

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)

2.7.3 臨床的有効性

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
略号一覧	4
2.7.3 臨床的有効性	7
2.7.3.1 背景及び概観	7
2.7.3.1.1 有効性の評価対象	7
2.7.3.1.2 試験実施計画の概要	8
2.7.3.1.2.1 国内試験	8
2.7.3.1.2.2 有効性評価の参考とした海外試験	13
2.7.3.1.3 対象患者	18
2.7.3.1.4 投与期間	18
2.7.3.1.5 併用薬（他の経口血糖降下薬）に関する規定	19
2.7.3.1.6 有効性の評価項目	20
2.7.3.1.6.1 国内試験	20
2.7.3.1.6.2 海外試験	21
2.7.3.1.7 有効性の統計解析	22
2.7.3.1.7.1 国内試験	22
2.7.3.1.7.2 海外試験	24
2.7.3.2 個々の試験結果の要約	25
2.7.3.2.1 国内の個々の試験	25
2.7.3.2.1.1 単独療法試験	26
2.7.3.2.1.2 併用療法試験	35
2.7.3.2.2 海外の個々の試験	39
2.7.3.2.2.1 単独療法試験	41
2.7.3.2.2.2 併用療法試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）	45
2.7.3.2.2.3 併用療法試験（実薬対照二重盲検比較試験）	49
2.7.3.2.2.4 第Ⅲb 相試験	51
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析	56
2.7.3.3.1 試験対象集団	56
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討	61
2.7.3.3.2.1 単独療法試験	61
2.7.3.3.2.2 併用療法試験	74
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較	89

2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....	97
2.7.3.4.1	用法.....	97
2.7.3.4.2	用量.....	101
2.7.3.4.3	特別な患者集団における用量の調節.....	101
2.7.3.4.4	薬物-薬物相互作用.....	102
2.7.3.4.5	推奨用法・用量のまとめ.....	103
2.7.3.5	効果の持続, 耐薬性.....	104
2.7.3.6	付録.....	114

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
BG 薬	biguanide ビグアナイド薬
BMI	body mass index 肥満指数
CGMS	continuous glucose monitoring system 持続血糖モニタリングシステム
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
FAS	full analysis set 最大の解析対象集団
GN, GN 薬	glinide グリニド薬
GOT	glutamic oxaloacetic transaminase グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	glutamic pyruvic transaminase グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
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。
HOMA- β , HOMA-2 β	homeostasis model assessment for beta cell function β 細胞機能指数
HOMA-R, HOMA2-IR	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 Registration 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
MTT	meal tolerance test 食事負荷試験
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NYHA	New York Heart Association ニューヨーク心臓協会
OC	observed case
OGTT	oral glucose tolerance test 経口ブドウ糖負荷試験
PPG	post prandial glucose 食後血糖値
PPS	per protocol analysis set 治験実施計画書に適合した対象集団
QAM	QD (quaque die) AM 1日1回 午前投与
QPM	QD (quaque die) PM 1日1回 午後投与
SAXA	Saxagliptin サキサグリプチン
SU, SU 薬	sulfonylurea スルホニルウレア薬
TZD, TZD 薬	thiazolidinedione チアゾリジン薬

AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{∞}	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
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
C_{max}	最高血漿中濃度
CL_{cr}	クレアチニンクリアランス
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間

名称（由来）	構造式
サキサグリプチン（未変化体） Saxagliptin BMS-477118	
一水酸化体 M2 BMS-510849（代謝物）	

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性の評価対象

2型糖尿病に対するサキサグリプチンの有効性を国内で実施した5試験(262-001, 262-001, 262-002, 262-004, 262-005)の成績に基づき評価した(評価資料)。また、海外で実施した11試験(CV181008, CV181011, CV181013, CV181014, CV181038, CV181040, CV181054, CV181056, CV181057, CV181062, CV181066)は、有効性評価の参考とした(参考資料)。有効性の評価に用いた試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示した。

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験の一覧

[国内/評価資料]

分類	試験略名	試験番号
単独療法	第Ⅱ相 用量反応試験	262-001
	第Ⅱ/Ⅲ相 プラセボ対照二重盲検比較試験(検証試験)	262-001
	第Ⅲ相 長期継続投与試験(262-001試験の継続試験) ^a	262-002
	第Ⅲ相 長期投与試験	262-004
併用療法	第Ⅲ相 長期投与試験	262-005

[海外/参考資料]

分類	試験略名	試験番号 ^b
単独療法	第Ⅱ相 用量反応試験	CV181008
	第Ⅲ相 プラセボ対照二重盲検比較試験(検証試験)	CV181011ST
	第Ⅲ相 プラセボ対照二重盲検比較試験(投与タイミング検討試験)	CV181038ST
	第Ⅲ相 長期継続投与試験(CV181011ST試験の継続試験)	CV181011LT
	第Ⅲ相 長期継続投与試験(CV181038ST試験の継続試験)	CV181038LT
併用療法	第Ⅲ相 SU薬との併用試験	CV181040ST
	第Ⅲ相 チアゾリジン薬との併用試験	CV181013ST
	第Ⅲ相 ビグアナイド薬との併用試験	CV181014ST
	第Ⅲ相 長期継続投与試験(CV181040ST試験の継続試験)	CV181040LT
	第Ⅲ相 長期継続投与試験(CV181013ST試験の継続試験)	CV181013LT
	第Ⅲ相 長期継続投与試験(CV181014ST試験の継続試験)	CV181014LT
	第Ⅲ相 SU薬との比較試験(非劣性検証試験)	CV181054
	第Ⅲb相 シタグリプチンとの比較試験(非劣性検証試験)	CV181056
	第Ⅲb相 インスリンとの併用試験	CV181057
第Ⅲb相 持続血糖モニタリング試験	CV181066	
特別な患者 集団	第Ⅲb相 腎機能障害患者を対象とした試験	CV181062ST
	第Ⅲb相 長期継続投与試験(CV181062ST試験の継続試験)	CV181062LT

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週間後にサキサグリプチン2.5mg又は5mgに切替えた。

b 同一の試験番号でST(Short Term)と付記されているものは、24週間のプラセボ対照二重盲検比較試験、LT(Long Term)と付記されているのは、その長期継続投与試験(投与期間はST+LTの合計)である。ただし、CV181062STのみ投与期間は12週間である。

2.7.3.1.2 試験実施計画の概要

2.7.3.1.2.1 国内試験

有効性を評価した国内 5 試験の試験デザインの概略を表 2.7.3.1-2 に示した。いずれの試験も、食事/運動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た。

(1) 第Ⅱ相 単独療法での用量反応試験 (262-■■-001)

262-■■-001 試験は、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、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 週間投与し、サキサグリプチンの有効性、安全性、用量反応性を検討した二重盲検比較試験である。

(2) 第Ⅱ/Ⅲ相 単独療法でのプラセボ対照二重盲検比較試験 (検証試験) (262-■■-001)

262-■■-001 試験は、HbA1c 値が 6.5%以上 10.0%未満の 2 型糖尿病患者を対象として、サキサグリプチン 2.5 mg, 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間投与し、サキサグリプチンの有効性及び安全性を検討した二重盲検比較試験である。

(3) 第Ⅲ相 単独療法での長期投与試験 (262-■■-002, 262-■■ 004)

262-■■-002 試験は、262-■■ 001 試験を完了した 2 型糖尿病患者を対象とした非盲検の長期継続投与試験であり、サキサグリプチン長期投与 (先行試験との合計で 52 週間投与) 時の安全性及び有効性を検討した試験である。262-■■-001 試験で 2.5 mg 群又は 5 mg 群に割付けられた被験者は、262-■■-002 試験移行後も同じ用法・用量で投与継続したが、プラセボを投与した被験者は、262-■■-002 試験移行 4 週後に、無作為に割付けたサキサグリプチン 2.5 mg 又は 5 mg 投与 (いずれも 1 日 1 回 24 週間投与) に切り替えた。

262-■■-004 試験は、HbA1c 値が 6.5%以上 10.0%未満の 2 型糖尿病患者を対象とした非盲検の長期投与試験であり、サキサグリプチン 5 mg を 1 日 1 回、長期投与 (52 週間投与) した時の安全性及び有効性を検討した試験である。

(4) 第Ⅲ相 併用療法での長期投与試験 (262-■■-005)

262-■■-005 試験は、「経口血糖降下薬の臨床評価法に関するガイドライン (案)」 (平成 21 年 12 月 10 日、厚生労働省医薬食品局審査管理課、以下「経口血糖降下薬のガイドライン (案)」) に基づき実施した非盲検の併用療法長期投与試験である。食事/運動療法に加え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) 投与でも血糖コントロール不十分 (HbA1c 値 : 7.0%以上 10.0%未満) な 2 型糖尿病患者を対象として、サキサグリプチン 5 mg を 1 日 1 回 52 週間投与し、他の経口血糖降下薬併用時のサキサグリプチンの安全性及び有効性を検討した。

表 2.7.3.1-2 有効性を評価した国内試験のデザインの概略

試験名 種類 (試験番号) 資料番号	用量反応試験 単独療法 (262-001)	検証試験 単独療法 (262-001)	長期継続投与試験 単独療法 (262-002)	長期投与試験 単独療法 (262-004)	長期投与試験 併用療法 (262-005)
フェーズ	第II相	第II/III相	第III相		
主な目的	用量反応性の検討	有効性の検証	長期安全性	長期安全性	併用長期安全性
試験デザイン	多施設, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 4群並行群間	多施設, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 3群並行群間	多施設, 非盲検, 継続投与 2群並行群間	多施設, 非盲検	多施設, 非盲検
対象	食事/運動療法で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者				食事/運動療法に加えて経口血糖降下薬投与でも 血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c 値が 7.0%以上 10.0%未満 • プラセボ投与期前検査時とスクリーニング検査時の HbA1c 値の変動幅が 1.0%以下 	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c 値が 6.5% 以上 10.0%未満 	<ul style="list-style-type: none"> • 262-001 試験を完了した患者 	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c 値が 6.5% 以上 10.0%未満 	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c 値が 7.0%以上 10.0%未満
	<ul style="list-style-type: none"> • 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 	<ul style="list-style-type: none"> • 食事/運動療法による治療のみを 8 週間以上実施 		<ul style="list-style-type: none"> • 食事/運動療法による治療のみを 8 週間以上実施 	<ul style="list-style-type: none"> • 食事/運動療法による治療を 12 週間以上実施 • 投与開始 12 週以前から経口血糖降下薬を服用しており, かつ以下のいずれかに該当する患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) 経口血糖降下薬を 2 剤以上服用中で投与開始 8 週前から 1 剤に washout 可能な患者 2) SU 薬を服用中で投与開始 8 週前から減量可能な患者^a 3) 経口血糖降下薬 1 剤を服用中の患者

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3.1-2 有効性を評価した国内試験のデザインの概略（続き）

試験名 種類 (試験番号) 資料番号	用量反応試験 単独療法 (262-001) 5.3.5.1-01	検証試験 単独療法 (262-001) 5.3.5.1-02	長期継続投与試験 単独療法 (262-002) 5.3.5.2-01	長期投与試験 単独療法 (262-004) 5.3.5.2-02	長期投与試験 併用療法 (262-005) 5.3.5.2-03
					<ul style="list-style-type: none"> 投与開始8週前から経口血糖降下薬1剤を用 法・用量一定で服用中の患者
	<ul style="list-style-type: none"> 年齢が 20 歳以上 75 歳未満 				<ul style="list-style-type: none"> 年齢が 20 歳以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 1 型糖尿病, その他の特定の薬剤, 機序, 疾患による糖尿病, 妊娠糖尿病の患者 糖尿病昏睡の既往がある患者 糖尿病腎症病期分類 第 3 期 B (顕性腎症後期) 以上の糖尿病腎症を合併する患者 スクリーニング検査前 12 週以内に糖尿病網膜症に対する光凝固治療又は硝子体手術を実施した患者又は治験 期間中に手術を実施する必要がある患者 重度の神経障害を有する患者 コントロール不十分な高血圧症の患者 (収縮期血圧 > 160 mmHg 又は拡張期血圧 > 100 mmHg) 活動性慢性肝炎又は肝硬変を合併している患者 糖尿病腎症以外の糸球体疾患を治療中の患者 心不全の患者 (262-001 試験は NYHA 心機能分類 II 度以上, その他は NYHA 心機能分類 III 度以上) 				<ul style="list-style-type: none"> 1 型糖尿病の患者 重症ケトosis, 糖尿病性昏睡又は前昏睡 の患者 インスリンによる血糖管理が望まれる状態 の患者 (手術前後, 重症感染症, 重篤な外 傷) 空腹時血糖 270 mg/dL 以上 併用する経口血糖降下薬の添付文書に記載 された禁忌に該当する患者
	<ul style="list-style-type: none"> ヘモグロビン 男性 < 11.0 g/dL, 女性 < 10.0 g/dL, 血小板数 < 75,000 /mm³, (262-001 試験は, 血小板数 < 75,000 /mm³ の基準は設定なし) 				
	<ul style="list-style-type: none"> 血清クレアチニン > 1.3 mg/dL ALT (GPT) 又は AST (GOT) > 100 U/L 				<ul style="list-style-type: none"> 血清クレアチニン 男性 > 1.5 mg/dL, 女性 > 1.3 mg/dL

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3.1-2 有効性を評価した国内試験のデザインの概略（続き）

試験名 種類 (試験番号) 資料番号	用量反応試験 単独療法 (262- ■■ -001) 5.3.5.1-01	検証試験 単独療法 (262- ■■ -001) 5.3.5.1-02	長期継続投与試験 単独療法 (262- ■■ 002) 5.3.5.2-01	長期投与試験 単独療法 (262- ■■ -004) 5.3.5.2-02	長期投与試験 併用療法 (262- ■■ -005) 5.3.5.2-03
	-	-	<ul style="list-style-type: none"> 262-■■-001 試験の中止例 262-■■-001 試験の重篤な有害事象発現例^b 	-	-
用法・用量	1 mg, 2.5 mg, 5 mg 又は プラセボ	2.5 mg, 5 mg 又は プラセボ	2.5 mg, 5 mg (プラセボ投与例 はいずれかの用量に再割付)	5 mg	5 mg
	1日1回朝食前に経口投与				
Washout 有無	他の経口血糖降下薬 1 剤服用者はあり	なし	なし	なし	他の経口血糖降下薬 2 剤以上服用者はあり (1 剤を残して washout ^d)
投与期間等	前観察 6 週間 ^c プラセボ投与期 2 週間 (単盲検下) 治験薬投与期 12 週間 (二重盲検下) 後観察期 4 週間	治験薬投与期 24 週間 (二重盲検下) 後観察期 2~4 週間	治験薬投与期 52 週間 (0 ~24 週まで: 二重盲検下, 24~52 週: 非盲検下) 後観察期 2~4 週間	治験薬投与期 52 週間 (非盲検下) 後観察期 2~4 週 間	観察期 2 週間 (1 剤服用者のみ) 又は 8 週間 (2 剤以上服用者, SU 薬減量例) 治験薬投与期 52 週間 (非盲検下) 後観察期 2 週間
主要評価項目	HbA1c のベースラインからの変化量				
目標 被験者数	各群 70 例 (計 280 例)	各群 85 例 (計 255 例)	262- ■■ -001 試験からの移 行症例として 175 例	100 例	SU 薬群: 165 例, AGI 薬群, BG 薬群, TZD 薬群: 各 85 例, GN 薬群: 30 例 以上 (計 450 例以上 ^e)
有効性解析対 象	1 mg 群: 93 例 2.5 mg 群: 88 例 5 mg 群: 81 例 プラセボ群: 87 例	2.5 mg 群: 92 例 5 mg 群: 97 例 プラセボ群: 90 例	移行例数 (計 221 例 ^f) 2.5 mg 群: 75 例 5 mg 群: 83 例 プラセボ/2.5 mg 群: 29 例 プラセボ/5 mg 群: 34 例	5 mg 群: 125 例	SU 薬群: 182 例 AGI 薬群: 111 例 BG 薬群: 116 例 TZD 薬群: 108 例 GN 薬群: 57 例 (計 574 例)

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3.1-2 有効性を評価した国内試験のデザインの概略（続き）

試験名 種類 (試験番号) 資料番号	用量反応試験 単独療法 (262- ■■ -001) 5.3.5.1-01	検証試験 単独療法 (262- ■■ -001) 5.3.5.1-02	長期継続投与試験 単独療法 (262- ■■ 002) 5.3.5.2-01	長期投与試験 単独療法 (262- ■■ -004) 5.3.5.2-02	長期投与試験 併用療法 (262- ■■ -005) 5.3.5.2-03
主な 中止基準	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c 値が 10.0%以上（2 回連続） • 重症低血糖を呈した場合 				
	<ul style="list-style-type: none"> • 空腹時血糖値が 210 mg/dL 以上（2 回連続^g） 			<ul style="list-style-type: none"> • 空腹時血糖値が 270 mg/dL 以上 • 併用薬減量基準に 2 回該当した場合 	

- a 低血糖リスク軽減のため
- b 治験薬との因果関係が否定され、試験開始時までに回復/消失したものは除く
- c チアゾリジン薬服用中の患者の前観察期は 10 週間
- d チアゾリジン薬は washout 不可
- e 52 週投与完了例としては計 270 例以上
- f 262-■■-002 試験でサキサグリブチンを投与された被験者
- g 262-■■-001 試験のみプラセボ投与期の期間中に発現したのものも含む

2.7.3.1.2.2 有効性評価の参考とした海外試験

本薬の有効性の検討を目的として2型糖尿病患者を対象に海外で実施した単独療法及び併用療法のプラセボ対照二重盲検比較試験（CV181008, CV181011ST, CV181038ST, CV181013ST, CV181014ST, CV181040ST）とその継続試験（CV181011LT, CV181038LT, CV181040LT, CV181013LT, CV181014LT）、腎機能障害患者を対象とした試験（CV181062ST）とその継続試験（CV181062LT）、SU薬との比較試験（CV181054）、シタグリプチンとの比較試験（CV181056）、インスリンとの併用試験（CV181057）、持続血糖モニタリング試験（CV181066）について、国内試験の有効性を評価する上で参考にした。

第Ⅱ相用量反応試験（CV181008）は、国内試験の用量反応性評価の参考になると考え選択した。単独療法（CV181011, CV181038）及び併用療法（CV181040, CV181013, CV181014）の第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験については、国内試験と対象患者の選択基準/除外基準等がほぼ同じであるため、国内試験の有効性評価の参考になると考え選択した。これら5試験の試験デザインの概略を表2.7.3.1-3に示した。

海外の腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（CV181019）では、中等度以上の腎機能障害患者でサキサグリプチンと活性代謝物BMS-510849の血中濃度増加（腎機能正常者のAUC値のほぼ2倍以上）がみられた。本薬は腎排泄型の薬剤であるため、腎機能障害による本薬に与える影響を検討する目的で、腎機能障害を有する2型糖尿病患者を対象に本薬2.5mg投与時の有効性を検討した試験（CV181062）の結果は、腎機能障害患者での本薬の有効性評価の参考になると考え選択した。更に、既承認の経口血糖降下薬との非劣性を検証した試験としてSU薬又はシタグリプチンと本薬の有効性を比較した試験（それぞれCV181054, CV181056）、インスリンと本薬との併用療法の有効性を検討した試験（CV181057）及び持続血糖モニタリングシステム（CGMS）を用いて血糖値の日内変動を評価した試験（CV181066）も有効性評価の参考になると考え選択した。

(1) 第Ⅲ相 単独療法のプラセボ対照二重盲検比較試験

(a) 検証試験（CV181011）

これまで薬物治療を受けていない食事/運動療法で血糖コントロール不十分〔HbA1c値（NGSP値）^注：7.0%以上10.0%以下〕な2型糖尿病患者を対象として、サキサグリプチン2.5mg, 5mg, 10mg又はプラセボを1日1回24週間投与し、サキサグリプチンの有効性及び安全性を検討した（CV181011ST）。24週間の治療期終了後、更に試験期間を42ヵ月間延長して合計206週間の長期投与時の有効性及び安全性も検討した（CV181011LT）。

(b) 投与タイミング試験（CV181038）

これまで薬物治療を受けてない食事/運動療法で血糖コントロール不十分〔HbA1c値（NGSP値）：7.0%以上10.0%以下〕な2型糖尿病患者を対象として、サキサグリプチン2.5mg, 5mg

^注 HbA1cの表記は、海外ではNational Glycohemoglobin Standardization Program（NGSP）値を使用している。日本ではJapan Diabetes Society（JDS）値を使用しており、これはNGSP値よりも約0.4%低値とされている。

又はプラセボを1日1回24週間投与し、サキサグリブチンの午前投与及び午後投与の有効性及び安全性を検討した(CV181038ST)。主要目的として2.5 mgを午前1回(2.5 mg 午前投与群)、5 mgを午前1回(5 mg 午前投与群)、2.5 mgから5 mgに漸増して午前1回(2.5/5 mg 午前投与群)投与した群とプラセボ(午前投与)群を比較し、更に副次目的として5 mgを午後1回(5 mg 午後投与群)投与した群とプラセボ(午後投与)群を比較した。24週間の治療期終了後、更に試験期間を12ヵ月間延長して合計76週間の長期投与時の有効性及び安全性も検討した(CV181038LT)。

(2) 第Ⅲ相 併用療法のプラセボ対照二重盲検比較試験

CV181040, CV181013, CV181014の3試験は、経口血糖降下薬(それぞれ、SU薬、チアゾリジン薬、ビグアナイド薬)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、サキサグリブチンとそれぞれの経口血糖降下薬との併用投与時の有効性及び安全性を検討した。

(a) SU薬との併用試験(CV181040)

SU薬(最大用量より低い用量で2ヵ月以上投与)の単独治療でも血糖コントロールが不十分[HbA1c値(NGSP値):7.5%以上10.0%以下]な2型糖尿病患者を対象として、サキサグリブチン2.5 mg又は5 mgとSU薬(7.5 mg)を24週間併用投与した際の有効性及び安全性を、プラセボと漸増用量(グリブライド10~15 mgまでの範囲)のSU薬を併用した群^注と比較して評価した(CV181040ST)。24週間の治療期終了後、更に試験期間を12ヵ月間延長して合計76週間の長期投与時の有効性及び安全性も検討した(CV181040LT)。

(b) チアゾリジン薬(ピオグリタゾン, ロシグリタゾン)との併用試験(CV181013)

チアゾリジン薬(ピオグリタゾン30 mg又は45 mg1日1回, ロシグリタゾン4 mg1日1回, 8 mg1日1回又は4 mg1日2回の一定用量を12週間以上投与)の単独治療でも血糖コントロールが不十分[HbA1c値(NGSP値):7.0%以上10.5%以下]な2型糖尿病患者を対象として、サキサグリブチン2.5 mg又は5 mgとチアゾリジン薬を併用投与した際の有効性及び安全性をプラセボ(プラセボにチアゾリジン薬を併用)と比較した(CV181013ST)。24週間の治療期終了後、更に試験期間を12ヵ月間延長して合計76週間の長期投与時の有効性及び安全性も検討した(CV181013LT)。

(c) ビグアナイド薬(メトホルミン)との併用試験(CV181014)

ビグアナイド薬(メトホルミン1500~2550 mg/日の範囲で一定用量を8週間以上投与)の単独治療でも血糖コントロールが不十分[HbA1c値(NGSP値):7.0%以上10.0%以下]な2型糖尿病患者を対象として、サキサグリブチン2.5 mg, 5 mg, 10 mgとメトホルミンを併用投与した際の有効性及び安全性をプラセボ(プラセボにメトホルミンを併用)と比較した(CV181014ST)。24週間の治療期終了後、更に試験期間を42ヵ月間延長して合計206週間の

注 プラセボ群では、非盲検下のグリブライド7.5 mgに盲検下のグリブライド2.5 mgを加え、合計10 mgのグリブライドを併用した。更に、増量基準に基づき、盲検下のグリブライドを最大5 mg増量可能とした。なお、非盲検下グリブライドは低血糖のため必要であった場合に、5 mgまで減量できるものとした。

長期投与時の有効性及び安全性も検討した（CV181014LT）。

(3) 併用療法の実薬対照二重盲検比較試験

(a) 第Ⅲ相 SU 薬との比較試験/非劣性検証試験（CV181054）

メトホルミン単独治療（1500 mg/日以上で 8 週間以上投与）でも血糖コントロール不十分 [HbA1c 値（NGSP 値）が 6.5%超 10.0%以下] な 2 型糖尿病患者を対象として、メトホルミン併用下でサキサグリブチン 5 mg を 1 日 1 回又は SU 薬 [グリピジド 5 mg/日（20 mg/日まで漸増可）] を 1 日 1 回又は 2 回、52 週間投与した際の、サキサグリブチンの SU 薬に対する非劣性を検証した。

(b) 第Ⅲb 相シタグリブチンとの比較試験/非劣性検証試験（CV181056）

メトホルミン単独治療（1500 mg/日以上で 8 週間以上投与）でも血糖コントロール不十分 [HbA1c 値（NGSP 値）：6.5%超 10.0%以下] な 2 型糖尿病患者を対象として、メトホルミン併用下でサキサグリブチン 5 mg 又はシタグリブチン 100 mg を 1 日 1 回 18 週間投与した際の、サキサグリブチンのシタグリブチンに対する非劣性を検証した。

(4) その他の第Ⅲb 相試験

(a) インスリンとの併用試験（CV181057）

インスリン単独治療（30～150 単位/日）又はインスリン（30～150 単位/日）とメトホルミンの併用療法でも血糖コントロール不十分 [HbA1c 値（NGSP 値）：7.5%以上 11.0%以下] な 2 型糖尿病患者を対象とした。サキサグリブチン 5 mg とインスリン（又はインスリンとメトホルミン）を 24 週間併用投与した際のサキサグリブチンの有効性及び安全性をプラセボと比較した。

(b) 持続血糖モニタリング試験（CV181066）

メトホルミン IR（1500～2550 mg/日の範囲で一定用量を 8 週間以上投与）又はメトホルミン XR（2000 mg/日を 8 週間以上投与）単独治療でも血糖コントロール不十分 [HbA1c 値（NGSP 値）：7.0%以上 10.0%以下] な 2 型糖尿病患者を対象として、メトホルミン XR 併用下（メトホルミン IR 服用患者は導入期にメトホルミン XR へ切り替え後、治療期へ移行した）でサキサグリブチン 5 mg 又はプラセボを 4 週間併用投与した際のサキサグリブチンの有効性及び安全性を評価した。有効性の評価では持続血糖モニタリングシステム（CGMS）を用いて 24 時間加重平均血糖変動を測定し、投与後 24 時間の血糖低下作用の持続性を検討した。

(c) 腎機能障害患者を対象に有効性を検討した試験（CV181062）

CL_{cr} が 50 mL/min 未満の腎機能障害（中等度，高度，末期）を有する血糖コントロール不十分 [HbA1c 値（NGSP 値）：7.0～11.0%] な 2 型糖尿病患者を対象として、サキサグリブチン 2.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与し、腎機能障害患者でのサキサグリブチンの有効性及び安全性を検討した（CV181062ST）。12 週間の治療期終了後、更に試験期間を 40 週間延長して合計 52 週間の長期投与時の有効性及び安全性も検討した（CV181062LT）。

表 2.7.3.1-3 海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験のデザインの概略

試験名 (試験番号) 資料番号	単独療法の検証試験 (CV181011) 5.3.5.1-04, 5.3.5.1-05	単独療法の投与タイミング試験 (CV181038) 5.3.5.1-06, 5.3.5.1-07	SU薬との併用試験 (CV181040) 5.3.5.1-08, 5.3.5.1-09	チアゾリジン薬との併用試験 (CV181013) 5.3.5.1-10, 5.3.5.1-11	ビッグアナイド薬との併用試験 (CV181014) 5.3.5.1-12, 5.3.5.1-13
フェーズ	第Ⅲ相				
主目的	有効性の検証		有効性の検証	有効性の検証	有効性の検証
試験 デザイン	多施設、無作為化、二重盲検、 プラセボ対照、4群並行群間	多施設、無作為化、二重盲検、 プラセボ対照、5群並行群間	多施設、無作為化、二重盲検、 プラセボ対照、3群並行群間	多施設、無作為化、二重盲検、 プラセボ対照、3群並行群間	多施設、無作為化、二重盲検、 プラセボ対照、4群並行群間
対象患者	食事/運動療法で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者		食事/運動療法に加えて他の経口血糖降下薬の単独治療でも血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者		
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c値(NGSP値)が7.0%以上10.0%以下 		<ul style="list-style-type: none"> HbA1c値(NGSP値)が7.5%以上10.0%以下 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c値(NGSP値)が7.0%以上10.5%以下 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c値(NGSP値)が7.0%以上10.0%以下
	<ul style="list-style-type: none"> 空腹時Cペプチド値が1.0 ng/mL以上 				
	<ul style="list-style-type: none"> 糖尿病用薬(インスリン、経口血糖降下薬)が投与されていない、又は糖尿病と最初に診断されてから、糖尿病用薬の投与期間が6ヵ月未満 スクリーニング前8週間以内に3連続日超、又は合計7日間超の糖尿病用薬投与を受けていない 		<ul style="list-style-type: none"> 最大用量より低い用量で2ヵ月以上のSU薬単独治療 	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング前12週間以上一定用量のチアゾリジン単独治療(ピオグリタゾン30 mg/日, 45 mg/日, ロシグリタゾン4 mg/日, 8 mg/日) 	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング前8週間以上一定用量のメトホルミン単独治療(1500~2550 mg/日)
	<ul style="list-style-type: none"> BMIが40 kg/m²以下 			<ul style="list-style-type: none"> BMIが45 kg/m²以下 	<ul style="list-style-type: none"> BMIが40 kg/m²以下
	<ul style="list-style-type: none"> 年齢が18~77歳 				

表 2.7.3.1-3 海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験のデザインの概略（続き）

試験名 (試験番号) 資料番号	単独療法の検証試験 (CV181011) 5.3.5.1-04, 5.3.5.1-05	単独療法の投与タイミング試験 (CV181038) 5.3.5.1-06, 5.3.5.1-07	SU薬との併用試験 (CV181040) 5.3.5.1-08, 5.3.5.1-09	チアゾリジン薬との併用試験 (CV181013) 5.3.5.1-10, 5.3.5.1-11	ビグアナイド薬との併用試験 (CV181014) 5.3.5.1-12, 5.3.5.1-13
用法・用量	2.5 mg, 5 mg, 10 mg 又は プラセボ 1日1回経口投与	「2.5 mg 午前, プラセボ午後」, 「5 mg 午前, プラセボ午後」, 「2.5/5 mg 午前, プラセボ午後」, 「プラセボ午前, 5 mg 午後」, 「プラセボ午前, プラセボ午後」 1日2回経口投与	2.5 mg, 5 mg 又はプラセボ 1日1回経口投与 併用薬: グリブライド(サキサグリプチン と併用時 7.5 mg, プラセボと併 用時 10~15 mg) 1日2回経口投与	2.5 mg, 5 mg 又はプラセボ 1日1回経口投与 併用薬: ピオグリタゾン 30 mg 又は 45 mg 1日1回, ロシグリタゾ ン 4 mg 1日1回, 8 mg 1日1 回又は 4 mg 1日2回経口投与	2.5 mg, 5 mg, 10 mg 又はプラ セボ 併用薬: メトホルミン 1500~2500 mg いずれも 1日1回経口投与
導入期	2週間	2週間	4週間	2週間	2週間
投与期間	二重盲検期: 24週間 長期投与期: 182週間	二重盲検期: 24週間 長期投与期: 52週間	二重盲検期: 24週間 長期投与期: 52週間	二重盲検期: 24週間 長期投与期: 52週間	二重盲検期: 24週間 長期投与期: 182週間
主要評価項目	HbA1c のベースラインからの変化量				
目標被験者数	各群 100 例 (計 400 例)	各群 73 例 (計 365 例)	各群 260 例 (計 780 例)	各群 185 例 (計 555 例)	各群 180 例 (計 720 例)
有効性解析対 象	2.5 mg 群: 102 例 5 mg 群: 106 例 10 mg 群: 98 例 プラセボ群: 95 例	2.5 mg QAM 群 ^a : 74 例 5 mg QAM 群 ^a : 74 例 2.5/5 mg QAM 群 ^a : 71 例 5 mg QPM 群 ^a : 72 例 プラセボ群: 74 例	2.5 mg 群: 248 例 5 mg 群: 253 例 プラセボ群: 267 例	2.5 mg 群: 195 例 5 mg 群: 186 例 プラセボ群: 184 例	2.5 mg 群: 192 例 5 mg 群: 191 例 10 mg 群: 181 例 プラセボ群: 179 例

a QAM 群: 午前1回投与, 2.5/5 mg QAM 群: サキサグリプチンを 2.5 mg から 5 mg に漸増して午前1回投与, QPM 群: 午後1回投与

2.7.3.1.3 対象患者

単独療法試験では、食事/運動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た。国内の第Ⅲ相試験（262-■■-001, 262-■■-002, 262-■■-004）では、早期の 2 型糖尿病患者を含む、より広範囲の血糖コントロール不十分な被験者集団を含めることとし、HbA1c 値の選択基準は 6.5%以上 10.0%未満を設定した。第Ⅱ相 用量反応試験（262-■■-001）については、反応をより明確に検出するため、HbA1c 値の選択基準を 7.0%以上 10.0%未満とし、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治験に組み入れた。第Ⅱ/Ⅲ相 検証試験（262-■■-001）及び第Ⅲ相 長期投与試験（262-■■-004）については、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治験に組み入れた。

第Ⅲ相 併用療法での長期投与試験（262-■■-005）では、食事/運動療法に加えて他の経口血糖降下薬による治療でも血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした。SU 薬との併用例が対象患者に含まれることから低血糖発現のリスクを考慮して、HbA1c 値は 7.0%以上 10.0%未満とした。また、投与開始 12 週以前から他の経口血糖降下薬を 2 剤以上服用していた患者に対しては、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後に治験に組み入れた。

更に、経口血糖降下薬の使用実態を考慮し、本薬の使用が想定される高齢者や合併症を有するハイリスク患者についても可能な限り対象患者に含めることとし、262-■■-005 試験では年齢の上限は設定せず除外基準も他の試験より少なく設定した。

海外の単独療法での第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験（CV181011, CV181038）については、これまで薬物療法を受けていない食事/運動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た。これまで薬物治療を受けていない被験者の定義は以下の通りとした。

- 1) 糖尿病用薬（インスリン、経口血糖降下薬）を投与されていない、又は糖尿病と最初に診断されてから、糖尿病治療期間が 6 ヶ月未満である。
- 2) スクリーニング前 8 週間以内に 3 連続日超、又は合計 7 日間超の糖尿病治療を受けていない。

（妊娠中に妊娠糖尿病の治療を受けたことがあるが、その後糖尿病の治療を受けていない女性及び入院下で短期間のインスリン治療を受けた被験者は除く。）

海外の併用療法での第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験（CV181040, CV181013, CV181014）については、食事/運動療法に加えて他の経口血糖降下薬の単剤治療でも血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした。

2.7.3.1.4 投与期間

国内の単独療法のプラセボ対照二重盲検試験 2 試験（262-■■-001, 262-■■-001）について、第Ⅱ相 用量反応試験（262-■■-001）の投与期間は、HbA1c が過去約 2 ヶ月間の平均血糖値の状態を反映するとされていることから、2 ヶ月を超える期間でかつ薬効評価可能な期間として 12 週間を設

定した。第Ⅱ/Ⅲ相 プラセボ対照二重盲検比較試験（検証試験）（262-001）では、より長期間での単独投与の有効性及び安全性を検証するため、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）」（以下、ICH E1 ガイドライン）及び海外の第Ⅲ相試験を参考に24週間とした。

単独療法の第Ⅲ相 長期投与試験（262-002, 262-004）については、長期投与時の安全性を検討するため、ICH E1 ガイドラインを参考に、52週間とした。第Ⅲ相 非盲検併用長期投与試験（262-005）の投与期間は、経口血糖降下薬のガイドライン（案）に基づいて52週間とした。

海外試験については、単独療法及び併用療法のプラセボ対照二重盲検比較試験（CV181011ST, CV181038ST, CV181040ST, CV181013ST, CV181014ST）の投与期間は24週間であった。これら5試験の長期継続投与試験の投与期間は国内試験よりも長く、CV181011LT 及び CV181014LT が最長206週間（STとの合計）、CV181038LT, CV181013LT, CV181040LT が最長76週間（STとの合計）であった。

2.7.3.1.5 併用薬（他の経口血糖降下薬）に関する規定

国内の第Ⅲ相 非盲検併用長期投与試験（262-005）では、試験計画立案時の経口血糖降下薬のガイドライン（案）に基づき、併用薬は、各種経口血糖降下薬の種類別に群を分け、SU薬群、 α -グルコシダーゼ阻害薬群、ビグアナイド薬群、チアゾリジン薬群、グリノド薬群を設定し、市販後に併用が想定されるすべての既承認経口血糖降下薬との2剤併用療法について評価することとした。なお、2剤以上服用中の場合は1剤にウォッシュアウトすることとした。これら併用薬の用法・用量は治験期間中に変更しないこととしたが、被験者の安全性確保の観点から、減量基準を設定して治験薬投与中に低血糖症状が認められた場合には2回まで減量可能（ただし2回連続での減量が必要な場合は中止）とした。ただし、有効性の評価への影響を最小限とするため、減量後に治験担当医師が必要と判断した場合は減量前の用量に増量可能とした。目標症例数は、 α -グルコシダーゼ阻害薬群、ビグアナイド薬群、チアゾリジン薬群共に85例（52週投与完了例は50例以上）としたが、低血糖のリスクが他の経口血糖降下薬より高いと考えられるSU薬群については、165例（52週投与完了例は100例以上）と他の併用薬より多く設定した。またグリノド薬群については臨床現場での使用被験者が少ないことを考慮して30例以上（52週投与完了例は20例以上）の計450例以上（52週投与完了例は270例以上）とした。

なお、海外の併用療法3試験（CV181040LT, CV181013LT, CV181014LT）では、試験ごとにそれぞれチアゾリジン薬（ピオグリタゾン、ロシグリタゾン）、ビグアナイド薬（メトホルミン）、SU薬（グリブライド）との併用時の有効性について評価した。また、海外で実施された単独療法及び併用療法の第Ⅲ相試験では、治験薬投与期間中の血糖コントロール不十分な被験者に対してメトホルミン又はピオグリタゾンによる救済療法の実施を設定しており、救済療法を受けた被験者も各試験の長期継続投与試験へ移行させて評価に含めた。

2.7.3.1.6 有効性の評価項目

2.7.3.1.6.1 国内試験

有効性評価項目の一覧を表 2.7.3.1-4 に示した。

表 2.7.3.1-4 有効性評価項目の一覧

評価項目	単独療法				併用療法
	用量反応試験 (262-001)	検証試験 (262-001)	長期継続試験 (262-002)	長期投与試験 (262-004)	長期投与試験 (262-005)
血糖コントロール関連項目					
HbA1c 値	○	○	○	○	○
	(主要評価項目)	(主要評価項目)			
HbA1c 治療目標達成率	○	○	○	○	○
空腹時血糖値	○	○	○	○	○
食後血糖 1 時間値, 2 時間値	-	○	○	-	-
食後 3 時間までの血糖値 AUC	-	○	○	-	-
グリコアルブミン	○	-	-	-	-
1,5-AG	-	-	-	-	○
その他の評価項目					
プロインスリン/インスリン比	-	○	○	-	○
HOMA-β	○	○	○	-	○
HOMA-R	○	○	○	-	○

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、第 II/III 相 プラセボ対照二重盲検比較試験（262-001, 検証試験）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）とした。なお、日本糖尿病学会の糖尿病治療ガイド¹では、HbA1c 値及び空腹時血糖値は糖尿病の診断に用いられており、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。これらの有効性評価項目及びその他の有効性評価項目の概要について以下に示す。

(1) HbA1c

HbA1c は、採血時から過去 1~2 ヶ月の平均血糖値を反映し、各患者における数値のバラツキも少ないことから、血糖コントロールの最も重要な指標として位置づけられており、経口血糖降下薬のガイドライン(案)において、血糖コントロール指標として推奨されている。したがって、HbA1c 値のベースラインからの変化量を評価してすべての試験における主要評価項目とした。

また、日本糖尿病学会の「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」²による血糖コントロール指標とその評価では、HbA1c 値 (JDS 値) が 6.5%未満をコントロール「良」、6.5%以上 8.0%未満をコントロール「可」、「可」のなかでも 7.0%未満をよりコントロールがよい「不十分」とし、他を「不良」としている。そこで、血糖コントロール「良」である 6.5%未満に達した患者の割合（ベースラインが 6.5%以上の被験者を対象）を、治療目標達成率として評価した。

なお、試験成績に記載にあたり、HbA1c 値は国内試験では JDS 値、海外試験では NGSP 値で表記された値で示した。

(2) 空腹時血糖値

血糖値は、HbA1c 値を補完する重要な代謝指標であることから、すべての試験で評価項目とした。空腹時血糖値は、代謝状態を示す指標としては比較的安定している。10 時間以上絶食（飲水は可能）下での血糖値であり、主にインスリンやグルカゴンによって調整される肝糖放出の状態を反映する指標である。

(3) 食後血糖 1 時間値, 2 時間値

経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）での食後 2 時間血糖値が高い場合は空腹時血糖値が高い場合に比べ、心血管疾患のリスクとなることが報告されている³。

サキサグリブチンは、血糖値依存的にインスリン分泌を促進して食後血糖を下げることを期待される。食後高血糖に対するサキサグリブチンの効果を評価するため、単独療法の第Ⅱ/Ⅲ相 プラセボ対照二重盲検比較試験（検証試験）（262-■■■-001）及びその継続投与試験（262-■■■-002）で食事負荷試験（MTT）を実施した。食事による血糖値の上昇は、通常、食後 1～2 時間で最大に達することから食後 2 時間血糖を評価項目とした。また、テストミールを用いて MTT を行ったが、糖尿病患者においてテストミールを用いたときの食後血糖のピークは食後 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⁴、参考として食後 1 時間血糖値も評価した。

(4) グリコアルブミン, 1,5-AG (1,5-アンヒドログルシトール)

グリコアルブミンは過去約 2 週間の平均血糖値を反映する指標の 1 つである。1,5-AG は食後血糖の上昇による糖代謝状況の急激な変化を示すため、食後高血糖又は日中の高血糖を主に反映する有用な指標である。尿糖の排泄量と相関して低下するため、1,5-AG は糖代謝状態が悪化すると低値をきたす。グリコアルブミンは第Ⅱ相用量反応試験（262-■■■001）、1,5-AG は併用療法の長期投与試験（262-■■■-005）で評価した。

(5) プロインスリン/インスリン比, HOMA-β, HOMA-R

膵β細胞機能評価指標であり、インスリン分泌能を反映する指標として、HOMA-β 及びプロインスリン/インスリン比、また、インスリン抵抗性を反映する指標として HOMA-R が用いられている。HOMA-β 及び HOMA-R は第Ⅲ相長期投与試験（262-■■■004）以外のすべての試験で、プロインスリン/インスリン比は第Ⅲ相長期投与試験（262-■■■004）及び第Ⅱ相 用量反応試験（262-■■■001）以外の試験で評価した。

2.7.3.1.6.2 海外試験

海外で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験（CV181008, CV181011, CV181038, CV181013, CV181014, CV181040）においても、主要評価項目は HbA1c 値のベースラインからの変化量であった。副次評価項目は、空腹時血糖値のベースラインからの変化量、HbA1c（NGSP 値）が 7.0% 未満を達成した被験者の割合（ベースラインの値によらず）、OGTT 実施時の血糖値 AUC_{0-180min} のベースラインからの変化量であった。その他の評価項目として、OGTT 実施時の食後 2 時間値（CV181011 試験は開鍵後の追加解析で実施）及び HOMA-2β 等も評価した。なお、持続血糖モニタリング試験（CV181066）では、血糖の日内変動を検討するため、24 時間加重平均血糖値を主要

評価項目とした。24 時間加重平均血糖値は、食事の影響や日内変動を加味した 1 日の平均血糖値である。

2.7.3.1.7 有効性の統計解析

2.7.3.1.7.1 国内試験

(1) 解析対象

プラセボ対照二重盲検比較試験 (262-001, 262-001) では、有効性の主要な解析対象集団は最大の解析対象集団 (Full Analysis Set : 以下 FAS) とし、FAS で得られた解析結果の安定性を評価するための副次解析対象集団として「治験実施計画書に適合した対象集団 (Per Protocol Set : 以下 PPS)」を設定した。非盲検長期投与試験 (262-002, 262-004, 262-005) の有効性解析対象集団は、FAS とした。

FAS の定義は、治験薬が 1 回以上投与され、HbA1c のベースライン及び治験薬投与開始後のデータが得られた被験者とした。PPS の定義及び PPS で得られた解析結果は総括報告書に示した。

(2) 解析方法

本項では、プラセボ対照二重盲検比較試験 (262-001, 262-001) の解析方法を記載した。その他の国内試験 (262-002, 262-004, 262-005) の解析方法については、2.7.6 及び資料番号 5.3.5.3-05 に記載した。

(a) 主要評価項目：最終時 (LOCF) の HbA1c 値のベースラインからの変化量

第 II 相 用量反応試験 (262-001) 及び第 II/III 相 検証試験 (262-001) の主要評価項目は、治験薬投与期の最終評価時点 (262-001 試験は 12 週時, 262-001 試験は 24 週時) における HbA1c 値のベースラインからの変化量とした。治験薬投与期の最終評価時点のデータが欠測している場合は、LOCF 法により、直前の測定値で補完した。

長期投与試験 (262-002, 262-004, 262-005) では、長期投与時の安全性の評価が主要目的であったことから、有効性評価について主要及び副次評価項目の位置付けを設定しなかった。

第 II 相 用量反応試験 (262-001) 及び第 II/III 相 検証試験 (262-001) の主要な解析は、治験薬投与期の最終評価時点 (LOCF) における HbA1c 値のベースラインからの変化量について、投与群を要因、HbA1c 値のベースラインを共変量とした共分散分析モデルを用いて、各投与群の調整済み平均値を算出し、各サキサグリプチン群とプラセボ群との対比較を行った。検定は Dunnett 検定を用いて、両側有意水準 0.05 で行った。また、各サキサグリプチン群とプラセボ群の調整済み平均値の差 (サキサグリプチン群 - プラセボ群) とその両側 95%信頼区間 (Dunnett 法に基づく) を算出した。

(b) 副次評価項目：

- 最終時 (LOCF) の空腹時血糖値のベースラインからの変化量

- 最終時 (LOCF) の食後 2 時間血糖値 (MTT) のベースラインからの変化量 (262-001 のみ)
- 最終時 (LOCF) の食後血糖値 AUC_{0-3h} (MTT) のベースラインからの変化量 (262-001 のみ)
- 最終時 (LOCF) のグリコアルブミン値のベースラインからの変化量 (262-001 のみ)

上記の項目について、主要評価項目と同様に共分散分析モデルを用いて解析を行った。ただし、検定の p 値は統計的有意性の判断には用いず、群間差の程度を把握するための指標とした。

(c) その他の有効性評価項目：

- HbA1c 値 6.5%未満達成率 (262-001 は開鍵後の追加解析の評価項目として設定した) ベースライン HbA1c 値が 6.5%以上の被験者を対象として、各評価時点のデータ (LOCF 及び OC) について、投与群ごとに HbA1c 6.5%未満達成率及びその両側 95%信頼区間 (二項分布に基づく) を算出し、投与群間の差とその両側 95%信頼区間 (正規近似) を算出した。
- 最終時 (LOCF) のプロインスリン/インスリン比, HOMA-β, HOMA-R のベースラインからの変化量

主要評価項目と同様に共分散分析モデルを用いて解析を行った。ただし、検定の p 値は統計的有意性の判断には用いず、群間差の程度を把握するための指標とした。

2.7.3.1.7.2 海外試験

(1) 解析対象

本薬の有効性の検討を目的として 2 型糖尿病患者を対象に海外で実施した単独療法及び併用療法のプラセボ対照二重盲検比較試験 (CV181008, CV181011, CV181038, CV181013, CV181014, CV181040) , インスリンとの併用試験 (CV181057) , 持続血糖モニタリング試験 (CV181066) の有効性の主要な解析対象集団は、無作為化され 1 回でも治験薬を投与された被験者集団 (randomized and treated subjects) とした。非劣性検証試験 (CV181054, CV181056) の主要な解析対象集団は PPS とした。腎機能障害患者を対象に有効性を検討した試験 (CV181062) については、無作為化され 1 回でも治験薬を投与された被験者で、ベースライン及び投与後の有効性データがある被験者 (FAS) を主要な解析対象集団とした。

(2) 解析方法

単独療法及び併用療法のプラセボ対照第Ⅲ相二重盲検比較 (CV181011ST, CV181038ST, CV181013ST, CV181014ST, CV181040ST) の主要評価項目である 24 週時 (救済療法実施前までのデータ, LOCF) の HbA1c 値のベースラインからの変化量について、主要な有効性の解析は、投与群を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いて実施した。各投与群の調整済み平均値を算出し、被験薬群 (サキサグリブチン単独又は併用投与) と対照群 (プラセボ単独又はプラセボ + 併用薬) との対比較を行った。全体の有意水準を 0.05 に保つために、各対比較における有意水準を調整した (Dunnett 法)。被験薬群と対照群の調整済み平均値の差とその両側 95%信頼区間を算出した。副次評価項目のうち、ベースラインからの変化量の評価項目 [空腹時血糖値, 食後血糖 AUC_{0-180min} (OGTT)] 及びその他の評価項目の食後 2 時間血糖値 (OGTT, CV181011 試験は開鍵後の追加解析で実施) についても、主要評価項目と同様に共分散分析モデルを用いて解析を行った。また、副次評価項目の治療目標達成率 [24 週時 (LOCF) の HbA1c 値 7%未満達成率] の解析では、投与群間の割合の差について両側 Fisher の直接確率法を用いて検定した。また、各被験薬群と対照群間の割合の差及びその 95%信頼区間を算出した。副次評価項目の検定では閉検定手順により多重性を調整した。長期継続投与試験 (CV181011LT, CV181038LT, CV181013LT, CV181014LT, CV181040LT) では、血糖コントロール不十分のため治験中止又は救済療法を受けた被験者の割合、HbA1c 値のベースラインからの変化量などについて、投与群、ベースライン値、時期、時期と投与群の交互作用項を含む反復測定解析モデルにより、調整済み平均値を算出した。

また、単独療法の第Ⅲ相試験 (CV181011ST, CV181038ST) について、サキサグリブチン 2.5 mg 群, 5 mg 群, プラセボ群の統合データを用いた統合解析 [2.5 mg, 5 mg (午前投与及び午後投与), プラセボ統合群における 24 週時の HbA1c 値, 空腹時血糖値, 食後血糖値 AUC, HbA1c 値 7%未満達成率に関する有効性解析] も実施した。



他の海外臨床試験の解析方法については、2.7.6 に記載した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国内の個々の試験

2型糖尿病患者に対する有効性及び安全性を評価するために国内で実施した5試験の臨床的有効性及び安全性試験の要約を表2.7.3.2-1に示す。また、各試験の有効性成績の概要を以下に示す。

表 2.7.3.2-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約（国内/評価資料）

試験種類	試験番号	試験名	デザイン	投与量（/日） 1日1回投与 （有効性解析対象例数）	投与期間	対象/ スクリーニング時 HbA1c値	主要評価項目/ 有効性評価項目	治験期間 被験者数 目標/投与/完了
		主な目的						
第Ⅱ相 ・ 単独療法	262- ■ 001	用量反応試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	1, 2.5, 5 mg プラセボ (349例)	12週間	2型糖尿病患者 (7.0%以上 10.0%未満)	HbA1c値	20 -20  280/350/307
		有効性及び安全性						
第Ⅱ/ Ⅲ相 ・ 単独療法	262- ■ 001	プラセボ対照二重盲検比較試験（検証試験）	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	2.5, 5 mg プラセボ (279例)	24週間	2型糖尿病患者 (6.5%以上 10.0%未満)	HbA1c値	20 -20  255/279/238
		有効性及び安全性						
第Ⅲ相 ・ 単独療法	262- ■ 002	長期継続投与試験（262-001試験の継続投与試験）	多施設共同 非盲検 並行群間	2.5, 5 mg (221例)	262- ■ -001 試験の投与期間（24週間）との合計で52週間	262- ■ -001 試験を完了した患者	HbA1c値	20 -20  175/221/197
		長期投与の安全性及び有効性						
		262- ■ 004	長期投与試験	多施設共同 非盲検	5 mg (125例)	52週間	2型糖尿病患者 (6.5%以上 10.0%未満)	HbA1c値
第Ⅲ相 ・ 併用療法	262- ■ 005	併用長期投与試験	多施設共同 非盲検	5 mg (574例)	52週間	2型糖尿病患者 (7.0%以上 10.0%未満)	HbA1c値	20 -20  450/577/424
		長期投与の安全性及び有効性						

2.7.3.2.1.1 単独療法試験

(1) 第Ⅱ相 用量反応試験 (262-001)

目的：食事/運動療法で血糖コントロールが不十分（HbA1c 値：7.0%以上 10.0%未満）な2型糖尿病患者を対象としてサキサグリブチン 1日1回 1 mg, 2.5 mg, 5 mg 又はプラセボを12週間反復経口投与して、有効性及び安全性を検討した。

試験デザイン：多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，4群並行群間

目標症例数：各群70例，合計280例

有効性解析対象例数：プラセボ群87例，1 mg 群93例，2.5 mg 群88例，5 mg 群81例（FAS）

結果：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）は，プラセボ群 -0.07% に対し，1 mg 群 -0.58% ，2.5 mg 群 -0.68% ，5 mg 群 -0.88% であり，すべてのサキサグリブチン群とプラセボ群との間に有意差が認められた（ $p < 0.0001$ ，有意水準両側 0.05, Dunnett 検定）。また，5 mg 群で最も HbA1c が低下した（表 2.7.3.2-2, 図 2.7.3.2-1）。

