	22.4 (36) 62	23.4 (58) 110	30.4 (7) 14
SOC「肝胆道系障害」	2.5 (4) 4	1.6 (4) 5	4.3 (1) 1

発現割合%（発現例数）発現件数、MedDRA/J ver.14.0

以上のように、本剤 200 mg への増量後に発現した有害事象の発現状況に腎機能障害の程度に応じた顕著な違いは認められなかったことから、腎機能障害患者に本剤 200 mg を長期投与したときの安全性に大きな懸念はないと考えられた。なお、外国人腎機能障害患者及び健康成人を対象として本剤 400 mg を単回経口投与した腎機能障害患者における薬物動態試験（SK-0403-1.02US 試験）の結果から、重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に投与する場合には、1 回 100 mg 1 日 1 回投与に用法・用量を調節することが必要と考えられ、添付文書（案）の「用法・用量」（「用法・用量に関連する使用上の注意」）にて注意喚起した。

機構は、以下のように考える。腎機能低下によって本剤の曝露量は増加することから、重度の腎機能障害患者については、用法・用量を 1 回 100 mg 1 日 1 回と調節する旨の注意喚起が必要であるとの申請者の説明は理解できるものとするが、重度腎機能障害患者におけ

る用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。なお、腎機能障害患者における検討例数が限られていることを踏まえ、製造販売後調査において引き続き腎機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

2) 肝機能障害患者

機構は、肝機能障害を有する患者における安全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。肝機能障害者における薬物動態試験（SK-0403-1.03EU 試験）の結果、中等度肝機能障害者（Child-Pugh スコア 7～9）において本薬未変化体及び SKL-12320 の曝露量が健康成人と比べて増加した原因は腎機能低下によるものであり、腎機能正常者の部分集団解析では、健康成人と中等度肝機能障害者との間で本薬未変化体及び SKL-12320 の曝露量は同程度であった。また、中等度肝機能障害者に対して 1 回 100 mg 1 日 2 回投与した際の PK/PD について、定常状態における本薬未変化体濃度を重ね合わせ法を用いて推定した結果、中等度肝機能障害者は健康成人と同様の推移を示し、血漿中 DPP-4 活性を概ね 24 時間にわたって 80 %以上阻害することが示唆された。本薬の代謝において肝薬物代謝酵素の寄与が小さいこと、本薬は主に腎排泄であること、中等度肝機能障害者と健康成人との間で同様の PK プロファイルを有することから、肝機能障害が本薬の PK プロファイルに大きな影響を与えるとは考えにくく、重度肝機能障害患者における PK プロファイルは、中等度肝機能障害患者と同程度であると考えられる。

肝機能障害患者における本剤の有効性及び安全性について、国内臨床試験の併合解析を実施し、「肝胆道系障害」合併の有無別に有効性について HbA1c 変化量、安全性については有害事象の発現状況をもとに比較した。その結果、HbA1c 変化量及び有害事象の発現状況のいずれについても「肝胆道系障害」合併の有無によって大きな違いがないことが確認された。また、安全性については、「肝胆道系障害」及び「トランスアミナーゼの増加」に関する有害事象の発現状況を検討した結果、いずれの集団においても「肝胆道系障害」及び「トランスアミナーゼの増加」の発現が増加する傾向はみられなかった。以上より、本剤が肝機能障害を引き起こすリスクは低いと考えられた。

表 53 スクリーニング時の器官別大分類「肝胆道系障害」合併の有無別の HbA1c 変化量
(12 週間投与の併合解析 (単独療法及び併用療法) ^{a)})

肝胆道系障害	プラセボ群 (n=271)	25 mg 群 (n=74)	50 mg 群 (n=72)	100 mg 群 (n=577)	200 mg 群 (n=129)
合併なし	0.21±0.66 (n=168)	-0.60±0.62 (n=46)	-0.68±0.72 (n=40)	-0.65±0.56 (n=333)	-0.71±0.46 (n=77)
合併あり	0.18±0.67 (n=103)	-0.33±0.44 (n=28)	-0.49±0.84 (n=32)	-0.57±0.60 (n=244)	-0.86±0.53 (n=52)

