

審議結果報告書

平成 27 年 2 月 5 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ザファテック錠50mg、同錠100mg
[一 般 名] トレラグリピチンコハク酸塩
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 26 年 3 月 7 日

[審議結果]

平成 27 年 1 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[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。

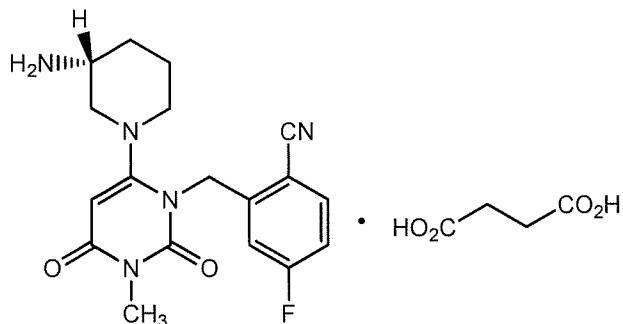
審査報告書

平成 27 年 1 月 13 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]	ザファテック錠 50 mg、同錠 100 mg
[一 般 名]	トレラグリピチンコハク酸塩
[申 請 者 名]	武田薬品工業株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 26 年 3 月 7 日
[剤 形・含 量]	1錠中にトレラグリピチンコハク酸塩をトレラグリピチンとして 50 mg 又は 100 mg 含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]	



分子式： C₁₈H₂₀FN₅O₂·C₄H₆O₄

分子量： 475.47

化学名：

(日本名) 2-({6-[{(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル}メチル}-4-フルオロベンゾニトリル コハク酸塩

(英 名) 2-({6-[{(3R)-3-Aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl}methyl}-4-fluorobenzonitrile monosuccinate

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 27 年 1 月 13 日

[販 売 名] ザファテック錠 50 mg、同錠 100 mg

[一 般 名] トレラグリプチンコハク酸塩

[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 3 月 7 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の 2 型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、低血糖、皮膚障害関連有害事象及び過敏症、心血管系リスク、QT/QTc 間隔延長に伴う催不整脈リスク、胃腸障害（膵炎を含む）、腫瘍発生リスク並びに免疫系障害及び感染症に関する安全性等、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、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

[用法・用量] 通常、成人にはトレラグリプチンとして 100 mg を 1 週間に 1 回経口投与する。

[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。

審査報告（1）

平成 26 年 11 月 10 日

I. 申請品目

[販売名]	ザファテック錠 50 mg、同錠 100 mg
[一般名]	トレラグリピチンコハク酸塩
[申請者名]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 3 月 7 日
[剤形・含量]	1錠中にトレラグリピチンコハク酸塩をトレラグリピチンとして 50 mg 又は 100 mg 含有する錠剤
[申請時効能・効果]	2型糖尿病
[申請時用法・用量]	通常、成人にはトレラグリピチンとして 100 mg を 1 週間に 1 回経口投与する。

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

ザファテック錠 50 mg 及び同錠 100 mg は、武田カリフォルニア株式会社が創製したジペプチジルペプチダーゼ（Dipeptidyl peptidase、以下、「DPP」）-4 の阻害薬であるトレラグリピチンコハク酸塩を有効成分とする製剤（以下、「本剤」）であり、週 1 回投与が可能な薬剤として開発された。

今般申請者は、2型糖尿病に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

2014 年 11 月現在、海外において本剤は承認されておらず、[REDACTED]。

なお、国内においては、DPP-4 阻害薬としてシタグリピチンリン酸塩水和物、ビルダグリピチン、アログリピチン安息香酸塩、リナグリピチン、テネリグリピチン臭化水素酸塩水和物、アナグリピチン及びサキサグリピチン水和物がいずれも連日投与製剤として既に承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色の結晶性の粉末であり、性状、結晶多形、溶解性、吸湿性、[REDACTED]、融点、熱分析、解離定数及び分配係数について検討されている。なお、[REDACTED] は認められていない。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル (MS)、紫外可視吸収スペクトル（以下、「UV」）、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトル (¹H-、¹³C- 及び ¹⁹F-NMR) 及び X 線結晶構造解析により確認されている。

2) 製造方法

原薬は、[REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質として合成される。

重要工程として [REDACTED] 工程、[REDACTED] 工程及び [REDACTED]
[REDACTED] 工程が設定されている。また、重要中間体として [REDACTED] が管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV、IR、[REDACTED]）、純度試験（[REDACTED]、類縁物質（高速液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、エナンチオマー（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー（GC）））、水分、強熱残分、[REDACTED] 及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25°C	60 %RH	ポリエチレン袋（密閉）	24 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40°C	75 %RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号、以下、「ICH Q1E ガイドライン」）に基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムに入れて室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

（2） 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 66.5 mg 又は 133 mg（トレラグリプチンとして 50 mg 又は 100 mg）を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄（50 mg 錠のみ）、三二酸化鉄が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] からなる工程により製造される。重要工程として [REDACTED]、[REDACTED] 工程が設定され、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、重要中間体として [REDACTED] が管理されている。

クオリティ・バイ・デザイン（QbD）の手法を利用し、重要品質特性（以下、「CQA」）として [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] が特定され、CQA に影響を及ぼす工程パラメータ及び管理戦略の検討もなされている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV）、製剤均一性（試験法A^{*}）、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表2のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3ロット	25°C	60%RH	PTP 包装	24カ月
加速試験	パイロット 3ロット	40°C	75%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP () 包装で室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 原薬の管理戦略について

機構は、出発物質及び重要中間体における管理の妥当性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。各出発物質の類縁物質、重要中間体の類縁物質及び残留溶媒についてスパイク実験を行い、それぞれの管理値に適合する重要中間体又は原薬の未粉碎品が得られることを確認している。また、それぞれの管理値を満たす出発物質を使用することにより、製造工程において出発物質由来の不純物が除去されることを確認している。なお、審査における指摘を踏まえ、各出発物質において含量の管理を追加し、原薬の () 及び総類縁物質の規格値を再検討するとともに、再検討後の規格値に適合する原薬を得るために、重要中間体における () の管理値を厳格化することとした。さらに、重要中間体の加速試験において類縁物質の増加が認められたことから、重要中間体の保存温度を室温から冷所に変更する。以上より、出発物質及び重要中間体における管理は妥当と考える。

機構は、回答を了承した。

(2) 製剤均一性の管理について

製剤均一性試験の試験方法について、申請者は、製剤の () が日本薬局方における 試験法A^{*} の適用基準を満たすことから、 試験法A^{*} を適用することに問題はない旨を説明している。機構は、 試験法A^{*} の適用にあたって、製造工程における混合均一性が確保されているかを説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。製剤の製造工程では、() 工程において () と () を管理することにより混合均一性を担保するとともに、() 工程において () 及び () を

██████を工程管理として設定し、製剤の製剤均一性を担保している。実際に、パイロットスケールの製造において、█████工程での混合均一性及び█████工程での含量均一性は良好であることが確認されている。また、50 mg 錠及び100 mg 錠の各████ロットについて 試験法A* 及び 試験法B* を行った結果、同等の判定値を示したことから、 試験法A* により製剤均一性を評価することは可能と考える。

機構は、回答を了承した。

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>

効力を裏付ける試験として、*in vitro*においてトレラグリピチンコハク酸塩（以下、「本薬」）及び代謝物のジペプチジルペプチダーゼ（Dipeptidyl peptidase、以下、「DPP」）-4 及びその類縁酵素に対する活性阻害作用が検討された。また、*in vivo*において糖尿病モデル動物を用いて作用機序及び血糖低下作用が検討された。副次的薬理試験として、*in vitro*において各種酵素、受容体、イオンチャネル及び輸送体に対する作用が検討された。安全性薬理試験として、心血管系及び呼吸器系に対する作用が検討され、ラット 4 週間反復経口投与毒性試験において中枢神経系に対する作用が評価された⁵。薬力学的薬物相互作用試験として、各種経口血糖降下薬との併用効果が検討された。なお、以下において、本薬及び類薬の投与量は遊離塩基としての量で表記している。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 酵素阻害作用

① DPP-4 に対する活性阻害作用 (4.2.1.1-1)

ヒト結腸腺癌由来 Caco-2 細胞由来 DPP-4 に合成基質を加えることにより、本薬の DPP-4 活性阻害作用が検討された。その結果、濃度依存的な DPP-4 に対する活性阻害作用が認められ、50 % 阻害濃度（以下、「IC₅₀」）とその 95 % 信頼区間は 5.4 [5.2, 5.7] nmol/L であった。

ヒト、イヌ及びラット血漿中に合成基質を加えることにより、本薬の DPP-4 活性阻害作用が検討された。その結果、濃度依存的な DPP-4 に対する活性阻害作用が認められ、IC₅₀ とその 95 % 信頼区間はヒト、イヌ及びラットでそれぞれ、4.2 [4.1, 4.3] 、6.2 [6.0, 6.4] 及び 9.7 [8.0, 11.8] nmol/L であった。

② DPP-4 に対する阻害様式 (4.2.1.1-10)

ヒト組換え DPP-4 を用いて本薬の DPP-4 阻害様式が検討された結果、本薬は濃度及び時間依存的に DPP-4 活性を阻害し、阻害定数 (Ki) は 1.5±0.1 nmol/L (平均値±標準偏差) であった。また、本薬は DPP-4 の競合的かつ可逆的阻害薬であり、本薬と DPP-4 の複合体の解離半減期は約 30 分であった。

③ DPP-4 類縁酵素に対する活性阻害作用 (4.2.1.1-2)

⁵ hERG 電流に対する影響を検討した試験 (4.2.1.3-1) は GLP 非適用であった。

ラット腎臓由来 DPP-II、ヒト組換え DPP-8、DPP-9 及び fibroblast activation protein α (以下、「FAP α 」) 並びにラット脳由来 prolyl endopeptidase (以下、「PEP」) 活性に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、IC₅₀ はいずれも>100 $\mu\text{mol/L}$ であった。

④ DPP-4 及びその類縁酵素に対する本薬代謝物の活性阻害作用 (4.2.1.1-9 : 参考資料)

ヒト組換え DPP-4 及びその類縁酵素 (DPP-II、DPP-8、DPP-9、FAP α 及び PEP) 活性に対する本薬の代謝物 (M-I)⁶ の阻害作用が検討された。その結果、DPP-4 に対する IC₅₀ は 6.9 nmol/L であり⁷、類縁酵素に対する IC₅₀ はいずれも>100 $\mu\text{mol/L}$ であった。

2) 各種モデル動物における作用

Wistar Kyoto ラット (1~2 日齢) にストレプトゾトシン 120 mg/kg を単回皮下投与することにより作製されたインスリン分泌不全を呈する非肥満 2 型糖尿病モデルラット (以下、「N-STZ-1.5 ラット」) 並びにインスリン抵抗性を呈する肥満 2 型糖尿病モデルである Wistar fatty ラット及び *ob/ob* マウスを用いて、本薬の作用が検討された。

① 非肥満 2 型糖尿病モデル動物における作用

N-STZ-1.5 ラットにおける単回投与での検討 (4.2.1.1-3)

一晩絶食させた雄性 N-STZ-1.5 ラット (26 週齢、各群 6 例) に本薬 (0.01、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg) 又は溶媒⁸が単回経口投与され、その 1 時間後にグルコース 1 g/kg が経口負荷された。その結果、糖負荷後 120 分間の血漿中グルコース濃度の時間曲線下面積 (AUC_{0-120 min}) は用量依存的に減少し、0.1 mg/kg 以上の群で対照群と比べて有意な減少が認められた。また、糖負荷 10 分後の血漿中インスリン濃度は用量依存的に上昇し、0.03 mg/kg 以上の群で対照群と比べて有意な上昇が認められた。なお、糖負荷 30 分後の血漿中 DPP-4 活性については用量依存的に低下し、0.03 mg/kg 以上の群で対照群と比べて有意な低下が認められた。糖負荷 10 分後の血漿中活性型グルカゴン様ペプチド-1 (以下、「GLP-1」) 濃度の糖負荷前からの変化量については用量依存的に上昇し、0.1 mg/kg 以上の群で対照群と比べて有意な上昇が認められた。

② 肥満 2 型糖尿病モデル動物における作用

i) Wistar fatty ラットにおける単回投与での検討 (4.2.1.1-4)

一晩絶食させた雌性 Wistar fatty ラット (12 週齢、各群 6 例) に本薬 (0.01、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg) 又は溶媒⁸が単回経口投与され、その 1 時間後にグルコース 1 g/kg が経口負荷された。その結果、糖負荷後 60 分間の血漿中グルコース濃度の時間曲線下面積 (AUC_{0-60 min}) は用量依存的に減少し、0.03 mg/kg 以上の群で対照群と比べて有意な減少が認められた。また、糖負荷 10 分後の血漿中インスリン濃度は用量依存的に上昇し、0.1 mg/kg 以上の群で対照群と比べて有意な上昇が認められた。なお、本薬投与 40 分後の血漿中 DPP-4 活性は用量依存的に低下した。

⁶ 本薬の N-脱メチル化体のトリフルオロ酢酸塩が用いられた。

⁷ 平均値 (n=2)

⁸ 0.5 %メチルセルロース溶液

ii) *ob/ob* マウスにおける DPP-4 活性阻害作用及び活性型 GLP-1 濃度上昇作用（混餌投与）

(4.2.1.1-5 : 参考資料)

雄性 *ob/ob* マウス（8 週齢、各群 5 例）に本薬（0.001、0.003、0.01 及び 0.03 % (w/w)）が 3 日間混餌投与され⁹、投与終了後に DPP-4 活性阻害作用及び活性型 GLP-1 濃度が測定された。なお、対照群では、雄性 *ob/ob* マウス（8 週齢、5 例）に標準餌のみが 3 日間給餌された。その結果、血漿中 DPP-4 活性は用量依存的に低下、血漿中活性型 GLP-1 濃度は用量依存的に上昇し、いずれもすべての本薬群で対照群と比べて有意な低下又は上昇が認められた。

iii) *ob/ob* マウスにおける血糖低下作用（混餌投与）（4.2.1.1-6 : 参考資料）

雄性 *ob/ob* マウス（7 週齢、各群 8 例）に本薬（0.003 及び 0.03 % (w/w)）が 4 週間混餌投与され¹⁰、投与終了後に糖化ヘモグロビン及び関連するパラメータが測定された。また、投与終了後、一晩絶食した後に空腹時血漿中グルコース濃度及びトリグリセリド濃度並びに膵インスリン含量が測定された。なお、対照群では、雄性 *ob/ob* マウス（7 週齢、8 例）に標準餌のみが 4 週間給餌された。その結果、糖化ヘモグロビンの投与前値からの変化量について、0.03 %群で対照群と比べて有意な低下が認められた（対照群、本薬 0.003 及び 0.03 %群においてそれぞれ 0.0 ± 0.4 、 -0.6 ± 1.0 及び -0.9 ± 0.8 %（平均値±標準偏差））。また、血漿中インスリン濃度及び膵インスリン含量は、0.03 %群で対照群と比べて有意な増加が認められた。その他、隨時血漿中トリグリセリドが本薬 0.003 及び 0.03 %で対照群と比べて有意に低下したが、隨時及び空腹時血漿中グルコース、随时及び空腹時血漿中トリグリセリド、血漿中総コレステロール、血漿中遊離脂肪酸、摂餌量並びに体重について本薬投与による影響は認められなかった。

3) 既存の DPP-4 阻害薬との比較

① アログリピチン安息香酸塩及びシタグリピチンリン酸塩との比較（4.2.1.1-7）

ヒト組換え DPP-4 に対する本薬、アログリピチン安息香酸塩（以下、「アログリピチン」）及びシタグリピチンリン酸塩の DPP-4 活性阻害作用が検討された。その結果、DPP-4 に対する IC₅₀ 及びその 95 %信頼区間は、本薬、アログリピチン及びシタグリピチンリン酸塩でそれぞれ、1.3 [1.1, 1.5]、5.3 [5.0, 5.7] 及び 16.0 [15.1, 16.9] nmol/L であった。

② N-STZ-1.5 ラットにおける血漿中 DPP-4 活性阻害作用の比較（4.2.1.1-8）

一晩絶食させた雄性 N-STZ-1.5 ラット（20 週齢、各群 6 例）に本薬（0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg）、アログリピチン（0.3、1 及び 3 mg/kg）が単回経口投与され、投与 1～8 時間後までの血漿中 DPP-4 活性が測定された。その結果、いずれの薬剤についても用量依存的な血漿中 DPP-4 活性の低下が認められた。いずれの群においても投与 1～2 時間後に最大の阻害作用が認められ、ベースラインに対する血漿中 DPP-4 活性（平均値±標準偏差、以下同様）は、本薬 0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg 群で 28.9 ± 6.9 、 11.5 ± 1.5 及び 6.5 ± 1.2 %、アログリピチン 0.3、1 及び 3 mg/kg 群で 23.4 ± 3.9 、 11.7 ± 1.6 及び 6.7 ± 1.2 %であった。また、投与 8 時間後のベースラインに対する血漿中 DPP-4 活性は、本薬 0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg 群で 42.1 ± 2.3 、 22.9 ± 3.9 及び 11.6 ± 1.8 %、アログリピチン 0.3、1 及び 3 mg/kg 群で 33.9 ± 3.7 、 26.3 ± 2.0 及び 20.8 ± 3.0 %であった。

⁹ 摂餌量から算出された本薬の投与量は 1.6、4.8、15.5 及び 50.3 mg/kg/日であった。

¹⁰ 摂餌量から算出された本薬の投与量は 5.7 及び 51.9 mg/kg/日であった。

(2) 副次的薬理試験

酵素、受容体、イオンチャネル及び輸送体に対する作用 (4.2.1.2-1 : 参考資料)

126 種の酵素、受容体、イオンチャネル及び輸送体に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ の濃度において 50 %以上の阻害作用は認められなかった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用

ラットにおける一般症状及び行動 (4.2.3.2-3)

雌雄ラット（各群 10～15 例）に本薬（50、250 及び 1000 mg/kg/日）又は溶媒⁸が 4 週間反復経口投与された毒性試験において、投与開始前及び初回投与 1 時間後に機能観察総合評価法（Functional observational battery evaluations）により一般症状及び行動が観察された。その結果、1000 mg/kg まで影響は認められなかった。

なお、1000 mg/kg 投与 1 時間後の血漿中本薬未変化体濃度（21550 ng/mL）は、臨床推奨用量投与時の本薬未変化体の最高血漿中濃度（以下、「C_{max}」）¹¹の約 36 倍であった。

2) 心血管系に対する作用

① hERG 電流 (4.2.1.3-1 : 参考資料)

hERG チャネルを安定発現させた CHO 細胞を用いて、hERG 電流に対する本薬¹²（3 及び 30 $\mu\text{mol}/\text{L}$ ）又はシサプリド（陽性対照：0.1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ ）の影響が検討された。その結果、投与前値に対する hERG 電流の阻害率は、本薬 3 及び 30 $\mu\text{mol}/\text{L}$ で 6.5 及び 17.4 %であった。なお、シサプリドでは 94 %の阻害が認められた。

なお、本薬 30 $\mu\text{mol}/\text{L}$ （10727 ng/mL）は、臨床推奨用量投与時の本薬未変化体の C_{max}¹¹ の約 18 倍であった。

② 無麻酔イヌにおける血圧、心拍数及び心電図 (4.2.1.3-2)

雌雄イヌ（雌雄各群 4 例）に無麻酔下で本薬 7.5、15 及び 25 mg/kg 又は溶媒¹³が 7 日間間隔で漸増的に単回経口投与され、各投与 2 時間前から 20 時間後までの体温、血圧（収縮期、拡張期及び平均血圧）、心拍数及び心電図パラメータ（PR、RR、QRS、QT 及び QTc 間隔¹⁴）がテレメトリー法により測定された。その結果、いずれの項目に対しても明らかな影響は認められなかった。また、本薬 25 mg/kg 投与時のテレメトリー試験終了後 2 時間以内のトロポニン I 及び T 濃度に影響は認められなかった。

なお、25 mg/kg 投与時の本薬未変化体の C_{max}（4600 ng/mL）¹⁵は、臨床推奨用量投与時の本薬未変化体の C_{max}¹¹ の約 7.6 倍であった。

¹¹ 日本人健康成人を対象とした反復投与試験（CPH-002 試験）において、本剤 100 mg を単回経口投与した後、3 日後から 1 日 1 回 11 日間反復経口投与したときの投与 14 日目の C_{max}（602.625 ng/mL）

¹² トリフルオロ酢酸塩が用いられた。

¹³ 脱イオン水

¹⁴ Bazzet の補正式及び Spence の補正式

¹⁵ イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-7）における 25 mg/kg 投与群の雌雄の初回投与後の C_{max} から線形性を仮定して算出

3) 呼吸器系に対する作用

ラットの呼吸器系に対する作用 (4.2.1.3-3)

雄性ラット（各群 8 例）に本薬（10、30 及び 100 mg/kg）又は溶媒¹³が単回経口投与され、投与約 1 時間前から 4 時間後までの呼吸数、一回換気量及び分時換気量がホールボディプレチスマグラフィ法により測定された。その結果、いずれの項目に対しても影響は認められなかった。

なお、100 mg/kg 投与時の本薬未変化体の C_{max} (6260 ng/mL)¹⁶は、臨床推奨用量投与時の本薬未変化体の C_{max} ¹¹ の約 10 倍であった。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

1) ビグアナイド系薬剤との併用効果 (4.2.1.4-1)

一晩絶食させた雄性 Wistar fatty ラット（20 週齢、各群 6 例）に本薬（0.1 mg/kg）単独、メトホルミン塩酸塩（メトホルミンとして 50 mg/kg）単独、又は併用にて単回経口投与され、その後にグルコース 1 g/kg が経口負荷された。その結果、糖負荷後 120 分間の血漿中グルコース濃度の $AUC_{0-120 min}$ について交互作用は認められなかった（二元配置分散分析）。なお、併用群における糖負荷後 120 分間の血漿中グルコース濃度の $AUC_{0-120 min}$ は、本薬単独群と比べて有意な減少が認められたが、メトホルミン塩酸塩単独群と比べて有意な変化は認められなかった。また、糖負荷後 120 分間の血漿中活性型 GLP-1 濃度の $AUC_{0-120 min}$ について、併用群で相乗的な増加が認められたが、血漿中インスリン濃度の $AUC_{0-120 min}$ について併用効果は認められなかった（二元配置分散分析）。

2) チアゾリジン系薬剤との併用効果 (4.2.1.4-2、4.2.1.4-3)

雄性 Wistar fatty ラット（18 週齢、各群 6 例）にピオグリタゾン塩酸塩（3 mg/kg/日）又は溶媒⁸が 1 日 1 回 1 週間反復経口投与され、その後一晩絶食させた後に本薬（0.1 mg/kg）又は溶媒⁸が単回経口投与された。その後にグルコース 1 g/kg が経口負荷された。その結果、糖負荷後 120 分間の血漿中グルコース濃度の $AUC_{0-120 min}$ について交互作用は認められなかった（二元配置分散分析）。なお、併用群における糖負荷後 120 分間の血漿中グルコース濃度の $AUC_{0-120 min}$ は、各単独群と比べて有意な減少が認められた。

雄性 db/db マウス（6 週齢、各群 7 例）に本薬（0.03 % (w/w)）単独、ピオグリタゾン塩酸塩（0.0075 % (w/w)）単独、又は併用にて 3~4 週間混餌投与された¹⁷。その後、糖化ヘモグロビンについて交互作用は認められなかった（二元配置分散分析）。なお、併用群における糖化ヘモグロビンは、各単独群と比べて有意な低下が認められた。また、血漿中インスリン濃度及び臍インスリン含量について、併用群で相乗的な増加が認められた（二元配置分散分析）¹⁸。

3) スルホニルウレア系薬剤との併用効果 (4.2.1.4-4)

¹⁶ ラット 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-4) における 80 mg/kg 投与群の雄の初回投与後の C_{max} から線形性を仮定して算出

¹⁷ 摂餌量から算出された投与量は、本薬単独群で 74.7 mg/kg/日、ピオグリタゾン塩酸塩単独群で 17.7 mg/kg/日、併用群で本薬 63.1 mg/kg/日及びピオグリタゾン塩酸塩が 15.8 mg/kg/日であった。

¹⁸ db/db マウスは加齢に伴い臍 β 細胞の疲弊を呈し、血漿中インスリン濃度及び臍インスリン含量が低下することが知られている (Berglund O, et al., *Acta Endocrinol*, 1978; 87: 543-51)。本薬とピオグリタゾン塩酸塩の併用により、血漿中インスリン濃度の経時的な低下が抑制され、投与前の濃度を維持するとともに、正常対照マウスと同程度の値を示したことから、過剰な血漿中インスリン濃度の上昇による安全性への影響は小さいと申請者は説明している。

一晩絶食させた雄性 N-STZ-1.5 ラット（33 週齢、各群 6 例）に本薬（0.1 mg/kg）単独、グリメピリド（10 mg/kg）単独、又は併用にて単回経口投与され、その 1 時間後にグルコース 1.5 g/kg が経口負荷された。その結果、糖負荷後 120 分間の血漿中グルコース濃度の AUC_{0-120 min} について交互作用は認められなかった（二元配置分散分析）。なお、併用群における糖負荷後 120 分間の血漿中グルコース濃度の AUC_{0-120 min} は、各単独群と比べて有意な減少が認められた。

4) 速効型インスリン分泌促進薬との併用効果（4.2.1.4-5）

一晩絶食させた雄性 N-STZ-1.5 ラット（35 週齢、各群 6 例）に本薬（0.1 mg/kg）単独、ナテグリニド（50 mg/kg）単独、又は併用にて単回経口投与され、本薬投与 1 時間後（ナテグリニド投与 30 分後）にグルコース 1.5 g/kg が経口負荷された。その結果、糖負荷後 120 分間の血漿中グルコース濃度の AUC_{0-120 min} について交互作用は認められなかった（二元配置分散分析）。なお、併用群における糖負荷後 120 分間の血漿中グルコース濃度の AUC_{0-120 min} は、各単独群と比べて有意な変化は認められなかった。

5) α-グルコシダーゼ阻害薬との併用効果（4.2.1.4-6）

一晩絶食させた雄性 N-STZ-1.5 ラット（16 週齢、各群 6 例）に本薬（0.1 mg/kg）単独、ボグリボース（0.03 mg/kg）単独、又は併用にて単回経口投与され、本薬投与 1 時間後（ボグリボース投与 30 秒後）にスクロース 2.5 g/kg が経口負荷された。その結果、糖負荷後 180 分間の血漿中グルコース濃度の AUC_{0-180 min} について交互作用は認められなかった（二元配置分散分析）。なお、併用群における糖負荷後 180 分間の血漿中グルコース濃度の AUC_{0-180 min} は、本薬単独群と比べて有意な減少が認められ、ボグリボース単独群と比べて有意な変化は認められなかった。

＜審査の概略＞

作用の持続性について

機構は、本薬の薬理作用の持続性について、本薬に構造が類似した¹⁹アログリップチンとの比較並びに非臨床試験及び臨床試験における曝露量と DPP-4 活性阻害率等の薬力学的作用の観点から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒト組換え DPP-4 に対する本薬及びアログリップチンの IC₅₀ はそれぞれ 1.3 及び 5.3 nmol/L であった（4.2.1.1-7）。また、ヒト及びラットの血漿中 DPP-4 に対する IC₅₀ は本薬で 4.2 及び 9.7 nmol/L（4.2.1.1-1）、アログリップチンで 10 及び 18 nmol/L であった²⁰。また、両化合物のヒト及びラット血漿タンパク結合率に大きな違いはないことから²¹、本薬はヒト及びラット血漿中においてアログリップチンと比較して約 2～4 倍高い DPP-4 活性阻害作用を示すと考える。本薬（0.03～0.3 mg/kg）及びアログリップチン（0.3～3 mg/kg）を N-STZ-1.5 ラットに単回経口投与し、投与 8 時間後までの DPP-4 活性阻害率を検討した結果、本薬はより低用量でアログリップチンと同程度の阻害作用を有することが示された（4.2.1.1-8）。以上より、本薬はアログリップチンと比較してより低い血漿中濃度で同等の DPP-4 活性阻害を示すと考える。

¹⁹ 本薬及びアログリップチンの分子量（遊離塩基換算）は、357.3 及び 339.39

²⁰ ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg 初回承認申請時資料概要（製造販売承認年月日：2010 年 4 月 16 日）

²¹ 本薬：ラット（24.1～54.7 %）、ヒト（22.1～27.6 %）、アログリップチン：ラット（25.2～52.0 %）、ヒト（28.2～38.4 %）

作用の持続性について、ラットに本薬 3 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中本薬未変化体の消失半減期（以下、「 $T_{1/2}$ 」）は 3.6 時間であり（4.2.2.2-1）、本薬投与後の経時的な DPP-4 活性阻害率については投与 8 時間後まで検討されている（4.2.1.1-8）。N-STZ-1.5 ラットにおける単回投与試験（4.2.1.1-3）で、糖負荷後 120 分間の血漿中グルコース濃度の $AUC_{0-120\text{ min}}$ で有意な減少が認められた最低用量（0.1 mg/kg）の投与 1~2 時間後における血漿中本薬未変化体濃度は 2.92~3.05 ng/mL と推定される²²。投与 1.5 時間後の血漿中 DPP-4 活性阻害率は 69 % であったことから（4.2.1.1-3）、これ以上の血漿中本薬未変化体濃度で約 70 % の DPP-4 活性阻害率及び有意な効力が期待できると考える。ラットを用いた効力を裏付ける試験において検討された最高用量（0.3 mg/kg）投与時の曝露量（ C_{\max} : 11.8 ng/mL）は、臨床推奨用量である 100 mg を 1 日 1 回 11 日間反復投与したときの 11 日目の曝露量¹¹（ C_{\max} : 602.625 ng/mL）と乖離が認められた。一方、ヒトにおいては、臨床推奨用量で週 1 回、12 週間反復投与したとき（CCT-001 試験）、最終投与 7 日後の血漿中本薬未変化体濃度が 6.062 ng/mL、血漿中 DPP-4 活性阻害率が 78.15 % であり、食後血糖 2 時間値のベースラインからの変化量はプラセボと比べて有意に低下していた。以上より、ラット及びヒトのデータを比較検討した結果、臨床推奨用量投与 7 日後の血漿中本薬未変化体濃度及び DPP-4 活性阻害作用は、ラットを用いた非臨床試験における 0.1~0.3 mg/kg 投与時の曝露量及び DPP-4 活性阻害作用に相当し、臨床推奨用量投与 7 日後においても血糖低下作用が持続すると考える。

機構は、DPP-4 活性を持続的に阻害すること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。DPP-4 の生体内基質及びその主な作用として、インクレチン（GLP-1、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（GIP））によるインスリン分泌促進作用の他に、ストローマ細胞由来因子 1 アルファ（SDF-1 α ）による免疫系及び血液系作用、マクロファージ由来ケモカイン（MDC）による免疫系作用、ガストリン放出ペプチド（GRP）による消化器系作用、 β カスモルフィンによる心血管系及び神経系作用、ペプチド YY（PYY）による食欲抑制作用、ニューロペプチド Y（NPY）による摂食促進作用等が知られている²³。臨床試験において、免疫系、血液系、消化器系、心血管系及び神経系の有害事象の発現状況並びに体重について検討した結果、安全性上の大好きな問題が認められなかったことから、本薬の持続的な DPP-4 活性阻害作用により、安全性に対する長期的な影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、提出された資料より、本薬の作用機序及び血糖低下作用については概ね示されていると考える。しかしながら、効力を裏付ける試験において、DPP-4 活性阻害作用は投与 8 時間後までしか検討されておらず、本薬の作用の持続性について非臨床試験からは十分な説明はなされていない。高用量間歇投与（本剤 100 mg の週 1 回投与）による血漿中本薬濃度の著しい上昇、持続的な DPP-4 活性阻害作用及び長期的な DPP-4 活性阻害による影響については臨床の項で引き続き検討したいと考える（「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要＜審査の概略＞（1）本薬の薬物動態学的特徴について」、「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（3）安全性について」及び「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（6）用法・用量について」の項を参照）。