12週時（LOCF）のHbA1c 値 6.5%未満達成率は，1 mg 群 5.4%，2.5 mg 群 13.6%，5 mg 群 19.8%，プラセボ群 1.1%で，5 mg 群が最も高かった。12週時（LOCF）のHbA1c 値 1%以上低下率は，1 mg 群 22.6%，2.5 mg 群 29.5%，5 mg 群 51.9%，プラセボ群 5.7%で，5 mg 群が最も高かった。

表 2.7.3.2-2 主要評価項目：12週時（LOCF）のHbA1c 値のベースラインからの変化量

主要評価項目：HbA1c 値 (%)	プラセボ群	サキサグリブチン群		
		1 mg	2.5 mg	5 mg
例数	87	93	88	81
ベースライン ^a	8.05 ± 0.076	8.28 ± 0.078	7.99 ± 0.079	8.06 ± 0.085
12週時 ^a	7.99 ± 0.093	7.66 ± 0.088	7.34 ± 0.095	7.18 ± 0.091
ベースラインからの変化量 ^{b, d}	-0.07 ± 0.066	-0.58 ± 0.065	-0.68 ± 0.066	-0.88 ± 0.069
プラセボとの差 ^{b, d}		-0.50 ± 0.093	-0.60 ± 0.093	-0.81 ± 0.095
両側 95%信頼区間 ^{c, d}		-0.72, -0.29	-0.82, -0.38	-1.03, -0.58
p 値 ^{c, d}		< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

a 平均値 ± 標準誤差

b 調整済み平均値 ± 標準誤差

c Dunnett 法による調整

d ベースラインを共変量，投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

<資料番号 5.3.5.1-01：表 11.4-1 より作成>

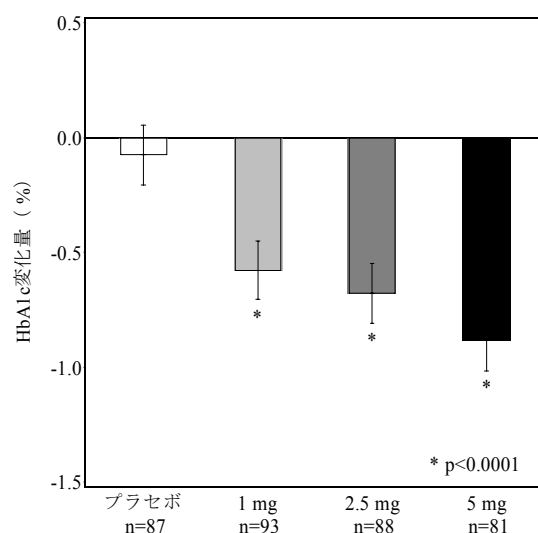


図 2.7.3.2-1 12 週時 (LOCF) の HbA1c 値のベースラインからの変化量

調整済み平均値及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.1-01 : 図 11.4-1>

12 週時 (LOCF) の空腹時血糖値のベースラインからの変化量は、すべてのサキサグリブチン群でベースラインからの低下が認められ、5 mg 群で最も空腹時血糖値が低下した (表 2.7.3.2-3)。

12 週時 (LOCF) のグリコアルブミン値のベースラインからの変化量についても、すべてのサキサグリブチン群でベースラインからの低下が認められ、5 mg 群で最もグリコアルブミン値が低下した (表 2.7.3.2-3)。

表 2.7.3.2-3 12 週時 (LOCF) の副次評価項目の要約表

副次評価項目	プラセボ群	サキサグリブチン群		
		1 mg	2.5 mg	5 mg
空腹時血糖値 (mg/dL), 例数	86	93	88	81
ベースライン ^a	167.3 ± 3.79	173.6 ± 3.70	166.8 ± 3.46	162.5 ± 3.33
12 週時 ^a	168.3 ± 4.05	159.2 ± 3.61	155.1 ± 3.23	147.4 ± 3.19
ベースラインからの変化量 ^{b, d}	0.9 ± 2.51	-12.6 ± 2.42	-12.0 ± 2.48	-16.6 ± 2.59
プラセボとの差 ^{b, d}		-13.5 ± 3.48	-12.9 ± 3.52	-17.5 ± 3.60
両側 95%信頼区間 ^{c, d}		-21.7, -5.3	-21.2, -4.6	-26.0, -9.0
p 値 ^{c, d}		0.0004	0.0009	< 0.0001
空腹時グリコアルブミン値 (%), 例数	86	93	88	81
ベースライン ^a	24.25 ± 0.445	24.59 ± 0.448	23.54 ± 0.390	23.18 ± 0.345
12 週時 ^a	25.45 ± 0.488	23.66 ± 0.444	22.36 ± 0.401	21.40 ± 0.341
ベースラインからの変化量 ^{b, d}	1.28 ± 0.297	-0.76 ± 0.287	-1.27 ± 0.294	-1.96 ± 0.307
プラセボとの差 ^{b, d}		-2.03 ± 0.412	-2.55 ± 0.418	-3.24 ± 0.428
両側 95%信頼区間 ^{c, d}		-3.01, -1.06	-3.53, -1.56	-4.25, -2.23
p 値 ^{c, d}		< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

a 平均値 ± 標準誤差

b 調整済み平均値 ± 標準誤差

c Dunnett 法による調整

d ベースラインを共変量、投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 11.4-3, 表 11.4-5 より作成>

治験薬投与期に発現した有害事象の発現率は、1 mg 群 44.1% (41/93 例) , 2.5 mg 群 45.5% (40/88 例) , 5 mg 群 47.6% (39/82 例) , プラセボ群 54.0% (47/87 例) であった。最も多くみられた有害事象は、鼻咽頭炎 [1 mg 群 1.1% (1/93 例) , 2.5 mg 群 10.2% (9/88 例) , 5 mg 群 7.3% (6/82 例)] であった。治験薬投与期又は後観察期に発現した重篤な有害事象は 5 例 (5 mg 群で 2 例, 1 mg, 2.5 mg, プラセボ群で各 1 例) 報告された。治験薬投与期間中に認められた重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された。治験薬投与終了後から後観察までの間に 5 mg 群の 1 例に敗血症, 尿路感染, 横紋筋融解が認められた。敗血症と尿路感染は治験薬との因果関係が否定されなかったが, 横紋筋融解は否定された。

結論: 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 12 週間経口投与した結果, サキサグリプチン 1 mg, 2.5 mg, 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た。また, 5 mg 群で最も高い有効性がみられた。サキサグリプチン群の有害事象発現率にプラセボ群と差はなく, 安全性に関する大きな問題は認められなかった。サキサグリプチンは 1 mg ~5 mg の範囲で, 食事/運動療法で血糖コントロールが不十分 (HbA1c 7.0%以上 10.0%未満) な 2 型糖尿病患者に対する有効性及び安全性が確認された。

(2) 第 II/III 相 プラセボ対照二重盲検比較試験 (262-001)

目的: 2 型糖尿病患者を対象として, サキサグリプチン 2.5 mg, 5 mg を二重盲検下で 24 週間反復経口投与し, 有効性についてプラセボに対する優越性を検証した。また, 安全性についてプラセボを対照として検討した。

試験デザイン: 多施設共同, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 3 群並行群間

目標症例数: 各群 85 例, 合計 255 例

有効性解析対象例数: プラセボ群 90 例, 2.5 mg 群 92 例, 5 mg 群 97 例 (FAS)

結果: 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) は, プラセボ群 0.28% に対し, 2.5 mg 群 -0.25%, 5 mg 群 -0.33% 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 ($p < 0.0001$, 有意水準両側 0.05, Dunnett 検定)。また, 2.5 mg 群より 5 mg 群で HbA1c 値の低下が大きかった (表 2.7.3.2-4, 図 2.7.3.2-2)。

24 週時 (LOCF) の HbA1c 値 6.5% 未満達成率は, 2.5 mg 群 7.8%, 5 mg 群 16.7%, プラセボ群 3.4% で, 5 mg 群が最も高かった (図 2.7.3.2-3)。

表 2.7.3.2-4 主要評価項目：24 週時（LOCF）の HbA1c 値のベースラインからの変化量

主要評価項目：HbA1c 値 (%)	プラセボ群	サキサグリプチン群	
		2.5 mg	5 mg
例数	90	92	97
ベースライン ^a	7.64 ± 0.098	7.59 ± 0.077	7.55 ± 0.079
24 週時 ^a	7.91 ± 0.111	7.34 ± 0.086	7.23 ± 0.095
ベースラインからの変化量 ^{b, d}	0.28 ± 0.069	-0.25 ± 0.068	-0.33 ± 0.067
プラセボとの差 ^{b, d}		-0.53 ± 0.097	-0.61 ± 0.096
両側 95%信頼区間 ^{c, d}		-0.74, -0.31	-0.82, -0.39
p 値 ^{c, d}		< 0.0001	< 0.0001

a 平均値 ± 標準誤差

b 調整済み平均値 ± 標準誤差

c Dunnett 法による調整

d ベースラインを共変量，投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

<資料番号 5.3.5.1-02：表 11.4-1 より作成>

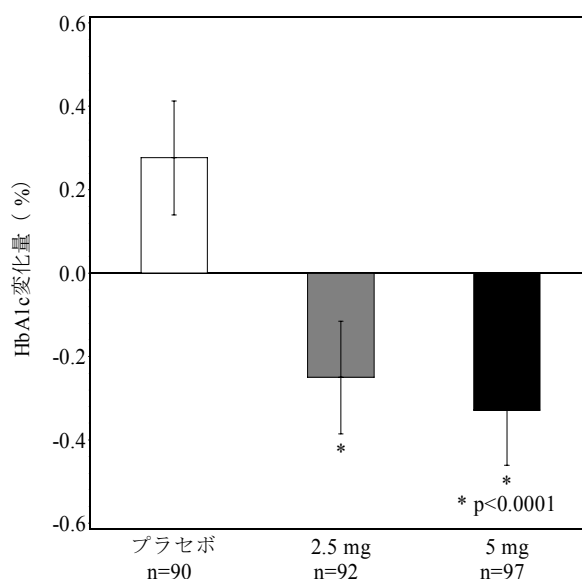


図 2.7.3.2-2 24 週時（LOCF）の HbA1c 値のベースラインからの変化量

調整済み平均値及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.1-02：図 11.4-1>

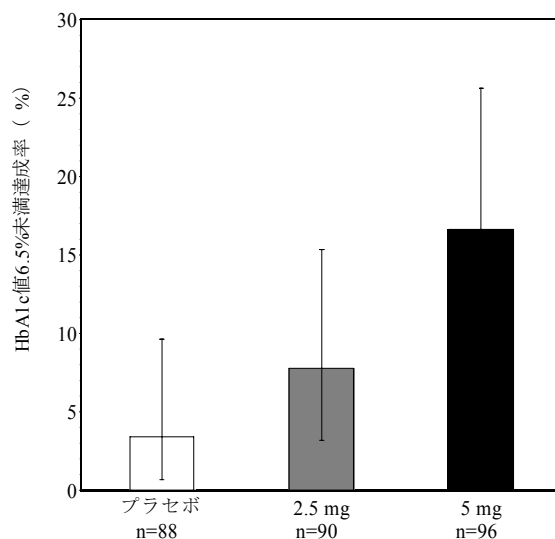


図 2.7.3.2-3 24 週時 (LOCF) の HbA1c 値が 6.5%未満に達した被験者^注の割合

割合及び 95%信頼区間

注) ベースラインの HbA1c 値が 6.5%未満であった被験者を除く。

<資料番号 5.3.5.1-02 : 図 11.4-7>

24 週時 (LOCF) の空腹時血糖値のベースラインからの変化量は、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、2.5 mg 群より 5 mg 群で空腹時血糖値の低下が大きかった (表 2.7.3.2-5)。24 週時 (LOCF) の食後 2 時間血糖値及び食後 1 時間血糖値のベースラインからの変化量についても、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。また、サキサグリプチン群の食後 1 時間の血糖値は、食後 2 時間よりも大きく低下した (表 2.7.3.2-5)。24 週時 (LOCF) の食後 3 時間までの血糖値 AUC のベースラインからの変化量についても、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、2.5 mg 群より 5 mg 群で低下が大きかった (表 2.7.3.2-5)。

表 2.7.3.2-5 24 週時 (LOCF) の副次評価項目^注の要約表

副次評価項目	プラセボ群	サキサグリブチン群	
	N = 90	2.5 mg N = 92	5 mg N = 97
空腹時血糖値 (mg/dL) , 例数	90	91	97
ベースライン ^a	154.7 ± 3.28	159.6 ± 2.87	155.2 ± 2.82
24 週時 ^a	158.5 ± 3.54	152.8 ± 3.21	148.6 ± 3.28
ベースラインからの変化量 ^{b, d}	3.2 ± 2.74	-5.8 ± 2.72	-7.0 ± 2.64
プラセボとの差 ^{b, d}		-9.0 ± 3.87	-10.2 ± 3.80
両側 95%信頼区間 ^{c, d}		-17.6, -0.4	-18.6, -1.8
p 値 ^{c, d}		0.0387	0.0145
食後 2 時間血糖値 (mg/dL) , 例数	81	83	88
ベースライン ^a	211.0 ± 5.41	219.2 ± 4.67	218.9 ± 4.58
24 週時 ^a	217.4 ± 5.71	208.7 ± 5.21	196.3 ± 4.54
ベースラインからの変化量 ^{b, d}	4.3 ± 4.26	-9.5 ± 4.20	-21.7 ± 4.08
プラセボとの差 ^{b, d}		-13.8 ± 5.99	-26.0 ± 5.90
両側 95%信頼区間 ^{c, d}		-27.1, -0.5	-39.1, -12.9
p 値 ^{c, d}		0.0412	< 0.0001
食後 1 時間血糖値 (mg/dL) , 例数	80	83	87
ベースライン ^a	237.9 ± 4.44	249.6 ± 3.77	243.0 ± 3.80
24 週時 ^a	244.3 ± 4.41	219.8 ± 4.58	212.5 ± 3.65
ベースラインからの変化量 ^{b, d}	4.2 ± 3.55	-27.4 ± 3.49	-30.7 ± 3.39
プラセボとの差 ^{b, d}		-31.6 ± 5.00	-34.8 ± 4.91
両側 95%信頼区間 ^{c, d}		-42.7, -20.4	-45.8, -23.9
p 値 ^{c, d}		< 0.0001	< 0.0001
食後血糖値 AUC_{0-3h} (mg·min/dL) , 例数	80	83	87
ベースライン ^a	36192.9 ± 743.95	37854.2 ± 628.27	37289.0 ± 628.19
24 週時 ^a	37251.2 ± 780.24	34968.4 ± 753.82	33242.1 ± 611.49
ベースラインからの変化量 ^{b, d}	738.7 ± 579.65	-2636.4 ± 568.28	-3991.1 ± 553.80
プラセボとの差 ^{b, d}		-3375.1 ± 814.19	-4729.8 ± 802.23
両側 95%信頼区間 ^{c, d}		-5184.8, -1565.4	-6512.9, -2946.7
p 値 ^{c, d}		< 0.0001	< 0.0001

a 平均値 ± 標準誤差

b 調整済み平均値 ± 標準誤差

c Dunnett 法による調整

d ベースラインを共変量、投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

注 食後 1 時間血糖値は、開錠後の追加解析で実施した項目であったが、参考として表示した。

<資料番号 5.3.5.1-02 : 表 11.4-2, 表 11.4-3, 表 11.4-4, 表 11.4-5 より作成>

すべての有害事象の発現率は、2.5 mg 群 79.3% (73/92 例) , 5 mg 群 73.2% (71/97 例) , プラセボ群 78.9% (71/90 例) であった。治験薬投与期に最も多くみられた有害事象は、2.5 mg 群、5 mg 群共に鼻咽頭炎 [それぞれ 28.3% (26/92) , 35.1% (34/97)] であった。重篤な有害事象は、2.5 mg 群 3 例、5 mg 群 2 例に報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

結論 : 2 型糖尿病患者を対象としてサキサグリブチン又はプラセボを 24 週間経口投与した結果、サキサグリブチン 2.5 mg 及び 5 mg 群でプラセボ群と比較して有意な HbA1c 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。また、2.5 mg 群より 5 mg 群で高い有効性がみられた。サキサグリブチン群の有害事象発現率にプラセボ群と差はなく、安全性に関する大きな問題は認め

られなかった。サキサグリプチン 1 日 1 回 2.5 mg 及び 5 mg の 2 型糖尿病患者に対する有効性及び安全性が確認された。

(3) 第Ⅲ相 長期継続投与試験 (262-001 試験の継続試験) (262-002)

目的：2 型糖尿病患者を対象に、サキサグリプチン 2.5 mg, 5 mg を長期投与（先行する 262-001 試験との合計で 52 週間）し、サキサグリプチンの安全性及び有効性を検討した。

試験デザイン：多施設共同，非盲検，2 群並行群間

目標症例数：262-001 試験からの移行症例として 175 例

有効性解析対象例数：262-001 試験の FAS 279 例のうち 262-002 試験へ移行例数 221 例：52 週投与例（262-001 試験のサキサグリプチン群）2.5 mg 群 75 例，5 mg 群 83 例，24 週投与例（262-001 試験のプラセボ群）^注プラセボ/2.5 mg 群 29 例，プラセボ/5 mg 群 34 例

結果：

(a) 52 週投与例（262-001 試験のサキサグリプチン群で継続投与した被験者）

HbA1c 値は，2.5 mg 群では 24 週時以降も低下が認められ，ベースラインからの平均変化量は，48 週時に -0.54%と最大となり，その後安定して低下が持続し，52 週時では -0.51%であった。5 mg 群では 36 週時に -0.42%と最大となり，その後安定して低下が持続し，52 週時では -0.35%であった（図 2.7.3.2-4）。また，52 週時（LOCF）の HbA1c 値のベースラインからの変化量は 2.5 mg 群 -0.32%，5 mg 群 -0.21%であり，HbA1c 値 6.5%未満達成率は，2.5 mg 群 15.6%，5 mg 群 18.8%であった。

空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量は，2～52 週時までで 2.5 mg 群 -7.1～-15.5 mg/dL，5 mg 群 -3.3～-16.3 mg/dL であり，空腹時血糖はサキサグリプチン投与後，ベースラインからの低下が認められ，52 週時まで維持された。

52 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，2.5 mg 群 -22.5 mg/dL，5 mg 群 -16.0 mg/dL であり，食後 1 時間血糖値では，2.5 mg 群 -32.2 mg/dL，5 mg 群 -21.6 mg/dL であった。262-001 試験の 24 週時に認められた食後血糖値の低下は，いずれも 52 週時まで維持された。

注 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 週後に 2.5 mg 群又は 5 mg 群に切替え，サキサグリプチンを非盲検下で 28～52 週時まで投与した（24 週投与例）。ベースラインは 262-002 試験へ移行 4 週後の 28 週時のデータ（食事負荷試験により得られる有効性及び薬力学評価項目の場合は 24 週時のデータ）とした。

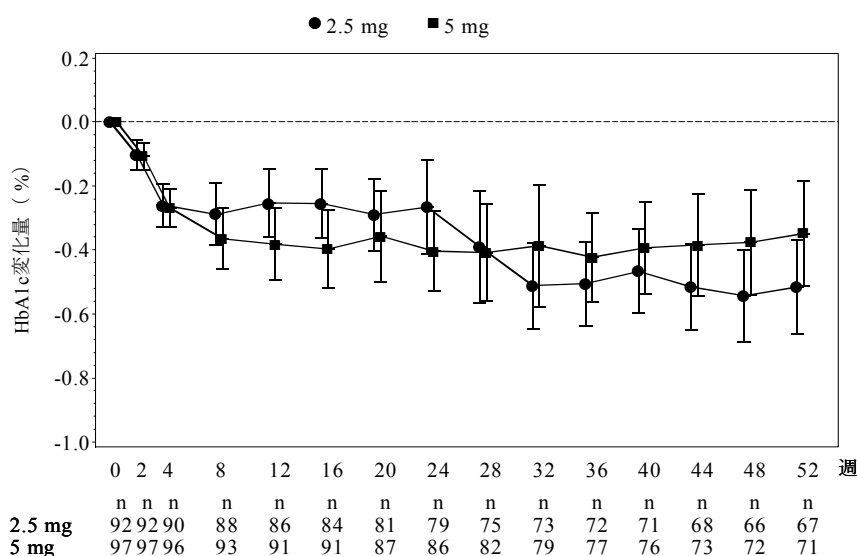


図 2.7.3.2-4 52 週時までの HbA1c 値のベースラインからの平均変化量の推移

平均値及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.2-01 : 表 11.4-1 より作成>

(b) 24 週投与例 (262-001 試験のプラセボ群でサキサグリプチンへ切替えた被験者)

各投与群の HbA1c 値のベースライン値 (平均値 ± 標準誤差) は、プラセボ/2.5 mg 群 $7.52 \pm 0.137\%$ 、プラセボ/5 mg 群 $7.61 \pm 0.123\%$ であった。24 週時^注 (LOCF) の HbA1c 値のベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準誤差) は、プラセボ/2.5 mg 群 $-0.55 \pm 0.168\%$ 、プラセボ/5 mg 群 $-0.58 \pm 0.107\%$ であり、いずれの用量群もベースラインからの低下が認められた。

24 週時 (LOCF) の HbA1c 値 6.5%未満達成率は、プラセボ/2.5 mg 群 17.9%、プラセボ/5 mg 群 27.3%であった。

24 週時 (LOCF) 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/2.5 mg 群 -10.4 ± 5.38 mg/dL、プラセボ/5 mg 群 -2.0 ± 3.41 mg/dL であり、24 週時 (LOCF) 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/2.5 mg 群 -18.7 ± 6.93 mg/dL、プラセボ/5 mg 群 -17.7 ± 6.38 mg/dL、食後 1 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/2.5 mg 群 -34.5 ± 6.62 mg/dL、プラセボ/5 mg 群 -20.8 ± 6.12 mg/dL であった。

投与期間 52 週でのすべての有害事象 (262-001 試験も含む) の発現率は、2.5 mg 群 88.0% (81/92 例)、5 mg 群 86.6% (84/97 例) であった。治験薬投与期に最も多くみられた有害事象は、鼻咽頭炎 [2.5 mg 群 37.0% (34/92 例)、5 mg 群 40.2% (39/97 例)] であった。重篤な有害事象は、2.5 mg 群 7.6% (7/92 例)、5 mg 群 6.2% (6/97 例) であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

結論: サキサグリプチン 2.5 mg 及び 5 mg の長期投与における忍容性及び安全性が認められ、有効性に関しても、いずれの用量群でも HbA1c 値のベースラインからの低下が認められ、52 週まで効果が維持された。

^注 サキサグリプチン 2.5 mg 群又は 5 mg 群に切替えてから 24 週後の時点 (262-001 試験から数えて 52 週時)

(4) 第Ⅲ相 長期投与試験 (262-004)

目的：2型糖尿病患者を対象に、サキサグリプチン 5 mg を長期投与（52 週間）したときのサキサグリプチンの安全性及び有効性を検討した。

試験デザイン：多施設共同，非盲検試験

目標症例数：100 例

有効性解析対象例数：125 例（FAS）

結果：HbA1c 値は，ベースラインにおいて実測値の平均が 7.84%であったものが，投与開始 2 週時より低下を認め，28 週時に 6.89%（ベースラインからの平均変化量：-0.86%）と最も低くなり，その後若干の増加を認めたものの安定して低下が持続し，52 週時では 7.15%（-0.50%）であった（図 2.7.3.2-5）。また，52 週時（LOCF）の HbA1c 値のベースラインからの変化量は -0.45%であり，HbA1c 値 6.5%未満達成率は 14.4%であった。

空腹時血糖値のベースライン値（平均値 ± 標準誤差）は，158.0 ± 2.75 mg/dL であった。52 週時までの空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量は，-4.4～-20.6 mg/dL であり，HbA1c 値と同様に 28 週時以降若干の増加が認められたものの，52 週まで低下は維持された。

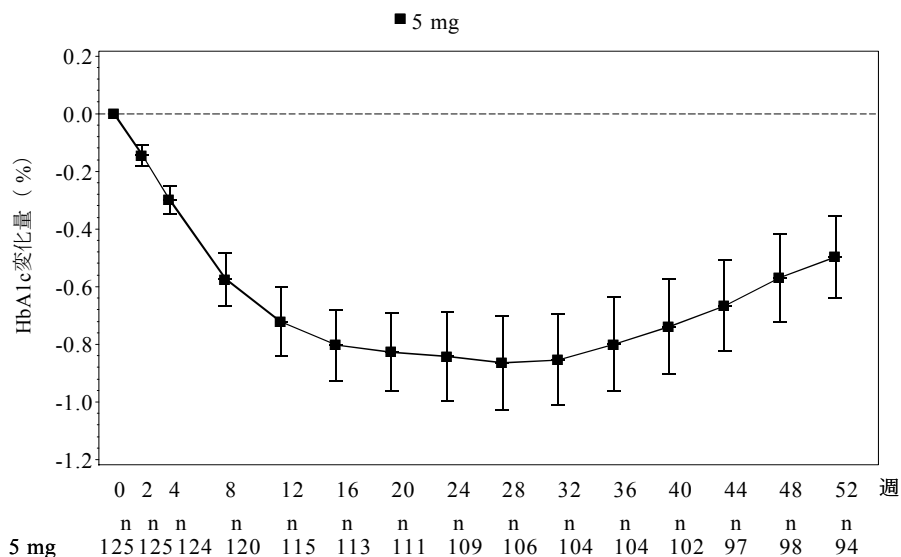


図 2.7.3.2-5 52 週時までの HbA1c 値のベースラインからの平均変化量の推移

平均値及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.2-02：表 11.4-1 より作成>

すべての有害事象の発現率は 79.2%（99/125 例）で，治験薬投与期に最も多くみられた有害事象は，鼻咽頭炎 29.6%（37/125 例）であった。重篤な有害事象は 6 例に認められ，このうち無症候性心筋梗塞及びリウマチ性多発筋痛の各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

結論：サキサグリプチン 5 mg の長期投与における忍容性及び安全性が認められ，有効性に関しても，サキサグリプチン投与による HbA1c 値のベースラインからの低下が認められ，52 週まで効果が維持されていた。

2.7.3.2.1.2 併用療法試験

(1) 第Ⅲ相 併用療法での長期投与試験 (262-005)

目的：2型糖尿病患者を対象にサキサグリプチン 5 mg を1日1回朝食前に52週間経口投与し、サキサグリプチンの経口血糖降下薬併用投与時における安全性を検討した。また、併用投与時の有効性を評価した。

試験デザイン：多施設共同，非盲検試験

目標症例数：治験薬投与 450 例以上

有効性解析対象例数：SU薬併用群 182 例， α -グルコシダーゼ阻害薬併用群 111 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，グリニド薬併用群 57 例，計 574 例 (FAS)

結果：

各併用群のベースライン時の HbA1c 値の平均は，SU薬併用群が 8.05%， α -グルコシダーゼ阻害薬併用群が 8.18%，ビグアナイド薬併用群が 8.09%，チアゾリジン薬併用群が 8.24%，グリニド薬併用群が 7.81%であった。いずれの併用群もサキサグリプチン併用開始後 2 週時より低下が認められた。

SU薬併用群の HbA1c 値のベースラインからの平均変化量は，12 週時に投与期間を通じての最低値-0.55%となり，24 週時に-0.37%となった後，低下傾向はほぼ安定して維持され，52 週時では-0.49%となった (表 2.7.3.6-9，図 2.7.3.2-6)。また，52 週時 (LOCF) におけるベースラインからの平均変化量は-0.36%であり，HbA1c 値 6.5%未満達成率は 6.0%であった。空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量は，投与期間を通じて-13.8 mg/dL (4 週時) から -2.8 mg/dL (20 週時) の幅で維持され，52 週時では-10.7 mg/dL となった (表 2.7.3.6-10)。また，52 週時 (LOCF) におけるベースラインからの平均変化量は，-8.8 mg/dL であった。

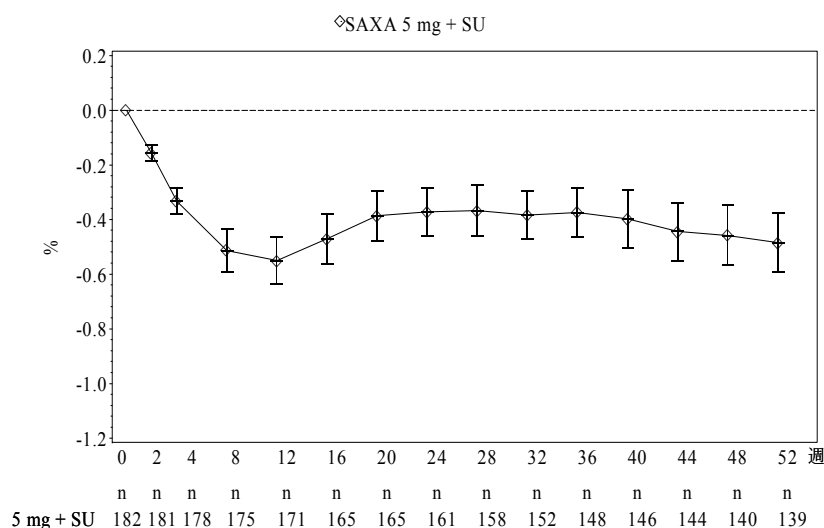


図 2.7.3.2-6 SU薬併用時の HbA1c 値のベースラインからの平均変化量の推移

平均値及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.2-03 : 図 11.4-1>

α -グルコシダーゼ阻害薬併用群の HbA1c 値のベースラインからの平均変化量は、24 週時には -0.74%となり、44 週時には投与期間を通じての最低値 (-0.90%) をとった。その後も低下傾向はほぼ安定して維持され、52 週時では -0.82%となった (表 2.7.3.6-9, 図 2.7.3.2-7)。また、52 週時 (LOCF) におけるベースラインからの平均変化量は -0.67%であり、HbA1c 値 6.5%未満達成率は 12.6%であった。空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量は、期間を通じて -16.1 mg/dL (2 週時) から -29.8 mg/dL (40 週時) の幅で安定して維持され、52 週時では -23.8 mg/dL となった (表 2.7.3.6-10)。また、52 週時 (LOCF) におけるベースラインからの平均変化量は、-20.5 mg/dL であった。

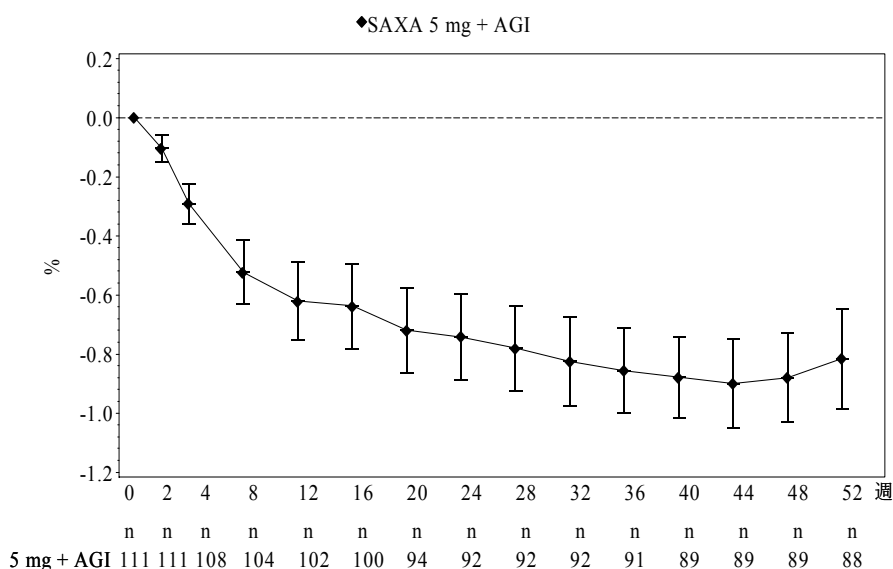


図 2.7.3.2-7 α -グルコシダーゼ阻害薬併用時の HbA1c 値のベースラインからの平均変化量の推移

平均値及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.2-03 : 図 11.4-2>

ビグアナイド薬併用群の HbA1c 値のベースラインからの平均変化量は、12 週時に -0.56%となった後、若干の増減をみたものの 24 週時に -0.52%となり、その後低下傾向は 48 週時 (-0.67%) まで持続し、52 週時では -0.62%となった (表 2.7.3.6-9, 図 2.7.3.2-8)。また、52 週時 (LOCF) におけるベースラインからの平均変化量は -0.35%であり、HbA1c 値 6.5%未満達成率は 9.5%であった。空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量は、期間を通じて -6.6 mg/dL (20 週時) から -18.2 mg/dL (44 週時) の幅で維持され、52 週時では -15.2 mg/dL となった (表 2.7.3.6-10)。また、52 週時 (LOCF) におけるベースラインからの平均変化量は、-12.8 mg/dL であった。

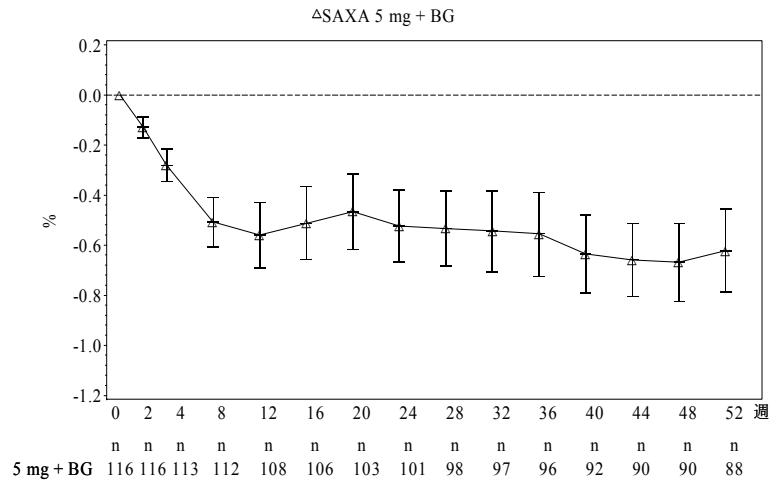


図 2.7.3.2-8 ビグアナイド薬併用時の HbA1c 値のベースラインからの平均変化量の推移

平均値及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.2-03 : 図 11.4-3>

チアゾリジン薬併用群の HbA1c 値のベースラインからの平均変化量は、12 週時に-0.40%となった後、若干の増減をみたまの低下傾向はほぼ安定して維持され、24 週時に-0.33%、その傾向は 48 週時 (-0.54%) まで持続し、52 週時では-0.50%となった(表 2.7.3.6-9, 図 2.7.3.2-9)。また、52 週時 (LOCF) におけるベースラインからの平均変化量は-0.18%であり、HbA1c 値 6.5%未満達成率は 8.3%であった。空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量は、期間を通じて-5.6 mg/dL (16 週時) から-19.1 mg/dL (44 週時) の幅で維持され、52 週時では-11.4 mg/dL となった(表 2.7.3.6-10)。また、52 週時 (LOCF) におけるベースラインからの平均変化量は、-9.1 mg/dL であった。

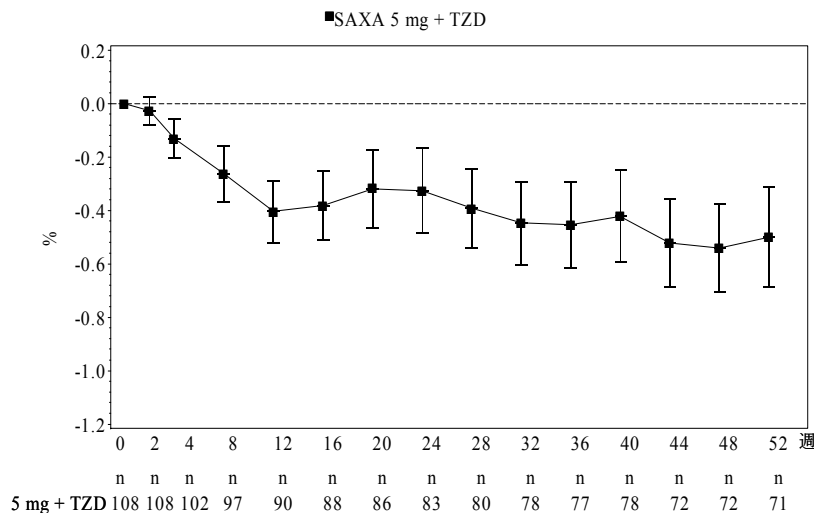


図 2.7.3.2-9 チアゾリジン薬併用時の HbA1c 値のベースラインからの平均変化量の推移

平均値及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.2-03 : 図 11.4-4>

グリニド薬併用群の HbA1c 値のベースラインからの平均変化量は、12 週時には-0.53%となった後、24 週時までには-0.34%と若干の低下幅の減少をみたものの、28 週時から再び低下傾向が認められ、その傾向は 48 週時 (-0.61%) までほぼ安定して維持され、52 週時で-0.59%となった (表 2.7.3.6-9, 図 2.7.3.2-10)。また、52 週時 (LOCF) におけるベースラインからの平均変化量は-0.40%であり、HbA1c 値 6.5%未満達成率は 19.3%であった。空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量は、期間を通じて-3.6 mg/dL (20 週時) から-16.5 mg/dL (40 週時) の幅で安定して維持され、52 週時では-13.2 mg/dL となった (表 2.7.3.6-10)。また、52 週時 (LOCF) におけるベースラインからの平均変化量は、-10.8 mg/dL であった。

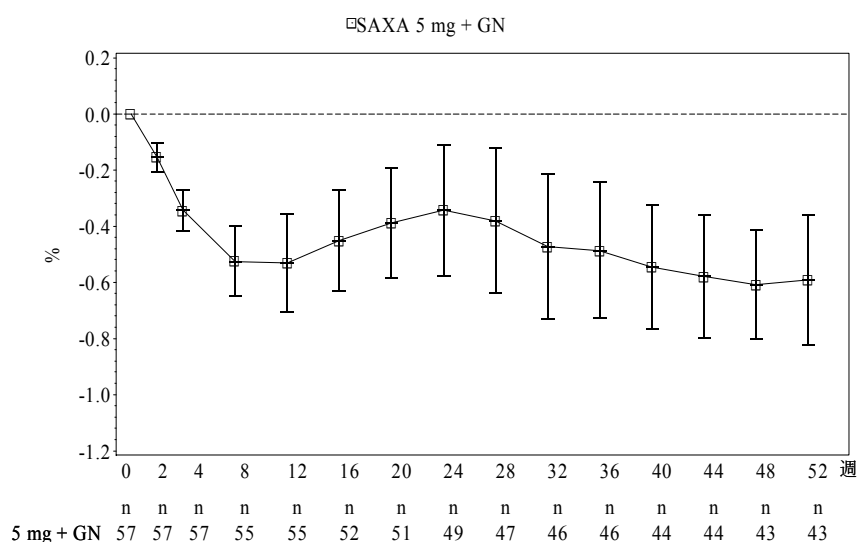


図 2.7.3.2-10 グリニド薬併用時の HbA1c 値のベースラインからの平均変化量の推移

平均値及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.2-03 : 図 11.4-5>

また、1,5-AG 及び HOMA- β についても、すべての併用群でベースラインからの増加が認められた (表 2.7.3.3-31, 表 2.7.3.3-32, 表 2.7.3.3-34, 表 2.7.3.3-35)。

すべての有害事象の発現率は、SU 薬併用群 84.2%、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群 77.0%、ビグアナイド薬併用群 78.4%、チアゾリジン薬併用群 79.6%、グリニド薬併用群 86.0%であり、各併用群で大きな違いは認められなかった。治験薬投与期に最も多くみられた有害事象は、いずれの併用群も鼻咽頭炎 (22.1%~36.8%) であった。重篤な有害事象の発現率は、SU 薬併用群 4.9%、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群 8.0%、ビグアナイド薬併用群 1.7%、チアゾリジン薬併用群 3.7%、グリニド薬併用群 10.5%であり、いずれも 2 例以上に認められた事象はなかった。また、重篤な低血糖症も認められなかった。

結論：サキサグリプチン 5 mg と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) との併用投与により、HbA1c 値のベースラインからの低下が認められ、52 週にわたり良好な血糖コントロールが維持された。また、併用投与時における忍容性及び安全性に問題は認められなかった。

2.7.3.2.2 海外の個々の試験

海外で 2 型糖尿病患者を対象に実施した 11 試験の臨床的有効性及び安全性試験の要約を表 2.7.3.2-6 に示した。また各試験の有効性成績の概要を以下に示した。

表 2.7.3.2-6 臨床的有効性及び安全性試験の概略（海外/参考資料）

試験番号	試験名	治験デザイン 投与期間 (週) ^a	投与量 (/ 日) ・群 ^b	救済療法	対象/スクリーニング時 HbA1c 値	無作為化及び投与例数	主要評価項目
	主な目的						
第Ⅱ相単独療法試験							
CV18 1008	用量反応試験	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 主試験：12 週間 (2.5, 5, 10, 20, 40 mg, プラセボ) 追加試験：6 週間 (100 mg, プラセボ)	主試験：6 群 2.5, 5, 10, 20, 40 mg, プラセボ 追加試験：2 群 100 mg, プラセボ	メトホルミン	これまで薬物治療を受けていない 2 型糖尿病 (6.8~9.7%)	主試験：338 例 (サキサグリプチン 271 例, プラセボ:67 例) 追加試験：85 例 (サキサグリプチン 44 例, プラセボ 41 例)	12 週時の HbA1c 値低下に対する線形傾向
	有効性及び安全性						
第Ⅲ相単独療法試験							
CV18 1011	検証試験	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 ST：24 週間 LT：182 週間 計：206 週間	二重盲検 4 群： 2.5, 5, 10 mg, プラセボ 非盲検 1 群 (ベースライン HbA1c 高値)：10 mg	メトホルミン	これまで薬物治療を受けていない 2 型糖尿病 (二重盲検：7.0~10.0%) (非盲検：10.0% 超 12.0%以下)	401 例 (サキサグリプチン 306 例, プラセボ 95 例) 非盲検：66 例	24 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量
	有効性及び安全性						
CV18 1038	投与タイミング試験	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 ST：24 週間 LT：52 週間 計：76 週間	5 群： 2.5 mg 午前投与, 2.5/5 mg 午前投与, 5 mg 午前投与, 5 mg 午後投与, プラセボ (LT のみ：サキサグリプチン群は 10 mg まで漸増可)	メトホルミン	これまで薬物治療を受けていない 2 型糖尿病 (7.0~10.0%)	365 例 (サキサグリプチン 291 例, プラセボ 74 例)	24 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量
	有効性及び安全性						
第Ⅲ相併用療法試験							
CV18 1040	SU 薬併用試験	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 ST：24 週間 LT：52 週間 計：76 週間	3 群： 2.5, 5 mg + 非盲検グリブライド 7.5 mg, プラセボ + 非盲検グリブライド 7.5 mg + 二重盲検グリブライド 2.5 mg ^c (グリブライド計 10 mg/日)	メトホルミン	SU 薬 (グリブライド 7.5 mg/日) で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病 (7.5~10.0%)	768 例 (サキサグリプチン 501 例, プラセボ 267 例)	24 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量
	有効性及び安全性						
CV18 1013	チアゾリジン薬併用試験	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 ST：24 週間 LT：52 週間 計：76 週間	3 群： 2.5, 5 mg, プラセボ + 非盲検チアゾリジン	メトホルミン	チアゾリジン薬 (ロシグリタゾン 4/8 mg/日, ピオグリタゾン 30/45 mg/日) で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病 (7.0~10.5%)	565 例 (サキサグリプチン 381 例, プラセボ 184 例)	24 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量
	有効性及び安全性						
CV18 1014	ビッグアナイド薬併用試験	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 ST：24 週間 LT：182 週間 計：206 週間	4 群： 2.5, 5, 10 mg, プラセボ + 非盲検メトホルミン	ピオグリタゾン	メトホルミン (1500~2550 mg/日) で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病 (7.0~10.0%)	743 例 (サキサグリプチン：564 例, プラセボ：179 例)	24 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量
	有効性及び安全性						

表 2.7.3.2-6 臨床的有効性及び安全性試験の概略（海外/参考資料）（続き）

試験番号	試験名	治験デザイン 投与期間（週） ^a	投与量（/日）・群	救済療法	対象/スクリーニング時 HbA1c 値	無作為化及び投与例数	主要評価項目
	主な目的						
CV18 1054	SU 薬との比較試験	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間 52 週間	2 群： サキサグリプチン 5 mg/日（一定用量）+ 非盲検メトホルミングリブリド（初回用量 5 mg/日，上限 20 mg/日まで漸増可）+ 非盲検メトホルミン	なし	メトホルミン（1500 mg/日以上）で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病（6.5%超 10.0%以下）	858 例 （サキサグリプチン：428 例，SU 薬：430 例）	52 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量
	有効性（非劣性）及び安全性						
第Ⅲb 相試験							
CV18 1056	シタグリプチンとの比較試験	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間 18 週間	2 群： サキサグリプチン 5 mg + 非盲検メトホルミン シタグリプチン 100 mg + 非盲検メトホルミン	なし	メトホルミン（1500 mg/日以上）で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病（6.5%超 10.0%以下）	801 例 （サキサグリプチン：403 例，プラセボ：398 例）	18 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量
	有効性（非劣性）及び安全性						
CV18 1057	インスリン併用試験	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 24 週間	2 群： 5 mg + 非盲検インスリン（+ 非盲検メトホルミン） プラセボ + 非盲検インスリン（+ 非盲検メトホルミン）	インスリン	インスリン（30～150 単位/日）又はインスリン（30～150 単位/日）とメトホルミンで血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病（7.5～11.0%）	455 例 （サキサグリプチン：304 例，プラセボ：151 例）	24 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量
	有効性及び安全性						
CV18 1062	腎機能障害患者対象試験	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 ST：12 週間 LT：40 週間 計：52 週間	2 群： 2.5 mg プラセボ	なし	中等度、高度、末期腎障害を有する血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病（7.0～11.0%）	170 例 （サキサグリプチン：85 例，プラセボ：85 例）	12 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量
	有効性及び安全性						
CV18 1066	持続血糖モニタリング試験	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 4 週間	2 群： 5 mg + 非盲検メトホルミン XR プラセボ + 非盲検メトホルミン XR メトホルミン XR：1500～2000 mg/日で一定用量	なし	メトホルミン IR（1500～2550 mg/日の範囲で一定用量）又はメトホルミン XR（2000 mg/日）で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病（7.0～10.0%）	93 例 （サキサグリプチン：46 例，プラセボ：47 例）	4 週時の 24 時間加重平均血糖値のベースラインからの変化量
	有効性及び安全性						

a ST（Short term）は 24 週間のプラセボ対照二重盲検試験，LT（Long term）はその長期継続投与試験を示す。なお，長期継続投与試験も二重盲検下で実施された。

b LT 移行後（CV181011，CV181038）は，プラセボ群に盲検下の他の経口血糖降下薬が追加投与された。

c 非盲検グリブリドは 1 回のみ減量可，プラセボ群のみ二重盲検グリブリド^b 漸増可

単独療法及び併用療法の第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験 5 試験の血糖反応関連パラメータ（HbA1c 値，空腹時血糖値，食後血糖値 AUC_{0-180min}）の結果の要約表を表 2.7.3.2-7 に示した。

表 2.7.3.2-7 海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験の血糖反応関連パラメータの要約

パラメータ	試験番号	サキサグリプチン 5 mg				
		ベースライン	24 週時 (LOCF 値)			
			ベースラインから の変化量	プラセボとの差		
平均値 ± 標準 誤差	調整済み平均値 ± 標準誤差	調整済み 平均値	両側 95% 信頼区間	p 値 ^b		
HbA1c 値 (%)	CV181011	7.98 ± 0.11	-0.46 ± 0.10	-0.64	-0.93, -0.36	<0.0001*
	CV181038 ^a	7.93 ± 0.106	-0.66 ± 0.102	-0.40	-0.69, -0.12	0.0059*
	CV181040	8.48 ± 0.056	-0.64 ± 0.059	-0.72	-0.88, -0.56	<0.0001*
	CV181013	8.35 ± 0.080	-0.94 ± 0.075	-0.63	-0.84, -0.42	<0.0001*
	CV181014	8.07 ± 0.06	-0.69 ± 0.07	-0.83	-1.02, -0.63	<0.0001*
空腹時血糖値 (mg/dL)	CV181011	171.31 ± 4.09	-8.67 ± 3.74	-14.73	-25.50, -3.97	0.0074*
	CV181038 ^a	162.2 ± 4.24	-10.7 ± 4.46	-14.0	-26.4, -1.6	0.0271*
	CV181040	175.0 ± 2.79	-9.7 ± 2.39	-10.3	-16.9, -3.8	0.0020*
	CV181013	159.5 ± 3.34	-17.3 ± 2.94	-14.5	-22.7, -6.3	0.0005*
	CV181014	179.03 ± 3.44	-22.03 ± 2.49	-23.28	-30.29, -16.27	<0.0001*
HbA1c 値 7.0% 未満達成率 (%)	CV181011	/	37.9 ^c	14.0 ^c	-0.1, 27.6	0.0443*
	CV181038 ^a		44.9 ^c	9.6 ^c	-7.1, 25.8	0.2598
	CV181040		22.8 ^c	13.7 ^c	7.5, 20.1	<0.0001*
	CV181013		41.8 ^c	16.3 ^c	6.5, 25.7	0.0013*
	CV181014		43.5 ^c	27.0 ^c	17.0, 36.7	<0.0001*
食後血糖値 AUC _{0-180min} ^d (mg·min/dL)	CV181011	45691 ± 1209.8	-6896 ± 1130.2	-6249	-9546, -2952	0.0002*
	CV181038 ^a	50417 ± 1561.5	-8218 ± 1249.1	-5130	-8630, -1630	-
	CV181040	50342 ± 669.0	-5000 ± 585.5	-6195	-7807, -4584	<0.0001*
	CV181013	47866 ± 1048.9	-9269 ± 794.9	-6579	-8826, -4333	<0.0001*
	CV181014	49021 ± 876.17	-9586 ± 810.46	-6294	-8606, -3983	<0.0001*

a CV181038 試験では、サキサグリプチン 5 mg 午前投与群のデータを示す。

b HbA1c 値(主要評価項目)の群間比較は、CV181011, CV181014 有意水準 $\alpha = 0.019$ (Dunnett の調整法), CV181013, CV181038, CV181040 有意水準 $\alpha = 0.027$ (Dunnett の調整法) とし、空腹時血糖値, HbA1c 値 7.0%未満達成率, 食後血糖値 AUC については有意水準 $\alpha = 0.05$ (閉検定手順法) とした。すべての評価項目の両側 95%信頼区間は多重性を考慮せず。*: 有意差あり

c 24 週時 (LOCF) の HbA1c 値 7.0%未満達成率

d OGTT 実施時

注 HbA1c 値, 空腹時血糖値, 食後血糖値 AUC_{0-180min} の調整済み平均値, 両側 95%信頼区間, p 値は、ベースラインを共変量, 投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出した。HbA1c 値 7.0%未満達成率の両側 95%信頼区間, p 値は Fisher の直接確率法により算出した。

<資料番号 5.3.5.1-04: Synopsis Table, Table 7.1, 資料番号 5.3.5.1-06: Synopsis Table, Table 7.1, 資料番号 5.3.5.1-08: Synopsis Table, Table 7.1, 資料番号 5.3.5.1-10: Synopsis Table, Table 7.1, 資料番号 5.3.5.1-12: Synopsis Table, Table 7.1 より作成>

2.7.3.2.2.1 単独療法試験

(1) 第Ⅱ相 用量反応試験 (CV181008)

これまでに薬物治療を受けていない血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、サキサグリプチン 2.5, 5, 10, 20, 40 mg 又はプラセボを二重盲検下で 1 日 1 回 12 週間経口投与し、HbA1c 変化量の用量反応性を検討した。有効性解析対象例は 338 例 (2.5, 5, 10, 20, 40 mg,

プラセボ群でそれぞれ 55 例、47 例、63 例、54 例、52 例、67 例) であった。2.5~40 mg の用量範囲内で HbA1c はいずれの用量も同程度の低下であったため (図 2.7.3.2-11) , 対数線形傾向検定で統計学的に有意な用量-反応関係は認められなかった (p = 0.9888) 。更に、100 mg 群及び対応するプラセボ群の 2 群 (100 mg は 1 日 1 回 6 週間投与) を追加して高用量も検討した。すべての用量群で HbA1c 値及び空腹時血糖値は低下し、サキサグリプチンの有効性が示された。

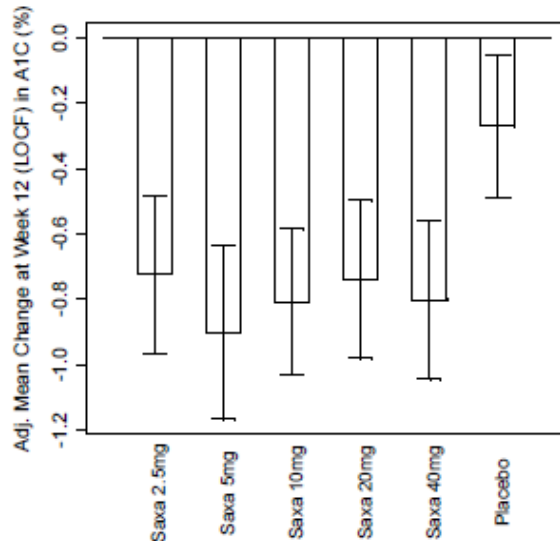


図 2.7.3.2-11 12 週時 (LOCF) の HbA1c のベースラインからの変化量

調整済み平均値及び 95%信頼区間

ベースラインを共変量、投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

<資料番号 5.3.5.3-01 : Figure 3.2.1A より抜粋>

(2) 第Ⅲ相 プラセボ対照二重盲検比較試験 (CV181011ST, CV181038ST)

これまで薬物治療を受けていない血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、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、本薬の単独療法の有効性及び安全性を検討した。

