

## 審査報告書

平成 25 年 1 月 15 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]	エクア錠 50 mg
[一 般 名]	ビルダグリプチン
[申 請 者 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 3 月 29 日
[剤形・含量]	1 錠中に、ビルダグリプチンを 50 mg 含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

## 審査結果

平成 25 年 1 月 15 日

[販 売 名]            エクア錠 50 mg  
[一 般 名]            ビルダグリプチン  
[申 請 者 名]        ノバルティス ファーマ株式会社  
[申 請 年 月 日]      平成 24 年 3 月 29 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。低血糖症、肝機能障害、膵炎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等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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

[効能・効果]            2 型糖尿病  
[用法・用量]            通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50 mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50 mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。

## 審査報告 (1)

平成 24 年 11 月 28 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	エクア錠 50 mg
[一 般 名]	ビルダグリプチン
[申 請 者]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 3 月 29 日
[剤形・含量]	1 錠中に、ビルダグリプチンを 50 mg 含有する錠剤
[申請時効能・効果]	2 型糖尿病 <u>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。</u> <u>①食事療法、運動療法のみ</u> <u>②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用</u> (下線部削除 <sup>1)</sup> )
[申請時用法・用量]	通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50 mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50 mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。 (変更なし)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

エクア錠 50 mg は、スイスのノバルティス ファーマ社が開発したジペプチジルペプチダーゼ-4 (Dipeptidyl peptidase-4、以下、「DPP-4」) 阻害薬であるビルダグリプチン (以下、「本薬」) を有効成分とする錠剤 (以下、「本剤」) である。本邦では 2010 年 1 月に「2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用」の効能・効果にて承認されている。今般申請者は、国内第 III 相試験等の成績に基づき、効能・効果を「2 型糖尿病」へ変更することを目的として、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2012 年 10 月現在、海外において本剤は欧州を含む世界 104 カ国で承認されている。

#### 2. 品質に関する資料

<sup>1</sup> 『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』(平成 22 年 7 月 9 日付 薬食審査発 0709 第 1 号) に基づき、現時点の医療現場で本剤との併用が想定される他の経口血糖降下薬 (ビッグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬及び速効型インスリン分泌促進薬) との併用療法に係る長期投与試験が実施され、当該試験成績と既承認効能に係る臨床試験成績を以て効能・効果を「2 型糖尿病」に変更することが可能と申請者は判断し、承認申請を行った。

＜提出された資料の概略＞

初回申請時に評価済みであるため、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

新たな資料は提出されていない。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

初回申請時に評価済みであるため、新たな資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

初回申請時に評価済みであるため、新たな資料は提出されていない。

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＞

ヒト血漿中及び尿中の本薬及び主要代謝物である M20.7 の定量には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、定量下限は血漿中本薬及び M20.7 で 2.00 ng/mL、尿中本薬及び M20.7 で 5.00 ng/mL であった。

(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、日本人 2 型糖尿病患者を対象としたボグリボースとの薬物相互作用試験 (1103 試験) の成績、参考資料として、外国人を対象とした腎機能障害患者における薬物動態の検討試験 (2115 試験) の成績及び腎機能障害患者を対象とした母集団薬物動態 (PPK) 解析の結果 (5.3.3.5-1) が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) 薬物相互作用の検討

ボグリボースとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-1 : 1103 試験<20██年██月～██月>)

日本人 2 型糖尿病患者<sup>2</sup> (目標被験者数 24 例) を対象に、本剤の定常状態における薬物動態及び薬力学に及ぼすボグリボースの影響並びに併用時の安全性を検討するため、無作為化非盲検 3 剤 3 期クロスオーバー試験が実施された。

<sup>2</sup> 主な選択基準: 食事・運動療法を 8 週間以上継続しており、スクリーニング前 8 週間は経口血糖降下薬を使用していない HbA1c (NGSP 値) が 6.5 以上 10.0 %以下、BMI が 20 以上 35 kg/m<sup>2</sup> 以下である 20 歳以上 64 歳以下の 2 型糖尿病患者。

用法・用量は、投与期 1、投与期 2 及び投与期 3 に、本剤 50 mg/回を 1 日 2 回（朝夕食直前）3 日間経口投与（投与 3 日目は朝のみ）、ボグリボース 0.2 mg/回を 1 日 3 回（毎食直前）3 日間経口投与（投与 3 日目は朝昼のみ）又は本剤 50 mg/回を 1 日 2 回（朝夕食直前）とボグリボース 0.2 mg/回を 1 日 3 回（毎食直前）3 日間併用にて経口投与（投与 3 日目は本剤は朝のみ、ボグリボースは朝昼のみ）とされた。各期のウォッシュアウト期間は 1～12 日間とされた。

総投与例数 24 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。

薬物動態について、本剤の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12h}$  の幾何平均の比（併用投与時/本剤単独投与時）とその 90%信頼区間は、0.66 [0.62, 0.70] 及び 0.77 [0.73, 0.81] であり、ボグリボースとの併用により  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12h}$  は、それぞれ 34%及び 23%低下した。

薬力学について、血漿中 DPP-4 阻害率の幾何平均の比（併用投与時/本剤単独投与時）とその 90%信頼区間は、 $E_{max}$  で 0.99 [0.83, 1.18]、 $AUE_{0-12h}$  で 1.00 [0.78, 1.28] であった。

安全性について、有害事象は認められなかった。

## (2) 内因性要因の検討

腎機能障害者における薬物動態の検討試験（5.3.3.3-1：2115 試験<20██年██月～20██年██月>参考資料）

外国人健康成人及び腎機能障害者<sup>3</sup>（目標被験者数 96 例、各群 16 例）を対象に、本剤の薬物動態、薬力学及び安全性を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 50 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与とされた。

総投与例数 96 例全例が安全性解析対象集団及び初回投与日の薬物動態及び薬力学解析対象集団とされた。有害事象（低血糖症及び起立性低血圧）により治験を中止した重度腎機能障害者 2 例及び同意撤回により治験を中止した健康成人 1 例を除く 93 例が最終投与日（投与 14 日目）の薬物動態及び薬力学解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤を反復投与したときの腎機能障害者と健康成人における薬物動態パラメータは、表 1（初回投与日）及び表 2（最終投与日（投与 14 日目））のとおりであった。

<sup>3</sup> Cockcroft-Gault の計算式により算出されたクレアチニンクリアランス ( $CL_{CR}$ ) から、正常 ( $CL_{CR}>80$  mL/min)、軽度腎機能障害者 ( $50\leq CL_{CR}\leq 80$  mL/min)、中等度腎機能障害者 ( $30\leq CL_{CR}\leq 50$  mL/min) 及び重度腎機能障害者 ( $CL_{CR}<30$  mL/min) に分類された。

表1 本剤を反復投与したときの腎機能障害者と健康成人<sup>a)</sup>における薬物動態パラメータ（初回投与日）

パラメータ	軽度障害 (n=16)	健康成人 <sup>a)</sup> (n=16)	中等度障害 (n=16)	健康成人 <sup>a)</sup> (n=16)	重度障害 (n=18)	健康成人 <sup>a)</sup> (n=14)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	296.4±124.0	245.1±72.8	337.1±107.7	256.0±63.1	383.7±155.3	277.5±78.0
AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	1215.2±470.5	961.0±215.8	1689.4±580.1	1022.4±187.8	1989.8±832.6	994.5±242.9
t <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (h)	1.5 (0.5-3.0)	1.5 (0.5-2.0)	1.5 (1.0-3.0)	1.5 (0.5-3.0)	2.0 (0.5-4.0)	1.3 (1.0-2.1)
CL/F (L/h)	70.4±113.9	54.6±12.6	33.0±11.1	46.6±15.9	24.8±13.4	53.1±13.0
Vz/F (L)	210.2±261.6	196.9±137.6	146.5±78.9	123.9±54.5	123.5±90.8	167.0±52.5
CLr (L/h)	7.4±2.3	10.8±2.9	3.4±1.6	10.3±3.0	1.6±0.6	11.4±4.3
t <sub>1/2</sub> (h)	2.3±0.5	2.5±1.5	3.0±0.9	1.9±0.4	3.4±1.2	2.3±1.1

平均値±標準偏差

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC<sub>t</sub>：投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積、t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、CL/F：みかけのクリアランス、Vz/F：みかけの分布容積、CLr：腎クリアランス、t<sub>1/2</sub>：消失半減期

a) それぞれの腎機能障害者集団に対して、性別、年齢及びBMIが近似した健康成人集団

b) 中央値（最小値-最大値）

表2 本剤を反復投与したときの腎機能障害者と健康成人<sup>a)</sup>における薬物動態パラメータ（最終投与日（投与14日目））

パラメータ	軽度障害 (n=16)	健康成人 <sup>a)</sup> (n=16)	中等度障害 (n=16)	健康成人 <sup>a)</sup> (n=15)	重度障害 (n=16)	健康成人 <sup>a)</sup> (n=14)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	325.6±77.1	244.9±83.2	343.2±139.3	257.6±95.6	361.4±136.6	252.5±57.5
AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	1323.4±290.9	953.7±214.7	1810.3±688.5	1038.3±263.6	2113.2±1130.2	980.2±239.6
t <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (h)	1.5 (0.5-2.0)	1.5 (0.5-3.0)	2.0 (0.5-3.0)	1.5 (0.5-3.0)	1.8 (1.0-3.0)	1.5 (1.0-2.0)
CL/F (L/h)	39.3±7.3	55.6±15.3	30.9±9.5	51.6±15.1	25.5±12.4	53.6±11.8
Vz/F (L)	149.2±62.6	229.7±147.0	139.3±73.1	161.3±77.3	125.4±77.1	270.9±315.2
CLr (L/h)	6.7±1.4	10.9±2.6	3.7±1.7	9.7±2.3	1.6±0.7	9.2±2.4
t <sub>1/2</sub> (h)	2.7±1.2	2.9±2.2	3.1±1.0	2.1±0.6	3.6±1.3	3.3±2.9

平均値±標準偏差

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC<sub>t</sub>：投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積、t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、CL/F：みかけのクリアランス、Vz/F：みかけの分布容積、CLr：腎クリアランス、t<sub>1/2</sub>：消失半減期

a) それぞれの腎機能障害者集団に対して、性別、年齢及びBMIが近似した健康成人集団

b) 中央値（最小値-最大値）

腎機能障害者と健康成人における薬物動態パラメータの幾何平均の比（腎機能障害者/健康成人）とその90%信頼区間は、表3のとおりであった。

表3 腎機能障害者と健康成人<sup>a)</sup>における薬物動態パラメータの幾何平均の比（腎機能障害者/健康成人）とその90%信頼区間

パラメータ	初回投与日			最終投与日（投与14日目）		
	軽度障害	中等度障害	重度障害	軽度障害	中等度障害	重度障害
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1.08 [0.85, 1.36]	1.30 [1.03, 1.64]	1.33 [1.05, 1.68]	1.37 [1.17, 1.60]	1.32 [1.12, 1.55]	1.36 [1.15, 1.61]
AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	1.13 [0.92, 1.38]	1.60 [1.30, 1.96]	1.93 [1.57, 2.37]	1.40 [1.24, 1.57]	1.71 [1.52, 1.93]	2.00 [1.77, 2.26]

a) それぞれの腎機能障害者集団に対して、性別、年齢及びBMIが近似した健康成人集団

本薬の主要代謝物（M20.7）について、最終投与日（投与14日目）のM20.7のC<sub>max</sub>は、健康成人と比較して軽度、中等度及び重度腎機能障害者で1.57、2.56及び5.55倍、AUC<sub>t</sub>はそれぞれ1.66、3.20及び7.30倍であった。

薬力学について、腎機能障害者及び健康成人ともに投与開始12時間後まで90～100%のDPP-4阻害率が維持された。

安全性について、有害事象は96例中33例（34.4%）に認められた。全体で3例以上に認められた有害事象は、頭痛（9例：軽度腎機能障害者1例、中等度腎機能障害者1例、重度

腎機能障害者 1 例、健康成人 6 例<sup>4)</sup>、下痢 (3 例：軽度腎機能障害者 1 例、中等度腎機能障害者 1 例、健康成人 1 例<sup>5)</sup>)、鼻咽頭炎 (3 例：中等度腎機能障害者 1 例、重度腎機能障害者 2 例) 及び疲労 (3 例：重度腎機能障害者 1 例、健康成人 2 例<sup>6)</sup>) であった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (以下、「副作用」) は、頭痛 (5 例：軽度腎機能障害者 1 例、重度腎機能障害者 1 例、健康成人 3 例<sup>7)</sup>)、下痢 (2 例：軽度腎機能障害者 1 例、健康成人 1 例<sup>5)</sup>) 及び疲労 (3 例：重度腎機能障害者 1 例、健康成人 2 例<sup>6)</sup>) であった。有害事象の重症度は、重度腎機能障害者 1 例で発現した低血糖症が重度であった以外は軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、重度腎機能障害者 2 例に発現した低血糖症及び起立性低血圧であったが、治験薬との因果関係は否定された。低血糖症は、重度腎機能障害者 2 例に認められ、重症度は軽度及び重度とされ、治験薬との因果関係は否定された。臨床検査において中等度腎機能障害者 1 例のリパーゼが基準値を上回り有害事象とされた。心電図において、重度腎機能障害者 1 例に治験終了時に不整脈が認められ有害事象とされた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

#### <審査の概略>

##### ボグリボースとの併用時の薬物相互作用について

機構は、ボグリボース (0.2 mg/回、1 日 3 回投与) との併用により本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12h}$  がそれぞれ 34 %及び 23 %低下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。ボグリボースはほとんど吸収されず、腸管腔内で薬効を発現する薬剤であることから、全身循環で本薬と薬物相互作用を引き起こす可能性は低く、腸管腔内での相互作用により本薬の吸収が低下したと考えられる。本薬は速やかに上部小腸から吸収される薬剤であること、及びボグリボースの作用部位は主に上部小腸であることから、上部小腸での相互作用により本薬の吸収が低下したと推察される。相互作用がみられた機序は不明であるが、ボグリボースが糖質の消化及び吸収に影響した結果、腸内細菌スペクトルが変化することで、腸内の生理状態の変化又は腸の活動亢進により本薬の吸収に影響を及ぼした可能性が考えられる。一方、投与 4~12 時間後までの血漿中本薬濃度については、ボグリボース併用時と本剤単独投与時との差はそれ以前の血漿中本薬濃度の差と比較して小さかったことから、上部小腸以降の腸管での本薬の吸収は影響を受けにくいことが示唆された。このため、 $C_{max}$  の低下の割合 (34 %) と比較して  $AUC_{0-12h}$  の低下の割合 (23 %) が小さかったと考えられる。

機構は、ボグリボースの最大用量 (0.3 mg/回、1 日 3 回投与) との併用時に、本薬の曝露量がさらに減少する可能性及び薬力学に及ぼす影響について説明するよう求めた。

<sup>4</sup> 軽度腎機能障害者の対照となる健康成人：1 例、中等度腎機能障害者の対照となる健康成人：4 例、重度腎機能障害者の対照となる健康成人：1 例

