

オングリザ錠 2.5 mg
オングリザ錠 5 mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料
第2部(モジュール2)：CTDの概要(サマリー)

2.5 臨床に関する概括評価

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
略号一覧	6
2.5 臨床に関する概括評価	11
2.5.1 製品開発の根拠	11
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的特性	11
2.5.1.2 2 型糖尿病の病態	11
2.5.1.3 2 型糖尿病の治療	11
2.5.1.4 現在の治療の問題点	11
2.5.1.5 DPP-4 阻害薬の臨床的意義	12
2.5.1.6 サキサグリプチンの臨床的位置付け	13
2.5.1.7 臨床開発計画	13
2.5.1.8 サキサグリプチンの臨床データパッケージ	18
2.5.1.9 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守	23
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	24
2.5.2.1 相対的バイオアベイラビリティ	24
2.5.2.2 製剤間の同等性	25
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	25
2.5.3.1 吸収，分布，代謝，排泄	26
2.5.3.1.1 吸収	26
2.5.3.1.2 分布	26
2.5.3.1.3 代謝	26
2.5.3.1.4 排泄	28
2.5.3.1.5 その他	28
2.5.3.2 薬物動態	29
2.5.3.2.1 健康成人	29
2.5.3.2.2 2 型糖尿病患者	29
2.5.3.2.3 特殊な集団	30
2.5.3.2.4 その他の内因性要因	30
2.5.3.3 食事の影響	31
2.5.3.4 薬物相互作用	31
2.5.3.4.1 サキサグリプチンの CYP 又はトランスポーター活性への影響	31
2.5.3.5 薬力学的作用	32

2.5.3.5.1	血漿中 DPP-4 活性阻害	32
2.5.3.5.2	血漿中 GLP-1 濃度	33
2.5.3.5.3	血糖値	33
2.5.3.5.4	その他の薬力学的指標	34
2.5.3.5.5	QTc への影響	35
2.5.3.6	特別な試験	35
2.5.3.6.1	リンパ球への影響	35
2.5.4	有効性の概括評価	36
2.5.4.1	有効性評価対象となった臨床試験の概略	36
2.5.4.2	対象患者	36
2.5.4.3	有効性成績	37
2.5.4.3.1	単独療法 (262-001, 262-001)	37
2.5.4.3.2	併用療法 (262-005)	40
2.5.4.4	部分集団における結果の比較	43
2.5.4.4.1	単独療法 (262-001, 262-001)	43
2.5.4.4.2	併用療法 (262-005)	44
2.5.4.5	推奨用法・用量	44
2.5.4.5.1	用法	44
2.5.4.5.2	用量	45
2.5.4.6	特別な患者集団での有効性の検討	45
2.5.4.7	効果の持続性に関する検討	45
2.5.4.8	有効性の結論	47
2.5.5	安全性の概括評価	48
2.5.5.1	安全性評価試験及び安全性評価の概観	48
2.5.5.2	安全性評価の方法	51
2.5.5.3	長期投与時の安全性評価について	52
2.5.5.4	全般的な曝露状況, 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 53	
2.5.5.5	比較的良好にみられる有害事象	54
2.5.5.5.1	国内臨床試験	54
2.5.5.5.2	海外臨床試験	58
2.5.5.6	死亡, その他の重篤な有害事象	60
2.5.5.6.1	国内臨床試験	60
2.5.5.6.2	海外臨床試験	65

2.5.5.7	投与中止に至った有害事象.....	66
2.5.5.7.1	国内臨床試験.....	66
2.5.5.7.2	海外臨床試験.....	67
2.5.5.8	注目すべき有害事象.....	68
2.5.5.8.1	低血糖.....	68
2.5.5.8.2	感染症及び日和見感染.....	69
2.5.5.8.3	リンパ球減少症.....	70
2.5.5.8.4	血小板減少症.....	70
2.5.5.8.5	心血管系有害事象.....	71
2.5.5.8.6	膵炎.....	72
2.5.5.8.7	過敏症.....	72
2.5.5.8.8	限局性浮腫.....	73
2.5.5.8.9	肝機能障害関連事象.....	74
2.5.5.8.10	皮膚障害.....	74
2.5.5.8.11	骨折.....	75
2.5.5.9	注目した器官別大分類.....	76
2.5.5.10	臨床検査, バイタルサイン, 心電図検査の評価結果.....	77
2.5.5.10.1	臨床検査値.....	77
2.5.5.10.2	バイタルサイン及び体重.....	79
2.5.5.10.3	心電図.....	79
2.5.5.11	特別な患者集団及び状況下における安全性.....	80
2.5.5.11.1	内因性要因.....	80
2.5.5.11.2	外因性要因.....	81
2.5.5.11.3	妊婦・授乳婦.....	82
2.5.5.12	安全性に関するその他の事項.....	82
2.5.5.12.1	過量投与.....	82
2.5.5.12.2	薬物乱用.....	82
2.5.5.12.3	離脱症状及び反跳現象.....	82
2.5.5.12.4	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....	82
2.5.5.13	市販後データ.....	83
2.5.5.14	安全性評価の結論.....	83
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	85
2.5.6.1	ベネフィット.....	85
2.5.6.2	リスクとリスクを回避する方策.....	91

2.5.6.3	潜在的なその他のリスク	92
2.5.6.4	ベネフィットとリスクのまとめ	92
2.5.7	参考文献	94

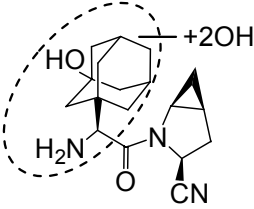
略号一覧

略号	省略していない表現
1,5-AG	1,5-anhydroglucitol 1,5-アンヒドログルシトール
AGI, AGI 薬	α -glucosidase inhibitor α -グルコシダーゼ阻害薬
ALT	alanine aminotransferase アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _t	投与後 0 時間から最終測定可能時間までの AUC
AUC _{xh} 又は AUC _{0-xh} (又は min)	投与後 0 時間から x 時間 (又は 0 分から x 分) までの AUC
AUC _{τ}	反復投与時の投与間隔 (τ) の AUC
AUC _{∞}	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUEC	時間 - 効果曲線下面積
AUEC _{24h}	投与後 0 時間から 24 時間までの AUEC
BG, BG 薬	biguanide ビグアナイド薬
BMI	body mass index 肥満指数
BMS	Bristol-Myers Squibb
CCSI	Company Core Safety Information 企業中核安全性情報
CL _{cr}	クレアチニンジラランス
CL _r	腎クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450 チトクローム P450 の分子種
C ペプチド	connecting peptide プロインスリン架橋ペプチド
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4 ジペプチジルペプチダーゼ-4
eGFR	estimated glomerular filtration rate 推定糸球体濾過率
FDA	Food and Drug Administration 米国食品医薬品局
γ -GTP	γ -glutamyl transpeptidase γ -グルタミルトランスペプチダーゼ
GCP	Good Clinical Practice 医薬品の臨床試験の実施の基準
GIP	glucose dependent insulintropic polypeptide グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド
GLP-1	glucagon-like peptide-1 グルカゴン様ペプチド-1
GN, GN 薬	glinide グリニド薬
HbA1c	hemoglobin A1c グリコヘモグロビン 国内試験の HbA1c 値は JDS 値, 海外試験の HbA1c 値は NGSP 値で示す。
hOCT	human organic cation transporter ヒト有機カチオントランスポーター
HOMA- β , HOMA-2 β	homeostasis model assessment for beta cell function β 細胞機能指数
HOMA-R	homeostasis model assessment for insulin resistance インスリン抵抗性指数
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Resistration of Pharmaceuticals for Human Use 日米 EU 医薬品規制調和国際会議
JDS	Japan Diabetes Society
LOCF	last observation carried forward 最終測定値外挿
LT	Long Term 全治験期間
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH 国際医薬用語集
MRP	multi-drug resistance protein 多剤耐性蛋白質
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
OAT	organic anion transporter 有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide 有機アニオン輸送ポリペプチド

略号	省略していない表現
OCT	organic cation transporter 有機カチオントランスポーター
OGTT	oral glucose tolerance test 糖負荷試験
PAMPA	parallel artificial membrane permeability assay 人工膜透過試験
PEPT	peptide transporter ペプチドトランスポーター
P-gp	P-glycoprotein P 糖蛋白
PSUR	Periodic Safety Update Report 定期的安全性最新報告
QOL	Quality of life 日常生活の質
QTcB, QTcB 間隔	Bazett 補正 QTc 間隔
QTcF, QTcF 間隔	Fridericia 補正 QTc 間隔
QTcP, QTcP 間隔	母集団線形回帰に基づく QTc 間隔
QTc, QTc 間隔	心拍数補正 QT 間隔
SLC トランスポーター	solute carrier transporter
ST	Short Term 二重盲検期
SU, SU 薬	sulfonylurea スルホニルウレア薬
$t_{1/2,z}$	最終相の血漿中消失半減期
$t_{\max}$	最高血漿中濃度到達時間
TZD, TZD 薬	thiazolidinedione チアゾリジン薬
ULN	Upper limit of normal 正常上限

名称（由来）	構造式
サキサグリプチン Saxagliptin BMS-477118 (未変化体)	
一水酸化体 M1 (代謝物)	
一水酸化体 M2 BMS-510849 (主要代謝物)	
一水酸化体 M3 (代謝物)	
二水酸化体 M5 (代謝物)	
二水酸化体 M8 (代謝物)	
一水酸化-ピペラジン環体 M13 BMS-743894 (代謝物)	

名称（由来）	構造式
二水酸化体 M17 （代謝物）	
一水酸化-グルクロン酸抱合体 M19 （代謝物）	
二水酸化-イミダゾリジン環体 M27 （代謝物）	
一水酸化-グルクロン酸抱合体 M30 （代謝物）	
一水酸化-グルクロン酸抱合体 M40 （代謝物）	
硫酸抱合体 M45 （代謝物）	
グルクロン酸抱合体 M46 （代謝物）	
一水酸化-イミダゾリジン環体 M47 （代謝物）	

名称（由来）	構造式
二水酸化体 M49 （代謝物）	
イミノピペラジン環体 D1 類縁物質A* （不純物及び分解物）	

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的特性

サキサグリプチンは、経口摂取した糖質、脂質などの栄養素の摂取に伴い消化管から血中に分泌される glucagon-like peptide-1 (GLP-1) の分解酵素である dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) を選択的に阻害し、活性型 GLP-1 濃度を上昇させる。

2.5.1.2 2 型糖尿病の病態

糖尿病患者の多くは 2 型糖尿病であると考えられている。2 型糖尿病は、膵 β 細胞からのインスリン分泌低下とインスリン抵抗性に伴うインスリンの相対的不足により、インスリンの作用が不足し高血糖をきたす疾患である。インスリンの分泌低下やインスリン抵抗性をきたす素因を含む複数の遺伝的な因子に、過食、運動不足、肥満、ストレスなどの環境因子及び加齢が加わり発症する。日本人の 2 型糖尿病患者の多くは、インスリン分泌低下により、インスリンの作用が不足することによって発症すると推測されている¹。

糖尿病発症の初期では、食後に血糖値が上昇するが、自覚症状は乏しく、患者は病識をもたない場合が多い。慢性的に続く高血糖は、細小血管障害に起因する 3 大合併症（網膜症、腎症及び神経障害）や大血管症を発症するリスクを増大させる。更に、全身の動脈硬化症が促進され、動脈硬化性疾患（虚血性心疾患、脳血管障害及び閉塞性動脈硬化症）の原因となり、患者の生活の質（QOL）を著しく低下させる。

2.5.1.3 2 型糖尿病の治療

糖尿病治療の目標は、糖尿病に併発しやすい合併症の発症、増悪を防ぎ、健康な人と変わらない QOL を維持することにある。すなわち、血糖コントロールにより、急性合併症（糖尿病性昏睡、急性感染症等）や慢性合併症（細小血管症、大血管症）の発症を予防することや進展を阻止することが重要である。

2 型糖尿病の治療方針は、食事療法/運動療法とともに、生活習慣改善に向けての患者教育が基本となる。食事療法/運動療法を 2～3 ヶ月間程度行い、患者自身が食事療法/運動療法を適切に実践しているにもかかわらず、目標とする血糖コントロールが達成されない場合に、薬物療法、すなわち経口血糖降下薬やインスリンによる治療が行われる²。その際、患者の病態、合併症、薬剤の作用特性などを考慮して薬剤を選択するが、1 種類の経口血糖降下薬によって良好な血糖コントロールが得られない場合は、作用機序の異なった薬剤を併用する³。

2.5.1.4 現在の治療の問題点

平成 19 年国民健康・栄養調査結果の概要で、糖尿病が強く疑われる人は約 890 万人であり、糖尿病の可能性が否定できない人を合わせると約 2210 万人と推計された。同様の基準を用いて行った平成 14 年度糖尿病実態調査では糖尿病の可能性が否定できない人を合わせて約 1620 万人であったため、5 年で 590 万人増加したと推定される。平成 19 年の推計で糖尿病が強く疑われる人約

890 万人のうち、現在治療を受けている人は、約 500 万人（55.7%）であり、残りは、以前治療を受けたことがあるが現在受けていない、又は、ほとんど治療を受けていない、潜在的な糖尿病患者がいまだ多いと考えられる。

糖尿病データマネジメント研究会による 2003 年の実態調査⁴では、薬物治療を受けている 2 型糖尿病患者約 14,000 名中、HbA1c 値が 6.5%未満を達成している患者は 29%のみである。2003 年以降も新たな治療の選択肢が増えているものの、依然として治療効果が十分といえるような状況ではない。

日本で汎用されている経口血糖降下薬は、スルホニルウレア薬（SU 薬）、ビグアナイド薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、グリニド薬である。これらの経口血糖降下薬の中で、インスリン分泌不全を主体とする患者では SU 薬、インスリン抵抗性を病態として有する患者ではビグアナイド薬及びチアゾリジン薬が主に使用されている。また、食後の高血糖を改善する目的で α -グルコシターゼ阻害薬あるいはグリニド薬が病態に応じて使用されている。

現在の糖尿病治療薬の問題点としては、1) 食後高血糖の是正なしでは十分な血糖コントロールが得られないが、食後血糖を下げようとすると、次の食事の前や夜間に低血糖を生じてしまうこと、2) 血糖コントロールを優先すると体重の増加をきたしてしまうこと（特に、SU 薬による体重増加が知られている）、3) 経口血糖降下薬を投与していると徐々に効果が減少し、血糖コントロールの目標を十分に達成できないこと、が挙げられる。

食事/運動療法のみ実施している患者を対象に SU 薬、ビグアナイド薬又はチアゾリジン薬を投与し、長期の血糖コントロールの維持効果（glycemic durability）を検討した ADOPT study⁵によれば、SU 薬のみならずビグアナイド薬、チアゾリジン薬のいずれを使用しても長期的には治療無効となり、インスリン分泌能が進行性に低下することは避けられない。この結果より、単剤を増量していくよりも、早めに併用療法を行って良好な血糖コントロールを達成することが、長期の血糖コントロールの維持に最も有効でないかと考えられている。

日本糖尿病学会が推奨する HbA1c 値 6.5%未満を目指して血糖値をコントロールする場合、日本人は一般的にインスリン分泌能が低く¹、それが 2 型糖尿病の発症・進展に深く関わっていることから、インスリン分泌を促進する薬剤の臨床的有用性が高いと考えられる。インクレチン関連薬は、現在糖尿病治療で広く使われているインスリン分泌促進薬である SU 薬やグリニド薬とは異なる機序により、インスリン分泌を促進する。その作用はグルコース濃度依存性で、高血糖時には強く発現するが、低血糖時には弱い。その結果、低血糖の危険性が少なく、食後の過血糖を是正できるというメリットがあると考えられる。このような作用をもつインクレチン関連薬の一つである DPP-4 阻害薬は、インスリン分泌障害を主体とする日本人¹の糖尿病治療に対して、より高い有用性を発揮することが期待される。

2.5.1.5 DPP-4 阻害薬の臨床的意義

DPP-4 阻害薬は、インクレチンホルモンである GLP-1 を分解する DPP-4 を阻害することにより内在性の活性型 GLP-1 の濃度を上昇させ、食後のインスリン分泌を増加させることで血糖コントロールの改善、特に食後血糖を改善する。食後高血糖の是正は、糖尿病発症前から進行していると考えられている心血管疾患の発症予防としても臨床的な意義がある⁶。更に、DPP-4 阻害薬は、血糖降下作用だけでなく、グルカゴン分泌抑制、膵 β 細胞の保護作用など長期間にわたるインス

リン産生と膵島機能を改善することが期待される。

2 型糖尿病の病態を考えた場合、インスリン分泌を促し食後血糖を改善する DPP-4 阻害薬は、 α -グルコシダーゼ阻害薬やグリニド薬と同じく、食後高血糖を主徴とする糖尿病初期からの治療薬としても臨床的に有用と考えられる。また、血糖依存的なインスリン分泌を介するため低血糖を起こす懸念も少なく、これまでの治療薬にみられる低血糖や体重増加を引き起こすリスクが低い。

以上のことから、DPP-4 阻害薬は、2 型糖尿病の治療薬として意義のあるものと考えられる。

2.5.1.6 サキサグリブチンの臨床的位置付け

1 種類の経口血糖降下薬によって、良好な血糖コントロールが得られない場合でも、サキサグリブチンは、既存のすべての経口血糖降下薬と組み合わせた併用療法を最初に可能とした経口血糖降下薬として期待される。

また、食後高血糖を改善させる α -グルコシダーゼ阻害薬や速効型インスリン分泌促進薬は、1 日 3 回毎食前に投与する必要があるが、サキサグリブチンは 1 日 1 回投与であるため、服薬コンプライアンスに優れることが期待される。

現在、臨床で汎用されている SU 薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、インスリン抵抗性改善薬（チアゾリジン薬及びビグアナイド薬）、グリニド薬は、腎機能障害や肝機能障害へは禁忌又は慎重投与という投与制限が伴う。日本においては 2 型糖尿病症例の約 4 割が腎症を合併している⁷等の状況の中、これらの障害を合併する 2 型糖尿病患者に対して治療の選択肢が狭められることは臨床問題と考えられる。サキサグリブチンは、腎機能においては、中等度以上の腎機能障害患者では用量調節が必要と考えるもののすべての腎機能障害患者で投与でき、肝機能障害患者に対しても投与可能である。

サキサグリブチンは、糖尿病の日常診療で問題となる低血糖や体重増加について懸念が少なく、糖尿病治療のゴールの一つである大血管障害の発症予防⁸について海外で評価されており、2 型糖尿病患者が多く合併している腎機能又は肝機能障害に対しても使用できる安全性に優れた薬剤である。また、海外において大規模な安全性データベースを有する薬剤である。以上より、サキサグリブチンは既存の経口血糖降下薬で満たされない多くの課題に応えることができる薬剤であり、様々な病態への幅広い応用が可能となることから、2 型糖尿病患者に対する新たな選択肢として臨床的に意義があると考えられる。

2.5.1.7 臨床開発計画

サキサグリブチンは、Bristol-Myers Squibb (BMS) 社により見出された DPP-4 阻害作用を持つ 2 型糖尿病治療薬（経口血糖降下薬）である。2008 年 12 月から米国での臨床開発を開始し、第 I 相試験 2 試験、第 II 相試験 2 試験、第 III 相試験 7 試験、及び臨床薬理試験 21 試験の臨床試験成績をもって承認申請を行い、2009 年 7 月に米国、次いで 2009 年 10 月に欧州で承認を取得した（ONGLYZA[®]、BMS 社と AstraZeneca 社との共同開発・共同販売）。米国での適応は、2 型糖尿病成人患者に対する単独療法及び併用療法である。推奨用量は 1 日 1 回 2.5 mg 又は 5 mg であり、食事の有無にかかわらず服用できる。ただし、中等度又は高度の腎障害患者、又は血液透析を要する末期腎疾患患者に対するサキサグリブチンの用量は 1 日 1 回 2.5 mg である。なお、欧州での適応は併用療法のみであり、推奨用量は 1 日 1 回 5 mg である。2013 年 2 月現在、欧米を含む世

界 84 の国・地域で承認され、定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report）第 6 版までに累計約 137 万人の 2 型糖尿病患者がサキサグリプチンを服用した。

先行して実施された海外臨床試験成績を参考に、20 年より日本での開発を開始した。2 型糖尿病患者を対象とした医薬品医療機器総合機構との治験相談時に得た意見の概略と国内の開発計画の経緯を以下に示す。

(1) P , 相談，平成 年 月 日 ()

確認された。

また， と考えた。これより， 相談を行った。

相談 (P) での機構の意見（概略）	
・	特に異論はない。
・	を勧める。
・	を勧める。

機構の意見を踏まえ， を具体的に症例報告書に記載して情報収集を行った。

(2) P 相談，平成 年 月 日 ()

相談終了後， した。 , 当初，

_____ ついても助言を求めた。

■異論はない。

を实施了。

相談を行った。

機構の意見を踏まえ、

行わなかった。

[illegible][illegible]

相談（P）での機構の意見（概略）

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

必要がある。

[illegible]

められた。

このような背景から

相談を行った。

(5) P, 相談, 平成 年 月 日 ()

機構の意見を求めた。

相談 (P) での機構の意見 (概略)

- である。
- などである。
- が重要である。
- 必要があると考える。
- が重要である。

機構の意見を踏まえ、

とした。

相談（P ） 相談（P ）における機構の意見を踏まえた試験計画に基づき を実施した。

そして、
相談（P ），平成 年 月 日）を行い、機構の意見を踏まえ CTD の記載を整備し、本承認申請に至った。

2.5.1.8 サキサグリプチンの臨床データパッケージ

国内で実施した第Ⅰ相試験，第Ⅱ相試験，第Ⅱ/Ⅲ相単独療法検証試験及び継続長期投与試験，第Ⅲ相単独療法長期投与試験，第Ⅲ相併用療法長期投与試験，臨床薬理試験，及び海外で実施した QT/QTc 評価試験を評価資料とし，その他の海外臨床試験を参考資料とした臨床データパッケージを表 2.5-1 臨床試験一覧に示した。

「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 20 年 7 月 9 日，薬食審査発 0709 第 1 号，以下，「経口血糖降下薬のガイドライン」）及び Q&A 並びに ICH E1 ガイドライン「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間」について（平成 7 年 5 月 24 日，薬審第 592 号）ではいずれも 100 例の被験者に対して最低 1 年間投与して得られた成績が必要とされているが，
単独療法の長期投与試験を合わせて日本人 100 例以上の 1 年投与完了例を確保しえた。

一方，ICH E1 ガイドラインでは「6 ヶ月間投与する症例数は通常 300～600 例」が必要であり，更に経口血糖降下薬のガイドラインでは単独療法において「6 ヶ月以上投与された症例が 300 例以上」必要であるが，日本人と外国人で薬物動態及び DPP-4 阻害活性が大きく異なるという臨床薬理試験の結果，国内の単独療法長期投与試験と海外の単独療法プラセボ対照 2 試験の選択基準及び除外基準が大きく異なることより，日本人での追加試験をすることなく海外の安全性データを利用して日本人の 6 ヶ月投与の安全性を評価できると考えた。

なお，6 ヶ月投与完了例に関しては，国内試験で 212 例，海外試験では 170 例となり 300 例以上であり，1 年投与完了例は国内症例で 164 例であった。また，併用療法長期投与試験においては国内症例で各併用薬群の症例数を満たした。

以上より，本申請データパッケージは両ガイドラインに定められた要件を満たした臨床データパッケージであると考えられる。

表 2.5-1 臨床試験一覧

試験の種類 試験番号 添付資料番号		試験略名	投与量（/日）	投与期間	対象	評価/ 参考	実施 地域
生物 薬 剤 学 試 験	CV181036 5.3.1.2-01	10 mg錠剤1錠と5mg錠剤2錠のバイオアベイラビリティ	5 mg錠2錠 10 mg錠1錠	I，Ⅱ期にそれぞれ単回投与	健康成人	参考	海外
	CV181037 5.3.1.2-02	5 mg 錠剤と5 mg カプセルとのバイオアベイラビリティ	5 mg錠 5 mgカプセル	I，Ⅱ期にそれぞれ単回投与	健康成人	参考	海外
臨 床 薬 物 動 態 試 験	262-001 5.3.3.1-01	単回及び反復投与試験	単回投与 1 mg単回 2.5 mg単回 5 mg単回 10 mg単回 20 mg単回 プラセボ単回 反復投与 10 mg反復 プラセボ反復	単回投与（空腹時および食前）， 反復投与7日間	健康成人男性	評価	国内
	CV181001 5.3.3.1-02	用量漸増による単回経口投与試験	1, 2.5, 5, 10, 20, 30, 50, 75, 100 mg, プラセボ	各期の投与1 日目にそれぞれ単回投与（各期の間の休薬期間は7 日間）	健康成人	参考	海外
	CV181004 5.3.3.1-03	¹⁴ C-サキサグリブチンのマスバランスと代謝	¹⁴ C-サキサグリブチン 50 mg 内用液	単回投与	健康成人男性	参考	海外
	CV181010 5.3.3.1-04	用量漸増による高用量14日間反復経口投与試験	40, 100, 150, 200, 300, 400 mg, プラセボ	14日間	健康成人	参考	海外
	CV181002 5.3.3.2-01	2 型糖尿病患者における用量漸増による14日間反復経口投与試験	2.5, 5, 15, 30, 50 mg, プラセボ	14日間	2 型糖尿病患者（空腹時血糖値が125～250 mg/dL） A1C 値6.5%以上9.5%以下	参考	海外
	CV181018 5.3.3.3-01	サキサグリブチンの薬物動態に及ぼす年齢及び性別の影響	10 mg	単回投与	健康成人	参考	海外
	CV181019 5.3.3.3-02	腎機能障害患者における薬物動態試験	10 mg	単回投与	腎機能正常者、腎機能障害患者	参考	海外
	CV181020 5.3.3.3-03	肝機能障害患者における薬物動態試験	10 mg	単回投与	肝機能障害患者、健康成人	参考	海外
	262-005 5.3.3.4-01	最終製剤を用いた食事の影響の検討	5 mg空腹時 5 mg食後	1期、2期にそれぞれ単回投与（休薬期間3～14日間）	健康成人男性	評価	国内
	CV181034 5.3.3.4-02	食事の影響試験	10 mg空腹時 10 mg食後	I，Ⅱ期にそれぞれ単回投与	健康成人	参考	海外
	CV181005 5.3.3.4-03	ケトコナゾールとの相互作用試験	S 100 mg単回 K 400 mg, 6 日 S 100 mg + K 400 mg単回 K 400 mg, 2 日	11日間（投与1 日目の投与後48 時間は休薬期間とした）	健康成人	参考	海外
	CV181017 5.3.3.4-04	メトホルミンとの相互作用試験	S 100 mg M 1000 mg S 100 mg + M 1000 mg	3日間（1 処置につき1 日間、各期の間の休薬期間は48 時間）	健康成人	参考	海外

表 2.5-1 臨床試験一覧（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号	試験略名	投与量（/日）	投与期間	対象	評価/ 参考	実施 地域
臨床薬物動態試験	CV181026 5.3.3.4-05	グリブライドとの相互作用試験 S 10 mg Gly 5 mg S 10 mg + Gly 5 mg	I 期からⅢ期にそれぞれ単回投与（各期の間の休薬期間は 5 日間以上）	健康成人	参考	海外
	CV181028 5.3.3.4-06	ピオグリタゾンとの相互作用試験 S 10 mg, 3 日 P 45 mg, 5 日 S 10 mg + P 45 mg, 5 日	13日間	健康成人	参考	海外
	CV181033 5.3.3.4-07	シンバスタチンとの相互作用試験 S 10 mg, 4 日 Sim 40 mg, 4 日 S 10 mg + Sim 40 mg, 4 日	12日間	健康成人	参考	海外
CV181035 5.3.3.4-08	制酸剤（Maalox Max [®] , ファモチジン, オメプラゾール）との相互作用試験	処置A：S 10 mg単回 処置B：S 10 mg + Ma 30 mL単回 処置C：S 10 mg + F 40 mg単回 処置D：O 40 mg, 4 日 処置E：S 10 mg + O 40 mg単回	処置A, B, C, E 期にそれぞれ単回投与, D 期に 4 日間反復投与（休薬期間はⅠ期及びⅡ期の後のみ 1 日ずつ設けた。）	健康成人	参考	海外
CV181052 5.3.3.4-09	ジゴキシンとの相互作用試験	S 10 mg単回 D 0.25～1 mg, 7 日 S 10 mg + D 0.25～1 mg, 7 日	Ⅰ期は単回投与, Ⅱ, Ⅲ期はそれぞれ 7 日間投与（休薬期間は, Ⅰ期とⅡ期の間は 1 日以上, Ⅱ期とⅢ期の間は 2 週間以上とした。）	健康成人	参考	海外
CV181053 5.3.3.4-10	ジルチアゼムとの相互作用試験	S 10 mg単回 Di 360 mg, 7 日+単回 S 10 mg + Di 360 mg 単回	10日間	健康成人	参考	海外
CV181059 5.3.3.4-11	リファンピシンとの相互作用試験	S 5 mg単回 R 600 mg, 5 日 S 5 mg + R 600 mg単回	7日間	健康成人	参考	海外
CV181067 5.3.3.4-12	健康成人女性における経口避妊薬の薬物動態に及ぼすサキサグリブチンの影響	避妊薬（有効成分）, 21 日, 導入期 避妊薬（不活性成分）, 7 日, 導入期 S 5 mg + 避妊薬（有効成分）, 21 日 避妊薬（有効成分）, 21 日 避妊薬（不活性成分）, 7 日	77日間	健康成人女性	参考	海外
CV181022 5.3.4.1-01	ケトコナゾール併用投与時のリンパ球数への影響	S 5 mg単回, 1 日目 S 20 mg単回, 1 日目 K 400 mg, 3～8 日目 S 5 mg単回, 9 日目 S 20 mg単回, 9 日目 S 20 mg 単回 + K 400 mg, 9 日目 K 400 mg, 10～11 日目	第 1 群 及 び 第 2 群：2 日間, 第 3 群：10 日間	健康成人	参考	海外

表 2.5-1 臨床試験一覧（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号		試験略名	投与量（/日）	投与期間	対象	評価/ 参考	実施 地域
臨床薬物動態試験	CV181031 5.3.4.1-02	単回及び反復経口投与時のリンパ球数、シアン化物及びチオシアン酸塩の生成への影響	プラセボ単回，S 40 mg 単回，プラセボ 7 日，S 40 mg 14 日 プラセボ単回，S 40 mg 14 日，プラセボ 7 日，S 40 mg 単回 プラセボ単回，S 10 mg 14 日，プラセボ 7 日，S 10 mg 単回 プラセボ 23 日	23 日間	健康成人	参考	海外
	CV181032 5.3.4.1-03	QT/QTc 評価試験	プラセボ 4 日 プラセボ 3 日 + Mo 400 mg 単回 S 10 mg 4 日 S 40 mg 4 日	各期 4 日間（各期の間の休薬期間は 2 日間以上）	健康成人	評価	海外
	262-003 5.3.4.2-01	2 型糖尿病患者に対する臨床薬理試験	5 mg	14 日間	2 型糖尿病患者 HbA1c 値 7.0% 以上 9.0% 未満	評価	日本
	CV181041ST 5.3.4.2-02	作用機序試験	5 mg，プラセボ	12 週間	2 型糖尿病患者 A1C 値 6.0% 以上 8.0% 以下	参考	海外
	CV181041LT 5.3.4.2-03	継続投与試験：作用機序試験	5 mg，プラセボ	長期投与期 104 週間（ST + LT で 116 週間）	2 型糖尿病患者 A1C 値 6.0% 以上 8.0% 以下	参考	海外
有効性及び安全性試験	262-001 5.3.5.1-01	第Ⅱ相 単独療法での用量反応試験	1，2.5，5 mg，プラセボ	12 週間	2 型糖尿病患者 HbA1c 値 7.0% 以上 10.0% 未満	評価	日本
	262-001 5.3.5.1-02	第Ⅱ/Ⅲ相 単独療法でのプラセボ対照二重盲検比較試験	2.5，5 mg，プラセボ	24 週間	2 型糖尿病患者 HbA1c 値 6.5% 以上 10.0% 未満	評価	日本
	CV181008 5.3.5.1-03	第Ⅱ相 単独療法での用量反応試験	「0 ～ 40 mg コホート」 2.5，5，10，20，40 mg，プラセボ 「0，100 mg コホート」 100 mg，プラセボ	「0 ～ 40 mg コホート」は 12 週間，「0，100 mg コホート」は 6 週間	2 型糖尿病患者 A1C 値 6.8% 以上 9.7% 以下	参考	海外
	CV181011ST 5.3.5.1-04	第Ⅲ相 単独療法での検証試験	2.5 mg 5 mg 10 mg 10 mg 非盲検 プラセボ	24 週間	2 型糖尿病患者 A1C 値 7.0% 以上 10.0% 以下（非盲検コホートは A1C 値 10.0% 超 12.0% 以下）	参考	海外
	CV181011LT 5.3.5.1-05	継続投与試験：第Ⅲ相 単独療法での検証試験	2.5 mg 5 mg 10 mg 10 mg 非盲検 プラセボ	長期投与期 42 カ月（ST + LT で 206 週間）	2 型糖尿病患者 A1C 値 7.0% 以上 10.0% 以下（非盲検コホートは A1C 値 10.0% 超 12% 以下）	参考	海外
	CV181038ST 5.3.5.1-06	第Ⅲ相 単独療法での投与タイミングを検討した試験	2.5 mg 午前 5 mg 午前 2.5/5 mg 午前 5 mg 午後 プラセボ	24 週間	2 型糖尿病患者 A1C 値 7.0% 以上 10.0% 以下	参考	海外

