

## 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]	①グラクティブ錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg ②ジャヌビア錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg ③グラクティブ錠 12.5 mg ④ジャヌビア錠 12.5 mg
[一般名]	シタグリプチンリン酸塩水和物
[申請者名]	①③小野薬品工業株式会社 ②④MSD 株式会社
[申請年月日]	①②平成25年8月13日 ③④平成25年9月19日
[剤形・含量]	1錠中に、シタグリプチンリン酸塩水和物をシタグリプチンとして 12.5 mg、25 mg、50 mg 又は 100 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]           ①グラクティブ錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg  
                      ②ジャヌビア錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg  
                      ③グラクティブ錠 12.5 mg  
                      ④ジャヌビア錠 12.5 mg
- [一 般 名]           シタグリプチンリン酸塩水和物
- [申 請 者 名]       ①③小野薬品工業株式会社  
                      ②④MSD 株式会社
- [申請年月日]       ①②平成 25 年 8 月 13 日  
                      ③④平成 25 年 9 月 19 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、膵炎及び膵癌、腫瘍発生における安全性、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、成人にはシタグリプチンとして 50 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 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。

(変更なし)

## 審査報告 (1)

平成 26 年 2 月 17 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	①グラクティブ錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg ②ジャヌビア錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg ③グラクティブ錠 12.5 mg ④ジャヌビア錠 12.5 mg
[一 般 名]	シタグリプチンリン酸塩水和物
[申 請 者 名]	①③小野薬品工業株式会社 ②④MSD 株式会社
[申請年月日]	①②平成 25 年 8 月 13 日 ③④平成 25 年 9 月 19 日
[剤形・含量]	1 錠中に、シタグリプチンリン酸塩水和物をシタグリプチンとして 12.5 mg、25 mg、50 mg 又は 100 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> <u>④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用</u> <u>⑤食事療法、運動療法に加えて <math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤を使用</u> <u>⑥食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用</u> <p style="text-align: right;">(下線部削除<sup>1</sup>)</p>
[申請時用法・用量]	通常、成人にはシタグリプチンとして 50 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 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。 <p style="text-align: right;">(変更なし)</p>

### 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

グラクティブ錠及びジャヌビア錠は、Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.により開発さ

<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。

れたジペプチジルペプチダーゼ-4 (Dipeptidyl peptidase-4、以下、「DPP-4」) 阻害薬であるシタグリプチンリン酸塩水和物 (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 2009 年 10 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、運動療法に加えてピグアナイド系薬剤を使用」の効能・効果にて承認されている。その後、2011 年 5 月に  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用療法、2011 年 9 月にインスリン製剤との併用療法についても承認されている。その後、重度腎機能障害のある患者、血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全の患者に対する用量調節のために本剤 12.5 mg 錠の開発がなされ、2013 年 9 月に本剤 12.5 mg 錠の剤型追加が承認された。

今般申請者は、国内第 III 相臨床試験成績に基づき、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。

2013 年 6 月現在、本剤は日本、米国、欧州を含む世界 121 の国・地域で承認されている。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

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>

参考資料として、ZDF ラットを用いた反復投与毒性試験<sup>2</sup>の成績が提出された。

## 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。

<sup>2</sup> 本剤を投与した糖尿病患者で発現した膵炎の市販後報告及び糖尿病モデル動物における本薬投与時の膵臓の増殖性病変等の報告 (Matveyenko AV, et al., *Diabetes*. 2009; 58: 1604-15) を踏まえ、米国食品医薬品局からの要請により実施された試験。当該試験の結果、「膵臓への影響は認められず、膵臓への影響に関する無毒性量における血漿中曝露量 (AUC<sub>0-24 h</sub>)」が「ヒトへの 100 mg 投与における血漿中曝露量 (AUC<sub>m</sub>)」の約 20 倍であることが確認された。

## (ii) 臨床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。

## (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、国内第 III 相臨床試験（ONO-5435-17 試験）並びに既承認時に評価済みの第 III 相臨床試験である単独療法試験（P054 及び ONO-5435-10 試験）、他の経口血糖降下薬との併用療法試験（ONO-5435-09、P055、ONO-5435-08 及び P104 試験）及びインスリン製剤併用試験（ONO-5435-15 試験）の成績が提出された。なお、以下において HbA1c は JDS 値で表記されている。

### (1) 国内第 III 相臨床試験－速効型インスリン分泌促進剤併用試験－（5.3.5.1-6：試験番号 ONO-5435-17<20 年 月～20 年 月>）

日本人 2 型糖尿病患者<sup>3</sup>（目標症例数 132 例、各群 66 例）を対象に、速効型インスリン分泌促進剤併用時における本剤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（2 又は 8 週間）及び治療期を通じて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（以下「ミチグリニド」）を一定の用法・用量で経口投与した上で、二重盲検期ではプラセボ又は本剤 50 mg、非盲検期では本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前に経口投与とされた。なお、治療期 24 週時以降に HbA1c が 7.0 %以上又は治療期 16 週時以降に空腹時血糖値が 140 mg/dL 以上、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 1 日 1 回 100 mg への増量が可とされた。

二重盲検期（12 週間）について、総投与症例数 155 例（プラセボ群 80 例、本剤 50 mg 群 75 例）全例が安全性解析対象集団及び Full Analysis Set（以下、「FAS」）とされ、FAS が主たる有効性の解析対象集団とされた。治験中止例は 5 例（プラセボ群 2 例：転居 1 例、その他 1 例、本剤 50 mg 群 3 例：その他 2 例、同意撤回 1 例）であった。

二重盲検期と非盲検期を併せた治療期全体（52 週間）について、本剤が投与された 153 例（二重盲検期におけるプラセボ群（以下、「P/S 群」）78 例、二重盲検期における本剤 50 mg 群（以下、「S/S 群」）75 例（二重盲検期中止した 3 例を含む）が安全性解析対象集団及び FAS とされた。治験中止例は 19 例（P/S 群 6 例：効果不十分 4 例、転居 1 例、同意撤回 1 例、S/S 群 13 例：効果不十分 5 例、同意撤回 3 例、その他 3 例、臨床症状の有害事象 1 例、来院せず 1 例）であった。治療期 40 週時までに本剤 100 mg に増量された被験者は 119 例（P/S 群 62 例、S/S 群 57 例）であった。

有効性について、FAS における治療期 12 週時のベースライン（治療期 0 週時）からの HbA1c 変化量は表 1 のとおりであり、本剤 50 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に低下した。

<sup>3</sup> 食事療法、運動療法を実施中で、一定用法・用量の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）による治療を 10 週間以上継続し、かつ 8 週間以内に他の経口血糖降下薬（ $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤又はビグアナイド系薬剤）による治療歴がなく、HbA1c が 7.0 %以上 10.0 %未満の成人 2 型糖尿病患者、又は食事療法、運動療法を実施中で、一定用法・用量の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）による治療を 4 週間以上継続し、かつ 8 週間以内に他の経口血糖降下薬（ $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤又はビグアナイド系薬剤）による治療歴があり、HbA1c が 6.5 %以上 9.0 %以下の成人 2 型糖尿病患者

表1 治療期12週時のベースラインからのHbA1c変化量 (FAS)

投与群	例数 <sup>a)</sup>	平均値 (標準偏差) (%)		ベースライン (治療期0週時) からの変化量 (%)	
		ベースライン	治療期12週時	平均値 (標準偏差)	最小二乗平均値 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>
プラセボ群	78	7.98 (0.71)	8.04 (1.02)	0.06 (0.66)	0.37 [0.12, 0.61]
本剤50 mg群	73	8.20 (0.74)	7.26 (0.92)	-0.94 (0.77)	-0.67 [-0.89, -0.44]
投与群間の比較		最小二乗平均差 <sup>b)</sup>		95%信頼区間 <sup>b)</sup>	p値 <sup>b)</sup>
本剤50 mg群 vs. プラセボ群		-1.03		[-1.25, -0.81]	p<0.001

a) 治療期12週時の測定値が欠測した4例 (プラセボ群2例、本剤50 mg群2例) が除外されている。

b) 投与群、時点、糖尿病前治療薬 (併用薬以外) による治療歴の有無、速効型インスリン分泌促進剤の種類、及び時点と投与群、時点と糖尿病前治療薬 (併用薬以外) による治療歴の有無、時点と速効型インスリン分泌促進剤の種類との交互作用を因子、治療期0週時及び投与後の測定値を反応変数とした Constrained Longitudinal Data Analysis モデル。経時測定値間の相関構造として無構造共分散行列を用いた。有意水準両側5%

治療期12週時のベースラインからの空腹時血糖値及び食後2時間血糖値の変化量 (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) は、プラセボ群で12.2 mg/dL [1.6, 22.9] 及び18.7 mg/dL [-0.4, 37.7]、本剤50 mg群で-10.8 mg/dL [-20.7, -1.0] 及び-32.5 mg/dL [-50.1, -14.9] であった。また、群間差とその95%信頼区間は、-23.1 mg/dL [-32.2, -13.9] 及び-51.2 mg/dL [-67.4, -35.0] であった。

P/S群及びS/S群における治療期52週時までのベースライン (P/S群: 治療期12週時、S/S群: 治療期0週時) からのHbA1c変化量の推移は図1のとおりであり、いずれの群においても効果が持続した。本剤50 mgから100 mgへの増量例において、増量12週後のHbA1cが7.0%未満となった症例の割合は46.1% (53/115例、うちP/S群25/61例、S/S群28/54例) であった。

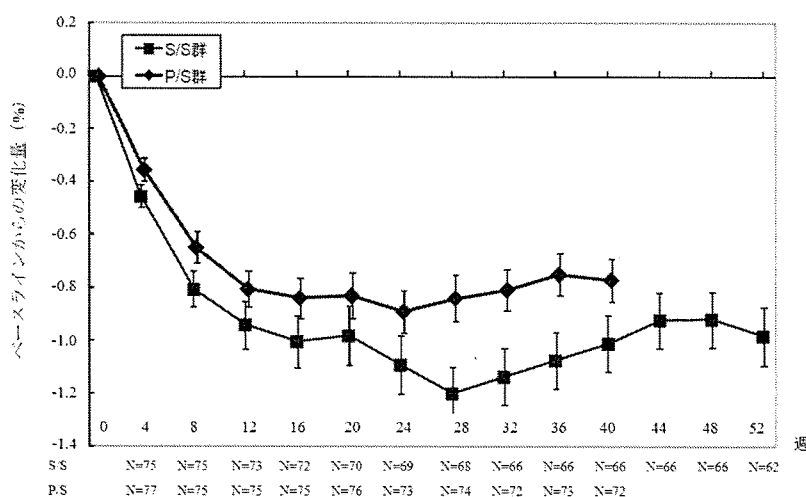


図1 HbA1c (%) 変化量の推移 (FAS) (LOCFなし) (平均値±標準誤差)

二重盲検期 (12週間) の安全性について、臨床症状の有害事象の発現割合は、プラセボ群33.8% (27/80例)、本剤50 mg群26.7% (20/75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、プラセボ群5.0% (4/80例)、本剤50 mg群5.3% (4/75例) であった。いずれかの群で2例以上に発現した臨床症状の有害事象は、表2のとおりであった。

表2 いずれかの群で2例以上に発現した臨床症状の有害事象（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=80)	本剤 50 mg 群 (n=75)
結腸ポリープ	2.5 (2)	1.3 (1)
インフルエンザ	2.5 (2)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	12.5 (10)	5.3 (4)
低血糖症	1.3 (1)	4.0 (3)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.15.1

臨床検査値の有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.3 % (1/80 例)、本剤 50 mg 群 1.3% (1/75 例)、副作用の発現割合は、プラセボ群 1.3 % (1/80 例、白血球数減少)、本剤 50 mg 群 1.3 % (1/75 例、血中ブドウ糖減少) であった。いずれかの群で2例以上に発現した臨床検査値の有害事象はなかった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象（臨床検査値の有害事象を含む）は、プラセボ群の1例（結腸ポリープ）、本剤 50 mg 群の2例（脊髄症、消化管のカルチノイド腫瘍、各1例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されたが、消化管のカルチノイド腫瘍がみられた症例は治験中止に至った<sup>4</sup>。重篤な有害事象以外で二重盲検期に治験中止に至った有害事象（臨床検査値の有害事象を含む）は認められなかった。

低血糖症の有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.3 % (1/80 例)、本剤 50 mg 群 4.0 % (3/75 例) であり、いずれも副作用と判断されたが軽度であった。

治療期全体（52 週間）の安全性<sup>5</sup>について、臨床症状の有害事象の発現割合は、P/S 群 67.9 % (53/78 例)、S/S 群 64.0 % (48/75 例)、副作用の発現割合は、10.3 % (8/78 例)、8.0 % (6/75 例) であった。いずれかの群で発現割合が 5 % 以上であった臨床症状の有害事象は、表3 のとおりであった。

表3 いずれかの群で発現割合が5%以上であった臨床症状の有害事象（治療期全体）（安全性解析対象集団）

有害事象名	P/S 群 <sup>a)</sup> (n=78)	S/S 群 (n=75)	合計 (n=153)
便秘	5.1 (4)	4.0 (3)	4.6 (7)
下痢	2.6 (2)	5.3 (4)	3.9 (6)
膀胱炎	6.4 (5)	1.3 (1)	3.9 (6)
鼻咽頭炎	20.5 (16)	25.3 (19)	22.9 (35)
低血糖症	10.3 (8)	4.0 (3)	7.2 (11)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.15.1

a) 本剤投与 40 週間（治療期 12～52 週時）のデータ

臨床検査値の有害事象の発現割合は、P/S 群 3.8 % (3/78 例)、S/S 群 6.7 % (5/75 例)、副作用の発現割合は、P/S 群 1.3 % (1/78 例、血中ブドウ糖減少)、S/S 群 1.3 % (1/75 例、血中ブドウ糖減少) であった。

死亡例は認められなかった。治療期 12 週時以降 52 週時まで、重篤な有害事象（臨床検査値の有害事象を含む）が 9 例に認められ、内訳は P/S 群 3 例（虫垂炎、憩室炎、白内障、各 1 例）、S/S 群 6 例（脊髄症/胃癌/結腸癌、血胸/肋骨骨折、白内障、十二指腸潰瘍、髄膜腫、子宮内膜症/マイコプラズマ性肺炎、各 1 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

低血糖症の有害事象の発現割合は、P/S 群 10.3 % (8/78 例)、S/S 群 4.0 % (3/75 例) であり、P/S 群の 1 例を除き副作用と判断されたが、いずれも軽度又は中等度であった。

<sup>4</sup> 手術のためインスリン（本試験の併用禁止薬）による血糖管理が必要とされ、治験中止となった。

<sup>5</sup> P/S 群については治療期 12～52 週時（40 週間）、S/S 群については治療期 0～52 週時（52 週間）における評価

(2) 国内第 III 相二重盲検比較試験－単独療法－ (5.3.5.1-1 : 試験番号 P054<20 年 月 月>)

日本人 2 型糖尿病患者<sup>6</sup> (目標症例数 310 例、各群 155 例) を対象に、本剤の安全性及び忍容性を検討するため、ボグリボースを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボを 2 週間経口投与後、本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前 (本剤 50 mg 群) 又はボグリボース 0.2 mg を 1 日 3 回毎食直前 (ボグリボース群) に 12 週間経口投与とされた。

