

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]	シュアポスト錠 0.25 mg、同錠 0.5 mg
[一 般 名]	レパグリニド
[申 請 者]	大日本住友製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 4 月 17 日
[剤形・含量]	1 錠中にレパグリニド 0.25 mg 又は 0.5 mg を含有する錠剤
[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] シュアポスト錠 0.25 mg、同錠 0.5 mg
[一 般 名] レパグリニド
[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 4 月 17 日
[特 記 事 項] なし
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の 2 型糖尿病（本剤とビグアナイド系薬剤との併用及び本剤とチアゾリジン系薬剤との併用）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、心血管系リスク等の安全性、高齢者、肝機能障害者及び腎機能障害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 型糖尿病における食後血糖推移の改善
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・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用

(下線部追加)

[用法・用量] 通常、成人にはレパグリニドとして 1 回 0.25 mg より開始し、1 日 3 回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常 1 回 0.25～0.5 mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1 回量を 1 mg まで増量することができる。

(変更なし)

審査報告 (1)

平成 24 年 11 月 29 日

I. 申請品目

- [販売名] シュアポスト錠 0.25 mg、同錠 0.5 mg
- [一般名] レパグリニド
- [申請者] 大日本住友製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 24 年 4 月 17 日
- [剤形・含量] 1 錠中にレパグリニド 0.25 mg 又は 0.5 mg を含有する錠剤
- [申請時効能・効果] 2 型糖尿病における食後血糖推移の改善
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・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
(下線部追加)
- [申請時用法・用量] 通常、成人にはレパグリニドとして 1 回 0.25 mg より開始し、1 日 3 回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常 1 回 0.25～0.5 mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1 回量を 1 mg まで増量することができる。
(変更なし)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

シュアポスト錠 0.25 mg 及び同錠 0.5 mg（以下、「本剤」）は、レパグリニド（以下、「本薬」）を有効成分とする速効型インスリン分泌促進剤である。本剤は 2011 年 1 月に「2 型糖尿病における食後血糖推移の改善 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」の効能・効果にて承認されている。

今般申請者は、食事療法・運動療法に加えてビグアナイド系薬剤（以下、「BG 系薬剤」）及び食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤（以下、「TZD 系薬剤」）との併用による有効性及び安全性が確認できたとして、効能・効果の追加を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2012 年 6 月現在、本剤は欧米を含む世界 90 ヶ国以上で承認・販売されている。

2. 品質に関する資料

<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

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>

初回申請時に評価済みであるため、新たな資料は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

参考資料として、外国人を対象とした2試験（本薬とメトホルミン塩酸塩（以下、「メトホルミン」）の配合剤の生物学的同等性試験及びピオグリタゾン塩酸塩（以下、「ピオグリタゾン」）薬物相互作用試験）の成績が提出された。

<審査の概略>

本剤とBG系薬剤（メトホルミン）及び本剤とTZD系薬剤（ピオグリタゾン）との薬物相互作用について

申請者は、本剤とBG系薬剤（メトホルミン）及び本剤とTZD系薬剤（ピオグリタゾン）との薬物相互作用について、「薬物相互作用の検討方法について」（平成13年6月4日付、医薬審発第813号）を基に各薬剤の非臨床試験データからヒトにおける影響を検討した上で、文献情報を踏まえて以下のように説明している。メトホルミンによる本薬の薬物動態への影響について、外国人健康成人を対象に本薬（1又は2 mg）とメトホルミン500 mgの併用投与又は配合剤を投与したときの生物学的同等性試験（以下、「BE試験」）のデータ¹と、外国人健康成人を対象に本薬（1又は2 mg）を単独投与

¹ 外国人健康成人男女（55例）を対象に、本薬2 mgとメトホルミン500 mgの配合剤、本薬1 mgとメトホルミン500 mgの配合剤、本薬2 mg（Prandin）単剤とメトホルミン（Glucophage）単剤（併用）を食直前に単回経口投与とされたBE試験（5.3.3.4.1）から得られたデータ。

した薬物動態試験のデータ²を比較した結果、本薬のAUC_{0-t}（平均値、以下同様）は、本薬1 mgでは17.11 ng・hr/mL（配合剤投与時）、16.55 ng・hr/mL（単独投与時）、本薬2 mgでは33.87 ng・hr/mL（配合剤投与時）、34.37 ng・hr/mL（併用投与時）、34.91 ng・hr/mL（単独投与時）、C_{max}は本薬1 mgでは12.89 ng/mL（配合剤投与時）、13.51 ng/mL（単独投与時）、本薬2 mgでは25.97 ng/mL（配合剤投与時）、23.71 ng/mL（併用投与時）、26.64 ng/mL（単独投与時）であった。また、BE試験から得られたデータと、外国人健康成人を対象にメトホルミン500 mgを単独投与したときのデータ³を比較した結果、メトホルミンフリー体のAUC_{0-24h}は5.92 µg・hr/mL（配合剤投与時）、5.76 µg・hr/mL（併用投与時）、5.23 µg・hr/mL（単独投与時）、C_{max}は0.84 µg/mL（配合剤投与時）、0.81 µg/mL（併用投与時）、0.80 µg/mL（単独投与時）、1.03 µg/mL（単独投与時）であった。ピオグリタゾンによる本薬の薬物動態への影響について、外国人健康成人を対象に本薬0.25 mgとピオグリタゾン30 mgを併用投与又は本薬0.25 mgを単独投与（プラセボ併用）したときの薬物相互作用試験（以下、「DDI試験」）から得られたデータ⁴より、併用投与時及び単独投与時での本薬のAUC_{0-∞}（平均値±標準偏差、以下同様）は3.5±0.9及び3.8±1.5 ng・hr/mL、C_{max}は3.3±1.0及び3.3±1.6 ng/mLであった。また、本薬によるピオグリタゾンの薬物動態への影響について、DDI試験から得られたデータ⁴と、外国人健康成人を対象にピオグリタゾン30 mgを単回経口投与した薬物動態試験のデータ⁵を比較した結果、ピオグリタゾン30 mgと本薬0.25 mgを併用投与したときのピオグリタゾンフリー体のAUC_{0-13 h}は5.09±1.32 µg・hr/mL、C_{max}は0.78±0.19 µg/mLであり、ピオグリタゾン30 mgを単独投与したときのピオグリタゾンフリー体のAUC_{0-∞}は7.90±0.87 µg・hr/mL、C_{max}は1.07±0.18 µg/mLであった。以上のように一部の検討では同一被験者で比較した結果ではなく、また、DDI試験における本薬の用量（0.25 mg）は臨床最大1回用量（1 mg）には満たないものの、本薬とメトホルミン及び本薬とピオグリタゾンの併用の有無に関わらず、各薬剤の曝露量は同程度であり、文献情報からも各薬剤における薬物動態相互作用の可能性は低いものとする。

機構は、本剤とBG系薬剤（メトホルミン）及び本剤とTZD系薬剤（ピオグリタゾン）との薬物相互作用について、申請者の説明及び提出された臨床試験における有効性及び安全性の成績を踏まえると、臨床問題となる相互作用が起きる可能性は低いと考えるが、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、国内のメトホルミン併用第III相試験（D4102001試験）及びピオグリタゾン併用第III相試験（D4102003試験）、並びにD4102001試験からの継続試験であるメトホルミン併用長期

² 外国人健康成人男性（15例）を対象に、本薬0.5、1及び2 mgを空腹時に単回経口投与とされた日本人と白人の薬物動態比較試験（本剤初回申請資料：AGEE-1366試験）から得られたデータ。

³ Tucker GT, et al., *Br J Clin Pharmacol*, 1981; 12: 235-246における外国人健康成人男性（4例）から得られた単回経口投与によるデータ（AUC_{0-24h} : 5.23 µg・hr/mL、C_{max} : 0.80 µg/mL）及びGlucophage (metformin hydrochloride tablets), Glucophage XR (metformin hydrochloride extended-release tablets). Package Insert (US). Bristol-Myers Squibb Company.における外国人健康成人男性（24例）から得られた単回経口投与によるデータ（C_{max} : 1.03 µg/mL）。

⁴ 外国人健康成人男女（12例）を対象に、ピオグリタゾン30 mgを空腹時に1日1回5日間反復経口投与とされ、5日目の投与1時間後に本薬0.25 mgを食直前に単回経口投与とされたDDI試験（5.3.3.4.2）から得られたデータ。

⁵ 外国人健康成人男性（37例）を対象に、ピオグリタゾン2、18、30、45、60 mg又はプラセボを単回経口投与とされた試験（Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s). Drug Approval Package. Actos (Pioglitazone Hydrochloride). Tablets. Takeda America Research & Dev. Ctr. Inc. Approval Date: 7/15/1999）から得られたデータ。

投与試験（D4102002 試験）及び D4102003 試験からの継続試験であるピオグリタゾン併用長期投与試験（D4102004 試験）の成績が提出された。

(1) 国内第 III 相比較試験

1) メトホルミン併用第 III 相試験 (5.3.5.1.1:D4102001 試験<20 年 月～20 年 月>)

食事療法、運動療法に加え、BG 系薬剤を投与しても血糖コントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者⁶（目標症例数 120 例：プラセボ群 40 例、本剤群 80 例）を対象に、本剤と BG 系薬剤併用時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、プラセボ又は本剤（ただし、併用期第 1 週及び第 2 週は本剤 0.75 mg/日、併用期第 3 週から第 16 週は本剤 1.5 mg/日）を 1 日 3 回毎食直前（食前 10 分以内）に経口投与とされた。なお、メトホルミンの用法は 1 日 3 回経口投与、用量は 750 mg/日、1500 mg/日又は 2250 mg/日とされ、治験薬投与開始 12 週間前から変更しないこととされた⁷。投与期間は 16 週間とされた。

治験薬が投与された 130 例（プラセボ群 36 例、本剤群 94 例）が安全性解析対象集団とされ、治験薬投与前又は投与後に HbA1c の評価がされなかった本剤群の 2 例を除く 128 例が FAS (Full Analysis set) とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。投与中止例は 7 例で、中止理由の内訳は、有害事象 2 例（プラセボ群、本剤群各 1 例）、実施計画書からの逸脱 2 例（本剤群）、参加取りやめの申し出 1 例（プラセボ群）、その他医師判断 2 例（本剤群）であった。

有効性について、主要評価項目とされた最終評価時における投与開始前からの HbA1c 変化量は表 1 のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

表 1 最終評価時における投与開始前からの HbA1c 変化量 (%) (FAS)

	プラセボ群 (n=36)	本剤群 (n=92)
投与開始前	7.12±0.87	7.22±0.71
最終評価時	7.24±1.15	6.24±0.66
変化量	0.13±0.63	-0.98±0.72
調整済み変化量 ^{a)} [95%信頼区間]	0.10 (0.11) [-0.11, 0.32]	-0.97 (0.07) [-1.11, -0.84]
変化量のプラセボ群との群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	-1.07 (0.13) [-1.33, -0.82]	
p 値 ^{a)}	p<0.001	