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5-1 臨床試験一覧（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号	試験略名	投与量（/日）	投与期間	対象	評価/ 参考	実施 地域
有効性及び 安全性試験	CV181038LT 5.3.5.1-07	継続投与試験：第Ⅲ相 単独療法 での投与タイミングを検討した 試験	2.5 mg 午前 5 mg 午前 2.5/5 mg 午前 5 mg 午後 プラセボ	長期投与期 12 カ 月（ST + LT で 76 週間）	2 型糖尿病患者 A1C 値 7.0% 以 上 10.0% 以下	参考 海外
	CV181040ST 5.3.5.1-08	第Ⅲ相 SU 薬との併用試験	S 2.5 mg + Gly S 5 mg + Gly プラセボ + Gly	24 週間	2 型糖尿病患者 A1C 値 7.5% 以 上 10.0% 以下	参考 海外
	CV181040LT 5.3.5.1-09	継続投与試験：第Ⅲ相 SU 薬との 併用試験	S 2.5 mg + Gly S 5 mg + Gly プラセボ + Gly	長期投与期 12 カ 月（ST + LT で 76 週間）	2 型糖尿病患者 A1C 値 7.5% 以 上 10.0% 以下	参考 海外
	CV181013ST 5.3.5.1-10	第Ⅲ相 チアゾリジン薬との併用 試験	S 2.5 mg + T S 5 mg + T プラセボ + T	24 週間	2 型糖尿病患者 A1C 値 7.0% 以 上 10.5% 以下	参考 海外
	CV181013LT 5.3.5.1-11	継続投与試験：第Ⅲ相 チアゾリ ジン薬との併用試験	S 2.5 mg + T S 5 mg + T プラセボ + T	長期投与期 12 カ 月（ST + LT で 76 週間）	2 型糖尿病患者 A1C 値 7.0% 以 上 10.5% 以下	参考 海外
	CV181014ST 5.3.5.1-12	第Ⅲ相 ビグアナイド薬との併用 試験	S 2.5 mg + M S 5 mg + M S 10 mg + M プラセボ + M	24 週間	2 型糖尿病患者 A1C 値 7.0% 以 上 10.0% 以下	参考 海外
	CV181014LT 5.3.5.1-13	継続投与試験：第Ⅲ相 ビグアナ イド薬との併用試験	S 2.5 mg + M S 5 mg + M S 10 mg + M プラセボ + M	長期投与期 42 カ 月（ST + LT で 206 週間）	2 型糖尿病患者 A1C 値 7.0% 以 上 10.0% 以下	参考 海外
	CV181039ST 5.3.5.1-14	第Ⅲ相 ビグアナイド薬との併用 試験（同時投与）	S 5 mg + M S 10 mg + M S 10 mg 単独 M 単独	24 週間	2 型糖尿病患者 A1C 値 8.0% 以 上 12.0% 以下	参考 海外
	CV181039LT 5.3.5.1-15	継続投与試験：第Ⅲ相 ビグアナ イド薬との併用試験（同時投 与）	S 5 mg + M S 10 mg + M S 10 mg 単独 M 単独	長期投与期 12 カ 月（ST + LT で 76 週間）	2 型糖尿病患者 A1C 値 8.0% 以 上 12.0% 以下	参考 海外
	CV181057 5.3.5.1-16	第Ⅲb 相 インスリンとの併用試 験	S 5 mg + I プラセボ + I	24 週間	2 型糖尿病患者 A1C 値 7.5% 以 上 11.0% 以下	参考 海外
	CV181062ST 5.3.5.1-17	第Ⅲb 相 腎機能障害患者を対象 に有効性を検討した試験	2.5 mg プラセボ	12 週間	中等度以上の 腎機能障害を 有する 2 型糖尿 病患者 A1C 値 7.0% 以 上 11.0% 以下	参考 海外
	CV181062LT 5.3.5.1-18	継続投与試験：第Ⅲb 相 腎機能 障害患者を対象に有効性を検討 した試験	2.5 mg プラセボ	長期投与期 40 週 間（ST + LT で 52 週間）	中等度以上の 腎機能障害を 有する 2 型糖尿 病患者 A1C 値 7.0% 以 上 11.0% 以下	参考 海外
	CV181066 5.3.5.1-19	第Ⅲb 相 持続血糖モニタリング 試験	S 5 mg + MX プラセボ + MX	4 週間	2 型糖尿病患者 A1C 値 7.0% 以 上 10.0% 以下	参考 海外

表 2.5-1 臨床試験一覧（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号	試験略名	投与量（/日）	投与期間	対象	評価/ 参考	実施 地域
有効性及び 安全性試験	CV181054 5.3.5.1-20	第Ⅲ相 SU 薬との比較試験	S 5 mg + M Gly 5～20 mg + M	52週間	2 型糖尿病患者 A1C 値 6.5% 超 10.0%以下	参考 海外
	CV181056 5.3.5.1-21	第Ⅲb 相 シタグリブチンとの比較試験	S 5 mg + M Sit 100 mg + M	18週間	2 型糖尿病患者 A1C 値 6.5% 超 10.0%以下	参考 海外
	262-002 5.3.5.2-01	第Ⅲ相 長期継続投与試験（262-001試験の継続試験）	2.5 mg 5 mg 262-001試験でプラセボ、262-002試験で本剤投与となった群 プラセボ/ 2.5 mg プラセボ/ 5 mg	262-001試験とあわせて52週間	2 型糖尿病患者 HbA1c 値 6.5%以上10.0%未満	評価 日本
	262-004 5.3.5.2-02	第Ⅲ相 単独療法での長期投与試験	5 mg	52週間	2 型糖尿病患者 HbA1c 値 6.5%以上10.0%未満	評価 日本
	262-005 5.3.5.2-03	第Ⅲ相 併用療法での長期投与試験	S 5 mg + SU薬 S 5 mg + A S 5 mg + B S 5 mg + T S 5 mg + G	52週間	2 型糖尿病患者 HbA1c 値 7.0%以上10.0%未満	評価 日本

S:サキサグリブチン, K:ケトコナゾール, M:メトホルミン, Gly:グリブライド, P:ピオグリタゾンD:ジゴキシン, Di:ジルチアゼム, R:リファンピシン, Sim:シンバスタチン, Ma : Maalox Max®, F:ファモチジン, O:オメプラゾール, Mo:モキシフロキサシン, T:チアゾリジン薬, I:インスリン, MX:メトホルミンXR, Sit:シタグリブチン, A:αグルコシダーゼ阻害剤, B:ビグアナイド薬, G:グリニド薬

2.5.1.9 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づいて実施した。また、国内における臨床試験は GCP に基づいて実施し、海外における臨床試験は ICH-GCP に基づいて実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

国内の臨床試験では、表 2.5.2-1 に示すようにいずれも黄色の 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg フィルムコーティング錠を使用した。市販予定製剤は 2.5 mg 錠及び 5 mg 錠であり、治験製剤の 2.5 mg 錠及び 5 mg 錠の■■■■■■■■■■のコーティング剤を変更し、色調を淡黄色（2.5 mg 錠）及び淡紅色（5 mg 錠）とした。

海外で実施した臨床薬理試験では 5 mg 及び 20 mg カプセル、5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg フィルムコーティング錠、及び内用液を用いた。5 mg 錠は国内の臨床試験で使用された 5 mg 錠と同一処方又は類似処方の治験薬が使用された。

表 2.5.2-1 国内臨床試験で用いたサキサグリプチン製剤及び市販予定製剤一覧

試験相	第Ⅰ相試験	第Ⅱ相試験	第Ⅲ相試験	市販予定製剤
使用製剤	1 mg 錠（黄）			
	2.5 mg 錠（黄）			2.5 mg 錠（淡黄）
	5 mg 錠（黄）			5 mg 錠（淡紅）
	10 mg 錠（黄）			

生物薬剤学試験の内訳を表 2.5.2-2 に示した。サキサグリプチンの生物薬剤学に関する臨床試験は米国において 2 試験を実施した（CV181036, CV181037）。

表 2.5.2-2 生物薬剤学試験の内訳

試験	試験数		
	国内	米国	総数
相対的バイオアベイラビリティ	0	2	2

2.5.2.1 相対的バイオアベイラビリティ

バイオアベイラビリティ試験として、5 mg 錠、10 mg 錠を用いた含量違いの相対的バイオアベイラビリティ試験（CV181036）を米国にて実施した。また、海外第Ⅱ相用量反応試験終了まで用いた 5 mg カプセルと海外第Ⅲ相試験で用いた 5 mg 錠との相対的バイオアベイラビリティ試験（CV181037）を米国にて実施した。なお、サキサグリプチン経口投与後の吸収率は高く（少なくとも約 75%）（CV181004, 2.7.2.2.2.4 項参照）、薬物動態試験からバイオアベイラビリティに関する十分な情報が得られたため、絶対的バイオアベイラビリティ試験は実施しなかった。

サキサグリプチン 5 mg 錠 × 2 と 10 mg 錠 × 1 は米国における相対的バイオアベイラビリティ試験において薬物動態に差がないことが確認されている（CV181036）。また、サキサグリプチン 5 mg 錠と 5 mg カプセルについては、相対的バイオアベイラビリティ試験において薬物動態に差がないことが確認されている（CV181037）。

2.5.2.2 製剤間の同等性

2.3.P.2.2.1 (2) (b) 国内で使用した治験用製剤及び市販予定製剤に示すように、国内で使用した治験用製剤間、治験用製剤と市販予定製剤、及び市販予定製剤間の生物学的同等性について、生物学的同等性試験ガイドラインに準じて溶出比較試験を実施した。その結果、治験用製剤 1 mg 錠 × 5 錠と治験用製剤 2.5 mg 錠 × 2 錠での水を試験液とした場合以外は、ガイドラインの同等性判定基準に適合した。

治験用製剤 1 mg 錠 × 5 錠と治験用製剤 2.5 mg 錠 × 2 錠の、水を試験液とした溶出比較試験の結果については、緩衝作用のない水を試験液としたときにのみ認められる現象に基づくことから、消化液等の分泌のある消化管において同様の現象が起こる可能性はないと考えられた。また、第 I 相試験 (262-001) において、治験製剤 1 mg 錠、2.5 mg 錠及び 5 mg 錠をそれぞれ 1 錠ずつ単独で投与した際の C_{max} 、 AUC_{24h} 、 AUC_{∞} は、いずれも投与量と良好な相関性を示した。

以上の結果に基づき、国内で使用した治験用製剤及び市販予定製剤は、生物学的に同等とみなされた。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

サキサグリブチンの臨床薬理関連試験としては、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及び臨床薬理試験を実施した。

ヒト生体試料を用いた試験として、血清蛋白結合試験 (2 試験)、ヒト肝ミクロソーム、ヒト肝細胞及びヒト発現系 CYP を用いた *in vitro* 代謝試験 (8 試験)、更にヒト大腸癌由来 Caco-2 細胞及び PAMPA を用いた吸収に関する膜透過試験、P 糖蛋白 (P-gp) や取り込みトランスポーターによる輸送試験 (6 試験) を実施した。

サキサグリブチンの臨床薬理試験は国内及び米国において 29 試験を実施した。表 2.5.3-1 に国別の臨床薬理試験の内訳を示した。

表 2.5.3-1 臨床薬理試験の内訳

試験	試験数		
	国内	米国	総数
健康成人における薬物動態及び薬力学的作用試験	1	6	7
患者における薬物動態及び薬力学的作用試験	3	2	5
内因性要因を検討した薬物動態試験	0	3	3
外因性要因を検討した薬物動態試験	1	11	12
母集団薬物動態解析試験	1	1	2

国内においては、健康成人を対象とした薬物動態及び薬力学的作用を検討する試験 (単回及び反復投与)、2 型糖尿病患者を対象とした薬物動態及び薬力学的作用を検討した試験 (反復投与)、外因性要因を検討した薬物動態試験 (食事の影響)、健康成人及び 2 型糖尿病患者を対象とした母集団薬物動態解析を実施した。

海外においては、健康成人を対象とした薬物動態及び薬力学的作用を検討する試験 (逐次用量漸増による単回投与、逐次用量漸増による反復投与、マスバランス、リンパ球数とシアン化物及びチオシアン酸塩の生成への影響、QT/QTc 評価)、2 型糖尿病患者を対象とした薬物動態及び薬

力学的作用を検討した試験（逐次用量漸増による反復投与，作用機序），内因性要因（年齢及び性別，腎機能，肝機能）を検討した薬物動態試験，外因性要因としての食事の影響，薬物相互作用〔CYP3A4/5 阻害薬，CYP3A4/5 基質，CYP3A4 及び P-gp 誘導薬，P-gp 基質，ビグアナイド薬（メトホルミン：OCT-1 及び OCT-2 基質），スルホニルウレア薬（グリブリド：CYP2C9 基質），チアゾリジン薬（ピオグリタゾン：CYP2C8 基質），制酸剤，経口避妊薬〕を検討した薬物動態試験を実施した。その他，健康成人及び 2 型糖尿病患者を対象とした母集団薬物動態解析を実施した。

2.5.3.1 吸収，分布，代謝，排泄

2.5.3.1.1 吸収

In vitro での Caco-2 細胞及び PAMPA による膜透過試験より，サキサグリブチンはヒト *in vivo* において経細胞ルートでの吸収は小さいと考えられた（報告書番号 019543，020774）。

サキサグリブチン 1～20 mg を空腹時経口投与したとき，投与後速やかに吸収され，サキサグリブチン及び活性代謝物である BMS-510849 の $C_{\max}$ はそれぞれ投与後 1 時間及び 2 時間以内に観察された（日本：262-001）。サキサグリブチンは経口投与後速やかに吸収され， $C_{\max}$ は通常投与後 2 時間以内に観察された（CV181001，CV181034）。

マスバランス試験の結果，総放射能の 74.9%が尿中に回収された。更に，投与された放射能の 22%は糞中に主に酸化代謝物として回収され，サキサグリブチンは極めて微量（投与量の 0.5%未満）であった。この糞中の酸化代謝物は全身循環により排泄された薬物関連化合物に由来すると考えられる。以上の結果から，サキサグリブチンはほぼ完全に吸収されることが示唆された（CV181004）。

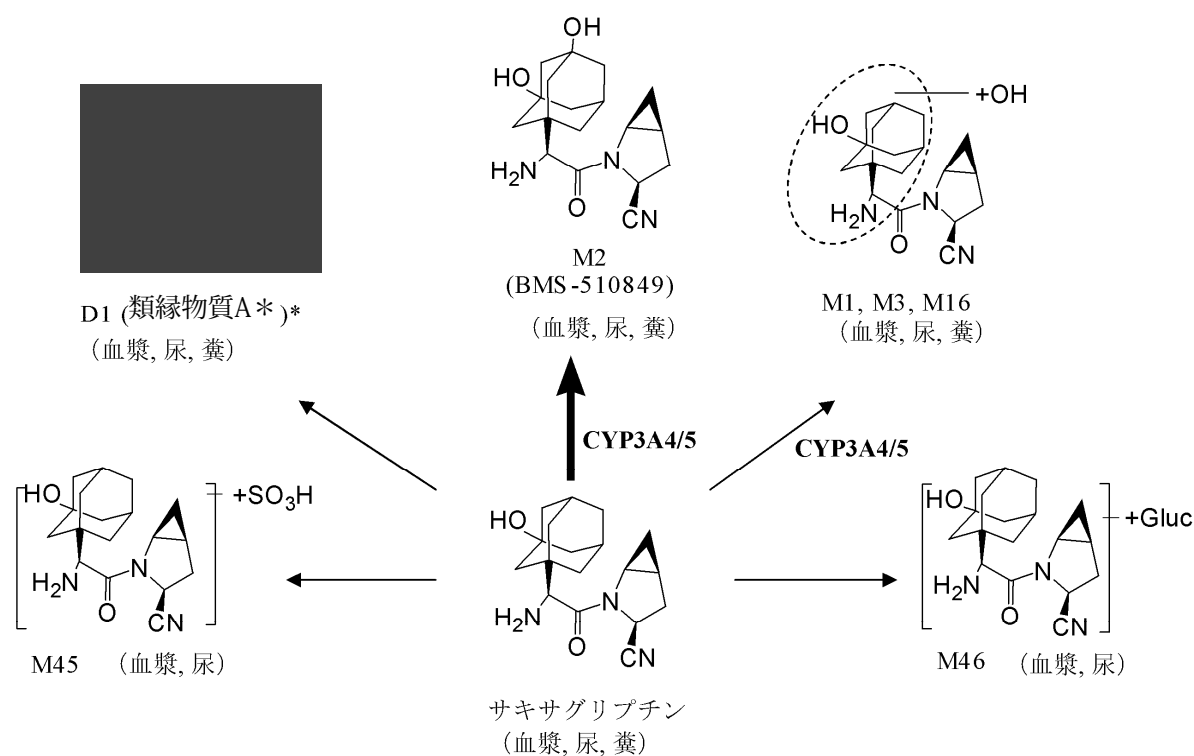
2.5.3.1.2 分布

^{14}C -サキサグリブチン単回経口投与後の全血中及び血漿中における総放射能の AUC 比から，サキサグリブチン関連化合物の赤血球中濃度は血漿中に比べて低かった（血漿中/全血中 AUC 比：1.2）（米国：CV181004）。サキサグリブチン及び活性代謝物 BMS-510849 の *in vitro* でのヒト血清における蛋白結合率は低く，平衡透析法ではいずれもほぼ 100%が遊離画分であり，限外濾過法でサキサグリブチンの血清蛋白結合率は 12%であった（報告書番号 021064，019514）。

2.5.3.1.3 代謝

ヒト肝ミクロソーム及びヒト発現系 CYP を用いた *in vitro* 試験結果から，サキサグリブチンは主に CYP3A4/5 により代謝されることが示された（報告書番号 019514，019515，020772）。一次代謝反応として，水酸化反応，グルクロン酸抱合化，硫酸抱合化，更にこれらの代謝反応を逐次受けた代謝物が確認された（報告書番号 019515，019514，020770）。ヒト CYP 代謝活性（CYP1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1，3A4）に対するサキサグリブチン及び活性代謝物 BMS-510849 の阻害作用は認められなかった（報告書番号 019526，019529）。また，サキサグリブチン及び活性代謝物 BMS-510849 のヒト CYP 酵素（CYP1A2，2B6，2C9，3A4）に対する誘導作用はほとんどないと考えられた（報告書番号 019527，019528）。健康成人（日本人）を対象とした試験で，

サキサグリプチン 5 mg 単回投与における活性代謝物 BMS-510849 の曝露量 (AUC_t) はサキサグリプチンより約 3 倍高値であった (262-001, 262-005)。サキサグリプチン 10 mg の 7 日間反復投与における活性代謝物 BMS-510849 の曝露量 (AUC_t) もサキサグリプチンより約 3 倍高値であった (262-001)。健康成人 (外国人) における単回経口投与の活性代謝物 BMS-510849 の曝露量 (AUC_{∞}) はサキサグリプチンより 3~7 倍高値であり (CV181001), 反復投与試験の活性代謝物 BMS-510849 の曝露量 (AUC_t) もサキサグリプチンより 2~3 倍高値であった (CV181010)。海外単回経口投与のみ 3~7 倍と少し高かったが, 日本人と外国人で活性代謝物 BMS-510849 への代謝比はほぼ同様と考えられた (CV181001)。健康成人 (外国人) を対象とした ^{14}C -サキサグリプチンのマスバランス試験の結果, 主要代謝物は活性代謝物 BMS-510849 であった (CV181004)。日本人での代謝比が同様であり, 薬物動態の結果は外国人での薬物動態の結果と類似していたことから (CTD 2.5.3.2), 日本人の主要代謝物は活性代謝物 BMS-510849 であると推定された。なお, *in vitro* での酵素結合試験から, 活性代謝物 BMS-510849 の DPP-4 阻害活性はサキサグリプチンの約 1/2 であることが示されている (930021121)。



同一の構造式への複数代謝物の記載は, それぞれの置換基の位置が決定されていないため。

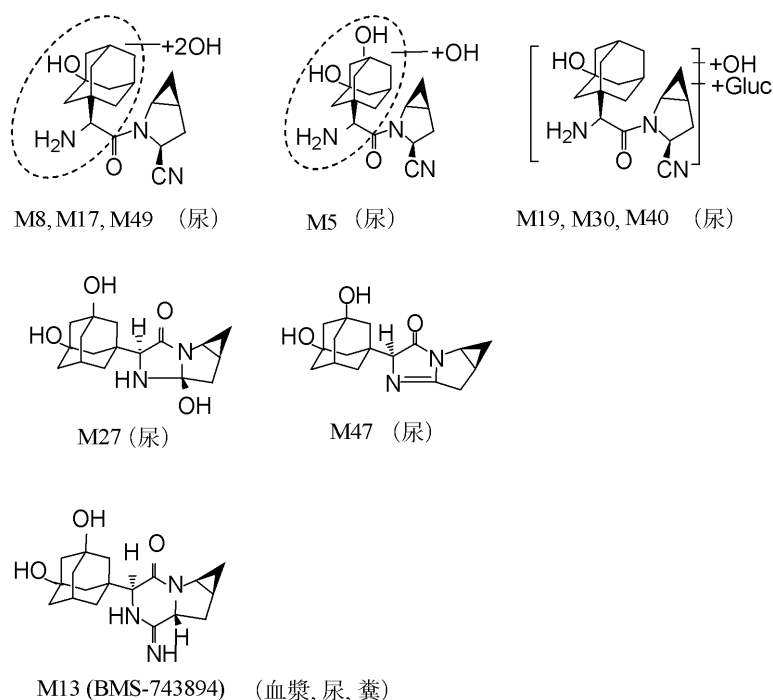
* D1 はサキサグリプチンの分解物として同定されている。

図 2.5.3-1

サキサグリプチンの一次代謝反応による代謝物と代謝経路

<資料番号 4.2.2.4-01 : Figure 2 より作成>

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた



同一の構造式への複数代謝物の記載は、それぞれの置換基の位置が決定されていないため。

図 2.5.3-2 サキサグリプチンの二次以降の代謝反応による代謝物

<資料番号 4.2.2.4-01 : Figure 2, 資料番号 4.2.2.7-02 : Figure 7 より作成>

2.5.3.1.4 排泄

国内での健康成人（日本人）を対象とした試験では、サキサグリプチン 10 mg 反復投与時の尿中排泄率はサキサグリプチンで 22.70～24.44%、活性代謝物 BMS-510849 で 26.33～27.61%であり、 CL_r (平均値)はサキサグリプチンで 12.12～13.66 L/h (202～227.7 mL/min)、活性代謝物 BMS-510849 で 5.357～5.856 L/h (89.28～97.6 mL/min) であった（日本：262-001）。海外試験のサキサグリプチンの CL_r (平均値) は ～230 mL/min、活性代謝物 BMS-510849 の CL_r は～100 mL/min であった（CV181001, CV181002, CV181010）。このことから、サキサグリプチン及び活性代謝物 BMS-510849 の体内からの消失には、腎排泄が寄与していることが示された。

健康成人（外国人）を対象に ^{14}C -サキサグリプチン 50 mg (91.5 μ Ci) を用いた試験の結果、総放射能の 74.9%は尿中から、22.1%は糞中から検出された。尿中に排泄された放射能のうち、サキサグリプチンとしては 23.53%、活性代謝物 BMS-510849 としては 35.74%であった。一方、糞中に排泄された放射能のうち、サキサグリプチンは 0.5%未満とごく微量であり、放射能の主体はサキサグリプチンの酸化代謝物であった。サキサグリプチンの主な排泄経路は尿中と考えられた（CV181004）。

国内及び海外試験での CL_r の値から、サキサグリプチンは糸球体ろ過及び尿細管分泌、活性代謝物 BMS-510849 は糸球体ろ過のみにより排泄されると推測された。

2.5.3.1.5 その他

^{14}C -サキサグリプチンの P-gp による輸送性の比は、MDR1 発現系細胞ではコントロール細胞に

比較して約 3 倍に増大することから、P-gp の基質であると推察されたが（報告書番号 022090）、¹²⁵I-プラゾシンをプローブとした発現系細胞膜を用いた *in vitro* 親和性試験では、サキサグリブチンと P-gp との親和性は弱かった（報告書番号 019514）。一方、活性代謝物 BMS-510849 は P-gp の基質ではなかった（報告書番号 022087）。また、*in vitro* 試験において、サキサグリブチン及び活性代謝物 BMS-510849 は各 SLC トランスポーター（Solute carrier transporter）（OATP, OAT, OCT, PEPT）の基質ではなかった（報告書番号 020771）。これらのことから、サキサグリブチン及び活性代謝物 BMS-510849 の取り込みや排出に対する SLC トランスポーターや P-gp の関与は小さいと考えられた。

2.5.3.2 薬物動態

2.5.3.2.1 健康成人

国内では、健康成人（日本人）にサキサグリブチン（1～20 mg）を単回経口投与したとき、サキサグリブチン及び活性代謝物 BMS-510849 の C_{max} , AUC_{24h} , AUC_{∞} , AUC_t は、用量依存的に増加した。サキサグリブチンの t_{max} （中央値）は 0.50～0.80 時間、 $t_{1/2,z}$ （平均値）は 4.869～8.986 時間であった。サキサグリブチン 10 mg 反復投与時では、サキサグリブチン及び活性代謝物 BMS-510849 の C_{max} 及び AUC_t は反復 1, 5, 7 日目でほぼ同様の結果であり、累積係数が一定であることから蓄積性は認められなかった（262-001）。

海外では、健康成人（外国人）にサキサグリブチンを単回経口投与したとき、 C_{max} は 2.5～50 mg の用量範囲で用量に比例して上昇し、75～100 mg では用量の増加比を超えて上昇した。 AUC_{∞} は 2.5～100 mg の用量範囲で用量に比例して上昇した。最大用量 100 mg 投与時の t_{max} （中央値）は 0.75 時間、 $t_{1/2,z}$ （平均値）は 2.3 時間であった。活性代謝物 BMS-510849 の C_{max} 及び AUC_{∞} は用量に比例して上昇したが、75～100 mg では用量の増加比ほど上昇しなかった（CV181001）。

健康成人（外国人）にサキサグリブチン 40～400 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、サキサグリブチンの C_{max} 及び AUC_t は用量に比例して上昇した。一方、活性代謝物 BMS-510849 の C_{max} 及び AUC_t は 40～300 mg の範囲で用量に比例して上昇したが、400 mg で用量の増加比ほど上昇しなかった。サキサグリブチン及び BMS-510849 のいずれも蓄積性は認められなかった（CV181010）。

2.5.3.2.2 2 型糖尿病患者

2 型糖尿病患者（日本人）にサキサグリブチン 5 mg を 1 日 1 回 14 日間投与したとき、サキサグリブチン及び活性代謝物 BMS-510849 の薬物動態パラメータ（ C_{max} , AUC_t , t_{max} , $t_{1/2,z}$ ）は投与 1 日目と投与 14 日目で同様であり、蓄積性も認められなかった。また、活性体合計の薬物動態パラメータ（ AUC_t ）も投与 1 日目と投与 14 日目で同様であった（262-003）

2 型糖尿病患者（外国人）にサキサグリブチン 2.5～50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したとき、サキサグリブチン及び活性代謝物 BMS-510849 の C_{max} 及び AUC_t は用量に比例して上昇したが、投与 1 日目と 14 日目におけるサキサグリブチン及び活性代謝物 BMS-510849 の曝露量に意味のある変化は認められなかったことから、蓄積性はないことが示された（CV181002）。

2.5.3.2.3 特殊な集団

2.5.3.2.3.1 腎機能低下の影響

腎機能障害患者（外国人）にサキサグリブチン 10 mg を単回経口投与したときのサキサグリブチン及び活性代謝物 BMS-510849 における AUC_{∞} 及び AUC_t は、腎機能の低下に伴い上昇し、 CL_r は低下した。

海外でのサキサグリブチン 10 mg（臨床推奨用量 5 mg の 2 倍）の長期臨床試験成績における安全性の結果と、サキサグリブチン及び活性代謝物 BMS-510849 の C_{max} 及び AUC_{∞} がそれぞれ腎機能正常者の 2 倍未満であることから、軽度腎機能障害患者（ CL_{cr} : 50～80 mL/min）におけるサキサグリブチンの用量調節は不要であると考えられる。

中等度腎機能障害患者（ CL_{cr} : 30～50 mL/min）でのサキサグリブチンの AUC_{∞} は腎機能正常者の 2 倍未満であったが、活性代謝物 BMS-510849 の AUC_{∞} は、腎機能正常者の 2.9 倍を示した。高度腎機能障害患者（ CL_{cr} : 30 mL/min 未満）でのサキサグリブチン及び活性代謝物 BMS-510849 の AUC_{∞} は腎機能正常者のそれぞれ 2.1 倍及び 4.5 倍であった。中等度及び高度腎機能障害患者では、サキサグリブチン及び（又は）活性代謝物 BMS-510849 の AUC が腎機能正常者に比べ 2 倍以上高かったことから、中等度及び高度腎機能障害患者（血液透析患者を含める）においてサキサグリブチンの用量として 2.5 mg を推奨する。なお、血液透析中の透析膜でのサキサグリブチン及び活性代謝物 BMS-510849 の除去率は投与量の 4% 及び 19% であったが、透析患者については、透析終了後の投与が推奨される（CV181019）。

2.5.3.2.3.2 肝機能低下の影響

肝機能障害患者（外国人）にサキサグリブチン 10 mg を単回経口投与したときのサキサグリブチンの AUC_{∞} は健康成人と比べて軽度、中等度、高度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類のそれぞれ A, B, C）で 10～77% 高く、また活性代謝物 BMS-510849 の AUC_{∞} は健康成人と比べて軽度、中等度、高度肝機能障害患者で 7～33% 低下したことから、肝機能低下に伴うサキサグリブチン代謝能の低下が示唆された。しかし、いずれの肝機能障害区分でもサキサグリブチンの曝露量は健康成人の 2 倍未満であり、活性代謝物 BMS-510849 の曝露量は健康成人に比べて低下していたことから、用量調節の必要はないと考えられた（CV181020）。

2.5.3.2.4 その他の内因性要因

2.5.3.2.4.1 年齢及び性別

健康成人（外国人）にサキサグリブチン 10 mg を単回経口投与した結果、高齢者でのサキサグリブチンの C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均値は、若年者と比較して、それぞれ 23%, 59% と高かった。この原因として複数の要因が考えられるが、 CL_{cr} 及び体重補正によりその差が小さくなったことから、その一因として加齢に伴う腎機能低下が考えられた。なお、サキサグリブチンの薬物動態に男女差は認められなかった（CV181018）。

2.5.3.2.4.2 日本人と外国人の薬物動態比較

日本人及び外国人の健康成人にサキサグリブチン 5 mg を空腹時単回経口投与したとき（日本：

262-001, 米国 : CV181001) , $C_{\max}$ [幾何平均値 (CV%)] はそれぞれ 18.425 ng/mL (18.0%) 及び 21 ng/mL (14%) , AUC_{∞} はそれぞれ 75.80 ng·h/mL (32.5%) 及び 63 ng·h/mL (23%) , $t_{1/2,z}$ (平均値 $\pm$ 標準偏差) はそれぞれ 6.471 ± 0.9797 時間及び 2.0 ± 0.3 時間であった。 $t_{1/2,z}$ を除き日本人と外国人で薬物動態パラメータは類似した。 $t_{1/2,z}$ の差は国内試験と海外試験での測定感度の違い (定量下限 : 国内試験で 0.1 ng·h/mL , 海外試験で 5.0 ng·h/mL) によると考えられる。

また, サキサグリブチンを単回経口投与したときの血漿中薬物濃度－時間推移を日本人と外国人で比較した結果, サキサグリブチン及び活性代謝物 BMS-510849 とともに, 日本人と外国人で投与量の調整が必要となるほどの顕著な差は認められなかった。

2.5.3.3 食事の影響

国内で健康成人 (日本人) にサキサグリブチン 5 mg を単回経口投与したとき, $C_{\max}$, AUC_{24h} , AUC_{∞} の空腹時投与に対する食後投与の幾何平均比は, サキサグリブチンでそれぞれ 0.9232, 1.142, 1.140, 活性代謝物 BMS-510849 でそれぞれ 0.9193, 0.9788, 0.9783 であり, 90%信頼区間はすべて 0.8~1.25 に含まれた。また, $t_{\max}$ において空腹時投与と食後投与で大きな違いは認められなかった (日本 : 262-005)。

海外で健康成人 (外国人) にサキサグリブチン 10 mg を食後 (標準高脂肪食) 投与した場合, 空腹時投与に比べ $C_{\max}$ に変化はなく, AUC_{∞} は 27%上昇した (CV181034)。また, サキサグリブチン 5 mg を食後 (標準高脂肪食) に投与した場合, $C_{\max}$ は 28%低下, AUC_{∞} は 32%上昇し, $t_{\max}$ は約 1.25 時間延長した (CV181001) が, この影響の程度は臨床的に重要なものではないと考えられた。

以上の結果から, 薬物動態の観点から, サキサグリブチンは空腹時投与, 食後投与のいずれも可能であると考えられる。

2.5.3.4 薬物相互作用

2.5.3.4.1 サキサグリブチンの CYP 又はトランスポーター活性への影響

CYP3A の基質であるシンバスタチンの 40 mg との併用 (CV181033) , CYP3A4 により一部代謝されるピオグリタゾンの 45 mg との併用 (CV181028) , CYP3A4 により代謝される経口避妊薬との併用 (米国 : CV181067) 試験の結果, サキサグリブチン 10 mg 投与によってシンバスタチン, ピオグリタゾン, 経口避妊薬の薬物動態 ($C_{\max}$ 及び AUC_t) にいずれも変化はなかった。

サキサグリブチンとの併用投与によって, ピオグリタゾン (CYP2C8 の基質でもある) (CV181028), グリブリド (CYP2C9 の基質) (CV181026), ジゴキシシン (P-gp の基質) (CV181052), メトホルミン (hOCT-1 及び hOCT-2 の基質) (CV181017) , ファモチジン (hOCT-1, hOCT-2, hOCT-3 の阻害薬), オメプラゾール (CYP2C19 及び CYP3A4 の基質, MRP-3 の誘導剤) (CV181035) の薬物動態に重要な影響は認められなかったことから, サキサグリブチンはこれらの CYP 又はトランスポーターによる取り込みや排泄を受ける薬物の薬物動態に変化を及ぼさないことが示唆された。

2.5.3.4.1.1 CYP3A 活性阻害・誘導によるサキサグリブチン薬物動態への影響

CYP3A4/3A5 及び P-gp トランスポーターの強力な阻害薬であるケトコナゾールの併用によって、サキサグリブチン単独投与時に比べてサキサグリブチンの C_{max} 及び AUC_{∞} はそれぞれ 62% 及び 145% 上昇し、活性代謝物 BMS-510849 の C_{max} 及び AUC_{∞} は 95% 及び 88% 低下した (CV181005)。CYP3A4/3A5 の阻害薬であるジルチアゼムとの併用によって、サキサグリブチン単独投与時に比べてサキサグリブチンの C_{max} 及び AUC_{∞} はそれぞれ 63% 及び 109% 上昇し、活性代謝物 BMS-510849 の C_{max} 及び AUC_{∞} は 43% 及び 34% 低下した。 C_{max} の上昇、及びモル換算したサキサグリブチンと活性代謝物 BMS-510849 の総曝露量 (AUC) の変化は 2 倍未満であった (CV181053)。

