

## 審査報告書

平成 26 年 10 月 8 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]	シュアポスト錠 0.25 mg、同錠 0.5 mg
[一 般 名]	レパグリニド
[申 請 者]	大日本住友製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 12 月 25 日
[剤形・含量]	1 錠中にレパグリニド 0.25 mg 又は 0.5 mg を含有する錠剤
[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 10 月 8 日

[販 売 名] シュアポスト錠 0.25 mg、同錠 0.5 mg  
[一 般 名] レパグリニド  
[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 25 年 12 月 25 日  
[特 記 事 項] なし  
[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、心血管系リスク、肝機能障害等の安全性、高齢者、肝機能障害者及び腎機能障害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、下記の承認条件を付した上で、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 型糖尿病における食後血糖推移の改善  
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  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を使用  
(3) 食事療法・運動療法に加えてピグアナイド系薬剤を使用  
(4) 食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用

(下線部削除)

[用法・用量] 通常、成人にはレパグリニドとして 1 回 0.25 mg より開始し、1 日 3 回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常 1 回 0.25～0.5 mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1 回量を 1 mg まで増量することができる。

(変更なし)

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

平成 26 年 7 月 17 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	シュアポスト錠 0.25 mg、同錠 0.5 mg
[一 般 名]	レパグリニド
[申 請 者]	大日本住友製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 12 月 25 日
[剤形・含量]	1 錠中にレパグリニド 0.25 mg 又は 0.5 mg を含有する錠剤
[効能・効果]	<u>2 型糖尿病における食後血糖推移の改善</u> <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 <math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤を使用</u> <u>(3) 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>(4) 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> (下線部削除 <sup>1</sup> )
[用法・用量]	通常、成人にはレパグリニドとして 1 回 0.25 mg より開始し、1 日 3 回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常 1 回 0.25～0.5 mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1 回量を 1 mg まで増量することができる。 (変更なし)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。なお、「非臨床に関する資料」については、既承認の効能・効果に係る承認申請時に提出された資料により評価可能であるとして、効力を裏付ける試験を除き新たな資料は提出されていない。

#### 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

シュアポスト錠 0.25 mg 及び同錠 0.5 mg（以下、「本剤」）は、レパグリニド（以下、「本薬」）を有効成分とする速効型インスリン分泌促進剤である。本剤は 2011 年 1 月に「2 型糖尿病における食後血糖推移の改善 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  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を使用」の効能・効果で承認され、2013 年 2 月に「(3) 食事療法・運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 (4) 食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用」の効能・効果が追加承認されている。

<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（ジペプチジルペプチダーゼ 4 阻害薬）との併用療法に係る長期投与試験が実施され、当該試験成績と既承認効能に係る臨床試験成績を以って効能・効果を「2 型糖尿病」に変更することが可能と申請者は判断し、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

今般申請者は、ジペプチジルペプチダーゼ-4（以下、「DPP-4」）阻害薬併用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6月現在、本剤は欧米を含む世界100カ国以上で承認・販売されている。

## 2. 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>

効力を裏付ける試験として、本薬と DPP-4 阻害薬であるシタグリブチン（遊離塩基）との併用効果が検討された。

#### 効力を裏付ける試験

##### シタグリブチンとの併用効果の検討（4.2.1.1.1）

雄性ラット（12週齢、各群6～10例）に、絶食下で溶媒<sup>2</sup>、本薬（0.3 mg/kg）単独、シタグリブチン（遊離塩基として1 mg/kg）単独、本薬とシタグリブチンの併用にて単回経口投与され、その後グルコース（2 g/kg）が経口負荷された<sup>3</sup>。その結果、糖負荷後の血糖値変化量 AUC<sub>0-180 min</sub>（平均値±標準誤差）は対照群、本薬群、シタグリブチン群及び本薬+シタグリブチン群（以下同順）でそれぞれ 15798±1694、7866±1434、8250±1157 及び 3764±523 mg・min/dL であり、本薬+シタグリブチン群において各単独群と比較して統計学的に有意な減少が認められた。また、糖負荷後の血漿インスリン値変化量 AUC<sub>0-60 min</sub>（平均値±標準誤差）はそれぞれ 182.1±23.7、260.7±29.2、364.4±55.7 及び 732.2±119.6 ng・min/mL であった。

#### <審査の概略>

申請者は、以下のように説明している。インスリン分泌促進作用を有する本薬とシタグリブチンの併用により、インスリン分泌量の増加を伴う血糖値上昇抑制作用に対する併用効果が認められたことから、本薬と DPP-4 阻害薬との併用療法は有用な治療法になり得ると考える。

機構は、申請者の説明に特段の問題はないと考える。

## 3. 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>

ヒト生体試料中の定量には高速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、血漿中の本薬未変化体濃度及びシタグリブチン濃度（遊離塩基として）の定量下限は、0.1 及び 0.5 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>

<sup>2</sup> 0.5%メチルセルロース溶液

<sup>3</sup> 本薬は糖負荷5分前、シタグリブチンは糖負荷30分前に単回経口投与された。

評価資料として、国内臨床試験（D4102011 試験）の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験成績も提出された。

#### (1) ヒト生体試料を用いた試験（4.2.2.6.1）

ヒト有機アニオントランスポーター1B1（以下、「OATP1B1」）を発現させた HEK293 細胞を用いて、OATP1B1 に対する基質（ $^3\text{H}$ -estradiol-17 $\beta$ -D-glucuronide、0.05  $\mu\text{mol/L}$ ）取り込み活性に及ぼす各種 DPP-4 阻害薬（シタグリブチン（遊離塩基として 1~10  $\mu\text{mol/L}$ ）、アログリブチン塩酸塩（1~10  $\mu\text{mol/L}$ ）、ビルダグリブチン（遊離塩基として 3~30  $\mu\text{mol/L}$ ）、テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物（1~10  $\mu\text{mol/L}$ ））の影響が検討された結果、DPP-4 阻害薬非添加時の取り込み活性に対する割合（平均値）は 97.5~107.5 %\*の範囲であり、各種 DPP-4 阻害薬の臨床における最高血中濃度の 10 倍以上の濃度においても、OATP1B1 による取り込み活性を阻害しなかった。

#### (2) 薬物相互作用試験

##### シタグリブチンとの薬物相互作用試験（5.3.3.4.1：D4102011 試験<20■■年■■月~■■月>）

日本人健康成人男性（目標被験者数 24 例）を対象に、本剤とシタグリブチンリン酸塩水和物（以下、「シタグリブチン」）の併用投与時の薬物動態及び安全性を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、コホート A として、①1 日目にシタグリブチン 100 mg<sup>4</sup>を朝食直前に単回経口投与、2 日目に本剤 1 mg 及びシタグリブチン 100 mg を朝食直前に経口投与、②1 日目はいずれの薬剤も投与せず、2 日目にのみ本剤 1 mg を朝食直前に単回経口投与をクロスオーバー法にて行った。また、コホート B として、③1 日目に本剤 1 mg を毎食直前に 1 日 3 回経口投与及びシタグリブチン 100 mg を朝食直前に単回経口投与、2 日目に本剤 1 mg を毎食直前に 1 日 3 回経口投与、④1 日目のみシタグリブチン 100 mg を朝食直前に単回経口投与をクロスオーバー法にて行った。いずれのコホートも休薬期間は 3 日間以上とされた。

総投与例数 24 例全例が薬物動態及び安全性の解析対象集団とされた。

本剤の薬物動態について、本剤単独投与時に対するシタグリブチン併用投与時の本剤未変化体の  $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$  の幾何平均比（シタグリブチン併用投与/本剤単独投与）とその 90%信頼区間は、95.17 [77.03, 117.57] 及び 99.64 [86.04, 115.38] %であった。シタグリブチンの薬物動態について、シタグリブチン単独投与時に対する本剤併用投与時のシタグリブチン未変化体の  $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$  の幾何平均比（本剤併用投与/シタグリブチン単独投与）とその 90%信頼区間は、94.60 [85.69, 104.43] 及び 98.85 [96.90, 100.85] %であった。

安全性について、有害事象はコホート A の併用投与時の 1/12 例に 1 件（鼻咽頭炎）、コホート B の併用投与時の 1/12 例に 2 件（いずれも低血糖症）認められた。このうち、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」）はコホート B の併用投与時の低血糖症（2 件）であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

#### <審査の概略>

<sup>4</sup> シタグリブチンとして 100 mg を含有するシタグリブチンリン酸塩水和物（ジャヌビア錠 100 mg）を使用

\* 新薬承認情報提供時に修正（修正前：98.7~107.5 %）

## 本剤とDPP-4阻害薬との薬物相互作用について

機構は、以下のように考える。本剤とシタグリプチン以外の DPP-4 阻害薬との薬物相互作用について、「薬物相互作用の検討方法について」（平成 13 年 6 月 4 日付 医薬審発第 813 号）を基に本剤と各 DPP-4 阻害薬の薬物動態学的特徴を踏まえた申請者の説明及び提出されたシタグリプチンとの薬物相互作用試験成績等を踏まえると、本剤と DPP-4 阻害薬との併用において臨床上大きな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。なお、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、DPP-4 阻害薬併用長期投与試験（D4102012 試験）及び既承認時に評価済みの国内臨床試験（D4101043、D4101045、D4101059、D4101050、D4102002 及び D4102004 試験）の成績が提出された。なお、HbA1c は特記しない限り NGSP 値で表記されている。

#### (1) DPP-4 阻害薬併用長期投与試験（5.3.5.2.1 : D4102012 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

食事療法、運動療法に加え、DPP-4 阻害薬を投与しても血糖コントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者<sup>5</sup>（目標症例数 80 例）を対象に、本剤と DPP-4 阻害薬の長期併用時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。

本剤の用法は、1 日 3 回毎食直前（食前 10 分以内）に経口投与とされ、用量は第 1 週及び第 2 週は本剤 0.75 mg/日を投与し、安全性に問題がないと判断された場合は、第 3 週以降は本剤 1.5 mg/日を投与し、投与期間中は規定に従って 0.75～3 mg/日の範囲で増量<sup>6</sup>、減量<sup>7</sup>又は休薬<sup>8</sup>が可とされた。また、シタグリプチンの用法は、1 日 1 回朝食直前又は朝食後に経口投与とされ、用量は 50～100 mg/日（中等度腎機能障害患者に限り 25 mg/日）とし、治験薬投与開始時から変更しないこととされた<sup>9</sup>。投与期間は 52 週間とされた。

治験薬が投与された 100 例全例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下、「FAS」）とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。投与中止例は 10 例で、中止理由の内訳は、医師判断 5 例、参加取りやめの申し出 4 例、計画書からの逸脱 1 例であった。

有効性について、主要評価項目である最終評価時における投与開始前からの HbA1c 変化量は、表 1 のとおりであり、HbA1c 変化量の推移は、図 1 のとおりであった。

<sup>5</sup> 主な選択基準：治験薬投与開始前 12 週間以上にわたって一定の食事・運動療法に加えて一定の用法・用量のシタグリプチンにより治療中で、登録前直近の HbA1c が 6.9 %以上 9.4 %以下かつ登録前直近と登録前 4 週間以上 10 週間以内に測定された HbA1c の変動率が 10 %以内の 20 歳以上の 2 型糖尿病患者

<sup>6</sup> 増量規定：第 16 週以降に、安全性に問題ないと判断され、直近の連続した 2 回の HbA1c が 7.4 %以上の場合に本剤 3 mg/日へ増量された。

<sup>7</sup> 減量規定：有害事象又は低血糖症が発現した場合又は低血糖症の発現のおそれがある場合、あるいは HbA1c が 6.2 %未満になり減量が必要と判断された場合は、本剤 1.5 mg/日又は 0.75 mg/日への減量が可とされた。また、本剤 0.75 mg/日への減量後、増量が必要と判断された場合、適宜本剤 1.5 mg/日への増量が可とされた。

<sup>8</sup> 休薬規定：有害事象又は低血糖症が発現した場合又は低血糖症の発現のおそれがある場合、あるいは HbA1c が 6.2 %未満になり、本剤 0.75 mg/日に減量し、シタグリプチンを減量してもなお血糖コントロールが改善傾向を示した場合で必要と判断された場合は、通算して 60 日以内の本剤の休薬が可とされた。

<sup>9</sup> 安全性に問題がある等の理由で治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は、治験薬投与開始以降シタグリプチンの減量又は休薬が可とされた。

表 1 最終評価時における投与開始前からの HbA1c 変化量 (FAS)

	HbA1c (%) (n=100)
投与開始前	7.43±0.57
最終評価時 <sup>a)</sup>	6.93±0.91
変化量 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	-0.50±0.82 [-0.66, -0.33]

平均値±標準偏差

a) Last Observation Carried Forward (LOCF)

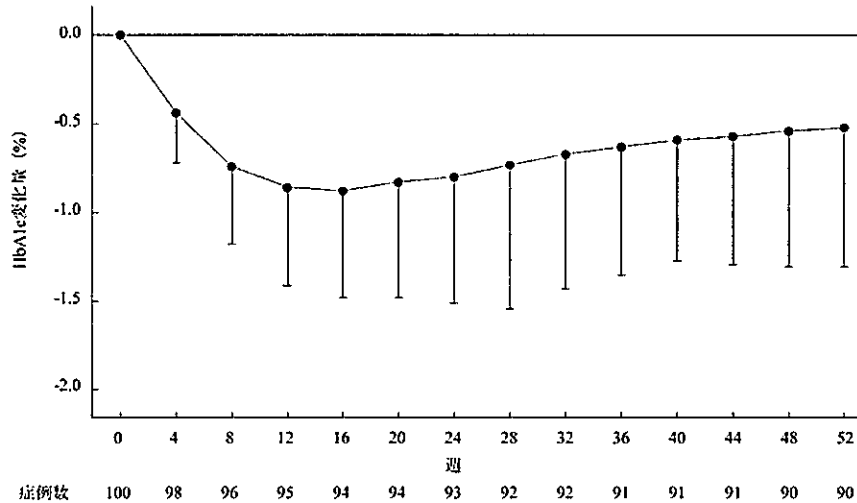


図 1 HbA1c 変化量の推移 (平均値-標準偏差) (FAS)

主な副次評価項目の最終評価時の結果は、表 2 のとおりであった。

表 2 その他の有効性の評価項目の最終評価時の結果 (FAS)