平均値±標準偏差、(標準誤差)

a) 投与開始前値を共変量とした共分散分析モデル、有意水準両側 5%

また、主な副次評価項目の最終評価時の結果は、表 2 のとおりであった。

表 2 主な副次評価項目の最終評価時の結果 (FAS)

評価項目	プラセボ群	本剤群
HbA1c 6.5%未満達成率 (%) ^{a)}	25.0 (9/36)	66.3 (61/92)
食後血糖値 AUC _{0-3h} 変化量 (mg·hr/dL)	-14±77 (33) [-42, 13]	-134±107 (88) [-156, -111]
空腹時血糖値変化量 (mg/dL)	-3.4±15.1 (36) [-8.5, 1.7]	-29.2±25.8 (92) [-34.6, -23.9]
食後 2 時間血糖値変化量 (mg/dL)	-4.2±39.8 (33) [-18.4, 9.9]	-50.2±43.6 (88) [-59.4, -40.9]

⁶ 主な選択基準：メトホルミン治療中で、登録前直近の HbA1c (JDS 値、以下同様) が 6.5 以上 9.0 %以下、かつ登録前 4 週間以上にわたって HbA1c の変動率が 10 %以内の 20 歳以上の 2 型糖尿病患者。メトホルミン治療については、以下のいずれかを満たす患者：① 750 mg/日以上 1500 mg/日未満で治療中の場合、観察期（最長 17 週間）に 1500 mg/日へ増量可能で観察期開始前 5 週以内の直近の HbA1c が 7.5 %以上の患者②1500 mg/日で治療中の患者③2250 mg/日で治療中の患者

⁷ 安全性に問題がある等の理由で治験責任（分担）医師が必要と判断した場合は、治験薬投与開始以降メトホルミンの減量又は休薬が可とされた。

平均値±標準偏差 (例数) [95%信頼区間]

a) 達成率% (達成例数/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 50.0% (18/36 例)、本剤群 60.6% (57/94 例) であった。副作用の発現割合はそれぞれ 5.6% (2/36 例)、20.2% (19/94 例) であった。いずれかの投与群で発現割合が 3%以上であった有害事象及びその副作用は、表 3 のとおりであった。

表 3 いずれかの投与群で発現割合が 3%以上であった有害事象及びその副作用 (安全性解析対象集団)

有害事象名	プラセボ群 (n=36)		本剤群 (n=94)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全有害事象	50.0 (18)	5.6 (2)	60.6 (57)	20.2 (19)
鼻咽頭炎	13.9 (5)	0.0 (0)	20.2 (19)	0.0 (0)
低血糖症	0.0 (0)	0.0 (0)	11.7 (11)	11.7 (11)
空腹	0.0 (0)	0.0 (0)	7.4 (7)	7.4 (7)
振戦	0.0 (0)	0.0 (0)	5.3 (5)	4.3 (4)
咽頭炎	2.8 (1)	0.0 (0)	5.3 (5)	0.0 (0)
倦怠感	0.0 (0)	0.0 (0)	3.2 (3)	2.1 (2)
気管支炎	5.6 (2)	0.0 (0)	3.2 (3)	0.0 (0)
腹部不快感	2.8 (1)	0.0 (0)	3.2 (3)	0.0 (0)
上気道の炎症	8.3 (3)	0.0 (0)	1.1 (1)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J Ver.14.0

死亡例はみられなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群の 1 例に 1 件 (間質性肺疾患⁸) 認められたが、治験薬との因果関係は否定され、治療により軽快した。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 1 例に 2 件 (間質性肺疾患/多発性筋炎⁸) 認められたが、治験薬との因果関係は否定され、いずれも軽快した。

低血糖症の発現割合は、プラセボ群 0.0% (0/36 例) 0 件、本剤群 11.7% (11/94 例) 37 件であり、すべて副作用と判断されたが、重症度はいずれも軽度であった。

バイタルサイン、臨床検査値及び心電図所見について、臨床的に特に問題となる変動は認められなかった。最終評価時における投与開始前からの体重変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群 -0.79 ± 1.66 kg、本剤群 1.26 ± 1.67 kg であった。

2) ピオグリタゾン併用第 III 相試験 (5.3.5.1.2:D4102003 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

食事療法、運動療法に加え、TZD 系薬剤を投与しても血糖コントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者⁹ (目標被験者数 120 例: プラセボ群 40 例、本剤群 80 例) を対象に、本剤と TZD 系薬剤併用時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、プラセボ又は本剤 (ただし、併用期第 1 週及び第 2 週は本剤 0.75 mg/日、併用期第 3 週から第 16 週は本剤 1.5 mg/日) を 1 日 3 回毎食直前 (食前 10 分以内) に経口投与とされた。なお、ピオグリタゾンの用法は 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与、用量は 15 mg/日、30 mg/日又は 45 mg/日とされ、治験薬投与開始 12 週前から変更しないこととされた¹⁰。投与期間は 16 週間とされた。

⁸ 同一症例

⁹ 主な選択基準: ピオグリタゾンを一定の用法・用量 (15、30 又は 45 mg/日を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与) で継続投与中、登録前直近の HbA1c が 6.5 以上 9.0%以下、かつ登録前 4 週間以上にわたって HbA1c の変動率が 10%以内の 20 歳以上の 2 型糖尿病患者。

¹⁰ 安全性に問題がある等の理由で治験責任 (分担) 医師が必要と判断した場合は、治験薬投与開始以降ピオグリタゾンの減量又は休薬が可とされた。

治験薬が投与された134例（プラセボ群46例、本剤群88例）が安全性解析対象集団とされ、治験薬投与後にHbA1cの評価がされなかった本剤群の1例を除く133例がFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。投与中止例は13例で、中止理由の内訳は、有害事象6例（プラセボ群1例、本剤群5例）、参加取りやめの申し出5例（プラセボ群2例、本剤群3例）、その他医師判断2例（本剤群）であった。

有効性について、主要評価項目とされた最終評価時における投与開始前からのHbA1c変化量は表4のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

表4 最終評価時における投与開始前からのHbA1c変化量(%) (FAS)

	プラセボ群 (n=46)	本剤群 (n=87)
投与開始前	7.12±0.69	7.05±0.72
最終評価時	7.44±0.99	6.13±0.52
変化量	0.32±0.59	-0.92±0.50
調整済み変化量 [95%信頼区間] ^{a)}	0.33 (0.07) [0.19, 0.48]	-0.93 (0.05) [-1.04, -0.83]
変化量のプラセボ群との群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	-1.26 (0.09) [-1.44, -1.08]	
p値 ^{a)}	p<0.001	

平均値±標準偏差、(標準誤差)

a) 投与開始前値を共変量とした共分散モデル、有意水準両側5%

また、主な副次評価項目の最終評価時の結果は、表5のとおりであった。

表5 主な副次評価項目の最終評価時の結果 (FAS)

評価項目	プラセボ群	本剤群
HbA1c 6.5%未満達成率 (%) ^{a)}	8.7 (4/46)	74.7 (65/87)
食後血糖値 AUC _{0-3h} 変化量 (mg/hr/dL)	23±105 (41) [-10, 57]	-144±97 (76) [-166, -122]
空腹時血糖値変化量 (mg/dL)	5.0±24.7 (45) [-2.4, 12.4]	-24.5±29.0 (87) [-30.7, -18.3]
食後2時間血糖値変化量 (mg/dL)	10.3±43.1 (41) [-3.3, 23.9]	-56.2±40.0 (76) [-65.3, -47.0]

平均値±標準偏差(例数) [95%信頼区間]

a) 達成率% (達成例数/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60.9% (28/46例)、本剤群63.6% (56/88例)であった。副作用の発現割合は、それぞれ17.4% (8/46例)、23.9% (21/88例)であった。いずれかの投与群で発現割合が3%以上であった有害事象及びその副作用は、表6のとおりであった。

表6 いずれかの投与群で発現割合が3%以上であった有害事象及びその副作用 (安全性解析対象集団)

有害事象名	プラセボ群 (n=46)		本剤群 (n=88)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全有害事象	60.9 (28)	17.4 (8)	63.6 (56)	23.9 (21)
鼻咽頭炎	30.4 (14)	0.0 (0)	21.6 (19)	0.0 (0)
低血糖症	4.3 (2)	4.3 (2)	11.4 (10)	11.4 (10)
咽頭炎	2.2 (1)	0.0 (0)	5.7 (5)	0.0 (0)
振戦	2.2 (1)	2.2 (1)	4.5 (4)	4.5 (4)
空腹	0.0 (0)	0.0 (0)	3.4 (3)	3.4 (3)
倦怠感	0.0 (0)	0.0 (0)	3.4 (3)	3.4 (3)
胃炎	4.3 (2)	0.0 (0)	2.3 (2)	0.0 (0)
浮動性めまい	4.3 (2)	4.3 (2)	2.3 (2)	2.3 (2)
上気道の炎症	4.3 (2)	0.0 (0)	2.3 (2)	0.0 (0)
気管支炎	4.3 (2)	0.0 (0)	2.3 (2)	0.0 (0)
上腹部痛	4.3 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
歯痛	4.3 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J Ver.14.0

死亡例はみられなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群の1例に1件（腎盂の悪性新生物）及び本剤群の1例に1件（急性膵炎）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。腎盂の悪性新生物は未回復で、急性膵炎は入院治療により回復した。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の1例に1件（食欲減退）、本剤群の4例に4件（心房細動、糖尿病網膜症、そう痒症、急性膵炎各1例）認められた。そのうち心房細動、そう痒症及び食欲減退は、副作用と判断された。心房細動は未回復であったが、その他はいずれも投与中止後に回復又は軽快した。

低血糖症の発現割合は、プラセボ群 4.3 % (2/46 例) 4 件、本剤群 11.4 % (10/88 例) 36 件であり、すべて副作用と判断されたが、重症度はいずれも軽度であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び臨床検査値について、臨床的に特に問題となる変動は認められなかった。心電図所見については、本剤群の1例で最終評価時に心房細動が認められ、副作用と判断された。また、心臓障害の有害事象として、本剤群の1例に心室性期外収縮が認められた。最終評価時における投与開始前からの体重の変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群 -0.23 ± 1.33 kg、本剤群 1.54 ± 1.55 kg であった。

(2) 国内第 III 相長期投与試験

1) メトホルミン併用長期投与試験 (5.3.5.2.1:D4102002 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

国内第 III 相メトホルミン併用試験 (D4102001 試験) に参加した被験者を対象に、本剤と BG 系薬剤の長期 (D4102001 試験と合わせて最大 52 週間) 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。