CV181011ST 試験では、被験者をサキサグリプチン 2.5, 5, 10 mg 又はプラセボのいずれかに無作為に割付けた。有効性解析対象例はサキサグリプチン群 306 例、プラセボ群 95 例、計 401 例であった。すべてのサキサグリプチン群でプラセボ群と比較して HbA1c 値、空腹時血糖値、食後血糖値の有意な低下が認められた。24 週時 (LOCF) の HbA1c 値の変化量 (調整済み平均値 ± 標準誤差) は、プラセボ群 $0.19 \pm 0.10\%$ に対し、サキサグリプチン 2.5 mg 群 $-0.43 \pm 0.10\%$ 、5 mg 群 $-0.46 \pm 0.10\%$ 、10 mg 群 $-0.54 \pm 0.10\%$ であった。

CV181038ST 試験では、被験者をサキサグリプチン 2.5 mg 午前投与群、5 mg 午前投与群、増量基準に従い 2.5 mg から 5 mg へ漸増する午前投与群、5 mg 午後投与群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割付けた。有効性解析対象例はサキサグリプチン群 291 例、プラセボ群 74 例、計 365 例であった。サキサグリプチン午前投与群で、プラセボ群と比較して HbA1c 値及び空腹時血糖値の有意な低下が認められた。24 週時 (LOCF) の HbA1c 値の変化量 (調整済み平均値 ± 標準誤差) は、プラセボ群 $-0.26 \pm 0.103\%$ に対し、サキサグリプチン 2.5 mg 午前投与群 $-0.71 \pm$

0.103%, 5 mg 午前投与群 $-0.66 \pm 0.102\%$, 2.5/5 mg 午前投与群 $-0.63 \pm 0.102\%$, 5 mg 午後投与群 $-0.61 \pm 0.101\%$ であった。

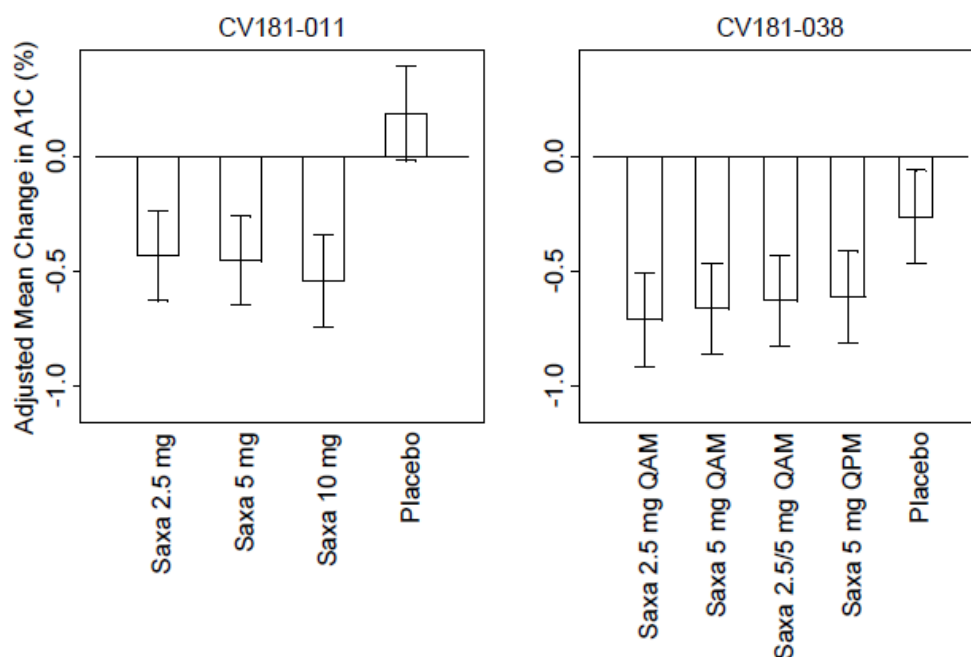


図 2.7.3.2-12 24 週時 (LOCF) の HbA1c 値のベースラインからの変化量

調整済み平均値及び 95%信頼区間

QAM 群：午前 1 回投与群，QPM 群：午後 1 回投与群，2.5/5 mg 群：2.5 mg から 5 mg に漸増する午前 1 回投与群
ベースラインを共変量，投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

<資料番号 5.3.5.3-01 : Figure 3.2.1.1A>

(3) 長期継続投与試験 (CV181011LT, CV181038LT)

CV181011LT 試験及び CV181038LT 試験は，24 週間の二重盲検期終了後，投与完了例と救済療法を受けた被験者を対象に長期投与期へ移行して，本薬の単独療法の長期投与時の忍容性，安全性，血糖パラメータを検討した。

CV181011 試験では，24 週間の二重盲検期 (CV181011ST) の投与完了例と救済療法の実施による中止例の計 336 例が最長 42 ヶ月間の長期投与期 (CV181011LT) へ移行した (ST+LT で最長 206 週間投与)。プラセボ群は 24 週時よりプラセボに加えてメトホルミン 500 mg/日を投与した (以下，コントロール群)。206 週間の投与を完了した被験者は 336 例中 99 例 (サキサグリプチン群 75 例，コントロール群 24 例) で，このうち救済療法を受けることなく完了した被験者は 25 例 (2.5 mg 群 6 例，5 mg 群 9 例，10 mg 群 6 例，コントロール群 4 例) であった。206 週時までに血糖コントロール不十分のため治験中止又は救済療法を受けた被験者の割合は，2.5 mg 群で 85.9%，5 mg 群で 79.2%，10 mg 群で 88.4%，コントロール群で 90.8%であった。2.5 mg 群及び 5 mg 群では，最終評価時 (HbA1c 値：128 週時，食後血糖値 AUC_{0-3h}：102 週時)^注まで HbA1c 値及び食後血糖値 AUC_{0-3h} のベースラインからの低下が認められ，24 週時以降プラセボ群には

^注 有効性評価項目の解析は 10%以上の被験者で実測値が得られた時点のみ用いた。以降の時点は例数が少なく解析を実施しなかった。

メトホルミンが追加投与されたが、低下量はコントロール群よりサキサグリプチン群で大きかった [128 週時の HbA1c 値の平均変化量 ± 標準誤差 (反復測定解析) : 2.5 mg 群 $-0.29 \pm 0.182\%$, 5 mg 群 $-0.31 \pm 0.157\%$, 10 mg 群 $0.05 \pm 0.178\%$, コントロール群 $0.17 \pm 0.182\%$, 図 2.7.3.2-13]。

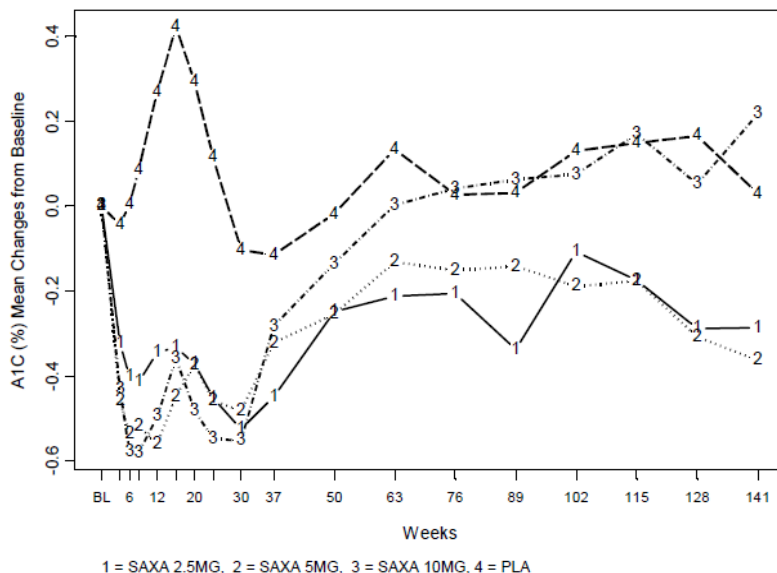


図 2.7.3.2-13 単独療法・長期投与時の HbA1c 値の変化量の推移 (CV181011)

調整済み平均値 (反復測定解析)

ベースライン, 投与群, 時期 (週), 時期と投与群の交互作用項を含む反復測定解析モデルにより解析

注 HbA1c 値の変化量 (調整済み平均値, 標準誤差, 両側 95%信頼区間) は資料番号 5.3.5.1-05 : S.5.1.1 に示した。

<資料番号 5.3.5.1-05 : Figure 7.2A>

CV181038 試験では, 24 週間の二重盲検期 (CV181038ST) の投与完了例と救済療法による中止例の計 311 例が最長 12 ヶ月間の長期投与期 (CV181038LT) へ移行した (ST + LT で最長 76 週間投与)。プラセボ群は 24 週時よりプラセボに加えてメトホルミン 500 mg/日を投与した (以下, コントロール群)。76 週間の投与を完了した被験者は 311 例中 231 例 (サキサグリプチン群 183 例, コントロール群 48 例) で, このうち救済療法を受けることなく完了した被験者は 147 例 (2.5 mg 午前投与群 25 例, 5 mg 午前投与群 35 例, 2.5/5 mg 午前投与群 29 例, 5 mg 午後投与群 27 例, コントロール群 31 例) であった。76 週時までに血糖コントロール不十分のため治験中止又は救済療法を実施した被験者の割合は, サキサグリプチンの各投与群で 32.4~36.1%, コントロール群で 37.8%であった。サキサグリプチンのすべての用量群で, 最終評価時 (76 週時) まで HbA1c 値及び食後血糖値 AUC_{0-3h} のベースラインからの低下が認められ, 24 週時以降にプラセボ群でメトホルミンを追加投与しても, 低下量はコントロール群よりサキサグリプチン群で大きかった [76 週時の HbA1c 値の平均変化量 ± 標準誤差 (反復測定解析) : 2.5 mg 午前投与群 $-0.84 \pm 0.122\%$, 5 mg 午前投与群 $-0.41 \pm 0.108\%$, 2.5/5 mg 午前投与群 $-0.60 \pm 0.118\%$, 5 mg 午後投与群 $-0.34 \pm 0.117\%$, コントロール群 $-0.29\% \pm 0.114$, 図 2.7.3.2-14]。

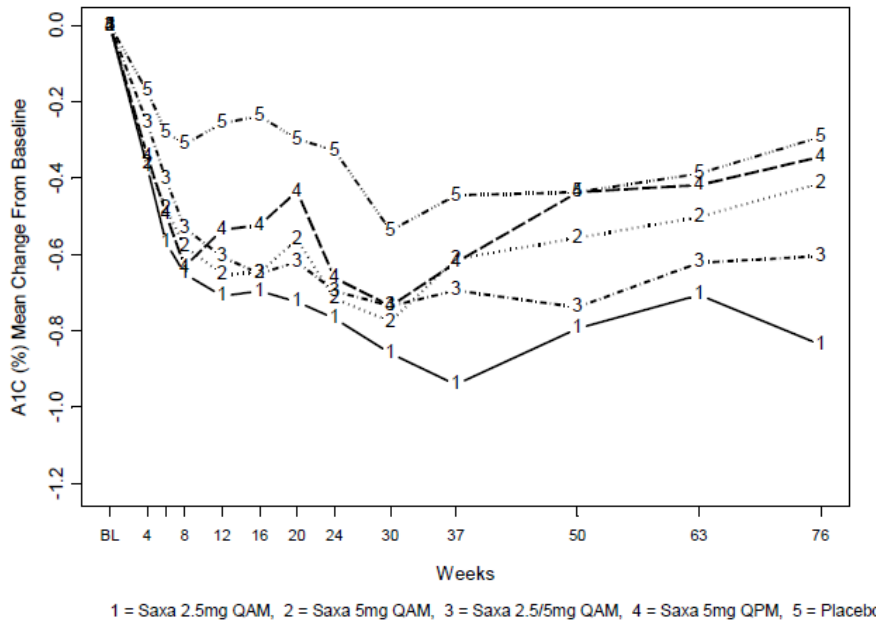


図 2.7.3.2-14 単独療法・長期投与時の HbA1c 値の変化量の推移 (CV181038)

調整済み平均値 (反復測定解析)

ベースライン, 投与群, 時期 (週), 時期と投与群の交互作用項を含む反復測定解析モデルを用いて算出注 HbA1c 値の変化量 (調整済み平均値, 標準誤差, 両側 95%信頼区間) は資料番号 5.3.5.1-07 : S.5.1.1 に示した。

<資料番号 5.3.5.1-07 : Figure 7.2A>

2.7.3.2.2.2 併用療法試験 (プラセボ対照二重盲検比較試験)

(1) 第Ⅲ相 SU 薬との併用試験 (CV181040ST)

SU 薬 (最大用量より低い用量) 単独治療で血糖コントロールが不十分 [HbA1c 値 (NGSP 値) が 7.5%以上 10.0%以下] な 2 型糖尿病患者に対して, サキサグリプチン 2.5 mg, 5 mg 又はプラセボをグリブリドと併用して 1 日 1 回 24 週間経口投与し, その有効性及び安全性を検討した。本試験では, 固定用量のグリブリド 7.5 mg/日にサキサグリプチン 2.5 mg 又は 5 mg を上乗せ併用したサキサグリプチン群と, 漸増用量のグリブリド 10 mg/日にプラセボを上乗せしたグリブリド漸増群 (15 mg/日に増量可) とを比較した。有効性解析対象例数は, サキサグリプチン 2.5 mg 群 248 例, 5 mg 群 253 例, プラセボ群 267 例であった。

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, グリブリド漸増群 $0.08\% \pm 0.057$ に対し, 2.5 mg 併用群 $-0.54 \pm 0.059\%$, 5 mg 併用群 $-0.64 \pm 0.059\%$ であり, いずれの併用群もグリブリド漸増群との間に有意な差が認められた ($p < 0.0001$, 有意水準 0.027, Dunnett 検定) (図 2.7.3.2-15)。

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 \pm 標準誤差) は, グリブリド漸増群 $0.7 \pm 2.33\text{mg/dL}$ に対し, 2.5 mg 併用群 $-7.1 \pm 2.42\text{mg/dL}$, 5 mg 併用群 $-9.7 \pm 2.39\text{mg/dL}$ であり, いずれの併用群もグリブリド漸増群との間に有意な差が認められた (閉検定手順)。

24 週時 (LOCF) の HbA1c 値 7%未満達成率は, グリブリド漸増群 9.1%, 2.5 mg 併用群 22.4%, 5 mg 併用群 22.8%であり, いずれの併用群もグリブリド漸増群との間に有意な差が認められた

(閉検定手順)。

24 週時 (LOCF) の食後血糖値 AUC_{0-3h} 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, グリブライド漸増群 $1196 \pm 574.5 \text{ mg}\cdot\text{min}/\text{dL}$ に対し, 2.5 mg 併用群 $-4296 \pm 595.0 \text{ mg}\cdot\text{min}/\text{dL}$, 5 mg 併用群 $-5000 \pm 585.5 \text{ mg}\cdot\text{min}/\text{dL}$ であり, いずれの併用群もグリブライド漸増群との間に有意な差が認められた (閉検定手順法)。

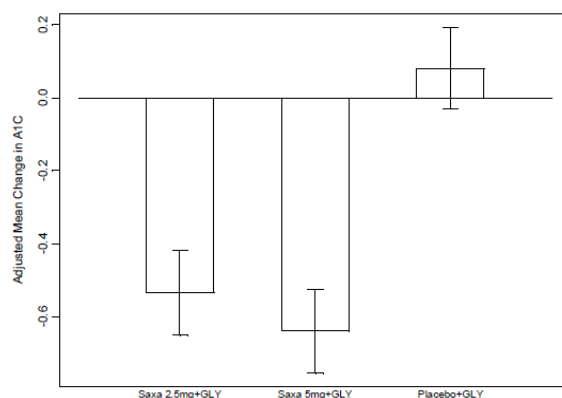


図 2.7.3.2-15 24 週時 (LOCF) の HbA1c 値のベースラインからの変化量

調整済み平均値及び 95%信頼区間

ベースラインを共変量, 投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

<資料番号 5.3.5.1-08 : Figure 7.2.1A>

(2) 第Ⅲ相 チアゾリジン薬との併用試験 (CV181013ST)

チアゾリジン薬単独治療で血糖コントロールが不十分[HbA1c 値(NGSP 値)が 7.0%以上 10.5%以下] な 2 型糖尿病患者に対して, サキサグリプチン 2.5 mg, 5 mg 又はプラセボをチアゾリジン薬と併用して 1 日 1 回 24 週間経口投与し, その有効性及び安全性を検討した。本試験では, 一定用量のチアゾリジン薬 (ピオグリタゾン 30 mg 又は 45 mg/日, 又はロシグリタゾン 4 mg 又は 8 mg/日) にサキサグリプチン 2.5 mg 又は 5 mg を上乗せ併用したサキサグリプチン群と, プラセボを上乗せしたプラセボ群とを比較した。有効性解析対象例数は, サキサグリプチン 2.5 mg 群 195 例, 5 mg 群 186 例, プラセボ群 184 例であった。

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 $-0.30 \pm 0.076\%$ に対し, 2.5 mg 併用群 $-0.66 \pm 0.074\%$, 5 mg 併用群 $-0.94 \pm 0.075\%$ であり, いずれの併用群もプラセボ群との間に有意な差が認められた (それぞれ $p = 0.0007$ 及び $p < 0.0001$, 有意水準 0.027, Dunnett 検定) (図 2.7.3.2-16)。

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 \pm 標準誤差) は, プラセボ群 $-2.8 \pm 2.97 \text{ mg}/\text{dL}$ に対し, 2.5 mg 併用群 $-14.3 \pm 2.87 \text{ mg}/\text{dL}$, 5 mg 併用群 $-17.3 \pm 2.94 \text{ mg}/\text{dL}$ であり, いずれの併用群もプラセボ群との間に有意な差が認められた (閉検定手順法)。

24 週時 (LOCF) の HbA1c 値 7.0%未満達成率は, プラセボ群 25.6%, 2.5 mg 併用群 42.2%, 5 mg 併用群 41.8%であり, いずれの併用群もプラセボ群との間に有意な差が認められた (閉検定手順法)。

24 週時 (LOCF) の食後血糖値 AUC_{0-3h} 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 -2690 ± 820.6 mg·min/dL に対し、2.5 mg 併用群 -7849 ± 740.6 mg·min/dL、5 mg 併用群 -9269 ± 794.9 mg·min/dL であり、いずれの併用群もプラセボ群との間に有意な差が認められた (閉検定手順法)。

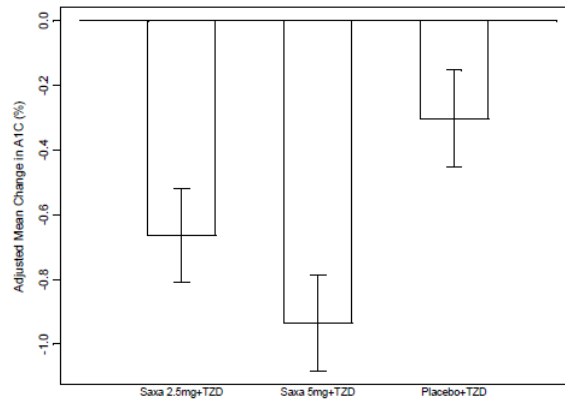


図 2.7.3.2-16 24 週時 (LOCF) の HbA1c 値のベースラインからの変化量

調整済み平均値及び 95%信頼区間

ベースラインを共変量、投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

<資料番号 5.3.5.1-10 : Figure 7.2.1A>

(3) 第Ⅲ相 ビグアナイド薬との併用試験 (CV181014ST)

ビグアナイド薬 (メトホルミン) 単独治療で血糖コントロールが不十分 [HbA1c 値 (NGSP 値) が 7.0%以上 10.0%以下] な 2 型糖尿病患者に対して、サキサグリプチン 2.5 mg, 5 mg, 10 mg 又はプラセボをメトホルミンと併用して 1 日 1 回 24 週間経口投与し、その有効性及び安全性を検討した。本試験では、一定用量のメトホルミン (1500~2500 mg/日) にサキサグリプチン 2.5 mg, 5 mg, 又は 10 mg を上乗せ併用したサキサグリプチン群と、プラセボを上乗せしたプラセボ群とを比較した。有効性解析対象例数は、サキサグリプチン 2.5 mg 群 192 例, 5 mg 群 191 例, 10 mg 群 181 例, プラセボ群 179 例であった。

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 $0.13 \pm 0.07\%$ に対し、2.5 mg 併用群 $-0.59 \pm 0.07\%$, 5 mg 併用群 $-0.69 \pm 0.07\%$, 10 mg 併用群 $-0.58 \pm 0.07\%$ であり、いずれの併用群もプラセボ群との間に有意な差が認められた ($p < 0.0001$, 有意水準 0.019, Dunnett 検定) (図 2.7.3.2-17)。

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 \pm 標準誤差) は、プラセボ群 1.24 ± 2.56 mg/dL に対し、2.5 mg 併用群 -14.31 ± 2.48 mg/dL, 5 mg 併用群 -22.03 ± 2.49 mg/dL, 10 mg 併用群 -20.50 ± 2.53 mg/dL であり、いずれの併用群もプラセボ群との間に有意な差が認められた (閉検定手順法)。

24 週時 (LOCF) の HbA1c 値 7%未満達成率は、2.5 mg 併用群 37.1%, 5 mg 併用群 43.5%, 10 mg 併用群 44.4%, プラセボ群 16.6% であり、いずれの併用群もプラセボ群との間に有意な差が認められた (閉検定手順法)。

24 週時 (LOCF) の食後血糖値 AUC_{0-3h} 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 -3291 ± 853.24 mg·min/dL に対し、2.5 mg 併用群 -8891 ± 797.97

mg·min/dL, 5 mg 併用群 -9586 ± 810.46 mg·min/dL, 10 mg 併用群 -8137 ± 807.88 mg·min/dL であり, いずれの併用群もプラセボ群との間に有意な差が認められた (閉検定手順法)。

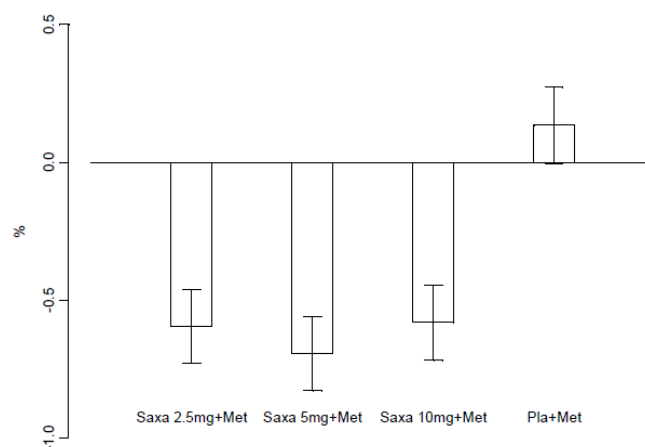


図 2.7.3.2-17 24 週時 (LOCF) の HbA1c 値のベースラインからの変化量

調整済み平均値及び 95%信頼区間

ベースラインを共変量, 投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

<資料番号 5.3.5.1-12 : Figure 7.2.1A>

[参考]

また, 海外ではサキサグリプチンとメトホルミンの同時投与による併用試験 (CV181039) を実施しており, 血糖コントロール不十分 [HbA1c 値 (NGSP 値) 8.0~12.0%] な 2 型糖尿病患者を対象に, 二重盲検下でサキサグリプチンの各用量 (5 mg, 10 mg) とメトホルミンを 24 週間併用投与し, その有効性及び安全性を検討した。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, サキサグリプチン単独 (10 mg) 群 $-1.69 \pm 0.069\%$, メトホルミン単独群 $-1.99 \pm 0.069\%$ に対し, 5 mg + メトホルミン併用群 $-2.53 \pm 0.070\%$, 10 mg + メトホルミン併用群 $-2.49 \pm 0.069\%$ であり, いずれの併用群も単独投与の各群との間に有意な差が認められた ($p < 0.0001$, 有意水準 0.027, Dunnett 検定)。

(4) 長期継続投与試験 (CV181040LT, CV181013LT, CV181014LT)

CV181040LT 試験, CV181013LT 試験, CV181014LT 試験は, 24 週間の二重盲検期終了後, 長期投与期へ移行して試験を継続し, 本薬の併用療法の長期投与時の忍容性, 安全性, 血糖パラメータを検討した。

CV181040 試験では, 24 週間の二重盲検期 (CV181040ST) の投与完了例と救済療法による中止例の計 686 例が最長 12 ヶ月間の長期投与期 (CV181040LT) へ移行した (ST + LT で最長 76 週間投与)。76 週間の投与を完了した被験者は 686 例中 557 例 (サキサグリプチン群 372 例, プラセボ群 185 例) で, このうち救済療法を受けることなく完了した被験者は 142 例 (2.5 mg 群 61 例, 5 mg 群 55 例, グリブリド漸増群 26 例) であった。24 週時までに血糖コントロール不十分のため治験中止又は救済療法を実施した被験者の割合は, グリブリド漸増群では約 25%であったのに対して, サキサグリプチン群では約 15%であった。24 週時以降, 血糖コントロール不十分

分のため治験中止又は救済療法を実施した被験者の割合は、すべての投与群で上昇したが、サキサグリプチン群とグリブリド漸増群の差は引き続き認められ、76 週時まででサキサグリプチン群が約 70%、グリブリド漸増群が約 85%であった。最終評価時（76 週時）までサキサグリプチン群とグリブリド漸増群で HbA1c 値の持続的な差が認められた。[76 週時の HbA1c 値のグリブリド漸増群との差（反復測定解析）：2.5 mg 群 $-0.59 \pm 0.140\%$ 、5 mg 群 $-0.67 \pm 0.142\%$]。

CV181013 試験では、24 週間の二重盲検期（CV181013ST）の投与完了例と救済療法による中止例の計 468 例が最長 12 ヶ月間の長期投与期（CV181013LT）へ移行した（ST + LT で最長 76 週間投与）。76 週間の投与を完了した被験者は 468 例中 360 例（サキサグリプチン群 252 例、プラセボ群 108 例）で、このうち救済療法を受けることなく完了した被験者は 221 例（2.5 mg 群 88 例、5 mg 群 82 例、プラセボ群 51 例）であった。24 週時までに血糖コントロール不十分のため治験中止又は救済療法を実施した被験者の割合は、サキサグリプチン群で約 8%、プラセボ群で約 12%であった。76 週時までに血糖コントロール不十分のため治験中止又は救済療法を実施した被験者の割合は、2.5 mg 群で 41.9%、5 mg 群で 32.4%、プラセボ群で 56.8%であり、24 週時と比較してすべての投与群で割合が上昇し、サキサグリプチン群とプラセボ群の差が更に大きくなった。サキサグリプチン群では、最終評価時（76 週時）まで HbA1c 値の持続的な低下が認められ、低下量はプラセボ群よりサキサグリプチン群で大きかった [76 週時の HbA1c 値のプラセボ群との差（反復測定解析）：2.5 mg 群 $-0.39 \pm 0.126\%$ 、5 mg 群 $-0.89 \pm 0.129\%$]。

CV181014 試験では、24 週間の二重盲検期（CV181014ST）の投与完了例と救済療法による中止例の計 645 例が最長 42 ヶ月間の長期投与期（CV181014LT）へ移行した（ST + LT で最長 206 週間投与）。206 週間の投与を完了した被験者は 645 例中 229 例（サキサグリプチン群 190 例、プラセボ群 39 例）で、このうち救済療法を受けることなく完了した被験者は 62 例（2.5 mg 群 14 例、5 mg 群 18 例、10 mg 群 23 例、プラセボ群 7 例）であった。治験終了時までに血糖コントロール不十分のため治験中止又は救済療法を実施した被験者の割合は、2.5 mg 群で 71.4%、5 mg 群で 61.3%、10 mg 群で 66.9%、プラセボ群で 74.3%であった。最終評価時（154 週時）の HbA1c 値は、プラセボ群ではベースラインから増加したのに対し、サキサグリプチン群では、154 週時まで HbA1c 値の持続的な低下が認められた [154 週時の HbA1c 値のプラセボ群との差（反復測定解析）：2.5 mg 群 $-0.45 \pm 0.240\%$ 、5 mg 群 $-0.51 \pm 0.234\%$ 、10 mg 群 $-0.25 \pm 0.233\%$]。

2.7.3.2.2.3 併用療法試験（実薬対照二重盲検比較試験）

(1) SU 薬との比較試験（CV181054）

メトホルミン単独治療で血糖コントロールが不十分 [HbA1c 値（NGSP 値）が 6.5%超 10.0%以下]な 2 型糖尿病患者に対して、サキサグリプチン 5 mg 又は SU 薬[グリピジド 5 mg/日 (20 mg/日まで漸増可)] をメトホルミンと併用して 1 日 1 回（SU 薬は 1 日 1 回又は 2 回）52 週間経口投与し、本薬の SU 薬に対する非劣性を検証した。本試験では、一定用量のメトホルミン（1500～3000 mg/日）にサキサグリプチン 5 mg を上乗せ併用したサキサグリプチン群と、SU 薬を上乗せした SU 薬群とを比較した。主要評価項目及び HbA1c に関する副次評価項目（52 週時までの持続性）の解析対象例数（PPS）は、サキサグリプチン群 293 例、SU 薬群 293 例、HbA1c 以外の有効性の副次評価項目の解析対象例数（FAS）は、サキサグリプチン群 426 例、SU 薬群 426

例であった。

主要評価項目である 52 週時の HbA1c 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、サキサグリプチン群では $-0.74 \pm 0.038\%$ 、SU 薬群では $-0.80 \pm 0.038\%$ であり、サキサグリプチン群と SU 薬群との差は 0.06% （95%信頼区間： $-0.05 \sim 0.16\%$ ）であった（図 2.7.3.2-18）。95%信頼区間の上限は、事前に規定した非劣性限界（0.35%）未満であり、SU 薬群に対するサキサグリプチン群の非劣性が検証された。

また、主な副次評価項目に関して、サキサグリプチン群は SU 薬群と比較して、低血糖症の発現率^注が有意に低く（SU 薬群との差： -33.2% ，95%信頼区間： $-38.1 \sim -28.5\%$ ），体重が有意に減少し（SU 薬群との差： -2.2 kg ，95%信頼区間： $-2.7 \sim -1.7 \text{ kg}$ ），24 週以降 52 週までの HbA1c 増加量も有意に小さかった（閉検定手順法）。

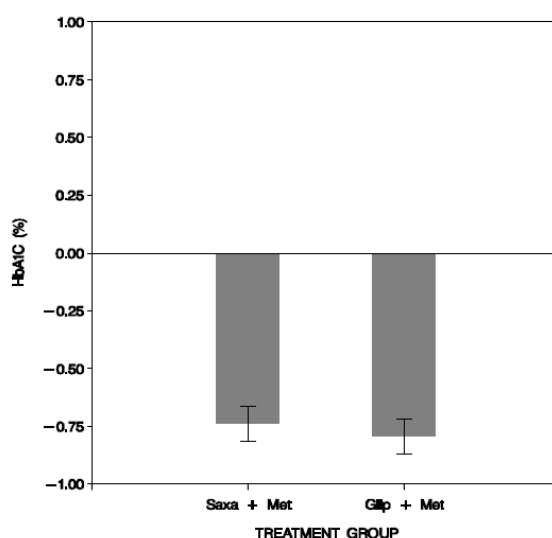


図 2.7.3.2-18 52 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量

調整済み平均値及び 95%信頼区間

ベースラインを共変量，投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

<資料番号 5.3.5.1-20 : Figure 3>

(2) シタグリプチンとの比較試験（CV181056）

メトホルミン単独治療で血糖コントロールが不十分 [HbA1c 値 (NGSP 値) が 6.5%超 10.0%以下] な 2 型糖尿病患者に対して，サキサグリプチン 5 mg 又はシタグリプチン 100 mg をメトホルミンと併用して 1 日 1 回 18 週間経口投与し，本薬のシタグリプチンに対する非劣性を検証した。本試験では，一定用量のメトホルミン（1500～3000 mg/日）にサキサグリプチン 5 mg を上乗せ併用したサキサグリプチン群と，シタグリプチン 100 mg を上乗せしたシタグリプチン群とを比較した。主要評価項目の解析対象例数（PPS）は，サキサグリプチン群 334 例，シタグリプチン群 343 例，その他の有効性評価項目の解析対象例数（FAS）は，サキサグリプチン群 400 例，シタグリプチン群 395 例であった。

18 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 ± 標準誤差）は，

^注 二重盲検期間中に 1 回以上低血糖を発現した被験者の割合

サキサグリプチン群では $-0.52 \pm 0.039\%$ 、シタグリプチン群では $-0.62 \pm 0.038\%$ であり、サキサグリプチン群とシタグリプチン群との差は 0.09% (95%信頼区間: $-0.01 \sim 0.20\%$) であった (図 2.7.3.2-19)。95%信頼区間の上限は、事前に規定した非劣性限界 (0.3%) 未満であり、シタグリプチン群に対するサキサグリプチン群の非劣性が検証された。

18週時(LOCF)のHbA1c値が6.5%以下に達した被験者の割合は、サキサグリプチン群が26.3%、シタグリプチン群が29.1%で同程度であった(群間差の95%信頼区間: $-9.0 \sim 3.5\%$)。

18週時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、サキサグリプチン群が -10.75 ± 1.455 mg/dL、シタグリプチン群が -16.16 ± 1.464 mg/dLで、サキサグリプチン群と比較してシタグリプチン群で大きかった(群間差の両側95%信頼区間: $1.37 \sim 9.47$ mg/dL)。

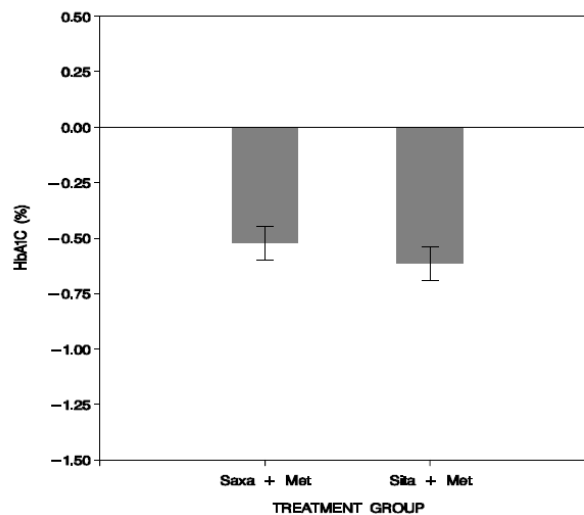


図 2.7.3.2-19 18週時のHbA1c値のベースラインからの変化量

調整済み平均値及び95%信頼区間

ベースラインを共変量、投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

<資料番号 5.3.5.1-21 : Figure 2 より作成>

2.7.3.2.2.4 第Ⅲb 相試験

(1) インスリンとの併用試験 (CV181057)

インスリン単独治療(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が不十分[HbA1c値(NGSP値)が7.5%以上11.0%以下]な2型糖尿病患者に対して、サキサグリプチン5mg又はプラセボをインスリン(又はインスリンとメトホルミン)と併用して1日1回24週間経口投与し、本薬の有効性及び安全性を検討した。本試験では、一定用量のインスリン(30~150単位/日)又は一定用量のインスリン(30~150単位/日)とメトホルミンにサキサグリプチン5mgを上乗せ併用したサキサグリプチン群と、プラセボを上乗せしたプラセボ群とを比較した。有効性解析対象例数は、サキサグリプチン5mg群304例、プラセボ群151例であった。

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 $-0.32 \pm 0.075\%$ に対し、サキサグリプチン群 $-0.73 \pm 0.054\%$ であり(図 2.7.3.2-20)。

サキサグリブチン群とプラセボ群との間に有意な差が認められた ($p < 0.0001$, 有意水準 0.05)。

24 週時 (LOCF) の食後血糖値 AUC_{0-3h} (MTT) 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 -724.1 ± 976.17 mg \cdot min/dL に対し, サキサグリブチン群 -4612.9 ± 685.29 mg \cdot min/dL であり, サキサグリブチン群とプラセボ群との間に有意な差が認められた ($p = 0.0009$, 有意水準 0.05)。同様に, 食後 2 時間血糖値 (MTT) のベースラインからの変化量についても, 有意な低下が認められた (閉検定手順法)。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 \pm 標準誤差) は, プラセボ群 -5.6 ± 3.97 mg/dL に対し, サキサグリブチン群 -10.5 ± 2.86 mg/dL であった。

24 週時 (LOCF) の HbA1c 値 7.0%未満達成率は, プラセボ群 6.7%に対し, サキサグリブチン群 17.3%であった。

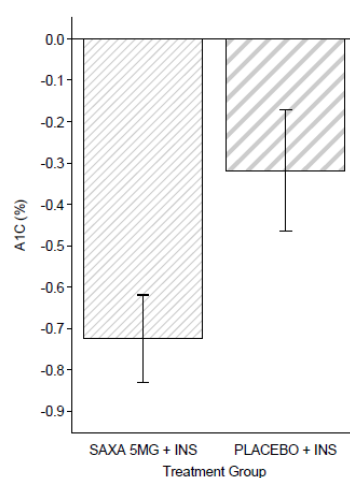


図 2.7.3.2-20 24 週時 (LOCF) の HbA1c 値のベースラインからの変化量

調整済み平均値及び 95%信頼区間

ベースラインを共変量, 投与群及び組み入れ時のメトホルミン使用有無を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

<資料番号 5.3.5.1-16 : Figure 7.2.1A>

(2) 持続血糖モニタリング試験 (CV181066)

メトホルミン IR 又はメトホルミン XR 単独治療で血糖コントロールが不十分 [HbA1c 値 (NGSP 値) が 7.0%以上 10.0%以下] な 2 型糖尿病患者に対して, サキサグリブチン 5 mg 又はプラセボをメトホルミン XR と併用して 1 日 1 回 4 週間経口投与し, 本薬の有効性及び安全性を検討した。本試験では, 一定用量のメトホルミン XR (1500~2000 mg/日) にサキサグリブチン 5 mg を上乗せ併用したサキサグリブチン群と, プラセボを上乗せしたプラセボ群とを比較した。有効性解析対象例数は, サキサグリブチン群 41 例, プラセボ群 44 例であった。

主要評価項目である 4 週時の 24 時間加重平均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 3.0 ± 2.89 mg/dL に対し, サキサグリブチン群 -13.8 ± 2.99 mg/dL であり, プラセボ群との間に有意な差が認められた ($p = 0.0001$, 有意水準 0.05, ベースラインを共変量, 投与群を要因とした共分散分析モデル)。4 週時のサキサグリブチン群の血糖低下作用は 24 時間持続し, 血糖値のベースラインからの低下量は食後 60~240 分間が最も大き

かった。

副次評価項目である4週時の食後4時間加重平均血糖値（夕食後）、食後2時間血糖値（夕食後）、平均1日血糖値（指先穿刺による7回測定の3日間の平均）、2日間平均空腹時血糖値のベースラインからの変化量についても、プラセボ群に対してサキサグリプチン群でベースラインからの有意な低下が認められた（閉検定手順法）。

(3) 腎機能障害患者を対象に有効性を検討した試験

(a) 12週間投与（CV181062ST）

血糖コントロールが不十分〔HbA1c値（NGSP値）が7.0%以上11.0%以下〕な2型糖尿病及びCL_{cr}が50 mL/min未満の中等度、高度、末期腎機能障害を有する患者に対して、サキサグリプチン2.5 mg又はプラセボを1日1回12週間経口投与し、本薬の有効性、薬物動態、安全性を検討した。投与中の経口血糖降下薬又はインスリンは継続投与とし、原則として治療は変えないこととした。有効性解析対象例数は、サキサグリプチン群81例（中等度45例、高度18例、末期18例）、プラセボ群83例（中等度42例、高度23例、末期18例）であった。

各投与群のHbA1c値のベースライン値（平均値 ± 標準誤差）は、サキサグリプチン2.5 mg群 $8.45 \pm 0.135\%$ 、プラセボ群 $8.09 \pm 0.119\%$ であった。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 ± 標準誤差）は、プラセボ群 $-0.44 \pm 0.109\%$ に対し、サキサグリプチン群 $-0.86 \pm 0.112\%$ であり、プラセボ群との間に有意な差が認められた（群間差の調整済み平均値 -0.42% 、95%信頼区間 $-0.71 \sim -0.12$ 、 $p = 0.007$ ）。ベースラインの腎機能分類別でみると、HbA1c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、中等度及び高度の腎機能障害患者では、プラセボ群（ $-0.05 \pm 0.139\%$ 及び $-0.50 \pm 0.201\%$ ）と比較して、いずれもサキサグリプチン群（ $-0.64 \pm 0.134\%$ 及び $-0.95 \pm 0.228\%$ ）で大きかった。末期の腎機能障害患者では、サキサグリプチン群 $-0.84 \pm 0.243\%$ 、プラセボ群 $-0.87 \pm 0.243\%$ であり、両投与群で同程度の低下量であった（図 2.7.3.2-21）。

ベースラインの腎機能分類別での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 ± 標準誤差）は、中等度及び高度の腎機能障害患者では、プラセボ群（ -2.88 ± 9.073 mg/dL 及び -29.91 ± 11.212 mg/dL）と比較して、いずれもサキサグリプチン群（ -15.22 ± 8.630 mg/dL 及び -34.28 ± 12.677 mg/dL）で大きかった。末期の腎機能障害患者では、12週時（LOCF）の空腹時血糖値（平均値）は、プラセボ群で若干低下したのに対して、サキサグリプチン2.5 mg群では上昇した。

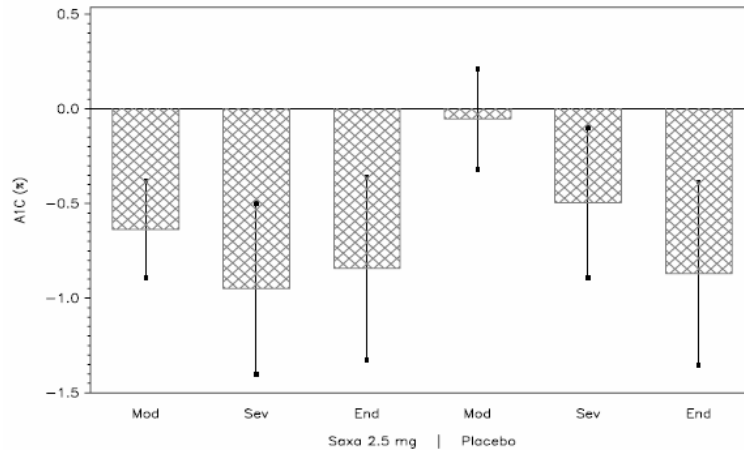


図 2.7.3.2-21 12 週時 (LOCF) の HbA1c 値のベースラインからの変化量 (ベースラインの腎機能分類別)

調整済み平均値 ± 標準誤差

ベースラインを共変量、投与群及びベースラインの腎機能分類別を要因とした共分散分析モデルを用いて算出
 <資料番号 5.3.5.1-17 : Figure 5>

(b) 52 週間投与 (CV181062LT)

12 週間の二重盲検期終了後、長期投与期へ移行して試験を継続し、更に本薬 (2.5 mg/日) の長期投与時の忍容性、安全性、有効性をプラセボと比較検討した。長期投与期では、血糖コントロール不十分又は低血糖症の被験者に対して、必要に応じてインスリンを含む経口血糖降下薬の追加投与 (チアゾリジン薬、GLP-1 作動薬、メトホルミン、DPP-4 阻害薬を除く) 又は用量調整を可能とした。

12 週間の二重盲検期 (CV181062ST) の投与完了例 129 例が最長 40 週間の長期投与期 (CV181062LT) へ移行した (ST + LT で最長 52 週間投与)。52 週間の投与を完了した被験者は 129 例中 92 例 (サキサグリプチン群 42 例、プラセボ群 50 例) であった。

52 週時も 12 週時と同様に、プラセボ群と比較してサキサグリプチン群で有意な HbA1c 値の低下が認められた。52 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 ± 標準誤差) は、プラセボ群 $-0.36 \pm 0.140\%$ に対し、サキサグリプチン群 $-1.08 \pm 0.146\%$ であり、サキサグリプチン群とプラセボ群との群間差 (95%信頼区間) は -0.73% ($-1.11 \sim -0.34$) であった ($p < 0.001$, ベースラインを共変量、投与群及びベースラインの腎機能分類を要因とした共分散分析モデル)。ベースラインの腎機能分類別でみると、52 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、中等度及び高度の腎機能障害患者では、プラセボ群 ($0.19 \pm 0.184\%$ 及び $-0.49 \pm 0.253\%$) と比較して、いずれもサキサグリプチン群 ($-0.94 \pm 0.180\%$ 及び $-0.81 \pm 0.294\%$) で大きかった。末期の腎機能障害患者では、サキサグリプチン群 $-1.13 \pm 0.282\%$ 、プラセボ群 $-0.99 \pm 0.282\%$ であり、両投与群で同程度の低下量であった。

ベースラインの腎機能分類別での 52 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) は、中等度及び高度の腎機能障害患者では、プラセボ群 (0.34 ± 9.096 mg/dL 及び -19.09 ± 9.823 mg/dL) と比較して、いずれもサキサグリプチン群 (-14.33 ± 8.651 mg/dL 及び -29.77 ± 11.106 mg/dL) で大きかった。末期の腎機能障害患者では、サキサグリプチン

ン群で一貫して空腹時血糖値の低下はみられなかった。これはサキサグリプチン 2.5 mg 群で空腹時血糖値が非常に高い外れ値を示す被験者が数名含まれたこと及び 52 週時に実測値が得られた被験者数が末期の腎機能障害患者で特に少なかった(サキサグリプチン 2.5 mg 群 2/15 例, プラセボ群 5/18 例) ことによる。

なお、ほとんどの被験者はベースライン時のインスリン又は経口血糖降下薬による基礎療法を変更しなかった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

サキサグリプチンの単独療法の有効性を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験（262-001, 262-001）の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-1 に、被験者の内訳を表 2.7.3.3-2 に示した。単独療法及び併用療法の長期投与試験の人口統計学的及び他の基準値の特性は表 2.7.3.6-1 (262-004) 及び表 2.7.3.6-2 (262-005) に、被験者の内訳は表 2.7.3.3-3 (262-004) 及び表 2.7.3.3-4 (262-005) に示した。

なお、第Ⅲ相 長期継続投与試験（262-002）は 262-001 試験の継続試験であることから、人口統計学的及び他の基準値の特性の記載は省略した。

海外試験の人口統計学的及び他の基準値の特性は表 2.7.3.6-5～表 2.7.3.6-8 に示した。

(1) 人口統計学的及び他の基準値の特性

プラセボ対照二重盲検比較試験（262-001, 262-001）の FAS での年齢（平均値、以下同様）は、57.0～58.7 歳、BMI は 24.68～26.02 kg/m²、2 型糖尿病罹患期間は 4.81～5.25 年であった。性別の割合は男性が 65.5～69.3%、女性が 30.7～34.5%であり、男性の割合が高かった。なお、サキサグリプチン群のベースラインの HbA1c 値は、262-001 試験が 7.57%、262-001 試験が 8.11%であり、262-001 試験の方が高かったが、これは選択基準で規定した HbA1c 値の違いによる。

単独療法の長期投与試験（262-004）の FAS での年齢（平均値、以下同様）は、58.4 歳、BMI は 25.36 kg/m²、2 型糖尿病罹患期間は 3.93 年、ベースラインの HbA1c 値は 7.84%であった。性別の割合は男性が 64.0%、女性が 36.0%であり、男性の割合が高かった。

併用療法の長期投与試験（262-005）の FAS での年齢（各併用群の平均値、以下同様）は、57.2～62.2 歳、BMI は 24.38～27.54 kg/m²、2 型糖尿病罹患期間は 7.03～10.10 年、ベースラインの HbA1c 値は 7.81～8.24%であった。性別の割合は男性が 59.6～70.4%、女性が 29.6～40.4%であり、男性の割合が高かった。

単独療法試験と併用療法試験で 2 型糖尿病罹患期間に違いがあった以外に試験間の人口統計学的及び他の基準値の特性に大きな違いはみられなかった。

国内のプラセボ対照二重盲検比較試験（262-001, 262-001）と海外試験（CV181011, CV181038）で被験者の背景を比較すると、海外試験の BMI が高く、性別は海外試験では男女比がほぼ同程度であるのに対して、国内のプラセボ対照二重盲検比較試験では男性の割合が高かった。また、海外試験はこれまでに糖尿病用薬の治療を受けてない被験者であったのに対して、国内試験では糖尿病前治療薬を受けていた被験者が含まれていた。

表 2.7.3.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（プラセボ対照二重盲検比較試験）

項目	第Ⅱ/Ⅲ相 検証試験 262-001		第Ⅱ相 用量反応試験 262-001	
	サキサグリブチン N = 189	プラセボ N = 90	サキサグリブチン N = 262	プラセボ N = 87
年齢 (歳)				
平均値 ± 標準偏差	58.6 ± 9.0	57.6 ± 11.1	57.0 ± 10.3	58.7 ± 9.0
最小値, 最大値	34, 74	30, 74	29, 74	40, 74
年齢層, n (%)				
< 65	133 (70.4)	61 (67.8)	194 (74.0)	59 (67.8)
≥ 65	56 (29.6)	29 (32.2)	68 (26.0)	28 (32.2)
性別, n (%)				
男	131 (69.3)	60 (66.7)	174 (66.4)	57 (65.5)
女	58 (30.7)	30 (33.3)	88 (33.6)	30 (34.5)
体重 (kg)				
平均値 ± 標準偏差	67.70 ± 11.63	68.97 ± 18.45	66.98 ± 14.05	66.24 ± 15.80
最小値, 最大値	37.8, 101.5	41.1, 143.1	33.7, 115.0	42.6, 142.4
BMI (kg/m ²)				
平均値 ± 標準偏差	25.34 ± 3.26	26.02 ± 5.18	25.01 ± 4.14	24.68 ± 5.06
最小値, 最大値	16.2, 36.3	17.6, 46.6	14.6, 40.7	17.4, 49.7
BMI, 層別, n (%)				
< 25	92 (48.7)	42 (46.7)	138 (52.7)	53 (60.9)
≥ 25	97 (51.3)	48 (53.3)	124 (47.3)	34 (39.1)
2型糖尿病の罹患期間 (年)				
平均値 ± 標準偏差	4.81 ± 4.41	5.18 ± 5.89	5.25 ± 4.91	4.96 ± 4.14
最小値, 最大値	0.2, 22.2	0.2, 39.3	0.1, 26.4	0.2, 21.8
2型糖尿病の罹患期間, 層別, n (%)				
≤ 1.5	48 (25.4)	21 (23.3)	65 (24.8)	15 (17.2)
≤ 3	77 (40.7)	37 (41.1)	115 (43.9)	34 (39.1)
> 3 - < 5	43 (22.8)	19 (21.1)	44 (16.8)	18 (20.7)
≥ 5	69 (36.5)	34 (37.8)	103 (39.3)	35 (40.2)
≥ 10	28 (14.8)	11 (12.2)	40 (15.3)	7 (8.0)
HbA1c 値 (%)				
平均値 ± 標準偏差	7.57 ± 0.75	7.64 ± 0.93	8.11 ± 0.76	8.05 ± 0.71
最小値, 最大値	6.2, 9.7	6.3, 9.9	6.5, 10.2	6.9, 10.2
HbA1c 値, 層別, n (%)				
< 7	43 (22.8)	23 (25.6)	9 (3.4)	1 (1.1)
≥ 7 - < 8	94 (49.7)	39 (43.3)	111 (42.4)	42 (48.3)
≥ 8 - < 9	40 (21.2)	16 (17.8)	102 (38.9)	33 (37.9)
≥ 9 - < 10	12 (6.3)	12 (13.3)	37 (14.1)	10 (11.5)
≥ 10	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	1 (1.1)
空腹時血糖値 (mg/dL)				
平均値 ± 標準偏差	157.4 ± 27.5	154.7 ± 31.1	167.9 ± 33.1	168.2 ± 35.9
最小値, 最大値	98, 262	101, 258	113, 306	115, 329
空腹時血糖値, 層別, n (%)				
< 140	47 (24.9)	33 (36.7)	52 (19.8)	12 (13.8)
≥ 140 - < 210	133 (70.4)	52 (57.8)	178 (67.9)	67 (77.0)
≥ 210	9 (4.8)	5 (5.6)	32 (12.2)	8 (9.2)

表 2.7.3.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（プラセボ対照二重盲検比較試験）（続き）

項目	第Ⅱ/Ⅲ相 検証試験 262-001		第Ⅱ相 用量反応試験 262-001	
	サキサグリブチン N = 189	プラセボ N = 90	サキサグリブチン N = 261	プラセボ N = 87
HOMA-β (%) 平均値 ± 標準偏差 最小値, 最大値	30.49 ± 24.28 4.6, 232.6	36.68 ± 30.57 7.0, 200.8	25.92 ± 22.38 3.7, 262.0	25.51 ± 19.86 5.2, 128.9
HOMA-β, 層別, n (%)				
< 30	111 (58.7)	50 (55.6)	187 (71.4)	63 (72.4)
≥ 30	78 (41.3)	39 (43.3)	75 (28.6)	24 (27.6)
不明	0	1		
HOMA-R 平均値 ± 標準偏差 最小値, 最大値	2.88 ± 1.84 0.5, 10.5	3.22 ± 2.70 0.8, 14.7	2.90 ± 2.17 0.5, 17.7	2.80 ± 2.03 0.7, 15.6
HOMA-R, 層別, n (%)				
≤ 1.6	47 (24.9)	21 (23.3)	71 (27.1)	23 (26.4)
> 1.6 - < 2.5	53 (28.0)	23 (25.6)	72 (27.5)	24 (27.6)
≥ 2.5	89 (47.1)	45 (50.0)	119 (45.4)	40 (46.0)
不明	0	1		
糖尿病前治療薬, n (%)				
なし			180 (68.7)	62 (71.3)
あり			82 (31.3)	25 (28.7)
SU薬			34 (13.0)	8 (9.2)
BG薬			24 (9.2)	5 (5.7)
AGI薬 ^a			10 (3.8)	7 (8.0)
TZD薬			4 (1.5)	3 (3.4)
GN薬 ^a			11 (4.2)	2 (2.3)

