2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目　次

目　次 2
表 一 覧 2
図 一 覧 3
略号一覧 4
用語の定義一覧 4
1 背景及び概観 5
1.1 製剤開発の経緯 5
1.2 分析方法 5
2 個々の試験結果の要約 6
2.1 1101 試験 6
2.1.1 生物学的同等性 6
2.1.2 食事の影響 9
2.2 1102 試験 12
3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
3.1 生物学的同等性 14
3.2 食事の影響 14

表 一 覧

Table 1-1 国内臨床試験で用いた製剤一覧 5
Table 1-2 臨床試験において使用したビルダグリプチン及びメトホルミンの定量法 5
Table 2-1 試験一覧 6
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の PK パラメータの比較 （1101 試験，PK 解析対象） 7
Table 2-3 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メトホルミンの PK パラメータの比較 （1101 試験，PK 解析対象） 9
Table 2-4 本剤 50/500 mg を空腹時又は食後に単回投与したときのビルダグリプチンの PK パラメータ （1101 試験，PK 解析対象） 10
Table 2-5 本剤 50/500 mg を空腹時又は食後に単回投与したときのメトホルミンの PK パラメータ （1101 試験，PK 解析対象） 11
Table 2-6 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 150 mg を併用投与したときのビルダグリプチンの PK パラメータの比較 （1102 試験，PK 解析対象） 13

Table 2-7 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メトホルミンの PK パラメータの比較（1102 試験，PK 解析対象） 14

図 一 覧

Figure 2-1 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の平均血漿中濃度推移 （1101 試験，PK 解析対象） 7

Figure 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メトホルミンの平均血漿中濃度推移（1101 試験，PK 解析対象） 8

Figure 2-3 本剤 50/500 mg を空腹時又は食後に単回投与したときのビルダグリプチンの平均血漿中濃度推移 （1101 試験，PK 解析対象） 10

Figure 2-4 本剤 50/500 mg を空腹時又は食後に単回投与したときのメトホルミンの平均血漿中濃度推移 （1101 試験，PK 解析対象） 11

Figure 2-5 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の平均血漿中濃度推移 （1102 試験，PK 解析対象） 12

Figure 2-6 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メトホルミンの平均血漿中濃度推移（1102 試験，PK 解析対象） 13

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）
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
AUClast	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿（血清/血液）中薬物濃度
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
PK	pharmacokinetics	薬物動態
T1/2	elimination half life	消失半減期
Tmax	time to reach the maximum drug plasma (serum/blood) concentration following drug administration	最高血漿（血清/血液）中薬物濃度到達時間

用語の定義一覧

用語	定義
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

1 背景及び概観

1.1 製剤開発の経緯

本剤は有効成分としてビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 又はビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン塩酸塩 500 mg を含有するフィルムコーティング錠である（以下， 50/250 mg 錠及び 50/500 mg 錠）。本剤と市販製剤の生物学的同等性については，「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）」に基づき，健康被験者を対象とした生物学的同等性試験（1101 試験及び 1102 試験）で確認した。また，本剤に対する食事の影響を 1101 試験で検討した。

国内臨床試験で使用した本配合剤，ビルダグリプチン単剤，メトホルミン塩酸塩（以下，メトホルミン）単剤をTable 1-1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 1-1 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 を用いた

1.2 分析方法

臨床試験から得られたヒト試料中の薬物濃度は，バリデートされた高速液体クロマトグラフ-質量分析（LC-MS/MS）法を用いて測定した。Table 1-2に，定量法の特性を示す。ヒト血漿中においてビルダグリプチンとメトホルミンは −70°C 以下で少なくとも 61 日間安定であった。

Table 1-2 臨床試験において使用したビルダグリプチン及びメトホルミンの定量法

分析対象	検出原理	試料	定量下限 (ng/mL)	検量線範囲 (ng/mL)	真度(%)	精度(%)	臨床試験番号
ビルダグリプチン	LC-MS/MS	血漿	2.00 ng/mL	2.00～500 ng/mL	-3.7～4.0	1.5～5.3	1101, 1102
メトホルミン	LC-MS/MS	血漿	5.00 ng/mL	5.00～2500 ng/mL	-1.0～1.0	1.9～7.1	1101, 1102

Source：5.3.1.4-1-DMPK R0500730G
日間変動の真度及び精度を記載した

2 個々の試験結果の要約

生物薬剤学に関する試験一覧表をTable 2-1に示す。

Table 2-1 試験一覧

試験番号	国内/外国	目的	試験デザイン	投与量	被験者数 (目標/登録/完了)	対象	資料区分	添付資料番号
1101	国内	生物学的同等性 食事の影響	非盲検，ランダム化，2 投与順序，2 期クロスオーバー，単回投与	本剤 50/500 mg ビルダグリプチン 50 mg メトホルミン 500 mg	50/50/48	健康被検者	評価	5.3.1.2-1
1102	国内	生物学的同等性	非盲検，ランダム化，2 投与順序，2 期クロスオーバー，単回投与	本剤 50/250 mg ビルダグリプチン 50 mg メトホルミン 250 mg	50/50/49	健康被検者	評価	5.3.1.2-2

2.1 1101 試験

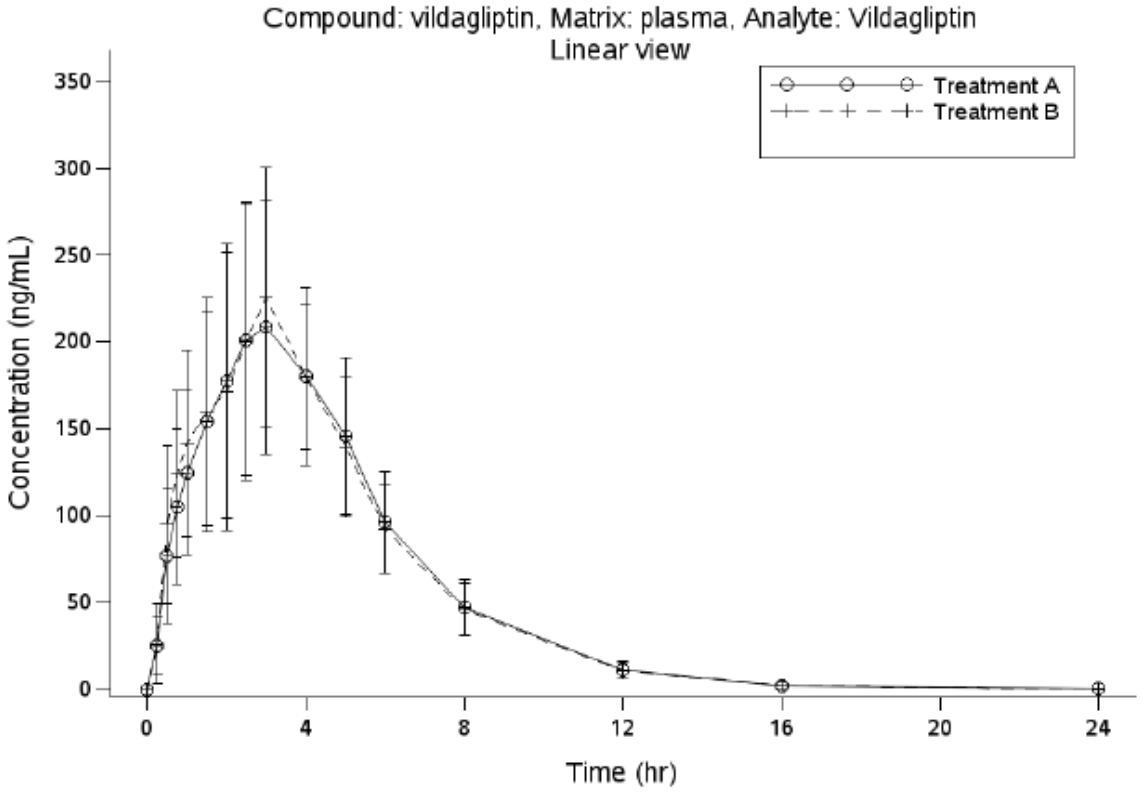
本試験では，日本人健康成人男性 50 名を対象とした 2 投与順序，2 期クロスオーバー試験で本剤 50/500 mg を空腹時に単回投与，又は ビルダグリプチン単剤及びメトホルミン単剤を空腹時に併用単回投与し，生物学的同等性を検討した。試験を完了した 48 名を生物学的同等性のデータ解析に含めた。投与順序 2 の被験者（24 名）では食事の影響の検討のため追加の投与期（第 3 期）で食後投与を行った。

2.1.1 生物学的同等性

本剤 50/500 mg を単回投与したときと，ビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン 500 mg の各単剤を併用投与したときのビルダグリプチンの平均血漿中濃度推移をFigure 2-5 に，PK パラメータの解析結果をTable 2-2に示す。

ビルダグリプチンの Cmax 及び AUClast について，配合剤投与に対する単剤併用投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 0.97（0.90～1.04）及び 0.99（0.96～1.02）であり，生物学的同等性の基準範囲内（0.8～1.25）であった。

Figure 2-1　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の平均血漿中濃度推移（1101 試験，PK 解析対象）



Source: 5.3.1.2-1-1101 試験- Figure 11-1

○：本剤 50/500 mg 単回投与（試験製剤：Treatment A）

＋：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：Treatment B）

N=48，平均値±標準偏差

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	Vilda + Met	推定値	90%信頼区間
	N=48	N=48		
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)

Source: 5.3.1.2-1-1101 試験-Table 11-5

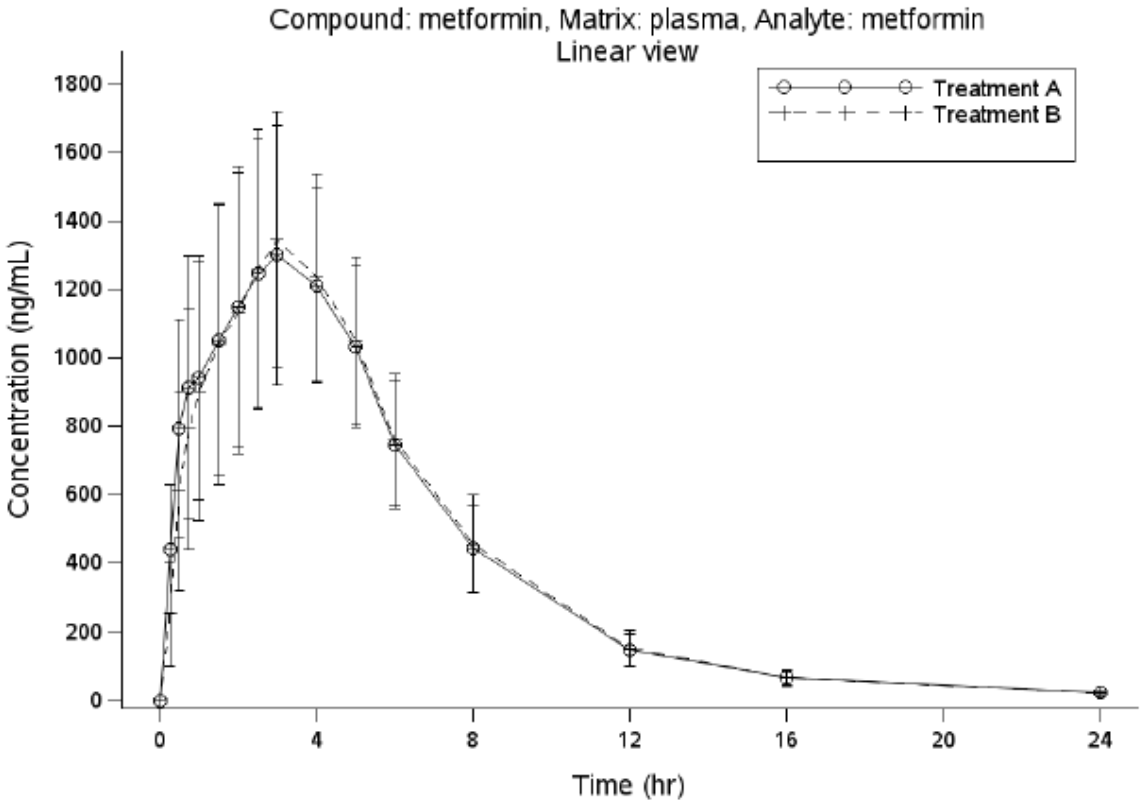
LMF237：本剤 50/500 mg 単回投与（試験製剤）

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）

本剤 50/500 mg を単回投与したときと，ビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン 500 mg の各単剤を併用投与したときのメトホルミンの平均血漿中濃度推移をFigure 2-2に，PK パラメータの解析結果をTable 2-3に示す。

メトホルミンの Cmax 及び AUClast について，配合剤投与に対する単剤併用投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 0.99（0.93～1.05）及び 1.00（0.94～1.05）であり，生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった。

Figure 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メトホルミンの平均血漿中濃度推移（1101 試験，PK 解析対象）



Source: 5.3.1.2-1-1101 試験-Figure 11-2

○：本剤 50/500 mg 単回投与（試験製剤：Treatment A）

＋：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：Treatment B）

N=48，平均値±標準偏差

Table 2-3　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
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 11-6

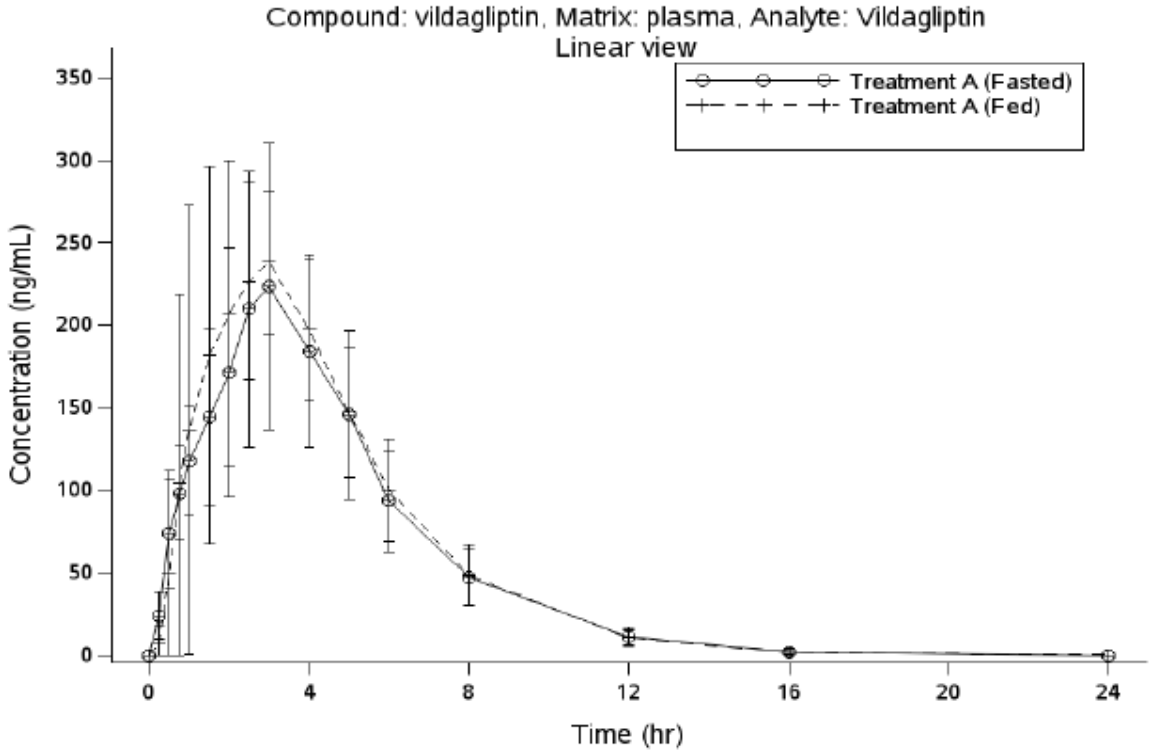
LMF237：本剤 50/500 mg 単回経口投与（試験製剤）

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）

2.1.2　食事の影響

本剤 50/500 mg を空腹時又は食後に単回投与したときのビルダグリプチンの平均血漿中濃度推移をFigure 2-3 に，PK パラメータをTable 2-4に，メトホルミンの平均血漿中濃度推移をFigure 2-4 に，PK パラメータをTable 2-5に示す。ビルダグリプチンの Cmax 及び AUClast の幾何平均値は，空腹時投与と 食後投与時で 変化はなく，食事の影響はみられなかった。メトホルミンの Tmax（中央値）は，空腹時投与と比較して食後投与で 1 時間遅延し，Cmax は 26%低下した（幾何平均値の比 0.74，90%信頼区間：0.68～0.80）。AUClast は 10%低下したが，有意な変化ではなかった（幾何平均値の比 0.90，90%信頼区間：0.83～0.98）。

Figure 2-3　本剤 50/500 mg を空腹時又は食後に単回投与したときのビルダグリプチンの平均血漿中濃度推移（1101 試験，PK 解析対象）



Source: 5.3.1.2-1-1101 試験-Figure 11-3

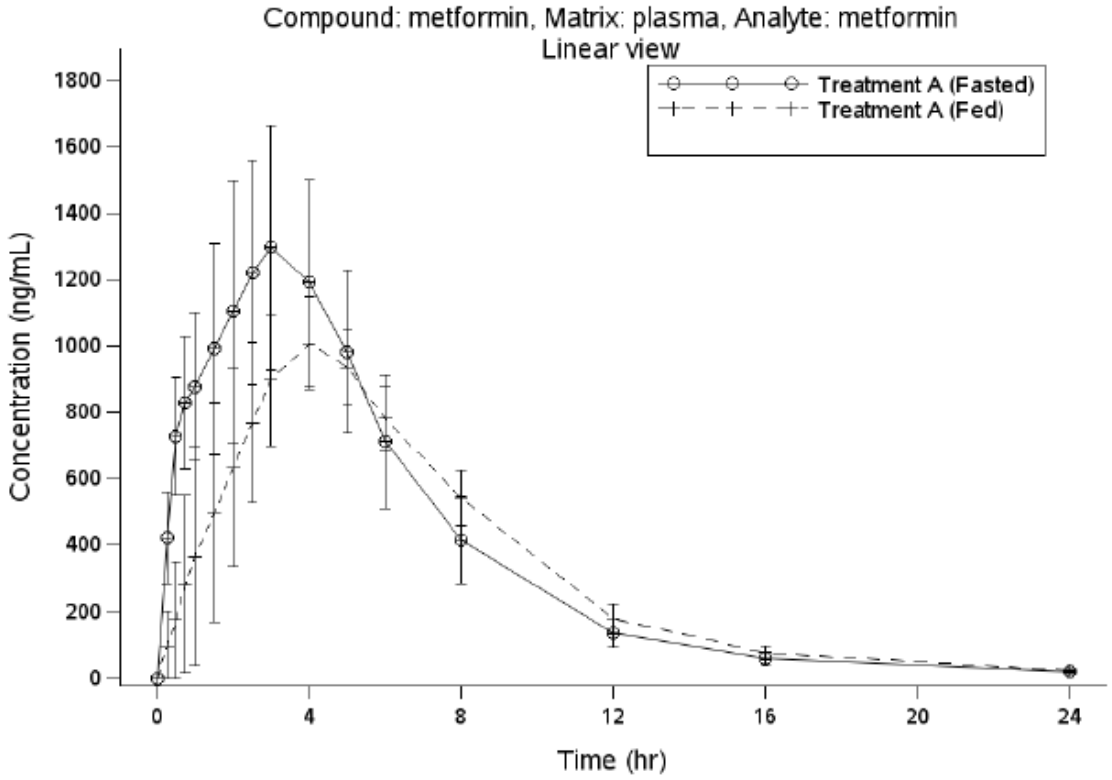
○：空腹時投与，＋：食後投与，N=24，平均値±標準偏差

Table 2-4　本剤 50/500 mg を空腹時又は食後に単回投与したときのビルダグリプチンの PK パラメータ（1101 試験，PK 解析対象）

PK パラメータ		空腹時	食後	幾何平均値の比（食後/空腹時）	
		N=24	N=24	推定値	90%信頼区間
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差 (幾何平均値)	273 ± 75 (261.55)	284 ± 75.4 (275.51)	1.05	(0.95～1.17)
AUClast (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差 (幾何平均値)	1180 ± 261 (1145.41)	1260 ± 202 (1240.66)	1.08	(1.02～1.15)
Tmax (hr)	中央値 (範囲)	3.00 (1.00～5.00)	2.50 (1.00～4.00)	—	—
T1/2 (hr)	平均値 ± 標準偏差	1.91 ± 0.261	1.75 ± 0.134	—	—

Source: 5.3.1.2-1-1101 試験-Table 11-7, Table 11-9

Figure 2-4　本剤 50/500 mg を空腹時又は食後に単回投与したときのメトホルミンの平均血漿中濃度推移（1101 試験，PK 解析対象）



Source: 5.3.1.2-1-1101 試験- Figure 11-4

○：空腹時投与，＋：食後投与，N=24，平均値±標準偏差

Table 2-5　本剤 50/500 mg を空腹時又は食後に単回投与したときのメトホルミンの PK パラメータ（1101 試験，PK 解析対象）

PK パラメータ		空腹時	食後	幾何平均値の比（食後/空腹時）	
		N=24	N=24	推定値	90%信頼区間
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差 (幾何平均値)	1430 ± 345 (1389.58)	1040 ± 132 (1026.63)	0.74	(0.68～0.80)
AUClast (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差 (幾何平均値)	8950 ± 1880 (8693.55)	7920 ± 1070 (7846.37)	0.90	(0.83～0.98)
Tmax (hr)	中央値 (範囲)	3.00 (1.00～5.00)	4.00 (1.50～5.00)	—	—
T1/2 (hr)	平均値 ± 標準偏差	3.83 ± 0.705	3.94 ± 0.599	—	—

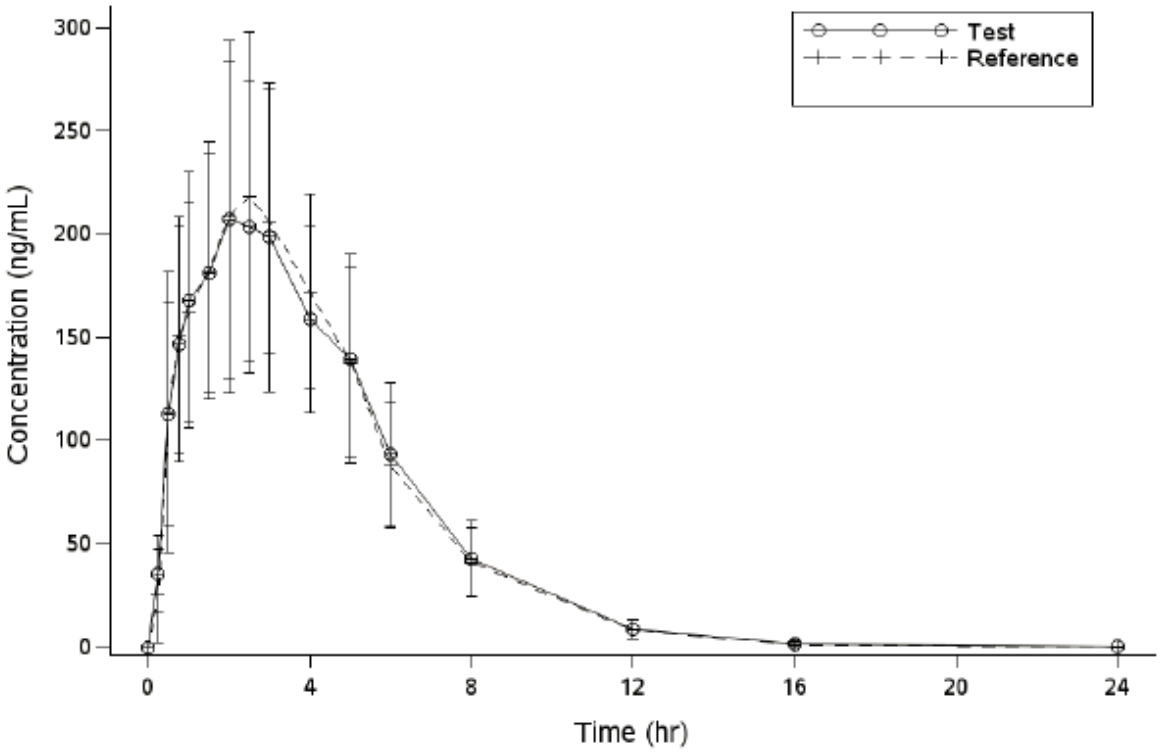
Source: 5.3.1.2-1-1101 試験-Table 11-8, Table 11-10

2.2 1102 試験

本治験では，日本人健康成人男性 50 名を対象として，2 投与順序，2 期クロスオーバー試験により本剤 50/250 mg とビルダグリプチン単剤及びメトホルミン単剤併用を空腹時投与し，生物学的同等性を検討した。治験を完了した 49 名を生物学的同等性のデータ解析に含めた。

本剤 50/250 mg を単回投与したときと，各単剤を併用投与したときのビルダグリプチンの平均血漿中濃度推移をFigure 2-5 に，PK パラメータの解析結果をTable 2-6 に示す。ビルダグリプチンの Cmax 及び AUClast について，配合剤投与に対する単剤併用投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 0.96（0.91～1.02）及び 0.99（0.97～1.01）であり，生物学的同等性の基準範囲内（0.8～1.25）であった。

Figure 2-5 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の平均血漿中濃度推移（1102 試験，PK 解析対象）



Source: 5.3.1.2-2-1102 試験- Figure 11-1

○：本剤 50/250 mg 単回経口投与（試験製剤）

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

N=49，平均値±標準偏差

Table 2-6　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 150 mg を併用投与したときのビルダグリプチンの 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
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)

Source: 5.3.1.2-2-1102 試験-Table 11-5

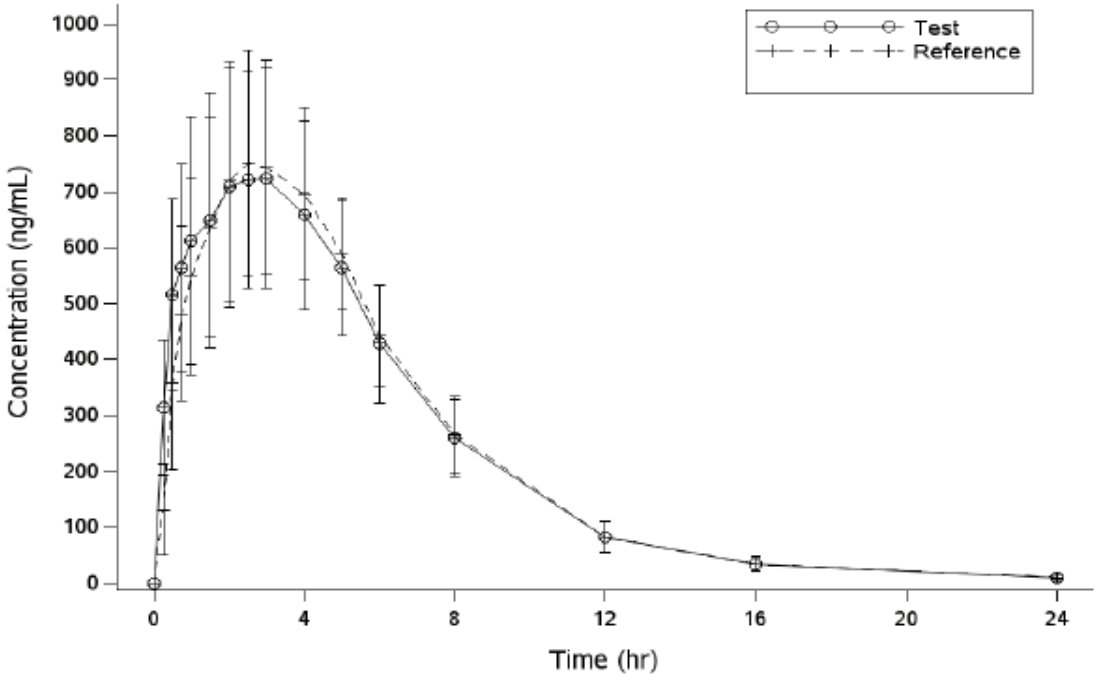
LMF237：本剤 50/250 mg 単回経口投与（試験製剤）

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

本剤 50/250 mg を単回投与したときと，各単剤を併用投与したときのメトホルミンの平均血漿中濃度推移をFigure 2-6 に，PK パラメータの解析結果をTable 2-7に示す。

メトホルミンの Cmax 及び AUClast について，配合剤投与に対する単剤併用投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 1.00（0.96～1.04）及び 0.99（0.97～1.02）であり，生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった。

Figure 2-6　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メトホルミンの平均血漿中濃度推移（1102 試験，PK 解析対象）



Source: 5.3.1.2-2-1102 試験-Figure 11-2

○：本剤 50/250 mg 単回経口投与（試験製剤：Test）

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

N=49，平均値±標準偏差

Table 2-7 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	Vilda + Met	推定値	90%信頼区間
	N=49	N=49		
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-Table11-6

LMF237：本剤 50/250 mg 単回経口投与（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 単回経口併用投与（標準製剤）

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 生物学的同等性

日本人健康成人男性を対象として本剤 50/500 mg 錠と配合成分量の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，並びに本剤 50/250 mg 錠と単剤併用の生物学的同等性を検討した（それぞれ 1101 及び 1102 試験）。本剤 50/500 mg 錠と 50/250 mg 錠 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 及び AUClast 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。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。

3.2 食事の影響

日本人健康被験者を対象として，本剤 50/500 mg 錠を経口投与し，食事の影響を検討した（1101 試験）。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パラメータの値は変化せず，食事の影響はみられなかった。メトホルミンに関しては，食事により Tmax が 1 時間遅延し，Cmax は 26%低下した。AUClast には有意な変化がみられなかった。食事によりメトホルミンの吸収が遅延するものの，AUClast には影響しないと考えられた。

各単剤投与における食事の影響については，ビルダグリプチンはほとんど食事の影響を受けず（LAF2105 試験，1.13.1-1-エクア-2.7.1-3.1），メトホルミンは食事により Cmax が約 20%低下するが AUC には影響しないことから（メトグルコ錠の添付文書），本剤での食事の影響は，各製剤の単剤を投与したときの食事の影響と同程度と考えられた。

2.7.3 臨床的有効性

目　次

目　次 2
表 一 覧 2
図 一 覧 3
略号一覧 4
用語の定義一覧 4
1 背景及び概観 6
1.1 有効性評価の計画 6
1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 6
1.2 有効性の評価方法 10
1.2.1 評価項目 10
1.2.2 解析対象 12
1.2.3 統計方法 12
1.2.4 部分集団の検討 14
2 個々の試験結果の要約 15
3 全試験を通しての結果の比較と解析 15
3.1 試験対象集団 15
3.1.1 選択・除外基準の比較 15
3.1.2 被験者の内訳 15
3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 17
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 22
3.2.1 HbA1c 22
3.2.2 FPG 28
3.2.3 HOMA-beta，HOMA-R 31
3.3 部分集団における結果の比較 32
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 33
5 効果の持続，耐薬性 35
5.1 効果の持続 35
5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象 36
6 付　録 37

表 一 覧

Table 1-1 有効性評価に用いた臨床試験の概略 6
Table 3-1 被験者の内訳（1301 試験，RAN） 16
Table 3-2 被験者の内訳（1303 試験，RAN） 16
Table 3-3 主な人口統計学的特性（1301 試験，RAN） 17

Table 3-4 その他の基準値の特性（1301 試験，RAN） 18
Table 3-5 主な人口統計学的特性（1303 試験，RAN） 19
Table 3-6 その他の基準値の特性（1303 試験，RAN） 20
Table 3-7 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） 22
Table 3-8 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） 24
Table 3-9 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） 26
Table 3-10 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） 26
Table 3-11 最終評価時のレスポンダーの割合（1301 試験，FAS） 27
Table 3-12 最終評価時のレスポンダーの割合（1303 試験，FAS） 28
Table 3-13 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） 29
Table 3-14 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） 30
Table 3-15 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） 33
Table 6-1 1301 試験及び 1303 試験の主な選択基準・除外基準の一覧 37

図 一 覧

Figure 1-1 試験デザイン（1301 試験） 8
Figure 1-2 試験デザイン（1303 試験） 9
Figure 1-3 試験デザイン（LAF1308 試験） 10
Figure 3-1 HbA1c（平均値）の推移（1301 試験，FAS） 23
Figure 3-2 HbA1c（平均値）の推移（1303 試験，FAS） 25
Figure 3-3 FPG（平均値）の推移（1301 試験，FAS） 29
Figure 3-4 FPG（平均値）の推移（1303 試験，FAS） 31
Figure 5-1 HbA1c（JDS，平均値）の推移（LAF1308 試験，FAS） 36

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
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
EP	endpoint	最終評価時
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FPG	fasting plasma glucose	空腹時血糖
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HOMA-β	homeostasis model assessment for beta cell function	HOMA-β 指数
HOMA-R	homeostasis model assessment for insulin resistance	HOMA-R 指数
JDS	Japan Diabetes Society	日本糖尿病学会
LOCF	last observation carried forward	―
MDRD	modification of diet in renal disease	―
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	―
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓学会
OAD	oral antidiabetic drugs	経口血糖降下薬
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
RAN	randomized population	ランダム化された対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
ULN	upper limit normal	基準値上限

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）
GFR（MDRD 式）区分	正常　：＞ 80 mL/min/1.73 m^2 軽度　：≧ 50 －≦ 80 mL/min/1.73 m^2 中等度：≧ 30 －＜ 50 mL/min/1.73 m^2 重度　：＜ 30 mL/min/1.73 m^2
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

用語	定義
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

1 背景及び概観

1.1 有効性評価の計画

1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

1.1.1.1 有効性評価に用いた臨床試験

LMF237（販売名：エクメット配合錠）はジペプチジルペプチダーゼ-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。

臨床的有効性（以下，本書）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。1301 試験では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を併用投与し，メトホルミンへのビルダグリプチン上乗せ投与の有効性を評価した。1303 試験では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 LMF237 を投与し，ビルダグリプチンへのメトホルミン上乗せ投与の有効性を評価した。また，ビルダグリプチン及びメトホルミンを長期に併用投与した場合の有効性を評価するため，他の経口血糖降下薬［メトホルミン，チアゾリジン薬，α-グルコシダーゼ阻害薬（α-GI），又は速効型インスリン分泌促進薬（グリニド）］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を併用投与した非盲検，非対照の長期投与試験（LAF1308 試験）での，メトホルミンとの併用投与の結果も示した。LAF1308 試験の結果は，ビルダグリプチンの効能追加申請時に既提出であり，5 章に提示した。本申請では，これらの国内 3 試験を有効性の評価資料とした。

有効性評価に用いた臨床試験の概略をTable 1-1に示す。

Table 1-1 有効性評価に用いた臨床試験の概略

試験番号	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)	投与期間	対象	有効性の主要評価項目	資料の区分添付資料番号
1301 (国内)	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	Vilda 50 mg，Vilda プラセボ (Met 250 mg 又は 500 mg 併用) 1 日 2 回 経口	Vilda + Met 群：68/69/67 Placebo（Met 単独）群：68/70/66	スクリーニング／導入期：2～14 週間 治療期：12 週間	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）	HbA1c	評価 5.3.5.1-1

試験番号	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)	投与期間	対象	有効性の主要評価項目	資料の区分添付資料番号
1303 (国内)	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	LMF237 50/250 mg, 50/500 mg, LMF237 プラセボ (Vilda 50 mg) 1 日 2 回 経口	LMF237 群：114/115/109 Placebo（Vilda 単独）群：57/56/51	スクリーニング／導入期：2～14 週間 治療期：14 週間	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）	HbA1c	評価 5.3.5.1-2
LAF1308 (国内)	多施設共同 非盲検, 非対照, 長期投与	Vilda 50 mg 1 日 2 回 (Met[a)], チアゾリジン, α-GI, 又はグリニド併用) 経口	Met 併用：54/58/53[a)] チアゾリジン薬併用：54/62/52 α-GI 併用：54/62/58 グリニド併用：54/63/48	治療期：52 週間	Met[a)]，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）	HbA1c (JDS)[b)]	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) 本書では，メトホルミン併用投与の被験者の結果のみ記載した。

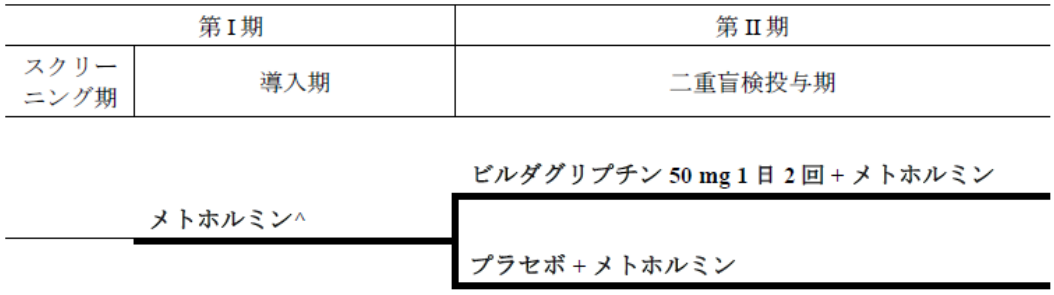
b) LAF1308 試験の主要目的は安全性評価であったため，試験のデザイン上 HbA1c は主要な副次評価項目と設定されているが，本書では有効性の主要評価項目として取り扱った。

1301 試験

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（HbA1c が 7.0%以上 10.0%以下）を対象に，ビルダグリプチン 50 mg を 1 日 2 回，12 週間併用投与したときの有効性をプラセボ併用投与と比較する多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験である。本試験の主要目的は，HbA1c のベースラインからの変化量を指標とし，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することとした。試験デザインをFigure 1-1に示す。

適格被験者は二重盲検投与期開始時にビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回（+メトホルミン投与）又はプラセボ（+メトホルミン投与）に 1：1 の比でランダム化された。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。

Figure 1-1　　試験デザイン（1301 試験）



Visit	1*	101	102	103*	2	3	4	5**
週	-14	-12	-8	-2	BL[$]	4	8	12

Source：5.3.5.1-1-1301 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安定した用量のメトホルミン（250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回）の単独投与を受けている被験者］では，Visit 101，102 及び 103 を経ずに直接 Visit 2 に進むこととした。

^ 試験期間を通してメトホルミンの用量（250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回）は一定とした。

[$] ベースライン：ランダム化日

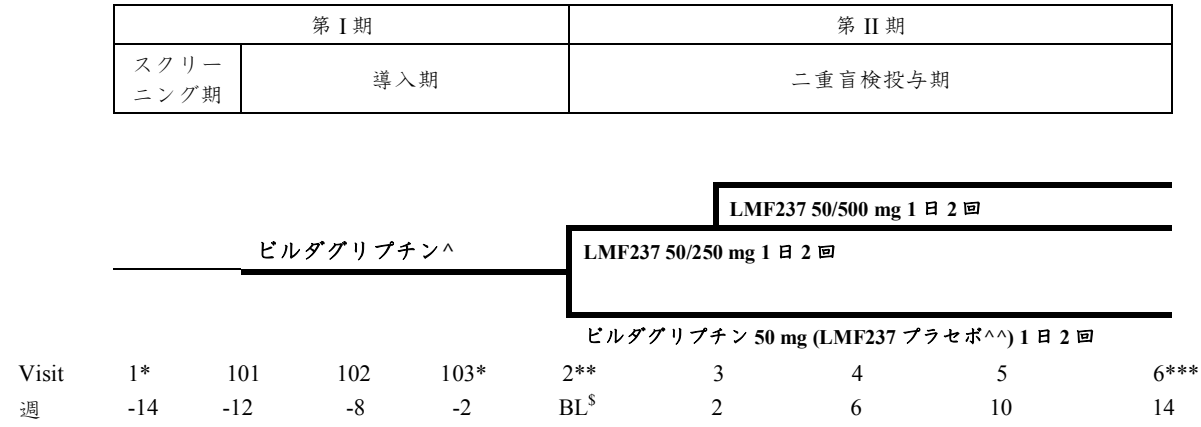
** Visit 2 から 13 週間以内に治験実施医療機関に来院するよう各被験者に指示した。

1303 試験

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（HbA1c が 7.0%以上 10.0%以下）を対象に，LMF237 50/250 mg 又は 50/500 mg を 1 日 2 回，14 週間投与したときの有効性を LMF237 プラセボ（ビルダグリプチン 50 mg）と比較する，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験である。本試験の主要目的は，HbA1c のベースラインからの変化量を指標とし，LMF237 の LMF237 プラセボに対する優越性を検証することとした。試験デザインをFigure 1-2に示す。

適格被験者は，LMF237 1 日 2 回投与又は LMF237 プラセボ 1 日 2 回投与に，2：1 の比でランダム化された。さらに，LMF237 1 日 2 回投与の適格被験者は，LMF237 50/250 mg 投与又は 50/500 mg 投与に 1：1 の比でランダム化された。LMF237 1 日 2 回投与にランダム化された適格被験者は LMF237 50/250 mg 1 日 2 回投与から開始し，このうち LMF237 50/500 mg 投与にランダム化された被験者は，Visit 3（Week 2）で LMF237 50/500 mg 1 日 2 回投与に増量した。

Figure 1-2　　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。

^ 第 I 期を通してビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回投与を継続することとした。

^^ LMF237 プラセボはビルダグリプチン 50 mg を含む。

$ ベースライン：治験薬の投与開始日

** Visit 2 で，ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回投与を受けている適格被験者を，LMF237 群と Placebo（Vilda 単独）群に 2：1 の比でランダム化した。その際，LMF237 群では，LMF237 の用量を 50/250 mg 又は 50/500 mg に 1：1 の比でランダム化した。

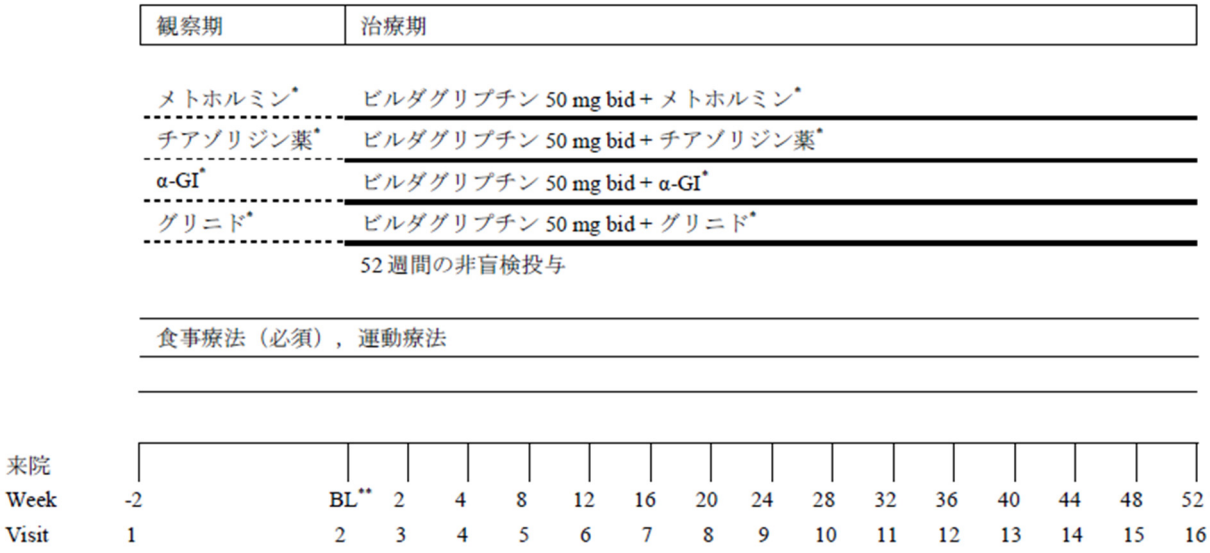
*** Visit 2 から 15 週間以内に実施医療機関に来院するよう各被験者に指示した。

LAF1308 試験

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 2 型糖尿病患者［HbA1c（JDS）が 6.5%以上 10%以下］を対象に，メトホルミン，チアゾリジン薬，α-GI，又はグリニド併用でビルダグリプチン 50 mg を 1 日 2 回，52 週間投与する，多施設共同，非盲検，非対照，長期投与試験である。試験デザインをFigure 1-3に示す。

本試験は安全性評価が主要目的の試験であったため，有効性は副次目的として評価した。本書では，メトホルミン併用投与の被験者の結果のみ記載した。

Figure 1-3　　試験デザイン（LAF1308 試験）



Source：5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Figure 9-1

*：試験期間を通じてメトホルミン，チアゾリジン薬，α-GI，又はグリニドの用法・用量は一定とした。
**：ベースライン
被験者は，いずれの来院とも規定日又はそれにできるだけ近い日に受診した。

1.1.1.2　併合解析に使用した試験の要約

併合解析は実施していない。

1.1.1.3　その他の情報源

有効性評価に用いたその他の情報源はない。

1.2　　有効性の評価方法

本項では，評価資料とした 3 試験の有効性評価項目及び統計解析方法の概要を示す。詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」又は各試験総括報告書に示した。

1.2.1　　評価項目

1301 試験及び 1303 試験

有効性の主たる評価指標には HbA1c を用いた。

主要評価項目として，1301 試験ではメトホルミン単独投与（プラセボ併用投与）に対するビルダグリプチン併用投与の優越性を，1303 試験ではビルダグリプチン単独投与（LMF237 プラセボ）に対する LMF237 の優越性を，最終評価時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の評価では，レスポンダーの定義として以下の基準を設定し，それぞれの基準に合致した被験者数とその割合を算出した。

- 最終評価時の HbA1c が 6.5%以下
- 最終評価時の HbA1c が 7.0%未満
- 最終評価時の HbA1c が 7.0%未満かつベースラインの HbA1c が 8.0%以下
- 最終評価時の HbA1c が 6.9%未満
- 最終評価時の HbA1c のベースラインからの低下量が 1%以上
- 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

その他の副次評価項目として空腹時血糖（fasting plasma glucose，FPG）の最終評価時のベースラインからの変化量，その他の評価項目として HOMA-β（homeostasis model assessment for beta cell function）及び HOMA-R（homeostasis model assessment for insulin resistance）の最終評価時のベースラインからの変化量を評価した。

LAF1308 試験

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。本書では，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，HOMA-β 及び HOMA-R の最終評価時のベースラインからの変化量をその他の評価項目として提示した。レスポンダーの定義は以下の基準を設定した。

- 最終評価時の HbA1c（JDS）が 6.5%未満
- 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

有効性評価項目は，すべての試験で同一の臨床検査測定機関で測定した。HbA1c は，高速液体クロマトグラフィー法を用いて測定した。HbA1c は，1301 試験及び 1303 試験では NGSP 値で，LAF1308 試験では JDS 値で表記した。

HOMA-β，HOMA-R の算出には以下の計算式を用いた。

- HOMA-β = [20 × 空腹時インスリン (μU/mL)] / [FPG (mmol/L) – 3.5]
- HOMA-R = [空腹時インスリン (μU/mL)] × [FPG (mmol/L)]／22.5

有効性評価項目の設定根拠

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン[日本糖尿病学会 編 2010a]では，2 型糖尿病患者での血糖コントロールの指標として，HbA1c，FPG，食後 2 時間血糖値が推奨されている。これらの指標のうち，HbA1c は過去 1～2 ヵ月間の平均血糖値を反映する指標であり，かつ患者内での値のばらつきが少ないため，血糖コントロール状態を確認するための最も重要な指標とされて

いる [日本糖尿病学会 編 2010b]ことから主な有効性の評価に用いた。いずれの試験も，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た。また，副次評価項目として HbA1c を指標としたレスポンダーの割合も評価した。レスポンダーの定義は，評価資料 3 試験の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指標「良」以上[日本糖尿病学会 編 2010b]にあたる「最終評価時の HbA1c（JDS）が 6.5%未満」（LAF1308 試験）及び「最終評価時の HbA1c が 6.9%未満」（1301 試験及び 1303 試験），並びに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] を設定した。1301 試験及び 1303 試験では，米国糖尿病学会の治療目標に基づく「最終評価時の HbA1c が 7.0%未満」も設定した。その他の基準は，外国で実施されたビルダグリプチンの試験と合わせ設定した。なお，2013 年 6 月には，国内の新たな治療目標は「HbA1c が 7.0%未満」[日本糖尿病学会 編 2013]と外国の治療目標と同じになった。

FPG は，HbA1c を補完する重要な代謝指標とされている [日本糖尿病学会 編 2010b]ことから，副次評価項目に用いた。

HOMA-β 及び HOMA-R は，膵 β 細胞機能及びインスリン抵抗性を評価する指標として重要と考え，その他の評価項目に用いた。

1.2.2 解析対象

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。いずれの試験も，FAS の定義は「治験薬が少なくとも 1 回投与され，かつベースライン後に少なくとも 1 回有効性の評価がなされたすべての被験者」とした。

1301 試験及び 1303 試験では，FAS で得られた結果の頑健性を評価するため，主要評価項目である最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量に対して，重大な治験実施計画書からの逸脱がなく，投与期間が 10 週間以上で HbA1c の評価がなされた，又は治療効果不十分により試験中止となった被験者の集団［治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set，PPS）］でも解析を行った。PPS の定義及び解析結果の詳細は，各試験の総括報告書に記載した。

1.2.3 統計方法

本項では 3 試験の主要な統計解析手法を示した。個々の試験の統計解析手法の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」又は各試験総括報告書に示した。

1.2.3.1 データの取扱い及び評価時点

ベースラインは，1301 試験及び 1303 試験ではランダム化された日（Day 1，Visit 2），LAF1308 試験では治療期に組み入れられた日（Day 0，Visit 2）の測定値とし，Visit 2 の測定値が欠測の場合は Visit 2 より前の直近（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値とした。

最終評価時は，各試験の最終評価時点（1301 試験：投与 12 週時，1303 試験：投与 14 週時，1308 試験：投与 52 週時）とし，最終評価時の測定値が欠測の場合は，last observation carried forward（LOCF）法を用いて補填した。

1.2.3.2 主要評価項目及び HbA1c を用いた副次評価項目

有効性の主たる評価指標には HbA1c を用いた。最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量及び HbA1c を指標としたレスポンダーの割合の統計解析手法を以下に試験別に示す。

最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量

1301 試験

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を評価変数とし，ビルダグリプチン併用投与（Vilda + Met 群）とプラセボ併用投与［Placebo（Met 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）］，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，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。

また，副次評価項目として，基礎療法であるメトホルミン用量別（250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回）に，ビルダグリプチン併用投与での最終評価時の 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，以下に示す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。

1. Vilda + Met 群の Placebo（Met 単独）群に対する優越性（主要評価項目）

   $H_0：\delta_{\text{Vilda 50 mg 1 日 2 回}} = \delta_{\text{Placebo}}$ vs. $H_a：\delta_{\text{Vilda 50 mg 1 日 2 回}} < \delta_{\text{Placebo}}$
2. Vilda + Met 250 mg の有効性（副次評価項目）

   $H_{0\text{-}1}：\delta_{\text{Vilda 50 mg 1 日 2 回 + Met 250 mg 1 日 2 回}} = 0$ vs. $H_{a\text{-}1}：\delta_{\text{Vilda 50 mg 1 日 2 回 + Met 250 mg 1 日 2 回}} < 0$
3. Vilda + Met 500 mg の有効性（副次評価項目）

   $H_{0\text{-}2}：\delta_{\text{Vilda 50 mg 1 日 2 回 + Met 500 mg 1 日 2 回}} = 0$ vs. $H_{a\text{-}2}：\delta_{\text{Vilda 50 mg 1 日 2 回 +Met 500 mg 1 日 2 回}} < 0$

各検定は片側有意水準 $\alpha = 0.025$ とし，先行する検定で有意な結果が得られた場合にのみ実施した。

1303 試験

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を評価変数とし，LMF237 投与（LMF237 群）と LMF237 プラセボ投与［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［LMF237 群 – Placebo（Vilda 単独）群］，またそれらの 95%信頼区間及び群間差の p 値を，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た。

また，副次評価項目として，LMF237 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）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，以下に示す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。

1. LMF237 群の Placebo（Vilda 単独）群に対する優越性（主要評価項目）

   H_0：$\delta_{\text{LMF237 1日2回}} = \delta_{\text{LMF237 プラセボ}}$ vs. H_a：$\delta_{\text{LMF237 1日2回}} < \delta_{\text{LMF237 プラセボ}}$
2. LMF237 50/500 mg 群の有効性（副次評価項目）

   $H_{0\text{-}1}$：$\delta_{\text{LMF237 50/500 mg 1日2回}} = 0$ vs. $H_{a\text{-}1}$：$\delta_{\text{LMF237 50/500 mg}} < 0$
3. LMF237 50/250 mg 群の有効性（副次評価項目）

   $H_{0\text{-}2}$：$\delta_{\text{LMF237 50/250 mg 1日2回}} = 0$ vs. $H_{a\text{-}2}$：$\delta_{\text{LMF237 50/250 mg}} < 0$

各検定は片側有意水準 $\alpha = 0.025$ とし，先行する検定で有意な結果が得られた場合にのみ実施した。

LAF1308 試験

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。

レスポンダーの割合

評価資料とした 3 試験で，1.2.1 項に示したレスポンダーの基準に合致した被験者数とその割合を投与群別に算出した。

1301 試験及び 1303 試験では，χ^2 検定を用いた群間比較も行った。

1.2.3.3 その他の評価項目

1301 試験及び 1303 試験

最終評価時の FPG，HOMA-β，及び HOMA-R のベースラインからの変化量について，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。

LAF1308 試験

FPG，HOMA-β，及び HOMA-R の最終評価時の変化量（平均値）と t 分布に基づく両側 95%信頼区間を算出した。

1.2.4 部分集団の検討

1301 試験及び 1303 試験では，以下に示す部分集団ごとに，最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

- ベースライン HbA1c 区分（8%以下，8%超 9%以下，9%超）
- ベースライン body mass index（BMI）区分（25 kg/m^2 未満，25 kg/m^2 以上）

- 年齢区分（65 歳未満，65 歳以上）
- 性別（男性，女性）
- ベースライン FPG 区分（160 mg/dL 未満，160 mg/dL 以上）

2 個々の試験結果の要約

1301 試験，1303 試験，及び LAF1308 試験の要約は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

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）の選択基準・除外基準，被験者の内訳，並びに主な人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を示す。LAF1308 試験の試験対象集団は，概要を5.1 項，詳細を治験総括報告書に示した。

3.1.1 選択・除外基準の比較

1301 試験及び 1303 試験の主な選択基準・除外基準の一覧をTable 6-1に示す。

1301 試験はメトホルミン単独投与で，1303 試験はビルダグリプチン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）を対象とした。メトグルコ錠の添付文書の記載を踏まえ，両試験で被験者の年齢の上限を 75 歳未満と設定した。また，1303 試験では試験中にメトホルミンを初めて投与することとなるため，脱水及び低酸素血症を伴いやすい病態を除外基準として設定した。その他の選択・除外基準は，両試験ともに乳酸アシドーシスを含む急性代謝性合併症の既往，臨床的に問題となる心血管障害，悪性腫瘍，肝障害が疑われる患者などを除外しており，試験間で同様であった。

3.1.2 被験者の内訳

3.1.2.1 1301 試験

1301 試験での被験者の内訳をTable 3-1に示す。

全体で 139 名の被験者がランダム化され，133 名が試験を完了し，6 名が試験を中止した。中止の割合は Vilda + Met 群で 2.9%（2/69 名），Placebo（Met 単独）群で 5.7%（4/70 名）であった。全体で最も多かった中止理由は「有害事象」であり，その内訳は Vilda + Met 群 1 名，Placebo（Met 単独）群 2 名であった。

ランダム化された被験者 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 Vilda + Met 群の 1 名を除く 138 名（99.3%）が FAS に含まれた［Vilda + Met 群 68 名，Placebo（Met 単独）群 70 名］。FAS のうち，PPS からの除外基準（スクリーニング時に経口血糖降下薬服用経験なし，又は，治療効果不十分以外の理由による投与期間 10 週未満での中止）に該当した Vilda + Met 群の 2 名及び Placebo（Met 単独）群の 1 名を

除いた 135 名が PPS［Vilda + Met 群 66 名，Placebo（Met 単独）群 69 名］となった（5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.1-2.1，Listing 16.2.2-1.1a）。

Table 3-1　　被験者の内訳（1301 試験，RAN）

Disposition Reason	Vilda + Met N = 69 n (%)	Placebo + Met N = 70 n (%)	Total N = 139 n (%)
Completed	67 (97.1)	66 (94.3)	133 (95.7)
Discontinued	2 (2.9)	4 (5.7)	6 (4.3)
Adverse Event(s)	1 (1.4)	2 (2.9)	3 (2.2)
Lost to follow-up	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Protocol deviation	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)

Source：5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.1-1.1

RAN = randomized population

3.1.2.2　1303 試験

1303 試験での被験者の内訳をTable 3-2に示す。

全体で 171 名の被験者がランダム化され，160 名が試験を完了し，11 名が試験を中止した。中止の割合は LMF237 群で 5.2%（6/115 名），Placebo（Vilda 単独）群で 8.9%（5/56 名）であった。最も多かった中止理由は LMF237 群では「有害事象」，Placebo（Vilda 単独）群では「効果不十分」であった。

ランダム化された被験者 171 名すべてが FAS に含まれた［LMF237 群 115 名，Placebo（Vilda 単独）群 56 名］。FAS のうち，PPS からの除外基準（最終評価時の HbA1c が最終投与後 7 日を超えて測定，又は，治療効果不十分以外の理由による投与期間 10 週未満での中止）に該当した LMF237 群 5 名，Placebo（Vilda 単独）群 2 名の計 7 名を除外した 164 名が PPS［LMF237 群 110 名，Placebo（Vilda 単独）群 54 名］となった（5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.1-2.1，Listing 16.2.2-1.1a）。

Table 3-2　　被験者の内訳（1303 試験，RAN）

Disposition Reason	LMF237 N = 115 n (%)	LMF237 50/250 mg N = 56 n (%)	LMF237 50/500 mg N = 59 n (%)	Placebo (Vilda) N = 56 n (%)	Total N = 171 n (%)
Completed	109 (94.8)	54 (96.4)	55 (93.2)	51 (91.1)	160 (93.6)
Discontinued	6 (5.2)	2 (3.6)	4 (6.8)	5 (8.9)	11 (6.4)
Adverse Event(s)	4 (3.5)	1 (1.8)	3 (5.1)	2 (3.6)	6 (3.5)
Unsatisfactory therapeutic effect	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	3 (1.8)
Administrative problems	1 (0.9)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Protocol deviation	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.6)

Source：5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.1-1.1

3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.3.1 1301 試験

1301 試験の主な人口統計学的特性をTable 3-3に，その他の基準値の特性をTable 3-4に示す。

被験者の平均年齢は全体で 58.1 歳であり，男性の割合が高く（66.2%），BMI の平均値は 25.6 kg/m^2 であった。被験者はすべて日本人であった（5.3.5.1-1-1301 試験-Listing 16.2.4-1.1）。65 歳以上の被験者の割合は Placebo（Met 単独）群（22.9%）と比較し Vilda + Met 群（31.9%）で高かったが，その他の人口統計学的特性に投与群間で大きな違いはなかった。

2 型糖尿病罹病期間の中央値は Vilda + Met 群（5.2 年）と Placebo（Met 単独）群（6.0 年）で同程度であった。HbA1c の平均値はいずれの群も 8.0%であった。FPG の平均値は Vilda + Met 群で 164.2 mg/dL，Placebo（Met 単独）群で 168.5 mg/dL であった。FPG が 160 mg/dL 未満であった被験者の割合は Placebo（Met 単独）群（48.6%）と比較し Vilda + Met 群（59.4%）で高かった。腎機能はほとんどの被験者で正常（GFR が 80 mL/min 超）であった。FPG が 160 mg/dL 未満であった被験者の割合を除くその他の項目は投与群間で大きな違いはなかった。

Table 3-3 主な人口統計学的特性（1301 試験，RAN）

Demographic variable	Vilda + Met N = 69	Placebo + Met N = 70	Total N = 139
Age (years)			
n	69	70	139
Mean	58.7	57.5	58.1
SD	9.81	9.15	9.47
Min	35.0	26.0	26.0
Median	60.0	59.0	60.0
Max	74.0	72.0	74.0
Age group – n (%)			
< 65 years	47 (68.1)	54 (77.1)	101 (72.7)
≥ 65 years	22 (31.9)	16 (22.9)	38 (27.3)
Sex – n (%)			
Male	44 (63.8)	48 (68.6)	92 (66.2)
Female	25 (36.2)	22 (31.4)	47 (33.8)
Body weight (kg)			
n	69	70	139
Mean	67.9	70.0	68.9
SD	12.70	13.02	12.85
Min	45.0	39.9	39.9
Median	65.3	70.7	68.7
Max	105.3	100.2	105.3
BMI (kg/m^2)			
n	69	70	139
Mean	25.3	25.9	25.6
SD	3.56	4.01	3.79
Min	19.6	19.6	19.6

Demographic variable	Vilda + Met N = 69	Placebo + Met N = 70	Total N = 139
Median	25.2	25.0	25.1
Max	34.3	34.8	34.8
BMI group – n (%)			
< 25 (kg/m^2)	33 (47.8)	35 (50.0)	68 (48.9)
≥ 25 (kg/m^2)	36 (52.2)	35 (50.0)	71 (51.1)

Source：5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.1-3.1

スクリーニング時（Week −2 又は−14，Visit 1）での測定値

BMI は Visit 1（Week −2 又は−14）に測定された身長・体重から算出

Table 3-4 その他の基準値の特性（1301 試験，RAN）

	Vilda + Met N = 69	Placebo + Met N = 70	Total N = 139
HbA1c (%)			
n	69	70	139
Mean	8.0	8.0	8.0
SD	0.83	0.96	0.90
Min	6.9	6.8	6.8
Median	7.8	7.7	7.8
Max	9.9	10.5	10.5
HbA1c category – n (%)			
≤ 8%	40 (58.0)	40 (57.1)	80 (57.6)
> 8 - ≤ 9%	17 (24.6)	14 (20.0)	31 (22.3)
> 9%	12 (17.4)	16 (22.9)	28 (20.1)
FPG (mg/dL)			
n	69	70	139
Mean	164.2	168.5	166.4
SD	32.42	43.28	38.20
Min	114.0	102.0	102.0
Median	154.0	160.5	157.0
Max	271.0	326.0	326.0
FPG category – n (%)			
< 160 mg/dL	41 (59.4)	34 (48.6)	75 (54.0)
≥ 160 mg/dL	28 (40.6)	36 (51.4)	64 (46.0)
Duration of type 2 diabetes mellitus (years)			
n	69	70	139
Mean	7.2	7.0	7.1
SD	6.18	5.92	6.03
Min	0.3	0.3	0.3
Median	5.2	6.0	5.8
Max	30.1	30.9	30.9
Duration of type 2 diabetes mellitus (category) – n (%)			
< 5 year	33 (47.8)	29 (41.4)	62 (44.6)
≥ 5 year - <10 year	23 (33.3)	28 (40.0)	51 (36.7)
≥ 10 year	13 (18.8)	13 (18.6)	26 (18.7)

	Vilda + Met N = 69	Placebo + Met N = 70	Total N = 139
GFR categories ((mL/min) per (1.73 m^2)) – n (%)			
> 80	66 (95.7)	64 (91.4)	130 (93.5)
≥ 50 - ≤ 80	3 (4.3)	6 (8.6)	9 (6.5)
≥ 30 - < 50	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
0 - < 30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.1-3.3

2 型糖尿病罹病期間及び年齢はスクリーニング時（Week −2 又は−14，Visit 1）のデータ

HbA1c は Day 1 又は Day 1 より前に 1 回以上の測定値がある被験者について算出

HbA1c 及び FPG は Day 1 の測定値を採用，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

GFR は Day 1 で測定された血清クレアチニン値を用いて MDRD 式で算出，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

3.1.3.2 1303 試験

1303 試験の主な人口統計学的特性をTable 3-5に，その他の基準値の特性をTable 3-6に示す。

被験者の平均年齢は全体で 57.0 歳であり，男性の割合が高く（71.3%），BMI の平均値は 25.8 kg/m^2 であった。被験者はすべて日本人であった（5.3.5.1-2-1303 試験-Listing 16.2.4-1.1）。65 歳以上の被験者の割合［LMF237 群で 30.4%，Placebo（Vilda 単独）群で 19.6%，以下同順］及び BMI が 25 kg/m^2 未満であった被験者の割合（49.6%，37.5%）は LMF237 群で高かったが，その他の人口統計学的特性に投与群間で大きな違いはなかった。

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 型糖尿病罹病期間の中央値は LMF237 群（5.4 年）と Placebo（Vilda 単独）群（5.7 年）で同程度であった。HbA1c の平均値は LMF237 群で 7.9%，Placebo（Vilda 単独）群で 8.0%であった。FPG の平均値は LMF237 群で 158.1 mg/dL，Placebo（Vilda 単独）群で 160.0 mg/dL であった。腎機能はほとんどの被験者で正常（GFR が 80 mL/min 超）であった。

LMF237 群のメトホルミン配合用量別の部分集団では，HbA1c が 8%以下であった被験者の割合が LMF237 50/250 mg 群（60.7%）と比較し LMF237 50/500 mg 群（72.9%）で高かった。

