

## 審議結果報告書

平成 28 年 8 月 17 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] イニシンク配合錠  
[一 般 名] アログリプチン安息香酸塩/メトホルミン塩酸塩  
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 27 年 9 月 28 日

### [審議結果]

平成 28 年 8 月 4 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 4 年、製剤は劇薬に該当し、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 28 年 7 月 14 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] イニシンク配合錠  
[一般名] アログリプチン安息香酸塩/メトホルミン塩酸塩  
[申請者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 27 年 9 月 28 日  
[剤形・含量] 1 錠中に、アログリプチン安息香酸塩を 34 mg (アログリプチンとして 25 mg) 及びメトホルミン塩酸塩を 500 mg 含有する錠剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第一部  
[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の 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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

#### [効能又は効果]

2 型糖尿病

ただし、アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。

#### [用法及び用量]

通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg) を食直前又は食後に経口投与する。

#### [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 28 年 6 月 2 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] イニシンク配合錠
- [一般名] アログリプチン安息香酸塩/メトホルミン塩酸塩
- [申請者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 27 年 9 月 28 日
- [剤形・含量] 1 錠中にアログリプチン安息香酸塩を 34 mg (アログリプチンとして 25 mg) 及びメトホルミン塩酸塩を 500 mg 含有する錠剤
- [申請時の効能又は効果] 2 型糖尿病  
ただし、アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。
- [申請時の用法及び用量] 通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg) を食直前又は食後に経口投与する。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.7
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....9
8. 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 .....33
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....33

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性

DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過率
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FMEA	Failure mode and effect analysis	欠陥モード影響解析
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HPLC	High performance liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LOCF	Last observation carried forward	－（該当なし）
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	Master file	原薬等登録原簿
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	国際標準値
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred terms	基本語
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	MedDRA 器官別大分類
$t_{max}$	Time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
UV	Ultraviolet absorption spectroscopy	紫外可視吸光度スペクトル
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
日局	－（該当なし）	日本薬局方
副作用	－（該当なし）	治療薬との因果関係が否定できない有害事象
BE ガイドライン	－（該当なし）	「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）
メトホルミン QD	－（該当なし）	メトホルミン塩酸塩 1日1回
メトホルミン BID	－（該当なし）	メトホルミン塩酸塩 1日2回
本配合剤	－（該当なし）	イニシク配合錠

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

イニシク配合錠（本配合剤）は、ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害剤であるアログリプチン安息香酸塩とビッグアニド系薬剤であるメトホルミン塩酸塩との配合剤である。本邦において、申請者が製造販売しているアログリプチン安息香酸塩製剤（販売名：ネシーナ錠6.25 mg、同錠12.5 mg及び同錠25 mg）は、2010年4月に単独療法及び $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用療法が承認され、その後、2010年8月にチアゾリジン系薬剤との併用療法、2011年2月にスルホニルウレア系薬剤との併用療法及びビッグアニド系薬剤との併用療法が効能追加され、2014年5月には「2型糖尿病」の効能・効果<sup>1)</sup>にて承認されている。一方、メトホルミン塩酸塩製剤は、1961年に「糖尿病」の効能・効果にて承認されたが、1970年代に米国で類薬のフェンホルミン塩酸塩による乳酸アシドーシスの死亡例が多数報告されたことから、1977年以降に、スルホニルウレア系薬剤が効果不十分な場合あるいは副作用等により使用不適当な場合に限る旨の効能・効果に限定され、最高用量も1日750 mgに制限された。その後、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付 研第4号、医薬審第104号）に基づき効能・効果及び用法・用量を見直すことを目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請がなされ、2009年5月に単独療法が追加承認された。2010年1月にはメトホルミン塩酸塩を有効成分とする「メトグルコ錠250 mg」が最高用量を1日2250 mgまでとする用法・用量で承認された。

アログリプチン安息香酸塩は、食事摂取により消化管から血中に分泌されるインクレチンの分解酵素であるDPP-4を阻害することにより、内因性インクレチンの濃度を高めることで血糖濃度依存的に膵臓からのインスリン分泌を促進させ血糖降下作用を示す。一方、メトホルミン塩酸塩は、肝臓での糖産生及び消化管からの糖吸収を抑制し、末梢組織でのグルコース利用を促進するとともに脂肪組織へのグルコース取込みを増加させ、インスリン抵抗性を改善することにより血糖降下作用を示す。このように、本配合剤は2型糖尿病患者のインスリン分泌不全とインスリン抵抗性の両方を改善することで、血糖コントロールの改善が期待できると考え、申請者は、本配合剤の開発を開始した。

今般、申請者は、臨床試験成績等により本配合剤の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。

2016年4月現在、アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩の配合剤<sup>2)</sup>は、米国及び欧州を含む世界56カ国で承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

原薬（アログリプチン安息香酸塩）は、既承認製剤である「ネシーナ錠 25 mg」（承認番号：22200AMX00311000）に用いられている原薬と同一である。

原薬（メトホルミン塩酸塩）は、日本薬局方（日局）収載品であり、原薬等登録原簿（MF）に登録されている原薬（MF 登録番号 220MF10154）を用い、既承認製剤の製造に用いられている原薬と同一である。

<sup>1)</sup> 『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成22年7月9日付 薬食審査発第0709第1号）に基づき、効能・効果を「2型糖尿病」に変更する製造販売承認事項一部変更承認申請がなされ承認された。

<sup>2)</sup> 海外における製剤は、1錠中にアログリプチン安息香酸塩（アログリプチンとしての用量を記載）及びメトホルミン塩酸塩を、米国では12.5 mg及び500 mg（1日用量はアログリプチン25 mg/メトホルミン塩酸塩1000 mg）、12.5 mg及び1000 mg（1日用量はアログリプチン25 mg/メトホルミン塩酸塩2000 mg）、また欧州（英国）では12.5 mg及び850 mg（1日用量はアログリプチン25 mg/メトホルミン塩酸塩1700 mg）、12.5 mg及び1000 mg（1日用量はアログリプチン25 mg/メトホルミン塩酸塩2000 mg）含有する錠剤が1日2回投与の用法・用量で承認されている。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中にアログリブチン安息香酸塩 34 mg (アログリブチンとして 25 mg) 及びメトホルミン塩酸塩 500 mg を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、ポビドン、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン及び三二酸化鉄が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXX、XXXX、フィルムコーティング、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、XXXX工程及びXXXX工程が設定されている。その他XXXXXXXXXX工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

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

### 2.2.3 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 (紫外可視吸光度スペクトル (UV))、製剤均一性 (含量均一性試験 (液体クロマトグラフィー (HPLC)))、溶出性 (HPLC)、定量法 (HPLC) が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表1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1 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カ月
加速試験	パイロット 3ロット	40℃	75%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日付 医薬審発第0603004号)に基づき、PTP (ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔) シートをアルミ袋 (XXXXXXXXXXの袋) に包装し室温保存するとき、30カ月と設定された。なお、長期保存試験は36カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、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。

### 2.R.1 製剤の管理戦略について

申請者は、製剤の管理戦略の決定にあたり、欠陥モード影響解析 (FMEA) を用いて製造工程のリスク評価を実施し、リスク度が又はと判断された潜在的要因を対象に、等により品質特性に与える影響を検討している。

機構は、リスク評価において、及びのがと判断された各要因について、評価方法を詳細に説明した上で判断の妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。リスク評価では、本配合剤と製造工程を有するから得られた知見に基づき、各要因の、及びのを判断した。潜在的要因のうち工程の製造条件A<sup>※</sup>については、当初、これまでので問題がなかったことからはと判断していたが、製造条件A<sup>※</sup>はであり、製造条件A<sup>※</sup>が変動した際の品質特性への影響を確認していなかったため、審査の過程でを再評価した。その結果、工程の製造条件A<sup>※</sup>は、CQA である、及びに影響を与える可能性があると考え、のを設定した。また、工程及び工程の製造条件A<sup>※</sup>、並びに工程のについては、当初、製造工程中でを変更しないため、はと判断していたが、審査の過程でから変動する可能性を考慮する必要があると考え、のを設定した。変更後のを用いて各要因のを再度算出したところ、いずれもリスク度がから変更されなかったことから、及びの変更が製剤の管理戦略に与える影響はないと考える。

機構は、以下のように考える。リスク評価においてと判断された潜在的要因は、その後の品質特性に与える影響に関する検討対象から除外されることを踏まえると、等の評価にあたっては、を慎重に判断すべきであったと考える。しかしながら、の変更も含め、評価方法の詳細及びと判断された各要因の判断理由を確認し、申請者の提示した製剤の管理戦略について問題はないと判断した。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩を併用投与したときの薬理試験については、「ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg」のビグアナイド系薬剤との併用療法に関する製造販売承認事項一部変更承認申請時に評価済みのため、新たな資料は提出されていない。

### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩を併用投与したときの薬物動態学的相互作用については、「ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg」のビグアナイド系薬剤との併用療法に関する製造販売承認事項一部変更承認申請時に評価済みのため、新たな資料は提出されていない。

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩を併用投与したときの毒性試験については、「ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg」のビグアナイド系薬剤との併用療法に関する製造販売承認事項一部変更承認申請時に評価済みのため、新たな資料は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

評価資料として、生物学的同等性試験（SYR-322-MET/CPH-001 試験）及び食事の影響試験（SYR-322-MET/CPH-002 試験）の成績が提出された。ヒト生体試料中の定量には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法が用いられ、アログリプチン未変化体の定量下限は血漿及び尿中で 1 及び 5 ng/mL、アログリプチンの代謝物（M-I 及び M-II）の定量下限は血漿及び尿中で 0.1 及び 5 ng/mL、メトホルミン未変化体の定量下限は血漿及び尿中で 10 ng/mL 及び 5 µg/mL であった。なお、本項において、アログリプチン安息香酸塩の用量は、フリー体であるアログリプチンとしての量で表記した。

