

## 審査報告書

平成 25 年 9 月 26 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	テネリア錠 20 mg
[一 般 名]	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物
[申 請 者 名]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 2 月 25 日
[剤形・含量]	1 錠中に、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物をテネリグリプチンとして 20 mg 含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

## 審査結果

平成 25 年 9 月 26 日

[販 売 名]            テネリア錠 20 mg  
[一 般 名]            テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物  
[申 請 者 名]        田辺三菱製薬株式会社  
[申請年月日]        平成 25 年 2 月 25 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の 2 型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、低血糖症、胃腸障害、肝機能障害等の安全性に係る情報、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性に係る情報については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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

[効能・効果]            2 型糖尿病  
[用法・用量]            通常、成人にはテネリグリプチンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 40 mg 1 日 1 回に増量することができる。

(変更なし)

## 審査報告 (1)

平成 25 年 7 月 18 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	テネリア錠 20 mg
[一 般 名]	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物
[申 請 者 名]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 2 月 25 日
[剤形・含量]	1 錠中に、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物をテネリグリプチンとして 20 mg 含有する錠剤
[申請時効能・効果]	2 型糖尿病 <u>ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。</u> <u>①食事療法、運動療法のみ</u> <u>②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤を使用</u> <u>③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用</u> <p style="text-align: right;">(下線部削除<sup>1</sup>)</p>
[申請時用法・用量]	通常、成人にはテネリグリプチンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 40 mg 1 日 1 回に増量することができる。

(変更なし)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

テネリア錠 20 mg は、田辺三菱製薬株式会社により開発されたジペプチジルペプチダーゼ-4 (Dipeptidyl peptidase (以下、「DPP」)-4) 阻害薬であるテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物（以下、「本薬」）を有効成分とする錠剤（以下、「本剤」）である。本邦では 2012 年 6 月に「2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。①食事療法、運動療法のみ、②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤を使用、③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用」の効能・効果にて承認されている。今般申請者は、国内併用療法長期投与試験の成績に基づき、効能・効果を「2 型糖尿病」へ変更することを目的として、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

<sup>1</sup> 『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成 22 年 7 月 9 日付 薬食審査発 0709 第 1 号）に基づき、現時点の医療現場で本剤との併用が想定される他の経口血糖降下薬（速効型インスリン分泌促進薬、ビッグアナイド系薬剤及び  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬）との併用療法に係る長期投与試験が実施され、当該試験成績と既承認効能に係る臨床試験成績を以って効能・効果を「2 型糖尿病」に変更することが可能と申請者は判断し、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2013年7月現在、海外において本剤は承認されておらず、韓国及び■■■■において開発中である。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

新たな資料は提出されていない。

## 3. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

新たな資料は提出されていない。

### (ii) 薬物動態試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

新たな資料は提出されていない。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

新たな資料は提出されていない。

## 4. 臨床に関する資料

### (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

#### <提出された資料の概略>

新たな資料は提出されていない。

### (ii) 臨床薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

参考資料として、初回申請時に評価済みのメトホルミン塩酸塩との薬物相互作用試験 (MP-513-E06 試験) の成績が提出された。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

評価資料として、日本人2型糖尿病患者を対象とした併用療法長期投与試験 (3000-A14 試験) 及び初回申請時に評価済みの国内第III相試験及び長期投与試験 (3000-A5~3000-A8 試験) の成績が提出された。なお、以下においてHbA1cはNGSP値で表記されている<sup>2</sup>。

## 第III相臨床試験

---

<sup>2</sup> 3000-A5~3000-A8試験においてHbA1cはNGSP値で測定されたが、初回承認申請時の資料にはNGSP値をJDS値に換算した値で表記されていた。

### 1) 併用療法長期投与試験 (5.3.5.2-1 : 3000-A14 試験<20 年 月~20 年 月>)

食事・運動療法又は食事・運動療法に加え速効型インスリン分泌促進薬、ビッグアナイド系薬剤、あるいは  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者<sup>3</sup> (目標症例数 380 例 : 単独療法群 170 例、速効型インスリン分泌促進薬併用群 70 例、ビッグアナイド系薬剤併用群 70 例、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群 70 例) を対象に、本剤単独投与時及び速効型インスリン分泌促進薬、ビッグアナイド系薬剤、あるいは  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬と本剤の併用投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検長期投与試験が実施された。

用法・用量は、4 週間の観察期にプラセボを 1 日 1 回朝食前に経口投与後、本剤 20 mg を 1 日 1 回朝食前又は最初の被併用薬服用時に 52 週間経口投与とされた。なお、投与 24 週時以降に HbA1c が 7.4 %以上を示し、かつ安全性に問題がないと治験担当医師が判断した場合は、次回規定来院時より本剤を 20 mg から 40 mg へ増量するとされた。速効型インスリン分泌促進薬併用群では、低血糖症が発現又は空腹時血糖値 (臨床検査受託機関での測定値) が 70 mg/dL 以下を示した場合、治験担当医師の判断により速効型インスリン分泌促進薬を減量することが可とされた。ただし、減量後の再増量は不可とされた。

総投与例数 462 例 (単独療法群 212 例、速効型インスリン分泌促進薬併用群 80 例、ビッグアナイド系薬剤併用群 95 例、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群 75 例) 全例が安全性解析対象集団及び最大の有効性解析対象集団 (Full Analysis Set (以下、「FAS」)) とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。投与中止例は 37 例で、内訳は単独療法群 15 例 (有害事象 5 例、被験者からの申し出 3 例、医師の判断 3 例、空腹時血糖値の上昇 1 例、治療期間中に治療が必要とされる不整脈の発現 1 例、急性心筋梗塞/鬱血性心不全/不安定狭心症の発現 1 例、被験者都合 1 例)、速効型インスリン分泌促進薬併用群 8 例 (有害事象 4 例、被験者からの申し出 1 例、原疾患の悪化 1 例、治療が必要な不整脈の発現 1 例、医師の判断 1 例)、ビッグアナイド系薬剤併用群 7 例 (有害事象 5 例、被験者からの申し出 1 例、医師の判断 1 例)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群 7 例 (有害事象 5 例、被験者からの申し出 2 例) であった。投与 52 週時までに本剤 40 mg に増量された被験者の割合は単独療法群 32.5 % (69/212 例)、速効型インスリン分泌促進薬併用群 36.3 % (29/80 例)、ビッグアナイド系薬剤併用群 41.1 % (39/95 例)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群 33.3 % (25/75 例) であった。

有効性について、FAS におけるベースライン (観察期終了時) から投与 52 週時までの HbA1c 変化量は、表 1 のとおりであった。また、FAS におけるベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移は、図 1 のとおりであった。

<sup>3</sup> 食事・運動療法又は一定用法・用量の被併用薬による治療を観察期開始前に 8 週間以上継続し、他の経口血糖降下薬を服薬しておらず (他の経口血糖降下薬を服薬していた場合は同意取得後に 8 週間以上の wash-out を実施)、観察期開始日及び観察期 2 週後の HbA1c が 6.9 %以上 10.4 %未満、観察期開始日の空腹時血糖値が 270 mg/dL 以下、観察期 2 週後と観察期開始日の HbA1c の差が 0.5 %以内の 2 型糖尿病患者

表1 ベースライン（観察期終了時）から投与52週までのHbA1c変化量（FAS）

	単独療法群 (n=212)	速効型インスリン 分泌促進薬併用群 (n=80)	ビッグアナイド系薬剤 併用群 (n=95)	α-グルコシダーゼ 阻害薬併用群 (n=75)
ベースライン（観察期終了時） のHbA1c	7.69±0.66	7.90±0.76	7.97±0.88	7.88±0.84
投与52週時のHbA1c	7.06±0.76	7.14±0.84	7.19±0.77	6.99±0.77
ベースラインから投与52週時 までのHbA1c変化量 [95%信頼区間]	-0.63±0.64 [-0.72, -0.55]	-0.76±0.70 [-0.92, -0.61]	-0.78±0.75 [-0.93, -0.63]	-0.89±0.64 [-1.04, -0.74]

単位：%、平均値±標準偏差

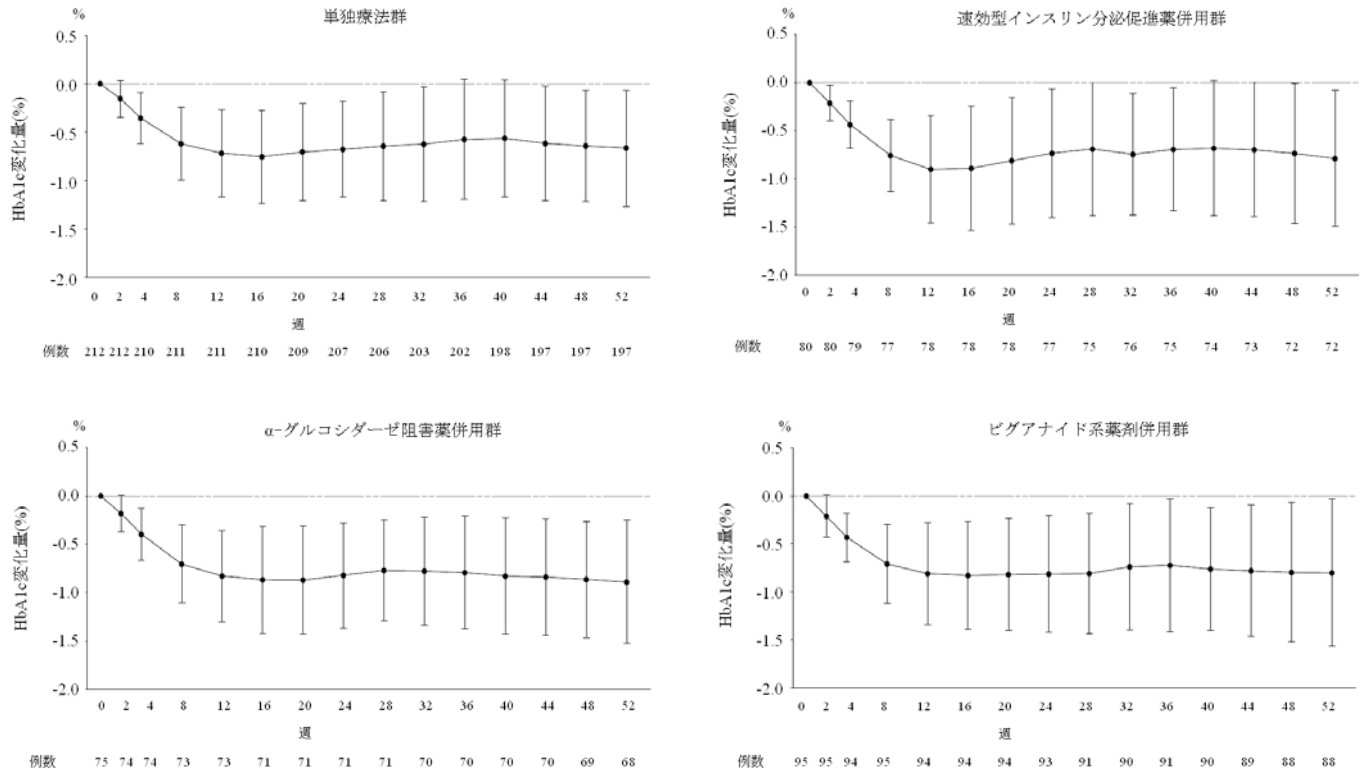


図1 HbA1c (%) 変化量の推移 (FAS) (平均値±標準偏差)

本剤 20 mg から 40 mg への増量例において、増量 12 週後に HbA1c が低下した被験者の割合は単独療法群 45.3 % (29/64 例)、速効型インスリン分泌促進薬併用群 50.0 % (14/28 例)、ビッグアナイド系薬剤併用群 50.0 % (19/38 例)、α-グルコシダーゼ阻害薬併用群 66.7 % (16/24 例) であり、増量 12 週後に HbA1c が 7.4 %未満となった被験者の割合は単独療法群 21.6 % (11/51 例)、速効型インスリン分泌促進薬併用群 18.2 % (4/22 例)、ビッグアナイド系薬剤併用群 22.6 % (7/31 例)、α-グルコシダーゼ阻害薬併用群 21.1 % (4/19 例) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は単独療法群 86.8 % (184/212 例)、速効型インスリン分泌促進薬併用群 90.0 % (72/80 例)、ビッグアナイド系薬剤併用群 86.3 % (82/95 例)、α-グルコシダーゼ阻害薬併用群 80.0 % (60/75 例)、副作用の発現割合は単独療法群 7.5 % (16/212 例)、速効型インスリン分泌促進薬併用群 12.5 % (10/80 例)、ビッグアナイド系薬剤併用群 7.4 % (7/95 例)、α-グルコシダーゼ阻害薬併用群 6.7 % (5/75 例) であった。いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 2 のとおりであった。