Table 3-5 主な人口統計学的特性（1303 試験，RAN）

Demographic variable	LMF237 N = 115	LMF237 50/250 mg N = 56	LMF237 50/500 mg N = 59	Placebo (Vilda) N = 56	Total N = 171
Age (years)					
n	115	56	59	56	171
Mean	57.5	56.6	58.3	56.2	57.0
SD	10.85	11.24	10.50	9.75	10.49
Min	29.0	31.0	29.0	33.0	29.0
Median	59.0	58.0	61.0	57.0	58.0
Max	74.0	74.0	74.0	73.0	74.0
Age group – n (%)					

Demographic variable	LMF237 N = 115	LMF237 50/250 mg N = 56	LMF237 50/500 mg N = 59	Placebo (Vilda) N = 56	Total N = 171
< 65 years	80 (69.6)	41 (73.2)	39 (66.1)	45 (80.4)	125 (73.1)
≥ 65 years	35 (30.4)	15 (26.8)	20 (33.9)	11 (19.6)	46 (26.9)
Sex – n (%)					
Male	82 (71.3)	41 (73.2)	41 (69.5)	40 (71.4)	122 (71.3)
Female	33 (28.7)	15 (26.8)	18 (30.5)	16 (28.6)	49 (28.7)
Body weight (kg)					
n	115	56	59	56	171
Mean	69.6	69.8	69.4	72.0	70.4
SD	12.51	12.00	13.07	11.28	12.14
Min	48.6	50.7	48.6	50.7	48.6
Median	68.1	69.9	65.4	70.4	69.6
Max	97.2	93.8	97.2	101.5	101.5
BMI (kg/m^2)					
n	115	56	59	56	171
Mean	25.5	25.5	25.4	26.5	25.8
SD	3.43	3.49	3.41	3.34	3.43
Min	19.6	19.6	19.6	20.5	19.6
Median	25.2	25.4	24.8	26.5	25.5
Max	34.8	34.8	34.1	34.0	34.8
BMI group – n (%)					
< 25 (kg/m^2)	57 (49.6)	26 (46.4)	31 (52.5)	21 (37.5)	78 (45.6)
≥ 25 (kg/m^2)	58 (50.4)	30 (53.6)	28 (47.5)	35 (62.5)	93 (54.4)

Source：5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.1-3.1

スクリーニング時（Week −2 又は−14，Visit 1）での測定値

BMI は Visit 1（Week −2 又は−14）に測定された身長・体重から算出

Table 3-6 その他の基準値の特性（1303 試験，RAN）

Background characteristics	LMF237 N = 115	LMF237 50/250 mg N = 56	LMF237 50/500 mg N = 59	Placebo (Vilda) N = 56	Total N = 171
HbA1c (%)					
n	115	56	59	56	171
Mean	7.9	8.0	7.9	8.0	7.9
SD	0.84	0.80	0.88	0.82	0.83
Min	6.6	6.8	6.6	6.8	6.6
Median	7.7	7.9	7.5	7.7	7.7
Max	10.0	9.8	10.0	10.1	10.1
HbA1c category – n (%)					
≤ 8%	77 (67.0)	34 (60.7)	43 (72.9)	37 (66.1)	114 (66.7)
> 8 - ≤ 9%	23 (20.0)	14 (25.0)	9 (15.3)	11 (19.6)	34 (19.9)
> 9%	15 (13.0)	8 (14.3)	7 (11.9)	8 (14.3)	23 (13.5)
FPG (mg/dL)					
n	115	56	59	56	171

Background characteristics	LMF237 N = 115	LMF237 50/250 mg N = 56	LMF237 50/500 mg N = 59	Placebo (Vilda) N = 56	Total N = 171
Mean	158.1	163.0	153.5	160.0	158.7
SD	30.09	31.68	28.00	35.66	31.93
Min	93.0	107.0	93.0	109.0	93.0
Median	153.0	164.0	147.0	149.5	151.0
Max	255.0	255.0	228.0	279.0	279.0
FPG category – n (%)					
< 160 mg/dL	66 (57.4)	27 (48.2)	39 (66.1)	33 (58.9)	99 (57.9)
≥ 160 mg/dL	49 (42.6)	29 (51.8)	20 (33.9)	23 (41.1)	72 (42.1)
Duration of type 2 diabetes mellitus (years)					
n	115	56	59	56	171
Mean	7.0	7.1	6.9	7.1	7.0
SD	6.49	7.04	5.97	6.94	6.62
Min	0.2	0.7	0.2	0.2	0.2
Median	5.4	5.6	5.4	5.7	5.4
Max	45.1	45.1	32.0	30.9	45.1
Duration of type 2 diabetes mellitus (category)					
< 5 year	53 (46.1)	27 (48.2)	26 (44.1)	26 (46.4)	79 (46.2)
≥ 5 year - < 10 year	35 (30.4)	18 (32.1)	17 (28.8)	20 (35.7)	55 (32.2)
≥ 10 year	27 (23.5)	11 (19.6)	16 (27.1)	10 (17.9)	37 (21.6)
Run in period – n (%)					
Yes	13 (11.3)	6 (10.7)	7 (11.9)	5 (8.9)	18 (10.5)
No	102 (88.7)	50 (89.3)	52 (88.1)	51 (91.1)	153 (89.5)
OAD category – n (%)					
OAD monotherapy	108 (93.9)	53 (94.6)	55 (93.2)	53 (94.6)	161 (94.2)
OAD combination therapy	7 (6.1)	3 (5.4)	4 (6.8)	3 (5.4)	10 (5.8)
GFR categories ((mL/min) per (1.73 m^2))					
> 80	106 (92.2)	50 (89.3)	56 (94.9)	53 (94.6)	159 (93.0)
≥ 50 - ≤ 80	9 (7.8)	6 (10.7)	3 (5.1)	3 (5.4)	12 (7.0)
≥ 30 - < 50	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
0 - < 30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.1-3.2

2 型糖尿病罹病期間，経口血糖降下薬（OAD）カテゴリーはスクリーニング時（Week −2 又は−14，Visit 1）のデータ

HbA1c は Day 1 又は Day 1 より前に 1 回以上の測定値がある被験者について算出

HbA1c 及び FPG は Day 1 の測定値を採用，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

GFR は Day 1 で測定された血清クレアチニン値を用いて MDRD 式で算出，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。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 HbA1c

3.2.1.1 最終評価時のベースラインからの変化量（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について，群間比較の結果を Table 3-7に示す。

FAS での最終評価時の HbA1c 変化量（ベースラインからの変化量，補正平均）は Vilda + Met 群で−1.07%，Placebo（Met 単独）群で−0.09%であり，Placebo（Met 単独）群では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，群間に有意な差が認められ（$p < 0.001$，ANCOVA），ビルダグリプチン併用投与のプラセボ併用投与（メトホルミン単独投与）に対する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。PPS での結果も FAS の結果と同様であった（5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.2-1.1）。

Table 3-7 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）

				Difference in adjusted mean change (Vilda − Comparator)		
Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	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

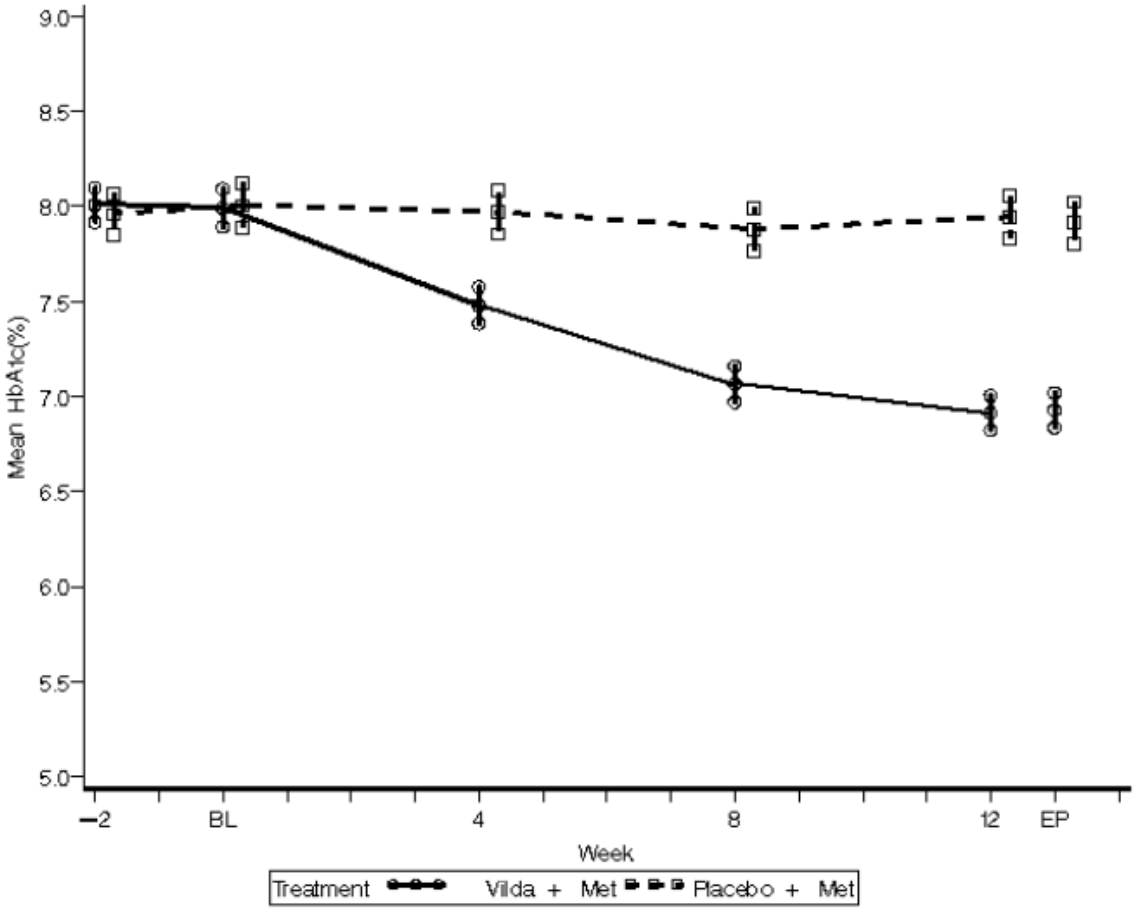
補正平均及びその標準誤差（SE），95%信頼区間（CI），p 値は，投与群及びメトホルミンの用量を分類変数，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルより算出

*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）

FAS での HbA1c の推移をFigure 3-1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 3-1　　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

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について，群間比較の結果をTable 3-8に示す。

FAS での最終評価時の HbA1c 変化量（ベースラインからの変化量，補正平均）は LMF237 群で−0.83%，Placebo（Vilda 単独）群で 0.14%であり，Placebo（Vilda 単独）群では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，群間に有意な差が認められ（$p < 0.001$，ANCOVA），LMF237 の LMF237 プラ

セボ（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。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。PPS での結果も FAS の結果と同様であった（5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.2-1.1）。

Table 3-8　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

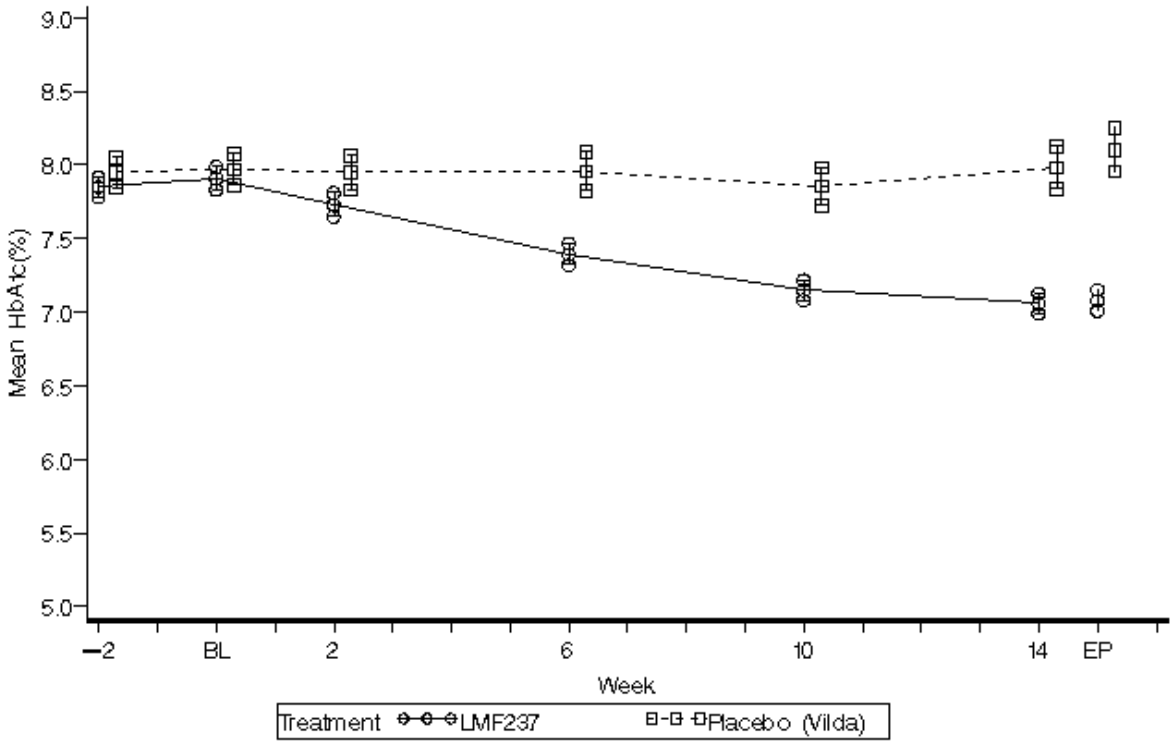
補正平均及びその標準誤差，95%信頼区間，p 値は，投与群を分類変数，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルより算出

*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）

FAS での HbA1c の推移をFigure 3-2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 3-2　　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

3.2.1.2　最終評価時のベースラインからの変化量（メトホルミン用量別）

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併用投与したときの，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 3-9に示す。

FAS での最終評価時の HbA1c 変化量（ベースラインからの変化量，補正平均）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。PPS での結果も FAS の結果と同様であった（5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.2-1.2）。

Table 3-9　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）

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (Endpoint − Baseline) 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 3-10に示す。

FAS での最終評価時の HbA1c 変化量（ベースラインからの変化量，補正平均）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た（いずれも p＜0.001，ANCOVA）。いずれの用量でも臨床的に意味のある 0.5%以上の HbA1c 低下が認められたが，LMF237 50/500 mg 群の変化量は LMF237 50/250 mg 群よりも大きかった。PPS での結果も FAS の結果と同様であった（5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.2-1.2）。

Table 3-10　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）

3.2.1.3 レスポンダーの割合

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レスポンダーの割合をTable 3-11に示す。

FAS でのレスポンダーの割合は，すべてのレスポンダーの基準で Placebo（Met 単独）群と比較し Vilda + Met 群で高く，いずれも群間に有意差が認められた（いずれも $p < 0.001$，χ^2 検定）。Vilda + Met 群では，「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が 64.1%（41/64 名），「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が 86.8%（59/68 名）であった。

Table 3-11　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

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レスポンダーの割合をTable 3-12に示す。

FAS でのレスポンダーの割合は，すべてのレスポンダーの基準で Placebo（Vilda 単独）群と比較し LMF237 群で高く，いずれも群間に有意差が認められた（いずれも $p < 0.001$，χ^2 検定）。LMF237 群では，「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が 45.8%（49/107 名），「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が 73.9%（85/115 名）であった。LMF237 の用量別では，「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 50/250 mg 群で 32.1%（17/53 名），LMF237 50/500 mg 群で 59.3%（32/54 名）であった（5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.2-6.2）。

Table 3-12　　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

3.2.2　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について，群間比較の結果を Table 3-13に示す。

FAS での最終評価時の FPG 変化量（ベースラインからの変化量，補正平均）は，Vilda + Met 群で−30.59 mg/dL，Placebo（Met 単独）群で−2.17 mg/dL であり，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，群間に有意差が認められた（$p < 0.001$，ANCOVA）。

Table 3-13　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

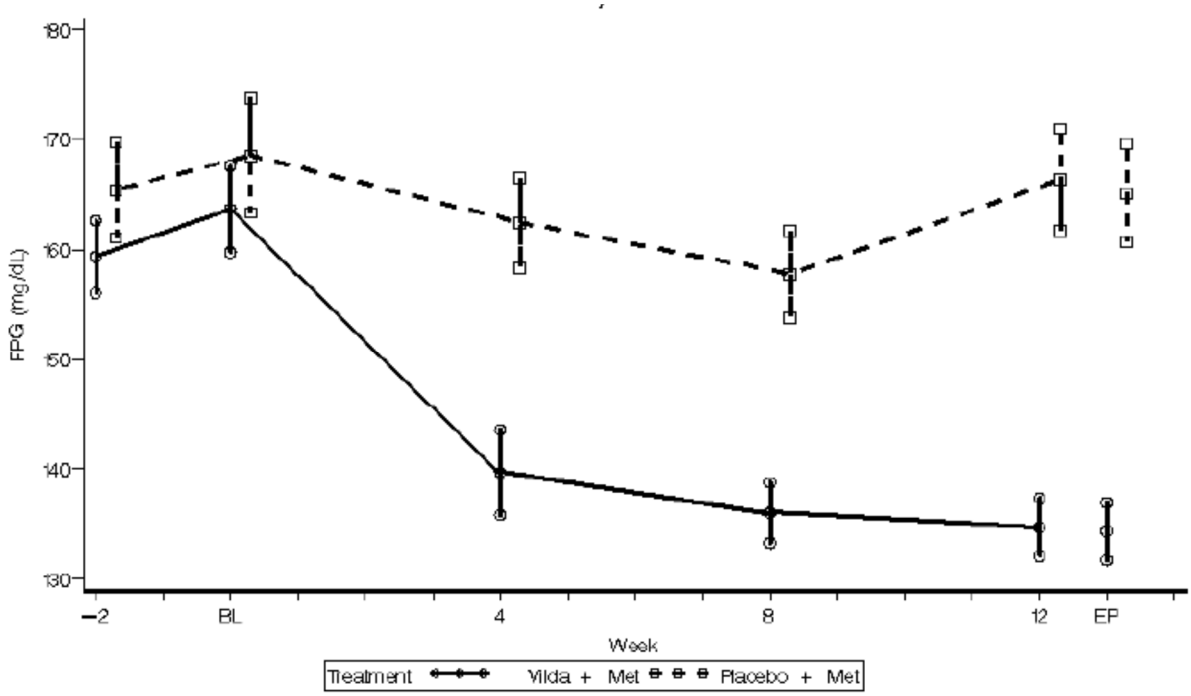
補正平均及びその標準誤差，95%信頼区間，p 値は，投与群及びメトホルミンの用量を分類変数，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルより算出

*有意水準 5%で有意

FAS での FPG の推移をFigure 3-3に示す。

Vilda + Met 群の FPG（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 3-3　FPG（平均値）の推移（1301 試験，FAS）



Source：5.3.5.1-1-1301 試験-Figure 14.2-1.3

FPG 単位：mg/dL

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 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

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について，群間比較の結果をTable 3-14に示す。

FAS での最終評価時の FPG 変化量（ベースラインからの変化量，補正平均）は，LMF237 群で −13.02 mg/dL，Placebo（Vilda 単独）群で 16.54 mg/dL であり，LMF237 群のみで低下した。変化量の群間差［LMF237 群 − Placebo（Vilda 単独）群］は−29.57 mg/dL であり，群間に有意差が認められた（p < 0.001，ANCOVA）。

Table 3-14　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

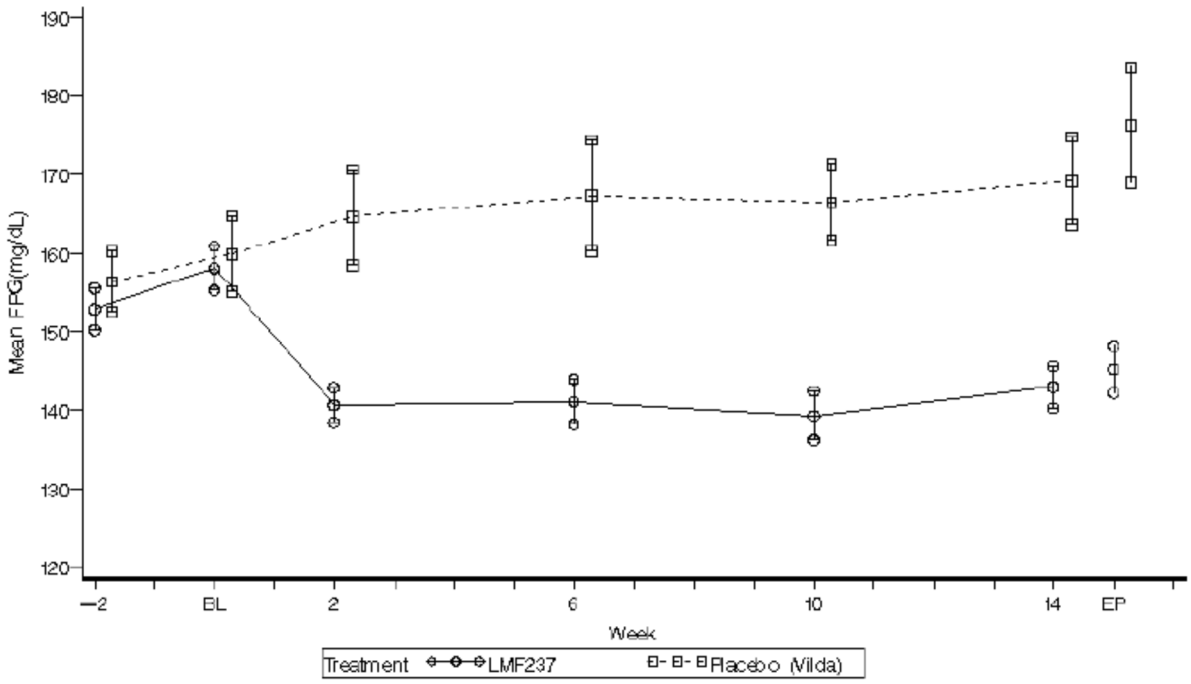
補正平均及びその標準誤差，95%信頼区間，p 値は，投与群を分類変数，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルより算出

*有意水準 5%で有意

FAS での FPG の推移をFigure 3-4に示す。

LMF237 群の FPG（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 3-4　　FPG（平均値）の推移（1303 試験，FAS）



Source：5.3.5.1-2-1303 試験-Figure 14.2-1.3

FPG 単位：mg/dL

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

3.2.3　HOMA-beta，HOMA-R

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 型糖尿病患者での，FAS でのベースラインの HOMA-β（平均値）は Vilda + Met 群で 31.18，Placebo（Met 単独）群で 36.24 であり，最終評価時は Vilda + Met 群で 42.12，Placebo（Met 単独）群で 36.51 であった。Vilda + Met 群では 10.86 の増加（補正平均，以下同様）で改善したが，Placebo（Met 単独）群ではほとんど変化しなかった（0.35 の増加）。変化量の群間差［Vilda + Met 群−Placebo（Met 単独）群］（95%信頼区間）は 10.52（4.85～16.19）であり，群間に有意差が認められた（$p < 0.001$，ANCOVA）（5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.2-6.3，Table 14.2-6.7）。

FAS でのベースラインの HOMA-R（平均値）は Vilda + Met 群で 3.25，Placebo（Met 単独）群で 5.21 であり，最終評価時は Vilda + Met 群で 2.72，Placebo（Met 単独）群で 4.03 であった。Vilda + Met 群では 1.20 の減少（補正平均，以下同様）で改善し，Placebo（Met 単独）群でも

0.53 の減少が認められた。変化量の群間差［Vilda + Met 群−Placebo（Met 単独）群］（95%信頼区間）は−0.67（−1.71～0.37）であり，群間に有意差は認められなかった（p = 0.205，ANCOVA）（5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.2-6.4，Table 14.2-6.8）。

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 型糖尿病患者での，FAS でのベースラインの HOMA-β（平均値）は LMF237 群で 39.28，Placebo（Vilda 単独）群で 37.12 であり，最終評価時は LMF237 群で 43.11，Placebo（Vilda 単独）群で 33.17 であった。LMF237 群では 4.01 の増加（補正平均，以下同様）で改善したが，Placebo（Vilda 単独）群では 4.34 の減少であった。変化量の群間差［LMF237 群−Placebo（Vilda 単独）群］（95%信頼区間）は 8.35（3.31～13.39）であり，群間に有意差が認められた（p < 0.001，ANCOVA）（5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.2-7.3，Table 14.2-7.11）。

FAS でのベースラインの HOMA-R（平均値）は LMF237 群で 3.87，Placebo（Vilda 単独）群で 3.72 であり，最終評価時は LMF237 群で 3.35，Placebo（Vilda 単独）群で 4.60 であった。LMF237 群では 0.50 の減少（補正平均，以下同様）で改善したが，Placebo（Vilda 単独）群では 0.84 の増加であった。変化量の群間差［LMF237 群−Placebo（Vilda 単独）群］（95%信頼区間）は−1.34（−2.37～−0.31）であり，群間に有意差が認められた（p = 0.011，ANCOVA）（5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.2-7.4，Table 14.2-7.12）。

3.3 部分集団における結果の比較

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。

患者背景別の最終評価時の HbA1c 変化量（平均値，以下同様）は，Vilda + Met 群（1301 試験）で−0.91%～−1.58%，LMF237 群（1303 試験）で−0.70%～−1.44%であった。また，1303 試験の LMF237 配合用量別では，LMF237 50/250 mg 群で−0.50%～−1.10%，LMF237 50/500 mg 群で−0.84%～−1.83%であった（5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.2-3.1～Table 14.2-3.5）。

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，HbA1c の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 3-15　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	−1.07 (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 (0.128)	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	7.32	−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　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

国内で実施した 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 の用法・用量を検討した。

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 又はプラセボを 1 日 2 回 12 週間併用投与した。その結果，最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量は Vilda + Met 群で−1.07%，Placebo（Met 単独）群で−0.09%であった。変化量の群間差は−0.98%であり群間に有意差が認められ（$p < 0.001$, ANCOVA），プラセボ併用投与に対するビルダグリプチン併用投与の優越性が検証された（3.2.1.1 項）。基礎療法であるメトホルミン用量別（250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回）では，

HbA1c のベースラインからの変化量は Vilda + Met 250 mg，Vilda + Met 500 mg ともに−1.06%であり，メトホルミンの用量にかかわらず HbA1c はビルダグリプチン併用投与により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%以上の低下が認められた（3.2.1.2 項）。FPG 変化量でも，Vilda + Met 群では Placebo（Met 単独）群と比較して良好な低下作用が示された（3.2.2 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な 2 型糖尿病患者におけるビルダグリプチン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）又は LMF237 プラセボ（ビルダグリプチン単独）を 1 日 2 回 14 週間投与した。その結果，最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量は，LMF237 群で−0.83%，Placebo（Vilda 単独）群で 0.14%であった。変化量の群間差は−0.98%であり群間に有意差が認められ（$p < 0.001$，ANCOVA），LMF237 プラセボに対する LMF237 の優越性が検証された（3.2.1.1 項）。LMF237 のメトホルミン配合用量別（50/250 mg 又は 50/500 mg）では，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，いずれの用量でも HbA1c は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%以上の低下が認められた。また，LMF237 50/500 mg 群では HbA1c の変化量が LMF237 50/250 mg 群よりも大きかった（3.2.1.2 項）。FPG 変化量でも，LMF237 群では Placebo（Vilda 単独）群と比較して良好な低下作用が示された（3.2.2 項）。以上のことから，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 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た。

LAF1308 試験では，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 50 mg 1 日 2 回を 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（5.1 項）。

また，3.3 項に示したベースラインの HbA1c，ベースラインの BMI，年齢，性別，ベースラインの FPG の部分集団解析の結果から，ビルダグリプチンとメトホルミンの併用投与（1301 試験）又は LMF237 の投与（1303 試験）により，患者背景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た。このことから，LMF237 は患者背景による用法・用量の調整を考慮せず使用が可能であると考えられた。

以上のことから，日本人の 2 型糖尿病患者を対象患者とする LMF237 の申請用法・用量として，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，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 回は妥当であると考えられた。

5 効果の持続，耐薬性

5.1 効果の持続

ビルダグリプチン及びメトホルミンを長期に併用投与したときの血糖コントロール改善効果の持続性を，長期投与試験である LAF1308 試験の結果に基づき検討した。LAF1308 試験ではメトホルミンはスクリーニング来院の 8 週間以上前から継続している用法・用量で服薬した。

LAF1308 試験に組み入れられた 245 名のうち，基礎療法がメトホルミンであった被験者は 58 名であり，そのうち 53 名（91.4%）が試験を完了した。中止理由は有害事象（5.2%，3/58 名）又は治験実施計画書からの逸脱（3.4%，2/58 名）であった。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。性別では男性の割合が 60.3%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（5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.1-1.1，Table 14.1-3.1，Table 14.1-3.2）。

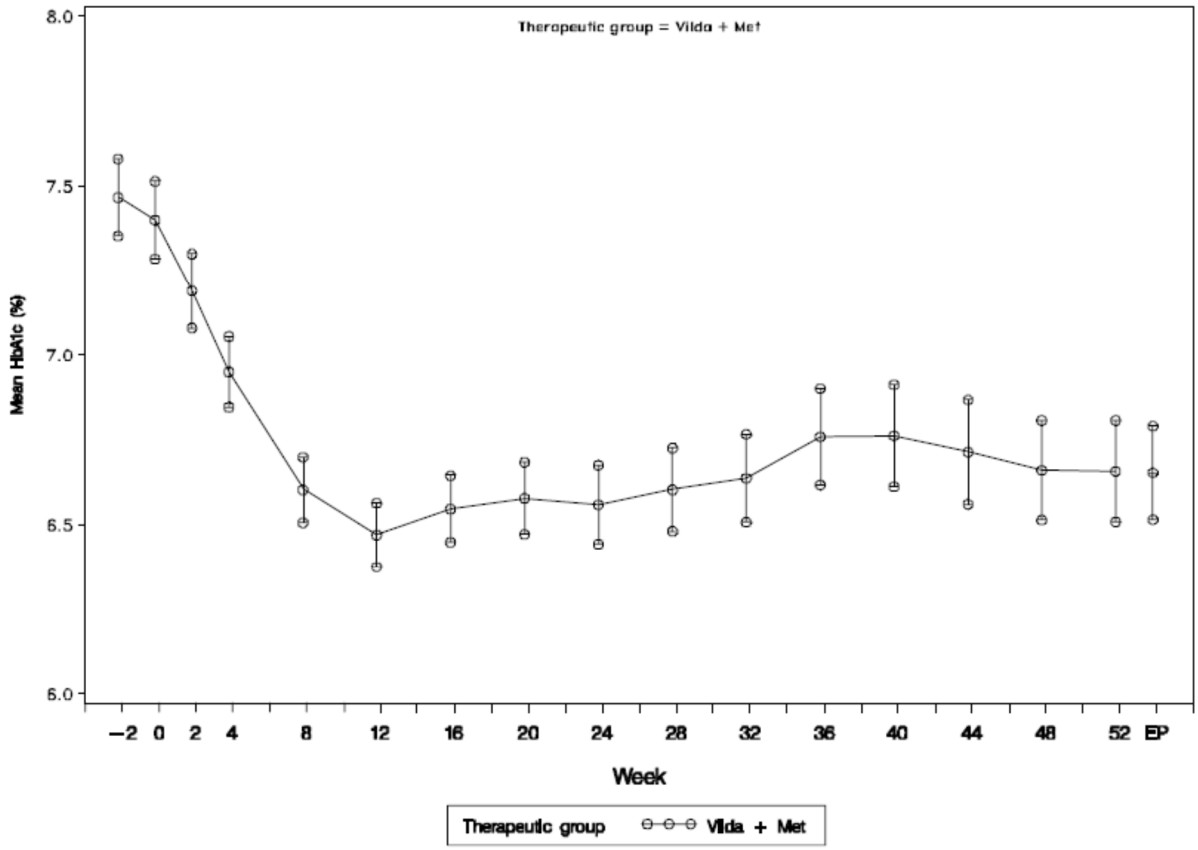
ビルダグリプチンとメトホルミンを併用投与した被験者での治験薬投与期間［中央値（最小値～最大値）］は 51.9（3.6～53.7）週であり，90%以上の被験者が 48 週以上両薬剤を併用投与した（5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.3-1.1）。

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，長期投与により血糖降下作用は維持された（Figure 5-1，5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.2-1.1）。最終評価時の HbA1c はベースラインより低下し，ベースラインからの変化量は−0.75%（0.112%）であった（1 標本 t 分布に基づく 95%信頼区間：−0.97～−0.52）（5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.2-4）。「最終評価時の HbA1c（JDS）が 6.5%未満」の定義に該当した被験者の割合は 53.8%（28/52 名）であった。また，「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」の定義に該当した被験者の割合は 69.0%（40/58 名）であった（5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.2-5）。

FPG は投与 2 週後から低下し，52 週間にわたり低下が維持された。最終評価時の FPG のベースラインからの変化量［平均値（標準誤差）］は−14.0 mg/dL（3.78 mg/dL）であった（5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.2-6.2）。

HOMA-β はベースライン［平均値（標準誤差），以下同様］の 35.09（3.284）から最終評価時には 41.85（3.840）と 6.76（3.341）増加し，改善した。HOMA-R はベースラインの 3.31（0.291）から最終評価時には 2.94（0.258）と 0.36（0.187）減少し，改善した（5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.2-2.4，Table 14.2-2.5，Table 14.2-6.4）。

Figure 5-1　　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

以上の結果から，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。

5.2　　有効性に関する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臨床試験は実施していない。

6 付 録

Table 6-1 1301 試験及び 1303 試験の主な選択基準・除外基準の一覧

	1301 試験	1303 試験
【主な選択基準】 基礎療法として規定した経口血糖降下薬（メトホルミン又はビルダグリプチン）の単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者	○ （メトホルミン）	○ （ビルダグリプチン）
Visit 1 に 20 歳以上，75 歳未満の患者	○	○
スクリーニング来院前 10 週間以上にわたって安定した用量の経口血糖降下薬の投与を受けている患者	○	○
Visit 1（導入期なしの場合）又は Visit 103（導入期ありの場合）の HbA1c が 7.0%以上，10.0%以下の患者	○	○
Visit 1 の BMI が 20 kg/m^2 以上，35 kg/m^2 以下の患者	○	○
試験期間を通して基礎療法である経口血糖降下薬を同一用量で継続することに同意した患者	○	○
試験期間中も現在と同じ食事療法及び運動療法を継続することに同意した患者	○	○
【主な除外基準】		
妊婦又は授乳中の女性患者	○	○
Visit 1 及び Visit 103（導入期ありの場合）の FPG が 270 mg/dL（15 mmol/L）以上の患者	○	○
スクリーニング／導入期中に高度な低血糖を発症した又は低血糖を繰り返し発症した患者	○	○
Visit 1 又は Visit 103 の評価で以下のいずれかの既往歴又は所見が認められた患者		
脱水（高度な下痢及び嘔吐を含む），及び低酸素血症を伴いやすい病態（肺塞栓症，高度な肺機能障害など）	—	○
過去 6 ヵ月以内のケトアシドーシス，乳酸アシドーシス又は高浸透圧状態（昏睡）などの急性代謝性合併症	○	○
うっ血性心不全（NYHA クラス III 又は IV）と診断されている	○	○
過去 6 ヵ月以内の心筋梗塞	○	○
過去 6 ヵ月以内の冠動脈バイパス術又は経皮的冠動脈インターベンション	○	○
過去 6 ヵ月以内の脳卒中又は一過性脳虚血発作	○	○
過去 3 ヵ月以内の不安定狭心症	○	○
臨床的に意味のある持続性の心室性不整脈	○	○
過去 2 年以内の薬物乱用の既往歴。アルコール乱用（過去 6 ヵ月間に 1 日平均 3 杯を超えるアルコールを摂取しているか，1 日 5 杯を超える深酒を習慣的に行っている場合と定義）及びアルコールに関連する疾患の既往歴を含む	○	○
1 型糖尿病，単一遺伝子異常による糖尿病，膵損傷により生じた糖尿病又は二次性糖尿病（例：クッシング症候群や先端巨大症に関連する糖尿病）	○	○

	1301 試験	1303 試験
以下のとおり定義される肝障害：	○	○
・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所見		
・門脈圧亢進，肝被膜の scalloping（波形変形），肝硬変などの肝疾患（脂肪肝を除く）を示唆する画像診断の異常所見の既往歴		
過去 5 年以内の悪性腫瘍の既往歴。治療の有無，局所再発又は転移の徴候の有無を問わない。ただし，局所的な皮膚の基底細胞癌を除く	○	○
血糖コントロールに影響を及ぼす可能性がある過去 4 週間以内の急性感染症	○	○
以下のいずれかの臨床検査値異常を有する患者		
臨床的に重要な Visit 1 の甲状腺刺激ホルモン値の基準値からの逸脱	○	○
Visit 1 又は Visit 103 の時点で以下の血清クレアチニン値により示される臨床的に重要な腎機能障害 男性：1.5 mg/dL（132 µmol/L）以上，女性：1.3 mg/dL（114 µmol/L）以上	○	○
Visit 1 又は Visit 103 に認められ，その後 3 労働日以内の再検査で確認された ULN の 2 倍を超えるアラニンアミノトランスフェラーゼ又は アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	○	○
Visit 1 又は Visit 103 に認められ，その後 3 労働日以内の再検査で確認された ULN の 2 倍を超える総ビリルビン又は ULN を超える直接ビリルビン	○	○
Visit 1 の時点で B 型肝炎表面抗原（HbsAg）陽性	○	○
Visit 1 の時点で C 型肝炎抗体検査（HCV 抗体）陽性（HCV 抗体が陽性の患者は，HCV-RNA 検査により陰性が確認された場合に限り登録可能とする）	○	○
Visit 1 又は Visit 103 に認められ，その後 3 労働日以内の再検査で確認された 500 mg/dL を超える空腹時トリグリセリド増加	○	○
Visit 1 に以下のいずれかの心電図異常を有する患者：		
第 II 度又は第 III 度房室ブロック（ペースメーカー非装着患者）	○	○
QT 延長症候群又は心拍数で補正した QT 間隔が 500 ms を超える	○	○
本治験薬又は同様な化学構造を有する薬剤に対して過敏性の既往歴がある患者	○	○

NYHA：New York Heart Association（ニューヨーク心臓学会）

ULN：upper limit of normal（基準値上限）

2.7.4 臨床的安全性

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
略号一覧 6
用語の定義一覧 7
1　医薬品への曝露 9
1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
1.1.1　安全性に関する臨床試験及び情報源の概観 9
1.1.2　安全性の評価方法 12
1.1.3　安全性解析における集団及びグループ分け 19
1.2　全般的な曝露状況 21
1.2.1　被験者の内訳 21
1.2.2　総合的な曝露の程度 22
1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 25
1.3.1　国内比較対照試験（1301 試験，評価資料） 25
1.3.2　国内比較対照試験（1303 試験，評価資料） 27
1.3.3　国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料） 30
1.3.4　外国比較対照試験（併合，参考資料） 30
2　有害事象 31
2.1　有害事象の解析 31
2.1.1　比較的よくみられる有害事象 31
2.1.2　死亡 43
2.1.3　その他の重篤な有害事象 43
2.1.4　その他の重要な有害事象 46
2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 49
2.2　個別有害事象の文章による説明 53
3　臨床検査値の評価 54
3.1　血液学的検査 54
3.2　血液生化学的検査 54
3.3　肝酵素及び CPK に関する臨床検査項目 55
3.4　その他の検査 55
4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 57
4.1　バイタルサイン及び体重 57
4.2　心電図 58
5　特別な患者集団及び状況下における安全性 59
5.1　内因性要因 59

5.1.1 年齢区分別 60
5.1.2 性別 60
5.1.3 GFR 区分別 61
5.1.4 特別な患者集団 62
5.2 外因性要因 63
5.3 薬物相互作用 63
5.4 妊娠及び授乳時の使用 63
5.5 過量投与 63
5.6 薬物乱用 63
5.7 離脱症状及び反跳現象 64
5.8 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 64
6 市販後データ 65
6.1 公表論文 65
6.2 進行中の試験 65
6.3 市販後の経験 65
6.3.1 特定使用成績調査（LAF1404 試験） 65
6.3.2 PSUR 66
7 付録 74

表 一 覧

Table 1-1 安全性評価に使用した臨床試験の一覧 9
Table 1-2 安全性の評価資料とした臨床試験の試験方法の概略 10
Table 1-3 安全性の参考資料とした試験方法の概略 11
Table 1-4 安全性に関するその他の情報源の要約 12
Table 1-5 使用した有害事象の辞書 13
Table 1-6 臨床検査項目一覧 15
Table 1-7 臨床的に重要な臨床検査値の異常の判定基準 16
Table 1-8 肝酵素（ALT，AST，総ビリルビン，ALP）及び CPK の持続的な上昇の判定基準 17
Table 1-9 臨床的に重要なバイタルサイン異常の判定基準 17
Table 1-10 低血糖症状の分類 18
Table 1-11 安全性データを併合した試験 19
Table 1-12 本書に提示した安全性データの一覧 20
Table 1-13 被験者の内訳（1301 試験，RAN） 21
Table 1-14 被験者の内訳（1303 試験，RAN） 21
Table 1-15 被験者の内訳（LAF1308 試験，ENT） 22

Table 1-16 治験薬投与期間（1301 試験，RAN） 22
Table 1-17 治験薬投与期間（1303 試験，RAN） 23
Table 1-18 治験薬投与期間（LAF1308 試験，SAF） 24
Table 1-19 人口統計学的特性（1301 試験，RAN） 25
Table 1-20 その他の基準値の特性（1301 試験，RAN） 26
Table 1-21 人口統計学的特性（1303 試験，RAN） 28
Table 1-22 その他の基準値の特性（1303 試験，RAN） 28
Table 2-1 SOC 別有害事象発現率（1301 試験，SAF） 31
Table 2-2 SOC 別有害事象発現率（1303 試験，SAF） 32
Table 2-3 SOC 別有害事象発現率（LAF1308 試験，SAF） 33
Table 2-4 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） 34
Table 2-5 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） 35
Table 2-6 PT 別有害事象発現率（Vilda + Met で発現率 2%以上）（LAF1308 試験，SAF） 36
Table 2-7 PT 別副作用発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（1301 試験，SAF） 38
Table 2-8 PT 別副作用発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（1303 試験，SAF） 39
Table 2-9 PT 別副作用発現率（Vilda + Met で発現率 2%以上）（LAF1308 試験，SAF） 39
Table 2-10 基礎療法のメトホルミン用量別の有害事象発現率（いずれかの群で 2 名以上に発現）（1301 試験，SAF） 41
Table 2-11 重篤な有害事象の一覧（1301 試験，SAF） 44
Table 2-12 重篤な有害事象の一覧（1303 試験，SAF） 44
Table 2-13 重篤な有害事象の一覧（LAF1308 試験，SAF） 45
Table 2-14 投与中止に至った有害事象の一覧（1301 試験，SAF） 46
Table 2-15 投与中止に至った有害事象の一覧（1303 試験，SAF） 46
Table 2-16 投与中止に至った有害事象の一覧（LAF1308 試験，SAF） 47
Table 2-17 事前に定義した重要な有害事象の発現状況 49
Table 5-1 年齢区分別，性別，ベースライン GFR 区分別の有害事象 （1301 試験，SAF） 59
Table 5-2 年齢区分別，性別，ベースライン GFR 区分別の有害事象 （1303 試験，SAF） 59
Table 5-3 年齢区分別，性別，ベースライン GFR 区分別の有害事象 （LAF1308 試験，SAF） 59
Table 7-1 治験薬投与期間（外国比較対照試験・併合，All randomized population） 74

Table 7-2 人口統計学的特性（外国比較対照試験・併合，All randomized population） 74
Table 7-3 その他の基準値の特性（外国比較対照試験・併合，All randomized population） 75
Table 7-4 ベースライン時のメトホルミンの投与量（外国比較対照試験・併合，All randomized population） 77
Table 7-5 SOC 別有害事象発現率（外国比較対照試験・併合，All safety population） 78
Table 7-6 PT 別有害事象発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（外国比較対照試験・併合，All safety population） 79
Table 7-7 PT 別副作用発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（外国比較対照試験・併合，All safety population） 80
Table 7-8 死亡例の一覧（外国比較対照試験・併合，RAN[a)]） 80
Table 7-9 重篤な有害事象発現率（いずれかの群で発現率 0.3%以上，外国比較対照試験・併合，All safety population） 81
Table 7-10 投与中止に至った有害事象発現率（いずれかの群で発現率 0.3%以上，外国比較対照試験・併合，All safety population） 82
Table 7-11 低血糖症症状の発現率（外国比較対照試験・併合，All safety population） 82

略号一覧

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT（GPT）	alanine aminotransferase (glutamic pyruvate transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
AST（GOT）	aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
BMI	body mass index	体格指数［体重 kg／(身長 m)^2］
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
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
Cl	chloride	塩素，クロール
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRP	c-reactive protein	C 反応性蛋白
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
DPP-4	dipeptidyl peptidase-IV	ジペプチジルペプチダーゼ-4
ENT	entered set	組入れ対象集団
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
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HBsAg	hepatitis B surface antigen	B 型肝炎表面抗原
hCG-β	human chorionic gonadotropin, β-subunit	ヒト絨毛性ゴナドトロピン, β サブユニット
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HCV-RNA	hepatitis C virus-RNA	―
HDL	high density lipoprotein	高比重リポ蛋白
JDS	Japan Diabetes Society	日本糖尿病学会
K	potassium	カリウム
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
MDRD	modification of diet in renal disease	―
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
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
Na	sodium	ナトリウム
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	―
non-HDL	non-high density lipoprotein	非高比重リポ蛋白
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
OAD	oral antidiabetic drugs	経口血糖降下薬
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
RAN	randmized population	ランダム化された対象集団
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SVEM	skin，vascular，edema and muscle	皮膚・血管・浮腫・筋
TG	triglyceride	トリグリセリド
TSH	thyroid-stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
ULN	upper limit normal	基準値上限
VLDL	very low density lipoprotein	超低比重リポ蛋白
γ-GTP	gamma-glutamyl-transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

用語の定義一覧

用語	定義
HbA1c の表記	National Glycohemoglobin Standardization Program（NGSP）値，LAF1308 試験では Japan Diabetes Society（JDS）値で表記した。
GFR（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）
GFR（MDRD 式）区分	正常　：> 80 mL/min/1.73 m^2 軽度　：≥ 50 －≤ 80 mL/min/1.73 m^2 中等度：≥ 30 －< 50 mL/min/1.73 m^2 重度　：< 30 mL/min/1.73 m^2
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，Glic = グリクラジド，Glim = グリメピリド，Pio = ピオグリタゾン

用語	定義
投与群の表記方法	1301 試験 本文：図表 Vilda + Met 群：Vilda + Met 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 —：Vilda + Met

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

LMF237（販売名：エクメット配合錠）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。臨床的安全性（以下，本書）では，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 の安全性を，国内で実施した検証試験 2 試験（1301 試験，1303 試験）の結果に基づき評価した。また，ビルダグリプチン及びメトホルミンの長期併用投与時の安全性を評価するため，ビルダグリプチンの効能追加申請時に既提出の，他の経口血糖降下薬［メトホルミン，チアゾリジン薬，α-グルコシダーゼ阻害薬（α-GI），又は速効型インスリン分泌促進薬（グリニド）］とビルダグリプチンを併用投与した長期投与試験である LAF1308 試験結果のうち，メトホルミン併用投与の結果に基づき評価した。本申請資料では，これらの国内 3 試験を安全性の評価資料とした。

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，メトホルミン単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対し 1500 mg/日以上の高用量メトホルミン及びビルダグリプチン 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 試験，LAF2338 試験，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。

また，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評価するため，ビルダグリプチンの特定使用成績調査である LAF1404 試験で，ビルダグリプチン投与開始時にメトホルミン 1000 mg/日以上を併用していた症例を対象に安全性の評価を行った結果をその他の情報源として用いた（1.1.1.4項）。さらに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。特定使用成績調査及び PSUR の評価結果は 6 章にまとめて記載した。

安全性評価に使用した臨床試験の一覧をTable 1-1に示す。

Table 1-1 安全性評価に使用した臨床試験の一覧

区分	試験の種類	対照薬	国内試験
評価	比較対照	プラセボ（メトホルミン単独）	1301 試験（国内）
		プラセボ（ビルダグリプチン単独）	1303 試験（国内）
	非対照，長期投与	なし	LAF1308 試験（国内）
参考	比較対照，長期投与	実薬（グリメピリド，グリクラジド，又はピオグリタゾン）	外国試験併合データ（LAF2308，LAF2338，LAF2354）

1.1.1.1 評価資料の概略

安全性の評価資料とした臨床試験の試験方法の概略をTable 1-2に示す。

Table 1-2 安全性の評価資料とした臨床試験の試験方法の概略

試験番号	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)	投与期間	対象	添付資料番号
1301 (国内)	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	Vilda + Met 群：68/69/67 Placebo（Met 単独）群：68/70/66	スクリーニング／導入期：2～14 週間 治療期：12 週間	Met の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）	5.3.5.1-1
1303 (国内)	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（Vilda 50 mg）1 日 2 回 経口	LMF237 群：114/115/109 Placebo（Vilda 単独）群：57/56/51	スクリーニング／導入期：2～14 週間 治療期：14 週間	Vilda の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）	5.3.5.1-2
LAF1308 (国内)	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, チアゾリジン薬, α-GI, 又はグリニド併用 [a]) 経口	Met 併用：54/58/53 [a] チアゾリジン薬併用：54/62/52 α-GI 併用：54/62/58 グリニド併用：54/63/48	治療期：52 週間	Met, チアゾリジン薬, α-GI, 又はグリニドの単独投与 [a]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）	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) 本書では，メトホルミン併用投与の被験者の結果のみ記載した。

国内比較対照試験：1301 試験

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（HbA1c が 7.0%以上 10.0%以下）を対象に，ビルダグリプチン 50 mg を 1 日 2 回，12 週間併用投与したときの有効性及び安全性をプラセボ併用投与と比較する多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験である。適格被験者は二重盲検投与期開始時にビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回（+メトホルミン投与）又はプラセボ（+メトホルミン投与）に 1：1 の比でランダム化された。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。本試験は，2～14 週間のスクリーニング／導入期と 12 週間の二重盲検投与期から構成された。

国内比較対照試験：1303 試験

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（HbA1c が 7.0%以上 10.0%以下）を対象に，LMF237 1 日 2 回 14 週間投与時の有効性及び安全性を LMF237 プラセボ（ビルダグリプチン 50 mg）と比較する，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験である。適格被験者は，LMF237 1 日 2 回投与又は LMF237 プラセボ（ビルダグリプチン 50 mg）1 日 2 回投与に，2：1 の比でランダム化された。さらに，LMF237 1 日 2 回投与の適格被験者は，LMF237 50/250 mg 投与又は 50/500 mg 投与に 1：1 の比でランダム化された。LMF237 1 日 2 回投与にランダム化された適格被験者は LMF237 50/250 mg 1 日 2 回投与から開始し，このうち LMF237 50/500 mg 投与にランダム化された被験者は，Visit 3（Week 2）で LMF237 50/500 mg 1 日 2 回投与に増量した。本試験は，2～14 週間のスクリーニング／導入期と 14 週間の二重盲検投与期から構成された。

国内長期投与試験：LAF1308 試験

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 2 型糖尿病患者［6.5%以上 10%以下（JDS）］を対象に，メトホルミン，チアゾリジン薬，α-GI，又はグリニド併用でビルダグリプチン 50 mg を 1 日 2 回，52 週間投与する，多施設共同，非盲検，非対照，長期投与試験である。

1.1.1.2 参考資料の概略

安全性の参考資料とした試験方法の概略をTable 1-3に示す。外国長期実薬対照比較試験である 3 試験（LAF2308 試験，LAF2338 試験，LAF2354 試験）の安全性データを併合し，評価した。

Table 1-3 安全性の参考資料とした試験方法の概略

試験番号	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)	投与期間	対象	添付資料番号
LAF2308 (外国)	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，Glim 2～6 mg/日 (Met 1500 mg/日以上併用) 経口	Vilda + Met 群： 1500/1565/994 Glim + Met 群： 1500/1556/953	104 週 (最長 3 年)	メトホルミン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）	5.3.5.1-3
LAF2338 (外国)	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，Glic 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	Vilda + Met 群： 500/513/407 Glic + Met 群： 500/494/412	52 週	メトホルミン単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者（HbA1c が 6.5%以上 11%以下）	5.3.5.1-4
LAF2354 (外国)	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，Pio 30 mg 1 日 1 回 (Met 1500 mg/日以上併用) 経口	Vilda + Met 群： 294/295/242 Pio + Met 群： 294/281/226	52 週	メトホルミン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）	5.3.5.1-5

Glim = グリメピリド，Glic = グリクラジド，Pio = ピオグリタゾン
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。

1.1.1.3 臨床薬理試験の概略

患者及び健康被験者を対象とした臨床薬理試験の安全性の結果は，「2.7.2 臨床薬理試験」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

1.1.1.4 安全性に関するその他の情報源

安全性に関するその他の情報源の要約をTable 1-4に示す。

Table 1-4 安全性に関するその他の情報源の要約

項目	報告日	評価期間	添付資料番号
LAF1404 試験	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	5.3.6-1
PSUR 6	2012 年 1 月 19 日	2010 年 12 月 1 日～2011 年 11 月 30 日	5.3.6-2
PSUR 6 Addendum report	2014 年 1 月 3 日	2011 年 12 月 1 日～2013 年 11 月 30 日	5.3.6-3

PSUR：periodic safety update report

1.1.2 安全性の評価方法

本項では，主に評価資料とした国内 3 試験の安全性の評価方法を示す。試験間で評価方法が異なる場合のみ，その内容を本文中に記載した。

その他の臨床試験での安全性評価項目及び評価方法の詳細は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

1.1.2.1 安全性評価対象例

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。被験者は，実際に受けた投与に従って解析した。

1.1.2.2 安全性の評価項目

（1）有害事象

有害事象の定義

有害事象とは，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であり，その事象が治験薬に関連がないと考えられる場合も含まれた。治験薬とは，治験のいずれかの期間中に投与される評価対象の被験薬及びプラセボを含む対照薬のことである。治験薬投与開始前に存在した合併症は，それらが治験薬投与開始後に悪化した場合にのみ有害事象とみなした。臨床検査値又はその他の検査結果の異常は，それらが臨床徴候又は症状を伴う場合，治療を必要とした場合，又は臨床的に重要と治験担当医師が判断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

治験担当医師は，被験者の自発報告，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。

使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語への翻訳には，標準化に使用した辞書に対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を使用した。有害事象は特に記載のない限り，preferred term（PT）を記載した。有害事象の標準化に用いた MedDRA version を Table 1-5に示す。

Table 1-5　　使用した有害事象の辞書

試験番号	標準化に使用した MedDRA version	日本語への翻訳に使用した MedDRA version
1301	15.1	15.1
1303	16.1	16.1
LAF1308	14.1	14.1
併合解析 (外国長期実薬対照比較試験)	11.1	11.1

有害事象の判定基準

1） 重症度　有害事象の重症度は，3 段階（軽度，中等度，高度）で評価した。

2） 治験薬との関連　治験薬との関連は 2 段階（suspected 関連を否定できない／not suspected 関連を否定できる）で判定した。「suspected（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。

3） 重篤性　以下の 5 つの基準のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象（serious adverse event，SAE）」として定義した。

- 死亡又は生命を脅かすもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常／先天的欠損症を来すもの
- 入院又は入院期間の延長が必要となるもの。ただし，次の場合を除く：
  - 対象疾患に関する規定どおりの治療又は観察のための入院であって，状態の悪化を伴わない場合
  - 対象疾患には無関係な既存の病態に対する待機的治療又は以前から計画された治療のための入院であって，治験薬の投与開始以降に悪化していない場合
  - 上述の SAE の定義のいずれにも合致しない事象に対する救急外来での治療で，入院に至らない場合
  - 全身状態の悪化を伴わない，社会的事由及び介護者の一時休息のための入院

- 医学的に重要なもの，すなわち被験者を危険にさらすか，又は上記のような結果に至ることを防止するために内科的又は外科的処置を必要とするような事象と定義されるもの
  なお，1303 試験に限り，すべての悪性腫瘍は，その他の重篤の定義を満たさない場合でも，「医学的に重要なもの」として重篤と評価した。

重要な有害事象

以下の項目を「重要な有害事象」と定義し該当する被験者数及びその割合を集計した。

1) 治験薬の投与中止に至った有害事象
2) 治験薬の休薬又は減量を要した有害事象
3) 低血糖症状
4) Adjudication Committee で判定された重要な有害事象：
   - 1301 試験及び LAF1308 試験：
     心血管・脳血管系，肝関連，皮膚・血管・浮腫・筋（skin，vascular，edema and muscle，SVEM）関連，乳癌関連
   - 1303 試験：
     心血管・脳血管系，肝関連，血管浮腫関連，乳癌関連
5) 事前に定義した重要な有害事象
   - 急性膵炎関連有害事象（1301 試験では膵関連有害事象として集計したが，該当する PT に大きな違いがないため，本書では急性膵炎関連有害事象として提示した）
   - 肝障害関連有害事象
   - 感染症関連有害事象
   - 乳酸アシドーシス関連有害事象
   - 筋関連有害事象
   - 神経精神関連有害事象
   - 皮膚・血管関連有害事象
   - 膵癌関連有害事象

LAF237（ビルダグリプチン）及び LMF237 開発プログラム全体で事前に定めた特定の臨床事象を 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。

さらに，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（standardised MedDRA queries，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」と定義した。「事前に定義した重要な有害事象」に該当する PT は，各試験で用いた

MedDRA バージョン及び解析時点で最新の Case retrieval sheet の定義に従うため，試験間でわずかに異なる。しかしながら，結果の解釈に影響を及ぼす内容ではないと判断し，本書では2.1.5 項（器官別又は症候群別の有害事象の解析）でそれぞれの「事前に定義した重要な事象」について，試験別に該当する被験者数とその割合を提示した。各試験の「事前に定義した重要な有害事象」の定義はそれぞれ[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]，及び[5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.3.1-1.14]に示した。

（2）臨床検査

国内 3 試験で測定した臨床検査項目をTable 1-6に示す。臨床検査値は同一の臨床検査機関で測定した。

臨床検査データについては，測定値及びベースライン値からの変化量に関する記述統計量を算出した。

血液生化学的検査及び尿検査の項目に一部違いがあるものの，各試験の安全性の評価方法に大きな違いはなかった。

Table 1-6　　臨床検査項目一覧

血液学的検査	赤血球（総），白血球（総），血小板数（直接法），ヘモグロビン，ヘマトクリット，好塩基球（%），好酸球（%），リンパ球（%），単球（%），好中球（%）
血液生化学的検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アルブミン，アルカリホスファターゼ（ALP），総アミラーゼ，膵アミラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），直接ビリルビン，総ビリルビン，血中尿素窒素（BUN），総カルシウム，クロール（Cl），C 反応性蛋白（CRP），クレアチンキナーゼ（CK），CK-MB，クレアチニン，γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP），B 型肝炎表面抗原（HBsAg），C 型肝炎ウィルス（HCV）抗体，HCV-RNA（HCV 抗体陽性の被験者で実施），乳酸脱水素酵素（LDH），リパーゼ，カリウム（K），妊娠検査（hCG-β），総蛋白，ナトリウム（Na），甲状腺刺激ホルモン（TSH），尿酸，総コレステロール [a]，非高比重リポ蛋白（non-HDL）コレステロール [a]，高比重リポ蛋白（HDL）コレステロール [a]，低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール [a]，超低比重リポ蛋白（VLDL）コレステロール [a]，遊離脂肪酸 [a]，トリグリセリド（TG）[a]，リン [b]，乳酸 [c]
尿検査	尿潜血，尿中ブドウ糖，尿中ケトン体， pH，尿蛋白，尿中白血球 [a]，ウロビリノーゲン [b]，ビリルビン [b]，比重 [b]

a) 1301 及び 1303 試験のみ測定

b) LAF1308 試験のみ測定

c) 1303 試験のみ測定

ベースライン

臨床検査値のベースラインは，Day 1（Visit 2）の測定値とし，Day 1 の測定値が欠測の場合は，Day 1 に最も近い Day 1 以前の来院時に得られた測定値を使用した。

臨床的に重要な臨床検査値の異常の定義

血液学的検査及び血液生化学的検査について「臨床的に重要な臨床検査値の異常」（Table 1-7）と判定された被験者数とその割合を集計した。いずれの試験も ALP 及び総ビリルビンを除き，同一の判定基準を用いた。

また，肝酵素（ALT，AST，ALP 及び総ビリルビン）上昇及び CPK 上昇について，ベースライン後に新たにTable 1-8の基準に合致した被験者とその割合を集計した。

Table 1-7　臨床的に重要な臨床検査値の異常の判定基準

検査区分	臨床検査項目	単位	性別	臨床的に重要な異常値	
				下限	上限
血液学的検査	好酸球	%	—	—	14
	ヘマトクリット	%	男	37	—
			女	32	—
	ヘモグロビン	g/dL	男	11.5	—
			女	9.5	—
	血小板数（直接）	10^{10}/L	—	7.5	70
	白血球数	10^{6}/L	—	2800	16000
血液生化学的検査	ALT	IU/L	—	—	135
	ALP	IU/L	—	—	487.5 [a)]
	AST	IU/L	—	—	120
	直接ビリルビン	mg/dL	—	—	0.6
	総ビリルビン	mg/dL	—	—	2.4 [b)]
	CK	IU/L	男	—	1350
			女	—	750
	BUN	mg/dL	—	—	40
	クレアチニン	mg/dL	—	—	2.0
	K	mEq/L	—	3	6
	Na	mEq/L	—	125	160

単位は JP-unit を用いた。
a) LAF1308 試験では 975 IU/L (基準値上限の 3 倍に相当)
b) LAF1308 試験では 3.6 mg/dL (基準値上限の 3 倍に相当)

Table 1-8　肝酵素（ALT，AST，総ビリルビン，ALP）及び CPK の持続的な上昇の判定基準

肝酵素	基準
ALT 又は AST	基準値上限の 3 倍以上
	基準値上限の 5 倍以上
	基準値上限の 8 倍以上
	基準値上限の 10 倍以上
	基準値上限の 20 倍以上
ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上，かつ，	総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上
	総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上
総ビリルビン	基準値上限の 2 倍以上
	基準値上限の 3 倍以上
CPK	基準値上限の 5 倍以上
	基準値上限の 10 倍以上
ALT	基準値上限の 3 倍以上
	基準値上限の 5 倍以上
	基準値上限の 8 倍以上
	基準値上限の 10 倍以上
	基準値上限の 20 倍以上
ALT が基準値上限の 3 倍以上，かつ，	総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上
	総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上
AST	基準値上限の 3 倍以上
	基準値上限の 5 倍以上
	基準値上限の 8 倍以上
	基準値上限の 10 倍以上
	基準値上限の 20 倍以上
ALP	基準値上限の 1.5 倍以上

治験薬投与中に新たに発現した高値を集計した（投与開始前の高値は含まれない）。

（3）バイタルサイン

バイタルサイン（座位脈拍，座位血圧）及び体重は，ベースライン，各評価時点，及び各評価時のベースラインからの変化量について記述統計量を算出した。また，臨床的に重要なバイタルサイン異常の基準（Table 1-9）に該当した被験者とその割合を集計した。いずれの試験も同一の判定基準を用いた。

Table 1-9　臨床的に重要なバイタルサイン異常の判定基準

バイタルサイン		臨床的に重要な異常
脈拍数（回/分）		実測値 ≥ 120 かつ増加幅 ≥ 25 [a)]，又は 実測値 > 130
		実測値 ≤ 50 かつ減少幅 ≥ 30 [a)]，又は 実測値 < 40
血圧（mmHg）	収縮期	実測値 ≥ 180 かつ上昇幅 ≥ 30 [a)]，又は 実測値 > 200

バイタルサイン		臨床的に重要な異常
	拡張期	実測値 ≤ 90 かつ下降幅 ≥ 30 [a)]，又は 実測値 < 75 実測値 ≥ 105 かつ上昇幅 ≥ 20 [a)]，又は 実測値 > 115 実測値 ≤ 50 かつ下降幅 ≥ 20 [a)]，又は 実測値 < 40
体重		試験期間中の体重変化 > 10%

a) ベースライン値とベースライン後の値との差を表す。

ベースライン

脈拍数及び血圧のベースラインは，規定外来院での測定値を含む治験薬投与開始前の全測定値の平均値とした。

体重のベースラインは，Day 1（Visit 2）の測定値とし，Day 1 の測定値が欠測の場合は，Day 1 に最も近い Day 1 以前の来院時に得られた測定値を使用した。

（4）心電図

標準 12 誘導心電図の結果を評価した。

治験担当医師は，心電図が臨床的に重要な異常かどうかを判定した。心電図診断結果は，「正常」，「臨床的に重要な異常」，又は「欠測」別に，評価時点ごとに該当する被験者数及びその割合をシフトテーブルに要約した。

