2.5 臨床に関する概括評価

目　次

目　次 2
表 一 覧 4
図 一 覧 5
略号一覧 6
用語の定義一覧 8
臨床試験一覧表 9
1 製品開発の根拠 11
1.1 目標適応症及び開発の根拠 12
1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性 12
1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景 12
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 14
1.1.4 本剤の臨床的意義 15
1.2 臨床開発計画 17
1.2.1 臨床開発計画の概略 17
1.2.2 配合用量の選択 18
1.2.3 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 20
1.2.4 臨床データパッケージ 21
1.2.5 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 22
2 生物薬剤学に関する概括評価 23
2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性 23
2.2 食事の影響 24
3 臨床薬理に関する概括評価 25
4 有効性の概括評価 26
4.1 有効性評価の計画 26
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 26
4.1.2 対象集団の特性 27
4.1.3 有効性の評価方法 28
4.2 用法・用量設定の根拠 29
4.3 目標適応症に対する有効性 29
4.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性 30
4.3.2 主要有効性評価：HbA1c 30
4.3.3 副次有効性評価：FPG 38
4.4 特別な患者集団での有効性 40
4.4.1 部分集団での検討 40
4.4.2 特別な患者集団での検討 41

4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性 41
4.6 有効性の結論 42
5 安全性の概括評価 44
5.1 安全性評価の計画 44
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略 44
5.1.2 安全性の評価方法 44
5.1.3 安全性データの併合 45
5.2 曝露状況 45
5.2.1 比較対照試験 46
5.2.2 長期投与試験 46
5.3 人口統計学的特性及びその他の特性 46
5.4 有害事象 46
5.4.1 比較的よくみられる有害事象 46
5.4.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 50
5.4.3 器官別又は症候群別有害事象の解析 53
5.5 臨床検査及びその他の検査 56
5.6 バイタルサイン，体重，心電図，及び身体的検査 56
5.7 特別な患者集団での安全性 57
5.7.1 部分集団での検討 57
5.7.2 特別な患者集団での検討 57
5.8 中止した試験及び実施中の試験 57
5.9 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性 58
5.9.1 ビルダグリプチン PMS データ 58
5.9.2 市販後の使用経験 59
5.9.3 公表データ 59
5.10 安全性に関するその他の事項 59
5.10.1 過量投与 59
5.10.2 乱用を誘発する可能性 59
5.10.3 離脱症状及び反跳現象 60
5.10.4 妊娠，出産，及び授乳 60
5.10.5 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 60
5.11 安全性の結論 61
6 ベネフィットとリスクに関する結論 62
6.1 ベネフィットの要約 62
6.2 リスクの要約，並びにリスクに関する未解決の問題点 64
6.3 推奨する使用法 66
6.4 総合的なベネフィットとリスク 68

7 参考文献 69

表 一 覧

Table 1-1 血糖コントロール目標 13
Table 1-2 メトホルミン治療での単独療法と併用療法の割合 16
Table 1-3 メトホルミンの 1 日投与回数別の処方動向 19
Table 1-4 臨床データパッケージ 21
Table 2-1 国内臨床試験で用いた製剤一覧 23
Table 2-2 本剤 50/500 mg 又はビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン 500 mg を併用投与したときのビルダグリプチン及びメトホルミンの PK パラメータの比較（1101 試験，PK 解析対象） 24
Table 2-3 本剤 50/250 mg 又はビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン 250 mg を併用投与したときのビルダグリプチン及びメトホルミンの PK パラメータの比較（1102 試験，PK 解析対象） 24
Table 4-1 最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量の群間比較（1301 試験，FAS） 31
Table 4-2 最終評価時のレスポンダーの割合（1301 試験，FAS） 33
Table 4-3 最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量の群間比較（1303 試験，FAS） 34
Table 4-4 最終評価時のレスポンダーの割合（1303 試験，FAS） 36
Table 4-5 メトホルミン用量別の最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量（1301 試験，FAS） 37
Table 4-6 メトホルミン用量別の最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量（1303 試験，FAS） 38
Table 4-7 最終評価時の FPG のベースラインからの変化量の群間比較（1301 試験，FAS） 38
Table 4-8 最終評価時の FPG のベースラインからの変化量の群間比較（1303 試験，FAS） 39
Table 4-9 最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量：部分集団解析（1301 試験，1303 試験，FAS） 40
Table 5-1 PT 別有害事象発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（1301 試験，SAF） 47
Table 5-2 PT 別有害事象発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（1303 試験，SAF） 48
Table 5-3 事前に定義した重要な有害事象の発現状況 53

図 一 覧

Figure 1-1 病態に合わせた経口血糖降下薬の選択 13
Figure 1-2 メトホルミンの 1 日投与量別シェア推移..... 20
Figure 4-1 試験デザイン（1303 試験）..... 27
Figure 4-2 HbA1c（平均値）の推移（1301 試験，FAS）..... 32
Figure 4-3 HbA1c（平均値）の推移（1303 試験，FAS）..... 35
Figure 4-4 HbA1c（JDS，平均値）の推移（LAF1308 試験，FAS）..... 42

略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BL	baseline	ベースライン
BMI	body mass index	体格指数［体重 kg／(身長 m)^2］
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CK-MB	creatine kinase-MB	クレアチンキナーゼ MB
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿（血清/血液）中薬物濃度
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
DPP-4	dipeptidyl peptidase-IV	ジペプチジルペプチダーゼ-4
DTSQ	diabetes treatment satisfaction questionnaire	糖尿病治療満足度質問表
EP	endpoint	最終評価時
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FPG	fasting plasma glucose	空腹時血糖
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GIP	glucose-dependent insulinotropic polypeptide	グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド
GLP-1	glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
JDDM	Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group	日本糖尿病データマネジメント研究会
JDS	Japan Diabetes Society	日本糖尿病学会
JMIRI	Japan Medical Information Research Institute Inc.	株式会社医療情報総合研究所
LAF237	−	−
LMF237	−	−
LOCF	last observation carried forward	−
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	−

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMS	post marketing surveillance	製造販売後調査
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
RMP	Core Safety Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SE	standard error	標準誤差
SGLT	sodium-dependent glucose transporter	Na^+／グルコース共役輸送担体
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SU	sulfonylurea	スルホニル尿素
SVEM	skin, vascular, edema and muscle	皮膚・血管・浮腫・筋

用語の定義一覧

用語	定義
HbA1c の表記	HbA1c（%）は，1301 試験及び 1303 試験では National Glycohemoglobin Standardization Program（NGSP）値，LAF1308 試験では Japan Diabetes Society（JDS）値で表記した。
糸球体濾過量（GFR）［modification of diet in renal disease（MDRD）式］の算出方法	GFR（mL/min/1.73 m^2）＝ 175 ×［血清クレアチニン（mg/dL）］$^{-1.154}$ ×［年齢（歳）］$^{-0.203}$ × 0.742（女性の場合）
試験の表記方法	治験実施計画書番号は，試験番号で示した。 CLMF237A1301 試験→1301 試験 CLAF237A1308 試験→LAF1308 試験
薬剤名の表記方法	Vilda = ビルダグリプチン，Met = メトホルミン，α-GI = α-グルコシダーゼ阻害薬
投与群の表記方法	1301 試験

本文	図表
Vilda + Met 群	Vilda + Met
Vilda + Met 250 mg 群	Vilda + Met 250 mg
Vilda + Met 500 mg 群	Vilda + Met 500 mg
Placebo（Met 単独）群	Placebo + Met

1303 試験

本文	図表
LMF237 群	LMF237
LMF237 50/250 mg 群	LMF237 50/250 mg
LMF237 50/500 mg 群	LMF237 50/500 mg
Placebo（Vilda 単独）群	Placebo (Vilda)

LAF1308 試験

本文	図表
メトホルミンとの併用	Vilda + Met

臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数（目標/ 登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
生物薬剤学試験											
比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験	1101	国内	BE 食事の影響	非盲検，ランダム化，2×2 期クロスオーバー，単回投与試験（第 3 期に食後投与）	LMF237 50/500 mg Vilda 50 mg +Met 500 mg 経口	50/50/48	健康被験者	単回	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.1.2-1
	1102	国内	BE	非盲検，ランダム化，2×2 期クロスオーバー，単回投与試験	LMF237 50/250 mg Vilda 50 mg +Met 250 mg 経口	50/50/49	健康被験者	単回	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.1.2-2
有効性及び安全性試験											
申請する適応症に関する比較対照試験	1301	国内	有効性 安全性	多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較	Vilda 50 mg， Vilda プラセボ (Met 250 mg 又は 500 mg 併用) 1 日 2 回 経口	136/139/133	Met 単独投与で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者（HbA1c が 7.0%以上 10.0%以下）	スクリーニング／導入期：2～14 週間 治療期：12 週間	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.5.1-1
	1303	国内	有効性 安全性	多施設共同，ランダム化，プラセボ対照二重盲検，並行群間比較	LMF237 50/250 mg，50/500 mg，LMF237 プラセボ(Vilda50 mg) 1 日 2 回 経口	171/171/160	Vilda 単独投与で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者（HbA1c が 7.0%以上 10.0%以下）	スクリーニング／導入期：2～14 週間 治療期：14 週間	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.5.1-2

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数（目標/ 登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
	LAF2308	外国	有効性 安全性	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, 実薬対照, 並行群間比較	Vilda 50 mg 1 日 2 回，グリメピリド 2～6 mg/日 (Met 1500 mg/日以上併用) 経口	3000/3118/1947	Met 単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者 （HbA1c が 6.5%以上 8.5%以下）	104 週間 (最長 3 年)	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.5.1-3
	LAF2338	外国	有効性 安全性	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, 実薬対照, 並行群間比較	Vilda 50 mg 1 日 2 回，グリクラジド 80 mg（1 日最高用量 320 mg）/1 日 1 又は 2 回 (Met 1500 mg/日以上併用) 経口	1000/1007/819	Met 単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者 （HbA1c が 7.5%以上 11%以下）	52 週間	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.5.1-4
	LAF2354	外国	有効性 安全性	多施設共同, ランダム化, 二重盲検 [a], 実薬対照, 並行群間比較	Vilda 50 mg 1 日 2 回，ピオグリタゾン 30 mg 1 日 1 回 (Met 1500 mg/日以上併用) 経口	588/576/468	Met 単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者 （HbA1c が 7.5%以上 11%以下）	52 週間	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.5.1-5
非対照試験	LAF1308	国内	有効性 安全性	多施設共同, 非盲検, 長期投与, 非対照試験	Vilda 50 mg 1 日 2 回 (Met, チアゾリジン, α-GI, 又はグリニド併用) 経口	216/245/211	Met，チアゾリジン薬，α-GI, 又はグリニド単独投与で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者 （HbA1c (JDS) が 6.5%以上 10.0%以下）	52 週間	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.5.2-1

Vilda = ビルダグリプチン，Met = メトホルミン，α-GI = α-グルコシダーゼ阻害薬，JDS = Japan Diabetes Society
LMF237 50/250 mg：ビルダグリプチン 50 mg，メトホルミン 250 mg の配合剤
LMF237 50/500 mg：ビルダグリプチン 50 mg，メトホルミン 500 mg の配合剤
a) 治験実施計画書第 2 版改訂時に，二重盲検期を 52 週間から 24 週間に変更した。投与 24 週以降は単盲検（治験担当医師及び被験者は盲検下，治験依頼者は非盲検）とした。

1 製品開発の根拠

LMF237（販売名：エクメット配合錠，以下，本剤）は，ジペプチジルペプチダーゼ-4（dipeptidyl peptidase-IV，DPP-4）阻害薬であるビルダグリプチンとビグアナイド薬であるメトホルミン塩酸塩（以下，メトホルミン）を含有する配合剤である。

本剤の有効成分の一つであるビルダグリプチンは，内因性グルカゴン様ペプチド-1（glucagon-like peptide-1，GLP-1）及びグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（glucose-dependent insulinotropic polypeptide，GIP）の急速な分解を抑制し，これらの活性型の血漿中濃度を増加させる強力かつ選択的な DPP-4 阻害薬である。国内では 2010 年 1 月に「2 型糖尿病　ただし，下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。①食事療法，運動療法のみ，②食事療法，運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用」を効能・効果として製造販売承認を取得した後，2013 年 2 月にメトホルミンとの併用を含む「2 型糖尿病」の適応を取得した。

一方，メトホルミンは，肝の糖産生及び消化管の糖吸収を抑制し，末梢組織のインスリン感受性及びグルコース消費を増加させることによって血糖値を低下させるビグアナイド薬である。国内では 1961 年に発売され，長く臨床の場で使用されている。1970 年代後半，外国でビグアナイド薬の一つであるフェンホルミンで乳酸アシドーシスが問題となったことがきっかけで，国内でもメトホルミンの用法・用量が制限されてきた（最高投与量として 1 日 750 mg）。1990 年代に入り欧米でメトホルミンを使った大規模臨床試験が実施され，スルホニル尿素（sulfonylurea，SU）薬と比較して体重増加が認められない，インスリン抵抗性を改善する効果があるなどのメトホルミンの有効性及び安全性が見直されるようになり，現在欧米でメトホルミンは 2 型糖尿病治療における第一選択薬として幅広く用いられるようになっている。国内では，2010 年 5 月にメトグルコ錠が発売され，最高投与量として 1 日 2250 mg まで使用可能になった。現在，国内でメトホルミン製剤は複数市販されているが，高用量で用いることが可能なメトホルミン製剤はメトグルコ錠のみである。

本剤は，ビルダグリプチン及びメトホルミン両薬剤の作用機序を有し，配合剤にすることで患者の服薬の利便性を向上させることを目的に開発され，「2 型糖尿病」を効能・効果として，2007 年 11 月に EU で承認されて以降，2015 年 6 月時点で 120 の国と地域で承認され使用されている。

本書では，本剤の「2 型糖尿病」での適応症取得を目的に実施した臨床試験のデータを総括する。

1.1 目標適応症及び開発の根拠

1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性

2 型糖尿病は，インスリン分泌不全及びインスリン抵抗性をきたす複数の遺伝素因及び環境因子（肥満，高脂肪食，運動不足，加齢など）が関わり合うことにより発症する。インスリン分泌不全は，進行性の膵 β 細胞機能障害に伴うインスリン分泌低下により発現・進展する。また，肝からの糖放出の増大や末梢組織での糖取り込み低下などを進展することで，インスリン抵抗性が顕在化する。多くの 2 型糖尿病患者ではインスリン分泌不全とインスリン抵抗性の両者を併せ持つと考えられるが，民族や個人によってその重みが異なっている（福島 他 2007）。

2 型糖尿病の病態の典型的な臨床所見である高血糖は，インスリン分泌不全とインスリン抵抗性の両者の関与によるインスリン作用不足で引き起こされる。2 型糖尿病患者では，初めに食後高血糖が，その後空腹時高血糖が発現し，やがて慢性的な高血糖状態へと増悪する。食後高血糖は 2 型糖尿病の特徴の一つであり，食後速やかに分泌されるインクレチンの作用障害がその一因と考えられている（門脇 他編 2007）。

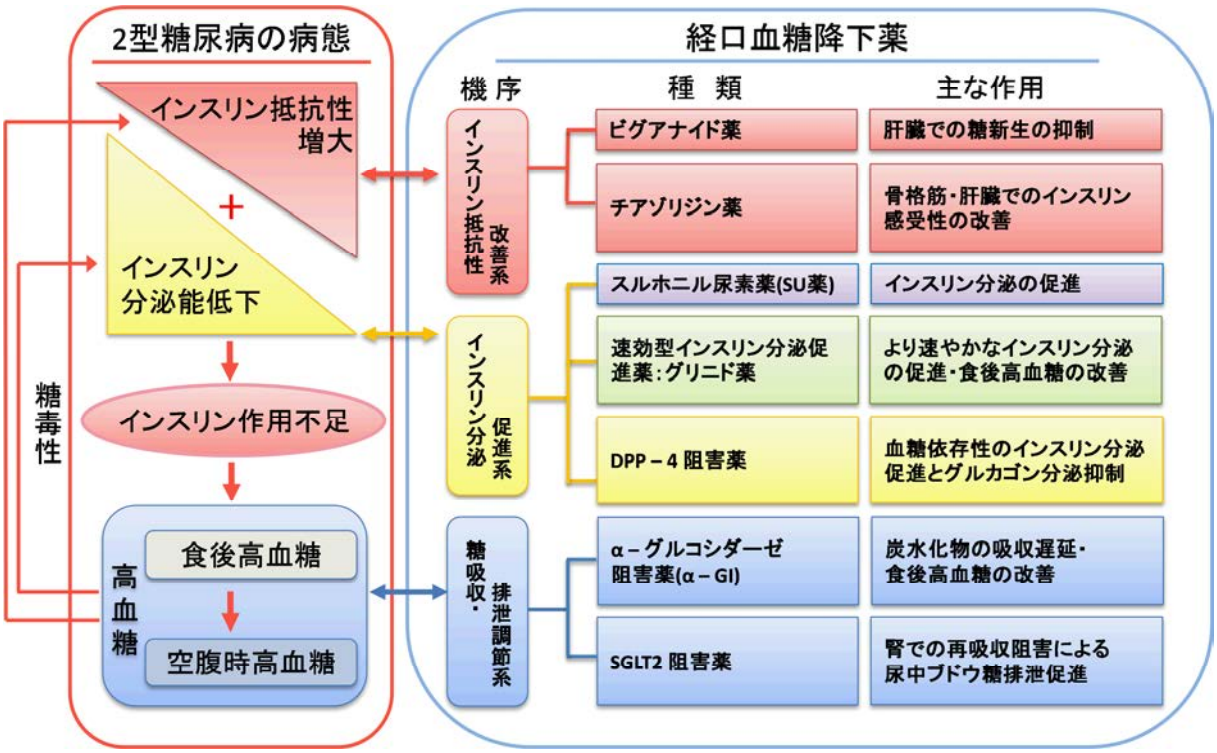
平成 24 年国民健康・栄養調査の結果（厚生労働省 健康局 2013）で，糖尿病の可能性を否定できない者（糖尿病予備群）は 1100 万人，糖尿病が強く疑われる者（糖尿病有病者）は 950 万人と推計された。平成 19 年の調査（それぞれ 1320 万人，890 万人）と比べて，糖尿病の可能性を否定できない者は平成 9 年の調査開始後初めて減少に転じたが，糖尿病が強く疑われる者は増加し続けている。

未治療や不十分な治療により血糖コントロール不良の状態が継続すると，網膜・腎の細小血管症，及び動脈硬化症，さらには神経障害，白内障などのさまざまな合併症が発症，進展する。糖尿病治療の目標は，糖尿病症状を除くことはもとより，糖尿病に特徴的な急性合併症と慢性合併症，糖尿病に併発しやすい合併症の発症，増悪を防ぎ，健康者と同様な日常生活の質を保ち，健康者と変わらない寿命を全うすることである（日本糖尿病学会 編 2013）。

1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景

インスリン非依存状態の糖尿病では，十分な食事療法，運動療法を 2～3 ヵ月間行なっても良好な血糖コントロールが得られない場合，経口血糖降下薬により治療する。現在，国内で薬物療法に用いられる経口血糖降下薬には，ビグアナイド薬，チアゾリジン薬，DPP-4 阻害薬， SU 薬，速効型インスリン分泌促進薬，α-グルコシダーゼ阻害薬（α-glucosidase inhibitor，α-GI）及び Na^+／グルコース共役輸送担体（sodium-dependent glucose transporter，SGLT）2 阻害薬の 7 種類があり，いずれの薬剤も第一選択薬として使用可能である（Figure 1-1）。また，その作用機序により，インスリン抵抗性改善系，インスリン分泌促進系，及び糖吸収・排泄調節系に 3 分類され，メトホルミンを含むビグアナイド薬はインスリン抵抗性改善系に，ビルダグリプチンを含む DPP-4 阻害薬はインスリン分泌促進系に分類される。

Figure 1-1　　病態に合わせた経口血糖降下薬の選択



Source：「糖尿病治療ガイド 2014-2015」（日本糖尿病学会 編 2014）より引用改変

日本糖尿病学会では，治療目標を年齢，罹病期間，臓器障害，低血糖の危険性，サポート体制などを考慮して個別に設定する必要があるものの，合併症予防のための血糖コントロール目標値を HbA1c 7.0%未満としている（Table 1-1）。

Table 1-1　　血糖コントロール目標

目標	血糖正常化を目指す際の目標	合併症予防のための目標	治療強化が困難な際の目標
HbA1c（%）	6.0 未満	7.0 未満	8.0 未満

Source：「糖尿病治療ガイド 2014-2015」（日本糖尿病学会 編 2014）

「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013」（以下，糖尿病ガイドライン）（日本糖尿病学会 編 2013）では，個々の薬物の作用特性や副作用を考慮に入れながら，個々の患者の病態に応じて薬物を選択することを推奨している。また，単独投与で良好な血糖コントロールが得られない場合［HbA1c (National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP) 7.0%以上が続く場合］は，作用機序の異なる血糖降下薬の併用を考慮するとしている。

