

審議結果報告書

平成 27 年 9 月 4 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 マリゼブ錠12.5mg、同錠25mg
〔一 般 名〕 オマリグリプチン
〔申 請 者 名〕 MSD株式会社
〔申請年月日〕 平成 26 年 11 月 21 日

〔審 議 結 果〕

平成 27 年 8 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

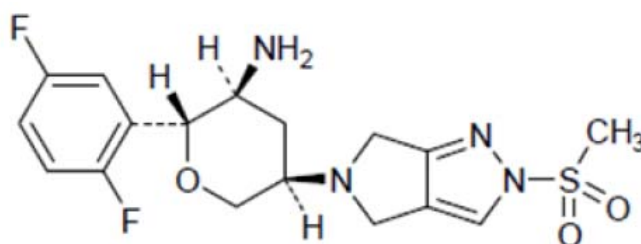
平成 27 年 8 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] マリゼブ錠 12.5 mg、同錠 25 mg（ジムグリスト錠 12.5 mg、同錠 25 mg から変更）
[一 般 名] オマリグリプチン
[申 請 者 名] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 11 月 21 日
[剤形・含量] 1 錠中にオマリグリプチン 12.5 mg 又は 25 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{17}H_{20}F_2N_4O_3S$

分子量： 398.43

化学名：

（日 本 名） (2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-[2-(メチルスルホニル)-2,6-ジヒドロピロロ[3,4-*c*]ピラゾール-5(4*H*)-イル]テトラヒドロ-2*H*-ピラン-3-アミン

（英 名） (2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-Difluorophenyl)-5-[2-(methylsulfonyl)-2,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(4*H*)-yl]tetrahydro-2*H*-pyran-3-amine

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 27 年 8 月 18 日

[販 売 名] マリゼブ錠 12.5 mg、同錠 25 mg（ジムグリスト錠 12.5 mg、同錠 25 mg から変更）
[一 般 名] オマリグリプチン
[申 請 者 名] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 11 月 21 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の 2 型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 2 型糖尿病
[用法・用量] 通常、成人にはオマリグリプチンとして 25 mg を 1 週間に 1 回経口投与する。
[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 27 年 7 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ジムグリスト錠 12.5 mg、同錠 25 mg
[一 般 名]	オマリグリプチン
[申 請 者 名]	MSD 株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 11 月 21 日
[剤形・含量]	1 錠中にオマリグリプチン 12.5 mg 又は 25 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	2 型糖尿病
[申請時用法・用量]	通常、成人にはオマリグリプチンとして 25 mg を週 1 回経口投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ジムグリスト錠 12.5 mg 及び同錠 25 mg は、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. (米国) が創製したジペプチジルペプチダーゼ (Dipeptidyl peptidase、以下、「DPP」) -4 の阻害薬であるオマリグリプチンを有効成分とする錠剤（以下、「本剤」）であり、週 1 回投与が可能な薬剤として開発された。

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

2015 年 6 月現在、海外において本剤は承認されておらず、XXXXXXXXXX。

なお、国内においては、DPP-4 阻害薬としてシタグリプチンリン酸塩水和物、ビルダグリプチン、アログリプチン安息香酸塩、リナグリプチン、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物、アナグリプチン及びサキサグリプチン水和物がいずれも連日投与製剤として、トレラグリプチンコハク酸塩が週 1 回投与製剤として既に承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、熱分析、pH、解離係数、分配定数、結晶多形、比旋光度について検討されている。原薬には 5 種類の結晶形が認められているが、実生産における製造方法では結晶形 I（無水物）のみが生成され、室温条件下で安定である。

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

2) 製造方法

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

クオリティ・バイ・デザイン (以下、「QbD」) の手法を利用し、重要品質特性 (以下、「CQA」) として、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] ([REDACTED]¹、[REDACTED]²、[REDACTED]³、[REDACTED]⁴、[REDACTED]⁵、[REDACTED]⁶、[REDACTED]⁷、[REDACTED])、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] が特定され、品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく管理戦略の決定についても検討されている。

重要工程として、中間体 [REDACTED]⁸ [REDACTED] 工程及び [REDACTED] 工程が設定されている。また、[REDACTED] 工程及び [REDACTED] 工程でそれぞれ単離される [REDACTED]⁹ 及び [REDACTED]⁸ が管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR)、純度試験 (重金属、類縁物質 (液体クロマトグラフィー (以下、「HPLC」))、残留溶媒 (ガスクロマトグラフィー))、水分、粒子径、定量法 (HPLC) が設定されている。

4) 原薬の安定性

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

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン 袋 (二重) +ファイ バードラム	18 ヶ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		6 ヶ月

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」 (平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号、以下、「ICH Q1E ガイドライン」) に基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラム、高密度ポリエチレン容器又はポリプロピレン容器で遮光し室温保存するとき、24 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

1	[REDACTED]
2	[REDACTED]
3	[REDACTED]
4	[REDACTED]
5	[REDACTED]
6	[REDACTED]
7	[REDACTED]
8	[REDACTED]
9	[REDACTED]

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬 12.5 mg 又は 25 mg を含有する即放性の錠剤（フィルムコーティング錠）である。製剤には、D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、タルク（12.5 mg 錠のみ）、黄色三酸化鉄（12.5 mg 錠のみ）、カルナウバロウが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は混合、整粒、滑沢、打錠、コーティング、包装・表示からなる工程により製造される。重要工程として[]及び[]工程が設定され、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法を利用し、CQA として[]、[]、[]、[]、[]、[]が特定され、品質リスクアセスメント、実験計画法に基づき CQA に影響を及ぼす工程パラメータの特定、管理戦略の決定についても検討されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、純度試験（類縁物質（HPLC））、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、崩壊性、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定された。なお、[]、[]（HPLC）、[]（[]（HPLC））、[]及び[]（HPLC）については、出荷時に工程内試験（[]、[]（近赤外吸収スペクトル法（以下、「NIR」））、[]（[]（HPLC、NIR））、[]及び[]（HPLC、NIR））で代替される。

代替試験が[]に適用できない場合、[]、又は[]及び[]に基づいて[]が実施され、[]がなされる。

なお、溶出性は、審査の過程で設定された（＜審査の概略＞を参照）。

4) 製剤の安定性

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

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装	18 ヶ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（[]/[]（アルミニウム箔）に包装し室温保存するとき、29 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

<審査の概略>

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

(1) 原薬の管理戦略について

機構は、原薬において光学純度を管理しないことの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。原薬には3つの不斉中心が存在し、このうち■つは出発物質である■で管理される。また、残りの■つは■工程で生成され、■で管理される。一方、原薬中の3つの不斉中心の立体配置の変換（エピマー化）には強酸性又は酸化条件が必要であるが、原薬を種々の苛酷条件（強酸、強塩基、アルデヒド添加、加温等）で48時間まで保存した場合にエピマー化は認められなかったことから、原薬の製造工程においてエピマー化が起こる可能性は低いと考える。なお、原薬のロット分析、長期保存試験及び加速試験のいずれにおいてもオマリグリブチンエナンチオマーは■未満であった。以上より、■及び■において光学純度を管理することにより、原薬における光学純度を担保できることから、原薬の規格及び試験方法として光学純度を設定しなかった。なお、■における■の管理値を実測値に基づき見直すこととする。

機構は、遺伝毒性不純物である■の管理について、■工程におけるスパイク試験の結果より、原薬に残留する懸念がないとして規格値を設定していないことから、当該工程における■の除去に影響を及ぼすパラメータ/管理を説明するとともに、除去の恒常性確保の方法を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。■は■への溶解度が高いことが報告されており¹⁰、■工程を含め、■を使用する製造工程において除去される。そのため、原薬中に■が残留する可能性は低いと考えるが、スパイク試験の結果を踏まえ、■において■量の管理値を設定する。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

(2) 製剤の管理について

製剤の規格及び試験方法に崩壊試験を設定したことについて、申請者は以下のように説明している。原薬の溶解度は高く¹¹ (pH1~7.5)、溶出試験においてすべての試験液 (pH■、■、■及び■) で速やかな溶出を示した (■分間で■%以上)。また、苛酷条件（無包装、高温、高湿度）で12ヵ月間保存した錠剤を用いて崩壊試験及び溶出試験 (■、■回転、■mol/L■) を実施したところ、苛酷条件による劣化により崩壊時間が■分を超える錠剤では試験開始後■分間の溶出率が低下する傾向が認められたため、崩壊性と溶出性の関連性が確認できたと考える。なお、当該苛酷試験では、温度、相対湿度及び保存期間に伴って崩壊時間の延長及び溶出率の低下が認められたが、溶出率に比べて崩壊時間のほうが苛酷条件の影響を受けやすいことから、崩壊試験は溶出試験よりも識別性が高いと考える。

機構は、以下のように考える。申請者は限られた溶出試験の条件においてのみ検討を行っており、製品ライフサイクルにおいて想定される製造方法等の変更による影響は十分に検討されていないことから、崩壊性と溶出プロファイルの関連性が示されたとは判断できず、識別性についても必ずしも崩壊試験のほうが溶出試験よりも優れているとは言えない。以上を踏まえ、機構は、処方や製造方

¹⁰ Yüksel G et al, J Chem Eng Data, 1996; 41: 586-588

¹¹ FDA ガイダンス “Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System” (2000年8月) のクラス分類に基づく

法の変更がバイオアベイラビリティに及ぼす影響等を崩壊試験のみでは確認することができないと考えることから、最終製剤の規格として溶出試験を設定するよう求めた。

申請者は、最終製剤の規格及び試験方法として溶出試験を設定し、製造販売後の[]時、[]等で実施すると回答した。

機構は、純度試験（類縁物質）を最終製剤の規格及び試験方法にのみ設定し、実生産ロットを用いた安定性試験及び年次安定性試験（1年に少なくとも1ロット）等において実施すると説明されていることについて、製剤の保存期間中に類縁物質が増加することが認められていることから、すべてのロットについて類縁物質量を把握するよう求めた。

申請者は、通常の出荷時にも純度試験（類縁物質）を実施すると回答した。

機構は、以上の回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、*in vitro*においてオマリグリプチン（以下、「本薬」）のジペプチジルペプチダーゼ（Dipeptidyl peptidase、以下、「DPP」）-4に対する活性阻害作用が検討された。また、*in vivo*において正常マウス及びDPP-4欠損マウスを用いて作用機序及び血糖降下作用が検討された。副次的薬理試験として、*in vitro*において類縁酵素に対するDPP-4選択性、酵素、受容体及びイオンチャネルに対する作用が検討された。安全性薬理試験として、心血管系及び呼吸器系に対する作用が検討され、ラット14日間経口投与毒性試験等において中枢神経系に対する作用が評価された。薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 試験

DPP-4に対する活性阻害作用及び阻害様式（4.2.1.1.1）

本薬存在下でヒト組換えDPP-4に合成基質（グリシン-プロリン-アミノメチルクマリン）を加えることにより、本薬のDPP-4活性阻害作用が検討された。その結果、濃度依存的なDPP-4に対する活性阻害作用が認められ、阻害定数（以下、「 K_i 」）は0.8 nmol/L、50%阻害濃度（以下、「 IC_{50} 」）は1.6 nmol/Lであった。また、本薬はDPP-4の競合的かつ可逆的な阻害薬であった。

ヒト、ラット、マウス、イヌ及びサル血清に合成基質を加えることにより、本薬のDPP-4活性阻害作用が検討された¹²。その結果、 IC_{50} （平均値±標準偏差）は低濃度の血清（ヒトでは2%、その他の動物種では3%）存在下でそれぞれ2.1±0.08、80.7±2.24、17.5±0.3、3.3±0.15、2.4±0.13 nmol/L、高濃度の血清（50%）存在下でそれぞれ6.7±0.13、131.7±20.21、43.9±1.82、17.7±0.90、5.3±0.69 nmol/Lであった。

2) *In vivo* 試験

正常マウス及びDPP-4欠損マウスにおける血糖上昇抑制作用（単回投与）（4.2.1.1.2）

¹² ヒト、ラット、マウス及びイヌではn=3、サルではn=2で検討された。

一晚絶食させた雄性マウス（各群 7 例）に本薬（0.01、0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg）又は溶媒¹³が単回経口投与され¹⁴、その 60 分後にグルコース 5 g/kg が経口負荷された¹⁵。その結果、糖負荷後 120 分間の血漿中グルコース濃度の時間曲線下面積（AUC_{0-120 min}）は、0.03 mg/kg 以上の群で対照群と比べて有意に減少し、0.1 mg/kg 以上の群で最大の減少を示した（溶媒対照群で 28614±981 mg・min/dL、本薬 0.01、0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg 群で 27319±978、22347±752、19464±806、19081±594 及び 20134±981 mg・min/dL）。

また、一晚絶食させた雄性マウス（各群 9～10 例）に本薬（0.01、0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg）又は溶媒¹³が単回経口投与された後同様に糖負荷され、糖負荷 10 分後の血漿中 DPP-4 活性及び活性型グルカゴン様ペプチド-1（以下、「GLP-1」）濃度が測定された。その結果、対照群に対する血漿中 DPP-4 活性阻害率は用量依存的に上昇し、0.1 mg/kg 以上の群で有意な阻害作用が認められた（溶媒群、本薬 0.01、0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg 群でそれぞれ 0.0±7.8、1.9±9.6、11.3±3.6、64.0±2.8、85.1±1.1 及び 91.3±0.4 %（平均値±標準誤差））。血漿中活性型 GLP-1 濃度は用量依存的に上昇し、0.1 mg/kg 以上の群で対照群に対して有意な上昇が認められ、0.3 及び 1 mg/kg 群では対照群の約 10 倍であった。

一晚絶食させた雄性 DPP-4 欠損（以下、「DPP4^{-/-}」）マウス及び野生型マウス（各群 7 例）に本薬 3 mg/kg 又は溶媒¹³が単回経口投与された後、同様に糖負荷された¹⁵。その結果、血漿中グルコース濃度 AUC_{0-120 min} は、野生型マウスにおいて本薬群で有意に減少したが、DPP-4^{-/-}マウスでは有意な減少は認められなかった（対照群に対する抑制率¹⁶は野生型マウスで 46%、DPP-4^{-/-}マウスで -12%）。

(2) 副次的薬理試験

1) DPP-4 類縁酵素及びイオンチャネルに対する活性阻害作用 (4.2.1.1.1)

ヒト組換え DPP-8、DPP-9、quiescent cell proline dipeptidase (QPP)、prolyl endopeptidase (PEP) 及び fibroblast activation protein (FAP) 活性に対する本薬の阻害作用が検討され、IC₅₀ はいずれも >100 µmol/L であった。また、急速活性化遅延整流カリウムチャネル (I_{Kr})、電位依存性カルシウムチャネル (Cav) 及びナトリウムチャネル (I_{Na}) に対する本薬の親和性が検討され、IC₅₀ はそれぞれ 39、>30 及び >50 µmol/L であった。

2) 酵素、受容体及びイオンチャネルに対する作用 (4.2.1.2.1)

163 種類の酵素、受容体及びイオンチャネルに対する本薬の阻害作用が検討され、本薬 10 µmol/L の濃度において 50 %以上の阻害作用が認められたものはなかった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用

① ラットにおける反復投与毒性試験における検討 (4.2.3.2.4)

¹³ 0.25 %メチルセルロース水溶液

¹⁴ デスフルオロシタグリプチン ((3R)-3-アミノ-1-[3-(メチル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル]-4-フェニルブタン-1-オン) 3 mg/kg についても同様に検討されたが、結果については省略する。

¹⁵ 同様に、グルコース 5 g/kg の負荷を実施しない非糖負荷群が設定されたが、結果については省略する。

¹⁶ 非糖負荷群で補正したときの対照群に対する抑制率

雄性ラット（各群 6 例）に本薬（2、10 及び 500 mg/kg/日）又は溶媒¹⁷が 14 日間反復経口投与された毒性試験において、初回投与 2 時間後に機能観察総合評価（Functional observational battery）により一般症状及び行動が観察された。その結果、2 及び 10 mg/kg/日群では影響は認められなかったが、500 mg/kg/日群では区画移動回数の減少、立ち上がり回数の減少、平面正向反射の減弱、間欠的努力呼吸、筋弛緩、眼瞼閉鎖、後肢開脚度の減少、歩行失調、腹臥位、空中正向反射の減弱、接近反射の減弱、体温低下が認められた。

なお、10 mg/kg/日投与時の本薬未変化体の血漿中非結合形薬物濃度の最高濃度（以下、「 $C_{\max}$ 」）¹⁸（6.5 $\mu\text{mol/L}$ ）は、臨床推奨用量（25 mg/週）投与時の $C_{\max}$ ¹⁹ の約 16.7 倍であった。

② マウスの中樞神経系に対する作用（4.2.1.3.7：参考資料）

雌性マウス（各群 5 例）に本薬 100 mg/kg 又は溶媒¹⁷が単回経口投与され、投与開始前、投与 0.5、1、2、5 及び 24 時間後に Irwin 変法により中樞神経系への影響が検討された。また、投与 2 時間後に体温が測定された。その結果、一般症状、神経反射及び運動機能に影響は認められなかったが、投与 2 時間後に一過性の活動性低下（1/5 例）及び有意な体温低下が認められた。

なお、100 mg/kg 投与 1 時間後の本薬未変化体の血漿中非結合形薬物濃度（84.7 $\mu\text{mol/L}$ ）は、臨床推奨用量（25 mg/週）投与時の $C_{\max}$ ¹⁹ の約 217 倍であった。

2) 心血管系及び呼吸系に対する作用

① hERG 電流（4.2.1.3.2）

hERG チャネルを安定発現させた CHO-K1 細胞を用いて、hERG 電流に対する本薬（10、30、100 及び 300 $\mu\text{mol/L}$ ）又はシサプリド（0.03 $\mu\text{mol/L}$ ：陽性対照）の影響が検討された。その結果、100 $\mu\text{mol/L}$ 以上で投与前値（溶媒²⁰処置時）に対して有意な阻害作用が認められ、 IC_{50} は 105 $\mu\text{mol/L}$ 、 IC_{20} は 30 $\mu\text{mol/L}$ であった。陽性対照においては、投与前値に対して 65.6%の阻害作用が認められた。

なお、本薬 30 $\mu\text{mol/L}$ は、臨床推奨用量（25 mg/週）投与時の本薬未変化体の血漿中非結合形薬物濃度の $C_{\max}$ ¹⁹ の約 76.9 倍であった。

② 迷走神経切断麻酔下イヌにおける血圧、心拍数及び心電図（4.2.1.3.3、4.2.1.3.4：参考資料）

迷走神経切断した雌雄イヌ（雄 2 例、雌 1 例）に麻酔下で本薬 3、7 及び 20 mg/kg が漸増して静脈内投与（それぞれ 30 分間かけて投与）され、各投与 30 分後までの心拍数、平均血圧及び心電図パラメータ（PR、QRS、QTc 間隔²¹）が測定された（実験 1）。また、別の個体（雄 2 例、雌 1 例）に麻酔下で本薬 10、20 及び 40 mg/kg が同様に漸増して静脈内投与された（実験 2）。さらに、別の個体（雄 2 例、雌 2 例）に麻酔下で溶媒²²が同様に静脈内投与された（対照群）。

¹⁷ 0.5%メチルセルロース水溶液

¹⁸ ラットにおける 14 日間反復投与毒性試験（4.2.3.2-4）の投与 2 週後の雌雄平均値（43.2 $\mu\text{mol/L}$ ）及びラット血漿中タンパク非結合率（15%）より算出

¹⁹ 外国人健康成人男性に本薬 25 mg を週 1 回 3 週間反復経口投与したときの本薬未変化体の $C_{\max}$ （0.57 $\mu\text{mol/L}$ ）及び $\text{AUC}_{0-168 \text{ h}}$ （23 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ ）（P002 試験）、非結合形濃度はヒト血漿中タンパク非結合率（68%）より算出

²⁰ 0.3%DMSO

²¹ Bazett の補正式

²² 脱イオン水

その結果、実験 1 において、本薬 20 mg/kg 投与時では対照群と比較して QTc 間隔のわずかな延長（対照群に対して 4.5%の延長）及び平均血圧のわずかな低下（対照群に対して 13%の低下）が認められたが、その他の項目ではいずれも明らかな影響は認められなかった。実験 2 において、本薬 20 及び 40 mg/kg 投与時では対照群と比較して QRS 間隔の延長（対照群に対して 9%及び 10%の延長）、QTc 間隔の延長（対照群に対して 2.5%及び 5%の延長）が認められ、40 mg/kg 投与時では対照群と比較して平均血圧の低下（対照群に対して 15%の低下）も認められた。その他の項目ではいずれも明らかな影響は認められなかった。

なお、10 mg/kg 投与時の本薬未変化体の非結合形薬物濃度の最高血漿中濃度²³ (6.9 µmol/L) は、臨床推奨用量 (25 mg/週) 投与時の C_{max}¹⁹ の約 17.7 倍であった。

③ 無麻酔イヌにおける呼吸、血圧、心拍数及び心電図 (4.2.1.3.5、4.2.1.3.6)

雌雄イヌ（各 2 例）に無麻酔下で本薬 10 mg/kg 又は溶媒¹⁷が 5 日間間隔でラテン方格クロスオーバー法により単回経口投与され、投与 20 時間前から投与 24 時間後まで心拍数、血圧（収縮期、拡張期及び平均血圧）、心電図パラメータ（PR、QRS 及び QTc 間隔²⁴）、呼吸数及び呼吸深度がテレメトリー法により測定された（実験 1）。また、別の個体（雄 3 例、雌 1 例）に無麻酔下で本薬 2、10 及び 75 mg/kg 又は溶媒¹⁷が 7 日間間隔で漸増して単回経口投与され、投与 24 時間前から投与 72 時間後まで心拍数、血圧（収縮期、拡張期及び平均血圧）、心電図パラメータ（PR、QRS 及び QTc 間隔²⁵）、呼吸数及び呼吸深度がテレメトリー法により測定された（実験 2）。その結果、実験 1 において、いずれの項目に対しても明らかな影響は認められなかった。実験 2 において、本薬 10 mg/kg まではいずれの項目に対しても明らかな影響は認められなかったが、本薬 75 mg/kg 投与時において、投与 6～72 時間後に持続的な血圧低下（最大で対照群に対して 17～21%の低下）、QT 及び QTc 間隔の延長（投与 1 時間後に対照群に対して 13%及び 8%の延長）が認められた。

なお、心血管系に影響の認められなかった 10 mg/kg 投与時の本薬未変化体の血漿中非結合形薬物濃度の C_{max}²⁶ (15.9 µmol/L) は、臨床推奨用量 (25 mg/週) 投与時の C_{max}¹⁹ の約 40.8 倍であった。また、呼吸系への影響が認められなかった 75 mg/kg 投与時の本薬未変化体の血漿中非結合形薬物濃度の C_{max}²⁶ (83.9 µmol/L) は、臨床推奨用量 (25 mg/週) 投与時の C_{max}¹⁹ の約 215 倍であった。

<審査の概略>

本薬の効果について

機構は、本薬の薬理作用の持続性について、非臨床試験及び臨床試験における曝露量と DPP-4 活性阻害率等の薬力学的作用の観点から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。正常マウスに単回経口投与した試験において、血漿中グルコース濃度の AUC_{0-120 min} は 0.03 mg/kg 以上の群で対照群と比べて有意に減少し、0.3 mg/kg 以上の群

²³ 投与開始後 30 分間の最高血漿中濃度 (16 µmol/L) 及びイヌ血漿中タンパク非結合率 (43%) より算出

²⁴ Fridericia の補正式

²⁵ 個体別補正式 (Miyazaki H, et al., *Experimental Animals*, 2002; 51: 465-75)

²⁶ イヌにおける 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-8) の投与 1 日目の雌雄平均値 (37 µmol/L 又は 195 µmol/L) 及びイヌ血漿中タンパク非結合率 (43%) から算出

で最大の減少効果を示した (4.2.1.1.2)。0.3 mg/kg 投与時の糖負荷 10 分後の血漿中 DPP-4 活性阻害率は約 85%であったこと、シタグリプチンリン酸塩水和物 (以下、「シタグリプチン」) を含む他の DPP-4 阻害薬において血漿中 DPP-4 活性阻害率が 80%を超えた場合に最大効果が得られるという知見を踏まえ²⁷、血糖降下作用の薬力学的指標としてトラフ濃度で約 80%の DPP-4 活性阻害作用が得られる臨床用量を設定することとした。日本人健康成人に本薬 25 mg を週 1 回 3 週間反復経口投与したときの最終投与 168 時間後における本薬未変化体の血漿中非結合形薬物濃度は 8.2 nmol/L、血漿中 DPP-4 活性阻害率は 87.5%であった (P005 試験)。また、国内第 III 相単独療法試験 (P020 試験) において、2 型糖尿病患者に本薬 25 mg を 24 週間反復経口投与したときの最終投与 7 日後における食後 2 時間血糖値低下量はプラセボ群と比較して -34.5 mg/dL、空腹時血糖値低下量は -11.4 mg/dL であり、最終投与 7 日後まで薬力学的作用が持続していることが確認された。

本薬の IC₅₀ は 4.1 nmol/L²⁸、シタグリプチンの IC₅₀ は 25.3 nmol/L²⁹であり、本薬はシタグリプチンと比較してより低濃度で DPP-4 阻害作用を示したことから、より低い血漿中濃度で同程度の DPP-4 阻害作用を有すると考えられた。また、ヒトにおいて、シタグリプチンの消失半減期が約 12 時間であるのに対し、本薬の α 相半減期は約 33~50 時間、 β 相半減期は約 140 時間と比較的長かったことから、これらの薬物動態学的特徴が作用の持続性に寄与していると考ええる。なお、ラットにおける血漿中平均滞留時間は約 11 時間、イヌにおける血漿中消失半減期は約 22 時間であり、連日投与製剤であるシタグリプチンの血漿中消失半減期 (ラット、イヌで約 2~5 時間³⁰) よりも長い。

機構は、DPP-4 活性を持続的に阻害することによる安全性への影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。DPP-4 はセリンプロテアーゼであり、DPP-4 の生体内基質及びその主な作用として、インクレチン (glucose-dependent insulintropic peptide (GIP)、GLP-1 及び GLP-2) のインスリン分泌促進作用、胃内容排出抑制作用、消化管運動/胃酸分泌抑制作用等、peptide tyrosine tyrosine (PYY) による食欲抑制作用、消化管運動抑制作用等、stroma cell-derived factor 1 (SDF-1) による免疫系及び血液系作用、substance P (SP) による炎症メディエーター機能及び神経系作用等が知られている³¹。臨床試験において、消化器系、免疫系、血液系、心血管系及び神経系等の有害事象の発現状況並びに体重等について検討した結果、安全性上の大きな問題は認められなかったことから、本薬の持続的な DPP-4 活性阻害作用により、安全性に対する長期的な影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、糖尿病モデル動物を用いた検討を実施しなかった理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ZDF ラットにおいてシタグリプチン、ob/ob マウスにおいてアログリプチンを反復投与したとき、DPP-4 活性阻害作用による血糖降下作用が認められたとの報告がある³²。本薬について ZDF ラットを用いた反復投与毒性試験で検討した結果、探索的 4 日間経口投与試験では、血漿中 DPP-4 活性阻害及び血漿中活性型 GLP-1 濃度増加を示した一方、空腹時血糖値の低下は認められなかった。また、ZDF ラットを用いた 3 ヶ月間経口投与毒性試験では、投与

²⁷ Herman GA, et al., *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91: 4612-9, Deacon CF, et al., *Diabetes Obes Metab*, 2011; 13: 7-18, Gibbs JP, et al., *J Clin Pharmacol*, 2012; 52: 1494-505, Kim D, et al., *J Med Chem*, 2005; 48: 141-51

²⁸ 臨床試験において測定された DPP-4 活性の実測値と血漿中薬物濃度に基づく最大薬理効果 (E_{max}) モデルにより推定された日本人における DPP-4 活性阻害に関する IC₅₀

²⁹ Herman GA, et al., *Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91: 4612-9

³⁰ Kim D, et al., *J Med Chem*, 2005; 48: 141-51

³¹ Mulvihill EE et al., *Endocr Rev*, 2014; 35: 992-1019

³² Moritoh Y, et al., *Eur J Pharmacol*, 2008; 588: 325-32, Ferreira L, et al., *Mediators Inflamm*, 2010; Article 592760, Mega C, et al., *Exp Diabetes Res*, 2011; Article 162092

4 及び 12 週に空腹時血糖値の低値が認められた。なお、GK ラット及び db/db マウス等を用いて DPP-4 活性阻害作用を持つ化合物について社内検討を行ったが、絶食下及び非絶食下のいずれにおいても DPP-4 活性阻害による血糖降下作用は認められなかった。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験として、糖尿病モデル動物を用いた血糖降下作用や DPP-4 活性阻害作用は検討されていないが、正常動物において本薬投与時に血糖上昇抑制作用が認められていること、DPP-4 欠損マウスでは本薬投与時に血糖上昇抑制作用が認められなかったことから、本薬投与時の血糖降下作用が DPP-4 活性阻害作用を介していることは説明されている。本薬の作用の持続性について、非臨床試験からは十分な説明はなされていないが、臨床試験において最終投与 168 時間後に DPP-4 阻害作用、血糖降下作用の持続性が確認されている。なお、反復投与時の血糖降下作用及び長期的な DPP-4 活性阻害による影響については臨床の項で引き続き検討したい（「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (6) 用法・用量について」の項を参照）。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬又は本薬の ^{14}C 又は ^3H 標識体をラット、イヌ、ウサギ及びサルに静脈内又は経口投与したときの薬物動態が検討された。また、毒性試験におけるトキシコキネティクスのデータを用いて反復投与時の薬物動態も検討された。生体試料中の未変化体の測定には、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法が用いられ、定量下限はラット、イヌで 1.0 又は 10.0 ng/mL、ウサギで 10.0 ng/mL、サルで 20.0 ng/mL であった。生体試料中の未変化体及び代謝物の放射能の測定には、液体シンチレーションカウンター (LSC) 法が用いられ、代謝物の同定には高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法が用いられた。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) 吸収 (4.2.2.2.1、4.2.3.2.11)

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

表 3 単回投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	例数	投与経路	用量 (mg/kg)	$C_{\max}$ ($\mu\text{mol/L}$)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{mol/L} \cdot \text{h}$)	$T_{\max}$ (h)	$T_{1/2}$ (h)
ラット	2	i.v.	1	—	31.7, 44.9 ^{a)}	—	— ^{b)}
	3	p.o.	2	8.96 $\pm$ 1.11	95.5 $\pm$ 18.5 ^{a)}	1.0 $\pm$ 0.87	— ^{b)}
イヌ	2	i.v.	1	—	39.1, 48.3	—	22, 21
	2	p.o.	2	6.15, 5.74	99.6, 96.1	0.5, 2.0	26, 23

平均値 $\pm$ 標準偏差 (検討例数が 2 例の場合は、個別値を記載)、—：算出せず

$C_{\max}$ ：最高血漿中濃度、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ ：投与 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

$T_{\max}$ ：最高血漿中濃度到達時間、 $T_{1/2}$ ：半減期

a) $\text{AUC}_{0-48 \text{ h}}$

b) 本薬の血漿中濃度推移の最終消失相に 2 番目のピークが認められ、消失相を適切に捉えることができなかったため算出されなかった。

雌雄サルに本薬 1、3 又は 9 mg/kg を 1 日 1 回 3 ヶ月間反復経鼻胃内投与したときの投与 1 日目及び 13 週目の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。

表 4 反復経鼻胃内投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg/日)	性別	例数	C _{max} (μmol/L)		AUC _{0-24h} (μmol/L・h)	
				初回投与	投与 13 週	初回投与	投与 13 週
サル	1	雄	3	0.66±0.04	1.43±0.21	7.15±0.25	17.8±0.93
		雌	3	0.76±0.08	1.61±0.22	7.59±0.29	21.2±1.55
	3	雄	3	1.94±0.26	4.03±0.41	26.5±1.00	63.6±2.31
		雌	3	1.85±0.31	4.15±0.27	18.9±0.90	54.3±3.54
	9	雄	3	6.72±1.25	11.4±2.29	88.1±6.12	161±21.9
		雌	3	7.15±1.59	12.6±0.77	67.1±11.8	156±12.2

平均値±標準誤差

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-24h}：投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積

(2) 分布 (4.2.2.3.1、4.2.2.3.4~5、4.2.2.4.1)

雄性有色ラット（1 例/時点）に本薬の ¹⁴C 標識体 2 mg/kg を単回経口投与したときの投与 28 日後までの各組織中³³の放射能濃度が検討された。ほとんどの組織で投与 1 時間後に最高値を示したが、脂肪（腹部）で投与 4 時間後、ハーダー腺で投与 8 時間後、水晶体、ブドウ膜、硝子体液、眼球及び皮膚（有色）で投与 24 時間後に最高値を示した。消化管以外では眼球、ハーダー腺及びブドウ膜等の眼組織で高濃度の放射能が検出された。眼の各組織で最高値を示した時点における各組織中放射能濃度の血漿中放射能濃度に対する比は、ブドウ膜 1200 倍、眼球 230 倍、ハーダー腺 49.2 倍及び硝子体液 36.0 倍であった。ハーダー腺の放射能濃度は投与 28 日後には定量下限未満であったが、ブドウ膜、眼球及び硝子体液では放射能が持続的に検出され、投与 28 日後の各組織の放射能濃度は、それぞれ最高放射能濃度の 21.9、20.7 及び 5.7%であった。

妊娠ラット（8 例/時点）の妊娠 6~20 日目に本薬 10 又は 100 mg/kg を 1 日 1 回反復経口投与し、妊娠 20 日目の最終投与 2 及び 24 時間後の母動物と胎児の血漿中本薬未変化体濃度が測定された。投与 2 及び 24 時間後における血漿中本薬未変化体濃度の母体に対する胎児の比（胎児/母体）は、0.52~0.67 であった。

妊娠ウサギ（4 例/時点）の妊娠 7~20 日目に本薬 50 mg/kg を 1 日 1 回反復経口投与し、妊娠 20 日目の最終投与 2 及び 24 時間後における母動物と胎児の血漿中本薬未変化体濃度が測定された。投与 2 及び 24 時間後の血漿中未変化体濃度の母体に対する胎児の比（胎児/母体）は、0.55 及び 0.57 であった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルの血漿に本薬の ³H 標識体 1、10 及び 100 μmol/L を添加したときの血漿中における本薬の非結合率（平衡透析法）について、検討された濃度範囲では濃度依存性は認められず、血漿中本薬非結合率（各濃度を平均した値）は、マウスで 38%、ラットで 15%、ウサギで 78%、イヌで 43%、サルで 85%（アカゲザル）及び 87%（カニクイザル）であった。

ラット、イヌ及びサルの全血に本薬 1 及び 10 μmol/L を添加したときの血液/血漿中濃度比について、検討された濃度範囲で濃度依存性は認められず、血液/血漿中濃度比（各濃度の平均値より算出した比）は、ラットで 0.6、イヌで 0.9、サルで 1.2 であった。

(3) 代謝 (4.2.2.5.1~2)

胆管カニューレを施した雄性ラット（4 例）に本薬の ³H 標識体 2 mg/kg を単回経口投与したとき

³³ 副腎、動脈壁、胆汁、血液、骨、骨髄、小脳、大脳、脳髄質、嗅脳、頬腺、尿道球腺、盲腸、盲腸内容物、食道内容物、大腸内容物、小腸内容物、胃内容物、横隔膜、精巣上体、食道、眼窩外涙腺、水晶体、ブドウ膜、硝子体液、眼球、筋膜、脂肪（腹部）、脂肪（褐色）、ハーダー腺、眼窩内涙腺、腎皮質、腎髄質、腎臓、大腸、肝臓、肺、リンパ節、髄膜、筋組織、心筋、鼻甲介、睪腺、下垂体、包皮腺、前立腺、唾液腺、耳下唾液腺、精囊、皮膚（非有色）、皮膚（有色）、小腸、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、膀胱、尿

の尿中及び胆汁中総放射能に占める本薬未変化体放射能の割合は、86 及び 19%であった（投与放射能のそれぞれ 61 及び 4.2%）。尿中に認められた代謝物はいずれも酸化代謝物であり、本薬のピロロピラゾールテトラヒドロピラン部位に 18 Da の分子が付加された代謝物（M1）、開環カルボン酸体（M2）、ジヒドロキシル化体（M3）、モノヒドロキシル化体（M5）、及びピロロピラゾール部位に 18 Da の分子が付加された代謝物（M6）であった。胆汁で認められた主な代謝物は M2 及び M3 であった。ラットに本薬の ^3H 標識体 20 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中放射能の 99% 超は未変化体であり、代謝物として M1、M2 及び M3 が認められた。

胆管カニューレを施した雄性イヌ（3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 2 mg/kg を単回経口投与したときの尿中及び胆汁中総放射能に占める本薬未変化体放射能の割合は、100 及び 92%であった（投与放射能のそれぞれ 82 及び 6.4%）。血漿中放射能の 87%超は本薬未変化体であり、代謝物としてスルホンアミド加水分解物（M4）が認められた。

（4）排泄（4.2.2.5.1～2、4.2.2.3.4）

胆管カニューレを施した雄性ラット（4 例）に本薬の ^3H 標識体 2 mg/kg を単回経口投与したときの投与 120 時間後までの尿、胆汁及び糞中の放射能排泄率（平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）は、投与放射能の 55 $\pm$ 4.0、17 $\pm$ 2.8 及び 5.0 $\pm$ 1.7%であった。

胆管カニューレを施した雄性イヌ（3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 2 mg/kg を単回経口投与したときの尿（投与 120 時間後）、胆汁（投与 72 時間後）及び糞（投与 120 時間後）中の放射能排泄率は、投与放射能の 60 $\pm$ 4.5、5.1 $\pm$ 1.3 及び 7.0 $\pm$ 1.1%であった。

ラット（各群 4 例）の妊娠 6 日から授乳 14 日の間、本薬 2 又は 10 mg/kg を 1 日 1 回反復経口投与したときの授乳 14 日目の母体血漿中本薬未変化体濃度に対する乳汁中本薬未変化体濃度の比は、それぞれ 0.76 及び 0.81 であった。

<審査の概略>

本薬のメラニン含有組織に対する影響について

機構は、雄性有色ラットを用いた分布試験（4.2.2.3.1）において、眼組織や有色皮膚において放射能濃度が高く、本薬の消失が遅い傾向が認められたことから、本薬の日本人における眼及び皮膚等のメラニン含有組織に対する安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。非臨床試験においては、イヌの 9 ヶ月間及びサル 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験（それぞれ最大投与量は 75 mg/kg/日及び 9 mg/kg/日）において、眼及び皮膚に本薬に関連した病理組織学的な変化は認められなかった（4.2.3.2.9、4.2.3.2.11）。イヌに 75 mg/kg/日及びカニクイザルに 9 mg/kg/日投与時の血漿中本薬未変化体の曝露量（ $\text{AUC}_{0-168\text{ h}}$ ³⁴）は、臨床推奨用量（25 mg/週）投与時の曝露量（ $\text{AUC}_{0-168\text{ h}}$ ）のそれぞれ約 788 及び 48 倍であった。なお、本薬の紫外可視吸光分析の結果から、本薬に光毒性の懸念はないと考えられた。

