

審査報告書

平成 25 年 2 月 18 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]	トラゼンタ錠 5 mg
[一 般 名]	リナグリプチン
[申 請 者 名]	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 24 年 4 月 27 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 錠中に、リナグリプチン 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 2 月 18 日

[販 売 名] トラゼンタ錠 5 mg
[一 般 名] リナグリプチン
[申 請 者 名] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 4 月 27 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、膵炎、心血管系リスク、過敏症等の安全性に係る情報、肝機能障害患者、腎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、成人にはリナグリプチンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。

審査報告 (1)

平成 24 年 12 月 27 日

I. 申請品目

[販 売 名]	トラゼンタ錠 5 mg
[一 般 名]	リナグリプチン
[申 請 者]	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 4 月 27 日
[剤形・含量]	1 錠中に、リナグリプチン 5 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	2 型糖尿病 <u>(ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。)</u>
	(下線部削除 ¹)
[申請時用法・用量]	通常、成人にはリナグリプチンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。
	(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

トラゼンタ錠は、独国ベーリンガーインゲルハイム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」)) 阻害薬であるリナグリプチン (以下、「本薬」) を有効成分とする錠剤 (以下、「本剤」) である。本邦では 2011 年 7 月に「2 型糖尿病 (ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。)」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 11 月現在、海外において本剤は欧州、米国を含む世界 65 カ国において承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

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>

¹ 『「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 (スルホニルウレア系薬剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 α -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って効能・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。

効力を裏付ける試験として、チアゾリジン系薬剤であるピオグリタゾン塩酸塩（以下、「ピオグリタゾン」）、速効型インスリン分泌促進薬（以下、「グリニド」）であるナテグリニド、 α -グルコシダーゼ阻害薬（以下、「 α -GI」）であるボグリボース、グルカゴン様ペプチド-1 受容体作動薬であるエキセナチド及び持効型溶解インスリンアナログであるインスリン グラルギン（遺伝子組換え）との併用効果が検討された。なお、ビグアナイド系薬剤であるメトホルミン塩酸塩（以下、「メトホルミン」）との併用効果については、初回申請時に評価済みである。なお、特記のない限り各試験での被験物質の用量はフリー体換算値で表記した。

効力を裏付ける試験

1) ピオグリタゾンとの併用試験 (4.2.1.1-1)

雄性 ZDF ラット（9～10 週齢、各群 10 例）に、溶媒²、本薬（3 mg/kg/日）単独、ピオグリタゾン（10/3 mg/kg/日³）単独、又は本薬とピオグリタゾンの併用にて 1 日 1 回 30 日間反復経口投与された。投与前日、投与 13 及び 27 日後の随時血糖値が測定された結果、投与 13 日後では併用群において本薬単独群と比べ有意な低下が認められたが、ピオグリタゾン単独群と比べ有意な低下は認められず、投与 27 日後では併用群において各単独群と比べ有意な低下は認められなかった。また、投与前日及び投与 27 日後に HbA1c が測定された結果、HbA1c 変化量について、併用群において本薬単独群と比べ有意な低下が認められたが、ピオグリタゾン単独群と比べ有意な低下は認められなかった。さらに、最終投与 16 時間後にグルコース（2 g/kg）が経口負荷された結果、負荷後の血糖値変化量の AUC_{0-180 min} について、併用群において各単独群と比べ有意な低下は認められなかった。

2) ナテグリニド、ボグリボース、エキセナチド及びインスリン グラルギン（遺伝子組換え）との併用試験 (4.2.1.1-2)

雄性 ZDF ラット（7 週齢、各群 10 例）に、溶媒⁴、本薬（1 mg/kg/日）単独、ナテグリニド（60 mg/kg/日）単独、ボグリボース（10 mg/kg/日）単独、本薬とナテグリニドの併用、又は本薬とボグリボースの併用にて 1 日 1 回 4 日間反復経口投与され、最終投与 60 分後にスクロース（4 g/kg）が経口負荷された。その結果、ナテグリニド併用群において、負荷後の血糖値 AUC_{0-30 min} について各単独群と比べ有意な低下は認められず、血糖値 AUC_{0-120 min} について本薬単独群と比べ有意な低下は認められなかったが、ナテグリニド単独群と比べ有意な低下が認められた。また、ボグリボース併用群において、血糖値 AUC_{0-30 min} 及び血糖値 AUC_{0-120 min} について、本薬単独群と比べ有意な低下が認められたが、ボグリボース単独群と比べ有意な低下は認められなかった。

雄性 ZDF ラット⁵（9 週齢、各群 10 例）に、溶媒⁶、本薬（1 mg/kg/日）単独、エキセナチド（10 μ g/kg/日）単独、インスリン グラルギン（1.25 単位/kg/日）単独、本薬とエキセナチドの併用、又は本薬とインスリン グラルギンの併用にて 1 日 1 回 4 日間反復経口又は皮下投与され、最終投与 60 分後にグルコース（2 g/kg）が経口負荷された。その結果、エキセナチド併用群において、負荷

² 本薬の溶媒として 3 mM HCl-0.5 % hydroxyethylcellulose（以下、「HEC」）溶液、ピオグリタゾンの溶媒として 0.5 % HEC 溶液が用いられた。なお、溶媒群では 0.5 % HEC 溶液が投与された。

³ ピオグリタゾン塩酸塩としての用量で表記した。ピオグリタゾン単独群において、投与 15 日後の体重が対照群と比べ 10.5 % 増加したため、投与 15 日後にピオグリタゾン単独群及び併用群におけるピオグリタゾンの用量が 10 mg/kg/日から 3 mg/kg/日に変更された。

⁴ 本薬、ナテグリニド及びボグリボースの溶媒として 0.5 % HEC 溶液が用いられた。

⁵ 本薬とナテグリニド及びボグリボースとの併用試験実施後、9 日間の休薬期間を設け、同一の個体を用いて検討された。

⁶ 本薬の溶媒として 0.5 % HEC 溶液、エキセナチド及びインスリン グラルギンの溶媒として生理食塩水が用いられた。

後の血糖値 $AUC_{0-30 \text{ min}}$ について各単独群と比べ有意な低下が認められたが、血糖値 $AUC_{0-120 \text{ min}}$ について各単独群と比べ有意な低下は認められなかった。また、インスリン グラルギン併用群において、血糖値 $AUC_{0-30 \text{ min}}$ について本薬単独群と比べ有意な低下が認められたが、インスリン グラルギン単独群と比べ有意な低下は認められず、血糖値 $AUC_{0-120 \text{ min}}$ について本薬単独群と比べ有意な低下は認められなかったが、インスリン グラルギン単独群と比べ有意な低下が認められた。

<審査の概略>

機構は、効力を裏付ける試験で検討された指標では相加効果が認められていないことから、各併用療法の有効性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。併用薬として用いた各薬剤又は本薬単独投与時と、併用投与時との間に一貫した併用効果は認められなかった。しかしながら、ピオグリタゾンとの併用については、本薬はインスリン分泌を介して血糖降下作用を示す一方、ピオグリタゾンはインスリン抵抗性改善作用により血糖降下作用を示すことから、両薬剤の併用によりさらなる血糖降下作用が期待できると考える。ナテグリニドとの併用について、ナテグリニドは短時間で作用する一方、本薬はグリニドに比べ作用が持続することから、両薬剤の併用によりさらなる血糖降下作用が期待できると考える。ボグリボースとの併用について、ボグリボースは糖質の単糖への分解を抑制し、糖吸収を遅延させることにより食後過血糖改善作用を示すことから、作用機序の異なる両薬剤の併用によりさらなる血糖降下作用が期待できると考える。

機構は、本薬と作用機序の異なる各薬剤との併用投与による効果が期待されるものの、効力を裏付ける試験において相加効果は認められていないことから、各併用療法における有効性については臨床の項において引き続き検討したいと考える（ヒトにおける有効性については「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 有効性について」の項を参照）。

(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>

本薬単独投与時の毒性については、初回申請時に評価済みである。本申請にあたり、本薬とメトホルミン又はピオグリタゾンとの併用投与による反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の成績が提出された。なお、各試験での被験物質の用量はフリー体換算値で表記した。

(1) 反復投与毒性試験

1) メトホルミン併用経口投与毒性試験

① ラットを用いた2週間メトホルミン併用経口投与毒性試験 (4.2.3.2-2)

雌雄 Wistar Han ラットに、本薬及びメトホルミンを 0/0 (溶媒⁷:本薬/メトホルミンの用量、以下同様)、0.5/100 及び 1/200 mg/kg/日、1 日 1 回 2 週間経口投与する試験が実施され、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかった。

② ラットを用いた 13 週間メトホルミン併用経口投与毒性試験 (4.2.3.2-3)

雌雄 Wistar Han ラットに、本薬及びメトホルミンを 0/0 (溶媒⁷)、0.5/100、2/400、2/800、4/800、4/0 及び 0/800 mg/kg/日、1 日 1 回 13 週間経口投与する試験が実施され、4/800 mg/kg/日で雄 1/24 例、雌 1/24 例、0/800 mg/kg/日で雌 1/24 例が死亡又は切迫殺された。0/800 mg/kg/日で腹臥位、排便増加・軟便、体重増加量の減少及び血漿中アラニン・アミノトランスフェラーゼの増加、心臓において心臓重量の増加、肥大、細胞質空胞化及び炎症、肝臓において肝臓重量の増加及び肝細胞肥大、腎臓において尿細管拡張、細胞浸潤及び尿細管空胞化、唾液腺において導管肥大、変性及び炎症、卵巣において卵巣重量の増加及び黄体数の増加、胸腺において胸腺重量の減少、腺胃においてびらん、出血及び炎症、副腎において副腎重量の増加、皮質肥大及び空胞化等が認められた。メトホルミン単独群 (0/800 mg/kg/日) と比べて併用群 (2/800 及び 4/800 mg/kg/日) で体重増加量の減少及び子宮萎縮が認められた。エネルギー摂取の減少に伴うストレスにより子宮に萎縮性変化が惹起されるとの報告を踏まえ (Yuan Y & Foley GL, *Handbook of Toxicologic Pathology*, ed. by Haschek WM, Rousseaux CG & Wallig MA, Academic Press, 2002; 847-894)、メトホルミン併用群で認められた子宮萎縮は本薬とメトホルミンとの併用投与による過度の血糖降下に伴うストレスにより発現したものと申請者は考察している。

2) ピオグリタゾン併用経口投与毒性試験

ラットを用いた 13 週間ピオグリタゾン併用経口投与毒性試験 (4.2.3.2-5)

雌雄 Wistar Han ラットに、本薬及びピオグリタゾンを 0/0 (溶媒⁷:本薬/ピオグリタゾンの用量、以下同様)、2/6、30/90、33/300、50/300、100/300、100/0 及び 0/500 mg/kg/日、1 日 1 回 13 週間経口投与する試験が実施され、100/300 mg/kg/日で雌 3/26 例が切迫殺された。100/0 mg/kg/日で腎臓の重量増加、0/500 mg/kg/日で体重増加量の増加、赤血球パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値) の減少、血小板数の減少、血漿中クレアチニンの増加、肝臓、心臓、腎臓、脾臓及び甲状腺の重量増加、骨髄において脂肪置換、子宮において腔拡張、卵巣において卵巣重量の減少及び黄体数の減少、褐色脂肪組織において脂肪細胞分化及びリンパ球浸潤、白色脂肪組織において多発性小型空胞形成等が認められた。ピオグリタゾン単独群 (0/500 mg/kg/日) と比べて併用群 (100/300 mg/kg/日) では新たな毒性の発現は観察されなかったが、ピオグリタゾン単独群でみられた毒性の増強が認められた。

(2) 生殖発生毒性試験

ラットを用いたメトホルミン併用胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-1)

妊娠 Wistar Han ラットに、本薬及びメトホルミンを 0/0 (溶媒⁷)、1/200、2.5/500、2.5/1000、5/1000、5/0 及び 0/1000 mg/kg/日、妊娠 7~16 日まで 1 日 1 回経口投与する試験が実施された。母動物では、メトホルミン単独群 (0/1000 mg/kg/日) と比べて併用群 (2.5/1000 及び 5/1000 mg/kg/日) で体重増

⁷ 0.5% HEC 溶液

加量が著しく減少した。胚・胎児では、メトホルミン単独群 (0/1000 mg/kg/日) 及び併用群 (1/200、2.5/500、2.5/1000 及び 5/1000 mg/kg/日) で内臓異常 (腕頭動脈幹短小、左頸動脈-左鎖骨下動脈間隙の変異) 及び骨格異常 (胸骨未骨化、仙椎骨化遅延、踵骨未骨化、扁平肥厚肋骨等) の発生頻度増加が認められたが、本薬との用量相関は認められなかったことから、メトホルミン単独群で認められた胚・胎児毒性は本薬との併用により増強しないと申請者は考察している。

<審査の概略>

機構は、ラットを用いた 13 週間ピオグリタゾン併用経口投与毒性試験において、本薬とピオグリタゾンとの併用投与により毒性の増強が認められたことから、ヒトでの安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。当該試験では、ピオグリタゾン単独群 (0/500 mg/kg/日) と比べて併用群 (33/300、50/300 及び 100/300 mg/kg/日) でピオグリタゾンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の増加が認められた。しかしながら、併用群 (33/300 mg/kg/日) における本薬の曝露量は、臨床用量 (1 日 1 回 5 mg) における曝露量⁸と比べて C_{max} で 231 倍、 AUC_{0-24h} で 64 倍と乖離していた。また、海外臨床薬理試験⁹において、本薬 (1 日 1 回 10 mg) とピオグリタゾン (1 日 1 回 45 mg) との併用投与により、臨床上問題となる薬物動態への影響は認められなかった。以上を踏まえると、ラットを用いた 13 週間ピオグリタゾン併用経口投与毒性試験で認められた本薬との併用投与によるピオグリタゾンの曝露量増加及び毒性の増強がヒトで問題となる可能性は低いと考える。

機構は、回答を了承した。なお、ラットを用いたメトホルミン併用胚・胎児発生に関する試験におけるメトホルミン単独群及び併用群で認められた胚・胎児毒性については、メトホルミンでは妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌とされていることから、臨床において問題となる可能性は低いと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<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>

初回申請時に評価済みであるため、新たな資料は提出されていない。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

安全性及び有効性の評価資料として、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内併用療法長期投与試験 (1218.78 試験) 及び初回申請時に評価済みの国内単独療法試験 (1218.23 試験) の成績が提出され

⁸ 日本人健康成人男性を対象に、本薬を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの投与 12 日目の C_{max} (12 nmol/L) 及び AUC_{0-24h} (193 nmol·h/mL) (1218.11 試験)。

⁹ 外国人健康成人を対象に、本薬を 1 日 1 回 10 mg 及びピオグリタゾンを 1 日 1 回 45 mg 単独投与又は併用投与したときの薬物相互作用試験 (1218.13 試験)。

た。また、参考資料として、海外インスリン併用療法試験（1218.36 試験¹⁰）並びに日本人及び外国人2型糖尿病患者を対象とした国際共同第III相長期安全性試験（1218.40 試験¹¹）の成績が提出された。なお、以下においてHbA1cはNGSP値で表記した。

(1) 国内併用療法長期投与試験（5.3.5.2-1：1218.78 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

日本人2型糖尿病患者¹²（目標被験者数512例）を対象に、本剤とピグアナイド系薬剤（以下、「BG」）、チアゾリジン系薬剤（以下、「TZD」）、速効型インスリン分泌促進薬（以下、「グリニド」）、スルホニルウレア系薬剤（以下、「SU剤」）又は α -グルコシダーゼ阻害薬（以下、「 α -GI」）との長期併用投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検試験が実施された。

本試験は、プラセボ導入期（2週間）、治療期（52週間）、後観察期（1週間）から構成された。

用法・用量は、スクリーニング時の基礎治療薬がメトホルミン塩酸塩（以下、「メトホルミン」）、ピオグリタゾン塩酸塩（以下、「ピオグリタゾン」）又はグリニドの被験者は、本剤5mgを1日1回52週間経口投与とされた。スクリーニング時の基礎治療薬がSU剤又は α -GIの被験者は、無作為割付けにより、本剤5mgを1日1回又はメトホルミンを1日2～3回52週間経口投与とされ、スクリーニング時のeGFRが60 mL/min/1.73 m²未満の被験者はすべて本剤5mgを1日1回52週間経口投与とされた。メトホルミン群に割り付けられた被験者は1日500mgより開始され、原則として投与開始後12週までに治験担当医師の判断により維持用量を決定し、維持用量に達した後は試験期間中一定とされ、1日最高用量は2250mgとされた。基礎治療薬は試験期間を通して用法・用量を維持することとされたが、低血糖症状を繰り返す場合や重度低血糖発作¹³が発現した場合には、減量可能とされた。なお、投与開始後12週までに空腹時血糖値が240 mg/dLを超える又は投与開始後12週以降で空腹時血糖値が200 mg/dLを超えることが2回以上確認された場合、レスキュー治療¹⁴を行うことが可能とされた。

総投与例数574例（本剤+メトホルミン併用¹⁵群82例、本剤+ピオグリタゾン併用¹⁶群74例、本剤+グリニド併用¹⁷群66例、本剤+SU剤併用¹⁸群143例、本剤+ α -GI併用¹⁹群85例、メトホルミン