CYP3A4 を誘導するリファンピシンとの併用によって、サキサグリブチン単独投与時に比べてサキサグリブチンの C_{max} 及び AUC_{∞} はそれぞれ 53% 及び 76% 低下し、活性代謝物 BMS-510849 の C_{max} 及び AUC_{∞} はそれぞれ 39% 及び 3% 上昇したが、DPP-4 活性阻害率の $AUEC_{24h}$ (%inhibited.h) の平均値は併用投与時で 1603.97、単独投与時で 1711.61 であったことから、DPP-4 活性阻害率に影響は認められなかった (米国 : CV181059)。

以上から、サキサグリブチンを、CYP3A 活性を阻害又は誘導するジルチアゼム、リファンピシン、ケトコナゾールと併用投与するとき、薬力学的変化はないことが示唆されるため、サキサグリブチンの用量を調節する必要はないと考えられた。

2.5.3.4.1.2 制酸剤

制酸剤併用投与によるサキサグリブチンの薬物動態への影響を検討した。Maalox Max[®] 併用投与によりサキサグリブチンの C_{max} は 25.9% 低下したが、 AUC_t 及び AUC_{∞} に影響は認められなかった。同様に、活性代謝物 BMS-510849 の C_{max} も 27% 低下したが、AUC パラメータに変化は認められなかった。

ファモチジン併用投与によりサキサグリブチンの C_{max} は 13.7% 上昇したが、AUC パラメータに違いはみられず、また、活性代謝物 BMS-510849 の C_{max} も同程度上昇したが、AUC パラメータに変化は認められなかった。

オメプラゾール併用投与によりサキサグリブチン又は活性代謝物 BMS-510849 の薬物動態に変化は認められなかった (CV181035)。

2.5.3.5 薬力学的作用

2.5.3.5.1 血漿中 DPP-4 活性阻害

国内で健康成人 (日本人) を対象にサキサグリブチン 1~20 mg の単回経口投与したとき、血漿 DPP-4 活性は用量に依存して低下した。血漿 DPP-4 活性阻害率は投与後 1~2 時間で最大 (90% 以上) となり、投与後 24 時間でも 5 mg 群で 50% 以上、10 mg 及び 20 mg 群で 70% 以上であった。サキサグリブチン 10 mg 7 日間反復投与においても単回経口投与 (10 mg) と同様な血漿 DPP-4 活性阻害を示した (262-001)。2 型糖尿病患者 (日本人) を対象にサキサグリブチン 5 mg を 14 日間反復投与 (262-003)、1~5 mg を 12 週間反復投与 (262-001)、2.5 mg 及び 5 mg を 24 週間反復投与 (262-001) したときの DPP-4 活性についても、用量との関係、最大阻害時間、

阻害持続時間は健康成人での結果と同様であった。

海外で健康成人（外国人）を対象にサキサグリブチン 1～100 mg の単回経口投与にて投与後 24 時間における血漿中 DPP-4 活性に用量に依存した阻害がみられた（CV181001）。同様に健康成人（CV181010）及び 2 型糖尿病患者（CV181002）にサキサグリブチン 2.5～400 mg 14 日間経口投与により血漿中 DPP-4 活性の阻害がみられた。血漿中 DPP-4 活性の最大阻害時間はサキサグリブチン及び活性代謝物 BMS-510849 の $t_{\max}$ と一致する傾向がみられた。健康成人（CV181010）と 2 型糖尿病患者（CV181002）間で血漿中 DPP-4 活性阻害に差異は認められなかった。

以上の結果から、サキサグリブチン 5 mg 1 日 1 回投与した後の DPP-4 活性阻害は投与後 24 時間持続することが証明された。

健康成人（国内：262-001，海外：CV181001）及び 2 型糖尿病患者（国内：262-003，海外：CV181002）の血漿中サキサグリブチン濃度と DPP-4 活性阻害率の関係については、日本人と外国人との間で明らかな差異は認められなかった。

2.5.3.5.2 血漿中 GLP-1 濃度

健康成人（日本人）にサキサグリブチン 1～20 mg を食前投与したとき、サキサグリブチン群での血漿中活性型 GLP-1 濃度のベースラインからの変化量（平均値）はプラセボ群に比べて大きかったが、明確な用量依存性は示さなかった（262-001）。2 型糖尿病患者（日本人）を対象にサキサグリブチン 5 mg を 14 日間反復投与したとき、投与 14 日目の血漿中活性型 GLP-1 濃度は朝食後、夕食後ともに投与開始前日と比べて高く推移し、平均変化量は朝食後、夕食後ともに食事開始後 0.5 時間で最も大きかった（262-003）。2 型糖尿病患者を対象としたサキサグリブチン 1～5 mg の 12 週間反復投与においては、血漿中活性型 GLP-1 濃度のベースラインからの変化量（中央値）はサキサグリブチン群では用量に依存して大きくなる傾向が認められ、5 mg で最も大きかった（日本：262-001）。また、2 型糖尿病患者を対象としたサキサグリブチン 2.5 mg 及び 5 mg の 24 週間反復投与においても、24 週時における血漿中活性型 GLP-1 濃度の投与開始前日からの変化量は、プラセボ群では投与開始前日に比べて各測定時間の値にほとんど変化はなかったが、サキサグリブチン群で食事負荷後 30 分以降に血漿中活性型 GLP-1 濃度に上昇がみられた（日本：262-001）。

海外で健康成人（外国人）を対象にサキサグリブチンを食後投与したとき、血漿中活性型 GLP-1 濃度のベースラインからの平均変化量はプラセボ群に比べて概して大きかったが、用量に依存した影響は認められなかった（CV181001）。2 型糖尿病患者（CV181002）及び健康成人（CV181010）を対象に実施された用量漸増反復投与試験において、血漿中活性型 GLP-1 濃度はサキサグリブチン群でプラセボ群に比べて高かったが、用量に依存した明確な影響は認められなかった。いずれの海外試験においてもサキサグリブチン群ではプラセボ群に比べて 1.5～2.5 倍高い血漿中活性型 GLP-1 濃度を示したが、被験者間変動が大きく、用量に依存した影響は認められなかった。

以上の結果から、食後の血漿中活性型 GLP-1 濃度は、サキサグリブチンの用量に依存した増加はみられないものの、プラセボ群に比べて高かった。

2.5.3.5.3 血糖値

国内で健康成人（日本人）を対象に、サキサグリブチン 1～20 mg を単回投与及び 10 mg を 7

日間反復投与したとき、血糖値の投与前からの平均変化率は、朝食 30 分前単回及び反復（7 日目）投与では、すべての群において朝食後（投与後 1 時間）で最も高かった。また、朝食後である投与後 1～2 時間では、サキサグリブチン群での血糖値の変化率は、プラセボ群に比べて低く推移した（262-001）。2 型糖尿病患者を対象にサキサグリブチン 5 mg を朝食前に 14 日間反復投与（日本：262-003）したとき、投与 14 日目での食後血糖値は投与開始前日に比べて低く推移し、平均変化量は朝食後では食事開始後 1 時間、夕食後では食事開始後 0.75 時間及び 2 時間で最も大きかった。食後 1 時間及び 2 時間の血糖値は投与開始前日に比べて低下した。また、就寝中血糖値は投与開始前日と比べて低下したが、過度の低下は認められなかった。2 型糖尿病患者を対象に、サキサグリブチン 1 mg, 2.5 mg, 5 mg を朝食前に 12 週間経口投与（日本：262-001）、サキサグリブチン 2.5 mg 及び 5 mg を朝食前に 24 週間経口投与（日本：262-001）したとき、12 及び 24 週時の空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量はプラセボ群に比べてサキサグリブチン群でいずれも有意に低く、5 mg 群で最も低かった。また、24 週時の食後 2 時間血糖値のベースラインからの平均変化量はプラセボ群に比べてサキサグリブチン群で明らかに低く、5 mg 群で最も低かった。

海外でサキサグリブチンの血糖値に及ぼす影響を検討した結果、食後投与したときのいずれの用量（2.5～400 mg）でも 2 型糖尿病患者（CV181002）又は健康成人（CV181010）で血糖値にプラセボ投与時と比べて臨床的に重要な変化は認められなかった。明確な変化が認められなかった要因としては被験者数が少なかったこと（N = 6/群）又はパラメータ自体のばらつきによるものであることが考えられる。

以上の結果から、国内試験の結果については、サキサグリブチンにより食後血糖値、空腹時血糖値、就寝開始時血糖値とも低下したが、過度の血糖値の低下は認められなかった。一方、海外試験では、用量依存的な変化が認められなかった。

2.5.3.5.4 その他の薬力学的指標

DPP-4 阻害薬は、DPP-4 活性を阻害することにより血中インクレチン（GLP-1 及び GIP）濃度を上昇させ、膵 β 細胞の受容体を介して食後のインスリン分泌を増加させるとともに、グルカゴン分泌を抑制することが期待される。

国内で 2 型糖尿病患者（日本人）を対象にサキサグリブチン 5 mg を 14 日間反復投与したとき、投与 14 日目の血中 C ペプチド濃度は投与開始前日に比べてわずかに高く推移した。血中インスリン濃度は投与開始前日と投与 14 日目における各測定時点の値の個体差が大きく、またグルカゴン濃度は各測定時点の変化量の個体差が大きかったため、投与開始前日との明確な差は認められなかった（日本：262-003）。2 型糖尿病患者にサキサグリブチン 1～5 mg を 1 日 1 回朝食前に 12 週間反復投与したとき、12 週時（空腹時のトラフ）の C ペプチド、インスリン、グルカゴンのベースラインからの変化量はプラセボ群とサキサグリブチン群で明確な違いは認められなかった。12 週時（トラフ）の HOMA- β のベースラインからの平均変化量はサキサグリブチン群で上昇し、5 mg 群ではプラセボ群と比べて統計学的に有意な上昇が認められた。12 週時（トラフ）の HOMA-R のベースラインからの平均変化量にはサキサグリブチン群とプラセボ群間で有意な違いは認められなかった（262-001）。2 型糖尿病患者にサキサグリブチン 2.5 mg, 5 mg を 1 日 1 回 24 週間投与したとき、24 週時においてサキサグリブチン群ではプラセボ群と比べて、数値上は、食後 3

時間までの血中インスリン AUC 及び血中 C ペプチド AUC は増加し、食後 3 時間までの血中グルカゴン AUC は減少した (262-001)。健康成人 (日本人) を対象にサキサグリブチンを投与したとき、食事後の血漿中 GIP 濃度の投与前からの変化量は、単回投与時 (1~20 mg) 及び反復投与時 (10 mg) とも明確な違いは認められなかった (262-001)。

海外 (外国人) で、2 型糖尿病患者を対象にサキサグリブチン 2.5~50 mg を 1 日 1 回 14 日間投与 (米国 : CV181002) 及び健康成人を対象にサキサグリブチン 40~400 mg を 1 日 1 回 14 日間投与 (米国 : CV181010) したときの血清インスリン及び C ペプチド濃度は、サキサグリブチン群ではプラセボ群と比べて臨床的に重要な変化は認められなかった。この要因としては被験者が少数であったこと (N=6/群) 又はパラメータ自体のばらつきによるものであることが考えられた。第 III 相試験で、二重盲検にてサキサグリブチン 5 mg 1 日 1 回 12 週間反復投与により作用機序を検討した (CV181041)。サキサグリブチン治療により β 細胞機能の改善、HOMA-2 β の上昇、高血糖クランプ (IV-oral クランプ) 中のインスリン分泌 AUC の調整済み平均値の有意な改善 (プラセボ群との差 : 18.5%) がみられた。また、高血糖クランプ (IV クランプ) 中のインスリン分泌速度 AUC の変化率 (調整済み平均値) も同様に有意な改善がみられた。更にこの高血糖クランプ試験から、サキサグリブチン投与は空腹時及び食後におけるインスリン AUC 及び C ペプチド AUC を上昇させることが示された。この結果は OGTT で得られた結果、すなわち食後グルカゴン AUC の低下とよく一致した。

以上の結果から、サキサグリブチンは食後の血中インスリン及び C ペプチドを増加させ、食後血中グルカゴンを減少させることによりインスリン分泌を改善することが示唆された。

2.5.3.5.5 QTc への影響

海外にて実施された健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験においてサキサグリブチン 10 mg 又は 40 mg を 4 日間反復投与したとき、プラセボ群と比較して平均 QTc 変化量に有意な延長は認められなかった (CV181032)。また、国内で実施した健康成人を対象とした単回及び反復投与試験においても、サキサグリブチン又は活性代謝物 BMS-510849 の血漿中濃度上昇に伴う QT/QTc 間隔に及ぼす明らかな作用は認められなかった (262-001)。

2.5.3.6 特別な試験

2.5.3.6.1 リンパ球への影響

海外にて実施した 2 つの薬物相互作用試験において、両試験とも約 1/4~1/3 の健康成人に、サキサグリブチン初回投与 1~2 週間後の 2 回目の 100 mg 投与後に一過性リンパ球数減少に伴うインフルエンザ様症状 (頭痛、筋肉痛、発熱、悪寒) がみられた (米国 : CV181005, CV181017)。この現象を更に検討する目的で、サキサグリブチン 5~40 mg 連日及び (又は) 断続的投与、又は 20 mg とケトコナゾール併用投与を実施した (CV181031 試験及び CV181022 試験)。

両試験での最大用量又は曝露時に、7 又は 8 日ごとの断続的投与の場合にのみリンパ球数にやや減少及び一過性減少がみられたが、前述と同様なサキサグリブチン 100 mg の断続的な投与後にみられたインフルエンザ様症状に類した臨床的兆候や症状は全く観察されなかった。サキサグリブチンの断続的投与に伴うと思われるリンパ球数減少又はインフルエンザ様症状の機序は未だ不

明である。インフルエンザ様症状は第Ⅲ相試験でのサキサグリプチンの通常用量及び1日1回の高用量（400 mg）投与で発現はみられていない。

2.5.4 有効性の概括評価

国内及び海外で2型糖尿病に対するサキサグリプチンの有効性を評価した臨床試験を実施しているが、本項においては国内で有効性を検討した日本人症例に基づく臨床試験の成績を中心に記載する。国内でサキサグリプチンの有効性を検討した臨床試験の一覧を表 2.5.4-1 に示した。

表 2.5.4-1 有効性評価に用いた国内臨床試験一覧（評価資料）

分類	試験番号	試験略名	サキサグリプチンの用量	投与期間
単 独 療 法	262-001	第Ⅱ相 用量反応試験	1, 2.5, 5 mg	12 週間
	262-001	第Ⅱ/Ⅲ相 プラセボ対照二重盲検比較試験（検証試験）	2.5, 5 mg	24 週間
	262-002 ^a	第Ⅲ相 長期継続投与試験（262-001 試験の継続試験）	2.5, 5 mg	52 週間
	262-004	第Ⅲ相 長期投与試験	5 mg	52 週間
併 用 療 法	262-005	第Ⅲ相 長期投与試験	5 mg	52 週間

a 262-001 試験でプラセボが投与された被験者は、262-002 試験移行から4週間後に2.5 mg 又は5 mg に切替えた。

2.5.4.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

国内では、2型糖尿病患者を対象に、サキサグリプチンの有効性を検討するための臨床試験5試験（262-001, 262-001, 262-002, 262-004, 262-005）を実施した。このうち、単独療法の第Ⅱ相 用量反応試験（262-001）及び第Ⅱ/Ⅲ相 検証試験（262-001）は、いずれも多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、12週間（262-001）又は24週間（262-001）投与のプラセボ対照試験である。単独療法及び併用療法の長期投与試験〔262-002（262-001試験からの継続試験）、262-004, 262-005〕は、いずれも多施設共同、非盲検、非対照、52週間投与の長期投与試験である。

2.5.4.2 対象患者

単独療法試験（262-001, 262-001, 262-004）では、食事/運動療法で血糖コントロール不十分（262-001 試験：HbA1c 値7.0%以上10.0%未満, 262-001 及び262-004 試験：HbA1c 値6.5%以上10.0%未満）な2型糖尿病患者を対象とした。なお、262-001 試験の継続試験である262-002 試験では、262-001 試験で24週間投与を完了し、更に継続投与可能な被験者を移行の対象とした。

第Ⅱ相 用量反応試験（262-001）では、食事/運動療法による治療又は食事/運動療法継続下で経口血糖降下薬（1剤）の服用を8週間以上実施している患者を対象とした。なお、スクリーニング時に他の経口血糖降下薬を1剤服用していた患者に対しては、ウォッシュアウトを実施した。ウォッシュアウトの期間は8週間（チアゾリジン薬服用患者は12週間）とし、その間のHbA1c値の変動幅が1.0%以下であった患者を組み入れた。

第Ⅱ/Ⅲ相 検証試験（262-001）及び第Ⅲ相 長期投与試験（262-004）では、スクリーニング検査前から少なくとも 8 週間は食事/運動療法のみを実施している患者を対象とした。

併用療法の長期投与試験（262-005）では、食事/運動療法による治療に加え、他の経口血糖降下薬（SU 薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、チアゾリジン薬、グリニド薬）1 剤以上による治療を 12 週間以上実施しており、治験薬投与開始 2 週間前の検査時に血糖コントロール不十分（HbA1c 値 7.0%以上 10.0%未満）であった 2 型糖尿病患者を対象とした。投与開始 12 週以前から他の経口血糖降下薬を 1 剤のみ服用中の患者はそのまま治験に組み入れ、2 剤以上服用中の患者に対しては、併用する経口血糖降下薬 1 剤を残して 8 週間のウォッシュアウトを実施した後（チアゾリジン薬はウォッシュアウト不可）に、治験に組み入れた。なお、SU 薬を併用経口血糖降下薬とする場合は、治験薬投与開始 8 週前より SU 薬の減量を実施した。

また、262-001、262-001 及び 262-004 試験では、20 歳以上 75 歳未満の成人男女を対象としたが、262-005 試験では、市販後に想定される使用実態を反映させるため年齢の上限は設けず、心血管障害及び脳血管障害の既往歴又は合併症（糖尿病合併症を含む）を有する患者についても、除外基準に抵触しない限り組み入れ対象とした。

2.5.4.3 有効性成績

国内で実施されたすべての試験で、有効性評価の主要な測定項目として HbA1c 値（ベースラインからの変化量）を設定した。血糖コントロールに関する測定項目として、単独療法の検証試験（262-001、食事負荷試験を実施）では、空腹時血糖値、食後血糖 1 時間値、2 時間値、食後血糖値 AUC_{0-3h}（いずれもベースラインからの変化量）、用量反応試験（262-001、食事負荷試験を実施せず）では、空腹時血糖値及びグリコアルブミン、併用療法の長期投与試験（262-005）では、空腹時血糖値及び 1,5-AG とした。なお、日本糖尿病学会の糖尿病治療ガイドでは、HbA1c 値及び血糖値は糖尿病の診断に用いられているが、患者の糖代謝状態を総合的に判断する血糖コントロールの指標として HbA1c 値を重視し、食後 2 時間血糖値及び空腹時血糖値で補完すると述べられている。

また、DPP-4 阻害剤は、膵臓における活性型 GLP-1 を増強させることによって、膵 β 細胞の生存及び機能を促進することが示唆されており、長期的にはインスリン産生と膵島機能の改善が期待されている。単独療法の長期投与試験（262-004）以外の国内で実施された試験において、膵 β 細胞機能の評価指標である HOMA- β を血糖コントロール以外の有効性評価項目として設定した。

本項では、HbA1c 値、空腹時血糖値、食後 2 時間血糖値、HOMA- β を中心に記載し、その他の有効性評価項目に関する成績については、2.7.6.4.1、2.7.6.4.2、2.7.6.4.22～2.7.6.4.24 に示した。

2.5.4.3.1 単独療法（262-001、262-001）

単独療法のプラセボ対照二重盲検比較試験（262-001、262-001）の結果を以下に示した。なお、単独療法長期投与試験（262-002、262-004）の結果については、2.5.4.7 に示した。

(1) HbA1c 値

サキサグリプチン 1 mg、2.5 mg、5 mg 又はプラセボをそれぞれ 12 週間経口投与したときの 12 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量、及びサキサグリプチン 2.5 mg、5 mg 又はプラセ

ボをそれぞれ 24 週間経口投与したときの 24 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量を図 2.5.4.3-1 に示した。

用量反応試験 (262-001) では、主要評価項目である 12 週時 (LOCF) の HbA1c 値のベースラインからの変化量 (調整済み平均値 $\pm$ 標準誤差) は、プラセボ群 $-0.07 \pm 0.066\%$ に対し、サキサグリプチン 1 mg 群 $-0.58 \pm 0.065\%$ 、2.5 mg 群 $-0.68 \pm 0.066\%$ 、5 mg 群 $-0.88 \pm 0.069\%$ であり、すべてのサキサグリプチン群とプラセボ群との間に有意差が認められた (いずれも $p < 0.0001$, Dunnett 検定)。また、5 mg 群で最も HbA1c 値が低下し、プラセボ群との群間差は $-0.81 \pm 0.095\%$ (両側 95%信頼区間 $-1.03 \sim -0.58\%$) であった。

検証試験 (262-001) では、主要評価項目である 24 週時 (LOCF) の HbA1c 値のベースラインからの変化量 (調整済み平均値 $\pm$ 標準誤差) は、プラセボ群 $0.28 \pm 0.069\%$ に対し、サキサグリプチン 2.5 mg 群 $-0.25 \pm 0.068\%$ 、5 mg 群 $-0.33 \pm 0.067\%$ であり、いずれのサキサグリプチン群もプラセボ群との間に有意差が認められた (いずれも $p < 0.0001$, Dunnett 検定)。また、2.5 mg 群より 5 mg 群の方が HbA1c 値の低下が大きく、プラセボ群との群間差は $-0.61 \pm 0.096\%$ (両側 95%信頼区間 $-0.82 \sim -0.39\%$) であった。

また、治療目標達成率である HbA1c 値 6.5%未満達成率は、いずれの試験でも 5 mg 群が 2.5 mg 群よりも高い値を示した (2.7.3.2.1.1 参照)。

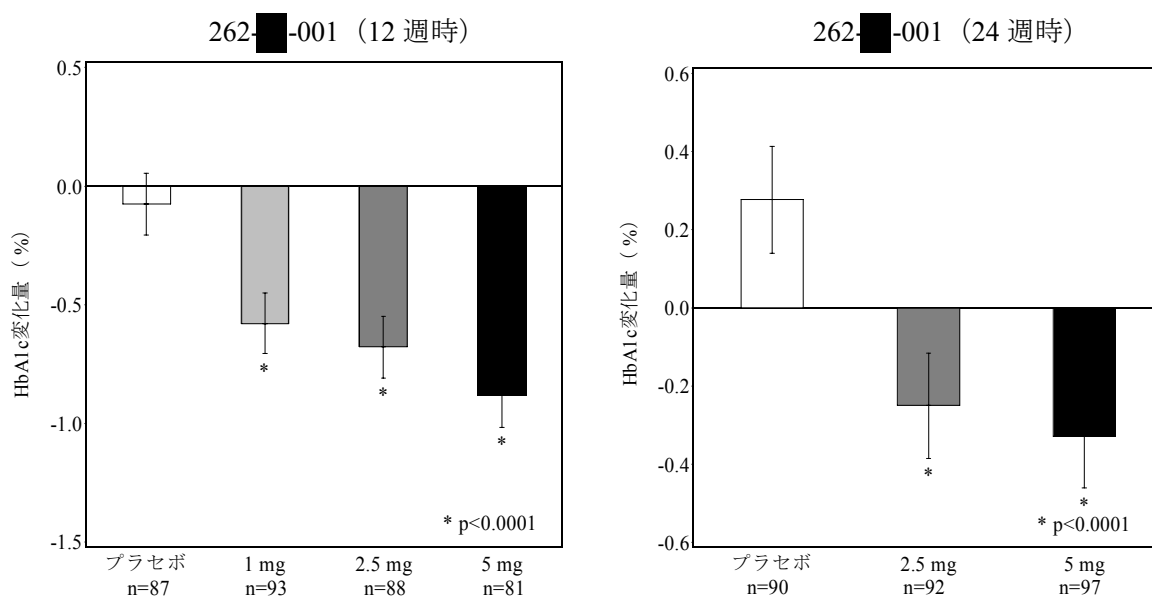


図 2.5.4.3-1 HbA1c 値のベースラインからの変化量

調整済み平均値及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.1-01 : 図 11.4-1, 5.3.5.1-02 : 図 11.4-1 より作成>

(2) 空腹時血糖値

用量反応試験 (262-001) では、12 週時 (LOCF) の空腹時血糖値のベースラインからの変化量 (調整済み平均値 $\pm$ 標準誤差) は、プラセボ群 0.9 ± 2.51 mg/dL に対し、サキサグリプチン 1 mg 群 -12.6 ± 2.42 mg/dL、2.5 mg 群 -12.0 ± 2.48 mg/dL、5 mg 群 -16.6 ± 2.59 mg/dL であり、いずれのサキサグリプチン群もベースラインからの低下が認められた。

検証試験（262-001）では、24 週時（LOCF）の空腹時血糖値のベースラインからの変化量（調整済み平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ群 3.2 ± 2.74 mg/dL に対し、サキサグリプチン 2.5 mg 群 -5.8 ± 2.72 mg/dL、5 mg 群 -7.0 ± 2.64 mg/dL であり、いずれのサキサグリプチン群もベースラインからの低下が認められた。

いずれの試験においても、5 mg 群で最も空腹時血糖値が低下した。

(3) 食後血糖値

用量反応試験（262-001）では、食事負荷試験を実施しなかったが、検証試験（262-001）では、テストミールを用いた食事負荷試験を実施し、食後血糖を評価した。

262-001 試験の 24 週時（LOCF）の食後 2 時間血糖値のベースラインからの変化量（調整済み平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ群 4.3 ± 4.26 mg/dL に対し、サキサグリプチン 2.5 mg 群 -9.5 ± 4.20 mg/dL、5 mg 群 -21.7 ± 4.08 mg/dL であり、いずれのサキサグリプチン群もベースラインからの低下が認められた。

なお、糖尿病患者においては、テストミールによる食事負荷後の血糖値のピークは食後 2 時間ではなく食後 1 時間であったとの報告があることから⁹、参考として食後 1 時間血糖値も検討した。262-001 試験の食後 1 時間血糖値のベースラインからの変化量（調整済み平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ群 4.2 ± 3.55 mg/dL に対し、2.5 mg 群 -27.4 ± 3.49 mg/dL、5 mg 群 -30.7 ± 3.39 mg/dL であり、いずれのサキサグリプチン群もベースラインからの低下が認められた。

(4) HOMA-β

用量反応試験（262-001）では、12 週時（LOCF）の HOMA-β のベースラインから変化量（調整済み平均値 ± 標準誤差）は、サキサグリプチン 1 mg 群 $3.62 \pm 1.581\%$ 、2.5 mg 群 $4.87 \pm 1.598\%$ 、5 mg 群 $5.91 \pm 1.638\%$ 、プラセボ群 $-0.06 \pm 1.648\%$ であり、プラセボ群でほとんど変化しなかったが、サキサグリプチン群では増加がみられた。

検証試験（262-001）では、24 週時（LOCF）の HOMA-β のベースラインからの変化量（調整済み平均値 ± 標準誤差）は、サキサグリプチン 2.5 mg 群 $3.64 \pm 1.443\%$ 、5 mg 群 $6.07 \pm 1.380\%$ 、プラセボ群 $0.58 \pm 1.447\%$ であり、プラセボ群に対してサキサグリプチン群の増加量は大きかった。

以上の結果より、主要評価項目である HbA1c 値のベースラインからの変化量について、サキサグリプチンのプラセボに対する優越性が示され、サキサグリプチンの単独療法による血糖降下作用が認められた。HbA1c 値、空腹時血糖値及び食後血糖値の変化量はいずれも 2.5 mg 群に比べて 5 mg 群の方がより低下し、治療目標達成率は 2.5 mg 群に比べて 5 mg 群の方がより高く、5 mg 投与でより高い効果が期待できると考えられた。

2.5.4.3.2 併用療法 (262-005)

併用療法長期投与試験 (262-005) の結果を以下に示した。他の経口血糖降下薬 (SU 薬, α -グルコシダーゼ阻害薬, ビグアナイド薬, チアゾリジン薬, グリニド薬) 併用下でサキサグリプチン 5 mg を 52 週間経口投与したときの各併用群における HbA1c 値のベースラインからの変化量の推移図を図 2.5.4.3-2～図 2.5.4.3-6 に示した。

(1) SU 薬併用群

HbA1c 値の実測値の平均値 $\pm$ 標準誤差は、ベースライン時 $8.05 \pm 0.052\%$ であったものが、投与開始 2 週時より低下し始め、12 週時には最低値 $7.47 \pm 0.062\%$ (ベースラインからの変化量: $-0.55 \pm 0.043\%$) となり、その後多少の増減を認めたものの安定して低下が持続し、24 週時には $7.63 \pm 0.065\%$ ($-0.37 \pm 0.046\%$) , 52 週時には $7.48 \pm 0.070\%$ ($-0.49 \pm 0.055\%$) であった。

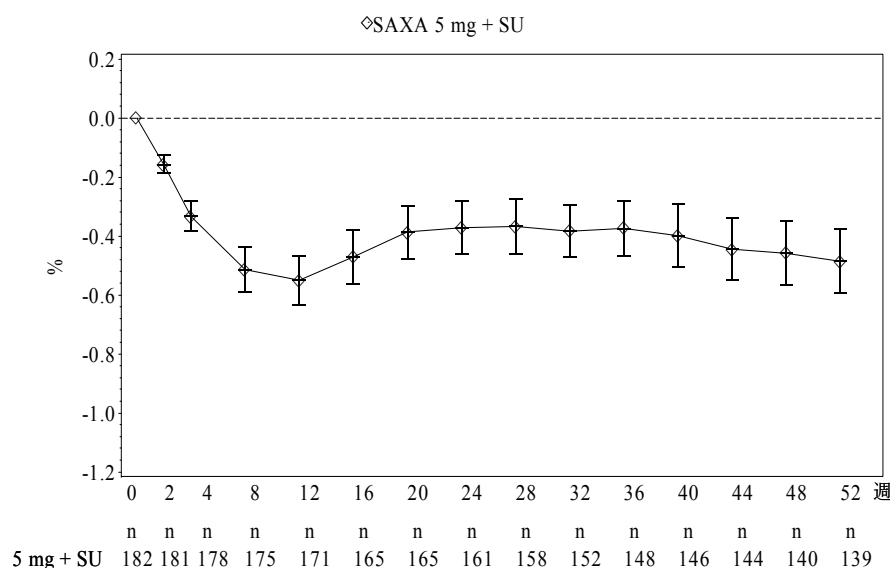


図 2.5.4.3-2 SU 薬併用時の HbA1c 値のベースラインからの平均変化量の推移

平均値及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.2-03 : 図 11.4-1>

(2) α -グルコシダーゼ阻害薬併用群

HbA1c 値の実測値の平均値 $\pm$ 標準誤差は、ベースライン時 $8.18 \pm 0.082\%$ であったものが、投与開始 2 週時より低下し始め、12 週時に $7.54 \pm 0.087\%$ (ベースラインからの変化量: $-0.62 \pm 0.066\%$) , 24 週時に $7.37 \pm 0.081\%$ ($-0.74 \pm 0.073\%$) となり、その後も低下傾向は持続し 44 週時には最低値 $7.19 \pm 0.078\%$ ($-0.90 \pm 0.075\%$) となり、52 週時には $7.28 \pm 0.092\%$ ($-0.82 \pm 0.084\%$) であった。

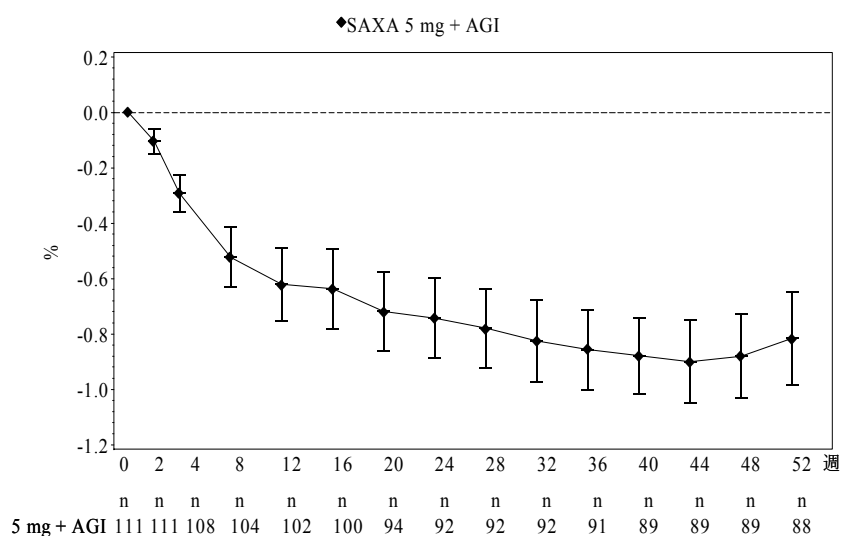


図 2.5.4.3-3 α -グルコシダーゼ阻害薬併用時の HbA1c 値のベースラインからの平均変化量の推移

平均値及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.2-03 : 図 11.4-2>

(3) ビグアナイド薬併用群

HbA1c 値の実測値の平均値 $\pm$ 標準誤差は、ベースライン時 $8.09 \pm 0.073\%$ であったものが、投与開始 2 週時より低下し始め、12 週時に $7.47 \pm 0.087\%$ （ベースラインからの変化量： $-0.56 \pm 0.066\%$ ）となり、その後多少の増減を認めたものの安定して低下が持続し 24 週時には $7.47 \pm 0.084\%$ （ $-0.52 \pm 0.072\%$ ）となり、48 週時には最低値 $7.24 \pm 0.077\%$ （ $-0.67 \pm 0.079\%$ ）となり、52 週時には $7.27 \pm 0.085\%$ （ $-0.62 \pm 0.083\%$ ）であった。