糖尿病データマネジメント研究会（Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group，JDDM）が，2002 年から 2011 年にかけて経口血糖降下薬で治療中の 2 型糖尿病患者を対象に血糖コントロール状態を調査した結果（JDDM32）（Oishi et al. 2013），HbA1c（平均値）は 2002

年（N=6517）の 7.5%から 2011 年（N=13011）の 7.1%へと低下，治療目標（HbA1c 7.0%未満）に達成した患者の割合は 2002 年の 32.2%から 2011 年の 48.9%と増加しており，血糖コントロール状態は改善傾向を示した。本調査では，血糖コントロールが改善してきた要因の一つに，DPP-4 阻害薬とメトホルミンの高用量が承認され 2 型糖尿病の治療実態が変化してきたことがあげられている。

一方，同じく JDDM32 では，併用療法の割合が 2002 年には 47.2%（3073/6517 名），2011 年には 64.1%（8338/13011 名）に増加し，治療の主流が単独療法から併用療法にシフトしてきている。単独療法と併用療法別の HbA1c を見ると，2011 年時点の単独療法での HbA1c（平均値）は 7.0%未満と良好にコントロールされているが，併用療法での HbA1c（平均値）は 7.0%未満には達していない（Oishi et al. 2013）。この結果から，併用療法が積極的に実施されてきているものの，単独療法に比べて併用療法が必要な患者での HbA1c はいまだ治療目標には達しておらず，より良い血糖コントロールを目指して今後も増加が予測される併用療法の患者にとって，治療方法として十分とはいえないことが示唆される。

以上から，選択できる経口血糖降下薬の種類や併用療法が増えてきたことにより，全体として 2 型糖尿病患者の HbA1c の改善がみられるものの，いまだ血糖コントロールの状況は十分とはいえない。特に，合併症予防のための治療目標値である HbA1c 7.0%未満に達していない患者はいまだ 5 割以上存在しており，これらの患者が治療目標を達成するためには，より確実な血糖降下作用をもつ新たな治療選択肢が必要である。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

ビルダグリプチンは，グルコースなどの栄養素の摂取に伴い消化管から血中に分泌されるインクレチンの分解酵素である DPP-4 を，選択的かつ可逆的に阻害する。この阻害作用により，内因性インクレチンの濃度を高めることで血糖依存性にインスリン分泌を促進させるとともに，グルカゴンの分泌を抑制し血糖降下作用を発揮する。非臨床では GLP-1 に膵 β 細胞の増殖作用があることが報告されており（Lavine and Attie 2010），ビルダグリプチンの長期投与により膵島機能の改善も期待される。一方，メトホルミンは，肝の糖産生及び消化管からの糖吸収を抑制し，末梢組織のインスリン感受性及びグルコース消費を増加させインスリン抵抗性を改善することによって血糖降下作用を示す。よって，インスリン分泌不全とインスリン抵抗性により高血糖を呈している 2 型糖尿病患者にビルダグリプチンとメトホルミンを投与することで，インスリン分泌不全とインスリン抵抗性の両要因を改善することが可能となる。

なお，GLP-1 濃度を高めるのはビルダグリプチンの主な作用であるが，メトホルミンにも GLP-1 濃度を高めるとの報告がある。2 型糖尿病患者にメトホルミンを投与すると，糖負荷後の血漿中 GLP-1 濃度が増加することが報告されている（Mannucci et al. 2004）。メトホルミンによるこの血漿中 GLP-1 増加は，小腸上皮細胞からの GLP-1 分泌促進（Hinke et al. 2002，Yasuda et al.

2004）及び血中での GLP-1 分解抑制（Lindsay et al. 2005，Green et al. 2006）によると示唆されている。また，GLP-1 濃度が増加するメカニズムとして，メトホルミンは腸でプレプログルカゴン遺伝子の発現を増強することが報告されている（Migoya et al. 2010）。

ビルダグリプチンとメトホルミンを併用投与すると，各薬剤を単独投与した時より血中 GLP-1 濃度が増加することが臨床試験データで確認されている（D'Alessio et al. 2009）。ビルダグリプチンとメトホルミン併用時には両剤が相加的に GLP-1 濃度を上げる作用があると考えられ，これらの薬剤での併用療法は各薬剤の単独療法を上回る血糖降下作用が期待できる。また，ビルダグリプチンの GLP-1 を介したインスリン分泌促進作用は血糖依存性であることと，メトホルミンの血糖改善効果はインスリン分泌促進を介さないことから，これら薬剤の併用は低血糖の発現リスクが低い組合せと考えられる。

1.1.4 本剤の臨床的意義

我が国の糖尿病ガイドラインでは，第一選択薬の経口血糖降下薬の単独投与で十分な血糖コントロールが得られない場合は，第一選択薬の増量，より血糖改善効果の強い血糖降下薬への変更に加え，作用機序の異なる経口血糖降下薬の併用療法を推奨している。

1.1.3 項に示したとおり，DPP-4 阻害薬であるビルダグリプチンは GLP-1 濃度の上昇を介したインスリン分泌の促進作用を有し，ビグアナイド薬であるメトホルミンは筋肉，肝臓でのインスリン抵抗性改善効果を有することから，これらの併用療法は 2 型糖尿病患者のインスリン分泌機能不全及びインスリン抵抗性という異なる作用機序へのアプローチを可能とし，各薬剤の単独療法を上回る血糖降下作用が期待できる。ビルダグリプチンは，既に 2 型糖尿病患者に対するメトホルミンとの併用療法として国内で承認され，安全性及び有効性が確認されている。

DPP-4 阻害薬とビグアナイド薬の組み合わせは，実際の医療現場で汎用される併用療法の組み合わせであり，メトホルミンは主に DPP-4 阻害薬との併用療法に用いられている。

JDDM32 によると，2011 年に併用療法として使用された経口血糖降下薬の種類別処方割合は，SU 薬が 52.0%（6763/13011 名），ビグアナイド薬が 47.7%（6200/13011 名），DPP-4 阻害薬が 30.7%（3995/13011 名）と上位を占めた。ビグアナイド薬の併用療法としての処方割合は 2002 年の 28.7%（1869/6517 名）から，2011 年に 47.7%（6200/13011 名）と大幅に増加している（Oishi et al. 2013）。2014 年 5 月時点の株式会社医療情報総合研究所（Japan Medical Information Research Institute Inc.，JMIRI）のデータでは，メトホルミンは 500，750，1000，1500 mg/日のすべての用量で主に併用療法として用いられていた（Table 1-2）。また，メトホルミンと他の経口血糖降下薬を併用している患者のうち約 7 割は，DPP-4 阻害薬との併用であった。

これら昨今の処方動向から，メトホルミンは単独療法より併用療法で用いられており，主に DPP-4 阻害薬と併用されていることが示唆された。

Table 1-2　メトホルミン治療での単独療法と併用療法の割合

	全体 N=16053	500 mg/日 N=5676	750 mg/日 N=3895	1000 mg/日 N=3174	1500 mg/日 N=2061
単剤療法	16.6%	19.8%	14.4%	15.4%	12.4%
併用療法	83.4%	80.2%	85.6%	84.6%	87.6%

Source: JMIRI　2014 年 5 月データ
N：2014 年 5 月の処方数

アドヒアランスの向上などの面からも配合剤への期待は高い。2 型糖尿病患者の薬物療法で，アドヒアランス（患者が積極的に治療方針決定に参加することによる治療遵守）も血糖コントロールの改善の要因の一つとなることが報告されている。自己申告したアドヒアランスを前向きに評価した大規模コホートでは，経口血糖降下薬で治療中の 2 型糖尿病患者において，アドヒアランスの低い患者に比べアドヒアランスの高い患者で HbA1c（平均値）が 1.4%低かった（それぞれの平均値±標準偏差は 8.5%±1.9%，7.1%±1.4%）（Schernthaner 2010，Guillausseau 2003）。また，別の後ろ向き研究では，アドヒアランスが 10%低下するごとに HbA1c は 0.10%～0.15%悪化すると報告している（Schernthaner 2010）。

アドヒアランスを低下させる要因としては，単独療法から併用療法に移行する際の薬剤の種類と錠数の増加（Thayer et al. 2010，Dailey et al. 2001，Hutchins et al. 2011），及び投与回数の増加（Paes AH et al. 1997，Guillausseau 2003，Kardas 2005）が挙げられ，併用療法のアドヒアランスを向上させる方策の一つとして配合剤の使用が考えられる。配合剤の使用により，アドヒアランスを低下させる要因である薬剤錠数の増加，治療の複雑さ，及び投与回数の増加を回避可能である。

治療効果（HbA1c の低下）とアドヒアランスを併用療法と配合剤との間で比較したメタアナリシス（Han et al. 2012）では，併用療法の患者よりも配合剤治療の患者で HbA1c は有意に低く（−0.53%，$p < 0.0001$，N=3386），アドヒアランスは有意に高かった（8.6%，$p = 0.0162$，N=33309）。また，前治療別でも，前治療が単独療法の患者では，併用療法に切り替えるよりも配合剤に切り替える方がアドヒアランスは高く，前治療が併用療法の患者では，併用療法を継続するよりも配合剤に切り替える方がアドヒアランスは高かった。

DPP-4 阻害薬とメトホルミンの配合剤治療を受けている患者の方が，それぞれの単剤で併用療法を受けている患者よりも血糖コントロールが良好で，治療満足度が高いという調査報告もある。Benford らは，ヨーロッパで 4000 名以上の 2 型糖尿病患者を対象に Adelphi Diabetes Disease Specific Program のデータを用いて，DPP-4 阻害薬とメトホルミンの配合剤治療を受けている患者及び各単剤の併用療法を受けている患者での HbA1c 並びに糖尿病治療満足度質問表（diabetes treatment satisfaction questionnaire，DTSQ）による患者の治療満足度を調査した（本調査は評価項目によって解析対象集団が異なるため，以下，評価結果ごとに対象患者数を示している）。HbA1c を評価した結果（n=533），配合剤治療を受けている患者（n=383）の方が併用療法を受け

ている患者（n=150）よりも投与 12 週後の HbA1c（平均）は 0.25%低かった。また，DTSQ を評価した結果（n=562），DTSQ の Total スコア（平均 ± 標準偏差）は，配合剤治療を受けている患者（27.5 ± 4.69，n=155）の方が併用療法を受けている患者（26.0 ± 5.47，n=407）より有意に高く（p = 0.0041），治療満足度が高かった。なかでも「最近のあなたの治療法は，あなたにとってどの程度便利なものだと感じていますか？」という質問では，配合剤治療を受けている患者（4.7 ± 0.96）の方が併用療法を受けている患者（4.4 ± 1.14）よりも有意にスコアが高く（p = 0.0055），治療満足度も高かった（Benford et al. 2012）。

以上から，ビルダグリプチンとメトホルミンとの配合剤である本剤は，科学的合理性があり，実際の医療現場で汎用される併用療法の組み合わせであり，アドヒアランスの向上などの面からも配合剤としてのニーズは高いと考える。今後ビルダグリプチンとメトホルミンの併用投与が汎用されることも考慮して，現在もなお十分とはいえない 2 型糖尿病治療の現場で有効な治療の選択肢を増やすことができ，本剤の臨床的意義は大きいと考えた。

なお，システマティックレビューで，配合剤使用によって経済的負担の軽減や医療資源の節約になると報告されている（Hutchins et al. 2011）。日本でも配合剤の薬価は単剤を併用するよりも安くなるため，医療費の軽減に貢献できると期待する。

1.2 臨床開発計画

1.2.1 臨床開発計画の概略

本剤の国内での開発に際して，効能・効果を「2 型糖尿病」とし，主にビルダグリプチン及びメトホルミンの併用投与からの切替え，並びにビルダグリプチン又はメトホルミン単独投与で効果不十分な患者に本剤の投与を可能とすることを目指した。

ビルダグリプチンとメトホルミンの配合剤を国内で開発するにあたり，生物学的同等性を確認するため 1101 試験及び 1102 試験を実施した。この結果，本剤 50/250 mg 及び 50/500 mg は，ビルダグリプチンの単剤及びメトホルミンの単剤をそれぞれ同用量併用した場合と生物学的に同等であることが確認された。

ビルダグリプチンがメトホルミンとの併用を含む「2 型糖尿病」の適応を取得する際に実施した LAF1308 試験で，ビルダグリプチンとメトホルミンの併用データはあるものの，「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に関する Q&A では，併用療法長期投与試験は安全性の確認が主目的であることから，経口血糖降下薬の配合剤の有効性を確認する検証試験とは認められず，適切なデザインによる検証試験が必要であるとされている。したがって，LMF237 の配合剤としての有効性及び安全性を確認する目的で，メトホルミン単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象にビルダグリプチンとメトホルミンを併用した，多施設共同，ランダム化，

二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験（1301 試験，目標被験者数 136 名）を計画・実施した。

LMF237 の開発に際し，医薬品医療機器総合機構（以下，機構）とは，[redacted]の相談を実施した。機構相談での主な合意事項を以下に示した。

[redacted]

以上の経緯をふまえ，ビルダグリプチン単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に本剤の有効性及び安全性を確認する，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験（1303 試験）を計画・実施した。

1.2.2 配合用量の選択

メトホルミン（メトグルコ錠）の承認用法・用量は，「通常，成人にはメトホルミン塩酸塩として 1 日 500 mg より開始し，1 日 2～3 回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが，通常 1 日 750～1500 mg とする。なお，患者の状態により適宜増減するが，1 日最高用量は 2250 mg までとする。」である。

メトホルミンの配合用量を検討するにあたり，ビルダグリプチンの承認用法・用量 50 mg 1 日 2 回に合わせて，本剤の用法を 1 日 2 回とし，本剤 1 錠中のメトホルミンの配合用量としては 250 mg，500 mg，750 mg が候補に考えられた。また，従前の承認用量（750 mg/日以下）だけではなく，750 mg/日を超えた高用量化の医療ニーズに対応できるように 2 剤型を開発することとし，250 mg と 500 mg を選択した。

高用量メトホルミンが浸透してきた市場動向から用量選択の妥当性を確認するため，メトホルミンの用量別投与回数と処方割合を調査した。

2014 年 5 月時点のメトホルミン用量別の投与回数を調査した結果（Table 1-3），メトホルミン 500 mg/日及び 1000 mg/日を服用する患者の投与回数は約 9 割が 1 日 2 回投与であった。これに対し，1500 mg/日を服用する患者の投与回数はそのほとんど（72.7%）が 1 日 3 回投与であった。このことから，メトホルミン 750 mg を含有した配合剤の 1 日 2 回投与という使用頻度は高くないと考えた。

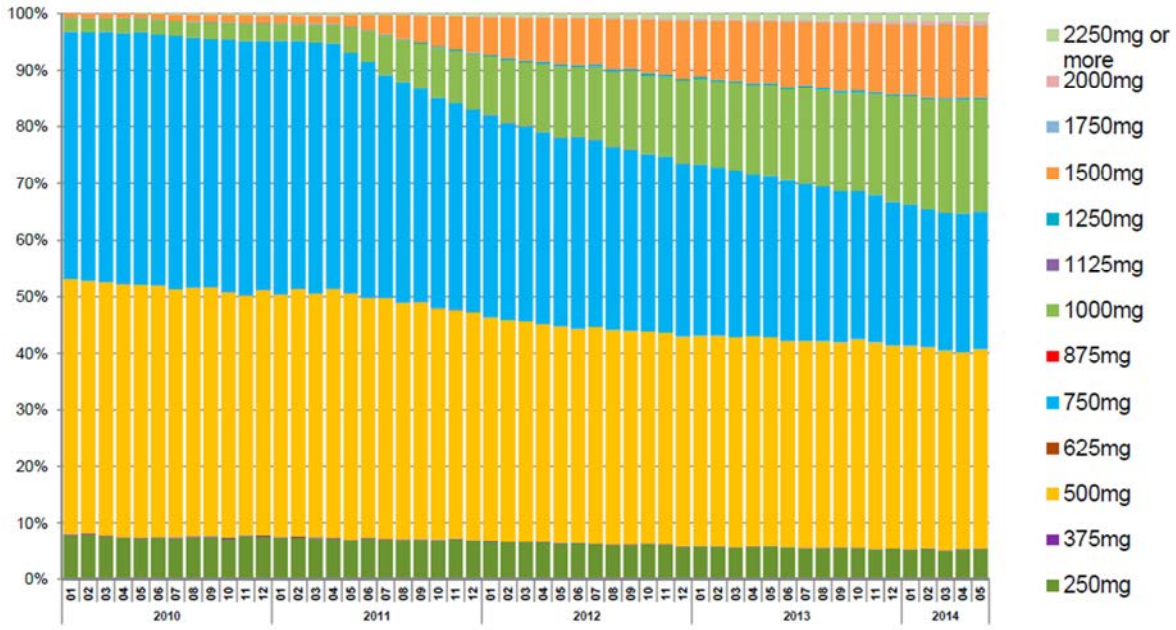
Table 1-3　　メトホルミンの 1 日投与回数別の処方動向

投与回数	全体 N=16053	500 mg/日 N=5676	750 mg/日 N=3895	1000 mg/日 N=3174	1500 mg/日 N=2061
1 回	9.3%	10.0%	1.6%	0.9%	0.3%
2 回	57.4%	90.0%	8.2%	97.1%	27.0%
3 回	33.2%	0.0%	90.2%	1.9%	72.7%
4 回	0.0%	0.0%	0.0%	0.2%	0.0%

Source: JMIRI　2014 年 5 月データ
N：2014 年 5 月の処方数

2014 年 5 月の JMIRI データでメトホルミンの 1 日投与量別処方割合を確認したところ，500 mg/日が 35.4%，750 mg/日が 24.3%，1000 mg/日が 19.8%，1500 mg/日が 12.8%で，500 mg/日と 1000 mg/日で市場の約半数を占めていた。長期処方が可能となった 2011 年 6 月以降，約 3 年間にわたる用量別処方割合の推移を確認したところ，500 mg/日処方の割合がいずれの年も約 4 割を占めて最も多く，その割合はほぼ一定に推移していた。また，高用量処方（1000 mg/日以上）が増加し続け，高用量の中では最も 1000 mg/日処方が伸びているのに対し，750 mg/日処方が減少し続けていた（Figure 1-2）。

Figure 1-2　　メトホルミンの 1 日投与量別シェア推移



Source：JMIRI　2014 年 5 月データ

よって，メトホルミンの高用量処方が可能になってから，承認用量が 500～2250 mg/日と広がり，徐々に 1000 mg/日以上の処方が増えてきたが，500 mg/日と 1000 mg/日の処方割合は変わらず市場の約半数を超え，増加する傾向がみられた。

以上，2014 年の市場動向からも，メトホルミン 500 mg/日処方及び 1000 mg/日（1 日 2 回）処方に用いる製剤として，本剤のビルダグリプチン，メトホルミンの配合用量として 50/250 mg 及び 50/500 mg の 2 用量を選択したことは妥当と考える。

1.2.3　　治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

本剤の開発にあたっては，「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」を参考に，臨床データパッケージに含める試験のデザイン（ランダム化，二重盲検，並行群間比較，対照薬，試験期間，評価項目等）を設定した。

1301 試験は，メトホルミン 250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に，ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回，12 週間併用投与した際の有効性をプラセボ併用投与と比較した，多施設共同，二重盲検，ランダム化，並行群間比較試験である。主要評価項目を最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量とし，ビルダグリプチン併用投与のプラセボ併用投与に対する優越性を検証した（4.1.1 項）。

1303 試験は，ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に，本剤（50/250 mg 又は 50/500 mg）1 日 2 回，14 週間投与した際の有効性をプラセボ（ビルダグリプチン 50 mg）1 日 2 回投与と比較した，多施設共同，二重盲検，ランダム化，並行群間比較試験である。主要評価項目は，最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量とし，本剤

（50/250 mg 又は 50/500 mg）のプラセボ（ビルダグリプチン 50 mg）に対する優越性を検証した（4.1.1 項）。

1.2.4 臨床データパッケージ

本剤承認申請のための臨床データパッケージをTable 1-4に示す。

日本人健康被験者を対象とした生物学的同等性試験 2 試験［1101 試験（50/500 mg 製剤），1102 試験（50/250 mg 製剤）］，日本人 2 型糖尿病患者を対象とした比較対照試験 2 試験（メトホルミンで効果不十分な患者にビルダグリプチンを併用した場合の有効性及び安全性を評価した 1301 試験，ビルダグリプチンで効果不十分な患者に本剤を投与した場合の有効性及び安全性を評価した 1303 試験），及びビルダグリプチンをメトホルミン，チアゾリジン薬，α-GI，及び速効型インスリン分泌促進薬と 52 週間併用した場合の長期安全性を確認した長期投与試験（LAF1308 試験）を評価資料として臨床データパッケージを構成した。なお，1101 試験では本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響も検討した。

LAF1308 試験では，ビルダグリプチン及び高用量メトホルミン（1000 mg/日以上）を長期併用投与した被験者数が限られているため，外国人 2 型糖尿病患者を対象とし高用量メトホルミンを長期（52 週以上）併用した 3 試験（LAF2308 試験，LAF2338 試験，LAF2354 試験）の併合データを参考資料として利用した。また，ビルダグリプチンの特定使用成績調査（LAF1404 試験）で高用量メトホルミン（1000 mg/日以上）を併用した日本人患者のデータも参照することとした。