単位：%、平均値±標準偏差

a) DP1001、DP1003、SK-0403-01（治療期第1期）、DP1002（治療期第1期）及びSK-0403-02（治療期第1期）試験の併合成績

表 54 スクリーニング時の器官別大分類「肝胆道系障害」合併の有無別の有害事象の発現状況
(12週間投与の併合解析(単独療法及び併用療法)^{a)})

	プラセボ群		100 mg 群	
	合併なし (n=169)	合併あり (n=103)	合併なし (n=333)	合併あり (n=245)
有害事象全体	50.9 (86) 134	49.5 (51) 75	52.3 (174) 299	53.1 (130) 203
重篤な有害事象	1.2 (2) 3	0.0 (0) 0	2.7 (9) 9	0.4 (1) 1
治験中止に至った有害事象	3.0 (5) 9	2.9 (3) 3	2.7 (9) 9	1.2 (3) 5
低血糖症	0.6 (1) 1	1.9 (2) 2	1.5 (5) 5	2.4 (6) 6
SOC「胃腸障害」	13.6 (23) 25	5.8 (6) 8	16.5 (55) 61	13.1 (32) 38
SOC「皮膚および皮下組織障害」	1.8 (3) 3	2.9 (3) 3	4.2 (14) 17	2.4 (6) 7
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	6.5 (11) 12	2.9 (3) 3	3.9 (13) 16	3.7 (9) 10
SOC「臨床検査」	13.6 (23) 27	18.4 (19) 22	12.9 (43) 63	18.4 (45) 55
SOC「肝胆道系障害」	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	0.3 (1) 1	0.0 (0) 0

発現割合% (発現例数) 発現件数、MedDRA/J ver.14.0

a) DP1001、DP1003、SK-0403-01 (治療期第1期)、DP1002 (治療期第1期) 及び SK-0403-02 (治療期第1期) 試験の併合成績

長期投与試験において「肝胆道系障害合併なし」と比べて「肝胆道系障害合併あり」の部分集団で発現割合が高かった (5%以上に発現) 有害事象は、単独療法と SU 剤併用療法で認められ、単独療法では「治験中止に至った有害事象」及び「皮膚および皮下組織障害」、SU 剤併用療法では「低血糖症」、「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」であった。単独療法において、「治験中止に至った有害事象」及び「皮膚および皮下組織障害」で「肝胆道系障害合併なし」に比べて「肝胆道系障害合併あり」の部分集団で発現割合が高かった (2%以上に発現) 有害事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 2.4% (2例) 2件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2.4% (2例) 2件、円形脱毛症 2.4% (2例) 2件、そう痒症 3.5% (3例) 3件及び蕁麻疹 3.5% (3例) 4件であった。また、SU 剤併用療法において、「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」で「肝胆道系障害合併なし」と比べて「肝胆道系障害合併あり」の部分集団で発現割合が高い有害事象 (5.0%以上) は上腹部痛 7.5% (3例) 4件、齲歯 10.0% (4例) 4件、下痢 5.0% (2例) 2件、胃潰瘍 5.0% (2例) 2件、胃炎 7.5% (3例) 3件、歯周炎 10.0% (4例) 5件、逆流性食道炎 5.0% (2例) 2件、背部痛 7.5% (3例) 3件及び関節周囲炎 7.5% (3例) 3件であった。これらは、ほとんどが軽度で、特段の対処が必要となった事象について、「肝胆道系障害」合併の有無による違いはなかった。

表 55 スクリーニング時の器官別大分類「肝胆道系障害」合併の有無別の有害事象の発現状況 (52週間投与^{a)})