<sup>5</sup> 軽度腎機能障害者の対照となる健康成人

<sup>6</sup> 中等度腎機能障害者の対照となる健康成人：1 例、重度腎機能障害者の対照となる健康成人：1 例

<sup>7</sup> 中等度腎機能障害者の対照となる健康成人：2 例、重度腎機能障害者の対照となる健康成人：1 例

申請者は、以下のように回答した。ボグリボースとの相互作用の機序が不明であるため、ボグリボースを最大用量（0.3 mg/回）まで増量したときに本薬の吸収がさらに低下し、曝露量が減少する可能性は否定できず、また、薬力学に対する影響も不明である。しかしながら、投与 $\square$ ～ $\square$ 時間後の血漿中本薬濃度がさらに一律に $\square$ %低下したと仮定しても、投与 $\square$ 時間後までの血漿中本薬濃度は DPP-4 に対する IC<sub>90</sub> 値（15 ng/mL）を上回っており（投与 $\square$ 時間後の推定値：21.5 ng/mL）、投与 $\square$ 時間後においても IC<sub>90</sub> 値をわずかに下回る程度であると推定される（投与 $\square$ 時間後の推定値：9.0 ng/mL）ことから、DPP-4 阻害率は十分に維持されると考える。また、ボグリボースと本薬の相互作用は、主に上部小腸で生じると推察されることから、投与後からの時間が比較的長い時間（投与 $\square$ ～ $\square$ 時間後）に血漿中本薬濃度に影響を与える可能性は低いと考える。したがって、投与 $\square$ ～ $\square$ 時間後の DPP-4 阻害率への影響は前述の推定よりも小さくなると考える。本薬と経口血糖降下薬を併用したときの長期安全性を検討した国内併用療法長期投与試験（1308 試験）におけるボグリボース 0.2 mg/回 1 日 3 回と併用した群（27 例）（以下、「0.2 mg/回群」と 0.3 mg/回 1 日 3 回と併用した群（14 例）（以下、「0.3 mg/回群」）での安全性を比較した。その結果、器官別大分類別の有害事象の発現割合は、0.2 mg/回群では、「感染症および寄生虫症」63.0 %（17/27 例）、「胃腸障害」25.9 %（7/27 例）、「筋骨格系および結合組織障害」14.8 %（4/27 例）の順に高く、0.3 mg/回群においても同様に「感染症および寄生虫症」57.1 %（8/14 例）、「胃腸障害」35.7 %（5/14 例）、「筋骨格系および結合組織障害」が 35.7 %（5/14 例）の順に高く、類似した安全性プロファイルを示した。また、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬（以下、「 $\alpha$ -GI」）併用群全体として顕著な HbA1c 低下が認められており（最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量（平均値 $\pm$ 標準誤差）：-0.94 $\pm$ 0.10 %）、他の経口血糖降下薬との併用群と比較しても大きな違いはなかった。以上より、ボグリボース最大用量（0.3 mg/回、1 日 3 回投与）との併用時に本薬の曝露量がさらに減少する可能性は否定できないものの、DPP-4 阻害率に対する影響は小さく、有効性が減弱する可能性は低いと考える。

機構は、回答を了承した。

### (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、第 III 相試験である国内併用療法長期投与試験（1308 試験）及び初回申請時に評価済みの国内長期投与試験（1304 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、海外第 III 相試験 5 試験の成績が提出された。なお、以下において HbA1c は JDS 値で表記されている。

#### (1) 国内併用療法長期投与試験（5.3.5.2-1：1308 試験<2010 年 6 月～2012 年 1 月>）

2 型糖尿病患者<sup>8</sup>（目標被験者数 216 例、各併用群 54 例）を対象に、本剤とビッグアナイド

<sup>8</sup> 主な選択基準：スクリーニング時（治験薬投与開始2週前）において、BMIが20以上35 kg/m<sup>2</sup>以下、HbA1c（JDS値）が6.5以上



系薬剤（以下、「BG」）、チアゾリジン系薬剤（以下、「TZD」）、 $\alpha$ -GI 又は速効型インスリン分泌促進薬（以下、「グリニド」）との長期併用時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

本試験は、観察期（2週間）、治療期（52週間）から構成された。

用法・用量は、本剤 50 mg を 1 日 2 回朝夕に 52 週間経口投与とされた。併用する経口血糖降下薬は、スクリーニング時の 8 週間前からの用法・用量を維持するとされた。なお、治験責任（分担）医師が有害事象により投与継続が困難であると判断した場合は、症状の種類・程度などを勘案し、本剤 50 mg 1 日 1 回朝投与への減量を検討することとされたが、減量した場合は再度 50 mg 1 日 2 回投与へ増量することは不可とされた。

総投与例数 245 例（メトホルミン塩酸塩（以下、「メトホルミン」）併用群<sup>9</sup>58 例、ピオグリタゾン塩酸塩（以下、ピオグリタゾン）併用群<sup>10</sup>62 例、 $\alpha$ -GI 併用群<sup>11</sup>62 例、グリニド併用群<sup>12</sup>63 例）全例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下、「FAS」）とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。治験薬投与開始日から起算して 52 週目時点での完了例は、211 例（メトホルミン併用群 53 例、ピオグリタゾン併用群 52 例、 $\alpha$ -GI 併用群 58 例、グリニド併用群 48 例）であった。治験中止例は 34 例であり、中止理由の内訳はメトホルミン併用群 5 例（有害事象 3 例、治験実施計画書からの逸脱 2 例）、ピオグリタゾン併用群 10 例（有害事象 4 例、治療効果不十分 3 例、管理上の問題 2 例、同意撤回 1 例）、 $\alpha$ -GI 併用群 4 例（有害事象 4 例）、グリニド併用群 15 例（有害事象 6 例、同意撤回 5 例、治療効果不十分 4 例）であった。

有効性について、主要評価項目は設定されず、副次評価項目とされた FAS における投与開始時から最終評価時までの HbA1c 変化量は、表 4 のとおりであった。また、本治験開始時から最終評価時までの HbA1c の推移は、図 1 のとおりであった。

表 4 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 <sup>a)</sup>	最終評価時 <sup>b)</sup>	変化量 [95%信頼区間]
メトホルミン併用群 (n=58)	7.40±0.87	6.65±1.05	-0.75±0.85 [-0.97, -0.52]
ピオグリタゾン併用群 (n=62)	7.40±0.91	6.49±0.91	-0.92±0.65 [-1.08, -0.75]
$\alpha$ -GI 併用群 (n=62)	7.26±0.76	6.32±0.54	-0.94±0.81 [-1.15, -0.74]
グリニド併用群 (n=63)	7.57±0.89	6.93±1.24	-0.64±0.85 [-0.85, -0.43]

単位：%、平均値±標準偏差

a) 投与開始時の測定値が欠測の場合は、投与開始時より前の直近の測定値が採用された。

b) LOCF による欠測値の補完。

10%以下、空腹時血糖値が270 mg/dL未満で、スクリーニング時までの過去8週間以上メトホルミン、ピオグリタゾン、 $\alpha$ -GI 又は速効型インスリン分泌促進薬の単独投与を受けており、スクリーニング時までの8週間にわたり同一用量で投与された20歳以上の2型糖尿病患者。

<sup>9</sup> メトホルミン塩酸塩として 500 mg/日：27 例、750 mg/日：29 例、1000 mg/日以上：2 例

<sup>10</sup> ピオグリタゾンとして 15 mg/日：35 例、30 mg/日：27 例

<sup>11</sup> アカルボース 8 例（150 mg/日：7 例、300 mg/日：1 例）、ミグリトール 13 例（150 mg/日）、ボグリボース 41 例（0.6 mg/日：27 例、0.9 mg/日：14 例）

<sup>12</sup> ミチグリニドカルシウム水和物 28 例（ミチグリニドカルシウム水和物として 15 mg/日：5 例、30 mg/日：22 例、その他：1 例）、ナテグリニド 35 例（270 mg/日：35 例）

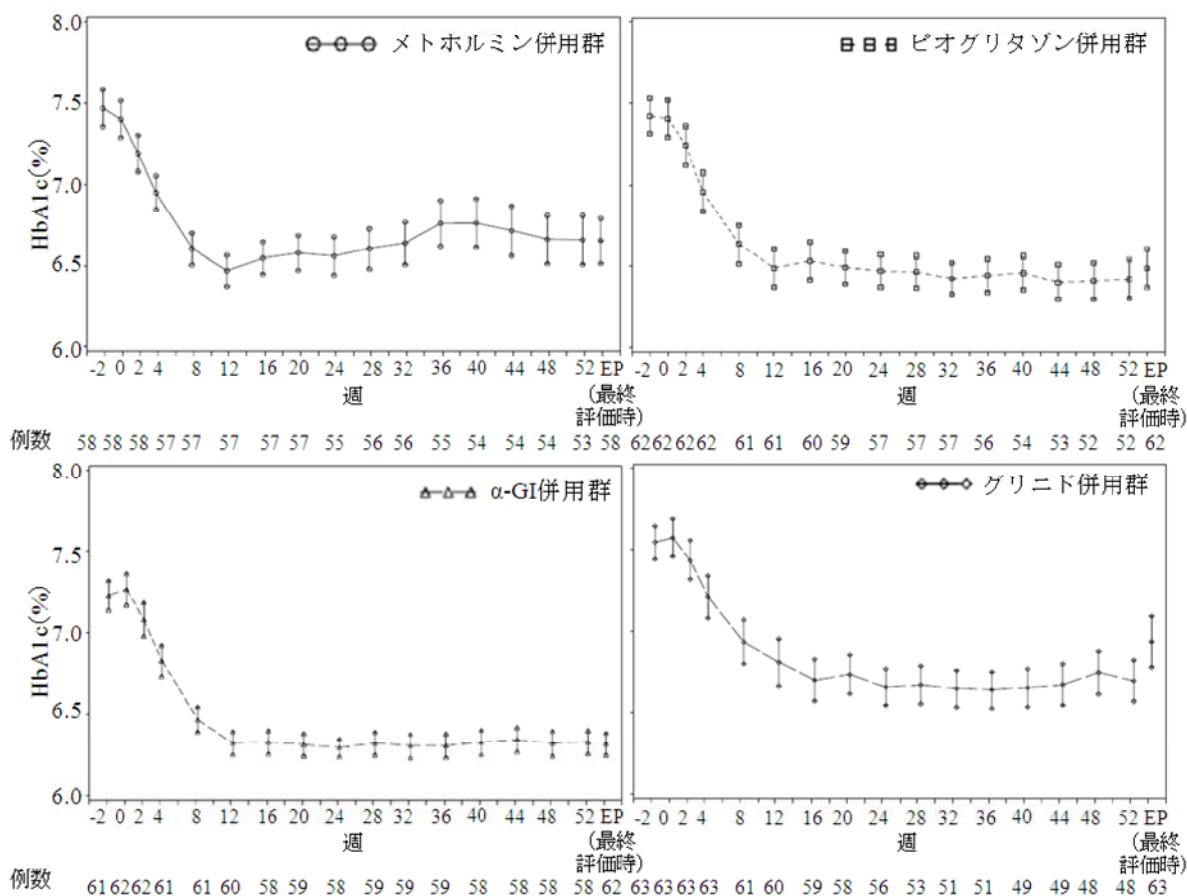


図1 本試験開始時から最終評価時までのHbA1cの推移(1308試験)(平均値±標準誤差)

投与開始時から最終評価時までの空腹時血糖値変化量(LOCF、平均値±標準偏差、以下同様)は、メトホルミン併用群 $-14.0 \pm 28.8$  mg/dL、ピオグリタゾン併用群 $-19.6 \pm 23.1$  mg/dL、 $\alpha$ -GI併用群 $-17.0 \pm 27.5$  mg/dL、グリニド併用群 $-18.8 \pm 36.5$  mg/dLであった。投与開始時から最終評価時までの体重変化量(LOCF、平均値±標準偏差、以下同様)は、メトホルミン併用群 $0.51 \pm 2.52$  kg、ピオグリタゾン併用群 $2.11 \pm 2.50$  kg、 $\alpha$ -GI併用群 $0.45 \pm 2.54$  kg、グリニド併用群 $1.17 \pm 2.23$  kgであった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、メトホルミン併用群では94.8%(55/58例)及び29.3%(17/58例)、ピオグリタゾン併用群では83.9%(52/62例)及び24.2%(15/62例)、 $\alpha$ -GI併用群では85.5%(53/62例)及び12.9%(8/62例)、グリニド併用群では82.5%(52/63例)及び15.9%(10/63例)であった。いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及びその副作用は、表5のとおりであった。

表5 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及びその副作用（安全性解析対象集団）

事象名	メトホルミン併用群 (n=58)		ピオグリタゾン併用 群 (n=62)		α-GI 併用群 (n=62)		グリニド併用群 (n=63)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての有害事象	94.8 (55)	29.3 (17)	83.9 (52)	24.2 (15)	85.5 (53)	12.9 (8)	82.5 (52)	15.9 (10)
アレルギー性結膜炎	6.9 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.2 (2)	0.0 (0)
眼乾燥	0.0 (0)	0.0 (0)	6.5 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)
便秘	15.5 (9)	5.2 (3)	4.8 (3)	3.2 (2)	6.5 (4)	3.2 (2)	7.9 (5)	3.2 (2)
下痢	8.6 (5)	3.4 (2)	1.6 (1)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
胃炎	8.6 (5)	1.7 (1)	6.5 (4)	0.0 (0)	3.2 (2)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)
歯周炎	0.0 (0)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)	6.5 (4)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)
空腹	5.2 (3)	1.7 (1)	1.6 (1)	1.6 (1)	1.6 (1)	0.0 (0)	3.2 (2)	3.2 (2)
末梢性浮腫	1.7 (1)	0.0 (0)	6.5 (4)	3.2 (2)	3.2 (2)	0.0 (0)	1.6 (1)	1.6 (1)
気管支炎	8.6 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.8 (3)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	29.3 (17)	0.0 (0)	21.0 (13)	0.0 (0)	40.3 (25)	0.0 (0)	31.7 (20)	0.0 (0)
咽頭炎	17.2 (10)	1.7 (1)	4.8 (3)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)
上気道感染	5.2 (3)	0.0 (0)	6.5 (4)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)	6.3 (4)	0.0 (0)
挫傷	5.2 (3)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)	7.9 (5)	0.0 (0)
血中アミラーゼ増加	5.2 (3)	5.2 (3)	4.8 (3)	3.2 (2)	3.2 (2)	3.2 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
C-反応性蛋白増加	6.9 (4)	3.4 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)
関節痛	5.2 (3)	1.7 (1)	1.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)
背部痛	5.2 (3)	0.0 (0)	6.5 (4)	0.0 (0)	8.1 (5)	0.0 (0)	4.8 (3)	0.0 (0)
変形性関節症	5.2 (3)	0.0 (0)	4.8 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.2 (2)	0.0 (0)
浮動性めまい	3.4 (2)	1.7 (1)	3.2 (2)	1.6 (1)	3.2 (2)	0.0 (0)	7.9 (5)	4.8 (3)
頭痛	5.2 (3)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)	4.8 (3)	0.0 (0)
感覚鈍麻	0.0 (0)	0.0 (0)	4.8 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	6.3 (4)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J（ver.14.1）

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は15例に19件認められ、その内訳はメトホルミン併用群4例6件（正常圧水頭症/腰部脊柱管狭窄症/脊椎すべり症、白内障、卵巣嚢胞、甲状腺癌）、ピオグリタゾン併用群5例7件（痔瘻/結腸癌、腱断裂/創傷、白内障、結腸ポリープ、脊椎圧迫骨折）、α-GI併用群4例4件（脊椎圧迫骨折2例、大動脈瘤、良性前立腺肥大症、各1例）、グリニド併用群2例2件（脳出血、脳血管発作）であった。なお、治験薬投与中止7日後にメトホルミン併用群の1例に食道癌が報告された。メトホルミン併用群の甲状腺癌及び食道癌（治験薬投与中止後の発現）並びにピオグリタゾン併用群の結腸ポリープは副作用と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は17例に22件認められた。その内訳はメトホルミン併用群3例3件（白内障、甲状腺癌、食道癌）、ピオグリタゾン併用群4例4件（結腸癌、脊椎圧迫骨折、突発性難聴、体重増加）、α-GI併用群4例6件（血中アミラーゼ増加2件/リパーゼ増加、脊椎圧迫骨折、大動脈瘤、肝機能異常）、グリニド併用群6例9件（脳出血、脳血管発作、浮動性めまい/悪心/動悸/多汗症、肝酵素上昇、感染性腹膜炎、網膜剥離）であった。メトホルミン併用群の甲状腺癌、食道癌、α-GI併用群の血中アミラーゼ増加2件/リパーゼ増加、肝機能異常、グリニド併用群の浮動性めまい/悪心/動悸/多汗症、肝酵素上昇は副作用と判断された。治験薬の休薬又は減量を要した有害事象は3例に10件（α-GI併用群1例2件（十二指腸炎/胃炎）、グリニド併用群2例8件（多汗症/浮動性めまい/空腹、多汗症3件/傾眠/動悸）認められた。α-GI併用群の1例は休薬後に本剤50mg1日2回で投与を再開し、グリニド併用群の1例（多汗症3件/傾眠/動悸）は50mg1日1回へ減量して投与が継続されたが治験中止となった。グリニド併用群の他の1例（多汗症/浮動性めまい/空腹）は50mg1日1回へ減量して投与が継続され治験を完了した。