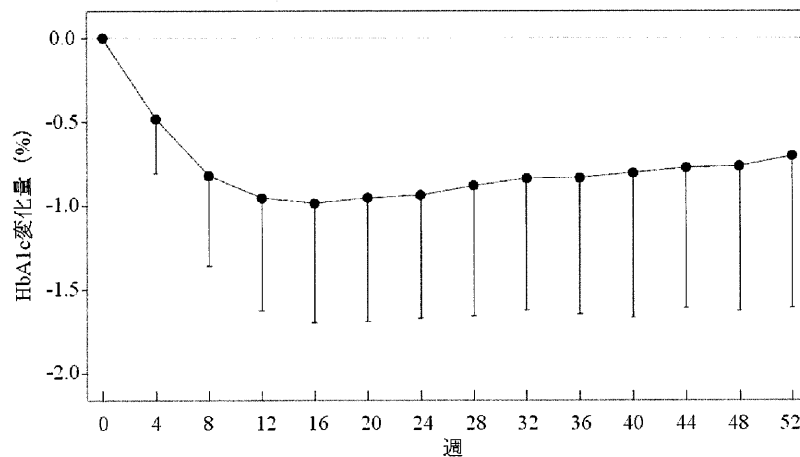
用法・用量は、本剤を1日3回毎食直前（食前10分以内）に経口投与とされ、用量は先行試験 (D4102001 試験) から起算して第17週及び第18週（本試験移行後の第1週及び第2週に相当）は本剤 0.75 mg/日を投与し、安全性に問題がないと判断された場合は、第19週（本試験移行後の第3週に相当）以降に 1.5 mg/日へ増量された。また、32 週後（本試験移行後の 16 週後に相当）以降は 3 mg/日まで増量可とされた。なお、メトホルミンの用法は1日3回経口投与、用量は 750 mg/日、1500 mg/日又は 2250 mg/日とされ、先行試験に引き続き変更しないこととされた¹¹。本試験の投与期間は 36 週間で、先行試験から通算した本剤の投与期間は、先行試験のプラセボ群（以下、「本剤移行群」）では 36 週間、先行試験の本剤群（以下、「本剤継続群」）では 52 週間とされた。

先行試験で投与を完了し、本試験に移行した 121 例（本剤移行群 34 例、本剤継続群 87 例）のうち追跡不能の 1 例を除く 120 例（本剤移行群 34 例、本剤継続群 86 例）が安全性解析対象集団及び主たる有効性解析対象集団である FAS とされた。投与中止例は 11 例で、中止理由の内訳は、有害事象 6 例（本剤移行群 2 例、本剤継続群 4 例）、参加取りやめの申し出 2 例（本剤移行群、本剤継続群、各 1 例）、実施計画書からの逸脱 1 例（本剤継続群）、追跡不能 1 例（本剤継続群）、その他医師判断 1 例（本剤移行群）であった。

有効性について、主要評価項目とされた最終評価時における投与開始前¹²からの HbA1c 変化量 (%)（本剤移行群及び本剤継続群の併合、平均値±標準偏差 [95 %信頼区間]）は、 -0.76 ± 0.83 [-0.91, -0.61] %であった。HbA1c 変化量の推移は、図 1 のとおりであった。

¹¹ 安全性に問題がある等の理由で治験責任（分担）医師が必要と判断した場合は、メトホルミンの減量又は休薬が可とされた。

¹² 本剤移行群では本試験移行時、本剤継続群では先行試験の投与開始前。



症例数 119 118 118 118 118 116 114 111 112 111 82 79 81 80

図 1 HbA1c 変化量の推移 (FAS)

また、主な副次評価項目の最終評価時の結果（本剤移行群及び本剤継続群の併合）は、表 7 のとおりであった。

表 7 主な副次評価項目の最終評価時の結果 (FAS)

評価項目	結果
HbA1c6.5%未満達成率 (%) ^{a)}	59.7 (71/119)
食後血糖値 AUC _{0-3h} 変化量 (mg·hr/dL)	-96±119 (110) [-118, -73]
空腹時血糖値変化量 (mg/dL)	-19.2±29.1 (119) [-24.5, -14.0]
食後 2 時間血糖値変化量 (mg/dL)	-38.4±47.1 (110) [-47.3, -29.5]

平均値±標準偏差 (例数) [95%信頼区間]

a) 達成率% (達成例数/評価例数)

安全性について、有害事象の発現割合は、本剤移行群 61.8% (21/34 例)、本剤継続群 84.9% (73/86 例) であった。副作用の発現割合は、それぞれ 20.6% (7/34 例)、30.2% (26/86 例) であった。いずれかの投与群で発現割合が 3%以上であった有害事象及びその副作用は、表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの投与群で発現割合が 3%以上であった有害事象及びその副作用 (安全性解析対象集団)

有害事象名	本剤移行群 (n=34)		本剤継続群 (n=86)		合計 (n=120)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全有害事象	61.8 (21)	20.6 (7)	84.9 (73)	30.2 (26)	78.3 (94)	27.5 (33)
齲歯	11.8 (4)	0.0 (0)	5.8 (5)	0.0 (0)	7.5 (9)	0.0 (0)
腹部不快感	2.9 (1)	0.0 (0)	4.7 (4)	0.0 (0)	4.2 (5)	0.0 (0)
胃炎	2.9 (1)	0.0 (0)	3.5 (3)	0.0 (0)	3.3 (4)	0.0 (0)
空腹	2.9 (1)	2.9 (1)	7.0 (6)	7.0 (6)	5.8 (7)	5.8 (7)
倦怠感	0.0 (0)	0.0 (0)	5.8 (5)	3.5 (3)	4.2 (5)	2.5 (3)
鼻咽頭炎	11.8 (4)	0.0 (0)	36.0 (31)	0.0 (0)	29.2 (35)	0.0 (0)
咽頭炎	5.9 (2)	0.0 (0)	8.1 (7)	0.0 (0)	7.5 (9)	0.0 (0)
胃腸炎	2.9 (1)	0.0 (0)	5.8 (5)	0.0 (0)	5.0 (6)	0.0 (0)
気管支炎	0.0 (0)	0.0 (0)	5.8 (5)	0.0 (0)	4.2 (5)	0.0 (0)
膀胱炎	0.0 (0)	0.0 (0)	4.7 (4)	0.0 (0)	3.3 (4)	0.0 (0)
インフルエンザ	0.0 (0)	0.0 (0)	4.7 (4)	0.0 (0)	3.3 (4)	0.0 (0)
低血糖症	14.7 (5)	14.7 (5)	12.8 (11)	12.8 (11)	13.3 (16)	13.3 (16)
背部痛	0.0 (0)	0.0 (0)	4.7 (4)	0.0 (0)	3.3 (4)	0.0 (0)
振戦	2.9 (1)	2.9 (1)	4.7 (4)	3.5 (3)	4.2 (5)	3.3 (4)
浮動性めまい	0.0 (0)	0.0 (0)	3.5 (3)	1.2 (1)	2.5 (3)	0.8 (1)
不眠症	0.0 (0)	0.0 (0)	3.5 (3)	0.0 (0)	2.5 (3)	0.0 (0)
上気道の炎症	2.9 (1)	0.0 (0)	3.5 (3)	0.0 (0)	3.3 (4)	0.0 (0)
湿疹	0.0 (0)	0.0 (0)	5.8 (5)	1.2 (1)	4.2 (5)	0.8 (1)
高血圧	0.0 (0)	0.0 (0)	4.7 (4)	0.0 (0)	3.3 (4)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J Ver.14.0

死亡例は2例（急性心筋梗塞（本剤移行群¹³）、心肺停止（本剤継続群¹⁴）各1例）報告されたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、8例に10件（回転性めまい2例（いずれも本剤継続群¹⁵）、急性心筋梗塞（本剤移行群¹³）、顎の骨折/歯牙破折（本剤移行群）、心肺停止（本剤継続群¹⁴）、粉碎骨折（本剤継続群）、半月板障害/胃腸炎（本剤継続群）、胆嚢炎（本剤継続群）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。急性心筋梗塞及び心肺停止以外は、治療後に回復又は軽快した。治験薬の投与中止に至った有害事象は、6例に7件（体重増加（本剤移行群）、急性心筋梗塞（本剤移行群¹³）、心肺停止（本剤継続群¹⁴）、湿疹/肺炎（本剤継続群）、回転性めまい（本剤継続群¹⁵）、血中クレアチニン増加（本剤継続群））認められた。

低血糖症の発現割合は、13.3%（16/120例）60件（本剤移行群5例7件、本剤継続群11例53件）であり、すべて副作用と判断されたが、重症度は中等度又は軽度であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、臨床検査値及び心電図所見について、52週後まで臨床的に重要な変動は認められなかった。最終評価時における投与開始前からの体重変化量（平均値±標準偏差）は、1.69±2.25 kgであった。

2) ピオグリタゾン併用長期投与試験（5.3.5.2.2:D4102004 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

国内第III相ピオグリタゾン併用試験（D4102003試験）に参加した被験者を対象に、本剤とTZD系薬剤の長期（D4102003試験と合わせて最大52週間）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。

用法・用量は、本剤を1日3回毎食直前（食前10分以内）に経口投与とされ、用量は先行試験（D4102003試験）から起算して第17週及び第18週（本試験移行後の第1週及び第2週に相当）は本剤0.75 mg/日を投与し、安全性に問題ないと判断された場合は、第19週（本試験移行後の第3週に相当）以降に1.5 mg/日へ増量された。また、32週後（本試験移行後の16週後に相当）以降は3 mg/日まで増量可とされた。なお、ピオグリタゾンの用法は1日1回朝食前又は朝食後に経口投与、用量は15 mg/日、30 mg/日又は45 mg/日とされ、先行試験に引き続き変更しないこととされた¹⁶。本試験の投与期間は36週間で、先行試験から通算した本剤の投与期間は、本剤移行群では36週間、本剤継続群では52週間とされた。

先行試験で投与を完了し、本試験に移行した117例（本剤移行群41例、本剤継続群76例）全例が安全性解析対象集団及び主たる有効性解析対象集団であるFASとされた。投与中止例は11例で、中止理由の内訳は、有害事象2例（本剤移行群、本剤継続群、各1例）、参加取りやめの申し出6例（本剤移行群、本剤継続群、各3例）、その他医師判断3例（本剤継続群）であった。

有効性について、主要評価項目とされた最終評価時における投与開始前¹⁷からのHbA1c変化量（%）（本剤移行群及び本剤継続群の併合、平均値±標準偏差[95%信頼区間]）は、-0.97±0.69 [-1.09, -0.84] %であった。HbA1c変化量の推移は、図2のとおりであった。

