

審査報告書

平成 26 年 4 月 3 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]	ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg
[一 般 名]	アログリプチン安息香酸塩
[申 請 者 名]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 8 月 27 日
[剤形・含量]	1 錠中にアログリプチン安息香酸塩をアログリプチンとして 6.25 mg、12.5 mg 又は 25 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 26 年 4 月 3 日

[販 売 名] ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg

[一 般 名] アログリプチン安息香酸塩

[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 8 月 27 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の 2 型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、低血糖、皮膚障害関連及び過敏症の有害事象、心血管系リスク、胃腸障害（膵炎を含む）、腫瘍発生、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等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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

[効能・効果] 2 型糖尿病

[用法・用量] 通常、成人にはアログリプチンとして 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。

(変更なし)

審査報告 (1)

平成 26 年 2 月 27 日

I. 申請品目

- [販売名] ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg
- [一般名] アログリップチン安息香酸塩
- [申請者名] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 25 年 8 月 27 日
- [剤形・含量] 1 錠中にアログリップチン安息香酸塩をアログリップチンとして 6.25 mg、12.5 mg
又は 25 mg 含有する錠剤
- [申請時効能・効果] 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 α -グルコシダーゼ阻害剤を使用
 - ③ 食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
 - ④ 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
 - ⑤ 食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用
- (下線部削除¹⁾)
- [申請時用法・用量] 通常、成人にはアログリップチンとして 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。
(変更なし)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ネシーナ錠は、武田カリフォルニア株式会社（旧 Syrrx 社）により開発されたジペプチジルペプチダーゼ-4 (Dipeptidyl peptidase-4、以下、「DPP-4」) 阻害薬であるアログリップチン安息香酸塩（以下、「本薬」）を有効成分とする錠剤（以下、「本剤」）であり、2010 年 4 月に、効能・効果を「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 α -グルコシダーゼ阻害剤を使用」として承認された後、2010 年 8 月にチアゾリジン系薬剤（以下、「TZD 剤」）との併用療法、2011 年 2 月にスルホニルウレア系薬剤（以下、「SU 剤」）との併用療法及びビグアナイド系薬剤（以下、「BG 剤」）との併用療法も承認された。

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。

2014 年 1 月現在、本剤は欧米を含む 41 カ国で承認されている。

¹ 『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成 22 年 7 月 9 日付 薬食審査発 0709 第 1 号）に基づき、現時点の医療現場で本剤との併用が想定される他の経口血糖降下薬（速効型インスリン分泌促進剤）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。

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

ヒト生体試料中の定量には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法が用いられ、血漿中本薬未変化体濃度の定量下限は、1 ng/mL であった。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、第 III 相速効型インスリン分泌促進剤併用試験 (OCT-901 試験) の成績が提出された。なお、HbA1c は特記しない限り JDS 値で表記されている。

第 III 相速効型インスリン分泌促進剤併用試験 (5.3.5.2-1 : OCT-901 試験 < 年 月 ~ 年 月 >)

食事療法、運動療法に加えて、速効型インスリン分泌促進剤を投与しても血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者² (計画被験者数 : 63 例) を対象に、本剤と速効型インスリン分泌促進剤を併用した場合の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (試験デザイン、有効性及び安全性成績については、「(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 > (1) 第 III 相速効型インスリン分泌促進剤併用試験」の項を参照)。

² 主な選択基準・除外基準 : 観察期開始時 (治療期開始 2 週前) の 10 週以上前から速効型インスリン分泌促進剤 (ナテグリニド又はミチグリニドカルシウム水和物) の単剤のみを使用しており、観察期開始時 (治療期開始 2 週前) の HbA1c が 6.5 % 以上 10.0 % 未満の成人 2 型糖尿病患者。なお、高度腎機能障害患者又は末期腎不全患者 (例えば、観察期開始時 (治療期開始 2 週前) の血清クレアチニン値が男性では > 2.4 mg/dL、女性では > 2.0 mg/dL の患者) は除外された。

薬物動態³について、本剤投与2週目、4週目、8週目及び12週目の血漿中本薬未変化体濃度⁴（平均値±標準偏差）は、29.20±14.141、29.49±16.122、27.54±12.963及び30.13±22.964 ng/mLであった。

<審査の概略>

本剤と速効型インスリン分泌促進剤との薬物相互作用について

申請者は、以下のように説明している。初回申請時に実施した第II相用量設定試験（CCT-001試験）において、本剤25 mgを単独投与した4週目、8週目及び12週目の血漿中本薬未変化体濃度⁴（平均値±標準偏差）は、27.5±14.57、26.4±12.42及び25.0±10.18 ng/mLであり、OCT-901試験の結果と同程度であった。また、OCT-901試験において両剤の薬物相互作用を示唆する有害事象はみられなかった。

機構は、申請者の説明及び提出されたOCT-901試験成績を踏まえると、本剤と速効型インスリン分泌促進剤との併用において臨床上問題となる薬物相互作用が起きる可能性は低いと考えるが、薬物相互作用に関する新たな知見が今後得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、第III相速効型インスリン分泌促進剤併用試験（OCT-901試験）、第III相インスリン製剤併用試験（CCT-901試験）、国際共同で実施された心血管系リスク評価試験（SYR-322_402試験）、既承認時に評価済みの国内臨床試験（CCT-001、OCT-001、OCT-003、OCT-004及びOCT-005試験）及び海外臨床試験（SYR-322-003及びSYR-322-010試験）の成績が提出された。以下に主な試験成績を記述する。なお、HbA1cは特記しない限りJDS値で表記されている。

(1) 第III相速効型インスリン分泌促進剤併用試験（5.3.5.2-1：OCT-901試験<●●●年●●月～●●●年●●月>）

食事療法、運動療法に加えて、速効型インスリン分泌促進剤を投与しても血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者²（計画被験者数：63例）を対象に、本剤と速効型インスリン分泌促進剤を併用した場合の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、観察期（2週間）及び治療期（52週間）を通じて速効型インスリン分泌促進剤を一定の用法・用量で経口投与した上で、本剤25 mgを1日1回朝食前に経口投与とされた。なお、中等度の腎機能障害患者⁵では12.5 mgを1日1回朝食前に経口投与とされた。投与期間（治療期）は52週間とされた。

総投与例数67例全例が安全性データの解析対象集団及び最大の解析対象集団（FAS：Full Analysis Set）とされ、安全性データの解析対象集団が安全性解析対象集団、FASが有効性解析対象集団とされた。中止例（10例）における中止理由の内訳は、Pretreatment event（以下、「PTE」）又は有害事象（4例）、有効性の欠如（4例）、自発的な中止（1例）、その他（1例）であった。

³ 総投与例数67例全例が最大の解析対象集団（FAS：Full Analysis Set）とされ、血漿中本薬未変化体濃度が測定された。本剤投与2週目、4週目、8週目及び12週目の測定時点における例数は64、65、65及び63例であった。

⁴ 各来院時の治験薬投与前に採血された。

⁵ 血清クレアチニン値が男性では1.4<~≤2.4 mg/dL、女性では1.2<~≤2.0 mg/dLの患者。なお、治療期において投与量を変更する場合は次回来院時に行うとされた。

有効性について、FASにおける治療期終了時（投与52週時）のベースライン（観察期終了時）からのHbA1c変化量（平均値±標準偏差）は $-0.46 \pm 0.962\%$ であった。また、FASにおける治療期終了時（投与52週時）までのベースライン（観察期終了時）からのHbA1c変化量の推移は、図1のとおりであった。

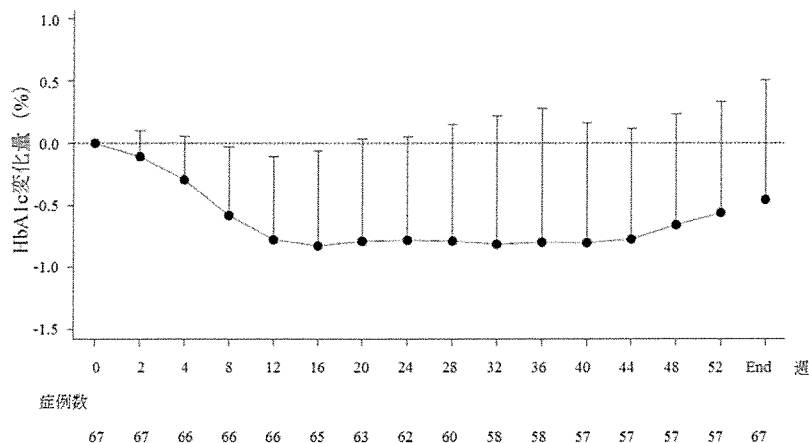


図1 HbA1c変化量の推移（FAS）（平均値±標準偏差）

FASにおける治療期終了時（投与52週時）のベースライン（観察期終了時）からの空腹時血糖値の変化量（平均値±標準偏差）は $-10.5 \pm 33.72\text{ mg/dL}$ であった。

安全性について、有害事象の発現割合は85.1%（57/67例）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）の発現割合は7.5%（5/67例：高尿酸血症、上室性期外収縮、十二指腸潰瘍/胃潰瘍、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチニン増加）であった。3%を超えて発現した有害事象は、表1のとおりであった。

表1 3%を超えて発現した有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	(n=67)
鼻咽頭炎	35.8 (24)
気管支炎	6.0 (4)
季節性アレルギー	4.5 (3)
頭痛	4.5 (3)
眼精疲労	4.5 (3)
上気道の炎症	11.9 (8)
便秘	7.5 (5)
齦歯	6.0 (4)
胃食道逆流性疾患	6.0 (4)
関節痛	7.5 (5)
背部痛	6.0 (4)
糖尿病性腎症	6.0 (4)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.16.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は6例（細気管支炎、急性リンパ性白血病、心筋梗塞、十二指腸潰瘍、単径ヘルニア、背部痛）に認められ、このうち十二指腸潰瘍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5例（意識変容状態、手根管症候群、頭痛、発疹、肝機能検査異常）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。

低血糖症は認められなかった。

バイタルサインについて、起立性低血圧（1例）が認められたが、程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。心電図所見について、心室性期外収縮、上室性期外収縮及び心筋梗塞（各1例）が認められ、心筋梗塞は重篤な有害事象とされた。なお、上室性期外収縮以外の事象については、治験薬との因果関係は否定された。

(2) 第III相インスリン製剤併用試験（5.3.5.1-2：CCT-901試験< 年 月～ 年 月 >）

食事療法、運動療法に加えて、インスリン製剤を投与しても血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者⁶（計画被験者数：140例、各群70例）を対象に、本剤とインスリン製剤を併用した場合の有効性及び安全性を検討するため、12週間の二重盲検期及び40週間の非盲検期による試験が実施された（治療期として合計52週間）。

用法・用量は、観察期（6週間）の後、二重盲検期（12週間）にプラセボ又は本剤25mgを1日1回朝食前に経口投与とされた。非盲検期（40週間）では、二重盲検期にプラセボ（インスリン単独群）に割り付けられた被験者の場合は本剤25mgを1日1回朝食前に経口投与とされ（切替症例）、二重盲検期に本剤（本剤併用群）に割り付けられた被験者の場合は同一の用法・用量を継続するとされた（継続症例）。なお、男性では血清クレアチニン値が2.4mg/dL、女性では2.0mg/dLを超えた場合には治験薬投与を中止するとされた。インスリン製剤の用量は、二重盲検期では減量基準⁷又は増量基準⁸（救済処置）を満たさない限り変更しないこととされたが、非盲検期では治験責任（分担）医師の判断による減量又は増量が可能とされた。本剤の投与期間は、切替症例では40週間、継続症例では52週間とされた。

総投与例数179例全例が安全性データの解析対象集団及びFASとされ、安全性データの解析対象集団が安全性解析対象集団、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。二重盲検期中止例（10例）における中止理由の内訳はPTE又は有害事象4例（インスリン単独群3例、本剤併用群1例）、治験実施計画書からの重大な逸脱3例⁹（本剤併用群3例）、自発的な中止3例（インスリン単独群2例、本剤併用群1例）であった。非盲検期について、二重盲検下で治験薬を投与した179例のうち169例（インスリン単独群84例、本剤併用群85例）全例が非盲検期に移行した。非盲検期中止例（5例）における中止理由の内訳は、PTE又は有害事象5例（切替症例2例、継続症例3例）であった。

有効性について、FASにおける二重盲検期終了時（投与12週時）のベースライン（観察期終了時）からのHbA1c変化量（平均値±標準偏差）は表2のとおりであり、本剤併用群のインスリン単

⁶ 主な選択基準・除外基準：観察期開始時（治療期開始6週前）の6週以上前からインスリン製剤（8単位/日以上、40単位/日以下）のみを一定の用法・用量で使用しており、観察期開始4週後（治療期開始2週前）のHbA1cが7.0%以上10.0%未満、かつ観察期開始時（治療期開始6週前）とのHbA1cの差が10%以内の成人2型糖尿病患者。なお、高度腎機能障害患者又は末期腎不全患者（例えば、観察期開始時（治療期開始6週前）の血清クレアチニン値が男性では>2.4mg/dL、女性では>2.0mg/dLの患者）は除外された。

⁷ 減量基準：以下の（1）、（2）のいずれかに該当する場合は、観察期開始時（治療期開始6週前）のインスリン製剤の用量を最大4単位/日（変更回数は問わない）減量可能とされた。なお、4単位/日を超える減量が必要となった場合は、治験中止とされた。

（1）低血糖症状がみられ、治験責任（分担）医師が安全性の観点からインスリン製剤の減量が必要と判断した場合

（2）2回以上連続して血糖自己測定値が80mg/dL未満で、低血糖症状が疑われ、治験責任（分担）医師が低血糖発症のリスクが高いと判断した場合

⁸ 増量基準：2回以上連続して血糖自己測定値が200mg/dLを超え、治験責任（分担）医師が安全性の観点からインスリン製剤の増量が必要と判断した場合は、観察期開始時（治療期開始6週前）のインスリン製剤の用量を最大4単位/日（変更回数は問わない）増量可能とされた。なお、4単位/日を超える増量が必要となった場合は、治験中止とされた。

⁹ 重篤な心疾患、脳血管障害又は膵臓・血液等に重篤な疾病を有することによる逸脱1例、高血圧症合併時の血圧コントロールの逸脱1例、観察期におけるインスリン製剤の用法・用量変更1例

独群に対する優越性が示された ($p<0.0001$)。また、FAS における非盲検期終了時 (投与 52 週時) までのベースライン (観察期終了時) からの HbA1c 変化量の推移は、図 2 のとおりであった。

表 2 二重盲検期終了時 (投与 12 週時) のベースライン (観察期終了時) からの HbA1c 変化量 (FAS)

投与群	症例数	ベースライン	二重盲検期終了時	変化量	インスリン単独群との群間差 [95%信頼区間] a)	p 値 a) b)
インスリン単独群	89	8.02±0.795	7.72±0.817	-0.31±0.561	—	—
本剤併用群	90	8.03±0.761	7.06±0.848	-0.97±0.553	-0.66 [-0.824, -0.505]	$p<0.0001$

単位：%、平均値±標準偏差、—：該当せず

a) 二重盲検期終了時の HbA1c 変化量を従属変数、観察期のインスリン製剤の種類をブロック因子、ベースラインの HbA1c を共変量、投与群を独立変数とした共分散分析モデル

b) a)において、インスリン単独群、本剤併用群に対し対比係数 (-1, 1) を用いた対比検定、有意水準両側 5%

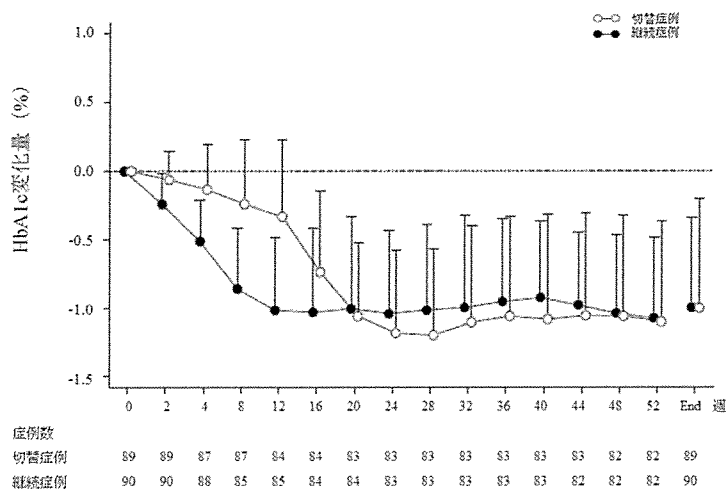


図 2 HbA1c 変化量の推移 (FAS) (平均値+標準偏差)

二重盲検期における安全性について、有害事象の発現割合はインスリン単独群 44.9% (40/89 例)、本剤併用群 55.6% (50/90 例)、副作用の発現割合はインスリン単独群 11.2% (10/89 例)、本剤併用群 17.8% (16/90 例) であった。いずれかの投与群で 3% を超えて発現した有害事象は、表 3 のとおりであった。