表2 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及びその副作用（安全性解析対象集団）

事象名	単独療法群 (n=212)		速効型インスリン分泌 促進薬併用群 (n=80)		ビッグアナイド系薬剤 併用群 (n=95)		α-グルコシダーゼ 阻害薬併用群 (n=75)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	86.8 (184)	7.5 (16)	90.0 (72)	12.5 (10)	86.3 (82)	7.4 (7)	80.0 (60)	6.7 (5)
インフルエンザ	1.4 (3)	0.0 (0)	5.0 (4)	0.0 (0)	3.2 (3)	0.0 (0)	2.7 (2)	0.0 (0)
咽頭炎	5.7 (12)	0.0 (0)	5.0 (4)	0.0 (0)	5.3 (5)	0.0 (0)	1.3 (1)	0.0 (0)
気管支炎	3.3 (7)	0.0 (0)	8.8 (7)	0.0 (0)	5.3 (5)	0.0 (0)	2.7 (2)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	29.2 (62)	0.0 (0)	23.8 (19)	0.0 (0)	29.5 (28)	0.0 (0)	28.0 (21)	0.0 (0)
膀胱炎	2.8 (6)	0.0 (0)	1.3 (1)	0.0 (0)	5.3 (5)	0.0 (0)	2.7 (2)	0.0 (0)
低血糖症	1.9 (4)	1.4 (3)	5.0 (4)	3.8 (3)	1.1 (1)	1.1 (1)	1.3 (1)	1.3 (1)
上気道の炎症	9.4 (20)	0.0 (0)	13.8 (11)	0.0 (0)	10.5 (10)	0.0 (0)	10.7 (8)	0.0 (0)
胃食道逆流性疾患	0.9 (2)	0.0 (0)	3.8 (3)	1.3 (1)	4.2 (4)	1.1 (1)	6.7 (5)	0.0 (0)
下痢	3.3 (7)	0.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.1 (2)	0.0 (0)	5.3 (4)	0.0 (0)
便秘	3.3 (7)	0.9 (2)	2.5 (2)	0.0 (0)	7.4 (7)	1.1 (1)	2.7 (2)	0.0 (0)
湿疹	3.8 (8)	0.5 (1)	5.0 (4)	0.0 (0)	1.1 (1)	0.0 (0)	9.3 (7)	0.0 (0)
関節痛	3.3 (7)	0.0 (0)	6.3 (5)	0.0 (0)	2.1 (2)	0.0 (0)	1.3 (1)	0.0 (0)
背部痛	6.1 (13)	0.0 (0)	2.5 (2)	0.0 (0)	4.2 (4)	0.0 (0)	5.3 (4)	0.0 (0)
血中クレアチンホスホ キナーゼ増加	5.7 (12)	0.0 (0)	5.0 (4)	0.0 (0)	6.3 (6)	0.0 (0)	2.7 (2)	0.0 (0)
尿中ケトン体陽性	3.3 (7)	0.0 (0)	7.5 (6)	0.0 (0)	6.3 (6)	0.0 (0)	2.7 (2)	0.0 (0)
尿中ブドウ糖陽性	4.7 (10)	0.0 (0)	3.8 (3)	0.0 (0)	7.4 (7)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
尿中血陽性	7.1 (15)	0.0 (0)	7.5 (6)	0.0 (0)	9.5 (9)	0.0 (0)	6.7 (5)	1.3 (1)
尿中蛋白陽性	6.6 (14)	0.0 (0)	7.5 (6)	0.0 (0)	4.2 (4)	0.0 (0)	6.7 (5)	0.0 (0)
開放創	1.9 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.3 (4)	0.0 (0)
挫傷	4.7 (10)	0.0 (0)	6.3 (5)	0.0 (0)	4.2 (4)	0.0 (0)	4.0 (3)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.15.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、単独療法群の14例（網膜剥離2例、器質化肺炎、結腸ポリープ、不安定狭心症、甲状腺癌、胆管結石、上室性頻脈、蜂巣炎、太田母斑、白内障、回転性めまい、鼠径ヘルニア、肥厚性鼻炎/睡眠時無呼吸症候群、各1例）、速効型インスリン分泌促進薬併用群の3例（腸炎、イレウス、上肢骨折、各1例）、ビッグアナイド系薬剤併用群の6例（胃癌2例、結腸ポリープ、甲状腺炎、痔核、尿管結石、各1例）、α-グルコシダーゼ阻害薬併用群の6例（大腸癌2例、腎結石症、マロリー・ワイス症候群/結腸ポリープ、子宮癌、前立腺癌、各1例）に認められ、このうち単独療法群の1例（甲状腺癌）、速効型インスリン分泌促進薬併用群の1例（イレウス）、ビッグアナイド系薬剤併用群の1例（痔核）、α-グルコシダーゼ阻害薬併用群の2例（マロリー・ワイス症候群、子宮癌、各1例）は副作用と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、単独療法群の7例（器質化肺炎、胆嚢炎、不安定狭心症、甲状腺癌、上室性頻脈、頭痛、鼠径ヘルニア、各1例）、速効型インスリン分泌促進薬併用群の5例（腸炎、網膜剥離、上室性頻脈、イレウス、中毒性皮疹、各1例）、ビッグアナイド系薬剤併用群の5例（中毒性皮疹、甲状腺炎、アミラーゼ増加、痔核、胃癌、各1例）、α-グルコシダーゼ阻害薬併用群の5例（大腸癌2例、マロリー・ワイス症候群、子宮癌、前立腺癌、各1例）に認められた。低血糖症の有害事象の発現割合は、単独療法群1.9%（4/212例）5件、速効型インスリン分泌促進薬併用群5.0%（4/80例）5件、ビッグアナイド系薬剤併用群1.1%（1/95例）1件、α-グルコシダーゼ阻害薬併用群1.3%（1/75例）1件で、単独療法群の1例1件、速効型インスリン分泌促進薬併用群の1例1件を除き副作用と判断された。QTc延長に起因する有害事象は認められず、安静時12誘導心電図検査及びバイタルサインにおいて、特に問題になる変動は認められなかった。

## 2) 単独療法第III相試験（5.3.5.1-1：3000-A5試験<20██年██月~20██年██月>）

日本人2型糖尿病患者<sup>4</sup>（目標症例数200例、各群100例）を対象に、本剤20mg単独投与時の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、4週間の観察期にプラセボを1日1回朝食前に経口投与後、プラセボ又は本剤20mgを1日1回朝食前（朝食30分前）に12週間経口投与とされた。

総投与例数203例（プラセボ群104例、20mg群99例）全例が安全性解析対象集団及びFASとされた。治験中止例は10例で、内訳はプラセボ群8例（医師の判断3例、有害事象2例、被験者からの申し出、被験者都合、HbA1c上昇、各1例）、20mg群2例（有害事象）であった。

有効性について、主要評価項目であるFASにおけるベースライン（観察期終了時）から投与12週時までのHbA1c変化量は、表3のとおりであった。20mg群とプラセボ群の変化量の群間差（最小二乗平均値）とその95%信頼区間は-0.79 [-0.94, -0.64] %であり、20mg群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表3 ベースライン（観察期終了時）から投与12週時までのHbA1c変化量（FAS）

投与群	ベースライン （観察期終了時）	投与12週時 <sup>a)</sup>	ベースライン からの変化量 <sup>a)</sup>	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>
プラセボ群	7.88±0.85 (n=104)	7.93±0.93 (n=96)	0.18±0.52	-0.79 [-0.94, -0.64]
20mg群	7.83±0.78 (n=99)	7.21±0.85 (n=97)	-0.62±0.53	

単位：%、平均値±標準偏差

a) LOCFによる欠測値の補完

b) 投与群を説明変数、ベースラインのHbA1cを共変数とした共分散分析により算出した最小二乗平均値とその95%信頼区間

主な副次評価項目及びHbA1c 6.9%未満達成割合の解析結果は、表4のとおりであった。

表4 主な副次評価項目及びHbA1c 6.9%未満達成割合の解析結果（FAS）

評価項目	投与群	ベースライン （観察期終了時）	投与12週時までの 変化量	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>
空腹時血糖値 <sup>a)</sup> (mg/dL)	プラセボ群 (n=104)	155.2±31.6	-0.2±20.5	—
	20mg群 (n=99)	155.0±30.3	-19.2±18.2	-19.0 [-24.0, -13.9]
食後2時間血糖値 (mg/dL)	プラセボ群	238.0±59.1 (n=104)	-2.3±38.2 (n=96)	—
	20mg群	241.3±55.3 (n=99)	-48.8±35.5 (n=97)	-44.7 [-54.6, -34.8]
食後血糖値 AUC <sub>0-2h</sub> (mg·h/dL)	プラセボ群	458.5±85.3 (n=104)	1.4±48.4 (n=96)	—
	20mg群	460.9±78.3 (n=99)	-74.3±52.7 (n=97)	-73.3 [-86.9, -59.8]
HbA1c 6.9%未満 達成割合 <sup>c)</sup> (%)	プラセボ群		20mg群	
	3.0 (3/99例)		37.5 (36/96例)	

平均値±標準偏差、—：該当せず

a) LOCFによる欠測値の補完（プラセボ群の2例については、治験薬投与後の測定値がすべて欠測のため変化量の解析から除かれている）

b) 投与群を説明変数、ベースラインのHbA1cを共変数とした共分散分析により算出した最小二乗平均値とその95%信頼区間

c) 達成割合 (%)（達成例数/評価例数）

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群63.5%（66/104例）、20mg群62.6%（62/99例）、副作用の発現割合は、プラセボ群4.8%（5/104例）、20mg群1.0%（1/99例）であった。いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象は、表5のとおりであった。

<sup>4</sup> 食事・運動療法を観察期開始前に8週間以上継続し、他の経口血糖降下薬を服薬しておらず（経口血糖降下薬を服薬していた場合は同意取得後に8週間以上のwash-outを実施）、観察期開始日及び観察期2週後のHbA1cが6.8%以上10.3%未満、観察期開始日の空腹時血糖値が270mg/dL以下、観察期2週後と観察期開始日のHbA1cの差が0.5%以内の2型糖尿病患者



表 5 いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	プラセボ群 (n=104)	20 mg 群 (n=99)
有害事象全体	63.5 (66)	62.6 (62)
鼻咽頭炎	6.7 (7)	12.1 (12)
気管支炎	3.8 (4)	3.0 (3)
上気道の炎症	3.8 (4)	4.0 (4)
結腸ポリープ	1.9 (2)	3.0 (3)
歯周炎	3.8 (4)	1.0 (1)
背部痛	3.8 (4)	0.0 (0)
ALT 増加	3.8 (4)	1.0 (1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3.8 (4)	2.0 (2)
血中トリグリセリド増加	3.8 (4)	0.0 (0)
尿中ブドウ糖陽性	6.7 (7)	4.0 (4)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.13.0

ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群の 4 例（前庭神経炎、胃癌、乳癌、挫傷、各 1 例）に認められたが、20 mg 群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 2 例（高血糖、胃癌、各 1 例）、20 mg 群の 2 例（好酸球増加症、重症筋無力症、各 1 例）に認められた。低血糖症の有害事象の発現割合は、プラセボ群 1%（1/104 例）1 件、20 mg 群 1%（1/99 例）2 件であり、プラセボ群の 1 例 1 件については副作用と判断されたが、重症度はいずれも軽度であった。QTc 延長に起因する有害事象は認められなかった。安静時 12 誘導心電図検査及びバイタルサインにおいて、特に問題になる変動は認められなかった。

### 3) スルホニルウレア系薬剤併用第 III 相試験（5.3.5.1-2：3000-A6 試験<20 年 月～20 年 月>）

スルホニルウレア系薬剤（グリメピリド）で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者<sup>5</sup>（目標症例数 200 例、各群 100 例）を対象に、スルホニルウレア系薬剤と本剤の併用投与時の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、4 週間の観察期にプラセボを 1 日 1 回朝食前に経口投与後、治療期の I 期（12 週間の二重盲検期）にプラセボ又は本剤 20 mg、II 期（40 週間の非盲検期）に本剤 20 mg を 1 日 1 回朝食前（朝食 30 分前）に経口投与とされた。なお、投与 24 週時以降に HbA1c が 7.3%以上で、かつ安全性に問題がない場合は、次回規定来院時より本剤を 20 mg から 40 mg へ増量するとされた。グリメピリドの用量については、二重盲検期開始 12 週間以上前の用量を変更せずに治験期間を通じて維持するとされたが、治療期 12 週後來院日の翌日以降に低血糖症、又は臨床検査受託機関での空腹時血糖値が 70 mg/dL 以下を示した場合、治験担当医師の判断により 1 mg/日ずつ減量することが可とされた。ただし、減量後の再増量は不可とされた。

総投与例数 194 例（プラセボ群 98 例、20 mg 群 96 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。二重盲検期を完了した 190 例（プラセボ群 95 例、20 mg 群 95 例）が非盲検期に移行した。非盲検期の完了例は二重盲検期におけるプラセボ群（以下、「P/T 群」）87 例、二重盲検期における 20 mg 群（以下、「T/T 群」）85 例であった。治験中止例は、二重盲検期では 4 例（プラセボ群 3 例：

<sup>5</sup> 一定用法・用量のグリメピリド（1、2、3 又は 4 mg/日）による治療を観察期開始前に 8 週間以上継続し、他の経口血糖降下薬を服薬しておらず（他の経口血糖降下薬を服薬していた場合は同意取得後に 8 週間以上の wash-out を実施）、観察期開始日及び観察期 2 週後の HbA1c が 7.3%以上 10.3%未満、観察期開始日の空腹時血糖値が 270 mg/dL 以下、観察期 2 週後と観察期開始日の HbA1c の差が 0.5%以内の 2 型糖尿病患者

有害事象 2 例、医師の判断 1 例、20 mg 群 1 例：有害事象）であり、非盲検期では 18 例（P/T 群 8 例：有害事象 4 例、空腹時血糖値の上昇 2 例、HbA1c の上昇 1 例、被験者からの申し出 1 例、T/T 群 10 例：有害事象 5 例、医師の判断 3 例、空腹時血糖の上昇 1 例、治療期間中に治療が必要とされる不整脈の発現 1 例）であった。本剤 20 mg から 40 mg に増量された被験者は 129 例（P/T 群 64 例、T/T 群 65 例）であった。

有効性について、主要評価項目である FAS におけるベースライン（観察期終了時）から二重盲検期の投与 12 週時までの HbA1c 変化量は、表 6 のとおりであった。20 mg 群とプラセボ群の変化量の群間差（最小二乗平均値）とその 95 %信頼区間は-1.00 [-1.16, -0.84] %であり、20 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表 6 ベースライン（観察期終了時）から二重盲検期の投与 12 週時までの HbA1c 変化量（FAS）

投与群	ベースライン (観察期終了時)	二重盲検期の 投与 12 週時 <sup>a)</sup>	ベースライン からの変化量 <sup>a)</sup>	プラセボ群との群間差 [95 %信頼区間] <sup>b)</sup>
プラセボ群	8.38±0.77 (n=98)	8.70±0.91 (n=95)	0.29±0.56	-1.00 [-1.16, -0.84]
20 mg 群	8.40±0.76 (n=96)	7.69±0.75 (n=95)	-0.71±0.60	

単位：%、平均値±標準偏差

a) LOCF による欠測値の補完

b) 投与群を説明変数、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析により算出した最小二乗平均値とその 95 %信頼区間