（5）低血糖症状

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Table 1-10に示す。

Table 1-10　　低血糖症状の分類

分類	症状	血糖値（血漿中）[a)]	SAE [b)]
無症候性の血糖低値	無，必要に応じて被験者の自己対応が可能	< 56 mg/dL (3.1 mmol/L)	—
有害事象	低血糖症状を示唆する症状，必要に応じて被験者の自己対応が可能	≥ 56 mg/dL (3.1 mmol/L) 又は，測定せず	—
グレード 1 の低血糖症状	低血糖症状を示唆する症状，必要に応じて被験者の自己対応が可能	< 56 mg/dL (3.1 mmol/L)	—
グレード 2 の低血糖症状	低血糖症状を示唆する症状，被験者による自己対応は不可能で他者の補助又は入院を要する	< 56 mg/dL (3.1 mmol/L)	○
グレード 2 の低血糖症状の疑い	低血糖症状を示唆する症状，被験者による自己対応は不可能で他者の補助又は入院を要する	測定せず	○

a) 血漿中血糖値 56 mg/dL（3.1 mmol/L）は全血中血糖値 50 mg/dL（2.8 mmol/L）に相当

b) グレード 2 又はグレード 2 の疑いがある場合は SAE とした

1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け

1.1.3.1 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 回又は実薬を長期併用投与する同様の試験デザイン（ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較試験）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。

なお，LAF2338 試験の総括報告書では，GCP 違反施設の被験者データがすべての解析対象集団から除外された。本書では安全性データをより保守的に評価するため，LAF2338 試験の当該被験者を併合データの評価対象に含めた。

安全性データを併合した試験をTable 1-11に示す。

Table 1-11 安全性データを併合した試験

試験の種類	試験	用量	投与期間	ランダム化被験者数	安全性解析対象被験者数 (Vilda+Met 群/実薬対照群)
実薬対照	LAF2308	• Vilda 50 mg/1 日 2 回 + Met [a)] • Glim 2 mg（1 日最高用量 6 mg）/1 日 1 回 + Met [a)]	104 週	3118	3099 (1553/1546)
	LAF2338	• Vilda 50 mg/1 日 2 回 + Met [a)] • Glic 80 mg（1 日最高用量 320 mg）/1 日 1 回又は 2 回 + Met [a)]	52 週	1018	1014 (515/499)
	LAF2354	• Vilda 50 mg/1 日 2 回 + Met [a)] • Pio 30 mg/1 日 1 回 + Met [a)]	52 週	576	575 (295/280)
			合計	4712	4688 (2363/2325)

Vilda：ビルダグリプチン，Met：メトホルミン，Glim：グリメピリド，Glic：グリクラジド，Pio：ピオグリタゾン

a) メトホルミン併用 1500 mg 以上/日

1.1.3.2 部分集団

以下のベースラインの要因別に部分集団解析を実施した。本書では，部分集団解析の結果を5章（特別な患者集団及び状況下における安全性）及び2.1.1.4 項（用量，投与期間，又はその他の因子との関係）に示す。部分集団に対して，有害事象の発現例数及び発現率を算出した。

- 性別（男性，女性）
- 年齢（65 歳未満，65 歳以上）
- 腎機能（GFR 分類：正常，軽度，中等度，重度）
  - 正常：> 80 mL/min/1.73 m^2
  - 軽度：≥ 50 - ≤ 80 mL/min/1.73 m^2
  - 中等度：≥ 30 - < 50 mL/min/1.73 m^2

- 重度：< 30 mL/min/1.73 m^2

- メトホルミン用量（250 mg，500 mg）

1.1.3.3 安全性データの提示

本書に提示した安全性データの一覧をTable 1-12に示す。

Table 1-12 本書に提示した安全性データの一覧

	評価			参考
	国内比較対照試験		国内長期投与試験	外国比較対照試験
	1301 試験	1303 試験	LAF1308 試験	併合
被験者の内訳・曝露状況	○	○	○	—
人口統計学的特性・その他基準値の特性	○	○	○	○
有害事象				
有害事象	○	○	○	○
副作用	○	○	○	○
重症度別	○	○	○	—
発現時期別有害事象	○	○	○	—
死亡	○	○	○	○
その他の重篤な有害事象	○	○	○	○
重要な有害事象				
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	○	○	○	○
Adjudication Committee で判定された重要な有害事象	○	○	○	—
器官別又は症候群別有害事象				
事前に定義された重要な有害事象	○	○	○	—
臨床検査	○	○	○	—
バイタルサイン・体重	○	○	○	—
心電図	○	○	○	—
部分集団別有害事象				
年齢	○	○	○	—
性別	○	○	○	—
ベースライン GFR（MDRD）	○	○	○	—
メトホルミン用量	○	○	—	—

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

1.2.1.1 国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

被験者の内訳をTable 1-13に示す。

ランダム化された 139 名の被験者のうち，全体で 133 名（95.7%）が試験を完了した。試験中止となった被験者は Vilda + Met 群 2 名，Placebo（Met 単独）群 4 名であった。全体で最も多かった中止理由は「有害事象」であり，その内訳は Vilda + Met 群 1 名，Placebo（Met 単独）群 2 名であった。

Table 1-13 被験者の内訳（1301 試験，RAN）

Disposition Reason	Vilda + Met N=69 n (%)	Placebo + Met N=70 n (%)	Total N=139 n (%)
Completed	67 (97.1)	66 (94.3)	133 (95.7)
Discontinued	2 (2.9)	4 (5.7)	6 (4.3)
Adverse Event(s)	1 (1.4)	2 (2.9)	3 (2.2)
Lost to follow-up	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Protocol deviation	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)

Source：5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.1-1.1

RAN = ランダム化された対象集団

1.2.1.2 国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

被験者の内訳をTable 1-14に示す。

ランダム化された 171 名の被験者のうち，全体で 160 名（93.6%）が試験を完了した。試験中止となった被験者の割合は LMF237 群 5.2%（6/115 名），Placebo（Vilda 単独）群 8.9%（5/56 名）であった。最も多かった中止理由は LMF237 群では「有害事象」，Placebo（Vilda 単独）群では「効果不十分」であった。

Table 1-14 被験者の内訳（1303 試験，RAN）

Disposition Reason	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250 mg N=56 n (%)	LMF237 50/500 mg N=59 n (%)	Placebo (Vilda) N=56 n (%)	Total N=171 n (%)
Completed	109 (94.8)	54 (96.4)	55 (93.2)	51 (91.1)	160 (93.6)
Discontinued	6 (5.2)	2 (3.6)	4 (6.8)	5 (8.9)	11 (6.4)
Adverse Event(s)	4 (3.5)	1 (1.8)	3 (5.1)	2 (3.6)	6 (3.5)
Unsatisfactory therapeutic effect	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	3 (1.8)
Administrative problems	1 (0.9)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Protocol deviation	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.6)

Source：5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.1-1.1

1.2.1.3 国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料）

被験者の内訳をTable 1-15に示す。

LAF1308 試験でメトホルミンを併用した 58 名の被験者のうち，53 名（91.4%）が試験を完了した。最も多かった中止理由は「有害事象」（3 名）であった。「治験実施計画書からの逸脱」により試験を中止した被験者は 2 名で，その内容は「規定された用法・用量以外での糖尿病治療の併用薬の使用」，「併用禁止薬の使用」であった。

Table 1-15 被験者の内訳（LAF1308 試験，ENT）

投与群	Vilda + Met N=58 n (%)
完了	53(91.4)
中止	5(8.6)
中止理由	
有害事象	3(5.2)
治験実施計画書からの逸脱	2(3.4)

Source：5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.1-1.1

ENT = 組入れ対象集団
%は ENT に対する割合

1.2.2 総合的な曝露の程度

1.2.2.1 国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

1301 試験では基礎療法であるメトホルミン（250 mg1 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。治験薬及びメトホルミンの用量調節は不可とした。

投与群別の治験薬投与期間をTable 1-16に示す。

治験薬投与期間の中央値は Vilda + Met 群，Placebo（Met 単独）群とも 12.0 週であった。治験薬を 12 週間以上服薬した被験者は Vilda + Met 群 78.3%，Placebo（Met 単独）群 78.6%であり，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。

Table 1-16 治験薬投与期間（1301 試験，RAN）

治験薬投与期間 (週)	Vilda + Met N=69	Placebo + Met N=70
n	69	70
平均値	11.8	12.0
標準偏差	2.00	0.62
最小値	0.0	9.9
中央値	12.0	12.0
最大値	13.0	13.9

治験薬投与期間 (週)	Vilda + Met N=69	Placebo + Met N=70
投与期間区分		
0 週以上 4 週未満	2 (2.9%)	0 (0.0%)
4 週以上 8 週未満	0 (0.0%)	0 (0.0%)
8 週以上 12 週未満	13 (18.8%)	15 (21.4%)
12 週以上	54 (78.3%)	55 (78.6%)

Source：5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.3-1.1

被験者は投与群ごと，1 つのカテゴリーに 1 名とカウントした。

治験薬投与期間（週）（治験薬投与中断は考慮しない）：（最終投与日 − Visit 2 の来院日 + 1）/ 7，又は最終投与日が不明の場合は（最終来院日 − Visit 2 の来院日）/7

1.2.2.2 国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

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（Vilda 単独）を 1 日 2 回，14 週間服薬することとした。治験薬及びメトホルミンの用量調節は不可とした。

投与群別の治験薬投与期間をTable 1-17に示す。

治験薬投与期間の中央値は LMF237 群，Placebo（Vilda 単独）群とも 14.0 週であった。治験薬を 14 週間以上服薬した被験者は LMF237 群 77.4%，Placebo（Vilda 単独）群 73.2%であり，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。

Table 1-17 治験薬投与期間（1303 試験，RAN）

治験薬投与期間 (週)	LMF237 N=115	LMF237 50/250 mg N=56	LMF237 50/500 mg N=59	Placebo (Vilda) N=56
n	115	56	59	56
平均値	13.6	13.8	13.4	13.3
標準偏差	2.24	1.72	2.64	2.69
最小値	1.1	5.0	1.1	2.7
中央値	14.0	14.0	14.0	14.0
最大値	15.0	15.0	15.0	15.0
投与期間区分				
0 週以上 2 週未満	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
2 週以上 6 週未満	4 (3.5%)	2 (3.6%)	2 (3.4%)	3 (5.4%)
6 週以上 10 週未満	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)
10 週以上 14 週未満	21 (18.3%)	8 (14.3%)	13 (22.0%)	10 (17.9%)
14 週以上	89 (77.4%)	46 (82.1%)	43 (72.9%)	41 (73.2%)

Source：5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.3-1.1

被験者は投与群ごと，1 つのカテゴリーに 1 名とカウントした。

治験薬投与期間（週）（治験薬投与中断は考慮しない）：（最終投与日 − Visit 2 の来院日 + 1）/ 7，又は最終投与日が不明の場合は（最終来院日 − Visit 2 の来院日）/7

1.2.2.3 国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料）

LAF1308 試験では，基礎療法のメトホルミンに加えビルダグリプチン 50 mg を 1 日 2 回，52 週間服薬することとした。有害事象によりビルダグリプチン 50 mg，1 日 2 回の投与継続が困難であると判断された場合には，50 mg，1 日 1 回（朝）投与への変更を可能とした。また投与を中止することが被験者にとって最善であると治験担当医師が判断した場合には投与を中止しても良いこととした。

治験薬投与期間をTable 1-18に示す。

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。

Table 1-18 治験薬投与期間（LAF1308 試験，SAF）

治験薬投与期間（週）[a)]	Vilda + Met N=58
n	58
平均値	50.3
標準偏差	7.96
最小値	3.6
中央値	51.9
最大値	53.7
投与期間区分	
0 週以上 4 週未満	1(1.7%)
4 週以上 8 週未満	0(0.0%)
8 週以上 12 週未満	0(0.0%)
12 週以上 16 週未満	0(0.0%)
16 週以上 20 週未満	0(0.0%)
20 週以上 24 週未満	1(1.7%)
24 週以上 28 週未満	0(0.0%)
28 週以上 32 週未満	0(0.0%)
32 週以上 36 週未満	0(0.0%)
36 週以上 40 週未満	2(3.4%)
40 週以上 44 週未満	0(0.0%)
44 週以上 48 週未満	0(0.0%)
48 週以上 52 週未満	26(44.8%)
52 週以上	28(48.3%)

Source：5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.3-1.1

被験者は併用薬剤ごと，1 つのカテゴリーに 1 名とカウントした。

a) 治験薬投与期間（週）：（最終投与日 − Visit 2 の来院日）/7，又は最終服薬日が不明の場合は（最終来院日 − Visit 2 の来院日 − 1）/7

1.2.2.4 外国比較対照試験（併合，参考資料）

LAF2338 試験及び LAF2354 試験の試験期間は 52 週間，LAF2308 試験では 104 週間であった。

投与群別の治験薬投与期間をTable 7-1に示す。

All randomized population 4712 名のうち，2375 名にビルダグリプチン及びメトホルミンが投与された。投与期間の中央値（範囲）は，Vilda + Met 群で 92.0（0.0～152.0）週，実薬対照群で 77.1（0.0～157.7）週であった。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

ランダム化された対象集団（RAN）の人口統計学的特性をTable 1-19に，その他の基準値の特性をTable 1-20に示す。

全体の年齢の平均値は 58.1 歳であり，男性の割合が高く（66.2%），BMI の平均値は 25.6 kg/m^2 であった。65 歳以上の被験者の割合［Vilda + Met 群で 31.9%，Placebo（Met 単独）群で 22.9%］は Vilda + Met 群で高かったが，その他の人口統計学的特性に投与群間で大きな違いはなかった。

2 型糖尿病罹病期間（中央値）は，Vilda + Met 群（5.2 年）と Placebo（Met 単独）群（6.0 年）で同程度であった。HbA1c（平均値）はいずれの群も 8.0%であった。FPG（平均値）は Vilda + Met 群 164.2 mg/dL，Placebo（Met 単独）群 168.5 mg/dL であった。腎機能はほとんどの被験者で正常（GFR 80 mL/min 超）であった。FPG が 160 mg/dL 未満であった被験者の割合は Placebo（Met 単独）群（48.6%）と比較し Vilda + Met 群（59.4%）で高かったが，その他の項目は投与群間で大きな違いはなかった。

Table 1-19 人口統計学的特性（1301 試験，RAN）

Demographic variable	Vilda + Met N=69	Placebo + Met N=70	Total N=139
Age (years)			
n	69	70	139
Mean	58.7	57.5	58.1
SD	9.81	9.15	9.47
Min	35.0	26.0	26.0
Median	60.0	59.0	60.0
Max	74.0	72.0	74.0
Age group -n(%)			
< 65 years	47 (68.1)	54 (77.1)	101 (72.7)
≥ 65 years	22 (31.9)	16 (22.9)	38 (27.3)
Sex -n(%)			
Male	44 (63.8)	48 (68.6)	92 (66.2)
Female	25 (36.2)	22 (31.4)	47 (33.8)
Body weight (kg)			
n	69	70	139
Mean	67.9	70.0	68.9
SD	12.70	13.02	12.85
Min	45.0	39.9	39.9
Median	65.3	70.7	68.7

Demographic variable	Vilda + Met N=69	Placebo + Met N=70	Total N=139
Max	105.3	100.2	105.3
BMI (kg/m^2)			
n	69	70	139
Mean	25.3	25.9	25.6
SD	3.56	4.01	3.79
Min	19.6	19.6	19.6
Median	25.2	25.0	25.1
Max	34.3	34.8	34.8
BMI group			
< 25 (kg/m^2)	33 (47.8)	35 (50.0)	68 (48.9)
≥ 25 (kg/m^2)	36 (52.2)	35 (50.0)	71 (51.1)

Source：5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.1-3.1

スクリーニング時（Week −2 又は−14，Visit 1）での測定値

BMI は Visit 1（Week −2 又は−14）に測定された身長・体重から算出

Table 1-20 その他の基準値の特性（1301 試験，RAN）

	Vilda + Met N=69	Placebo + Met N=70	Total N=139
HbA1c (%)			
n	69	70	139
Mean	8.0	8.0	8.0
SD	0.83	0.96	0.90
Min	6.9	6.8	6.8
Median	7.8	7.7	7.8
Max	9.9	10.5	10.5
HbA1c category -n(%)			
≤ 8%	40 (58.0)	40 (57.1)	80 (57.6)
> 8 - ≤ 9%	17 (24.6)	14 (20.0)	31 (22.3)
> 9%	12 (17.4)	16 (22.9)	28 (20.1)
FPG (mg/dL)			
n	69	70	139
Mean	164.2	168.5	166.4
SD	32.42	43.28	38.20
Min	114.0	102.0	102.0
Median	154.0	160.5	157.0
Max	271.0	326.0	326.0
FPG category -n(%)			
< 160 mg/dL	41 (59.4)	34 (48.6)	75 (54.0)
≥ 160 mg/dL	28 (40.6)	36 (51.4)	64 (46.0)
Duration of T2DM (years)			
n	69	70	139
Mean	7.2	7.0	7.1
SD	6.18	5.92	6.03
Min	0.3	0.3	0.3
Median	5.2	6.0	5.8

	Vilda + Met N=69	Placebo + Met N=70	Total N=139
Max	30.1	30.9	30.9
Duration of T2DM (category) -n(%)			
< 5 year	33 (47.8)	29 (41.4)	62 (44.6)
≥ 5 year - <10 year	23 (33.3)	28 (40.0)	51 (36.7)
≥ 10 year	13 (18.8)	13 (18.6)	26 (18.7)
GFR categories [(mL/min) per (1.73 m^2)] -n(%)			
> 80	66 (95.7)	64 (91.4)	130 (93.5)
≥ 50 - ≤ 80	3 (4.3)	6 (8.6)	9 (6.5)
≥ 30 - < 50	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
0 - < 30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.1-3.3

2 型糖尿病罹病期間及び年齢はスクリーニング時（Week −2 又は−14，Visit 1）のデータ

HbA1c は Day 1 又は Day 1 より前に 1 回以上の測定値がある被験者について算出

HbA1c 及び FPG は Day 1 の測定値を採用，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

GFR は Day 1 で測定された血清クレアチニン値を用いて MDRD 式で算出。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。

1.3.2 国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

RAN の人口統計学的特性をTable 1-21に，その他の基準値の特性をTable 1-22に示す。

全体の年齢の平均値は 57.0 歳であり，男性の割合が高く（71.3%），BMI の平均値は 25.8 kg/m^2 であった。65 歳以上の被験者の割合［LMF237 群で 30.4%，Placebo（Vilda 単独）群で 19.6%，以下同順］及び BMI 25 kg/m^2 未満の割合（49.6%，37.5%）は LMF237 群で高かったが，その他の人口統計学的特性に関して投与群間で大きな違いはなかった。

また，LMF237 群でのメトホルミン用量別の部分集団と Placebo（Vilda 単独）群の間でも，大きな違いはなかった。

2 型糖尿病罹病期間（中央値）は，LMF237 群（5.4 年）と Placebo（Vilda 単独）群（5.7 年）で同程度であった。HbA1c（平均値）は LMF237 群で 7.9%，Placebo（Vilda 単独）群で 8.0%であった。FPG（平均値）は LMF237 群 158.1 mg/dL，Placebo（Vilda 単独）群 160.0 mg/dL であった。腎機能はほとんどの被験者で正常（GFR が 80 mL/min 超）であった。その他の基準値の特性にも投与群間で大きな違いはなかった。

LMF237 群でのメトホルミン用量別の部分集団では，HbA1c が 8%以下であった被験者の割合が LMF237 50/250 mg 群（60.7%）と比較し LMF237 50/500 mg 群（72.9%）で高かった。

Table 1-21 人口統計学的特性（1303 試験，RAN）

Demographic variable	LMF237 N=115	LMF237 50/250 mg N=56	LMF237 50/500 mg N=59	Placebo (Vilda) N=56	Total N=171
Age (years)					
n	115	56	59	56	171
Mean	57.5	56.6	58.3	56.2	57.0
SD	10.85	11.24	10.50	9.75	10.49
Min	29.0	31.0	29.0	33.0	29.0
Median	59.0	58.0	61.0	57.0	58.0
Max	74.0	74.0	74.0	73.0	74.0
Age group – n (%)					
< 65 years	80 (69.6)	41 (73.2)	39 (66.1)	45 (80.4)	125 (73.1)
≥ 65 years	35 (30.4)	15 (26.8)	20 (33.9)	11 (19.6)	46 (26.9)
Sex					
Male	82 (71.3)	41 (73.2)	41 (69.5)	40 (71.4)	122 (71.3)
Female	33 (28.7)	15 (26.8)	18 (30.5)	16 (28.6)	49 (28.7)
Body weight (kg)					
n	115	56	59	56	171
Mean	69.6	69.8	69.4	72.0	70.4
SD	12.51	12.00	13.07	11.28	12.14
Min	48.6	50.7	48.6	50.7	48.6
Median	68.1	69.9	65.4	70.4	69.6
Max	97.2	93.8	97.2	101.5	101.5
BMI (kg/m^2)					
n	115	56	59	56	171
Mean	25.5	25.5	25.4	26.5	25.8
SD	3.43	3.49	3.41	3.34	3.43
Min	19.6	19.6	19.6	20.5	19.6
Median	25.2	25.4	24.8	26.5	25.5
Max	34.8	34.8	34.1	34.0	34.8
BMI group – n (%)					
< 25 (kg/m^2)	57 (49.6)	26 (46.4)	31 (52.5)	21 (37.5)	78 (45.6)
≥ 25 (kg/m^2)	58 (50.4)	30 (53.6)	28 (47.5)	35 (62.5)	93 (54.4)

Source：5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.1-3.1
スクリーニング時（Week −又は 14，Visit 1）での測定値
BMI は Visit 1（Week −又は 14）に測定された身長・体重から算出

Table 1-22 その他の基準値の特性（1303 試験，RAN）

Background characteristics	LMF237 N=115	LMF237 50/250 mg N=56	LMF237 50/500 mg N=59	Placebo (Vilda) N=56	Total N=171
HbA1c (%)					
n	115	56	59	56	171
Mean	7.9	8.0	7.9	8.0	7.9
SD	0.84	0.80	0.88	0.82	0.83

Background characteristics	LMF237 N=115	LMF237 50/250 mg N=56	LMF237 50/500 mg N=59	Placebo (Vilda) N=56	Total N=171
Min	6.6	6.8	6.6	6.8	6.6
Median	7.7	7.9	7.5	7.7	7.7
Max	10.0	9.8	10.0	10.1	10.1
HbA1c category -n(%)					
≤ 8%	77 (67.0)	34 (60.7)	43 (72.9)	37 (66.1)	114 (66.7)
> 8 - ≤ 9%	23 (20.0)	14 (25.0)	9 (15.3)	11 (19.6)	34 (19.9)
> 9%	15 (13.0)	8 (14.3)	7 (11.9)	8 (14.3)	23 (13.5)
FPG (mg/dL)					
n	115	56	59	56	171
Mean	158.1	163.0	153.5	160.0	158.7
SD	30.09	31.68	28.00	35.66	31.93
Min	93.0	107.0	93.0	109.0	93.0
Median	153.0	164.0	147.0	149.5	151.0
Max	255.0	255.0	228.0	279.0	279.0
FPG category -n(%)					
< 160 mg/dL	66 (57.4)	27 (48.2)	39 (66.1)	33 (58.9)	99 (57.9)
≥ 160 mg/dL	49 (42.6)	29 (51.8)	20 (33.9)	23 (41.1)	72 (42.1)
Duration of T2DM (years)					
n	115	56	59	56	171
Mean	7.0	7.1	6.9	7.1	7.0
SD	6.49	7.04	5.97	6.94	6.62
Min	0.2	0.7	0.2	0.2	0.2
Median	5.4	5.6	5.4	5.7	5.4
Max	45.1	45.1	32.0	30.9	45.1
Duration of T2DM (category) -n(%)					
< 5 year	53 (46.1)	27 (48.2)	26 (44.1)	26 (46.4)	79 (46.2)
≥ 5 year - < 10 year	35 (30.4)	18 (32.1)	17 (28.8)	20 (35.7)	55 (32.2)
≥ 10 year	27 (23.5)	11 (19.6)	16 (27.1)	10 (17.9)	37 (21.6)
Run in period					
Yes	13 (11.3)	6 (10.7)	7 (11.9)	5 (8.9)	18 (10.5)
No	102 (88.7)	50 (89.3)	52 (88.1)	51 (91.1)	153 (89.5)
OAD category -n(%)					
OAD monotherapy	108 (93.9)	53 (94.6)	55 (93.2)	53 (94.6)	161 (94.2)
OAD combination therapy	7 (6.1)	3 (5.4)	4 (6.8)	3 (5.4)	10 (5.8)
GFR categories [(mL/min) per (1.73 m^2)] -n(%)					
> 80	106 (92.2)	50 (89.3)	56 (94.9)	53 (94.6)	159 (93.0)
≥ 50 - ≤ 80	9 (7.8)	6 (10.7)	3 (5.1)	3 (5.4)	12 (7.0)
≥ 30 - < 50	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
0 - < 30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.1-3.2
2 型糖尿病罹病期間，経口血糖降下薬（OAD）カテゴリーはスクリーニング時（Week −又は 14，Visit 1）のデータ
HbA1c は Day 1 又は Day 1 より前に 1 回以上の測定値がある被験者について算出
HbA1c 及び FPG は Day 1 の測定値を採用，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

GFR は Day 1 で測定された血清クレアチニン値を用いて MDRD 式で算出。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。

1.3.3 国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料）

年齢の平均値は 58.0 歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 34.5%であった。性別では男性の割合が 60.3%であり，BMI の平均値は 26.0 kg/m^2 であった。ベースラインの HbA1c（JDS）の平均値は 7.4%，ベースラインの FPG の平均値は 156.1 mg/dL，2 型糖尿病の罹病期間（中央値）は 5.2 年であった。また，ベースラインのメトホルミンの 1 日平均投与量は 650.9 mg であり，750 mg を投与された被験者が 50.0%と最も多く，次いで 500 mg（46.6%），1000 mg 及び 1500 mg（いずれも 1.7%）であった（5.3.5.2-1-LAF1308 試験-11.2 項）。

1.3.4 外国比較対照試験（併合，参考資料）

All randomized population の人口統計学的特性をTable 7-2，その他の基準値の特性をTable 7-3に，ベースライン時のメトホルミンの投与量をTable 7-4に示す。

All randomized population 4712 名の年齢の平均値は 57.8 歳で，65 歳以上の被験者の割合は 27.7%であった。男性が 54.3%，白人が 84.4%を占めた。BMI の平均値は 31.7 kg/m^2 であった。ベースラインの HbA1c（平均値）は 7.7%，ベースラインの FPG（平均値）は 9.7 mmol/L，2 型糖尿病の罹病期間（中央値）は 4.8 年であった。また，ベースラインのメトホルミンの 1 日投与量［中央値（最小値～最大値）］は Vilda + Met 群で 1700 mg（1500～3400 mg），実薬対照群で 1700 mg（1500～4500 mg）であった。

いずれも投与群間で不均衡は認められなかった。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

有害事象の定義，収集方法，使用した有害事象の辞書及び解析方法は，すべて1.1.2 項に示す。

2.1.1 比較的よくみられる有害事象

本項では，PT 別の「比較的よくみられる有害事象」をいずれかの投与群で 2%以上の有害事象，PT 別の「比較的よくみられる副作用」をいずれかの投与群で 2%以上の副作用と定義した。

なお，すべての有害事象・副作用の集計は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

2.1.1.1 有害事象

SOC 別

1）国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

器官別大分類（SOC）別有害事象発現率をTable 2-1に示す。

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。

Vilda + Met 群では，SOC 別で「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」（各 13.2%）の発現率が最も高く，次いで「胃腸障害」（11.8%）の発現率が高かった。「臨床検査」及び「胃腸障害」の発現率は Placebo（Met 単独）群で 4.3%及び 5.7%であり，Vilda + Met 群で 5%以上発現率が高かったが，その他の SOC 別有害事象の発現率は投与群間で同程度であった。

Table 2-1 SOC 別有害事象発現率（1301 試験，SAF）

SOC	Vilda + Met N=68 n (%)	Placebo + Met N=70 n (%)
合計	30(44.1)	29(41.4)
血液およびリンパ系障害	0(0.0)	3(4.3)
心臓障害	1(1.5)	1(1.4)
耳および迷路障害	1(1.5)	0(0.0)
眼障害	0(0.0)	2(2.9)
胃腸障害	8(11.8)	4(5.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3(4.4)	1(1.4)
感染症および寄生虫症	9(13.2)	10(14.3)
傷害，中毒および処置合併症	1(1.5)	3(4.3)
臨床検査	9(13.2)	3(4.3)
代謝および栄養障害	0(0.0)	1(1.4)
筋骨格系および結合組織障害	1(1.5)	4(5.7)

SOC	Vilda + Met N=68 n (%)	Placebo + Met N=70 n (%)
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）	1(1.5)	1(1.4)
神経系障害	2(2.9)	3(4.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0(0.0)	1(1.4)
皮膚および皮下組織障害	1(1.5)	1(1.4)

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

英語表記のアルファベット順に表示
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現している場合，1 名としてカウント

2）国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

SOC 別有害事象発現率をTable 2-2に示す。

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。

SOC 別では，両投与群とも「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」の発現率が高かった。「感染症および寄生虫症」の発現率は LMF237 群（16.5%，19 名）と比較し Placebo（Vilda 単独）群（25.0%，14 名）で高かった。「胃腸障害」の発現率は LMF237 群（16.5%，19 名）と Placebo（Vilda 単独）群（14.3%，8 名）で同程度であった。「臨床検査」の発現率は LMF237 群（4.3%，5 名）と比較し Placebo（Vilda 単独）群（17.9%，10 名）で高かった。LMF237 群で Placebo（Vilda 単独）群と比べて 5%以上発現率が高い SOC 別有害事象はなかった。

Table 2-2　　SOC 別有害事象発現率（1303 試験，SAF）

SOC	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)
心臓障害	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)
耳および迷路障害	2(1.7)	1(1.8)	1(1.7)	0(0.0)
内分泌障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
眼障害	2(1.7)	1(1.8)	1(1.7)	0(0.0)
胃腸障害	19(16.5)	9(16.1)	10(16.9)	8(14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	9(7.8)	2(3.6)	7(11.9)	5(8.9)
肝胆道系障害	2(1.7)	1(1.8)	1(1.7)	1(1.8)
感染症および寄生虫症	19(16.5)	10(17.9)	9(15.3)	14(25.0)
傷害，中毒および処置合併症	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査	5(4.3)	4(7.1)	1(1.7)	10(17.9)
代謝および栄養障害	4(3.5)	2(3.6)	2(3.4)	1(1.8)
筋骨格系および結合組織障害	4(3.5)	3(5.4)	1(1.7)	2(3.6)

SOC	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250 mg N=56 n (%)	LMF237 50/500 mg N=59 n (%)	Placebo (Vilda) N=56 n (%)
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）	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	2(3.6)
神経系障害	6(5.2)	1(1.8)	5(8.5)	4(7.1)
精神障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.6)
腎および尿路障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.6)
生殖系および乳房障害	2(1.7)	2(3.6)	0(0.0)	1(1.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5(4.3)	2(3.6)	3(5.1)	2(3.6)
皮膚および皮下組織障害	4(3.5)	2(3.6)	2(3.4)	0(0.0)
血管障害	2(1.7)	2(3.6)	0(0.0)	1(1.8)

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

英語表記のアルファベット順に表示
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現している場合，1 名としてカウント

3）国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料）

SOC 別有害事象発現率をTable 2-3に示す。

有害事象の発現率は 94.8%（55/58 名）であった。発現率が高かった SOC 別有害事象は，「感染症および寄生虫症」（62.1%），「胃腸障害」（39.7%），「臨床検査」（34.5%）であった。

Table 2-3　　SOC 別有害事象発現率（LAF1308 試験，SAF）

SOC	Vilda + Met N = 58 n (%)
合計	55(94.8)
血液およびリンパ系障害	1(1.7)
心臓障害	1(1.7)
耳および迷路障害	2(3.4)
内分泌障害	1(1.7)
眼障害	7(12.1)
胃腸障害	23(39.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	7(12.1)
肝胆道系障害	3(5.2)
免疫系障害	0(0.0)
感染症および寄生虫症	36(62.1)
傷害，中毒および処置合併症	12(20.7)
臨床検査	20(34.5)
代謝および栄養障害	3(5.2)
筋骨格系および結合組織障害	15(25.9)
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）	2(3.4)
神経系障害	11(19.0)
精神障害	1(1.7)

SOC	Vilda + Met N = 58 n (%)
腎および尿路障害	3(5.2)
生殖系および乳房障害	1(1.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3(5.2)
皮膚および皮下組織障害	10(17.2)
血管障害	3(5.2)

Source：5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.3.1-1.1
英語表記のアルファベット順に表示
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現している場合，1 名としてカウント

4）外国比較対照試験（併合，参考資料）

SOC 別有害事象発現率をTable 7-5に示す。

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の有害事象発現率は，Vilda + Met 群で 76.6%（1809/2363 名）であり，実薬対照群の 78.8%（1833/2325 名）と同程度であった。

Vilda + Met 群では，SOC 別で「感染症および寄生虫症」（41.5%）の発現率が最も高く，次いで「筋骨格系および結合組織障害」（29.0%），「胃腸障害」（28.0%）の順に発現率が高かった。

SOC 別有害事象で実薬対照群と比較して Vilda + Met 群で発現率が 5%以上高かった有害事象は認められなかった。

PT 別

1）国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

PT 別有害事象発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）をTable 2-4に示す。

メトホルミン単独投与で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者で発現率が最も高かった PT 別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%）と Placebo（Met 単独）群（5.7%）で同程度であった。アミラーゼ増加の発現率は Placebo（Met 単独）群（1.4%）と比較し Vilda + Met 群（5.9%）で高く，貧血は Placebo（Met 単独）群のみで発現した（4.3%）。その他の PT 別有害事象の発現率は投与群間で大きな違いはなかった。

Table 2-4　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)

PT	Vilda + Met N=68 n (%)	Placebo + Met N=70 n (%)
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

Vilda + Met 群での発現率が高い順に表示
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現している場合，1 名としてカウント

2）国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

PT 別有害事象発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）をTable 2-5に示す。

ビルダグリプチンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者で発現率が最も高かった PT 別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%）と比較し Placebo（Vilda 単独）群（17.9%）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であり，発現率は Placebo（Vilda 単独）群（3.6%）と比較し LMF237 群（5.2%）でわずかに高かった。

LMF237 群用量別では，悪心［LMF237 50/250 mg 群 1.8%（1 名），LMF237 50/500 mg 群 8.5%（5 名），以下同順］，無力症［0.0%（0 名），5.1%（3 名）］，便秘［0.0%（0 名），5.1%（3 名）］，浮動性めまい［0.0%（0 名），5.1%（3 名）］，振戦［0.0%（0 名），5.1%（3 名）］の発現率が LMF237 50/250 mg 群に比べ LMF237 50/500 mg 群で 5%以上高かった。その他の PT 別有害事象の発現率は用量別で大きな違いはなかった。

Table 2-5　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)

PT	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250 mg N=56 n (%)	LMF237 50/500 mg N=59 n (%)	Placebo (Vilda) N=56 n (%)
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)
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

LMF237 群での発現率が高い順に表示
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現している場合，1 名としてカウント

3）国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料）

PT 別有害事象発現率（Vilda + Met で発現率 2%以上）をTable 2-6に示す。

発現率が最も高かった有害事象は鼻咽頭炎（29.3%）であり，次いで咽頭炎（17.2%），便秘（15.5%）であった。

Table 2-6　PT 別有害事象発現率（Vilda + Met で発現率 2%以上）（LAF1308 試験，SAF）

PT	Vilda + Met N=58 n (%)
合計	55 (94.8)
Nasopharyngitis / 鼻咽頭炎	17 (29.3)
Pharyngitis / 咽頭炎	10 (17.2)
Constipation / 便秘	9 (15.5)
Diarrhoea / 下痢	5 (8.6)
Gastritis / 胃炎	5 (8.6)
Bronchitis / 気管支炎	5 (8.6)
Conjunctivitis allergic / アレルギー性結膜炎	4 (6.9)
C-reactive protein increased / C-反応性蛋白増加	4 (6.9)
Hunger / 空腹	3 (5.2)
Upper respiratory tract infection / 上気道感染	3 (5.2)

PT	Vilda + Met N=58 n (%)
Contusion / 挫傷	3 (5.2)
Blood amylase increased / 血中アミラーゼ増加	3 (5.2)
Arthralgia / 関節痛	3 (5.2)
Back pain / 背部痛	3 (5.2)
Osteoarthritis / 変形性関節症	3 (5.2)
Headache / 頭痛	3 (5.2)
Cataract / 白内障	2 (3.4)
Abdominal pain upper / 上腹部痛	2 (3.4)
Gastrooesophageal reflux disease / 胃食道逆流性疾患	2 (3.4)
Nausea / 悪心	2 (3.4)
Periodontal disease / 歯周病	2 (3.4)
Asthenia / 無力症	2 (3.4)
Cystitis / 膀胱炎	2 (3.4)
Folliculitis / 毛包炎	2 (3.4)
Gastroenteritis / 胃腸炎	2 (3.4)
Arthropod bite / 節足動物咬傷	2 (3.4)
Alanine aminotransferase increased / アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.4)
Aspartate aminotransferase increased / アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.4)
Blood creatine phosphokinase MB increased / 血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加	2 (3.4)
Blood creatine phosphokinase increased / 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.4)
Lumbar spinal stenosis / 腰部脊柱管狭窄症	2 (3.4)
Tenosynovitis / 腱鞘炎	2 (3.4)
Dizziness / 浮動性めまい	2 (3.4)
Renal cyst / 腎嚢胞	2 (3.4)
Cold sweat / 冷汗	2 (3.4)
Eczema / 湿疹	2 (3.4)
Hyperhidrosis / 多汗症	2 (3.4)
Pruritus / そう痒症	2 (3.4)
Hypertension / 高血圧	2 (3.4)

Source：5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.3.1-1.1
発現率が高い順に表示
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現している場合，1 名としてカウント

4）外国比較対照試験（併合，参考資料）

いずれかの群で発現率 2%以上の PT 別有害事象発現率をTable 7-6に示す。

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の PT 別有害事象は，Vilda + Met 群では鼻咽頭炎（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，いずれの事象も発現率は実薬対照群と同程度であった。Vilda + Met 群で実薬対照群と比較して発現率が 5%以上高かった有害事象はなかった。

2.1.1.2　治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

1）国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

PT 別副作用発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）をTable 2-7に示す。

メトホルミンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者での副作用の発現率は，Vilda + Met 群で 16.2%（11/68 名），Placebo（Met 単独）群で 10.0%（7/70 名）であり Vilda + Met 群で高かった。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%）であり，Placebo（Met 単独）群（0%）と比較し高かった。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。

Table 2-7　PT 別副作用発現率（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	11(16.2)	7(10.0)
アミラーゼ増加	3(4.4)	0(0.0)
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)

Source：5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.3.1-1.2
Vilda + Met 群での発現率が高い順に表示

2）国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

PT 別副作用発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）をTable 2-8に示す。

ビルダグリプチンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者での副作用の発現率は，LMF237 群で 17.4%（20/115 名），Placebo（Vilda 単独）群で 21.4%（12/56 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった。LMF237 群で発現率が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 群でのメトホルミン用量別の副作用の発現率は，LMF237 50/250 mg 群で 17.9%（10/56 名），LMF237 50/500 mg 群で 16.9%（10/59 名）であり，用量別で大きな違いはなかった。便秘の発現率は LMF237 50/250 mg（0.0%）に比べて LMF237 50/500 mg（5.1%）で高かったが，その他の事象は用量別で大きな違いはなかった。

Table 2-8　PT 別副作用発現率（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	20(17.4)	10(17.9)	10(16.9)	12(21.4)
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)	1(1.8)
悪心	3(2.6)	1(1.8)	2(3.4)	1(1.8)
血中乳酸増加	2(1.7)	1(1.8)	1(1.7)	2(3.6)
空腹	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	2(3.6)
リパーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.6)
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 14.3.1-1.2
LMF237 群での発現率が高い順に表示

3）国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料）

PT 別副作用発現率（Vilda + Met で発現率 2%以上）をTable 2-9に示す。

副作用の発現率は，29.3%（17/58 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%）であった。

Table 2-9　PT 別副作用発現率（Vilda + Met で発現率 2%以上）（LAF1308 試験，SAF）

PT	Vilda + Met N=58 n (%)
合計	17 (29.3)
Constipation / 便秘	3 (5.2)
Blood amylase increased / 血中アミラーゼ増加	3 (5.2)
Hyperhidrosis / 多汗症	2 (3.4)
C-reactive protein increased / C-反応性蛋白増加	2 (3.4)
Diarrhoea / 下痢	2 (3.4)

Source：5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.3.1-1.2
発現率が高い順に表示

4）外国比較対照試験（併合，参考資料）

PT 別の副作用発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）をTable 7-7に示す。

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の投与群別の副作用発現率は，Vilda + Met 群で 18.0%（425/2363 名），実薬対照群で 31.6%（735/2325 名）であり，Vilda + Met 群で低かった。Vilda + Met 群で発現率が最も高かった副作用は浮動性めまい

（2.4%）であったが，実薬対照群（6.5%）と比べて発現率は低かった。その他の副作用の発現率も実薬対照群と比べて Vilda + Met 群で低かった。

2.1.1.3 有害事象の重症度

1）国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

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（5.3.5-1-1-1301 試験-Table 14.3.1-1.3）。

2）国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

ビルダグリプチンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者での高度の有害事象の発現率は，LMF237 群で 0.9%（1/115 名，痙攣及び失神），Placebo（Vilda 単独）群で 1.8%（1/56 名，胃癌）であった（5.3.5-1-2-1303 試験-Table 14.3.1-1.3）。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。

3）国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料）

高度の有害事象の発現率は，1.7%（1/58 名，卵巣嚢胞）であった（5.3.5-2-1-LAF1308 試験-Table 14.3.1-1.3）。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。

2.1.1.4 用量，投与期間，又はその他の因子との関係

2.1.1.4.1 用量別の検討

評価資料とした 1301 試験，1303 試験，及び LAF1308 試験のビルダグリプチンの用量は，単独療法，又は他の経口血糖降下薬と併用する場合の承認用量である 50 mg 1 日 2 回を用いたため，ビルダグリプチンの用量別の有害事象は検討していない。

本項では，メトホルミンの用量と有害事象の関係を，1301 試験及び 1303 試験のデータに基づき評価した。

1）国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

メトホルミンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者での基礎療法のメトホルミン用量別（250 mg bid，500 mg bid）の有害事象発現率をTable 2-10に示す。

Vilda + Met 群のメトホルミン用量別の有害事象の発現率はメトホルミン 250 mg bid で 50.0%（17/34 名），メトホルミン 500 mg bid で 38.2%（13/34 名）であり，メトホルミン 250 mg bid で発現率が高かった。Placebo（Met 単独）群では，メトホルミン用量別の有害事象の発現率は同程度であった［メトホルミン 250 mg bid 42.9%（15/35 名），500 mg bid 40.0%（14/35 名）］。

Vilda + Met 群の PT 別の有害事象では，齲歯，びらん性胃炎，リパーゼ増加及び感覚鈍麻の発現率がメトホルミン 500 mg bid（各 0.0%）に比べ 250 mg bid（各 5.9%）で高かったが，その他の事象の発現率はメトホルミン用量別で大きな違いは認められなかった。基礎療法のメトホルミンの用量によって有害事象発現率に大きな違いは認められなかった。

Table 2-10　基礎療法のメトホルミン用量別の有害事象発現率（いずれかの群で 2 名以上に発現）（1301 試験，SAF）

	Metformin 250 mg bid				Metformin 500 mg bid			
	Vilda + Met		Placebo + Met		Vilda + Met		Placebo + Met	
	N=34		N=35		N=34		N=35	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	17	(50.0)	15	(42.9)	13	(38.2)	14	(40.0)
貧血	0	(0.0)	2	(5.7)	0	(0.0)	1	(2.9)
齲歯	2	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	0	(0.0)	2	(5.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
びらん性胃炎	2	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)
鼻咽頭炎	2	(5.9)	4	(11.4)	3	(8.8)	0	(0.0)
アミラーゼ増加	2	(5.9)	1	(2.9)	2	(5.9)	0	(0.0)
リパーゼ増加	2	(5.9)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
感覚鈍麻	2	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source：5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.3.1-1.18

2）国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

ビルダグリプチンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者でのメトホルミン用量別（LMF 50/250 mg bid，LMF 50/500 mg bid）の有害事象発現率（LMF237 群，LMF 50/250 mg 群，LMF 50/500 mg 群，Placebo（Vilda 単独）群のいずれかで発現率 2%以上）をTable 2-5に示した。

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%（25/56 名），LMF237 50/500 mg 群で 42.4%（25/59 名）であり，両群で大きな違いは認められなかった。

PT 別の有害事象では，悪心［LMF237 50/250 mg 群 1.8%（1 名），LMF237 50/500 mg 群 8.5%（5 名），以下同順］，無力症［0.0%（0 名），5.1%（3 名）］，便秘［0.0%（0 名），5.1%（3 名）］，浮動性めまい［0.0%（0 名），5.1%（3 名）］，振戦［0.0%（0 名），5.1%（3 名）］の発現率が LMF237 50/250 mg 群に比べ LMF237 50/500 mg 群で 5%以上高かったが，その他の事象の発現率は用量別で大きな違いは認められなかった。

2.1.1.4.2 投与期間別の検討

1）国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

有害事象の発現日に基づき，初回発現時期別（4 週未満，4 週以降）の有害事象発現例数を集計した（5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.3.1-1.20）。

メトホルミン単独投与で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者での発現時期別の有害事象発現例数は，Vilda + Met 群では 4 週未満（13 例）に比べて，4 週以降（17 例）に多かった。Placebo（Met 単独）群でも 4 週未満（11 例）に比べて，4 週以降（18 例）に多く同様の傾向がみられた。4 週未満に発現した有害事象はいずれも 2 例以下の発現であり，投与初期に多く発現する特定の有害事象はなかった。4 週未満と比べて 4 週以降で発現例数が 3 例以上増加した有害事象は，Vilda + Met 群でアミラーゼ増加，鼻咽頭炎，Placebo（Met 単独）群で貧血であった。Placebo（Met 単独）群と比較して，Vilda + Met 群で発現例数が最も多かった有害事象はアミラーゼ増加［Vilda + Met 群（4 週未満 0 例，4 週以降 4 例），Placebo（Met 単独）群（発現なし）］であった。

2）国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

有害事象の発現日に基づき，初回発現時期別（2 週未満，2 週以降 6 週未満，6 週以降）の有害事象発現例数を集計した（5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.3.1-1.19）。

ビルダグリプチン単独投与で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者での発現時期別の有害事象発現例数は，LMF237 群（N=115）では 2 週未満で 7 例，2 週以降 6 週未満で 24 例，6 週以降で 19 例であり，2 週以降 6 週未満で多かった。Placebo（Vilda 単独）群（N=56）では 2 週未満で 7 例，2 週以降 6 週未満で 11 例，6 週以降で 20 例であり，6 週以降で多かった。

メトホルミン用量別（50/250 mg 又は 50/500 mg）での発現時期別有害事象発現例数は，LMF237 50/250 mg 群（N=56）では 2 週未満で 3 例，2 週以降 6 週未満で 16 例，6 週以降で 6 例と 2 週以降 6 週未満で多く，LMF237 50/500 mg 群（N=59）では 2 週未満で 4 例，2 週以降 6 週未満で 8 例，6 週以降で 13 例と 6 週以降に多かった。Placebo（Vilda 単独）群と比較して LMF237 群で特定の時期に特定の有害事象が多く発現する傾向は認められなかった。

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例数が増加した事象は認められなかった。

3）国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料）

有害事象の発現日に基づき，初回発現時期別（12 週未満，12～24 週未満，24～52 週未満，52 週以降）の有害事象発現例数を集計した（5.3.5.2-1-LAF1308 試験-CSR amendment 1-Table 14.3.1-1.19）。

投与期間の延長に伴って特異的に発現例数が増加した有害事象はなかった。24 週までには発現せず 24 週以降の各区分で 3 例以上発現した有害事象は，変形性関節症（24～52 週未満に 3 例）であった。また，12 週までには発現せず 12～24 週未満に 3 例以上発現した有害事象はなかった。

2.1.2 死亡

1）国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

死亡の報告はなかった。

2）国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

死亡の報告はなかった。

3）国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料）

死亡の報告はなかった。

4）外国比較対照試験（併合，参考資料）

外国併合データでの死亡例の一覧をTable 7-8に示す。

LAF2308 試験期間中，13 名（Vilda + Met 群で 7 名，実薬対照群で 6 名，以下同順）が死亡した。いずれかの治療群で 2 名以上に認められた死因は心筋梗塞（3 名，1 名），自殺既遂（0 名，2 名）であった。その他の死因はいずれも 1 名ずつに認められた。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。なお，治験薬投与前に肺腺癌と診断され試験を中止した Vilda＋Met 群の 1 名（0211/000016）は，試験中止後に死亡が報告された。さらに，Vilda + Met 群の 3 名（0209/00011，0345/00003，0678/00012）は，治験薬投与中止後 1 ヵ月以内に死亡（脳血管発作 2 名，心不全 1 名）が報告された。試験中止又は治験薬投与中止後に死亡した 4 名は，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（5.3.5.2-1-LAF2308 試験-Section 14.3.3）。

LAF2338 試験では 2 名に死亡が報告された。Vilda + Met 群の 1 名は，多発性外傷により死亡した。治験薬との関連は否定された。Gliclazide + Met 群の 1 名は心突然死により死亡した。本事象と治験薬との関連は否定されなかった。

LAF2354 試験で死亡の報告はなかった。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

1）国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

重篤な有害事象の一覧をTable 2-11に示す。

メトホルミンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者での重篤な有害事象は Placebo（Met 単独）群の 1 名に 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。Vilda＋Met 群での発現はなかった。

Table 2-11　　重篤な有害事象の一覧（1301 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現時期 a)（日）	持続期間（日）	重症度	関連 b)	処置 c)
Placebo + Met	0017/00011	64/M/A	急性心筋梗塞	63	—	中等度	0	1,2,3,4,5

Source：5.3.5.1-1-1301 試験-Listing 14.3.2-1.2

性別：M = 男性，人種：A = アジア人

a) 投与開始日を Day 1 とした。
b) 0 = 関連を否定できる，1 = 関連を否定できない
c) 0 = 処置なし，1 = 治験薬の減量又は休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療あり，4 = 薬物以外の治療あり，5 = 入院又は入院期間の延長
—：最終評価時点で継続中

2）国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

重篤な有害事象の一覧をTable 2-12に示す。

ビルダグリプチンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者での重篤な有害事象は 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。SAE 発現時を含め試験期間中に低血糖症の発現は認められなかった。頭部 CT，頭部 MRI，髄液検査，心エコー，心電図，胸部 X 線などの検査で精査したが，これらの事象発現の原因は特定されず，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。

Table 2-12　　重篤な有害事象の一覧（1303 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現時期 a)（日）	持続期間（日）	重症度	関連 b)	処置 c)
LMF237 50/500 mg	0024/00002	61/M/A	痙攣	97	— d)	高度	1	2,5
			失神	97	— d)	高度	1	2,5
Placebo (Vilda)	0016/00006	61/M/A	喉頭蓋炎	63	17	中等度	0	3,5
	0019/00007	73/F/A	胃癌	56	—	高度	0	2,3,4,5

Source：5.3.5.1-2-1303 試験-Listing 14.3.2-1.2
性別：M = 男性，F = 女性，人種：A = アジア人
a) 投与開始日を Day 1 とした。
b) 0 = 関連を否定できる，1 = 関連を否定できない
c) 0 = 処置なし，1 = 治験薬の減量又は休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療あり，4 = 薬物以外の治療あり，5 = 入院又は入院期間の延長
d) 治験薬最終投与から 4 日後に回復した。
—：最終評価時点で継続中

3）国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料）

重篤な有害事象の一覧をTable 2-13に示す。

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。特定の事象の発現が特定の時期に頻発することはなく，長期投与により重篤な有害事象の発現頻度が増加することもなかった。

なお，治験薬投与中止後に報告された重篤な有害事象は，食道癌（1 名）であり，投与中止後に摘出手術が施行された。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 日目に病理組織診断の結果から食道癌と確定診断された。本事象と治験薬の関連は否定されなかった。

Table 2-13　　重篤な有害事象の一覧（LAF1308 試験，SAF）

被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現時期 a)（日）	持続期間（日）	発現時の用量 b) (mg)	重症度	関連 c)	処置 d)
JPN/0806/00006	72/M/Jp	甲状腺癌	285	—	100	軽度	1	2
JPN/0812/00001	59/F/Jp	卵巣嚢胞	256	66	100	高度	0	3,4,5
JPN/0814/00002	77/M/Jp	正常圧水頭症	124	85	100	軽度	0	5
		腰部脊柱管狭窄症	243	—	100	中等度	0	3,4,5
		脊椎すべり症	243	—	100	中等度	0	4,5
JPN/0815/00006	73/M/Jp	白内障	209	88	100	中等度	0	3,4,5

Source：5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Listing 14.3.2-1.4

a) 投与開始日を Day 1 とした。
b) AE 発現時のビルダグリプチンの 1 日用量
c) 0 = 関連を否定できる，1 = 関連を否定できない
d) 0 = 処置なし，1 = 治験薬の減量又は休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療あり，4 = 薬物以外の治療あり，5 = 入院又は入院期間の延長
—：最終評価時点で継続中

4）外国比較対照試験（併合，参考資料）

外国併合データでの，重篤な有害事象発現率をTable 7-9に示す。

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の重篤な有害事象発現率は 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。

2.1.4　その他の重要な有害事象

2.1.4.1　投与中止に至った有害事象

1）国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

投与中止に至った有害事象の一覧をTable 2-14に示す。

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）認められた。

Vilda ＋ Met 群の 1 名（0001/00005）は投与 1 日目に便秘（報告名：便秘の悪化）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。

Table 2-14　投与中止に至った有害事象の一覧（1301 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現時期 a)（日）	持続期間（日）	重症度	関連 b)	処置 c)
Vilda＋Met	0001/00005	68/M/A	便秘	1	—	中等度	1	2,3
Placebo＋Met	0011/00005	69/M/A	弾発指	70	—	中等度	0	2,3,4
	0017/00011	64/M/A	急性心筋梗塞	63	—	中等度	0	1,2,3,4,5

Source：5.3.5.1-1-1301 試験-Listing 14.3.2-1.3
性別：M＝男性，人種：A＝アジア人
a) 投与開始日を Day 1 とした。
b) 0＝関連を否定できる，1＝関連を否定できない
c) 0＝処置なし，1＝治験薬の減量又は休薬，2＝治験薬の投与中止，3＝薬物治療あり，4＝薬物以外の治療あり，5＝入院又は入院期間の延長
—：最終評価時点で継続中

2）国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

投与中止に至った有害事象の一覧をTable 2-15に示す。

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。治験薬との関連が否定されなかった中止に至った有害事象のうち，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。

Table 2-15　投与中止に至った有害事象の一覧（1303 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現時期 a)（日）	持続期間（日）	重症度	関連 b)	処置 c)
LMF237 50/250 mg	0001/00004	54/M/A	2 型糖尿病	29	—	中等度	0	2,3
LMF237 50/500 mg	0012/00013	45/F/A	便秘	3	21	中等度	1	2

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現時期 a)（日）	持続期間（日）	重症度	関連 b)	処置 c)
			悪心	6	18	中等度	1	2
	0014/00004	68/M/A	無力症	2	13	軽度	1	2
			悪心	2	13	軽度	1	2
	0024/00002	61/M/A	痙攣	97	—d)	高度	1	2,5
			失神	97	—d)	高度	1	2,5
Placebo (Vilda)	0017/00003	64/M/A	傾眠	1	—	軽度	0	2
			倦怠感	1	—	軽度	0	2
	0019/00007	73/F/A	胃癌	56	—	高度	0	2,3,4,5

Source：5.3.5.1-2-1303 試験-Listing 14.3.2-1.3
性別：M = 男性，F = 女性，人種：A = アジア人
a) 投与開始日を Day 1 とした。
b) 0 = 関連を否定できる，1 = 関連を否定できない
c) 0 = 処置なし，1 = 治験薬の減量又は休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療あり，4 = 薬物以外の治療あり，5 = 入院又は入院期間の延長
d) 治験薬最終投与から 4 日後に回復した。
— : 最終評価時点で継続中

3）国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料）

投与中止に至った有害事象の一覧をTable 2-16に示す。

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。

Table 2-16　投与中止に至った有害事象の一覧（LAF1308 試験，SAF）

被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現時期 a)（日）	持続期間（日）	重症度	関連 b)	処置 c)
JPN/0806/00006	72/M/Jp	甲状腺癌	285	−	Mild	Susp	2
JPN/0808/00011	57/F/Jp	白内障	189	−	Mod	Not susp	2
JPN/0808/00012	63/M/Jp	食道癌	142	−	Mod	Susp	2

Source：5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Listing 14.3.2-1.5
a) 投与開始日を Day 1 とした。
b) 0 = 関連を否定できる，1 = 関連を否定できない
c) 0 = 処置なし，1 = 治験薬の減量又は休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療あり，4 = 薬物以外の治療あり，5 = 入院又は入院期間の延長
— : 最終評価時点で継続中

4）外国比較対照試験（併合，参考資料）

投与中止に至った有害事象発現率をTable 7-10に示す。

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の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 群で最も発現率の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（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。

2.1.4.2　治験薬の休薬又は減量を要した有害事象

1）国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

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。本事象と治験薬との関連は否定された。本被験者は試験を中止した（5.3.5.1-1-1301 試験-Listing 14.3.2-1.4）。

2）国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

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。本事象と治験薬との関連は否定された。本被験者は試験を完了した（5.3.5.1-2-1303 試験-Listing 14.3.2-1.4）。

3）国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料）

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（5.3.5.2.1-LAF1308 試験-Table 14.3.1-1.7）。

2.1.4.3　低血糖症状

1）国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

メトホルミンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者での低血糖症状はいずれの投与群でも認められなかった（5.3.5.1.1-1301 試験-Table 14.3.1-2.1，Table 14.3.1-2.2）。

2）国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

ビルダグリプチンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者での低血糖症状はいずれの投与群でも認められなかった（5.3.5.2-1-1303 試験-Table 14.3.1-2.1，Table 14.3.1-2.2）。

3）国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料）

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回復した（5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.3.1-2.1，Table 14.3.1-2.2，Listing 14.3.2-2.1）。

4）外国比較対照試験（併合，参考資料）

低血糖症状の発現率をTable 7-11に示す。

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，実薬対照群で高かった。また，グレード 2 の低血糖症状を発現し

た被験者の割合は Vilda + Met 群で 0.0%（1/2363 名），実薬対照群で 0.3%（8/2325 名）であり，実薬対照群で高かった。

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

1）国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

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 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・脳血管関連系の「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（5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.3.1-1.9, Listing 14.3.2-1.6）。

2）国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

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 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（5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.3.1-1.9，Listing 14.3.2-1.6）。

3）国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料）

判定対象となる事象は発現しなかった。

2.1.5 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 2-17に示した。

Table 2-17 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 n (%)	Placebo + Met N=70 n (%)	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250 mg N=56 n (%)	LMF237 50/500 mg N=59 n (%)	Placebo (Vilda) N=56 n (%)	Vilda + Met N = 58 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

本項では，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，試験別に，有害事象，臨床検査データを包括的に評価した。

2.1.5.1 急性膵炎関連有害事象

1）国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

メトホルミンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者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，Vilda + Met 群で 5.9%（4/68 名），Placebo（Met 単独）群で 1.4%（1/70 名）であり，Vilda + Met 群でわずかに高かった。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（5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.3.1-1.13，Listing 14.3.2-1.10）。

Vilda + Met 群の急性膵炎関連事象の詳細を以下に示す。

- **被験者番号 A1301/0001/00011：**投与 56 日目にアミラーゼ増加（膵アミラーゼ上昇，以下括弧内は reported term）及びリパーゼ増加（リパーゼ上昇）が認められた。ベースライン時の総アミラーゼ値は 109 U/L（基準範囲 33～120 U/L），膵アミラーゼ値は 42 U/L（基準範囲 19～53 U/L），リパーゼ値は 16 U/L（基準範囲 5～35 U/L）であった。投与 56 日目，総アミラーゼ値は 157 U/L（1.3 × ULN），膵アミラーゼ値は 92 U/L（1.7 × ULN），リパーゼ値は 64 U/L（1.8 × ULN）と上昇した。いずれも処置は要さなかった。投与 62 日目，いずれも正常に復した。本被験者は治験薬の投与を継続し，試験を完了した。いずれの事象も治験薬との関連は否定された。
- **被験者番号 A1301/0003/00015：**最終投与日の翌日，投与 92 日目（最終来院日）にアミラーゼ増加（総アミラーゼ上昇及び膵アミラーゼ上昇）が認められた。ベースライン時の総アミラーゼ値は 80 U/L，膵アミラーゼ値は 39 U/L であった。投与 92 日目，総アミラーゼ値は 122 U/L（1.0 × ULN），膵アミラーゼ値は 83 U/L（1.6 × ULN）に上昇した。処置を要さず，本被験者は試験を完了した。投与 129 日目，総アミラーゼ値及び膵アミラーゼ値は正常に復した。いずれの事象も治験薬との関連は否定されなかった。
- **被験者番号 A1301/0004/00001**：投与 29 日目にアミラーゼ増加（膵アミラーゼ上昇）が認められた。ベースライン時の総アミラーゼ値は 98 U/L，膵アミラーゼ値は 50 U/L であった。投与 57 日目，総アミラーゼ値は 149 U/L（1.2 × ULN），膵アミラーゼ値は 101 U/L（1.9 × ULN）であった。処置を要さず，本被験者は治験薬の投与を継続し，試験を完了した。最終投与は投与 78 日目であった。投与 79 日目（最終来院日），総アミラーゼ値は 144 U/L（1.2 × ULN），膵アミラーゼ値は 100 U/L（1.9 × ULN）であった。本事象は治験薬との関連を否定されなかった。

- **被験者番号 A1301/0005/00006：**最終投与日の翌日，投与 78 日目（最終来院日）にアミラーゼ増加（総アミラーゼ及び膵アミラーゼ上昇）及びリパーゼ増加（リパーゼ上昇）が認められた。ベースライン時の総アミラーゼ値は 51 U/L，膵アミラーゼ値は 24 U/L，リパーゼ値は 6 U/L であった。投与 78 日目，総アミラーゼ値は 182 U/L（1.5 × ULN），膵アミラーゼ値は 131 U/L（2.5 × ULN），リパーゼ値は 91 U/L（2.6 × ULN）に上昇した。処置を要さず，本被験者は試験を完了した。投与 92 日目，総アミラーゼ値，膵アミラーゼ値及びリパーゼ値は正常に復した。いずれの事象も治験薬との関連は否定されなかった。

2）国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

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。Placebo（Vilda 単独）群で認められた急性膵炎関連有害事象はいずれ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（5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.3.1-13，Listing 14.3.2-1.5）。

3）国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料）

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，被験者は試験を完了した。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（5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.3.1-1.13，Listing 14.3.2-1.12）。

2.1.5.2 肝障害関連有害事象

1）国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

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（5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.3.1-1.13，Listing 14.3.2-1.5）。

2）国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

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（5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.3.1-13，Listing 14.3.2-1.5）。

3）国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料）

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なかった（5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.3.1-1.13，Listing 14.3.2-1.12）。

2.1.5.3 乳酸アシドーシス関連有害事象

1）国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

当該事象の発現は認められなかった（5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.3.1-1.13）。

2）国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

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，無症候性であり，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（5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.3.1-1.13）。

LMF237 群の乳酸アシドーシス関連有害事象の詳細を以下に示す。

- **被験者番号 A1303/0012/00012（LMF237 50/250 mg 群）：**ベースライン時の乳酸は 8.2 mg/dL（基準範囲 3.7～16.3 mg/dL）であった。投与 99 日目（最終来院時），乳酸は 21.5 mg/dL に上昇し，血中乳酸増加として報告された。処置を要さず，本被験者は試験を完了した。本事象と治験薬との関連は否定されなかった。
- **被験者番号 A1303/0005/00006（LMF237 50/500 mg 群）：**ベースライン時の乳酸は 14.8 mg/dL であった。投与 92 日目（最終来院時），乳酸は 19.8 mg/dL に上昇し，血中乳酸増加として報告された。処置を要さず，本被験者は試験を完了した。本事象と治験薬との関連は否定されなかった。

3）国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料）

当該事象の発現は認められなかった（5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.3.1-1.13）。

2.1.5.4 筋関連有害事象

1）国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

メトホルミンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者での筋関連有害事象は，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（5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.3.1-1.13）。

2）国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

ビルダグリプチンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者での筋関連有害事象は，LMF237 群の 1 名に軽度の横紋筋融解症が認められた。Placebo（Vilda 単独）群での発現はなかった（5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.3.1-1.13）。

本被験者のベースライン時の CK は 188 U/L（基準範囲 40-150 U/L），CK-MB は 8.0 µg/L（基準範囲 0～5.2 µg/L）であり，いずれも基準範囲よりわずかに高かった。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，本事象は消失したと判断された。本被験者は試験を完了した。本事象と治験薬との関連は否定されなかった。

アメリカ心臓協会などでは横紋筋融解症を「基準値上限の 10 倍超の CK 上昇，及び血清クレアチニン上昇を伴う筋症状」と定義している[Pasternak et al. 2002]。本被験者の CK 及び CK-MB の上昇はいずれも基準値上限の 4 倍未満であり，血清クレアチニン値も正常範囲内であったことから，本事象は臨床的に問題となる事象ではないと考えられた。

3）国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料）

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（5.3.5.1-2-LAF1308 試験-Table 14.3.1-1.13）。

2.2 個別有害事象の文章による説明

評価試験である 1301 試験，1303 試験及び LAF1308 試験で報告されたすべての重篤な有害事象の叙述は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。その他の試験の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の叙述は各試験の総括報告書に示した。