評価項目	結果
食後血糖値 AUC <sub>0-3h</sub> 変化量 (mg·h/dL) <sup>a)</sup>	-72±117 [-96, -48] (93)
空腹時血糖値変化量 (mg/dL) <sup>a)</sup>	-14.0±26.8 [-19.3, -8.6] (99)
食後 2 時間血糖値変化量 (mg/dL) <sup>a)</sup>	-24.8±48.7 [-34.8, -14.8] (93)
HbA1c 6.9%未満達成率 (%) <sup>b)</sup>	55.0 (55/100)

上段：平均値±標準偏差 [95%信頼区間]、下段：(例数)

a) LOCF

b) 達成率% (達成例数/評価例数)

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、86.0% (86/100 例) 及び 21.0% (21/100 例) であった。発現割合が 3% 以上であった有害事象及びそのうち副作用とされた事象の発現状況は、表 3 のとおりであった。

表 3 発現割合が3%以上であった有害事象及びそのうち副作用とされた事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	有害事象	副作用
すべての事象	86.0 (86)	21.0 (21)
鼻咽頭炎	31.0 (31)	0.0 (0)
気管支炎	8.0 (8)	0.0 (0)
便秘	7.0 (7)	1.0 (1)
齲歯	7.0 (7)	0.0 (0)
下痢	6.0 (6)	1.0 (1)
胃腸炎	6.0 (6)	0.0 (0)
インフルエンザ	6.0 (6)	0.0 (0)
関節痛	6.0 (6)	0.0 (0)
低血糖症	5.0 (5)	5.0 (5)
振戦	5.0 (5)	5.0 (5)
浮動性めまい	5.0 (5)	3.0 (3)
不眠症	5.0 (5)	0.0 (0)
多汗症	4.0 (4)	4.0 (4)
動悸	4.0 (4)	4.0 (4)
糖尿病網膜症	4.0 (4)	1.0 (1)
胃炎	4.0 (4)	1.0 (1)
頭痛	4.0 (4)	1.0 (1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4.0 (4)	0.0 (0)
背部痛	4.0 (4)	0.0 (0)
アレルギー性鼻炎	4.0 (4)	0.0 (0)
口腔咽頭痛	4.0 (4)	0.0 (0)
高血圧	4.0 (4)	0.0 (0)
空腹	3.0 (3)	3.0 (3)
そう痒症	3.0 (3)	1.0 (1)
腹部不快感	3.0 (3)	0.0 (0)
アレルギー性結膜炎	3.0 (3)	0.0 (0)
歯周炎	3.0 (3)	0.0 (0)
感染性腸炎	3.0 (3)	0.0 (0)
挫傷	3.0 (3)	0.0 (0)
高脂血症	3.0 (3)	0.0 (0)
上気道の炎症	3.0 (3)	0.0 (0)
湿疹	3.0 (3)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J Ver15.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、3例（半月板障害、虫垂炎、完全房室ブロック、各1例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬の休薬に至った有害事象は2例（虫垂炎、アルコール性肝疾患、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。

低血糖症の発現割合は、5.0%（5/100例）14件であり、すべて副作用と判断されたが、重症度はいずれも軽度であった。

バイタルサインについて、臨床的に問題となる変化は認められなかった。心電図所見について、2例で臨床的意義のある異常（心室性期外収縮、完全房室ブロック、各1例）が認められたが、いずれも因果関係は否定された。

## (2) 後期第Ⅱ相試験（単独療法）（5.3.5.1.1：D4101043試験＜2005年11月～2006年8月＞）

食事療法、運動療法にて血糖コントロール不十分な日本人2型糖尿病患者<sup>10</sup>（目標症例数120例：各群30例）を対象に、本剤の有効性に関する用量反応性及び安全性の検討を目的として、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。

<sup>10</sup> 主な選択基準：投与開始前8週間以上にわたって一定の食事療法・運動療法のみで治療中で、登録前直近のHbA1c（JDS値）が6.5%以上9.0%以下で、登録前少なくとも4週間のHbA1c（JDS値）の変動率が10%以内の20歳以上の2型糖尿病患者



用法・用量は、プラセボ、本剤 0.75、1.5 又は 3 mg/日（ただし、1.5 mg/日群では第 1 週及び第 2 週は 0.75 mg/日、3 mg/日群では第 1 週及び第 2 週は 0.75 mg/日、第 3 週及び第 4 週は 1.5 mg/日）を 1 日 3 回毎食直前（食前 10 分以内）に経口投与とされた。投与期間は 12 週間とされた。

治験薬が投与された 148 例（プラセボ群 36 例、0.75 mg/日群 38 例、1.5 mg/日群 37 例、3 mg/日群 37 例）が安全性解析対象集団とされ、1 例（0.75 mg/日群：投与開始後に有効性が全く評価されていない）を除く 147 例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。投与中止例は 14 例で、中止理由の内訳は、有害事象 8 例（0.75 mg/日群 1 例、1.5 mg/日群 2 例、3 mg/日群 5 例）、被験者申し入れ（その他）2 例（0.75 mg/日群 1 例、3 mg/日群 1 例<sup>11</sup>）、被験者申し入れ（効果不十分）1 例（プラセボ群）、原疾患悪化 1 例（0.75 mg/日群 1 例）、その他 3 例（0.75 mg/日群 1 例、1.5 mg/日群 2 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた最終評価時における投与開始前からの食後血糖値 AUC<sub>0-3h</sub> 変化量において、用量反応関係が統計学的に有意に認められ（調整 p 値<0.001、プラセボ群、0.75 mg/日群、1.5 mg/日群、3.0 mg/日群に (-3, -1, 1, 3)、(-5, -1, 3, 3) 及び (-3, 1, 1, 1) の対比を用いた投与開始前の食後血糖値 AUC<sub>0-3h</sub> で調整した最大対比法、有意水準両側 5%、表 4）、最もあてはまりの良かった (-3, 1, 1, 1) の対比による用量反応パターンが選択された。

表 4 最終評価時における投与開始前からの食後血糖値 AUC<sub>0-3h</sub> 変化量 (FAS)

	プラセボ群	0.75 mg/日群	1.5 mg/日群	3.0 mg/日群
投与開始前	672.5±128.6 (36)	687.3±129.4 (37)	711.3±140.9 (36)	661.9±111.3 (37)
最終評価時 <sup>a)</sup>	652.9±125.0 (35 <sup>b)</sup> )	512.8±89.4 (35 <sup>b)</sup> )	536.6±116.6 (34 <sup>b)</sup> )	524.8±97.6 (33 <sup>b)</sup> )
変化量 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	-19.4±79.1 [-46.6, 7.8] (35 <sup>b)</sup> )	-167.9±109.7 [-205.6, -130.2] (35 <sup>b)</sup> )	-180.4±116.6 [-221.1, -139.8] (34 <sup>b)</sup> )	-122.4±61.8 [-144.3, -100.5] (33 <sup>b)</sup> )
調整 p 値 <sup>a)</sup>	(-3, -1, 1, 3) : p<0.001、(-5, -1, 3, 3) : p<0.001、(-3, 1, 1, 1) : p<0.001			

平均値±標準偏差 (例数)、変化量については上段：平均値±標準偏差、中段：[95%信頼区間]、下段：(例数)

a) LOCF

b) 投与開始後に食後血糖値 AUC<sub>0-3h</sub> を観測できなかった症例を FAS から除外した症例数

c) プラセボ群、0.75 mg/日群、1.5 mg/日群、3.0 mg/日群に (-3, -1, 1, 3)、(-5, -1, 3, 3) 及び (-3, 1, 1, 1) の対比を用いた投与開始前の食後血糖値 AUC<sub>0-3h</sub> で調整した最大対比法、有意水準両側 5%

主な副次評価項目の最終評価時の結果は、表 5 のとおりであった。

表 5 主な副次評価項目の最終評価時の結果 (FAS)

評価項目	プラセボ群	0.75 mg/日群	1.5 mg/日群	3.0 mg/日群
空腹時血糖値変化量 (mg/dL) <sup>a)</sup>	-8.1±17.2 [-13.9, -2.3] (36)	-29.3±29.0 [-38.9, -19.6] (37)	-35.9±31.6 [-46.6, -25.2] (36)	-27.8±21.0 [-34.8, -20.8] (37)
食後 2 時間血糖値変化量 (mg/dL) <sup>a)</sup>	-6.1±34.4 [-18.0, 5.7] (35)	-67.2±51.3 [-84.8, -49.6] (35)	-66.6±47.4 [-83.1, -50.0] (34)	-42.2±32.0 [-53.5, -30.8] (33)
HbA1c 変化量 (JDS 値) (%) <sup>a)</sup>	-0.16±0.38 [-0.28, -0.03] (36)	-1.08±0.63 [-1.29, -0.87] (37)	-1.34±0.66 [-1.57, -1.12] (36)	-1.06±0.58 [-1.26, -0.87] (37)
HbA1c (JDS 値) 6.5%未満達成率 (%) <sup>b)</sup>	22.2 (8/36)	70.3 (26/37)	80.6 (29/36)	70.3 (26/37)

上段：平均値±標準偏差、中段：[95%信頼区間]、下段 (例数)

a) LOCF

b) 達成率% (達成例数/評価例数)

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 61.1% (22/36 例)、0.75 mg/日群 63.2% (24/38 例)、1.5 mg/日群 75.7% (28/37 例)、3 mg/日群 64.9% (24/37 例) であった。副作用の発現割合は、プラセボ群 16.7% (6/36 例)、0.75 mg/日群 28.9% (11/38 例)、1.5 mg/日群 35.1% (13/37 例) であった。

<sup>11</sup> 有害事象による投与中止例と重複

例)、3 mg/日群 37.8 % (14/37 例) であった。いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象及びそのうち副作用とされた事象の発現状況は、表 6 のとおりであった。

表 6 いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象及びそのうち副作用とされた事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (n=36)		0.75 mg/日群 (n=38)		1.5 mg/日群 (n=37)		3 mg/日群 (n=37)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	61.1 (22)	16.7 (6)	63.2 (24)	28.9 (11)	75.7 (28)	35.1 (13)	64.9 (24)	37.8 (14)
低血糖症	0.0 (0)	0.0 (0)	10.5 (4)	10.5 (4)	18.9 (7)	18.9 (7)	24.3 (9)	21.6 (8)
振戦	0.0 (0)	0.0 (0)	7.9 (3)	7.9 (3)	2.7 (1)	2.7 (1)	8.1 (3)	8.1 (3)
鼻咽頭炎	27.8 (10)	0.0 (0)	15.8 (6)	0.0 (0)	18.9 (7)	0.0 (0)	8.1 (3)	0.0 (0)
背部痛	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.4 (2)	0.0 (0)
頭痛	2.8 (1)	0.0 (0)	5.3 (2)	2.6 (1)	5.4 (2)	5.4 (2)	2.7 (1)	0.0 (0)
便秘	2.8 (1)	0.0 (0)	2.6 (1)	0.0 (0)	5.4 (2)	0.0 (0)	2.7 (1)	0.0 (0)
倦怠感	2.8 (1)	0.0 (0)	5.3 (2)	5.3 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.7 (1)	2.7 (1)
上気道の炎症	5.6 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.4 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
胃腸炎	2.8 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.4 (2)	2.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
咽喉頭疼痛	0.0 (0)	0.0 (0)	5.3 (2)	0.0 (0)	2.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J Ver.8.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、0.75 mg/日群の 1 例 (結腸ポリープ)、3 mg/日群の 2 例 (帯状疱疹、心房細動、各 1 例) に認められた。いずれも治験薬の投与が中止されたが、因果関係は否定された。その他の治験薬の投与中止に至った有害事象は、0.75 mg/日群の 1 例 (糖尿病)、1.5 mg/日群の 3 例 (骨関節炎、胸部不快感、血中アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) 増加、各 1 例)、3 mg/日群の 2 例 (血中トリグリセリド増加、低血糖症、各 1 例) に認められ、休薬に至った有害事象は 0.75 mg/日群の 1 例 (そう痒症)、1.5 mg/日群の 1 例 (胃腸炎) に認められた。治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象のうち、0.75 mg/日群の糖尿病、1.5 mg/日群の胸部不快感、血中 ALP 増加及び胃腸炎、3 mg/日群の低血糖症は、副作用と判断された。

低血糖症の発現割合は、プラセボ群 0.0 % (0/36 例) 0 件、0.75 mg/日群 10.5 % (4/38 例) 7 件、1.5 mg/日群 18.9 % (7/37 例) 17 件、3 mg/日群 24.3 % (9/37 例) 26 件であり、3 mg/日群の 1 例 1 件を除き副作用と判断されたが、重症度はいずれも軽度であった。

バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

### (3) 実薬対照比較試験 (単独療法) (5.3.5.1.2 : D4101045 試験<2008 年 1 月~11 月>)

食事療法・運動療法にて血糖コントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者<sup>12</sup> (目標症例数 120 例 : 各群 60 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本剤の用法・用量は、第 1 週及び第 2 週は 0.75 mg/日、第 3 週以降は 1.5 mg/日を 1 日 3 回毎食直前 (食前 10 分以内) に経口投与とされた。また、ナテグリニドの用法・用量は、270 mg/日を 1 日 3 回毎食直前 (食前 10 分以内) に経口投与とされた。投与期間は 16 週間とされた。

治験薬が投与された 130 例 (ナテグリニド群 66 例、本剤群 64 例) 全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。投与中止例は 8 例で、中止理由の内訳は、有害事象 7 例 (ナテグリニド群 3 例、本剤群 4 例)、計画書遵守困難 1 例 (ナテグリニド群) であった。

<sup>12</sup> 主な選択基準 : 投与開始前 8 週間以上にわたって一定の食事療法・運動療法のみで治療中で、登録前直近の HbA1c (JDS 値) が 6.5 % 以上 9.0 % 以下で、登録前少なくとも 4 週間の HbA1c (JDS 値) の変動率が 10 % 以内の 20 歳以上の 2 型糖尿病患者

有効性について、主要評価項目とされた最終評価時における投与開始前からのHbA1c変化量(JDS値)は表7のとおりであり、本剤群のナテグリニド群に対する優越性が検証された(p<0.001、投与開始前値を共変量とした共分散分析、有意水準両側5%)。

表7 最終評価時における投与開始前からのHbA1c変化量(JDS値)(FAS)