なお，その他の外国人 2 型糖尿病患者を対象とした併用療法の臨床試験成績，薬物間相互作用試験成績はこれまでのビルダグリプチンの承認申請時に提出している。Core Safety Risk Management Plan（RMP）Version 12.0（1.11.2），定期的安全性最新報告（periodic safety update report，PSUR）6（データカットオフ日：2011 年 11 月 30 日）（5.3.6-2），及び PSUR 6 addendum report（以下，PSUR 6 補遺）（データカットオフ日：2013 年 11 月 30 日）（5.3.6-3）を安全性データの参考資料とした。

Table 1-4 臨床データパッケージ

区分		評価	参考
生物学的同等性		1101 試験 1102 試験	－
有効性・安全性	比較対照試験	1301 試験 1303 試験	－
	非対照試験（長期投与）	LAF1308 試験	
その他（長期安全性）			外国長期併合データ（LAF2308 試験，LAF2338 試験，LAF2354 試験） 特定使用成績調査（LAF1404 試験）[a)]

a)高用量メトホルミン（1000 mg/日以上）との併用データ [redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で調査が終了し調査票が固定された患者のデータ）

1.2.5 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づき，各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性

国内臨床試験で使用した本配合剤 50/500 mg 及び 50/250 mg，ビルダグリプチン単剤，メトホルミン単剤をTable 2-1に示した。いずれの試験でも，配合剤は市販予定製剤，ビルダグリプチン単剤及びメトホルミン単剤は市販製剤を用いた。

Table 2-1 国内臨床試験で用いた製剤一覧

剤型		製剤	生物学的同等性試験		有効性・安全性試験		
			1101	1102	1301	1303	LAF1308
配合剤	50/500 mg 錠	市販予定製剤	○			○	
	50/250 mg 錠	市販予定製剤		○		○	
単剤	ビルダグリプチン 50 mg	市販製剤	○	○	○	○	○
	メトホルミン 250 mg	市販製剤	○*	○*	○		○

*メトグルコ錠 250 mg を使用

日本人健康成人男性 48 名を対象として本剤 50/500 mg とビルダグリプチン単剤及びメトホルミン単剤併用の生物学的同等性を，日本人健康成人男性 49 名を対象として本剤 50/250 mg と単剤併用の生物学的同等性を検討した[2.7.1-2 項]。本剤 50/500 mg と 50/250 mg のいずれも，配合剤と単剤併用間のビルダグリピチン及びメトホルミンの Cmax（最高血漿中薬物濃度）及び AUClast［血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）］の幾何平均値の比の 90%信頼区間は後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（2012 年 2 月 29 日，薬食審査発 0229 第 10 号）の生物学的同等性の基準（幾何平均値の比の 90%信頼区間：0.8～1.25）を満たした（Table 2-2及びTable 2-3）。以上より，本剤 50/500 mg 錠及び 50/250 mg 錠はそれぞれの単剤併用と生物学的に同等と判断した。

Table 2-2　本剤 50/500 mg 又はビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン 500 mg を併用投与したときのビルダグリプチン及びメトホルミンの PK パラメータの比較（1101 試験，PK 解析対象）

PK パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比（試験製剤/標準製剤）	
	LMF237 N=48	Vilda + Met N=48	推定値	90%信頼区間
ビルダグリプチン				
Cmax (ng/mL)	247.01	255.10	0.97	(0.90～1.04)
AUClast (ng·h/mL)	1153.13	1167.84	0.99	(0.96～1.02)
メトホルミン				
Cmax (ng/mL)	1397.53	1416.36	0.99	(0.93～1.05)
AUClast (ng·h/mL)	9125.36	9163.28	1.00	(0.94～1.05)

Source：5.3.1.2-1-1101 試験-Table 11-5, Table 11-6

LMF237：本剤 50/500 mg 単回投与（試験製剤）

Vilda + Met：ビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン 500 mg 単回併用投与（標準製剤）

Table 2-3　本剤 50/250 mg 又はビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン 250 mg を併用投与したときのビルダグリプチン及びメトホルミンの PK パラメータの比較（1102 試験，PK 解析対象）

PK パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比（試験製剤/標準製剤）	
	LMF237 N=49	Vilda + Met N=49	推定値	90%信頼区間
ビルダグリプチン				
Cmax (ng/mL)	255.41	265.11	0.96	(0.91～1.02)
AUClast (ng·h/mL)	1164.01	1172.66	0.99	(0.97～1.01)
メトホルミン				
Cmax (ng/mL)	807.73	811.38	1.00	(0.96～1.04)
AUClast (ng·h/mL)	5285.20	5312.53	0.99	(0.97～1.02)

Source：5.3.1.2-2-1102 試験-Table 11-5, Table 11-6

LMF237：本剤 50/250 mg 単回投与（試験製剤）

Vilda + Met：ビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン 250 mg 単回併用投与（標準製剤）

2.2　食事の影響

日本人健康被験者 24 名を対象として，本剤 50/500 mg を経口投与し，食事の影響を検討した[2.7.1-2.1.2 項]。ビルダグリプチンの Cmax 及び AUClast について，空腹時投与と比較して食後投与時の値は変化せず，食事の影響はみられなかった。メトホルミンの Cmax は空腹時投与と比較して食後投与で 26%低下したが，AUClast は有意に変化せず，単剤投与時と同様の結果であった。以上のことより，本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響の程度は，各製剤の単剤を投与したときの食事の影響と同程度であることが示唆された。

3 臨床薬理に関する概括評価

該当なし。

なお，外国人 2 型糖尿病患者にビルダグリプチンとメトホルミンを併用投与したとき，臨床上問題となる薬物動態学的相互作用は認められないことが明らかとなっており（薬物間相互作用試験：LAF2104 試験），その試験結果はビルダグリプチンの承認申請時に提出している（1.13.1-1-エクア-2.7.2-2.3.8）。

4 有効性の概括評価

本項では，LMF237 の有効性を評価した臨床試験成績をまとめた。有効性の評価対象とした試験を臨床試験一覧表に，有効性データの詳細を「2.7.3 臨床的有効性」に，各試験の試験方法及び結果の要約を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

4.1 有効性評価の計画

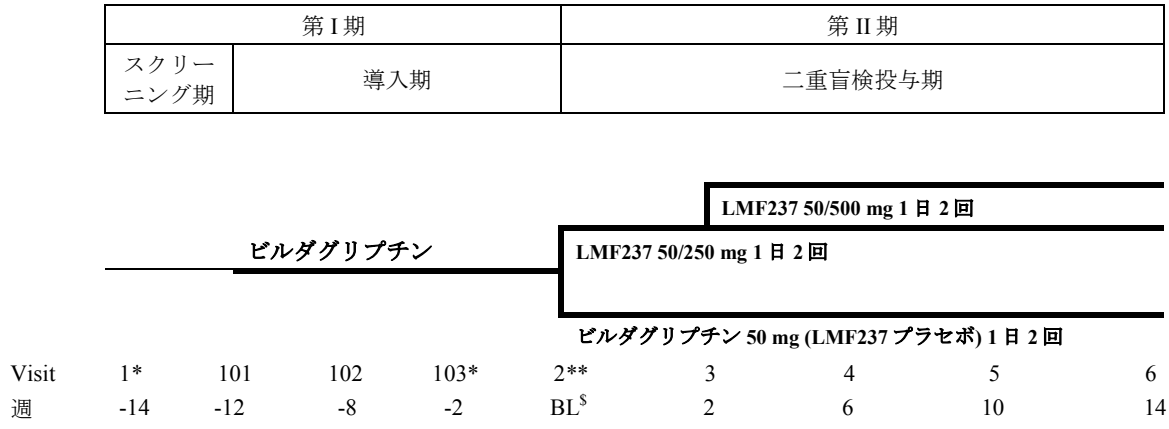
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

本承認申請では，日本人の 2 型糖尿病患者に対する LMF237 の有効性を，国内 3 試験（1301 試験，1303 試験，LAF1308 試験）の結果に基づき評価した。外国 3 試験（LAF2308 試験，LAF2338 試験，LAF2354 試験）は，安全性の検討の参考資料として本承認申請の臨床データパッケージに含めたものであり，有効性評価には使用しなかった。

1301 試験は，メトホルミン（250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回）の単独投与で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，12 週間投与の並行群間比較試験である。基礎療法であるメトホルミンと併用してビルダグリプチン 50 mg 又はプラセボを 1 日 2 回朝夕に経口投与し，メトホルミン単独投与に対するメトホルミンへのビルダグリプチン上乗せ投与の優越性を検証した。目標被験者数は 136 名とし，適格被験者をメトホルミンへのビルダグリプチン上乗せ投与（Vilda + Met 群）又はメトホルミン単独投与［Placebo（Met 単独）群］に 1：1 の比でランダムに割り付けた。ランダム化にはメトホルミン用量（250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回）を層別因子とした。メトホルミンの用量は，試験期間を通じて一定とした。

1303 試験は，ビルダグリプチン（50 mg 1 日 2 回）の単独投与で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，14 週間投与の並行群間比較試験である。LMF237（50/250 mg 又は 50/500 mg）又は LMF237 プラセボ（ビルダグリプチン 50 mg）を 1 日 2 回朝夕に経口投与し，ビルダグリプチン単独投与に対する LMF237 の優越性を検証した。目標被験者数は 171 名とし，適格被験者を LMF237 投与（LMF237 群）又は LMF237 プラセボ投与［Placebo（Vilda 単独）群］に 2：1 の比でランダムに割り付けた。その際，LMF237 投与にランダム化された被験者を，LMF237 の各用量（50/250 mg 又は 50/500 mg）に 1：1 の比でランダムに割り付けた。LMF237 50/500 mg の投与はメトグルコ錠の添付文書で規定された用法・用量に従って LMF237 50/250 mg 1 日 2 回で開始し，2 週間後に LMF237 50/500 mg 1 日 2 回に増量した（Figure 4-1）。

Figure 4-1　　試験デザイン（1303 試験）



Source：5.3.5.1-2-1303 試験-Figure 9-1

* 2～4 週間以内に被験者を導入期に組み入れた。Visit 1 の時点ですべての基準を満たしている被験者（Visit 1 前 10 週間以上にわたって 50 mg 1 日 2 回の安定した用量のビルダグリプチンの単独投与を受けている被験者）では，Visit 101，102 及び 103 を経ずに Visit 2 に進むこととした。

$ ベースライン：治験薬の投与開始日

** ランダム化

LAF1308 試験は，メトホルミン，チアゾリジン薬，α-GI，又はグリニドの単独投与で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした，多施設共同，非盲検，非対照，長期投与試験である。基礎療法である経口血糖降下薬と併用してビルダグリプチン 50 mg を 1 日 2 回朝夕に経口投与し，ビルダグリプチンの長期併用投与時の安全性を評価した。本項では，副次目的として評価した有効性評価項目について，メトホルミンとビルダグリプチンを併用した被験者（計 58 名）での結果を示す。

4.1.2　　対象集団の特性

評価資料とした 3 試験はいずれも，食事療法，運動療法に加えて，経口血糖降下薬を 2～3 ヵ月投与しても血糖が治療目標に達しておらず，治療法の変更により血糖改善が必要と考えられる日本人 2 型糖尿病患者を対象とした。1301 試験ではメトホルミン単独投与で効果不十分な患者（HbA1c 7.0%以上 10.0%以下）［HbA1c は NGSP 値。以下，JDS 値で表記した場合のみ（JDS）と特記］，1303 試験ではビルダグリプチン単独投与で効果不十分な患者（HbA1c 7.0%以上 10.0%以下），LAF1308 試験ではメトホルミン単独投与で効果不十分な患者［HbA1c（JDS）6.5%以上 10.0%以下］を組み入れた。

ベースラインの HbA1c の平均値は，1301 試験で 8.0%，1303 試験で 7.9%，LAF1308 試験で 7.4%（JDS）であった。また，3 試験の被験者の平均年齢は 57.0～58.1 歳，body mass index（BMI）の平均値は 25.6～26.0 kg/m^2，空腹時血糖（fasting plasma glucose，FPG）の平均値は 156.1～166.4 mg/dL であった（4.3.1 項，4.5 項）。LMF237 市販後にも同様の特性を有する患者での使用が予想される。

4.1.3 有効性の評価方法

本項では，有効性の評価項目，解析対象，及び解析方法を示した。なお，これらの詳細は[2.7.3-1.2 項]及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

4.1.3.1 評価項目

いずれの試験でも，過去 1～2 ヵ月間の平均血糖値を反映し，血糖コントロールの最も重要な指標と位置付けられ，広く用いられている HbA1c，並びに HbA1c を補完する重要な代謝指標とされている FPG を有効性の評価に用いた。

プラセボ対照比較試験では，主要評価項目として，1301 試験でメトホルミン単独投与に対するメトホルミンへのビルダグリプチン上乗せ投与の優越性を，1303 試験でビルダグリプチン単独投与に対する LMF237 の優越性を，最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量を指標に検証した。また，副次評価項目として，1301 試験で基礎療法であるメトホルミン用量別の有効性を，1303 試験で LMF237 のメトホルミン配合用量別の有効性を，最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量を指標に評価した。HbA1c を用いたその他の副次評価項目として，最終評価時の HbA1c が事前に定義したレスポンダーの基準に合致した被験者の割合（レスポンダーの割合）を評価した。レスポンダーの割合は，米国糖尿病学会の治療目標に基づき設定し現在は国内でも合併症予防の観点から血糖コントロールの新目標値となっている「HbA1c が 7.0%未満」（日本糖尿病学会 編 2013），臨床的に意味のある HbA1c の低下として「最終評価時の HbA1c のベースラインからの低下量が 0.5%以上」（島 他 1994，Little et al. 2011）などの定義を用いて評価した。FPG は，最終評価時のベースラインからの変化量を評価した。

非対照試験である LAF1308 試験の主要目的は安全性評価であったため，有効性の主要評価項目は設定しなかった。副次目的として評価した有効性評価項目のうち，HbA1c の最終評価時のベースラインからの変化量を主要評価項目，HbA1c を指標としたレスポンダーの割合，並びに FPG の最終評価時のベースラインからの変化量を副次評価項目として提示した。

4.1.3.2 解析対象

いずれの試験も，有効性の主な解析対象集団は最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）とした。

4.1.3.3 解析方法

主要評価項目

プラセボ対照比較試験では，最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量を評価変数とし，1301 試験では Vilda＋Met 群と Placebo（Met 単独群），1303 試験では LMF237 群と Placebo（Vilda 単独）群の群間比較を行った。各群の最小二乗平均（補正平均），その群間差［Vilda＋Met 群－Placebo（Met 単独群）（1301 試験）；LMF237 群－Placebo（Vilda 単独）群（1303 試験）］，またそれらの 95%信頼区間及び群間差の p 値を，共分散分析（analysis of

covariance，ANCOVA）モデルを用いて算出した。ANCOVA モデルではベースライン値を共変量とし，1301 試験では調整因子としてメトホルミン用量（250 mg 1 日 2 回，500 mg 1 日 2 回）を含めた。

非対照試験では，仮説検定は実施しなかった。最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量（平均値）と t 分布に基づく両側 95%信頼区間を算出した。

最終評価時の測定値が欠測の場合は，投与期間中の最終測定値（規定来院時又は規定外の来院時に測定した値）を用いる last observation carried forward（LOCF）法で補填した。

副次評価項目

プラセボ対照比較試験では，基礎療法であるメトホルミン用量別（1301 試験）及び LMF237 のメトホルミン配合用量別（1303 試験）に，最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量の最小二乗平均（補正平均），その 95%信頼区間及び対応ある t 検定の p 値を，主要評価項目と同じ ANCOVA モデル（共変量としてベースライン値を含む）を用いて算出した。主要評価項目及び副次評価項目の 3 つの検定の多重性を調整するため，閉手順による階層的な検定手法を適用した。検定の全体の有意水準は両側 5%とした。

評価資料とした 3 試験で，レスポンダーの基準[2.7.3-1.2.1 項]に合致した被験者数とその割合を投与群別に算出した。プラセボ対照比較試験では，χ^2 検定を用いた群間比較も行った。

FPG の解析は，プラセボ対照比較試験では主要評価項目と同じ ANCOVA モデルを用いて群間比較を行った。非対照試験では有効性の主要評価項目と同じ解析を実施した。

4.2 用法・用量設定の根拠

検証試験 2 試験（1301 試験及び 1303 試験）で用いた単剤又は LMF237 配合成分としてのビルダグリプチンの用法・用量は 50 mg 1 日 2 回，メトホルミンの用法・用量は 250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回である。

ビルダグリプチンの用法・用量は，日本で承認されている通常の臨床用法・用量（50 mg 1 日 2 回）に基づき設定した。

メトホルミンの用法は，ビルダグリプチンの承認用法が 1 日 2 回であることから 1 日 2 回とし，用量はメトホルミンの承認用量の範囲内で 250 mg 及び 500 mg を選択した（1.2.2 項）。

4.3 目標適応症に対する有効性

本項では，有効性の主な評価対象とした検証試験 2 試験（1301 試験及び 1303 試験）の結果を示し，LAF1308 試験の結果は4.5 項に示した。

4.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性

Vilda + Met 併用投与と Met 単独投与の比較：1301 試験

1301 試験では，ランダム化された 139 名のうち，重大な治験実施計画書からの逸脱（二重盲検投与期の治験薬投与が一度もなし）に該当した 1 名を除く 138 名が FAS に含まれた [2.7.3-3.1.2.1 項]。ランダム化された被験者の平均年齢は全体で 58.1 歳であり，男女比は約 7：3，BMI の平均値は 25.6 kg/m^2 であった。HbA1c の平均値は 8.0%，FPG の平均値は 166.4 mg/dL，2 型糖尿病罹病期間の中央値は 5.8 年であった。65 歳以上の被験者の割合，FPG が 160 mg/dL 未満であった被験者の割合は Placebo（Met 単独）群と比較し Vilda + Met 群で高かったが，その他の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性に投与群間で大きな違いはなかった [2.7.3-3.1.3.1 項]。

LMF237 投与と LMF プラセボ（Vilda 単独）投与の比較：1303 試験

1303 試験では，ランダム化された 171 名すべてが FAS に含まれた [2.7.3-3.1.2.2 項]。ランダム化された被験者の平均年齢は全体で 57.0 歳であり，男女比は約 7：3，BMI の平均値は 25.8 kg/m^2 であった。HbA1c の平均値は 7.9%，FPG の平均値は 158.7 mg/dL，2 型糖尿病罹病期間の中央値は 5.4 年であった。65 歳以上の被験者の割合，BMI が 25 kg/m^2 未満であった被験者の割合は Placebo（Vilda 単独）群と比較し LMF237 群で高かったが，その他の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性に投与群間で大きな違いはなかった [2.7.3-3.1.3.2 項]。

4.3.2 主要有効性評価：HbA1c

4.3.2.1 単独投与に対する優越性

Vilda + Met 併用投与と Met 単独投与の比較：1301 試験

メトホルミン単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者にビルダグリプチン又はプラセボを併用投与したときの，最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量の群間比較の結果をTable 4-1 に示す。

最終評価時の HbA1c は，Placebo（Met 単独）群ではベースラインからほとんど変化しなかったが，Vilda + Met 群では低下した。変化量の群間差［Vilda + Met 群 − Placebo（Met 単独）群］は −0.98%であり，群間比較の結果，群間に有意な差が認められ（$p < 0.001$，ANCOVA），メトホルミン単独投与に対するメトホルミンへのビルダグリプチン上乗せ投与の優越性が検証された。HbA1c の臨床的に意味のある改善は 0.5%以上とされており（島 他 1994，Little et al. 2011），得られた群間差は，0.5%以上の差であることから，臨床的にも意味のある差と考えられる。

Table 4-1　最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量の群間比較（1301 試験，FAS）

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Difference in adjusted mean change (Vilda − Comparator) Mean (SE)	(95% CI)	p-value
Vilda + Met	68	7.99 (0.10)	−1.07 (0.06)	−0.98 (0.09)	(−1.15, −0.80)	< 0.001 *
Placebo + Met	70	8.01 (0.12)	−0.09 (0.06)	—	—	—

Source：5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.2-1.1

HbA1c 単位：%

ベースラインは Day 1。Day 1 の測定値が欠測の場合は，Day 1 より前の直近（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値を採用