低血糖について、低血糖症状がメトホルミン併用群の1例に1件発現し、副作用と判断された。重症度<sup>13</sup>はグレード1であり、薬物以外の治療により回復した。無症候性の血糖低値<sup>14</sup>はなかった。

バイタルサインの重要な異常<sup>15</sup>に該当した有害事象は12例に15件認められた。その内訳はメトホルミン併用群2例（体重の高値、体重の低値）、ピオグリタゾン併用群2例（体重の高値/拡張期血圧の高値、体重の高値）、 $\alpha$ -GI併用群4例（体重の高値/拡張期血圧の高値、収縮期血圧の高値、収縮期血圧の低値、体重の高値）、グリニド併用群4例（収縮期血圧の高値/拡張期血圧の高値、収縮期血圧の低値2例、体重の高値）であった。ピオグリタゾン併用群の1例（体重の高値）は、治験薬の投与中止に至った有害事象（体重増加）とされた。

臨床的に重要な血液学的検査値の異常の内訳は、メトホルミン併用群では好酸球の上昇1例、ヘマトクリットの減少4例、ピオグリタゾン併用群では好酸球の上昇1例、ヘマトクリットの減少4例、ヘモグロビンの減少1例、 $\alpha$ -GI併用群では好酸球の減少2例、ヘマトクリットの減少4例、ヘモグロビンの減少1例、白血球数の減少2例、グリニド併用群ではヘマトクリットの減少2例であった。

臨床的に重要な血液生化学的検査値の異常の内訳は、メトホルミン併用群では血液尿素窒素（以下、「BUN」）上昇2例、カリウム減少1例、ピオグリタゾン併用群ではBUN上昇1例、 $\alpha$ -GI併用群ではBUN上昇、カリウム減少各1例、グリニド併用群ではBUN上昇1例であった。臨床的に重要な肝酵素及びクレアチンホスホキナーゼ（以下、「CK」）上昇について、 $\alpha$ -GI併用群ではCKが基準値上限の5倍以上の高値に該当した被験者が1例、グリニド併用群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）が基準値上限の3倍以上の高値に該当した被験者が2例、ALT又はASTが基準値上限の5倍以上の高値に該当した被験者が1例、アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）が基準値上限の1.5倍以上の高値に該当した被験者が1例認められた。ALT又はASTが基準値上限の5倍以上の高値に該当したグリニド併用群の1例は、投与中止に至った。メトホルミン併用群及びピオグリタゾン併用群では投与中止に至った臨床的に重要な肝酵素及びCK上昇は報告されなかった。

心電図変化について、ピオグリタゾン併用群の1例（心室肥大）が臨床的に重要な異常と判定され、有害事象とされた。投与開始時に正常と判定され、投与後に「臨床的に重要な異常」と判定された被験者は認められなかった。

## (2) 国内長期投与試験（単独療法、グリメピリド併用療法）（5.3.5.2-2：1304試験<2006年4

<sup>13</sup> グレード1：低血糖症状を示唆する症状が発現し、必要に応じて被験者自身で対応が可能で血糖値が56 mg/mL未満  
グレード2：低血糖症状を示唆する症状が発現し、被験者自身で対応が不可能で血糖値が56 mg/mL未満  
グレード2の低血糖症状の疑い：低血糖症状を示唆する症状が発現し、被験者自身で対応が不可能で血糖値が未測定

<sup>14</sup> 低血糖との関連が疑われる症状が認められないが、血糖値が56 mg/dLを下回った場合。

<sup>15</sup> 脈拍数（回/分）：実測値 $\geq$ 120かつ増加幅 $\geq$ 25又は実測値 $>$ 130、実測値 $\leq$ 50かつ減少幅 $>$ 30又は実測値 $<$ 40  
収縮期血圧（mmHg）：実測値 $\geq$ 180かつ上昇幅 $\geq$ 30又は実測値 $>$ 200、実測値 $\leq$ 90かつ下降幅 $>$ 30又は実測値 $<$ 75  
拡張期血圧（mmHg）：実測値 $\geq$ 105かつ上昇幅 $\geq$ 20又は実測値 $>$ 115、実測値 $\leq$ 50かつ下降幅 $>$ 20又は実測値 $<$ 40  
体重（kg）：試験期間中の体重変化が10%超

月～2007年12月＞)

2型糖尿病患者<sup>16</sup>（目標被験者数150例、本剤単独群100例、グリメピリド併用群50例）を対象に、本剤単独又はスルホニルウレア系薬剤（以下、「SU剤」と併用して長期投与したときの安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

本試験は、観察期（2週間）、本剤を投与する治療期（52週間）から構成された。

用法・用量は、本剤50 mgを1日2回朝夕食前に52週間経口投与とされた。グリメピリドを服薬中の被験者は、スクリーニング時の8週間前からの用法・用量を維持するとされた。治験責任（分担）医師が有害事象により投与継続が困難であると判断した場合は、症状・程度等を勘案し、適宜本剤25 mg 1日2回投与への減量を検討することとされたが、減量した場合は、再度50 mg 1日2回投与へ増量することは不可とされた。

総投与例数156例（本剤単独群103例、グリメピリド併用群53例）全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団（FAS）とされた。治験薬投与開始日から起算して52週目時点での完了例は144例（本剤単独群95例、グリメピリド併用群49例）であった。治験中止例は12例であり、中止の内訳は本剤単独群8例（治験実施計画書からの逸脱4例、同意撤回4例）、グリメピリド併用群4例（有害事象4例）であった。

有効性について、主要評価項目は設定されず、副次評価項目とされたFASにおける投与開始時から最終評価時までのHbA1c変化量は、表6のとおりであった。また、本治験開始時から最終評価時までのHbA1cの推移は、図2のとおりであった。

表6 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 <sup>a)</sup>	最終評価時 <sup>b)</sup>	変化量 [95%信頼区間]
本剤単独群 (n=103)	7.41±0.77	6.61±0.73	-0.80±0.75 [-0.94, -0.65]
グリメピリド併用群 (n=53)	7.61±0.69	6.97±0.90	-0.64±0.74 [-0.84, -0.43]

単位：%、平均値±標準偏差

a) 投与開始時の測定値が欠測の場合は、投与開始時より前の直近の測定値が採用された。

b) LOCFによる欠測値の補完。

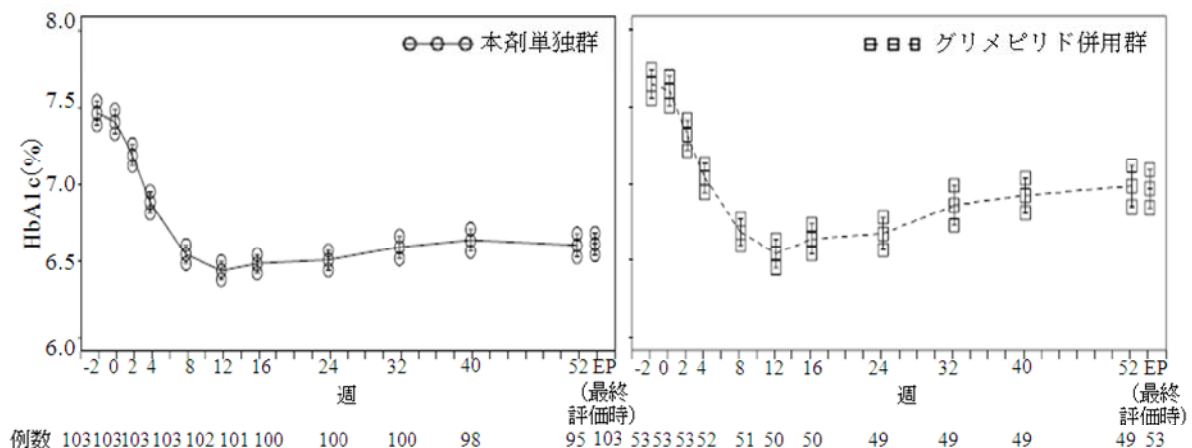


図2 本治験開始時から最終評価時までのHbA1cの推移（1304試験）（平均値±標準誤差）

<sup>16</sup> 主な選択基準：治験薬投与開始2週間前において、BMIが20以上35 kg/m<sup>2</sup>以下、HbA1c（JDS値）が6.5以上10 %以下、空腹時血糖値が270 mg/dL未満で、スクリーニング時までの少なくとも過去8週間にわたり食事療法・運動療法を実施し、治験の全期間にわたってそれらの継続に同意した者及び治験組入れ前の8週間以内に経口血糖降下薬の投与を一度も受けていない又は少なくとも過去8週間グリメピリドを同じ用法・用量で単独投与された20歳以上の2型糖尿病患者。

投与開始時から最終評価時までの空腹時血糖値変化量 (LOCF、平均値±標準偏差、以下同様) は、本剤単独群-14.0±23.2 mg/dL、グリメピリド併用群-6.6±27.4 mg/dLであった。投与開始時から最終評価時までの体重変化量は、本剤単独群0.82±2.33 kg、グリメピリド併用群1.49±1.90 kgであった。

安全性について、いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及びその副作用は、表7のとおりであった。

表7 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及びその副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤単独群 (n=103)		グリメピリド併用群 (n=53)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全事象	91.3 (94)	27.2 (28)	90.6 (48)	47.2 (25)
鼻咽頭炎	47.6 (49)	0.0 (0)	47.2 (25)	0.0 (0)
頭痛	10.7 (11)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)
血中CK増加	9.7 (10)	2.9 (3)	13.2 (7)	3.8 (2)
季節性アレルギー	7.8 (8)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)
背部痛	6.8 (7)	0.0 (0)	15.1 (8)	0.0 (0)
便秘	6.8 (7)	2.9 (3)	7.5 (4)	5.7 (3)
上腹部痛	5.8 (6)	0.0 (0)	3.8 (2)	0.0 (0)
下痢	5.8 (6)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
関節痛	4.9 (5)	1.0 (1)	5.7 (3)	0.0 (0)
高血圧	4.9 (5)	1.0 (1)	5.7 (3)	1.9 (1)
筋痛	3.9 (4)	0.0 (0)	5.7 (3)	0.0 (0)
無力症	2.9 (3)	1.9 (2)	11.3 (6)	11.3 (6)
浮動性めまい	2.9 (3)	1.0 (1)	9.4 (5)	5.7 (3)
胃炎	2.9 (3)	1.0 (1)	11.3 (6)	1.9 (1)
空腹	2.9 (3)	1.0 (1)	13.2 (7)	11.3 (6)
血中CK-MB増加	1.9 (2)	1.0 (1)	9.4 (5)	3.8 (2)
多汗症	1.9 (2)	0.0 (0)	7.5 (4)	7.5 (4)
血中アミラーゼ増加	1.0 (1)	1.0 (1)	5.7 (3)	1.9 (1)
動悸	1.0 (1)	0.0 (0)	5.7 (3)	5.7 (3)
振戦	0.0 (0)	0.0 (0)	13.2 (7)	11.3 (6)
貧血	0.0 (0)	0.0 (0)	5.7 (3)	3.8 (2)
湿疹	3.9 (4)	1.0 (1)	5.7 (3)	0.0 (0)

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6例に9件認められ、その内訳は本剤単独群3例4件 (アナフィラキシー様反応/胸痛、良性前立腺肥大症、虫垂炎)、グリメピリド併用群3例5件 (肩回旋筋腱板症候群/関節脱臼、橈骨骨折/尺骨骨折、肺炎) であった。本剤単独群の胸痛は副作用と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象はグリメピリド併用群の4例に10件 (薬疹、血中CK増加/血中CK-MB増加、上腹部痛/冷感/低血糖症、意識レベル低下/空腹/振戦/無力症) 認められた。薬疹、血中CK増加/血中CK-MB増加、意識レベル低下/空腹/振戦/無力症は副作用と判断された。本剤の減量を要した有害事象はグリメピリド併用群の4例に5件 (浮動性めまい/疲労、ニューロパシー、口渇、浮動性めまい) 認められた。浮動性めまいを発現した1例は25 mg 1日2回へ減量し投与が継続されたが、治験中止となった。当該被験者以外は治験を完了した。低血糖について、低血糖症状 (中等度) がグリメピリド併用群の2例に3件発現し、いずれも副作用と判断されたが、糖摂取により回復した。無症候性の血糖低値は認められなかった。臨床的に重要な心電図異常は、本剤単独群の1例 (心室性期外収縮)、グリメピリド併用群の1例 (心電図ST部分上昇) に認められた。

## <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。単独療法、SU 剤併用療法が既に承認されており、本申請に際して実施された国内臨床試験により、BG 併用療法、TZD 併用療法、 $\alpha$ -GI 併用療法、グリニド併用療法における安全性及び有効性が確認されたこと（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項を参照）から、本剤は 2 型糖尿病治療の新たな併用療法の選択肢の 1 つになり得ると考える。

### (2) 有効性について

機構は、BG 併用療法、TZD 併用療法、 $\alpha$ -GI 併用療法及びグリニド併用療法の有効性について、1308 試験の結果から HbA1c の低下がみられており（表 4）、治験終了時まで HbA1c の低下が維持されていること（図 1）を確認した。また、その結果が 1304 試験で検討された既承認の単独療法及び SU 剤併用療法の成績（表 6）と比べて同程度であることを確認した。

### (3) 安全性について

#### 1) 各併用療法における安全性について

申請者は、以下のように説明している。1308 試験と評価済みの 1304 試験における有害事象の発現状況は、表 8 のとおりであった。

表 8 有害事象の発現状況（1308 試験及び 1304 試験）

	1308 試験				1304 試験（既承認効能）		
	メトホルミン併用群 (n=58)	ビオグリタゾン併用群 (n=62)	$\alpha$ -GI 併用群 (n=62)	グリニド併用群 (n=63)	本剤単独群 (n=103)	グリメピリド併用群 (n=53)	
すべての有害事象	94.8 (55)	83.9 (52)	85.5 (53)	82.5 (52)	91.3 (94)	90.6 (48)	
すべての副作用	29.3 (17)	24.2 (15)	12.9 (8)	15.9 (10)	27.2 (28)	47.2 (25)	
重篤な有害事象	6.9 (4)	8.1 (5)	6.5 (4)	3.2 (2)	2.9 (3)	5.7 (3)	
投与中止に至った有害事象	5.2 (3)	6.5 (4)	6.5 (4)	9.5 (6)	0.0 (0)	7.5 (4)	
休業又は減量を要した有害事象	0.0 (0)	0.0 (0)	1.6 (1)	3.2 (2)	4.9 (5)	11.3 (6)	
重症度	高度	1.7 (1)	3.2 (2)	1.6 (1)	3.2 (2)	1.9 (2)	1.9 (1)
	中等度	50.0 (29)	43.5 (27)	37.1 (23)	52.4 (33)	82.5 (85)	75.5 (40)
	軽度	43.1 (25)	37.1 (23)	46.8 (29)	27.0 (17)	6.8 (7)	13.2 (7)

発現割合%（発現例数）

有害事象の発現割合は、1308 試験のいずれの併用療法群においても大きな違いはなく、1304 試験のグリメピリド併用群及び本剤単独群と比較しても大きな違いはなかった。また、1308 及び 1304 試験のいずれの併用群においても、発現割合が最も高かった有害事象は、器官別大分類では「感染症および寄生虫症」、基本語では「鼻咽頭炎」であり、併用薬剤の違いによる有害事象の発現傾向に違いはなく、本剤単独群と同様であった。

副作用の発現割合は、各併用療法及び単独療法において違いが認められ、グリメピリド併用群で発現割合が最も高かった。発現割合が最も高かった副作用は、メトホルミン併用群で