HbA1c (%)	ナテグリニド群 (n=66)	本剤群 (n=64)
投与開始前	7.19±0.52	7.32±0.74
最終評価時 <sup>a)</sup>	6.38±0.51	6.15±0.63
変化量 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	-0.81±0.39 [-0.90, -0.71]	-1.17±0.62 [-1.32, -1.01]
変化量のナテグリニド群との群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	-0.30±0.08 [-0.46, -0.15]	
p値 <sup>b)</sup>	p<0.001	

平均値±標準偏差

a) LOCF

b) 投与開始前値を共変量とした共分散分析(群間差は最小二乗平均値±標準誤差)、有意水準両側5%

主な副次評価項目の最終評価時の結果は、表8のとおりであった。

表8 主な副次評価項目の最終評価時の結果(FAS)

評価項目	ナテグリニド群	本剤群
食後血糖値 AUC <sub>0-3h</sub> 変化量 (mg·h/dL) <sup>a)</sup>	-152.9±81.3 [-173.7, -132.0] (61)	-131.8±109.5 [-160.1, -103.5] (60)
空腹時血糖値変化量 (mg/dL) <sup>a)</sup>	-18.3±17.8 [-22.7, -13.9] (66)	-26.0±20.9 [-31.3, -20.8] (64)
食後2時間血糖値変化量 (mg/dL) <sup>a)</sup>	-60.1±40.3 [-70.4, -49.8] (61)	-53.4±52.6 [-66.9, -39.8] (60)
HbA1c (JDS値) 6.5%未満達成率 (%) <sup>b)</sup>	59.1 (39/66)	75.0 (48/64)

上段: 平均値±標準偏差 [95%信頼区間]、下段 (例数)

a) LOCF

b) 達成率% (達成例数/評価例数)

安全性について、有害事象の発現割合は、ナテグリニド群60.6%(40/66例)、本剤群57.8%(37/64例)であった。副作用の発現割合は、ナテグリニド群18.2%(12/66例)、本剤群28.1%(18/64例)であった。いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及びそのうち副作用とされたものは、表9のとおりであった。

表9 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及びそのうち副作用とされた事象の発現状況(安全性解析対象集団)

事象名	ナテグリニド群 (n=66)		本剤群 (n=64)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	60.6 (40)	18.2 (12)	57.8 (37)	28.1 (18)
低血糖症	6.1 (4)	6.1 (4)	15.6 (10)	15.6 (10)
鼻咽頭炎	16.7 (11)	0.0 (0)	12.5 (8)	0.0 (0)
下痢	3.0 (2)	0.0 (0)	6.3 (4)	4.7 (3)

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、ナテグリニド群の1例(結腸腺腫)、本剤群の1例(脳梗塞)に認められ、いずれも治験薬の投与中止とされた。ナテグリニド群の結腸腺腫は因果関係が否定されたが、本剤群の脳梗塞は副作用と判断された。その他の治験薬の投与中止に至った有害事象がナテグリニド群の2例(筋攣縮/味覚異常/発疹、低血糖症、各1例)、本剤群の2例(心身症、パーキンソニズム、各1例)に認められ、いずれも副作用と判断された。治験薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

低血糖症の発現割合は、ナテグリニド群6.1%(4/66例)19件、本剤群15.6%(10/64例)24件であり、すべて副作用と判断されたが、重症度は中等度(ナテグリニド群の1例のみ)又は軽度であった。

バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

#### (4) 単独長期投与試験 (5.3.5.2.2 : D4101059 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

食事療法・運動療法にて血糖コントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者<sup>13</sup> (目標症例数 80 例) を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性の検討を目的として、非盲検非対照試験が実施された。

本剤の用法は、1 日 3 回毎食直前 (食前 10 分以内) に経口投与とされ、用量は第 1 週及び第 2 週は本剤 0.75 mg/日を投与し、安全性に問題がないと判断された場合は、第 3 週以降は本剤 1.5 mg/日を投与し、投与期間中は規定に従って 0.75~3 mg/日の範囲で増量<sup>14</sup>、減量<sup>15</sup>又は休薬<sup>16</sup>が可とされた。投与期間は 52 週間とされた。

治験薬が投与された 105 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。投与中止例は 9 例で、中止理由の内訳は、有害事象 6 例、被験者申し入れ 1 例、その他 2 例であった。

有効性について、主要評価項目とされた最終評価時における投与開始前からの HbA1c 変化量 (JDS 値) (%) (平均値±標準偏差) [95%信頼区間] は、 $-0.84 \pm 0.55$  [-0.94, -0.73] であった。HbA1c 変化量 (JDS 値) の推移は、図 2 のとおりであった。

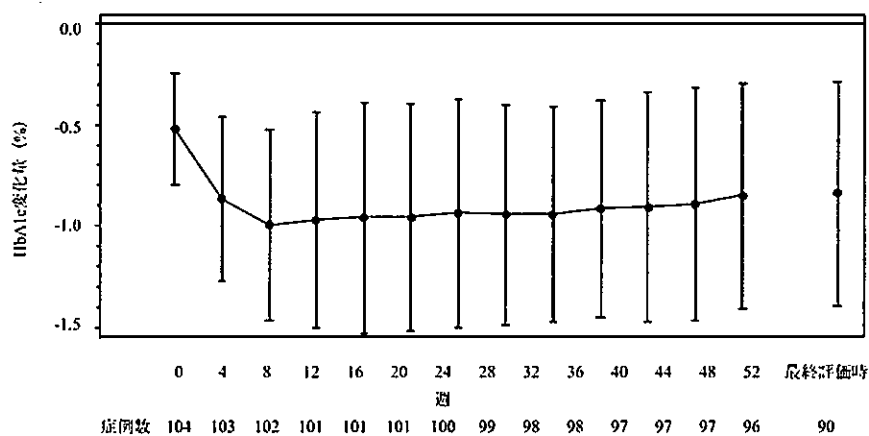


図 2 HbA1c 変化量 (JDS 値) の推移 (平均値±標準偏差) (FAS)

主な副次評価項目の最終評価時の結果は、表 10 のとおりであった。

<sup>13</sup> 主な選択基準：投与開始前 8 週間以上にわたって一定の食事療法・運動療法のみで治療中で、登録前直近の HbA1c (JDS 値) が 6.5 % 以上 9.0 % 以下で、登録前少なくとも 4 週間の HbA1c (JDS 値) の変動率が 10 % 以内の 20 歳以上の 2 型糖尿病患者

<sup>14</sup> 増量規定：第 16 週以降に、直近の連続した 2 回の HbA1c (JDS 値) が 6.5 % 以上の場合、若しくは直近の HbA1c (JDS 値) が 5.8 % 以上かつ第 24 週来院時の食事負荷試験の食後 1 時間、2 時間、3 時間のいずれかの血糖値が 200 mg/dL 以上である場合に 3 mg/日へ増量された。

<sup>15</sup> 減量規定：有害事象が発現した場合又は有害事象発現のおそれがある場合、あるいは HbA1c (JDS 値) が 5.8 % 未満になり減量が必要と判断された場合は、本剤 1.5 mg/日又は 0.75 mg/日への減量が可とされた。また、本剤 0.75 mg/日への減量後、増量が必要と判断された場合、適宜本剤 1.5 mg/日への増量が可とされた。

<sup>16</sup> 休薬規定：有害事象が発現した場合又は有害事象発現のおそれがある場合、あるいは HbA1c (JDS 値) が 5.8 % 未満になり、本剤 0.75 mg/日に減量してもなお血糖コントロールが改善傾向を示した場合等で必要と判断された場合は、通算して 60 日以内の休薬が可とされた。

表 10 主な副次評価項目の最終評価時の結果 (FAS)

評価項目	結果
食後血糖値 AUC <sub>0-3h</sub> 変化量 (mg·h/dL) <sup>a)</sup>	-112.8±105.7 [-133.8, -91.8] (100)
空腹時血糖値変化量 (mg/dL) <sup>a)</sup>	-23.9±24.8 [-28.7, -19.1] (104)
食後 2 時間血糖値変化量 (mg/dL) <sup>a)</sup>	-42.4±45.0 [-51.3, -33.4] (100)
HbA1c (JDS 値) 6.5 %未満達成率 (%) <sup>b)</sup>	65.7 (69/105)

上段：平均値±標準偏差 [95%信頼区間]、下段：(例数)

a) LOCF

b) 達成率% (達成例数/評価例数)

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、94.3% (99/105 例) 及び 50.5% (53/105 例) であった。発現割合が 3%以上であった有害事象及びそのうち副作用とされたものは、表 11 のとおりであった。

表 11 発現割合が 3%以上であった有害事象及びそのうち副作用とされた事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	単独 (n=105)	
	有害事象	副作用
すべての事象	94.3 (99)	50.5 (53)
鼻咽頭炎	57.1 (60)	0.0 (0)
低血糖症	28.6 (30)	28.6 (30)
背部痛	11.4 (12)	0.0 (0)
浮動性めまい	9.5 (10)	9.5 (10)
関節痛	8.6 (9)	1.9 (2)
歯周炎	7.6 (8)	0.0 (0)
齲歯	6.7 (7)	0.0 (0)
空腹	5.7 (6)	4.8 (5)
胃腸炎	4.8 (5)	0.0 (0)
結膜炎	3.8 (4)	0.0 (0)
便秘	3.8 (4)	0.0 (0)
麦粒腫	3.8 (4)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J Ver10.0

死亡例は 1 例 (膵癌) 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、5 例 (肺の悪性新生物 2 例、胆石症/膵癌、前立腺癌、乳癌、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。その他の治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例 (浮腫) に認められ、副作用と判断された。治験薬の休薬に至った有害事象は、3 例 (低血糖症、期外収縮、浮動性めまい、各 1 例) に認められ、いずれも副作用と判断された。

低血糖症の発現割合は 28.6% (30/105 例) 79 件であり、すべて副作用と判断されたが、重症度は中等度又は軽度であった。

バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

#### (5) α-グルコシダーゼ阻害剤併用長期投与試験 (5.3.5.2.3 : D4101050 試験 <20■■年■■月~20■■年■■月>)

α-グルコシダーゼ阻害剤 (以下、「α-GI」) 併用試験<sup>17</sup> (D4101049 試験) に参加した被験者 (目標症例数 120 例) を対象に、本剤と α-GI の長期併用時の安全性及び有効性の検討を目的として、非盲検非対照試験が実施された。

<sup>17</sup> 投与開始前 12 週間以上にわたって一定の食事療法・運動療法に加えて一定の用法・用量 (0.6 mg/日又は 0.9 mg/日 (1 日 3 回)) のボグリボースにより治療中で、登録前直近の HbA1c (JDS 値) が 6.5%以上 9.0%以下かつ登録前 4 週間以上にわたって HbA1c (JDS 値) の変動率が 10%以内の 20 歳以上の日本人 2 型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (投与期間 12 週)

本剤の用法は、1日3回毎食直前（食前10分以内）に経口投与とされ、用量は第1週及び第2週は本剤0.75 mg/日を投与し、安全性に問題がないと判断された場合は、第3週以降は本剤1.5 mg/日を投与し、投与期間中は規定に従って0.75～3 mg/日の範囲で増量<sup>18</sup>、減量<sup>19</sup>又は休薬<sup>20</sup>が可とされた。なお、ボグリボースの用法は、1日3回毎食直前に経口投与、用量は0.6 mg/日又は0.9 mg/日とし、変更しないこととされた<sup>21</sup>。本試験の投与期間は52週間で、先行試験から通算した本剤の投与期間は、先行試験のプラセボ群（以下、「本剤移行群」）では52週間、先行試験の本剤群（以下、「本剤継続群」）では64週間とされた。

先行試験で投与を完了し、本試験に移行した109例（本剤移行群27例、本剤継続群82例）全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。投与中止例は12例で、中止理由の内訳は、有害事象9例（本剤移行群2例、本剤継続群7例）、計画書遵守困難1例（本剤継続群）、被験者申し入れ1例（本剤継続群<sup>22</sup>）、その他2例（本剤移行群、本剤継続群、各1例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた最終評価時における投与開始前<sup>23</sup>からの食後血糖値AUC<sub>0-3h</sub>及びHbA1c変化量（JDS値）（本剤移行群及び本剤継続群の併合）は表12のとおりであった。また、投与開始前からのHbA1c変化量（JDS値）の推移は、図3のとおりであった。

表 12 最終評価時における投与開始前からの食後血糖値 AUC<sub>0-3h</sub> 及び HbA1c 変化量 (JDS 値) (FAS)

評価項目	投与開始前 (n=109)	最終評価時 <sup>a)</sup> (n=109)	変化量 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> (n=109)
食後血糖値 AUC <sub>0-3h</sub> (mg·h/dL)	674.4±118.1	543.6±106.6	-130.8±99.2 [-149.6, -111.9]
HbA1c (JDS 値) (%)	7.38±0.80	6.29±0.70	-1.09±0.76 [-1.24, -0.95]

平均値±標準偏差

a) LOCF

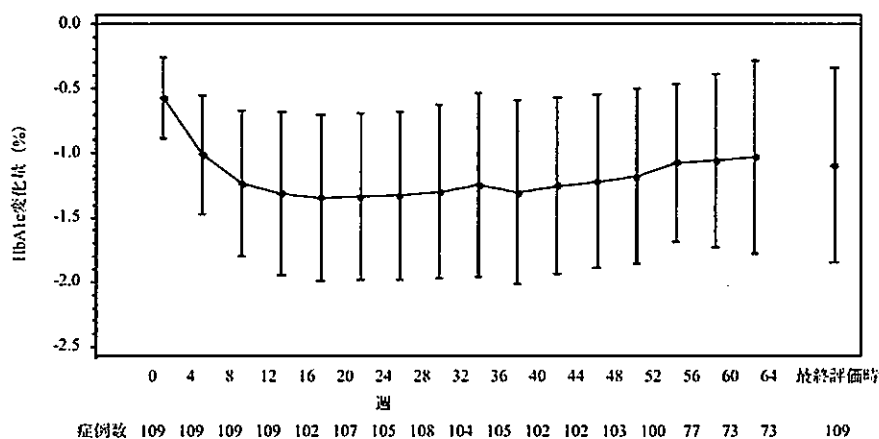


図 3 HbA1c 変化量 (JDS 値) の推移 (平均値±標準偏差) (FAS)