¹⁰ 1218.36 試験：持効型インスリン又は中間型インスリンによるインスリン単独療法又はメトホルミン及び/又はピオグリタゾンとの併用療法を行っている外国人2型糖尿病患者を対象に、本剤5mgを52週間併用投与した第III相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験。

¹¹ 初回申請時に中間解析結果が提出された。

¹² 1218.78試験の主な選択基準：スクリーニング時（治験薬投与開始2週前）において、BMIが40 kg/m²以下、HbA1cが7.0以上10.5%以下、スクリーニング時までの過去10週間（ピオグリタゾン塩酸塩については18週間）にわたり同一用量でのメトホルミン塩酸塩、速効型インスリン分泌促進薬、ピオグリタゾン塩酸塩、スルホニルウレア系薬剤又は α -グルコシダーゼ阻害薬の単独投与を受けている20歳以上の2型糖尿病患者。

¹³ 糖質、グルカゴン投与やその他の蘇生処置に他者の介助を必要とする低血糖事象。

¹⁴ DPP-4阻害薬及びグルカゴン様ペプチド-1受容体作動薬以外の糖尿病治療薬を選択することとされた。また、レスキュー治療開始後に低血糖症状を繰り返す場合や重度低血糖発作が発現した場合は、基礎治療薬の減量よりレスキュー治療薬の減量を優先することとされた。

¹⁵ メトホルミン塩酸塩として250 mg/日：2例、500 mg/日：30例、750 mg/日：43例、1000 mg/日：2例、1500 mg/日：3例、2250 mg/日：2例。

¹⁶ ピオグリタゾンとして7.5 mg/日：1例、11.25 mg/日：1例、15 mg/日：51例、30 mg/日：21例。

¹⁷ ミチグリニドカルシウム水和物34例（15 mg/日：2例、20 mg/日：2例、25 mg/日：1例、30 mg/日：3例）、ナテグリニド32例（30 mg/日：1例、90 mg/日：5例、150 mg/日：1例、180 mg/日：2例、270 mg/日：23例）。

¹⁸ グリメピリド112例（0.5 mg/日：10例、1 mg/日：51例、1.5 mg/日：3例、2 mg/日：31例、3 mg/日：7例、4 mg/日：5例、6 mg/日：5例）、グリベンクラミド16例（1.25 mg/日：3例、2.5 mg/日：4例、3.75 mg/日：1例、5 mg/日：6例、7.5 mg/日：2例）、グリクラジド14例（10 mg/日：1例、20 mg/日：3例、40 mg/日：5例、80 mg/日：3例、120 mg/日：2例）、トルブタミド1例（750 mg/日）。

¹⁹ ボグリボース58例（0.2 mg/日：2例、0.4 mg/日：2例、0.6 mg/日：30例、0.9 mg/日：24例）、ミグリトール22例（75 mg/日：4例、150 mg/日：10例、225 mg/日：8例）、アカルボース5例（150 mg/日：1例、300 mg/日：4例）。

+SU 剤併用群 63 例、メトホルミン+ α -GI 併用群 61 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、ベースライン及び治療期に一度も HbA1c が測定されなかった 8 例 (本剤+ピオグリタゾン併用群 1 例、本剤+グリニド併用群 3 例、本剤+SU 剤併用群 3 例、メトホルミン+SU 剤併用群 1 例) を除く 566 例が Full Analysis Set (以下、「FAS」) とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた²⁰。治験中止例は 36 例で、中止理由の内訳は本剤+メトホルミン併用群 3 例 (有害事象 2 例、治験実施計画書不遵守 1 例)、本剤+ピオグリタゾン併用群 5 例 (治験実施計画書不遵守、同意撤回、各 2 例、その他の理由 (転居) 1 例)、本剤+グリニド併用群 8 例 (有害事象 6 例、同意撤回 2 例)、本剤+SU 剤併用群 11 例 (有害事象 7 例、効果不十分 2 例、治験実施計画書不遵守、同意撤回、各 1 例)、本剤+ α -GI 併用群 2 例 (有害事象、同意撤回、各 1 例)、メトホルミン+SU 剤併用群 5 例 (有害事象 4 例、同意撤回 1 例)、メトホルミン+ α -GI 併用群 2 例 (同意撤回) であった。

レスキュー治療が行われた被験者は、本剤+メトホルミン併用群 3 例、本剤+SU 剤併用群 9 例、本剤+ α -GI 併用群 2 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ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量は、表 1 のとおりであった。また、ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の推移は、図 1 のとおりであった。

表 1 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量 (1218.78 試験)

	本剤+メトホルミン併用群 (n=82)	本剤+ピオグリタゾン併用群 (n=73)	本剤+グリニド併用群 (n=63)	本剤+SU 剤併用群 (n=140)	本剤+ α -GI 併用群 (n=85)
ベースラインの HbA1c	7.98 (0.75)	7.86 (0.83)	7.92 (0.82)	8.12 (0.78)	7.87 (0.75)
投与 52 週時の HbA1c ^{a) b)}	7.10 (0.82)	7.07 (0.74)	7.19 (0.75)	7.42 (0.91)	6.96 (0.75)
ベースラインから投与 52 週時までの変化量 ^{a) b)}	-0.88 (0.64) [-1.02, -0.74]	-0.79 (0.50) [-0.90, -0.67]	-0.73 (0.65) [-0.89, -0.57]	-0.70 (0.70) [-0.82, -0.59]	-0.91 (0.61) [-1.04, -0.78]
ベースラインから投与 52 週時までの変化量 ^{a)}	-0.90 (0.63) [-1.04, -0.75] (n=77)	-0.81 (0.50) [-0.93, -0.69] (n=69)	-0.79 (0.62) [-0.95, -0.62] (n=58)	-0.77 (0.67) [-0.89, -0.65] (n=123)	-0.94 (0.60) [-1.07, -0.81] (n=81)

単位：%、平均値 (標準偏差) [95%信頼区間 (両側)]

a) レスキュー治療実施後のデータを欠測値として解析

b) Last Observation Carried Forward (LOCF)

²⁰ 本剤の長期併用投与時の安全性及び有効性の確認が本試験の目的であることから、メトホルミン群 (メトホルミン+SU 剤併用群、メトホルミン+ α -GI 併用群) における有効性の結果は記載を省略した。

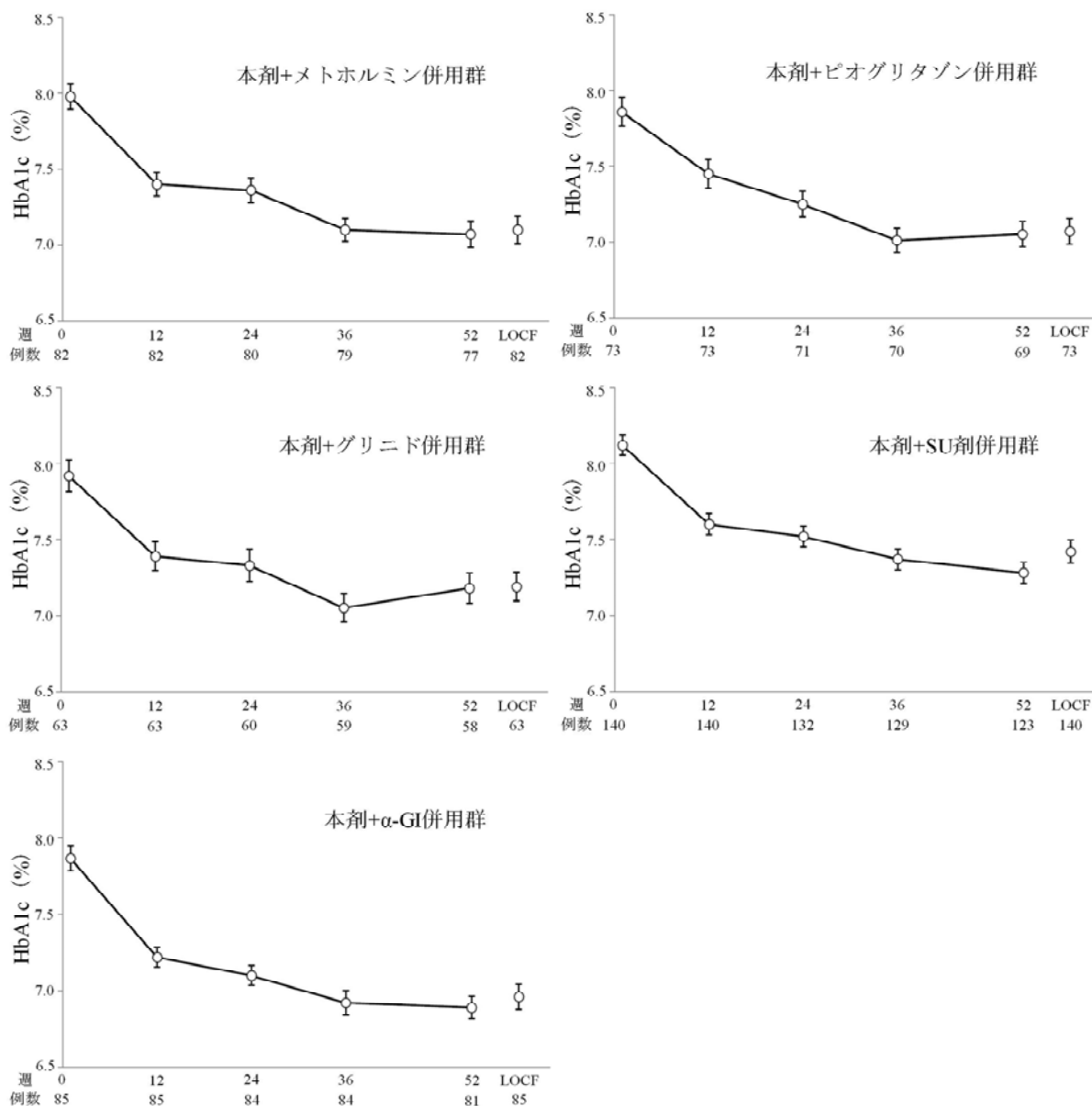


図1 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の推移 (1218.78 試験) (平均値±標準誤差)
(レスキュー治療実施後のデータを欠測値として解析)

ベースラインから投与 52 週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+メトホルミン併用群-12.6±21.8 mg/dL、本剤+ピオグリタゾン併用群-9.8±23.4 mg/dL、本剤+グリニド併用群-9.1±24.1 mg/dL、本剤+SU 剤併用群-6.7±26.6 mg/dL、本剤+α-GI 併用群-6.0±23.3 mg/dL であった。ベースラインから投与 52 週時までの体重変化量 (LOCF、平均値±標準偏差、以下同様) は、本剤+メトホルミン併用群-0.69±3.40 kg、本剤+ピオグリタゾン併用群 0.77±1.81 kg、本剤+グリニド併用群 0.29±1.79 kg、本剤+SU 剤併用群 0.62±2.41 kg、本剤+α-GI 併用群-0.57±2.95 kg であった。

安全性について、ベースラインから投与 52 週までの有害事象²¹及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下、「副作用」) の発現割合は、本剤+メトホルミン併用群では 84.1% (69/82 例) 及び 11.0 % (9/82 例)、本剤+ピオグリタゾン併用群では 83.8 % (62/74 例) 及び 5.4 % (4/74 例)、本剤+グリニド併用群では 83.3 % (55/66 例) 及び 10.6 % (7/66 例)、本剤+SU 剤併用群では

²¹ 投与終了後 1 週間以内に発現した事象を含む。

79.7% (114/143 例) 及び 14.0% (20/143 例)、本剤+ α -GI 併用群では 83.5% (71/85 例) 及び 9.4% (8/85 例) であった。いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象及びその副作用は、表 2 のとおりであった。

表 2 いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象及びその副作用 (1218.78 試験：安全性解析対象集団)

事象名	本剤+メトホルミン併用群 (n=82)		本剤+ピオグリタゾン併用群 (n=74)		本剤+グリニド併用群 (n=66)		本剤+SU 剤併用群 ^{a)} (n=143)		本剤+ α -GI 併用群 ^{b)} (n=85)	
	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	有害事象	副作用
すべての事象	84.1 (69)	11.0 (9)	83.8 (62)	5.4 (4)	83.3 (55)	10.6 (7)	79.7 (114)	14.0 (20)	83.5 (71)	9.4 (8)
鼻咽頭炎	36.6 (30)	1.2 (1)	33.8 (25)	0.0 (0)	45.5 (30)	1.5 (1)	31.5 (45)	0.7 (1)	41.2 (35)	0.0 (0)
気管支炎	11.0 (9)	1.2 (1)	1.4 (1)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	3.5 (5)	0.0 (0)	3.5 (3)	0.0 (0)
咽頭炎	6.1 (5)	0.0 (0)	4.1 (3)	0.0 (0)	7.6 (5)	0.0 (0)	3.5 (5)	0.0 (0)	2.4 (2)	0.0 (0)
上気道感染	6.1 (5)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.0 (0)	3.0 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.4 (2)	0.0 (0)
膀胱炎	4.9 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.7 (1)	0.0 (0)	1.2 (1)	0.0 (0)
低血糖症	0.0 (0)	0.0 (0)	2.7 (2)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	14.0 (20)	11.9 (17)	1.2 (1)	1.2 (1)
上気道の炎症	4.9 (4)	0.0 (0)	8.1 (6)	0.0 (0)	3.0 (2)	0.0 (0)	2.8 (4)	0.0 (0)	3.5 (3)	0.0 (0)
結腸ポリープ	1.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	6.1 (4)	0.0 (0)	0.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
便秘	3.7 (3)	2.4 (2)	2.7 (2)	2.7 (2)	4.5 (3)	1.5 (1)	2.8 (4)	0.0 (0)	5.9 (5)	1.2 (1)
歯周病	1.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	5.6 (8)	0.0 (0)	3.5 (3)	0.0 (0)
関節痛	6.1 (5)	0.0 (0)	5.4 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.7 (1)	0.0 (0)	3.5 (3)	0.0 (0)
背部痛	4.9 (4)	0.0 (0)	2.7 (2)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	2.8 (4)	0.0 (0)	5.9 (5)	0.0 (0)
挫傷	4.9 (4)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.0 (0)	3.0 (2)	0.0 (0)	7.0 (10)	0.0 (0)	2.4 (2)	0.0 (0)
転倒	4.9 (4)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.0 (0)	4.5 (3)	0.0 (0)	7.0 (10)	0.0 (0)	3.5 (3)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.14.1) を同一 version の MedDRA/J で読替え

a) スクリーニング時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上が 124 例、eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満が 19 例

b) スクリーニング時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上が 61 例、eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満が 24 例

基礎治療薬が SU 剤又は α -GI で、スクリーニング時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上の被験者におけるベースラインから投与 52 週までの有害事象及び副作用の発現割合は、本剤+SU 剤併用群では 81.5% (101/124 例) 及び 13.7% (17/124 例)、メトホルミン+SU 剤併用群では 69.8% (44/63 例) 及び 19.0% (12/63 例)、本剤+ α -GI 併用群では 80.3% (49/61 例) 及び 8.2% (5/61 例)、メトホルミン+ α -GI 併用群では 85.2% (52/61 例) 及び 3.3% (2/61 例) であった。いずれかの投与群で発現割合が 5%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 5%以上であった有害事象及びその副作用 (1218.78 試験)
(基礎治療薬が SU 剤又は α -GI で、スクリーニング時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上：安全性解析対象集団)

事象名	本剤+SU 剤併用群 (n=124)		メトホルミン+SU 剤併用群 (n=63)		本剤+ α -GI 併用群 (n=61)		メトホルミン+ α -GI 併用群 (n=61)	
	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
すべての事象	81.5 (101)	13.7 (17)	69.8 (44)	19.0 (12)	80.3 (49)	8.2 (5)	85.2 (52)	3.3 (2)
鼻咽頭炎	33.9 (42)	0.8 (1)	20.6 (13)	0.0 (0)	39.3 (24)	0.0 (0)	44.3 (27)	0.0 (0)
胃腸炎	3.2 (4)	0.8 (1)	6.3 (4)	0.0 (0)	6.6 (4)	0.0 (0)	1.6 (1)	1.6 (1)
低血糖症	12.9 (16)	11.3 (14)	15.9 (10)	14.3 (9)	1.6 (1)	1.6 (1)	3.3 (2)	1.6 (1)
不眠症	2.4 (3)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)	6.6 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
上気道の炎症	3.2 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.3 (2)	0.0 (0)	9.8 (6)	0.0 (0)
咳嗽	0.0 (0)	0.0 (0)	6.3 (4)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
便秘	3.2 (4)	0.0 (0)	6.3 (4)	0.0 (0)	4.9 (3)	1.6 (1)	1.6 (1)	0.0 (0)
歯周病	5.6 (7)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.9 (3)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)
下痢	0.8 (1)	0.0 (0)	6.3 (4)	1.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)
背部痛	3.2 (4)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)	6.6 (4)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)
挫傷	6.5 (8)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	8.2 (5)	0.0 (0)
転倒	6.5 (8)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	6.6 (4)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.14.1) を同一 version の MedDRA/J で読替え

死亡例は本剤+SU 剤併用群の 1 例 (脳出血) に認められた。本症例は 77 歳男性で、SU 剤を基礎治療薬とし、スクリーニング時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満であったため本剤群に割り付けられた。本剤併用投与開始 2 ヶ月後に自宅で死亡しているのを発見され、検死の結果、死因は脳