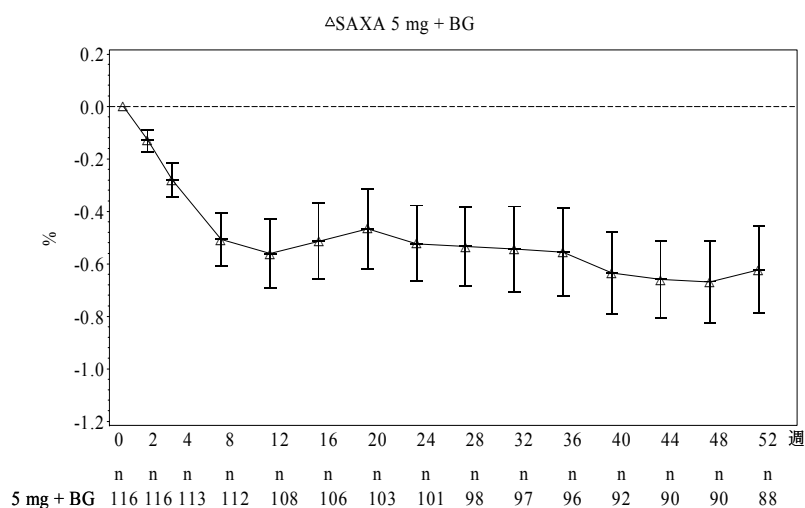


図 2.5.4.3-4 ビグアナイド薬併用時の HbA1c 値のベースラインからの平均変化量の推移

平均値及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.2-03 : 図 11.4-3>

(4) チアゾリジン薬併用群

HbA1c 値の実測値の平均値 ± 標準誤差は、ベースライン時 $8.24 \pm 0.090\%$ であったものが、投与開始 2 週時より低下し始め、12 週時に $7.61 \pm 0.102\%$ （ベースラインからの変化量： $-0.40 \pm 0.059\%$ ）となり、その後多少の増減を認めたものの安定して低下が持続し 24 週時には $7.62 \pm 0.114\%$ （ $-0.33 \pm 0.080\%$ ）となり、48 週時には最低値 $7.31 \pm 0.100\%$ （ $-0.54 \pm 0.083\%$ ）となり、52 週時には $7.35 \pm 0.111\%$ （ $-0.50 \pm 0.094\%$ ）であった。

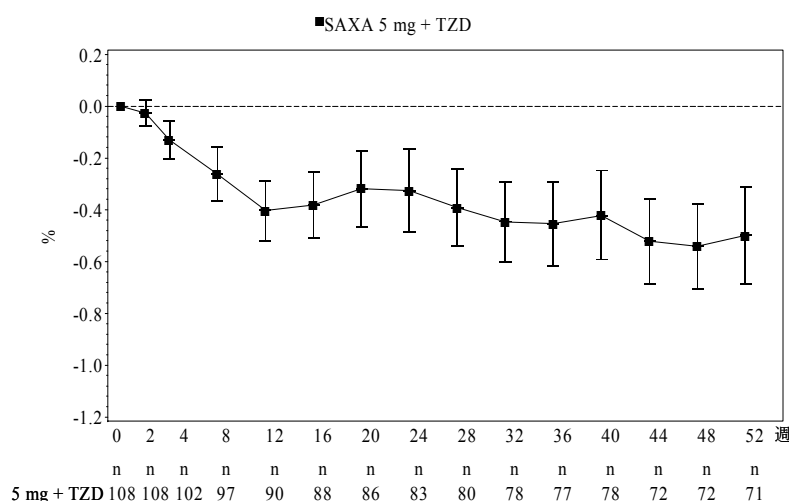


図 2.5.4.3-5 チアゾリジン薬併用時の HbA1c 値のベースラインからの平均変化量の推移

平均値及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.2-03 : 図 11.4-4>

(5) グリニド薬併用群

HbA1c 値の実測値の平均値 ± 標準誤差は、ベースライン時 $7.81 \pm 0.087\%$ であったものが、投与開始 2 週時より低下し始め、12 週時に $7.29 \pm 0.112\%$ （ベースラインからの変化量： $-0.53 \pm 0.086\%$ ）となり、その後多少の増減を認めたものの安定して低下が持続し 24 週時には $7.41 \pm 0.136\%$ （ $-0.34 \pm 0.116\%$ ）となり、48 週時には最低値 $7.17 \pm 0.122\%$ （ $-0.61 \pm 0.097\%$ ）となり、52 週時には $7.18 \pm 0.135\%$ （ $-0.59 \pm 0.114\%$ ）であった。

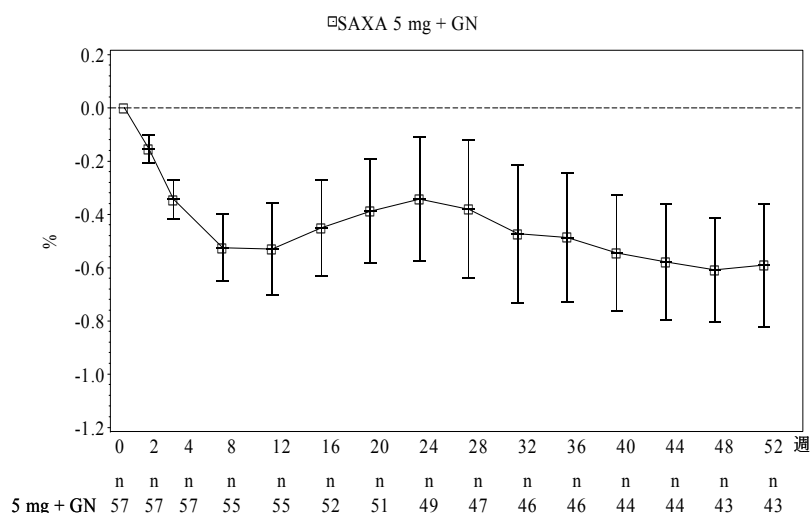


図 2.5.4.3-6 グリニド薬併用時の HbA1c 値のベースラインからの平均変化量の推移

平均値及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.2-03 : 図 11.4-5>

以上の結果より、いずれの併用群でも HbA1c 値は、サキサグリブチン併用開始後 2 週時より低下し始め、12 週時まで低下傾向は持続し、その後は多少の増減の違いを認めたものの一貫して低下が認められ、その効果は 52 週時まで維持された。52 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量は、SU 薬併用群 -0.49% 、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群 -0.82% 、ビグアナイド薬併用群 -0.62% 、チアゾリジン薬併用群 -0.50% 、グリニド薬併用群 -0.59% であり、これらの併用療法によるサキサグリブチンの上乗せ効果が認められたと考えられた。

また、いずれの併用群においても、空腹時血糖値はベースラインから低下し、HOMA- β は、ベースラインからの増加が認められた。当該試験では、食事負荷試験を実施しなかったが、24 週及び 52 週時に食後高血糖を反映する指標とされる 1,5-AG を測定したところ、いずれの時点でも上昇が認められた（2.7.3.2.1.2 参照）。

2.5.4.4 部分集団における結果の比較

単独療法のプラセボ対照二重盲検試験の 2 試験（262-001, 262-001）における主要評価項目（HbA1c 値のベースラインからの変化量）について、試験ごとに被験者背景によるサブグループ解析を行った。用量反応試験（262-001）は 12 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量（LOCF）を、検証試験（262-001）は 24 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量（LOCF）を用いて検討した。

併用療法の長期投与試験（262-005）については、糖尿病前治療薬数によるサブグループ解析を行った。

2.5.4.4.1 単独療法（262-001, 262-001）

262-001 試験（12 週時 LOCF）及び 262-001 試験（24 週時 LOCF）における HbA1c 値のベースラインからの変化量について、被験者背景項目として、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別

(男性, 女性), ベースラインの BMI (25 kg/m^2 未満, 25 kg/m^2 以上), ベースラインの HbA1c 値 (8%未満, 8%以上 9%未満, 9%以上), ベースラインの HOMA- β (30%未満, 30%以上), ベースラインの HOMA-R (1.6 以下, 1.6 超 2.5 未満, 2.5 以上), 糖尿病罹病期間 (3 年以下, 3 年超 5 年未満, 5 年以上), 糖尿病前治療薬 (有, 無) でサブグループ解析を行った (2.7.3.3.3 参照)。

いずれの試験においても, HbA1c 値のベースラインからの変化量は, 被験者背景項目のいくつかの層別因子間で多少の違いがみられたものの, 違いがみられた項目についてはプラセボ群と比較して大きな差ではないと考えられた。

2.5.4.4.2 併用療法 (262-005)

24 週時 LOCF の HbA1c 値のベースラインからの変化量について, 糖尿病前治療薬数 (1 剤, 2 剤以上) でサブグループ解析を行った (2.7.3.3.3(8)(b)参照)。

24 週時 (LOCF) において, 前治療薬数が HbA1c 値のベースラインからの変化量に影響を及ぼす可能性があると考えられたため, 更に 52 週間にわたる HbA1c 値の推移を検討した。

前治療薬数 1 剤のみのサブグループでは, いずれの併用群でもサキサグリブチン併用投与開始初期での HbA1c 値の反応性が高く, 12 週時までに一度低下のピークを迎えた。その後は併用群ごとに多少の増減の違いを認めたものの, いずれの併用群でも一貫して低下が認められ, 52 週時まで維持された。一方, 多くの併用群の前治療薬数 2 剤以上のサブグループでは, サキサグリブチン併用投与開始初期での HbA1c 値の反応性が 1 剤のみのサブグループと比べて高くはなかったものの, 低下傾向は 12 週時以降も持続し, 24 週時以降に低下のピークを迎えた。その後は併用群ごとに多少の増減の違いを認めたものの, いずれの併用群でも一貫して低下が認められ, 52 週時まで維持された。

2.5.4.5 推奨用法・用量

2.5.4.5.1 用法

国内の単回及び反復投与試験 (262-001) において, 日本人健康成人男性を対象にサキサグリブチン 1~20 mg を空腹時に単回投与したときの DPP-4 活性は, 投与後 1.5~2 時間で最も低下し, 90%以上阻害された。また, 投与後 24 時間でも 5 mg 群では 54.19%阻害された。

国内の 2 型糖尿病患者を対象にサキサグリブチン 5 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した試験 (262-003) において, 投与 14 日目における DPP-4 活性は, 投与 24 時間後において 67%以上阻害した。また, 投与 14 日目の血糖値は朝食後及び夕食後ともに臨床的に有意に低下し, 朝食後の血糖低下作用と夕食後の血糖低下作用は同様であった。

また, サキサグリブチンの薬物動態は食事の影響を受けないこと (2.5.3 参照), 食事の有無で薬物動態及び血漿中 DPP-4 活性に変化が認められないこと (262-005) から, サキサグリブチンは食前投与, 食後投与のいずれも可能であると考えられる。

以上より, サキサグリブチンの用法は「1 日 1 回」が妥当と考えられた。なお, 投与タイミングは, サキサグリブチンの作用機序を踏まえて, 食事に併せた食前又は食後が望ましいと考えられる。

2.5.4.5.2 用量

262-001 試験及び 262-001 試験のいずれにおいても、HbA1c 値のベースラインからの変化量及び血糖コントロールの治療目標となる HbA1c 値の 6.5%未満達成率は、5 mg 群が 2.5 mg 群よりも高い値を示した。更に、サキサグリブチン群の有害事象発現率はプラセボ群と同程度であり、用量増加に伴う発現率の上昇は認められなかったことから、臨床推奨用量は 5 mg と判断した。^{注)}

海外における腎機能障害者及び腎機能正常者男女を対象にサキサグリブチンの薬物動態を検討した結果、中等度以上の腎機能障害者では、血漿中濃度の上昇の程度から、半量の 2.5 mg が適切と考えられた。加えて、中等度から末期の腎機能障害を合併した 2 型糖尿病患者（血液透析患者含む）を対象としたサキサグリブチン 2.5 mg を 12 週間投与するプラセボ対照試験においても有効性が認められた。

したがって、中等度以上の腎機能障害患者に対しては投与量を通常用量 5 mg の半量である 2.5 mg とした。

^{注)} 予定する用法・用量については、専門協議を踏まえた機構からの指摘を受け入れ、以下のように変更した（下線部は追記箇所）。

「通常、成人にはサキサグリブチンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。」

2.5.4.6 特別な患者集団での有効性の検討

サキサグリブチン及び活性代謝物は主に腎臓から排泄されるため、腎機能障害者においては、排泄の遅延によりサキサグリブチン及び活性代謝物の血漿中濃度が上昇する。したがって、腎機能正常者と同程度の曝露量とするために、軽度腎機能障害者に対しては用量の調節は不要であるが中等度以上の腎機能障害者（血液透析患者含む）に対しては通常用量（5 mg）の半量（2.5 mg）に減量することが必要と考えられた。

そこで、腎機能障害の程度に応じて用量調節した際のサキサグリブチンの有効性を確認するために、中等度から末期の腎機能障害を合併した 2 型糖尿病患者（血液透析患者含む）を対象としたサキサグリブチン 2.5 mg を 1 日 1 回 12 週間投与するプラセボ対照試験（CV181062ST）を実施した。有効性の主要評価項目であるサキサグリブチン 2.5 mg の 1 日 1 回 12 週間投与時の HbA1c 値のベースラインからの低下量は、プラセボ群に対してサキサグリブチン 2.5 mg 群で有意に大きかった（群間差の調整済み平均値 -0.42%，95%信頼区間 -0.71～-0.12， $p = 0.007$ ）。中等度、高度腎機能障害又は末期の腎機能障害を合併した 2 型糖尿病患者（血液透析患者含む）においては、腎機能正常者と同程度の曝露量となるようにサキサグリブチンの投与量を半量に調節することで有効性が認められることが確認された。

2.5.4.7 効果の持続性に関する検討

(1) 単独療法（262-002, 262-004）

長期継続投与試験（262-002）は、国内の検証試験（262-001）に登録された被験者のうち、サキサグリブチン群で 24 週間の投与が完了し、継続投与可能な被験者を対象に、引き続き、

サキサグリブチンを28週間〔移行後4週間（28週時まで）は盲検下、28～52週時は非盲検下の計52週間〕投与した。

HbA1c 値、空腹時血糖値、食後血糖値のいずれの評価項目も、52週時までのすべての評価時点でベースラインからの低下が認められ、効果の持続が認められた。

なお、52週時の HbA1c 値のベースラインからの平均変化量は、2.5 mg 群 -0.51%、5 mg 群 -0.35%であった。治療目標達成率^注はいずれの群も若干の増減がみられたものの52週時まで上昇傾向が認められ、52週時の HbA1c 値 6.5%未満達成率が2.5 mg 群 21.5%、5 mg 群 24.3%であり、7.0%未満達成率が2.5 mg 群 40.4%、5 mg 群 44.0%であった。

長期投与試験（262-004）では、2型糖尿病患者（HbA1c 値 6.5%以上 10.0%未満）を対象にサキサグリブチン 5 mg を非盲検下で52週間投与した。

HbA1c 値及び空腹時血糖値のいずれの評価項目も、52週時までのすべての評価時点でベースラインからの低下が認められ、効果の持続が認められた。

なお、52週時の HbA1c 値のベースラインからの平均変化量は、-0.50%であった。治療目標達成率は、28週～32週時まで増加傾向がみられた以降は若干増減した。52週時の HbA1c 値 6.5%未満達成率が16.0%であり、7.0%未満達成率が39.7%であった。

(2) 併用療法（262-005）

HbA1c 値が7.0%以上 10.0%未満の2型糖尿病患者を対象として、他の経口血糖降下薬（SU 薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、チアゾリジン薬、グリニド薬）にサキサグリブチン 5 mg を1日1回52週間併用投与した。

すべての併用群について、HbA1c 値及び空腹時血糖値のいずれの評価項目も、52週時までのすべての評価時点でベースラインからの低下が認められ、効果の持続が認められた。

なお、52週時の HbA1c 値のベースラインからの平均変化量は、SU 薬群 -0.49%、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群 -0.82%、ビグアナイド薬併用群 -0.62%、チアゾリジン薬併用群 -0.50%、グリニド薬併用群 -0.59%であった。治療目標達成率はいずれの群も若干の増減がみられたものの52週時まで上昇傾向が認められた。52週時の HbA1c 値 6.5%未満達成率は、SU 薬併用群、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群、ビグアナイド薬併用群、チアゾリジン薬併用群、グリニド薬併用群のそれぞれで、7.9%、15.9%、12.5%、12.7%、25.6%であったが、7.0%未満達成率（投与期間を通じての最高値）では、それぞれ23.9%（25.3%）、40.9%（41.6%）、37.9%（37.9%）、45.7%（45.7%）、34.1%（41.5%）と上昇がみられた。

^注 HbA1c 値 6.5%未満達成率は、ベースライン時の HbA1c 値が 6.5%以上の被験者を対象、7.0%未満達成率はベースライン時の HbA1c 値が 7.0%以上の被験者を対象とした。

2.5.4.8 有効性の結論

- 第Ⅱ相 用量反応試験 (262-001) において、2 型糖尿病患者を対象としてサキサグリプチン 1 mg, 2.5 mg, 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与した結果、サキサグリプチン群でプラセボ群と比較して有意な HbA1c 値の低下が認められ、5 mg において最も高い有効性がみられた。
- 第Ⅱ/Ⅲ相 検証試験 (262-001) において、2 型糖尿病患者を対象としてサキサグリプチン又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間経口投与した結果、サキサグリプチン 2.5 mg 及び 5 mg 群でプラセボ群と比較して有意な HbA1c 値の低下が認められ、プラセボに対する優越性が検証された。
- 単独療法のプラセボ対照二重盲検比較試験 (262-001, 262-001) において、HbA1c 値、空腹時血糖値及び食後 2 時間血糖値のベースラインからの変化量、並びに HbA1c 値 6.5% 未満達成率について、2.5 mg 群より 5 mg 群で高い有効性が認められたことから、臨床推奨用量は 5 mg であると考えた。
- 単独療法の長期投与試験 (262-002, 262-004) において、HbA1c 値、空腹時血糖値、食後血糖値のいずれも 52 週時までのすべての評価時点でベースラインからの低下が認められ、52 週間にわたって良好な血糖コントロールが維持された。
- 併用療法の長期投与試験 (262-005) において、有効性の主要なパラメータである HbA1c 値は、いずれの併用薬群 (SU 薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、チアゾリジン薬、グリニド薬) でもサキサグリプチン併用開始後 2 週時より低下し始め、12 週時まで低下傾向が持続し、その後も一貫して低下が認められ、52 週間にわたって良好な血糖コントロールが維持された。
- サキサグリプチン単独及び併用療法により HOMA- β の改善がみられたことから膵 β 細胞機能保護作用を有することが示唆された。

以上より、日本人の 2 型糖尿病患者を対象とした国内試験において、サキサグリプチン 1 日 1 回 5 mg の単独投与及び他の経口血糖降下薬との併用投与により、良好な血糖コントロールが認められた。また、この血糖コントロール改善効果は長期間維持された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価試験及び安全性評価の概観

国内では、食事/運動療法で効果不十分な2型糖尿病患者に対するサキサグリブチンの安全性を6試験の成績に基づいて評価した。単独療法試験としては、用量反応試験(262-001, 12週投与)、プラセボ対照二重盲検比較試験(262-001, 24週投与)、262-001試験からの継続試験(262-002, 262-001試験と合わせて52週投与)、長期投与試験(262-004, 52週投与)及び臨床薬理試験(262-003, 2週投与)の5試験を実施した。併用療法試験としては、2型糖尿病患者を対象とした併用療法長期投与試験(262-005, 52週投与)の1試験を実施した。国内試験の概要を図2.5.5-1に示した。

海外では、2型糖尿病を適応症として2008年に米国及び欧州の規制当局に承認申請を行い、2009年に承認され、定期的安全性最新報告(Periodic Safety Update Report: 以下、PSUR)第6版までに推定曝露患者数として1,369,428人の患者に投与された(2.7.4.6.1及び2.7.4.6.2参照)。サキサグリブチンの安全性を広く評価するために、国内試験に加え海外試験(臨床薬理試験を除く2型糖尿病患者を対象とした最長206週の長期継続投与試験を含めた計13試験)で得られた安全性データを日本人の2型糖尿病患者における安全性評価に利用するための参考資料とした。海外試験の概要を図2.5.5-2、図2.5.5-3に示した。なお、海外試験に関しては、国内試験と用法が同様である主要な5試験(CV181011, CV181038, CV181014, CV181040及びCV181013)の結果を中心に提示した。

海外で実施した単独療法の試験結果については、2型糖尿病患者を対象として実施した単独療法のプラセボ対照試験(24週投与)であるCV181011ST試験(第Ⅲ相 単独療法での検証試験)及びCV181038ST試験(第Ⅲ相 単独療法での投与タイミングを検討した試験)を統合して示した。また、それぞれの長期継続投与試験(二重盲検期と合わせて全治験期間76週もしくは206週)の結果も合わせて示した。

併用療法については、2型糖尿病患者を対象として実施した併用療法のプラセボ対照試験であるCV181014試験(第Ⅲ相 ビグアナイド薬との併用試験)、CV181040試験(第Ⅲ相 SU薬との併用試験)及びCV181013試験(第Ⅲ相 チアゾリジン薬との併用試験)の二重盲検試験(24週投与)及び長期継続投与試験(二重盲検期と合わせて全治験期間76週もしくは206週)の結果をそれぞれ示した。

上記5試験の他に、臨床使用の状況等を踏まえCV181062試験(第Ⅲb相 腎機能障害患者を対象に有効性を検討した試験)、CV181056試験(第Ⅲb相 シタグリブチンとの比較試験)及びCV181057試験(第Ⅲb相 インスリンとの併用試験)の結果についても「その他の注目した試験」として示した。また、それ以外の臨床試験として、CV181008試験(第Ⅱ相 単独療法での用量反応試験)、CV181041試験(作用機序試験)、CV181039試験[ビグアナイド薬との併用試験(同時投与)]、CV181066試験(第Ⅲb相 持続血糖モニタリング試験)、CV181054試験(第Ⅲ相 SU薬との比較試験)については、「その他の臨床試験」として提示した。

海外で実施した臨床薬理試験であるCV181032試験は、健康成人を対象としたサキサグリブチンのQTc間隔に対する影響を検討した試験であることから、日本人患者のQTc延長のリスク評価

に用いた。

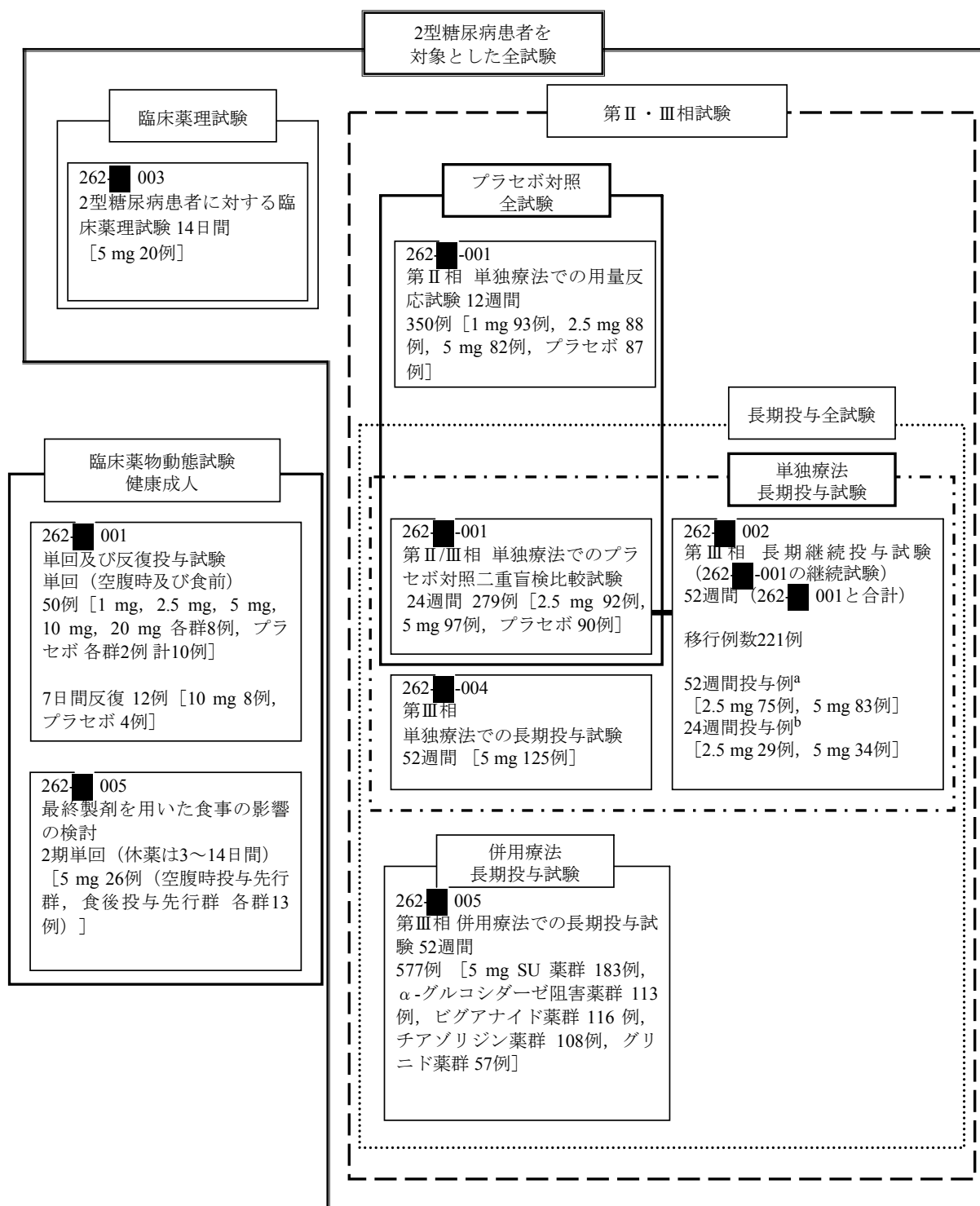


図 2.5.5-1 国内試験の概要

[] : 投与量及び投与例数

a : 262-0001 試験のサキサグリプチン群で同じ用量で継続投与された被験者

b : 262-0001 試験においてプラセボ群, 262-0002 試験でサキサグリプチン投与へ移行した被験者

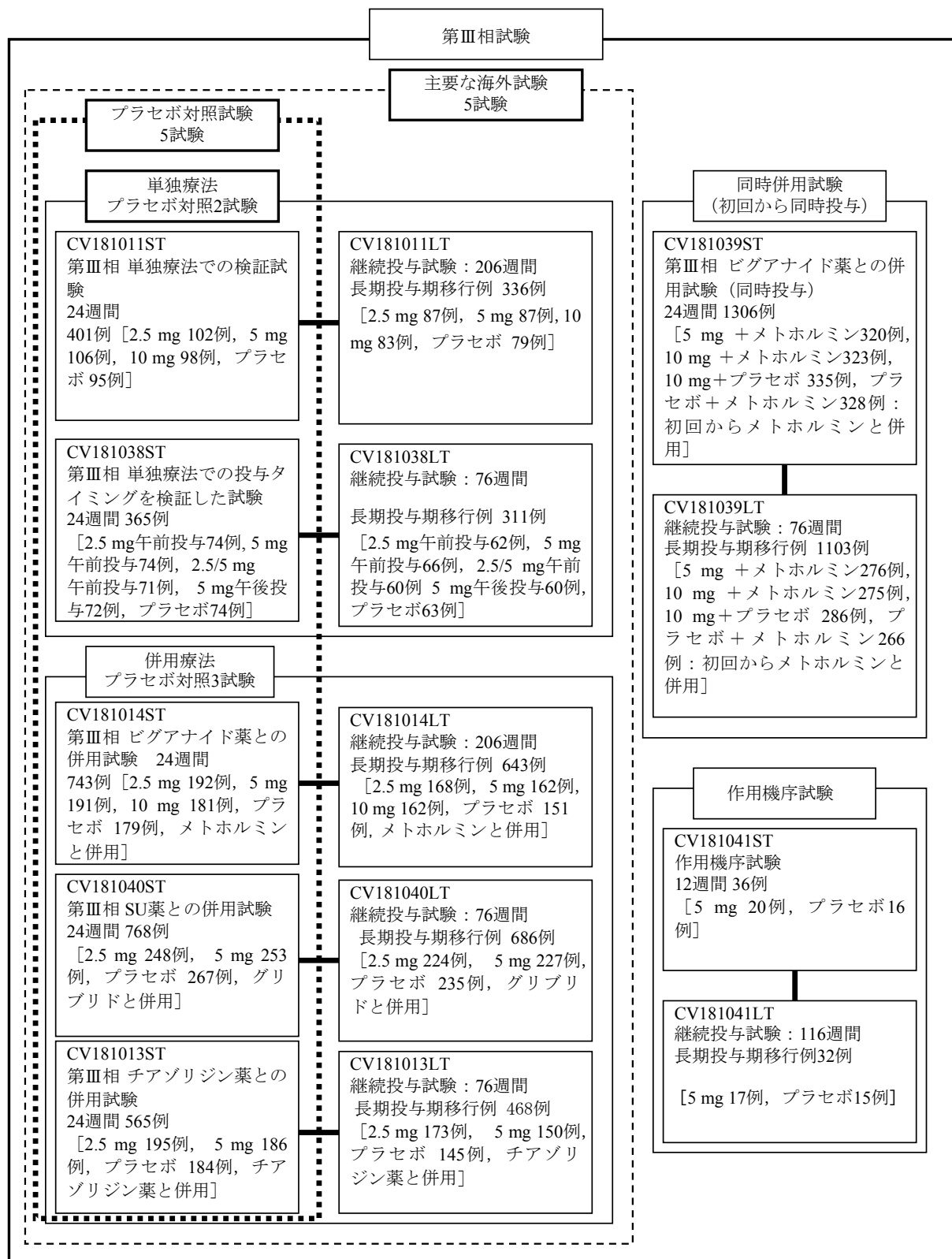


図 2.5.5-2 海外試験の概要（1）

[] : 投与量及び投与例数

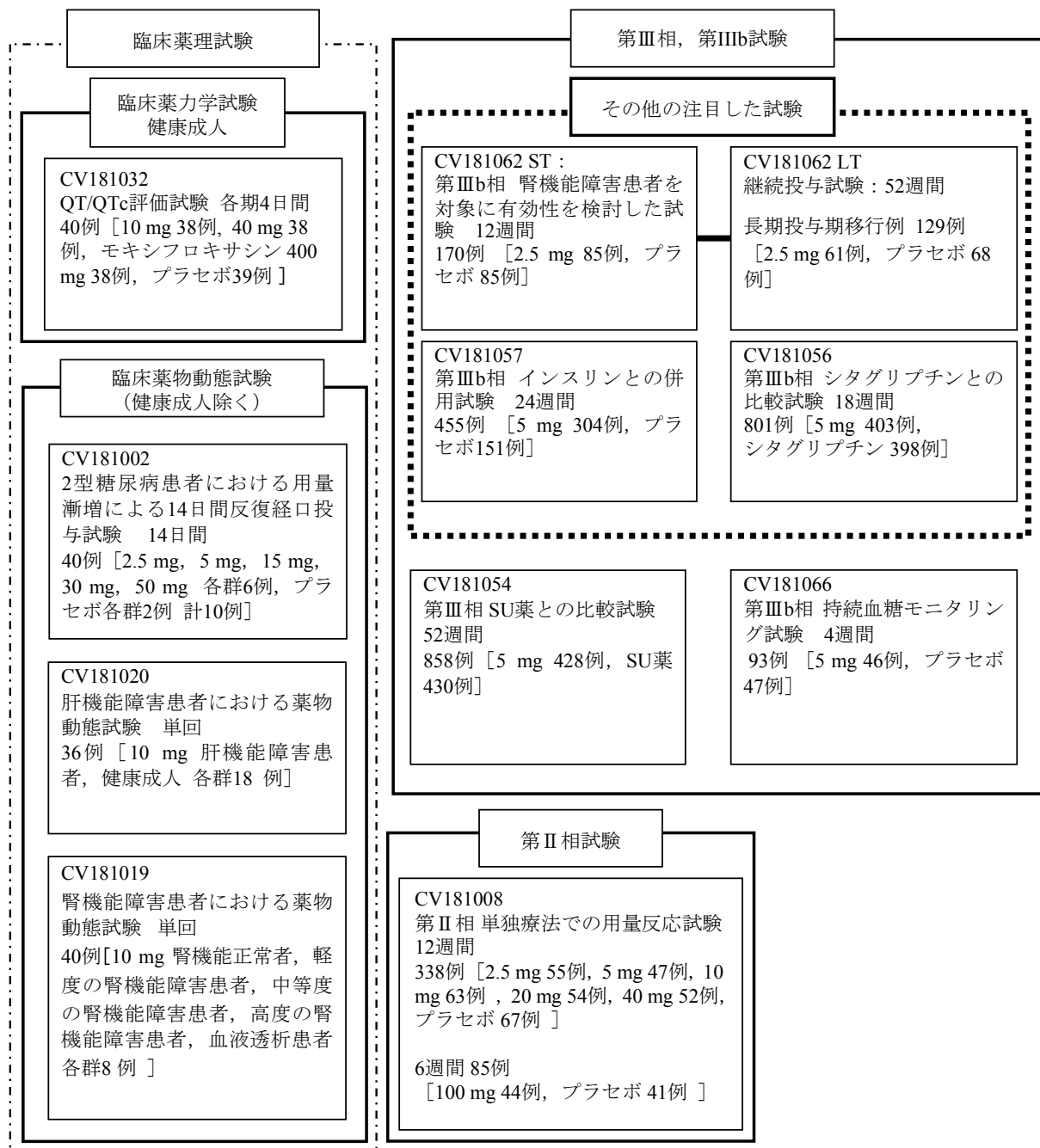


図 2.5.5-3 海外試験の概要 (2)

[] : 投与量及び投与例数

2.5.5.2 安全性評価の方法

サキサグリブチンの安全性評価は、国内及び海外臨床試験のいずれも、有害事象、臨床検査、バイタルサイン[血圧, 脈拍数, 体温(海外試験及び 262-005 試験では体温を計測していない)], 体重, 12 誘導心電図検査等により行った。

国内の 2 型糖尿病患者に対するサキサグリブチンの安全性を評価するために統合解析を実施した。サキサグリブチンの安全性をプラセボと比較して検討するために「プラセボ対照全試験」、長期投与した際の安全性を検討するために「長期投与全試験」の結果を提示した。

「プラセボ対照全試験」は、262-001 試験（第Ⅱ相 用量反応試験）及び 262-001 試験（第Ⅱ/Ⅲ相 単独療法でのプラセボ対照二重盲検比較試験）の安全性データを統合して提示した。上記 2 試験は投与期間が異なるために、各試験での安全性成績についても提示した。

「長期投与全試験」は、単独療法の長期投与試験である 262-002 試験〔第Ⅲ相 長期継続投与試験（262-001 からの継続試験）〕及び 262-004 試験の安全性データの統合結果と併用療法の長期投与試験である 262-005 試験を併記した。