¹³ 同一症例

¹⁴ 同一症例

¹⁵ 同一症例

¹⁶ 安全性に問題がある等の理由で治験責任（分担）医師が必要と判断した場合は、ピオグリタゾンの減量又は休薬が可とされた。

¹⁷ 本剤移行群では本試験移行時、本剤継続群では先行試験の投与開始前。

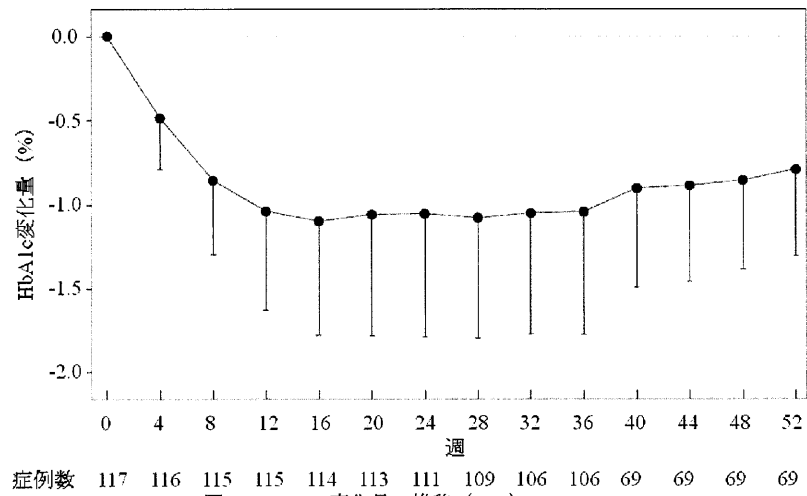


図 2 HbA1c 変化量の推移 (FAS)

また、主な副次評価項目の最終評価時の結果（本剤移行群及び本剤継続群の併合）は、表 9 のとおりであった。

表 9 主な副次評価項目の最終評価時の結果 (FAS)

評価項目	結果
HbA1c6.5%未満達成率 (%) ^{a)}	63.2 (74/117)
食後血糖値 AUC _{0-3h} 変化量 (mg·hr/dL)	-139±111 (106) [-160, -117]
空腹時血糖値変化量 (mg/dL)	-22.1±26.0 (117) [-26.8, -17.3]
食後 2 時間血糖値変化量 (mg/dL)	-56.4±47.0 (106) [-65.4, -47.3]

平均値±標準偏差 (例数) [95%信頼区間]

a) 達成率% (達成例数/評価例数)

安全性について、有害事象の発現割合は、本剤移行群 78.0% (32/41 例)、本剤継続群 92.1% (70/76 例) であった。副作用の発現割合は、それぞれ 26.8% (11/41 例)、32.9% (25/76 例) であった。いずれかの投与群で発現割合が 3%以上であった有害事象及びその副作用は、表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの投与群で発現割合が3%以上であった有害事象及びその副作用（安全性解析対象集団）

有害事象名	本剤移行群 (n=41)		本剤継続群 (n=76)		合計 (n=117)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全有害事象	78.0 (32)	26.8 (11)	92.1 (70)	32.9 (25)	87.2 (102)	30.8 (36)
齲歯	2.4 (1)	0.0 (0)	9.2 (7)	0.0 (0)	6.8 (8)	0.0 (0)
下痢	7.3 (3)	2.4 (1)	2.6 (2)	1.3 (1)	4.3 (5)	1.7 (2)
便秘	0.0 (0)	0.0 (0)	3.9 (3)	1.3 (1)	2.6 (3)	0.9 (1)
胃炎	0.0 (0)	0.0 (0)	3.9 (3)	1.3 (1)	2.6 (3)	0.9 (1)
逆流性食道炎	0.0 (0)	0.0 (0)	3.9 (3)	2.6 (2)	2.6 (3)	1.7 (2)
空腹	2.4 (1)	2.4 (1)	3.9 (3)	3.9 (3)	3.4 (4)	3.4 (4)
無力症	4.9 (2)	4.9 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.7 (2)	1.7 (2)
鼻咽頭炎	29.3 (12)	0.0 (0)	51.3 (39)	0.0 (0)	43.6 (51)	0.0 (0)
咽頭炎	4.9 (2)	0.0 (0)	10.5 (8)	0.0 (0)	8.5 (10)	0.0 (0)
気管支炎	0.0 (0)	0.0 (0)	5.3 (4)	0.0 (0)	3.4 (4)	0.0 (0)
インフルエンザ	0.0 (0)	0.0 (0)	3.9 (3)	0.0 (0)	2.6 (3)	0.0 (0)
関節捻挫	2.4 (1)	0.0 (0)	3.9 (3)	0.0 (0)	3.4 (4)	0.0 (0)
肋骨骨折	0.0 (0)	0.0 (0)	5.3 (4)	0.0 (0)	3.4 (4)	0.0 (0)
挫傷	4.9 (2)	0.0 (0)	1.3 (1)	0.0 (0)	2.6 (3)	0.0 (0)
低血糖症	2.4 (1)	2.4 (1)	10.5 (8)	10.5 (8)	7.7 (9)	7.7 (9)
高尿酸血症	2.4 (1)	0.0 (0)	3.9 (3)	0.0 (0)	3.4 (4)	0.0 (0)
関節痛	4.9 (2)	0.0 (0)	3.9 (3)	0.0 (0)	4.3 (5)	0.0 (0)
背部痛	2.4 (1)	0.0 (0)	3.9 (3)	0.0 (0)	3.4 (4)	0.0 (0)
振戦	2.4 (1)	2.4 (1)	7.9 (6)	7.9 (6)	6.0 (7)	6.0 (7)
浮動性めまい	7.3 (3)	7.3 (3)	3.9 (3)	3.9 (3)	5.1 (6)	5.1 (6)
頭痛	0.0 (0)	0.0 (0)	5.3 (4)	1.3 (1)	3.4 (4)	0.9 (1)
感覚鈍麻	0.0 (0)	0.0 (0)	3.9 (3)	2.6 (2)	2.6 (3)	1.7 (2)
上気道の炎症	2.4 (1)	0.0 (0)	5.3 (4)	0.0 (0)	4.3 (5)	0.0 (0)
多汗症	2.4 (1)	2.4 (1)	3.9 (3)	3.9 (3)	3.4 (4)	3.4 (4)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J Ver.14.0

死亡例はみられなかった。重篤な有害事象は、2例に2件（肩回旋筋腱板症候群（本剤移行群¹⁸）、老人性アミロイドーシス（本剤継続群¹⁹））認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。老人性アミロイドーシスが認められた症例では休薬後に本剤の投与が中止されたが、未回復であった。肩回旋筋腱板症候群が認められた症例では本剤の投与が中止され、治療により軽快した。治験薬の投与中止に至った有害事象は、3例に3件（肩回旋筋腱板症候群（本剤移行群¹⁸）、老人性アミロイドーシス（本剤継続群¹⁹）、霧視（本剤継続群））認められた。

低血糖症の発現割合は、7.7%（9/117例）37件（本剤移行群1例3件、本剤継続群8例34件）であり、すべて副作用と判断されたが、重症度はいずれも軽度であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び臨床検査値について、投与開始前と最終評価時でほとんど変動はみられなかった。心電図検査については、2例で臨床的意義のある異常（心房細動、上室性期外収縮）がみられ、いずれも副作用と判断された。心房細動の1例（中等度）は治療により軽快した。上室性期外収縮の1例（軽度）は治療なしで未回復であった。

最終評価時における投与開始前からの体重変化量（平均値±標準偏差）は、2.15±2.20 kgであった。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、提出された臨床試験成績から、インスリン抵抗性改善剤であるBG系薬剤及びTZD系薬

¹⁸ 同一症例

¹⁹ 同一症例

剤とインスリン分泌促進剤である本剤の併用による有効性が示され（「(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（「(3) 安全性について」の項を参照）ことから、本剤は2型糖尿病治療の新たな選択肢の1つになり得ると考える。

(2) 有効性について

1) BG系薬剤併用療法の有効性

機構は、以下のように考える。BG系薬剤併用療法について、メトホルミン併用第III相試験の主要評価項目とされた最終評価時における投与開始前からのHbA1c変化量について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された（表 1）。また、メトホルミン併用長期投与試験において、投与52週までの効果の持続が示されたこと（図 1）から、BG系薬剤併用療法の有効性は示されたと考える。

なお、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、メトホルミン併用第III相試験における最終評価時における投与開始前からのHbA1c変化量（平均値±標準偏差）は、観察期のメトホルミンの用量が750 mg/日の場合（プラセボ群では750 mg/日を併用する被験者はなかった）は本剤群 $-0.64\pm 0.70\%$ （n=5）、1500 mg/日の場合はプラセボ群 $0.13\pm 0.64\%$ （n=32）、本剤群 $-1.01\pm 0.72\%$ （n=86）、2250 mg/日の場合はプラセボ群 $0.08\pm 0.60\%$ （n=4）、本剤群 -0.40% （n=1）であった。同様に、メトホルミン併用長期投与試験では、メトホルミンの用量が750 mg/日の場合は $-0.50\pm 0.66\%$ （n=4）、1500 mg/日の場合は $-0.74\pm 0.82\%$ （n=110）、2250 mg/日の場合は $-1.38\pm 1.00\%$ （n=5）であったことから、併用するメトホルミンの用量にかかわらず本剤のHbA1cに対する効果が認められたことを確認した。なお、1500 mg/日以外のメトホルミンとの併用例数が少なかったことから、製造販売後調査において引き続き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関して情報収集する必要があると考える。

2) TZD系薬剤併用療法の有効性

機構は、以下のように考える。TZD系薬剤併用療法について、ピオグリタゾン併用第III相試験の主要評価項目とされた投与開始時から最終評価時までのHbA1c変化量について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された（表 4）。また、ピオグリタゾン併用長期投与試験において、投与52週までの効果の持続が示されたこと（図 2）から、TZD系薬剤併用療法の有効性は示されたと考える。

なお、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、ピオグリタゾン併用第III相試験における最終評価時における投与開始前からの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/日の場合はプラセボ群 $0.29\pm 0.51\%$ （n=37）、本剤群 $-0.91\pm 0.50\%$ （n=72）、30 mg/日の場合はプラセボ群 $0.21\pm 0.58\%$ （n=8）、本剤群 $-0.99\pm 0.50\%$ （n=15）と、併用するピオグリタゾンの用量にかかわらず同程度であった。45 mg/日のピオグリタゾンとの併用例はなかった。同様に、ピオグリタゾン併用長期投与試験では、ピオグリタゾンの用量が15 mg/日の場合は $-0.92\pm 0.66\%$ （n=95）、30 mg/日の場合は $-1.04\pm 0.58\%$ （n=21）、45 mg/日の場合は -3.70% （n=1）²⁰であったことから、併用するピオグリタゾンの用量にかかわらず本剤のHbA1cに対する

²⁰ 当該症例は、ピオグリタゾン併用第III相試験（D4102003試験）においてプラセボ群に割り付けられ、投与開始時のHbA1cは8.2%、最終評価時のHbA1cは10.4%であった。また、ピオグリタゾン併用長期投与試験（D4102004試験）において本剤が投与され、最終評

効果が認められたことを確認した。なお、15 mg/日を超えるピオグリタゾンとの併用例数が少なかったことから、製造販売後調査において引き続き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関して情報収集する必要があると考える。