出血と判断された。治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤併用の被験者では 29 例に 32 件認められ、その内訳は本剤+メトホルミン併用群 8 例 8 件（感染性腹膜炎、腰椎骨折、急性心筋梗塞、睡眠時無呼吸症候群、前立腺癌、末梢性ニューロパチー、急性腎盂腎炎、脳梗塞）、本剤+ピオグリタゾン併用群 2 例 3 件（背部痛/前立腺炎、狭心症）、本剤+グリニド併用群 5 例 5 件（肝臓血管腫、椎間板突出、鎖骨骨折、急性膵炎、結腸ポリープ）、本剤+SU 剤併用群 7 例 9 件（足関節部骨折/関節脱臼²²、悪性新生物²²、白内障²²、突発難聴²²、再発口唇および口腔内癌/リンパ節転移、脳出血、皮下出血）、本剤+ α -GI 併用群 7 例 7 件（良性前立腺肥大症 2 例²²、肺炎²²、兎径ヘルニア²²、くも膜下出血²²、虚血性大腸炎²²、脳振盪、各 1 例）であった。これらのうち、本剤+グリニド併用群の 1 例（急性膵炎）は副作用と判断された。基礎治療薬が SU 剤又は α -GI で、スクリーニング時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上のメトホルミン併用の被験者では 8 例に 9 件認められ、その内訳はメトホルミン+SU 剤併用群 5 例 6 件（熱傷、前立腺癌、脳梗塞、ウイルス性胃腸炎/胆石症、急性胆嚢炎）、メトホルミン+ α -GI 併用群 3 例 3 件（頭位性回転性めまい、肺炎、白内障）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験中止に至った有害事象は、本剤併用の被験者では 16 例に 17 件認められ、その内訳は本剤+メトホルミン併用群 2 例 2 件（感染性腹膜炎、前立腺癌）、本剤+グリニド併用群 5 例 6 件（肝臓血管種/アスパラギン酸・アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加、喘息、急性膵炎、肝機能異常、肝障害）、本剤+SU 剤併用群 8 例 8 件（高血糖 2 例²²、糖尿病²²、突発難聴²²、リンパ節転移、脳出血、皮下出血、腎機能障害、各 1 例）、本剤+ α -GI 併用群 1 例 1 件（感染）であった。これらのうち、本剤+グリニド併用群の喘息、急性膵炎、肝機能異常、本剤+ α -GI 併用群の感染は副作用と判断された。基礎治療薬が SU 剤又は α -GI で、スクリーニング時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上のメトホルミン併用の被験者では 4 例に 5 件認められ、その内訳はメトホルミン+SU 剤併用群 4 例 5 件（脳梗塞、末梢性ニューロパチー、胆管結石/急性胆嚢炎、脂肪肝）であり、これらのうち、末梢性ニューロパチー及び脂肪肝は副作用と判断された。

低血糖について、本剤併用の被験者における低血糖事象²³の発現割合は、本剤+メトホルミン併用群 1.2 % (1/82 例)、本剤+ピオグリタゾン併用群 2.7 % (2/74 例)、本剤+グリニド併用群 0.0 % (0/66 例)、本剤+SU 剤併用群 14.7 % (21/143 例)、本剤+ α -GI 併用群 2.4 % (2/85 例) であった。基礎治療薬が SU 剤又は α -GI で、スクリーニング時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上の被験者における低血糖事象の発現割合は、本剤+SU 剤併用群 13.7 % (17/124 例)、メトホルミン+SU 剤併用群 15.9 % (10/63 例)、本剤+ α -GI 併用群 1.6 % (1/61 例)、メトホルミン+ α -GI 併用群 3.3 % (2/61 例) であった。

バイタルサイン、臨床検査値及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

(2) 国内単独療法試験 (5.3.5.1-3 : 1218.23 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

²² スクリーニング時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上。

²³ 低血糖事象は以下の 4 つに分類され、血糖値が 54 mg/dL 未満の場合はすべて有害事象として報告された。①低血糖特有の症状を伴わず、血糖値が 70 mg/dL 以下の無症候性低血糖、②低血糖症状を伴い、血糖値が 54 以上 70 mg/dL 以下の症候性低血糖、③低血糖症状を伴うが他者の介助を必要とせず、血糖値が 54 mg/dL 未満の症候性低血糖、④糖質、グルカゴン投与やその他の蘇生処置に他者の介助を必要とする重度低血糖発作。

日本人 2 型糖尿病患者²⁴（目標被験者数 441 例）を対象に、本剤（5 mg 及び 10 mg）の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及びボグリボースを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。なお、本剤 10 mg の結果及び本剤とボグリボースとの比較結果については、初回申請時に評価済みであるため、以下において記述を省略した。

本試験は、ウォッシュアウト期（2 週間：前治療に経口血糖降下薬が投与されていた場合のみ）、プラセボ導入期（2 週間）、二重盲検治療期（前期 12 週間、後期 14 週間）及び継続治療期（26 週間）から構成された（二重盲検治療期、継続治療期を通じて二重盲検法が用いられた）。

用法・用量は、本剤 5 mg、10 mg 若しくは本剤のプラセボを朝食直前に 1 日 1 回、又はボグリボース 0.2 mg 若しくはボグリボースのプラセボを毎食直前に 1 日 3 回、ダブルダミー法によりいずれも経口投与とされた。また、プラセボ群の被験者は、前期 12 週間の二重盲検治療期終了時に、本剤 5 mg 又は 10 mg を朝食直前 1 日 1 回投与に変更することとされ（以下、前期 12 週間の二重盲検治療期にプラセボが投与され、以降本剤 5 mg/日又は 10 mg/日が投与された群を「プラセボ/本剤 5 mg 群」又は「プラセボ/本剤 10 mg 群」）、ボグリボース群の被験者は、後期 14 週間の二重盲検治療期終了時（継続治療期開始時）に本剤 5 mg 又は 10 mg を朝食直前 1 日 1 回投与に変更することとされた（以下、二重盲検治療期にボグリボースが投与され、以降本剤 5 mg/日又は 10 mg/日が投与された群を「ボグリボース/本剤 5 mg 群」又は「ボグリボース/本剤 10 mg 群」）。本剤群の被験者は、継続治療期も同一の用法・用量を継続するとされた（以下、二重盲検治療期及び継続治療期に本剤 5 mg/日又は 10 mg/日が投与された群を「本剤 5 mg 継続群」又は「本剤 10 mg 継続群」）。なお、継続治療期において、HbA1c が 10.0 %以上又は空腹時血糖値が 240 mg/dL を超えることが 2 回以上確認された場合、レスキュー治療²⁵を行うことが可能とされた。

総投与例数 561 例（プラセボ群 80 例、本剤 5 mg 群 159 例、本剤 10 mg 群 160 例、ボグリボース群 162 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。プラセボ導入期終了時から起算して 52 週目時点での完了例は、プラセボ/本剤 5 mg 群 33 例、プラセボ/本剤 10 mg 群 36 例、本剤 5 mg 継続群 142 例、本剤 10 mg 継続群 142 例、ボグリボース/本剤 5 mg 群 68 例及びボグリボース/本剤 10 mg 群 73 例であった。治験中止例は、前期 12 週間の二重盲検治療期では 18 例（有害事象 15 例（プラセボ群 6 例、本剤 5 mg 群 3 例、本剤 10 mg 群 3 例、ボグリボース群 3 例）、同意撤回 2 例（本剤 10 mg 群、ボグリボース群、各 1 例）、その他 1 例（本剤 10 mg 群））であった。後期 14 週間の二重盲検治療期では 20 例（有害事象 16 例（プラセボ/本剤 5 mg 群 2 例、本剤 5 mg 群 2 例、本剤 10 mg 群 3 例、ボグリボース群 9 例）、同意撤回 2 例（ボグリボース群）、その他 2 例（本剤 5 mg 群、本剤 10 mg 群、各 1 例））であった。継続治療期では 29 例（有害事象 21 例（プラセボ/本剤 5 mg 群 1 例、プラセボ/本剤 10 mg 群 2 例、本剤 5 mg 継続群 9 例、本剤 10 mg 継続群 7 例、ボグリボース/本剤 5 mg 群 1 例、ボグリボース/本剤 10 mg 群 1 例）、効果不十分 1 例（本剤 5 mg 継続群）、治験実施計画書不遵守 1 例（本剤 10 mg 継続群）、同意撤回 4 例（本剤 5 mg 継続群、本剤 10 mg 継続群、ボグリボース/本剤 5 mg 群、ボグリボース/本

²⁴ 1218.23 試験の主な選択基準：スクリーニング時（プラセボ導入期開始 1~35 日前）において、BMI 40 kg/m²以下、経口血糖降下薬による治療を受けていない、若しくは 1 又は 2 剤の経口血糖降下薬（TZD 以外）による治療を受けている 20 歳以上 80 歳以下の 2 型糖尿病患者で、以下を満たす者。

- ・経口血糖降下薬による治療を受けていない場合はスクリーニング時の HbA1c が 7.0 以上 10.0 %以下でウォッシュアウト不要。
- ・経口血糖降下薬による治療を受けている場合はスクリーニング時の HbA1c が 7.0 以上 9.0 %以下でウォッシュアウト必要。
- ・プラセボ導入期開始時の HbA1c が 7.0 以上 10.0 %以下。

²⁵ 糖尿病治療薬（原則としてメトホルミンとされたが、メトホルミンの用法・用量は規定されなかった）を選択することとされた。

剤 10 mg 群、各 1 例)、その他 2 例 (ボグリボース/本剤 5 mg 群、ボグリボース/本剤 10 mg 群、各 1 例)) であった。

レスキュー治療が行われた被験者は、後期 14 週間の二重盲検治療期 4 例²⁶ (本剤 5 mg 群 1 例、本剤 10 mg 群 2 例、ボグリボース群 1 例)、継続治療期 33 例 (プラセボ/本剤 5 mg 群 5 例、プラセボ/本剤 10 mg 群 1 例、本剤 5 mg 継続群 12 例、本剤 10 mg 継続群 7 例、ボグリボース/本剤 5 mg 群 2 例、ボグリボース/本剤 10 mg 群 6 例) であった。

有効性について、主要評価項目であるベースライン (プラセボ導入期終了時) から前期 12 週間の二重盲検治療期終了時までの HbA1c 変化量は表 4 のとおりであり、本剤 5 mg 群ではプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた (p<0.001、薬剤及び糖尿病の前治療薬の数を固定効果とし、ベースラインの HbA1c を共変量とした ANCOVA)。

表 4 ベースラインから二重盲検治療期 (前期 12 週間) 終了時までの HbA1c 変化量 (1218.23 試験 : FAS)

	プラセボ群 (n=80)	本剤 5 mg 群 (n=159)
ベースラインの HbA1c	7.95 (0.67)	8.07 (0.66)
前期 12 週間の二重盲検治療期終了時の HbA1c ^{a)}	8.34 (1.27)	7.58 (1.01)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	0.39 (0.92)	-0.49 (0.72)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間 (両側)] ^{b)}	—	-0.87 [-1.04, -0.70]
p 値 ^{b)c)}	—	<0.001

単位 : %、平均値 (標準偏差)、— : 該当せず

a) LOCF

b) 薬剤及び糖尿病の前治療薬の数を固定効果とし、ベースラインの HbA1c を共変量とした ANCOVA による調整済み平均値

c) 本剤 5 mg 群と本剤 10 mg 群について、有意水準片側 2.5 %、閉検定手順により検定の多重性を調整する計画とされ、本剤 10 mg 群においてプラセボ群に対する統計学的に有意な差が認められた (初回申請時審査報告書)

また、本剤投与開始時から投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移は表 5 のとおりであり、プラセボ/本剤 5 mg 群及び本剤 5 mg 継続群におけるベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の推移は、図 2 のとおりであった。

表 5 本剤投与開始時から投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移 (1218.23 試験)

	プラセボ/本剤 5 mg 群	本剤 5 mg 継続群
本剤投与開始時の HbA1c	8.18 (1.41) (n=36)	8.07 (0.66) (n=159)
投与開始 40 週時における本剤投与開始時からの変化量 ^{a)}	-0.52 (0.69) [-0.78, -0.26] (n=30)	-0.51 (0.72) [-0.64, -0.39] (n=136)
投与開始 52 週時における本剤投与開始時からの変化量 ^{a)}	—	-0.35 (0.71) [-0.47, -0.23] (n=133)
投与開始 40 又は 52 週時における本剤投与開始時からの変化量 ^{a)b)}	-0.31 (0.90) [-0.62, 0.00]	-0.16 (0.92) [-0.31, -0.02]

単位 : %、平均値 (標準偏差) [95%信頼区間 (両側)]、— : 該当せず

a) レスキュー治療実施後のデータを欠測値として解析

b) LOCF

²⁶ 治験実施計画書からの重要な逸脱とされた。

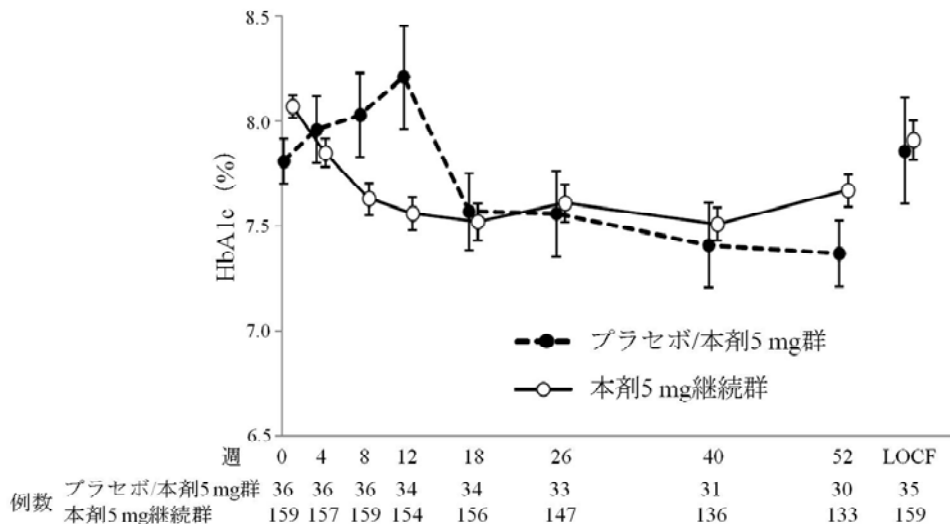


図2 ベースラインから投与52週時までのHbA1cの推移(1218.23試験)(平均値±標準誤差)
(レスキュー治療実施後のデータを欠測値として解析)

安全性について、本剤投与開始時から投与52週までの有害事象²¹及び副作用の発現割合は、プラセボ/本剤5mg群では72.2%(26/36例)及び11.1%(4/36例)、本剤5mg継続群では83.6%(133/159例)及び13.2%(21/159例)であった。いずれかの投与群で発現割合が5%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5%以上であった有害事象及びその副作用
(1218.23試験:安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ/本剤5mg群 ^{a)} (n=36)		本剤5mg継続群 ^{b)} (n=159)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	72.2 (26)	11.1 (4)	83.6 (133)	13.2 (21)
鼻咽頭炎	27.8 (10)	0.0 (0)	37.7 (60)	1.3 (2)
鼻炎	5.6 (2)	0.0 (0)	1.3 (2)	0.0 (0)
糖尿病	8.3 (3)	0.0 (0)	4.4 (7)	0.0 (0)
上気道の炎症	2.8 (1)	0.0 (0)	5.7 (9)	0.0 (0)
便秘	0.0 (0)	0.0 (0)	7.5 (12)	3.1 (5)
下痢	0.0 (0)	0.0 (0)	6.3 (10)	0.6 (1)
悪心	5.6 (2)	0.0 (0)	0.6 (1)	0.0 (0)
湿疹	5.6 (2)	0.0 (0)	3.8 (6)	0.0 (0)
背部痛	2.8 (1)	0.0 (0)	7.5 (12)	0.0 (0)
変形性脊椎炎	5.6 (2)	0.0 (0)	0.6 (1)	0.0 (0)

発現割合%(発現例数)、MedDRA(ver.12.1)を同一versionのMedDRA/Jで読替え

a) 本剤の投与期間は40週間

b) 本剤の投与期間は52週間

試験期間を通じて死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ/本剤5mg群8.3%(3/36例、不安定狭心症、脳梗塞、関節炎)、本剤5mg継続群8.8%(14/159例、胆管結石/胆管炎、背部痛/挫傷/転倒・転落、気管支炎、脳出血、胃潰瘍、胃癌、再発胃癌、大腸癌/結腸ポリープ、前立腺癌、甲状腺機能亢進症/心房細動、急性心筋梗塞/うっ血性心不全、狭心症、冠動脈閉塞、腹部ヘルニア)であった。本剤5mg継続群の1例で認められた腹部ヘルニアを除いて、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ/本剤5mg群5.6%(2/36例)、本剤5mg継続群8.2%(13/159例)であった。本剤5mg継続群の2例(回転性めまい、肝機能異常)については、副作用と判断された。

低血糖について、低血糖事象²³はプラセボ/本剤 5 mg 群及び本剤 5 mg 継続群のいずれの投与群にも発現しなかった。

バイタルサイン、臨床検査値及び心電図について、プラセボ/本剤 5 mg 群及び本剤 5 mg 継続群で臨床的に問題となる変動は認められなかった。

(3) 国際共同第 III 相長期安全性試験 (5.3.5.2-2 : 1218.40 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>参考資料)