<sup>18</sup> 増量規定：本剤1.5 mg/日投与以降に、安全性を考慮し、増量が必要と判断された場合に治験薬投与開始12週後の来院以降、本剤3 mg/日へ増量された。また、第3週に本剤1.5 mg/日に増量せず、その後必要と判断された場合、本剤1.5 mg/日への増量が可とされた。

<sup>19</sup> 減量規定：有害事象が発現した場合又は有害事象発現のおそれがある場合、あるいはHbA1c (JDS 値) が5.8%未満になり減量が必要と判断された場合は、本剤1.5 mg/日又は0.75 mg/日への減量が可とされた。また、本剤0.75 mg/日への減量後、増量が必要と判断された場合、適宜本剤1.5 mg/日への増量が可とされた。

<sup>20</sup> 休薬規定：有害事象が発現した場合又は有害事象発現のおそれがある場合、あるいはHbA1c (JDS 値) が5.8%未満になり、本剤0.75 mg/日に減量し、ボグリボースを休薬してもなお血糖コントロールが改善傾向を示した場合で必要と判断された場合は、通算して60日以内の本剤の休薬が可とされた。

<sup>21</sup> 安全性に問題がある場合、又は治験薬投与開始後にHbA1c (JDS 値) が5.8%程度に改善し、更に血糖コントロールが改善傾向を示した場合で、本剤0.75 mg/日を投与中の場合は、ボグリボースの減量又は休薬が可とされた。

<sup>22</sup> 計画書遵守困難による投与中止例と重複

<sup>23</sup> 本剤移行群ではα-GI併用試験 (D4101049 試験) の投与開始12週後、本剤継続群ではα-GI併用試験の投与開始前

主な副次評価項目の最終評価時の結果（本剤移行群及び本剤継続群の併合）は、表 13 のとおりであった。

表 13 主な副次評価項目の最終評価時の結果 (FAS)

評価項目	結果 (n=109)
空腹時血糖値変化量 (mg/dL) <sup>a)</sup>	-26.8±23.7 [-31.3, -22.3]
食後 2 時間血糖値変化量 (mg/dL) <sup>a)</sup>	-48.1±39.7 [-55.6, -40.5]
HbA1c (JDS 値) 6.5%未満達成率 (%) <sup>b)</sup>	63.3 (69/109)

平均値±標準偏差 [95%信頼区間]

a) LOCF

b) 達成率% (達成例数/評価例数)

安全性について、有害事象の発現割合は、本剤移行群 92.6% (25/27 例)、本剤継続群 93.9% (77/82 例) であった。副作用の発現割合は、それぞれ 25.9% (7/27 例)、34.1% (22/82 例) であった。本剤移行群及び本剤継続群の併合において 3%以上に発現した有害事象及びそのうち副作用とされた事象の発現状況は、表 14 のとおりであった。

表 14 本剤移行群及び本剤継続群の併合において 3%以上に発現した有害事象及びそのうち副作用とされた事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤移行群 (n=27)		本剤継続群 (n=82)		合計 (n=109)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	92.6 (25)	25.9 (7)	93.9 (77)	34.1 (28)	93.6 (102)	32.1 (35)
鼻咽頭炎	55.6 (15)	0.0 (0)	53.7 (44)	0.0 (0)	54.1 (59)	0.0 (0)
低血糖症	14.8 (4)	14.8 (4)	25.6 (21)	25.6 (21)	22.9 (25)	22.9 (25)
下痢	3.7 (1)	0.0 (0)	14.6 (12)	0.0 (0)	11.9 (13)	0.0 (0)
齲歯	7.4 (2)	0.0 (0)	9.8 (8)	0.0 (0)	9.2 (10)	0.0 (0)
頭痛	0.0 (0)	0.0 (0)	8.5 (7)	0.0 (0)	6.4 (7)	0.0 (0)
胃炎	0.0 (0)	0.0 (0)	7.3 (6)	0.0 (0)	5.5 (6)	0.0 (0)
浮動性めまい	3.7 (1)	0.0 (0)	6.1 (5)	4.9 (4)	5.5 (6)	3.7 (4)
湿疹	7.4 (2)	0.0 (0)	4.9 (4)	0.0 (0)	5.5 (6)	0.0 (0)
歯肉炎	3.7 (1)	0.0 (0)	4.9 (4)	0.0 (0)	4.6 (5)	0.0 (0)
単純ヘルペス	3.7 (1)	0.0 (0)	4.9 (4)	0.0 (0)	4.6 (5)	0.0 (0)
背部痛	3.7 (1)	0.0 (0)	4.9 (4)	0.0 (0)	4.6 (5)	0.0 (0)
胃不快感	0.0 (0)	0.0 (0)	4.9 (4)	0.0 (0)	3.7 (4)	0.0 (0)
胃腸炎	0.0 (0)	0.0 (0)	4.9 (4)	0.0 (0)	3.7 (4)	0.0 (0)
関節周囲炎	7.4 (2)	0.0 (0)	2.4 (2)	0.0 (0)	3.7 (4)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J Ver9.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、8 例（結腸ポリープ/結腸癌（本剤継続群）、心筋虚血（本剤移行群）、鼻茸（本剤継続群）、脳梗塞（本剤継続群）、手根管症候群（本剤継続群）、化膿性筋炎（本剤継続群）、うつ病（本剤移行群）、手首関節骨折（本剤継続群）、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。その他の治験薬の投与中止に至った有害事象は、2 例（脳梗塞/頸動脈閉塞、慢性蕁麻疹、各 1 例（いずれも本剤継続群））に認められ、慢性蕁麻疹は副作用と判断された。治験薬の休薬に至った有害事象は 4 例（胃腸炎 2 例（本剤継続群）、鼻咽頭炎（本剤移行群）、ウイルス性胃腸炎（本剤継続群）、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。

低血糖症の発現割合は、22.9% (25/109 例) 78 件（本剤移行群 4 例 8 件、本剤継続群 21 例 70 件）であり、すべて副作用と判断されたが、重症度はいずれも軽度であった。

バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

#### (6) メトホルミン併用長期投与試験 (5.3.5.2.4:D4102002 試験<2010 年 7 月~2012 年 4 月>)

国内第 III 相メトホルミン塩酸塩（以下、「メトホルミン」）併用試験<sup>24</sup>（D4102001 試験）に参加した被験者（目標症例数 120 例）を対象に、本剤とビッグアニド系薬剤（以下、「BG」）の長期併用時の安全性及び有効性の検討を目的として、非盲検非対照試験が実施された。

本剤の用法は、1 日 3 回毎食直前（食前 10 分以内）に経口投与とされ、用量は第 1 週及び第 2 週は本剤 0.75 mg/日を投与し、安全性に問題がないと判断された場合は、第 3 週以降に本剤 1.5 mg/日へ増量され、第 16 週以降は本剤 3 mg/日まで増量可とされた。投与期間中は、規定に従って本剤 0.75 ~ 3 mg/日の範囲で増量<sup>25</sup>、減量<sup>26</sup>又は休薬<sup>27</sup>が可とされた。なお、メトホルミンの用法は、1 日 3 回経口投与、用量は 750 mg/日、1500 mg/日又は 2250 mg/日とし、先行試験に引き続き変更しないこととされた<sup>28</sup>。本試験の投与期間は 36 週間で、先行試験から通算した本剤の投与期間は、先行試験のプラセボ群（以下、「本剤移行群」）では 36 週間、先行試験の本剤群（以下、「本剤継続群」）では 52 週間とされた。

先行試験で投与を完了し、本試験に移行した 121 例（本剤移行群 34 例、本剤継続群 87 例）のうち追跡不能の 1 例を除く 120 例（本剤移行群 34 例、本剤継続群 86 例）が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。投与中止例は 11 例で、中止理由の内訳は、有害事象 6 例（本剤移行群 2 例、本剤継続群 4 例）、参加取りやめの申し出 2 例（本剤移行群、本剤継続群、各 1 例）、実施計画書からの逸脱 1 例（本剤継続群）、追跡不能 1 例（本剤継続群）、その他医師判断 1 例（本剤移行群）であった。

有効性について、主要評価項目とされた最終評価時における投与開始前<sup>29</sup>からの HbA1c 変化量（JDS 値）（%）（本剤移行群及び本剤継続群の併合、平均値±標準偏差 [95 %信頼区間]）は、 $-0.76 \pm 0.83$  [-0.91, -0.61] %であった。HbA1c 変化量（JDS 値）の推移は、図 4 のとおりであった。

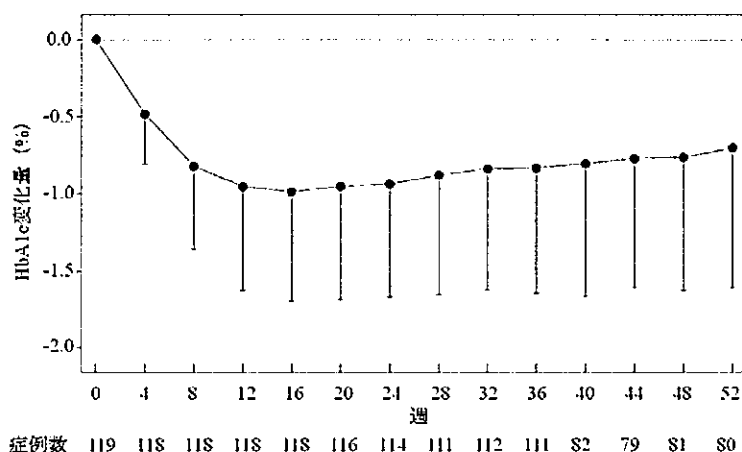


図 4 HbA1c 変化量（JDS 値）の推移（平均値-標準偏差）（FAS）

<sup>24</sup> 投与開始前 12 週間以上にわたって一定の食事療法・運動療法に加えて一定の用法・用量のメトホルミンにより治療中で、登録前直近の HbA1c（JDS 値）が 6.5 %以上 9.0 %以下かつ登録前 4 週間以上にわたって HbA1c（JDS 値）の変動率が 10 %以内の 20 歳以上の日本人 2 型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（投与期間 16 週）

<sup>25</sup> 増量規定：第 16 週以降に、直近の連続した 2 回の HbA1c（JDS 値）が 7.0 %以上になり増量が必要と判断された場合、本剤 3 mg/日へ増量された。

<sup>26</sup> 減量規定：有害事象が発現した場合又は有害事象発現のおそれがある場合、あるいは HbA1c（JDS 値）が 5.8 %未満になり減量が必要と判断された場合は、本剤 1.5 mg/日又は 0.75 mg/日への減量が可とされた。また、本剤 0.75 mg/日への減量後、増量が必要と判断された場合、適宜本剤 1.5 mg/日への増量が可とされた。

<sup>27</sup> 休薬規定：有害事象が発現した場合又は有害事象発現のおそれがある場合、あるいは HbA1c（JDS 値）が 5.8 %未満になり、本剤 0.75 mg/日に減量し、メトホルミンを 750 mg/日に減量してもなお血糖コントロールが改善傾向を示した場合等で必要と判断された場合は、通算して 60 日以内の休薬が可とされた。

<sup>28</sup> 安全性に問題がある等の理由で治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は、メトホルミンの減量又は休薬が可とされた。

<sup>29</sup> 本剤移行群では本試験移行時、本剤継続群では国内第 III 相メトホルミン併用試験（D4102001 試験）の投与開始前。



主な副次評価項目の最終評価時の結果（本剤移行群及び本剤継続群の併合）は、表 15 のとおりであった。

表 15 主な副次評価項目の最終評価時の結果 (FAS)

評価項目	結果
食後血糖値 AUC <sub>0-3h</sub> 変化量 (mg·h/dL) <sup>a)</sup>	-96±119 [-118, -73] (110)
空腹時血糖値変化量 (mg/dL) <sup>a)</sup>	-19.2±29.1 [-24.5, -14.0] (119)
食後 2 時間血糖値変化量 (mg/dL) <sup>a)</sup>	-38.4±47.1 [-47.3, -29.5] (110)
HbA1c (JDS 値) 6.5%未満達成率 (%) <sup>b)</sup>	59.7 (71/119)

上段：平均値±標準偏差 [95%信頼区間]、下段：(例数)

a) LOCF

b) 達成率% (達成例数/評価例数)

安全性について、有害事象の発現割合は、本剤移行群 61.8% (21/34 例)、本剤継続群 84.9% (73/86 例) であった。副作用の発現割合は、それぞれ 20.6% (7/34 例)、30.2% (26/86 例) であった。本剤移行群及び本剤継続群の併合において 3%以上に発現した有害事象及びそのうち副作用とされた事象の発現状況は、表 16 のとおりであった。

表 16 本剤移行群及び本剤継続群の併合において 3%以上に発現した有害事象及びそのうち副作用とされた事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤移行群 (n=34)		本剤継続群 (n=86)		合計 (n=120)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	61.8 (21)	20.6 (7)	84.9 (73)	30.2 (26)	78.3 (94)	27.5 (33)
鼻咽頭炎	11.8 (4)	0.0 (0)	36.0 (31)	0.0 (0)	29.2 (35)	0.0 (0)
低血糖症	14.7 (5)	14.7 (5)	12.8 (11)	12.8 (11)	13.3 (16)	13.3 (16)
齲歯	11.8 (4)	0.0 (0)	5.8 (5)	0.0 (0)	7.5 (9)	0.0 (0)
咽頭炎	5.9 (2)	0.0 (0)	8.1 (7)	0.0 (0)	7.5 (9)	0.0 (0)
空腹	2.9 (1)	2.9 (1)	7.0 (6)	7.0 (6)	5.8 (7)	5.8 (7)
胃腸炎	2.9 (1)	0.0 (0)	5.8 (5)	0.0 (0)	5.0 (6)	0.0 (0)
腹部不快感	2.9 (1)	0.0 (0)	4.7 (4)	0.0 (0)	4.2 (5)	0.0 (0)
倦怠感	0.0 (0)	0.0 (0)	5.8 (5)	3.5 (3)	4.2 (5)	2.5 (3)
気管支炎	0.0 (0)	0.0 (0)	5.8 (5)	0.0 (0)	4.2 (5)	0.0 (0)
振戦	2.9 (1)	2.9 (1)	4.7 (4)	3.5 (3)	4.2 (5)	3.3 (4)
湿疹	0.0 (0)	0.0 (0)	5.8 (5)	1.2 (1)	4.2 (5)	0.8 (1)
胃炎	2.9 (1)	0.0 (0)	3.5 (3)	0.0 (0)	3.3 (4)	0.0 (0)
膀胱炎	0.0 (0)	0.0 (0)	4.7 (4)	0.0 (0)	3.3 (4)	0.0 (0)
インフルエンザ	0.0 (0)	0.0 (0)	4.7 (4)	0.0 (0)	3.3 (4)	0.0 (0)
背部痛	0.0 (0)	0.0 (0)	4.7 (4)	0.0 (0)	3.3 (4)	0.0 (0)
上気道の炎症	2.9 (1)	0.0 (0)	3.5 (3)	0.0 (0)	3.3 (4)	0.0 (0)
高血圧	0.0 (0)	0.0 (0)	4.7 (4)	0.0 (0)	3.3 (4)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J Ver.14.0