(3) 安全性について

機構は、以下のように考える。メトホルミン併用第 III 相試験及びピオグリタゾン併用第 III 相試験における有害事象及び副作用の発現状況について、本剤群ではプラセボ群と比較して低血糖症の発現割合が高いことを除き、問題となるような違いはみられなかったことを確認した(表 3、表 6)。また、本剤投与による重篤な副作用もみられなかった。メトホルミン併用長期投与試験、ピオグリタゾン併用長期投与試験においても、投与期間にしたがって有害事象の発現割合が高くなる傾向はみられず、単位時間あたりの発現件数について、既承認効能の単独療法及び本剤と α -グルコシダーゼ阻害剤(以下、「 α -GI」)併用療法の長期投与試験成績と比較して大きな違いはみられてなかったことを確認した(表 11、表 12)。

表 11 既承認効能との有害事象の発現状況の比較(長期投与試験)

	BG 系薬剤併用 (n=120)	TZD 系薬剤併用 (n=117)	単独 ^{a)} (n=105)	α -GI 併用 ^{b)} (n=109)
全有害事象	78.3 (94) [3.57]	87.2 (102) [3.58]	94.3 (99) [4.47]	93.6 (102) [3.76]
全副作用	27.5 (33) [1.24]	30.8 (36) [1.21]	50.5 (53) [1.45]	32.1 (35) [0.91]
重篤な有害事象	6.7 (8) [0.09]	1.7 (2) [0.02]	4.8 (5) [0.06]	7.3 (8) [0.07]
死亡に至った有害事象	1.7 (2) [0.02]	0.0 (0) [0.00]	1.0 (1) [0.01]	0.0 (0) [0.00]
投与中止に至った有害事象	5.0 (6) [0.06]	2.6 (3) [0.03]	4.8 (5) [0.05]	7.3 (8) [0.08]
治験薬の減量に至った有害事象	1.7 (2) [0.02]	1.7 (2) [0.02]	11.4 (12) [0.18]	0.9 (1) [0.02]
治験薬の休薬に至った有害事象	1.7 (2) [0.03]	1.7 (2) [0.05]	2.9 (3) [0.04]	4.6 (5) [0.04]

発現割合%(発現例数)[件数/人・年]

a) 単独療法長期投与試験(D4101059 試験): 投与期間 52 週間

b) α -GI 併用長期投与試験(D4101050 試験): 投与期間は本剤移行群(27 例)では 52 週間、本剤継続群(82 例)では 64 週間

表 12 既承認効能との有害事象の発現時期別の発現状況の比較(長期投与試験)

	BG 系薬剤併用 (n=120)	TZD 系薬剤併用 (n=117)	単独 ^{a)} (n=105)	α -GI 併用 ^{b)} (n=109)
投与期間全体	78.3 (94/120)	87.2 (102/117)	94.3 (99/105)	93.6 (102/109)
投与 12 週未満	53.3 (64/120)	48.7 (57/117)	64.8 (68/105)	45.9 (50/109)
投与 12~24 週未満	42.0 (50/119)	45.7 (53/116)	57.3 (59/103)	48.6 (53/109)
投与 24~36 週未満	38.8 (45/116)	38.1 (43/113)	54.9 (56/102)	48.6 (53/109)
投与 36~48 週未満	33.3 (36/108)	33.7 (33/98)	53.0 (53/100)	50.9 (55/108)
投与 48 週以降	18.5 (15/81)	23.2 (16/69)	20.6 (20/97)	46.2 (48/104)

発現割合%(発現例数/評価例数)

a) 単独療法長期投与試験

b) α -GI 併用長期投与試験

なお、メトホルミンにおいて発現が懸念される胃腸障害について、器官別大分類「胃腸障害」に該当する基本語のうち、メトホルミン併用第 III 相試験の本剤群で最も発現割合が高かった腹部不快感の有害事象の発現割合は、プラセボ群 2.8 % (1/36 例)、本剤群 3.2 % (3/94 例) と大きな違いはな

価時の HbA1c は 6.7 % であった。なお、ピオグリタゾンの用量は両試験の試験期間を通じて変更されなかった。

く、いずれの事象も軽度であり、メトホルミン併用長期投与試験におけるその発現割合は4.2 % (5/120例) と、両試験間に大きな違いがないことを確認した。また、ピオグリタゾンにおいて発現が懸念される浮腫に関連する有害事象について、ピオグリタゾン併用第III相試験での発現割合はプラセボ群0.0 % (0/46例)、本剤群1.1 % (1/88例：末梢性浮腫) と大きな違いがなく、また、ピオグリタゾン併用長期投与試験での発現割合2.6 % (3/117例：末梢性浮腫2例、浮腫1例) とも大きな違いがないことを確認した。

機構は、併用するメトホルミンの用量及びピオグリタゾンの用量によって併用療法での安全性が異なるか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。メトホルミンの用量の違いによる安全性への影響について、メトホルミン併用長期投与試験での全有害事象の発現割合は、メトホルミンの開始時用量別では、750 mg/日で50.0 % (2/4例)、1500 mg/日で81.1 % (90/111例)、2250 mg/日で40.0 % (2/5例)、最頻用量別では、750 mg/日で84.6 % (11/13例)、1500 mg/日で79.4 % (81/102例)、2250 mg/日で40.0 % (2/5例) であった。全副作用の発現割合は、メトホルミンの開始時用量別では、750 mg/日で0.0 % (0/4例)、1500 mg/日で28.8 % (32/111例)、2250 mg/日で20.0 % (1/5例)、最頻用量別では750 mg/日で38.5 % (5/13例)、1500 mg/日で26.5 % (27/102例)、2250 mg/日で20.0 % (1/5例) であった。以上のように、メトホルミンの開始時用量及び最頻用量はほとんどの被験者が1500 mg/日であり、750 mg/日及び2250 mg/日の被験者は少なかったため、用量別に発現割合を比較することは困難であるものの、750 mg/日又は2250 mg/日での全有害事象及び全副作用の発現割合が、1500 mg/日と大きく異なる傾向はみられなかった。なお、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、いずれも1500 mg/日 (開始時用量及び最頻用量) の被験者に発現した。

ピオグリタゾンの用量の違いによる安全性への影響について、ピオグリタゾン併用長期投与試験での全有害事象の発現割合は、ピオグリタゾンの開始時用量別では、15 mg/日で 87.4 % (83/95 例)、30 mg/日で 85.7 % (18/21 例)、45 mg/日で 100 % (1/1 例)、最頻用量別では、15 mg/日で 87.5 % (84/96 例)、30 mg/日で 85.0 % (17/20 例)、45 mg/日で 100 % (1/1 例) であった。全副作用の発現割合は、ピオグリタゾンの開始時用量別では、15 mg/日で 35.8 % (34/95 例)、30 mg/日で 9.5 % (2/21 例)、45 mg/日で 0.0 % (0/1 例)、最頻用量別では 15 mg/日で 35.4 % (34/96 例)、30 mg/日で 10.0 % (2/20 例)、45 mg/日で 0.0 % (0/1 例) であった。以上のように、開始時用量及び最頻用量のいずれでも、全有害事象の発現割合は 15 mg/日及び 30 mg/日で大きな違いはなかったが、全副作用の発現割合は 15 mg/日で高く、重篤な有害事象、中止、休薬又は減量に至った有害事象は 15 mg/日でのみ発現した。これは 15 mg/日の被験者数が多かったことの影響と考えられ、ピオグリタゾンの用量の影響ではないと考えられた。45 mg/日を投与した被験者は 1 例のみであったが、問題となる有害事象は発現しなかった。ピオグリタゾンの重要な有害事象とされる浮腫に関連する有害事象について、ピオグリタゾン併用第 III 相試験では末梢性浮腫が本剤群 1 例 (男性) のみに発現した。ピオグリタゾン併用長期投与試験では、浮腫に関連する有害事象が 117 例中 3 例に発現した。このうちピオグリタゾンの用量が 30 mg/日の被験者は 1 例 (浮腫) で、当該被験者ではピオグリタゾンが 15 mg/日に減量された。他の 2 例の用量は 15 mg/日であり、浮腫に関連する有害事象でもピオグリタゾンの用量にしたがってその発現が多くなる傾向はみられなかった。なお、いずれの浮腫も重症度は軽度で無治療で回復した。

機構は、提示された臨床試験成績から、本剤と BG 系薬剤及び本剤と TZD 系薬剤との併用による

安全性は許容可能と考える。ただし、750 mg/日及び 2250 mg/日のメトホルミンとの併用例数、15 mg/日を超えるピオグリタゾンとの併用例数が少なかったことを踏まえ、製造販売後調査において引き続き併用薬剤（BG 系薬剤、TZD 系薬剤）の用量の違いによる安全性評価への影響に関して情報収集する必要があると考える。

なお、BG 系薬剤併用療法及び TZD 系薬剤併用療法の安全性を評価する上で注目すべき以下の事象等について、機構はさらに検討した。

1) 低血糖症

申請者は、以下のように説明している。国内臨床試験における低血糖症の発現割合は、メトホルミン併用第 III 相試験ではプラセボ群 0.0 % (0/36 例) 0 件、本剤群 11.7 % (11/94 例) 37 件、ピオグリタゾン併用第 III 相試験ではプラセボ群 4.3 % (2/46 例) 4 件、本剤群 11.4 % (10/88 例) 36 件と、両試験とも本剤群で高かったがいずれも軽度であった。両試験において低血糖症により投与中止となった被験者はいなかったが、ピオグリタゾン併用第 III 相試験の本剤群の 2 例では低血糖症により休薬となった。なお、当該被験者では、投与再開後に低血糖症は認められなかった。

既承認効能を含めた長期投与試験での低血糖症の発現状況²¹は、表 13 のとおりであった。

表 13 既承認効能との低血糖症の発現状況の比較（長期投与試験）

	BG 系薬剤併用 (n=120)	TZD 系薬剤併用 (n=117)	単独 ^{a)} (n=105)	α-GI 併用 ^{b)} (n=109)
低血糖症発現割合（発現例数）	13.3 (16)	7.7 (9)	28.6 (30)	22.9 (25)
発現件数（件）	60	37	79	78
単位時間あたりの発現件数 （件数/人・年）	0.55	0.36	0.76	0.60

a) 単独療法長期投与試験（D4101059 試験）：投与期間 52 週間

b) α-GI 併用長期投与試験（D4101050 試験）：投与期間は本剤移行群（27 例）では 52 週間、本剤継続群（82 例）では 64 週間

メトホルミン併用長期投与試験及びピオグリタゾン併用長期投与試験では、単独療法長期投与試験及び α-GI 併用長期投与試験と比較して、低血糖症の単位時間あたりの発現件数は高くはなかった。発現時期別の低血糖症の発現状況についても、いずれの療法でも大きな違いはなかった。重症度については、メトホルミン併用長期投与試験で 1 例に発現した中等度の低血糖症以外はいずれも軽度であった。単独療法長期投与試験及び α-GI 併用長期投与試験では、単独療法長期投与試験での中等度の 1 例以外はいずれも軽度であった。いずれの併用療法長期投与試験及び単独療法長期投与試験においても、重大な低血糖症は発現せず、いずれの事象も被験者本人で対処可能であった。ピオグリタゾン併用長期投与試験において減量に至った低血糖症が 1 例発現したが、減量後に低血糖症は認められなかった。単独療法長期投与試験及び α-GI 併用長期投与試験では治験薬中止に至った低血糖症は発現しなかったが、減量に至った低血糖症はそれぞれ 9 例及び 1 例に発現した。休薬に至った低血糖症は単独療法長期投与試験では 1 例に発現したが、α-GI 併用長期投与試験では発現しなかった。