日本人が参加した国際共同試験である 1218.15²⁷試験 (TZD 併用療法) 及び海外第 III 相試験 (1218.16 試験²⁸、1218.17 試験²⁹及び 1218.18³⁰試験) を完了した 2 型糖尿病患者 (目標被験者数 2000 例) を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検継続投与試験が実施された。

本試験は、各試験から移行後、治療期 (78 週間) 及び後観察期 (1 週間) から構成された。

用法・用量は、1218.15 試験から移行した被験者には本剤 5 mg 及びピオグリタゾン 30 mg を 1 日 1 回併用投与、1218.16 試験から移行した被験者には本剤 5 mg を 1 日 1 回単独投与、1218.17 試験から移行した被験者には本剤 (5 mg を 1 日 1 回) 及びメトホルミン (1500 mg/日以上又は最大耐量) を併用投与、1218.18 試験から移行した被験者には本剤 (5 mg を 1 日 1 回)、メトホルミン (1500 mg/日又は最大耐量) 及び SU 剤 (最大耐量) を併用投与とされた。なお、本試験の試験期間中に HbA1c が 8.5 % を超えた場合、試験開始後 6 週までに空腹時血糖値が 200 mg/dL を超える若しくは随時血糖値が 400 mg/dL を超えることが 2 回以上確認された場合又は試験開始後 6 週以降に空腹時血糖値が 180 mg/dL を超える若しくは随時血糖値が 350 mg/dL を超えることが 2 回以上確認された場合、レスキュー治療³¹を行うことが可能とされた。

総投与例数 2121 例 (継続投与群 1532 例 (1218.15 試験からの移行 235 例 (日本人 59 例)、1218.16 試験からの移行 296 例、1218.17 試験からの移行 457 例、1218.18 試験からの移行 544 例)、新規投与 (先行試験ではプラセボ群) 群 589 例 (1218.15 試験からの移行 107 例 (日本人 26 例)、1218.16 試験からの移行 147 例、1218.17 試験からの移行 153 例、1218.18 試験からの移行 182 例)) 全例が安全性解析対象集団とされた。試験中止例は 241 例 (継続投与群 183 例 (日本人 8 例)、新規投与群 58 例 (日本人 2 例)) で、中止理由の内訳は、有害事象 79 例 (継続投与群 61 例 (日本人 5 例)、新規投与群 18 例 (日本人 1 例))、同意撤回 55 例 (継続投与群 42 例 (日本人 3 例)、新規投与群 13 例)、効果不十分 23 例 (継続投与群 15 例、新規投与群 8 例 (日本人 1 例))、追跡不能 17 例 (継続投与群 12 例、新規投与群 5 例)、試験実施計画書不遵守 14 例 (継続投与群 10 例、新規投与群 4 例)、その他 53 例 (継続投与群 43 例、新規投与群 10 例) であった。

²⁷ 1218.15 試験：日本人及び外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 5 mg とピオグリタゾン 30 mg を 24 週間併用投与した第 III 相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験。

²⁸ 1218.16 試験：外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 5 mg を 24 週間単独投与した第 III 相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験。

²⁹ 1218.17 試験：メトホルミンで効果不十分な外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 5 mg とメトホルミン 1 日 1500 mg 以上 (又は最大耐量) を 24 週間併用投与した第 III 相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験。

³⁰ 1218.18 試験：メトホルミン及び SU 剤で効果不十分な外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 5 mg とメトホルミン 1 日 1500 mg 以上 (又は最大耐量) 及び SU 剤 (最大耐量) を 24 週間併用投与した第 III 相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験。

³¹ レスキュー治療に用いる薬剤は原則としてメトホルミン、SU 剤又はピオグリタゾンとされたが、用法・用量は規定されなかった。また、レスキュー治療薬の選択は基礎治療薬を優先することとされたが、治療目標が達成されない場合はインスリンの追加投与も認められた。なお、レスキュー治療は試験期間中継続することとされた。

レスキュー治療が行われた被験者の割合は、全集団では継続投与群 31.7 % (486/1532 例)、新規投与群 28.4 % (167/589 例) であり、日本人でレスキュー治療が行われた被験者数は 14 例 (継続投与群 9 例、新規投与群 5 例) であった。

安全性について、全集団における有害事象²¹及び副作用の発現割合は、継続投与群では 81.8 % (1253/1532 例) 及び 14.4 % (220/1532 例)、新規投与群では 78.9 % (465/589 例) 及び 14.1 % (83/589 例) であった。日本人集団における有害事象及び副作用の発現割合は、継続投与群では 81.4 % (48/59 例) 及び 13.6 % (8/59 例)、新規投与群では 69.2 % (18/26 例) 及び 15.4 % (4/26 例) であった。全集団及び日本人集団において、いずれかの投与群で発現割合が 5 %以上であった有害事象及びその副作用は、それぞれ表 8 及び表 9 のとおりであった。

表 8 いずれかの投与群で発現割合が 5 %以上であった有害事象及びその副作用 (1218.40 試験)
(全集団：安全性解析対象集団)

事象名	継続投与群 (n=1532)		新規投与群 (n=589)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	81.8 (1253)	14.4 (220)	78.9 (465)	14.1 (83)
高血糖	24.5 (376)	2.3 (35)	20.5 (121)	1.4 (8)
低血糖症	13.2 (202)	6.6 (101)	14.4 (85)	7.6 (45)
鼻咽頭炎	10.7 (164)	0.3 (5)	10.5 (62)	0.0 (0)
上気道感染	8.0 (123)	0.3 (4)	9.2 (54)	0.2 (1)
尿路感染	5.0 (77)	0.1 (1)	5.8 (34)	0.0 (0)
背部痛	4.7 (72)	0.0 (0)	5.3 (31)	0.0 (0)
高血圧	4.5 (69)	0.0 (0)	5.1 (30)	0.3 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.13.1) を同一 version の MedDRA/J で読替え

表 9 いずれかの投与群で発現割合が 5 %以上であった有害事象及びその副作用 (1218.40 試験)
(日本人集団：安全性解析対象集団)

事象名	継続投与群 (n=59)		新規投与群 (n=26)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	81.4 (48)	13.6 (8)	69.2 (18)	15.4 (4)
糖尿病性網膜症	10.2 (6)	0.0 (0)	3.8 (1)	0.0 (0)
上腹部痛	1.7 (1)	0.0 (0)	7.7 (2)	3.8 (1)
末梢性浮腫	10.2 (6)	6.8 (4)	3.8 (1)	3.8 (1)
鼻咽頭炎	28.8 (17)	0.0 (0)	30.8 (8)	0.0 (0)
低血糖症	1.7 (1)	0.0 (0)	7.7 (2)	7.7 (2)
上気道の炎症	10.2 (6)	0.0 (0)	7.7 (2)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.13.1) を同一 version の MedDRA/J で読替え

全集団における死亡例は 10 例 (継続投与群 5 例：心タンポナーデ、肺の悪性新生物、心突然死、肺塞栓症、心内膜炎/ポリープ/潰瘍、新規投与群 3 例：肺炎、心肺停止、急性心筋梗塞、後観察期 2 例：心肺停止、転移性肺腺癌) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。日本人集団では死亡例は認められなかった。全集団における重篤な有害事象の発現割合は、継続投与群 10.3 % (158/1532 例)、新規投与群 8.8 % (52/589 例) であった。日本人集団における重篤な有害事象は継続投与群の 7 例に 9 件 (冠動脈疾患、変形性関節症、結節性多発動脈炎/前立腺癌/突発難聴、腰部脊柱管狭窄症、胃癌、扁桃新生物、脳梗塞) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

全集団における治験中止に至った有害事象の発現割合は、継続投与群 3.7 % (57/1532 例)、新規投与群 2.7 % (16/589 例) であった。日本人集団における治験中止に至った有害事象は 6 例に 8 件 (継続投与群 5 例：胃癌、脳梗塞、顔面浮腫/動悸、変形性関節症、結節性多発動脈炎/突発難聴、新規投与群 1 例：発疹) に認められ、顔面浮腫/動悸及び発疹は副作用と判断された。

低血糖について、全集団における低血糖事象²³の発現割合は、継続投与群 13.6 % (209/1532 例)、新規投与群 14.6 % (86/589 例) であり、日本人集団では、継続投与群 1.7 % (1/59 例)、新規投与群 7.7 % (2/26 例) であった。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、単独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併用療法長期投与試験 (1218.78 試験) により、BG 併用療法、TZD 併用療法、グリニド併用療法、SU 剤併用療法、 α -GI 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

申請者は、以下のように説明している。国内 1218.78 試験の各併用療法群の有効性について、HbA1c の低下がみられており (表 1)、HbA1c の低下は投与 52 週時まで維持された (図 1)。国内 1218.78 試験の各併用療法群におけるレスキュー治療が行われた被験者割合は、本剤+メトホルミン併用群 3.7 % (3/82 例)、本剤+ピオグリタゾン併用群 0.0 % (0/73 例)、本剤+グリニド併用群 0.0 % (0/63 例)、本剤+SU 剤併用群 6.4 % (9/140 例)、本剤+ α -GI 併用群 2.4 % (2/85 例) であり、国内単独療法試験 (1218.23 試験) の本剤 5 mg 継続群では 7.5 % (12/159 例) で、いずれの群でもレスキュー治療が行われた被験者割合は低かった。

以上より、国内 1218.78 試験での各併用療法群におけるベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の低下量及び推移から、既存の経口血糖降下薬との併用療法により良好な血糖低下がみられることが示唆された。

機構は、BG 併用療法、TZD 併用療法、グリニド併用療法、SU 剤併用療法及び α -GI 併用療法の有効性について、国内 1218.78 試験の結果から HbA1c の低下がみられており (表 1)、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。したがって、本剤の各併用療法について有効性は確認できたと考える。

(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。国内 1218.78 試験と初回申請時に評価済みの国内 1218.23 試験における有害事象の発現状況は、表 10 のとおりであった。また、発現時期別の有害事象の発現状況は、表 11 のとおりであった。

表 10 有害事象の発現状況 (1218.78 及び 1218.23 試験)

	1218.78 試験					1218.23 試験 (単独療法)	
	本剤+メトホルミン併用群 (n=82)	本剤+ピオグリタゾン併用群 (n=74)	本剤+グリニド併用群 (n=66)	本剤+SU 剤併用群 (n=143)	本剤+ α -GI 併用群 (n=85)	本剤 5 mg 継続群 (n=159)	
すべての有害事象	84.1 (69)	83.8 (62)	83.3 (55)	79.7 (114)	83.5 (71)	83.6 (133)	
すべての副作用	11.0 (9)	5.4 (4)	10.6 (7)	14.0 (20)	9.4 (8)	13.2 (21)	
重篤な有害事象	9.8 (8)	2.7 (2)	7.6 (5)	4.9 (7)	8.2 (7)	8.8 (14)	
治験中止に至った有害事象	2.4 (2)	0.0 (0)	7.6 (5)	5.6 (8)	1.2 (1)	8.2 (13)	
重症度	高度	1.2 (1)	0.0 (0)	1.5 (1)	1.4 (2)	1.2 (1)	1.9 (3)
	中等度	12.2 (10)	12.2 (9)	22.7 (15)	9.1 (13)	14.1 (12)	16.4 (26)
	軽度	70.7 (58)	71.6 (53)	59.1 (39)	69.2 (99)	68.2 (58)	65.4 (104)

発現割合% (発現例数)

表 11 発現時期別^{a)}の有害事象の発現状況 (1218.78 及び 1218.23 試験)

	1218.78 試験					1218.23 試験 (単独療法)
	本剤+メトホルミン併用群 (n=82)	本剤+ピオグリタゾン併用群 (n=74)	本剤+グリニド併用群 (n=66)	本剤+SU 剤併用群 (n=143)	本剤+ α -GI 併用群 (n=85)	本剤 5 mg 継続群 (n=159)
投与 0~3 ヶ月	62.2 (51/82)	41.9 (31/74)	54.5 (36/66)	44.1 (63/143)	52.9 (45/85)	57.2 (91/159)
投与 4~6 ヶ月	40.7 (33/81)	29.7 (22/74)	38.7 (24/62)	38.4 (53/138)	47.6 (40/84)	49.4 (77/156)
投与 7~9 ヶ月	40.7 (33/81)	32.4 (23/71)	43.3 (26/60)	40.4 (55/136)	39.3 (33/84)	50.3 (77/153)
投与 10~12 ヶ月	36.7 (29/79)	43.5 (30/69)	47.5 (28/59)	32.1 (43/134)	44.6 (37/83)	35.9 (52/145)
投与 13 ヶ月以降	4.2 (3/72)	4.8 (3/63)	3.6 (2/56)	0.8 (1/125)	3.0 (2/66)	6.8 (8/117)

発現割合% (発現例数/当該期間で治験薬投与中の被験者数)

a) 同一被験者で複数回発現している場合は初回以降の有害事象も集計

有害事象の発現割合は、国内 1218.78 試験のいずれの併用療法群においても、国内 1218.23 試験の本剤 5 mg 継続群と比べて大きな違いはなかった。また、基本語別では、本剤+SU 剤併用群で発現割合が高かった低血糖症を除き、各併用療法群及び本剤 5 mg 継続群で大きな違いはなく、いずれかの併用療法群で多く発現する特定の有害事象は認められなかった。副作用の発現割合は本剤+SU 剤併用群で最も高く、報告された副作用の大部分 (20 例中 17 例) が低血糖症であった。低血糖症以外の副作用については、各併用療法群及び本剤 5 mg 継続群で大きな違いはなく、いずれかの併用療法群で多く発現する特定の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象及び重症度が高度の有害事象の発現割合については、国内 1218.78 試験の特定の併用療法群で国内 1218.23 試験の本剤 5 mg 継続群と比べて発現割合が高くなる傾向はみられなかった。

発現時期別の有害事象の発現割合は、国内 1218.78 試験のいずれの併用療法群においても、国内 1218.23 試験の本剤 5 mg 継続群と比べて大きな違いはなく、いずれかの併用療法群で特に多く発現する特定の有害事象は認められなかった。

メトホルミンとの比較について、国内 1218.78 試験のスクリーニング時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上の被験者で、SU 剤を基礎治療薬とする場合では、有害事象の発現割合はメトホルミン+SU 剤併用群と比べて本剤+SU 剤併用群で高かったが、副作用、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象の発現割合は、メトホルミン+SU 剤併用群で本剤+SU 剤併用群より高かった (表 12)。 α -GI を基礎治療薬とする場合では、有害事象の発現割合はメトホルミン+ α -GI 併用群と本剤+ α -GI 併用群で大きな違いはなかったが、副作用及び重篤な有害事象の発現割合は、本剤+ α -GI 併用群でメトホルミン+ α -GI 併用群より高かった (表 12)。

表 12 有害事象の発現状況 (1218.78 試験)
(基礎治療薬が SU 剤又は α -GI で、スクリーニング時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m²)

		本剤+SU 剤 併用群 (n=124)	メトホルミン +SU 剤併用群 (n=63)	本剤+ α -GI 併用群 (n=61)	メトホルミン + α -GI 併用群 (n=61)
すべての有害事象		81.5 (101)	69.8 (44)	80.3 (49)	85.2 (52)
すべての副作用		13.7 (17)	19.0 (12)	8.2 (5)	3.3 (2)
重篤な有害事象		3.2 (4)	7.9 (5)	9.8 (6)	4.9 (3)
治験中止に至った有害事象		3.2 (4)	6.3 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)
重症度	高度	0.0 (0)	1.6 (1)	1.6 (1)	0.0 (0)
	中等度	8.1 (10)	12.7 (8)	11.5 (7)	14.8 (9)
	軽度	73.4 (91)	55.6 (35)	67.2 (41)	70.5 (43)

発現割合% (発現例数)

以上より、国内 1218.78 試験の各併用療法群の安全性について、国内 1218.23 試験で検討された既承認の単独療法 (本剤 5 mg 継続群) の成績と比較した結果、有害事象の発現状況に大きな違いはなく、国内 1218.78 試験のメトホルミンを投与した場合の成績と比べても有害事象の発現状況に大きな違いはないことから、特段の問題はないと考える。

国際共同第 III 相長期安全性試験 (1218.40 試験) の日本人集団 (TZD 併用療法) では、有害事象の発現割合は継続投与群 81.4 % (48/59 例)、新規投与群 69.2 % (18/26 例)、副作用の発現割合は継続投与群 13.6 % (8/59 例)、新規投与群 15.4 % (4/26 例)、重篤な有害事象の発現割合は継続投与群 11.9 % (7/59 例)、新規投与群 0.0 % (0/26 例) であった。ピオグリタゾンで懸念される浮腫の発現状況について、1218.40 試験における日本人集団での末梢性浮腫の発現割合は、継続投与群 10.2 % (6/59 例³²、男性 5 例、女性 1 例)、新規投与群 3.8 % (1/26 例³³、男性) であった。なお、新規投与群では国内 1218.78 試験の本剤+ピオグリタゾン併用群における発現割合 4.1 % (3/74 例) と比べて大きな違いはなく、ピオグリタゾンの添付文書に記載されている発現割合 (8.2 %) の範囲内であった。顔面浮腫について、1218.40 試験における日本人集団での発現割合は、継続投与群 1.7 % (1/59 例³²、男性)、新規投与群 0.0 % (0/26 例) であり、国内 1218.78 試験では本剤+グリニド群で 1 例に認められたが、本剤+ピオグリタゾン群では認められなかった。