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

有害事象名	インスリン単独群 (n=89)	本剤併用群 (n=90)
鼻咽頭炎	2.2 (2)	6.7 (6)
低血糖症	22.5 (20)	22.2 (20)
便秘	3.4 (3)	1.1 (1)
湿疹	0.0 (0)	3.3 (3)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.16.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、インスリン単独群の 1 例 (急性肝炎) に認められ、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、インスリン単独群の 3 例 (急性肝炎、脂肪肝/筋肉痛、浮動性めまい)、本剤併用群の 1 例 (蕁麻疹) に認められ、急性肝炎及び蕁麻疹は副作用と判断された。

低血糖症の発現割合は、インスリン単独群 22.5% (20/89 例)、本剤併用群 22.2% (20/90 例) であった。なお、ほとんどの事象の程度は軽度であり、中等度の低血糖症を発現した本剤併用群の 1 例については、低血糖症発現後にインスリン製剤の 1 日用量に変更されることなく速やかに回復した。

バイタルサイン及び心電図所見について、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

治療期全体における安全性について、有害事象の発現割合は切替症例 86.5% (77/89 例)、継続症例 88.9% (80/90 例)、副作用の発現割合は切替症例 27.0% (24/89 例)、継続症例 28.9% (26/90 例) であった。切替症例又は継続症例のいずれかで 3% を超えて発現した有害事象は、表 4 のとおりであった。なお、切替症例又は継続症例のいずれかで 2 例以上に認められた副作用は低血糖症のみであった (切替症例 23.6% (21/89 例)、継続症例 21.1% (19/90 例))。

表 4 切替症例又は継続症例のいずれかで 3% を超えて発現した有害事象 (治療期全体：安全性解析対象集団)

有害事象名	切替症例 (n=89)	継続症例 (n=90)	全症例 (n=174) ^{a)}
鼻咽頭炎	21.3 (19)	34.4 (31)	28.7 (50)
胃腸炎	3.4 (3)	7.8 (7)	5.7 (10)
インフルエンザ	4.5 (4)	6.7 (6)	5.7 (10)
咽頭炎	5.6 (5)	3.3 (3)	4.6 (8)
気管支炎	3.4 (3)	2.2 (2)	2.9 (5)
歯周炎	2.2 (2)	3.3 (3)	2.9 (5)
膀胱炎	3.4 (3)	1.1 (1)	1.7 (3)
季節性アレルギー	6.7 (6)	6.7 (6)	6.9 (12)
低血糖症	42.7 (38)	34.4 (31)	36.8 (64)
浮動性めまい	3.4 (3)	2.2 (2)	1.7 (3)
感覚鈍麻	0.0 (0)	4.4 (4)	2.3 (4)
白内障	0.0 (0)	3.3 (3)	1.7 (3)
高血圧	1.1 (1)	5.6 (5)	3.4 (6)
上気道の炎症	5.6 (5)	5.6 (5)	5.7 (10)
アレルギー性鼻炎	4.5 (4)	3.3 (3)	4.0 (7)
便秘	4.5 (4)	3.3 (3)	2.3 (4)
脂肪肝	3.4 (3)	0.0 (0)	1.1 (2)
湿疹	3.4 (3)	6.7 (6)	5.2 (9)
背部痛	3.4 (3)	6.7 (6)	5.2 (9)
関節痛	4.5 (4)	3.3 (3)	3.4 (6)
筋肉痛	4.5 (4)	2.2 (2)	2.3 (4)
関節周囲炎	2.2 (2)	4.4 (4)	2.9 (5)
筋痙縮	3.4 (3)	0.0 (0)	1.7 (3)
転倒	7.9 (7)	5.6 (5)	5.7 (10)
挫傷	4.5 (4)	2.2 (2)	2.9 (5)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.16.0

a) 切替症例における非盲検期と継続症例における二重盲検期と非盲検期を併合

非盲検期において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、切替症例の 4 例 (胃腸炎/腎盂腎炎、胃腺癌、結腸癌、橈骨骨折)、継続症例の 3 例 (腸炎、遠隔転移を伴う結腸癌¹⁰、急性心筋梗塞) に認められ、腸炎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、切替症例の 3 例 (胃腸炎/腎盂腎炎/胃食道逆流性疾患、結腸癌、回転性めまい¹⁰/便失禁¹⁰)、継続症例の 3 例 (遠隔転移を伴う結腸癌¹⁰、急性心筋梗塞、グリコヘモグロビン増加) 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。

治療期全体における低血糖症の発現割合は、切替症例 42.7% (38/89 例)、継続症例 34.4% (31/90 例) であった。なお、ほとんどの事象の程度は軽度であり、中等度の事象が 2 例 (切替症例、継続症例、各 1 例) に発現したが、いずれも本剤の投与継続下で回復した。このうち非盲検期中等度の低血糖症を発現した切替症例の 1 例では、治験期間を通じてインスリン製剤の 1 日用量は変更されなかった。高度の事象は発現しなかった。

¹⁰ 二重盲検期に発現し、非盲検期に重篤と判断された、又は投与中止に至った。

バイタルサインについて、切替症例で血圧上昇及び体重増加（各1例）が認められたが、いずれも程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。心電図所見について、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

(3) 第II相用量設定試験 (5.3.5.1-1 : CCT-001 試験<●●●年●●月～●●月>)

食事療法、運動療法にて血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者¹¹（計画被験者数：450例、各群75例）を対象に、本剤の臨床用量を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。また、同時にα-グルコシダーゼ阻害剤（以下、「α-GI」）であるボグリボースが参考対照群として設定された。

用法・用量は、対照観察期（8週間）の後、プラセボ、本剤6.25 mg、12.5 mg、25 mg、50 mg又はボグリボース0.2 mg/回とされ、本剤は1日1回朝食前、ボグリボースは1日3回毎食直前に経口投与とされた。投与期間は12週間とされた。

総投与例数480例全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。

有効性について、用量反応関係が統計学的に有意に認められた場合に限り、本剤の各投与群とプラセボ群との比較を行うとされ、表5のとおり、本剤の各投与群とプラセボ群との間に有意差が認められた（各p<0.0001）。

表5 HbA1c変化量のプラセボ群との比較 (FAS)

投与群	症例数	変化量	プラセボ群との群間差 [95% 信頼区間] ^{a) b)}	p 値 ^{a) c)}
プラセボ群	75	0.06±0.456	—	—
本剤 6.25 mg 群	79	-0.51±0.677	-0.57 [-0.735,-0.403]	p<0.0001
本剤 12.5 mg 群	84	-0.70±0.572	-0.73 [-0.898,-0.571]	
本剤 25 mg 群	79 ^{d)}	-0.76±0.547	-0.82 [-0.983,-0.652]	
本剤 50 mg 群	79	-0.82±0.474	-0.85 [-1.021,-0.689]	
ボグリボース群	83	-0.16±0.730	—	—

単位：%、平均値±標準偏差、—：該当せず

a) 対照観察期終了時のHbA1cを共変量、投与群を独立変数とした共分散分析モデル、有意水準片側2.5%

b) 調整済み平均値

c) 閉検定手順により検定の多重性を調整

d) 対照観察期終了時以降のすべてのHbA1c検査未実施の症例をFASから除外した症例数

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群、本剤6.25 mg群、12.5 mg群、25 mg群、50 mg群及びボグリボース群（以下同順）でそれぞれ58.7%（44/75例）、51.9%（41/79例）、48.8%（41/84例）、43.8%（35/80例）、63.3%（50/79例）及び60.2%（50/83例）、副作用の発現割合はそれぞれ14.7%（11/75例）、11.4%（9/79例）、14.3%（12/84例）、18.8%（15/80例）、13.9%（11/79例）及び30.1%（25/83例）であった。いずれかの投与群で3%を超えて発現した有害事象は、表6のとおりであった。

¹¹ 主な選択基準：-4週のHbA1cが6.5%以上10.0%未満の者、-8週及び-4週のHbA1cの差が-8週のHbA1c値の10.0%以内の者、-8週までの過去4週間以上、一定の食事療法、運動療法（実施している場合）を実施している成人2型糖尿病患者

表6 いずれかの投与群で3%を超えて発現した有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	プラセボ群 (n=75)	本剤				ボグリボース群 (n=83)
		6.25 mg 群 (n=79)	12.5 mg 群 (n=84)	25 mg 群 (n=80)	50 mg 群 (n=79)	
鼻咽頭炎	6.7 (5)	6.3 (5)	8.3 (7)	12.5 (10)	10.1 (8)	4.8 (4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2.7 (2)	1.3 (1)	2.4 (2)	1.3 (1)	5.1 (4)	4.8 (4)
便秘	1.3 (1)	1.3 (1)	2.4 (2)	1.3 (1)	2.5 (2)	8.4 (7)
腹部膨満	0.0 (0)	1.3 (1)	2.4 (2)	3.8 (3)	2.5 (2)	4.8 (4)
上腹部痛	0.0 (0)	1.3 (1)	1.2 (1)	3.8 (3)	2.5 (2)	1.2 (1)
気管支炎	1.3 (1)	3.8 (3)	2.4 (2)	0.0 (0)	2.5 (2)	0.0 (0)
鼓腸	2.7 (2)	2.5 (2)	4.8 (4)	1.3 (1)	1.3 (1)	9.6 (8)
下痢	2.7 (2)	0.0 (0)	1.2 (1)	0.0 (0)	1.3 (1)	3.6 (3)
高脂血症	0.0 (0)	1.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.3 (1)	3.6 (3)
蕁麻疹	0.0 (0)	0.0 (0)	3.6 (3)	0.0 (0)	1.3 (1)	0.0 (0)
胃炎	4.0 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.6 (3)
頭痛	5.3 (4)	2.5 (2)	0.0 (0)	6.3 (5)	0.0 (0)	1.2 (1)
倦怠感	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.8 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.10.1

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1例（胆管結石）、本剤6.25 mg 群の1例（脳梗塞/髄膜腫）、12.5 mg 群の1例（胆石症/単径ヘルニア）、25 mg 群の1例（クローン病）、50 mg 群の2例（胃腸炎、乳頭様甲状腺癌）及びボグリボース群の2例（肺炎、女性乳癌）に認められ、胆管結石、脳梗塞、クローン病及び胃腸炎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、プラセボ群の2例（胆管結石、肝機能異常）、本剤6.25 mg 群の2例（腹部膨満/消化不良/びらん性胃炎、脳梗塞/髄膜腫）、12.5 mg 群の2例（水疱性皮膚炎/発疹、末梢性浮腫）、25 mg 群の1例（クローン病）、50 mg 群の2例（乳頭様甲状腺癌、胃腸炎）及びボグリボース群の2例（肝機能異常/高脂血症、女性乳癌）に認められ、プラセボ群の胆管結石、肝機能異常、本剤6.25 mg 群の腹部膨満/消化不良/びらん性胃炎、脳梗塞、25 mg 群のクローン病、50 mg 群の胃腸炎及びボグリボース群の肝機能異常/高脂血症は副作用と判断された。

低血糖症は、プラセボ群、本剤6.25 mg 群、25 mg 群及びボグリボース群の各1例で認められ、25 mg 群の1例を除き副作用と判断されたが、いずれも軽度であった。

バイタルサインについて、高血圧が本剤12.5 mg 群及びボグリボース群の各1例で認められ、12.5 mg 群の1例は副作用と判断された。心電図所見について、本剤6.25 mg 群の1例に不整脈、12.5 mg 群の1例に心電図異常が認められ、副作用と判断されたが、いずれも軽度であった。

(4) 第II相長期継続投与試験（5.3.5.2-2：OCT-001試験< 年 月～ 年 月 >）

CCT-001試験を完了した被験者（計画被験者数：426例）を対象に、本剤を40週間（CCT-001試験と合わせて最大52週間）継続投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。なお、引き続きボグリボースが参考対照群とされた。

用法・用量は、CCT-001試験でプラセボ群に割り付けられた被験者は、CCT-001試験の治療期12週以降、本剤6.25 mg 群、12.5 mg 群、25 mg 群、50 mg 群のいずれかに無作為に割り付けられ（切替症例）、本剤群、ボグリボース群に割り付けられた被験者は同一の用法・用量を継続するとされた（継続症例）。CCT-001試験と合わせた本剤の投与期間は、切替症例で40週間、継続症例で52週間とされた。なお、CCT-001試験の開封までは、本試験は二重盲検下で実施された。

CCT-001試験を完了した434例のうち5例（自発的な中止又は対象として不適格）を除く429例（プラセボ群→6.25 mg 群17例、プラセボ群→12.5 mg 群17例、プラセボ群→25 mg 群17例、プラ

セボ群→50 mg 群 18 例、6.25 mg 群 71 例、12.5 mg 群 72 例、25 mg 群 72 例、50 mg 群 74 例、ボグリボース群 71 例) に本剤が投与された。

CCT-001 試験において無作為化された全被験者のうち、CCT-001 試験でプラセボ群に割り付けられ、かつ本試験に移行しなかった被験者を除く 474 例 (本剤 6.25 mg 群 96 例、12.5 mg 群 101 例、25 mg 群 97 例、50 mg 群 97 例及びボグリボース群 83 例) が安全性データの解析対象集団及び FAS とされ、安全性データの解析対象集団が安全性解析対象集団、FAS が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、切替症例における治療期終了時 (投与 40 週時) のベースライン (CCT-001 試験の投与 12 週時が本試験の 0 週に相当) からの HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差、以下同様) は、プラセボ群→6.25 mg 群、プラセボ群→12.5 mg 群、プラセボ群→25 mg 群、及びプラセボ群→50 mg 群でそれぞれ-0.65±0.589 %、-0.37±0.872 %、-0.65±0.629 %及び-1.02±0.604 %であった。一方、継続症例における治療期終了時 (投与 52 週時) のベースライン (CCT-001 試験の対照観察期終了時) からの HbA1c 変化量は、本剤 6.25 mg 群、12.5 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びボグリボース群でそれぞれ-0.35±0.729 %、-0.48±0.810 %、-0.62±0.821 %、-0.82±0.746 %及び-0.22±0.882 %であった。HbA1c 変化量の推移は、切替症例については図 3、継続症例については図 4 のとおりであった。

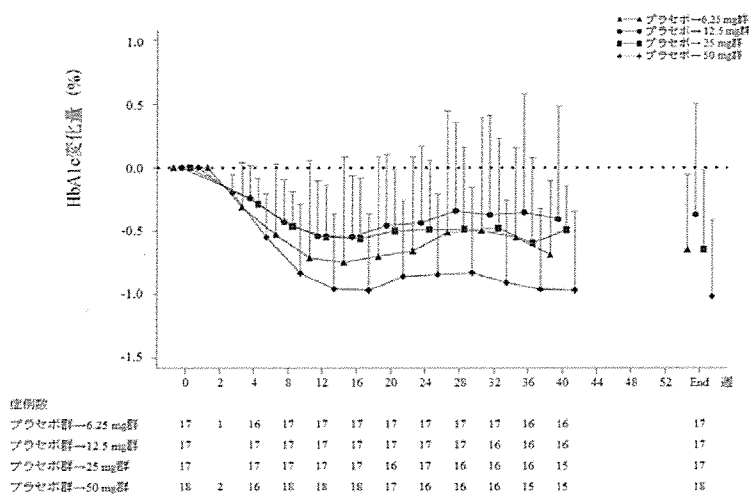


図 3 切替症例における HbA1c 変化量の推移 (OCT-001 試験) (平均値+標準偏差)

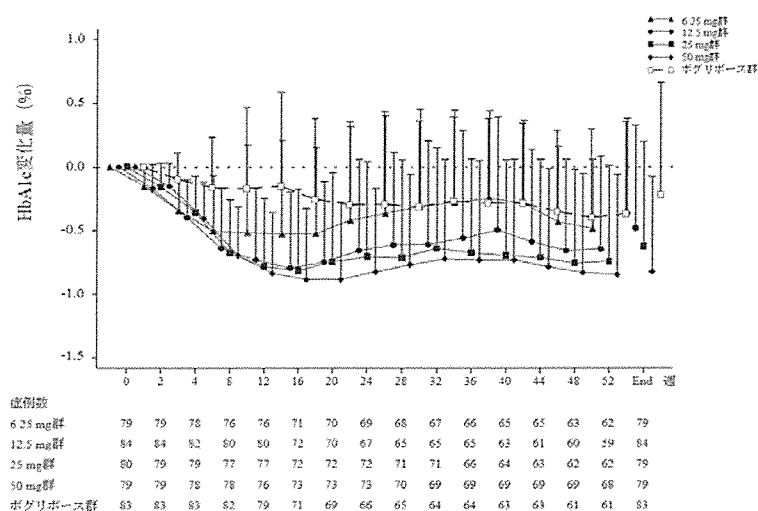


図 4 継続症例における HbA1c 変化量の推移 (12 週まで : CCT-001 試験、12 週以降 : OCT-001 試験) (平均値+標準偏差)