なお、有害事象の項では、上記 5 試験に加え 262-003 試験（2 型糖尿病患者に対する臨床薬理試験）を加えた「2 型糖尿病患者を対象とした全試験」の統合解析結果についても提示した。

また、海外の 2 型糖尿病患者に対する安全性を評価するために、欧米での申請時の統合解析及び主要な試験の総括報告書の結果を提示した。

欧米での申請時の「単独療法統合解析」は、2 型糖尿病患者を対象として実施した単独療法のプラセボ対照試験である CV181011 試験（第Ⅲ相 単独療法での検証試験）及び CV181038 試験（第Ⅲ相 単独療法での投与タイミングを検討した試験）の二重盲検期（24 週投与）の安全性データを統合した。また、「プラセボ対照統合解析」は、上記 2 試験に加え、併用療法のプラセボ対照試験である CV181014 試験（第Ⅲ相 ビグアナイド薬との併用試験）、CV181040 試験（第Ⅲ相 SU 薬との併用試験）及び CV181013 試験（第Ⅲ相 チアゾリジン薬との併用試験）の二重盲検期（24 週投与）の安全性データを統合した。更に、二重盲検期から 12 ヶ月あるいは 42 ヶ月のそれぞれの長期継続投与試験の結果も合わせて示した。

国内試験で認められた有害事象は、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J：Medical Dictionary for Regulatory Activities/J）ver. 14.0 で読み替え、器官別大分類（SOC：System Organ Class）及び基本語（PT：Preferred Term）に基づいて集計した。

海外試験で認められた有害事象についても MedDRA を用いてコーディングしたが、各試験の治験総括報告書の作成時期により MedDRA のバージョンが異なるため、作成時に使用した MedDRA のバージョンに基づいて日本語に翻訳した。欧米での承認申請時に実施した統合解析については、承認申請時のバージョンであった MedDRA ver 10.1 に基づいて集計した。

2.5.5.3 長期投与時の安全性評価について

経口血糖降下薬のガイドラインにおいて、単独療法の長期投与時の安全性評価として 6 ヶ月以上投与された被験者が 300 例以上、1 年以上投与された症例が 100 例以上必要であるとされている。国内試験に加えて欧米での申請時に用いられた海外試験データの活用を検討するため、国内外の PK、PK/PD 及び試験背景を比較し妥当性を検討した。2.5.3.2.4.2 及び 2.5.3.5.1 で示したとおり、日本人と外国人で薬物動態と DPP-4 阻害活性が大きく異なること、海外で実施された単独療法のプラセボ対照 2 試験における選択基準等は、国内で実施された単独療法の試験と大きな違いがなく、対象集団が大きく異なること（表 2.7.3.1-2 及び 2.7.3.1-3 参照）から、海外で実施された単独療法のプラセボ対照 2 試験を日本人に対する 6 ヶ月投与時における安全性を評価する際に利用可能と考えた。

本申請において、日本人へサキサグリプチン 5 mg を長期投与した際の安全性評価対象例数は、単独療法長期投与試験での 6 ヶ月投与例（曝露期間 166 日以上であった被験者数）として合計 212 例〔262-001 試験 75 例（資料番号 5.3.5.1-02：表 12.1-1 参照）、262-002 試験 28 例（資料番

号 5.3.5.2-01 : 表 12.1-2 参照) 及び 262-004 試験 109 例 (資料番号 5.3.5.2-02 : 表 12.1-1 より算出)] であった。

また、海外で実施された単独療法のプラセボ対照 2 試験におけるサキサグリブチン 5 mg の 6 ヶ月投与例 (救済療法を受けず曝露期間 166 日以上であった被験者数) は、CV181011ST 試験の 68 例 (資料番号 5.3.5.1-04 : Table 6.1 参照) , CV181038ST 試験の 102 例 (資料番号 5.3.5.1-06 : Table 6.1A より算出) の計 170 例であった。したがって、国内症例のみでは経口血糖降下薬のガイドラインで求められている例数を満たさないが、海外の安全性解析対象例と併せると、6 ヶ月以上投与された被験者は 300 例以上であった。なお、単独療法の 1 年投与完了例については、国内の長期投与試験において合計 164 例 [262-002 試験 70 例 (資料番号 5.3.5.2-01 : 図 10.1-1 参照) , 262-004 試験 94 例 (資料番号 5.3.5.2-02 : 図 10.1-1 参照)] と国内試験だけで経口血糖降下薬のガイドラインで求められている安全性評価対象例数 100 例以上であり、長期投与時の安全性を評価することは可能であると判断した。

2.5.5.4 全般的な曝露状況、治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

国内で実施した 2 型糖尿病患者を対象とした試験 (262-001, 262-001, 262-002, 262-003, 262-004, 262-005) は、HbA1c 6.5%~7.0%以上の血糖コントロール不十分な患者を対象としており、試験ごとに選択された対象集団が大きく異なることはなかった。除外基準については 262-005 試験を除く 5 試験はほぼ同様であり、サキサグリブチンの薬理作用及び一般的な観点から、安全性に配慮したものを設定した。262-005 試験では、262-005 試験以外の国内 5 試験で設定されていた年齢の上限、糖尿病の合併症関連、肝機能障害、心血管系関連合併症等の除外基準を変更して、より臨床での使用に即した設定とした。各試験の詳細な選択及び除外基準は、個々の試験のまとめに示した (262-001 : 2.7.6.4.1, 262-001 : 2.7.6.4.2, 262-002 : 2.7.6.4.22, 262-003 : 2.7.6.3.4, 262-004 : 2.7.6.4.23, 262-005 : 2.7.6.4.24 参照) 。

国内では 2 型糖尿病患者 1237 例にサキサグリブチン 1~5 mg が投与された。臨床推奨用量である 5 mg が投与された安全性解析対象例数は、プラセボ対照全試験では 179 例、単独療法の長期投与試験で 256 例、併用療法の長期投与試験では SU 薬併用群 183 例、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群 113 例、ビグアナイド薬併用群 116 例、チアゾリジン薬併用群 108 例及びグリニド薬併用群 57 例であった (表 2.7.4.1-1 参照) 。

プラセボ対照全試験におけるサキサグリブチン 5 mg 群の投与期間の平均値は 17.53 週であった (表 2.7.4.1-4 参照) 。国内長期投与全試験における単独療法の投与期間の平均値は、サキサグリブチン 5 mg 群において 41.93 週であり、併用療法の投与期間の平均値は、SU 薬併用群 44.63 週、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群 43.52 週、ビグアナイド薬併用群 44.81 週、チアゾリジン薬併用群 39.96 週、グリニド薬併用群 44.55 週であった (表 2.7.4.1-5 参照) 。

プラセボ対照全試験におけるサキサグリブチン 5 mg 群 (179 例) の被験者背景について、年齢の平均値は 57.8 歳であり、男性 70.9% (127 例) , 女性 29.1% (52 例) , 体重の平均値は 67.67 kg, BMI の平均値は 25.19 kg/m² であった (表 2.7.4.1-12 参照) 。また、ベースライン時の被験者の状態について、HbA1c の平均値は 7.78% , 空腹時血糖値の平均値は 158.5 mg/dL , 罹病期間の平均値は 4.68 年であった (表 2.7.4.1-13 参照) 。

単独療法の長期投与試験におけるサキサグリブチン 5 mg 群 (256 例) の年齢の平均値は 58.5 歳

であり、男性 67.2% (172 例)、女性 32.8% (84 例)、体重の平均値は 67.33 kg、BMI の平均値は 25.35 kg/m² であった (表 2.7.4.1-14 参照)。また、ベースライン時の被験者の状態について、HbA1c の平均値は 7.70%、空腹時血糖値の平均値は 155.2 mg/dL、罹病期間の平均値は 4.17 年であった (表 2.7.4.1-15 参照)。

併用療法の長期投与試験では、ビグアナイド薬併用群とチアゾリジン薬併用群におけるベースライン時の体重及び BMI の平均値が、他の併用薬群及び単独療法の長期投与試験の 5 mg 群よりやや高かった。また、SU 薬併用群における平均罹病期間がやや長かった。その他の人口統計学的及び他の基準値の特性については、他の併用薬群及び単独療法の長期投与試験の 5 mg 群と大きな違いはなかった (表 2.7.4.1-14、表 2.7.4.1-15 参照)。

海外試験では、単独療法のプラセボ対照試験である CV181011ST 試験と CV181038ST 試験において、5 mg が投与された被験者は、CV181011ST 試験では 106 例 (資料番号 5.3.5.1-04 : Figure 5.1 参照)、CV181038ST 試験では 146 例であった (資料番号 5.3.5.1-06 : Figure 5.1 より算出)。上記 2 試験の統合結果より、サキサグリブチン 5 mg 群 (252 例) の平均曝露日数は 144.92 日であった (表 2.7.4.1-6 参照)。また、人口統計学的及び他の基準値の統合結果より、サキサグリブチン 5 mg 群の年齢の平均値は 54.5 歳であり、男性 49.6% (125 例)、女性 50.4% (127 例)、体重の平均値は 87.4 kg、BMI の平均値は 31.1 kg/m² であった (表 2.7.4.1-16 参照)。ベースライン時の被験者の状態について、サキサグリブチン 5 mg 群の HbA1c (NGSP 値) の平均値は 7.9%、空腹時血糖値の平均値は 165.8 mg/dL、罹病期間の平均値は 2.1 年であった (表 2.7.4.1-17 参照)。また、併用療法の長期投与試験では、人口統計学的特性及び他の基準値の特性に関して、単独療法のプラセボ対照試験と同様であった。

以上の結果より、海外で実施された単独及び併用療法のプラセボ対照 5 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性は、体重と BMI を除き国内のプラセボ対照全試験、単独及び併用療法の長期投与試験の結果と大きな差はなかった。その他の海外試験については 2.7.4.1.3.2 (2) 及び (3) に記載した。

2.5.5.5 比較的良好にみられる有害事象

2.5.5.5.1 国内臨床試験

2.5.5.5.1.1 プラセボ対照全試験 (262-001 及び 262-001 の統合解析)

国内プラセボ対照全試験における有害事象の発現率は、プラセボ群 68.4% (121/177 例) であったのに対してサキサグリブチン 5 mg 群 64.2% (115/179 例)、サキサグリブチン群全体 61.5% (278/452 例) であり同程度であった (表 2.5.5.5-1)。サキサグリブチン 5 mg 群で多くみられた有害事象 (発現率が高い順に上位 5 位までの事象) は、鼻咽頭炎 (23.5%、プラセボ群 19.2%)、上気道の炎症 (3.9%、プラセボ群 5.1%)、便秘 (3.4%、プラセボ群 3.4%)、背部痛 (2.8%、プラセボ群 2.8%)、湿疹 (2.2%、プラセボ群 4.0%)、関節痛 (2.2%、プラセボ群 1.7%)、筋肉痛 (2.2%、プラセボ群 1.1%)、齲歯 (2.2%、プラセボ群 1.1%)、筋骨格硬直 (2.2%、プラセボ群 0%) であり、それぞれプラセボ群における発現率と同程度であった (表 2.7.4.2-2 参照)。プラセボ群においてみられた有害事象の重症度は、軽度 57.6%、中等度 9.0% 及び高度 1.7% であったのに対して、サキサグリブチン 5 mg 群は、軽度 55.3%、中等度 7.8% 及び高度 1.1%、サキサグリブチ

ン全体では軽度 53.3%，中等度 6.9%及び高度 1.3%であり，プラセボ群と同様に大部分は軽度又は中等度であった（表 2.7.4.7-51 参照）。重症度が高度と判定された有害事象は，サキサグリブチン 1 mg における脛骨骨折，サキサグリブチン 2.5 mg における脳梗塞，プリンツメタル狭心症及び食道癌，サキサグリブチン 5 mg 群における尿路感染，敗血症，横紋筋融解症（これら 3 事象は同一症例で発現）及び急性心筋梗塞であり，いずれも各 1 例であった（表 2.7.4.7-51 参照）。このうち尿路感染と敗血症は治験薬との関連性が否定されなかったが，その他の有害事象はすべて治験薬との関連性は否定された（表 2.7.4.7-56，表 2.7.4.2-29 参照）。

これらの結果から，プラセボ対照全試験において，サキサグリブチン 5 mg 群の有害事象の発現率，多くみられる有害事象の種類は，プラセボ群と同様であり，重症度は大部分が軽度又は中等度であった。サキサグリブチン全体でも同様の結果であった。

治験薬との関連性が否定されなかった有害事象（副作用）の発現率は，プラセボ群 14.7% (26/177 例) であったのに対して，サキサグリブチン 5 mg 群 11.7% (21/179 例)，サキサグリブチン群全体 11.7% (53/452 例) であり同程度であった（表 2.5.5.5-1）。

サキサグリブチン 5 mg 群で多くみられた副作用（1%以上みられた事象）は，頭痛（1.1%，プラセボ群 0%），浮動性めまい（1.1%，プラセボ群 0%），そう痒症（1.1%，プラセボ群 1.1%），湿疹（1.1%，プラセボ群 1.1%），丘疹（1.1%，プラセボ群 0%）であり，それぞれプラセボ群における発現率と同程度であった（表 2.7.4.7-50 参照）。

サキサグリブチン 5 mg 群で認められた副作用は，いずれも発現率が 1%程度と低く，重症度は大部分が軽度又は中等度であった（表 2.7.4.7-50，表 2.7.4.7-56 参照）。

表 2.5.5.5-1 有害事象の要約（プラセボ対照全試験）

n (%)	プラセボ対照全試験				
	サキサグリブチン				合計 N=452
	プラセボ N=177	1 mg N=93	2.5 mg N=180	5 mg N=179	
有害事象	121 (68.4)	47 (50.5)	116 (64.4)	115 (64.2)	278 (61.5)
副作用	26 (14.7)	8 (8.6)	24 (13.3)	21 (11.7)	53 (11.7)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	2 (1.1)	1 (1.1)	4 (2.2)	4 (2.2)	9 (2.0)
重篤な副作用	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
投与中止に至った有害事象	7 (4.0)	1 (1.1)	4 (2.2)	4 (2.2)	9 (2.0)
投与中止に至った副作用	4 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.7)

対象試験：262-001（サキサグリブチン 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, プラセボ；12 週投与），262-001（サキサグリブチン 2.5 mg, 5 mg, プラセボ；24 週投与）

<資料番号 5.3.5.3-05：表 S.2.3.1-2 より抜粋>

2.5.5.5.1.2 国内長期投与全試験

(1) 単独療法の長期投与試験（262-002 及び 262-004 の統合解析）

有害事象の発現率は，サキサグリブチン 5 mg 群 81.6% (209/256 例) であった（表 2.5.5.5-2）。サキサグリブチン 5 mg 群において多くみられた有害事象（発現率が高い順に上位 5 位までの事象）は，鼻咽頭炎 32.8% (84/256 例)，背部痛 6.6% (17/256 例)，咽頭炎 6.3% (16/256 例)，上気道の炎症 5.1% (13/256 例)，便秘 4.7% (12/256 例) であった。（表 2.7.4.2-4 参照）。長期投与に伴って発現率が大幅に上昇する有害事象はなかった（表 2.7.4.2-5 参照）。

重症度が高度の有害事象の発現率は、サキサグリブチン 5 mg 群で 2.0% (5/256 例) であり、大半の有害事象は軽度又は中等度であった (表 2.7.4.7-63 参照)。サキサグリブチン 5 mg 群で重症度が高度と判定された有害事象は、股関節部骨折、急性心筋梗塞、回転性めまい、胆嚢炎及び前立腺癌であり、いずれも各 1 例であった。いずれの有害事象も治験薬との関連性は否定された。

副作用の発現率は、サキサグリブチン 5 mg 群で 14.1% (36/256 例) であった (表 2.5.5.5-2)。サキサグリブチン 5 mg 群で多くみられた副作用 (1%以上みられた事象) は、便秘 1.2% (3/256 例)、湿疹 1.2% (3/256 例) であった (表 2.7.4.7-61 参照)。また、サキサグリブチン 5 mg 群で発現した副作用は軽度又は中等度であり、高度の副作用は認められなかった (表 2.7.4.7-65 参照)。

これらの結果から、サキサグリブチンの長期投与では、長期投与に伴い大幅に発現率が上昇するような遅発性の有害事象は認められなかった。また、多くみられた有害事象の種類はプラセボ対照全試験と同様であった。

(2) 併用療法長期投与試験 (262-005)

有害事象の発現率は、SU 薬併用群 84.2% (154/183 例)、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群 77.0% (87/113 例)、ビグアナイド薬併用群 78.4% (91/116 例)、チアゾリジン薬併用群 79.6% (86/108 例)、グリニド薬併用群 86.0% (49/57 例) であった (表 2.5.5.5-2)。また、副作用の発現率は、SU 薬併用群 31.1% (57/183 例)、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群 16.8% (19/113 例)、ビグアナイド薬併用群 19.8% (23/116 例)、チアゾリジン薬併用群 16.7% (18/108 例)、グリニド薬併用群 35.1% (20/57 例) であった (表 2.5.5.5-2)。いずれの併用薬群においても、投与期間に伴って発現率が大幅に上昇する有害事象はなかった。重症度が高度の有害事象の発現率は、SU 薬併用群 1.1% (2/183 例)、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群 3.5% (4/113 例)、チアゾリジン薬併用群 1.9% (2/108 例) であった (表 2.7.4.7-63)。ビグアナイド薬併用群とグリニド薬併用群では、重症度が高度の有害事象は認められなかった。

以下、併用群ごとに詳細を記載する。

(a) SU 薬併用群

SU 薬併用群において多くみられた有害事象 (発現率が高い順に上位 5 位までの事象) は、鼻咽頭炎 30.1% (55/183 例)、上気道の炎症 10.9% (20/183 例)、低血糖症 10.4% (19/183 例)、便秘 7.1% (13/183 例)、下痢 7.1% (13/183 例)、頭痛 6.6% (12/183 例)、背部痛 6.6% (12/183 例) であった (表 2.7.4.2-4 参照)。

SU 薬併用群において多くみられた副作用 (3 例以上みられた事象) は、低血糖症 8.2% (15/183 例)、便秘 3.3% (6/183 例)、下痢 2.7% (5/183 例)、悪心 1.6% (3/183 例)、血中ブドウ糖減少 1.6% (3/183 例) であった (表 2.7.4.7-61 参照)。

SU 薬併用群で重症度が高度と判定された有害事象は、急性胆嚢炎及び膵癌であり、いずれも各 1 例であった。膵癌については治験薬との関連性は否定されたが、急性胆嚢炎は治験薬との関連性は否定されなかった (表 2.7.4.7-63、表 2.7.4.7-65 参照)。

(b) α -グルコシダーゼ阻害薬併用群

α -グルコシダーゼ阻害薬併用群において多くみられた有害事象 (発現率が高い順に上位 5 位ま

での事象)は、鼻咽頭炎 22.1% (25/113 例)、上気道の炎症 9.7% (11/113 例)、背部痛 7.1% (8/113 例)、関節痛 6.2% (7/113 例)、湿疹 5.3% (6/113 例)、挫傷 5.3% (6/113 例)であった(表 2.7.4.2-4 参照)。

α -グルコシダーゼ阻害薬併用群において 2 例以上でみられた副作用は、腹部膨満 1.8% (2/113 例)のみであった(表 2.7.4.7-61 参照)。

α -グルコシダーゼ阻害薬併用群で重症度が高度と判定された有害事象は、イレウス、第 7 脳神経麻痺、一過性脳虚血発作及び尿管結石であり、いずれも各 1 例であった。一過性脳虚血発作と尿管結石については治験薬との関連性は否定されたが、イレウス、第 7 脳神経麻痺は治験薬との関連性は否定されなかった(表 2.7.4.7-63、表 2.7.4.7-65 参照)。

(c) ビグアナイド薬併用群

ビグアナイド薬併用群において多くみられた有害事象(発現率が高い順に上位 5 位までの事象)は、鼻咽頭炎 30.2% (35/116 例)、上気道の炎症 15.5% (18/116 例)、湿疹 7.8% (9/116 例)、下痢 6.9% (8/116 例)、便秘 6.0% (7/116 例)であった(表 2.7.4.2-4 参照)。

ビグアナイド薬併用群において 2 例以上でみられた副作用は、便秘 3.4% (4/116 例)、下痢 2.6% (3/116 例)、鼻咽頭炎 2.6% (3/116 例)、低血糖症 1.7% (2/116 例)、筋痙縮 1.7% (2/116 例)であった(表 2.7.4.7-61 参照)。

(d) チアゾリジン薬併用群

チアゾリジン薬併用群において多くみられた有害事象(発現率が高い順に上位 5 位までの事象)は、鼻咽頭炎 31.5% (34/108 例)、上気道の炎症 7.4% (8/108 例)、腹部不快感 6.5% (7/108 例)、関節捻挫 5.6% (6/108 例)、気管支炎 5.6% (6/108 例)、背部痛 5.6% (6/108 例)、便秘 4.6% (5/108 例)、下痢 4.6% (5/108 例)であった(表 2.7.4.2-4 参照)。

チアゾリジン薬併用群において 2 例以上でみられた副作用は、便秘 1.9% (2/108 例)、下痢 1.9% (2/108 例)、腹部不快感 1.9% (2/108 例)、低血糖症 1.9% (2/108 例)、浮腫 1.9% (2/108 例)であった(表 2.7.4.7-61 参照)。

チアゾリジン薬併用群で重症度が高度と判定された有害事象は、血胸、脳梗塞及び脱水であり、いずれも各 1 例であった。いずれの有害事象も治験薬との関連性は否定された(表 2.7.4.7-63、表 2.7.4.7-65 参照)。

(e) グリニド薬併用群

グリニド薬併用群において多くみられた有害事象(発現率が高い順に上位 5 位までの事象)は、鼻咽頭炎 38.6% (22/57 例)、上気道の炎症 19.3% (11/57 例)、低血糖症 10.5% (6/57 例)、背部痛 10.5% (6/57 例)、湿疹 7.0% (4/57 例)、便秘 7.0% (4/57 例)、齲歯 5.3% (3/57 例)、上腹部痛 5.3% (3/57 例)、高血圧 5.3% (3/57 例)、不眠症 5.3% (3/57 例)であった(表 2.7.4.2-4 参照)。

グリニド薬併用群において 2 例以上でみられた副作用は、低血糖症 10.5% (6/57 例)、便秘 3.5% (2/57 例)、発疹 3.5% (2/57 例)であった(表 2.7.4.7-61 参照)。

これらの結果から、併用療法の長期投与試験において、SU 薬併用群及びグリニド薬併用群で

低血糖関連の有害事象が 10%程度認められ、単独療法と比べて高かったが、その他の有害事象の種類及び発現率は単独療法と同様であった。また、いずれの併用群でも長期投与に伴い大幅に発現率が上昇するような遅発性の有害事象は認められなかった。

表 2.5.5.5-2 有害事象の要約（長期投与全試験）

n (%)	単独療法		併用療法					全療法
	サキサグリブチン	サキサグリブチン	サキサグリブチン 5 mg				サキサグリブチン 合計	N=954
	2.5 mg N=121	5 mg N=256	SU N=183	α-GI N=113	ビグアナイド N=116	チアゾリジン N=108	グリニド N=57	
有害事象	103 (85.1)	209 (81.6)	154 (84.2)	87 (77.0)	91 (78.4)	86 (79.6)	49 (86.0)	779 (81.7)
副作用	19 (15.7)	36 (14.1)	57 (31.1)	19 (16.8)	23 (19.8)	18 (16.7)	20 (35.1)	192 (20.1)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	7 (5.8)	12 (4.7)	9 (4.9)	9 (8.0)	2 (1.7)	4 (3.7)	6 (10.5)	49 (5.1)
重篤な副作用	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.5)	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.3)	9 (0.9)
投与中止に至った有害事象	5 (4.1)	8 (3.1)	12 (6.6)	9 (8.0)	2 (1.7)	7 (6.5)	5 (8.8)	48 (5.0)
投与中止に至った副作用	1 (0.8)	4 (1.6)	8 (4.4)	6 (5.3)	0 (0.0)	4 (3.7)	2 (3.5)	25 (2.6)

対象試験：262-001/262-002 [サキサグリブチン 2.5 mg, 5 mg：52 週投与，又は，サキサグリブチン 2.5 mg, 5 mg（プラセボ群からの移行例）：24 週投与]，262-004（サキサグリブチン 5 mg：52 週投与），262-005（サキサグリブチン 5 mg：52 週投与）

<資料番号 5.3.5.3-05：表 S.2.3.1-3>

2.5.5.5.2 海外臨床試験

(1) プラセボ対照試験 5 試験

海外単独療法試験（CV181011ST，CV181038ST）の二重盲検期における有害事象の発現率は、プラセボ群で 60.9%(103/169 例)であったのに対して、サキサグリブチン 5 mg 群で 65.9%(166/252 例)，サキサグリブチン群全体で 67.8%（405/597 例）と同程度であった（表 2.5.5.5-3）。

サキサグリブチン 5 mg 群で多くみられた有害事象（発現率が高い順に上位 5 位までの事象）は、上気道感染（8.3%，プラセボ群 10.1%），頭痛（5.6%，プラセボ群 5.3%），尿路感染（4.8%，プラセボ群 3.6%），鼻咽頭炎（4.4%，プラセボ群 4.7%），浮動性めまい（3.6%，プラセボ群 4.7%），背部痛（3.6%，プラセボ群 4.7%）及び関節痛（3.6%，プラセボ群 1.8%）であり，それぞれプラセボ群における発現率と同程度であった（表 2.7.4.2-12 参照）。

国内でのプラセボ対照全試験と海外での単独療法試験では，鼻咽頭炎の発現率が海外で低かったものの，それ以外の多くみられる有害事象の発現率及び種類については同様であった。

表 2.5.5.5-3 有害事象の要約（海外単独療法統合解析，二重盲検期，低血糖を含む）

例数 (%)	サキサグリブチン				プラセボ
	2.5 mg N = 247	5 mg N = 252	10 mg N = 98	計 N = 597	
有害事象	163 (66.0)	166 (65.9)	76 (77.6)	405 (67.8)	103 (60.9)
副作用	35 (14.2)	34 (13.5)	18 (18.4)	87 (14.6)	21 (12.4)
死亡	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	0
重篤な有害事象	12 (4.9)	10 (4.0)	2 (2.0)	24 (4.0)	5 (3.0)
重篤な副作用	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.3)	0
重篤な有害事象による中止	3 (1.2)	0	1 (1.0)	4 (0.7)	1 (0.6)
有害事象による中止	7 (2.8)	4 (1.6)	5 (5.1)	16 (2.7)	1 (0.6)

MedDRA ver. 10.1

<資料番号 5.3.5.3-02 : Appendix 3.1.1 より作成>

併用療法試験 3 試験 (CV181014ST, CV181040ST, CV181013ST) の二重盲検期の結果について、詳細を 2.7.4.2.1.1 (2) (a) i) に示した。

CV181014ST 試験における有害事象の発現率は、プラセボ + メトホルミン群で 64.8% (116/179 例)，サキサグリブチン 5 mg + メトホルミン群で 70.2% (134/191 例)（表 2.7.4.2-14 参照），CV181040ST 試験における有害事象の発現率は、プラセボ + グリブリド漸増群で 76.8% (205/267 例)，サキサグリブチン 5 mg + グリブリド群で 72.3% (183/253 例)（表 2.7.4.2-15 参照），そして CV181013ST 試験における有害事象の発現率は、プラセボ + チアゾリジン薬群で 66.8% (123/184 例)，サキサグリブチン 5 mg + チアゾリジン薬群で 74.2% (138/186 例)であった（表 2.7.4.2-16 参照）。

各試験のサキサグリブチン群での有害事象の発現率及び種類は、いずれの試験でもプラセボ群と同様であった（表 2.7.4.2-13 参照）。

プラセボ対照試験 5 試験からの長期継続投与試験 (CV181011LT, CV181038LT, CV181014LT, CV181040LT 及び CV181013LT) のそれぞれの結果の詳細は 2.7.4.2.1.1 (2) (a) ii) に示した。12～42 ヶ月の長期継続投与（全治験期間）における有害事象の種類は二重盲検期と大きな違いはなく、長期投与に伴い大幅に発現率が上昇するような遅発性の有害事象は認められなかった。また、全治験期間においてサキサグリブチン群とコントロール群（二重盲検期でプラセボ群又はプラセボ + 併用薬群を、全治験期間ではコントロール群と表記した）で有害事象の発現率及び種類は大きな違いがなかった。

(2) その他の注目した臨床試験

CV181062 試験では、腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象として、二重盲検下でサキサグリブチン 2.5 mg 又はプラセボを 12 週間投与し、安全性を評価した。二重盲検期における有害事象の発現率は、プラセボ群で 54.1% (46/85 例)であったのに対し、サキサグリブチン 2.5 mg 群で 57.6% (49/85 例)と同程度であった（表 2.7.4.7-83 参照）。12 週間の二重盲検期及び 40 週間の長期投与期を含む全治験期間における有害事象の発現率は、プラセボ群で 70.6% (60/85 例)であったのに対し、サキサグリブチン 2.5 mg 群で 75.3% (64/85 例)と同程度であった（表 2.7.4.7-84 参照）。二重盲検期と長期投与期において有害事象の種類には大きな違いはなく、長期投与に伴い大幅に発現率が上昇するような遅発性の有害事象は認められなかった。（表 2.7.4.5-5, 表 2.7.4.7-85

参照)。

これらの結果から、腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者へのサキサグリブチン 2.5 mg 投与の有害事象の発現率はプラセボ群と同程度であった。また、全治験期間の安全性の特性は 12 週間の二重盲検期と同様であり、腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者に 2.5 mg を長期投与しても安全性に問題はなく忍容性は良好であることが示唆された。

CV181057 試験では、インスリン単独療法又はインスリンとメトホルミンの併用療法で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象として、二重盲検下でサキサグリブチン 5 mg 又はプラセボを追加して 24 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価した。二重盲検期における有害事象の発現率は、プラセボ + インスリン (又はインスリン + メトホルミン) 群で 59.6% (90/151 例) であったのに対して、サキサグリブチン 5 mg + インスリン (又はインスリン + メトホルミン) 群では 56.9% (173/304 例) と同程度であった (表 2.7.4.7-86 参照)。サキサグリブチンとインスリン (又はインスリン + メトホルミン) を併用した際の有害事象の発現率及び種類は、プラセボ群と同様であった。

これらの結果から、国内ではサキサグリブチンとインスリンとの併用試験は実施していないものの、海外試験の結果ではサキサグリブチン 5 mg をインスリンと併用しても安全性に問題なく忍容性は良好であることが示された。

CV181056 試験では、メトホルミンの単独治療で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象として、二重盲検下でサキサグリブチン 5 mg 又はシタグリブチン 100 mg を追加して 18 週間投与し、安全性を評価した。二重盲検期における有害事象の発現率は、サキサグリブチン + メトホルミン群で 47.1% (190/403 例)、シタグリブチン + メトホルミン群で 47.2% (188/398 例) であった (表 2.7.4.7-88 参照)。サキサグリブチンとメトホルミンを併用した場合の有害事象の発現率および種類は、シタグリブチン群と同様であった (表 2.7.4.7-89 参照)。

これらの結果から、サキサグリブチンをメトホルミンと併用した際の安全性は、シタグリブチンとメトホルミンを併用した場合と大きな違いはなかった。

2.5.5.6 死亡、その他の重篤な有害事象

2.5.5.6.1 国内臨床試験

国内試験において、死亡した被験者はなかった。

国内で実施した 2 型糖尿病患者を対象とした全試験における重篤な有害事象の発現率を表 2.5.5.6-1 に示した。併用療法試験である 262-005 試験を除く単独療法試験において、重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 1.1% (2/177 例)、サキサグリブチン 1 mg 群 1.1% (1/93 例)、2.5 mg 群 3.8% (8/209 例)、5 mg 群 3.9% (14/358 例) であった。サキサグリブチン群で認められた重篤な有害事象のうち、5 mg 群の敗血症 1 例、尿路感染 1 例、無症候性心筋梗塞 1 例、リウマチ性多発筋痛 1 例では治験薬との関連性は否定されなかった (表 2.7.4.2-29 参照)。

併用療法の長期投与試験の SU 薬併用群において、重篤な有害事象は 4.9% (9/183 例) に認められた。なお、急性胆嚢炎 (1 例) は治験薬との関連性は否定されなかったが、それ以外は治験薬との関連性は否定された (表 2.5.5.5-2、表 2.7.4.2-29 参照)。

α -グルコシダーゼ阻害薬併用群では、重篤な有害事象は 8.0% (9/113 例) に認められた。その

うち、喉頭炎 1 例、イレウス 1 例、第 7 脳神経麻痺 1 例では治験薬との関連性は否定されなかった（表 2.5.5.5-2、表 2.7.4.2-29 参照）。

ビグアナイド薬併用群では、重篤な有害事象は 1.7% (2/116 例) に認められた。なお、治験薬との関連性は 2 例とも否定された（表 2.5.5.5-2、表 2.7.4.2-29 参照）。

チアゾリジン薬併用群では、重篤な有害事象は 3.7% (4/108 例) に認められた。なお、治験薬との関連性は 4 例とも否定された（表 2.5.5.5-2、表 2.7.4.2-29 参照）。

グリニド薬併用群では、重篤な有害事象は 10.5% (6/57 例) に認められた。そのうち、白内障 1 例、肝の悪性新生物 1 例、肝機能異常 1 例では治験薬との関連性は否定されなかったが、それ以外は治験薬との関連性は否定された（表 2.5.5.5-2、表 2.7.4.2-29 参照）。

国内の試験での重篤な有害事象の発現率は、サキサグリブチン 5 mg 群とプラセボ群で同程度であった。また、長期投与により重篤な有害事象の発現率が大幅に上昇することはない（表 2.7.4.2-3 参照）、特定の重篤な有害事象が多くみられるといった一定の傾向はなかった。また、併用療法の長期投与試験においても、併用薬群間で重篤な有害事象の発現率に大きな違いはなく、特定の重篤な有害事象が多くみられるといった一定の傾向はなかった。