3 臨床検査値の評価

本項では評価試験の SAF で評価した臨床検査値の結果を提示した。臨床的に重要な臨床検査値の異常の判定基準はTable 1-7に，肝酵素（ALT，AST，総ビリルビン，ALP）及び CPK の持続的な上昇の判定基準はTable 1-8に示した。

3.1 血液学的検査

1）国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

血液学的検査の各項目で，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，臨床的に重要な臨床検査値の異常の基準に該当した被験者は Placebo（Met 単独）群のみで認められ，その内訳はヘマトクリット減少及びヘモグロビン減少が各 1 名（各 1.4%）であった（5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.3-2.1，Table 14.3-2.5）。

2）国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

血液学的検査の各項目で，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，臨床的に重要な臨床検査値の異常の基準に該当した被験者は LMF237 群 2 名（1.7%），Placebo（Vilda 単独）群 1 名（1.8%）で認められた。その内訳は，LMF237 群ではヘマトクリット減少 2 名（1.7%），ヘモグロビン減少 1 名（0.9%），Placebo（Vilda 単独）群ではヘマトクリット減少 1 名（1.8%）であった（5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.3-2.1，Table 14.3-2.5）。

3）国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料）

血液学的検査の各項目で，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，臨床的に重要な臨床検査値の異常の基準に該当した項目は，ヘマトクリット減少（6.9%），好酸球上昇（1.7%）であった（5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.3-2.1，Table 14.3-2.7）。

3.2 血液生化学的検査

1）国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

血液生化学的検査の各項目で，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なかった。また，臨床的に重要な血液生化学的検査値の異常は認められなかった（5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.3-2.2，Table 14.3-2.6）。

2）国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

血液生化学的検査の各項目で，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なかった。また，臨床的に重要な血液生化学的検査値の異常は認められなかった（5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.3-2.2，Table 14.3-2.6）。

3）国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料）

ベースラインから最終評価時までに，アミラーゼ（平均値，以下同様）は 63.8 U/L から 69.6 U/L へ上昇，リパーゼは 13.7 U/L から 20.4 U/L へ上昇，膵アミラーゼは 30.724 U/L から 36.534 U/L へ上昇した。アミラーゼの平均変化量の中央値（範囲）は 1.0（−22～130） U/L であり，ほとんどの被験者で基準範囲内での推移であった。

臨床的に重要な血液生化学的検査値の異常の基準に該当した被験者は BUN 上昇（3.4%），カリウム減少（1.7%）であった（5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.3-2.2，Table 14.3-2.8）。

3.3 肝酵素及び CPK に関する臨床検査項目

1）国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

Vilda + Met 群では，持続的な肝酵素上昇又は CPK 上昇に該当した被験者は認められなかった。Placebo（Met 単独）群では，「ALT が基準値上限の 3 倍以上の高値」に該当した被験者が 1 名（1.4%）であった（5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.3-2.7b）。

2）国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

LMF237 群では，持続的な肝酵素上昇又は CPK 上昇に該当した被験者は認められなかった。Placebo（Vilda 単独）群では，「ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上の高値」に該当した被験者が 1 名（1.8%）であった（5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.3-2.7b）。

3）国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料）

持続的な肝酵素上昇及び CPK 上昇に該当した被験者は認められなかった（5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.3-2.10）。

3.4 その他の検査

1）国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

尿検査項目では，ベースラインから最終評価時までの平均変化量も小さく，臨床的に問題となる変動はなかった（5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.3-2.8，Table 14.3-2.9）。

2）国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

尿検査項目では，ベースラインから最終評価時までの平均変化量も小さく，臨床的に問題となる変動はなかった（5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.3-2.8，Table 14.3-2.9）。

3）国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料）

尿検査項目で，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（5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.3-2.14，Table 14.3-2.15）。

4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

4.1 バイタルサイン及び体重

本項では，評価資料とした国内 3 試験でのバイタルサイン（脈拍数，収縮期血圧，及び拡張期血圧）及び体重を評価した。バイタルサイン及び体重の臨床的に重要な異常の定義はTable 1-9に示した。

1）国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

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 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。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（5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.3-3.1，Table 14.3-3.2，Table 14.3-3.3）。

2）国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

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 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。バイタルサイン及び体重の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（5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.3-3.1，Table 14.3-3.2，Table 14.3-3.3，Table 14.3-3.4，Listing 14.3-1.1）。

3）国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料）

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。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（5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.2-6.6，Table 14.3-3.1，Table 14.3-3.2，Listing 16.2.9-1.3）。

4.2 心電図

1）国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

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 Vilda + Met 群で 1 名であった。治験薬最終投与の翌日に上室性期外収縮が認められ，軽度の有害事象として報告された。本事象と治験薬との関連は否定されなかった。

ベースライン時及び最終評価時ともに「臨床的に重要な異常」と判定された被験者は Vilda + Met 群で 2 名，Placebo（Met 単独）群で 2 名であった（5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.3-4.1，Listing 14.3-4.3，Listing 16.2.7-1.1）。

2）国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

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 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）であった。これら 4 名のうち 2 名［LMF237 50/250 mg 群，Placebo（Vilda 単独）群で各 1 名］で，心電図 T 波振幅減少が有害事象として報告されたが，いずれも無症候性で軽度であった。治験薬との関連は否定されなかった。

ベースライン時及び最終評価時ともに「臨床的に重要な異常」と判定された被験者は LMF237 群で 1 名であった（5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.3-4.1，Listing 14.3-4.3，Listing 16.2.7-1.1）。

3）国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料）

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認められなかった。また，ベースライン及び最終評価時のいずれも「臨床的に重要な異常」と判定された被験者も認められなかった（5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.3-4.1）。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

国内 3 試験を対象に，年齢区分別，性別，ベースライン GFR 区分別での有害事象の発現例数・発現率を集計した。

1301 試験，1303 試験及び LAF1308 試験の部分集団別の有害事象の要約をTable 5-1～Table 5-3に示す。

Table 5-1 年齢区分別，性別，ベースライン GFR 区分別の有害事象（1301 試験，SAF）

		Vilda + Met		Placebo + Met	
Subgroup		N	n (%)	N	n (%)
Age	< 65 years	47	19 (40.4)	54	21 (38.9)
	≥ 65 years	21	11 (52.4)	16	8 (50.0)
Sex	Male	44	19 (43.2)	48	20 (41.7)
	Female	24	11 (45.8)	22	9 (40.9)
Baseline GFR	> 80 (mL/min) per (1.73 m^2)	65	28 (43.1)	64	25 (39.1)
	≥ 50 - ≤ 80 (mL/min) per (1.73 m^2)	3	2 (66.7)	6	4 (66.7)

Source：5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.3.1-1.15，Table 14.3.1-1.16，Table 14.3.1-1.17

Table 5-2 年齢区分別，性別，ベースライン GFR 区分別の有害事象（1303 試験，SAF）

		LMF237		LMF237 50/250 mg		LMF237 50/500 mg		Placebo (Vilda)	
Subgroup		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Age	< 65 years	80	32 (40.0)	41	18 (43.9)	39	14 (35.9)	45	30 (66.7)
	≥ 65 years	35	18 (51.4)	15	7 (46.7)	20	11 (55.0)	11	8 (72.7)
Sex	Male	82	32 (39.0)	41	16 (39.0)	41	16 (39.0)	40	26 (65.0)
	Female	33	18 (54.5)	15	9 (60.0)	18	9 (50.0)	16	12 (75.0)
Baseline GFR	> 80 (mL/min) per (1.73 m^2)	106	47 (44.3)	50	23 (46.0)	56	24 (42.9)	53	36 (67.9)
	≥ 50 - ≤ 80 (mL/min) per (1.73 m^2)	9	3 (33.3)	6	2 (33.3)	3	1 (33.3)	3	2 (66.7)

Source：5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.3.1-1.15，Table 14.3.1-1.16，Table 14.3.1-1.17

Table 5-3 年齢区分別，性別，ベースライン GFR 区分別の有害事象（LAF1308 試験，SAF）

		Vilda + Met	
Subgroup		N	n (%)
Age	< 65 years	38	35 (92.1)
	≥ 65 years	20	20 (100.0)
Sex	Male	35	32 (91.4)
	Female	23	23 (100.0)
Baseline GFR	> 80 (mL/min) per (1.73 m^2)	52	50 (96.2)
	≥ 50 - ≤ 80 (mL/min) per (1.73 m^2)	6	5 (83.3)

Source：5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.3.1-1.15，Table 14.3.1-1.16，Table 14.3.1-1.17

5.1.1 年齢区分別

1）国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

Vilda + Met 群の年齢区分別の有害事象の発現率は，65 歳未満（40.4%，19/47 名）に比べ 65 歳以上（52.4%，11/21 名）で高かった。Placebo（Met 単独）群でも同様の傾向が認められた。Vilda + Met 群の 65 歳未満に比べて 65 歳以上で発現率の差が最も大きかった SOC 別有害事象は「胃腸障害」［65 歳未満 8.5%（4/47 名），65 歳以上 19.0%（4/21 名）］であった。Placebo（Met 単独）群の「胃腸障害」の発現率［65 歳未満 5.6%（3/54 名），65 歳以上 6.3%（1/16 名）］は年齢区分別で発現率に違いがなかった。PT 別の有害事象では，いずれの投与群も 65 歳以上で特異的に認められた有害事象はなかった。なお，いずれの投与群も 65 歳以上の被験者数は少なく，結果の解釈には限界がある（5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.3.1-1.15）。

2）国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

LMF237 群の年齢区分別の有害事象の発現率は，65 歳未満（40.0%，32/80 名）に比べ 65 歳以上（51.4%，18/35 名）で高かった。Placebo（Vilda 単独）群でも同様の傾向が認められた。

LMF237 群の 65 歳未満に比べて 65 歳以上で発現率の差が最も大きかった SOC 別有害事象は「筋骨格系および結合組織障害」［65 歳未満 1.3%（1/80 名），65 歳以上 8.6%（3/35 名）］であった。Placebo（Vilda 単独）群の「筋骨格系および結合組織障害」の発現率［65 歳未満 2.2%（1/45 名），65 歳以上 9.1%（1/11 名）］も 65 歳以上で高く，LMF237 群と同様の傾向が認められた。PT 別の有害事象では，いずれの投与群も 65 歳以上で特異的に認められた有害事象はなかった。なお，いずれの投与群も 65 歳以上の被験者数は少なく，結果の解釈には限界がある（5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.3.1-1.15）。

3）国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料）

年齢区分別の有害事象の発現率は，65 歳未満（92.1%，35/38 名）に比べ 65 歳以上（100%，20/20 名）で高かった。65 歳未満に比べて 65 歳以上で発現率の差が最も大きかった SOC 別有害事象は「筋骨格系および結合組織障害」［65 歳未満 10.5%（4/38 名），65 歳以上 55.0%（11/20 名）］であった。

PT 別有害事象は C-反応性蛋白増加の発現率が 65 歳未満（0.0%，0/38 名）に比べ 65 歳以上（20.0%，4/20 名）で高かったが，その他の事象の発現率は年齢区分別で大きな差はなかった（5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.3.1-1.15）。

5.1.2 性別

1）国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

Vilda + Met 群の性別の有害事象の発現率は，男性（43.2%，19/44 名）と女性（45.8%，11/24 名）で同程度であった。Placebo（Met 単独）でも同様の傾向が認められた。Vilda + Met 群の性別

で発現率の差が最も大きかった SOC 別有害事象は，「胃腸障害」［男性 6.8%（3/44 名），女性 20.8%（5/24 名）］であった。一方，Placebo（Met 単独）群の「胃腸障害」の発現率［男性 8.3%（4/48 名），女性 0.0%（0/22 名）］は男性で高かった。

Vilda + Met 群の PT 別有害事象では，アミラーゼ増加の発現率が女性（0.0%，0/24 名）と比べ男性（9.1%，4/44 名）で高かったが，その他の事象の発現率は性別で大きな違いは認められなかった（5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.3.1-1.16）。

2）国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

LMF237 群の性別の有害事象の発現率は，男性（39.0%，32/82 名）に比べ女性（54.5%，18/33 名）で高かった。Placebo（Vilda 単独）群でも同様の傾向が認められた。

LMF237 群の男性に比べて女性で発現率の差が最も大きかった SOC 別有害事象は，「感染症及び寄生虫症」［男性 12.2%（10/82 名），女性 27.3%（9/33 名）］であった。Placebo（Vilda 単独）群の「感染症及び寄生虫症」の発現率［男性 20.0%（8/40 名），女性 37.5%（6/16 名）］も女性で高く同様の傾向が認められた。

LMF237 群の PT 別有害事象では，鼻咽頭炎の発現率が男性（7.3%，6/82 名）に比べ女性（15.2%，5/33 名）で高かったが，Placebo（Vilda 単独）群でも同様であった。その他の事象の発現率は性別で大きな違いは認められなかった（5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.3.1-1.16）。

3）国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料）

性別での有害事象の発現率は，男性（91.4%，32/35 名）に比べ女性（100%，23/23 名）で高かった。男性に比べ女性で発現率の差が最も大きかった SOC 別有害事象は「感染症および寄生虫症」［男性 48.6%（17/35 名），女性 82.6%（19/23 名）］であった。

PT 別有害事象では，便秘の発現率が男性（8.6%，3/35 名）に比べて，女性（26.1%，6/23 名）で高かったが，その他の事象の発現率は性別で大きな違いは認められなかった（5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.3.1-1.16）。

5.1.3 GFR 区分別

1）国内比較対照試験（1301 試験，評価資料）

ベースライン GFR 区分別の有害事象の発現率は，Vilda + Met 群の正常の被験者で 43.1%（28/65 名），軽度の被験者で 66.7%（2/3 名）であった。Vilda + Met 群の正常の被験者で発現率が最も高かった有害事象は鼻咽頭炎（7.7%，5/65 名）であった。軽度の被験者はいずれの事象も 1 名のみの発現であった。Vilda + Met 群の軽度の被験者数は 3 名と極端に少ないため，GFR 区分別の有害事象の比較は困難であった（5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.3.1-1.17）。

2）国内比較対照試験（1303 試験，評価資料）

ベースライン GFR 区分別の有害事象の発現率は，LMF237 群の正常の被験者で 44.3%（47/106 名），軽度の被験者で 33.3%（3/9 名）であった。

LMF237 群の正常の被験者で発現率が最も高かった有害事象は鼻咽頭炎（9.4%，10/106 名）であった。軽度の被験者はいずれの事象も 1 名のみの発現であった。LMF237 群の軽度の被験者数は 9 名と極端に少ないため，GFR 区分別の有害事象の比較は困難であった（5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.3.1-1.17）。

3）国内長期投与試験（LAF1308 試験，評価資料）

ベースライン GFR 区分別での有害事象の発現率は，正常の被験者で 96.2%（50/52 名），軽度の被験者で 83.3%（5/6 名）であった。正常の被験者で発現率が最も高かった有害事象は鼻咽頭炎（25.0%，13/52 名），軽度の被験者で発現率が最も高かった有害事象も鼻咽頭炎（66.7%，4/6 名）であった。軽度の被験者数は 6 名と極端に少ないため，GFR 区分別の有害事象の比較は困難であった（5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.3.1-1.17）。

5.1.4 特別な患者集団

特別な患者集団を対象とした臨床試験は実施していない。

国内 3 試験の結果に基づき，腎機能障害患者，肝機能障害患者，又は高齢者での安全性について以下に示した。

腎機能障害患者

国内 3 試験は，血清クレアチニン値［男性は 1.5 mg/dL（132 µmol/L）以上，女性は 1.3 mg/dL（114 µmol/L）以上］により臨床的に重要な腎機能障害が示される患者を除外した試験デザインであった。組み入れられた被験者のほとんどは腎機能が正常（GFR が 80 mL/min/1.73 m^2 超）であったため，軽度（GFR が 50 mL/min/1.73 m^2 以上 80 mL/min/1.73 m^2 以下）以上の腎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。なお，ベースラインの GFR 区分別のサブグループ解析の結果は5.1.3 項に示した。

肝機能障害患者

国内 3 試験は，肝硬変，急性又は慢性肝疾患，あるいは肝炎などの肝疾患を有する患者，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，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。また，ベースラインの肝機能検査値に基づくサブグループ解析は実施していない。

高齢者

1301 試験及び 1303 試験では 75 歳未満，LAF1308 試験では年齢の上限を設けず被験者を組み入れた。5.1 項に示したとおり，65 歳以上の被験者での有害事象発現率は，65 歳未満に比べて高

かったものの，PT 別の有害事象では 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。

5.2 外因性要因

国内 3 試験では，医療習慣，生活様式，食習慣，アルコールの摂取，カフェインの摂取，及び喫煙といった外因性要因に関するデータを収集しておらず，これら外因性要因の違いと安全性の関連を考察できない。これまでに実施された臨床薬理試験での食後及び空腹時の薬物動態パラメータの比較から，ビルダグリプチンの薬物動態は食事による影響を受けないことが確認されている。また，メトホルミンはほとんど代謝されず未変化体のまま尿中に排泄されることが知られている。

5.3 薬物相互作用

ビルダグリプチンとメトホルミンの薬物相互作用を検討した結果，薬物動態は変化しなかった。ビルダグリプチンの薬物相互作用試験の結果は，エクア錠の初回申請時に提出済みである（1.13.1-1 エクア-2.7.2-2.3 項）。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

1301 試験，1303 試験，及び LAF1308 試験では妊娠の報告はなかった。

外国併合データでは，LAF2308 試験の実薬対照群で 1 名に妊娠が報告された。本被験者は治験薬の投与を中止したが，その後の転帰は不明であった。

市販後の情報は6.3.2 項に示した。

5.5 過量投与

1301 試験で 1 名の被験者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（5.3.5.1-1-1301 試験-Listing 16.2.5-1.2，Listing 16.2.7-1.1）。

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。

市販後の情報は6.3.2 項に示した。

5.6 薬物乱用

薬物乱用に関する特別な臨床試験は実施していない。また，これまでの国内外の臨床試験で，ビルダグリプチンの乱用に関する報告はなかった。

市販後の情報は6.3.2 項に示した。

5.7 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。

5.8 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 試験の結果から確認した。

1301 試験

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（5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.3.1-1.3）。

1303 試験

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%（2 名）であり，内訳はいずれも霧視（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（5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.3）。

LAF1308 試験

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。「眼障害」の有害事象発現率は 12.1%（7 名）であり，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「精神障害」の有害事象発現率は 1.7%（1 名）と少なかったことから，精神機能に影響を及ぼす可能性のある事象の発現頻度がビルダグリプチン投与により増加することはないと考えられた。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（5.3.5.2-1-LAF1308 試験-Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.3）。

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。

6 市販後データ

6.1 公表論文

MEDLINE，EMBASE 及び BIOSIS などの薬剤文献データベースに登録された公表データ（論文，雑誌記事，学会抄録）を含むノバルティス ファーマ社の薬剤文献データベースを利用し，本剤に関連する文献を調査した。PSUR 6 までの調査期間中及び PSUR 6 補遺の調査期間中，ビルダグリプチン及び LMF237 に関する重要な安全性所見を含む公表データはなかった。なお，PSUR6 補遺の期間中，他の DPP-4 阻害薬（アログリプチン及びサキサグリプチン）の心血管イベントに対する影響を評価した結果が 2 報公表された[White et al. 2013，Scirica et al. 2013]。いずれの報告でも，DPP-4 阻害薬はプラセボと比べて，2 型糖尿病患者での心血管イベントを増加させることはなかった。

6.2 進行中の試験

本申請に係る臨床試験で中止及び実施中の試験はない。

6.3 市販後の経験

6.3.1 特定使用成績調査（LAF1404 試験）

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/日以上併用時とメトホルミン 1000 mg/日未満併用時での安全性を比較した。

2 回目の中間集計でのメトホルミン 1000 mg/日以上併用患者（以下，高用量群）は 294 名，メトホルミン 1000 mg/日未満併用患者（以下，低用量群）は 311 名であった。

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。

また，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。

6.3.2 PSUR

本剤（外国での販売名：Eucreas）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。

本項では，国際誕生日から PSUR 6（5.3.6-2）の調査期間までに収集された累積の安全性情報，及び PSUR 6 補遺（調査期間：2011 年 12 月 1 日から 2013 年 11 月 30 日，5.3.6-3）の調査期間中に収集された安全性情報を要約した。

臨床試験の推定患者数

PSUR6 の調査期間中，ノバルティスファーマ社が実施した臨床試験で，本剤の投与はなかった。

市販後の推定患者数

1 日投与量を 2 錠と仮定した場合，発売から 2011 年 11 月 30 日までの総販売数から，1,621,776 人年に使用されたと推定された。2011 年 12 月 1 日から 2013 年 11 月 30 日の期間では，2,960,652 人年に使用されたと推定された（いずれも Merck での販売を合算）。

6.3.2.1 PSUR の要約

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。

全世界から集積された安全性情報は海外本社で定期的に分析され，新たに明らかになった安全性プロファイルは最新の Company Core Data Sheet（CCDS）に反映されている。PSUR 6 及び PSUR 6 補遺の検討の結果，新たな安全性の情報は特定されなかった。なお，最新の CCDS は「1.6.2 企業中核データシート」に示した。

6.3.2.2 特定されたリスク及び潜在的リスク

最新の Core Safety Risk Management Plan で特定されたリスク（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）及び潜在的リスク［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），乳癌，膵癌，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，神経精神イベント］に関する報告を，以下に要約した。MedDRA のバージョンは PSUR 6 では 14.1，PSUR 6 補遺では 16.1 を使用した。

トランスアミナーゼ上昇及び薬物性肝障害

PSUR 6 の報告期間までに累積された安全性データベースから，SMQ で「肝臓関連臨床検査，徴候および症状（broad）」，「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（broad）」，「肝臓に関連する凝固および出血障害（broad）」，「肝不全，肝線維症，肝硬変およびその他の肝細胞障害（broad）」，及び「非感染性肝炎（broad）」に該当する事象を検索したところ，合計で 200 例抽出された。このうち 24 例は，肝機能障害を示唆する未知の事象及び医学的に妥当な他の要因が認められなかった報告であった。残りの 176 例は，関連事象のないトランスアミナーゼの上昇，増悪因子として他の疾患を有する事象，あるいは情報が十分でない事象であった。200 例中 9 例で死亡が報告されたが，肝不全による死亡は認められなかった。

PSUR 6 補遺の報告期間中，SMQ で「非感染性肝炎（broad）」，「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（broad）」，「肝不全，肝線維症，肝硬変およびその他の肝細胞障害（broad）」，「肝臓関連臨床検査，徴候および症状（broad）」，「肝臓に関連する凝固および出血障害（broad）」，及び SOC で「肝胆道系障害」に該当する事象を安全性データベースから検索したところ，合計で 220 例抽出された。このうち 137 例が重篤であり，医療従事者によって報告され

たのは 93 例であった。医学的に評価された 93 例のうち，29 例は，肝機能障害を示唆する報告で医学的に重要と考えられた。残る 64 例は詳細不明のため十分な評価が困難な報告，又は危険因子や併用薬などの交絡因子があった報告であった。

血管浮腫

PSUR 6 の報告期間までに累積された安全性データベースから SMQ で「血管浮腫（broad）」及び「アナフィラキシー反応（broad）」に該当する事象を検索したところ，合計で 540 例（重篤 190 例）抽出された。540 例のうち 32 例が血管浮腫又は血管浮腫に一致すると評価された。32 例の内訳は，アナフィラキシー反応が 3 例（うち 1 例は気管支痙攣を併発），血管浮腫が 14 例，事象発現までの期間が短い血管浮腫様症状が 15 例であった。気管支痙攣の 1 例で気管内挿管は実施されなかった。

PSUR 6 補遺の報告期間中，SMQ で「血管浮腫（broad）」及び「アナフィラキシー反応（broad）」に該当する事象を安全性データベースから検索したところ，合計で 654 例抽出された。このうち死亡は 51 例報告されたが，特定の傾向は認められなかった。死亡以外の 603 例のうち，221 例が重篤であり，医療従事者からの報告は 110 例であった。医学的に評価された 110 例のうち，12 例は本剤との関連が否定できないと考えられた。75 例は心イベントに伴う浮腫などであり，血管浮腫又は血管浮腫様症状を示すものではなかった。9 例では併用薬又は既往歴の交絡があり，14 例は詳細不明のため十分な評価が困難であった。

急性膵炎

PSUR 6 の報告期間までに累積された安全性データベースから SMQ で「急性膵炎（narrow）」，及び PT で「血中アミラーゼ異常」，「血中アミラーゼ増加」，「高リパーゼ血症」，「リパーゼ異常」，「リパーゼ増加」，「膵酵素異常」，「膵酵素検査異常」，「膵酵素増加」，「トランスアミナーゼ異常」，及び「トランスアミナーゼ上昇」に該当する事象を検索したところ，合計で 145 例抽出された。このうち 61 例は膵炎又は急性膵炎と報告された。また 37 例はリパーゼ増加又はアミラーゼ増加（又は両方）と報告されたが，いずれの事象も膵炎と確定診断されなかった。37 例中 21 例は重篤（有害事象共通用語規準でグレード 3 以上のアミラーゼ増加又はリパーゼ増加の報告を含む）であった。その他の報告は，トランスアミナーゼ増加のみの報告で，膵炎とは一致する特徴が認められなかった。

PSUR 6 補遺の報告期間中，SMQ で「急性膵炎（narrow）」，PT で「膵酵素異常」，「リパーゼ増加」，「高リパーゼ血症」，「膵酵素検査異常」，「アミラーゼ異常」，「膵酵素増加」，「アミラーゼ増加」，及び「リパーゼ異常」に該当する事象を安全性データベースから検索したところ，合計で 190 例抽出された。このうち死亡は 3 例報告されたが，いずれも詳細不明のため十分な評価が困難であった。その他の 187 例のうち 153 例が重篤であり，医療従事者からの報告は 147 例であった。医学的に評価された 147 例のうち，17 例で医学的に重要な急性膵炎が示唆された。12 例は膵関連事象のないトランスアミナーゼ増加であった。48 例は，膵炎が示唆された

が，危険因子又は併用薬の交絡があった。膵炎，急性膵炎，アミラーゼ及びリパーゼ上昇，膵頭部の炎症と報告された 70 例は，詳細不明のため十分な評価が困難であった。

乳酸アシドーシス

PSUR 6 の報告期間までに累積された安全性データベースから SMQ で「乳酸アシドーシス（narrow）」に該当する事象を検索したところ，合計で 17 例抽出された。いずれも重篤であった。死亡は 3 例に報告され，いずれの報告でも腎機能不全が認められた。このうち，2 例で認められた急性腎不全は脱水によるものであった。残りの 1 例では，急性腎不全に加えて不安定な肝硬変を併発していた。他の報告でも，交絡因子又は増悪因子が認められた。過量投与に関連するものが 3 例，脱水に至る下痢又は嘔吐が 5 例，利尿薬の併用が 5 例，非ステロイド性抗炎症薬の併用が 2 例，腎機能障害の合併が 3 例，心不全の合併が 1 例に報告された。これらのうちいくつかの報告では複数の交絡因子が認められた。乳酸アシドーシスの疑いと報告された 1 例の詳細は不明であった。十分な情報がある報告では，いずれも急性腎不全の過程で乳酸アシドーシスが認められた。6 例が「生命を脅かすもの」と評価されたが，本剤の中止及び治療により軽快又は回復した。

PSUR 6 補遺の報告期間中，SMQ で「乳酸アシドーシス（narrow）」に該当する事象を安全性データベースから検索したところ，合計で 18 例抽出された。死亡は 6 例であったが，このうち死因として乳酸アシドーシスが挙げられていたものは 4 例であった。死亡以外の 12 例中 6 例では患者の既往又は併用薬との交絡が認められた。2 例は詳細不明のため十分な評価が困難であった。4 例は因果関係を否定できなかった。ほとんどの患者が腎イベントの発現，又は腎不全の既往を有していた。

皮膚病変

PSUR 6 の報告期間に累積された安全性データベースから，SOC で「皮膚および皮下組織障害」及び SMQ で「重症皮膚副作用（broad）」に該当する事象を検索したところ，合計で 501 例抽出された。このうち，サルの試験で認められた所見と類似した事象，又は薬物過敏症反応と一致している事象は 63 例であった。スティーブンス・ジョンソン症候群が 1 例，中毒性表皮壊死融解症が 1 例報告されたが，いずれもアロプリノールによる交絡が認められた。その他，血管炎が 6 例，水疱性類天疱瘡が 10 例，水疱性皮膚炎又は発疹が 5 例，落屑性／剥脱性病変が 6 例，口腔咽頭水疱形成／口腔内潰瘍形成若しくは口内炎が 3 例，水疱形成病変が 18 例，潰瘍が 4 例，薬疹が 3 例，感染性の病因が 6 例報告された。

PSUR 6 補遺の報告期間中，SOC で「皮膚および皮下組織障害」及び SMQ で「重症皮膚副作用（broad）」に該当する事象を安全性データベースから検索したところ，合計で 528 例抽出された。死亡は 6 例報告された。1 例で主な死因が水疱性類天疱瘡と報告されたが，これ以外は単に事象としての報告であった。死亡以外の 522 例のうち 206 例が重篤であった。このうち 127 例が医療従事者よる報告であった。医学的に評価された重篤な 127 例の報告のうち，71 例は発疹，そう痒

症，蕁麻疹，水疱，血管浮腫，蒼白などの非特異的な皮膚病変であった。残る 56 例は皮膚薬物反応の可能性があり，医学的に重要と考えられた。報告の多くは詳細不明のため十分な評価をすることが困難か，発現までの期間からは示唆されない，又は併用薬，既往歴との交絡が認められた。

低血糖症

PSUR 6 の報告期間までに累積された安全性データベースから，PT で「低血糖症」，「低血糖昏睡」，「低血糖性脳症」，「低血糖性痙攣」，「神経低糖症」，「低血糖ショック」，「血中ブドウ糖減少」，「新生児低血糖症」，及び「低血糖性意識消失」に該当する事象を検索したところ，合計で 189 例が抽出された。48 例が重篤で，うち，低血糖昏睡，生命を脅かす低血糖，入院を要する低血糖，低血糖ショックなどの重度の低血糖は 25 例であった。重篤な低血糖の多くで，インスリン製剤，SU 薬などの経口血糖降下薬の併用，合併症，絶食，不十分な食事，誤った投与量，アルコール摂取，運動などの交絡因子が認められた。

PSUR 6 補遺の報告期間中，PT で「低血糖症」，「低血糖昏睡」，「低血糖性脳症」，「低血糖性痙攣」，「神経低糖症」，「低血糖ショック」，「血中ブドウ糖減少」，「新生児低血糖症」，「低血糖性意識消失」，及び「無自覚性低血糖」に該当する事象を安全性データベースから検索したところ，合計で 266 例抽出された。このうち死亡は 5 例報告された。4 例の死因は低血糖症又は血中ブドウ糖減少に関連しており，1 例の死因は報告されなかった。死因が低血糖症又は血中ブドウ糖減少に関連した 4 例では，過量投与，インスリン併用，原疾患の糖尿病の影響（各 1 例）が考えられ，残りの 1 例は詳細不明のため十分な評価が困難であった。死亡以外の 261 例のうち 63 例は重篤であった。重篤と報告された 63 例中 29 例は，非重篤な低血糖症状であったため評価から除外された。残りの 34 例中 15 例では血糖降下薬が併用され，19 例は詳細不明のため十分な評価が困難であった。34 例に低血糖症状による後遺症は報告されなかった。

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）

PSUR 6 の報告期間までに累積された安全性データベースから，SMQ で「横紋筋融解症／ミオパチー（narrow）」，PT「筋障害」，「筋肉痛」，「肋間筋肉痛」，「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」，「血中クレアチンホスホキナーゼ MM 増加」，「血中クレアチンホスホキナーゼ異常」，及び「筋酵素上昇」に該当する事象を検索したところ，合計で 49 例抽出された。このうちの 1 例は敗血症性ショック，インフルエンザ，及び多臓器不全による死亡であった。筋損傷の客観的な根拠のある報告，又は横紋筋融解症と診断された報告は 7 例（スタチン製剤併用 1 例，スタチン製剤非併用 6 例）であった。スタチン製剤非併用 6 例のうち 1 例は，横紋筋融解症の副作用のある薬剤（escitalopram，olanzapine）を服用しており，他の 4 例は，報告された症状を引き起こす可能性のある生活習慣，医療事象などが認められ，1 例は詳細不明のため十分な評価が困難であった。スタチン製剤併用の 1 例は，報告された症状を引き起こす可能性がある生活習慣，医療事象，併用薬などがあった。

PSUR 6 補遺の報告期間中，SMQ で「横紋筋融解症／ミオパチー（narrow）」，PT で「筋障害」，「筋肉痛」，「肋間筋肉痛」，「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」，「血中クレアチンホスホキナーゼ MM 増加」，「血中クレアチンホスホキナーゼ異常」，及び「筋酵素上昇」に該当する事象を安全性データベースから検索したところ，合計で 52 例抽出された。筋肉痛又は筋障害と報告された 29 例は詳細不明のため十分な評価が困難であった。18 例では交絡（14 例はスタチン製剤の使用，4 例は危険因子）が認められた。残る 5 例では血中クレアチンホスホキナーゼ上昇が報告され，うち 3 例は非重篤，1 例は過量投与，1 例は詳細不明のため十分な評価が困難であった。

乳癌

PSUR 6 の報告期間までに累積された安全性データベースから，SMQ で「悪性および詳細不明の乳房新生物（narrow）」に該当する事象を検索したところ，合計で 4 例抽出された。1 例は，既往に乳腺症があり本剤投与開始から発現までの期間が約 4 ヵ月であった。2 例は発現までの期間が不明であり，十分な評価が困難であった。1 例はビルダグリプチン及びメトホルミン投与開始から発現までの期間が 4 ヵ月であった。

PSUR 6 補遺の報告期間中，SMQ で「悪性および詳細不明の乳房新生物」に該当する事象を安全性データベースから検索したところ，合計で 9 例抽出された。死亡は 1 例報告された。9 例中死亡を含む 5 例は詳細不明のため十分な評価が困難であった。2 例は発現までの期間が本剤による事象の発現を示唆するものではなかった。2 例では患者の既往又は併用薬との交絡が認められた。

膵癌

欧州医薬品庁の推奨に従い，膵癌が潜在的リスクに追記された。PSUR 6 補遺で，新たに安全性に関連するリスクとして評価された。

PSUR 6 補遺の報告期間中，HLT で「悪性膵新生物（膵島細胞腫瘍およびカルチノイドを除く）」に該当する事象を安全性データベースから検索したところ，合計で 24 例抽出された。死亡は 4 例報告された。4 例中 1 例は，本剤投与開始から発現までの期間が約 1 ヵ月半であり，3 例は詳細不明のため評価困難であった。死亡以外の 20 例の報告のうち，17 例は詳細不明のため評価が困難であり，3 例では危険因子，併用薬の交絡が認められた。

重篤な感染

PSUR6 の報告期間に累積された安全性データベースから，SOC で「感染症および寄生虫症」に該当する事象を検索したところ，合計で 218 例抽出された。死亡は 21 例報告され，内訳は肺炎又は肺感染が 9 例，敗血症性ショックが 4 例（4 例のうち 1 例は肺炎と同一患者），尿路感染が 2 例，壊疽が 1 例，ヘリコバクター胃炎を伴う膵癌 1 例，腹膜炎 1 例，心内膜炎が 1 例，腎盂腎炎が 1 例，全身性細菌感染が 1 例，腎感染が 1 例であった。重篤と判断された事象は 105 例で

あった。このうち医療従事者によって確認されたのは 45 例で，主な事象として肺炎が 8 例，胃腸炎が 7 例，丹毒が 6 例，尿路感染が 5 例，敗血症性ショックが 4 例，敗血症が 1 例報告された。企業評価により日和見感染又はまれな感染と判断されたものはなかった。

PSUR 6 補遺の報告期間中，SOC で「感染症および寄生虫症」に該当する事象を安全性データベースから検索したところ，合計で 414 例抽出された。死亡は 41 例であったが，このうち死因として重篤な感染が挙げられていたものは 19 例であった。死亡以外の 373 例のうち 185 例が重篤であった。このうち 54 例が医療従事者よる報告であった。医学的に評価された重篤な 54 例の報告のうち，19 例で関連が疑われると評価された。19 例のうち 11 例は重要なリスク因子又は併用薬との交絡が認められ，残りの 8 例は詳細不明のため十分な評価が困難であった。

うっ血性心不全患者（NYHA 分類 III）における心イベント

PSUR 6 及び PSUR 6 補遺の評価期間中，「うっ血性心不全（Compromised cardiac function）」が Potential risk として定義されていたが，その後「うっ血性心不全患者（NYHA 分類 III）における心イベント」にリスク名が変更された。本書では，「うっ血性心不全」として集計したデータを提示した。

PSUR 6 の報告期間に累積された安全性データベースから，SMQ で「心不全（broad）」に該当する事象を検索したところ，合計で 112 例抽出された。このうち，48 例は心特異的徴候を伴わない末梢性浮腫と報告され，28 例は他の疾患に関連して抽出され，19 例は血管浮腫として抽出された（血管浮腫は別途評価済）。残りの 17 例は詳細不明又は事象名のみの報告であった。

PSUR 6 補遺の報告期間中，SMQ で「心不全（broad）」に該当する事象を安全性データベースから検索したところ，合計で 87 例抽出された。死亡は 16 例に報告され，このうち心不全，心筋梗塞，心停止，大動脈狭窄，心拡大，冠動脈疾患，心原性ショックなどの心イベントが死因と報告されたのは 11 例であった。死亡以外の 71 例のうち，42 例は浮腫又は抹消浮腫と報告された。残りの 29 例のうち，うっ血性心不全が示唆された 13 例はリスクファクター及び併用薬との交絡があり，8 例に報告された心イベント（心不全 4 例，心筋虚血 1 例，心室機能不全 1 例，心筋梗塞 1 例，急性心筋梗塞 1 例）は医学的に重要と考えられた。残りの 8 例は詳細不明のため十分な評価が困難であった。

神経精神イベント

PSUR 6 の報告期間に累積された安全性データベースから，SMQ で「うつ病および自殺／自傷（broad）」に該当する事象を検索したところ，合計で 63 例抽出された。このうち，再投与による再発が 2 例に報告された。抑うつ症状の報告の多くは，大うつ病と示唆されない，あるいはうつ症状の治療を要するものではなかった。ほとんどの事象が一過性の気分変化であり，その多くは合併症との交絡が認められた。

PSUR 6 補遺の報告期間中，SMQ で「うつ病および自殺／自傷（broad）」に該当する事象を安全性データベースから検索したところ，合計で 144 例抽出された。死亡は 5 例報告されたが，死

因として神経精神イベント（うつ病，自殺又は自傷行為を含む）が示唆される報告はなかった。死亡以外の 139 例のうち 63 例が重篤であった。63 例のうち，うつ病，自殺又は自傷行為が疑われる報告は 16 例であった。16 例のうち，うつ病は 12 例で，5 例は非重篤であったが 7 例は重篤と評価された。重篤なうつ病の 7 例のうち，6 例はリスク因子又は併用薬との交絡が認められ，残り 1 例は詳細不明のため十分な評価が困難であった。残る 4 例のうち，3 例に自殺企図，1 例に故意の中毒が報告されたが，いずれも情報不足であった。

6.3.2.3 過量投与

PSUR 6 の調査期間中に，23 例の過量投与が報告された。このうち死亡は 1 例で，死因は脱水及び腎不全であった。当該患者は Eucreas 50/1000 mg を 1 日 3 回服薬していた。

なお，PSU R6 補遺では過量投与の抽出は実施していない。

6.3.2.4 乱用・誤用

PSUR 6 の調査期間中に，4 例（うち重篤 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。

なお，PSUR 6 補遺では乱用・誤用の抽出は実施していない。

6.3.2.5 妊娠中又は授乳中の使用

PSUR 6 の報告期間までの累積で 10 例の妊娠が報告された。このうち 7 例は先天異常を伴わない出産で，3 例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，本剤による胎児欠陥又は先天異常は認められなかった。

なお，PSUR 6 の調査期間中に授乳中の使用の報告はなかった。

7 付録

Table 7-1 治験薬投与期間（外国比較対照試験・併合，All randomized population）

	Vilda + Met N=2375	Total comparators N=2337
Duration of Exposure in weeks		
n	2375	2337
Mean	81.9	79.2
SD	42.17	43.52
Min	0.0	0.0
Median	92.0	77.1
Max	152.0	157.7
Exposure (Weeks), n (%)		
0 - < 4	55 (2.3)	105 (4.5)
4 - < 8	45 (1.9)	61 (2.6)
8 - < 12	50 (2.1)	44 (1.9)
12 - < 16	43 (1.8)	40 (1.7)
16 - < 20	35 (1.5)	35 (1.5)
20 - < 24	26 (1.1)	17 (0.7)
≥ 24	2121 (89.3)	2035 (87.1)

Source：5.3.5.3-1-Table 6.1-1.04c

Table 7-2 人口統計学的特性（外国比較対照試験・併合，All randomized population）

Demographic variable	Vilda + Met N=2375	Total comparators N=2337	Total N=4712
Age (years)			
n	2375	2337	4712
Mean	57.7	57.9	57.8
SD	9.32	9.50	9.41
Min	26.0	19.0	19.0
Median	58.0	59.0	58.0
Max	78.0	78.0	78.0
Age group, n (%)			
< 65 Yrs	1745 (73.5)	1662 (71.1)	3407 (72.3)
≥ 65 Yrs	630 (26.5)	675 (28.9)	1305 (27.7)
Sex, n (%)			
Male	1280 (53.9)	1279 (54.7)	2559 (54.3)
Female	1095 (46.1)	1058 (45.3)	2153 (45.7)
Race, n (%)			
Caucasian	2017 (84.9)	1962 (84.0)	3979 (84.4)
Black	30 (1.3)	32 (1.4)	62 (1.3)
Asian (non indian subcontinent)	45 (1.9)	41 (1.8)	86 (1.8)

Demographic variable	Vilda + Met N=2375	Total comparators N=2337	Total N=4712
Asian (indian subcontinent)	58 (2.4)	59 (2.5)	117 (2.5)
Hispanic or latino	212 (8.9)	221 (9.5)	433 (9.2)
Japanese	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.0)
Native american	5 (0.2)	4 (0.2)	9 (0.2)
Pacific islander	1 (0.0)	2 (0.1)	3 (0.1)
Other	7 (0.3)	14 (0.6)	21 (0.4)
Body weight (kg)			
n	2369	2334	4703
Mean	89.0	88.2	88.6
SD	17.88	17.84	17.86
Min	40.7	45.5	40.7
Median	87.8	86.0	87.0
Max	185.4	160.0	185.4
BMI (kg/m^2)			
n	2367	2330	4697
Mean	31.8	31.6	31.7
SD	5.30	5.20	5.25
Min	19.8	21.4	19.8
Median	31.2	30.9	31.0
Max	47.2	47.6	47.6
BMI group (kg/m^2), n (%)			
< 25	194 (8.2)	185 (7.9)	379 (8.0)
≥ 25	2173 (91.5)	2145 (91.8)	4318 (91.6)
Not recorded	8 (0.3)	7 (0.3)	15 (0.3)
< 30	981 (41.3)	997 (42.7)	1978 (42.0)
≥ 30	1386 (58.4)	1333 (57.0)	2719 (57.7)
Not recorded	8 (0.3)	7 (0.3)	15 (0.3)
< 35	1739 (73.2)	1768 (75.7)	3507 (74.4)
≥ 35	628 (26.4)	562 (24.0)	1190 (25.3)
Not recorded	8 (0.3)	7 (0.3)	15 (0.3)

Source：5.3.5.3-1-Table 6.1-1.01c

Demography information is collected on the day of the screening measurement (Week -4, Visit 1).

Table 7-3 その他の基準値の特性（外国比較対照試験・併合，All randomized population）

Background Characteristic	Vilda + Met N=2375	Total comparators N=2337	Total N=4712
HbA1c (Percent)			
n	2374	2337	4711
Mean	7.7	7.7	7.7
SD	0.95	0.94	0.94
Min	5.2	4.9	4.9
Median	7.5	7.5	7.5
Max	13.1	11.5	13.1

Background Characteristic	Vilda + Met N=2375	Total comparators N=2337	Total N=4712
HbA1c (Percent), n (%)			
≤ 8	1686 (71.0)	1638 (70.1)	3324 (70.5)
> 8	688 (29.0)	699 (29.9)	1387 (29.4)
Not recorded	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
≤ 9	2161 (91.0)	2127 (91.0)	4288 (91.0)
> 9	213 (9.0)	210 (9.0)	423 (9.0)
Not recorded	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
FPG (mmol/L)			
n	2372	2335	4707
Mean	9.7	9.7	9.7
SD	2.55	2.53	2.54
Min	2.9	2.9	2.9
Median	9.3	9.2	9.3
Max	24.8	31.2	31.2
Duration of Type 2 Diabetes (years)			
n	2374	2337	4711
Mean	5.9	6.0	6.0
SD	5.15	5.12	5.14
Min	0.1	0.2	0.1
Median	4.7	4.9	4.8
Max	40.1	40.2	40.2
Duration of diabetes, n (%)			
0 - < 5 years	1255 (52.8)	1208 (51.7)	2463 (52.3)
≥ 5 - < 10 years	716 (30.1)	748 (32.0)	1464 (31.1)
≥ 10 years	403 (17.0)	381 (16.3)	784 (16.6)
Missing	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
GFR (MDRD) (mL/min/1.73 m^2), n (%)			
Normal (> 80)	1626 (68.5)	1590 (68.0)	3216 (68.3)
Mild (≥ 50 - ≤ 80)	723 (30.4)	724 (31.0)	1447 (30.7)
Moderate (≥ 30 - < 50)	23 (1.0)	23 (1.0)	46 (1.0)
Severe (< 30)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)
Missing	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
GFR (CG) (mL/min), n (%)			
Normal (> 80)	2026 (85.3)	1978 (84.6)	4004 (85.0)
Mild (≥ 50 - ≤ 80)	330 (13.9)	336 (14.4)	666 (14.1)
Moderate (≥ 30 - < 50)	17 (0.7)	23 (1.0)	40 (0.8)
Missing	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)

Source：5.3.5.3-1-Table 6.1-1.03c

Table 7-4 ベースライン時のメトホルミンの投与量（外国比較対照試験・併合，All randomized population）

Metformin use	Vilda + Met N=2375	Total comparators N=2337	Total N=4712
Duration of metformin use (month)			
n	2374	2337	4711
Mean	37.5	36.9	37.2
SD	37.37	36.02	36.70
Min	2.5	3.0	2.5
Median	27.1	26.4	26.9
Max	424.4	312.2	424.4
Metformin total daily dose (mg)			
n	2374	2337	4711
Mean	1921.0	1913.6	1917.3
SD	423.07	418.89	420.97
Min	1500.0	1500.0	1500.0
Median	1700.0	1700.0	1700.0
Max	3400.0	4500.0	4500.0
Metformin dose categories, n (%)			
≥ 1500 - < 2550 mg	1960 (82.5)	1937 (82.9)	3897 (82.7)
≥ 2550	414 (17.4)	400 (17.1)	814 (17.3)
Not recorded	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

Source：5.3.5.3-1-Table 6.1-1.02c

Table 7-5 SOC 別有害事象発現率（外国比較対照試験・併合，All safety population）

	Vilda + Met N=2363		Total comparators N=2325	
SOC	n	(%)	n	(%)
合計	1809	(76.6)	1833	(78.8)
血液およびリンパ系障害	57	(2.4)	58	(2.5)
心臓障害	190	(8.0)	194	(8.3)
先天性，家族性および遺伝性障害	7	(0.3)	4	(0.2)
耳および迷路障害	106	(4.5)	142	(6.1)
内分泌障害	25	(1.1)	23	(1.0)
眼障害	195	(8.3)	216	(9.3)
胃腸障害	662	(28.0)	620	(26.7)
全身障害および投与局所様態	419	(17.7)	622	(26.8)
肝胆道系障害	62	(2.6)	59	(2.5)
免疫系障害	27	(1.1)	26	(1.1)
感染症および寄生虫症	980	(41.5)	910	(39.1)
傷害，中毒および処置合併症	288	(12.2)	270	(11.6)
臨床検査	163	(6.9)	243	(10.5)
代謝および栄養障害	198	(8.4)	417	(17.9)
筋骨格系および結合組織障害	686	(29.0)	690	(29.7)
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）	82	(3.5)	84	(3.6)
神経系障害	606	(25.6)	846	(36.4)
精神障害	234	(9.9)	275	(11.8)
腎および尿路障害	121	(5.1)	119	(5.1)
生殖系および乳房障害	119	(5.0)	116	(5.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	296	(12.5)	300	(12.9)
皮膚および皮下組織障害	377	(16.0)	548	(23.6)
社会環境	8	(0.3)	2	(0.1)
外科および内科処置	10	(0.4)	6	(0.3)
血管障害	238	(10.1)	270	(11.6)

Source：5.3.5.3-1-Table 6.1-1.05c

英語表記のアルファベット順に表示
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現している場合，1 名としてカウント

Table 7-6 PT 別有害事象発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（外国比較対照試験・併合，All safety population）

	Vilda + Met N=2363		Total comparators N=2325	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	1809	(76.6)	1833	(78.8)
鼻咽頭炎	277	(11.7)	258	(11.1)
頭痛	184	(7.8)	187	(8.0)
背部痛	179	(7.6)	181	(7.8)
浮動性めまい	161	(6.8)	275	(11.8)
気管支炎	159	(6.7)	146	(6.3)
下痢	155	(6.6)	154	(6.6)
関節痛	147	(6.2)	124	(5.3)
インフルエンザ	141	(6.0)	123	(5.3)
高血圧	141	(6.0)	165	(7.1)
上気道感染	120	(5.1)	98	(4.2)
四肢痛	113	(4.8)	130	(5.6)
咳嗽	112	(4.7)	108	(4.6)
疲労	106	(4.5)	148	(6.4)
悪心	103	(4.4)	117	(5.0)
骨関節炎	99	(4.2)	77	(3.3)
無力症	93	(3.9)	209	(9.0)
振戦	89	(3.8)	361	(15.5)
消化不良	88	(3.7)	77	(3.3)
尿路感染	86	(3.6)	82	(3.5)
末梢性浮腫	85	(3.6)	114	(4.9)
上腹部痛	83	(3.5)	62	(2.7)
多汗症	83	(3.5)	319	(13.7)
便秘	81	(3.4)	50	(2.2)
錯感覚	79	(3.3)	95	(4.1)
胃腸炎	70	(3.0)	51	(2.2)
筋痙縮	67	(2.8)	43	(1.8)
筋骨格痛	65	(2.8)	71	(3.1)
嘔吐	63	(2.7)	47	(2.0)
うつ病	61	(2.6)	51	(2.2)
口腔咽頭痛	60	(2.5)	37	(1.6)
咽頭炎	57	(2.4)	49	(2.1)
筋肉痛	55	(2.3)	44	(1.9)
腹痛	54	(2.3)	44	(1.9)
感覚鈍麻	52	(2.2)	53	(2.3)
不眠症	52	(2.2)	45	(1.9)
回転性めまい	50	(2.1)	75	(3.2)

	Vilda + Met N=2363		Total comparators N=2325	
PT	n	(%)	n	(%)
副鼻腔炎	49	(2.1)	59	(2.5)
不安	46	(1.9)	61	(2.6)
低血糖症	43	(1.8)	290	(12.5)
動悸	37	(1.6)	57	(2.5)
霧視	29	(1.2)	50	(2.2)
倦怠感	24	(1.0)	58	(2.5)
血中ブドウ糖減少	21	(0.9)	76	(3.3)
空腹	18	(0.8)	86	(3.7)

Source：5.3.5.3-1-Table 6.1-1.05c

PT は Vilda + Met 群の発現率が高い順に表示

Table 7-7 PT 別副作用発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（外国比較対照試験・併合，All safety population）

	Vilda + Met N=2363		Total comparators N=2325	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	425	(18.0)	735	(31.6)
浮動性めまい	57	(2.4)	150	(6.5)
振戦	45	(1.9)	242	(10.4)
悪心	43	(1.8)	54	(2.3)
多汗症	37	(1.6)	198	(8.5)
無力症	33	(1.4)	118	(5.1)
疲労	27	(1.1)	75	(3.2)
低血糖症	22	(0.9)	221	(9.5)
血中ブドウ糖減少	13	(0.6)	48	(2.1)
空腹	12	(0.5)	68	(2.9)

Source：5.3.5.3-1-Table 6.1-1.06c

Table 7-8 死亡例の一覧（外国比較対照試験・併合，RAN [a)]）

Study Treatment	Country/ Center/ Patient	Age/ Sex/ Race	PT	Date	Day of last dose	Date	Day of death	関連
LAF2308 試験								
Vilda + Met	BEL/0028/00005	71/F/Ca	心筋梗塞	20APR2006	163	21APR2006	164	Not susp
	CAN/0061/00030	73/M/Ca	心筋梗塞	21DEC2006	302	24DEC2006	305	Not susp
	DEU/0249/00003	63/F/Ca	中皮腫	15OCT2007	666	17NOV2007	699	Not susp
	ESP/0485/00010	53/M/Ca	交通事故	18MAY2006	113	27MAY2006	122	Not susp
	ESP/0497/00003	72/F/Ca	間質性肺疾患	19DEC2007	703	27DEC2007	711	Not susp
	ESP/0498/00014	69/M/Ca	転移性新生物	09JUN2007	452	09JUL2007	482	Not susp
	ESP/0499/00008	46/M/Ca	心筋梗塞	19JUL2007	582	14NOV2007	700^	Not susp

Study Treatment	Country/ Center/ Patient	Age/ Sex/ Race	PT	Date	Day of last dose	Date	Day of death	関連
Glim + Met	ARG/0001/00053	60/M/Ca	胃腸出血	27MAR2008	725	02APR2008	731	Not susp
	CAN/0064/00008	53/M/Ca	心筋梗塞	03MAR2007	501	04MAR2007	502	Not susp
	COL/0116/00021	56/M/H/L	静脈損傷	26JAN2006	17	26JAN2006	17	Not susp
	FIN/0160/00014	56/M/Ca	冠動脈閉塞	21OCT2006	318	21OCT2006	318^	Not susp
	ITA/0344/00026	58/M/Ca	自殺既遂	24JAN2007	289	25JAN2007	290	Not susp
	FRA/0725/00005	59/M/Ca	自殺既遂	24JUL2006	146	24JUL2006	146	Not susp
LAF2338 試験								
Vilda +Met	SVK/0195/00014	61/M/Ca	多発性外傷	08AUG2006	348	11SEP2006	382	Not susp
Glic +Met	CHE/0251/00007	49/M/Ca	心突然死	01DEC2005	154	01DEC2005	154	Susp

Source：5.3.5.1-3-LAFA2308 試験-Listing 14.3.2-1.1，5.3.5.1-4-LAFA2338 試験-Listing 14.3.2-1.1

Race categories: Caucasian= Ca, Black = Bl, Asian (non indian subcontinent) =A (NIS), Asian (indian subcontinent)=A (IS), Hispanic or latino = H/L, Japanese = Jp, Native American = Na, Pacific islander = Pi, Other = Ot

Relationship to study drug: Not susp=Not suspected, Susp=Suspected.

Day is relative to the first day of treatment (day 1).

a) plus patients from center 144 (2338 試験)

^: Death occurred after the start of rescue medication.

Table 7-9 重篤な有害事象発現率（いずれかの群で発現率 0.3%以上，外国比較対照試験・併合，All safety population）

	Vilda + Met N=2363		Total comparators N=2325	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	282	(11.9)	321	(13.8)
心筋梗塞	12	(0.5)	7	(0.3)
胆石症	12	(0.5)	4	(0.2)
肺炎	8	(0.3)	3	(0.1)
脳血管発作	8	(0.3)	9	(0.4)
冠動脈疾患	7	(0.3)	9	(0.4)
胆嚢炎	7	(0.3)	2	(0.1)
乳癌	7	(0.3)	3	(0.1)
狭心症	6	(0.3)	14	(0.6)
失神	5	(0.2)	6	(0.3)
骨関節炎	4	(0.2)	6	(0.3)
心房細動	3	(0.1)	7	(0.3)
心不全	3	(0.1)	6	(0.3)
腎結石症	3	(0.1)	8	(0.3)
蜂巣炎	1	(0.0)	6	(0.3)
低血糖症	1	(0.0)	13	(0.6)

Source：5.3.5.3-1-Table 6.1-1.07c

Vilda + Met 群の発現率が高い順に表示

Table 7-10 投与中止に至った有害事象発現率（いずれかの群で発現率 0.3%以上，外国比較対照試験・併合，All safety population）

	Vilda + Met N = 2363		Total comparators N = 2325	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	176	(7.4)	205	(8.8)
上腹部痛	10	(0.4)	3	(0.1)
心筋梗塞	7	(0.3)	4	(0.2)
悪心	7	(0.3)	6	(0.3)
そう痒症	6	(0.3)	1	(0.0)
浮動性めまい	5	(0.2)	13	(0.6)
下痢	4	(0.2)	8	(0.3)
疲労	4	(0.2)	6	(0.3)
多汗症	3	(0.1)	11	(0.5)
心房細動	0	(0.0)	7	(0.3)
無力症	0	(0.0)	7	(0.3)
低血糖症	0	(0.0)	14	(0.6)
振戦	0	(0.0)	15	(0.6)

Source：5.3.5.3-1-Table 6.1-1.08c

Vilda + Met 群の発現率が高い順に表示

Table 7-11 低血糖症症状の発現率（外国比較対照試験・併合，All safety population）

	Vilda + Met N=2363 n (%)	Total comparators N=2325 n (%)
少なくとも 1 件の低血糖症状を発現した被験者数	42 (1.8)	288 (12.4)
1 件の低血糖症状を発現した被験者数	33 (1.4)	133 (5.7)
2 件の低血糖症状を発現した被験者数	4 (0.2)	49 (2.1)
3 件以上の低血糖症状を発現した被験者数	5 (0.2)	106 (4.6)
低血糖症状による中止例	0 (0.0)	13 (0.6)
グレード 2 の低血糖症状を発現した被験者	1 (0.0)	8 (0.3)
グレード 2 の低血糖症状の疑いが認められた被験者	0 (0.0)	5 (0.2)

Source：5.3.5.3-1-Table 6.1-1.09c

2.7.5 参考文献

目　次

目　次 2
1　2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 3
2　2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 3
3　2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 3
4　2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 3

1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

該当なし

3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

[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.