最終評価時は，ベースライン後から投与 12 週時の規定来院日までに実施された最後（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値

n はベースライン及び最終評価時の両方の測定値が得られた被験者数

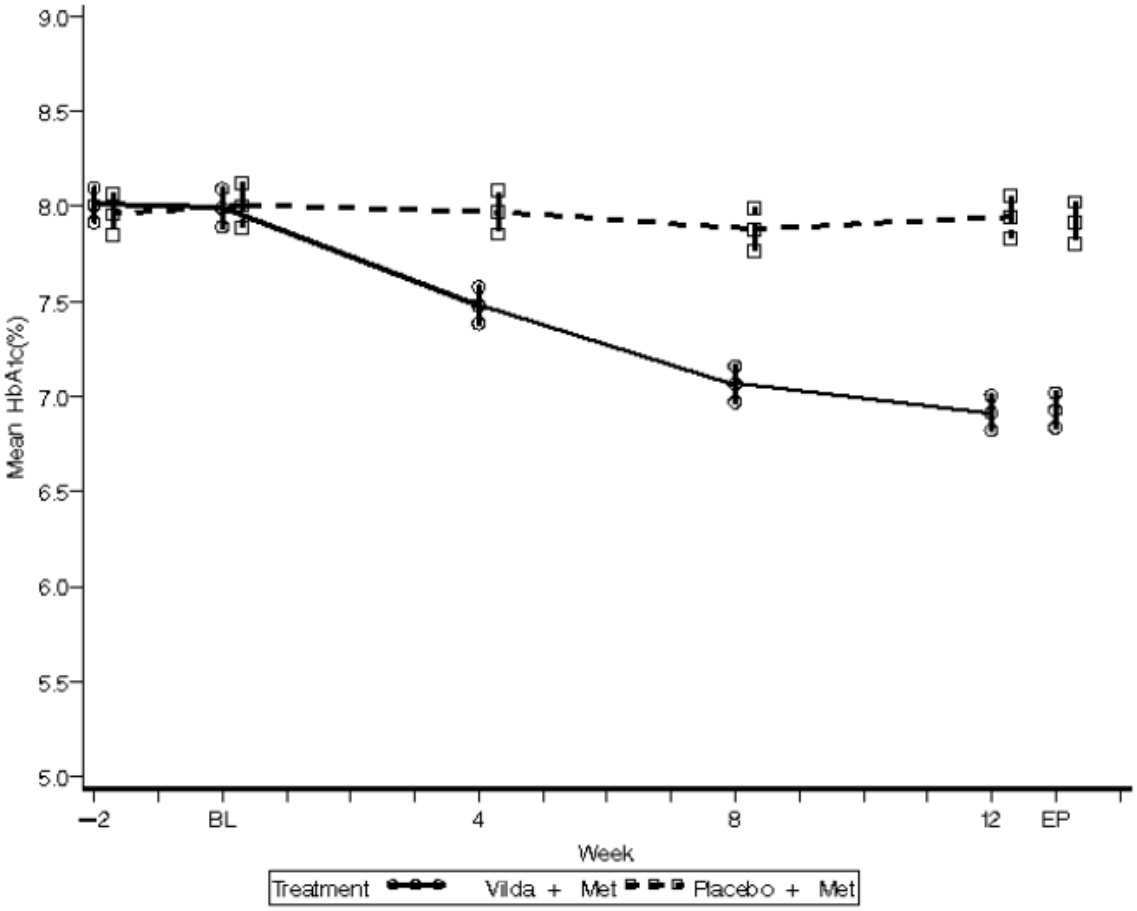
補正平均及びその標準誤差（SE），95%信頼区間（CI），p 値は，投与群及びメトホルミンの用量を分類変数，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルより算出

*有意水準両側 5%で有意（治験実施計画書で規定した閉手順による階層的な検定方法による）

HbA1c の推移をFigure 4-2に示す。

Vilda + Met 群の HbA1c（平均値）は，治験薬投与開始後のすべての評価時点で Placebo（Met 単独）群と比較し低かった。

Figure 4-2　　HbA1c（平均値）の推移（1301 試験，FAS）



Source：5.3.5.1-1-1301 試験-Figure 14.2-1.1

HbA1c 単位：%

平均値と標準誤差を表示

ベースライン（BL）は Day 1。Day 1 の測定値が欠測の場合は，Day 1 より前の直近（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値を採用

最終評価時（EP）は，ベースライン後から投与 12 週時の規定来院日までに実施された最後（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値

規定来院日の測定値が欠測の場合は，当該規定来院 7 日前までの直近の規定外来院日の測定値を採用

最終評価時のレスポンダーの割合をTable 4-2に示す。

「最終評価時の HbA1c が 7.0%未満」の基準に合致した被験者の割合は Vilda + Met 群で 64.1%，Placebo（Met 単独）で 15.3%，「最終評価時の HbA1c のベースラインからの低下量が 0.5%以上」の基準に合致した被験者の割合は Vilda + Met 群で 86.8%，Placebo（Met 単独）で 18.6%であった。レスポンダーの割合は，これらを含めたすべての基準で Placebo（Met 単独）群と比較し Vilda + Met 群で有意に高かった（いずれも $p < 0.001$，χ^2 検定）。

Table 4-2　　最終評価時のレスポンダーの割合（1301 試験，FAS）

Responder criterion	Vilda + Met N=68 n (%)	Placebo+ Met N=70 n (%)	p-value*
N' [a)]	68(100)	70(100)	—
HbA1c ≤ 6.5% [b)]	21/68(30.9)	2/70(2.9)	< 0.001 *
HbA1c < 7.0% [b)]	41/64(64.1)	9/59(15.3)	< 0.001 *
HbA1c < 7.0% with baseline HbA1c ≤ 8.0% [c)]	32/36(88.9)	9/29(31.0)	< 0.001 *
HbA1c < 6.9% [b)]	38/65(58.5)	5/65(7.7)	< 0.001 *
Reduction of HbA1c ≥ 1% [a)]	39(57.4)	3(4.3)	< 0.001 *
Reduction of HbA1c ≥ 0.5% [a)]	59(86.8)	13(18.6)	< 0.001 *

Source：5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.2-4.1

ベースラインは Day 1。Day 1 の測定値が欠測の場合は，Day 1 より前の直近（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値を採用

最終評価時は，ベースライン後から投与 12 週時の規定来院日までに実施された最後（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値

a) 分母 はベースライン及び最終評価時の両方の測定値が得られた被験者数

b) 分母はベースラインの HbA1c がそれぞれ 6.5%超，7.0%以上，6.9%以上，かつ最終評価時の測定値が得られた被験者数

c) 分母はベースラインの HbA1c が 7.0%以上 8.0%未満，かつ最終評価時の測定値が得られた被験者数

* χ^2 検定，Vilda + Met 群と Placebo（Met 単独）群との比較

以上の結果から，メトホルミン単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対するビルダグリプチン上乗せ投与は，メトホルミン単独投与と比較し良好な血糖コントロールを示すことが確認された。

LMF237 投与と LMF プラセボ（Vilda 単独）投与の比較：1303 試験

ビルダグリプチン単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者に LMF237 又は LMF237 プラセボ（ビルダグリプチン単独）を投与したときの，最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量の群間比較の結果をTable 4-3に示す。

最終評価時の HbA1c は，Placebo（Vilda 単独）群ではベースラインからほとんど変化しなかったが，LMF237 群では低下した。変化量の群間差［LMF237 群 − Placebo（Vilda 単独）群］は −0.98%であり，群間比較の結果，群間に有意な差が認められ（p < 0.001，ANCOVA），ビルダグリプチン単独投与に対する LMF237 の優越性が検証された。得られた群間差は，0.5%以上の差であることから，臨床的にも意味のある差と考えられる。

Table 4-3　最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量の群間比較（1303 試験，FAS）

				Difference in adjusted mean change (LMF237 − Comparator)		
Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean (SE)	(95% CI)	p-value
LMF237	115	7.91 (0.08)	−0.83 (0.06)	−0.98 (0.10)	(−1.17 , −0.79)	< 0.001 *
Placebo (Vilda)	56	7.97 (0.11)	0.14 (0.08)	—	—	—

Source：5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.2-1.1

HbA1c 単位：%

ベースラインは Day 1。Day 1 の測定値が欠測の場合は，Day 1 より前の直近（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値を採用

最終評価時は，ベースライン後から投与 14 週時の規定来院日までに実施された最後（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値

n はベースライン及び最終評価時の両方の測定値が得られた被験者数

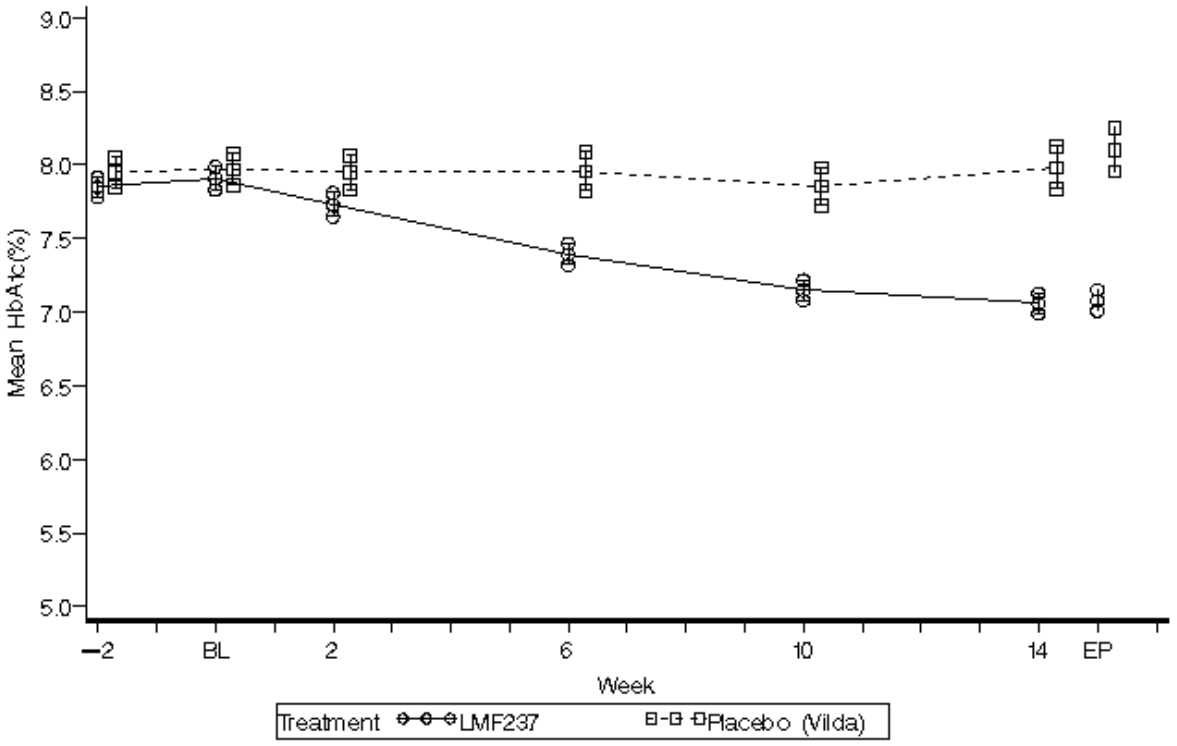
補正平均及びその標準誤差，95%信頼区間，p 値は，投与群を分類変数，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルより算出

*有意水準両側 5%で有意（治験実施計画書で規定した閉手順による階層的な検定方法による）

HbA1c の推移をFigure 4-3に示す。

LMF237 群の HbA1c（平均値）は，治験薬投与開始後のすべての評価時点で Placebo（Vilda 単独）群と比較し低かった。

Figure 4-3　　HbA1c（平均値）の推移（1303 試験，FAS）



Source：5.3.5.1-2-1303 試験-Figure 14.2-1.1

HbA1c 単位：%

平均値と標準誤差を表示

ベースラインは Day 1。Day 1 の測定値が欠測の場合は，Day 1 より前の直近（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値を採用

最終評価時は，ベースライン後から投与 14 週時の規定来院日までに実施された最後（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値

規定来院日の測定値が欠測の場合は，当該規定来院 7 日前までの直近の規定外来院日の測定値を採用

最終評価時のレスポンダーの割合をTable 4-4に示す。

「最終評価時の HbA1c が 7.0%未満」の基準に合致した被験者の割合は LMF237 群で 45.8%，Placebo（Vilda 単独）群で 13.5%，「最終評価時の HbA1c のベースラインからの低下量が 0.5%以上」の基準に合致した被験者の割合は LMF237 群で 73.9%，Placebo（Vilda 単独）群で 16.1%であった。レスポンダーの割合は，これらを含めたすべての基準で Placebo（Vilda 単独）群と比較し LMF237 群で有意に高かった（いずれも $p < 0.001$，χ^2 検定）。

Table 4-4　　最終評価時のレスポンダーの割合（1303 試験，FAS）

Responder criterion	LMF237 N = 115 n (%)	Placebo (Vilda) N = 56 n (%)	p-value *
N [a)]	115(100)	56(100)	—
HbA1c ≤ 6.5% [b)]	32/115(27.8)	0/56(0.0)	< 0.001 *
HbA1c < 7.0% [b)]	49/107(45.8)	7/52(13.5)	< 0.001 *
HbA1c < 7.0% with baseline HbA1c ≤ 8.0% [c)]	46/69(66.7)	6/33(18.2)	< 0.001 *
HbA1c < 6.9% [b)]	50/111(45.0)	5/54(9.3)	< 0.001 *
Reduction of HbA1c ≥ 1% [a)]	42(36.5)	1(1.8)	< 0.001 *
Reduction of HbA1c ≥ 0.5% [a)]	85(73.9)	9(16.1)	< 0.001 *

Source：5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.2-4.1

ベースラインは Day 1。Day 1 の測定値が欠測の場合は，Day 1 より前の直近（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値を採用

最終評価時は，ベースライン後から投与 14 週時の規定来院日までに実施された最後（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値

a) 分母はベースライン及び最終評価時の両方の測定値が得られた被験者数

b) 分母はベースラインの HbA1c がそれぞれ 6.5%超，7.0%以上，6.9%以上，かつ最終評価時の測定値が得られた被験者数

c) 分母はベースラインの HbA1c が 7.0%以上 8.0%以下，かつ最終評価時の測定値が得られた被験者数

* χ^2 検定，LMF237 群と Placebo（Vilda 単独）群との比較

以上の結果から，ビルダグリプチン単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対する LMF237 投与は，ビルダグリプチン単独投与と比較し良好な血糖コントロールを示すことが確認された。

4.3.2.2　メトホルミン用量別の有効性

基礎療法のメトホルミン用量別：1301 試験

メトホルミン単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者にビルダグリプチンを上乗せ投与したときの，メトホルミン用量別（250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回，試験期間を通じて用量は一定）の最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量をTable 4-5に示す。

最終評価時の HbA1c 変化量は Vilda + Met 250 mg，Vilda + Met 500 mg ともに−1.06%であり，基礎療法であるメトホルミンの用量によらずいずれもベースラインから有意に低下し（いずれも $p < 0.001$，ANCOVA），臨床的に意味のある 0.5%以上の HbA1c 低下が認められた。

基礎療法であるメトホルミン用量の違いによる HbA1c 低下量の違いは認められなかったが，本試験はメトホルミン各用量で効果不十分の選択基準に合致した患者を対象にしており，メトホルミン用量の違いによる効果の違いではなく，ビルダグリプチンの上乗せ効果の検討を目的としていた。1301 試験では，基礎療法であるメトホルミンの用量が 250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回のいずれの場合でも，ビルダグリプチン上乗せにより良好な血糖コントロールを示すことが確認された。

Table 4-5　メトホルミン用量別の最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量（1301 試験，FAS）

			Adjusted mean change (Endpoint − Baseline)		
Treatment	n	Baseline mean (SE)	Mean (SE)	(95% CI)	p-value
Vilda + Met 250 mg	34	7.91 (0.13)	−1.06 (0.09)	(−1.24, −0.88)	< 0.001 *
Vilda + Met 500 mg	34	8.07 (0.15)	−1.06 (0.09)	(−1.24, −0.88)	< 0.001 *

Source：5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.2-1.2

HbA1c 単位：%

ベースラインは Day 1。Day 1 の測定値が欠測の場合は，Day 1 より前の直近（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値を採用

最終評価時は，ベースライン後から投与 12 週時の規定来院日までに実施された最後（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値

n はベースライン及び最終評価時の両方の測定値が得られた被験者数

補正平均及びその標準誤差，95%信頼区間，p 値は，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルより算出

*有意水準両側 5%で有意（治験実施計画書で規定した閉手順による階層的な検定方法による）

LMF237 のメトホルミン配合用量別：1303 試験

ビルダグリプチン単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者に LMF237 を投与したときの，メトホルミン配合用量別（50/250 mg 1 日 2 回又は 50/500 mg 1 日 2 回）の最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量をTable 4-6に示す。

最終評価時の HbA1c 変化量は LMF237 50/250 mg 群で−0.61%，LMF237 50/500 mg 群で−1.04%であり，いずれの投与群でもベースラインから有意に低下し（いずれも $p < 0.001$，ANCOVA），臨床的に意味のある 0.5%以上の HbA1c 低下が認められた。

1303 試験では，ビルダグリプチン単独投与から LMF237 に切り替えてメトホルミン 250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回を上乗せした。その結果，LMF237 に含まれるメトホルミン用量がいずれの場合も，良好な血糖コントロールを示すことが確認された。また，メトグルコ錠の添付文書で規定された用法・用量に従ってメトホルミンの用量を 250 mg（LM237 50/250 mg）1 日 2 回で投与開始し 2 週間後に 500 mg（LMF237 50/500 mg）1 日 2 回に増量した LMF237 50/500 mg 群では，HbA1c 変化量が LMF237 50/250 mg 群よりも大きく，統計学的検定は実施していないものの，LMF237 50/500 mg の血糖コントロール改善効果は LMF237 50/250 mg よりも大きい傾向が示された。

Table 4-6　メトホルミン用量別の最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量（1303 試験，FAS）

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (Endpoint − Baseline) Mean (SE)	(95% CI)	p-value
LMF237 50/250 mg	56	7.97 (0.11)	−0.61 (0.06)	(−0.73 , −0.49)	< 0.001 *
LMF237 50/500 mg	59	7.86 (0.11)	−1.04 (0.06)	(−1.16 , −0.92)	< 0.001 *

Source：5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.2-1.2
HbA1c 単位：%
ベースラインは Day 1。Day 1 の測定値が欠測の場合は，Day 1 より前の直近（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値を採用
最終評価時は，ベースライン後から投与 14 週時の規定来院日までに実施された最後（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値
n はベースライン及び最終評価時の両方の測定値が得られた被験者数
補正平均及びその標準誤差，95%信頼区間，p 値は，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルより算出
*有意水準両側 5%で有意（治験実施計画書で規定した閉手順による階層的な検定方法による）

4.3.3　副次有効性評価：FPG

Vilda + Met 併用投与と Met 単独投与の比較：1301 試験

メトホルミン単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者にビルダグリプチン又はプラセボを併用投与したときの，最終評価時の FPG のベースラインからの変化量の群間比較の結果をTable 4-7に示す。

最終評価時の FPG の変化量は Placebo（Met 単独）群よりも Vilda + Met 群で大きかった。変化量の群間差［Vilda + Met 群 − Placebo（Met 単独）群］は−28.42 mg/dL であり，有意差が認められた（p < 0.001，ANCOVA）。

Table 4-7　最終評価時の FPG のベースラインからの変化量の群間比較（1301 試験，FAS）

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Difference in adjusted mean change (Vilda − Comparator) Mean (SE)	(95% CI)	p-value
Vilda + Met	68	163.72 (3.93)	−30.59 (2.88)	−28.42 (4.05)	(−36.43 , −20.42)	< 0.001 *
Placebo + Met	70	168.54 (5.17)	−2.17 (2.84)	—	—	—

Source：5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.2-5.1
FPG 単位：mg/dL
ベースラインは Day 1。Day 1 の測定値が欠測の場合は，Day 1 より前の直近（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値を採用
最終評価時は，ベースライン後から投与 12 週時の規定来院日までに実施された最後（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値
n はベースライン及び最終評価時の両方の測定値が得られた被験者数
補正平均及びその標準誤差，95%信頼区間，p 値は，投与群及びメトホルミンの用量を分類変数，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルより算出
*有意水準 5%で有意

また，Vilda + Met 群の FPG（平均値）はベースライン 163.7 mg/dL，投与 4 週時 139.7 mg/dL，投与 8 週時 136.1 mg/dL，投与 12 週時 134.7 mg/dL と推移し，治験薬投与開始後のすべての評価時点で Placebo（Met 単独）群と比較し低かった [2.7.3-Figure 3-3]（5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.2-5.3）。

以上のことから，メトホルミン単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対するビルダグリプチン上乗せ投与は，メトホルミン単独投与と比較し良好な FPG 低下作用を有することが示された。

LMF237 投与と LMF プラセボ（Vilda 単独）投与の比較：1303 試験

ビルダグリプチン単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者に LMF237 又は LMF237 プラセボ（ビルダグリプチン単独）を投与したときの，最終評価時の FPG のベースラインからの変化量の群間比較の結果をTable 4-8に示す。

最終評価時の FPG は LMF237 群のみで低下し，Placebo（Vilda 単独）群では増加した。変化量の群間差［LMF237 群 − Placebo（Vilda 単独）群］は−29.57 mg/dL であり，有意差が認められた（p < 0.001，ANCOVA）。