	合併なし (n=345)	合併あり (n=241)
有害事象全体	84.9 (293) 1003	87.1 (210) 801
重篤な有害事象	8.7 (30) 31	5.4 (13) 13
治験中止に至った有害事象	6.7 (23) 24	6.2 (15) 19
低血糖症	4.3 (15) 16	4.6 (11) 17
SOC「胃腸障害」	31.9 (110) 150	36.5 (88) 132
SOC「皮膚および皮下組織障害」	10.1 (35) 47	12.4 (30) 31
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	15.1 (52) 60	17.8 (43) 48
SOC「臨床検査」	36.2 (125) 207	39.8 (96) 183
SOC「肝胆道系障害」	2.6 (9) 9	2.9 (7) 9

発現割合% (発現例数) 発現件数、MedDRA/J ver.14.0

a) 二重盲検期にプラセボ投与を受けた P/A 群の場合は治療期第2期 (治療期 12~52週) のデータ、二重盲検期に本剤投与を受けた A/A 群の場合は全治療期 (治療期 0

～52 週) のデータ、いずれの投与群においても 200 mg への増量例を含む

長期投与試験で本剤 200 mg へ増量した患者のうち、「肝胆道系障害合併あり」は 184 例であった。長期投与試験における本剤 200 mg への増量された被験者における有害事象の発現状況について、「肝胆道系障害」合併の有無で大きく異なる傾向は認められなかった(表 56)。治験中止に至った有害事象については、「肝胆道系障害合併あり」で多い傾向を認め、有害事象の内訳では、SOC「臨床検査」に分類される有害事象が、増量後において 3 例 (1.6%) 6 件 (アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 3 例 3 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 例 2 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例 1 件) 認められた。そのうち、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加の 1 例 1 件は副作用と判断された。

表 56 スクリーニング時の器官別大分類「肝胆道系障害」合併の有無別の増量後の有害事象の発現状況 (52 週間投与)

	合併なし (n=248)	合併あり (n=184)
有害事象全体	68.5 (170) 389	72.3 (133) 343
重篤な有害事象	5.2 (13) 13	5.4 (10) 10
治験中止に至った有害事象	2.8 (7) 7	6.0 (11) 15
高度の有害事象	1.6 (4) 4	1.6 (3) 3
中等度の有害事象	7.3 (18) 27	6.0 (11) 25
軽度の有害事象	59.7 (148) 358	64.7 (119) 315

発現割合% (発現例数) 発現件数

以上のように、「肝胆道系障害」合併の有無の違いが本剤の安全性に大きな影響を与える可能性は低いと考えられた。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験において、スクリーニング時の器官別大分類「肝胆道系障害」合併の有無によって、単独療法及び併用療法において、有害事象の発現状況に特段の違いはみられないことを確認した。また、トランスアミナーゼの検査値異常が「肝胆道系障害合併あり」でわずかに増える傾向はみられているものの、長期投与試験において 200 mg への増量後の有害事象の発現状況にも大きな違いはないことを確認した。しかしながら、国内臨床試験では観察期開始日のトランスアミナーゼが基準値上限の 2.5 倍を超える患者が除外されていること、肝機能障害患者の検討例数が限られていること、特に高度の肝機能障害患者については国内臨床試験で検討されていないこと等から、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

3) 高齢者

申請者は、以下のように説明している。全データ (単独療法及び併用療法) における年齢別 (65 歳未満、65 歳以上) の有害事象の発現割合は、本剤投与例全例では 65 歳未満で 71.6% (518/723 例)、65 歳以上で 72.2% (197/273 例)、100 mg 群 (200 mg への増量例を含む) では 65 歳未満で 79.0% (415/525 例)、65 歳以上で 81.1% (159/196 例) であった。12 週間投与の併合解析 (単独療法及び併用療法) における年齢別 (65 歳未満、65 歳以上) の有害事象の発現状況は表 57 のとおりであり、有害事象の発現状況に 65 歳未満及び 65 歳以上で大きな違いはなく、本剤の安全性に年齢の影響は認められないと考えられた。