主な副次評価項目及び HbA1c 6.9 %未満達成割合の解析結果は、表 7 のとおりであった。

表 7 主な副次評価項目及び HbA1c 6.9 %未満達成割合の解析結果（FAS）

評価項目	投与群	ベースライン (観察期終了時)	二重盲検期の投与 12 週 時までの変化量	プラセボ群との群間差 [95 %信頼区間] <sup>b)</sup>
空腹時血糖値 <sup>a)</sup> (mg/dL)	プラセボ群 (n=98)	163.4±31.3	10.1±24.0	—
	20 mg 群 (n=96)	165.1±24.5	-17.6±23.4	-27.1 [-33.2, -21.0]
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	プラセボ群	256.1±50.5 (n=95)	6.4±46.6 (n=92)	—
	20 mg 群	258.6±42.7 (n=94)	-43.5±42.7 (n=93)	-49.1 [-61.4, -36.7]
食後血糖値 AUC <sub>0-2h</sub> (mg·h/dL)	プラセボ群	481.4±70.9 (n=95)	16.3±63.7 (n=92)	—
	20 mg 群	488.6±54.8 (n=93)	-66.3±56.4 (n=92)	-81.1 [-98.0, -64.1]
HbA1c 6.9 %未満 達成割合 <sup>c)</sup> (%)	プラセボ群	20 mg 群		
	0 (0/98 例)	14.6 (14/96 例)		

平均値±標準偏差、—：該当せず

a) LOCF による欠測値の補完

b) 投与群を説明変数、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析により算出した最小二乗平均値とその 95 %信頼区間

c) 達成割合 (%) (達成例数/評価例数)

ベースライン（P/T 群：治療期 12 週時、T/T 群：治療期 0 週（観察期終了時））から治療期 52 週時までの HbA1c 変化量(平均値±標準偏差)とその 95 %信頼区間は P/T 群-0.93±0.76[-1.09, -0.78]%, T/T 群-0.56±0.87 [-0.74, -0.38] %であり、いずれの投与群でもベースラインからの HbA1c の低下が認められた（図 2）。本剤 20 mg から 40 mg への増量例（P/T 群 64 例、T/T 群 65 例）において、増量 12 週後に HbA1c が低下した被験者の割合は P/T 群 51.6 %（32/62 例）、T/T 群 52.4 %（33/63 例）で、増量 12 週後に HbA1c が 7.4 %未満となった被験者の割合は P/T 群 16.0 %（8/50 例）、T/T 群 13.7 %（7/51 例）であった。

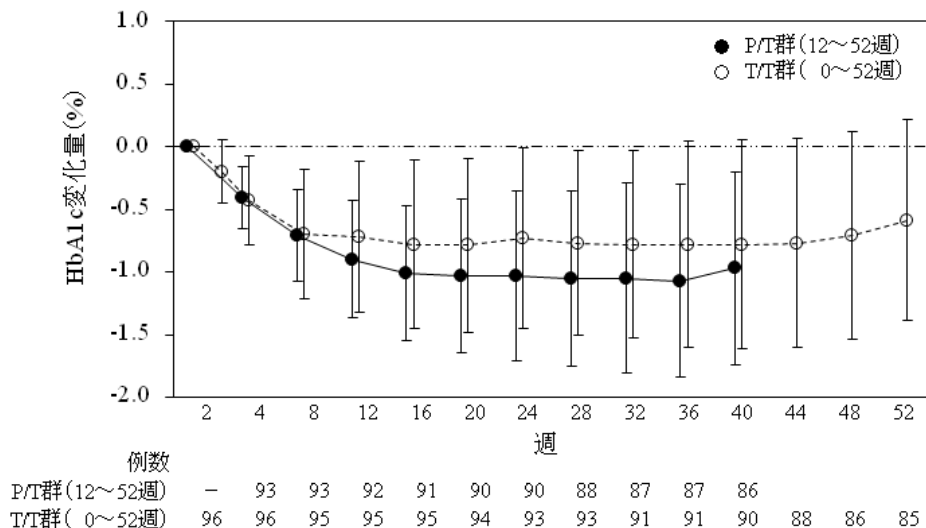


図2 HbA1c (%) 変化量の推移 (FAS) (平均値±標準偏差)

安全性について、二重盲検期における有害事象の発現割合は、プラセボ群 62.2 % (61/98 例)、20 mg 群 64.6 % (62/96 例)、副作用の発現割合は、プラセボ群 6.1 % (6/98 例)、20 mg 群 8.3 % (8/96 例) であった。いずれかの投与群で 3 %以上 に発現した有害事象は、表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの投与群で 3 %以上 に発現した有害事象 (二重盲検期) (安全性解析対象集団)

有害事象名	プラセボ群 (n=98)	20 mg 群 (n=96)
有害事象全体	62.2 (61)	64.6 (62)
鼻咽頭炎	16.3 (16)	19.8 (19)
咽頭炎	3.1 (3)	4.2 (4)
上気道の炎症	3.1 (3)	5.2 (5)
低血糖症	3.1 (3)	2.1 (2)
下痢	1.0 (1)	3.1 (3)
関節周囲炎	0.0 (0)	3.1 (3)
ALT 増加	0.0 (0)	4.2 (4)
血中トリグリセリド増加	2.0 (2)	3.1 (3)
尿中ブドウ糖陽性	21.4 (21)	2.1 (2)
尿中血陽性	3.1 (3)	1.0 (1)
尿中蛋白陽性	5.1 (5)	4.2 (4)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.13.0

ALT: アラニン・アミノトランスフェラーゼ

治療期 52 週時 (P/T 群では治療期 12~52 週時、T/T 群では治療期 0~52 週時) における有害事象の発現割合は、P/T 群 94.7 % (90/95 例)、T/T 群 94.8 % (91/96 例)、副作用の発現割合は、P/T 群 21.1 % (20/95 例)、T/T 群 17.7 % (17/96 例) であった。いずれかの投与群で 5 %以上 に発現した有害事象は、表 9 のとおりであった。

表9 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象（治療期52週時）（安全性解析対象集団）

有害事象名	P/T群 <sup>a)</sup> (n=95)	T/T群 (n=96)
有害事象全体	94.7 (90)	94.8 (91)
鼻咽頭炎	27.4 (26)	33.3 (32)
咽頭炎	11.6 (11)	5.2 (5)
気管支炎	3.2 (3)	8.3 (8)
上気道の炎症	7.4 (7)	9.4 (9)
低血糖症	12.6 (12)	9.4 (9)
便秘	3.2 (3)	6.3 (6)
胃腸炎	5.3 (5)	2.1 (2)
関節痛	1.1 (1)	10.4 (10)
湿疹	4.2 (4)	6.3 (6)
糖尿病性網膜症	3.2 (3)	8.3 (8)
挫傷	3.2 (3)	6.3 (6)
節足動物刺傷	5.3 (5)	5.2 (5)
ALT増加	3.2 (3)	6.3 (6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3.2 (3)	8.3 (8)
血中トリグリセリド増加	4.2 (4)	5.2 (5)
尿中ブドウ糖陽性	17.9 (17)	11.5 (11)
尿中血陽性	7.4 (7)	6.3 (6)
尿中蛋白陽性	13.7 (13)	16.7 (16)
尿中ケトン体陽性	2.1 (2)	6.3 (6)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.13.1

ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ

a) 本剤投与40週間（治療期12～52週時）のデータ

死亡例は認められなかった。二重盲検期における重篤な有害事象は、プラセボ群で2例（突発難聴、肺炎、各1例）に認められたが、20 mg群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の2例（突発難聴、肺炎/黄疸/肝機能異常、各1例）、20 mg群の1例（白血球数減少）に認められた。低血糖症の有害事象の発現割合は、プラセボ群3.1%（3/98例）5件、20 mg群2.1%（2/96例）2件であり、このうちプラセボ群の2例3件、20 mg群の1例1件は副作用と判断されたが、それらの重症度はいずれも軽度であり、また、グリメピリドの減量及び治験薬の投与中止に至った被験者はなかった。治療期52週時における重篤な有害事象はP/T群の2例（黄班症/白内障、網膜静脈閉塞、各1例）、T/T群の7例（胃癌2例、大腸癌、結腸ポリープ、胆管結石/胆管炎、大腸癌/卵巣腫大、半月板障害/関節内遊離体、各1例）に認められた。治療期12～52週時に新たに発現した有害事象による投与中止例は、P/T群4例（低血糖症、網膜静脈閉塞、動悸、喀血、各1例）、T/T群6例（胃癌2例、心房細動、光線過敏性反応、胆管結石/胆管炎、大腸癌/卵巣腫大、各1例）であった。低血糖症の有害事象の発現割合は、P/T群12.6%（12/95例）29件、T/T群9.4%（9/96例）17件で、P/T群の2例3件及びT/T群の2例2件を除き副作用と判断された。QTc延長に起因する有害事象は認められなかった。安静時12誘導心電図検査及びバイタルサインにおいて、特に問題になる変動は認められなかった。

#### 4) 単独療法及びスルホニルウレア系薬剤併用第III相長期投与試験（5.3.5.2-2：3000-A8試験＜20

年 月～20 年 月＞）

食事・運動療法又は食事・運動療法に加えスルホニルウレア系薬剤（グリメピリド）で効果不十分な日本人2型糖尿病患者<sup>6</sup>（目標症例数230例：単独治療群150例、グリメピリド併用群80例）

<sup>6</sup> 一定用法・用量のグリメピリド（1、2、3又は4 mg/日）による治療を観察期開始前に8週間以上継続し（スルホニルウレア系薬剤併用の場合）、他の経口血糖降下薬を服薬しておらず（他の経口血糖降下薬を服薬していた場合は同意取得後に8週間以上のwash-outを実施）、観察期開始日及び観察期2週後のHbA1cが単独治療群で6.8%以上10.3%未満、観察期開始日の空腹時血糖値が270 mg/dL以下、

を対象に、本剤単独投与時及びスルホニルウレア系薬剤と本剤の併用投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検長期投与試験が実施された。

用法・用量は、4週間の観察期にプラセボを1日1回朝食前に経口投与後、本剤20mgを1日1回朝食前(朝食30分前)に52週間経口投与とされた。なお、治療期24週以降にHbA1cが7.3%以上を示し、かつ安全性に問題がないと治験担当医師が判断した場合は、次回規定来院時より本剤を20mgから40mgへ増量するとされた。グリメピリド併用群では、低血糖症が発現又は空腹時血糖値(臨床検査受託機関での測定値)が70mg/dL以下を示した場合、治験担当医師の判断によりグリメピリドを1mg/日ずつ減量することが可とされた。ただし、減量後の再増量は不可とされた。

総投与例数240例(単独療法群151例、グリメピリド併用群89例)全例が安全性解析対象集団及びFASとされた。投与中止例は30例で、内訳は単独療法群16例(被験者からの申し出5例、医師の判断5例、有害事象4例、原疾患の悪化1例、治療期間中の心電図検査所見1例)、グリメピリド併用群14例(有害事象8例、被験者からの申し出4例、医師の判断2例)であった。治療期52週時までに本剤40mgに増量された被験者の割合は単独療法群36.4%(55/151例)、グリメピリド併用群53.9%(48/89例)であった。

有効性について、FASにおけるベースライン(観察期終了時)から各評価時点のHbA1c変化量の推移は、図3のとおりであった。ベースラインから治療期52週までのHbA1c変化量(平均値±標準偏差)とその95%信頼区間は単独療法群で $-0.63 \pm 0.67$  [-0.74, -0.53]%, グリメピリド併用群で $-0.81 \pm 0.76$  [-0.98, -0.65] %であり、いずれの投与群においてもベースラインからの有意な低下が認められた( $p < 0.0001$ 、対応のあるt検定)。

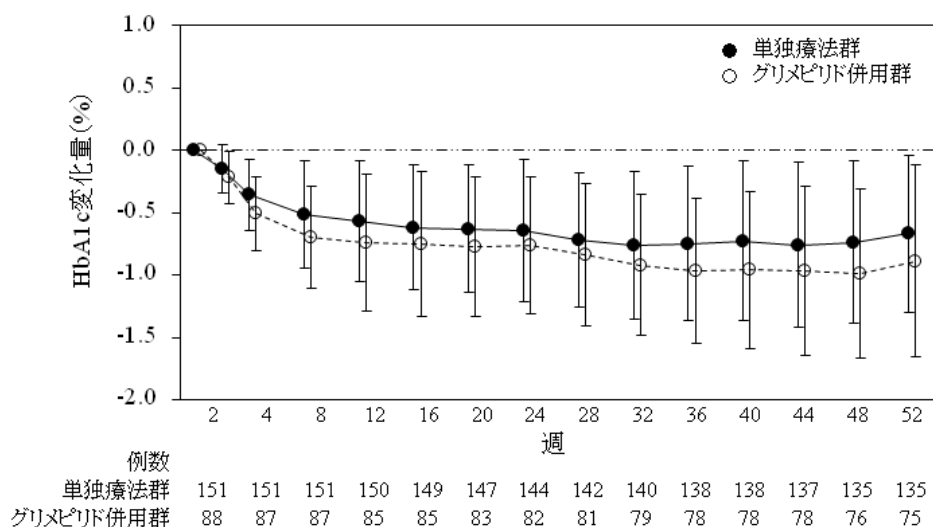


図3 HbA1c (%) 変化量の推移 (FAS) (平均値±標準偏差)

本剤20mgから40mgへの増量例において、増量12週後にHbA1cが低下した被験者の割合は単独療法群59.6%(31/52例)、グリメピリド併用群56.5%(26/46例)であり、増量12週後にHbA1c