#### 6.1.1 生物学的同等性試験（CTD5.3.1.2-1：SYR-322-MET/CPH-001 試験<2014年12月～2015年1月>）

日本人健康成人男性（計画被験者数 32 例、各群 16 例）を対象に、アログリプチン安息香酸塩単剤（ネシーナ錠）とメトホルミン塩酸塩単剤（グリコラン錠）の併用投与時と、本配合剤投与時の生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期及び第 2 期に本配合剤を 1 錠又はネシーナ錠 25 mg を 1 錠及びグリコラン錠 250 mg を 2 錠、いずれも空腹時（10 時間絶食）に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 7 日間以上とされた。

総投与例数 32 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、アログリプチン未変化体の最高血漿中濃度（ $C_{max}$ ）及び投与 72 時間後までの血漿中濃度—時間曲線下面積（ $AUC_{0-72h}$ ）の幾何平均値の比（本配合剤投与時/単剤併用投与時）〔90%信頼区間〕は、1.01 [0.94, 1.08] 及び 1.01 [1.00, 1.03] 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（BEガイドライン））における同等性の判定基準内であった。本配合剤投与時及び単剤併用投与時のアログリプチン未変化体の最高血漿中濃度到達時間（ $t_{max}$ ）（中央値〔範囲〕、以下同様）は 3.00 [1.50, 6.00] 及び 3.00 [1.00, 4.00] 時間、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）（平均値±標準偏差、以下同様）は 18.5±3.06 及び 18.3±3.40 時間であった。メトホルミン未変化体の $C_{max}$ 及び投与 48 時間後までの血漿中濃度—時間曲線下面積（ $AUC_{0-48h}$ ）の幾何平均値の比（本配合剤投与時/単剤併用投与時）〔90%信頼区間〕は、1.01 [0.96, 1.05] 及び 0.99 [0.95, 1.03] であり、BEガイドラインにおける同等性の判定基準内であった。本配合剤投与時及び単剤併用投与時のメトホルミン未変化体の $t_{max}$ は 2.50 [1.00, 4.00] 及び 3.00 [1.50, 4.00] 時間、 $t_{1/2}$ は 4.61±0.62 及び 5.37±3.86 時間であった。

安全性について、有害事象は本配合剤投与時に 3/32 例 4 件、単剤併用投与時に 5/32 例 5 件認められ、このうち、本配合剤投与時の 2 例 2 件（血中尿酸増加、異常感、各 1 件）、単剤併用投与時の 1 例 1 件（血中尿酸増加）は治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 6.1.2 食事の影響試験（CTD5.3.1.1-1：SYR-322-MET/CPH-002 試験<2014年6月～7月>）

日本人健康成人男性（計画被験者数 12 例、各群 6 例）を対象に、本配合剤投与時の食事の影響を検討するため、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期及び第 2 期に本配合剤 1 錠を空腹時（10 時間絶食）又は朝食開始 30 分後に単回経口投与され、各期の休薬期間は 15 日間以上とされた。

総投与例数 12 例全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象集団とされた。



薬物動態について、本配合剤投与後のアログリプチン未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-72h}$  の幾何平均値の比（食後投与/空腹時投与）[90%信頼区間]は、1.13 [0.96, 1.32] 及び 0.98 [0.94, 1.03] であり、空腹時投与及び食後投与のアログリプチン未変化体の  $t_{max}$ （中央値 [範囲]、以下同様）は 3.00 [2.00, 4.00] 及び 1.00 [0.50, 3.00] 時間、 $t_{1/2}$ （平均値±標準偏差、以下同様）は  $17.9 \pm 2.05$  及び  $19.2 \pm 2.89$  時間であった。また、本配合剤投与後のアログリプチンの代謝物（M-I 及び M-II）の  $C_{max}$ （平均値±標準偏差）は、空腹時投与及び食後投与において、M-I では  $0.42 \pm 0.29$  及び  $0.40 \pm 0.32$  ng/mL、M-II では  $4.18 \pm 3.05$  及び  $3.58 \pm 2.53$  ng/mL、 $AUC_{0-72h}$  は、M-I では  $9.49 \pm 7.75$  及び  $8.28 \pm 6.86$  ng·h/mL、M-II では  $39.2 \pm 26.4$  及び  $37.0 \pm 26.0$  ng·h/mL であった。本配合剤投与後のメトホルミン未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-48h}$  の幾何平均値の比（食後投与/空腹時投与）[90%信頼区間]は、0.86 [0.79, 0.93] 及び 0.99 [0.91, 1.07] であり、空腹時投与及び食後投与のメトホルミン未変化体の  $t_{max}$  はともに 3.00 [0.50, 4.00] 時間、 $t_{1/2}$  は  $5.29 \pm 1.17$  及び  $4.34 \pm 0.71$  時間であった。

薬力学について、本配合剤投与 24 時間後における血漿中 DPP-4 活性阻害率（平均値±標準偏差）は、空腹時投与で  $81.7 \pm 2.24\%$ 、食後投与で  $81.4 \pm 2.61\%$  であった。

安全性について、有害事象は認められなかった。

## 6.2 臨床薬理試験

評価資料として、「ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg」のビグアナイド系薬剤との併用療法に関する製造販売承認事項一部変更承認申請時に提出済みの第 II/III 相メトホルミン塩酸塩併用試験及びその継続長期投与試験（SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験）、参考資料として初回承認申請時に提出済みのメトホルミン塩酸塩との薬物相互作用試験（SYR-322-005 試験）の成績が提出された。本申請において、新たな資料は提出されていない。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 生物学的同等性について

機構は、提出された生物学的同等性試験（SYR-322-MET/CPH-001 試験）の成績より、アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩各単剤と本配合剤は生物学的に同等とみなして差し支えないと判断した。

### 6.R.2 食事の影響について

機構は、本配合剤の食事の影響試験（SYR-322-MET/CPH-002 試験）において、空腹時投与と比較して食後投与でアログリプチン未変化体の  $C_{max}$  の増加（10%）及びメトホルミン未変化体の  $C_{max}$  の低下（15%）が認められたことについて、当該理由並びに本配合剤の有効性及び安全性に対する食事の影響を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。アログリプチン未変化体及びメトホルミン未変化体の  $C_{max}$  は空腹時投与と食後投与でそれぞれ約 10%の増加及び約 15%の低下が認められたが、AUC の幾何平均値の比（食後投与/空腹時投与）は BE ガイドラインにおける同等性の判定基準内であった。食事の有無でアログリプチン未変化体及びメトホルミン未変化体の  $C_{max}$  に違いが認められた理由の詳細は不明であるが、要因の 1 つとして、食事摂取による胃内 pH の上昇が関与している可能性があるかと推察される。アログリプチン未変化体及びメトホルミン未変化体はいずれも塩基性化合物であるため、食事摂取による胃内 pH の上昇によってイオン型から分子型への変換が起こることで、水に対する溶解性が減少し、受動拡散

により膜透過性が増加すると考えられる。アログリプチン未変化体及びメトホルミン未変化体の溶解性の減少及び膜透過性の増加がそれぞれの  $C_{max}$  の増減にどの程度寄与したかは不明であるが、胃内 pH の上昇が  $C_{max}$  の増減に影響を与えた可能性が考えられる。

当該試験における本配合剤投与 24 時間後の血漿中 DPP-4 活性阻害率（平均値±標準偏差）は、空腹時投与で  $81.7 \pm 2.24\%$ 、食後投与で  $81.4 \pm 2.61\%$  であり、食事の有無で違いは認められず、また安全性についても、有害事象及び副作用は認められなかった。

したがって、食事が本配合剤の薬物動態に与える影響はほとんどなく、有効性及び安全性にも影響しないものとする。

機構は、申請者の回答を了承した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）の成績が提出された。また、「ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg」のビッグアナイド系薬剤との併用療法に関する製造販売承認事項一部変更承認申請時に提出された SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験の成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。なお、以下においてヘモグロビン A1c (HbA1c) は国際標準値 (NGSP) で表記した。また、試験名については SYR-322-MET/CCT-001 試験を CCT-001 試験、SYR-322/CCT-006 試験を CCT-006 試験、SYR-322/OCT-005 試験を OCT-005 試験と略して表記した。本項において、アログリプチン安息香酸塩の用量は、フリー体であるアログリプチンとしての量で表記した。

### 7.1 国内臨床試験

#### 7.1.1 アログリプチン安息香酸塩で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-1: CCT-001 試験<2014年2月~2015年2月>)

食事・運動療法に加えて、アログリプチン安息香酸塩を投与しても血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者（計画被験者数 358 例：アログリプチン安息香酸塩単独群（アログリプチン単独群）72 例、メトホルミン塩酸塩 1 日 1 回併用群（メトホルミン QD 併用群）143 例、メトホルミン塩酸塩 1 日 2 回併用群（メトホルミン BID 併用群）143 例）を対象に、アログリプチン安息香酸塩 25 mg とメトホルミン塩酸塩 500 mg を 1 日 1 回併用投与したときの有効性及び安全性を検討するため、アログリプチン単独群及びメトホルミン BID 併用群を対照に、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、治療期開始時（0 週）までの過去 12 週間、アログリプチン安息香酸塩（アログリプチンとして 25 mg、1 日 1 回、朝食後）を使用しており、観察期開始 8 週後（治療期開始 4 週前）の HbA1c が 6.9%以上 10.5%未満かつ、観察期開始 4 週後（試験期開始 8 週前）との HbA1c の差が 10.0%以内の 20 歳以上 75 歳未満の 2 型糖尿病患者とされた。

本試験は、観察期（12 週間）及び治療期（24 週間）から構成された。

用法・用量は、いずれの投与群においても試験期間を通じてアログリプチン安息香酸塩 1 回 25 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与とされた。その上で、治療期において、アログリプチン単独群ではプラセボを朝食後及び夕食後に 1 日 2 回、メトホルミン QD 併用群ではメトホルミン塩酸塩 1 回 500 mg を朝食後に 1 日 1 回及びプラセボを夕食後に 1 日 1 回、メトホルミン BID 併用群ではメトホルミン塩酸塩 1 回 250 mg を朝食後及び夕食後に 1 日 2 回及びプラセボを朝食後に 1 日 1 回、24 週間経口投与とされた。