は便秘及び血中アミラーゼ増加(各 5.2%)、ピオグリタゾン併用群では心筋酵素増加(4.8%)、 $\alpha$ -GI 併用群では便秘、血中アミラーゼ増加及びリパーゼ増加(各 3.2%)、グリニド併用群では浮動性めまい(4.8%)、グリメピリド併用群では無力症、空腹及び振戦(各 11.3%)、本剤単独群では血中 CK 増加及び便秘(いずれも 2.9%)であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、1308 及び 1304 試験のいずれの併用療法群においても大きな違いはなかった。また、1308 及び 1304 試験のいずれの併用療法でも、特定の事象の発現が特定の時期に多くみられる傾向はなかった。治験薬の休薬又は減量を要した有害事象については、1308 試験では  $\alpha$ -GI 併用群に 1 例、グリニド併用群に 2 例認められたのみであった。1304 試験ではグリメピリド併用群 6 例、本剤単独群 5 例であった。1308 及び 1304 試験のいずれの併用療法でも、特定の有害事象による治験薬の休薬又は減量の発現割合が増加することはなく、長期投与により治験薬の休薬又は減量を要した有害事象の発現割合が増加することはなかった。重症度別の有害事象は、1308 及び 1304 試験のいずれの併用療法でも高度の事象は少なく、ほとんどの事象が軽度又は中等度であった。

以上より、1308 試験の各併用療法の安全性について、1304 試験で検討された既承認効能の成績と比較して有害事象の発現状況に大きな違いはなく、特段の問題はないと考える。

機構は、1308 試験における各併用群において、併用する経口血糖降下薬の用量又は種類による安全性への影響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。1308 試験では、メトホルミン併用療法の被験者の選択基準は、スクリーニング時より前に 8 週間以上同一用量で治療している効果不十分な 2 型糖尿病患者と規定した。患者登録期間(2011年12月～2012年12月)は、本邦での 750 mg/日超のメトホルミンの発売開始(2010年5月10日)後から間もない期間であったため、選択基準に合致する 750 mg/日超のメトホルミンを使用している被験者が 2 例と少数であったものと考えられる。なお、高用量のメトホルミンとの併用時の安全性については海外 2303 試験<sup>17</sup>で検討されており、有害事象の発現割合は本剤 50 mg 1 日 1 回投与群で 63.3% (112/177 例)、本剤 50 mg 1 日 2 回投与群で 65.0% (119/183 例)、プラセボ群で 63.5% (115/181 例) と投与群間で大きな違いはなかった。低血糖症は各投与群で 1 例 1 件報告されたが、いずれの事象も重症度は軽度であった。本剤と高用量メトホルミンの併用は既に海外で広く実施されており、さらに、海外で販売されている本剤とメトホルミンの配合剤(本剤 50 mg とメトホルミン 500 mg、850 mg 又は 1000 mg との配合剤(1 日 2 回))についても、165 万患者・年(2011年12月)での使用経験があり、安全性のリスクが上昇する傾向は認められていない。

1308 試験におけるピオグリタゾンの用量別の有害事象の発現割合は、15 mg/日群では 85.7% (30/35 例)、30 mg/日群では 81.5% (22/27 例) であり、ピオグリタゾンの用量により大きく異なる傾向は認められなかった。ピオグリタゾンで懸念される浮腫関連の有害事象

<sup>17</sup> メトホルミンの単独療法(少なくとも 1500 mg/日以上)の用量)で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、メトホルミン併用下で本剤 50 mg 1 日 1 回、本剤 50mg を 1 日 2 回、24 週間投与するプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験。



(末梢性浮腫、顔面浮腫)の発現割合は、ピオグリタゾン 15 mg/日群で 2.9 % (1/35 例<sup>18</sup>、男性)、30 mg/日群で 11.1 % (3/27 例<sup>19</sup>、男性 1 例、女性 2 例)であり、いずれも重症度は軽度であった。副作用と判断された浮腫関連の事象の発現割合は、15 mg/日群で 2.9 % (1/35 例、男性)、30 mg/日群で 3.7 % (1/27 例、女性)で、30 mg/日群の 1 例は顔面浮腫と末梢性浮腫を併発しており、独立評価委員会に報告され、浮腫関連事象と分類された。ピオグリタゾンの用量別の例数が少ないため、安全性の評価には限界があると考えられるが、浮腫関連の有害事象を発現した例数は少数であり、本剤とピオグリタゾンを併用した場合に、ピオグリタゾンの用量の違いによる安全性への影響は小さいと考える。

$\alpha$ -GI 及びグリニドについて、併用する各薬剤の被験者数に偏りがあることから限界があるものの、いずれの薬剤と併用した場合でも発現割合が高い有害事象は器官別大分類の「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であったことから、併用する  $\alpha$ -GI 又はグリニドの種類の違いによる安全性プロファイルに特段の違いはないと考える。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験成績から、BG 併用療法、TZD 併用療法、 $\alpha$ -GI 併用療法及びグリニド併用療法における有害事象の発現状況は既承認の単独療法及び SU 剤併用療法と比べて大きな違いはなく、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能と考える。併用する経口血糖降下薬の用量及び種類による安全性への影響についても特段の問題はないと考えるが、750 mg/日超の高用量メトホルミンとの併用がほとんど検討されなかったことから、その点を含めて本申請に際して新たに検討された各併用療法の安全性に関して、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。

なお、以下の事象について、機構はさらに検討した。

## 2) 低血糖症

機構は、1308 試験成績、これまでの国内外の臨床試験成績及び市販後の情報から、併用薬により低血糖症のリスクが異ならないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。1308 試験で低血糖症が認められたのはメトホルミン併用群の 1 例 1 件 (1.7 % (1/58 例))のみであった。症状は無力症及び振戦で、副作用と判断されたが、重症度は軽度でグレード 1 であった。1304 試験における低血糖症の発現割合は、グリメピリド併用群で 3.8 % (2/53 例) 3 件であり、重症度はいずれも中等度でグレード 1 であった。本剤単独群では発現しなかった。

これまでに試験が完了した海外第 II/III 相試験の併合解析<sup>20</sup>において、本剤 50 mg を 1 日 2 回投与したときの低血糖症の発現割合は、単独療法<sup>21</sup>で 0.30 % (8/2624 例)、メトホルミン

<sup>18</sup> ピオグリタゾン 15 mg/日群 35 例の男女別の内訳は、男性 28 例、女性 7 例であった。

<sup>19</sup> ピオグリタゾン 30 mg/日群 27 例の男女別の内訳は、男性 22 例、女性 5 例であった。

<sup>20</sup> RMP version 8.0 に提示されているオープンラベル試験を除くこれまでに完了した海外臨床試験 (24 週) 26 試験の併合解析 (解析対象集団の例数：本剤群 9173 例、対照群 (プラセボを含む) 6210 例)。

<sup>21</sup> 2203、2205、2301、2307、2309、2310、23104 (単独療法群)、2323、2327、2329、2355 (単独療法群)、2357、2381、2384、2398 及び LMF 2302 試験 (単独療法群) の併合

併用療法<sup>22</sup>で 0.76 % (23/3021 例)、ピオグリタゾン併用療法<sup>23</sup>で 0.63 % (1/158 例)、グリメピリド併用療法<sup>24</sup>で 3.55 % (6/169 例)であった。SU 剤併用療法で低血糖症のリスクが上昇した以外は、本剤単独療法と比較して併用療法でリスクが上昇する傾向は認められなかった。

なお、本剤 50 mg 1 日 2 回投与とインスリン併用時の低血糖症について、海外 2311 試験<sup>25</sup>(投与 24 週)における低血糖症の発現割合は本剤群 22.9 % (33/144 例)、プラセボ群 29.6 % (45/152 例)であり、本剤群で発現した低血糖症の重症度はすべてグレード 1 であった。また、海外 23135 試験<sup>26</sup>における低血糖症の発現割合は本剤群 8.4 % (19/227 例)、プラセボ群 7.2 % (16/221 例)と、投与群間で大きな違いはなかった。低血糖症の発現件数は本剤群 51 件、プラセボ群 36 件であり、本剤群が多かったが、ほとんどの事象は重症度が軽度で、重大な低血糖症(グレード 2 又はグレード 2 の疑い)は両群ともに 2 例 2 件であった。

国内外の市販後データ<sup>27</sup>では、低血糖症関連の事象<sup>28</sup>が 170 例特定され、そのうち 84 例は重篤な低血糖症であった。

なお、低血糖症について国内外で継続的に情報収集する予定である。

機構は、1308 試験で検討された各併用療法では、1304 試験の単独療法に比べて低血糖症のリスクが上昇する傾向は認められず、注意喚起等の安全対策が適切になされることを前提とすれば各併用療法における低血糖症のリスクは臨床的に許容可能と考える。なお、製造販売後調査において引き続き各併用療法における低血糖症状の発現状況について情報収集する必要があると考える。

### 3) 肝機能障害

機構は、1308 試験成績、これまでの国内外の臨床試験成績及び市販後の情報から、併用薬により肝機能障害のリスクが異ならないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。器官別大分類の「肝胆道系障害」の有害事象の発現割

<sup>22</sup> 2204、2204E1、2303、2308、23103、23104 (メトホルミン併用群)、2338、2354 及び LMF 2302 (メトホルミン併用群) 試験の併合

<sup>23</sup> 2304 試験

<sup>24</sup> 2305 試験

<sup>25</sup> インスリン治療中の外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 50 mg を 1 日 2 回、24 週間併用投与し、有効性及び安全性が検討されたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験。インスリン投与量は治験薬投与開始以降、以下の場合は減量が可能とされた。

1) 他者の介助が必要な低血糖が発現した場合、2) 予期せぬ低血糖が週あたり 2 件以上発現した場合、3) 空腹時血糖値 100 mg/dL 未満(全血血糖)又は 112 mg/dL 未満(血漿血糖)が週 2 回以上 SMBG で認められた場合、4) 臨床検査で、空腹時血糖値 90 mg/dL 未満(全血)又は 100.8 mg/dL 未満(血漿)が認められた場合。

また、投与量の増量は必要に応じて可能とされたが、ベースライン時の 1 日インスリン投与量の 25 % 以内とされた。

<sup>26</sup> 持効型、中間型又は混合型インスリンで治療中であり、メトホルミンを併用又は併用していない外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 50 mg を 1 日 2 回、24 週間併用投与し、有効性及び安全性が検討されたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験。試験期間中インスリン投与量の変更が可能とされたが、治験担当医師により安全性上必要と判断された場合を除き、変更の範囲はベースライン時の 1 日インスリン投与量の 10 % 以内とされた。

<sup>27</sup> 本剤又は本剤とメトホルミンの配合剤において 2007 年 2 月 14 日から 2011 年 2 月 28 日までに報告された国内外の市販後データ (593,000 人・年)。

<sup>28</sup> MedDRA の基本語の「低血糖症」、「低血糖昏睡」、「低血糖性脳症」、「低血糖性痙攣」、「神経低糖症」、「低血糖ショック」、「血中ブドウ糖減少」及び「低血糖性意識消失」に該当する事象。

合は、1308 試験ではメトホルミン併用群 5.2 % (3/58 例)、ピオグリタゾン併用群 4.8 % (3/62 例)、 $\alpha$ -GI 薬併用群 4.8 % (3/62 例)、グリニド併用群 3.2 % (2/63 例)、1304 試験では本剤単独群 1.9 % (2/103 例)、グリメピリド併用群 3.8 % (2/53 例) であった。重症度は、本剤単独群の 1 例 (胆道仙痛) が中等度であった以外、すべて軽度であった。本剤単独群の胆道疝痛は副作用と判断された。1308 試験及び 1304 試験の器官別大分類の「肝胆道系障害」の有害事象における投与時期別の発現状況について、個々の事象において投与期間の延長に伴いリスクが上昇することはなかった。

治療期中の連続した測定で高値が持続又は最終測定で肝機能の臨床検査値の高値が認められる場合を「持続的な肝酵素上昇」と定義した。1308 試験ではグリニド併用群で ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上の高値に該当した被験者が 2 例、ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍以上の高値に該当した被験者が 1 例、ALP が基準値上限の 1.5 倍以上の高値に該当した被験者が 1 例認められた。このうち、グリニド併用群の ALT が基準値上限の 5 倍以上の高値に該当した被験者 (62 歳男性) は、グルファスト錠 (ミチグリニドカルシウム水和物錠) 30 mg/日を服用しており、スクリーニング時に ALT が基準値の約 2 倍の高値 (81 IU/L) を示し脂肪肝を合併していた。ALT が投与 53 日目に 271 IU/L、投与 63 日目に 304 IU/L と基準値上限の 5 倍以上の高値を示し、治験薬の投与中止基準に該当したため、投与 65 日目に治験を中止し、中止後に回復が認められた。1304 試験では、本剤単独群で ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上の高値に該当した被験者が 1 例認められたが、グリメピリド併用群では認められなかった。

これまでに試験が完了した海外第 II/III 相試験<sup>29</sup>において、本剤 50 mg 1 日 2 回投与での器官別大分類の「肝胆道系障害」の有害事象の発現割合は、単独療法<sup>30</sup>では本剤群 0.8 % (10/1292 例)、プラセボ群 0.8 % (2/255 例)、ピオグリタゾン併用療法 (2304 試験<sup>31</sup>) では本剤群 0.0 % (0/158 例)、プラセボ群 0.6 % (1/158 例)、グリメピリド併用療法 (2305 試験<sup>32</sup>) では本剤群 0.6 % (1/169 例)、プラセボ群 1.1 % (2/176 例) であった。インスリン併用療法については、2311 試験<sup>25</sup>では本剤群 0.0 % (0/144 例)、プラセボ群 0.7 % (1/152 例)、23135 試験<sup>26</sup>では本剤群 0.9 % (2/227 例)、プラセボ群 0.5 % (1/221 例) であった。メトホルミン併用療法 (2303 試験<sup>17</sup>) では「肝胆道系障害」の有害事象は認められなかった。1 回でも「ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上」となった被験者の割合は、単独療法では本剤群 1.3 % (16/1268 例)、プラセボ群 1.2 % (3/245 例)、メトホルミン併用療法 (2303 試験<sup>17</sup>) では本剤群 1.7 % (3/176 例)、プラセボ群 0.0 % (0/174 例)、ピオグリタゾン併用療法 (2304 試験

<sup>29</sup> 二重盲検比較試験である 2203、2205、2301、2309、2327、2329 及び 2355 試験 (単独療法)、2303 試験 (メトホルミン併用)、2304 試験 (ピオグリタゾン併用、ピオグリタゾンの用量は 45 mg/日)、2305 試験 (グリメピリド併用)、2311 試験 (インスリン併用)。トランスアミナーゼ上昇及び SOC 別有害事象については 23135 試験 (インスリン併用) も含む。

<sup>30</sup> 2203、2205、2301、2309、2327、2329 及び 2355 試験の併合。

<sup>31</sup> ピオグリタゾン単独療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、ピオグリタゾン 45 mg/日と本剤 50 mg を 1 日 1 回又は 2 回、24 週間併用投与し有効性及び安全性が検討されたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験。

<sup>32</sup> SU 剤単独療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、グリメピリド 2~4 mg/日と本剤 50 mg (1 日 1 回又は 2 回) を 24 週間併用投与し有効性及び安全性が検討されたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験。グリメピリド以外の SU 剤又は他用量のグリメピリドを投与されていた被験者は本剤投与開始 4~8 週間前にグリメピリド 2~4 mg 1 日 1 回に変更することとされた。

<sup>31)</sup>では本剤群 1.9 % (3/154 例)、プラセボ群 0.0 % (0/154 例)、グリメピリド併用療法 (2305 試験<sup>32)</sup>)では本剤群 0.6 % (1/165 例)、プラセボ群 1.2 % (2/171 例)であった。インスリン併用療法については、2311 試験<sup>25)</sup>では本剤群 0.7 % (1/141 例)、プラセボ群 2.0 % (3/149 例)、23135 試験<sup>26)</sup>では本剤群 1.3 % (3/223 例)、プラセボ群 0.0 % (0/216 例)であった。