臨床試験においては、日本人における眼及び皮膚に対する安全性について、併合解析に基づき検討した。

眼関連の安全性について、日本人を含むプラセボ対照試験の併合解析³⁵における器官別大分類「眼

³⁴ $\text{AUC}_{0-24\text{ h}}$ を 7 倍して $\text{AUC}_{0-168\text{ h}}$ とした。

³⁵ P006-00 試験（12 週間、日本人被験者）、P020 試験及び P015 試験の二重盲検期（24 週間）におけるプラセボ又は本薬 25 mg/週投与時の併合解析

障害」の発現割合は、プラセボ群 1.3% (4/299 例)、本薬 25 mg 群 2.6% (15/576 例) であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象として、白内障が本薬 25 mg 群の 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。投与中止に至った事象は認められなかった。日本人を含む長期投与試験の併合解析³⁶について、器官別大分類「眼障害」のうち発現割合が最も高かった有害事象は糖尿病網膜症であり、本薬 25 mg 群の 1.6% (17/1084 例) に認められた。器官別大分類「眼障害」の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）として、白内障が 1/1084 例に認められた。器官別大分類「眼障害」の重篤な有害事象として、白内障 2 例、糖尿病網膜症/白内障 1 例、黄斑円孔 1 例が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復又は軽快であった。

皮膚関連の安全性について、日本人を含むプラセボ対照試験の併合解析における器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」発現割合は、プラセボ群 2.0% (6/299 例)、本薬 25 mg 群 4.9% (28/576 例) であった。湿疹を除き、本薬 25 mg 群で特定の有害事象の発現割合が高い傾向は認められず、プラセボ群と比較して本薬 25 mg 群で特に多く発現した有害事象も認められなかった。湿疹の発現割合は、プラセボ群 0.7% (2/299 例)、本薬 25 mg 群 1.4% (8/576 例) であり、本薬 25 mg 群で認められた湿疹はすべて軽度と判断され、投与中止に至った湿疹は認められなかった。また、メラノーマ（大腸）が本薬 25 mg 群の 1 例に発現したが、センノシドを含む下剤を使用していた症例であり、治験薬との因果関係は否定された。器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の副作用の発現割合は、プラセボ群 0.3% (1/299 例：皮膚炎)、本薬 25 mg 群 0.9% (5/576 例：湿疹 3 例、紫斑、発疹、各 1 例) であった。重篤な有害事象は認められず、本薬 25 mg 群で認められた薬疹 1 例が投与中止に至ったが、転帰は回復であった。日本人を含む長期投与試験の併合解析において、器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」のうち発現割合が最も高かった有害事象及び副作用は湿疹であった（有害事象：2.4% (26/1084 例)、副作用：0.5% (5/1084 例)）。重篤な有害事象は認められなかった。

以上より、現時点では、日本人の眼組織及び皮膚における本薬の安全性について、問題となる傾向は認められていないと考える。

機構は、非臨床試験及び臨床試験の結果から、現時点では、眼組織及び皮膚における本薬の安全性について、臨床上重大な問題が生じる可能性は低いと考える（「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 4) 皮膚障害関連及び過敏症」の項を参照）。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（マウス局所リンパ節試験、不純物の毒性試験、光安全性評価等）が実施された。非 GLP 下で実施された一部の試験については、参考資料として提出された。

(1) 単回投与毒性試験

³⁶ P006-00 試験及び P006-13 試験（66 週間又は 78 週間、日本人被験者）、P020 試験（28 週間又は 52 週間）及び P015 試験（28 週間又は 52 週間）における本薬 25 mg/週投与時の併合解析

本薬の単回投与毒性試験は実施されていないが、マウス、ラット、カニクイザル、イヌ及びウサギを用いた毒性試験において、本薬の急性毒性が評価された。

マウス 3 ヶ月間経口投与用量設定試験 (4.2.3.4.2.2) において 1500 mg/kg/日まで投与され、750 mg/kg/日群では死亡又は一般状態悪化は認められなかったが、1500 mg/kg/日群では投与 1 日目から活動性低下、歩行失調等が認められ、投与 3 日目から死亡が認められた。

ラット 7 日間経口投与忍容性試験 (4.2.3.2.3) において 750 mg/kg/日まで投与され、750 mg/kg/日群で投与 2 日目から活動性低下、眼瞼下垂並びに眼及び鼻孔からの赤色分泌物が認められたが、試験期間を通して死亡は認められなかった。

イヌ 3 ヶ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.8) 及び 9 ヶ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.9) において、75 mg/kg/日まで投与され、試験期間を通して死亡又は一般状態悪化は認められなかった。

サル経口投与忍容性試験 (4.2.3.2.10) において 300 mg/kg/日まで投与され、300 mg/kg/日投与後に一般状態悪化（傾眠、活動性低下、歩行失調等）が認められ、1/2 例が安楽死された。

ウサギ胚・胎児発生に関する用量設定試験 (4.2.3.5.2.4) において 500 mg/kg/日まで投与され、100 mg/kg/日群では死亡又は一般状態悪化は認められなかったが、500 mg/kg/日群では横臥位、前後肢の痙攣様行動、無反応等が認められ、6/6 例が安楽死された。

(2) 反復投与毒性試験

1) マウス 3 ヶ月間経口投与用量設定試験 (4.2.3.4.2.2 : 参考資料)

2 年間がん原性試験の用量設定のために、雌雄 ICR マウスに本薬 0 (溶媒¹⁷⁾、30、100、250、750 及び 1500 mg/kg/日が 1 日 1 回 3 ヶ月間経口投与された。本薬投与に関連して、1500 mg/kg/日群では活動性低下、歩行失調等が認められ、12/24 例が死亡又は一般状態悪化により安楽死されたことから、投与 6 日目の投与後に同群への投与は中止され、生存動物は剖検された。

30 mg/kg/日以上群で尿素窒素の高値、100 mg/kg/日以上群で体重増加抑制、白血球、好中球、好酸球、単球及びリンパ球数の低値、クレアチニンの高値、グルコース及びトリグリセリドの低値、250 mg/kg/日以上群で血小板数及び好塩基球数の低値、リンの高値、750 mg/kg/日群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 及びアルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) の高値、胃粘膜の変性、精巣の精細管変性、胆嚢の限局性上皮過形成及び細胞浸潤、1500 mg/kg/日群で胃粘膜の変性、下顎腺の粘液細胞肥大及び種々の組織 (副腎皮質球状帯、小腸粘膜固有層、腎皮質尿細管、肝細胞等) で細胞の空胞化が認められた。1500 mg/kg/日群では、膀胱の拡張、リンパ様細胞 (脾臓、胸腺、リンパ節又はパイエル板) の減少及び大腸の単細胞壊死も認められたが、一般状態悪化又はストレスに伴う二次的な変化と判断されている。また、250 mg/kg/日以下の群で認められた体重増加抑制及び臨床検査値 (血液及び血清生化学検査) の変化について、変動は軽度であり、病理組織学的変化を伴わなかったことから毒性学的意義は低いと判断されている。以上より、無毒性量は 250 mg/kg/日と判断された。

2) ラット 7 日間経口投与忍容性試験 (4.2.3.2.3 : 参考資料)

雌 SD ラットに本薬 0 (溶媒¹⁷⁾、10、100 及び 750 mg/kg/日が 1 日 1 回 7 日間経口投与された。750 mg/kg/日群で活動性低下、眼及び鼻孔からの赤色分泌物、眼瞼下垂、体重増加量の増加、尿素窒素及び ALP の高値、肝臓重量の増加、肝細胞の空胞化及び単細胞壊死、肺胞性組織球症が認められた。無毒性量は 100 mg/kg/日と判断された。

3) 機能観察総合評価を含むラット 14 日間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.4)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒¹⁷⁾)、2、10 及び 500 mg/kg/日が 1 日 1 回 14 日間経口投与された。500 mg/kg/日群では半眼、活動性低下、鼻周囲又は前肢被毛の赤色着色、好酸球数の低値、尿素窒素、クレアチニン、ALP 及びカリウムの高値、アルブミン及びクロールの低値、尿 pH の低値、尿タンパクの増加、肝臓、甲状腺及び副腎重量の増加、肝細胞の空胞化、甲状腺濾胞細胞肥大、副腎皮質肥大、脾臓の辺縁帯の細胞数減少、肺胞性組織球症、種々の組織（肝細胞、胆管、精嚢及び精巢上体）で細胞の空胞化が認められた。無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。なお、初回投与後の雄ラットを用いて機能観察総合評価により中枢神経系への影響が検討された（「(i) 薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞(3) 安全性薬理試験 1) 中枢神経系に対する作用①ラットにおける反復投与毒性試験における検討」の項を参照）。

4) ラット 3 ヶ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.5)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒¹⁷⁾)、2、10 及び 100 mg/kg/日が 1 日 1 回 3 ヶ月間経口投与された。100 mg/kg/日群で ALP の高値、肝臓重量の増加が認められた。肝臓重量の増加について、血清中トランスアミナーゼの高値及び肝臓の病理組織学的変化を伴わなかったこと、ALP の変化は軽度であったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。以上より、無毒性量は 100 mg/kg/日と判断された。

5) ラット 6 ヶ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.6)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒¹⁷⁾)、2、10 及び 100 mg/kg/日が 1 日 1 回 6 ヶ月間経口投与された。100 mg/kg/日群で赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び網赤血球数の低値、尿 pH の低値並びに肝臓重量の増加が認められた。肝臓重量の増加について、肝薬物代謝酵素の誘導に伴う変化であり、血清中トランスアミナーゼの高値及び肝臓の病理組織学的変化を伴わなかったこと、赤血球の変化については軽度であったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。以上より、無毒性量は 100 mg/kg/日と判断された。なお、100 mg/kg/日群の投与 13 週目における血漿中本薬未変化体の曝露量 ($AUC_{0-168\text{ h}}^{34}$ 、以下同様) は、雄で 21910 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ 及び雌で 29120 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ であり、臨床推奨用量 (25 mg/週) 投与時の曝露量¹⁹ のそれぞれ約 953 及び 1266 倍であった。

6) イヌ 14 日間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.7)

雌雄ビーグル犬に本薬 5 mg/kg/日が 1 日 1 回 14 日間経口投与された。本試験において、毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は 5 mg/kg/日と判断された。

7) イヌ 3 ヶ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.8)

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (溶媒¹⁷⁾)、2、10 及び 75 mg/kg/日が 1 日 1 回 3 ヶ月間経口投与された。75 mg/kg/日群で赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの低値、尿素窒素の高値並びに肝臓重量の増加が認められた。肝臓重量の増加について、血清中トランスアミナーゼの高値及び肝臓の病理組織学的変化を伴わなかったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。また、赤血球パラメータ及び尿素窒素の変化について、変動は軽度であったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。以上より、無毒性量は 75 mg/kg/日と判断された。

8) イヌ 9 ヶ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.9)

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (溶媒¹⁷⁾)、2、10 及び 75 mg/kg/日が 1 日 1 回 9 ヶ月間経口投与された。75 mg/kg/日群で体重増加抑制、肝臓重量の増加、胃底部における腺上皮の変性及び腺粘膜の慢性炎症が認められた。肝臓重量の増加について、血清中トランスアミナーゼの高値及び肝臓の病理組織学的変化を伴わなかったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。以上より、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。なお、10 mg/kg/日群の投与 13 週目における血漿中本薬未変化体の曝露量は、雄で 3801 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ 及び雌で 2611 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ であり、臨床推奨用量 (25 mg/週) 投与時の曝露量¹⁹のそれぞれ約 165 及び 114 倍であった。

9) サル経口投与忍容性試験 (4.2.3.2.10 : 参考資料)

雌雄カニクイザルに投与 1~3 日目に本薬 3 mg/kg/日が、投与 4~6 日目に 30 mg/kg/日が、投与 7~8 日目に 300 mg/kg/日が 1 日 1 回経口投与された。300 mg/kg/日投与後に一般状態悪化 (傾眠、活動性低下、歩行失調等) が認められ、投与 8 日目の本薬投与後に雌 1/1 例が安楽死された。また、30 mg/kg/日以上では総タンパク、アルブミン、グロブリン及びカルシウムの低値が認められた。以上より、300 mg/kg/日は最大耐量を超えると判断された。

10) サル 3 ヶ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.4.2.11)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (溶媒¹⁷⁾)、1、3 及び 9 mg/kg/日が 1 日 1 回 3 ヶ月間経口投与された。本試験において、毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は 9 mg/kg/日と判断された。なお、投与 13 週目における 9 mg/kg/日群の血漿中本薬未変化体の曝露量は、雄で 1127 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ 及び雌で 1092 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ であり、臨床推奨用量 (25 mg/週) 投与時の曝露量¹⁹のそれぞれ約 49 及び 47 倍であった。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、及び CHO 細胞を用いる染色体異常試験が実施され、代謝活性化系の有無に関わらず、本薬は変異原性及び染色体異常誘発性を示さないと判断されている。

また、機能観察総合評価を含むラットの 14 日間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.4) において、骨髓細胞が採取され、多染性赤血球における小核誘発性が検討された結果、本薬群において小核を有する多染性赤血球の増加は認められず、本薬は小核誘発性を示さないと判断されている。

(4) がん原性試験

1) マウス 2 年間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1.1)

雌雄 ICR マウスに本薬 0 (対照群 1 : 溶媒¹⁷⁾)、0 (対照群 2 : 溶媒¹⁷⁾)、1、5 及び 20 mg/kg/日が 1 日 1 回 104 週間経口投与された。対照群と本薬群で投与期間中の死亡率に有意な差は認められなかった。また、統計学的に有意な増加傾向を示す腫瘍性病変は認められず、本薬投与に関連する非腫瘍性病変も認められなかった。以上より、非発がん用量は 20 mg/kg/日と判断された。なお、20 mg/kg/日群の血漿中本薬未変化体の曝露量³⁷⁾は、雄で 2552 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ 及び雌で 2167 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ で

³⁷⁾ マウス 1 ヶ月間経口投与トキシコキネティクス試験 (4.2.3.2.1) における 10 mg/kg/日群及び 30 mg/kg/日群の本薬未変化体曝露量 ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) から推定された。

あり、臨床推奨用量（25 mg/週）投与時の曝露量¹⁹のそれぞれ約 111 及び 94 倍であった。

2) ラット 2 年間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1.2)

雌雄 SD ラットに本薬 0（対照群 1：溶媒¹⁷⁾）、0（対照群 2：溶媒¹⁷⁾）、1、5 及び 20 mg/kg/日が 1 日 1 回 104 週間経口投与された。対照群と本薬群で投与期間中の死亡率に有意な差は認められなかった。雄で甲状腺傍濾胞細胞腺腫の発生率の有意な増加（対照群 1：3/50 例、対照群 2：4/50 例、1 mg/kg/日：8/50 例、5 mg/kg/日：6/50 例、20 mg/kg/日：9/50 例）が認められた。しかしながら、検定の多重性調整後には統計学的に有意な増加は認められず、試験実施施設の背景値（0～24%）の範囲内であったことから、本薬投与との関連性は低いと判断されている。また、本薬投与に関連する非腫瘍性病変も認められなかった。以上より、非発がん用量は 20 mg/kg/日と判断された。なお、20 mg/kg/日群の血漿中本薬未変化体の曝露量³⁸は、雄で 7602 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ 及び雌で 7350 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ であり、臨床推奨用量（25 mg/週）投与時の曝露量¹⁹のそれぞれ約 331 及び 320 倍であった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1.1)

雌雄 SD ラットに本薬 0（溶媒¹⁷⁾）、2、10 及び 100 mg/kg/日が、雄は交配 15 日前から交配期間中及び計画解剖前日まで、雌は交配 15 日前から交配期間中及び妊娠 7 日まで、1 日 1 回経口投与された。交配前 15 日間の投与後に、0、2 及び 10 mg/kg/日群の雌雄は同群内で、100 mg/kg/日群の雌雄は別途用意された無処置群の雌雄と交配された。100 mg/kg/日群の雌では一過性の体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。受胎能を含む生殖機能（交配所要日数、交尾率、受胎率、黄体数、着床数、精巣上体精子数、精子運動性）及び初期胚発生（着床前胚死亡率及び着床後胚死亡率）に本薬投与による影響は認められなかった。以上より、親動物の一般毒性に対する無毒性量は雄で 100 mg/kg/日及び雌で 10 mg/kg/日、生殖機能及び初期胚発生に対する無毒性量は 100 mg/kg/日と判断された。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.1：参考資料) (4.2.3.5.2.2)

用量設定試験では、妊娠 SD ラットに本薬 0（溶媒¹⁷⁾）、2、10、100 及び 500 mg/kg/日が妊娠 6～20 日に 1 日 1 回経口投与された。母動物への影響として、500 mg/kg/日群では尿による被毛の汚れ、体重及び摂餌量の減少が認められたため、妊娠 15 日に同群の全例（6 例）が安楽死された。また、100 mg/kg/日群では体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。胎児への影響として、100 mg/kg/日群で胎児体重の減少が認められたが、胎児の外表及び胎盤の形態に本薬投与による影響は認められなかった。

本試験では、妊娠 SD ラットに本薬 0（溶媒¹⁷⁾）、2、10 及び 100 mg/kg/日が妊娠 6～20 日に 1 日 1 回経口投与された。母動物への影響として、100 mg/kg/日群で一過性の体重及び摂餌量の減少が認められた。胎児への影響として、100 mg/kg/日群で胎児体重の減少、過剰肋骨の発現頻度上昇及び仙尾椎の骨化数減少が認められた。

以上より、母動物の一般毒性及び胎児発生に対する無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。なお、妊娠 15 日における 10 mg/kg/日群の血漿中本薬未変化体曝露量は 1953 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ であり、臨床推奨

³⁸ ラット 6 ヶ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.6) における 10 mg/kg/日群の本薬未変化体曝露量 ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) から推定された。

用量（25 mg/週）投与時の曝露量¹⁹の約 85 倍であった。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.4：参考資料）（4.2.3.5.2.5）

用量設定試験では、妊娠 Dutch Belted ウサギに本薬 0（溶媒¹⁷）、2、10、100 及び 500 mg/kg/日 が妊娠 7～20 日に 1 日 1 回経口投与された。母動物への影響として、500 mg/kg/日群では横臥位、前後肢の痙攣様行動、無反応等が認められたため、妊娠 9 日の投与後までに同群の全例（6 例）が安楽死された。2 mg/kg/日以上群で体重減少（投与初期）及び摂餌量減少、100 mg/kg/日群では体重増加抑制が認められた。胎児生存率、胎児体重及び胎児外表に本薬投与による影響は認められなかった。

本試験では、妊娠 Dutch Belted ウサギに本薬 0（溶媒¹⁷）、2、10 及び 50 mg/kg/日が妊娠 7～20 日に 1 日 1 回経口投与された。母動物への影響として、10 mg/kg/日以上群で一過性の体重減少及び摂餌量減少が認められた。また、50 mg/kg/日群の 1/26 例で妊娠 20 日の投与後に刺激反応性の臥位が認められた。胎児への影響はいずれの本薬群でも認められなかった。

以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 2 mg/kg/日、胎児発生に対する無毒性量は 50 mg/kg/日と判断された。なお、妊娠 15 日における 2 及び 50 mg/kg/日群の血漿中本薬未変化体の曝露量は、それぞれ 320 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ 及び 10360 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ であり、臨床推奨用量（25 mg/週）投与時の曝露量¹⁹のそれぞれ約 14 及び 450 倍であった。

4) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3.1）

妊娠 SD ラットに本薬 0（溶媒¹⁷）、2、10 及び 100 mg/kg/日が妊娠 6 日～授乳 20 日に 1 日 1 回経口投与された。母動物への影響として、100 mg/kg/日群で妊娠期間中に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。出生児への影響として、10 mg/kg/日以上群で離乳前に体重増加抑制が認められたが、離乳後の死亡率、一般状態、体重、発達指標（膈開口及び包皮分離）、眼科学的検査、行動検査（受動的回避、聴覚性驚愕反応、オープンフィールド試験）、生殖行動及び受胎能に本薬投与による影響は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 10 mg/kg/日、母動物の生殖機能及び出生児の発生に対する無毒性量は 100 mg/kg/日と判断された。

5) 幼若動物を用いた経口投与毒性試験（4.2.3.5.4.1：参考資料）

雌雄幼若 SD ラットに本薬 0（溶媒¹⁷）、2、10 及び 50 mg/kg/日が出生後 28～55 日まで 1 日 1 回投与された。出生後 56 日目の投与終了後に雌雄各 10 例/群が中間解剖され、約 4 週間の休薬後、出生後 89 又は 90 日目に雌雄各 10 例/群が最終解剖された。本薬投与による死亡率、一般状態、体重、摂餌量、臨床検査、発達指標（膈開口及び包皮分離）及び行動検査（受動的回避、聴覚性驚愕反応及び自発運動量）への影響は認められなかった。中間解剖時に 50 mg/kg/日群で肝臓重量の増加が認められた。しかしながら、休薬後の最終解剖時に当該所見は認められず回復性が認められたこと、及び病理組織学的変化を伴わなかったことから、当該所見の毒性学的意義は低いと判断されている。以上より、無毒性量は 50 mg/kg/日と判断された。

(6) 局所刺激性試験

1) ウシ角膜を用いた混濁及び透過性試験（4.2.3.6.1：参考資料）

摘出ウシ角膜に本薬 20%溶液を滴下し、角膜混濁度及びフルオレセインナトリウムの透過性を

測定した試験において、本薬は非刺激性物質と判断されている。

2) ウサギ皮膚刺激性試験 (4.2.3.6.2 : 参考資料)

雌雄 NZW ウサギに本薬 0.5 g を閉塞塗布し、4 時間接触させた試験において、紅斑及び浮腫は認められず、本薬は非刺激性物質と判断されている。

(7) その他の毒性試験

1) マウス局所リンパ節試験 (LLNA) (4.2.3.7.2.1 : 参考資料)

雌 CBA/J マウスの両耳介背部に本薬 5%、10%及び 25%溶液、陽性対照 (25% v/v ヘキシルシナムアルデヒド) 並びに溶媒対照 (ジメチルスルホキシド) が 1 日 1 回 3 日間塗布された。耳介リンパ節における 5-ブromo-2'-デオキシウリジン (BrdU) 陽性の増殖性リンパ球数は、本薬群と溶媒対照群で同様であり、本薬は皮膚感作性を示さないと判断されている。

2) 毒性発現の機序に関する試験

① マウス 5 日間経口投与毒性試験 (4.2.3.7.3.1 : 参考資料)

マウス 3 ヶ月間経口投与用量設定試験 (4.2.3.4.2.2)、rasH2 野生型マウス 1 ヶ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.4.2.1) 及び機能観察総合評価を含むラット 14 日間経口投与毒性試験 (4.2.3.4.2.4) において、種々の組織で細胞の空胞化が認められたことから、透過型電子顕微鏡による当該変化の詳細な観察が実施された。

雌 ICR マウスに本薬 1500 mg/kg/日が 1 日 1 回 5 日間経口投与された。病理組織学的検査において、腎臓、肝臓、脾臓、膵臓、副腎、リンパ節及び肺の細胞で空胞化が認められ、マウス 3 ヶ月間経口投与用量設定試験 (4.2.3.4.2.2) で認められた所見と類似していた。腎臓では尿細管変性も認められた。また、肝組織の透過型電子顕微鏡観察では、被験物質に関連した細胞質内の多層板構造物の集積 (リソソーム由来のリン脂質の蓄積) が肝細胞、類洞細胞及び胆管上皮に認められ、リン脂質症の特徴と一致する所見と判断されている。

② ZDF ラット経口投与毒性試験 (4.2.3.7.3.2～3 : 参考資料)

雄 ZDF ラットに本薬が投与され、膵臓での安全性が検討された。探索的に行った 4 日間経口投与試験では、雄 ZDF ラットに本薬 0 (溶媒¹⁷⁾)、2、10 及び 50 mg/kg/日が 1 日 1 回 4 日間経口投与された。本薬群で軽度のトリグリセリドの低値が認められたが、いずれの用量においても忍容性は良好であった。また、本薬群で投与 4 日目の投与 2 及び 24 時間後に、対照群と比較して血漿中 DPP-4 活性の有意な阻害 (97%超) 及び血漿中活性型 GLP-1 の高値が認められ、用量反応性は認められなかったことから、薬理的な標的に対する結合が本用量範囲内 (2～50 mg/kg/日) で飽和していることが示唆された。

3 ヶ月間経口投与毒性試験では、雄 ZDF ラットに本薬 0 (対照群 1 : 溶媒¹⁷⁾)、0 (対照群 2 : 溶媒¹⁷⁾) 及び 10 mg/kg/日が 1 日 1 回約 3 ヶ月間経口投与された。10 mg/kg/日群では、投与 4 週及び 12 週にグルコースの低値が認められたが、血液検査、特殊生化学検査 (α -1 酸性糖タンパク、 α -2 マクログロブリン、インスリン及びグルカゴン)、膵臓重量、剖検及び病理組織学的検査において、本薬投与に関連した変化は認められなかった。また、膵臓の免疫組織化学染色切片を用いた定量的評価において、細胞分裂指数、 α 細胞量、 β 細胞量及び平均膵島領域に本薬投与に関連

した変化は認められなかった。

3) 依存性試験

本薬の薬物動態学的プロファイル及び動物での組織分布試験の結果、本薬が血液脳関門を通過し、中枢神経へ移行することが考えられたため、ラットを用いて本薬の依存性が評価された。

① ラット機能観察総合評価による身体依存性試験 (4.2.3.7.4.1)

雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒¹⁷⁾)、2、10 及び 100 mg/kg/日が 1 日 1 回 30 日間経口投与された。投与 31 日目からはすべてのラットに 7 日間水道水が経口投与され、本薬投与を中止したときの身体依存性について検討された。投与後 2 時間まで行動学的及び生理的に意義のある急性変化は認められず、投与期間中の耐性、感作性及び投与を中止した際の退薬症候は認められなかった。以上より、本薬 100 mg/kg/日をラットに投与しても身体依存性を示さないと判断されている。

② ラット静脈内自己投与試験 (4.2.3.7.4.2)

コカインの自己投与訓練を受けた雄 SD ラットに本薬 0 (媒体³⁹⁾)、0.1、0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg/注入が、外科的に埋め込んだ静脈カテーテルを用いて急速静脈内投与された。乱用傾向に対する行動指標は、標準的なオペラントパネルの自己投与レバー押し反応で評価された。本薬の最高用量 (3.0 mg/kg/注入) においても自己投与の開始又は持続は認められなかった。

4) 不純物の毒性試験

「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 14 年 12 月 16 日 医薬審発第 1216001 号 (ICH Q3A ガイドライン)) で規定された安全性確認の必要な閾値を超えて原薬中に存在する不純物であるデスメシルオマリグリプチンの安全性が、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験により評価された。

① デスメシルオマリグリプチンのラット 3 ヶ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.7.6.3)

雌雄 SD ラットにデスメシルオマリグリプチン 0 (溶媒¹⁷⁾)、20、60 及び 200 mg/kg/日が 1 日 1 回 13 週間経口投与された。60 mg/kg/日以上で電解質の変化 (ナトリウムの高値、カリウム及びクロールの低値)、心筋炎、精巣上体の上皮空胞化、脾臓のマクロファージの色素沈着、200 mg/kg/日群で臓器重量増加 (腎臓、副腎、精巣上体、肺及び脾臓)、肺泡組織球症、尿細管再生、骨格筋変性、副腎、肺、精囊及び子宮の空胞化が認められた。以上より、デスメシルオマリグリプチンの無毒性量は 20 mg/kg/日と判断された。当該用量は、デスメシルオマリグリプチンのヒト 1 日摂取量の 3000 倍以上 (体表面積換算) であった。

② デスメシルオマリグリプチンの遺伝毒性試験 (4.2.3.7.6.1、4.2.3.7.6.2)

細菌を用いる復帰突然変異試験及び CHO 細胞を用いる染色体異常試験が実施され、代謝活性化系の有無に関わらず、デスメシルオマリグリプチンは変異原性及び染色体異常誘発性を示さないと判断されている。

5) その他の試験

① ラット肝遺伝子発現試験 (4.2.3.7.7.1 : 参考資料)

ラット 7 日間経口投与忍容性試験 (4.2.3.2.3) で採取した凍結肝組織を用いて、薬物代謝酵素誘

³⁹ 0.1 mol/L クエン酸水溶液と生理食塩水との混合液 (0.1 mol/L クエン酸水溶液 : 生理食塩水 = 1 : 3)。

導によって肝臓重量の増加が引き起こされた可能性について検討された。肝薬物代謝酵素の遺伝子発現レベルを解析した結果、750 mg/kg/日群では種々の肝シクロム P450 (CYP) 遺伝子、異物代謝及びトランスポーター遺伝子、並びにグルタチオン代謝遺伝子発現の明らかな誘導が認められた。

② *in vitro* 溶血性試験 (4.2.3.7.2 : 参考資料)

ラット静脈内自己投与試験 (4.2.3.7.4.2) のために開発された静脈内投与液の溶血性が評価された。0.002~1 mg/mL⁴⁰に希釈された本薬はラット血液に対して溶血性を示さなかった。

③ rasH2 野生型マウス 1 ヶ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.4.2.1 : 参考資料)

雌雄 CB6F1-nonTg rasH2 マウスに本薬 0 (溶媒¹⁷)、30、100、250、750 及び 1500 mg/kg/日が 1 日 1 回約 1 ヶ月間投与された。1500 mg/kg/日群の 7/60 例が死亡又は一般状態の悪化により安楽死されたため、投与 5 日目の投与後に、同群の雄への投与は中止された。250 mg/kg/日以上群で白血球、好中球及びリンパ球数の低値、ALP の高値、精細管変性、750 mg/kg/日以上群で胆嚢の混合細胞浸潤を伴う限局性粘膜過形成、1500 mg/kg/日群で体重増加抑制又は体重減少、赤血球数、ヘモグロビン及び網状赤血球数の低値、平均赤血球容積の高値、平均赤血球ヘモグロビン濃度の低値、グルコース及びカリウムの高値、顎下腺の粘液細胞肥大、胃粘膜の変性及び種々の組織 (副腎、小腸、腎臓、肝臓、総胆管、肺、気管、脾臓、精嚢、リンパ節組織球、膵臓及び骨髄) における空胞化、卵巣の黄体数減少が認められた。以上より、無毒性量は 100 mg/kg/日と判断された。

④ 光安全性評価

本薬の紫外可視光領域 290~700 nm における光吸収はわずかであり、最大吸収が認められた波長 290 nm におけるモル吸光係数は 58.7 L mol⁻¹ cm⁻¹ (3.2.S.3.1) であったことから、本薬に光毒性の懸念はないと判断されている。

<審査の概略>

本薬のがん原性について

機構は、ラットがん原性試験において甲状腺傍濾胞細胞腺腫の発生率の増加が認められたことから、当該試験における甲状腺傍濾胞細胞腫瘍 (腺腫及び癌の合算) の発生率に増加傾向が認められていないか説明した上で、本薬投与により甲状腺傍濾胞細胞腫瘍が増加する可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットにおける甲状腺の傍濾胞細胞腫瘍について、追加の統計解析を実施した結果、雄においてのみ、多重性調整を行う前の甲状腺傍濾胞細胞腫瘍の発生率に統計学的に有意な増加が認められたが ($p=0.009$)、多重性調整後の増加傾向は統計学的に有意ではなかった ($p=0.099$)。甲状腺傍濾胞細胞腫瘍の発生率は、試験実施施設における背景値の範囲内であり、明らかな用量反応性も認められず、ラットの生存率にも影響しなかった。また、甲状腺傍濾胞細胞癌の発生率の増加も認められなかった。

アログリプチン安息香酸塩においてもラットの甲状腺傍濾胞細胞腺腫の発生率の増加が報告されており⁴¹、DPP-4 阻害薬による活性型 GLP-1 の増加に関連すると考えられている。一方、GLP-1

⁴⁰ 本薬を 0.1 mol/L クエン酸水溶液に 40 mg/mL の濃度で溶解させた後、生理食塩水で規定の濃度に希釈された。

⁴¹ 「ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg」 (平成 22 年 2 月) に係る審査報告書

受容体作動薬（リラグルチド（遺伝子組換え）、エキセナチド及びリキシセナチド）においては、マウス及びラットで甲状腺傍濾胞細胞腺腫及び癌を増加させることが報告されている⁴²。GLP-1 受容体作動薬は、生理学的レベルを超える GLP-1 の増加及び GLP-1 受容体の活性化を起こすが、DPP-4 阻害薬は、循環血中に放出される GLP-1 量に影響せず、GLP-1 の総循環量（活性型及び不活性型）を変化させずに活性型 GLP-1 の循環量を生理学的レベルで増加させる。このため、GLP-1 受容体作動薬と比較すると、DPP-4 阻害薬による甲状腺傍濾胞細胞腫瘍のリスクは低いと考えられる。

また、げっ歯類の甲状腺傍濾胞細胞には GLP-1 受容体が高度に発現しているが、ヒト由来甲状腺傍濾胞細胞⁴³及びアカゲザルの甲状腺組織⁴⁴には発現していないことが報告されている。これらの報告を踏まえると、本薬投与により生理学的レベルで増加した活性型 GLP-1 によりヒトで甲状腺傍濾胞細胞腫瘍が発生する可能性は低いと考える。

さらに、マウス 2 年間がん原性試験においても推定臨床曝露量の 103 倍までの曝露量で甲状腺腫瘍の増加は認められなかった。

以上より、ラットがん原性試験で認められた本薬投与に関連する甲状腺傍濾胞細胞腫瘍のわずかな増加は、臨床上のリスクとはならないと考える。

機構は、毒性学的観点から申請者の回答を了承した。なお、本薬の腫瘍発生リスクについては臨床の項で引き続き議論したいと考える（「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（3）安全性について 6）腫瘍発生リスク」の項を参照）。

4. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

ジムグリスト錠（以下、「本剤」）の臨床開発においては、液剤、2 種類の硬カプセル剤（第 I/II 相試験用カプセル及び第 III 相試験用カプセル）及びフィルムコーティング錠（以下、「申請製剤」）が使用され、臨床試験で使用された製剤の内訳は、表 5 のとおりであった。なお、申請製剤の含量違い製剤（12.5 mg 錠、25 mg 錠）間の処方変更水準は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審第 64 号 平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）に基づく ■ 水準であり、溶出試験により同等性が確認され、両製剤は生物学的に同等と判定されている。

表 5 臨床試験で使用された製剤

製剤の種類	試験番号	
	国内	海外（国際共同治験を含む）
液剤	—	P001、P007
第 I/II 相試験用カプセル剤	P005 ^{a)}	P001、P002、P003、P004、P006-00、P006-13、P009、P010、P017
第 III 相試験用カプセル剤	P015、P020	P030、P031、P034、P035、P037、P038
申請製剤	—	P036、P037

—：該当せず

a) 米国在住日本人対象

⁴² 「ピクトーザ皮下注 18 mg」（平成 21 年 11 月）、「ビデュリオン皮下注 2 mg」（平成 24 年 3 月）及び「リクスミア皮下注 300 µg」（平成 25 年 5 月）に係る審査報告書

⁴³ Waser B, et al., *Mod Pathol*. 2014; 1-12

⁴⁴ Pyke C, et al., *Endocrinology* 2014; 155: 1280-90

ヒト血漿中及び尿中のオマリグリブチン（以下、「本薬」）未変化体濃度の測定には、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC/MS/MS）法が用いられた。血漿中の本薬未変化体の定量下限は、国際共同後期第Ⅱ相試験（P006 試験）、海外マスバランス試験（P007 試験）及び海外腎機能障害者における薬物動態試験（P009 試験）では 0.1 ng/mL、それ以外の試験では 1 ng/mL であった。尿中の本薬未変化体の定量下限は 40 ng/mL であった。また、本薬の放射性標識体の測定には加速器質量分析装置が用いられた。

生物薬剤学試験に関する評価資料として、海外で実施された生物学的同等性試験（P037 試験）、参考資料として、海外で実施された食事の影響試験（P036 試験）の成績が提出された。以下に主な試験成績を記述する。

(1) 生物学的同等性試験（5.3.1.2.1：P037 試験＜20 年 月～ 月＞）

外国人健康成人男女（目標症例数 16 例）を対象に、本薬の第Ⅲ相試験用カプセル剤 25 mg 及び申請製剤 25 mg の生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期及び第 2 期に第Ⅲ相試験用カプセル剤 25 mg 又は申請製剤 25 mg を絶食下に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 21 日間以上とされた。

総投与例数 16 例全例が薬物動態及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の最高血漿中濃度到達時間（以下、「 T_{max} 」）の中央値は、第Ⅲ相試験用カプセル剤投与時と比較して申請製剤投与時では 1.5 時間（中央値）遅延したが、血漿中本薬未変化体の最高血漿中濃度（以下、「 C_{max} 」）及び投与 168 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-168h} 」）の幾何平均値の比（錠剤/カプセル剤）とその両側 90%信頼区間は、0.98 [0.94, 1.01] 及び 0.97 [0.92, 1.02] であり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 9 年 12 月 22 日付 医薬審第 487 号 平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）における同等性の判定基準内であった。

安全性について、有害事象は第Ⅲ相試験用カプセル剤投与時に 2/16 例に 2 件（頭痛 2 件）、申請製剤投与時に 4/15 例に 8 件（悪心、頭痛、各 3 件、悪寒、筋痙縮、各 1 件）認められ、このうち筋痙縮 1 件を除く 5 例 9 件が治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）とされたが、いずれも軽度であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 食事の影響試験（5.3.1.1.1：P036 試験＜20 年 月～ 月＞参考資料）

外国人健康成人男女（目標症例数 14 例）を対象に、本薬の申請製剤 25 mg を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期及び第 2 期に申請製剤 25 mg を絶食下又は高脂肪食の朝食開始 30 分後（以下、「食後」）に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 14 日間以上とされた。

総投与例数 14 例全例が薬物動態及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、絶食下及び食後投与における本薬未変化体の各パラメータの平均値とその両側 95%信頼区間は、 C_{max} が 549 [476, 635] 及び 523 [461, 594] nmol/L、 AUC_{0-168h} が 22.7 [20.1, 25.8] 及び 23.0 [19.7, 26.8] $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ 、 T_{max} （中央値 [最小値, 最大値]）が 1.50 [1.00, 3.00] 及び 3.00

[1.50, 6.00] h、消失半減期（以下、「 $T_{1/2}$ 」）（幾何平均値（変動係数%））が 46.8 (27) 及び 46.0 (24) h であった。絶食下投与に対する食後投与の血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-168\text{ h}}$ の幾何平均値の比（食後/絶食下）とその両側 90%信頼区間は、0.95 [0.91, 1.00] 及び 1.01 [0.96, 1.07] であった。

安全性について、有害事象が 3/14 例に 3 件認められ、このうち絶食下投与での 2 例 2 件（頭痛 2 件）は副作用と判断されたが、いずれも軽度であった。臨床検査値に関連する有害事象、死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、ヒト生体試料を用いた試験、国内臨床試験 1 試験（P005 試験⁴⁵）及び海外臨床試験 1 試験（P010 試験）、参考資料として、海外臨床試験 12 試験（P001、P002、P003、P004、P007、P009、P017、P030、P031、P034、P035 及び P038 試験）の成績が提出された。以下に主な試験成績を記述する。

(1) ヒト生体試料を用いた試験（4.2.2.3.2～3、4.2.2.4.1、4.2.2.6.1～6）

ヒト血漿に本薬の ^3H 標識体（1、5、10、25、50、100、250 及び 1000 nmol/L）を添加して血漿タンパク結合率を検討した結果、非結合率（平均値）は各濃度で 25、36、43、56、64、71、76 及び 76% であり、濃度依存的なタンパク結合を示した。