[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 (2010a) 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010; 東京:南江堂. (available upon request)

日本糖尿病学会 編 (2010b) 糖尿病治療ガイド 2010; 東京:文光堂. (available upon request)

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)

4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. (2002) ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. J Am Coll Cardiol; 40(3):567-72. (available upon request)

Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. (2013) Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med; 369(14):1317-26. (available upon request)

White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. (2013) Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med; 369(14):1327-35. (available upon request)

2.7.6 個々の試験のまとめ

目　次

目　次 2
略号一覧 3
用語の定義一覧 4
1　生物薬剤学試験 6
1.1　比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験 6
1.1.1　1101 試験（評価資料） 6
1.1.2　1102 試験（評価資料） 22
2　臨床薬物動態（PK）試験 35
3　臨床薬力学（PD）試験 36
4　有効性及び安全性試験 37
4.1　申請する適応症に関する比較対照試験 37
4.1.1　1301 試験（評価資料） 37
4.1.2　1303 試験（評価資料） 80
4.1.3　LAF2308 試験（参考資料） 134
4.1.4　LAF2338 試験（参考資料） 145
4.1.5　LAF2354 試験（参考資料） 154
4.2　非対照試験 164
4.2.1　LAF1308 試験（評価資料） 164
5　死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 165

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）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
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
AUCinf	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）
AUClast	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	bioequivalence	生物学的同等性
bid	bis in die	1 日 2 回
BL	baseline	ベースライン
BMI	body mass index	体格指数［体重 kg / (身長 m)^2］
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿（血清/血液）中薬物濃度
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
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CV	coefficient of variation	変動係数（%）
ECG	electrocardiogram	心電図
EP	endpoint	最終評価時
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
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウィルス
HOMA-β	homeostasis model assessment for beta cell function	HOMA-β 指数
HOMA-R	homeostasis model assessment for insulin resistance	HOMA-R 指数
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
ITT	intention-to-treat	―
Lambda_z	terminal elimination rate constant	最終消失相の消失速度定数
LOCF	last observation carried forward	―
MDRD	modification of diet in renal disease	―
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRT	mean residence time	平均滞留時間

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	ニューヨーク心臓学会
OAD	oral antidiabetic drugs	経口血糖降下薬
p	probability (value)	p（値）
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term	基本語
qd	quaque die	1 日 1 回
RAN	randomized population	ランダム化された対象集団
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SCR	screened only set	―
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SOC	system organ class	器官別大分類
SVEM	skin, vascular, edema and muscle	皮膚・血管・浮腫・筋
Tmax	time to reach the maximum drug plasma (serum/blood) concentration following drug administration	最高血漿（血清/血液）中薬物濃度到達時間
TSH	thyroid-stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
T1/2	elimination half life	消失半減期
ULN	upper limit normal	基準値上限
WBC	white blood cell counts	白血球数

用語の定義一覧

用語	定義
HbA1c の表記	HbA1c（%）は National Glycohemoglobin Standardization Program 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）
GFR（MDRD 式）区分	正常　：> 80 mL/min/1.73 m^2 軽度　：≥ 50 －≤ 80 mL/min/1.73 m^2 中等度：≥ 30 －< 50 mL/min/1.73 m^2 重度　：< 30 mL/min/1.73 m^2
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，Glic = グリクラジド，Glim = グリメピリド，Pio = ピオグリタゾン

用語	定義
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)

1 生物薬剤学試験

1.1 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験

1.1.1 1101 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.1.2-1-1101 試験

試験の標題

Open label, single-dose, randomized, crossover study to evaluate bioequivalence between the fixed combination of LMF237 50/500 mg and free combination of vildagliptin 50 mg and metformin 500 mg tablets in Japanese healthy male subjects

治験依頼者

ノバルティス ファーマ社

治験責任医師

大和田　康子

治験実施医療機関

医療法人平心会大阪治験病院

試験期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

LMF237 50/500 mg を単回投与したときと，ビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン塩酸塩（以下，メトホルミン）500 mg の各単剤を併用投与したときの生物学的同等性を検証する。

副次目的

LMF237 50/500 mg を単回投与したときのビルダグリプチン及びメトホルミンの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する。

LMF237 50/500 mg 及び各単剤を投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

試験方法

本治験は，健康被験者を対象とした非盲検，ランダム化，2 期クロスオーバー，単回投与試験である。

本治験は，スクリーニング期，各投与期のベースライン及び治験薬投与，試験終了時で構成された。組入れられた被験者は 2 つの投与順序のうち 1 つに 1：1 でランダム化された。投与順序 2 の被験者では食事の影響の検討のため追加の投与期（第 3 期）で食後投与を行った。各投与期の休薬期間は 7 日間以上とした。投与順序をTable 1-1に示す。

Table 1-1　　投与順序（1101 試験）

投与順序	第 1 期	第 2 期	第 3 期
1	A	B	—
2	B	A	食後投与

Source: Figure 9-1
A（試験製剤）：　LMF237 50/500 mg 1 錠単回経口投与
B（標準製剤）：　ビルダグリプチン錠 50 mg 1 錠 及びメトホルミン塩酸塩錠（メトグルコ）250 mg 2 錠 単回経口併用投与
第 1 期，第 2 期 ： 空腹時投与
第 3 期 ： 食後投与

目標被験者数

目標組入れ被験者数：50 名
目標完了被験者数：46 名

被験者数設定の根拠

ビルダグリプチンの Cmax の個体内変動係数（coefficient of variation，CV）を 22.2% として，被験者数を算出した。その結果，完了例数が 46 名であれば，ビルダグリプチンの比の推定値がそれぞれ 0.9 のとき，80%の検出力でそれぞれ推定値に対する 90%信頼区間の範囲（0.8～1.25）に収まり，生物学的同等性を検証することができると考えた。以上より，46 名の治験完了例を確保するため，被験者数を 50 名と設定した。

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 年齢が 20 歳以上 45 歳以下の者
- 健康な日本人男性
- スクリーニング及び各ベースライン時の既往歴，診察，バイタルサイン，ECG 検査及び臨床検査で健康状態が良好と判断された者
- 体重 50 kg 以上，BMI が 18～25 kg/m^2 の範囲にある者

用量及び投与方法

第 1 期～第 3 期の朝に投与順序 1 及び 2 に従い（Table 1-1），LMF237 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 の併用を空腹時あるいは食後に単回経口投与した。投与 4 時間後まで，検査時以外は起き上がった状態で安静とした。

空腹時投与の場合，被験者は少なくとも 10 時間絶食した後， 150 mL の水とともに治験薬を服用した。食後投与の場合，被験者は少なくとも 10 時間絶食した後，治験薬投与 30 分前に日本食（約 600 kcal）の摂取を開始し，150 mL の水とともに治験薬を服用した。

用法・用量の設定根拠

臨床用量として LMF237 50/500 mg の配合剤を開発中であり，本配合剤投与時と単剤併用投与時の生物学的同等性，並びに本配合剤に対する食事の影響を検討した。

投与（観察）期間

本治験は以下のスケジュールで構成された。

- スクリーニング期：第 1 期の治験薬投与開始前 21 日以内（Day－21～－2）
- 投与期（第 1 期～第 3 期）
  - ベースライン：1 日（Day－1）
  - 治験薬投与：1 日（Day 1），単回投与
  - 休薬期間：7 日間以上
- 試験終了時：最終投与期（投与順序により第 2 期又は第 3 期）の Day 7

Table 1-2 検査・観察スケジュール（1101 試験）

治験期間	スクリーニング検査	入院（2泊3日）																治験終了時評価（visit）[1]
		ベースライン評価	治験薬投与															
第1期	*Visit 1*	*Visit 2*	*Visit 3*														*V4*	
第2期		*Visit 5*	*Visit 6*														*V7*	*Visit 777*[2]
第3期[3]		*Visit 8*	*Visit 9*														*V10*	*Visit 777*[3]
Day	Day–28～–2	Day–1	Day1														Day2	Day7
時間（hr）	–	–	投与前	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3	4	5	6	8	12	16	24	–
選択基準/除外基準	X	X[4]																
関連ある既往歴及び合併症	X	X[4]																
人口統計学的特性	X																	
診察	X	X	X														X	X
肝炎，HIVのスクリーニング検査	X																	
アルコール検査，薬物スクリーニング検査，尿中コチニン検査	X	X																
食事の摂取状況記録		X[5]	X															
治験薬投与記録			X															
バイタルサイン及び身体測定値																		
身長	X																	
体重	X	X																X
体温	X	X	X														X	X
血圧，脈拍数	X[6]	X[6]	X[7]						X[7]								X[7]	X[7]
ECG評価	X	X	X						X								X	X
血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査	X	X															X	X
併用療法及び併用薬	X	X	必要に応じて															X
血糖値検査			低血糖の発現を示唆する臨床所見または症状が見られた場合															
有害事象の評価		治験薬投与後必要に応じて																
薬理遺伝学評価用採血			X[8]															
ビルダグリプチン/メトホルミンの薬物動態測定用採血			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

いずれの投与期間においても，被験者は-1日目に実施医療機関に入院し，2日目に退院

[1] 第2期及び第3期の7日目に，被験者の治験終了時評価を実施

[2] 投与順序1の場合にのみ適用

[3] 投与順序2の場合にのみ適用

[4] 第1期のみ

[5] 夕食の場合に適用

[6] 座位及び3分後に立位で測定

[7] 座位で測定

[8] 薬理遺伝学評価の参加に同意が得られた被験者のみ採血をVisit3で一回実施

Source：Table9-1

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象，臨床検査，心電図，バイタルサイン

PK

- 血漿中ビルダグリプチン濃度及びメトホルミン濃度を測定し，以下の PK パラメータを算出した。
  - AUClast 及び Cmax（生物学的同等性評価の主要評価変数）
  - AUCinf，Tmax，MRT，Lambda_z 及び T1/2（副次的評価変数）

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象とした。
- PK 解析対象集団：治験薬が投与され，解析可能な薬物濃度値が得られ，薬物動態評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者を対象とした。

（2）有効性

- 該当なし

（3）安全性

- 有害事象：有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語への翻訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。すべての報告された事象を，被験者別，投与群別に集計した。
- 臨床検査：すべての異常値を，被験者別，投与薬剤別に集計した。

（4）PK

- 生物学的同等性：対数変換したビルダグリプチンとメトホルミンの Cmax 及び AUClast について，線形混合効果モデルを用いて解析した。投与順序，投与薬剤（試験製剤又は標準製剤），投与期を固定効果とし，被験者をランダム効果として考慮した。投与薬剤ごとの平均値の比の点推定値及び 90%信頼区間は，線形混合効果モデルの解析から得られた対数平均の差を逆変換することにより算出した。
- 食事の影響：生物学的同等性解析用の PK パラメータの解析方法を適用した。空腹時投与時を標準製剤，食後投与時を試験製剤として，PK パラメータの平均値の比の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。

試験成績

被験者の内訳

計 50 名の被験者が組入れられ，48 名の被験者が本治験を完了した。1 名は有害事象により，1 名は同意撤回により治験を中止した。被験者の内訳をTable 1-3に示す。

Table 1-3　被験者の内訳（1101 試験）

	投与順序 1 n（%）	投与順序 2 n（%）	合計 n（%）
組入れ例数	25 (100)	25 (100)	50 (100)
完了例数	24 (96.0)	24 (96.0)	48 (96.0)
中止例数	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
中止理由			
有害事象	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
同意撤回	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (2.0)

Source：Table 10-1

解析したデータセット

解析対象集団をTable 1-4に示す。

計 50 名の被験者が本治験に組入れられた。50 名全員が少なくとも 1 回の治験薬投与を受け，全員を安全性解析対象集団とした。50 名のうち，治験を中止し第 2 期の PK 濃度値が得られなかった 2 名を除く 48 名を PK 解析対象集団とした。

Table 1-4　解析対象集団（1101 試験）

投与群	投与順序 1 n（%）	投与順序 2 n（%）	合計 n（%）
治験薬を投与された被験者数	25 (100)	25 (100)	50 (100)
安全性解析対象集団	25 (100)	25 (100)	50 (100)
PK 解析対象集団	24 (96)	24 (96)	48 (96)

Source：Table 11-1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

被験者の平均年齢は 24.0 歳であり，身長及び体重の平均値はそれぞれ，172.0 cm，61.75 kg であった。BMI の平均値は 20.84 kg/m^2 であった（Table 1-5）。被験者はすべて日本人男性であった。

Table 1-5 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（1101 試験，FAS）

		投与順序 1 N=25	投与順序 2 N=25	合計 N=50
性別	男性	25	25	50
年齢 (年)	平均値 ± 標準偏差	24.6 ± 4.03	23.4 ± 2.95	24.0 ± 3.54
	中央値 (最小値～最大値)	23.0 (20～35)	23.0 (20～30)	23.0 (20～35)
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差	172.6 ± 7.75	171.4 ± 5.12	172.0 ± 6.52
	中央値 (最小値～最大値)	173.0 (156～186)	171.0 (163～182)	172.0 (156～186)
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	62.99 ± 7.911	60.52 ± 6.852	61.75 ± 7.430
	中央値 (最小値～最大値)	61.50 (51.0～84.2)	60.50 (50.7～73.9)	61.45 (50.7～84.2)
BMI (kg/m^2)	平均値 ± 標準偏差	21.12 ± 1.825	20.56 ± 1.622	20.84 ± 1.732
	中央値 (最小値～最大値)	21.10 (18.20～24.60)	20.30 (18.00～23.30)	20.95 (18.00～24.60)

Source：Table 11-2

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）有害事象

治験期間中，有害事象は 50 名中 11 名（22.0%）の被験者で計 15 件報告された。15 件のうち 14 件は軽度であり，1 件のみ中等度であった。軽度の有害事象のうち，好酸球百分率増加（1 名，2 件），食欲減退（1 名，1 件），及び異常感（1 名，1 件）は，治験担当医師により治験薬との関連が否定できないと判断された。中等度の手骨折は治験薬との関連なしと判断された。

投与薬剤間並びに空腹時及び食後投与間で有害事象の発現状況に違いはみられなかった。

Table 1-6 有害事象発現例数・発現率（1101 試験）

SOC PT	LMF237（空腹時）N = 49 n（%）	Vilda + Met（空腹時）N = 49 n（%）	LMF237（食後）N = 24 n（%）	合計 N = 50 n（%）
有害事象発現例数	6 (12.2)	4 (8.2)	3 (12.5)	11 (22.0)
臨床検査				
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (2.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (2.0)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
血中リン減少	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
血中リン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (2.0)
好酸球百分率増加	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (4.2)	1 (2.0)*
白血球数増加	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
胃腸炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
異常感	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
傷害，中毒および処置合併症				
手骨折	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
代謝および栄養障害				
食欲減退	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
神経系障害				
頭痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)

Source：Table 12-1, Table 12-2

LMF237：LMF237 50/500 mg 単回経口投与（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 単回経口併用投与（標準製剤）

*同一の被験者で第 1 期及び第 3 期に発現したことから合計 1 名として算出

（2）副作用

本治験では，副作用が 3 名に計 4 件認められた。詳細は「（1）有害事象」を参照。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本治験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

本治験では，重篤な有害事象の報告はなかった。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

1 名が手骨折のため治験を中止した。

（5）臨床検査

副作用と判断された臨床検査値の異常は好酸球百分率増加であった。詳細は「（1）有害事象」を参照。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

いずれの被験者においても，臨床的に問題となる所見は認められなかった。

2）心電図

いずれの被験者においても，異常所見は認められなかった。

PK の結果

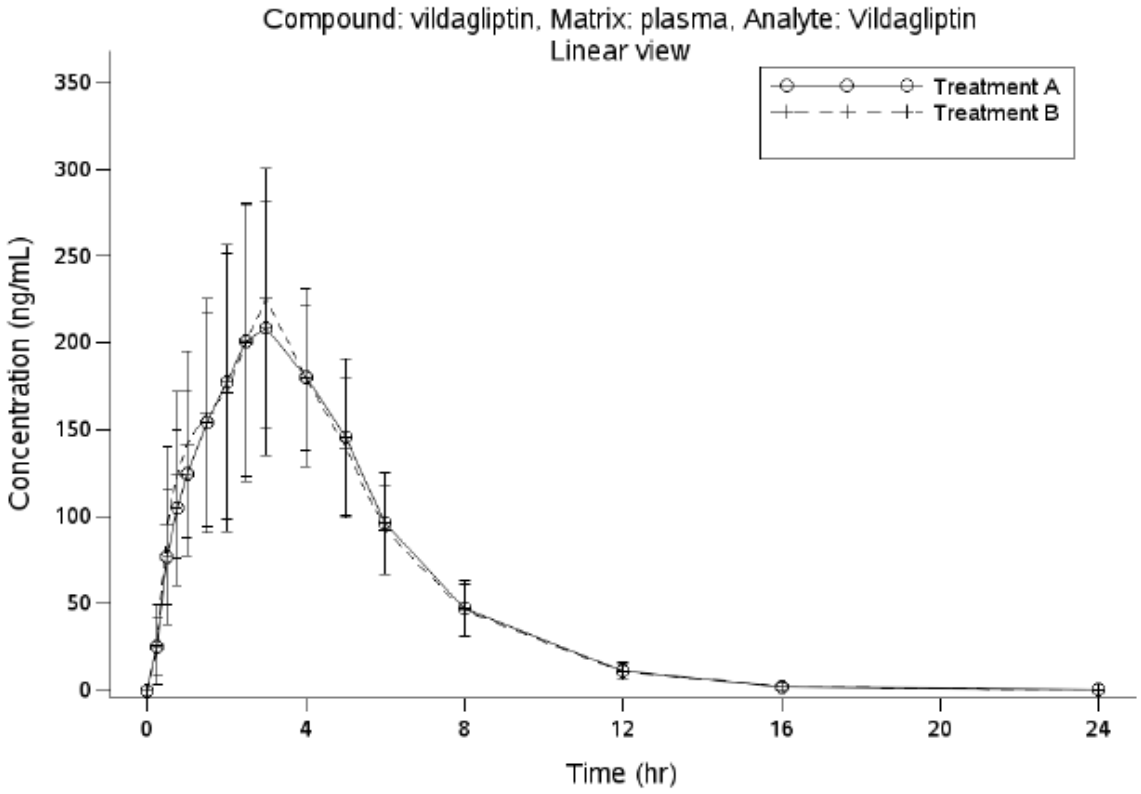
（1）生物学的同等性

1）ビルダグリプチンの PK パラメータ

LMF237 50/500 mg を単回投与したときと，ビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン 500 mg の各単剤を併用投与したときのビルダグリプチンの平均血漿中濃度 - 時間推移をFigure 1-1 に，PK パラメータをTable 1-7に，その解析結果をTable 1-8に示す。

ビルダグリプチンの Cmax 及び AUClast について，配合剤投与に対する単剤併用投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 0.97（0.90～1.04）及び 0.99（0.96～1.02）であり，生物学的同等性の基準範囲内（0.8～1.25）であった。

Figure 1-1　LMF237 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の平均血漿中濃度 - 時間推移
（1101 試験，PK 解析対象）



Source: Figure 11-1
○：LMF237 50/500 mg 単回投与（試験製剤）
+：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）
N=48，平均値±標準偏差

Table 1-7　LMF237 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の PK パラメータ
（1101 試験，PK 解析対象）

PK パラメータ*		LMF237 N=48	Vilda + Met N=48
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	256 ± 68.5	263 ± 68.2
AUClast (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	1180 ± 224	1190 ± 212
Tmax (hr)	中央値 (範囲)	3.00 (1.00～5.02)	3.00 (1.50～5.00)
T1/2 (hr)	平均値 ± 標準偏差	1.89 ± 0.317	1.88 ± 0.207

Source：Table 11-3
LMF237：LMF237 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）

*主要評価変数及び Tmax と T1/2 を示した

Table 1-8　LMF237 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
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)

Source：Table 11-5

LMF237：LMF237 50/500 mg 単回投与（試験製剤）

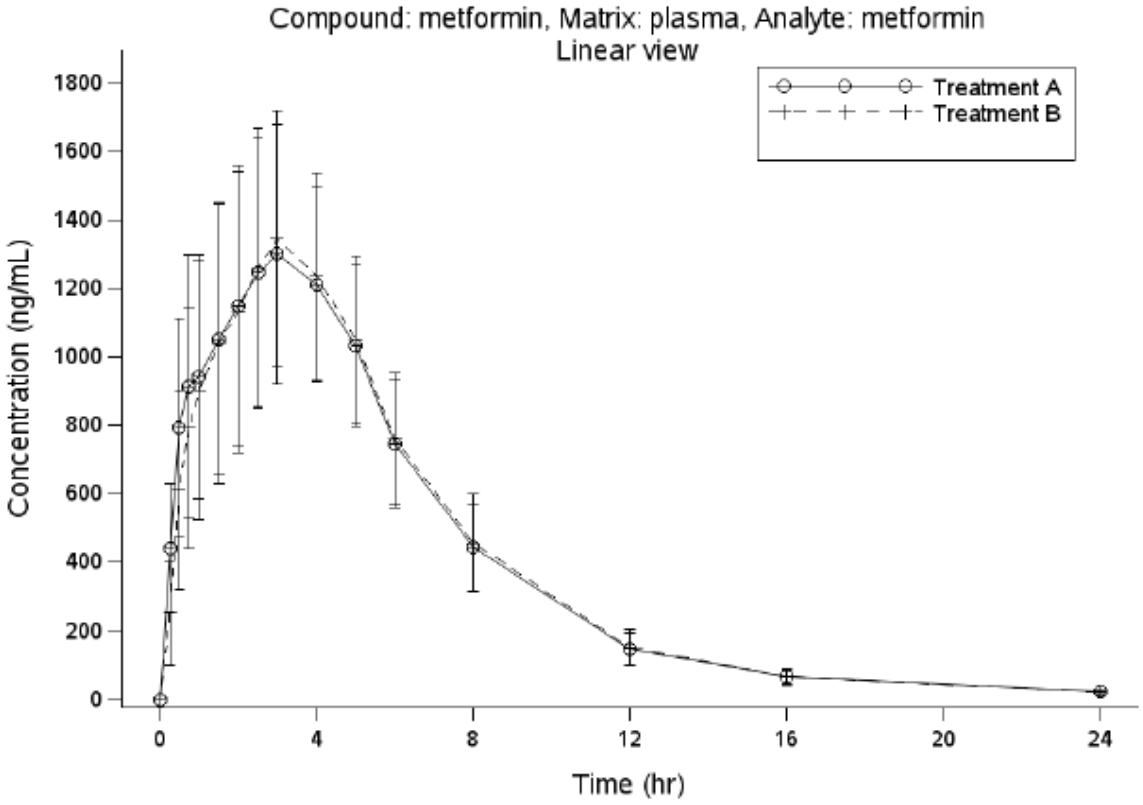
Vilda + Met：ビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン 500 mg 単回併用投与（標準製剤）

2）メトホルミンの PK パラメータ

LMF237 50/500 mg を単回投与したときと，ビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン 500 mg の各単剤を併用投与したときのメトホルミンの平均血漿中濃度 - 時間推移をFigure 1-2に，PK パラメータをTable 1-9に，その解析結果をTable 1-10に示す。

メトホルミンの Cmax 及び AUClast について，配合剤投与に対する単剤併用投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 0.99（0.93～1.05）及び 1.00（0.94～1.05）であり，生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった。

Figure 1-2 LMF237 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メトホルミンの平均血漿中濃度 - 時間推移（1101 試験，PK 解析対象）



Source: Figure 11-2

○：LMF237 50/500 mg 単回投与（試験製剤）

+：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）

N=48，平均値±標準偏差

Table 1-9 LMF237 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メトホルミンの PK パラメータ（1101 試験，PK 解析対象）

PK パラメータ*		LMF237 N=48	Vilda + Met N=48
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	1450 ± 383	1470 ± 385
AUClast (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	9370 ± 2020	9380 ± 1980
Tmax (hr)	中央値 (範囲)	3.00 (0.750～5.02)	3.00 (1.00～5.00)
T1/2 (hr)	平均値 ± 標準偏差	3.96 ± 0.777	4.09 ± 0.781

LMF237：LMF237 50/500 mg 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）

*主要評価変数及び Tmax と T1/2 を示した

Source：A1101 試験- Table 11-4

Table 1-10　LMF237 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	Vilda + Met	推定値	90%信頼区間
	N=48	N=48		
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：Table 11-6

LMF237：LMF237 50/500 mg 単回経口投与（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）

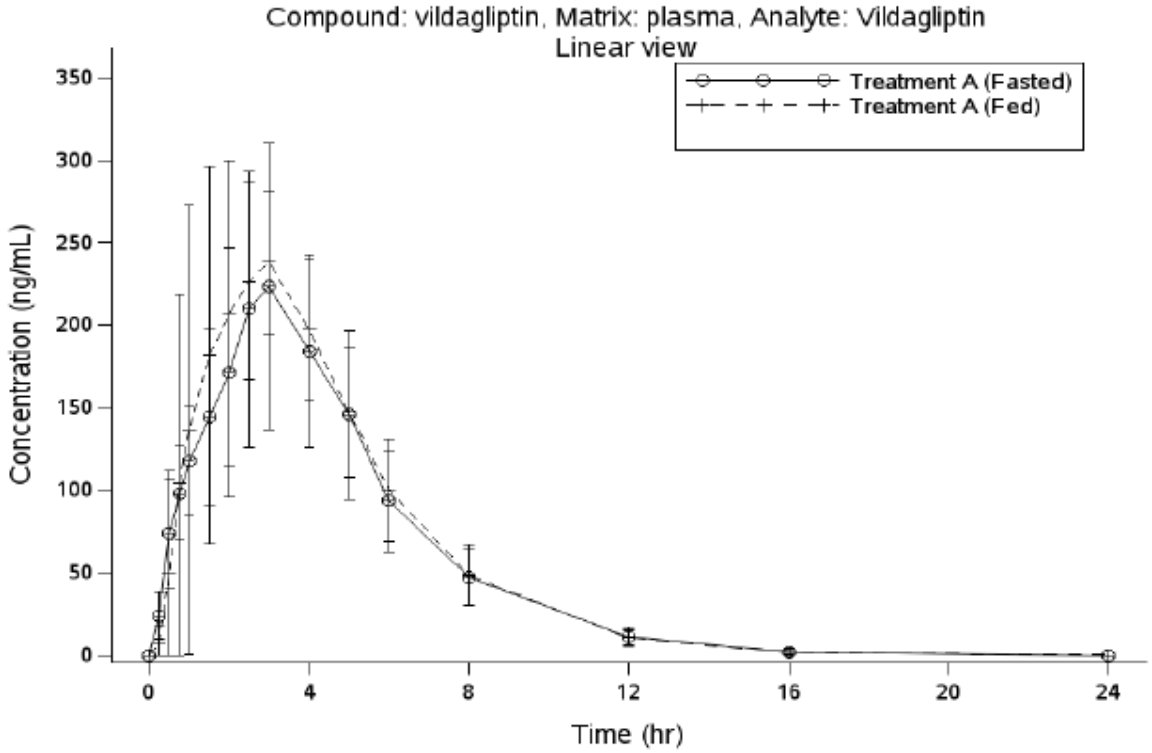
（2）食事の影響

1）ビルダグリプチンの PK パラメータ

LMF237 50/500 mg を空腹時又は食後に単回投与したときのビルダグリプチンの平均血漿中濃度 - 時間推移をFigure 1-3 に，PK パラメータをTable 1-11に，その解析結果をTable 1-12に示す。

ビルダグリプチンの Cmax 及び AUClast について，空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 1.05（0.95～1.17）及び 1.08（1.02～1.15）であり，生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった。

Figure 1-3 LMF237 50/500 mg を空腹時又は食後に単回投与したときのビルダグリプチンの平均血漿中濃度 - 時間推移
（1101 試験，PK 解析対象）



Source: Figure 11-3

○：空腹時投与，＋：食後投与，N=24，平均値±標準偏差

Table 1-11 LMF237 50/500 mg を空腹時又は食後に単回投与したときのビルダグリプチンの PK パラメータ
（1101 試験，PK 解析対象）

PK パラメータ*		空腹時 N=24	食後 N=24
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	273 ± 75	284 ± 75.4
AUClast (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	1180 ± 261	1260 ± 202
Tmax (hr)	中央値 (範囲)	3.00 (1.00～5.00)	2.50 (1.00～4.00)
T1/2 (hr)	平均値 ± 標準偏差	1.91 ± 0.261	1.75 ± 0.134

Source： Table 11-7

*主要評価変数及び Tmax と T1/2 を示した

Table 1-12　LMF237 50/500 mg を空腹時又は食後に単回投与したときのビルダグリプチンの 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（食後/空腹時）	
	空腹時	食後	推定値	90%信頼区間
	N=24	N=24		
Cmax (ng/mL)	261.55	275.51	1.05	(0.95～1.17)
AUClast (ng·h/mL)	1145.41	1240.66	1.08	(1.02～1.15)

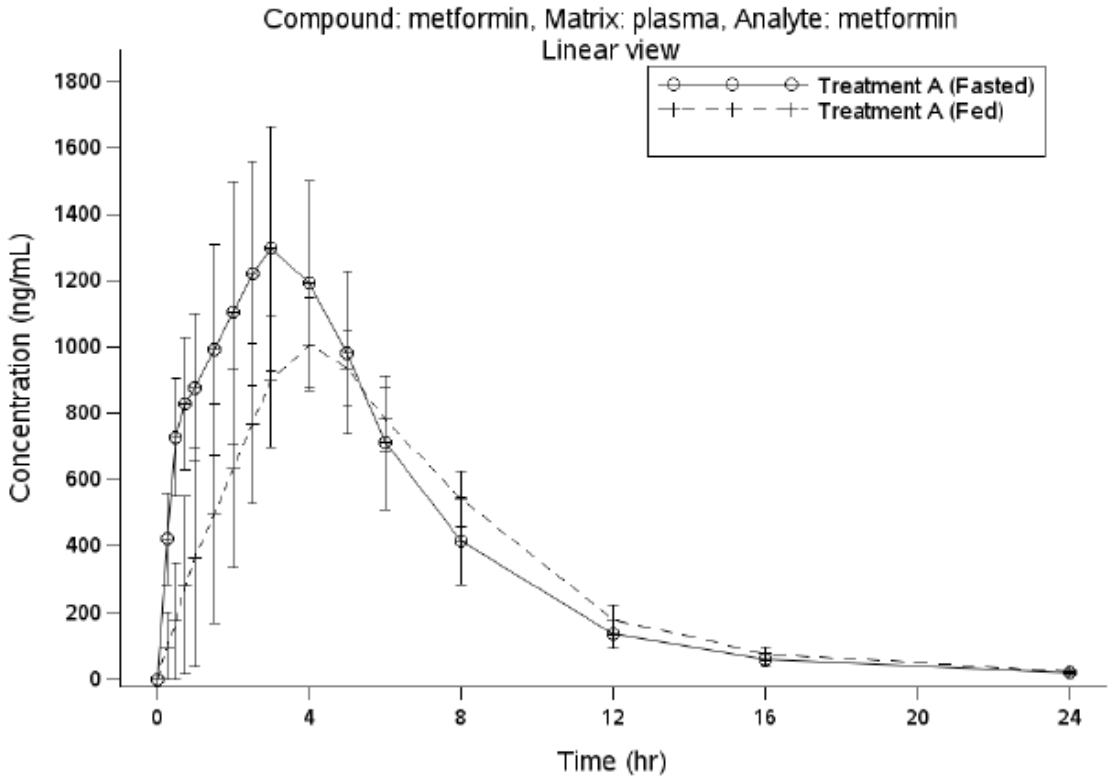
Source： Table 11-9

2）メトホルミンの PK パラメータ

LMF237 50/500 mg を空腹時又は食後に単回投与したときのメトホルミンの平均血漿中濃度 - 時間推移をFigure 1-4 に，PK パラメータをTable 1-13に，その解析結果をTable 1-14に示す。

メトホルミンの Cmax について，空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は， 0.74（0.68～0.80）であり，生物学的同等性の基準（0.8～1.25）を満たさなかった。AUClast については 0.90（0.83～0.98）であり，生物学的同等性の基準を満たした。

Figure 1-4　LMF237 50/500 mg を空腹時又は食後に単回投与したときのメトホルミンの平均血漿中濃度 - 時間推移（1101 試験，PK 解析対象）



Source: Figure 11-4

○：空腹時投与，＋：食後投与，N=24，平均値±標準偏差

Table 1-13 LMF237 50/500 mg を空腹時又は食後に単回投与したときのメトホルミンの PK パラメータ（1101 試験，PK 解析対象）

PK パラメータ*		空腹時 N=24	食後 N=24
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	1430 ± 345	1040 ± 132
AUClast (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	8950 ± 1880	7920 ± 1070
Tmax (hr)	中央値 (範囲)	3.00 (1.00～5.00)	4.00 (1.50～5.00)
T1/2 (hr)	平均値 ± 標準偏差	3.83 ± 0.705	3.94 ± 0.599

Source： Table 11-8

*主要評価変数及び Tmax と T1/2 を示した

Table 1-14 LMF237 50/500 mg を空腹時又は食後に単回投与したときのメトホルミンの 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（食後/空腹時）	
	空腹時 N=24	食後 N=24	推定値	90%信頼区間
Cmax (ng/mL)	1389.58	1026.63	0.74	(0.68～0.80)
AUClast (ng·h/mL)	8693.55	7846.37	0.90	(0.83～0.98)

Source： Table 11-10

1.1.2 1102 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.1.2-2-1102 試験

試験の標題

Open label, single-dose, randomized, crossover study to evaluate bioequivalence between the fixed combination of LMF237 50/250 mg and free combination of vildagliptin 50 mg and metformin 250 mg tablets in Japanese healthy male subjects

治験依頼者

ノバルティス ファーマ社

治験責任医師

大和田　康子

治験実施医療機関

医療法人平心会大阪治験病院

試験期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

LMF237 50/250 mg を単回投与したときと，ビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン塩酸塩（以下，メトホルミン）250 mg の各単剤を併用投与したときの生物学的同等性を検証する。

副次目的

LMF237 50/250 mg 及び各単剤を投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

試験方法

本治験は，健康被験者を対象とした非盲検，ランダム化，2 期クロスオーバー，単回投与試験である。

本治験は，スクリーニング，各投与期のベースライン及び治験薬投与，試験終了時評価で構成された。組入れられた被験者は 2 つの投与順序のうち 1 つに 1：1 でランダム化された。各投与期の休薬期間は 7 日間以上とした。投与順序をTable 1-1に示す。

Table 1-1 投与順序（1102 試験）

投与順序	**第 1 期**	**第 2 期**
1	A	B
2	B	A

Source：Figure 9-1

A（試験製剤）： LMF237 50/250 mg 単回経口投与

B（標準製剤）： ビルダグリプチン錠 50 mg 及びメトホルミン塩酸塩錠（メトグルコ）250 mg 単回経口併用投与

目標被験者数

目標組入れ被験者数：50 名

目標完了被験者数：49 名

被験者数設定の根拠

ビルダグリプチンの Cmax の個体内変動係数（coefficient of variation，CV）を 22.2% として，被験者数を算出した。その結果，完了例数が 46 名であれば，ビルダグリプチンの比の推定値がそれぞれ 0.9 のとき，80%の検出力でそれぞれ推定値に対する 90%信頼区間の範囲（0.8～1.25）に収まり，生物学的同等性を検証することができると考えた。以上より，46 名の治験完了例を確保するため，被験者数を 50 名と設定した。

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 年齢が 20 歳以上 45 歳以下の者
- 健康な日本人男性
- スクリーニング及び各ベースライン時の既往歴，診察，バイタルサイン，ECG 検査及び臨床検査で健康状態が良好と判断された者
- 体重 50 kg 以上，BMI が 18～25 kg/m^2 の範囲にある者

用量及び投与方法

投与順序 1 及び 2 に従い（Table 1-1），各投与期の朝に LMF237 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 の併用を単回経口投与した。被験者は少なくとも 10 時間絶食した後， 150 mL の水とともに治験薬を服用した。投与 4 時間後まで，検査時以外は起き上がった状態で安静とした。

用法・用量の設定根拠

臨床用量として LMF237 50/250 mg の配合剤を開発中であり，本配合剤投与時と単剤併用投与時の生物学的同等性を検証した。

投与（観察）期間

本治験は以下のスケジュールで構成された。

- スクリーニング：第 1 期の治験薬投与開始前 21 日以内（Day－21～－2）
- 投与期（第 1 期～第 3 期）
  - ベースライン評価：1 日（Day－1）
  - 治験薬投与：1 日（Day 1），単回投与
  - 休薬期間：7 日間以上
- 試験終了時検査：最終投与期（投与順序により第 2 期又は第 3 期）の Day 7

Table 1-2 検査・観察スケジュール（1102 試験）

治験期間	スクリーニング検査	投与期間1～2																治験終了時評価（visit）[1]
		入院（2泊3日）																
第1期	*Visit 1*	*Visit 2*	*Visit 3*														*V4*	
第2期		*Visit 5*	*Visit 6*														*V7*	*Visit 777*
日	−28～−2日目	−1日目	1日目														2日目	7日目
時間（hr）	−	−	投与前	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3	4	5	6	8	12	16	24	−
選択基準/除外基準	X	X[2]																	
関連ある既往歴及び現症状	X	X[2]																	
人口統計学的特性	X																		
診察	X	X	X															X	X
肝炎，HIVスクリーニング検査	X																		
アルコール検査，薬物スクリーニング検査，尿中コチニン検査	X	X																	
食事摂取記録		X[3]	X																
治験薬投与記録			X																
バイタルサイン及び身体測定値																			
身長	X																		
体重	X	X																	X
体温	X	X	X															X	X
血圧，脈拍数	X[4]	X[4]	X[5]						X[5]									X[5]	X[5]
ECG評価	X	X	X						X									X	X
血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査	X	X																X	X
併用療法及び併用薬	X	X	必要に応じて																X
血糖値検査			低血糖の発現を示唆する臨床所見または症状が見られた場合																
有害事象の評価		治験薬投与後必要に応じて																	
薬理遺伝学評価用採血			X[6]																
ビルダグリプチン/メトホルミンの薬物動態測定用採血			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

いずれの投与期間においても，被験者は−1日目に実施医療機関に入院し，2日目に退院

[1] 第2期の7日目に，被験者の治験終了時評価を実施

[2] 第1期のみ

[3] 夕食の場合に適用

[4] 座位及び3分後に立位で測定

[5] 座位で測定

[6] 薬理遺伝学評価の参加に同意が得られた被験者のみ採血をVisit3で一回実施

Source：Table 9-1

評価項目

有効性

- 該当しない

安全性

- 有害事象，臨床検査，心電図，バイタルサイン

PK

- 血漿中ビルダグリプチン濃度及びメトホルミン濃度を測定し，以下の PK パラメータを算出した。
  - AUClast 及び Cmax（生物学的同等性評価の主要評価変数）
  - AUCinf，Tmax，MRT，Lambda_z 及び T1/2（副次的評価変数）

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象とした。
- PK 解析対象集団：治験薬が投与され，解析可能な薬物濃度値が得られ，薬物動態評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者を対象とした。

（2）有効性

- 該当しない

（3）安全性

- 有害事象：有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語への翻訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。すべての報告された事象を，被験者別，投与群別に集計した。
- 臨床検査：すべての異常値を，被験者別，投与薬剤別に集計した。

（4）PK

- 生物学的同等性：対数変換したビルダグリプチンとメトホルミンの Cmax 及び AUClast について，線形混合効果モデルを用いて解析した。投与順序，投与薬剤（試験製剤又は標準製剤），投与期を固定効果とし，被験者をランダム効果として考慮した。投与薬剤ごとの平均値の比の点推定値及び 90%信頼区間は，線形混合効果モデルの解析から得られた対数平均の差を逆変換することにより算出した。

試験成績

被験者の内訳

計 50 名の被験者が組入れられた。1 名の被験者が同意撤回により治験を中止し，49 名が本治験を完了した。被験者の内訳をTable 1-3に示す。

Table 1-3　　被験者の内訳（1102 試験）

	投与順序 1 n（%）	投与順序 2 n（%）	合計 n（%）
組入れ例数	25 (100)	25 (100)	50 (100)
完了例数	24 (96.0)	25 (100)	49 (98.0)
中止例数	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
中止理由			
同意撤回	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)

Source：Table 10-1

解析したデータセット

解析対象集団をTable 1-4に示す。

計 50 名の被験者が本治験に組入れられた。50 名全員が少なくとも 1 回の治験薬投与を受け，全員を安全性解析対象集団とした。50 名のうち，治験を中止し第 2 期の PK 濃度値が得られなかった 1 名を除く 49 名を PK 解析対象集団とした。

Table 1-4　　解析対象集団（1102 試験）

投与群	投与順序 1 n（%）	投与順序 2 n（%）	合計 n（%）
治験薬を投与された被験者数	25 (100)	25 (100)	50 (100)
安全性解析対象集団	25 (100)	25 (100)	50 (100)
PK 解析対象集団	24 (96)	25 (100)	49 (98)

Source：Table 11-1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

被験者の平均年齢は 25.1 歳であり，身長及び体重の平均値はそれぞれ，171.0 cm，61.60 kg であった。BMI の平均値は 21.04 kg/m^2 であった（Table 1-5）。被験者はすべて日本人男性であった。

Table 1-5 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（1102 試験，FAS）

		投与順序 1 N=25	投与順序 2 N=25	合計 N=50
性別	男性	25	25	50
年齢 (年)	平均値 ± 標準偏差	25.8 ± 6.34	24.5 ± 3.94	25.1 ± 5.27
	中央値 (最小値～最大値)	23.0 (21～45)	23.0 (20～33)	23.0 (20～45)
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差	171.5 ± 6.28	170.6 ± 5.49	171.0 ± 5.86
	中央値 (最小値～最大値)	171.0 (161～187)	171.0 (160～182)	171.0 (160～187)
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	60.95 ± 6.476	62.25 ± 6.631	61.60 ± 6.520
	中央値 (最小値～最大値)	59.20 (50.2～71.5)	62.50 (50.0～77.5)	61.60 (50.0～77.5)
BMI (kg/m^2)	平均値 ± 標準偏差	20.70 ± 1.689	21.38 ± 1.946	21.04 ± 1.836
	中央値 (最小値～最大値)	21.40 (18.10～24.40)	21.30 (18.10～24.50)	21.15 (18.10～24.50)

Source：Table 11-2

有効性の結果

該当しない

安全性の結果

（1）有害事象

治験期間中，有害事象は 50 名中 8 名（16.0%）の被験者で計 15 件報告された。15 件のすべてが軽度であった。

投与薬剤間で有害事象の発現状況に違いはみられなかった。

Table 1-6 有害事象発現例数・発現率（1102 試験）

SOC PT	LMF237 N = 50 n（%）	Vilda + Met N = 49 n（%）	合計 N = 50 n（%）
有害事象発現例数	4 (8.0)	5 (10.2)	8 (16.0)
臨床検査			
血中トリグリセリド増加	2 (4.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
血中ビリルビン増加	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)*
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
白血球百分率数異常	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
好酸球百分率増加	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
白血球数増加	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.0)
無力症	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
疲労	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
胃腸障害一般・全身障害および投与部位の状態			
悪心	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
嘔吐	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害			
鼻漏	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)

Source：Table 12-1, Table 12-2

LMF237：LMF237 50/250 mg 単回経口投与（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 単回経口併用投与（標準製剤）

*同一の被験者で第 1 期及び第 2 期に発現したことから合計 1 名として算出

（2）副作用

本治験では，副作用が 3 名に計 7 件認められた。その内訳は，無力症（1 名，1 件），悪心，嘔吐，発熱，白血球百分率数異常（1 名，各 1 件），及び血中ビリルビン増加（1 名の第 1 期及び第 2 期に各 1 件，計 2 件）であった。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本治験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

本治験では，重篤な有害事象の報告はなかった。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

本治験では，有害事象による中止はなかった。

（5）臨床検査

副作用と判断された臨床検査値の異常は白血球百分率数異常及び血中ビリルビン増加であった。詳細は「（2）副作用」を参照。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

いずれの被験者においても，臨床的に問題となる所見は認められなかった。

2）心電図

いずれの被験者においても，異常所見は認められなかった。

PK の結果

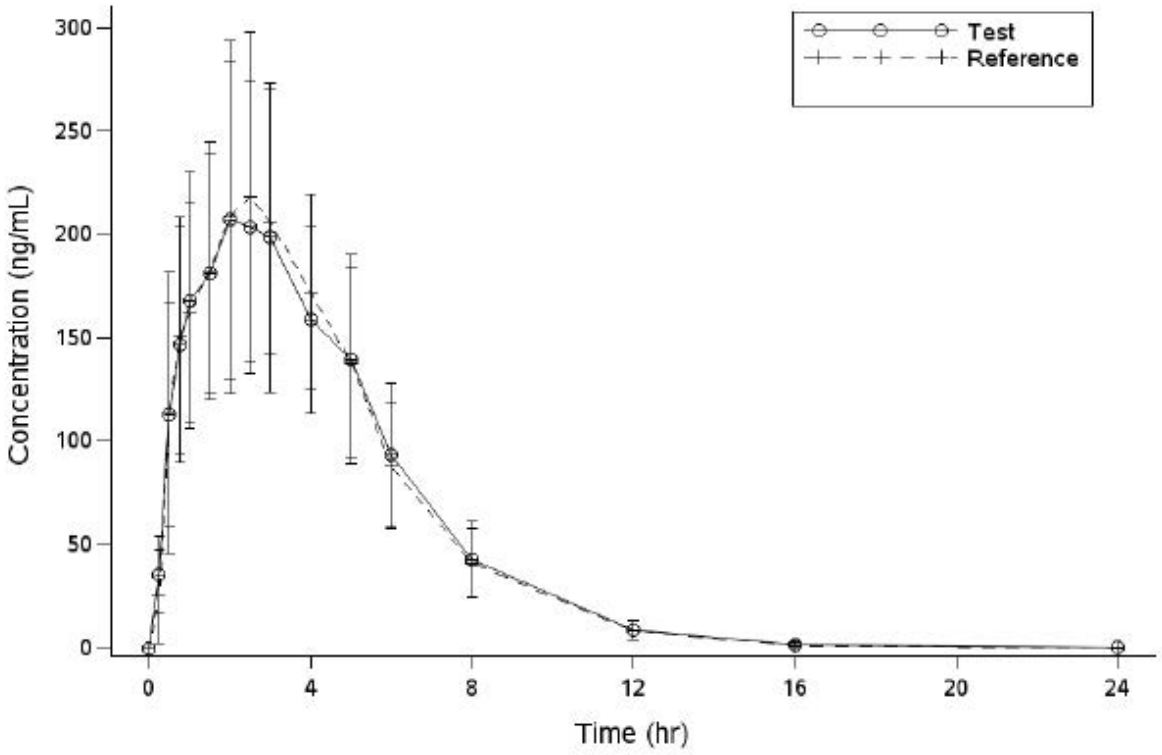
（1）生物学的同等性

1）ビルダグリプチンの PK パラメータ

LMF237 50/250 mg を単回投与したときと，ビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン 250 mg の各単剤を併用投与したときのビルダグリプチンの平均血漿中濃度 - 時間推移をFigure 1-1 に，PK パラメータをTable 1-7に，その解析結果をTable 1-8 に示す。

ビルダグリプチンの Cmax 及び AUClast について，配合剤投与に対する単剤併用投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 0.96（0.91～1.02）及び 0.99（0.97～1.01）であり，生物学的同等性の基準範囲内（0.8～1.25）であった。

Figure 1-1 LMF237 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の平均血漿中濃度 - 時間推移
（1102 試験，PK 解析対象）



Source: Figure 11-1
○：LMF237 50/250 mg 単回経口投与（試験製剤）
+：ビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン 250 mg 単回経口併用投与（標準製剤）
N=49，平均値±標準偏差

Table 1-7 LMF237 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の PK パラメータ
（1102 試験，PK 解析対象）

PK パラメータ*		LMF237 N=49	Vilda + Met N=49
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	263 ± 63.9	272 ± 69.9
AUClast (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	1180 ± 203	1190 ± 194
Tmax (hr)	中央値 (範囲)	2.50 (0.750～5.00)	2.50 (0.50～5.00)
T1/2 (hr)	平均値 ± 標準偏差	1.76 ± 0.269	1.71 ± 0.185

Source：Table 11-3
LMF237：LMF237 50/250 mg 単回経口投与（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 単回経口併用投与（標準製剤）
*主要評価変数及び Tmax と T1/2 を示した

Table 1-8　LMF237 50/250 mg 又はビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン 150 mg を併用投与したときのビルダグリプチンの 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
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)

Source：Table 11-5

LMF237：LMF237 50/250 mg 単回経口投与（試験製剤）

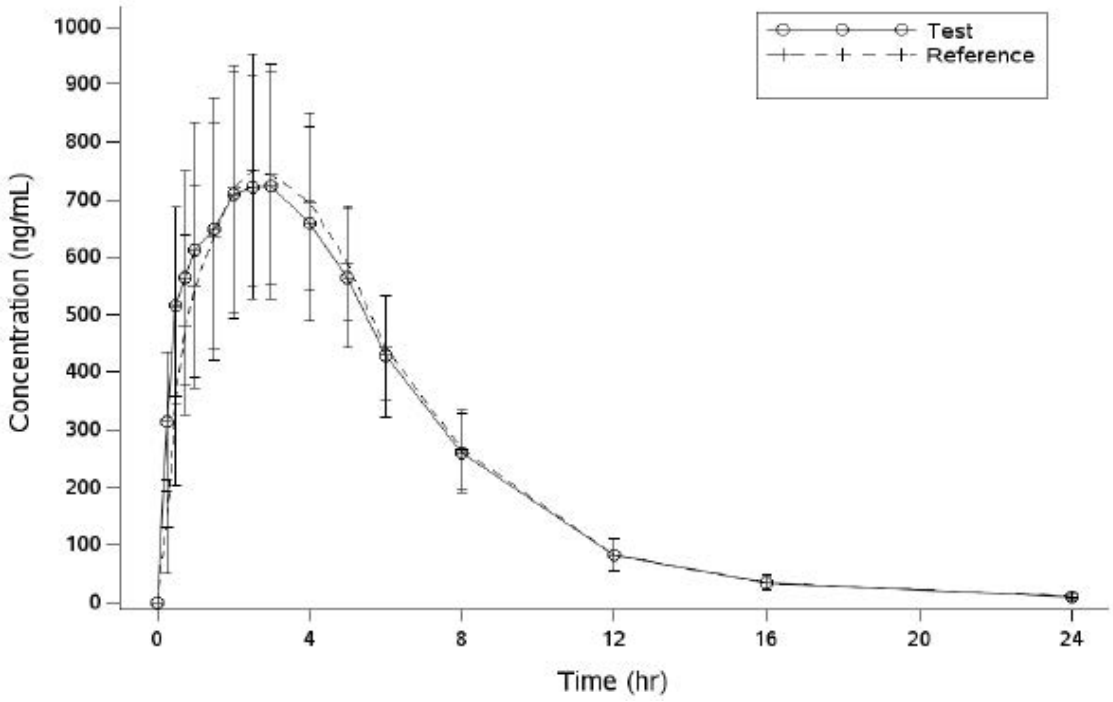
Vilda + Met：ビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン 250 mg 単回経口併用投与（標準製剤）

2）メトホルミンの PK パラメータ

LMF237 50/250 mg を単回投与したときと，ビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン 250 mg の各単剤を併用投与したときのメトホルミンの平均血漿中濃度 - 時間推移をFigure 1-2 に，PK パラメータをTable 1-9に，その解析結果をTable 1-10に示す。

メトホルミンの Cmax 及び AUClast について，配合剤投与に対する単剤併用投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 1.00（0.96～1.04）及び 0.99（0.97～1.02）であり，生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった。

Figure 1-2 LMF237 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メトホルミンの平均血漿中濃度 - 時間推移（1102 試験，PK 解析対象）



Source: Figure 11-2

○：LMF237 50/250 mg 単回経口投与（試験製剤）

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

N=49，平均値±標準偏差

Table 1-9 LMF237 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メトホルミンの PK パラメータ（1102 試験，PK 解析対象）

PK パラメータ*		LMF237 N=49	Vilda + Met N=49
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	831 ± 187	831 ± 180
AUClast (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	5370 ± 936	5370 ± 797
Tmax (hr)	中央値 (範囲)	2.50 (0.500～5.00)	2.50 (1.00～5.00)
T1/2 (hr)	平均値 ± 標準偏差	3.58 ± 0.696	3.53 ± 0.612

Source： Table 11-4

LMF237：LMF237 50/250 mg 単回経口投与（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 単回経口併用投与（標準製剤）

*主要評価変数及び Tmax と T1/2 を示した

Table 1-10 LMF237 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	Vilda + Met	推定値	90%信頼区間
	N=49	N=49		
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：Table 11-6

LMF237：LMF237 50/250 mg 単回経口投与（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 単回経口併用投与（標準製剤）

2 臨床薬物動態（PK）試験

該当なし

3 臨床薬力学（PD）試験

該当なし

4 有効性及び安全性試験

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

4.1.1 1301 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-1-1301 試験

試験の標題

A multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study to compare the effect of 12 weeks treatment with LAF237 50 mg bid to placebo as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy

治験依頼者

ノバルティス ファーマ社

治験責任医師

沼田 明，他

治験実施医療機関

池袋メトロポリタンクリニック　他，計 20 医療機関（日本）

試験期間

2011 年 12 月 14 日（最初の被験者の一次登録日）～2013 年 2 月 16 日（最後の被験者の最終観察日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

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きの有効性について，HbA1c のベースラインからの変化量を指標としてプラセボ併用投与に対する優越性を検証する。

副次目的

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として，以下を評価する。

- 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きの有効性を，HbA1c のベースラインからの変化量を指標として，基礎療法であるメトホルミンの用量（250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回）別に各部分集団で評価する。

- 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きの有効性を，空腹時血糖（fasting plasma glucose，FPG）のベースラインからの変化量を指標として，プラセボ併用投与と比較する。
- 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きの有効性を，レスポンダーの割合を指標として，プラセボ併用投与と比較する。
- ビルダグリプチンを 12 週間併用投与したときの安全性を，プラセボ併用投与と比較する。

探索目的

該当なし

試験方法

本試験は，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 週間併用投与の有効性をプラセボ併用投与と比較する多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験である。試験デザインを Figure 4-1に示す。

本試験は，2～14 週間のスクリーニング／導入期と，12 週間の二重盲検投与期からなる。

スクリーニング／導入期

各被験者でスクリーニング来院（導入期なしの被験者では Week −2，導入期に進む被験者では Week −14，Visit 1）を実施し，選択基準・除外基準を評価した。

適格被験者がスクリーニング来院前 10 週間以上にわたり安定した用量のメトホルミン（250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回）の単独投与を受けている場合は，2～4 週間のスクリーニング期を完了後にランダム化し，二重盲検投与期を開始した（Week 0，Day 1，Visit 2）。

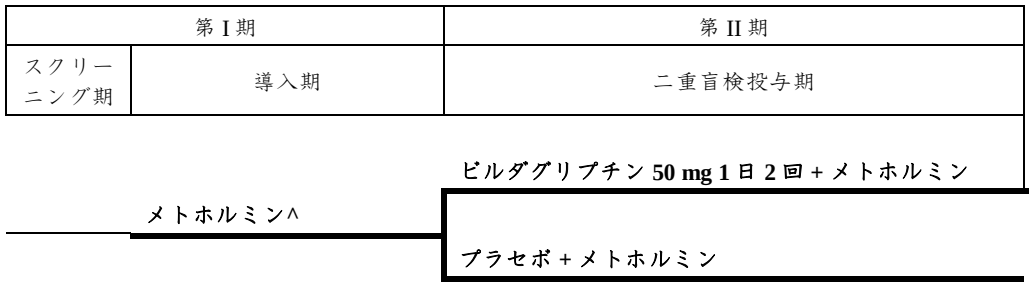
適格被験者の経口血糖降下薬による基礎療法が，前述のメトホルミン単独投与に該当しない場合は，スクリーニング来院後 2～4 週間以内に導入期の Visit 101（Week −12）に進み，メトホルミン 250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回に変更した。メトホルミンの用量は被験者の状態に基づいて治験責任医師又は治験分担医師の判断で決定した。導入期中は，有害事象及びメトホルミンによる基礎療法に対する被験者の服薬遵守を評価するために Visit 102（Week −8）を実施した。導入期中のメトホルミン療法の忍容性が不良であるか，メトホルミンの治療効果不十分［FPG 270 mg/dL（15.0 mmol/L）以上］の被験者では，試験を中止した。Visit 103（Week −2）に選択基準・除外基準を再評価し，Visit 2 で適格被験者をランダム化し二重盲検投与期を開始した。

二重盲検投与期

適格被験者をビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回（+メトホルミン投与）［ビルダグリプチン（Vilda）＋メトホルミン（Met）群］又はプラセボ（+メトホルミン投与）［Placebo（Met 単独）群］に 1：1 の比でランダム化し，二重盲検投与期を開始した。各群でメトホルミン 250 mg 1 日 2 回の投与を受ける被験者と 500 mg 1 日 2 回の投与を受ける被験者の比が 1：1 になるよう，

メトホルミンの用量で層別ランダム化を行った。その後，被験者は二重盲検投与期を完了するためにさらに 3 回来院した（Week 4，8，12）。

Figure 4-1　　試験デザイン（1301 試験）



Visit	1*	101	102	103*	2	3	4	5**
週	-14	-12	-8	-2	BL[$]	4	8	12

Source：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安定した用量のメトホルミン（250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回）の単独投与を受けている被験者］では，Visit 101，102 及び 103 を経ずに直接 Visit 2 に進むこととした。

^ 試験期間を通してメトホルミンの用量（250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回）は一定とした。

$ ベースライン：ランダム化日

** Visit 2 から 13 週間以内に治験実施医療機関に来院するよう各被験者に指示した。

目標被験者数

目標被験者数：136 名［Vilda + Met 群 68 名，Placebo（Met 単独）群 68 名］

被験者数設定の根拠

本試験で必要な被験者数は，Vilda + Met 群と Placebo（Met 単独）群の比を 1:1 とする場合には計 128 名となる。5%の脱落率を考慮し，136 名（各群 68 名ずつ）を目標ランダム化被験者数とした。メトホルミンの用量（250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回）で層別ランダム化を行い，メトホルミン 250 mg 1 日 2 回の投与を受ける被験者とメトホルミン 500 mg 1 日 2 回の投与を受ける被験者がそれぞれランダム化集団の約 50%となるようにした。

上記の被験者数は，主要評価項目である最終評価時の HbA1c（%）のベースラインからの変化量に基づいて NQuery Advisor バージョン 6.1 により算出し，被験者数の算出にあたっては標準偏差を 1.0%と仮定した。この仮定の下では，メトホルミンを投与した被験者における HbA1c のベースラインからの変化量について，0.6%の投与群間差を，片側有意水準 0.025，検出力 92%で検出することができる。

対象疾患及び主要な組入れ基準

選択基準

- 標準的な糖尿病診断基準により 2 型糖尿病と診断された患者。
- スクリーニング来院前 10 週間以上にわたって安定した用量の経口血糖降下薬の投与を受けている患者。スクリーニング来院時の経口血糖降下薬による基礎療法は，メトホルミン 250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回の単独投与以外の薬物療法も可とし，Visit 1 及び Visit 103 の時点で HbA1c が以下の範囲内にあることとした：
  - Visit 1 の HbA1c が 7.0%以上，10.0%以下
  - Visit 103 の HbA1c が 7.0%以上，10.0%以下（導入期に組み入れられた被験者の場合）
- Visit 1 の時点で 20 歳以上，75 歳未満の患者。
- Visit 1 の時点で BMI が 20 kg/m^2 以上，35 kg/m^2 以下の患者。
- 治験担当医師による指示がない限り，試験期間を通して同じ用量のメトホルミン（250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回）の使用を継続することに同意した患者。
- 治験担当医師による指示がない限り，試験期間中も現在と同じ食事及び運動療法を継続することに同意した患者。

除外基準

- Visit 1 及び Visit 103 の FPG が 270 mg/dL（15 mmol/L）以上の患者。
- 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。
- スクリーニング／導入期中（Visit 1～Visit 2）に高度な低血糖を発症した又は低血糖を繰り返し発症した患者。
- Visit 1 又は Visit 103 の評価で以下のいずれかの既往歴又は所見が認められた患者：
  - 過去 6 ヵ月以内のケトアシドーシス，乳酸アシドーシス又は高浸透圧状態（昏睡）などの急性代謝性合併症
  - うっ血性心不全（NYHA クラス III 又は IV）と診断されている
  - 臨床的に意味のある持続性の心室性不整脈
  - 1 型糖尿病，単一遺伝子異常による糖尿病，膵損傷により生じた糖尿病又は二次性糖尿病（例：クッシング症候群や先端巨大症に関連する糖尿病）
  - 以下のとおり定義される肝障害：
    - 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症を示す所見
    - 門脈圧亢進症，肝被膜の scalloping（波形変形），肝硬変などの肝疾患（脂肪肝を除く）を示唆する画像診断の異常所見の既往歴
  - 血糖コントロールに影響を及ぼす可能性がある過去 4 週間以内の急性感染症
- 以下のいずれかの臨床検査値異常を有する患者：
  - 臨床的に重要な Visit 1 の TSH 値の基準値からの逸脱

- Visit 1 又は Visit 103 の時点で以下の血清クレアチニン値により示される臨床的に重要な腎機能障害：
  - 男性：1.5 mg/dL（132 µmol/L）以上，女性：1.3 mg/dL（114 µmol/L）以上
- Visit 1 又は Visit 103 に認められ，その後 3 労働日以内の再検査で確認された基準値上限（upper limit normal，ULN）の 2 倍を超える ALT 又は AST
- Visit 1 又は Visit 103 に認められ，その後 3 労働日以内の再検査で確認された ULN の 2 倍を超える総ビリルビン又は ULN を超える直接ビリルビン
- Visit 1 又は Visit 103 に認められ，その後 3 労働日以内の再検査で確認された 500 mg/dL を超える空腹時トリグリセリド増加

用量及び投与方法

二重盲検投与期

被験者はビルダグリプチン 50 mg 錠，又はビルダグリプチン 50 mg 錠と外観同一のプラセボ錠を 1 日 2 回服薬した。計画来院日の朝には，治験薬（ビルダグリプチン又はプラセボ）及びメトホルミンを服薬せずに来院し，当該来院時のすべての治験手順を終了した後，その日の最初の食事時に治験薬とメトホルミンを服薬した。

用法・用量の設定根拠

ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回は，日本における 2 型糖尿病患者に対するビルダグリプチンの単独療法又はスルホニル尿素薬への追加療法の承認用法・用量であり，日本以外（欧州連合）でメトホルミンとの併用療法を実施する際の承認用法・用量でもある。

メトホルミンの用法・用量は，ビルダグリプチンが 1 日 2 回投与であること，また，メトホルミン 250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回は，日本での承認用法・用量の範囲内であることから，250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回とした。

対照薬選択の根拠

ビルダグリプチンの効果以外の影響をコントロールするため，ビルダグリプチン 50 mg 錠と外観同一のプラセボ錠を対照薬として使用した。2 型糖尿病は緩徐に進行する疾患であり，また，本試験に登録する被験者は症状が安定した状態にあること，ランダム化前に使用中の用法・用量でメトホルミンの投与を継続することから，12 週間の二重盲検投与期中にプラセボを投与する被験者の臨床状態に顕著な変化は生じにくいと考えられた。

投与（観察）期間

スクリーニング／導入期：2～14 週間

二重盲検投与期：12 週間

本試験の検査・観察スケジュールをTable 4-1に示す。

Table 4-1 検査・観察スケジュール（1301 試験）

Visit	**分類**	**1**	**101**	**102**	**103**	**2**	**3**	**4**	**5 又は SDD/PSW**
週		**-2/ -14**	**-12**	**-8**	**-2**	**BL[a)]**	**4**	**8**	**12**
スクリーニング									
スクリーニング記録	DS	X							
同意取得	S	X							
選択／除外基準	S	X			X	X			
身長	DS	X							
TSH	DS	X							
肝炎スクリーニング	DS	X							
IRT への連絡	S	X			X	X			X
人口統計学的特性／ベースライン特性									
人口統計学的特性	DS	X							
糖尿病歴	DS	X							
既往歴／合併症	DS	X				X			
治療の評価									
治験薬の交付	S					X	X	X	
治験薬管理状況の確認／服薬確認	S						X	X	X
糖尿病に対する前治療薬	DS	X							
基礎療法の実施歴	DS	X				X			
投与記録 - 二重盲検治験薬	DS						X	X	X
投与記録 - 基礎療法	DS	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬 - 降圧薬及び脂質低下薬	DS	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬 - その他	DS	X	X	X	X	X	X	X	X
有効性評価									
HbA1c	DS	X			X	X	X	X	X
FPG	DS	X		X	X	X	X	X	X
安全性評価									
診察	S	X							X
バイタルサイン	DS	X		X	X	X	X	X	X
体重	DS	X		X	X	X	X	X	X
心電図	DS	X							X
血液学的検査	DS	X		X	X	X	X	X	X
肝機能検査値のモニタリングを含む血液生化学的検査	DS	X		X	X	X	X	X	X
空腹時脂質プロファイル	DS	X			X	X			X
妊娠検査[b)]	DS	X							X
尿検査	DS	X		X	X	X	X	X	X
有害事象	DS			X	X	X	X	X	X
血糖測定器の説明及び貸与	S	X				X			

Visit	**分類**	**1**	**101**	**102**	**103**	**2**	**3**	**4**	**5 又は SDD/PSW**
週		**-2/ -14**	**-12**	**-8**	**-2**	**BL[a)]**	**4**	**8**	**12**
Glycemia Study Diary の評価	DS						X	X	X
その他									
治験終了情報	DS								X

Source：Table 9-2

SDD = 治験薬投与中止，PSW = 被験者の脱落

分類：データベース及び原資料に記録するデータ（DS）であるか，原資料のみに記録するデータ（S）であるかを示す。

a) ベースライン：ランダム化日

b) 妊娠可能な女性のみ，血清妊娠検査を実施した。

投与期間の設定根拠

HbA1c に対する効果を評価し，適切な短期の忍容性・安全性データを得るため，投与期間を 12 週間とした。本試験の実施期間は，日本で実施したビルダグリプチンの第 III 相試験の標準的な期間でもある。

ビルダグリプチン（50 mg/日又は 100 mg/日）を単独又はスルホニル尿素薬との併用で 12 週間投与した国内第 III 相臨床試験の結果，臨床的に意味があり，かつ統計学的に有意な HbA1c（主要有効性評価項目）の低下が得られることが示された。本試験では，メトホルミンの単独投与で効果不十分な患者を対象に，ビルダグリプチン併用による HbA1c 低下作用を評価するための投与期間として，12 週間を選択した。

評価項目

有効性

（1）主要評価項目

- 最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量（プラセボ併用投与に対する優越性）

（2）主要な副次評価項目

- 最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量（Vilda + Met 群でのメトホルミン用量別）

（3）その他の副次評価項目

- 最終評価時の HbA1c を指標としたレスポンダーの割合
- 最終評価時の FPG のベースラインからの変化量

安全性

有害事象，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，バイタルサイン，体重，心電図

PK/PD

該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

各解析対象集団の定義を以下に示す。

- Screened only set（SCR）：
  本試験のスクリーニングを受け，スクリーニング期に組み入れられたがランダム化されなかったすべての被験者を対象とした。本集団は，スクリーニング期の試験中止被験者一覧表及びスクリーニング脱落被験者の内訳の集計のみに用いた。
- ランダム化された対象集団（randomized population，RAN）：
  ランダム化されたすべての被験者を対象とした。人口統計学的特性及びその他の基準値の特性は本集団を用いて集計した。
- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：
  RAN のうち，治験薬の投与を 1 回以上受け，なおかつベースライン後に有効性評価を 1 回以上受けたすべての被験者を対象とした。Intent-to-treat の原則に従い，ランダム化時に割り付けられた投与群に基づいて解析した。
- 治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set，PPS）：
  以下に示す 2 つのいずれかに該当する被験者を対象とした。
  a. FAS のうち，治験薬投与期間が 10 週間以上で治験実施計画書からの重大な逸脱が認められず，Week 12 まで（Week 12 来院時を含む）の HbA1c（主要評価項目）が最終投与後 7 日以内に測定された被験者。
  b. FAS のうち，治療効果不十分により Week 12 来院よりも前に投与中止したが，Week 12 まで（Week 12 来院時を含む）の HbA1c（主要評価項目）が最終投与後 7 日以内に測定され，治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかった被験者。
     - 治療効果不十分は，血糖コントロール悪化の原因となり得る併発症又は偶発的な状況がないにもかかわらず，高血糖増悪の症状（多尿，多飲症，体重減少など）が認められる場合と定義した。

  なお，治験実施計画書からの重大な逸脱の定義は開鍵前に規定した。
- 安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：
  治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を対象とした。実際に投与された治験薬の投与群に基づいて解析した。

（2）有効性

主要評価項目は，FAS を対象に，評価した最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量とした。

基礎療法としてメトホルミン投与を受けている 2 型糖尿病患者での，HbA1c 低下作用におけるビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回併用投与のプラセボ併用投与に対する優越性を，以下の帰無仮説及び片側対立仮説に基づいて検定した：

H_0：$\delta_{\text{Vilda 50 mg 1 日 2 回}} = \delta_{\text{Placebo}}$ vs. H_a：$\delta_{\text{Vilda 50 mg 1 日 2 回}} < \delta_{\text{Placebo}}$

δ は Vilda + Met 群及び Placebo（Met 単独）群の最終評価時の HbA1c のベースラインからの平均変化量を表す。

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共分散分析（analysis of covariance，ANCOVA）モデルを用いて，投与 12 週後の HbA1c 低下作用を比較した。この主要解析モデルに交互作用項は含めなかったが，投与群とベースラインの HbA1c の交互作用について検討した。主要評価項目の片側仮説及び主要な副次評価項目の 2 つの片側仮説に関する全体の有意水準を 2.5%に維持するため，閉手順による階層的な検定方法を使用した。

最終評価時の各投与群のベースラインからの変化量の最小二乗平均（補正平均），最小二乗平均の群間差［Vilda + Met 群 – Placebo（Met 単独）群］，両側補正 95%信頼区間，及び群間差の p 値を ANCOVA モデルを用いて算出した。評価時点ごとの HbA1c の測定値及びベースラインからの変化量を投与群別に要約した。最終評価時を含む評価時点ごとの HbA1c 平均値を投与群別に示した推移図を提示した。

中止した被験者及び Week 12 の HbA1c が欠測した被験者については，中止又は欠測の理由を問わず，Week 12 までの投与期間中の最後の測定値（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）法により Week 12 の欠測値を補填した。

主要な副次評価項目は，Vilda + Met 群での，メトホルミン用量別（250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回）にみた最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量とした。FAS を対象に評価した。

メトホルミンの用量による各部分集団での治療効果を評価するために，以下の仮説を使用した：

$H_{0\text{-}1}$：$\delta_{\text{Vilda 50 mg 1 日 2 回 + Met 250 mg 1 日 2 回}} = 0$ vs. $H_{a\text{-}1}$：$\delta_{\text{Vilda 50 mg 1 日 2 回 + Met 250 mg 1 日 2 回}} < 0$

$H_{0\text{-}2}$：$\delta_{\text{Vilda 50 mg 1 日 2 回 + Met 500 mg 1 日 2 回}} = 0$ vs. $H_{a\text{-}2}$：$\delta_{\text{Vilda 50 mg 1 日 2 回 +Met 500 mg 1 日 2 回}} < 0$

δ は Vilda + Met 250 mg 群及び Vilda + Met 500 mg 群の最終評価時の HbA1c のベースラインからの平均変化量を表す。

メトホルミン用量別の治療効果は，主要評価項目の解析と同じ ANCOVA モデル（共変量としてベースライン値を含む）を用いて，各用量での変化量として求めた。

主要評価項目及び主要な副次評価項目に関する 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方法を用いて検定を以下の順序で実施した：（1）被験者全体における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，（2）Vilda + Met 250 mg 群でのビルダグリプチン併用投与の治療効果，（3）Vilda + Met 500 mg 群でのビルダグリプチン併用投与の治

療効果。各検定は，先行する検定で有意な結果が得られた場合にのみ片側有意水準 $\alpha = 0.025$ で実施した。

主要評価項目及び主要な副次評価項目の解析では，FAS を用いた解析結果を結論を下す際の主要な根拠として使用した。結論の頑健性を評価するために，PPS を用いた解析も実施した。