表 2.5.5.6-1 重篤な有害事象発現率（2 型糖尿病患者を対象とした全試験）

器官別大分類 (SOC), n (%)	単独療法				併用療法					全療法
	サキサグリブチン	サキサグリブチン	サキサグリブチン	サキサグリブチン	サキサグリブチン 5mg					サキサグリブチン
	プラセボ	1 mg	2.5 mg	5 mg	SU	α-GI	ビグアナイド	チアゾリジン	グリニド	合計
[MedDRA Version: 14.0]	N=177	N=93	N=209	N=358	N=183	N=113	N=116	N=108	N=57	N=1237
全体	2 (1.1)	1 (1.1)	8 (3.8)	14 (3.9)	9 (4.9)	9 (8.0)	2 (1.7)	4 (3.7)	6 (10.5)	53 (4.3)
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）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.6)	3 (1.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.3)	10 (0.8)
前立腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
胃癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝の悪性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.1)
リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
骨転移	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.1)
食道癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
膵癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
大腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
卵巣新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.1)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	4 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	9 (0.7)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
不安定狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
冠動脈硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
冠動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ブリンツメタル狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
無症候性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	6 (0.5)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
憩室炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
急性腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	5 (0.4)
結腸ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	3 (0.2)
出血性胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

対象試験：262-001（サキサグリブチン 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, プラセボ：12 週投与），262-001/262-002 [サキサグリブチン 2.5 mg, 5 mg：52 週投与，又は，プラセボ：28 週投与，サキサグリブチン 2.5 mg, 5 mg（プラセボ群からの移行例）：24 週投与]，262-003（サキサグリブチン 5 mg：2 週投与），262-004（サキサグリブチン 5 mg：52 週投与），262-005（サキサグリブチン 5 mg：52 週投与）

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.6-1 重篤な有害事象発現率（2 型糖尿病患者を対象とした全試験）（続き）

器官別大分類 (SOC), n (%)	単独療法				併用療法					全療法
	サキサグリブチン				サキサグリブチン 5mg					サキサグリブチン
	プラセボ N=177	1 mg N=93	2.5 mg N=209	5 mg N=358	SU N=183	α-GI N=113	ビグアナイド N=116	チアゾリジン N=108	グリニド N=57	合計 N=1237
基本語 (PT), n (%)										
[MedDRA Version: 14.0]										
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	5 (0.4)
鎖骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.2)
アルコール中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
股関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
多発骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
脛骨骨折	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	5 (0.4)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.2)
第 7 脳神経麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	4 (0.3)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	3 (0.2)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	4 (0.3)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (0.2)
胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
急性胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
突発難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
リウマチ性多発筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
横紋筋融解症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
四肢の変形	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
統合失調症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
尿管結石	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

対象試験：262-001（サキサグリブチン 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, プラセボ：12 週投与），262-001/262-002 [サキサグリブチン 2.5 mg, 5 mg：52 週投与，又は，プラセボ：28 週投与，サキサグリブチン 2.5 mg, 5 mg（プラセボ群からの移行例）：24 週投与]，262-003（サキサグリブチン 5 mg：2 週投与），262-004（サキサグリブチン 5 mg：52 週投与），262-005（サキサグリブチン 5 mg：52 週投与）

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.6-1 重篤な有害事象発現率（2 型糖尿病患者を対象とした全試験）（続き）

器官別大分類 (SOC), n (%)	単独療法				併用療法					全療法
	サキサグリブチン				サキサグリブチン 5mg					サキサグリブチン
	プラセボ	1 mg	2.5 mg	5 mg	SU	α-GI	ビグアナイド	チアゾリジン	グリニド	合計
基本語 (PT), n (%)										
[MedDRA Version: 14.0]	N=177	N=93	N=209	N=358	N=183	N=113	N=116	N=108	N=57	N=1237
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
血胸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
大動脈解離	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

対象試験：262-001（サキサグリプチン 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, プラセボ：12 週投与），262-001/262-002 [サキサグリプチン 2.5 mg, 5 mg：52 週投与，又は，プラセボ：28 週投与，サキサグリプチン 2.5 mg, 5 mg（プラセボ群からの移行例）：24 週投与]，262-003（サキサグリプチン 5 mg：2 週投与），262-004（サキサグリプチン 5 mg：52 週投与），262-005（サキサグリプチン 5 mg：52 週投与）

<資料番号 5.3.5.3-05：表 S.2.3.8-1a>

2.5.5.6.2 海外臨床試験

海外で実施された2型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験(全13試験,計6984^a例,図 2.5.5-2, 図 2.5.5-3 参照)において,39 例^b(サキサグリブチン群 21 例)の死亡が報告され,そのうち2例(CV181039:サキサグリブチン群1例の突然死,コントロール群1例の臍新生物)は,治験薬との関連性は否定されなかった(表 2.7.4.2-27 参照)。なお,臨床薬理試験(CV181002, CV181019, CV181020, CV181032, 計156^a例,図 2.5.5-3 参照)において,合計3例^b(サキサグリブチン群1例)の死亡が報告された。

海外で実施したプラセボ対照試験 5 試験において認められた重篤な有害事象の要約を表 2.5.5.6-2 に示した。単独療法試験 2 試験(CV181011ST, CV181038ST)の二重盲検期における重篤な有害事象の発現率は,プラセボ群で3.0%(5/169 例),サキサグリブチン 5 mg 群では4.0%(10/252 例)であった。

重篤な有害事象の発現率は,国内プラセボ対照全試験及び海外での単独療法試験において同程度であり,特定の重篤な有害事象が多くみられるといった一定の傾向はなかった。

また,併用療法試験 3 試験(CV181014ST, CV181040ST, CV181013ST)において認められた重篤な有害事象の要約を表 2.5.5.6-2 に示した。また,詳細は2.7.4.2.1.3 (2) (b) i) に示した。

CV181014ST 試験の重篤な有害事象の発現率は,プラセボ + メトホルミン群で2.8%(5/179 例),サキサグリブチン 5 mg + メトホルミン群で4.2%(8/191 例), CV181040ST 試験の重篤な有害事象の発現率は,プラセボ + グリブリド漸増群で2.2%(6/267 例),サキサグリブチン 5 mg + グリブリド群で2.4%(6/253 例), CV181013ST 試験の重篤な有害事象の発現率は,プラセボ + チアゾリジン薬群で5.4%(10/184 例),サキサグリブチン 5 mg + チアゾリジン薬群で3.8%(7/186 例)であった(表 2.5.5.6-2 参照)。

サキサグリブチン 5 mg 群における重篤な有害事象の発現率は,いずれの試験でもプラセボ群と同様であり,単独療法において認められた重篤な有害事象の発現率と大きな違いは認められなかった。

プラセボ対照試験 5 試験の全期間を対象とした長期投与試験(CV181011LT, CV181038LT, CV181014LT, CV181040LT, CV181013LT)の結果の詳細は2.7.4.2.1.3 (2) (a) ii) 及び (b) ii) に示した。12~42 ヶ月の長期投与で投与期間に伴って発現率が大幅に上昇する重篤な有害事象はなく,各試験で発現率は同程度であった。

その他の8試験(CV181062LT, CV181057, CV181056, CV181008, CV181041LT, CV181039LT, CV181066, CV181054)及びQT/QTc試験であるCV181032試験について詳細は2.7.4.2.1.3 (2) (d), (e) 及び (f) に示したが,いずれの試験においても重篤な有害事象の発現率は,プラセボ群又はコントロール群と同程度であった。

^a 図 2.5.5-2 及び図 2.5.5-3 の2型糖尿病患者を対象とした全13試験,臨床薬理試験(CV181002, CV181019, CV181020 及び CV181032)の治験薬投与例数よりそれぞれ算出

^b 表 2.7.4.2-27 より算出

表 2.5.5.6-2 重篤な有害事象の要約（海外プラセボ対照試験 5 試験）

	サキサグリブチン				プラセボ
	2.5 mg	5 mg	10 mg	計	
三重盲検期（救済療法実施後のデータを除く）					
統合解析 単独療法 （CV181011試験, CV181038試験）	4.9% (12/247)	4.0% (10/252)	2.0% (2/98)	4.0% (24/597)	3.0% (5/169)
上乗せ併用療法					
ビグアナイド薬との併用試験 （CV181014試験）	2.6% (5/192)	4.2% (8/191)	2.8% (5/181)	3.2% (18/564)	2.8% (5/179)
SU薬との併用試験 （CV181040試験）	1.6% (4/248)	2.4% (6/253)	N/A	2.0% (10/501)	2.2% (6/267)
チアゾリジン薬との併用試験 （CV181013試験）	4.1% (8/195)	3.8% (7/186)	N/A	3.9% (15/381)	5.4% (10/184)
救済療法の実施の有無に関わらず24週まで					
プラセボ対照試験5試験の 統合解析	3.5% (31/882)	3.4% (30/882)	2.5% (7/279)	3.3% (68/2043)	3.4% (27/799)

単独療法 2 試験の統合解析及び個々の併用療法 3 試験では救済療法実施後の有害事象を除いて集計し、プラセボ対照 5 試験（単独療法 2 試験及び併用療法 3 試験）の統合解析は救済療法実施後の有害事象も含めた集計結果を示した。

N/A：該当なし

<資料番号 5.3.5.3-02：Table 2.1.3.1A より作成>

2.5.5.7 投与中止に至った有害事象

2.5.5.7.1 国内臨床試験

国内において 2 型糖尿病患者を対象とした全試験における投与中止に至った有害事象の発現率を表 2.7.4.2-47、投与中止に至った副作用の発現率を表 2.7.4.7-127 に示した。単独療法試験において、投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 4.0%（7/177 例）、サキサグリブチン 1 mg 群 1.1%（1/93 例）、2.5 mg 群 2.9%（6/209 例）、5 mg 群 2.8%（10/358 例）であった。サキサグリブチン群で認められた投与中止に至った有害事象のうち、2.5 mg 群の蕁麻疹 1 例、5 mg 群の湿疹、浮動性めまい、頭痛、無症候性心筋梗塞、リウマチ性多発筋痛及び回転性めまい（それぞれ 1 例）では治験薬との関連性は否定されなかった（表 2.7.4.2-47、表 2.7.4.2-48、表 2.7.4.7-127 参照）。

併用療法試験の SU 薬併用群において、投与中止に至った有害事象は 6.6%（12/183 例）に認められた。そのうち、8 例（「胃炎」、「重症筋無力症」、「低血糖症」、「下腹部痛」、「急性胆嚢炎」、「蕁麻疹」、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」、「硝子体出血」、各 1 例）では治験薬との関連性は否定されなかった（表 2.7.4.2-47、表 2.7.4.2-48、表 2.7.4.7-127 参照）。

α-グルコシダーゼ阻害薬併用群では、投与中止に至った有害事象は 8.0%（9/113 例）に認められた。そのうち、6 例（「イレウス」、「低血糖症」、「第 7 脳神経麻痺」、「心電図 QT 延長」、「丘疹」、「発疹」）では治験薬との関連性は否定されなかった（表 2.7.4.2-47、表 2.7.4.2-48、表 2.7.4.7-127 参照）。

ビグアナイド薬併用群（116 例）では、投与中止に至った有害事象は 1.7%（2/116 例）に認められた。治験薬との関連性は 2 例とも否定された（表 2.7.4.2-47、表 2.7.4.2-48、表 2.7.4.7-127 参照）。

チアゾリジン薬併用群（108 例）では、投与中止に至った有害事象は 6.5%（7/108 例）に認められた。そのうち、4 例（「薬疹」、「浮腫」、「浮腫、動悸、同一症例で発現」、「胸痛」）では治験薬との関連性は否定されなかった（表 2.7.4.2-47、表 2.7.4.2-48、表 2.7.4.7-127 参照）。

グリニド薬併用群（57 例）では、投与中止に至った有害事象は 8.8%（5/57 例）に認められた。そのうち、2 例（「肝機能異常」，「肝の悪性新生物」）では治験薬との関連性は否定されなかった（表 2.7.4.2-47，表 2.7.4.2-48，表 2.7.4.7-127 参照）。

投与中止に至った有害事象の発現率は、サキサグリブチン群とプラセボ群で同程度であった。また、特定の有害事象が多く認められて投与中止に至るといった傾向はなかった。更に、併用薬群間で投与中止に至った有害事象の発現率に大きな違いはなく、特定の有害事象が多く認められて投与中止に至るといった傾向はなかった。

2.5.5.7.2 海外臨床試験

海外で実施した単独療法のプラセボ対照試験 2 試験（CV181011ST，CV181038ST）の二重盲検期において認められた投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群で 1.2%（2/169 例），サキサグリブチン 5 mg 群では 2.0%（5/252 例）であり同程度であった（表 2.7.4.2-49 参照）。投与中止に至った有害事象の発現率は、国内プラセボ対照全試験及び海外での単独療法試験において同程度であり、投与中止に至った有害事象に特定の事象が多く認められるといった一定の傾向はなかった。

併用療法試験 3 試験（CV181014ST，CV181040ST，CV181013ST）の結果について詳細は 2.7.4.2.1.4 (2) (b) に示した。

CV181014ST 試験の二重盲検期における投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ + メトホルミン群で 1.1%（2/179 例）であったのに対し、サキサグリブチン 5 mg + メトホルミン群で 3.1%（6/191 例）であった（表 2.7.4.2-52 参照）。

CV181040ST 試験の二重盲検期における投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ + グリブリド漸増群で 1.5%（4/267 例）であったのに対し、サキサグリブチン 5 mg + グリブリド群で 3.2%（8/253 例）であった（表 2.7.4.2-54 参照）。

CV181013ST 試験の二重盲検期における投与中止に至った有害事象は、プラセボ + チアゾリジン薬群で 3.3%（6/184 例）であったのに対し、サキサグリブチン 5 mg + チアゾリジン薬群で 5.9%（11/186 例）であった（表 2.7.4.2-56 参照）。

投与中止に至った有害事象の発現率は、いずれの試験でもプラセボ群と同程度であり、投与中止に至った有害事象に特定の有害事象が多く認められて投与中止に至るといった一定の傾向はなかった。

プラセボ対照試験 5 試験の全期間を対象とした長期投与試験（CV181011LT，CV181038LT，CV181014LT，CV181040LT，CV181013LT）の結果の詳細は 2.7.4.2.1.4 (2) (a) ii) 及び (b) に示した。12 ヶ月から 42 ヶ月の長期投与において、長期投与に伴って発現率が大幅に上昇する投与中止に至った有害事象はなかった。

その他の 8 試験（CV181062LT，CV181057，CV181056，CV181008，CV181041LT，CV181039LT，CV181066，CV181054）について詳細は 2.7.4.2.1.4 (2) (c) 及び (2) (d) に示したが、いずれの試験においても投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群又はコントロール群と同程度であった。なお、CV181041LT 試験及び CV181066 試験においては、サキサグリブチン群で投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.8 注目すべき有害事象

国内及び海外試験において、「低血糖」、「感染症及び日和見感染」、「リンパ球減少症」、「血小板減少症」、「心血管系有害事象」、「肺炎」、「過敏症」、「限局性浮腫」、「肝機能障害関連事象」、「皮膚障害」、「骨折」を注目すべき有害事象と設定して検討した。国内はプラセボ対照全試験及び長期投与全試験の結果を提示し、海外は主要な 5 試験（CV181011LT, CV181038LT, CV181014LT, CV181040LT 及び CV181013LT）の結果について示した。なお、海外試験での検討結果は、欧米での申請時の統合解析結果、または欧米での申請後に固定された継続長期投与試験の治験総括報告書から該当する事象の発現率を算出して記載した。

2.5.5.8.1 低血糖

低血糖は経口血糖降下薬の潜在的なリスクであることから詳細に検討した。

国内においては、プラセボ対照試験において、低血糖関連の有害事象は、プラセボ群で 0% (0/177 例)、サキサグリブチン 5 mg 群で 0.6% (1/179 例)、サキサグリブチン群全体で 0.4% (2/452 例) と 1%未満であった（表 2.7.4.2-58 参照）。また、重篤な有害事象はなく、重症度はいずれも軽度であった。いずれも投与中止には至らず、転帰はすべて「回復」であった（表 2.7.4.7-141 参照）。

長期投与試験では、単独療法試験において、低血糖関連の有害事象はサキサグリブチン 2.5 mg 群では認められず、サキサグリブチン 5 mg 群で 0.8% (2/256 例) と 1%未満であり、長期投与により低血糖関連の有害事象の発現率が上昇する傾向は認められなかった（表 2.7.4.2-59 参照）。

併用療法試験における低血糖関連の有害事象の発現率は、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群 1.8% (2/113 例)、ビグアナイド薬併用群 1.7% (2/116 例)、チアゾリジン薬併用群 2.8% (3/108 例) と低く、サキサグリブチン単独療法時と大きな差はなかったが、SU 薬併用群では 10.9% (20/183 例)、グリニド薬併用群では 10.5% (6/57 例) と単独及び他の併用薬群と比較して高かった（表 2.7.4.2-59 参照）。いずれも重篤な有害事象はなく、重症度はいずれも軽度であった。また、投与中止には至らず、転帰はすべて「回復」であった（表 2.7.4.7-141 参照）。

海外の単独療法プラセボ対照 2 試験の二重盲検期における低血糖関連の有害事象の発現率は、プラセボ群 4.1% (7/169 例) であったのに対して、サキサグリブチン 5 mg 群 5.6% (14/252 例)、サキサグリブチン群全体では 5.4% (32/597 例) であり、同程度であった（表 2.7.4.2-60 参照）。

全治験期間において、76 週間投与での単独療法試験（CV181038LT）では、コントロール群で 4.1% (3/74 例)、サキサグリブチン 5 mg 午前投与群では 8.1% (6/74 例)、5 mg 午後投与群では 8.3% (6/72 例) であったが（表 2.7.4.2-63 参照）、206 週投与での単独療法試験（CV181011LT）ではコントロール群 9.5% (9/95 例)、サキサグリブチン 5 mg 群では 10.4% (11/106 例) と（表 2.7.4.2-62）、低血糖の発現率はコントロール群と同程度であった。また、206 週間併用投与したビグアナイド薬との併用試験（CV181014LT）では、低血糖関連の有害事象の発現率はプラセボ + メトホルミン群 11.2% (20/179 例) であったのに対して、サキサグリブチン 5 mg + メトホルミン群では 10.5% (20/191 例)（表 2.7.4.2-64）、76 週間併用投与したチアゾリジン薬との併用試験（CV181013LT）ではプラセボ + チアゾリジン薬群 6.0% (11/184 例) であったのに対して、サキサグリブチン 5 mg + チアゾリジン薬群 4.8% (9/186 例) と（表 2.7.4.2-66 参照）、いずれもコントロール群の発現率と同程度であった。

76 週間併用投与した SU 薬との併用試験 (CV181040LT) では、プラセボ + グリブリド漸増群で 20.6% (55/267 例) であったのに対して、サキサグリブチン 5 mg + グリブリド群では 22.9% (58/253 例) であった (表 2.7.4.2-65 参照)。低血糖関連の有害事象発現率に大きな違いはないものの、コントロール群ではグリブリドの漸増が可能であり、大多数の被験者がグリブリドを増量していたことから (資料番号 5.3.5.1-09 : Table 6.1.1 参照)、結果の解釈には留意が必要であると考えられる。

サキサグリブチン投与による低血糖関連の重篤な有害事象は、CV181040LT 試験においてサキサグリブチン 2.5 mg + グリブリド群で 1 例及びサキサグリブチン 5 mg + グリブリド群で 1 例の計 2 例認められた (表 2.7.4.2-36 参照) が、それ以外の試験では、低血糖関連の重篤な有害事象は認められなかった。また、低血糖関連の投与中止に至った有害事象は、CV181040LT 試験でサキサグリブチン 5 mg + グリブリド群で 2 例認められたが、その他の試験では認められなかった。

以上の結果より、SU 薬あるいはグリニド薬と併用する際には低血糖に留意すべきであるが、それ以外の経口血糖降下薬との併用あるいは単独療法においては、低血糖の発現頻度は低いと考えられる。

2.5.5.8.2 感染症及び日和見感染

DPP-4 はリンパ球 T 細胞抗原である CD26 と同一であり、DPP-4 の阻害が免疫系に何らかの影響を与える可能性が考えられること、また、FDA から日和見感染について継続的に情報収集することを推奨されていることから、感染症及び日和見感染について注目すべき有害事象として検討した。

国内のプラセボ対照全試験において、感染症関連の有害事象の発現率は、プラセボ群 3.4% (6/177 例) に対してサキサグリブチン 5 mg 群では 1.1% (2/179 例) と同程度であった (表 2.7.4.2-69 参照)。また、長期投与試験では、単独及び併用療法のいずれにおいても、感染症関連の有害事象の発現率の大幅な上昇は認められず、併用薬群間でも大きな違いは認められなかった (表 2.7.4.2-70 参照)。また、日和見感染症関連の有害事象は認められなかった。

海外試験においては、単独療法試験である CV181011LT 試験及び CV181038LT 試験の感染症関連の有害事象発現率は、プラセボ群に比べてサキサグリブチン群の中で高値を示した群があったものの、用量増加に伴い発現率が上昇するといった一定の傾向はみられなかった (表 2.7.4.2-71 参照)。

併用療法試験では、第Ⅲ相 ビグアナイド薬との併用試験 (CV181014LT)、第Ⅲ相 SU 薬との併用試験 (CV181040LT) 及び第Ⅲ相 チアゾリジン薬との併用試験 (CV181013LT) のいずれにおいても、コントロール群とサキサグリブチン群の各併用薬群の発現率は同程度であった (表 2.7.4.2-71 参照)。

日和見感染関連の有害事象の発現率は、CV181011LT 試験のサキサグリブチン群全体で 0.3% (1/306 例)、CV181013LT 試験のサキサグリブチン群全体で 0.3% (1/381 例)、CV181014LT 試験のサキサグリブチン群全体では 0.2% (1/564 例) であった。重症度はいずれも軽度又は中等度であった。なお、コントロール群では日和見感染は認められなかった (表 2.7.4.2-72 参照)。

以上の結果より、サキサグリブチン投与により感染症及び日和見感染関連の有害事象の発現率を上昇させる可能性は低いと考えられる。また、長期投与であっても感染症あるいは日和見感染

を引き起こす可能性は低いと考えられる。

2.5.5.8.3 リンパ球減少症

海外で実施した第Ⅱ相 単独療法での用量反応試験において、用量が高くなるに従いリンパ球数の減少が認められたため、国内試験及び海外の第Ⅲ相試験ではリンパ球減少症について注目すべき有害事象として検討した。

国内で実施したプラセボ対照全試験及び長期投与全試験において、リンパ球減少症関連の有害事象は認められなかった。

海外では、単独療法試験である CV181011ST 試験及び CV181038ST 試験のリンパ球減少症関連の有害事象発現率は、プラセボ群が 1.2% (2/169 例) であったのに対して、サキサグリプチン 5 mg 群では 1.2% (3/252 例) と同程度であった (表 2.7.4.2-73 参照)。

併用療法試験である CV181014ST 試験、CV181040ST 試験及び CV181013ST 試験のいずれにおいても、コントロール群とサキサグリプチン 5 mg 群でリンパ球減少症関連の有害事象発現率は同程度であった (表 2.7.4.2-73 参照)。

また、全治験期間においても、コントロール群とサキサグリプチン群でリンパ球減少症関連の有害事象発現率は同程度であった [2.7.4.2.1.5 (3) (b) ii)]。また、リンパ球減少症関連で重篤な有害事象はなかった。

以上の結果より、サキサグリプチンの単独及び併用療法でリンパ球減少症関連の有害事象を引き起こす可能性は低いと考えられる。また、長期投与であってもリンパ球減少症を引き起こす可能性は低いと考えられる。

2.5.5.8.4 血小板減少症

海外で実施した第Ⅱ相 単独療法での用量反応試験において、サキサグリプチン 5 mg 以上を 12 週間投与した結果、血小板数減少が認められたことから、国内試験及び海外で実施した第Ⅲ相試験では血小板減少症を注目すべき有害事象として検討した。

国内で実施したプラセボ対照全試験において血小板減少症は認められなかった。単独及び併用療法の長期投与試験において、血小板減少症の発現率は 0.3% (3/954 例) であり、長期投与に伴い発現率が大幅に上昇することはなかった。3 例の内訳は、単独療法試験のサキサグリプチン 5 mg 群 1 例、併用療法試験の α -グルコシダーゼ阻害薬併用群 1 例及びチアゾリジン薬併用群 1 例であった (表 2.7.4.2-74 参照)。

海外では、単独療法試験である CV181011ST 試験及び CV181038ST 試験の血小板減少症関連の有害事象はプラセボ群、サキサグリプチン 5 mg 群いずれにおいても認められず、サキサグリプチン群全体においても 0.5% (3/597 例) と低い発現率であった (表 2.7.4.2-75 参照)。

併用療法試験である CV181014ST 試験、CV181040ST 試験及び CV181013ST 試験のいずれにおいても、コントロール群とサキサグリプチン 5 mg 群の血小板減少症関連の有害事象の発現率は同程度であった (表 2.7.4.2-75 参照)。

また、全治験期間においても、コントロール群とサキサグリプチン群で血小板減少症関連の有害事象発現率は同程度であり、長期投与に伴う発現率の大幅な上昇は認められなかった [2.7.4.2.1.5 (4) (b) ii)]。

以上の結果より、サキサグリブチンの単独及び併用療法で血小板減少症関連の有害事象を引き起こす可能性は低いと考えられる。また、長期投与であっても血小板減少症を引き起こす可能性は低いと考えられる。

2.5.5.8.5 心血管系有害事象

糖尿病治療の最終目的は、細小血管障害及び大血管障害を抑制することであり、特に、大血管障害については、生命予後及び QOL (Quality of life) に影響することから重要であると考えられる。以上のことより、サキサグリブチン投与による心血管系有害事象の発現率を検討した。

国内で実施したプラセボ対照全試験において、心血管系有害事象の発現率は、サキサグリブチン 1 mg 群で 1.1% (1/93 例)、2.5 mg 群で 1.1% (2/180 例)、5 mg 群で 0.6% (1/179 例) であり、用量増加に伴う発現頻度の上昇は認められず、いずれの群でも 1% 程度の発現率と低かった (表 2.7.4.2-76 参照)。単独療法の長期投与試験においては、サキサグリブチン 5 mg 群で 0.8% (2/256 例) と、長期投与であっても心血管系有害事象の発現率は上昇しなかった。また、併用療法の長期投与試験において、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群で 0.9% (1/113 例)、ビグアナイド薬併用群で 0.9% (1/116 例)、チアゾリジン薬併用群では 1.9% (2/108 例) の心血管系有害事象が認められたが、いずれの併用群でもプラセボ対照全試験での 5 mg 群と同様に低い発現率であり、長期投与に伴って発現率が大幅に上昇することはなかった。また、併用薬群間で大きく発現率が異なることはなかった。なお、SU 薬併用群とグリニド薬併用群においては、心血管系有害事象はみられなかった。

海外試験においては、単独療法試験である CV181011ST 試験及び CV181038ST 試験の心血管系関連の有害事象はプラセボ群では認められず、サキサグリブチン 5 mg で 0.4% (1/252 例) と低い発現率であった (表 2.7.4.2-78 参照)。

併用療法試験である CV181014ST 試験、CV181040ST 試験及び CV181013ST 試験のいずれにおいても、コントロール群とサキサグリブチン 5 mg 群の心血管系関連の有害事象の発現率は同程度であった (表 2.7.4.2-78 参照)。更に、プラセボ対照試験 5 試験における心血管系有害事象の発現率は、サキサグリブチン 5 mg で 0.2% (2/882 例)、サキサグリブチン群全体で 0.3% (7/2043 例) であり、プラセボ群 1.0% (8/799 例) と比べて低かった (表 2.7.4.2-78 参照)。

また、全治験期間においても、コントロール群とサキサグリブチン群で心血管系有害事象の発現率は同程度であり、長期投与に伴う発現率の大幅な上昇は認められなかった [2.7.4.2.1.5 (4) (b) ii] 。

更に米国承認申請後に、臨床的な判定を行う第三者委員会 (Clinical Event Committee; CEC) が海外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 8 試験における心血管イベント発症について判定し、レトロスペクティブに相対危険度を評価したところ、「心血管死、心筋梗塞及び脳卒中 (CV death/MI/stroke)」の発現率はサキサグリブチン群 0.7% (22/3356 例)、コントロール群 1.4% (18/1251 例) であり、サキサグリブチン群の相対危険度が 0.42、95%信頼区間は 0.23~0.80 であった。この結果より、サキサグリブチン群はコントロール群より心血管イベントを抑制する効果が示唆された (表 2.7.4.2-79 参照)。

以上の結果より、サキサグリブチンの単独及び併用療法で心血管系有害事象の発現率を上昇させる可能性は低く、長期投与においても心血管系有害事象を引き起こす可能性は低いと考えられ

た。なお、海外で実施したレトロスペクティブな結果ではあるが、心血管イベントの抑制効果の可能性が示唆された。

2.5.5.8.6 膵炎

他の DPP-4 阻害薬及び GLP-1 アナログの市販後データにおいて急性膵炎が発現したことが報告されていること、継続的に情報収集することを FDA から推奨されていることから、膵炎関連の有害事象を注目すべき有害事象として検討した。

国内プラセボ対照全試験において膵炎関連の有害事象は認められなかった。単独及び併用療法の長期投与試験において、膵炎関連の有害事象の発現率は 0.1% (1/954 例) であり (表 2.7.4.2-80 参照)、長期投与に伴って発現率が大幅に上昇することはなかった。この 1 例は、併用療法の SU 薬併用群において発現した急性膵炎 1 例であり、重症度は中等度、転帰は回復で治験薬との関連性は否定された (表 2.7.4.7-145 参照)。

海外試験では、CV181011LT 試験のサキサグリブチン群全体において 0.7% (2/306 例)、CV181038LT 試験で 0.3% (1/291 例)、CV181013LT 試験で 0.3% (1/381 例) に認められた (表 2.7.4.2-81 参照)。CV181014LT 試験及び CV181040LT 試験においては膵炎を発現した被験者は認められなかった。また、重症度は、CV181013LT 試験で認められた急性膵炎が高度であった以外は、軽度又は中等度であった。なお、いずれの試験でもプラセボ群では膵炎は認められなかった。

以上の結果より、サキサグリブチンの単独及び併用療法で膵炎関連の有害事象を引き起こす可能性は低かった。また、国内の長期投与試験においても発現例が 1 例と少ないこと、海外での最長 206 週の単独療法試験の長期投与試験 (CV181011LT) においても発現率は 0.7% と低い発現率であったことから、長期投与により膵炎を引き起こす可能性は低いと考えられる。しかしながら、PSUR 第 6 版までに記載されている市販後データにおいて、膵炎関連の報告件数が増加していることから、留意が必要と考える (表 2.7.4.7-197 及び表 2.7.4.7-198 参照)。

2.5.5.8.7 過敏症

他の DPP-4 阻害薬を服用した 2 型糖尿病患者において、過敏症反応 (アナフィラキシー、血管浮腫など) が報告されていることから、過敏症を注目すべき有害事象として検討した。過敏症のうち、アナフィラキシーと血管浮腫については、FDA から継続的に情報収集することを推奨されている。

国内のプラセボ対照全試験において、過敏症関連の有害事象発現率はプラセボ群 0.6% (1/177 例) であったのに対して、サキサグリブチン 5 mg 群で 0.6% (1/179 例)、サキサグリブチン群全体で 1.1% (5/452 例) と同程度であった (表 2.7.4.2-82 参照)。また長期投与試験では、単独療法の 5 mg 群で 1.6% (4/256 例)、併用療法の SU 薬併用群 1.1% (2/183 例)、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群 0% (0/113 例)、ビッグアニド薬併用群 1.7% (2/116 例)、チアゾリジン薬併用群 3.7% (4/108 例) 及びグリニド薬併用群 1.8% (1/57 例) といずれの群においても過敏症関連の有害事象発現率は低く、長期投与に伴って大幅な発現率の上昇は認められなかった (表 2.7.4.2-83 参照)。また、併用薬群間でも発現率が大きく異なることはなかった。なお、国内試験においてアナフィラキシー及び血管浮腫は認められなかった。

海外においては、全治験期間の単独療法のプラセボ対照 2 試験の統合解析において、コントロ

ール群 1.8% (3/169 例) , サキサグリブチン 5 mg 群で 4.0% (10/252 例) , サキサグリブチン群全体で 3.5% (21/597 例) と、サキサグリブチン群でわずかに上昇していた (表 2.7.4.2-84 参照)。

206 週間併用投与したビグアナイド薬との併用試験 (CV181014LT) では、過敏症の有害事象の発現率はプラセボ + メトホルミン群で 0% (0/179 例) であったのに対して、サキサグリブチン 5 mg + メトホルミン群で 3.1% (6/191 例) , サキサグリブチン + メトホルミン群全体では 2.8% (16/564 例) であった (表 2.7.4.2-84 参照)。

76 週間併用投与した SU 薬との併用試験 (CV181040LT) では、過敏症の有害事象の発現率は、プラセボ + グリブリド漸増群で 0% (0/267 例) であったのに対して、サキサグリブチン 5 mg + グリブリド群で 0.8% (2/253 例) , サキサグリブチン + グリブリド群全体では 1.8% (9/501 例) であった (表 2.7.4.2-84 参照)。

76 週間併用投与したチアゾリジン薬との併用試験 (CV181013LT) で、過敏症の有害事象の発現率は、プラセボ + チアゾリジン薬群 1.6% (3/184 例) であったのに対して、サキサグリブチン 5 mg + チアゾリジン薬群で 3.8% (7/186 例) , サキサグリブチン + チアゾリジン薬群全体 2.6% (10/381 例) であった (表 2.7.4.2-84 参照)。

海外試験においてサキサグリブチン群で認められた過敏症の有害事象は、すべて軽度又は中等度であった。血管浮腫は、単独療法試験において 1 例認められたが、治験薬との関連性は否定された。アナフィラキシー関連事象の発現は認められなかった。

以上の国内試験の結果より、サキサグリブチンの単独及び併用療法によりアナフィラキシー、血管浮腫を含む過敏症関連の有害事象の発現率は低いと考えられ、長期投与においても発現率が大幅に上昇する傾向は認められなかった。しかしながら海外の主要な 5 試験において、サキサグリブチン群での過敏症関連の有害事象の発現率が、コントロール群よりやや高かったこと、また、PSUR 第 6 版までに記載されている市販後データにおいて、過敏症関連の報告件数が増加していることから、留意が必要と考える (表 2.7.4.7-197 及び表 2.7.4.7-198 参照)。