DPP-4 ノックアウトマウスの血漿にヒト遺伝子組換え DPP-4（6 nmol/L）の存在下又は非存在下で本薬の ^3H 標識体（1、5、10、25、50、100、250 及び 1000 nmol/L）を添加して血漿タンパク結合率を検討した結果、非結合率（平均値）は、DPP-4 非存在下では各濃度で 32、38、37、38、41、41、40 及び 39%、DPP-4 存在下では各濃度で 23、24、26、28、34、36、41 及び 42%であった。タンパク結合について、DPP-4 非存在下の DPP-4 ノックアウトマウス血漿では濃度依存性は認められなかったが、DPP-4 存在下の DPP-4 ノックアウトマウス血漿では濃度依存性を示し、DPP-4 結合の飽和が認められた。

腎機能障害者（軽度、中等度、重度、末期腎不全）及び中等度肝機能障害者の血漿試料を用いて、タンパク結合を検討した結果、いずれも対照とした健康成人被験者と比較して差異は認められず、腎機能障害の程度による差異も認められなかった。

ヒト血液に本薬の ^3H 標識体（1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ ）を添加して血球移行性を検討した結果、血液/血漿中濃度比は、いずれの本薬濃度においても 0.9 であった。

ヒト及びマウスの P-糖タンパクを発現したブタ腎臓近位尿細管由来上皮細胞を用いて本薬の ^3H 標識体（0.1、0.5 及び 1 $\mu\text{mol/L}$ ）の P-糖タンパクを介した輸送について検討した結果、ヒト P-糖タンパク発現細胞では、双方向の輸送比（〔基底膜側から頂端膜側、以下、「B-A」〕 / 〔頂端膜側から基底膜側、以下、「A-B」〕）が 1.0～1.2 であった。マウス P-糖タンパク発現細胞では、B-A/A-B 輸送比は 2.4～2.7 であった。なお、対照細胞では、本薬の膜透過係数 P_{app} は $26 \times 10^{-6} \text{ cm/sec}$ であり、B-A/A-B 輸送比は 0.9～1.0 であった。陽性対照のベラパミルの B-A/A-B 輸送比は、ヒト P-糖タンパク発現細胞で 4.1、マウス P-糖タンパク発現細胞では 7.1、対照細胞では 1.3 であった。

本薬の ^3H 標識体（1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ ）とヒト肝ミクロソーム、又は本薬の ^3H 標識体（1 $\mu\text{mol/L}$ ）

⁴⁵ 米国在住日本人対象

と各種ヒトシトクロム P450（以下、「CYP」）分子種（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）発現ミクロソームを反応させた結果、本薬の代謝物は認められなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 に対する本薬の阻害作用が検討された結果、いずれの CYP についても本薬の IC₅₀ は 100 µmol/L 超であり、阻害作用は認められなかった。ヒト肝ミクロソームを用いたウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A1 に対する阻害作用及びヒト肝サイトソームを用いた硫酸転位酵素 (SULT) 1E1 に対する阻害作用が検討された結果、いずれの酵素についても IC₅₀ は 100 µmol/L 超であり、阻害作用は認められなかった。

ヒト細胞を用いて本薬の CYP3A4、1A2 及び 2B6 に対する誘導作用を検討した結果、本薬による CYP3A4、1A2 及び 2B6 の mRNA 及び酵素活性の誘導は、陽性対照（CYP3A4：リファンピシン、CYP1A2：オメプラゾール、CYP2B6：フェノバルビタール）の誘導作用の 10%に満たず、本薬は CYP3A4、CYP1A2 及び CYP2B6 に対し誘導作用を示さないと考えられた。

ヒト P-糖タンパクを発現したブタ腎臓近位尿細管由来上皮細胞を用いて、ジゴキシンの ³H 標識体を基質として、本薬のヒト P-糖タンパクに及ぼす影響を検討した。検討した濃度範囲（0.3～300 µmol/L）では、輸送の低下は 20%未満であり、本薬はヒト P-糖タンパクを介したジゴキシンの輸送を著しく阻害しないと考えられた。

ヒト乳癌耐性タンパク（以下、「BCRP」）含有膜小胞を用いて、メトトレキサートの ³H 標識体を基質として本薬の BCRP に及ぼす影響が検討された結果、IC₅₀ は 100 µmol/L 超であり、BCRP 阻害作用は認められなかった。また、multidrug and toxin extrusion 1（以下、「MATE1」）、有機アニオントランスポーターポリペプチド 1B1 及び 1B3（以下、「OATP1B1」及び「OATP1B3」）の発現細胞を用い、本薬の各トランスポーターに対する阻害作用が検討された。基質として、MATE1 にはメトホルミンの ¹⁴C 標識体、OATP1B1 にはピタバスタチンの ³H 標識体、OATP1B3 にはスルホプロモフタレインの ³H 標識体が用いられた。IC₅₀ は MATE1 で 50 µmol/L 超、OATP1B1 及び OATP1B3 で 100 µmol/L 超であり、本薬はいずれのトランスポーターに対しても阻害作用を示さなかった。

ヒト有機カチオントランスポーター（以下、「hOCT1」及び「hOCT2」）又は有機アニオントランスポーター（以下、「hOAT1」及び「hOAT3」）の発現細胞を用いて、本薬の取込みを検討した結果、hOCT1、hOCT2、hOAT1 及び hOAT3 を介した本薬の能動的な取込みは認められなかった。また、hOAT1 を介した ³H 標識シドホビルの取込み、hOAT3 を介した ³H 標識シメチジンの取込み、hOCT1 又は hOCT2 を介した ¹⁴C 標識メトホルミンの取込みの IC₅₀ は、hOAT1 で 100 µmol/L 超、hOAT3 で 55.9 µmol/L、hOCT1 及び hOCT2 で 50 µmol/L 超であり、阻害作用を示さなかった。

(2) 健康成人における検討

1) 日本人健康被験者を対象とした用量漸増単回及び反復投与試験（5.3.3.1.1：P005 試験＜20 年 月～ 月＞）

① 単回経口投与パート

日本人健康成人男性（目標症例数 16 例、各パネル 8 例）を対象に、本薬（第 I/II 相試験用カプセル剤）を単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び食事の影響を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増単回投与試験が実施された。

用法・用量は、各パネル（パネル A 及び B）の 3 つの投与期に、パネル A の第 1 期から第 3 期の各投与期のプラセボ群ではプラセボを、本薬群では第 1 期から第 3 期に本薬 5、25 及び 100 mg

を絶食下に単回経口投与とされた。パネル B の 1 期から第 2 期の各投与期のプラセボ群ではプラセボを、本薬群では第 1 期から第 2 期に本薬 10 及び 50 mg を 10 時間以上絶食下に単回経口投与とされ、第 3 期ではプラセボ群ではプラセボを、本薬群では本薬 10 mg を食後に単回経口投与とされた。各期の休薬期間は少なくとも 2 週間とされた。なお、各パネルの各投与期にプラセボ群が 2 例、本薬群が 6 例設定された。

総投与例数 16 例全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。

表 6 本薬単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

用量	AUC _{0-∞} (μmol/L・h)	AUC _{0-168 h} (μmol/L・h)	C _{max} (nmol/L)	C _{168 h} (nmol/L)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
5 mg	6.27 [5.70, 6.90]	5.34 [4.85, 5.88]	142 [120, 167]	7.55 [5.86, 9.74]	1.50 (0.50, 2.00)	66.7 (34.1)
25 mg	25.1 [22.9, 27.6]	23.8 [21.6, 26.2]	750 [637, 883]	20.0 ^{a)} [15.3, 26.1]	1.00 (0.50, 4.00)	38.9 (25.8)
50 mg	50.5 [45.9, 55.6]	48.7 [44.2, 53.6]	1712 [1454, 2017]	23.6 [18.3, 30.5]	1.00 (0.50, 4.00)	33.4 (9.99)
100 mg	98.9 [89.9, 109]	94.6 [86.0, 104]	2710 [2301, 3190]	54.5 [42.3, 70.2]	2.00 (1.00, 4.00)	43.4 (33.7)
10 mg (空腹時)	9.78 [8.87, 10.8]	9.07 [8.22, 10.0]	298 [252, 352]	8.10 [6.26, 10.5]	1.00 (1.00, 2.00)	49.9 (32.6)
10 mg (食後)	10.1 [9.14, 11.1]	8.75 [7.94, 9.65]	223 [189, 263]	9.16 [7.08, 11.9]	4.00 (2.00, 6.00)	89.5 (45.1)
食後/空腹時 ^{b)}	1.03 [0.96, 1.11]	0.97 [0.90, 1.03]	0.75 [0.65, 0.86]	1.13 [0.93, 1.37]	—	—

n=6、最小二乗平均 [95%信頼区間]、T_{max} は中央値 (最小値, 最大値)、T_{1/2} は幾何平均値 (変動係数%)

AUC_{0-∞}: 投与 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-168 h}: 投与 168 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

C_{max}: 最高血漿中濃度、C_{168 h}: 投与 168 時間後の血漿中濃度、T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、T_{1/2}: 消失半減期、—: 算出せず

a) n=5

b) 幾何平均値の比 [90%信頼区間] (10 mg 食後/10 mg 空腹時)

薬力学的作用について、本薬単回経口投与時の投与 168 時間後のベースライン (治験薬投与開始時) に対する DPP-4 活性阻害率は、表 7 のとおりであった。

表 7 本薬単回経口投与時の投与 168 時間後のベースラインに対する DPP-4 活性阻害率

用量	ベースラインに対する DPP-4 活性阻害率	プラセボとの差
プラセボ ^{a)}	-8.69 [-28.8, 8.29]	—
5 mg	79.2 [76.2, 81.9]	87.9 [81.0, 95.1]
10 mg (空腹時)	77.4 [74.1, 80.2]	86.1 [79.1, 93.4]
10 mg (食後)	73.9 [70.1, 77.2]	82.6 [75.4, 90.1]
25 mg ^{b)}	86.0 [83.7, 88.0]	94.7 [88.1, 101]
50 mg ^{b)}	86.8 [84.6, 88.6]	95.5 [89.0, 102]
100 mg ^{b)}	94.0 [93.0, 94.9]	103 [96.6, 109]

n=6、ベースラインに対する DPP-4 活性阻害率は最小二乗平均 [95%信頼区間]、プラセボとの差は最小二乗平均の差 [90%信頼区間]、—: 該当せず

a) n=4、第 1 期の後プラセボ投与を受けた被験者のデータは持ち越し効果により DPP-4 活性阻害が上昇したため除外した。

b) n=5、データ欠測の 1 例を除外した。

安全性について、有害事象はプラセボ投与時の 1/10 例に 1 件 (悪心)、本薬 5 mg 投与時の 2/6 例に 4 件 (疲労、上気道感染、浮動性めまい、頭痛)、10 mg 投与時の 1/6 例に 1 件 (口腔ヘルペス)、25 mg 投与時の 1/6 例に 1 件 (浮動性めまい) 及び 50 mg 投与時の 1/6 例に 1 件 (起立性低血圧) 認められた。このうち 5 mg 投与時の上気道感染及び 10 mg 投与時の口腔ヘルペス以外の 6 件が副作用とされた。臨床検査値に関連する有害事象、死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

② 反復経口投与パート

日本人健康成人男性（目標症例数 32 例、各パネル 8 例）を対象に、本薬（第 I/II 相試験用カプセル剤）を週 1 回 3 週間反復経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検反復投与試験が実施された。

用法・用量は、各パネル（パネル A、B、C 及び D）にプラセボ群ではプラセボを、本薬群では本薬 10、25、50 又は 1 mg⁴⁶を絶食下に週 1 回 3 週間反復経口投与とされた（第 1、8 及び 15 日目に投与）。なお、各パネルにはプラセボ群が 2 例、本薬群が 6 例設定された。

総投与例数 32 例全例が安全性解析対象集団、中止例 1 例（プラセボ群）を除く 31 例が薬力学的作用の解析対象集団、本薬投与例 24 例全例が薬物動態の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬反復経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。

表 8 本薬反復経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

用量	AUC _{0-168 h} (μmol/L·h)	C _{max} (nmol/L)	C _{trough} (nmol/L)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
第 1 日目					
1 mg	1.03 [0.91, 1.17]	15.7 [12.8, 19.2]	3.68 [2.80, 4.83]	2.00 (1.00, 4.00)	—
10 mg	8.92 [7.85, 10.1]	237 [193, 291]	10.4 [7.90, 13.6]	1.50 (1.00, 6.00)	—
25 mg	21.2 [18.7, 24.1]	803 [654, 985]	14.8 [11.2, 19.4]	0.50 (0.50, 2.00)	—
50 mg	40.3 [35.5, 45.8]	1084 [883, 1330]	27.1 [20.6, 35.6]	1.58 (1.00, 4.00)	—
第 15 日目					
1 mg ^{a)}	1.40 [1.23, 1.60]	21.3 [16.8, 26.9]	4.56 [3.42, 6.08]	2.00 (2.00, 8.00)	145 (44.4)
10 mg	9.75 [8.59, 11.1]	278 [227, 342]	10.1 [7.67, 13.2]	1.00 (1.00, 2.00)	144 (39.3)
25 mg	22.3 [19.7, 25.3]	701 [571, 860]	16.4 [12.5, 21.5]	1.50 (0.33, 2.17)	82.5 (53.3)
50 mg ^{b)}	41.6 [36.5, 47.3]	1306 [1050, 1624]	27.9 [21.1, 36.8]	1.00 (0.50, 4.00)	73.7 (34.7)
累積係数 (第 15 日目/第 1 日目)					
1 mg ^{a)}	1.35 [1.27, 1.44]	1.36 [1.13, 1.63]	1.24 [1.06, 1.44]	—	—
10 mg	1.09 [1.04, 1.15]	1.18 [1.00, 1.38]	0.97 [0.86, 1.10]	—	—
25 mg	1.05 [1.00, 1.11]	0.87 [0.75, 1.02]	1.11 [0.98, 1.26]	—	—
50 mg ^{b)}	1.03 [0.97, 1.09]	1.21 [1.02, 1.43]	1.03 [0.90, 1.18]	—	—

n=6、最小二乗平均 [95%信頼区間]、T_{max} は中央値（最小値、最大値）、T_{1/2} は幾何平均値（変動係数%）、累積係数は幾何平均値 [90%信頼区間]、—：算出せず

AUC_{0-168 h}：投与 168 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、C_{trough}：トラフ血漿中濃度、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、T_{1/2}：消失半減期

a) 第 15 日目の 1 mg 投与時は n=4、b) 第 15 日目の 50 mg 投与時は n=5

本薬 50 mg 群の最終（第 15 日目）投与後 0～168 時間の累積尿中未変化体排泄率（平均値（変動係数%））は、74.4（13.4）%であった。最終（第 15 日目）投与後 0～168 時間の尿中未変化体排泄量に基づいて算出された本薬の腎クリアランス（平均値（変動係数%））は、2.28（15）L/h であった。

薬力学的作用について、本薬反復経口投与第 1 及び 15 日目の投与 168 時間後におけるベースライン（治験薬投与開始時）に対する DPP-4 活性阻害率は、表 9 のとおりであった。

⁴⁶ 当初は 100 mg を投与する予定であったが、より低用量のデータを取得するため、用量が変更された。

表9 本薬反復経口投与時の投与168時間後におけるベースラインに対するDPP-4活性阻害率

	第1日目		第15日目	
	ベースラインに対するDPP-4活性阻害率	プラセボとの差	ベースラインに対するDPP-4活性阻害率	プラセボとの差
プラセボ ^{a)}	19.4 [-4.07, 37.6]	—	8.85 [-17.7, 29.4]	—
1 mg ^{b)}	42.9 [24.8, 56.7]	23.5 [12.2, 35.0]	51.3 [29.7, 66.3]	42.5 [31.1, 54.2]
10 mg ^{c)}	78.9 [72.1, 84.0]	59.4 [51.2, 68.1]	83.3 [77.0, 87.8]	74.4 [65.7, 83.6]
25 mg	84.5 [79.5, 88.2]	65.0 [57.3, 73.2]	87.5 [83.6, 90.5]	78.7 [70.4, 87.5]
50 mg ^{c)}	89.6 [86.3, 92.1]	70.2 [62.9, 78.0]	90.2 [86.6, 92.9]	81.4 [73.3, 90.0]

n=6、ベースラインに対するDPP-4活性阻害率は最小二乗平均[95%信頼区間]、プラセボとの差は最小二乗平均の差[90%信頼区間]、—：該当せず

a) n=7、試験中止の1例を除く。b) 第15日目の1 mg投与時はn=4、c) 第15日目の10 mg及び50 mg投与時はそれぞれn=5

安全性について、有害事象は本薬1 mg群の2/6例に3件（耳鳴、浮動性めまい、発疹）、10 mg群の1/6例に1件（頭痛）、25 mg群の3/6例に4件（腹痛、上腹部痛、浮動性めまい、頭痛）、50 mg群の3/6例に4件（悪心、口腔ヘルペス、筋肉痛、浮動性めまい）認められ、このうち10 mg群の1件（頭痛）、25 mg群の4件（腹痛、上腹部痛、浮動性めまい、頭痛）、50 mg群の2件（悪心、浮動性めまい）が副作用とされた。臨床検査値に関連する有害事象、死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 海外第I相単回投与試験（5.3.3.1.2：P001試験<20 年 月～ 月>参考資料）

外国人健康成人男性（目標症例数32例、各パネル8例）を対象に、本薬（液剤）を単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学、並びに本薬（第I/II相試験用カプセル）を単回経口投与したときの食事の影響を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増単回投与試験が実施された。

用法・用量は、各パネル⁴⁷（パネルA及びB）の5つの投与期に、パネルAでは第1期から第5期にプラセボ群ではプラセボを、本薬群では本薬0.5、5、25、100及び400 mgを、パネルBでは第1期から第5期にプラセボ群ではプラセボを、本薬群では本薬1.5、12.5、50、200及び400 mgを絶食下に単回経口投与とされた。次の投与量に移行する際は少なくとも2日間あけることとされた。また、パネルDでは、2つの投与期に、プラセボ群ではプラセボを、本薬群では本薬10 mgを10時間以上絶食下又は高脂肪食摂取後に単回経口投与とされ、食事の影響が検討された。

総投与例数24例全例が安全性及び薬力学的作用の解析対象集団とされ、本薬が1回以上投与された22例が薬物動態の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表10のとおりであった。

⁴⁷ パネルA及びBで、製剤の味及び/又は用量に起因する忍容性の問題が生じた場合、すべてのパネルを中止し、パネルCを開始する計画とされたが、パネルCは実施されなかった。

表 10 本薬単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

用量	AUC _{0-∞} (μmol/L・h)	AUC _{0-168 h} (μmol/L・h)	C _{max} (nmol/L)	C _{168 h} (nmol/L)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	CLr (L/h)
0.5 mg	—	—	6.45 [5.59, 7.43]	—	0.75 (0.50, 2.02)	—	—
1.5 mg	1.70 [1.52, 1.91]	1.20 [1.10, 1.32]	20.7 [17.9, 23.8]	3.27 [2.53, 4.22]	1.00 (1.00, 6.00)	93.3 (43.2)	1.56 (1.28, 1.90)
5 mg	5.34 [4.76, 6.00]	4.13 [3.77, 4.53]	88.2 [76.4, 102]	6.75 [5.21, 8.75]	2.00 (1.00, 6.00)	115.9 (62.4)	2.11 (1.90, 2.35)
12.5 mg	11.9 [10.6, 13.3]	10.6 [9.68, 11.6]	219 [190, 253]	10.8 [8.37, 14.0]	4.00 (1.00, 6.00)	68.9 (42.2)	2.30 (1.88, 2.83)
25 mg	22.5 [20.0, 25.3]	20.9 [19.1, 22.9]	484 [419, 559]	20.6 [15.9, 26.7]	0.75 (0.50, 2.02)	49.5 (24.9)	2.17 (1.93, 2.44)
50 mg	41.6 [37.1, 46.7]	39.4 ^{b)} [35.9, 43.3]	904 [783, 1040]	26.7 ^{b)} [20.4, 35.0]	1.50 (1.00, 4.00)	47.7 (31.2)	2.39 (2.08, 2.74)
100 mg	86.9 [77.4, 97.6]	82.5 [75.3, 90.4]	2210 [1910, 2550]	54.3 [41.9, 70.4]	0.75 (0.50, 4.00)	42.6 (26.5)	2.12 (1.84, 2.45)
200 mg	162 [145, 182]	155 [142, 170]	3850 [3340, 4440]	79.5 [61.4, 103]	1.50 (0.50, 4.00)	45.2 (22.3)	2.72 (2.22, 3.33)
400 mg ^{a)}	335 [304, 369]	323 [298, 349]	9290 [8300, 10400]	174 [142, 213]	1.00 (0.50, 1.00)	42.5 (21.5)	2.70 (2.44, 2.98)
10 mg (空腹時)	11.5 [9.63, 13.8]	9.59 [8.11, 11.3]	206 [167, 254]	11.6 [8.97, 14.9]	1.50 (0.50, 6.00)	120 (22.8)	1.81 (1.50, 2.18)
10 mg (食後)	11.8 [9.86, 14.1]	9.99 [8.45, 11.8]	195 [158, 241]	12.3 [9.57, 15.9]	4.00 (1.00, 8.00)	98.2 (27.7)	1.85 (1.58, 2.17)
食後/空腹時 ^{c)}	1.02 [1.00, 1.05]	1.04 [1.00, 1.09]	0.95 [0.81, 1.11]	1.07 [0.96, 1.19]	—	—	—

n=6、幾何平均値 [95%信頼区間]、T_{max}は中央値 (最小値, 最大値)、T_{1/2}は幾何平均値 (変動係数%)、NA: 算出せず
AUC_{0-∞}: 投与 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-168 h}: 投与 168 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}: 最高血漿中濃度、C_{168 h}: 投与 168 時間後の血漿中濃度、T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、T_{1/2}: 消失半減期、CLr: 腎クリアランス

a) n=12、b) n=5、c) 幾何平均値の比 [90%信頼区間] (10 mg 食後/10 mg 空腹時)

薬力学的作用について、本薬単回経口投与時の投与 168 時間後のベースライン (治験薬投与開始時) に対する DPP-4 活性阻害率は、表 11 のとおりであった。

表 11 本薬単回経口投与時の投与 168 時間後のベースラインに対する DPP-4 活性阻害率

用量	ベースラインに対する DPP-4 活性阻害率	プラセボとの差
プラセボ ^{a)}	5.77 [-1.31, 12.4]	—
0.5 mg	32.2 [26.5, 37.5]	26.5 [15.5, 37.5]
1.5 mg	48.9 [44.6, 52.9]	43.2 [33.4, 53.1]
5 mg	76.6 [74.6, 78.4]	70.8 [63.1, 78.9]
10 mg (空腹時)	84.7 [83.3, 85.9]	78.9 [71.2, 87.0]
10 mg (食後)	85.2 [83.9, 86.4]	79.4 [71.8, 87.5]
12.5 mg	85.5 [84.3, 86.7]	79.8 [72.7, 87.3]
25 mg ^{b)}	88.1 [87.1, 89.0]	82.3 [75.3, 89.6]
50 mg	91.6 [90.8, 92.3]	85.8 [78.7, 93.3]
100 mg	93.4 [92.8, 93.9]	87.6 [81.0, 94.6]
200 mg	95.2 [94.8, 95.6]	89.5 [83.0, 96.3]
400 mg ^{c)}	96.7 [96.5, 96.9]	90.9 [85.4, 96.7]

n=6、ベースラインに対する DPP-4 活性阻害率は最小二乗平均 [95%信頼区間]、プラセボとの差は最小二乗平均の差 [90%信頼区間]、—: 該当せず

a) n=8、持ち越し効果のためパネル A 及び B で第 1 期の後プラセボ投与を受けた被験者のデータを除外した。

b) n=5、データ欠測の 1 例を除外した。

c) n=12

安全性について、有害事象はプラセボ (液剤) 投与時の 9/16 例に 13 件 (頭痛 3 件、口渇 2 件、腹痛、悪心、疲労、鼻咽頭炎、上気道感染、手首骨折、片頭痛、そう痒症、各 1 件)、本薬 0.5 mg 投与時の 1/6 例に 1 件 (頭痛)、1.5 mg 投与時の 2/6 例に 2 件 (悪心、鼻咽頭炎)、5 mg 投与時の 3/6 例に 3 件 (インフルエンザ様疾患、緊張性頭痛、口腔咽頭痛)、50 mg 投与時の 4/6 例に 5 件 (インフルエンザ様疾患 2 件、吐き戻し、疲労、頻尿、各 1 件)、100 mg 投与時の 1/6 例に 1 件 (鼻咽頭炎)、200 mg 投与時の 4/6 例に 10 件 (疲労、頭痛、各 2 件、腹痛、下痢、悪心、高トリ

グリセリド血症、鼻咽頭炎、不眠症、各 1 件）、400 mg 投与時の 6/12 例に 7 件（頭痛 3 件、鼻咽頭炎、扁桃炎、偏頭痛、口腔咽頭痛、各 1 件）認められた。また、プラセボ（カプセル剤、空腹時）投与時の 1/2 例に 1 件（頭痛）、本薬 10 mg（空腹時）投与時 2/6 例に 2 件（浮動性めまい、頭痛）、10 mg（食後）投与時 1/6 例に 1 件（背部痛）認められた。このうち、プラセボ投与時（液剤）の頭痛 3 件、口渇 2 件、片頭痛、そう痒症及び悪心各 1 件、1.5 mg 投与時の悪心、50 mg 投与時の頻尿、200 mg 投与時の腹痛及び下痢各 1 件、400 mg 投与時の頭痛 2 件及び片頭痛 1 件は副作用とされた。臨床検査値に関連する有害事象、死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

3) 海外第 I 相反復投与試験（5.3.3.1.3: P002 試験<20 年 月～20 年 月>参考資料）

外国人健康成人男性（目標症例数 32 例、プラセボ群各 2 例、本薬群各 6 例）を対象に、本薬を反復経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検反復投与試験が実施された。

用法・用量は、本薬 10、25、50、100 mg 又はプラセボを絶食下に週 1 回 3 週間反復経口投与とされた（第 1、8 及び 15 日目に投与）。

総投与例数 32 例全例が安全性及び薬力学的作用の解析対象集団とされ、本薬投与例 24 例全例が薬物動態の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬反復経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 12 のとおりであった。

表 12 本薬反復経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

用量	AUC _{0-24 h} (μmol/L・h)	AUC _{0-168 h} (μmol/L・h)	C _{max} (nmol/L)	C _{168 h} (nmol/L)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	CLr (L/h)
第 1 日目							
10 mg	3.05 [2.69, 3.44]	7.37 [6.38, 8.50]	184 [158, 214]	8.77 [5.77, 13.3]	3.00 (0.50, 4.02)	—	—
25 mg	9.18 [8.12, 10.4]	22.0 [19.1, 25.4]	610 [524, 712]	18.8 [12.4, 28.6]	1.00 (0.50, 4.00)	—	—
50 mg	17.7 [15.6, 20.0]	40.7 [35.3, 47.0]	988 [847, 1150]	26.5 [17.4, 40.3]	4.00 (1.00, 4.00)	—	—
100 mg	35.1 [31.1, 39.8]	82.3 [71.3, 94.9]	2320 [1990, 2700]	51.5 [33.9, 78.3]	2.50 (0.50, 4.00)	—	—
第 15 日目							
10 mg	3.45 [3.05, 3.90]	8.76 [7.59, 10.1]	195 [167, 227]	11.9 [7.82, 18.1]	4.00 (1.00, 8.00)	83.2 (59.3)	2.01 (1.76, 2.29)
25 mg	9.82 [8.68, 11.1]	22.0 [19.1, 25.4]	565 [485, 659]	17.1 [11.2, 25.9]	1.50 (1.00, 4.05)	66.7 (37.1)	1.64 (1.40, 1.91)
50 mg	19.9 [17.6, 22.5]	47.8 [41.4, 55.1]	1080 [927, 1260]	32.8 [21.6, 49.9]	4.01 (1.00, 6.00)	48.3 (25.9)	1.92 (1.66, 2.22)
100 mg	37.1 [32.8, 41.9]	87.8 [76.1, 101]	2400 [2060, 2800]	61.1 [40.2, 92.8]	1.00 (0.42, 6.00)	41.7 (19.7)	2.07 (1.78, 2.39)
累積係数（第 15 日目/第 1 日目）							
10 mg	—	1.19 [1.09, 1.30]	1.06 [0.95, 1.19]	1.36 [1.07, 1.72]	—	—	—
25 mg	—	1.00 [0.91, 1.09]	0.93 [0.83, 1.04]	0.91 [0.71, 1.15]	—	—	—
50 mg	—	1.17 [1.07, 1.28]	1.09 [0.98, 1.22]	1.24 [0.98, 1.57]	—	—	—
100 mg	—	1.07 [0.98, 1.17]	1.04 [0.93, 1.16]	1.19 [0.93, 1.50]	—	—	—

n=6、幾何平均値 [95%信頼区間]、T_{max} は中央値（最小値、最大値）、T_{1/2} は幾何平均値（変動係数%）、累積係数は幾何平均値の比 [90%信頼区間]、—：算出せず

AUC_{0-24 h}：投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-168 h}：投与 168 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、C_{168 h}：投与 168 時間後の血漿中濃度、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、T_{1/2}：消失半減期、CLr：腎クリアランス

薬力学的作用について、本薬反復経口投与時の投与 168 時間後のベースライン（治験薬投与開始時）に対する DPP-4 活性阻害率は、表 13 のとおりであった。

表 13 本薬反復経口投与時の投与 168 時間後のベースラインに対する DPP-4 活性阻害率

	第 1 日目		第 15 日目	
	ベースラインに対する DPP-4 活性阻害率	プラセボとの差	ベースラインに対する DPP-4 活性阻害率	プラセボとの差
プラセボ ^{a)}	2.47 [-1.68, 6.45]	—	5.76 [-3.26, 14.0]	—
10 mg	79.8 [70.7, 86.1]	77.3 [65.1, 90.5]	83.5 [78.6, 87.3]	77.7 [69.4, 86.5]
25 mg	86.7 [83.3, 89.5]	84.3 [77.1, 91.9]	84.4 [79.8, 88.0]	78.7 [70.5, 87.3]
50 mg	89.2 [87.9, 90.3]	86.7 [83.1, 90.3]	91.9 [88.0, 94.6]	86.2 [74.8, 98.7]
100 mg	93.4 [88.9, 96.0]	90.9 [76.4, 100]	94.1 [89.3, 96.7]	88.3 [72.3, 100]

n=6、ベースラインに対する DPP-4 活性阻害率は最小二乗平均 [95%信頼区間]、プラセボとの差は最小二乗平均の差 [90%信頼区間]、—：該当せず

a) n=8

安全性について、有害事象（臨床検査値に関連する事象も含む）はプラセボ群の 6/8 例に 14 件（頭痛 4 件、尿中赤血球陽性 3 件、腹痛、上腹部痛、下痢、胃腸音異常、悪心、四肢損傷、体位性めまい、各 1 件）、本薬 10 mg 群の 5/6 例に 16 件（鼻咽頭炎 3 件、頭痛 2 件、リンパ節炎、アフタ性口内炎、カテーテル部位血腫、インフルエンザ様疾患、血管穿刺部位痛、関節損傷、体温上昇、尿中赤血球陽性、関節痛、四肢痛、体位性めまい、各 1 件）、25 mg 群の 6/6 例に 20 件（頭痛、血中トリグリセリド増加、各 3 件、下痢、悪心、浮動性めまい、各 2 件、嘔吐、嚢胞、疲労、血中ブドウ糖増加、収縮期血圧上昇、尿中赤血球陽性、不随意性筋収縮、起立性低血圧、各 1 件）、50 mg 群の 4/6 例に 12 件（頭痛 3 件、体位性めまい、頭部不快感、各 2 件、インフルエンザ様疾患、四肢損傷、肋骨脊柱角圧痛、鼻出血、口腔咽頭痛、各 1 件）、100 mg 群の 5/6 例に 9 件（頭痛 3 件、アフタ性口内炎、関節損傷、血中コレステロール増加、尿中赤血球陽性、浮動性めまい、不眠症、各 1 件）認められた。このうち、プラセボ群の頭痛 4 件、上腹部痛、腹痛、下痢、胃腸音異常及び悪心各 1 件、本薬 10 mg 群の頭痛 2 件、アフタ性口内炎 1 件、25 mg 群の頭痛 3 件、下痢、悪心及び浮動性めまい各 2 件、疲労及び嘔吐各 1 件、50 mg 群の頭痛 3 件、体位性めまい及び頭部不快感各 2 件、100 mg 群の頭痛 3 件、浮動性めまい 1 件は副作用とされた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

4) 海外マスパランス試験（5.3.3.1.4：P007 試験<20 年 月～20 年 月>参考資料）

外国人健康成人（目標症例数 6 例）を対象に、本薬の ¹⁴C 標識体を単回経口投与したときの薬物動態を検討するための非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬の ¹⁴C 標識体 25 mg を単回経口投与とされた。

本薬投与例 6 例全例が安全性及び薬物動態の解析対象集団とされた。

尿中排泄について、総投与放射能に対する投与後 17～18 日間の累積尿中放射能排泄率（平均値 ±標準偏差）は 74.4±5.94%であった。投与後 0～168 時間の尿中総排泄放射能のうち、未変化体が 89.1%を占め、M3 が 2.58%、M1 が 1.46%、M6 が 1.21%、M5 が 0.82%であった。

糞中排泄について、総投与放射能に対する投与後 15～16 日間の累積糞中放射能排泄率（平均値 ±標準偏差）は 3.36±0.423%であった。

また、血漿中総放射能のうち、未変化体が 90%以上を占めた。

安全性について、有害事象は 2/6 例に 3 件（便秘、腹部不快感、消化不良）認められ、このうち便秘及び腹部不快感は副作用と判断された。臨床検査値に関連する有害事象、死亡例、重篤な有害

事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(3) 患者における検討

国際共同後期第 II 相試験 (5.3.5.1.1:P006-00 試験<2011 年 1 月～2012 年 12 月>)

日本人及び非日本人 2 型糖尿病患者 (目標症例数 600 例、各群 100 例) を対象に、本剤の用量反応性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性及び安全性成績については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」提出された資料の概略) (1) 第 II 相試験 1) 国際共同後期第 II 相試験」の項を参照)。

用法・用量は、本薬 0.25、1、3、10、25 mg 又はプラセボを週 1 回 12 週間反復経口投与とされた。

薬物動態について、治療期 12 週時の血漿中本薬未変化体濃度及び DPP-4 活性阻害率は表 14 のとおりであった。

表 14 治療期 12 週時の血漿中本薬未変化体濃度及び DPP-4 活性阻害率

集団	用量	全体集団	日本人集団	非日本人集団
血漿中本薬未変化体濃度 (nmol/L)	プラセボ	— (n=101)	— (n=21)	— (n=80)
	0.25 mg	2.8 [2.0, 3.5] (n=104)	2.5 [2.1, 2.9] (n=19)	2.8 [1.9, 3.8] (n=85)
	1 mg	5.1 [4.2, 6.1] (n=108)	5.3 [4.6, 6.1] (n=22)	5.1 [3.9, 6.3] (n=86)
	3 mg	8.1 [6.8, 9.4] (n=104)	6.4 [5.1, 7.6] (n=17)	8.5 [6.9, 10.0] (n=87)
	10 mg	14.6 [10.9, 18.4] (n=113)	11.0 [9.3, 12.7] (n=20)	15.4 [10.8, 19.9] (n=93)
	25 mg	26.0 [16.6, 35.5] (n=97)	20.0 [13.9, 26.1] (n=18)	27.4 [15.8, 39.0] (n=79)
DPP-4 活性阻害率 (%)	プラセボ	2.1 [-1.9, 6.2] (n=92)	-1.6 [-11.4, 8.3] (n=16)	2.9 [-1.6, 7.4] (n=76)
	0.25 mg	29.4 [25.9, 32.9] (n=91)	28.5 [17.3, 39.7] (n=15)	29.6 [25.9, 33.3] (n=76)
	1 mg	48.8 [44.6, 53.1] (n=93)	56.4 [51.7, 61.0] (n=16)	47.3 [42.3, 52.3] (n=77)
	3 mg	64.3 [59.6, 69.0] (n=90)	65.2 [56.6, 73.9] (n=12)	64.2 [58.9, 69.5] (n=78)
	10 mg	76.7 [73.4, 79.9] (n=99)	79.8 [77.9, 81.6] (n=17)	76.0 [72.2, 79.9] (n=82)
	25 mg	80.7 [76.6, 84.7] (n=84)	82.6 [78.5, 86.8] (n=15)	80.2 [75.3, 85.2] (n=69)

a) 平均値 [95%信頼区間]、—：該当せず

(4) 内因性要因の検討

1) 腎機能障害者における薬物動態試験 (5.3.3.3.3 : P009 試験<2011 年 8 月～2012 年 3 月>参考資料)

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

用法・用量は、パート 1 として軽度腎機能障害者 ($60 \leq \text{推算糸球体濾過量}$ (以下、「eGFR」)⁴⁸ $< 80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)、中等度腎機能障害者 ($30 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)、重度腎機能障害者 ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 又は各腎機能障害者と被験者背景 (年齢、性別、人種及び BMI、以下同様) を一致させた腎機能正常者 ($\text{eGFR} \geq 80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)、に本薬 3 mg を絶食下に単回経口投与とされた。パート 2 として、第 1 期では、血液透析を必要とする末期腎不全患者の血液透析終了直後に、又は被験者背景を一致させた腎機能正常者 ($\text{eGFR} \geq 80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) に本薬 3 mg を絶食下に単回経口投与とされ、第 2 期では、第 1 期と同じ末期腎不全患者の血液透析実施 2 時間前に本薬 3 mg を絶食下に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 1 ヶ月以上とされた。

パート 1 の総投与例数 36 例全例 (腎機能正常者 18 例、軽度腎機能障害者 6 例、中等度腎機能障害者 6 例、重度腎機能障害者 6 例)、パート 2 の総投与例数 13 例全例 (腎機能正常者 7 例、末

⁴⁸ 腎機能低下の程度はスクリーニング時の血清クレアチニンを用いた MDRD 式 ($\text{eGFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 175 \times \text{血清クレアチニン}^{-1.154} \times \text{年齢}^{-0.203} \times [1.212 \text{ (黒人の場合)}] \times [0.742 \text{ (女性の場合)}]$) に基づき分類された。

期腎不全患者 6 例) が安全性及び薬物動態の解析対象集団とされ、投与前の DPP-4 活性が欠測していた腎機能正常者 1 例及び投与前の DPP-4 活性に異常値が認められた重度腎機能障害者 1 例を除くパート 1 の 34 例並びにパート 2 の 13 例全例が薬力学的作用の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬 3 mg 単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 15 のとおりであった。パート 1 の腎機能正常者に対する軽度、中等度及び重度腎機能障害者の血漿中本薬未変化体の C_{max} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、0.94 [0.79, 1.12]、1.13 [0.91, 1.41] 及び 0.90 [0.66, 1.23]、 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、0.94 [0.80, 1.11]、1.34 [1.12, 1.61] 及び 1.56 [1.32, 1.85] であった。パート 2 の腎機能正常者に対する血液透析終了直後投与時の末期腎不全患者及び血液透析実施 2 時間前投与時の末期腎不全患者の血漿中本薬未変化体の C_{max} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、0.74 [0.57, 0.96] 及び 0.73 [0.56, 0.95]、 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、1.89 [1.40, 2.55] 及び 1.97 [1.46, 2.66] であった。