これまでに試験が完了した海外第 II/III 相試験の併合解析<sup>33)</sup>において、「ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上」、かつ「直接ビリルビン又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上」を示した場合、あるいは死亡又は肝移植に至った肝疾患の事象を発現した場合を「注目すべき事例」と定義し、肝関連の Adjudication committee<sup>34)</sup>により盲検下で評価された。その結果、注目すべき事例は 20 例 20 件 (うち 1 例 1 件は市販後報告) 特定された。このうち本剤投与例 (50 mg1 日 1 回、50 mg1 日 2 回、100 mg1 日 1 回を含む) は 12 例 12 件 (うち 1 例 1 件は市販後報告)、対照薬投与例は 8 例 8 件であった。臨床試験で報告された本剤投与例 11 例の併用療法の内訳は、本剤単独療法 (50 mg1 日 1 回 1 例、50 mg1 日 2 回 3 例、100 mg1 日 1 回 1 例) が 5 例、SU 剤との併用が 4 例 (いずれも本剤 50 mg 1 日 2 回とグリメピリドの併用)、ピオグリタゾンとの併用が 2 例 (本剤 100 mg 1 日 1 回とピオグリタゾン 30 mg/日の併用で 1 例、本剤 50 mg 1 日 1 回投与とピオグリタゾン 45 mg/日の併用で 1 例) であった。死亡例は本剤 50 mg 1 日 1 回とピオグリタゾン 45 mg/日を併用していた 1 例であった。当該症例は、広範囲な食道静脈瘤及び門脈圧亢進を伴う重大な肝疾患 (脂肪性肝炎及び肝硬変を含む) を長年にわたり有しており、門脈圧亢進症と腹水により治験中止となり、治験薬投与終了から 60 日後に末期の肝疾患 (門脈圧亢進症と腹水) が悪化し、死亡した。肝関連の Adjudication committee によって本剤との因果関係は否定された。

以上より、併用薬剤による発現状況の違いは認められず、対照薬でも特定の薬剤で事例が多い傾向は認められなかった。

国内市販後データ<sup>35)</sup>について、国内症例で併用薬の検索が可能な 1025 例中肝機能障害関連事象が報告された症例は 155 例 (重篤 70 例、非重篤 85 例) であった。報告の多い事象は肝機能異常 57 件、肝障害 34 件、ALT 増加 18 件、AST 増加 17 件、肝機能検査異常 11 件であった。肝機能障害関連事象が報告された 155 例のうち本剤以外の糖尿病用薬の情報がない症例が 69 例 (44.5 %)、他の糖尿病用薬との併用例が 86 例 (55.5 %) であった。他の糖尿病用薬との併用例における併用薬の内訳<sup>36)</sup>は SU 剤が 76 例 (88.4 %) と最も多く、BG が 25 例 (29.1 %)、 $\alpha$ -GI が 23 例 (26.7 %)、TZD が 11 例 (12.8 %)、インスリンが 8 例 (9.3 %)、グリニドが 3 例 (3.5 %) であった。86 例のうち重篤例であった 45 例における併用薬の内訳<sup>36)</sup>は、SU 剤が 40 例 (88.9 %)、BG が 10 例 (22.2 %)、 $\alpha$ -GI が 10 例 (22.2 %)、TZD が 4 例 (8.9 %)、インスリンが 5 例 (11.1 %)、グリニドが 1 例 (2.2 %) であった。肝機能障害関連事象が報

<sup>33)</sup> RMP version 8.0 に提示されているオープンラベル試験を含むこれまでに完了した海外臨床試験 38 試験の併合解析 (解析対象集団の例数：本剤群 11833 例 (本剤 50 mg1 日 1 回投与：2206 例、本剤 50 mg1 日 2 回投与：6159 例、本剤 100 mg1 日 1 回投与：3468 例)、対照群 7082 例 (プラセボ：1470 例、対照薬 5612 例))。

<sup>34)</sup> 本剤の臨床試験に関わっていない各領域の専門医からなり、試験中に発現した有害事象が関連事象に該当するか分類された。

<sup>35)</sup> 2010 年 4 月 16 日から 2012 年 5 月 31 日までに国内で報告されたデータ (自発報告を含む)。

<sup>36)</sup> 複数の薬剤を使用している場合は、各々の薬剤についてカウントした。

告されなかった 870 例のうち他の糖尿病用薬との併用例が 412 例 (47.4 %) で、併用薬の内訳は SU 剤が 313 例 (76.0 %)、BG が 83 例 (20.2 %)、 $\alpha$ -GI が 84 例 (20.4 %)、TZD が 52 例 (12.6 %)、インスリンが 38 例 (9.2 %)、グリニドが 28 例 (6.8 %) であり、肝機能障害関連事象が報告された場合と報告されなかった場合で特定の糖尿病用薬の併用が多い傾向は認められなかった。

国内外の市販後データ<sup>37</sup>について、肝機能障害関連の事象は 183 例報告され、そのうち本剤投与との関連性があり、重症度が高いと考えられたる 32 例について、肝臓専門医による評価を行った結果、7 例が薬剤誘発性肝障害の特性に一致しているとされた。7 例のうち 1 例は転帰が報告されていなかったが、6 例は本剤の中止により改善が認められた。

以上より、国内臨床試験における肝胆道系有害事象の発現状況に併用薬剤による違いは認められず、単独療法との違いも認められなかった。また、海外臨床試験成績より、本剤投与により持続的な肝酵素上昇、肝障害関連事象の発現リスクが上昇する所見は認められず、併用薬剤によるリスクの違いもなかった。さらに、国内市販後データにおいても、肝機能障害関連事象が報告された症例で併用薬が異なる傾向は認められなかった。したがって、併用薬剤による肝機能障害のリスクは異ならないと考える。

なお、トランスアミナーゼ上昇及び薬剤誘発性肝損傷について国内外で継続的に情報収集する予定である。

機構は、国内外の臨床試験の各併用療法において、既承認の療法と比較して肝機能障害の発現状況に大きな違いはみられないとする申請者の見解に特段の問題はないと考えるが、製造販売後調査において引き続き肝機能障害の発現状況について情報収集する必要があると考える。

#### 4) 胃腸障害 (急性膵炎を含む)

申請者は、以下のように説明している。器官別大分類の「胃腸障害」の有害事象の発現割合は、1308 試験ではメトホルミン併用群 39.7% (23/58 例)、ピオグリタゾン併用群 29.0 % (18/62 例)、 $\alpha$ -GI 併用群 27.4 % (17/62 例)、グリニド併用群 19.0 % (12/63 例) であった。1304 試験ではグリメピリド併用群 30.2 % (16/53 例)、本剤単独群 36.9 % (38/103 例) であった。「胃腸障害」の基本語において、下痢及び便秘がメトホルミン併用群で他の併用群に比べ発現割合が高かったが、これらはメトホルミン投与で発現することが知られている副作用であり、本剤単独群と比べて大きな違いはみられなかった。

1308 試験及び 1304 試験において腸閉塞の有害事象を発現した被験者は認められなかった。

これまでに試験が完了した海外第 II/III 相試験<sup>29</sup>において、本剤 50 mg 1 日 2 回投与での「胃腸障害」の発現割合は、単独療法<sup>30</sup>では本剤群 17.2 % (222/1292 例)、プラセボ群 13.3 % (34/255 例)、メトホルミン併用療法 (2303 試験<sup>17</sup>) では本剤群 14.8 % (27/183 例)、プラ

<sup>37</sup> 本剤又は本剤とメトホルミンの配合剤において 2007 年 2 月 14 日から 2010 年 7 月 31 日までに報告された国内外の市販後データ。

セボ群 18.2 % (33/181 例)、ピオグリタゾン併用療法 (2304 試験<sup>31</sup>) では本剤群 7.6 % (12/158 例)、プラセボ群 7.0 % (11/158 例)、グリメピリド併用療法 (2305 試験<sup>32</sup>) では本剤群 16.0 % (27/169 例)、プラセボ群 13.1 % (23/176 例) であった。インスリン併用療法については、2311 試験<sup>25</sup> では本剤群 25.7 % (37/144 例)、プラセボ群 11.8 % (18/152 例)、23135 試験<sup>26</sup> では本剤群 13.7 % (31/227 例)、プラセボ群 7.2 % (16/221 例) であった。インスリン併用療法では本剤群でプラセボ群と比べて発現割合が高く、他の併用療法ではプラセボ群と比べて発現割合が特に高くなる傾向はみられず、単独療法と大きな違いはなかった。インスリン併用療法で「胃腸障害」の発現割合が高かった理由として、プラセボ群と比較して本剤群で「胃腸障害」を合併症/既往歴に有する被験者が多かった (本剤群 38.4 %、プラセボ群 29.8 %) ことが一因と考える。

急性膵炎関連有害事象<sup>38</sup>の発現割合は、1308 試験ではメトホルミン併用群 6.9 % (4/58 例：血中アミラーゼ増加 3 例、リパーゼ増加 1 例)、ピオグリタゾン併用群 6.5 % (4/62 例：血中アミラーゼ増加 2 例、血中アミラーゼ増加/リパーゼ増加 1 例、膵酵素異常 1 例)、 $\alpha$ -GI 併用群 3.2 % (2/62 例：血中アミラーゼ増加/リパーゼ増加)、グリニド併用群 0 % であった。重症度はいずれも軽度であった。血中アミラーゼ増加を発現した被験者はいずれも 3 倍未満の増加であった。 $\alpha$ -GI 併用の 1 例は血中アミラーゼ増加及びリパーゼ増加により治験薬投与を中止したが、治験中止時には血中アミラーゼ値は正常範囲内となり、リパーゼ値は回復傾向を示した。1304 試験では、グリメピリド併用群 5.7 % (3/53 例：血中アミラーゼ増加 2 例、血中アミラーゼ増加/リパーゼ増加 1 例)、本剤単独群 2.9 % (3/103 例：血中アミラーゼ増加、リパーゼ増加、膵酵素異常、各 1 例) であり、重症度はすべて軽度であった。

また、これまでに試験が完了した海外第 II/III 相試験の併合解析<sup>39</sup>において、急性膵炎に関連する事象<sup>40</sup>の発現割合は、本剤群 0.1 % (7/6116 例)、対照群 0.2 % (9/4872 例) であり、本剤群と対照群のオッズ比とその 95 % 信頼区間は 0.70 [0.26, 1.89] であった。また、現時点において併用する糖尿病用薬によるリスクの上昇は認められていない。

国内外の市販後データ<sup>27</sup>について、急性膵炎に関連する事象が 49 例特定され、そのうち急性膵炎又は膵炎と報告された症例は 19 例であった。そのうち 12 例は膵炎の確定診断がなされておらず、7 例は肝炎に一致した症例であった。

以上より、国内外の臨床試験成績及び市販後データから、特定の併用療法群で胃腸障害及び急性膵炎関連有害事象のリスクが上昇する傾向はみられず、単独療法と同様であると考えられる。

なお、急性膵炎について国内外で継続的に情報収集する予定である。

<sup>38</sup> 申請者が事前に規定した急性膵炎に関連する基本語の事象。

<sup>39</sup> RMP version 8.0 に提示されているオープンラベル試験を除くこれまでに完了した海外臨床試験 35 試験の併合解析。(解析対象集団の例数：本剤群 9786 例 (本剤 50 mg1 日 1 回投与：2049 例、本剤 50 mg1 日 2 回投与：6116 例、本剤 100 mg1 日 1 回投与：1621 例)、対照群 6210 例 (プラセボ：1470 例、対照薬 4740 例))。

<sup>40</sup> MedDRA の基本語の「カレン徴候」、「遺伝性膵炎」、「虚血性膵炎」、「浮腫性膵炎」、「膵膿瘍」、「膵臓出血」、「膵壊死」、「膵フレグモーネ」、「膵仮性嚢胞」、「膵仮性嚢胞ドレナージ」、「膵炎」、「急性膵炎」、「出血性膵炎」、「壊死性膵炎」、「再発性膵炎」、「膵腎症候群」、「血中アミラーゼ異常」、「血中アミラーゼ増加」、「高リパーゼ血症」、「リパーゼ異常」、「リパーゼ増加」、「膵酵素異常」、「膵酵素検査異常」、「膵酵素増加」、「血中トリプシン増加」に該当する事象。

機構は、以下のように考える。国内 1308 試験において、メトホルミン併用群で他の併用群より胃腸障害の発現割合が高かったが、1304 試験の本剤単独群と比べて大きな違いはみられないことを確認した。しかしながら、国内臨床試験での投与経験は限られていること、治験薬の投与中止に至った事象も発現していることから、製造販売後調査において引き続き胃腸障害及び急性膵炎に関連する事象の発現状況について情報収集することが必要と考える。

## 5) 皮膚及び皮下組織障害（血管浮腫も含む）

申請者は、以下のように説明している。器官別大分類の「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合は、1308 試験ではメトホルミン併用群 17.2 % (10/58 例)、ピオグリタゾン併用群 17.7 % (11/62 例)、 $\alpha$ -GI 併用群 12.9 % (8/62 例)、グリニド併用群 14.3 % (9/63 例)であった。1304 試験ではグリメピリド併用群 22.6 % (12/53 例)、本剤単独群 21.4 % (22/103 例)であった。いずれの併用療法も単独療法と発現割合に大きな違いはなく、特定の併用療法でリスクが上昇する傾向はみられなかった。皮膚・血管関連事象<sup>41</sup>について、1308 試験では発現せず、1304 試験では本剤単独群で 1 例（水疱、中等度）に発現した。

これまでに試験が完了した海外第 II/III 相試験<sup>29</sup>において、本剤 50 mg 1 日 2 回投与での「皮膚および皮下組織障害」の発現割合は、単独療法<sup>30</sup>では本剤群 8.8 % (114/1292 例)、プラセボ群 7.1 % (18/255 例)、メトホルミン併用療法 (2303 試験<sup>17</sup>) では本剤群 6.6 % (12/183 例)、プラセボ群 3.9 % (7/181 例)、ピオグリタゾン併用療法 (2304 試験<sup>31</sup>) では本剤群 5.7 % (9/158 例)、プラセボ群 5.1 % (8/158 例)、グリメピリド併用療法 (2305 試験<sup>32</sup>) では本剤群 8.3 % (14/169 例)、プラセボ群 5.7 % (10/176 例)であった。インスリン併用療法については、2311 試験<sup>25</sup>では本剤群 22.2 % (32/144 例)、プラセボ群 31.6 % (48/152 例)、23135 試験<sup>26</sup>では本剤群 13.7 % (31/227 例)、プラセボ群 14.5 % (32/221 例)であった。インスリン併用療法以外のいずれの併用療法においても、本剤群でプラセボ群に比べて発現割合が高かったが、特定の併用療法で特に発現割合が高くなる傾向はなく、単独療法と比べて大きな違いは認められなかった。

また、これまでに試験が完了した海外第 II/III 相試験の併合解析<sup>39</sup>において、皮膚・血管関連の事象<sup>42</sup>の発現割合は、本剤群 1.5 % (90/6116 例)、対照群 1.5 % (71/4872 例)であり、本剤群と対照群のオッズ比とその 95 %信頼区間は 1.10 [0.80, 1.51] であった。

国内外の市販後データ<sup>27</sup>について、皮膚関連の事象が 521 例特定され、そのうち 2 例にステューブンス・ジョンソン症候群が報告されたが、重症の壊死病変は認められず、薬剤性皮

<sup>41</sup> 申請者が事前に規定した皮膚及び血管に関連する基本語の事象。

<sup>42</sup> MedDRA の基本語の「水疱」、「感染性水疱」、「潰瘍」、「皮膚潰瘍」、「感染性皮膚潰瘍」、「虚血性潰瘍」、「糖尿病性潰瘍」、「神経障害性潰瘍」、「糖尿病性神経障害性潰瘍」、「皮膚壊死」、「皮膚剥脱」、「全身性剥脱性皮膚炎」、「剥脱性皮膚炎」、「剥脱性発疹」、「皮膚病変」、「糖尿病性足病変」、「糖尿病性足感染」、「糖尿病性水疱」、「糖尿病性壊疽」、「乾性壊疽」、「皮膚疼痛」、「静脈性潰瘍痛」、「糖尿病性微小血管症」、「糖尿病性血管障害」、「間欠性跛行」、「微小血管症」、「虚血性壊死」、「末梢冷感」、「末梢性虚血」、「末梢血管障害」、「末梢循環不良」、「レイノー現象」、「血栓性静脈炎」、「静脈瘤性潰瘍」、「四肢壊死」、「虚血性四肢痛」に該当する事象。