2.5.5.8.8 限局性浮腫

他の DPP-4 阻害薬が投与された被験者に、手足の症候性浮腫が発現したことが報告されていることから、限局性浮腫を注目すべき有害事象として検討した。

国内プラセボ対照全試験において限局性浮腫は認められなかった。また、単独及び併用療法の長期投与試験において、限局性浮腫関連の有害事象の発現率は 0.1% (1/954 例) であり、長期投与に伴って発現率が大幅に上昇することはなかった (表 2.7.4.2-85 参照)。この 1 例は併用療法のビグアナイド薬併用群で認められた「足部腫脹」であった。

海外では、単独療法のプラセボ対照 2 試験 (CV181011ST, CV181038ST) の統合解析において、限局性浮腫の発現率は、プラセボ群で 1.2% (2/169 例) であったのに対して、サキサグリブチン 5 mg 群で 1.2% (3/252 例) , サキサグリブチン群全体では 1.2% (7/597 例) であり、発現率は差がなかった (表 2.7.4.2-86 参照)。また、グリブリド及びメトホルミンとの併用試験においては、単独療法のプラセボ対照 2 試験と同様の発現率であった。チアゾリジン薬との併用試験では、プラセボ + チアゾリジン薬群の発現率が 2.7% (5/184 例) であったのに対して、サキサグリブチン群全体では 3.9% (15/381 例) , サキサグリブチン 5 mg + チアゾリジン薬群では 7.0% (13/186 例) とサキサグリブチン 5 mg 群でやや高かった。

単独療法試験の全治験期間における限局性浮腫の発現率は、1.03～1.96%（コントロール群 0～1.35%）であり、長期投与による発現率の大幅な上昇は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-05 : Table S.6.5.15, 資料番号 5.3.5.1-07 : Table S.6.5.15 参照）。また、チアゾリジン薬を含めた併用療法試験においても、長期投与による発現率の上昇は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-13 : Table S.6.5.15, 資料番号 5.3.5.1-09 : Table S.6.5.15, 資料番号 5.3.5.1-11 : Table S.6.5.15 参照）。

以上の結果より、サキサグリブチンの単独療法で限局性浮腫関連の有害事象を引き起こす可能性は低いと考えられる。また、併用療法においても、国内の併用療法長期投与試験で限局性浮腫は低い発現率であったこと、海外で実施された併用療法試験の全治験期間において、コントロール群と同程度の発現率であったことから、サキサグリブチン投与により限局性浮腫を引き起こす可能性は低いと考えられる。

2.5.5.8.9 肝機能障害関連事象

他の DPP-4 阻害薬の試験において、持続的な肝酵素上昇等を伴う肝炎又は肝機能障害が認められたこと、欧米の申請後にサキサグリブチン投与後に Hy's Law 基準に該当した症例が確認されたこと、更に肝機能障害について継続的に情報収集することを FDA から推奨されていることから、黄疸又は高ビリルビン血症を伴う肝機能検査値異常を含む肝機能障害関連の有害事象を検討した。

国内プラセボ対照全試験において肝機能障害関連の有害事象は認められなかった。長期投与試験においては、サキサグリブチンが投与された 954 例中 1 例で肝機能障害関連の有害事象が認められた（表 2.7.4.7-148 参照）。この 1 例は単独療法の長期投与試験で認められ、いずれの有害事象も治験薬との関連性は否定され、重症度は軽度、転帰は「回復」であった。また、AST、ALT 及び総ビリルビンの臨床検査値は Hy's Law 基準に該当しなかった。なお、併用療法の長期投与試験では、肝機能障害関連の有害事象は認められなかった。

海外試験においては、肝機能障害関連事象の発現は、CV181011LT 試験のコントロール群で 0%（0/95 例）であったのに対し、サキサグリブチン群全体では 0.3%（1/306 例）であった（表 2.7.4.2-87 参照）。単独療法試験の CV181038LT 試験、併用療法試験の CV181014LT 試験、CV181040LT 試験及び CV181013LT 試験においては、肝機能障害関連の有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-87 参照）。

以上の結果より、サキサグリブチンの単独及び併用療法で肝機能障害関連の有害事象を引き起こす可能性は低いと考えられる。また、国内で実施した長期投与試験で 1 例、また海外で最長 206 週におよぶ長期投与試験においても 1 例しか認められていないことから、長期投与においても黄疸又は高ビリルビン血症を伴う肝機能検査値異常を含む肝機能障害を引き起こす可能性は低いと考えられる。

2.5.5.8.10 皮膚障害

カニクイザルを用いた非臨床毒性試験において、可逆性のびらん又は潰瘍性皮膚病変が認められたこと、また、他の DPP-4 阻害薬においても、投与量と投与期間に応じて壊死性皮膚症状が多数の部位で認められたことが報告されていることから、皮膚障害について注目すべき有害事象として検討した。更に、他の DPP-4 阻害薬を服用した 2 型糖尿病患者において、スティーブンス・ジョンソン症候群が報告されていることから、同じ薬理作用を有するサキサグリブチンにおいて

も注目すべき有害事象として検討した。

国内のプラセボ対照全試験における皮膚障害関連の有害事象発現率は、プラセボ群 0.6% (1/177 例) であったのに対して、サキサグリブチン 5 mg 群で 0% (0/179 例) , サキサグリブチン群全体では 0.2% (1/452 例) であり、同程度であった (表 2.7.4.2-88 参照)。また、単独及び併用療法の長期投与試験において、皮膚障害関連の有害事象の発現率は 0.1% (1/954 例) であり、長期投与に伴って発現率が大幅に上昇することはなかった。この 1 例は併用療法のグリニド薬併用群で認められた「皮膚潰瘍」であった (表 2.7.4.2-89 参照)。なお、いずれの試験においてもスティーブンス・ジョンソン症候群関連の有害事象は認められなかった。

海外においては、単独療法試験である CV181011LT 試験及び CV181038LT 試験の皮膚障害関連の有害事象の発現率は、コントロール群で 0% (0/95 例, 0/74 例) であったのに対して、サキサグリブチン群全体ではいずれの試験でも 0.3% (1/306 例, 1/291 例) であった (表 2.7.4.2-90 参照)。

第Ⅲ相 ビグアナイド薬との併用試験 (CV181014LT) , SU 薬との併用試験 (CV181040LT) 及びチアゾリジン薬との併用試験 (CV181013LT) における皮膚障害関連の有害事象発現率は、サキサグリブチンの各併用群において 0~1.2% であり、コントロール群とサキサグリブチンの各併用群の発現率は同程度であった (表 2.7.4.2-90 参照)。また、海外で実施した主要な 5 試験において、スティーブンス・ジョンソン症候群関連の有害事象は認められなかった。

以上の結果より、サキサグリブチンの単独及び併用療法で皮膚障害関連有害事象及びスティーブンス・ジョンソン症候群を引き起こす可能性は低く、長期投与においても同様であると考えられる。

2.5.5.8.11 骨折

糖尿病患者では骨折リスクが高いことが知られていること、更に FDA からサキサグリブチン群全体で骨折の発現頻度上昇の可能性を指摘されたことから、国内試験において骨折を注目すべき有害事象として検討した。また、海外の主要な 5 試験での発現についても検討した。

国内のプラセボ対照全試験における骨折関連の有害事象発現率は、プラセボ群 0.6% (1/177 例) であったのに対して、サキサグリブチン 5 mg 群で 1.7% (3/179 例) , サキサグリブチン群全体では 1.3% (6/452 例) であり、同程度であった (表 2.7.4.2-91 参照)。また、長期投与試験では単独療法の 5 mg 群で 2.0% (5/256 例) , 併用療法の SU 薬併用群で 0.5% (1/183 例) , チアゾリジン薬併用群で 1.9% (2/108 例) といずれの群においても、長期投与に伴って発現率が大幅に上昇することはなかった (表 2.7.4.2-92 参照)。また、併用薬群間で大きな違いは認められなかった。

海外で実施した単独療法試験での骨折関連の有害事象の発現率は、CV181011LT 試験においてコントロール群で 0% (0/95 例) であったのに対して、サキサグリブチン 5 mg 群で 0% (0/106 例) , サキサグリブチン群全体で 1.0% (3/306 例) , また、CV181038LT 試験でコントロール群 1.4% (1/74 例) , サキサグリブチン 5 mg 群で 1.4% (2/146 例) , サキサグリブチン群全体で 2.1% (6/291 例) と発現率は同程度であった (表 2.7.4.2-93 参照)。

併用療法試験での骨折関連の有害事象の発現率は、CV181014LT 試験 (206 週) においてコントロール群 2.2% (4/179 例) であったのに対して、サキサグリブチン 5 mg 群 2.6% (5/191 例) , サキサグリブチン群全体で 2.3% (13/564 例) , CV181040LT 試験においてコントロール群 0.7% (2/267 例) であったのに対して、サキサグリブチン 5 mg 群 1.6% (4/253 例) , サキサグリブチン群全体

1.6% (8/501 例) , CV181013LT 試験では, コントロール群で 0.5% (1/184 例) であったのに対して, サキサグリブチン 5 mg 群 0.5% (1/186 例) , サキサグリブチン群全体 1.0% (4/381 例) といずれの試験においてもサキサグリブチン 5 mg 群とコントロール群は同程度であった(表 2.7.4.2-93 参照)。

2.5.5.9 注目した器官別大分類

GLP-1 製剤を投与された被験者において胃腸障害の有害事象が報告されており, GLP-1 濃度を上昇させる作用を有するサキサグリブチンにおいても同様の有害事象が起こる可能性があることから「胃腸障害」に注目し検討した。国内で実施したプラセボ対照全試験 (262-001, 262-001) において, 器官別大分類の「胃腸障害」に分類された有害事象の発現率は, プラセボ群 18.1% (32/177 例) であったのに対して, サキサグリブチン 5 mg 群で 13.4% (24/179 例) , サキサグリブチン群全体では 13.9% (63/452 例) であり, 同程度であった。サキサグリブチン 5 mg 群で 2 例以上みられた有害事象は, 便秘 3.4% (6/179 例) , 齲歯 2.2% (4/179 例) , 歯周病 1.7% (3/179 例) , 嘔吐 1.7% (3/179 例) , 胃炎 1.1% (2/179 例) , 腹部膨満 1.1% (2/179 例) , 腹痛 1.1% (2/179 例) , びらん性胃炎 1.1% (2/179 例) であった (表 2.7.4.2-98 参照) 。また, 長期投与試験では, 単独療法の 5 mg 群で 27.0% (69/256 例) , SU 薬併用群で 31.1% (57/183 例) , α -グルコシダーゼ阻害薬併用群で 19.5% (22/113 例) , ビグアナイド薬併用群で 30.2% (35/116 例) , チアゾリジン薬併用群で 22.2% (24/108 例) , グリニド薬併用群で 35.1% (20/57 例) と単独療法と併用療法, あるいは併用薬群間で胃腸障害関連の有害事象の発現率が大きく異なることはなかった (表 2.7.4.2-95 参照) 。

海外においては, 単独療法のプラセボ対照 2 試験 (CV181011ST, CV181038ST) において, 器官別大分類の「胃腸障害」に分類された有害事象の発現率は, プラセボ群 11.8% (20/169 例) であったのに対して, サキサグリブチン 5 mg 群で 15.9% (40/252 例) , サキサグリブチン群全体では 17.1% (102/597 例) であった (表 2.7.4.2-96) 。また, 併用療法プラセボ対照 3 試験 (CV181014ST, CV181040ST, CV181013ST) において, メトホルミン併用試験において胃腸障害関連の有害事象の発現率がやや高いものの, いずれの併用試験においてもコントロール群とサキサグリブチン群とで発現率に大きな違いはなかった (表 2.7.4.2-97 参照) 。

国内で実施したプラセボ対照全試験 (262-001, 262-001) において, 器官別大分類の「良性, 悪性および詳細不明の新生物」に分類された有害事象の発現率は, プラセボ群 1.1% (2/177 例) であったのに対して, サキサグリブチン 5 mg 群では認められず, サキサグリブチン群全体では 0.4% (2/452 例) であり, 同程度であった (表 2.7.4.2-99 参照) 。また, 発現した「良性, 悪性および詳細不明の新生物」に分類された有害事象で 2 例以上認められた事象はなかった。また, 国内長期投与全試験において, 併用薬群により発現率に大きな違いはなかった (表 2.7.4.2-95 参照) 。

海外においては, 単独療法のプラセボ対照 2 試験 (CV181011ST, CV181038ST) において, 器官別大分類の「良性, 悪性および詳細不明の新生物」に分類された有害事象の発現率は, プラセボ群 1.2% (2/169 例) であったのに対して, サキサグリブチン 5 mg 群で 0.4% (1/252 例) , サキサグリブチン群全体では 0.7% (4/597 例) であった (表 2.7.4.2-96 参照) 。また, 併用療法プラセボ対照 3 試験 (CV181014ST, CV181040ST, CV181013ST) において, 器官別大分類の「良性, 悪

性および詳細不明の新生物」に分類された有害事象の発現率は、併用薬群により発現率に大きな違いはなかった（表 2.7.4.2-97 参照）。

2.5.5.10 臨床検査、バイタルサイン、心電図検査の評価結果

2.5.5.10.1 臨床検査値

2.5.5.10.1.1 血液学的検査値及び血液生化学検査値のベースラインからの変化量

国内プラセボ対照試験における血液学的検査値及び血液生化学的検査値のベースラインからの変化量について、プラセボ群とサキサグリプチン群で大きな差はなかった（表 2.7.4.7-152 参照）。また、長期投与による変化も認められなかった（表 2.7.4.7-154 参照）。なお、国内プラセボ対照試験において、リンパ球数の最終時点でのベースラインからの変化量は、プラセボ群で 4.2/ μ L、サキサグリプチン 5 mg 群で -121.9/ μ L と、サキサグリプチン投与により軽微な減少が認められた。しかしながら、最終時点での測定値の平均値は、プラセボ群 1908.2/ μ L であったのに対し、5 mg 群 1904.7/ μ L であったことから、臨床的に問題となる変動ではないと考えた。国内プラセボ対照全試験の肝機能検査（AST、ALT、 γ -GTP 及び総ビリルビン）及び腎機能検査（クレアチニン、クレアチニンクリアランス、eGFR）のベースラインからの変化量もプラセボ群とサキサグリプチン群で大きな差はなかった。また、長期投与試験においても同様の傾向であり、併用群ごとに大きな違いはなかった。以上の結果より、サキサグリプチン投与により、血液学的検査値及び血液生化学的検査のベースラインからの変化量に臨床問題となる変動を来す可能性は低いと考えられる。

2.5.5.10.1.2 注目すべき臨床検査値項目における変動

(1) シフトテーブル

リンパ球数及び血小板数に関しては、国内プラセボ対照全試験において、治験薬投与期の最低値のベースラインからの低下率が 10%以上、20%以上であった被験者の割合は、サキサグリプチン 5 mg 群で、プラセボ群より高かった。しかしながら、30%以上の低下率を示した被験者の割合はプラセボ群と同程度であった（表 2.7.4.3-3、表 2.7.4.3-6 参照）。国内長期投与全試験の単独療法において、投与期間の延長に伴い低下を示す被験者の割合が大幅に増加することはなく、併用療法試験においても併用薬群間で大きな違いはなかった（表 2.7.4.3-4、表 2.7.4.3-7 参照）。

クレアチンキナーゼに関しては、国内で実施したプラセボ対照全試験において、サキサグリプチン 2.5 mg 群で基準値範囲の上限値の 10 倍を超えた被験者が 1 例認められたものの（表 2.7.4.7-163 参照）、異常変動を示す被験者の割合は 0.2%（1/451 例）と 1%未満であり低かった。なお、基準値範囲の上限値の 5 倍以上を超えた被験者は他に認められなかった（表 2.7.4.7-163 参照）。国内長期投与全試験の単独療法において、投与期間の延長に伴いクレアチンキナーゼが異常値を示す被験者の割合が大幅に増加することはなく、併用療法試験においても併用薬群の種類により大きな違いはなかった（表 2.7.4.7-164 参照）。

肝機能検査値に関しては、国内で実施したプラセボ対照全試験において、サキサグリプチン投与で ALT が基準値範囲の上限値の 3 倍を超えた被験者が 0.4%（2/451 例）認められたものの（表

2.7.4.7-165 参照) 1%未満と低く、それ以上の基準(基準値範囲の上限値の5倍超)に達した被験者はなかった。また、ASTの基準値範囲の上限値の3倍を超えた被験者はいなかった(表 2.7.4.7-167 参照)。更に、総ビリルビンについては、基準値範囲の上限値の2倍を超えた被験者がサキサグリプチン群全体で0.4%(2/451例)に認められたものの、異常値を示す被験者の割合は1%未満と低かった(表 2.7.4.3-1 参照)。国内の単独療法の長期投与試験において、投与期間の延長に伴いALT、AST、総ビリルビンが異常変動を示す被験者の割合が大幅に増加することではなく、併用療法試験において、併用薬群間で大きな違いはなかった(表 2.7.4.7-166, 表 2.7.4.7-168, 表 2.7.4.3-1, 表 2.7.4.3-2 参照)。

腎機能検査値に関しては、国内プラセボ対照全試験において、クレアチニンクリアランス、eGFR及び尿中微量アルブミンの治験薬投与期の最小値がベースラインから変化した被験者の割合は、プラセボ群とサキサグリプチン群で大きな差はなかった(表 2.7.4.7-169, 表 2.7.4.7-171, 表 2.7.4.7-173 参照)。また、国内長期投与全試験において、クレアチニンクリアランス、eGFR及び尿中微量アルブミンがベースラインから変動した被験者の割合が、プラセボ対照全試験の5mg群と比べて大きく増えることはなかったことから、サキサグリプチンの長期投与により腎機能に影響を及ぼす変化は認められなかった(表 2.7.4.7-170, 表 2.7.4.7-172, 表 2.7.4.7-174 参照)。

海外試験についても、リンパ球数、血小板数、クレアチンキナーゼ、肝機能検査について国内と同様の分析を行った結果、国内試験の結果と大きな違いはなかった。腎機能検査については、国内試験と異なる検査項目(クレアチニン、尿蛋白など)で検討しているものの、国内試験同様に腎機能に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

(2) 事前に規定した臨床検査値異常

国内プラセボ対照全試験において、サキサグリプチン群で多くみられた(上位5項目)事前に規定した臨床検査値異常は、尿白血球4.9%[22/451例, プラセボ群6.2%(11/177例)], 尿潜血3.8%[17/451例, プラセボ群4.0%(7/177例)], 総ビリルビン($>1.5 \times \text{ULN}$)2.4%[11/451例, プラセボ群5.1%(9/177例)], 総ビリルビン($>2 \text{ mg/dL}$)1.6%[7/451例, プラセボ群3.4%(6/177例)], リンパ球数($\leq 750/\mu\text{L}$)1.3%[6/451例, プラセボ群0.6%(1/177例)]であり、いずれもプラセボ群での発現率と同様であった(表 2.7.4.3-1 参照)。また、用量増加に伴う発現率の上昇は認められなかった。

国内長期投与全試験の単独療法において、サキサグリプチン5mg群で多くみられた(上位5項目)臨床検査値異常は、尿白血球8.6%(22/256例), 総ビリルビン($>1.5 \times \text{ULN}$)8.2%(21/256例), 尿潜血5.9%(15/256例), 総ビリルビン($>2 \text{ mg/dL}$)5.1%(13/256例), 総ビリルビン($>2 \times \text{ULN}$)3.1%(8/256例)であった(表 2.7.4.3-2 参照)。単独療法の長期投与により発現率が大幅に上昇したものはなく、プラセボ対照全試験で認められた事象と同様であった。また併用療法試験において、併用薬群によって、臨床検査値異常の発現率に大きな違いはなかった(表 2.7.4.3-2 参照)。

海外試験の単独療法試験において、サキサグリプチン5mg群で多くみられた臨床検査値異常は、尿白血球14.7%[19/129例, プラセボ群3.8%(4/105例)], 尿潜血5.3%[13/243例, プラセボ群3.1%(5/161例)], 尿中赤血球4.9%[6/122例, プラセボ群5.2%(5/97例)]であり、尿白血球を除いてプラセボ群と大きな差は認められなかった。また、異常が認められた臨床検査項目は、国内試験で認められた項目と同様であった(表 2.7.4.7-158 参照)。

2.5.5.10.2 バイタルサイン及び体重

国内プラセボ対照全試験及び長期投与全試験でのバイタルサイン（拡張期血圧，収縮期血圧，脈拍数等）のベースラインからの変化量について，サキサグリブチン投与による臨床的に問題となる変動は認められなかった（表 2.7.4.7-176，表 2.7.4.7-177 参照）。

また，国内プラセボ対照全試験における体重のベースラインからの変化量は，最終時点でプラセボ群-0.54 kg であったのに対し，サキサグリブチン 5 mg 群では 0.17 kg であり，同程度であった（表 2.7.4.7-176 参照）。単独療法の長期投与試験における体重のベースラインからの変化量は，最終時点でサキサグリブチン 5 mg 群で 0.17 kg であり，長期投与による変化は認められなかった（表 2.7.4.7-177 参照）。また，併用療法試験における体重のベースラインからの変化量は，最終時点で SU 薬併用群 0.34 kg， α -グルコシダーゼ阻害薬併用群 0.37 kg，ビグアナイド薬併用群 -0.16 kg，チアゾリジン薬併用群 1.09 kg，グリニド薬併用群 0.26 kg であり，いずれも変化量は小さく臨床的に問題のない変動と考えられた（表 2.7.4.7-177 参照）。

2.5.5.10.3 心電図

2.5.5.10.3.1 12 誘導心電図検査の正異判定

国内プラセボ対照全試験において，投与前後に行った 12 誘導心電図検査の正異判定の結果，ベースラインが正常であった被験者が最終時点で異常と判定された割合は，プラセボ群 2.3%（3/130 例）であったのに対して，サキサグリブチン 5 mg 群で 6.3%（8/127 例），サキサグリブチン群全体で 4.2%（14/330 例）であった（表 2.7.4.7-178 参照）。また，国内長期投与全試験の単独療法試験において，ベースラインが正常であった被験者が最終時点で異常と判定された割合は，サキサグリブチン 5 mg 群 2.9%（6/207 例）であり，長期投与により心電図検査で異常が増加する可能性は低いと考えられる（表 2.7.4.7-179 参照）。

併用療法において，ベースラインが正常であった被験者が最終時点で異常と判定された割合は，SU 薬併用群 8.1%（10/123 例）， α -グルコシダーゼ阻害薬併用群 7.7%（6/78 例），ビグアナイド薬併用群 4.9%（4/81 例），チアゾリジン薬併用群 10.3%（8/78 例），グリニド薬併用群 17.9%（7/39 例）であった（表 2.7.4.7-179 参照）。

2.5.5.10.3.2 QTc 間隔に対する影響

海外で実施した QT/QTc 試験の CV181032 試験において，サキサグリブチンを 40 mg/日の用量（臨床推奨用量 5 mg の 8 倍）で 4 日間投与した結果，QTc 間隔の延長は認められなかった。サキサグリブチン投与により QTcP 間隔 450 msec を超えた例はなく，QTcP のベースラインからの変化量が 30 msec を超えた例もなかった。QTcF 及び QTcB についても同様な結果であった [2.7.4.4.2.2 (1) 参照]。

また国内試験の 262-XXXX-001 試験において，サキサグリブチンを 20 mg/日の用量で投与した結果，QTcF 及び QTcB 間隔とサキサグリブチン及び活性代謝物 BMS-510849 の血漿中薬物濃度との間に相関は認められなかった。また，サキサグリブチン群において QTcF 及び QTcB が 480 msec を超える値を示す被験者は認められず，QTcF あるいは QTcB の投与前からの変化量が 60 msec 以上であった被験者は，サキサグリブチン群において認められなかった [2.7.4.4.2.2 (2) 参照]。

更に、QTc 延長に関連する有害事象（torsades de pointes、てんかん発作、突然死、心室性頻脈、心室細動及び心室粗動、失神）は国内試験では認められておらず、海外試験においても上記有害事象の発現率はサキサグリブチン群全体とコントロール群で同程度であった〔2.7.4.4.2.2（3）参照〕。

以上の結果より、サキサグリブチンが日本人において QTc 延長のリスクを高める可能性は低いと考えられる。

2.5.5.11 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.11.1 内因性要因

2.5.5.11.1.1 年齢、性別、BMI 及び罹病期間

内因性要因として、年齢（65 歳未満及び 65 歳以上の 2 群）、性別、BMI（25 kg/m² 未満及び 25 kg/m² 以上の 2 群）及び罹病期間（3 年未満、3 年以上 5 年未満及び 5 年以上の 3 群）に分け、それぞれの被験者集団での有害事象発現率について検討した。その結果、各被験者群での有害事象の発現率に大きな違いは認められず、どの被験者集団においても安全性の懸念は少ないと考えられた。また、海外においても年齢、性別、BMI、罹病期間等の内因性要因について検討したところ、同様な結果であった。

以上の結果より、上記の内因性要因（年齢、性別、BMI、罹病期間）はサキサグリブチンの安全性に影響を与えないと考えた。

2.5.5.11.1.2 腎機能及び肝機能

(1) 腎機能

サキサグリブチンの主要な排泄経路は腎であり、中等度、高度又は末期の腎機能障害を有する患者においては血漿中のサキサグリブチン濃度の上昇が認められている（CV181019）。このような背景から、腎機能指標であるクレアチニンクリアランスを用いて層別解析を行い、腎機能の程度がサキサグリブチンの安全性に及ぼす影響について検討した。国内でのプラセボ対照全試験から得られた安全性データをもとに、クレアチニンクリアランスを 80 mL/min 以下と超に分けて層別解析を行い、腎機能障害がサキサグリブチンの安全性に及ぼす影響について検討した。また、海外についても同様に検討を行った。その結果、国内外で腎機能の程度によって層別された各集団において、有害事象発現率に大きな差は認められなかった（表 2.7.4.7-191、2.7.4.7-194 及び 2.7.4.7-195 参照）。

腎機能正常者と腎機能障害患者を対象として、サキサグリブチン単回経口投与の安全性と忍容性を評価した CV181019 試験において、腎機能正常者と軽度、中等度、高度の腎機能障害あるいは血液透析を行っている患者のいずれにおいても、2 例以上認められた有害事象は頭痛（2 例）以外なかった（表 2.7.4.5-3 参照）。また、死亡、重篤な有害事象、あるいは投与中止に至った有害事象は認められなかった。

中等度、高度又は末期の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象として、サキサグリブチン 2.5 mg を投与した際の安全性を評価した CV181062ST 試験及び長期継続投与試験である

CV181062LT 試験において、有害事象発現率は、サキサグリブチン 2.5 mg 群とコントロール群で大きな差はなく（表 2.7.4.7-83, 表 2.7.4.7-84 参照）、発現した有害事象の種類についても大きな違いは認められなかった [2.5.5.5.2 (2) 参照]。

以上の結果より、クリアチニンクリアランスと有害事象発現率に明確な関連性は認められなかった。しかしながら、中等度、高度又は末期の腎機能障害を有する患者では血漿中のサキサグリブチン濃度が上昇するため、投与量を減量することが望ましい。2.5 mg を中等度以上の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者に投与した場合、安全性に大きな問題はなかった。したがって、中等度以上の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者に対しては、臨床推奨用量の半量である 2.5 mg を投与することが推奨される。

(2) 肝機能

サキサグリブチンは腎排泄の薬剤であることから、肝機能障害を有する患者に投与しても血漿中薬物濃度が肝機能障害の程度に応じて上昇することはないと、障害の程度に応じて用量調節する必要はないと考えられる。

肝機能障害のサキサグリブチンの薬物動態への影響を評価するために 18 例の肝機能障害患者を、それぞれの肝機能障害の程度に応じて、3 群（Child-Pugh 分類 A, B, C：各群 6 例）に分類し、サキサグリブチン 10 mg を単回経口した際の安全性を検討した（CV181020）。その結果、健康被験者群 2 例、Child-Pugh 分類 A 群 1 例、B 群 1 例及び C 群 2 例において、有害事象が認められた（表 2.7.4.5-6 参照）。投与開始後に発現した重篤な有害事象（3 事象）は、いずれも死亡に至った 1 被験者（Child-Pugh 分類 C）が発現した事象であるが、すべて治験薬との関連性は否定された。また、それ以外の重篤な有害事象はいずれも治験薬投与前に発現した事象だった。Child-Pugh 分類 A 及び B に該当する中等度以下の肝機能障害患者では、健康被験者と同程度の有害事象の発現率であり、2 例以上で発現した有害事象は認められなかった。また、Child-Pugh 分類 C に該当する重度の肝機能障害患者では、1 例に死亡例が認められたものの、2 例以上で発現した有害事象は認められなかった。

2.5.5.11.2 外因性要因

(1) 喫煙

喫煙の有無が安全性に及ぼした影響については、国内で実施した 262-005 試験のみで検討した。喫煙の有無で安全性に大きな違いはなかった（2.7.4.5.2 参照）。

(2) CYP3A4/5 阻害薬

サキサグリブチンの主要代謝酵素は CYP3A4/5 であることから、CYP3A4/5 阻害薬又は誘導薬がサキサグリブチンの薬物濃度に影響を及ぼすと考えられる。相互作用試験の結果、CYP3A4/5 阻害薬併用によりサキサグリブチン血漿中薬物濃度は上昇し、活性代謝物 BMS-510849 血漿中薬物濃度は低下した。また、CYP3A4/5 誘導薬併用によりサキサグリブチン血漿中薬物濃度は低下、活性代謝物 BMS-510849 血漿中薬物濃度は上昇した（2.5.3.4.1.1 参照）。

国内外の試験における CYP3A4/5 の強力な阻害薬（ケトコナゾール等）の併用症例についての

安全性を検討した。併用症例は少数であったものの、併用症例における有害事象発現率は全体の発現率と大きく異ならず、CYP3A4/5 の強力な阻害薬の併用により有害事象がより多く発現するといった傾向は認められなかった [2.7.4.5.3.1 (4) 参照]。

2.5.5.11.3 妊婦・授乳婦

妊婦を対象とした試験は実施されていない。

国内及び海外の試験では、妊婦は組み入れず、妊娠可能な女性に対しては、治験期間中は避妊することとし、更に定期的に妊娠検査を実施し妊娠していないことを確認した。しかしながら、海外の試験において、治験期間中の妊娠例が 12 例報告された。そのうち 9 例がサキサグリブチンの投与を受けていた (表 2.7.4.7-196)。なお、国内試験では、治験期間中に妊娠例は報告されなかった。

また、授乳婦に対してサキサグリブチンを投与する試験は実施していないため、ヒト乳汁中にサキサグリブチンが分泌されるかどうかは不明である。しかしながら、ラットを用いた非臨床試験において、投与後 4 時間以降は血漿薬物濃度より乳汁中の方が高いことが判明しているため (表 2.6.4-26 参照)、授乳中の女性に投与する場合は注意が必要である。

2.5.5.12 安全性に関するその他の事項

2.5.5.12.1 過量投与

健康成人に対して最高 400 mg/日 (推奨臨床用量の 80 倍) のサキサグリブチンを 1 日 1 回 2 週間経口投与した CV181010 試験において、安全性及び忍容性は良好であり、QTc 間隔又は心拍数への臨床的に意味のある影響は認められなかった。

投与中止に至った有害事象が 1 件認められたものの、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。また、有害事象が 35% (14/40 例) で認められたものの、重症度が中等度の有害事象が 2 例で認められた以外は、すべて軽度であった。副作用としては、400 mg 群で頭痛、鼻閉が認められたものの、特定の副作用が高頻度で発現するような傾向は認められなかった。

しかしながら、過量投与が認められた場合、患者の臨床状態に応じて適切な処置を行うべきである。サキサグリブチン及びその主要代謝物は、血液透析により 4 時間で投与量のそれぞれ 4% 及び 19% が除去される (CV181019)。

2.5.5.12.2 薬物乱用

サキサグリブチンの薬物乱用の可能性を検討することを目的とした試験は実施しなかった。薬物乱用や依存症のリスクを示唆する所見は認められていない。

2.5.5.12.3 離脱症状及び反跳現象

サキサグリブチンの離脱症状及び反跳現象を観察することを目的とした試験は実施しなかった。

2.5.5.12.4 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

サキサグリブチンの自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害について観察することを目的とした試験は実施しなかった。国内試験の結果から、精神機能障害に関連した有害

事象、眼障害に関連した有害事象に関して、サキサグリプチンによる発現率の上昇は認められなかった。しかしながら、浮動性めまい 2.3% (29/1237 例)、体位性めまい 0.2% (2/1237 例)、回転性めまい 0.6% (8/1237 例) 及び傾眠 0.2% (3/1237 例) 等の発現がサキサグリプチン投与により認められているため、自動車運転等危険を伴う機械を操作する際は注意が必要である（表 2.7.4.7-79 参照）。

2.5.5.13 市販後データ

2009 年 7 月 1 日以降、2012 年 6 月 30 日までに販売されたサキサグリプチンは 1,232,485,059 mg（主要な国のデータを元にした近似値）であり、患者 1 人あたり 5 mg/日を 0.5 年間、計 900 mg 投与されたとすると、1,369,428 人の患者に投与されたと推定される。

2009 年 7 月 31 日～2012 年 7 月 30 日までに情報収集して作成された PSUR 第 1 版から第 6 版まで、企業中核安全性情報（Company Core Safety Information：以下、CCSI）において未知の重篤な副作用を示した（表 2.7.4.7-197 及び表 2.7.4.7-198 参照）。

PSUR 第 1 版（2009 年 7 月 31 日～2010 年 1 月 30 日）で収集された CCSI において未知の重篤な副作用は 21 件である。このうち PSUR で最も多く報告された事象は、眼部腫脹 2 件、肺炎 2 件、急性肺炎 2 件、顔面腫脹 2 件であった。

PSUR 第 2 版（2010 年 1 月 31 日～2010 年 7 月 30 日）で収集された CCSI において未知の重篤な副作用は 120 件である。このうち PSUR で最も多く報告された事象は、血管浮腫 6 件、低血糖症 5 件、肺炎 5 件、心不全 4 件、死亡 4 件であった。

PSUR 第 3 版（2010 年 7 月 31 日～2011 年 1 月 30 日）で収集された CCSI において未知の重篤な副作用は 128 件である。このうち PSUR で最も多く報告された事象は、肺炎 17 件、アナフィラキシーショック 6 件、血管浮腫 6 件、急性肺炎 6 件、蕁麻疹 6 件、舌腫脹 4 件、発疹 3 件、腎不全 3 件であった。

PSUR 第 4 版（2011 年 1 月 31 日～2011 年 7 月 30 日）で収集された CCSI において未知の重篤な副作用は 150 件である。このうち PSUR で最も多く報告された事象は、肺炎 17 件、急性腎不全 5 件、呼吸困難 5 件、急性肺炎 4 件、下痢 3 件、浮腫 3 件、膀胱癌 3 件であった。