N : 無作為化例

a 重複例あり

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 14.1-6, 表 14.1-8, 表 14.1-10, 5.3.5.1-02 : 表 11.2-1, 表 11.2-2 より作成>

(2) 被験者の内訳

有効性を評価した国内試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-2～表 2.7.3.3-4 に示した。

第Ⅱ/Ⅲ相 検証試験 (262-001) では、中止例の割合は、サキサグリブチン 2.5 mg 群 14.1% (13/92 例) , 5 mg 群 11.3% (11/97 例) , プラセボ群 18.9% (17/90 例) であり、第Ⅱ相 用量反応試験 (262-001) では、サキサグリブチン 1 mg 群, 2.5 mg 群, 5 mg 群の順に、それぞれ 12.9% (12/93 例) , 10.2% (9/88 例) , 4.9% (4/82 例) , プラセボ群 16.1% (14/87 例) であった。いずれもプラセボ群の方が中止例の割合が高かった。

プラセボ対照二重盲検比較試験で最も多かった中止理由は、サキサグリブチン群、プラセボ群共に「空腹時血糖が 210 mg/dL 以上 (2 回連続)」であり、特にプラセボ群及び 1 mg 群で多かった。有害事象による中止はプラセボ群で多かった。第Ⅱ相 用量反応試験 (262-001) については、プラセボ投与期間終了時 (0 週) を含めて 2 回連続空腹時血糖値が 210 mg/dL 以上となり中止した被験者が含まれているため「空腹時血糖が 210 mg/dL 以上 (2 回連続)」による中止例が多かったが、プラセボ群でその中止理由の割合が高く、サキサグリブチン群では用量の増加と共に中止例が減少していた。

表 2.7.3.3-2 国内試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）の被験者の内訳

	プラセボ対照二重盲検比較試験						
	第Ⅱ/Ⅲ相 検証試験 262-001			第Ⅱ相 用量反応試験 262-001			
	サキサグリプチン		プラセボ	サキサグリプチン			プラセボ
	2.5 mg	5 mg		1 mg	2.5 mg	5 mg	
治験薬投与例	92	97	90	93	88	82	87
投与完了例	79(85.9)	86(88.7)	73(81.1)	81(87.1)	79(89.8)	78(95.1)	73(83.9)
中止例	13(14.1)	11(11.3)	17(18.9)	12(12.9)	9(10.2)	4(4.9)	14(16.1)
中止理由							
空腹時血糖 \geq 210 mg/dL (2回連続)	4(4.3)	4(4.1)	5(5.6)	8(8.6)	5(5.7)	1(1.2)	8(9.2)
有害事象	3(3.3)	2(2.1)	5(5.6)	1(1.1)	1(1.1)	2(2.4)	2(2.3)
被験者の希望	2(2.2)	1(1.0)	1(1.1)	1(1.1)	2(2.3)	0(0.0)	2(2.3)
HbA1c \geq 10.0% (2回連続)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
併用禁止薬・食品の使用	1(1.1)	2(2.1)	1(1.1)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
被験者の都合により治験継続が不可能	1(1.1)	1(1.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)
上記以外で医師の判断	2(2.2)	1(1.0)	2(2.2)	1(1.1)	1(1.1)	0(0.0)	1(1.1)

() 内は%

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 10.1-1, 5.3.5.1-02 : 表 10.1-1 より作成>

262-001 試験からの継続試験 (262-002) では、28 週以降の中止例の割合は、サキサグリプチン 2.5 mg 群 10.7% (8/75 例) , 5 mg 群 14.5% (12/83 例) であり、長期投与試験 (262-004) では、サキサグリプチン 5 mg 群 23.2% (29/125 例) であった。いずれの試験も最も多かった中止理由は、「空腹時血糖が 210 mg/dL 以上 (2回連続)」であり、次いで併用禁止薬・食品の使用又は有害事象による中止例が多かった。

表 2.7.3.3-3 国内試験（単独療法の長期投与試験）の被験者の内訳

	単独療法の長期投与試験		
	長期継続投与試験 262-001/002		長期投与試験 262-004
	サキサグリプチン ^a		サキサグリプチン
	2.5 mg	5 mg	5 mg
治験薬投与例	92	97	125
投与完了例	67(72.8)	71(73.2)	96(76.8)
中止例	21(22.8)	23(23.7)	29(23.2)
中止理由			
空腹時血糖値 \geq 210 mg/dL (2回連続)	7(7.6)	7(7.2)	10(8.0)
有害事象	5(5.4)	3(3.1)	4(3.2)
被験者の希望	2(2.2)	3(3.1)	3(2.4)
HbA1c 値 \geq 10.0% (2回連続)	0(0.0)	1(1.0)	1(0.8)
併用禁止薬・食品の使用	2(2.2)	4(4.1)	7(5.6)
血小板数が 75000 /mm ³ 未満	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)
被験者の都合により治験継続が不可能	1(1.1)	1(1.0)	1(0.8)
上記以外で医師の判断	3(3.3)	2(2.1)	2(1.6)
治験依頼者又は治験実施施設に関連した理由	1(1.1)	2(2.1)	0(0.0)

a 262-001 試験でサキサグリプチン群に割り付けられた被験者を対象に 262-002 試験と合わせた成績を示した。投与完了例は 262-001 試験期間を含めた 52 週間投与が完了した例数、中止例は 0~52 週までの期間での例数を示す。なお、262-001 試験で完了し 262-002 試験に移行しなかった被験者例数は、2.5 mg 群で 4 例、5 mg 群で 3 例であった。

() 内は%

<資料番号 5.3.5.1-02 : 表 10.1-1, 資料番号 5.3.5.2-01 : 表 10.1-1, 資料番号 5.3.5.2-02 : 表 10.1-1 より作成>

併用療法の長期投与試験（262-005）では、中止例の割合は SU 薬併用群，チアゾリジン薬併用群，ビグアナイド薬併用群， α -グルコシダーゼ阻害薬併用群，ビグアナイド薬併用群，グリニド薬併用群で、それぞれ 24.6%（45/183 例），34.3%（37/108 例），24.1%（28/116 例），22.1%（25/113 例），24.6%（14/57 例）であった。他の経口血糖降下薬を 2 剤以上併用している患者の割合が高いチアゾリジン薬併用群で中止例の割合が高かった。

SU 薬併用群で最も多かった中止理由は、「有害事象の発現」及び「治験責任・分担医師の判断」による中止（各 10 例）であった。チアゾリジン薬併用群で最も多かった中止理由は、「HbA1c 値が 10%以上（2 回連続）」による中止（9 例）であった。ビグアナイド薬併用群で最も多かった中止理由は、「治験責任・分担医師の判断」による中止（11 例）であった。 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群で最も多かった中止理由は、「有害事象の発現」及び「空腹時血糖値が 270 mg/dL 以上」による中止（各 8 例）であった。グリニド薬併用群で最も多かった中止理由は、「有害事象の発現」による中止（5 例）であった。

いずれの併用群も、「有害事象の発現」による中止は低血糖によるものではなく合併症や原疾患の悪化に起因するものなど多岐に渡っており、「治験責任・分担医師の判断」については医師の判断で効果不十分とされ、24～28 週時位までに中止されたものが多かった。なお、低血糖のため減量基準に該当し、減量した翌日以降に再び減量基準に該当した被験者は、SU 薬併用群に 2 例及び α -グルコシダーゼ阻害薬群に 1 例認められたのみであった。

表 2.7.3.3-4 国内試験（併用療法の長期投与試験）の被験者の内訳

	併用療法の長期投与試験 262-005				
	サキサグリブチン + 他の経口血糖降下薬群				
	SU 薬	TZD 薬	BG 薬	AGI 薬	GN 薬
治験薬投与例	183	108	116	113	57
投与完了例	138(75.4)	71(65.7)	88(75.9)	88(77.9)	43(75.4)
中止例	45(24.6)	37(34.3)	28(24.1)	25(22.1)	14(24.6)
中止理由					
空腹時血糖値 \geq 270 mg/dL	4(2.2)	7(6.5)	6(5.2)	8(7.1)	0(0.0)
有害事象	10(5.5)	7(6.5)	2(1.7)	8(7.1)	5(8.8)
被験者の希望	8(4.4)	7(6.5)	5(4.3)	1(0.9)	2(3.5)
HbA1c 値 \geq 10.0% (2 回連続)	4(2.2)	9(8.3)	3(2.6)	2(1.8)	1(1.8)
併用禁止薬の使用	3(1.6)	2(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血小板数が $75000/\text{mm}^3$ 未満	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
併用経口血糖降下薬の種類, 用法・用量の変更, 又は他の糖尿病治療薬を追加	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
経口血糖降下薬を減量後, 再び減量基準に該当	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.9)	0(0.0)
被験者の都合により治験継続が不可能	2(1.1)	1(0.9)	1(0.9)	0(0.0)	1(1.8)
上記以外で医師の判断	10(5.5)	4(3.7)	11(9.5)	5(4.4)	4(7.0)

() 内は%

<資料番号 5.3.5.2-03 : 表 10.1-1 より作成>

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 単独療法試験

本項では、サキサグリプチンが単独投与されたプラセボ対照二重盲検比較試験の第Ⅱ相 用量反応試験 (262-001) 及び第Ⅱ/Ⅲ相 検証試験 (262-001) の有効性の成績を記載した。これらの2試験に基づいて、サキサグリプチン 5 mg 群の血糖コントロール関連項目 (HbA1c 値, 空腹時血糖, 食後血糖) 及び膵β細胞機能 (HOMA-β, プロインスリン/インスリン比) に対する有効性を比較検討した。なお, 結果は有効性の検証試験 (262-001) のプラセボ対照二重盲検投与期間である24週間までの成績を記載し, 24週を超える52週間の長期投与試験 (262-002, 262-004) の結果については2.7.3.5項に示した。

また, 有効性評価を評価する上で参考として, 海外で実施したサキサグリプチンの単独療法第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験 (CV181011, CV181038) の有効性の成績も記載した。

(1) 血糖コントロール関連項目

(a) HbA1c 値

第Ⅱ/Ⅲ相 プラセボ対照二重盲検比較試験 (262-001) について, 観察時点ごとの HbA1c 値のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3-1 に, 変化量の結果の要約表を表 2.7.3.3-5 に示した。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 ± 標準誤差) は, サキサグリプチン 5 mg 群 $-0.33 \pm 0.067\%$, プラセボ群 $0.28 \pm 0.069\%$ であり, 5 mg 群とプラセボ群間に有意差が認められた ($p < 0.0001$, 有意水準両側 0.05, Dunnett 検定)。5 mg 群とプラセボ群との群間差は -0.61% (95%信頼区間 $-0.82 \sim -0.39\%$) であった。サキサグリプチン 5 mg 群では, 2 週時 -0.11% (平均値, 以下同様), 4 週時 -0.26% , 8 週時 -0.33% , 12 週時 -0.34% , 16 週時 -0.35% , 20 週時及び24 週時 -0.32% であり, 16 週時に最も低下した以降は同様の値を推移した。プラセボ群では $-0.01\% \sim 0.29\%$ の範囲内を推移した。

第Ⅱ相 用量反応試験 (262-001) について, 観察時点ごとの HbA1c 値のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3-2 に, 変化量の結果の要約表を表 2.7.3.3-5 に示した。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 ± 標準誤差) は, サキサグリプチン 5 mg 群 $-0.88 \pm 0.069\%$, プラセボ群 $-0.07 \pm 0.066\%$ であり, 5 mg 群とプラセボ群間に有意差が認められた ($p < 0.0001$, 有意水準両側 0.05, Dunnett 検定)。5 mg 群とプラセボ群との群間差は -0.81% (95%信頼区間 $-1.03 \sim -0.58\%$) であった。サキサグリプチン 5 mg 群では, 2 週時 -0.20% (平均値, 以下同様), 4 週時 -0.41% , 8 週時 -0.74% , 12 週時 -0.87% であり, 12 週時まで低下が認められた。プラセボ群では $-0.10\% \sim -0.01\%$ の範囲内を推移した。

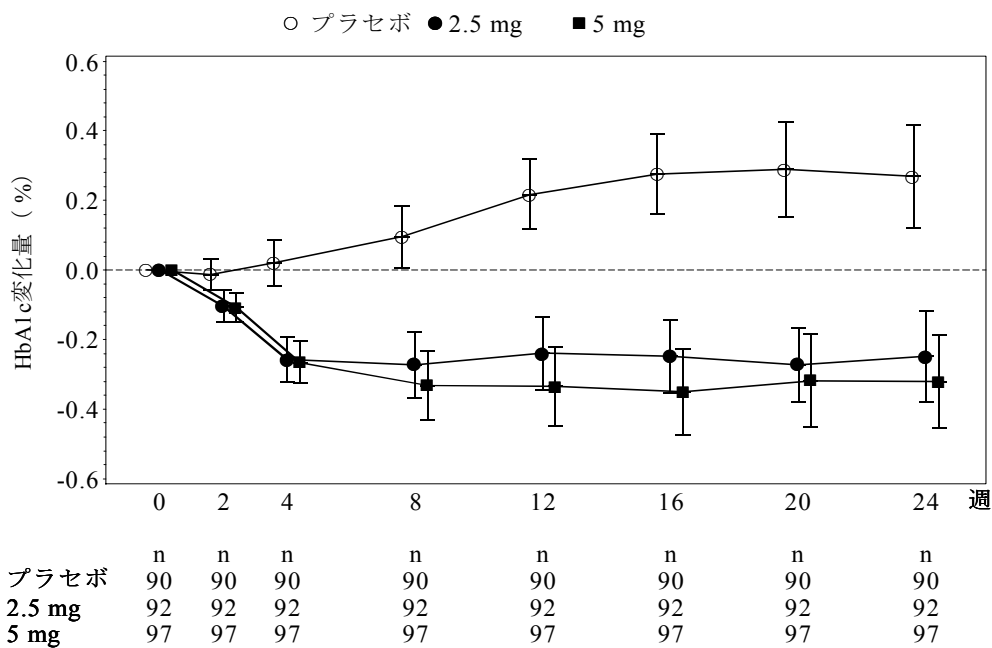


図 2.7.3.3-1 HbA1c 値のベースラインからの変化量の推移 (262-001)

平均値 (LOCF) 及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.1-02 : 表 14.2-2 より作成>

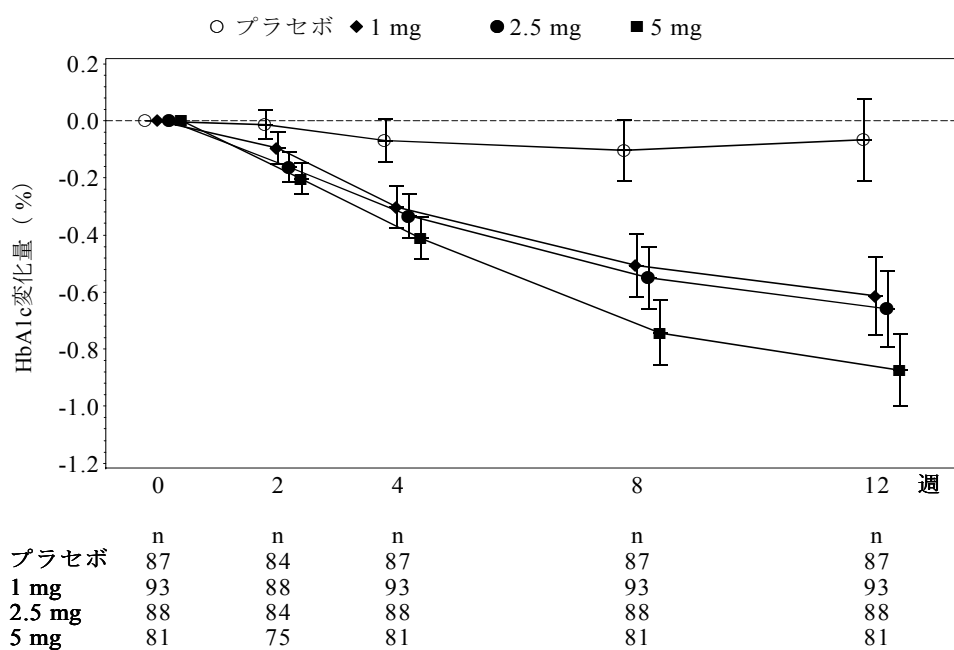


図 2.7.3.3-2 HbA1c 値のベースラインからの変化量の推移 (262-001)

平均値 (LOCF) 及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 11.4-2 より作成>

表 2.7.3.3-5 最終時 (LOCF) の HbA1c 値のベースラインからの変化量 (単独療法試験)

群 単位 : %	N	平均値 ± 標準誤差			ベースラインからの 変化量 調整済み平均値 ± 標準誤差 ^a	プラセボとの差		
		ベースライン	12 週時	24 週時		調整済み平均値 ± 標準誤差 ^a	両側 95% 信頼区間 ^{a,b}	p 値 ^{a,b}
262-001								
2.5 mg	92	7.59 ± 0.077		7.34 ± 0.086	-0.25 ± 0.068	-0.53 ± 0.097	-0.74, -0.31	<0.0001
5 mg	97	7.55 ± 0.079		7.23 ± 0.095	-0.33 ± 0.067	-0.61 ± 0.096	-0.82, -0.39	<0.0001
プラセボ	90	7.64 ± 0.098		7.91 ± 0.111	0.28 ± 0.069			
262-001								
1 mg	93	8.28 ± 0.078	7.66 ± 0.088		-0.58 ± 0.065	-0.50 ± 0.093	-0.72, -0.29	<0.0001
2.5 mg	88	7.99 ± 0.079	7.34 ± 0.095		-0.68 ± 0.066	-0.60 ± 0.093	-0.82, -0.38	<0.0001
5 mg	81	8.06 ± 0.085	7.18 ± 0.091		-0.88 ± 0.069	-0.81 ± 0.095	-1.03, -0.58	<0.0001
プラセボ	87	8.05 ± 0.076	7.99 ± 0.093		-0.07 ± 0.066			

a ベースラインを共変量、投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

b Dunnett による調整 (有意水準 0.05)

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

参考として、海外のサキサグリプチン単独療法試験 (CV181011ST, CV181038ST) の試験ごとの結果及び統合解析の結果の要約表を

表 2.7.3.3-6 に示した。統合解析の結果と個別の試験結果に相違はなく、いずれもサキサグリプチン群はプラセボ群に比べ有意に HbA1c 値が低下した。

表 2.7.3.3-6 最終時 (LOCF) の HbA1c 値のベースラインからの変化量 (海外第Ⅲ相単独療法試験)

群 単位 : %	n/N	ベースライン 平均値±標準誤差	24 週時 平均値±標準誤差	ベースラインからの変化量 調整済み平均値±標準誤差	プラセボとの差 調整済み平均値[95%信頼区間]
CV181011					
5 mg	103/106	7.98 ± 0.11	7.51 ± 0.13	-0.46 ± 0.10 ^a	-0.64 [-0.93, -0.36] ^{a, c}
プラセボ	92/95	7.88 ± 0.10	8.07 ± 0.17	0.19 ± 0.10 ^a	
CV181038					
5 mg QAM	69/74	7.93 ± 0.11	7.27 ± 0.13	-0.66 ± 0.10 ^a	-0.40 [-0.69, -0.12] ^{a, d}
5 mg QPM	70/72	7.88 ± 0.11	7.29 ± 0.12	-0.61 ± 0.10 ^a	-0.35 [-0.63, -0.07] ^{a, e}
プラセボ	68/74	7.79 ± 0.11	7.57 ± 0.14	-0.26 ± 0.10 ^a	
統合解析					
5 mg 統合	242/252	7.94 ± 0.06	7.38 ± 0.08	-0.54 ± 0.06 ^b	-0.52 [-0.71, -0.32] ^{b, f}
プラセボ統合	160/169	7.84 ± 0.07	7.86 ± 0.11	-0.02 ± 0.08 ^b	

n = ベースラインと 24 週時の測定値 (24 週時の評価がない場合は、ベースライン後でかつ 24 週時より前に測定された最終測定値) がある例数, N = 無作為化例数

95%信頼区間は多重性を調整せず。

a ベースラインを共変量、投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

b ベースラインを共変量、投与群、試験を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

c p < 0.0001, 有意水準 α = 0.019 (Dunnett の調整法)

d p = 0.0059, 有意水準 α = 0.027 (Dunnett の調整法)

e p = 0.0157, 有意水準 α = 0.05 (5 mg QPM 群は閉検定手順法を用いて、2.5 mg QAM 群又は 5 mg QAM 群で有意差が得られた場合に検定された)

f p < 0.0001, 有意水準 α = 0.019 (Dunnett の調整法)。p 値は、ベースライン、投与群、試験、投与群と試験の交

相互作用項を含む統計モデルを用いて算出
 <資料番号 5.3.5.3-01 : Table 3.2.1.1A より作成>

(b) 治療目標達成率

第Ⅱ/Ⅲ相 プラセボ対照二重盲検比較試験 (262-001) では、24 週時 (LOCF) の HbA1c 値 6.5%未満達成率は、サキサグリブチン 5 mg 群 16.7%、プラセボ群 3.4%で、その群間差 (95%信頼区間) は 13.3% (4.9~21.6%) であった (表 2.7.3.3-7)。

第Ⅱ相 用量反応試験 (262-001) では、12 週時 (LOCF) の HbA1c 値 6.5%未満達成率は、サキサグリブチン 5 mg 群 19.8%、プラセボ群 1.1%で、その群間差 (95%信頼区間) は 18.6% (9.6~27.6%) であった (表 2.7.3.3-7)。

表 2.7.3.3-7 最終時 (LOCF) の HbA1c 値 6.5%未満達成率 (単独療法試験)

群	N	HbA1c < 6.5%の例数 (%)	プラセボとの差 [95%信頼区間]
262-001 (24 週時 LOCF)			
2.5 mg	90	7 (7.8)	4.4 [-2.3, 11.1]
5 mg	96	16 (16.7)	13.3 [4.9, 21.6]
プラセボ	88	3 (3.4)	
262-001 (12 週時 LOCF)			
1 mg	93	5 (5.4)	4.2 [-0.9, 9.3]
2.5 mg	88	12 (13.6)	12.5 [5.0, 20.0]
5 mg	81	16 (19.8)	18.6 [9.6, 27.6]
プラセボ	87	1 (1.1)	

n = ベースラインと 24 週時の測定値 (24 週時の評価がない場合は、ベースライン後でかつ 24 週時より前に測定された最終測定値) がある例数, N = 無作為化例数

a 95%信頼区間は、Fisher の直接確率法により算出。95%信頼区間は多重性を調整せず。

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 11.4-8, 5.3.5.1-02 : 表 14.2-21 より作成>

参考として、海外のサキサグリブチン単独療法試験 (CV181011ST, CV181038ST) の試験ごとの結果及び統合解析の結果の要約を表 2.7.3.3-8 に示した。統合解析の結果と個別の試験結果に相違はなく、いずれもサキサグリブチン群の方が高い達成率であった。

表 2.7.3.3-8 24 週時 (LOCF) の HbA1c 値 7.0%未満達成率 (海外第Ⅲ相単独療法試験)

群	n/N	HbA1c < 7%の例数 (%)	プラセボとの差 [95%信頼区間] ^a
CV181011			
5 mg	103/106	39 (37.9)	14.0 [-0.1, 27.6]*
プラセボ	92/95	22 (23.9)	
CV181038			
5 mg QAM	69/74	31 (44.9)	9.6 [-7.1, 25.8]
5 mg QPM	70/72	27 (38.6)	3.3 [-12.9, 19.5]
プラセボ	68/74	24 (35.3)	
統合解析			
5 mg 統合	242/252	97 (40.1)	11.33 [1.74, 20.48]
プラセボ統合	160/169	46 (28.8)	

n = ベースラインと 24 週時の測定値 (24 週時の評価がない場合は、ベースライン後でかつ 24 週時より前に測定された最終測定値) がある例数, N = 無作為化例数

a 95%信頼区間は、Fisherの直接確率法により算出。95%信頼区間は多重性を調整せず。

* 有意差あり（各試験の副次評価項目の空腹時血糖値、HbA1c値7.0%未満達成率、食後血糖値AUCについては閉検定手順法を用いて有意水準0.05とした）

<資料番号5.3.5.3-01：Table 3.2.1.2Cより作成>

(c) 空腹時血糖値

第II/III相 プラセボ対照二重盲検比較試験(262-001)について、観察時点ごとの空腹時血糖値のベースラインからの変化量の推移を図2.7.3.3-3に、変化量の結果の要約表を表2.7.3.3-9に示した。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、サキサグリプチン5mg群 -7.0 ± 2.64 mg/dL、プラセボ群 3.2 ± 2.74 mg/dLであり、その群間差(95%信頼区間)は -10.2 mg/dL($-18.6 \sim -1.8$ mg/dL)であった。サキサグリプチン5mg群で、2週時 -7.7 mg/dL(平均値、以下同様)、4週時 -9.5 mg/dL、8週時 -6.9 mg/dL、12週時 -6.9 mg/dL、16週時 -6.4 mg/dL、20週時 -6.3 mg/dL、24週時 -6.6 mg/dLであった。プラセボ群ではそれぞれ 1.5 mg/dL、 2.8 mg/dL、 0.9 mg/dL、 4.0 mg/dL、 2.7 mg/dL、 4.4 mg/dL、 3.8 mg/dLであった。

第II相 用量反応試験(262-001)について、観察時点ごとのベースラインからの変化量の推移を図2.7.3.3-4に、変化量の結果の要約表を表2.7.3.3-9に示した。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±標準誤差)は、サキサグリプチン5mg群 -16.6 ± 2.59 mg/dL、プラセボ群 0.9 ± 2.51 mg/dLであり、その群間差(95%信頼区間)は -17.5 mg/dL($-26.0 \sim -9.0$ mg/dL)であった。サキサグリプチン5mg群で、2週時 -11.2 mg/dL(平均値、以下同様)、4週時 -16.3 mg/dL、8週時 -15.4 mg/dL、12週時 -15.1 mg/dLであった。プラセボ群ではそれぞれ 1.5 mg/dL、 -1.7 mg/dL、 3.1 mg/dL、 1.0 mg/dLであった。

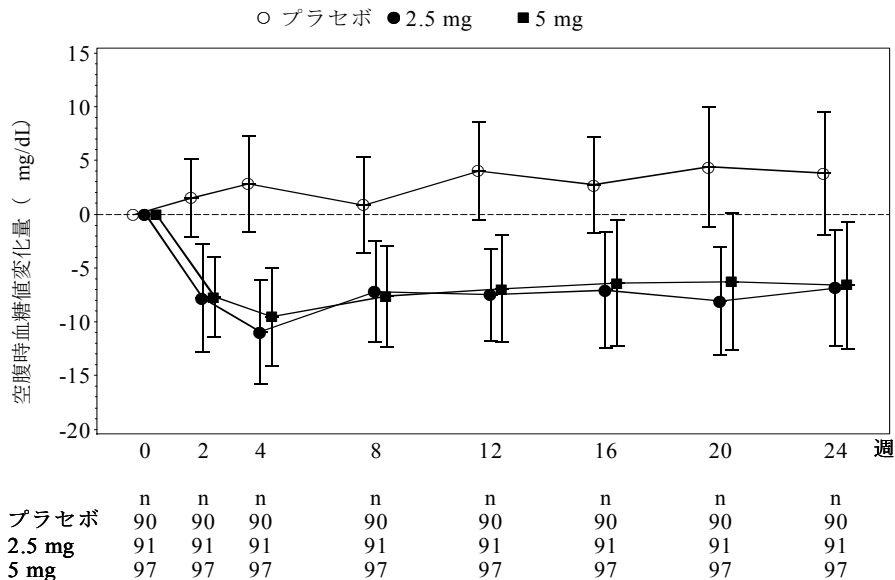


図 2.7.3.3-3 空腹時血糖値のベースラインからの変化量の推移 (262-001)

平均値(LOCF)及び95%信頼区間

<資料番号5.3.5.1-02：表14.2-7より作成>

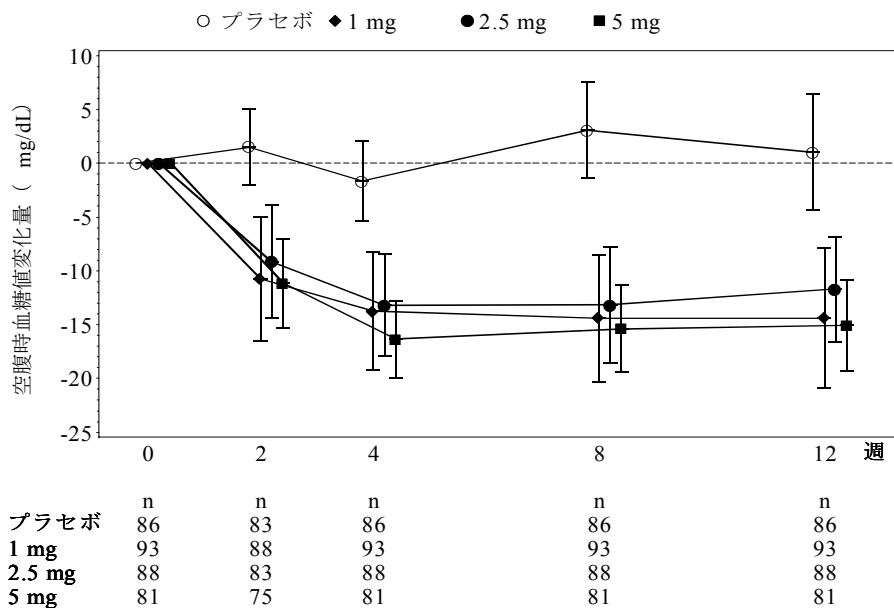


図 2.7.3.3-4 空腹時血糖値のベースラインからの変化量の推移 (262-001)

平均値 (LOCF) 及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 11.4-4 より作成>

表 2.7.3.3-9 最終時 (LOCF) の空腹時血糖値のベースラインからの変化量 (単独療法試験)

群 単位 : mg/dL	N	平均値 ± 標準誤差			ベースラインから の変化量 調整済み平均値 ± 標準誤差 ^a	プラセボとの差		
		ベースライン	12 週時	24 週時		調整済み 平均値 ± 標準誤差 ^a	両側 95% 信頼区間 ^{a, b}	p 値 ^{a, b}
262-001 (24 週時 LOCF)								
2.5 mg	91	159.6 ± 2.87		152.8 ± 3.21	-5.8 ± 2.72	-9.0 ± 3.87	-17.6, -0.4	0.0387
5 mg	97	155.2 ± 2.82		148.6 ± 3.28	-7.0 ± 2.64	-10.2 ± 3.80	-18.6, -1.8	0.0145
プラセボ	90	154.7 ± 3.28		158.5 ± 3.54	3.2 ± 2.74			
262-001 (12 週時 LOCF)								
1 mg	93	173.6 ± 3.70	159.2 ± 3.61		-12.6 ± 2.42	-13.5 ± 3.48	-21.7, -5.3	0.0004
2.5 mg	88	166.8 ± 3.46	155.1 ± 3.23		-12.0 ± 2.48	-12.9 ± 3.52	-21.2, -4.6	0.0009
5 mg	81	162.5 ± 3.33	147.4 ± 3.19		-16.6 ± 2.59	-17.5 ± 3.60	-26.0, -9.0	< 0.0001
プラセボ	86	167.3 ± 3.79	168.3 ± 4.05		0.9 ± 2.51			

a ベースラインを共変量, 投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

b Dunnett 法による調整

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 11.4-3, 5.3.5.1-02 : 表 11.4-2 より作成>

参考として, 海外のサキサグリプチン単独療法試験 (CV181011ST, CV181038ST) の試験ごとの結果及び統合解析の結果の要約表を表 2.7.3.3-10 に示した。統合解析の結果と個別の試験結果に相違はなく, いずれもサキサグリプチン群はプラセボ群に比べ有意に空腹時血糖値が低下した。単独療法の統合解析における 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) はサキサグリプチン 5 mg 統合群 -8.59 mg/dL, プラセボ統合群 5.30 mg/dL であり, 5 mg 群とプラセボ群の差は -13.89 mg/dL であった。

表 2.7.3.3-10 24 週時 (LOCF) の空腹時血糖値のベースラインからの変化量 (海外第Ⅲ相単独療法試験)

群 単位 : mg/dL	n/N	ベースライン 平均値±標準誤差	24 週時 平均値±標準誤差	ベースラインからの 変化量 調整済み平均値±標準誤差	プラセボとの差 調整済み平均値 [95%信頼区間]
CV181011					
5 mg	105/106	171.31 ± 4.09	163.64 ± 5.04	-8.67 ± 3.74 ^a	-14.73 [-25.5, -4.0] ^{* a}
プラセボ	92/95	171.85 ± 4.80	178.73 ± 5.70	6.06 ± 4.00 ^a	
CV181038					
5 mg QAM	71/74	162.2 ± 4.24	151.3 ± 5.88	-10.7 ± 4.46 ^a	-14.0 [-26.4, -1.6] ^{* a}
5 mg QPM	71/72	159.6 ± 5.32	152.4 ± 5.88	-7.9 ± 4.46 ^a	-11.2 [-23.6, 1.2] ^a
プラセボ	71/74	158.6 ± 5.44	162.9 ± 6.28	3.3 ± 4.46 ^a	
統合解析					
5 mg 統合	247/252	165.33 ± 2.63	156.85 ± 3.22	-8.59 ± 2.54 ^b	-13.89 [-21.8, -5.97] ^{** b}
プラセボ統合	163/169	166.07 ± 3.63	171.82 ± 4.26	5.30 ± 3.12 ^b	

n = ベースラインと 24 週時の測定値 (24 週時の評価がない場合は、ベースライン後でかつ 24 週時より前に測定された最終測定値) がある例数, N = 無作為化例数

a ベースラインを共変量, 投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

b ベースラインを共変量, 投与群, 試験を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

* 有意差あり (各試験の副次評価項目の空腹時血糖値, HbA1c 値 7.0%未達成率, 食後血糖値 AUC については閉検定手順法を用いて有意水準 0.05 とした)

** p < 0.0006. 有意水準 $\alpha = 0.019$ (Dunnnett の調整法)。p 値は、ベースライン, 投与群, 試験, 投与群と試験の交互作用項を含む統計モデルを用いて算出

95%信頼区間は多重性を調整せず。

<資料番号 5.3.5.3-01 : Table 3.2.1.2 A より作成>

(d) 食後 2 時間血糖値, 食後 1 時間血糖値

第Ⅱ/Ⅲ相 プラセボ対照二重盲検比較試験 (262-001) では、食事負荷試験はテストミールを用いて評価した。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, 以下同様) は、サキサグリプチン 5 mg 群 -21.7 ± 4.08 mg/dL, プラセボ群 4.3 ± 4.26 mg/dL で、その群間差 (95%信頼区間) は -26.0 mg/dL ($-39.1 \sim -12.9$ mg/dL) であった (表 2.7.3.3-11, 図 2.7.3.3-5)。

また、テストミール負荷後の食後血糖のピークは食後 1 時間目に認められるとの報告があることから⁴, 参考として食後 1 時間血糖値も評価した。

食後 1 時間血糖値のベースラインからの変化量は、サキサグリプチン 5 mg 群 -30.7 ± 3.39 mg/dL, プラセボ群 4.2 ± 3.55 mg/dL で、その群間差 (95%信頼区間) は -34.8 mg/dL ($-45.8 \sim -23.9$ mg/dL) であった (表 2.7.3.3-11, 図 2.7.3.3-5)。なお、第Ⅱ相用量反応試験 (262-001) では、食事負荷試験を実施しなかった。

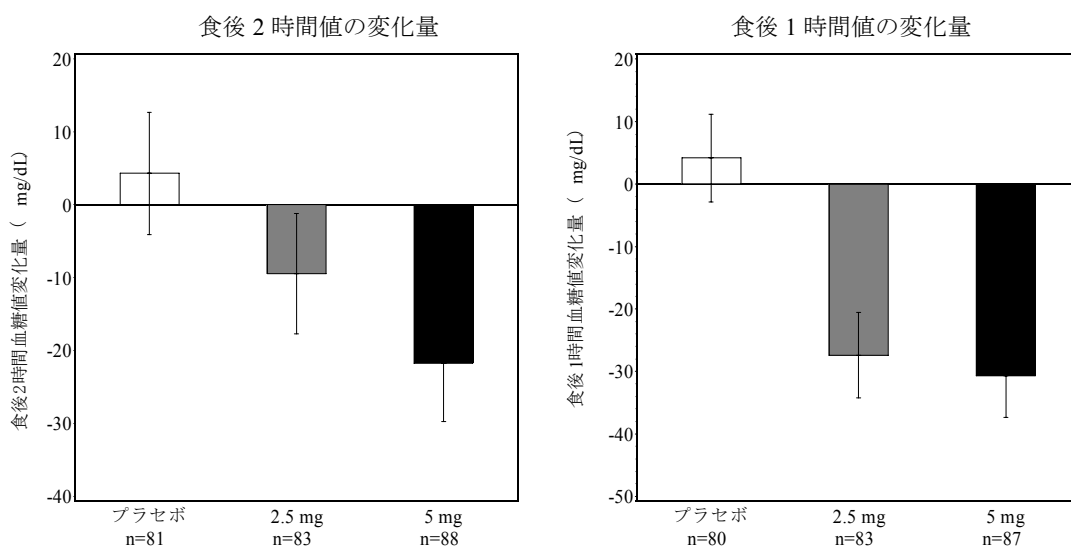


図 2.7.3.3-5 食事負荷試験実施時の食後血糖値のベースラインからの変化量 (262-001)

調整済み平均値 及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.1-02 : 図 11.4-5, 図 11.4-9>

表 2.7.3.3-11 24 週時 (LOCF) の食後血糖値 (食事負荷試験) のベースラインからの変化量 (262-001)

群単位 : mg/dL	N	平均値 ± 標準誤差		ベースラインからの 変化量 調整済み平均値±標準誤差	プラセボとの差		
		ベースライン	24 週時		調整済み平均値 ± 標準誤差 ^a	両側 95% 信頼区間 ^{a,b}	p 値 ^{a,b}
食後 2 時間値							
2.5 mg	83	219.2 ± 4.67	208.7 ± 5.21	-9.5 ± 4.20	-13.8 ± 5.99	-27.1, -0.5	0.0412
5 mg	88	218.9 ± 4.58	196.3 ± 4.54	-21.7 ± 4.08	-26.0 ± 5.90	-39.1, -12.9	<0.0001
プラセボ	81	211.0 ± 5.41	217.4 ± 5.71	4.3 ± 4.26			
食後 1 時間値							
2.5 mg	83	249.6 ± 3.77	219.8 ± 4.58	-27.4 ± 3.49	-31.6 ± 5.00	-42.7, -20.4	<0.0001
5 mg	87	243.0 ± 3.80	212.5 ± 3.65	-30.7 ± 3.39	-34.8 ± 4.91	-45.8, -23.9	<0.0001
プラセボ	80	237.9 ± 4.44	244.3 ± 4.41	4.2 ± 3.55			

a ベースラインを共変量, 投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

b Dunnett 法による調整

<資料番号 5.3.5.1-02 : 表 11.4-3, 表 11.4-5 より作成>

参考として、海外のサキサグリプチン第Ⅲ相単独療法試験（CV181011ST, CV181038ST）の結果を表 2.7.3.3-12 に示した。24 週時における OGTT 実施時の食後 2 時間血糖値のベースラインからの変化量（平均値）は、 -43.3 mg/dL （CV181011ST）及び -49.0 mg/dL （CV181038ST）であり、すべてのサキサグリプチン群でプラセボ群と比較して大きく低下した。5 mg 群とプラセボ群の差は -37.3 mg/dL （CV181011ST）及び -30.5 mg/dL （CV181038ST）であった。

表 2.7.3.3-12 24 週時（LOCF）の食後 2 時間血糖値（OGTT）のベースラインからの変化量（海外第Ⅲ相単独療法試験）

群 単位：mg/dL	n/N	ベースライン 平均値±標準誤差	24 週時 平均値±標準誤差	ベースラインからの 変化量 調整済み平均値±標準誤差 ^a	プラセボとの差 調整済み平均値 [95%信頼区間] ^a
CV181011					
5 mg	84/106	277.9 ± 8.13	234.5 ± 8.65	-43.3 ± 7.54	-37.3[-59.2, -15.4]
プラセボ	71/95	283.2 ± 8.94	274.2 ± 10.46	-6.0 ± 8.21	-
CV181038					
5 mg QAM	47/74	312.2 ± 11.33	256.3 ± 10.56	-49.0 ± 9.16	-30.5[-56.0, -5.0]
プラセボ	47/74	288.0 ± 11.46	272.0 ± 12.83	-18.5 ± 9.12	-

n = ベースラインと 24 週時の測定値（24 週時の評価がない場合は、ベースライン後でかつ 24 週時より前に測定された最終測定値）がある例数、N = 無作為化例数

a ベースラインを共変量、投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

95%信頼区間は多重性を調整せず。

<資料番号 5.3.5.3-01：Table 3.2.1.2E より作成>

(e) 食後血糖値 AUC_{0-3h}, インスリン, グルカゴン

第Ⅱ/Ⅲ相 プラセボ対照二重盲検比較試験（262-001）の 24 週時（LOCF）の食後 3 時間までの血糖値 AUC のベースラインからの変化量を図 2.7.3.3-6 及び表 2.7.3.3-13 に示した。

24 週時（LOCF）の食後 3 時間までの血糖値 AUC のベースラインからの変化量（調整済み平均値 ± 標準誤差，以下同様）は、サキサグリプチン 5 mg 群 $-3991.1 \pm 553.80 \text{ mg}\cdot\text{min/dL}$ ，プラセボ群 $738.7 \pm 579.65 \text{ mg}\cdot\text{min/dL}$ で、その群間差（95%信頼区間）は $-4729.8 \text{ mg}\cdot\text{min/dL}$ （ $-6512.9 \sim -2946.7$ ）であった。

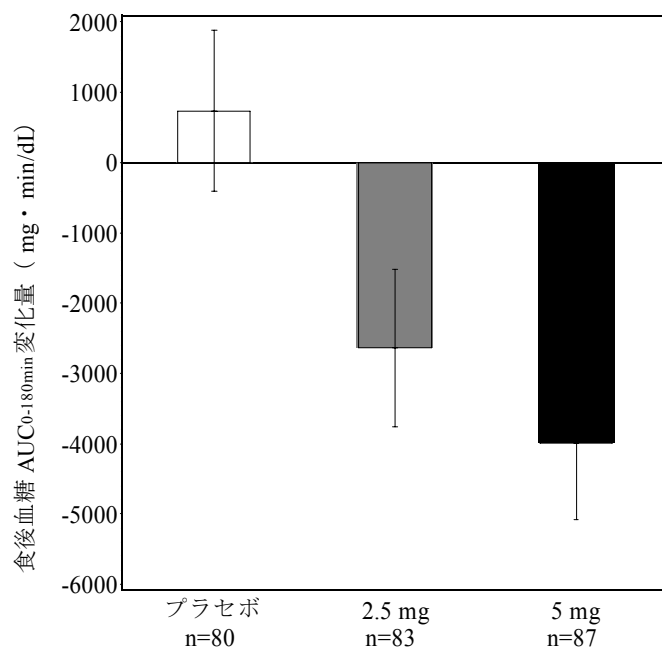


図 2.7.3.3-6 食事負荷試験実施時の 24 週時 (LOCF) の食後 3 時間までの血糖値 AUC のベースラインからの変化量 (262-001)

調整済み平均値及び 95%信頼区間
 <資料番号 5.3.5.1-02 : 図 11.4-6>

表 2.7.3.3-13 24 週時 (LOCF) の食後 3 時間までの血糖値 AUC のベースラインからの変化量

群単位 : mg·min/dL	N	平均値 ± 標準誤差		ベースラインからの 変化量 調整済み平均値 ± 標準誤差 ^a	プラセボとの差		
		ベースライン	24 週時		調整済み平均値 ± 標準誤差 ^a	両側 95%信頼 区間 ^{a, b}	p 値 ^{a, b}
262-001							
2.5 mg	83	37854.2 ± 628.27	34968.4 ± 753.82	-2636.4 ± 568.28	-3375.1 ± 814.19	-5184.8, -1565.4	<0.0001
5 mg	87	37289.0 ± 628.19	33242.1 ± 611.49	-3991.1 ± 553.80	-4729.8 ± 802.23	-6512.9, -2946.7	<0.0001
プラセボ	80	36192.9 ± 743.95	37251.2 ± 780.24	738.7 ± 579.65			

a ベースラインを共変量, 投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

b Dunnett 法による調整

<資料番号 5.3.5.1-02 : 表 11.4-4 より作成>

24 週時 (LOCF) の食後 3 時間までの血中インスリン AUC のベースラインからの変化量は, 5 mg 群 $516.4 \pm 166.62 \mu\text{U}\cdot\text{min}/\text{mL}$, プラセボ群 $156.4 \pm 172.77 \mu\text{U}\cdot\text{min}/\text{mL}$ であった。(図 2.7.3.3-7)。

24 週時 (LOCF) の食後 3 時間までの血中グルカゴン AUC のベースラインからの変化量は, 5 mg 群 $-2616.4 \pm 210.73 \text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$, プラセボ群 $-2058.4 \pm 219.76 \text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$ であった。(図 2.7.3.3-7)。

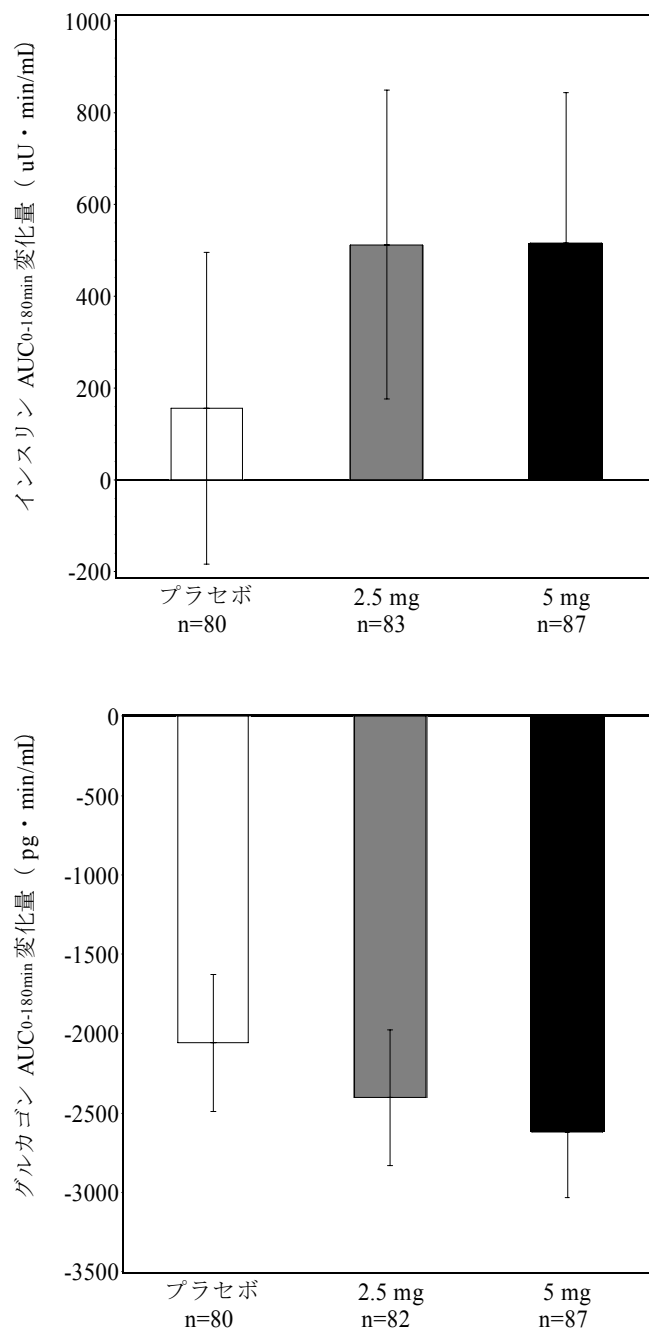


図 2.7.3.3-7 食事負荷試験実施時の 24 週時 (LOCF) の食後 3 時間までのインスリン AUC 及びグルカゴン AUC のベースラインからの変化量 (262-001)

調整済み平均値 及び 95%信頼区間

Dunnnett 法による調整, ベースラインを共変量, 投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

<資料番号 5.3.5.1-02 : 図 11.4-19, 図 11.4-25>

海外のサキサグリプチン単独療法試験 (CV181011ST, CV181038ST) の試験ごとの結果及び統合解析の結果を表 2.7.3.3-14 に示した。統合解析の結果と個別の試験結果に相違はなく, サキサグリプチン群はプラセボ群に比べ食後血糖値 AUC_{0-180min} が有意に低下した。

表 2.7.3.3-14 食後血糖値 AUC_{0-180min} のベースラインからの変化量 (海外第Ⅲ相 単独療法試験)

投与群 単位： mg-min/dL	n/N	ベースライン 平均値±標準誤差	24 週時 平均値±標準誤差	ベースラインからの 変化量 調整済み平均値±標準誤差	プラセボとの差 調整済み平均値 [95%信頼区間]
CV181011					
5 mg	79/106	45691 ± 1209.8	38604 ± 1352.0	-6896 ± 1130.2 ^a	-6249 [-9546, -2952] ^{* a}
プラセボ	66/95	46030 ± 1397.8	45011 ± 1574.2	-646.6 ± 1236.9 ^a	
CV181038					
5 mg QAM	48/74	50417 ± 1561.5	41562 ± 1489.3	-8218 ± 1249.1 ^a	-5130 [-8630, -1630] ^a
5 mg QPM	43/72	47078 ± 1941.9	41530 ± 1962.7	-6048 ± 1318.2 ^a	-2961 [-6550, 629] ^a
プラセボ	47/74	47640 ± 1759.7	44861 ± 1854.7	-3088 ± 1259.7 ^a	
統合解析					
5 mg 統合	170/252	47376 ± 875.1	40179 ± 906.2	-6937 ± 744.0 ^b	-5179 [-7501, -2856] ^{** b}
プラセボ統合	113/169	46700 ± 1094.0	44949 ± 1194.8	-1758 ± 914.8 ^b	

n = ベースラインと 24 週時の測定値がある例数 (24 週時の評価がない場合は、ベースライン後でかつ 24 週時より前に測定された最終測定値), N = 無作為化例数

a ベースラインを共変量, 投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

b ベースラインを共変量, 投与群, 試験を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

* 有意差あり (各試験の副次評価項目の空腹時血糖値, HbA1c7.0%未満到達率, 食後 3 時間までの血糖値 AUC の順に閉検定手順法を用いて有意水準 0.05 で検定した)

** p < 0.0001. 有意水準 α = 0.019 (Dunnnett の調整法)。p 値は、ベースライン, 投与群, 試験, 投与群と試験の交互作用項を含む統計モデルを用いて算出

95%信頼区間は多重性を調整せず。

<資料番号 5.3.5.3-01 : Table 3.2.1.2D より作成>

(f) グリコアルブミン

第Ⅱ相 用量反応試験 (262-001) で 12 週時 (LOCF) のグリコアルブミン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 1.28 ± 0.297%に対して、サキサグリプチン 5 mg 群 -1.96 ± 0.307%であった (p < 0.0001, Dunnnett 検定)。

(g) 血糖コントロール関連項目のまとめ

単独投与試験の第Ⅱ/Ⅲ相 検証試験 (262-001) において、サキサグリプチンの 24 週間投与により良好な血糖コントロールが得られた。24 週間投与後の HbA1c 値, 空腹時血糖及び食後血糖の変化量は、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 群の方がより高かった。

(2) 膵 β 細胞機能

(a) HOMA-β

第Ⅱ/Ⅲ相 プラセボ対照二重盲検比較試験 (検証試験) (262-001) では、HOMA-βの 24 週時 (LOCF) 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 5 mg 群 6.07 ± 1.380%, プラセボ群 0.58 ± 1.447%で、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 (表 2.7.3.3-15)。

第Ⅱ相 用量反応試験 (262-001) では、HOMA-βの12週時 (LOCF) 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 5 mg 群 5.91 ± 1.638%, プラセボ群 -0.06 ± 1.648%で、プラセボ群では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 (表 2.7.3.3-15)。

いずれの試験においてもサキサグリプチン 5 mg 群で最も β 細胞機能の改善が認められた。

表 2.7.3.3-15 HOMA-β のベースラインからの変化量

群 単位 : %	N	平均値 ± 標準誤差			ベースラインから の変化量 調整済み平均値 ^a ± 標準誤差	プラセボとの差 調整済み平均値 ± 標準誤差 [両側 95%信頼区間] ^{a, b}
		ベースライン	12 週時	24 週時		
262-001 (24 週時 LOCF)						
2.5 mg	85	25.11 ± 1.568		30.61 ± 1.960	3.64 ± 1.443	3.06 ± 2.057 [-1.51, 7.63]
5 mg	91	35.85 ± 3.230		41.11 ± 3.044	6.07 ± 1.380	5.48 ± 1.993 [1.05, 9.91]
プラセボ	83	36.65 ± 3.385		36.23 ± 2.516	0.58 ± 1.447	
262-001 (12 週時 LOCF)						
1 mg	85	23.83 ± 1.799	27.78 ± 2.898		3.62 ± 1.581	3.68 ± 2.284 [-1.71, 9.07]
2.5 mg	83	27.08 ± 1.983	31.86 ± 2.351		4.87 ± 1.598	4.93 ± 2.295 [-0.48, 10.34]
5 mg	79	27.78 ± 3.478	33.50 ± 2.990		5.91 ± 1.638	5.96 ± 2.323 [0.49, 11.44]
プラセボ	78	26.86 ± 2.317	26.74 ± 2.380		-0.06 ± 1.648	

a ベースラインを共変量、投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

b Dunnett 法による調整

<資料番号 5.3.5.1-02 : 表 11.4-7, 5.3.5.1-01 : 表 11.4-13 より作成>

参考として、海外のサキサグリプチン単独療法試験の結果を表 2.7.3.3-16 に示した。

HOMA-2β を用いて計算した β 細胞機能は、24 週時 (LOCF) にすべての投与群で増加がみられた。なお、プラセボ群のベースラインからの変化量が最も小さかった。