最終評価時の HbA1c について，レスポンダーの定義として 6 つの基準（最終評価時の HbA1c が 6.5%以下，最終評価時の HbA1c が 7.0%未満，最終評価時の HbA1c が 7.0%未満かつベースラインの HbA1c が 8.0%以下，最終評価時の HbA1c が 6.9%未満，最終評価時の HbA1c のベースラインからの低下量が 1%以上，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）を設定した。FAS を対象にそれぞれのレスポンダーの定義に合致した被験者数とその割合を投与群別に算出し，χ^2 検定を用いて投与群間で比較した。

最終評価時の FPG のベースラインからの変化量について，FAS を対象に主要評価項目の解析と同じ ANCOVA モデルを用いて投与群間を比較した。

（3）安全性

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。

SAF を対象に，二重盲検投与期の有害事象の発現率を器官別大分類（system organ class，SOC）別及び PT 別に要約するほか，治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）の発現率，すべての有害事象の重症度別の発現率を要約した。死亡，その他の重篤な有害事象，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，Adjudication committee で判定された重要な有害事象［心血管・脳血管系，肝関連，皮膚・血管・浮腫・筋（skin, vascular, edema and muscle，SVEM）関連，及び乳癌関連］の発現率を要約した。事前に定義したその他の重要な有害事象（皮膚・血管，筋，肝障害，膵，感染症，乳酸アシドーシス，精神神経の各関連有害事象）を検索基準に従い集計し，発現率を要約した。

臨床検査値は，ベースラインと最終評価時の測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。血液学的検査及び血液生化学的検査の臨床的に重要な検査異常値の基準，並びに肝酵素（ALT，AST，総ビリルビン，ALP）及び CPK の持続的な上昇の基準をあらかじめ規定し，ベースライン後に新たに基準に合致した被験者数とその割合を集計した。

低血糖症状及び無症候性の血糖低値の発現は有害事象の要約に含めた。少なくとも 1 回の低血糖症状を発現した被験者を対象に，低血糖症状の発現件数別（1 件，2 件，2 件を超える）の被験者数とその割合，低血糖症状のために試験を中止した被験者数とその割合，グレード 2 の低血糖症状を発現した被験者数とその割合，グレード 2 の低血糖症状の疑いが認められた被験者数とその割合を集計した。また，それぞれの事象の関連情報（自己測定血糖値，グレード，誘因，重症

度，治験薬との関連，処置，最後の食事から発現までの時間，最後の治験薬投与から発現までの時間，発現時間帯）を集計した。無症候性の血糖低値を少なくとも 1 回発現した被験者数を要約した。

バイタルサイン及び体重の臨床的に重要な異常の基準をあらかじめ規定し，ベースライン後に新たに基準に合致した被験者数とその割合を集計した。体重は，評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量も算出した。

心電図は，ベースライン及び最終評価時の検査結果のシフトテーブルを作成した。

（4）PK/PD

該当なし

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳をTable 4-2に示す。

139 名の被験者がランダム化され，133 名が試験を完了し，6 名が試験を中止した。中止の割合は Vilda + Met 群で 2.9%，Placebo（Met 単独）群で 5.7%であった。全体で最も多かった中止理由は「有害事象」であり，その内訳は Vilda + Met 群 1 名，Placebo（Met 単独）群 2 名であった。

Table 4-2　被験者の内訳（1301 試験，RAN）

Disposition Reason	Vilda + Met N = 69 n (%)	Placebo + Met N = 70 n (%)	Total N = 139 n (%)
Completed	67 (97.1)	66 (94.3)	133 (95.7)
Discontinued	2 (2.9)	4 (5.7)	6 (4.3)
Adverse Event(s)	1 (1.4)	2 (2.9)	3 (2.2)
Lost to follow-up	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Protocol deviation	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)

Source：Table 14.1-1.1

Vilda = ビルダグリプチン，Met = メトホルミン

解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-3に示す。

ランダム化された被験者 139 名のうち，138 名（99.3%）が FAS 及び SAF の対象となった。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 Vilda + Met 群の 1 名は有効性・安全性のすべての解析から除外した。FAS のうち，PPS からの除外基準（スクリーニング時に経口血糖降下薬服用経験なし，又は，治療効果不十分以外の理由による投与期間 10 週未満での中止）に該当した Vilda + Met 群の 2 名及び Placebo（Met 単独）群の 1 名を除いた 135 名を PPS の対象とした（Listing 16.2.2-1.1a）。

Table 4-3 解析対象集団（1301 試験）

Population	Vilda + Met N = 69 n (%)	Placebo + Met N = 70 n (%)	Total N = 139 n (%)
RAN	69 (100.0)	70 (100.0)	139 (100.0)
SAF	68 (98.6)	70 (100.0)	138 (99.3)
FAS	68 (98.6)	70 (100.0)	138 (99.3)
PPS	66 (95.7)	69 (98.6)	135 (97.1)

Source：Table 14.1-2.1
%は RAN に対する割合

人口統計学的データ及びその他の基準値の特性

RAN の人口統計学的データをTable 4-4に，その他の基準値の特性をTable 4-5に示す。

全体の年齢の平均値は 58.1 歳であり，男性の割合が高く（66.2%），BMI の平均値は 25.6 kg/m^2 であった。被験者はすべて日本人であった（Listing 16.2.4-1.1）。65 歳以上の被験者の割合は Placebo（Met 単独）群（22.9%）と比較し Vilda + Met 群（31.9%）で高かったが，その他の人口統計学的特性に投与群間で大きな違いはなかった。

Table 4-4 人口統計学的データ（1301 試験，RAN）

Demographic variable	Vilda + Met N = 69	Placebo + Met N = 70	Total N = 139
Age (years)			
n	69	70	139
Mean	58.7	57.5	58.1
SD	9.81	9.15	9.47
Min	35.0	26.0	26.0
Median	60.0	59.0	60.0
Max	74.0	72.0	74.0
Age group – n (%)			
< 65 years	47 (68.1)	54 (77.1)	101 (72.7)
≥ 65 years	22 (31.9)	16 (22.9)	38 (27.3)
Sex – n (%)			
Male	44 (63.8)	48 (68.6)	92 (66.2)
Female	25 (36.2)	22 (31.4)	47 (33.8)
Body weight (kg)			
n	69	70	139
Mean	67.9	70.0	68.9
SD	12.70	13.02	12.85
Min	45.0	39.9	39.9
Median	65.3	70.7	68.7
Max	105.3	100.2	105.3
BMI (kg/m^2)			
n	69	70	139
Mean	25.3	25.9	25.6
SD	3.56	4.01	3.79

Demographic variable	Vilda + Met N = 69	Placebo + Met N = 70	Total N = 139
Min	19.6	19.6	19.6
Median	25.2	25.0	25.1
Max	34.3	34.8	34.8
BMI group – n (%)			
< 25 (kg/m^2)	33 (47.8)	35 (50.0)	68 (48.9)
≥ 25(kg/m^2)	36 (52.2)	35 (50.0)	71 (51.1)

Source：Table 14.1-3.1

スクリーニング時（Week −2/−14，Visit 1）での測定値

BMI は Visit 1（Week −2/−14）に測定された身長・体重から算出

2 型糖尿病罹病期間（中央値）は，Vilda + Met 群（5.2 年）と Placebo（Met 単独）群（6.0 年）で同程度であった。HbA1c（平均値）はいずれの群も 8.0%であった。FPG（平均値）は Vilda + Met 群 164.2 mg/dL，Placebo（Met 単独）群 168.5 mg/dL であった。腎機能はほとんどの被験者で正常（GFR が 80 mL/min 超）であった。

FPG が 160 mg/dL 未満であった被験者の割合は Placebo（Met 単独）群（48.6%）と比較し Vilda + Met 群（59.4%）で高かったが，その他の項目は投与群間で大きな違いはなかった。

Table 4-5　その他の基準値の特性（1301 試験，RAN）

	Vilda + Met N = 69	Placebo + Met N = 70	Total N = 139
HbA1c (%)			
n	69	70	139
Mean	8.0	8.0	8.0
SD	0.83	0.96	0.90
Min	6.9	6.8	6.8
Median	7.8	7.7	7.8
Max	9.9	10.5	10.5
HbA1c category – n (%)			
≤ 8%	40 (58.0)	40 (57.1)	80 (57.6)
> 8 - ≤ 9%	17 (24.6)	14 (20.0)	31 (22.3)
> 9%	12 (17.4)	16 (22.9)	28 (20.1)
FPG (mg/dL)			
n	69	70	139
Mean	164.2	168.5	166.4
SD	32.42	43.28	38.20
Min	114.0	102.0	102.0
Median	154.0	160.5	157.0
Max	271.0	326.0	326.0
FPG category – n (%)			
< 160 mg/dL	41 (59.4)	34 (48.6)	75 (54.0)
≥ 160 mg/dL	28 (40.6)	36 (51.4)	64 (46.0)
Duration of type 2 diabetes mellitus (years)			
n	69	70	139

	Vilda + Met N = 69	Placebo + Met N = 70	Total N = 139
Mean	7.2	7.0	7.1
SD	6.18	5.92	6.03
Min	0.3	0.3	0.3
Median	5.2	6.0	5.8
Max	30.1	30.9	30.9
Duration of type 2 diabetes mellitus (category) – n (%)			
< 5 year	33 (47.8)	29 (41.4)	62 (44.6)
≥ 5 year - <10 year	23 (33.3)	28 (40.0)	51 (36.7)
≥ 10 year	13 (18.8)	13 (18.6)	26 (18.7)
GFR categories ((mL/min) per (1.73 m^2)) – n (%)			
> 80	66 (95.7)	64 (91.4)	130 (93.5)
≥ 50 - ≤ 80	3 (4.3)	6 (8.6)	9 (6.5)
≥ 30 - < 50	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
0 - < 30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：Table 14.1-3.3

2 型糖尿病罹病期間及び年齢はスクリーニング時（Week −2/−14，Visit 1）のデータ

HbA1c は Day 1 又は Day 1 より前に 1 回以上の測定値がある被験者について算出

HbA1c 及び FPG は Day 1 の測定値を採用，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

GFR は Day 1 で測定された血清クレアチニン値を用いて［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）の測定値を用いて］，MDRD 式で算出

有効性の結果

（1）主要評価項目

最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量について，群間比較の結果をTable 4-6に示す。

FAS での最終評価時の HbA1c 変化量（ベースラインからの変化量，補正平均）は Vilda + Met 群−1.07%，Placebo（Met 単独）群−0.09%であり，Placebo（Met 単独）群では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，投与群間で臨床的に意味のある有意な差が認められ（p < 0.001，ANCOVA），メトホルミンで効果不十分な被験者における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が検証された。PPS での結果も FAS の結果と同様であった（Table 14.2-1.1）。

Table 4-6　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）

				Difference in adjusted mean change (Vilda − Comparator)		
Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	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：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

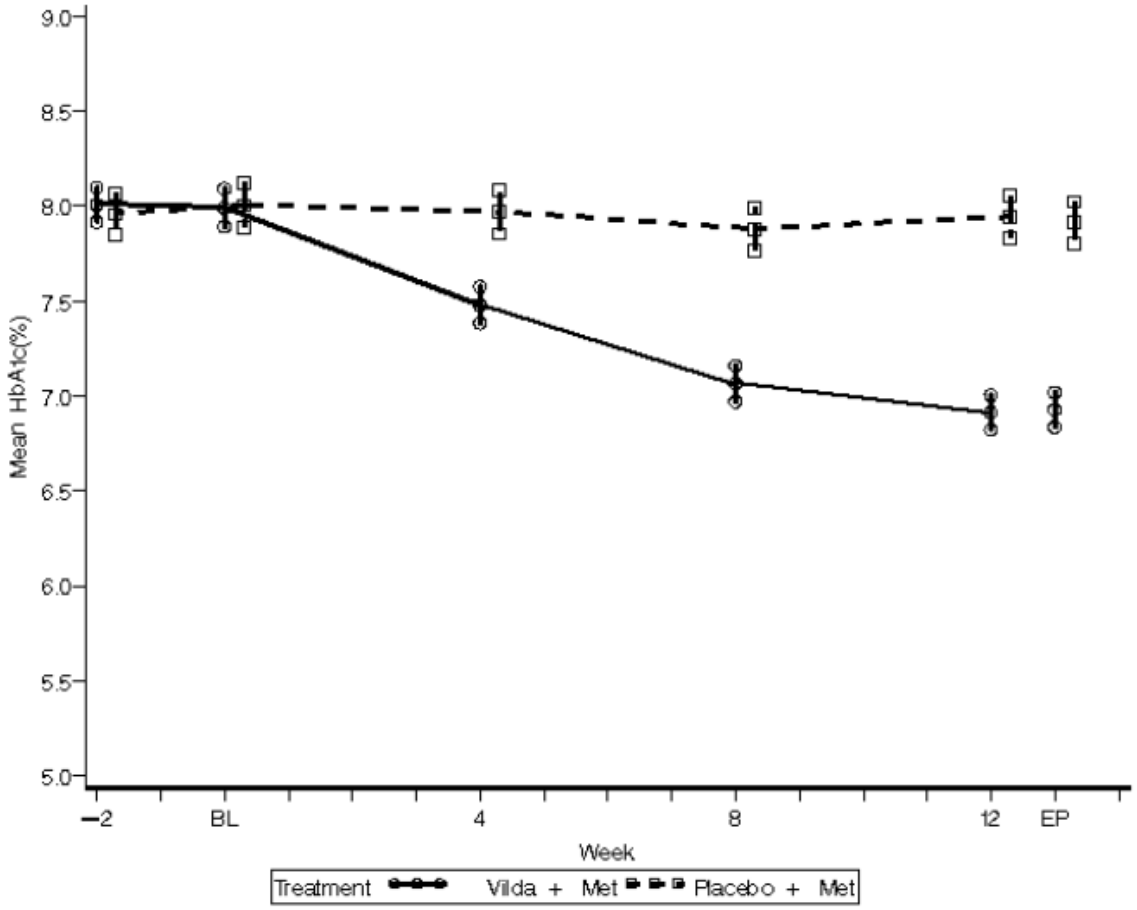
補正平均及びその標準誤差（SE），95%信頼区間（CI），p 値は，投与群及びメトホルミンの用量を分類変数，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルより算出

*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。

ベースラインの HbA1c は Vilda + Met 群と Placebo（Met 単独）群で同程度であった。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：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

（2）副次評価項目

1) 最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量（メトホルミン用量別）

主要な副次評価項目は，Vilda + Met 群での，基礎療法であるメトホルミン用量別（250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回）にみた最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量とした。用量別の各部分集団における変化量をTable 4-7に示す。

FAS での最終評価時の HbA1c 変化量（ベースラインからの変化量，補正平均）は，Vilda + Met 250 mg 群，Vilda + Met 500 mg 群ともに−1.06%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た（いずれも $p < 0.001$，ANCOVA）。PPS での結果も FAS の結果と同様であった（Table 14.2-1.2）。

Table 4-7　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：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）

2) レスポンダーの割合

最終評価時のレスポンダーの割合をTable 4-8に示す。

FAS でのレスポンダーの割合は，すべてのレスポンダーの基準で Placebo（Met 単独）群と比較し Vilda + Met 群で高く，いずれも投与群間で有意差が認められた（いずれも $p < 0.001$，χ^2 検定）。Vilda + Met 群では，「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が 64.1%（41/64 名）であった。

Table 4-8　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：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

3) 最終評価時の FPG のベースラインからの変化量

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 4-9に示す。

FAS での最終評価時の FPG 変化量（ベースラインからの変化量，補正平均）は，Vilda + Met 群−30.59 mg/dL，Placebo（Met 単独）群−2.17 mg/dL であり，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）。PPS での結果も FAS の結果と同様であった（Table 14.2-5.1）。

Table 4-9　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：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

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

投与群別の治験薬投与期間をTable 4-10に示す。

治験薬投与期間の中央値は Vilda + Met 群，Placebo（Met 単独）群とも 12.0 週であった。治験薬を 12 週間以上服薬した被験者は Vilda + Met 群 78.3%，Placebo（Met 単独）群 78.6%であり，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。

Table 4-10　　治験薬投与期間（1301 試験，RAN）

Duration of exposure in weeks	Vilda + Met N = 69	Placebo + Met N = 70
n	69	70
Mean	11.8	12.0
SD	2.00	0.62
Min	0.0	9.9
Median	12.0	12.0
Max	13.0	13.9
Exposure – n (%)		
0 - < 4	2(2.9)	0(0.0)
4 - < 8	0(0.0)	0(0.0)
8 - < 12	13(18.8)	15(21.4)
≥ 12	54(78.3)	55(78.6)

Source：Table 14.3-1.1

被験者は投与群ごと，1 つのカテゴリーに 1 名とカウントした。

治験薬投与期間（週）（治験薬投与中断は考慮しない）：（最終投与日 − Visit 2 の来院日+ 1）/ 7，又は最終投与日が不明の場合は（最終来院日 − Visit 2 来院日）/ 7

（2）有害事象

死亡，その他の重篤な有害事象，他の重要な有害事象をTable 4-11に示す。

Table 4-11　　死亡，その他の重篤な有害事象，他の重要な有害事象（1301 試験，SAF）

	Vilda + Met N = 68 n (%)	Placebo + Met N = 70 n (%)
死亡	0(0.0)	0(0.0)
重篤な有害事象	0(0.0)	1(1.4)
投与中止に至った有害事象	1(1.5)	2(2.9)
治験薬の休薬又は減量を要した有害事象	0(0.0)	1(1.4)
低血糖症状	0(0.0)	0(0.0)

Adjudication committee で判定された重要な有害事象

	Vilda + Met N = 68 n (%)	Placebo + Met N = 70 n (%)
心血管・脳血管系の重要な有害事象	0(0.0)	1(1.4)
肝関連の重要な有害事象	0(0.0)	0(0.0)
SVEM 関連の重要な有害事象	0(0.0)	0(0.0)
乳癌関連の重要な有害事象	0(0.0)	0(0.0)
事前に定義したその他の重要な有害事象		
皮膚・血管関連有害事象	0(0.0)	0(0.0)
筋関連有害事象	1(1.5)	0(0.0)
肝障害関連有害事象	0(0.0)	2(2.9)
膵関連有害事象	4(5.9)	1(1.4)
感染症関連有害事象	9(13.2)	10(14.3)
乳酸アシドーシス関連有害事象	0(0.0)	0(0.0)
精神神経関連有害事象	0(0.0)	0(0.0)

Source：Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.5，Table 14.3.1-1.6，Table 14.3.1-1.7，Table 14.3.1-1.9，Table 14.3.1-1.10，Table 14.3.1-1.11，Table 14.3.1-1.12，Table 14.3.1-1.13，Table 14.3.1-2.1

SVEM = skin, vascular, edema and muscle

1）有害事象

有害事象の発現例数・発現率をTable 4-17に示す。

有害事象の発現率は，Vilda + Met 群（44.1%，30/68 名）と Placebo（Met 単独）群（41.4%，29/70 名）で同程度であった。SOC 別で発現率が最も高かった有害事象は，Vilda + Met 群で「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」，Placebo（Met 単独）群で「感染症および寄生虫症」であった。「感染症および寄生虫症」の発現率は Vilda + Met 群（13.2%，9 名）と Placebo（Met 単独）群（14.3%，10 名）で同程度であった。「臨床検査」及び「胃腸障害」の発現率は，Placebo（Met 単独）群［それぞれ 4.3%（3 名），5.7%（4 名）］と比較し Vilda + Met 群［それぞれ 13.2%（9 名），11.8%（8 名）］で高かった。PT 別の有害事象の発現率は，いずれの投与群のいずれの事象も低かった。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。アミラーゼ増加の発現率は Placebo（Met 単独）群（1.4%，1 名）と比較し Vilda + Met 群（5.9%，4 名）で高く，貧血は Placebo（Met 単独）群のみで発現した（4.3%，3 名）。その他の SOC 別，PT 別の有害事象の発現率は投与群間で大きな違いはなかった。

2）副作用

副作用の発現例数・発現率をTable 4-18に示す。

副作用の発現率は，Placebo（Met 単独）群（10.0%，7/70 名）と比較し Vilda + Met 群（16.2%，11/68 名）で高かった。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%）と比較し高かった。Vilda + Met 群のその他の副作用はいずれも 1 名のみで発現した。

3）重症度別の有害事象

高度の有害事象は発現しなかった（Table 14.3.1-1.3）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧をTable 4-12に示す。

重篤な有害事象は Placebo（Met 単独）群の 1 名に 1 件（急性心筋梗塞）認められた。Vilda + Met 群での発現はなかった。

Table 4-12　　重篤な有害事象の一覧（1301 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現時期 a)（日）	持続期間（日）	重症度	関連 b)	処置 c)
Placebo + Met	0017/00011	64/M/A	急性心筋梗塞	63	—	中等度	0	1,2,3,4,5

Source：Listing 14.3.2-1.2

性別：M = 男性，人種：A = アジア人

a) 投与開始日を Day 1 とした。
b) 0 = 関連を否定できる，1 = 関連を否定できない
c) 0 = 処置なし，1 = 治験薬の減量又は休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療あり，4 = 薬物以外の治療あり，5 = 入院又は入院期間の延長
—：最終評価時点で継続中

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の一覧をTable 4-13に示す。

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 名で発現した便秘は治験薬との関連を否定されなかった。

Table 4-13　投与中止に至った有害事象の一覧（1301 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現時期 a)（日）	持続期間（日）	重症度	関連 b)	処置 c)
Vilda + Met	0001/00005	68/M/A	便秘	1	—	中等度	1	2,3
Placebo + Met	0011/00005	69/M/A	弾発指	70	—	中等度	0	2,3,4
	0017/00011	64/M/A	急性心筋梗塞	63	—	中等度	0	1,2,3,4,5

Source：Listing 14.3.2-1.3

性別：M = 男性，人種：A = アジア人

a) 投与開始日を Day 1 とした。
b) 0 = 関連を否定できる，1 = 関連を否定できない
c) 0 = 処置なし，1 = 治験薬の減量又は休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療あり，4 = 薬物以外の治療あり，5 = 入院又は入院期間の延長
—：最終評価時点で継続中

2）治験薬の休薬又は減量を要した有害事象

治験薬の休薬又は減量を要した有害事象は，Placebo（Met 単独）群のみで 1 名（急性心筋梗塞）に認められた（Table 14.3.1-1.7）。

3）低血糖症状

低血糖症状はいずれの投与群でも認められなかった（Table 14.3.1-2.1 及び Table 14.3.1-2.2）。

4）Adjudication committee で判定された重要な有害事象

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 1 件のみであった。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（Table 14.3.1-1.9，Listing 14.3.2-1.6）。Vilda + Met 群では判定対象となる事象は発現しなかった（Table 4-11）。

5）事前に定義したその他の重要な有害事象（皮膚・血管，筋，肝障害，膵，感染症，乳酸アシドーシス，精神神経の各関連有害事象）

皮膚・血管関連有害事象

当該事象の発現はなかった。

筋関連有害事象

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。

肝障害関連有害事象

Vilda + Met 群での発現はなかった。Placebo（Met 単独）群で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が各 2 名に認められた。

膵関連有害事象

膵関連有害事象の発現率は Vilda + Met 群 5.9%（4/68 名），Placebo（Met 単独）群 1.4%（1/70 名）であった。Vilda + Met 群 4 名の事象はいずれも軽度で処置を要さなかった。4 名のうち 2 名では，アミラーゼ増加とリパーゼ増加が同時期に認められた。2 名のうち投与期間中に発現した 1 名では，アミラーゼ及びリパーゼの増加は基準値上限の 2 倍未満で治験薬投与継続が可能であり，いずれもその後基準値内に復した。他の 1 名では，治験薬投与終了後の最終来院時に基準値上限の 3 倍未満のアミラーゼ及びリパーゼの増加が認められたが，いずれもその後基準値内に復した。Vilda + Met 群の残り 2 名ではアミラーゼ増加が認められた。2 名のうち投与期間中に発現した 1 名では，アミラーゼの増加は基準値上限の 2 倍未満で治験薬投与継続が可能であったが，最終観察時に継続していた。他の 1 名では治験薬投与終了後の最終来院時に基準値上限の 2 倍未満のアミラーゼ増加がみられたが，その後基準値内に復した。4 名の被験者はいずれも試験を完了した。

感染症関連有害事象

感染症関連有害事象の発現率は Vilda + Met 群 13.2%（9/68 名），Placebo（Met 単独）群 14.3%（10/70 名）であった。感染症関連事象は発現率が高かったものの，その約半数が鼻咽頭炎であり，問題となるような感染症は認められなかった。

乳酸アシドーシス関連有害事象

当該事象の発現はなかった。

精神神経関連有害事象

当該事象の発現はなかった。

（5）臨床検査

臨床検査値の推移

1）血液学的検査

血液学的検査の各項目で，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（Table 14.3-2.1）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査の各項目で，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（Table 14.3-2.2）。

3）尿検査

尿検査で，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（Table 14.3-2.8，Table 14.3-2.9）。

個々の被験者の検査値の推移

1）血液学的検査

臨床的に重要な血液学的検査異常値の発現例数・発現率をTable 4-14に示す。

Vilda + Met 群では，臨床的に重要な検査異常値に該当した被験者は認められなかった。Placebo（Met 単独）群では，ヘマトクリット減少及びヘモグロビン減少が各 1 名（各 1.4%）であった。

Table 4-14　臨床的に重要な異常（血液学的検査）の発現例数・発現率（1301 試験，SAF）

		Vilda + Met N = 68			Placebo + Met N = 70		
Laboratory test	Criterion	Total	n	%	Total	n	%
Any notable abnormality		68	0	0.0	70	2	2.9
Eosinophils	≥ 14%	68	0	0.0	70	0	0.0
Haematocrit	≤ 37 (m)% ≤ 32 (f)%	68	0	0.0	70	1	1.4
Haemoglobin	≤ 11.5 (m) g/dL ≤ 9.5 (f) g/dL	68	0	0.0	70	1	1.4
Platelet count (direct)	≤ 7.5 10E10/L	68	0	0.0	70	0	0.0
	≥ 70 10E10/L	68	0	0.0	70	0	0.0
WBC (total)	≤ 2800 10E6/L	68	0	0.0	70	0	0.0
	≥ 16000 10E6/L	68	0	0.0	70	0	0.0

Source：Table 14.3-2.5

Total は検査値が得られた被験者数

n は治験薬投与開始後に臨床的に重要な異常が認められた被験者数

臨床的に重要な異常値の定義に該当した検査異常値を要約した。

2）血液生化学的検査

臨床的に重要な血液生化学的検査異常値の発現例数・発現率をTable 4-15に示す。

いずれの投与群でも，臨床的に重要な検査異常値に該当した被験者は認められなかった。

Table 4-15　臨床的に重要な異常（血液生化学的検査）の発現例数・発現率（1301 試験，SAF）

		Vilda + Met N = 68			Placebo + Met N = 70		
Laboratory test	Criterion	Total	n	%	Total	n	%
Any notable abnormality		68	0	0.0	70	0	0.0
Blood Urea Nitrogen (BUN)	≥ 40 mg/dL	68	0	0.0	70	0	0.0
Creatinine	≥ 2 mg/dL	68	0	0.0	70	0	0.0
Potassium	≤ 3 mEq/L	68	0	0.0	70	0	0.0
	≥ 6 mEq/L	68	0	0.0	70	0	0.0
Sodium	≤ 125 mEq/L	68	0	0.0	70	0	0.0
	≥ 160 mEq/L	68	0	0.0	70	0	0.0

Source：Table 14.3-2.6
Total は検査値が得られた被験者数
n は治験薬投与開始後に臨床的に重要な異常が認められた被験者数
臨床的に重要な異常値の定義に該当した検査異常値を要約した。

3）肝酵素及び CPK に関する臨床検査項目

持続的な肝酵素上昇及び CPK 上昇の発現例数・発現率をTable 4-16に示す。

Vilda + Met 群では，持続的な肝酵素上昇又は CPK 上昇に該当した被験者は認められなかった。Placebo（Met 単独）群では，「ALT が基準値上限の 3 倍以上の高値」に該当した被験者が 1 名（1.4%）であった。

Table 4-16　持続的な肝酵素上昇及び CPK 上昇の発現例数・発現率（1301 試験，SAF）

Laboratory test	Criterion	Vilda + Met N = 68 n / Total (%)	Placebo + Met N = 70 n / Total (%)
ALT or AST	≥ 3*ULN	0 / 68 (0.0)	1 / 70 (1.4)
ALT or AST	≥ 5*ULN	0 / 68 (0.0)	0 / 70 (0.0)
ALT or AST ≥ 3*ULN and Bilirubin [a)]	≥ 1.5*ULN	0 / 68 (0.0)	0 / 70 (0.0)
Bilirubin [a)]	≥ 2*ULN	0 / 68 (0.0)	0 / 70 (0.0)
CPK	≥ 5*ULN	0 / 68 (0.0)	0 / 70 (0.0)
ALT	≥ 3*ULN	0 / 68 (0.0)	1 / 70 (1.4)
ALT	≥ 5*ULN	0 / 68 (0.0)	0 / 70 (0.0)
ALT ≥ 3*ULN and Bilirubin [a)]	≥ 1.5*ULN	0 / 68 (0.0)	0 / 70 (0.0)
AST	≥ 3*ULN	0 / 68 (0.0)	0 / 70 (0.0)
Alkaline Phosphatase	≥ 1.5*ULN	0 / 68 (0.0)	0 / 70 (0.0)

Source：Table 14.3-2.7b
ULN：基準値上限
Total は検査値が得られた被験者数
n は治験薬投与開始後に基準に合致した高値が認められた被験者数
a) 総ビリルビン
持続的な上昇とは，「治験薬投与中の連続した測定で高値が持続，又は最終測定で高値」と定義した。
治験薬投与中に新たに発現した高値を集計した（投与開始前の高値は含まれない）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン，体重

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 Vilda + Met 群 0.28 kg（0.17 kg），Placebo（Met 単独）群−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。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（Table 14.3-3.1～Table 14.3-3.3）。

2）心電図

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 Vilda + Met 群の 1 名であった。治験薬最終投与の翌日に上室性期外収縮が認められ，軽度の有害事象として報告された。本事象と治験薬との関連は否定されなかった。ベースライン時及び最終評価時ともに「臨床的に重要な異常」と判定された被験者は Vilda + Met 群で 2 名，Placebo（Met 単独）群で 2 名であった（Table 14.3-4.1，Listing 14.3-4.3，Listing 16.2.7-1.1）。

PK/PD の結果

該当なし

4.1.1.1 付録（1301 試験）

Table 4-17 有害事象の発現例数・発現率（1301 試験，SAF）

Table 14.3.1-1.1

CLMF237A1301

Table 14.3.1-1.1 (Page 1 of 11)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	Vilda + Met N=68 n (%)	Placebo + Met N=70 n (%)
-Any primary system organ class		
-Total	30(44.1)	29(41.4)
Blood and lymphatic system disorders /血液およびリンパ系障害		
-Total	0(0.0)	3(4.3)
Anaemia /貧血	0(0.0)	3(4.3)
Cardiac disorders /心臓障害		
-Total	1(1.5)	1(1.4)
Acute myocardial infarction /急性心筋梗塞	0(0.0)	1(1.4)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 15.1.

CLMF237A1301

Table 14.3.1-1.1 (Page 2 of 11)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	Vilda + Met N=68 n (%)	Placebo + Met N=70 n (%)
Supraventricular extrasystoles /上室性期外収縮	1(1.5)	0(0.0)
Ear and labyrinth disorders /耳および迷路障害		
-Total	1(1.5)	0(0.0)
Tinnitus /耳鳴	1(1.5)	0(0.0)
Eye disorders /眼障害		
-Total	0(0.0)	2(2.9)
Conjunctivitis allergic /アレルギー性結膜炎	0(0.0)	1(1.4)
Diabetic retinopathy /糖尿病網膜症	0(0.0)	1(1.4)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 15.1.

CLMF237A1301

Table 14.3.1-1.1 (Page 3 of 11)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	Vilda + Met N=68 n (%)	Placebo + Met N=70 n (%)
Gastrointestinal disorders /胃腸障害		
-Total	8(11.8)	4(5.7)
Constipation /便秘	1(1.5)	1(1.4)
Dental caries /齲歯	2(2.9)	0(0.0)
Diarrhoea /下痢	0(0.0)	2(2.9)
Enterocolitis /腸炎	1(1.5)	0(0.0)
Epigastric discomfort /心窩部不快感	1(1.5)	0(0.0)
Eructation /おくび	1(1.5)	0(0.0)
Gastritis erosive /びらん性胃炎	2(2.9)	0(0.0)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 15.1.

CLMF237A1301

Table 14.3.1-1.1 (Page 4 of 11)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	Vilda + Met N=68 n (%)	Placebo + Met N=70 n (%)
Gastrooesophageal reflux disease /胃食道逆流性疾患	1(1.5)	0(0.0)
Glossitis /舌炎	1(1.5)	0(0.0)
Nausea /悪心	0(0.0)	1(1.4)
Rectal prolapse /直腸脱	1(1.5)	0(0.0)
Toothache /歯痛	1(1.5)	0(0.0)
General disorders and administration site conditions /一般・全身障害および投与部位の状態		
-Total	3(4.4)	1(1.4)
Asthenia /無力症	0(0.0)	1(1.4)
Hunger /空腹	1(1.5)	1(1.4)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 15.1.

CLMF237A1301

Table 14.3.1-1.1 (Page 5 of 11)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	Vilda + Met N=68 n (%)	Placebo + Met N=70 n (%)
Mass /腫瘤	1(1.5)	0(0.0)
Non-cardiac chest pain /非心臓性胸痛	1(1.5)	0(0.0)
Infections and infestations /感染症および寄生虫症		
-Total	9(13.2)	10(14.3)
Cystitis /膀胱炎	0(0.0)	1(1.4)
Gastroenteritis /胃腸炎	0(0.0)	2(2.9)
Gastroenteritis viral /ウイルス性胃腸炎	1(1.5)	0(0.0)
Gingivitis /歯肉炎	0(0.0)	1(1.4)
Nasopharyngitis /鼻咽頭炎	5(7.4)	4(5.7)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 15.1.

CLMF237A1301

Table 14.3.1-1.1 (Page 6 of 11)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	Vilda + Met N=68 n (%)	Placebo + Met N=70 n (%)
Pharyngitis /咽頭炎	1(1.5)	1(1.4)
Rash pustular /膿疱性皮疹	0(0.0)	1(1.4)
Tinea infection /白癬感染	2(2.9)	0(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications /傷害、中毒および処置合併症		
-Total	1(1.5)	3(4.3)
Excoriation /擦過傷	0(0.0)	1(1.4)
Heat illness /熱中症	0(0.0)	1(1.4)
Injury /損傷	0(0.0)	1(1.4)
Ligament sprain /靭帯捻挫	0(0.0)	1(1.4)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 15.1.

CLMF237A1301

Table 14.3.1-1.1 (Page 7 of 11)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	Vilda + Met N=68 n (%)	Placebo + Met N=70 n (%)
Traumatic haematoma /外傷性血腫	1(1.5)	0(0.0)
Investigations /臨床検査		
-Total	9(13.2)	3(4.3)
Alanine aminotransferase increased /アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	2(2.9)
Amylase increased /アミラーゼ増加	4(5.9)	1(1.4)
Aspartate aminotransferase increased /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)
Blood creatine phosphokinase MB increased /血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1(1.5)	0(0.0)
Blood creatine phosphokinase increased /血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(1.5)	0(0.0)
Blood uric acid increased /血中尿酸増加	0(0.0)	1(1.4)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 15.1.

CLMF237A1301

Table 14.3.1-1.1 (Page 8 of 11)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	Vilda + Met N=68 n (%)	Placebo + Met N=70 n (%)
C-reactive protein increased /Ｃ－反応性蛋白増加	1(1.5)	0(0.0)
Chest X-ray abnormal /胸部Ｘ線異常	1(1.5)	0(0.0)
Lipase increased /リパーゼ増加	2(2.9)	1(1.4)
Weight increased /体重増加	1(1.5)	0(0.0)
White blood cell count increased /白血球数増加	1(1.5)	0(0.0)
Metabolism and nutrition disorders /代謝および栄養障害		
-Total	0(0.0)	1(1.4)
Decreased appetite /食欲減退	0(0.0)	1(1.4)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 15.1.

CLMF237A1301

Table 14.3.1-1.1 (Page 9 of 11)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	Vilda + Met N=68 n (%)	Placebo + Met N=70 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders /筋骨格系および結合組織障害		
-Total	1(1.5)	4(5.7)
Back pain /背部痛	0(0.0)	2(2.9)
Coccydynia /尾骨痛	0(0.0)	1(1.4)
Muscle spasms /筋痙縮	1(1.5)	0(0.0)
Trigger finger /弾発指	0(0.0)	1(1.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) /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）		
-Total	1(1.5)	1(1.4)
Gastrointestinal submucosal tumour /消化管粘膜下腫瘍	1(1.5)	0(0.0)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 15.1.

CLMF237A1301

Table 14.3.1-1.1 (Page 10 of 11)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	Vilda + Met N=68 n (%)	Placebo + Met N=70 n (%)
Lipoma /脂肪腫	0(0.0)	1(1.4)
Nervous system disorders /神経系障害		
-Total	2(2.9)	3(4.3)
Headache /頭痛	0(0.0)	2(2.9)
Hypoaesthesia /感覚鈍麻	2(2.9)	0(0.0)
Tension headache /緊張性頭痛	0(0.0)	2(2.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders /呼吸器、胸郭および縦隔障害		
-Total	0(0.0)	1(1.4)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 15.1.

CLMF237A1301

Table 14.3.1-1.1 (Page 11 of 11)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	Vilda + Met N=68 n (%)	Placebo + Met N=70 n (%)
Emphysema /肺気腫	0(0.0)	1(1.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders /皮膚および皮下組織障害		
-Total	1(1.5)	1(1.4)
Eczema /湿疹	0(0.0)	1(1.4)
Hyperhidrosis /多汗症	0(0.0)	1(1.4)
Sunburn /サンバーン	1(1.5)	0(0.0)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 15.1.

Table 4-18　　副作用の発現例数・発現率（1301 試験，SAF）

Table 14.3.1-1.2

CLMF237A1301

Table 14.3.1-1.2 (Page 1 of 5)

Suspected drug-related adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	Vilda + Met N=68 n (%)	Placebo + Met N=70 n (%)
-Any primary system organ class		
-Total	11(16.2)	7(10.0)
Blood and lymphatic system disorders /血液およびリンパ系障害		
-Total	0(0.0)	1(1.4)
Anaemia /貧血	0(0.0)	1(1.4)
Cardiac disorders /心臓障害		
-Total	1(1.5)	0(0.0)
Supraventricular extrasystoles /上室性期外収縮	1(1.5)	0(0.0)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 15.1.

CLMF237A1301

Table 14.3.1-1.2 (Page 2 of 5)

Suspected drug-related adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	Vilda + Met N=68 n (%)	Placebo + Met N=70 n (%)
Gastrointestinal disorders /胃腸障害		
-Total	5(7.4)	3(4.3)
Constipation /便秘	1(1.5)	1(1.4)
Diarrhoea /下痢	0(0.0)	1(1.4)
Epigastric discomfort /心窩部不快感	1(1.5)	0(0.0)
Eructation /おくび	1(1.5)	0(0.0)
Gastritis erosive /びらん性胃炎	1(1.5)	0(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease /胃食道逆流性疾患	1(1.5)	0(0.0)
Glossitis /舌炎	1(1.5)	0(0.0)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 15.1.

CLMF237A1301

Table 14.3.1-1.2 (Page 3 of 5)

Suspected drug-related adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	Vilda + Met N=68 n (%)	Placebo + Met N=70 n (%)
Nausea /悪心	0(0.0)	1(1.4)
General disorders and administration site conditions /一般・全身障害および投与部位の状態		
-Total	2(2.9)	1(1.4)
Asthenia /無力症	0(0.0)	1(1.4)
Hunger /空腹	1(1.5)	1(1.4)
Non-cardiac chest pain /非心臓性胸痛	1(1.5)	0(0.0)
Investigations /臨床検査		
-Total	4(5.9)	2(2.9)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 15.1.

CLMF237A1301

Table 14.3.1-1.2 (Page 4 of 5)

Suspected drug-related adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	Vilda + Met N=68 n (%)	Placebo + Met N=70 n (%)
Alanine aminotransferase increased /アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	2(2.9)
Amylase increased /アミラーゼ増加	3(4.4)	0(0.0)
Aspartate aminotransferase increased /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)
Lipase increased /リパーゼ増加	1(1.5)	0(0.0)
Weight increased /体重増加	1(1.5)	0(0.0)
White blood cell count increased /白血球数増加	1(1.5)	0(0.0)
Metabolism and nutrition disorders /代謝および栄養障害		
-Total	0(0.0)	1(1.4)
Decreased appetite /食欲減退	0(0.0)	1(1.4)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 15.1.

CLMF237A1301

Table 14.3.1-1.2 (Page 5 of 5)

Suspected drug-related adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	Vilda + Met N=68 n (%)	Placebo + Met N=70 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders /筋骨格系および結合組織障害		
-Total	1(1.5)	0(0.0)
Muscle spasms /筋痙縮	1(1.5)	0(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders /皮膚および皮下組織障害		
-Total	0(0.0)	1(1.4)
Hyperhidrosis /多汗症	0(0.0)	1(1.4)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 15.1.

4.1.2 1303 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-2-1303 試験

試験の標題

A multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study to compare the effect of 14 weeks treatment with LMF237 bid to placebo in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with Vildagliptin 50 mg bid monotherapy

治験依頼者

ノバルティス ファーマ社

治験責任医師

[redacted] 他

治験実施医療機関

[redacted] 他，計 30 医療機関（日本）

試験期間

2013 年 5 月 15 日（最初の被験者の一次登録日）～2014 年 2 月 5 日（最後の被験者の最終観察日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

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，LMF237（50/250 mg 又は 50/500 mg）1 日 2 回を 14 週間投与したときの有効性について，HbA1c のベースラインからの変化量を指標として，LMF237 プラセボ（ビルダグリプチン 50 mg）1 日 2 回投与に対する優越性を検証する。

副次目的

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て，以下を評価する。

- LMF237 50/250 mg 又は 50/500 mg 各用量 1 日 2 回を 14 週間投与したときの有効性を，HbA1c のベースラインからの変化量を指標として，各用量で評価する。

- LMF237（50/250 mg 又は 50/500 mg）1 日 2 回を 14 週間投与したときの有効性を，レスポンダーの割合を指標として，LMF237 プラセボ（ビルダグリプチン 50 mg）1 日 2 回投与と比較する。
- LMF237（50/250 mg 又は 50/500 mg）1 日 2 回を 14 週間投与したときの有効性を，空腹時血糖（fasting plasma glucose，FPG）のベースラインからの変化量を指標として，LMF237 プラセボ（ビルダグリプチン 50 mg）1 日 2 回投与と比較する。
- LMF237（50/250 mg 又は 50/500 mg）1 日 2 回を 14 週間投与したときの安全性を，LMF237 プラセボ（ビルダグリプチン 50 mg）1 日 2 回投与と比較する。

探索目的

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て，以下を評価する。

- LMF237（50/250 mg 又は 50/500 mg）1 日 2 回を 14 週間投与したときの有効性を，その他の評価項目（空腹時インスリン，空腹時 C-ペプチド，HOMA-R，HOMA-β）のベースラインからの変化量を指標として検討する。
- LMF237 50/250 mg 又は 50/500 mg 各用量 1 日 2 回を 14 週間投与したときの各用量の有効性を，HbA1c のベースラインからの変化量を指標として，LMF237 プラセボ（ビルダグリプチン 50 mg）1 日 2 回投与と比較する。
- LMF237 50/250 mg 又は 50/500 mg 各用量 1 日 2 回を 14 週間投与したときの各用量の有効性を，レスポンダーの割合を指標として検討する。また LMF237 プラセボ（ビルダグリプチン 50 mg）1 日 2 回投与と比較する。
- LMF237 50/250 mg 又は 50/500 mg 各用量 1 日 2 回を 14 週間投与したときの各用量の有効性を，FPG のベースラインからの変化量を指標として検討する。また，LMF237 プラセボ（ビルダグリプチン 50 mg）1 日 2 回投与と比較する。

試験方法

本試験は，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，LMF237（50/250 mg 又は 50/500 mg）1 日 2 回，14 週間投与時の有効性を LMF237 プラセボ（ビルダグリプチン 50 mg）1 日 2 回投与と比較する多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験である。試験デザインをFigure 4-1に示す。

本試験は，2～14 週間のスクリーニング／導入期と 14 週間の二重盲検投与期からなる。

スクリーニング／導入期

各被験者でスクリーニング来院（導入期なしの被験者では Week −2，導入期に進む被験者では Week −14，Visit 1）を実施し，選択基準・除外基準を評価した。

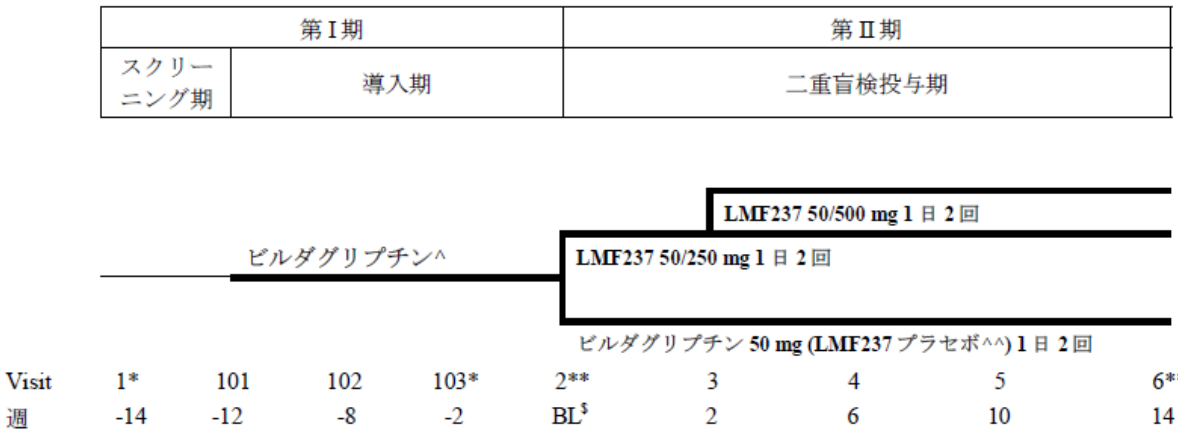
適格被験者がスクリーニング来院前 10 週間以上にわたって安定した用量のビルダグリプチン（50 mg 1 日 2 回）の単独投与を受けている場合は，2～4 週間のスクリーニング期を完了後にランダム化し，二重盲検投与期を開始した（Week 0，Day 1，Visit 2）。

適格被験者の経口血糖降下薬による基礎療法が，前述のビルダグリプチン単独投与に該当しない場合は，スクリーニング来院後 2～4 週間以内に導入期の Visit 101（Week −12）に進み，ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回に変更した。導入期中は，有害事象及びビルダグリプチンによる基礎療法に対する被験者の服薬遵守を評価するために Visit 102（Week −8）を実施した。導入期中，ビルダグリプチン療法の忍容性が不良，ビルダグリプチンの治療効果が不十分［FPG 270 mg/dL（15.0 mmol/L）以上］又は明らかな高血糖の症状が認められた被験者では，試験を中止した。Visit 103（Week −2）に選択基準・除外基準を再評価し，Visit 2 で適格被験者をランダム化し二重盲検投与期を開始した。

二重盲検投与期

適格被験者を LMF237 1 日 2 回投与（LMF237 群）又は LMF237 プラセボ（ビルダグリプチン 50 mg）1 日 2 回投与［Placebo（Vilda 単独）群］に 2：1 の比でランダム化し，二重盲検投与期を開始した。このうち LMF237 群の適格被験者は，LMF237 50/250 mg 投与（LMF237 50/250 mg 群）又は LMF237 50/500 mg 投与（LMF237 50/500 mg 群）に 1：1 の比でランダム化した。前治療の経口血糖降下薬の単独投与又は併用投与の別（Visit 1 前 10 週間以上にわたってビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回の単独投与を受けている適格被験者では，Visit 1 前 10 週間時点の投与内容，Visit 1 でビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回投与以外の経口血糖降下薬の投与を受けている適格被験者では，Visit 1 時点の投与内容）に基づき，3 投与群に均等に分布させるように層別ランダム化を行った。LMF237 1 日 2 回投与にランダム化された適格被験者は LMF237 50/250 mg 1 日 2 回投与から開始し，このうち LMF237 50/500 mg 投与にランダム化された被験者は，Visit 3（Week 2）で LMF237 50/500 mg 1 日 2 回投与に増量した。その後，被験者は二重盲検投与期を完了するためにさらに 3 回来院した（Week 6，10，14）。

Figure 4-1　　試験デザイン（1303 試験）



Source：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。

^ 第 I 期を通してビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回投与を継続することとした。

^^ LMF237 プラセボはビルダグリプチン 50 mg を含む。

$ ベースライン：治験薬の投与開始日

** Visit 2 で，ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回投与を受けている適格被験者を，LMF237 投与群と Placebo（Vilda 単独）群に 2：1 の比でランダム化した。その際， LMF237 投与群では，LMF237 の用量を 50/250 mg 又は 50/500 mg に 1：1 の比でランダム化した。

*** Visit 2 から 15 週間以内に実施医療機関に来院するよう各被験者に指示した。

目標被験者数

目標被験者数：171 名［LMF237 50/250 mg 群 57 名，LMF237 50/500 mg 群 57 名，Placebo（Vilda 単独）群 57 名］

被験者数設定の根拠

本試験で必要な被験者数は，LMF237（1：1 の比で LMF237 50/250 mg 又は LMF237 50/500 mg）投与群又は Placebo（Vilda 単独）群の比を 2：1 とする場合には 162 名（各群 54 名）となる。5%の脱落率を考慮し，171 名（各投与 57 名）を目標ランダム化被験者数とした。

上記の被験者数は，主要評価項目である最終評価時の HbA1c（%）のベースラインからの変化量に基づいて NQuery Advisor バージョン 7.0 により算出し，被験者数の算出にあたっては標準偏差を 1.1%と仮定した。この被験者数では，HbA1c のベースラインからの変化量に関する投与群間の 0.6%の差を，片側有意水準 0.025，検出力 90%で検出することができる。

対象疾患及び主要な組入れ基準

選択基準

- 標準的な糖尿病診断基準により 2 型糖尿病と診断された患者。
- スクリーニング来院前 10 週間以上にわたって安定した用量の経口血糖降下薬の投与を受けている患者。スクリーニング来院時の経口血糖降下薬による基礎療法は，ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回の単独投与以外の薬物療法も可とし，Visit 1 及び Visit 103 の時点で HbA1c が以下の範囲内にあることとした：
  - Visit 1 の HbA1c が 7.0%以上，10.0%以下
  - Visit 103 の HbA1c が 7.0%以上，10.0%以下（導入期に組み入れられた被験者の場合）
- Visit 1 の時点で 20 歳以上，75 歳未満の患者。
- Visit 1 の時点で BMI が 20 kg/m^2 以上，35 kg/m^2 以下の患者。
- 治験担当医師による指示がない限り，スクリーニング／導入期を通して同じ用量のビルダグリプチン（50 mg 1 日 2 回）の使用を継続することに同意した患者。
- 治験担当医師による指示がない限り，試験期間中も現在と同じ食事及び運動療法を継続することに同意した患者。

除外基準

- Visit 1 及び Visit 103（導入期に組み入れられた被験者の場合）の FPG が 270 mg/dL（15 mmol/L）以上の患者。
- 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。
- スクリーニング／導入期中（Visit 1～Visit 2）に高度な低血糖を発症した又は低血糖を繰り返し発症した患者。
- Visit 1 又は Visit 103 の評価で以下のいずれかの既往歴又は所見が認められた患者：
  - 脱水（高度な下痢及び嘔吐を含む），及び低酸素血症を伴いやすい病態（肺塞栓症，高度な肺機能障害など）
  - 過去 6 ヵ月以内のケトアシドーシス，乳酸アシドーシス又は高浸透圧状態（昏睡）などの急性代謝性合併症
  - うっ血性心不全（NYHA クラス III 又は IV）と診断されている
  - 臨床的に意味のある持続性の心室性不整脈
  - 1 型糖尿病，単一遺伝子異常による糖尿病，膵損傷により生じた糖尿病又は二次性糖尿病（例：クッシング症候群や先端巨大症に関連する糖尿病）
  - 以下のとおり定義される肝障害：
    - 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症を示す所見
    - 門脈圧亢進症，肝被膜の scalloping（波形変形），肝硬変などの肝疾患（脂肪肝を除く）を示唆する画像診断の異常所見の既往歴
  - 血糖コントロールに影響を及ぼす可能性がある過去 4 週間以内の急性感染症
- 以下のいずれかの臨床検査値異常を有する患者：
  - 臨床的に重要な Visit 1 の TSH 値の基準値からの逸脱
  - Visit 1 又は Visit 103 の時点で以下の血清クレアチニン値により示される臨床的に重要な腎機能障害：

    男性：1.5 mg/dL（132 µmol/L）以上，女性：1.3 mg/dL（114 µmol/L）以上
  - Visit 1 又は Visit 103 に認められ，その後 3 労働日以内の再検査で確認された基準値上限（upper limit normal，ULN）の 2 倍を超える ALT 又は AST
  - Visit 1 又は Visit 103 に認められ，その後 3 労働日以内の再検査で確認された ULN の 2 倍を超える総ビリルビン又は ULN を超える直接ビリルビン
  - Visit 1 又は Visit 103 に認められ，その後 3 労働日以内の再検査で確認された 500 mg/dL を超える空腹時トリグリセリド増加

用量及び投与方法

二重盲検投与期

以下のいずれかの治験薬 1 日 2 回を経口投与した。

- LMF237 群：
  - LMF237 50/250 mg 群：LMF237 50/250 mg 錠 + LMF237 50/500 mg のプラセボ錠 + ビルダグリプチンのプラセボ錠
  - LMF237 50/500 mg 群：Visit 2 に，LMF237 50/250 mg 錠 + LMF237 50/500 mg のプラセボ錠 + ビルダグリプチンのプラセボ錠を投与開始した。Visit 3 で LMF237 の用量を LMF237 50/250 mg から LMF237 50/500 mg に増量し，LMF237 50/500 mg 錠 + LMF237 50/250 mg のプラセボ錠 + ビルダグリプチンのプラセボ錠を投与した。
- Placebo（Vilda 単独）群：ビルダグリプチン 50 mg 錠 + LMF237 50/250 mg のプラセボ錠 + LMF237 50/500 mg のプラセボ錠

計画来院日の朝には，被験者は治験薬を服薬せずに来院し，当該来院時のすべての試験手順を終了した後，その日の最初の食事時に治験薬を服薬した。

用法・用量の設定根拠

ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回は，日本における 2 型糖尿病患者に対するビルダグリプチンの承認用法・用量である。

メトホルミン 250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回投与は，日本で承認されている用法・用量の範囲内であること，ビルダグリプチンが 1 日 2 回投与であること，及びメトホルミンの使用実態に基づいている。メトグルコ錠の添付文書には，通常，メトホルミン塩酸塩として 500 mg/日より開始し，維持量は通常 750～1500 mg/日とすることが記載されており，メトホルミン塩酸塩 500 mg（本試験での LMF237 50/500 mg）1 日 2 回投与における投与量の増量は，この添付文書に基づいている。

対照薬選択の根拠

メトホルミンの効果以外の影響をコントロールするため，ビルダグリプチン 50 mg 錠を対照薬として使用した。2 型糖尿病は緩徐に進行する疾患であり，また，本試験に登録する被験者は症状が安定した状態にあること，ランダム化前に使用中の用法・用量でビルダグリプチンの投与を継続することから，14 週間の二重盲検投与期中に Placebo（Vilda 単独）群の被験者の臨床状態に顕著な変化は生じにくいと考えられた。

投与（観察）期間

スクリーニング／導入期：2～14 週間

二重盲検投与期：14 週間

本試験の検査・観察スケジュールをTable 4-1に示す。

Table 4-1 検査・観察スケジュール（1303 試験）

Visit	**分類**	**1**	**101**	**102**	**103**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6 又は SDD/PSW**
週		**−2/ −14**	**−12**	**−8**	**−2**	**BL[a)]**	**2**	**6**	**10**	**14**
スクリーニング										
スクリーニング記録	DS	X								
同意取得	S	X								
選択／除外基準	S	X			X	X				
身長	DS	X								
TSH	DS	X								
肝炎スクリーニング	DS	X								
人口統計学的特性／ベースライン特性										
人口統計学的特性	DS	X								
糖尿病歴	DS	X								
既往歴／合併症	DS	X				X				
治療の評価										
治験薬の交付	S					X	X	X	X	
治験薬管理状況の確認／服薬確認	S						X	X	X	X
糖尿病に対する前治療薬	DS	X								
基礎療法の実施歴	DS	X				X				
投与記録 - 治験薬	DS						X	X	X	X
併用薬 - 降圧薬及び脂質低下薬	DS	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬 - その他	DS	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有効性評価										
HbA1c	DS	X			X	X	X	X	X	X
FPG	DS	X		X	X	X	X	X	X	X
空腹時インスリン, 空腹時 C-ペプチド	DS	X			X	X	X	X	X	X
安全性評価										
診察	S	X								X
バイタルサイン	DS	X		X	X	X	X	X	X	X
体重	DS	X		X	X	X	X	X	X	X
心電図	DS	X								X
血液学的検査	DS	X		X	X	X	X	X	X	X
肝機能検査値のモニタリングを含む血液生化学的検査	DS	X		X	X	X	X	X	X	X
空腹時脂質プロファイル	DS	X			X	X				X
妊娠検査[b)]	DS	X								X
尿検査	DS	X		X	X	X	X	X	X	X

Visit	分類	1	101	102	103	2	3	4	5	6 又は SDD/PSW
週		−2/ −14	−12	−8	−2	BL[a)]	2	6	10	14
有害事象	DS			X	X	X	X	X	X	X
血糖測定器の説明及び貸与	S	X				X				
Glycemia Study Diary の評価	DS						X	X	X	X
その他										
試験終了情報	DS									X

Source：Table 9-2

SDD = 治験薬投与中止，PSW = 被験者の脱落

分類：データベース及び原資料に記録するデータ（DS）であるか，原資料のみに記録するデータ（S）であるかを示す。

a) ベースライン：治験薬の投与開始日

b) 妊娠可能な女性のみ，血清妊娠検査を実施した。

投与期間の設定根拠

日本におけるメトグルコ錠の第 II 相試験では，SU で効果不十分な患者において，メトホルミン塩酸塩 750 mg/日又は 1500 mg/日を SU と 14 週間併用投与した結果，プラセボで補正した HbA1c 変化量はそれぞれ−0.86%及び−1.35%であり，臨床的に重要かつ統計学的に有意な HbA1c（主要有効性評価項目）の低下が示されている（メトグルコ錠 2009 年 PMDA 審査報告書）。したがって，ビルダグリプチンの単独投与で効果不十分な患者で LMF237 による HbA1c の低下は 14 週間で評価可能と考え，この投与期間を選択した。

評価項目

有効性

（1）主要評価項目

- 最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量（LMF237 プラセボに対する優越性）

（2）副次評価項目

- 最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量（LMF237 群でのメトホルミン用量別）
- 最終評価時の HbA1c を指標としたレスポンダーの割合
- 最終評価時の FPG のベースラインからの変化量

安全性

有害事象，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，バイタルサイン，体重，心電図

PK/PD

該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

各解析対象集団の定義を以下に示す。

- Screened only set（SCR）：
  本試験のスクリーニングを受け，スクリーニング期に組み入れられたがランダム化されなかったすべての被験者を対象とした。本集団は，スクリーニング期の試験中止被験者一覧表及びスクリーニング脱落被験者の内訳の集計のみに用いた。
- ランダム化された対象集団（randomized population，RAN）：
  ランダム化されたすべての被験者を対象とした。ベースラインにおける人口統計学的特性及び被験者特性は本集団を用いて集計した。
- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：
  RAN のうち，治験薬の投与を 1 回以上受け，なおかつベースライン後に有効性評価を 1 回以上受けたすべての被験者を対象とした。Intent-to-treat の原則に従い，ランダム化時に割り付けられた投与群に基づいて解析した。
- 治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set，PPS）：
  以下に示す 2 つのいずれかに該当する被験者を対象とした。
  a. FAS のうち，治験薬投与期間が 10 週間以上で治験実施計画書からの重大な逸脱が認められず，Week 14 まで（Week 14 来院時を含む）の HbA1c（主要評価項目）が最終投与後 7 日以内に測定された被験者。
  b. FAS のうち，治療効果不十分により Week 14 来院よりも前に投与中止したが， Week 14 まで（Week 14 来院時を含む）の HbA1c（主要評価項目）が最終投与後 7 日以内に測定され，治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかった被験者。
     - 治療効果不十分は，血糖コントロール悪化の原因となり得る併発症又は偶発的な状況がないにもかかわらず，高血糖増悪の症状（多尿，多飲症，体重減少など）が認められる場合と定義した。

  なお，治験実施計画書からの重大な逸脱は開鍵前に規定した。
- 安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：
  治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を対象とした。実際に投与された治験薬の投与群に基づいて解析した。

（2）有効性

主要評価項目は，FAS を対象に評価した最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量とした。

基礎療法としてビルダグリプチン投与を受けている 2 型糖尿病患者での LMF237（50/250 mg 又は 50/500 mg）1 日 2 回投与の HbA1c 低下作用の LMF237 プラセボに対する優越性を，以下の帰無仮説及び片側対立仮説に基づいて検定した：

H_0：$\delta_{\text{LMF237 1日2回}} = \delta_{\text{LMF237 プラセボ}}$ vs. H_a：$\delta_{\text{LMF237 1日2回}} < \delta_{\text{LMF237 プラセボ}}$

δ は LMF237 群及び Placebo（Vilda 単独）群の最終評価時の HbA1c のベースラインからの平均変化量を表す。

投与群を分類変数とし，ベースライン値を共変量とした共分散分析（analysis of covariance, ANCOVA）モデルを用いて，投与 14 週間後の HbA1c 低下作用を比較した。この主要解析モデルに交互作用項は含めなかったが，投与群とベースライン HbA1c の交互作用について検討した。主要評価項目の片側仮説及び副次評価項目の 2 つの片側仮説に関する全体の有意水準を 2.5%に維持するため，閉手順による階層的な検定方法を使用した。

最終評価時の各投与群のベースラインからの変化量の最小二乗平均（補正平均），最小二乗平均の群間差［LMF237 群 − Placebo（Vilda 単独）群］，両側補正 95%信頼区間，及び群間差の p 値を ANCOVA モデルを用いて算出した。評価時点ごとの HbA1c の測定値及びベースラインからの変化量を投与群別に要約した。最終評価時を含む評価時点ごとの HbA1c 平均値を投与群別に示した推移図を提示した。

中止した被験者及び Week 14 の HbA1c が欠測した被験者については，中止又は欠測の理由を問わず，Week 14 までの投与期間中の最後の測定値（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）法により Week 14 の欠測値を補填した。

副次評価項目は，LMF237 群での LMF237 群でのメトホルミン用量別（LMF237 50/250 mg 1 日 2 回及び LMF237 50/500 mg 1 日 2 回）にみた最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量とし，FAS を対象に評価した。

LMF237 群でのメトホルミン用量別の治療効果を以下の仮説を用いて評価した。

$H_{0\text{-}1}$：$\delta_{\text{LMF237 50/500 mg 1日2回}} = 0$ vs. $H_{a\text{-}1}$：$\delta_{\text{LMF237 50/500 mg}} < 0$

$H_{0\text{-}2}$：$\delta_{\text{LMF237 50/250 mg 1日2回}} = 0$ vs. $H_{a\text{-}2}$：$\delta_{\text{LMF237 50/250 mg}} < 0$

δ は LMF 50/250 mg 群及び LMF237 50/500 mg 群の最終評価時の HbA1c のベースラインからの平均変化量を表す。

治療効果は，主要評価項目の解析と同じ ANCOVA モデル（共変量としてベースライン値を含む）を用いて，各用量での変化量として求めた。

主要評価項目及び副次評価項目に関する 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方法を用いて以下の順序で検定した：（1）被験者全体における LMF237 群の Placebo（Vilda 単独）群に対する優越性，（2）LMF237 50/500 mg 群での治療効果，（3）LMF237 50/250 mg 群での治療効果。各検定は，先行する検定で有意な結果が得られた場合にのみ片側有意水準 $\alpha = 0.025$ で実施した。

主要評価項目及び副次評価項目の解析では，結論を下す際の主要な根拠に FAS を用いた解析結果を使用した。結論の頑健性を評価するために PPS を用いた解析も実施した。

最終評価時の HbA1c について，レスポンダーの定義として 6 つの基準（最終評価時の HbA1c が 6.5%以下，最終評価時の HbA1c が 7.0%未満，最終評価時の HbA1c が 7.0%未満かつベースラインの HbA1c が 8.0%以下，最終評価時の HbA1c が 6.9%未満，最終評価時の HbA1c のベースラインからの低下量が 1%以上，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）を設定した。FAS を対象にそれぞれのレスポンダーの定義に合致した被験者数とその割合を投与群別に算出し，χ^2 検定を用いて投与群間で比較した。