安全性について、切替症例における本試験の0週（CCT-001試験の投与12週時に相当）から本試験の治療期終了時までと継続症例におけるCCT-001試験の対照観察期終了時から本試験の治療期終了時までを併合した場合、有害事象の発現割合は本剤6.25 mg群、12.5 mg群、25 mg群、50 mg群及びボグリボース群（以下同順）でそれぞれ82.3%（79/96例）、81.2%（82/101例）、84.5%（82/97例）、91.8%（89/97例）及び89.2%（74/83例）、副作用の発現割合はそれぞれ26.0%（25/96例）、19.8%（20/101例）、32.0%（31/97例）、26.8%（26/97例）及び39.8%（33/83例）であった。いずれかの本剤投与群で3%を超えて発現した有害事象は、表7のとおりであった。

表7 いずれかの本剤投与群で3%を超えて発現した有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	本剤				ボグリボース群 (n=83)
	6.25 mg 群 (n=96)	12.5 mg 群 (n=101)	25 mg 群 (n=97)	50 mg 群 (n=97)	
鼻咽頭炎	30.2 (29)	28.7 (29)	33.0 (32)	35.1 (34)	25.3 (21)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2.1 (2)	4.0 (4)	3.1 (3)	8.2 (8)	7.2 (6)
上気道の炎症	8.3 (8)	5.0 (5)	7.2 (7)	7.2 (7)	9.6 (8)
背部痛	7.3 (7)	5.0 (5)	4.1 (4)	7.2 (7)	4.8 (4)
便秘	3.1 (3)	3.0 (3)	4.1 (4)	6.2 (6)	9.6 (8)
齲歯	4.2 (4)	4.0 (4)	2.1 (2)	6.2 (6)	6.0 (5)
関節痛	3.1 (3)	4.0 (4)	2.1 (2)	6.2 (6)	3.6 (3)
上腹部痛	3.1 (3)	2.0 (2)	3.1 (3)	5.2 (5)	2.4 (2)
浮動性めまい	3.1 (3)	1.0 (1)	2.1 (2)	5.2 (5)	1.2 (1)
湿疹	1.0 (1)	1.0 (1)	2.1 (2)	5.2 (5)	4.8 (4)
胃腸炎	2.1 (2)	2.0 (2)	4.1 (4)	4.1 (4)	3.6 (3)
アレルギー性鼻炎	2.1 (2)	1.0 (1)	3.1 (3)	4.1 (4)	1.2 (1)
気管支炎	4.2 (4)	5.9 (6)	1.0 (1)	4.1 (4)	1.2 (1)
胃炎	2.1 (2)	3.0 (3)	1.0 (1)	4.1 (4)	3.6 (3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1.0 (1)	4.0 (4)	0.0 (0)	4.1 (4)	2.4 (2)
節足動物刺傷	0.0 (0)	2.0 (2)	0.0 (0)	4.1 (4)	3.6 (3)
頭痛	6.3 (6)	0.0 (0)	7.2 (7)	3.1 (3)	1.2 (1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0.0 (0)	4.0 (4)	3.1 (3)	3.1 (3)	2.4 (2)
椎間板突出	1.0 (1)	0.0 (0)	3.1 (3)	3.1 (3)	0.0 (0)
下痢	2.1 (2)	1.0 (1)	2.1 (2)	3.1 (3)	4.8 (4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.0 (0)	2.0 (2)	1.0 (1)	3.1 (3)	2.4 (2)
歯周病	2.1 (2)	2.0 (2)	1.0 (1)	3.1 (3)	1.2 (1)
低血糖症	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	3.1 (3)	1.2 (1)
腹痛	0.0 (0)	1.0 (1)	0.0 (0)	3.1 (3)	2.4 (2)
膀胱炎	2.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.1 (3)	2.4 (2)
腹部膨満	2.1 (2)	2.0 (2)	4.1 (4)	2.1 (2)	7.2 (6)
筋骨格硬直	0.0 (0)	1.0 (1)	4.1 (4)	2.1 (2)	1.2 (1)
脳梗塞	1.0 (1)	0.0 (0)	4.1 (4)	2.1 (2)	0.0 (0)
発疹	0.0 (0)	2.0 (2)	3.1 (3)	2.1 (2)	0.0 (0)
鼻炎	2.1 (2)	0.0 (0)	3.1 (3)	2.1 (2)	0.0 (0)
変形性脊椎炎	0.0 (0)	0.0 (0)	3.1 (3)	2.1 (2)	3.6 (3)
白内障	5.2 (5)	2.0 (2)	2.1 (2)	2.1 (2)	2.4 (2)
鼓腸	2.1 (2)	4.0 (4)	1.0 (1)	2.1 (2)	9.6 (8)
転倒・転落	3.1 (3)	3.0 (3)	1.0 (1)	2.1 (2)	2.4 (2)
糖尿病性網膜症	3.1 (3)	2.0 (2)	1.0 (1)	2.1 (2)	1.2 (1)
関節周囲炎	4.2 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.1 (2)	1.2 (1)
アレルギー性結膜炎	3.1 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.1 (2)	2.4 (2)
高血圧	0.0 (0)	2.0 (2)	4.1 (4)	1.0 (1)	2.4 (2)
季節性アレルギー	7.3 (7)	5.0 (5)	3.1 (3)	1.0 (1)	2.4 (2)
骨関節炎	3.1 (3)	1.0 (1)	3.1 (3)	1.0 (1)	0.0 (0)
咽喉頭疼痛	2.1 (2)	0.0 (0)	3.1 (3)	1.0 (1)	0.0 (0)
感覚鈍麻	5.2 (5)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	4.8 (4)
びらん性胃炎	3.1 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.0 (1)	0.0 (0)
蕁麻疹	0.0 (0)	5.0 (5)	0.0 (0)	1.0 (1)	0.0 (0)
倦怠感	0.0 (0)	1.0 (1)	4.1 (4)	0.0 (0)	1.2 (1)
関節炎	3.1 (3)	1.0 (1)	1.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.11.0

死亡例がボグリボース群で1例（事故）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤 6.25 mg 群の1例（脳梗塞/髄膜腫）、12.5 mg 群の5例（胆石症/単径ヘルニア、転移性肝癌/結腸癌、出血性胃潰瘍/胃癌、薬物過敏症、低血糖症）、25 mg 群の8例（肺炎、膵癌、脳梗塞、心房細動、心筋梗塞、高血圧、クローン病、急性膵炎）、50 mg 群の5例（胃腸炎、膀胱癌、乳頭様甲状腺癌、大腸癌、脳梗塞）及びボグリボース群の4例（肺炎、蜂巣炎、女性乳癌、事故）に認められた。このうち本剤 6.25 mg 群の脳梗塞、12.5 mg 群の薬物過敏症、低血糖症、25 mg 群の脳梗塞、クローン病並びに 50 mg 群の胃腸炎及び膀胱癌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、本剤 6.25 mg 群の2例（腹部膨満/消化不良/びらん性胃炎、脳梗塞/髄膜腫）、12.5 mg 群の8例（水疱性皮膚炎/発疹、薬物過敏症、感染性腸炎、そう痒症、中毒性皮疹、末梢性浮腫、転移性肝癌/結腸癌、低血糖症）、25 mg 群の11例（肺炎、膵癌、脳梗塞、脳幹梗塞、心房細動、心筋梗塞、クローン病、下痢、急性膵炎、好中球数減少、転倒・転落）、50 mg 群の8例（大腸癌、湿疹、胃腸炎、浮動性めまい、低血糖症、乳頭様甲状腺癌、膀胱癌、鼻咽頭炎）及びボグリボース群の3例（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/ γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能異常/高脂血症、女性乳癌）に認められた。このうち 6.25 mg 群の髄膜腫、12.5 mg 群の水疱性皮膚炎/発疹、感染性腸炎、末梢性浮腫、転移性肝癌/結腸癌、25 mg 群の肺炎、膵癌、心房細動、心筋梗塞、急性膵炎、転倒・転落、50 mg 群の大腸癌、浮動性めまい、乳頭様甲状腺癌、鼻咽頭炎、ボグリボース群のアラニン・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/ γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、女性乳癌は治験薬との因果関係が否定された。

低血糖症は、本剤 6.25 mg 群1例、12.5 mg 群1例、25 mg 群1例、50 mg 群3例及びボグリボース群1例に認められ、25 mg 群の1例を除き副作用と判断された。なお、12.5 mg 群の1例については、低血糖症の程度は高度であり、治験薬の投与中止に至った。

バイタルサインについて、高血圧が本剤 12.5 mg 群の2例、25 mg 群の4例、50 mg 群の1例及びボグリボース群の2例、血圧上昇がボグリボース群の1例に認められ、25 mg 群の高血圧1例は重篤な有害事象とされた。心電図所見について、重篤な有害事象とされた本剤 25 mg 群の心筋梗塞の程度は中等度であり、治験薬の投与中止に至った。

(5) 第 II/III 相 α -GI 併用長期継続投与試験 (5.3.5.2-3: 試験番号 OCT-003<●●●年●月～●●●年●月>)

CCT-003 試験¹²を完了した被験者（計画被験者数 195 例）を対象に、本剤と α -GI を 40 週間（CCT-003 試験の治験薬投与開始日から起算して最大 52 週間）継続して長期併用投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、CCT-003 試験で α -GI 単独群に割り付けられた被験者の場合は CCT-003 試験の投与 12 週時に本剤 12.5 mg 併用群又は 25 mg 併用群のいずれかに無作為に割り付けられ（切替症例）、本剤 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群に割り付けられた被験者の場合は同一の用法・用量を継続するとされた（継続症例）。ボグリボースの用法・用量は、0.2 mg/回を 1 日 3 回毎食直前に経口投与とされた。CCT-003 試験と合わせた本剤の投与期間は、切替症例では 40 週間、継続症例では 52 週間とされた。なお、CCT-003 試験の開封までは、本試験は二重盲検下で実施された。

¹² 食事療法、運動療法に加えて α -GI を投与しても血糖コントロールが不十分（治験薬投与開始 4 週前の HbA1c が 6.5 %以上 10.0 %未満）な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（投与期間 12 週間）

CCT-003 試験を完了し、本試験に移行した被験者のうち 179 例（切替症例： α -GI 単独 \rightarrow 12.5 mg 併用群 32 例、 α -GI 単独 \rightarrow 25 mg 併用群 26 例、継続症例：本剤 12.5 mg 併用群 61 例、25 mg 併用群 60 例）に本剤が投与された。

CCT-003 試験で α -GI 単独群に割り付けられ、かつ本試験に移行しなかった被験者を除く 213 例（本剤 12.5 mg 併用群 108 例及び 25 mg 併用群 105 例）が安全性データの解析対象集団及び FAS とされ、安全性データの解析対象集団が安全性解析対象集団、FAS が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、切替症例における治療期終了時（投与 40 週時）のベースライン（CCT-003 試験の投与 12 週時が本試験の 0 週に相当）からの HbA1c 変化量（平均値 \pm 標準偏差、以下同様）は、 α -GI 単独 \rightarrow 12.5 mg 併用群、 α -GI 単独 \rightarrow 25 mg 併用群でそれぞれ $-0.64\pm 0.702\%$ 及び $-1.01\pm 0.765\%$ であった。一方、継続症例における治療期終了時（投与 52 週時）のベースライン（CCT-003 試験の対照観察期終了時）からの HbA1c 変化量は、本剤 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群でそれぞれ $-0.89\pm 0.710\%$ 、 $-0.85\pm 0.621\%$ であった。HbA1c 変化量の推移は、切替症例については図 5、継続症例については図 6 のとおりであった。

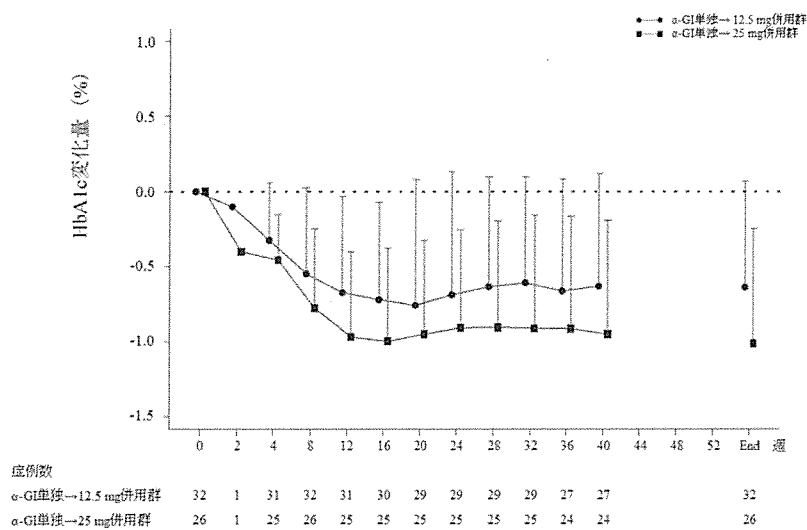


図 5 切替症例における HbA1c 変化量の推移 (OCT-003 試験) (平均値+標準偏差)

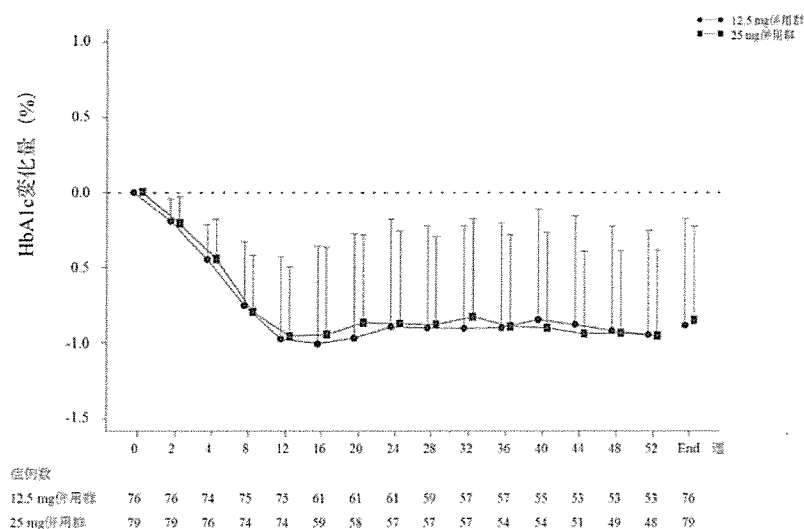


図 6 継続症例における HbA1c 変化量の推移 (12 週まで：CCT-003 試験、12 週以降：OCT-003 試験) (平均値+標準偏差)

安全性について、切替症例における本試験の0週（CCT-003試験の投与12週時に相当）から本試験の治療期終了時までと継続症例におけるCCT-003試験の対照観察期終了時から本試験の治療期終了時までを併合した場合、有害事象の発現割合は12.5 mg併用群及び25 mg併用群で79.6%（86/108例）及び78.1%（82/105例）、副作用の発現割合は17.6%（19/108例）及び16.2%（17/105例）であった。いずれかの投与群で3%を超えて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%を超えて発現した有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	12.5 mg 併用群 (n=108)	25 mg 併用群 (n=105)
鼻咽頭炎	35.2 (38)	28.6 (30)
背部痛	7.4 (8)	5.7 (6)
上気道の炎症	11.1 (12)	4.8 (5)
関節痛	1.9 (2)	4.8 (5)
変形性脊椎炎	0.0 (0)	4.8 (5)
咽頭炎	0.9 (1)	3.8 (4)
胃炎	0.9 (1)	3.8 (4)
気管支炎	5.6 (6)	2.9 (3)
挫傷	4.6 (5)	2.9 (3)
下痢	4.6 (5)	2.9 (3)
転倒・転落	3.7 (4)	2.9 (3)
膀胱炎	3.7 (4)	1.9 (2)
季節性アレルギー	5.6 (6)	1.0 (1)
腹部膨満	3.7 (4)	0.0 (0)
そう痒症	3.7 (4)	0.0 (0)
蕁麻疹	3.7 (4)	0.0 (0)
肝機能異常	3.7 (4)	0.0 (0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3.7 (4)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.11.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、12.5 mg併用群の6例（唾液腺結石/結腸癌、胃癌、膀胱新生物、腰部脊柱管狭窄症、狭心症、骨関節炎）及び25 mg併用群の7例（肺炎、急性腎盂腎炎、結腸癌、胃癌、一過性脳虚血発作、転倒・転落、頭位性回転性めまい）に認められた。このうち一過性脳虚血発作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、12.5 mg併用群の11例（鼻咽頭炎/低血糖症、腰部脊柱管狭窄症、腹部膨満、胃癌、肝機能異常、霧視、鼻咽頭炎、狭心症、唾液腺結石/結腸癌、膀胱新生物、胃潰瘍）、25 mg併用群の11例（急性腎盂腎炎、結腸癌、関節痛、尿路結石、脳梗塞、頸動脈瘤、全身紅斑、胃腸炎、一過性脳虚血発作、下痢、胃癌）に認められた。このうち低血糖症、腹部膨満、肝機能異常、関節痛、脳梗塞、全身紅斑及び一過性脳虚血発作は副作用と判断された。