死亡例は 2 例（急性心筋梗塞（本剤移行群）、心肺停止（本剤継続群）、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。重篤な有害事象は、8 例（回転性めまい 2 例（いずれも本剤継続群）、急性心筋梗塞（本剤移行群）、顎の骨折/歯牙破折（本剤移行群）、心肺停止（本剤継続群）、粉碎骨折（本剤継続群）、半月板障害/胃腸炎（本剤継続群）、胆嚢炎（本剤継続群）、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。その他の治験薬の投与中止に至った有害事象は、3 例（体重増加（本剤移行群）、湿疹/肺炎（本剤継続群）、血中クレアチニン増加（本剤継続群））に認められ、体重増加、湿疹/肺炎及び血中クレアチニン増加は副作用と判断された。

低血糖症の発現割合は、13.3% (16/120 例) 60 件（本剤移行群 5 例 7 件、本剤継続群 11 例 53 件）であり、すべて副作用と判断されたが、重症度は中等度又は軽度であった。

バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

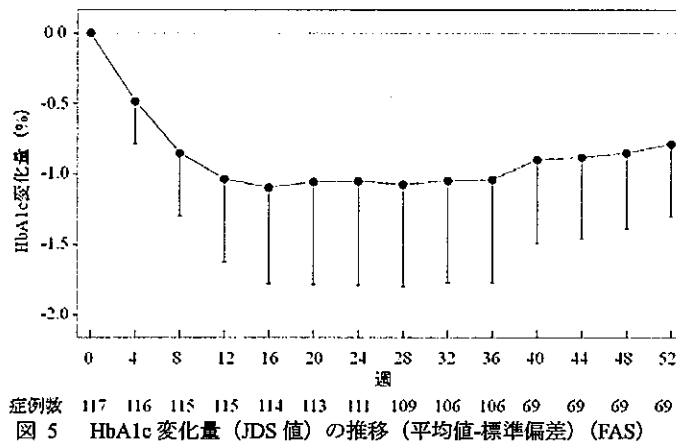
#### (7) ピオグリタゾン併用長期投与試験 (5.3.5.2.5:D4102004 試験<2010年8月~2012年3月>)

国内第III相ピオグリタゾン塩酸塩(以下、「ピオグリタゾン」)併用試験<sup>30</sup>(D4102003試験)に参加した被験者(目標症例数120例)を対象に、本剤とチアゾリジン系薬剤(以下、「TZD」)の長期併用時の安全性及び有効性の検討を目的として、非盲検非対照試験が実施された。

本剤の用法は、1日3回毎食直前(食前10分以内)に経口投与とされ、用量は第1週及び第2週は本剤0.75mg/日を投与し、安全性に問題ないと判断された場合は、第3週以降に本剤1.5mg/日へ増量され、第16週以降は本剤3mg/日まで増量可とされた。投与期間中は、規定に従って本剤0.75~3mg/日の範囲で増量<sup>31</sup>、減量<sup>32</sup>又は休薬<sup>33</sup>が可とされた。なお、ピオグリタゾンの用法は、1日1回朝食前又は朝食後に経口投与、用量は15mg/日、30mg/日又は45mg/日とし、変更しないこととされた<sup>34</sup>。本試験の投与期間は36週間で、先行試験から通算した本剤の投与期間は、先行試験のプラセボ群(以下、「本剤移行群」)では36週間、先行試験の本剤群(以下、「本剤継続群」)では52週間とされた。

先行試験で投与を完了し、本試験に移行した117例(本剤移行群41例、本剤継続群76例)全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。投与中止例は11例で、中止理由の内訳は、有害事象2例(本剤移行群、本剤継続群、各1例)、参加取りやめの申し出6例(本剤移行群、本剤継続群、各3例)、その他医師判断3例(本剤継続群)であった。

有効性について、主要評価項目とされた最終評価時における投与開始前<sup>35</sup>からのHbA1c変化量(JDS値)(%) (本剤移行群及び本剤継続群の併合、平均値±標準偏差[95%信頼区間])は、 $-0.97 \pm 0.69$  [-1.09, -0.84] %であった。HbA1c変化量(JDS値)の推移は、図5のとおりであった。



<sup>30</sup> 投与開始前12週間以上にわたって一定の食事療法・運動療法に加えて一定の用法・用量のピオグリタゾンにより治療中で、登録前直近のHbA1c(JDS値)が6.5以上9.0%以下、かつ登録直近と登録前4週間以上10週間以内に測定されたHbA1c(JDS値)の変動率が10%以内の20歳以上の日本人2型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(投与期間16週)

<sup>31</sup> 増量規定:第16週以降に、直近の連続した2回のHbA1c(JDS値)が7.0%以上になり増量が必要と判断された場合、3mg/日へ増量された。

<sup>32</sup> 減量規定:有害事象が発現した場合又は有害事象発現のおそれがある場合、あるいはHbA1c(JDS値)が5.8%未満になり減量が必要と判断された場合は、本剤1.5mg/日又は0.75mg/日への減量が可とされた。また、本剤0.75mg/日への減量後、増量が必要と判断された場合、適宜本剤1.5mg/日への増量が可とされた。

<sup>33</sup> 休薬規定:有害事象が発現した場合又は有害事象発現のおそれがある場合、あるいはHbA1c(JDS値)が5.8%未満になり、本剤0.75mg/日に減量し、ピオグリタゾンを15mg/日に減量してもなお血糖コントロールが改善傾向を示した場合等で必要と判断された場合は、通算して60日以内の休薬が可とされた。

<sup>34</sup> 安全性に問題がある等の理由で治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は、ピオグリタゾンの減量又は休薬が可とされた。

<sup>35</sup> 本剤移行群では本試験移行時、本剤継続群では先行試験の投与開始前

主な副次評価項目の最終評価時の結果（本剤移行群及び本剤継続群の併合）は、表 17 のとおりであった。

表 17 主な副次評価項目の最終評価時の結果 (FAS)

評価項目	結果
食後血糖値 AUC <sub>0-3h</sub> 変化量 (mg·h/dL) <sup>a)</sup>	-139±111 [-160, -117] (106)
空腹時血糖値変化量 (mg/dL) <sup>a)</sup>	-22.1±26.0 [-26.8, -17.3] (117)
食後 2 時間血糖値変化量 (mg/dL) <sup>a)</sup>	-56.4±47.0 [-65.4, -47.3] (106)
HbA1c (JDS 値) 6.5%未満達成率 (%) <sup>b)</sup>	63.2 (74/117)

上段：平均値±標準偏差 [95%信頼区間]、下段：(例数)

a) LOCF

b) 達成率% (達成例数/評価例数)

安全性について、有害事象の発現割合は、本剤移行群 78.0% (32/41 例)、本剤継続群 92.1% (70/76 例) であった。副作用の発現割合は、それぞれ 26.8% (11/41 例)、32.9% (25/76 例) であった。本剤移行群及び本剤継続群の併合において 3%以上に発現した有害事象及びそのうち副作用とされた事象の発現状況は、表 18 のとおりであった。

表 18 本剤移行群及び本剤継続群の併合において 3%以上に発現した有害事象及びそのうち副作用とされた事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤移行群 (n=41)		本剤継続群 (n=76)		合計 (n=117)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全ての事象	78.0 (32)	26.8 (11)	92.1 (70)	32.9 (25)	87.2 (102)	30.8 (36)
鼻咽頭炎	29.3 (12)	0.0 (0)	51.3 (39)	0.0 (0)	43.6 (51)	0.0 (0)
咽頭炎	4.9 (2)	0.0 (0)	10.5 (8)	0.0 (0)	8.5 (10)	0.0 (0)
低血糖症	2.4 (1)	2.4 (1)	10.5 (8)	10.5 (8)	7.7 (9)	7.7 (9)
黴菌	2.4 (1)	0.0 (0)	9.2 (7)	0.0 (0)	6.8 (8)	0.0 (0)
振戦	2.4 (1)	2.4 (1)	7.9 (6)	7.9 (6)	6.0 (7)	6.0 (7)
浮動性めまい	7.3 (3)	7.3 (3)	3.9 (3)	3.9 (3)	5.1 (6)	5.1 (6)
下痢	7.3 (3)	2.4 (1)	2.6 (2)	1.3 (1)	4.3 (5)	1.7 (2)
関節痛	4.9 (2)	0.0 (0)	3.9 (3)	0.0 (0)	4.3 (5)	0.0 (0)
上気道の炎症	2.4 (1)	0.0 (0)	5.3 (4)	0.0 (0)	4.3 (5)	0.0 (0)
空腹	2.4 (1)	2.4 (1)	3.9 (3)	3.9 (3)	3.4 (4)	3.4 (4)
気管支炎	0.0 (0)	0.0 (0)	5.3 (4)	0.0 (0)	3.4 (4)	0.0 (0)
関節捻挫	2.4 (1)	0.0 (0)	3.9 (3)	0.0 (0)	3.4 (4)	0.0 (0)
肋骨骨折	0.0 (0)	0.0 (0)	5.3 (4)	0.0 (0)	3.4 (4)	0.0 (0)
高尿酸血症	2.4 (1)	0.0 (0)	3.9 (3)	0.0 (0)	3.4 (4)	0.0 (0)
背部痛	2.4 (1)	0.0 (0)	3.9 (3)	0.0 (0)	3.4 (4)	0.0 (0)
頭痛	0.0 (0)	0.0 (0)	5.3 (4)	1.3 (1)	3.4 (4)	0.9 (1)
多汗症	2.4 (1)	2.4 (1)	3.9 (3)	3.9 (3)	3.4 (4)	3.4 (4)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J Ver.14.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、2 例 (肩回旋筋腱板症候群 (本剤移行群)、老人性アミロイドーシス (本剤継続群)、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。その他の治験薬の投与中止に至った有害事象は、1 例 (霧視 (本剤継続群)) に認められ、副作用と判断されたが、治験薬の休薬・投与中止後に治療なしで軽快した。

低血糖症の発現割合は、7.7% (9/117 例) 37 件 (本剤移行群 1 例 3 件、本剤継続群 8 例 34 件) であり、すべて副作用と判断されたが、重症度はいずれも軽度であった。

バイタルサインについて、臨床的に問題となる変化は認められなかった。心電図検査については、2 例で臨床的意義のある異常 (心房細動、上室性期外収縮) が認められ、いずれも副作用と判断された。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤は、単独療法、 $\alpha$ -GI 併用療法、BG 併用療法及び TZD 併用療法で既に承認されており、本申請に際して実施された DPP-4 阻害薬併用長期投与試験 (D4102012 試験) により、DPP-4 阻害薬併用療法における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 型糖尿病治療の選択肢の 1 つになり得ると考える。なお、本剤は速やかなインスリン分泌促進作用を有し、その作用点はスルホニルウレア剤と同じであり、スルホニルウレア剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性は確立されていないため、スルホニルウレア剤と併用しないように注意喚起されている。このため、スルホニルウレア剤との併用長期投与試験については実施されていない。

(2) 有効性について

申請者は、以下のように説明している。単独療法について、実薬対照比較試験 (単独療法) で、主要評価項目である最終評価時における投与開始前からの HbA1c 変化量 (JDS 値) (平均値 $\pm$ 標準偏差) は本剤群、ナテグリニド群でそれぞれ  $-1.17\pm 0.62\%$ 、 $-0.81\pm 0.39\%$  で、最終評価時の群間差 (最小二乗平均値 $\pm$ 標準誤差) は  $-0.30\pm 0.08\%$  となり、ナテグリニドに対する本剤の優越性が検証された ( $p<0.001$ 、投与開始前値を共変量とした共分散分析)。また、単独長期投与試験で HbA1c の低下は 52 週後まで維持され、長期にわたる良好な血糖コントロールが得られた (表 19)。さらに、4 つの併用療法 (DPP-4 阻害薬併用療法、 $\alpha$ -GI 併用療法、BG 併用療法、TZD 併用療法) の長期投与試験において、HbA1c の低下は 52 週後 ( $\alpha$ -GI 併用療法では 64 週後も含む) も維持され、長期にわたる良好な血糖コントロールが得られた (表 19)。以上より、本剤の 2 型糖尿病に対する有効性が示された。

表 19 長期投与試験における HbA1c 変化量<sup>a)</sup>

	DPP-4 阻害薬併用 <sup>b)</sup> (n=100)	単独 <sup>c)</sup> (n=105)	$\alpha$ -GI 併用 <sup>d)</sup> (n=109)	BG 併用 <sup>e)</sup> (n=119)	TZD 併用 <sup>f)</sup> (n=117)
投与開始前	7.43 $\pm$ 0.57	7.50 $\pm$ 0.59	7.78 $\pm$ 0.80	7.63 $\pm$ 0.82	7.63 $\pm$ 0.88
最終評価時 <sup>g)</sup>	6.93 $\pm$ 0.91	6.67 $\pm$ 0.63	6.69 $\pm$ 0.70	6.87 $\pm$ 0.84	6.66 $\pm$ 0.57
変化量 <sup>g)</sup>	-0.50 $\pm$ 0.82	-0.84 $\pm$ 0.55	-1.09 $\pm$ 0.76	-0.76 $\pm$ 0.83	-0.97 $\pm$ 0.70
[95%信頼区間]	[-0.66, -0.33]	[-0.94, -0.73]	[-1.24, -0.95]	[-0.91, -0.61]	[-1.10, -0.84]