表 15 本薬 3 mg 単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パート 1			
パラメータ	軽度腎機能障害者 (n=6)	中等度腎機能障害者 (n=6)	重度腎機能障害者 (n=6)
	腎機能正常者 ^{a)} (n=6)	腎機能正常者 ^{a)} (n=6)	腎機能正常者 ^{a)} (n=6)
$AUC_{0-\infty}$ (nmol/L·h)	4703 [4078, 5424] 4984 [4321, 5747]	5785 [4950, 6761] 4312 [3690, 5040]	6467 [5577, 7498] 4143 [3573, 4804]
AUC_{0-168h} (nmol/L·h)	3055 [2721, 3431] 3315 [2952, 3723]	3675 [3038, 4445] 2771 [2290, 3351]	3580 [3041, 4215] 2616 [2221, 3080]
C_{max} (nmol/L)	60.4 [51.8, 70.3] 64.0 [55.0, 74.6]	61.4 [50.6, 74.5] 54.3 [44.8, 65.9]	48.7 [37.29, 63.48] 53.9 [41.30, 70.31]
C_{168h} (nmol/L)	7.19 [6.06, 8.53] 7.85 [6.62, 9.31]	9.10 [7.68, 10.8] 6.28 [5.30, 7.44]	11.5 [9.64, 13.7] 6.28 [5.27, 7.49]
Vd/F (L)	349 [282, 433] 314 [254, 389]	296 [218, 401] 393 [290, 532]	281 [216, 364] 410 [316, 532]
CL/F (mL/min)	26.5 [23.0, 30.6] 25.0 [21.7, 28.9]	21.6 [18.4, 25.2] 28.9 [24.7, 33.8]	19.3 [16.6, 22.4] 30.1 [26.0, 34.9]
CLr (mL/min)	27.3 [22.3, 33.4] 29.3 [23.9, 35.9]	17.9 [14.1, 22.9] 24.7 [19.4, 31.5]	12.2 [9.79, 15.1] 28.8 [23.2, 35.9]
Fe_{48h}	0.35 [0.29, 0.43] 0.41 [0.34, 0.50]	0.27 [0.22, 0.33] 0.30 [0.24, 0.37]	0.15 [0.12, 0.20] 0.31 [0.24, 0.40]
Ae_{0-48h} (mg)	1.04 [0.86, 1.25] 1.21 [1.00, 1.46]	0.79 [0.64, 0.98] 0.88 [0.71, 1.10]	0.45 [0.35, 0.58] 0.90 [0.70, 1.16]
T_{max} (h)	3.0 (1.0, 4.0) 1.5 (1.0, 4.0)	2.0 (1.0, 6.0) 1.5 (1.0, 2.0)	2.0 (1.0, 6.0) 1.5 (1.0, 2.0)
$T_{1/2}$ (h)	148±39.0 144±21.9	156±32.0 147±65.4	160±55.7 155±33.5
パート 2			
パラメータ	第 1 期		第 2 期
	腎機能正常者 (n=7 ^{b)})	末期腎不全患者 (n=6)	
		血液透析終了直後投与時	血液透析実施 2 時間前投与時
$AUC_{0-\infty}$ (nmol/L·h)	3843 [2965, 4980]	7257 [5596, 9412]	7586 [5853, 9832]
AUC_{0-168h} (nmol/L·h)	2432 [1959, 3019]	3352 [2653, 4235]	3151 [2494, 3981]
C_{max} (nmol/L)	56.1 [45.0, 69.9]	41.4 [32.7, 52.5]	41.0 [32.3, 52.0]
C_{168h} (nmol/L)	6.05 [4.74, 7.71]	11.5 [8.81, 14.9]	11.4 [8.72, 14.8]
Vd/F (L)	479 [357, 641]	335 [249, 449]	383 [286, 513]
CL/F (mL/min)	32.4 [25.0, 42.1]	17.2 [13.3, 22.3]	16.4 [12.7, 21.3]
T_{max} (h)	1.0 (0.5, 4.0)	4.0 (2.0, 6.0)	4.0 (1.0, 6.2)
$T_{1/2}$ (h)	163±53.7	215±38.7	264±62.7

幾何平均値 [95%信頼区間]、 T_{max} は中央値 (最小値, 最大値)、 $T_{1/2}$ は調和平均±標準偏差

パート 1 上段: 各腎機能障害者、下段: 対応する腎機能正常者

$AUC_{0-\infty}$: 投与 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 AUC_{0-168h} : 投与 0 から 168 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 C_{max} : 最高血漿中濃度、 C_{168h} : 投与 168 時間後の血漿中濃度、Vd/F: 見かけの分布容積、CL/F: 見かけの全身クリアランス、CLr: 腎クリアランス、 Fe_{48h} : 投与 48 時間後までの累積尿中排泄率、 Ae_{0-48h} : 投与 48 時間後までの累積尿中排泄量、 T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $T_{1/2}$: 消失半減期

a) 腎機能障害者と年齢、性別、人種及び BMI を一致させた腎機能正常者

b) 同意の撤回により投与を中止した被験者 1 例及び新たに補充された 1 例を含む。

薬力学的作用について、本薬 3 mg 単回経口投与時の血漿中 DPP-4 活性阻害に関するパラメータは、表 16 のとおりであった。

表 16 本薬 3 mg 単回経口投与時の血漿中 DPP-4 活性阻害に関するパラメータ

パート 1			
	軽度腎機能障害者 (n=6)	中等度腎機能障害者 (n=6)	重度腎機能障害者 (n=6)
	腎機能正常者 ^{a)} (n=6)	腎機能正常者 ^{a)} (n=6)	腎機能正常者 ^{a)} (n=6)
E_{max} (%)	92.6±0.68	90.9±1.19	89.9±1.63
	92.1±0.37	92.3±1.55	92.3±1.17
E_{168h} (%)	73.7±1.82	69.6±1.74	82.6±1.59
	73.4±2.83	62.6±3.06	68.6±2.18
パート 2			
	第 1 期	第 2 期	
	腎機能正常者 (n=7 ^{b)})	末期腎不全患者 (n=6)	
		血液透析 終了直後投与時	血液透析 実施 2 時間前投与時
E_{max} (%)	93.0±0.61	91.3±1.08	90.4±0.65
E_{168h} (%)	65.8±3.56	80.3±2.00	78.5±2.15

平均値±標準誤差、パート 1 上段：各腎機能障害者、下段：対応する腎機能正常者

E_{max} ：最高血漿中 DPP-4 活性阻害率、 E_{168h} ：投与 168 時間後の血漿中 DPP-4 活性阻害率

a) 腎機能障害者と年齢、性別、人種及び BMI を一致させた腎機能正常者

b) 同意の撤回により投与を中止した被験者 1 例及び新たに補充された 1 例を含む。

安全性について、有害事象は腎機能正常者の 4/25 例に 4 件（頭痛 2 件、鼻咽頭炎、斑状出血、各 1 件）、軽度腎機能障害者の 1/6 例に 2 件（背部痛、鼻閉）、中等度腎機能障害者の 4/6 例に 5 件（頭痛 2 件、節足動物咬傷、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加、頻尿、各 1 件）及び重度腎機能障害者の 1/6 例に 1 件（喉頭炎）認められ、このうち腎機能正常者の頭痛 2 件、中等度腎機能障害者の頭痛 2 件及び頻尿 1 件が副作用とされたが、いずれも軽度であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 肝機能障害者における薬物動態試験（5.3.3.3.4：P031 試験＜2013 年 1 月～3 月＞参考資料）

外国人成人男女（目標症例数 16 例）を対象に、本薬単回投与時の薬物動態に及ぼす肝機能の影響を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 25 mg を絶食下に単回経口投与とされた。

総投与例数 16 例全例（肝機能正常者 8 例、中等度肝機能障害者⁴⁹⁾8 例）が安全性及び薬物動態の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬 25 mg 単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 17 のとおりであった。血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータについて、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の肝機能正常者に対する中等度肝機能障害者の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、1.03 [0.93, 1.15] 及び 0.94 [0.79, 1.11] であった。

⁴⁹⁾ Child-Pugh スコアによる肝機能障害の分類がスコア 7～9 であり、Cockcroft-Gault の式より推定された Ccr が 60 mL/min 超又は eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上の中等度肝機能障害者

表 17 本薬 25 mg 単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	中等度肝機能障害者 (n=8)	肝機能正常者 (n=8)
AUC _{0-168 h} (μmol/L・h)	22.4 [19.8, 25.4]	23.8 [21.2, 26.7]
AUC _{0-∞} (μmol/L・h)	23.3 [20.2, 26.9]	24.9 [21.8, 28.3]
C _{168 h} (nmol/L)	15.7 [10.7, 23.0]	19.4 [13.7, 27.4]
C _{max} (nmol/L)	572 [523, 626]	554 [511, 600]
T _{max} (h)	2.00 (1.00, 4.00)	2.00 (2.00, 4.00)
T _{1/2} (h)	34.6 (17.4)	34.5 (13.4)

幾何平均値 [95%信頼区間]、T_{max} は中央値 (最小値, 最大値)、T_{1/2} は幾何平均値 (変動係数%)
AUC_{0-168 h} : 投与 0 から 168 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-∞} : 投与 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{168 h} : 投与 168 時間後の血漿中濃度、C_{max} : 最高血漿中濃度、T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、T_{1/2} : 消失半減期

安全性について、有害事象は肝機能正常者の 1/8 例に 1 件、中等度肝機能障害者の 2/8 例に 2 件の軽度の頭痛が認められ、いずれも副作用とされた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

3) 高齢者、若年女性及び肥満若年男女を対象とした単回投与試験 (5.3.3.3.1 : P003 試験<20 年 月～ 月>参考資料)

外国人高齢男女 (65～80 歳、各 8 例)、若年女性 (18～45 歳、8 例)、肥満若年男女 (18～45 歳、BMI 30.0～35.0 kg/m²、各 4 例) を対象に、本薬単回経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬 10 mg 又はプラセボを絶食下に単回経口投与とされた。

総投与例数 32 例全例 (高齢男女各 8 例、若年女性 8 例、肥満若年男女各 4 例) が安全性解析対象集団とされ、本薬投与例 24 例全例が薬物動態の解析対象集団とされた。

薬物動態について、AUC_{0-∞}及び C_{max} の幾何平均値の比 (若年女性/成人男性⁵⁰) とその 90%信頼区間は、0.91 [0.73, 1.12] 及び 1.41 [1.19, 1.67] であった。AUC_{0-∞}の幾何平均値の比 (高齢男性/成人男性⁵⁰ 及び高齢女性/若年女性) とその 90%信頼区間は、1.05 [0.85, 1.30] 及び 1.26 [1.02, 1.56] であり、C_{max} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、1.03 [0.87, 1.23] 及び 1.03 [0.87, 1.22] であった。AUC_{0-∞}の幾何平均値の比 (肥満男性/成人男性⁵⁰ 及び肥満女性/若年女性) とその 90%信頼区間は、0.88 [0.68, 1.14] 及び 1.02 [0.78, 1.32] であり、C_{max} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は 0.94 [0.76, 1.16] 及び 0.76 [0.62, 0.94] であった。

安全性について、有害事象が高齢男性の本薬群 1/6 例に 1 件 (頭痛)、高齢女性の本薬群 2/6 例に 3 件 (腹痛、下痢、背部痛)、若年女性の本薬群 2/6 例に 4 件 (頭痛、鼻閉、口腔咽頭痛、関節痛) 及び肥満男女の本薬群 1/6 例に 1 件 (歯痛)、プラセボ群の 1/2 例に 1 件 (鼻閉) 認められ、このうち若年女性で認められた関節痛及び肥満男性で認められた歯痛を除く 6 例 8 件は副作用とされた。臨床検査値に関連する有害事象、死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(5) 薬物相互作用試験 (5.3.3.4.1 : P017 試験<20 年 月～ 月>参考資料、5.3.3.4.2 : P030 試験<20 年 月～20 年 月>参考資料、5.3.3.4.3 : P034 試験<20 年 月～ 月>参考資料、5.3.3.4.4 : P035 試験<20 年 月～ 月>参考資料、5.3.3.4.5 : P038 試験<20 年 月～ 月>参考資料)

⁵⁰ 海外第 I 相単回投与試験 (P001 試験) における本薬 10 mg 単回経口投与時のデータ

外国人健康成人を対象に実施された薬物相互作用試験結果は、表 18 のとおりであった。

表 18 薬物相互作用試験の結果

試験番号	本薬の 用量	被併用薬と その用量	血漿中における測定対象	単独投与時と併用投与時の 血漿中薬物動態パラメータの比	
				C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
P030 試験 ^{a)}	25 mg	メトホルミン塩酸塩 1000 mg 1 日 2 回	本薬未変化体 (n=11)	0.93 [0.89, 0.97]	0.99 [0.93, 1.06]
			メトホルミン未変化体 (n=11)	1.10 [0.88, 1.37]	1.32 ^{b)} [1.05, 1.66]
P038 試験 ^{b)}	25 mg	メトホルミン塩酸塩 1000 mg	メトホルミン未変化体 (n=14)	0.96 [0.89, 1.03]	1.12 [1.03, 1.21]
P034 試験 ^{c)}	25 mg	グリメピリド 1 mg	グリメピリド未変化体 (n=10~12)	0.92 [0.69, 1.24]	1.02 [0.96, 1.09]
P035 試験 ^{d)}	25 mg	アトルバスタチン 20 mg	アトルバスタチン未変化体 (n=12)	0.97 [0.76, 1.24]	1.04 [0.96, 1.11]
			オルト位水酸化アトルバスタチン (n=12)	0.85 [0.72, 1.00]	1.00 [0.95, 1.04]
P017 試験 ^{e)}	25 mg	エチニルエストラジオール/レボノルゲストレル 0.03 mg/0.15 mg	エチニルエストラジオール (n=32)	1.02 [0.98, 1.06]	1.07 [1.04, 1.11]
			レボノルゲストレル (n=32)	1.10 [1.03, 1.18]	1.14 [1.08, 1.21]

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

- a) 第 1 期ではメトホルミン塩酸塩を 1 日 2 回 11 日間経口投与、本薬を第 4 及び 11 日目の朝に経口投与とされ、第 2 期では本薬を単回経口投与とされた。
- b) 第 1 期又は第 2 期にメトホルミン塩酸塩を単回経口投与、第 2 期又は第 1 期に本薬を単回経口投与した 2 時間後にメトホルミン塩酸塩を単回経口投与とされた。
- c) 第 1 期にグリメピリドを単回経口投与、第 2 期に本薬を単回経口投与した 2 時間後にグリメピリドを単回経口投与とされた。
- d) 第 1 期にアトルバスタチンを単回経口投与、第 2 期に本薬を単回経口投与した 2 時間後にアトルバスタチンを単回経口投与とされた。
- e) 第 1 期にエチニルエストラジオール/レボノルゲストレル配合錠を単回経口投与、第 2 期に本薬を週 1 回 3 週間経口投与とされ、第 3 週の本薬投与 2 時間後にエチニルエストラジオール/レボノルゲストレル配合錠を単回経口投与とされた。
- f) AUC_{0-12h}

(6) 薬力学試験

QT/QTc 評価試験 (5.3.4.1.1 : P010 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人健康成人男女 (目標症例数 48 例) を対象に、本薬投与時の QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討するため、プラセボ及びモキシフロキサシンを対照とした無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 25 mg、175 mg 又はモキシフロキサシン 400 mg を絶食下に単回経口投与とされた⁵¹⁾。各期の休薬期間は 4 週間以上とされた。

総投与例数 60 例全例が安全性解析対象集団とされ、そのうち 54 例が薬物動態及び薬力学的作用の解析対象集団とされた。

薬物動態について、第 1 日目に本薬 25 mg、第 2 日目に本薬 175 mg を投与したときの第 2 日目の血漿中本薬未変化体の $AUC_{0-23.5h}$ (平均値±標準偏差) は $77.1 \pm 14.1 \mu\text{mol/L} \cdot \text{h}$ 、 C_{max} (平均値±標準偏差) は $4640 \pm 920 \text{ nmol/L}$ 、 T_{max} (中央値 (最小値, 最大値)) は 2.11 (0.60, 6.10) h であった。

心電図について、第 1 日目に本薬 25 mg、第 2 日目に本薬 175 mg を投与したときの QTcP 間隔⁵²⁾のベースラインからの変化量のプラセボ群との差の最大値とその 90%信頼区間は $3.66 [1.56, 5.76]$

⁵¹⁾ 処置 A では第 1 日に本薬 25 mg を単回投与後、第 2 日に本薬 175 mg 及びモキシフロキサシンのプラセボを単回投与、処置 B では第 1 日に本薬 25 mg のプラセボを単回投与後、第 2 日に本薬 175 mg のプラセボ及びモキシフロキサシン 400 mg を単回投与、処置 C では第 1 日に本薬 25 mg のプラセボを単回投与後、第 2 日に本薬 175 mg のプラセボ及びモキシフロキサシンのプラセボを単回投与とされた。

⁵²⁾ 血漿中本薬濃度測定と同じ時点の母集団データに基づく補正による QT 間隔

msec であり、信頼区間の上限が 10 msec を下回った。モキシフロキサシン投与時は、投与 4 時間後に最大値 (11.41 [9.32, 13.49] msec) となり、信頼区間の下限が 5 msec を上回った。

安全性について、有害事象は 36/60 例に 74 件認められ、プラセボ投与時の 17/54 例に 24 件、本薬投与時の 15/55 例に 22 件、モキシフロキサシン投与時の 17/54 例に 28 件認められた。副作用は 12/60 例に認められ、プラセボ投与時の 2/54 例に 4 件（上腹部痛、消化不良、体位性めまい、多汗症）、本薬投与時の 5/55 例に 11 件（頭痛 3 件、嘔吐 2 件、胸部不快感、好中球数減少、不安、消化不良、そう痒症、蕁麻疹、各 1 件）、モキシフロキサシン投与時の 5/54 例に 9 件（頭痛、悪心、各 3 件、上腹部痛、嘔吐、過敏症、各 1 件）認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例（人工流産（本薬投与時））に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は 2 例（不安（本薬投与時）、過敏症（モキシフロキサシン投与時））に認められたがいずれも非重篤であった。

(7) その他の検討

母集団薬物動態解析 (5.3.3.5.1)

国内外で実施された 16 試験⁵³から得られた 1136 例（男性 684 例、女性 452 例）における 9173 ポイントの血漿中本薬未変化体濃度データを用いて、母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM ver. 7.1.2）。PPK 解析対象とされた被験者の各背景項目（平均値（最小値, 最大値））について、年齢は 52.5 (18, 85) 歳、体重は 76.6 (35.8, 139.4) kg、BMI は 27.8 (18.1, 43.6) kg/m²、eGFR は 85.7 (16.5, 204.3) mL/min/1.73 m² であった。基本モデルとして、中央コンパートメント及び末梢コンパートメントの両方に本薬に対する DPP-4 への結合過程を組み込んだ 0 次及び 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルに、見かけのクリアランス（以下、「CL/F」）に対して体重及び eGFR、見かけの中央及び末梢コンパートメントの分布容積（以下、「V1/F 及び V2/F」）に対して体重の共変量を予め組み込んだモデルが構築され、本薬未変化体の薬物動態に対する共変量の影響が検討された。

構築した基本モデルによる各個体のパラメータ推定値に対する共変量として、患者背景項目（性別、年齢、体重、人種（白人、黒人、アジア人、ヒスパニック）、日本人・非日本人、ヒスパニック・非ヒスパニック）、食事の有無、eGFR、被験者の違い（2 型糖尿病患者又は健康成人）、併用薬、剤形（液剤、第 I/II 相カプセル剤、第 III 相カプセル剤、申請製剤（フィルムコーティング錠））が検討され、時期変動がない共変量がステップワイズ法、時期変動がある共変量に変数増加法及び変数減少法により検討された。その結果、0 次吸収過程に対する共変量として食事の有無及び剤形が最終モデルに組み込まれ、予め組み込まれた CL/F に対する共変量である体重及び eGFR、並びに V1/F 及び V2/F に対する共変量である体重についても最終モデルに組み込まれた。

最終モデルから得られた共変量の検討の結果、腎機能が内因性の変動要因と考えられ、eGFR が 59 及び 119 mL/min/1.73 m² の被験者では、CL/F の変動範囲は 2.41 及び 3.06 L/h と推定された。中等度腎機能障害患者、重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に本薬 25 mg を週 1 回 24 週間投与したときの定常状態における本薬未変化体の AUC_{0-168 h} 及び C_{max} について、シミュレーションを用いて推定した結果、腎機能正常者と比較して、AUC_{0-168 h} はそれぞれ 1.32 倍、1.76 倍及び 2.58 倍、C_{max} はそれぞれ 1.13 倍、1.22 倍及び 1.37 倍であると予測された。

⁵³ 第 I 相試験：P001、P002、P003、P004、P005、P007、P009、P010、P017、P030、P031、P036 及び P037 試験、後期第 II 相試験：P006 試験、第 III 相試験：P015 及び P020 試験

<審査の概略>

(1) 国内外の薬物動態の比較について

申請者は、国内外の薬物動態の比較について以下のように説明している。日本人及び外国人健康成人を対象に本薬 25 mg を単回又は週 1 回 3 週間反復投与したときの薬物動態パラメータ（表 6、表 8、表 10 及び表 12）並びに定常状態における血漿中薬物濃度推移は、日本人と非日本人で類似していた。なお、本薬 10、25 及び 50 mg を反復投与したときの定常状態における AUC_{0-168h} の幾何平均値の比（日本人/非日本人）とその 90%信頼区間は 1.11 [0.99, 1.25]、0.96 [0.87, 1.05] 及び 0.86 [0.77, 0.96]、 C_{max} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は 1.28 [1.16, 1.42]⁵⁴であった（P002 試験及び P005 試験）。また、PPK 解析の結果から、人種（日本人・非日本人）は CL/F 及び見かけの分布容積（ V_d/F ）に対する共変量とは同定されず、本薬の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。体重、eGFR 及び製剤（空腹時投与）を共変量として組み込んだ PPK モデルを用い、日本人及び非日本人患者に本薬 25 mg を反復投与した場合の AUC_{0-168h} 及び C_{max} を推定した結果、日本人患者では非日本人患者と比較して AUC_{0-168h} は約 21%、 C_{max} は約 26%高くなると予測されたが、臨床的に意味のある違いとは考えられなかった。

以上より、個々の臨床試験データの比較及び PPK 解析により、民族的要因は本薬の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられ、本薬の薬物動態には日本人と非日本人で大きな違いはないものと考え

る。

機構は、国内外における本薬の薬物動態に臨床的に問題となるような違いはないと考える。

(2) 腎機能障害者における本薬投与時の薬物動態について

申請者は、腎機能障害者における本薬投与時の薬物動態について、以下のように説明している。海外マスバランス試験（P007 試験）の成績から、本薬の ^{14}C 標識体 25 mg を単回投与したときの累積尿中放射能排泄率（平均値）は 74.4%であり、投与後 0～168 時間の尿中総排泄放射能のうち未変化体は 89.1%であることから、本薬は主に未変化体として腎排泄により消失することが示された。腎機能障害者を対象に臨床推奨用量である本薬 25 mg を投与したときの薬物動態は検討していないが、腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験（P009 試験）において本薬 3 mg を投与したときの薬物動態を検討した。その結果、血漿中本薬未変化体濃度の C_{max} は腎機能障害の程度によって大きな影響は認められなかったが、腎機能正常者に対する軽度、中等度、重度腎機能障害者、血液透析終了直後投与時の末期腎不全患者及び血液透析実施 2 時間前投与時の末期腎不全患者の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、0.94 [0.80, 1.11]、1.34 [1.12, 1.61]、1.56 [1.32, 1.85]、1.89 [1.40, 2.55] 及び 1.97 [1.46, 2.66] であり、腎機能障害により曝露量が増加した。

臨床推奨用量である本薬 25 mg を腎機能障害者に投与したときの影響について、海外第 I 相単回投与試験（P001 試験）より本薬 10 mg 以上の用量では曝露量は線形性を示したが、本薬 5 mg 未満の低用量では用量比例性を示さず非線形であること（表 10）、血漿タンパク結合率を検討した *in vitro* 試験の結果からも DPP-4 結合の飽和が認められていることから（4.2.2.4.1）、線形性を仮定して P009 試験成績を外挿した推定を行うことができないため、本薬に対する DPP-4 結合過程を組み

⁵⁴ 10 mg、25 mg 及び 50 mg 群を併合した結果

込んだ PPK モデルを用いたシミュレーションによって推定した。構築された最終モデルの予測値と、P009 試験の薬物動態、軽度及び中等度腎機能障害患者を含む P006、P015 及び P020 試験において得られた薬物動態の実測値が類似していたことから、本モデルを用いて腎機能障害患者の薬物動態プロファイルを表現することが可能と考えた。また、P009、P006、P015 及び P020 試験の被験者背景に加えて、シタグリブチンリン酸塩水和物において腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とした P063⁵⁵ 及び P073 試験⁵⁶の被験者背景を統合したデータセットを用いてシミュレーションを行った⁵⁷。その結果、腎機能正常患者及び各腎機能障害患者に本薬 25 mg 又は重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に本薬 12.5 mg を週 1 回 24 週間投与したときの薬物動態パラメータの推定値は表 19 のとおりであり、重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に本薬 12.5 mg を投与したときの AUC_{0-168 h} は、正常腎機能患者に本薬 25 mg を投与したときの AUC_{0-168 h} と同程度（幾何平均値の比：0.91 及び 1.32）であると推定された。

表 19 本薬 12.5 又は 25 mg を週 1 回 24 週間投与したときの薬物動態パラメータの推定値

用量	パラメータ	腎機能正常患者	軽度 腎機能障害患者	中等度 腎機能障害患者	重度 腎機能障害患者	末期腎不全患者
25 mg	AUC _{0-168 h} ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	22384 [22080, 22678] —	24944 [24721, 25166] 1.11 [1.10, 1.13]	29533 [28610, 30456] 1.32 [1.28, 1.37]	39486 [38657, 40316] 1.76 [1.72, 1.81]	57766 [56590, 58942] 2.58 [2.52, 2.65]
	C _{max} (nmol/L)	541 [534, 547] —	555 [551, 560] 1.03 [1.01, 1.04]	610 [593, 627] 1.13 [1.10, 1.17]	656 [646, 667] 1.22 [1.20, 1.25]	738 [726, 750] 1.37 [1.34, 1.40]
12.5 mg	AUC _{0-168 h} ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	—	—	—	20469 [20047, 20892] 0.91 [0.89, 0.94] ^{a)}	29577 [28986, 30167] 1.32 [1.29, 1.36] ^{a)}
	C _{max} (nmol/L)	—	—	—	332 [327, 337] 0.62 [0.61, 0.63] ^{a)}	373 [367, 379] 0.69 [0.68, 0.71] ^{a)}

上段：平均値 [95%信頼区間]、下段：幾何平均値の比 [95%信頼区間]（腎機能障害患者/腎機能正常患者）、—：算出せず

AUC_{0-168 h}：投与 168 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度

a) 腎機能正常患者に本薬 25 mg を投与したときに対する各腎機能障害患者に本薬 12.5 mg を投与したときの幾何平均値の比 [95%信頼区間]（腎機能障害患者（12.5 mg）/腎機能正常患者（25 mg））

海外第 I 相反復投与試験（P002 試験）から算出された腎クリアランスは、本薬 10～100 mg の範囲で 27～35 mL/min であり、その用量に該当する本薬の血漿中タンパク非結合率は 50～60%であることから、本薬 25 mg を投与したときの非結合形薬物の腎クリアランスは 45～70 mL/min の範囲と推定された。この値は、eGFR の基準値を下回っていることから、本薬は尿細管における能動的な分泌を受ける可能性は低く、受動的透過により再吸収されることが示唆された。したがって、腎機能が低下した場合、本薬の糸球体濾過量とともに、受動的透過による再吸収も減少することが想定され、本薬の腎クリアランスに対する腎機能障害の影響は見かけ上、小さくなっていると考えられる。そのため、本薬は主に未変化体として腎排泄により消失するが、尿細管における能動的な分泌を受ける可能性は低く、腎機能障害患者の AUC_{0-168 h} の増加は腎機能正常患者と比較して 2 倍程度に留まっているものと考えられた。

⁵⁵ 中等度（30≤Ccr<50 mL/min）又は重度（Ccr<30 mL/min）腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象としたシタグリブチンリン酸塩水和物の海外第 III 相無作為化実薬対照二重盲検比較試験

⁵⁶ 透析治療中の末期腎不全を合併した 2 型糖尿病患者を対象としたシタグリブチンリン酸塩水和物の海外第 III 相無作為化実薬対照二重盲検比較試験

⁵⁷ P006、P015 及び P020 試験に組み入れられた約 1600 例からは、正常腎機能患者 1155 例、軽度腎機能障害患者 2649 例、中等度腎機能障害患者 196 例の仮想被験者を、P063 及び P073 試験に組み入れられた重度腎機能障害患者（eGFR：15～29 mL/min/1.73 m²）116 例及び末期腎不全患者（eGFR：3～14 mL/min/1.73 m²）136 例からは、それぞれ 500 例の仮想被験者を発生させてシミュレーションを行った。

以上より、本薬の腎機能障害患者における投与については、P009 試験成績、PPK モデルによるシミュレーション及び本薬の薬物動態学的特徴から説明可能であると考えており、軽度及び中等度腎機能障害患者には本薬 25 mg を投与し、重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者には本薬 12.5 mg を投与することが適切であると考ええる。

なお、現在、中等度、重度腎機能障害及び末期腎不全を合併する 2 型糖尿病患者を対象に本剤の []、有効性及び安全性を検討する臨床試験（P019 試験⁵⁸）が海外で実施中であり、当該試験の本剤の用法・用量は、[] [] を用いた [] から中等度腎機能障害患者には 25 mg、重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者には 12.5 mg を投与と設定されている。

機構は、以下のように考える。腎機能障害者への投与について、腎臓は本薬の消失に関与する主要な臓器であり、腎機能の低下に伴い曝露量が増加することから、腎機能障害を有する患者においては慎重に投与する必要があるとともに、製造販売後調査において、腎機能障害患者に対する安全性及び有効性の情報を収集する必要がある。重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に対する用法・用量について、申請者は PPK モデルを用いたシミュレーション結果から本剤 12.5 mg を投与することが適切である旨を説明している。機構は、P009 試験成績及び薬物動態学的観点を踏まえると申請者の考えに大きな問題はないと考えるが、重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に本剤 12.5 mg を投与した経験がないこと、現在実施中の海外 P019 試験において、中等度以上の腎機能障害患者に本剤を投与したときの []、有効性及び安全性を確認する予定であることを踏まえると、現時点において当該患者への投与は慎重に対処する必要がある。また、P019 試験成績が得られたら速やかに提出し、当該患者における有効性及び安全性を説明する必要がある。以上の点については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。（腎機能障害患者への投与時の安全性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（7）特別な患者集団について 1）腎機能障害患者」の項を参照）。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として、国内及び海外で 2 型糖尿病患者を対象に実施された後期第 II 相試験（P006-00 試験）及びその延長試験（P006-13 試験）、国内 2 型糖尿病患者を対象に実施された第 III 相単独療法試験（P020 試験）及び第 III 相併用療法長期投与試験（P015 試験）の成績が提出された。なお、HbA1c は特記しない限り NGSP 値で表記されている。

（1）第 II 相試験

1) 国際共同後期第 II 相試験（5.3.5.1.1:P006-00 試験＜20[] 年 [] 月～20[] 年 [] 月＞）

⁵⁸ P019 試験：中等度若しくは重度腎機能障害又は末期腎不全を合併する 2 型糖尿病患者（目標症例数：210 例（中等度腎機能障害患者：[] 例、重度腎機能障害患者：[] 例、末期腎不全患者：[] 例））を対象に、本薬の有効性及び安全性を評価することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。本薬の用法・用量は、中等度腎機能障害患者において本薬 25 mg を週 1 回投与、重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者において本薬 12.5 mg を週 1 回投与とされている。投与期間は 24 週間（A 相）及び 30 週間（B 相）とされ、B 相においてはプラセボ群にグリピジド、本薬群にグリピジドのプラセボを投与することとされている。

食事・運動療法で血糖コントロールが不十分な日本人及び非日本⁵⁹人 2 型糖尿病患者⁶⁰（目標症例数 600 例、各群 100 例）を対象に、本薬の用量反応性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、スクリーニング期（1 週間）、ウォッシュアウト期（最大 8 週間）、観察期⁶¹（2 週間）、二重盲検治療期（12 週間）から構成された。

用法・用量は、二重盲検治療期ではプラセボ、本薬 0.25、1、3、10 又は 25 mg を週 1 回 12 週間経口投与とされた⁶²。なお、投与 1～6 週では空腹時血糖値が 270 mg/dL 超であること、投与 7～12 週では空腹時血糖値が 240 mg/dL 超であることが 2 回以上確認された場合、メトホルミン塩酸塩によるレスキュー治療が行われた。

総投与例数 684 例全例（プラセボ群 113 例（日本人 21 例）、本薬 0.25 mg 群 113 例（日本人 21 例）、1 mg 群 115 例（日本人 22 例）、3 mg 群 114 例（日本人 21 例）、10 mg 群 115 例（日本人 21 例）、25 mg 群 114 例（日本人 21 例））が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団（FAS : Full Analysis Set）とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例（45 例）における中止理由の内訳は、被験者による同意撤回 25 例（プラセボ群 5 例、本薬 0.25 mg 群 4 例（日本人 1 例）、1 mg 群 5 例、3 mg 群 5 例（日本人 1 例）、10 mg 群 1 例（日本人）、25 mg 群 5 例（日本人 1 例））、有害事象 7 例（プラセボ群 1 例、本薬 0.25 mg 群 1 例、3 mg 群 1 例（日本人）、25 mg 群 4 例（日本人 1 例））、追跡不能 5 例（本薬 3 mg 群 1 例、10 mg 群 1 例、25 mg 群 3 例）、治験実施計画書からの逸脱 4 例（プラセボ群 2 例、本薬 0.25 mg 群 1 例、25 mg 群 1 例（日本人））、有効性の欠如 1 例（プラセボ群）、医師の判断 1 例（本薬 25 mg 群）、その他 2 例（本薬 0.25 mg 群 1 例、25 mg 群 1 例）であった。レスキュー治療は、プラセボ群 5.3%（6/114 例）、本薬 0.25 mg 群 3.5%（4/113 例）、1 mg 群 1.7%（2/115 例）、3 mg 群 3.5%（4/114 例）、10 mg 群 3.5%（4/115 例）及び 25 mg 群 0.9%（1/114 例）で行われた。

有効性について、主要評価項目であるベースライン（治療期開始時）から投与 12 週時（治療期終了時）までの HbA1c 変化量は、表 20 のとおりであった。すべての本薬群において、プラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた（有意水準両側 5%、constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) モデルを用いた対比検定、閉検定手順により検定の多重性を調整）。

⁵⁹ 21 カ国：オーストラリア、チリ、コロンビア、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ハンガリー、ラトビア、リトアニア、マレーシア、メキシコ、ニュージーランド、ペルー、ルーマニア、ロシア、セルビア、南アフリカ、スペイン、台湾、米国

⁶⁰ 主な選択・除外基準：18歳以上70歳以下（日本人は20歳以上70歳以下）の2型糖尿病患者で以下のいずれかを満たす者。

(1) 血糖降下薬をスクリーニング前14週間以上使用しておらず、スクリーニング時のHbA1cが7.0%以上10.0%以下の患者

(2) 経口血糖降下薬（チアゾリジン系薬剤以外）をスクリーニング時に単剤投与中又は低用量（最高用量の半量以下）2剤併用中で、スクリーニング時のHbA1cが6.5%以上9.0%以下かつウォッシュアウト期（8週間）後の観察期開始時のHbA1cが7.0%以上10.0%以下の患者

⁶¹ 観察期（2 週間）において、単盲検下でプラセボを週 1 回経口投与することとされた。スクリーニング時に血糖降下薬 1 又は 2 剤で治療中の患者では、最大 8 週間のウォッシュアウト期及び 2 週間の観察期の後、治療期に移行することとされた。

⁶² 週 1 回同じ曜日に服用することとされた。飲み忘れた場合、次回服用予定曜日の前日までであれば飲み忘れに気づいた時点で服用し、次回服用予定曜日は変更しないこととされた。

表 20 ベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 変化量 (FAS)

全集団	プラセボ群	本薬				
		0.25 mg 群	1 mg 群	3 mg 群	10 mg 群	25 mg 群
ベースライン	8.09 (0.89) (n=113)	8.12 (0.93) (n=113)	7.99 (0.86) (n=115)	7.93 (0.87) (n=114)	8.04 (0.86) (n=115)	8.15 (1.01) (n=113)
投与 12 週時	8.14 (1.33) (n=100)	7.91 (1.18) (n=100)	7.61 (1.01) (n=104)	7.48 (0.81) (n=102)	7.45 (0.88) (n=108)	7.51 (1.22) (n=96)
変化量 ^{a)}	0.14 [-0.01, 0.29] (n=113)	-0.14 [-0.30, 0.01] (n=113)	-0.36 [-0.51, -0.20] (n=115)	-0.35 [-0.50, -0.19] (n=114)	-0.53 [-0.68, -0.38] (n=115)	-0.57 [-0.73, -0.42] (n=114)
プラセボ群との 群間差 ^{a)}	—	-0.28 [-0.50, -0.06]	-0.50 [-0.71, -0.28]	-0.49 [-0.70, -0.27]	-0.67 [-0.88, -0.45]	-0.71 [-0.93, -0.50]
p 値 ^{a), b)}	—	P=0.012	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
日本人集団	プラセボ群	本薬				
		0.25 mg 群	1 mg 群	3 mg 群	10 mg 群	25 mg 群
ベースライン	7.86 (0.68) (n=21)	8.06 (0.94) (n=21)	7.90 (0.77) (n=22)	7.71 (0.64) (n=21)	8.20 (0.96) (n=21)	7.55 (0.71) (n=20)
投与 12 週時	7.69 (0.96) (n=21)	7.79 (1.36) (n=20)	7.18 (0.78) (n=21)	7.00 (0.61) (n=18)	7.54 (0.94) (n=19)	6.83 (0.72) (n=16)
変化量 ^{a)}	-0.16 [-0.45, 0.13] (n=21)	-0.26 [-0.54, 0.03] (n=21)	-0.74 [-1.02, -0.46] (n=22)	-0.76 [-1.05, -0.47] (n=21)	-0.63 [-0.93, -0.34] (n=21)	-0.71 [-1.02, -0.40] (n=21)
プラセボ群との 群間差 ^{a)}	—	-0.10 [-0.48, 0.28]	-0.58 [-0.95, -0.20]	-0.60 [-0.99, -0.21]	-0.47 [-0.85, -0.09]	-0.55 [-0.94, -0.16]

単位：％、平均値（標準偏差）、最小二乗平均 [95%信頼区間]、—：該当せず、レスキュー治療後のデータは欠測とされ、欠測値の補完はしていない。

- a) 投与群、糖尿病前治療薬の有無（あり/なし）、地域（日本/日本以外）及び時点、並びに時点と投与群及び時点と糖尿病前治療薬の有無の交互作用を含めた cLDA モデル。反復測定されたデータ間の相関には、無構造型の分散共分散行列を用いた。日本人集団における解析では、cLDA モデルから地域を除いたモデルにより解析された。
- b) 有意水準両側 5%、線形対比を用いた対比検定（対比係数はプラセボ群と本薬投与群との間で用量依存的な線形関係ができるように設定）、閉検定手順により検定の多重性を調整（線形対比の検定で有意差が認められた場合のみ、線形対比に含まれる一番用量の高い群を順に除いていった。）