機構は、国内 1218.78 試験の各併用療法群において、併用する経口血糖降下薬の用量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。本剤+メトホルミン併用群におけるメトホルミンの用量別の有害事象の発現割合は、500 mg/日以下では 90.6 % (29/32 例)、750 mg/日では 79.1 % (34/43 例)、1000 mg/日以上では 85.7 % (6/7 例) であり、高用量で有害事象の発現割合が高くなる傾向はみられなかった。

本剤+ピオグリタゾン併用群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/日未満では 100.0 % (2/2 例)、15 mg/日では 86.3 % (44/51 例)、30 mg/日では 76.2 % (16/21 例) であり、高用量で有害事象の発現割合が高くなる傾向はみられなかった。ピオグリタゾンで懸念される末梢性浮腫の発現割合は、15 mg/日未満では 0.0 % (0/2 例)、15 mg/日では 3.9 % (2/51 例³⁴、男女各 1 例)、30 mg/日では 4.8 % (1/21 例³⁵、男性) であり、発現例数が少ないものの、発現割合に大きな違いはなかった。

³² 59 例の内訳は、男性 44 例、女性 15 例であった。

³³ 26 例はすべて男性であった。

³⁴ 51 例の内訳は、男性 37 例、女性 14 例であった。

³⁵ 21 例の内訳は、男性 19 例、女性 2 例であった。

本剤+SU 剤併用群において、SU 剤のうち最も併用する被験者数が多かったグリメピリドの用量別の有害事象の発現割合は、2 mg/日以下では 82.1 % (78/95 例)、2 mg/日超では 58.8 % (10/17 例) であり、高用量で有害事象の発現割合が高くなる傾向はみられなかった。

本剤+グリニド併用群において、グリニドのうち最も併用する被験者数が多かったナテグリニドの用量別の有害事象の発現割合は、270 mg/日未満で 77.8 % (7/9 例)、270 mg/日で 91.3 % (21/23 例) であった。ミチグリニドの用量別の有害事象の発現割合は、30 mg/日未満で 100.0 % (5/5 例)、30 mg/日で 84.6 % (22/26 例)、60 mg/日で 0.0 % (0/3 例) であった。いずれの薬剤でも低用量の例数が少なかったことから、用量依存性の検討は困難であった。

本剤+ α -GI 併用群において、 α -GI のうち最も併用する被験者数が多かったボグリボースの用量別の有害事象の発現割合は、0.6 mg/日以下では 76.5 % (26/34 例)、0.9 mg/日では 95.8 % (23/24 例) であり、高用量で有害事象の発現割合が高かった。ボグリボースで懸念される胃腸障害関連の有害事象の発現割合については、下痢が 0.6 mg/日以下では 0.0 % (0/34 例)、0.9 mg/日では 12.5 % (3/24 例)、胃食道逆流性疾患が 0.6 mg/日以下では 0.0 % (0/34 例)、0.9 mg/日では 8.3 % (2/24 例)、悪心が 0.6 mg/日以下では 0.0 % (0/34 例)、0.9 mg/日では 8.3 % (2/24 例) と高用量で発現割合が高かった。しかしながら、各有害事象の発現例数は少なく、明確な結論は得られなかった。

以上より、高用量のボグリボースを併用した場合に有害事象の発現割合が高くなる傾向がみられたものの、用量の違いによって特定の有害事象の発現割合が顕著に異なる傾向はみられていないことから、本剤の併用療法に際し、併用する経口血糖降下薬の用量の違いによって、安全性に及ぼす影響は小さいと考える。

機構は、以下のように考える。国内1218.78試験成績から、BG併用療法、TZD併用療法、グリニド併用療法、SU剤併用療法及び α -GI併用療法における有害事象の発現状況は、既承認の単独療法と比べて大きな違いはないことを確認した。したがって、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。なお、併用する経口血糖降下薬の用量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/日を超えるメトホルミンと併用された被験者数が限られていること等、併用療法によっては用量の違いによる安全性への影響の検討が困難であったことから、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

機構は、国内 1218.78 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。治験担当医師の判定による低血糖事象²³の発現割合は、国内 1218.78 試験の本剤+メトホルミン併用群 1.2 % (1/82 例)、本剤+ピオグリタゾン併用群 2.7 % (2/74 例)、本剤+グリニド併用群 0.0 % (0/66 例)、本剤+SU 剤併用群 14.7 % (21/143 例)、本剤+ α -GI 併用群 2.4 % (2/85 例) であり、国内 1218.23 試験の本剤 5 mg 継続群では低血糖事象は発現しなかった。国内 1218.78 試験で認められた低血糖事象の重症度はいずれも軽度であり、重度低血糖発作は発現しなかった。低血糖事象のうち最も多く報告された事象は低血糖症で、本剤+メトホルミン併用群 0.0 % (0/82 例)、本剤+ピオグリタゾン併用群 2.7 % (2/74 例)、本剤+グリニド併用群 0.0 % (0/66

例)、本剤+SU 剤併用群 14.0 % (20/143 例)、本剤+ α -GI 併用群 1.2 % (1/85 例) であった。低血糖症以外の事象としては、浮動性めまいが本剤+メトホルミン併用群及び本剤+ α -GI 併用群で各 1 例、動悸、疲労及び倦怠感が本剤+SU 剤併用群で各 1 例に発現した。

本剤+SU 剤併用群での発現時期別 (同一被験者で複数回発現している場合は初回以降の有害事象も集計) の低血糖症の発現割合は、0~3 ヶ月 9.1 % (13/143 例)、4~6 ヶ月 4.3 % (6/138 例)、7~9 ヶ月 2.9 % (4/136 例)、10~12 ヶ月 2.2 % (3/134 例)、13 ヶ月以降 0.8 % (1/125 例) であった。

本剤+SU 剤併用群の被験者 143 例のうち、トルブタミドを服薬していた 1 例を除いた 142 例の SU 剤の用量別の低血糖症の発現割合は、低用量群 (グリメピリド 2 mg/日以下、グリベンクラミド 1.25 mg/日以下又はグリクラジド 40 mg/日以下) では 15.9 % (17/107 例)、高用量群 (グリメピリド 2 mg/日超、グリベンクラミド 1.25 mg/日超又はグリクラジド 40 mg/日超) では 8.6 % (3/35 例) であり、高用量群の例数が少ないものの、低血糖症の発現割合が高用量群で高くなることはなかった。初回発現時期別の低血糖症の発現割合は、低用量群では 0~7 日 2.8 % (3/107 例)、8~14 日 2.8 % (3/107 例)、15~30 日 0.0 % (0/107 例)、31~90 日 4.7 % (5/106 例)、91~180 日 3.9 % (4/103 例)、181~270 日 1.0 % (1/101 例)、271~360 日 1.0 % (1/100 例)、361 日以降 0.0 % (0/99 例)、高用量群では 0~7 日 0.0 % (0/35 例)、8~14 日 0.0 % (0/35 例)、15~30 日 0.0 % (0/35 例)、31~90 日 5.7 % (2/35 例)、91~180 日 0.0 % (0/34 例)、181~270 日 0.0 % (0/34 例)、271~360 日 3.0 % (1/33 例)、361 日以降 0.0 % (0/32 例) と、高用量群で特定の期間に発現割合が高くなる傾向はみられなかった。

メトホルミンとの比較について、国内 1218.78 試験のスクリーニング時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上の被験者における低血糖事象の発現割合は、SU 剤を基礎治療薬とする場合では本剤+SU 剤併用群 13.7 % (17/124 例)、メトホルミン+SU 剤併用群 15.9 % (10/63 例)、 α -GI を基礎治療薬とする場合では本剤+ α -GI 併用群 1.6 % (1/61 例)、メトホルミン+ α -GI 併用群 3.3 % (2/61 例) であった。低血糖事象の発現割合は、基礎治療薬が SU 剤又は α -GI のいずれの場合でも本剤群と比べてメトホルミン群で高かったが、大きな違いではないと考える。なお、重症度はメトホルミン+SU 剤併用群の 1 例 (中等度) を除きいずれも軽度であり、重度低血糖発作は発現しなかった。最も多く報告された事象は低血糖症で、本剤+SU 剤併用群 12.9 % (16/124 例)、メトホルミン+SU 剤併用群 15.9 % (10/63 例)、本剤+ α -GI 併用群 1.6 % (1/61 例)、メトホルミン+ α -GI 併用群 3.3 % (2/61 例) であった。低血糖症以外の事象としては、疲労及び倦怠感が本剤+SU 剤併用群で各 1 例に発現した。

レスキュー治療が行われた被験者 (本剤+メトホルミン併用群 3 例、本剤+SU 剤併用群 9 例、本剤+ α -GI 併用群 2 例) において、レスキュー治療開始後に低血糖症の発現はなかった。

1218.40 試験の日本人集団 (TZD 併用療法) では重度低血糖発作はみられず、低血糖事象の発現割合は継続投与群 1.7 % (1/59 例)、新規投与群 7.7 % (2/26 例) であった。

インスリン併用療法について、海外 1218.36 試験¹⁰において、基礎インスリンの投与量の変更が制限された投与 24 週時までに発現した低血糖事象の発現割合はプラセボ群 23.2 % (146/630 例)、本剤群 22.0 % (139/631 例)、重度低血糖発作の発現割合はプラセボ群 0.6 % (4/630 例)、本剤群 0.3 % (2/631 例) であった。投与 52 週時までに発現した低血糖事象の発現割合はプラセボ群 32.9 % (207/630 例)、本剤群 31.4 % (198/631 例)、重度低血糖発作の発現割合はプラセボ群 1.1 % (7/630 例)、本剤群 1.7 % (11/631 例) と、投与群間で大きな違いはなかった。

国内外のプラセボ対照試験の併合解析（各併用療法及び単独療法）における低血糖症³⁶の単位時間あたりの発現件数は、単独療法³⁷ではプラセボ群 0.72 件/100 人・年、本剤群 0.76 件/100 人・年、メトホルミン併用療法³⁸ではプラセボ群 5.10 件/100 人・年、本剤群 3.26 件/100 人・年、TZD 併用療法（国際共同 1218.15 試験²⁷）ではプラセボ群 0.00 件/100 人・年、本剤群 2.57 件/100 人・年、SU 剤併用療法（国際共同 1218.35 試験³⁹）ではプラセボ群 13.96 件/100 人・年、本剤群 12.55 件/100 人・年、SU 剤とメトホルミンとの併用療法（海外 1218.18 試験³⁰）ではプラセボ群 35.65 件/100 人・年、本剤群 60.28 件/100 人・年、インスリン併用療法⁴⁰ではプラセボ群 45.48 件/100 人・年、本剤群 46.53 件/100 人・年であった。TZD 併用療法及び SU 剤とメトホルミンとの併用療法において低血糖症の発現リスクの増加傾向がみられた。SU 剤とメトホルミンとの併用療法において明らかにリスクの増加が認められた（Cochran-Mantel-Haenszel 法により試験で調整した相対リスク [95%信頼区間]（本剤群/プラセボ群）1.69 [1.20, 2.39]）。

国内外の市販後データ⁴¹について、重篤例 12 例（低血糖症 10 例、血中ブドウ糖減少 2 例）、非重篤例 49 例（低血糖症 38 例、血中ブドウ糖減少 11 例）が報告された。重篤例 12 例のうち 5 例（いずれも低血糖症）は国内症例であり、本剤投与開始後翌日から 2 ヶ月以内に発現した。重篤例で他の糖尿病治療薬の併用状況が判明している 8 例のうち、4 例は本剤単独投与で、1 例は SU 剤、1 例はメトホルミン、1 例はインスリン及びメトホルミン、1 例は SU 剤とメトホルミンの配合剤を併用していた。本剤単独投与の 4 例はいずれも国内症例で、他の糖尿病治療薬から本剤へ切り替え後数日以内に低血糖症を発現した。そのうち 3 例では前治療薬投与中にも低血糖症を発現していた。うち 1 例（53 歳）は腎移植後の症例であり、1 例（85 歳）は肝硬変を含む多くの合併症があった。1 例（年齢不明）では本剤に切り替えた翌日に低血糖症を発現したが、以降は発現していないため、報告医師により本剤との因果関係は否定された。また、他の 1 例（年齢不明）は重度腎障害の合併が認められており、本剤と前治療薬のいずれにより低血糖症を発現したのか不明と報告された。低血糖症の総出荷数量に基づく重篤例の報告率は 0.07/1000 人・年、臨床試験における低血糖症の重篤例の発現率は 0.83/1000 人・年であり、市販後症例において増加傾向はないと考える。

以上より、国内 1218.78 試験において、低血糖事象の発現割合は本剤+SU 剤併用群で最も高かったが、その他の併用療法群では低く、重症度はいずれも軽度であった。また、国内外のプラセボ対照試験の併合解析では、SU 剤とメトホルミンとの併用療法において本剤群でプラセボ群と比べて有意な低血糖症の発現リスク増加が認められた。一方、国内 1218.78 試験において、基礎治療薬が SU 剤又は α -GI の場合での低血糖事象の発現割合は、本剤群においてメトホルミン群より高くなる傾向はみられないことから、本剤併用療法による低血糖事象の発現リスクはメトホルミンと比べて高くないと考える。しかしながら、SU 剤に DPP-4 阻害薬を追加投与した場合に低血糖症の発現割合が増加し、類薬等で注意喚起されていることを考慮し、本剤と SU 剤の併用投与時には SU 剤の減量を検討することが望ましいと考える。

³⁶ MedDRA の高位用語（HLT）の「低血糖状態 NEC」と基本語（PT）の「血中ブドウ糖減少」。

³⁷ 国内 1218.23、海外 1218.02、海外 1218.03、海外 1218.05、海外 1218.16、海外 1218.37 及び海外 1218.50 試験。

³⁸ 海外 1218.06、海外 1218.17、海外 1218.46、海外 1218.52、海外 1218.62 及び海外 1218.63 試験。

³⁹ 1218.35 試験：SU 剤で効果不十分な日本人及び外国人の 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 5 mg を 18 週間単独投与した第 III 相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験。

⁴⁰ 海外 1218.36、海外 1218.43 及び海外 1218.63 試験。

⁴¹ 本剤において 2011 年 5 月 2 日から 2012 年 9 月 30 日までに報告された国内外の市販後データ（ 人・年）。

なお、医薬品のリスク管理計画では、低血糖症について重要な特定されたリスクとして、国内外で継続的に情報収集する予定である。

機構は、国内 1218.78 試験の SU 剤併用療法で低血糖事象の発現割合が他の併用療法及び既承認の単独療法と比べて高かったが、類薬で行われている注意喚起等の安全対策を講じることで特段の問題はないとする申請者の見解を了承した。しかしながら、海外臨床試験において、SU 剤とメトホルミンとの併用療法で低血糖の発現リスクが上昇する傾向がみられていること等から、各併用療法における低血糖の発現状況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。

3) 膵炎

申請者は、以下のように説明している。膵炎⁴²について、国内 1218.78 試験の本剤+グリニド併用群で急性膵炎（中等度）が 1 例に発現し、重篤な有害事象として報告され、治験中止となった。当該被験者は 61 歳男性で、治験薬初回投与日に急性膵炎を発現し、治験担当医師によりアルコールによるものと推測されたが、アルコールと本剤の相互作用も否定できないことから、副作用と判断された。また、国内 1218.23 試験の本剤 5 mg 継続群では本剤投与終了後に膵炎が 1 例報告された。

1218.40 試験の日本人集団（TZD 併用療法）では膵炎の発現は認められなかった。

海外インスリン併用試験（1218.36 試験¹⁰、52 週間）において、プラセボ群の 1 例、本剤群の 3 例（うち 2 例は慢性膵炎）に膵炎が発現した。

国内外のプラセボ対照試験の併合データ⁴³（各併用療法及び単独療法）における膵炎の単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群 0.07 件/100 人・年、本剤群 0.22 件/100 人・年であった。基礎療法別では、単独療法³⁷、TZD 併用療法（国際共同 1218.15 試験²⁷）及び SU 剤併用療法（国際共同 1218.35 試験³⁹）では膵炎は発現せず、メトホルミン併用療法³⁸ではプラセボ群 0.00 件/100 人・年、本剤群 0.20 件/100 人・年、SU 剤とメトホルミンとの併用療法（海外 1218.18 試験³⁰）ではプラセボ群 0.00 件/100 人・年、本剤群 0.28 件/100 人・年、インスリン併用療法⁴⁰ではプラセボ群 0.18 件/100 人・年、本剤群 0.51 件/100 人・年であった。膵炎の発現リスクは、インスリン併用療法において本剤群でプラセボ群より高い傾向がみられたが、Cochran-Mantel-Haenszel 法により試験で調整した相対リスク [95 %信頼区間]（本剤群/プラセボ群）は 2.92 [0.30, 28.10] と、有意なリスク増加ではなかった。