平均値 $\pm$ 標準偏差

a) DPP-4 阻害薬併用長期投与試験 (D4102012 試験) 以外については、JDS 値により評価されていたが、本申請に際し、NGSP 値に換算した結果により比較した。

b) DPP-4 阻害薬併用長期投与試験 (D4102012 試験) : 投与期間 52 週

c) 単独長期投与試験 (D4101059 試験) : 投与期間 52 週

d)  $\alpha$ -GI 併用長期投与試験 (D4101050 試験) : 投与期間は本剤移行群 (27 例) で 52 週、本剤継続群 (82 例) で 64 週

e) メトホルミン併用長期投与試験 (D4102002 試験) : 投与期間は本剤移行群 (34 例) で 36 週、本剤継続群 (86 例) で 52 週

f) ピオグリタゾン併用長期投与試験 (D4102004 試験) : 投与期間は本剤移行群 (41 例) で 36 週、本剤継続群 (76 例) で 52 週

g) LOCF

機構は、以下のように考える。DPP-4 阻害薬併用長期投与試験については、既承認療法の長期投与試験と比較すると HbA1c 変化量が低い傾向が認められた。DPP-4 阻害薬併用長期投与試験の患者背景のうち、投与開始前 HbA1c (表 19) 及び空腹時血清インスリン値 (DPP-4 阻害薬併用長期投与試験 :  $9.29\pm 6.42\ \mu\text{U/mL}$ 、既承認療法の長期投与試験 :  $5.79\pm 2.90\sim 8.36\pm 5.51\ \mu\text{U/mL}$ ) は既承認療法の長期投与試験と比較し若干相違があったものの、DPP-4 阻害薬併用長期投与試験において HbA1c 変化量が低い傾向が認められたことの原因は明確ではない。しかしながら、DPP-4 阻害薬併用長期投

与試験においても HbA1c の低下が 52 週後まで維持されており (図 1)、既承認効能に係る臨床試験成績を含め、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。長期投与試験における有害事象の発現状況を表 20 に示す。DPP-4 阻害薬併用長期投与試験における有害事象発現割合は 86.0 % (86/100 例) であるのに対し、単独長期投与試験では 94.3 % (99/105 例)、 $\alpha$ -GI 併用長期投与試験では 93.6 % (102/109 例)、メトホルミン併用長期投与試験では 78.3 % (94/120 例)、ピオグリタゾン併用長期投与試験では 87.2 % (102/117 例) と、DPP-4 阻害薬併用長期投与試験と既承認療法の長期投与試験で大きな違いはなかった。

表 20 長期投与試験における有害事象の発現状況

	DPP-4 阻害薬併用 <sup>a)</sup> (n=100)	単独 <sup>b)</sup> (n=105)	$\alpha$ -GI 併用 <sup>c)</sup> (n=109)	BG 併用 <sup>d)</sup> (n=120)	TZD 併用 <sup>e)</sup> (n=117)
すべての有害事象	86.0 (86) [3.59]	94.3 (99) [4.47]	93.6 (102) [3.76]	78.3 (94) [3.57]	87.2 (102) [3.58]
すべての副作用	21.0 (21) [1.06]	50.5 (53) [1.45]	32.1 (35) [0.91]	27.5 (33) [1.24]	30.8 (36) [1.21]
重篤な有害事象	3.0 (3) [0.03]	4.8 (5) [0.06]	7.3 (8) [0.07]	6.7 (8) [0.09]	1.7 (2) [0.02]
死亡に至った有害事象	0.0 (0) [0.00]	1.0 (1) [0.01]	0.0 (0) [0.00]	1.7 (2) [0.02]	0.0 (0) [0.00]
治験薬の投与中止に至った有害事象	0.0 (0) [0.00]	4.8 (5) [0.05]	7.3 (8) [0.08]	5.0 (6) [0.06]	2.6 (3) [0.03]
治験薬の減量に至った有害事象	0.0 (0) [0.00]	11.4 (12) [0.18]	0.9 (1) [0.02]	1.7 (2) [0.02]	1.7 (2) [0.02]
治験薬の休薬に至った有害事象	2.0 (2) [0.02]	2.9 (3) [0.04]	4.6 (5) [0.04]	1.7 (2) [0.03]	1.7 (2) [0.05]

発現割合% (発現例数) [件数/人・年]

a) DPP-4 阻害薬併用長期投与試験 (D4102012 試験) : 投与期間 52 週

b) 単独長期投与試験 (D4101059 試験) : 投与期間 52 週

c)  $\alpha$ -GI 併用長期投与試験 (D4101050 試験) : 投与期間は本剤移行群 (27 例) で 52 週、本剤継続群 (82 例) で 64 週

d) メトホルミン併用長期投与試験 (D4102002 試験) : 投与期間は本剤移行群 (34 例) で 36 週、本剤継続群 (86 例) で 52 週

e) ピオグリタゾン併用長期投与試験 (D4102004 試験) : 投与期間は本剤移行群 (41 例) で 36 週、本剤継続群 (76 例) で 52 週

DPP-4 阻害薬併用長期投与試験で発現割合の高かった有害事象は、鼻咽頭炎 31.0 % (31/100 例)、気管支炎 8.0 % (8/100 例)、便秘及び齲歯が 7.0 % (7/100 例)、下痢、胃腸炎、インフルエンザ及び関節痛が 6.0 % (6/100 例) であり、これらはすべて既承認療法の長期投与試験でみられた有害事象であった。DPP-4 阻害薬併用長期投与試験で発現割合の高かった副作用は、低血糖症及び振戦がともに 5.0 % (5/100 例) であり、これらはすべて既承認療法の長期投与試験でみられた副作用であった。既承認療法の長期投与試験と比べて DPP-4 阻害薬併用長期投与試験で特に発現割合の高い有害事象又は副作用はなかった。

DPP-4 阻害薬併用長期投与試験において、本剤の投与開始時のシタグリブチン投与量 (投与開始時 50 mg/日 : 89 例、100 mg/日 : 11 例) を減量又は増量した被験者はなく、4 例が休薬したが、いずれも 50 mg/日の被験者であった。シタグリブチンの投与量別の安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、投与開始時 50 mg/日では 85.4 % (76/89 例) 及び 20.2 % (18/89 例)、100 mg/日では 90.9 % (10/11 例) 及び 27.3 % (3/11 例) であり、50 mg/日と 100 mg/日で大きな違いはなかった。重篤な有害事象は、50 mg/日で 2 例 (完全房室ブロック、虫垂炎、各 1 例)、100 mg/日で 1 例 (半月板障害) 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。低血糖症は、50 mg/日で 4 例

に13件、100 mg/日で1例に1件発現し、いずれも副作用と判断されたが、被験者本人によるブドウ糖や食事等の摂取で回復した。以上より、重篤な有害事象及び低血糖症の発現状況は50 mg/日と100 mg/日で大きな違いはなかった。

以上より、DPP-4 阻害薬併用療法における安全性プロファイルは既承認療法における安全性プロファイルと大きな違いはなく、既承認療法と比べてDPP-4 阻害薬併用療法で安全性のリスクが増加する可能性は低いと考える。

機構は、DPP-4 阻害薬併用療法における有害事象の発現状況は、既承認効能・効果と比べて大きな違いはなく、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能と考えるが、臨床試験における検討例数は限られていること、臨床試験においては、併用可能なDPP-4 阻害薬がシタグリプチンのみに限定されていたことから、その他のDPP-4 阻害薬との併用も含めて、製造販売後調査において引き続き安全性に関して情報収集する必要があると考える。

なお、安全性を評価する上で注目すべき以下の事象等について、機構はさらに検討した。

### 1) 低血糖

申請者は、以下のように説明している。DPP-4 阻害薬併用長期投与試験では低血糖症は5.0% (5/100例) 14件に発現し、単位時間あたりでは0.14件/人・年に発現した。DPP-4 阻害薬併用長期投与試験での低血糖症の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、既承認療法の長期投与試験と比べて低かった (表21)。

表 21 長期投与試験における低血糖症の発現状況

	DPP-4 阻害薬併用 <sup>a)</sup> (n=100)	単独 <sup>b)</sup> (n=105)	α-GI 併用 <sup>c)</sup> (n=109)	BG 併用 <sup>d)</sup> (n=120)	TZD 併用 <sup>e)</sup> (n=117)
発現割合 (%) (発現例数)	5.0 (5)	28.6 (30)	22.9 (25)	13.3 (16)	7.7 (9)
発現件数 (件)	14	79	78	60	37
単位時間あたりの発現件数 (件数/人・年)	0.14	0.76	0.60	0.55	0.36

a) DPP-4 阻害薬併用長期投与試験 (D4102012 試験) : 投与期間 52 週

b) 単独長期投与試験 (D4101059 試験) : 投与期間 52 週

c) α-GI 併用長期投与試験 (D4101050 試験) : 投与期間は本剤移行群 (27 例) で 52 週、本剤継続群 (82 例) で 64 週

d) メトホルミン併用長期投与試験 (D4102002 試験) : 投与期間は本剤移行群 (34 例) で 36 週、本剤継続群 (86 例) で 52 週

e) ビオグリタゾン併用長期投与試験 (D4102004 試験) : 投与期間は本剤移行群 (41 例) で 36 週、本剤継続群 (76 例) で 52 週

重症度については、DPP-4 阻害薬併用長期投与試験では低血糖症はすべて軽度であった。既承認療法の長期投与試験では、中等度の低血糖症が単独療法及びメトホルミン併用療法の長期投与試験で各1例に発現した以外は、すべて軽度であった。

長期投与試験における発現時期別の低血糖症の割合は、表 22 のとおりであった。DPP-4 阻害薬併用長期投与試験では期間全体を通して低血糖症の発現割合は低く、特定の時期に発現割合が高くなることはなかった。

表 22 長期投与試験における発現時期別の低血糖症の発現割合

本剤投与期間	DPP-4 阻害薬併用 <sup>a)</sup>	単独 <sup>b)</sup>	$\alpha$ -GI 併用 <sup>c)</sup>	BG 併用 <sup>d)</sup>	TZD 併用 <sup>e)</sup>
12 週未満	1.0 (1/100) [0.04]	16.2 (17/105) [1.70]	11.0 (12/109) [1.05]	9.2 (11/120) [1.21]	6.0 (7/117) [0.76]
12~24 週未満	1.0 (1/97) [0.05]	4.9 (5/103) [0.34]	5.5 (6/109) [0.32]	5.0 (6/119) [0.77]	3.4 (4/116) [0.38]
24~36 週未満	3.2 (3/94) [0.19]	10.8 (11/102) [0.60]	8.3 (9/109) [0.68]	3.4 (4/117) [0.15]	2.6 (3/114) [0.28]
36~48 週未満	3.2 (3/93) [0.38]	12.0 (12/100) [0.62]	7.4 (8/108) [0.49]	1.8 (2/110) [0.10]	0.0 (0/99) [0.00]
48 週以降	0.0 (0/92) [0.00]	2.1 (2/97) [0.26]	4.8 (5/104) [0.48]	0.0 (0/81) [0.00]	0.0 (0/69) [0.00]

上段：発現割合%（発現例数/評価例数）、下段：[件数/人・年]、2 回目以降の発現を含む

a) DPP-4 阻害薬併用長期投与試験 (D4102012 試験)：投与期間 52 週

b) 単独長期投与試験 (D4101059 試験)：投与期間 52 週

c)  $\alpha$ -GI 併用長期投与試験 (D4101050 試験)：投与期間は本剤移行群 (27 例) では 52 週、本剤継続群 (82 例) で 64 週

d) メトホルミン併用長期投与試験 (D4102002 試験)：投与期間は本剤移行群 (34 例) で 36 週、本剤継続群 (86 例) で 52 週

e) ピオグリタゾン併用長期投与試験 (D4102004 試験)：投与期間は本剤移行群 (41 例) で 36 週、本剤継続群 (76 例) で 52 週

また、本剤とインスリン製剤を併用した際の安全性について、海外で実施された本剤と NPH (中間型)インスリンを併用した臨床試験 4 試験<sup>36)</sup>における低血糖の発現状況は表 23 のとおりであり、本剤と NPH インスリンの併用投与時の低血糖の発現割合はインスリン単独投与時と比較し低かった。

表 23 海外臨床試験における低血糖の発現状況

試験番号	分類	本剤+NPH インスリン	対照群 <sup>e)</sup>
A*	Minor <sup>a)</sup>	3.7 (1/27) 1	3.6 (1/27) 2
	Major <sup>b)</sup>	0 (0/27) 0	3.7 (1/27) 1
B*	Minor <sup>c)</sup>	5.0 (4/80) 6	14.0 (11/77) 13
	Major <sup>b)</sup>	0 (0/80) 0	0 (0/77) 0
C*	Mild <sup>d)</sup>	18.5 (10/54) 21	47.5 (28/59) 165
	Major <sup>b)</sup>	0 (0/54) 0	3.4 (2/59) 4
D*	Minor <sup>c)</sup>	14.6 (7/48) 18	27.7 (13/47) 68
	Major <sup>b)</sup>	0 (0/48) 0	8.5 (4/47) 7

発現割合%（発現例数/評価例数）発現件数

a) 低血糖症の症状があり、かつ血糖値が 50 mg/dL 未満のもの

b) 自己では処置ができない重度な中枢神経系症状を有し、かつ血糖値が 50 mg/dL 未満又は食事の摂取やグルカゴン、グルコースの静脈内投与により症状が改善したもの

c) 自己で処置可能な低血糖症の症状があり、血糖値が 50 mg/dL 未満のもの

d) 血糖値の測定結果によらず、低血糖の症状があり、Major に分類されないもの

e) A\* 試験:プラセボ+NPH インスリン、B\* 試験:NPH インスリン 1 日 2 回、C\* 試験:混合型インスリン (70:30)、D\* 試験:インスリン 1 日 2 回又は 3 回

<sup>36)</sup> 4 試験の詳細は以下のとおり。

A\* 試験:スルホニルウレア (以下、「SU」) 剤又は SU 剤+メトホルミンで効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に実施された海外臨床試験。用法・用量は本剤を食前に 4 mg/回 (1 日最大 4 回) まで漸増投与後、本剤+NPH インスリン群 (n=27)、プラセボ+NPH インスリン群 (n=28) 又は本剤単独群 (n=28) のいずれかにランダム化した。NPH インスリンはベッドタイムに 8 IU/日投与することから開始し、空腹時血糖値が 8 mmol/L (144 mg/dL) 未満になるまで 4 日ごとに 4 IU/日を増量し、その後投与量を維持した。なお、最大投与量は 28 IU/日とした。投与期間は 14 週間とされた。