膚反応による死亡例も認められなかった。

以上より、国内外の臨床試験成績から、特定の併用療法群で皮膚関連の有害事象のリスクが上昇する傾向はみられず、単独療法と同様であると考ええる。

なお、血管浮腫及び皮膚病変に関連する事象について国内外で継続的に情報収集する予定である。

機構は、国内外の臨床試験成績から、各併用療法における皮膚関連の有害事象の発現状況は、既承認の単独療法及びSU剤併用療法と比べて大きな違いはないとする申請者の見解を了承するが、製造販売後調査等において引き続き血管浮腫及び皮膚病変に関連する事象の発現状況について情報収集することが適切と考える。

## 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。器官別大分類の「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現割合は、1308試験ではメトホルミン併用群 25.9% (15/58例)、ピオグリタゾン併用群 22.6% (14/62例)、 $\alpha$ -GI併用群 21.0% (13/62例)、グリニド併用群 15.9% (10/63例)であった。1304試験では、グリメピリド併用群 35.8% (19/53例)、本剤単独群 23.3% (24/103例)であった。筋関連有害事象<sup>43</sup>の発現割合は、1308試験ではメトホルミン併用群 5.2% (3/58例)、ピオグリタゾン併用群 4.8% (3/62例)、 $\alpha$ -GI併用群 1.6% (1/62例)、グリニド併用群 3.2% (2/63例)であった。重症度は、2例(メトホルミン併用群1例及びグリニド併用群1例)で発現した中等度の事象(筋肉痛)を除きすべて軽度(血中CK増加)であった。1304試験では、グリメピリド併用群 26.4% (14/53例)、本剤単独群 17.5% (18/103例)であった。重症度が高度の事象はなかった。グリメピリド併用群を除き、いずれの併用群も本剤単独群と比較して筋関連有害事象の発現割合は低かった。「基準値上限の5倍以上」に合致するCK上昇については、1308試験の $\alpha$ -GI併用群で1例認められたが、1304試験では報告されなかった。

これまでに試験が完了した海外第II/III相試験<sup>29</sup>において、本剤 50 mg 1日2回投与での「筋骨格系および結合組織障害」の発現割合は、単独療法<sup>30</sup>では本剤群 15.1% (195/1292例)、プラセボ群 12.9% (33/255例)、メトホルミン併用療法(2303試験<sup>17</sup>)では本剤群 14.2% (26/183例)、プラセボ群 14.4% (26/181例)、ピオグリタゾン併用療法(2304試験<sup>31</sup>)では本剤群 10.8% (17/158例)、プラセボ群 8.2% (13/158例)、グリメピリド併用療法(2305試験<sup>32</sup>)では本剤群 11.8% (20/169例)、プラセボ群 15.9% (28/176例)であった。インスリン併用療法については、2311試験<sup>25</sup>では本剤群 17.4% (25/144例)、プラセボ群 19.7% (30/152例)、23135試験<sup>26</sup>では本剤群 11.0% (25/227例)、プラセボ群 10.4% (23/221例)であった。いずれの併用療法においても、本剤群とプラセボ群で発現割合に大きな違いはなく、特定の併用療法で特に発現割合が高くなる傾向はなく、単独療法と比べて大きな違いは

<sup>43</sup> 申請者が事前に規定した筋関連の基本語の事象。



なかった。本剤 50 mg 1 日 2 回投与での「基準値上限の 5 倍以上」に合致する CK 上昇については、単独療法では本剤群 0.6 % (7/1268 例)、プラセボ群 0.4 % (1/245 例)、メトホルミン併用療法 (2303 試験) では本剤群 0.6 % (1/176 例)、プラセボ群 0.0 % (0/174 例)、ピオグリタゾン併用療法 (2304 試験) では本剤群 0.0 % (0/154 例)、プラセボ群 1.3 % (2/154 例) であり、グリメピリド併用療法 (2305 試験)、インスリン併用療法 (2311 試験及び 23135 試験) では発現しなかった。

また、これまでに試験が完了した海外第 II/III 相試験の併合解析<sup>39</sup>における本剤 50 mg 1 日 2 回投与での筋関連の事象<sup>44</sup>の発現割合は、本剤群 5.3 % (323/6116 例)、対照群 6.2 % (301/4872 例) であり、本剤群と対照群のオッズ比とその 95 %信頼区間は 0.90 [0.76, 1.06] であった。

国内外の市販後データ<sup>27</sup>について、筋関連の事象が 61 例特定され、このうち 45 例はスタチン系薬剤の併用がなく、16 例はスタチン系薬剤の併用があった。スタチン系薬剤の併用がなかった 45 例のうち死亡例はなく、多くは横紋筋融解症が知られている他の薬剤を併用していた。横紋筋融解症として報告されたのはスタチン系薬剤の併用なしの症例及び併用ありの症例でそれぞれ 2 例であった。

以上より、国内外の臨床試験成績から、特定の併用療法群で筋関連有害事象のリスクが上昇する傾向はみられず、単独療法と同様であると考えられた。

なお、筋肉の事象/ミオパチーに関連する事象について国内外で継続的に情報収集する予定である。

機構は、国内外の臨床試験成績から、各併用療法における筋関連の有害事象の発現状況は、既承認の単独療法及び SU 剤併用療法と比べて大きな違いはないとする申請者の見解を了承するが、製造販売後調査等において引き続き筋関連の事象の発現状況について情報収集することが適切と考える。

## 7) 心血管系リスク

機構は、心血管系リスクについて、1308 試験成績、これまでの国内外の臨床試験成績及び市販後の情報から、併用薬により心血管系リスクが異ならないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。器官別大分類の「心臓障害」の有害事象の発現割合は、1308 試験ではメトホルミン併用群 1.7 % (1/58 例)、ピオグリタゾン併用群 4.8 % (3/62 例)、 $\alpha$ -GI 併用群 6.5 % (4/62 例)、グリニド併用群 1.6 % (1/63 例) であった。1304 試験ではグリメピリド併用群 5.7 % (3/53 例)、本剤単独群 1.9 % (2/103 例) であった。器官別大分類の「血管障害」の有害事象の発現割合は、1308 試験ではメトホルミン併用群 5.2 % (3/58 例)、ピオグリタゾン併用群 4.8 % (3/62 例)、 $\alpha$ -GI 併用群 4.8 % (3/62 例)、グリニド併用群 4.8 %

<sup>44</sup> SMQ の「横紋筋融解症/ミオパチー」及び MedDRA の基本語の「筋肉障害」、「筋肉痛」、「肋間筋痛」、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」、「血中クレアチンホスホキナーゼ MM 増加」、「血中クレアチンホスホキナーゼ異常」及び「筋肉酵素増加」に該当する事象。

(3/63 例) であった。1304 試験ではグリメピリド併用群 5.7% (3/53 例)、本剤単独群 5.8% (6/103 例) であった。

これまでに試験が完了した海外第 II/III 相試験<sup>29</sup>において、本剤 50 mg 1 日 2 回投与での器官別大分類の「心臓障害」の発現割合は、単独療法<sup>30</sup>では本剤群 2.8% (36/1292 例)、プラセボ群 0.0% (0/255 例)、メトホルミン併用療法 (2303 試験<sup>17</sup>) では本剤群 3.8% (7/183 例)、プラセボ群 3.9% (7/181 例)、ピオグリタゾン併用療法 (2304 試験<sup>31</sup>) では本剤群 1.9% (3/158 例)、プラセボ群 7.6% (12/158 例)、グリメピリド併用療法 (2305 試験<sup>32</sup>) では本剤群 2.4% (4/169 例)、プラセボ群 3.4% (6/176 例) であり、インスリン併用療法については、2311 試験<sup>25</sup>では本剤群 2.8% (4/144 例)、プラセボ群 0.7% (1/152 例)、23135 試験<sup>26</sup>では本剤群 4.4% (10/227 例)、プラセボ群 3.6% (8/221 例) であった。器官別大分類の「血管障害」の発現割合は、単独療法では本剤群 4.3% (56/1292 例)、プラセボ群 2.7% (7/255 例)、メトホルミン併用療法 (2303 試験) では本剤群 3.3% (6/183 例)、プラセボ群 4.4% (8/181 例)、ピオグリタゾン併用療法 (2304 試験) では本剤群 1.9% (3/158 例)、プラセボ群 3.2% (5/158 例)、グリメピリド併用療法 (2305 試験) では本剤群 3.0% (5/169 例)、プラセボ群 1.1% (2/176 例) であり、インスリン併用療法については、2311 試験では本剤群 4.2% (6/144 例)、プラセボ群 3.3% (5/152 例)、23135 試験では本剤群 1.8% (4/227 例)、プラセボ群 1.4% (3/221 例) であった。いずれの併用療法においても、本剤群でプラセボ群に比べて特に発現割合が高くなる傾向はなく、単独療法と比べて大きな違いはなかった。

心拍数について、心拍数の重要な異常の定義に該当した有害事象及び器官別大分類の「臨床検査」で心拍数に関する有害事象は、国内臨床試験 (1308 及び 1304 試験) では認められなかった。これまでに試験が完了した海外第 II/III 相試験において、本剤 50 mg 1 日 2 回投与での心拍数の重要な異常の定義に該当した有害事象の発現割合は、本剤群では単独療法で 0.1% (1/1292 例)、インスリン併用療法の 23135 試験で 0.4% (1/227 例)、プラセボ群では認められず、また、他の併用療法ではいずれの群でも発現が認められなかった。器官別大分類の「臨床検査」で心拍数に関する有害事象の発現割合は、本剤群では単独療法で 0.2% (3/1292 例)、メトホルミン併用療法 (2303 試験) で 0.5% (1/183 例)、グリメピリド併用療法 (2305 試験) で 0.6% (1/169 例)、インスリン併用療法の 2311 試験で 1.4% (2/144 例) であり、プラセボ群では認められず、また、他の併用療法ではいずれの群でも発現が認められなかった。

心電図について、器官別大分類の「臨床検査」で心電図に関する有害事象は、1308 試験では認められず、1304 試験のグリメピリド併用群の 1 例 (心電図 ST 部分上昇) にのみ発現した。これまでに試験が完了した海外第 II/III 相試験において、本剤 50 mg 1 日 2 回投与での器官別大分類の「臨床検査」で心電図に関する有害事象に該当した有害事象の発現割合は、単独療法の本剤群では心電図 T 波逆転が 0.2% (2/1292 例)、心電図 QT 補正間隔延長及び心電図 QT 延長が各 0.1% (1/1292 例) であったが、プラセボ群では発現が認められなかった。グリメピリド併用療法 (2305 試験) の本剤群では心電図 QT 補正間隔延長が 0.6% (1/169 例)、心電図異常が 1.2% (2/169 例) であり、プラセボ群では心電図 T 波振幅減少が 0.6%

(1/176 例)であった。メトホルミン併用療法 (2303 試験)、ピオグリタゾン併用療法 (2304 試験) では本剤群では認められず、プラセボ群のみに認められた。インスリン併用療法の 2311 試験においてもプラセボ群のみに発現が認められた。

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) について、国内臨床試験では、1308 試験及び 1304 試験のいずれの投与群でも最終評価時のベースラインからの平均変化量は小さく、臨床的に問題となる変化はみられなかった。器官別大分類の「臨床検査」で脂質に関する有害事象は 1308 試験では認められず、1304 試験ではグリメピリド併用群、本剤単独群の各 1 例 (血中トリグリセリド増加) に認められた。これまでに試験が完了した海外第 II/III 相試験において、本剤 50 mg 1 日 2 回投与では、いずれの併用療法及び単独療法においても、脂質パラメータの最終評価時のベースラインからの平均変化量は小さく、臨床的に問題となる変化はみられなかった。器官別大分類の「臨床検査」で脂質に関する有害事象の発現割合は、単独療法の本剤群では血中コレステロール増加が 0.2 % (2/1292 例)、血中トリグリセリド増加が 0.2 % (2/1292 例)、プラセボ群では血中トリグリセリド増加が 0.8 % (2/255 例)であった。メトホルミン併用療法の本剤群では血中コレステロール増加が 0.5 % (1/183 例)、血中トリグリセリド増加が 1.1 % (2/183 例)であり、プラセボ群では発現が認められなかった。

体重について、最終評価時のベースラインからの体重変化量 (平均値±標準偏差) は、国内臨床試験の 1308 試験では、メトホルミン併用群 0.51±2.52 kg、ピオグリタゾン併用群 2.11±2.50 kg、 $\alpha$ -GI 併用群 0.45±2.54 kg、グリニド併用群 1.17±2.23 kg であった。1304 試験では、グリメピリド併用群 1.49±1.90 kg、本剤単独群 0.82±2.33 kg であった。本剤単独群に比べて、ピオグリタゾン併用群及びグリメピリド併用群でわずかに変化量が大きかった。これまでに試験が完了した海外第 II/III 相試験において、本剤 50 mg 1 日 2 回投与での体重の異常な増加の定義<sup>45</sup>に該当した被験者の割合は、単独療法では本剤群 1.7 % (22/1292 例)、プラセボ群 0.0 % (0/157 例)、メトホルミン併用療法 (2303 試験) では本剤群 0.0 % (0/183 例)、プラセボ群 0.0 % (0/181 例)、ピオグリタゾン併用療法 (2304 試験) では本剤群 6.3 % (10/158 例)、プラセボ群 1.3 % (2/158 例)、グリメピリド併用療法 (2305 試験) では本剤群 1.2 % (2/169 例)、プラセボ群 2.3 % (4/176 例)であった。インスリン併用療法については、2311 試験では本剤群 1.4 % (2/144 例)、プラセボ群 0.7 % (1/152 例)、23135 試験では本剤群 0.9 % (2/227 例)、プラセボ群 1.8 % (4/221 例)であった。体重増加の有害事象の発現割合は、単独療法では本剤群 1.0 % (13/1292 例)、プラセボ群 0.0 % (0/157 例)、メトホルミン併用療法 (2303 試験) では本剤群 0.0 % (0/183 例)、プラセボ群 0.0 % (0/181 例)、ピオグリタゾン併用療法 (2304 試験) では本剤群 5.1 % (8/158 例)、プラセボ群 1.9 % (3/158 例)、グリメピリド併用療法 (2305 試験) では本剤群 0.0 % (0/169 例)、プラセボ群 0.6 % (1/176 例)、インスリン併用療法については、2311 試験では本剤群 1.4 % (2/144 例)、プラセボ群 1.3 % (2/152 例)であり 23135 試験では発現はなかった。

<sup>45</sup> ベースラインから 10 %超の増加がみられた場合

国内外の臨床試験成績から、心血管系の有害事象の発現状況、心拍数、脂質、心電図及び体重について、いずれの併用療法群及び単独療法でも臨床上問題となる変化は認められなかった。

以上より、国内外の臨床試験成績から、特定の併用療法群で心血管系リスクが上昇する傾向は認められず、いずれの併用療法も単独療法と比べて大きな差はみられないと考える。

なお、心機能障害に関する事象について国内外で継続的に情報収集する予定である。

機構は、以下のように考える。現時点では、国内臨床試験成績から、各併用療法において、既承認の療法に比べて心血管系リスクの上昇が懸念される傾向は認められていないことを確認した。また、各併用療法を検討した海外臨床試験成績において、本剤群とプラセボ群における心血管系の有害事象の発現状況に大きな差は認められず、体重、心拍数、脂質及び心電図について、特定の併用療法で問題となる変化は認められていないことを確認した。しかしながら、国内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から、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。

#### 8) 腫瘍発生との関連性

申請者は、以下のように説明している。器官別大分類の「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、1308 試験ではメトホルミン併用群 3.4 % (2/58 例、食道癌、甲状腺癌)、ピオグリタゾン併用群 3.2 % (2/62 例、肺の良性新生物、結腸癌)、 $\alpha$ -GI 併用群 1.6 % (1/62 例、甲状腺新生物)、グリニド併用群 0.0 % (0/63 例) であった。1304 試験ではグリメピリド併用群 1.9 % (1/53 例、皮膚乳頭腫)、本剤単独群 2.9 % (3/103 例、脂肪腫、メラノサイト性母斑/神経線維腫、脂漏性角化症) であった。