表 57 年齢別（65 歳未満又は 65 歳以上）の有害事象の発現状況（12 週間投与の併合解析（単独療法及び併用療法^{a)}）

	プラセボ群 (n=272)		100 mg 群 (n=578)	
	65 歳未満 (n=201)	65 歳以上 (n=71)	65 歳未満 (n=423)	65 歳以上 (n=155)
有害事象全体	48.3 (97) 142	56.3 (40) 67	51.8 (219) 346	54.8 (85) 156
重篤な有害事象	1.0 (2) 3	0.0 (0) 0	1.7 (7) 7	1.9 (3) 3
治験中止に至った有害事象	3.5 (7) 10	1.4 (1) 2	1.2 (5) 5	4.5 (7) 9
低血糖症	1.0 (2) 2	1.4 (1) 1	1.4 (6) 6	3.2 (5) 5
SOC「胃腸障害」	9.5 (19) 20	14.1 (10) 13	13.2 (56) 65	20.0 (31) 34
SOC「皮膚および皮下組織障害」	1.0 (2) 2	5.6 (4) 4	3.3 (14) 18	3.9 (6) 6
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	4.5 (9) 9	7.0 (5) 6	3.5 (15) 17	4.5 (7) 9

発現割合%（発現例数）発現件数、MedDRA/J ver.14.0

a) DP1001、DP1003、SK-0403-01（治療期第 1 期）、DP1002（治療期第 1 期）及び SK-0403-02（治療期第 1 期）試験の併合成績

長期投与試験（52 週間投与）における有害事象の発現状況は表 58 のとおりであり、65 歳以上で 65 歳未満より発現割合が高くなる傾向はみられなかった。

表 58 年齢別（65 歳未満又は 65 歳以上）の有害事象の発現状況（52 週間投与^{a)}）

	65 歳未満 (n=426)	65 歳以上 (n=160)	65 歳以上の部分集団	
			70 歳未満 (n=96)	70 歳以上 (n=64)
有害事象全体	85.0 (362) 1289	88.1 (141) 515	87.5 (84) 321	89.1 (57) 194
重篤な有害事象	5.4 (23) 23	12.5 (20) 21	14.6 (14) 14	9.4 (6) 7
治験中止に至った有害事象	4.2 (18) 19	12.5 (20) 24	13.5 (13) 17	10.9 (7) 7
軽度の有害事象	73.7 (314) 1218	70.6 (113) 476	68.8 (66) 297	73.4 (47) 179
中等度の有害事象	9.4 (40) 63	12.5 (20) 30	14.6 (14) 19	9.4 (6) 11
高度の有害事象	1.9 (8) 8	5.0 (8) 9	4.2 (4) 5	6.3 (4) 4
低血糖症	4.2 (18) 23	5.0 (8) 10	4.2 (4) 6	6.3 (4) 4
SOC「眼障害」	6.8 (29) 35	13.1 (21) 24	16.7 (16) 17	7.8 (5) 7
SOC「胃腸障害」	31.7 (135) 198	39.4 (63) 84	36.5 (35) 46	43.8 (28) 38
SOC「皮膚および皮下組織障害」	10.8 (46) 59	11.9 (19) 19	6.3 (6) 6	20.3 (13) 13
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	16.2 (69) 79	16.3 (26) 29	14.6 (14) 14	18.8 (12) 15

発現割合%（発現例数）発現件数、MedDRA/J ver.14.0

a) 二重盲検期にプラセボ投与を受けた P/A 群の場合は治療期第 2 期（治療期 12～52 週）のデータ、二重盲検期に本剤投与を受けた A/A 群の場合は全治療期（治療期 0～52 週）のデータ、いずれの投与群においても 200 mg への増量例を含む