表 2.7.3.3-16 24 週時 (LOCF) の HOMA-2β のベースラインからの変化量 (海外第Ⅲ相単独療法試験)

群 単位 : %	n/N	平均値 ± 標準誤差		ベースラインから の変化量 調整済み平均値 ^a ± 標準誤差 ^a	プラセボとの差 調整済み平均値 [両側 95%信頼区間] ^a
		ベースライン	24 週時		
CV181011					
5 mg	97/106	66.7 ± 2.91	79.6 ± 3.97	13.2 ± 3.19	5.2 [-4.0, 14.3]
プラセボ	87/95	67.5 ± 3.41	75.1 ± 5.09	8.1 ± 3.37	
CV181038					
5 mg 午前投与	70/74	76.4 ± 4.63	92.8 ± 10.57	15.4 ± 5.92	11.8 [-4.9, 28.4]
プラセボ	67/74	80.7 ± 5.54	83.9 ± 5.31	3.6 ± 6.05	

n = ベースラインと 24 週時の測定値 (24 週時の評価がない場合は、ベースライン後でかつ 24 週時より前に測定された最終測定値) がある例数, N = 無作為化例数

a ベースラインを共変量、投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

両側 95%信頼区間は多重性を調整せず。

<資料番号 5.3.5.3-01 : Appendix 5.6.1 より作成>

(b) プロインスリン/インスリン比

第Ⅱ/Ⅲ相 プラセボ対照二重盲検比較試験（検証試験）（262-001）では、プロインスリン/インスリン比の24週時（LOCF）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5 mg 群 -0.051 ± 0.0082 、プラセボ群 -0.025 ± 0.0086 で、サキサグリプチン群のプロインスリン/インスリン比の低下はプラセボ群に対して大きかった（表 2.7.3.3-17）。

表 2.7.3.3-17 24 週時（LOCF）のプロインスリン/インスリン比のベースラインからの変化量（LOCF）

群	N	平均値 ± 標準誤差		ベースラインからの 変化量 調整済み平均値 ± 標準誤差 ^a	プラセボとの差 調整済み平均値 ± 標準誤差 [両側 95%信頼区間] ^{a, b}
		ベースライン	24 週時		
262-001					
2.5 mg	85	0.269 ± 0.0242	0.200 ± 0.0142	-0.059 ± 0.0085	-0.035 ± 0.0121 [-0.062, -0.008]
5 mg	91	0.235 ± 0.0142	0.188 ± 0.0126	-0.051 ± 0.0082	-0.026 ± 0.0118 [-0.052, 0.000]
プラセボ	83	0.229 ± 0.0117	0.210 ± 0.0129	-0.025 ± 0.0086	

a ベースラインを共変量、投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

b Dunnett 法による調整

<資料番号 5.3.5.1-02 : 表 11.4-6 より作成>

(c) 膵β細胞機能のまとめ

HOMA-β 及びプロインスリン/インスリン比は、プラセボ群ではほとんど変化しなかったが、サキサグリプチン群では HOMA-β が増加し、プロインスリン/インスリン比が低下した。サキサグリプチンは膵β細胞機能の保護作用を有することが示唆された。

2.7.3.3.2.2 併用療法試験

本項では、サキサグリプチンと他の経口血糖降下薬（SU 薬、チアゾリジン薬、ビグアナイド薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、グリニド薬）を併用投与した第Ⅲ相 併用療法での長期投与試験（262-005）の有効性の結果を示した。また、参考として、海外で実施されたサキサグリプチンと他の経口血糖降下薬（SU 薬、チアゾリジン薬、ビグアナイド薬）を併用投与したプラセボ対照二重盲検比較試験（CV181040, CV181013, CV181014）のサキサグリプチン 5 mg 群の有効性の結果（HbA1c 値、空腹時血糖値、食後血糖値、治療目標達成率）も示した。

(1) 血糖コントロール関連項目

(a) HbA1c 値

i) SU 薬, チアゾリジン薬, ビグアナイド薬

第Ⅲ相 併用療法での長期投与試験 (262-005) において, サキサグリブチン 5 mg と SU 薬, チアゾリジン薬, ビグアナイド薬併用時の HbA1c 値は, いずれも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た (表 2.7.3.6-9)。24 週時のベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準誤差) は, SU 薬併用群が $-0.37 \pm 0.046\%$, チアゾリジン薬併用群が $-0.33 \pm 0.080\%$, ビグアナイド薬併用群が $-0.52 \pm 0.072\%$ であった。52 週時では, いずれの併用薬群も 24 週時より更に低下が認められ, ベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準誤差) は, それぞれ SU 薬併用群 $-0.49 \pm 0.055\%$, チアゾリジン薬併用群 $-0.50 \pm 0.094\%$, ビグアナイド薬併用群 $-0.62 \pm 0.083\%$ であった。

表 2.7.3.3-18 SU 薬, チアゾリジン薬, ビグアナイド薬併用時の HbA1c 値のベースラインからの変化量

群 単位: %	N	実測値	ベースラインからの変化量
		平均値 ± 標準誤差	平均値 ± 標準誤差 [95%信頼区間]
262-005			
サキサグリブチン + SU 薬群			
ベースライン	182	8.05 ± 0.052	
24 週時	161	7.63 ± 0.065	-0.37 ± 0.046 [-0.46, -0.28]
52 週時	139	7.48 ± 0.070	-0.49 ± 0.055 [-0.59, -0.38]
52 週時 (LOCF)	182	7.69 ± 0.074	-0.36 ± 0.053 [-0.46, -0.25]
サキサグリブチン + TZD 薬群			
ベースライン	108	8.24 ± 0.090	
24 週時	83	7.62 ± 0.114	-0.33 ± 0.080 [-0.49, -0.17]
52 週時	71	7.35 ± 0.111	-0.50 ± 0.094 [-0.69, -0.31]
52 週時 (LOCF)	108	8.06 ± 0.138	-0.18 ± 0.084 [-0.35, -0.01]
サキサグリブチン + BG 薬群			
ベースライン	116	8.09 ± 0.073	
24 週時	101	7.47 ± 0.084	-0.52 ± 0.072 [-0.67, -0.38]
52 週時	88	7.27 ± 0.085	-0.62 ± 0.083 [-0.79, -0.46]
52 週時 (LOCF)	116	7.74 ± 0.111	-0.35 ± 0.089 [-0.53, -0.18]

<資料番号 5.3.5.2-03 : 表 11.4-1, 表 11.4-3, 表 11.4-4 より作成>

海外のサキサグリブチン併用療法試験 3 試験 (CV181040ST, CV181013ST, CV181014ST) の結果では, いずれの試験においても一貫した有効性が認められ, サキサグリブチン群の HbA1c 値はベースラインから有意に低下し, サキサグリブチン群とプラセボ群間に有意差がみられた (表 2.7.3.2-7)。いずれも 5 mg 群で最も低下が認められ, 各試験の 24 週時 (LOCF) のベースラインからの平均変化量は, SU 薬との併用試験 (CV181040ST) が -0.64% , チアゾリジン薬との併用試験 (CV181013ST) が -0.94% , ビグアナイド薬 (メトホルミン) との併用試験 (CV181014ST) が -0.69% であった。

表 2.7.3.3-19 24 週時 (LOCF) の HbA1c 値のベースラインからの変化量 (海外
第Ⅲ相併用療法試験)

群 単位 : %	n/N	ベースライン 平均値±標準誤差	24 週時 平均値±標準誤差	ベースラインから の変化量 調整済み平均値±標準誤差 ^a	プラセボとの差 調整済み平均値 [95%信頼区間] ^a
CV181040 (SU 薬併用)					
5 mg	250/253	8.48 ± 0.056	7.83 ± 0.074	-0.64 ± 0.059	-0.72 [-0.88, -0.56] [*]
プラセボ	264/267	8.44 ± 0.055	8.52 ± 0.077	0.08 ± 0.057	
CV181013 (TZD 薬併用)					
5 mg	183/186	8.35 ± 0.08	7.39 ± 0.086	-0.94 ± 0.08	-0.63 [-0.84, -0.42] [*]
プラセボ	180/184	8.19 ± 0.08	7.91 ± 0.100	-0.30 ± 0.08	
CV181014 (BG 薬併用)					
5 mg	186/191	8.07 ± 0.06	7.37 ± 0.08	-0.69 ± 0.07	-0.83 [-1.02, -0.63] [*]
プラセボ	175/179	8.06 ± 0.07	8.19 ± 0.09	0.13 ± 0.07	

n = ベースラインと 24 週時の測定値 (24 週時の評価がない場合は、ベースライン後でかつ 24 週時より前に測定された最終測定値) がある例数, N = 無作為化例数

* p < 0.0001。CV181014 の有意水準 $\alpha = 0.019$ (Dunnett の調整法), CV181013, CV181040 の有意水準 $\alpha = 0.027$ (Dunnett の調整法)

a ベースラインを共変量, 投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出
95%信頼区間は多重性を調整せず。

<資料番号 5.3.5.1-08, 5.3.5.1-10, 5.3.5.1-12 : Synopsis Table, Table 7.1 より作成>

ii) α -グルコシダーゼ阻害薬

第Ⅲ相 併用療法での長期投与試験 (262-005) において, サキサグリブチン 5 mg と α -グルコシダーゼ阻害薬併用時の HbA1c 値は, 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た (表 2.7.3.6-9)。24 週時のベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準誤差) は -0.74 ± 0.073% と大きく低下しており, 52 週時においても -0.82 ± 0.084% と低下は維持された。

表 2.7.3.3-20 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
変化量

群 単位 : %	N	実測値	ベースラインからの変化量
		平均値 ± 標準誤差	平均値 ± 標準誤差 [95%信頼区間]
262-005			
サキサグリブチン + AGI 薬群			
ベースライン	111	8.18 ± 0.082	
24 週時	92	7.37 ± 0.081	-0.74 ± 0.073 [-0.89, -0.60]
52 週時	88	7.28 ± 0.092	-0.82 ± 0.084 [-0.98, -0.65]
52 週時 (LOCF)	111	7.51 ± 0.102	-0.67 ± 0.079 [-0.82, -0.51]

<資料番号 5.3.5.2-03 : 表 11.4-2 より作成>

iii) グリニド薬

第Ⅲ相 併用療法での長期投与試験 (262-005) において、サキサグリプチン 5 mg とグリニド薬併用時の HbA1c 値は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た (表 2.7.3.6-9)。24 週時のベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準誤差) は $-0.34 \pm 0.116\%$ であり、52 週時では 24 週時より更に低下が認められ、 $-0.59 \pm 0.114\%$ であった。

表 2.7.3.3-21 グリニド薬併用時の HbA1c 値のベースラインからの変化量

群 単位: %	N	実測値	ベースラインからの変化量
		平均値 ± 標準誤差	平均値 ± 標準誤差 [95%信頼区間]
262-005			
サキサグリプチン + GN 薬群			
ベースライン	57	7.81 ± 0.087	
24 週時	49	7.41 ± 0.136	-0.34 ± 0.116 [-0.58, -0.11]
52 週時	43	7.18 ± 0.135	-0.59 ± 0.114 [-0.82, -0.36]
52 週時 (LOCF)	57	7.41 ± 0.138	-0.40 ± 0.127 [-0.66, -0.14]

<資料番号 5.3.5.2-03 : 表 11.4-5 より作成>

(b) 治療目標達成率

i) SU 薬, チアゾリジン薬, ビグアナイド薬

第Ⅲ相 併用療法での長期投与試験 (262-005) において、サキサグリプチン 5 mg と SU 薬, チアゾリジン薬, ビグアナイド薬併用時の HbA1c 値 6.5%未達成率 (ベースライン時の HbA1c 値が 6.5%以上であった被験者を対象) は、24 週時では、それぞれ 3.7%, 3.6%, 6.9%, 52 週時では、それぞれ 7.9%, 12.7%, 12.5%といずれの時点でも低い値であったが、52 週時まで増加傾向がみられた。

表 2.7.3.3-22 SU 薬, チアゾリジン薬, ビグアナイド薬併用時の HbA1c 値 6.5%未達成率

群	HbA1c 値 6.5%未達成率		
	n/N ^b	(%)	95%信頼区間 ^a
262-005			
サキサグリプチン + SU 薬群			
24 週時	6/161	(3.7)	[1.4, 7.9]
52 週時	11/139	(7.9)	[4.0, 13.7]
52 週時 (LOCF)	11/182	(6.0)	[3.1, 10.6]
サキサグリプチン + TZD 薬群			
24 週時	3/83	(3.6)	[0.8, 10.2]
52 週時	9/71	(12.7)	[6.0, 22.7]
52 週時 (LOCF)	9/108	(8.3)	[3.9, 15.2]
サキサグリプチン + BG 薬群			
24 週時	7/101	(6.9)	[2.8, 13.8]
52 週時	11/88	(12.5)	[6.4, 21.3]
52 週時 (LOCF)	11/116	(9.5)	[4.8, 16.3]

a : Clopper and Pearson 法に基づく 95%信頼区間

b : 該当例数 (n) /対象例数 (N)

<資料番号 5.3.5.2-03 : 表 11.4-6 より作成>

海外のサキサグリプチン併用療法試験 3 試験 (CV181040ST, CV181013ST, CV181014ST) の結果では、いずれの試験もサキサグリプチンとの併用療法群で高い HbA1c 値 7.0%未満達成率が認められ、プラセボ群との差も統計学的に有意であった (表 2.7.3.3-23)。

表 2.7.3.3-23 24 週時 (LOCF) HbA1c 値 7.0%未満達成率 (海外第Ⅲ相併用療法試験)

群	n/N	HbA1c < 7%の例数 (%)	プラセボとの差 [95%信頼区間] ^a
CV181040 (SU 薬併用)			
5 mg	250/253	57 (22.8)	13.7 [7.5, 20.1] [*]
プラセボ	264/267	24 (9.1)	
CV181013 (TZD 薬併用)			
5 mg	184/186	77 (41.8)	16.3 [6.5, 25.7] [*]
プラセボ	180/184	46 (25.6)	
CV181014 (BG 薬併用)			
5 mg	186/191	81 (43.5)	27.0 [17.0, 36.7] [*]
プラセボ	175/179	29 (16.6)	

n = ベースラインと 24 週時の測定値 (24 週時の評価がない場合は、ベースライン後でかつ 24 週時より前に測定された最終測定値) がある例数, N = 無作為化例数

a 95%信頼区間は、Fisher の直接確率法により算出。95%信頼区間は多重性を調整せず。

*: 有意差あり (各試験の副次評価項目の空腹時血糖値, HbA1c 値 7.0%未満達成率, 食後血糖値 AUC については閉検定手順法を用いて有意水準 0.05 とした)

<資料番号 5.3.5.1-08, 5.3.5.1-10, 5.3.5.1-12 : Synopsis Table, Table 7.1 より作成>

ii) α-グルコシダーゼ阻害薬

第Ⅲ相 併用療法での長期投与試験 (262-005) において、サキサグリプチン 5 mg と α-グルコシダーゼ阻害薬併用時の HbA1c 値 6.5%未満達成率 (ベースライン時の HbA1c 値が 6.5%以上であった被験者を対象) は、24 週時が 10.9%, 52 週時が 15.9%といずれの時点も低い値であったが、52 週時まで増加傾向がみられた。

表 2.7.3.3-24 α-グルコシダーゼ阻害薬併用時の HbA1c 値 6.5%未満達成率

群	HbA1c 値 6.5%未満達成率		
	n/N ^b	(%)	95%信頼区間 ^a
262-005			
サキサグリプチン + AGI 薬群			
24 週時	10/92	(10.9)	[5.3, 19.1]
52 週時	14/88	(15.9)	[9.0, 25.2]
52 週時 (LOCF)	14/111	(12.6)	[7.1, 20.3]

a : Clopper and Pearson 法に基づく 95%信頼区間

b : 該当例数 (n) /対象例数 (N)

<資料番号 5.3.5.2-03 : 表 11.4-6 より作成>

iii) グリニド薬

第Ⅲ相 併用療法での長期投与試験 (262-005) において、サキサグリプチン 5 mg とグリニド薬併用時の HbA1c 値 6.5%未満達成率 (ベースライン時の HbA1c 値が 6.5%以上であった被験者を対象) は、24 週時に 8.2%であったが、52 週時には 25.6%まで増加し、52 週時まで増加傾向がみられた。

表 2.7.3.3-25 グリニド薬併用時の HbA1c 値 6.5%未満達成率

群	HbA1c 値 6.5%未満達成率		
	n/N ^b	(%)	95%信頼区間 ^a
262-005			
サキサグリプチン + GN 薬群			
24 週時	4/49	(8.2)	[2.3, 19.6]
52 週時	11/43	(25.6)	[13.5, 41.2]
52 週時 (LOCF)	11/57	(19.3)	[10.0, 31.9]

a : Clopper and Pearson 法に基づく 95%信頼区間

b : 該当例数 (n) /対象例数 (N)

<資料番号 5.3.5.2-03 : 表 11.4-6 より作成>

(c) 空腹時血糖値

i) SU 薬, チアゾリジン薬, ビグアナイド薬

第Ⅲ相 併用療法での長期投与試験 (262-005) において、サキサグリプチン 5 mg と SU 薬, チアゾリジン薬, ビグアナイド薬併用時の空腹時血糖値は、いずれも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た (表 2.7.3.6-10)。24 週時のベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準誤差) は、SU 薬併用群が -3.4 ± 2.30 mg/dL, チアゾリジン薬併用群が -10.4 ± 2.82 mg/dL, ビグアナイド薬併用群が -12.6 ± 2.93 mg/dL であった。52 週時には、いずれの併用薬群も 24 週時より更に低下が認められ、ベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準誤差) は、それぞれ SU 薬併用群 -10.7 ± 2.51 mg/dL, チアゾリジン薬併用群 -11.4 ± 3.34 mg/dL, ビグアナイド薬併用群 -15.2 ± 2.99 mg/dL であった。

表 2.7.3.3-26 SU 薬, チアゾリジン薬, ビグアナイド薬併用時の空腹時血糖値のベースラインからの変化量

群 単位 : mg/dL	N	実測値	ベースラインからの変化量
		平均値 ± 標準誤差	平均値 ± 標準誤差 [95%信頼区間]
262-005			
サキサグリブチン + SU 薬群			
ベースライン	180	161.5 ± 2.41	
24 週時	159	155.6 ± 2.31	-3.4 ± 2.30 [-8.0, 1.1]
52 週時	138	146.9 ± 2.49	-10.7 ± 2.51 [-15.7, -5.8]
52 週時 (LOCF)	180	152.7 ± 2.63	-8.8 ± 2.40 [-13.5, -4.0]
サキサグリブチン + TZD 薬群			
ベースライン	106	176.0 ± 3.74	
24 週時	82	153.4 ± 3.28	-10.4 ± 2.82 [-16.0, -4.8]
52 週時	70	150.4 ± 4.03	-11.4 ± 3.34 [-18.1, -4.7]
52 週時 (LOCF)	106	166.9 ± 4.19	-9.1 ± 3.11 [-15.3, -2.9]
サキサグリブチン + BG 薬群			
ベースライン	115	169.1 ± 3.35	
24 週時	101	151.1 ± 2.93	-12.6 ± 2.93 [-18.4, -6.8]
52 週時	87	145.2 ± 2.91	-15.2 ± 2.99 [-21.2, -9.3]
52 週時 (LOCF)	115	156.3 ± 3.45	-12.8 ± 2.98 [-18.7, -6.9]

<資料番号 5.3.5.2-03 : 表 11.4-9, 表 11.4-11, 表 11.4-12 より作成>

海外のサキサグリブチン併用療法試験 3 試験 (CV181040ST, CV181013ST, CV181014ST) の結果では, いずれの試験においても一貫した有効性が認められ, サキサグリブチン群の空腹時血糖値はベースラインから有意に低下し, サキサグリブチン群とプラセボ群間に有意差がみられた (表 2.7.3.2-7)。いずれも 5 mg 群で最も低下が認められ, 各試験の 24 週時のベースラインからの変化量 (調整済み平均値) は, SU 薬との併用試験 (CV181040ST) が -9.7 mg/dL, チアゾリジン薬との併用試験 (CV181013ST) が -17.3 mg/dL, ビグアナイド薬との併用試験 (CV181014ST) が -22.03 mg/dL であった (表 2.7.3.3-27)。

表 2.7.3.3-27 24 週時 (LOCF) の空腹時血糖値のベースラインからの変化量 (海外第Ⅲ相併用療法試験)

群 単位 : mg/dL	n/N	ベースライン 平均値±標準誤差	24 週時 平均値±標準誤差	ベースラインからの 変化量 調整済み平均値±標準誤差 ^a	プラセボとの差 調整済み平均値 [95%信頼区間] ^a
CV181040 (SU 薬併用)					
5 mg	252/253	175.0 ± 2.79	164.6 ± 2.76	-9.7 ± 2.39	-10.3 [-16.9, -3.8] [*]
プラセボ	265/267	174.4 ± 2.64	174.6 ± 2.93	0.7 ± 2.33	
CV181013 (TZD 薬併用)					
5 mg	185/186	159.5 ± 3.34	143.0 ± 3.20	-17.3 ± 2.94	-14.5 [-22.7, -6.3] [*]
プラセボ	181/184	162.4 ± 3.43	159.3 ± 4.29	-2.8 ± 2.97	
CV181014 (BG 薬併用)					
5 mg	187/191	179.03 ± 3.44	156.07 ± 3.11	-22.03 ± 2.49	-23.28 [-30.29, -16.27] [*]
プラセボ	176/179	174.94 ± 3.27	176.45 ± 3.86	1.24 ± 2.56	

n = ベースラインと 24 週時の測定値 (24 週時の評価がない場合は、ベースライン後でかつ 24 週時より前に測定された最終測定値) がある例数, N = 無作為化例数

a ベースラインを共変量, 投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

* 有意差あり (各試験の副次評価項目の空腹時血糖値, HbA1c 値 7.0%未達成率, 食後血糖値 AUC については閉検定手順法を用いて有意水準 0.05 とした)

95%信頼区間は多重性を調整せず。

<資料番号 5.3.5.1-08, 5.3.5.1-10, 5.3.5.1-12 : Synopsis Table, Table 7.1 より作成>

ii) α-グルコシダーゼ阻害薬

第Ⅲ相 併用療法での長期投与試験 (262-005) において, サキサグリブチン 5 mg と α-グルコシダーゼ阻害薬併用時の空腹時血糖値は, 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た (表 2.7.3.6-10)。24 週時のベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準誤差) は -21.5 ± 2.98 mg/dL であり, 52 週時においても -23.8 ± 3.34 mg/dL と更に低下が認められた。

表 2.7.3.3-28 α-グルコシダーゼ阻害薬併用時の空腹時血糖値のベースラインからの変化量

群 単位 : mg/dL	N	実測値	ベースラインからの変化量
		平均値 ± 標準誤差	平均値 ± 標準誤差 [95%信頼区間]
262-005			
サキサグリブチン + AGI 薬群			
ベースライン	110	178.7 ± 3.65	
24 週時	91	154.6 ± 3.21	-21.5 ± 2.98 [-27.4, -15.6]
52 週時	88	152.0 ± 3.45	-23.8 ± 3.34 [-30.4, -17.1]
52 週時 (LOCF)	110	158.2 ± 3.73	-20.5 ± 3.10 [-26.7, -14.4]

<資料番号 5.3.5.2-03 : 表 11.4-10 より作成>

iii) グリニド薬

第Ⅲ相 併用療法での長期投与試験（262-005）において、サキサグリプチン 5 mg とグリニド薬併用時の空腹時血糖値は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た（表 2.7.3.6-10）。24 週時のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）は -6.1 ± 4.58 mg/dL であり、52 週時では 24 週時より更に低下が認められ、 -13.2 ± 4.52 mg/dL であった。

表 2.7.3.3-29 グリニド薬併用時の空腹時血糖値のベースラインからの変化量

群 単位：mg/dL	N	実測値	ベースラインからの変化量
		平均値 ± 標準誤差	平均値 ± 標準誤差 [95%信頼区間]
262-005			
サキサグリプチン + GN 薬群			
ベースライン	57	159.8 ± 3.99	
24 週時	47	153.4 ± 4.77	-6.1 ± 4.58 [-15.3, 3.1]
52 週時	41	146.6 ± 4.72	-13.2 ± 4.52 [-22.4, -4.1]
52 週時 (LOCF)	57	148.9 ± 4.10	-10.8 ± 3.88 [-18.6, -3.1]

<資料番号 5.3.5.2-03：表 11.4-13 より作成>

(d) 食後 2 時間血糖値

国内で実施した併用療法の長期投与試験（262-005）では、食事負荷試験又は OGTT を実施しておらず、食後血糖は評価していない。

海外のサキサグリプチン併用療法試験 3 試験（CV181040ST, CV181013ST, CV181014ST）では、OGTT による食後 2 時間血糖値を評価した。いずれの試験においても一貫した有効性が認められ、サキサグリプチンとの併用療法群の食後 2 時間血糖値はプラセボ群に比べてベースラインから低下した（表 2.7.3.2-7）。いずれも 5 mg 群で最も低下が認められ、各試験の 24 週時のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、SU 薬との併用試験（CV181040ST）が -34.2 mg/dL、チアゾリジンの併用試験（CV181013ST）が -64.6 mg/dL、メトホルミンとの併用試験（CV181014ST）が -58.2 mg/dL であった（表 2.7.3.3-30）。

表 2.7.3.3-30 24 週時 (LOCF) の食後 2 時間血糖値 (OGTT) のベースラインからの変化量 (海外第Ⅲ相併用療法試験)

群 単位 : mg/dL	n/N	ベースライン 平均値±標準誤差	24 週時 平均値±標準誤差	ベースラインからの 変化量 調整済み平均値±標準誤差 ^a	プラセボとの差 調整済み平均値 [95%信頼区間] ^a
CV181040 (SU 薬併用)					
5 mg	202/253	314.5 ± 4.87	280.9 ± 4.87	-34.2 ± 4.02	-41.7 [-52.8, -30.6]
プラセボ	206/267	323.0 ± 4.59	327.4 ± 4.84	7.6 ± 3.99	
CV181013 (TZD 薬併用)					
5 mg	134/186	302.5 ± 6.71	235.1 ± 6.75	-64.6 ± 5.75	-50.0 [-66.2, -33.8]
プラセボ	127/184	290.8 ± 7.23	279.1 ± 6.80	-14.6 ± 5.90	
CV181014 (BG 薬併用)					
5 mg	155/191	296.1 ± 5.85	233.9 ± 5.97	-58.2 ± 5.62	-40.3 [-56.4, -24.1]
プラセボ	135/179	294.6 ± 7.15	273.6 ± 6.93	-18.0 ± 6.02	

n = ベースラインと 24 週時の測定値 (24 週時の評価がない場合は、ベースライン後でかつ 24 週時より前に測定された最終測定値) がある例数, N = 無作為化例数

a ベースラインを共変量, 投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出
95%信頼区間は多重性を調整せず。

<資料番号 5.3.5.1-08 : Table S.5.2.3, 5.3.5.1-10 : Table S.5.2.3, 5.3.5.1-12 : Addendum Table 6.1 より作成>

(e) 1,5-AG

国内で実施した併用療法の長期投与試験 (262-005) では、食後血糖値を測定しなかったが、食後高血糖を反映する指標とされる 1,5-AG を測定した。

サキサグリプチン併用開始後の 1,5-AG のベースラインからの変化量は、いずれの併用群も増加傾向がみられた (表 2.7.3.3-31)。特に α -グルコシダーゼ阻害薬併用群のベースラインからの変化量 (実測値の平均値) は、24 週時には 5.55 (12.07) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、52 週時では 5.25 (11.90) $\mu\text{g}/\text{mL}$ となった。1,5-AG では、食後高血糖改善の目標値は 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上と考えられている⁵が、いずれの時点においても 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を上回った。同様にグリニド薬併用群の 1,5-AG のベースラインからの変化量 (実測値の平均値) についても、24 週時には 3.64 (10.34) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、52 週時では 3.88 (10.79) $\mu\text{g}/\text{mL}$ となり、いずれの時点においても、食後高血糖改善の目標値である 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を上回った。

表 2.7.3.3-31 1,5-AG のベースラインからの変化量

群 単位 : $\mu\text{g/mL}$	N	実測値		ベースラインからの変化量	
		平均値 \pm 標準誤差		平均値 \pm 標準誤差	[95%信頼区間]
262-005					
サキサグリプチン + SU 薬群					
ベースライン	158	4.86 \pm 0.258			
24 週時	157	7.12 \pm 0.377		2.26 \pm 0.248	[1.77, 2.75]
52 週時	138	7.93 \pm 0.467		2.90 \pm 0.293	[2.32, 3.48]
52 週時 (LOCF)	158	7.52 \pm 0.428		2.66 \pm 0.268	[2.13, 3.19]
サキサグリプチン + TZD 薬群					
ベースライン	82	4.56 \pm 0.388			
24 週時	82	7.14 \pm 0.581		2.58 \pm 0.322	[1.94, 3.22]
52 週時	70	7.93 \pm 0.782		3.33 \pm 0.542	[2.25, 4.41]
52 週時 (LOCF)	82	7.55 \pm 0.713		2.99 \pm 0.479	[2.04, 3.94]
サキサグリプチン + BG 薬群					
ベースライン	100	5.62 \pm 0.439			
24 週時	99	8.63 \pm 0.559		3.06 \pm 0.360	[2.34, 3.77]
52 週時	87	9.68 \pm 0.663		3.67 \pm 0.492	[2.69, 4.65]
52 週時 (LOCF)	100	8.83 \pm 0.621		3.21 \pm 0.458	[2.30, 4.12]
サキサグリプチン + AGI 薬群					
ベースライン	93	6.42 \pm 0.535			
24 週時	91	12.07 \pm 0.805		5.55 \pm 0.569	[4.42, 6.68]
52 週時	87	11.90 \pm 0.827		5.25 \pm 0.649	[3.96, 6.54]
52 週時 (LOCF)	93	11.45 \pm 0.798		5.03 \pm 0.618	[3.80, 6.26]
サキサグリプチン + GN 薬群					
ベースライン	48	6.59 \pm 0.621			
24 週時	47	10.34 \pm 0.963		3.64 \pm 0.646	[2.34, 4.94]
52 週時	41	10.79 \pm 1.018		3.88 \pm 0.800	[2.26, 5.50]
52 週時 (LOCF)	48	9.90 \pm 0.944		3.31 \pm 0.770	[1.76, 4.86]

<資料番号 5.3.5.2-03 : 表 11.4-14 より作成>

(f) 血糖コントロール関連項目のまとめ

第Ⅲ相 併用療法の長期投与試験 (262-005) において、サキサグリプチンは他の経口血糖降下薬 (SU 薬, チアゾリジン薬, ビグアナイド薬, α -グルコシダーゼ阻害薬, グリニド薬) との 52 週間までの併用投与に関しても、有効性評価の主たるパラメータである HbA1c 値で単独投与と同等又はそれ以上の低下が認められており、良好な血糖コントロールが得られた。

(2) 膵 β 細胞機能

(a) HOMA- β

i) SU 薬, チアゾリジン薬, ビグアナイド薬

第Ⅲ相 併用療法での長期投与試験 (262-005) において、サキサグリプチン 5 mg と SU 薬併用開始後の HOMA- β のベースラインからの変化量 (平均値 \pm 標準誤差) は、24 週時には $-0.81 \pm 1.588\%$ 、52 週時では $1.19 \pm 1.731\%$ となったが、チアゾリジン薬及びビグアナイド薬併用時の HOMA- β は、いずれもすべての評価時点でベースラインからの増加がみられた。チアゾリジン薬及びビグアナイド薬併用開始後の HOMA- β のベースラインからの変化量 (平均値 \pm 標準誤差) は、24 週時では $3.24 \pm 1.378\%$ 及び $4.35 \pm 1.499\%$ 、52 週時では、 $1.46 \pm 1.855\%$ 及び

7.04 ± 2.490%であった。

表 2.7.3.3-32 SU 薬, チアゾリジン薬, ビグアナイド薬併用時の HOMA-β のベースラインからの変化量

群 単位 : %	N	実測値		ベースラインからの変化量	
		平均値 ± 標準誤差		平均値 ± 標準誤差	[95%信頼区間]
262-005					
サキサグリプチン + SU 薬群					
ベースライン	153	30.87 ± 2.132			
24 週時	148	30.50 ± 1.715		-0.81 ± 1.588	[-3.95, 2.32]
52 週時	134	31.62 ± 2.024		1.19 ± 1.731	[-2.23, 4.62]
52 週時 (LOCF)	153	32.60 ± 2.029		1.73 ± 1.601	[-1.43, 4.89]
サキサグリプチン + TZD 薬群					
ベースライン	80	27.32 ± 2.154			
24 週時	79	30.66 ± 2.380		3.24 ± 1.378	[0.50, 5.98]
52 週時	67	29.12 ± 2.742		1.46 ± 1.885	[-2.31, 5.22]
52 週時 (LOCF)	80	28.30 ± 2.561		0.98 ± 1.605	[-2.22, 4.17]
サキサグリプチン + BG 薬群					
ベースライン	99	35.86 ± 2.858			
24 週時	97	40.15 ± 2.799		4.35 ± 1.499	[1.37, 7.32]
52 週時	86	43.17 ± 4.131		7.04 ± 2.490	[2.09, 11.99]
52 週時 (LOCF)	99	42.45 ± 3.720		6.59 ± 2.199	[2.23, 10.95]

<資料番号 5.3.5.2-03 : 表 11.4-16 より作成>

海外のサキサグリプチン併用療法試験 3 試験 (CV181040ST, CV181013ST, CV181014ST) の結果では、いずれの試験も HOMA-2β はプラセボ群よりもサキサグリプチン群で大きな増加が認められた (表 2.7.3.3-33)。

表 2.7.3.3-33 24 週時 (LOCF) の HOMA-2β のベースラインからの変化量 (海外第Ⅲ相併用療法試験)

群 単位 : %	n/N	平均値 ± 標準誤差		ベースラインからの変化量 調整済み平均値 ± 標準誤差 ^a	プラセボとの差 調整済み平均値 [両側 95%信頼区間] ^a
		ベースライン	24 週時		
CV181040 (SU 薬併用)					
5 mg	246/253	64.1 ± 2.23	71.8 ± 2.86	7.6 ± 2.27	3.1 [-3.2, 9.3]
プラセボ	257/267	62.9 ± 2.29	67.9 ± 2.75	4.6 ± 2.22	
CV181013 (TZD 薬併用)					
5 mg	183/186	71.4 ± 3.79	81.5 ± 2.90	11.0 ± 2.61	8.1 [0.8, 15.4]
プラセボ	176/184	68.9 ± 2.78	72.1 ± 3.03	2.9 ± 2.66	
CV181014 (BG 薬併用)					
5 mg	180/191	61.2 ± 3.08	78.8 ± 2.80	17.6 ± 2.16	12.7 [6.6, 18.8]
プラセボ	166/179	59.8 ± 2.21	65.2 ± 2.46	4.9 ± 2.25	

n = ベースラインと 24 週時の測定値 (24 週時の評価がない場合は、ベースライン後でかつ 24 週時より前に測定された最終測定値) がある例数, N = 無作為化例数

a ベースラインを共変量, 投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出
両側 95%信頼区間は多重性を調整せず。

<資料番号 5.3.5.3-01 : Appendix 5.6.2 より作成>

ii) α -グルコシダーゼ阻害薬

第Ⅲ相 併用療法での長期投与試験（262-005）において、サキサグリプチン 5 mg と α -グルコシダーゼ阻害薬併用開始後の HOMA- β のベースラインからの変化量（平均値 \pm 標準誤差）は、24 週時には $5.53 \pm 1.326\%$ 、52 週時では $5.91 \pm 1.824\%$ となり、いずれの評価時点もベースラインからの増加がみられた。

表 2.7.3.3-34 α -グルコシダーゼ阻害薬併用時の HOMA- β のベースラインからの変化量

群 単位：%	N	実測値	ベースラインからの変化量
		平均値 \pm 標準誤差	平均値 \pm 標準誤差 [95%信頼区間]
262-005			
サキサグリプチン + AGI 薬併用群			
ベースライン	92	24.33 \pm 1.758	
24 週時	91	29.73 \pm 2.210	5.53 \pm 1.326 [2.89, 8.16]
52 週時	87	30.56 \pm 2.568	5.91 \pm 1.824 [2.28, 9.54]
52 週時 (LOCF)	92	30.03 \pm 2.466	5.69 \pm 1.743 [2.23, 9.15]

<資料番号 5.3.5.2-03 : 表 11.4-16 より作成>

iii) グリニド薬

第Ⅲ相 併用療法での長期投与試験（262-005）において、サキサグリプチン 5 mg とグリニド薬併用開始後の HOMA- β のベースラインからの変化量（平均値 \pm 標準誤差）は、24 週時には $0.45 \pm 3.200\%$ 、52 週時では $6.12 \pm 5.071\%$ となり、いずれの評価時点もベースラインからの増加がみられた。

表 2.7.3.3-35 グリニド薬併用時の HOMA- β のベースラインからの変化量

群 単位：%	N	実測値	ベースラインからの変化量
		平均値 \pm 標準誤差	平均値 \pm 標準誤差 [95%信頼区間]
262-005			
サキサグリプチン + GN 薬併用群			
ベースライン	47	35.75 \pm 5.189	
24 週時	46	36.87 \pm 4.269	0.45 \pm 3.200 [-6.00, 6.89]
52 週時	40	37.42 \pm 6.352	6.12 \pm 5.071 [-4.14, 16.38]
52 週時 (LOCF)	47	38.02 \pm 5.713	2.27 \pm 4.996 [-7.79, 12.33]

<資料番号 5.3.5.2-03 : 表 11.4-16 より作成>

(b) プロインスリン/インスリン比

i) SU 薬, チアゾリジン薬, ビグアナイド薬

第Ⅲ相 併用療法での長期投与試験（262-005）において、サキサグリプチン 5 mg と SU 薬, チアゾリジン薬, ビグアナイド薬併用開始後のプロインスリン/インスリン比のベースラインからの変化量（平均値）は、24 週時では $-0.049 \sim -0.032$ 、52 週時では、 $-0.033 \sim -0.025$ となり、いずれの評価時点もベースラインからの低下が認められた。

表 2.7.3.3-36 SU薬, チアゾリジン薬, ビグアナイド薬併用時のプロインスリン/インスリン比のベースラインからの変化量

群	N	実測値	ベースラインからの変化量
		平均値 ± 標準誤差	平均値 ± 標準誤差 [95%信頼区間]
262-005			
サキサグリプチン + SU薬群			
ベースライン	153	0.293 ± 0.0171	
24週時	148	0.245 ± 0.0134	-0.048 ± 0.0112 [-0.070, -0.026]
52週時	134	0.248 ± 0.0137	-0.033 ± 0.0109 [-0.055, -0.012]
52週時 (LOCF)	153	0.252 ± 0.0150	-0.041 ± 0.0113 [-0.063, -0.019]
サキサグリプチン + TZD薬群			
ベースライン	80	0.248 ± 0.0148	
24週時	79	0.201 ± 0.0134	-0.049 ± 0.0109 [-0.070, -0.027]
52週時	67	0.212 ± 0.0156	-0.027 ± 0.0115 [-0.050, -0.005]
52週時 (LOCF)	80	0.220 ± 0.0144	-0.029 ± 0.0112 [-0.051, -0.006]
サキサグリプチン + BG薬群			
ベースライン	98	0.196 ± 0.0111	
24週時	96	0.164 ± 0.0095	-0.032 ± 0.0069 [-0.045, -0.018]
52週時	84	0.169 ± 0.0112	-0.025 ± 0.0092 [-0.044, -0.007]
52週時 (LOCF)	98	0.168 ± 0.0098	-0.028 ± 0.0083 [-0.044, -0.011]

<資料番号 5.3.5.2-03 : 表 11.4-15 より作成>

ii) α-グルコシダーゼ阻害薬

第Ⅲ相 併用療法での長期投与試験 (262-005) において, サキサグリプチン 5 mg と α-グルコシダーゼ阻害薬併用開始後のプロインスリン/インスリン比のベースラインからの変化量 (平均値) は, 24 週時には-0.053, 52 週時では-0.045 となり, いずれの評価時点もベースラインからの低下が認められた。

表 2.7.3.3-37 α-グルコシダーゼ阻害薬併用時のプロインスリン/インスリンのベースラインからの変化量

群	N	実測値	ベースラインからの変化量
		平均値 ± 標準誤差	平均値 ± 標準誤差 [95%信頼区間]
262-005			
サキサグリプチン + AGI薬群			
ベースライン	92	0.259 ± 0.0147	
24週時	91	0.206 ± 0.0137	-0.053 ± 0.0104 [-0.073, -0.032]
52週時	87	0.211 ± 0.0168	-0.045 ± 0.0143 [-0.073, -0.016]
52週時 (LOCF)	92	0.213 ± 0.0162	-0.046 ± 0.0138 [-0.073, -0.018]

<資料番号 5.3.5.2-03 : 表 11.4-15 より作成>

iii) グリニド薬

第Ⅲ相 併用療法での長期投与試験 (262-005) において、サキサグリプチン 5 mg とグリニド薬併用開始後のプロインスリン/インスリン比のベースラインからの変化量 (平均値) は、24 週時には -0.038, 52 週時では -0.043 となり、いずれの評価時点もベースラインからの低下が認められた。

表 2.7.3.3-38 グリニド薬併用時のプロインスリン/インスリンのベースラインからの変化量

群	N	実測値	ベースラインからの変化量
		平均値 ± 標準誤差	平均値 ± 標準誤差 [95%信頼区間]
262-005			
サキサグリプチン + GN 薬併用群			
ベースライン	47	0.260 ± 0.0192	
24 週時	46	0.219 ± 0.0212	-0.038 ± 0.0133 [-0.064, -0.011]
52 週時	40	0.212 ± 0.0220	-0.043 ± 0.0155 [-0.074, -0.012]
52 週時 (LOCF)	47	0.214 ± 0.0200	-0.046 ± 0.0138 [-0.074, -0.019]

<資料番号 5.3.5.2-03 : 表 11.4-15 より作成>

(c) 膵β細胞機能のまとめ

膵β細胞機能の評価指標である HOMA-βは 24 週時及び 52 週時においてベースラインと同等又はベースラインからの増加が認められ、プロインスリン/インスリン比は 24 週時及び 52 週時においてベースラインからの低下が認められ、サキサグリプチンは膵β細胞機能の保護作用を有することが示唆された。

2.7.3.3.3 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）について、試験ごとに被験者の背景因子別 HbA1c 値の変化量を集計し、表 2.7.3.3-39～表 2.7.3.3-46 に示した。また、併用療法の非盲検長期投与試験（262-005）については、併用薬群ごとに前治療薬数別の HbA1c 値の変化量のサブグループ解析を行った。

(1) 年齢

年齢は、65歳未満及び65歳以上でサブグループ解析を実施した。いずれの年齢グループでも、サキサグリプチン群の HbA1c 値はベースラインより低下しており、ベースラインからの変化量に大きな違いは認められなかった（表 2.7.3.3-39）。

表 2.7.3.3-39 HbA1c 変化量の年齢によるサブグループ解析（単独療法試験）

投与群 単位：%	< 65 歳			≥ 65 歳		
	n	ベースライン	ベースラインからの変化量 ^a	n	ベースライン	ベースラインからの変化量 ^a
262-001 試験 [24 週時 (LOCF)]						
2.5 mg	65	7.67 ± 0.095	-0.21 ± 0.081	27	7.40 ± 0.121	-0.34 ± 0.126
5 mg	68	7.61 ± 0.092	-0.24 ± 0.079	29	7.42 ± 0.152	-0.55 ± 0.122
プラセボ	61	7.77 ± 0.121	0.31 ± 0.084	29	7.38 ± 0.156	0.20 ± 0.122
262-001 試験 [12 週時 (LOCF)]						
1 mg	69	8.19 ± 0.090	-0.61 ± 0.076	24	8.51 ± 0.144	-0.63 ± 0.129
2.5 mg	68	8.03 ± 0.091	-0.60 ± 0.077	20	7.89 ± 0.162	-0.86 ± 0.142
5 mg	57	8.05 ± 0.102	-0.84 ± 0.084	24	8.07 ± 0.156	-0.96 ± 0.129
プラセボ	59	8.14 ± 0.099	-0.07 ± 0.083	28	7.87 ± 0.104	-0.06 ± 0.120

ベースライン：平均値 ± 標準誤差，ベースラインからの変化量：調整済み平均値 ± 標準誤差

a ベースライン，投与群，サブグループ因子，投与群とサブグループ因子の交互作用項を含む統計モデルを用いて算出

<資料番号 5.3.5.1-01：表 14.2-6，5.3.5.1-02：表 14.2-42 より作成>

(2) 性別

性別（男女）でサブグループ解析を実施した。いずれの性別グループでも、サキサグリプチン群の HbA1c 値はベースラインより低下しており、ベースラインからの変化量に大きな違いは認められなかった（表 2.7.3.3-40）。

表 2.7.3.3-40 HbA1c 変化量の性別によるサブグループ解析（単独療法試験）

投与群 単位：%	男			女		
	n	ベースライン	ベースラインからの変化量 ^a	n	ベースライン	ベースラインからの変化量 ^a
262-001 試験 [24 週時 (LOCF)]						
2.5 mg	59	7.57 ± 0.095	-0.24 ± 0.085	33	7.62 ± 0.132	-0.26 ± 0.114
5 mg	72	7.58 ± 0.085	-0.27 ± 0.077	25	7.48 ± 0.186	-0.49 ± 0.131
プラセボ	60	7.70 ± 0.122	0.21 ± 0.085	30	7.54 ± 0.165	0.41 ± 0.120
262-001 試験 [12 週時 (LOCF)]						
1 mg	61	8.20 ± 0.096	-0.56 ± 0.081	32	8.43 ± 0.129	-0.71 ± 0.112
2.5 mg	59	8.05 ± 0.099	-0.66 ± 0.083	29	7.88 ± 0.132	-0.64 ± 0.118
5 mg	54	8.14 ± 0.110	-0.89 ± 0.087	27	7.89 ± 0.124	-0.83 ± 0.122
プラセボ	57	8.01 ± 0.097	-0.07 ± 0.084	30	8.13 ± 0.123	-0.05 ± 0.116

ベースライン：平均値 ± 標準誤差，ベースラインからの変化量：調整済み平均値 ± 標準誤差

a ベースライン，投与群，サブグループ因子，投与群とサブグループ因子の交互作用項を含む統計モデルを用いて算出

<資料番号 5.3.5.1-01：表 14.2-8，5.3.5.1-02：表 14.2-43 より作成>

(3) ベースラインの BMI

ベースライン BMI は，25 kg/m² 未満，25 kg/m² 以上でサブグループ解析を実施した。いずれのベースライン BMI グループでも，サキサグリプチン群の HbA1c 値はベースラインより低下しており，ベースラインからの変化量に大きな違いは認められなかった（表 2.7.3.3-41）。

表 2.7.3.3-41 HbA1c 変化量のベースライン BMI によるサブグループ解析（単独療法試験）

投与群 単位：%	< 25 kg/m ²			≥ 25 kg/m ²		
	n	ベースライン	ベースラインからの変化量 ^a	n	ベースライン	ベースラインからの変化量 ^a
262-001 試験 [24 週時 (LOCF)]						
2.5 mg	47	7.44 ± 0.103	-0.27 ± 0.096	45	7.74 ± 0.110	-0.23 ± 0.098
5 mg	45	7.51 ± 0.113	-0.45 ± 0.098	52	7.58 ± 0.111	-0.22 ± 0.091
プラセボ	42	7.38 ± 0.114	0.21 ± 0.102	48	7.87 ± 0.147	0.34 ± 0.096
262-001 試験 [12 週時 (LOCF)]						
1 mg	46	8.30 ± 0.110	-0.63 ± 0.094	47	8.26 ± 0.111	-0.59 ± 0.093
2.5 mg	45	7.82 ± 0.101	-0.72 ± 0.095	43	8.17 ± 0.119	-0.59 ± 0.097
5 mg	47	8.00 ± 0.120	-0.91 ± 0.093	34	8.13 ± 0.116	-0.81 ± 0.109
プラセボ	53	8.05 ± 0.098	-0.10 ± 0.087	34	8.06 ± 0.122	-0.02 ± 0.109

ベースライン：平均値 ± 標準誤差，ベースラインからの変化量：調整済み平均値 ± 標準誤差

a ベースライン，投与群，サブグループ因子，投与群とサブグループ因子の交互作用項を含む統計モデルを用いて算出

<資料番号 5.3.5.1-01：表 14.2-9，5.3.5.1-02：表 14.2-44 より作成>

(4) ベースラインの HbA1c

ベースライン HbA1c は，8%未満，8%以上 9%未満，9%以上でサブグループ解析を実施した。ベースライン HbA1c 値 9%以上のサブグループの例数が少なかったため，明確な結果は得られなかったが，ベースライン HbA1c 値が高いサブグループで，サキサグリプチン群の HbA1c 値のベースラインからの変化量が大きい傾向が認められた（表 2.7.3.3-42）。

表 2.7.3.3-42 HbA1c 変化量のベースライン HbA1c 値によるサブグループ解析
(単独療法試験)

投与群 単位：%	< 8%			≥ 8% - < 9%			≥ 9%		
	n	ベースライン	ベースラインからの 変化量 ^a	n	ベースライン	ベースラインからの 変化量 ^a	n	ベースライン	ベースラインからの 変化量 ^a
262-001 試験 [24 週時 (LOCF)]									
2.5 mg	66	7.21 ± 0.051	-0.15 ± 0.078	21	8.40 ± 0.076	-0.53 ± 0.138	5	9.16 ± 0.093	—
5 mg	71	7.16 ± 0.048	-0.25 ± 0.075	19	8.40 ± 0.074	-0.62 ± 0.145	7	9.21 ± 0.096	—
プラセボ	62	7.10 ± 0.048	0.35 ± 0.081	16	8.41 ± 0.068	0.04 ± 0.158	12	9.42 ± 0.104	—
262-001 試験 [12 週時 (LOCF)]									
1 mg	34	7.49 ± 0.047	-0.45 ± 0.107	40	8.43 ± 0.047	-0.61 ± 0.098	19	9.35 ± 0.075	-0.92 ± 0.143
2.5 mg	43	7.37 ± 0.048	-0.51 ± 0.095	35	8.38 ± 0.051	-0.82 ± 0.105	10	9.35 ± 0.079	-0.74 ± 0.197
5 mg	43	7.49 ± 0.049	-0.76 ± 0.095	27	8.37 ± 0.055	-0.94 ± 0.120	11	9.48 ± 0.108	-1.17 ± 0.187
プラセボ	43	7.49 ± 0.044	0.07 ± 0.095	33	8.34 ± 0.045	-0.14 ± 0.108	11	9.40 ± 0.109	-0.37 ± 0.187

ベースライン：平均値 ± 標準誤差，ベースラインからの変化量：調整済み平均値 ± 標準誤差

— 10 例未満の投与群が存在する場合，そのカテゴリは統計モデルに基づく解析に含めなかったため，262-001 試験の「≥ 9%」のベースラインからの変化量は表示していない

a ベースライン，投与群，サブグループ因子，投与群とサブグループ因子の交互作用項を含む統計モデルを用いて算出

<資料番号 5.3.5.1-01：表 11.4-21，5.3.5.1-02：表 14.2-38 より作成>

(5) ベースラインの HOMA-β

ベースライン HOMA-β は，30%未満，30%以上でサブグループ解析を実施した。いずれのベースライン HOMA-β のサブグループでも，サキサグリプチン群の HbA1c 値はベースラインより低下しており，ベースラインからの変化量に大きな違いは認められなかった（表 2.7.3.3-43）。

表 2.7.3.3-43 HbA1c 変化量のベースライン HOMA-β によるサブグループ解析
(単独療法試験)

投与群 単位：%	< 30%			≥ 30%		
	n	ベースライン	ベースラインからの変化量 ^a	n	ベースライン	ベースラインからの変化量 ^a
262-001 試験 [24 週時 (LOCF)]						
2.5 mg	64	7.64 ± 0.094	-0.26 ± 0.082	28	7.48 ± 0.133	-0.22 ± 0.124
5 mg	47	7.78 ± 0.124	-0.45 ± 0.096	50	7.34 ± 0.090	-0.21 ± 0.094
プラセボ	50	7.88 ± 0.136	0.26 ± 0.094	39	7.28 ± 0.112	0.28 ± 0.106
262-001 試験 [12 週時 (LOCF)]						
1 mg	66	8.40 ± 0.092	-0.65 ± 0.078	27	7.98 ± 0.129	-0.52 ± 0.122
2.5 mg	62	8.09 ± 0.099	-0.71 ± 0.081	26	7.77 ± 0.122	-0.53 ± 0.125
5 mg	59	8.16 ± 0.104	-0.88 ± 0.083	22	7.79 ± 0.123	-0.85 ± 0.135
プラセボ	63	8.12 ± 0.090	-0.08 ± 0.080	24	7.89 ± 0.137	-0.03 ± 0.130

ベースライン：平均値 ± 標準誤差，ベースラインからの変化量：調整済み平均値 ± 標準誤差

a ベースライン，投与群，サブグループ因子，投与群とサブグループ因子の交互作用項を含む統計モデルを用いて算出

<資料番号 5.3.5.1-01：表 14.2-12，5.3.5.1-02：表 14.2-45 より作成>

(6) ベースラインの HOMA-R

ベースライン HOMA-R は，≤ 1.6，> 1.6 - < 2.5，≥ 2.5 でサブグループ解析を実施した。いづ

れのベースライン HOMA-R のサブグループでも、サキサグリプチン群の HbA1c 値はベースラインより低下しており、ベースラインからの変化量に大きな違いは認められなかった（表 2.7.3.3-44）。