グリメピリド併用群で7.3%以上10.3%未満及び空腹時血糖値が270mg/dL以下で、観察期2週後と観察期開始日のHbA1cの差が0.5%以内の2型糖尿病患者

が 7.4 %未満となった被験者の割合は単独療法群 37.5 % (12/32 例)、グリメピリド併用群 18.4 % (7/38 例) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は単独療法群 90.1 % (136/151 例)、グリメピリド併用群 95.5 % (85/89 例)、副作用の発現割合は単独療法群 9.9 % (15/151 例)、グリメピリド併用群 18.0 % (16/89 例) であった。いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象は、表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象名	単独療法群 (n=151)	グリメピリド併用群 (n=89)
有害事象全体	90.1 (136)	95.5 (85)
鼻咽頭炎	37.1 (56)	32.6 (29)
咽頭炎	5.3 (8)	4.5 (4)
気管支炎	6.0 (9)	9.0 (8)
低血糖症	3.3 (5)	10.1 (9)
不眠症	4.0 (6)	10.1 (9)
高血圧	5.3 (8)	0.0 (0)
上気道の炎症	6.0 (9)	11.2 (10)
胃ポリープ	3.3 (5)	5.6 (5)
胃炎	4.0 (6)	6.7 (6)
湿疹	5.3 (8)	3.4 (3)
関節痛	7.3 (11)	3.4 (3)
変形性関節症	0.7 (1)	6.7 (6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9.3 (14)	7.9 (7)
尿中ケトン体陽性	1.3 (2)	5.6 (5)
尿中ブドウ糖陽性	6.0 (9)	18.0 (16)
尿中血陽性	7.3 (11)	5.6 (5)
尿中蛋白陽性	9.3 (14)	14.6 (13)
挫傷	6.0 (9)	6.7 (6)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J ver.13.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、単独療法群の 6 例 (腸閉塞、突発難聴、椎間板突出、大腸癌、胃炎、憩室炎、各 1 例)、グリメピリド併用群の 7 例 (胆嚢炎/胆石症、脊髄症、挫傷/関節捻挫、精巣新生物、胃癌、脊椎圧迫骨折、椎間板突出、各 1 例) に認められ、このうちグリメピリド併用群の 1 例 (精巣新生物) のみ副作用と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、単独療法群の 4 例 (腸閉塞、突発難聴、倦怠感/食欲減退/不安、大腸癌、各 1 例)、グリメピリド併用群の 8 例 (脊髄症、狭心症、挫傷/関節捻挫、精巣新生物、変形性関節症、脊椎圧迫骨折、胃癌、椎間板突出、各 1 例) に認められた。低血糖症の有害事象の発現割合は、単独療法群 3.3 % (5/151 例) 6 件、グリメピリド併用群 10.1 % (9/89 例) 19 件で、単独療法群の 1 例 1 件、グリメピリド併用群の 1 例 1 件を除き副作用と判断された。QTc 延長に起因する有害事象は認められず、安静時 12 誘導心電図検査及びバイタルサインにおいて、特に問題になる変動は認められなかった。

#### 5) チアゾリジン系薬剤併用第 III 相試験 (5.3.5.1-3 : 3000-A7 試験<20 年 月~20 年 月>)

チアゾリジン系薬剤 (ピオグリタゾン塩酸塩、以下「ピオグリタゾン」) で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者<sup>7</sup> (目標症例数 200 例、各群 100 例) を対象に、ピオグリタゾンと本剤の併用投与

<sup>7</sup> 一定用法・用量のピオグリタゾン (15 mg 又は 30 mg/日) による治療を観察期開始前に 12 週間以上継続し、他の経口血糖降下薬を観察期開始前に 8 週間以上服薬しておらず (他の経口血糖降下薬を服薬していた場合は同意取得後に 8 週間以上の wash-out を実施)、観察期開始日及び観察期 2 週後の HbA1c が 6.8 %以上 10.3 %未満、観察期開始日の空腹時血糖値が 270 mg/dL 以下、観察期 2 週後と観察期

時の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、4週間の観察期にプラセボを1日1回朝食前に経口投与後、治療期のI期（12週間の二重盲検期）にプラセボ又は本剤 20 mg、II期（40週間の非盲検期）に本剤 20 mg を1日1回朝食前（朝食 30分前）に経口投与とされた。なお、治療期 24週時以降に HbA1c が 7.3%以上かつ安全性に問題がないと治験担当医師が判断した場合は、次回規定来院時より本剤を 20 mg から 40 mg へ増量するとされた。なお、ピオグリタゾンの用量は、二重盲検期開始 16週間以上前の用量を変更せずに治験期間を通じて維持するとされた。

総投与例数 204 例（プラセボ群 101 例、20 mg 群 103 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。二重盲検期を完了した 196 例（プラセボ群 98 例、20 mg 群 98 例）が非盲検期に移行した。非盲検期の完了例は二重盲検期におけるプラセボ群（以下、「P/T 群」）91 例、二重盲検期における 20 mg 群（以下、「T/T 群」）88 例であった。治験中止例は、二重盲検期では 8 例（プラセボ群 3 例：有害事象 2 例、空腹時血糖値の中止基準抵触 1 例、20 mg 群 5 例：医師の判断 4 例、有害事象 1 例）であり、非盲検期では 17 例（P/T 群 7 例：有害事象 4 例、医師の判断 3 例、T/T 群 10 例：有害事象 5 例、被験者からの申し出 4 例、医師の判断 1 例）であった。本剤 20 mg から 40 mg へ増量された被験者は 58 例（P/T 群 27 例、T/T 群 31 例）であった。

有効性について、主要評価項目である FAS におけるベースライン（観察期終了時）から二重盲検期の投与 12 週時までの HbA1c 変化量は、表 11 のとおりであった。20 mg 群とプラセボ群の変化量の群間差（最小二乗平均値）とその 95%信頼区間は -0.74 [-0.87, -0.62] %であり、20 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表 11 ベースライン（観察期終了時）から二重盲検期の投与 12 週時までの HbA1c 変化量（FAS）

投与群	ベースライン (観察期終了時)	二重盲検期の 投与 12 週時 <sup>a)</sup>	ベースライン からの変化量 <sup>a)</sup>	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>
プラセボ群 (n=101)	7.90±0.79 (n=101)	7.75±0.81 (n=98)	-0.17±0.47	-0.74 [-0.87, -0.62]
20 mg 群 (n=103)	8.10±0.91 (n=103)	7.11±0.66 (n=98)	-0.97±0.56	

単位：%、平均値±標準偏差

a) LOCF による欠測値の補完

b) 投与群を説明変数、ベースラインの HbA1c を共変数とした共分散分析により算出した最小二乗平均値とその 95%信頼区間

主な副次評価項目及び HbA1c 6.9%未満達成割合の解析結果は、表 12 のとおりであった。

表 12 主な副次評価項目及び HbA1c 6.9 %未満達成割合の解析結果 (FAS)

評価項目	投与群	ベースライン (観察期終了時)	二重盲検期の投与 12 週 時までの変化量	プラセボ群との群間差 [95 %信頼区間] <sup>b)</sup>
空腹時血糖値 <sup>a)</sup> (mg/dL)	プラセボ群 (n=101)	145.7±26.5	-3.5±23.4	—
	20 mg 群 (n=103)	150.7±28.1	-22.0±21.5	-16.4 [-21.9, -11.0]
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	プラセボ群	221.5±55.3 (n=101)	-3.9±38.3 (n=98)	—
	20 mg 群	230.9±57.9 (n=103)	-58.7±47.2 (n=98)	-51.3 [-61.4, -41.1]
食後血糖値 AUC <sub>0-2h</sub> (mg·h/dL)	プラセボ群	427.2±75.3 (n=101)	-11.4±54.1 (n=98)	—
	20 mg 群	441.0±81.0 (n=103)	-87.4±61.4 (n=98)	-71.3 [-85.7, -57.0]
HbA1c 6.9 %未満 達成割合 <sup>c)</sup> (%)	プラセボ群		20 mg 群	
	6.5 (6/93 例)		37.3 (38/102 例)	

平均値±標準偏差、—：該当せず

a) LOCF による欠測値の補完

b) 投与群を説明変数、ベースラインの HbA1c を共変数とした共分散分析により算出した最小二乗平均値とその 95 %信頼区間

c) 達成割合 (%) (達成例数/評価例数)

ベースライン (P/T 群：治療期 12 週時、T/T 群：治療期 0 週 (観察期終了時)) から治療期 52 週時までの HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差) とその 95 %信頼区間は P/T 群 -0.72±0.67 [-0.85, -0.58] %、T/T 群 -0.86±0.66 [-0.98, -0.73] % であり、いずれの投与群でもベースラインからの HbA1c の低下が認められた (図 4)。20 mg から 40 mg への増量例 (P/T 群 27 例、T/T 群 31 例) において、増量 12 週後に HbA1c が低下した被験者の割合は P/T 群 34.8 % (8/23 例)、T/T 群 17.2 % (5/29 例) で、増量 12 週後に HbA1c が 7.4 %未満となった被験者の割合は P/T 群 30.8 % (4/13 例)、T/T 群 9.5 % (2/21 例) であった。

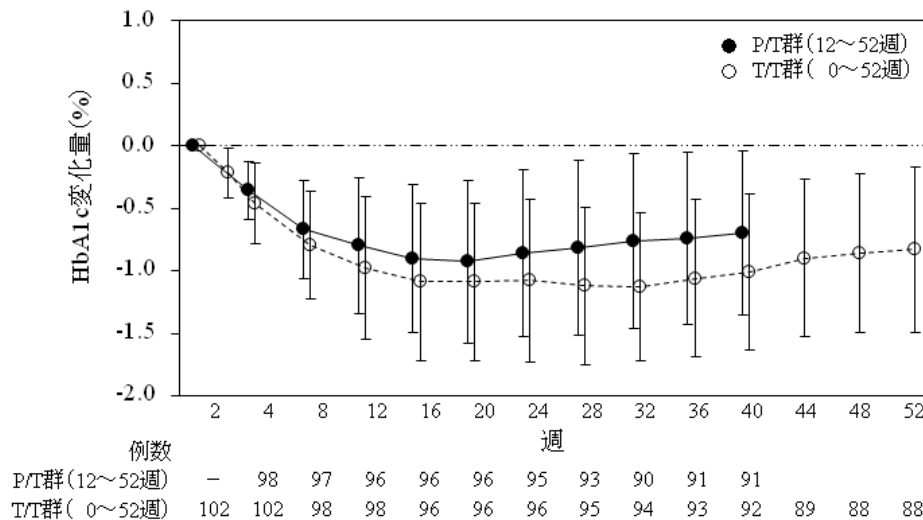


図 4 HbA1c (%) 変化量の推移 (FAS) (平均値±標準偏差)

安全性について、二重盲検期における有害事象の発現割合は、プラセボ群 46.5 % (47/101 例)、20 mg 群 61.2 % (63/103 例)、副作用の発現割合は、プラセボ群 2.0 % (2/101 例)、20 mg 群 11.7 % (12/103 例) であった。いずれかの投与群で 3 %以上に発現した有害事象は、表 13 のとおりであった。



表 13 いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象（二重盲検期）（安全性解析対象集団）

有害事象名	プラセボ群 (n=101)	20 mg 群 (n=103)
有害事象全体	46.5 (47)	61.2 (63)
鼻咽頭炎	7.9 (8)	11.7 (12)
膀胱炎	3.0 (3)	1.0 (1)
上気道の炎症	1.0 (1)	3.9 (4)
末梢性浮腫	5.9 (6)	1.9 (2)
尿中ブドウ糖陽性	7.9 (8)	2.9 (3)
尿中蛋白陽性	1.0 (1)	3.9 (4)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.13.1

治療期 52 週時（P/T 群では治療期 12～52 週時、T/T 群では治療期 0～52 週時）における有害事象の発現割合は、P/T 群 90.8 %（89/98 例）、T/T 群 86.4 %（89/103 例）、副作用の発現割合は、P/T 群 8.2 %（8/98 例）、T/T 群 14.6 %（15/103 例）であった。いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象は、表 14 のとおりであった。

表 14 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象（治療期 52 週時）（安全性解析対象集団）

有害事象名	P/T 群 <sup>a)</sup> (n=98)	T/T 群 (n=103)
有害事象全体	90.8 (89)	86.4 (89)
鼻咽頭炎	33.7 (33)	32.0 (33)
上気道の炎症	10.2 (10)	11.7 (12)
胃炎	4.1 (4)	5.8 (6)
湿疹	4.1 (4)	5.8 (6)
背部痛	6.1 (6)	6.8 (7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4.1 (4)	8.7 (9)
尿中ケトン体陽性	6.1 (6)	1.9 (2)
尿中ブドウ糖陽性	6.1 (6)	6.8 (7)
尿中血陽性	5.1 (5)	11.7 (12)
尿中蛋白陽性	3.1 (3)	8.7 (9)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.13.1

a) 本剤投与 40 週間（治療期 12～52 週時）のデータ

死亡例は認められなかった。二重盲検期における重篤な有害事象は、プラセボ群の 1 例（胃癌/結腸ポリープ）、20 mg 群の 4 例（痔核、意識消失、胃ポリープ、白内障、各 1 例）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 2 例（胃癌、皮膚剥脱、各 1 例）、20 mg 群の 1 例（脊髄小脳障害）に認められた。低血糖症の有害事象は 20 mg 群の 2 例に 2 件認められ、1 例 1 件は副作用と判断されたが、重症度はいずれも軽度であった。プラセボ群では低血糖症は認められなかった。治療期 52 週時における重篤な有害事象は、P/T 群の 3 例（胃癌/食道癌、急性心筋梗塞、卵巣癌、各 1 例）、T/T 群の 11 例（結腸ポリープ 2 例、前立腺癌/骨転移、脊髄症、上気道の炎症、大腸癌、頸動脈狭窄、痔核、意識消失、胃ポリープ、白内障、各 1 例）に認められた。治療期 12～52 週時に新たに発現した有害事象による投与中止例は、P/T 群の 4 例（胃癌/食道癌、急性心筋梗塞、卵巣癌、第 7 脳神経麻痺、各 1 例）、T/T 群の 5 例（前立腺癌/骨転移、脊髄症、心拡大/左脚ブロック、頸動脈狭窄、大腸癌、各 1 例）であった。低血糖症の有害事象の発現割合は、P/T 群 1.0 %（1/98 例）1 件、T/T 群 1.9 %（2/103 例）4 件で、T/T 群の 1 例 1 件を除き副作用と判断された。QTc 延長に起因する有害事象は認められなかった。安静時 12 誘導心電図検査において、プラセボ群の 1 例に下壁梗塞、20 mg 群の 1 例に完全左脚ブロック、T/T 群の 1 例に心房細動が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。バイタルサインにおいて、特に問題になる変動は認められなかった。