低血糖症は、12.5 mg併用群及び25 mg併用群の各1例に認められ、12.5 mg併用群の1例は中等度、25 mg併用群の1例は軽度であった。いずれも副作用と判断され、12.5 mg併用群の1例では治験薬の投与中止に至った。

バイタルサインについて、高血圧が12.5 mg併用群の1例及び25 mg併用群の2例、血圧上昇が12.5 mg併用群の2例及び25 mg併用群の1例に認められ、12.5 mg併用群及び25 mg併用群の各1例に認められた血圧上昇は副作用と判断された。心電図所見について、12.5 mg併用群で狭心症、25 mg併用群で心房細動、心筋虚血、心室性期外収縮が各1例に認められた。12.5 mg併用群の狭心症は重篤な有害事象（程度は中等度）であったが、その他の事象はいずれも軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

(6) 第 II/III 相 TZD 剤併用継続長期投与試験 (5.3.5.2-4 : OCT-004 試験< 年 月 月 >)

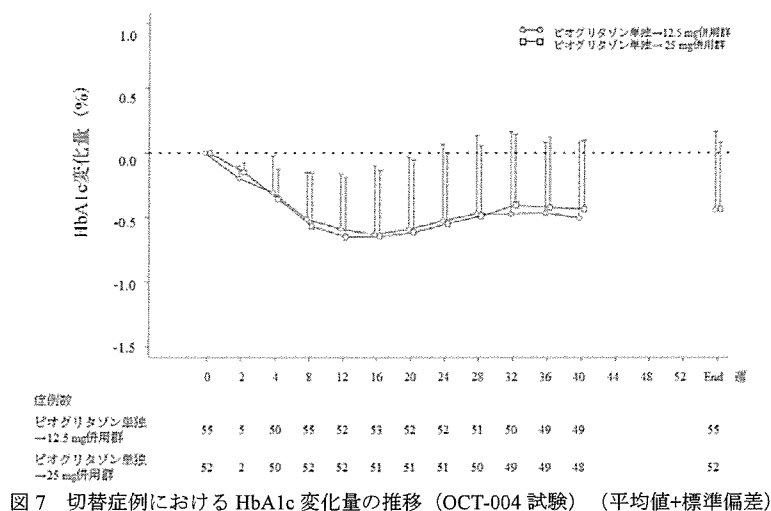
CCT-004 試験¹³を完了した被験者 (計画被験者数 195 例) を対象に、本剤とピオグリタゾン塩酸塩 (以下、「ピオグリタゾン」) を 40 週間 (CCT-004 試験の治験薬投与開始日から起算して最大 52 週間) 継続して長期併用投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、ピオグリタゾン単独群に割り付けられた被験者の場合は CCT-004 試験の投与 12 週時に本剤 12.5 mg 併用群又は 25 mg 併用群のいずれかに無作為に割り付けられ (切替症例)、CCT-004 試験で本剤 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群に割り付けられた被験者の場合は同一の用法・用量を継続するとされた (継続症例)。ピオグリタゾンの用法・用量は、15 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回朝食前に経口投与とされた。CCT-004 試験と合わせた本剤の投与期間は、切替症例では 40 週間、継続症例では 52 週間とされた。なお、CCT-004 試験の開封までは、本試験は二重盲検下で実施された。

CCT-004 試験を完了し、本試験に移行した被験者のうち 321 例 (切替症例 : ピオグリタゾン単独→12.5 mg 併用群 55 例、ピオグリタゾン単独→25 mg 併用群 52 例、継続症例 : 本剤 12.5 mg 併用群 105 例、25 mg 併用群 109 例) に本剤が投与された。

CCT-004 試験でピオグリタゾン単独群に割り付けられ、かつ本試験に移行しなかった被験者を除く 331 例 (本剤 12.5 mg 併用群 166 例、25 mg 併用群 165 例) が安全性データの解析対象集団及び FAS とされ、安全性データの解析対象集団が安全性解析対象集団、FAS が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、切替症例における治療期終了時 (投与 40 週時) のベースライン (CCT-004 試験の投与 12 週時が本試験の 0 週に相当) からの HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差、以下同様) は、ピオグリタゾン単独→12.5 mg 併用群、ピオグリタゾン単独→25 mg 併用群でそれぞれ-0.44±0.606%及び-0.43±0.514%であった。一方、継続症例における治療期終了時 (投与 52 週時) のベースライン (CCT-004 試験の対照観察期終了時) からの HbA1c 変化量は、本剤 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群でそれぞれ-0.76±0.566%、-0.75±0.696%であった。HbA1c 変化量の推移は、切替症例については図 7、継続症例については図 8 のとおりであった。



¹³ 食事療法、運動療法に加えて TZD 剤を投与しても血糖コントロールが不十分 (治験薬投与開始 2 週前の HbA1c が 6.5%以上 10.0%未満) な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 (投与期間 12 週間)

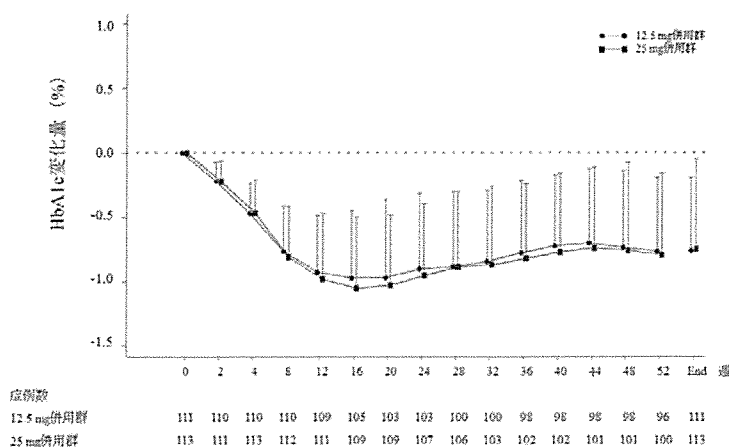


図8 継続症例におけるHbA1c変化量の推移(12週まで:CCT-004試験、12週以降:OCT-004試験)(平均値+標準偏差)

安全性について、切替症例における本試験の0週(CCT-004試験の投与12週時に相当)から本試験の治療期終了時までと継続症例におけるCCT-004試験の対照観察期終了時から本試験の治療期終了時までを併合した場合、有害事象の発現割合は12.5mg併用群及び25mg併用群で87.3%(145/166例)及び89.1%(147/165例)、副作用の発現割合は18.1%(30/166例)及び25.5%(42/165例)であった。いずれかの投与群で3%を超えて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3%を超えて発現した有害事象(安全性解析対象集団)

有害事象名	12.5mg併用群 (n=166)	25mg併用群 (n=165)
鼻咽頭炎	32.5 (54)	33.3 (55)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9.6 (16)	9.1 (15)
関節痛	1.2 (2)	9.1 (15)
上気道の炎症	7.8 (13)	5.5 (9)
背部痛	7.2 (12)	4.8 (8)
便秘	2.4 (4)	6.7 (11)
糖尿病性網膜症	4.8 (8)	3.6 (6)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	4.8 (8)	3.6 (6)
気管支炎	4.8 (8)	1.2 (2)
胃炎	3.6 (6)	4.8 (8)
湿疹	4.2 (7)	4.2 (7)
転倒・転落	4.2 (7)	4.2 (7)
挫傷	4.2 (7)	3.0 (5)
末梢性浮腫	2.4 (4)	4.2 (7)
関節周囲炎	3.6 (6)	3.0 (5)
頭痛	3.0 (5)	3.6 (6)
咽頭炎	2.4 (4)	3.6 (6)
浮腫	1.2 (2)	3.6 (6)
白内障	1.2 (2)	3.6 (6)
高血圧	3.6 (6)	1.2 (2)
血圧上昇	0.0 (0)	3.6 (6)

発現割合%(発現例数)、MedDRA/J ver.11.1

死亡例が25mg併用群1例(心筋梗塞)に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、12.5mg併用群の14例(喉頭蓋炎、肺炎、副鼻腔炎、乳癌、子宮頸部癌、結腸癌、胃癌、糖尿病性網膜症、回転性めまい、心筋梗塞、結腸ポリープ、痔核、前立腺炎、転倒・転落)及び25mg併用群の11例(白内障2例、転倒・転落2例、鼻咽頭炎、膀胱癌、心筋梗塞、うっ血性心不全、十二指腸潰瘍、腸ヘルニア/白内障、アルコール中毒)に認められた。このうち12.5mg併用群の回転性めまい、痔核、心筋梗塞及び25mg併用群のうっ血性心不全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、12.5 mg 併用群の 12 例（回転性めまい、頭痛/倦怠感、副鼻腔炎、発疹、胃癌、乳癌、鼻咽頭炎、痔核、結腸ポリープ、低血糖症、結腸癌、子宮頸部癌）及び 25 mg 併用群の 13 例（感覚鈍麻/倦怠感、心筋梗塞、癌胎児性抗原増加/糖鎖抗原 19-9 増加、十二指腸潰瘍、湿疹/側腹部痛、鼻咽頭炎/末梢性浮腫、ウイルス性腸炎、口内炎、腸ヘルニア、うっ血性心不全、前立腺癌、顔面浮腫、転倒・転落）に認められた。このうち 12.5 mg 併用群の副鼻腔炎、胃癌、乳癌、鼻咽頭炎、結腸ポリープ、結腸癌、子宮頸部癌、25 mg 併用群の感覚鈍麻/倦怠感、心筋梗塞、十二指腸潰瘍、湿疹、鼻咽頭炎、ウイルス性腸炎、口内炎、腸ヘルニア、転倒・転落は治験薬との因果関係が否定された。

低血糖症は、12.5 mg 併用群の 2 例、25 mg 併用群の 3 例に認められ、12.5 mg 併用群の 2 例及び 25 mg 併用群の 1 例は副作用と判断された。なお、12.5 mg 併用群の 1 例については、低血糖症の程度は中等度で、治験薬の投与中止に至った。

バイタルサインについて、臨床的に意義のある変化は認められなかった。心電図所見について、12.5 mg 併用群でストレス心筋症、心房粗動、心電図 ST-T 部分異常、25 mg 併用群で心房細動が各 1 例に認められた。12.5 mg 併用群の心房粗動は程度が中等度であったが、その他の事象はいずれも軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

(7) 第 II/III 相 SU 剤又はメトホルミン塩酸塩併用継続長期投与試験 (5.3.5.2-5 : OCT-005 試験< 年 月～年 月 >)

CCT-005 試験¹⁴又は CCT-006 試験¹⁵を完了した被験者（計画被験者数 390 例）を対象に、本剤とグリメピリド又はメトホルミン塩酸塩（以下、「メトホルミン」）を 40 週間（CCT-005 試験又は CCT-006 試験の治験薬投与開始日から起算して最大 52 週間）継続して長期併用投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、グリメピリド単独群（CCT-005 試験）又はメトホルミン単独群（CCT-006 試験）に割り付けられた被験者の場合は、各試験の投与 12 週時に本剤 12.5 mg 併用群又は 25 mg 併用群のいずれかに無作為に割り付けられ（切替症例）、CCT-005 試験又は CCT-006 試験で本剤 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群に割り付けられた被験者の場合は同一の用法・用量を継続するとされた（継続症例）。グリメピリドの用法・用量は 1 日用量として 1、2、3、4、5 又は 6 mg を 1 日 1～2 回朝又は朝夕、食前又は食後に経口投与、メトホルミンの用法・用量は 1 日用量として 500 又は 750 mg を 1 日 2～3 回、食後に経口投与とされた。CCT-005 試験又は CCT-006 試験と合わせた本剤の投与期間は、切替症例では 40 週間、継続症例では 52 週間とされた。なお、CCT-005 試験及び CCT-006 試験の開封までは、本試験は二重盲検下で実施された。OCT-005 試験の結果については、グリメピリド併用例とメトホルミン併用例に分けて以下に記載する。

1) グリメピリド併用例

CCT-005 試験を完了し、本試験に移行した被験者のうち 294 例（切替症例：グリメピリド単独→12.5 mg 併用群 46 例、グリメピリド単独→25 mg 併用群 49 例、継続症例：本剤 12.5 mg 併用群 97 例、25 mg 併用群 102 例）に本剤が投与された。

¹⁴ 食事療法、運動療法に加えて SU 剤を投与しても血糖コントロールが不十分（治験薬投与開始 4 週前の HbA1c が 7.0 %以上 10.0 %未満）な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（投与期間 12 週間）

¹⁵ 食事療法、運動療法に加えてメトホルミンを投与しても血糖コントロールが不十分（治験薬投与開始 4 週前の HbA1c が 6.5 %以上 10.0 %未満）な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（投与期間 12 週間）

CCT-005 試験でグリメピリド単独群に割り付けられ、かつ本試験に移行しなかった被験者を除く 304 例（12.5 mg 併用群 151 例、25 mg 併用群 153 例）のうち、治験実施計画書からの重要な逸脱 2 例¹⁶（12.5 mg 併用群、25 mg 併用群、各 1 例）を除く 302 例（12.5 mg 併用群 150 例、25 mg 併用群 152 例）が安全性データの解析対象集団及び FAS とされ、安全性データの解析対象集団が安全性解析対象集団、FAS が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、切替症例における治療期終了時（投与 40 週時）のベースライン（CCT-005 試験の投与 12 週時が本試験の 0 週に相当）からの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は、グリメピリド単独→12.5 mg 併用群、グリメピリド単独→25 mg 併用群でそれぞれ-0.76±0.926%、-0.79±0.890%であった。一方、継続症例における治療期終了時（投与 52 週時）のベースライン（CCT-005 試験の対照観察期終了時）からの HbA1c 変化量は、本剤 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群でそれぞれ-0.27±0.752%、-0.48±0.723%であった。HbA1c 変化量の推移は、切替症例及び継続症例について図 9 のとおりであった。

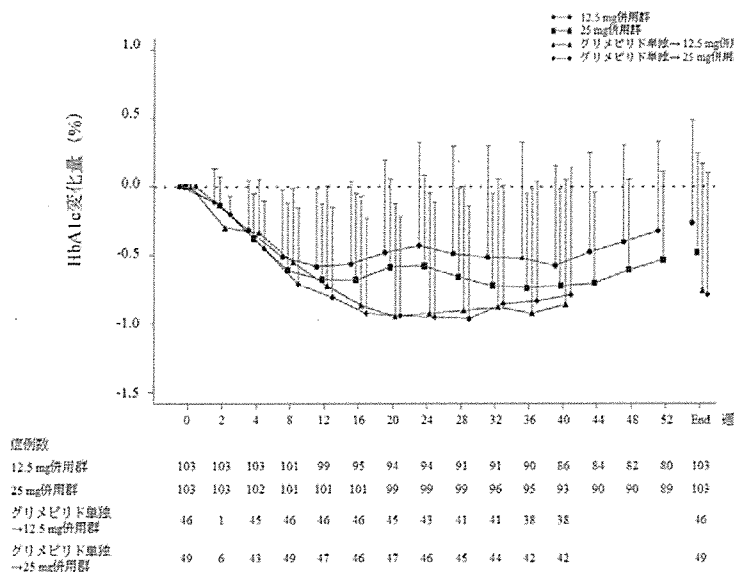


図 9 本剤投与開始前からの HbA1c 変化量の推移（切替症例と継続症例別）（平均値+標準偏差）

安全性について、切替症例における本試験の 0 週（CCT-005 試験の投与 12 週時に相当）から本試験の治療期終了時までと継続症例における CCT-005 試験の対照観察期終了時から本試験の治療期終了時までを併合した場合、有害事象の発現割合は 12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群で 81.3%（122/150 例）及び 88.2%（134/152 例）、副作用の発現割合は 18.0%（27/150 例）及び 17.8%（27/152 例）であった。いずれかの投与群で 3%を超えて発現した有害事象は、表 10 のとおりであった。

¹⁶ 契約外医師による治験（12.5 mg 併用群、25 mg 併用群、各 1 例）

表 10 いずれかの投与群で発現割合が3%を超えて発現した有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	12.5 mg 併用群 (n=150)	25 mg 併用群 (n=152)
鼻咽頭炎	30.7 (46)	37.5 (57)
胃腸炎	4.7 (7)	2.6 (4)
膀胱炎	3.3 (5)	3.3 (5)
低血糖症	2.7 (4)	5.3 (8)
白内障	4.0 (6)	4.6 (7)
糖尿病性網膜症	2.7 (4)	5.3 (8)
上気道の炎症	6.7 (10)	10.5 (16)
便秘	4.7 (7)	4.6 (7)
胃炎	3.3 (5)	5.3 (8)
下痢	3.3 (5)	2.0 (3)
齲蝕	4.0 (6)	0.7 (1)
蕁麻疹	1.3 (2)	3.3 (5)
背部痛	5.3 (8)	7.2 (11)
関節周囲炎	4.7 (7)	2.6 (4)
関節痛	4.0 (6)	2.6 (4)
骨関節炎	4.0 (6)	0.7 (1)
胸痛	0.7 (1)	3.3 (5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1.3 (2)	3.3 (5)
転倒・転落	5.3 (8)	7.9 (12)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.12.1