表 2.7.3.3-44 HbA1c 変化量のベースライン HOMA-R によるサブグループ解析（単独療法試験）

投与群 単位：%	≤ 1.6			> 1.6 - < 2.5			≥ 2.5		
	n	ベースライン	ベースラインからの 変化量 ^a	n	ベースライン	ベースラインからの 変化量 ^a	n	ベースライン	ベースラインからの 変化量 ^a
262-001 試験 [24 週時 (LOCF)]									
2.5 mg	27	7.31 ± 0.148	-0.28 ± 0.127	24	7.65 ± 0.131	-0.32 ± 0.134	41	7.74 ± 0.114	-0.19 ± 0.103
5 mg	20	7.51 ± 0.173	-0.40 ± 0.147	29	7.45 ± 0.136	-0.48 ± 0.122	48	7.63 ± 0.116	-0.21 ± 0.095
プラセボ	21	7.26 ± 0.145	0.21 ± 0.144	23	7.46 ± 0.159	0.18 ± 0.137	45	7.87 ± 0.149	0.34 ± 0.099
262-001 試験 [12 週時 (LOCF)]									
1 mg	22	8.29 ± 0.153	-0.71 ± 0.135	27	8.14 ± 0.125	-0.71 ± 0.122	44	8.35 ± 0.124	-0.50 ± 0.096
2.5 mg	23	7.77 ± 0.149	-0.74 ± 0.132	25	7.84 ± 0.122	-0.72 ± 0.127	40	8.22 ± 0.125	-0.57 ± 0.100
5 mg	26	7.77 ± 0.100	-0.95 ± 0.125	20	7.80 ± 0.166	-0.68 ± 0.142	35	8.41 ± 0.135	-0.93 ± 0.107
プラセボ	23	7.82 ± 0.120	-0.12 ± 0.132	24	7.83 ± 0.148	-0.02 ± 0.130	40	8.32 ± 0.109	-0.06 ± 0.100

ベースライン：平均値 ± 標準誤差，ベースラインからの変化量：調整済み平均値 ± 標準誤差

a ベースライン，投与群，サブグループ因子，投与群とサブグループ因子の交互作用項を含む統計モデルを用いて算出

<資料番号 5.3.5.1-01：表 14.2-13，5.3.5.1-02：表 14.2-46 より作成>

(7) 糖尿病罹病期間

罹病期間は ≤ 3 年，> 3 - < 5 年，≥ 5 年でサブグループ解析を実施した。いずれの罹病期間のサブグループでも，サキサグリプチン群の HbA1c 値はベースラインより低下しており，ベースラインからの変化量に大きな違いは認められなかった（表 2.7.3.3-45）。

表 2.7.3.3-45 HbA1c 変化量の糖尿病罹病期間によるサブグループ解析（単独療法試験）

投与群 単位：%	≤ 3 年			> 3 - < 5 年			≥ 5 年		
	n	ベースライン	ベースラインからの 変化量 ^a	n	ベースライン	ベースラインからの 変化量 ^a	n	ベースライン	ベースラインからの 変化量 ^a
262-001 試験 [24 週時 (LOCF)]									
2.5 mg	33	7.51 ± 0.121	-0.14 ± 0.114	20	7.64 ± 0.181	-0.52 ± 0.146	39	7.63 ± 0.120	-0.20 ± 0.104
5 mg	44	7.57 ± 0.121	-0.17 ± 0.098	23	7.40 ± 0.114	-0.39 ± 0.136	30	7.64 ± 0.161	-0.51 ± 0.119
プラセボ	37	7.61 ± 0.163	0.32 ± 0.107	19	7.94 ± 0.225	0.15 ± 0.150	34	7.51 ± 0.139	0.30 ± 0.112
262-001 試験 [12 週時 (LOCF)]									
1 mg	40	8.28 ± 0.124	-0.53 ± 0.101	16	8.05 ± 0.128	-0.59 ± 0.159	37	8.37 ± 0.130	-0.71 ± 0.105
2.5 mg	39	7.93 ± 0.129	-0.58 ± 0.102	12	7.99 ± 0.193	-0.67 ± 0.184	37	8.06 ± 0.118	-0.74 ± 0.105
5 mg	36	8.02 ± 0.123	-0.78 ± 0.106	16	8.03 ± 0.187	-0.99 ± 0.159	29	8.11 ± 0.152	-0.93 ± 0.118
プラセボ	34	8.21 ± 0.119	-0.08 ± 0.109	18	7.79 ± 0.166	-0.17 ± 0.150	35	8.04 ± 0.120	0.01 ± 0.108

ベースライン：平均値 ± 標準誤差，ベースラインからの変化量：調整済み平均値 ± 標準誤差

a ベースライン，投与群，サブグループ因子，投与群とサブグループ因子の交互作用項を含む統計モデルを用いて算出

<資料番号 5.3.5.1-01：表 14.2-10，5.3.5.1-02：表 14.2-48 より作成>

(8) 糖尿病前治療薬

(a) 前治療薬の有無

治験開始前の経口血糖降下薬の有無でサブグループ解析を実施した。前治療薬が無いサブグループで、サキサグリプチン群の HbA1c 値のベースラインからの変化量（低下量）が大きい傾向が認められた（表 2.7.3.3-46）。

表 2.7.3.3-46 HbA1c 変化量の治験開始前の経口血糖降下薬の有無によるサブグループ解析（単独療法試験）

投与群 単位：%	無			有		
	n	ベースライン	ベースラインからの変化量 ^a	n	ベースライン	ベースラインからの変化量 ^a
262-001 試験 [12 週時 (LOCF)]						
1 mg	59	8.23 ± 0.098	-0.71 ± 0.081	34	8.36 ± 0.128	-0.45 ± 0.107
2.5 mg	60	7.93 ± 0.097	-0.75 ± 0.081	28	8.14 ± 0.137	-0.46 ± 0.118
5 mg	61	8.00 ± 0.098	-0.95 ± 0.080	20	8.24 ± 0.165	-0.63 ± 0.140
プラセボ	62	7.98 ± 0.086	-0.12 ± 0.079	25	8.25 ± 0.152	0.08 ± 0.125

ベースライン：平均値 ± 標準誤差，ベースラインからの変化量：調整済み平均値 ± 標準誤差

262-001 試験は、経口血糖降下薬を一定期間使用していない被験者が対象であったため、サブグループ解析は実施せず。

a ベースライン，投与群，サブグループ因子，投与群とサブグループ因子の交互作用項を含む統計モデルを用いて算出

<資料番号 5.3.5.1-01：表 14.2-15 より作成>

(b) 前治療薬の数

併用療法の長期投与試験（262-005）において、治験薬投与開始前 12 週から 8 週までの期間で経口血糖降下薬を 1 剤使用していた被験者、2 剤以上使用していた被験者ごとに、サブグループ解析を実施した。α-グルコシダーゼ阻害薬併用群以外の併用群においては、前治療薬数が 2 剤以上のサブグループで、24 週時（LOCF）の HbA1c 値のベースラインからの平均変化量（低下量）が小さい傾向が認められた（資料番号：5.3.5.3-05：Table E2）。

なお、前治療薬数が 2 剤以上であった被験者の割合は、SU 薬併用群 39.6%（72/182 例）、α-グルコシダーゼ阻害薬併用群 33.3%（37/111 例）、ビグアナイド薬併用群 34.5%（40/116 例）、チアゾリジン薬併用群 58.3%（63/108 例）、グリニド薬併用群 26.3%（15/57 例）と、いずれの群もウォッシュアウトを実施した被験者の割合が高く、特にチアゾリジン薬併用群では半数以上を占め、他の併用薬群に比べて高かった（表 2.7.3.6-3）。

各併用群について、52 週時までの前治療薬数の違いによる HbA1c 値のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3-8～図 2.7.3.3-12 に示した。

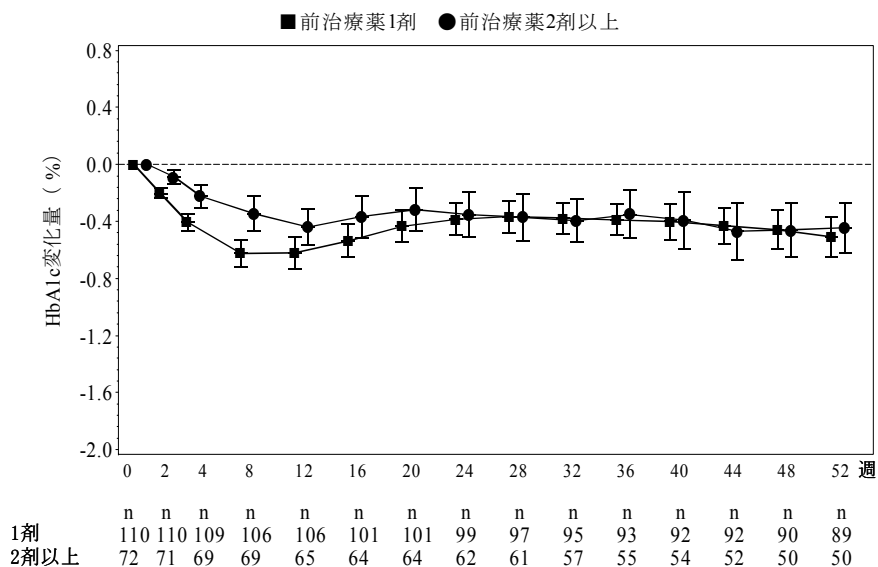


図 2.7.3.3-8 前治療薬数別の SU 薬併用時の 52 週時までの HbA1c のベースラインからの変化量の推移

平均値及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.3-05 : Figure E.4 より抜粋>

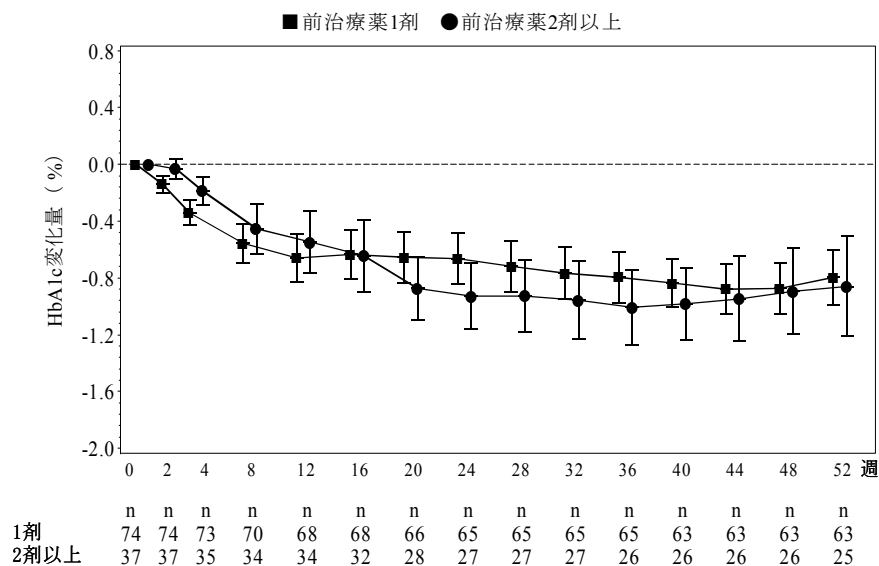


図 2.7.3.3-9 前治療薬数別の α -グルコシダーゼ阻害薬併用時の 52 週時までの HbA1c のベースラインからの変化量の推移

平均値及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.3-05 : Figure E.4 より抜粋>

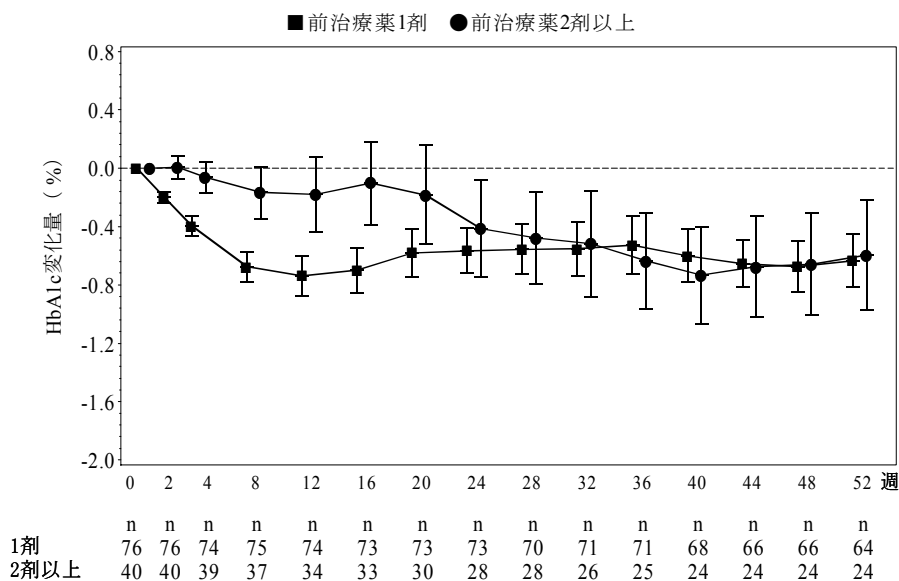


図 2.7.3.3-10 前治療薬数別のビグアナイド薬併用時の52週時までのHbA1cのベースラインからの変化量の推移

平均値及び95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.3-05 : Figure E.4 より抜粋>

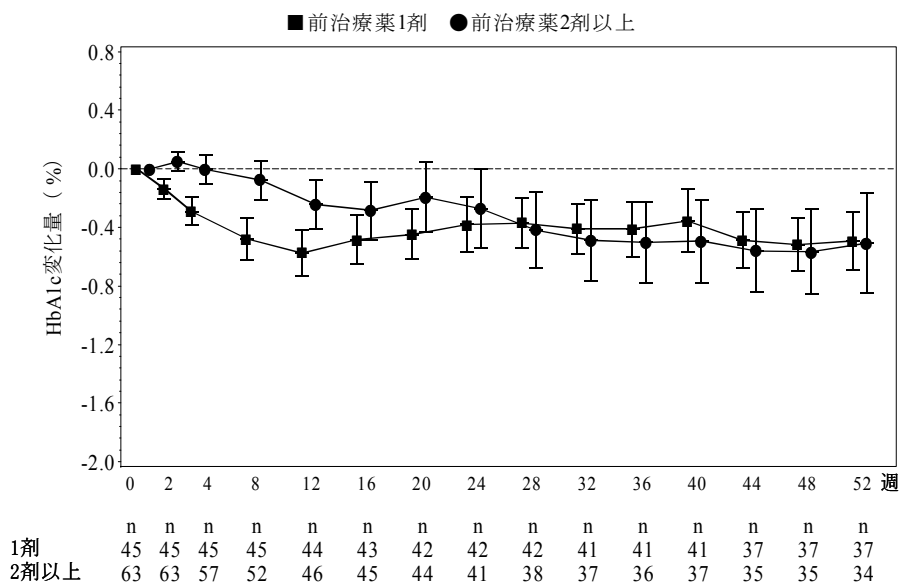


図 2.7.3.3-11 前治療薬数別のチアゾリジン薬併用時の52週時までのHbA1cのベースラインからの変化量の推移

平均値及び95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.3-05 : Figure E.4 より抜粋>

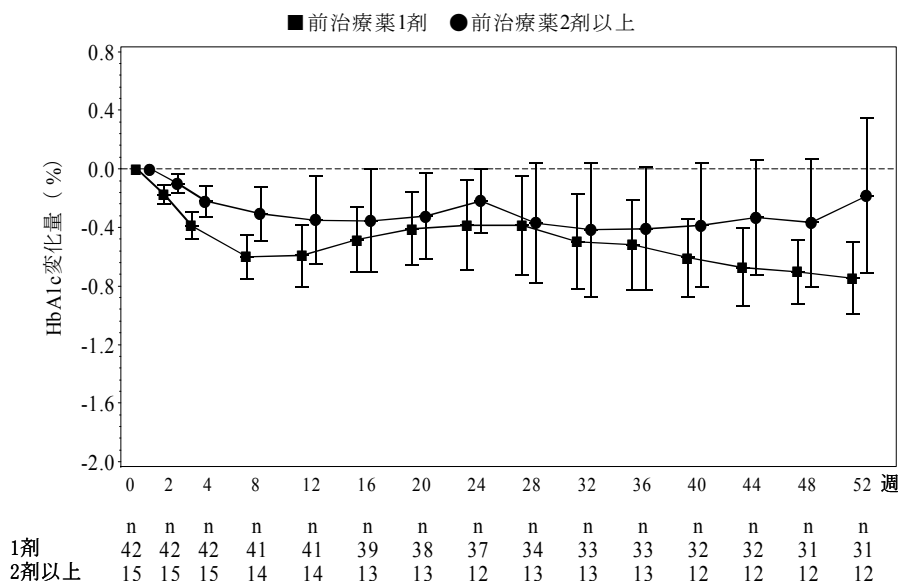


図 2.7.3.3-12 前治療薬数別のグリニド薬併用時の 52 週時までの HbA1c のベースラインからの変化量の推移

平均値及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.3-05 : Figure E.4 より抜粋>

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プチン併用投与開始初期での HbA1c 値の反応性が高く、12 週時までには一度低下のピークを迎えた。その後は併用群毎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、その効果は 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、サキサグリプ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。その後は併用群毎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、その効果は 52 週時まで維持された。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 用法

(1) 投与回数

- DPP-4 阻害活性

日本人健康成人男性を対象にサキサグリプチン 1～20 mg を単回経口投与したところ (262-001), DPP-4 活性はサキサグリプチン投与後にいずれの用量でも速やかに阻害され, 阻害率は投与後 1.5～2 時間に最大値 (90%以上) を示し, 阻害持続時間は用量依存的であった (図 2.7.3.4-1)。サキサグリプチンの血漿中 DPP-4 活性阻害率 (平均値) は, 投与後 12 時間が 61.26～95.50% (5 mg 投与時: 87.51%), 投与後 24 時間が 30.90～80.46% (5 mg 投与時: 54.19%) であった。

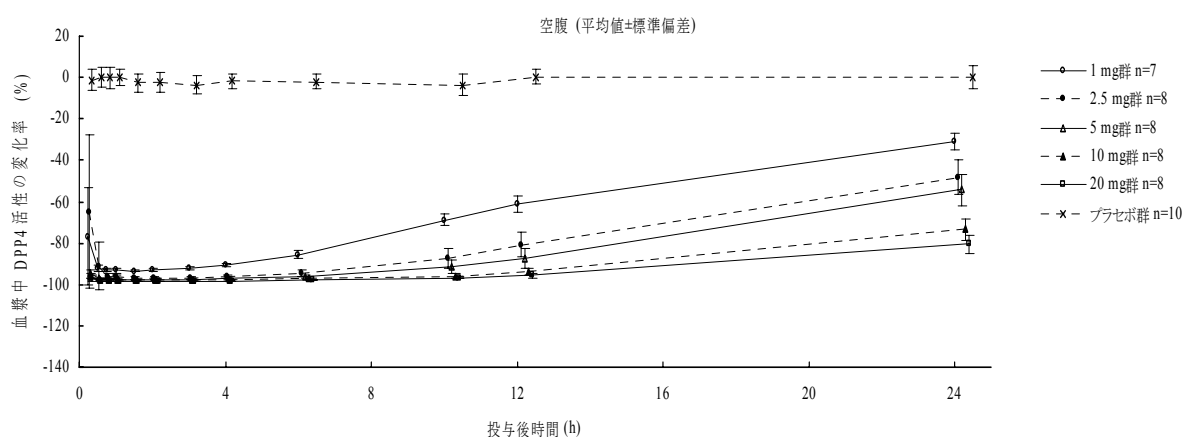


図 2.7.3.4-1 サキサグリプチン単回投与 (空腹) 時の血漿中 DPP-4 活性変化率の推移 (投与後 24 時間まで)

<資料番号 5.3.5.1-01 : 図 7.5-1>

- 24 時間血糖降下作用

日本人 2 型糖尿病患者を対象にサキサグリプチン 5 mg を 1 日 1 回朝食前に 14 日間反復経口投与したところ (262-003), DPP-4 活性は投与後 24 時間まで持続して阻害された (14 日目の平均 DPP-4 活性阻害率: 投与後 15 時間 87.24%, 投与後 24 時間 67.65%)。本薬を 1 日 1 回朝食前に投与したとき, 投与から最も時間的に離れている食後においても DPP-4 阻害率は 80%以上維持されていると考えられた。また, 投与開始前日 (-1 日目) に比べて投与 14 日目の血糖値の方が低い推移を示し, 食後血糖値は朝食後のみならず, 夕食後でも低下していた (図 2.7.3.4-2)。投与 14 日目の食後 1 時間及び 2 時間血糖値のベースラインからの平均変化量は, 朝食後がそれぞれ -45.2 mg/dL 及び -41.4 mg/dL, 夕食後がそれぞれ -30.0 mg/dL 及び -33.8 mg/dL であり, 食後 4 時間までの平均血糖値 AUC は, 朝食後が 833.9 mg·h/dL, 夕食後が 819.0 mg·h/dL であった。

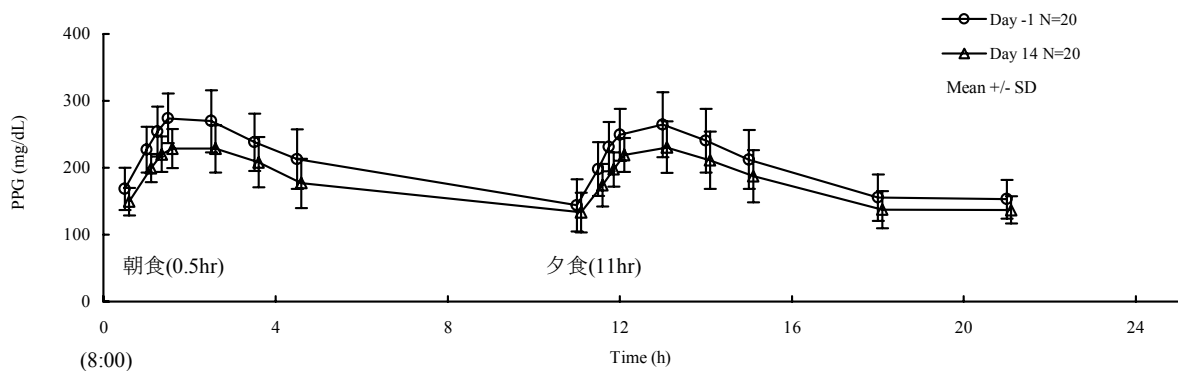


図 2.7.3.4-2 サキサグリプチン 14 日間反復投与時の食後血糖値の推移

<資料番号 5.3.4.2-01 : 図 11.4-9>

外国人のメトホルミン IR (1500~2550 mg/日の範囲で一定用量)又はメトホルミン XR (2000 mg/日) 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に、メトホルミン XR (1500 mg/日以上で一定用量) 併用下でサキサグリプチン 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夕食時に 4 週間経口投与し、24 時間持続血糖モニタリングシステム (CGMS) による血糖日内変動を検討した (CV181066)。主要評価項目である 4 週時の 24 時間加重平均血糖値のベースラインからの変化量は、サキサグリプチン群で -13.8 mg/dL、プラセボ群で 3.0 mg/dL、群間差は -16.8 mg/dL (95%信頼区間: $-25.1, -8.5$) であり、プラセボ群に対してサキサグリプチン群でベースラインからの有意な低下が認められた ($p = 0.0001$)。また 4 週時の血糖値が 70 mg/dL 以上 180 mg/dL 以下である時間の割合 (CGMS により測定) は、プラセボ群 (53.24%) と比較してサキサグリプチン群 (73.64%) で大きかった。サキサグリプチン群の血糖低下作用は 24 時間持続した (図 2.7.3.4-4)。

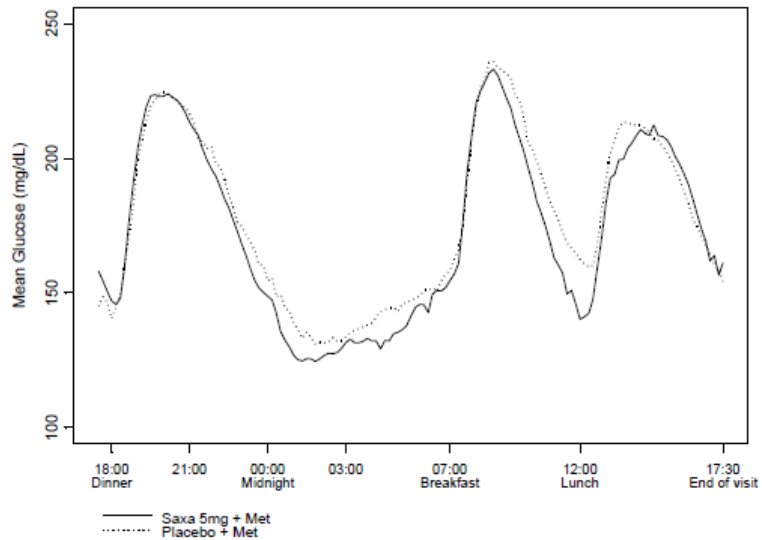


図 2.7.3.4-3 CGMS により測定した投与後 24 時間までの血糖値の推移(ベースライン)

注 血糖値(平均値, 標準誤差, 両側 95%信頼区間)は資料番号 5.3.5.1-19 : Appendix 5.4.3 に示した。
 <資料番号 5.3.5.1-19 : Figure 7.4.2A>

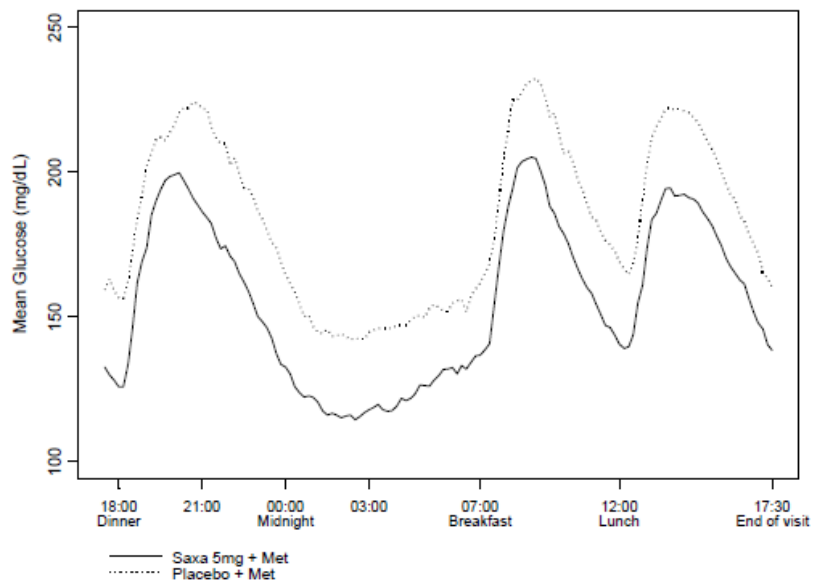


図 2.7.3.4-4 CGMS により測定した投与後 24 時間までの血糖値の推移(4 週時)

注 血糖値(平均値, 標準誤差, 両側 95%信頼区間)は資料番号 5.3.5.1-19 : Appendix 5.4.3 に示した。
 <資料番号 5.3.5.1-19 : Figure 7.4.2B>

- 投与タイミング（午前投与及び午後投与の比較）
外国人 2 型糖尿病患者を対象にサキサグリブチン又はプラセボを 24 週間単独経口投与した試験（CV181038）で、サキサグリブチン 5 mg 午後投与群と午前投与群は同様の血糖降下作用を示した。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）は、サキサグリブチン 5 mg 午前投与群が -0.66%，サキサグリブチン 5 mg 午後投与群が -0.61%であり、いずれもプラセボ群と比較して有意な差が認められた。

表 2.7.3.4-1 24 週時（LOCF）の主要評価項目の要約表（CV181038ST）

主要評価項目：HbA1c 値（%）	サキサグリブチン群		プラセボ群 N = 74
	Step 1 5 mg 午前投与 N = 74	Step 2 5 mg 午後投与 N = 72	
例数	69	70	68
ベースライン（平均値 ± 標準誤差）	7.93 ± 0.106	7.88 ± 0.111	7.79 ± 0.112
24 週時（平均値 ± 標準誤差）	7.27 ± 0.129	7.29 ± 0.124	7.57 ± 0.141
ベースラインからの変化量（調整済み平均値 ± 標準誤差） ^c	-0.66 ± 0.102	-0.61 ± 0.101	-0.26 ± 0.103
プラセボとの差（調整済み平均値 ± 標準誤差） ^c	-0.40 ± 0.145	-0.35 ± 0.144	
95%信頼区間 ^c	-0.69, -0.12	-0.63, -0.07	
p 値 ^c	0.0059 ^{*,a}	0.0157 ^{*,b}	

a 有意水準 $\alpha = 0.027$ （Dunnett の調整法）

b 5 mg 午後投与群は、Step 1 で少なくとも 1 群が有意差を示した場合に検定を実施した。

* 有意差あり

c ベースラインを共変量、投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

95%信頼区間は多重性を調整せず。

<資料番号 5.3.5.1-06：Synopsis Table, Table 7.1 より作成>

以上のことから、本薬は 1 日 1 回投与が妥当と考えた。

(2) 食事の影響

国内申請製剤を用いて、日本人健康成人男性を対象にサキサグリブチンの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討したところ（262-005），サキサグリブチンの空腹時投与に対する食後投与の C_{max} , AUC_{24h} 及び AUC_{∞} の比（幾何平均比）は、それぞれ 0.9232, 1.142 及び 1.140 であり、その 90%信頼区間はすべて 0.8~1.25 の範囲内であった。また、空腹時投与と食後投与で t_{max} に大きな違いは認められなかった。これらのことから、本薬の薬物動態は食事の影響を受けないと判断し、本薬は空腹時投与又は食後投与のいずれでも可能と考えた。

2.7.3.4.2 用量

(1) 血中濃度と用量の関係

日本人健康成人を対象にサキサグリプチン 1, 2.5, 5, 10, 20 mg を単回経口投与したところ (262-■■■-001), サキサグリプチン及び活性代謝物 BMS-510849 の C_{max} , AUC_{24h} , AUC_t 及び AUC_{∞} は, 用量依存的に増加した。

(2) 血糖降下作用と用量の関係

日本人 2 型糖尿病患者を対象にサキサグリプチン 1, 2.5, 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間反復経口投与した結果 (262-■■■-001), 主要評価項目である 12 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量 (調整済み平均値) は, プラセボ群 -0.07% に対し, 1 mg 群 -0.58% , 2.5 mg 群 -0.68% , 5 mg 群 -0.88% であった。すべての用量群とプラセボ群との間に有意差が認められ, 5 mg 群で HbA1c 値が最も低下した。また HbA1c 値 6.5% 未満達成率は 5 mg 群が最も高く, 空腹時血糖値においても最も 5 mg 群が低下した。単独療法による国内の検証試験 (262-■■■-001) においても, HbA1c 値, 空腹時血糖値, 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た。

(3) 安全性

サキサグリプチンの単独療法 (1~5 mg) による国内用量反応試験 (262-■■■-001) 及び検証試験 (262-■■■-001) のいずれの試験でも, 有害事象及び副作用の発現率に群間で差は認められなかった。低血糖症状の発現についても, 用量の増加に伴って発現頻度が上昇するような傾向はみられなかった。

また外国人 2 型糖尿病患者を対象にメトホルミン単独治療にサキサグリプチン又は SU 薬を上乗せ併用投与した試験において, サキサグリプチンは SU 薬と比べて低血糖症の発現率 (1 回以上低血糖を発現した被験者の割合) が有意に低かった (CV181054)。

単独療法による国内第 III 相長期投与試験 (262-■■■-002, 262-■■■-004) では, サキサグリプチン 2.5 mg 又は 5 mg で 52 週間投与を行い, 安全性に大きな問題は認められなかった。併用療法による国内第 III 相非盲検併用長期投与試験 (262-■■■-005) についても, サキサグリプチンに併用する経口血糖降下薬群間で安全性に違いは認められなかった。

2.7.3.4.3 特別な患者集団における用量の調節

(1) 腎機能障害者

外国人腎機能障害患者及び腎機能正常者男女を対象にサキサグリプチンの薬物動態を検討した結果, 軽度腎機能障害患者 ($50 < CL_{cr} \leq 80$ mL/min), 中等度腎機能障害患者 ($30 \leq CL_{cr} \leq 50$ mL/min), 高度腎機能障害患者 ($CL_{cr} < 30$ mL/min) では, 腎機能正常者に比べて, サキサグリプチンの曝露量 (AUC_{∞}) がそれぞれ 1.16 倍, 1.41 倍, 2.1 倍高かった (CV181019)。活性代謝物 BMS-510849 の曝露量 (AUC_{∞}) では, 中等度と高度の腎機能障害患者で腎機能正常者の 2 倍以上 (それぞれ 2.9 倍, 4.5 倍) となった。血液透析患者では, 投与したサキサグリプチンの約

23%がサキサグリプチンと活性代謝物 BMS-510849 の合計として 4 時間の血液透析で除去された。

腎機能障害患者においては、排泄の遅延により本薬の血中濃度が上昇することから、腎機能正常者と同程度の曝露量とするために、中等度以上の腎機能障害患者（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。なお、軽度腎機能障害患者に対しては本薬の用法又は用量の調整は不要と考えられた。

また、外国人の中等度、高度、末期の腎機能障害を有する 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した試験で、用量調節時の有効性（HbA1c 値及び空腹時血糖値の低下作用）が確認された（CV181062）。安全性に関しても、特に問題は認められなかった。

(2) 肝機能障害者

外国人の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A, B, C）及び健康成人男女を対象に本薬の薬物動態を検討した結果、健康成人と比較して、いずれの重症度の肝機能障害患者でも、サキサグリプチンと活性代謝物 BMS-510849 の薬物動態の変化は 2 倍未満であり、用量又は用法の調整が必要となるほどの変化ではないと考えられた（CV181020）。安全性にも特に問題なく、軽度から高度の肝機能障害患者において、本薬の用法又は用量の調整は必要ないと考えられた。

(3) 高齢者

外国人の若年層（18～40 歳）及び高齢層（65 歳以上）の健康成人男女を対象に本薬の薬物動態を検討した結果、高齢者でのサキサグリプチンの C_{max} 及び AUC_{∞} は、若年者と比較して、それぞれ 23%、59%高かった（CV181018）。 CL_{cr} と体重で調整した値を用いて比較すると、差の縮小が認められたことから、加齢に伴う腎機能低下以外に年齢の影響はほとんどないことが示唆された。若年者と高齢者の差が 2 倍未満で、かつ国内外のサキサグリプチン第Ⅲ相試験において 84 歳までの被験者に投与経験があることから、年齢による本薬の用法又は用量の調節は必要ないと考えられた。

2.7.3.4.4 薬物-薬物相互作用

国内試験では、CYP3A4 誘導剤及び CYP3A4 阻害剤を併用禁止薬又は併用注意薬として規定しており、本薬と CYP3A4 誘導剤を併用した被験者はみられず、CYP3A4 阻害剤を併用した被験者についても少数例であった。CYP3A4 阻害剤を併用した被験者については、いずれも速やかに投与中止又は治験薬投与終了後に使用しており、長期間併用された被験者は認められなかったため、有効性に対する影響について特記すべき事項は認められなかった。

海外試験に関しては、健康成人を対象に中程度及び強力な CYP3A 阻害剤（中等度の CYP3A4/3A5 阻害剤：ジルチアゼム、強い CYP3A4/3A5 阻害剤：ケトコナゾール）及び CYP3A4/5 誘導剤（リファンピシン）がサキサグリプチン及び活性代謝物 BMS-510849 の薬物動態に及ぼす影響を検討した。

ケトコナゾール（200 mg 1 日 2 回、9 日間投与）とサキサグリプチン（100 mg 単回投与）の併用投与により、本薬投与時の C_{max} 及び AUC_{∞} はそれぞれ 1.62 倍及び 2.45 倍となった（CV181005）。ケトコナゾール併用投与によりサキサグリプチンの AUC_{∞} は 2 倍以上上昇したが、活性代謝物 BMS-510849 の曝露量は約 1/10 に低下した。サキサグリプチンと活性代謝物 BMS-510849 の総曝

露量（モル換算値）の変化は2倍未満（平均で13%の上昇，範囲：4%低下～28%上昇）であった。

ジルチアゼム（360 mg，1日1回7日間投与）とサキサグリブチン（10 mg 単回投与）との併用投与により本薬投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ1.63倍及び2.09倍となった（CV181053）。ジルチアゼム併用投与によりサキサグリブチンの $AUC_{0-\infty}$ は2倍程度上昇したが，活性代謝物 BMS-510849 の曝露量は低下した（0.66倍）。サキサグリブチンと活性代謝物 BMS-510849 の総曝露量（モル換算値）の変化は2倍未満（平均で21%の上昇，範囲：6～35%上昇）であった。

リファンピシン（600 mg，1日1回6日間投与）とサキサグリブチン（5 mg 単回投与）の併用投与により，本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ53%及び76%低下し，活性代謝物 BMS-510849 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ39%及び3%上昇した（CV181059）。また，サキサグリブチンの全活性成分（未変化体と活性代謝物 BMS-510849 の合計）による全身曝露量は27%低下した。併用投与時における DPP-4 活性阻害率の最大値は非併用投与時と同様であり，この薬物動態への影響は DPP-4 活性阻害に顕著な影響を与えなかった。

以上のことから，サキサグリブチンと CYP3A 活性を阻害又は誘導するジルチアゼム，ケトコナゾール，リファンピシンとの併用投与時に，薬力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。

2.7.3.4.5 推奨用法・用量のまとめ

本薬の臨床用量を検討する目的で実施した国内用量反応試験（262-001）において，HbA1c 値及び空腹時血糖値は用量に依存して低下し，本薬 5 mg 群で最も低下した。検証試験（262-001）においても，HbA1c 値の低下量及び治療目標達成率は本薬 2.5 mg 群よりも 5 mg 群の方が高く，空腹時血糖値及び食後血糖値の低下量も同様に 5 mg 群の方が大きかった。安全性については，いずれの試験も本薬 5 mg までの投与で特に問題はみられなかった。

投与タイミングを検討した海外第Ⅲ相試験（CV181038ST）において，サキサグリブチン 5 mg 午後投与群と午前投与群は同様の HbA1c 値の低下を示した。また，本薬を朝食時（262-003）及び夕食時（CV181066）に投与した場合でも，血糖降下作用が 24 時間持続することが確認された。

以上の結果より，サキサグリブチン 5 mg 1日1回投与の有効性と安全性が認められたと考え，2型糖尿病患者に対する推奨用量は「5 mg 1日1回」が適切であると判断した。^{注)}

^{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。」

2.7.3.5 効果の持続, 耐薬性

サキサグリプチンの単独療法における効果の持続性を検討するために、サキサグリプチンを 52 週間まで投与した時の HbA1c 値, 空腹時血糖値, 食後 2 時間及び 1 時間血糖値のベースラインからの変化量の推移図を図 2.7.3.5-1 (262-002) に, HbA1c 値及び空腹時血糖のベースラインからの変化量の推移図を図 2.7.3.5-2 (262-004) に示した。

第Ⅲ相 長期継続投与試験 (262-001 試験からの継続試験) (262-002) では, 262-001 試験に登録された被験者のうち, 二重盲検投与期の 24 週間の投与が完了した被験者 (262-001 試験で 2.5 mg 又は 5 mg 群に割付けられた被験者) を対象に, 引き続き 28 週間 (計 52 週間), 非盲検下で投与した。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。

第Ⅲ相 長期投与試験 (262-004) では, サキサグリプチン 5 mg 1 日 1 回を 125 例に 52 週間投与した HbA1c 値及び空腹時血糖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。

また, 52 週までの長期投与の評価にあたっては, HbA1c 値 7.0%未満達成率を用いることとした。糖尿病データマネジメント研究会 (Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group, JDDM) により報告⁶された 2 型糖尿病患者における薬物療法の血糖コントロール状況によると, 登録された全症例約 14,000 症例 (経口血糖降下薬の単剤/併用治療, インスリン治療) の平均 HbA1c は 7.3% であり, HbA1c 6.5%未満のコントロール優及び良領域の患者は 29%で, 49%が可領域, 22%が不可領域であった。経口血糖降下薬単剤で治療中の患者の平均 HbA1c は 6.9%であり, コントロール優及び良領域の患者は 40%であった。また, 経口血糖降下薬複剤による併用療法の平均 HbA1c は 7.3%であり, コントロール優及び良領域の患者は 24%に減少した。この調査結果より, 日常診療においては 6.5%未満の血糖コントロールの達成率は低く, 経口血糖降下薬を単剤あるいは併用で治療してもなお十分な血糖コントロールが得られていない患者が大きな割合を占めることが示された。HbA1c が 6.5%以上の患者が多く存在することから, 6.5%未満達成率に加え, 新たな指標が有用であることが示唆される。

また, 英国における一般診療のデータベースを用い, 多剤経口血糖降下薬を受けていた患者, インスリン療法を受けていた患者について, 平均 HbA1c と死亡の相対リスクとの関係を検討した結果, いずれの患者群においても HbA1c (NGSP 値) 7.5%付近^注で死亡の相対リスクが最も低い U 字型曲線となっていた⁷。HbA1c の低下を目指したこれまでの糖尿病治療は決して患者の予後改善に結びつかないことが示されたといえる。

以上のことを勘案し, 本薬の長期投与時の有効性評価の指標として, 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドラインに基づき標準的に用いられている HbA1c 値 6.5%未満達成率に加え, 臨床的な意義に基づいた HbA1c 値 7.0% (JDS 値) 未満達成率を用いることとした。

^注 HbA1c (NGSP 値) 7.5%は, HbA1c (JDS 値) の 7.1%に相当する。

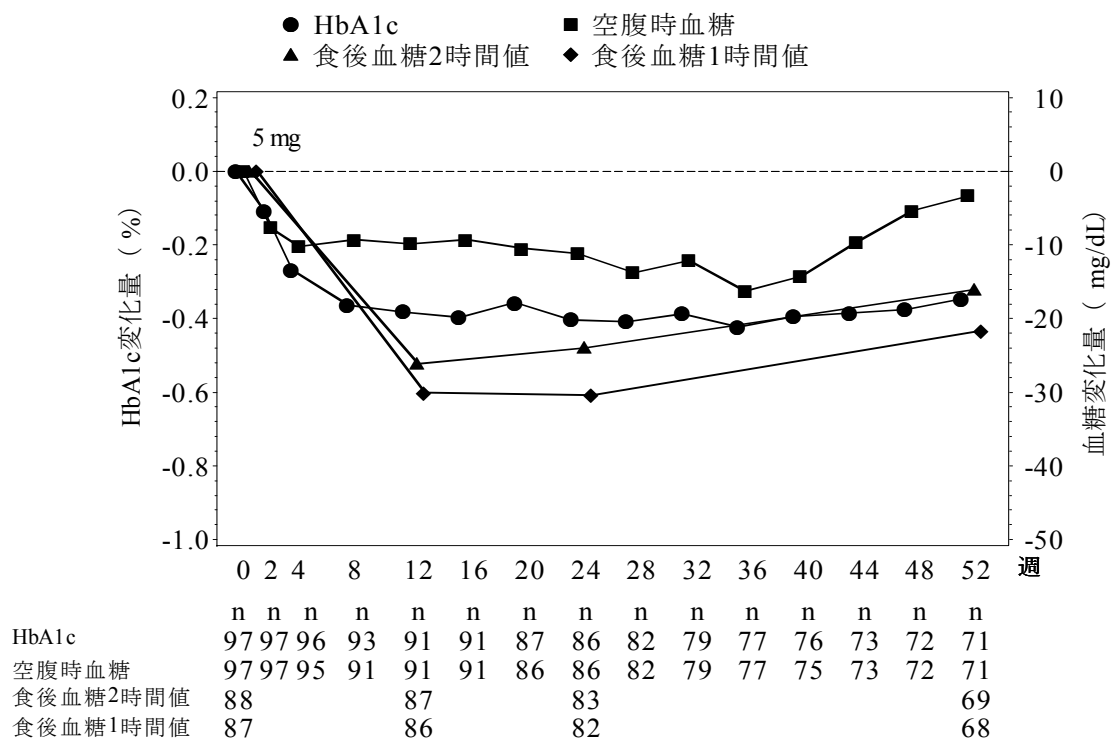
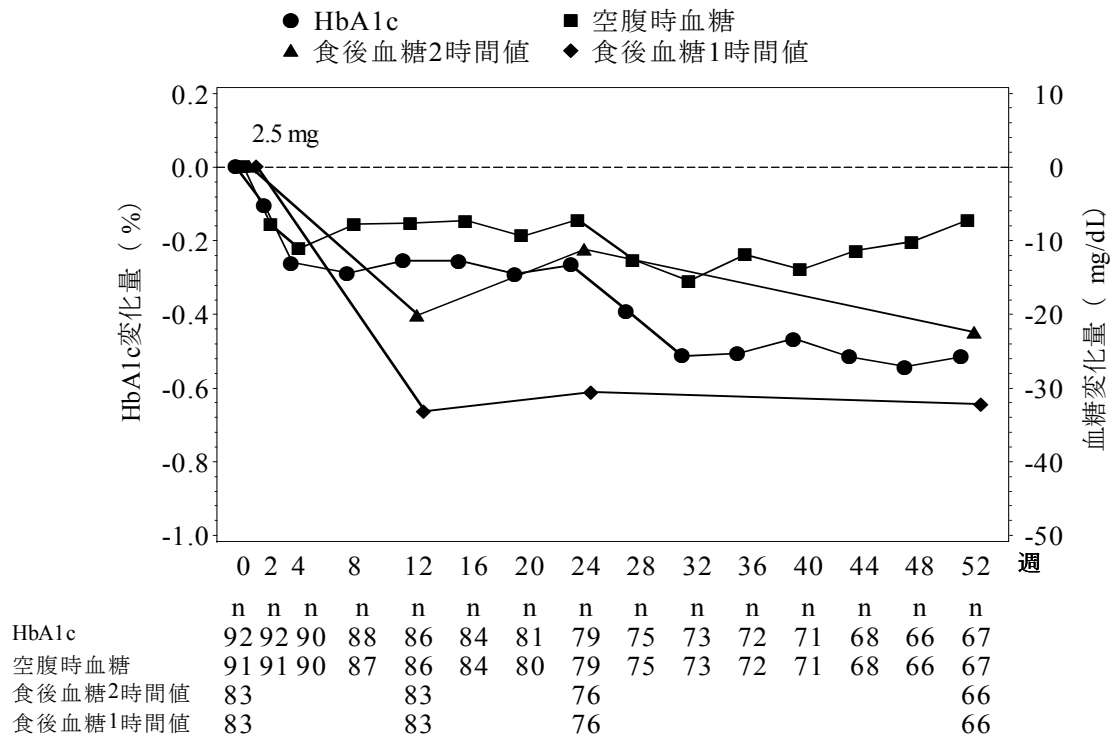


図 2.7.3.5-1 52 週までの HbA1c 値，空腹時血糖値，食後血糖 2 時間及び 1 時間値のベースラインからの平均変化量の推移 (262-002)

<資料番号 5.3.5.2-01 : 表 11.4-1, 表 11.4-6, 表 11.4-8, 表 11.4-10 より作成>

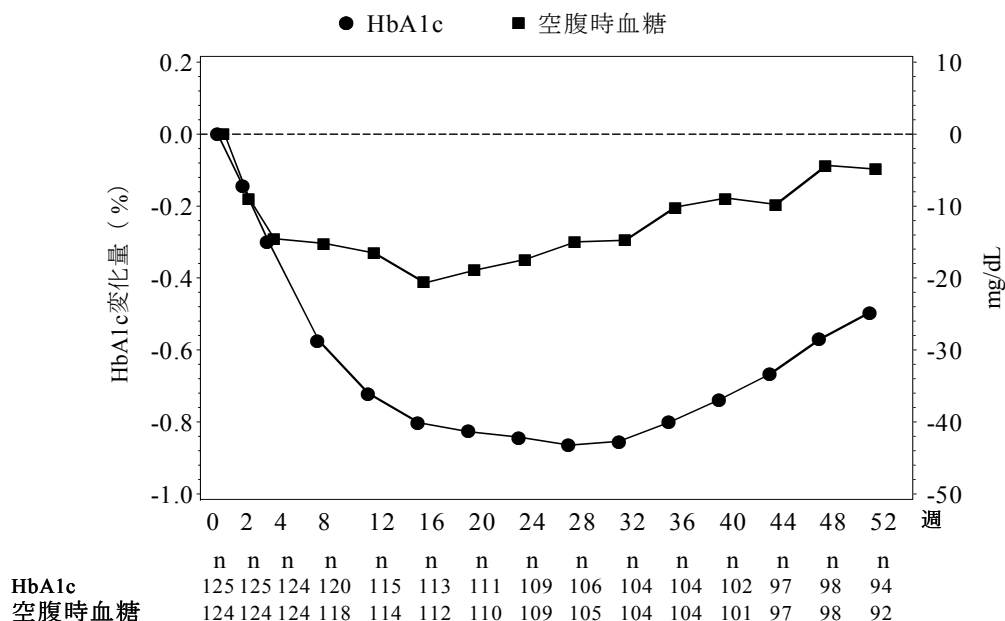


図 2.7.3.5-2 52 週までの HbA1c 値及び空腹時血糖のベースラインからの変化量（平均値）の推移 (262-004)

<資料番号 5.3.5.2-02 : 表 11.4-1, 表 11.4-2 より作成>

サキサグリプチンを 52 週間まで投与した時の HbA1c 値の 7.0%未満達成率の推移を図 2.7.3.5-3 (262-002) 及び図 2.7.3.5-4 (262-004) に示した。

第Ⅲ相 長期継続投与試験 (262-001 試験からの継続試験) (262-002) では, HbA1c 値 7.0%未満達成率は, 2.5 mg 群では 36 週時に投与期間を通じての最高値 45.6%となり, 52 週時では 40.4%であった。5 mg 群では 32 週時に投与期間を通じての最高値 49.1%となり, 52 週時では 44.0%であった。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。

第Ⅲ相 長期投与試験 (262-004) では, HbA1c 値 7.0%未満達成率は, 32 週時に投与期間を通じての最高値 62.1%となった後, 48 週時までは低下がみられたものの 48 週以降再び上昇傾向がみられ, 52 週時では 39.7%であった。

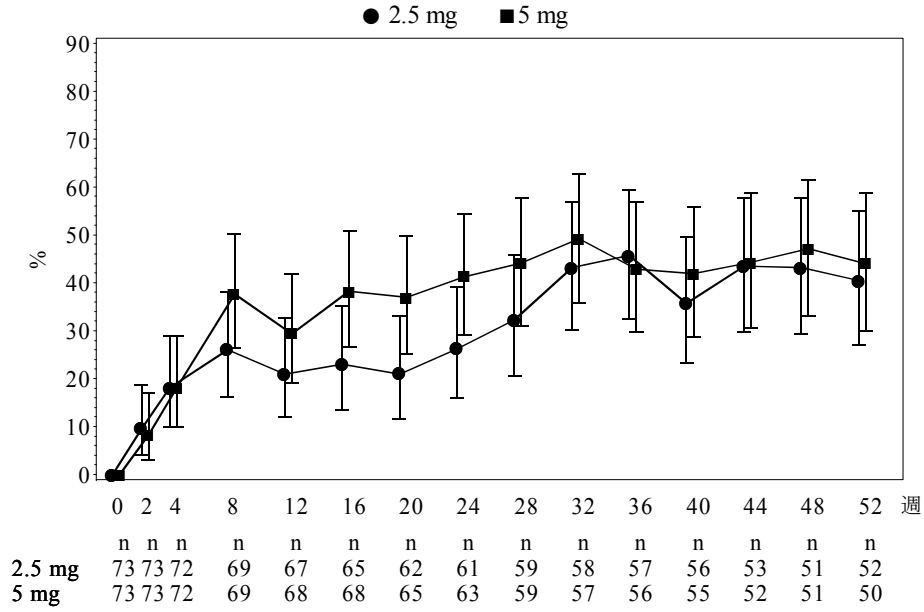


図 2.7.3.5-3 52 週時までの HbA1c 値 7.0%未満達成率の推移 (262-002)

割合及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.3-05 : Figure E.3.1>

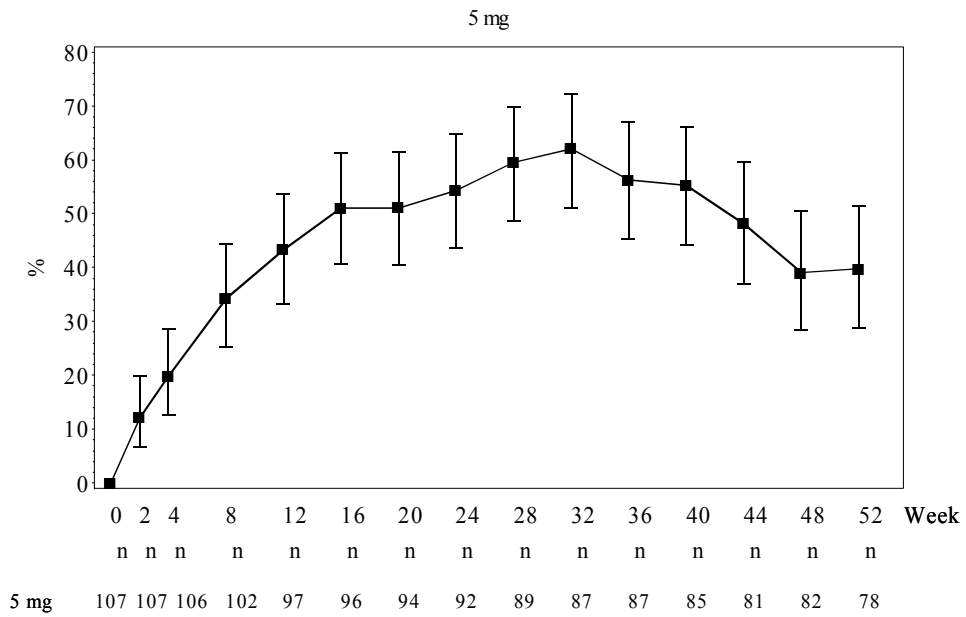


図 2.7.3.5-4 52 週時までの HbA1c 値 7.0%未満達成率の推移 (262-004)