国内外の市販後データ⁴¹について、国内症例の膵炎は報告されていないが、海外において膵炎及び急性膵炎の重篤例 36 例、非重篤例 13 例が報告された。重篤例 36 例のうち事象発現までの本剤投与期間が判明している 15 例について、本剤投与期間は 2 日間から 332 日間とばらつきがみられた。転帰については、36 例のうち「死亡」が 1 例、「回復」が 15 例、「未回復」が 5 例、「不明/報告なし」が 15 例、事象発現後の本剤の措置は、「投与中止」が 32 例、「継続投与」が 1 例、「不明/報告なし」が 3 例であった。膵炎発現の他の素因として、1 例に膵炎の既往歴、1 例に胆石の合併症が認められた。また、2 例で薬剤誘発性膵炎に関連する薬剤（アンジオテンシン変換酵素

⁴² MedDRA の狭域検索（SMQ）で「急性膵炎」及び「慢性膵炎」が膵炎とされた。

⁴³ 国内 1218.23、国際共同 1218.15、国際共同 1218.35、海外 1218.02、海外 1218.03、海外 1218.05、海外 1218.06、海外 1218.16、海外 1218.17、海外 1218.18、海外 1218.36、海外 1218.37、海外 1218.43、海外 1218.46、海外 1218.50、海外 1218.52、海外 1218.62 及び 1218.63 試験。

阻害薬及び利尿薬等)の使用が認められ、1例で併用薬又は過去の使用薬剤として膵炎が既知事象であるシタグリプチンが使用されており、1例にアルコール乱用の背景があった。膵炎及び急性膵炎の総出荷数量に基づく報告率は、0.26/1000人・年、臨床試験における膵炎関連症例の発現率は1.5/1000人・年であり、市販後症例において膵炎の増加傾向はないと考える。

以上より、膵炎について国内外の臨床試験成績及び市販後データにおいて発現リスクは低いと考える。

なお、医薬品のリスク管理計画では、膵炎について重要な特定されたリスクとして、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及び市販後データにおいて膵炎の発現リスクは低いものの、国内外のプラセボ対照試験の併合データにおいて、本剤群でプラセボ群より高い傾向がみられていること、国内臨床試験においても急性膵炎の発現例が認められていることから、膵炎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。

4) 心血管系リスク

申請者は、以下のように説明している。心臓脳血管イベント⁴⁴の発現割合は、国内1218.78試験では本剤+メトホルミン併用群3.7%(3/82例：脳梗塞2例、急性心筋梗塞1例)、本剤+ピオグリタゾン併用群1.4%(1/74例：狭心症)、本剤+グリニド併用群0.0%(0/66例)、本剤+SU剤併用群0.7%(1/143例：脳出血)、本剤+ α -GI併用群1.2%(1/85例：くも膜下出血)であった。これらの事象のうち、本剤+メトホルミン併用群で発現した脳梗塞2例のうちの1例以外は重篤な有害事象として報告され、本剤+SU剤併用群で発現した脳出血は致死性であった。いずれの心臓脳血管イベントの事象も治験薬との因果関係は否定された。国内1218.23試験の本剤5mg継続群では3.8%(6/159例：脳出血、頸動脈硬化症、ラクナ梗塞、一過性脳虚血発作/狭心症、急性心筋梗塞、冠動脈閉塞)であり、国内1218.78試験のいずれの併用療法群においても本剤5mg継続群と比べて発現割合が高くなる傾向はみられなかった。

バイタルサイン(収縮期・拡張期血圧及び脈拍数)について、国内1218.78試験のいずれの併用療法群においても投与52週時まで臨床的に問題となる変動は認められず、国内1218.23試験の本剤5mg継続群と大きな違いはなかった。

心電図について、心電図異常に関連する有害事象は、国内1218.78試験の本剤+メトホルミン併用群で心房細動が2例、本剤+グリニド併用群で不整脈、心室性期外収縮が各1例、本剤+SU剤併用群で心室性期外収縮が2例、本剤+ α -GI併用群で心房粗動、心室性期外収縮が各1例認められた。いずれも重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象ではなかったが、本剤+メトホルミン併用群の心房細動、本剤+グリニド併用群の心室性期外収縮の各1例は副作用と判断された。国内1218.23試験の本剤5mg継続群では心電図異常に関連する有害事象は2例(不整脈、心房細動)に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

脂質パラメータ(総コレステロール、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)について、HDL及びLDLコレステロールでは、国内1218.78試験のいずれの併用療法群及び国内1218.23試験の本剤5mg継続群においても投与52週時のベースラインからの平均変化量

⁴⁴ MedDRAの狭域検索(SMQ)で「虚血性心疾患」及び「脳血管障害」が心臓脳血管イベントとされた。

の変動はわずかであった。トリグリセリドについて臨床的に重要な変動（上昇）を示した患者の割合は、国内 1218.78 試験の本剤+メトホルミン併用群 12.2 % (10/82 例)、本剤+ピオグリタゾン併用群 13.5 % (10/74 例)、本剤+グリニド併用群 7.9 % (5/63 例)、本剤+SU 剤併用群 17.9 % (25/140 例)、本剤+ α -GI 併用群 12.9 % (11/85 例) であり、国内 1218.23 試験の本剤 5 mg 継続群 (17.6 % (28/159 例)) と比べて大きな違いはなかった。総コレステロールについても、臨床的に重要な変動（上昇）を示した患者の割合は、国内 1218.78 試験の本剤+メトホルミン併用群 2.4 % (2/82 例)、本剤+ピオグリタゾン併用群 1.4 % (1/74 例)、本剤+グリニド併用群 3.2 % (2/63 例)、本剤+SU 剤併用群 2.1 % (3/140 例)、本剤+ α -GI 併用群 0.0 % (0/85 例) と、いずれの併用療法でも国内 1218.23 試験の本剤 5 mg 継続群 (2.5 % (4/159 例)) と比べて大きな違いはなかった。

体重変化について、投与 52 週時の体重のベースラインからの変化量（平均値 \pm 標準偏差）は、国内 1218.78 試験の本剤+メトホルミン併用群 -0.69 ± 3.40 kg、本剤+ピオグリタゾン併用群 0.77 ± 1.81 kg、本剤+グリニド併用群 0.29 ± 1.79 kg、本剤+SU 剤併用群 0.62 ± 2.41 kg、本剤+ α -GI 併用群 -0.57 ± 2.95 kg で、国内 1218.23 試験の本剤 5 mg 継続群では 0.05 ± 2.19 kg であった。いずれも 1.0 kg 以内の変動であり、国内 1218.78 試験のいずれの併用療法群においても国内 1218.23 試験の本剤 5 mg 継続群と比べて臨床的に問題となる違いはみられなかった。

メトホルミンとの比較について、国内 1218.78 試験のスクリーニング時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上の被験者における心臓脳血管イベントの発現割合は、SU 剤を基礎治療薬とする場合では本剤+SU 剤併用群 0.0 % (0/124 例)、メトホルミン+SU 剤併用群 1.6 % (1/63 例：脳梗塞)、 α -GI を基礎治療薬とする場合では本剤+ α -GI 併用群 1.6 % (1/61 例：くも膜下出血)、メトホルミン+ α -GI 併用群 0.0 % (0/61 例) であり、基礎治療薬が SU 剤又は α -GI のいずれの場合でも本剤群とメトホルミン群で大きな違いはなかった。バイタルサイン（収縮期・拡張期血圧及び脈拍数）について、いずれの投与群においても投与 52 週時まで臨床的に問題となる変動は認められず、本剤群とメトホルミン群で大きな違いはなかった。心電図について、心電図異常に関連する有害事象は、SU 剤を基礎治療薬とする場合では本剤+SU 剤併用群で心室性期外収縮が 2 例発現し、メトホルミン+SU 剤併用群では発現しなかった。 α -GI を基礎治療薬とする場合では本剤+ α -GI 併用群で心室性期外収縮が 1 例発現し、メトホルミン+ α -GI 併用群では不整脈、心室性期外収縮が各 1 例発現した。脂質パラメータ（総コレステロール、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）について、いずれの投与群においても投与 52 週時のベースラインからの平均変化量の変動はわずかであった。トリグリセリドについて、臨床的に重要な変動（上昇）を示した患者の割合は、SU 剤を基礎治療薬とする場合では本剤+SU 剤併用群 19.5 % (24/123 例)、メトホルミン+SU 剤併用群 16.4 % (10/63 例)、 α -GI を基礎治療薬とする場合では本剤+ α -GI 併用群 14.8 % (9/61 例)、メトホルミン+ α -GI 併用群 13.1 % (8/61 例) と、投与群間で大きな違いはなかった。他の脂質パラメータでは臨床的に重要な変動を示した患者の割合は低く、投与群間の違いも特に認められなかった。体重変化について、投与 52 週時の体重のベースラインからの変化量（平均値 \pm 標準偏差）は、SU 剤を基礎治療薬とする場合では本剤+SU 剤併用群 0.66 ± 2.43 kg、メトホルミン+SU 剤併用群 -0.71 ± 2.38 kg、 α -GI を基礎治療薬とする場合では本剤+ α -GI 併用群 -0.32 ± 2.44 kg、メトホルミン+ α -GI 併用群 -0.86 ± 2.58 kg であった。

これまでに実施された 15 の臨床試験の併合解析データ⁴⁵（本剤群 5277 例、対照群（プラセボ又は実薬対照）3338 例）では、心血管イベント⁴⁶の発現率は、本剤群 13.4/1000 人・年、対照群 17.6/1000 人・年であり、ハザード比とその 95 %信頼区間は 0.83 [0.57, 1.21] であった。

国内外のプラセボ対照試験（各併用療法及び単独療法）について、投与期間が 24 週間の試験における心血管イベントの発現割合は、単独療法（海外 1218.16 試験²⁸）ではプラセボ群 0.0 % (0/167 例)、本剤群 0.6 % (2/336 例)、メトホルミン併用療法（海外 1218.17 試験²⁹）ではプラセボ群 0.6 % (1/177 例)、本剤群 0.2 % (1/523 例)、TZD 併用療法（国際共同 1218.15 試験²⁷）ではプラセボ群 0.0 % (0/130 例)、本剤群 0.8 % (2/259 例)、SU 剤とメトホルミンとの併用療法（海外 1218.18 試験³⁰）ではプラセボ群 0.4 % (1/263 例)、本剤群 0.1 % (1/792 例) であった。投与期間が 18 週間の試験における心血管系イベントの発現割合は、単独療法（海外 1218.50 試験⁴⁷）ではプラセボ群 0.0 % (0/76 例)、本剤群 0.0 % (0/151 例)、SU 剤併用療法（国際共同 1218.35 試験³⁹）ではプラセボ群 0.0 % (0/84 例)、本剤群 1.2 % (2/161 例) であった。インスリン併用療法について、海外 1218.36 試験¹⁰ (52 週間) における心血管イベントの発現割合はプラセボ群 1.7 % (11/630 例)、本剤群 2.9 % (18/631 例) であった。

以上より、国内外の臨床試験成績から、現時点では特定の併用療法で本剤投与時の心血管系リスクが高くなる傾向はみられず、単独療法と比べて大きな違いはないと考える。なお、現在実施中のグリメピリドを対照とした国際共同 1218.74 試験⁴⁸及び計画中のプラセボを対照とした国際共同 1218.22 試験⁴⁹の成績により心血管系リスク評価を行う予定である。

機構は、以下のように考える。国内1218.78試験の各併用療法群における心血管疾患の発現状況、バイタルサイン、心電図及び脂質代謝の変化は、国内1218.23試験の本剤5 mg継続群と比べて大きな違いは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違いは認められ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、心血管系リスクに関して製造販売後調査において引き続き情報収集を行うとともに、現在実施中及び計画中の1218.74試験及び1218.22試験成績と併せて本剤の心血管系リスクを評価できるように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」の項を参照）。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。

⁴⁵ 国内 1218.23、国際共同 1218.15、国際共同 1218.35、海外 1218.16、海外 1218.17、海外 1218.18、海外 1218.20、海外 1218.36、海外 1218.43、海外 1218.46、海外 1218.50、海外 1218.62、海外 1218.63、海外 1218.64 及び海外 1218.75 試験。

⁴⁶ 心血管死、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症による入院の発現。

⁴⁷ 1218.50 試験：メトホルミン療法に忍容性がない又は禁忌の外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 5 mg を 18 週間単独投与した第 III 相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験。延長期（二重盲検：18～52 週）には、プラセボ群に割り付けられた被験者はグリメピリド（1～4 mg）が投与された。

⁴⁸ 1218.74 試験：心血管系リスクの高い日本人を含む 2 型糖尿病患者を対象に、本剤とグリメピリドの心血管系に対する安全性を評価することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（目標被験者数 6000 例以上、うち日本人は 120 人）が実施中である。最初の患者がランダム化されてから約 400 週間実施され、用法・用量は本剤は 5 mg を 1 日 1 回、グリメピリドは 1～4mg/日とされている。主要評価項目は「主要複合エンドポイント（心臓血管死（致死性脳卒中及び致死性心筋梗塞を含む）、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中及び不安定狭心症のための入院）の初回発現までの時間」とされている。

⁴⁹ 1218.22 試験：[] が計画中である（2[] 年より実施予定）。[] とされる予定である。主要評価項目は「[]」とされる予定である。

5) 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、国内 1218.78 試験では本剤+メトホルミン併用群 1.2 % (1/82 例：前立腺癌)、本剤+ピオグリタゾン併用群 1.4 % (1/74 例、良性腺腫)、本剤+グリニド併用群 3.0 % (2/66 例：肝臓血管腫、脂肪腫)、本剤+SU 剤併用群 2.8 % (4/143 例：脂肪腫、再発口唇および口腔内癌/リンパ節転移、髄膜腫、悪性新生物)、本剤+ α -GI 併用群 0.0 % (0/85 例) であり、国内 1218.23 試験では本剤 5 mg 継続群 3.1 % (5/159 例：前立腺癌、胃癌、再発胃癌、大腸癌、脂漏性角化症) であった。

メトホルミンとの比較について、国内 1218.78 試験のスクリーニング時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上の被験者における器官別大分類「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象の発現割合は、SU 剤を基礎治療薬とする場合では本剤+SU 剤併用群 2.4 % (3/124 例：悪性新生物、脂肪腫、髄膜腫)、メトホルミン+SU 剤併用群 3.2 % (2/63 例：前立腺癌、脂肪腫) であり、 α -GI を基礎治療薬とする場合ではいずれの投与群でも発現が認められなかった。

国内外のプラセボ対照試験の併合データ⁴³における悪性新生物⁵⁰の発現割合は、プラセボ群 0.5 % (13/2364 例)、本剤群 0.5 % (20/4302 例) であった。

国内外のプラセボ対照試験（各併用療法及び単独療法）について、投与期間が 24 週間の試験における器官別大分類「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象の発現割合は、単独療法（海外 1218.16 試験²⁸）ではプラセボ群 1.8 % (3/167 例)、本剤群 0.6 % (2/336 例)、メトホルミン併用療法（海外 1218.17 試験²⁹）ではプラセボ群 0.6 % (1/177 例)、本剤群 0.2 % (1/523 例)、TZD 併用療法（国際共同 1218.15 試験²⁷）ではプラセボ群 0.0 % (0/130 例)、本剤群 0.4 % (1/259 例)、SU 剤とメトホルミンとの併用療法（海外 1218.18 試験³⁰）ではプラセボ群 0.4 % (1/263 例)、本剤群 0.1 % (1/792 例) であった。投与期間が 18 週間の試験における器官別大分類「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象は、単独療法（海外 1218.50 試験⁴⁷）及び SU 剤併用療法（国際共同 1218.35 試験³⁹）のいずれにおいても認められなかった。インスリン併用療法について、海外 1218.36 試験¹⁰（52 週間）における器官別大分類「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.6 % (10/630 例)、本剤群 2.2 % (14/631 例) であった。

以上より、国内外の臨床試験成績から、特定の併用療法で本剤投与時の新生物の発現リスクが高くなる傾向はみられず、単独療法及びメトホルミンと比べて大きな違いはなかった。なお、現在実施中及び計画中の 1218.74 試験及び 1218.22 試験において、悪性新生物の発現リスクについても評価を行う予定である。

機構は、現時点では、国内外臨床試験において本剤投与時に腫瘍の発現割合が高くな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、腫瘍の発生に関して製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

6) 他の重要な有害事象

⁵⁰ MedDRA の狭域検索 (SMQ) で「悪性疾患」が悪性新生物とされた。

機構は、他の重要な有害事象として、過敏症反応（血管性浮腫を含む）、皮膚及び皮下組織障害、胃腸障害、肝機能障害及び腎機能障害について、以下の①～⑤において検討した結果、国内外の臨床試験成績から、特定の併用療法で単独療法と比べて発現リスクが明らかに高くなる傾向はみられていないとする申請者の見解に特段の問題はないと考える。しかしながら、国内での検討例数は限られていることから、過敏症反応、皮膚及び皮下組織障害等について、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。

① 過敏症反応（血管浮腫を含む）

申請者は、以下のように説明している。申請者が特に注目すべき有害事象として定義した過敏症反応⁵¹の発現割合は、国内 1218.78 試験の本剤+グリニド併用群 1.5 % (1/66 例：顔面浮腫)、本剤+SU 剤併用群 2.1 % (3/143 例：蕁麻疹)、本剤+ α -GI 併用群 1.2 % (1/85 例：蕁麻疹) で、本剤+メトホルミン併用群及び本剤+ピオグリタゾン併用群では発現しなかった。いずれも重症度は軽度で、治験薬との因果関係は否定された。国内 1218.23 試験の本剤 5 mg 継続群での発現割合は 1.9 % (3/159 例：蕁麻疹) であり、国内 1218.78 試験のいずれの併用療法群においても本剤 5 mg 継続群と比べて発現割合が特に高くなることはなかった。