最終評価時の FPG のベースラインからの変化量について，FAS を対象に主要評価項目の解析と同じ ANCOVA モデルを用いて投与群間を比較した。

（3）安全性

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。

SAF を対象に，二重盲検投与期の有害事象の発現率を器官別大分類（system organ class，SOC）別及び PT 別に要約するほか，治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）の発現率，すべての有害事象の重症度別の発現率を要約した。死亡，その他の重篤な有害事象，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，Adjudication committee で判定された重要な有害事象［心血管・脳血管系，肝関連，血管浮腫関連，及び乳癌関連］の発現率を要約した。事前に定義したその他の重要な有害事象（皮膚・血管，筋，肝障害，急性膵炎，感染症，乳酸アシドーシス，精神神経，膵癌の各関連有害事象）を検索基準に従い集計し，発現率を要約した。

臨床検査値は，ベースラインと最終評価時の測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。血液学的検査及び血液生化学的検査の臨床的に重要な検査異常値の基準，並びに肝酵素（ALT，AST，総ビリルビン，ALP）及び CPK の持続的な上昇の基準をあらかじめ規定し，ベースライン後に新たに基準に合致した被験者数とその割合を集計した。

低血糖症状及び無症候性の血糖低値の発現は有害事象の要約に含めた。少なくとも 1 回の低血糖症状を発現した被験者を対象に，低血糖症状の発現件数別（1 件，2 件，2 件を超える）の被験者数とその割合，低血糖症状のために試験を中止した被験者数とその割合，グレード 2 の低血糖症状を発現した被験者数とその割合，グレード 2 の低血糖症状の疑いが認められた被験者数とその割合を集計した。また，それぞれの事象の関連情報（自己測定血糖値，グレード，誘因，重症度，治験薬との関連，処置，最後の食事から発現までの時間，最後の治験薬投与から発現までの

時間，発現時間帯）を集計した。無症候性の血糖低値を少なくとも 1 回発現した被験者数を要約した。

バイタルサイン及び体重の臨床的に重要な異常の基準をあらかじめ規定し，ベースライン後に新たに基準に合致した被験者数とその割合を集計した。体重は，評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量も算出した。

心電図は，ベースライン及び最終評価時の検査結果のシフトテーブルを作成した。

（4）PK/PD

該当なし

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳をTable 4-2に示す。

171 名の被験者がランダム化され，160 名が試験を完了し，11 名が試験を中止した。中止の割合は LMF237 群で 5.2%（6/115 名），Placebo（Vilda 単独）群で 8.9%（5/56 名）であった。最も多かった中止理由は LMF237 群では「有害事象」，Placebo（Vilda 単独）群では「効果不十分」であった。

Table 4-2　　被験者の内訳（1303 試験，RAN）

Disposition Reason	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250 mg N=56 n (%)	LMF237 50/500 mg N=59 n (%)	Placebo (Vilda) N=56 n (%)	Total N=171 n (%)
Completed	109 (94.8)	54 (96.4)	55 (93.2)	51 (91.1)	160 (93.6)
Discontinued	6 (5.2)	2 (3.6)	4 (6.8)	5 (8.9)	11 (6.4)
Adverse Event(s)	4 (3.5)	1 (1.8)	3 (5.1)	2 (3.6)	6 (3.5)
Unsatisfactory therapeutic effect	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	3 (1.8)
Administrative problems	1 (0.9)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Protocol deviation	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.6)

Source：Table 14.1-1.1

Vilda = ビルダグリプチン

解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-3に示す。

ランダム化された被験者 171 名すべてが FAS 及び SAF の対象となった。FAS のうち，PPS からの除外基準（最終評価時の HbA1c が最終投与後 7 日を超えて測定，又は，治療効果不十分以外の理由による投与期間 10 週未満での中止）に該当した LMF237 群 5 名，Placebo（Vilda 単独）群 2 名の計 7 名を除外した 164 名を PPS の対象とした（Listing 16.2.2-1.1a）。

Table 4-3　　解析対象集団（1303 試験）

Population	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250 mg N=56 n (%)	LMF237 50/500 mg N=59 n (%)	Placebo (Vilda) N=56 n (%)	Total N=171 n (%)
RAN	115 (100.0)	56 (100.0)	59 (100.0)	56 (100.0)	171 (100.0)
SAF	115 (100.0)	56 (100.0)	59 (100.0)	56 (100.0)	171 (100.0)
FAS	115 (100.0)	56 (100.0)	59 (100.0)	56 (100.0)	171 (100.0)
PPS	110 (95.7)	54 (96.4)	56 (94.9)	54 (96.4)	164 (95.9)

Source：Table 14.1-2.1

%は RAN に対する割合

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

RAN の人口統計学的データをTable 4-4に，その他の基準値の特性をTable 4-5に示す。

全体の年齢の平均値は 57.0 歳であり，男性の割合が高く（71.3%），BMI の平均値は 25.8 kg/m^2 であった。被験者はすべて日本人であった（Listing 16.2.4-1.1）。65 歳以上の被験者の割合は LMF237 群 30.4%，Placebo（Vilda 単独）群 19.6%，BMI 25 kg/m^2 未満の割合は LMF237 群 49.6%，Placebo（Vilda 単独）群 37.5%であり，いずれも LMF237 群で高かったが，その他の人口統計学的特性に関して投与群間で大きな違いはなかった。

Table 4-4　　人口統計学的データ（1303 試験，RAN）

Demographic variable	LMF237 N=115	LMF237 50/250 mg N=56	LMF237 50/500 mg N=59	Placebo (Vilda) N=56	Total N=171
Age (years)					
n	115	56	59	56	171
Mean	57.5	56.6	58.3	56.2	57.0
SD	10.85	11.24	10.50	9.75	10.49
Min	29.0	31.0	29.0	33.0	29.0
Median	59.0	58.0	61.0	57.0	58.0
Max	74.0	74.0	74.0	73.0	74.0
Age group – n (%)					
< 65 years	80 (69.6)	41 (73.2)	39 (66.1)	45 (80.4)	125 (73.1)
≥ 65 years	35 (30.4)	15 (26.8)	20 (33.9)	11 (19.6)	46 (26.9)
Sex					
Male	82 (71.3)	41 (73.2)	41 (69.5)	40 (71.4)	122 (71.3)
Female	33 (28.7)	15 (26.8)	18 (30.5)	16 (28.6)	49 (28.7)
Body weight (kg)					
n	115	56	59	56	171
Mean	69.6	69.8	69.4	72.0	70.4
SD	12.51	12.00	13.07	11.28	12.14
Min	48.6	50.7	48.6	50.7	48.6
Median	68.1	69.9	65.4	70.4	69.6
Max	97.2	93.8	97.2	101.5	101.5

Demographic variable	LMF237 N=115	LMF237 50/250 mg N=56	LMF237 50/500 mg N=59	Placebo (Vilda) N=56	Total N=171
BMI (kg/m^2)					
n	115	56	59	56	171
Mean	25.5	25.5	25.4	26.5	25.8
SD	3.43	3.49	3.41	3.34	3.43
Min	19.6	19.6	19.6	20.5	19.6
Median	25.2	25.4	24.8	26.5	25.5
Max	34.8	34.8	34.1	34.0	34.8
BMI group – n (%)					
< 25 (kg/m^2)	57 (49.6)	26 (46.4)	31 (52.5)	21 (37.5)	78 (45.6)
≥ 25 (kg/m^2)	58 (50.4)	30 (53.6)	28 (47.5)	35 (62.5)	93 (54.4)

Source：Table 14.1-3.1

スクリーニング時（Week −2/−14，Visit 1）での測定値

BMI は Visit 1（Week −2/−14）に測定された身長・体重から算出

その他の基準値の特性は投与群間で大きな違いはなかった。2 型糖尿病罹病期間（中央値）は，LMF237 群（5.4 年）と Placebo（Vilda 単独）群（5.7 年）で同程度であった。HbA1c（平均値）は LMF237 群で 7.9%，Placebo（Vilda 単独）群で 8.0%であった。FPG（平均値）は LMF237 群 158.1 mg/dL，Placebo（Vilda 単独）群 160.0 mg/dL であった。腎機能はほとんどの被験者で正常（GFR が 80 mL/min 超）であった。

LMF237 群でのメトホルミン配合用量別の部分集団では，HbA1c が 8%以下であった被験者の割合が LMF237 50/250 mg 群（60.7%）と比較し LMF237 50/500 mg 群（72.9%）で高かった。

Table 4-5　その他の基準値の特性（1303 試験，RAN）

Background characteristics	LMF237 N=115	LMF237 50/250 mg N=56	LMF237 50/500 mg N=59	Placebo (Vilda) N=56	Total N=171
HbA1c (%)					
n	115	56	59	56	171
Mean	7.9	8.0	7.9	8.0	7.9
SD	0.84	0.80	0.88	0.82	0.83
Min	6.6	6.8	6.6	6.8	6.6
Median	7.7	7.9	7.5	7.7	7.7
Max	10.0	9.8	10.0	10.1	10.1
HbA1c category					
≤ 8%	77 (67.0)	34 (60.7)	43 (72.9)	37 (66.1)	114 (66.7)
> 8 - ≤ 9%	23 (20.0)	14 (25.0)	9 (15.3)	11 (19.6)	34 (19.9)
> 9%	15 (13.0)	8 (14.3)	7 (11.9)	8 (14.3)	23 (13.5)
FPG (mg/dL)					
n	115	56	59	56	171
Mean	158.1	163.0	153.5	160.0	158.7
SD	30.09	31.68	28.00	35.66	31.93
Min	93.0	107.0	93.0	109.0	93.0

Background characteristics	LMF237 N=115	LMF237 50/250 mg N=56	LMF237 50/500 mg N=59	Placebo (Vilda) N=56	Total N=171
Median	153.0	164.0	147.0	149.5	151.0
Max	255.0	255.0	228.0	279.0	279.0
FPG category					
< 160 mg/dL	66 (57.4)	27 (48.2)	39 (66.1)	33 (58.9)	99 (57.9)
≥ 160 mg/dL	49 (42.6)	29 (51.8)	20 (33.9)	23 (41.1)	72 (42.1)
Duration of type 2 diabetes mellitus (years)					
n	115	56	59	56	171
Mean	7.0	7.1	6.9	7.1	7.0
SD	6.49	7.04	5.97	6.94	6.62
Min	0.2	0.7	0.2	0.2	0.2
Median	5.4	5.6	5.4	5.7	5.4
Max	45.1	45.1	32.0	30.9	45.1
Duration of type 2 diabetes mellitus (category)					
< 5 year	53 (46.1)	27 (48.2)	26 (44.1)	26 (46.4)	79 (46.2)
≥ 5 year - < 10 year	35 (30.4)	18 (32.1)	17 (28.8)	20 (35.7)	55 (32.2)
≥ 10 year	27 (23.5)	11 (19.6)	16 (27.1)	10 (17.9)	37 (21.6)
Run in period					
Yes	13 (11.3)	6 (10.7)	7 (11.9)	5 (8.9)	18 (10.5)
No	102 (88.7)	50 (89.3)	52 (88.1)	51 (91.1)	153 (89.5)
OAD category					
OAD monotherapy	108 (93.9)	53 (94.6)	55 (93.2)	53 (94.6)	161 (94.2)
OAD combination therapy	7 (6.1)	3 (5.4)	4 (6.8)	3 (5.4)	10 (5.8)
GFR categories ((mL/min) per (1.73 m^2))					
> 80	106 (92.2)	50 (89.3)	56 (94.9)	53 (94.6)	159 (93.0)
≥ 50 - ≤ 80	9 (7.8)	6 (10.7)	3 (5.1)	3 (5.4)	12 (7.0)
≥ 30 - < 50	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
0 - < 30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：Table 14.1-3.2

2 型糖尿病罹病期間，経口血糖降下薬（OAD）カテゴリーはスクリーニング時（Week −2/−14，Visit 1）のデータ

HbA1c は Day 1 又は Day 1 より前に 1 回以上の測定値がある被験者について算出

HbA1c 及び FPG は Day 1 の測定値を採用，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

GFR は Day 1 で測定された血清クレアチニン値を用いて［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）の測定値を用いて］，MDRD 式で算出

有効性の結果

（1）主要評価項目

最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量について，群間比較の結果をTable 4-6に示す。

FAS での最終評価時の HbA1c 変化量（ベースラインからの変化量，補正平均）は LMF237 群 −0.83%，Placebo（Vilda 単独）群 0.14%であり，Placebo（Vilda 単独）群では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，投与群間で臨床的に意味のある有意な差が認められ（p < 0.001，ANCOVA），LMF237 投与の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。PPS での結果も FAS の結果と同様であった（Table 14.2-1.1）。

Table 4-6　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：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

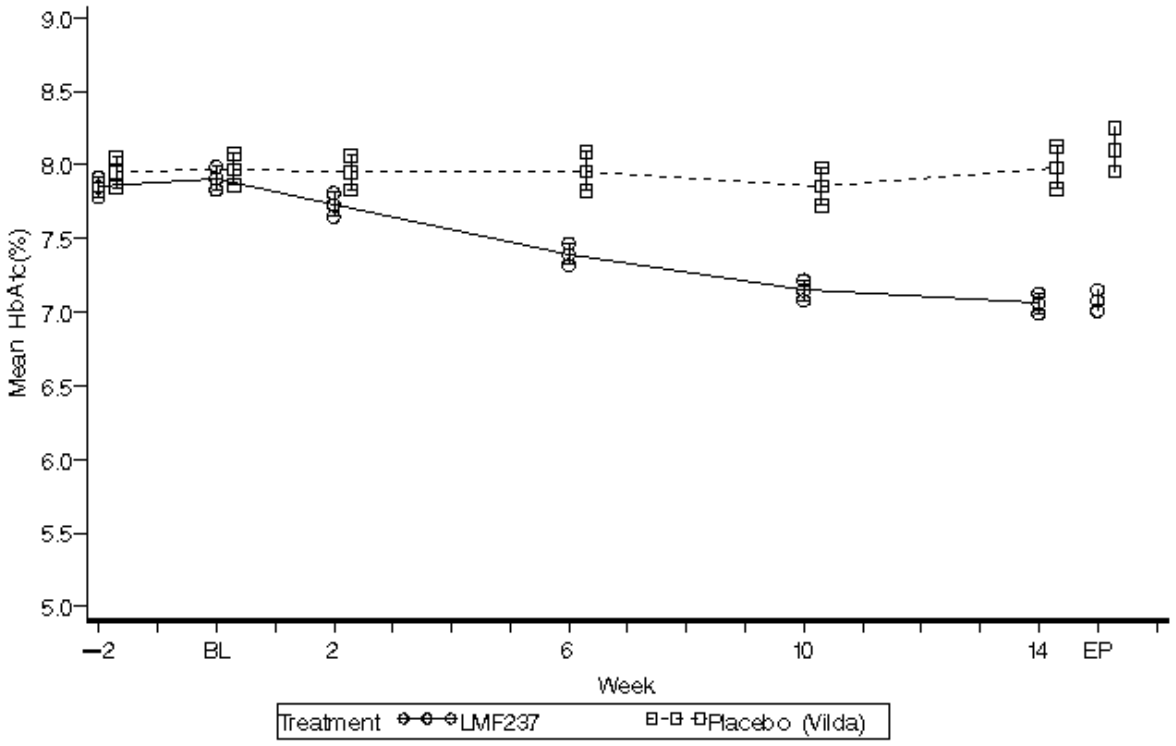
補正平均及びその標準誤差（SE），95%信頼区間（CI），p 値は，投与群を分類変数，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルより算出

*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 4-2に示す。

ベースラインの HbA1c は LMF237 群と Placebo（Vilda 単独）群で同程度であった。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 4-2　　HbA1c（平均値）の推移（1303 試験，FAS）



Source：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 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

（2）副次評価項目

1) 最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量（LMF237 群でのメトホルミン用量別）

LMF237 群のメトホルミン用量別（50/250 mg 1 日 2 回又は 50/500 mg 1 日 2 回）にみた最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量をTable 4-7に示す。

FAS での最終評価時の HbA1c 変化量（ベースラインからの変化量，補正平均）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た（いずれも $p < 0.001$，ANCOVA）。PPS での結果も FAS の結果と同様であった（Table 14.2-1.2）。

Table 4-7　LMF237 群での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：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）

2) レスポンダーの割合

最終評価時のレスポンダーの割合をTable 4-8に示す。

FAS でのレスポンダーの割合は，すべてのレスポンダーの基準で Placebo（Vilda 単独）群と比較し LMF237 群で高く，いずれも投与群間で有意差が認められた（いずれも $p < 0.001$，χ^2 検定）。LMF237 群では，「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が 45.8%（49/107 名）であった。

Table 4-8　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：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

3) 最終評価時の FPG のベースラインからの変化量

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 4-9に示す。

FAS での最終評価時の FPG 変化量（ベースラインからの変化量，補正平均）は，LMF237 群 −13.02 mg/dL，Placebo（Vilda 単独）群 16.54 mg/dL であった。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 4-9　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：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

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

投与群別の治験薬投与期間をTable 4-10に示す。

治験薬投与期間の中央値は LMF237 群，Placebo（Vilda 単独）群とも 14.0 週であった。治験薬を 14 週間以上服薬した被験者は LMF237 群 77.4%，Placebo（Vilda 単独）群 73.2%であり，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。

Table 4-10　治験薬投与期間（1303 試験，RAN）

Duration of exposure in weeks	LMF237 N=115	LMF237 50/250 mg N=56	LMF237 50/500 mg N=59	Placebo (Vilda) N=56
n	115	56	59	56
Mean	13.6	13.8	13.4	13.3
SD	2.24	1.72	2.64	2.69

Duration of exposure in weeks	LMF237 N=115	LMF237 50/250 mg N=56	LMF237 50/500 mg N=59	Placebo (Vilda) N=56
Min	1.1	5.0	1.1	2.7
Median	14.0	14.0	14.0	14.0
Max	15.0	15.0	15.0	15.0
Exposure				
0 - < 2	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
2 - < 6	4 (3.5%)	2 (3.6%)	2 (3.4%)	3 (5.4%)
6 - < 10	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)
10 - < 14	21 (18.3%)	8 (14.3%)	13 (22.0%)	10 (17.9%)
≥ 14	89 (77.4%)	46 (82.1%)	43 (72.9%)	41 (73.2%)

Source：Table 14.3-1.1

被験者は投与群ごと，1 つのカテゴリーに 1 名とカウントした。

治験薬投与期間（週）（治験薬投与中断は考慮しない）：（最終投与日 − Visit 2 の来院日 + 1）/ 7，又は最終投与日が不明の場合は（最終来院日 − Visit 2 来院日）/ 7

（2）有害事象

死亡，その他の重篤な有害事象，他の重要な有害事象をTable 4-11に示す。

Table 4-11　死亡，その他の重篤な有害事象，他の重要な有害事象（1303 試験，SAF）

	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250 mg N=56 n (%)	LMF237 50/500 mg N=59 n (%)	Placebo (Vilda) N=56 n (%)
死亡	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重篤な有害事象	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	2(3.6)
投与中止に至った有害事象	4(3.5)	1(1.8)	3(5.1)	2(3.6)
治験薬の休薬又は減量を要した有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
低血糖症状	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adjudication committee で判定された重要な有害事象				
心血管・脳血管系の重要な有害事象	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)
肝関連の重要な有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血管浮腫関連の重要な有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
乳癌関連の重要な有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
事前に定義したその他の重要な有害事象				
皮膚・血管関連有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋関連有害事象	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
肝障害関連有害事象	3(2.6)	1(1.8)	2(3.4)	5(8.9)
急性膵炎関連有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(10.7)
感染症関連有害事象	19(16.5)	10(17.9)	9(15.3)	14(25.0)
乳酸アシドーシス関連有害事象	2(1.7)	1(1.8)	1(1.7)	2(3.6)
精神神経関連有害事象	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)

Source：Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.5，Table 14.3.1-1.6，Table 14.3.1-1.7，Table 14.3.1-1.9，Table 14.3.1-1.10，Table 14.3.1-1.11，Table 14.3.1-1.12，Table 14.3.1-1.13，Table 14.3.1-2.1

1）有害事象

有害事象の発現例数・発現率をTable 4-17に示す。

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。SOC 別では，両投与群とも「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」の発現率が高かった。「感染症および寄生虫症」の発現率は LMF237 群（16.5%，19 名）と比較し Placebo（Vilda 単独）群（25.0%，14 名）で高かった。「胃腸障害」の発現率は LMF237 群（16.5%，19 名）と Placebo（Vilda 単独）群（14.3%，8 名）で同程度であった。「臨床検査」の発現率は LMF237 群（4.3%，5 名）と比較し Placebo（Vilda 単独）群（17.9%，10 名）で高かった。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 名）と比較し Placebo（Vilda 単独）群（17.9%，10 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であり，発現率は Placebo（Vilda 単独）群（3.6%，2 名）と比較し LMF237 群（5.2%，6 名）でわずかに高く，LMF237 群の中でも LMF237 50/250 mg 群（1.8%，1/56 名）と比較し LMF237 50/500 mg 群（8.5%，5/59 名）で高かった。便秘，浮動性めまい，振戦，及び上気道の炎症は LMF237 群のみで発現した（いずれも 2.6%，3/115 名）。その他の SOC 別，PT 別の有害事象の発現は散発的であり，その発現率に投与群間で大きな違いはなかった。

2）副作用

副作用の発現例数・発現率をTable 4-18に示す。

副作用の発現率は LMF237 群で 17.4%（20/115 名），Placebo（Vilda 単独）群で 21.4%（12/56 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった。LMF237 群で発現率が高かった副作用は便秘，下痢，悪心（いずれも 2.6%，3/115 名），及び血中乳酸増加（1.7%，2 名）であったが，LMF237 群で発現したその他の副作用はいずれも 1 名のみで認められた。

3）重症度別の有害事象

高度の有害事象は，LMF237 群で 1 名 2 件（痙攣及び失神），Placebo（Vilda 単独）群で 1 名 1 件（胃癌）認められた。いずれも重篤な有害事象として報告された（Table 14.3.1-1.3）。その他の有害事象は軽度又は中等度であった。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧をTable 4-12に示す。

重篤な有害事象は LMF237 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 50/500 mg 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。試験期間中に低血糖症は認められなかった。頭部 CT，頭部 MRI，髄液検査，心エコー，心電図，胸部 X 線などの検査で精査したが，これらの事象発現の原因は特定されず，治験薬との関連は否定されなかった。

Table 4-12　　重篤な有害事象の一覧（1303 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現時期 [a)]（日）	持続期間（日）	重症度	関連 [b)]	処置 [c)]
LMF237 50/500 mg	0024/00002	61/M/A	痙攣	97	—[d)]	高度	1	2,5
			失神	97	—[d)]	高度	1	2,5
Placebo (Vilda)	0016/00006	61/M/A	喉頭蓋炎	63	17	中等度	0	3,5
	0019/00007	73/F/A	胃癌	56	—	高度	0	2,3,4,5

Source：Listing 14.3.2-1.2

性別：M = 男性，F = 女性，人種：A = アジア人

a) 投与開始日を Day 1 とした。
b) 0 = 関連を否定できる，1 = 関連を否定できない
c) 0 = 処置なし，1 = 治験薬の減量又は休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療あり，4 = 薬物以外の治療あり，5 = 入院又は入院期間の延長
d) 治験薬最終投与から 4 日後に回復した。
—：最終評価時点で継続中

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の一覧をTable 4-13に示す。

投与中止に至った有害事象は，LMF237 群の 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）群の 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，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。

Table 4-13　　投与中止に至った有害事象の一覧（1303 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現時期 [a)]（日）	持続期間（日）	重症度	関連 [b)]	処置 [c)]
LMF237 50/250 mg	0001/00004	54/M/A	2 型糖尿病	29	—	中等度	0	2,3

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現時期 [a)]（日）	持続期間（日）	重症度	関連 [b)]	処置 [c)]
LMF237 50/500 mg	0012/00013	45/F/A	便秘	3	21	中等度	1	2
			悪心	6	18	中等度	1	2
	0014/00004	68/M/A	無力症	2	13	軽度	1	2
			悪心	2	13	軽度	1	2
	0024/00002	61/M/A	痙攣	97	—[d)]	高度	1	2,5
			失神	97	—[d)]	高度	1	2,5
Placebo (Vilda)	0017/00003	64/M/A	傾眠	1	—	軽度	0	2
			倦怠感	1	—	軽度	0	2
	0019/00007	73/F/A	胃癌	56	—	高度	0	2,3,4,5

Source：Listing 14.3.2-1.3

性別：M = 男性，F = 女性，人種：A = アジア人

a) 投与開始日を Day 1 とした。
b) 0 = 関連を否定できる，1 = 関連を否定できない
c) 0 = 処置なし，1 = 治験薬の減量又は休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療あり，4 = 薬物以外の治療あり，5 = 入院又は入院期間の延長
d) 治験薬最終投与から 4 日後に回復した。
—：最終評価時点で継続中

2）治験薬の休薬又は減量を要した有害事象

治験薬の休薬又は減量を要した有害事象は，Placebo（Vilda 単独）群のみで 1 名（肝臓血管腫）に認められた（Table 14.3.1-1.7）。

3）低血糖症状

低血糖症状はいずれの投与群でも認められなかった（Table 14.3.1-2.1 及び Table 14.3.1-2.2）。

4）Adjudication committee で判定された重要な有害事象

Adjudication committee で判定された有害事象は，LMF237 群の 1 名 1 件（失神）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（Table 14.3.1-1.9, Listing 14.3.2-1.6）。Placebo（Vilda 単独）群では判定対象となる事象は発現しなかった（Table 4-11）。

5）事前に定義したその他の重要な有害事象（皮膚・血管，筋，肝障害，急性膵炎，感染症，乳酸アシドーシス，精神神経，膵癌の各関連有害事象）

皮膚・血管関連有害事象

当該事象の発現はなかった。

筋関連有害事象

LMF237 群の 1 名に軽度，非重篤の横紋筋融解症が認められた。ベースライン時の CK は 188 U/L（基準値 40～150 U/L），CK-MB は 8.0 µg/L（基準値 0～5.2 µg/L）であり，基準値と比べてわずかに高かった。Day 45 に，CK が 500 U/L，CK-MB が 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。横紋筋融解症は処置を要さず，治験薬の投与は継続された。Day 101（最終来院日）の CK は 244 U/L，CK-MB は 11.4 µg/L に改善し，本事象は消失と判断された。被験者は試験を完了した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定しなかった。

Placebo（Vilda 単独）群での筋関連有害事象の発現はなかった。

肝障害関連有害事象

肝障害関連有害事象の発現率は LMF237 群 2.6%（3/115 名），Placebo（Vilda 単独）群 8.9%（5/56 名）であった。8 名の事象はいずれも軽度であり，ほとんどが無症候性の肝酵素又はビリルビンの上昇であった。

急性膵炎関連有害事象

急性膵炎関連有害事象は LMF237 群では発現しなかった。Placebo（Vilda 単独）群では 10.7%（6/56 名）に発現したが，いずれも軽度かつ無症候性であり，処置を要さなかった。事象の内訳はアミラーゼ増加 2 名，リパーゼ増加 3 名，膵酵素増加 2 名であった。事象を発現した 6 名のうち 1 名では，最終来院日にアミラーゼ増加とリパーゼ増加が認められた。アミラーゼ及びリパーゼの増加は基準値上限の 2 倍未満であり，被験者は試験を完了した。他の 1 名では治験薬投与期間中と最終来院日の 2 件の膵酵素増加が認められたが，被験者は試験を完了した。残り 4 名では，アミラーゼ増加，リパーゼ増加，又は膵酵素増加が認められたが，いずれも基準値上限の 2 倍未満の増加であった。4 名のうち 1 名は治療効果不十分のため試験を中止したが，残りの 3 名は試験を完了した。

感染症関連有害事象

感染症関連有害事象の発現率は LMF237 群 16.5%（19/115 名），Placebo（Vilda 単独）群 25.0%（14/56 名）であった。感染症関連事象は発現率が高かったものの，その約半数が鼻咽頭炎であり，問題となるような感染症は認められなかった。

乳酸アシドーシス関連有害事象

LMF237 群及び Placebo（Vilda 単独）群の各 2 名に軽度かつ無症候性の血中乳酸増加が認められた。4 名とも血中乳酸が基準値上限の 2 倍を超える上昇はみられず，治験担当医師に乳酸アシドーシスの有害事象と判断された被験者はいなかった。

精神神経関連有害事象

当該事象の発現はなかった。

膵癌関連有害事象

当該事象の発現はなかった。

（5）臨床検査

臨床検査値の推移

1）血液学的検査

血液学的検査の各項目で，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（Table 14.3-2.1）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査の各項目で，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（Table 14.3-2.2）。

3）尿検査

尿検査で，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（Table 14.3-2.8，Table 14.3-2.9）。

個々の被験者の検査値の推移

1）血液学的検査

臨床的に重要な血液学的検査異常値の発現例数・発現率をTable 4-14に示す。

LMF237 群では，ヘマトクリット減少が 2 名（1.7%），ヘモグロビン減少が 1 名（0.9%）で認められた。Placebo（Vilda 単独）群では，ヘマトクリット減少が 1 名（1.8%）で認められた。

Table 4-14　臨床的に重要な異常（血液学的検査）の発現例数・発現率（1303 試験，SAF）

		LMF237 N=115			LMF237 50/250 mg N=56			LMF237 50/500 mg N=59			Placebo (Vilda) N=56		
Laboratory test	Criterion	Total	n	%	Total	n	%	Total	n	%	Total	n	%
Any notable abnormality		115	2	1.7	56	2	3.6	59	0	0.0	56	1	1.8
Eosinophils	≥ 14%	115	0	0.0	56	0	0.0	59	0	0.0	56	0	0.0
Haematocrit	≤ 37 (m)% ≤ 32 (f)%	115	2	1.7	56	2	3.6	59	0	0.0	56	1	1.8
Haemoglobin	≤ 11.5 (m) g/dL ≤ 9.5 (f) g/dL	115	1	0.9	56	1	1.8	59	0	0.0	56	0	0.0
Platelet count (direct)	≤ 7.5 10E10/L	115	0	0.0	56	0	0.0	59	0	0.0	56	0	0.0
	≥ 70 10E10/L	115	0	0.0	56	0	0.0	59	0	0.0	56	0	0.0
WBC (total)	≤ 2800 10E6/L	115	0	0.0	56	0	0.0	59	0	0.0	56	0	0.0
	≥ 16000 10E6/L	115	0	0.0	56	0	0.0	59	0	0.0	56	0	0.0

Source：Table 14.3-2.5

Total は検査値が得られた被験者数

n は治験薬投与開始後に臨床的に重要な異常が認められた被験者数

臨床的に重要な異常値の定義に該当した検査異常値を要約した。

2）血液生化学的検査

臨床的に重要な血液生化学的検査異常値の発現例数・発現率をTable 4-15に示す。

いずれの投与群でも，臨床的に重要な血液生化学的検査異常値に該当した被験者は認められなかった。

Table 4-15　臨床的に重要な異常（血液生化学的検査）の発現例数・発現率（1303 試験, SAF）

		LMF237 N=115			LMF237 50/250 mg N=56			LMF237 50/500 mg N=59			Placebo (Vilda) N=56		
Laboratory test	Criterion	Total	n	%	Total	n	%	Total	n	%	Total	n	%
Any notable abnormality		115	0	0.0	56	0	0.0	59	0	0.0	56	0	0.0
Blood Urea Nitrogen (BUN)	≥ 40 mg/dL	115	0	0.0	56	0	0.0	59	0	0.0	56	0	0.0
Creatinine	≥ 2 mg/dL	115	0	0.0	56	0	0.0	59	0	0.0	56	0	0.0
Potassium	≤ 3 mEq/L	115	0	0.0	56	0	0.0	59	0	0.0	56	0	0.0
	≥ 6 mEq/L	115	0	0.0	56	0	0.0	59	0	0.0	56	0	0.0
Sodium	≤ 125 mEq/L	115	0	0.0	56	0	0.0	59	0	0.0	56	0	0.0
	≥ 160 mEq/L	115	0	0.0	56	0	0.0	59	0	0.0	56	0	0.0

Source：Table 14.3-2.6

Total は検査値が得られた被験者数

n は治験薬投与開始後に臨床的に重要な異常が認められた被験者数

臨床的に重要な異常値の定義に該当した検査異常値を要約した。

3）肝酵素及び CPK に関する臨床検査項目

持続的な肝酵素上昇及び CPK 上昇の発現例数・発現率をTable 4-16に示す。

LMF237 群では，持続的な肝酵素上昇又は CPK 上昇に該当した被験者は認められなかった。Placebo（Vilda 単独）群では，「ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上の高値」に該当した被験者が 1 名（1.8%）であった。

Table 4-16　持続的な肝酵素上昇及び CPK 上昇の発現例数・発現率（1303 試験, SAF）

		LMF237 N=115	LMF237 50/250 mg N=56	LMF237 50/500 mg N=59	Placebo (Vilda) N=56
Laboratory test	Criterion	n / Total (%)	n / Total (%)	n / Total (%)	n / Total (%)
ALT or AST	≥ 3*ULN	0 / 113 (0.0)	0 / 56 (0.0)	0 / 57 (0.0)	0 / 56 (0.0)
ALT or AST ≥ 3*ULN and Bilirubin [a)]	≥ 1.5*ULN	0 / 113 (0.0)	0 / 56 (0.0)	0 / 57 (0.0)	0 / 56 (0.0)
Bilirubin [a)]	≥ 2*ULN	0 / 113 (0.0)	0 / 56 (0.0)	0 / 57 (0.0)	1 / 56 (1.8)
Bilirubin [a)]	≥ 3*ULN	0 / 113 (0.0)	0 / 56 (0.0)	0 / 57 (0.0)	0 / 56 (0.0)
CPK	≥ 5*ULN	0 / 113 (0.0)	0 / 56 (0.0)	0 / 57 (0.0)	0 / 56 (0.0)
ALT	≥ 3*ULN	0 / 113 (0.0)	0 / 56 (0.0)	0 / 57 (0.0)	0 / 56 (0.0)
ALT ≥ 3*ULN and Bilirubin [a)]	≥ 1.5*ULN	0 / 113 (0.0)	0 / 56 (0.0)	0 / 57 (0.0)	0 / 56 (0.0)

Laboratory test	Criterion	LMF237 N=115 n / Total (%)	LMF237 50/250 mg N=56 n / Total (%)	LMF237 50/500 mg N=59 n / Total (%)	Placebo (Vilda) N=56 n / Total (%)
AST	≥ 3*ULN	0 / 113 (0.0)	0 / 56 (0.0)	0 / 57 (0.0)	0 / 56 (0.0)
Alkaline Phosphatase	≥ 1.5*ULN	0 / 113 (0.0)	0 / 56 (0.0)	0 / 57 (0.0)	0 / 56 (0.0)

Source：Table 14.3-2.7b

ULN：基準値上限

Total は検査値が得られた被験者数

n は治験薬投与開始後に基準に合致した高値が認められた被験者数

a) 総ビリルビン

持続的な上昇とは，「治験薬投与中の連続した測定で高値が持続，又は最終測定で高値」と定義した。

治験薬投与中に新たに発現した高値を集計した（投与開始前の高値は含まれない）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン，体重

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 LMF237 群 0.09 kg（0.12 kg），Placebo（Vilda 単独）群 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。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 以上）であった（Table 14.3-3.1～Table 14.3-3.4）。

2）心電図

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 LMF237 群で 3 名，Placebo（Vilda 単独）群で 1 名であった。これら 4 名のうち 2 名（LMF237 50/250 mg 群，Placebo（Vilda 単独）群で各 1 名）で，心電図 T 波振幅減少が有害事象として報告されたが，いずれも無症候性で軽度であった。治験薬との関連は否定されなかった。ベースライン時及び最終評価時ともに「臨床的に重要な異常」と判定された被験者は LMF237 群で 1 名であった（Table 14.3-4.1，Listing 14.3-4.3，Listing 16.2.7-1.1）。

PK/PD の結果

該当なし

4.1.2.1 付録（1303 試験）

Table 4-17 有害事象の発現例数・発現率（1303 試験，SAF）

Table 14.3.1-1.1

CLMF237A1303

Table 14.3.1-1.1 (Page 1 of 18)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250mg N=56 n (%)	LMF237 50/500mg N=59 n (%)	Placebo(Vilda) N=56 n (%)
-Any primary system organ class				
-Total	50(43.5)	25(44.6)	25(42.4)	38(67.9)
Cardiac disorders /心臓障害				
-Total	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)
Palpitations /動悸	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)
Ear and labyrinth disorders /耳および迷路障害				
-Total	2(1.7)	1(1.8)	1(1.7)	0(0.0)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 16.1.

CLMF237A1303

Table 14.3.1-1.1 (Page 2 of 18)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250mg N=56 n (%)	LMF237 50/500mg N=59 n (%)	Placebo(Vilda) N=56 n (%)
Vertigo /回転性めまい	2(1.7)	1(1.8)	1(1.7)	0(0.0)
Endocrine disorders /内分泌障害				
-Total	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
Haemorrhagic thyroid cyst /出血性甲状腺嚢胞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
Eye disorders /眼障害				
-Total	2(1.7)	1(1.8)	1(1.7)	0(0.0)
Vision blurred /霧視	2(1.7)	1(1.8)	1(1.7)	0(0.0)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 16.1.

CLMF237A1303

Table 14.3.1-1.1 (Page 3 of 18)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250mg N=56 n (%)	LMF237 50/500mg N=59 n (%)	Placebo(Vilda) N=56 n (%)
Gastrointestinal disorders /胃腸障害				
-Total	19(16.5)	9(16.1)	10(16.9)	8(14.3)
Abdominal distension /腹部膨満	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Constipation /便秘	3(2.6)	0(0.0)	3(5.1)	0(0.0)
Dental caries /齲歯	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Diarrhoea /下痢	3(2.6)	2(3.6)	1(1.7)	2(3.6)
Duodenal polyp /十二指腸ポリープ	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Flatulence /鼓腸	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.8)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 16.1.

CLMF237A1303

Table 14.3.1-1.1 (Page 4 of 18)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250mg N=56 n (%)	LMF237 50/500mg N=59 n (%)	Placebo(Vilda) N=56 n (%)
Gastric polyps /胃ポリープ	2(1.7)	2(3.6)	0(0.0)	2(3.6)
Gastritis /胃炎	2(1.7)	2(3.6)	0(0.0)	3(5.4)
Gastritis atrophic /萎縮性胃炎	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.8)
Gastrooesophageal reflux disease /胃食道逆流性疾患	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Haemorrhoids /痔核	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.8)
Hiatus hernia /裂孔ヘルニア	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	1(1.8)
Hypoaesthesia oral /口の感覚鈍麻	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)
Large intestine polyp /大腸ポリープ	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Nausea /悪心	6(5.2)	1(1.8)	5(8.5)	2(3.6)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 16.1.

CLMF237A1303

Table 14.3.1-1.1 (Page 5 of 18)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250mg N=56 n (%)	LMF237 50/500mg N=59 n (%)	Placebo(Vilda) N=56 n (%)
Varices oesophageal /食道静脈瘤	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Vomiting /嘔吐	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)
General disorders and administration site conditions /一般・全身障害および投与部位の状態				
-Total	9(7.8)	2(3.6)	7(11.9)	5(8.9)
Asthenia /無力症	3(2.6)	0(0.0)	3(5.1)	1(1.8)
Chills /悪寒	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)
Feeling abnormal /異常感	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)
Hunger /空腹	3(2.6)	1(1.8)	2(3.4)	2(3.6)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 16.1.

CLMF237A1303

Table 14.3.1-1.1 (Page 6 of 18)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250mg N=56 n (%)	LMF237 50/500mg N=59 n (%)	Placebo(Vilda) N=56 n (%)
Malaise /倦怠感	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.8)
Metaplasia /化生	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)
Non-cardiac chest pain /非心臓性胸痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
Pyrexia /発熱	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Thirst /口渇	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
Hepatobiliary disorders /肝胆道系障害				
-Total	2(1.7)	1(1.8)	1(1.7)	1(1.8)
Hepatic function abnormal /肝機能異常	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.8)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 16.1.

CLMF237A1303

Table 14.3.1-1.1 (Page 7 of 18)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250mg N=56 n (%)	LMF237 50/500mg N=59 n (%)	Placebo(Vilda) N=56 n (%)
Hepatic steatosis /脂肪肝	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Infections and infestations /感染症および寄生虫症				
-Total	19(16.5)	10(17.9)	9(15.3)	14(25.0)
Body tinea /体部白癬	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Bronchitis /気管支炎	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	1(1.8)
Conjunctivitis bacterial /細菌性結膜炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
Cystitis /膀胱炎	2(1.7)	1(1.8)	1(1.7)	0(0.0)
Enteritis infectious /感染性腸炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 16.1.

CLMF237A1303

Table 14.3.1-1.1 (Page 8 of 18)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250mg N=56 n (%)	LMF237 50/500mg N=59 n (%)	Placebo(Vilda) N=56 n (%)
Epiglottitis /喉頭蓋炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
Herpes zoster /帯状疱疹	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Nasopharyngitis /鼻咽頭炎	11(9.6)	4(7.1)	7(11.9)	10(17.9)
Onychomycosis /爪真菌症	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Paronychia /爪囲炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
Pharyngitis /咽頭炎	2(1.7)	2(3.6)	0(0.0)	0(0.0)
Tinea pedis /足部白癬	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Tooth abscess /歯膿瘍	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 16.1.

CLMF237A1303

Table 14.3.1-1.1 (Page 9 of 18)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250mg N=56 n (%)	LMF237 50/500mg N=59 n (%)	Placebo(Vilda) N=56 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications /傷害、中毒および処置合併症				
-Total	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Ligament sprain /靭帯捻挫	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Investigations /臨床検査				
-Total	5(4.3)	4(7.1)	1(1.7)	10(17.9)
Alanine aminotransferase increased /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)
Amylase increased /アミラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.6)
Aspartate aminotransferase increased /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)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 16.1.

CLMF237A1303

Table 14.3.1-1.1 (Page 10 of 18)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250mg N=56 n (%)	LMF237 50/500mg N=59 n (%)	Placebo(Vilda) N=56 n (%)
Bilirubin conjugated increased /抱合ビリルビン増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
Blood alkaline phosphatase increased /血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)
Blood bilirubin increased /血中ビリルビン増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.6)
Blood creatine phosphokinase MB increased /血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Blood lactic acid increased /血中乳酸増加	2(1.7)	1(1.8)	1(1.7)	2(3.6)
Blood triglycerides increased /血中トリグリセリド増加	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)
Blood uric acid increased /血中尿酸増加	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Blood urine present /尿中血陽性	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)
Electrocardiogram T wave amplitude decreased /心電図Ｔ波振幅減少	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	1(1.8)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 16.1.

CLMF237A1303

Table 14.3.1-1.1 (Page 11 of 18)
Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment
Safety set

Primary system organ class Preferred term	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250mg N=56 n (%)	LMF237 50/500mg N=59 n (%)	Placebo(Vilda) N=56 n (%)
Gamma-glutamyltransferase increased /γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
Lipase increased /リパーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(5.4)
Pancreatic enzymes increased /膵酵素増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.6)
Protein urine present /尿中蛋白陽性	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
Urine ketone body present /尿中ケトン体陽性	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Metabolism and nutrition disorders /代謝および栄養障害				
-Total	4(3.5)	2(3.6)	2(3.4)	1(1.8)
Dyslipidaemia /脂質異常症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.
Coded using MedDRA version 16.1.

CLMF237A1303

Table 14.3.1-1.1 (Page 12 of 18)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250mg N=56 n (%)	LMF237 50/500mg N=59 n (%)	Placebo(Vilda) N=56 n (%)
Hypertriglyceridaemia /高トリグリセリド血症	2(1.7)	1(1.8)	1(1.7)	0(0.0)
Hyperuricaemia /高尿酸血症	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)
Type 2 diabetes mellitus /２型糖尿病	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders /筋骨格系および結合組織障害				
-Total	4(3.5)	3(5.4)	1(1.7)	2(3.6)
Lumbar spinal stenosis /腰部脊柱管狭窄症	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Muscle spasms /筋痙縮	2(1.7)	2(3.6)	0(0.0)	1(1.8)
Osteoarthritis /変形性関節症	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 16.1.

CLMF237A1303

Table 14.3.1-1.1 (Page 13 of 18)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250mg N=56 n (%)	LMF237 50/500mg N=59 n (%)	Placebo(Vilda) N=56 n (%)
Rhabdomyolysis /横紋筋融解症	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Tenosynovitis /腱鞘炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) /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）				
-Total	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	2(3.6)
Gastric cancer /胃癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
Haemangioma of liver /肝臓血管腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
Seborrhoeic keratosis /脂漏性角化症	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 16.1.

CLMF237A1303

Table 14.3.1-1.1 (Page 14 of 18)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250mg N=56 n (%)	LMF237 50/500mg N=59 n (%)	Placebo(Vilda) N=56 n (%)
Nervous system disorders /神経系障害				
-Total	6(5.2)	1(1.8)	5(8.5)	4(7.1)
Convulsion /痙攣	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)
Dizziness /浮動性めまい	3(2.6)	0(0.0)	3(5.1)	0(0.0)
Dysaesthesia /異常感覚	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
Headache /頭痛	2(1.7)	1(1.8)	1(1.7)	1(1.8)
Hypoaesthesia /感覚鈍麻	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.8)
Somnolence /傾眠	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
Syncope /失神	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 16.1.

CLMF237A1303

Table 14.3.1-1.1 (Page 15 of 18)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250mg N=56 n (%)	LMF237 50/500mg N=59 n (%)	Placebo(Vilda) N=56 n (%)
Tremor /振戦	3(2.6)	0(0.0)	3(5.1)	0(0.0)
Psychiatric disorders /精神障害				
-Total	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.6)
Bipolar disorder /双極性障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
Insomnia /不眠症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
Renal and urinary disorders /腎および尿路障害				
-Total	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.6)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 16.1.

CLMF237A1303

Table 14.3.1-1.1 (Page 16 of 18)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250mg N=56 n (%)	LMF237 50/500mg N=59 n (%)	Placebo(Vilda) N=56 n (%)
Nephrolithiasis /腎結石症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
Polyuria /多尿	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
Reproductive system and breast disorders /生殖系および乳房障害				
-Total	2(1.7)	2(3.6)	0(0.0)	1(1.8)
Benign prostatic hyperplasia /良性前立腺肥大症	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Prostatic calcification /前立腺石灰化	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Prostatitis /前立腺炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 16.1.

CLMF237A1303

Table 14.3.1-1.1 (Page 17 of 18)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250mg N=56 n (%)	LMF237 50/500mg N=59 n (%)	Placebo(Vilda) N=56 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders /呼吸器、胸郭および縦隔障害				
-Total	5(4.3)	2(3.6)	3(5.1)	2(3.6)
Asthma /喘息	2(1.7)	1(1.8)	1(1.7)	0(0.0)
Cough /咳嗽	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
Oropharyngeal pain /口腔咽頭痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
Upper respiratory tract inflammation /上気道の炎症	3(2.6)	1(1.8)	2(3.4)	0(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders /皮膚および皮下組織障害				
-Total	4(3.5)	2(3.6)	2(3.4)	0(0.0)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 16.1.

CLMF237A1303

Table 14.3.1-1.1 (Page 18 of 18)

Adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250mg N=56 n (%)	LMF237 50/500mg N=59 n (%)	Placebo(Vilda) N=56 n (%)
Alopecia /脱毛症	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Eczema /湿疹	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)
Hyperhidrosis /多汗症	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)
Miliaria /汗疹	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Vascular disorders /血管障害				
-Total	2(1.7)	2(3.6)	0(0.0)	1(1.8)
Hot flush /ほてり	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Hypertension /高血圧	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	1(1.8)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 16.1.

Table 4-18　　副作用の発現例数・発現率（1303 試験，SAF）

Table 14.3.1-1.2

CLMF237A1303

Table 14.3.1-1.2 (Page 1 of 7)

Suspected drug-related adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250mg N=56 n (%)	LMF237 50/500mg N=59 n (%)	Placebo(Vilda) N=56 n (%)
-Any primary system organ class				
-Total	20(17.4)	10(17.9)	10(16.9)	12(21.4)
Ear and labyrinth disorders /耳および迷路障害				
-Total	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)
Vertigo /回転性めまい	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)
Eye disorders /眼障害				
-Total	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 16.1.

CLMF237A1303

Table 14.3.1-1.2 (Page 2 of 7)

Suspected drug-related adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250mg N=56 n (%)	LMF237 50/500mg N=59 n (%)	Placebo(Vilda) N=56 n (%)
Vision blurred /霧視	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Gastrointestinal disorders /胃腸障害				
-Total	9(7.8)	4(7.1)	5(8.5)	3(5.4)
Abdominal distension /腹部膨満	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Constipation /便秘	3(2.6)	0(0.0)	3(5.1)	0(0.0)
Diarrhoea /下痢	3(2.6)	2(3.6)	1(1.7)	1(1.8)
Flatulence /鼓腸	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.8)
Nausea /悪心	3(2.6)	1(1.8)	2(3.4)	1(1.8)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 16.1.

CLMF237A1303

Table 14.3.1-1.2 (Page 3 of 7)

Suspected drug-related adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment

Safety set

Primary system organ class Preferred term	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250mg N=56 n (%)	LMF237 50/500mg N=59 n (%)	Placebo(Vilda) N=56 n (%)
General disorders and administration site conditions /一般・全身障害および投与部位の状態				
-Total	3(2.6)	1(1.8)	2(3.4)	2(3.6)
Asthenia /無力症	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.8)
Feeling abnormal /異常感	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)
Hunger /空腹	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	2(3.6)
Hepatobiliary disorders /肝胆道系障害				
-Total	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.

Coded using MedDRA version 16.1.

CLMF237A1303

Table 14.3.1-1.2 (Page 4 of 7)
Suspected drug-related adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment
Safety set

Primary system organ class Preferred term	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250mg N=56 n (%)	LMF237 50/500mg N=59 n (%)	Placebo(Vilda) N=56 n (%)
Hepatic function abnormal /肝機能異常	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)
Investigations /臨床検査				
-Total	5(4.3)	4(7.1)	1(1.7)	8(14.3)
Alanine aminotransferase increased /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)	1(1.8)
Amylase increased /アミラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
Aspartate aminotransferase increased /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)	1(1.8)
Blood alkaline phosphatase increased /血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)
Blood bilirubin increased /血中ビリルビン増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.
Coded using MedDRA version 16.1.

CLMF237A1303

Table 14.3.1-1.2 (Page 5 of 7)
Suspected drug-related adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment
Safety set

Primary system organ class Preferred term	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250mg N=56 n (%)	LMF237 50/500mg N=59 n (%)	Placebo(Vilda) N=56 n (%)
Blood creatine phosphokinase MB increased /血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Blood lactic acid increased /血中乳酸増加	2(1.7)	1(1.8)	1(1.7)	2(3.6)
Blood triglycerides increased /血中トリグリセリド増加	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)
Blood uric acid increased /血中尿酸増加	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Blood urine present /尿中血陽性	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)
Electrocardiogram T wave amplitude decreased /心電図Ｔ波振幅減少	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	1(1.8)
Lipase increased /リパーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.6)
Pancreatic enzymes increased /膵酵素増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.6)
Urine ketone body present /尿中ケトン体陽性	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.
Coded using MedDRA version 16.1.
Program: CLMF237A/CLMF237A1303/report/pgm_saf/t_aev02j.sas, 10:26 12MAR2014 Final

CLMF237A1303

Table 14.3.1-1.2 (Page 6 of 7)
Suspected drug-related adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment
Safety set

Primary system organ class Preferred term	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250mg N=56 n (%)	LMF237 50/500mg N=59 n (%)	Placebo(Vilda) N=56 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders /筋骨格系および結合組織障害				
-Total	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Muscle spasms /筋痙縮	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Rhabdomyolysis /横紋筋融解症	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Nervous system disorders /神経系障害				
-Total	2(1.7)	0(0.0)	2(3.4)	0(0.0)
Convulsion /痙攣	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.
Coded using MedDRA version 16.1.

CLMF237A1303

Table 14.3.1-1.2 (Page 7 of 7)
Suspected drug-related adverse events during the randomized double-blind period by primary system organ class, preferred term and treatment
Safety set

Primary system organ class Preferred term	LMF237 N=115 n (%)	LMF237 50/250mg N=56 n (%)	LMF237 50/500mg N=59 n (%)	Placebo(Vilda) N=56 n (%)
Syncope /失神	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)
Tremor /振戦	1(0.9)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders /皮膚および皮下組織障害				
-Total	2(1.7)	2(3.6)	0(0.0)	0(0.0)
Alopecia /脱毛症	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
Miliaria /汗疹	1(0.9)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Refer to table 14.3.1-2.1 for definition of Hypoglycemia.
Coded using MedDRA version 16.1.

4.1.3 LAF2308 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-3-LAF2308 試験

試験の標題

A multicenter, randomized, double-blind, active controlled study to compare the long-term effect of treatment with LAF237 50 mg bid to glimepiride up to 6 mg daily as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Ferrannini E，他

治験実施医療機関

Department of Internal Medicine, University of Pisa，他，計 402 医療機関（アルゼンチン，ベルギー，カナダ，コロンビア，デンマーク，エジプト，エストニア，フィンランド，フランス，ドイツ，ギリシャ，グアテマラ，香港，イスラエル，イタリア，ラトビア，リトアニア，オランダ，ペルー，南アフリカ，スペイン，トルコ，ウクライナ，イギリス，米国）

試験期間

2005 年 3 月 22 日（最初の被験者の登録日）～2008 年 5 月 15 日（最後の被験者の最終観察日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

メトホルミンの単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に，ビルダグリプチン長期併用投与のグリメピリド併用投与に対する非劣性を，投与 104 週後の HbA1c の変化量を指標として検証する。

副次目的

メトホルミンの単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象として，以下を評価する。

1. ビルダグリプチン長期併用投与時の有害事象プロファイル（低血糖症の発現頻度及び重症度を含む）をグリメピリド併用投与時と比較する。
2. ビルダグリプチン長期併用投与のグリメピリド併用投与に対する非劣性を，投与 104 週後の空腹時血糖（fasting plasma glucose，FPG）の変化量を指標として検証する。

3. ビルダグリプチンを 104 週間併用投与したときの体重の変化をグリメピリドの併用投与と比較し，体重に対する効果が副次的なベネフィットとなり得るか検討する。

試験方法

本試験は，メトホルミン 1500 mg/日以上の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 回併用投与した場合の長期有効性を，グリメピリド 2～6 mg/日を併用投与した場合と比較する多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較試験である。試験デザインをFigure 4-1に示す。

スクリーニング期

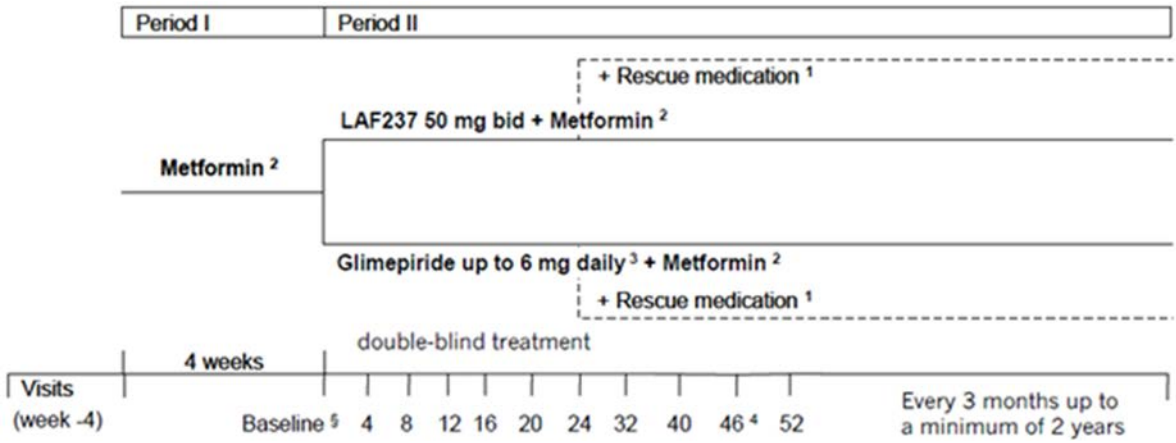
スクリーニング来院（Week−4，Visit 1）で被験者の選択基準・除外基準を評価後，メトホルミン 1500 mg/日以上の同一用量を 4 週間単独投与した。

二重盲検投与期

ベースライン（Day 1，Visit 2）で被験者を，ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回をメトホルミンと併用投与する群（Vilda + Met 群）又はグリメピリド 2～6 mg/日をメトホルミンと併用投与する群（Glim + Met 群）に 1：1 の割合でランダム化した。

本試験は，試験開始当初，投与期間は最長 5 年，主要評価項目は血糖コントロールが不良（HbA1c > 8.0%）となるまでの期間を指標として優越性を検証する計画であった。しかしながら，投与中止の割合は想定よりも高く，盲検下，被験者全体で，血糖コントロールが不良（HbA1c > 8.0%）の被験者の割合は想定よりも低かった。検出力を再計算したところ約 60%と低く，設定した主要評価項目は不適切であることが判明した。したがって，治験実施計画書第 6 版改訂時，投与期間は最短 2 年とし，主要評価項目は投与 104 週後の HbA1c のベースラインからの変化量を指標として非劣性を検証する計画（検出力約 95%）に変更した。

Figure 4-1　　試験デザイン（LAF2308 試験）



Source：Figure 9-1

LAF237A = ビルダグリプチン

1：投与 24 週以降は，治験実施計画書 6.5.3 項の規定に従って，ピオグリタゾンのレスキュー治療が可能であった。

2：メトホルミン 1500 mg/日以上の同一用量を投与した。

3：グリメピリドは治験実施計画書 6.5.1 項の規定に従って漸増した。

4：肝毒性の可能性が疑われる症状（例：食欲不振，悪心，嘔吐，疲労，右上腹部不快感，黄疸）について電話によるモニタリングを行った。患者に何らかの疑わしい症状が現れた場合には，3 日以内に規定外来院で精査した。これらの方法により，肝毒性のある併用療法，薬物やアルコールの乱用，食事療法などの潜在的原因を調査した。

§ Day 1（ベースライン）：ランダム化及び治験薬初回投与日

Week −4：Visit 1，Period I：スクリーニング期，Period II：二重盲検投与期

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：3000 名（Vilda + Met 群 1500 名，Glim + Met 群 1500 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

選択基準

- Visit 1 前 3 ヵ月間以上にわたってメトホルミンによる治療を受けており，Visit 1 前 4 週間以上にわたって 1500 mg/日以上の同一用量で治療されている 2 型糖尿病患者
- 18～73 歳の男性又は女性（妊娠の可能性がない又は有効な避妊法を使用）
- Visit 1 の BMI が 22～45 kg/m^2 の患者
- Visit 1 の HbA1c が 6.5%超，8.5%以下の患者
- 食事療法及び運動療法を継続する意思のある患者

除外基準

- 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）
- 以下のいずれかの既往歴又は所見が認められた患者：
  - 1 型糖尿病，膵損傷により生じた糖尿病又は二次性糖尿病（例：クッシング症候群や先端肥大症に関連する糖尿病）
  - 過去 6 ヵ月以内のケトアシドーシス又は高浸透圧状態（昏睡）などの急性代謝性合併症
- 症候性自律神経ニューロパチーや胃不全麻痺などの重度の糖尿病合併症を有する患者
- 過去 4 週間以内に血糖コントロールに影響を及ぼす可能性がある急性感染症に罹患した患者
- 薬物治療を要するうっ血性心不全を有する患者
- 肝硬変又は慢性活動性肝炎などの肝障害を有する患者
- 以下のいずれかの臨床検査値異常を有する患者：
  - Visit 1 の ALT 又は AST が基準値上限（upper limit normal，ULN）の 3 倍を超える
  - Visit 1 の直接ビリルビンが ULN の 1.3 倍を超える
  - Visit 1 の血清クレアチニン値が男性で 1.5 mg/dL（132 µmol/L）以上，女性で 1.4 mg/dL（123 µmol/L）以上
  - 臨床的に重要な Visit 1 の TSH 値の基準値からの逸脱
  - Visit 1 の空腹時トリグリセリドが 700 mg/dL（7.9 mmol/L）を超える

用量及び投与方法

スクリーニング期

メトホルミン 1500 mg/日以上の同一用量を単独経口投与した。

二重盲検投与期

スクリーニング期と同一用量のメトホルミンの単独投与に追加して，以下のいずれかの治験薬を経口投与した。

- Vilda + Met 群：ビルダグリプチン 50 mg を 1 日 2 回 + グリメピリドのプラセボ
- Glim + Met 群：ビルダグリプチンのプラセボを 1 日 2 回 + グリメピリド 2～6 mg/日

なお，グリメピリドもしくはグリメピリドのプラセボの用量は，FPG 値で定義した漸増基準に基づき，ベースライン～4 週は 2 mg/日，4～8 週は 4 mg/日，8 週以降は 6 mg/日まで漸増した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：4 週間

二重盲検投与期：最短 2 年間，最長 3 年間

評価項目

有効性

（1）主要評価項目

- 投与 104 週後の HbA1c のベースラインからの変化量

（2）副次評価項目

- 投与 104 週後の FPG のベースラインからの変化量
- 投与 104 週後の体重のベースラインからの変化量

安全性

有害事象，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，バイタルサイン，体重，心電図

PK/PD

該当なし

統計手法

（1）有効性

主要評価項目は，per protocol set（PPS）を対象に評価した投与 104 週後の HbA1c のベースラインからの変化量とした。また，intent-to-treat 集団（ITT）を対象とした解析も行い，PPS と同様の結果が得られるかを確認した。

ビルダグリプチンとメトホルミンの併用投与時の HbA1c のベースラインからの変化量が，グリメピリドとメトホルミンの併用投与時に対して非劣性であることを，以下の帰無仮説及び片側対立仮説で検討した。

H_0：$\delta_{Vilda+Met} \geq \delta_{Glim+Met} + 0.4\%$ vs. H_a：$\delta_{Vilda+Met} < \delta_{Glim+Met} + 0.4\%$

$\delta_{Vilda+Met}$ 及び $\delta_{Glim+Met}$ はそれぞれ，ビルダグリプチンとメトホルミンの併用投与及びグリメピリドとメトホルミンの併用投与での投与 104 週後の HbA1c のベースラインからの平均変化量を表す。非劣性マージンを 0.4%として非劣性が確認された場合は，さらに非劣性マージンを 0.3%として検証した。HbA1c に対して非劣性が確認され，さらに信頼区間の上限が 0%を下回っている場合には，97.5%信頼区間に基づき優越性を検証した。主要評価項目のベースラインからの変化量に対する群間比較は，投与群を説明変数とし，ベースライン HbA1c を共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。

副次評価項目の FPG のベースラインからの変化量は，非劣性マージンを 0.6 mmol/L として主要評価項目と同様に解析した。また，副次評価項目の体重は，ビルダグリプチン併用投与のグリメピリド併用投与に対する優越性を検定する帰無仮説及び両側対立仮説（H_0：$\delta_{Vilda+Met} = \delta_{Glim+Met}$ vs. H_a：$\delta_{Vilda+Met} \neq \delta_{Glim+Met}$）を用いて，ITT を対象に解析した。

（2）安全性

安全性解析対象集団を対象に，安全性データを投与群別に集計した。また，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，治験薬の減量・休薬を要した有害事象，事前に規定したその他の重要な有害事象の発現例数と発現率を集計した。

試験成績

被験者の内訳

全体で 3118 名（Vilda + Met 群 1562 名，Glim + Met 群 1556 名）がランダム化され，3099 名が治験薬を服薬し，このうち 1947 名（62.4%）が本試験を完了した。投与を中止した被験者の割合は Vilda + Met 群で 36.4%（568/1562 名），Glim + Met 群で 38.8%（603/1556 名）であり，両群で同程度であった。主な中止理由は，Vilda + Met 群で多かった順に，同意撤回［Vilda + Met 群 10.3%（161 名），Glim + Met 群 11.1%（172 名），以下同順］，管理上の問題［8.4%（131 名），7.8%（122 名）］，有害事象［7.9%（123 名），10.3%（160 名）］であった。中止理由の内訳に投与群間で大きな違いは認められなかった（Table 14.1-1.1，Table 14.1-2.1）。

解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-1に示す。

Table 4-1　　解析対象集団（LAF2308 試験）

Population	Vilda + Met N=1562 n（%）	Glim + Met N=1556 n（%）	Total N=3118 n（%）
Randomized	1562 (100)	1556 (100)	3118 (100)
Safety	1553 (99.4)	1546 (99.4)	3099 (99.4)
Intent to treat	1539 (98.5)	1520 (97.7)	3059 (98.1)

Population	Vilda + Met N=1562 n（%）	Glim + Met N=1556 n（%）	Total N=3118 n（%）
Per protocol	1051 (67.3)	1009 (64.8)	2060 (66.1)

Source：Table 14.1-2.1
Vilda：ビルダグリプチン，Met：メトホルミン，Glim：グリメピリド
%はランダム化集団に対する割合

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ランダム化集団の主な人口統計学的データは投与群間で大きな違いは認められなかった。年齢（平均値）は両群とも 57.5 歳であり，65 歳以上の被験者の割合は Vilda + Met 群で 25.1%（392/1562 名），Glim + Met 群で 25.5%（397/1556 名）と両群で同程度であった。ほとんどの被験者（全体で 86.8%）は白人であり，BMI（平均値）は Vilda + Met 群で 31.9 kg/m^2，Glim + Met 群で 31.7 kg/m^2 であった（Table 14.1-3.1）。