無作為に割り付けられた 374 例（アログリブチン単独群 71 例、メトホルミン QD 併用群 152 例及びメトホルミン BID 併用群 151 例）全例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団（Full Analysis Set (FAS)）とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 16 例（アログリブチン単独群 7 例、メトホルミン QD 併用群 6 例及びメトホルミン BID 併用群 3 例）であり、その内訳は、有害事象 7 例（メトホルミン QD 併用群 5 例、メトホルミン BID 併用群 2 例）、自発的な中止 5 例（アログリブチン単独群 4 例、メトホルミン BID 併用群 1 例）、効果不十分 3 例（アログリブチン単独群 2 例、メトホルミン QD 併用群 1 例）、その他 1 例（アログリブチン単独群）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（観察期終了時）から最終評価時（治療期終了時）までの HbA1c 変化量は、表 2 のとおりであった。最終評価時における HbA1c 変化量の調整済み平均値のメトホルミン QD 併用群とアログリブチン単独群の群間差（メトホルミン QD 併用群－アログリブチン単独群）の点推定値 [両側 95%信頼区間] は、 $-0.65$  [ $-0.821, -0.480$ ] %であり、信頼区間の上限値が 0%を下回ったことから、メトホルミン QD 併用群のアログリブチン単独群に対する優越性が示された。また、最終評価時における HbA1c 変化量の調整済み平均値のメトホルミン QD 併用群とメトホルミン BID 併用群の群間差（メトホルミン QD 併用群－メトホルミン BID 併用群）の点推定値 [両側 95%信頼区間] は、 $0.11$  [ $-0.026, 0.247$ ] %であり、信頼区間の上限値が事前に設定した非劣性限界値 (0.30%<sup>3)</sup>) を下回ったことから、メトホルミン QD 併用群のメトホルミン BID 併用群に対する非劣性が示された。

表 2 ベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量 (CCT-001 試験 (投与 24 週) : FAS)

投与群	ベースライン	最終評価時 <sup>a)</sup>	ベースラインからの変化量	メトホルミン QD 群との群間差 [両側 95%信頼区間] <sup>b,c)</sup>
アログリブチン単独群 (71 例)	7.77±0.780	7.95±1.018	0.17±0.616	-0.65 [ $-0.821, -0.480$ ] <sup>d)</sup>
メトホルミン QD 併用群 (152 例)	7.82±0.820	7.33±0.819	-0.49±0.620	-
メトホルミン BID 併用群 (151 例)	7.89±0.791	7.28±0.804	-0.62±0.654	0.11 [ $-0.026, 0.247$ ] <sup>e)</sup>

単位：%、平均値±標準偏差、-：該当せず

a) Last Observation Carried Forward (LOCF) による欠測値の補完

b) 調整済み平均値

c) ベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量を従属変数、ベースラインの HbA1c、投与群を独立変数とした ANCOVA モデル

d) メトホルミン QD 併用群－アログリブチン単独群

e) メトホルミン QD 併用群－メトホルミン BID 併用群

また、ベースラインから最終評価時までの空腹時血糖変化量は、表 3 のとおりであった。

表 3 ベースラインから最終評価時までの空腹時血糖変化量 (CCT-001 試験 (投与 24 週) : FAS)

投与群	ベースライン	最終評価時 <sup>a)</sup>	ベースラインからの変化量
アログリブチン単独群 (71 例)	162.4±31.03	169.8±36.03	7.4±26.89
メトホルミン QD 併用群 (152 例)	164.7±31.02	157.1±32.82	-7.6±26.41
メトホルミン BID 併用群 (151 例)	165.9±30.92	147.7±27.20	-18.2±25.41

単位：mg/dL、平均値±標準偏差

a) LOCF による欠測値の補完

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、アログリブチン単独群 57.7% (41/71 例) 及び 4.2% (3/71 例)、メトホルミン QD 併用群 50.7% (77/152 例) 及び 2.6% (4/152 例)、メトホルミン BID 併用群 52.3% (79/151 例) 及び 7.3% (11/151 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副作用の発現状況は、表 4 のとおりであった。

<sup>3)</sup> 非劣性限界値は、アログリブチン安息香酸塩を単独投与した国内試験結果を参考に、CCT-001 試験におけるアログリブチン単独群の HbA1c 変化量の平均値を 0.10%、ピオグリタゾン塩酸塩とメトホルミン塩酸塩を併用投与した国内試験結果を参考に、CCT-001 試験におけるメトホルミン BID 併用群の HbA1c 変化量の平均値を  $-0.50\%$  と想定し、メトホルミン BID 併用群とアログリブチン単独群の平均値の群間差 ( $-0.60\%$ ) の絶対値の 1/2 である  $0.30\%$  として設定された。

表4 いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (CCT-001 試験 (投与 24 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	アログリプチン単独群 (71 例)		メトホルミン QD 併用群 (152 例)		メトホルミン BID 併用群 (151 例)	
	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	57.7 (41)	4.2 (3)	50.7 (77)	2.6 (4)	52.3 (79)	7.3 (11)
鼻咽頭炎	11.3 (8)	0 (0)	14.5 (22)	0 (0)	12.6 (19)	0 (0)
咽頭炎	4.2 (3)	0 (0)	2.0 (3)	0 (0)	6.0 (9)	0 (0)
感覚鈍麻	5.6 (4)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
齲歯	2.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.6 (7)	0 (0)
胃食道逆流性疾患	4.2 (3)	0 (0)	1.3 (2)	0 (0)	1.3 (2)	0 (0)
背部痛	4.2 (3)	0 (0)	2.6 (4)	0 (0)	2.6 (4)	0 (0)
上気道の炎症	4.2 (3)	0 (0)	2.6 (4)	0 (0)	2.0 (3)	0 (0)
湿疹	4.2 (3)	1.4 (1)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下痢	2.8 (2)	0 (0)	2.6 (4)	0 (0)	4.0 (6)	0.7 (1)
気管支炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.3 (5)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.17.1)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、アログリプチン単独群に1例(憩室炎)、メトホルミン QD 併用群に3例(変形性関節症、転倒/脊椎圧迫骨折、交通事故/脾臓損傷/肋骨骨折/肺挫傷/肩甲骨骨折/四肢圧挫損傷/腓骨骨折/挫傷/くも膜下出血/脳挫傷)認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、アログリプチン単独群に1例(憩室炎)、メトホルミン QD 併用群に4例(胃腸障害、変形性関節症、脊椎圧迫骨折、交通事故/脾臓損傷/肋骨骨折/肺挫傷/肩甲骨骨折/四肢圧挫損傷/腓骨骨折/挫傷/くも膜下出血/脳挫傷)、メトホルミン BID 併用群に2例(胃腸炎、薬疹)認められ、メトホルミン QD 併用群の1例(胃腸障害)及びメトホルミン BID 併用群の1例(薬疹)は副作用と判断された。

低血糖症<sup>4)</sup>は認められなかった。

バイタルサイン(収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数)について、いずれの項目も投与前後の変化の程度は小さく、また、投与群間で大きな違いは認められなかった。12誘導心電図について、投与群間で大きな違いは認められなかった。最終評価時(LOCF)におけるベースラインからの体重の変化量(平均値±標準偏差)は、アログリプチン単独群 $-0.11 \pm 1.491$  kg、メトホルミン QD 併用群 $0.00 \pm 1.522$  kg、メトホルミン BID 併用群 $0.00 \pm 1.718$  kgであった。

### 7.1.2 メトホルミン塩酸塩で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 II/III 相試験 (CTD5.3.5.1-2: CCT-006 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

食事・運動療法に加えて、メトホルミン塩酸塩を投与しても血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者(計画被験者数: 240 例、各群 80 例)を対象に、アログリプチン安息香酸塩とメトホルミン塩酸塩を併用投与したときの有効性及び安全性を検討するため、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。

主な選択基準は、治療期開始時(0 週)までの過去 12 週間以上、メトホルミン塩酸塩(1 回 250 mg を 1 日 2 回又は 1 日 3 回食後)を使用しており、観察期開始 8 週後(治療期開始 4 週前)の HbA1c が 6.9% 以上 10.5%未滿かつ、観察期開始 4 週後(治療期開始 8 週前)との HbA1c の差が 10.0%以内の 20 歳以上 65 歳未滿の 2 型糖尿病患者とされた。

本試験は、観察期(12 週間)及び治療期(12 週間)から構成された。

用法・用量は、いずれの投与群においても試験期間を通じてメトホルミン塩酸塩を一定の用法・用量(1 回 250 mg を 1 日 2 回又は 1 日 3 回食後)で経口投与された。その上で、治療期において、メトホル

<sup>4)</sup> 基本語 (PT) に「低血糖」が含まれる事象

ミン単独群ではプラセボ、アログリプチン 12.5 mg 併用群又はアログリプチン 25 mg 併用群ではアログリプチン安息香酸塩（アログリプチンとして 12.5 mg 又は 25 mg）を、1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与とされた。

無作為に割り付けられた 288 例（メトホルミン単独群 100 例、アログリプチン 12.5 mg 併用群 92 例及びアログリプチン 25 mg 併用群 96 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 4 例（アログリプチン 12.5 mg 併用群 1 例、アログリプチン 25 mg 併用群 3 例）であり、その内訳は、有害事象 2 例（アログリプチン 25 mg 併用群）、自発的な中止 1 例（アログリプチン 12.5 mg 併用群）、その他 1 例（アログリプチン 25 mg 併用群）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（観察期終了時）から最終評価時（治療期終了時）までの HbA1c 変化量は、表 5 のとおりであり、アログリプチン 25 mg 併用群とメトホルミン単独群、アログリプチン 12.5 mg 併用群とメトホルミン単独群の間にそれぞれ統計学的に有意な差が認められた。

表 5 ベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量（CCT-006 試験（投与 12 週）：FAS）

投与群	ベースライン	最終評価時 <sup>a)</sup>	ベースラインからの変化量	メトホルミン単独群との群間差 [両側 95%信頼区間] <sup>b),c)</sup>	p 値 <sup>c),d)</sup>
メトホルミン単独群 (100 例)	8.00±0.856	8.21±1.073	0.22±0.650	—	—
アログリプチン 12.5 mg 併用群 (92 例)	7.89±0.824	7.35±0.740	-0.54±0.563	-0.77 [-0.934, -0.616] <sup>e)</sup>	<0.0001
アログリプチン 25 mg 併用群 (96 例)	8.02±0.732	7.38±0.743	-0.64±0.488	-0.86 [-1.015, -0.702] <sup>f)</sup>	<0.0001