²² 雄性ラットに本薬 3 mg/kg を単回経口投与したときの投与 1 及び 2 時間後の血漿中本薬未変化体濃度（4.2.2.2-1）から線形性を仮定して算出

²³ 清野 裕. DPP-4 阻害薬のすべて. 株式会社先端医学社. 東京. 2010; Brandt I, et al., *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2006; 575: 3-18. 笠原 新平. サイトカイン・ケモカインのすべて. 株式会社日本医学館. 東京. 2004; Kaminski S, et al., *J Appl Genet*, 2007; 48(3): 189-98. 春日 雅人. 糖尿病の分子標的と治療薬辞典. 株式会社羊土社. 東京. 2013

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬又は本薬の¹⁴C 標識体をラット及びイヌに静脈内又は経口投与したときの薬物動態が検討された。また、毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づく反復投与時の薬物動態も検討された。血漿中本薬未変化体濃度及び代謝物 (M-I) 濃度の測定には、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、血漿中本薬未変化体濃度及び代謝物 (M-I) 濃度の定量下限はラット及びイヌとともに 1.0 及び 0.5 ng/mL であった。生体試料中の放射能の測定には、液体シンチレーションカウンター (LSC) 法、HPLC オンラインフローシンチレーションアナライザー及び全身オートラジオグラフィーが用いられた。なお、薬物動態試験における本薬の投与量及び濃度は、遊離塩基としての量及び濃度で表記している。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) 吸収 (4.2.2.2-1~4.2.2.2-9、4.2.2.2-12)

雄性ラット及び雄性イヌに本薬を単回経口及び単回静脈内投与したときの血漿中本薬未変化体及び代謝物 (M-I) の薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。

表 3 単回投与時の本薬未変化体及び代謝物 (M-I) の薬物動態パラメータ

動物種 (例数)	投与経路	用量 (mg/kg)	測定対象	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24 h} (ng·h/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	BA (%)
ラット (n=3)	p.o.	3	未変化体	118±36	891±107	2.3±1.2	3.6±0.6	50.3±8.2
			M-I	12.5±5.7	114±29	4.7±1.2	3.7±1.0	—
	i.v.	1	未変化体	430±43	591±65	0.08±0.00	1.1±0.0	—
			M-I	5.01±0.52	29.4±2.1	1.7±0.6	2.7±0.1	—
イヌ (n=4)	p.o.	3	未変化体	439±196	2410±635	1.0±0.0	3.5±0.6	129.8±37.6
			M-I	186±52	2441±413	2.8±1.5	7.7±1.4	—
	i.v.	1	未変化体	—	619±74	—	1.7±0.1	—
			M-I	77.1±12.0	878±92	2.0±0.0	7.0±0.7	—

平均値±標準偏差、—：算出せず

C_{max}：最高血漿中濃度、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-24 h}：投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、T_{1/2}：半減期、BA：バイオアベイラビリティ（経口投与及び静脈内投与時の AUC_{0-24 h} を用いて算出）

雄性ラット (3 例) 及び雄性イヌ (4 例) に本薬の¹⁴C 標識体を単回経口投与 (3 mg/kg) 及び単回静脈内投与 (1 mg/kg) したときの総放射能の AUC_{0-24 h} 比から算出した吸収率 (平均値±標準偏差) は、ラットで 67.1±7.5 %、イヌで 96.1±16.1 % であった。

空腸ループ形成雄性ラット (1 例) の空腸ループ内に本薬の¹⁴C 標識体 3 mg/kg を投与した結果、門脈血漿中放射能濃度は投与 0.5 時間後までに最高値を示し、投与 2 時間後までに投与放射能の約 3.1 %が空腸から吸収された。門脈血漿中及び空腸ホモジネート中の主成分は本薬未変化体であった。

胸管ろう形成雄性ラット (4 例) に本薬の¹⁴C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与した結果、投与 24 時間後までに投与放射能の 51.7±3.5 %が尿中に、42.1±3.6 %が糞中に回収され、リンパ液中に回収された放射能は 0.6±0.1 % (いずれも平均値±標準偏差) であった。

雄性ラット (3 例/群) 及び雄性イヌ (4 例/群) に本薬 3、10 及び 30 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中本薬未変化体及び代謝物 (M-I) の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、血漿中濃度はラットで用量に応じてほぼ線形に推移し、イヌで用量比をやや上回る血漿中濃度推移を示した。

表4 単回経口投与時の本薬未変化体及び代謝物（M-1）の薬物動態パラメータ

動物種 (例数)	投与 経路	用量 (mg/kg)	測定対象	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-24 h} (ng·h/mL)
ラット (n=3)	p.o.	3	未変化体	1.0±0.0	108±29	4.2±0.4	746±87
			M-I	2.0±1.7	9.55±4.04	7.7±5.2	85.1±6.4
		10	未変化体	1.5±1.3	419±38	3.3±0.2	2601±99
			M-I	2.7±1.5	41.5±1.0	3.8±0.3	327±19
		30	未変化体	1.7±1.2	1977±261	5.2±1.2	10578±563
			M-I	2.3±1.2	139±24	4.8±1.4	977±32
イヌ (n=4)	p.o.	3	未変化体	4.3±3.3	255±144	4.4±1.2	2511±586
			M-I	6.5±3.0	122±15	10.0±0.6	2338±114
		10	未変化体	3.5±1.7	1141±314	6.0±0.6	11503±1370
			M-I	4.8±1.5	341±50	9.7±0.4	6178±754
		30	未変化体	6.5±3.0	3965±1287	6.2±0.2	52762±5716
			M-I	7.0±1.2	601±113	10.1±0.6	14230±2150

平均値±標準偏差

T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、C_{max}：最高血漿中濃度、T_{1/2}：半減期、AUC_{0-24 h}：投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積

また、雄性ラット（3例）に本薬 3 mg/kg を1日1回14日間反復経口投与したときの血漿中本薬未変化体及び代謝物（M-1）の薬物動態パラメータは、表5のとおりであった。

表5 反復経口投与時（ラット）の本薬未変化体及び代謝物（M-1）の薬物動態パラメータ

測定対象	未変化体			M-I		
	1日目	7日目	14日目	1日目	7日目	14日目
T _{max} (h)	2.3±1.5	1.7±2.0	0.42±0.14	3.3±1.2	3.0±1.7	3.3±1.2
C _{max} (ng/mL)	94.7±21.8	147±50	137±8	10.0±2.0	13.3±2.7	14.2±2.8
T _{1/2} (h)	5.0±1.0	3.9±0.3	4.9±0.8	6.7 ^{a)}	5.2 ^{b)}	5.5±1.7
AUC _{0-24 h} (ng·h/mL)	853±113	1087±214	1126±200	104±6	125±16	130±19

平均値±標準偏差

T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、C_{max}：最高血漿中濃度、T_{1/2}：半減期、AUC_{0-24 h}：投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積

a) n=2

b) n=1

（2）分布（4.2.2.3-1、4.2.2.3-4～4.2.2.3-7）

雄性ラット（3例/時点）に本薬の¹⁴C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したときの放射能濃度は、腸壁、胃壁、肝臓、副腎、膀胱、脾臓、甲状腺及び大腿骨では投与 1 時間後、その他の組織では投与 6 時間後に最高値を示した。消化管以外では腎臓及び肝臓で高い放射能が検出され、各時点の血漿中放射能濃度の 30.0 倍及び 16.6 倍であった。放射能濃度は最高値に達した後、大部分の組織において経時的に低下したが、投与 168 時間後においても膀胱、腎臓、肺、腸壁、肝臓、心臓、脾臓、胃壁、膵臓、精巣、皮膚、頸下腺、ハーダ腺、胸腺、脳の順に高い放射能が検出され、膀胱では最高値の 13.6 % の放射能濃度であり、その他の組織は 4.0 % 以下であった。

雄性白色ラット（3例/時点）に本薬の¹⁴C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与した結果、血漿中放射能濃度（平均値±標準偏差）は投与 1 時間後に最高値（0.114±0.005 μg/mL）を示し、投与 6 時間後においても持続（0.104±0.021 μg/mL）した。また、眼球内放射能濃度は投与 6 時間後に最高値（0.125±0.015 μg/g）を示した。血漿中及び眼球内放射能濃度はいずれも投与 168 時間後では定量下限未満となった。一方、雄性有色ラット（3例/時点）に本薬の¹⁴C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与した結果、血漿中放射能濃度は、投与 1 時間後に最高値（0.162±0.021 μg/mL）を示し、投与 24 時間後以降は定量下限未満であった。一方、眼球内放射能濃度は投与 24 時間後に最高値（1.242±0.079 μg/g）を示し、投与 72 時間後においても持続（1.118±0.014 μg/g）し、眼球内の放射能濃度は少なくとも投与 4 週後まで残留した。

妊娠ラット（妊娠 18 日目、3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与した結果、母体血漿、胎盤、胎児血漿、胎児の放射能濃度は投与 4 時間後に最高値を示し、羊水は投与 8 時間後に最高値を示した。放射能濃度はすべての時点において胎盤で最も高く（母体血漿中濃度の約 3.5～8.5 倍）、投与 8、24 及び 48 時間ににおける胎児の放射能濃度は母体血漿中放射能濃度の約 1.3、2.3 及び 3.0 倍、投与 24 時間ににおける羊水の放射能濃度は母体血漿中濃度の約 1.6 倍であった。

雄性ラット及び雄性イヌにおける本薬の ^{14}C 標識体（0.1～10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）の血漿タンパク結合率（平均値、限外濾過法）は、24.1～54.7% 及び 22.8～25.2% であった。雄性ラット及び雄性イヌに本薬の ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したときの血球移行率（平均値）は、27.9～30.9 % 及び 45.4～48.3 % であった。

（3）代謝（4.2.2.4.2～4.2.2.4.8）

雄性ラット（3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、 $\text{AUC}_{0-24\text{ h}}$ の血漿中総放射能に対する割合は、未変化体が 80.7%、活性代謝物である M-I が 9.1%、その他の代謝物が 10.2% であった。同様に雄性ラット（3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの尿中排泄物の総放射能は投与放射能の 38.4 % であり、尿中総放射能に対する割合は、未変化体が 66.6%、M-I が 15.1%、その他の代謝物が 18.3 % であった。また、投与 48 時間後までの糞中総放射能は投与放射能の 60.1 % であり、糞中総放射能に対する割合は、未変化体が 88.5%、M-I が 8.8%、その他の代謝物が 2.7 % であった。胆管ろう形成雄性ラット（4 例）に本薬の ^{14}C 標識体 3 mg/kg を十二指腸内投与したとき、投与 24 時間後までの胆汁中総放射能は投与放射能の 20.0 % であり、胆汁中総放射能に対する割合は、未変化体が 25.0%、M-I が 3.0%、その他の代謝物が 72.0 % であった。

雄性イヌ（4 例）に本薬の ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、 $\text{AUC}_{0-24\text{ h}}$ の血漿中総放射能に対する割合は、未変化体が 43.3%、M-I が 51.9%、その他の代謝物が 4.8 % であった。同様に雄性イヌ（4 例）に本薬の ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 時間後までの尿中総放射能は投与放射能の 68.2 % であり、尿中総放射能に対する割合は、未変化体が 35.0 %、M-I が 50.2%、その他の代謝物が 14.8 % であった。また、投与 72 時間後までの糞中総放射能は投与放射能の 28.5 % であり、糞中総放射能に対する割合は、未変化体が 15.9%、M-I が 61.4%、その他の代謝物が 22.7 % であった。

雄性ラット及び雄性イヌに本薬の ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、本薬未変化体の光学異性体である(S)-SYR-472 は、投与 6 時間後までの血漿中及び投与 48 時間後までの尿中において定量下限未満であった。

ラット及びイヌの凍結初代肝細胞を用いて本薬の ^{14}C 標識体（10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ ）の代謝を検討した結果、最大反応時間である培養開始 6 時間後の本薬未変化体の残存率は 91.0 及び 95.8 % であった。

（4）排泄（4.2.2.2-4、4.2.2.5-1～4.2.2.5-5）

雄性ラット（3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与放射能に対する投与 72 時間後までの総放射能の尿中及び糞中の累積排泄率（平均値±標準偏差、以下同様）は、38.6±3.4 及び 60.3±4.1 % であった。雄性イヌ（4 例）に本薬の ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与放射能に対する投与後 144 時間までの総放射能の尿中及び糞中の累積排泄率は、68.8±3.6 及び 29.6±2.8 % であった。

胆管カニュレーションを施した雄性ラット（4例）に本薬の¹⁴C標識体3mg/kgを十二指腸内投与したとき、投与放射能に対する投与24時間後までの総放射能の尿、糞、胆汁及び屍体の累積排泄率は、48.3±3.2、25.4±4.6、20.0±4.2及び3.6±0.7%であった。この放射性胆汁を別の胆管ろう形成雄性ラット（4例）の十二指腸内に投与（10mL/kg）したとき、投与24時間後までの投与放射能に対する総放射能の尿及び胆汁中の累積排泄率は9.8±0.5及び14.0±0.2%であった。

授乳ラット（出産14日目、4例）に本薬の¹⁴C標識体3mg/kgを単回経口投与したとき、投与1～48時間後までの乳汁/血漿中放射能濃度比は約0.67～2.13であった。

<審査の概略>

(1) 本薬のメラニン親和性について

機構は、雄性有色ラットを用いた分布試験において、血漿中に比べて眼球内からの本薬の消失が遅くメラニン親和性が認められることを踏まえ、本薬の日本人における眼及び皮膚に対する安全性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。本薬について、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サルのいずれの動物種を用いた各種毒性試験においても、眼又は皮膚に光毒性を示唆する投薬起因性の変化は認められておらず、また、ヘアレスマウスを用いた光毒性試験（4.2.3.7.7-2）を実施したが、光毒性は陰性であった。

本薬の2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験において、本薬のいずれかの投与量でみられた発現頻度が2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、「眼障害」（器官別大分類）に関する有害事象は認められなかった。また、「皮膚および皮下組織障害」（器官別大分類）に関する有害事象は、第III相単独長期投与又は併用長期投与試験（OCT-001試験）における速効型インスリン分泌促進薬併用群（100mg群）で湿疹3.0%（2/67例）がみられたが、第II相用量設定試験（CCT-001試験）における12.5、25、50及び200mg群では認められなかった。以上の非臨床試験及び臨床試験成績から眼及び皮膚に対する安全性は確保されていると考える。

機構は、非臨床試験及び臨床試験の結果より皮膚及び眼に関し臨床上重大な問題が生じる可能性は低いとする申請者の回答を了承した。

(2) 本薬の薬物動態学的特徴について

機構は、本薬と本薬に構造が類似した¹⁹DPP-4阻害薬であるアログリピチンにおける薬物動態（吸収・分布・代謝・排泄）について非臨床試験の成績を比較検討した上で、本薬の薬物動態学的な特徴をDPP-4の持続的な活性阻害作用及び血糖降下作用等と関連付けて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット及びイヌにおいて、本薬3mg/kgを経口投与したときのC_{max}、AUC_{0-24h}及びT_{1/2}（平均値±標準偏差）は、ラットで118±36ng/mL、891±107ng·h/mL及び3.6±0.6h、イヌで439±196ng/mL、2410±635ng·h/mL及び3.5±0.6h（4.2.2.2-1、4.2.2.2-2）であり、アログリピチン3mg/kgを経口投与したときのC_{max}、AUC_{0-24h}及びT_{1/2}は、ラットで68.1±9.8ng/mL、368±57ng·h/mL及び3.4±0.3h、イヌで244±97.6ng/mL、991±121ng·h/mL及び3.6±3.8h²⁰であった。C_{max}及びAUC_{0-24h}はアログリピチンと比較して本薬で大きい傾向が認められたが、T_{1/2}はほぼ同等であり、両化合物ともに比較的速やかに消失すると考えられる。in vitroで検討した0.1～10μg/mLでのタンパク結合率について、本薬ではラットで24.1～54.7%、イヌで22.8～25.2%、ヒトで22.1～27.6%（4.2.2.3-

4)、アログリプチンではラットで 25.2~36.2%、イヌで 23.5~27.2%、ヒトで 28.2~32.3%²⁰ であり、両化合物に大きな差は認められず低い結合率を示した。ラット、イヌ及びヒト初代凍結肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験の結果においても、両化合物ともにほとんど代謝されず、代謝に関与する CYP 分子種並びに CYP に対する阻害及び誘導作用についても化合物間で大きな差は認められない。また、放射能で標識した本薬及びアログリプチンをラット及びイヌに経口投与したとき、本薬ではラットで投与 48 時間後、イヌで投与 120 時間後までに (4.2.2.2-4、4.2.2.5-1)、アログリプチンではラットで投与 72 時間後、イヌで投与 120 時間後までに²⁰ 投与放射能はほぼ完全に排泄物中に回収され、いずれの化合物も残留性は認められなかった。以上、非臨床薬物動態試験の結果から、本薬とアログリプチンは薬物動態学的に類似した特徴を有するため、DPP-4 の持続的な活性阻害作用及び血糖降下作用は本薬の薬物動態学的特徴によるものではないと考える。なお、非臨床試験において、本薬はアログリプチンの 1/10 倍量で、投与 8 時間まで同等の DPP-4 活性阻害作用を維持したこと (4.2.1.1-8) を踏まえると、本薬及びアログリプチンを同用量投与した場合、本薬はアログリプチンと比較してより持続的な DPP-4 活性阻害作用を示す可能性があると考える。

機構は、本薬の薬物動態学的特徴と本薬による DPP-4 の持続的な活性阻害作用及び血糖降下作用との関係については、臨床試験成績も踏まえ臨床の項で検討することとする（「4.臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要＜審査の概略＞(1) 本薬の薬物動態学的特徴について」の項参照）。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（光毒性試験、サル皮膚毒性試験）が実施された。一部の試験については GLP 非適用であったため、機構は参考資料として評価を行った。なお、以下において、本薬の投与量は遊離塩基としての量で表記した。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1、4.2.3.1-2)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁸)、600 及び 2000 mg/kg を単回経口投与した試験において、本薬投与直後に流涎が認められたが、死亡は認められなかったことから、概略の致死量は 2000 mg/kg 超と判断されている。

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (対照²⁴)、30、300 及び 2000 mg/kg を用量漸増経口投与した試験において、300 mg/kg 以上の投与時に嘔吐、耳介及び顔面の紅斑及び腫脹、流涎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」)、乳酸脱水素酵素及びアルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) の高値、2000 mg/kg 投与時に自発運動の低下、側臥位及び体温低下が認められたが、死亡は認められなかったことから、概略の致死量は 2000 mg/kg 超と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 4 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-3)

²⁴ 空のゼラチンカプセル

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁸)、50、250 及び 1000 mg/kg/日が 4 週間連日経口投与された。また、0 及び 1000 mg/kg/日群については回復性試験群が設定され、2 週間の休薬による回復性が評価された。

1000 mg/kg/日群で肛門生殖器周囲の被毛汚染、好中球数、リンパ球数及び白血球数の高値、無機リン、総コレステロール及び ALP の高値、ナトリウム、クロライド、アルブミン及び総蛋白の低値、尿蛋白の増加傾向、肝臓重量の増加、胸腺重量の減少、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大並びに胸腺の皮質リンパ球減少が認められた。

いずれの所見も 2 週間の休薬により回復性が認められた。

以上より、1000 mg/kg/日群で一般状態の悪化に伴う被毛汚染及び炎症を示唆する白血球数の高値が認められたことから、無毒性量は 250 mg/kg/日と判断されている。

2) ラット 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-4)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁸)、80、250、750 及び 1500 mg/kg/日が 13 週間連日経口投与された。

80 mg/kg/日以上の群で腸間膜リンパ節の単球及びマクロファージ過形成、250 mg/kg/日以上の群で肝臓重量の増加、肝臓の小葉中心性又は汎小葉性肝細胞肥大、750 mg/kg/日以上の群で肛門生殖器周囲又は腹部の被毛汚染、総コレステロール及び ALP の高値、甲状腺重量の増加、肝臓の門脈周囲性の空胞化、肺の肺胞マクロファージ及び甲状腺の濾胞細胞肥大、1500 mg/kg/日群で粗毛、体重增加抑制、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GTP) の高値並びに腸間膜リンパ節におけるマスト細胞の増加が認められた。なお、80 及び 250 mg/kg/日群において認められた肝臓、甲状腺及び腸間膜リンパ節の所見は軽微な変化であったことから、otoxicological意義は乏しいと判断されている。

以上より、750 mg/kg/日以上で一般状態の悪化並びに肝毒性を示唆する生化学的及び病理組織学的所見が認められたことから、無毒性量は 250 mg/kg/日と判断されている。

3) ラット 26 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-5)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁸)、25、75、250 及び 750 mg/kg/日が 26 週間連日経口投与された。また、0 及び 750 mg/kg/日群については回復性試験群が設定され、8 週間の休薬による回復性が評価された。

75 mg/kg/日以上の群で流涎、250 mg/kg/日以上の群で飲水量の増加、750 mg/kg/日群で被毛汚染、体重增加抑制、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値、ALP、カルシウム、無機リン及び総コレステロールの高値、尿 pH の低値、肝臓重量の増加並びに肝臓の門脈周囲性空胞化及び小葉中心性肝細胞肥大が認められた。流涎については唾液腺に病理組織学的变化が認められなかったこと、飲水量の増加については軽度の変化であり、尿量の変化も伴っていなかったことから、これらの所見のotoxicological意義は乏しいと判断されている。

いずれの所見も 8 週間の休薬により回復性が認められた。

以上より、750 mg/kg/日以上で肝毒性を示唆する生化学的及び病理組織学的所見が認められたことから、無毒性量は 250 mg/kg/日と判断されている。投与 181 日目における 250 mg/kg/日群の本薬

未変化体曝露量 (AUC_{0-24h}) は、雄で 208259 ng·h/mL 及び雌で 221250 ng·h/mL であり、臨床推奨用量 (100 mg) 投与時の血漿中本薬未変化体曝露量²⁵のそれぞれ約 39 及び 42 倍であった。

4) イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-6 : 参考資料)

雌雄ビーグル犬に本薬 25、75 及び 250 mg/kg/日を 2 週間連日経口投与した試験において、250 mg/kg/日群で嘔吐、流涎、耳介及び腹部の赤色化、糞量減少、体重及び摂餌量減少並びに網状赤血球数の低値が認められた。体重及び摂餌量減少並びに網状赤血球数の低値は毒性と判断されたことから、無毒性量は 75 mg/kg/日と判断されている。

5) イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-7)

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (対照²⁴)、25、75 及び 200 mg/kg/日が 4 週間連日経口投与された。また、0 及び 200 mg/kg/日群については回復性試験群が設定され、2 週間の休薬による回復性が評価された。

25 mg/kg/日以上の群で耳介、眼球周囲、鼻部又は唇の赤色化、流涎、LDL コレステロールの低値、75 mg/kg/日以上の群で自発運動減少、糞量減少、顔面の腫脹、胸腺重量の減少及び胸腺のリンパ球減少、200 mg/kg/日群で嘔吐、削瘦、脱水が原因と考えられる皮膚弾力性の低下、体重及び摂餌量減少並びに HDL コレステロールの高値が認められた。顔面の腫脹等の所見は一過性で皮膚の病理学的変化を伴わなかったこと、LDL コレステロールの低値については関連する病理学的変化を伴わなかったこと及び胸腺の所見についてはストレスによる変化と考えられることから、これらの所見の毒性学的意義は乏しいと判断されている。

いずれの所見も 2 週間の休薬により回復性が認められた。

以上より、200 mg/kg/日群で体重及び摂餌量の減少が認められたことから、無毒性量は 75 mg/kg/日と判断されている。

6) イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-8)

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (対照²⁴)、10、30、100 及び 300 mg/kg/日が 13 週間連日経口投与された。300 mg/kg/日群では、体重及び摂餌量の減少が認められたため、投与 14 日目に同群の全例（雌雄各 3 例）が切迫屠殺された。同群では流涎、黄色水様便又は粘液便、耳介、鼻部又は眼周囲の赤色化又は灰色化、自発運動減少、皮膚温低下、振戦、嘔吐、眼球周囲の腫脹、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の高値、クロライド、無機リン及びカリウムの低値並びに胸腺萎縮が認められた。

計画剖検例では、30 mg/kg/日以上の群で耳介の赤色化、体重増加抑制及び摂餌量の減少、100 mg/kg/日群で流涎及び皮膚温の低下が認められたが、いずれも軽度の変化であったことから、毒性学的意義は乏しいと判断されている。

以上より、300 mg/kg/日群では本薬投与による摂餌量及び体重減少が認められ、切迫屠殺に至っていることから、無毒性量は 100 mg/kg/日と判断されている。

7) イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-9)

²⁵ 日本人健康成人を対象とした反復投与試験 (CPH-002 試験)において、本剤 100 mg を単回経口投与した後、3 日後から 1 日 1 回 11 日間反復経口投与したときの投与 14 日目の AUC_{0-24h} (5293 ng·h/mL)

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (対照²⁴)、15、50 及び 150 mg/kg/日が 39 週間連日経口投与された。150 mg/kg/日群では投与初期に体重及び摂餌量の減少が認められたことから、投与 15 日目から 100 mg/kg/日に減量された（以下、「150/100 mg/kg/日群」）。また、0 及び 150/100 mg/kg/日群については回復性試験群が設定され、13 週間の休薬による回復性が評価された。

50 mg/kg/日以上の群で顔面腫脹及び皮膚の赤色化、150/100 mg/kg/日群で流涎が認められたが、いずれの所見も重篤なものではなく、毒性学的意義は乏しいと判断されている。また 150 mg/kg/日投与時（投与 1~2 週目）に体重及び摂餌量の減少が認められたが、100 mg/kg/日への減量後には体重及び摂餌量への影響は認められなかった。

いずれの所見も 13 週間の休薬により回復性が認められた。

以上より、150 mg/kg/日投与時に体重及び摂餌量減少が認められたが、100 mg/kg/日に減量後にはこれらの所見は認められなかったことから、無毒性量は 100 mg/kg/日と判断されている。投与 273 日目における 150/100 mg/kg/日群の本薬未変化体曝露量 (AUC_{0-24h}) は、雄で 320341 ng·h/mL、雌で 308888 ng·h/mL であり、臨床用量（100 mg）投与時の血漿中本薬未変化体曝露量²⁵ のそれぞれ約 61 倍及び 58 倍であった。

(3) 遺伝毒性試験（4.2.3.3.1-2~3、4.2.3.3.2-1）

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ (L5178Y/TK^{+/−}) 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた骨髄小核試験が実施され、本薬は遺伝毒性を有さないと判断されている。

(4) がん原性試験

1) マウスがん原性用量設定試験（4.2.3.4.1-3）（4.2.3.4.1-1~2：参考資料）

雌雄 ICR マウスに本薬 0 (溶媒⁸)、100、300、1000 及び 2000 mg/kg/日が 1 週間連日経口投与された。100 mg/kg/日群の雌 1/10 例、300 mg/kg/日群の雌 1/10 例、1000 mg/kg/日群の雄 2/10 例及び雌 1/10 例並びに 2000 mg/kg/日群の雌雄各 1/10 例が死亡した。また、トキシコキネティクス測定群でも、1000 mg/kg/日群の雌 1/21 例並びに 2000 mg/kg/日群の雄 1/21 例及び雌 7/21 例が死亡した。2000 mg/kg/日群については発生頻度の高さから本薬投与に起因した死亡と判断されている。また、2000 mg/kg/日群では、自発運動減少、痙攣、腹部膨満、粗毛、運動失調、摂餌量減少、リンパ球数及び白血球数の低値並びに ALP、ALT、AST 及び尿素窒素の高値が認められた。

また、別途、雌雄 ICR マウスに本薬 1000 mg/kg/日が 1 週間連日経口投与された。

初回投与後に自発運動低下、腹臥位、呼吸緩徐及び低体温が認められたが、投与 2 日目以降にこれらの所見は認められなかった。また、本薬投与による死亡及び体重への影響は認められなかった。

さらに、雌雄 ICR マウスに本薬 0 (溶媒⁸)、150、300、600 及び 1200 mg/kg/日が 13 週間連日経口投与された。

本薬投与による死亡は認められず、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液検査、血液生化学検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査においても毒性所見は認められなかった。

2) マウス 24 カ月間反復経口投与がん原性試験（4.2.3.4.1-5）（4.2.3.4.1-4：参考資料）

雌雄 ICR マウスに本薬 0 (溶媒⁸)、100、300 及び 1000 mg/kg/日を 24 カ月間連日経口投与し、がん原性を検討する予定であったが、投与 132 日目までに対照群の雄 4/60 例及び雌 2/60 例、100 mg/kg/日群の雄 2/60 例及び雌 6/60 例、300 mg/kg/日群の雄 3/60 例及び雌 14/60 例、並びに 1000

mg/kg/日群の雄 12/60 例及び雌 17/60 例が死亡した。死亡動物のうち、対照群の雄 2 例及び雌 2 例、100 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 6 例、300 mg/kg/日群の雄 1 例及び雌 5 例、並びに 1000 mg/kg/日群の雄 3 例及び雌 5 例については投与過誤による死亡と判断されたが、残りの動物については死因不明とされた。投与 132 日までの死亡頻度が他のマウスを用いた試験と比較して明らかに高値であり、対照群でも死亡が認められたことから、本試験は中止された。

上記の試験結果を踏まえて、改めて雌雄 ICR マウスに本薬 0 (溶媒⁸)、100、300 及び 1000 mg/kg/日が 24 カ月間連日経口投与された。1000 及び 300 mg/kg/日群の雄では生存例数が 20 例/群以下となつた投与 91 及び 97 週にそれぞれ投与が中止され、投与 105 週に最終剖検が実施された。雌では 1000 mg/kg/日群の生存例数が 15 例に達した投与 102 週に最終剖検が実施された。最終剖検時における各群の生存例数は、雄で 21/60、21/60、17/60 及び 16/60 例並びに雌で 25/60、23/60、17/60 及び 15/60 例であった。

病理組織学的検査において本薬投与に起因した腫瘍性病変は認められなかつた。その他の毒性所見として、100 mg/kg/日以上の群でアミロイド腎症、肝臓、脾臓及び甲状腺のアミロイド症、肝臓の髄外造血、皮膚潰瘍、300 mg/kg/日以上の群で皮膚剥離、脾臓の髄外造血、腎臓の乳頭壊死、1000 mg/kg/日群で腹部の被毛汚染、体重及び摂餌量増加、陰茎潰瘍、膀胱内腔拡張及び胸腺萎縮が認められた。

以上より、アミロイド症及び皮膚潰瘍は雄では 100 mg/kg/日以上、雌では 300 mg/kg/日以上で発現していたことから、無毒性量は雄で 100 mg/kg/日未満、雌で 100 mg/kg/日と判断されている。また、非発がん用量は 1000 mg/kg/日であった。投与 78 週における 1000 mg/kg/日群の本薬未変化体曝露量 ($AUC_{0-24 h}$) は、雄で 656885 ng·h/mL、雌で 677293 ng·h/mL であり、臨床推奨用量 (100 mg) 投与時の血漿中本薬未変化体曝露量²⁵のそれぞれ約 124 倍及び 128 倍であった。

3) ラット 24 カ月間反復経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-6)

雌雄 SD ラットに、雄には本薬 0 (溶媒⁸)、25、75、250 及び 750 mg/kg/日、雌には本薬 0 (溶媒)、50、150、500 及び 1500 mg/kg/日が 24 カ月間連日経口投与された。生存例数が 20 例/性/群に達した群ではその時点での投与が中止され、15 例/性/群に達した時点又は投与 104 週目に最終剖検が実施された。最終的に、雄には 96～104 週間、雌には 94～101 週間投与され、雄では投与 104 週、雌では投与 94～101 週に最終剖検が実施された。最終剖検時における各群の生存例数は、雄で 23/60、18/60、18/60、20/60 及び 16/60 例並びに雌で 21/60、21/60、19/60、15/60 及び 14/60 例であった。