Table 4-8　最終評価時の FPG のベースラインからの変化量の群間比較（1303 試験，FAS）

				Difference in adjusted mean change (LMF237 − Comparator)		
Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean (SE)	(95% CI)	p-value
LMF237	115	158.15 (2.81)	−13.02 (2.83)	−29.57 (4.95)	(−39.34 , −19.80)	< 0.001 *
Placebo (Vilda)	56	159.96 (4.77)	16.54 (4.06)	—	—	—

Source：5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.2-5.1

FPG 単位：mg/dL

ベースラインは Day 1。Day 1 の測定値が欠測の場合は，Day 1 より前の直近（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値を採用

最終評価時は，ベースライン後から投与 14 週時の規定来院日までに実施された最後（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値

n はベースライン及び最終評価時の両方の測定値が得られた被験者数

補正平均及びその標準誤差，95%信頼区間，p 値は，投与群を分類変数，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルより算出

*有意水準 5%で有意

また，LMF237 群の FPG（平均値）はベースライン 158.1 mg/dL，投与 2 週時 140.6 mg/dL，投与 6 週時 141.1 mg/dL，投与 10 週時 139.3 mg/dL，投与 14 週時 142.9 mg/dL と推移し，治験薬投与開始後のすべての評価時点で Placebo（Vilda 単独）群と比較し低かった [2.7.3-Figure 3-4]（5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.2-5.3）。

以上のことから，ビルダグリプチン単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対する LMF237 投与は，ビルダグリプチン単独投与と比較し良好な FPG 低下作用を有することが示された。

4.4 特別な患者集団での有効性

4.4.1 部分集団での検討

1301 試験及び 1303 試験で，ベースラインの HbA1c，ベースラインの BMI，年齢，性別，ベースラインの FPG の部分集団ごとに，最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量を算出した。

Vilda + Met 群又は LMF237 群では，患者背景にかかわらず，臨床的に意味のある 0.5%以上の HbA1c 低下が認められ，また，低下量が対照群である単独投与群よりも大きく，全体集団と同様に血糖コントロールが改善した。

Table 4-9 最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量：部分集団解析（1301 試験，1303 試験，FAS）

		1301 試験						1303 試験					
		Vilda + Met N=68			Placebo + Met N=70			LMF237 N=115			Placebo (Vilda) N=56		
Subgroup	Category	n	BL mean	Mean change (SE)	n	BL mean	Mean change (SE)	n	BL mean	Mean change (SE)	n	BL mean	Mean change (SE)
ベースライン HbA1c	≤ 8%	40	7.44	−0.91 (0.068)	40	7.27	−0.01 (0.077)	77	7.42	−0.70 (0.049)	37	7.48	0.06 (0.075)
	> 8% - ≤ 9%	17	8.30	−1.10 (0.135)	14	8.50	−0.04 (0.097)	23	8.47	−0.87 (0.116)	11	8.55	0.67 (0.218)
	> 9%	11	9.53	−1.58 (0.256)	16	9.41	−0.33 (0.167)	15	9.57	−1.44 (0.217)	8	9.48	−0.25 (0.390)
ベースライン BMI	< 25 kg/m^2	32	8.02	−1.21 (0.115)	35	7.80	−0.15 (0.077)	57	7.84	−0.83 (0.079)	21	7.76	0.16 (0.099)
	≥ 25 kg/m^2	36	7.97	−0.94 (0.085)	35	8.21	−0.03 (0.099)	58	7.99	−0.83 (0.073)	35	8.10	0.12 (0.799)
年齢	< 65 歳	47	7.87	−1.06 (0.080)	54	8.05	−0.07 (0.078)	80	8.00	−0.79 (0.061)	45	8.04	0.17 (0.106)
	≥ 65 歳	21	8.27	−1.06 (0.150)	16	7.87	−0.17 (0.082)	35	7.70	−0.91 (0.106)	11	7.67	−0.01 (0.170)
性別	男性	44	7.87	−1.00 (0.098)	48	8.06	−0.17 (0.068)	82	7.95	−0.82 (0.065)	40	7.99	0.10 (0.121)
	女性	24	8.22	−1.18 (0.093)	22	7.90	0.08 (0.127)	33	7.81	−0.85 (0.094)	16	7.93	0.21 (0.112)
ベースライン FPG	< 160 mg/dL	41	7.61	−0.97 (0.075)	34	7.31	−0.06 (0.062)	66	7.53	−0.76 (0.054)	33	7.50	−0.05 (0.110)
	≥ 160 mg/dL	27	8.57	−1.21 (0.137)	36	8.66	−0.12 (0.108)	49	8.42	−0.93 (0.101)	23	8.65	0.40 (0.142)

Source：5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.2-3.1，Table 14.2-3.2，Table 14.2-3.3，Table 14.2-3.4，Table 14.2-3.6，5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.2-3.1，Table 14.2-3.2，Table 14.2-3.3，Table 14.2-3.4，Table 14.2-3.5
HbA1c 単位：%
ベースラインは Day 1。Day 1 の測定値が欠測の場合は，Day 1 より前の直近（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値を採用
最終評価時は，ベースライン後から投与 12 週時（1301 試験）又は投与 14 週時（1303 試験）の規定来院日までに実施された最後の測定値
n はベースライン及び最終評価時の両方の測定値が得られた被験者数

4.4.2 特別な患者集団での検討

LMF237 の開発プログラムでは特別な患者集団を対象とした試験は実施しなかった。

4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性

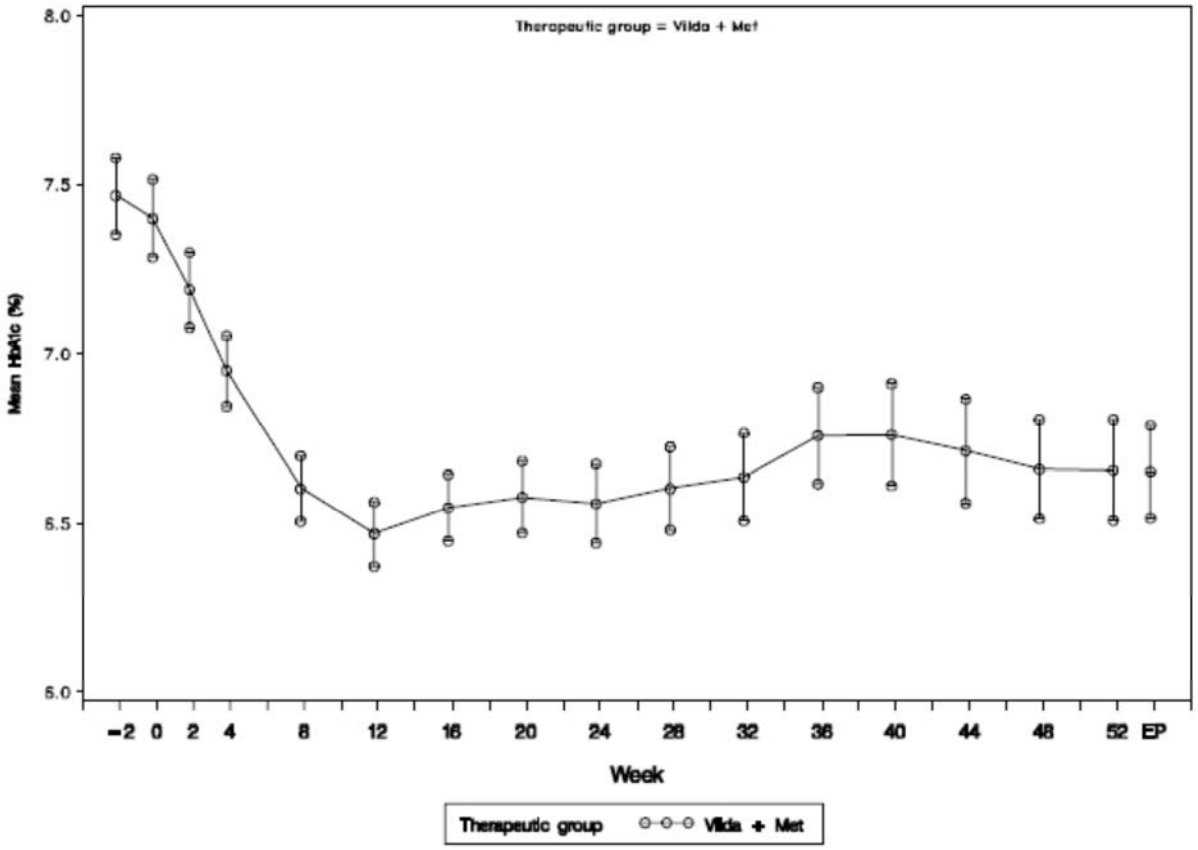
Vilda と Met の長期併用投与：LAF1308 試験

ビルダグリプチンとメトホルミンの長期併用投与による血糖コントロール改善効果の持続性は，長期投与試験である LAF1308 試験（ビルダグリプチンの効能追加承認申請時に既提出）の結果に基づき評価した。

LAF1308 試験では，基礎療法がメトホルミンであった被験者は 58 名であり，58 名すべてが FAS に含まれた。被験者の平均年齢は 58.0 歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 34.5%であった。男女比は約 6：4 であり，BMI の平均値は 26.0 kg/m^2 であった。HbA1c（JDS）の平均値は 7.4%，FPG の平均値は 156.1 mg/dL，2 型糖尿病罹病期間の中央値は 5.2 年，メトホルミンの 1 日平均投与量は 650.9 mg であった。

基礎療法であるメトホルミンにビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回を 52 週間併用投与した結果，最終評価時の HbA1c（JDS）はベースラインから臨床的に意味のある低下を示した（−0.75%）。また，レスポンダーの割合から，半数以上の被験者で治療目標が達成され［最終評価時の HbA1c（JDS）が 6.5%未満；試験開始時に国内で治療目標とされていた血糖コントロール「良」以上に該当］，約 70%の被験者で臨床的に意味のある低下がみられた［最終評価時の HbA1c（JDS）のベースラインからの低下量が 0.5%以上］。さらに，HbA1c［JDS，平均値（標準誤差），以下同様］は，ベースライン 7.40%（0.115%），投与 12 週時 6.47%（0.095%），投与 24 週時 6.56%（0.117%），投与 52 週時 6.66%（0.149%）と推移し，ビルダグリプチンとメトホルミンの併用投与により良好な血糖コントロールが長期間（52 週間）維持されることが示された（Figure 4-4）。また，最終評価時の FPG はベースラインから低下し，治療期を通じた FPG の推移からも，FPG の低下が長期間にわたり維持されることが示された[2.7.3-5.1 項]。

Figure 4-4　　HbA1c（JDS，平均値）の推移（LAF1308 試験，FAS）



Source：5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Figure 11-1

HbA1c（JDS）単位：%

平均値と標準誤差を表示

ベースラインは治療期開始日（Day 0，Visit 2），Visit 2 の測定値が欠測の場合は（規定来院・規定外来院を問わず）Visit 2 より前の直近の測定値を採用

最終評価時は，治療期開始日から投与 52 週時の規定来院日までに実施された最後の測定値

以上のことから，ビルダグリプチンとメトホルミンの併用投与により，長期にわたり良好な血糖コントロールが得られることが示された。

4.6　　有効性の結論

国内で実施した日本人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験の結果に基づき，2 型糖尿病患者に対する LMF237 の有効性を評価した。

1301 試験では，メトホルミン 250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者にビルダグリプチン 50 mg を 1 日 2 回 12 週間上乗せ投与した結果，最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量は−1.07%，メトホルミン単独投与との群間差は−0.98%であり，群間に有意差が認められ（$p < 0.001$，ANCOVA），メトホルミン単独投与に対する優越性が検証された。基礎療法であるメトホルミンの用量別では，いずれの用量でもビルダグリプチン上

乗せ投与により HbA1c は有意に低下し，臨床的に意味のある 0.5%以上の低下が認められた（4.3.2 項）。FPG でも，ビルダグリプチン上乗せ投与ではメトホルミン単独投与と比較して良好な低下作用が示された（4.3.3 項）。したがって，メトホルミン 250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対するビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回の上乗せ投与は良好な血糖コントロールを示すことが確認された。

1303 試験では，ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者に LMF237 50/250 mg 又は 50/500 mg を 1 日 2 回 14 週間投与した結果，最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量は−0.83%，ビルダグリプチン単独投与との群間差は−0.98%であり，群間に有意差が認められ（$p < 0.001$，ANCOVA），ビルダグリプチン単独投与に対する優越性が検証された（4.3.2 項）。LMF237 の配合用量別では，いずれの用量でも HbA1c は有意に低下し，臨床的に意味のある 0.5%以上の低下が認められた。また，LMF237 50/500 mg 投与時の HbA1c 変化量は LMF237 50/250 mg 投与時よりも大きかった（4.3.2 項）。FPG でも，LMF237 投与ではビルダグリプチン単独投与と比較して良好な低下作用が示された（4.3.3 項）。したがって，ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対しメトホルミンを上乗せする LMF237（50/250 mg 又は 50/500 mg）1 日 2 回の投与は良好な血糖コントロールを示すことが確認され，また，LMF237 50/500 mg の血糖コントロール改善効果は LMF237 50/250 mg よりも大きい傾向が示された。

LAF1308 試験では，基礎療法であるメトホルミンにビルダグリプチン 50 mg を 1 日 2 回 52 週間併用投与した結果，長期にわたり良好な血糖コントロールが得られることが示された（4.5 項）。

1301 試験及び 1303 試験での患者背景別部分集団による検討の結果，背景因子（ベースラインの HbA1c，ベースラインの BMI，年齢，性別，ベースラインの FPG）にかかわらず，一貫した臨床的に意味のある血糖降下作用が示され，患者背景による用法・用量の調整は不要と考えられた（4.4.1 項）。

以上のことから，メトホルミン（250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回）単独投与で効果不十分，あるいはビルダグリプチン（50 mg 1 日 2 回）単独投与で効果不十分な日本人の 2 型糖尿病患者に対し，ビルダグリプチン（50 mg 1 日 2 回），メトホルミン（250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回）をそれぞれ上乗せする LMF237 50/250 mg 1 日 2 回又は 50/500 mg 1 日 2 回の投与は有効であると考える。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

メトホルミン単独投与又はビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回単独投与で効果不十分な日本人の 2 型糖尿病患者に対する LMF237 の安全性は，国内で実施した 3 試験［1301 試験（プラセボ対照試験），1303 試験（プラセボ対照試験），LAF1308 試験（非盲検，非対照，長期投与試験）］を評価資料として評価した。また，LMF237 の安全性を評価する上で，高用量メトホルミンとビルダグリプチン併用時の長期安全性データを検討することが必要であると考え，1500 mg/日以上の高用量メトホルミンとビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回を 52 週以上併用投与した長期実薬対照試験の外国 3 試験（LAF2308，LAF2338，及び LAF2354 試験）の安全性データを併合し，安全性の参考資料として用いた。

日本人の 2 型糖尿病患者での高用量メトホルミンとビルダグリプチン併用時の安全性を検討するため，ビルダグリプチンの特定使用成績調査である LAF1404 試験より得られたデータをその他の情報源として用いた。また，製造販売後の使用経験を検討するため定期的安全性最新報告（periodic safety update report，PSUR）を参考資料として用いた。

5.1.2 安全性の評価方法

評価資料とした国内 3 試験の安全性の評価方法を示した。参考資料とした外国 3 試験の安全性の評価方法は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

5.1.2.1 解析対象集団

安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）は，「治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者」とした。

5.1.2.2 評価項目

安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図，及び低血糖症状とした。

5.1.2.3 評価方法

有害事象は，治験薬投与開始後に起こるあらゆる望ましくない徴候及び症状の発現，及び臨床状態の悪化と定義した。また，臨床検査値又はその他の検査結果の異常は，それらが臨床的徴候又は症状を惹起した場合，臨床的に重要と考えられる場合，又は治療を必要とした場合にのみ有害事象とみなした。

有害事象の収集方法は，いずれの試験も同様であり，治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）が，被験者の報告，診察，又は各種検査（臨床検査，バイタルサイン，心電図等）により有害事象の情報を収集した。さらに，「臨床的に重要な臨床検査値の異常」，「肝酵

素及び CPK の持続的な上昇」，「臨床的に重要なバイタルサイン異常」の判定基準（2.7.4-Table 1-7～Table 1-9）に該当した被験者数とその割合を集計した。

低血糖との関連が疑われる症状を発現した場合には，自己測定による血糖値，すべての関連情報，治験薬の最後の服用及び最後の食事から事象発現までの経過時間，対応の内容，対応に対する反応を治験日誌に記録するよう被験者に指導した。低血糖症状の分類を「2.7.4-Table 1-10」に示した。

有害事象の重症度は，いずれの試験も「軽度」，「中等度」，「高度」の 3 分類で判定した。

治験薬との関連は，治験担当医師が，いずれの試験も 2 段階（関連を否定できる/関連を否定できない）で判定した。「関連を否定できない」と判定された有害事象を副作用とした。

有害事象の標準化には，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用し，英語の有害事象名の翻訳には MedDRA 日本語版（以下，MedDRA/J）を使用した。

臨床検査の評価では，臨床的に重要な臨床検査値の異常の基準を定義し評価した。

また，ビルダグリプチン及び LMF237 開発プログラムで事前に定めた特定の臨床事象［心血管・脳血管系，肝関連，乳癌関連，皮膚・血管・浮腫・筋（skin, vascular, edema and muscle, SVEM）関連（ただし，1303 試験では SVEM 関連ではなく血管浮腫関連とした）］が発現した場合は，Adjudication committee で分類した。Adjudication charter で規定した有害事象が発現した場合に，治験担当医師は報告された事象，事象に対する処置，及び転帰などを記録し，可能な限り速やかに治験依頼者に報告することとした。治験依頼者は，収集した情報を Adjudication committee に送付し特定の臨床事象に該当するか判定を依頼した。

器官別又は症候群別の有害事象の解析（5.4.3 項）では，治験薬の投与により懸念される安全性の問題について，MedDRA 標準検索式（SMQ）などを用いて関連する事象を「事前に定義した重要な有害事象」と定義し，該当する被験者数とその割合を集計した。

5.1.3 安全性データの併合

日本人での 1000 mg/日以上の高用量メトホルミンとビルダグリプチンの長期併用経験が少ないことから，メトホルミン 1500 mg/日以上で効果不十分な外国人 2 型糖尿病患者を対象に実施した実薬対照比較試験（LAF2308，LAF2338，及び LAF2354 試験）の計 3 試験のデータを併合し，高用量メトホルミン併用時の長期安全性を検討した。いずれもメトホルミン 1500 mg/日以上に，ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回又は実薬（LAF2308 試験グリメピリド，LAF2338 試験グリクラジド，LAF2354 試験ピオグリタゾン）を長期併用投与する同様の試験デザインで実施した。ただし，試験期間は LAF2308 試験のみ 104 週であり，他の 2 試験は 52 週であった。

5.2 曝露状況

評価資料とした国内 3 試験に参加した 2 型糖尿病患者のうち 367 名に 1 回以上治験薬が投与された。

5.2.1 比較対照試験

1301 試験では基礎療法であるメトホルミン（250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回）に加えて，治験薬（ビルダグリプチン 50 mg 又はプラセボ）を 1 日 2 回，12 週間服薬することとした。治験薬投与期間の中央値はいずれの投与群でも 12.0 週であった。いずれの投与群でも 12 週間の治験薬投与期間を完了した被験者が約 80%であった。

1303 試験ではビルダグリプチン（50 mg 1 日 2 回）から切り替えて LMF237（50/250 mg 又は 50/500 mg）又は LMF237 プラセボ（ビルダグリプチン 50 mg）を 1 日 2 回，14 週間服薬することとした。治験薬投与期間の中央値はいずれの投与群でも 14.0 週であった。いずれの投与群でも 14 週間の治験薬投与期間を完了した被験者が 70%以上であった。

曝露情報の詳細は「2.7.4-1.2.2 項」に示した。

5.2.2 長期投与試験

長期投与試験の LAF1308 試験では，基礎療法であるメトホルミンと併用してビルダグリプチン 50 mg を 1 日 2 回，52 週間服薬することとした。治験薬投与期間の中央値は 51.9 週であり，ほとんどの被験者が 48 週以上服薬した。曝露情報の詳細は「2.7.4-1.2.2.3 項」に示した。

外国比較対照試験の併合データにおける治験薬投与期間は，「2.7.4-1.2.2.4 項」に示した。

5.3 人口統計学的特性及びその他の特性

国内評価試験の人口統計学的特性及びその他基準値の特性は4.3.1 項に示した。

外国比較対照試験の併合データの被験者の特性は，「2.7.4-Table 7-2，Table 7-3」に示した。

5.4 有害事象

5.4.1 比較的よくみられる有害事象

5.4.1.1 比較対照試験

1301 試験（評価）

メトホルミンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者での有害事象の発現率は，Vilda + Met 群で 44.1%（30/68 名），Placebo（Met 単独）群で 41.4%（29/70 名）であり，投与群間で同程度であった（Table 5-1）。また，Vilda + Met 群の副作用の発現率（16.2%，11 名）は，Placebo（Met 単独）群（10.0%，7 名）と比べて高かった（2.7.4-2.1.1.1 項）。