12.5 mg 併用群で死亡例が2例（ガス壊疽、突然死）認められ、副作用と判断された。重篤な有害事象は、12.5 mg 併用群の16例（胃癌2例、蜂巣炎、ガス壊疽、乳癌、腎盂の悪性新生物、肺の悪性新生物、前立腺癌、脳梗塞、塞栓性脳卒中、狭心症、急性心筋梗塞、胃炎、突然死/坐骨神経痛、交通事故、交通事故/転倒・転落）及び25 mg 併用群の3例（回転性めまい、狭心症、交通事故）に認められた。このうち12.5mg 併用群のガス壊疽、腎盂の悪性新生物、脳梗塞、急性心筋梗塞、突然死/坐骨神経痛及び25 mg 併用群の回転性めまい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、12.5 mg 併用群の19例（前立腺癌2例、胃癌2例、交通事故、脳梗塞、ガス壊疽、湿疹、腱鞘炎、心房細動、急性心筋梗塞、塞栓性脳卒中、蜂巣炎、肺の悪性新生物、乳癌、狭心症、突然死、消化管感染、腎盂の悪性新生物）及び25 mg 併用群の8例（発疹、回転性めまい、頭痛/唾液欠乏、胃炎、胸痛、交通事故、高血糖、蕁麻疹）に認められた。このうち脳梗塞、ガス壊疽、急性心筋梗塞、突然死、腎盂の悪性新生物、発疹、回転性めまい、頭痛/唾液欠乏及び蕁麻疹は副作用と判断された。

低血糖症の発現割合は、12.5 mg 併用群 2.7%（4/150例）及び25 mg 併用群 5.3%（8/152例）であった。程度はいずれも軽度で、すべて副作用と判断された。

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、いずれも投与前後の変化の程度は小さく、また、用量間で大きな違いはなかった。高血圧が12.5 mg 併用群及び25 mg 併用群の各1例に認められたが、いずれも程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。心電図所見について、CCT-005試験の対照観察期開始時（治療期開始12週前）の判定結果が「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」であり、本剤を投与開始してから12、24、36又は52週目の判定結果が「異常かつ臨床的に問題あり」であった症例において、12.5 mg 併用群で心室性期外収縮、狭心症、心房細動、心電図T波振幅減少が各1例、25 mg 併用群で心室性期外収縮が2例に認められた。このうち12.5 mg 併用群の狭心症は、程度が中等度で、重篤な有害事象と判断され治験薬の投与中止に至った。それ以外の有害事象はいずれも軽度であったが、12.5 mg 併用群の心房細動は治験薬の投与中止に至った。12.5 mg 併用群の心室性期外収縮、心電図T波振幅減少、25 mg 併用群の心室性期外収縮は副作用と判断された。

2) メトホルミン併用例

CCT-006 試験を完了し、本試験に移行した被験者のうち 276 例（切替症例：メトホルミン単独→12.5 mg 併用群 50 例、メトホルミン単独→25 mg 併用群 49 例、継続症例：本剤 12.5 mg 併用群 90 例、25 mg 併用群 87 例）に本剤が投与された。

CCT-006 試験でメトホルミン単独群に割り付けられ、かつ本試験に移行しなかった被験者を除く 287 例（12.5 mg 併用群 142 例、25 mg 併用群 145 例）全例が安全性データの解析対象集団及び FAS とされ、安全性データの解析対象集団が安全性解析対象集団、FAS が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、切替症例における治療期終了時（投与 40 週時）のベースライン（CCT-006 試験の投与 12 週時が本試験の 0 週に相当）からの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は、メトホルミン単独→12.5 mg 併用群、メトホルミン単独→25 mg 併用群でそれぞれ $-0.71\pm 0.609\%$ 、 $-0.73\pm 0.743\%$ であった。一方、継続症例における治療期終了時（投与 52 週時）のベースライン（CCT-006 試験の対照観察期終了時）からの HbA1c 変化量は、本剤 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群でそれぞれ $-0.30\pm 0.736\%$ 、 $-0.51\pm 0.792\%$ であった。HbA1c 変化量の推移は、切替症例及び継続症例について図 10 のとおりであった。

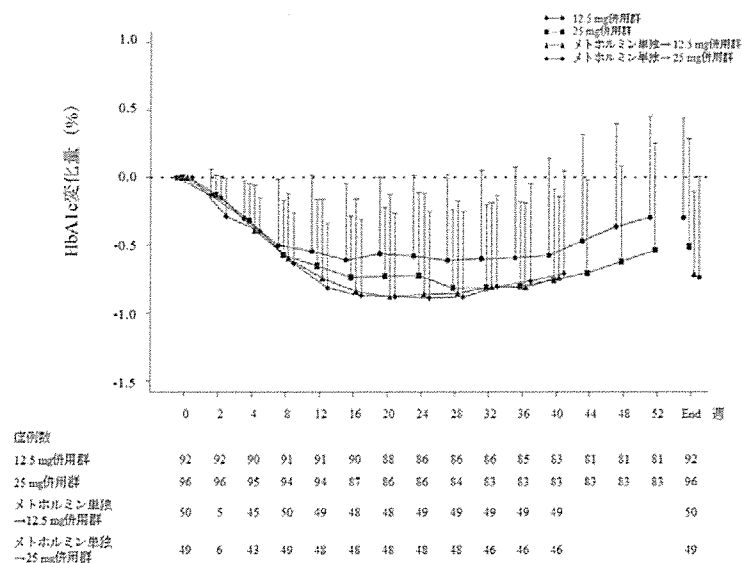


図 10 本剤投与開始前からの HbA1c 変化量の推移（切替症例と継続症例別）（平均値+標準偏差）

安全性について、切替症例における本試験の 0 週（CCT-006 試験の投与 12 週時に相当）から本試験の治療期終了時までと継続症例における CCT-006 試験の対照観察期終了時から本試験の治療期終了時までを併合した場合、有害事象の発現割合は 12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群で 77.5 %（110/142 例）及び 78.6 %（114/145 例）、副作用の発現割合は 18.3 %（26/142 例）及び 20.0 %（29/145 例）であった。いずれかの投与群で 3 %を超えて発現した有害事象は、表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの投与群で3%を超えて発現した有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	12.5 mg 併用群 (n=142)	25 mg 併用群 (n=145)
鼻咽頭炎	31.0 (44)	36.6 (53)
膀胱炎	3.5 (5)	2.8 (4)
気管支炎	0.7 (1)	4.1 (6)
頭痛	6.3 (9)	2.1 (3)
糖尿病性網膜症	4.2 (6)	6.9 (10)
アレルギー性結膜炎	0.7 (1)	4.1 (6)
高血圧	4.9 (7)	2.8 (4)
上気道の炎症	4.2 (6)	4.1 (6)
便秘	4.9 (7)	5.5 (8)
下痢	4.2 (6)	2.1 (3)
齲歯	0.7 (1)	4.8 (7)
脂肪肝	1.4 (2)	3.4 (5)
湿疹	4.9 (7)	4.1 (6)
背部痛	6.3 (9)	4.1 (6)
関節痛	1.4 (2)	4.1 (6)
筋骨格硬直	0.7 (1)	3.4 (5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4.2 (6)	1.4 (2)
白血球数増加	2.1 (3)	3.4 (5)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.12.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、12.5 mg 併用群の7例（急性心筋梗塞2例、感染性腸炎、レジオネラ菌性肺炎、膵癌、交通事故、転倒・転落）及び25 mg 併用群の5例（乳癌、マロリー・ワイス症候群、肺の悪性新生物、脳循環不全、心不全）に認められた。このうち感染性腸炎及び心不全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、12.5 mg 併用群の7例（急性心筋梗塞2例、感染性腸炎、膵癌、肝機能異常、食物アレルギー、肝障害）及び25 mg 併用群の5例（乳癌、マロリー・ワイス症候群/顔面神経麻痺、鼻咽頭炎、肺の悪性新生物、うつ病）に認められた。このうち感染性腸炎、肝機能異常及び肝障害は副作用と判断された。

低血糖症の発現割合は、12.5 mg 併用群 0.7%（1/142例）及び25 mg 併用群 1.4%（2/145例）であった。程度はいずれも軽度であったが、25 mg 併用群の1例は副作用と判断された。

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、いずれの項目も投与前後の変化の程度は小さく、また、用量間で大きな違いはなかった。高血圧が12.5 mg 併用群の7例及び25 mg 併用群の4例、血圧上昇が25 mg 併用群の4例で認められ、いずれも程度は軽度であったが、高血圧及び血圧上昇が認められた25 mg 併用群の各1例については、副作用と判断された。心電図所見について、CCT-006試験の対照観察期開始時（治療期開始12週前）の判定結果が「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」であり、本剤を投与開始してから12、24、36又は52週目の判定結果が「異常かつ臨床的に問題あり」であった症例において、12.5 mg 併用群で心室性期外収縮が1例、25 mg 併用群で心室性期外収縮、右脚ブロック及び心電図異常Q波が各1例に認められた。いずれの事象も程度は軽度であったが、12.5 mg 併用群の心室性期外収縮、25 mg 併用群の心室性期外収縮及び心電図異常Q波は副作用と判断された。

(8) 心血管系リスク評価試験 (5.3.5.1-5 : SYR-322_402 試験 (EXAMINE 試験) < 年 月 ~ 年 月 >)

急性冠症候群を有する 2 型糖尿病患者¹⁷（計画被験者数 5400 例、各群 2700 例）を対象に、標準治療に加えて本剤を投与した時の心血管系リスクを検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 25 mg を 1 日 1 回経口投与とされ、中等度及び高度・末期の腎機能障害者¹⁸に対してはそれぞれ 12.5 mg 及び 6.25 mg を 1 日 1 回経口投与とされた。投与期間は中央値で 2 年と推定され、全体の治験期間は複合 MACE の件数に応じて異なるが、最長追跡期間は約 4.5 年と予測された。

本試験は、主要評価項目である「主要 MACE（心血管事象に起因する死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中）に含まれるいずれかの事象が最初に発現するまでの期間」に関して、まず非劣性の許容限界値を 1.8 とした場合の本剤群のプラセボ群に対する非劣性を検証する計画とされ、主要 MACE が約 80 例、約 100 例、約 125 例、約 150 例発症した時点で中間解析を行うとされた¹⁹。上記の計 4 回の中間解析のいずれかにおいて、非劣性の許容限界値を 1.8 とした場合の本剤群のプラセボ群に対する非劣性が示された場合には、主要 MACE が約 550 例及び約 650 例発症した時点で中間解析及び最終解析を行うとされ、非劣性の許容限界値を 1.3 とした場合の本剤群のプラセボ群に対する非劣性を検証するとされた²⁰。

主要 MACE が 83 例発症した時点で最初の中間解析が実施された。主要評価項目である主要 MACE に関して、非劣性の許容限界値を 1.8 とした場合の本剤群のプラセボ群に対する非劣性が示されたことから²¹、試験の継続が妥当と判断された。

主要 MACE が 550 例発症した時点で 2 回目の中間解析が実施された。総投与例数 5380 例（プラセボ群 2679 例、本剤群 2701 例、うち日本人は 209 例（プラセボ群 105 例、本剤群 104 例））の全例が FAS とされ、解析対象集団とされた。治験薬投与期間（中央値）は、プラセボ群 17.08 ヶ月、本剤群 17.51 ヶ月であった。中止例の割合はプラセボ群 22.6%（606/2679 例）、本剤群 20.9%（564/2701 例）で、中止理由の内訳は、有害事象（プラセボ群 10.3%（275/2679 例）及び本剤群 10.0%（270/2701 例）（以下同順））、自発的な中止（7.2%（192/2679 例）及び 6.3%（169/2701 例））、治験実施計画書からの重大な逸脱（0.6%（15/2679 例）及び 0.3%（9/2701 例））、追跡不能（1.0%（26/2679 例）及び 0.7%（20/2701 例））、治験責任医師の判断（0.9%（23/2679 例）及び 1.0%（27/2701 例））、その他（2.8%（75/2679 例）及び 2.6%（69/2701 例））であった。

主要評価項目である主要 MACE に関して、本剤群のプラセボ群に対するハザード比及び片側反復信頼区間（同時被覆確率：97.5%）（棄却限界値 2.3263 を用いて算出）は 0.963 [0, 1.174] であり、片側反復信頼区間の上限値が事前に設定した非劣性の許容限界値（1.3）を下回ったことから、本剤群のプラセボ群に対する非劣性が示された（表 12）。主要 MACE における Kaplan-Meier 曲線は図 11 のとおりであった。なお、当該結果に基づき、本試験の終了が決定された。

¹⁷ 急性冠症候群（急性心筋梗塞又は入院を要する不安定狭心症）を無作為化から 15～90 日前に発症した 2 型糖尿病患者で、糖尿病治療薬の単独療法又は併用療法（DPP-4 阻害薬及び GLP-1 受容体アナログ製剤を除く）を受けており、対照観察期（治療期開始 1～14 日前）における HbA1c（NGSP 値）が 6.5%～11.0%（インスリン製剤を含む糖尿病治療を受けている場合は 7.0%～11.0%）の患者

¹⁸ 中等度の腎機能障害：MDRD 式による eGFR（mL/min/1.73 m²）が 30 以上 60 未満、末期腎疾患を含む高度の腎機能障害：eGFR が 30 未満。なお、日本の治験に組み入れられた被験者の場合、日本腎臓学会編の「CKD 診療ガイド 2009」に基づくものとした。

¹⁹ 計 4 回の中間解析では検定の多重性を調整するため、O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いとされた。

²⁰ 中間解析（主要 MACE が約 550 例発症時）及び最終解析では検定の多重性を調整するため、中間解析及び最終解析時の片側有意水準がそれぞれ 1%及び 1.5%と設定された。

²¹ 主要 MACE における本剤群のプラセボ群に対するハザード比及び片側反復信頼区間（同時被覆確率：97.5%）（棄却限界値 2.796 を用いて算出）は 0.814 [0, 1.507] であった。

表 12 主要 MACE 複合評価 (550 例発症時の中間解析 : FAS)

	投与群	
	プラセボ群 (n=2657)	本剤群 (n=2673)
主要 MACE 複合事象を発症した被験者	10.5 (280)	10.1 (270)
心血管イベントに起因する死亡	3.4 (90)	3.0 (79)
非致死性心筋梗塞	6.1 (162)	6.3 (169)
非致死性脳卒中	1.1 (28)	0.8 (22)
CPH モデルの結果 ^{a)}		
ハザード比 (本剤投与群/プラセボ投与群)	—	0.963
片側反復信頼区間 ^{b)}	—	[0, 1.174]

発現割合% (発現例数)

a) Cox の比例ハザードモデル

b) 検定の多重性を調整するため、中間解析 (主要 MACE が約 550 例発症時) 及び最終解析時の片側有意水準がそれぞれ 1% 及び 1.5% と設定された。片側反復信頼区間 (同時被覆確率 : 97.5%) は棄却限界値 2.3263 を用いて算出された。

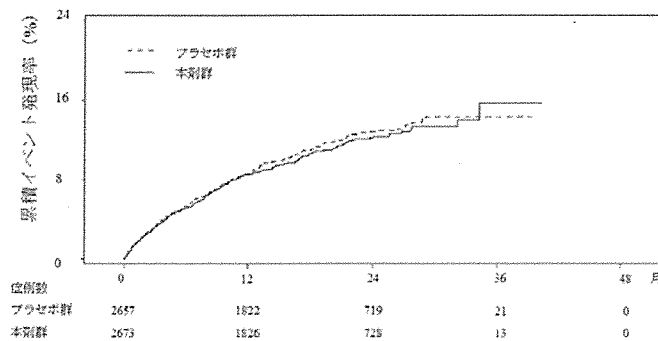


図 11 主要 MACE における Kaplan-Meier 曲線 (550 例発症時の中間解析 : FAS)

最終解析として、本試験の終了を決定した中間解析に用いた 550 例、及びその後心血管中央判定委員会による主要 MACE の判定を終了した日 ()年()月()日) までに主要 MACE を発症した 71 例の計 621 例を用いて解析が実施された。その結果、主要評価項目である主要 MACE に関して、本剤群のプラセボ群に対するハザード比及び片側反復信頼区間 (同時被覆確率 : 97.5%) (棄却限界値 2.3263 を用いて算出²²⁾) は 0.962 [0, 1.160] であり、中間解析 (主要 MACE が約 550 例発症時) と同様の結果が認められた (表 13)。主要 MACE の Kaplan-Meier 曲線は図 12 のとおりであった。なお、日本人集団における主要 MACE に関して、本剤群 (n=104) のプラセボ群 (n=105) に対するハザード比及び片側反復信頼区間は 1.195 [0, 4.383] であった。

表 13 主要 MACE 複合評価 (最終解析時 : FAS)