総投与症例数 319 例 (本剤 50 mg 群 163 例、ボグリボース群 156 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。このうち、治療期開始後のデータがないボグリボース群の 1 例を除外した 318 例 (本剤 50 mg 群 163 例、ボグリボース群 155 例) が FAS とされ、さらに 17 例 (本剤 50 mg 群 8 例 : 治療期 12 週時の採用データなし 6 例、服薬不遵守 2 例、ボグリボース群 9 例 : 治療期 12 週時の採用データなし 8 例、運動療法の不遵守 1 例) を除外した 301 例 (本剤 50 mg 群 155 例、ボグリボース群 146 例) が Per protocol set (以下、「PPS」) とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である PPS における治療期 12 週時のベースライン (治療期 0 週時) からの HbA1c 変化量は、表 4 のとおりであった。変化量の群間差とその 95 %信頼区間は 0.39 % [0.28, 0.51] であり、95 %信頼区間の下限値が事前に設定した非劣性限界値 (-0.2 %) を上回ったことから、本剤 50 mg 群のボグリボース群に対する非劣性が検証された。また、FAS 解析 (LOCF) における変化量の群間差とその 95 %信頼区間は 0.44 % [0.30, 0.57] であり、結果は PPS と FAS とで一貫していた。

表 4 治療期 12 週時のベースラインからの HbA1c 変化量 (PPS)

投与群	例数	平均値 (標準偏差) (%)		ベースライン (治療期 0 週時) からの変化量 (%)	
		ベースライン	治療期 12 週時	平均値 (標準偏差)	最小二乗平均値 [95 %信頼区間] <sup>a)</sup>
本剤 50 mg 群	155	7.74 (0.90)	7.03 (0.78)	-0.71 (0.56)	-0.70 [-0.78, -0.62]
ボグリボース群	146	7.78 (0.84)	7.45 (0.89)	-0.34 (0.53)	-0.30 [-0.39, -0.22]
投与群間の比較		最小二乗平均差 <sup>a)</sup>		95 %信頼区間 <sup>a)</sup>	p 値 <sup>a)</sup>
本剤 50mg 群 vs. ボグリボース群		0.39		[0.28, 0.51]	p<0.001

a) 投与群及び糖尿病治療薬による治療歴の有無を因子、ベースライン HbA1c を共変量とした共分散分析、有意水準両側 5 %

安全性について、臨床症状の有害事象の発現割合は、本剤 50 mg 群 48.5 % (79/163 例)、ボグリボース群 64.7 % (101/156 例)、副作用発現割合は、10.4 % (17/163 例)、26.3 % (41/156 例) であった。いずれかの群で発現割合が 3 %以上であった臨床症状の有害事象は、表 5 のとおりであった。

表 5 いずれかの群で発現割合が 3 %以上であった臨床症状の有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象名	本剤 50 mg 群 (n=163)	ボグリボース群 (n=156)
鼻咽頭炎	13.5 (22)	15.4 (24)
腹部膨満	4.3 (7)	9.0 (14)
鼓腸	4.3 (7)	10.9 (17)
便秘	3.1 (5)	2.6 (4)
下痢	2.5 (4)	7.7 (12)
上気道の炎症	1.2 (2)	3.2 (5)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.9.1

<sup>6</sup> 食事療法、運動療法を実施中で、過去 8 週間以内に経口血糖降下薬を服薬していない HbA1c が 6.5 %以上 10.0 %未満の成人 2 型糖尿病患者、又は単剤の経口血糖降下薬 (速効型インスリン分泌促進剤又はビッグアニド系薬剤) による治療歴があり、HbA1c が 6.0 %以上 9.0 %以下の成人 2 型糖尿病患者



死亡例は認められなかった。重篤な有害事象（臨床検査値の有害事象を含む）は、本剤 50 mg 群の 1 例（蜂巣炎）、ボグリボース群の 2 例（足骨折、クローン病、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。治験中止に至った有害事象（臨床検査値の有害事象を含む）は、本剤 50 mg 群の 2 例（腹部膨満、浮動性めまい、各 1 例）、ボグリボース群の 4 例（足骨折（再掲）、クローン病（再掲）、上腹部痛、下痢、各 1 例）に認められたが、いずれも投与中止後に回復した。このうち、本剤 50 mg 群の 2 例及びボグリボース群の 2 例（上腹部痛、下痢）に認められた事象は副作用と判断されたが、軽度又は中等度であった。

低血糖症の有害事象の発現割合は、本剤 50 mg 群 1.8 % (3/163 例)、ボグリボース群 2.6 % (4/156 例)、副作用の発現割合は、1.2 % (2/163 例)、1.3 % (2/156 例) であった。治験中止に至った低血糖症は認められず、いずれも軽度又は中等度であった。

### (3) 国内第 III 相長期投与試験－単独療法－ (5.3.5.2-1 : 試験番号 ONO-5435-10 < 20 年 月 ~ 20 年 月 > )

日本人 2 型糖尿病患者<sup>7</sup> (目標症例数 150 例) を対象に、本剤の安全性及び忍容性を検討するため、非盲検非対照長期投与試験が実施された。

用法・用量は、本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前に 52 週間経口投与とされた。なお、治療期 12 週時以降に HbA1c が 7.0 % 以上又は空腹時血糖値が 140 mg/dL 以上、かつ安全性に問題がない場合、次回規定来院時より本剤 100 mg への増量が可とされた。

総投与症例数 177 例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち治療期開始後のデータが得られなかった 2 例を除外した 175 例が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治療期 40 週時までに本剤 1 日 1 回 100 mg に増量された被験者は 112 例であった。

有効性について、各時点におけるベースラインからの HbA1c 変化量の推移は図 2 のとおりであり、治療期 52 週時まで効果が持続した。本剤 50 mg から 100 mg への増量例において、増量 12 週後に HbA1c が 7.0 % 未満となった症例の割合は 41.0 % (43/105 例) であった。

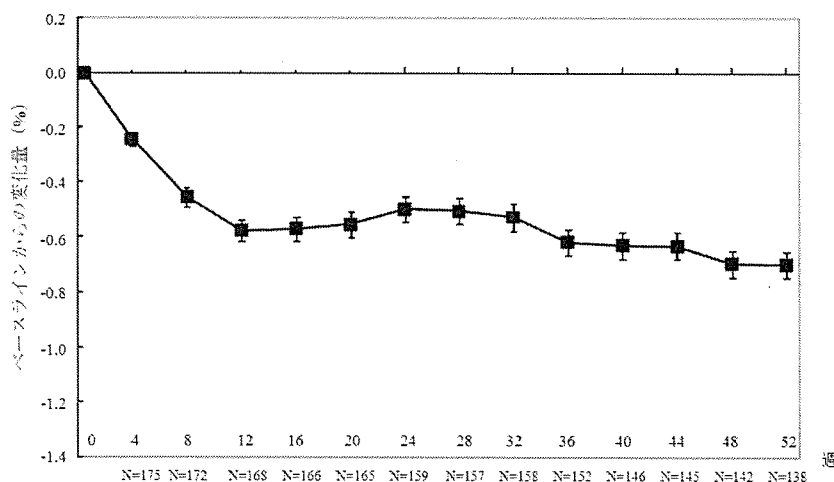


図 2 HbA1c (%) 変化量の推移 (FAS) (LOCFなし) (平均値±標準誤差)

<sup>7</sup> 食事療法、運動療法を実施中で、過去 8 週間以内に経口血糖降下薬を服薬していない HbA1c が 6.5 % 以上 10.0 % 未満の成人 2 型糖尿病患者、又は過去 8 週間以内に単剤の経口血糖降下薬 (速効型インスリン分泌促進剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤又はビグアナイド系薬剤) による治療歴があり、HbA1c が 6.0 % 以上 9.0 % 以下の成人 2 型糖尿病患者

安全性について、臨床症状の有害事象の発現割合は 78.5 % (139/177 例)、副作用の発現割合は 10.2 % (18/177 例) であった。

死亡例は 1 例 (急性心不全) 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 (臨床検査値の有害事象を含む) は 18 例 (大腸癌 2 例、急性心筋梗塞、心筋梗塞、結腸ポリープ、胃癌、虚血性視神経症、脱水、意識消失、脳梗塞、急性心不全 (再掲)、神経腫、腹痛、感覚鈍麻/回転性めまい、浮動性めまい、白内障、脊椎圧迫骨折、虚血性大腸炎、各 1 例) に認められ、このうち意識消失は副作用と判断された。治験中止に至った有害事象 (臨床検査値の有害事象を含む) の発現割合は 6.8 % (12/177 例) (大腸癌 2 例、急性心不全、虚血性視神経症、脱水、意識消失、急性心筋梗塞、心筋梗塞、脳梗塞、神経腫 (いずれも再掲)、鉄欠乏性貧血、C 型肝炎、各 1 例) であった。このうち意識消失及び鉄欠乏性貧血は副作用と判断された。

低血糖症の有害事象の発現割合は 1.7 % (3/177 例) であり、いずれも軽度又は中等度であった。

#### (4) 国内第 III 相臨床試験—グリメピリド併用試験— (5.3.5.1-4 : 試験番号 ONO-5435-09<2006 年 8 月~2007 年 12 月>)

日本人 2 型糖尿病患者<sup>8</sup> (目標症例数 130 例、各群 65 例) を対象に、グリメピリド併用時における本剤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、二重盲検期 (12 週間) ではプラセボ又は本剤 50 mg、非盲検期 (40 週間) では本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前に経口投与とされた。なお、治療期 24 週時以降に HbA1c が 7.0 % 以上又は治療期 16 週時以降に空腹時血糖値が 140 mg/dL 以上、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 1 日 1 回 100 mg への増量が可とされた。グリメピリドの用量は、二重盲検期開始 12 週間以上前の用量を変更することなく治験期間を通じて継続するとされた。

二重盲検期 (12 週間) について、総投与症例数 138 例 (プラセボ群 67 例、本剤 50 mg 群 71 例) が安全性解析対象集団とされ、このうち有効性データが得られなかった 4 例 (プラセボ群 3 例、本剤 50 mg 群 1 例) を除外した 134 例 (プラセボ群 64 例、本剤 50 mg 群 70 例) が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。

二重盲検期と非盲検期を併せた治療期全体 (52 週間) について、本剤が投与された 131 例 (二重盲検期におけるプラセボ群 (以下、「P/S 群」) 60 例、二重盲検期における本剤 50 mg 群 (以下、「S/S 群」) 71 例 (二重盲検期中止した 2 例を含む)) が安全性解析対象集団とされ、このうち治療期開始後のデータが得られなかった S/S 群の 1 例を除外した 130 例 (P/S 群 60 例、S/S 群 70 例) が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。治療期 40 週時までに本剤 100 mg に増量された被験者は 110 例 (P/S 群 49 例、S/S 群 61 例) であった。

<sup>8</sup> 一定用法・用量のグリメピリドによる治療を過去 10 週間以上継続かつ過去 8 週間以内に他の経口血糖降下薬を服薬していない HbA1c が 7.0 % 以上 10.0 % 未満の成人 2 型糖尿病患者、又は一定用法・用量のグリメピリドによる治療を過去 4 週間以上継続かつ過去 8 週間以内に他の経口血糖降下薬 (ピオグリタゾン塩酸塩を除く) による治療歴があり、HbA1c が 6.5 % 以上 9.0 % 以下の成人 2 型糖尿病患者

有効性について、主要評価項目であるFASにおける治療期12週時（LOCF）のベースライン（治療期0週時）からのHbA1cの変化量は表6のとおりであり、本剤50mg群はプラセボ群と比較して有意に低下した。

表6 治療期12週時（LOCF）のHbA1c変化量（FAS）

投与群	例数	平均値（標準偏差）（%）		ベースライン（治療期0週）からの変化量（%）	
		ベースライン	治療期12週時	平均値（標準偏差）	最小二乗平均値 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>
プラセボ群	64	7.90 (0.79)	8.13 (0.80)	0.23 (0.63)	0.29 [0.11, 0.47]
本剤50mg群	70	8.14 (0.73)	7.54 (0.87)	-0.61 (0.68)	-0.47 [-0.65, -0.29]
投与群間の比較		最小二乗平均差 <sup>a)</sup>		95%信頼区間 <sup>a)</sup>	p値 <sup>a)</sup>
本剤50mg群 vs. プラセボ群		-0.76		[-0.98, -0.55]	p<0.001

a) 投与群及び糖尿病前治療薬（併用薬以外）の有無を因子、ベースラインHbA1cを共変量とした共分散分析、有意水準両側5%

P/S群及びS/S群における治療期52週時までのベースライン（P/S群：治療期12週時、S/S群：治療期0週時）からのHbA1c変化量の推移は図3のとおりであり、いずれの群においても効果が持続した。本剤50mgから100mgへの増量例において、増量12週後にHbA1cが7.0%未満となった症例の割合は24.8%（27/109例、うちP/S群14/49例、S/S群13/60例）であった。

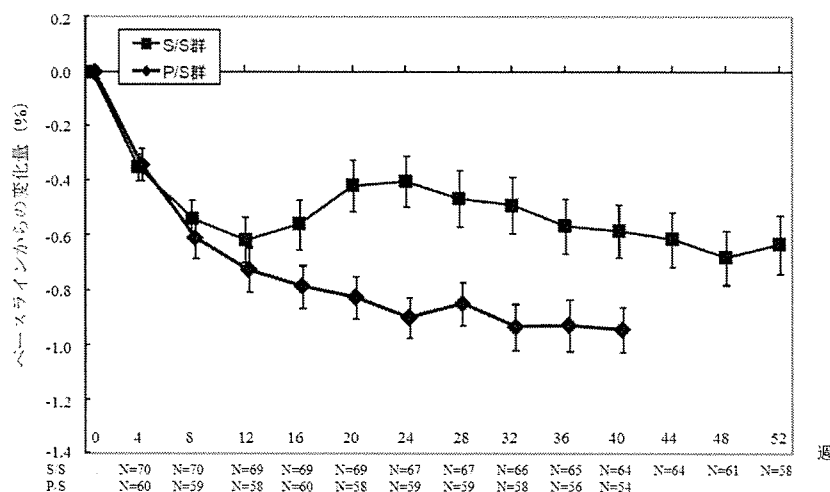


図3 HbA1c (%) 変化量の推移 (FAS) (LOCFなし) (平均値±標準誤差)

二重盲検期（12週間）の安全性について、臨床症状の有害事象の発現割合は、プラセボ群50.7%（34/67例）、本剤50mg群52.1%（37/71例）、副作用（12週間）発現割合は、6.0%（4/67例）、12.7%（9/71例）であった。いずれかの群で2例以上に発現した臨床症状の有害事象は、表7のとおりであった。

表7 いずれかの群で2例以上に発現した臨床症状の有害事象（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=67)	本剤 50 mg 群 (n=71)
鼻咽頭炎	23.9 (16)	9.9 (7)
上気道の炎症	6.0 (4)	7.0 (5)
低血糖症	0.0 (0)	5.6 (4)
糖尿病性網膜症	0.0 (0)	2.8 (2)
下痢	6.0 (4)	2.8 (2)
歯周炎	3.0 (2)	2.8 (2)
心電図 QT 延長	0.0 (0)	2.8 (2)
背部痛	0.0 (0)	2.8 (2)
糖尿病性ニューロパシー	1.5 (1)	2.8 (2)
浮動性めまい	3.0 (2)	2.8 (2)
動脈硬化症	0.0 (0)	2.8 (2)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.9.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象（臨床検査値の有害事象を含む）は、プラセボ群の2例（急性心筋梗塞、冠動脈狭窄、各1例）、本剤 50 mg 群の1例（胃腸炎）に認められ、このうち1例（急性心筋梗塞）は副作用と判断された。

低血糖症の有害事象の発現割合は、本剤 50 mg 群 5.6 %（4/71 例）であり、このうち2例は副作用と判断されたが、治験薬の投与中止には至らず、いずれも軽度又は中等度であった。