## <審査の概略>

### (1) 臨床的位置付けについて

機構は、単独療法、スルホニルウレア系薬剤併用療法及びチアゾリジン系薬剤併用療法が既に承認されており、本申請に際して実施された併用療法長期投与試験（3000-A14 試験）により、速効型インスリン分泌促進薬併用療法、ビッグアナイド系薬剤併用療法及び $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用療法における有効性及び安全性が確認されたこと（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項を参照）から、本剤は2型糖尿病治療薬の新たな選択肢の1つになり得ると考える。

### (2) 有効性について

申請者は、以下のように説明している。3000-A14 試験の各併用群において、HbA1c の低下が認められ、効果は52週間にわたり維持された。また、本剤20mg 1日1回投与で効果不十分な被験者に対し、40mg 1日1回へ増量することにより、いずれの投与群においてもHbA1cの改善が得られた。

以上から、2型糖尿病患者に対して本剤は有効であることが示された。

機構は、速効型インスリン分泌促進薬併用療法、ビッグアナイド系薬剤併用療法及び $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用療法の有効性について、3000-A14 試験の結果からHbA1cの低下がみられており（表1）、HbA1cの低下が維持されていること（図1）を確認した。したがって、本剤の速効型インスリン分泌促進薬併用療法、ビッグアナイド系薬剤併用療法及び $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用療法について、有効性は確認できたと考える。

### (3) 安全性について

申請者は、以下のように説明している。国内長期投与試験<sup>8</sup>における有害事象の発現状況は、表15のとおりであった。

表15 有害事象の発現状況（国内長期投与試験）

	速効型インスリン分泌促進薬併用 (n=80)	ビッグアナイド系薬剤併用 (n=95)	$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用 (n=75)	単独療法 <sup>a) b)</sup> (n=363)	スルホニルウレア系薬剤併用 <sup>b) c)</sup> (n=280)	チアゾリジン系薬剤併用 <sup>b)</sup> (n=201)
すべての有害事象	90.0 (72)	86.3 (82)	80.0 (60)	88.2 (320)	95.0 (266)	88.6 (178)
すべての副作用	12.5 (10)	7.4 (7)	6.7 (5)	8.5 (31)	18.9 (53)	11.4 (23)
重篤な有害事象	3.8 (3)	6.3 (6)	8.0 (6)	5.5 (20)	5.7 (16)	7.0 (14)
治験薬の投与中止に至った有害事象	6.3 (5)	5.3 (5)	6.7 (5)	3.0 (11)	6.8 (19)	4.5 (9)
重症度	高度	0.0 (0)	1.1 (1)	0.0 (0)	0.3 (1)	0.5 (1)
	中等度	5.0 (4)	7.4 (7)	10.7 (8)	8.0 (29)	8.5 (17)
	軽度	85.0 (68)	77.9 (74)	69.3 (52)	79.9 (290)	84.6 (237)

発現割合%（発現例数）

a) 3000-A8 試験（初回申請時に評価済み）及び3000-A14 試験の併合解析結果

b) 既承認効能・効果

c) 3000-A6 試験及び3000-A8 試験（初回申請時に評価済み）の併合解析結果

速効型インスリン分泌促進薬併用療法、ビッグアナイド系薬剤併用療法及び $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用療法について、有害事象及び副作用の発現割合は、いずれの併用群においても単独療法群と同程度であった。死亡例はいずれの投与群でも認められなかった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象並びに重症度別の有害事象及び副作用は、いずれの併用群においても単独療

<sup>8</sup> 3000-A6～3000-A8 試験（初回申請時に評価済み）及び3000-A14 試験。

法群と同程度であった。

本剤を 20 mg から 40 mg へ増量した場合の安全性について、本剤 20 mg 維持例と本剤 40 mg 増量例における増量前後の有害事象及び副作用の発現状況は表 16 のとおりであった。

表 16 本剤 20 mg 維持例と本剤 40 mg 増量例における増量前後の有害事象及び副作用の発現状況

		速効型インスリン分泌促進薬併用	ビグアナイド系薬剤併用	α-グルコシダーゼ阻害薬併用	単独療法 <sup>a) b)</sup>	スルホニルウレア系薬剤併用 <sup>b) c)</sup>	チアゾリジン系薬剤併用 <sup>b)</sup>
		すべての有害事象	20 mg 維持例	86.3 (44/51)	87.5 (49/56)	80.0 (40/50)	87.9 (210/239)
	40 mg 増量前	82.8 (24/29)	71.8 (28/39)	68.0 (17/25)	78.2 (97/124)	78.0 (138/177)	63.8 (37/58)
	40 mg 増量後 <sup>d)</sup>	82.8 (24/29)	79.5 (31/39)	68.0 (17/25)	75.8 (94/124)	87.6 (155/177)	81.0 (47/58)
すべての副作用	20 mg 維持例	11.8 (6/51)	7.1 (4/56)	6.0 (3/50)	8.4 (20/239)	25.2 (26/103)	11.9 (17/143)
	40 mg 増量前	6.9 (2/29)	2.6 (1/39)	4.0 (1/25)	4.8 (6/124)	8.5 (15/177)	5.2 (3/58)
	40 mg 増量後 <sup>d)</sup>	10.3 (3/29)	5.1 (2/39)	4.0 (1/25)	7.3 (9/124)	11.9 (21/177)	10.3 (6/58)
重篤な有害事象	20 mg 維持例	5.9 (3/51)	7.1 (4/56)	8.0 (4/50)	5.4 (13/239)	11.7 (12/103)	6.3 (9/143)
	40 mg 増量前	0.0 (0/29)	0.0 (0/39)	4.0 (1/25)	2.4 (3/124)	0.6 (1/177)	3.4 (2/58)
	40 mg 増量後 <sup>d)</sup>	0.0 (0/29)	5.1 (2/39)	8.0 (2/25)	4.8 (6/124)	2.3 (4/177)	5.2 (3/58)
治験薬の投与中止に至った有害事象	20 mg 維持例	7.8 (4/51)	7.1 (4/56)	8.0 (4/50)	3.3 (8/239)	11.7 (12/103)	4.2 (6/143)
	40 mg 増量前	0.0 (0/29)	0.0 (0/39)	0.0 (0/25)	0.8 (1/124)	1.1 (2/177)	0.0 (0/58)
	40 mg 増量後 <sup>d)</sup>	3.4 (1/29)	2.6 (1/39)	4.0 (1/25)	2.4 (3/124)	4.0 (7/177)	5.2 (3/58)

発現割合% (発現例数/評価例数)

a) 3000-A8 試験 (初回申請時に評価済み) 及び 3000-A14 試験の併合解析結果

b) 既承認効能・効果

c) 3000-A6 試験及び 3000-A8 試験 (初回申請時に評価済み) の併合解析結果

d) 増量前より継続している事象も 1 例と集計

本剤 40 mg 増量例における有害事象及び副作用は、本剤 20 mg 維持例と比較して著しく増加する傾向はなく、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象についても本剤 40 mg 増量後に増加する傾向はなかった。また、低血糖症の有害事象及び副作用も、本剤 40 mg 増量後に増加する傾向はなかった。さらに、増量前後の単位時間あたりの有害事象及び副作用の発現件数についても比較したが、増量後に増加する傾向はなかった。

以上から、本剤 40 mg までの安全性に問題はないと考える。

機構は、3000-A14 試験の各併用群について、併用する経口血糖降下薬の種類又はメトホルミン塩酸塩の用量による安全性への影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。3000-A14 試験の各併用群における経口血糖降下薬の種類別のすべての有害事象、低血糖症及び器官別大分類 (SOC) 「胃腸障害」の発現状況は、表 17 のとおりであった。

表 17 経口血糖降下薬の種類別の有害事象、低血糖症及び SOC 「胃腸障害」の発現状況

	速効型インスリン分泌促進薬併用		ビグアナイド系薬剤併用	α-グルコシダーゼ阻害薬併用		
	ナテグリニド (n=34)	ミチグリニドカルシウム水和物 (n=46)	メトホルミン塩酸塩 (n=95)	アカルボース (n=21)	ボグリボース (n=37)	ミグリトール (n=17)
すべての有害事象	94.1 (32)	87.0 (40)	86.3 (82)	71.4 (15)	89.2 (33)	70.6 (12)
低血糖症	5.9 (2)	4.3 (2)	1.1 (1)	0.0 (0)	2.7 (1)	0.0 (0)
SOC 「胃腸障害」	35.3 (12)	23.9 (11)	31.6 (30)	9.5 (2)	27.0 (10)	17.6 (3)

発現割合% (発現例数)、SOC : 器官別大分類

アカルボースと比較して、ボグリボース及びミグリトールにおいて SOC 「胃腸障害」の発現割合が高かったが、特定の有害事象の発現割合が著しく増加する傾向は認められず、SOC 「胃腸障害」の副作用はアカルボース 0.0 % (0/21 例)、ボグリボース 0.0 % (0/37 例)、ミグリトール 5.9 % (1/17 例) であり、大きな違いは認められなかった。

以上から、特定の有害事象の発現割合が著しく異なる傾向は認められず、経口血糖降下薬の種類による安全性への影響はないと考えられる。

メトホルミン塩酸塩の用量別の有害事象及び副作用の発現割合は、750 mg/日以下併用例で 87.1 % (74/85 例)、7.1 % (6/85 例)、750 mg/日超併用例で 80.0 % (8/10 例)、10.0 % (1/10 例) であった。低血糖症の有害事象が認められたのは 750 mg/日以下併用例の 1 例のみであった。SOC「胃腸障害」の有害事象の発現割合も同程度 (750 mg/日以下併用例 31.8 % (27/85 例)、750 mg/日超併用例 30.0 % (3/10 例)) であった。

以上から、メトホルミン塩酸塩の用量による安全性への影響はなく、750 mg/日を超えるメトホルミン塩酸塩の併用に大きな問題はないと考えられた。

機構は、以下のように考える。速効型インスリン分泌促進薬併用療法、ビッグアナイド系薬剤併用療法及び  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用療法における有害事象の発現状況は、既承認効能・効果と比べて大きな違いはなく、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能と考える。併用する経口血糖降下薬の種類又はメトホルミン塩酸塩の用量による安全性への影響についても特段の問題はないと考えるが、750 mg/日を超えるメトホルミン塩酸塩と併用された被験者数が少なかったことから、この点を含めて製造販売後調査において引き続き安全性に関して情報収集する必要があると考える。

なお、以下の個別の事象等について、機構はさらに検討した。

## 1) 低血糖症

機構は、3000-A14 試験を含む臨床試験成績及び市販後の情報から、併用薬により低血糖症のリスクが異ならないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内長期投与試験における低血糖症の有害事象及び副作用の発現割合は、速効型インスリン分泌促進薬併用群で 5.0 % (4/80 例) 及び 3.8 % (3/80 例)、ビッグアナイド系薬剤併用群で 1.1 % (1/95 例) 及び 1.1 % (1/95 例)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群で 1.3 % (1/75 例) 及び 1.3 % (1/75 例)、単独療法群で 2.5 % (9/363 例) 及び 1.9 % (7/363 例)、スルホニルウレア系薬剤併用群で 10.7 % (30/280 例) 及び 8.9 % (25/280 例)、チアゾリジン系薬剤併用群で 1.5 % (3/201 例) 及び 1.5 % (3/201 例) であり、スルホニルウレア系薬剤併用群において発現割合が高かった。

市販後<sup>9</sup>では「低血糖症」が 1 例報告されており、副作用と判断されている。

以上から、スルホニルウレア系薬剤併用群では他の併用群と比較して低血糖症の発現が多かったものの、その他の事象についてはリスクが大きくなることはないと考えられる。

機構は、以下のように考える。3000-A14 試験における各併用群 (速効型インスリン分泌促進薬併用群、ビッグアナイド系薬剤併用群及び  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群) では、既承認効能・効果と比べて低血糖症のリスクが上昇する傾向は認められず、本剤 20 mg から 40 mg への増量時においても有害事象及び副作用の発現に増加傾向が認められないことから、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば各併用療法における低血糖症のリスクは許容可能と考える。なお、製造販売後調査において引き続き各併用療法における低血糖症の発現状況に関して情報収集する必要がある

<sup>9</sup> 販売開始 (2012 年 9 月 10 日) から 2013 年 5 月 31 日までに収集した自発報告。

あると考える。

## 2) 皮膚及び皮下組織障害（過敏症反応を含む）

機構は、3000-A14 試験を含む臨床試験成績及び市販後の情報から、併用薬により皮膚及び皮下組織障害（過敏症反応を含む）のリスクが異ならないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内長期投与試験におけるSOC「皮膚および皮下組織障害」の有害事象及び副作用の発現割合は、速効型インスリン分泌促進薬併用群で11.3%（9/80例）及び2.5%（2/80例）、ビッグアナイド系薬剤併用群で12.6%（12/95例）及び0.0%（0/95例）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群で12.0%（9/75例）及び0.0%（0/75例）、単独療法群で16.5%（60/363例）及び1.1%（4/363例）、スルホニルウレア系薬剤併用群で16.8%（47/280例）及び0.7%（2/280例）、チアゾリジン系薬剤併用群で13.9%（28/201例）及び3.0%（6/201例）であった。また、重篤な有害事象はなく、治験薬の投与中止に至った有害事象は速効型インスリン分泌促進薬併用群の1例（中毒性皮疹）、ビッグアナイド系薬剤併用群の1例（中毒性皮疹）、スルホニルウレア系薬剤併用群の1例（光線過敏性反応）に認められた。そのうち、速効型インスリン分泌促進薬併用群の中毒性皮疹及びスルホニルウレア系薬剤併用群の光線過敏性反応は副作用と判断された。

市販後では、「皮膚および皮下組織障害」が13例に報告されており、すべてが副作用と判断された。

以上から、併用薬により皮膚及び皮下組織障害（過敏症反応を含む）のリスクが大きくなることはないと考えられる。

機構は、以下のように考える。3000-A14 試験における各併用群（速効型インスリン分泌促進薬併用群、ビッグアナイド系薬剤併用群及び $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群）では、既承認効能・効果と比べて皮膚及び皮下組織障害（過敏症反応を含む）のリスクが上昇する傾向は認められないことを確認した。しかしながら、治験薬の投与中止に至った中毒性皮疹及び光線過敏性反応の副作用も報告されていること等から、製造販売後調査において引き続き皮膚及び皮下組織障害（過敏症反応を含む）に関して情報収集する必要があると考える。