発現時期別の低血糖症の発現割合は、表 14、表 15 のとおりであった。投与 16 週までの検討（表 14）では、いずれの療法でも発現時期に一定の傾向はみられなかった。全投与期間での検討（表 15）では、いずれの療法でも 0～12 週での発現割合が高かった。36 週以降では、メトホルミン併用長

²¹ 本申請に伴い既承認効能の長期投与試験成績について再解析された。

期投与試験及びピオグリタゾン併用長期投与試験では低かったが、単独療法長期投与試験及びα-GI併用長期投与試験では明らかな特徴はみられなかった。

表 14 発現時期別の低血糖症の発現割合（長期投与試験の投与16週まで）

本剤投与期間	BG系薬剤併用	TZD系薬剤併用	単独 ^{a)}	α-GI併用 ^{b)}
0~2週	5.0 (6/120)	1.7 (2/117)	4.8 (5/105)	3.7 (4/109)
2~4週	2.5 (3/120)	3.4 (4/117)	5.8 (6/104)	2.8 (3/109)
4~8週	3.3 (4/120)	3.4 (4/117)	8.7 (9/104)	5.5 (6/109)
8~12週	3.4 (4/119)	1.7 (2/116)	2.9 (3/103)	4.6 (5/109)
12~16週	2.5 (3/119)	2.6 (3/116)	1.9 (2/103)	1.8 (2/109)

発現割合%（発現例数/評価例数） 2回目以降の発現を含む

a) 単独療法長期投与試験（D4101059試験）：投与期間は52週間

b) α-GI併用長期投与試験（D4101050試験）：投与期間は本剤移行群（27例）では52週間、本剤継続群（82例）では64週間

表 15 発現時期別の低血糖症の発現割合（長期投与試験の全投与期間）

本剤投与期間	BG系薬剤併用	TZD系薬剤併用	単独 ^{a)}	α-GI併用 ^{b)}
0~12週	9.2 (11/120)	6.0 (7/117)	16.2 (17/105)	11.0 (12/109)
12~24週	5.0 (6/119)	3.4 (4/116)	4.9 (5/103)	5.5 (6/109)
24~36週	3.4 (4/116)	2.7 (3/113)	11.8 (12/102)	8.3 (9/109)
36~48週	1.9 (2/108)	0.0 (0/98)	12.0 (12/100)	7.4 (8/108)
48週以降	0.0 (0/81)	0.0 (0/69)	2.1 (2/97)	4.8 (5/104)

発現割合%（発現例数/評価例数） 2回目以降の発現を含む

a) 単独療法長期投与試験（D4101059試験）：投与期間は52週間

b) α-GI併用長期投与試験（D4101050試験）：投与期間は本剤移行群（27例）では52週間、本剤継続群（82例）では64週間

機構は、以下のように考える。BG系薬剤併用療法及びTZD系薬剤併用療法のいずれにおいても、低血糖症の発現割合は本剤群でプラセボ群と比較して高かったものの、高度の低血糖症は認められなかったことを確認した。長期投与試験においても、BG剤併用療法及びTZD剤併用療法では、既承認効能の単独療法及びα-GI併用療法と比較して、低血糖症の発現割合及び単位時間あたりの発現件数が高くなる傾向はみられず、発現時期別及び低血糖症の発現時刻と食後経過時間の関係についても、既承認効能の単独療法及びα-GI併用療法と比較して大きな違いはみられなかったことを確認した。しかしながら、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、臨床試験における検討例数は限られていること等から、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) 心血管系リスク

申請者は、以下のように説明している。心臓系の有害事象の発現割合について、比較対照試験では、メトホルミン併用第III相試験でプラセボ群0.0%（0/36例）、本剤群1.1%（1/94例：不整脈）、チアゾリジン併用III相試験でプラセボ群0.0%（0/46例）、本剤群2.3%（2/88例：心房細動及び心室性期外収縮）であった。単独療法試験では4.0%（4/101例：心房細動、心室性期外収縮、頻脈及び左脚ブロック）、α-GI併用試験では3.1%（1/32例：不安定狭心症）であった。α-GI併用療法で発現した不安定狭心症は重篤（転帰：軽快）であったが、その他の療法では重篤な心臓系の有害事象は発現しなかった。長期投与試験では、メトホルミン併用長期投与試験で3.3%（4/120例：急性心筋梗塞、不整脈、頻脈及び心肺停止）、ピオグリタゾン併用長期投与試験で4.3%（5/117例：心房細動、心拡大、上室性期外収縮、心室性期外収縮及び発作性頻脈）であった。単独療法長期投与試験では2.9%（3/105例：心室性期外収縮、期外収縮、右脚ブロック、心電図T波振幅減少及び心電図異常QRS群）、α-GI併用長期投与試験では4.6%（5/109例：心室性期外収縮、頻脈、左

脚ブロック及び心筋虚血)であった。重篤な有害事象は、メトホルミン併用長期投与試験で2例(急性心筋梗塞、心肺停止(いずれも死亡))、 α -GI併用長期投与試験で1例(心筋虚血)に発現したが、いずれも因果関係は否定された。ピオグリタゾン併用長期投与試験及び単独療法長期投与試験では重篤な心臓系の有害事象は発現しなかった。

バイタルサイン(血圧及び脈拍数)については、いずれの試験でも評価期間を通じ临床上問題となる変動は認められなかった。高血圧の有害事象は、比較対照試験では、メトホルミン併用第III相試験でプラセボ群2.8%(1/36例)、本剤群1.1%(1/94例)、ピオグリタゾン併用第III相試験でプラセボ群0.0%(0/46例)、本剤群1.1%(1/88例)であった。単独療法試験及び α -GI併用試験の本剤群では発現しなかった。長期投与試験では、メトホルミン併用長期投与試験で3.3%(4/120例)、ピオグリタゾン併用長期投与試験で2.6%(3/117例)であった。単独療法長期投与試験では1.0%(1/105例)、 α -GI併用長期投与試験で1.8%(2/109例)であり、BG系薬剤併用療法及びTZD系薬剤併用療法で特に高い発現割合ではなかった。

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)については、いずれの療法の臨床試験でも、平均値の推移において臨床的に問題となる変動は認められなかった。また、ピオグリタゾン投与時には循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が発現し、心不全の増悪又は発症の懸念があるため、TZD系薬剤併用療法の臨床試験では心不全の病態及び心機能障害の指標として脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)を測定したが、臨床的に問題となる変動はみられなかった。

体重については、比較対照試験における投与開始前からの最終評価時の体重変化量(平均値 \pm 標準偏差)は、メトホルミン併用第III相試験ではプラセボ群 -0.79 ± 1.66 kg、本剤群 1.26 ± 1.67 kg、ピオグリタゾン併用第III相試験ではプラセボ群 -0.23 ± 1.33 kg、本剤群 1.54 ± 1.55 kgであった。長期投与試験における投与開始前からの最終評価時の体重変化量(平均値 \pm 標準偏差)は、メトホルミン併用長期投与試験で 1.69 ± 2.25 kg、ピオグリタゾン併用長期投与試験で 2.15 ± 2.20 kg、単独療法長期投与試験で 1.67 ± 2.07 kg、 α -GI併用長期投与試験で 1.15 ± 2.42 kgであった。いずれの療法でも本剤投与により体重増加がみられており、比較対照試験では単独療法に比べてBG系薬剤併用療法及びTZD系薬剤併用療法での体重変化量が大きかったが、長期投与試験では単独療法又は α -GI併用療法での体重変化量とBG系薬剤併用療法及びTZD系薬剤併用療法での体重変化量に大きな違いはなかった。また、体重増加の有害事象は、メトホルミン併用長期投与試験の1例、ピオグリタゾン併用長期投与試験の1例に発現した。単独療法長期投与試験の3例に発現し、 α -GI併用長期投与試験では発現しなかった。

心電図所見については、BG系薬剤併用療法では、第III相試験及び長期投与試験において臨床的に問題となる変化はみられなかった。TZD系薬剤併用療法では、ピオグリタゾン併用第III相試験の本剤群の1例で投与開始前に正常範囲内であったが、投与開始57日目に心房細動が認められ、異常と判断され有害事象とされた。治験薬との因果関係は否定されなかった。長期投与試験では2例で投与開始前に正常範囲内であったが、投与開始後に異常と判断され有害事象(それぞれ心房細動、上室性期外収縮)とされた。単剤療法では、比較対照試験において4例で投与開始前に正常範囲内であったが最終評価時に異常(臨床的意義あり)と判断された。長期投与試験では投与開始前に正常範囲内又は異常(臨床的意義なし)で最終評価時に異常(臨床的意義あり)と判断された被験者はいなかった。 α -GI併用療法では、比較対照試験及び長期投与試験の各1例で投与開始前に正常

範囲内であったが最終評価時に異常（臨床的意義あり）と判断された。

海外の臨床試験では、BG系薬剤併用療法と単独療法で、心臓系の有害事象の発現状況、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、脂質（HDL コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリド）、体重及び心電図に大きな違いはみられなかった。TZD系薬剤併用療法では単独療法と比べて体重が増加したものの、心臓系の有害事象の発現状況、バイタルサイン、脂質、心電図に大きな違いはみられなかった。

以上、国内外の臨床試験において、心臓系の有害事象の発現状況に各療法で大きな違いはなく、心血管疾患のリスク予知因子となり得る血圧、心電図、脂質代謝マーカー及び体重についても臨床的に問題となる変動は認められなかった。しかしながら、BG系薬剤併用療法及びTZD系薬剤併用療法の臨床試験では心血管イベントを検討できるデザインではないこと、糖尿病患者では心血管系疾患発症リスクが高いとされていることを踏まえ、BG系薬剤併用療法及びTZD系薬剤併用療法でも、既承認効能と同様の注意喚起が必要と考える。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績から、BG系薬剤併用療法及びTZD系薬剤併用療法において、既承認効能と比較して心血管系リスクの上昇が懸念される傾向は現時点でみられていないことから、既承認効能と同様の注意喚起とすることに特段の問題はないと考える。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等から、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。