単位：%、平均値±標準偏差、—：該当せず

a) LOCF による欠測値の補完

b) 調整済み平均値

c) 最終評価時の HbA1c 変化量を従属変数、ベースラインの HbA1c を共変数、観察期のメトホルミン塩酸塩 1 日用量をブロック因子、投与群を独立変数とした ANCOVA モデル

d) 有意水準片側 2.5%、アログリプチン 25 mg 併用群からの閉検定手順により検定の多重性を調整

e) アログリプチン 12.5 mg 併用群—メトホルミン単独群

f) アログリプチン 25 mg 併用群—メトホルミン単独群

また、ベースラインから最終評価時までの空腹時血糖変化量は、表 6 のとおりであった。

表 6 ベースラインから最終評価時までの空腹時血糖変化量（CCT-006 試験（投与 12 週）：FAS）

投与群	ベースライン	最終評価時 <sup>a)</sup>	ベースラインからの変化量
メトホルミン単独群 (100 例)	171.5±35.60	170.7±39.54	-0.8±32.20
アログリプチン 12.5 mg 併用群 (92 例)	165.1±33.15	146.3±29.59 <sup>b)</sup>	-19.0±23.23 <sup>b)</sup>
アログリプチン 25 mg 併用群 (96 例)	169.9±32.16	146.8±27.96	-23.1±27.84

単位：mg/dL、平均値±標準偏差

a) LOCF による欠測値の補完

b) 各評価項目の評価が未実施の被験者を FAS から除外した 91 例の結果

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、メトホルミン単独群 53.0% (53/100 例) 及び 10.0% (10/100 例)、アログリプチン 12.5 mg 併用群 48.9% (45/92 例) 及び 10.9% (10/92 例)、アログリプチン 25 mg 併用群 53.1% (51/96 例) 及び 8.3% (8/96 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副作用の発現状況は、表 7 のとおりであった。

表7 いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (CCT-006 試験 (投与 12 週) ; 安全性解析対象集団)

事象名	メトホルミン単独群 (100 例)		アログリブチン 12.5 mg 併用群 (92 例)		アログリブチン 25 mg 併用群 (96 例)	
	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	53.0 (53)	10.0 (10)	48.9 (45)	10.9 (10)	53.1 (51)	8.3 (8)
鼻咽頭炎	20.0 (20)	0 (0)	19.6 (18)	0 (0)	22.9 (22)	1.0 (1)
頭痛	0 (0)	0 (0)	6.5 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下痢	1.0 (1)	0 (0)	5.4 (5)	2.2 (2)	1.0 (1)	1.0 (1)
便秘	2.0 (2)	2.0 (2)	1.1 (1)	1.1 (1)	4.2 (4)	3.1 (3)
アレルギー性結膜炎	1.0 (1)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	3.1 (3)	0 (0)
腹部不快感	1.0 (1)	1.0 (1)	1.1 (1)	0 (0)	3.1 (3)	2.1 (2)
脂肪肝	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.1 (3)	0 (0)
血中乳酸増加	3.0 (3)	3.0 (3)	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	1.0 (1)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J (ver.17.1)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、アログリブチン 25 mg 併用群に 2 例 (肺の悪性新生物、マロリー・ワイス症候群) 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。投与中止に至った有害事象は、アログリブチン 25 mg 併用群に 2 例 (肺の悪性新生物、マロリー・ワイス症候群/第 7 脳神経麻痺) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

低血糖症はアログリブチン 12.5 mg 併用群に 1 例認められたが、重症度は軽度で、治験薬との因果関係は否定された。

バイタルサイン (収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数) について、いずれの項目も投与前後の変化の程度は小さく、また、投与群間で大きな違いは認められなかった。12 誘導心電図について、投与群間で大きな違いは認められなかった。最終評価時 (LOCF) におけるベースラインからの体重の変化量 (平均値±標準偏差) は、メトホルミン単独群  $-0.23 \pm 1.368$  kg、アログリブチン 12.5 mg 併用群  $0.17 \pm 1.375$  kg、アログリブチン 25 mg 併用群  $-0.09 \pm 1.294$  kg であった。

### 7.1.3 長期投与試験 (CTD5.3.5.2-1 : OCT-005 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

アログリブチン安息香酸塩とメトホルミン塩酸塩の併用試験 (CCT-006 試験) 又はアログリブチン安息香酸塩とグリメピリドの併用試験 (SYR-322/CCT-005 試験<sup>5)</sup>) を完了した日本人 2 型糖尿病患者 (計画被験者数 390 例) を対象に、長期併用投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検試験が実施された。以下において、メトホルミン塩酸塩との併用例のみ記載する。

用法・用量は、前試験である CCT-006 試験においてアログリブチン 12.5 mg 併用群、アログリブチン 25 mg 併用群に割り付けられた被験者は、同一の用法・用量を継続することとされた (継続症例)。前試験においてメトホルミン単独群に割り付けられた被験者は、前試験の治療期 12 週目にアログリブチン 12.5 mg 併用群又はアログリブチン 25 mg 併用群に無作為に割り付けられ、アログリブチン安息香酸塩 (アログリブチンとして 12.5 mg 又は 25 mg) を 1 日 1 回朝食前に経口投与とされた (切替え症例)。メトホルミン塩酸塩の用法・用量は、原則としてそれぞれ前試験と同一とされたが、必要に応じて変更可能とされた (1 回 250 mg を 1 日 2 回又は 1 日 3 回食後)。前試験と併せたアログリブチン安息香酸塩とメトホルミン塩酸塩の併用期間は、継続症例では 52 週間、切替え症例では 40 週間とされた。なお、前試験の開鍵までは、OCT-005 試験は二重盲検下で実施された。

CCT-006 試験を完了し、OCT-005 試験に移行した被験者のうち 276 例 (アログリブチン 12.5 mg 併用群 140 例 (継続症例 90 例、切替え症例 50 例) 、アログリブチン 25 mg 併用群 136 例 (継続症例 87 例、

<sup>5)</sup> 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤 (グリメピリド) を投与しても血糖コントロールが不十分 (治験薬投与開始 4 週前の HbA1c が 7.4%以上 10.5%未満) な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 (投与期間 12 週間)

切替え症例 49 例) にアログリプチン安息香酸塩が投与され、CCT-006 試験のベースライン (観察期終了時) から起算して 52 週目時点での完了例は、アログリプチン 12.5 mg 併用群 130 例 (継続症例 81 例、切替え症例 49 例)、アログリプチン 25 mg 併用群 129 例 (継続症例 83 例、切替え症例 46 例) であった。治験中止例は 17 例 (アログリプチン 12.5 mg 併用群 10 例 (継続症例 9 例、切替え症例 1 例)、アログリプチン 25 mg 併用群 7 例 (継続症例 4 例、切替え症例 3 例)) であり、その内訳は、有害事象 6 例 (アログリプチン 12.5 mg 併用群 4 例 (いずれも継続症例)、アログリプチン 25 mg 併用群 2 例 (いずれも継続症例))、有効性の欠如 6 例 (アログリプチン 12.5 mg 併用群 3 例 (継続症例 2 例、切替え症例 1 例)、アログリプチン 25 mg 併用群 3 例 (継続症例 2 例、切替え症例 1 例))、自発的な中止 3 例 (アログリプチン 12.5 mg 併用群 2 例 (いずれも継続症例)、アログリプチン 25 mg 併用群 1 例 (切替え症例))、治験実施計画書からの重大な逸脱 1 例 (アログリプチン 12.5 mg 併用群 (継続症例))、その他 1 例 (アログリプチン 25 mg 併用群 (切替え症例)) であった。

CCT-006 試験において無作為化された症例から、CCT-006 試験でメトホルミン単独群に割り付けられ OCT-005 試験に移行しなかった被験者 1 例を除く 287 例 (アログリプチン 12.5 mg 併用群 142 例 (継続症例 92 例、切替え症例 50 例)、アログリプチン 25 mg 併用群 145 例 (継続症例 96 例、切替え症例 49 例)) 全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、アログリプチン安息香酸塩投与開始前 (継続症例では CCT-006 試験の観察期終了時、切替え症例では CCT-006 試験の治療期 12 週目) から最終評価時 (治療期終了時) までの HbA1c 変化量 (継続症例と切替え症例の併合) は、図 1 及び表 8 のとおりであった。

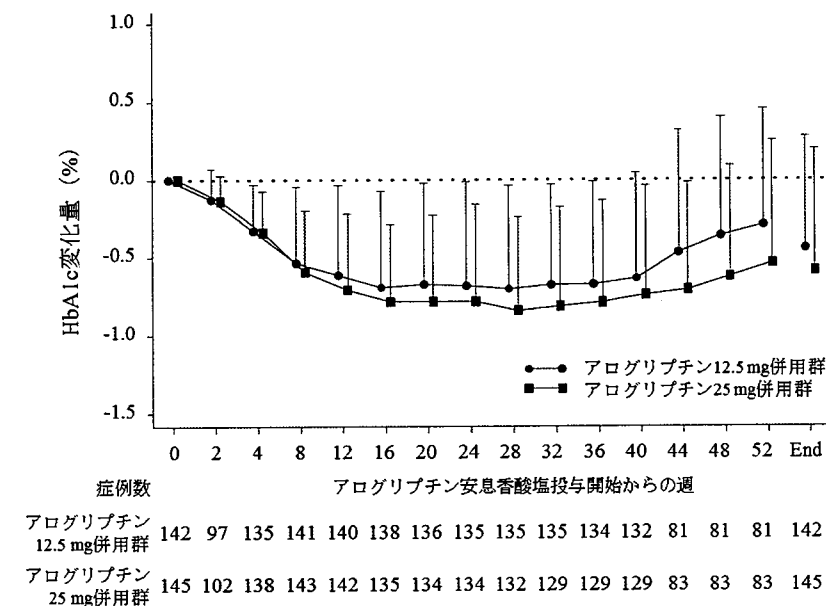


図 1 アログリプチン安息香酸塩投与開始前から最終評価時までの HbA1c 変化量の推移 (継続症例と切替え症例の併合) (OCT-005 試験 (投与 52 週) : FAS) (平均値 + 標準偏差)