## 3) 胃腸障害

機構は、3000-A14試験を含む臨床試験成績及び市販後の情報から、併用薬により胃腸障害のリスクが異ならないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内長期投与試験におけるSOC「胃腸障害」の有害事象及び副作用の発現割合は、速効型インスリン分泌促進薬併用群で28.8%（23/80例）及び3.8%（3/80例）、ビッグアナイド系薬剤併用群で31.6%（30/95例）及び2.1%（2/95例）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群で20.0%（15/75例）及び1.3%（1/75例）、単独療法群で24.8%（90/363例）及び2.5%（9/363例）、スルホニルウレア系薬剤併用群で27.5%（77/280例）及び4.3%（12/280例）、チアゾリジン系薬剤併用群で29.4%（59/201例）及び6.0%（12/201例）であった。重篤な有害事象は、速効型インスリン分泌促進薬併用群の2例（イレウス、腸炎、各1例）、ビッグアナイド系薬剤併用群の2例（結腸ポリープ、痔核、各1例）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群の1例（マロリー・ワイス症候群/結腸ポリープ）、単独療法群の4例（胃炎、結腸ポリープ、腸閉塞、単径ヘルニア、各1例）、スルホニルウレア系薬剤併用群の1例（結腸ポリープ）、チアゾリジン系薬剤併用群の4例（結腸ポリープ2例、胃ポリ

ープ、痔核、各1例)に認められ、速効型インスリン分泌促進薬併用群のイレウス、ビッグアナイド系薬剤併用群の痔核、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群のマロリー・ワイス症候群は副作用と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、速効型インスリン分泌促進薬併用群の2例(イレウス、腸炎、各1例)、ビッグアナイド系薬剤併用群の1例(痔核)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群の1例(マロリー・ワイス症候群)、単独療法群の2例(腸閉塞、鼠径ヘルニア、各1例)に認められ、速効型インスリン分泌促進薬併用群のイレウス、ビッグアナイド系薬剤併用群の痔核、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群のマロリー・ワイス症候群は副作用と判断された。

市販後では、SOC「胃腸障害」が15例報告されており、そのうち11例が副作用と判断された。重篤な事象は2例(急性膵炎、メレナ、各1例)であった。

以上から、併用薬により胃腸障害のリスクが大きくなることはないと考えられる。

機構は、以下のように考える。3000-A14試験における各併用群(速効型インスリン分泌促進薬併用群、ビッグアナイド系薬剤併用群及び $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群)では、既承認効能・効果と比べて胃腸障害のリスクが上昇する傾向は認められないことを確認した。しかしながら、類薬で報告されている膵炎や腸閉塞などの胃腸障害の発現状況を踏まえ、製造販売後調査において引き続き胃腸障害に関して情報収集する必要があると考える。

#### 4) 筋骨格系及び結合組織障害

機構は、3000-A14試験を含む臨床試験成績及び市販後の情報から、併用薬により筋骨格系及び結合組織障害のリスクが異ならないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内長期投与試験におけるSOC「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象及び副作用の発現割合は、速効型インスリン分泌促進薬併用群で20.0% (16/80例)及び0.0% (0/80例)、ビッグアナイド系薬剤併用群で20.0% (19/95例)及び1.1% (1/95例)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群で16.0% (12/75例)及び0.0% (0/75例)、単独療法群で22.9% (83/363例)及び0.3% (1/363例)、スルホニルウレア系薬剤併用群で23.2% (65/280例)及び0.7% (2/280例)、チアゾリジン系薬剤併用群で22.4% (45/201例)及び0.0% (0/201例)であった。重篤な有害事象は、単独療法群の1例(椎間板突出)、スルホニルウレア系薬剤併用群の2例(関節内遊離体、椎間板突出、各1例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象はスルホニルウレア系薬剤併用群の2例(変形性関節症、椎間板突出、各1例)に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

市販後では、SOC「筋骨格系および結合組織障害」が1例(筋肉痛)報告されており、副作用と判断された。

以上から、併用薬により筋骨格系及び結合組織障害のリスクが大きくなることはないと考えられる。

機構は、以下のように考える。3000-A14試験における各併用群(速効型インスリン分泌促進薬併用群、ビッグアナイド系薬剤併用群及び $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群)では、既承認効能・効果と比べて筋骨格系及び結合組織障害のリスクが上昇する傾向は認められないことを確認した。なお、既承認効能・効果と同様に、製造販売後調査において引き続き筋骨格系及び結合組織障害の発現状況に関して情報収集する必要があると考える。

## 5) 肝機能障害

機構は、3000-A14 試験を含む臨床試験成績及び市販後の情報から、併用薬により肝機能障害のリスクが異ならないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内長期投与試験における SOC「肝胆道系障害」の有害事象及び副作用並びに SOC「臨床検査」の肝機能検査値の変動に関連する有害事象及び副作用の発現状況を検討した。その結果、SOC「肝胆道系障害」の有害事象及び副作用の発現割合は、速効型インスリン分泌促進薬併用群で 3.8 % (3/80 例) 及び 0.0 % (0/80 例)、ビッグアナイド系薬剤併用群で 3.2 % (3/95 例) 及び 0.0 % (0/95 例)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群で 2.7 % (2/75 例) 及び 0.0 % (0/75 例)、単独療法群で 3.3 % (12/363 例) 及び 0.3 % (1/363 例)、スルホニルウレア系薬剤併用群で 3.2 % (9/280 例) 及び 0.0 % (0/280 例)、チアゾリジン系薬剤併用群で 3.5 % (7/201 例) 及び 0.0 % (0/201 例) であった。重篤な有害事象は単独療法群の 1 例 (胆管結石)、スルホニルウレア系薬剤併用療法法の 2 例 (胆管炎/胆管結石、胆石症/胆嚢炎、各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は単独療法法の 1 例 (胆嚢炎)、スルホニルウレア系薬剤併用療法法の 1 例 (胆管炎/胆管結石) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

SOC「臨床検査」の肝機能検査値の変動に関連する有害事象の発現割合は、速効型インスリン分泌促進薬併用群で 2.5 % (2/80 例)、ビッグアナイド系薬剤併用群で 3.2 % (3/95 例)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群で 4.0 % (3/75 例)、単独療法群で 3.0 % (11/363 例)、スルホニルウレア系薬剤併用群で 5.7 % (16/280 例)、チアゾリジン系薬剤併用群で 0.5 % (1/201 例) であり、そのうちスルホニルウレア系薬剤併用群の 2 例 (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、各 1 例) のみ副作用と判断された。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

市販後では、「肝機能障害」が 4 例に報告されており、そのうち 2 例が副作用と判断された。

以上から、併用薬により肝機能障害のリスクが大きくなることはないと考えられる。

機構は、以下のように考える。3000-A14 試験における各併用群 (速効型インスリン分泌促進薬併用群、ビッグアナイド系薬剤併用群及び  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群) では、既承認効能・効果と比べて肝機能障害のリスクが上昇する傾向は認められないことを確認した。なお、既承認効能・効果と同様に、製造販売後調査において引き続き肝機能障害に関して情報収集する必要があると考える。

## 6) 心血管系リスク

機構は、3000-A14試験を含む臨床試験成績及び市販後の情報から、併用薬により心血管系リスクが異ならないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内長期投与試験における心血管系有害事象<sup>10</sup>の発現割合は、速効型インスリン分泌促進薬併用群で 5.0 % (4/80 例)、ビッグアナイド系薬剤併用群で 6.3 % (6/95 例)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群で 2.7 % (2/75 例)、単独療法群で 8.0 % (29/363 例)、スルホニルウレア系薬剤併用群で 7.1 % (20/280 例)、チアゾリジン系薬剤併用群で 9.5 % (19/201 例) であった。

<sup>10</sup> SMQ「心筋梗塞」及び「中枢神経系出血および脳血管性疾患」の広域検索に該当する事象

重症度については、チアゾリジン系薬剤併用群の2例（急性心筋梗塞、頸動脈狭窄、各1例）が中等度であった以外はすべて軽度であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、チアゾリジン系薬剤併用群の2例（急性心筋梗塞、頸動脈狭窄、各1例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）については、国内長期投与試験におけるすべての投与群で、いずれの項目においてもベースライン（観察期終了時）からの変化量は小さく、臨床的に意義のある変化量ではなかった（表 18）。バイタルサインに関連した有害事象で最も発現割合が高かった事象は高血圧で、その発現割合は、速効型インスリン分泌促進薬併用群で 1.3 %（1/80 例）、ビッグアナイド系薬剤併用群で 1.1 %（1/95 例）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群で 0.0 %（0/75 例）、単独療法群で 2.8 %（10/363 例）、スルホニルウレア系薬剤併用群で 2.1 %（6/280 例）、チアゾリジン系薬剤併用群で 1.5 %（3/201 例）であった。重症度については、単独療法群の 1 例（起立性低血圧）、チアゾリジン系薬剤併用群の 2 例（低血圧、意識消失、各 1 例）が中等度であった以外はすべて軽度であった。重篤な有害事象はチアゾリジン系薬剤併用群の 1 例（意識消失）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

脂質パラメータ（総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリド）については、国内長期投与試験におけるすべての投与群で、いずれの脂質パラメータにおいてもベースライン（観察期終了時）からの変化量は小さく、各併用群と単独療法群で大きな違いは認められなかった（表 18）。脂質パラメータに関連した有害事象で最も発現割合が高かった事象は血中トリグリセリド増加で、その発現割合は、速効型インスリン分泌促進薬併用群で 1.3 %（1/80 例）、ビッグアナイド系薬剤併用群で 2.1 %（2/95 例）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群で 1.3 %（1/75 例）、単独療法群で 1.4 %（5/363 例）、スルホニルウレア系薬剤併用群で 3.9 %（11/280 例）、チアゾリジン系薬剤併用群で 3.0 %（6/201 例）であった。いずれの事象も重症度は軽度で、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

体重については、国内長期投与試験における速効型インスリン分泌促進薬併用群、スルホニルウレア系薬剤併用群及びチアゾリジン系薬剤併用群で体重の増加傾向が認められた。一方、ビッグアナイド系薬剤併用群及び  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群では一定の傾向は認められなかった（表 18）。



表 18 ベースライン（観察期終了時）から治療期 52 週時までのバイタルサイン、脂質パラメータ、体重の変化量（国内長期投与試験）

評価項目	速効型インスリン分泌促進薬併用	ビグアナイド系薬剤併用	$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用	単独療法 <sup>a) b)</sup>	スルホニルウレア系薬剤併用 <sup>b) c)</sup>	チアゾリジン系薬剤併用 <sup>b)</sup>
収縮期血圧 (mmHg)	0.1±14.6 (72)	-0.7±15.4 (88)	-2.3±12.3 (68)	-1.3±13.5 (332)	-0.1±14.6 (160)	1.0±13.0 (89)
拡張期血圧 (mmHg)	-1.9±9.9 (72)	-1.9±8.7 (88)	-2.7±7.9 (68)	-0.3±8.3 (332)	-1.2±8.9 (160)	-0.5±8.4 (89)
脈拍 (拍/分)	0.2±8.4 (72)	0.6±9.4 (88)	3.1±7.3 (68)	1.7±8.1 (332)	1.2±7.9 (160)	2.2±8.3 (89)
総コレステロール (mg/dL)	-0.9±23.0 (72)	-7.4±21.8 (88)	-8.5±19.0 (68)	-6.0±22.7 (332)	-9.5±25.1 (160)	-3.2±28.6 (87)
LDL コレステロール (mg/dL)	2.6±22.2 (72)	-5.1±17.4 (88)	-7.0±16.1 (68)	-3.0±21.1 (332)	-7.3±23.5 (160)	-2.9±26.9 (87)
HDL コレステロール (mg/dL)	0.3±7.9 (72)	-0.5±8.3 (88)	0.8±7.5 (68)	0.9±7.1 (332)	0.4±7.3 (160)	0.2±7.1 (87)
トリグリセリド (mg/dL)	-6.5±59.8 (72)	-4.6±133.4 (88)	-4.0±54.9 (68)	-15.0±113.1 (332)	-12.2±94.8 (160)	5.1±56.2 (87)
体重 (kg)	0.48±2.10 (72)	-0.31±2.46 (88)	-0.08±1.97 (68)	0.29±2.08 (332)	0.62±1.71 (160)	1.67±3.00 (89)

平均値±標準偏差（解析対象例数）

a) 3000-A8 試験（初回申請時に評価済み）及び 3000-A14 試験の併合解析結果

b) 既承認効能・効果

c) 3000-A6 試験及び 3000-A8 試験（初回申請時に評価済み）の併合解析結果

心電図所見については、国内長期投与試験におけるすべての投与群で、心電図異常の発現状況に大きな違いは認められなかった。治験薬投与後に「臨床的に問題となる異常」と判断された有害事象は、速効型インスリン分泌促進薬併用群の 1 例（上室性頻脈）、スルホニルウレア系薬剤併用群の 1 例（心房細動）、チアゾリジン系薬剤併用群の 3 例（急性心筋梗塞、左脚ブロック、心房細動、各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

機構は、以下のように考える。3000-A14試験における各併用群（速効型インスリン分泌促進薬併用群、ビグアナイド系薬剤併用群及び $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群）では、既承認効能・効果と比べて心血管系有害事象の発現状況、バイタルサイン、脂質パラメータ及び心電図等への明らかな影響は認められず、心血管系リスクの明らかな上昇は認められないことを確認した。しかしながら、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていることを踏まえ、製造販売後調査において引き続き心血管系リスクに関して情報収集する必要があると考える。

## 7) QTc 間隔延長及び催不整脈リスクについて

機構は、「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日付 薬食審査発 1023 第 1 号、以下、「ICH E14 ガイドライン」）に記載されている催不整脈作用を示唆する有害事象<sup>11</sup>の発現状況及びトルサード・ド・ポワント（以下、「TdP」）の付加的な危険因子を有する患者層<sup>12</sup>における安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。3000-A14 試験において、TdP の付加的な危険因子を有する患者の割合は、電解質異常の患者は 18.8 %、腎臓又は肝臓の障害のある患者は 34.2 %、女性の患者は 35.5 %、高齢者は 37.0 %であり、本剤 20 mg から 40 mg へ増量された患者のうち、電解質異常の患者は 24.7 %、腎臓又は肝臓の障害がある患者は 29.0 %、女性の患者は 32.7 %、高齢者は 26.5 %であった。うっ血性心不全のある患者は除外基準として設定していたためいなかった。当該患者層