基本語（PT）別で発現率が最も高かった有害事象はいずれの投与群でも鼻咽頭炎であり，その発現率は Vilda + Met 群（7.4%，5 名）と Placebo（Met 単独）群（5.7%，4 名）で同程度であった。Vilda + Met 群で鼻咽頭炎に次いで発現率が高かった有害事象はアミラーゼ増加（5.9%，4 名）であり，その発現率は Placebo（Met 単独）群（1.4%，1 名）と比較し Vilda + Met 群で高かった。貧血は Placebo（Met 単独）群のみで発現した（4.3%，3 名）。また，Vilda + Met 群で発現率が最も高かった副作用はアミラーゼ増加（4.4%，3 名）であり，Placebo（Met 単独）群（0%）と比べ

て高かった。アミラーゼ増加の重症度はいずれも軽度であり，処置を要さなかった（2.7.7-2.1.5.1 項）。Vilda + Met 群のその他の副作用はいずれも 1 名のみに認められた（2.7.4-2.1.1.2 項）。重症度が高度の有害事象は，いずれの投与群でも認められなかった（2.7.4-2.1.1.3 項）。

以上より，ビルダグリプチンとメトホルミンの併用投与時の有害事象のほとんどが，発現率及び発現内容ともにメトホルミン単独投与時と大きな違いはなかった。メトホルミン単独投与時と比べビルダグリプチンとメトホルミンの併用投与時でアミラーゼ増加の発現率が高かったが，重症度は軽度で処置を要さなかったことから，管理可能と考えた。

Table 5-1 PT 別有害事象発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（1301 試験，SAF）

PT	Vilda + Met N=68 n (%)	Placebo + Met N=70 n (%)
合計	30(44.1)	29(41.4)
鼻咽頭炎	5(7.4)	4(5.7)
アミラーゼ増加	4(5.9)	1(1.4)
齲歯	2(2.9)	0(0.0)
びらん性胃炎	2(2.9)	0(0.0)
白癬感染	2(2.9)	0(0.0)
リパーゼ増加	2(2.9)	1(1.4)
感覚鈍麻	2(2.9)	0(0.0)
貧血	0(0.0)	3(4.3)
下痢	0(0.0)	2(2.9)
胃腸炎	0(0.0)	2(2.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	2(2.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	2(2.9)
背部痛	0(0.0)	2(2.9)
頭痛	0(0.0)	2(2.9)
緊張性頭痛	0(0.0)	2(2.9)

Source：5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.3.1-1.1

1303 試験（評価）

ビルダグリプチンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者での有害事象の発現率は，LMF237 群で 43.5%（50/115 名），Placebo（Vilda 単独）群で 67.9%（38/56 名）であり，LMF237 群で低かった（Table 5-2）。また LMF237 群の副作用発現率（17.4%，20 名）は Placebo（Vilda 単独）群（21.4%，12 名）と大きな違いはなかった（2.7.4-2.1.1.1 項）。

PT 別で発現率が最も高かった有害事象は，いずれの投与群でも鼻咽頭炎であり，その発現率は LMF237 群（9.6%，11/115 名）と比較し Placebo（Vilda 単独）群（17.9%，10/56 名）で高かった。LMF237 群で鼻咽頭炎に次いで発現率が高かった有害事象は悪心（5.2%，6 名）であり，Placebo（Vilda 単独）群（3.6%，2 名）と比較して LMF237 群でわずかに高かった。LMF237 群で

発現率が最も高かった副作用は便秘，下痢，悪心（いずれも 2.6%，3 名）であり，次いで血中乳酸増加（1.7%，2 名）であった。LMF237 群のその他の副作用はいずれも 1 名のみに認められた。

LMF237 群のメトホルミン用量別の有害事象の発現率は LMF237 50/250 mg 群で 44.6%（25 名），LMF237 50/500 mg 群で 42.4%（25 名），副作用の発現率は LMF237 50/250 mg 群で 17.9%（10 名），LMF237 50/500 mg 群で 16.9%（10 名）であり，両群で大きな違いは認められなかった。PT 別の有害事象で LMF237 50/250 mg 群に比べ LMF237 50/500 mg 群で発現率に最も大きな差が認められた事象は悪心［LMF237 50/250 mg 群 1.8%（1 名），LMF237 50/500 mg 群 8.5%（5 名）］であった。また，LMF237 50/500 mg 群では，投与 3 週目からメトホルミンの用量を 50/250 mg から 50/500 mg に増量したが，メトホルミンの用量増加に伴って 2 週以降 6 週未満の期間中に特異的に発現件数が増加した事象は認められなかった。

重症度が高度の有害事象の発現率は，LMF237 群で 0.9%（1 名，痙攣及び失神），Placebo（Vilda 単独）群で 1.8%（1 名，胃癌）であった。これら 3 件の事象はいずれも重篤な有害事象として報告された。治験薬との関連は，胃癌では否定されたが，痙攣及び失神では否定されなかった（2.7.4-2.1.1.3 項）。

以上より，LMF237 投与時の有害事象発現率は，ビルダグリプチン単独投与時と比べて低かったが，有害事象の発現内容に投与群間で大きな違いは認められなかった。また，メトホルミンの用量増加に伴って有害事象の発現率や高度の有害事象発現率が高くなる傾向も認められなかった。

Table 5-2　PT 別有害事象発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（1303 試験，SAF）

PT	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250 mg N=56 n (%)	LMF237 50/500 mg N=59 n (%)	Placebo (Vilda) N=56 n (%)
合計	50(43.5)	25(44.6)	25(42.4)	38(67.9)
鼻咽頭炎	11(9.6)	4(7.1)	7(11.9)	10(17.9)
悪心	6(5.2)	1(1.8)	5(8.5)	2(3.6)
無力症	3(2.6)	0(0.0)	3(5.1)	1(1.8)
便秘	3(2.6)	0(0.0)	3(5.1)	0(0.0)
下痢	3(2.6)	2(3.6)	1(1.7)	2(3.6)
浮動性めまい	3(2.6)	0(0.0)	3(5.1)	0(0.0)
空腹	3(2.6)	1(1.8)	2(3.4)	2(3.6)
振戦	3(2.6)	0(0.0)	3(5.1)	0(0.0)
上気道の炎症	3(2.6)	1(1.8)	2(3.4)	0(0.0)
血中乳酸増加	2(1.7)	1(1.8)	1(1.7)	2(3.6)
胃ポリープ	2(1.7)	2(3.6)	0(0.0)	2(3.6)
胃炎	2(1.7)	2(3.6)	0(0.0)	3(5.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	2(3.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	2(3.6)
アミラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.6)

PT	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250 mg N=56 n (%)	LMF237 50/500 mg N=59 n (%)	Placebo (Vilda) N=56 n (%)
血中ビリルビン増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.6)
リパーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(5.4)
膵酵素増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.6)

Source：5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.3.1-1.1

5.4.1.2 長期投与試験

LAF1308 試験（評価）

LAF1308 試験での有害事象の発現率は 94.8%（55/58 名），副作用の発現率は 29.3%（17/58 名）であった（2.7.4-2.1.1.1 項）。

発現率が最も高かった有害事象は鼻咽頭炎（29.3%，17 名）であり，次いで咽頭炎（17.2%，10 名），便秘（15.5%，9 名）であった。発現率が最も高かった副作用は，便秘及び血中アミラーゼ増加（各 5.2%，3 名）であった。

重症度が高度の有害事象は 1 名（卵巣嚢胞）のみに認められた。卵巣嚢胞は重篤な有害事象として報告されたが，治験薬との関連は否定された。

投与期間別の集計では，投与期間の延長に伴って有害事象の発現件数が増加することはなかった。

以上より，ビルダグリプチンとメトホルミンの長期併用投与により発現率が増加する有害事象はなく，投与期間の延長により，有害事象発現率の増加及び重症度が悪化する傾向は認められなかった。

外国試験併合データ（参考）

メトホルミンで効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした外国併合データでは，Vilda + Met 群（2363 名）の有害事象の発現率は 76.6%（1809 名）で，実薬対照群（2325 名）の 78.8%（1833 名）と同程度であった。また，副作用発現率は，Vilda + Met 群で 18.0%（425 名），実薬対照群で 31.6%，（735 名）であり，Vilda + Met 群で低かった（2.7.4-2.1.1 項）。

PT 別の有害事象では，Vilda + Met 群で鼻咽頭炎（11.7%）の発現率が最も高く，次いで頭痛（7.8%），背部痛（7.6%）の順に発現率が高かったが，いずれの発現率も実薬対照群と同程度であった（2.7.4-Table 7-6）。また，副作用では，Vilda + Met 群で浮動性めまい（2.4%）の発現率が最も高かったが，実薬対照群（6.5%）と比べて発現率は低かった（2.7.4-Table 7-7）。

以上より，有害事象の発現率は，Vilda + Met 群と実薬対照群で同程度であった。Vilda + Met 群の PT 別有害事象の発現率は実薬対照群と比べて同程度又は低かった。

5.4.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.4.2.1 死亡

評価資料とした国内 3 試験で死亡の報告はなかった（2.7.4-2.1.2 項）。

参考資料とした外国併合データでは，15 名（Vilda + Met 群 8 名，実薬対照群 7 名）が死亡した。実薬対照群の 1 名（LAF2338/0251/00007 心突然死）を除き，いずれも治験担当医師により治験薬との関連は否定された。さらに，投与中止後 1 ヵ月以内に Vilda + Met 群で 3 名に死亡が報告されたがいずれも治験薬との関連は否定された。

5.4.2.2 重篤な有害事象

本項では，治療期中に発現した重篤な有害事象を示す。

（1）比較対照試験

メトホルミンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 1301 試験では，Placebo（Met 単独）群の 1 名に重篤な有害事象が 1 件（急性心筋梗塞）認められた。本事象の治験薬との関連は否定された。

ビルダグリプチンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 1303 試験では，重篤な有害事象が LMF237 群（LMF237 50/500 mg 群）の 1 名に 2 件（痙攣及び失神），Placebo（Vilda 単独）群の 2 名に 2 件（喉頭蓋炎，胃癌）認められた。LMF237 群で認められた痙攣及び失神は治験薬投与を中止し，治験薬最終投与から 4 日後に回復した。低血糖の発現もなく原因は不明であり治験薬との関連は否定されなかった。Placebo（Vilda 単独）群で発現した喉頭蓋炎及び胃癌は治験薬との関連を否定された（2.7.4-2.1.3 項）。

（2）長期投与試験

LAF1308 試験での重篤な有害事象は 4 名に 6 件（甲状腺癌，卵巣嚢胞，白内障，各 1 名，腰部脊柱管狭窄症，正常圧水頭症，及び脊椎すべり症，1 名）認められた。このうち，治験薬との関連が否定されなかった重篤な有害事象は甲状腺癌であった。また，治験薬投与中止後に確定診断された重篤な有害事象は，食道癌（1 名）であった。本被験者は投与 142 日目に食道癌疑いのため試験を中止したが，中止後 7 日目に食道癌と確定診断された。本事象と治験薬との関連は否定されなかった。甲状腺癌，腰部脊柱管狭窄症，及び脊椎すべり症は最終観察時点で持続中であった。

メトホルミンで効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした外国併合データでは，重篤な有害事象の発現率は Vilda + Met 群で 11.9%（282/2363 名），実薬対照群で 13.8%（321/2325 名）であり投与群間で同程度であった。Vilda + Met 群で発現率が最も高かった重篤な有害事象は心筋梗塞及び胆石症（各 0.5%，12 名）であり，次いで肺炎及び脳血管発作（各 0.3%，8 名）であった。実薬対照群での心筋梗塞，胆石症，肺炎及び脳血管発作の発現率はそれぞれ 0.3%，0.2%，0.1%，

0.4%であり，投与群間で同程度であった。なお，重篤な低血糖症状の発現率は，実薬対照群（0.6%，13 名）と比べて，Vilda + Met 群（0.0%，1 名）で低かった（2.7.4-2.1.3 項）。

5.4.2.3 投与中止に至った有害事象

（1）比較対照試験

メトホルミンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 1301 試験で，投与中止に至った有害事象は，Vilda + Met 群で 1 名（便秘），Placebo（Met 単独）群で 2 名（急性心筋梗塞及び弾発指，各 1 名）に認められた。Vilda + Met 群の 1 名（1301/0001/00005）は投与 1 日目に便秘が認められ，投与 11 日目に治験薬の投与を中止したが，最終評価時点で継続中であった。治験薬との関連は否定されなかった。

ビルダグリプチンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 1303 試験で，投与中止に至った有害事象は，LMF237 群で 4 名に 7 件（2 型糖尿病，便秘及び悪心，無力症及び悪心，痙攣及び失神），Placebo（Vilda 単独）群で 2 名に 3 件（傾眠及び倦怠感，胃癌）認められた。LMF237 群で認められた投与中止に至った有害事象のうち，2 型糖尿病を除く 6 件はいずれも治験薬との関連を否定されなかった。このうち 2 件（痙攣及び失神）は，入院を要し，重篤な有害事象として報告された。治験薬との関連が否定されなかった LMF237 群の 6 件の事象はいずれも治験薬の投与中止により回復した（2.7.4-2.1.4.1 項）。

（2）長期投与試験

LAF1308 試験での投与中止に至った有害事象は 3 名に 3 件（白内障，食道癌，甲状腺癌）認められた。治験薬との関連は白内障では否定されたが，甲状腺癌及び食道癌では否定されなかった。いずれの事象も最終観察時点で継続中であった。

メトホルミンで効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした外国併合データでは，投与中止に至った有害事象の発現率は Vilda + Met 群で 7.4%（176/2363 名），実薬対照群で 8.8%（205/2325 名）であり同程度であった。Vilda + Met 群で発現率が最も高かった投与中止に至った有害事象は上腹部痛（0.4%，10 名）であり，次いで心筋梗塞及び悪心（各 0.3%，7 名）であった。いずれの事象の発現率も実薬対照群と同程度であった（2.7.4-2.1.4.1 項）。

5.4.2.4 治験薬の休薬又は減量を要した有害事象

（1）比較対照試験

メトホルミンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 1301 試験では，治験薬の休薬又は減量を要した有害事象は Placebo（Met 単独）群の 1 名のみに発現し，事象は急性心筋梗塞であった。

ビルダグリプチンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 1303 試験では，治験薬の休薬又は減量を要した有害事象は Placebo（Vilda 単独）群の 1 名のみに発現し，事象は肝臓血管腫であった（2.7.4-2.1.4.2 項）。

（2）長期投与試験

LAF1308 試験では治験薬の休薬又は減量を要した有害事象は認められなかった（2.7.4-2.1.4.2 項）。

5.4.2.5 低血糖症状

（1）比較対照試験

メトホルミンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 1301 試験で，低血糖症状はいずれの投与群でも認められなかった。

ビルダグリプチンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 1303 試験でも，低血糖症状はいずれの投与群でも認められなかった（2.7.4-2.1.4.3 項）。

（2）長期投与試験

LAF1308 試験では，52 週間の試験期間中，1 名の被験者が低血糖症状である無力症及び振戦を発現した。無力症及び振戦はいずれも Day 117 に発現し，重症度は軽度でグレード 1 であった。治験薬との関連は否定されなかった。これらの低血糖症状は薬物以外の治療により消失した。

メトホルミンで効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした外国併合データでは，少なくとも 1 件以上の低血糖症状を発現した被験者の割合は，Vilda + Met 群で 1.8%（42/2363 名），実薬対照群で 12.4%（288/2325 名）であり，Vilda + Met 群で低かった。また，グレード 2 の低血糖症状を発現した被験者の割合も実薬対照群（0.3%，8/2325 名）と比べて Vilda + Met 群（0.0%，1/2363 名）で低かった（2.7.4-2.1.4.3 項）。

5.4.2.6 Adjudication Committee で判定された重要な有害事象

（1）比較対照試験

メトホルミンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 1301 試験の Adjudication committee で判定された有害事象は，Placebo（Met 単独）群の 1 名に発現した急性心筋梗塞のみであった。本事象は心血管・脳血管系の「急性冠動脈症候群」と確認され，「ST 部分上昇型心筋梗塞」に分類された。Vilda + Met 群では判定対象となる事象は発現しなかった。

ビルダグリプチンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 1303 試験の Adjudication committee で判定された有害事象は，LMF237 群の 1 名に発現した失神のみであった。本事象は心血管・脳血管系の「失神」と確認され，「原因不明」に分類された。Placebo（Vilda 単独）群では判定対象となる事象は発現しなかった（2.7.4-2.1.4.4 項）。

（2）長期投与試験

LAF1308 試験では，判定対象となる事象は発現しなかった（2.7.4-2.1.4.4 項）。

以上より，LMF237 投与時又は Vilda + Met 併用投与時の，重篤な有害事象，治験薬投与中止に至った有害事象，治験薬の休薬又は減量を要した有害事象，低血糖症状，及び Adjudication committee で判定された重要な有害事象の発現率は低く，また長期投与によって発現率が高くなる傾向は認められなかった。

5.4.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

評価資料とした国内 3 試験で事前に定義した重要な有害事象の発現状況をTable 5-3に示した。なお，評価対象とした各試験の有害事象の定義は[5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.3.1-1.14]，[5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.3.1-1-14]，[5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.3.1-1.14]に示した。

Table 5-3 事前に定義した重要な有害事象の発現状況

	1301		1303				LAF1308 [a)]
	Vilda + Met N=68	Placebo + Met N=70	LMF237 N=115	LMF237 50/250 mg N=56	LMF237 50/500 mg N=59	Placebo (Vilda) N=56	Vilda + Met N=58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
事前に定義した重要な有害事象							
急性膵炎関連有害事象	4(5.9)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(10.7)	軽度 4 (6.9)
肝障害関連有害事象	0(0.0)	2(2.9)	3(2.6)	1(1.8)	2(3.4)	5(8.9)	軽度 7 (12.1)
感染症関連有害事象	9(13.2)	10(14.3)	19(16.5)	10(17.9)	9(15.3)	14(25.0)	軽度 19 (32.8) 中等度 17 (29.3)
乳酸アシドーシス関連有害事象	0(0.0)	0(0.0)	2(1.7)	1(1.8)	1(1.7)	2(3.6)	0(0.0)
筋関連有害事象	1(1.5)	0(0.0)	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	軽度 2 (3.4) 中等度 1 (1.7)
神経精神関連有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚・血管関連有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
膵癌関連有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Source：5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.3.1-1.13，5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.3.1-1.13，5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.3.1-1.13
a) LAF1308 試験は重症度別の集計

事前に定義した重要な有害事象のうち，国内 3 試験で当該事象の発現が認められ，かつ臨床的に特に注目すべきと考える「急性膵炎関連有害事象」，「肝障害関連有害事象」，「乳酸アシドーシス関連有害事象」，「筋関連有害事象」に着目し，有害事象，臨床検査データを包括的に評価した。

5.4.3.1 急性膵炎関連有害事象

メトホルミンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 1301 試験で急性膵炎の報告はなかった。Vilda + Met 群の急性膵炎関連有害事象の発現率 5.9%（4/68 名）は，Placebo（Met 単独）群 1.4%（1/70 名）に比べて高かった。Vilda + Met 群で急性膵炎関連有害事象が認められ

た 4 名の PT 別の内訳は，リパーゼ増加が 2 名，アミラーゼ増加が 4 名（このうち 2 名はリパーゼ増加を同時に発現）であった。いずれの事象も重症度は軽度で，処置を要することなく治験薬の継続投与が可能であった。4 名中 3 名の有害事象は，治験担当医師により治験薬との関連は否定されなかった。

ビルダグリプチンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 1303 試験で急性膵炎の報告はなかった。急性膵炎関連有害事象は，LMF237 群では認められず，Placebo（Vilda 単独）群での発現率は 10.7%（6/56 名）であった。いずれの事象も軽度かつ無症候性であり，処置を要さなかった。6 名の PT 別の内訳はアミラーゼ増加 2 名，リパーゼ増加 3 名（このうち 1 名はアミラーゼ増加を同時に発現），膵酵素増加 2 名であった。膵酵素増加が認められた 1 名（1303/0012/00007）を除き，いずれも基準値上限の 2 倍未満の増加であった。また，リパーゼ増加が認められた 1 名（1303/0004/00011）は効果不十分のため試験を中止したが，その他の被験者は試験を完了した。

長期投与試験である LAF1308 試験で急性膵炎の報告はなかった。急性膵炎関連有害事象の発現率は 6.9%（4/58 名）であった。いずれの事象も重症度は軽度で，処置を要さず，試験を完了した。4 名の PT 別の内訳は，血中アミラーゼ増加 3 名（5.2%），リパーゼ増加 1 名（1.7%）であった。

国内 3 試験で認められた急性膵炎関連有害事象の重症度はいずれも軽度であり，臨床的に問題となる事象の発現はなかった。

5.4.3.2 肝障害関連有害事象

メトホルミンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 1301 試験で，肝障害関連有害事象は Vilda + Met 群では認められず，Placebo（Met 単独）群では 2 名（2.9%）に認められた。2 名の PT 別の内訳はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 2 名）であった。いずれの事象も重症度は軽度であり，処置は要さなかった。

ビルダグリプチンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 1303 試験の肝障害関連有害事象の発現率は，LMF237 群で 2.6%（3/115 名），Placebo（Vilda 単独）群で 8.9%（5/56 名）であり，LMF237 群で低かった。LMF237 群では 3 名に 6 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加 1 名，肝機能異常 1 名，脂肪肝及び食道静脈瘤 1 名）認められた。いずれの事象も重症度は軽度であり，処置は要さなかった。

長期投与試験である LAF1308 試験の肝障害関連有害事象の発現率は，軽度が 12.1%（7/58 名）で，中等度及び高度の事象はなかった。PT 別の内容は，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 3.4%，2/58 名），血中アルカリホス

ファターゼ増加，肝機能異常，肝障害，肝機能検査異常（各 1.7%，1/58 名）であった。いずれの事象も処置は要さず，消失した。

以上より，国内 3 試験で認められた肝障害関連有害事象はいずれも軽度であり，臨床的に問題となる事象の発現はなかった。

5.4.3.3 乳酸アシドーシス関連有害事象

メトホルミンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 1301 試験で，乳酸アシドーシス関連有害事象の発現はなかった。

ビルダグリプチンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 1303 試験の乳酸アシドーシスの報告はなかった。乳酸アシドーシス関連有害事象の発現率は，LMF237 群で 1.7%（2/115 名），Placebo（Vilda 単独）群で 3.6%（2/56 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった。4 名の PT 別の内訳は，いずれも血中乳酸増加であった。いずれの事象も重症度は軽度であり，無症候性であった。また，基準値上限の 2 倍を超える乳酸の上昇は認められなかった。

長期投与試験である LAF1308 試験でも，乳酸アシドーシス関連有害事象の発現はなかった。

以上より，国内 3 試験で認められた乳酸アシドーシス関連有害事象は 1303 試験のみの発現であり，いずれも軽度で処置を要することなく試験を完了した。

5.4.3.4 筋関連有害事象

メトホルミンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 1301 試験では，Vilda + Met 群の 1 名に軽度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた。Placebo（Met 単独）群での発現はなかった。

ビルダグリプチンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 1303 試験では，LMF237 群の 1 名に軽度の横紋筋融解症が認められた。本被験者のベースライン時のクレアチンキナーゼ（CK）は 188 U/L（基準範囲 40～150 U/L），クレアチンキナーゼ MB（CK-MB）は 8.0 µg/L（基準範囲 0～5.2 µg/L）であり，基準範囲と比べてわずかに高かった。投与 45 日目に，CK は 500 U/L，CK-MB は 18.2 µg/L に上昇し（いずれも基準値上限の 4 倍未満），横紋筋融解症として報告された。処置を要さず，治験薬の投与は継続された。投与 101 日目（最終来院日）の CK は 244 U/L，CK-MB は 11.4 µg/L に改善し，投与 101 日目に横紋筋融解症は消失したと判断された。被験者は試験を完了した。Placebo（Vilda 単独）群での筋関連有害事象の発現はなかった。

長期投与試験である LAF1308 試験の筋関連有害事象の発現率は，軽度が 3.4%（2/58 名），中等度が 1.7%（1/58 名）であった。PT 別の内容は，軽度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3.4%（2/58 名），中等度の筋肉痛 1.7%（1/58 名）であった。

以上より，筋関連有害事象はほとんどが軽度であり，処置を要することなく消失した。

中等度の筋肉痛が 1 名に報告され，処置を要したものの治験薬の投与は試験終了まで継続された。

5.5 臨床検査及びその他の検査

評価資料である国内 3 試験では，血液学的検査，又は血液生化学的検査のいくつかの検査項目で「臨床的に重要な臨床検査値の異常」に該当する被験者が認められたものの，その発現率は低かった。

メトホルミンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 1301 試験では，血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査の各項目で，ベースラインから最終評価時までの平均変化量は小さく，臨床的に問題となる変動は認められなかった。肝酵素及び CPK に関する臨床検査項目では Placebo（Met 単独）群の 1 名のみ「ALT が基準値上限の 3 倍以上の高値」に該当した。

ビルダグリプチンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 1303 試験では，血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査の各項目で，ベースラインから最終評価時までの平均変化量は小さく，臨床的に問題となる変動は認められなかった。肝酵素及び CPK に関する臨床検査項目では Placebo（Vilda 単独）群の 1 名のみが「ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上の高値」に該当した。

LAF1308 試験では，ベースラインから最終評価時までに，アミラーゼ，リパーゼ，膵アミラーゼなどのいくつかの検査項目で変動が認められたものの，ベースライン及び最終評価時ともに基準範囲内であり，臨床的に問題となる変動ではなかった。その他の血液生化学的検査，血液学的検査及び尿検査の各項目で，ベースラインから最終評価時までの平均変化量は小さく，臨床的に問題となる変動は認められなかった。また，臨床的に重要な異常値の基準に該当する被験者は認められなかった。

5.6 バイタルサイン，体重，心電図，及び身体的検査

評価資料である国内 3 試験では，バイタルサインの各項目で，ベースラインから最終評価時までに臨床的に問題となる変動は認められなかった。

メトホルミンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 1301 試験では，体重の最終評価時のベースラインからの変化量［平均値（標準誤差）］は，Vilda + Met 群で 0.28 kg（0.17 kg），Placebo（Met 単独）群で−0.18 kg（0.14 kg）であり，いずれの投与群でもほとんど変動しなかった。また，バイタルサイン及び体重の臨床的に重要な異常の定義に該当した被験者は，いずれの投与群でも認められなかった。

ビルダグリプチンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 1303 試験では，体重の最終評価時のベースラインからの変化量［平均値（標準誤差）］は LMF237 群で 0.09 kg（0.12 kg），Placebo（Vilda 単独）群で 0.20 kg（0.20 kg）であり，いずれの投与群でもほとんど変動しなかった。また，バイタルサイン及び体重の臨床的に重要な異常の定義に該当した被験者は，LMF237 群で 1 名（ベースラインから 10%以上の体重減少），Placebo（Vilda 単独）群で 1 名（座位収縮期血圧の高値：ベースライン後の値が 180 mmHg 以上かつベースラインから

30 mmHg 以上の上昇，又はベースライン後の値が 200 mmHg 超）であった。いずれの異常値も一過性であり，試験期間中に正常に復した。

LAF1308 試験では，バイタルサインの各項目で，ベースラインから最終評価時までに臨床的に問題となる変動はなかった。体重の最終評価時のベースラインからの変化量［平均値（標準誤差）］は，0.51 kg（0.330 kg）であった。また，バイタルサイン及び体重の臨床的に重要な異常の定義に該当した被験者は，2 名（体重の高値異常，体重の低値異常が各 1 名）であった。

ベースライン時に心電図が「正常」と判定され，最終評価時に「臨床的に重要な異常」と判定された被験者は，1301 試験の Vilda + Met 群で 1 名（上室性期外収縮），1303 試験の LMF237 群で 3 名（T 波平低化，第一度房室ブロック，心房性期外収縮），Placebo（Vilda 単独）群で 1 名（T 波平低化）であり，LAF1308 試験ではいなかった。

5.7 特別な患者集団での安全性

5.7.1 部分集団での検討

国内 3 試験を対象に，年齢区分別（65 歳未満，65 歳以上），性別，及びベースラインの GFR 区分別に，有害事象の発現率を集計した。その結果，特定の部分集団で特異的に発現率が増加する有害事象は認められなかった（2.7.4-5.1 項）。

5.7.2 特別な患者集団での検討

特別な患者集団を対象とした試験は実施していない。

腎機能障害患者及び肝機能障害患者

国内で実施した 3 試験は，いずれも腎機能障害及び肝機能障害を有する患者を除外する試験デザインであったため，腎機能障害及び肝機能障害を有する患者での安全性については考察できない。

高齢者

「2.7.4-5.1 項」にも示したとおり，国内 3 試験において，65 歳以上の被験者での有害事象発現率が，65 歳未満に比べて高い傾向が認められたが，対照群でも同様の傾向であった。PT 別の有害事象で 65 歳以上の被験者で特異的に発現する有害事象は認められなかった。また，重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象が 65 歳以上の被験者で発現率が増加する傾向は認められなかった。

以上より，高齢者に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

5.8 中止した試験及び実施中の試験

本申請に係る臨床試験で中止及び実施中の試験はない。

5.9 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

5.9.1 ビルダグリプチン PMS データ

Vilda + 高用量 Met 併用投与時の安全性：LAF1404 試験（参考）

エクア錠 50 mg 特定使用成績調査［本剤（エクア錠）と他の経口血糖降下薬やインスリンとの併用療法時の長期安全性の検討］で，エクア錠投与開始時にメトホルミン 1000 mg/日以上を併用していた日本人 2 型糖尿病患者を対象に，両剤を長期併用した場合の安全性を確認した [redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータのカットオフとする中間集計）（5.3.6-1）。

安全性中間解析対象患者（61 名）の平均年齢は 58.7 歳で，65 歳以上の患者は 32.79%であった。男性の割合が 60.66%，BMI 平均値は 26.84 kg/m^2，投与開始前の HbA1c は平均で 7.77%であった。エクア錠の投与期間の中央値（範囲）は 71.0（2～73）週であった。

有害事象は 3 名 7 件（4.92%）に認められ，その内訳は血中尿素増加・血中尿酸増加（1 名，各 1 件），脳梗塞・急性心不全・深部静脈血栓症・上気道の炎症（1 名，各 1 件），低血糖症（1 名 1 件）であった。このうち低血糖症のみが薬剤との因果関係があると判定された。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日の時点で，死亡の報告はなかった。その他の重篤な有害事象は 2 名 5 件に認められた。その内訳は血中尿酸増加（1 名 1 件），脳梗塞・急性心不全・深部静脈血栓症・上気道の炎症（1 名，各 1 件）で，いずれも薬剤との因果関係はないと判定された。

なお，エクア錠 50 mg 特定使用成績調査の 2 回目の中間集計（データセット作成日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施し，メトホルミン 1000 mg/日以上併用患者（以下，高用量群）294 名，メトホルミン 1000 mg/日未満併用患者（以下，低用量群）311 名の安全性を比較した。

有害事象の発現率は高用量群で 7.82%（23/294 名），低用量群で 6.43%（20/311 名）（以下同順）であり，両群で同程度であった。SOC 別では「血管障害」の発現率［1.36%（4 名），0%］が高用量群で高かったが，その他の SOC 別の有害事象は両群で同程度であった。いずれかの群で 3 名以上に認められた PT 別の有害事象は高血圧（3 名，0 名），血中ブドウ糖増加（0 名，4 名）及びグリコヘモグロビン増加（0 名，3 名）であった。低用量群に比べ高用量群で発現率が高かったのは高血圧のみであった。その他の有害事象はいずれも各群 2 名以下の発現であり，群間で差異はなかった。重篤な有害事象の発現率は高用量群で 2.72%（8/294 名），低用量群で 2.25%（7/311 名）であり，両群で同程度であった。いずれかの群で 2 名以上に認められた PT 別の重篤な有害事象は高血圧（2 名，0 名）であり，その他の事象はいずれも 1 名ずつの発現であった。高用量群の 2 名に認められた重篤な高血圧はいずれも薬剤との因果関係はないと判定された。副作用の発現率は高用量群で 2.38%（7/294 名），低用量群で 3.54%（11/311 名）であり，高用量群でわずかに低かった。いずれかの群で 2 名以上に認められた PT 別の副作用は便秘（0 名，2 名），血中ブドウ糖増加（0 名，2 名），血中アルカリホスファターゼ増加（2 名，2 名）のみであった。

以上，実際の使用実態下で，日本人 2 型糖尿病患者に高用量メトホルミンとビルダグリプチンを長期に併用した場合の安全性に問題は認められなかった。また，メトホルミン高用量（1000 mg/日以上）併用時と低用量（1000 mg/日未満）併用時の安全性に大きな違いは認められず，ビルダグリプチンは高用量メトホルミンとの併用によっても長期にわたり安全に使用できる薬剤であることが示唆された。

5.9.2 市販後の使用経験

LMF237 は，2 型糖尿病の治療薬として，2007 年 11 月 14 日（国際誕生日）に EU で初めて承認され，2015 年 6 月時点で 120 の国と地域で承認されている。これまでに，PSUR 1 から PSUR 6 が作成され，2007 年 11 月 14 日から 2011 年 11 月 30 日に収集された安全性情報が評価されている。また，2011 年 12 月 1 日～2013 年 11 月 30 日に収集された安全性情報が PSUR 6 補遺にまとめられている。これら市販後の使用経験を踏まえ，最新の RMP では，トランスアミナーゼ上昇及び薬物性肝障害，血管浮腫，急性膵炎，乳酸アシドーシス，皮膚病変，低血糖症が特定されたリスクとして，重篤な感染，うっ血性心不全患者（NYHA 分類 III）における心イベント，筋イベント及びミオパチー（スタチン製剤併用の有無は問わない），神経精神イベント，乳癌，膵癌が潜在的リスクとして定められている。

PSUR 1 から PSUR 6 補遺の期間中に，安全性の理由により規制当局又は製造業者が取った措置で，販売承認の取り下げ又は中止，販売承認更新の不可，販売の制限，臨床試験の中止，用法・用量の変更，対象患者の変更又は処方変更に至ったものはなかった（2.7.4-6.3.2 項）。

5.9.3 公表データ

本申請資料に提示すべき公表データはない。

5.10 安全性に関するその他の事項

5.10.1 過量投与

メトホルミンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 1301 試験で 1 名に過量投与が報告された。本被験者（1301/0012/00006）は，投与 44 日目，46 日目，及び 48 日目にビルダグリプチン 1 日 150 mg を服薬した。有害事象の発現などはなく，安全性に関する問題は認められなかった。投与 49 日目から規定用量での投与を再開し，試験を完了した。

1303 試験及び LAF1308 試験で過量投与の報告はなかった。

なお，1301 試験及び LAF1308 試験で，メトホルミンの過量投与の報告はなかった。

市販後では PSUR 6 の調査期間に，23 例の過量投与が報告された。致死的な転帰は 1 名に報告され，脱水及び腎不全で死亡した。当該患者は Eucreas 50/1000 mg を 1 日 3 回服薬していた。

5.10.2 乱用を誘発する可能性

薬物乱用に関する特別な臨床試験は実施していない。

市販後では PSUR 6 の調査期間に，4 例（重篤 2 例，非重篤 2 例）の乱用・誤用が報告されたが，安全性の懸念を示唆するものではなかった。

5.10.3 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を検討する国内外の臨床試験は実施していない。

評価資料とした国内 3 試験では，LMF237 又は Vilda + Met 併用投与の投与中止に伴って発現する有害事象は認められなかった。

5.10.4 妊娠，出産，及び授乳

これまで妊婦及び授乳婦を対象とする臨床試験は実施しておらず，国内 3 試験で妊娠の報告はなかった。外国の臨床試験で 1 名に妊娠が報告され治験薬の投与を中止したが，転帰は不明であった。

市販後では PSUR 6 の報告期間までに累積で 10 件の妊娠が報告された。このうち 7 件は先天異常を伴わない出産で，3 件は転帰不明であった。胎児欠陥による選択的中絶，胎児欠陥による死産，及び先天異常を伴う出産の報告はなかった。報告された妊娠例を評価した結果，本剤による胎児異常又は先天異常は認められなかった。なお，授乳中の使用の報告はなかった。

5.10.5 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車の運転，高所作業など，危険を伴う機械の操作能力に影響を及ぼすおそれのある有害事象の発現状況を，国内 3 試験のデータで確認した。

1301 試験の器官別大分類（SOC）別で「神経系障害」の有害事象発現率は Vilda + Met 群で 2.9%（2/68 名）であり，内訳はいずれも感覚鈍麻（2.9%）であった。いずれも重症度は軽度であった。さらに「精神障害」，「眼障害」の有害事象は認められなかった。また，低血糖症状の発現も認められなかった。

1303 試験の SOC 別で「神経系障害」の有害事象発現率は LMF237 群で 5.2%（6/115 名）であり，このうち浮動性めまい及び振戦の発現率は 2.6%であった。「眼障害」の有害事象発現率は 1.7%であり，いずれも霧視（1.7%）であった。「神経系障害」及び「眼障害」のいずれの事象も 1 名に認められた痙攣を除き，重症度は軽度であった。「精神障害」の有害事象は認められず，低血糖症状の発現も認められなかった。

LAF1308 試験の SOC 別で「神経系障害」の有害事象発現率は 19.0%（11/58 名）であり，このうち，頭痛の発現率は 5.2%，浮動性めまいの発現率は 3.4%であった。また，SOC が「眼障害」の有害事象発現率は 12.1%であったが，アレルギー性結膜炎の発現率（6.9%）が最も高かった。さらに SOC が「精神障害」の有害事象発現率は 1.7%と少なかった。ビルダグリプチンの投与後，1 名に低血糖症状が認められたが，重症度は軽度であった。

以上より，LMF237 が自動車の運転，高所作業など，危険を伴う機械の操作能力に影響を及ぼすリスクは小さいと考えられるが，糖尿病治療で比較的発現頻度が高い低血糖及び低血糖症状を

引き起こす可能性は完全に否定できないことから，自動車の運転，高所作業など，危険を伴う機械を操作する患者に投与する場合には注意が必要と考える。

5.11 安全性の結論

2 型糖尿病患者を対象に実施した国内 3 試験及び外国 3 試験（併合）で，ビルダグリプチンとメトホルミンを併用，又は LMF237 として 1 日 2 回投与した時の安全性を評価した結果，ビルダグリプチン又はメトホルミンの単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者での，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現率は低く，有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり，忍容性は良好であった。また，LMF237（又は Vilda + Met 併用）投与時の安全性プロファイルは，ビルダグリプチン，メトホルミン単独投与時と比べて有害事象の発現率が増加することはなかった。また 1303 試験の結果から，メトホルミンの用量増加に伴って特異的に発現件数が増加した有害事象は認められなかった。さらに LAF1308 試験の結果から，ビルダグリプチンとメトホルミンの長期併用投与により発現率が増加する事象はなく，投与期間の延長により有害事象の発現率及び重症度が悪化する傾向もなかった。低血糖症状は 1301 試験及び 1303 試験では認められなかった。LAF1308 試験で 1 件の低血糖症状が認められたが，重症度は軽度でありグレード 1 であった。また，いずれの試験も最終評価時の体重はベースラインと比較して大きな違いはなかった。

また，LMF237（又は Vilda + Met 併用）投与に関連する安全性上のリスクを評価するにあたり，臨床試験開始時の RMP で定められた重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する有害事象の発現状況を確認した。その結果，臨床試験の各リスクに関連する有害事象の発現率は低く，また，ビルダグリプチン，メトホルミン単独投与時と比較して発現率が大きく増加する傾向や，長期投与に伴って発現率及び重症度が高くなる傾向は認められなかった。重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至ったものはなく，薬物治療又は非薬物治療により，又は処置を要することなく管理可能であった。

以上より，ビルダグリプチン又はメトホルミンの単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対し，LMF237 投与の忍容性は良好であった。

国内臨床試験では，RMP で定められた重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する有害事象の発現率は低かったものの，今後も継続して LMF237 投与の安全性上のリスクを評価する必要があると考え，「医薬品リスク管理計画書（案）」で「乳酸アシドーシス」，「血管浮腫」，「急性膵炎」，「皮膚病変」，「低血糖」，「肝炎，肝機能障害，黄疸」，「腸閉塞」，「間質性肺炎」，「消化器症状」，「横紋筋融解症」を重要な特定されたリスク，「重篤な感染症」，「筋関連事象（横紋筋融解症を除く）」，「乳癌」，「膵癌」を重要な潜在的リスク，「腎機能障害患者への投与時の安全性」，「肝機能障害患者への投与時の安全性」，「高齢者への投与時の安全性」，「心血管系リスクへの影響」を重要な不足情報とし，リスク最小化計画などを定めた。今後も継続して情報を収集し評価する。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

2 型糖尿病は慢性の進行性疾患であり，未治療の患者あるいは治療が不十分な患者では，やがて糖尿病細小血管合併症や動脈硬化性疾患などのさまざまな合併症の発症へとつながる。良好な血糖コントロールは糖尿病合併症の発症リスクを軽減させ，機能予後，生命予後の改善につながることが明らかとなってきており，適切な治療による血糖コントロールが重要と考えられる。

本項では，2 型糖尿病患者の治療における本剤のベネフィット及びリスクを要約した。

6.1 ベネフィットの要約

本剤は，ビルダグリプチン又はメトホルミンの各単独療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者の血糖コントロールを改善する

1301 試験では，メトホルミンの単独投与で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象に，ビルダグリプチン（50 mg 1 日 2 回）を 12 週間併用投与したところ，最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量（補正平均，以下同様）の群間差（併用群 − メトホルミン単独群）は−0.98%で，臨床的に意味のある差を示した。また，併用群の最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量はメトホルミン 250 mg，500 mg いずれも−1.06%と，ベースラインから有意に低下し，基礎療法であるメトホルミンの投与量（250 mg 又は 500 mg を 1 日 2 回）によらず臨床的に意味のある改善を示した。