また、増量後の有害事象の発現状況は表 59 のとおりであった。

表 59 年齢別（65 歳未満又は 65 歳以上）の増量後の有害事象の発現状況（52 週間投与）

	65 歳未満 (n=317)	65 歳以上 (n=115)	65 歳以上の部分集団	
			70 歳未満 (n=70)	70 歳以上 (n=45)
有害事象全体	68.5 (217) 516	74.8 (86) 216	77.1 (54) 146	71.1 (32) 70
重篤な有害事象	3.5 (11) 11	10.4 (12) 12	12.9 (9) 9	6.7 (3) 3
治験中止に至った有害事象	2.5 (8) 9	8.7 (10) 13	10.0 (7) 10	6.7 (3) 3
軽度の有害事象	61.2 (194) 475	63.5 (73) 198	64.3 (45) 134	62.2 (28) 64
中等度の有害事象	6.0 (19) 37	8.7 (10) 15	10.0 (7) 10	6.7 (3) 5
高度の有害事象	1.3 (4) 4	2.6 (3) 3	2.9 (2) 2	2.2 (1) 1
低血糖症	1.9 (6) 8	3.5 (4) 5	4.3 (3) 4	2.2 (1) 1
SOC「眼障害」	4.7 (15) 15	8.7 (10) 11	12.9 (9) 10	2.2 (1) 1
SOC「胃腸障害」	18.3 (58) 85	21.7 (25) 28	24.3 (17) 20	17.8 (8) 8
SOC「皮膚および皮下組織障害」	6.6 (21) 25	7.8 (9) 9	4.3 (3) 3	13.3 (6) 6
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	10.1 (32) 33	13.0 (15) 17	11.4 (8) 8	15.6 (7) 9

発現割合%（発現例数）発現件数、MedDRA/J ver.14.0

「重篤な有害事象」、「治験中止に至った有害事象」、「高度の有害事象」等、65 歳未満に比べて 65 歳以上で発現割合が高くなる傾向が認められたが、65 歳以上の部分集団における

「70歳未満」と「70歳以上」で比べると「70歳以上」で増量後に一貫して発現割合が高い傾向はみられなかった。

機構は、申請者の説明は了承できるものと考えるが、製造販売後調査において引き続き高齢者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

(7) 製造販売後調査の計画について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

本剤の使用実態下における安全性及び有効性に係る情報収集を目的とした長期使用に関する特定使用成績調査（観察期間3年間、調査予定症例数3000例）の実施を予定している。

機構は、以下のように考える。当該調査においては、低血糖症、胃腸障害、膵炎、肝機能障害等の安全性に係る情報、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に係る情報や有効性に係る情報、心血管系リスクに関する情報を収集する必要があると考える。なお、製造販売後調査の調査項目等の詳細は、専門協議を踏まえた上で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

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の2型糖尿病に対する有効性は示されていると判断する。安全性については、許容可能と考えるものの、低血糖症、胃腸障害、膵炎、肝機能障害等の安全性に係る情報、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に係る情報や有効性について、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

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

審査報告 (2)

平成 24 年 7 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名]	スイニー錠 100 mg ¹⁾ 、バスコア錠 100mg ²⁾ (バスコアコーワ錠 100mg から変更)
[一 般 名]	アナグリプチン
[申 請 者 名]	株式会社三和化学研究所 ¹⁾ 、興和株式会社 ²⁾
[申請年月日]	平成 23 年 12 月 22 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

本剤単独療法、 α -GI 併用療法、BG 剤併用療法、SU 剤併用療法及び TZD 剤併用療法の有効性は示されていると考えた機構の判断は、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。国内臨床試験における有害事象及び副作用の発現状況から、単独療法及び併用療法における安全性は許容可能と考えた。なお、SU 剤（グリメピリド）の用量に応じて低血糖症の発現割合が高くなる傾向は臨床試験において認められてはいないが、低血糖症は患者の長期予後に関連する重要な副作用であることから、既承認の DPP-4 阻害薬と同様に SU 剤との併用療法を行う場合には SU 剤の減量を考慮する旨を添付文書において注意喚起する必要があるとあり、また、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。以上の機構の判断は、専門委員に支持された（低血糖症以外の事象を含めた安全性に関する情報収集については「(5) 製造販売後調査の計画について」の項を参照）。