治療期全体（52 週間）の安全性<sup>5</sup>について、臨床症状の有害事象の発現割合は、P/S 群 73.3 %（44/60 例）、S/S 群 93.0 %（66/71 例）、副作用の発現割合は、18.3 %（11/60 例）、18.3 %（13/71 例）であった。いずれかの群で発現割合が 5 %以上であった有害事象（臨床検査値の有害事象を含む）は、表 8 のとおりであった。

表8 いずれかの群で発現割合が5%以上であった有害事象  
（臨床検査値の有害事象を含む）（治療期全体）（安全性解析対象集団）

有害事象名	P/S 群 <sup>a)</sup> (n=60)	S/S 群 (n=71)	合計 (n=131)
鼻咽頭炎	23.3 (14)	36.6 (26)	30.5 (40)
低血糖症	11.7 (7)	11.3 (8)	11.5 (15)
上気道の炎症	11.7 (7)	11.3 (8)	11.5 (15)
血中 CK 増加	8.3 (5)	7.0 (5)	7.6 (10)
便秘	11.7 (7)	1.4 (1)	6.1 (8)
背部痛	3.3 (2)	8.5 (6)	6.1 (8)
浮動性めまい	5.0 (3)	7.0 (5)	6.1 (8)
ALT 増加	6.7 (4)	5.6 (4)	6.1 (8)
回転性めまい	3.3 (2)	5.6 (4)	4.6 (6)
糖尿病性ニューロパシー	5.0 (3)	4.2 (3)	4.6 (6)
湿疹	5.0 (3)	4.2 (3)	4.6 (6)
動脈硬化症	3.3 (2)	5.6 (4)	4.6 (6)
尿路感染（膀胱炎、膿尿含む）	5.0 (3)	4.2 (3)	4.6 (6)
下痢	1.7 (1)	5.6 (4)	3.8 (5)
挫傷	1.7 (1)	5.6 (4)	3.8 (5)
糖尿病性網膜症	0.0 (0)	5.6 (4)	3.1 (4)
変形性脊椎炎	0.0 (0)	5.6 (4)	3.1 (4)
感覚鈍麻	5.0 (3)	0.0 (0)	2.3 (3)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.9.0

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。重篤な有害事象（臨床検査値の有害事象を含む）は2例（胃腸炎、回転性めまい、各1例）に認められ、治療期 12～52 週時に新たに発現した重篤な有害事象は、S/S 群の1例（回転性めまい）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

低血糖症の有害事象の発現割合は 11.5 %（15/131 例）で、いずれも軽度又は中等度であった。

(5) 国内第 III 相臨床試験ーピオグリタゾン塩酸塩併用試験ー (5.3.5.1-2 : 試験番号 P055<20 年 月~20 年 月>)

日本人 2 型糖尿病患者<sup>9</sup> (目標症例数 130 例、各群 65 例) を対象に、ピオグリタゾン塩酸塩併用時における本剤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、二重盲検期 (12 週間) ではプラセボ又は本剤 50 mg、非盲検期 (40 週間) では本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前に経口投与とされた。なお、治療期 24 週時以降に HbA1c が 7.0 % 以上又は治療期 16 週時以降に空腹時血糖値が 140 mg/dL 以上、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 1 日 1 回 100 mg への増量が可とされた。ピオグリタゾン塩酸塩の用量は、二重盲検期開始 16 週間以上前の用量を変更することなく治療期間を通じて継続するとされた。

二重盲検期 (12 週間) について、総投与症例数 134 例 (プラセボ群 68 例、本剤 50 mg 群 66 例) 全例が安全性解析対象及び FAS とされた。

二重盲検期と非盲検期を併せた治療期全体 (52 週間) について、本剤が投与された 133 例 (二重盲検期におけるプラセボ群 (以下、「P/S 群」) 67 例、二重盲検期における本剤 50 mg 群 (以下、「S/S 群」) 66 例 (二重盲検期中止した 3 例を含む)) が安全性解析対象及び FAS とされた。治療期 40 週時までに本剤 100 mg に増量された被験者は 83 例 (P/S 群 41 例、S/S 群 42 例) であった。

有効性について、主要評価項目である FAS における治療期 12 週時 (LOCF) のベースライン (治療期 0 週時) からの HbA1c 変化量は表 9 のとおりであり、本剤 50 mg 群はプラセボ群と比較して有意に低下した。

表 9 治療期 12 週時 (LOCF) の HbA1c 変化量 (FAS)

投与群	例数	平均値 (標準偏差) (%)		ベースライン (治療期 0 週時) からの変化量 (%)	
		ベースライン	治療期 12 週時	平均値 (標準偏差)	最小二乗平均値 [95 %信頼区間] <sup>a)</sup>
プラセボ群	68	7.62 (0.78)	8.03 (1.16)	0.40 (0.72)	0.40 [-0.26, 0.53]
本剤 50 mg 群	66	7.73 (0.89)	7.34 (1.03)	-0.39 (0.53)	-0.41 [-0.55, -0.27]
投与群間の比較		最小二乗平均差 <sup>a)</sup>		95 %信頼区間 <sup>a)</sup>	p 値 <sup>a)</sup>
本剤 50 mg 群 vs. プラセボ群		-0.81		[-1.00, -0.61]	p<0.001

a) 投与群及び糖尿病前治療薬 (併用薬以外) の有無を因子、ベースライン HbA1c を共変量とした共分散分析、有意水準両側 5 %

P/S 群及び S/S 群における治療期 52 週時までのベースライン (P/S 群 : 治療期 12 週時、S/S 群 : 治療期 0 週時) からの HbA1c 変化量の推移は図 4 のとおりであり、いずれの群においても効果が持続した。本剤 50 mg から 100 mg への増量例において、増量 12 週後に HbA1c が 7.0 % 未満となった症例の割合は 35.0 % (28/80 例、うち P/S 群 15/40 例、S/S 群 13/40 例) であった。

<sup>9</sup> 一定用法・用量のピオグリタゾン塩酸塩による治療を 14 週間以上継続かつ 8 週間以内に他の経口血糖降下薬 (速効型インスリン分泌促進剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤又はビッグアニド系薬剤) を服薬していない HbA1c が 6.5 % 以上 10.0 % 未満の成人 2 型糖尿病患者、又は一定用法・用量のピオグリタゾン塩酸塩による治療を 8 週間以上継続かつ 8 週間以内に他の単剤の経口血糖降下薬による治療歴があり、HbA1c が 6.0 % 以上 9.0 % 以下の成人 2 型糖尿病患者

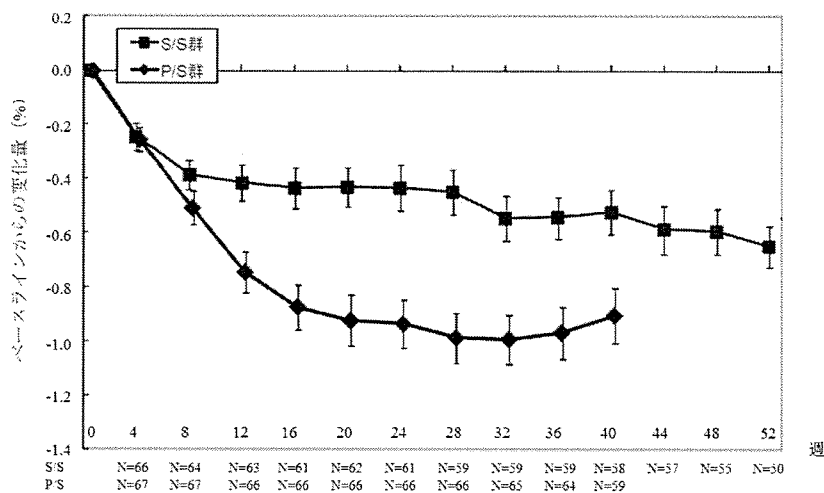


図4 HbA1c (%) 変化量の推移 (FAS) (LOCFなし) (平均値±標準誤差)

二重盲検期 (12 週間) の安全性について、臨床症状の有害事象の発現割合は、プラセボ群 57.4 % (39/68 例)、本剤 50 mg 群 57.6 % (38/66 例)、副作用の発現割合は、7.4 % (5/68 例)、6.1 % (4/66 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した臨床症状の有害事象は、表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの群で 2 例以上に発現した臨床症状の有害事象 (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=68)	本剤 50 mg 群 (n=66)
鼻咽頭炎	25.0 (17)	16.7 (11)
上気道の炎症	4.4 (3)	13.6 (9)
胃腸炎	2.9 (2)	4.5 (3)
高血圧	0.0 (0)	4.5 (3)
咽喉頭炎	0.0 (0)	3.0 (2)
体重増加	0.0 (0)	3.0 (2)
低血糖症	2.9 (2)	3.0 (2)
膀胱炎	2.9 (2)	1.5 (1)
胃炎	2.9 (2)	0.0 (0)
高血糖	2.9 (2)	0.0 (0)
感覚鈍麻	2.9 (2)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.9.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象 (臨床検査値の有害事象を含む) は、プラセボ群の 1 例 (下肢骨折/靭帯損傷)、本剤 50 mg 群の 3 例 (冠動脈狭窄、脳梗塞、高血圧、各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されたが、本剤 50 mg 群の 2 例 (冠動脈狭窄、脳梗塞、各 1 例) は治験中止となった。

低血糖症の有害事象の発現割合は、プラセボ群 2.9 % (2/68 例)、本剤 50 mg 群 3.0 % (2/66 例) であり、本剤群の 2 例については軽度、プラセボ群の 2 例は軽度又は中等度であった。

治療期全体 (52 週間) の安全性<sup>5</sup>について、臨床症状の有害事象の発現割合は、P/S 群 80.6 % (54/67 例)、S/S 群 90.9 % (60/66 例)、副作用の発現割合は、4.5 % (3/67 例)、15.2 % (10/66 例) であった。いずれかの群で発現割合が 5 % 以上であった臨床症状の有害事象は、表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で発現割合が5%以上であった臨床症状の有害事象（治療期全体）（安全性解析対象集団）

有害事象名	P/S 群 <sup>a)</sup> (n=67)	S/S 群 (n=66)	合計 (n=133)
鼻咽頭炎	38.8 (26)	33.3 (22)	36.1 (48)
上気道の炎症	6.0 (4)	22.7 (15)	14.3 (19)
体重増加	4.5 (3)	10.6 (7)	7.5 (10)
骨関節炎	4.5 (3)	7.6 (5)	6.0 (8)
歯周炎	7.5 (5)	3.0 (2)	5.3 (7)
感覚鈍麻	6.0 (4)	4.5 (3)	5.3 (7)
胃炎	7.5 (5)	1.5 (1)	4.5 (6)
発疹（湿疹を含む）	3.0 (2)	6.1 (4)	4.5 (6)
関節捻挫	0.0 (0)	7.6 (5)	3.8 (5)
挫傷	1.5 (1)	6.1 (4)	3.8 (5)
頭痛	1.5 (1)	6.1 (4)	3.8 (5)
高血圧	0.0 (0)	6.1 (4)	3.0 (4)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.9.0

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。重篤な有害事象（臨床検査値の有害事象を含む）は 7 例（外傷性気胸/肋骨骨折、膝蓋骨骨折、感染性腸炎、冠動脈狭窄、脳梗塞、高血圧、肝の悪性新生物、各 1 例）に認められ、このうち治療期 12～52 週時に新たに発現した重篤な有害事象は、P/S 群の 3 例（外傷性気胸/肋骨骨折、膝蓋骨骨折、感染性腸炎、各 1 例）、S/S 群の 1 例（肝の悪性新生物）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

低血糖症の有害事象の発現割合は 3.0%（4/133 例）であり、すべて軽度であった。

#### (6) 国内第 III 相臨床試験－メトホルミン併用試験－（5.3.5.1-3：試験番号 ONO-5435-08<2006 年 8 月～2007 年 12 月>）

日本人 2 型糖尿病患者<sup>10</sup>（目標症例数 130 例、各群 65 例）を対象に、メトホルミン併用時における本剤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、二重盲検期（12 週間）ではプラセボ又は本剤 50 mg、非盲検期（40 週間）では本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前に経口投与とされた。なお、治療期 24 週時以降に HbA1c が 7.0%以上又は治療期 16 週時以降に空腹時血糖値が 140 mg/dL 以上、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 1 日 1 回 100 mg への増量が可とされた。メトホルミンの用量は、二重盲検期開始 12 週間以上前の用量を変更することなく治験期間を通じて継続するとされた。

二重盲検期（12 週間）について、総投与・症例数 149 例（プラセボ群 72 例、本剤 50 mg 群 77 例）全例が安全性解析対象とされ、このうち治験開始後のデータが得られなかった 2 例（プラセボ群及び本剤 50 mg 群各 1 例）を除外した 147 例（プラセボ群 71 例、本剤 50 mg 群 76 例）が FAS とされ、有効性解析対象とされた。

二重盲検期と非盲検期を併せた治療期全体（52 週間）について、本剤が投与された 145 例（二重盲検期におけるプラセボ群（以下、「P/S 群」）68 例、二重盲検期における本剤 50 mg 群（以下、「S/S 群」）77 例（二重盲検期中止した 1 例を含む））が安全性解析対象とされ、このうち治療期開始後のデータが得られなかった S/S 群の 1 例を除外した 144 例（P/S 群 68 例、S/S 群 76 例）が FAS とさ

<sup>10</sup> 一定用法・用量のメトホルミンによる治療を過去 10 週間以上継続かつ過去 8 週間以内に他の経口血糖降下薬を服薬していない HbA1c が 6.5%以上 10.0%未満の成人 2 型糖尿病患者、又は一定用法・用量のメトホルミンによる治療を過去 4 週間以上継続かつ過去 8 週間以内に他の単剤の経口血糖降下薬（ピオグリタゾン塩酸塩を除く）による治療歴があり、HbA1c が 6.0%以上 9.0%以下の成人 2 型糖尿病患者

れ、有効性解析対象とされた。治療期 40 週時までに本剤 100 mg に増量された被験者は 97 例 (P/S 群 49 例、S/S 群 48 例) であった。

有効性について、主要評価項目である FAS における治療期 12 週時 (LOCF) のベースライン (治療期 0 週時) からの HbA1c 変化量は表 12 のとおりであり、本剤 50 mg 群はプラセボ群と比較して有意に低下した。

表 12 治療期 12 週時 (LOCF) の HbA1c 変化量 (FAS)

投与群	例数	平均値 (標準偏差) (%)		ベースライン (治療期 0 週時) からの変化量 (%)	
		ベースライン	治療期 12 週時	平均値 (標準偏差)	最小二乗平均値 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>
プラセボ群	71	7.93 (0.94)	8.06 (1.21)	0.12 (0.64)	0.30 [0.14, 0.46]
本剤 50 mg 群	76	7.72 (0.85)	7.15 (0.85)	-0.58 (0.55)	-0.39 [-0.56, -0.23]
投与群間の比較		最小二乗平均差 <sup>a)</sup>		95%信頼区間 <sup>a)</sup>	p 値 <sup>a)</sup>
本剤 50 mg 群 vs. プラセボ群		-0.69		[-0.88, -0.51]	p<0.001

a) 投与群及び糖尿病前治療薬 (併用薬以外) の有無を因子、ベースライン HbA1c を共変量とした共分散分析、有意水準両側 5%

P/S 群及び S/S 群における治療期 52 週時までのベースライン (P/S 群: 治療期 12 週時、S/S 群: 治療期 0 週時) からの HbA1c 変化量の推移は図 5 のとおりであり、いずれの群においても効果が持続した。本剤 50 mg から 100 mg への増量例において、増量 12 週後に HbA1c が 7.0%未満となった症例の割合は 39.8% (37/93 例、うち P/S 群 16/45 例、S/S 群 21/48 例) であった。