1303 試験では，ビルダグリプチン（50 mg 1 日 2 回）の単独投与で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象に，本剤（50/250 mg 又は 50/500 mg，1 日 2 回）を 14 週間投与したところ，最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量の群間差（LMF237 群 − ビルダグリプチン単独群）は−0.98%で，臨床的に意味のある差を示した。また，メトホルミン用量別の最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量は，LMF237 50/250 mg 群で−0.61%，LMF237 50/500 mg 群で−1.04%であり，いずれもベースラインから有意に低下し（いずれも $p < 0.001$，ANCOVA），LMF237 50/500 mg 群で LMF237 50/250 mg 群よりも HbA1c の低下が大きかった。

これらの試験結果から，ビルダグリプチン又はメトホルミン，いずれかの単独療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者で，本剤が良好な血糖コントロールを示すことを確認した。これまでに 2 型糖尿病領域では，配合された単剤それぞれに効果不十分な患者を対象とした二重盲検比較試験を実施し効果改善を確認した配合剤はなく，各単独療法で十分な血糖コントロールが得られない患者が併用療法に切り替える際に本剤を用いることを積極的に推奨できる。

低血糖の発現リスクが低い

低血糖は，2 型糖尿病患者の治療で最も注意を要する事象の一つであり，特に経口血糖降下薬の併用療法では低血糖の発現リスクを抑え血糖コントロールすることは重要である。

1301 試験，1303 試験，いずれの試験でも低血糖症状は認められなかった。また，LAF1308 試験で，52 週間の試験期間中，1 名の被験者に低血糖症状が認められたものの，当該事象の重症度は軽度でグレード 1 であった。よって，本剤は，併用療法が必要な 2 型糖尿病患者で低血糖の発現リスクを抑えながら，良好な血糖コントロールが可能であると考える。

体重を増加させることなく血糖コントロールが可能である

ビルダグリプチン，メトホルミンともに単独投与では体重が増加しにくいという特徴を有している。

体重の最終評価時のベースラインからの変化量（平均値，以下同様）は，1301 試験では併用群で 0.28 kg，メトホルミン単独群で−0.18 kg，1303 試験では LMF237 群で 0.09 kg，ビルダグリプチン単独群で 0.20 kg と，いずれの試験，いずれの投与群でもほとんど変動しなかった。体重の重要な異常の定義（試験期間中の体重変化が 10%以上）に該当した被験者は，1301 試験ではいずれの投与群でも認められず，1303 試験では LMF237 群でのみ 1 名（10%以上減少）に認められた。また，LAF1308 試験でビルダグリプチン及びメトホルミンを 52 週間長期併用した際，体重の最終評価時のベースラインからの変化量（平均値）は 0.51 kg であった。

以上，ビルダグリプチン及びメトホルミンを併用した状況で体重の変動はほとんど認められず，本剤の投与でも患者の体重を増加させることなく血糖コントロールが可能であると考える。

本剤は，服薬の利便性を高めアドヒアランスを向上させることで，良好な血糖コントロールが期待できる

ビルダグリプチンとメトホルミンの併用投与を必要とする 2 型糖尿病患者に本剤を用いることで，患者の服薬錠数を減らすことが可能となる。また，いずれか一方の単剤の飲み忘れを防ぐことで，確実な併用投与が可能となり，患者のアドヒアランスを増加させる。

したがって，本剤は，ビルダグリプチンとメトホルミン併用投与で安定した血糖コントロールが得られている 2 型糖尿病患者，及び単剤から併用への切替えが必要な 2 型糖尿病患者での服薬の利便性を高め，アドヒアランスを向上させることで，良好な血糖コントロールを維持することが可能となる。

本剤は，日本で最初の，DPP-4 阻害薬とメトホルミンの配合剤である

我が国の糖尿病ガイドラインでは，第一選択薬の経口血糖降下薬の単独投与で十分な血糖コントロールが得られない場合は，第一選択薬の増量，より血糖改善効果の強い血糖降下薬への変更に加え，作用機序の異なる経口血糖降下薬の併用療法を推奨している。しかし，これまでに DPP-4 阻害薬とビグアナイド薬を組み合わせた配合剤は日本では存在していなかった。

DPP-4 阻害薬であるビルダグリプチンは GLP-1 濃度の上昇を介したインスリン分泌の促進作用を有し，ビグアナイド薬であるメトホルミンは筋肉，肝臓でのインスリン抵抗性改善効果を有することから，これらの併用療法は 2 型糖尿病患者のインスリン分泌機能不全及びインスリン抵抗性の両面からの治療を可能とし，各薬剤の単独療法を上回る血糖降下作用が期待できる。ビルダグリプチンは，既に 2 型糖尿病患者に対するメトホルミンとの併用療法として国内で承認され，安全性及び有効性が確認されていることもあり，ビルダグリプチンとメトホルミンの併用投与は医療現場でも汎用されている組み合わせである。

2 型糖尿病の病態はインスリン分泌不全とインスリン抵抗性を併せ持つことから，ビルダグリプチンとメトホルミンの併用療法で両者を改善することは科学的に理にかなっており，また，「作用機序の異なる経口血糖降下薬の組み合わせ」という，糖尿病ガイドラインの推奨条件を満たす配合剤である本剤は，ビルダグリプチンとメトホルミンの併用療法を必要とする患者にとって治療選択肢の一つとなると考える。

本剤は，メトホルミンの高用量化に対応可能である

2010 年にメトホルミンの高用量処方が承認されて以降，高用量メトホルミンの処方が増加しているが，これまでにメトホルミン高用量化に対応する配合剤はない。

本剤 1 錠中のメトホルミン配合用量は 250 mg 及び 500 mg の 2 用量である。本剤 50/250 mg を用いることにより，国内でのメトホルミンの処方として最も多いメトホルミン 500 mg/日（1 日 2 回）に対応可能なだけではなく，本剤 50/500 mg を用いることによって 1000 mg/日（1 日 2 回）処方にも 1 回 1 錠で対応可能である。

メトホルミンの高用量化が進む状況下でも，2 型糖尿病患者は服薬する製剤の種類及び錠数を削減することが可能となり，アドヒアランス向上が期待できる。

6.2 リスクの要約，並びにリスクに関する未解決の問題点

本剤はビルダグリプチンとメトホルミンの配合剤であり，生物学的同等性試験（1101 試験及び 1102 試験）で各単剤を併用した場合と生物学的に同等であることが確認されたことから，本剤投与時の安全性はビルダグリプチンとメトホルミン併用時の安全性と同等と考えられる。1301 試験及び 1303 試験でも，ビルダグリプチンとメトホルミンの併用並びに本剤投与時に，各単剤を投与した場合と比べて安全性の懸念が上回ることはなかった。

ビルダグリプチンの承認申請時に提出している臨床薬理試験の結果から，ビルダグリプチンとメトホルミンで薬物間相互作用は認められていないことから，本剤の配合成分であるビルダグリプチン，メトホルミンそれぞれのリスクを考慮する必要がある。

本項では，本剤で 2 型糖尿病患者を治療する際に注意が必要な点として，メトホルミンのリスクである「乳酸アシドーシス」，ビルダグリプチン及びメトホルミンを投与する上で注意が必要な「腎機能障害患者」及び「肝機能障害患者」を取り上げた。

乳酸アシドーシス

乳酸アシドーシスはビグアナイド薬で報告されている副作用の一つである。ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会は「ビグアナイド薬の適正使用に関する Recommendation（2014 年 3 月 28 日改訂）」でビグアナイド薬による乳酸アシドーシスの発現を避けるためには，投与にあたり患者の病態・生活習慣などから薬剤の効果や副作用の危険性を勘案した上で適切な患者を選択し，患者に対して服薬や生活習慣などの指導が重要であるとしている（ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会 2014）。

メトグルコ錠の添付文書では，禁忌，警告，慎重投与などで乳酸アシドーシスに対する注意を喚起している。また，高齢者では，腎機能，肝機能などが低下していることが多く，脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいことから，高齢者の投与の項でも注意を喚起している。このため，1301 試験，1303 試験，及び LAF1308 試験では，過去 6 ヵ月間に乳酸アシドーシスの既往がある患者，1301 試験及び 1303 試験では，75 歳以上の高齢者を選択基準から除外した。

1301 試験及び LAF1308 試験では乳酸アシドーシス関連事象は認められなかった。1303 試験では，血中乳酸増加が LMF237 群で 2 名（1.7%），ビルダグリプチン単独群で 2 名（3.6%）の被験者に認められた。いずれの事象も軽度で治験薬との関連は否定されなかったが，随伴症状はなかったこと，基準範囲の 2 倍を超える変動ではなかったこと，処置を要するものではなかったことから，乳酸アシドーシスとしては報告されなかった。

これまでに実施した本剤の国内臨床試験成績からは本剤の乳酸アシドーシスの懸念は低いものの，メトホルミンを配合成分とする本剤の添付文書（案）ではメトグルコ錠の添付文書と同程度の乳酸アシドーシスへの注意喚起を設定した。

腎機能障害患者

エクア錠の添付文書では，中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者に対しては慎重投与するよう規定している。一方，メトグルコ錠の添付文書では，警告で腎機能障害患者への投与に注意を喚起するとともに，乳酸アシドーシスを起こしやすいことから，中等度以上の腎機能障害患者では禁忌，軽度の腎機能障害患者では慎重投与するよう規定している。

1301 試験，1303 試験，及び LAF1308 試験では，血清クレアチニン値で男性では 1.5 mg/dL（132 μmol/L）以上，女性では 1.3 mg/dL（114 μmol/L）以上の腎機能障害患者は除外基準により対象患者から除外したため，国内臨床試験で日本人の腎機能障害患者に対するビルダグリプチン及びメトホルミンの併用経験はない。

以上より，本剤の添付文書（案）では，中等度以上の腎機能障害患者に対しては禁忌，軽度の腎機能障害患者に対しては慎重投与とし，その他の腎機能障害患者に対してもメトグルコ錠の添付文書と同様に，重要な基本的注意で注意を喚起することとした。

肝機能障害患者

エクア錠の添付文書では，重度の肝機能障害患者は，肝機能障害が悪化するおそれがあるため禁忌に指定されている。また，メトグルコ錠の添付文書では，警告で肝機能障害患者への投与に注意を喚起するとともに，重度の肝機能障害患者は，肝臓での乳酸の代謝が低下し乳酸アシドーシスを起こしやすいことから禁忌に指定されている。

1301 試験，1303 試験，及び LAF1308 試験では，急性又は慢性肝疾患，あるいは肝炎，肝硬変又は門脈圧亢進を示す患者，ALT 又は AST が基準値上限の 2 倍超の患者を除外した試験デザインであったため，国内臨床試験で日本人の肝機能障害患者に対するビルダグリプチン及びメトホルミンの併用経験はない。

1301 試験，1303 試験，及び LAF1308 試験の結果からは，ビルダグリプチンとメトホルミンの併用投与により肝酵素の上昇を含む軽度の肝機能異常が報告されたものの（1301 試験の併用群で 0%，1303 試験の LMF237 群で 2.6%，LAF 1308 試験で 12.1%）（Table 5-3），肝機能障害が悪化するリスクは示唆されなかった。しかしながら，ビルダグリプチンの国内及び外国市販後では重篤な肝機能障害が報告されているため，肝機能障害を有する患者に本剤を投与した場合には肝機能障害が悪化するおそれがあり，特に，重度の肝機能障害を有する患者では肝機能障害が悪化のリスクが高いと考えられる。

以上より，本剤の添付文書（案）では，重度の肝機能障害患者に対しては禁忌とし，その他の肝機能障害患者に対しても慎重投与で注意を喚起することとした。

6.3 推奨する使用法

効能・効果

国内で実施した臨床試験の結果から，本剤の添付文書（案）での効能・効果は，「2 型糖尿病。ただし，ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。」とした。

本剤の使用が想定される患者としては，主にビルダグリプチン，メトホルミンの併用療法で安定した効果が得られている患者が想定される。また，1301 試験ではメトホルミンの効果が不十分な患者で，1303 試験ではビルダグリプチンで効果が不十分な患者で，本剤の有効性及び安全性が確認されたことから，ビルダグリプチン又はメトホルミン各単剤で効果不十分な患者が併用療法に移行する場合にも使用可能である。さらに，本剤 50 / 250 mg で治療中の患者が，更なる効果を期待しメトホルミンの 1 回用量を増量する場合には，本剤 50 / 500 mg が使用可能である。

これら想定される患者での適正使用を考慮し，添付文書（案）中の「効能又は効果に関連する使用上の注意」を以下のように設定した。

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

1. 本剤を 2 型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
2. 本剤 LD（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50 mg/250 mg）については，原則として，既にビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 1 日 2 回を併用し状態が安定している場合，あるいはビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回又はメトホルミン塩酸塩 250 mg 1 日 2 回の単剤の治療により効果不十分な場合に，使用を検討すること。
3. 本剤 HD（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50 mg/500 mg）については，原則として，既にビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回及びメトホルミン塩酸塩 500 mg 1 日 2 回を併用し状態が安定している場合，ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 1 日 2 回の治療により効果不十分な場合，あるいはメトホルミン塩酸塩 500 mg 1 日 2 回の単剤の治療により効果不十分な場合に，使用を検討すること。
4. 本剤投与中において，本剤の投与がビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

推奨用法・用量

本剤の申請推奨用法・用量は「通常，成人には 1 回 1 錠（ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩として 50 mg/250 mg 又は 50 mg/500 mg）を 1 日 2 回朝，夕に経口投与する。」とした。これは，ビルダグリプチン，メトホルミンの各単剤の国内承認用法・用量に準じており，かつ本剤の承認申請のために実施した臨床試験で用いられ，有効性が検証され安全性が確認された用法・用量である。

ビルダグリプチンとメトホルミンの併用投与が想定される患者のうち，ビルダグリプチン 50 mg，1 日 2 回の単剤の治療から本剤に切り替える患者は，通常 1 日 2 回の治療で 1 日 500 mg となる本剤 50/250 mg から開始することとした。これは，メトグルコ錠の添付文書で「通常，成人にはメトホルミン塩酸塩として 1 日 500 mg より開始」することが推奨されていることに基づくものである。また，本剤 50/500 mg の使用が想定される患者のうち，本剤 50/250 mg，又はビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン 250 mg で 1 日 2 回の併用治療し効果が不十分な患者で，本剤 50/500 mg を用いて増量する場合には注意喚起することとした。

以上から，添付文書（案）の「用法及び用量に関連する使用上の注意」を以下のように設定し，用法・用量に関する注意を喚起することとした。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

1. ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の用法・用量を考慮して，患者ごとに本剤の用量を決めること。
2. ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回の単剤の治療により効果不十分な場合は，本剤 LD から投与を開始すること。

6.4 総合的なベネフィットとリスク

今回実施した日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 2 つの二重盲検比較試験では，メトホルミンで効果不十分な患者，ビルダグリプチンで効果不十分な患者の両方に対する有効性及び安全性が確認された。また，ビルダグリプチンとメトホルミンとの併用並びに本剤投与時に，各単剤を投与した場合と比べて安全性の懸念が上回ることはなく，6.2 項で述べたリスクに対しても，添付文書（案）で注意喚起することにより，適切にコントロール可能だと考える。

通常，効果不十分な単独療法から併用療法に切り替える際は，服薬錠数の追加からアドヒアランス低下が懸念される。本剤を使用すれば，いったん各単剤による併用療法に切り替えることなく，直接本剤を用いた併用療法に切替え可能であり，服薬錠数を追加する必要がないためアドヒアランスも維持しやすい。また，ビルダグリプチンの単独療法から本剤に切り替える際には，ビルダグリプチン単独療法時とほぼ同じ医療費で併用療法に切り替えることが可能で，患者の経済的負担も少ない。一般に，単独療法から併用療法への切替えでは，薬剤の種類及び服薬錠数が増えるため，追加された薬剤だけでなくこれまで服薬していた薬剤をも服薬しなくなるというアドヒアランスの低下も懸念されるが，本剤を用いることでアドヒアランスを確実にすることが可能である。2 型糖尿病の治療は長期におよぶことが多く，低血糖症状の発現リスクが少なく体重増加が少ない 2 製剤を配合した本剤は，長期にわたって患者のアドヒアランスを維持していく上でも重要だと考える。

本剤が医療現場に供されることで，併用療法が必要な 2 型糖尿病患者の治療選択肢の一つとなることは，臨床的に意義を有すると考える。

7 参考文献

[Benford M, Milligan G, Pike J, et al. (2012)] Fixed-dose combination antidiabetic therapy: real-world factors associated with prescribing choices and relationship with patient satisfaction and compliance. Adv Ther; 29 (1):26-40.

[D'Alessio DA, Denney AM, Hermiller LM, et al. (2009)] Treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin improves fasting islet-cell function in subjects with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab; 94(1):81-8.

[Dailey G, Kim MS, Lian JF (2001)] Patient compliance and persistence with antihyperglycemic drug regimens: evaluation of a medicaid patient population with type 2 diabetes mellitus. Clin Ther; 23(8):1311-20.

[Green BD, Irwin N, Duffy NA, et al. (2006)] Inhibition of dipeptidyl peptidase-IV activity by metformin enhances the antidiabetic effects of glucagon-like peptide-1. Eur J Pharmacol; 547(1-3):192-9.

[Guillausseau PJ (2003)] Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes. A survey in general practice. Diabetes Metab; 29(1):79-81.

[Han S, Iglay K, Davies MJ, et al. (2012)] Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. Curr Med Res Opin; 28(6):969-77.

[Hinke SA, Kühn-Wache K, Hoffmann T, et al. (2002)] Metformin effects on dipeptidylpeptidase IV degradation of glucagon-like peptide-1. Biochem Biophys Res Commun; 291(5):1302-8.

[Hutchins V, Zhang B, Fleurence RL, et al. (2011)] A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. Curr Med Res Opin; 27(6):1157-68.

[Kardas P (2005)] The DIACOM study (effect of dosing frequency of oral antidiabetic agents on the compliance and biochemical control of type 2 diabetes). Diabetes Obes Metab; 7(6):722-8.

[Lavine JA and Attie AD (2010)] Gastrointestinal hormones and the regulation of β-cell mass. Ann N Y Acad Sci; 1212:41-58.

[Lindsay JR, Duffy NA, McKillop AM, et al. (2005)] Inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity by oral metformin in type 2 diabetes. Diabet Med; 22(5):654-7.

[Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB, et al. (2011)] Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care. Clin Chem; 57(2):205-14.

[Mannucci E, Tesi F, Bardini G, et al. (2004)] Effects of metformin on glucagon-like peptide-1 levels in obese patients with and without Type 2 diabetes. Diabetes Nutr Metab; 17(6):336-42.

[Migoya EM, Bergeron R, Miller JL, et al. (2010)] Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors administered in combination with metformin result in an additive increase in the plasma concentration of active GLP-1. Clin Pharmacol Ther; 88(6):801-8.

[Oishi M, Yamazaki K, Okuguchi F, et al. (2013)] Changes in oral antidiabetic prescriptions and improved glycemic control during the years 2002-2011 in Japan (JDDM32). J Diabetes Invest; doi:10.1111/jdi.12183

[Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ (1997)] Impact of dosage frequency on patient compliance. Diabetes Care; 20(10):1512-7.

[Schernthaner G (2010)] Fixed-dose combination therapies in the management of hyperglycaemia in Type 2 diabetes: an opportunity to improve adherence and patient care. Diabet Med; 27(7):739-43.

[Thayer S, Arondekar B, Harley C, et al. (2010)] Adherence to a fixed-dose combination of rosiglitazone/glimepiride in subjects switching from monotherapy or dual therapy with a thiazolidinedione and/or a sulfonylurea. Ann Pharmacother; 44(5):791-9.

[Yasuda N, Inoue T, Nagakura T, et al. (2004)] Metformin causes reduction of food intake and body weight gain and improvement of glucose intolerance in combination with depeptidyl peptidase IV inhibitor in Zucker fa/fa rats. J Pharmacol Exp Ther; 310(2):614-9.

門脇孝，石橋俊，佐倉宏，他（編）(2007) 糖尿病学　基礎と臨床; 東京:西村書店. (available upon request)

[厚生労働省健康局 (2013)] 平成 24 年　国民健康・栄養調査結果の概要. (internet) Available from: < http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/0000032813.pdf> (Accessed 17 June 2014)

[島健二，遠藤治郎，老籾宗忠，他 (1994)] グリコヘモグロビンの標準化に関する委員会報告. 糖尿病; 37(11):855-64.

日本糖尿病学会 編 (2013) 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013; 東京:南江堂. (available upon request)

日本糖尿病学会 編 (2014) 糖尿病治療ガイド 2014-2015 血糖コントロール目標改訂版; 東京:文光堂. (available upon request)

[ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会 (2014)] ビグアナイド薬の適正使用に関する Recommendation（2014 年 3 月 28 日改訂）. (internet) Available from: <http://www.jds.or.jp/common/fckeditor/editor/filemanager/connectors/php/transfer.php?file=/uid000025_7265636F6D6D656E646174696F6E5F62696775616E6964652E706466> (Accessed 23 June 2014)

[福島光夫，谷口中，清野裕 (2007)] アジア人における糖尿病の特徴. Diabetes Frontier; 18(1):17-22.