病理組織学的検査において、本薬投与に起因した腫瘍性病変は認められなかつた。その他の毒性所見として、雄では、75 mg/kg/日以上の群で甲状腺の濾胞上皮細胞肥大、250 mg/kg/日以上の群で棘状赤血球症、肝臓の肝細胞空胞化増加、小葉中心性～汎小葉性肝細胞肥大、腸間膜リンパ節の洞組織球症、精巣の精細管変性及び萎縮並びに精巣上体の精子減少及び細胞残渣、750 mg/kg/日群で体重増加抑制、肝臓の卵円形細胞過形成、甲状腺の濾胞上皮細胞過形成及びコロイド鉱質沈着、肺の肺胞組織球症並びに脾臓のリンパ球減少、雌では、50 mg/kg/日以上の群で甲状腺のコロイド鉱質沈着、150 mg/kg/日以上の群で肝臓の肝細胞空胞化増加、小葉中心性～汎小葉性肝細胞肥大、多核肝細胞、甲状腺の濾胞上皮細胞肥大、500 mg/kg/日以上の群で肺の肺胞組織球症、1500 mg/kg/日群で体重増加抑制、摂餌量減少、肝臓の卵円形細胞過形成、甲状腺の濾胞上皮細胞過形成、腸間膜リンパ節の洞組織球症、皮膚の脱毛、脾臓のリンパ球減少が認められた。

以上より、肝細胞空胞化及び精細管変性が認められたことから、無毒性量は雄で 75 mg/kg/日、雌で 50 mg/kg/日と判断されている。また、非発がん用量は雄で 750 mg/kg/日、雌で 1500 mg/kg/日であった。投与 78 週における雄の 750 mg/kg/日群及び雌の 1500 mg/kg/日群の本薬未変化体曝露量 ($AUC_{0-24\text{ h}}$) は、それぞれ 616553 ng·h/mL 及び 1062392 ng·h/mL であり、臨床推奨用量 (100 mg) 投与時の血漿中本薬未変化体曝露量²⁵ のそれぞれ約 116 倍及び 201 倍であった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-1)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁸)、100、300 又は 1000 mg/kg/日が、雄には交配 2 週前から交配期間及び剖検前日まで、雌には交配 2 週前から交配期間及び妊娠 7 日まで連日経口投与され、同じ用量群の雌雄が交配された。

雄では、1000 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたが、剖検所見、生殖器重量及び生殖機能（平均交配所要日数、交尾動物数及び授胎動物数）に対する本薬投与による影響は認められなかった。雌では、1000 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたが、剖検所見、生殖機能（性周期、交尾率、受胎率、黄体数、着床数）及び初期胚発生（着床前胚死亡率及び着床後胚死亡率）に対する本薬投与による影響は認められなかった。

以上より、親動物の一般毒性に対する無毒性量は 300 mg/kg/日、生殖機能及び初期胚発生に対する無毒性量は 1000 mg/kg/日と判断されている。

2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-1)

妊娠 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁸)、100、300 及び 1000 mg/kg/日が妊娠 6～17 日に連日経口投与され、妊娠 20 日に帝王切開された。

母動物への影響として、1000 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。

胚・胎児発生への影響として、1000 mg/kg/日群で着床後死亡率、性比、生存胎児数、外表及び内臓検査において本薬投与による影響は認められなかったが、胎児体重の低値及び骨化遅延に関する所見（頭頂骨未骨化、肋骨彎曲、胸骨分節未骨化）が認められた。

以上より、母動物の一般状態に対する無毒性量及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 300 mg/kg/日と判断されている。当該用量における本薬未変化体曝露量 ($AUC_{0-24\text{ h}}$) は 166650 ng·h/mL であり、臨床推奨用量 (100 mg) 投与時の血漿中本薬未変化体曝露量²⁵ の約 31 倍であった。

3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験 (4.2.3.5.2-2 : 参考資料)

妊娠 NZW ウサギに本薬 0 (溶媒⁸)、100、250、500 及び 1000 mg/kg/日が妊娠 6～18 日に連日経口投与され、妊娠 29 日に帝王切開された。

500 mg/kg/日群の 4/6 例（妊娠動物 3 例及び不妊動物 1 例）及び 1000 mg/kg/日群の 6/6 例（妊娠動物 3 例及び不妊動物 3 例）が死亡した。帝王切開された 500 mg/kg/日群の 1/2 例は全胚死亡であった。

母動物への影響として、250 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制、摂餌量及び糞便量の減少並びに 500 mg/kg/日以上の群で体重減少が認められた。なお、評価可能な生存胎児数が得られた 100 及び 250 mg/kg/日群では、本薬投与による胚・胎児発生への影響は認められなかった。

4) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-3)

妊娠 NZW ウサギに本薬 0 (溶媒⁸)、25、80 及び 250 mg/kg/日が妊娠 6~18 日に連日経口投与され、妊娠 29 日に帝王切開された。

母動物への影響として、250 mg/kg/日群で死亡 (2/23 例)、流産 (1/23 例)、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたが、剖検所見、子宮重量、黄体数及び着床数に本薬投与による影響は認められなかった。

着床後死亡率、性比、生存胎児数、体重、外表、内臓及び骨格検査において、本薬投与による胚・胎児発生への影響は認められなかった。

以上より、母動物の一般状態に対する無毒性量は 80 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 250 mg/kg/日と判断されている。妊娠 18 日における 250 mg/kg/日群の本薬未変化体曝露量 (AUC_{0-24h}) は 316839 ng·h/mL であり、臨床推奨用量 (100 mg) 投与時の血漿中本薬未変化体曝露量²⁵ の約 60 倍であった。

5) ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3-1)

妊娠 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁸)、100、300 及び 1000 mg/kg/日が妊娠 6 日から哺育 20 日まで連日経口投与された。

母動物への影響として、1000 mg/kg/日群の母動物 3/25 例が本薬投与に関連して死亡した。また、同群では妊娠期間中に体重増加抑制及び摂餌量の減少、哺育期間中に摂餌量の減少が認められたが、妊娠期間、妊娠率、分娩、哺育状態、着床数及び剖検所見に本薬投与による影響は認められなかった。

出生児への影響として、1000 mg/kg/日群で死産率の高値、生後 4 日までの生存率及び離乳率の低値、出生児体重の低値並びに耳介展開及び陰茎亀頭包皮分離の遅延が認められたが、出生児の行動・機能、学習記憶、生殖機能及び剖検所見に本薬投与による影響は認められなかった。

以上より、母動物及び出生児に対する無毒性量はいずれも 300 mg/kg/日と判断されている。

(6) その他の毒性試験

1) ヘアレスマウスを用いた光毒性試験 (4.2.3.7.7-2)

雄 SKH1-hr ヘアレスマウスに本薬 0 (溶媒⁸)、500、1000 及び 2000 mg/kg が単回経口投与され、投与 1 時間後から最小紅斑誘発量 (MED) の 2 分の 1 の擬似太陽光が照射された。また、陽性対照群にはロメフロキサシン塩酸塩 200 mg/kg⁸ が単回経口投与され、投与 30 分後から同様に光照射処置が実施された。

2000 mg/kg 群では光照射終了後に 1/10 例が死亡した。皮膚反応として 1000 mg/kg 群の 2/10 例で投与翌日に紅斑が認められたが、2000 mg/kg 群では発現せず、用量依存性が認められなかつたことから本薬投与に起因した変化ではないと判断された。

以上より、本薬は光毒性を有さないと判断されている。

2) サルを用いた皮膚毒性試験 (4.2.3.7.7-4、4.2.3.7.7-5)

他の DPP-4 阻害薬においてサルの皮膚で壊死性病変の発現が報告されたことから、雌雄カニクイザルに本薬 0 (溶媒⁸)、5、15 及び 50 mg/kg/日を 4 週間又は 13 週間連日経口投与して皮膚毒性について検討したが、本薬投与による皮膚病変の発現は認められなかった。

<審査の概略>

イヌで認められた皮膚所見について

機構は、イヌ反復経口投与毒性試験において、耳介、眼球周囲、鼻部、唇等の赤色化及び顔面腫脹が認められたことから、当該所見の発現機序及びヒトへの外挿性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。イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験では 250 mg/kg/日群、4 週間反復経口投与毒性試験では 25 mg/kg/日以上の群、13 週間反復経口投与毒性試験では 30 mg/kg/日以上の群及び 39 週間反復経口投与毒性試験では 50 mg/kg/日以上の群で、本薬投与に起因した耳介、眼球周囲、鼻部、唇等の皮膚の赤色化又は顔面腫脹が認められた。これらの皮膚所見の詳細な発現機序は不明であるが、イヌ以外の動物では類似症状が発現していないこと、イヌの耳介、眼球周囲、顔面の皮膚は肥満細胞の分布密度やヒスタミンの含量が比較的高いこと²⁶を考慮すると、肥満細胞から放出されたヒスタミン等の関与が考えられる。副次的薬理試験において、本薬はヒトのヒスタミン H₁、H₂ 及び H₃受容体に対する結合能を有さないことが示されており（4.2.1.2-1）、ヒスタミン受容体に対する本薬のアゴニスト／アンタゴニスト作用はないと考えられることを踏まえると、本薬が肥満細胞からのヒスタミン遊離過程に関与している可能性が考えられる。また、安全性薬理試験においてイヌの血圧、心拍数等への影響は認められなかったことから（4.2.1.3-2）、全身循環に影響するような血管作動性の作用ではなく、皮膚の微小循環に限局した作用に起因する可能性が考えられる。

イヌにおいて当該所見が発現しない最高用量は、39 週間反復経口投与毒性試験の 15 mg/kg/日であり、当該用量における曝露量（C_{max} : 3263 ng/mL、AUC_{0-24 h} : 25706 ng·h/mL）は、臨床推奨用量（100 mg）投与時の曝露量²⁷（C_{max} : 603 ng/mL、AUC_{0-24 h} : 5293 ng·h/mL）と比較して C_{max} で約 5.4 倍及び AUC_{0-24 h} で約 4.9 倍であった。また、本薬の臨床試験において、発現頻度が 2 %以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、「皮膚および皮下組織障害」（器官別大分類）の有害事象及び過敏症関連有害事象²⁸としては、第 III 相単独長期投与又は併用長期投与試験（OCT-001 試験）において速効型インスリン分泌促進薬投与群（100 mg 投与）で湿疹（2/67 例）が認められたが、第 II 相用量設定試験（CCT-001 試験）における 12.5、25、50 及び 200 mg 群では認められなかった。

以上より、皮膚所見の詳細な機序は不明であるが、5 倍程度の安全域が確保されており、臨床試験において問題となる皮膚関連の有害事象の発現も認められなかつたことから、当該所見のヒトへの外挿性は低いと考えられる。

機構は、申請者の回答を了承した。機構は、提出された資料について、毒性学的観点から特段の問題はないと考える。

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

²⁶ Emerson JL & Cross RF, *Am J Vet Res*, 1965; 26: 1379-82、山崎英正. 最新医学. 1961; 11: 3077-90

²⁷ 日本人健康成人を対象とした反復投与試験（CPH-002 試験）において、本剤 100 mg を単回経口投与した後、3 日後から 1 日 1 回 11 日間反復経口投与したときの投与 14 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24 h}

²⁸ 「皮膚および皮下組織障害」（器官別大分類）の有害事象を除く、MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries : SMQ）における「過敏症」及び「血管浮腫」の狭域に分類される事象（基本語）

＜提出された資料の概略＞

ザファテック錠（以下、「本剤」）の臨床開発においては、3種類のフィルムコーティング錠（製剤A～C）が使用され、臨床試験（評価資料）で使用された製剤の内訳は表6のとおりであった。なお、申請製剤の含量違い製剤（50 mg錠、100 mg錠）間の処方変更水準は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成24年2月29日付 薬食審査発0229第10号別紙1）に基づくと●水準であり、溶出試験により同等性が確認され、両製剤は生物学的に同等と判定されている。

表6 臨床試験（評価資料）で使用された製剤

製剤の種類（含量）		試験名（試験番号）
製剤A	3.125 mg	第I相単回投与試験（CPH-001試験）
	12.5 mg	第I相単回投与試験（CPH-001試験）、第II相用量設定試験（CCT-001試験）
	25 mg	第I相単回投与試験（CPH-001試験）、第I相反復投与試験（CPH-002試験）
製剤B	25 mg	第II相用量設定試験（CCT-001試験）
	50 mg	薬物相互作用試験（CPH-006試験）、第II相用量設定試験（CCT-001試験）
	100 mg	第II相用量設定試験（CCT-001試験）、第III相検証試験（CCT-002試験）
		第III相単独長期投与又は併用長期投与試験（OCT-001試験） 第III相非盲検試験（OCT-002試験）、生物学的同等性試験及び食事の影響試験（CPH-009試験）、QT/QTc評価試験（CPH-005試験）
製剤C ^{a)}	50 mg	—
	100 mg	生物学的同等性試験及び食事の影響試験（CPH-009試験）

a) 申請製剤

ヒト生体試料中のトレラグリブチンコハク酸塩（以下、「本薬」）未変化体及び代謝物（M-I）の定量は、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、本薬未変化体の定量下限は血漿及び尿で1及び5 ng/mL、代謝物の定量下限は血漿及び尿で0.1及び5 ng/mLであった。

生物薬剤学に関する評価資料として、第I相単回投与試験（CPH-001試験）、生物学的同等性試験及び食事の影響試験（CPH-009試験）、参考資料として外国人を対象とした食事の影響試験（005試験）の成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

（1）生物学的同等性試験及び食事の影響試験（5.3.1.1-1：CPH-009試験<●年●月～●年●月>）

1) 生物学的同等性に関する検討

日本人健康成人男性（目標被験者数24例）を対象に、製剤B及び製剤Cの生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検2群2期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第1期及び第2期に製剤B又は製剤Cを絶食下に100 mg単回経口投与とされ、各期の休薬期間は13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。

薬物動態について、血漿中本薬未変化体の最高血漿中濃度（以下、「C_{max}」）及び投与168時間後までの血漿中濃度の時間曲線下面積（以下、「AUC_{0-168 h}」）の調整済み平均値の比（製剤C/製剤B）とその両側90%信頼区間は、1.09 [1.00, 1.18] 及び0.99 [0.97, 1.00] であり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成24年2月29日付 薬食審査発0229第10号別紙1）における同等性の判定基準内であった。

安全性について、有害事象は製剤 B 投与時の 1/24 例に 1 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。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。

2) 食事の影響の検討

日本人健康成人男性（目標被験者数 12 例）を対象に、製剤 C 単回経口投与時の薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす食事の影響を検討するため、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期及び第 2 期に製剤 C を絶食下又は朝食開始 30 分後（食後投与）に 100 mg 単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 28 日間以上とされた。

総投与例数 12 例全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、絶食下及び食後投与における本薬未変化体の各パラメータ（平均値±標準偏差）は、 C_{max} が 640 ± 189 及び 734 ± 159 ng/mL、 AUC_{0-168h} が 5906 ± 621 及び 5762 ± 535 ng·h/mL、最高血漿中濃度到達時間（以下、「 T_{max} 」）が 1.3 ± 0.9 及び 1.6 ± 0.5 時間、消失半減期（以下、「 $T_{1/2}$ 」）が 56.4 ± 6.7 及び 53.4 ± 6.1 時間であった。絶食下投与に対する食後投与の血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-168h} の調整済み平均値の比（食後/絶食下）とその両側 90 % 信頼区間は、 $1.17 [1.02, 1.34]$ 及び $0.98 [0.96, 1.00]$ であった。

薬力学的作用について、最高血漿中 DPP-4 活性阻害率（以下、「 E_{max} 」）、投与 168 時間後の血漿中 DPP-4 活性阻害率（以下、「 E_{168h} 」）、投与 168 時間後までの血漿中 DPP-4 活性阻害率の AUC_{0-168h} は絶食下と食後投与で同様であった。

安全性について、有害事象は認められなかった。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、ヒト生体試料を用いた試験、国内臨床試験 8 試験（CPH-001、CPH-002、CPH-006、CPH-009、CCT-001、CCT-002、OCT-001 及び OCT-002 試験）及び海外臨床試験 1 試験（CPH-005 試験）、参考資料として、海外臨床試験 9 試験（001～007、101 及び 102 試験）の成績が提出された。以下に主な試験成績を記述する。

(1) ヒト生体試料を用いた試験（4.2.2.2-10、4.2.2.2-11、4.2.2.3-4、4.2.2.3-5、4.2.2.4-8～4.2.2.4-12、4.2.2.6-1、4.2.2.6-2）

Caco-2 細胞を用いて本薬の ^{14}C 標識体（ $3 \mu\text{mol/L}$ ）の膜透過性を検討した結果、培養 2 時間後の頂端膜側から基底膜側（A→B）への膜透過係数 P_{app} ($\times 10^{-6} \text{ cm/sec}$)（以下、「 $P_{app}A\rightarrow B$ 」）及び基底膜側から頂端膜側（B→A）への膜透過係数 P_{app} ($\times 10^{-6} \text{ cm/sec}$)（以下、「 $P_{app}B\rightarrow A$ 」）は本薬の ^{14}C 標識体で 2.00 及び 6.42 であり、 P_{app} 比 ($P_{app}B\rightarrow A / P_{app}A\rightarrow B$) は 3.2、p 糖タンパク阻害剤であるキニジン存在下で 0.6 であった。対照として用いた低透過性化合物のマンニトールの ^{14}C 標識体（ $10 \mu\text{mol/L}$ ）の $P_{app}A\rightarrow B$ 及び $P_{app}B\rightarrow A$ は 0.75 及び 0.82、高透過性化合物のアンチピリンの ^{14}C 標識体（ $10 \mu\text{mol/L}$ ）の $P_{app}A\rightarrow B$ 及び $P_{app}B\rightarrow A$ は 49.0 及び 49.5 であった。

Caco-2 細胞をトランスウェル上で培養し、p 糖タンパクの基質であるジゴキシンの ^3H 標識体（ $3 \mu\text{mol/L}$ ）の頂端膜側から基底膜側（A→B）及び基底膜側から頂端膜側（B→A）への輸送に及ぼす本

薬（0～500 μmol/L）の影響を評価した結果、培養 2 時間後の P_{app} 比 ($P_{app}B \rightarrow A / P_{app}A \rightarrow B$) は、6.7～3.8 であり、本薬の濃度上昇に伴ってわずかに低下した。

ヒト血漿に本薬の ^{14}C 標識体（0.1～10 μmol/L）を添加して血漿タンパク結合率を検討した結果、結合率は 22.1～27.6 % であった。

ヒト血液に本薬の ^{14}C 標識体（0.01～10 μmol/L）を添加して血球移行性を検討した結果、血球移行率は 49.2～55.0 % であった。

ヒト凍結初代肝細胞を用いて本薬の ^{14}C 標識体（10 μmol/L）の代謝を検討した結果、最大反応時間である培養開始 6 時間後の本薬未変化体の残存率は 98.0～99.4 % であった。

本薬の ^{14}C 標識体（10 μmol/L）を各種ヒト CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）発現ミクロソームと反応させた結果、M-I は主に CYP2D6 により、その他複数の代謝物は主に CYP3A4 により生成した。

ヒト肝ミクロソームを用いて、各種 CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5）の標準基質代謝活性に対する本薬（0.1～100 μmol/L）の阻害作用を検討した結果、CYP3A4/5 によるミダゾラム 1'-水酸化活性は 32 % 阻害されたが、 IC_{50} はその他の CYP 分子種も含め 100 μmol/L 超であった。本薬とニコチニアミドアデニンジヌクレオチドリン酸(NADPH) 産生系を反応系に添加し、前反応を 30 分間行った後に各種 CYP 分子種の基質を加えることで代謝物由来の阻害作用を検討した。その結果、CYP3A4/5 によるミダゾラム 1'-水酸化活性及びテストステロン 6β-水酸化活性は 86 及び 92 % 阻害され、 IC_{50} （平均値±標準偏差）は 28±2.0 及び 12±1.0 μmol/L であり、その他の CYP 分子種は 100 μmol/L 超であった。

ヒト初代肝細胞を用いて本薬（1～100 μmol/L）を含む培地で培養し、肝細胞の CYP1A2、2B6 及び 3A4 の誘導能を検討した結果、誘導作用は認められなかった。

乳がん耐性タンパク質（BCRP）、有機アニオントransporterポリペプチド（以下、「OATP」）1B1、OATP1B3、有機アニオントransporter（以下、「OAT」）1、OAT3、有機カチオントransporter（以下、「OCT」）2 の発現細胞を用いて、本薬（1～300 μmol/L）の各transporterに対する阻害作用を検討した結果、OCT2 に対する IC_{50} は 55.9 μmol/L であり、本薬は OCT2 の輸送活性を阻害したが、その他の transpoter に対しては阻害作用を示さなかった。

（2）健康成人における検討

1) 第 I 相単回投与試験（5.3.3.1-1 : CPH-001 試験<■年■月～■月>）

日本人健康成人男性（目標被験者数 110 例、各ステップ 10 例）を対象に、本剤単回投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、ステップ 1 から 9 において、本剤 3.125、6.25、12.5、25、50、100、200、400 又は 800 mg を朝食開始 30 分前に単回経口投与とされた。また、食事の影響を検討するため、本剤 12.5 又は 100 mg を絶食下で単回経口投与する群が設定された。各ステップの被験者（10 例）のうち、本剤群に 8 例、プラセボ群に 2 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 110 例全例が安全性の解析対象集団とされ、このうち服薬不遵守 1 例（12.5 mg 群（絶食下））を除く 109 例が薬力学的作用の解析対象集団、服薬不遵守 1 例（12.5 mg 群（絶食下））、

溶血検体が認められた 2 例 (3.125、400 mg 群、各 1 例) を除く 107 例が薬物動態の解析対象集団²⁹とされた。

薬物動態について、本剤単回投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。絶食下投与に対する朝食 30 分前投与の血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-168\text{ h}}$ の調整済み平均値の比（朝食 30 分前/絶食下）とその両側 90 % 信頼区間は、12.5 mg で 1.43 [1.02, 2.00] 及び 0.95 [0.87, 1.05]、100 mg で 1.17 [0.98, 1.41] 及び 1.01 [0.92, 1.10] であった。

表 7 本剤単回経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

用量	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-168\text{ h}}$ (ng·h/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	$fe_{0-168\text{ h}}$ (%)	CL _r (L/h)
3.125 mg	12.0±2.7 ^{a)}	250.5±45.4 ^{a)}	1.50 (1.00, 1.50) ^{a)}	38.4±6.0 ^{a)}	10.5±1.7 ^{a)}	64.5±4.4	6.7±1.3 ^{a)}
6.25 mg	25.3±4.9	466.5±51.6	1.25 (1.00, 2.00)	43.2±9.6	12.1±1.6	66.5±5.0	8.0±1.3
12.5 mg	64.3±30.7	789.2±73.8	1.50 (1.00, 2.00)	43.8±9.9	14.8±1.4	72.5±5.5	10.7±1.2
25 mg	129.8±41.8	1490.9±217.3	1.25 (1.00, 2.50)	50.4±11.7	16.3±2.2	70.1±5.4	11.4±1.8
50 mg	268.3±88.8	3001.4±315.9	1.25 (1.00, 3.00)	53.9±6.6	16.3±1.7	71.5±4.2	11.6±1.4
100 mg	619.4±77.3	6431.4±792.2	1.25 (1.00, 2.00)	54.3±7.9	15.4±1.7	76.0±5.2	11.6±1.4
200 mg	1723.9±512.5	13347.4±1057.7	1.25 (1.00, 3.00)	50.2±9.2	14.8±1.2	79.7±2.9	11.8±1.1
400 mg	3334.9±788.1 ^{a)}	25046.6±2483.9 ^{a)}	1.00 (1.00, 2.50) ^{a)}	46.1±4.2 ^{a)}	16.0±1.6 ^{a)}	79.3±8.3	12.6±2.0 ^{a)}
800 mg	7108.3±1369.5	49416.5±3365.3	1.50 (1.00, 1.50)	39.0±10.1	16.2±1.1	81.7±3.9	13.2±1.3
12.5 mg (絶食下)	43.4±12.9 ^{a)}	831.7±98.3 ^{a)}	1.50 (1.00, 6.00) ^{a)}	44.9±7.4 ^{a)}	14.1±1.7 ^{a)}	68.3±7.0 ^{a)}	9.6±0.8 ^{a)}
100 mg (絶食下)	541.4±155.7	6365.2±490.5	1.75 (1.00, 4.00)	60.0±6.8	15.4±1.2	78.6±4.0	12.1±1.0

n=8、平均値±標準偏差、 T_{max} は中央値（最小値、最大値）

C_{max} ：最高血漿中濃度、 $AUC_{0-168\text{ h}}$ ：投与 168 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 T_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $T_{1/2}$ ：消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、 $fe_{0-168\text{ h}}$ ：投与 168 時間後までの累積尿中排泄率、CL_r：腎クリアランス

a) n=7

薬力学的作用について、血漿中 DPP-4 活性阻害率の E_{max} 及び $E_{168\text{ h}}$ の平均値は、それぞれ 95.0～99.9 % 及び 14.2～86.9 % の範囲でほぼ用量の増加に応じて上昇し、50 mg 群における E_{max} 及び $E_{168\text{ h}}$ は 98.7 及び 49.7 %、100 mg 群では 99.3 及び 66.8 % であった。投与前値で補正した血漿中活性型 GLP-1 濃度の $AUC_{11-24\text{ h}}$ における投与前日からの変化量については、 $AUC_{11-24\text{ h}}$ を従属変数、用量を固定効果として分散分析を行った結果、投与 24 時間後ではすべての用量群において、投与 7 日後では 800 mg 群のみでプラセボ群と比較して有意に高かった。

安全性について、有害事象は 100 mg 群（絶食下）の 1/8 例に 1 件（血管迷走神経性失神）、200 mg 群の 1/8 例に 1 件（穿刺部位疼痛）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。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。

2) 第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1-2 : CPH-002 試験 <■年■月～■年■月>)

日本人健康成人男性（目標被験者数 24 例、各ステップ 12 例）を対象に、本剤反復投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

²⁹ 尿中薬物動態の解析対象集団は服薬不遵守 1 例 (12.5 mg 群 (絶食下)) を除く 109 例が対象とされた。

用法・用量は、本剤 100 mg 又は 200 mg を、朝食 30 分前に単回経口投与し、2 日間の休薬後、初回投与 4 日目から 1 日 1 回朝食 30 分前に 11 日間反復経口投与とされた。各ステップの被験者（12 例）のうち、本剤群に 9 例、プラセボ群に 3 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 24 例全例が安全性の解析対象集団とされ、このうち有害事象によって投与中止に至った 1 例（200 mg 群）を除く 23 例が尿中薬物動態及び薬力学的作用の解析対象集団、有害事象によって投与中止に至った 1 例（200 mg 群）、溶血検体が認められた 1 例（100 mg 群）を除く 22 例が血漿中薬物動態の解析対象集団とされた。

薬物動態について、初回（1 日目）及び最終（14 日目）投与後の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。累積係数³⁰（最終投与/初回投与、平均値±標準偏差）は 100 及び 200 mg 群の AUC で 1.32 ± 0.11 及び 1.16 ± 0.09 、C_{max} で 1.14 ± 0.32 及び 1.16 ± 0.30 であった。

表 8 初回（1 日目）及び最終投与（14 日目）後の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	初回投与（1 日目）		最終投与（14 日目）	
	100 mg (n=8)	200 mg (n=8)	100 mg (n=8)	200 mg (n=8)
C _{max} (ng/mL)	554.25±121.97	1243.63±243.28	602.63±149.53	1388.63±196.99
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	5572.27±793.19	11364.85±1024.33	—	—
AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	—	—	5292.95±613.82	10094.86±889.87
T _{max} (h)	1.00 (1.00, 2.00)	1.00 (1.00, 2.00)	1.00 (1.00, 3.00)	1.00 (1.00, 3.00)
T _{1/2} (h)	17.89±2.07	15.37±1.31	35.12±3.95	32.51±3.16
CL/F (L/h)	18.26±2.53	17.70±1.59	19.14±2.29	19.93±1.73
fe (%)	5.89±0.36 ^{a)}	6.33±0.32	71.73±8.70 ^{a)}	78.91±4.81
CL _r (L/h)	12.88±1.18	13.47±1.35	14.11±1.01	16.09±1.97

平均値±標準偏差、T_{max} は中央値（最小値、最大値）、— : 算出せず

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{0-inf} : 血漿中濃度-時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、AUC_{0-tau} : 投与 tau 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、T_{1/2} : 消失半減期、CL/F : 見かけの全身クリアランス、fe : 総投与量に対する累積尿中排泄率（初回投与：初回投与 72 時間後まで、最終投与：初回投与から最終投与 72 時間後まで）、CL_r : 腎クリアランス

a) n=9

薬力学的作用について、血漿中 DPP-4 活性阻害率の E_{max}（平均値±標準偏差）は、初回投与後のプラセボ群、100 及び 200 mg 群では 1.72 ± 1.58 、 99.2 ± 0.33 及び $99.3 \pm 0.33\%$ 、最終投与後では 5.88 ± 6.51 、 99.38 ± 0.37 及び $99.24 \pm 0.16\%$ 、最終投与後の E_{168 h}（平均値±標準偏差）は -1.67 ± 9.01 、 81.3 ± 13.9 及び $81.2 \pm 6.77\%$ 、最終投与後の投与 168 時間後までの血漿中 DPP-4 活性阻害率の AUC_{0-168 h}（平均値±標準偏差）は -452 ± 1383 、 15471 ± 835 及び $15385 \pm 324\% \text{ inhibition} \cdot \text{h}$ であった。

安全性について、有害事象はプラセボ群の 1/6 例に 1 件（血中クレアチニンホスホキナーゼ増加）、200 mg 群の 1/9 例に 1 件（発疹）認められ、そのうち 200 mg 群の 1/9 例に 1 件（発疹）は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」）と判断された。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。

(3) 患者における検討

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

日本人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 306 例、各群 51 例）を対象に、本剤の臨床用量を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性成績については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（1) 第 II 相用量設定試験」の項を参照）。

³⁰ AUC_{0-tau} (14 日目) /AUC_{0-24 h} (1 日目) 、 C_{max} (14 日目) /C_{max} (1 日目)

用法・用量は、8週間の観察期の後、プラセボ、本剤 12.5 mg、25 mg、50 mg、100 mg 又は 200 mg を、週 1 回朝食前に 12 週間経口投与とされた。

薬物動態について、各評価時点における本剤投与前の血漿中本薬未変化体濃度及び投与 8 週時における食事負荷試験時の血漿中本薬未変化体濃度は、表 9 のとおりであった。

表 9 各評価時点における本剤投与前の血漿中本薬未変化体濃度及び投与 8 週時における食事負荷試験時の血漿中本薬未変化体濃度

		12.5 mg	25 mg	50 mg	100 mg	200 mg
投与前	治療期 2 週	2.29±3.59 (n=51)	2.69±3.95 (n=50)	3.89±7.72 (n=45)	10.18±25.75 (n=52)	22.31±101.90 (n=52)
	治療期 4 週	1.42±1.64 (n=54)	2.66±4.16 (n=51)	3.03±3.71 (n=51)	3.91±3.14 (n=55)	10.68±23.53 (n=54)
	治療期 8 週	1.50±2.13 (n=53)	3.61±8.34 (n=51)	2.96±3.86 (n=51)	4.08±4.90 (n=54)	11.75±23.85 (n=54)
	治療期 12 週	1.24±1.51 (n=53)	1.59±1.38 (n=50)	2.22±1.06 (n=51)	6.06±14.66 (n=53)	9.13±26.91 (n=52)
食事負荷試験 (治療期 8 週)	投与前 a)	1.09±0.85 (n=41)	1.50±0.79 (n=37)	2.35±1.06 (n=45)	3.30±1.23 (n=43)	4.85±4.23 (n=46)
	食事開始 0.5 時間後	72.56±31.00 (n=41)	148.07±61.13 (n=37)	371.24±162.02 (n=44)	690.19±329.69 (n=43)	1699.97±714.92 (n=45)
	食事開始 1 時間後	70.48±27.06 (n=41)	130.46±40.35 (n=37)	300.31±101.69 (n=45)	643.96±241.72 (n=43)	1423.59±485.51 (n=45)
	食事開始 2 時間後	55.16±15.01 (n=41)	103.44±27.90 (n=37)	229.04±72.21 (n=45)	497.79±172.87 (n=43)	991.17±359.44 (n=45)