(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」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）の臨床試験を実施して治験薬の有効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、OADガイドラインは平成24年7月1日より適用される旨が示されている。本申請はそれ以前になされたものであること、国内臨床試験においてBG系薬剤併用療法及びTZD系薬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、本剤の効能・効果にBG系薬剤併用療法及びTZD系薬剤併用療法を追加することに問題はないと考える。なお、申請者は、医療現場で本剤との併用が想定されるDipeptidyl Peptidase-4（以下、「DPP-IV」）阻害薬との併用療法の臨床試験を現在実施しており、本申請において効能・効果の追加（BG系薬剤併用療法及びTZD系薬剤併用療法）が承認され、その後にDPP-IV阻害薬との併用療法の有効性が確認できた場合、OADガイドラインに基づき、本剤の効能・効果を「2型糖尿病」へ変更する予定である旨を説明している。

(5) 用法・用量について

機構は、提出された臨床試験成績から、本剤とBG系薬剤併用療法及びTZD系薬剤併用療法における本剤の用法・用量を既承認効能における用法・用量と同一とすることに問題はないと考える。

(6) 特別な患者集団について

1) 高齢者

申請者は、以下のように説明している。年齢（65歳以上/65歳未満）別の有害事象の発現状況について、第III相試験では表16、長期投与試験では表17のとおりであった。

表16 年齢（65歳以上/65歳未満）別の有害事象の発現状況（第III相試験の安全性解析対象集団）

	年齢	BG系薬剤併用		TZD系薬剤併用	
		プラセボ群 (n=36)	本剤群 (n=94)	プラセボ群 (n=46)	本剤群 (n=88)
全有害事象	65歳未満	55.2 (16/29)	59.4 (41/69)	60.7 (17/28)	61.5 (40/65)
	65歳以上	28.6 (2/7)	64.0 (16/25)	61.1 (11/18)	69.6 (16/23)
重篤な有害事象	65歳未満	3.4 (1/29)	0.0 (0/69)	3.6 (1/28)	0.0 (0/65)
	65歳以上	0.0 (0/7)	0.0 (0/25)	0.0 (0/18)	4.3 (1/23)
投与中止に至った有害事象	65歳未満	3.4 (1/29)	0.0 (0/69)	0.0 (0/28)	3.1 (2/65)
	65歳以上	0.0 (0/7)	0.0 (0/25)	5.6 (1/18)	8.7 (2/23)
低血糖症	65歳未満	0.0 (0/29)	8.7 (6/69)	7.1 (2/28)	10.8 (7/65)
	65歳以上	0.0 (0/7)	20.0 (5/25)	0.0 (0/18)	13.0 (3/23)

発現割合%（発現例数/評価例数）

表17 年齢（65歳以上/65歳未満）別の有害事象の発現状況（長期投与試験の安全性解析対象集団）

	年齢	BG系薬剤併用 (n=120)	TZD系薬剤併用 (n=117)	本剤単独 ^{a)} (n=105)	α-GI併用 ^{b)} (n=109)
全有害事象	65歳未満	77.8 (70/90)	86.6 (71/82)	94.6 (70/74)	96.9 (63/65)
	65歳以上	80.0 (24/30)	88.6 (31/35)	93.5 (29/31)	88.6 (39/44)
重篤な有害事象	65歳未満	5.6 (5/90)	0.0 (0/82)	2.7 (2/74)	9.2 (6/65)
	65歳以上	10.0 (3/30)	5.7 (2/35)	9.7 (3/31)	4.5 (2/44)
投与中止に至った有害事象	65歳未満	1.1 (1/90)	0.0 (0/82)	2.7 (2/74)	7.7 (5/65)
	65歳以上	16.7 (5/30)	8.6 (3/35)	9.7 (3/31)	6.8 (3/44)
低血糖症	65歳未満	12.2 (11/90)	7.3 (6/82)	33.8 (25/74)	24.6 (16/65)
	65歳以上	16.7 (5/30)	8.6 (3/35)	16.1 (5/31)	20.5 (9/44)

発現割合%（発現例数/評価例数）、年齢は先行試験開始前のデータを使用

a) 単独療法長期投与試験（D4101059試験）：投与期間は52週間

b) α-GI併用長期投与試験（D4101050試験）：投与期間は本剤移行群（27例）では52週間、本剤継続群（82例）では64週間

メトホルミン併用第III相試験の本剤群及びメトホルミン併用長期投与試験のいずれにおいても、65歳未満と65歳以上のサブグループ間で全有害事象、重篤な有害事象及び低血糖症の発現割合に大きな違いはなかった。投与中止に至った有害事象の発現割合は、両試験とも65歳以上において65歳未満より高かった。なお、75歳以上の被験者は、メトホルミン併用第III相試験の本剤群及びメトホルミン併用長期投与試験で各3例と少なかったため、有害事象の発現状況に対する影響は明らかではなかったが、重篤な有害事象は75歳以上で認められなかった。

ピオグリタゾン併用第III相試験及びピオグリタゾン併用長期投与試験のいずれにおいても、65歳未満と65歳以上のサブグループ間で全有害事象、重篤な有害事象及び低血糖症の発現割合に大きな違いはなかった。投与中止に至った有害事象の発現割合は、65歳以上では65歳未満と比較して高かった。75歳以上の被験者は、ピオグリタゾン併用第III相試験では本剤群で3例、ピオグリタゾン併用長期投与試験では5例と少なかったため、有害事象の発現状況に対する影響は明らかではなかった。ピオグリタゾン併用長期投与試験の1例で重篤な有害事象（老人性アミロイドーシス）が認められたものの、治験薬との因果関係は否定された。

既承認効能の単独療法及びα-GI併用療法の長期投与試験においても、65歳未満と65歳以上のサブグループ間で全有害事象、重篤な有害事象及び低血糖症の発現割合に大きな違いはなかった。投与中止に至った有害事象の発現割合は、単独療法の長期投与試験において、65歳以上では65歳未満と比較して高かった。

以上のように、BG 系薬剤併用療法及び TZD 系薬剤併用療法では、全有害事象、重篤な有害事象及び低血糖症の発現割合は 65 歳未満と 65 歳以上のサブグループ間で大きな違いはなかった。65 歳以上のサブグループでは第三者による処置が必要となった低血糖症はなく、いずれも軽度でブドウ糖や食事等の摂取又は無処置で回復した。投与中止に至った有害事象は、65 歳以上では 65 歳未満と比較して高かったが、中止に至った有害事象の発現割合自体が低く、既承認効能と比較して大きな違いはみられなかったと考えた。したがって、高齢者に対して新たに追加すべき注意喚起はなく、既承認効能と同様の注意喚起で問題ないと考えた。

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

2) 肝機能障害者

申請者は、以下のように説明している。肝機能検査値（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）又はアラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」））異常の有無別の有害事象の発現状況について、第 III 相試験では表 18、長期投与試験では表 19 のとおりであった。

表 18 肝機能検査値異常の有無別の有害事象の発現状況（第 III 相試験の安全性解析対象集団）

	肝機能障害の有無	BG 系薬剤併用		TZD 系薬剤併用	
		プラセボ群 (n=36)	本剤群 (n=94)	プラセボ群 (n=46)	本剤群 (n=88)
全有害事象	なし	56.0 (14/25)	56.9 (41/72)	61.0 (25/41)	66.7 (48/72)
	あり	36.4 (4/11)	76.2 (16/21)	60.0 (3/5)	50.0 (8/16)
重篤な有害事象	なし	4.0 (1/25)	0.0 (0/72)	2.4 (1/41)	0.0 (0/72)
	あり	0.0 (0/11)	0.0 (0/21)	0.0 (0/5)	6.3 (1/16)
投与中止に至った有害事象	なし	4.0 (1/25)	0.0 (0/72)	2.4 (1/41)	4.2 (3/72)
	あり	0.0 (0/11)	0.0 (0/21)	0.0 (0/5)	6.3 (1/16)
低血糖症	なし	0.0 (0/25)	11.1 (8/72)	4.9 (2/41)	11.1 (8/72)
	あり	0.0 (0/11)	14.3 (3/21)	0.0 (0/5)	12.5 (2/16)

発現割合%（発現例数/評価例数）

肝機能障害なし：投与開始前 AST 及び ALT がいずれも基準値範囲内、肝機能障害あり：投与開始前 AST 又は ALT のいずれかが基準値範囲外

表 19 肝機能検査値異常の有無別の有害事象の発現状況（長期投与試験の安全性解析対象集団）

	肝機能障害の有無	BG 系薬剤併用 (n=120)	TZD 系薬剤併用 (n=117)	本剤単独 ^{a)} (n=105)	α-GI 併用 ^{b)} (n=109)
全有害事象	なし	77.8 (70/90)	84.8 (84/99)	94.6 (87/92)	93.0 (93/100)
	あり	80.0 (24/30)	100.0 (18/18)	100.0 (12/12)	100.0 (9/9)
重篤な有害事象	なし	5.6 (5/90)	2.0 (2/99)	4.3 (4/92)	8.0 (8/100)
	あり	10.0 (3/30)	0.0 (0/18)	8.3 (1/12)	0.0 (0/9)
投与中止に至った有害事象	なし	5.6 (5/90)	3.0 (3/99)	4.3 (4/92)	8.0 (8/100)
	あり	3.3 (1/30)	0.0 (0/18)	8.3 (1/12)	0.0 (0/9)
低血糖症	なし	14.4 (13/90)	7.1 (7/99)	29.3 (27/92)	23.0 (23/100)
	あり	10.0 (3/30)	11.1 (2/18)	25.0 (3/12)	22.2 (2/9)

発現割合%（発現例数/評価例数）

肝機能障害なし：投与開始前 AST 及び ALT がいずれも基準値範囲内、肝機能障害あり：投与開始前 AST 又は ALT のいずれかが基準値範囲外

a) 単独療法長期投与試験（D4101059 試験）：投与期間は 52 週間

b) α-GI 併用長期投与試験（D4101050 試験）：投与期間は本剤移行群（27 例）では 52 週間、本剤継続群（82 例）では 64 週間

メトホルミン併用第 III 相試験の本剤群及びメトホルミン併用長期投与試験のいずれにおいても、肝機能検査値異常の有無で全有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び低血糖症の発現割合に大きな違いはなかった。また、ピオグリタゾン併用第 III 相試験の本剤群及びピオグリタゾン併用長期投与試験のいずれにおいても同様に、肝機能検査値異常の有無で全有害事象、重篤な

有害事象、中止に至った有害事象及び低血糖症の発現割合に大きな違いはなかった。既承認の単独療法及びα-GI併用療法の長期投与試験においても同様に、肝機能検査値異常の有無で全有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び低血糖症の発現割合に大きな違いはなかった。したがって、肝機能障害者に対して新たに追加すべき注意喚起はなく、既承認効能と同様の注意喚起で問題ないと考えた。

機構は、申請者の説明は了承できるものと考えているが、製造販売後調査において引き続き肝機能障害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) 腎機能障害者