初回申請時にマウスがん原性試験において認められた乳腺腺癌について、これまでに試験が完了した海外第 II/III 相試験の併合解析<sup>33</sup>における乳癌に関連する事象<sup>46</sup>の発現率は、本剤群（本剤 50 mg を 1 日 1 回、本剤 50 mg を 1 日 2 回、本剤 100 mg を 1 日 1 回を含む）0.38 件/100 人・年、対照群 0.17 件/100 人・年であった。

なお、乳癌に関連する事象について国内外で継続的に情報収集する予定である。

機構は、以下のように考える。現時点では、国内臨床試験において本剤投与時に特定の腫瘍の発生リスクが上昇する傾向はみられていないものの、国内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から、製造販売後調査等において引き続き腫瘍の発生状況について情報収集する必要があると考える。

#### (4) 効能・効果について

機構は、以下のように考える。『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」

<sup>46</sup> SMQ の「悪性および詳細不明の乳房新生物」に該当する事象。

について』(平成22年7月9日付 薬食審査発 0709 第1号)(以下、「OAD ガイドライン」)において、OAD ガイドラインに基づき既承認の経口血糖降下薬と治験薬の2剤併用療法(医療現場で併用が想定される組み合わせ)の臨床試験を実施する等して治験薬の有用性が確認された場合、効能・効果の記載は「2型糖尿病」とすることが適当である旨が示されている。OAD ガイドラインに基づき1308試験が実施され、BG併用療法、TZD併用療法、 $\alpha$ -GI併用療法、グリニド併用療法における長期投与時の有効性及び安全性が確認できたことから、本剤の効能・効果を「2型糖尿病」へ変更することに問題はないと考える。以上については専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

#### (5) 用法・用量について

機構は、以下のように考える。1308試験はOAD ガイドラインに基づき、既承認の用法・用量(50 mgを1日2回投与)で実施された。その結果、BG併用療法、TZD併用療法、 $\alpha$ -GI併用療法、グリニド併用療法における長期投与時の有効性及び安全性が確認できたことから、申請用法・用量に問題はないと考える。なお、腎機能障害患者における用法・用量については、「(6) 特別な患者集団について 1) 腎機能障害患者」の項で議論する。

#### (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併用療法別の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。腎機能障害者を対象に薬物動態を検討した海外2337試験<sup>47</sup>(本剤100 mgを単回投与)と2115試験(本剤50 mgを1日1回2週間投与)では、いずれの試験においても中等度以上の腎機能障害者では健康成人と比較して未変化体の曝露量(AUC)が最大で約2倍に増加し、代謝物のM20.7の曝露量(AUC)が最大で約7倍に増加した。1308試験及び1304試験の併用療法及び単独療法について、ベースラインのGFR(MDRD法)で区分した腎機能別の安全性を検討した(表9)。その結果、軽度腎機能障害患者の例数が少ないため比較は困難であるものの、1308試験のいずれの併用療法も特定の事象に偏ることはなく、グリメピリド併用群及び単独療法群と同様の傾向が認められた。したがって、1308試験及び1304試験において腎機能障害の程度による安全性への影響はないと考える。

<sup>47</sup> 軽度から重度の腎機能障害を有する患者及び血液透析を要する末期腎疾患(end-stage renal disease、ESRD)患者を対象に本剤100 mgを単回投与したときの薬物動態を年齢・性別・体重が近似した健康成人と比較した試験。

表9 各併用療法と単独療法での腎機能別の安全性の検討（1308試験及び1304試験）

	腎機能	1308試験				1304試験（既承認効能）	
		メトホルミン併用群 (n=58)	ピオグリタゾン併用群 (n=62)	α-GI併用群 (n=62)	グリニド併用群 (n=63)	本剤単独群 (n=103)	グリメピリド併用群 (n=53)
すべての有害事象	正常	96.2 (50/52)	82.8 (48/58)	84.6 (44/52)	81.1 (43/53)	91.7 (88/96)	89.4 (42/47)
	軽度障害	83.3 (5/6)	100.0 (4/4)	88.9 (8/9)	90.0 (9/10)	85.7 (6/7)	100.0 (6/6)
重篤な有害事象	正常	7.7 (4/52)	8.6 (5/58)	3.8 (2/52)	1.9 (1/53)	3.1 (3/96)	6.4 (3/47)
	軽度障害	0.0 (0/6)	0.0 (0/4)	11.1 (1/9)	10.0 (1/10)	0.0 (0/7)	0.0 (0/6)
投与中止に至った有害事象	正常	5.8 (3/52)	6.9 (4/58)	7.7 (4/52)	7.5 (4/53)	0.0 (0/96)	8.5 (4/47)
	軽度障害	0.0 (0/6)	0.0 (0/4)	0.0 (0/9)	20.0 (2/10)	0.0 (0/7)	0.0 (0/6)
休薬又は減量を要した有害事象	正常	0.0 (0/52)	0.0 (0/58)	1.9 (1/52)	3.8 (2/53)	4.2 (4/96)	12.8 (6/47)
	軽度障害	0.0 (0/6)	0.0 (0/4)	0.0 (0/9)	0.0 (0/10)	14.3 (1/7)	0.0 (0/6)
SOC「肝胆道系障害」	正常	5.8 (3/52)	5.2 (3/58)	5.8 (3/52)	3.8 (2/53)	2.1 (2/96)	4.3 (2/47)
	軽度障害	0.0 (0/6)	0.0 (0/4)	0.0 (0/9)	0.0 (0/10)	0.0 (0/7)	0.0 (0/6)

発現割合%（発現例数/評価例数）、腎機能正常：eGFR>80 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、軽度障害：50≤eGFR≤80 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

初回申請後に試験が完了した腎機能障害患者を対象とした海外臨床試験について、23137試験<sup>48</sup>では中等度又は重度の腎機能障害を有する2型糖尿病患者に本剤50mgを1日1回24週間投与したときの安全性が検討された。その結果、中等度及び重度腎機能障害患者のいずれにおいても、すべての有害事象、重篤な有害事象及び死亡の発現割合は、本剤群とプラセボ群で大きな違いはなかった（表10）。心血管・脳血管系事象、肝関連事象等の有害事象の発現割合については、中等度の腎機能障害では両投与群で大きな違いは認められなかったが、重度腎機能障害患者では、皮膚・血管・浮腫・筋関連の重要な有害事象の発現割合がプラセボ群に比べて本剤群で高かった。このうち、本剤群で発現割合が高かった事象は、筋関連事象（基準値上限の5倍超のCK上昇）であった（本剤群4.8%（6/124例）、プラセボ群1.0%（1/97例））。心血管・脳血管系事象、肝関連事象については、両投与群で大きな違いはなかった。

表10 有害事象の発現状況の比較（腎機能別：23137試験（24週））

	中等度障害		重度障害	
	本剤群 (n=163)	プラセボ群 (n=129)	本剤群 (n=124)	プラセボ群 (n=97)
すべての有害事象	67.5 (110)	72.9 (94)	72.6 (90)	74.2 (72)
重篤な有害事象	9.2 (15)	8.5 (11)	18.5 (23)	20.6 (20)
投与中止に至った有害事象	2.5 (4)	5.4 (7)	8.9 (11)	6.2 (6)
死亡	0.6 (1)	0.8 (1)	2.4 (3)	4.1 (4)
休薬又は減量を要した有害事象	0.0 (0)	3.9 (5)	11.3 (14)	8.2 (8)
心血管・脳血管系の重要な有害事象	3.1 (5)	4.7 (6)	7.3 (9)	7.2 (7)
肝関連の重要な有害事象	0.6 (1)	0.8 (1)	0.0 (0)	1.0 (1)
皮膚・血管・浮腫・筋関連の重要な有害事象	2.5 (4)	3.9 (5)	9.7 (12)	4.1 (4)

発現割合%（発現例数）、中等度障害：30≤eGFR≤50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、重度障害：eGFR<30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

さらに、海外23137試験の延長試験である海外23137E1試験<sup>49</sup>（52週間投与）においても、海外23137試験と同様に、重度腎機能障害患者では、本剤群でプラセボ群に比べて筋関連事象（基準値上限の5倍超のCK上昇）の発現割合が高かった（本剤群8.5%（8/94例）、プラ

<sup>48</sup> 中等度又は重度（GFR<50 mL/min/1.73m<sup>2</sup>）の腎機能障害を有する2型糖尿病患者を対象に、本剤50mgを1日1回24週間投与したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験。

<sup>49</sup> 23137試験を完了した中等度又は重度（GFR<50 mL/min/1.73m<sup>2</sup>）の腎機能障害を有する2型糖尿病患者を対象に、23137試験での治療を28週間継続したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験。

セボ群 1.6 % (1/64 例))。一方、中等度及び重度腎機能障害患者のいずれにおいても、すべての有害事象、重篤な有害事象及び死亡の発現割合は、本剤群とプラセボ群で大きな違いはなかった (表 11)。

表 11 有害事象の発現状況の比較 (腎機能別: 23137E1 試験 (52 週))

	中等度障害		重度障害	
	本剤群 (n=122)	プラセボ群 (n=89)	本剤群 (n=94)	プラセボ群 (n=64)
すべての有害事象	84.4 (103)	85.4 (76)	85.1 (80)	87.5 (56)
重篤な有害事象	21.3 (26)	19.1 (17)	24.5 (23)	25.0 (16)
投与中止に至った有害事象	4.9 (6)	5.6 (5)	9.6 (9)	6.3 (4)
死亡	0.8 (1)	0.0 (0)	3.2 (3)	1.6 (1)
休薬又は減量を要した有害事象	5.7 (7)	9.0 (8)	11.7 (11)	10.9 (7)
心血管・脳血管系の重要な有害事象	8.2 (10)	7.9 (7)	9.6 (9)	6.3 (4)
肝関連の重要な有害事象	1.6 (2)	1.1 (1)	0.0 (0)	1.6 (1)
皮膚・血管・浮腫・筋関連の重要な有害事象	4.1 (5)	7.9 (7)	11.7 (11)	4.7 (3)

発現割合% (発現例数)、中等度障害:  $30 \leq \text{eGFR} \leq 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、重度障害:  $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$

海外 23137 試験及び海外 23137E1 試験における併用療法別の安全性については、両試験で基礎治療として「インスリンのみ併用」、「SU 剤のみ併用」、「インスリン及び SU 剤を併用」のカテゴリーに該当した患者が多かったことから、これら 3 つの基礎治療別の有害事象及び低血糖症の発現状況を検討した。23137 試験において、「インスリンのみ併用」では、中等度及び重度腎機能障害患者において、有害事象の発現割合は本剤群とプラセボ群で同程度であったが、低血糖症の発現割合は本剤群でプラセボ群に比べて高かった (表 12)。「SU 剤のみ併用」については、中等度及び重度腎機能障害患者において、有害事象の発現割合は本剤群よりもプラセボ群で高かった。低血糖症はいずれの投与群でも発現例数が少なかった。「インスリン及び SU 剤併用」については、中等度及び重度腎機能障害患者において、本剤群ではプラセボ群より有害事象及び低血糖症の発現割合が高かった。

表 12 併用療法別の有害事象の発現状況の比較 (腎機能別: 23137 試験 (24 週))

		中等度障害		重度障害	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
インスリンのみ併用	すべての有害事象	78.7 (74/94)	80.9 (55/68)	82.8 (72/87)	81.8 (54/66)
	低血糖症	23.4 (22/94)	16.2 (11/68)	19.5 (17/87)	15.2 (10/66)
SU 剤のみ併用	すべての有害事象	42.9 (15/35)	51.9 (14/27)	30.8 (4/13)	61.5 (8/13)
	低血糖症	5.7 (2/35)	3.7 (1/27)	0.0 (0/13)	7.7 (1/13)
インスリンと SU 剤併用	すべての有害事象	72.7 (8/11)	69.2 (9/13)	45.5 (5/11)	20.0 (1/5)
	低血糖症	27.3 (3/11)	15.4 (2/13)	18.2 (2/11)	0.0 (0/5)

発現割合% (発現例数/評価例数)、中等度障害:  $30 \leq \text{eGFR} \leq 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、重度障害:  $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$

23137E1 試験において、「インスリンのみ併用」については、中等度及び重度腎機能障害患者において有害事象の発現割合は本剤群とプラセボ群で同程度であった (表 13)。「SU 剤のみ併用」については、中等度腎機能障害患者では有害事象の発現割合は本剤群とプラセボ群で同程度であったが、重度腎機能障害患者では本剤群よりもプラセボ群で高かった。「インスリン及び SU 剤併用」については、中等度腎機能障害患者において有害事象の発現割合は本剤群でプラセボ群に比べて高かった。低血糖症は「SU 剤のみ併用」ではいずれの投与群でも発現例数が少なかった。「インスリンのみ併用」及び「インスリン及び SU 剤併用」では、低血糖症の発現割合は、腎機能障害の程度によらず本剤群でプラセボ群より高かった

が、23137 試験の結果と比べて発現割合が大きく増加する傾向はみられなかった。

表 13 併用療法別の有害事象の発現状況の比較（腎機能別：23137E1 試験（52 週））

		中等度障害		重度障害	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
インスリンのみ併用	すべての有害事象	90.9 (70/77)	95.7 (45/47)	89.7 (61/68)	88.6 (39/44)
	低血糖症	33.8 (26/77)	21.3 (10/47)	23.5 (16/68)	18.2 (8/44)
SU 剤のみ併用	すべての有害事象	60.0 (12/20)	61.1 (11/18)	62.5 (5/8)	88.9 (8/9)
	低血糖症	10.0 (2/20)	5.6 (1/18)	0.0 (0/8)	11.1 (1/9)
インスリンと SU 剤併用	すべての有害事象	100.0 (7/7)	66.7 (6/9)	50.0 (4/8)	50.0 (1/2)
	低血糖症	42.9 (3/7)	22.2 (2/9)	12.5 (1/8)	0.0 (0/2)

発現割合%（発現例数/評価例数）、中等度障害： $30 \leq \text{eGFR} < 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、重度障害： $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$

なお、本邦では中等度以上の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者については、慎重投与とされている。市販後（2010 年 4 月 16 日から 2012 年 7 月 31 日まで）に報告された国内自発報告症例のうち、腎機能障害患者で発現した副作用は 156 件あり、10 件以上報告のあった副作用は、低血糖（低血糖昏睡を含む）30 件、薬疹（血管浮腫、多汗症、脱毛症を除く皮膚及び皮下組織障害）17 件、肝障害（検査値異常を含む）13 件であり、現時点で特に問題となる新たなリスクは認められなかった。低血糖の報告例 28 例 30 件の薬剤使用状況を確認したところ、併用薬は SU 剤併用例が 17 例（60.7 %）、インスリン併用例が 5 例（17.9 %）と、多くの症例で SU 剤又はインスリンが併用されていた。低血糖の報告例 28 例のうち、低血糖昏睡と報告された 6 例における本剤の 1 日投与量の内訳は 50 mg が 3 例、100 mg が 3 例であり、全例で SU 剤が併用されていた。本剤単独使用の可能性がある（併用する糖尿病用薬の情報がない）症例は 6 例で、本剤の 1 日投与量の内訳は 50 mg/日が 4 例、100 mg/日が 2 例であった。なお、現在、国内で中等度以上の腎機能障害患者 100 例を対象とした特定使用成績調査を実施している。

以上より、海外臨床試験成績（23137 試験及び 23137E1 試験）では、中等度以上の腎機能障害患者に本剤 50 mg を 1 日 1 回投与したとき、インスリン併用時に低血糖症の有害事象が多かったものの、安全性に特段の問題は認められていないと考える。添付文書の用法及び用量に関連する使用上の注意の項において、中等度以上の腎機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、50 mg/日 1 回投与とするなど、慎重に投与する旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。中等度以上の腎機能障害患者における安全性について、中等度及び重度の腎機能障害患者を対象とした海外臨床試験（23137 及び 23137E1 試験）において、低血糖症の発現割合は本剤群でプラセボ群より高いものの、腎機能障害の程度によって発現割合は大きく異ならず、すべての有害事象の発現割合については両投与群間で大きな違いは認められていないこと、SU 剤又は及びインスリン併用時にも大きく変わらないことを確認した。国内の市販後データからは、現時点で特に問題となる新たなリスクは認められていないものの、国内臨床試験において中等度及び重度の腎機能障害患者における安全性は検討されておらず、国内での投与経験も十分でない。さらに、海外 2115 試験において、中等度以上の腎機能障害患者では本剤を反復投与したときの本薬の曝露量（AUC）が約 2 倍に