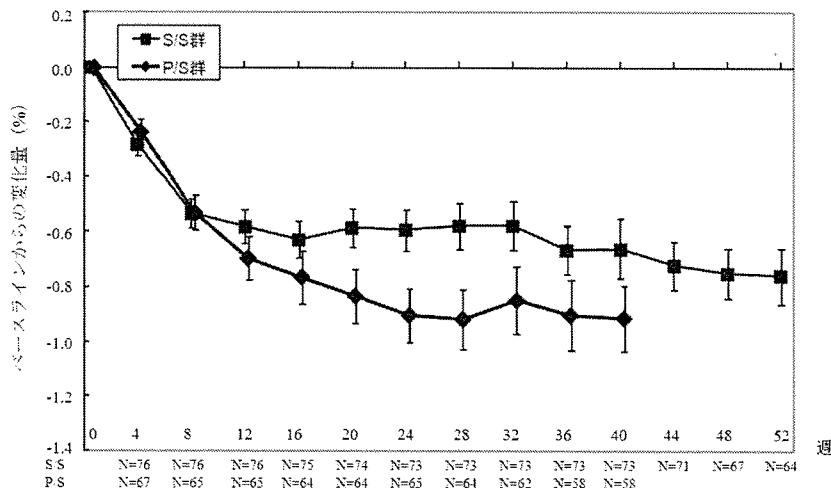


図 5 HbA1c (%) 変化量の推移 (FAS) (LOCFなし) (平均値±標準誤差)

二重盲検期 (12 週間) の安全性について、臨床症状の有害事象の発現割合は、プラセボ群 37.5% (27/72 例)、本剤 50 mg 群 36.4% (28/77 例)、副作用の発現割合は、6.9% (5/72 例)、1.3% (1/77 例) であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象 (臨床検査値の有害事象を含む) は、プラセボ群及び本剤 50 mg 群の各 1 例 (肺炎) 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。有害事象 (臨床検査値の有害事象を含む) による治験中止例は認められなかった。

低血糖症は、いずれの群においても認められなかった。

治療期全体 (52 週間) の安全性<sup>5)</sup>について、臨床症状の有害事象の発現割合は、P/S 群 72.1% (49/68 例)、S/S 群 81.8% (63/77 例)、副作用の発現割合は、4.4% (3/68 例)、5.2% (4/77 例) であった。臨床検査値の有害事象の発現割合は、P/S 群 10.3% (7/68 例)、S/S 群 19.7% (15/76 例)、副作用の



発現割合は、4.4% (3/68 例)、7.9% (6/76 例) であった。いずれかの群で発現割合が5%以上であった有害事象（臨床検査値の有害事象を含む）は、表13のとおりであった。

表13 いずれかの群で発現割合が5%以上であった有害事象（臨床検査値の有害事象を含む）  
（治療期全体）（安全性解析対象集団）

有害事象名	P/S 群 <sup>a)</sup> (n=68)	S/S 群 (n=77 <sup>b)</sup> )	合計 (n=145 <sup>b)</sup> )
鼻咽頭炎	27.9 (19)	27.3 (21)	27.6 (40)
γ-GTP 増加	4.4 (3)	7.9 (6)	6.3 (9)
上気道の炎症	5.9 (4)	6.5 (5)	6.2 (9)
ALT 増加	4.4 (3)	6.6 (5)	5.6 (8)
湿疹	4.4 (3)	6.5 (5)	5.5 (8)
背部痛	4.4 (3)	5.2 (4)	4.8 (7)
血中 TG 増加	0.0 (0)	7.9 (6)	4.2 (6)
下痢	1.5 (1)	6.5 (5)	4.1 (6)
発疹（丘疹を含む）	2.9 (2)	5.2 (4)	4.1 (6)
糖尿病性網膜症	1.5 (1)	5.2 (4)	3.4 (5)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.9.0

a) 本剤投与40週間（治療期12～52週時）のデータ、

b) 臨床検査値の有害事象については、S/S 群は76例、合計144例

死亡例はS/S 群で1例（大動脈解離）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（臨床検査値の有害事象を含む）は9例（肺炎2例、意識消失、過量投与、結腸癌、大動脈解離（再掲）、腰部脊柱管狭窄、狭心症/出血性十二指腸潰瘍、前立腺癌、各1例）に認められたが、因果関係は否定された。治療期12～52週時に新たに発現した重篤な有害事象は、P/S 群の2例（過量投与（1日200mg）、意識消失、各1例）、S/S 群の6例（肺炎、腰部脊柱管狭窄、結腸癌、大動脈解離（再掲）、前立腺癌、狭心症/出血性十二指腸潰瘍、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。

低血糖症の有害事象の発現割合は0.7%（1/145例）で、中等度であった。

#### (7) 国内第III相臨床試験－ボグリボース併用試験－（5.3.5.1-5：試験番号P104<20■■年■■月～20■■年■■月>）

日本人2型糖尿病患者<sup>11</sup>（目標症例数130例、各群65例）を対象に、ボグリボース併用時における本剤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（2又は8週間）及び治療期を通じてボグリボースを一定の用法・用量で経口投与した上で、二重盲検期ではプラセボ又は本剤50mg、非盲検期では本剤50mgを1日1回朝食前に経口投与とされた。なお、治療期24週時以降にHbA1cが7.0%以上又は治療期16週時以降に空腹時血糖値が140mg/dL以上、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1日1回100mgへの増量が可とされた。

二重盲検期（12週間）について、総投与症例数133例（プラセボ群63例、本剤50mg群70例）全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが主たる有効性の解析対象集団とされた。

<sup>11</sup> 食事療法、運動療法を実施中で、一定用法・用量のボグリボースによる治療を10週間以上継続し、かつ8週間以内に他の経口血糖降下薬（速効型インスリン分泌促進剤又はビグアナイド系薬剤）による治療歴がなく、HbA1cが6.5%以上10.0%未満の成人2型糖尿病患者、又は食事療法、運動療法を実施中で、一定用法・用量のボグリボースによる治療を4週間以上継続し、かつ8週間以内に他の経口血糖降下薬（速効型インスリン分泌促進剤又はビグアナイド系薬剤）による治療歴があり、HbA1cが6.0%以上9.0%以下の成人2型糖尿病患者

二重盲検期と非盲検期を併せた治療期全体（52 週間）について、総投与症例数 133 例（二重盲検期におけるプラセボ群（以下、「P/S 群」）63 例、二重盲検期における本剤 50 mg 群（以下、「S/S 群」）70 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、主要評価項目とされた FAS における治療期 12 週時のベースライン（治療期 0 週時）からの HbA1c 変化量は表 14 のとおりであり、本剤 50 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に低下した。

表 14 治療期 12 週時のベースラインからの HbA1c 変化量 (FAS)

投与群	例数	平均値 (標準偏差) (%)		ベースライン (治療期 0 週時) からの変化量 (%)	
		ベースライン	治療期 12 週時	平均値 (標準偏差)	最小二乗平均値 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>
プラセボ群	63	7.50 (0.84)	7.57 (1.00)	0.07 (0.64)	0.16 [-0.02, 0.30]
本剤 50 mg 群	70	7.52 (0.75)	6.71 (0.73) <sup>a)</sup>	-0.82 (0.42) <sup>a)</sup>	-0.76 [-0.88, -0.63]
投与群間の比較		最小二乗平均差 <sup>b)</sup>		95%信頼区間 <sup>b)</sup>	p 値 <sup>b)</sup>
本剤 50 mg 群 vs. プラセボ群		-0.92		[-1.09, -0.75]	p<0.001

a) 治療期 12 週時の測定値が欠測となった 1 例が除外されている。

b) 投与群、時間、時間と投与群との交互作用、糖尿病前治療薬（併用薬以外）による治療歴の有無、糖尿病前治療薬（併用薬以外）による治療歴の有無と時間との交互作用を因子、治療期 0 週時及び投与後の測定値を反応変数とし、経時測定値間の相関構造として無構造共分散行列を用いた Constrained Longitudinal Data Analysis モデル、有意水準両側 5%

P/S 群及び S/S 群における治療期 52 週時までのベースライン（P/S 群：治療期 12 週時、S/S 群：治療期 0 週時）からの HbA1c 変化量の推移は図 6 のとおりであり、いずれの群においても効果が持続した。本剤 50 mg から 100 mg への増量例（67 例、うち P/S 群 34 例、S/S 群 33 例）において、増量 12 週後の HbA1c が 7.0% 未満となった症例の割合は 51.5%（34/66 例、うち P/S 群 19/34 例、S/S 群 15/32 例）であった。

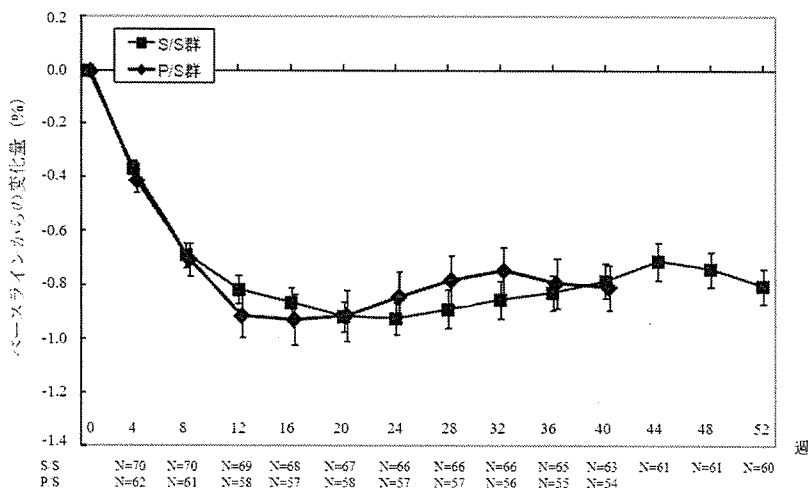


図 6 HbA1c (%) 変化量の推移 (FAS) (LOCF なし) (平均値±標準偏差)

二重盲検期（12 週間）の安全性について、臨床症状の有害事象の発現割合は、プラセボ群 33.3%（21/63 例）、本剤 50 mg 群 40.0%（28/70 例）、副作用の発現割合は、プラセボ群 4.8%（3/63 例）、本剤 50 mg 群 8.6%（6/70 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した臨床症状の有害事象は、表 15 のとおりであった。

表 15 いずれかの群で 2 例以上に発現した臨床症状の有害事象（二重盲検期）

有害事象名	プラセボ群 (n=63)	本剤 50 mg 群 (n=70)
鼻咽頭炎	6.3 (4)	7.1 (5)
頭痛	0.0 (0)	4.3 (3)
白内障	0.0 (0)	2.9 (2)
筋肉痛	0.0 (0)	2.9 (2)
湿疹	3.2 (2)	1.4 (1)
筋痙縮	3.2 (2)	0.0 (0)
腎結石症	3.2 (2)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.11.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象（臨床検査値の有害事象を含む）は、プラセボ群の 1 例（兎径ヘルニア）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象（臨床検査値の有害事象を含む）は、本剤 50 mg 群の 1 例（蕁麻疹（中等度））に認められ、副作用と判断された。

低血糖症の有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.0 %（0/63 例）、本剤 50 mg 群 1.4 %（1/70 例）で、軽度であった。

治療期全体（52 週間）の安全性<sup>5</sup>について、臨床症状の有害事象の発現割合は、P/S 群 82.5 %（52/63 例）、S/S 群 84.3 %（59/70 例）、副作用の発現割合は、7.9 %（5/63 例）、12.9 %（9/70 例）であった。死亡例は認められなかった。治療期 12 週時以降 52 週時までには、重篤な有害事象（臨床検査値の有害事象を含む）が 8 例に認められ、内訳は P/S 群 3 例（緑内障、胃潰瘍、腎結石症、各 1 例）、S/S 群 5 例（肛門狭窄、結腸癌、胃癌、白内障、肺炎、各 1 例）であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。P/S 群の 1 例（胃潰瘍）、S/S 群の 1 例（結腸癌）は治験中止に至った。

低血糖症の有害事象の発現割合は、P/S 群 0.0 %（0/63 例）、S/S 群 1.4 %（1<sup>12</sup>/70 例）で、程度は軽度であった。

(8) 国内第 III 相臨床試験－インスリン製剤併用試験－（5.3.5.1-7：試験番号 ONO-5435-15<20 年 月～20 年 月>）

日本人 2 型糖尿病患者<sup>13</sup>（目標症例数 232 例、各群 116 例）を対象に、インスリン製剤併用時における本剤の有効性及び安全性を検討するため、16 週間の二重盲検期及び 36 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、経口血糖降下薬（ $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、速効型インスリン分泌促進剤、ビッグアナイド系薬剤、ピオグリタゾン塩酸塩、スルホニルウレア剤）を併用している場合は 12 週間以上のウォッシュアウトの後、経口血糖降下薬を使用していない場合は 2 週間の観察期間の後、二重盲検期（16 週間）にプラセボ又は本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前に経口投与、非盲検期（36 週間）に本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前に経口投与とされた。なお、治療期 20 週から 32 週間に空腹時血糖値

<sup>12</sup> 二重盲検期及び非盲検期の増量時に同一被験者において 2 件発現

<sup>13</sup> 食事療法、運動療法を実施中の成人 2 型糖尿病患者で、以下を満たす者。

- ・ スクリーニング時の過去 10 週間以内に経口血糖降下薬を未服薬の場合は、スクリーニング時の過去 4 週間以内の HbA1c が 7.5 % 以上 10.0 % 未満。
- ・ スクリーニング時の過去 10 週間以内に経口血糖降下薬を服薬している場合は、スクリーニング時の HbA1c が 7.0 % 以上 9.0 % 以下。
- ・ 治療期開始 2 週間前の HbA1c が 7.5 % 以上 10.0 % 未満、空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上 220 mg/dL 以下、空腹時血清 C-ペプチド値が 0.6 ng/mL 以上。
- ・ 治療期開始 12 週間以上前から単剤のインスリン製剤（1 日投与量 8 単位以上 40 単位以下）を一定の用法・用量で使用。

が 140 mg/dL 以上又は治療期 28 週あるいは 32 週の HbA1c が 7.0 %以上であり、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 1 日 1 回 100 mg への増量が可とされた。インスリン製剤の用量は、二重盲検期では減量基準<sup>14</sup>又は増量基準<sup>15</sup>（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）医師の判断によるインスリン製剤の用量の調節が可とされた。

二重盲検期（16 週間）について、総投与例数 266 例（プラセボ群 137 例、本剤 50 mg 群 129 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性の解析対象集団とされた。

二重盲検期と非盲検期を併せた治療期全体（52 週間）について、本剤が投与された 258 例（二重盲検期にプラセボが投与された群（以下、「P/S 群」）129 例、二重盲検期に本剤 50 mg が投与された群（以下、「S/S 群」）129 例（二重盲検期中止した 4 例を含む））が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性の解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である FAS（救済処置開始後のデータを除く）における二重盲検期終了時（治療期 16 週時）のベースライン（治療期 0 週時）からの HbA1c 変化量は表 16 のとおりであり、本剤 50 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に低下した。