主な副次評価項目の結果は、表 21 のとおりであった。

表 21 主な副次評価項目の結果 (FAS)

全集団		プラセボ群	本薬				
			0.25 mg 群	1 mg 群	3 mg 群	10 mg 群	25 mg 群
空腹時 血糖値 (mg/dL)	ベースライン	171.9 (42.8) (n=113)	170.3 (45.3) (n=113)	169.4 (42.4) (n=115)	169.0 (42.6) (n=114)	166.8 (37.6) (n=115)	173.9 (47.6) (n=114)
	投与 12 週時	171.4 (42.9) (n=102)	169.6 (40.7) (n=102)	153.5 (32.7) (n=108)	155.0 (35.4) (n=103)	156.2 (36.5) (n=110)	153.9 (39.7) (n=98)
	変化量 ^{a)}	3.7 [-2.0, 9.4] (n=113)	1.2 [-4.5, 7.0] (n=113)	-15.3 [-20.9, -9.7] (n=115)	-10.6 [-16.3, -4.8] (n=114)	-9.8 [-15.4, -4.2] (n=115)	-17.7 [-23.5, -11.8] (n=114)
食後血糖 2 時間値 (mg/dL)	ベースライン	241.4 (72.2) (n=110)	229.4 (63.7) (n=111)	229.3 (64.5) (n=113)	234.7 (81.7) (n=113)	231.6 (72.3) (n=112)	245.3 (82.7) (n=111)
	投与 12 週時	241.3 (70.2) (n=91)	216.1 (58.6) (n=91)	204.6 (58.6) (n=99)	202.8 (59.0) (n=99)	197.2 (65.5) (n=100)	202.8 (67.7) (n=89)
	変化量 ^{a)}	7.5 [-2.6, 17.7] (n=111)	-11.3 [-21.5, -1.1] (n=112)	-26.0 [-35.8, -16.2] (n=113)	-27.5 [-37.3, -17.8] (n=114)	-34.0 [-43.7, -24.3] (n=114)	-37.3 [-47.6, -27.1] (n=112)
投与 12 週時における HbA1c 7.0%未満達成割合		21.8 (24/110 例)	17.3 (19/110 例)	26.3 (30/114 例)	28.6 (32/112 例)	30.7 (35/114 例)	33.6 (37/110 例)
日本人集団		プラセボ群	本薬				
			0.25 mg 群	1 mg 群	3 mg 群	10 mg 群	25 mg 群
空腹時 血糖値 (mg/dL)	ベースライン	146.6 (19.6) (n=21)	160.5 (36.2) (n=21)	147.7 (25.4) (n=22)	149.1 (26.0) (n=21)	161.5 (27.2) (n=21)	143.5 (22.6) (n=21)
	投与 12 週時	147.8 (28.1) (n=21)	153.9 (37.3) (n=21)	134.3 (18.2) (n=22)	130.3 (18.3) (n=19)	150.8 (26.3) (n=20)	133.3 (22.7) (n=18)
	変化量 ^{a)}	-2.5 [-11.3, 6.2] (n=21)	-6.4 [-15.2, 2.3] (n=21)	-16.7 [-25.2, -8.2] (n=22)	-22.0 [-30.9, -13.1] (n=21)	-8.9 [-17.8, -0.0] (n=21)	-16.3 [-25.7, -7.0] (n=21)
食後血糖 2 時間値 (mg/dL)	ベースライン	229.1 (52.1) (n=21)	237.3 (46.6) (n=21)	215.5 (44.1) (n=22)	223.0 (61.0) (n=21)	240.5 (66.5) (n=21)	207.4 (53.9) (n=21)
	投与 12 週時	229.7 (64.6) (n=21)	232.3 (62.5) (n=19)	182.3 (33.0) (n=21)	185.5 (52.5) (n=17)	196.1 (47.5) (n=20)	182.4 (49.3) (n=18)
	変化量 ^{a)}	-5.1 [-25.1, 14.9] (n=21)	-8.3 [-28.6, 12.1] (n=21)	-43.9 [-63.5, -24.3] (n=22)	-48.1 [-69.7, -26.6] (n=21)	-44.2 [-64.5, -23.8] (n=21)	-39.0 [-60.5, -17.5] (n=21)
投与 12 週時における HbA1c 7.0%未満達成割合		23.8 (5/21 例)	23.8 (5/21 例)	50.0 (11/22 例)	50.0 (10/20 例)	33.3 (7/21 例)	57.9 (11/19 例)

平均値 (標準偏差)、最小二乗平均 [95%信頼区間]、被験者割合% (達成例数/評価例数)、レスキュー治療後のデータは欠測とされ、欠測値の補完はしていない。

a) 投与群、糖尿病前治療薬の有無 (あり/なし)、地域 (日本/日本以外) 及び時点、並びに時点と投与群及び時点と糖尿病前治療薬の有無の交互作用を含めた cLDA モデル。反復測定されたデータ間の相関には、無構造型の分散共分散行列を用いた。日本人集団における解析では、cLDA モデルから地域を除いたモデルにより解析された。

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群、本薬 0.25 mg 群、1 mg 群、3 mg 群、10 mg 群及び 25mg 群 (以下同順) でそれぞれ 31.0% (35/113 例)、37.2% (42/113 例)、43.5% (50/115 例)、36.8% (42/114 例)、36.5% (42/115 例) 及び 33.3% (38/114 例)、副作用の発現割合はそれぞれ 8.0% (9/113 例)、6.2% (7/113 例)、5.2% (6/115 例)、7.9% (9/114 例)、7.8% (9/115 例) 及び 7.0% (8/114 例) であった。いずれかの投与群で発現割合が 2%超の有害事象は表 22、2 例以上に発現した副作用は表 23 のとおりであった。なお、有害事象の発現傾向は、レスキュー治療の開始後の有害事象を含めて解析した結果でも大きな違いは認められなかった。

表 22 いずれかの投与群で発現割合が 2%超の有害事象^{a)} (全集団：安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (n=113)	本薬				
		0.25 mg 群 (n=113)	1 mg 群 (n=115)	3 mg 群 (n=114)	10 mg 群 (n=115)	25 mg 群 (n=114)
すべての事象	31.0 (35)	37.2 (42)	43.5 (50)	36.8 (42)	36.5 (42)	33.3 (38)
腹部膨満	0.0 (0)	0.9 (1)	2.6 (3)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)
下痢	1.8 (2)	0.9 (1)	3.5 (4)	2.6 (3)	0.9 (1)	0.9 (1)
疲労	0.9 (1)	1.8 (2)	0.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.6 (3)
気管支炎	0.0 (0)	3.5 (4)	0.0 (0)	0.9 (1)	1.7 (2)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	3.5 (4)	3.5 (4)	3.5 (4)	3.5 (4)	3.5 (4)	5.3 (6)
上気道感染	0.9 (1)	2.7 (3)	4.3 (5)	4.4 (5)	1.7 (2)	1.8 (2)
尿路感染	0.9 (1)	1.8 (2)	2.6 (3)	1.8 (2)	2.6 (3)	0.0 (0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0.9 (1)	0.0 (0)	0.9 (1)	3.5 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1.8 (2)	1.8 (2)	2.6 (3)	2.6 (3)	0.9 (1)	1.8 (2)
血中尿酸増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.8 (2)	2.6 (3)	0.0 (0)
脂質異常症	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.6 (3)
低血糖症	2.7 (3)	0.0 (0)	0.9 (1)	2.6 (3)	0.9 (1)	0.0 (0)
関節痛	0.9 (1)	0.9 (1)	0.9 (1)	0.0 (0)	2.6 (3)	0.0 (0)
背部痛	1.8 (2)	1.8 (2)	1.7 (2)	3.5 (4)	2.6 (3)	1.8 (2)
頭痛	2.7 (3)	2.7 (3)	2.6 (3)	0.9 (1)	2.6 (3)	2.6 (3)
不眠症	0.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.6 (3)	0.9 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.13.1

a) レスキュー治療開始後に発現した事象を除く。

表 23 いずれかの投与群で 2 例以上に認められた副作用^{a)} (全集団：安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (n=113)	本薬				
		0.25 mg 群 (n=113)	1 mg 群 (n=115)	3 mg 群 (n=114)	10 mg 群 (n=115)	25 mg 群 (n=114)
すべての事象	8.0 (9)	6.2 (7)	5.2 (6)	7.9 (9)	7.8 (9)	7.0 (8)
血中尿酸増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.9 (1)	1.7 (2)	0.0 (0)
高血糖	1.8 (2)	1.8 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
頭痛	0.0 (0)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.9 (1)	0.0 (0)	1.8 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.13.1

a) レスキュー治療開始後に発現した事象を除く。

また、日本人集団における有害事象の発現割合はそれぞれ 19.0% (4/21 例)、28.6% (6/21 例)、40.9% (9/22 例)、38.1% (8/21 例)、33.3% (7/21 例) 及び 28.6% (6/21 例) であり、副作用の発現割合はそれぞれ 0.0% (0/21 例)、4.8% (1/21 例：血中クレアチンホスホキナーゼ増加)、9.1% (2/22 例：便秘、血中クレアチンホスホキナーゼ増加)、9.5% (2/21 例：血中クレアチンホスホキナーゼ増加、湿疹)、4.8% (1/21 例：肝機能異常) 及び 19.0% (4/21 例：下痢/頭痛/発疹、四肢痛/上腹部痛/便秘、胃ポリープ/胃食道逆流性疾患、湿疹) であった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象は、表 24 のとおりであった。

表 24 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象^{a)} (日本人集団：安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (n=21)	本薬				
		0.25 mg 群 (n=21)	1 mg 群 (n=22)	3 mg 群 (n=21)	10 mg 群 (n=21)	25 mg 群 (n=21)
すべての事象	19.0 (4)	28.6 (6)	40.9 (9)	38.1 (8)	33.3 (7)	28.6 (6)
鼻咽頭炎	9.5 (2)	9.5 (2)	13.6 (3)	9.5 (2)	9.5 (2)	4.8 (1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9.5 (2)	4.8 (1)	4.5 (1)	14.3 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.13.1

a) レスキュー治療開始後に発現した事象を除く。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬 1 mg 群の 1 例 (処置後感染)、10 mg 群の 2 例 (創傷感染、弾発指 (日本人)) 及び 25 mg 群 3 例 (虫垂炎、急性腎盂腎炎、子宮平滑筋腫) に認められ、25 mg 群の急性腎盂腎炎は副作用と判断された。治験薬の投与中止に至った有害

事象は、プラセボ群の2例（体重増加⁶³、糸球体濾過率減少）、本薬0.25 mg群の1例（疲労）、3 mg群の1例（血中クレアチンホスホキナーゼ増加（日本人））及び25 mg群の4例（腎不全、膀胱炎/急性腎盂腎炎/尿管炎、喘息、薬疹（日本人））に認められ、プラセボ群の体重増加⁶³、3 mg群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び25 mg群の膀胱炎/急性腎盂腎炎/尿管炎は副作用と判断された。

低血糖症⁶⁴の発現割合は、プラセボ群2.7%（3/113例）、本薬1 mg群0.9%（1/115例）、3 mg群2.6%（3/114例）及び10 mg群0.9%（1/115例）に認められたが、重度の低血糖症は認められなかった。このうち、プラセボ群、本薬1 mg群、3 mg群及び10 mg群の各1例が副作用と判断された。日本人集団において、低血糖症の発現は認められなかった。

バイタルサイン（心拍数、血圧）及び12誘導心電図所見について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2) 国際共同後期第II相試験の延長試験（5.3.5.1.2:P006-13試験<2011年11月～2012年11月>）

日本人及び非日本人2型糖尿病患者⁶⁵を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するため、国際共同後期第II相試験（P006-00試験）に続く延長試験として、メトホルミン塩酸塩対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、P006-00試験でプラセボを投与された被験者ではメトホルミン塩酸塩（開始用量500 mg、維持用量1000 mg）を1日1～2回（以下、「プラセボ/メトホルミン群」）⁶⁶、P006-00試験で本薬0.25～25 mgを投与された被験者では本薬25 mgを週1回（以下、「本薬併合群」）、66週間経口投与とされた。なお、投与12～26週では空腹時血糖値が200 mg/dL超であること、投与26～46週では空腹時血糖値が180 mg/dL超であること、投与46週より後ではHbA1cが7.5%超であることが2回以上確認された場合、グリメピリドによるレスキュー治療が行われた⁶⁷。

P006-13試験に移行した485例（プラセボ/メトホルミン群80例（日本人19例）、本薬併合群405例（日本人92例））のうち、延長試験において治験薬を1回以上投与された全例が安全性解析対象集団とされた。また、延長試験において治験薬を1回以上投与され、ベースライン値及び治験薬投与後の測定値を1つ以上有する全例がFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例（111例）における中止理由の内訳は、被験者による同意撤回38例（プラセボ/メトホルミン群8例（日本人3例）、本薬併合群30例（日本人5例））、有害事象24例（プラセボ/メトホルミン群5例（日本人1例）、本薬併合群19例（日本人5例））、クレアチニン/eGFR値基準違反12例（プラセボ/メトホルミン群1例（日本人）、本薬併合群11例（日本人5例））、

⁶³ 治験薬に対する処置を中止として報告されたが、実際には投与を継続してP006-00試験を完了し、延長試験（P006-13試験）に移行した。

⁶⁴ 低血糖症は、症候性低血糖症、無症候性低血糖症及び重度の低血糖症を含めて評価された（①症候性低血糖症：治験責任医師又は治験分担医師が症状を伴う低血糖症と判断した事象、②無症候性低血糖症：血糖値が70 mg/dL以下を示したが、治験責任医師又は治験分担医師が症状を伴わない事象と判断した事象、③重度の低血糖症：医学的又は非医学的な介助を必要とした症候性低血糖症。なお、意識水準の顕著な低下、意識消失、又は発作を含む症候性低血糖症は、医学的介助が行われたか否かに関わらず、医学的な介助を必要とした事象に分類された。）

⁶⁵ 主な選択・除外基準：P006-00試験を完了し、P006-00試験の二重盲検期における治験薬の服薬率が75%以上の患者。ただし、メトホルミン塩酸塩（又はピオグリタゾン塩酸塩）の禁忌に該当する患者、又は過去にメトホルミン塩酸塩（又はピオグリタゾン塩酸塩）に対する忍容性がなかった患者は除外された。

⁶⁶ P006-00試験でプラセボを投与された被験者では、当初ピオグリタゾン塩酸塩30 mgを1日1回経口投与する計画であったが、メトホルミン塩酸塩に変更され、治験実施計画書が改訂された。治験実施計画書の改訂前にP006-13試験に移行し、ピオグリタゾン塩酸塩が投与された被験者では、メトホルミン塩酸塩に切り替えられた。

⁶⁷ 治験実施計画書の改訂前はメトホルミン塩酸塩が第1選択とされ、治験実施計画書の改訂後はグリメピリドが第1選択とされた。治験実施計画書の改訂前にレスキュー開始された被験者は非盲検メトホルミン塩酸塩の投与が継続された。

追跡不能 10 例（プラセボ/メトホルミン群 1 例、本薬併合群 9 例（日本人 1 例））、医療機関の治験中止 9 例（プラセボ/メトホルミン群 2 例（日本人）、本薬併合群 7 例（日本人 4 例））、医師の判断 5 例（プラセボ/メトホルミン群 1 例、本薬併合群 4 例）、有効性の欠如 3 例（本薬併合群）、治験実施計画書からの逸脱 3 例（プラセボ/メトホルミン群 1 例、本薬併合群 2 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）/AST 値基準違反 2 例（本薬併合群）、併用禁止薬 2 例（本薬併合群（日本人））、治験薬に対する禁忌 1 例（本薬併合群）、死亡 1 例（本薬併合群）、コンプライアンス不良 1 例（プラセボ/メトホルミン群）であった。レスキュー治療は、プラセボ/メトホルミン群 20.0%（16/80 例（日本人 1 例））、本薬併合群 33.1%（134/405 例（日本人 15 例））で行われた。

有効性について、主な評価項目の結果は、表 25 のとおりであった。

表 25 ベースライン（P006-00 試験の治療期開始時）から投与 78 週時までの主な評価項目の結果（FAS）

全集団	プラセボ/メトホルミン群	本薬				
		0.25/25 mg 群	1/25 mg 群	3/25 mg 群	10/25 mg 群	25/25 mg 群
HbA1c 変化量 ^{a)} (%)	-0.88 [-1.19, -0.57] (n=80)	-0.57 [-0.89, -0.25] (n=83)	-0.55 [-0.85, -0.26] (n=91)	-0.30 [-0.62, 0.02] (n=79)	-0.60 [-0.93, -0.28] (n=82)	-0.46 [-0.80, -0.11] (n=70)
空腹時血糖値変化量 ^{a)} (mg/dL)	-19.6 [-34.1, -5.1] (n=80)	-7.4 [-22.4, 7.6] (n=83)	-11.3 [-25.0, 2.5] (n=91)	-2.0 [-17.1, 13.1] (n=79)	-10.0 [-25.0, 5.0] (n=82)	-0.7 [-16.7, 15.3] (n=70)
食後血糖 2 時間値変化量 ^{a)} (mg/dL)	-40.3 [-58.1, -22.6] (n=79)	-37.0 [-54.1, -20.0] (n=83)	-21.3 [-38.2, -4.4] (n=91)	-18.0 [-35.9, -0.1] (n=79)	-27.6 [-46.3, -8.9] (n=82)	-43.2 [-62.0, -24.4] (n=70)
投与 78 週時における HbA1c 7.0 %未満達成割合	46.7 (35/75 例)	35.4 (28/79 例)	35.2 (31/88 例)	36.8 (28/76 例)	38.5 (30/78 例)	46.4 (32/69 例)
日本人集団	プラセボ/メトホルミン群	本薬				
		0.25/25 mg 群	1/25 mg 群	3/25 mg 群	10/25 mg 群	25/25 mg 群
HbA1c 変化量 ^{a)} (%)	-1.39 [-1.84, -0.93] (n=19)	-0.94 [-1.40, -0.48] (n=19)	-1.24 [-1.65, -0.83] (n=21)	-1.08 [-1.52, -0.65] (n=18)	-0.67 [-1.18, -0.15] (n=18)	-0.80 [-1.32, -0.28] (n=16)
空腹時血糖値変化量 ^{a)} (mg/dL)	-23.5 [-38.2, -8.8] (n=19)	-14.6 [-29.2, 0.1] (n=19)	-13.9 [-26.7, -1.1] (n=21)	-11.4 [-25.3, 2.5] (n=18)	-8.8 [-25.8, 8.3] (n=18)	-13.8 [-30.6, 3.0] (n=16)
食後血糖 2 時間値変化量 ^{a)} (mg/dL)	-56.4 [-87.3, -25.5] (n=19)	-36.9 [-69.5, -4.3] (n=19)	-34.2 [-61.7, -6.6] (n=21)	-32.7 [-61.7, -3.6] (n=18)	-44.5 [-81.1, -7.8] (n=18)	-38.9 [-75.0, -2.8] (n=16)
投与 78 週時における HbA1c 7.0 %未満達成割合	63.2 (12/19 例)	47.4 (9/19 例)	52.4 (11/21 例)	72.2 (13/18 例)	33.3 (6/18 例)	75.0 (12/16 例)

最小二乗平均 [95%信頼区間]、被験者割合%（達成例数/評価例数）、レスキュー治療後のデータは欠測とされ、欠測値の補完はしていない。

a) ベースラインからの変化量を反応ベクトルとし、投与群、糖尿病前治療薬の有無（あり/なし）、地域（日本/日本以外）及び時点、並びに時点と投与群及び時点と糖尿病前治療薬の有無の交互作用を含めた LDA モデル。反復測定されたデータ間の相関には、無構造型の分散共分散行列を用いた。日本人集団における解析では、LDA モデルから地域を除いたモデルにより解析された。

安全性について、P006-13 試験（投与 13～78 週）における有害事象の発現割合はプラセボ/メトホルミン群 65.8%（50/76 例）、本薬併合群 66.8%（262/392 例）、副作用の発現割合はプラセボ/メトホルミン群 18.4%（14/76 例）、本薬併合群 16.6%（65/392 例）であった。いずれかの投与群で発現割合が 3%超の有害事象及びその副作用は、表 26 のとおりであった。なお、有害事象の発現傾向は、レスキュー治療の開始後の有害事象を含めて解析した結果でも大きな違いは認められなかった。

表 26 いずれかの投与群で発現割合が 3%超の有害事象及びその副作用^{a)} (全集団：安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ/メトホルミン群 (n=76)		本薬併合群 (n=392)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	65.8 (50)	18.4 (14)	66.8 (262)	16.6 (65)
下痢	3.9 (3)	1.3 (1)	4.6 (18)	1.8 (7)
胃炎	3.9 (3)	2.6 (2)	1.3 (5)	0.3 (1)
気管支炎	3.9 (3)	0.0 (0)	2.3 (9)	0.0 (0)
インフルエンザ	5.3 (4)	0.0 (0)	3.6 (14)	0.3 (1)
鼻咽頭炎	5.3 (4)	0.0 (0)	11.5 (45)	0.0 (0)
咽頭炎	3.9 (3)	0.0 (0)	1.8 (7)	0.0 (0)
上気道感染	3.9 (3)	0.0 (0)	2.3 (9)	0.0 (0)
尿路感染	3.9 (3)	0.0 (0)	1.3 (5)	0.0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2.6 (2)	1.3 (1)	3.6 (14)	0.8 (3)
血中ブドウ糖増加	2.6 (2)	1.3 (1)	4.3 (17)	1.5 (6)
高血糖	3.9 (3)	0.0 (0)	5.9 (23)	0.8 (3)
低血糖症	0.0 (0)	0.0 (0)	3.8 (15)	2.0 (8)
関節痛	1.3 (1)	0.0 (0)	3.1 (12)	0.0 (0)
背部痛	3.9 (3)	0.0 (0)	3.6 (14)	0.0 (0)
頭痛	3.9 (3)	1.3 (1)	3.3 (13)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.15.1

a) レスキュー治療開始後に発現した事象を除く。

また、日本人集団における有害事象の発現割合はプラセボ/メトホルミン群 78.9% (15/19 例)、本薬併合群 79.3% (73/92 例)、副作用の発現割合はプラセボ/メトホルミン群 26.3% (5/19 例)、本薬併合群 19.6% (18/92 例) であった。いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 27 のとおりであった。

表 27 いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象及びその副作用^{a)} (日本人集団：安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ/メトホルミン群* (n=19)		本薬併合群 (n=92)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	78.9 (15)	26.3 (5)	79.3 (73)	19.6 (18)
上腹部痛	0.0 (0)	0.0 (0)	3.3 (3)	0.0 (0)
下痢	15.8 (3)	5.3 (1)	4.3 (4)	3.3 (3)
胃炎	10.5 (2)	5.3 (1)	3.3 (3)	1.1 (1)
インフルエンザ	15.8 (3)	0.0 (0)	1.1 (1)	1.1 (1)
鼻咽頭炎	5.3 (1)	0.0 (0)	31.5 (29)	0.0 (0)
咽頭炎	10.5 (2)	0.0 (0)	5.4 (5)	0.0 (0)
挫傷	0.0 (0)	0.0 (0)	3.3 (3)	0.0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5.3 (1)	0.0 (0)	5.4 (5)	0.0 (0)
血圧上昇	0.0 (0)	0.0 (0)	3.3 (3)	0.0 (0)
不眠症	0.0 (0)	0.0 (0)	3.3 (3)	0.0 (0)
上気道の炎症	5.3 (1)	0.0 (0)	3.3 (3)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.15.1

a) レスキュー治療開始後に発現した事象を除く。

死亡例はプラセボ/メトホルミン群の 1 例 (深部静脈血栓症)、本薬併合群の 4 例 (急性冠動脈症候群/心原性ショック、処置合併症、脳梗塞/脳室内出血、急性心不全 (日本人)) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ/メトホルミン群の 2 例 (肋骨骨折、意識消失 (日本人))、本薬併合群の 24 例 (脳血管発作 3 例、基底細胞癌 2 例、胆石症、頻脈性不整脈/胃食道逆流性疾患、低血糖症、急性心筋梗塞、気道感染、慢性副鼻腔炎、上腹部痛、肺炎、喘息、肺炎、転移性前立腺癌、インフルエンザ、節足動物刺傷、糖尿病性ニューロパチー、半月板障害 (日本人)、くも膜下出血 (日本人)、糖尿病網膜症/白内障 (日本人)、脂肪肉腫 (日本人)、耳帯状疱疹 (日本人)、各 1 例) に認められた。プラセボ/メトホルミン群の

* 新薬承認情報提供時に修正
(修正前：プラセボ群)

意識消失（日本人）は副作用と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ/メトホルミン群の4例（体重増加、空気嚥下、深部静脈血栓症、意識消失（日本人））、本薬併合群の18例（ALT増加2例、血中ブドウ糖増加、不眠症、心原性ショック、上腹部痛、気道感染、体液貯留、脑梗塞、高血糖、下痢、C型肝炎、口腔扁平苔癬、くも膜下出血（日本人）、脂肪肉腫（日本人）、急性心不全（日本人）、耳带状疱疹（日本人）、椎間板突出（日本人）、各1例）に認められ、プラセボ/メトホルミン群の体重増加、空気嚥下、意識消失（日本人）、本薬併合群の血中ブドウ糖増加、不眠症、ALT増加（1例）、体液貯留、下痢、口腔扁平苔癬は副作用と判断された。

低血糖症⁶⁴の発現割合は、プラセボ/メトホルミン群0.0%（0/76例）、本薬併合群3.8%（15/392例）（日本人集団2.2%（2/92例））であり、本薬併合群の8例（日本人1例）は副作用と判断された。本薬併合群の3例（日本人1例）に重度の低血糖症が認められ、いずれも医学的介助を要する低血糖症で、そのうち2例は副作用と判断された。

バイタルサイン（心拍数、血圧）及び12誘導心電図について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

(2) 第III相試験

1) 国内第III相単独療法試験（5.3.5.1.3:P020試験＜2012年10月～2014年4月＞）

食事・運動療法で効果不十分な日本人2型糖尿病患者⁶⁸（目標症例数410例：本薬群164例、プラセボ群82例、シタグリブチンリン酸塩水和物（以下、「シタグリブチン」）群164例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及びシタグリブチン対照無作為化二重盲検並行群間比較試験並びに非盲検延長試験が実施された。

本試験は、スクリーニング期（2週間以内）、観察期⁶⁹（2週間又は8週間）、治療期（52週間：二重盲検期（24週間）及び非盲検期（28週間））から構成された。

用法・用量は、二重盲検期では本薬25 mg若しくは対応するプラセボを週1回⁶²、又はシタグリブチン50 mg若しくは対応するプラセボを1日1回、24週間経口投与とされた。非盲検期ではすべての被験者に本薬25 mgを週1回28週間経口投与とされた⁶²（以下、本薬が52週間継続投与された被験者を「本薬継続群」、二重盲検期にプラセボ又はシタグリブチンが投与された後非盲検期に本薬が投与された被験者をそれぞれ「プラセボ/本薬群」、「シタグリブチン/本薬群」と表記した）。

総投与例数413例（本薬群166例、プラセボ群83例、シタグリブチン群164例）のうち、誤って本薬が投与されたプラセボ群の1例⁷⁰を除く412例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。二重盲検期の治験中止例（14例）における中止理由の内

⁶⁸ 主な選択・除外基準：20歳以上の2型糖尿病患者で以下のいずれかを満たす者。

(1) 血糖降下薬をスクリーニング前6週間以上使用しておらず、スクリーニング時及び観察期（2週間）開始時のHbA1cが7.0%以上10.0%以下の患者（観察期2週間）

(2) 経口血糖降下薬をスクリーニング時に単剤投与中で、スクリーニング時のHbA1cが6.5%以上9.0%以下かつ治療期開始-2週時のHbA1cが7.0%以上10.0%以下の患者（観察期8週間）

⁶⁹ 観察期（2週間又は8週間）のうち、治療期開始前2週間においては単盲検下で本薬に対応するプラセボを週1回及びシタグリブチンに対応するプラセボを1日1回経口投与することとされた。スクリーニング時に血糖降下薬単剤で治療中の患者では、観察期（8週間）にウォッシュアウトした後、治療期に移行することとされた。

⁷⁰ 医療機関における治験薬の誤交付により、投与開始～4週時まで本薬25 mg、投与5～8週時までプラセボが投与され、誤交付が判明した後、投与61日目に治験を中止した。本症例の解析対象集団における取扱いは盲検下で規定された。なお、本症例において、投与22日目に1件の非重篤かつ軽度な有害事象（带状疱疹）が発現したが、治験薬との因果関係は否定され、投与57日目に回復した。

訳は、有害事象 6 例（本薬群 2 例、シタグリブチン群 4 例⁷¹）、有効性の欠如 3 例（本薬群 2 例、プラセボ群 1 例）、被験者による同意撤回 3 例（本薬群 2 例、プラセボ群 1 例）、医師の判断 1 例（本薬群）、治験実施計画書からの逸脱 1 例⁷⁰（プラセボ群）であった。非盲検期の治験中止例（35 例）における中止理由の内訳は、有効性の欠如 25 例（本薬継続群 12 例、プラセボ/本薬群 3 例、シタグリブチン/本薬群 10 例）、有害事象 7 例（本薬継続群 2 例、プラセボ/本薬群 2 例、シタグリブチン/本薬群 3 例）、被験者による同意撤回 3 例（本薬継続群 2 例、シタグリブチン/本薬群 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースライン（治療期開始時）から投与 24 週時（二重盲検治療期終了時）までの HbA1c 変化量は、表 28 のとおりであった。投与 24 週時の本薬群とプラセボ群の HbA1c 変化量の群間差は-0.80 [-0.96, -0.63] %であり、本薬群のプラセボ群に対する優越性が示された。また、本薬群のプラセボ群に対する優越性が示された場合に本薬群とシタグリブチン群の比較を実施するとされ、本薬群とシタグリブチン群の HbA1c 変化量の群間差は-0.02 [-0.15, 0.12] %であり、両側 95%信頼区間の上限が事前に規定した非劣性限界値（0.3%）⁷²を下回ったことから、本薬群のシタグリブチン群に対する非劣性が示された。

表 28 ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量（FAS）

	本薬群	プラセボ群	シタグリブチン群
ベースライン	7.93 (0.74) (n=166)	8.10 (0.74) (n=82)	7.97 (0.76) (n=164)
投与 24 週時	7.26 (0.88) (n=162)	8.15 (0.94) (n=80)	7.33 (0.84) (n=161)
変化量 ^{a)}	-0.66 [-0.76, -0.57] (n=166)	0.13 [-0.00, 0.27] (n=82)	-0.65 [-0.74, -0.55] (n=164)
本薬群との群間差 ^{a,b)}	—	-0.80 [-0.96, -0.63]	-0.02 [-0.15, 0.12]

単位：%、平均値（標準偏差）、最小二乗平均 [95%信頼区間]、—：該当せず、欠測値の補完はしていない。

a) 投与群、経口血糖降下薬による治療歴の有無（あり/なし）及び時点、並びに時点と投与群、時点と経口血糖降下薬による治療歴の有無及び時点と投与群と経口血糖降下薬による治療歴の有無の交互作用を含めた cLDA モデル。反復測定されたデータ間の相関には、無構造型の分散共分散行列を用いた。

b) 本薬群のプラセボ群に対する優越性が示された場合に本薬群とシタグリブチン群の比較を実施するとされた。

主な副次評価項目の結果は、表 29 のとおりであった。

⁷¹ 治験薬投与前に治験中止した 1 例及び観察期の有害事象により治験中止した 1 例を含む。

⁷² 対照薬であるシタグリブチンの単独及び併用療法でのプラセボ対照試験 6 試験における、投与 12 又は 16 週時のプラセボに対する HbA1c 低下量（-0.69～-0.99%）の 1/3～1/2 に相当する値として設定された。

表 29 主な副次評価項目の結果 (FAS)

		本薬群	プラセボ群	シタグリブチン群
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	161.28 (30.41) (n=166)	161.35 (28.60) (n=82)	158.23 (31.43) (n=164)
	投与 24 週時	142.42 (27.47) (n=162)	154.86 (29.83) (n=80)	140.04 (28.51) (n=161)
	変化量 ^{a)}	-18.52 [-21.81, -15.22] (n=166)	-6.23 [-10.84, -1.63] (n=82)	-20.75 [-24.10, -17.39] (n=164)
食後血糖 2 時間値 (mg/dL)	ベースライン	241.99 (63.29) (n=166)	246.39 (59.19) (n=82)	240.75 (66.12) (n=164)
	投与 24 週時	200.74 (54.85) (n=147)	241.67 (63.35) (n=78)	201.29 (55.23) (n=156)
	変化量 ^{a)}	-42.38 [-49.53, -35.23] (n=166)	-5.48 [-15.13, 4.17] (n=82)	-45.24 [-52.31, -38.16] (n=164)
投与 24 週時における HbA1c 7.0%未満達成割合		47.0 (78/166 例)	7.3 (6/82 例)	37.8 (62/164 例)

平均値 (標準偏差)、最小二乗平均 [95%信頼区間]、被験者割合% (達成例数/評価例数)、欠測値の補完はしていない。

a) 投与群、経口血糖降下薬による治療歴の有無 (あり/なし) 及び時点、並びに時点と投与群、時点と経口血糖降下薬による治療歴の有無及び時点と投与群と経口血糖降下薬による治療歴の有無の交互作用を含めた cLDA モデル。反復測定されたデータ間の相関には、無構造型の分散共分散行列を用いた。

ベースライン (治療期開始時) から投与 52 週時 (治療期終了時) までの HbA1c 変化量 (最小二乗平均 [95%信頼区間]) は、本薬継続群で -0.37 [-0.47, -0.26] %、プラセボ/本薬群で -0.51 [-0.66, -0.36] %、シタグリブチン/本薬群で -0.38 [-0.49, -0.27] % であり、HbA1c 変化量の推移は図 1 のとおりであった。

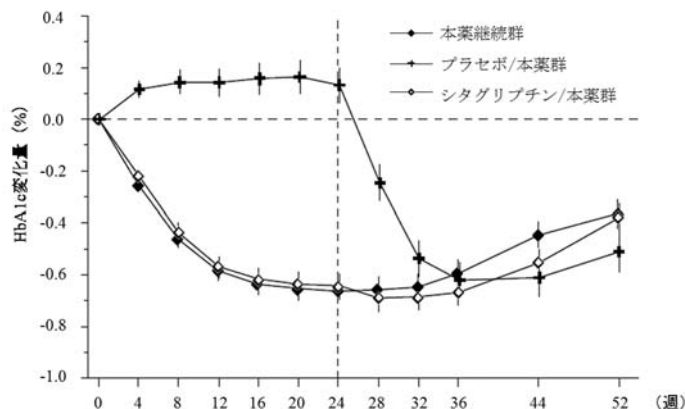


図 1 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移 (%) (cLDA モデル) (最小二乗平均±標準誤差)

安全性について、二重盲検期 (24 週間) における有害事象の発現割合は本薬群、プラセボ群及びシタグリブチン群 (以下同順) でそれぞれ 50.0% (83/166 例)、65.9% (54/82 例) 及び 49.4% (81/164 例)、副作用の発現割合はそれぞれ 4.2% (7/166 例)、6.1% (5/82 例) 及び 3.7% (6/164 例) であった。いずれかの投与群で 3% 以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 30 のとおりであった。

表 30 いずれかの投与群で 3% 以上に発現した有害事象及びその副作用 (二重盲検期) (安全性解析対象集団)

事象名	本薬群 (n=166)		プラセボ群 (n=82)		シタグリブチン群 (n=164)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	50.0 (83)	4.2 (7)	65.9 (54)	6.1 (5)	49.4 (81)	3.7 (6)
下痢	1.2 (2)	0.0 (0)	3.7 (3)	1.2 (1)	1.8 (3)	0.0 (0)
気管支炎	1.8 (3)	0.0 (0)	3.7 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
インフルエンザ	1.8 (3)	0.0 (0)	4.9 (4)	0.0 (0)	3.0 (5)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	12.7 (21)	0.0 (0)	30.5 (25)	0.0 (0)	11.0 (18)	0.0 (0)
咽頭炎	2.4 (4)	0.0 (0)	3.7 (3)	0.0 (0)	2.4 (4)	0.0 (0)
上気道の炎症	2.4 (4)	0.0 (0)	2.4 (2)	0.0 (0)	4.3 (7)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.16.1

長期投与時⁷³における有害事象の発現割合は本薬継続群、プラセボ/本薬群及びシタグリブチン/本薬群（以下同順）でそれぞれ 69.9%（116/166 例）、56.3%（45/80 例）及び 47.2%（76/161 例）、副作用の発現割合はそれぞれ 7.8%（13/166 例）、3.8%（3/80 例）及び 2.5%（4/161 例）であった。本薬継続群で 2%超に発現した有害事象及びその副作用は、表 31 のとおりであった。

表 31 本薬継続群で 2%超に発現した有害事象及びその副作用（長期投与時）（安全性解析対象集団）

事象名	全治療期（52 週間）		非盲検治療期（28 週間）			
	本薬継続群 (n=166)		プラセボ/本薬群 (n=80)		シタグリブチン/本薬群 (n=161)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	69.9 (116)	7.8 (13)	56.3 (45)	3.8 (3)	47.2 (76)	2.5 (4)
便秘	2.4 (4)	0.6 (1)	2.5 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
下痢	3.0 (5)	0.0 (0)	1.3 (1)	0.0 (0)	2.5 (4)	0.0 (0)
気管支炎	3.0 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.6 (1)	0.0 (0)
胃腸炎	4.2 (7)	0.0 (0)	1.3 (1)	0.0 (0)	2.5 (4)	0.0 (0)
インフルエンザ	2.4 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	27.1 (45)	0.0 (0)	21.3 (17)	0.0 (0)	14.3 (23)	0.0 (0)
咽頭炎	4.2 (7)	0.0 (0)	3.8 (3)	0.0 (0)	2.5 (4)	0.0 (0)
足部白癬	2.4 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.6 (1)	0.0 (0)
挫傷	3.6 (6)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.2 (2)	0.0 (0)
ALT 増加	4.2 (7)	2.4 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.6 (1)	0.0 (0)
血中クレアチンホ スホキナーゼ増加	3.0 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.2 (2)	0.0 (0)
背部痛	3.6 (6)	0.0 (0)	1.3 (1)	0.0 (0)	1.2 (2)	0.0 (0)
関節周囲炎	2.4 (4)	0.0 (0)	1.3 (1)	0.0 (0)	0.6 (1)	0.0 (0)
頭痛	3.0 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.6 (1)	0.0 (0)
上気道の炎症	3.6 (6)	0.0 (0)	1.3 (1)	0.0 (0)	1.9 (3)	0.0 (0)
高血圧	3.6 (6)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.17.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬継続群の 6 例（二重盲検期：胆管結石/大動脈瘤、椎間板障害、弾発指、非盲検期：四肢外傷性切断、肺炎、前立腺癌）及びシタグリブチン/本薬群の 5 例（二重盲検期：洞不全症候群、骨転移/腎癌、尿管ヘルニア、非盲検期：不安定狭心症、鼻咽頭炎/急性胆嚢炎）に認められ、本薬継続群の前立腺癌は副作用と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬継続群の 4 例（二重盲検期：上気道感染、胆管結石、非盲検期：薬疹、血中ブドウ糖増加/グリコヘモグロビン増加）、プラセボ/本薬群の 2 例（二重盲検期：皮膚炎、非盲検期：そう痒性皮疹）及びシタグリブチン/本薬群 5 例（二重盲検期：骨転移、悪心/流涎過多、洞不全症候群、非盲検期：突発難聴、急性胆嚢炎）に認められ、本薬継続群の上気道感染、薬疹、血中ブドウ糖増加/グリコヘモグロビン増加、プラセボ/本薬群のそう痒性皮疹、皮膚炎及びシタグリブチン/本薬群の悪心/流涎過多は副作用と判断された。