単位 : ng/mL、平均値±標準偏差

a) 本剤は食事開始 0.5 時間前に投与された。

薬力学的作用について、本剤を 12 週間投与した最終投与 7 日後の血漿中 DPP-4 活性阻害率（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群、12.5、25、50、100 及び 200 mg 群で 2.43±15.5、38.6±20.9、55.4±18.5、63.6±15.7、77.4±11.5 及び 84.2±6.82 % であった。食事負荷試験における 8 週時のプラセボ及び 12.5～200 mg 投与後（食事開始 0.5、1 及び 2 時間後）の血漿中 DPP-4 活性阻害率は、1.73±11.4～4.45±11.2 及び 94.3±14.4～99.0±2.39 % であり、投与 2 時間後までの血漿中活性型 GLP-1 濃度の AUC_{0-2 h} 変化量（平均値±標準偏差）は、0.33±2.79 及び 1.52±2.96～4.80±4.90 pmol·h/L であった。

2) 第 III 相単独長期投与又は併用長期投与試験 (5.3.5.2-1 : OCT-001 試験 <■年■月～■年■月>)

食事・運動療法又は食事・運動療法に加え既存の経口血糖降下薬のいずれか 1 剂で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者（目標症例数 622 例：単独療法群 227 例、スルホニルウレア系薬剤（以下、「SU」）併用群 143 例、速効型インスリン分泌促進薬（以下、「グリニド」）併用群、α-グルコシダーゼ阻害薬（以下、「α-GI」）併用群、ビグアナイド系薬剤（以下、「BG」）併用群及びチアゾリジン系薬剤（以下、「TZD」）併用群、各 63 例）を対象に、本剤の単独長期投与時及び併用長期投与時の安全性及び有効性を検討するために、非盲検非対照長期投与試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性成績については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜提出された資料の概略＞ (2) 第 III 相試験 2) 第 III 相単独長期投与又は併用長期投与試験」の項を参照）。

用法・用量は、2 週間の観察期の後、本剤 100 mg を週 1 回朝食前に 52 週間経口投与とされた。薬物動態について、各治療期時点における血漿中本薬未変化体濃度は、表 10 のとおりであった。

表 10 各治療期時点における血漿中本薬未変化体濃度

治療期	単独療法群	SU併用群	グリニド併用群	α -GI併用群	BG併用群	TZD併用群
2週 ^{a)}	521.51±212.04 (n=233)	503.71±167.88 (n=143)	500.01±211.76 (n=62)	368.45±167.15 (n=59)	489.72±149.40 (n=61)	468.18±180.40 (n=67)
4週 ^{b)}	5.66±11.20 (n=246)	5.14±9.63 (n=153)	7.77±15.26 (n=66)	5.95±9.85 (n=64)	8.08±13.26 (n=68)	9.50±16.70 (n=72)
8週 ^{b)}	6.46±13.36 (n=244)	9.41±28.34 (n=153)	6.90±12.77 (n=65)	7.50±12.60 (n=62)	7.25±16.01 (n=66)	6.77±12.27 (n=71)
12週 ^{b)}	5.31±10.51 (n=243)	5.57±11.17 (n=151)	10.24±25.66 (n=65)	6.20±12.40 (n=62)	22.55±80.16 (n=65)	8.62±17.17 (n=71)

単位: ng/mL、平均値±標準偏差

a) 本剤投与 60~130 分後に測定

b) 本剤投与前に測定

薬力学的作用について、治療期（52週）終了後の血漿中 DPP-4 活性阻害率（平均値±標準偏差）は、単独療法群、SU併用群、グリニド併用群、 α -GI併用群、BG併用群及び TZD併用群で 79.0±15.6、76.5±18.7、78.9±15.8、78.3±18.3、76.6±19.6 及び 79.6±14.7 % であった。

（4）内因性要因の検討

1) 腎機能障害者における薬物動態試験（5.3.3.3-1：101 試験<■年■月～■月>参考資料）

外国人成人男女（目標被験者数 48 例）を対象に、本剤単回投与時の薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす腎機能の影響を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 50 mg を絶食下で単回経口投与とされた。

総投与例 48 例（腎機能正常者（クレアチニンクリアランス³¹（以下、「Ccr」）>80 mL/min）24 例、軽度腎機能障害者（50< Ccr ≤ 80 mL/min）6 例、中等度腎機能障害者（30≤ Ccr ≤ 50 mL/min）6 例、高度腎機能障害者（Ccr<30 mL/min）6 例、血液透析を必要とする末期腎不全患者 6 例）全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性の解析対象集団とされた。なお、各腎機能障害者群に年齢、性別、体重及び人種を一致させた腎機能正常者（6 例）が対照群として設定された。

薬物動態について、本剤 50 mg 単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは表 11 のとおりであった。血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータについて、腎機能正常者に対する腎機能障害者の C_{max} 及び $AUC_{0-t_{lqc}}$ の調整済み平均値の比とその 90 % 信頼区間は、軽度腎機能障害者では 1.36 [1.00, 1.85] 及び 1.56 [1.26, 1.93]、中等度腎機能障害者では 1.13 [0.82, 1.55] 及び 2.06 [1.69, 2.50]、高度腎機能障害者では 1.09 [0.69, 1.73] 及び 3.01 [2.56, 3.54]、末期腎不全患者では 0.86 [0.61, 1.22] 及び 3.68 [2.94, 4.61] であった。

³¹ Cockcroft-Gault の式より推定された Ccr

表 11 本剤 50 mg 単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	軽度腎機能障害者 (n=6)	中等度腎機能障害者 (n=6)	高度腎機能障害者 (n=6)	末期腎不全患者 ^{a)} (n=5)
	腎機能正常者 ^{b)} (n=6)	腎機能正常者 ^{b)} (n=6)	腎機能正常者 ^{b)} (n=6)	腎機能正常者 ^{b)} (n=6)
C_{\max} (ng/mL)	245.33 (27.517)	277.67 (32.544)	256.67 (43.935)	157.40 (22.257)
	176.67 (21.139)	241.00 (25.973)	236.67 (32.764)	187.33 (33.488)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	4856.23 (19.068)	7277.39 (14.760)	10518.28 (16.102)	10929.92 (16.565)
	3152.64 (21.013)	3570.50 (20.739)	3429.65 (9.814)	3001.39 (19.401)
T_{\max} (h)	3.250 (1.000, 4.000)	1.750 (0.500, 3.000)	3.000 (1.500, 8.000)	6.000 (3.500, 6.000)
	2.750 (2.000, 4.000)	2.000 (0.500, 3.000)	2.250 (1.500, 4.000)	2.500 (1.000, 3.500)
$T_{1/2}$ (h)	67.82 (48.737)	82.60 (30.774)	88.45 (12.996)	107.97 (9.322)
	55.56 (35.879)	64.68 (43.789)	56.43 (14.060)	56.75 (31.847)
CL/F (L/h)	10.25 (17.458)	6.64 (13.958)	4.60 (20.047)	4.17 (19.274)
	15.66 (18.063)	13.91 (23.610)	14.00 (9.638)	16.46 (21.230)
Vz/F (L)	1038.17 (62.148)	788.98 (35.465)	579.83 (14.817)	647.02 (19.178)
	1193.74 (21.674)	1248.52 (32.761)	1135.46 (14.371)	1334.46 (41.023)
$Ae_{0-120\ h}$ (μ g)	26456.34 (31.006)	21393.64 (34.053)	13820.39 (35.476)	—
	25825.10 (16.183)	28258.48 (17.580)	26438.85 (16.855)	31070.20 (15.685)
$F_{0-120\ h}$ (%)	52.91 (31.006)	42.79 (34.053)	27.64 (35.476)	—
	51.65 (16.183)	56.52 (17.580)	52.88 (16.855)	62.14 (15.685)
CL _r (L/h)	5.23 (23.281)	2.88 (39.494)	1.30 (46.476)	—
	8.15 (28.016)	7.99 (35.989)	7.36 (14.861)	10.02 (14.054)

平均値（変動係数%）、 T_{\max} は中央値（最小値、最大値）、—：算出せず、上段：各腎機能障害者、下段：腎機能正常者

C_{\max} ：最高血漿中濃度、 $AUC_{0-\infty}$ ：最後に定量下限を下回った濃度が測定された時間までの血漿中濃度・時間曲線下面積、 T_{\max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $T_{1/2}$ ：消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、Vz/F：見かけの分布容積、 $Ae_{0-120\ h}$ ：投与 120 時間後までの累積尿中排泄量、 $F_{0-120\ h}$ ：投与 120 時間後までの累積尿中排泄率、CL_r：腎クリアランス

a) 血漿中濃度測定時のクロマトグラムに問題があり、全測定時点の血漿中濃度測定値が「No Recorded Result」となった患者 1 例を除く。

b) 腎機能障害者と年齢、性別、体重及び人種を一致させた腎機能正常者

本剤投与 3 時間後における本薬の血漿中タンパク非結合型率（平均値）は、軽度、中等度及び高度腎機能障害者並びに末期腎不全患者で、74～76 %であり、各腎機能障害者と背景項目を一致させた腎機能正常者は、76～79 %であった。

薬力学的作用について、本剤 50 mg 単回経口投与時の血漿中 DPP-4 活性阻害に関するパラメータは、表 12 のとおりであった。

表 12 本剤 50 mg 単回経口投与時の血漿中 DPP-4 活性阻害に関するパラメータ

パラメータ	軽度腎機能障害者 (n=6)	中等度腎機能障害者 (n=6)	高度腎機能障害者 (n=6)	末期腎不全患者 (n=6)
	腎機能正常者 ^{a)} (n=6)	腎機能正常者 ^{a)} (n=6)	腎機能正常者 ^{a)} (n=6)	腎機能正常者 ^{a)} (n=6)
E_{\max} (%)	97.32±0.47	97.77±0.54	97.05±1.10	96.12±1.09
	97.23±0.75	97.73±0.50	97.55±0.79	97.48±0.61
$E_{168\ h}$ (%)	68.00±11.03	81.97±8.04	84.07±4.33	87.92±1.71
	49.90±21.29	60.67±23.49	64.78±12.02	51.08±20.54
$AUEC_{0-\infty}$ (%inhibition·h)	21222.98±8.58	25272.60±7.12	26769.88±3.34	27318.09±1.56
	17534.41±11.72	20305.87±11.90	20352.13±8.98	18093.49±12.94

平均値±変動係数%、上段：各腎機能障害者、下段：腎機能正常者

E_{\max} ：最高血漿中 DPP-4 活性阻害率、 $E_{168\ h}$ ：投与 168 時間後の血漿中 DPP-4 活性阻害率、 $AUEC_{0-\infty}$ ：最後に定量下限を上回った濃度が測定された時間までの血漿中 DPP-4 活性阻害率の AUC

a) 腎機能障害者と年齢、性別、体重及び人種を一致させた腎機能正常者

安全性について、有害事象は腎機能正常者の 1/24 例に 1 件（徐脈）、中等度腎機能障害者の 1/6 例に 1 件（末梢性浮腫）、高度腎機能障害者の 1/6 例に 1 件（高カリウム血症）及び末期腎不全患者の 1/6 例に 1 件（挫傷）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。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。

2) 肝機能障害者における薬物動態試験 (5.3.3.3-2 : 102 試験<■年■月～■月>参考資料)

外国人成人男女（目標被験者数 16 例）を対象に、本剤単回投与時の薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす肝機能の影響を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 50 mg を絶食下で単回経口投与とされた。

総投与例 16 例（肝機能正常者 8 例、中等度肝機能障害者³² 8 例）全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤 50 mg 単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータについて、C_{max} 及び AUC_{0-tlqc} の肝機能正常者に対する中等度肝機能障害者の調整済み平均値の比とその 90 %信頼区間は、0.96 [0.65, 1.40] 及び 1.03 [0.82, 1.30] であった。

表 13 本剤 50 mg 単回経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	肝機能正常者 (n=7) ^{a)}	中等度肝機能障害者 (n=8)
C _{max} (ng/mL)	145.71 (18.03)	171.91 (38.85)
AUC _{0-tlqc} (ng·h/mL)	2245.29 (17.57)	2427.20 (21.52)
T _{max} (h)	3.00 (2.00,6.00)	2.00 (0.75,3.00)
T _{1/2} (h)	22.60 (9.14)	24.92 (23.02)
CL/F (L/h)	21.08 (16.97)	19.18 (22.06)
Vz/F (L)	689.32 (20.73)	679.45 (25.39)
Ae _{0-72 h} (μg)	27522.80 (38.35)	36016.83 (42.72)
Fe _{0-72 h} (%)	55.05 (38.35)	72.03 (42.72)

平均値 (変動係数%)、T_{max} は中央値 (最小値、最大値)

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{0-tlqc} : 最後に定量下限を上回った濃度が測定された時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、T_{1/2} : 消失半減期、CL/F : 見かけの全身クリアランス、Vz/F : 見かけの分布容積、Ae_{0-72 h} : 投与 72 時間後までの累積尿中排泄量、Fe_{0-72 h} : 投与 72 時間後までの累積尿中排泄率

a 他の被験者に比べて本薬血漿中濃度が著しく低い 1 例を除く。

薬力学的作用について、肝機能正常者及び中等度肝機能障害者における血漿中 DPP-4 活性阻害率の E_{max} (平均値±変動係数%、以下同様) は 96.8±0.40 及び 96.8±1.03 %、投与 72 時間後までの血漿中 DPP-4 活性阻害率 E_{72 h} は 79.8±5.63 及び 79.8±7.33 %、最後に定量下限を上回った濃度が測定された時間までの血漿中 DPP-4 活性阻害率の AUEC_{0-tlqc} は 6344±1.38 及び 6340±2.12 %inhibition·h であった。

安全性について、有害事象は認められなかった。

(5) 薬物相互作用試験 (5.3.3.4-1 : CPH-006 試験<■年■月～■月>、5.3.3.4-2 : 003 試験<■年■月～■月>参考資料、5.3.3.4-3 : 004 試験<■年■月>参考資料)

薬物相互作用試験として、日本人健康成人男性を対象に実施された試験は CPH-006 試験のみであり、それ以外の試験 (003 試験、004 試験) は外国人健康成人男女を対象に実施された。各試験の結果は表 14 のとおりであった。

³² Child-Pugh スコアによる肝機能障害の分類：スコア 7~9

表 14 薬物相互作用試験の結果

試験番号	本剤の用量	被併用薬とその用量	血漿中における測定対象	単独投与時と併用投与時の血漿中薬物動態パラメータの比較	
				C _{max}	AUC _{0-inf}
CPH-006 試験 ^{a)}	200 mg	グリメピリド 1 mg	本薬未変化体 (n=8)	1.04 [0.95, 1.15]	1.00 [0.97, 1.02] ^{d)}
			グリメピリド未変化体 (n=8)	1.22 [1.10, 1.35]	1.04 [0.99, 1.08]
			グリメピリド代謝物 M1 (n=8)	1.14 [1.08, 1.20]	1.05 [1.00, 1.11]
			グリメピリド代謝物 M2 (n=8)	1.20 [1.09, 1.33]	1.10 [1.04, 1.17]
003 試験 ^{b)}	100 mg	メトホルミン 塩酸塩 2000 mg	本薬未変化体 (n=24)	1.08 [1.01, 1.17]	1.05 [1.02, 1.08] ^{e)}
			メトホルミン未変化体 (n=24)	0.73 [0.67, 0.81]	0.90 [0.84, 0.97] ^{e)}
004 試験 ^{c)}	100 mg	カフェイン 200 mg	カフェイン未変化体 (n=18)	0.90 [0.85, 0.96]	0.97 [0.87, 1.08]
			1,7-ペラキサンチン (n=18)	0.91 [0.86, 0.95]	0.93 [0.86, 1.00]
		トルブタミド 500 mg	トルブタミド未変化体 (n=18)	0.96 [0.90, 1.02]	0.96 [0.90, 1.01]
			4-ヒドロキシトルブタミド (n=18)	0.90 [0.84, 0.97]	0.93 [0.91, 0.96]
			カルボキシトルブタミド (n=18)	1.02 [0.96, 1.09]	0.98 [0.96, 0.99]
		デキストロ メトルファン 30 mg	デキストロメトルファン 未変化体 (n=18)	1.11 [0.95, 1.30]	1.10 [0.95, 1.28]
			デキストルファン (n=18)	0.92 [0.87, 0.96]	0.97 [0.93, 1.00]
		ミダゾラム 4 mg	ミダゾラム未変化体 (n=18)	1.08 [1.01, 1.15]	1.07 [1.00, 1.14]
			1-ヒドロキシミダゾラム (n=18)	1.08 [1.00, 1.17]	0.98 [0.91, 1.06]

単独投与時に対する併用投与時の血漿中本薬未変化体又は被併用薬の血漿中薬物動態パラメータの調整済み平均値の比とその90 %信頼区間

- a) 1日目にグリメピリド 1 mg を朝食 30 分前に単回経口投与、3～12 日目に本剤 200 mg を朝食 30 分前に経口投与、13 日目に本剤 200 mg 及びグリメピリド 1 mg を朝食 30 分前に単回経口投与とされ、2 日目は休薬期間とされた。
- b) 本薬の薬物動態に及ぼすメトホルミンの影響を確認するため、第 1 期及び第 2 期に本剤 100 mg を 1 日 1 回、又は本剤 100 mg を 1 日 1 回及びメトホルミン塩酸塩 1000 mg を 1 日 2 回（メトホルミン塩酸塩は 12 日目のみ朝 1 回投与）、それぞれ 12 日間経口投与とされ、各期の休薬期間は 9 日間とされた。また、メトホルミン塩酸塩の薬物動態に及ぼす本剤の影響を確認するため、第 1 期及び第 2 期にメトホルミン塩酸塩 1000 mg を 1 日 2 回、又は本剤 100 mg を 1 日 1 回及びメトホルミン塩酸塩 1000 mg を 1 日 2 回（メトホルミン塩酸塩は 12 日目のみ朝 1 回投与）、それぞれ 12 日間経口投与とされ、各期の休薬期間は 9 日間とされた。
- c) 1 日目に CYP 基質のカクテル（カフェイン、トルブタミド、デキストロメトルファン、ミダゾラム）を単回投与、4～13 日目に本剤 100 mg を 1 日 1 回経口投与、14 日目に本剤 100 mg 及び CYP 基質のカクテルを単回経口投与とされ、2 及び 3 日目は休薬期間とされた。

d) AUC_{0-24 h}

e) AUC_{0-tau}

(6) 薬力学試験

QT/QTc 評価試験 (5.3.3.1-5 : CPH-005 試験<■年■月～■月>)

外国人健康成人男女（目標症例 260 例）を対象に、本剤 200 mg 及び 800 mg 投与時の QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討するため、プラセボ及びモキシフロキサシンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験³³が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 200、800 mg 又はモキシフロキサシン 400 mg を食後 1.0～1.5 時間後に単回経口投与とされた。

³³ 陽性対象として設定したモキシフロキサシンは非盲検とされた。

総投与例数 260 例全例が安全性の解析対象集団とされ、そのうち 34 例³⁴を除く 226 例が薬力学的作用の解析集団、さらに 13 例³⁵を除く 213 例が薬物動態の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤 200 及び 800 mg を投与したときの血漿中本薬未変化体の C_{\max} （平均値±標準偏差）は 1001 ± 242 及び 5186 ± 1378 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ （平均値±標準偏差）は 12288 ± 1945 及び 52311 ± 9833 ng·h/mL、 CL/F （平均値±標準偏差）は 16.7 ± 2.75 及び 15.8 ± 2.82 L/h、 T_{\max} （中央値〔最小値、最大値〕）は 2.05 [1.02, 6.03] 及び 2.52 [1.02, 4.02] h であった。

薬力学的作用について、本剤 200 及び 800 mg を投与したときの投与 168 時間後における血漿中 DPP-4 活性阻害率 $E_{168\text{h}}$ （平均値±標準偏差）は 78.3 ± 8.59 及び 87.7 ± 3.23 % であった。

心電図について、QTcF 間隔のベースラインからの変化量（最小二乗平均）におけるプラセボ群との差（以下、「 $\Delta\Delta QTcF$ 」）の 90 % 信頼区間の上限の最大値は、本剤 200 mg 群では 5.85 msec（投与 6 時間後）、本剤 800 mg 群では 13.77 msec（投与 2 時間後）であり、本剤 800 mg 群で信頼区間の上限が 10 msec を上回った。モキシフロキサシン群では $\Delta\Delta QTcF$ の 90 % 信頼区間の下限が投与 2~6 時間ににおいて 5.57~7.51 msec であり、信頼区間の下限は 5 msec を上回った。

安全性について、有害事象はプラセボ群の 27/64 例に 51 件、本剤 200 mg 群の 35/66 例に 68 件、800 mg 群の 26/65 例に 47 件、モキシフロキサシン群の 35/65 例に 61 件認められ、そのうち副作用は、プラセボ群に 16/64 例（空腹 5 例、発疹、浮動性めまい、腹部不快感、血管拡張、口腔内潰瘍形成、ALT 増加、上腹部痛、下痢、浮動性めまい/空腹/頭痛、空腹/腹部不快感/頭痛、霧視/胸痛/味覚異常、各 1 例）、本剤 200 mg 群に 17/66 例（空腹 7 例、浮動性めまい 3 例、胸部不快感、頭痛、浮動性めまい/頭痛、便秘/頭痛、気道刺激症状/上気道感染、腹痛/頭痛、味覚異常/頭痛、各 1 例）、800 mg 群に 16/65 例（空腹 4 例、頭痛、浮動性めまい、味覚異常、各 2 例、嗜眠、空腹/背部痛、浮動性めまい/血管拡張、味覚異常/胸痛、味覚異常/ALT 増加/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加、嗜眠/空腹/頭痛、各 1 例）、モキシフロキサシン群に 20/65 例（空腹 5 例、頭痛 3 例、嗜眠、浮動性めまい、各 2 例、消化不良、鼻出血、紅斑、発疹、霧視、空腹/浮動性めまい、頭痛/嗜眠、嗜眠/歯肉出血/鼓脹、各 1 例）認められた。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。

(7) その他の検討

母集団薬物動態解析（5.3.3.5-1）

国内で実施された 3 試験（CCT-001、OCT-001 及び CPH-001 試験）から得られた 5132 ポイントの血漿中本薬未変化体濃度データを用いて、1 次吸収及び 1 次消失を含む 2-コンパートメントモデルを基本モデルとして、非線形混合効果モデルによる母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施され（ソフトウェア：NONMEM ver.7）、本薬未変化体の薬物動態に対する被験者固有の変動要因及び併用薬の影響が検討された。PPK 解析対象は、974 例（男性 678 例、女性 296 例）であり、各背景項目（平均値〔最小値、最大値〕）について、年齢は、58.2 [20, 89] 歳、体重は 67.3 [33.3, 124.6] kg、BMI は 25.1 [15.2, 43.9] kg/m²、乳酸脱水素酵素（以下、「LDH」）は 179.0 [97, 357] U/L、Cr は 109.5 [27, 399] mL/min 及び体表面積は 1.72 [1.1, 2.5] m² であった。

³⁴ 併用禁止薬投与により除外された（プラセボ群：6 例、本剤 200 mg 群：12 例、800 mg 群：5 例及びモキシフロキサシン群：11 例）。

³⁵ 薬物動態に関する検査、観察が不備で 1 時点以上の欠測又は不採用なデータがあるために除外された（プラセボ群：4 例、本剤 200 mg 群：2 例、800 mg 群：3 例及びモキシフロキサシン群：4 例）。なお、これらの被験者には、入院より投与 8 日後の検査終了までに脱落、中止した被験者（プラセボ群：2 例、本剤 800 mg 群：1 例及びモキシフロキサシン群：1 例）を含む。

構築した基本モデルによる各個体のパラメータ推定値（クリアランス（以下、「CL」）、中枢コンパートメント分布容積（以下、「V2」））に対する共変量として、患者背景項目（性別、年齢、体重、BMI、体表面積、Ccr、臨床検査値（ヘマトクリット、ヘモグロビン、ALT、AST、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ（以下、「 γ -GTP」）、アルカリホスファターゼ（ALP）、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、クレアチニン、尿素窒素（BUN）、クレアチニンキナーゼ（CK）、LDH））が変数増加法及び変数減少法により検討された。その結果、CL に対する共変量として Ccr 及び LDH 並びに V2 に対する共変量として体表面積が選択された。また、V2 に対する被験者の違い（2 型糖尿病患者又は健康成人）が共変量として選択された。

PPK 解析の結果、健康成人では 2 型糖尿病患者に比べて V2 が 17.1 %高いことが示された。また、Ccr が 30 mL/min から 100 mL/min に増加すると CL が 7.74 L/h から 14.74 L/h に増加し、LDH が 132 U/L から 235 U/L に増加すると CL が 16.40 L/h から 13.85 L/h に低下することが示された。さらに、体表面積 1.41 m² から 2.04 m² に増加すると V2 が 117.71 L から 225.49 L に増加することが示された。以上より、Ccr 及び体表面積の低下、又は LDH の増加により血漿中本薬未変化体濃度が上昇する傾向が示された。また、 α -GI 併用により本薬未変化体の非併用時に対する相対的バイオアベイラビリティが 24.9 %低下することが示された。

＜審査の概略＞

（1）本薬の薬物動態学的特徴について

機構は、本薬と本薬に構造が類似した ¹⁹DPP-4 阻害薬であるアログリップチン安息香酸塩（以下、「アログリップチン」）における薬物動態（吸収・分布・代謝・排泄）について臨床試験の成績を比較検討した上で、本薬の薬物動態学的な特徴を持続的な DPP-4 活性阻害作用及び血糖降下作用等と関連付けて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。吸収及び排泄について、第 I 相単回投与試験（本薬/CPH-001 試験及びアログリップチン/CPH-001（SYR-322）試験）で得られた本薬及びアログリップチンの薬物動態学的パラメータについて、投与 72 時間後までのデータより算出して比較した結果、本薬とアログリップチンの薬物動態学的パラメータに大きな違いはなかった。分布について、腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験（本薬/海外 101 試験及びアログリップチン/海外 006（SYR-322）試験）で得られた血漿タンパク非結合型の割合を比較した結果、大きな違いはみられず、いずれにおいても腎機能の低下に伴う影響は認められなかった。代謝について、本薬では、主な代謝物として N-脱メチル化により生成し薬理活性を有する代謝物 M-I が確認されたが、代謝物 M-I の AUC は本薬の 1 %未満であった。アログリップチンでは、主な代謝物として N-脱メチル化により生成し薬理活性を有する代謝物 M-I と N-アセチル化により生成し薬理活性を有さない代謝物 M-II が確認されたが、代謝物 M-I 及び M-II の AUC はそれぞれアログリップチンの 1 %未満及び 6 %未満であった。以上より、本薬及びアログリップチンは薬物動態学的に類似した特徴を有すると考える。

薬力学的作用及び血糖降下作用の関連性については、臨床推奨用量のアログリップチン投与 24 時間後（トラフ時点）と比較して、本薬の投与 7 日後（トラフ時点）の血漿中濃度は低かった³⁶が、それぞれのトラフ時点における DPP-4 活性阻害率及び空腹時血糖等の血糖降下作用に大きな違いがな

³⁶ 本薬 100 mg を週 1 回、12 週間反復投与したときの最終投与 7 日後の血漿中本薬未変化体濃度は 6.062 ng/mL、アログリップチン 25 mg を 1 日 1 回、12 週間反復投与したときの最終投与 1 日後の血漿中アログリップチン濃度は 25.0 ng/mL

かった³⁷。このことから、本薬はより低い血漿中濃度においても強力な DPP-4 活性阻害作用を有するため、投与 7 日後まで持続的な血糖降下作用を発揮するものと考える。

機構は、薬物動態、薬力学的作用及び血糖降下作用の関連性に関する申請者の説明は理解できるが、本剤の高用量間歇投与（本剤 100 mg の週 1 回投与）による血漿中本薬濃度の著しい上昇及び持続的な DPP-4 活性阻害作用による長期的な影響について、安全性の観点を含めて引き続き臨床の項で検討したいと考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞(6) 用法・用量について」及び「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞(3) 安全性について」の項を参照）。

(2) 腎機能障害者及び肝機能障害者における薬物動態について

1) 腎機能障害者について

機構は、海外 101 試験において、血漿中本薬未変化体濃度の曝露量は腎機能の障害の程度に応じて増加し、半減期は延長する傾向が認められたことについて、その要因を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の血漿中濃度推移は、腎機能の障害の程度が高いほど、本薬の消失が緩やかとなっている。また、Ccr と本薬の AUC_{0-tlqc} には相関関係がみられ、Ccr の低下に伴い、本薬の AUC_{0-tlqc} は増加する傾向がみられる。本薬はタンパク結合率が低く、ほとんど代謝を受けずに腎臓より主に未変化体として排泄される化合物であり、海外 101 試験における CL_r（平均値）は軽度、中等度及び高度腎機能障害者でそれぞれ 5.23、2.88 及び 1.30 L/h (5.3.3.3-1) と、腎機能の障害の程度に応じて低下している。一方、本薬の血漿中タンパク非結合型の割合の平均値は、各腎機能障害者で 74～76 %、背景項目を一致させた各健康成人で 76～79 % あり (5.3.3.3-1)、腎機能の低下に伴う影響はみられていない。

以上より、腎機能の障害の程度に応じた AUC の増加や T_{1/2} の延長は、腎機能の低下により腎臓からの本薬の排泄が遅延したことによるものと考えられる。

機構は、軽度腎機能障害者に本剤 100 mg 及び中等度腎機能障害者に本剤 50 mg を週 1 回 12 週間反復投与したときの曝露量を推定した結果、腎機能正常者とほぼ変わらない結果であったと申請者が説明していることから、高度腎機能障害者及び末期腎不全患者を対象に本剤 25、50 及び 100 mg を反復投与したときの曝露量の推定値を提示し、腎機能正常者と比較検討した上で、軽度、中等度、高度腎機能障害者及び末期腎不全患者に対する本剤投与時に必要な注意喚起の適切性を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 101 試験における高度腎機能障害者及び末期腎不全患者と、それらの腎機能障害者と背景項目を一致させた腎機能正常者の本剤単回投与時の本薬の血漿中濃度を、2-コンパートメントモデル（1 次吸収、1 次消失）により被験者ごとにあてはめ、推定した薬物動態学的パラメータをもとに、本剤 25、50、100 mg を週 1 回 12 週間反復投与したときの血漿中濃度推移を予測した。その結果、高度腎機能障害者及び末期腎不全患者へ本剤を週 1 回 12 週間反復投与することによりほぼ定常状態に達すると推定された。また、100 mg を反復投与したときの本薬の累積係数を検討した結果、腎機能正常者、高度腎機能障害者及び末期腎不全患者において、初回投与時（投与 168 時間後）に対する定常状態下（投与 12 週後）での AUC_{0-168 h} の比（平

³⁷ DPP-4 活性阻害率及び空腹時血糖変化量の平均値は、本薬 100 mg を週 1 回、12 週間反復投与したときの最終投与 7 日後に 78.1 % 及び -11.5 mg/dL、アログリブチン 25 mg を 1 日 1 回、12 週間反復投与したときの最終投与 1 日後に 81.3 % 及び -17.5 mg/dL

均値) は 1.03～1.05、1.21 及び 1.37、 C_{max} の比 (平均値) は 1.01、1.11 及び 1.25 であり、腎機能正常者に対して高度腎機能障害者及び末期腎不全患者においてやや高くなる傾向がみられた。