表 16 治療期 16 週時のベースラインからの HbA1c 変化量（FAS：救済処置開始後のデータを除く）

投与群	例数 <sup>a)</sup>	平均値（標準偏差）（%）		ベースライン（治療期 0 週時）からの変化量（%）	
		ベースライン	治療期 16 週時	平均値（標準偏差）	最小二乗平均値 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>
プラセボ群	128	8.47 (0.64)	8.50 (0.90)	0.04 (0.67)	0.28 [0.11, 0.46]
本剤 50 mg 群	125	8.45 (0.62)	7.66 (0.87)	-0.80 (0.71)	-0.57 [-0.75, -0.39]
投与群間の比較		最小二乗平均差 <sup>b)</sup>		95%信頼区間 <sup>b)</sup>	p 値 <sup>b)</sup>
本剤 50 mg 群 vs. プラセボ群		-0.85		[-1.02, -0.69]	p<0.001

a) 治療期 16 週時の測定値が欠測した 11 例（プラセボ群 7 例、本剤 50 mg 群 4 例）及び治療期 16 週時までに救済処置が実施されたプラセボ群の 2 例が除外されている。

b) 投与群、時点、時点と投与群との交互作用、経口血糖降下薬による治療歴の有無、インスリン製剤の種類（混合型、中間型、持効型）を因子とし、ベースライン及び投与後の HbA1c を反応変数として含め、経時測定値間の相関構造として無構造共分散行列を用いた Constrained Longitudinal Data Analysis モデル、有意水準両側 5%

P/S 群及び S/S 群における治療期 52 週時までのベースライン（P/S 群：治療期 16 週時、S/S 群：治療期 0 週時）からの HbA1c 変化量の推移（FAS：救済処置開始後のデータを除く）は図 7 のとおりであり、いずれの群においても効果が持続した。

<sup>14</sup> 減量基準：以下 (1)、(2) の基準のいずれかを満たす場合、治験責任（分担）医師の判断により、インスリン製剤を 1 日 1~4 単位の範囲で低血糖発現のリスクがないと判断できるまでの期間、適宜減量可とされた。なお、インスリン製剤の減量基準と本剤の増量後の減量基準を同時に満たした場合は、インスリン製剤の減量を優先するとされた。

(1) 日常生活又は身体活動の急激な変化がないにもかかわらず低血糖症状があり、かつその時の血糖自己測定値が 70 mg/dL 未満、又は血糖自己測定値がなくても治験責任（分担）医師が低血糖によると判断した場合。

(2) 血糖自己測定値が 2 回以上連続して 80 mg/dL 未満であり、かつ低血糖が発現するリスクが高いと判断した場合。

<sup>15</sup> 増量基準：日常生活又は身体活動の急激な変化がないにもかかわらず、2 回連続して空腹時血糖値が治療期 0 週時以降では 240 mg/dL、治療期 24 週以降では 200 mg/dL を超えた場合に、治験責任（分担）医師の判断により、インスリン製剤を適宜増量（救済処置）可とされた。なお、インスリン製剤の増量基準と本剤の増量基準を同時に満たした場合は、インスリン製剤の増量を優先するとされた。

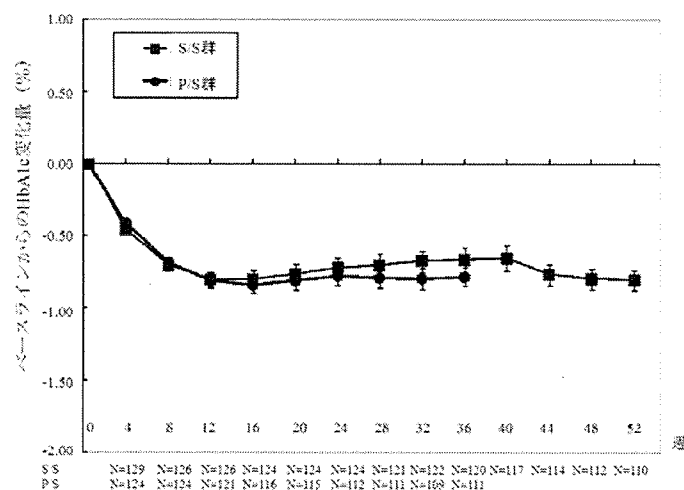


図7 HbA1c変化量の推移 (FAS: 救済処置開始後のデータを除く) (LOCFなし) (平均値±標準誤差)

二重盲検期 (16 週間) の安全性について、臨床症状の有害事象の発現割合は、プラセボ群 51.8 % (71/137 例)、本剤 50 mg 群 58.9 % (76/129 例)、副作用の発現割合は、プラセボ群 11.7 % (16/137 例)、本剤 50 mg 群 16.3 % (21/129 例) であった。いずれかの群で発現割合が 2 % 以上であった臨床症状の有害事象及びその副作用は、表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で発現割合が 2 % 以上であった臨床症状の有害事象及びその副作用 (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=137)		本剤 50 mg 群 (n=129)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	51.8 (71)	11.7 (16)	58.9 (76)	16.3 (21)
低血糖症	12.4 (17)	6.6 (9)	20.2 (26)	11.6 (15)
鼻咽頭炎	12.4 (17)	0.0 (0)	11.6 (15)	0.0 (0)
挫傷	1.5 (2)	0.0 (0)	3.1 (4)	0.0 (0)
便秘	2.2 (3)	1.5 (2)	3.1 (4)	0.8 (1)
空腹	0.7 (1)	0.0 (0)	3.1 (4)	1.6 (2)
咽頭炎	2.9 (4)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.0 (0)
気管支炎	1.5 (2)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.0 (0)
熱傷	0.7 (1)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.0 (0)
背部痛	1.5 (2)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.0 (0)
筋肉痛	0.0 (0)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.0 (0)
多汗症	2.9 (4)	2.9 (4)	2.3 (3)	2.3 (3)
上気道の炎症	2.2 (3)	0.0 (0)	1.6 (2)	0.0 (0)
湿疹	2.2 (3)	0.7 (1)	0.8 (1)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.11.1

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 3 例 (低血糖症、脳循環不全、ステント内動脈再狭窄、各 1 例)、本剤 50 mg 群の 4 例 (骨折、肺の悪性新生物、椎間板突出、気管支肺炎、各 1 例) に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。これらのうち低血糖症、肺の悪性新生物が認められた症例では治験中止に至った。

低血糖症の有害事象の発現割合は、プラセボ群 12.4% (17/137 例)、本剤 50 mg 群 22.5 % (29/129 例)、副作用の発現割合はプラセボ群 6.6 % (9/137 例)、本剤 50 mg 群 11.6 % (15/129 例) であった。重度の低血糖症はプラセボ群の 1 例 (治験中止: 因果関係は否定された)、本剤 50 mg 群の 1 例 (医学的処置を行わず回復; 因果関係は否定されていない) に発現した。

治療期全体（52 週間）の安全性<sup>16</sup>について、臨床症状の有害事象の発現割合は、P/S 群 81.4 %（105/129 例）、S/S 群 91.5 %（118/129 例）、副作用の発現割合は、P/S 群 21.7 %（28/129 例）、S/S 群 33.3 %（43/129 例）であった。いずれかの群で発現割合が 2 %以上であった臨床症状の有害事象及びその副作用は表 18 のとおりであった。

表 18 いずれかの群で発現割合が 2 %以上であった臨床症状の有害事象及びその副作用  
(治療期全体) (安全性解析対象集団)

有害事象名	P/S 群 <sup>a)</sup> (n=129)		S/S 群 (n=129)		合計 (n=258)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	81.4 (105)	21.7 (28)	91.5 (118)	33.3 (43)	86.4 (223)	27.5 (71)
鼻咽頭炎	19.4 (25)	0.0 (0)	36.4 (47)	0.0 (0)	27.9 (72)	0.0 (0)
低血糖症	22.5 (29)	12.4 (16)	30.2 (39)	22.5 (29)	26.4 (68)	17.4 (45)
便秘	5.4 (7)	1.6 (2)	7.8 (10)	2.3 (3)	6.6 (17)	1.9 (5)
糖尿病性網膜症	3.9 (5)	0.0 (0)	6.2 (8)	0.0 (0)	5.0 (13)	0.0 (0)
咽頭炎	3.9 (5)	0.0 (0)	6.2 (8)	0.0 (0)	5.0 (13)	0.0 (0)
背部痛	6.2 (8)	0.0 (0)	3.9 (5)	0.0 (0)	5.0 (13)	0.0 (0)
上気道の炎症	6.2 (8)	0.0 (0)	3.1 (4)	0.0 (0)	4.7 (12)	0.0 (0)
空腹	4.7 (6)	2.3 (3)	4.7 (6)	3.1 (4)	4.7 (12)	2.7 (7)
挫傷	4.7 (6)	0.0 (0)	4.7 (6)	0.0 (0)	4.7 (12)	0.0 (0)
浮動性めまい	1.6 (2)	0.0 (0)	5.4 (7)	0.0 (0)	3.5 (9)	0.0 (0)
頭痛	1.6 (2)	0.0 (0)	5.4 (7)	0.0 (0)	3.5 (9)	0.0 (0)
下痢	2.3 (3)	1.6 (2)	4.7 (6)	0.0 (0)	3.5 (9)	0.8 (2)
胃腸炎	3.1 (4)	0.0 (0)	3.1 (4)	0.0 (0)	3.1 (8)	0.0 (0)
湿疹	0.0 (0)	0.0 (0)	5.4 (7)	0.8 (1)	2.7 (7)	0.4 (1)
齲歯	1.6 (2)	0.0 (0)	3.9 (5)	0.0 (0)	2.7 (7)	0.0 (0)
気管支炎	1.6 (2)	0.0 (0)	3.9 (5)	0.0 (0)	2.7 (7)	0.0 (0)
椎間板突出	1.6 (2)	0.0 (0)	3.1 (4)	0.0 (0)	2.3 (6)	0.0 (0)
糖尿病性ニューロパチー	1.6 (2)	0.8 (1)	3.1 (4)	0.0 (0)	2.3 (6)	0.4 (1)
不眠症	0.8 (1)	0.0 (0)	3.9 (5)	0.0 (0)	2.3 (6)	0.0 (0)
骨関節炎	2.3 (3)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.0 (0)	2.3 (6)	0.0 (0)
倦怠感	0.8 (1)	0.0 (0)	3.1 (4)	1.6 (2)	1.9 (5)	0.8 (2)
多汗症	0.8 (1)	0.8 (1)	3.1 (4)	2.3 (3)	1.9 (5)	1.6 (4)
末梢性浮腫	2.3 (3)	0.0 (0)	1.6 (2)	0.8 (1)	1.9 (5)	0.4 (1)
脂肪肝	1.6 (2)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.8 (1)	1.9 (5)	0.4 (1)
白内障	1.6 (2)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.0 (0)	1.9 (5)	0.0 (0)
歯周炎	2.3 (3)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.0 (0)	1.6 (4)	0.0 (0)
逆流性食道炎	0.8 (1)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.8 (1)	1.6 (4)	0.4 (1)
肝機能異常	2.3 (3)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.8 (1)	1.6 (4)	0.4 (1)
慢性副鼻腔炎	0.8 (1)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.8 (1)	1.6 (4)	0.4 (1)
創傷	2.3 (3)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.0 (0)	1.6 (4)	0.0 (0)
筋肉痛	0.8 (1)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.0 (0)	1.6 (4)	0.0 (0)
咳嗽	0.8 (1)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.8 (1)	1.6 (4)	0.4 (1)
蕁麻疹	0.8 (1)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.0 (0)	1.6 (4)	0.0 (0)
動脈硬化症	0.8 (1)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.0 (0)	1.6 (4)	0.0 (0)
眼乾燥	0.0 (0)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.0 (0)	1.2 (3)	0.0 (0)
熱傷	0.0 (0)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.0 (0)	1.2 (3)	0.0 (0)
関節炎	0.0 (0)	0.0 (0)	2.3 (3)	0.0 (0)	1.2 (3)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.11.1

a) 本剤投与 36 週間 (治療期 16~52 週時) のデータ

非盲検期に、死亡例が S/S 群の 1 例 (心筋梗塞) に認められた。死因の心筋梗塞と合併症・既往歴及び併用薬との関連性がなく、発症原因が不明であるため副作用と判断された。その他の重篤な有害事象 (臨床検査値の有害事象を含む) は 15 例 (P/S 群 9 例: 蜂巣炎、乳癌、ステント内動脈再狭窄/狭心症、大腸癌、十二指腸潰瘍/大腸炎、脳梗塞、腰部脊柱管狭窄症、糖尿病性ニューロパチー、

<sup>16</sup> P/S 群については治療期 16 週時~52 週時 (本剤投与期間は 36 週間)、S/S 群については治療期 0 週時~52 週時 (本剤投与期間は 52 週間) における評価

白内障、各 1 例)、S/S 群 6 例：膵癌/転移性肺癌、コントロール不良の糖尿病、敗血症、第 3 脳神経麻痺、動脈硬化症、肩回旋筋腱板症候群/滑液包炎、各 1 例)に認められた。P/S 群の乳癌、脳梗塞、糖尿病性ニューロパチーは副作用と判断された。

低血糖症の有害事象の発現割合は、P/S 群 22.5 % (29/129 例)、S/S 群 30.2 % (39/129 例)、副作用の発現割合は P/S 群 12.4 % (16/129 例)、S/S 群 22.5 % (29/129 例)であった。S/S 群の 1 例で重度の低血糖症が認められた以外は、いずれも軽度又は中等度であった。非盲検期に新たな重度の低血糖症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、スルホニルウレア剤併用療法、チアゾリジン系薬剤併用療法、ビッグアナイド系薬剤併用療法、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用療法及びインスリン製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速効型インスリン分泌促進剤併用試験 (ONO-5435-17 試験)により、速効型インスリン分泌促進剤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、本剤は併用療法の種類を問わず 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、速効型インスリン分泌促進剤併用療法の有効性について、ONO-5435-17 試験の結果から HbA1c の低下がみられており (表 1)、HbA1c の低下効果が 52 週間にわたり維持されていること (図 1) から、本剤の速効型インスリン分泌促進剤併用療法の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。ONO-5435-17 試験と、既承認効能・効果取得時に実施した国内長期投与試験における臨床症状の有害事象及び副作用の発現状況は表 19 のとおりであり、速効型インスリン分泌促進剤併用療法では、既承認効能・効果と比較して有害事象及び副作用の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 19 臨床症状の有害事象及び副作用の発現状況 (国内長期投与試験)

	ONO-5435-17 試験	ONO-5435-10 試験	ONO-5435-09 試験	P055 試験	ONO-5435-08 試験	P104 試験	ONO-5435-15 試験
	速効型インスリン分泌促進剤併用 (n=153)	単独療法 <sup>a)</sup> (n=177)	スルホニルウレア剤併用 <sup>a)</sup> (n=131)	チアゾリジン系薬剤併用 <sup>a)</sup> (n=133)	ビッグアナイド系薬剤併用 <sup>a)</sup> (n=145)	$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用 <sup>a)</sup> (n=133)	インスリン製剤併用 <sup>a)</sup> (n=258)
すべての有害事象	66.0 (101)	78.5 (139)	84.0 (110)	85.7 (114)	77.2 (112)	83.5 (111)	86.4 (223)
すべての副作用	9.2 (14)	10.2 (18)	18.3 (24)	9.8 (13)	4.8 (7)	10.5 (14)	27.5 (71)
重篤な有害事象	6.5 (10)	10.2 (18)	1.5 (2)	5.3 (7)	6.2 (9)	6.0 (8)	7.8 (20)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0.7 (1)	7.3 (13)	0.8 (1)	3.8 (5)	3.4 (5)	3.8 (5)	3.9 (10)
有害事象の重症度	重度	2.6 (4)	1.7 (3)	0.0 (0)	3.8 (5)	1.4 (2)	3.9 (10)
	中等度	8.5 (13)	15.3 (27)	11.5 (15)	22.6 (30)	12.4 (18)	22.1 (57)
	軽度	54.9 (84)	61.6 (109)	72.5 (95)	59.4 (79)	63.4 (92)	60.5 (156)