低血糖症⁶⁴は、全治療期を通じてプラセボ/本薬群の 1/80 例（二重盲検期）及びシタグリブチン/本薬群の 2/161 例（二重盲検期：1 例、非盲検期：1 例）に認められたが、重度の低血糖症は認められなかった。このうち、プラセボ/本薬群及びシタグリブチン/本薬群の各 1 例は副作用と判断された。

バイタルサイン（心拍数、血圧）及び 12 誘導心電図について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

⁷³ 本薬が投与された期間：本薬継続群では全治療期（52 週間：二重盲検期+非盲検期）、プラセボ/本薬群及びシタグリブチン/本薬群では非盲検治療期（28 週間）における発現割合

2) 国内第 III 相併用療法長期投与試験 (5.3.5.1.4:P015 試験<2012 年 10 月~2014 年 5 月>)

食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単独療法で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者⁷⁴ (目標症例数 568 例: スルホニルウレア系薬剤 (以下、「SU」) 併用: 188 例 (本薬群 125 例、プラセボ群 63 例)、速効型インスリン分泌促進剤 (以下、「グリニド」) 併用、ビッグアナイド系薬剤 (以下、「BG」) 併用、チアゾリジン系薬剤 (以下、「TZD」) 併用、 α -グルコシダーゼ阻害剤 (以下、「 α -GI」) 併用: 各 95 例 (本薬群 63 例、プラセボ群 32 例)) を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験及び非盲検延長試験が実施された。

本試験は、スクリーニング期 (2 週間以内)、観察期⁷⁵ (2 週間又は 8 週間)、治療期 (52 週間: 二重盲検期 (24 週間) 及び非盲検期 (28 週間)) から構成された。

用法・用量は、二重盲検期では本薬 25 mg 又は対応するプラセボを週 1 回 24 週間経口投与することとされた。非盲検期ではすべての被験者に本薬 25 mg を週 1 回 28 週間経口投与することとされた⁶² (以下、本薬が 52 週間継続投与された被験者を「本薬継続群」、二重盲検期にプラセボが投与された後非盲検期に本薬が投与された被験者を「プラセボ/本薬群」と表記した)。なお、投与 4~24 週では空腹時血糖値が 240 mg/dL 超であること、投与 24 週より後では空腹時血糖値が 200 mg/dL 超であることが 2 回連続して確認された場合 (レスキュー基準)、基礎治療薬の増量が行われた。基礎治療薬を最大耐量又は承認最大用量で 4 週間以上投与してもレスキュー基準に該当する場合レスキュー治療が行われた⁷⁶。

総投与例数 585 例全例 (SU 併用⁷⁷ (本薬群 126 例、プラセボ群 63 例)、グリニド併用⁷⁸ (本薬群 65 例、プラセボ群 34 例)、BG 併用⁷⁹ (本薬群 66 例、プラセボ群 33 例)、TZD 併用⁸⁰ (本薬群 65 例、プラセボ群 34 例)、 α -GI 併用⁸¹ (本薬群 67 例、プラセボ群 32 例)) が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。二重盲検期の治験中止例 (14 例) における中止理由の内訳は、有害事象 7 例 (本薬群 5 例 (グリニド併用 2 例、BG 併用 1 例、TZD 併用 2 例)、プラセボ群 2 例 (グリニド併用、 α -GI 併用、各 1 例))、被験者による同意撤

⁷⁴ 主な選択・除外基準: 20歳以上 (BG併用では20歳以上75歳未満) の2型糖尿病患者で以下のいずれかを満たす者。

(1) 基礎治療薬以外の経口血糖降下薬をスクリーニング前6週間以上使用しておらず、かつ基礎治療薬を10週間以上 (TZD併用の場合は14週間以上) 一定の用法・用量で使用している患者で、スクリーニング時及び観察期 (2週間) 開始時のHbA1cが7.0%以上10.0%以下の患者 (観察期2週間)

(2) 基礎治療薬以外の経口血糖降下薬1剤を投与中かつ基礎治療薬を4週間以上 (TZD併用の場合は8週間以上) 一定の用法・用量で使用している患者で、スクリーニング時のHbA1cが6.5%以上9.0%以下かつ治療期開始-2週時のHbA1cが7.0%以上10.0%以下の患者 (観察期8週間)

⁷⁵ 観察期 (2 週間又は 8 週間) のうち、治療期開始前 2 週間においては単盲検下で本薬に対応するプラセボを週 1 回経口投与することとされた。スクリーニング時に基礎治療薬以外の血糖降下薬 1 剤を併用して治療中の患者では観察期 (8 週間) に基礎治療薬以外の血糖降下薬をウォッシュアウトした後、治療期に移行することとされた。

⁷⁶ 基礎治療薬が SU 又はグリニドの場合はメトホルミン塩酸塩、基礎治療薬が BG、TZD 又は α -GI の場合はグリメピリド。

⁷⁷ 本薬群ではグリメピリド 114 例 (0.5 mg (1 日用量、以下同様) 10 例、1 mg 48 例、1.5 mg 4 例、2 mg 38 例、3 mg 8 例、4 mg 3 例、4.5 mg 1 例、6 mg 2 例)、グリブライド 2 例 (1.25 mg 1 例、2.5 mg 1 例)、グリクラジド 10 例 (40 mg 9 例、80 mg 1 例)、プラセボ群ではグリメピリド 57 例 (0.5 mg 8 例、1 mg 23 例、1.5 mg 2 例、2 mg 14 例、3 mg 8 例、4 mg 1 例、6 mg 1 例)、グリブライド 4 例 (1.25 mg 1 例、2.5 mg 2 例、5 mg 1 例)、グリクラジド 2 例 (40 mg 2 例)

⁷⁸ 本薬群ではミチグリニドカルシウム水和物 39 例 (15 mg 4 例、20 mg 1 例、30 mg 34 例)、ナテグリニド 14 例 (90 mg 1 例、270 mg 13 例)、レバグリニド 12 例 (0.75 mg 2 例、1.5 mg 10 例)、プラセボ群ではミチグリニドカルシウム水和物 18 例 (15 mg 4 例、20 mg 1 例、30 mg 13 例)、ナテグリニド 12 例 (270 mg 11 例、360 mg 1 例)、レバグリニド 4 例 (1.5 mg 4 例)

⁷⁹ メトホルミン塩酸塩: 本薬群では 500 mg 20 例、750 mg 21 例、1000 mg 12 例、1500 mg 12 例、2250 mg 1 例、プラセボ群では 500 mg 13 例、750 mg 14 例、1000 mg 2 例、1500 mg 4 例

⁸⁰ ビオグリタゾン塩酸塩: 本薬群では 15 mg 34 例、30 mg 31 例、プラセボ群では 15 mg 23 例、30 mg 10 例、45 mg 1 例

⁸¹ 本薬群ではボグリボース 38 例 (0.6 mg 18 例、0.9 mg 20 例)、ミグリトール 26 例 (50 mg 1 例、75 mg 4 例、150 mg 20 例、225 mg 1 例)、アカルボース 3 例 (150 mg 1 例、300 mg 2 例)、プラセボ群ではボグリボース 18 例 (0.6 mg 8 例、0.9 mg 10 例)、ミグリトール 9 例 (50 mg 1 例、150 mg 8 例)、アカルボース 5 例 (300 mg 5 例)

回 4 例（本薬群 2 例（SU 併用、グリニド併用、各 1 例）、プラセボ群 2 例（グリニド併用、 α -GI 併用、各 1 例））、追跡不能 1 例（本薬群（SU 併用））、医師の判断 1 例（プラセボ群（SU 併用））、治験実施計画書からの逸脱 1 例（本薬群（SU 併用））であった。非盲検期の治験中止例（16 例）における中止理由の内訳は、有害事象 9 例（本薬群 5 例（SU 併用 2 例、グリニド併用 1 例、TZD 併用 2 例）、プラセボ群 4 例（SU 併用 1 例、グリニド併用 1 例、TZD 併用 2 例））、被験者による同意撤回 4 例（本薬群 2 例（SU 併用 2 例）、プラセボ群 2 例（SU 併用、BG 併用、各 1 例））、医師の判断 2 例（本薬群 2 例（SU 併用、TZD 併用、各 1 例））、その他 1 例（本薬群（BG 併用））であった。レスキュー治療は、二重盲検期では、SU 併用の本薬群 0.8%（1/126 例）、グリニド併用の本薬群 1.5%（1/65 例）及びプラセボ群 2.9%（1/34 例）、TZD 併用のプラセボ群 2.9%（1/34 例）、 α -GI 併用のプラセボ群 6.3%（2/32 例）で行われた。非盲検期では、SU 併用の本薬継続群 4.8%（6/126 例）及びプラセボ/本薬群 6.5%（4/62 例）、グリニド併用の本薬継続群 1.5%（1/65 例）及びプラセボ/本薬群 3.1%（1/32 例）、 α -GI 併用の本薬継続群 3.0%（2/67 例）*で行われた。

有効性について、副次評価項目とされたベースライン（治療期開始時）から投与 24 週時（二重盲検期終了時）及び投与 52 週時（治療期終了時）までの HbA1c 変化量は、表 32 のとおりであった。SU、グリニド、BG、TZD 及び α -GI との併用療法における投与 24 週時までの HbA1c 変化量のプラセボ群との群間差（最小二乗平均 [95%信頼区間]）は、それぞれ -0.93 [-1.10, -0.75]、-0.98 [-1.37, -0.60]、-0.92 [-1.29, -0.56]、-1.16 [-1.45, -0.88] 及び -0.80 [-1.06, -0.54] %であった。

表 32 ベースラインから投与 24 週時及び投与 52 週時までの HbA1c 変化量 (FAS)

基礎治療薬	投与群	ベースライン	投与 24 週時		投与 52 週時	
		HbA1c	HbA1c	変化量 ^{a)}	HbA1c	変化量 ^{b)}
SU	本薬群	8.15 (0.73) (n=126)	7.30 (0.72) (n=122)	-0.84 [-0.94, -0.73] (n=126)	7.59 (0.89) (n=113)	-0.45 [-0.58, -0.32] (n=126)
	プラセボ群	8.11 (0.63) (n=63)	8.19 (0.81) (n=62)	0.09 [-0.06, 0.24] (n=63)	7.37 (0.59) (n=56)	-0.63 [-0.82, -0.45] (n=63)
グリニド	本薬群	7.96 (0.64) (n=65)	7.28 (0.67) (n=61)	-0.68 [-0.89, -0.48] (n=65)	7.43 (0.72) (n=59)	-0.59 [-0.84, -0.34] (n=65)
	プラセボ群	8.04 (0.79) (n=34)	8.19 (1.07) (n=31)	0.30 [-0.04, 0.64] (n=34)	7.41 (0.97) (n=30)	-0.43 [-0.88, 0.02] (n=34)
BG	本薬群	7.85 (0.61) (n=66)	6.94 (0.60) (n=65)	-0.94 [-1.10, -0.78] (n=66)	7.23 (0.75) (n=64)	-0.63 [-0.82, -0.45] (n=66)
	プラセボ群	7.95 (0.61) (n=33)	7.96 (0.66) (n=33)	-0.02 [-0.35, 0.31] (n=33)	7.36 (0.57) (n=32)	-0.62 [-0.99, -0.24] (n=33)
TZD	本薬群	8.16 (0.84) (n=65)	7.19 (0.74) (n=63)	-0.88 [-1.04, -0.73] (n=65)	7.36 (0.79) (n=60)	-0.63 [-0.82, -0.44] (n=65)
	プラセボ群	7.89 (0.79) (n=34)	7.97 (0.88) (n=33)	0.28 [0.03, 0.53] (n=34)	7.23 (0.61) (n=32)	-0.65 [-0.93, -0.36] (n=34)
α -GI	本薬群	7.89 (0.64) (n=67)	7.13 (0.64) (n=67)	-0.74 [-0.89, -0.59] (n=67)	7.23 (0.74) (n=65)	-0.60 [-0.77, -0.43] (n=67)
	プラセボ群	7.94 (0.75) (n=32)	7.79 (0.77) (n=29)	0.06 [-0.16, 0.28] (n=32)	6.99 (0.57) (n=28)	-0.79 [-1.03, -0.55] (n=32)

単位：%、平均値（標準偏差）、最小二乗平均 [95%信頼区間]、レスキュー治療後のデータは欠測とされ、欠測値の補完はしていない。

- a) 投与群、基礎治療薬、基礎治療薬以外の経口糖尿病前治療薬による治療歴の有無（あり/なし）、時点、時点と投与群、時点と基礎治療薬、時点と基礎治療薬以外の経口糖尿病前治療薬による治療歴の有無、基礎治療薬と時点と投与群、基礎治療薬と時点と基礎治療薬以外の経口糖尿病前治療薬による治療歴の有無の交互作用を含めた cLDA モデル。反復測定されたデータ間の相関には、無構造型の分散共分散行列を用いた。
- b) 投与 24 週時で用いた上記の cLDA モデルが収束しなかったため、事前定義した手順に従い、基礎治療ごとに cLDA モデルを適用した。各 cLDA モデルには、投与群、基礎治療薬以外の糖尿病前治療薬による治療歴の有無（あり/なし）、時点、時点と投与群、時点と基礎治療薬以外の糖尿病前治療薬による治療歴の有無、時点と投与群と基礎治療薬以外の経口糖尿病前治療薬による治療歴の有無の交互作用を含めた。反復測定されたデータ間の相関には、無構造型の分散共分散行列を用いた。

* 新薬承認情報提供時に修正
（修正前： α -GI 併用の本薬継続群 3.0%（2/67 例）及びプラセボ/本薬群 0.0%（0/30 例））

また、SU、グリニド、BG、TZD 及び α -GI との併用療法における HbA1c 変化量の推移は、図 2 のとおりであった。

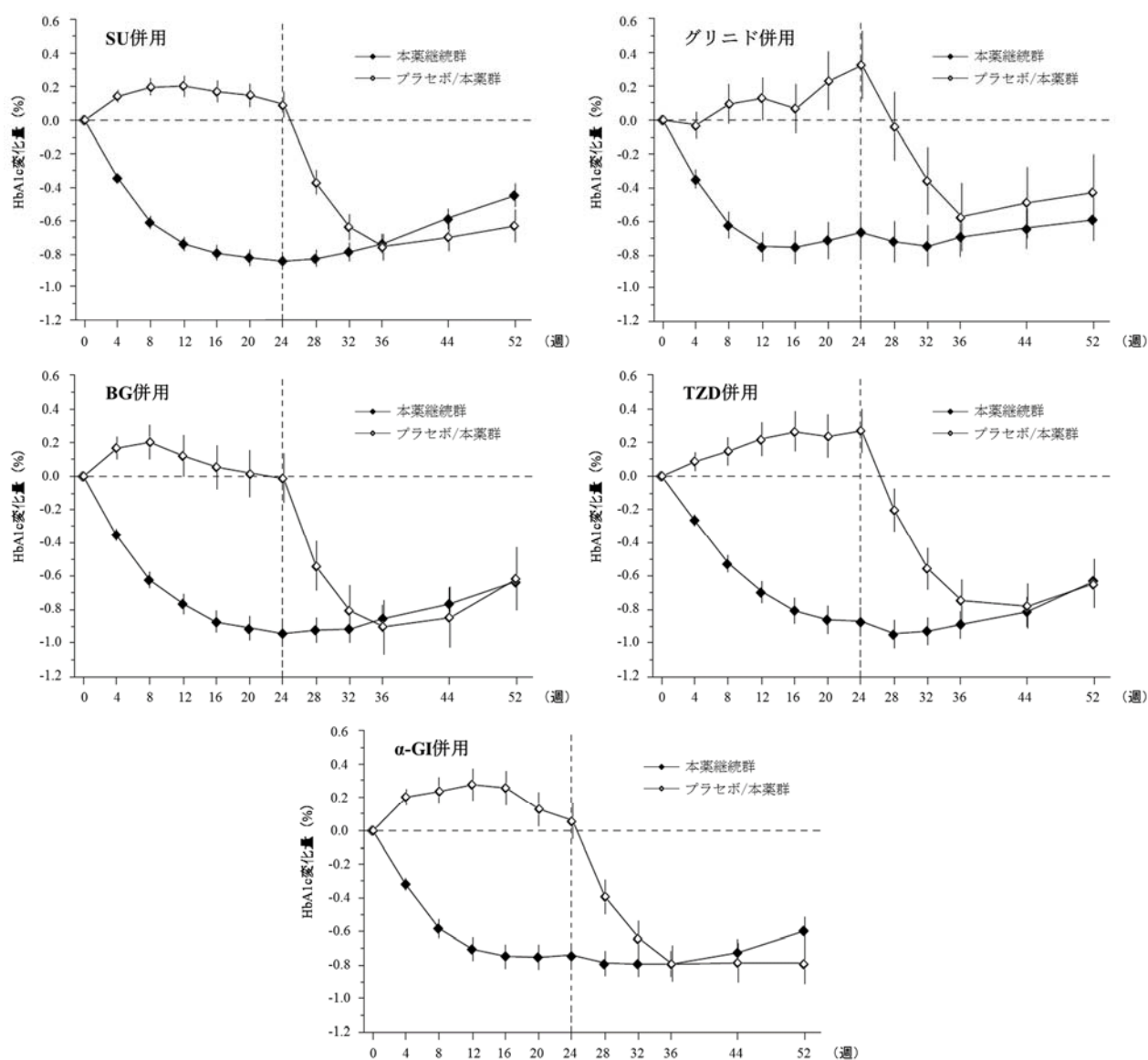


図 2 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移 (%) (cLDA モデル) (最小二乗平均±標準誤差)

その他の評価項目の結果は、表 33 のとおりであった。

表 33 その他の評価項目の結果 (FAS)

基礎治療薬		投与 24 週時		投与 52 週時	
		空腹時血糖値 変化量 ^{a)}	HbA1c7.0%未満 達成割合	空腹時血糖値 変化量 ^{b)}	HbA1c7.0%未満 達成割合
SU	本薬群 (n=126)	-24.37 [-28.86, -19.89]	33.3 (42/126 例)	-8.26 [-14.08, -2.44]	23.0 (29/126 例)
	プラセボ群 (n=63)	-6.79 [-12.72, -0.86]	3.2 (2/63 例)	-19.70 [-27.53, -11.87]	23.8 (15/63 例)
グリニド	本薬群 (n=65)	-19.29 [-27.85, -10.74]	35.4 (23/65 例)	-14.74 [-24.09, -5.40]	27.7 (18/65 例)
	プラセボ群 (n=34)	2.04 [-11.91, 15.99]	2.9 (1/34 例)	-4.76 [-21.09, 11.56]	35.3 (12/34 例)
BG	本薬群 (n=66)	-29.00 [-35.96, -22.03]	59.1 (39/66 例)	-16.62 [-23.55, -9.70]	34.8 (23/66 例)
	プラセボ群 (n=33)	-14.40 [-27.36, -1.43]	3.0 (1/33 例)	-23.36 [-36.66, -10.06]	24.2 (8/33 例)
TZD	本薬群 (n=65)	-28.39 [-34.97, -21.81]	46.2 (30/65 例)	-17.20 [-23.61, -10.80]	33.8 (22/65 例)
	プラセボ群 (n=34)	-4.52 [-14.36, 5.33]	8.8 (3/34 例)	-9.67 [-19.69, 0.35]	32.4 (11/34 例)
α -GI	本薬群 (n=67)	-20.38 [-26.79, -13.96]	49.3 (33/67 例)	-9.29 [-15.14, -3.44]	41.8 (28/67 例)
	プラセボ群 (n=32)	-8.26 [-16.96, 0.44]	9.4 (3/32 例)	-22.26 [-30.48, -14.03]	46.9 (15/32 例)

最小二乗平均 [95%信頼区間]、被験者割合% (達成例数/評価例数)、レスキュー治療後のデータは欠測とされ、欠測値の補完はしていない。

- a) 投与群、基礎治療薬、基礎治療薬以外の経口糖尿病前治療薬による治療歴の有無 (あり/なし)、時点、時点と投与群、時点と基礎治療薬、時点と基礎治療薬以外の経口糖尿病前治療薬による治療歴の有無、基礎治療薬と時点と投与群、基礎治療薬と時点と基礎治療薬以外の経口糖尿病前治療薬による治療歴の有無の交互作用を含めた cLDA モデル。反復測定されたデータ間の相関には、無構造型の分散共分散行列を用いた。
- b) 投与 24 週時で用いた上記の cLDA モデルが収束しなかったため、事前定義した手順に従い、基礎治療ごとに cLDA モデルを適用した。各 cLDA モデルには、投与群、基礎治療薬以外の経口糖尿病前治療薬による治療歴の有無 (あり/なし)、時点、時点と投与群、時点と基礎治療薬以外の経口糖尿病前治療薬による治療歴の有無、時点と投与群と基礎治療薬以外の経口糖尿病前治療薬による治療歴の有無の交互作用を含めた。反復測定されたデータ間の相関には、無構造型の分散共分散行列を用いた。

安全性について、二重盲検期 (24 週間) の本薬群及びプラセボ群における有害事象の発現割合は SU 併用で 59.5% (75/126 例) 及び 60.3% (38/63 例)、グリニド併用で 53.8% (35/65 例) 及び 52.9% (18/34 例)、BG 併用で 54.5% (36/66 例) 及び 63.6% (21/33 例)、TZD 併用で 60.0% (39/65 例) 及び 52.9% (18/34 例)、 α -GI 併用で 50.7% (34/67 例) 及び 53.1% (17/32 例)、副作用の発現割合は SU 併用で 7.1% (9/126 例) 及び 7.9% (5/63 例)、グリニド併用で 7.7% (5/65 例) 及び 5.9% (2/34 例)、BG 併用で 4.5% (3/66 例) 及び 0.0% (0/33 例)、TZD 併用で 6.2% (4/65 例) 及び 0.0% (0/34 例)、 α -GI 併用で 0.0% (0/67 例) 及び 3.1% (1/32 例) であった。いずれかの本薬群で 3%超に発現した有害事象は、表 34 のとおりであった。いずれかの本薬群で 3%超に発現した副作用は、低血糖症のみであった。

表 34 いずれかの本薬群で 3%超に発現した有害事象^{a)} (二重盲検期) (安全性解析対象集団)

事象名	SU 併用		グリニド併用		BG 併用	
	本薬群 (n=126)	プラセボ群 (n=63)	本薬群 (n=65)	プラセボ群 (n=34)	本薬群 (n=66)	プラセボ群 (n=33)
すべての事象	59.5 (75)	60.3 (38)	53.8 (35)	52.9 (18)	54.5 (36)	63.6 (21)
便秘	2.4 (3)	3.2 (2)	3.1 (2)	2.9 (1)	1.5 (1)	0.0 (0)
齲歯	3.2 (4)	1.6 (1)	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	6.1 (2)
胸痛	0.0 (0)	0.0 (0)	3.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
胃腸炎	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.9 (2)	6.1 (4)	0.0 (0)
ヘリコバクター感染	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
インフルエンザ	1.6 (2)	1.6 (1)	0.0 (0)	2.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	11.9 (15)	23.8 (15)	21.5 (14)	20.6 (7)	16.7 (11)	27.3 (9)
ALT 増加	0.0 (0)	0.0 (0)	3.1 (2)	0.0 (0)	3.0 (2)	6.1 (2)
低血糖症	5.6 (7)	4.8 (3)	1.5 (1)	0.0 (0)	4.5 (3)	0.0 (0)
関節痛	0.0 (0)	0.0 (0)	3.1 (2)	2.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
背部痛	2.4 (3)	1.6 (1)	1.5 (1)	2.9 (1)	4.5 (3)	3.0 (1)
頭痛	0.8 (1)	1.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.0 (2)	0.0 (0)
接触性皮膚炎	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.0 (1)
そう痒症	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
事象名	TZD 併用		α-GI 併用		全集団	
	本薬群 (n=65)	プラセボ群 (n=34)	本薬群 (n=67)	プラセボ群 (n=32)	本薬群 (n=389)	プラセボ群 (n=196)
すべての事象	60.0 (39)	52.9 (18)	50.7 (34)	53.1 (17)	56.3 (219)	57.1 (112)
便秘	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	1.8 (7)	1.5 (3)
齲歯	3.1 (2)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	2.1 (8)	1.5 (3)
胸痛	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.8 (3)	0.0 (0)
胃腸炎	1.5 (1)	2.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.8 (7)	1.5 (3)
ヘリコバクター感染	3.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.5 (2)	0.0 (0)
インフルエンザ	4.6 (3)	5.9 (2)	1.5 (1)	0.0 (0)	1.5 (6)	2.0 (4)
鼻咽頭炎	16.9 (11)	14.7 (5)	19.4 (13)	25.0 (8)	16.5 (64)	22.4 (44)
ALT 増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.0 (4)	1.0 (2)
低血糖症	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.1 (12)	1.5 (3)
関節痛	4.6 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.3 (5)	0.5 (1)
背部痛	3.1 (2)	2.9 (1)	3.0 (2)	0.0 (0)	2.8 (11)	2.0 (4)
頭痛	3.1 (2)	0.0 (0)	3.0 (2)	0.0 (0)	1.8 (7)	0.5 (1)
接触性皮膚炎	4.6 (3)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	1.0 (4)	0.5 (1)
そう痒症	3.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.5 (2)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.16.1

a) レスキュー治療開始後に発現した事象を除く。

長期投与時⁸²⁾の本薬継続群における有害事象及び副作用の発現割合は SU 併用で 76.2% (96/126 例) 及び 8.7% (11/126 例)、グリニド併用で 75.4% (49/65 例) 及び 10.8% (7/65 例)、BG 併用で 80.3% (53/66 例) 及び 3.0% (2/66 例)、TZD 併用で 84.6% (55/65 例) 及び 6.2% (4/65 例)、α-GI 併用で 68.7% (46/67 例) 及び 0.0% (0/67 例) であった。プラセボ/本薬群における有害事象及び副作用の発現割合は SU 併用で 56.5% (35/62 例) 及び 8.1% (5/62 例)、グリニド併用で 59.4% (19/32 例) 及び 6.3% (2/32 例)、BG 併用で 66.7% (22/33 例) 及び 0.0% (0/33 例)、TZD 併用で 58.8% (20/34 例) 及び 0.0% (0/34 例)、α-GI 併用で 53.3% (16/30 例) 及び 3.3% (1/30 例) であった。いずれかの本薬継続群で 5%超に発現した有害事象は表 35、3%超に発現した副作用は表 36 のとおりであった。

⁸²⁾ 本薬が投与された期間：本薬継続群では全治療期 (52 週間：二重盲検期+非盲検期)、プラセボ/本薬群では非盲検治療期 (28 週間) における発現割合

表 35 いずれかの本薬継続群で 5%超に発現した有害事象^{a)} (長期投与時) (安全性解析対象集団)

本薬継続群：全治療期 (52 週間)						
事象名	SU 併用 (n=126)	グリニド併用 (n=65)	BG 併用 (n=66)	TZD 併用 (n=65)	α-GI 併用 (n=67)	全集団 (n=389)
すべての事象	76.2 (96)	75.4 (49)	80.3 (53)	84.6 (55)	68.7 (46)	76.9 (299)
便秘	5.6 (7)	7.7 (5)	1.5 (1)	1.5 (1)	3.0 (2)	4.1 (16)
気管支炎	7.9 (10)	1.5 (1)	0.0 (0)	3.1 (2)	4.5 (3)	4.1 (16)
胃腸炎	1.6 (2)	0.0 (0)	6.1 (4)	1.5 (1)	1.5 (1)	2.1 (8)
インフルエンザ	3.2 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	6.2 (4)	1.5 (1)	2.3 (9)
鼻咽頭炎	27.0 (34)	35.4 (23)	36.4 (24)	29.2 (19)	28.4 (19)	30.6 (119)
低血糖症	8.7 (11)	3.1 (2)	4.5 (3)	3.1 (2)	0.0 (0)	4.6 (18)
関節痛	0.8 (1)	7.7 (5)	1.5 (1)	4.6 (3)	1.5 (1)	2.8 (11)
背部痛	4.8 (6)	6.2 (4)	6.1 (4)	7.7 (5)	6.0 (4)	5.9 (23)
頭痛	1.6 (2)	0.0 (0)	3.0 (2)	6.2 (4)	4.5 (3)	2.8 (11)
プラセボ/本薬群：非盲検期 (28 週間)						
事象名	SU 併用 (n=62)	グリニド併用 (n=32)	BG 併用 (n=33)	TZD 併用 (n=34)	α-GI 併用 (n=30)	全集団 (n=191)
すべての事象	56.5 (35)	59.4 (19)	66.7 (22)	58.8 (20)	53.3 (16)	58.6 (112)
便秘	1.6 (1)	3.1 (1)	3.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.6 (3)
気管支炎	3.2 (2)	0.0 (0)	6.1 (2)	8.8 (3)	0.0 (0)	3.7 (7)
胃腸炎	1.6 (1)	3.1 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.0 (2)
インフルエンザ	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	17.7 (11)	21.9 (7)	30.3 (10)	14.7 (5)	10.0 (3)	18.8 (36)
低血糖症	9.7 (6)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.1 (6)
関節痛	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.3 (1)	0.5 (1)
背部痛	3.2 (2)	9.4 (3)	6.1 (2)	0.0 (0)	10.0 (3)	5.2 (10)
頭痛	3.2 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.9 (1)	0.0 (0)	1.6 (3)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.17.0

a) レスクュー治療開始後に発現した事象を除く。

表 36 いずれかの本薬継続群で 3%超に発現した副作用^{a)} (長期投与時) (安全性解析対象集団)

本薬継続群：全治療期 (52 週間)						
事象名	SU 併用 (n=126)	グリニド併用 (n=65)	BG 併用 (n=66)	TZD 併用 (n=65)	α-GI 併用 (n=67)	全集団 (n=389)
すべての事象	8.7 (11)	10.8 (7)	3.0 (2)	6.2 (4)	0.0 (0)	6.2 (24)
便秘	2.4 (3)	3.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.3 (5)
低血糖症	4.0 (5)	1.5 (1)	3.0 (2)	3.1 (2)	0.0 (0)	2.6 (10)
プラセボ/本薬群：非盲検期 (28 週間)						
事象名	SU 併用 (n=62)	グリニド併用 (n=32)	BG 併用 (n=33)	TZD 併用 (n=34)	α-GI 併用 (n=30)	全集団 (n=191)
すべての事象	8.1 (5)	6.3 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.3 (1)	4.2 (8)
便秘	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
低血糖症	6.5 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.1 (4)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.17.0

a) レスクュー治療開始後に発現した事象を除く。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、SU 併用の本薬継続群の 6 例 (二重盲検期：白内障⁸³、脳梗塞、肺の悪性新生物、非盲検期：白内障、体重増加/血中ブドウ糖増加、急性心筋梗塞)、プラセボ/本薬群の 3 例 (非盲検期：胃癌、回転性めまい、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症)、グリニド併用の本薬継続群の 3 例 (二重盲検期：下咽頭癌、非盲検期：結腸癌、移行上皮癌)、プラセボ/本薬群の 2 例 (二重盲検期：子宮内膜癌⁸⁴、非盲検期：転位骨折)、BG 併用の本薬継続群の 2 例 (二重盲検期：虚血性大腸炎⁸⁵、非盲検期：舌の悪性新生物 (病期不明)、虚血性大腸炎⁸⁵)、プラセボ/本薬群の 2 例 (二重盲検期：急性腹症、非盲検期：半月板損傷)、TZD 併用の本薬継続群の 4 例 (二重盲検期：乳癌、虫垂炎、黄斑円孔、椎間板突出)、プラセボ/本薬群の 2 例 (非盲検期：手骨折、結腸癌)、α-GI 併用の本薬継続群の 1 例 (非盲検期：白内障/糖尿病

⁸³ 二重盲検期に非重篤な有害事象として報告されたが、非盲検期に非致死性の重篤な有害事象に更新された。

⁸⁴ 二重盲検期に事象名「子宮癌」として報告されたが、非盲検期に事象名が「子宮内膜癌」に更新された。

⁸⁵ 二重盲検期及び非盲検期に同一被験者で「虚血性大腸炎」が発現し、いずれも重篤な有害事象とされた。

網膜症)、プラセボ/本薬群の2例(二重盲検期:膀胱癌、口唇および口腔内癌)に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、SU併用の本薬継続群の2例(二重盲検期:肺の悪性新生物、非盲検期:アルコール性膵炎)、プラセボ/本薬群の1例(非盲検期:胃癌)、グリニド併用の本薬継続群の3例(二重盲検期:腹部不快感、下咽頭癌、非盲検期:結腸癌)、プラセボ/本薬群の2例(二重盲検期:脳梗塞、子宮内膜癌⁸⁴⁾)、BG併用の本薬継続群の1例(二重盲検期:ALT増加/AST増加)、TZD併用の本薬継続群の4例(二重盲検期:筋緊張、紫斑、椎間板突出、非盲検期:高血糖)、プラセボ/本薬群の2例(非盲検期:疼痛/下痢/頭痛/倦怠感/回転性めまい、結腸癌)、 α -GI併用のプラセボ/本薬群の1例(二重盲検期:膀胱癌)に認められ、グリニド併用の本薬継続群で発現した腹部不快感並びにTZD併用の本薬継続群で発現した紫斑及びプラセボ/本薬群で発現した疼痛/下痢/頭痛/倦怠感/回転性めまいは副作用と判断された。

低血糖症⁶⁴の発現割合は、二重盲検期の本薬群及びプラセボ群において、SU併用で5.6%(7/126例)及び4.8%(3/63例)、グリニド併用で1.5%(1/65例)及び0.0%(0/34例)、BG併用で4.5%(3/66例)及び0.0%(0/33例)、TZD併用で1.5%(1/65例)及び0.0%(0/34例)、 α -GI併用で0.0%(0/67例)及び0.0%(0/32例)であった。全治療期(52週間)の本薬継続群において、SU併用で8.7%(11/126例)、グリニド併用で3.1%(2/65例)、BG併用で4.5%(3/66例)、TZD併用で3.1%(2/65例)、 α -GI併用で0.0%(0/67例)であった。非盲検治療期(28週間)において、SU併用のプラセボ/本薬群で9.7%(6/62例)に認められたが、グリニド、BG、TZD及び α -GI併用のプラセボ/本薬群では認められなかった。重度な低血糖症は認められなかった。

バイタルサイン(心拍数、血圧)及び12誘導心電図について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置づけについて

申請者は、本剤は週1回投与のDPP-4阻害薬であり、2型糖尿病に対する新たな治療選択肢となり得ると説明している。

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

(2) 有効性について

1) 単独療法の有効性について

機構は、以下のように考える。国内第III相単独療法試験(P020試験)において主要評価項目である投与24週時までのHbA1c変化量について、本薬群のプラセボ群に対する優越性及びシタグリプチン群に対する非劣性が示されている。さらに、本薬継続群において、長期投与時の効果の持

続が確認されていること（図 1）、国際共同後期第 II 相試験（P006-00 試験）の全集団における成績（表 20）も含め、単独療法における有効性は示されていると判断して差し支えない。

2) 併用療法の有効性について

機構は、国内第 III 相併用療法長期投与試験（P015 試験）の成績から、SU、グリニド、BG、TZD 及び α -GI との併用療法において投与 52 週時までの HbA1c 低下作用が認められていることから（図 2）、各併用療法の有効性は確認できたと解釈して差し支えないと考える。

(3) 安全性について

申請者は、以下のように説明している。単独療法及び各併用療法における有害事象及び副作用の発現状況は表 37 のとおりであり、単独療法及び各併用療法において安全性に特段の懸念は認められなかった⁸⁶。

表 37 P020 試験、P015 試験の本薬継続群における療法別の有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

	P020 試験	P015 試験 ^{a)}				
	単独療法 (n=166)	SU 併用 (n=126)	グリニド 併用 (n=65)	BG 併用 (n=66)	TZD 併用 (n=65)	α -GI 併用 (n=67)
有害事象	69.9 (116)	76.2 (96)	75.4 (49)	80.3 (53)	84.6 (55)	68.7 (46)
副作用	7.8 (13)	8.7 (11)	10.8 (7)	3.0 (2)	6.2 (4)	0.0 (0)
重篤な有害事象	3.6 (6)	4.8 (6)	4.6 (3)	3.0 (2)	6.2 (4)	1.5 (1)
投与中止に至った有害事象	2.4 (4)	0.8 (1)	4.6 (3)	1.5 (1)	6.2 (4)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）

a) レスキュー治療開始後に発現した事象を除く。

また、併合解析^{35,36}における有害事象及び副作用の発現状況は、表 38 のとおりであった。

表 38 併合解析における有害事象及び副作用の発現状況^{a)}

	プラセボ対照 ^{b)}		長期投与 ^{c)}
	プラセボ群 (n=299)	本薬 25 mg 群 (n=576)	本薬 25 mg 群 (n=1084)
有害事象	57.2 (171) [200.0]	53.5 (308) [179.2]	66.9 (725) [149.0]
副作用	4.7 (14) [11.4]	4.9 (28) [12.7]	6.7 (73) [9.2]
重篤な有害事象	1.3 (4) [2.5]	2.1 (12) [4.6]	3.4 (37) [3.6]
投与中止に至った有害事象	1.3 (4) [2.5]	1.7 (10) [3.6]	2.2 (24) [2.2]

発現割合%（発現例数） [単位時間あたりの発現件数（件/100 人・年）]

a) レスキュー治療開始後に発現した事象を除く。

b) P006-00 試験（12 週間、日本人被験者）、P020 試験及び P015 試験の二重盲検期（24 週間）におけるプラセボ又は本薬 25 mg 投与時の併合解析

c) P006-00 試験及び P006-13 試験（66 週間又は 78 週間、日本人被験者）、P020 試験（28 週間又は 52 週間）及び P015 試験（28 週間又は 52 週間）における本薬 25 mg 投与時の併合解析

機構は、併用する経口血糖降下薬の種類又は用量による安全性への影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。P015 試験の SU 併用の長期投与時⁷³における SU の種類別の有害事象の発現割合は、グリメピリドで 69.4%（118/170 例）、グリクラジドで 75.0%（9/12 例）及びグリベンクラミドで 66.7%（4/6 例）であった。グリメピリドの用量別の有害事象の発現割合は、2 mg/日以下で 69.2%（101/146 例）、2 mg/日超で 70.8%（17/24 例）、低血糖症の発現割合は 2 mg/日以下で 6.8%（10/146 例）、2 mg/日超で 8.3%（2/24 例）と大きな違いはなかった。グリニド併用の長期投与時における種類別では、ミチグリニド 71.4%（40/56 例）、ナテグリニド 76.0%