	投与群	
	プラセボ群 (n=2679)	本剤群 (n=2701)
主要 MACE 複合事象を発症した被験者	11.8 (316)	11.3 (305)
心血管イベントに起因する死亡	4.1 (111)	3.3 (89)
非致死性心筋梗塞	6.5 (173)	6.9 (187)
非致死性脳卒中	1.2 (32)	1.1 (29)
CPH モデルの結果 ^{a)}		
ハザード比 (本剤投与群/プラセボ投与群)	—	0.962
片側反復信頼区間 ^{b)}	—	[0, 1.160]

発現割合% (発現例数)

a) Cox の比例ハザードモデル

b) 中間解析 (主要 MACE が約 550 例発症時) において本試験の中止が決定したことから、片側反復信頼区間 (同時被覆確率 : 97.5%) は中間解析 (主要 MACE が約 550 例発症時) と同じ棄却限界値 2.3263 を用いて算出された。

²²⁾ 中間解析 (主要 MACE が約 550 例発症時) において本試験の中止が決定したことから、片側反復信頼区間 (同時被覆確率 : 97.5%) は中間解析 (主要 MACE が約 550 例発症時) と同じ棄却限界値 2.3263 が用いられた。

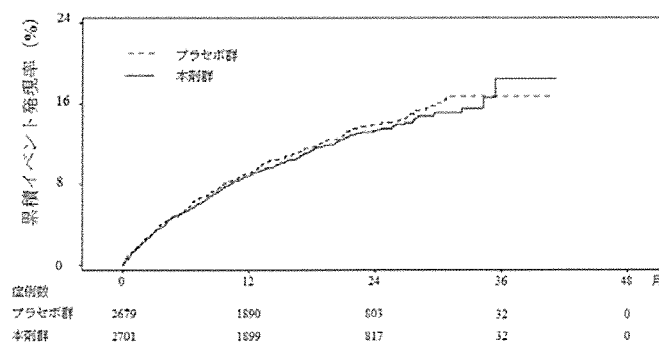


図 12 主要 MACE における Kaplan-Meier 曲線 (最終解析: FAS)

有効性について、ベースラインから試験終了時の HbA1c 変化量 (NGSP 値、調整済み平均値±標準誤差) は、全集団ではプラセボ群 (n=2621) 0.03±0.027%、本剤群 (n=2647) -0.33±0.027%であった。日本人集団では、プラセボ群 (n=104) -0.34±0.099%、本剤群 (n=103) -0.64±0.100%であった。

最終解析における有害事象及び副作用の発現割合は、全集団ではプラセボ群 78.8% (2111/2679 例) 及び 16.8% (451/2679 例)、本剤群 80.0% (2160/2701 例) 及び 18.5% (501/2701 例) であった。日本人集団ではプラセボ群 97.1% (102/105 例) 及び 18.1% (19/105 例)、本剤群 96.2% (100/104 例) 及び 20.2% (21/104 例) であった。全集団におけるいずれかの投与群で 5%を超えて発現した有害事象は、表 14 のとおりであった。

表 14 全集団におけるいずれかの投与群で 5%を超えて発現した有害事象 (FAS)

有害事象名	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (n=2679)	本剤群 (n=2701)	プラセボ群 (n=105)	本剤群 (n=104)
狭心症	7.7 (205)	7.4 (199)	3.8 (4)	9.6 (10)
不安定狭心症	5.4 (144)	4.5 (122)	1.9 (2)	1.0 (1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4.3 (116)	5.2 (140)	4.8 (5)	4.8 (5)
低血糖症	6.5 (173)	6.7 (181)	13.3 (14)	7.7 (8)
腎機能障害	6.7 (179)	7.7 (208)	7.6 (8)	4.8 (5)
高血圧	7.8 (209)	7.3 (198)	5.7 (6)	10.6 (11)
貧血	4.1 (109)	5.2 (140)	1.9 (2)	2.9 (3)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.16.0

死亡例の発現割合は、全集団でプラセボ群 6.5% (173/2679 例)、本剤群 5.7% (153/2701 例) であり、ほとんどは心血管事象に起因する死亡 (プラセボ群 111 例、本剤群 89 例) であった。その他の主な事象は、敗血症 (プラセボ群 5 例、本剤群 3 例) 及び肺炎 (プラセボ群 1 例、本剤群 5 例) であった。重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群 35.5% (952/2679 例)、本剤群 33.6% (907/2701 例) であった。いずれかの投与群で 3%を超えて発現した重篤な有害事象は、不安定狭心症 (プラセボ群 5.3% (142/2679 例)、本剤群 4.3% (117/2701 例))、急性心筋梗塞 (プラセボ群 3.9% (104/2679 例)、本剤群 4.6% (125/2701 例))、狭心症 (プラセボ群 3.1% (83/2679 例)、本剤群 3.2% (86/2701 例)) であった。低血糖症の発現割合はプラセボ群 6.5% (173/2679 例)、本剤群 6.7% (181/2701 例) であった。重篤な低血糖症の発現割合はプラセボ群 0.6% (16/2679 例)、本剤群 0.7% (18/2701 例) であった。日本人集団では、死亡例の発現割合はプラセボ群 1.9% (2/105 例)、本剤群 0.0% (0/104 例)、重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群 50.5% (53/105 例)、本剤群 58.7% (61/104 例) であった。低血糖症の発現割合はプラセボ群 13.3% (14/105 例)、本剤群 7.7% (8/104 例) であった。重篤な低血糖症の発現割合はプラセボ群 1.0% (1/105 例)、本剤群 0.0% (0/104 例) であった。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、単独療法、α-GI 併用療法、TZD 剤併用療法、SU 剤併用療法及び BG 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第 III 相速効型インスリン分泌促進剤併用試験 (OCT-901 試験) 及び第 III 相インスリン製剤併用試験 (CCT-901 試験) により、安全性及び有効性が確認されたこと (「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項を参照) から、本剤は併用薬の種類を問わず 2 型糖尿病治療薬の選択肢の 1 つになり得ると考える。

(2) 有効性について

機構は、以下のように考える。第 III 相速効型インスリン分泌促進剤併用試験 (OCT-901 試験) において HbA1c 低下効果が 52 週間にわたり維持され (図 1)、既承認の効能・効果と比べて有効性に大きな違いはなかった (表 15)。また、第 III 相インスリン製剤併用試験 (CCT-901 試験) において、HbA1c の低下に関する本剤併用群のインスリン単独群に対する優越性が検証され (表 2)、HbA1c 低下効果が 52 週間にわたり維持された (図 2)。

表 15 HbA1c 変化量 (国内長期投与試験) ^{a)}

	OCT-901	CCT-901	OCT-001 ^{b)}	OCT-003 ^{b)}	OCT-004 ^{b)}	OCT-005 ^{b)}	
	速効型インスリン分泌促進剤併用 (n=67)	インスリン併用 (n=90)	単独療法 (n=79)	α-GI 併用 (n=79)	TZD 剤併用 (n=113)	SU 剤併用 (n=103)	BG 剤併用 (n=96)
ベースラインの HbA1c	7.63±0.957	8.03±0.761	7.49±0.994	7.51±0.910	7.49±0.728	8.13±0.782	7.62±0.732
治療期終了時 (投与 52 週時) の HbA1c 変化量	-0.46±0.962	-1.00±0.659	-0.62±0.821	-0.85±0.621	-0.75±0.696	-0.48±0.723	-0.51±0.792

単位: %、平均値±標準偏差

a) 本剤 52 週間投与例

b) 本剤 25 mg 群

さらに、インスリン併用療法について、ベースラインの背景因子による有効性への影響を検討した結果、各サブグループ間で二重盲検期終了時のベースラインからの HbA1c 変化量に大きな違いはなかった (表 16)。

表 16 背景因子別の二重盲検期終了時のベースラインからの HbA1c 変化量 (CCT-901 試験) (FAS)

背景因子	投与群	例数	HbA1c (%)		
			ベースライン	変化量	
ベースラインの空腹時血清 C-ペプチド	1.0 ng/mL 未満	インスリン単独群	18	7.83±0.839	-0.32±0.678
		本剤併用群	21	7.97±0.791	-1.10±0.493
	1.0 ng/mL 以上 2.0 ng/mL 未満	インスリン単独群	50	8.05±0.735	-0.38±0.545
		本剤併用群	49	7.96±0.702	-0.90±0.570
インスリン製剤の種類	混合型	インスリン単独群	72	8.00±0.790	-0.32±0.576
		本剤併用群	72	8.03±0.760	-0.99±0.540
	中間型	インスリン単独群	5	7.76±0.654	-0.30±0.539
		本剤併用群	4	8.03±0.877	-1.05±0.785
持効型溶解	インスリン単独群	12	8.27±0.875	-0.23±0.514	
	本剤併用群	14	8.08±0.797	-0.86±0.583	
インスリン製剤の 1 日用量	平均値未満 ^{a)}	インスリン単独群	48	7.90±0.669	-0.29±0.529
		本剤併用群	44	8.00±0.767	-1.10±0.544
	平均値以上 ^{a)}	インスリン単独群	41	8.17±0.909	-0.33±0.603
		本剤併用群	46	8.07±0.762	-0.85±0.538

平均値±標準偏差

a) インスリン製剤の種類を区別せずにベースラインのインスリン製剤の 1 日用量の平均値 (23.1 単位) が算出された。

以上より、本剤の2型糖尿病に対する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。速効型インスリン分泌促進剤併用療法を検討した OCT-901 試験及びインスリン併用療法を検討した CCT-901 試験と、既承認効能・効果に係る国内長期投与試験における有害事象の発現状況は、表 17 のとおりであった。

表 17 有害事象の発現状況 (国内長期投与試験)

	OCT-901	CCT-901	OCT-001 ^{a)}	OCT-003 ^{a)}	OCT-004 ^{a)}	OCT-005 ^{a)}	
	速効型インスリン分泌促進剤併用 (n=67)	インスリン併用 (n=174)	単独療法 (n=97)	α-GI 併用 (n=105)	TZD 剤併用 (n=165)	SU 剤併用 (n=152)	BG 剤併用 (n=145)
すべての有害事象	57 (85.1) [340.6]	148 (85.1) [498.1]	82 (84.5) [312.3]	82 (78.1) [266.0]	147 (89.1) [346.3]	134 (88.2) [311.0]	114 (78.6) [294.1]
すべての副作用	5 (7.5) [9.9]	48 (27.6) [125.0]	31 (32.0) [51.2]	17 (16.2) [28.3]	42 (25.5) [38.8]	27 (17.8) [32.8]	29 (20.0) [33.5]
重篤な有害事象	6 (9.0) [9.9]	7 (4.0) [5.5]	8 (8.2) [9.8]	7 (6.7) [10.3]	11 (6.7) [8.3]	3 (2.0) [2.3]	5 (3.4) [4.1]
投与中止に至った有害事象	5 (7.5) [8.3]	6 (3.4) [5.5]	11 (11.3) [13.4]	11 (10.5) [14.1]	13 (7.9) [11.8]	8 (5.3) [6.9]	5 (3.4) [4.9]

発現例数 (発現割合%) [100 人年あたりの発現件数]

a) 本剤 25 mg 群

速効型インスリン分泌促進剤併用療法におけるすべての有害事象、すべての副作用、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合について、既承認の効能・効果よりリスクが大きく上昇する傾向はみられなかった。一方、インスリン併用療法では、すべての有害事象及びすべての副作用の 100 人年あたりの発現件数が他の療法と比べて高い傾向がみられたが、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数では大きな違いはなかった。

機構は、OCT-901 試験について、併用された速効型インスリン分泌促進剤の種類及び用量の違い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。OCT-901 試験における速効型インスリン分泌促進剤の種類別及び用量別の有害事象の発現状況は、表 18 のとおりであった。すべての有害事象及びすべての副作用の発現割合はナテグリニド併用例とミチグリニドカルシウム水和物 (以下、「ミチグリニド」) 併用例で同程度であった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合がナテグリニド併用例でミチグリニド併用例より高い傾向がみられたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。ミチグリニドの用量別では例数が少ないため結果の解釈には限界があるが、高用量で発現割合が高くなる傾向はみられなかった。ナテグリニド併用例では 180 mg/日が 1 例のみで、その他の被験者は 270 mg/日であったことから、用量別の検討は困難であった。

表 18 速効型インスリン分泌促進剤の種類及び用量別の有害事象の発現状況 (OCT-901 試験)

	ナテグリニド (n=18)	ミチグリニド			
		全体 (n=49)	30 mg/日未満 (n=20)	30 mg/日 (n=24)	30 mg/日超 (n=5)
すべての有害事象	16 (88.9)	41 (83.7)	19 (95.0)	19 (79.2)	3 (60.0)
すべての副作用	1 (5.6)	4 (8.2)	2 (10.0)	2 (8.3)	0 (0.0)
重篤な有害事象	3 (16.7)	3 (6.1)	2 (10.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	3 (16.7)	2 (4.1)	1 (5.0)	1 (4.2)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)

機構は、CCT-901 試験について、併用されたインスリン製剤の種類及び用量の違い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。表 19 のとおり、中間型では例数が少なく検討が困難であったが、混合型と持効型溶解の間に大きな違いはなかった。また、平均値未満と平均値以上の間に大きな違いはなかった（低血糖症については、「1）低血糖」の項を参照）。

以上のことから、インスリン製剤の種類及び用量の違いが本剤のインスリン併用療法での安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表 19 インスリン製剤の種類及び用量別の有害事象の発現状況（全症例^{a)}：CCT-901 試験）

	インスリン製剤の種類			インスリン製剤の1日用量	
	混合型 (n=140)	中間型 (n=9)	持効型溶解 (n=25)	平均値未満 ^{b)} (n=89)	平均値以上 ^{b)} (n=85)
すべての有害事象	119 (85.0)	7 (77.8)	22 (88.0)	74 (83.1)	74 (87.1)
すべての副作用	41 (29.3)	1 (11.1)	6 (24.0)	27 (30.3)	21 (24.7)
重篤な有害事象	6 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.0)	5 (5.6)	2 (2.4)
投与中止に至った有害事象	4 (2.9)	0 (0.0)	2 (8.0)	5 (5.6)	1 (1.2)

発現例数（発現割合%）

a) 切替症例における非盲検期と継続症例における二重盲検期と非盲検期を併合

b) インスリン製剤の種類を区別せずにベースラインのインスリン製剤の1日用量の平均値（23.1単位）が算出された。

機構は、以下のように考える。OCT-901 試験及び CCT-901 試験成績から、速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法における有害事象の発現状況は、既承認の効能・効果と比べて大きな違いはないことを確認した。したがって、以下の個別の事象等についての検討も踏まえ、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が、臨床試験における検討例数は限られていること等から、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

1) 低血糖

機構は、速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法における低血糖リスクについて、OCT-901 試験及び CCT-901 試験を含む臨床試験成績及び市販後の情報から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内長期投与試験の本剤 25 mg 群における低血糖症の有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの発現件数は、速効型インスリン分泌促進剤併用療法 0.0% (0/67 例) 及び 0.0 件、インスリン併用療法 36.8% (64/174 例) 及び 209.8 件であった。既承認の効能・効果に係る臨床試験においては、単独療法 1.0% (1/97 例) 及び 1.2 件、α-GI 併用療法 1.0% (1/105 例) 及び 1.3 件、TZD 剤併用療法 1.8% (3/165 例) 及び 2.1 件、SU 剤併用療法 5.3% (8/152 例) 及び 9.1 件、BG 剤併用療法 1.4% (2/145 例) 及び 1.6 件であり、インスリン併用療法では既承認の効能・効果と比べて発現割合が高く、100 人年あたりの発現件数も多かった。しかしながら、いずれの臨床試験においてもほとんどの低血糖症の程度は軽度であり、重篤な低血糖症及び投与中止に至った低血糖症は発現しなかった。インスリン併用療法について、CCT-901 試験の二重盲検期における低血糖症の発現割合は、インスリン単独群 22.5% (20/89 例)、本剤併用群 22.2% (20/90 例) と、インスリン単独群と同程度であった。CCT-901 試験における発現時期別の低血糖症の発現割合は表 20 のとおりであり、切替症例と継続症例の間で大きな違いはなく、いずれの投与群でも発現時期に一定の傾向はみられなかった。

表 20 発現時期別の低血糖症の発現状況^{a)} (長期投与時: CCT-901 試験)

発現時期	切替症例 (n=89) ^{b)}	継続症例 (n=90)
1~14 日	10/89 (11.2)	8/90 (8.9)
15~28 日	5/88 (5.7)	9/88 (10.2)
29~56 日	11/87 (12.6)	9/86 (10.5)
57~84 日	9/86 (10.5)	6/85 (7.1)
85~112 日	12/84 (14.3)	6/85 (7.1)
113~140 日	8/83 (9.6)	7/84 (8.3)
141~168 日	13/83 (15.7)	6/83 (7.2)
169~252 日	15/83 (18.1)	15/83 (18.1)
253~336 日	17/83 (20.5)	9/83 (10.8)
337 日以上	5/82 (6.1)	5/82 (6.1)