PSUR 第 5 版（2011 年 7 月 31 日～2012 年 1 月 30 日）で収集された CCSI において未知の重篤な副作用は 159 件である。このうち PSUR で最も多く報告された事象は、急性肺炎 6 件、腎不全 6 件、不整脈 4 件、上腹部痛 4 件、胸痛 4 件、下痢 3 件、肝炎 3 件、肝機能検査異常 3 件であった。

PSUR 第 6 版（2012 年 1 月 31 日～2012 年 7 月 30 日）で収集された CCSI において未知の重篤な副作用は 107 件である。このうち PSUR で最も多く報告された事象は、下痢 5 件、脱水 3 件、膀胱癌 3 件、胆嚢炎 2 件、肝細胞融解性肝炎 2 件、肝機能検査異常 2 件、体重減少 2 件、関節痛 2 件、膵腺癌 2 件、脳血管発作 2 件、腎機能障害 2 件であった。

2.5.5.14 安全性評価の結論

2 型糖尿病患者を対象とした国内の試験での安全性解析対象例数 1237 例と海外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（全 13 試験）での安全性解析対象例数 6984 例及び国内外の臨床薬理試験（262-001, 262-005, CV181002, CV181019, CV181020, CV181032）での安全性データをもとに、サキサ

グリブチンを1日1回投与した際の安全性の結論を以下に記載した。

- 単独療法及び併用療法において、サキサグリブチン 5 mg を1日1回投与した際の安全性と忍容性が確認された。
- 国内及び海外のサキサグリブチンの単独療法プラセボ対照試験において、サキサグリブチン 5 mg の有害事象発現率はプラセボ群と同程度であり、有害事象の種類にも大きな違いはみられなかった。
- 国内で実施した単独療法の長期投与試験において、長期投与に伴い大幅に発現率が上昇するような遅発性の有害事象は認められず、海外試験においても同様であった。なお、海外試験では最長 4 年（206 週）に渡る臨床試験を実施し、安全性に大きな問題はなかったことから、日本人にサキサグリブチンを長期投与しても安全性に大きな懸念はないと考えられる。
- 国内で実施した併用療法の長期投与試験で、低血糖関連の有害事象を除き、併用薬群間で有害事象の発現率に大きな違いは認められず、長期投与に伴い大幅に発現率が上昇するような遅発性の有害事象は認められなかった。なお、海外で実施したプラセボ対照併用試験（メトホルミン、グリブリド、チアゾリジン）では、サキサグリブチン 5 mg の有害事象発現率はプラセボ群と同程度であった。長期投与により、有害事象の種類には大きな違いはなく、遅発性の有害事象は認められなかった。
- サキサグリブチンの単独療法においては長期投与でも低血糖を引き起こす可能性は低かった。また併用療法の長期投与では、SU 薬又はグリニド薬の併用群では、単独療法に比べて低血糖の発現率が上昇する傾向が認められたが、その他の併用群では単独療法と大きな差はなかった。従ってサキサグリブチンと SU 薬又はグリニド薬を併用する際には低血糖の発現が高くなる可能性があるため留意が必要であると考えられる。
- DPP-4 阻害薬の非臨床あるいは臨床試験、または市販後データからの懸念事項として「感染症及び日和見感染」、「リンパ球減少症」、「血小板減少症」、「限局性浮腫」、「肝機能障害関連事象」、「皮膚障害」、「骨折」について検討した結果、サキサグリブチン投与により安全性に大きな懸念はないと考えられた。
- サキサグリブチンの単独及び併用療法で心血管系有害事象の発現率を上昇させる可能性は低く、長期投与においても同様の傾向であった。なお、海外で実施したレトロスペクティブな結果ではあるが、心血管イベントを抑制する可能性が考えられる。
- 他の DPP-4 阻害薬及び GLP-1 製剤で懸念されている「膵炎」については、サキサグリブチンの国内外の単独及び併用療法の試験結果より、投与により膵炎を引き起こす可能性は低いことが示唆されている。しかしながら、他の DPP-4 阻害薬及び GLP-1 製剤での発現が報告されていること、サキサグリブチンの市販後データにおいても報告件数が増加していることから、留意する必要があると考えられる。
- 他の DPP-4 阻害薬で懸念されている「過敏症」については、サキサグリブチンの単独及び併用療法の試験から得られた結果では過敏症関連の有害事象を引き起こす可能性は低いことが示唆されている。しかしながら海外試験でプラセボ群（又はコントロール群）よりや

や高い発現率であったことから、留意する必要があると考えられる。

- サキサグリブチン投与により臨床的に問題となるバイタルサインへの影響及び体重の変動はなく、臨床検査値に関しても問題となる変動はないと考えられる。なお、リンパ球数は軽微な減少が認められるものの、臨床問題となるような変動ではないと考えられる。
- 肝機能検査（AST, ALT, γ -GTP 及び総ビリルビン）についてサキサグリブチン投与により臨床問題となるような変動はないと考えられる。また、黄疸または高ビリルビン血症を伴う肝機能検査値異常を含む肝機能障害の発現頻度は、国内では 1 例のみ、海外の主要な臨床試験においても 1 例と非常に低い発現率であり、サキサグリブチン投与により肝機能を悪化させる可能性は低いと考えられる。
- 腎機能検査（クレアチニン、クレアチニンクリアランス、eGFR、尿中微量アルブミン）についてサキサグリブチン投与により臨床問題となるような変動はないと考えられる。
- クリアチニンクリアランスと有害事象発現率に明確な関連性は認められなかった。しかしながら、中等度、高度又は末期の腎機能障害を有する患者では血漿中のサキサグリブチン濃度が上昇するため、投与量を減量することが望ましい。2.5 mg を中等度以上の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者に投与した場合、安全性に大きな問題はなかった。したがって、中等度以上の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者に対しては、臨床推奨用量の半量である 2.5 mg を投与することが推奨される。
- 肝機能障害患者に対してもサキサグリブチンを投与可能であると考えられる。
- CYP3A4/5 阻害薬及び誘導薬との併用はサキサグリブチンの安全性に影響は与えないと考えられる。
- 内因性要因（年齢、性別、BMI、罹病期間）はサキサグリブチンの安全性に影響を与えないと考えられる。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

サキサグリブチンは、DPP-4 活性を阻害して、活性型 GLP-1 濃度を上昇させることにより、血糖依存的なインスリン分泌を促進して血糖値を低下させる作用メカニズムを有することから、低血糖を引き起こしにくい経口血糖降下薬として単独療法での臨床試験を実施した。

また、糖尿病治療においては、既存の経口血糖降下薬の単独療法に関して、長期的には血糖コントロール不良（治療無効）になるとの報告がなされており、異なる作用メカニズムの薬剤の併用療法が有用と考えられている¹⁰。そこで、サキサグリブチンについても、併用療法は有用であると考え既存の経口血糖降下薬との併用療法の臨床試験を行った。

以下に、国内における単独療法及び併用療法の臨床試験成績を中心に、国内で実施した 8 試験 [サキサグリブチン投与例数：74 例（健康成人）、1237 例（2 型糖尿病患者）]、海外で実施した 41 試験 [サキサグリブチン投与例数：473 例（健康成人及び腎又は肝機能障害患者）、4652 例（2 型糖尿病患者）] の成績から考えられるサキサグリブチンのベネフィットとリスクについて述べる。また、安全性については PSUR 第 6 版 [カットオフ日：2012 年 7 月 30 日、推定曝露患者数：1,369,428 人（2012 年 6 月 30 日まで）] までの情報も参照して検討した。

2.5.6.1 ベネフィット

(1) 単独療法により良好な血糖コントロールが得られる

糖尿病治療において重要なことは合併症発症の防止である。細小血管症の発症・進展については HbA1c を 6.5%未満に維持すればほぼ抑制できるとの報告があり²，大血管症については食後高血糖が発症と関連するとされている¹¹。すなわち，合併症発症の予防には，HbA1c 値の低下及び食後高血糖の改善が重要であること，また，サキサグリブチンの作用機序から食後高血糖の改善が期待できることから，サキサグリブチンの有効性指標として HbA1c 値と食後血糖値について検討を行った。

(a) HbA1c 値を有意に低下させる

国内で実施した 2 型糖尿病患者対象の第 II 相用量反応試験 (262-001) 及び第 II/III 相検証試験 (262-001) において，サキサグリブチン 5 mg 群ではプラセボ群に対して HbA1c 値の有意な低下が認められた。用量反応試験 (262-001) においては，12 週時 (LOCF) の HbA1c 値のベースラインからの変化量 (調整済み平均値) は，サキサグリブチン 5 mg 群とプラセボ群で，それぞれ -0.88%，-0.07% であった。検証試験 (262-001) においては，24 週時 (LOCF) の HbA1c 値のベースラインからの変化量 (調整済み平均値) は，サキサグリブチン 5 mg 群とプラセボ群で，それぞれ -0.33%，0.28% であった。

また，治療目標となる HbA1c 値 6.5%未満の達成率についても，用量反応試験 (262-001) 及び検証試験 (262-001) において，サキサグリブチン 5 mg 群でプラセボ群及びサキサグリブチン 2.5 mg 群に比べて高い達成率を示した。

(b) 食後高血糖を改善する

国内第 II/III 相検証試験 (262-001) においては，テストミールを用いた食事負荷試験をサキサグリブチン投与後 30 分に実施し，食後血糖値について検討を行った。24 週時 (LOCF) の食後 1 時間血糖値の変化量 (調整済み平均値) は，サキサグリブチン 5 mg 群 -30.7 mg/dL，プラセボ群 4.2 mg/dL，食後 2 時間血糖値の変化量 (調整済み平均値) は，サキサグリブチン 5 mg 群 -21.7 mg/dL，プラセボ群 4.3 mg/dL であり，いずれの評価項目も，サキサグリブチン 5 mg 群ではベースラインからの低下が認められた。

更に，国内で実施した 2 型糖尿病患者対象の臨床薬理試験 (262-003) において，サキサグリブチン 5 mg を 1 日 1 回朝食前に 14 日間投与したときの，朝食及び夕食 (それぞれサキサグリブチン投与後 30 分，11 時間) の後，並びに就寝時の血糖値変動をベースラインと比較検討した。投与 14 日目の食後 1 時間血糖値，食後 2 時間血糖値のベースラインからの変化量はそれぞれ，朝食後は，-45.2 mg/dL，-41.4 mg/dL，夕食後は -30.0 mg/dL，-33.8 mg/dL と，いずれもベースラインからの低下がみられ，その程度は大きく変わらなかった。また，就寝時 (投与後 18 時間及び 21 時間) においてはベースラインからの変化量はそれぞれ -18.3 mg/dL，-16.3 mg/dL であり，過度とまらない範囲で低下した (2.7.2.2.3.1 参照)。

(c) 長期にわたって血糖降下作用が持続する

国内で実施した 2 型糖尿病患者を対象とした単独療法の長期投与試験（262-002 及び 262-004）において、サキサグリブチン 5 mg を 1 日 1 回 52 週間投与した結果、HbA1c 値、空腹時血糖値及び食後血糖値（262-002 のみ）は投与後 2 週から 52 週までのすべての評価時点でベースラインからの低下が認められ、効果の持続が認められた [52 週時の HbA1c 値のベースラインからの平均変化量 -0.35%（262-002）、-0.50%（262-004）]。

また、参考試験である海外試験のうち、最も投与期間が長い（206 週）単独療法長期投与試験（CV181011LT）において、HbA1c 値は最終評価時である 128 週時までベースラインからの低下が認められ、長期投与期間移行後にメトホルミンを追加投与したプラセボ群と比較してより大きな低下が認められた [2.7.3.2.2.1(3)参照]。

以上、サキサグリブチンについては、5 mg 1 日 1 回単独投与により良好な血糖コントロールが得られること、及び、食後高血糖の改善効果が 1 日にわたって持続することが示された。また、これらの血糖降下作用は長期間持続することも示された。

(2) 既存のすべての経口血糖降下薬（SU 薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、チアゾリジン薬、グリニド薬）との併用により良好な血糖コントロールが得られる

併用療法については、経口血糖降下薬のガイドラインに準じて、市販後に併用されることが想定されるすべての経口血糖降下薬（SU 薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、チアゾリジン薬、グリニド薬）との併用療法の有効性及び安全性を非盲検長期投与試験（262-005）にて検討した。その結果、他の経口血糖降下薬投与によっても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対して、サキサグリブチン 5 mg（1 日 1 回）を追加投与することにより、いずれの併用群においても、HbA1c 値及び空腹時血糖値は投与後 2 週から 52 週までのすべての評価時点でベースラインからの低下が認められ、効果の持続が認められた。52 週時の HbA1c 値のベースラインからの平均変化量は、SU 薬群 -0.49%、 α -グルコシダーゼ阻害薬群 -0.82%、ビグアナイド薬群 -0.62%、チアゾリジン薬群 -0.50%、及びグリニド薬群 -0.59%であり、サキサグリブチン 5 mg を他の経口血糖降下薬に追加投与したことにより HbA1c 値を低下させた。

以上より、サキサグリブチンは、既存の異なるメカニズムの経口血糖降下薬（SU 薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、チアゾリジン薬及びグリニド薬）との併用により良好な血糖コントロールが可能であることが示された。したがって、サキサグリブチンは、いずれの既存の経口血糖降下薬とも併用でき、より幅広い患者において使用することができる。

(3) 低血糖を起こしにくい

国内で実施したプラセボ対照試験の統合解析の結果、低血糖関連有害事象は、プラセボ群では発現せず、サキサグリブチン 5 mg 群で 0.6%（1/179 例）、サキサグリブチン群全体で 0.4%（2/452 例）と 1%未満であり低い発現率であった。

また、単独療法の長期投与試験の統合解析の結果においても、低血糖関連有害事象は、サキサグリブチン 2.5 mg 群では認められず 5 mg 群では 0.8%（2/256 例）と 1%未満と低く、長期投与であっても低血糖関連有害事象の発現率が上昇する傾向は認められなかった。

併用療法の長期投与試験については、低血糖関連有害事象の発現率は、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群 1.8% (2/113 例)、ビグアナイド薬併用群 1.7% (2/116 例)、チアゾリジン薬併用群 2.8% (3/108 例) と低く、単独療法時と大きな差はなかったが、インスリン分泌促進薬である SU 薬及びグリニド薬の併用群においては、それぞれ 10.9% (20/183 例)、10.5% (6/57 例) と単独療法及び他の併用薬群と比較して高かった。

海外の単独療法プラセボ対照試験 2 試験において、二重盲検期のすべての低血糖関連の有害事象の発現率は、プラセボ群とサキサグリブチン群全体では同程度であった [プラセボ群 4.1% (7/169 例)、サキサグリブチン 5 mg 群 5.6% (14/252 例)、サキサグリブチン群全体 5.4% (32/597 例)]。また、海外の単独療法プラセボ対照試験の全治験期間における低血糖関連有害事象の発現率は、76 週間投与での単独療法試験 (CV181038LT) では、コントロール群 4.1% (3/74 例)、サキサグリブチン 5 mg 午前投与群 8.1% (6/74 例)、5 mg 午後投与群 8.3% (6/72 例)、206 週投与での単独療法試験 (CV181011LT) ではコントロール群 9.5% (9/95 例)、サキサグリブチン 5 mg 群 10.4% (11/106 例) であり、長期投与においてもサキサグリブチン群における低血糖の発現はコントロール群と同程度であった。

海外で実施した 206 週間併用投与したビグアナイド薬との併用試験 (CV181014LT) では、低血糖関連の有害事象の発現率はプラセボ + メトホルミン群 11.2% (20/179 例) であったのに対して、サキサグリブチン 5 mg + メトホルミン群では 10.5% (20/191 例)、76 週間併用投与したチアゾリジン薬との併用試験 (CV181013LT) ではプラセボ + チアゾリジン薬群 6.0% (11/184 例) であったのに対して、サキサグリブチン 5 mg + チアゾリジン薬群 4.8% (9/186 例) であり、いずれの試験においてもコントロール群の発現率と同程度であった。また、76 週間併用投与した SU 薬との併用試験 (CV181040LT) では、プラセボ + グリブリド漸増群で 20.6% (55/267 例) であったのに対して、サキサグリブチン 5 mg + グリブリド群では 22.9% (58/253 例) であり、発現率は大きく異ならなかった。ただし、コントロール群ではグリブリドの漸増が可能で、大多数の被験者が増量していたことから、結果の解釈には留意が必要であると考えられた。

以上の結果より、サキサグリブチンの単独療法においては長期投与でも低血糖を引き起こす可能性は低かった。また併用療法の長期投与では、SU 薬又はグリニド薬の併用群を除き単独療法と大きな差はなかった。

(4) 腎機能障害を有する患者に対して投与可能である

軽度、中等度、高度腎機能障害患者 (外国人) にサキサグリブチン 10 mg を単回経口投与したときのサキサグリブチン及び活性代謝物 BMS-510849 の AUC_{∞} は、腎機能の低下に伴い上昇したが、軽度腎機能障害患者では、いずれも腎機能正常者に比べて 2 倍未満の上昇であった (CV181019)。中等度腎機能障害患者では、サキサグリブチンの AUC_{∞} の上昇は 2 倍未満であったが、BMS-510849 の AUC_{∞} は 2.9 倍に上昇した。高度腎機能障害患者では、サキサグリブチン及び BMS-510849 の AUC_{∞} はそれぞれ、2.1 倍、4.5 倍に上昇した。以上から、軽度腎機能障害患者ではサキサグリブチンの用量調整は不要、中等度及び高度腎機能障害患者については、用量を 2.5 mg に減量することにより投与可能と考えられた。

更に、中等度以上の腎機能障害を有する患者を対象に行った海外第Ⅲb 相試験 (CV181062) において、サキサグリブチン 2.5 mg 投与の有効性と安全性が確認されている。

以上より、サキサグリブチンは中等度以上の腎機能障害を有する患者にも用量調整の上、投与することが可能であることが示された。

(5) 肝機能障害を有する患者に対して用量調節なく投与可能である

軽度、中等度、高度肝機能障害患者（外国人）にサキサグリブチン 10 mg を単回経口投与したときのサキサグリブチンの AUC_{∞} は健康成人と比較して 10～77%上昇したが、活性代謝物 BMS-510849 の AUC_{∞} は 7～33%低下した（CV181020）。いずれの肝機能障害区分でもサキサグリブチンの曝露量は健康成人の 2 倍未満であり、更に活性代謝物 BMS-510849 の曝露量が低下していたことから、肝機能障害患者において用量を調整することなく投与可能であると考えられる。

(6) 心血管系有害事象の発現頻度を増加させない

国内で実施したプラセボ対照試験の統合解析の結果、心血管系有害事象は、プラセボ群では発現せず、サキサグリブチン 1 mg 群、2.5 mg 群及び 5 mg 群ではそれぞれ、1.1%（1/93 例）、1.1%（2/180 例）及び 0.6%（1/179 例）と用量増加に伴う発現頻度の上昇は認められなかった。また、単独療法の長期投与試験の統合解析の結果においては 5 mg 群では 0.8%（2/256 例）であり、長期投与に伴って発現頻度が上昇する傾向は認められなかった。また、併用療法の長期投与試験では、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群及びビグアナイド薬併用群においてそれぞれ 0.9%（ α -グルコシダーゼ阻害薬併用群：1/113 例、ビグアナイド薬併用群 1/116 例）、チアゾリジン薬併用群において 1.9%（2/108 例）の心血管系有害事象が認められたが、いずれの併用群でもプラセボ対照全試験での 5 mg 群と同様に低い発現率であり、長期投与に伴って発現率が大幅に上昇することはなかった。また、併用薬群間で大きく発現率が異なることはなかった。

海外試験では、プラセボ対照試験 5 試験における心血管系有害事象の発現率は、サキサグリブチンが投与された被験者全体において 0.3%（7/2043 例）であり、プラセボ群 [1.0%（8/799 例）] に比べて低かった。

更に米国承認申請後に、臨床的な判定を行う第三者委員会（Clinical Event Committee；CEC）が海外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 8 試験における心血管イベント発症について判定し、レトロスペクティブに相対危険度を評価したところ、「心血管死、心筋梗塞及び脳卒中（CV death/MI/stroke）」の発現率はサキサグリブチン群 0.7%（22/3356 例）、コントロール群 1.4%（18/1251 例）、サキサグリブチン群の相対危険度が 0.42（95%信頼区間：0.23～0.80）であったことから、サキサグリブチン群はコントロール群より心血管イベント発現リスクの低いことが示唆された。

以上の結果より、サキサグリブチンの単独及び併用療法で心血管系有害事象の発現率を上昇させる可能性は低く、長期投与においても同様の傾向であった。なお、海外で実施したレトロスペクティブな結果ではあるが、心血管イベントの抑制効果の可能性が示唆された。

(7) 投与タイミングに制限なく 1 日 1 回投与で有効である

サキサグリブチンの薬物動態は、食事による影響を受けないことから、食事のタイミング（食前、食後、空腹時）に関わらず投与可能である。また、DPP-4 阻害作用は、投与 14 日目の投与後 24 時間でも 67.65%残存しており、朝食前に服用しても夕食後も食後高血糖抑制作用が持続する（262-003） [2.7.2.2.3.1 (3) (b) ii]。サキサグリブチンは、その作用メカニズムより食事の

前後に投与することで食後血糖の降下作用が最大となると考えられるが、投与後 24 時間の空腹時血糖値を低下させることから、1 日中血糖降下作用が持続するものと考えられる。したがって、サキサグリブチンの投与のタイミングを朝食前に限定する必要性はないと考えた。以上から、サキサグリブチンは 1 日 1 回投与することにより食後高血糖を抑制して良好な血糖コントロールを維持できると考えられる。

(8) 肝機能に悪影響を及ぼさない

DPP-4 阻害作用を有する類薬において、持続的な肝酵素上昇を伴う肝炎又は肝機能障害が認められたこと、海外試験においてサキサグリブチン投与後に Hy's Law 基準に該当した症例が確認されたことから、肝機能障害に着目して検討を行った。国内試験について検討した結果、肝機能障害関連の有害事象はプラセボ対照試験及び併用療法の長期投与試験においては認められず、単独療法の長期投与試験において 954 例中 1 例で認められた。海外試験においては、肝機能障害関連の有害事象の発現率は、単独療法試験の CV181011LT 試験のコントロール群では 0% (0/95 例) であったのに対し、サキサグリブチン群全体では 0.3% (1/306 例) であった。単独療法試験の CV181038LT 試験、併用療法試験 3 試験 (CV181014LT, CV181040LT, CV181013LT) では肝機能障害関連の有害事象は認められなかった。

また、国内プラセボ対照試験の肝機能検査 (AST, ALT, γ -GTP 及び総ビリルビン) のベースラインからの変化量はプラセボ群とサキサグリブチン群で大きな差はなく、AST, ALT 及び総ビリルビンの異常変動が認められた被験者の割合もプラセボ群とサキサグリブチン群で大きな差はなかった。

以上のことから、サキサグリブチンは肝機能に悪影響は及ぼさないと考えられる。

(9) 腎機能に悪影響を及ぼさない

DPP-4 阻害作用を有する類薬において市販後臨床試験 (海外) にて収集された結果に基づき腎機能悪化の可能性について添付文書に注意喚起が行われたことから、サキサグリブチンの腎機能への影響について検討した。

国内で実施したプラセボ対照試験において、腎機能検査 (クレアチニン、クレアチニンクリアランス、eGFR) のベースラインからの変化量はプラセボ群とサキサグリブチン群で大きな差はなく、クレアチンクリアランス、eGFR 及び尿中微量アルブミンの異常変動が認められた被験者割合もプラセボ群とサキサグリブチン群で大きな差はなかった。

以上のことから、サキサグリブチンは腎機能に悪影響は及ぼさないと考えられる。

(10) 体重を増加させない

SU 薬及びチアゾリジン薬では体重増加をきたしやすいことが知られていることから、サキサグリブチンの体重への影響を検討した。

国内で実施したプラセボ対照全試験における体重のベースラインからの平均変化量は、最終時点でプラセボ群 -0.54 kg であったのに対してサキサグリブチン 5 mg 群では 0.17 kg であり、大きな差はなかった。

また、単独療法の長期投与試験の統合解析の結果においても、体重のベースラインからの変化

量は、最終時点でサキサグリブチン 5 mg 群で 0.17 kg であり、長期投与に伴う体重の変化は認められなかった。

併用療法の長期投与試験において、体重のベースラインからの変化量は、最終時点で SU 薬併用群 0.34 kg, α -グルコシダーゼ阻害薬併用群 0.37 kg, ビグアナイド薬併用群 -0.16 kg, チアゾリジン薬併用群 1.09 kg, グリニド薬併用群 0.26 kg であり、いずれも変化量は小さく、臨床的に問題となるような変動ではないと考えられた。

以上のことから、サキサグリブチンは体重を増加させないと考えられる。

(11) 膵 β 細胞保護作用が期待できる

GLP-1 は膵 β 細胞の増殖・分化、アポトーシス抑制に関与している¹²ことから、DPP-4 阻害薬は、2 型糖尿病で経年的に低下する膵 β 細胞機能¹³を GLP-1 作用の増強を介して保護することが期待される。サキサグリブチンについては、ストレプトゾトシン (STZ) 投与で膵 β 細胞機能が障害された糖尿病モデルマウスにおいて、STZ 投与により低下する膵 β 細胞量を反復投与により部分的に回復させる効果が認められている (2.6.2.2.4.3 参照)。

国内の 2 型糖尿病患者を対象とした用量反応試験 (262-■■■-001) 及び検証試験 (262-■■■-001) において、サキサグリブチン 5 mg 投与後の膵 β 細胞機能指標 HOMA- β について検討したところ、ベースラインからの変化量が 12 週時 (LOCF) (262-■■■-001) には 5.91% (プラセボ群は -0.06%)、24 週時 (LOCF) (262-■■■-001) には 6.07% (プラセボ群は 0.58%) であり、サキサグリブチン群の HOMA- β の増加はプラセボ群よりも大きかった。

以上より、サキサグリブチンは膵 β 細胞保護作用を有する可能性が示された。

2.5.6.2 リスクとリスクを回避する方策

サキサグリブチンについては、主代謝酵素である CYP3A4/5 阻害薬又は誘導薬との薬物動態学的相互作用、主排泄経路である腎機能障害患者での薬物動態学的変化、インスリン分泌促進薬との併用による低血糖発現頻度の上昇が有効性や安全性を変動させる要因となり得る。これらのうち、CYP3A4/5 阻害薬又は誘導薬との薬物動態学的相互作用については、未変化体血漿中濃度の変化と反対方向の活性代謝物の血漿中濃度の変化が認められ、また、CYP3A4/5 誘導薬リファンピシン併用時の相互作用試験において DPP-4 阻害活性は変化しなかったことから、CYP3A4/5 阻害薬又は誘導薬併用時にも DPP-4 阻害活性全体としては大きく変わらないことが示唆される。したがって用量調整は不要である。ただし、未変化体血漿中濃度が上昇する CYP3A4/5 阻害薬併用時には、患者の状態を十分に観察しながら減量も考慮することが望ましい。その他の要因については、サキサグリブチン又は併用薬の用量を減量することにより対応が可能である。以下に、その詳細について示す。

(1) インスリン分泌促進薬 (SU 薬及びグリニド薬) との併用療法

「インクレチンと SU 薬の適正使用に関する委員会」により発表された「インクレチン関連薬と SU 薬の適正使用についての勧告」の中で、SU 薬ベースで治療中の患者に DPP-4 阻害薬を追加投与する場合には、SU 薬を減量することが望ましく、高齢者、軽度腎機能低下者においては SU 薬の減量を必須とするとの注意喚起がなされた。

サキサグリブチンの併用療法長期投与試験における低血糖関連有害事象の発現率は、SU薬併用群及びグリニド薬併用群では他の併用薬群に比べて高かった。これを踏まえ、SU薬については「インクレチンとSU薬の適正使用に関する委員会」の勧告のとおり、SU薬にサキサグリブチンを追加投与する場合にはSU薬の減量を検討しながら慎重に投与を行うことが必要であると考ええる。また、グリニド薬については、検討対象症例が少なく、SU薬と同様に減量を検討する必要性については明確ではないものの、作用メカニズムがSU薬と類似することから、サキサグリブチンを追加投与する際には慎重に投与することが望ましい。

(2) 腎機能障害患者（中等度以上、血液透析患者を含む）への投与

サキサグリブチンは腎排泄型の薬剤であり、中等度又は重度の腎機能障害患者においては、サキサグリブチン及び活性代謝物 BMS-510849 の血漿中濃度が増加する。そのため、中等度以上の腎機能障害患者に対しては、投与量を通常の臨床推奨用量の半量である 2.5 mg とすることが推奨される。

2.5.6.3 潜在的なその他のリスク

(1) 膵炎

他の DPP-4 阻害薬及び GLP-1 製剤で懸念されている「膵炎」については、これまでに実施された臨床試験においてはリスクとして特定されていない。しかしながら、PSUR 第 6 版までに記載されている市販後データにおいて報告件数が増加していることから留意が必要と考える。膵炎の症状が現れた場合には、速やかにサキサグリブチンの投与を中止し、適切な処置を行うことが望ましい。

(2) 過敏症

他の DPP-4 阻害薬において報告されている過敏症（アナフィラキシー反応、血管浮腫）については、これまでに実施された臨床試験においてはリスクとして特定されていない。しかしながら、海外のプラセボ対照試験 5 試験において、サキサグリブチン群での過敏症関連有害事象がプラセボ群よりやや高い発現率であったこと、PSUR 第 6 版までに記載されている市販後データにおいて重篤な過敏症（アナフィラキシー反応、血管浮腫）の報告が増加していることから留意が必要と考える。過敏症反応が現れた場合には、速やかにサキサグリブチンの投与を中止し、適切な処置を行うことが望ましい。

2.5.6.4 ベネフィットとリスクのまとめ

国内で実施した 8 試験 [サキサグリブチン投与例数：74 例（健康成人）、1237 例（2 型糖尿病患者）]、海外で実施した 41 試験 [サキサグリブチン投与例数：473 例（健康成人及び腎又は肝機能障害患者）、4652 例（2 型糖尿病患者）] 及び PSUR 第 6 版 [カットオフ日：2012 年 7 月 30 日、推定曝露患者数：1,369,428 人（2012 年 6 月 30 日まで）] までの安全性情報を踏まえ、ベネフィットとリスクを評価した結果、以下のような結論が得られた。

サキサグリブチンは、1 日 1 回 5 mg の単独療法で良好な血糖コントロールを示した。また、1 日 1 回 5 mg 投与で食後高血糖を 1 日にわたって改善し、その効果は長期間持続した。また、国内

の既存の経口血糖降下薬使用で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者において、サキサグリブチンの追加投与により血糖値を低下させた。

安全性については、サキサグリブチンは、単独療法時には低血糖関連有害事象の発現率を増加させず、併用療法時には SU 薬及びグリニド薬併用時を除き、低血糖関連有害事象の発現率を増加させない。また、サキサグリブチンは、心血管系有害事象の発現率を増加させない。その他の有害事象についても、発現率を明らかに増加させるものは認められておらず、全般的に安全性は高いものと考えられる。

サキサグリブチンは、肝・腎機能障害患者に投与可能である。肝機能障害患者及び軽度腎機能障害患者には用量調整不要であり、中等度以上の腎機能障害患者は薬物動態及び有効性と安全性の結果から通常用量の半量である 2.5 mg に減量することにより投与可能となる。

CYP3A4/5 阻害薬・誘導薬との薬物動態学的相互作用は認められるが、サキサグリブチン濃度上昇/低下を活性代謝物濃度の低下/上昇が相殺し、薬力学的に変化しないことから、用量調整は不要である。ただし、サキサグリブチン濃度上昇が認められる CYP3A4/5 阻害薬併用時には、患者の状態を十分に観察しながら減量も考慮することが望ましい。また、SU 薬、グリニド薬との併用により低血糖が発現するリスクは高くなる傾向がみられたが、併用薬の用量を減量することにより回避可能と考えられる。

以上、サキサグリブチンは、良好な有効性及び安全性プロファイルを有しており、更に、グリニド薬を含む既存のすべての経口血糖降下薬（DPP-4 阻害薬を除く）との併用が可能、腎・肝機能低下患者にも使用可能という特徴から、幅広い患者を対象に投与可能であるというベネフィットを有することが示唆された。

2.5.7 参考文献

- ¹ Fukushima M, Suzuki H, Seino Y. Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66S: S37-S43. (資料番号 5.4-01)
- ² 日本糖尿病学会. 糖尿病治療の目標と指針. In: 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010. 東京: 南江堂; 2010. p.21-9. (資料番号 5.4-02)
- ³ 日本糖尿病学会. 治療方針の立て方. In: 糖尿病治療ガイド 2010. 東京: 文光堂; 2010. p27-32. (資料番号 5.4-03)
- ⁴ 金塚 東, 川井 紘一, 平尾 紘一, 大石 まり子, 高木 廣文, 小林 正. 2 型糖尿病患者における薬物療法に関する実態調査 (II) -薬物療法と血糖コントローラー (JDDM7). *糖尿病* 2006 ; 49 : 919-27. (資料番号 5.4-04)
- ⁵ ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43. (資料番号 5.4-05)
- ⁶ International Diabetes Federation (IDF). Guideline for Management of Postmeal Glucose. Belgium: International Diabetes Federation; 2007 (資料番号 5.4-06)
- ⁷ The Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group (JDDM 10); Microalbuminuria is common in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 989-92. (資料番号 5.4-07)
- ⁸ Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglind N, Harris S, et al. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2010; 122: 16-27. (資料番号 5.4-08)
- ⁹ 日本糖尿病学会における糖尿病関連検査の標準化に関する委員会テストミール開発ワーキンググループ. 食後高血糖と食後高脂血症を同時に観察するテストミールのパイロットモデルの開発ーテストミール A についての報告ー. *糖尿病* 2006 ; 49 : 361-71. (資料番号 5.4-09)
- ¹⁰ 日本糖尿病学会. 血糖降下薬による治療 (インスリンを除く). In: 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010. 東京: 南江堂; 2010. p.51-63. (資料番号 5.4-10)
- ¹¹ 日本糖尿病学会. 糖尿病大血管症. In: 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010. 東京: 南江堂; 2010. p.135-52. (資料番号 5.4-11)
- ¹² Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007; 87: 1409-39. (資料番号 5.4-12)
- ¹³ U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249-58. (資料番号 5.4-13)