割合及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.3-05 : Figure E.3>

第Ⅲ相 併用療法での長期投与試験 (262-005) では、サキサグリプチン 5 mg と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) を 577 例に 1 日 1 回 52 週間併用投与した。HbA1c 値及び空腹時血糖値のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.5-5～図 2.7.3.5-9 に示した。すべての併用薬群において, 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。

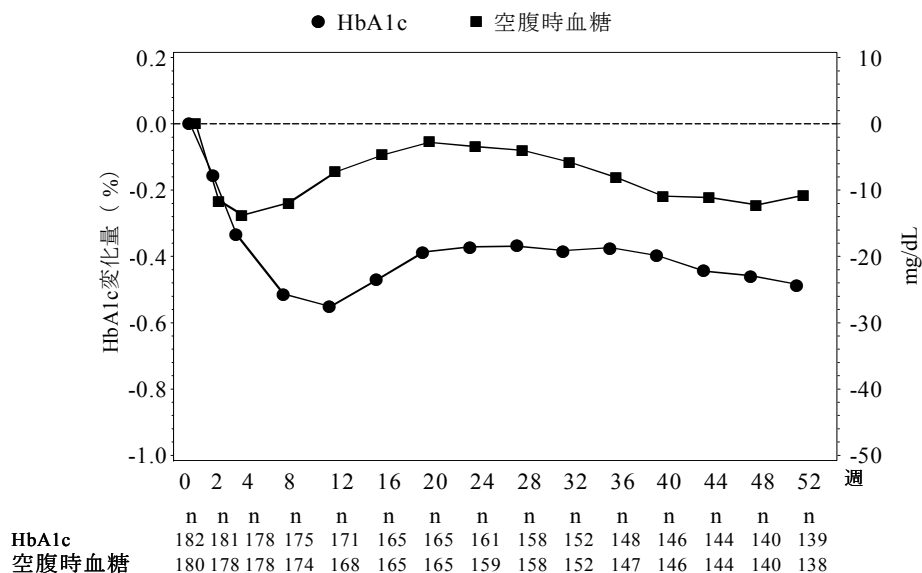


図 2.7.3.5-5 SU 薬併用時の HbA1c 値及び空腹時血糖値のベースラインからの変化量 (平均値) の推移

<資料番号 5.3.5.2-02 : 表 11.4-1, 表 11.4-9 より作成>

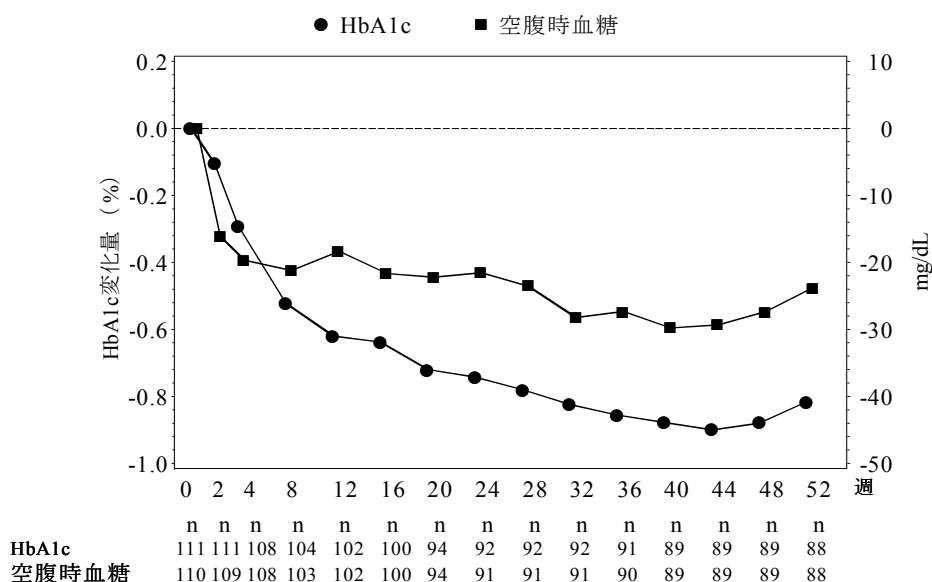


図 2.7.3.5-6 α -グルコシダーゼ阻害薬併用時の HbA1c 値及び空腹時血糖値のベースラインからの変化量 (平均値) の推移

<資料番号 5.3.5.2-02 : 表 11.4-2, 表 11.4-10 より作成>

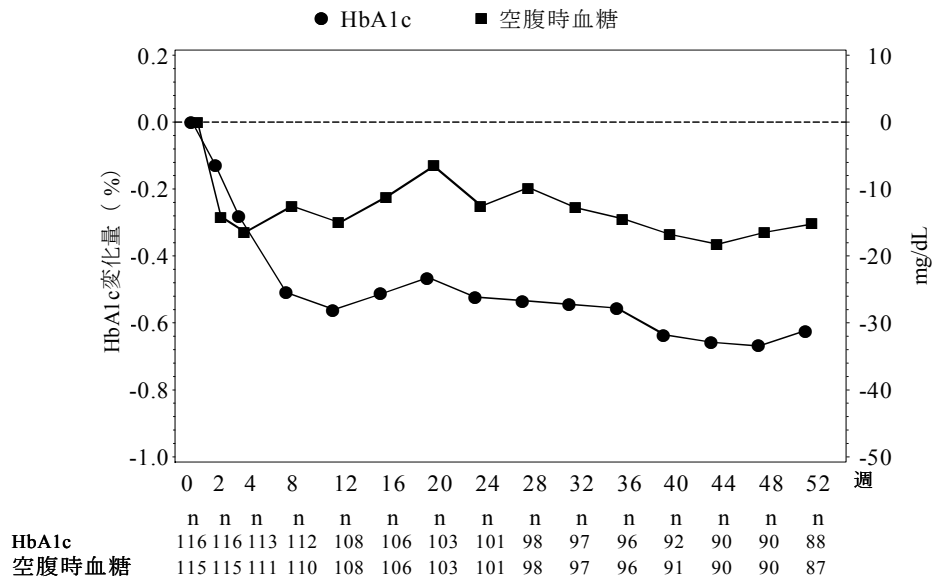


図 2.7.3.5-7 ビグアナイド薬併用時のHbA1c値及び空腹時血糖値のベースラインからの変化量（平均値）の推移

<資料番号 5.3.5.2-02 : 表 11.4-3, 表 11.4-11 より作成>

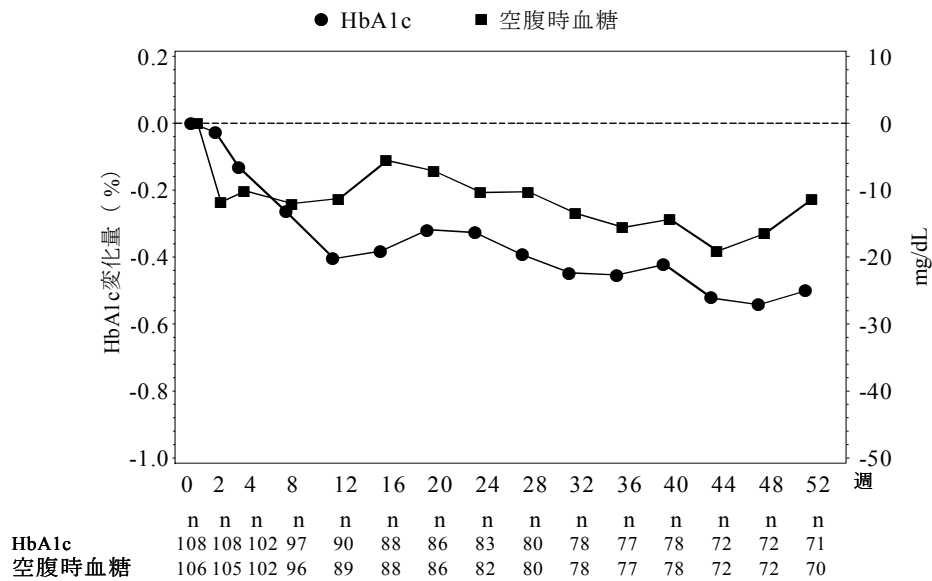


図 2.7.3.5-8 チアゾリジン薬併用時のHbA1c値及び空腹時血糖値のベースラインからの変化量（平均値）の推移

<資料番号 5.3.5.2-02 : 表 11.4-4, 表 11.4-12 より作成>

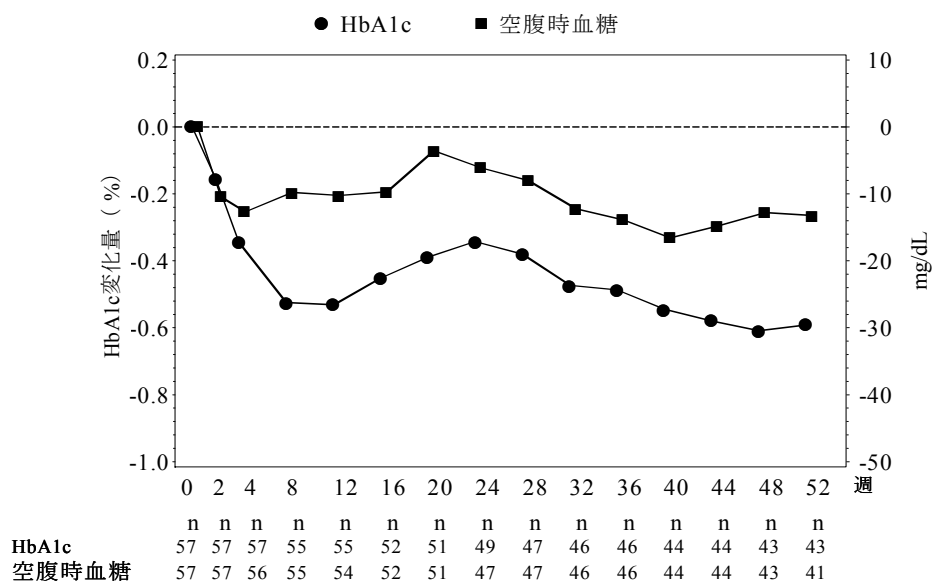


図 2.7.3.5-9 グリニド薬併用時の HbA1c 値及び空腹時血糖値のベースラインからの変化量（平均値）の推移

<資料番号 5.3.5.2-02 : 表 11.4-5, 表 11.4-13 より作成>

また、HbA1c 値の 7.0%未満達成率の推移を図 2.7.3.5-10～図 2.7.3.5-14 に示した。

SU 薬併用群の HbA1c 値 7.0%未満達成率は、8 週及び 12 週時に投与期間を通じての最高値 25.3% となり、その後も同様の値を推移し、52 週時では 23.9%であった。 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群では、48 週時まで上昇傾向がみられ 48 週時に投与期間を通じての最高値 41.6%となり、52 週時では 40.9%であった。ビグアナイド薬併用群では、52 週時まで上昇傾向がみられ、52 週時に投与期間を通じての最高値 37.9%となった。チアゾリジン薬併用群も、同様に 52 週時まで上昇傾向がみられ、52 週時に投与期間を通じての最高値 45.7%となった。グリニド薬併用群では、12 週時に投与期間を通じての最高値 41.5%となった後、若干の低下及び上昇がみられたものの 48 週時には再び 41.5%となり、52 週時では 34.1%であった。

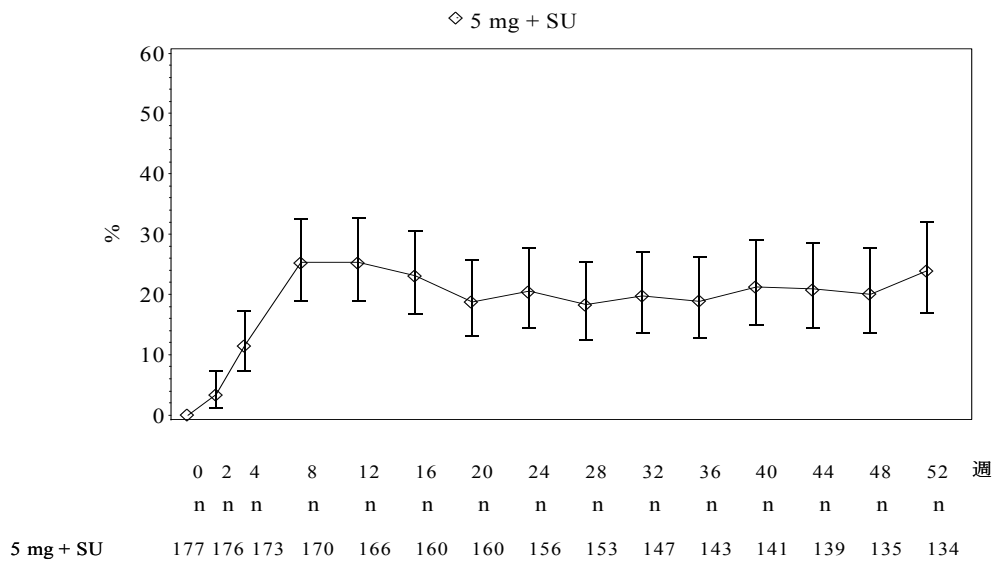


図 2.7.3.5-10 SU 薬併用時の HbA1c 値 7.0%未満達成率の推移

割合及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.2-02 : 表 11.4-7 より作成>

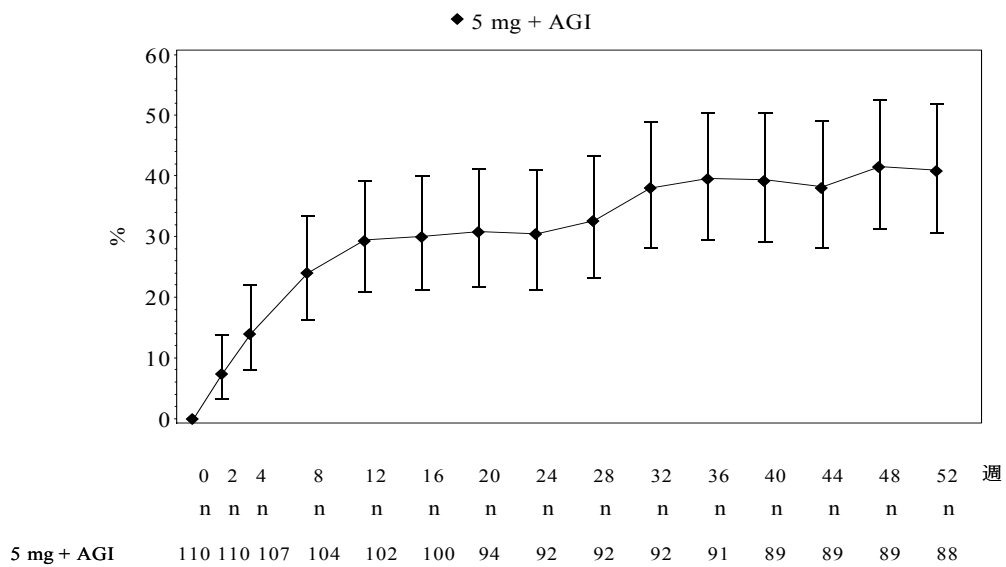


図 2.7.3.5-11 α -グルコシダーゼ阻害薬併用時の HbA1c 値 7.0%未満達成率の推移

割合及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.2-02 : 表 11.4-7 より作成>

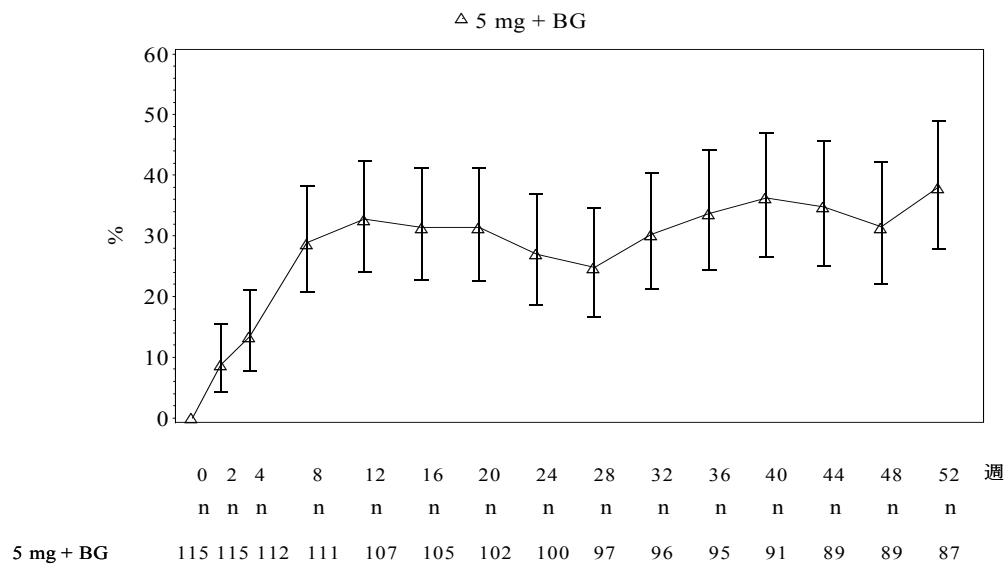


図 2.7.3.5-12 ビグアナイド薬併用時の HbA1c 値 7.0%未満達成率の推移

割合及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.2-02 : 表 11.4-7 より作成>

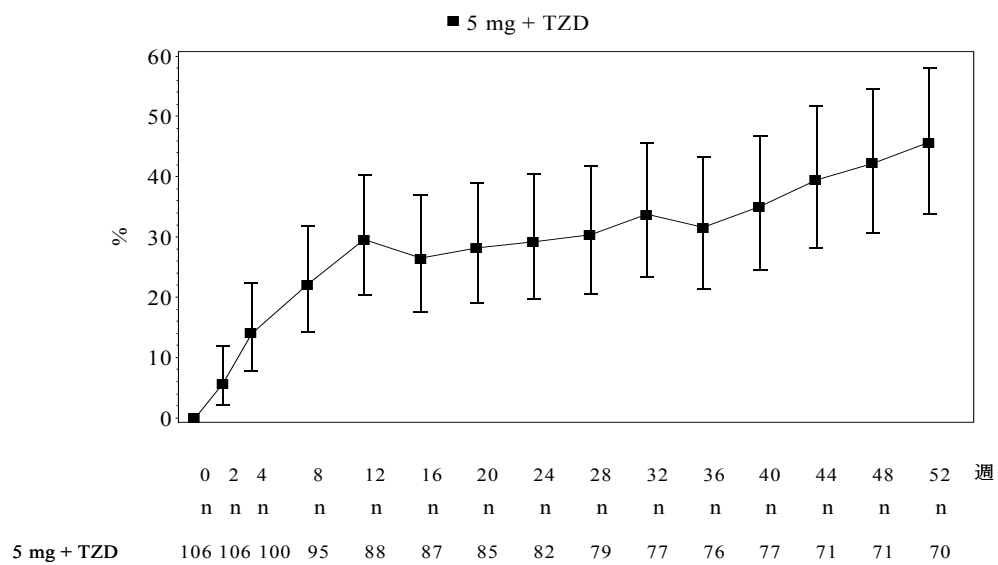


図 2.7.3.5-13 チアゾリジン薬併用時の HbA1c 値 7.0%未満達成率の推移

割合及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.2-02 : 表 11.4-7 より作成>

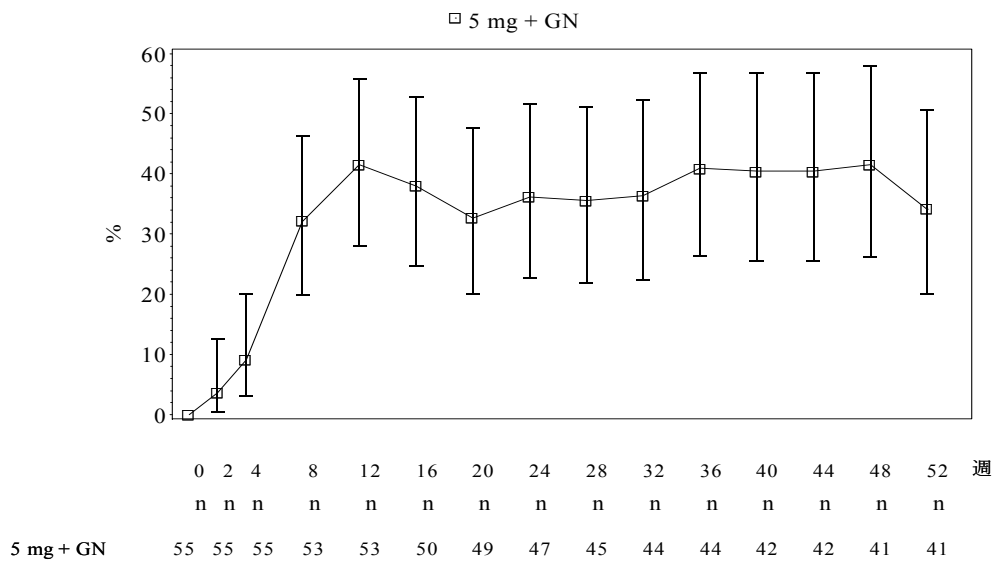


図 2.7.3.5-14 グリニド薬併用時の HbA1c 値 7.0%未満達成率の推移

割合及び 95%信頼区間

<資料番号 5.3.5.2-02 : 表 11.4-7 より作成>

以上より、日本人 2 型糖尿病患者にサキサグリプチン 2.5 mg 又は 5 mg を 52 週間投与したところ、HbA1c 値、空腹時血糖値、食後血糖 1 時間及び 2 時間値のいずれの評価項目も、血糖降下作用が認められ、その血糖降下作用は 52 週時まで維持され、サキサグリプチン単独療法による効果の持続が示された。更に、サキサグリプチン 5 mg と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）を 52 週間併用投与によっても、HbA1c 値及び空腹時血糖値について血糖降下作用が認められ、その血糖降下作用は 52 週時まで維持され、サキサグリプチン併用療法による効果の持続が示された。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 国内・単独長期試験の人口統計学的及び他の基準値の特性
(262-004)

項目	単独療法（長期投与試験）
	262-004
	サキサグリプチン
	N = 125
年齢（歳） 平均値 ± 標準偏差 最小値, 最大値	58.4 ± 10.3 32, 74
年齢層, n (%) < 65 ≥ 65	86 (68.8) 39 (31.2)
性別, n (%) 男 女	80 (64.0) 45 (36.0)
体重 (kg) ^a 平均値 ± 標準偏差 最小値, 最大値	67.17 ± 12.55 44.2, 107.5
BMI (kg/m ²) ^a 平均値 ± 標準偏差 最小値, 最大値	25.36 ± 3.84 18.0, 40.5
BMI, 層別, n (%) ^a < 25 ≥ 25	64 (51.2) 61 (48.8)
2型糖尿病の罹患期間（年） 平均値 ± 標準偏差 最小値, 最大値	3.93 ± 3.45 0.2, 15.6
2型糖尿病の罹患期間, 層別, n (%) ≤ 1.5 ≤ 3 > 3 - < 5 ≥ 5 ≥ 10	35 (28.0) 62 (49.6) 30 (24.0) 33 (26.4) 10 (8.0)
HbA1c 値 (%) N 平均値 ± 標準偏差 最小値, 最大値	125 7.84 ± 0.91 6.6, 10.1
HbA1c 値, 層別, n (%) < 7 ≥ 7 - < 8 ≥ 8 - < 9 ≥ 9 - < 10 ≥ 10	18 (14.4) 57 (45.6) 28 (22.4) 21 (16.8) 1 (0.8)
空腹時血糖値 (mg/dL) N 平均値 ± 標準偏差 最小値, 最大値	125 158.2 ± 30.5 107, 259
空腹時血糖値, 層別, n (%) < 140 ≥ 140 - < 210 ≥ 210	34 (27.2) 83 (66.4) 8 (6.4)

a 治験薬投与開始日の体重

表 2.7.3.6-1 国内・単独長期試験の人口統計学的及び他の基準値の特性
(262-004) (続き)

項目	単独療法 (長期投与試験)
	262-004
	サキサグリブチン
	N = 125
CL _{cr} , 層別 (mL/min) ^b , n (%)	
<= 80	30 (24.0)
> 80	95 (76.0)

例数 (%)

a 治験薬投与開始日の体重

b Cockcroft-Gault 式により算出したクレアチニンクリアランス

<資料番号 5.3.5.2-02 : 表 11.2-1, 表 11.2-2 より作成>

表 2.7.3.6-2

国内・併用療法試験の人口統計学的及び他の基準値の特性
(262-005)

項目	併用療法（長期投与試験）262-005				
	サキサグリプチン + 他の経口血糖降下薬群				
	SU 薬 N = 182	TZD 薬 N = 108	BG 薬 N = 116	AGI 薬 N = 111	GN 薬 N = 57
年齢（歳）					
平均値 ± 標準偏差	62.2 ± 9.5	57.2 ± 10.6	57.4 ± 10.2	59.1 ± 11.3	60.9 ± 11.4
最小値, 最大値	35, 81	24, 78	27, 78	26, 84	36, 84
年齢層, n (%)					
< 65	106 (58.2)	78 (72.2)	86 (74.1)	72 (64.9)	38 (66.7)
≥ 65	76 (41.8)	30 (27.8)	30 (25.9)	39 (35.1)	19 (33.3)
≥ 75	15 (8.2)	5 (4.6)	3 (2.6)	10 (9.0)	8 (14.0)
性別, n (%)					
男	116 (63.7)	76 (70.4)	71 (61.2)	75 (67.6)	34 (59.6)
女	66 (36.3)	32 (29.6)	45 (38.8)	36 (32.4)	23 (40.4)
身長 (cm)					
平均値 ± 標準偏差	161.0 ± 8.8	164.5 ± 8.9	163.5 ± 9.3	162.7 ± 9.2	161.5 ± 8.5
最小値, 最大値	139, 183	144, 182	145, 181	145, 187	138, 176
体重 (kg) ^a					
平均値 ± 標準偏差	63.55 ± 12.52	74.69 ± 17.56	71.07 ± 14.18	64.82 ± 13.77	66.76 ± 12.39
最小値, 最大値	37.3, 107.5	48.8, 154.0	47.9, 112.8	39.5, 114.0	39.5, 94.6
BMI (kg/m ²) ^a					
平均値 ± 標準偏差	24.41 ± 3.80	27.54 ± 5.99	26.50 ± 4.37	24.38 ± 4.34	25.61 ± 4.47
最小値, 最大値	17.0, 38.5	19.9, 59.5	16.9, 39.2	16.7, 44.4	15.3, 35.5
BMI, 層別, n (%) ^a					
< 25	109 (59.9)	40 (37.0)	53 (45.7)	73 (65.8)	30 (52.6)
≥ 25	73 (40.1)	68 (63.0)	63 (54.3)	38 (34.2)	27 (47.4)
2型糖尿病の罹患期間 (年)					
平均値 ± 標準偏差	10.10 ± 6.97	7.95 ± 5.81	7.20 ± 5.19	8.10 ± 6.44	7.03 ± 6.89
最小値, 最大値	0.3, 35.1	0.5, 31.3	0.4, 21.2	0.3, 30.3	0.2, 36.2
2型糖尿病の罹患期間 (年), 層別, n (%)					
≤ 1.5	11 (6.0)	10 (9.3)	15 (12.9)	15 (13.5)	6 (10.5)
≤ 3	24 (13.2)	23 (21.3)	25 (21.6)	25 (22.5)	15 (26.3)
> 3 - < 5	22 (12.1)	19 (17.6)	21 (18.1)	16 (14.4)	11 (19.3)
≥ 5	136 (74.7)	66 (61.1)	70 (60.3)	70 (63.1)	31 (54.4)
≥ 10	82 (45.1)	38 (35.2)	27 (23.3)	32 (28.8)	12 (21.1)
HbA1c 値 (%)					
N	182	108	116	111	57
平均値 ± 標準偏差	8.05 ± 0.70	8.24 ± 0.94	8.09 ± 0.79	8.18 ± 0.86	7.81 ± 0.66
最小値, 最大値	6.8, 10.6	6.9, 10.6	6.8, 10.1	6.9, 10.4	6.8, 9.8
HbA1c 値, 層別, n (%)					
< 7	5 (2.7)	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (3.5)
≥ 7 - < 8	85 (46.7)	50 (46.3)	62 (53.4)	49 (44.1)	38 (66.7)
≥ 8 - < 9	73 (40.1)	28 (25.9)	35 (30.2)	34 (30.6)	11 (19.3)
≥ 9 - < 10	17 (9.3)	21 (19.4)	17 (14.7)	24 (21.6)	6 (10.5)
≥ 10	2 (1.1)	7 (6.5)	1 (0.9)	3 (2.7)	0 (0.0)

a 治験薬投与開始日の体重

表 2.7.3.6-2 国内・併用療法試験の人口統計学的及び他の基準値の特性
(262-005) (続き)

項目	併用療法 (長期投与試験) 262-005				
	サキサグリブチン + 他の経口血糖降下薬群				
	SU 薬 N = 182	TZD 薬 N = 108	BG 薬 N = 116	AGI 薬 N = 111	GN 薬 N = 57
空腹時血糖値 (mg/dL)					
N	182	108	116	111	57
平均値 ± 標準偏差	162.0 ± 33.3	177.9 ± 40.7	168.8 ± 35.9	179.6 ± 39.2	159.8 ± 30.2
最小値, 最大値	98, 273	111, 299	117, 279	95, 291	103, 259
空腹時血糖値, 層別, n (%)					
< 140	46 (25.3)	18 (16.7)	28 (24.1)	20 (18.0)	16 (28.1)
≥ 140 - < 200	113 (62.1)	62 (57.4)	66 (56.9)	58 (52.3)	36 (63.2)
≥ 200 - < 300	23 (12.6)	28 (25.9)	22 (19.0)	33 (29.7)	5 (8.8)
≥ 300	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
空腹時血糖値, 層別, n (%)					
< 140	46 (25.3)	18 (16.7)	28 (24.1)	20 (18.0)	16 (28.1)
≥ 140 - < 210	123 (67.6)	66 (61.1)	74 (63.8)	69 (62.2)	38 (66.7)
≥ 210	13 (7.1)	24 (22.2)	14 (12.1)	22 (19.8)	3 (5.3)
HOMA-β (%)					
N	177	105	115	111	56
平均値 ± 標準偏差	29.58 ± 25.10	24.99 ± 19.85	34.31 ± 27.16	23.89 ± 19.00	37.89 ± 35.31
最小値, 最大値	2.2, 193.5	5.2, 106.7	6.0, 178.9	3.5, 96.8	4.8, 214.7
HOMA-β, 層別, n (%)					
< 30	115 (63.2)	82 (75.9)	62 (53.4)	84 (75.7)	35 (61.4)
≥ 30	62 (34.1)	23 (21.3)	53 (45.7)	27 (24.3)	21 (36.8)
不明	5	3	1	0	1
HOMA-R					
N	177	105	115	111	56
平均値 ± 標準偏差	2.91 ± 2.27	3.28 ± 2.94	3.74 ± 2.39	3.13 ± 2.31	3.74 ± 3.89
最小値, 最大値	0.2, 18.3	0.7, 19.3	0.6, 14.0	0.4, 11.8	0.6, 27.2
HOMA-R, 層別, n (%)					
≤ 1.6	57 (31.3)	28 (25.9)	16 (13.8)	36 (32.4)	12 (21.1)
> 1.6 - < 2.5	38 (20.9)	27 (25.0)	23 (19.8)	19 (17.1)	11 (19.3)
≥ 2.5	82 (45.1)	50 (46.3)	76 (65.5)	56 (50.5)	33 (57.9)
不明	5	3	1	0	1
CLcr, 層別 (mL/min) ^b , n (%)					
≤ 80	66 (36.3)	16 (14.8)	21 (18.1)	31 (27.9)	17 (29.8)
> 80	116 (63.7)	92 (85.2)	95 (81.9)	80 (72.1)	40 (70.2)
心血管疾患の既往・合併症の有無, n (%)					
なし	156 (85.7)	97 (89.8)	104 (89.7)	105 (94.6)	46 (80.7)
あり	26 (14.3)	11 (10.2)	12 (10.3)	6 (5.4)	11 (19.3)
前治療糖尿病薬数, n (%)					
1	110 (60.4)	45 (41.7)	76 (65.5)	74 (66.7)	42 (73.7)
≥ 2	72 (39.6)	63 (58.3)	40 (34.5)	37 (33.3)	15 (26.3)

a 治験薬投与開始日の体重

b Cockcroft-Gault 式により算出したクレアチニンクリアランス

<資料番号 5.3.5.2-03 : 表 11.2-1, 表 11.2-2 より作成>

表 2.7.3.6-3 国内・併用療法試験の前治療薬：治験開始前の経口血糖降下薬の数 (262-005)

前治療経口血糖降下薬数 ^a	治験薬投与開始前の用法・用量の増減	サキサグリブチン + 他の経口血糖降下薬群				
		SU 薬	TZD 薬	BG 薬	AGI 薬	GN 薬
		N = 182	N = 108	N = 116	N = 111	N = 57
1 剤		110 (60.4)	45 (41.7)	76 (65.5)	74 (66.7)	42 (73.7)
	用法用量一定	95 (86.4)	44 (97.8)	70 (92.1)	68 (91.9)	40 (95.2)
	減量	12 (10.9)	1 (2.2)	3 (3.9)	0 (0.0)	1 (2.4)
	増量	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.4)
	増減	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	切り替え	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (8.1)	0 (0.0)
2 剤		65 (35.7)	52 (48.1)	36 (31.0)	36 (32.4)	15 (26.3)
2 剤以上		72 (39.6)	63 (58.3)	40 (34.5)	37 (33.3)	15 (26.3)
3 剤		7 (3.8)	11 (10.2)	4 (3.4)	1 (0.9)	0 (0.0)

前治療薬数 1 剤は併用経口血糖降下薬のみ使用していたことを示す。

a 治験薬投与開始 12 週前から治験薬投与開始 8 週の間に同時使用された前治療経口血糖降下薬数

<資料番号 5.3.5.3-05 : Table E.1 より作成>

表 2.7.3.6-4 国内・併用療法試験の併用薬：経口血糖降下薬の一般名及び用量 (262-005)

サキサグリブチン + 他の経口血糖降下薬群					
SU 薬		TZD 薬		BG 薬	
併用薬剤 (一般名)	N=182	併用薬剤 (一般名)	N=108	併用薬剤 (一般名)	N=116
グリメピリド	138 (75.8)	ピオグリタゾン	108 (100.0)	メトホルミン	114 (98.3)
1 日投与量, 層別, n (%)		1 日投与量, 層別, n (%)		1 日投与量, 層別, n (%)	
<= 2 mg	108 (59.3)	<= 7.5 mg	7 (6.5)	<= 500 mg	39 (33.6)
> 2 mg - <= 4 mg	22 (12.1)	> 7.5 mg - <= 15 mg	48 (44.4)	> 500 mg - <= 750 mg	64 (55.2)
> 4 mg	8 (4.4)	> 15 mg	53 (49.1)	> 750 mg	11 (9.5)
1 日投与量 (mg)		1 日投与量 (mg)		1 日投与量 (mg)	
N	138	N	108	N	114
平均値 ± 標準偏差	1.93 (1.27)	平均値 ± 標準偏差	22.15 (8.72)	平均値 ± 標準偏差	732.5 (302.5)
中央値	2.00	中央値	15.00	中央値	750.0
最小値, 最大値	0.5, 6.0	最小値, 最大値	7.5, 45.0	最小値, 最大値	250, 2250
グリベンクラミド	18 (9.9)			ブホルミン	2 (1.7)
1 日投与量, 層別, n (%)				1 日投与量, 層別, n (%)	
<= 1.25 mg	9 (4.9)			<= 100 mg	2 (1.7)
> 1.25 mg	9 (4.9)			> 100 mg	0 (0.0)
1 日投与量 (mg)				1 日投与量 (mg)	
N	18			N	2
平均値 ± 標準偏差	2.2917 ± 1.4852			平均値 ± 標準偏差	100.0 (0.0)
中央値	1.8750			中央値	100.0
最小値, 最大値	0.625, 5.000			最小値, 最大値	100, 100
グリクラジド	26 (14.3)				
1 日投与量, 層別, n (%)					
<= 40 mg	19 (10.4)				
> 40 mg	7 (3.8)				
1 日投与量 (mg)					
N	26				
平均値 ± 標準偏差	46.2 (35.2)				
中央値	40.0				
最小値, 最大値	20, 160				

表 2.7.3.6-4 国内・併用療法試験の併用薬：経口血糖降下薬の一般名及び用量
(262-005) (続き)

サキサグリプチン + 他の経口血糖降下薬群			
AGI 薬		GN 薬	
併用薬剤 (一般名)	N=111	併用薬剤 (一般名)	N=57
ボグリボース	63 (56.8)	ナテグリニド	26 (45.6)
1日投与量, 層別, n (%)		1日投与量, 層別, n (%)	
<= 0.6 mg	36 (32.4)	<= 270 mg	26 (45.6)
> 0.6 mg	27 (24.3)	> 270 mg	0 (0.0)
1日投与量 (mg)		1日投与量 (mg)	
N	62	N	26
平均値 ± 標準偏差	0.72 (0.17)	平均値 ± 標準偏差	192.69 (88.66)
中央値	0.60	中央値	270.00
最小値, 最大値	0.4, 0.9	最小値, 最大値	60.0, 270.0
アカルボース	14 (12.6)	ミチグリニド	31 (54.4)
1日投与量, 層別, n (%)		1日投与量, 層別, n (%)	
<= 300 mg	14 (12.6)	<= 30 mg	26 (45.6)
> 300 mg	0 (0.0)	> 30 mg	5 (8.8)
1日投与量 (mg)		1日投与量 (mg)	
N	14	N	31
平均値 ± 標準偏差	242.86 (80.52)	平均値 ± 標準偏差	29.19 (15.17)
中央値	300.00	中央値	30.00
最小値, 最大値	100.0, 300.0	最小値, 最大値	5.0, 60.0
ミグリトール	34 (30.6)		
1日投与量, 層別, n (%)			
<= 150 mg	34 (30.6)		
> 150 mg	0 (0.0)		
1日投与量 (mg)			
N	34		
平均値 ± 標準偏差	141.18 (22.09)		
中央値	150.00		
最小値, 最大値	75.0, 150.0		

投与1日目の1日投与量

<資料番号 5.3.5.2-03 : 表 14.1-10, 表 14.1-12, 表 14.1-14, 表 14.1-16, 表 14.1-18 より作成>

表 2.7.3.6-5 有効性の参考とした海外試験(第Ⅲ相単独療法試験: 統合データ^注)の人口統計学的及び他の基準値の特性

項目	サキサグリブチン		プラセボ	合計
	2.5 mg	5 mg		
	N = 176	N = 252	N = 169	N = 597
年齢 (歳)				
平均値 ± 標準偏差	54.10 ± 10.2	54.47 ± 10.7	54.63 ± 11.5	54.41 ± 10.8
最小値, 最大値	21.00, 77.00	18.00, 77.00	22.00, 77.00	18.00, 77.00
年齢層, n (%)				
< 65	149 (84.7)	209 (82.9)	138 (81.7)	496 (83.1)
≥ 65	27 (15.3)	43 (17.1)	31 (18.3)	101 (16.9)
≥ 75	3 (1.7)	4 (1.6)	3 (1.8)	10 (1.7)
性別, n (%)				
男	83 (47.2)	125 (49.6)	82 (48.5)	290 (48.6)
女	93 (52.8)	127 (50.4)	87 (51.5)	307 (51.4)
人種, n (%)				
白人	139 (79.0)	190 (75.4)	132 (78.1)	461 (77.2)
黒人	10 (5.7)	18 (7.1)	10 (5.9)	38 (6.4)
アジア人	23 (13.1)	40 (15.9)	20 (11.8)	83 (13.9)
その他	4 (2.3)	4 (1.6)	7 (4.1)	15 (2.5)
民族, n (%)				
ヒスパニック/ラテン	20 (11.4)	19 (7.5)	18 (10.7)	57 (9.5)
非ヒスパニック/ラテン	77 (43.8)	115 (45.6)	69 (40.8)	261 (43.7)
不明	79 (44.9)	118 (46.8)	82 (48.5)	279 (46.7)
地域, n (%)				
北アメリカ	113 (64.2)	148 (58.7)	107 (63.3)	368 (61.6)
ラテンアメリカ	17 (9.7)	17 (6.7)	15 (8.9)	49 (8.2)
ヨーロッパ	24 (13.6)	49 (19.4)	27 (16.0)	100 (16.8)
アジア太平洋	22 (12.5)	38 (15.1)	20 (11.8)	80 (13.4)
体重 (kg)				
平均値 ± 標準偏差	88.63 ± 18.1	87.42 ± 19.4	86.07 ± 15.8	87.39 ± 18.1
最小値, 最大値	44.50, 133.80	42.50, 141.80	50.70, 132.90	42.50, 141.80
BMI (kg/m ²)				
平均値 ± 標準偏差	31.26 ± 4.9	31.12 ± 5.1	31.01 ± 4.4	31.13 ± 4.8
最小値, 最大値	19.18, 44.19	19.94, 41.61	20.12, 39.88	19.18, 44.19
BMI, 層別, n (%)				
< 30	73 (41.5)	108 (42.9)	73 (43.2)	254 (42.5)
≥ 30	103 (58.5)	144 (57.1)	96 (56.8)	343 (57.5)

注: CV181011, CV181038 の統合データ

<資料番号 5.3.5.3-01: Appendix 3.1 より作成>

表 2.7.3.6-6 有効性の参考とした海外試験(第Ⅲ相単独療法試験:統合データ^注)
の糖尿病の特性

項目	サキサグリプチン		プラセボ	合計
	2.5 mg	5 mg		
	N = 176	N = 252	N = 169	N = 597
2型糖尿病の罹患期間(年) 平均値 ± 標準偏差 最小値, 最大値	2.3 ± 3.00 0.0, 16.5	2.1 ± 3.74 0.0, 40.6	2.1 ± 2.75 0.0, 17.2	2.2 ± 3.26 0.0, 40.6
2型糖尿病の罹患期間, 層別, n (%)				
<= 1.5	103 (58.5)	157 (62.3)	99 (58.6)	359 (60.1)
<= 3	121 (68.8)	193 (76.6)	122 (72.2)	436 (73.0)
> 3 - < 5	25 (14.2)	26 (10.3)	26 (15.4)	77 (12.9)
>= 5	30 (17.0)	33 (13.1)	21 (12.4)	84 (14.1)
>= 10	6 (3.4)	8 (3.2)	5 (3.0)	19 (3.2)
HbA1c 値 (NGSP 値) (%) N 平均値 ± 標準偏差 最小値, 最大値	176 8.0 ± 0.90 6.1, 11.2	252 7.9 ± 0.98 6.1, 10.6	169 7.8 ± 0.95 5.8, 10.3	597 7.9 ± 0.95 5.8, 11.2
HbA1c 値 (NGSP 値), 層別, n (%)				
< 8.0	101 (57.4)	140 (55.6)	106 (62.7)	347 (58.1)
>= 8.0 - < 9.0	48 (27.3)	74 (29.4)	38 (22.5)	160 (26.8)
>= 9.0	27 (15.3)	38 (15.1)	25 (14.8)	90 (15.1)
空腹時血糖値 (mg/dL) N 平均値 ± 標準偏差 最小値, 最大値	176 169.7 ± 39.43 85.0, 276.0	252 165.8 ± 41.56 91.0, 310.0	169 166.6 ± 45.94 87.0, 318.0	597 167.1 ± 42.21 85.0, 318.0
空腹時血糖値, 層別, n (%)				
< 126	18 (10.2)	36 (14.3)	28 (16.6)	82 (13.7)
>= 126 - < 150	41 (23.3)	68 (27.0)	44 (26.0)	153 (25.6)
>= 150 - < 220	93 (52.8)	122 (48.4)	71 (42.0)	286 (47.9)
>= 220 - < 300	24 (13.6)	24 (9.5)	24 (14.2)	72 (12.1)
>= 300	0	2 (0.8)	2 (1.2)	4 (0.7)
食後2時間血糖値 (mg/dL) N 平均値 ± 標準偏差 最小値, 最大値	164 282.9 ± 82.16 74.0, 508.0	230 289.0 ± 80.31 75.0, 505.0	155 286.4 ± 76.33 73.0, 514.0	549 286.5 ± 79.67 73.0, 514.0
空腹時インスリン値 (μU/mL) N 平均値 ± 標準偏差 最小値, 最大値	175 15.7 ± 10.00 1.0, 58.0	250 15.2 ± 10.70 2.0, 92.0	168 14.3 ± 9.45 2.0, 78.0	593 15.1 ± 10.15 1.0, 92.0
HOMA-2β (%) N 平均値 ± 標準偏差 最小値, 最大値	166 70.5 ± 34.84 11.2, 239.8	238 72.8 ± 34.44 13.4, 228.5	160 72.9 ± 38.40 17.2, 276.1	564 72.2 ± 35.67 11.2, 276.1
HOMA2-IR N 平均値 ± 標準偏差 最小値, 最大値	166 3.4 ± 1.47 0.5, 11.4	238 3.3 ± 1.38 0.4, 8.8	160 3.2 ± 1.17 0.5, 6.4	564 3.3 ± 1.35 0.4, 11.4
クレアチニンクリアランス (mL/min), 層別, n (%)				
<= 80	25 (14.2)	53 (21.0)	35 (20.7)	113 (18.9)
> 80	151 (85.8)	199 (79.0)	134 (79.3)	484 (81.1)

注: CV181011, CV181038 の統合データ

<資料番号 5.3.5.3-01: Appendix 3.3 より作成>

表 2.7.3.6-7 有効性の参考とした海外試験（第Ⅲ相：併用療法試験）の人口統計学的及び他の基準値の特性

特性	CV181040 キサゲリプチン + SU 薬	CV181013 キサゲリプチン + TZD 薬	CV181014 キサゲリプチン + BG 薬
	N = 768	N = 565	N = 743
年齢 (歳)			
平均値 ± 標準偏差	55.09 ± 10.09	54.04 ± 10.13	54.57 ± 9.98
最小値, 最大値	18.00, 77.00	21.00, 76.00	20.00, 77.00
年齢層, n (%)			
< 65	631 (82.2)	478 (84.6)	626 (84.3)
≥65	137 (17.8)	87 (15.4)	117 (15.7)
≥75	12 (1.6)	6 (1.1)	13 (1.7)
性別, n (%)			
男	346 (45.1)	280 (49.6)	377 (50.7)
女	422 (54.9)	285 (50.4)	366 (49.3)
人種, n (%)			
白人	451 (58.7)	309 (54.7)	606 (81.6)
黒人/アフリカ系アメリカ人	19 (2.5)	22 (3.9)	40 (5.4)
アジア人	139 (18.1)	196 (34.7)	20 (2.7)
その他	159 (20.7)	38 (6.7)	77 (10.4)
民族, n (%)			
ヒスパニック/ラテン	47 (6.1)	67 (11.9)	108 (14.5)
非ヒスパニック/ラテン	89 (11.6)	169 (29.9)	229 (30.8)
不明	632 (82.3)	329 (58.2)	406 (54.6)
地域, n (%)			
北アメリカ	118 (15.4)	255 (45.1)	412 (55.5)
ラテンアメリカ	489 (63.7)	125 (22.1)	317 (42.7)
ヨーロッパ	33 (4.3)	0	0
アジア/太平洋	128 (16.7)	185 (32.7)	14 (1.9)
体重 (kg)			
平均値 ± 標準偏差	75.66 ± 16.55	81.16 ± 21.00	87.04 ± 17.79
最小値, 最大値	40.30, 149.70	43.00, 151.00	42.20, 145.60
BMI (kg/m ²)			
平均値 ± 標準偏差	29.04 ± 4.60	30.04 ± 5.62	31.40 ± 4.85
最小値, 最大値	17.44, 40.99	19.11, 45.25	18.93, 42.51
BMI, 層別, n (%)			
< 30	464 (60.4)	310 (54.9)	317 (42.7)
≥30	304 (39.6)	255 (45.1)	426 (57.3)

<資料番号 5.3.5.1-10 : Table 5.3.1, 5.3.5.1-12 : Table 5.3.1, 5.3.5.1-08 : Table 5.3.1 より作成>

表 2.7.3.6-8 有効性の参考とした海外試験（第Ⅲ相：併用療法試験）の糖尿病の特性

特性	CV181040 サキサグリブチン + SU 薬 N = 768	CV181013 サキサグリブチン + TZD 薬 N = 565	CV181014 サキサグリブチン + BG 薬 N = 743
	2 型糖尿病の罹病期間（年） 平均値 ± 標準偏差 最小値, 最大値	6.9 ± 5.8 0.0, 34.6	5.2 ± 5.2 0.0, 41.2
2 型糖尿病の罹病期間, n (%) ≤1.5 ≤3 > 3 - <5 ≥5 ≥10	126(16.4) 220(28.6) 123(16.0) 425(55.3) 191(24.9)	158(28.0) 242(42.8) 80(14.2) 243(43.0) 76(13.5)	79(10.6) 182(24.5) 158(21.3) 403(54.2) 156(21.0)
HbA1c 値 (NGSP 値) (%) n 平均値 ± 標準偏差 最小値, 最大値	767 8.4 ± 0.9 6.5, 11.5	563 8.3 ± 1.1 6.0, 13.0	743 8.0 ± 0.9 6.1, 12.0
HbA1c 値 (NGSP 値), 層別, n (%) < 8.0 ≥8.0 - <9.0 ≥9.0 不明	255(33.2) 302(39.3) 210(27.3) 1(0.1)	255(45.1) 170(30.1) 138(24.4) 2(0.4)	378(50.9) 237(31.9) 128(17.2) 0
空腹時血糖値 (mg/dL) n 平均値 ± 標準偏差 最小値, 最大値	768 173.3 ± 42.99 53.0, 381.0	565 161.8 ± 46.96 48.0, 345.0	743 175.8 ± 46.4 67.0, 347.0
空腹時血糖値, 層別, n (%) < 126 ≥126 - <150 ≥150 - <220 ≥220 - <300 ≥300	79(10.3) 163(21.2) 418(54.4) 104(13.5) (0.5)	119(21.1) 166(29.4) 209(37.0) 63(11.2) 8(1.4)	83(11.2) 169(22.7) 354(47.6) 129(17.4) 8(1.1)
食後 2 時間血糖値 (mg/dL) n 平均値 ± 標準偏差 最小値, 最大値	724 320.8 ± 71.10 108.0, 584.0	533 297.1 ± 83.27 63.0, 588.0	733 285.8 ± 75.4 52.0, 492.0
空腹時インスリン値 (μU/mL) n 平均値 ± 標準偏差 最小値, 最大値	767 12.4 ± 10.40 2.0, 157.0	565 9.7 ± 6.99 2.0, 62.0	741 13.2 ± 9.6 1.0, 106.0
HOMA-2β (%) n 平均値 ± 標準偏差 最小値, 最大値	748 64.1 ± 34.96 10.3, 269.5	556 69.2 ± 41.39 7.9, 535.6	
HOMA2-IR n 平均値 ± 標準偏差 最小値, 最大値	748 3.1 ± 1.423 0.4, 12.3	556 2.7 ± 1.143 0.8, 8.3	

<資料番号 5.3.5.1-10 : Table 5.3.2, 5.3.5.1-12 : Table 5.3.2, 5.3.5.1-08 : Table 5.3.2-erratum より作成>

表 2.7.3.6-9 国内・併用療法試験の HbA1c 値のベースラインからの変化量の要約表 (262-005)