発現割合% (発現例数)

a) 既承認効能・効果

本剤を 50 mg から 100 mg へ増量した場合の安全性について、本剤 100 mg 増量例における増量前

後の臨床症状の有害事象及び副作用の発現状況は、表 20 のとおりであった。

表 20 本剤 100 mg 増量例における増量前後の臨床症状の有害事象及び副作用の発現状況

		ONO-5435-1 7 試験	ONO-5435-1 0 試験	ONO-5435- 09 試験	P055 試験	ONO-5435- 08 試験	P104 試験	ONO-5435- 15 試験
		速効型イン スリン分泌 促進剤併用	単独療法 <sup>a)</sup>	スルホニル ウレア剤併 用 <sup>a)</sup>	チアゾリジ ン系薬剤併 用 <sup>a)</sup>	ビグアナイド 系薬剤併 用 <sup>a)</sup>	α-グルコシ ダーゼ阻害 剤併用 <sup>a)</sup>	インスリン 製剤併用 <sup>a)</sup>
すべての 有害事象	100 mg 増量前	36.1 (43/119) [76.7]	58.0 (65/112) [128.0]	64.5 (71/110) [150.3]	56.6 (47/83) [173.3]	43.3 (42/97) [67.8]	52.2 (35/67) [119.3]	58.0 (131/226) [173.9]
	100 mg 増量後	50.4 (60/119) [130.7]	67.9 (76/112) [176.7]	63.6 (70/110) [167.9]	68.7 (57/83) [240.6]	57.7 (56/97) [161.1]	67.2 (45/67) [217.6]	76.1 (172/226) [244.1]
すべての 副作用	100 mg 増量前	4.2 (5/119) [6.9]	4.5 (5/112) [5.7]	10.0 (11/110) [12.4]	6.0 (5/83) [7.2]	1.0 (1/97) [1.2]	6.0 (4/67) [8.8]	13.7 (31/226) [38.3]
	100 mg 増量後	1.7 (2/119) [4.9]	6.3 (7/112) [7.6]	10.9 (12/110) [13.5]	7.2 (6/83) [11.5]	3.1 (3/97) [3.6]	4.5 (3/67) [5.3]	18.6 (42/226) [47.9]
重篤な 有害事象	100 mg 増量前	0.8 (1/119) [1.0]	0.0 (0/112) [0.0]	0.0 (0/110) [0.0]	2.4 (2/83) [2.9]	0.0 (0/97) [0.0]	3.0 (2/67) [3.5]	0.4 (1/226) [0.5]
	100 mg 増量後	3.4 (4/119) [5.9]	9.8 (11/112) [10.5]	0.9 (1/110) [1.0]	1.2 (1/83) [1.4]	5.2 (5/97) [7.3]	4.5 (3/67) [5.3]	4.9 (11/226) [7.4]
治験薬の投与 中止に至った 有害事象	100 mg 増量前	0.0 (0/119) [0.0]	0.0 (0/112) [0.0]	0.0 (0/110) [0.0]	2.4 (2/83) [2.9]	0.0 (0/97) [0.0]	0.0 (0/67) [0.0]	0.0 (0/226) [0.0]
	100 mg 増量後	0.0 (0/119) [0.0]	6.3 (7/112) [6.7]	0.0 (0/110) [0.0]	1.2 (1/83) [1.4]	1.0 (1/97) [1.2]	1.5 (1/67) [1.8]	1.8 (4/226) [2.7]

発現割合% (発現例数/評価例数) [単位時間あたりの発現件数 (発現件数/人年・100)]

a) 既承認効能・効果

本剤 100 mg 増量例におけるすべての有害事象の単位時間当たりの発現件数は、100 mg 増量前と比較して、100 mg 増量後で概ね高かったが、既承認効能・効果と比較して、速効型インスリン分泌促進剤併用療法において単位時間当たりの発現件数が高くなる傾向は認められなかった。すべての副作用、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同様であった。

以上から、本剤 100 mg までの安全性に問題はないと考える。

機構は、ONO-5435-17 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又は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。ONO-5435-17 試験における併用した速効型インスリン分泌促進剤の種類別、用量別の臨床症状の有害事象の発現状況は、表 21 のとおりであった。

表 21 併用した速効型インスリン分泌促進剤の種類別、用量別の臨床症状の有害事象の発現状況 (ONO-5435-17 試験)

薬剤名	用量	二重盲検期 (12 週間)			治療期全体 (52 週)	
		プラセボ群	本剤 50 mg 群	P/S 群	S/S 群	P/S 群+S/S 群
ナテグリニド	180 mg/日	0.0 (0/1)	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)	100.0 (2/2)
	270 mg/日	35.5 (11/31)	12.0 (3/25)	60.0 (18/30)	48.0 (12/25)	54.5 (30/55)
	360 mg/日	100.0 (1/1)	50.0 (1/2)	100.0 (1/1)	100.0 (2/2)	100.0 (3/3)
ミチグリニド	15 mg/日	25.0 (1/4)	28.6 (2/7)	50.0 (2/4)	85.7 (6/7)	72.7 (8/11)
	30 mg/日	33.3 (14/42)	33.3 (13/39)	73.2 (30/41)	69.2 (27/39)	71.3 (57/80)
	45 mg/日	0.0 (0/1)	—	100.0 (1/1)	—	100.0 (1/1)
	60 mg/日	—	0.0 (0/1)	—	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)

発現割合% (発現例数/評価例数)

ナテグリニドでは 270 mg/日、ミチグリニドでは 30 mg/日の用量が主に併用され、他の用量が併用された被験者が少なかったため、ナテグリニドでは 270 mg/日、ミチグリニドでは 30 mg/日の成



績に基づいて安全性への影響を検討した。二重盲検期における有害事象の発現割合は、ナテグリニド 270 mg/日のプラセボ群で 35.5 % (11/31 例)、本剤 50 mg 群で 12.0 % (3/25 例)、ミチグリニド 30 mg/日のプラセボ群で 33.3 % (14/42 例)、本剤 50 mg 群で 33.3 % (13/39 例) であり、両剤ともにプラセボ群と比較して本剤 50 mg 群で有害事象の発現割合が高い傾向は認められなかった。長期投与時の有害事象の発現割合は、ナテグリニド 270 mg/日の P/S+S/S 群で 54.5 % (30/55 例)、ミチグリニド 30 mg/日の P/S+S/S 群 71.3 % (57/80 例) であり、ミチグリニド併用ではナテグリニド併用と比較して発現割合が高い傾向が認められたが、両剤で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なかった。また、二重盲検期における低血糖症の有害事象の発現割合は、ナテグリニド 270 mg/日のプラセボ群で 3.2 % (1/31 例)、本剤 50 mg 群で 4.0 % (1/25 例)、ミチグリニド 30 mg/日のプラセボ群で 0.0 % (0/42 例)、本剤 50 mg 群で 5.1 % (2/39 例)、長期投与時の低血糖症の有害事象の発現割合は、ナテグリニド 270 mg/日の P/S+S/S 群で 9.1 % (5/55 例)、ミチグリニド 30 mg/日の P/S+S/S 群 6.3 % (5/80 例) であり、両剤で低血糖症の発現割合に大きな違いは認められなかった。以上より、併用する速効型インスリン分泌促進剤の種類による安全性への影響については、結果の解釈に限界はあるものの、大きな問題はみられていないと考える。

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ける有害事象の発現状況について、既承認効能・効果と比較し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<sup>17</sup>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等は限られていることから、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。

#### 1) 低血糖症

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剤併用 7.2 % (11/153 例) 及び 6.5 % (10/153 例)、単独療法 1.7 % (3/177 例) 及び 0.6 % (1/177 例)、スルホニルウレア剤併用 11.5 % (15/131 例) 及び 5.3 % (7/131 例)、チアゾリジン系薬剤併用 3.0 % (4/133 例) 及び 0.8 % (1/133 例)、ビッグアナイド系薬剤併用 0.7 % (1/145 例) 及び 0.7 % (1/145 例)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用 0.8 % (1/133 例) 及び 0.8 % (1/133 例)、インスリン製剤併用 26.4 % (68/258 例) 及び 17.4 % (45/258 例) であった。重度の低血糖症は、インスリン製剤併用の 1 例のみに認められ、副作用と判断されたが、医学的処置を行わずに回復した。低血糖症の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

また、本剤 100 mg 増量例における増量前後の低血糖症の有害事象の発現状況は表 22 のとおりであり、100 mg 増量例における低血糖症の発現割合及び単位時間当たりの発現件数は、100 mg 増量前後で大きな違いはなかった。

<sup>17</sup> 1) 低血糖症から 7) 心血管系リスクにおいて、国内長期投与試験の有害事象及び副作用の集計結果は、MedDRA/J ver.16.0 で集計された。

表 22 本剤 100 mg 増量例における増量前後の低血糖症の発現状況

		ONO-5435-17 試験	ONO-5435-10 試験	ONO-5435-09 試験	P055 試験	ONO-5435-08 試験	P104 試験	ONO-5435-15 試験
		速効型インスリン分泌促進剤併用	単独療法 <sup>a)</sup>	スルホニルウレア剤併用 <sup>a)</sup>	チアゾリジン系薬剤併用 <sup>a)</sup>	ビグアナイド系薬剤併用 <sup>a)</sup>	$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用 <sup>a)</sup>	インスリン製剤併用 <sup>a)</sup>
低血糖症	100 mg 増量前	2.5 (3/119) [2.9]	0.0 (0/112) [0.0]	7.3 (8/110) [10.4]	0.0 (0/83) [0.0]	0.0 (0/97) [0.0]	1.5 (1/67) [1.8]	14.2 (32/226) [48.9]
	100 mg 増量後	0.8 (1/119) [2.9]	1.8 (2/112) [1.9]	4.5 (5/110) [7.3]	2.4 (2/83) [2.9]	1.0 (1/97) [1.2]	1.5 (1/67) [1.8]	17.3 (39/226) [53.7]

発現割合% (発現例数/評価例数) [単位時間あたりの発現件数 (発現件数/人年・100)]

a) 既承認効能・効果

国内市販後<sup>18</sup>では、低血糖症の副作用が 692 例（スルホニルウレア剤併用：9.38 %、インスリン製剤併用：1.20 %、速効型インスリン分泌促進剤併用：0.21 %）報告されており、そのうち重篤な症例は 186 例であった。

以上から、本剤と速効型インスリン分泌促進剤、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤を併用した場合には低血糖症の発現リスクが高くなると考えられ、速効型インスリン分泌促進剤との併用においても、スルホニルウレア剤及びインスリン製剤併用時と同様の注意喚起が必要と考える。

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では、ONO-5435-17 試験成績から、既承認の単独療法、チアゾリジン系薬剤併用療法、ビグアナイド系薬剤併用療法及び  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用療法と比較して低血糖症の発現割合が高い傾向がみられたものの、重度の事象は認められておらず、本剤 50 mg から 100 mg への増量前後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当該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。

## 2) 胃腸障害

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器官別大分類「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剤併用 19.6 % (30/153例) 及び 4.6 % (7/153例)、単独療法 31.6 % (56/177例) 及び 4.5 % (8/177例)、スルホニルウレア剤併用 25.2 % (33/131例) 及び 4.6 % (6/131例)、チアゾリジン系薬剤併用 25.6 % (34/133例) 及び 3.8 % (5/133例)、ビグアナイド系薬剤併用 23.4 % (34/145例) 及び 0.7 % (1/145例)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用 21.8 % (29/133例) 及び 2.3 % (3/133例)、インスリン製剤併用 23.3 % (60/258例) 及び 5.0 % (13/258例) であり、単独療法と併用療法の副作用の発現割合は同程度であった。重篤な有害事象は、速効型インスリン分泌促進剤併用の 1/153例（十二指腸潰瘍）、単独療法の 3/177例（虚血性大腸炎、腹痛、大腸ポリープ、各1例）、ビグアナイド系薬剤併用の 1/145例（出血性十二指腸潰瘍）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用の 2/133例（胃潰瘍、肛門狭窄、各1例）、インスリン製剤併用の 1/258例（大腸炎/十二指腸潰瘍）に認められたが、いずれも因果関係は否定された。

国内市販後では、器官別大分類「胃腸障害」の副作用が 896 例報告されており、そのうち重篤な症例は 165 例であった。

機構は、以下のように考える。速効型インスリン分泌促進剤併用では、ONO-5435-17 試験成績

<sup>18</sup> 販売開始（2010年12月11日）から2013年8月3日までの自発報告及び4つの終了又は継続中の特定使用成績調査から副作用が報告された4767例が対象とされた。

から、既承認効能・効果と比較して胃腸障害のリスクが上昇する傾向は認められていないことを確認した。

### 3) 膵炎及び膵癌

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膵炎及び膵癌<sup>19</sup>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 0.0 % (0/153 例)、単独療法 0.0 % (0/177 例)、スルホニルウレア剤併用 0.0 % (0/131 例)、チアゾリジン系薬剤併用 0.0 % (0/133 例)、ビグアナイド系薬剤併用 0.0 % (0/145 例)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ併用 0.0 % (0/133 例)、インスリン製剤併用 0.4 % (1/258 例) であった。重篤な有害事象は、インスリン製剤併用で 1 例 (膵癌) に認められ、治験薬の投与中止に至ったが、副作用と判断されなかった。

国内市販後<sup>18</sup>では、膵炎及び膵癌の副作用は 103 例及び 12 例報告され、そのうち、重篤な症例は 98 例及び 12 例であった。

機構は、以下のように考える。速効型インスリン分泌促進剤併用では、ONO-5435-17 試験成績から、既承認効能・効果と比較して膵炎及び膵癌のリスクが上昇する傾向は認められていないことを確認した。

### 4) 腫瘍発生 (膵癌を除く)

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悪性腫瘍<sup>20</sup> (膵癌を除く) 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剤併用 1.3 % (2/153 例) 及び 0.0 % (0/153 例)、単独療法 1.7 % (3/177 例) 及び 0.0 % (0/177 例)、スルホニルウレア剤併用 0.0 % (0/131 例) 及び 0.0 % (0/131 例)、チアゾリジン系薬剤併用 0.8 % (1/133 例) 及び 0.0 % (0/133 例)、ビグアナイド系薬剤併用 1.4 % (2/145 例) 及び 0.0 % (0/145 例)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用 1.5 % (2/133 例) 及び 0.0 % (0/133 例)、インスリン製剤併用 1.6 % (4/258 例) 及び 0.4 % (1/258 例) であり、インスリン製剤併用でのみ腫瘍の副作用が認められたが、単独療法及び他の併用療法と比較して臨床的に意味のある違いではないと考える。

国内市販後<sup>18</sup>では、悪性腫瘍<sup>20</sup> (膵癌を除く) の副作用は 21 例報告され、すべて重篤な症例であった。

機構は、以下のように考える。速効型インスリン分泌促進剤併用では、ONO-5435-17 試験成績から、既承認効能・効果と比較して悪性腫瘍<sup>20</sup> (膵癌を除く) の発生リスクが上昇する傾向は認められていないことを確認した。

### 5) 皮膚及び皮下組織障害 (過敏症反応を含む)

申請者は、以下のように説明している。国内長期投与試験における器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」及び SMQ「過敏症」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

<sup>19</sup> 膵炎は、SMQ (Standardised MedDRA Queries : MedDRA 標準検索式) 「急性膵炎」、「膵炎」を含む PT (Preferred Term : 基本語)、又は膵臓の感染に焦点を当てた PT に該当する事象。膵癌は、SMQ「悪性腫瘍」下にあり、「膵」を含む全ての PT に該当する事象