高度腎機能障害者及び末期腎不全患者に対して 50 又は 100 mg を 12 週間反復投与したときの AUC_{0-168h} は、いずれの場合においても腎機能正常者に 100 mg を反復投与したときと比較して高いが、高度腎機能障害者及び末期腎不全患者に対して 25 mg を 12 週間反復投与したときの AUC_{0-168h} は、腎機能正常者に 100 mg を反復投与したときと比較してそれぞれ 0.77 及び 0.94 倍であり、ほぼ健康成人と変わらないことが推定された。一方、高度腎機能障害者及び末期腎不全患者に対して 100 mg を 12 週間反復投与したときの C_{max} は、腎機能正常者と同程度であり、25 又は 50 mg を 12 週間反復投与したときの C_{max} は腎機能正常者に 100 mg を反復投与したときと比較して低くなつた。

海外 101 試験から検討した単回投与時及び反復投与時における薬物動態 (5.3.3.3-1) 、並びに国内臨床試験 (CCT-001、CCT-002、OCT-001 及び OCT-002 試験) における安全性に及ぼす腎機能障害の影響 (5.3.5.3-1) を踏まえて検討した結果、軽度腎機能障害者では、本剤の用法又は用量の調節は不要とし、中等度腎機能障害者では通常用量 (100 mg) の半量 (50 mg) としている。一方、高度腎機能障害者及び末期腎不全患者に対する投与実績がほとんどなく、また、本剤は経口血糖降下薬として世界初の週 1 回投与であり、かつ腎排泄型の薬剤であることを踏まえると、現時点ではこれらの患者集団に対しては禁忌とすることが適切と考える。

これらを踏まえ、添付文書 (案) 使用上の注意の「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項において、中等度腎機能障害患者では排泄の遅延により本薬の血中濃度が上昇すること、中等度腎機能障害患者では投与量を適宜減量し慎重に投与することを記載し、薬物動態の項において、本剤を腎機能障害患者に投与したときの薬物動態試験成績を記載し情報提供することで、適切な注意喚起を行う。また、腎機能障害の程度に応じて本薬の血中濃度が増加すること、これまでに実施した臨床試験において中等度腎機能障害患者は少ないとから、製造販売後臨床試験において中等度腎機能障害患者の安全性情報を収集する。

2) 肝機能障害者について

機構は、高度肝機能障害者における本剤投与時の薬物動態への影響及び安全性を説明した上で、高度肝機能障害者に対する本剤投与の注意喚起の必要性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。肝機能低下が薬物動態へ及ぼす影響要因として、CYP をはじめとする薬物代謝酵素量や血漿蛋白量の減少が挙げられる。一方、本剤 100 mg を健康成人に経口投与したときの未変化体及び代謝物 M-I の $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 6601.739 及び 21.8729 ng·h/mL、未変化体及び代謝物 M-I の累積尿中排泄率はそれぞれ 75.96 及び 0.26 % であり、本薬はほとんど代謝を受けずに主に未変化体として腎臓より排泄される (5.3.3.1-1)。また、タンパク結合率は 22.1～27.6 % であり (4.2.2.3-4)、ヒト血漿中でのタンパク結合率は低いことが明らかにされている。肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験 (海外 102 試験) の結果から、中等度肝機能障害者における未変化体の C_{max} 及び AUC は健康成人と比較して大きな違いではなく、肝機能低下による本薬の薬物動態への影響はみられていない。高度肝機能障害者における検討は実施していないが、これらのことから、本剤を高度肝機能障害者に投与した場合でも薬物動態はほとんど変動しないと推察される。また、本剤の単独療法及び併用療法において、肝機能障害の有無別による特定の有害事象に対するリスク増大の可能性は低いと考える。したがって、薬物動態への影響及び安全性の観点から

高度肝機能障害者においても用法又は用量の調整の必要はなく、高度肝機能障害患者を含む肝機能障害患者に対する本剤投与についての注意喚起は不要と考える。

機構は、腎機能障害者及び肝機能障害者への投与について、軽度腎機能障害患者では本剤の用法・用量の調節は不要とすること、中等度腎機能障害患者では通常用量の半量とすること、現時点では高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に対しては禁忌とすること並びに肝機能障害患者では本剤投与についての注意喚起が不要との申請者の回答は薬物動態の観点から了承するが、安全性の観点を含めて引き続き臨床の項で検討したいと考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞(7) 特別な患者集団について」の項を参照）。

(3) QT 間隔の延長について

申請者は、以下のように説明している。QT/QTc 評価試験において、200 mg 群では $\Delta\Delta QTcF$ の 90 % 信頼区間の上限の最大値が 10 msec を下回ったが、800 mg 群では 10 msec を上回った（投与 2 時間後）。200 及び 800 mg を投与したときの血漿中本薬未変化体の C_{max} （平均値±標準偏差）は 1001 ± 242 及び 5186 ± 1378 ng/mL、 T_{max} （中央値（最小値、最大値））は 2.05（1.02, 6.03）及び 2.52（1.02, 4.02）h であった。2 型糖尿病患者に本薬 100 mg を投与したときに予想される最大血漿中濃度を、国内で実施された 3 試験（CCT-001、OCT-001 及び CPH-001 試験）の PPK 解析から推定した。本薬の最大血漿中濃度を増大させる要因として考えられた低体表面積（以下、「BSA」）、低クリアチニンクリアランス、高 LDH の 2 型糖尿病患者（BSA の最小値 ($1.11 m^2$)、 Ccr の最小値 ($27 mL/min$) 及び LDH の最大値 (357 IU/L)）における最大血漿中濃度の推定値は 1134 ng/mL であった。また、QT/QTc 評価試験において、QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量を応答、本薬の血漿中濃度を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて、 $\Delta\Delta QTcF$ の 90 % 信頼区間の上限が 10 msec をわずかに下回る血漿中濃度を推定した。その結果、「本薬が QT/QTc 間隔へ影響を及ぼさないと推定される最大血漿中濃度」は 4363 ng/mL と推定された。「2 型糖尿病患者に 100 mg を投与したときに予想される最大血漿中濃度 (1134 ng/mL)」は、本薬が QT/QTc 間隔へ影響を及ぼさないと推定される最大血漿中濃度 (4363 ng/mL) の約 1/4 であった。また、「2 型糖尿病患者に 100 mg を投与したときに予想される最大血漿中濃度 (1134 ng/mL)」は、CPH-005 試験で QT/QTc 間隔延長が認められなかった 200 mg 群の C_{max} の平均値 (1001 ng/mL) と大きな違いがなかった。したがって、本剤 100 mg 投与時における QT/QTc 間隔延長及び催不整脈のリスクは低いものと考える。

機構は、申請者の説明を了承するが、QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈リスクについて、臨床の項で検討したいと考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞(3) 安全性について 4) QT/QTc 間隔延長に伴う催不整脈リスク」の項を参照）。

(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 2 型糖尿病患者を対象に実施された第 II 相用量設定試験（CCT-001 試験）、第 III 相検証試験（CCT-002 試験）、第 III 相単独長期投与又は併用長期投与試験（OCT-001 試験）及び第 III 相非盲検試験（OCT-002 試験）の成績が提出された。参考資料として海外で 2 型糖尿病患者

を対象に実施された第 II 相用量設定試験（海外 007 試験及び 006 試験）の成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。なお、HbA1c は特記しない限り JDS 値で表記されている。

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

日本人 2 型糖尿病患者³⁸（目標症例数 306 例、各群 51 例）を対象に、本剤の臨床用量を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、8 週間の観察期の後、プラセボ、本剤 12.5 mg、25 mg、50 mg、100 mg 又は 200 mg を、週 1 回朝食前に 12 週間経口投与とされた。

総投与例数 322 例のうち、重大な GCP 違反（口頭同意のみ）があった 200 mg 群 1 例を除く 321 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 が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例（11 例）における中止理由の内訳は、有害事象（プラセボ群 1 例、100 mg 群 1 例、200 mg 群 2 例）、有効性の欠如（プラセボ群 3 例）、自発的な中止（12.5 mg 群 1 例、25 mg 群 1 例）、治験実施計画書からの重大な逸脱（25 mg 群 1 例）又はその他³⁹（100 mg 群 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である観察期終了時から治療期終了時（投与 12 週時）までの HbA1c 変化量は表 15 のとおりであった。本剤の臨床用量を検討するため、各本剤群及びプラセボ群の比較を閉鎖検定手順に基づいて行った結果、すべての本剤群でプラセボ群と比較して有意な HbA1c の低下がみられた（共分散分析モデルを用いた対比検定、いずれも p<0.0001）。

表 15 観察期終了時から治療期終了時（投与 12 週時）までの HbA1c 変化量（FAS）

	プラセボ群	本剤				
		12.5 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	100 mg 群	200 mg 群
観察期終了時	7.74±0.937 (n=55)	7.78±0.889 (n=54)	7.59±0.770 (n=52)	7.67±0.852 (n=51)	8.00±0.956 (n=55)	7.44±0.764 (n=54)
治療期終了時 (投与 12 週時)	8.08±1.336 (n=55)	7.40±0.854 (n=54)	7.26±0.926 (n=51) ^{a)}	7.25±0.811 (n=51)	7.45±0.955 (n=55)	6.90±0.770 (n=54)
変化量 [95 %信頼区間] ^{b)}	0.34±0.067 [0.210, 0.474] (n=55)	-0.37±0.068 [-0.502, -0.236] (n=54)	-0.32±0.070 [-0.459, -0.184] (n=51)	-0.42±0.070 [-0.554, -0.280] (n=51)	-0.54±0.068 [-0.671, -0.404] (n=55)	-0.55±0.068 [-0.689, -0.420] (n=54)
p 値 ^{c)}	—	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001

単位：%、平均値±標準偏差、変化量は調整済み平均値±標準誤差

a) 利用可能な治療期終了時のデータが欠測していた 1 例が除外された。

b) 治療期終了時の HbA1c 変化量を応答、投与群及び観察期終了時の HbA1c を共変量とした共分散分析モデル

c) プラセボ群との対比検定、高用量群からの閉鎖検定手順による多重性の調整、有意水準両側 5 %

主な副次評価項目の結果については表 16 のとおりであった。

³⁸ 主な選択基準：20歳以上の2型糖尿病患者で、対照観察期開始時（無作為化前8週）の4週間以上前から、一定の食事療法、運動療法（実施している場合）を実施しており、対照観察期開始後4週（無作為化前4週）でのHbA1cが6.5 %以上10.0 %未満、かつ対照観察期開始時及び対照観察期開始後4週のHbA1cの差が、対照観察期開始時のHbA1cの10.0 %以内の患者

³⁹ 被験者のスケジュールが合わず来院が困難になったため

表 16 主な副次評価項目の結果 (FAS)

		プラセボ群	本剤				
			12.5 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	100 mg 群	200 mg 群
空腹時血糖 (mg/dL)	観察期終了時	163.8±40.00 (n=55)	162.2±31.34 (n=54)	162.6±28.66 (n=52)	165.7±37.47 (n=51)	170.0±37.27 (n=55)	158.3±32.35 (n=54)
	治療期終了時 (投与 12 週時)	173.6±46.26 (n=55)	156.8±33.46 (n=54)	152.1±25.55 (n=51)	158.0±40.32 (n=51)	158.5±34.85 (n=55)	145.9±30.78 (n=54)
	変化量	9.8±20.70 (n=55)	-5.4±15.10 (n=54)	-10.5±19.65 (n=51)	-7.6±33.59 (n=51)	-11.5±22.63 (n=55)	-12.4±20.22 (n=54)
食後血糖 2 時間値 (mg/dL)	観察期終了時	258.6±61.57 (n=55)	252.9±53.94 (n=54)	241.3±54.23 (n=52)	256.8±60.19 (n=51)	269.9±54.71 (n=55)	243.7±53.72 (n=54)
	治療期終了時 (投与 12 週時)	268.3±73.08 (n=53)	230.6±55.10 (n=53)	214.3±51.38 (n=49)	237.7±53.25 (n=51)	238.02±59.57 (n=54)	205.9±48.13 (n=53)
	変化量	16.0±48.57 (n=53)	-23.1±30.43 (n=53)	-25.7±37.18 (n=49)	-19.1±49.25 (n=51)	-32.4±36.61 (n=54)	-37.5±31.69 (n=53)
治療期終了時ににおける HbA1c 6.5 % 未満達成割合		0.0 (0/55)	5.6 (3/54)	21.6 (11/51)	11.8 (6/51)	12.7 (7/55)	33.3 (18/54)

平均値±標準偏差、被験者割合% (達成例数/評価例数)

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群、12.5 mg 群、25 mg 群、50 mg 群、100 mg 群及び 200 mg 群（以下同順）でそれぞれ 43.6 % (24/55 例)、37.0 % (20/54 例)、40.4 % (21/52 例)、39.2 % (20/51 例)、50.9 % (28/55 例) 及び 50.0 % (27/54 例) であった。また、副作用の発現割合はそれぞれ 3.6 % (2/55 例)、7.4 % (4/54 例)、9.6 % (5/52 例)、11.8 % (6/51 例)、9.1 % (5/55 例) 及び 5.6 % (3/54 例) であった。いずれかの投与群で発現割合が 3 %超の有害事象は、表 17 のとおりであった。

表 17 いづれかの投与群で発現割合が 3 %超の有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象名	プラセボ群 (n=55)	本剤				
		12.5 mg 群 (n=54)	25 mg 群 (n=52)	50 mg 群 (n=51)	100 mg 群 (n=55)	200 mg 群 (n=54)
すべての事象	43.6 (24)	37.0 (20)	40.4 (21)	39.2 (20)	50.9 (28)	50.0 (27)
鼻咽頭炎	20.0 (11)	11.1 (6)	19.2 (10)	17.6 (9)	20.0 (11)	22.2 (12)
便秘	1.8 (1)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.6 (3)
胃腸炎	3.6 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.7 (2)
結膜炎	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.7 (2)
下痢	0.0 (0)	0.0 (0)	3.8 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (1)
背部痛	3.6 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.9 (2)	0.0 (0)	1.9 (1)
腹部不快感	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	3.6 (2)	1.9 (1)
湿疹	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.6 (2)	1.9 (1)
頸動脈硬化症	0.0 (0)	1.9 (1)	1.9 (1)	3.9 (2)	1.8 (1)	0.0 (0)
咽頭炎	1.8 (1)	1.9 (1)	3.8 (2)	2.0 (1)	1.8 (1)	0.0 (0)
動脈硬化症	0.0 (0)	3.7 (2)	1.9 (1)	2.0 (1)	1.8 (1)	0.0 (0)
上気道の炎症	0.0 (0)	3.7 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.8 (1)	0.0 (0)
膀胱炎	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.9 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
不眠症	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.9 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
転倒	3.6 (2)	1.9 (1)	0.0 (0)	2.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
関節痛	0.0 (0)	3.7 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
血中トリグリセリド増加	5.5 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.13.0

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、50 mg 群の 1 例（腸炎）及び 200 mg 群の 1 例（糖尿病性壊疽）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プラセボ群の 1 例（糖尿病）、100 mg 群の 1 例（中毒性皮疹）及び 200 mg 群の 2 例（糖尿病性壊疽、湿疹）に認められ、100 mg 群の中毒性皮疹は副作用と判断された。

低血糖症は認められなかった。

バイタルサインについて、高血圧が 12.5 mg 群、25 mg 群及び 50 mg 群で各 1 例、血圧上昇が 12.5 mg 群で 1 例に認められ、12.5 mg 群の血圧上昇 1 例以外は副作用と判断されたが、いずれも軽度であった。12 誘導心電図所見について、T 波逆転がプラセボ群で 1 例、心室性期外収縮が 12.5 mg 群及び 25 mg 群で各 1 例、上室性頻脈が 25 mg 群で 1 例、心房細動が 50 mg 群で 1 例に認められ、いずれも副作用と判断されたが重症度は軽度であった。

(2) 第 III 相試験

1) 第 III 相検証試験 (5.3.5.1-4:CCT-002 試験<■年■月～■年■月>)

日本人 2 型糖尿病患者⁴⁰（目標症例数 240 例、プラセボ群 48 例、本剤 100 mg 群 96 例、アログリプチン 25 mg 群⁴¹96 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及び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。プラセボ群は参考対照群とされた。

用法・用量は、8 週間の観察期の後、本剤 100 mg 又は本剤 100 mg プラセボを週 1 回朝食前に経口投与、及びアログリプチン 25 mg 又はアログリプチン 25 mg プラセボを 1 日 1 回朝食前に経口投与とされた。投与期間は 24 週間とされた。

総投与例数 245 例のうち、本剤群及びプラセボ群の各 1 例は同一被験者であり、重複登録であったことから、本剤群及びプラセボ群の各 1 例を除く 243 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。治験中止例は 16 例で、中止理由の内訳は、Pretreatment event⁴²（以下、「PTE」）又は有害事象 8 例（プラセボ群 1 例、本剤群 6 例、アログリプチン群 1 例）、自発的な中止 3 例（プラセボ群 1 例、本剤群 2 例）、有効性の欠如 4 例（プラセボ群 3 例、本剤群 1 例）、追跡不能 1 例（アログリプチン群 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である観察期終了時から治療期終了時（投与 24 週時）までの HbA1c 変化量は表 18 のとおりであった。治療期終了時の HbA1c 変化量の群間差（本剤群-アログリプチン群）の調整済み平均値 [両側 95 % 信頼区間] は 0.11 [-0.053, 0.282] % であり、両側 95 % 信頼区間の上側信頼限界が事前に設定した非劣性の許容限界値である 0.40 % を下回ったことから、本剤群のアログリプチン群に対する非劣性が示された。

表 18 観察期終了時から治療期終了時（投与 24 週時）までの HbA1c 変化量 (FAS)

	プラセボ群 (n=50)	本剤群 (n=101)	アログリプチン群 (n=92)
観察期終了時	7.31±0.766	7.33±0.845	7.47±0.856
治療期終了時（投与 24 週時）	7.55±0.924	7.01±0.876	7.01±0.949
変化量 [95 % 信頼区間]	0.24±0.523 [0.090, 0.386] ^{a)}	-0.33±0.059 [-0.449, -0.218]	-0.45±0.061 [-0.569, -0.327]
本剤群とアログリプチン群の群間差 ^{b)} [95 % 信頼区間]	—	0.11 [-0.053, 0.282]	—
プラセボ群との群間差 ^{b)} [95 % 信頼区間]	—	-0.56 [-0.753, -0.367]	-0.70 [-0.905, -0.493]

単位：%、平均値±標準偏差、変化量は調整済み平均値±標準誤差、—：該当せず

a) 平均値±標準偏差

b) 治療期終了時の HbA1c 変化量を応答、投与群及び対照観察期終了時の HbA1c を共変量とした共分散分析モデル

主な副次評価項目の結果については表 19 のとおりであった。

⁴⁰ 主な選択基準：観察期開始時（無作為化8週前）の4週前から観察期終了時まで一定の食事療法、運動療法（実施している場合）を実施している20歳以上の2型糖尿病患者で、観察期開始4週後（無作為化前4週）のHbA1cが6.5 %以上10.0 %未満、かつ観察期開始時及び観察期開始4週後のHbA1cの差が観察期開始時のHbA1cの10.0 %以内の患者

⁴¹ アログリプチン安息香酸塩をアログリプチンとして 25 mg 投与

⁴² 同意取得後から治験薬投与開始までに生じた好ましくない医療上の事象

表 19 主な副次評価項目の結果 (FAS)

		プラセボ群	本剤群	アログリプチン群
空腹時血糖 (mg/dL)	観察期終了時	167.4±38.92 (n=50)	157.3±30.19 (n=101)	165.9±41.25 (n=92)
	治療期終了時(投与 24 週時)	161.9±31.01 (n=50)	150.9±27.95 (n=101)	151.0±34.86 (n=92)
	変化量	-5.5±30.92 (n=50)	-6.4±21.20 (n=101)	-14.9±27.04 (n=92)
食後血糖 2 時間値 (mg/dL)	観察期終了時	242.4±53.43 (n=50)	239.7±50.91 (n=101)	251.4±58.13 (n=92)
	治療期終了時(投与 24 週時)	238.3±55.03 (n=46)	222.9±51.21 (n=97)	221.8±61.54 (n=90)
	変化量	-2.2±42.06 (n=46)	-17.2±47.65 (n=97)	-29.2±42.24 (n=90)
治療期終了時における HbA1c 6.5 %未満達成割合		10.0 (5/50)	26.7 (27/101)	32.6 (30/92)
平均値±標準偏差 (例数)、被験者割合% (達成例数/評価例数)				

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 64.0 % (32/50 例)、本剤群 66.3 % (67/101 例)、アログリプチン群 62.0 % (57/92 例) であった。副作用の発現割合はプラセボ群 6.0 % (3/50 例)、本剤群 5.0 % (5/101 例)、アログリプチン群 7.6 % (7/92 例) であった。いずれかの投与群で発現割合が 3 %超の有害事象は、表 20 のとおりであった。

表 20 いずれかの投与群で発現割合が 3 %超の有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象名	プラセボ群 (n=50)	本剤群 (n=101)	アログリプチン 25 mg 群 (n=92)
すべての事象	64.0 (32)	66.3 (67)	62.0 (57)
鼻咽頭炎	18.0 (9)	22.8 (23)	20.7 (19)
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	6.0 (3)	5.9 (6)	6.5 (6)
背部痛	0.0 (0)	4.0 (4)	2.2 (2)
関節痛	2.0 (1)	4.0 (4)	1.1 (1)
インフルエンザ	0.0 (0)	4.0 (4)	1.1 (1)
血中トリグリセリド増加	4.0 (2)	2.0 (2)	3.3 (3)
下痢	2.0 (1)	2.0 (2)	3.3 (3)
発疹	0.0 (0)	2.0 (2)	3.3 (3)
脂質異常症	4.0 (2)	2.0 (2)	0.0 (0)
転倒	2.0 (1)	1.0 (1)	4.3 (4)
リバーゼ増加	0.0 (0)	1.0 (1)	3.3 (3)
便秘	4.0 (2)	1.0 (1)	2.2 (2)
上気道の炎症	6.0 (3)	1.0 (1)	1.1 (1)
挫傷	2.0 (1)	0.0 (0)	3.3 (3)
気管支炎	4.0 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.16.0

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群に 1 例 (くも膜下出血)、本剤群に 4 例 (急性腎不全、前立腺癌、結腸癌/大腸ポリープ、不安定狭心症) 及びアログリプチン群に 2 例 (椎間板突出、脳梗塞) 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、プラセボ群に 1 例 (くも膜下出血)、本剤群に 6 例 (脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、発疹、急性腎不全、前立腺癌、結腸癌、不安定狭心症) 及びアログリプチン群に 1 例 (脳梗塞) 認められ、本剤群の発疹は副作用と判断された。

低血糖症はアログリプチン群に 1 例認められ、副作用と判断されたが、重症度は軽度であった。バイタルサインについて、高血圧がプラセボ群に 1 例、本剤群に 2 例及びアログリプチン群に 1 例、血圧上昇が本剤群及びアログリプチン群に各 1 例認められたが、重症度はいずれも軽度であった。プラセボ群の高血圧 1 例は副作用と判断された。12 誘導心電図所見について、心房細動がア

ログリップチン群に 1 例及び心室性期外収縮が本剤群に 1 例認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2) 第 III 相単独長期投与又は併用長期投与試験 (5.3.5.2-1:OCT-001 試験<■年■月～■年■月>)

食事・運動療法又は食事・運動療法に加え既存の経口血糖降下薬のいずれか 1 剤で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者⁴³（目標症例数 622 例：単独療法群 227 例、SU 併用群 143 例、グリニド併用群、α-GI 併用群、BG 併用群及び TZD 併用群、各 63 例）を対象に、本剤の単独長期投与時及び併用長期投与時の安全性及び有効性を検討するために、非盲検非対照長期投与試験が実施された。

用法・用量は、2 週間の観察期の後、本剤 100 mg を週 1 回朝食前に 52 週間経口投与とされた。

総投与例数 680 例（単独療法群 248 例、SU 併用群 158 例、グリニド併用群 67 例、α-GI 併用群 65 例、BG 併用群 70 例及び TZD 併用群 72 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 79 例で、中止理由の内訳は PTE 又は有害事象 40 例（単独療法群 9 例、SU 併用群 10 例、グリニド併用群 5 例、α-GI 併用群 6 例、BG 併用群 5 例及び TZD 併用群 5 例）、自発的な中止 13 例（単独療法群 4 例、SU 併用群 3 例、α-GI 併用群 3 例、BG 併用群 1 例及び TZD 併用群 2 例）、有効性の欠如 24 例（単独療法群 5 例、SU 併用群 6 例、グリニド併用群 6 例、α-GI 併用群 1 例、BG 併用群 4 例及び TZD 併用群 2 例）、その他 2 例（BG 併用群 2 例）であった。

有効性について、評価項目とされた HbA1c の測定値及び変化量は、表 21 のとおりであり、HbA1c の変化量の推移は図 1 のとおりであった。

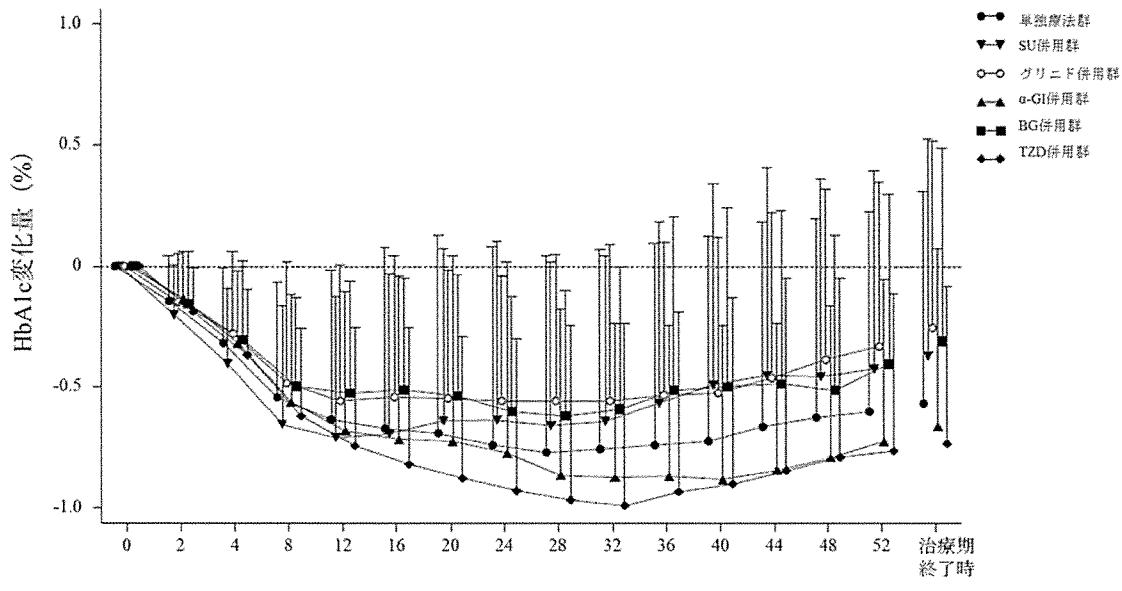
表 21 HbA1c の測定値及び変化量 (FAS)

	単独療法群 (n=248)	SU 併用群 (n=158)	グリニド併用群 (n=67)	α-GI 併用群 (n=65)	BG 併用群 (n=70)	TZD 併用群 (n=72)
観察期終了時	7.47±0.869	7.69±0.836	7.47±0.778	7.67±0.971	7.42±0.939	7.51±0.951
治療期終了時（投与 52 週時）	6.90±0.937	7.32±1.092	7.21±1.158 ^{a)}	7.00±0.968	7.11±1.340	6.78±0.913
変化量	-0.57±0.878	-0.37±0.897	-0.26±0.777 ^{a)}	-0.66±0.736	-0.31±0.802	-0.73±0.649

単位：%、平均値±標準偏差

a) n=66

⁴³ 主な選択基準：観察期開始時（治験薬投与開始2週前）のHbA1cが6.5%以上10.0%未満、観察期開始時の10週前から治験薬投与開始時まで一定の食事療法、運動療法（実施している場合）で治療中の20歳以上の2型糖尿病患者。併用例については、観察期開始時の10週前から（TZD併用の場合は観察期開始時の14週前から）治験薬投与開始時まで、既存の経口血糖降下薬を一定の用法・用量で使用している患者



	週															
	248	248	246	245	244	243	242	238	237	236	235	233	232	231	230	248
単独療法群	158	157	154	154	152	151	150	150	149	149	147	146	144	140	139	158
SU併用群	67	66	66	66	65	65	64	64	61	59	58	56	57	57	56	66
グリニド併用群	65	65	64	63	62	62	62	62	60	60	58	57	56	55	55	65
α-GI併用群	70	70	68	66	65	64	62	62	61	60	60	60	60	59	58	70
BG併用群	72	72	72	72	71	70	69	69	69	69	67	66	64	63	72	
TZD併用群																

図 1 HbA1c の変化量の推移（平均値+標準偏差）(FAS)

その他の有効性評価項目の結果は、表 22 のとおりであった。

表 22 その他の有効性評価項目の結果 (FAS)

		単独療法群 (n=248)	SU併用群 (n=158)	グリニド併用群 (n=67)	α-GI併用群 (n=65)	BG併用群 (n=70)	TZD併用群 (n=72)
空腹時血糖 (mg/dL)	観察期終了時	160.5±35.56	168.5±33.07	173.1±33.64	170.4±37.74	157.8±36.13	157.8±34.92
	治療期終了時 (投与 52 週時)	150.6±33.39	167.6±41.52	167.7±42.21 ^{a)}	156.9±35.92	155.4±39.00	147.2±32.11
	変化量	-10.0±31.17	-0.8±35.53	-4.8±33.38 ^{a)}	-13.5±31.39	-2.4±29.32	-10.6±22.65
治療期終了時における HbA1c 6.5 %未満達成割合		36.3 (90/248)	20.3 (32/158)	25.8 (17/66)	35.4 (23/65)	38.6 (27/70)	44.4 (32/72)

平均値±標準偏差、被験者割合% (達成例数/評価例数)

a) n=66

安全性について、有害事象の発現割合は単独療法群 79.8 % (198/248 例) 、 SU 併用群 87.3 % (138/158 例) 、 グリニド併用群 77.6 % (52/67 例) 、 α-GI 併用群 81.5 % (53/65 例) 、 BG 併用群 64.3 % (45/70 例) 及び TZD 併用群 84.7 % (61/72 例) であった。副作用の発現割合は、単独療法群 15.7 % (39/248 例) 、 SU 併用群 10.8 % (17/158 例) 、 グリニド併用群 11.9 % (8/67 例) 、 α-GI 併用群 6.2 % (4/65 例) 、 BG 併用群 11.4 % (8/70 例) 及び TZD 併用群 13.9 % (10/72 例) であった。いずれかの投与群で発現割合が 3 %超の有害事象は表 23 のとおりであった。