⁸⁶ P020 試験及び P015 試験において、二重盲検期のデータ固定及び開鍵後に二重盲検期の安全性データ等が更新されたことから、更新後のデータについて確認を行ったが、結果の解釈にあたり問題となる差違は認められなかった。

(19/25 例) 及びレパグリニド 56.3% (9/16 例) であった。α-GI 併用の長期投与時における種類別ではボグリボース 61.1% (33/54 例)、ミグリトール 71.4% (25/35 例) 及びアカルボース 50.0% (4/8 例) であった。いずれについても例数の少ないサブグループがあるため厳密な比較は困難であったが、特定の薬剤において安全性に特段の懸念は認められなかった。BG 併用の長期投与時におけるメトホルミン塩酸塩の用量別では、750 mg/日以下で 73.5% (50/68 例)、750 mg/日超で 80.6% (25/31 例) と大きな違いはなかった。TZD 併用の長期投与時におけるピオグリタゾン塩酸塩の用量別では、15 mg/日以下で 77.2% (44/57 例)、15 mg/日超で 73.8% (31/42 例) と同程度であった。なお、末梢性浮腫の有害事象は 15 mg/日超の 2/42 例にのみ認められたが、いずれも軽度かつ非重篤で治験薬の投与中止には至らなかった。

以上より、各併用療法において、併用する経口血糖降下薬の種類又は用量の違いによる安全性への大きな影響はないと考える。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験での単独療法及び各併用療法における有害事象及び副作用の発現状況から、安全性に特段の懸念は認められなかったとする申請者の見解を了承するが、併用療法において検討例数が少なかった経口血糖降下薬がある点を踏まえ、製造販売後調査において引き続き安全性に関して情報収集する必要がある。

なお、機構は安全性を評価する上で注目すべき事象について、以下 1) ～7) のように検討した。

1) 低血糖

申請者は、以下のように説明している。国際共同後期第 II 相試験 (P006-00 試験) における低血糖症の発現割合は、プラセボ群 2.7% (3/113 例)、本薬 0.25 mg 群 0.0% (0/113 例)、1 mg 群 0.9% (1/115 例)、3 mg 群 2.6% (3/114 例)、10 mg 群 0.9% (1/115 例)、25 mg 群 0.0% (0/114 例) であり、いずれの投与群においても重度の低血糖症は認められなかった。P006-00 試験の延長試験 (P006-13 試験) においては、プラセボ/メトホルミン群 0.0% (0/76 例)、本薬併合群 3.8% (15/392 例) であった。本薬併合群の 3 例に重度の低血糖症⁶⁴が認められ、そのうち 2 例は副作用と判断されたが、いずれも重症度は軽度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

第 III 相単独療法試験 (P020 試験) の二重盲検期における低血糖症の発現割合は、本薬群 0.0% (0/114 例)、プラセボ群 1.2% (1/82 例)、シタグリプチン群 0.6% (1/164 例) であり、いずれの投与群においても重度の低血糖症は認められなかった。発現時期別の低血糖症の発現状況について、長期投与による発現割合の上昇は認められなかった。

第 III 相併用療法試験 (P015 試験) の二重盲検期及び長期投与時の低血糖症の発現状況は、表 39 のとおりであった。SU 併用療法の場合、他の併用療法と比較して低血糖症の発現割合が高かったが、二重盲検期において SU 併用の本薬群でプラセボ群と比較して顕著な差は認められなかった。発現時期別の低血糖症の発現状況について、長期投与による発現割合の上昇は認められなかった。

表 39 基礎治療薬別の低血糖症の発現状況^{a)} (P015 試験：安全性解析対照集団)

基礎治療薬	二重盲検期		長期投与時 ^{b)}	
SU	プラセボ群	4.8 (3/63)	プラセボ/本薬群	9.7 (6/62)
	本薬群	5.6 (7/126)	本薬継続群	8.7 (11/126)
グリニド	プラセボ群	0.0 (0/34)	プラセボ/本薬群	0.0 (0/32)
	本薬群	1.5 (1/65)	本薬継続群	3.1 (2/65)
BG	プラセボ群	0.0 (0/33)	プラセボ/本薬群	0.0 (0/33)
	本薬群	4.5 (3/66)	本薬継続群	4.5 (3/66)
TZD	プラセボ群	0.0 (0/34)	プラセボ/本薬群	0.0 (0/34)
	本薬群	1.5 (1/65)	本薬継続群	3.1 (2/65)
α-GI	プラセボ群	0.0 (0/32)	プラセボ/本薬群	0.0 (0/30)
	本薬群	0.0 (0/67)	本薬継続群	0.0 (0/67)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

a) レスキュー治療開始後に発現した事象を除く。

b) 本薬継続群：全治療期 (52 週間)、プラセボ/本薬群：非盲検期 (28 週間) における発現割合

日本人を含むプラセボ対照試験の併合解析³⁵における低血糖症の単位時間あたり発現件数は、本薬 25 mg 群 5.2 件/100 人・年、プラセボ群 5.1 件/100 人・年であった。日本人を含む長期投与試験の併合解析³⁶における低血糖症の単位時間あたりの発現件数は、3.3 件/100 人・年であった。

以上より、P006-00 試験、P020 試験及び P015 試験の二重盲検期において、単独療法及び各併用療法のいずれにおいても低血糖症の発現割合は低く、プラセボ群及び P020 試験のシタグリプチン群と比較して大きな違いはなかった。また、重度の低血糖症の発現は少なく、いずれも治験薬の投与中止に至らなかった。P015 試験の二重盲検期において、SU 併用の本薬群でプラセボ群と同程度の発現割合であったが、既存の DPP-4 阻害薬と SU との併用において低血糖症のリスクが増加することが報告されていることから、添付文書において注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。単独療法について、P006-00 試験において用量依存的な増加傾向は認められておらず、P020 試験において本薬群でシタグリプチン群及びプラセボ群と比較して低血糖リスクが高い傾向は認められていないことを確認した。臨床試験において重度の低血糖症が認められたこと、P015 試験の SU との併用療法において、他の併用療法と比較して低血糖症の発現割合が高い傾向が認められていることから、適切に注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き低血糖に関して情報収集する必要がある。

2) 胃腸障害 (肺炎等を含む)

申請者は、以下のように説明している。P006-00 試験において、器官別大分類「胃腸障害」の発現割合は、プラセボ群 6.2% (7/113 例)、本薬 0.25 mg 群 8.0% (9/113 例)、1 mg 群 9.6% (11/115 例)、3 mg 群 8.8% (10/114 例)、10 mg 群 8.7% (10/115 例)、25 mg 群 5.3% (6/114 例) であり、プラセボ群と比較して本薬群で高かったが、用量依存的な増加傾向は認められず、25 mg 群ではプラセボ群と同程度であった。P006-13 試験においては、本薬併合群 (15.8% (62/392 例)) とプラセボ/メトホルミン群 (17.1% (13/76 例)) で同程度であった。

P020 試験 (単独療法) の二重盲検期においては、本薬群 9.0% (15/166 例)、プラセボ群 11.0% (9/82 例) 及びシタグリプチン群 14.0% (23/164 例) であり、本薬群はプラセボ群と同程度であった。また、長期投与時⁷³において、本薬継続群 17.5% (29/166 例)、プラセボ/本薬群 11.3% (9/80 例) 及びシタグリプチン/本薬群 8.7% (14/161 例) であった。発現時期別の有害事象の発現状況について、長期投与による発現割合の上昇は認められなかった。

P015 試験（併用療法）の二重盲検期において、SU、BG 及び TZD との併用療法では、本薬群とプラセボ群で同程度であった（SU 併用の本薬群：15.9%（20/126 例）、プラセボ群：14.3%（9/63 例）、BG 併用の本薬群：9.1%（6/66 例）、プラセボ群：12.1%（4/33 例）、TZD 併用の本薬群：10.8%（7/65 例）、プラセボ群：11.8%（4/34 例））。グリニド及び α -GI との併用療法では、プラセボ群と比較して本薬群で高かったが（グリニド併用の本薬群：13.8%（9/65 例）、プラセボ群：5.9%（2/34 例）、 α -GI 併用の本薬群：14.9%（10/67 例）、プラセボ群：9.4%（3/32 例））、本薬群で特定の有害事象の発現が多い傾向は認められなかった。また、長期投与時（全治療期：52 週間）の本薬継続群における器官別大分類「胃腸障害」の発現割合は、SU 併用で 22.2%（28/126 例）、グリニド併用で 21.5%（14/65 例）、BG 併用で 15.2%（10/66 例）、TZD 併用で 13.8%（9/65 例）、 α -GI 併用で 19.4%（13/67 例）であった。

他の DPP-4 阻害薬で市販後に急性膵炎及び腸閉塞が報告されているため、膵炎及び腸閉塞について検討を行った。膵炎に関する有害事象⁸⁷について、P006-00 試験及び P020 試験では認められなかった。P006-13 試験では、本薬併合群で胆石に起因する急性膵炎の重篤な有害事象、慢性膵炎の悪化が各 1 例報告されたが、治験薬との因果関係は否定され、いずれの被験者も治験薬の投与を継続して試験を完了した。P015 試験では、SU 併用の本薬継続群の 1 例にアルコール性膵炎が報告され、投与中止に至ったが、当該被験者は膵炎の既往歴を有し、中央判定委員会により急性又は慢性膵炎とは判断されなかった。また、腸閉塞はいずれの臨床試験においても認められなかった。

以上より、器官別大分類「胃腸障害」及び個々の有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して大きな違いはなく、本薬による胃腸障害リスクの増加傾向は認められなかった。また、膵炎に関する有害事象の発現は少なかった。しかしながら、既存の DPP-4 阻害薬における報告等を踏まえ、急性膵炎について添付文書において注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。臨床試験において胃腸障害の発現割合が高い傾向は認められず、発現した胃腸障害の多くは軽度であり、膵炎に関する事象の発現は少ないことを確認した。しかしながら、他の DPP-4 阻害薬における膵炎や腸閉塞の発現状況等も踏まえ、添付文書において適切な注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き膵炎や腸閉塞を含む胃腸障害の発現状況に関して情報収集する必要がある。

3) 免疫系障害及び感染症

申請者は、以下のように説明している。DPP-4 はリンパ球細胞表面に発現する CD26 と同一タンパク質であることから⁸⁸、本薬の免疫系への影響について、臨床試験成績における器官別大分類「免疫系障害」、「血液およびリンパ系障害」及び「感染症および寄生虫症」の発現状況から検討を行った。「免疫系障害」の有害事象の発現状況について、P006-00 試験では、いずれの本薬群においても発現は認められなかった。P006-13 試験では、プラセボ/メトホルミン群 1.3%（1/76 例）、本薬併合群 1.0%（4/392 例）と、いずれの投与群でも発現割合が低かった。P020 試験（単独療法）

⁸⁷ P006-00 及び P006-13 試験においては、治験責任医師等から報告された高位用語「急性及び慢性膵炎」の有害事象。P020 試験及び P015 試験においては、標準検索式「急性膵炎」、基本語「慢性膵炎」及び「膵炎」の用語を含む基本語の事象について、外部専門家による中央判定委員会により急性膵炎又は慢性膵炎が特定された。

⁸⁸ Preller V, et al., *J Immunol*, 2007; 178: 4632-40; Kruschinski C, et al., *Clin Exp Immunol*, 2005; 139: 17-24; Busso N, et al., *Am J Pathol*, 2005; 166: 433-42; Ohnuma K, et al., *Immunology*, 2002; 107: 325-33; Kim SJ, et al., *Diabetes*, 2010; 59: 1739-50; Tian L, et al., *Endocrinology*, 2010; 151: 3049-60; Shirakawa J, et al., *Diabetes*, 2011; 60: 1246-57; Marguet D, et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000; 97: 6874-9; Lankas GR, et al., *Diabetes*, 2005; 54: 2988-94; Vora KA, et al., *BMC Immunol*, 2011; 73: 102-11; Raj VS, et al., *Nature*, 2013; 495: 251-4

の二重盲検期では、本薬群 0/166 例、プラセボ群 1/82 例、シタグリプチン群 0/164 例と、いずれの投与群でも発現が少なかった。また、発現時期別の有害事象の発現状況について、長期投与により発現割合の顕著な増加は認められなかった。P015 試験（併用療法）の二重盲検期では、いずれの併用療法においても投与群間で発現割合に顕著な違いはなかった。

「血液およびリンパ系障害」の有害事象の発現状況について、P006-00 試験ではいずれの投与群でも発現割合が低く、用量依存的な増加は認められなかった。P006-13 試験では、プラセボ/メトホルミン群 1.3%（1/76 例）、本薬併合群 0.8%（3/392 例）であった。P020 試験（単独療法）の二重盲検期では、本薬群 1/166 例、プラセボ群 0/82 例、シタグリプチン群 0/164 例と、いずれの投与群でも発現が少なかった。また、発現時期別の有害事象の発現状況について、長期投与により発現割合の顕著な増加は認められなかった。P015 試験（併用療法）の二重盲検期では、いずれの併用療法においても投与群間で発現割合の顕著な違いはなかった。

「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合は、P006-00 試験ではプラセボ群 11.5%（13/113 例）、本薬 0.25 mg 群 15.0%（17/113 例）、1 mg 群 20.9%（24/115 例）、3 mg 群 11.4%（13/114 例）、10 mg 群 12.2%（14/115 例）及び 25 mg 群 13.2%（15/114 例）であり、用量依存的な増加は認められなかった。P006-13 試験において、本薬併合群（31.4%（123/392 例））でプラセボ/メトホルミン群（25.0%（19/76 例））と比較して発現割合が高く、最も発現の多かった鼻咽頭炎は、本薬併合群 11.5%（45/392 例）、プラセボ/メトホルミン群 5.3%（4/76 例）に認められた。P020 試験（単独療法）の二重盲検期では、本薬群 25.9%（43/166 例）、プラセボ群 45.1%（37/82 例）、シタグリプチン群 22.0%（36/164 例）であり、本薬群における発現割合はプラセボ群と比較して低かった。また、発現時期別の有害事象の発現状況について、長期投与により発現割合の顕著な増加は認められなかった。P015 試験（併用療法）の二重盲検期では、 α -GI 併用療法の本薬群ではプラセボ群と比較して発現割合が高かったが（プラセボ群 25.0%（8/32 例）、本薬群 29.9%（20/67 例））、特定の有害事象が多い傾向は認められなかった。 α -GI 併用療法以外では、本薬群でプラセボ群と比較して発現割合が高い傾向は認められなかった。

以上より、現時点で本薬の免疫系への影響について、臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、細胞性免疫の低下と関連する感染症の発現状況について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。P006-00 試験において認められた、細胞性免疫の低下を示唆する感染症⁸⁹の発現割合は、プラセボ群 1.8%（2/113 例）、本薬 0.25 mg 群 0.0%（0/113 例）、1 mg 群 1.7%（2/115 例）、3 mg 群 0.0%（0/114 例）、10 mg 群 0.9%（1/115 例）、25 mg 群 0.0%（0/114 例）であった。P006-13 試験において認められた細胞性免疫の低下を示唆する感染症の発現割合は、プラセボ/メトホルミン群 0.0%（0/80 例）、本薬併合群 3.2%（13/405 例：带状疱疹 3 例、真菌感染、単純ヘルペス、口腔カンジダ症、各 2 例、カンジダ性龟头炎、カンジダ症、皮膚真菌感染、耳带状疱疹、各 1 例）であり、本薬併合群で発現割合が高かったが、発現時期別の有害事象の発現状況について、長期投与により発現割合が上昇する傾向は認められなかった。

P020 試験（単独療法）の二重盲検期において、細胞性免疫の低下を示唆する感染症の発現割合は、本薬群 1.8%（3/166 例：足部白癬 2 例、口腔ヘルペス 1 例）、プラセボ群 3.7%（3/82 例：带状疱疹、爪真菌症、足部白癬）、シタグリプチン群 1.8%（3/164 例：爪真菌症、带状疱疹、爪真菌

⁸⁹ カンジダ性龟头炎、カンジダ症、真菌感染、爪真菌症、皮膚真菌感染、口腔カンジダ症、足部白癬、真菌尿路感染、外陰部膣カンジダ症、単純ヘルペス、带状疱疹、耳带状疱疹、口腔ヘルペス

症/足部白癬)と、投与群間で発現割合に違いはなかった。長期投与時(全治療期:52週間)において、本薬継続群で3.6%(6/166例)に認められ、発現時期別の有害事象の発現状況について、長期投与による発現割合が上昇する傾向は認められなかった。

P015試験(併用療法)の二重盲検期における細胞性免疫の低下を示唆する感染症の発現割合は、プラセボ群1.0%(2/196例:口腔ヘルペス(グリニド併用)、足部白癬(BG併用))、本薬群1.3%(5/389例:足部白癬3例(SU併用2例、グリニド併用1例)、帯状疱疹2例(SU併用2例))であり、本薬群とプラセボ群で同程度であった。長期投与時(全治療期:52週間)において、本薬継続群における発現割合は、SU併用で4.0%(5/126例)、グリニド併用で3.1%(2/65例)、BG併用で3.0%(2/66例)、TZD併用で4.6%(3/65例)、 α -GI併用で3.0%(2/67例)であり、発現時期別の有害事象の発現状況について、長期投与による発現割合が上昇する傾向は認められなかった。

日本人を含むプラセボ対照試験の併合解析³⁵における細胞性免疫の低下を示唆する感染症の単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群3.2件/100人・年に対し、本薬25mg群では2.6件/100人・年であった。また、日本人を含む長期投与試験の併合解析³⁶における細胞性免疫の低下を示唆する感染症の単位時間あたりの発現件数は、3.0件/100人・年であった。

以上より、現時点で本薬投与により、急性感染症や特定の感染症等のリスクが増大する傾向は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。本薬投与により、免疫系障害及び感染症への影響は認められないことを確認した。また、細胞性免疫の低下を示唆する感染症について、P020試験(単独療法)において、本薬群でプラセボ群及びシタグリプチン群と比較して発現割合が高い傾向は認められていない。P006-13試験で本薬群においてのみ細胞性免疫の低下を示唆する感染症が認められているが、長期投与による発現割合の上昇は認められなかった。しかしながら、DPP-4活性阻害による免疫系への影響を考慮して、製造販売後に引き続き免疫系への影響の発現状況に関して情報収集する必要がある。

4) 皮膚障害及び過敏症

申請者は、以下のように説明している。器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現状況について、P006-00試験では、プラセボ群4.4%(5/113例)、本薬0.25mg群1.8%(2/113例)、1mg群1.7%(2/115例)、3mg群1.8%(2/114例)、10mg群0.9%(1/115例)、25mg群5.3%(6/114例)であり、いずれの本薬群においてもプラセボ群と同程度であった。25mg群で認められた薬疹(日本人)は投与中止に至ったが、治験薬との因果関係は否定された。P006-13試験においては、本薬併合群(4.8%(19/392例))でプラセボ/メトホルミン群(5.3%(4/76例))と同程度であり、投与中止に至った有害事象は認められなかった。P020試験(単独療法)の二重盲検期において、本薬群2.4%(4/166例)、プラセボ群4.9%(4/82例)、シタグリプチン群4.9%(8/164例)であり、本薬群でプラセボ群より低かった。長期投与時⁷³において、本薬継続群7.2%(12/166例)、プラセボ/本薬群10.0%(8/80例)及びシタグリプチン/本薬群7.5%(12/161例)に認められた。また、本薬継続群において長期投与により発現割合が増加する傾向が認められたが、個々の有害事象について顕著な増加傾向は認められなかった。本薬継続群で認められた薬疹、プラセボ/本薬群で認められたそう痒性皮疹及び皮膚炎(皮膚炎はプラセボ投与時に発現)は投与中止

に至り、副作用と判断されたが、治験薬投与中止後に回復した。P015 試験（併用療法）の二重盲検期において、SU 併用の本薬群 4.8%（6/126 例）、プラセボ群 1.6%（1/63 例）、グリニド併用の本薬群 6.2%（4/65 例）、プラセボ群 0.0%（0/34 例）、BG 併用の本薬群 1.5%（1/66 例）、プラセボ群 3.0%（1/33 例）、TZD 併用の本薬群 9.2%（6/65 例）、プラセボ群 0.0%（0/34 例）、 α -GI 併用の本薬群 6.0%（4/67 例）、プラセボ群 0.0%（0/32 例）に認められ、BG 併用を除き本薬群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった。長期投与時（全治療期：52 週間）の本薬継続群において、SU 併用で 12.7%（16/126 例）、グリニド併用で 9.2%（6/65 例）、BG 併用で 7.6%（5/66 例）、TZD 併用で 15.4%（10/65 例）、 α -GI 併用で 13.4%（9/67 例）に認められた。発現時期別の有害事象の発現状況について、長期投与により SU 併用で発現割合の増加傾向が認められたが、他の基礎治療薬では発現割合の増加は認められなかった。TZD 併用の本薬継続群で認められた紫斑は投与中止に至り、副作用と判断されたが、治験薬投与中止後に回復した。いずれの臨床試験においても重篤な有害事象及び重症度が高度の有害事象は認められなかった。

重篤な過敏症反応⁹⁰について、P006-00 試験では報告されなかった。P006-13 試験では、本薬継続群で重篤な喘息が報告されたが、治験薬との因果関係は否定され、投与中止には至らなかった。P020 試験では本薬継続群で喘息 2 例、プラセボ/本薬群で蕁麻疹 1 例、シタグリプチン/本薬群で蕁麻疹 2 例（1 例はシタグリプチン投与時に発現）が、P015 試験では本薬継続群で蕁麻疹 7 例、喘息 1 例、多型性紅斑 1 例、プラセボ/本薬群で喘息 4 例（3 例はプラセボ投与時に発現）、眼瞼浮腫 1 例が認められたが、多型性紅斑を除き治験薬との因果関係は否定され、いずれも中央判定委員会により重篤な過敏症反応とは判断されなかった。

以上より、皮膚障害について、本薬群で発現割合が高かったが、特定の有害事象の発現が高い傾向は認められず、また重篤な過敏症反応の発現は認められなかったことから、本薬投与により臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験において明らかな皮膚障害及び過敏症のリスク上昇傾向は認められていないとする申請者の説明に特に問題はない。しかしながら、臨床試験において治験薬の投与中止に至った皮膚障害の副作用が報告されていること、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていること等から、製造販売後調査において皮膚障害及び過敏症に関して引き続き情報収集する必要がある。

5) 心血管系リスク

申請者は、以下のように説明している。P006-00 試験において、心血管系有害事象⁹¹の発現割合は、プラセボ群 1.8%（2/113 例）、本薬 0.25 mg 群 2.7%（3/113 例）、1 mg 群 3.5%（4/115 例）、3 mg 群 5.3%（6/114 例）、10 mg 群 1.7%（2/115 例）及び 25 mg 群 2.6%（3/114 例）であり、用量

⁹⁰ P006-00 及び P006-13 試験においては、治験責任医師等から報告された標準検索式「アナフィラキシー反応」、「血管浮腫」、「喘息及び気管支痙攣」、「重篤皮膚有害事象」、又は以下の用語を含む基本語（「Rash」、「Eruption」、「Exanthema」、「Erythema」）で、かつ重篤な有害事象。P020 及び P015 においては、標準検索式「アナフィラキシー反応」、「血管浮腫」、「喘息及び気管支痙攣」、「重篤皮膚有害事象」、又は以下の用語を含む重度の基本語（「Rash」、「Eruption」、「Exanthema」、「Erythema」）、グルココルチコイドの経口、静脈内又は筋肉内投与、エピネフリンの静脈内又は筋肉内投与による治療が行われた被験者、肺機能検査、最大呼気流量又は皮膚生検を実施した被験者における関連する有害事象について、外部専門家による中央判定委員会により、アナフィラキシー反応、血管浮腫、喘息、気管支痙攣、多形紅斑、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死融解症及び好酸球増加と全身症状を伴う薬疹が特定された。

⁹¹ 標準検索式「不整脈」、「心不全」、「脳血管障害」、「血栓・塞栓症」、「虚血性心疾患」

依存的な増加傾向は認められなかった。重篤な心血管系イベント⁹²は報告されなかった。P006-13 試験における心血管系有害事象の発現割合は、本薬併合群 8.2% (32/392 例) でプラセボ/メトホルミン群 9.2% (7/76 例) と同程度であった。重篤な心血管系イベントが、本薬併合群の 7 例 10 件 (急性心筋梗塞/心血管障害による死亡 1 例、虚血性脳卒中/出血性脳卒中又は出血変化/心血管障害による死亡 1 例、急性心筋梗塞 1 例、出血性脳卒中又は出血変化 1 例、虚血性脳卒中 3 例) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。P020 試験 (単独療法) の二重盲検期において、心血管系有害事象の発現割合は本薬群 3.0% (5/166 例)、プラセボ群 2.4% (2/82 例) 及びシタグリプチン群 1.2% (2/164 例) であり、シタグリプチン群の 1 例 (洞不全症候群) は重篤な有害事象と判断されたが、治験薬との因果関係は否定された。また、長期投与時⁷³において、本薬継続群 5.4% (9/166 例)、プラセボ/本薬群 0.0% (0/80 例)、シタグリプチン/本薬群 3.1% (5/161 例) に認められ、非盲検期のシタグリプチン/本薬群の 1 例 (不安定狭心症) は重篤な有害事象と判断されたが、治験薬との因果関係は否定された。P015 試験 (併用療法) における心血管系有害事象の発現割合は、SU 併用の二重盲検期で本薬群 4.0% (5/126 例)、プラセボ群 1.6% (1/63 例)、長期投与時で本薬継続群 6.3% (8/126 例)、プラセボ/本薬群 0.0% (0/62 例) であった。二重盲検期の本薬群の 1 例 (脳梗塞) 及び非盲検期の本薬継続群の 1 例 (急性心筋梗塞) は重篤な有害事象と判断されたが、治験薬との因果関係は否定された。二重盲検期の本薬群及びプラセボ群における心血管系有害事象の発現割合は、グリニド併用で 1.5% (1/65 例) 及び 5.9% (2/34 例)、BG 併用で 1.5% (1/66 例) 及び 0.0% (0/33 例)、TZD 併用で 1.5% (1/65 例) 及び 2.9% (1/34 例)、 α -GI 併用で 3.0% (2/67 例) 及び 0.0% (0/32 例)、長期投与時の本薬継続群及びプラセボ/本薬群では、グリニド併用で 3.1% (2/65 例) 及び 3.1% (1/32 例)、BG 併用で 4.5% (3/66 例) 及び 0.0% (0/33 例)、TZD 併用で 7.7% (5/65 例) 及び 5.9% (2/34 例)、 α -GI 併用で 4.5% (3/67 例) 及び 0.0% (0/30 例) であった。いずれの併用療法においても重篤な有害事象の発現は認められず、療法による心血管系リスクに大きな違いはなかった。

日本人を含むプラセボ対照試験の併合解析³⁵における心血管系有害事象の発現割合は、本薬 25 mg 群 2.6% (15/576 例)、プラセボ群 2.7% (8/299 例) であり、単位時間あたり発現件数は、本薬 25 mg 群 5.2 件/100 人・年、プラセボ群 5.1 件/100 人・年と投与群間で同程度であった。また、日本人を含む長期投与試験の併合解析³⁶における心血管系有害事象の発現割合は、4.4% (48/1084 例) であり、単位時間あたり発現件数は 4.7 件/100 人・年であった。重篤な有害事象は、本薬 25 mg 群の 5/1084 例 (急性心不全、くも膜下出血、不安定狭心症、脳梗塞、急性心筋梗塞) に認められた。

体重、バイタルサイン (拡張期血圧、収縮期血圧及び脈拍数)、心電図 (心房拍動数、心室拍動数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QRS 軸、QTc 間隔) 及び脂質代謝マーカー (総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリド) の平均変化量について、本薬投与により臨床的に意味のある変動は認められず、プラセボ群と本薬群間又は単独療法及び各併用療法間で大きな違いはなかった。

なお、海外において本剤の心血管アウトカム試験 (P018 試験⁹³) を現在実施中である。

⁹² 非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中、心血管死、入院を要する不安定狭心症、心不全、末梢性の動脈血栓症/動脈血栓塞栓症 (心臓又は脳血管以外) を含む重篤な心血管系イベントが独立した中央判定委員会により決定された。なお、第 III 相試験における中央判定結果は現時点において申請者に開示されていない。

⁹³ P018 試験：確定した心血管系疾患を有する血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 (登録被験者数：4202 例) を対象に、本剤の心血管系に対する安全性を評価することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。用法・用量は本剤 25 mg 又はプラセボを週 1 回投与とされている。主要評価項目は「心血管系の死亡、非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中、入院を要する不安定狭心症からなる複合評価項目 (MACE plus) の初回発現までの時間」とされている。

以上より、臨床試験において本薬投与による心血管系有害事象の発現リスクの増加は認められず、体重、バイタルサイン、心電図検査及び脂質代謝マーカーについても、本薬投与により臨床的に意味のある変動は認められなかったことから、現時点で本薬投与による心血管系リスクの増大を示唆する所見は認められなかった。しかしながら、本薬の心血管系リスクに与える影響については、海外で実施中の臨床試験成績が得られた後、心血管イベントの複合評価項目（MACE）等について併合解析を実施する予定としており、P018 試験成績も含め、製造販売後も継続して評価する予定である。

機構は、以下のように考える。現時点において明らかな心血管系リスクの上昇傾向は認められていないことを確認した。しかしながら、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていること等から、製造販売後調査において引き続き心血管系リスクに関して情報収集するとともに、現在実施中の心血管系リスク評価にかかる海外臨床試験も含めて本剤の心血管系リスクを評価することが適切である。

6) 腫瘍発生リスク

申請者は、以下のように説明している。器官別大分類「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）」の発現状況について、P006-00 試験では本薬 10 mg 群で 1/115 例、25 mg 群で 2/114 例に認められたが、悪性腫瘍⁹⁴は認められなかった。P006-13 試験では、プラセボ/メトホルミン群 0/76 例、本薬併合群の 6/392 例に認められ、このうち本薬併合群で認められた基底細胞癌 2 例（1 例はレスキュー治療開始後に発現）、転移性前立腺癌 1 例、脂肪肉腫 1 例は悪性腫瘍であったがいずれも治験薬との因果関係は否定された。P020 試験（単独療法）の二重盲検期において、シタグリプチン群の 1/164 例に認められ、本薬群及びプラセボ群では認められなかった。長期投与時⁷³では、本薬継続群の 1/166 例、プラセボ/本薬群の 1/80 例、シタグリプチン/本薬群の 1/161 例に認められ、このうち本薬継続群の 1 例（前立腺癌）は悪性腫瘍であった。P015 試験（併用療法）では、二重盲検期の本薬群 1.0%（4/389 例）、プラセボ群 2.0%（4/196 例）に認められ、このうち本薬群 3 例（肺の悪性新生物（SU 併用）、下咽頭癌（グリニド併用）、乳癌（TZD 併用））、プラセボ群 3 例（子宮内膜癌（グリニド併用）、膀胱癌、口唇および口腔内癌（ α -GI 併用））は悪性腫瘍であったが、治験薬との因果関係は否定された。長期投与時⁸²には、本薬継続群の 2.6%（10/389 例）、プラセボ/本薬群の 1.6%（3/191 例）に認められ、非盲検期に発現した本薬継続群の 3 例（結腸癌、移行上皮癌（グリニド併用）、舌の悪性新生物（BG 併用）、プラセボ/本薬群の 2 例（胃癌（SU 併用）、結腸癌（TZD 併用））は悪性腫瘍であったが、治験薬との因果関係は否定された。

日本人を含むプラセボ対照試験の併合解析³⁵における悪性腫瘍の発現割合は、本薬 25 mg 群 0.5%（3/576 例：乳癌、下咽頭癌、肺の悪性新生物）、プラセボ群 1.0%（3/299 例：膀胱癌、口唇および口腔内癌、子宮内膜癌）、単位時間あたり発現件数は、本薬 25 mg 群 1.0 件/100 人・年、プラセボ群 1.9 件/100 人・年であった。また、日本人を含む長期投与試験の併合解析³⁶における悪性腫瘍の発現割合は、0.8%（9/1084 例：結腸癌 2 例、乳癌、下咽頭癌、肺の悪性新生物、前立腺癌、

⁹⁴ 器官別大分類「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）」のうち、重篤な有害事象かつ重篤のクライテリア「癌」にチェックがある事象

移行上皮癌、舌の悪性新生物（病期不明）、胃癌、各 1 例）、単位時間あたりの発現件数は 0.8 件/100 人・年であった。膵癌又はその他の膵新生物は報告されなかった。

以上より、臨床試験において本薬投与による腫瘍発生リスクの増加は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。現時点において明らかな腫瘍発生リスクの上昇傾向は認められていないことを確認した。しかしながら、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていること等から、製造販売後調査において引き続き腫瘍発生リスクに関して情報収集する必要がある。

(4) 適正使用に係る方策について

機構は、既存の経口血糖降下薬の多くが連日投与であり、合併症の治療薬で連日投与の薬剤を併用する患者が多いことから、本剤が誤って連日投与される可能性及び服薬を忘れる可能性があることを踏まえ、適正使用に係る方策について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。第 II 相及び第 III 相試験において、本薬を週 1 回毎週同じ曜日に服用することとされ、服薬予定日に服用を忘れた場合には次の服薬予定日の前日までの 7 日間のうち思い出した時点で服用できることとされた。本剤を 2 日以上連日投与された症例（以下、「連日投与例」）及び本剤を 1 日に高用量（25 mg 超）投与された症例（以下、「高用量投与例」）において、連日投与又は高用量投与の 21 日以内に発現した副作用について検討した。その結果、連日投与例は P006-00 試験の本薬 3 mg 群の 2 例 2 件、10 mg 群の 1 例 1 件、P006-13 試験の本薬併合群の 8 例 10 件（日本人 4 例 4 件）、P020 試験の本薬継続群の 5 例 6 件、プラセボ/本薬群の 1 例 3 件、シタグリプチン/本薬群の 3 例 4 件、P015 試験の本薬継続群の 4 例 4 件、プラセボ/本薬群の 2 例 2 件に認められた。また、高用量投与例は P006-13 試験の本薬併合群の 12 例 48 件（日本人 1 例 1 件）、P020 試験のシタグリプチン/本薬群の 2 例 2 件、P015 試験の本薬継続群の 1 例 1 件に認められた。いずれの臨床試験においても 3 日以上連日投与はなく、1 日の最高投与量は 50 mg であったが、過量投与に関連すると考えられる低血糖症及び副作用の発現は認められなかった。

また、外国人健康成人を対象とした単回投与試験（P001 試験）、反復投与試験（P002 試験）及び QT/QTc 評価試験（P010 試験）の最大用量⁹⁵において、臨床用量を超える本薬の高用量投与時に於いて、安全性及び忍容性が確認されている（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞(2) 健康成人における検討 2) 海外第 I 相単回投与試験及び 3) 海外第 I 相反復投与試験並びに (6) 薬力学試験 QT/QTc 評価試験」の項を参照）。なお、本剤 25 mg を誤って 12 日間連日服用した場合の曝露量を推定した結果、最終投与後の C_{max} は $1.4 \mu\text{mol/L}$ 及び $AUC_{0-168\text{h}}$ は $60.5 \mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ と予測され、第 I 相試験（P001、P002 及び P010 試験）における C_{max} ($2.40\sim 9.29 \mu\text{mol/L}$) 及び $AUC_{0-168\text{h}}$ ($75.7\sim 323 \mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$) を超えていなかった。また、12 日間連日服用した場合の累積 AUC は $301 \mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ と予測され、P001 試験における $AUC_{0-168\text{h}}$ ($323 \mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$) を超えていなかったことから、臨床試験において安全性及び忍容性が確認された範囲内と推測された。

以上より、本剤が誤って連日投与又は過量投与された場合に、安全性上大きな問題が生じる可能性は低いと考える。しかしながら、本剤が誤って連日投与される等の過量投与のリスクを最小化するため、1 枚のシート（切り離し時）に 1 錠を包装し、連日投与製剤とは異なる包装形態にするこ

⁹⁵ P001 試験では本薬 400 mg の単回投与、P002 試験では本薬 100 mg を週 1 回 3 週間反復投与、P010 試験では第 1 日目に本薬 25 mg、第 2 日目に本薬 175 mg の投与時

とで取り違えを防止するとともに、パッケージに服薬に関する注意事項（服薬方法、飲み忘れた場合の対応等）を記載し、患者毎に服薬日及び曜日を記入できる枠を設けることで週 1 回の用法について注意を徹底する。また、服薬方法や飲み忘れた場合の対応等について医療従事者及び患者に情報提供する予定である。

機構は、本剤は持続性製剤であることを踏まえ、本剤から連日投与の血糖降下薬に切り替える場合の注意喚起の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は投与後 1 週間にわたり約 80%を超える DPP-4 活性阻害作用を持続する薬剤であることから、本剤投与中止後も血糖降下作用が持続すると考える。しかしながら、切り替え後の各薬剤の添付文書における用法・用量及び使用上の注意に従って服用することにより、有効性及び安全性の懸念が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。本剤が誤って連日投与されることがないように添付文書において適切な用法、服用を忘れた場合の対応について情報提供する必要がある。包装パッケージ及び情報提供資材等による適正使用の方策に関する申請者の説明に大きな問題はないと考えるが、適正使用に係る方策の具体的な内容を確認するとともに、その適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。また、本剤は投与後 1 週間にわたり血糖降下作用を持続する製剤であることから、本剤投与中止後も血糖値や副作用の発現に留意し、他の血糖降下薬への切り替え時には血糖管理状況等を踏まえて投与開始時期及び用量等を検討する旨を注意喚起することが適切である。

(5) 効能・効果について

機構は、以下のように考える。『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成 22 年 7 月 9 日付 薬食審査発 0709 第 1 号）（以下、「OAD ガイドライン」）において、OAD ガイドラインに基づき既承認の経口血糖降下薬と治験薬の 2 剤併用療法（医療現場で併用が想定される組み合わせ）の臨床試験を実施する等して治験薬の有用性が確認された場合、効能・効果の記載は「2 型糖尿病」とすることが適当である旨が示されている。本申請では、OAD ガイドラインに準じた臨床試験により単独療法及び併用療法の有効性が示され（「(2) 有効性について」の項を参照）、安全性も許容可能であること（「(3) 安全性について」の項を参照）から、本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」とすることに問題はない。

(6) 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。本剤の薬物動態について、消失半減期が α 相で約 33～50 時間、 β 相で約 140 時間であった。また、P005 試験において、日本人健康成人に本薬 25 mg を週 1 回 3 週間反復経口投与したときの最終投与 168 時間後における血漿中 DPP-4 活性阻害率は 87.5%であった。したがって、第 II 相以降の試験では週 1 回投与の用法における有効性及び安全性を検討した。国際共同後期第 II 相試験（P006-00 試験）の全集団において、本薬 0.25～25 mg を週 1 回投与した結果、投与 12 週時までの HbA1c 変化量について 25 mg において最大の低下が認められた（表 20）。0.25 mg 以上のすべての用量でプラセボ群に対する統計学的に有意な低下が認められ、25 mg 群におけるプラセボ群との群間差（最小二乗平均 [95%信頼区間]）は、-0.71 [-0.93, -0.50] %であった。日本人集団では、各群の例数が少なく、HbA1c 変化量について明らかな用量依存性は認められなかったが、1 mg 以上の本薬群で有効性が認められた。なお、P006-00 試験の投与 12 週時におけ