B\* 試験:SU 剤又は SU 剤+メトホルミンで効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に実施された海外臨床試験。用法・用量は本剤を食前に 2 mg/回 (1 日最大 4 回) まで漸増投与後、空腹時血糖値が 8 mmol/L (144 mg/dL) 以上の患者を本剤+NPH インスリン 1 回/日群 (n=80) 又は NPH インスリン 2 回/日群 (n=77) にランダム化した。NPH インスリンの用量は自己血糖測定器による空腹時血糖値が 5.5 mmol/L (100 mg/dL) 以下かつ食後血糖値が 7.5 mmol/L (135 mg/dL) 未満になるように適宜調節した。投与期間は 26 週間とされた。

C\* 試験:SU 剤又は SU 剤+メトホルミンで効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に実施された海外臨床試験。用法・用量は本剤を医師の判断のもと 0.5 mg/回、1 mg/回、又は 2 mg/回を 1 日 2~3 回投与した。NPH インスリン群 (n=54) はベッドタイムに 0.15 IU/kg/日を開始推奨用量として投与した。Premixed 70/30 インスリン群 (n=59) は朝食後及び夕食後に投与した。投与期間は 16 週間とされた。

D\* 試験:インスリンを 1 日 2 回又は 1 日 3 回投与でほぼ日々の投与量が一定な 2 型糖尿病患者を対象に実施された海外臨床試験。用法・用量は本剤+NPH インスリン 1 回/日群 (n=48) では、本剤を 1 回 2 mg を 1 日 2~4 回投与する一方で、NPH インスリンはベッドタイム又は深夜前の 1 回投与のみとした。本剤+NPH インスリン 1 回/日群 (n=48) 及びインスリン 2 回/日又は 3 回/日群 (n=47) のいずれにおいても、ランダム化直後の 4 週間のインスリン投与量は、ランダム化前の 1 回あたりのインスリン投与量を維持した。次の 4 週間でインスリンの投与量を調節した後、そのインスリン投与量を 12 週間維持した。なお、登録が進まなかったため試験未完了のまま終了した。

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

機構は、以下のように考える。DPP-4 阻害薬併用療法において、既承認効能と比較して、低血糖症の発現割合及び単位時間あたりの発現件数が高くなる傾向はみられず、発現時期別についても、既承認効能と比較して大きな違いはみられなかったことを確認した。インスリンとの併用については、海外臨床試験ではあるものの、本剤とインスリン製剤を併用することにより低血糖リスクが上昇する傾向は認められないことを確認した。

## 2) 心血管系リスク

申請者は、以下のように説明している。心臓系の有害事象<sup>37</sup>は、DPP-4 阻害薬併用長期投与試験では 5.0 % (5/100 例：不整脈、心室性期外収縮、心房細動、完全房室ブロック、プリンツメタル狭心症)、単独長期投与試験では 2.9 % (3/105 例：心電図 T 波振幅減少、心電図異常 QRS 群、期外収縮/心室性期外収縮/右脚ブロック、各 1 例)、 $\alpha$ -GI 併用長期投与試験では 4.6 % (5/109 例：心室性期外収縮 2 例、心筋虚血、上室性期外収縮、左脚ブロック、各 1 例)、メトホルミン併用長期投与試験で 3.3 % (4/120 例：急性心筋梗塞、不整脈、頻脈、心肺停止、各 1 例)、ピオグリタゾン併用長期投与試験で 4.3 % (5/117 例：心房細動、心拡大、上室性期外収縮、心室性期外収縮、発作性頻脈)に発現した。重篤な心臓系の有害事象は、DPP-4 阻害薬併用長期投与試験では 1 例 (完全房室ブロック)、 $\alpha$ -GI 併用長期投与試験では 1 例 (心筋虚血)、メトホルミン併用長期投与試験では 2 例 (急性心筋梗塞、心肺停止、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。DPP-4 阻害薬併用長期投与試験での心臓系の有害事象は、既承認療法の長期投与試験と大きな違いはなかった。

バイタルサインについては、臨床上問題となる変動は認められなかった。

高血圧の有害事象は、DPP-4 阻害薬併用長期投与試験では 4.0 % (4/100 例)、単独長期投与試験では 1.0 % (1/105 例)、 $\alpha$ -GI 併用長期投与試験では 1.8 % (2/109 例)、メトホルミン併用長期投与試験では 3.3 % (4/120 例)、ピオグリタゾン併用長期投与試験では 2.6 % (3/117 例)に発現した。DPP-4 阻害薬併用長期投与試験での高血圧の発現割合は、既承認療法の長期投与試験と大きな違いはなかった。

脂質パラメータ (トリグリセリド、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)については、いずれの長期投与試験でも、平均値の推移において臨床的に問題となる変動は認められなかった。

体重については、長期投与試験における最終評価時の投与開始前からの体重変化量 (平均値 $\pm$ 標準偏差)は、DPP-4 阻害薬併用長期投与試験では 1.22 $\pm$ 2.17 kg、単独長期投与試験で 1.67 $\pm$ 2.07 kg、 $\alpha$ -GI 併用長期投与試験で 1.15 $\pm$ 2.42 kg、メトホルミン併用長期投与試験で 1.69 $\pm$ 2.25 kg、ピオグリタゾン併用長期投与試験で 2.15 $\pm$ 2.20 kg であった。DPP-4 阻害薬併用長期投与試験と既承認療法の長期投与試験で体重変化量に大きな違いはなかった。

心電図所見について、DPP-4 阻害薬併用長期投与試験では 2 例 (心室性期外収縮、完全房室ブロック、各 1 例)、 $\alpha$ -GI 併用長期投与試験では 1 例 (心室期外収縮)、ピオグリタゾン併用長期投与試験では 2 例 (心房細動、上室性期外収縮、各 1 例)が認められ、単独長期投与試験及びメトホル

<sup>37</sup> 急性心筋梗塞、心肺停止、心房細動、不整脈、頻脈、発作性頻脈、心室性期外収縮、上室性期外収縮、心拡大、期外収縮、左脚ブロック、右脚ブロック、心筋虚血、心電図 T 波振幅減少、心電図異常 QRS 群、完全房室ブロック、プリンツメタル狭心症



ミン併用長期投与試験では臨床的意義のある異常は認められなかった。DPP-4 阻害薬併用長期投与試験の心電図所見について、既承認療法の長期投与試験と大きな違いはなかった。

以上から、いずれの試験も心血管系イベントを検討できるデザインではないものの、DPP-4 阻害薬併用長期投与試験と既承認療法の長期投与試験の結果に大きな違いはなかったことから、既承認療法と比べて DPP-4 阻害薬併用療法で心血管系のリスクが増加する可能性は低いと考える。

機構は、海外において NPH インスリン併用時に心血管系イベントが増加するとの報告があること、効能・効果を「2 型糖尿病」とした場合、本剤とインスリン製剤の併用療法が行われる可能性を踏まえ、NPH インスリン併用時の心血管系リスクについて注意喚起する必要はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外で実施された本剤と NPH インスリンを併用した臨床試験 4 試験<sup>36</sup>において、本剤+NPH インスリン併用投与群における心血管系の重篤な有害事象が 10 件認められている（表 24）。しかしながら、いずれも本剤又は NPH インスリンとの因果関係は否定されている。

表 24 海外で実施された本剤と NPH インスリンを併用した臨床試験において認められた心血管系の重篤な有害事象

試験番号	患者番号	年齢	性別	投与群	合併症・既往歴	重篤な有害事象	発現時期
A*	①*	56	男性	本剤+NPH インスリン 1 回/日群	冠動脈不全、高血圧、ヨードアレルギー、大血管障害	頸動脈血栓症	投与開始 9 日後
A*	②*	64	女性	本剤+NPH インスリン 1 回/日群	なし	脳血管障害	投与開始 37 日後
B*	③*	55	男性	本剤+NPH インスリン 1 回/日群	関節リウマチ、心筋虚血、非アルコール性肝疾患、黒色真菌感染、頻尿、眼疾患、高脂血症	狭心症	投与開始 32 日後
B*	④*	62	女性	本剤+NPH インスリン 1 回/日群	本態性高血圧、心筋虚血	心筋梗塞	投与開始 110 日後
B*	⑤*	69	女性	本剤+NPH インスリン 1 回/日群	本態性高血圧症、高コレステロール血症	脳血管障害	投与開始 60 日後
B*	⑥*	48	女性	本剤+NPH インスリン 1 回/日群	糖尿病性ニューロパチー、高コレステロール血症、心電動障害	脳血管障害	投与開始 130 日後
B*	⑦*	54	男性	本剤+NPH インスリン 1 回/日群	本態性高血圧症、高コレステロール血症、心筋梗塞、血液臨床検査異常、膈ヘルニア	心筋梗塞	投与開始 111 日後
D*	⑧*	43	男性	本剤+NPH インスリン 1 回/日群	近視、カテーテル処置、高血圧、モルヒネアレルギー、むち打ち損傷、背部損傷	狭心症	投与開始 119 日後
D*	⑨*	54	男性	本剤+NPH インスリン 1 回/日群	左目失明、爪真菌症、高脂血症、滑液包炎、手根管症候群、季節性アレルギー、緊張性頭痛、勃起不全、胃潰瘍	心筋梗塞	投与開始 2 日後
D*	⑩*	54	女性	本剤+NPH インスリン 1 回/日群	霧視、皮膚乾燥、消化器潰瘍歴、尿路感染症歴、右腰部関節炎、ペニシリンアレルギー	心筋梗塞	投与開始 10 日後
B*	⑪*	63	男性	NPH インスリン 2 回/日群	本態性高血圧、脳血管障害、糖尿病性ニューロパチー、心室性頻脈、循環器系疾患	脳血管障害	投与開始 32 日後
D*	⑫*	52	女性	NPH インスリン 2 回/日又は 3 回/日群	歯肉炎、頭皮障害、洞性頻脈、胸やけ、足関節手術、中等度ニューロパチー、中等度うつ、悪性貧血、コンバジンアレルギー、帝王切開、子宮摘出	脳血管障害	投与開始 49 日後

このうち、心筋虚血に関連した重篤な有害事象が発生した 6 例は、心筋虚血に関連した合併症・既往歴を有する患者又は冠血管疾患を原疾患として有していたことが疑われる患者であった。本剤の国内添付文書においては、虚血性心疾患のある患者を「慎重投与」としており、外国において心筋梗塞の発症が報告されていることを「重大な副作用」として注意喚起している。また、本剤とインスリン製剤との併用における有効性及び安全性は検討していない旨を注意喚起する予定である。以上のことから、さらなる注意喚起は不要と考える。

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

機構は、以下のように考える。DPP-4 阻害薬併用療法において、既承認効能と比較して心血管系リスクの上昇が懸念される傾向は現時点でみられていないことから、既承認効能と同様の注意喚起とすることに特段の問題はないと考える。インスリン製剤との併用について、提出された資料からは、本剤とインスリン製剤との併用が心血管系の重篤な有害事象の増加につながったことを強く示す結果ではないと考える。しかしながら、本剤とインスリン製剤との併用における国内臨床試験成績はないこと、本剤は外国において心筋梗塞の発症が報告されていることを踏まえ、注意喚起の適切性等については、専門協議を踏まえ引き続き検討したい。

### 3) 肝機能障害

申請者は、以下のように説明している。肝機能系の有害事象<sup>38</sup>は、DPP-4 阻害薬併用長期投与試験では 7.0 % (7/100 例)、単独長期投与試験では 11.4 % (12/105 例)、 $\alpha$ -GI 併用長期投与試験では 4.6 % (5/109 例)、メトホルミン併用長期投与試験では 3.3 % (4/120 例)、ピオグリタゾン併用長期投与試験では 1.7 % (2/117 例) に発現した。DPP-4 阻害薬併用長期投与試験での肝機能系の有害事象の発現割合は、既承認療法の長期投与試験と大きな違いはなかった。また、いずれの長期投与試験でも重度の事象はなかった。

機構は、以下のように考える。DPP-4 阻害薬併用療法において、既承認効能と比較して肝機能系の有害事象の発現割合が高くなる傾向はみられていないことから、既承認効能と同様の注意喚起とすることに特段の問題はないと考える。

### (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など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 DPP-4 阻害薬併用長期投与試験が実施され、DPP-4 阻害薬併用療法における長期投与時の有効性及び安全性が確認できたことから、既承認の単独療法、 $\alpha$ -GI 併用療法、BG 併用療法及び TZD 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 DPP-4 阻害薬併用長期投与試験の結果、DPP-4 阻害薬併用療法における長期投与時の有効性及び安全性が確認できたことから、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) 高齢者

<sup>38</sup> 胆嚢炎、過形成性胆嚢症、胆嚢ポリープ、胆石症、肝障害、肝機能異常、アルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、脂肪肝、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、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、肝機能検査異常

申請者は、以下のように説明している。長期投与試験における年齢（65歳以上/65歳未満）別の有害事象の発現状況は表 25 のとおりであった。

表 25 長期投与試験における年齢（65歳以上/65歳未満）別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	年齢	DPP-4 阻害薬併用 <sup>a)</sup> (n=100)	単独 <sup>b)</sup> (n=105)	α-GI 併用 <sup>c)</sup> (n=109)	BG 併用 <sup>d)</sup> (n=120)	TZD 併用 <sup>e)</sup> (n=117)
すべての有害事象	65歳未満	86.4 (57/66)	94.6 (70/74)	96.9 (63/65)	77.8 (70/90)	86.6 (71/82)
	65歳以上	85.3 (29/34)	93.5 (29/31)	88.6 (39/44)	80.0 (24/30)	88.6 (31/35)
重篤な有害事象	65歳未満	1.5 (1/66)	2.7 (2/74)	9.2 (6/65)	5.6 (5/90)	0.0 (0/82)
	65歳以上	5.9 (2/34)	9.7 (3/31)	4.5 (2/44)	10.0 (3/30)	5.7 (2/35)
治験薬の投与中止に至った有害事象	65歳未満	0.0 (0/66)	2.7 (2/74)	7.7 (5/65)	1.1 (1/90)	0.0 (0/82)
	65歳以上	0.0 (0/34)	9.7 (3/31)	6.8 (3/44)	16.7 (5/30)	8.6 (3/35)
低血糖症	65歳未満	3.0 (2/66)	33.8 (25/74)	24.6 (16/65)	12.2 (11/90)	7.3 (6/82)
	65歳以上	8.8 (3/34)	16.1 (5/31)	20.5 (9/44)	16.7 (5/30)	8.6 (3/35)