表23 いざれかの投与群で発現割合が3%超の有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	単独療法群 (n=248)	SU併用群 (n=158)	グリニド併用群 (n=67)	α -GI併用群 (n=65)	BG併用群 (n=70)	TZD併用群 (n=72)
すべての事象	79.8 (198)	87.3 (138)	77.6 (52)	81.5 (53)	64.3 (45)	84.7 (61)
鼻咽頭炎	28.2 (70)	27.8 (44)	23.9 (16)	44.6 (29)	22.9 (16)	30.6 (22)
上気道の炎症	8.9 (22)	14.6 (23)	4.5 (3)	6.2 (4)	4.3 (3)	8.3 (6)
背部痛	6.9 (17)	3.8 (6)	6.0 (4)	3.1 (2)	5.7 (4)	5.6 (4)
挫傷	6.0 (15)	5.1 (8)	9.0 (6)	3.1 (2)	1.4 (1)	2.8 (2)
気管支炎	5.6 (14)	5.7 (9)	3.0 (2)	3.1 (2)	1.4 (1)	0.0 (0)
転倒	5.2 (13)	5.1 (8)	9.0 (6)	0.0 (0)	1.4 (1)	6.9 (5)
インフルエンザ	4.4 (11)	4.4 (7)	3.0 (2)	3.1 (2)	1.4 (1)	1.4 (1)
頭痛	4.0 (10)	0.0 (0)	3.0 (2)	1.5 (1)	1.4 (1)	1.4 (1)
血中CPK増加	3.6 (9)	6.3 (10)	7.5 (5)	7.7 (5)	0.0 (0)	12.5 (9)
齶歯	3.6 (9)	3.2 (5)	3.0 (2)	3.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
便秘	3.2 (8)	2.5 (4)	11.9 (8)	4.6 (3)	0.0 (0)	1.4 (1)
下痢	3.2 (8)	1.9 (3)	4.5 (3)	1.5 (1)	0.0 (0)	2.8 (2)
アミラーゼ増加	3.2 (8)	1.3 (2)	1.5 (1)	3.1 (2)	2.9 (2)	0.0 (0)
湿疹	3.2 (8)	5.1 (8)	7.5 (5)	0.0 (0)	2.9 (2)	2.8 (2)
高血圧	3.2 (8)	1.9 (3)	3.0 (2)	3.1 (2)	1.4 (1)	6.9 (5)
咽頭炎	3.2 (8)	3.2 (5)	10.4 (7)	3.1 (2)	1.4 (1)	2.8 (2)
関節痛	2.8 (7)	5.1 (8)	4.5 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.2 (3)
リバーゼ増加	2.8 (7)	2.5 (4)	3.0 (2)	1.5 (1)	5.7 (4)	2.8 (2)
筋肉痛	2.4 (6)	3.2 (5)	1.5 (1)	6.2 (4)	0.0 (0)	5.6 (4)
胃炎	2.4 (6)	3.8 (6)	1.5 (1)	1.5 (1)	1.4 (1)	1.4 (1)
歯周炎	2.4 (6)	0.6 (1)	4.5 (3)	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
胃腸炎	2.0 (5)	3.2 (5)	3.0 (2)	0.0 (0)	1.4 (1)	2.8 (2)
アレルギー性鼻炎	1.6 (4)	0.6 (1)	1.5 (1)	3.1 (2)	1.4 (1)	0.0 (0)
節足動物刺傷	1.6 (4)	0.6 (1)	1.5 (1)	3.1 (2)	1.4 (1)	1.4 (1)
白内障	1.6 (4)	0.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.2 (3)
不眠症	1.6 (4)	0.0 (0)	1.5 (1)	4.6 (3)	0.0 (0)	2.8 (2)
腹痛	1.2 (3)	0.6 (1)	1.5 (1)	3.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
膀胱炎	1.2 (3)	3.2 (5)	1.5 (1)	1.5 (1)	0.0 (0)	1.4 (1)
血中トリグリセリド増加	1.2 (3)	3.8 (6)	1.5 (1)	1.5 (1)	1.4 (1)	0.0 (0)
尿中血陽性	1.2 (3)	1.3 (2)	3.0 (2)	3.1 (2)	0.0 (0)	2.8 (2)
γ -GTP増加	1.2 (3)	1.9 (3)	1.5 (1)	3.1 (2)	0.0 (0)	1.4 (1)
四肢痛	1.2 (3)	3.8 (6)	1.5 (1)	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
倦怠感	0.8 (2)	0.6 (1)	3.0 (2)	3.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
擦過傷	0.8 (2)	1.3 (2)	4.5 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.4 (1)
変形性関節症	0.8 (2)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	1.4 (1)	4.2 (3)
変形性脊椎症	0.8 (2)	0.0 (0)	4.5 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.8 (2)
帶状疱疹	0.4 (1)	0.0 (0)	3.0 (2)	3.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
ALT増加	0.4 (1)	2.5 (4)	3.0 (2)	0.0 (0)	1.4 (1)	4.2 (3)
AST増加	0.4 (1)	1.9 (3)	1.5 (1)	0.0 (0)	1.4 (1)	4.2 (3)
酵素增加	0.4 (1)	0.6 (1)	0.0 (0)	3.1 (2)	1.4 (1)	0.0 (0)
低血糖症	0.4 (1)	4.4 (7)	1.5 (1)	1.5 (1)	1.4 (1)	1.4 (1)
脂質異常症	0.4 (1)	0.6 (1)	4.5 (3)	1.5 (1)	0.0 (0)	1.4 (1)
腹部不快感	0.0 (0)	2.5 (4)	4.5 (3)	1.5 (1)	1.4 (1)	0.0 (0)
酵素異常	0.0 (0)	0.6 (1)	0.0 (0)	3.1 (2)	0.0 (0)	1.4 (1)
凍瘡	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
第7脳神経麻痺	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.16.0

CPK : クレアチンホスホキナーゼ、ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、GTP : グルタミルトランスフェラーゼ、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、単独療法群の9例（脳梗塞2例、一過性脳虚血発作、肺炎、尿管結石、単径ヘルニア、尿路結石、大腸ポリープ、胃腸炎、各1例）、SU併用群の11例（黄斑円孔、大腸腺腫、狭心症、胃腸管腺腫、急性腎孟腎炎、アレルギー性胞隔炎、複雑骨折、身体疾患による精神障害、脳梗塞、心筋虚血/蜂巣炎、急性胆囊炎）、グリニド併用群の5例（イレウス/結腸癌、冠動脈狭窄、急性心筋梗塞、細気管支炎、肋骨骨折/橈骨骨折）、 α -GI併用群の3例（脛骨骨折、腎孟腎炎、肺炎）、BG併用群の1例（胆囊炎1例）及びTZD併用群の4例

(背部痛、結腸癌、膀胱癌/動脈奇形、肺炎/胆石症/創合併症)に認められた。そのうち、グリニド併用群のイレウス、BG併用群の胆嚢炎及びTZD併用群の膀胱癌は副作用と判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、単独療法群の9例（肺炎、リバーゼ増加、脳梗塞、酵素増加、湿疹、血中ブドウ糖増加/口渴、発疹、蜂巣炎/皮膚潰瘍、全身性そう痒症/紅斑/丘疹）、SU併用群の9例（大腸腺腫、低血糖症、狭心症、急性腎孟腎炎、複雑骨折、身体疾患による精神障害、脳梗塞、蜂巣炎、アミラーゼ増加）、グリニド併用群の5例（腸閉塞、イレウス、湿疹、急性心筋梗塞、細気管支炎）、 α -GI併用群の5例（脛骨骨折、筋痙攣、肝機能検査異常、肺炎、第7脳神経麻痺）、BG併用群の5例（胆嚢炎、酵素増加、湿疹、形質細胞性骨髄腫、多発性関節炎）及びTZD併用群の5例（AST増加/ALT増加、結腸癌、血精液症/糖尿病性ニューロパチー、膀胱癌、肺炎/胆石症）に認められた。そのうち単独療法群の7例（リバーゼ増加、酵素増加、湿疹、血中ブドウ糖増加/口渴、発疹、蜂巣炎/皮膚潰瘍、全身性そう痒症/紅斑/丘疹）、SU併用群の1例（低血糖症）、グリニド併用群の3例（腸閉塞、イレウス、湿疹）、 α -GI併用群の1例（筋痙攣）、BG併用群の4例（胆嚢炎、湿疹、形質細胞性骨髄腫、多発性関節炎）及びTZD併用群の2例（血精液症、膀胱癌）は副作用と判断された。

低血糖症の発現割合は、単独療法群0.4%（1/248例）、SU併用群4.4%（7/158例）、グリニド併用群1.5%（1/67例）、 α -GI併用群1.5%（1/65例）、BG併用群1.4%（1/70例）及びTZD併用群1.4%（1/72例）であったが、重症度はいずれも軽度であった。SU併用群の2例及び α -GI併用群の1例以外は副作用と判断された。

バイタルサインに関連した有害事象について、高血圧の発現割合は単独療法群3.2%（8/248例）、SU併用群1.9%（3/158例）、グリニド併用群3.0%（2/67例）、 α -GI併用群3.1%（2/65例）、BG併用群1.4%（1/70例）及びTZD併用群6.9%（5/72例）であった。血圧上昇の発現割合は単独療法群1.2%（3/248例）、SU併用群0.6%（1/158例）、グリニド併用群3.0%（2/67例）及びTZD併用群1.4%（1/72例）であり、起立性低血圧が単独療法群、TZD併用群で各1例並びに血圧低下及び血圧変動が単独療法群で各1例に認められたが、重症度はいずれも軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。12誘導心電図所見に関連した有害事象については、単独療法群で右脚ブロック、SU併用群で心室性期外収縮、 α -GI併用群で上室性期外収縮、BG併用群で心房細動及びTZD併用群で心房細動が各1例に発現したが、重症度はいずれも軽度であった。

3) 第III相非盲検試験（5.3.5.2-2:OCT-002試験<■年■月～■年■月>）

DPP-4阻害薬（シタグリップチルリン酸塩水和物⁴⁴⁾1日1回投与で治療中の日本人2型糖尿病患者⁴⁵（目標症例数14例）を対象に、本剤100mg週1回投与に変更した時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、シタグリップチルリン50mg1日1回投与から、本剤100mgを週1回朝食前投与に切り替え12週間経口投与とされた。

総投与例数14例全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。中止例はなかった。

⁴⁴ シタグリップチルリン酸塩水和物をシタグリップチルリンとして50mg投与

⁴⁵ 主な選択基準：観察期開始時（治験薬投与日の2週前）のHbA1cが5.8%以上8.0%未満で、観察期開始時の10週前から治験薬投与時まで一定の食事療法、運動療法（実施している場合）を実施しており、シタグリップチルリン50mgの1日1回投与で治療中の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食事負荷試験における血糖値の測定値及び変化量は表24 のとおりであり、本剤へ切り替え後において、各評価時点の食前及び食後の血糖値に大きな変動はみられなかった。

表24 食事負荷試験における血糖値の測定値及び変化量 (FAS)

	ベースライン値 ^{a)} (n=14)	ベースラインから 本剤初回投与日 までの変化量 (n=14)	ベースラインから 本剤投与 2 日後 までの変化量 (n=14)	ベースラインから 本剤投与 3 日後 までの変化量 (n=14)	ベースラインから 本剤投与 7 日後 までの変化量 (n=14)
朝食前	140.9±23.70 [127.18, 154.54]	-0.4±6.71 [-4.23, 3.52]	-6.2±5.42 [-9.35, -3.08]	-3.0±7.98 [-7.61, 1.61]	-1.7±13.21 [-9.34, 5.91]
朝食開始 2 時間後	202.1±38.30 [179.96, 224.18]	-4.4±17.88 [-14.75, 5.89]	-1.6±30.78 [-19.41, 16.13]	7.0±31.93 [-11.43, 25.43]	-8.7±25.38 [-23.37, 5.94]

単位 : mg/dL、上段 : 平均値±標準偏差、下段 : [両側 95 %信頼区間]

a) 治験薬初回投与の前日にシタグリプチン 50 mg を投与した時の食事負荷試験の測定値

その他の有効性評価項目について、FAS における治療期終了時（投与 12 週時）の本剤初回投与日からの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は 0.04±0.359 %であり、空腹時血糖変化量（平均値±標準偏差）は -1.6±13.93 mg/dL であった。

安全性について、有害事象は 6/14 例に 10 件（咽頭炎/血中クレアチニンホスホキナーゼ増加、副鼻腔炎、リパーゼ増加、尿中蛋白陽性/歯周炎、変形性脊椎症/眼乾燥、糖尿病性腎症/尿中血陽性）認められ、そのうち、1/14 例に 1 件（リパーゼ増加）は副作用とされた。

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置づけ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。本剤は週 1 回投与であり、既存の経口血糖降下薬と比べて服薬回数が少ないことから服薬アドヒアランスの向上が期待できる。2 型糖尿病患者に対する新たな治療選択肢となり、特に本剤単独療法で治療を開始する患者、認知症患者等の服薬時のサポート体制を必要とする患者において、本剤の有用性が高いと考えられる。

機構は、週 1 回投与である本剤の有効性は示され（「(2) 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能（「(3) 安全性について」の項を参照）と考える。したがって、機構は、安全性に係る注意喚起（「(3) 安全性について」の項を参照）、製造販売後調査における情報収集（「(8) 製造販売後の検討事項について」の項を参照）及び適正使用に係る方策（「(4) 適正使用に係る方策について」の項を参照）が適切になされることを前提とすれば、2 型糖尿病治療の選択肢の一つになると考える。

(2) 有効性について

1) 単独療法の有効性について

機構は、以下のように考える。第 III 相検証試験（CCT-002 試験）の非劣性の許容限界値については、米国食品医薬品局のドラフトガイダンス⁴⁶では、2 型糖尿病患者を対象とした試験において、

⁴⁶ Guidance for Industry, Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention (DRAFT GUIDANCE), FDA, 2008

HbA1c を主要評価項目とする場合、非劣性の許容限界値を 0.3～0.4 %と設定することは受け入れ可能であると記載されていること、アログリブチンの国内第 II 相用量設定試験（CCT-001（SYR-322）試験）の結果、治療期終了時（投与 12 週後）の HbA1c 変化量のアログリブチン 25 mg 群及びプラセボ群の平均値の投与群間差の点推定値が-0.83 %であり、その絶対値の 1/2 の 0.415 %を下回ることから、0.40 %と設定したとする申請者の説明は許容可能と判断する。第 III 相検証試験（CCT-002 試験）において、主要評価項目である観察期終了時から治療期終了時（投与 24 週後）の HbA1c 変化量について、本剤群とアログリブチン群の群間差とその両側 95 %信頼区間は 0.11 [-0.053, 0.282] %であり、両側 95 %信頼区間の上側信頼限界が非劣性の許容限界値である 0.40 %を下回っており、本剤群のアログリブチン群に対する非劣性が示されている（表 18）。副次評価項目である観察期終了時から治療期終了時（投与 24 週後）の空腹時血糖値変化量及び食後 2 時間血糖値変化量の平均値とその 95 %信頼区間は、本剤群でそれぞれ-6.4 [-10.55, -2.18] 及び-17.2 [-26.76, -7.55] mg/dL、アログリブチン群で-14.9 [-20.55, -9.35] 及び-29.2 [-38.09, -20.40] mg/dL と、本剤群ではアログリブチン群に比べて小さかった。しかしながら、治療期終了時（投与 24 週後）に HbA1c が 6.5 %未満に達した被験者の割合は、本剤群で 26.7 %、アログリブチン群で 32.6 %と同程度であり、第 II 相用量設定試験（CCT-001 試験）においても、観察期終了時から治療期終了時（投与 12 週後）の HbA1c 変化量についていずれの本剤群でもプラセボ群に対する統計学的に有意な低下が認められている（表 15）。さらに第 III 相単独長期投与又は併用長期投与試験（OCT-001 試験）において、単独療法群の観察期終了時から治療期終了時（投与 52 週後）の HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は $-0.57\pm 0.878\%$ 、治療期終了時（投与 52 週後）に HbA1c が 6.5 %未満に達した被験者の割合は 36.3 %と、治療期終了時（投与 52 週後）までの効果の持続が確認されている。したがって、本剤の単独療法の有効性は示されていると判断した。

2) 併用療法の有効性について

機構は、第 III 相単独長期投与又は併用長期投与試験（OCT-001 試験）の各療法群における観察期終了時からの HbA1c 変化量が、SU 併用群、グリニド併用群及び BG 併用群では単独療法群及び他の併用療法群に比べて小さい傾向が認められていること（表 21）について、原因を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。OCT-001 試験について、ベースライン時の背景因子（年齢、性別、BMI、2 型糖尿病罹病期間、クレアチニンクリアランス、HbA1c、空腹時血糖、HOMA-R、HOMA-β）及び糖尿病前治療薬の中止の有無による HbA1c 変化量への影響を検討した結果、SU 併用群ではベースライン時の BMI が「30.0 kg/m²以上」、グリニド併用群では BMI が「25.0 kg/m²以上 30.0 kg/m²未満」及び「30.0 kg/m²以上」、2 型糖尿病罹病期間が「60 カ月以下」並びにベースライン時の HOMA-R が「4.0 以上」、BG 併用群では HOMA-R が「4.0 以上」の場合に、治療期終了時において HbA1c の低下が認められなかった。しかしながら、これらの背景因子（BMI、2 型糖尿病罹病期間及び HOMA-R）について、比較対照試験である CCT-001 試験及び CCT-002 試験において部分集団解析した結果、いずれの背景因子を有する部分集団においてもプラセボ群と比較して 100 mg 群で HbA1c の低下が認められた。なお、OCT-001 試験における治療期終了時の HbA1c は、いずれの併用療法群でも観察期終了時に比べて低下が認められた（表 21）。

機構は、以下のように考える。OCT-001 試験の成績から、各併用療法において HbA1c の低下が認められ（表 21）、治療期終了時まで HbA1c の低下が維持されており（図 1 及び表 22）、当該試験で検討された各併用療法の有効性は確認できたと解釈して差し支えない。なお、SU 併用、グリニド併用及び BG 併用群では HbA1c の低下量が小さい傾向がみられていることに注意が必要であるが、添付文書案において、効果不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮する必要がある旨が注意喚起されていることから大きな問題はない判断する。

(3) 安全性について

申請者は、以下のように説明している。2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験（CCT-001、CCT-002、OCT-001 及び OCT-002 試験）における単独療法の有害事象及び副作用の発現状況は表 25 のとおりであった。また、療法別の有害事象及び副作用の発現状況は表 26 のとおりであった。単独療法群と併用療法群において安全性に特段の懸念は認められなかった。なお、連日投与製剤から本剤への切り替え時の安全性について、OCT-002 試験の結果（「<提出された資料の概略> (2) 第 III 相試験 3) 第 III 相非盲検試験」の項を参照）から、例数は少ないものの大きな問題は認められなかった。

表 25 国内臨床試験における単独療法の有害事象及び副作用の発現状況（併合解析^{a)}、安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (n=105)	本剤					アログリブチン 25 mg 群 (n=92)
		12.5 mg 群 (n=54)	25 mg 群 (n=52)	50 mg 群 (n=51)	100 mg 群 (n=418)	200 mg 群 (n=54)	
有害事象	56 (53.3) 95 [258.3]	20 (37.0) 30 [223.2]	21 (40.4) 35 [270.0]	20 (39.2) 43 [334.0]	299 (71.5) 875 [283.1]	27 (50.0) 38 [282.7]	57 (62.0) 111 [250.4]
副作用	5 (4.8) 6 [16.3]	4 (7.4) 5 [37.2]	5 (9.6) 5 [38.6]	6 (11.8) 10 [77.7]	50 (12.0) 80 [25.9]	3 (5.6) 3 [22.3]	7 (7.6) 7 [15.8]
重篤な有害事象	1 (1.0) 1 [2.7]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (2.0) 1 [7.8]	13 (3.1) 14 [4.5]	1 (1.9) 1 [7.4]	2 (2.2) 2 [4.5]
投与中止に至った有害事象	2 (1.9) 2 [5.4]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	16 (3.8) 20 [6.5]	2 (3.7) 2 [14.9]	1 (1.1) 1 [2.3]

上段：発現例数（発現割合%） 下段：発現件数〔単位時間当たりの発現件数（件数/100 人・年）〕

a) CCT-001、CCT-002、OCT-001 の単独療法群及び OCT-002 試験の併合解析

表 26 国内臨床試験における療法別の有害事象及び副作用の発現状況（OCT-001 試験、安全性解析対象集団）

評価項目	単独療法群 (n=248)	SU 併用群 (n=158)	グリニド 併用群 (n=67)	α-GI 併用群 (n=65)	BG 併用群 (n=70)	TZD 併用群 (n=72)
有害事象	198 (79.8)	138 (87.3)	52 (77.6)	53 (81.5)	45 (64.3)	61 (84.7)
副作用	39 (15.7)	17 (10.8)	8 (11.9)	4 (6.2)	8 (11.4)	10 (13.9)
重篤な有害事象	9 (3.6)	11 (7.0)	5 (7.5)	3 (4.6)	1 (1.4)	4 (5.6)
投与中止に至った有害事象	9 (3.6)	9 (5.7)	5 (7.5)	5 (7.7)	5 (7.1)	5 (6.9)

発現例数（発現割合%）

機構は、併用する経口血糖降下薬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。OCT-001 試験の SU 併用群における SU の種類別の有害事象の発現割合は、グリベンクラミドで 66.7% (4/6 例)、グリクラジドで 66.7% (4/6 例) 及びグリメピリドで 89.0% (130/146 例) であった。例数の少ない群があるため結果の解釈には限界があるが、群間で大きな違いはなかった。SU 併用群におけるグリメピリドの用量別の有害事象の発現割合は、2 mg/日以下で 88.9% (112/126 例) 及び 2 mg/日超で 90.0% (18/20 例) であり、低血糖症の発現割合は 2 mg/日以下で 3.2% (4/126 例) 及び 2 mg/日超で 5.0% (1/20 例) と大きな違いはなかった。

他の併用療法における有害事象の発現割合については、グリニド併用群における種類別では、ミチグリニドカルシウム水和物で 76.2% (32/42 例)、ナテグリニドで 80.0% (20/25 例) と同様であった。 α -GI 併用群における種類別では、アカルボース 85.7% (6/7 例)、ミグリトール 73.7% (14/19 例) 及びボグリボース 84.6% (33/39 例) であり、例数の少ない群があるため結果の解釈には限界があるが、群間で大きな違いはなかった。BG 併用群におけるメトホルミン塩酸塩の用量別では、750 mg/日以下で 69.4% (25/36 例) 及び 750 mg/日超で 58.8% (20/34 例) と、高用量で発現割合が高くなる傾向は認められなかった。TZD 併用群におけるピオグリタゾン塩酸塩の用量別では、15 mg/日以下で 93.1% (27/29 例) 及び 15 mg/日超で 79.1% (34/43 例) と、高用量で発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

以上より、各併用療法群において、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大きな影響はないと考える。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験での単独療法群及び各併用療法群における有害事象及び副作用の発現状況から、安全性に特段の懸念は認められなかつたとする申請者の見解を了承するが、併用療法において検討例数が少なかつた経口血糖降下薬がある点を踏まえ、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。

なお、機構は、安全性を評価する上で注目すべき事象について、以下 1) ~7) のように検討した。また、本剤が週 1 回投与であることから、高用量間歇投与による血漿中本薬濃度上昇が安全性に及ぼす影響については、用法・用量の項において検討する（「(6) 用法・用量について」の項を参照）。

1) 低血糖

申請者は、以下のように説明している。国内臨床試験における低血糖の発現状況について、CCT-002 試験ではアログリップチン群に 1 例発現したのみで、プラセボ群及び本剤群で低血糖は発現しなかつた。OCT-001 試験での発現割合は、単独療法群 0.4% (1/248 例)、SU 併用群 4.4% (7/158 例)、グリニド併用群 1.5% (1/67 例)、 α -GI 併用群 1.5% (1/65 例)、BG 併用群 1.4% (1/70 例)、TZD 併用群 1.4% (1/72 例) と、療法間の発現割合に大きな違いはなかつた。CCT-001 試験及び OCT-002 試験では低血糖は発現しなかつた。国内臨床試験で発現した低血糖はいずれも重症度は軽度であり、重篤な事象はなかつた。海外臨床試験について、海外 007 試験⁴⁷では、200 mg 群のみに 2 例発現した。連日投与を検討した海外 006 試験⁴⁸での低血糖の発現割合は、プラセボ群 1.6% (1/63 例)、3.125 mg 群 3.1% (2/65 例)、12.5 mg 群 0.0% (0/67 例)、50 mg 群 1.6% (1/64 例)、100 mg 群 0.0% (0/65 例) 及びシタグリップチン 100 mg 群 1.6% (1/61 例) であった。海外両試験において、重症度が高度の事象及び重篤な事象はなかつた。

低血糖の発現時期については、OCT-001 試験において、投与開始後の比較的早期（投与開始後 84 日以内）に発現した低血糖は、単独療法群では 1 件（投与開始後 29 日）、SU 併用群では 6 件（投与開始後 1~14 日に 4 件、15~28 日に 1 件、57~84 日に 1 件）、グリニド併用群では 1 件（投与

⁴⁷ 食事・運動療法又はメトホルミン単独療法にても血糖コントロール不十分な外国人 2 型糖尿病患者を対象に、プラセボ、本剤 25 mg、50 mg、100 mg 又は 200 mg を週 1 回朝食前に 12 週間経口投与したプラセボ対照無作為化二重盲検試験

⁴⁸ 食事・運動療法又はメトホルミン単独療法にても血糖コントロール不十分な外国人 2 型糖尿病患者を対象に、プラセボ、本剤 3.125 mg、12.5 mg、50 mg、100 mg 又はシタグリップチン 100 mg を 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与したプラセボ対照無作為化二重盲検試験

開始後 27 日)、BG 併用群では 1 件(投与開始後 84 日)に認められ、 α -GI 併用群(投与開始後 160 日)及び TZD 併用群(投与開始後 197 日)では認められなかった。

以上より、本剤は、単独療法及び併用療法のいずれにおいても低血糖の発現割合は低く、重篤な低血糖が発現するリスクは低いと考えられる。しかしながら、他の DPP-4 阻害薬と SU との併用において重篤な低血糖が報告されていることから、医薬品リスク管理計画の安全性検討事項として「低血糖」を設定し、添付文書の「使用上の注意」にて注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。OCT-001 試験結果において、SU 併用群では、他の療法に比べて発現割合が高い傾向が認められていることから、適切な注意喚起が必要と考える。また、製造販売後調査において引き続き低血糖に関して情報収集する必要があると考える。

2) 皮膚障害関連及び過敏症

申請者は、以下のように説明している。国内臨床試験における皮膚疾患関連有害事象⁴⁹の発現割合について、CCT-001 試験では、プラセボ群 0.0% (0/55 例)、12.5 mg 群 1.9% (1/54 例)、25 mg 群 0.0% (0/52 例)、50 mg 群 2.0% (1/51 例)、100 mg 群 9.1% (5/55 例) 及び 200 mg 群 1.9% (1/54 例) であり、100 mg 群でプラセボ群と比較して高かったが、他の本剤投与群では同程度であった。CCT-002 試験では、プラセボ群 6.0% (3/50 例)、本剤群 4.0% (4/101 例) 及びアログリプチン群 6.5% (6/92 例) であり、投与群間で大きな差はなかった。OCT-001 試験では、単独療法群 12.5% (31/248 例)、SU 併用群 10.1% (16/158 例)、グリニド併用群 14.9% (10/67 例)、 α -GI 併用群 10.8% (7/65 例)、BG 併用群 7.1% (5/70 例) 及び TZD 併用群 12.5% (9/72 例) と、療法間で大きな差はなかった。OCT-002 試験では発現しなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、CCT-001 試験では 100 mg 群 1 例(中毒性皮疹)、200 mg 群 1 例(湿疹)、CCT-002 試験では本剤群 1 例(発疹)、OCT-001 試験では単独療法群 4 例(湿疹、発疹、皮膚潰瘍、全身性そう痒症/紅斑/丘疹)、グリニド併用群 1 例(湿疹)、BG 併用群 1 例(湿疹)に発現し、CCT-001 試験の 200 mg 群 1 例(湿疹)以外は副作用と判断された。重篤な事象及び重症度が高度の事象はなかった。

過敏症関連有害事象⁵⁰(皮膚関連事象に該当する事象を含まない)の発現割合は、国内臨床試験において、CCT-002 試験ではプラセボ群 0.0% (0/50 例)、本剤 100 mg 群 2.0% (2/101 例) 及びアログリプチン 25 mg 群 2.2% (2/95 例) であった。いずれも軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。OCT-001 試験では、単独療法群 2.0% (5/248 例)、SU 併用群 1.9% (3/158 例)、グリニド併用群 3.0% (2/67 例)、 α -GI 併用群 3.1% (2/65 例)、BG 併用群 1.4% (1/70 例) 及び TZD 併用群 1.4% (1/72 例) に発現した。SU 併用群の 1 例(アレルギー性胞隔炎)は中等度で重篤な有害事象とされたが、因果関係は否定された。CCT-001 試験及び OCT-002 試験では発現しなかった。治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

以上より、本剤投与時には単独療法及び併用療法のいずれにおいても臨床上大きな問題となる皮膚障害及び過敏症が発現するリスクは低いと考えられる。しかしながら、他の DPP-4 阻害薬で

⁴⁹ 器官別大分類別有害事象のうち「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象

⁵⁰ SMQ「過敏症」及び「血管浮腫」の狭域に分類され、器官別大分類別有害事象のうち「皮膚および皮下組織障害」に該当しない事象(基本語)

の報告を考慮して、医薬品リスク管理計画の安全性検討事項として「皮膚障害」を設定し、添付文書の「使用上の注意」にて注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績における皮膚疾患及び過敏症の関連有害事象の発現状況について、本剤投与時のリスクの上昇が懸念される傾向はみられていないとする申請者の説明に特に問題はないと考えるが、国内臨床試験において、治験薬の投与中止に至った皮膚障害の副作用が報告されていること、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていること等から、製造販売後調査において皮膚障害及び過敏症に関して情報収集する必要があると考える。

3) 心血管系リスク

機構は、本剤投与時の心血管系リスクについて、臨床試験結果に基づいて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験併合データ⁵¹及び国内外臨床試験併合データ⁵²における心血管系リスクに関する有害事象（心血管系有害事象⁵³、バイタルサインに関する有害事象⁵⁴、心電図判定から報告された有害事象⁵⁵又は心電図に関する有害事象⁵⁶及び脂質代謝に関する有害事象⁵⁷）の発現状況は、表27のとおりであった。

表27 臨床試験における心血管系リスクに関する有害事象の発現状況（併合解析、安全性解析対象集団）

	国内臨床試験併合データ ^{a)}			国内外臨床試験併合データ ^{b)}	
	プラセボ群 (n=105)	本剤併合群 (n=1061)	アログリピチン 25 mg 群 (n=92)	プラセボ群 (n=242)	本剤併合群 (n=1616)
心血管系有害事象	4 (3.8) 6 [16.3]	64 (6.0) 70 [9.0]	8 (8.7) 8 [18.0]	4 (1.7) 6 [8.5]	65 (4.0) 71 [7.8]
バイタルサインに関する有害事象	1 (1.0) 1 [2.7]	39 (3.7) 49 [6.3]	2 (2.2) 2 [4.5]	2 (0.8) 2 [2.8]	49 (3.0) 59 [6.5]
心電図判定から報告された有害事象 又は心電図に関する有害事象	1 (1.0) 1 [2.7]	9 (0.8) 9 [1.2]	1 (1.1) 1 [2.3]	1 (0.4) 1 [1.4]	14 (0.9) 14 [1.5]
脂質代謝に関する有害事象	7 (6.7) 8 [21.8]	28 (2.6) 34 [4.4]	3 (3.3) 3 [6.8]	12 (5.0) 13 [18.4]	48 (3.0) 57 [6.3]

上段：発現例数（発現割合%）、下段：発現件数〔単位時間当たりの発現件数（件数/100人・年）〕

a) CCT-001、CCT-002、OCT-001 及び OCT-002 試験の併合解析

b) CCT-001、CCT-002、OCT-001、OCT-002 試験、海外 007 試験及び 006 試験の併合解析

国内臨床試験併合データにおいては、いずれの心血管系リスクに関する有害事象についても、本剤併合群での発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群及びアログリピチン 25 mg 群と比較して大きな違いはなかった。心血管系有害事象で最も多く認められた事象は血中クレアチニンホスホキナーゼ増加であり、いずれの事象も重症度は軽度で、5 例以外は治験薬との因果関係が否定された。重篤な有害事象は、心血管系有害事象の本剤併合群の 5 例（脳梗塞 3 例、一過性脳

⁵¹ CCT-001、CCT-002、OCT-001 及び OCT-002 試験の併合解析データ

⁵² CCT-001、CCT-002、OCT-001、OCT-002 試験、海外 007 試験及び 006 試験の併合解析データ

⁵³ SMQ「心筋梗塞」又は「中枢神経系出血および脳血管性疾患」の広域検索に該当する事象（基本語）

⁵⁴ 血圧について、SMQ「高血圧」の狭域検索又は HLT「血管検査 NEC（血圧測定を含む）」に該当する事象（基本語）。脈拍について、HLT「心拍数および脈拍検査」に該当する事象（基本語）。体重について、基本語に「体重」が含まれる事象（基本語）