発現例数/解析対象例数 (発現割合%)

a) 同一被験者において複数回発現した場合、該当する発現時期においてそれぞれ 1 例として集計。解析対象例数は、当該時期以降に治験薬が投与された、又は当該時期以降に事象が発現した例数。

b) 1~84 日はプラセボ、85 日以降は本剤が投与された。

さらに、ベースラインのインスリン製剤の種類別及び 1 日用量別の低血糖症の発現割合を検討した。ベースラインのインスリン製剤の種類別の発現割合については、中間型は例数が少なく検討が困難であったが、混合型と持効型溶解の間に発現状況の大きな違いはなかった。二重盲検期において、本剤併用群ではインスリン単独群と比べて、インスリン製剤の 1 日用量が平均値未満のサブグループでは平均値以上のサブグループよりも発現割合が高い傾向がみられたが、非盲検期を含めた全症例においてはサブグループ間で大きな違いはなかった (表 21)。

表 21 インスリン製剤の種類及び用量別の低血糖症の発現状況 (CCT-901 試験)

		二重盲検期		全症例 ^{a)}
		インスリン単独群	本剤併用群	
インスリン製剤の種類	混合型	18/72 (25.0)	17/72 (23.6)	54/140 (38.6)
	中間型	0/5 (0.0)	0/4 (0.0)	1/9 (11.1)
	持効型溶解	2/12 (16.7)	3/14 (21.4)	9/25 (36.0)
インスリン製剤の 1 日用量	平均値未満 ^{b)}	11/48 (22.9)	15/44 (34.1)	34/89 (38.2)
	平均値以上 ^{b)}	9/41 (22.0)	5/46 (10.9)	30/85 (35.3)

発現例数/解析対象例数 (発現割合%)

a) 切替症例における非盲検期と継続症例における二重盲検期と非盲検期を併合

b) インスリン製剤の種類を区別せずにベースラインのインスリン製剤の 1 日用量の平均値 (23.1 単位) が算出された。

製造販売後調査²³⁾における低血糖症の発現割合は、速効型インスリン分泌促進剤併用療法 1.45% (2/138 例)、インスリン併用療法 3.70% (1/27 例) であった。既承認の単独療法で 0.09% (4/4477 例)、 α -GI 併用療法で 0.24% (4/1652 例)、TZD 剤併用療法で 0.64% (8/1257 例)、SU 剤併用療法で 0.57% (13/2283 例)、BG 剤併用療法で 0.38% (6/1565 例) であった。自発報告では、54 件の低血糖症関連事象²⁴⁾の報告のうち、速効型インスリン分泌促進剤併用例では 3 件、インスリン併用例では 2 件の報告があり、速効型インスリン分泌促進剤併用例、インスリン併用例の各 1 件は重篤であった。

以上より、既承認の効能・効果と比べて、速効型インスリン分泌促進剤併用療法については低血糖症の発現リスクが高い傾向はみられなかった。一方、インスリン併用療法は低血糖症の発現リスクが他の療法と比べて高い傾向がみられたことから、本剤とインスリン併用時の低血糖リスクについては、添付文書等において適切な注意喚起を行う。

²³⁾ 5 つの特定使用成績調査 (単独投与及び α -GI 併用、TZD 剤併用、SU 剤併用、BG 剤併用、軽症 2 型糖尿病) の併合結果 (年 月 ~ 年 月)

²⁴⁾ 低血糖症、新生児低血糖症、無自覚性低血糖、低血糖昏睡、低血糖性脳症、低血糖ショック、低血糖性痙攣、低血糖性意識消失

機構は、以下のように考える。OCT-901 試験の成績から、速効型インスリン分泌促進剤併用療法では既承認の効能・効果と比べて低血糖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。インスリン併用療法については、CCT-901 試験の成績から、既承認の効能・効果と比べて発現割合が高かったものの、二重盲検期では、本剤併用群でインスリン単独群と比べて大きく上昇する傾向がみられないことを確認した。ただし、二重盲検期の本剤併用群において、インスリン製剤の1日用量が平均値未満のサブグループにおいて低血糖症の発現割合が高い傾向が認められたことから、インスリン製剤の用量にかかわらず本剤とインスリン製剤の併用において低血糖の発現に注意する必要があると考える。以上の点に加え、市販後に重篤な低血糖症関連事象が報告されていることも含め、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リスクは許容可能と考える。

2) 皮膚障害関連及び過敏症の有害事象

申請者は、以下のように説明している。国内長期投与試験の25 mg 群におけるSOC「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合及び100人年あたりの発現件数は、速効型インスリン分泌促進剤併用療法13.4% (9/67例) 及び14.9件、インスリン併用療法14.4% (25/174例) 及び22.5件であった。既承認の効能・効果に係る臨床試験においては、単独療法10.3% (10/97例) 及び18.3件、 α -GI併用療法7.6% (8/105例) 及び10.3件、TZD剤併用療法13.9% (23/165例) 及び20.1件、SU剤併用療法9.9% (15/152例) 及び13.0件、BG剤併用療法10.3% (15/145例) 及び15.5件であった。

過敏症²⁵の有害事象の発現割合は、速効型インスリン分泌促進剤併用療法1.5% (1/67例)、インスリン併用療法1.7% (3/174例) であった。既承認の効能・効果に係る臨床試験においては、単独療法0.0% (0/97例)、 α -GI併用療法0.0% (0/105例)、TZD剤併用療法、1.2% (2/165例)、SU剤併用療法3.3% (5/152例)、BG剤併用療法1.4% (2/145例) であった。重篤な有害事象はいずれの国内長期投与試験でも発現しなかった。

製造販売後調査²³におけるSOC「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合は、速効型インスリン分泌促進剤併用療法0.72% (1/138例)、インスリン併用療法0.00% (0/27例) であった。既承認の単独療法で0.45% (20/4477例)、 α -GI併用療法で0.42% (7/1652例)、TZD剤併用療法で0.32% (4/1257例)、SU剤併用療法で0.57% (13/2283例)、BG剤併用療法で0.83% (13/1565例) であった。過敏症については、速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法では発現しなかった。速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法では、既承認の効能・効果と比べて発現状況に大きな違いはないものの、総投与例数が既承認の効能・効果と比べて少ないため結果の解釈に限界があると考えられる。

以上、速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法におけるSOC「皮膚および皮下組織障害」及び過敏症に関する安全性は、既承認の効能・効果と比べて大きな違いはないと考える。

機構は、臨床試験成績等から、速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法における皮膚障害関連及び過敏症の有害事象の発現状況について、既承認の効能・効果と比べて大きな違いはないことを確認した。

²⁵ SMQ (Standardised MedDRA Queries : MedDRA 標準検索式) における重症皮膚副作用、血管浮腫及びアナフィラキシー反応の狭域検索に該当する事象

3) 心血管系リスク

機構は、速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法における心血管系リスクについて、OCT-901 試験及び CCT-901 試験を含む臨床試験成績及び市販後の情報に基づいて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内長期投与試験の本剤 25 mg 群における心血管系有害事象²⁶の発現割合は、速効型インスリン分泌促進剤併用療法 4.5 % (3/67 例)、インスリン併用療法 2.9 % (5/174 例) であった。既承認の効能・効果に係る臨床試験においては、単独療法 10.3 % (10/97 例)、 α -GI 併用療法 4.8 % (5/105 例)、TZD 剤併用療法 12.1 % (20/165 例)、SU 剤併用療法 4.6 % (7/152 例)、BG 剤併用療法 2.8 % (4/145 例) であった。重篤な心血管系有害事象は、速効型インスリン分泌促進剤併用療法で 1 例 (心筋梗塞)、インスリン併用療法で 1 例 (急性心筋梗塞)、単独療法で 2 例 (脳梗塞、心筋梗塞)、 α -GI 併用療法で 1 例 (一過性脳虚血発作)、TZD 剤併用療法で 1 例 (心筋梗塞) に認められたが、脳梗塞及び一過性脳虚血発作以外は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)、脂質パラメータ (総コレステロール、LDL コレステロール及び HDL コレステロール) 及び体重については、ベースライン (観察期終了時) からの変化量は、各併用療法と単独療法で大きな違いはなく (表 22)、変化量の推移においても大きな違いはなかった。バイタルサインに関連する有害事象については、速効型インスリン分泌促進剤併用療法で体重増加 (1 例)、インスリン併用療法で血圧上昇及び体重増加 (各 1 例) が認められた。既承認の効能・効果に係る臨床試験においては、 α -GI 併用療法で血圧上昇 (1 例)、TZD 剤併用療法で血圧上昇 (6 例) 及び体重増加 (1 例)、BG 剤併用療法で血圧上昇 (4 例) が認められており、速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法と既承認の効能・効果との間で発現状況に大きな違いはなかった。脂質パラメータに関連する有害事象については、速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法では発現せず、既承認の効能・効果については、 α -GI 併用療法で低比重リポ蛋白増加 (1 例)、SU 剤併用療法で血中コレステロール増加及び低比重リポ蛋白増加 (各 1 例) が認められた。

²⁶ 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

表 22 ベースライン（観察期終了時）から治療期終了時（投与 52 週時）までの変化量（国内長期投与試験）

評価項目	OCT-901	CCT-901	OCT-001 ^{a)}	OCT-003 ^{a)}	OCT-004 ^{a)}	OCT-005 ^{a)}	
	速効型インスリン分泌促進剤併用	インスリン併用	単独療法	α-GI 併用	TZD 剤併用	SU 剤併用	BG 剤併用
収縮期血圧 (mmHg)	2.1±13.63 (57)	1.5±14.71 (82)	-2.0±14.66 (62)	-3.2±14.83 (48)	-0.5±12.74 (100)	1.1±10.46 (89)	-2.8±14.34 (83)
拡張期血圧 (mmHg)	-0.2±10.29 (57)	0.3±9.47 (82)	-1.7±8.75 (62)	-1.5±8.60 (48)	-1.1±8.21 (100)	-0.7±6.81 (89)	-1.7±8.81 (83)
脈拍 (拍/分)	-1.3±8.87 (57)	-0.3±9.14 (82)	-0.5±7.93 (62)	-0.4±9.01 (48)	0.8±9.59 (100)	0.4±8.67 (89)	-0.6±8.66 (83)
総コレステロール (mg/dL)	-5.9±33.85 (57)	-5.0±22.67 (82)	0.2±28.00 (63)	-11.3±32.83 (50)	-9.4±23.68 (101)	-1.0±28.10 (90)	-0.4±21.86 (83)
LDL コレステロール (mg/dL)	-4.3±32.24 (57)	-0.9±20.31 (82)	-0.7±24.28 (63)	-8.8±26.43 (50)	-6.6±20.79 (101)	-1.6±24.52 (90)	-1.2±18.82 (83)
HDL コレステロール (mg/dL)	1.7±9.33 (57)	-2.6±7.44 (82)	-3.0±7.73 (63)	-2.8±9.49 (50)	-4.8±8.32 (101)	-3.8±8.74 (90)	-2.4±6.72 (83)
体重 ^{b)} (kg)	0.34±2.232 (67)	0.40±1.923 (174)	0.15±3.072 (96)	-0.25±2.072 (105)	1.30±2.031 (165)	0.55±1.723 (152)	0.00±1.854 (145)

平均値±標準偏差（例数）

a) 本剤 25 mg 群

b) 体重は、治療期終了時（投与 52 週時 LOCF）データ

心電図所見については、国内長期投与試験における各療法で、心電図異常²⁷⁾の発現状況に大きな違いはなかった。心電図異常を指摘された被験者において、心電図変化に関する有害事象は、速効型インスリン分泌促進剤併用療法で 2 例（心室性期外収縮、上室性期外収縮）、単独療法で 2 例（右脚ブロック、心筋梗塞）、α-GI 併用療法で 3 例（心房細動、心筋虚血、心室性期外収縮）、TZD 剤併用療法で 1 例（心房細動）、SU 剤併用療法で 2 例（心室性期外収縮）、BG 剤併用療法で 3 例（心室性期外収縮、右脚ブロック、心電図異常 Q 波）に認められた。単独療法の心筋梗塞の 1 例は重篤な有害事象と判断され、速効型インスリン分泌促進剤併用療法では、心電図異常を指摘されなかった被験者 1 例に発現した心筋梗塞が重篤な有害事象と判断されたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。なお、インスリン併用療法では、心電図変化に関する有害事象は発現しなかった。

製造販売後調査²³⁾における心血管系有害事象は、速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法では発現しなかった。既承認の単独療法で 0.34 %（15/4477 例）、α-GI 併用療法で 0.48 %（8/1652 例）、TZD 剤併用療法で 0.48 %（6/1257 例）、SU 剤併用療法で 0.39 %（9/2283 例）、BG 剤併用療法で 0.77 %（12/1565 例）であった。速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法では、既承認の効能・効果と比べて心血管系有害事象の発現状況に大きな違いはないものの、総投与例数が既承認の効能・効果と比べて少ないため結果の解釈に限界があると考えられる。

また、EXAMINE 試験において、心血管イベントに起因する死亡、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中イベントの発生リスクについて、本剤群のプラセボ群に対する非劣性が示された。

以上、速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法において心血管イベントの発現リスクを増加させる可能性は低いと考える。

機構は、速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法では、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、既承

²⁷⁾ ベースラインの心電図判定結果が「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」であり、投与 12 週目、24 週目、36 週目及び 52 週目の判定結果が「異常かつ臨床的に問題あり」であった場合

認の効能・効果と比べて心血管系リスクの明らかな上昇は認められないこと、EXAMINE 試験において本剤投与による心血管イベントの発現リスクの増加は認められないことを確認した。

4) 胃腸障害（膵炎を含む）

申請者は、以下のように説明している。国内長期投与試験の 25 mg 群における SOC「胃腸障害」の有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの発現件数は、速効型インスリン分泌促進剤併用療法 34.3% (23/67 例) 及び 47.9 件、インスリン併用療法 13.8% (24/174 例) 及び 22.5 件であった。既承認の効能・効果に係る臨床試験においては、単独療法 26.8% (26/97 例) 及び 37.8 件、 α -GI 併用療法 16.2% (17/105 例) 及び 29.6 件、TZD 剤併用療法 26.7% (44/165 例) 及び 38.8 件、SU 剤併用療法 22.4% (34/152 例) 及び 38.1 件、BG 剤併用療法 25.5% (37/145 例) 及び 36.8 件であった。SOC「胃腸障害」の副作用の発現割合及び 100 人年あたりの発現件数は、速効型インスリン分泌促進剤併用療法 1.5% (1/67 例) 及び 3.3 件、インスリン併用療法 1.7% (3/174 例) 及び 2.0 件であった。既承認の効能・効果に係る臨床試験においては、単独療法 11.3% (11/97 例) 及び 14.6 件、 α -GI 併用療法 3.8% (4/105 例) 及び 5.1 件、TZD 剤併用療法 3.0% (5/165 例) 及び 4.2 件、SU 剤併用療法 5.3% (8/152 例) 及び 6.9 件、BG 剤併用療法 4.8% (7/145 例) 及び 6.5 件であった。

急性膵炎²⁸については、速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法では発現せず、単独療法で 1 例に認められたのみで、本剤との因果関係は否定された。

製造販売後調査²³における SOC「胃腸障害」の有害事象の発現割合は、速効型インスリン分泌促進剤併用療法 2.90% (4/138 例)、インスリン併用療法 7.41% (2/27 例) であった。既承認の単独療法で 0.78% (35/4477 例)、 α -GI 併用療法で 1.33% (22/1652 例)、TZD 剤併用療法で 0.88% (11/1257 例)、SU 剤併用療法で 1.36% (31/2283 例)、BG 剤併用療法で 1.53% (24/1565 例) であった。速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法では、既承認の効能・効果と比べて発現状況に大きな違いはないものの、総投与例数が既承認の効能・効果と比べて少ないため結果の解釈に限界があると考えられる。

以上、速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法における SOC「胃腸障害」に関する安全性について、既承認の効能・効果と比べて大きな違いはないと考える。

機構は、臨床試験成績等から、速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法における胃腸障害の有害事象の発現状況について、既承認の効能・効果と比べて大きな違いはないことを確認した。

5) 腫瘍発生

申請者は、以下のように説明している。国内長期投与試験の 25 mg 群における 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剤併用療法 3.0% (2/67 例)、インスリン併用療法 2.3% (4/174 例) であった。既承認の効能・効果に係る臨床試験においては、単独療法 1.0% (1/97 例)、 α -GI 併用療法 2.9% (3/105 例)、TZD 剤併用療法 2.4% (4/165 例)、SU 剤併用療法 0.7% (1/152 例)、BG 剤併用療法 1.4% (2/145 例) であった。

²⁸ SMQ における「急性膵炎」の狭域検索に該当する事象

製造販売後調査²³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剤併用療法0.72%（1/138例）、インスリン併用療法7.41%（2/27例）であった。既承認の単独療法で0.42%（19/4477例）、 α -GI併用療法で0.36%（6/1652例）、TZD剤併用療法で0.48%（6/1257例）、SU剤併用療法で0.53%（12/2283例）、BG剤併用療法で0.77%（12/1565例）であった。インスリン併用療法では他の療法と比べて発現割合が高かったが、インスリン併用療法での総投与例数が非常に少ないことに起因すると考えられた。