増加することが確認され、中等度以上の腎機能障害患者を対象とした海外 23137 試験において本剤 50 mg 1 日 1 回投与での有効性及び安全性が検討されていることを踏まえると、中等度以上の腎機能障害患者には、1 日 1 回 50 mg 投与とするなど、慎重に投与する旨を添付文書において注意喚起すると申請者の対応は適切と考える。以上を踏まえ、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ついて情報収集する必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

## 2) 肝機能障害患者

機構は、肝機能障害患者における併用療法別の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。1308 試験及び 1304 試験の各併用療法及び単独療法について、ベースラインの ALT/AST のいずれかが基準値上限を超える患者を「肝機能障害あり」、いずれも基準値内の患者を「肝機能障害なし」と定義し、肝機能障害患者における安全性を検討した (表 14)。その結果、1308 試験全体及びいずれの併用療法でも「肝機能障害あり」で「肝機能障害なし」に比べ有害事象の発現割合が大きく増加することはなく、単独療法と同様であった。また、グリメピリド併用群以外のいずれの併用療法でも、「肝機能障害あり」の被験者で重篤な有害事象の発現はなかった。グリメピリド併用群及び本剤単独群では、「肝機能障害あり」の被験者で重篤な有害事象の発現割合が高かったものの、いずれの事象も 1 例発現したのみであった。

表 14 各併用療法と単独療法での肝機能障害の有無別の安全性の検討 (1308 試験及び 1304 試験)

	肝機能障害の有無	1308 試験				1304 試験 (既承認効能)	
		メトホルミン併用群 (n=58)	ピオグリタゾン併用群 (n=62)	α-GI 併用群 (n=62)	グリニド併用群 (n=63)	本剤単独群 (n=103)	グリメピリド併用群 (n=53)
すべての有害事象	なし	95.2 (40/42)	83.0 (44/53)	86.5 (45/52)	83.0 (44/53)	92.0 (81/88)	91.1 (41/45)
	あり	93.8 (15/16)	88.9 (8/9)	80.0 (8/10)	80.0 (8/10)	86.7 (13/15)	87.5 (7/8)
重篤な有害事象	なし	9.5 (4/42)	9.4 (5/53)	7.7 (4/52)	3.8 (2/53)	2.2 (2/88)	4.4 (2/45)
	あり	0.0 (0/16)	0.0 (0/9)	0.0 (0/10)	0.0 (0/10)	6.7 (1/15)	12.5 (1/8)
投与中止に至った有害事象	なし	7.1 (3/42)	7.5 (4/53)	7.7 (4/52)	9.4 (5/53)	0.0 (0/88)	8.9 (4/45)
	あり	0.0 (0/16)	0.0 (0/9)	0.0 (0/10)	10.0 (1/10)	0.0 (0/15)	0.0 (0/8)
休薬又は減量を要した有害事象	なし	0.0 (0/42)	0.0 (0/53)	1.9 (1/52)	1.9 (1/53)	4.5 (4/88)	13.3 (6/45)
	あり	0.0 (0/16)	0.0 (0/9)	0.0 (0/10)	10.0 (1/10)	6.7 (1/15)	0.0 (0/8)
SOC「肝胆道系障害」	なし	2.4 (1/42)	3.8 (2/53)	5.8 (3/52)	0.0 (0/53)	2.3 (2/88)	4.4 (2/45)
	あり	12.5 (2/16)	11.1 (1/9)	0.0 (0/10)	20.0 (2/10)	0.0 (0/15)	0.0 (0/8)

発現割合% (発現例数/評価例数)

以上より、肝機能障害患者における安全性について、1308 試験のいずれの併用療法群でも肝機能障害患者における安全性に違いは認められず、1304 試験のグリメピリド併用群及び本剤単独群と比較した場合でも、肝機能障害患者での安全性は変わらなかった。したがって、いずれの併用療法でも、単独療法と同様に、肝機能障害患者における安全性に問題はないものとする。

機構は、以下のように考える。ベースラインの ALT/AST のいずれかが基準値上限を超える患者を「肝機能障害あり」と定義した場合に、肝機能障害の有無によって国内臨床試験の

各併用療法において、既承認の療法と同様に安全性に大きな違いはみられないとする申請者の見解に特段の問題はないと考える。しかしながら、国内外の臨床試験では活動性の高い肝疾患を有する患者等は除外されており、肝機能障害患者への投与経験は少ないことから、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者における安全性について情報収集する必要があると考える。

### 3) 高齢者

機構は、高齢者における安全性が非高齢者と比べて異なる傾向がみられていないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。1308 試験及び 1304 試験の各併用療法及び単独療法について、年齢別の安全性を検討した（表 15）。1308 試験のいずれの併用療法群も、1304 試験のグリメピリド併用群及び本剤単独群と比べて発現状況に大きな違いはなく、年齢による安全性への影響はないと考える。しかしながら、65 歳以上の高齢者での検討例数は少ないことから、引き続き慎重に投与することが必要であると考え。なお、海外において 70 歳以上の 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験（23150 試験）を実施中である。

表 15 各併用療法と単独療法での年齢別の安全性の検討（1308 試験及び 1304 試験）

	年齢	1308 試験				1304 試験（既承認効能）	
		メトホルミン併用群 (n=58)	ピオグリタゾン併用群 (n=62)	α-GI 併用群 (n=62)	グリニド併用群 (n=63)	本剤単独群 (n=103)	グリメピリド併用群 (n=53)
すべての有害事象	65 歳未満	92.1 (35/38)	86.0 (37/43)	84.6 (33/39)	75.0 (30/40)	91.8 (67/73)	87.1 (27/31)
	65 歳以上	100 (20/20)	78.9 (15/19)	87.0 (20/23)	95.7 (22/23)	90.0 (27/30)	95.5 (21/22)
重篤な有害事象	65 歳未満	2.6 (1/38)	7.0 (3/43)	0.0 (0/39)	0.0 (0/40)	2.7 (2/73)	3.2 (1/31)
	65 歳以上	15.0 (3/20)	10.5 (2/19)	17.4 (4/23)	8.7 (2/23)	3.3 (1/30)	9.1 (2/22)
投与中止に至った有害事象	65 歳未満	5.3 (2/38)	4.7 (2/43)	5.1 (2/39)	7.5 (3/40)	0.0 (0/73)	6.5 (2/31)
	65 歳以上	5.0 (1/20)	10.5 (2/19)	8.7 (2/23)	13.0 (3/23)	0.0 (0/30)	9.1 (2/22)
休薬又は減量を要した有害事象	65 歳未満	0.0 (0/38)	0.0 (0/43)	0.0 (0/39)	5.0 (2/40)	6.8 (5/73)	16.1 (5/31)
	65 歳以上	0.0 (0/20)	0.0 (0/19)	4.3 (1/23)	0.0 (0/23)	0.0 (0/30)	4.5 (1/22)
SOC「肝胆道系障害」	65 歳未満	5.3 (2/38)	4.7 (2/43)	7.7 (3/39)	5.0 (2/40)	1.4 (1/73)	3.2 (1/31)
	65 歳以上	5.0 (1/20)	5.3 (1/19)	0.0 (0/23)	0.0 (0/23)	3.3 (1/30)	4.5 (1/22)

発現割合%（発現例数/評価例数）

機構は、国内臨床試験成績から、各併用療法における年齢による安全性への影響は、既承認の単独療法及び SU 剤併用療法と比べて大きな違いはないとする申請者の見解を了承するが、高齢者における臨床試験での検討例数は少ないことから、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ついて情報収集する必要があると考える。

### (7) 製造販売後調査の計画について

申請者は、以下のように説明している。本剤と他の糖尿病用薬との併用の使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性に関する情報の収集及び評価を目的として、目標症例数 3000 例、観察期間 3 年間の特定使用成績調査を計画している。また、本剤は、初回申請時に長期使用に関する調査（目標症例数 3000 例、観察期間 3 年間）、腎機能障害を有する患者に対する調査（目標症例数 100 例、観察期間 1 年間）、肝機能障害を有する患者に対する調査（目

標症例数 100 例、観察期間 1 年間) 及びその後計画した使用早期に関する調査 (目標症例数 [ ] 例、観察期間 [ ] を実施中である。本調査の [ ] 例を合わせると [ ] 例のデータが収集可能となることから、本剤の重要な特定されたリスク及び潜在的リスクとされている事象 (トランスアミナーゼ上昇/薬剤誘発性肝損傷、血管浮腫、急性膵炎、筋肉の事象/ミオパチー等) についても、日本人におけるリスクの評価が可能になると考える。本調査における主な調査項目は、現在実施中の製造販売後調査の調査項目と同様にする予定であることから、現在実施中の製造販売後調査との比較も可能と考える。

機構は、以下のように考える。今回検討された各併用療法について、現在実施中の特定使用成績調査と比較できるよう、同様の調査項目を設定して情報収集を行うとする申請者の見解に特段の問題はないと考える。なお、低血糖症、肝機能障害、膵炎等の安全性に係る情報に加え、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ついても情報収集する必要があると考える。なお、製造販売後調査の計画の詳細について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 (5.3.5.2-1) 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. 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、安全性については許容可能と考える。なお、低血糖症、肝機能障害、膵炎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等に係る情報について、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、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 25 年 1 月 15 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	エクア錠 50 mg
[一 般 名]	ビルダグリプチン
[申 請 者 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 3 月 29 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) 有効性及び安全性について

機構は、以下のように考えた。有効性について、1308 試験の結果から BG 併用療法、TZD 併用療法、 $\alpha$ -GI 併用療法及びグリニド併用療法について、HbA1c の低下がみられており（表 4）、治験終了時まで HbA1c の低下が維持されていること（図 1）を確認した。また、その結果が 1304 試験で検討された既承認の単独療法及び SU 剤併用療法の成績（表 6）と比べて同程度であることを確認した。安全性について、国内臨床試験成績から、BG 併用療法、TZD 併用療法、 $\alpha$ -GI 併用療法及びグリニド併用療法における有害事象の発現状況は既承認の単独療法及び SU 剤併用療法と比べて大きな違いはなく、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能と考えた。併用する経口血糖降下薬の用量及び種類による安全性への影響についても特段の問題はないと考えるものの、750 mg/日超の高用量メトホルミンとの併用例が少数であったことから、その点を含めて本申請に際して新たに検討された各併用療法の安全性に関して、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た。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

#### (2) 効能・効果について

機構は、OAD ガイドラインに基づき 1308 試験が実施され、BG 併用療法、TZD 併用療法、 $\alpha$ -GI 併用療法、グリニド併用療法における長期投与時の有効性及び安全性が確認できたことから、本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」へ変更することに問題はないと考えた。なお、インスリン併用療法については、OAD ガイドラインに基づき「2 型糖尿病」の効能・効果を取得した場合には、一般的には「2 型糖尿病」の効能・効果にインスリン併用療法も含まれるため、医療現場で本剤とインスリンが併用される可能性があると考えるが、本剤については、日本人で有効性及び安全

性を検討する試験が実施されていないことから、重要な基本的注意の項に本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない旨を記載した上で、インスリン製剤との併用時には低血糖のリスクが増加するおそれがある旨を注意喚起することが適切と考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、重要な基本的注意に以下の内容を記載した上で、インスリン製剤との併用時には低血糖のリスクが増加するおそれがある旨を注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者から以下を含め適切に対応する旨の回答がなされたことから、機構は回答を了承した。

**【重要な基本的注意】**（以下の内容を追記）

本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。

### (3) 腎機能障害患者について

機構は、以下のように考えた。中等度以上の腎機能障害患者における安全性について、中等度及び重度の腎機能障害患者を対象とした海外臨床試験（23137 及び 23137E1 試験）において、低血糖症の発現割合は本剤群でプラセボ群より高いものの、腎機能障害の程度によって発現割合は大きく異ならず、すべての有害事象の発現割合については両投与群間で大きな違いは認められていないこと、SU 剤又は及びインスリン併用時にも大きく変わらないことを確認した。国内の市販後データからは、現時点で特に問題となる新たなリスクは認められていないものの、国内臨床試験において中等度及び重度の腎機能障害患者における安全性は検討されておらず、国内での投与経験も十分ではないと考えた。さらに、海外 2115 試験において、中等度以上の腎機能障害患者では本剤を反復投与したときの本薬の曝露量（AUC）が約 2 倍に増加することが確認され、中等度以上の腎機能障害患者を対象とした海外 23137 試験において本剤 50 mg 1 日 1 回投与での有効性及び安全性が検討されていることを踏まえると、中等度以上の腎機能障害患者には、1 日 1 回 50 mg 投与とするなど、慎重に投与する旨を添付文書において注意喚起するとの申請者の対応は適切と考えた。なお、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ついて情報収集する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、用法・用量に関連する使用上の注意の項に以下の内容を記載するとともに、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ついて情報収集するよう申請者に求めた。

申請者から用法・用量に関連する使用上の注意に以下の内容を記載する旨の回答がなされ、また、製造販売後調査において腎機能障害患者における安全性について情報収集するとの回答がなされたことから、機構は回答を了承した。

**【用法・用量に関連する使用上の注意】**（以下の内容を追記）

中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、50 mg を 1 日 1 回朝投与とするなど、慎重に投与すること。（「1. 慎重投与」、**【薬物動態】**の項参照）

### (4) 製造販売後調査の計画について

機構は、申請者が実施を予定している本剤と他の糖尿病用薬との併用の使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性に関する情報の収集及び評価を目的とした長期使用に関する特定使用成績調査（目標症例数 例、観察期間 年間）について、現在実施中の特定使用成績調査<sup>50</sup>と同様の調査項目を設定して情報収集を行うとする申請者の見解に特段の問題はないと考えた。なお、低血糖症、肝機能障害、膵炎等の安全性に係る情報に加え、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ついても情報収集する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、製造販売後調査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。本剤と他の糖尿病用薬との併用の使用実態下における長期使用に関する特定使用成績調査（目標症例数 例、観察期間 年間）において、低血糖、肝機能障害、胃腸障害、心血管系リスク等に関する情報を有害事象として収集する。また、併用薬の情報を収集し、他の糖尿病用薬との併用時の安全性（特に低血糖症）との関連性も含めて検討する予定である。また、現在実施及び計画中の特定使用成績調査<sup>51</sup>と同様の調査項目を設定し、これらの調査と比較又は併合して本剤の安全性を検討する予定である。本剤と 750 mg/日を超えるメトホルミンとの併用時の安全性及び有効性についても検討する予定である。

機構は、回答を了承した。

### III. 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・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本剤の再審査期間は、本剤の初回申請で付与された再審査期間に合致するよう平成 30 年 1 月 19 日までとすることが適切と判断する。

[効能・効果]	2 型糖尿病
[用法・用量]	通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50 mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50 mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。

<sup>50</sup> 初回申請時の長期使用に関する調査（目標症例数 3000 例、観察期間 3 年間）、腎機能障害を有する患者に対する調査（目標症例数 100 例、観察期間 1 年間）、肝機能障害を有する患者に対する調査（目標症例数 100 例、観察期間 1 年間）及びその後計画した使用早期に関する調査（目標症例数 10000 例、観察期間 6 ヶ月間）

<sup>51</sup> 初回申請時の長期使用に関する調査（目標症例数 3000 例、観察期間 3 年間）、腎機能障害を有する患者に対する調査（目標症例数 100 例、観察期間 1 年間）、肝機能障害を有する患者に対する調査（目標症例数 100 例、観察期間 1 年間）、その後計画した使用早期に関する調査（目標症例数 10000 例、観察期間 6 ヶ月間）及び現在計画中の長期投与時の糖尿病合併症と患者背景・治療経過との関連性の評価（目標症例数 20000 例、観察期間 2 年間）