(3) 効能・効果及び用法・用量について

機構は、国内臨床試験成績から、効能・効果を本剤単独療法、 α -GI 併用療法、BG 剤併用療法、SU 剤併用療法及び TZD 剤併用療法とすること、及び通常の用法・用量として 1 回 100 mg を 1 日 2 回朝夕に経口投与とすること、効果不十分な場合に 1 回量を 200 mg まで増量可能とすることに問題はないと考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(4) 腎機能障害患者について

機構は、以下のように考えた。腎機能低下によって本剤の曝露量は増加することから、重度の腎機能障害患者については、用法・用量を1回100 mg 1日1回と調節する旨の注意喚起が必要であるとの申請者の説明に大きな問題はないと考えた。しかしながら、腎機能障害患者における検討例数が限られていることを踏まえ、製造販売後調査において引き続き腎機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要があると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された（「(5) 製造販売後調査の計画について」の項を参照）。

(5) 製造販売後調査の計画について

機構は、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に係る情報収集を目的とした長期使用に関する特定使用成績調査（観察期間3年間、調査予定症例数3000例）においては、低血糖症、胃腸障害、膵炎、肝機能障害等の安全性に係る情報、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に係る情報や有効性に係る情報、心血管系リスクに関する情報を収集する必要があると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員から、重度腎機能障害において減量された場合の長期投与時の情報を収集すべきであるとの意見が示された。以上を踏まえ機構は、製造販売後調査の計画案を提示するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。長期使用に関する特定使用成績調査において、低血糖症、胃腸障害（消化管の出血、膵炎を含む）、免疫系障害及び過敏症反応、皮膚及び皮下組織障害、筋骨格系及び結合組織障害、肝機能障害、腎機能障害、心血管系リスク、腫瘍発生等の有害事象に関する情報を収集し、これらを含めて重篤な有害事象が報告された場合には、さらに詳細な情報（症例経過、画像診断結果及び臨床検査値等）を収集する。また、750 mg/日を超えるメトホルミンとの併用例を含めた併用薬に関する情報についても収集する予定である。心血管イベントについては、血圧、脈拍を調査項目とし、心血管死（致死性脳卒中及び致死性心筋梗塞を含む）、非致死性脳梗塞、非致死性心筋梗塞、不安定狭心症による入院、安定狭心症、一過性脳虚血発作、うっ血性心不全による入院、冠動脈血行再建術（CABG, PCI）による入院等の有無を調査する。また、イベントとして報告された場合は、さらに詳細な情報（症例経過、画像診断の結果、心電図及び臨床検査値等）も収集する予定である。さらに、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における有効性についても、層別解析を実施し検討する。なお、長期使用に関する特定使用成績調査では、評価可能な3年間長期投与継続完了例数として3000例を確保するために、6000例の症例登録を目標とする予定である。

機構は、回答を了承した。

(6) 販売名について

以下の販売名について、申請者より変更する旨の申し出があった。

承認申請時	変更後（下線部変更）
ベスコア <u>コーワ</u> 錠 100 mg	ベスコア錠 100 mg

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。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。

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、5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4、5.3.5.1-5) に対して GCP 実地調査を実施した。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. 審査報告 (1) の訂正事項

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

頁	行	改訂前	改訂後
12	10	(Na、Ca 及び Cl イオン)	(Na、 <u>K</u> 及び Cl イオン)
12	12	Na 及び Ca イオン	Na 及び <u>K</u> イオン
38	19	用法・用量は、プラセボ又は本剤 100 mg を 1 日 2 回・・・	用法・用量は、プラセボ又は本剤 100 mg を <u>1 回 2 錠</u> 、1 日 2 回・・・

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬・劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

2 型糖尿病

ただし、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 α -グルコシダーゼ阻害剤を使用
- ③ 食事療法、運動療法に加えてビグアニド系薬剤を使用
- ④ 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
- ⑤ 食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用

[用法・用量]

通常、成人にはアナグリプチンとして 1 回 100 mg を 1 日 2 回朝夕に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 1 回量を 200 mg まで増量することができる。