申請者は、以下のように説明している。腎機能の指標である eGFR 別（正常：eGFR が 90 mL/min/1.73 m² 以上、軽度障害：60 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満、中等度障害：30 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満）の有害事象の発現状況について、第 III 相試験では表 20、長期投与試験では表 21 のとおりであった。

表 20 eGFR 別の有害事象の発現状況（第 III 相試験の安全性解析対象集団）

	腎機能	BG 系薬剤併用		TZD 系薬剤併用	
		プラセボ群 (n=36)	本剤群 (n=94)	プラセボ群 (n=46)	本剤群 (n=88)
全有害事象	正常	53.3 (8/15)	55.0 (22/40)	33.3 (2/6)	46.4 (13/28)
	軽度障害	47.6 (10/21)	68.0 (34/50)	64.9 (24/37)	75.0 (39/52)
	中等度障害	—	33.3 (1/3)	66.7 (2/3)	50.0 (4/8)
重篤な有害事象	正常	0.0 (0/15)	0.0 (0/40)	0.0 (0/6)	0.0 (0/28)
	軽度障害	4.8 (1/21)	0.0 (0/50)	2.7 (1/37)	1.9 (1/52)
	中等度障害	—	0.0 (0/3)	0.0 (0/3)	0.0 (0/8)
投与中止に至った有害事象	正常	0.0 (0/15)	0.0 (0/40)	0.0 (0/6)	3.6 (1/28)
	軽度障害	4.8 (1/21)	0.0 (0/50)	2.7 (1/37)	5.8 (3/52)
	中等度障害	—	0.0 (0/3)	0.0 (0/3)	0.0 (0/8)
低血糖症	正常	0.0 (0/15)	10.0 (4/40)	0.0 (0/6)	7.1 (2/28)
	軽度障害	0.0 (0/21)	14.0 (7/50)	5.4 (2/37)	13.5 (7/52)
	中等度障害	—	0.0 (0/3)	0.0 (0/3)	12.5 (1/8)

発現割合%（発現例数/評価例数）、—：該当者なし

腎機能 正常：eGFR が 90 mL/min/1.73 m² 以上、軽度障害：60 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満、中等度障害：30 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満

eGFR (mL/min/1.73 m²) = 194 × Age^{-0.287} × Cr^{-1.094} (女性は×0.739) で算出（ベースライン時の値を使用）

表 21 eGFR 別の有害事象の発現状況（長期投与試験の安全性解析対象集団）

	腎機能	BG 系薬剤併用 (n=120)	TZD 系薬剤併用 (n=117)	本剤単独 ^{a)} (n=105)	α-GI 併用 ^{b)} (n=109)
全有害事象	正常	74.5 (38/51)	90.3 (28/31)	97.4 (37/38)	95.3 (41/43)
	軽度障害	81.5 (53/65)	87.8 (65/74)	93.5 (58/62)	93.0 (53/57)
	中等度障害	75.0 (3/4)	75.0 (9/12)	80.0 (4/5)	88.9 (8/9)
重篤な有害事象	正常	3.9 (2/51)	3.2 (1/31)	7.9 (3/38)	9.3 (4/43)
	軽度障害	9.2 (6/65)	1.4 (1/74)	3.2 (2/62)	7.0 (4/57)
	中等度障害	0.0 (0/4)	0.0 (0/12)	0.0 (0/5)	0.0 (0/9)
投与中止に至った有害事象	正常	2.0 (1/51)	3.2 (1/31)	5.3 (2/38)	9.3 (4/43)
	軽度障害	7.7 (5/65)	2.7 (2/74)	4.8 (3/62)	7.0 (4/57)
	中等度障害	0.0 (0/4)	0.0 (0/12)	0.0 (0/5)	0.0 (0/9)
低血糖症	正常	11.8 (6/51)	9.7 (3/31)	10.5 (4/38)	25.6 (11/43)
	軽度障害	13.8 (9/65)	6.8 (5/74)	41.9 (26/62)	22.8 (13/57)
	中等度障害	25.0 (1/4)	8.3 (1/12)	0.0 (0/5)	11.1 (1/9)

発現割合%（発現例数/評価例数）

腎機能 正常：eGFR が 90 mL/min/1.73 m² 以上、軽度障害：60 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満、中等度障害：30 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満

eGFR (mL/min/1.73m²) = 194 × Age^{-0.287} × Cr^{-1.094}（女性は×0.739）で算出（先行試験がプラセボ群の被験者は長期試験移行時、先行試験が本剤群の被験者は先行試験の投与開始前データを使用）

a) 単独療法長期投与試験（D4101059 試験）：投与期間は 52 週間

b) α-GI 併用長期投与試験（D4101050 試験）：投与期間は本剤移行群（27 例）では 52 週間、本剤継続群（82 例）では 64 週間

中等度障害者は、メトホルミン併用第 III 相試験のプラセボ群では 0 例、本剤群で 3 例、メトホルミン併用長期投与試験では 4 例と少ないものの、有害事象の発現割合は他のサブグループと比較して特に高くはなく、また、重篤な有害事象はみられなかった。腎機能正常及び軽度障害の比較では、第 III 相試験及び長期投与試験のいずれにおいても、全有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び低血糖症の発現割合に大きな違いはなかった。

ピオグリタゾン併用第 III 相試験では、中等度障害者がプラセボ群で 3 例、本剤群で 8 例、ピオグリタゾン併用長期投与試験では 12 例と少ないものの、全有害事象の発現割合は他のカテゴリーと比較して特に高くはなく、また、重篤な有害事象はみられなかった。腎機能正常及び軽度障害の比較では、長期投与試験においては全有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び低血糖症の発現割合に大きな違いはなかった。第 III 相試験の本剤群では、軽度障害では正常と比較して全有害事象及び低血糖症の発現割合が高かったが、プラセボ群でも同様の傾向がみられたこと、長期投与試験では正常と軽度障害での発現割合が同程度であったことを考慮すると、腎機能障害の程度による明らかな影響はみられなかったと考えられた。

なお、既承認効能の単独療法及び α-GI 併用療法の長期投与試験においても以上の結果と同様、腎機能正常及び軽度障害の比較では全有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び低血糖症の発現割合に大きな違いはなかった。したがって、腎機能障害を有する患者に対して新たに追加すべき注意喚起はなく、既承認効能と同様の注意喚起で問題ないと考えた。

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腎機能障害のある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。

(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。本申請のために実施した臨床試験の成績から、BG 系薬剤併用療法及び TZD 系薬剤併用療法のリスクは既承認効能のリスクと同様であり、懸念すべき新たなリスクはないと考える。したがって、現在実施中の既承認効能に係る特定使用成績調査（登録症

例数 3000 例、観察期間 3 年間) において情報収集することで、BG 系薬剤併用療法及び TZD 系薬剤併用療法の安全性及び有効性の検討は可能と考える。なお、2012 年 3 月の使用状況から、本申請に係る承認後に本特定使用成績調査において 1500 例の新規症例を登録することで、本剤と BG 系薬剤又は TZD 系薬剤との併用例のデータが 200 例程度収集可能と予想している。

機構は、以下のように考える。製造販売後調査において低血糖症、心血管系リスク等の安全性、併用薬剤 (BG 系薬剤、TZD 系薬剤) の用量の違いによる安全性及び有効性評価への影響、高齢者、肝機能障害者及び腎機能障害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。なお、詳細については専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

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

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、5.3.5.2.1、5.3.5.2.2) 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、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考える。なお、低血糖症、心血管系リスク等の安全性、高齢者、肝機能障害者及び腎機能障害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。

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]	シュアポスト錠 0.25 mg、同錠 0.5 mg
[一般名]	レパグリニド
[申請者]	大日本住友製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 4 月 17 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性について

機構は、提出されたメトホルミン併用第 III 相試験及びピオグリタゾン併用第 III 相試験で主要評価項目とされた最終評価時における投与開始前からの HbA1c 変化量について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示されたこと、メトホルミン併用長期投与試験及びピオグリタゾン併用長期投与試験において、投与 52 週までの効果の持続も示されたことから、BG 系薬剤又は TZD 系薬剤併用療法の有効性は示されたと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 安全性について

1) 低血糖症

機構は、BG 系薬剤併用療法及び TZD 系薬剤併用療法のいずれにおいても、低血糖症の発現割合は本剤群でプラセボ群と比較して高かったものの、高度の低血糖症は認められなかったことを確認した。長期投与試験においても、BG 剤併用療法及び TZD 剤併用療法では、既承認効能の単独療法及び α -GI 併用療法と比較して、低血糖症の発現割合及び単位時間あたりの発現件数が高くなる傾向はみられず、発現時期別及び低血糖症の発現時刻と食後経過時間の関係についても、既承認効能の単独療法及び α -GI 併用療法と比較して大きな違いはみられなかったことを確認した。しかしながら、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、臨床試験における検討例数は限られていること等から、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。

2) 心血管系リスク

機構は、国内外の臨床試験成績から、BG 系薬剤併用療法及び TZD 系薬剤併用療法において、既承認効能と比較して心血管系リスクの上昇が懸念される傾向は現時点でみられていないことから、既承

認効能と同様の注意喚起とすることに特段の問題はないと考えた。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等から、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た。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(3) 製造販売後調査の計画について

機構は、製造販売後調査において低血糖症、心血管系リスク等の安全性、併用薬剤（BG系薬剤、TZD系薬剤）の用量の違いによる安全性及び有効性評価への影響、高齢者、肝機能障害者及び腎機能障害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。また、BG系薬剤併用療法及びTZD系薬剤併用療法については十分な検討ができるよう、申請者が計画していた症例数よりも多くの症例数を確保することが必要と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。機構は、以上を踏まえた製造販売後調査計画（案）を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。実施中の長期使用に関する特定使用成績調査（目標症例数 3000例、観察期間 3年）においてBG系薬剤併用療法及びTZD系薬剤併用療法の情報を収集することに加え、BG系薬剤併用療法及びTZD系薬剤併用療法を対象とした特定使用成績調査（目標症例数 1000例、観察期間 1年）を別途実施する。別途実施する調査では、患者背景、併用薬の投与状況、肝機能障害及び腎機能障害の程度について情報収集を行い、長期併用時の安全性及び有効性を確認する。

機構は、回答を了承した。

III. 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
25	18	本剤の2型糖尿病に対する有効性は示され、	本剤の2型糖尿病（本剤とビッグアナイド系薬剤との併用及び本剤とチアゾリジン系薬剤との併用）に対する有効性は示され、

IV. 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。再審査期間は、本剤の有効成分と同一の有効成分を含有する既承認医薬品の再審査期間に合致するよう平成31年1月20日までとすることが適切と判断する。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、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型糖尿病における食後血糖推移の改善

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ッグアナイド系薬剤を使用

(4) 食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用

(下線部追加)

[用法・用量]

通常、成人にはレパグリニドとして1回 0.25 mg より開始し、1日3回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常1回 0.25～0.5 mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1回量を1 mg まで増量することができる。

(変更なし)