<sup>20</sup> SMQ「悪性腫瘍」、SMQ「悪性胆道腫瘍」、SMQ「悪性乳房腫瘍」、SMQ「悪性卵巣腫瘍」、SMQ「悪性前立腺腫瘍」、SMQ「悪性皮膚腫瘍」、SMQ「悪性子宮/卵管腫瘍」、SMQ「悪性肝臓腫瘍」及び SMQ「悪性リンパ腫」のうち、「膵」を含む PT を除外した事象

進剤併用 9.2 % (14/153 例) 及び 0.0 % (0/153 例)、単独療法 15.8 % (28/177 例) 及び 0.6 % (1/177 例)、スルホニルウレア剤併用 24.4 % (32/131 例) 及び 3.1 % (4/131 例)、チアゾリジン系薬剤併用 12.8 % (17/133 例) 及び 0.8 % (1/133 例)、ビグアナイド系薬剤併用 15.9 % (23/145 例) 及び 0.7 % (1/145 例)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用 15.0 % (20/133 例) 及び 1.5 % (2/133 例)、インスリン製剤併用 15.5 % (40/258 例) 及び 3.1 % (8/258 例) であり、単独療法と併用療法に臨床的に意味のある違いはないと考える。また、重篤な有害事象は認められなかった。

国内市販後<sup>18</sup>では、皮膚及び皮下組織障害の副作用が 809 例報告されており、そのうち重篤な症例は 53 例であった。

機構は、以下のように考える。速効型インスリン分泌促進剤併用では、ONO-5435-17 試験成績から、既承認効能・効果と比較し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ていないことを確認した。

## 6) 筋骨格系及び結合組織障害

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器官別大分類「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剤併用 14.4 % (22/153 例) 及び 1.3 % (2/153 例)、単独療法 18.1 % (32/177 例) 及び 0.0 % (0/177 例)、スルホニルウレア剤併用 21.4 % (28/131 例) 及び 0.0 % (0/131 例)、チアゾリジン系薬剤併用 33.8 % (45/133 例) 及び 0.0 % (0/133 例)、ビグアナイド系薬剤併用 20.7 % (30/145 例) 及び 0.0 % (0/145 例)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用 21.8 % (29/133 例) 及び 0.0 % (0/133 例)、インスリン製剤併用 22.5 % (58/258 例) 及び 0.0 % (0/258 例) であった。副作用は速効型インスリン分泌促進剤併用でのみ認められたが、発現割合は 1.3 % (関節痛、外骨腫、各 1 例) と低く、既承認効能・効果と比較して臨床的に意味のある違いはないと考える。

国内市販後<sup>18</sup>では、器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の副作用が 206 例報告されており、そのうち重篤な症例は 51 例であった。

機構は、以下のように考える。速効型インスリン分泌促進剤併用では、ONO-5435-17 試験成績から、既承認効能・効果と比較し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ていないことを確認した。

## 7) 心血管系リスク

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心血管イベント<sup>21</sup>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剤併用 3.3 % (5/153 例) 及び 0.0 % (0/153 例)、単独療法 7.9 % (14/177 例) 及び 1.7 % (3/177 例)、スルホニルウレア剤併用 7.6 % (10/131 例) 及び 0.8 % (1/131 例)、チアゾリジン系薬剤併用 23.3 % (31/133 例) 及び 2.3 % (3/133 例)、ビグアナイド系薬剤併用 9.7 % (14/145 例) 及び 0.7 % (1/145 例)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用 17.3 % (23/133 例) 及び 0.8 % (1/133 例)、インスリン製剤併用 8.9 % (23/258 例) 及び 3.1 % (8/258 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剤併用では認められなかった。チアゾリジン系薬剤併用及び $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用では、心血管イベントの有害事象の発現割合は単独療法及びその

<sup>21</sup> SMQ「虚血性心疾患」、SMQ「脳血管障害」、「突然」及び「死亡」の両者を含む PT、又は「大動脈」を含む PT に該当する事象

他の併用療法と比較して高かったが、これは両試験において脂質関連の有害事象及び高血圧の有害事象等の発現割合が高かったことに起因すると考えられた。なお、全試験を通して心血管イベントの副作用、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の発現割合に大きな違いがみられなかったことから、単独療法と併用療法では心血管イベントの有害事象の発現割合に臨床的に意味のある違いはないと考える。

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）及び脂質パラメータ（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、いずれの項目においてもベースラインからの変化量に顕著な違いは認められなかった。体重については、チアゾリジン系薬剤併用及びインスリン製剤併用で増加傾向であったが、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23）。

表 23 ベースラインから治療期終了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）

		ONO-5435-17 試験	ONO-5435-10 試験	ONO-5435-09 試験	P055 試験 <sup>c)</sup>	ONO-5435-08 試験	P104 試験 <sup>c)</sup>	ONO-5435-15 試験
		速効型インスリン分泌促進剤併用	単独療法 <sup>a), b)</sup>	スルホニルウレア剤併用 <sup>b)</sup>	チアゾリジン系薬剤併用 <sup>b)</sup>	ビグアナイド系薬剤併用 <sup>b)</sup>	$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用 <sup>b)</sup>	インスリン製剤併用 <sup>b)</sup>
収縮期血圧 (mmHg)	P/S 群	1.28±11.56 (72)	-3.67±10.78 (139)	-1.94±11.12 (54)	-0.73±9.88 (67)	-1.56±9.76 (58)	1.94±13.51 (63)	-2.08±11.46 (122)
	S/S 群	-2.29±13.37 (62)		1.20±10.70 (58)	-3.80±9.49 (66)	-1.28±9.13 (65)	-1.89±9.37 (70)	-1.19±11.08 (117)
拡張期血圧 (mmHg)	P/S 群	0.99±7.63 (72)	-1.60±7.07 (139)	-0.32±7.95 (54)	-0.55±6.25 (67)	-1.66±7.37 (58)	0.65±9.33 (63)	-1.06±8.15 (122)
	S/S 群	-1.13±7.12 (62)		-1.12±6.97 (58)	-1.04±7.59 (66)	-0.71±6.60 (65)	-1.48±6.50 (70)	-0.72±7.66 (117)
脈拍数 (拍/分)	P/S 群	2.86±9.08 (72)	1.10±8.27 (139)	1.04±5.94 (54)	-0.30±8.27 (67)	-0.11±6.43 (58)	1.78±6.55 (63)	-1.76±6.58 (122)
	S/S 群	1.36±8.47 (62)		1.10±7.73 (58)	0.67±8.11 (66)	0.92±8.05 (65)	0.08±7.75 (70)	0.42±9.10 (117)
総コレステロール (mg/dL)	P/S 群	1.33±19.01 (72)	-3.59±21.77 (139)	-0.22±21.40 (54)	-3.25±22.35 (67)	-1.38±21.10 (58)	-5.22±28.06 (63)	-4.39±28.11 (122)
	S/S 群	-1.52±25.20 (62)		1.50±25.10 (58)	-3.52±25.10 (66)	1.78±23.40 (65)	-5.76±24.76 (70)	-2.42±25.97 (117)
LDL コレステロール (mg/dL)	P/S 群	3.26±18.52 (72)	-2.81±20.20 (139)	-0.96±20.28 (54)	0.00±16.51 (67)	-1.36±19.18 (58)	-3.79±26.79 (63)	-1.47±26.09 (122)
	S/S 群	4.71±20.63 (62)		0.34±20.35 (58)	0.73±22.58 (66)	1.05±20.88 (65)	-4.43±23.33 (70)	0.12±23.60 (117)

平均値±標準偏差（例数）、P/S 群：治療期 40 週（ONO-5435-15 試験は治療期 36 週）、S/S 群：治療期 52 週

a) 本剤群の治療期 52 週のデータ結果を示す

b) 既承認効能・効果

c) LOCF データの解析

表 23 ベースラインから治療期終了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）（続き）

		ONO-5435-17 試験	ONO-5435-10 試験	ONO-5435- 09 試験	P055 試験 <sup>c)</sup>	ONO-5435- 08 試験	P104 試験 <sup>c)</sup>	ONO-5435- 15 試験
		速効型イン スリン分泌 促進剤併用	単独療法 <sup>a), b)</sup>	スルホニル ウレア剤併 用 <sup>b)</sup>	チアゾリジ ン系薬剤併 用 <sup>b)</sup>	ビグアナイ ド系薬剤併 用 <sup>b)</sup>	$\alpha$ -グルコシダ ーゼ阻害剤 併用 <sup>b)</sup>	インスリン 製剤併用 <sup>b)</sup>
HDL コレステロール (mg/dL)	P/S 群	0.04±10.52 (72)	1.45±6.94 (139)	4.17±7.40 (54)	2.42±7.90 (67)	4.19±7.41 (58)	2.11±6.19 (63)	-0.54±8.86 (122)
	S/S 群	0.35±7.75 (62)		3.10±7.43 (58)	1.70±7.60 (66)	3.66±7.88 (65)	0.01±7.59 (70)	-0.58±6.99 (117)
トリグリセリド (mg/dL)	P/S 群	0.28±95.03 (72)	-6.24±54.70 (139)	3.19±77.35 (54)	13.75±101.50 (67)	-7.81±77.24 (58)	-13.63±46.16 (63)	-6.12±66.92 (122)
	S/S 群	-17.79±63.71 (62)		6.43±92.26 (58)	-12.30±42.49 (66)	-6.95±53.01 (65)	-3.79±70.22 (70)	7.31±49.44 (117)
体重 (kg)	P/S 群	0.48±2.45 (72)	-0.24±2.14 (139)	0.36±1.70 (54)	1.24±1.91 (67)	-0.23±1.86 (58)	0.71±1.94 (62)	0.80±1.86 (122)
	S/S 群	0.01±2.64 (62)		0.28±2.07 (58)	0.76±2.06 (66)	-0.48±2.11 (65)	0.03±2.02 (70)	0.44±1.57 (117)

平均値±標準偏差（例数）、P/S 群：治療期 40 週（ONO-5435-15 試験は治療期 36 週）、S/S 群：治療期 52 週

a) 本剤群の治療期 52 週のデータ結果を示す

b) 既承認効能・効果

c) LOCF データの解析

心電図所見については、ベースラインから各測定時点で正常から異常に変化した被験者の割合に顕著な違いはなかった。

国内市販後<sup>18</sup>では、心血管イベントの副作用が31例報告されており、そのうち重篤な症例は28例であった。

機構は、以下のように考える。速効型インスリン分泌促進剤併用では、ONO-5435-17試験成績から、既承認効能・効果と比較して心血管イベント<sup>21</sup>の発現割合が上昇する傾向は認められず、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）、脂質パラメータ及び体重の変化量も大きく変化する傾向は認め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 ONO-5435-17 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有効性及び安全性が確認されたことから、既承認の単独療法、スルホニルウレア剤併用療法、チアゾリジン系薬剤併用療法、ビグアナイド系薬剤併用療法、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用療法及びインスリン製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ONO-5435-17試験の結果、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。国内長期投与試験における腎機能障害の有無別（腎機能障害無：Ccr $\geq$ 80 mL/min、腎機能障害有：Ccr $<$ 80 mL/min）の有害事象の発現状況は、表24のとおりであった。すべての有害事象について、腎機能障害の有無によって発現割合に大きな違いは認められなかった。すべての副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び低血糖症については、腎機能障害無の被験者と比較して腎機能障害有の被験者で発現割合が高い試験があったが、いずれの事象も発現例数は少なかった。

表24 腎機能障害の有無別<sup>a)</sup>の有害事象の発現状況（国内長期投与試験）

	腎機能障害の有無 <sup>a)</sup>	ONO-5435-17試験	ONO-5435-10試験	ONO-5435-09試験	P055試験	ONO-5435-08試験	P104試験	ONO-5435-15試験	
		速効型インスリン分泌促進剤併用	単独療法 <sup>b)</sup>	スルホニルウレア剤併用 <sup>b)</sup>	チアゾリジン系薬剤併用 <sup>b)</sup>	ビグアナイド系薬剤併用 <sup>b)</sup>	$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用 <sup>b)</sup>	インスリン製剤併用 <sup>b)</sup>	
臨床症状	すべての有害事象	無	65.9 (83/126)	78.5 (113/144)	83.8 (88/105)	86.7 (104/120)	76.6 (98/128)	82.7 (91/110)	86.7 (150/173)
		有	66.7 (18/27)	78.8 (26/33)	84.6 (22/26)	76.9 (10/13)	82.4 (14/17)	87.0 (20/23)	85.9 (73/85)
	すべての副作用	無	8.7 (11/126)	8.3 (12/144)	18.1 (19/105)	10.0 (12/120)	5.5 (7/128)	10.9 (12/110)	24.9 (43/173)
		有	11.1 (3/27)	18.2 (6/33)	19.2 (5/26)	7.7 (1/13)	0.0 (0/17)	8.7 (2/23)	32.9 (28/85)
	重篤な有害事象	無	5.6 (7/126)	9.0 (13/144)	1.0 (1/105)	5.0 (6/120)	7.0 (9/128)	4.5 (5/110)	5.8 (10/173)
		有	11.1 (3/27)	15.2 (5/33)	3.8 (1/26)	7.7 (1/13)	0.0 (0/17)	13.0 (3/23)	11.8 (10/85)
	治験薬の投与中止に至った有害事象	無	0.8 (1/126)	5.6 (8/144)	1.0 (1/105)	2.5 (3/120)	3.9 (5/128)	3.6 (4/110)	3.5 (6/173)
		有	0.0 (0/27)	15.2 (5/33)	0.0 (0/26)	15.4 (2/13)	0.0 (0/17)	4.3 (1/23)	4.7 (4/85)
	低血糖症	無	5.6 (7/126)	2.1 (3/144)	12.4 (13/105)	2.5 (3/120)	0.8 (1/128)	0.9 (1/110)	23.7 (41/173)
		有	14.8 (4/27)	0.0 (0/33)	7.7 (2/26)	7.7 (1/13)	0.0 (0/17)	0.0 (0/23)	31.8 (27/85)
臨床検査値	すべての有害事象	無	6.3 (8/126)	16.8 (24/143)	22.9 (24/105)	27.5 (33/120)	14.2 (18/127)	22.7 (25/110)	3.5 (6/173)
		有	0.0 (0/27)	9.1 (3/33)	15.4 (4/26)	15.4 (2/13)	23.5 (4/17)	21.7 (5/23)	11.8 (10/85)
	すべての副作用	無	1.6 (2/126)	2.1 (3/143)	10.5 (11/105)	3.3 (4/120)	5.5 (7/127)	4.5 (5/110)	0.6 (1/173)
		有	0.0 (0/27)	3.0 (1/33)	3.8 (1/26)	0.0 (0/13)	11.8 (2/17)	4.3 (1/23)	7.1 (6/85)
	重篤な有害事象	無	0.0 (0/126)	0.0 (0/143)	0.0 (0/105)	0.0 (0/120)	0.0 (0/127)	0.0 (0/110)	0.0 (0/173)
		有	0.0 (0/27)	0.0 (0/33)	0.0 (0/26)	0.0 (0/13)	0.0 (0/17)	0.0 (0/23)	0.0 (0/85)
	治験薬の投与中止に至った有害事象	無	0.0 (0/126)	0.0 (0/143)	0.0 (0/105)	0.0 (0/120)	1.6 (2/127)	0.0 (0/110)	0.0 (0/173)
		有	0.0 (0/27)	0.0 (0/33)	0.0 (0/26)	0.0 (0/13)	0.0 (0/17)	0.0 (0/23)	3.5 (3/85)