⁵⁵ 臨床試験における心電図判定の際に報告された有害事象。治験薬投与開始前の心電図判定が「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」で、治験薬投与後のいずれかの評価時点における心電図判定が「異常かつ臨床的に問題あり」となった場合、海外 007 試験の 25 mg 及び海外 006 試験の 3.125 mg 群の 1 例を除き、いずれも有害事象として報告された。

⁵⁶ HLT「ECG 検査」に該当する事象（基本語）。CCT-001 試験のプラセボ群の 1 例（心電図 T 波逆転）、海外 007 試験の 50 mg 群の 1 例（心電図 QT 延長）、100 mg 群の 2 例（心電図 PR 延長）、海外 006 試験のシタグリピチン 100 mg 群の 1 例（QRS 軸異常）が報告された。海外 007 試験の 100 mg 群の 1 例（心電図 PR 延長）以外はいずれも心電図判定から報告された有害事象であった。

⁵⁷ SMQ「脂質異常症」の狭域検索又は HLT「脂質検査」に該当する事象（基本語）

虚血発作 1 例、急性心筋梗塞 1 例) であったが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。また、国内外臨床試験併合データにおける発現状況についても、本剤併合群ではプラセボ群と比較して大きな違いはなかった。

国内臨床試験におけるバイタルサイン（血圧、脈拍、体重）の変化について、血圧及び脈拍については、プラセボ群と本剤群の間又は単独療法群と併用療法群との間に大きな違いはなかった。体重については、CCT-001 試験及び CCT-002 試験において本剤群でプラセボ群と比較して有意な増加がみられたが、プラセボ群との群間差の点推定値は最大でも 0.693 kg と小さく、臨床的に問題となる変化ではなかった。心電図所見について、国内第 III 相試験における心電図パラメータ（RR 間隔、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔及び QTc 間隔）の平均変化量では、いずれの試験においても臨床的に意味のある変化は認められなかった。また、プラセボ群と本剤群の間又は療法間で大きな違いは認められなかった。脂質代謝マーカー⁵⁸について、国内第 II 相及び第 III 相試験のいずれの試験においても脂質代謝マーカーの変化は小さく、臨床的に問題となる変化は認められなかった。また、プラセボ群と本剤群の間又は単独長期投与例と併用長期投与例の間で大きな違いは認められなかった。

以上より、臨床試験における心血管系、バイタルサイン、心電図及び脂質代謝に関連する有害事象並びにバイタルサイン、心電図パラメータ及び脂質代謝マーカーについて、本剤が影響する可能性はほとんどないと考えられたことから、心血管系リスクが増大する可能性もほとんどないと考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績から、心血管系有害事象の発現について、他の DPP-4 阻害薬と比較して、リスクの上昇が懸念される傾向はみられていないことから、既承認の類薬と同様の注意喚起とすることに特段の問題はないとの判断した。しかしながら、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていること等から、製造販売後調査において引き続き心血管系リスクに関して情報収集する必要がある。

4) QT/QTc 間隔延長に伴う催不整脈リスク

申請者は、以下のように説明している。QT/QTc 間隔延長に伴う催不整脈リスクについて、海外で実施した健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験（CPH-005 試験）において、本剤の通常用量の 2 倍となる 200 mg 群では QT/QTc 間隔の延長は認められなかつたが、800 mg 群で QT/QTc 間隔の延長がみられた。国内第 III 相試験において、心電図判定に加えて、QTcF 間隔のカテゴリカル解析及び QTcF 間隔変化量に関する部分集団解析を含む各心電図パラメータに関する検討を行った結果、QT/QTc 間隔延長はみられなかつた。さらに、QT/QTc 間隔延長に伴う催不整脈関連有害事象⁵⁹について検討した結果、OCT-001 試験のグリニド併用群で意識消失が 1 例に発現した。重症度は高度であったが、長時間の入浴によりのぼせたことによる一過性のものであるとの治験責任医師の判断から、治験薬との因果関係は否定された。海外臨床試験では、海外 007 試験⁴⁷ の 50 mg 群において投与 2 週に心電図 QT 延長が 1 例（63 歳女性、不整脈、高血圧及び高脂血症の既往歴あ

⁵⁸ 総コレステロール、トリグリセライド、低比重リポタンパクコレステロール及び高比重リポタンパクコレステロール

⁵⁹ 以下の有害事象名（基本語）：トルサード ド ポアン、突然死、心臓死、心突然死、心停止、心肺停止、心室性頻脈、心室性頻脈性不整脈、心室性不整脈、心室細動、心細動、心室粗動、意識変容状態、失神、意識消失、痙攣、てんかん、心電図 QT 延長、QT 延長症候群、先天性 QT 延長症候群、心電図 QT 間隔異常、心電図再分極異常、心電図 U 波異常

り)認められた。重症度は中等度であり、副作用と判断されたが回復し、試験を完了した。当該被験者において投与2週のQTcFは512 msec(ベースラインから69 msecの延長)であったが、投与12週では454 msecであった。

以上より、臨床試験成績から、本剤を100 mg週1回投与した場合、QT/QTc間隔延長に伴う催不整脈のリスクは低いと考えられるが、医薬品リスク管理計画の安全性検討事項として「QT/QTc間隔延長に伴う催不整脈」を設定する。

機構は、以下のように考える。臨床試験において、QT/QTc間隔延長に伴う催不整脈リスクの明らかな上昇はみられていないことを確認した。QT/QTc間隔の延長は致死的な不整脈をもたらしうることから、製造販売後調査において引き続き情報収集するとする申請者の対応は適切であり了承する。

5) 胃腸障害（膵炎を含む）

申請者は、以下のように説明している。SOC「胃腸障害」の有害事象について、国内臨床試験における発現割合は、CCT-001試験において、プラセボ群7.3%(4/55例)、12.5 mg群5.6%(3/54例)、25 mg群7.7%(4/52例)、50 mg群7.8%(4/51例)、100 mg群7.3%(4/55例)及び200 mg群13.0%(7/54例)と、プラセボ群と比較して200 mg群でやや高かったが、他の本剤投与群で同程度であった。CCT-002試験においては、プラセボ群10.0%(5/50例)、本剤群12.9%(13/101例)、アログリップチン群10.9%(10/92例)と、投与群間で大きな差はなかった。OCT-001試験においては、単独療法群18.1%(45/248例)、SU併用群22.2%(35/158例)、グリニド併用群29.9%(20/67例)、 α -GI併用群18.5%(12/65例)、BG併用群4.3%(3/70例)及びTZD併用群16.7%(12/72例)であった。単独療法群と比較した結果、グリニド併用群でやや高く、BG併用群でやや低かった。OCT-002試験では発現しなかった。重篤な胃腸障害の有害事象は、CCT-001試験では50 mg群で腸炎1例、CCT-002試験では本剤群で大腸ポリープ1例、OCT-001試験では単独療法群で単径ヘルニア、大腸ポリープが各1例、グリニド併用群でイレウス1例、TZD併用群で膵炎1例が報告された。グリニド併用群のイレウス1例は副作用と判断された。

急性膵炎に関連する有害事象⁶⁰⁾の発現状況については、CCT-001試験においては発現しなかった。CCT-002試験において、プラセボ群2.0%(1/50例)、本剤群5.9%(6/101例)及びアログリップチン群5.4%(5/92例)であり、本剤群とアログリップチン群の間で大きな差はなく、いずれも軽度であった。アログリップチン群の1例(高リパーゼ血症)のみ副作用と判断された。OCT-001試験において、単独併用群5.6%(14/248例)、SU併用群5.1%(8/158例)、グリニド併用群4.5%(3/67例)、 α -GI併用群9.2%(6/65例)、BG併用群7.1%(5/70例)及びTZD併用群5.6%(4/72例)であった。重症度は、TZD併用群の膵炎1例が高度であった以外は、いずれも軽度又は中等度であった。副作用と判断された急性膵炎に関連する有害事象は、単独療法群のリパーゼ増加4例、アミラーゼ増加2例、高ビリルビン血症及び膵酵素増加が各1例、SU併用群のリパーゼ増加2例、膵酵素異常、アミラーゼ増加及び膵酵素増加が各1例、 α -GI併用群のリパーゼ増加1例であり、

⁶⁰⁾ SMQにおける「急性膵炎」の狭域に該当するすべての基本語、並びに「急性膵炎」の広域に該当する基本語のうち臨床検査値(血液・尿検査)に関連する有害事象(膵酵素検査異常、膵酵素増加、膵酵素異常、高アミラーゼ血症、アミラーゼ異常、アミラーゼ増加、高ビリルビン血症、抱合ビリルビン異常、血中ビリルビン増加、血中トリプシン増加、高リパーゼ血症、リパーゼ異常、リパーゼ増加、尿中リパーゼ増加)

各群の間で発現状況に大きな違いは認められなかった。OCT-002 試験において、リバーゼ増加 1 例が発現し副作用とされたが軽度であった。国内臨床試験において、MedDRA 標準検索式（SMQ）における「急性膵炎」の狭域に該当する有害事象は、OCT-001 試験の TZD 併用群の膵炎の 1 例のみであった。重症度は高度であったが、胆石が原因であると判断され、治験薬との因果関係は否定された。海外臨床試験では、急性膵炎に関連する有害事象は認められなかった。

以上より、本剤における胃腸障害及び急性膵炎関連有害事象の発現割合は、単独療法ではプラセボ群及び対照薬群と同程度であり、いずれの併用療法においても単独療法と比較して大きな違いはみられなかつたことから、単独療法及び併用療法のいずれにおいても問題となる懸念は認められていないと考えられる。しかしながら、他の DPP-4 阻害薬での報告を考慮して、医薬品リスク管理計画の安全性検討事項として、「急性膵炎」及び「腸閉塞」を設定し、添付文書の「使用上の注意」にて注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。臨床試験において発現した多くの胃腸障害は軽度であり、急性膵炎に関連する事象についても発現例数が少なく、臨床的に問題となるような懸念は臨床試験成績からは認められていないとする申請者の見解を了承する。しかしながら、国内臨床試験においてイレウスの重篤な副作用が認められており、臨床試験における検討例数は限られていることから、添付文書において適切な注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き胃腸障害及び急性膵炎の発現状況に関して情報収集する必要がある。

6) 腫瘍発生リスク

機構は、本剤投与時の腫瘍発生リスク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。国内臨床試験併合データにおける「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に該当する有害事象は、プラセボ群 1 例 1 件（肝臓血管腫）、100 mg 群 10 例 12 件（結腸癌 3 例 3 件、大腸腺腫 1 例 2 件、副腎新生物/膀胱癌、胃腸管腺腫、形質細胞性骨髄腫、前立腺癌、脂漏性角化症、皮膚乳頭腫、各 1 例 1 件）が認められた。海外臨床試験については、海外 007 試験では 25 mg 群に 1 例（血管腫）に認められた。海外 006 試験では、プラセボ群（皮膚乳頭腫）、12.5 mg 群（基底細胞癌）、シタグリプチン 100 mg 群（肺の良性新生物）に各 1 例に認められた。国内外臨床試験併合データ⁵²における「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に該当する有害事象の単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群 2.8 件/100 人・年、本剤併合群 1.5 件/100 人・年と、プラセボ群と比較して大きな違いはなかった。

以上より、腫瘍発生リスクについて、現時点で本剤は臨床的に問題を及ぼす可能性は低いと考える。しかしながら、インクレチニン関連薬と膵癌との因果関係に関して一定の見解が得られていないこと、DPP-4 活性を長期間阻害した場合の全身への影響については、類薬の海外における情報を含めて不明な点が多いことを考慮して、医薬品リスク管理計画の安全性検討事項として「悪性腫瘍」を設定する。

機構は、現時点では申請者の説明を了承するが、国内外の臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていることから、製造販売後調査等において引き続き悪性腫瘍の発生に関して情報収集する必要があると考える。

7) 免疫系障害及び感染症

申請者は、以下のように説明している。本剤投与時の免疫系への影響について、臨床試験成績における器官別大分類のうち「免疫系障害」及び「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象の発現割合から検討した。

「免疫系障害」に該当する有害事象の発現状況は、国内臨床試験について、CCT-001 試験では、200 mg 群でみられた季節性アレルギー1例のみであった。重症度は軽度であり、治験薬と因果関係は否定された。CCT-002 試験では、本剤群で季節性アレルギー3例のみ発現した。重症度はいずれも軽度であり、治験薬との因果関係が否定された。OCT-001 試験では、単独療法群 6 例、SU 併用群 3 例及びグリニド併用群 2 例に発現したが、いずれの事象も重症度は軽度で、治験薬との因果関係が否定された。OCT-002 試験では発現しなかった。

「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象の発現割合は、国内臨床試験について、CCT-001 試験ではプラセボ群 27.3 % (15/55 例)、12.5 mg 群 16.7 % (9/54 例)、25 mg 群 25.0 % (13/52 例)、50 mg 群 25.5 % (13/51 例)、100 mg 群 30.9 % (17/55 例) 及び 200 mg 群 27.8 % (15/54 例) で、プラセボ群と比較して 12.5 mg 群でやや低く、他の本剤群では同程度であった。重症度が高度の有害事象はなく、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。なお、200 mg 群の糖尿病性壞疽 1 例は重篤な有害事象とされ、治験薬投与中止に至った。CCT-002 試験では、プラセボ群 24.0 % (12/50 例)、本剤群 31.7 % (32/101 例) 及びアログリピチン群 28.3 % (26/92 例) で、本剤群では、プラセボ群及びアログリピチン群と比較して同程度であった。重症度が高度の有害事象はなく、いずれも治験薬との因果関係が否定された。OCT-001 試験では、単独療法群 44.4 % (110/248 例)、SU 併用群 48.1 % (76/158 例)、グリニド併用群 43.3 % (29/67 例)、 α -GI 併用群 58.5 % (38/65 例)、BG 併用群 32.9 % (23/70 例) 及び TZD 併用群 40.3 % (29/72 例) であった。重症度が高度の有害事象は SU 併用群で蜂巣炎 1 例、グリニド併用群で細気管支炎 1 例であった。重篤な有害事象は、単独療法群で肺炎及び胃腸炎が各 1 例、SU 併用群で蜂巣炎及び急性腎孟腎炎が各 1 例、グリニド併用群で細気管支炎 1 例並びに α -GI 併用群で肺炎及び腎孟腎炎が各 1 例であった。OCT-002 試験では、歯周炎、咽頭炎及び副鼻腔炎が 1 例に発現したが、いずれの事象も重症度は軽度であり、治験薬との因果関係が否定された。

以上より、現時点で本剤は免疫系の機能へ影響を及ぼす可能性は示唆されておらず、安全性について臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考える。しかしながら、DPP-4 活性による免疫系の機能への影響について多くの報告があり、感染症の発現リスクへの影響については一定の見解が得られていない。よって、DPP-4 活性阻害作用による免疫系への影響や感染症のリスク上昇の可能性を考慮して、医薬品リスク管理計画の安全性検討事項として「感染症」を設定する。

機構は、現時点では申請者の説明は妥当であり、国内外の臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていることから、製造販売後に引き続き免疫系への影響及び感染症の発現状況について情報収集する必要があると考える。

(4) 適正使用に係る方策について

1) 過量投与及び服薬を忘れた場合の対応について

機構は、既存の経口血糖降下薬はすべて連日投与であり、合併症の治療薬で連日投与の薬剤を併用する患者が多いことから、本剤が誤って連日投与される可能性又は服薬を忘れる可能性があることを踏まえ、適正使用に係る方策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。CCT-002 試験、OCT-001 試験及び OCT-002 試験では、80 % 以上の被験者が他の連日投与の併用薬を使用していた。そのうち本剤の過量投与がみられた被験者は、本剤を服薬した 795 例のうち OCT-001 試験の 6 例（単独療法群 5 例及び BG 併用群 1 例）のみであり、各被験者で一度みられたのみであった。過量投与がみられた 6 例は、いずれも通常用量の倍量である 200 mg の服薬であった。これらの 6 例のうち 5 例は 1 週間以内に本剤 100 mg を 2 回服薬し、残りの 1 例は本剤 100 mg を 1 日 2 回服薬した。このうち 4 例では、過量投与以降に有害事象（鼻咽頭炎、歯周炎、頭痛/肝機能異常/関節痛、咳嗽/背部痛）が発現したが、いずれの事象も重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。また、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

なお、1 回用量を超えて本剤を投与された場合の安全性について、CCT-001 試験及び海外 007 試験において、200 mg 週 1 回投与時の有害事象の発現状況は、プラセボ、100 mg 週 1 回投与時と比較して大きな違いはなかった。また、100 mg を 12 週間連日投与した海外 006 試験において、有害事象の発現状況はプラセボ群と比較して大きな違いはなかった（表 28）。

表 28 200 mg 週 1 回投与又は 100 mg 連日投与を検討した試験における有害事象の発現状況

	CCT-001 試験（週 1 回投与）			海外 007 試験（週 1 回投与）			海外 006 試験（連日投与）	
	プラセボ群 (n=55)	100 mg 群 (n=55)	200 mg 群 (n=54)	プラセボ群 (n=74)	100 mg 群 (n=74)	200 mg 群 (n=74)	プラセボ群 (n=63)	100 mg 群 (n=65)
有害事象	24 (43.6)	28 (50.9)	27 (50.0)	31 (41.9)	27 (36.5)	29 (39.2)	31 (49.2)	38 (58.5)
副作用	2 (3.6)	5 (9.1)	3 (5.6)	9 (12.2)	15 (20.3)	12 (16.2)	8 (12.7)	14 (21.5)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.7)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	4 (6.2)

発現例数（発現割合%）

以上より、本剤が誤って連日投与又は過量投与された場合に、安全性上大きな問題が生じる可能性は低いと考える。しかしながら、本剤が誤って連日投与されることがないよう特に注意する必要があると考えることから、添付文書の「用法・用量に関する使用上の注意」において、本剤は週 1 回、同一曜日に服用する旨、決められた用量を超えて服用しない旨を注意喚起する。また、本剤の服用を忘れた場合の対応について、気づいた時点で決められた用量のみを服用し、その後はあらかじめ定めた曜日に服用する旨を記載する。さらに、パッケージ付 PTP シートを用いて服薬時期や服薬上の注意事項を直接表示し、患者説明用資料といった補助資料を活用することにより、連日投与等による過量投与や服薬し忘れの防止を図るとともに、服用を忘れた場合の対応法（上述）及び過量投与時の対応法（気づいた時点で服用を中止し、医師又は薬剤師に相談する旨）を、医療関係者及び患者に対して情報提供する。

2) 本剤から既存の連日投与経口血糖降下薬への切替えについて

機構は、本剤は持続性製剤であることを踏まえ、本剤から連日投与の糖尿病薬に切り替える場合の注意喚起の必要性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。本剤は投与 7 日後の血中濃度でも約 70 %以上の DPP-4 活性阻害を維持しており、血糖降下作用を示すと考えられる。したがって、添付文書の「重要な基本的注意」の項において、本剤投与 168 時間後にも血糖降下作用が持続することから、他の糖尿病薬に切り替える場合には、投与を開始する時期及び用量を検討する旨を注意喚起する。

機構は、1) 及び 2) の適正使用の方策に関する申請者の回答に大きな問題はないと考えるが、適正使用に係る方策の具体的な内容を確認するとともに、その適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 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、OAD ガイドラインに基づき既承認の経口血糖降下薬と治験薬の 2 剤併用療法（医療現場で併用が想定される組み合わせ）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。本申請では、OAD ガイドラインに準じた臨床試験により単独療法及び併用療法の有効性が示され（「(2) 有効性について」の項を参照）、安全性も許容可能であること（「(3) 安全性について」の項を参照）から、本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」とすることに問題はない。

(6) 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。本剤の投与間隔について、海外で実施した 2 型糖尿病患者対象の第 II 相用量設定試験（海外 007 試験：週 1 回 12 週間投与、海外 006 試験：1 日 1 回 12 週間投与）を比較したところ、100 mg の週 1 回投与（海外 007 試験）と連日投与（海外 006 試験）での有効性は確認されており、安全性についても、プラセボ群と比較して大きな違いはなかった。よって週 1 回投与が適切と判断した。さらに、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 II 相用量設定試験（CCT-001 試験）において、12.5～200 mg 週 1 回投与の結果、治療期終了時の HbA1c 変化量についてほぼ投与量の増加に応じた低下が認められ、100 mg 群の HbA1c 変化量は 200 mg 群と大きな違いはなかった。また、安全性については、有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較してすべての本剤群で同程度であり、大きな問題は認められなかった。また、100 mg 群における最終投与 7 日後の DPP-4 活性阻害率の平均値は 77.43 %と 70 %以上を維持しており、既存の連日投与の DPP-4 阻害薬におけるトラフ値の DPP-4 活性阻害率（約 70 %以上）と同程度であった。本剤は週 1 回投与の経口血糖降下薬であり、他の薬剤と用法が異なる本剤が誤って連日投与される可能性が否定できないことを踏まえ、本剤の推奨用量はより曝露量の少ない用量の 100 mg 週 1 回投与とすることが適切と考えた。日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相検証試験（CCT-002 試験）を実施した結果、本剤 100 mg の週 1 回投与群のアログリップチン 25 mg 1 日 1 回投与群に対する非劣性が検証され、単独療法における有効性が示された。安全性について、有害事象の発現状況は、プラセボ群及びアログリップチン群と同程度であり、大きな問題は認められなかった。さらに、本剤の持続的な DPP-4 活性阻害作用による安全性への影響について、直前の本剤又は本剤プラセボ投与からの経過日数別の有害事象の発現状況から検討した（表 29）。その結果、いずれの投与群においても、投与 1 日目の発現割合が最も高かったが、投与 1 日目の発現割合は本剤群、プラセボ群及びアログリップチン群で

同程度であった。本剤群では、アログリップチン群と比較して、投与 4 及び 8 日目以降に発現割合が高く、プラセボ群と比較して投与 6 及び投与 7 日目に発現割合が高い傾向がみられたが、器官別大分類及び基本語別に有害事象の発現割合を確認した結果、本剤群において、アログリップチン群及びプラセボ群と比べて経過日数が長くなるにつれて特定の有害事象が高くなる傾向はなかった。

表 29 直前の本剤又は本剤プラセボ投与からの経過日数別の有害事象の発現状況（CCT-002 試験）

直前の治験薬投与からの経過日数	プラセボ群 ^{a)} (n=50)	本剤群 (n=101)	アログリップチン群 ^{a)} (n=92)
全体	32 (64.0)	67 (66.3)	57 (62.0)
1 日	11 (22.0)	29 (28.7)	28 (30.4)
2 日	10 (20.0)	11 (10.9)	6 (6.5)
3 日	5 (10.0)	6 (5.9)	11 (12.0)
4 日	4 (8.0)	11 (10.9)	5 (5.4)
5 日	5 (10.0)	13 (12.9)	11 (12.0)
6 日	2 (4.0)	20 (19.8)	10 (10.9)
7 日	4 (8.0)	16 (15.8)	11 (12.0)
8 日以降	5 (10.0)	15 (14.9)	7 (7.6)

発現例数 (%)

a) 本剤プラセボが投与された

また、第 III 相単独長期投与又は併用長期投与試験（OCT-001 試験）において、単独療法及び併用療法で、100 mg の週 1 回投与による長期の有効性が確認され、安全性についても、単独療法及び併用療法で大きな問題は認められなかった。なお、投与タイミングについては、国内 CPH-009 試験において、国内申請製剤 100 mg を用いて検討した結果、食事の影響はないと考えられた。

以上より、単独療法及び併用療法のいずれにおいても、本剤の用法・用量を「通常、成人にはトレラグリップチンとして 100 mg を 1 週間に 1 回経口投与する。」と設定した。

機構は、以下のように考える。本剤の用法・用量については、薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性が検討された臨床試験成績から、本剤 100 mg を週 1 回経口投与と設定することに大きな問題はない。本剤の高用量間歇投与による血漿中本薬濃度上昇の安全性に及ぼす影響が懸念されたが、CCT-002 試験における本剤投与からの経過日数別の有害事象の発現状況（表 29）を確認した結果、特に問題は認められていない。投与タイミングについては、有効性及び安全性が検討された臨床試験では朝食前投与（海外 006 及び 007 試験では一日の最初の食事の前）と規定されているが、食事の影響試験及び薬力学的作用（DPP-4 活性阻害率等）の観点から、特に限定する必要はない。（腎機能障害患者及び肝機能障害患者における用量については、「(7) 特別な患者集団について」の項を参照）。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。

(7) 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本剤の安全性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。日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験単独療法併合データ及び OCT-001 試験の療法別における腎機能障害の程度別（正常 : Ccr \geq 80 mL/min、軽度障害 : 50 \leq Ccr<80 mL/min、中等度以上障害 : Ccr<50 mL/min）の有害事象の発現状況について検討した。

表 30 に示すように、単独療法の併合データでは、各投与群における有害事象等の発現割合に、腎機能正常者及び軽度腎機能障害患者の層間で大きな違いは認められなかった。表 31 に示すよう

に、OCT-001 試験の療法別における検討では、有害事象の発現割合、副作用の発現割合、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象及び低血糖の発現割合について、すべての療法で腎機能障害の程度の違いによる一貫した傾向は認められなかった。中等度 ($30 \leq \text{Cr} < 50 \text{ mL/min}$) の腎機能障害患者は 20 例（プラセボ群 1 例、100 mg 群 15 例、200 mg 群 3 例、アログリブチン群 1 例）で、そのうち 100 mg 群の 13 例及び 200 mg 群の 1 例に有害事象が発現した。重症度が高度の有害事象はなく、重篤な有害事象は 2 例（SU 併用群の黄斑円孔、グリニド併用群の急性心筋梗塞）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。高度の腎機能障害患者 ($\text{Cr} < 30 \text{ mL/min}$) は 1 例（OCT-001 試験のグリニド併用群）のみであり、投与後 144 日目に発現した湿疹（非重篤、重症度は中等度）の副作用により治験薬の投与中止に至った。

表 30 腎機能障害別の有害事象の発現状況（国内臨床試験併合解析：単独療法）

事象	腎機能障害の程度	プラセボ群 (n=105)	本剤					アログリブチン 25 mg 群 (n=92)
			12.5 mg 群 (n=54)	25 mg 群 (n=52)	50 mg 群 (n=51)	100 mg 群 (n=418)	200 mg 群 (n=54)	
すべての有害事象	正常	31/68 (45.6) [209.1]	15/40 (37.5) [212.4]	15/42 (35.7) [219.3]	16/39 (41.0) [346.3]	232/327 (70.9) [273.3]	21/37 (56.8) [327.9]	43/73 (58.9) [242.3]
	軽度障害	25/36 (69.4) [351.9]	5/14 (35.7) [253.3]	6/10 (60.0) [484.8]	4/12 (33.3) [294.6]	63/85 (74.1) [324.6]	5/14 (35.7) [198.4]	14/18 (77.8) [296.7]
	中等度以上障害	0/1 (0.0) [0.0]	0/0 (0.0) [0.0]	0/0 (0.0) [0.0]	0/0 (0.0) [0.0]	4/6 (66.7) [239.3]	1/3 (33.3) [131.4]	0/1 (0.0) [0.0]
すべての副作用	正常	2/68 (2.9) [8.5]	4/40 (10.0) [50.6]	3/42 (7.1) [28.6]	5/39 (12.8) [91.7]	41/327 (12.5) [28.0]	2/37 (5.4) [21.9]	6/73 (8.2) [17.1]
	軽度障害	3/36 (8.3) [30.6]	0/14 (0.0) [0.0]	2/10 (20.0) [80.8]	1/12 (8.3) [32.7]	9/85 (10.6) [19.4]	1/14 (7.1) [28.3]	1/18 (5.6) [11.4]
	中等度以上障害	0/1 (0.0) [0.0]	0/0 (0.0) [0.0]	0/0 (0.0) [0.0]	0/0 (0.0) [0.0]	0/6 (0.0) [0.0]	0/3 (0.0) [0.0]	0/1 (0.0) [0.0]
重篤な有害事象	正常	1/68 (1.5) [4.3]	0/40 (0.0) [0.0]	0/42 (0.0) [0.0]	1/39 (2.6) [10.2]	10/327 (3.1) [4.5]	1/37 (2.7) [10.9]	2/73 (2.7) [5.7]
	軽度障害	0/36 (0.0) [0.0]	0/14 (0.0) [0.0]	0/10 (0.0) [0.0]	0/12 (0.0) [0.0]	3/85 (3.5) [4.8]	0/14 (0.0) [0.0]	0/18 (0.0) [0.0]
	中等度以上障害	0/1 (0.0) [0.0]	0/0 (0.0) [0.0]	0/0 (0.0) [0.0]	0/0 (0.0) [0.0]	0/6 (0.0) [0.0]	0/3 (0.0) [0.0]	0/1 (0.0) [0.0]
投与中止に至った有害事象	正常	1/68 (1.5) [4.3]	0/40 (0.0) [0.0]	0/42 (0.0) [0.0]	0/39 (0.0) [0.0]	12/327 (3.7) [6.6]	2/37 (5.4) [21.9]	1/73 (1.4) [2.9]
	軽度障害	1/36 (2.8) [7.7]	0/14 (0.0) [0.0]	0/10 (0.0) [0.0]	0/12 (0.0) [0.0]	4/85 (4.7) [6.5]	0/14 (0.0) [0.0]	0/18 (0.0) [0.0]
	中等度以上障害	0/1 (0.0) [0.0]	0/0 (0.0) [0.0]	0/0 (0.0) [0.0]	0/0 (0.0) [0.0]	0/6 (0.0) [0.0]	0/3 (0.0) [0.0]	0/1 (0.0) [0.0]
低血糖症	正常	0/68 (0.0) [0.0]	0/40 (0.0) [0.0]	0/42 (0.0) [0.0]	0/39 (0.0) [0.0]	1/327 (0.3) [0.4]	0/37 (0.0) [0.0]	0/73 (0.0) [0.0]
	軽度障害	0/36 (0.0) [0.0]	0/14 (0.0) [0.0]	0/10 (0.0) [0.0]	0/12 (0.0) [0.0]	0/85 (0.0) [0.0]	0/14 (0.0) [0.0]	1/18 (5.6) [11.4]
	中等度以上障害	0/1 (0.0) [0.0]	0/0 (0.0) [0.0]	0/0 (0.0) [0.0]	0/0 (0.0) [0.0]	0/6 (0.0) [0.0]	0/3 (0.0) [0.0]	0/1 (0.0) [0.0]

上段：発現例数/解析対象例数、中段：（発現割合%）下段：〔単位時間当たりの発現件数（件数/100 人・年）〕、MedDRA/J ver.16.0

表 31 腎機能障害別の有害事象の発現状況 (OCT-001 試験)

事象	腎機能障害の程度	単独療法群 (n=248)	SU 併用群 (n=158)	グリニド併用群 (n=67)	α -GI 併用群 (n=65)	BG 併用群 (n=70)	TZD 併用群 (n=72)
すべての有害事象	正常	151/195 (77.4)	113/128 (88.3)	38/51 (74.5)	38/49 (77.6)	40/61 (65.6)	49/58 (84.5)
	軽度障害	45/49 (91.8)	22/27 (81.5)	10/12 (83.3)	12/13 (92.3)	5/9 (55.6)	12/14 (85.7)
	中等度以上障害	2/4 (50.0)	3/3 (100.0)	4/4 (100.0)	3/3 (100.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)
すべての副作用	正常	30/195 (15.4)	16/128 (12.5)	4/51 (7.8)	1/49 (2.0)	8/61 (13.1)	7/58 (12.1)
	軽度障害	9/49 (18.4)	0/27 (0.0)	3/12 (25.0)	3/13 (23.1)	0/9 (0.0)	3/14 (21.4)
	中等度以上障害	0/4 (0.0)	1/3 (33.3)	1/4 (25.0)	0/3 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)
重篤な有害事象	正常	7/195 (3.6)	6/128 (4.7)	2/51 (3.9)	2/49 (4.1)	1/61 (1.6)	2/58 (3.4)
	軽度障害	2/49 (4.1)	4/27 (14.8)	2/12 (16.7)	1/13 (7.7)	0/9 (0.0)	2/14 (14.3)
	中等度以上障害	0/4 (0.0)	1/3 (33.3)	1/4 (25.0)	0/3 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	正常	6/195 (3.1)	6/128 (4.7)	2/51 (3.9)	2/49 (4.1)	5/61 (8.2)	1/58 (1.7)
	軽度障害	3/49 (6.1)	3/27 (11.1)	1/12 (8.3)	3/13 (23.1)	0/9 (0.0)	4/14 (28.6)
	中等度以上障害	0/4 (0.0)	0/3 (0.0)	2/4 (50.0)	0/3 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)
低血糖症	正常	1/195 (0.5)	7/128 (5.5)	1/51 (2.0)	0/49 (0.0)	1/61 (1.6)	0/58 (0.0)
	軽度障害	0/49 (0.0)	0/27 (0.0)	0/12 (0.0)	1/13 (7.7)	0/9 (0.0)	1/14 (7.1)
	中等度以上障害	0/4 (0.0)	0/3 (0.0)	0/4 (0.0)	0/3 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)