HbA1c 値 (%)		実測値			ベースラインからの変化量			
週	例数	平均値	標準誤差	標準偏差	平均値	標準誤差	標準偏差	[95%信頼区間]
サキサグリブチン + SU 薬群 (N=182)								
0	182	8.05	0.052					
2	181	7.89	0.055	0.74	-0.16	0.015	0.21	[-0.19, -0.13]
4	178	7.71	0.058	0.77	-0.33	0.025	0.33	[-0.38, -0.28]
8	175	7.51	0.062	0.82	-0.51	0.039	0.52	[-0.59, -0.44]
12	171	7.47	0.062	0.81	-0.55	0.043	0.56	[-0.64, -0.47]
16	165	7.54	0.064	0.82	-0.47	0.046	0.59	[-0.56, -0.38]
20	165	7.63	0.063	0.81	-0.39	0.046	0.59	[-0.48, -0.30]
24	161	7.63	0.065	0.83	-0.37	0.046	0.58	[-0.46, -0.28]
28	158	7.63	0.064	0.81	-0.37	0.047	0.59	[-0.46, -0.28]
32	152	7.60	0.063	0.78	-0.38	0.044	0.55	[-0.47, -0.30]
36	148	7.61	0.065	0.80	-0.37	0.046	0.56	[-0.47, -0.28]
40	146	7.58	0.069	0.84	-0.40	0.054	0.65	[-0.50, -0.29]
44	144	7.54	0.068	0.81	-0.44	0.053	0.64	[-0.55, -0.34]
48	140	7.52	0.071	0.85	-0.46	0.055	0.66	[-0.57, -0.35]
52	139	7.48	0.070	0.83	-0.49	0.055	0.65	[-0.59, -0.38]
52(LOCF)	182	7.69	0.074	1.00	-0.36	0.053	0.71	[-0.46, -0.25]
サキサグリブチン + TZD 薬群 (N=108)								
0	108	8.24	0.090					
2	108	8.21	0.102	1.06	-0.03	0.025	0.26	[-0.08, 0.02]
4	102	8.01	0.102	1.03	-0.13	0.037	0.38	[-0.21, -0.06]
8	97	7.82	0.106	1.04	-0.26	0.052	0.52	[-0.37, -0.16]
12	90	7.61	0.102	0.97	-0.40	0.059	0.56	[-0.52, -0.29]
16	88	7.63	0.106	0.99	-0.38	0.064	0.60	[-0.51, -0.25]
20	86	7.66	0.110	1.02	-0.32	0.074	0.69	[-0.47, -0.17]
24	83	7.62	0.114	1.04	-0.33	0.080	0.73	[-0.49, -0.17]
28	80	7.51	0.103	0.93	-0.39	0.074	0.67	[-0.54, -0.24]
32	78	7.43	0.104	0.91	-0.45	0.078	0.69	[-0.60, -0.29]
36	77	7.43	0.107	0.94	-0.45	0.081	0.71	[-0.62, -0.29]
40	78	7.46	0.112	0.99	-0.42	0.087	0.76	[-0.59, -0.25]
44	72	7.33	0.100	0.85	-0.52	0.082	0.70	[-0.69, -0.36]
48	72	7.31	0.100	0.85	-0.54	0.083	0.70	[-0.71, -0.38]
52	71	7.35	0.111	0.94	-0.50	0.094	0.79	[-0.69, -0.31]
52(LOCF)	108	8.06	0.138	1.44	-0.18	0.084	0.87	[-0.35, -0.01]
サキサグリブチン + BG 薬群 (N=116)								
0	116	8.09	0.073					
2	116	7.96	0.079	0.85	-0.13	0.021	0.23	[-0.17, -0.09]
4	113	7.80	0.083	0.88	-0.28	0.032	0.34	[-0.34, -0.22]
8	112	7.55	0.084	0.88	-0.51	0.051	0.54	[-0.61, -0.41]
12	108	7.47	0.087	0.90	-0.56	0.066	0.68	[-0.69, -0.43]
16	106	7.49	0.088	0.91	-0.51	0.073	0.75	[-0.66, -0.37]
20	103	7.55	0.091	0.92	-0.47	0.077	0.78	[-0.62, -0.31]
24	101	7.47	0.084	0.84	-0.52	0.072	0.72	[-0.67, -0.38]
28	98	7.44	0.084	0.83	-0.53	0.076	0.75	[-0.68, -0.38]
32	97	7.43	0.093	0.92	-0.54	0.082	0.80	[-0.71, -0.38]
36	96	7.41	0.098	0.96	-0.56	0.085	0.83	[-0.72, -0.39]
40	92	7.29	0.085	0.82	-0.64	0.078	0.75	[-0.79, -0.48]
44	90	7.25	0.076	0.72	-0.66	0.074	0.70	[-0.81, -0.51]
48	90	7.24	0.077	0.73	-0.67	0.079	0.75	[-0.83, -0.51]
52	88	7.27	0.085	0.80	-0.62	0.083	0.78	[-0.79, -0.46]
52(LOCF)	116	7.74	0.111	1.19	-0.35	0.089	0.96	[-0.53, -0.18]

表 2.7.3.6-9 国内・併用療法試験の HbA1c 値のベースラインからの変化量の要約表 (262-005) (続き)

HbA1c 値 (%)		実測値			ベースラインからの変化量			
週	例数	平均値	標準誤差	標準偏差	平均値	標準誤差	標準偏差	[95%信頼区間]
サキサグリブチン + AGI 薬群 (N=111)								
0	111	8.18	0.082					
2	111	8.08	0.086	0.90	-0.10	0.023	0.24	[-0.15, -0.06]
4	108	7.86	0.082	0.86	-0.29	0.034	0.35	[-0.36, -0.22]
8	104	7.62	0.080	0.81	-0.52	0.054	0.55	[-0.63, -0.42]
12	102	7.54	0.087	0.87	-0.62	0.066	0.67	[-0.75, -0.49]
16	100	7.50	0.084	0.84	-0.64	0.072	0.72	[-0.78, -0.50]
20	94	7.40	0.082	0.79	-0.72	0.073	0.70	[-0.86, -0.58]
24	92	7.37	0.081	0.78	-0.74	0.073	0.70	[-0.89, -0.60]
28	92	7.33	0.082	0.78	-0.78	0.072	0.69	[-0.92, -0.64]
32	92	7.29	0.083	0.80	-0.82	0.075	0.72	[-0.97, -0.67]
36	91	7.24	0.076	0.73	-0.86	0.073	0.69	[-1.00, -0.71]
40	89	7.21	0.071	0.67	-0.88	0.069	0.65	[-1.02, -0.74]
44	89	7.19	0.078	0.73	-0.90	0.075	0.71	[-1.05, -0.75]
48	89	7.21	0.082	0.77	-0.88	0.076	0.71	[-1.03, -0.73]
52	88	7.28	0.092	0.86	-0.82	0.084	0.79	[-0.98, -0.65]
52(LOCF)	111	7.51	0.102	1.07	-0.67	0.079	0.84	[-0.82, -0.51]
サキサグリブチン + GN 薬群 (N=57)								
0	57	7.81	0.087					
2	57	7.66	0.083	0.63	-0.15	0.026	0.20	[-0.21, -0.10]
4	57	7.47	0.085	0.64	-0.34	0.036	0.28	[-0.42, -0.27]
8	55	7.30	0.096	0.71	-0.53	0.062	0.46	[-0.65, -0.40]
12	55	7.29	0.112	0.83	-0.53	0.086	0.64	[-0.70, -0.36]
16	52	7.36	0.113	0.82	-0.45	0.090	0.65	[-0.63, -0.27]
20	51	7.43	0.120	0.86	-0.39	0.098	0.70	[-0.58, -0.19]
24	49	7.41	0.136	0.95	-0.34	0.116	0.82	[-0.58, -0.11]
28	47	7.42	0.149	1.02	-0.38	0.129	0.88	[-0.64, -0.12]
32	46	7.33	0.149	1.01	-0.47	0.128	0.87	[-0.73, -0.22]
36	46	7.32	0.145	0.98	-0.49	0.121	0.82	[-0.73, -0.24]
40	44	7.24	0.129	0.85	-0.55	0.108	0.72	[-0.76, -0.33]
44	44	7.18	0.122	0.81	-0.58	0.108	0.72	[-0.80, -0.36]
48	43	7.17	0.122	0.80	-0.61	0.097	0.63	[-0.80, -0.41]
52	43	7.18	0.135	0.88	-0.59	0.114	0.75	[-0.82, -0.36]
52(LOCF)	57	7.41	0.138	1.04	-0.40	0.127	0.96	[-0.66, -0.14]

<資料番号 5.3.5.2-03 : 表 11.4-1, 表 11.4-2, 表 11.4-3, 表 11.4-4, 表 11.4-5 より作成>

表 2.7.3.6-10 国内・併用療法試験の空腹時血糖値のベースラインからの変化量の要約表 (262005)

空腹時血糖 (mg/dL)		実測値			ベースラインからの変化量			
週	例数	平均値	標準誤差	標準偏差	平均値	標準誤差	標準偏差	[95%信頼区間]
サキサグリブチン+SU薬群 (N=182)								
0	180	161.5	2.41					
2	178	150.0	2.28	30.4	-11.6	1.85	24.7	[-15.3, -8.0]
4	178	148.0	2.34	31.2	-13.8	1.85	24.7	[-17.5, -10.1]
8	174	148.6	2.13	28.1	-12.0	2.05	27.1	[-16.0, -7.9]
12	168	153.0	2.14	27.7	-7.2	2.13	27.6	[-11.4, -3.0]
16	165	155.6	2.18	28.0	-4.7	2.18	28.0	[-9.0, -0.4]
20	165	157.5	2.28	29.3	-2.8	2.42	31.1	[-7.6, 2.0]
24	159	155.6	2.31	29.2	-3.4	2.30	29.0	[-8.0, 1.1]
28	158	154.8	2.23	28.0	-4.1	2.17	27.2	[-8.4, 0.2]
32	152	152.1	2.38	29.3	-5.8	2.21	27.2	[-10.1, -1.4]
36	147	150.1	2.43	29.4	-8.1	2.43	29.4	[-12.9, -3.3]
40	146	146.9	2.31	27.9	-10.9	2.39	28.9	[-15.7, -6.2]
44	144	146.9	2.29	27.4	-11.2	2.40	28.8	[-15.9, -6.4]
48	140	145.8	2.16	25.5	-12.3	2.34	27.7	[-16.9, -7.7]
52	138	146.9	2.49	29.3	-10.7	2.51	29.5	[-15.7, -5.8]
52 (LOCF)	180	152.7	2.63	35.3	-8.8	2.40	32.1	[-13.5, -4.0]
サキサグリブチン + TZD薬群 (N=108)								
0	106	176.0	3.74					
2	105	164.2	3.52	36.1	-11.8	1.95	20.0	[-15.7, -7.9]
4	102	162.8	3.54	35.8	-10.2	2.25	22.7	[-14.6, -5.7]
8	96	158.8	3.28	32.2	-12.0	2.53	24.8	[-17.0, -7.0]
12	89	156.5	3.50	33.0	-11.3	2.41	22.7	[-16.0, -6.5]
16	88	161.5	3.43	32.2	-5.6	2.51	23.6	[-10.6, -0.6]
20	86	159.4	3.50	32.4	-7.2	2.78	25.8	[-12.7, -1.7]
24	82	153.4	3.28	29.7	-10.4	2.82	25.5	[-16.0, -4.8]
28	80	153.1	3.59	32.1	-10.3	2.82	25.2	[-15.9, -4.6]
32	78	149.2	3.22	28.4	-13.5	2.74	24.2	[-18.9, -8.0]
36	77	147.2	3.50	30.8	-15.5	2.92	25.6	[-21.3, -9.7]
40	78	148.3	3.62	32.0	-14.4	3.09	27.3	[-20.5, -8.2]
44	72	143.2	2.81	23.9	-19.1	2.85	24.1	[-24.8, -13.5]
48	72	145.8	2.91	24.7	-16.4	2.89	24.6	[-22.2, -10.7]
52	70	150.4	4.03	33.7	-11.4	3.34	27.9	[-18.1, -4.7]
52 (LOCF)	106	166.9	4.19	43.1	-9.1	3.11	32.0	[-15.3, -2.9]
サキサグリブチン + BG薬群 (N=116)								
0	115	169.1	3.35					
2	115	154.9	2.67	28.6	-14.2	1.92	20.6	[-18.0, -10.4]
4	111	150.2	2.65	27.9	-16.4	2.34	24.7	[-21.1, -11.8]
8	110	153.8	2.99	31.3	-12.6	2.65	27.8	[-17.9, -7.4]
12	108	150.8	2.72	28.3	-15.0	2.44	25.4	[-19.8, -10.1]
16	106	154.4	2.82	29.1	-11.1	2.59	26.6	[-16.3, -6.0]
20	103	158.7	3.02	30.7	-6.6	2.76	28.0	[-12.0, -1.1]
24	101	151.1	2.93	29.4	-12.6	2.93	29.4	[-18.4, -6.8]
28	98	153.6	2.89	28.6	-9.8	2.98	29.5	[-15.7, -3.9]
32	97	149.5	2.81	27.7	-12.8	3.16	31.1	[-19.0, -6.5]
36	96	147.4	2.69	26.3	-14.5	2.93	28.7	[-20.3, -8.6]
40	91	144.2	2.75	26.3	-16.8	2.92	27.8	[-22.6, -11.0]
44	90	143.0	2.90	27.5	-18.2	3.07	29.2	[-24.3, -12.1]
48	90	144.7	2.64	25.0	-16.5	2.82	26.8	[-22.1, -10.8]
52	87	145.2	2.91	27.2	-15.2	2.99	27.9	[-21.2, -9.3]
52 (LOCF)	115	156.3	3.45	37.0	-12.8	2.98	32.0	[-18.7, -6.9]

表 2.7.3.6-10 国内・併用療法試験の空腹時血糖値のベースラインからの変化量の要約表 (262-005) (続き)

空腹時血糖値 (mg/dL)		実測値			ベースラインからの変化量			
週	例数	平均値	標準誤差	標準偏差	平均値	標準誤差	標準偏差	[95%信頼区間]
サキサグリブチン + AGI 薬群 (N=111)								
0	110	178.7	3.65					
2	109	162.6	3.11	32.4	-16.1	2.23	23.3	[-20.5, -11.7]
4	108	158.0	2.81	29.2	-19.7	2.72	28.3	[-25.1, -14.3]
8	103	156.7	3.38	34.3	-21.2	3.18	32.3	[-27.5, -14.9]
12	102	159.8	3.53	35.7	-18.3	3.21	32.4	[-24.7, -11.9]
16	100	156.0	3.33	33.3	-21.7	3.29	32.9	[-28.2, -15.1]
20	94	153.7	2.87	27.8	-22.2	3.19	31.0	[-28.6, -15.9]
24	91	154.6	3.21	30.6	-21.5	2.98	28.4	[-27.4, -15.6]
28	91	152.6	2.93	28.0	-23.5	3.24	30.9	[-30.0, -17.1]
32	91	147.9	3.07	29.3	-28.3	3.18	30.4	[-34.6, -22.0]
36	90	148.1	3.15	29.8	-27.3	3.06	29.0	[-33.4, -21.3]
40	89	145.6	2.52	23.7	-29.8	2.98	28.1	[-35.7, -23.9]
44	89	146.0	3.01	28.4	-29.3	3.11	29.3	[-35.5, -23.1]
48	89	148.0	2.98	28.1	-27.4	3.01	28.3	[-33.4, -21.4]
52	88	152.0	3.45	32.3	-23.8	3.34	31.4	[-30.4, -17.1]
52(LOCF)	110	158.2	3.73	39.1	-20.5	3.10	32.6	[-26.7, -14.4]
サキサグリブチン + GN 薬群 (N=57)								
0	57	159.8	3.99					
2	57	149.4	2.82	21.3	-10.4	2.43	18.3	[-15.3, -5.6]
4	56	147.0	3.40	25.5	-12.7	3.12	23.3	[-18.9, -6.4]
8	55	151.3	3.78	28.1	-9.8	3.34	24.8	[-16.5, -3.1]
12	54	150.0	3.84	28.2	-10.3	3.23	23.7	[-16.7, -3.8]
16	52	150.6	3.84	27.7	-9.7	3.47	25.0	[-16.7, -2.7]
20	51	156.9	4.52	32.3	-3.6	4.28	30.6	[-12.2, 5.0]
24	47	153.4	4.77	32.7	-6.1	4.58	31.4	[-15.3, 3.1]
28	47	153.1	5.01	34.4	-8.0	4.83	33.1	[-17.7, 1.7]
32	46	147.6	3.86	26.2	-12.3	4.06	27.5	[-20.4, -4.1]
36	46	146.0	3.48	23.6	-13.9	4.24	28.7	[-22.4, -5.4]
40	44	144.3	3.84	25.5	-16.5	4.31	28.6	[-25.2, -7.8]
44	44	144.2	3.45	22.9	-14.8	3.76	25.0	[-22.4, -7.2]
48	43	146.8	4.31	28.2	-12.7	3.71	24.3	[-20.2, -5.3]
52	41	146.6	4.72	30.2	-13.2	4.52	28.9	[-22.4, -4.1]
52(LOCF)	57	148.9	4.10	31.0	-10.8	3.88	29.3	[-18.6, -3.1]

<資料番号 5.3.5.2-03 : 表 11.4-9, 表 11.4-10, 表 11.4-11, 表 11.4-12, 表 11.4-13 より作成>

表 2.7.3.6-11 24 週時 (LOCF) の HbA1c 値変化量 (海外第Ⅲ相単独療法試験)

投与群 単位: %	例数	ベースライン (平均値 ± 標準誤差)	ベースラインからの変化量 (調整済み平均値 ± 標準誤差) ^a	プラセボとの差 (調整済み平均値[95%信頼区間]), p 値 ^a
CV181011				
2.5 mg	100	7.91 ± 0.09	-0.43 ± 0.10	-0.62 [-0.90, -0.33], p < 0.0001*
5 mg	103	7.98 ± 0.11	-0.46 ± 0.10	-0.64 [-0.93, -0.36], p < 0.0001*
10 mg	95	7.85 ± 0.09	-0.54 ± 0.10	-0.73 [-1.02, -0.44], p < 0.0001*
プラセボ	92	7.88 ± 0.10	0.19 ± 0.10	
CV181038				
2.5 mg	67	8.04 ± 0.105	-0.71 ± 0.103	-0.45 [-0.74, -0.16], p = 0.0023*
5 mg QAM	69	7.93 ± 0.106	-0.66 ± 0.102	-0.40 [-0.69, -0.12], p = 0.0059*
2.5/5 mg	69	8.02 ± 0.131	-0.63 ± 0.102	-0.37 [-0.65, -0.08], p = 0.0119*
5 mg QPM	70	7.88 ± 0.111	-0.61 ± 0.101	-0.35 [-0.63, -0.07], p = 0.0157*
プラセボ	68	7.79 ± 0.112	-0.26 ± 0.103	

HbA1c 値: NGSP 値

a ベースラインを共変量, 投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

* 有意差あり。CV181011 の有意水準 $\alpha = 0.019$ (Dunnett の調整法), CV181038 の 2.5 mg 群及び 5 mg QAM 群の有意水準 $\alpha = 0.027$ (Dunnett の調整法), 2.5/5 mg 群の有意水準 $\alpha = 0.027$ (2.5 mg 群あるいは 5 mg QAM 群のいずれか 1 群のみ有意差を示した場合) あるいは $\alpha = 0.05$ (2 群とも有意差を示した場合), 5 mg QPM 群の有意水準 $\alpha = 0.05$ (副次評価項目として 2.5 mg 群あるいは 5 mg QAM 群の少なくとも 1 群が有意差を示した場合)

p 値, 95%信頼区間は多重性を調整せず。

<資料番号 5.3.5.1-04: Table 7.1, 5.3.5.1-06: Table 7.1 より作成>

表 2.7.3.6-12 24 週時 (LOCF) の HbA1c 値 7.0%未満達成率 (海外第Ⅲ相単独療法試験)

投与群	例数/対象例数 (%)	プラセボとの差 [95%信頼区間] ^a
CV181011		
2.5 mg	35/100 (35.0)	11.1% [-3.1, 24.9]
5 mg	39/103 (37.9)	14.0% [-0.1, 27.6]*
10 mg	39/95 (41.1)	17.1% [2.8, 31.0]*
プラセボ	22/92 (23.9)	
CV181038		
2.5 mg	24/67 (35.8)	0.5% [-15.9, 16.7]
5 mg QAM	31/69 (44.9)	9.6% [-7.1, 25.8]
2.5/5 mg	30/69 (43.5)	8.2% [-8.5, 24.3]
5 mg QPM	27/70 (38.6)	3.3% [-12.9, 19.5]
プラセボ	24/68 (35.3)	

a 95%信頼区間は, Fisher の直接確率法により算出。95%信頼区間は多重性を調整せず。

* 有意差あり (各試験の副次評価項目の空腹時血糖値, HbA1c 値 7.0%未満達成率, 食後血糖値 AUC については閉検定手順法を用いて有意水準 0.05 とした)

<資料番号 5.3.5.1-04: Table 7.1, 5.3.5.1-06: Table 7.1 より作成>

表 2.7.3.6-13 24 週時 (LOCF) の空腹時血糖値変化量 (海外第Ⅲ相単独療法試験)

投与群 単位: mg/dL	例数	ベースライン (平均値 ± 標準誤差)	ベースラインからの変化量 (調整済み平均値 ± 標準誤差) ^a	プラセボとの差 (調整済み平均値[95%信頼区間]) ^a
CV181011				
2.5 mg	101	177.72 ± 4.12	-14.53 ± 3.82	-20.60 [-31.47, -9.72]*
5 mg	105	171.31 ± 4.09	-8.67 ± 3.74	-14.73 [-25.50, -3.97]*
10 mg	97	176.51 ± 4.43	-16.75 ± 3.89	-22.81 [-33.97, -11.84]*
プラセボ	92	171.85 ± 4.80	6.06 ± 4.00	
CV181038				
2.5 mg	70	156.6 ± 3.96	-11.4 ± 4.50	-14.7 [-27.2, -2.3]*
5 mg QAM	71	162.2 ± 4.24	-10.7 ± 4.46	-14.0 [-26.4, -1.61]*
2.5/5 mg	71	170.6 ± 6.15	-12.5 ± 4.48	-15.8 [-28.3, -3.4]*
5 mgQPM	71	159.6 ± 5.32	-7.9 ± 4.46	-11.2 [-23.6, 1.2]
プラセボ	71	158.6 ± 5.44	3.3 ± 4.46	

a ベースラインを共変量, 投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

* 有意差あり (各試験の副次評価項目の空腹時血糖値, HbA1c 値 7.0%未満達成率, 食後血糖値 AUC については閉検定手順法を用いて有意水準 0.05 とした)

95%信頼区間は多重性を調整せず。

<資料番号 5.3.5.1-04 : Table 7.1, 5.3.5.1-06 : Table 7.1 より作成>

表 2.7.3.6-14 24 週時 (LOCF) の食後血糖値 AUC 変化量 (海外第Ⅲ相単独療法試験)

投与群 単位: mg·min/dL	例数	ベースライン (平均値 ± 標準誤差)	ベースラインからの変化量 (調整済み平均値 ± 標準誤差) ^a	プラセボとの差 (調整済み平均値[95%信頼区間]) ^a
CV181011				
2.5 mg	74	45030 ± 1368.1	-6868 ± 1167.7	-6221 [-9570, -2872]
5 mg	79	45691 ± 1209.8	-6896 ± 1130.2	-6249 [-9546, -2952]*
10 mg	73	44614 ± 1394.0	-8084 ± 1176.2	-7437 [-10798, -4076]*
プラセボ	66	46030 ± 1397.8	-646.6 ± 1236.9	
CV181038				
2.5 mg	48	47432 ± 1496.6	-8014 ± 1246.9	-4927 [-8416, -1437]
5 mg QAM	48	50417 ± 1561.5	-8218 ± 1249.1	-5130 [-8630, -1630]
2.5/5 mg	47	50032 ± 1684.7	-7781 ± 1261.0	-4694 [-8210, -1178]
5 mgQPM	43	47078 ± 1941.9	-6048 ± 1318.2	-2961 [-6550, 629]
プラセボ	47	47640 ± 1759.7	-3088 ± 1259.7	

a ベースラインを共変量, 投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

* 有意差あり (各試験の副次評価項目の空腹時血糖値, HbA1c 値 7.0%未満達成率, 食後血糖値 AUC については閉検定手順法を用いて有意水準 0.05 とした)

95%信頼区間は多重性を調整せず。

<資料番号 5.3.5.1-04 : Table 7.1, 5.3.5.1-06 : Table 7.1 より作成>

表 2.7.3.6-15 24 週時 (LOCF) の食後 2 時間血糖値変化量 (海外第Ⅲ相単独療法試験)

投与群 単位 : mg/dL	例数	ベースライン (平均値 ± 標準誤差)	ベースラインからの変化量 (調整済み平均値 ± 標準誤差) ^a	プラセボとの差 (調整済み平均値[95%信頼区間]) ^a
CV181011				
2.5 mg	78	279.4 ± 8.70	-44.7 ± 7.83	-38.7 [-61.0, -16.3]
5 mg	84	277.9 ± 8.13	-43.3 ± 7.54	-37.3 [-59.2, -15.4]
10 mg	75	271.1 ± 10.63	-54.0 ± 7.99	-48.0 [-70.6, -25.5]
プラセボ	71	283.2 ± 8.94	-6.0 ± 8.21	
CV181038				
2.5 mg	48	289.0 ± 11.68	-48.7 ± 9.02	-30.2 [-55.4, -4.9]
5 mg QAM	47	312.2 ± 11.33	-49.0 ± 9.16	-30.5 [-56.0, -5.0]
2.5/5 mg	48	302.6 ± 11.27	-50.9 ± 9.02	-32.4 [-57.7, -7.1]
5 mgQPM	44	279.3 ± 13.25	-45.1 ± 9.45	-26.6 [-52.4, -0.8]
プラセボ	47	288.0 ± 11.46	-18.5 ± 9.12	

a ベースラインを共変量, 投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出
95%信頼区間は多重性を調整せず。

<資料番号 5.3.5.1-04 : Addendum-Table 6.1, 5.3.5.1-06 : Table S.5.2.3 より作成>

表 2.7.3.6-16 24 週時 (LOCF) の HOMA-2 β 変化量 (海外第Ⅲ相単独療法試験)

群 単位 : %	例数	ベースライン (平均値 ± 標準誤差)	ベースラインからの 変化量 (調整済み平均値 ± 標準誤差) ^a	プラセボとの差 (調整済み平均値[95%信頼区間]) ^a
CV181011				
2.5 mg	93	62.9 ± 3.38	14.6 ± 3.26	6.6 [-2.6, 15.8]
5 mg	97	66.7 ± 2.91	13.2 ± 3.19	5.2 [-4.0, 14.3]
10 mg	89	65.5 ± 3.40	15.5 ± 3.33	7.4 [-1.9, 16.8]
プラセボ	87	67.5 ± 3.41	8.1 ± 3.37	
CV181038				
2.5 mg	67	83.0 ± 4.32	11.0 ± 6.06	7.3 [-9.5, 24.2]
5 mg QAM	70	76.4 ± 4.63	15.4 ± 5.92	11.8 [-4.9, 28.4]
2.5/5 mg	66	78.2 ± 5.60	9.7 ± 6.10	6.1 [-10.8, 23.0]
5 mgQPM	68	78.7 ± 4.44	6.0 ± 6.01	2.4 [-14.4, 19.2]
プラセボ	67	80.7 ± 5.54	3.6 ± 6.05	

a ベースラインを共変量, 投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出
95%信頼区間は多重性を調整せず。

<資料番号 5.3.5.3-01 : Appendix 5.6.1 より作成>

表 2.7.3.6-17 24 週時 (LOCF) の HbA1c 値変化量 (海外第Ⅲ相併用療法試験)

投与群 単位 : %	例数	ベースライン (平均値 ± 標準誤差)	ベースラインからの変化量 (調整済み平均値 ± 標準誤差) ^a	プラセボとの差 (調整済み平均値[95%信頼区間]) , p 値 ^a
CV181040				
2.5 mg	246	8.36 ± 0.057	-0.54 ± 0.059	-0.62 [-0.78, -0.45], p < 0.0001*
5 mg	250	8.48 ± 0.056	-0.64 ± 0.059	-0.72 [-0.88, -0.56], p < 0.0001*
プラセボ	264	8.44 ± 0.055	0.08 ± 0.057	
CV181013				
2.5 mg	192	8.25 ± 0.080	-0.66 ± 0.074	-0.36 [-0.57, -0.15], p = 0.0007*
5 mg	183	8.35 ± 0.080	-0.94 ± 0.075	-0.63 [-0.84, -0.42], p < 0.0001*
プラセボ	180	8.19 ± 0.080	-0.30 ± 0.076	
CV181014				
2.5 mg	186	8.08 ± 0.07	-0.59 ± 0.07	-0.73 [-0.92, -0.53], p < 0.0001*
5 mg	186	8.07 ± 0.06	-0.69 ± 0.07	-0.83 [-1.02, -0.63], p < 0.0001*
10 mg	180	7.98 ± 0.08	-0.58 ± 0.07	-0.72 [-0.91, -0.52], p < 0.0001*
プラセボ	175	8.06 ± 0.07	0.13 ± 0.07	

HbA1c 値 : NGSP 値

a ベースラインを共変量, 投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

* 有意差あり。CV181014 の有意水準 $\alpha = 0.019$ (Dunnett の調整法) , CV181013, CV181040 の有意水準 $\alpha = 0.027$ (Dunnett の調整法)

p 値, 95%信頼区間は多重性を調整せず。

<資料番号 5.3.5.1-08, 5.3.5.1-10, 5.3.5.1-12 : Synopsis Table, Table 7.1 より作成>

表 2.7.3.6-18 24 週時 (LOCF) の HbA1c 値 7.0%未満達成率 (海外第Ⅲ相併用療法試験)

投与群	例数/対象例数 (%)	プラセボとの差 [95%信頼区間] ^a
CV181040		
2.5 mg	55/246 (22.4)	13.3% [7.1, 19.7]*
5 mg	57/250 (22.8)	13.7% [7.5, 20.1]*
プラセボ	24/264 (9.1)	
CV181013		
2.5 mg	81/192 (42.2)	16.6% [7.0, 26.0]*
5 mg	77/184 (41.8)	16.3% [6.5, 25.7]*
プラセボ	46/180 (25.6)	
CV181014		
2.5 mg	69/186 (37.1)	20.5% [10.6, 30.5]*
5 mg	81/186 (43.5)	27.0% [17.0, 36.7]*
10 mg	80/180 (44.4)	27.9% [17.7, 37.7]*
プラセボ	29/175 (16.6)	

a 95%信頼区間は, Fisher の直接確率法により算出。95%信頼区間は多重性を調整せず。

* 有意差あり (各試験の副次評価項目の空腹時血糖値, HbA1c 値 7.0%未満達成率, 食後血糖値 AUC については閉検定手順法を用いて有意水準 0.05 とした)

<資料番号 5.3.5.1-08, 5.3.5.1-10, 5.3.5.1-12 : Synopsis Table, Table 7.1 より作成>

表 2.7.3.6-19 24 週時 (LOCF) の空腹時血糖値変化量 (海外第Ⅲ相併用療法試験)

投与群 単位 : mg/dL	例数	ベースライン (平均値 ± 標準誤差)	ベースラインからの変化量 (調整済み平均値 ± 標準誤差) ^a	プラセボとの差 (調整済み平均値 [95%信頼区間]) ^a
CV181040				
2.5 mg	247	170.1 ± 2.67	-7.1 ± 2.42	-7.7 [-14.3, -1.1]*
5 mg	252	175.0 ± 2.79	-9.7 ± 2.39	-10.3 [-16.9, -3.8]*
プラセボ	265	174.4 ± 2.64	0.7 ± 2.33	
CV181013				
2.5 mg	193	163.0 ± 3.54	-14.3 ± 2.87	-11.6 [-19.7, -3.4]*
5 mg	185	159.5 ± 3.34	-17.3 ± 2.94	-14.5 [-22.7, -6.3]*
プラセボ	181	162.4 ± 3.43	-2.8 ± 2.97	
CV181014				
2.5 mg	188	173.57 ± 3.23	-14.31 ± 2.48	-15.55 [-22.55, -8.55]*
5 mg	187	179.03 ± 3.44	-22.03 ± 2.49	-23.28 [-30.29, -16.27]*
10 mg	181	175.86 ± 3.73	-20.50 ± 2.53	-21.74 [-28.81, -14.68]*
プラセボ	176	174.94 ± 3.27	1.24 ± 2.56	

a ベースラインを共変量, 投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

* 有意差あり (各試験の副次評価項目の空腹時血糖値, HbA1c 値 7.0%未達成率, 食後血糖値 AUC については
閉検定手順法を用いて有意水準 0.05 とした)

95%信頼区間は多重性を調整せず。

<資料番号 5.3.5.1-08, 5.3.5.1-10, 5.3.5.1-12 : Synopsis Table, Table 7.1 より作成>

表 2.7.3.6-20 24 週時 (LOCF) の食後血糖値 AUC 変化量 (海外第Ⅲ相併用療法試験)

投与群 単位 : mg·min/dL	例数	ベースライン (平均値 ± 標準誤差)	ベースラインからの変化量 (調整済み平均値 ± 標準誤差) ^a	プラセボとの差 (調整済み平均値 [95%信頼区間]) ^a
CV181040				
2.5 mg	190	49124 ± 677.2	-4296 ± 595.0	-5492 [-7122, -3862]*
5 mg	195	50342 ± 669.0	-5000 ± 585.5	-6195 [-7807, -4584]*
プラセボ	204	51801 ± 656.9	1196 ± 574.5	
CV181013				
2.5 mg	151	48301 ± 968.5	-7849 ± 740.6	-5159 [-7333, -2985]*
5 mg	131	47866 ± 1048.9	-9269 ± 794.9	-6579 [-8826, -4333]*
プラセボ	123	47256 ± 1057.4	-2690 ± 820.6	
CV181014				
2.5 mg	150	48224 ± 869.70	-8891 ± 797.97	-5599 [-7894, -3305]*
5 mg	146	49021 ± 876.17	-9586 ± 810.46	-6294 [-8606, -3983]*
10 mg	148	44931 ± 889.85	-8137 ± 807.88	-4845 [-7153, -2537]*
プラセボ	131	47407 ± 1071.9	-3291 ± 853.24	

a ベースラインを共変量, 投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

* 有意差あり (各試験の副次評価項目の空腹時血糖値, HbA1c 値 7.0%未達成率, 食後血糖値 AUC については
閉検定手順法を用いて有意水準 0.05 とした)

95%信頼区間は多重性を調整せず。

<資料番号 5.3.5.1-08, 5.3.5.1-10, 5.3.5.1-12 : Synopsis Table, Table 7.1 より作成>

表 2.7.3.6-21 24 週時 (LOCF) の食後 2 時間血糖値変化量 (海外第Ⅲ相併用療法試験)

投与群 単位 : mg/dL	例数	ベースライン (平均値 ± 標準誤差)	ベースラインからの変化量 (調整済み平均値 ± 標準誤差) ^a	プラセボとの差 (調整済み平均値 [95%信頼区間]) ^a
CV181040				
2.5 mg	195	309.0 ± 4.69	-30.9 ± 4.09	-38.5 [-49.7, -27.2]
5 mg	202	314.5 ± 4.87	-34.2 ± 4.02	-41.7 [-52.8, -30.6]
プラセボ	206	323.0 ± 4.59	4.4 ± 4.12	
CV181013				
2.5 mg	156	296.4 ± 6.65	-54.7 ± 5.32	-40.1 [-55.7, -24.5]
5 mg	134	302.5 ± 6.71	-64.6 ± 5.75	-50.0 [-66.2, -33.8]
プラセボ	127	290.8 ± 7.23	-14.6 ± 5.90	
CV181014				
2.5 mg	155	293.5 ± 5.89	-61.5 ± 5.62	-43.5 [-59.7, -27.4]
5 mg	155	296.1 ± 5.85	-58.2 ± 5.62	-40.3 [-56.4, -24.1]
10 mg	152	273.4 ± 5.80	-49.8 ± 5.70	-31.8 [-48.1, -15.5]
プラセボ	135	294.6 ± 7.15	-18.0 ± 6.02	

a ベースラインを共変量, 投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

95%信頼区間は多重性を調整せず。

<資料番号 5.3.5.1-08, 5.3.5.1-10 : Table S.5.2.3, 5.3.5.1-12 : Addendum-Table 6.1 より作成>

表 2.7.3.6-22 24 週時 (LOCF) の HOMA-2 β 変化量 (海外第Ⅲ相併用療法試験)

群 単位 : %	例数	ベースライン (平均値 ± 標準誤差)	ベースラインからの変化量 (調整済み平均値 ± 標準誤差) ^a	プラセボとの差 (調整済み平均値[95%信頼区間]) ^a
CV181040				
2.5 mg	236	65.3 ± 2.18	9.5 ± 2.32	4.9 [-1.4, 11.2]
5 mg	246	64.1 ± 2.23	7.6 ± 2.27	3.1 [-3.2, 9.3]
プラセボ	257	62.9 ± 2.29	4.6 ± 2.22	
CV181013				
2.5 mg	191	68.0 ± 2.52	10.0 ± 2.55	7.1 [-0.2, 14.3]
5 mg	183	71.4 ± 3.79	11.0 ± 2.61	8.1 [0.8, 15.4]
プラセボ	176	68.9 ± 2.78	2.9 ± 2.66	
CV181014				
2.5 mg	175	60.93 ± 2.42	16.47 ± 2.19	11.54 [5.39, 17.69]
5 mg	180	61.19 ± 3.08	17.59 ± 2.16	12.66 [6.55, 18.77]
10 mg	173	63.17 ± 2.70	18.07 ± 2.20	13.14 [6.96, 19.31]
プラセボ	166	59.75 ± 2.21	4.93 ± 2.25	

a ベースラインを共変量, 投与群を要因とした共分散分析モデルを用いて算出

95%信頼区間は多重性を調整せず。

<資料番号 5.3.5.1-08, 5.3.5.1-10, 5.3.5.1-12 : Table S.5.6.1 より作成>

表 2.7.3.6-23 国内・単独継続試験の中止例の内訳 (262-002)

	長期継続投与試験 262-002 (24 週)	
	サキサグリブチン	
	プラセボ/2.5 mg	プラセボ/5 mg
治験薬投与例	29	34
投与完了例 (%)	27(93.1)	33(97.1)
中止例 (%)	2(6.9)	1(2.9)
中止理由		
HbA1c \geq 10.0% (2 回連続)	1(3.4)	0(0.0)
治験依頼者又は治験実施施設に関連した理由	1(3.4)	1(2.9)

数字は例数, () 内は%

<資料番号 5.3.5.2-01 : 表 10.1-2 より作成>

表 2.7.3.6-24 国内・単独継続試験の HbA1c 値 6.5%未満達成率 (262-002)

HbA1c (%)	サキサグリブチン 2.5 mg 群			サキサグリブチン 5 mg 群		
	n/N ^b	(%)	[95%信頼区間] ^a	n/N ^b	(%)	[95%信頼区間] ^a
2	1/90	(1.1)	[0.0, 6.0]	3/96	(3.1)	[0.6, 8.9]
4	6/88	(6.8)	[2.5, 14.3]	7/95	(7.4)	[3.0, 14.6]
8	5/86	(5.8)	[1.9, 13.0]	15/92	(16.3)	[9.4, 25.5]
12	5/84	(6.0)	[2.0, 13.3]	17/90	(18.9)	[11.4, 28.5]
16	7/82	(8.5)	[3.5, 16.8]	14/90	(15.6)	[8.8, 24.7]
20	6/79	(7.6)	[2.8, 15.8]	16/86	(18.6)	[11.0, 28.4]
24	7/77	(9.1)	[3.7, 17.8]	16/85	(18.8)	[11.2, 28.8]
28	9/73	(12.3)	[5.8, 22.1]	22/81	(27.2)	[17.9, 38.2]
32	11/71	(15.5)	[8.0, 26.0]	20/78	(25.6)	[16.4, 36.8]
36	10/70	(14.3)	[7.1, 24.7]	19/76	(25.0)	[15.8, 36.3]
40	9/69	(13.0)	[6.1, 23.3]	22/75	(29.3)	[19.4, 41.0]
44	11/66	(16.7)	[8.6, 27.9]	22/72	(30.6)	[20.2, 42.5]
48	12/64	(18.8)	[10.1, 30.5]	23/71	(32.4)	[21.8, 44.5]
52	14/65	(21.5)	[12.3, 33.5]	17/70	(24.3)	[14.8, 36.0]
52 (LOCF)	14/90	(15.6)	[8.8, 24.7]	18/96	(18.8)	[11.5, 28.0]

a Clopper and Pearson 法に基づく 95%信頼区間

b 該当例数 (n) /対象例数 (N)

<資料番号 5.3.5.2-01 : 表 11.4-2 より作成>

表 2.7.3.6-25 国内・単独継続試験の HbA1c 値 7.0%未満達成率 (262-002)

HbA1c (%)	サキサグリプチン 2.5 mg 群			サキサグリプチン 5 mg 群		
	n/N ^b	(%)	[95%信頼区間] ^a	n/N ^b	(%)	[95%信頼区間] ^a
2	7/73	(9.6)	[3.9, 18.8]	6/73	(8.2)	[3.1, 17.0]
4	13/72	(18.1)	[10.0, 28.9]	13/72	(18.1)	[10.0, 28.9]
8	18/69	(26.1)	[16.3, 38.1]	26/69	(37.7)	[26.3, 50.2]
12	14/67	(20.9)	[11.9, 32.6]	20/68	(29.4)	[19.0, 41.7]
16	15/65	(23.1)	[13.5, 35.2]	26/68	(38.2)	[26.7, 50.8]
20	13/62	(21.0)	[11.7, 33.2]	24/65	(36.9)	[25.3, 49.8]
24	16/61	(26.2)	[15.8, 39.1]	26/63	(41.3)	[29.0, 54.4]
28	19/59	(32.2)	[20.6, 45.6]	26/59	(44.1)	[31.2, 57.6]
32	25/58	(43.1)	[30.2, 56.8]	28/57	(49.1)	[35.6, 62.7]
36	26/57	(45.6)	[32.4, 59.3]	24/56	(42.9)	[29.7, 56.8]
40	20/56	(35.7)	[23.4, 49.6]	23/55	(41.8)	[28.7, 55.9]
44	23/53	(43.4)	[29.8, 57.7]	23/52	(44.2)	[30.5, 58.7]
48	22/51	(43.1)	[29.3, 57.8]	24/51	(47.1)	[32.9, 61.5]
52	21/52	(40.4)	[27.0, 54.9]	22/50	(44.0)	[30.0, 58.7]
52 (LOCF)	25/73	(34.2)	[23.5, 46.3]	25/73	(34.2)	[23.5, 46.3]

a Clopper and Pearson 法に基づく 95%信頼区間

b 該当例数 (n) /対象例数 (N)

<資料番号 5.3.5.3-05 : Table E01_01 より作成>

表 2.7.3.6-26 国内・単独長期試験の HbA1c 値 6.5%未満達成率 (262-004)

HbA1c (%)	サキサグリプチン 5 mg 群		
	n/N ^b	(%)	[95%信頼区間] ^a
2	1/125	(0.8)	[0.0, 4.4]
4	4/124	(3.2)	[0.9, 8.1]
8	14/120	(11.7)	[6.5, 18.8]
12	18/115	(15.7)	[9.5, 23.6]
16	25/113	(22.1)	[14.9, 30.9]
20	28/111	(25.2)	[17.5, 34.4]
24	29/109	(26.6)	[18.6, 35.9]
28	35/106	(33.0)	[24.2, 42.8]
32	28/104	(26.9)	[18.7, 36.5]
36	32/104	(30.8)	[22.1, 40.6]
40	20/102	(19.6)	[12.4, 28.6]
44	20/97	(20.6)	[13.1, 30.0]
48	14/98	(14.3)	[8.0, 22.8]
52	15/94	(16.0)	[9.2, 25.0]
52 (LOCF)	18/125	(14.4)	[8.8, 21.8]

a Clopper and Pearson 法に基づく 95%信頼区間

b 該当例数 (n) / 対象例数 (N)

<資料番号 5.3.5.2-02 : 表 11.4-2 より作成>

表 2.7.3.6-27 国内・単独長期試験の HbA1c 値 7.0%未満達成率 (262-004)

HbA1c (%)	サキサグリプチン 5 mg 群		
	n/N ^b	(%)	[95%信頼区間] ^a
2	13/107	(12.1)	[6.6, 19.9]
4	21/106	(19.8)	[12.7, 28.7]
8	35/102	(34.3)	[25.2, 44.4]
12	42/97	(43.3)	[33.3, 53.7]
16	49/96	(51.0)	[40.6, 61.4]
20	48/94	(51.1)	[40.5, 61.5]
24	50/92	(54.3)	[43.6, 64.8]
28	53/89	(59.6)	[48.6, 69.8]
32	54/87	(62.1)	[51.0, 72.3]
36	49/87	(56.3)	[45.3, 66.9]
40	47/85	(55.3)	[44.1, 66.1]
44	39/81	(48.1)	[36.9, 59.5]
48	32/82	(39.0)	[28.4, 50.4]
52	31/78	(39.7)	[28.8, 51.5]
52 (LOCF)	39/107	(36.4)	[27.4, 46.3]

a Clopper and Pearson 法に基づく 95%信頼区間

b 該当例数 (n) / 対象例数 (N)

<資料番号 5.3.5.3-05 : Table E01 より作成>

表 2.7.3.6-28 国内・併用療法試験の HbA1c 値 6.5%未満達成率 (262-005)

HbA1c 値 (%)		HbA1c 値 6.5%未満達成率		HbA1c 値 (%)		HbA1c 値 6.5%未満達成率	
週	n/N ^b	(%)	[95%信頼区間] ^a	週	n/N ^b	(%)	[95%信頼区間] ^a
サキサグリブチン + SU 薬群				サキサグリブチン + AGI 薬群			
2	0/181	(0.0)	[0.0, 2.0]	2	0/111	(0.0)	[0.0, 3.3]
4	3/178	(1.7)	[0.3, 4.8]	4	0/108	(0.0)	[0.0, 3.4]
8	6/175	(3.4)	[1.3, 7.3]	8	3/104	(2.9)	[0.6, 8.2]
12	8/171	(4.7)	[2.0, 9.0]	12	5/102	(4.9)	[1.6, 11.1]
16	9/165	(5.5)	[2.5, 10.1]	16	9/100	(9.0)	[4.2, 16.4]
20	6/165	(3.6)	[1.3, 7.7]	20	11/94	(11.7)	[6.0, 20.0]
24	6/161	(3.7)	[1.4, 7.9]	24	10/92	(10.9)	[5.3, 19.1]
28	5/158	(3.2)	[1.0, 7.2]	28	13/92	(14.1)	[7.7, 23.0]
32	4/152	(2.6)	[0.7, 6.6]	32	11/92	(12.0)	[6.1, 20.4]
36	7/148	(4.7)	[1.9, 9.5]	36	10/91	(11.0)	[5.4, 19.3]
40	6/146	(4.1)	[1.5, 8.7]	40	11/89	(12.4)	[6.3, 21.0]
44	5/144	(3.5)	[1.1, 7.9]	44	15/89	(16.9)	[9.8, 26.3]
48	9/140	(6.4)	[3.0, 11.9]	48	15/89	(16.9)	[9.8, 26.3]
52	11/139	(7.9)	[4.0, 13.7]	52	14/88	(15.9)	[9.0, 25.2]
52 (LOCF)	11/182	(6.0)	[3.1, 10.6]	52 (LOCF)	14/111	(12.6)	[7.1, 20.3]
サキサグリブチン + TZD 薬群				サキサグリブチン + GN 薬群			
2	0/108	(0.0)	[0.0, 3.4]	2	1/57	(1.8)	[0.0, 9.4]
4	0/102	(0.0)	[0.0, 3.6]	4	3/57	(5.3)	[1.1, 14.6]
8	3/97	(3.1)	[0.6, 8.8]	8	4/55	(7.3)	[2.0, 17.6]
12	4/90	(4.4)	[1.2, 11.0]	12	5/55	(9.1)	[3.0, 20.0]
16	3/88	(3.4)	[0.7, 9.6]	16	5/52	(9.6)	[3.2, 21.0]
20	4/86	(4.7)	[1.3, 11.5]	20	4/51	(7.8)	[2.2, 18.9]
24	3/83	(3.6)	[0.8, 10.2]	24	4/49	(8.2)	[2.3, 19.6]
28	6/80	(7.5)	[2.8, 15.6]	28	5/47	(10.6)	[3.5, 23.1]
32	8/78	(10.3)	[4.5, 19.2]	32	6/46	(13.0)	[4.9, 26.3]
36	9/77	(11.7)	[5.5, 21.0]	36	6/46	(13.0)	[4.9, 26.3]
40	8/78	(10.3)	[4.5, 19.2]	40	5/44	(11.4)	[3.8, 24.6]
44	6/72	(8.3)	[3.1, 17.3]	44	9/44	(20.5)	[9.8, 35.3]
48	7/72	(9.7)	[4.0, 19.0]	48	10/43	(23.3)	[11.8, 38.6]
52	9/71	(12.7)	[6.0, 22.7]	52	11/43	(25.6)	[13.5, 41.2]
52 (LOCF)	9/108	(8.3)	[3.9, 15.2]	52 (LOCF)	11/57	(19.3)	[10.0, 31.9]
サキサグリブチン + BG 薬群							
2	0/116	(0.0)	[0.0, 3.1]				
4	1/113	(0.9)	[0.0, 4.8]				
8	6/112	(5.4)	[2.0, 11.3]				
12	10/108	(9.3)	[4.5, 16.4]				
16	10/106	(9.4)	[4.6, 16.7]				
20	8/103	(7.8)	[3.4, 14.7]				
24	7/101	(6.9)	[2.8, 13.8]				
28	7/98	(7.1)	[2.9, 14.2]				
32	9/97	(9.3)	[4.3, 16.9]				
36	10/96	(10.4)	[5.1, 18.3]				
40	7/92	(7.6)	[3.1, 15.1]				
44	8/90	(8.9)	[3.9, 16.8]				
48	10/90	(11.1)	[5.5, 19.5]				
52	11/88	(12.5)	[6.4, 21.3]				
52 (LOCF)	11/116	(9.5)	[4.8, 16.3]				

a : Clopper and Pearson 法に基づく 95%信頼区間

b : 該当例数 (n) /対象例数 (N)

<資料番号 5.3.5.2-03 : 表 11.4-6 より作成>

表 2.7.3.6-29 国内・併用療法試験の HbA1c 値 7.0%未満達成率 (262-005)

HbA1c 値 (%)		HbA1c 値 7.0%未満達成率		HbA1c 値 (%)		HbA1c 値 7.0%未満達成率	
週	n/N ^b	(%)	[95%信頼区間] ^a	週	n/N ^b	(%)	[95%信頼区間] ^a
サキサグリブチン + SU 薬群				サキサグリブチン + AGI 薬群			
2	6/176	(3.4)	[1.3, 7.3]	2	8/110	(7.3)	[3.2, 13.8]
4	20/173	(11.6)	[7.2, 17.3]	4	15/107	(14.0)	[8.1, 22.1]
8	43/170	(25.3)	[19.0, 32.5]	8	25/104	(24.0)	[16.2, 33.4]
12	42/166	(25.3)	[18.9, 32.6]	12	30/102	(29.4)	[20.8, 39.3]
16	37/160	(23.1)	[16.8, 30.4]	16	30/100	(30.0)	[21.2, 40.0]
20	30/160	(18.8)	[13.0, 25.7]	20	29/94	(30.9)	[21.7, 41.2]
24	32/156	(20.5)	[14.5, 27.7]	24	28/92	(30.4)	[21.3, 40.9]
28	28/153	(18.3)	[12.5, 25.4]	28	30/92	(32.6)	[23.2, 43.2]
32	29/147	(19.7)	[13.6, 27.1]	32	35/92	(38.0)	[28.1, 48.8]
36	27/143	(18.9)	[12.8, 26.3]	36	36/91	(39.6)	[29.5, 50.4]
40	30/141	(21.3)	[14.8, 29.0]	40	35/89	(39.3)	[29.1, 50.3]
44	29/139	(20.9)	[14.4, 28.6]	44	34/89	(38.2)	[28.1, 49.1]
48	27/135	(20.0)	[13.6, 27.7]	48	37/89	(41.6)	[31.2, 52.5]
52	32/134	(23.9)	[16.9, 32.0]	52	36/88	(40.9)	[30.5, 51.9]
52 (LOCF)	37/177	(20.9)	[15.2, 27.6]	52 (LOCF)	39/110	(35.5)	[26.6, 45.1]
サキサグリブチン + TZD 薬群				サキサグリブチン + GN 薬群			
2	6/106	(5.7)	[2.1, 11.9]	2	2/55	(3.6)	[0.4, 12.5]
4	14/100	(14.0)	[7.9, 22.4]	4	5/55	(9.1)	[3.0, 20.0]
8	21/95	(22.1)	[14.2, 31.8]	8	17/53	(32.1)	[19.9, 46.3]
12	26/88	(29.5)	[20.3, 40.2]	12	22/53	(41.5)	[28.1, 55.9]
16	23/87	(26.4)	[17.6, 37.0]	16	19/50	(38.0)	[24.7, 52.8]
20	24/85	(28.2)	[19.0, 39.0]	20	16/49	(32.7)	[19.9, 47.5]
24	24/82	(29.3)	[19.7, 40.4]	24	17/47	(36.2)	[22.7, 51.5]
28	24/79	(30.4)	[20.5, 41.8]	28	16/45	(35.6)	[21.9, 51.2]
32	26/77	(33.8)	[23.4, 45.4]	32	16/44	(36.4)	[22.4, 52.2]
36	24/76	(31.6)	[21.4, 43.3]	36	18/44	(40.9)	[26.3, 56.8]
40	27/77	(35.1)	[24.5, 46.8]	40	17/42	(40.5)	[25.6, 56.7]
44	28/71	(39.4)	[28.0, 51.7]	44	17/42	(40.5)	[25.6, 56.7]
48	30/71	(42.3)	[30.6, 54.6]	48	17/41	(41.5)	[26.3, 57.9]
52	32/70	(45.7)	[33.7, 58.1]	52	14/41	(34.1)	[20.1, 50.6]
52 (LOCF)	33/106	(31.1)	[22.5, 40.9]	52 (LOCF)	18/55	(32.7)	[20.7, 46.7]
サキサグリブチン + BG 薬群							
2	10/115	(8.7)	[4.2, 15.4]				
4	15/112	(13.4)	[7.7, 21.1]				
8	32/111	(28.8)	[20.6, 38.2]				
12	35/107	(32.7)	[24.0, 42.5]				
16	33/105	(31.4)	[22.7, 41.2]				
20	32/102	(31.4)	[22.5, 41.3]				
24	27/100	(27.0)	[18.6, 36.8]				
28	24/97	(24.7)	[16.5, 34.5]				
32	29/96	(30.2)	[21.3, 40.4]				
36	32/95	(33.7)	[24.3, 44.1]				
40	33/91	(36.3)	[26.4, 47.0]				
44	31/89	(34.8)	[25.0, 45.7]				
48	28/89	(31.5)	[22.0, 42.2]				
52	33/87	(37.9)	[27.7, 49.0]				
52 (LOCF)	33/115	(28.7)	[20.6, 37.9]				

a : Clopper and Pearson 法に基づく 95%信頼区間

b : 該当例数 (n) /対象例数 (N)

<資料番号 5.3.5.2-03 : 表 11.4-7 より作成>

参考文献

- 1 日本糖尿病学会. 治療目標とコントロール指標. In: 糖尿病治療ガイド 2010. 東京: 文光堂; 2010. p24-6.
- 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.
- 3 Balkau B, Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Pyörälä K. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. *Diabetologia* (2004) 47: 2118-28.
- 4 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.
- 5 Yamanouchi T. Glycemic stability in patients with diabetes mellitus - A new therapeutic goal and glycemic marker, 1,5-AG. In: Lignalli AT, editor. *Handbook of type 2 diabetes in the middle aged and elderly*. New York: Nova Science Publishers; 2009. p.271-82.
- 6 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ル (JDDM7) . *糖尿病* 2006 ; 49 : 919-27.
- 7 Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* (2010) 375: 481-9.