発現割合%（発現例数/評価例数）

a) 腎機能障害 無：Ccr $\geq$ 80 mL/min、有：Ccr $<$ 80 mL/minと定義（治験時における除外基準は、血清クレアチニン値が男性で1.5 mg/dLを超える、女性で1.3 mg/dLを超える患者（ONO-5435-08試験のみ男性で1.14 mg/dLを超える、女性で0.89 mg/dLを超える患者））

b) 既承認効能・効果

機構は、本剤50 mgから100 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、以下のように回答した。腎機能障害を有し、かつ本剤を増量した集団における有害事象の単位時間当たりの発現件数は、100 mg増量前と比較して100 mg増量後で同程度又は高かったが、既承認効能・効果と比較して速効型インスリン分泌促進剤併用において高い傾向はなかった。副作用、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の単位時間当たりの発現件数についても概ね同様であった。また、低血糖症は、インスリン製剤併用以外での発現は0～2例と少なく、インスリン製剤併用では100 mg増量前と比較して100 mg増量後で低い傾向であった。以上より、腎機能障害患者における安全性について、本剤50 mgから100 mgへの増量前後で臨床的に意味のある違いはないと考える。

機構は、以下のように考える。表24をみる限り、速効型インスリン分泌促進剤併用では、既承認効能・効果と比較して、腎機能障害患者で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。なお、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器官別大分類「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25のとおりであり、いずれの群においても大きな違いは認められなかった。

表 25 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>	ONO-5435-17試験	ONO-5435-10試験	ONO-5435-09試験	P055試験	ONO-5435-08試験	P104試験	ONO-5435-15試験	
		速効型インスリン分泌促進剤併用	単独療法 <sup>b)</sup>	スルホニルウレア剤併用 <sup>b)</sup>	チアゾリジン系薬剤併用 <sup>b)</sup>	ビグアナイド系薬剤併用 <sup>b)</sup>	α-グルコシダーゼ阻害剤併用 <sup>b)</sup>	インスリン製剤併用 <sup>b)</sup>	
臨床症状	すべての有害事象	無	62.5 (55/88)	79.7 (106/133)	85.6 (77/90)	86.4 (70/81)	72.9 (70/96)	81.7 (76/93)	87.1 (149/171)
		有	70.8 (46/65)	75.0 (33/44)	80.5 (33/41)	84.6 (44/52)	85.7 (42/49)	87.5 (35/40)	85.1 (74/87)
	すべての副作用	無	8.0 (7/88)	10.5 (14/133)	20.0 (18/90)	12.3 (10/81)	5.2 (5/96)	9.7 (9/93)	25.1 (43/171)
		有	10.8 (7/65)	9.1 (4/44)	14.6 (6/41)	5.8 (3/52)	4.1 (2/49)	12.5 (5/40)	32.2 (28/87)
	重篤な有害事象	無	10.2 (9/88)	9.8 (13/133)	1.1 (1/90)	3.7 (3/81)	5.2 (5/96)	5.4 (5/93)	8.2 (14/171)
		有	1.5 (1/65)	11.4 (5/44)	2.4 (1/41)	7.7 (4/52)	8.2 (4/49)	7.5 (3/40)	6.9 (6/87)
	治験薬の投与中止に至った有害事象	無	0.0 (0/88)	6.0 (8/133)	0.0 (0/90)	3.7 (3/81)	3.1 (3/96)	2.2 (2/93)	4.7 (8/171)
		有	1.5 (1/65)	11.4 (5/44)	2.4 (1/41)	3.8 (2/52)	4.1 (2/49)	7.5 (3/40)	2.3 (2/87)
低血糖症	無	6.8 (6/88)	1.5 (2/133)	14.4 (13/90)	4.9 (4/81)	1.0 (1/96)	0.0 (0/93)	24.6 (42/171)	
	有	7.7 (5/65)	2.3 (1/44)	4.9 (2/41)	0.0 (0/52)	0.0 (0/49)	2.5 (1/40)	29.9 (26/87)	
臨床検査値	すべての有害事象	無	4.5 (4/88)	14.3 (19/133)	22.2 (20/90)	25.9 (21/81)	15.8 (15/95)	21.5 (20/93)	5.3 (9/171)
		有	6.2 (4/65)	18.6 (8/43)	19.5 (8/41)	26.9 (14/52)	14.3 (7/49)	25.0 (10/40)	8.0 (7/87)
	すべての副作用	無	0.0 (0/88)	2.3 (3/133)	8.9 (8/90)	2.5 (2/81)	5.3 (5/95)	6.5 (6/93)	2.3 (4/171)
		有	3.1 (2/65)	2.3 (1/43)	9.8 (4/41)	3.8 (2/52)	8.2 (4/49)	0.0 (0/40)	3.4 (3/87)
	重篤な有害事象	無	0.0 (0/88)	0.0 (0/133)	0.0 (0/90)	0.0 (0/81)	0.0 (0/95)	0.0 (0/93)	0.0 (0/171)
		有	0.0 (0/65)	0.0 (0/43)	0.0 (0/41)	0.0 (0/52)	0.0 (0/49)	0.0 (0/40)	0.0 (0/87)
	治験薬の投与中止に至った有害事象	無	0.0 (0/88)	0.0 (0/133)	0.0 (0/90)	0.0 (0/81)	1.1 (1/95)	0.0 (0/93)	1.2 (2/171)
		有	0.0 (0/65)	0.0 (0/43)	0.0 (0/41)	0.0 (0/52)	2.0 (1/49)	0.0 (0/40)	1.1 (1/87)

発現割合%（発現例数/評価例数）

a) スクリーニング時の器官別大分類「肝胆道系障害」の合併症の有無

b) 既承認効能・効果

機構は、本剤 50 mg から 100 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、以下のように回答した。肝機能障害を有し、かつ、本剤を増量した集団における有害事象の単位時間当たりの発現件数は、100 mg 増量前と比較して 100 mg 増量後で高かったが、既承認効能・効果と比較して速効型インスリン分泌促進剤併用において高い傾向はなかった。副作用、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概ね同様であった。また、低血糖症は、インスリン製剤併用では 100 mg 増量前と比較して 100 mg 増量後で単位時間当たりの発現件数が高かったが、インスリン製剤併用以外での発現は 0~2 例と少なかった。以上より、肝機能障害患者における安全性について、本剤 50 mg から 100 mg への増量前後で臨床的に意味のある違いは認められないと考える。

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では、既承認効能・効果と比較して、肝機能障害患者で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。なお、



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26のとおりであり、65歳未満と65歳以上の間に大きな違いは認められなかった。

表26 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	ONO-5435-17試験	ONO-5435-10試験	ONO-5435-09試験	P055試験	ONO-5435-08試験	P104試験	ONO-5435-15試験	
		速効型インスリン分泌促進剤併用	単独療法 <sup>a)</sup>	スルホニル尿素剤併用 <sup>a)</sup>	チアゾリジン系薬剤併用 <sup>a)</sup>	ビッグアニド系薬剤併用 <sup>a)</sup>	α-グルコシダーゼ阻害剤併用 <sup>a)</sup>	インスリン製剤併用 <sup>a)</sup>	
臨床症状	すべての有害事象	65歳未満	61.8 (63/102)	74.8 (86/115)	84.3 (70/83)	84.4 (81/96)	74.0 (74/100)	83.1 (69/83)	86.7 (137/158)
		65歳以上	74.5 (38/51)	85.5 (53/62)	83.3 (40/48)	89.2 (33/37)	84.4 (38/45)	84.0 (42/50)	86.0 (86/100)
	すべての副作用	65歳未満	9.8 (10/102)	11.3 (13/115)	18.1 (15/83)	9.4 (9/96)	5.0 (5/100)	13.3 (11/83)	27.2 (43/158)
		65歳以上	7.8 (4/51)	8.1 (5/62)	18.8 (9/48)	10.8 (4/37)	4.4 (2/45)	6.0 (3/50)	28.0 (28/100)
	重篤な有害事象	65歳未満	4.9 (5/102)	7.8 (9/115)	0.0 (0/83)	2.1 (2/96)	5.0 (5/100)	2.4 (2/83)	7.0 (11/158)
		65歳以上	9.8 (5/51)	14.5 (9/62)	4.2 (2/48)	13.5 (5/37)	8.9 (4/45)	12.0 (6/50)	9.0 (9/100)
治験薬の投与中止に至った有害事象	65歳未満	1.0 (1/102)	6.1 (7/115)	0.0 (0/83)	1.0 (1/96)	3.0 (3/100)	4.8 (4/83)	3.2 (5/158)	
	65歳以上	0.0 (0/51)	9.7 (6/62)	2.1 (1/48)	10.8 (4/37)	4.4 (2/45)	2.0 (1/50)	5.0 (5/100)	
低血糖症	65歳未満	6.9 (7/102)	1.7 (2/115)	12.0 (10/83)	3.1 (3/96)	1.0 (1/100)	1.2 (1/83)	24.1 (38/158)	
	65歳以上	7.8 (4/51)	1.6 (1/62)	10.4 (5/48)	2.7 (1/37)	0.0 (0/45)	0.0 (0/50)	30.0 (30/100)	
臨床検査値	すべての有害事象	65歳未満	4.9 (5/102)	13.9 (16/115)	25.3 (21/83)	31.3 (30/96)	16.2 (16/99)	24.1 (20/83)	6.3 (10/158)
		65歳以上	5.9 (3/51)	18.0 (11/61)	14.6 (7/48)	13.5 (5/37)	13.3 (6/45)	20.0 (10/50)	6.0 (6/100)
	すべての副作用	65歳未満	0.0 (0/102)	2.6 (3/115)	12.0 (10/83)	4.2 (4/96)	7.1 (7/99)	6.0 (5/83)	3.2 (5/158)
		65歳以上	3.9 (2/51)	1.6 (1/61)	4.2 (2/48)	0.0 (0/37)	4.4 (2/45)	2.0 (1/50)	2.0 (2/100)
	重篤な有害事象	65歳未満	0.0 (0/102)	0.0 (0/115)	0.0 (0/83)	0.0 (0/96)	0.0 (0/99)	0.0 (0/83)	0.0 (0/158)
		65歳以上	0.0 (0/51)	0.0 (0/61)	0.0 (0/48)	0.0 (0/37)	0.0 (0/45)	0.0 (0/50)	0.0 (0/100)
治験薬の投与中止に至った有害事象	65歳未満	0.0 (0/102)	0.0 (0/115)	0.0 (0/83)	0.0 (0/96)	2.0 (2/99)	0.0 (0/83)	0.6 (1/158)	
	65歳以上	0.0 (0/51)	0.0 (0/61)	0.0 (0/48)	0.0 (0/37)	0.0 (0/45)	0.0 (0/50)	2.0 (2/100)	

発現割合%（発現例数/評価例数）

a) 既承認効能・効果

機構は、本剤50 mgから100 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。65歳以上で、かつ本剤を増量した集団における有害事象の単位時間当たりの発現件数は、100 mg増量前と比較して100 mg増量後で高かったが、既承認効能・効果と比較して速効型インスリン分泌促進剤併用において高い傾向はなかった。副作用、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概ね同様であった。また、低血糖症のインスリン製剤併用以外での発現は0~3例と少なく、インスリン製剤併用では100 mg増量前後で同程度の発現であった。以上より、高齢者において本剤50 mgから100 mgへの増量前後で臨床的に意味のある違いは認められないと考える。

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では、既承認効能・効果と比較して、65歳以上の高齢者で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、既承認効能・効果と同様に、高齢者において重篤な臨床症状の有害事象の発生割合が高い傾向がみられること等から、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) 製造販売後調査の検討事項について

申請者は、既存の特定使用成績調査<sup>22</sup>の対象とされていなかった2型糖尿病患者（食事療法、運動療法に加えて速効型インスリン分泌促進剤等を併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1200例、観察期間1年間）の実施を予定している。

機構は、低血糖、胃腸障害、膵炎及び膵癌、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の種類・用量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につい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、併用療法の種類によらず、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、低血糖症、胃腸障害、膵炎及び膵癌、腫瘍発生、併用する経口血糖降下薬の種類・用量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、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。

---

<sup>22</sup> 5つの特定使用成績調査（中等度及び重度腎機能障害を有する患者、長期使用、 $\alpha$ -グルコシダーゼ併用及びインスリン製剤併用）

## 審査報告 (2)

平成 26 年 4 月 1 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	①グラクティブ錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg ②ジャヌビア錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg ③グラクティブ錠 12.5 mg ④ジャヌビア錠 12.5 mg
[一 般 名]	シタグリプチンリン酸塩水和物
[申 請 者 名]	①③小野薬品工業株式会社 ②④MSD 株式会社
[申請年月日]	①②平成 25 年 8 月 13 日 ③④平成 25 年 9 月 19 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剤併用療法の有効性について、ONO-5435-17 試験の結果から HbA1c の低下がみられており、HbA1c の低下が 52 週間にわたり維持されていることを確認した。以上より、本剤の速効型インスリン分泌促進剤併用療法の有効性は確認できたと考えた。また、安全性について、速効型インスリン分泌促進剤併用療法における有害事象の発現状況は、既承認効能・効果と比較して大きな違いはなく、個別の事象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た。併用する速効型インスリン分泌促進剤の種類（ナテグリニド、ミチグリニド）又は用量の違いによる安全性への影響についても特段の問題はみられていないが、高用量である 360 mg/日のナテグリニド及び 45 mg/日以上ミチグリニドとの併用例数が少なかったこと、レパグリニドとの併用は検討されなかったことから、これら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) 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 ONO-5435-17 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有効性及び安全性が確

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。

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。

- ・ 併用する経口血糖降下薬の種類又は用量の違いによる安全性への影響
- ・ 心血管系リスクへの影響

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 27、表 28）及び特定使用成績調査計画の骨子（案）（表 29）が示され、それらの内容に問題がないことを確認した。

表 27 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"> <li>・ 低血糖症</li> <li>・ 胃腸障害</li> <li>・ 急性膵炎</li> <li>・ 筋骨格系障害</li> <li>・ アナフィラキシー、血管浮腫</li> <li>・ 皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）及び剥脱性皮膚炎を含む重症皮膚障害</li> <li>・ 横紋筋融解症</li> <li>・ 肝機能障害、黄疸</li> <li>・ 間質性肺炎</li> <li>・ 腸閉塞</li> <li>・ 急性腎不全</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 感染症</li> <li>・ 悪性腫瘍</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 心血管系リスクへの影響</li> <li>・ 腎機能障害患者への投与時の安全性</li> <li>・ 肝機能障害患者への投与時の安全性</li> <li>・ 高齢者への投与時の安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腎機能障害を有する患者における有効性</li> <li>・ 長期使用における有効性</li> <li>・ 血糖降下薬を併用する患者における有効性</li> </ul>		

表 28 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
・ 特定使用成績調査（速効型インスリン分泌促進剤等との併用）	・ 医療従事者向け資材の作成及び提供

表 29 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 <sup>a)</sup> 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等）との併用における安全性及び有効性について確認する。
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	1年間
予定症例数	1200例
主な調査項目	患者背景、投与開始日及び最終観察日、本剤の投与状況、併用療法、併用薬剤、有効性評価（HbA1c等）、安全性評価（低血糖、急性膵炎、胃腸障害、その他の有害事象等）

a) 5つの特定使用成績調査（中等度及び重度腎機能障害を有する患者、長期使用、α-グルコシダーゼ併用並びにインスリン製剤併用）

## 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(5.3.5.1-6)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、成人にはシタグリプチンとして 50 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 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。

(変更なし)