発現割合%（発現例数/評価例数）、年齢は先行試験開始前のデータを使用

a) DPP-4 阻害薬併用長期投与試験（D4102012 試験）：投与期間 52 週

b) 単独長期投与試験（D4101059 試験）：投与期間 52 週

c) α-GI 併用長期投与試験（D4101050 試験）：投与期間は本剤移行群（27 例）で 52 週、本剤継続群（82 例）で 64 週

d) メトホルミン併用長期投与試験（D4102002 試験）：投与期間は本剤移行群（34 例）で 36 週、本剤継続群（86 例）で 52 週

e) ピオグリタゾン併用長期投与試験（D4102004 試験）：投与期間は本剤移行群（41 例）で 36 週、本剤継続群（76 例）で 52 週

DPP-4 阻害薬併用長期投与試験では、高齢者と非高齢者で有害事象、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の発現割合に大きな違いはなかった。高齢者で発現した低血糖症はすべて軽度で、第三者による処置が必要となったものはなく、いずれもブドウ糖や食事等の摂取で回復した。これらの結果は既承認療法の長期投与試験と同様であった。したがって、DPP-4 阻害薬併用療法で追加すべき注意はなく、現行の添付文書の注意喚起で問題ないとする。

機構は、申請者の説明は了承できるものとするが、製造販売後調査において引き続き高齢者の安全性に関して情報収集する必要があるとする。

## 2) 肝機能障害者

申請者は、以下のように説明している。長期投与試験における肝機能検査値（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）又はアラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」））異常の有無別の有害事象の発現状況は表 26 のとおりであった。

表 26 長期投与試験における肝機能検査値異常の有無別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	肝機能検査値異常の有無	DPP-4 阻害薬併用 <sup>a)</sup> (n=100)	単独 <sup>b)</sup> (n=105)	α-GI 併用 <sup>c)</sup> (n=109)	BG 併用 <sup>d)</sup> (n=120)	TZD 併用 <sup>e)</sup> (n=117)
すべての有害事象	なし	83.1 (69/83)	94.6 (87/92)	93.0 (93/100)	77.8 (70/90)	84.8 (84/99)
	あり	100.0 (17/17)	100.0 (12/12)	100.0 (9/9)	80.0 (24/30)	100.0 (18/18)
重篤な有害事象	なし	2.4 (2/83)	4.3 (4/92)	8.0 (8/100)	5.6 (5/90)	2.0 (2/99)
	あり	5.9 (1/17)	8.3 (1/12)	0.0 (0/9)	10.0 (3/30)	0.0 (0/18)
治験薬の投与中止に至った有害事象	なし	0.0 (0/83)	4.3 (4/92)	8.0 (8/100)	5.6 (5/90)	3.0 (3/99)
	あり	0.0 (0/17)	8.3 (1/12)	0.0 (0/9)	3.3 (1/30)	0.0 (0/18)
低血糖症	なし	6.0 (5/83)	29.3 (27/92)	23.0 (23/100)	14.4 (13/90)	7.1 (7/99)
	あり	0.0 (0/17)	25.0 (3/12)	22.2 (2/9)	10.0 (3/30)	11.1 (2/18)

発現割合%（発現例数/評価例数）

肝機能障害なし：投与開始前 AST 及び ALT がいずれも基準値範囲内、肝機能障害あり：投与開始前 AST 又は ALT のいずれかが基準値範囲外（先行試験がプラセボ群の被験者は長期試験移行時、先行試験が本剤群の被験者は先行試験の投与開始前の AST 及び ALT を使用）

a) DPP-4 阻害薬併用長期投与試験（D4102012 試験）：投与期間 52 週

b) 単独長期投与試験（D4101059 試験）：投与期間 52 週

c) α-GI 併用長期投与試験（D4101050 試験）：投与期間は本剤移行群（27 例）で 52 週、本剤継続群（82 例）で 64 週

d) メトホルミン併用長期投与試験（D4102002 試験）：投与期間は本剤移行群（34 例）で 36 週、本剤継続群（86 例）で 52 週

e) ピオグリタゾン併用長期投与試験（D4102004 試験）：投与期間は本剤移行群（41 例）では 36 週、本剤継続群（76 例）では 52 週

肝機能検査値異常の有無で有害事象、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の発現割合に大きな違いはなかった。また、肝疾患合併症の有無で有害事象の発現割合及び低血糖症の発現割合に大きな違いはなかった。これらの結果は既承認療法の長期投与試験と同様であった。したがって、DPP-4 阻害薬併用療法で追加すべき注意はなく、現行の添付文書の注意喚起で問題ないとする。

機構は、申請者の説明は了承できるものとするが、肝機能検査値異常ありの症例数は限られていることも踏まえ、製造販売後調査において引き続き肝機能障害者の安全性に関して情報収集する必要があるとする。

### 3) 腎機能障害者

申請者は、以下のように説明している。長期投与試験において、腎機能の指標である eGFR 別（正常：eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) が 90 以上、軽度障害：60 以上 90 未満、中等度障害：30 以上 60 未満）の有害事象の発現状況は、表 27 のとおりであった。

表 27 長期投与試験における eGFR 別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	腎機能	DPP-4 阻害薬併用 <sup>a)</sup> (n=100)	単独 <sup>b)</sup> (n=105)	α-GI 併用 <sup>c)</sup> (n=109)	BG 併用 <sup>d)</sup> (n=120)	TZD 併用 <sup>e)</sup> (n=117)
すべての有害事象	正常	94.1 (32/34)	97.4 (37/38)	95.3 (41/43)	74.5 (38/51)	90.3 (28/31)
	軽度障害	81.7 (49/60)	93.5 (58/62)	93.0 (53/57)	81.5 (53/65)	87.8 (65/74)
	中等度障害	83.3 (5/6)	80.0 (4/5)	88.9 (8/9)	75.0 (3/4)	75.0 (9/12)
重篤な有害事象	正常	0.0 (0/34)	7.9 (3/38)	9.3 (4/43)	3.9 (2/51)	3.2 (1/31)
	軽度障害	5.0 (3/60)	3.2 (2/62)	7.0 (4/57)	9.2 (6/65)	1.4 (1/74)
	中等度障害	0.0 (0/6)	0.0 (0/5)	0.0 (0/9)	0.0 (0/4)	0.0 (0/12)
治験薬の投与中止に至った有害事象	正常	0.0 (0/34)	5.3 (2/38)	9.3 (4/43)	2.0 (1/51)	3.2 (1/31)
	軽度障害	0.0 (0/60)	4.8 (3/62)	7.0 (4/57)	7.7 (5/65)	2.7 (2/74)
	中等度障害	0.0 (0/6)	0.0 (0/5)	0.0 (0/9)	0.0 (0/4)	0.0 (0/12)
低血糖症	正常	5.9 (2/34)	10.5 (4/38)	25.6 (11/43)	11.8 (6/51)	9.7 (3/31)
	軽度障害	5.0 (3/60)	41.9 (26/62)	22.8 (13/57)	13.8 (9/65)	6.8 (5/74)
	中等度障害	0.0 (0/6)	0.0 (0/5)	11.1 (1/9)	25.0 (1/4)	8.3 (1/12)

発現割合%（発現例数/評価例数）

eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) = 194 × Age<sup>-0.287</sup> × Cr<sup>-1.094</sup>（女性は×0.739）で算出（先行試験がプラセボ群の被験者は長期試験移行時、先行試験が本剤群の被験者は先行試験の投与開始前のデータを使用）

a) DPP-4 阻害薬併用長期投与試験（D4102012 試験）：投与期間 52 週

b) 単独長期投与試験（D4101059 試験）：投与期間 52 週

c) α-GI 併用長期投与試験（D4101050 試験）：投与期間は本剤移行群（27 例）で 52 週、本剤継続群（82 例）で 64 週

d) メトホルミン併用長期投与試験（D4102002 試験）：投与期間は本剤移行群（34 例）で 36 週、本剤継続群（86 例）で 52 週

e) ピオグリタゾン併用長期投与試験（D4102004 試験）：投与期間は本剤移行群（41 例）で 36 週、本剤継続群（76 例）で 52 週

eGFR が 60 以上 90 未満と 90 以上で有害事象、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の発現割合に大きな違いはなかった。また、eGFR が 30 以上 60 未満に該当する被験者は少ないが、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は発現しなかった。これらの結果は既承認療法の長期投与試験と同様であった。したがって、DPP-4 阻害薬併用療法で追加すべき注意はなく、現行の添付文書の注意喚起で問題ないとする。

機構は、申請者の説明は了承できるものとするが、製造販売後調査において引き続き腎機能障害者の安全性に関して情報収集する必要があるとする。

#### (7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、既承認効能・効果（単独療法、α-GI 併用、BG 併用、TZD 併用）以外で本剤が投与された患者を対象とした製造販売後調査を実施すると説明している。

機構は、低血糖、心血管系リスク、肝機能障害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の違いによる安全性への影響、高齢者、肝機能障害者及び腎機能障害者における安全性について情報収集することが適切と考える。詳細については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

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

#### 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、心血管系リスク、肝機能障害等の安全性、高齢者、肝機能障害者及び腎機能障害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 10 月 1 日

### I. 申請品目

〔販売名〕	シュアポスト錠 0.25 mg、同錠 0.5 mg
〔一般名〕	レパグリニド
〔申請者名〕	大日本住友製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 12 月 25 日

### II. 審査内容

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

#### (1) 有効性及び安全性について

機構は、以下のように考えた。ジペプチジルペプチダーゼ-4（以下、「DPP-4」）阻害薬併用長期投与試験については、既承認療法の長期投与試験と比較すると HbA1c 変化量が低い傾向が認められたものの、HbA1c の低下が 52 週後まで維持されており、既承認効能に係る臨床試験成績を含め、本剤の 2 型糖尿病に対する有効性は確認できたと考えた。また、安全性について、DPP-4 阻害薬併用療法における有害事象の発現状況は、既承認効能・効果と比べて大きな違いはなく、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能と考えた。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、臨床試験においては、併用可能な DPP-4 阻害薬がシタグリプチンのみに限定されていたことから、その他の DPP-4 阻害薬との併用も含めて、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など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 DPP-4 阻害薬併用長期投与試験が実施され、DPP-4 阻害薬併用療法における長期投与時の有効性及び安全性が確認できたことから、既承認の単独療法及び併用療法の成績を含めて本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」へ変更することに問題はないと考えた。OAD ガイドラインに基づき「2 型糖尿病」の効能・効果を取得した場合には、一般的には「2 型糖尿病」の効能・効果にインスリン併用療法及びグルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1、以下、「GLP-1」) 受容体作動薬併用療法も含まれるため、医療現場で本剤

とインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬が併用される可能性があると考える。一方、本剤については、日本人で有効性及び安全性を検討する試験が実施されていないことから、重要な基本的注意の項に本剤とインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない旨を記載した上で、インスリン製剤との併用時には低血糖のリスクが増加するおそれがある旨を注意喚起することが適切と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員より、海外において NPH インスリン併用時に心筋虚血の発現が認められている旨を情報提供すべきとの意見が示された

以上を踏まえ機構は、「重要な基本的注意」に以下の内容を記載した上で、インスリン製剤との併用時には低血糖のリスクが増加するおそれがある旨を注意喚起することに加え、「その他の注意」における現行の記載に下線部を追記するよう申請者に求めた。

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

【重要な基本的注意】（以下の内容を追記）

本剤とインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は検討されていない。

【その他の注意】（下線部の内容を追記）

本剤と心血管イベントの関連について明確な結論は得られていないが、外国の疫学的研究で本剤投与群の急性冠動脈症候群の発現割合がスルホニルウレア剤投与群に比べ高いことを示唆する報告がある。また、外国の臨床試験において本剤と NPH インスリン併用時に重篤な心筋虚血の発現が認められた症例が報告されている。

### (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の違いによる安全性への影響
- ・ 高齢者、肝機能障害者及び腎機能障害者における安全性

機構は、以上の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に求めたところ、申請者は了解した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 28 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 29 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 28 医薬品リスク管理計画（案）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</li> <li>・ 肝機能障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 心血管系リスク</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 高齢者への投与時における安全性</li> <li>・ 腎機能障害患者への投与時における安全性</li> <li>・ 肝機能障害患者への投与時における安全性</li> <li>・ インスリン製剤併用時の安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 長期使用における有効性</li> <li>・ ビグアナイド系またはチアゾリジン系薬剤併用における有効性</li> <li>・ DPP-4 阻害剤、インスリン製剤または SGLT2 阻害剤等併用時の有効性</li> <li>・ インスリン製剤併用時の有効性</li> </ul>		

表 29 医薬品リスク管理計画（案）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"> <li>・ 特定使用成績調査（DPP-4 阻害剤、インスリン製剤または SGLT2 阻害剤等併用）（表 30 参照）<sup>a)</sup></li> <li>・ 製造販売後臨床試験<sup>b)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者向け指導せんの作成、提供</li> </ul>

a) 今般追加される効能・効果に対して実施予定の追加の医薬品安全性監視活動

b) 本剤の承認取得後にインスリン製剤との併用療法にかかる臨床試験を実施予定

表 30 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（DPP-4 阻害薬、インスリン製剤及び SGLT2 阻害薬等）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	1 年間
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、併用療法、有効性評価（HbA1c 等）、安全性評価（低血糖等）

a) 2 つの特定使用成績調査（長期使用、ビッグアナイド系薬剤併用及びチアゾリジン系薬剤併用）

### 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（5.3.5.2.1）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、下記の承認条件を付した上で、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。なお、再審査期間は今般追加される効能・効果を含めて、本剤の初回承認時に設定された期間の残余期間（平成 31 年 1 月 20 日まで）とすることが適切と判断する。

[効能・効果]	2 型糖尿病
[用法・用量]	通常、成人にはレパグリニドとして 1 回 0.25 mg より開始し、1 日 3 回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常 1 回 0.25～0.5 mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1 回量を 1 mg まで増量することができる。
[承認条件]	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。