発現例数/解析対象例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.16.0

なお、海外で実施した腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験（海外 101 試験）において、健康成人 ($\text{CrCl} > 80 \text{ mL/min}$) 、軽度腎機能障害者 ($50 < \text{CrCl} \leq 80 \text{ mL/min}$) 、中等度腎機能障害者 ($30 \leq \text{CrCl} \leq 50 \text{ mL/min}$) 、高度腎機能障害者 ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ であるが血液透析をしていない) 及び血液透析を要する末期腎不全患者を対象として、50 mg を単回投与したときの薬物動態を検討した。本薬未変化体の $AUC_{0-\text{t}_{\text{last}}}$ は、健康成人と比較して、それぞれ軽度腎機能障害者で約 1.56 倍、中等度腎機能障害者で 2.06 倍、高度腎機能障害者で 3.01 倍及び末期腎不全患者で 3.68 倍であった（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (4) 内因性要因の検討 1) 腎機能障害者における薬物動態試験」の項を参照）。日本人 2 型糖尿病患者を対象とした母集団薬物動態解析では、本薬未変化体の AUC が軽度腎機能障害で約 1.12～1.43 倍、中等度腎機能障害で約 1.43～1.86 倍に上昇すると推定された。また、反復投与時の本薬の蓄積性を予測した結果、腎機能障害の程度にかかわらず、12 週間反復投与によりほぼ定常状態に達し、蓄積性はないと推定された。

以上より、国内臨床試験において、腎機能障害の程度別の部分集団解析を行った結果、中等度以上の腎機能障害患者は例数が少ないが、腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況に明らかな傾向は認められなかった。一方、腎機能障害者における薬物動態試験において、軽度腎機能障害者及び中等度腎機能者の $AUC_{0-\text{t}_{\text{last}}}$ の調整済み平均値が、腎機能正常者に対してそれぞれ 1.56 倍及び 2.06 倍であったことから、軽度腎機能障害患者については、本剤の用法又は用量の調節は不要であるが、中等度腎機能障害患者では通常用量の半量の 50 mg に減量する必要があると考えられる。高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者では、海外 101 試験における本薬未変化体の $AUC_{0-\text{t}_{\text{last}}}$ の結果（腎機能正常者の 3.01 倍及び 3.68 倍）から、本剤の至適用量は 25 mg と推定される。しかしながら、これまでに高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者の患者集団に対する投与実績がほとんどない。また、本剤は経口血糖降下薬として世界初の週 1 回投与の薬剤であり、かつ腎排泄型であることから、これらの患者集団の用量を 50 mg 週 1 回とした場合に想定される血中濃度上昇時の安全性が不明である。したがって、現時点では高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に対しては禁忌とすることが適切と考える。中等度腎機能障害患者については、用量を 50 mg 週 1 回とすることで安全性に大きな問題はないと考えられるが、本剤が投与された症例数が少なく情報が不足している

ことから、慎重投与の対象とするとともに、当該患者における安全性情報を重要な不足情報に設定する。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験において、本剤の単独療法及び併用療法では、腎機能正常患者と比べて軽度腎機能障害患者でリスクが特に上昇する傾向は認められていなかったことから、軽度腎機能障害患者には通常用量の 100 mg 週 1 回投与とすることは妥当である。また、中等度腎機能障害患者では、国内臨床試験において特に安全性で問題となる傾向は認められていないが、本剤の薬物動態の結果から中等度腎機能障害患者には本剤 50 mg 週 1 回に減量すること、及び本剤が投与された症例数が少なく情報が不足していることから、慎重投与の対象とし、製造販売後臨床試験において中等度腎機能障害患者の安全性情報を収集することは適切である。高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者については、本剤は腎排泄型であり、申請された製剤では曝露量の増加に応じた用量での投与ができず、血中濃度上昇時の安全性が不明であること、また本剤は週 1 回投与の経口血糖降下薬であり作用が持続することから、現時点では禁忌とすることが適切との申請者の説明は受け入れ可能である。なお、腎機能障害患者における用法・用量、安全性及び具体的な注意喚起の方法については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

2) 肝機能障害患者

機構は、肝機能障害患者における本剤の安全性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。国内臨床試験単独療法併合データ及び OCT-001 試験の療法別における肝機能障害の有無別（スクリーニング時の SOC「肝胆道系障害」の合併症の有無別）の有害事象の発現状況について検討した。

表 32 に示すように、単独療法併合データでは、各投与群における有害事象等の発現割合に、肝機能障害の有無による大きな違いは認められなかった。表 33 に示すように療法別(OCT-001 試験)では、一部の療法で発現例数が少なかったが、すべての療法において、有害事象等の発現割合に肝機能障害の有無による一貫した傾向は認められなかった。

以上より、単独療法及び併用療法において、これら肝機能障害の有無別による特定の有害事象に対するリスク増大の可能性は低いと考える。

表 32 肝機能障害の有無別^{a)}の有害事象の発現状況（国内臨床試験併合解析：単独療法）

事象	肝機能障害 の有無 ^{a)}	プラセボ群 (n=105)	本剤				アログリブチン 25 mg 群 (n=92)	
			12.5 mg 群 (n=54)	25 mg 群 (n=52)	50 mg 群 (n=51)	100 mg 群 (n=418)		
すべての 有害事象	有り	18/45 (40.0) [216.9]	6/23 (26.1) [155.9]	7/23 (30.4) [187.9]	12/22 (54.5) [466.4]	123/167 (73.7) [321.5]	12/30 (40.0) [242.2]	26/34 (76.5) [351.6]
	無し	38/60 (63.3) [283.3]	14/31 (45.2) [273.8]	14/29 (48.3) [337.7]	8/29 (27.6) [232.9]	176/251 (70.1) [259.0]	15/24 (62.5) [332.8]	31/58 (53.4) [190.5]
すべての 副作用	有り	0/45 (0.0) [0.0]	1/23 (4.3) [17.3]	2/23 (8.7) [34.2]	2/22 (9.1) [71.8]	20/167 (12.0) [27.7]	1/30 (3.3) [13.5]	5/34 (14.7) [30.3]
	無し	5/60 (8.3) [26.1]	3/31 (9.7) [52.2]	3/29 (10.3) [42.2]	4/29 (13.8) [82.2]	30/251 (12.0) [24.7]	2/24 (8.3) [33.3]	2/58 (3.4) [7.2]
重篤な 有害事象	有り	0/45 (0.0) [0.0]	0/23 (0.0) [0.0]	0/23 (0.0) [0.0]	0/22 (0.0) [0.0]	7/167 (4.2) [6.7]	1/30 (3.3) [13.5]	1/34 (2.9) [6.1]
	無し	1/60 (1.7) [4.4]	0/31 (0.0) [0.0]	0/29 (0.0) [0.0]	1/29 (3.4) [13.7]	6/251 (2.4) [3.2]	0/24 (0.0) [0.0]	1/58 (1.7) [3.6]
投与中止 に至った 有害事象	有り	1/45 (2.2) [7.2]	0/23 (0.0) [0.0]	0/23 (0.0) [0.0]	0/22 (0.0) [0.0]	8/167 (4.8) [9.2]	1/30 (3.3) [13.5]	0/34 (0.0) [0.0]
	無し	1/60 (1.7) [4.4]	0/31 (0.0) [0.0]	0/29 (0.0) [0.0]	0/29 (0.0) [0.0]	8/251 (3.2) [4.7]	1/24 (4.2) [16.6]	1/58 (1.7) [3.6]
低血糖症	有り	0/45 (0.0) [0.0]	0/23 (0.0) [0.0]	0/23 (0.0) [0.0]	0/22 (0.0) [0.0]	1/167 (0.6) [0.8]	0/30 (0.0) [0.0]	1/34 (2.9) [6.1]
	無し	0/60 (0.0) [0.0]	0/31 (0.0) [0.0]	0/29 (0.0) [0.0]	0/29 (0.0) [0.0]	0/251 (0.0) [0.0]	0/24 (0.0) [0.0]	0/58 (0.0) [0.0]

上段：発現例数/解析対象例数、中段：（発現割合%）、下段：〔単位時間当たりの発現件数（件数/100人・年）〕、MedDRA/J ver.16.0

a) スクリーニング時のSOC「肝胆道系障害」の合併症の有無

表 33 肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況（OCT-001 試験、療法別）

事象	肝機能障害 の有無 ^{a)}	単独療法群 (n=248)	SU 併用群 (n=158)	グリニド 併用群 (n=67)	α -GI 併用群 (n=65)	BG 併用群 (n=70)	TZD 併用群 (n=72)
すべての 有害事象	有り	80/95 (84.2)	52/59 (88.1)	27/31 (87.1)	21/26 (80.8)	14/20 (70.0)	21/24 (87.5)
	無し	118/153 (77.1)	86/99 (86.9)	25/36 (69.4)	32/39 (82.1)	31/50 (62.0)	40/48 (83.3)
すべての 副作用	有り	16/95 (16.8)	8/59 (13.6)	6/31 (19.4)	0/26 (0.0)	3/20 (15.0)	3/24 (12.5)
	無し	23/153 (15.0)	9/99 (9.1)	2/36 (5.6)	4/39 (10.3)	5/50 (10.0)	7/48 (14.6)
重篤な 有害事象	有り	4/95 (4.2)	1/59 (1.7)	3/31 (9.7)	2/26 (7.7)	1/20 (5.0)	1/24 (4.2)
	無し	5/153 (3.3)	10/99 (10.1)	2/36 (5.6)	1/39 (2.6)	0/50 (0.0)	3/48 (6.3)
投与中止 に至った 有害事象	有り	5/95 (5.3)	2/59 (3.4)	4/31 (12.9)	3/26 (11.5)	2/20 (10.0)	1/24 (4.2)
	無し	4/153 (2.6)	7/99 (7.1)	1/36 (2.8)	2/39 (5.1)	3/50 (6.0)	4/48 (8.3)
低血糖症	有り	1/95 (1.1)	5/59 (8.5)	1/31 (3.2)	1/26 (3.8)	1/20 (5.0)	0/24 (0.0)
	無し	0/153 (0.0)	2/99 (2.0)	0/36 (0.0)	0/39 (0.0)	0/50 (0.0)	1/48 (2.1)

発現例数/解析対象例数（発現割合%）、MedDRA/J ver.16.0

a) スクリーニング時のSOC「肝胆道系障害」の合併症の有無

機構は、以下のように考える。国内臨床試験において、単独療法及び併用療法のいずれにおいても、肝機能障害（スクリーニング時のSOC「肝胆道系障害」の合併症）の有無別でリスクが特に上昇する傾向は認められていないことを確認した。また、肝機能障害者における本剤の薬物動態の結果からも、肝機能障害患者において用量調節は必要ないとする申請者の見解は妥当であると判断した。しかしながら、臨床試験では臨床的に明らかな肝障害を有する患者が除外されており、肝機

能障害を有する患者における検討が不十分であることから、製造販売後調査等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。

3) 高齢者

機構は、高齢者における本剤の安全性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。国内臨床試験単独療法併合データ及び OCT-001 試験の療法別における年齢別（65 歳未満、65 歳以上又は 75 歳以上）の有害事象の発現状況について検討した。

表 34 に示すように、国内臨床試験単独療法併合データについて、各投与群において、年齢のサブグループ間で有害事象等の発現割合に大きな違いは認められなかった。表 35 に示すように、OCT-001 試験における併用療法別の有害事象の発現割合は、 α -GI 併用では 65 歳以上の層で 65 歳未満の層と比較して高かったが、その他の療法で年齢による一貫した傾向は認められなかった。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の発現割合は、一部の療法では発現例数が少なかったが、すべての療法で年齢による一貫した傾向は認められなかった。

以上より、本剤の安全性について、年齢別（65 歳未満、65 歳以上又は 75 歳以上）で検討した結果大きな違いはなく、年齢が安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表34 年齢別（65歳未満、65歳以上又は75歳以上）の有害事象の発現状況（国内臨床試験併合解析：単独療法）

事象	年齢	プラセボ群 (n=105)	本剤					アログリブチン 25 mg 群 (n=92)
			12.5 mg 群 (n=54)	25 mg 群 (n=52)	50 mg 群 (n=51)	100 mg 群 (n=418)	200 mg 群 (n=54)	
すべての有害事象	65歳未満	32/64 (50.0) [216.4]	14/34 (41.2) [213.3]	9/35 (25.7) [149.1]	13/31 (41.9) [357.0]	207/283 (73.1) [280.0]	19/32 (59.4) [354.9]	39/67 (58.2) [233.0]
	65歳以上	24/41 (58.5) [321.9]	6/20 (30.0) [240.0]	12/17 (70.6) [518.8]	7/20 (35.0) [298.2]	92/135 (68.1) [289.7]	8/22 (36.4) [180.2]	18/25 (72.0) [296.8]
	75歳以上	6/8 (75.0) [267.1]	1/3 (33.3) [264.7]	1/3 (33.3) [135.8]	2/3 (66.7) [647.6]	12/17 (70.6) [315.5]	0/4 (0.0) [0.0]	2/4 (50.0) [310.4]
すべての副作用	65歳未満	1/64 (1.6) [4.5]	3/34 (8.8) [47.4]	3/35 (8.6) [34.4]	3/31 (9.7) [38.2]	35/283 (12.4) [28.0]	2/32 (6.3) [25.3]	5/67 (7.5) [15.5]
	65歳以上	4/41 (9.8) [34.2]	1/20 (5.0) [20.0]	2/17 (11.8) [47.2]	3/20 (15.0) [139.2]	15/135 (11.1) [21.3]	1/22 (4.5) [18.0]	2/25 (8.0) [16.5]
	75歳以上	2/8 (25.0) [100.2]	0/3 (0.0) [0.0]	0/3 (0.0) [0.0]	0/3 (0.0) [0.0]	0/17 (0.0) [0.0]	0/4 (0.0) [0.0]	1/4 (25.0) [51.7]
重篤な有害事象	65歳未満	1/64 (1.6) [4.5]	0/34 (0.0) [0.0]	0/35 (0.0) [0.0]	1/31 (3.2) [12.7]	10/283 (3.5) [4.8]	1/32 (3.1) [12.7]	2/67 (3.0) [6.2]
	65歳以上	0/41 (0.0) [0.0]	0/20 (0.0) [0.0]	0/17 (0.0) [0.0]	0/20 (0.0) [0.0]	3/135 (2.2) [4.1]	0/22 (0.0) [0.0]	0/25 (0.0) [0.0]
	75歳以上	0/8 (0.0) [0.0]	0/3 (0.0) [0.0]	0/3 (0.0) [0.0]	0/3 (0.0) [0.0]	0/17 (0.0) [0.0]	0/4 (0.0) [0.0]	0/4 (0.0) [0.0]
投与中止に至った有害事象	65歳未満	1/64 (1.6) [4.5]	0/34 (0.0) [0.0]	0/35 (0.0) [0.0]	0/31 (0.0) [0.0]	9/283 (3.2) [6.2]	2/32 (6.3) [25.3]	1/67 (1.5) [3.1]
	65歳以上	1/41 (2.4) [6.8]	0/20 (0.0) [0.0]	0/17 (0.0) [0.0]	0/20 (0.0) [0.0]	7/135 (5.2) [7.1]	0/22 (0.0) [0.0]	0/25 (0.0) [0.0]
	75歳以上	0/8 (0.0) [0.0]	0/3 (0.0) [0.0]	0/3 (0.0) [0.0]	0/3 (0.0) [0.0]	0/17 (0.0) [0.0]	0/4 (0.0) [0.0]	0/4 (0.0) [0.0]
低血糖症	65歳未満	0/64 (0.0) [0.0]	0/34 (0.0) [0.0]	0/35 (0.0) [0.0]	0/31 (0.0) [0.0]	1/283 (0.4) [0.5]	0/32 (0.0) [0.0]	0/67 (0.0) [0.0]
	65歳以上	0/41 (0.0) [0.0]	0/20 (0.0) [0.0]	0/17 (0.0) [0.0]	0/20 (0.0) [0.0]	0/135 (0.0) [0.0]	0/22 (0.0) [0.0]	1/25 (4.0) [8.2]
	75歳以上	0/8 (0.0) [0.0]	0/3 (0.0) [0.0]	0/3 (0.0) [0.0]	0/3 (0.0) [0.0]	0/17 (0.0) [0.0]	0/4 (0.0) [0.0]	1/4 (25.0) [51.7]

上段：発現例数/解析対象例数、中段：（発現割合%）、下段：〔単位時間当たりの発現件数（件数/100人・年）〕、MedDRA/J ver.16.0

表 35 年齢別（65 歳未満、65 歳以上又は 75 歳以上）の有害事象の発現状況（OCT-001 試験）

事象	年齢	単独療法群 (n=248)	SU 併用群 (n=158)	グリニド 併用群 (n=67)	α -GI 併用群 (n=65)	BG 併用群 (n=70)	TZD 併用群 (n=72)
すべての 有害事象	65 歳未満	136/170 (80.0)	93/108 (86.1)	35/43 (81.4)	29/40 (72.5)	35/55 (63.6)	35/43 (81.4)
	65 歳以上	62/78 (79.5)	45/50 (90.0)	17/24 (70.8)	24/25 (96.0)	10/15 (66.7)	26/29 (89.7)
	75 歳以上	9/11 (81.8)	5/5 (100.0)	5/6 (83.3)	4/4 (100.0)	—	6/6 (100.0)
すべての 副作用	65 歳未満	28/170 (16.5)	10/108 (9.3)	4/43 (9.3)	1/40 (2.5)	7/55 (12.7)	7/43 (16.3)
	65 歳以上	11/78 (14.1)	7/50 (14.0)	4/24 (16.7)	3/25 (12.0)	1/15 (6.7)	3/29 (10.3)
	75 歳以上	0/11 (0.0)	1/5 (20.0)	1/6 (16.7)	1/4 (25.0)	—	1/6 (16.7)
重篤な 有害事象	65 歳未満	8/170 (4.7)	2/108 (1.9)	2/43 (4.7)	2/40 (5.0)	1/55 (1.8)	1/43 (2.3)
	65 歳以上	1/78 (1.3)	9/50 (18.0)	3/24 (12.5)	1/25 (4.0)	0/15 (0.0)	3/29 (10.3)
	75 歳以上	0/11 (0.0)	2/5 (40.0)	1/6 (16.7)	0/4 (0.0)	—	1/6 (16.7)
投与中止 に至った 有害事象	65 歳未満	5/170 (2.9)	2/108 (1.9)	2/43 (4.7)	3/40 (7.5)	4/55 (7.3)	2/43 (4.7)
	65 歳以上	4/78 (5.1)	7/50 (14.0)	3/24 (12.5)	2/25 (8.0)	1/15 (6.7)	3/29 (10.3)
	75 歳以上	0/11 (0.0)	1/5 (20.0)	2/6 (33.3)	0/4 (0.0)	—	2/6 (33.3)
低血糖症	65 歳未満	1/170 (0.6)	2/108 (1.9)	1/43 (2.3)	0/40 (0.0)	1/55 (1.8)	0/43 (0.0)
	65 歳以上	0/78 (0.0)	5/50 (10.0)	0/24 (0.0)	1/25 (4.0)	0/15 (0.0)	1/29 (3.4)
	75 歳以上	0/11 (0.0)	0/5 (0.0)	0/6 (0.0)	0/4 (0.0)	—	1/6 (16.7)

発現例数/解析対象例数（発現割合%）、MedDRA/J ver.16.0

— : n=0 のため算出せず

機構は、以下のように考える。国内臨床試験成績から、単独療法及び併用療法のいずれにおいても、高齢者で特にリスクが上昇する傾向は認められていないとする申請者の説明を了承する。しかしながら、本剤は週 1 回投与であり、既存の経口血糖降下薬と比べて服薬回数が少ないとから、認知症等で服薬に介助が必要な高齢者に投与される可能性がある。さらに高齢者には腎機能障害を有する場合が多い。また、臨床試験において 75 歳以上の高齢者の検討例数が限られている。よって、製造販売後調査等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。

（8）製造販売後の検討事項について

申請者は、長期投与における安全性及び有効性を検討することを目的に、目標症例数を 3000 例、観察期間を 3 年間とした製造販売後調査を実施すると説明している。本調査においては、低血糖、皮膚障害、急性肺炎、QT/QTc 間隔延長に伴う催不整脈、腸閉塞、感染症、悪性腫瘍発現への影響、中等度腎機能障害患者における安全性、過量投与時の安全性を検討する。さらに、インスリン製剤との併用療法が想定されることから、本剤及びインスリン製剤との併用療法における有効性及び安全性を検討するための国内臨床試験を実施すると説明している。

機構は、以下のように考える。併用薬の種類及び用量による安全性への影響、心血管系リスク、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、有効性等についても情報収集する必要がある。製造販売後調査の詳細については、専門協議を踏まえ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

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（5.3.5.1-1、5.3.5.1-4、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

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。本剤は週 1 回投与の DPP-4 阻害薬であり、2 型糖尿病における新たな治療の選択肢を提供するものである。また機構は、腎機能障害患者に対する投与、製造販売後の検討事項及び適正使用に係る方策については、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 27 年 1 月 9 日

I. 申請品目

[販売名]	ザファテック錠 50 mg、同錠 100 mg
[一般名]	トレラグリップチンコハク酸塩
[申請者名]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 3 月 7 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）有効性について

1) 単独療法の有効性について

機構は、以下のように考えた。第 III 相検証試験（CCT-002 試験）において、主要評価項目である観察期終了時から治療期終了時（投与 24 週後）の HbA1c 変化量について、本剤群のアログリップチン群に対する非劣性が示されている（表 18）。副次評価項目である観察期終了時から治療期終了時（投与 24 週後）の空腹時血糖値変化量及び食後 2 時間血糖値変化量の平均値とその 95 % 信頼区間は、本剤群ではアログリップチン群に比べて低下量が小さい傾向が認められたが、治療期終了時（投与 24 週後）に HbA1c が 6.5 % 未満に達した被験者の割合は、本剤群及びアログリップチン群で同程度であった。また、第 II 相用量設定試験（CCT-001 試験）においても、観察期終了時から治療期終了時（投与 12 週後）の HbA1c 変化量について、いずれの本剤群でもプラセボ群に対する統計学的に有意な低下が認められている（表 15）。さらに第 III 相単独長期投与又は併用長期投与試験（OCT-001 試験）の単独療法群において、治療期終了時（投与 52 週後）に HbA1c が 6.5 % 未満に達した被験者の割合は 36.3 % と、治療期終了時（投与 52 週後）までの効果の持続が確認されている。したがって、本剤の単独療法の有効性は示されていると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

2) 併用療法の有効性について

機構は、以下のように考えた。OCT-001 試験の成績から、各併用療法において HbA1c の低下が認められ（表 21）、治療期終了時まで HbA1c の低下が維持されており（図 1）、当該試験で検討された各併用療法の有効性は確認できたと解釈して差し支えない。なお、スルホニルウレア系薬剤併用群、速効型インスリン分泌促進薬併用群及びビグアナイド系薬剤併用群では HbA1c の低下量が小さい傾向がみられていることに注意が必要であるが、添付文書において、効果不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮する必要がある旨が注意喚起されていることから大きな問題はない」と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 安全性について

機構は、以下のように考えた。国内臨床試験での単独療法群及び各併用療法群における有害事象及び副作用の発現状況から、低血糖、皮膚障害等について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判断した。また、既存のジペプチジルペプチダーゼ (Dipeptidyl peptidase、以下、「DPP」) -4 阻害薬と同様に、製造販売後調査において引き続き安全性（低血糖、皮膚障害関連及び過敏症の有害事象、心血管系リスク、胃腸障害（膵炎を含む）、腫瘍発生リスク、免疫系障害並びに感染症、QT/QTc 間隔延長に伴う催不整脈リスク）に関して情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は添付文書における注意喚起について申請者に対応を求め、適切な対応がなされたことを確認した（製造販売後の検討事項については、「(7) 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

(3) 適正使用に係る方策について

機構は、以下のように考えた。本剤は、経口血糖降下薬において本邦で初めての週 1 回経口投与製剤となるが、申請者が説明しているように、添付文書、パッケージ付き PTP シート、患者説明用資料等を用いて、患者及び医療従事者に対して情報提供する方策に大きな問題はないと判断した。また、既存の連日投与経口血糖降下薬への切替えについて、本剤投与 168 時間後にも血糖降下作用が持続することから、添付文書の「重要な基本的注意」の項において、他の糖尿病薬に切り替える場合には、投与を開始する時期及び用量を検討する旨の注意喚起を行うという申請者の方策も大きな問題ないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。なお、専門委員から、本剤が週 1 回投与であることを踏まえ、過量投与や飲み忘れた場合の対処方法等について患者及び医療従事者への情報提供が重要であるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、過量投与や飲み忘れた場合の対処法等の適正使用にかかる情報を含めた情報提供資材を作成し、患者及び医療従事者への情報提供を行うよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は既存の経口血糖降下薬とは異なり週 1 回投与となることから、過量投与及び低血糖等の発現を未然に防止する方策を講じる。他の経口血糖降下薬との識別性が重要であるため、パッケージ付 PTP シートについては、文字の表記、色調、服薬予定日の記載欄の設置を含め、2 型糖尿病患者に比較的多い高齢者や視力低下を有する患者に配慮した工夫を行う。また、薬剤包装の工夫に加えて、患者に対して、低血糖の発現回避のための情報、初期症状及び対処方法等を記載した資材を作成し、情報提供を行う。医療従事者に対しては、これまでに得られている試験成績及び「使用上の注意」の記載内容、並びに週 1 回投与の経口血糖降下薬としての使用上の注意等を記載した資材を作成し、情報提供を行う。

機構は、申請者の回答を了承した。

(4) 効能・効果について

機構は、『「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）に準じた臨床試験により単独療法及び併用療法の有効性が示され、安

全性も許容可能であることから、本剤の効能・効果を「2型糖尿病」とすることに問題ないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(5) 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。本剤の高用量間歇投与（本剤 100 mg の週 1 回投与）による血漿中本薬濃度上昇の安全性に及ぼす影響が懸念されたが、CCT-002 試験における本剤投与からの経過日数別の有害事象の発現状況（表 29）を確認した結果、特に問題は認められず、本剤の用法・用量について、薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性が検討された臨床試験成績から、本剤 100 mg を週 1 回経口投与と設定することに大きな問題ないと判断した。また、投与タイミングについては、有効性及び安全性が検討された臨床試験では朝食前投与（海外 006 及び 007 試験では一日の最初の食事の前）と規定されていたが、申請者が説明しているように、食事の影響試験及び薬力学的作用（DPP-4 活性阻害率等）の観点から、投与時期を限定する必要ないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(6) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

機構は、以下のように考えた。国内臨床試験において、本剤の単独療法及び併用療法では、腎機能正常患者と比べて軽度腎機能障害患者でリスクが特に上昇する傾向は認められていないことから、軽度腎機能障害患者には通常用量の 100 mg 週 1 回投与とすることは妥当である。また、中等度腎機能障害患者では、国内臨床試験において特に安全性で問題となる傾向は認められていないが、海外 101 試験において、腎機能正常者の曝露量に対する中等度腎機能障害者の曝露量が約 2 倍であった（表 11）ことから中等度腎機能障害患者には本剤 50 mg 週 1 回に減量すること、及び本剤が投与された症例数が少なく情報が不足していることから、慎重投与の対象とし、製造販売後調査において、中等度腎機能障害患者の安全性情報を収集することが適切である。また、高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者については、本剤は腎排泄型であり、申請された製剤では曝露量の増加に応じた用量での投与ができない、血中濃度上昇時の安全性が不明であること、また本剤は週 1 回投与の経口血糖降下薬であり作用が持続することから、現時点では禁忌とすることが適切との申請者の説明は受け入れ可能である。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された（製造販売後の検討事項については、「(7) 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

2) 肝機能障害患者

機構は、以下のように考えた。国内臨床試験において、単独療法及び併用療法のいずれにおいても、肝機能障害の有無別でリスクが特に上昇する傾向は認められていないことを確認した。また、肝機能障害者における本薬の薬物動態の結果からも、肝機能障害患者において用量調節は必要ないとする申請者の見解は妥当であると判断した。しかしながら、臨床試験では「臨床的に明らかな肝障害を有する患者」が除外されており、肝機能障害を有する患者における検討が不十分であることから、製造販売後調査等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。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された（製造販売後の検討事項については、「(7) 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

3) 高齢者

機構は、以下のように考えた。国内臨床試験成績から、単独療法及び併用療法のいずれにおいても、高齢者で特にリスクが上昇する傾向は認められていないとする申請者の説明を了承する。しかしながら、本剤は週1回投与であり、既存の経口血糖降下薬と比べて服薬回数が少ないことから、認知症等で服薬に介助が必要な高齢者に投与される可能性がある。さらに高齢者には腎機能障害を有する場合が多い。また、臨床試験において75歳以上の高齢者の検討例数が限られている。よって、製造販売後調査等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。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された（製造販売後の検討事項については、「(7) 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

(7) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「II. 4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（8）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、医薬品リスク管理計画において以下の点を追加で検討すべきと考える。

- ・ 肝機能障害患者への投与時の安全性
- ・ 高齢者への投与時の安全性
- ・ 心血管系リスクへの影響

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（案）の概要（表36、表37）及び特定使用成績調査の骨子（案）（表38）が示され、それらの内容に問題がないことを確認した。

表36 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
・低血糖	・皮膚障害 ・急性膀胱炎 ・QT/QTc間隔延長に伴う催不整脈 ・腸閉塞 ・感染症 ・悪性腫瘍 ・過量投与・過量服用に関連する事象	・腎機能障害患者への投与時の安全性 ・肝機能障害患者への投与時の安全性 ・高齢者への投与時の安全性 ・インスリン製剤併用時の安全性 ・心血管系リスクへの影響
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における長期投与時の有効性 ・インスリン製剤併用時の有効性		

表37 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
・市販直後調査 ・特定使用成績調査（長期投与に関する調査） ・インスリン製剤との併用臨床試験 ^{a)}	・患者向け資材の作成及び提供 ・医療従事者向け資材の作成及び提供 ・本剤の包装形態の工夫 ^{b)} ・市販直後調査による情報提供

a) 本剤の承認取得後に製造販売後臨床試験に切替えて実施

b) 経口血糖降下薬として初めての週1回製剤であることから、包装形態をプリスターカードにするなど工夫をして適正使用を図る

表 38 特定使用成績調査（長期投与に関する調査）計画の骨子（案）

目的	日常診療の使用実態下における 2 型糖尿病患者に対する本剤の長期投与時の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	3 年間
予定症例数	3000 例
主な調査項目	患者の背景因子、本剤の投与状況、併用薬剤、安全性評価（低血糖、皮膚障害、急性膀胱炎、QT/QTc 間隔延長に伴う催不整脈、腸閉塞、感染症、悪性腫瘍、過量投与・過量服用に関連する事象、その他の有害事象等）、有効性評価（HbA1c）

III. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
38	23	製造販売後臨床試験	製造販売後調査
63	9	製造販売後臨床試験	製造販売後調査

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・用量で承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 2 型糖尿病

[用法・用量] 通常、成人にはトレラグリップチンとして 100 mg を 1 週間に 1 回経口投与する。

[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。