るトラフでの DPP-4 阻害率は、日本人集団のプラセボ群、本薬 0.25、1、3、10 及び 25 mg 群でそれぞれ-1.6%、28.5%、56.4%、65.2%、79.8%及び 82.6%、非日本人集団でそれぞれ 2.9%、29.6%、47.3%、64.2%、76.0%及び 80.2%であり、いずれにおいても用量依存的な増加が認められ、25 mg 群で最大の DPP-4 活性阻害率を示した。安全性について、用量依存的な有害事象の発現割合の増加傾向は認められず、本薬 25 mg 群でプラセボ群と同程度であり、日本人集団と全集団の安全性プロファイルに特段の違いはなかった。したがって、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（P020 及び P015 試験）の用量として 25 mg を選択した。国内第 III 相単独療法試験（P020 試験）において、投与 24 週時の HbA1c 変化量について、本薬 25 mg 週 1 回投与のプラセボに対する優越性及びシタグリブチン 50 mg 1 日 1 回投与に対する非劣性が示され、単独療法の有効性が示された。安全性について、有害事象の発現状況に本薬群でプラセボ群及びシタグリブチン群と比較して大きな違いはなかった。国内第 III 相併用療法長期投与試験（P015 試験）において、投与 24 週時までの HbA1c 変化量について本薬 25 mg 週 1 回投与のプラセボに対する優越性が示された。安全性について、有害事象の発現状況に投与群間及び療法間で臨床的に問題となるような違いは認められなかった。

また、P006-00 試験及び P020 試験において、2 型糖尿病患者に本薬 25 mg を 12 又は 24 週間反復経口投与したときの最終投与 7 日後における食後 2 時間血糖値及び空腹時血糖値等はプラセボ群に対する低下が認められ、最終投与 7 日後においても薬力学的作用が持続していた。

本剤の持続的な DPP-4 活性阻害作用による安全性への影響について、プラセボ対照及び長期投与の併合解析^{35,36}における直前の本薬又は本薬プラセボ投与からの経過日数別の有害事象の発現状況から検討した（表 40）。その結果、プラセボ対照期のいずれの投与群においても、投与 1 日目の発現割合が最も高かったが、投与 1 日目の発現割合は本薬 25 mg 群とプラセボ群で同程度であった。本薬 25 mg 群においてプラセボ群と比較して経過日数が長くなるにつれて特定の有害事象が高くなる傾向はなかった。また、間歇投与による血漿中薬物濃度の上昇に関連する安全性上の懸念は認められていないと考える。

表 40 本薬投与後次回投与までの期間別の有害事象の発現状況

直前の治験薬投与からの経過日数	プラセボ対照 ^{a)}		長期投与 ^{b)}
	プラセボ群 (n=299)	本薬 25 mg 群 (n=576)	本薬 25 mg 群 (n=1084)
1 日	18.4 (55)	17.5 (101)	30.1 (326)
2 日	12.0 (36)	10.9 (63)	16.6 (180)
3 日	13.7 (41)	7.8 (45)	15.0 (163)
4 日	8.0 (24)	9.7 (56)	15.6 (169)
5 日	13.7 (41)	9.9 (57)	15.3 (166)
6 日	17.1 (51)	9.9 (57)	16.5 (179)
7 日	10.4 (31)	11.1 (64)	15.6 (169)
7 日超	0.7 (2)	4.5 (26)	4.5 (49)

発現割合%（発現例数）

a) P006-00 試験（12 週間、日本人被験者）、P020 試験及び P015 試験の二重盲検期（24 週間）におけるプラセボ又は本薬 25 mg 投与時の併合解析

b) P006-00 試験及び P006-13 試験（66 週間又は 78 週間、日本人被験者）、P020 試験（28 週間又は 52 週間）及び P015 試験（28 週間又は 52 週間）における本薬 25 mg 投与時の併合解析

なお、投与タイミングについて、外国人健康被験者を対象とした食事の影響試験（P036 試験）において、食事による影響はないこと、日本人健康被験者を対象とした食後（P005 試験）に本薬（第 I/II 相試験用カプセル）を投与した際の探索的評価においても食事の影響はないことが示唆されている。

以上を踏まえ、日本人 2 型糖尿病患者においては本剤 25 mg の週 1 回投与が推奨用量と判断した。

機構は、以下のように考える。国内第 III 相試験において本薬 25 mg の週 1 回投与でプラセボ群に対する優越性及びシタグリプチン群に対する非劣性が示されている。日本人を含むプラセボ対照試験の併合解析における本薬投与からの経過日数別の有害事象の発現状況を確認した結果、特段の問題は認められていない。投与タイミングについては、食事の影響試験において本薬の薬物動態に対する食事の影響は認められておらず、特に限定する必要はない。以上より、薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性が検討された臨床試験成績から、用法・用量を本剤 25 mg を週 1 回経口投与と設定することに大きな問題はない。以上については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

(7) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

機構は、腎機能障害患者における本剤の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。外国人腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験 (P009 試験) において、腎機能障害者を対象として本薬 3 mg を単回投与したときの薬物動態について、本薬未変化体の C_{max} に影響は認められず、 $AUC_{0-\infty}$ は、健康成人と比較して軽度、中等度、重度腎機能障害者及び末期腎不全患者で約 0.94 倍、1.34 倍、1.56 倍及び 1.89~1.97 倍であり、重度腎機能障害者及び末期腎不全患者で増加が認められた (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」提出された資料の概略)。(4) 内因性要因の検討 1) 腎機能障害患者における薬物動態試験」の項を参照)。

プラセボ対照及び長期投与の併合解析^{35,36}における腎機能別 (eGFR (mL/min/1.73 m²) が正常 : 80 以上、軽度障害 : 60 以上 80 未満、中等度障害 : 30 以上 60 未満) の有害事象の発現状況は、表 41 のとおりであった。なお、日本人を含む臨床試験において、重度の腎機能障害患者は組み入れられなかった。日本人を含むプラセボ対照試験の併合解析において、中等度腎機能障害患者ですべての有害事象及び副作用の発現割合及び単位時間あたりの発現件数が多い傾向が認められたものの、特定の有害事象の発現が多くなる傾向及び重症度が高くなる傾向は認められず、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況に腎機能障害の程度による違いは認められなかった。P020 試験 (単独療法) 及び P015 試験 (併用療法) における単独療法及び各併用療法の有害事象の発現状況は表 42 のとおりであり、特定の併用療法において腎機能障害患者で安全性上の懸念が高い傾向は認められなかった。

表 41 腎機能別の有害事象の発現状況（プラセボ対照又は長期投与の併合解析）

事象	腎機能	プラセボ対照 ^{a)}		長期投与 ^{b)}	
		プラセボ群 (n=299)	本薬 25 mg 群 (n=576)	本薬 25 mg 群 (n=1084)	
すべての有害事象	正常	59.4 (85/143) [196.4]	55.2 (155/281) [174.1]	67.6 (354/524) [145.9]	
	軽度障害	55.6 (74/133) [208.5]	50.6 (128/253) [179.1]	65.6 (317/483) [151.0]	
	中等度障害	52.2 (12/23) [171.0]	59.5 (25/42) [215.9]	70.1 (54/77) [156.2]	
すべての副作用	正常	3.5 (5/143) [6.5]	3.9 (11/281) [9.2]	4.6 (24/524) [6.4]	
	軽度障害	6.0 (8/133) [17.3]	4.7 (12/253) [14.2]	7.9 (38/483) [11.0]	
	中等度障害	4.3 (1/23) [9.0]	11.9 (5/42) [27.6]	14.3 (11/77) [16.7]	
重篤な有害事象	正常	1.4 (2/143) [2.6]	2.8 (8/281) [5.9]	3.8 (20/524) [4.0]	
	軽度障害	1.5 (2/133) [2.9]	1.2 (3/253) [3.0]	3.1 (15/483) [3.2]	
	中等度障害	0.0 (0/23) [0.0]	2.4 (1/42) [4.6]	2.6 (2/77) [3.6]	
投与中止に至った有害事象	正常	0.0 (0/143) [0.0]	1.4 (4/281) [3.3]	1.1 (6/524) [1.4]	
	軽度障害	3.0 (4/133) [5.8]	2.0 (5/253) [3.7]	3.3 (16/483) [3.0]	
	中等度障害	0.0 (0/23) [0.0]	2.4 (1/42) [4.6]	2.6 (2/77) [2.4]	
低血糖症	正常	0.0 (0/143) [0.0]	2.1 (6/281) [4.6]	2.5 (13/524) [3.7]	
	軽度障害	2.3 (3/133) [10.1]	2.0 (5/253) [6.0]	2.3 (11/483) [2.8]	
	中等度障害	4.3 (1/23) [9.0]	2.4 (1/42) [4.6]	3.9 (3/77) [3.6]	

発現割合%（発現例数/解析対象例数）〔単位時間あたりの発現件数（件数/100 人・年）〕

a) P006-00 試験（12 週間、日本人被験者）、P020 試験及び P015 試験の二重盲検期（24 週間）におけるプラセボ又は本薬 25 mg 投与時の併合解析

b) P006-00 試験及び P006-13 試験（66 週間又は 78 週間、日本人被験者）、P020 試験（28 週間又は 52 週間）及び P015 試験（28 週間又は 52 週間）における本薬 25 mg 投与時の併合解析

表 42 腎機能別の有害事象の発現状況（P020 試験、P015 試験：全治療期（52 週間）の本薬継続群）

	腎機能	P020 試験	P015 試験				
		単独療法	SU 併用	グリニド併用	BG 併用	TZD 併用	α-GI 併用
すべての有害事象	正常	72.0 (67/93)	82.5 (47/57)	75.0 (21/28)	80.6 (29/36)	84.4 (27/32)	64.5 (20/31)
	軽度障害	64.7 (44/68)	69.0 (40/58)	73.3 (22/30)	78.6 (22/28)	84.6 (22/26)	74.2 (23/31)
	中等度障害	100.0 (5/5)	81.8 (9/11)	85.7 (6/7)	100 (2/2)	85.7 (6/7)	60.0 (3/5)
すべての副作用	正常	6.5 (6/93)	5.3 (3/57)	3.6 (1/28)	5.6 (2/36)	3.1 (1/32)	0.0 (0/31)
	軽度障害	8.8 (6/68)	12.1 (7/58)	13.3 (4/30)	0.0 (0/28)	3.8 (1/26)	0.0 (0/31)
	中等度障害	20.0 (1/5)	9.1 (1/11)	28.6 (2/7)	0.0 (0/2)	28.6 (2/7)	0.0 (0/5)
重篤な有害事象	正常	4.3 (4/93)	7.0 (4/57)	3.6 (1/28)	5.6 (2/36)	3.1 (1/32)	3.2 (1/31)
	軽度障害	2.9 (2/68)	3.4 (2/58)	6.7 (2/30)	0.0 (0/28)	7.7 (2/26)	0.0 (0/31)
	中等度障害	0.0 (0/5)	0.0 (0/11)	0.0 (0/7)	0.0 (0/2)	14.3 (1/7)	0.0 (0/5)
投与中止に至った有害事象	正常	1.1 (1/93)	1.8 (1/57)	3.6 (1/28)	2.8 (1/36)	3.1 (1/32)	0.0 (0/31)
	軽度障害	4.4 (3/68)	0.0 (0/58)	3.3 (1/30)	0.0 (0/28)	11.5 (3/26)	0.0 (0/31)
	中等度障害	0.0 (0/5)	0.0 (0/11)	14.3 (1/7)	0.0 (0/2)	0.0 (0/7)	0.0 (0/5)
低血糖症	正常	0.0 (0/93)	5.3 (3/57)	3.6 (1/28)	8.3 (3/36)	3.1 (1/32)	0.0 (0/31)
	軽度障害	0.0 (0/68)	12.1 (7/58)	3.3 (1/30)	0.0 (0/28)	0.0 (0/26)	0.0 (0/31)
	中等度障害	0.0 (0/5)	9.1 (1/11)	0.0 (0/7)	0.0 (0/2)	14.3 (1/7)	0.0 (0/5)

発現割合（発現例数/解析対象例数）

腎機能障害患者で本剤と SU の併用により低血糖発現リスクが増加する可能性について、P015 試験の二重盲検期における SU 併用の本薬群での腎機能別の低血糖症の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、正常、軽度障害、中等度障害でそれぞれ 3.5%及び 6.3 件/100 人・年、8.6%及び 25.6 件/100 人・年、0.0%及び 0.0 件/100 人・年、プラセボ群でそれぞれ 0.0%及び 0.0 件/100 人・年、6.9%及び 37.0 件/100 人・年、25.0%及び 44.7 件/100 人・年であった。症例数が少なく評価に限界があるが、腎機能別の低血糖症の発現状況について、本剤と SU の併用により SU 単独と比較して発現が増加する傾向はなかった。また、全治療期（52 週間）において、本薬継続群の 11/126 例に 14 件、非盲検期（28 週間）において、プラセボ/本薬群の 6/62 例に 7 件の低血糖症が認められたが、いずれも軽度であり、治験薬の投与中止には至らず、多くは 30 分以内に回復した。中等度腎機能障害を有する被験者の 1/11 例において症候性低血糖を発現したが、持続時間は 10 分間であった。なお、レスキュー治療開始後に低血糖症の有害事象を発現した被験者はいなかった。以上より、本薬と SU 併用時の低血糖症の発現プロファイルから、持続性の本薬投与により腎機能障害患者で低血糖の発現が増加又は遷延する可能性は低いと考える。

中等度腎機能障害患者における安全性について、日本人を含むプラセボ対照試験の併合解析における腎機能の程度別の個々の有害事象及び副作用の発現状況について、腎機能障害の程度の悪化にともない発現リスクが顕著に増加する有害事象はなく、本薬 25 mg 群でプラセボ群と比較して数値上多く発現した有害事象及び副作用はいずれも軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった（表 41）。また、重篤な有害事象（乳癌：P015 試験（TZD 併用））については、治験薬との因果関係は否定され、投与中止には至らなかった。投与中止に至った有害事象（腹部不快感：P015 試験（グリニド併用））は副作用と判断されたが、重症度は軽度で治験薬の投与中止後に回復した。以上より、中等度腎機能障害患者が少なく、評価に限界があるものの、正常腎機能を有する患者及び軽度腎機能障害患者と比較して本剤投与により臨床的に問題となる有害事象のリスク増加は認められないと考える。

重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者における安全性について、当該患者に対する本剤 12.5 mg を投与した試験成績はなく、現在、中等度又は重度腎機能障害及び末期腎不全を合併する 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験（P019 試験⁵⁸）が海外で実施中である。当該試験において、本剤の中等度及び重度腎機能障害患者並びに末期腎不全患者における用量設定の適切性を、有効性及び安全性の観点から確認する予定である。

以上より、軽度及び中等度腎機能障害患者における用量調節の必要性はないと考える。また、重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者については、曝露量増加が推測されることから本剤 12.5 mg が推奨用量と考えるが、現在、中等度又は重度腎機能障害及び末期腎不全を合併する 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験（P019 試験）により、本剤の中等度及び重度腎機能障害患者並びに末期腎不全患者における用量設定の適切性を、有効性及び安全性の観点から確認する予定であるため、慎重投与の対象とする予定である。

機構は、以下のように考える。軽度及び中等度腎機能障害患者に本薬 25 mg を週 1 回投与したとき、腎機能正常患者と比較して臨床上問題となるようなリスクの増加傾向は認められていない。したがって、軽度及び中等度腎機能障害患者では用量調節せず本剤 25 mg 週 1 回投与とすることに特段の問題はない。重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者については、P009 試験成績や薬物動態学的観点を踏まえ、本剤 12.5 mg 週 1 回投与とすることは受入れ可能と考えるが、本剤は腎排泄が主要な消失経路であること、現時点では重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に本剤 12.5 mg を投与したときの、有効性及び安全性の成績は得られていないことから、重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者への投与は慎重に対処する必要がある（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略>（2）腎機能障害者における本薬投与時の薬物動態について」の項を参照）。また、現在海外で実施中の P019 試験成績が得られた時点で結果を速やかに提出し、製造販売後調査等においても腎機能障害患者における安全性及び有効性に関して情報収集する必要がある。腎機能障害患者における用法・用量、安全性及び具体的な注意喚起の方策については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

2) 肝機能障害患者

機構は、肝機能障害患者における本剤の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験（P031 試験）において、本薬 25 mg を投与したときの薬物動態を検討した結果、血漿中本薬未変化体濃度の C_{max} 及

び $AUC_{0-\infty}$ の肝機能正常者に対する中等度肝機能障害者の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、1.03 [0.93, 1.15] 及び 0.94 [0.79, 1.11] であり、肝機能低下による本薬の薬物動態への影響は認められなかった。本薬 25 mg 投与時の中等度肝機能障害者及び健康被験者で頭痛の副作用が認められたが、いずれも軽度で処置を必要とせず回復し、臨床検査値、バイタルサイン及び ECG パラメータに本薬投与に関連する異常は認められなかった。また、Child-Pugh スコア、血清中アルブミン値、プロトロンビン時間又は血清中ビリルビン値のベースライン値と血漿中本薬未変化体濃度の $AUC_{0-\infty}$ との間に明確な関連は認められなかった。

プラセボ対照及び長期投与の併合解析^{35, 36}における、スクリーニング時の器官別大分類「肝胆道系障害」の合併症の有無別の有害事象の発現状況は、表 43 のとおりであった。プラセボ対照及び長期投与の併合解析において、肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。P020 試験及び P015 試験における療法別の本薬継続群における有害事象の発現状況は表 44 のとおりであり、特定の併用療法において肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。なお、日本人を含む第 II 相及び第 III 相の臨床試験（P006-00、P020 及び P015 試験）では、慢性活動性 B 型肝炎、慢性活動性 C 型肝炎、原発性胆汁性肝硬変若しくは症候性胆嚢疾患等の肝疾患を合併している患者又は ALT 若しくは AST が基準値上限の 2 倍を超える患者は除外された。

表 43 肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況（プラセボ対照又は長期投与の併合解析）

	肝機能障害の有無	プラセボ対照 ^{a)}		長期投与 ^{b)}	
		プラセボ群 (n=299)	本薬 25 mg 群 (n=576)	本薬 25 mg 群 (n=1084)	
すべての有害事象	あり	63.8 (67/105) [245.1]	54.6 (100/183) [188.3]	70.2 (254/362) [159.4]	
	なし	53.6 (104/194) [175.1]	52.9 (208/393) [175.0]	65.2 (471/722) [143.8]	
すべての副作用	あり	4.8 (5/105) [8.9]	3.3 (6/183) [8.2]	6.1 (22/362) [8.1]	
	なし	4.6 (9/194) [12.8]	5.6 (22/393) [14.8]	7.1 (51/722) [9.8]	
重篤な有害事象	あり	1.9 (2/105) [3.6]	2.7 (5/183) [5.1]	3.3 (12/362) [3.0]	
	なし	1.0 (2/194) [2.0]	1.8 (7/393) [4.3]	3.5 (25/722) [3.9]	
投与中止に至った有害事象	あり	1.9 (2/105) [3.6]	2.2 (4/183) [5.1]	1.7 (6/362) [1.8]	
	なし	1.0 (2/194) [2.0]	1.5 (6/393) [2.9]	2.5 (18/722) [2.4]	
低血糖症	あり	0.0 (0/105) [0.0]	1.6 (3/183) [4.1]	1.9 (7/362) [3.0]	
	なし	2.1 (4/194) [7.9]	2.3 (9/393) [5.7]	2.8 (20/722) [3.4]	

発現割合%（発現例数/解析対象例数） [単位時間あたりの発現件数（件数/100 人・年）]

a) P006-00 試験（12 週間、日本人被験者）、P020 試験及び P015 試験の二重盲検期（24 週間）におけるプラセボ又は本薬 25 mg 投与時の併合解析

b) P006-00 試験及び P006-13 試験（66 週間又は 78 週間、日本人被験者）、P020 試験（28 週間又は 52 週間）及び P015 試験（28 週間又は 52 週間）における本薬 25 mg 投与時の併合解析

表 44 肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況（P020 試験、P015 試験：全治療期（52 週間）の本薬継続群）

	肝機能障害の有無	P020 試験	P015 試験				
		単独療法	SU 併用	グリニド併用	BG 併用	TZD 併用	α -GI 併用
すべての有害事象	あり	79.7 (47/59)	75.0 (27/36)	92.0 (23/25)	81.0 (17/21)	82.6 (19/23)	72.2 (13/18)
	なし	64.5 (69/107)	76.7 (69/90)	65.0 (26/40)	80.0 (36/45)	85.7 (36/42)	67.3 (33/49)
すべての副作用	あり	5.1 (3/59)	11.1 (4/36)	16.0 (4/25)	4.8 (1/21)	4.3 (1/23)	0.0 (0/18)
	なし	9.3 (10/107)	7.8 (7/90)	7.5 (3/40)	2.2 (1/45)	7.1 (3/42)	0.0 (0/49)
重篤な有害事象	あり	6.8 (4/59)	5.6 (2/36)	4.0 (1/25)	0.0 (0/21)	13.0 (3/23)	0.0 (0/18)
	なし	1.9 (2/107)	4.4 (4/90)	5.0 (2/40)	4.4 (2/45)	2.4 (1/42)	2.0 (1/49)
投与中止に至った有害事象	あり	0.0 (0/59)	0.0 (0/36)	8.0 (2/25)	4.8 (1/21)	4.3 (1/23)	0.0 (0/18)
	なし	3.7 (4/107)	1.1 (1/90)	2.5 (1/40)	0.0 (0/45)	7.1 (3/42)	0.0 (0/49)
低血糖症	あり	0.0 (0/59)	5.6 (2/36)	4.0 (1/25)	4.8 (1/21)	4.3 (1/23)	0.0 (0/18)
	なし	0.0 (0/107)	10.0 (9/90)	2.5 (1/40)	4.4 (2/45)	2.4 (1/42)	0.0 (0/49)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

以上より、本薬の薬物動態プロファイルについて、重度肝機能障害者における検討は実施していないが、本薬は主に未変化体として腎排泄され、肝臓で代謝されないことが確認されていること（P007 試験）、ヒト血漿中でのタンパク結合率は低く、肝機能障害者における血漿タンパク結合率に健康被験者と違いは認められなかったことから（4.2.2.4.1、4.2.2.3.3）、肝機能障害患者における用量調節の必要性はないと考える。また、肝機能障害の有無別で有害事象の発現状況について明らかなリスクの上昇は認められなかった。したがって、肝機能障害を有する患者に対し、特段の注意喚起をする必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。日本人を含むプラセボ対照試験の併合解析において、肝機能障害の有無別でリスクが明らかに上昇する傾向は認められていないこと、肝機能障害者における本薬の薬物動態的特徴から、肝機能障害患者における用量調節は必要ないとする申請者の見解に特段の問題はない。しかしながら、臨床試験では活動性の高い肝疾患を有する患者が除外されていたことから、製造販売後調査等において引き続き肝機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要がある。

3) 高齢者

機構は、高齢者における本剤の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。プラセボ対照及び長期投与の併合解析^{35, 36}における、投与開始時の年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象の発現状況は、表 45 のとおりであった。日本人を含むプラセボ対照試験の併合解析の 65 歳以上の被験者において、本薬 25 mg 群でプラセボ群と比較してすべての有害事象の発現が多かったが、特定の有害事象の発現が顕著に多い傾向は認められなかった。また、日本人を含む長期投与試験の併合解析において、年齢別の有害事象の発現状況に顕著な違いはなかった。P020 試験及び P015 試験における療法別の本薬継続群における有害事象の発現状況は表 46 のとおりであり、特定の併用療法において 65 歳以上の被験者で安全性上の懸念が高い傾向は認められなかった。

表 45 年齢別の有害事象の発現状況（プラセボ対照又は長期投与の併合解析）

事象	年齢	プラセボ対照 ^{a)}		長期投与 ^{b)}	
		プラセボ群 (n=299)	本薬 25 mg 群 (n=576)	本薬 25 mg 群 (n=1084)	
すべての有害事象	65 歳未満	60.1 (113/188) [215.6]	48.9 (175/358) [166.6]	66.1 (459/694) [144.5]	
	65 歳以上	52.3 (58/111) [173.6]	61.0 (133/218) [199.6]	68.2 (266/390) [157.0]	
すべての副作用	65 歳未満	5.3 (10/188) [14.2]	5.0 (18/358) [12.7]	6.6 (46/694) [9.6]	
	65 歳以上	3.6 (4/111) [6.8]	4.6 (10/218) [12.8]	6.9 (27/390) [8.5]	
重篤な有害事象	65 歳未満	0.5 (1/188) [1.0]	2.0 (7/358) [3.7]	2.6 (18/694) [2.6]	
	65 歳以上	2.7 (3/111) [5.1]	2.3 (5/218) [6.0]	4.9 (19/390) [5.4]	
投与中止に至った有害事象	65 歳未満	1.1 (2/188) [2.0]	1.4 (5/358) [3.2]	1.7 (12/694) [1.8]	
	65 歳以上	1.8 (2/111) [3.4]	2.3 (5/218) [4.3]	3.1 (12/390) [2.8]	
低血糖症	65 歳未満	1.1 (2/188) [6.1]	1.7 (6/358) [4.2]	1.6 (11/694) [2.6]	
	65 歳以上	1.8 (2/111) [3.4]	2.8 (6/218) [6.8]	4.1 (16/390) [4.5]	

発現割合%（発現例数/解析対象例数）〔単位時間あたりの発現件数（件数/100 人・年）〕

a) P006-00 試験（12 週間、日本人被験者）、P020 試験及び P015 試験の二重盲検期（24 週間）におけるプラセボ又は本薬 25 mg 投与時の併合解析

b) P006-00 試験及び P006-13 試験（66 週間又は 78 週間、日本人被験者）、P020 試験（28 週間又は 52 週間）及び P015 試験（28 週間又は 52 週間）における本薬 25 mg 投与時の併合解析

表 46 年齢別の有害事象の発現状況（療法別）（P020 試験、P015 試験：全治療期（52 週間）の本薬継続群）

	年齢	P020 試験	P015 試験				
		単独療法	SU 併用	グリニド併用	BG 併用	TZD 併用	α -GI 併用
すべての有害事象	65 歳未満	66.4 (71/107)	76.2 (48/63)	71.7 (33/46)	80.9 (38/47)	86.8 (33/38)	65.9 (27/41)
	65 歳以上	76.3 (45/59)	76.2 (48/63)	84.2 (16/19)	78.9 (15/19)	81.5 (22/27)	73.1 (19/26)
すべての副作用	65 歳未満	7.5 (8/107)	9.5 (6/63)	10.9 (5/46)	2.1 (1/47)	2.6 (1/38)	0.0 (0/41)
	65 歳以上	8.5 (5/59)	7.9 (5/63)	10.5 (2/19)	5.3 (1/19)	11.1 (3/27)	0.0 (0/26)
重篤な有害事象	65 歳未満	2.8 (3/107)	4.8 (3/63)	2.2 (1/46)	2.1 (1/47)	5.3 (2/38)	2.4 (1/41)
	65 歳以上	5.1 (3/59)	4.8 (3/63)	10.5 (2/19)	5.3 (1/19)	7.4 (2/27)	0.0 (0/26)
投与中止に至った有害事象	65 歳未満	0.9 (1/107)	1.6 (1/63)	4.3 (2/46)	2.1 (1/47)	5.3 (2/38)	12.2 (5/41)
	65 歳以上	5.1 (3/59)	0.0 (0/63)	5.3 (1/19)	0.0 (0/19)	7.4 (2/27)	30.8 (8/26)
低血糖症	65 歳未満	0.0 (0/107)	6.3 (4/63)	2.2 (1/46)	4.3 (2/47)	2.6 (1/38)	4.9 (2/41)
	65 歳以上	0.0 (0/59)	11.1 (7/63)	5.3 (1/19)	5.3 (1/19)	3.7 (1/27)	0.0 (0/26)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

機構は、以下のように考える。日本人を含むプラセボ対照試験の併合解析において、65 歳以上のサブグループの本薬群ですべての有害事象及び低血糖症の発現割合が高い傾向が認められていること、高齢者では腎機能障害を含め複数の臓器障害を有する場合も多いことから、製造販売後調査等において引き続き高齢者における安全性に関して情報収集する必要がある。

(8) 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。長期投与における安全性及び有効性を検討することを目的に、目標症例数を 3000 例、観察期間を 3 年間とした製造販売後調査を実施する。当該調査において、低血糖、重篤な過敏性反応、急性膵炎、心血管系疾患、腎機能障害患者、肝機能障害患者、高齢者への投与時の安全性、インスリン製剤併用時の安全性を検討する。さらに、インスリン製剤との併用療法が想定されることから、本剤とインスリン製剤との併用療法における有効性及び安全性を検討するための国内臨床試験を実施する。

機構は、製造販売後調査において、長期投与時の本剤の有効性、併用薬の種類及び用量による安全性への影響、悪性腫瘍、腸閉塞、皮膚障害、感染症等についても情報収集する必要があると考え、製造販売後調査の詳細については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の 2 型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は週 1 回投与の DPP-4 阻害薬であり、2 型糖尿病における治療の選択肢を提供するものである。また機構は、腎機能障害患者に対する投与、製造販売後の検討事項及び適正使用に係る方策については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 8 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名]	マリゼブ錠 12.5 mg、同錠 25 mg (ジムグリスト錠 12.5 mg、同錠 25 mg から変更)
[一 般 名]	オマリグリプチン
[申 請 者 名]	MSD 株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 11 月 21 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性について

1) 単独療法の有効性について

機構は、以下のように考えた。国内第 III 相単独療法試験（P020 試験）において主要評価項目である投与 24 週時までの HbA1c 変化量について、オマリグリプチン（以下、「本薬」）群のプラセボ群に対する優越性及びシタグリプチン群に対する非劣性が示されている。さらに、本薬継続群において、長期投与時の効果の持続が確認されていること、国際共同後期第 II 相試験（P006-00 試験）の全集団における成績も含め、単独療法における有効性は示されていると判断して差し支えない。

2) 併用療法の有効性について

機構は、国内第 III 相併用療法長期投与試験（P015 試験）の成績から、スルホニルウレア系薬剤、速効型インスリン分泌促進剤、ビッグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤及び α -グルコシダーゼ阻害剤との併用療法において投与 52 週時までの HbA1c 低下作用が認められていることから、各併用療法の有効性は確認できたと解釈して差し支えない。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 安全性について

機構は、国内臨床試験での単独療法及び各併用療法における有害事象及び副作用の発現状況並びに低血糖、胃腸障害、免疫系障害及び感染症、皮膚障害及び過敏症、心血管系リスク、腫瘍発生リスク等の個別の事象について検討した結果から、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、マリゼブ錠（以下、「本剤」）の安全性は許容可能と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(3) 適正使用に係る方策について

機構は、以下のように考えた。本剤は週 1 回経口投与製剤であり、添付文書、包装パッケージ及び情報提供資材等を用いて適切な用法、服用を忘れた場合の対応等について注意喚起を徹底するとの申請者の回答に大きな問題はない。一方、本剤は投与後 1 週間にわたり血糖降下作用を持続する製剤であることから、本剤投与中止後も血糖値や副作用の発現に留意し、他の血糖降下薬への切り替え時には血糖管理状況等を踏まえて投与開始時期及び用量等を検討する旨を注意喚起することが適切である。

以上を踏まえ、添付文書の「重要な基本的注意」の項において、以下のとおり注意喚起する必要があると考えた。

【重要な基本的注意】

本剤は 1 週間に 1 回経口投与する薬剤であり、投与中止後も作用が持続するので、血糖値や副作用の発現について十分留意すること。また、本剤投与中止後に他の糖尿病用薬を使用するときは、血糖管理状況等を踏まえ、その投与開始時期及び用量を検討すること。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。なお、専門委員から、本剤は週 1 回投与であることから、飲み忘れた場合の対処方法等について患者及び医療従事者への情報提供は重要であるとの意見が示された。

以上を踏まえ、機構は、週 1 回投与製剤であり同一曜日に服用すること、飲み忘れた場合の対処方法等の適正使用に係る情報を、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に記載し、患者及び医療関係者に情報提供するよう求め、適切に対応がなされたことを確認した。

(4) 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成 22 年 7 月 9 日付 薬食審査発 0709 第 1 号）に準じた臨床試験により単独療法及び併用療法の有効性が示され、安全性も許容可能であることから、本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」とすることに問題はない。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(5) 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。本剤の用法・用量について、国内第 III 相単独療法試験（P020 試験）において本薬 25 mg の週 1 回投与でプラセボ群に対する優越性及びシタグリプチン群に対する非劣性が示されており、薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性が検討された臨床試験成績から、用法・用量を本剤 25 mg 週 1 回投与とすることに大きな問題はない。また、投与タイミングについては、食事の影響試験において本薬の薬物動態に対する食事の影響は認められていないため、限定する必要はない。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(6) 腎機能障害者について

機構は、以下のように考えた。軽度及び中等度腎機能障害患者に本薬 25 mg を週 1 回投与したとき、腎機能正常患者と比較して臨床上問題となるようなリスクの増加傾向は認められていないことから、

軽度及び中等度腎機能障害患者では用量調節せず本剤 25 mg 週 1 回投与とすることに特段の問題はない。

重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者については、申請者は PPK モデルを用いたシミュレーション結果から本剤 12.5 mg を投与することが適切である旨を説明している。機構は、本薬 3 mg を用いて腎機能障害患者における薬物動態を検討した試験 (P009 試験) 成績及び薬物動態学的観点を踏まえ、本剤 12.5 mg 週 1 回投与とすることは大きな問題はないが (審査報告 (1) 「II. 4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (2) 腎機能障害患者における本薬投与時の薬物動態について」の項を参照)、本薬は腎排泄が主要な消失経路であること、現時点では重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に本剤 12.5 mg を投与したときの薬物動態、有効性及び安全性の成績は得られていないことから、重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者への投与は慎重に対処する必要がある。また、海外で実施中の中等度、重度腎機能障害及び末期腎不全を合併する 2 型糖尿病患者を対象に本剤の■、有効性及び安全性を検討する臨床試験 (P019 試験) 成績が得られた時点で結果を速やかに提出するとともに、製造販売後調査等で腎機能障害患者における安全性及び有効性に関して情報収集する必要がある。

以上を踏まえ、重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者について、慎重投与とすることに問題はない。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。なお、専門委員から、重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に対して慎重投与とすること並びに当該患者への用法・用量を本剤 12.5 mg 週 1 回投与とすることに問題はないと考えるが、当該用法・用量の目安はシミュレーション結果に基づくものであることから、海外 P019 試験成績が得られた時点で結果を速やかに確認すること、製造販売後調査において重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者における安全性及び有効性について情報収集することが重要である旨の意見が示された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者における用量はシミュレーション結果に基づき設定されており、患者の状態を慎重に観察する旨を注意喚起すること、海外 P019 試験成績が得られ次第速やかに結果を提出すること、製造販売後調査において腎機能障害患者における安全性及び有効性に関して情報収集するよう求め、適切に対応がなされたことを確認した (製造販売後調査については「(7) 医薬品リスク管理計画 (案) について」の項を参照)。

(7) 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (8) 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、医薬品リスク管理計画において以下の点を追加で検討すべきと考える。

- ・ 腸閉塞
- ・ 感染症
- ・ 皮膚障害
- ・ 悪性腫瘍
- ・ 過量投与・過量服用のリスク

機構は、以上の点について申請者に対応を求めたところ、申請者から以下の医薬品リスク管理計画（案）の概要（表 47、表 48）及び特定使用成績調査の骨子（案）（表 49）が示され、それらの内容に問題がないことを確認した。

表 47 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・低血糖	・急性膵炎 ・腸閉塞 ・皮膚障害 ・感染症 ・悪性腫瘍 ・過量投与・過量服用のリスク	・腎機能障害患者への投与時の安全性 ・肝機能障害患者への投与時の安全性 ・高齢者への投与時の安全性 ・心血管系リスクへの影響 ・インスリン併用時の安全性
有効性に関する検討事項		
・長期使用における有効性 ・インスリン併用時の有効性		

表 48 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査（長期投与に関する調査） ・インスリン製剤との併用臨床試験	・患者向け資材の作成及び提供 ・医療従事者向け資材の作成及び提供 ・本剤の包装形態の工夫 ^{a)} ・市販直後調査による情報提供

a) 包装形態を工夫し、パッケージに服薬に関する注意事項を記載して適正使用を図る。

表 49 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	日常診療下における本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	2 型糖尿病患者
観察期間	3 年間
予定症例数	3000 例 ^{a)}
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬剤、安全性評価（低血糖、急性膵炎、腸閉塞、皮膚障害、感染症、悪性腫瘍、過量投与・過量服用のリスク、その他の有害事象等）、有効性評価（HbA1c）

a) 少なくとも中等度腎機能障害患者 100 例、重度腎機能障害患者（血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全患者を含む）100 例が登録される。

(8) 販売名について

本剤の販売名について、申請者より以下のように変更する旨の申し出があった。

承認申請時

変更後（下線部変更）

ジムグリスト錠 12.5 mg、同錠 25 mg → マリゼブ錠 12.5 mg、同錠 25 mg

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依

頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・一部の被験者が除外基準（副腎皮質ステロイド薬（連続 14 日間以上の服用）を服用中である患者）に抵触していたにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた
- ・治験実施計画書からの逸脱（降圧薬の調整を必要とする被験者の来院に係る規定の不遵守、併用禁止薬の使用、食事負荷試験のスケジュール調整の未実施）

治験依頼者

- ・一部の被験者が除外基準に抵触していた件、治験実施計画書からの逸脱（降圧薬の調整を必要とする被験者の来院に係る規定の不遵守、併用禁止薬の使用）に関し、モニタリングで適切な時期に把握していなかった

IV. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
33	30	投与後 17～18 日間の	投与後 17～18 日間 <u>（4 例では最長で投与後 20 日間まで）</u> の
33	33	投与後 15～16 日間の	投与後 15～16 日間 <u>（2 例では最長で投与後 20 日間まで）</u> の
72	表 40	本薬投与後次回投与までの期間別の有害事象の発現状況 脚注 a) 脚注 b)	本薬投与後次回投与までの期間別の有害事象の発現状況 ^{a)} <u>a) レスキュー治療開始後に発現した事象を除く。</u> 脚注 b) 脚注 c)
74	表 41	腎機能別の有害事象の発現状況（プラセボ対照又は長期投与の併合解析） 脚注 a) 脚注 b)	腎機能別の有害事象の発現状況（プラセボ対照又は長期投与の併合解析） ^{a)} <u>a) レスキュー治療開始後に発現した事象を除く。</u> 脚注 b) 脚注 c)
76	表 43	肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況（プラセボ対照又は長期投与の併合解析） 脚注 a) 脚注 b)	肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況（プラセボ対照又は長期投与の併合解析） ^{a)} <u>a) レスキュー治療開始後に発現した事象を除く。</u> 脚注 b) 脚注 c)
77	表 45	年齢別の有害事象の発現状況（プラセボ対照又は長期投与の併合解析） 脚注 a) 脚注 b)	年齢別の有害事象の発現状況（プラセボ対照又は長期投与の併合解析） ^{a)} <u>a) レスキュー治療開始後に発現した事象を除く。</u> 脚注 b) 脚注 c)
74 76 78	表 42 表 44 表 46	P015 試験	P015 試験 ^{a)} <u>a) レスキュー治療開始後に発現した事象を除く。</u>

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

〔効能・効果〕 2 型糖尿病

[用法・用量]	通常、成人にはオマリグリプチンとして 25 mg を 1 週間に 1 回経口投与する。
[承認条件]	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。