メトホルミンとの比較について、国内 1218.78 試験のスクリーニング時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上の被験者における過敏症反応の発現割合は、SU 剤を基礎治療薬とする場合には本剤+SU 剤併用群 2.4 % (3/124 例)、メトホルミン+SU 剤併用群 0.0 % (0/63 例)、 α -GI を基礎治療薬とする場合には本剤+ α -GI 併用群 1.6 % (1/61 例)、メトホルミン+ α -GI 併用群 0.0 % (0/61 例) であった。過敏症反応は、基礎治療薬が SU 剤又は α -GI のいずれの場合でも本剤群のみに発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

1218.40 試験の日本人集団（TZD 併用療法）では過敏症反応の発現は認められなかった。

インスリン併用療法について、海外 1218.36 試験¹⁰（52 週間）における過敏症反応の発現割合は、プラセボ群 0.6 % (4/630 例)、本剤群 1.1 % (7/631 例) であった。

国内外のプラセボ対照試験の併合データ⁴³（各併用療法及び単独療法）における過敏症⁵²の発現割合は、プラセボ群 0.4 % (9/2364 例)、本剤群 0.3 % (12/4302 例) と両投与群で同程度であった。基礎療法別では、単独療法³⁷ではプラセボ群 0.00 件/100 人・年、本剤群 0.76 件/100 人・年、メトホルミン併用療法³⁸ではプラセボ群 0.42 件/100 人・年、本剤群 0.61 件/100 人・年、SU 剤とメトホルミンとの併用療法（海外 1218.18 試験³⁰）ではプラセボ群 0.83 件/100 人・年、本剤群 0.55 件/100 人・年、インスリン併用療法⁴⁰ではプラセボ群 1.07 件/100 人・年、本剤群 0.68 件/100 人・年であり、TZD 併用療法（国際共同 1218.15 試験²⁷）及び SU 剤併用療法（国際共同 1218.35 試験³⁹）では発現しなかった。過敏症の発現リスクは、メトホルミン併用療法において本剤群でプラセボ群より高い傾向がみられたが、Cochran-Mantel-Haenszel 法により試験で調整した相対リスク [95 %信頼区間]（本剤群/プラセボ群）は 1.22 [0.08, 18.31] と、有意なリスク増加ではなかった。

以上より、国内外の臨床試験成績から、特定の併用療法で本剤投与時の過敏症反応の発現リスクが明らかに高くなる傾向はみられなかった。

なお、医薬品のリスク管理計画では、過敏症（血管性浮腫、蕁麻疹、気管支収縮）について重要な特定されたリスクとして、国内外で継続的に情報収集する予定である。

⁵¹ MedDRA の狭域検索 (SMQ) で「アナフィラキシー反応」及び「血管浮腫」が過敏症反応とされた。

⁵² MedDRA の狭域検索 (SMQ) で「アナフィラキシー反応」及び「喘息/気管支痙攣」が過敏症とされた。

② 皮膚及び皮下組織障害

申請者は、以下のように説明している。器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合は、国内 1218.78 試験では本剤+メトホルミン併用群 9.8 % (8/82 例)、本剤+ピオグリタゾン併用群 5.4 % (4/74 例)、本剤+グリニド併用群 9.1 % (6/66 例)、本剤+SU 剤併用群 14.7 % (21/143 例)、本剤+ α -GI 併用群 11.8 % (10/85 例)、国内 1218.23 試験の本剤 5 mg 継続群では 18.2 % (29/159 例) であり、国内 1218.78 試験のいずれの併用療法群においても本剤 5 mg 継続群と比べて発現割合が高くなることはなかった。

メトホルミンとの比較について、国内 1218.78 試験のスクリーニング時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m²以上の被験者における器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合は、SU 剤を基礎治療薬とする場合では本剤+SU 剤併用群 14.5 % (18/124 例)、メトホルミン+SU 剤併用群 4.8 % (3/63 例)、 α -GI を基礎治療薬とする場合では本剤+ α -GI 併用群 6.6 % (4/61 例)、メトホルミン+ α -GI 併用群 18.0 % (11/61 例) であった。器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合は、SU 剤を基礎治療薬とする場合では本剤群の方が高く、 α -GI を基礎治療薬とする場合ではメトホルミン群の方が高かったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

なお、申請者が特に注目すべき有害事象として定義した重症皮膚有害反応⁵³は、国内 1218.78 試験及び国内 1218.23 試験のいずれでも発現しなかった。

1218.40 試験の日本人集団 (TZD 併用療法) での器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合は、継続投与群 6.8 % (4/59 例)、新規投与群 11.5 % (3/26 例) であった。また、1218.40 試験の日本人集団で重症皮膚有害反応は認められなかった。

国内外のプラセボ対照試験 (各併用療法及び単独療法) について、投与期間が 24 週間の試験における器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合は、単独療法 (海外 1218.16 試験²⁸) ではプラセボ群 1.8 % (3/167 例)、本剤群 4.5 % (15/336 例)、メトホルミン併用療法 (海外 1218.17 試験²⁹) ではプラセボ群 2.8 % (5/177 例)、本剤群 3.4 % (18/523 例)、TZD 併用療法 (国際共同 1218.15 試験²⁷) ではプラセボ群 1.5 % (2/130 例)、本剤群 2.7 % (7/259 例)、SU 剤とメトホルミンとの併用療法 (海外 1218.18 試験³⁰) ではプラセボ群 4.9 % (13/263 例)、本剤群 4.9 % (39/792 例) であった。投与期間が 18 週間の試験における器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合は、単独療法 (海外 1218.50 試験⁴⁷) ではプラセボ群 0.0 % (0/76 例)、本剤群 0.0 % (0/151 例)、SU 剤併用療法 (国際共同 1218.35 試験³⁹) ではプラセボ群 1.2 % (1/84 例)、本剤群 2.5 % (4/161 例) であった。インスリン併用療法について、海外 1218.36 試験¹⁰ (52 週間) における器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合は、プラセボ群 9.4 % (59/630 例)、本剤群 8.6 % (54/631 例) であり、重症皮膚有害反応は本剤群に 1 例 (水疱性皮膚炎) 発現した。

以上より、国内外の臨床試験成績から、特定の併用療法で本剤投与時の皮膚及び皮下組織障害の発現リスクが明らかに高くなる傾向はみられず、臨床的に大きな問題にならないと考える。

なお、他の DPP-4 阻害薬で重大な副作用として報告があることから、医薬品のリスク管理計画では、皮膚病変について重要な潜在的リスクとして、国内外で継続的に情報収集する予定である。

⁵³ MedDRA の狭域検索 (SMQ) で「重症皮膚副作用」が重症皮膚有害反応とされた。

③ 胃腸障害

申請者は、以下のように説明している。器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現割合は、国内1218.78試験では本剤+メトホルミン併用群30.5 % (25/82例)、本剤+ピオグリタゾン併用群18.9 % (14/74例)、本剤+グリニド併用群33.3 % (22/66例)、本剤+SU剤併用群21.0 % (30/143例)、本剤+ α -GI併用群28.2 % (24/85例) で、国内1218.23試験の本剤5 mg継続群では39.6 % (63/159例) であり、国内1218.78試験のいずれの併用療法群においても本剤5 mg継続群と比べて発現割合が特に高くなることはなかった。

メトホルミンとの比較について、国内 1218.78 試験のスクリーニング時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上の被験者における器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現割合は、SU 剤を基礎治療薬とする場合では本剤+SU 剤併用群 22.6 % (28/124 例)、メトホルミン+SU 剤併用群 23.8 % (15/63 例) で、 α -GI を基礎治療薬とする場合では本剤+ α -GI 併用群 23.0 % (14/61 例)、メトホルミン+ α -GI 併用群 31.1 % (19/61 例) であり、基礎治療薬が SU 剤又は α -GI のいずれの場合でも本剤群とメトホルミン群で大きな違いはなかった。

1218.40 試験の日本人集団 (TZD 併用療法) での器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現割合は、継続投与群 15.3 % (9/59 例)、新規投与群 23.1 % (6/26 例) であった。

国内外のプラセボ対照試験 (各併用療法及び単独療法) について、投与期間が 24 週間の試験における器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現割合は、単独療法 (海外 1218.16 試験²⁸) ではプラセボ群 2.4 % (4/167 例)、本剤群 5.1 % (17/336 例)、メトホルミン併用療法 (海外 1218.17 試験²⁹) ではプラセボ群 11.3 % (20/177 例)、本剤群 10.9 % (57/523 例)、TZD 併用療法 (国際共同 1218.15 試験²⁷) ではプラセボ群 10.0 % (13/130 例)、本剤群 8.1 % (21/259 例)、SU 剤とメトホルミンとの併用療法 (海外 1218.18 試験³⁰) ではプラセボ群 18.3 % (48/263 例)、本剤群 13.0 % (103/792 例) であった。投与期間が 18 週間の試験における器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現割合は、単独療法 (海外 1218.50 試験⁴⁷) ではプラセボ群 9.2 % (7/76 例)、本剤群 7.9 % (12/151 例)、SU 剤併用療法 (国際共同 1218.35 試験³⁹) ではプラセボ群 3.6 % (3/84 例)、本剤群 6.8 % (11/161 例) であった。インスリン併用療法について、海外 1218.36 試験¹⁰ (52 週間) における器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現割合は、プラセボ群 20.0 % (126/630 例)、本剤群 22.2 % (140/631 例) であった。

以上より、国内外の臨床試験成績から、特定の併用療法で本剤投与時の胃腸障害の発現リスクが高くなる傾向はみられず、単独療法と比べて大きな違いはなかった。

なお、腸閉塞については国内 1218.78 試験及び国内 1218.23 試験において発現がみられなかったが、他の DPP-4 阻害薬で重大な副作用の報告があることから、医薬品のリスク管理計画では、腸閉塞について重要な潜在的リスクとして、国内外で継続的に情報収集する予定である。

④ 肝機能障害

申請者は、以下のように説明している。申請者が特に注目すべき有害事象として定義した肝臓関連の有害事象⁵⁴の発現割合は、国内 1218.78 試験では本剤+メトホルミン併用群 1.2 % (1/82 例：脂肪肝)、本剤+ピオグリタゾン併用群 0.0 % (0/74 例)、本剤+グリニド併用群 6.1 % (4/66 例)：

⁵⁴ MedDRA の狭域検索 (SMQ) で「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、「非感染性肝炎」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」が肝臓関連の有害事象とされた。

AST 増加 2 例、肝機能異常 1 例、肝障害 1 例)、本剤+SU 剤併用群 2.1 % (3/143 例: アラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加 2 例、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例)、本剤+ α -GI 併用群 2.4 % (2/85 例: AST 増加、ALT 増加) で、国内 1218.23 試験の本剤 5 mg 継続群での発現割合は 3.1 % (5/159 例: 肝機能異常 3 例、AST 増加、脂肪肝、各 1 例) であった。国内 1218.78 試験の本剤+グリニド併用群を除き、いずれの併用療法群においても本剤 5 mg 継続群と比べて発現割合が高くなることはなかった。本剤+グリニド併用群の AST 増加及び肝機能異常、本剤+SU 剤併用群の ALT 増加、本剤+ α -GI 併用群の AST 増加及び ALT 増加 (各 1 例) は副作用と判断された。

また、肝機能検査値 (AST、ALT、総ビリルビン及びアルカリホスファターゼ (以下、「ALP」)) の変動を FDA のガイダンス (Clinical White Paper、2000 年 11 月公表) に従ったグレード分類で潜在的な肝毒性を検討した結果、potential Hy's Law case に該当する患者はなかった。各併用療法群において、いずれの項目についても大多数の被験者 (95.2~100.0 %) がグレード 0⁵⁵に分類され、グレード 2⁵⁶に分類された被験者は、総ビリルビンのみ本剤+ピオグリタゾン併用群以外で各 1 例ずつ認められたが、AST、ALT 及び ALP についてはいずれの併用療法群でも認められなかった。グレード 3⁵⁷に分類された被験者は認められなかった。

メトホルミンとの比較について、国内 1218.78 試験のスクリーニング時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上の被験者における肝臓関連の有害事象の発現割合は、SU 剤を基礎治療薬とする場合には本剤+SU 剤併用群 2.4 % (3/124 例)、メトホルミン+SU 剤併用群 7.9 % (5/63 例) で、 α -GI を基礎治療薬とする場合には本剤+ α -GI 併用群 3.3 % (2/61 例)、メトホルミン+ α -GI 併用群 0.0 % (0/61 例) であり、発現例数が少ないものの基礎治療薬が SU 剤又は α -GI のいずれの場合でも本剤群とメトホルミン群で大きな違いはなかった。

1218.40 試験の日本人集団 (TZD 併用療法) では肝臓関連の有害事象は認められなかった。

インスリン併用療法について、海外 1218.36 試験¹⁰ (52 週間) における肝臓関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.7 % (11/630 例)、本剤群 2.9 % (18/631 例) であった。

国内外のプラセボ対照試験の併合データ⁴³ (各併用療法及び単独療法) における肝臓関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群 2.0 % (47/2364 例)、本剤群 1.8 % (76/4302 例) と両投与群で同程度であった。

国内外のプラセボ対照試験 (各併用療法及び単独療法) について、投与期間が 24 週間の試験における器官別大分類「肝胆道系障害」の有害事象の発現割合は、単独療法 (海外 1218.16 試験²⁸) ではプラセボ群 0.0 % (0/167 例)、本剤群 0.6 % (2/336 例)、メトホルミン併用療法 (海外 1218.17 試験²⁹) ではプラセボ群 0.6 % (1/177 例)、本剤群 0.6 % (3/523 例)、TZD 併用療法 (国際共同 1218.15 試験²⁷) ではプラセボ群 0.8 % (1/130 例)、本剤群 1.2 % (3/259 例)、SU 剤とメトホルミンとの併用療法 (海外 1218.18 試験³⁰) ではプラセボ群 1.5 % (4/263 例)、本剤群 0.9 % (7/792 例) であった。投与期間が 18 週間の試験における器官別大分類「肝胆道系障害」の有害事象の発現割合は、単独療法 (海外 1218.50 試験⁴⁷) ではプラセボ群 0.0 % (0/76 例)、本剤群 0.0 % (0/151 例)、SU 剤併用療法 (国際共同 1218.35 試験³⁹) ではプラセボ群 0.0 % (0/84 例)、本剤群 0.6 % (1/161 例) であった。

⁵⁵ ALT 及び AST については正常値上限の 3 倍以下の上昇、総ビリルビン及び ALP については正常値上限の 1.5 倍以下の上昇。

⁵⁶ ALT 及び AST については正常値上限の 5 倍を超える上昇、総ビリルビンについては正常値上限の 2 倍を超える上昇。

⁵⁷ ALT 及び AST について正常値上限の 10 倍を超える上昇。

以上より、国内外の臨床試験成績から、特定の併用療法で本剤投与時の肝機能障害の発現リスクが特に高くなる傾向はみられず、単独療法と比べて大きな違いはないことから、臨床的に大きな問題にならないと考える。

⑤ 腎機能障害

申請者は、以下のように説明している。申請者が特に注目すべき有害事象として定義した腎臓関連の有害事象⁵⁸は、国内1218.78試験では本剤+SU剤併用群の1例（腎機能障害）に発現し、重症度は中等度であったが、治験薬との因果関係は否定された。器官別大分類「腎および尿路障害」の有害事象の発現割合は、本剤+メトホルミン併用群3.7 %（3/82例）、本剤+ピオグリタゾン併用群2.7 %（2/74例）、本剤+グリニド併用群4.5 %（3/66例）、本剤+SU剤併用群2.1 %（3/143例）、本剤+ α -GI併用群3.5 %（3/85例）で、国内1218.23試験の本剤5 mg継続群では4.4 %（7/159例）であり、国内1218.78試験のいずれの併用療法群においても本剤5 mg継続群と比べて発現割合が特に高くなることはなかった。

メトホルミンとの比較について、国内 1218.78 試験のスクリーニング時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m²以上の被験者における器官別大分類「腎および尿路障害」の有害事象の発現割合は、SU 剤を基礎治療薬とする場合では本剤+SU 剤併用群 1.6 %（2/124 例）、メトホルミン+SU 剤併用群 0.0 %（0/63 例）、 α -GI を基礎治療薬とする場合では本剤+ α -GI 併用群 1.6 %（1/61 例）、メトホルミン+ α -GI 併用群 1.6 %（1/61 例）であり、基礎治療薬が SU 剤又は α -GI のいずれの場合でも本剤群とメトホルミン群で発現割合に大きな違いはなかった。また、腎臓関連の有害事象は、いずれの投与群においても発現しなかった。

1218.40試験の日本人集団（TZD併用療法）での器官別大分類「腎および尿路障害」の有害事象の発現割合は、継続投与群1.7 %（1/59例）、新規投与群7.7 %（2/26例）であった。また、1218.40試験の日本人集団で腎臓関連の有害事象は認められなかった。