表 8 アログリプチン安息香酸塩投与開始前から最終評価時までの HbA1c 変化量 (継続症例と切替え症例の併合) (OCT-005 試験 (投与 52 週) : FAS)

投与群	症例数	アログリプチン安息香酸塩投与開始前	最終評価時 <sup>a)</sup>	アログリプチン安息香酸塩投与開始前からの変化量
アログリプチン 12.5 mg 併用群	142	8.01 ± 0.947	7.56 ± 1.113	-0.44 ± 0.723
アログリプチン 25 mg 併用群	145	8.09 ± 0.852	7.50 ± 0.928	-0.59 ± 0.787

単位: %、平均値 ± 標準偏差  
a) LOCF による欠測値の補完

また、アログリプチン安息香酸塩投与開始前から最終評価時までの空腹時血糖変化量は、表9のとおりであった。

表9 アログリプチン安息香酸塩投与開始前から最終評価時までの空腹時血糖変化量  
(継続症例と切替え症例の併合) (OCT-005 試験 (投与 52 週) : FAS)

投与群	症例数	ベースライン	最終評価時 <sup>a)</sup>	ベースラインからの変化量
アログリプチン 12.5 mg 併用群	142	167.4±35.97	151.2±33.98 <sup>b)</sup>	-16.4±25.81 <sup>b)</sup>
アログリプチン 25 mg 併用群	145	170.0±34.50	152.2±29.84	-17.7±29.54

単位: mg/dL、平均値±標準偏差

a) LOCF による欠測値の補完

b) 各評価項目の評価が未実施の被験者を FAS から除外した 141 例の結果

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、アログリプチン 12.5 mg 併用群 77.5% (110/142 例) 及び 18.3% (26/142 例)、アログリプチン 25 mg 併用群 78.6% (114/145 例) 及び 20.0% (29/145 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副作用の発現状況は、表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの投与群で 3% 以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況  
(継続症例と切替え症例の併合) (OCT-005 試験 (投与 52 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	アログリプチン12.5 mg併用群 (142例)		アログリプチン25 mg併用群 (145例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	77.5 (110)	18.3 (26)	78.6 (114)	20.0 (29)
鼻咽頭炎	31.0 (44)	0 (0)	36.6 (53)	0.7 (1)
糖尿病網膜症	4.2 (6)	0 (0)	6.9 (10)	0 (0)
便秘	4.9 (7)	1.4 (2)	5.5 (8)	2.8 (4)
齲歯	0.7 (1)	0 (0)	4.8 (7)	0 (0)
気管支炎	0.7 (1)	0 (0)	4.1 (6)	0 (0)
アレルギー性結膜炎	0.7 (1)	0 (0)	4.1 (6)	0 (0)
上気道の炎症	4.2 (6)	0 (0)	4.1 (6)	0 (0)
湿疹	4.9 (7)	1.4 (2)	4.1 (6)	0 (0)
背部痛	6.3 (9)	0 (0)	4.1 (6)	0 (0)
関節痛	1.4 (2)	0 (0)	4.1 (6)	0 (0)
脂肪肝	1.4 (2)	0 (0)	3.4 (5)	0 (0)
筋骨格硬直	0.7 (1)	0 (0)	3.4 (5)	0 (0)
白血球数増加	2.1 (3)	0.7 (1)	3.4 (5)	2.1 (3)
膀胱炎	3.5 (5)	0 (0)	2.8 (4)	0 (0)
高血圧	4.9 (7)	0 (0)	2.8 (4)	0.7 (1)
頭痛	6.3 (9)	0 (0)	2.1 (3)	0 (0)
下痢	4.2 (6)	1.4 (2)	2.1 (3)	0.7 (1)
ALT <sup>a)</sup> 増加	4.2 (6)	2.1 (3)	1.4 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.17.1)

a) アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、アログリプチン 12.5 mg 併用群に 7 例 (感染性腸炎、レジオネラ菌性肺炎、膵癌、急性心筋梗塞 2 例、交通事故、転倒)、アログリプチン 25 mg 併用群に 5 例 (乳癌、マロリー・ワイス症候群、肺の悪性新生物、脳循環不全、心不全) 認められ、アログリプチン 12.5 mg 併用群の 1 例 (感染性腸炎) 及びアログリプチン 25 mg 併用群の 1 例 (心不全) は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、アログリプチン 12.5 mg 併用群に 7 例 (急性心筋梗塞 2 例、感染性腸炎、膵癌、肝機能異常、食物アレルギー、肝障害、各 1 例)、アログリプチン 25 mg 併用群に 5 例 (マロリー・ワイス症候群/第 7 脳神経麻痺、鼻咽頭炎、うつ病、乳癌、肺の悪性新生物) 認められ、アログリプチン 12.5 mg 併用群の 3 例 (感染性腸炎、肝機能異常、肝障害) は副作用と判断された。

低血糖症について、アログリプチン 12.5 mg 併用群に 1 例、アログリプチン 25 mg 併用群に 2 例認められたが、重症度はいずれも軽度で、25 mg 併用群の 1 例は副作用と判断された。



バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）について、いずれの項目も投与前後の変化の程度は小さく、また、投与群間で大きな違いは認められなかった。12誘導心電図について、投与群間で大きな違いは認められなかった。最終評価時におけるアログリプチン安息香酸塩投与開始前からの体重の変化量（平均値±標準偏差）は、アログリプチン 12.5 mg 併用群では  $0.17 \pm 2.088$  kg、アログリプチン 25 mg 併用群では  $0.00 \pm 1.854$  kg であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、以下のように考える。アログリプチン安息香酸塩25 mgの治療で効果不十分な患者に対するメトホルミン塩酸塩500 mg 1日1回の併用投与の有効性について、CCT-001試験において、ベースラインから最終評価時までのHbA1c変化量の群間差〔両側95%信頼区間〕（メトホルミンQD併用群－アログリプチン単独群）は $-0.65$ 〔 $-0.821$ ,  $-0.480$ 〕%であり、メトホルミンQD併用群のアログリプチン単独群に対する優越性が示されている（表2）。

メトホルミン塩酸塩の治療で効果不十分な患者に対するアログリプチン安息香酸塩25 mg 1日1回の併用療法の有効性について、既承認であるビグアナイド系薬剤との併用療法に関する製造販売承認事項一部変更承認申請時に提出されたCCT-006試験において、ベースラインから最終評価時までのHbA1c変化量の群間差〔両側95%信頼区間〕（アログリプチン25 mg併用群－メトホルミン単独群）は $-0.86$ 〔 $-1.015$ ,  $-0.702$ 〕%であり、アログリプチン25 mg併用群のメトホルミン単独群に対する優越性が示されている（表5）。メトホルミン塩酸塩の用量別（500 mg/日又は750 mg/日）の有効性についても、ベースラインから最終評価時のHbA1c変化量（平均値±標準偏差）は、メトホルミン塩酸塩500 mgでは、メトホルミン単独群（49例）で $0.22 \pm 0.704\%$ 、アログリプチン25 mg併用群（45例）で $-0.70 \pm 0.542\%$ 、メトホルミン塩酸塩750 mgでは、メトホルミン単独群（51例）で $0.21 \pm 0.601\%$ 、アログリプチン25 mg併用群（51例）で $-0.59 \pm 0.435\%$ であり、メトホルミン塩酸塩のいずれの用量においても、アログリプチン25 mg併用群でベースラインからのHbA1cの低下が認められている。

また、メトホルミンBID投与とメトホルミンQD投与の有効性については、CCT-001試験において、ベースラインから最終評価時までのHbA1c変化量の群間差〔両側95%信頼区間〕（メトホルミンQD併用群－メトホルミンBID併用群）は $0.11$ 〔 $-0.026$ ,  $0.247$ 〕%であり、メトホルミンQD併用群のメトホルミンBID併用群に対する非劣性が示されている（表2）。

長期投与時の有効性については、OCT-005試験において、ベースラインから最終評価時までのHbA1c変化量（平均値±標準偏差）がアログリプチン25 mg併用群で $-0.59 \pm 0.787\%$ （表8、図1）、メトホルミン塩酸塩500 mgとアログリプチン安息香酸塩25 mgの併用群では $-0.67 \pm 0.721\%$ であり、メトホルミン塩酸塩500 mgとアログリプチン安息香酸塩25 mgの併用で52週間にわたりベースラインからのHbA1cの低下が認められている。

さらに、メトホルミン塩酸塩及びアログリプチン安息香酸塩各単剤の併用と本配合剤は生物学的に同等である（「6.R.1 生物学的同等性について」の項を参照）。

以上を踏まえると、アログリプチン安息香酸塩で効果不十分な患者及びメトホルミン塩酸塩で効果不十分な患者、並びに既にアログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩を併用している患者のいずれにおいても、本配合剤を投与したときに、アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩各単剤の併用時と同様の有効性及び安全性が得られると判断できる。

## 7.R.2 安全性について

### 7.R.2.1 臨床試験成績について

申請者は、以下のように説明している。日本人 2 型糖尿病患者を対象に実施した臨床試験（CCT-001 試験、CCT-006 試験及び OCT-005 試験）において、アログリプチン安息香酸塩とメトホルミン塩酸塩を併用したときの安全性を検討した結果は、表 11 のとおりであった。CCT-001 試験について、メトホルミン QD 併用群における有害事象の発現割合は、アログリプチン単独群及びメトホルミン BID 併用群と比較して大きな違いは認められなかった。CCT-006 試験について、アログリプチン 25 mg 併用群とメトホルミン単独群で有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。いずれの臨床試験においても、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった。CCT-006 及び OCT-005 試験における併用するメトホルミン塩酸塩の用量別の安全性は表 12 のとおりであり、メトホルミン塩酸塩の用量別（500 mg/日又は 750 mg/日）の安全性に大きな違いは認められなかった。