ベースラインの HbA1c（平均値）は両群とも 7.3%，ベースラインの FPG（平均値）は両群とも 9.2 mmol/L，2 型糖尿病罹病期間（平均値）は両群とも 5.7 年であった（Table 14.1-3.2）。

ベースラインのメトホルミンの用量（平均値）は Vilda + Met 群で 1901.5 mg/日，Glim + Met 群で 1887.2 mg/日であった（Table 14.1-3.5）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

PPS での投与 104 週後の HbA1c 変化量（ベースラインからの変化量，補正平均）は Vilda + Met 群で−0.06%，Glim + Met 群で−0.14%であった。HbA1c 変化量の群間差［平均（97.5%信頼区間），（Vilda + Met 群）−（Glim + Met 群）］は 0.08%（−0.00%，0.17%）であり，事前に定義した非劣性マージン 0.4%を満たし，Vilda + Met 群の Glim + Met 群に対する非劣性が検証された。また，ITT でも PPS と同様の結果が得られた（Table 14.2-1.1a，Table 14.2-1.2a）。

（2）副次評価項目

PPS での投与 104 週後の FPG 変化量（ベースラインからの変化量，補正平均）は Vilda + Met 群で−0.54 mmol/L，Glim + Met 群で−0.70 mmol/L であった。FPG 変化量の群間差［平均（95%信頼区間），（Vilda + Met 群）−（Glim + Met 群）］は 0.16 mmol/L（−0.01 mmol/L，0.33 mmol/L）であり，事前に定義した非劣性マージン 0.6 mmol/L を満たし，Vilda + Met 群の Glim + Met 群に対する非劣性が検証された。また，ITT でも PPS と同様の結果が得られた（Table 14.2-2.1a，Table 14.2-2.2a）。

ITT での投与 104 週後の体重の変化量（ベースラインからの変化量，補正平均）は，Vilda + Met 群で−0.26 kg，Glim + Met 群で 1.19 kg であった。体重の変化量の群間差［平均（95%信頼区間），（Vilda + Met 群）−（Glim + Met 群）］は−1.45 kg（−1.74 kg，−1.16 kg）であり，有意な差が認められた（$p < 0.001$，ANCOVA）（Table 14.2-10.1a）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

治験薬投与期間［中央値（最小値～最大値）］は，Vilda + Met 群で 112.0 週（0.0～152.0 週），Glim + Met 群で 111.1 週（0.0～157.7 週）であり，全体で約 7 割の被験者が 104 週以上服薬した（Table 14.3-1.1）。

（2）有害事象

1）有害事象

有害事象の発現率は Vilda + Met 群で 83.1%（1291/1553 名），Glim + Met 群で 86.4%（1335/1546 名）であり，同程度であった。器官別大分類別の有害事象は投与群間で大きな違いは認められなかった。基本語（preferred term，PT）別の有害事象について Vilda + Met 群で発現率が高かった事象は鼻咽頭炎［Vilda + Met 群 14.7%（229 名），Glim + Met 群 13.6%（210 名），以下同順］，頭痛［9.6%（149 名），9.2%（142 名）］，背部痛［9.4%（146 名），9.5%（147 名）］であったが，発現率は両群で同程度であった。Glim + Met 群では低血糖症状に関連している有害事象として振戦［Vilda + Met 群 4.8%（75 名），Glim + Met 群 21.7%（336 名），以下同順］，多汗症［4.5%（70 名），18.7%（289 名）］，低血糖症［2.3%（36 名），18.3%（283 名），浮動性めまい［8.2%（128 名），16.0%（247 名）］，無力症［5.0%（77 名），11.7%（181 名）］などの発現が Vilda + Met 群よりも多かったが，その他の PT 別の有害事象について投与群間で大きな違いは認められなかった（Table 14.3.1-1.1a）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験期間中の死亡例の一覧をTable 4-2に示す。

本試験期間中に 13 名の死亡が報告された。投与群別の内訳は Vilda + Met 群が 7 名（0.5%），Glim + Met 群が 6 名（0.4%）であった（Table 14.3.1-1.4）。また，Vilda + Met 群の 1 名は，治験薬投与前に肺腺癌が判明して治験薬投与を中止し，Day 124 に肺腺癌で死亡した。Vilda + Met 群の 3 名は，有害事象により治験薬投与を中止後，1 ヵ月以内の死亡（脳血管発作 2 名，心不全 1 名）が報告された。これらの 17 名で報告された死亡の原因に特定の事象はみられず，すべて治験薬との関連は否定された（Listing 14.3.2-1.1，14.3.3 項）。

Table 4-2　　死亡例の一覧（LAF2308 試験，ランダム化集団）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	主たる死因（医師記載名/PT）	投与期間 [a]（日）	死亡 [a]（日）	関連 [b]
Vilda + Met	0028-00005	71/F/Ca	突然死：心筋梗塞/心筋梗塞	163	164	0
	0061-00030	73/M/Ca	心筋梗塞/心筋梗塞	302	305	0

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	主たる死因（医師記載名/PT）	投与期間 a)（日）	死亡 a)（日）	関連 b)
	0249-00003	63/F/Ca	中皮腫/中皮腫	666	699	0
	0485-00010	53/M/Ca	バイク事故/交通事故	113	122	0
	0497-00003	72/F/Ca	間質性肺疾患/間質性肺疾患	703	711	0
	0498-00014	69/M/Ca	転移を伴う新生物/転移性新生物	452	482	0
	0499-00008	46/M/Ca	心臓発作/心筋梗塞	582	700^	0
Glim + Met	0001-00053	60/M/Ca	上部消化管出血/胃腸出血	725	731	0
	0064-00008	53/M/Ca	心筋梗塞/心筋梗塞	501	502	0
	0116-00021	56/M/H/L	頸部発砲による頸部損傷/静脈損傷	17	17	0
	0160-00014	56/M/Ca	冠動脈閉塞/冠動脈閉塞	318	318^	0
	0344-00026	58/M/Ca	自殺/自殺既遂	289	290	0
	0725-00005	59/M/Ca	自殺/自殺既遂	146	146	0

Source：Listing 14.3.2-1.1

a) 投与開始日を Day 1 とした。

b) 0 = 関連を否定できる，1 = 関連を否定できない

Ca = Caucasian，H/L = Hispanic or latino

^：レスキュー治療の開始後に死亡した。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は Vilda + Met 群で 15.2%（236/1553 名），Glim + Met 群で 16.4%（253/1546 名）であり，両群で同程度であった。

Vilda + Met 群で発現率が高かった重篤な有害事象は心筋梗塞［Vilda + Met 群 0.8%（12 名），Glim + Met 群 0.4%（6 名），以下同順］，胆石症［0.6%（10 名），0.2%（3 名）］であった。Glim + Met 群で発現率が高かったのは低血糖症［0.1%（1 名），0.8%（13 名）］，狭心症［0.4%（6 名），0.8%（12 名）］であった（Table 14.3.1-1.5a）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現率は Vilda + Met 群で 8.4%（130/1553 名），Glim + Met 群で 10.7%（166/1546 名）であり，両群で同程度であった。Vilda + Met 群で発現率が高かった投与中止に至った有害事象は心筋梗塞［Vilda + Met 群 0.5%（7 名），Glim + Met 群 0.2%（3 名），以下同順］，上腹部痛［0.4%（6 名），0.1%（2 名）］，悪心［0.4%（6 名），0.3%（5 名）］，そう

痒症［0.4%（6 名），0.1%（1 名）］であった。Glim + Met 群では低血糖症状に関連した有害事象での投与中止が多く報告され，主な内訳は低血糖症［Vilda + Met 群 0.0%（0 名），Glim + Met 群 0.9%（14 名），以下同順］，振戦［0.0%（0 名），0.9%（14 名）］，浮動性めまい［0.2%（3 名），0.8%（12 名）］，多汗症［0.2%（3 名），0.6%（10 名）］であった（Table 14.3.1-1.6a）。

2）低血糖症状

低血糖症状の発現率・発現件数は Vilda + Met 群で 2.3%（35/1553 名）・59 件，Glim + Met 群で 18.2%（281/1546 名）・838 件であった。グレード 2 と判定された低血糖症状は Vilda + Met 群で 1 名，Glim + Met 群で 9 名，グレード 2 が疑われた低血糖症状は Glim + Met 群のみで 5 名に認められた。低血糖症状により投与中止した被験者は Vilda + Met 群ではみられなかったが，Glim + Met 群では 13 名であった（Table 14.3-5.1a，Table 14.3-5.2a）。

3）Adjudication committee で判定された重要な有害事象

心血管・脳血管系の重要な有害事象の発現率は Vilda + Met 群で 3.8%（59/1553 名），Glim + Met 群で 3.9%（60/1546 名）であり，両群で同程度であった。事象別の内訳でも，特記すべき違いは認められなかった（Table 14.3.1-1.8）。

内科系の重要な有害事象の発現率は Vilda + Met 群で 2.0%（31 名），Glim + Met 群で 1.4%（21 名）であった。Vilda + Met 群で発現率が高かった事象は，胃腸出血［Vilda + Met 群 0.8%（12 名），Glim + Met 群 0.5%（8 名），以下同順］，血管浮腫［0.5%（8 名），0.3%（4 名）］であった（Table 14.3.1-1.9）。

4）事前に定義したその他の重要な有害事象（浮腫，肝障害，筋，錯感覚，皮膚，血管の各関連有害事象）

浮腫関連有害事象

浮腫関連有害事象の発現率は，Vilda + Met 群では軽度が 2.4%（38/1553 名），中等度が 0.6%（10 名），高度が 0.1%（1 名）であった。Vilda + Met 群で中等度と報告された事象は末梢性浮腫（9 名），浮腫（1 名），高度と報告された事象は末梢性浮腫（1 名）であった。Glim + Met 群では軽度が 3.9%（60/1546 名），中等度が 1.4%（22 名），高度が 0.1%（1 名）であった（Table 14.3.1-1.10a）。

肝障害関連有害事象

肝障害関連有害事象の発現率は，Vilda + Met 群では軽度が 1.7%（27 名），中等度が 0.7%（11 名），高度が 0.2%（3 名）であった。Vilda + Met 群で高度と報告された事象は脂肪肝（2 名），肝炎（1 名）であった。Glim + Met 群では軽度が 1.9%（30 名），中等度が 0.7%（11 名），高度が 0.3%（5 名）であった（Table 14.3.1-1.10a）。

筋関連有害事象

筋関連有害事象の発現率は，Vilda + Met 群では軽度が 10.0%（155 名），中等度が 5.3%（83 名），高度が 0.3%（5 名）であった。Vilda + Met 群で高度と報告された事象は四肢痛（3 名），

筋骨格痛（2名），筋痙縮（1名），であった。Glim + Met群では軽度が10.5%（163名），中等度が5.7%（88名），高度が0.5%（8名）であった（Table 14.3.1-1.10a）。

錯感覚関連有害事象

錯感覚関連有害事象の発現率は，Vilda + Met群では軽度が5.9%（91名），中等度が1.5%（23名），高度が 0.1%（1 名）であった。Vilda + Met 群で高度と報告された事象は皮膚灼熱感（1名）であった。Glim + Met群では軽度が 6.2%（96名），中等度が 1.9%（29名），高度が0.1%（2名）であった（Table 14.3.1-1.10a）。

皮膚関連有害事象

皮膚関連有害事象の発現率は，Vilda + Met 群では軽度が 1.0%（15 名），中等度が 0.3%（5名），高度が0.1%（1名）であった。Vilda + Met群で高度と報告された事象は水疱（1名）であった。Glim + Met群では軽度が0.8%（13名），中等度が0.5%（8名），高度が0.1%（2名）であった（Table 14.3.1-1.10a）。

血管関連有害事象

血管関連有害事象の発現率は，Vilda + Met 群では軽度が 0.8%（12 名），中等度が 0.6%（9名）であった。Glim + Met群では軽度が0.6%（10名），中等度が0.2%（3名）であった（Table 14.3.1-1.10a）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

ベースラインから最終評価時の血液学的検査の推移に臨床的に問題となる変動はなく，変化量に違いが認められた項目はなかった（Table 14.3-2.1，Table 14.3-2.3）。

2）血液生化学的検査

ベースラインから最終評価時の血液生化学的検査の推移に臨床的に問題となる変動はなく，変化量に違いが認められた項目はなかった（Table 14.3-2.2，Table 14.3-2.4）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン，体重

ベースラインから最終評価時のバイタルサインの推移に臨床的に問題となる変動はなく，変化量に違いが認められた項目はなかった（Table 14.3-3.1，Table 14.3-3.2）。

体重では，臨床的に重要な体重の異常のうち，ベースラインから 10%を超える増加が認められた被験者の割合は，Vilda + Met群で4.5%（70/1553名），Glim + Met群で8.0%（124/1546名）であり，Glim + Met群で多かった（Table 14.3-3.3，Table 14.3-3.4）。

2）心電図

心電図異常の発現率は，Vilda + Met 群で 18.6%（289/1553 名），Glim + Met 群で 17.9%（277/1546 名）であった。PR 間隔の延長（200 msec 超かつベースラインと比較して 25%以上の

延長）がみられた割合は，Vilda + Met 群で 1.3%（19 名），Glim + Met 群で 0.5%（7 名）であった。これは第一度房室ブロック（PR 間隔 200 ms 超と定義）の発現率が Vilda + Met 群で 7.0%（108 名），Glim + Met 群で 3.8%（59 名）であり，Vilda + Met 群で多く報告された点と一致した。一方，QT 間隔，QTcB 及び QTcF にベースラインから 60 msec 以上の延長がみられた被験者の割合は，Glim + Met 群で高い傾向がみられた（Table 14.3-4.1a，Table 14.3-4.2a）。

PK/PD の結果

該当なし

4.1.4 LAF2338 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-4-LAF2338 試験

試験の標題

A multicenter, double-blind, randomized, active controlled study to compare the effect of 52 weeks treatment with LAF237 50 mg bid to gliclazide up to 320 mg daily as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Gautier, JF，他

治験実施医療機関

Saint-Louis Hospital，他，計 220 医療機関（アルゼンチン，オーストラリア，ブラジル，カナダ，チリ，コロンビア，チェコ，デンマーク，ドミニカ，フランス，ドイツ，グアテマラ，ハンガリー，インド，イタリア，ペルー，ルーマニア，ロシア，スロバキア，スペイン，スイス，トルコ，イギリス）

試験期間

2005 年 1 月 24 日（最初の被験者の登録日）～2009 年 1 月 19 日（最後の被験者の最終観察日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

メトホルミンの単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に，ビルダグリプチン長期併用投与のグリクラジド併用投与に対する非劣性を，投与 52 週後の HbA1c の変化量を指標として検証する。

副次目的

メトホルミンの単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象として，以下を評価する。

1. ビルダグリプチンの 52 週間併用投与時の有害事象プロファイルをグリクラジド併用投与時と比較する。
2. ビルダグリプチン長期併用投与のグリクラジド併用投与に対する非劣性を，投与 52 週後の空腹時血糖（fasting plasma glucose，FPG）の変化量を指標として検証する。

3. ビルダグリプチン長期併用投与時の有効性を，投与 52 週後のレスポンダーの割合を指標として，グリクラジド併用投与時と比較する。

試験方法

本試験は，メトホルミン 1500 mg/日以上の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 回を併用投与した場合の長期有効性を，グリクラジド 80～320 mg/日を併用投与した場合と比較する多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較試験である。試験デザインをFigure 4-1に示す。

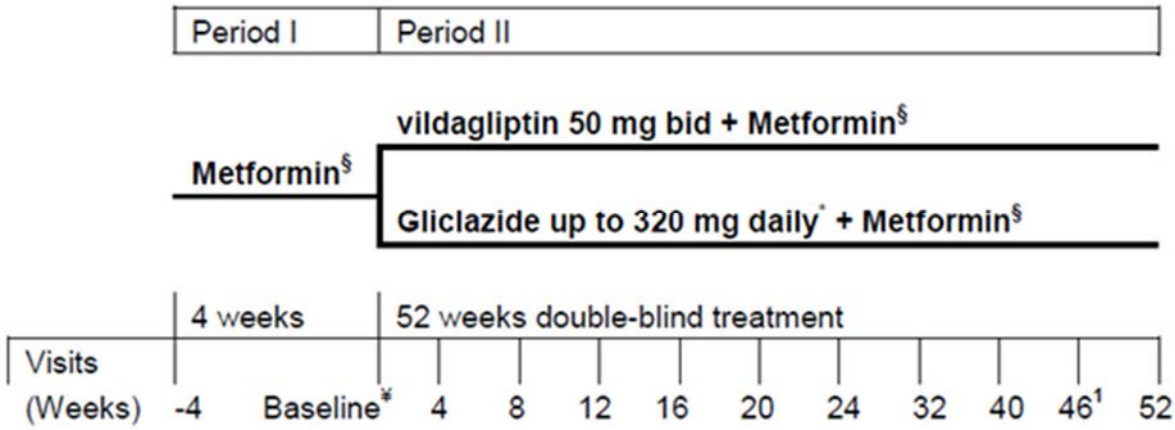
スクリーニング期

スクリーニング来院（Week−4，Visit 1）で被験者の選択基準・除外基準を評価後，メトホルミン 1500 mg/日以上の同一用量を 4 週間単独投与した。

二重盲検投与期

ベースライン（Day 1，Visit 2）で被験者を，ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回をメトホルミンと併用投与する群（Vilda + Met 群）又はグリクラジド 80～320 mg/日をメトホルミンと併用投与する群（Glic + Met 群）に 1：1 の割合でランダム化した。投与期間は 52 週間であった。本試験では，レスキュー薬の使用を認めなかった。

Figure 4-1　　試験デザイン（LAF2338 試験）



Source：Figure 9-1

1：肝毒性の可能性が疑われる症状（例：食欲不振，悪心，嘔吐，疲労，右上腹部不快感，黄疸）について電話によるモニタリングを行った。患者に何らかの疑わしい症状が現れた場合には，3 日以内に規定外来院で精査した。

§：メトホルミン 1 日用量 1500 mg 以上の同一用量を投与した。

*：グリクラジドは治験総括報告書 9.4.1 項の規定に従って漸増した。

¥ Day 1（ベースライン）：ランダム化及び治験薬初回投与日

Week −4：Visit 1，Period I：スクリーニング期，Period II：二重盲検投与期

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：1000 名（Vilda + Met 群 500 名，Glic + Met 群 500 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

選択基準

- Visit 1 前 3 ヵ月間以上にわたってメトホルミンによる治療を受けており，Visit 1 前 4 週間以上にわたって 1500 mg/日以上の同一用量で治療されている 2 型糖尿病患者
- 18～78 歳の男性又は女性（妊娠の可能性がない又は有効な避妊法を使用）
- Visit 1 の BMI が 22～45 kg/m2 の患者
- Visit 1 の HbA1c が 7.5%～11%の患者
- Visit 1 の FPG が 15 mmol/L（270 mg/dL）未満の患者
- 食事療法及び運動療法を継続する意思のある患者

除外基準

- 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）
- 以下のいずれかの既往歴又は所見が認められた患者：
  - 1 型糖尿病，膵損傷により生じた糖尿病又は二次性糖尿病（例：クッシング症候群や先端巨大症に関連する糖尿病）
  - 過去 6 ヵ月以内のケトアシドーシス又は高浸透圧状態（昏睡）などの急性代謝性合併症
- 症候性自律神経ニューロパチーや胃不全麻痺などの重度の糖尿病合併症を有する患者
- 過去 4 週間以内に血糖コントロールに影響を及ぼす可能性がある急性感染症に罹患した患者
- 薬物治療を要するうっ血性心不全を有する患者
- 肝硬変又は慢性活動性肝炎などの肝障害を有する患者
- 以下のいずれかの臨床検査値異常を有する患者：
  - Visit 1 の ALT 又は AST が基準値上限（upper limit normal，ULN）の 2 倍を超え，3 労働日以内の再検査で確認される
  - Visit 1 の総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えるか直接ビリルビンが ULN を超え，3 労働日以内の再検査で確認される
  - Visit 1 又はそれ以前の血清クレアチニン値が男性で 1.5 mg/dL（132 µmol/L）以上，女性で 1.4 mg/dL（123 µmol/L）以上
  - 臨床的に重要な Visit 1 の TSH 値の基準値からの逸脱
  - Visit 1 の空腹時トリグリセリドが 700 mg/dL を超える

用量及び投与方法

スクリーニング期

メトホルミン 1500 mg/日以上の同一用量を単独経口投与した。

二重盲検投与期

スクリーニング期と同じ用量のメトホルミンの単独投与に追加して，以下のいずれかの治験薬を経口投与した。

- Vilda + Met 群：ビルダグリプチン 50 mg を 1 日 2 回 + グリクラジドのプラセボ
- Glic + Met 群：ビルダグリプチンのプラセボを 1 日 2 回 + グリクラジド 80～320 mg/日

なお，グリクラジドもしくはグリクラジドのプラセボの用量は，FPG 値で定義した漸増基準に基づき，ベースライン～4 週は 80 mg/日，4～8 週は 160 mg/日，8～12 週は 240 mg/日，12～52 週は 320 mg/日まで漸増した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：4 週間

二重盲検投与期：52 週間

評価項目

有効性

（1）主要評価項目

- 投与 52 週後の HbA1c のベースラインからの変化量

（2）副次評価項目

- 投与 52 週後の FPG のベースラインからの変化量

安全性

有害事象，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，バイタルサイン，体重，心電図

PK/PD

該当なし

統計手法

（1）有効性

主要評価項目は，per protocol set（PPS）を対象に評価した投与 52 週後の HbA1c のベースラインからの変化量とした。また，intent-to-treat 集団（ITT）を対象とした解析も行い，PPS と同様の結果が得られるかを確認した。

ビルダグリプチンとメトホルミンの併用投与時の HbA1c のベースラインからの変化量が，グリクラジドとメトホルミンの併用投与時に対して非劣性であることを，以下の帰無仮説及び片側対立仮説で検討した。

$H_0 : \delta_{Vilda+Met} \geq \delta_{Glic+Met} + 0.4\%$ vs. $H_a : \delta_{Vilda+Met} < \delta_{Glic+Met} + 0.4\%$

$\delta_{Vilda+Met}$ 及び $\delta_{Glic+Met}$ はそれぞれ，ビルダグリプチンとメトホルミンの併用投与及びグリクラジドとメトホルミンの併用投与での投与 52 週後の HbA1c のベースラインからの平均変化量を表す。非劣性マージンを 0.4%として非劣性が確認された場合は，さらに非劣性マージンを 0.3%と

して検証した。HbA1c に対して非劣性が確認された場合には，95%信頼区間に基づき優越性を検証した。主要評価項目のベースラインからの変化量に対する群間比較は，投与群及び併合施設（データベースロック前に規定した地域別の併合）を説明変数とし，ベースライン HbA1c を共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。

副次評価項目の FPG のベースラインからの変化量は，非劣性マージンを 0.6 mmol/L として主要評価項目と同様に解析した。

（2）安全性

安全性解析対象集団を対象に，安全性データを投与群別に集計した。また，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，治験薬の減量・休薬を要した有害事象，事前に規定したその他の重要な有害事象の発現例数と発現率を集計した。

試験成績

被験者の内訳

全体で 1007 名（Vilda + Met 群 513 名，Glic + Met 群 494 名）がランダム化され，1003 名が治験薬を服薬し，このうち 819 名（81.3%）が本試験を完了した。投与を中止した被験者の割合は Vilda + Met 群で 20.7%（106 名），Glic + Met 群で 16.6%（82 名）であり，Vilda + Met 群でわずかに多かった（Table 14.1-1.1，Table 14.1-2.1a）。

解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-1に示す。医療機関番号 144 では GCP 違反が認められたため，当該医療機関の全 11 名をすべての解析対象集団から除外した。当該被験者のデータは Listing で提示した。また，ランダム化集団のうち，治験薬を一度も服薬しなかった 4 名を，安全性解析対象集団から除外した。

Table 4-1　　解析対象集団（LAF2338 試験）

Population	Vilda + Met N=513 n（%）	Glic + Met N=494 n（%）	Total N=1007 n（%）
Randomized	513 (100)	494 (100)	1007 (100)
Safety	510 (99.4)	493 (99.8)	1003 (99.6)
Intent to treat	503 (98.1)	490 (99.2)	993 (98.6)
Per protocol	386 (75.2)	393 (79.6)	779 (77.4)

Source：Table 14.1-2.1a

Vilda：ビルダグリプチン，Met：メトホルミン，Glic：グリクラジド

%はランダム化集団に対する割合

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ランダム化集団の年齢（平均値）は Vilda + Met 群で 59.2 歳，Glic + Met 群で 59.7 歳であり，65 歳以上の被験者の割合は Vilda + Met 群で 35.9%（184/513 名），Glic + Met 群で 41.7%（206/494 名）であった。その他の主な人口統計学的データは投与群間で大きな違いは認められなかった。ほとんどの被験者（全体で 78.3%）は白人であり，BMI（平均値）は Vilda + Met 群で 31.2 kg/m^2，Glic + Met 群で 30.8 kg/m^2 であった（Table 14.1-3.1）。

ベースラインの HbA1c（平均値）は両群とも 8.5%，ベースラインの FPG（平均値）は Vilda + Met 群で 10.8 mmol/L，Glic + Met 群で 10.6 mmol/L，2 型糖尿病罹病期間（平均値）は Vilda + Met 群で 6.4 年，Glic + Met 群で 6.8 年であった（Table 14.1-3.2）。

ベースラインのメトホルミンの用量（平均値）は Vilda + Met 群で 1914.5 mg/日，Glic + Met 群で 1942.2 mg/日であった（Table 14.3-1.3）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

PPS での投与 52 週後の HbA1c 変化量（ベースラインからの変化量，補正平均）は Vilda + Met 群で−0.81%，Glic + Met 群で−0.85%であった。HbA1c 変化量の群間差［平均（95%信頼区間），（Vilda + Met 群）−（Glic + Met 群）］は 0.04%（−0.11%，0.20%）であり，事前に定義した非劣性マージン 0.4%を満たし，Vilda + Met 群の Glic + Met 群に対する非劣性が検証された。また，ITT でも PPS と同様の結果が得られた（Table 14.2-1.1a）。

（2）副次評価項目

PPS での投与 52 週後の FPG 変化量（ベースラインからの変化量，補正平均）は Vilda + Met 群で−1.31 mmol/L，Glic + Met 群で−1.52 mmol/L であった。FPG 変化量の群間差［平均（95%信頼区間），（Vilda + Met 群）−（Glic + Met 群）］は 0.21 mmol/L（−0.16 mmol/L，0.58 mmol/L）であり，事前に定義した非劣性マージン 0.6 mmol/L を満たし，Vilda + Met 群の Glic + Met 群に対する非劣性が検証された。また，ITT でも PPS と同様の結果が得られた（Table 14.2-2.1a）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

治験薬投与期間［中央値（最小値～最大値）］は，Vilda + Met 群で 52.0 週（0.0～55.6 週），Glic + Met 群で 52.0 週（0.0～56.0 週）であり，全体で 8 割以上の被験者が 48 週以上服薬した（Table 14.3-1.1）。

（2）有害事象

1）有害事象

有害事象の発現率は Vilda + Met 群で 61.8%（315/510 名），Glic + Met 群で 61.3%（302/493 名）であり，同程度であった。器官別大分類別の有害事象は投与群間で大きな違いは認められな

かった。基本語（preferred term，PT）別の有害事象について Vilda + Met 群で発現率が高かった有害事象は鼻咽頭炎［Vilda + Met 群 6.3%（32 名），Glic + Met 群 5.7%（28 名），以下同順］，高血圧［5.7%（29 名），6.3%（31 名）］，下痢［5.1%（26 名），5.5%（27 名）］であった。Glic + Met 群では低血糖症状に関連している有害事象として多汗症［Vilda + Met 群 1.4%（7 名），Glic + Met 群 5.3%（26 名），以下同順］，振戦［1.8%（9 名），4.9%（24 名）］の発現が Vilda + Met 群よりも多かったが，その他の PT 別の有害事象について投与群間で大きな違いは認められなかった（Table 14.3.1-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験期間中の死亡例の一覧をTable 4-2に示す。本試験期間中に各群でそれぞれ 1 名の死亡が報告された。Vilda + Met 群の 1 名は，屋根から転落し，最終的に多発性外傷により死亡した。治験薬との関連は否定された。Glic + Met 群の 1 名は運動中に生じた特発性冠動脈解離により死亡した。本事象と治験薬との関連は否定されなかった（Listing 14.3.2-1.1，14.3.3 項）。

また，治験薬投与中止から 1 ヵ月以内に 1 名（Vilda + Met 群：急性腎不全）の死亡が報告されたが，治験薬との関連は否定された（14.3.3 項）。

Table 4-2　死亡例の一覧（LAF2338 試験，ランダム化集団及び医療機関番号 144 の全患者）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	主たる死因（医師記載名/PT）	投与期間 a)（日）	死亡 a)（日）	関連 b)
Vilda + Met	0195-00014	61/M/Ca	多発外傷/多発性外傷	348	382	0
Glic + Met	0251-00007	49/M/Ca	心突然死/心突然死	154	154	1

Source：Listing 14.3.2-1.1，14.3.3 項
a) 投与開始日を Day 1 とした。
b) 0 = 関連を否定できる，1 = 関連を否定できない
Ca = Caucasian

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は Vilda + Met 群で 6.7%（34/510 名），Glic + Met 群で 8.7%（43/493 名）であり，両群で同程度であった。Vilda + Met 群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった（Table 14.3.1-1.5）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現率は Vilda + Met 群で 6.7%（34/510 名），Glic + Met 群で 4.7%（23/493 名）であり，両群で同程度であった（Table 14.3.1-1.6）。

2）低血糖症状

低血糖症状の発現率・発現件数は Vilda + Met 群で 1.0%（5/510 名）・6 件，Glic + Met 群で 1.0%（5/493 名）・11 件であった。低血糖症状はすべてグレード 1 と判定された。また，低血糖症状により投与中止した被験者は認められなかった（Table 14.3.1-2.1，Table 14.3.1-2.2）。

3）Adjudication committee で判定された重要な有害事象

心血管・脳血管系の重要な有害事象の発現率は Vilda + Met 群で 1.4%（7/510 名），Glic + Met 群で 2.4%（12/493 名）であった。Vilda + Met 群で確認された事象の内訳は急性冠動脈症候群（3 名），不整脈（2 名），うっ血性心不全（1 名），脳卒中（1 名）及び一過性脳虚血発作（1 名）であった（Table 14.3.1-1.8）。

内科系の重要な有害事象の発現率は Vilda + Met 群で 0.6%（3 名），Glic + Met 群で 0.8%（4 名）であった。Vilda + Met 群で確認された事象の内訳は胃腸出血（1 名），非心血管・脳血管系の死亡（1 名）及び腎不全（1 名）であった（Table 14.3.1-1.9）。

4）事前に定義したその他の重要な有害事象（浮腫，肝障害，筋，皮膚・血管の各関連有害事象）

浮腫関連有害事象

浮腫関連有害事象の発現率は，Vilda + Met 群では軽度が 1.0%（5/510 名），中等度が 0.6%（3 名）であり，すべて末梢性浮腫であった。Glic + Met 群では軽度が 1.2%（6/493 名），高度が 0.2%（1 名）であった（Table 14.3.1-1.10）。

肝障害関連有害事象

肝障害関連有害事象の発現率は，Vilda + Met 群では軽度が 0.6%（3 名），中等度が 0.8%（4 名）であった。Vilda + Met 群で中等度と報告された事象は脂肪肝（3 名），腹水（1 名）であった。Glic + Met 群では軽度が 0.6%（3 名），中等度が 0.2%（1 名）であった（Table 14.3.1-1.10）。

筋関連有害事象

筋関連有害事象の発現率は，Vilda + Met 群では軽度が 1.8%（9 名），中等度が 1.2%（6 名），高度が 0.2%（1 名）であった。Vilda + Met 群で高度と報告された事象は急性腎不全（1 名），中等度と報告された事象は筋骨格痛（3 名），筋肉痛（2 名），筋力低下（1 名）であった。Glic + Met 群では軽度が 2.0%（10 名），中等度が 0.2%（1 名），高度が 0.2%（1 名）であった（Table 14.3.1-1.10）。

皮膚・血管関連有害事象

皮膚・血管関連有害事象の発現率は，Vilda + Met 群では軽度が 0.2%（1 名），中等度が 0.4%（2 名）であった。Vilda + Met 群で中等度と報告された事象は感染性水疱（1 名），皮膚潰瘍（1

名）であった。Glic + Met 群では軽度が 0.4%（2 名），中等度が 0.8%（4 名）であった（Table 14.3.1-1.10）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

ベースラインから最終評価時の血液学的検査の推移に臨床的に問題となる変動はなく，変化量に違いが認められた項目はなかった（Table 14.3-2.1，Table 14.3-2.3）。

2）血液生化学的検査

ベースラインから最終評価時の血液生化学的検査の推移に臨床的に問題となる変動はなく，変化量に違いが認められた項目はなかった（Table 14.3-2.2，Table 14.3-2.4）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン，体重

ベースラインから最終評価時のバイタルサインの推移に臨床的に問題となる変動はなく，変化量に違いが認められた項目はなかった（Table 14.3-3.1，Table 14.3-3.2）。

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），PPS］は Vilda + Met 群で−0.15 kg（0.170 kg），Glic + Met 群で 1.11 kg（0.184 kg）であった（Table 14.2-5.1b）。臨床的に重要な体重の異常のうち，ベースラインから 10%を超える増加が認められた被験者の割合は，Vilda + Met 群で 0.6%（3/510 名），Glic + Met 群で 2.2%（11/493 名）であった（Table 14.3-3.3, Table 14.3-3.4）。

2）心電図

心電図異常の発現率は，Vilda + Met 群で 14.7%（75/510 名），Glic + Met 群で 13.4%（66/493 名）であった。第一度房室ブロックの発現率は Vilda + Met 群で 4.1%（21 名），Glic + Met 群で 2.4%（12 名）であり，Vilda + Met 群で多く報告されたが，その他の心電図異常に両群間で違いは認められなかった。一方，QT 間隔，QTcB 及び QTcF にベースラインから 30 msec 以上の延長がみられた被験者の割合は，Glic + Met 群でわずかに高い傾向がみられた（Table 14.3-4.1，Table 14.3-4.2）。

PK/PD の結果

該当なし

4.1.5 LAF2354 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-5-LAF2354 試験

試験の標題

A multicenter, double-blind, randomized, active-controlled study to assess the efficacy of 24 weeks treatment with vildagliptin 50 mg bid to pioglitazone 30 mg qd as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy followed by a 28-week single-blind period to further assess the safety of each treatment combination

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Geremia Bolli，他

治験実施医療機関

Policlinico Monteluce-Universita degli Studi，他，計 170 医療機関（オーストラリア，オーストリア，スイス，ドイツ，スペイン，イギリス，イタリア，米国，南アフリカ）

試験期間

2005 年 9 月 29 日（最初の被験者の登録日）～2007 年 9 月 19 日（最後の被験者の最終観察日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

メトホルミンの単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に，ビルダグリプチン併用投与のピオグリタゾン併用投与に対する非劣性を，投与 24 週後の HbA1c の変化量を指標として検証する。

副次目的

メトホルミンの単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象として，以下を評価する。

1. ビルダグリプチンの 24 週間併用投与時の有害事象プロファイルをピオグリタゾンの併用投与時と比較する。
2. ビルダグリプチン併用投与のピオグリタゾン併用投与に対する非劣性を，投与 24 週後の空腹時血糖（fasting plasma glucose，FPG）の変化量を指標として検証する。

3. ビルダグリプチン併用投与時の有効性を，投与 24 週後のレスポンダーの割合を指標として，ピオグリタゾン併用投与時と比較する。
4. ビルダグリプチンを 24 週間併用投与したときの体重の変化をピオグリタゾンの併用投与と比較し，ビルダグリプチンの有用性を検討する。
5. ビルダグリプチンの 52 週間併用投与時の有害事象プロファイルをピオグリタゾンの併用投与時と比較する。

試験方法

本試験は，メトホルミン 1500 mg/日以上の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 回を併用投与した場合の有効性を，ピオグリタゾン 30 mg 1 日 1 回を併用投与した場合と比較する多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較試験である。試験デザインをFigure 4-1に示す。

スクリーニング期

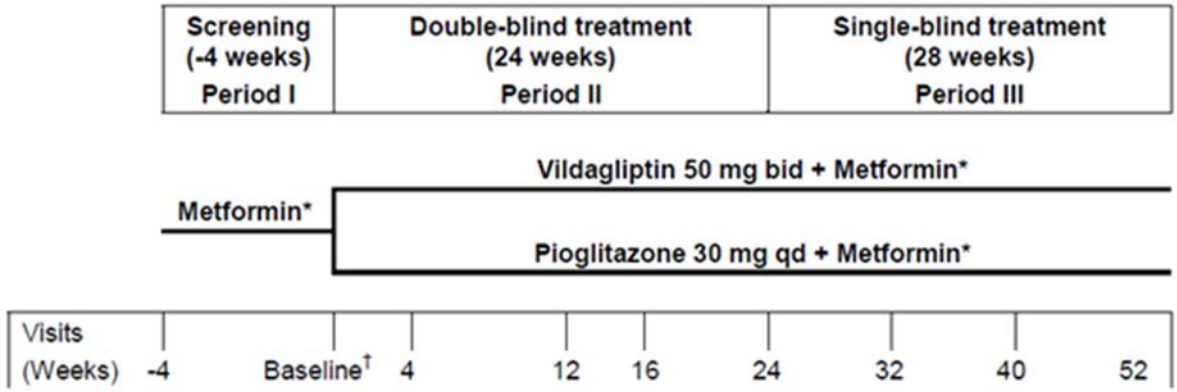
スクリーニング来院（Week −4，Visit 1）で被験者の選択基準・除外基準を評価後，メトホルミン 1500 mg/日以上の同一用量を 4 週間単独投与した。

二重盲検投与期及び単盲検投与期

ベースライン（Day 1，Visit 2）で被験者を，ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回をメトホルミンと併用投与する群（Vilda + Met 群）又はピオグリタゾン 30 mg 1 日 1 回をメトホルミンと併用投与する群（Pio + Met 群）に 1：1 の割合でランダム化した。投与期は，二重盲検投与期 24 週間，単盲検投与期（治験担当医師及び被験者は盲検下，治験依頼者はオープン）28 週間の計 52 週間であった。

本試験は，試験開始当初，二重盲検投与期を 52 週間と設定し，主要評価項目を含む有効性は投与 52 週後のデータを用いて評価する計画であった。しかしながら，ビルダグリプチン及びピオグリタゾンをメトホルミンと併用した場合のデータを早期に利用可能とする必要があったため，治験実施計画書第 2 版への改訂の際，二重盲検投与期を 24 週間と変更し，主要評価項目を含む有効性は投与 24 週後のデータを用いることとした。また，投与 24 週後から投与 52 週後までの 28 週間は単盲検投与期とし，投与 52 週後のデータを用いた有効性評価は記述的に要約することとした。

Figure 4-1　　試験デザイン（LAF2354 試験）



Source：Figure 9-1

*メトホルミン 1500 mg/日以上の同一用量を投与した。

† Day 1（ベースライン）：ランダム化及び治験薬初回投与日

Week −4：Visit 1

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：588 名（Vilda + Met 群 294 名，Pio + Met 群 294 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

選択基準

- Visit 1 前 3 ヵ月以上にわたってメトホルミンによる治療を受けており，Visit 1 前 4 週間以上にわたって 1500 mg/日以上の同一用量で治療されている 2 型糖尿病患者
- 18～77 歳の男性又は女性（妊娠の可能性がない又は有効な避妊法を使用）
- Visit 1 の BMI が 22～45 kg/m^2 の患者
- Visit 1 の HbA1c が 7.5%～11%の患者
- Visit 1 の FPG が 270 mg/dL 未満（15 mmol/L 未満）の患者
- 食事療法及び運動療法を継続する意思のある患者

除外基準

- 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）
- 以下のいずれかの既往歴又は所見が認められた患者：
  - 1 型糖尿病，膵損傷により生じた糖尿病又は二次性糖尿病（例：クッシング症候群や先端肥大症に関連する糖尿病）
  - 過去 6 ヵ月以内のケトアシドーシス又は高浸透圧状態（昏睡）などの急性代謝性合併症
- 症候性自律神経ニューロパシーや胃不全麻痺などの重度の糖尿病合併症を有する患者
- 過去 4 週間以内に血糖コントロールに影響を及ぼす可能性がある急性感染症に罹患した患者
- NYHA クラス I～IV のうっ血性心不全を有する患者

- 肝硬変又は慢性活動性肝炎などの肝障害を有する患者
- 以下のいずれかの臨床検査値異常を有する患者：
  - Visit 1 の ALT 又は AST が基準値上限（upper limit normal，ULN）の 2.5 倍を超える
  - Visit 1 の直接ビリルビンが ULN の 1.3 倍を超える
  - 血清クレアチニン値が男性で 1.5 mg/dL（132 µmol/L）以上，女性で 1.4 mg/dL（123 µmol/L）以上
  - 臨床的に重要な Visit 1 の TSH 値の基準値からの逸脱
  - Visit 1 の空腹時トリグリセリドが 700 mg/dL を超える

用量及び投与方法

スクリーニング期

メトホルミン 1500 mg/日以上の同一用量を単独経口投与した。

二重盲検投与期及び単盲検投与期

スクリーニング期と同じ用量のメトホルミンの単独投与に追加して，以下のいずれかの治験薬を経口投与した。

- Vilda + Met 群：ビルダグリプチン 50 mg を 1 日 2 回 + ピオグリタゾンのプラセボ
- Pio + Met 群：ビルダグリプチンのプラセボを 1 日 2 回 + ピオグリタゾン 30 mg 1 日 1 回

投与（観察）期間

スクリーニング期：4 週間

投与期間：52 週間（二重盲検投与期：24 週間，単盲検投与期：28 週間）

評価項目

有効性

（1）主要評価項目

- 投与 24 週後の HbA1c のベースラインからの変化量

（2）副次評価項目

- 投与 24 週後の FPG のベースラインからの変化量
- 投与 24 週後の体重のベースラインからの変化量

安全性

有害事象，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，バイタルサイン，体重，心電図

PK/PD

該当なし

統計手法

（1）有効性

主要評価項目は，per protocol set（PPS）を対象に評価した投与 24 週後の HbA1c のベースラインからの変化量とした。また，intent-to-treat 集団（ITT）を対象とした解析も行い，PPS と同様の結果が得られるかを確認した。

ビルダグリプチンとメトホルミンの併用投与時の HbA1c のベースラインからの変化量が，ピオグリタゾンとメトホルミンの併用投与時に対して非劣性であることを，以下の帰無仮説及び片側対立仮説で検討した。

H_o：$\delta_{Vilda+Met} \geq \delta_{Pio+Met} + 0.4\%$ vs. H_a：$\delta_{Vilda+Met} < \delta_{Pio+Met} + 0.4\%$

$\delta_{Vilda+Met}$ 及び $\delta_{Pio+Met}$ はそれぞれ，ビルダグリプチンとメトホルミンの併用投与及びピオグリタゾンとメトホルミンの併用投与での投与 24 週後の HbA1c のベースラインからの平均変化量を表す。非劣性マージンを 0.4%として非劣性が確認された場合は，さらに非劣性マージンを 0.3%として検証した。HbA1c に対して非劣性が確認された場合には，95%信頼区間に基づき優越性を検証した。主要評価項目のベースラインからの変化量に対する群間比較は，投与群及び併合施設（データベースロック前に規定した地域別の併合）を説明変数とし，ベースライン HbA1c を共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。

副次評価項目の投与 24 週後の FPG のベースラインからの変化量は，非劣性マージンを 0.6 mmol/L として主要評価項目と同様に解析した。

探索的な有効性評価は，ITT を対象に，投与 52 週後の HbA1c，FPG，体重のベースラインからの変化量について 1 標本 t 検定を行い，95%信頼区間とともに提示した。Visit 別の絶対値及びベースラインからの変化量は投与群別に提示し，要約した。

（2）安全性

安全性解析対象集団を対象に，安全性データを投与群別に集計した。また，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，治験薬の減量・休薬を要した有害事象，事前に規定したその他の重要な有害事象の発現例数と発現率を集計した。

試験成績

被験者の内訳

全体で 576 名（Vilda + Met 群 295 名，Pio + Met 群 281 名）がランダム化され，575 名が治験薬を服薬し，このうち 468 名（81.3%）が本試験を完了した。52 週までに投与を中止した被験者の割合は Vilda + Met 群で 18.0%（53 名），Pio + Met 群で 19.6%（55 名）であり，両群で同程度であった（Table 14.1-1.1）。

解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-1に示す。

Table 4-1　　解析対象集団（LAF2354 試験）

Population	Vilda + Met N=295 n（%）	Pio + Met N=281 n（%）	Total N=576 n（%）
Randomized	295 (100)	281 (100)	576 (100)
Safety	295 (100)	280 (99.6)	575 (99.8)
Intent to treat	293 (99.3)	277 (98.6)	570 (99.0)

Source：Table 14.1-2.1

Vilda：ビルダグリプチン，Met：メトホルミン，Pio：ピオグリタゾン

%はランダム化集団に対する割合

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ランダム化集団の年齢（平均値）は Vilda + Met 群で 56.3 歳，Pio + Met 群で 57.0 歳であり，65 歳以上の被験者の割合は Vilda + Met 群で 18.3%（54/295 名），Pio + Met 群で 24.9%（70/281 名）であった。その他の主な人口統計学的データは投与群間で大きな違いは認められなかった。ほとんどの被験者（全体で 82.1%）は白人であり，BMI（平均値）は Vilda + Met 群で 32.2 kg/m^2，Pio + Met 群で 32.1 kg/m^2 であった（Table 14.1-3.1a）。

ベースラインの HbA1c（平均値）は両群とも 8.4%，ベースラインの FPG（平均値）は Vilda + Met 群で 10.9 mmol/L，Pio + Met 群で 11.0 mmol/L，2 型糖尿病罹病期間（平均値）は両群とも 6.4 年であった（Table 14.1-3.2a）。

ベースラインのメトホルミンの用量（平均値）は Vilda + Met 群で 2031.6 mg/日，Pio + Met 群で 2008.4 mg/日であった（Table 14.1-3.3）。

有効性の結果

本試験の主要評価項目は投与期間 24 週のデータで評価したが，安全性解析における外国 3 試験の併合には，本試験の投与期間 52 週のデータを用いた。よって，本項では投与 52 週後の有効性の結果を提示する。

（1）HbA1c（ITT）

Vilda + Met 群のベースラインの HbA1c［平均値（標準誤差），以下同様］は 8.44%（0.06%）であり，投与 52 週後のベースラインからの変化量は，−0.58%（0.07%）であった。

Pio + Met 群のベースラインの HbA1c は 8.43%（0.06%）であり，投与 52 週後のベースラインからの変化量は，−0.64%（0.06%）であった（Table 14.2-1.1a）。

（2）FPG（ITT）

Vilda + Met 群のベースラインの FPG［平均値（標準誤差），以下同様］は 10.89 mmol/L（0.15 mmol/L）であり，投与 52 週後のベースラインからの変化量は，−0.98 mmol/L（0.16 mmol/L）であった。

Pio + Met 群のベースラインの FPG は 11.04 mmol/L（0.16 mmol/L）であり，投与 52 週後のベースラインからの変化量は，−1.64 mmol/L（0.16 mmol/L）であった（Table 14.2-2.1a）。

（3）体重（ITT）

Vilda + Met 群のベースラインの体重［平均値（標準誤差），以下同様］は 91.49 kg（1.08 kg）であり，投与 52 週後のベースラインからの変化量は，0.21 kg（0.19 kg）であった。

Pio + Met 群のベースラインの体重は 91.28 kg（1.02 kg）であり，投与 52 週後のベースラインからの変化量は，2.61 kg（0.25 kg）であった（Table 14.2-3.1a）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

治験薬投与期間［中央値（最小値～最大値）］は，Vilda + Met 群で 52.0 週（0.1～58.7 週），Pio + Met 群で 52.0 週（0.0～57.1 週）であり，全体で 8 割以上の被験者が 48 週以上服薬した（Table 14.3-1.1）。

（2）有害事象

1）有害事象

有害事象の発現率は Vilda + Met 群で 67.8%（200/295 名），Pio + Met 群で 68.2%（191/280 名）であり，同程度であった。

ほとんどの器官別大分類（system organ class，SOC）別の有害事象は投与群間で大きな違いは認められなかったが，Vilda + Met 群の「胃腸障害」の発現率は 20.0%（59 名）であり，Pio + Met 群の 14.6%（41 名）よりも高かった。

基本語（preferred term，PT）別の有害事象について Vilda + Met 群で発現率が高かった有害事象は末梢性浮腫［Vilda + Met 群 10.8%（32 名），Pio + Met 群 11.1%（31 名），以下同順］，頭痛［6.4%（19 名），6.1%（17 名）］，鼻咽頭炎［5.4%（16 名），7.1%（20 名）］であった。Vilda + Met 群では SOC 別で「胃腸障害」の発現率が高かったが，対応する PT 別の内訳では主に便秘［3.4%（10 名），1.4%（4 名）］，悪心［3.4%（10 名），1.8%（5 名）］，嘔吐［3.4%（10 名），1.4%（4 名）］，消化不良［2.7%（8 名），1.1%（3 名）］の発現率が Pio + Met 群に比べわずかに高かった。その他の PT 別の有害事象について投与群間で大きな違いは認められなかった（Table 14.3.1-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

死亡の報告はなかった（Table 14.3.1-1.4）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は Vilda + Met 群で 4.1%（12/295 名），Pio + Met 群で 8.9%（25/280 名）であった。Vilda + Met 群で報告されたすべての事象は，治験薬との関連が否定され，かつ 2 名以上に発現した事象はなかった（Table 14.3.1-1.5，Listing 14.3.2-1.2）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現率は Vilda + Met 群で 4.1%（12/295 名），Pio + Met 群で 5.7%（16/280 名）であり，両群で同程度であった（Table 14.3.1-1.6）。

2）低血糖症状

低血糖症状の発現率・発現件数は Vilda + Met 群で 0.3%（1/295 名）・4 件，Pio + Met 群で 0.4%（1/280 名）・1 件であった。低血糖症状はすべてグレード 1 と判定され，グレード 2 と判定又はグレード 2 が疑われたものはなかった。また，低血糖症状により投与中止した被験者は認められなかった（Table 14.3-5.1，Table 14.3-5.2）。

3）Adjudication committee で判定された重要な有害事象

心血管・脳血管系の重要な有害事象の発現率は Vilda + Met 群で 0.7%（2/295 名），Pio + Met 群で 2.1%（6/280 名）であった。Vilda + Met 群で確認された事象の内訳は急性冠動脈症候群（1 名）及び脳卒中（1 名）であった（Table 14.3.1-1.8）。

内科系の重要な有害事象の発現率は Vilda + Met 群で 1.4%（4 名），Pio + Met 群で 0%であった。Vilda + Met 群で確認された事象の内訳は胃腸出血（2 名），血管浮腫（1 名），全身性蕁麻疹（1 名）であった（Table 14.3.1-1.9）。

4）事前に定義したその他の重要な有害事象（下痢，浮腫，便潜血，頭痛，肝障害，筋，悪心，錯感覚，皮膚，血管の各関連有害事象）

下痢関連有害事象

下痢関連有害事象の発現率は，Vilda + Met 群では軽度が 2.4%（7/295 名），中等度が 2.4%（7 名）であった。Pio + Met 群では軽度が 4.3%（12/280 名），中等度が 0.7%（2 名）であった（Table 14.3.1-1.10）。

浮腫関連有害事象

浮腫関連有害事象の発現率は，Vilda + Met 群では軽度が 7.1%（21 名），中等度が 3.4%（10 名），高度が 0.3%（1 名，末梢性浮腫）であった。Pio + Met 群では軽度が 9.3%（26 名），中等度が 2.1%（6 名）であった（Table 14.3.1-1.10）。

便潜血関連有害事象

便潜血関連有害事象の発現率は，Vilda + Met 群では軽度が 0.3%（1 名），中等度が 0.7%（2 名）であった。Pio + Met 群での発現は認められなかった（Table 14.3.1-1.10）。

頭痛関連有害事象

頭痛関連有害事象の発現率は，Vilda + Met 群では軽度が 5.4%（16 名），中等度が 1.4%（4 名）であった。Pio + Met 群では軽度が 3.6%（10 名），中等度が 3.2%（9 名）であった（Table 14.3.1-1.10）。

肝障害関連有害事象

肝障害関連有害事象の発現率は，Vilda + Met 群では中等度の 0.3%（1 名）であった。Pio + Met 群では軽度が 0.7%（2 名），中等度が 0.4%（1 名），高度が 0.4%（1 名）であった（Table 14.3.1-1.10）。

筋関連有害事象

筋関連有害事象の発現率は，Vilda + Met 群では軽度が 4.7%（14 名），中等度が 1.4%（4 名），高度が 1.0%（3 名，筋痙縮，筋力低下，四肢痛，各 1 件）であった。Pio + Met 群では軽度が 5.4%（15 名），中等度が 2.1%（6 名）であった（Table 14.3.1-1.10）。

悪心関連有害事象

悪心関連有害事象の発現率は，Vilda + Met 群では軽度が 4.4%（13 名），中等度が 2.4%（7 名）であった。Pio + Met 群では軽度が 2.1%（6 名），中等度が 0.4%（1 名），高度が 0.4%（1 名）であった（Table 14.3.1-1.10）。

錯感覚関連有害事象

錯感覚関連有害事象の発現率は，Vilda + Met 群では軽度が 0.3%（1 名），中等度が 0.7%（2 名），高度が 0.3%（1 名，錯感覚）であった。Pio + Met 群では軽度が 3.2%（9 名），中等度が 0.4%（1 名）であった（Table 14.3.1-1.10）。

皮膚関連有害事象

皮膚関連有害事象の発現率は，Vilda + Met 群では軽度が 1.4%（4 名），中等度が 0.3%（1 名）であった。Pio + Met 群では軽度が 0.4%（1 名），中等度が 0.4%（1 名），高度が 0.4%（1 名）であった（Table 14.3.1-1.10）。

血管関連有害事象

血管関連有害事象は，Vilda + Met 群では発現が認められなかった。Pio + Met 群での発現率は軽度が 0.7%（2 名），中等度が 0.4%（1 名）であった（Table 14.3.1-1.10）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

ベースラインから最終評価時の血液学的検査の推移に臨床的に問題となる変動はなく，変化量に違いが認められた項目はなかった（Table 14.3-2.1，Table 14.3-2.3）。

2）血液生化学的検査

ベースラインから最終評価時の血液生化学的検査の推移に臨床的に問題となる変動はなく，変化量に違いが認められた項目はなかった（Table 14.3-2.2，Table 14.3-2.4）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン，体重

ベースラインから最終評価時のバイタルサインの推移に臨床的に問題となる変動はなく，変化量に違いが認められた項目はなかった（Table 14.3-3.1，Table 14.3-3.2）。

体重では，臨床的に重要な体重の異常のうち，ベースラインから 10%を超える増加が認められた被験者の割合は，Vilda + Met 群で 1.4%（4/295 名），Pio + Met 群で 6.8%（19/280 名）であった（Table 14.3-3.3）。

2）心電図

ベースラインで正常心電図を示していた被験者のうち，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 Pio + Met 群の 1 名のみであり，Vilda + Met 群では認められなかった（Table 14.3-4.1）。

PK/PD の結果

該当なし

4.2 非対照試験

4.2.1 LAF1308 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-1-LAF1308 試験

LAF1308 試験の「2.7.6 個々の試験のまとめ」は新効能の申請時（2012 年 3 月 29 日）に提出した（1.13.1-2-エクア追加-2.7.6-4.1.1 項）。

5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

本文書では，評価資料とした国内臨床試験 3 試験のうち，1301 試験及び 1303 試験での死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を試験ごと，投与群ごとに示す。LAF1308 試験での死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述は 5.3.5.2-1-LAF1308 試験-14.3.3 項に示した。

5.1 1301 試験（死亡）

該当なし

5.2 1301 試験（重篤な有害事象）

5.2.1 Vilda + Met 群

該当なし

5.2.2 Placebo（Met 単独）群

被験者 0017-00011 – 重篤な有害事象（急性心筋梗塞）

治験薬：プラセボ + メトホルミン 500 mg 1 日 2 回

被験者背景：64 歳，男性，アジア人

事象名：1. 重篤な有害事象（急性心筋梗塞），2. 中止に至った有害事象（急性心筋梗塞），
3. Adjudication committee で判定された事象（急性心筋梗塞）

本被験者は 2001 年に 2 型糖尿病と診断された。Placebo（Met 単独）群にランダム化され，Day 1 に治験薬投与を開始した。特筆すべき既往歴はなかった。合併症に高血圧，脂肪肝，便秘，アレルギー性鼻炎があり，magnesium oxide を併用していた。基礎療法は metformin であった。

Day 63 に胸痛及び冷汗が発現し，被験者は右冠動脈狭窄による急性心筋梗塞（中等度）と診断され入院した。心電図検査で ST 部分上昇が認められた。carvedilol，sodium bicarbonate，bufferin，perindopril，droperidol，heparin，pitavastatin calcium，isosorbide dinitrate，iohexol，clopidogrel bisulfate，nicorandil，ampicillin，lidocaine，morphine hydrochloride，及び amlodipine besilate の投与が開始され，酸素療法，並びに 90%の狭窄に対する経皮的冠インターベンションが行われた。緊急血管造影で右冠動脈にガドリニウム造影による遅延像を伴う 99%病変が認められ，病変にベアメタルステント（integrity 3.5/18 mm）が留置された。造影剤使用の可能性があったことからメトホルミンの投与は同日中止された。治験薬（プラセボ）は同日夕方から Day 66 まで一時中断され，Day 67 夕方に再開されその後 2 日間は 1 日 2 回投与されたが，最終的に投与中止となった。中止理由は急性心筋梗塞と報告され，治験薬最終投与日は Day 69 であった。Day 70 の時点で本事象は継続しており，最終報告時も継続中であった。被験者は Day 76 に退院した。

治験責任医師は本事象（急性心筋梗塞）と治験薬との関連を否定した。

本事象は Adjudication committee により心血管・脳血管関連の事象（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。

5.3 1303 試験（死亡）

該当なし

5.4 1303 試験（重篤な有害事象）

5.4.1 LMF237 群

被験者 0024-00002 – 重篤な有害事象（痙攣，失神）

治験薬：LMF237 50/500 mg 1 日 2 回

被験者背景：61 歳，男性，アジア人

事象名：1. 重篤な有害事象（痙攣，失神），2. 中止に至った有害事象（痙攣，失神），
3. Adjudication committee で判定された事象（失神）

本被験者は 2009 年に 2 型糖尿病と診断された。LMF237 群にランダム化され，Day 1 に治験薬投与を開始した。特筆すべき既往歴はなかった。合併症に糖尿病性腎症（2011 年），脂質異常症（2009 年），高血圧（2011 年），及び末梢性浮腫（2013 年）があり，cilnidipine，imidapril hydrochloride，及び pitavastatin calcium を併用していた。基礎療法は vildagliptin であった。

Day 97 の午後，業務中に悪寒（軽度）が発現した。胸痛，動悸，眼前暗黒感，冷感はなかった。15:00 に全身の倦怠感（軽度）が発現し，その後 30 分間で増悪したが，嘔気，冷感，腹部不快感，異臭の自覚はなかった。15:40 にうめき声とともに痙攣（高度）が発現し，1 分程度継続した。被験者は体を伸展し，嘔吐（軽度）した後，前のめりになった。その後，失神（高度）が発現し，被験者は約 3 分間意識を失った。意識回復時に気分不良，嘔気，発汗があり，被験者は再び嘔吐した。尿失禁，咬舌はなかった。被験者は近医に搬送され，搬送中にも再度嘔吐した。近医到着時のバイタルサインに顕著な異常はなく，意識障害はなかった。低血糖は認められなかった。心電図検査では原因が特定されず，頭部 CT 所見は両側前頭葉の陳旧性脳梗塞のみであった。髄液検査では，脳炎及び髄膜炎のいずれも否定的と考えられた。入院による精査が必要と判断され，被験者は治験実施医療機関に搬送された。治験実施医療機関到着時には血圧 146/91 mmHg，SpO2 96%，脈拍 101 回/分，呼吸数 16 回/分であった。血液検査，心エコー，心電図，胸部 X 線では，明らかな異常を示す所見はなかった。治験薬投与は痙攣及び失神の発現により中止された。Day 98，被験者は試験中止となった。同日実施された心エコーでは，動脈硬化症及び流出路閉塞は認められず，不整脈もなかった。投与中止 2 日後に頭部 MRI，磁気共鳴血管造影術，及び頚部（頚動脈）エコーが実施され，頭部 MRI で陳旧性の多発性脳梗塞が認められた。再発防止のた

め，aspirin の投与が開始された。心因性の失神が否定できないため，72 時間心電図が実施された。投与中止 3 日後，4 日後の両日とも不整脈は認められず，被験者の症状は改善していた。両事象（痙攣及び失神）は投与中止 4 日後に消失と判断され，被験者は同日退院した。

治験責任医師は，両事象（痙攣及び失神）が治験薬の薬理作用に起因する可能性は低いと考えるものの検査による原因の特定ができず治験薬との因果関係を否定できないとし，両事象と治験薬との関連を否定しなかった。

失神は Adjudication committee により心血管・脳血管関連の事象（失神）と確認され，「原因不明」に分類された。

5.4.2 Placebo（Vilda 単独）群

被験者 0016-00006 – 重篤な有害事象（喉頭蓋炎）

治験薬：LMF237 プラセボ（ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回）
被験者背景：61 歳，男性，アジア人
事象名：1. 重篤な有害事象（喉頭蓋炎）

本被験者は 2007 年に 2 型糖尿病と診断された。LMF237 Placebo 群にランダム化され，Day 1 に治験薬投与を開始した。特筆すべき既往歴はなかった。合併症に高血圧（2013 年），高脂血症（2013 年），高尿酸血症（2013 年），及び高コレステロール血症（2013 年）があり，rosuvastatin calcium 及び azilsartan を併用していた。基礎療法は vildagliptin であった。

Day 61 の朝，口腔咽頭痛（軽度）が発現した。被験者は市販の総合感冒薬を 2 日間服用した。Day 62 の午後から口腔咽頭痛が徐々に増悪した。Day 63 に被験者は来院し，中等度の急性喉頭蓋炎と診断され入院した。同日午前中には口腔咽頭痛がさらに増悪し，呼吸困難及び嗄声を伴っていた。また，喉頭蓋炎は発赤及び腫脹を伴うものであった。同日の血液検査で高度の炎症反応が確認され［白血球数 10200/μL，C-反応性蛋白（CRP）2.13 mg/dL，好中球 81.9%，基準値はいずれも不明］，hydrocortisone sodium succinate 及び ceftriaxone sodium の投与が開始された。同日，不眠症の治療のため zolpidem tartrate の投与が開始された。Day 64，口腔咽頭痛が徐々に軽快し，呼吸困難及び嗄声が改善した。Day 66，喉頭蓋炎による腫脹が完全に消失したため，hydrocortisone sodium succinate を中止した。Day 67 の検査では，白血球数 5700/μL，CRP 0.25 mg/dL，好中球 42.2%であった。炎症反応がほぼ改善したため，抗生剤静脈内投与を中止した。Day 68 に被験者は退院し，退院後は cefcapene pivoxil hydrochloride 投与による経過観察となった。喉頭蓋炎による治験薬投与の変更はなかった。Day 71 の検査では白血球数 6350/μL，CRP 0.49 mg/dL であった。Day 79 に急性喉頭蓋炎は完全に消失と判断された。

被験者は治験薬の投与を中止することなく試験を完了した。治験薬最終投与日は Day 105 であった。

治験責任医師は急性喉頭蓋炎を細菌感染によるものと判断し，本事象（喉頭蓋炎）と治験薬との関連を否定した。

被験者 0019-00007 – 重篤な有害事象（胃癌）

治験薬：LMF237 プラセボ（ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回）
被験者背景：73 歳，女性，アジア人
事象名：1. 重篤な有害事象（胃癌），2. 中止に至った有害事象（胃癌）

本被験者は 2000 年に 2 型糖尿病と診断された。LMF237 Placebo 群にランダム化され，Day 1 に治験薬投与を開始した。特筆すべき既往歴はなかった。合併症に高血圧（1998 年），高脂血症（2012 年），緑内障（2013 年）及び白内障（2013 年）があり，rosuvastatin calcium，nifedipine，bromfenac sodium，carbazochrome sodium sulfonate，及び kallidinogenase を併用していた。基礎療法は vildagliptin であった。

被験者は Day 56 から胃痛を感じていた。Day 59 に胃痛が増悪し，被験者は救急搬送され消化管穿孔と診断された。同日，被験者は転院し，転院先でも再度胃穿孔と診断された。被験者は胃穿孔の治療のため入院し，治験薬及びその他の経口薬を中止した。同日，大網充塡術が実施され，術後の経過は順調であった。投与中止 3 日後，血液検査で腫瘍マーカー増加が確認され（癌胎児性抗原 14.8 ng/mL，糖鎖抗原 19-9 110/8 U/mL），要精査と判断された。投与中止 25 日後，上部消化管内視鏡検査により胃癌（高度）と診断された。投与中止 45 日後，幽門側胃切除術が実施された。本事象（胃癌）は最終報告時に継続していた。

治験責任医師は，入院の直接的な理由である胃穿孔を胃癌の進行に伴う一所見と考え，また，胃癌の発生機序から治験薬との関連は否定できると判断し，本事象（胃癌）と治験薬との関連を否定した。