インスリン併用療法について、海外 1218.36 試験¹⁰（52 週間）における器官別大分類「腎および尿路障害」の有害事象の発現割合は、プラセボ群 6.2 %（39/630 例）、本剤群 7.3 %（46/631 例）であり、腎臓関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.8 %（5/630 例）、本剤群 0.3 %（2/631 例）であった。

国内外のプラセボ対照試験の併合データ⁴³（各併用療法及び単独療法）における腎臓関連の有害事象の単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群 1.31 件/100 人・年、本剤群 0.95 件/100 人・年と両投与群で同程度であった。基礎療法別では、単独療法³⁷及びTZD併用療法（国際共同1218.15試験²⁷）では発現が認められず、メトホルミン併用療法³⁸ではプラセボ群 0.42 件/100 人・年、本剤群 0.00 件/100 人・年、SU 剤併用療法（国際共同 1218.35 試験³⁹）ではプラセボ群 0.00 件/100 人・年、本剤群 3.48 件/100 人・年、SU 剤とメトホルミンとの併用療法（海外 1218.18 試験³⁰）ではプラセボ群 0.83 件/100 人・年、本剤群 0.28 件/100 人・年、インスリン併用療法⁴⁰ではプラセボ群 2.69 件/100 人・年、本剤群 2.23 件/100 人・年であった。腎臓関連の有害事象の発現リスクは、SU 剤併用療法において本剤群でプラセボ群より高い傾向がみられたが、発現件数が少なく明確に結論付けることは困難であった。

⁵⁸ MedDRA の狭域検索（SMQ）で「急性腎不全」が腎臓関連の有害事象とされた。なお、腎機能の変化は、MDRD 式に基づく推定糸球体濾過率（eGFR）のベースライン値及び投与中の最終値の比較、Cockcroft-Gault 式に基づく推定クレアチニンクリアランス（eCrCl）に従って評価された。

以上より、国内外の臨床試験成績から、特定の併用療法で本剤投与時の腎機能障害の発現リスクが高くなる傾向はみられず、単独療法と比べて大きな違いはないことから、臨床的に大きな問題にならないと考える。

なお、他のDPP-4阻害薬で重大な副作用として急性腎不全の報告があることから、医薬品のリスク管理計画では、腎機能悪化について重要な潜在的リスクとして、国内外で継続的に情報収集する予定である。

(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国内1218.78試験が実施され、BG併用療法、TZD併用療法、グリニド併用療法、SU剤併用療法、 α -GI併用療法における長期投与時の安全性及び有効性が確認できたことから、既承認の単独療法の成績を含めて本剤の効能・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。国内1218.78試験はOADガイドラインに基づき、既承認の用法・用量（5mgを1日1回投与）で実施された。その結果、BG併用療法、TZD併用療法、グリニド併用療法、SU剤併用療法、 α -GI併用療法における長期投与時の安全性及び有効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。

(6) 特別な患者集団について

1) 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。国内1218.78試験及び国内1218.23試験の各併用療法及び単独療法について、スクリーニング時に肝胆道系合併症を有する患者を「肝機能障害あり」と定義し、肝機能障害患者における安全性を検討した（表13）。その結果、本剤+SU剤併用群以外は発現例数が少ないものの、国内1218.78試験のいずれの併用療法群及び国内1218.23試験の本剤5mg継続群においても、低血糖症の発現割合に肝機能障害の有無による大きな違いはみられなかった。重篤な有害事象については、国内1218.78試験の本剤+SU剤併用群、本剤+ α -GI併用群及び国内1218.23試験の本剤5mg継続群において、「肝機能障害あり」の被験者で「肝機能障害なし」の被験者と比べて5%以上発現割合が高かった。治験中止に至った有害事象については、国内1218.78試験の本剤+グリニド併用群において、「肝機能障害あり」の被験者で「肝機能障害なし」の被験者と比べて5%以上発現割合が高かった。しかしながら、「肝機能障害あり」の被験者数が少ないことから明確な結論を得ることは困難であった。

表 13 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 (1218.78 及び 1218.23 試験)

	肝機能障害	1218.78 試験					1218.23 試験 (単独療法)
		本剤+メトホルミン併用群 (n=82)	本剤+ピオグリタゾン併用群 (n=74)	本剤+グリニド併用群 (n=66)	本剤+SU 剤併用群 (n=143)	本剤+α-GI 併用群 (n=85)	本剤 5 mg 継続群 (n=159)
すべての有害事象	なし	84.0 (42/50)	79.6 (43/54)	83.3 (40/48)	76.5 (75/98)	78.2 (43/55)	82.4 (84/102)
	あり	84.4 (27/32)	95.0 (19/20)	83.3 (15/18)	86.7 (39/45)	93.3 (28/30)	86.0 (49/57)
重篤な有害事象	なし	10.0 (5/50)	1.9 (1/54)	8.3 (4/48)	2.0 (2/98)	5.5 (3/55)	4.9 (5/102)
	あり	9.4 (3/32)	5.0 (1/20)	5.6 (1/18)	11.1 (5/45)	13.3 (4/30)	15.8 (9/57)
治験中止に至った有害事象	なし	2.0 (1/50)	0.0 (0/54)	4.2 (2/48)	5.1 (5/98)	1.8 (1/55)	7.8 (8/102)
	あり	3.1 (1/32)	0.0 (0/20)	16.7 (3/18)	6.7 (3/45)	0.0 (0/30)	8.8 (5/57)
低血糖症	なし	0.0 (0/50)	1.9 (1/54)	0.0 (0/48)	14.3 (14/98)	0.0 (0/55)	0.0 (0/102)
	あり	0.0 (0/32)	5.0 (1/20)	0.0 (0/18)	13.3 (6/45)	3.3 (1/30)	0.0 (0/57)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.14.1) を同一 version の MedDRA/J で読替え
肝機能障害の有無：スクリーニング時における SOC「肝胆道系障害」の合併症の有無

機構は、肝機能障害を有する被験者数が少なく、進行した肝機能障害を有する被験者は臨床試験において検討されていないことから、肝機能障害患者における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。

2) 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。国内1218.78試験及び国内1218.23試験の各併用療法及び単独療法について、eGFR (MDRD式により算出) により腎機能障害の重症度を分類し、腎機能障害患者における安全性を検討した (表14)。その結果、国内1218.78試験では高度の腎機能障害患者はいなかったが、いずれの併用療法群でも、腎機能障害の重症度の違いによる有害事象の発現割合に大きな違いはなく、腎機能障害の重症度が高くなるほど有害事象の発現割合が高くなる傾向はみられず、国内1218.23試験の本剤5 mg継続群で認められた傾向と大きな違いはみられなかった。重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象については、発現例数が少なく明確な結論を得ることは困難であった。低血糖症については、本剤+SU剤併用群で腎機能障害の重症度に伴い、発現割合が増加した。

表 14 各併用療法と単独療法での腎機能別の安全性の検討 (1218.78 及び 1218.23 試験)

	腎機能	1218.78 試験					1218.23 試験 (単独療法)
		本剤+メトホルミン併用群 (n=82)	本剤+ピオグリタゾン併用群 (n=74)	本剤+グリニド併用群 (n=66)	本剤+SU 剤併用群 (n=143)	本剤+α-GI 併用群 (n=85)	本剤 5 mg 継続群 (n=159)
すべての有害事象	正常	86.8 (33/38)	88.9 (16/18)	92.9 (13/14)	82.5 (33/40)	89.5 (17/19)	84.4 (114/135)
	軽度障害	83.7 (36/43)	84.8 (39/46)	79.1 (34/43)	81.2 (69/85)	76.7 (33/43)	80.0 (16/20)
	中等度障害	0.0 (0/1)	70.0 (7/10)	88.9 (8/9)	66.7 (12/18)	91.3 (21/23)	75.0 (3/4)
重篤な有害事象	正常	5.3 (2/38)	5.6 (1/18)	0.0 (0/14)	2.5 (1/40)	5.3 (1/19)	8.9 (12/135)
	軽度障害	14.0 (6/43)	2.2 (1/46)	11.6 (5/43)	4.7 (4/85)	7.0 (3/43)	10.0 (2/20)
	中等度障害	0.0 (0/1)	0.0 (0/10)	0.0 (0/9)	11.1 (2/18)	13.0 (3/23)	0.0 (0/4)
治験中止に至った有害事象	正常	0.0 (0/38)	0.0 (0/18)	0.0 (0/14)	0.0 (0/40)	0.0 (0/19)	7.4 (10/135)
	軽度障害	4.7 (2/43)	0.0 (0/46)	7.0 (3/43)	5.9 (5/85)	0.0 (0/43)	10.0 (2/20)
	中等度障害	0.0 (0/1)	0.0 (0/10)	22.2 (2/9)	16.7 (3/18)	4.3 (1/23)	25.0 (1/4)
低血糖症	正常	0.0 (0/38)	0.0 (0/18)	0.0 (0/14)	2.5 (1/40)	5.3 (1/19)	0.0 (0/135)
	軽度障害	0.0 (0/43)	4.3 (2/46)	0.0 (0/43)	16.5 (14/85)	0.0 (0/43)	0.0 (0/20)
	中等度障害	0.0 (0/1)	0.0 (0/10)	0.0 (0/9)	27.8 (5/18)	0.0 (0/23)	0.0 (0/4)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.14.1) を同一 version の MedDRA/J で読替え

腎機能正常：MDRD 式による eGFR (mL/min/1.73 m²) が 90 以上、軽度障害：60 以上 90 未満、中等度障害：30 以上 60 未満

以上より、中等度以上の腎機能障害患者の例数が限られているものの、SU剤との併用時の低血糖症の発現割合の増加を除き、腎機能障害の重症度の違いにより有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験成績からSU剤併用時の低血糖症の発現割合の増加を除き、特定の併用療法で単独療法と比べて腎機能障害による影響が大きくなる傾向はみられないとする旨の申請者の説明に特段の問題はないと考える。なお、国内で中等度以上の腎機能障害を有する患者への検討例数は限られていることから、中等度以上の腎機能障害を有する患者における安全性に関して製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

3) 高齢者

申請者は、以下のように説明している。国内 1218.78 試験及び国内 1218.23 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)。その結果、本剤+ピオグリタゾン併用群、本剤+グリニド併用群及び本剤+ α -GI 併用群では 65 歳未満と比べて 65 歳以上で有害事象の発現割合が高かったが大きな違いではなく、本剤+メトホルミン併用群及び本剤+SU 剤併用群では年齢層間で大きな違いはなかった。重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象については発現例数が少なく明確な結論を得ることは困難であった。本剤+SU 剤併用群において、低血糖症の発現割合について年齢層間で大きな違いはなかった。

表 15 各併用療法と単独療法での年齢別の安全性の検討 (1218.78 及び 1218.23 試験)

	年齢	1218.78 試験					1218.23 試験 (単独療法)
		本剤+メトホルミン併用群 (n=82)	本剤+ピオグリタゾン併用群 (n=74)	本剤+グリニド併用群 (n=66)	本剤+SU 剤併用群 (n=143)	本剤+ α -GI 併用群 (n=85)	本剤 5 mg 継続群 (n=159)
すべての有害事象	65 歳未満	84.7 (50/59)	78.4 (40/51)	81.4 (35/43)	80.0 (68/85)	76.1 (35/46)	82.8 (77/93)
	65 歳以上	82.6 (19/23)	95.7 (22/23)	87.0 (20/23)	79.3 (46/58)	92.3 (36/39)	84.8 (56/66)
重篤な有害事象	65 歳未満	8.5 (5/59)	0.0 (0/51)	9.3 (4/43)	1.2 (1/85)	4.3 (2/46)	4.3 (4/93)
	65 歳以上	13.0 (2/23)	8.7 (3/23)	4.3 (1/23)	10.3 (6/58)	12.8 (5/39)	15.2 (10/66)
治験中止に至った有害事象	65 歳未満	1.7 (1/59)	0.0 (0/51)	7.0 (3/43)	4.7 (4/85)	0.0 (0/46)	4.3 (4/93)
	65 歳以上	4.3 (1/23)	0.0 (0/23)	8.7 (2/23)	6.9 (4/58)	2.6 (1/39)	13.6 (9/66)
低血糖症	65 歳未満	0.0 (0/59)	0.0 (0/51)	0.0 (0/43)	12.9 (11/85)	2.2 (1/46)	0.0 (0/93)
	65 歳以上	0.0 (0/23)	8.7 (2/23)	0.0 (0/23)	15.5 (9/58)	0.0 (0/39)	0.0 (0/66)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.14.1) を同一 version の MedDRA/J で読替え

機構は、以下のように考える。国内1218.78試験において、本剤+ピオグリタゾン併用群及び本剤+ α -GI併用群では65歳未満と比べて65歳以上で有害事象の発現割合が高い傾向がみられたものの、国内での高齢者での検討例数は限られていることから、高齢者における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。

(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。本剤と他の糖尿病治療薬との併用の使用実態下における長期安全性及び有効性に関する情報の収集、評価を目的として、現在実施中の単独療法の使用実態下における目標症例数 3000 例、観察期間 3 年間の特定使用成績調査の中で、本剤と他の糖尿病治療薬との併用例についても登録する。本調査において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（低血糖症、膵炎、過敏症、腸閉塞等）について、リスク評価を行う予定である。

機構は、低血糖、膵炎、心血管系リスク、過敏症等の安全性に係る情報の収集に加え、併用する経口血糖降下薬の用量の違いによる安全性への影響、肝機能障害患者、腎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、一部の実施医療機関において、治験薬の管理に関する手順書の不遵守（使用期限切れの治験薬の交付及び当該治験薬の被験者への投与）及び治験実施計画書からの逸脱（不要な採血の実施）が認められた。また、治験依頼者において、上記の治験薬の管理に関する手順書の不遵守に関し、モニタリングで適切に把握していない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、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、膵炎、心血管系リスク、過敏症等の安全性に係る情報、肝機能障害患者、腎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 2 月 7 日

I. 申請品目

[販 売 名]	トラゼンタ錠 5 mg
[一 般 名]	リナグリプチン
[申 請 者 名]	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 4 月 27 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、BG 併用療法、TZD 併用療法、グリニド併用療法、SU 剤併用療法及び α -GI 併用療法について、国内 1218.78 試験の結果から HbA1c の低下がみられており（審査報告 (1) 表 1）、治験終了時まで HbA1c の低下が維持されていること（審査報告 (1) 図 1）を確認した。したがって、本剤の各併用療法について有効性は確認できたと考えた。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) 各併用療法における安全性について

機構は、国内 1218.78 試験成績から、各併用療法における有害事象の発現状況は、既承認の単独療法と比べて大きな違いはないことを確認した。したがって、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。なお、併用する経口血糖降下薬の用量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/日を超えるメトホルミンと併用された被験者数が限られていること等、併用療法によっては用量の違いによる安全性への影響の検討が困難であったことから、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) 心血管系リスクについて

機構は、国内 1218.78 試験の各併用療法群における心血管疾患の発現状況、バイタルサイン、心電図及び脂質代謝の変化は、国内 1218.23 試験の本剤 5 mg 継続群と比べて大きな違いはないことを確認した。また、メトホルミン併用療法、TZD 併用療法及び SU 剤併用療法等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違いは認められ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、心血管系リスクに関して製造販売後調査において引き続き情報収集を行うとともに、現在実施中及び計画中の 1218.74 試験及び 1218.22 試験成績と併せて本剤の心血管系リスクを評価できるように

する必要があったと考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(3) 効能・効果について

機構は、OAD ガイドラインに基づき国内 1218.78 試験が実施され、各併用療法における長期投与時の安全性及び有効性が確認できたことから、既承認の単独療法の成績を含めて本剤の効能・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、日本人における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についての有効性及び安全性は検討されていない。

(4) 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、膵炎、心血管系リスク、過敏症等の安全性に係る情報の収集に加え、併用する経口血糖降下薬の用量の違いによる安全性への影響、肝機能障害患者、腎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。なお申請者は、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安全性及び有効性に関する情報の収集、評価を目的とした特定使用成績調査を、現在実施中の単独療法の特定使用成績調査⁵⁹の中で実施することとしているが、機構は、併用療法については別途実施することが望ましいと考えた。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⁶⁰ (目標症例数 ■■■ 例、観察期間 ■ 年間) を別途実施し、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(低血糖症、膵炎、過敏症等)や重要な不足情報とされている心血管系リスク等に関する情報を収集する。また、併用薬の情報を収集し、他の糖尿病用薬と併用時の安全性(特に低血糖症)との関連性も含めて検討する予定である。さらに、現在実施中の単独療法の特定使用成績調査⁶¹と同様の調査項目を設定し、これらの調査を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。

⁵⁹ 初回申請時の単独療法の承認取得後に調査方法が変更され、市販後に本剤が処方された患者(本剤群)と本剤以外の経口血糖降下薬が処方された患者(対照薬登録群)の特性の違いを検討することを目的とし、本剤群についてはベースライン及びその後の観察期間のデータ、対照薬登録群についてはベースラインデータを取得する特定使用成績調査(目標症例数 3000 例(各群)、観察期間 3 年間(本剤群のみ))。

⁶⁰ 対照薬登録群の設定なし。

⁶¹ 併用療法の特定使用成績調査を別途実施することに伴い、単独療法の特定使用成績調査について、各群の目標症例数が 1500 例と変更された(観察期間 3 年間)。

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 31 年 6 月 30 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、成人にはリナグリプチンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。