表 11 国内臨床試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	CCT-001 試験 (24 週)			CCT-006 試験 (12 週)		OCT-005 試験 (52 週)	
	アログリプチン 単独群 (71 例)	メトホルミン QD 併用群 (152 例)	メトホルミン BID 併用群 (151 例)	メトホルミン 単独群 (100 例)	アログリプチン 25 mg 併用 群 (96 例)	アログリプチン 25 mg 併用 群 (145 例)	
すべての有害事象	57.7 (41)	50.7 (77)	52.3 (79)	53.0 (53)	53.1 (51)	78.6 (114)	
すべての副作用	4.2 (3)	2.6 (4)	7.3 (11)	10.0 (10)	8.3 (8)	20.0 (29)	
重篤な有害事象	1.4 (1)	2.0 (3)	0 (0)	0 (0)	2.1 (2)	3.4 (5)	
投与中止に至った有害事象	1.4 (1)	2.6 (4)	1.3 (2)	0 (0)	2.1 (2)	3.4 (5)	
重症度	軽度	54.9 (39)	46.7 (71)	51.0 (77)	52.0 (52)	50.0 (48)	70.3 (102)
	中等度	1.4 (1)	3.3 (5)	1.3 (2)	1.0 (1)	1.0 (1)	6.2 (9)
	高度	1.4 (1)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	2.1 (2)	2.1 (3)

発現割合%（発現例数）

表 12 国内臨床試験における併用するメトホルミン塩酸塩の用量別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	CCT-006 試験 (12 週)				OCT-005 試験 (52 週)		
	500 mg/日		750 mg/日		500 mg/日	750 mg/日	
	メトホルミン 単独群 (49 例)	アログリプ チン 25 mg 併用群 (45 例)	メトホルミン 単独群 (51 例)	アログリプ チン 25 mg 併用群 (51 例)	アログリプ チン 25 mg 併用群 (67 例)	アログリプ チン 25 mg 併用群 (78 例)	
すべての有害事象	49.0 (24)	57.8 (26)	56.9 (29)	49.0 (25)	76.1 (51)	80.8 (63)	
すべての副作用	10.2 (5)	6.7 (3)	9.8 (5)	9.8 (5)	22.4 (15)	17.9 (14)	
重篤な有害事象	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)	2.0 (1)	1.5 (1)	5.1 (4)	
投与中止に至った有害事象	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)	2.0 (1)	4.5 (3)	2.6 (2)	
重症度	軽度	49.0 (24)	55.6 (25)	54.9 (28)	45.1 (23)	71.6 (48)	69.2 (54)
	中等度	0 (0)	0 (0)	2.0 (1)	2.0 (1)	3.0 (2)	9.0 (7)
	高度	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)	2.0 (1)	1.5 (1)	2.6 (2)

発現割合%（発現例数）

本配合剤の各有効成分（アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩）において、医薬品リスク管理計画書に基づき注意すべき有害事象を検討した結果、発現状況は表 13 のとおりであった。

表 13 国内臨床試験における本配合剤で注意すべき有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	CCT-001 試験 (24 週)			CCT-006 試験 (12 週)		OCT-005 試験 (52 週)
	アログリプチ ン単独群 (71 例)	メトホルミン QD 併用群 (152 例)	メトホルミン BID 併用群 (151 例)	メトホルミン 単独群 (100 例)	アログリプチ ン 25 mg 併用 群 (96 例)	アログリプチ ン 25 mg 併用 群 (145 例)
低血糖症 <sup>a)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.4 (2)
乳酸アシドーシス関連事象 <sup>b)</sup>	0 (0)	1.3 (2)	0 (0)	3.0 (3)	1.0 (1)	2.8 (4)
皮膚および皮下組織障害 <sup>c)</sup>	7.0 (5)	3.3 (5)	4.6 (7)	0 (0)	3.1 (3)	10.3 (15)
急性膵炎関連事象 <sup>d)</sup>	0 (0)	0 (0)	3.3 (5)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)
肝機能障害・黄疸関連事象 <sup>e)</sup>	0 (0)	0.7 (1)	0.7 (1)	2.0 (2)	4.2 (4)	10.3 (15)
胃腸障害 <sup>c)</sup>	11.3 (8)	9.9 (15)	18.5 (28)	8.0 (8)	15.6 (15)	25.5 (37)
心血管系障害関連事象 <sup>f)</sup>	1.4 (1)	2.6 (4)	0.7 (1)	2.0 (2)	2.1 (2)	2.8 (4)

発現割合%（発現例数）

a) PTに「低血糖」が含まれる事象

b) SMQ「乳酸アシドーシス」（狭域）に該当する事象

c) SOCに該当する事象

d) SMQ「急性膵炎」（狭域）に該当する事象又はSMQ「急性膵炎」（広域）に該当するPTのうち臨床検査に関連する事象のいずれかに該当する事象

e) SMQ「薬剤に関連する肝障害—包括的検索」（狭域）に該当する事象

f) SMQ「心筋梗塞」（広域）又は「中枢神経系出血および脳血管性疾患」（広域）のいずれかに該当する事象

低血糖症について、メトホルミン塩酸塩とアログリプチン安息香酸塩 25 mg の併用で認められた事象の重症度の程度は軽度で、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

乳酸アシドーシス関連事象について、CCT-001 試験、CCT-006 試験及び OCT-005 試験において、メトホルミン塩酸塩とアログリプチン安息香酸塩 25 mg の併用で認められた事象はいずれも血中乳酸増加であり、重症度の程度は軽度で、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

MedDRA 器官別大分類 (SOC) 「皮膚および皮下組織障害」の事象について、CCT-001 試験、CCT-006 試験及び OCT-005 試験において、メトホルミン塩酸塩とアログリプチン安息香酸塩 25 mg の併用で認められた事象はいずれも重症度の程度は軽度であり、そのうち CCT-001 試験のメトホルミン BID 群の 1 例（薬疹）は、副作用と判断され、投与中止に至ったが回復した。重篤な事象は認められなかった。

MedDRA 標準検索式 (SMQ) 「急性膵炎関連事象」及び SMQ 「肝機能障害・黄疸関連事象」の事象について、CCT-001 試験、CCT-006 試験及び OCT-005 試験において、メトホルミン塩酸塩とアログリプチン安息香酸塩 25 mg の併用で認められた事象はいずれも重症度の程度は軽度であり、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

SOC 「胃腸障害」の事象について、CCT-001 試験において、メトホルミン塩酸塩とアログリプチン安息香酸塩 25 mg の併用で認められた事象のうち、メトホルミン QD 併用群の 2 例（胃腸障害、歯周病）、メトホルミン BID 群の 1 例（胃炎）は、重症度の程度が中等度であり、そのうち基本語 (PT) 「胃腸障害」は投与中止に至ったがその後回復した。PT 「胃腸障害」は副作用と判断されたが、歯周病及び胃炎は治験薬との因果関係は否定された。それ以外の事象は重症度の程度は軽度であり、重篤な事象は認められなかった。CCT-006 試験及び OCT-005 試験について、メトホルミン塩酸塩とアログリプチン安息香酸塩 25 mg の併用で認められた事象のうち、アログリプチン 25 mg 併用群の 1 例（齲歯）は重症度の程度が中等度、1 例（マロリー・ワイス症候群）は高度であったが、治験薬との因果関係は否定された。マロリー・ワイス症候群は重篤と判断され、投与中止に至ったがその後回復した。それ以外の事象は重症度の程度は軽度であった。

心血管系障害関連事象について、CCT-001 試験において、メトホルミン QD 併用群の 1 例（くも膜下出血）は、重症度の程度が中等度であり、重篤な事象とされ投与中止に至ったが、治験薬との因果関係は否定された。それ以外の事象は重症度の程度は軽度であった。CCT-006 試験及び OCT-005 試験につい

て、メトホルミン塩酸塩とアログリプチン安息香酸塩 25 mg の併用で認められた事象はいずれも重症度の程度は軽度であり、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

横紋筋融解症、腸閉塞、間質性肺炎に関連する事象は認められなかった。

CCT-006 試験及び OCT-005 試験における併用するメトホルミン塩酸塩の用量別の注意すべき有害事象の発現状況は表 14 のとおりであり、メトホルミン塩酸塩の用量別（500 mg/日又は 750 mg/日）の安全性に大きな違いは認められなかった。

表 14 国内臨床試験における本配合剤で注意すべき有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	CCT-006 試験 (12 週)				OCT-005 試験 (52 週)	
	500 mg/日		750 mg/日		500 mg/日	750 mg/日
	メトホルミン単独群 (49 例)	アログリプチン 25 mg 併用群 (45 例)	メトホルミン単独群 (51 例)	アログリプチン 25 mg 併用群 (51 例)	アログリプチン 25 mg 併用群 (67 例)	アログリプチン 25 mg 併用群 (78 例)
低血糖症 <sup>a)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.5 (1)	1.3 (1)
乳酸アシドーシス関連事象 <sup>b)</sup>	4.1 (2)	2.2 (1)	2.0 (1)	0 (0)	4.5 (3)	1.3 (1)
皮膚および皮下組織障害 <sup>c)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.9 (3)	9.0 (6)	11.5 (9)
急性膵炎関連事象 <sup>d)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.3 (1)
肝機能障害・黄疸関連事象 <sup>e)</sup>	2.0 (1)	6.7 (3)	2.0 (1)	2.0 (1)	10.4 (7)	10.3 (8)
胃腸障害 <sup>c)</sup>	8.2 (4)	17.8 (8)	7.8 (4)	13.7 (7)	25.4 (17)	25.6 (20)
心血管系障害関連事象 <sup>f)</sup>	2.0 (1)	2.2 (1)	2.0 (1)	2.0 (1)	1.5 (1)	3.8 (3)