以上、速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法における腫瘍発生に関する安全性について、既承認の効能・効果と比べて大きな違いはないと考える。

機構は、臨床試験成績から、速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法では、既承認の効能・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ことを確認した。

(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OCT-901試験が実施され、速効型インスリン分泌促進剤併用療法における長期投与時の安全性及び有効性が確認されたことから、既承認の単独療法、 α -GI併用療法、TZD剤併用療法、SU剤併用療法及びBG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。また、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。本剤については、国内において第III相インスリン製剤併用試験が実施され、本剤とインスリン製剤との併用療法における安全性及び有効性が確認されたことから、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、既承認の用法・用量で実施されたOCT-901試験及びCCT-901試験の結果、速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法における長期投与時の安全性及び有効性が確認できたことから、本申請において、既承認の用法・用量を変更する必要はないと考える。

(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速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内長期投与試験における腎機能障害の有無別（無し：クレアチニンクリアランス（以下、「Ccr」） ≥ 80 mL/min、有り：Ccr < 80 mL/min）の有害事象の発現状況は表23のとおりであった。

腎機能障害有り及び腎機能障害無しのいずれのサブグループにおいても、OCT-901 試験及び CCT-901 試験におけるすべての有害事象、すべての副作用、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、既承認の効能・効果に係る臨床試験と比べて大きな違いはなかった。サブグループ間の比較では、腎機能障害有りのサブグループでは腎機能障害無しのサブグループと比べて、OCT-901 試験ではすべての副作用及び重篤な有害事象の発現割合が高い傾向がみられ、CCT-901 試験ではすべての副作用の発現割合が高い傾向がみられた。低血糖症については、CCT-901 試験では、いずれのサブグループにおいても既承認の効能・効果に係る臨床試験と比べて発現割合が高く、サブグループ間の比較では、腎機能障害有りのサブグループでは腎機能障害無しのサブグループと比べて発現割合が高い傾向がみられた。

以上より、速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法の安全性について、既承認の効能・効果と比べて腎機能障害の有無により大きな違いはなく、腎機能障害が安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表 23 腎機能障害の有無別^{a)}の有害事象の発現状況 (国内長期投与試験)

	腎機能障害の有無 ^{a)}	OCT-901	CCT-901	OCT-001 ^{b)}	OCT-003 ^{b)}	OCT-004 ^{b)}	OCT-005 ^{b)}	
		速効型インスリン分泌促進剤併用 (n=67)	インスリン併用 (n=174)	単独療法 (n=97)	α-GI併用 (n=105)	TZD剤併用 (n=165)	SU剤併用 (n=152)	BG剤併用 (n=145)
すべての有害事象	有り	11/15 (73.3)	71/81 (87.7)	21/24 (87.5)	27/38 (71.1)	34/40 (85.0)	28/35 (80.0)	9/12 (75.0)
	無し	46/52 (88.5)	77/93 (82.8)	61/73 (83.6)	55/67 (82.1)	113/125 (90.4)	106/117 (90.6)	105/133 (78.9)
すべての副作用	有り	2/15 (13.3)	29/81 (35.8)	8/24 (33.3)	8/38 (21.1)	12/40 (30.0)	6/35 (17.1)	2/12 (16.7)
	無し	3/52 (5.8)	19/93 (20.4)	23/73 (31.5)	9/67 (13.4)	30/125 (24.0)	21/117 (17.9)	27/133 (20.3)
重篤な有害事象	有り	2/15 (13.3)	3/81 (3.7)	1/24 (4.2)	5/38 (13.2)	5/40 (12.5)	0/35 (0.0)	1/12 (8.3)
	無し	4/52 (7.7)	4/93 (4.3)	7/73 (9.6)	2/67 (3.0)	6/125 (4.8)	3/117 (2.6)	4/133 (3.0)
投与中止に至った有害事象	有り	0/15 (0.0)	3/81 (3.7)	4/24 (16.7)	7/38 (18.4)	7/40 (17.5)	0/35 (0.0)	0/12 (0.0)
	無し	5/52 (9.6)	3/93 (3.2)	7/73 (9.6)	4/67 (6.0)	6/125 (4.8)	8/117 (6.8)	5/133 (3.8)
低血糖症	有り	0/15 (0.0)	34/81 (42.0)	0/24 (0.0)	1/38 (2.6)	2/40 (5.0)	3/35 (8.6)	0/12 (0.0)
	無し	0/52 (0.0)	30/93 (32.3)	1/73 (1.4)	0/67 (0.0)	1/125 (0.8)	5/117 (4.3)	2/133 (1.5)

発現例数/解析対象例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.16.0

a) Cockcroft-Gault 式による腎機能障害分類 (無し: Ccr \geq 80 mL/min、有り: Ccr< 80 mL/min と定義)

b) 本剤 25 mg 群

機構は、以下のように考える。速効型インスリン分泌促進剤併用療法において、腎機能障害無しのサブグループと比べて腎機能障害有りのサブグループでリスクが特に上昇する傾向は認められていないことを確認した。一方、インスリン併用療法では、腎機能障害有りのサブグループにおいて腎機能障害無しのサブグループよりも低血糖症の発現割合がやや高い傾向が認められていることに留意する必要があると考える。なお、Ccr 50 mL/min未満の腎機能障害患者における検討例数²⁹が限られており、特に重度の腎機能障害患者については検討されていないことも含め、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速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法の安全性について説明を求めた。

²⁹ OCT-901 試験: 5/67 例、CCT-901 試験: 11/174 例

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は表24のとおりであった。

肝機能障害有り及び肝機能障害無しのいずれのサブグループにおいても、OCT-901試験及びCCT-901試験におけるすべての有害事象、すべての副作用、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、既承認の効能・効果に係る臨床試験と比べて大きな違いはなかった。サブグループ間の比較では、OCT-901試験において、肝機能障害有りのサブグループで肝機能障害無しのサブグループよりすべての有害事象の発現割合が高かったが、副作用、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合はサブグループ間で同程度であった。CCT-901試験では肝機能障害有りのサブグループで発現割合が高くなる傾向はみられなかった。低血糖症については、CCT-901試験では、いずれのサブグループにおいても既承認の効能・効果に係る臨床試験と比べて発現割合が高かったが、肝機能障害有りのサブグループで肝機能障害無しのサブグループより発現割合が高くなる傾向はみられなかった。

以上より、速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法の安全性について、既承認の効能・効果と比べて肝機能障害の有無により大きな違いはなく、肝機能障害が安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表24 肝機能障害の有無別^{a)}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 ^{a)}	OCT-901	CCT-901	OCT-001 ^{b)}	OCT-003 ^{b)}	OCT-004 ^{b)}	OCT-005 ^{b)}	
		速効型インスリン分泌促進剤併用 (n=67)	インスリン併用 (n=174)	単独療法 (n=97)	α-GI併用 (n=105)	TZD剤併用 (n=165)	SU剤併用 (n=152)	BG剤併用 (n=145)
すべての有害事象	有り	25/27 (92.6)	19/24 (79.2)	31/36 (86.1)	33/38 (86.8)	40/44 (90.9)	53/59 (89.8)	41/54 (75.9)
	無し	32/40 (80.0)	129/150 (86.0)	51/61 (83.6)	49/67 (73.1)	107/121 (88.4)	81/93 (87.1)	73/91 (80.2)
すべての副作用	有り	2/27 (7.4)	2/24 (8.3)	12/36 (33.3)	5/38 (13.2)	11/44 (25.0)	9/59 (15.3)	13/54 (24.1)
	無し	3/40 (7.5)	46/150 (30.7)	19/61 (31.1)	12/67 (17.9)	31/121 (25.6)	18/93 (19.4)	16/91 (17.6)
重篤な有害事象	有り	3/27 (11.1)	0/24 (0.0)	1/36 (2.8)	3/38 (7.9)	4/44 (9.1)	1/59 (1.7)	2/54 (3.7)
	無し	3/40 (7.5)	7/150 (4.7)	7/61 (11.5)	4/67 (6.0)	7/121 (5.8)	2/93 (2.2)	3/91 (3.3)
投与中止に至った有害事象	有り	2/27 (7.4)	0/24 (0.0)	1/36 (2.8)	3/38 (7.9)	4/44 (9.1)	2/59 (3.4)	1/54 (1.9)
	無し	3/40 (7.5)	6/150 (4.0)	10/61 (16.4)	8/67 (11.9)	9/121 (7.4)	6/93 (6.5)	4/91 (4.4)
低血糖症	有り	0/27 (0.0)	5/24 (20.8)	0/36 (0.0)	0/38 (0.0)	1/44 (2.3)	3/59 (5.1)	2/54 (3.7)
	無し	0/40 (0.0)	59/150 (39.3)	1/61 (1.6)	1/67 (1.5)	2/121 (1.7)	5/93 (5.4)	0/91 (0.0)

発現例数/解析対象例数（発現割合%）、MedDRA/J ver.16.0

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) 本剤25 mg群

機構は、以下のように考える。既承認の効能・効果と同様に、速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法のいずれにおいても、肝機能障害無しのサブグループと比べて肝機能障害有りのサブグループでリスクが特に上昇する傾向は認められていないことを確認した。なお、肝機能障害患者における検討例数が限られていること等から、製造販売後調査において引き続き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、高齢者における速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。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25のとおりであった。

65歳未満と65歳以上のいずれのサブグループにおいても、OCT-901試験及びCCT-901試験におけるすべての有害事象、すべての副作用、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、既承認の効能・効果に係る臨床試験と比べて大きな違いはなかった。OCT-901試験及びCCT-901試験のいずれにおいても、サブグループ間で発現割合に大きな違いはなかった。低血糖症については、CCT-901試験では、いずれのサブグループにおいても既承認の効能・効果に係る臨床試験と比べて発現割合が高かったが、65歳以上のサブグループで65歳未満のサブグループより発現割合が高くなる傾向はみられなかった。

以上より、高齢者における速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法の安全性について、既承認の効能・効果と比べて高齢者・非高齢者により大きな違いはなく、年齢が安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表25 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)	OCT-901	CCT-901	OCT-001 ^{a)}	OCT-003 ^{a)}	OCT-004 ^{a)}	OCT-005 ^{a)}	
		速効型インスリン分泌促進剤併用 (n=67)	インスリン併用 (n=174)	単独療法 (n=97)	α-GI併用 (n=105)	TZD剤併用 (n=165)	SU剤併用 (n=152)	BG剤併用 (n=145)
すべての有害事象	<65	30/37 (81.1)	81/99 (81.8)	52/64 (81.3)	43/53 (81.1)	91/103 (88.3)	94/105 (89.5)	114/145 (78.6)
	65≤	27/30 (90.0)	67/75 (89.3)	30/33 (90.9)	39/52 (75.0)	56/62 (90.3)	40/47 (85.1)	—
すべての副作用	<65	3/37 (8.1)	26/99 (26.3)	21/64 (32.8)	8/53 (15.1)	24/103 (23.3)	15/105 (14.3)	29/145 (20.0)
	65≤	2/30 (6.7)	22/75 (29.3)	10/33 (33.3)	9/52 (17.3)	18/62 (29.0)	12/47 (25.5)	—
重篤な有害事象	<65	4/37 (10.8)	4/99 (4.0)	5/64 (7.8)	2/53 (3.8)	4/103 (3.9)	3/105 (2.9)	5/145 (3.4)
	65≤	2/30 (6.7)	3/75 (4.0)	3/33 (9.1)	5/52 (9.6)	7/62 (11.3)	0/47 (0.0)	—
投与中止に至った有害事象	<65	2/37 (5.4)	4/99 (4.0)	6/64 (9.4)	4/53 (7.5)	6/103 (5.8)	6/105 (5.7)	5/145 (3.4)
	65≤	3/30 (10.0)	2/75 (2.7)	5/33 (15.2)	7/52 (13.5)	7/62 (11.3)	2/47 (4.3)	—
低血糖症	<65	0/37 (0.0)	34/99 (34.3)	0/64 (0.0)	0/53 (0.0)	2/103 (1.9)	5/105 (4.8)	2/145 (1.4)
	65≤	0/30 (0.0)	30/75 (40.0)	1/33 (3.0)	1/52 (1.9)	1/62 (1.6)	3/47 (6.4)	—

発現例数/解析対象例数（発現割合%）、MedDRA/J ver.16.0

a) 本剤25 mg群

機構は、以下のように考える。既承認の効能・効果（65歳以上の患者を組入れなかったBG剤併用療法を除く）と同様に、速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法のいずれにおいても、65歳未満のサブグループと比べて65歳以上のサブグループでリスクが特に上昇する傾向は認められていないことを確認した。なお、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) 製造販売後の検討事項について

申請者は、既存の特定使用成績調査³⁰⁾の調査対象とされていなかった2型糖尿病患者（食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等を使用しても十分な効果が得られない患者）に対する本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的として、特定使用成績調査（目標症例数1000例、観察期間12ヵ月）の実施を予定している。

機構は、低血糖、皮膚障害関連及び過敏症の有害事象、心血管系リスク、胃腸障害（膵炎を含む）、腫瘍発生等の安全性に係る情報の収集に加え、併用する経口血糖降下薬及びインスリン製剤の用量・種類

³⁰⁾ 5つの特定使用成績調査（単独投与及びα-GI併用、TZD剤併用、SU剤併用、BG剤併用、軽症2型糖尿病）

の違いによる安全性への影響、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等に関して情報収集する必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の2型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。なお、低血糖、皮膚障害関連及び過敏症の有害事象、心血管系リスク、胃腸障害（膵炎を含む）、腫瘍発生、併用する経口血糖降下薬及びインスリン製剤の用量・種類の違いによる安全性への影響、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等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 4 月 1 日

I. 申請品目

〔販売名〕	ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg
〔一般名〕	アログリプチン安息香酸塩
〔申請者名〕	武田薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 8 月 27 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性及び安全性について

機構は、以下のように考えた。第 III 相速効型インスリン分泌促進剤併用試験（OCT-901 試験）において HbA1c 低下効果が 52 週間にわたり維持され、既承認の効能・効果と比べて有効性に大きな違いはないことを確認した。また、第 III 相インスリン製剤併用試験（CCT-901 試験）において、HbA1c の低下に関する本剤併用群のインスリン単独群に対する優越性が検証され、HbA1c 低下効果が 52 週間にわたり維持されていることを確認した。以上から、既承認の効能・効果を含めて、2 型糖尿病に対する有効性は確認されたと考えた。また、安全性について、OCT-901 試験及び CCT-901 試験成績から、速効型インスリン分泌促進剤併用療法及びインスリン併用療法における有害事象の発現状況は、既承認の効能・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。しかしながら、臨床試験における検討例数は限られていること等から、各併用療法の安全性に関して、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された（製造販売後調査については「(3) 医薬品リスク管理計画（案）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」）に基づき OCT-901 試験が実施され、速効型インスリン分泌促進剤併用療法における長期投与時の安全性及び有効性が確認されたことから、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。また、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。本剤については、CCT-901 試験が実施され、本剤とインスリン製剤との併用療法における安全性及び有効性が確認されたことから、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。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(3) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「（7）製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- ・ 肝機能障害・黄疸
- ・ 横紋筋融解症
- ・ 腸閉塞
- ・ 間質性肺炎
- ・ 併用する経口血糖降下薬及びインスリン製剤の用量・種類の違いによる安全性への影響

機構は、以上の点について申請者に対応を求めたところ、申請者から以下の医薬品リスク管理計画（表 26、表 27）及び特定使用成績調査計画の骨子（案）（表 28）が示され、それらの内容に問題がないことを確認した。

表 26 医薬品リスク管理計画における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 低血糖 ・ 急性膵炎 ・ 肝機能障害・黄疸 ・ 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑を含む重症皮膚障害 ・ 横紋筋融解症 ・ 腸閉塞 ・ 間質性肺炎 ・ 血管浮腫 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 感染症 ・ 悪性腫瘍 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎機能障害患者への投与時の安全性 ・ 肝機能障害患者への投与時の安全性 ・ 高齢者への投与時の安全性 ・ 心血管系リスクへの影響
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下における長期投与時の有効性 		

表 27 医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査（速効型インスリン分泌促進剤及びインスリン製剤等との併用） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者向け資材の作成及び提供

表 28 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	既存の特定使用成績調査 ^{a)} において対象としていなかった血糖降下薬（速効型インスリン分泌促進剤及びインスリン製剤等）との併用における安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	2 型糖尿病患者
観察期間	12 ヶ月間
予定症例数	1000 例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬の投与状況、食事及び運動療法の遵守状況、有効性評価（HbA1c 等）、安全性評価（低血糖、急性膵炎、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑を含む重症皮膚障害、心血管系リスク、その他の有害事象等）

a) 5 つの特定使用成績調査（単独投与及び α-GI 併用、TZD 剤併用、SU 剤併用、BG 剤併用、軽症 2 型糖尿病）

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、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

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、成人にはアログリプチンとして 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。 (変更なし)