<sup>11</sup> トルサード・ド・ポワント、突然死、心室性頻脈、心室細動、心室粗動、失神及びてんかん発作

<sup>12</sup> 電解質異常の患者、うっ血性心不全の患者、薬物代謝能又はクリアランスに障害のある患者、女性の患者、年齢が 16 歳未満の患者及び 65 歳を超えた患者

を含め、3000-A14 試験において QT 延長関連症状の有害事象<sup>13</sup>はいずれの投与群においても認められなかった。3000-A14 試験では、心電図の測定タイミングを規定していなかったが、本剤投与後に臨床的に意味のある QTc 延長は認められず、本剤 20 mg から 40 mg への増量後に QTc 計測値(治験実施医療機関固有の心電計自動計測値)が延長する傾向も認められなかった。カテゴリカル解析では、投与前値の QTc 計測値が 450 msec 以下の被験者のうち、治験薬投与後に 450 msec 超 480 msec 以下の被験者は、単独療法群の 202 例中 13 例、速効型インスリン分泌促進薬併用群の 72 例中 7 例、ビッグアナイド系薬剤併用群の 87 例中 4 例、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群の 73 例中 5 例であり、480 msec を超えた被験者は認められなかった。投与前値からの変動が 30 msec 超 60 msec 以下の被験者は、単独療法群の 212 例中 10 例、速効型インスリン分泌促進薬併用群の 80 例中 3 例、ビッグアナイド系薬剤併用群の 95 例中 10 例、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群の 75 例中 3 例であり、60 msec を超えた被験者は、ビッグアナイド系薬剤併用群の 95 例中 1 例であった。これらの被験者の被験者背景に一定の傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。3000-A14 試験における各併用群(速効型インスリン分泌促進薬併用群、ビッグアナイド系薬剤併用群及び  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群)において、新たな QTc 間隔延長及び催不整脈リスクは確認されていないものの、既承認効能・効果と同様に、引き続き QT 延長を起こしやすい患者への投与について注意喚起するとともに、製造販売後調査において催不整脈リスクに関して情報収集する必要があると考える。

## 8) 腫瘍発生との関連性

申請者は、以下のように説明している。国内長期投与試験における SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)」の有害事象の発現割合は、速効型インスリン分泌促進薬併用群で 2.5 % (2/80 例)、ビッグアナイド系薬剤併用群で 2.1 % (2/95 例)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群で 5.3 % (4/75 例)、単独療法群で 2.8 % (10/363 例)、スルホニルウレア系薬剤併用群で 3.6 % (10/280 例)、チアゾリジン系薬剤併用群で 3.0 % (6/201 例)であった。

重篤な有害事象は、ビッグアナイド系薬剤併用群の 2 例(胃癌 2 例)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群の 4 例(大腸癌 2 例、子宮癌、前立腺癌、各 1 例)、単独療法群の 2 例(甲状腺癌、大腸癌、各 1 例)、スルホニルウレア系薬剤併用群の 6 例(胃癌 3 例、大腸癌 2 例、精巣新生物 1 例)、チアゾリジン系薬剤併用群で 4 例(胃癌/食道癌、骨転移/前立腺癌、大腸癌、卵巣癌、各 1 例)に認められ、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群の子宮癌、単独療法群の甲状腺癌、スルホニルウレア系薬剤併用群の精巣新生物、大腸癌、チアゾリジン系薬剤併用群の卵巣癌の各 1 例は副作用と判断された。

機構は、以下のように考える。3000-A14 試験における各併用群(速効型インスリン分泌促進薬併用群、ビッグアナイド系薬剤併用群及び  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群)では、既承認効能・効果と比べて悪性腫瘍の発生リスクの上昇を示唆する結果は得られていないと考える。しかしながら、本剤は長期間に投与される可能性のある薬剤であること、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていること、長期間の DPP-4 阻害による全身への影響については不明であること等から、製造販売後調査において引き続き腫瘍発生に関して情報収集する必要があると考える。

<sup>13</sup> SMQ「QT 延長」の広域検索に該当する事象(心停止、心肺停止、心電図 QT 延長、QT 延長症候群、意識消失、突然死、失神、トルサード・ド・ボワント、心室性不整脈、心室細動、心室粗動、心室性頻脈、心突然死、心臓死、心電図再分極異常、心電図 U 波異常、心電図二相性 U 波、先天性 QT 延長症候群、心細動、心電図 QT 間隔異常、心室性頻脈性不整脈)

#### (4) 効能・効果について

機構は、以下のように考える。『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成22年7月9日付 薬食審査発0709第1号）（以下、「OADガイドライン」）において、当該ガイドラインに基づき医療現場で併用が想定される既承認の経口血糖降下薬と治験薬の2剤併用療法の臨床試験を実施する等して治験薬の有用性が確認された場合、効能・効果の記載は「2型糖尿病」とすることが適当である旨が示されている。OADガイドラインに基づき3000-A14試験が実施され、速効型インスリン分泌促進薬併用療法、ビッグアナイド系薬剤併用療法及び $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用療法における長期投与時の有効性及び安全性が確認できたことから、既承認の単独療法、スルホニルウレア系薬剤併用療法及びチアゾリジン系薬剤併用療法の成績を含めて本剤の効能・効果を「2型糖尿病」へ変更することに問題はないと考える。

#### (5) 用法・用量について

機構は、既承認用法・用量で実施された3000-A14試験の結果、速効型インスリン分泌促進薬併用療法、ビッグアナイド系薬剤併用療法及び $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用療法における長期投与時の有効性及び安全性が確認できたことから、申請用法・用量に問題はないと考える。

#### (6) 特別な患者集団について

##### 1) 腎機能障害患者

機構は、腎機能障害患者における安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。腎機能障害の程度別（正常： $Ccr \geq 80$  mL/min、軽度： $50 \leq Ccr < 80$  mL/min、中等度： $30 \leq Ccr < 50$  mL/min）に、国内長期投与試験における有害事象の発現状況を検討した。なお、高度の腎機能障害患者は含まれなかった。腎機能障害の程度別の有害事象、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、SOC別の有害事象及び低血糖症の発現状況については、いずれの投与群においても大きな違いは認められなかった（表19）。

表 19 腎機能障害の程度別<sup>a)</sup>の有害事象の発現状況 (国内長期投与試験)

	腎機能障害の程度 <sup>a)</sup>	速効型インスリン分泌促進薬併用	ビッグアナイド系薬剤併用	$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用	単独療法 <sup>b)</sup>	スルホニルウレア系薬剤併用 <sup>c)</sup>	チアゾリジン系薬剤併用 <sup>d)</sup>
すべての有害事象	正常	86.5 (45/52)	84.6 (66/78)	78.9 (45/57)	88.4 (243/275)	94.9 (205/216)	88.1 (133/151)
	軽度	95.8 (23/24)	93.8 (15/16)	81.3 (13/16)	88.2 (75/85)	95.2 (59/62)	89.4 (42/47)
	中等度	100 (4/4)	100 (1/1)	100 (2/2)	66.7 (2/3)	100 (2/2)	100 (3/3)
すべての副作用	正常	11.5 (6/52)	7.7 (6/78)	3.5 (2/57)	8.0 (22/275)	18.1 (39/216)	13.9 (21/151)
	軽度	16.7 (4/24)	6.3 (1/16)	18.8 (3/16)	9.4 (8/85)	22.6 (14/62)	4.3 (2/47)
	中等度	0.0 (0/4)	0.0 (0/1)	0.0 (0/2)	33.3 (1/3)	0.0 (0/2)	0.0 (0/3)
重篤な有害事象	正常	3.8 (2/52)	7.7 (6/78)	8.8 (5/57)	5.1 (14/275)	6.0 (13/216)	6.6 (10/151)
	軽度	0.0 (0/24)	0.0 (0/16)	0.0 (0/16)	7.1 (6/85)	4.8 (3/62)	8.5 (4/47)
	中等度	25.0 (1/4)	0.0 (0/1)	50.0 (1/2)	0.0 (0/3)	0.0 (0/2)	0.0 (0/3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	正常	7.7 (4/52)	6.4 (5/78)	7.0 (4/57)	3.3 (9/275)	6.5 (14/216)	5.3 (8/151)
	軽度	4.2 (1/24)	0.0 (0/16)	0.0 (0/16)	2.4 (2/85)	8.1 (5/62)	2.1 (1/47)
	中等度	0.0 (0/4)	0.0 (0/1)	50.0 (1/2)	0.0 (0/3)	0.0 (0/2)	0.0 (0/3)
低血糖症	正常	3.8 (2/52)	0.0 (0/78)	0.0 (0/57)	1.8 (5/275)	9.7 (21/216)	2.0 (3/151)
	軽度	8.3 (2/24)	6.3 (1/16)	6.3 (1/16)	3.5 (3/85)	14.5 (9/62)	0.0 (0/47)
	中等度	0.0 (0/4)	0.0 (0/1)	0.0 (0/2)	33.3 (1/3)	0.0 (0/2)	0.0 (0/3)
SOC「胃腸障害」	正常	25.0 (13/52)	30.8 (24/78)	21.1 (12/57)	22.2 (61/275)	25.9 (56/216)	29.1 (44/151)
	軽度	29.2 (7/24)	31.3 (5/16)	12.5 (2/16)	34.1 (29/85)	32.3 (20/62)	31.9 (15/47)
	中等度	75.0 (3/4)	100 (1/1)	50.0 (1/2)	0.0 (0/3)	50.0 (1/2)	0.0 (0/3)
SOC「皮膚および皮下組織障害」	正常	7.7 (4/52)	9.0 (7/78)	15.8 (9/57)	17.5 (48/275)	17.1 (37/216)	14.6 (22/151)
	軽度	20.8 (5/24)	31.3 (5/16)	0.0 (0/16)	11.8 (10/85)	16.1 (10/62)	12.8 (6/47)
	中等度	0.0 (0/4)	0.0 (0/1)	0.0 (0/2)	66.7 (2/3)	0.0 (0/2)	0.0 (0/3)
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	正常	25.0 (13/52)	19.2 (15/78)	17.5 (10/57)	21.5 (59/275)	21.8 (47/216)	23.2 (35/151)
	軽度	8.3 (2/24)	25.0 (4/16)	12.5 (2/16)	28.2 (24/85)	29.0 (18/62)	21.3 (10/47)
	中等度	25.0 (1/4)	0.0 (0/1)	0.0 (0/2)	0.0 (0/3)	0.0 (0/2)	0.0 (0/3)
SOC「臨床検査」	正常	26.9 (14/52)	38.5 (30/78)	29.8 (17/57)	32.7 (90/275)	47.2 (102/216)	27.8 (42/151)
	軽度	41.7 (10/24)	31.3 (5/16)	31.3 (5/16)	29.4 (25/85)	54.8 (34/62)	31.9 (15/47)
	中等度	25.0 (1/4)	100 (1/1)	50.0 (1/2)	33.3 (1/3)	0.0 (0/2)	33.3 (1/3)
SOC「肝胆道系障害」	正常	1.9 (1/52)	3.8 (3/78)	3.5 (2/57)	2.5 (7/275)	3.7 (8/216)	4.0 (6/151)
	軽度	8.3 (2/24)	0.0 (0/16)	0.0 (0/16)	5.9 (5/85)	1.6 (1/62)	2.1 (1/47)
	中等度	0.0 (0/4)	0.0 (0/1)	0.0 (0/2)	0.0 (0/3)	0.0 (0/2)	0.0 (0/3)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)、MedDRA/J ver.15.0

a) Cockcroft-Gault 式による腎機能障害分類 正常: Cr<sub>cr</sub>≥80 mL/min、軽度障害: 50≤Cr<sub>cr</sub><80 mL/min、中等度障害: 30≤Cr<sub>cr</sub><50 mL/min と定義

b) 3000-A8 試験 (初回申請時に評価済み) 及び 3000-A14 試験の併合解析結果

c) 既承認効能・効果

d) 3000-A6 試験及び 3000-A8 試験 (初回申請時に評価済み) の併合解析結果

機構は、本剤20 mgから40 mgへ増量した場合の腎機能障害患者における安全性について説明を求めた。

申請者は、国内長期投与試験において、腎機能障害患者における本剤40 mg増量群における有害事象、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、SOC別の有害事象及び低血糖症の発現状況は、本剤20 mg維持群と比較して、いずれの投与群においても大きな違いは認められなかったと回答した。

機構は、以下のように考える。3000-A14試験における各併用群 (速効型インスリン分泌促進薬併用群、ビッグアナイド系薬剤併用群及び $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群) では、腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況に大きな違いは認められないことを確認した。しかしながら、中等度以上の腎機能障害患者における検討例数が限られており、特に高度の腎機能障害患者については検討されていないこと等から、製造販売後調査において引き続き腎機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

## 2) 肝機能障害患者

機構は、肝機能障害患者における安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内長期投与試験における肝機能障害の有無別（スクリーニング時のSOC「肝胆道系障害」の合併症の有無別）の有害事象の発現状況について、いずれの投与群においても大きな違いは認められなかった（表20）。