発現割合%（発現例数）

a) PT に「低血糖」が含まれる事象

b) SMQ 「乳酸アシドーシス」（狭域）に該当する事象

c) SOC に該当する事象

d) SMQ 「急性膵炎」（狭域）に該当する事象又は SMQ 「急性膵炎」（広域）に該当する PT のうち臨床検査に関連する事象のいずれかに該当する事象

e) SMQ 「薬剤に関連する肝障害—包括的検索」（狭域）に該当する事象

f) SMQ 「心筋梗塞」（広域）又は「中枢神経系出血および脳血管性疾患」（広域）のいずれかに該当する事象

また、血中乳酸及びピルビン酸濃度について、ベースラインから最終評価時までの平均変化量を検討した結果、CCT-001 試験、CCT-006 試験及び OCT-005 試験の各試験について、いずれの投与群においても臨床的に問題となる変化は認められなかった。

発現時期別の有害事象の発現状況について、単位時間あたりの発現件数（件/人年）を基に検討したところ、いずれの試験のアログリプチン安息香酸塩 25 mg 及びメトホルミン塩酸塩の併用投与においても、投与期間の延長に伴って大きく増加する傾向は認められなかった。

メトホルミン塩酸塩で効果不十分な患者を対象にアログリプチン安息香酸塩と併用投与した海外第 III 相試験（SYR-322-MET-008 試験<sup>6)</sup>及び SYR-322\_305 試験<sup>7)</sup>）において、安全性を検討した結果、アログリプチン 25 mg 併用群において対照群と比較して有害事象の発現割合が大きく増加する傾向は認められなかった（表 15）。

<sup>6)</sup> メトホルミン塩酸塩（1500 mg/日以上又は最大耐量）を投与しても血糖コントロールが不十分な外国人 2 型糖尿病患者を対象にアログリプチン安息香酸塩（アログリプチンとして 25 mg を 1 日 1 回投与）を投与したときの有効性及び安全性を検討した無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（投与期間 26 週間）

<sup>7)</sup> メトホルミン塩酸塩（1500 mg/日以上又は最大耐量）を投与しても血糖コントロールが不十分な外国人 2 型糖尿病患者を対象にアログリプチン安息香酸塩（アログリプチンとして 25 mg を 1 日 1 回投与）を投与したときの有効性及び安全性を検討した無作為化実薬対照二重盲検並行群間比較試験（投与期間 104 週間）

表 15 海外臨床試験のメトホルミン塩酸塩とアログリプチン安息香酸塩併用時における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	SYR-322-MET-008 試験 (26 週間)		SYR-322_305 試験 (最大 104 週間)	
	メトホルミン単独群 (104 例)	アログリプチン 25 mg 併用群 (207 例)	アログリプチン 25 mg 併用群 (878 例)	対照群 (グリピジド 5 mg 併用) (869 例)
すべての有害事象	66.3 (69)	57.0 (118)	79.8 (701)	77.8 (676)
すべての副作用	9.6 (10)	12.6 (26)	26.3 (231)	31.2 (271)
重篤な有害事象	3.8 (4)	3.9 (8)	11.0 (97)	9.3 (81)
投与中止に至った有害事象	1.0 (1)	1.9 (4)	8.4 (74)	9.4 (82)
低血糖 <sup>a)</sup>	2.9 (3)	0 (0)	1.4 (12)	23.2 (202)
低血糖症 <sup>a)</sup>	0 (0)	0 (0)	0.7 (6)	10.5 (91)
乳酸アシドーシス関連事象 <sup>b)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害 <sup>c)</sup>	7.7 (8)	11.6 (24)	8.5 (75)	9.1 (79)
急性膵炎関連事象 <sup>d)</sup>	0 (0)	0 (0)	1.1 (10)	0.8 (7)
肝機能障害・黄疸 <sup>e)</sup>	0 (0)	1.4 (3)	3.4 (30)	2.0 (17)
胃腸障害 <sup>c)</sup>	15.4 (16)	12.6 (26)	24.6 (216)	23.2 (202)
心臓障害 <sup>c)</sup>	2.9 (3)	2.4 (5)	6.8 (60)	6.8 (59)

発現割合% (発現例数)

- a) 低血糖の定義：SYR-322-MET-008 試験では、症候性（血糖値に係わらず）、無症候性で血糖値が 60 mg/dL 以下、又は血糖値が 60 mg/dL 未満でそれに伴い処置を必要とした症状）、SYR-322\_305 試験では、症候性で血糖値が 60 mg/dL 未満、無症候性で血糖値が 50 mg/dL 未満、又は血糖値が 60 mg/dL 未満でそれに伴い処置を必要とした症状。低血糖症の定義：PT「低血糖症」に該当する事象
- b) PT「血中乳酸増加」、「高乳酸血症」又は「乳酸アシドーシス」
- c) SOCに該当する事象
- d) PTに「膵炎」、「アミラーゼ」、「リパーゼ」又は「膵酵素」が含まれる事象
- e) SOC「肝胆道系障害」に該当する事象

以上より、本配合剤投与時の有害事象の発現状況は各単剤の単独投与時と大きく変わらず、新たな安全性の懸念が生じる可能性は低いと考えられた。

#### 7.R.2.2 市販後の安全性情報（製造販売後調査結果を含む）について

申請者は、以下のように説明している。食事療法、運動療法に加えてビッグアナイド系薬剤を使用して十分な効果が得られない 2 型糖尿病の患者に対し、アログリプチン安息香酸塩とビッグアナイド系薬剤の長期併用時の安全性及び有効性を検討したネシーナ錠特定使用成績調査<sup>8)</sup>における 954 例<sup>9)</sup>のデータを用いて検討を行った。ビッグアナイド系薬剤併用例における副作用の発現割合は 2.7% (26/954 例)であった。主な副作用（発現例数 3 件以上）は、発疹が 5 件 (0.5%)、低血糖症 4 件 (0.4%)であった。重篤な副作用の発現割合は 0.4% (4/954 例)で、その内訳は、腎癌及び前立腺癌 1 件、糖尿病 1 件、低血糖症 1 件、転倒 1 件であった。重要な特定されたりスク、重要な潜在的リスク、重要な不足情報の発現状況については、低血糖症が 4 件 (0.4%)、肝機能異常が 2 件 (0.2%)、腎癌及び前立腺癌が各 1 件 (0.1%)であった。乳酸アシドーシスの発現はなかった。

ネシーナ錠特定使用成績調査のビッグアナイド系薬剤併用例のうち、アログリプチン安息香酸塩 25 mg 及びメトホルミン塩酸塩併用例におけるメトホルミン塩酸塩全用量と 500 mg の副作用の発現状況は、表 16 のとおりであり、メトホルミン塩酸塩全用量と 500 mg で大きな違いは認められなかった。

<sup>8)</sup> ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病 ビッグアナイド系薬剤併用」（実施期間 2011 年 7 月 1 日～2014 年 12 月 31 日、安全性評価対象症例数 1063 例）

<sup>9)</sup> ネシーナ錠投与前 3 カ月以内及びネシーナ錠投与期間中のいずれもビッグアナイド系薬剤を服用した安全性評価対象症例数（65 歳未満：539 例、65 歳以上：415 例）。ネシーナ錠の初回用量別の例数は、25 mg/日が 781 例、12.5 mg/日が 155 例、6.25 mg/日が 18 例であった。ビッグアナイド系薬剤の用量別では、メトホルミン製剤 750 mg/日以下が 673 例、750 mg/日超が 261 例、ブホルミン製剤 14 例、不明 6 例であった。

表 16 アログリプチン安息香酸塩 25 mg 及びメトホルミン塩酸塩併用例における副作用の発現状況  
(ネシーナ錠特定使用成績調査)

事象名	25mg/全体 (770 例)	25 mg/500 mg (279 例)
副作用	2.5 (19)	3.9 (11)
重篤な副作用	0.5 (4)	0.4 (1)
低血糖症 <sup>a)</sup>	0.4 (3)	0.4 (1)
乳酸アシドーシス関連事象 <sup>b)</sup>	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害 <sup>c)</sup>	0.7 (5)	1.1 (3)
急性膵炎関連事象 <sup>d)</sup>	0 (0)	0 (0)
肝機能障害・黄疸関連事象 <sup>e)</sup>	0.1 (1)	0 (0)
胃腸障害 <sup>e)</sup>	0.4 (3)	0.7 (2)
心血管系障害関連事象 <sup>f)</sup>	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

a) PTに「低血糖」が含まれる事象

b) SMQ「乳酸アシドーシス」(狭域)に該当する事象

c) SOCに該当する事象

d) SMQ「急性膵炎」(狭域)に該当する事象又はSMQ「急性膵炎」(広域)に該当するPTのうち臨床検査に関連する事象のいずれかに該当する事象

e) SMQ「薬剤に関連する肝障害-包括的検索」(狭域)に該当する事象

f) SMQ「心筋梗塞」(広域)又は「中枢神経系出血および脳血管性疾患」(広域)のいずれかに該当する事象

また、最新のアログリプチン安息香酸塩の「新医療用医薬品に関する安全性定期報告書(調査期間: 2014年4月16日~2015年4月15日)」並びにアログリプチン安息香酸塩単剤及びアログリプチン安息香酸塩を含む配合剤の定期的安全性最新報告(PSUR)<sup>10)</sup>(調査期間: 2014年4月16日~2015年4月15日)において、国内外で重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び未知の副作用等に関連した新たな注目すべき情報は認められなかった。

以上より、アログリプチン安息香酸塩の製造販売後調査結果等からメトホルミン塩酸塩との併用時の安全性を比較検討した結果、メトホルミン塩酸塩1日500mgとアログリプチン安息香酸塩1日25mgを長期にわたって併用した場合の安全性に大きな問題はないと考える。

なお、2016年4月に米国食品医薬品局(FDA)より、アログリプチン安息香酸塩含有製剤において心不全のリスクが上昇しうること、特に心疾患や腎機能障害を合併する患者において当該リスクが高いことについて、新たに注意喚起がなされた。直近に急性冠症候群を発症した心血管イベントの再発リスクの高い2型糖尿病患者5380例を対象にアログリプチン安息香酸塩の心血管系リスクに対する影響を評価した臨床試験(EXAMINE試験)において、心不全による入院の頻度がアログリプチン群で3.9%(106/2701例)、プラセボ群で3.3%(89/2679例)であり、アログリプチン群でプラセボ群より高いと判断されたことが根拠とされた。しかしながら、当該試験において主要評価項目とされた心血管イベントによる死亡、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中を含む主要複合エンドポイントについて、アログリプチン群のプラセボ群に対する非劣性が検証されている。本配合剤の添付文書(案)では、「ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態」の患者、並びに「中等度以上の腎機能障害」の患者を禁忌に設定しており、心不全患者や心疾患や腎機能障害を合併する患者に対する注意喚起はなされていると考える。