表 20 肝機能障害の有無別<sup>a)</sup>の有害事象の発現状況（国内長期投与試験）

	肝機能障害の有無 <sup>a)</sup>	速効型インスリン分泌促進薬併用	ビグアナイド系薬剤併用	$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用	単独療法 <sup>b)</sup>	スルホニルウレア系薬剤併用 <sup>c)</sup>	チアゾリジン系薬剤併用 <sup>d)</sup>
すべての有害事象	あり	88.9 (32/36)	90.3 (28/31)	78.3 (18/23)	91.0 (151/166)	96.7 (116/120)	86.7 (52/60)
	なし	90.9 (40/44)	84.4 (54/64)	80.8 (42/52)	85.8 (169/197)	93.8 (150/160)	89.4 (126/141)
すべての副作用	あり	11.1 (4/36)	3.2 (1/31)	4.3 (1/23)	9.6 (16/166)	18.3 (22/120)	11.7 (7/60)
	なし	13.6 (6/44)	9.4 (6/64)	7.7 (4/52)	7.6 (15/197)	19.4 (31/160)	11.3 (16/141)
重篤な有害事象	あり	2.8 (1/36)	6.5 (2/31)	13.0 (3/23)	7.2 (12/166)	4.2 (5/120)	10.0 (6/60)
	なし	4.5 (2/44)	6.3 (4/64)	5.8 (3/52)	4.1 (8/197)	6.9 (11/160)	5.7 (8/141)
治験薬の投与中止に至った有害事象	あり	8.3 (3/36)	6.5 (2/31)	13.0 (3/23)	5.4 (9/166)	3.3 (4/120)	3.3 (2/60)
	なし	4.5 (2/44)	4.7 (3/64)	3.8 (2/52)	1.0 (2/197)	9.4 (15/160)	5.0 (7/141)
低血糖症	あり	2.8 (1/36)	0.0 (0/31)	0.0 (0/23)	3.0 (5/166)	10.8 (13/120)	0.0 (0/60)
	なし	6.8 (3/44)	1.6 (1/64)	1.9 (1/52)	2.0 (4/197)	10.6 (17/160)	2.1 (3/141)
SOC「胃腸障害」	あり	25.0 (9/36)	35.5 (11/31)	21.7 (5/23)	28.3 (47/166)	31.7 (38/120)	33.3 (20/60)
	なし	31.8 (14/44)	29.7 (19/64)	19.2 (10/52)	21.8 (43/197)	24.4 (39/160)	27.7 (39/141)
SOC「皮膚および皮下組織障害」	あり	8.3 (3/36)	9.7 (3/31)	21.7 (5/23)	18.7 (31/166)	18.3 (22/120)	18.3 (11/60)
	なし	13.6 (6/44)	14.1 (9/64)	7.7 (4/52)	14.7 (29/197)	15.6 (25/160)	12.1 (17/141)
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	あり	19.4 (7/36)	25.8 (8/31)	13.0 (3/23)	22.3 (37/166)	24.2 (29/120)	30.0 (18/60)
	なし	20.5 (9/44)	17.2 (11/64)	17.3 (9/52)	23.4 (46/197)	22.5 (36/160)	19.1 (27/141)
SOC「臨床検査」	あり	27.8 (10/36)	48.4 (15/31)	26.1 (6/23)	33.7 (56/166)	51.7 (62/120)	30.0 (18/60)
	なし	34.1 (15/44)	32.8 (21/64)	32.7 (17/52)	30.5 (60/197)	46.3 (74/160)	28.4 (40/141)
SOC「肝胆道系障害」	あり	0.0 (0/36)	3.2 (1/31)	8.7 (2/23)	3.6 (6/166)	3.3 (4/120)	1.7 (1/60)
	なし	6.8 (3/44)	3.1 (2/64)	0.0 (0/52)	3.0 (6/197)	3.1 (5/160)	4.3 (6/141)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）、MedDRA/J ver.15.0

- a) スクリーニング時のSOC「肝胆道系障害」の合併症の有無
- b) 3000-A8試験（初回申請時に評価済み）及び3000-A14試験の併合解析結果
- c) 既承認効能・効果
- d) 3000-A6試験及び3000-A8試験（初回申請時に評価済み）の併合解析結果

機構は、本剤 20 mg から 40 mg へ増量した場合の肝機能障害患者における安全性について説明を求めた。

申請者は、国内長期投与試験において、肝機能障害患者における本剤 40 mg 増量群における有害事象、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、SOC 別の有害事象及び低血糖症の発現状況は、本剤 20 mg 維持群と比較して、いずれの投与群においても大きな違いは認められなかったと回答した。

機構は、以下のように考える。3000-A14試験における各併用群（速効型インスリン分泌促進薬併用群、ビグアナイド系薬剤併用群及び $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群）では、スクリーニング時のSOC「肝胆道系障害」の合併症の有無によって、有害事象の発現状況に大きな違いは認められないことを確認した。しかしながら、高度の肝機能障害患者については検討されていないこと等から、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

### 3) 高齢者

機構は、高齢者における安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内長期投与試験における年齢別（65歳未満又は65歳以上）

の有害事象の発現状況は表 21 のとおりであり、65 歳未満と 65 歳以上の投与群間に大きな違いは認められなかった。

表 21 年齢別（65 歳未満又は 65 歳以上）の有害事象の発現状況（国内長期投与試験）

	年齢（歳）	速効型インスリン分泌促進薬併用	ビグアナイド系薬剤併用	$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用	単独療法 <sup>a) b)</sup>	スルホニルウレア系薬剤併用 <sup>b) c)</sup>	チアゾリジン系薬剤併用 <sup>b)</sup>
すべての有害事象	<65	88.9 (40/45)	83.3 (55/66)	79.5 (31/39)	88.0 (219/249)	94.4 (185/196)	88.3 (113/128)
	65≤	91.4 (32/35)	93.1 (27/29)	80.6 (29/36)	88.6 (101/114)	96.4 (81/84)	89.0 (65/73)
すべての副作用	<65	17.8 (8/45)	6.1 (4/66)	2.6 (1/39)	8.4 (21/249)	16.8 (33/196)	13.3 (17/128)
	65≤	5.7 (2/35)	10.3 (3/29)	11.1 (4/36)	8.8 (10/114)	23.8 (20/84)	8.2 (6/73)
重篤な有害事象	<65	2.2 (1/45)	4.5 (3/66)	2.6 (1/39)	6.4 (16/249)	4.1 (8/196)	5.5 (7/128)
	65≤	5.7 (2/35)	10.3 (3/29)	13.9 (5/36)	3.5 (4/114)	9.5 (8/84)	9.6 (7/73)
治験薬の投与中止に至った有害事象	<65	4.4 (2/45)	4.5 (3/66)	2.6 (1/39)	3.2 (8/249)	5.6 (11/196)	3.9 (5/128)
	65≤	8.6 (3/35)	6.9 (2/29)	11.1 (4/36)	2.6 (3/114)	9.5 (8/84)	5.5 (4/73)
低血糖症	<65	6.7 (3/45)	0.0 (0/66)	0.0 (0/39)	2.4 (6/249)	11.2 (22/196)	1.6 (2/128)
	65≤	2.9 (1/35)	3.4 (1/29)	2.8 (1/36)	2.6 (3/114)	9.5 (8/84)	1.4 (1/73)
SOC「胃腸障害」	<65	26.7 (12/45)	25.8 (17/66)	23.1 (9/39)	24.5 (61/249)	23.0 (45/196)	32.8 (42/128)
	65≤	31.4 (11/35)	44.8 (13/29)	16.7 (6/36)	25.4 (29/114)	38.1 (32/84)	23.3 (17/73)
SOC「皮膚および皮下組織障害」	<65	11.1 (5/45)	7.6 (5/66)	7.7 (3/39)	18.1 (45/249)	16.3 (32/196)	14.8 (19/128)
	65≤	11.4 (4/35)	24.1 (7/29)	16.7 (6/36)	13.2 (15/114)	17.9 (15/84)	12.3 (9/73)
SOC「筋骨格系および結合組織障害」	<65	26.7 (12/45)	22.7 (15/66)	17.9 (7/39)	20.9 (52/249)	22.4 (44/196)	21.9 (28/128)
	65≤	11.4 (4/35)	13.8 (4/29)	13.9 (5/36)	27.2 (31/114)	25.0 (21/84)	23.3 (17/73)
SOC「臨床検査」	<65	31.1 (14/45)	42.4 (28/66)	35.9 (14/39)	33.7 (84/249)	49.5 (97/196)	32.8 (42/128)
	65≤	31.4 (11/35)	27.6 (8/29)	25.0 (9/36)	28.1 (32/114)	46.4 (39/84)	21.9 (16/73)
SOC「肝胆道系障害」	<65	4.4 (2/45)	3.0 (2/66)	2.6 (1/39)	4.4 (11/249)	2.6 (5/196)	5.5 (7/128)
	65≤	2.9 (1/35)	3.4 (1/29)	2.8 (1/36)	0.9 (1/114)	4.8 (4/84)	0.0 (0/73)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）、MedDRA/J ver.15.0

a) 3000-A8試験（初回申請時に評価済み）及び3000-A14試験の併合解析結果

b) 既承認効能・効果

c) 3000-A6試験及び3000-A8試験（初回申請時に評価済み）の併合解析結果

機構は、本剤 20 mg から 40 mg へ増量した場合の高齢者における安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内長期投与試験において、高齢者における本剤40 mg増量群における有害事象、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、SOC別の有害事象及び低血糖症の発現状況は、本剤20 mg維持群と比較して、いずれの投与群においても大きな違いは認められなかった。

機構は、以下のように考える。3000-A14試験における各併用群（速効型インスリン分泌促進薬併用群、ビグアナイド系薬剤併用群及び $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群）では、年齢と有害事象の発現との関連性に一定の傾向は認められないことを確認した。なお、既承認効能・効果と同様に、製造販売後調査において引き続き高齢者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

## (7) 製造販売後調査の計画について

申請者は、製造販売後調査の計画について、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に係る情報収集を目的とした長期使用に関する特定使用成績調査（観察期間 ■ 年間、調査期間 ■ 年、調査予定症例数 ■ 例）が実施中であり、効能・効果変更後も当該調査において、引き続き情報収集すると説明している。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績において、併用する経口血糖降下薬の用量による安全性への特段の懸念は認められないものの、高用量を使用した被験者数が少なかったことから（特にメトホルミン塩酸塩との併用）、当該調査においては、現在調査項目として設定されて

いる項目に加え、併用する経口血糖降下薬の用量の違いによる安全性への影響についても情報収集する必要があると考える。なお、製造販売後調査の詳細については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

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

#### **1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

後日報告。

#### **2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

後日報告。

### **IV. 総合評価**

提出された資料から、本剤の2型糖尿病に対する有効性は示され、安全性については許容可能と考える。なお、低血糖症、胃腸障害、肝機能障害等の安全性に係る情報、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性に係る情報について、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、2型糖尿病を効能・効果として本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 25 年 9 月 25 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	テネリア錠 20 mg
[一 般 名]	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物
[申 請 者 名]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 2 月 25 日

### II. 審査内容

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

#### (1) 有効性及び安全性について

機構は、以下のように考えた。速効型インスリン分泌促進薬併用療法、ビッグアナイド系薬剤併用療法及び  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用療法の有効性について、3000-A14 試験の結果から HbA1c の低下がみられており、HbA1c の低下が維持されていることを確認した。したがって、前述の 3 つの併用療法について、有効性は確認できたと考えた。また、安全性について、前述の 3 つの併用療法における有害事象の発現状況は、既承認効能・効果と比べて大きな違いはなく、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能と考えた。なお、併用する経口血糖降下薬の種類又はメトホルミン塩酸塩の用量による安全性への影響についても特段の問題はないと考えたが、750 mg/日を超えるメトホルミン塩酸塩と併用された被験者数が少なかったことから、この点を含めて製造販売後調査において引き続き安全性に関して情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された（製造販売後調査については「(3) 製造販売後調査の計画について」の項を参照）。

#### (2) 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成 22 年 7 月 9 日付 薬食審査発 0709 第 1 号）（以下、「OAD ガイドライン」）において、当該ガイドラインに基づき医療現場で併用が想定される既承認の経口血糖降下薬と治験薬の 2 剤併用療法の臨床試験を実施する等して治験薬の有用性が確認された場合、効能・効果の記載は「2 型糖尿病」とすることが適当である旨が示されている。OAD ガイドラインに基づき 3000-A14 試験が実施され、速効型インスリン分泌促進薬併用療法、ビッグアナイド系薬剤併用療法及び  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用療法における長期投与時の有効性及び安全性が確認できたことから、既承認の単独療法及び併用療法の成績を含めて本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」へ変更することに問題はないと考えた。OAD ガイドラインに基づき「2 型糖尿病」の効能・効果を取得した場合には、一般的には「2 型糖尿病」の効能・



効果にインスリン併用療法も含まれるため、医療現場で本剤とインスリン製剤が併用される可能性があると考えます。一方、本剤については、国内外ともに本剤とインスリン製剤との併用投与における有効性及び安全性を検討する試験が実施されていないことから、添付文書の使用上の注意の重要な基本的注意の項に本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない旨を記載した上で、インスリン製剤との併用時には低血糖のリスクが増加するおそれがある旨を注意喚起することが適切と考えました。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、重要な基本的注意に以下の内容を記載した上で、インスリン製剤との併用時には低血糖のリスクが増加するおそれがある旨を注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者から以下の追記を含め適切に対応がなされたことから、機構は回答を了承した。

【重要な基本的注意】(以下の内容を追記)

本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。

### (3) 製造販売後調査の計画について

機構は、提出された臨床試験成績において、併用する経口血糖降下薬の用量による安全性への特段の懸念は認められないものの、高用量を使用した被験者数が少なかったことから(特にメトホルミン塩酸塩との併用)、現在実施中の長期使用に関する特定使用成績調査においては、併用する経口血糖降下薬の用量の違いによる安全性への影響についても情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、現在実施中の長期使用に関する特定使用成績調査の改訂案を提示するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。現在実施中の長期使用に関する特定使用成績調査(観察期間 ■ 年間、調査期間 ■ 年、調査予定症例数 ■ 例)において、併用薬剤の ■ を調査項目として設定しており、調査対象を「2型糖尿病」と変更することで併用する経口血糖降下薬の用量の違いによる安全性及び有効性への影響についても評価可能と考える。

機構は、本剤と併用される経口血糖降下薬の用量の情報収集に努めるよう指導した上で、回答を了承した。

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

### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.5.2-1)に対してGCP実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、適格性を確認するため追加で検査を実施するにあたり被験者に情報を提供し治験継続の意思を確認したことが文書に記録されていなかった事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験がGCPに従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

#### IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] 2型糖尿病

[用法・用量] 通常、成人にはテネリグリプチンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 40 mg 1 日 1 回に増量することができる。

(変更なし)