機構は、以下のように考える。アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による安全性について、国内CCT-001試験、CCT-006試験及びOCT-005試験成績、アログリプチン安息香酸塩における国内外の市販後データにおいて、特段の懸念は認められていない。心不全に対する注意喚起につ

<sup>10)</sup> PSURでは、これまでにアログリプチン安息香酸塩単剤は世界で222万人・年、メトホルミン塩酸塩との配合剤は海外で22470人・年の患者に使用されていると記載されている。

いても、心不全患者や心疾患や腎機能障害を合併する患者に対する注意喚起はなされているとの申請者の説明に特段の問題はない。以上を踏まえると、長期投与時の安全性について許容可能である。

### 7.R.3 本配合剤の配合意義及び臨床的位置付けについて

医療用配合剤の承認要件として、「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」（平成 17 年 3 月 31 日付 薬食審査発第 0331009 号）において、「医療用配合剤については、次のいずれかの事由に該当するものでなければ認められないものである。①輸液等用時調製が困難なもの、②副作用（毒性）軽減又は相乗効果があるもの、③患者の利便性の向上に明らかに資するもの、④その他配合意義に科学的合理性が認められるもの」と記載されている。

申請者は、以下のように説明している。国内における DPP-4 阻害剤及びビグアナイド系薬剤の使用実態について、2014 年 4 月～2015 年 3 月の状況（出典：██████████）を調査した結果、DPP-4 阻害剤とビグアナイド系薬剤の併用割合が高いことが示されており、DPP-4 阻害剤と併用される上位 3 つの経口血糖降下薬の種類とその併用割合は、スルホニルウレア系薬剤で █████%、ビグアナイド系薬剤で █████%、及び α-グルコシダーゼ阻害剤で █████%であった。一方、ビグアナイド系薬剤と併用される上位 3 つの経口血糖降下薬の種類とその併用割合は、DPP-4 阻害剤で █████%、スルホニルウレア系薬剤で █████%及び α-グルコシダーゼ阻害剤で █████%であった。なお、ビグアナイド系薬剤のうちメトホルミン塩酸塩は最も汎用されている薬剤である。

本配合剤は異なる作用機序を有する有効成分を含み、DPP-4 阻害剤であるアログリプチン安息香酸塩は、食事摂取により消化管から血中に分泌されるインクレチンの分解酵素である DPP-4 を阻害することにより、内因性インクレチンの濃度を高めることで血糖濃度依存的に膵臓からのインスリン分泌を促進させ血糖降下作用を示す。ビグアナイド系薬剤であるメトホルミン塩酸塩は、肝臓での糖産生及び消化管からの糖吸収を抑制し、末梢組織でのグルコース利用を促進するとともに脂肪組織へのグルコース取込みを増加させ、インスリン抵抗性を改善することにより血糖降下作用を示す。2 型糖尿病患者はインスリン分泌不全とインスリン抵抗性により高血糖を呈するとされており、本配合剤を用いることで両要因を改善することが可能となる。したがって、これらの併用療法は各薬剤の単独療法を上回る血糖降下作用が期待でき、アログリプチン安息香酸塩は、2011 年 2 月にビグアナイド系薬剤との併用療法が承認されている。アログリプチン安息香酸塩とメトホルミン塩酸塩の併用療法の有効性について、アログリプチン安息香酸塩の単独療法で効果不十分な患者を対象とした臨床試験（CCT-001 試験）において、アログリプチン安息香酸塩単独投与に対するメトホルミン塩酸塩併用投与の優越性、メトホルミン塩酸塩の単独療法で効果不十分な患者を対象とした臨床試験（CCT-006 試験）において、アログリプチン安息香酸塩単独投与に対するメトホルミン塩酸塩併用投与の優越性が示されている。また、臨床試験（OCT-005 試験）において、アログリプチン安息香酸塩とメトホルミン塩酸塩の長期併用投与の有効性及び安全性が示されている。さらに、メトホルミン塩酸塩及びアログリプチン安息香酸塩各単剤の併用と本配合剤は生物学的に同等である。したがって、本配合剤は配合意義に科学的合理性が認められるものに該当すると考える。

メトホルミン塩酸塩の承認用法は 1 日 2～3 回投与であるが、本配合剤による治療では、アログリプチン安息香酸塩の用法と同じ 1 日 1 回投与となることから、各単剤の併用療法と比較して服薬錠数及び服薬回数が減少する。服薬回数が服薬アドヒアランスに影響することが報告されており、2 型糖尿病患者を含む慢性疾患患者では、1 日 1 回から 1 日 2 回に服薬回数が増えることで服薬アドヒアランスが 6.7% 有意に低下すると報告されている（J Manag Care Pharm 2012; 18: 527-39）。したがって、本配合剤は服薬

アドヒアランスを向上させることが期待できる。なお、服薬アドヒアランスが良好であった糖尿病患者は、そうでなかった糖尿病患者と比較して、死亡率及び腎障害の発症が有意に低かったことが報告されている（Diabetes Care 2003; 26: 3054-60）。さらに、糖尿病治療ガイド 2014-2015 では、「配合錠により、各単剤による併用療法と比べ、服薬する製剤の種類及び錠数が減少し、患者のアドヒアランスの向上が期待できる」とされている。

本配合剤と同様に、各単剤の併用療法と比較して服薬錠数及び服薬回数が減少するピオグリタゾン塩酸塩とメトホルミン塩酸塩の配合剤（メタクト配合錠）における特定使用成績調査「2型糖尿病 長期使用に関する調査」において、有効性評価対象症例 905 例のうち、メタクト配合錠の有効成分と同一用量の併用療法からメタクト配合錠へ切り替え、かつメタクト配合錠の投与期間中に糖尿病治療薬の用法・用量に変更がなかった 62 例を対象に、配合剤への切替えによる服薬アドヒアランス及び血糖コントロールへの影響について検討した。その結果、併用療法における服薬遵守状況が「90%以上」であった患者の割合は 80.6%であったが、メタクト配合錠への切替えから 3 カ月後で 83.1%、12 カ月後（最終評価時）で 85.2%と、切替え前と比較して上昇した。また、HbA1c 変化量の平均値は、切替え 3 カ月後では -0.25%、12 カ月後（最終評価時）では -0.35%であった。

以上より、アログリプチン安息香酸塩とメトホルミン塩酸塩を有効成分とする本配合剤は、実際の医療現場で汎用される併用療法の組合せであり、服薬錠数及び服薬回数が減少することから、服薬アドヒアランスの向上、血糖コントロールの改善が期待でき、患者の利便性の向上に資すると考える。

したがって、科学的合理性及び患者の利便性の向上などの観点から、配合剤として医療現場に提供する意義があると考えられる。

機構は、以下のように考える。DPP-4 阻害剤とビッグアナイド系薬剤は、国内の医療現場で併用して使用されている医薬品の組合せであり、アログリプチン安息香酸塩について、ビッグアナイド系薬剤との併用療法が既に承認されている。また、アログリプチン安息香酸塩に関する製造販売後調査結果等から、当該併用療法が医療現場で特段の問題なく行われている実態が確認されている（「7.R.2.2 市販後の安全性情報（製造販売後調査結果を含む）について」の項を参照）。以上を踏まえると、本配合剤を 2 型糖尿病の治療薬の選択肢の一つとして位置付けることに大きな問題はない。

配合意義の科学的合理性について、CCT-001 試験、CCT-006 試験及び OCT-005 試験等から、アログリプチン安息香酸塩とメトホルミン塩酸塩とを併用した場合の有効性は示されており（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能である（「7.R.2 安全性について」の項を参照）。また、本配合剤はアログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩各単剤の併用との生物学的同等性が示されており（「6.R.1 生物学的同等性について」の項を参照）、本配合剤においてもアログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩各単剤の併用時と同様の有効性及び安全性が得られると判断できる。したがって、本配合剤について、配合意義の科学的合理性は示されている。

患者の利便性の向上について、服薬回数及び服薬錠数が減少することで、アドヒアランスが向上し、適切な血糖コントロールが期待できるとする申請者の説明は理解できるが、医療現場において、本配合剤に切り替えた場合、患者の利便性が向上するのか、利便性の向上によって血糖コントロールがどの程度改善するのか等については、製造販売後に情報収集する必要がある。

以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい（配合量の適切性については、「7.R.5 用法・用量について」の項を参照）。



#### 7.R.4 効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。本配合剤の効能・効果（案）は「2型糖尿病 ただし、アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。」としており、アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限って投与することが適切と考える。また、配合剤の適正使用の観点から、添付文書（案）の「効能・効果に関連する使用上の注意」には、本配合剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いない旨、原則として、既にアログリプチンとして1日25 mg及びメトホルミン塩酸塩として1日500 mgを併用し状態が安定している場合、あるいは各単剤（アログリプチンとして1日25 mg、メトホルミン塩酸塩として1日500 mg）によって効果不十分な場合に本配合剤の使用を検討する旨、及び本配合剤投与中において、本配合剤の投与がアログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断する旨の注意喚起を行うこととする。

機構は、提示された本配合剤の効能・効果（案）及び添付文書（案）の注意喚起に対する申請者の説明に特段の問題はないと考えるが、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.5 用法・用量について

申請者は、本配合剤の配合量として、アログリプチン25 mgとメトホルミン塩酸塩500 mgを選択したことの妥当性について、以下のように説明している。

用量について、アログリプチン安息香酸塩製剤の単剤における通常用量は1日25 mgである。メトホルミン塩酸塩製剤の単剤における用量は、開始用量が1日500 mg、維持用量は効果を観察しながら決定し、最高用量は1日2250 mgまで可能とされている。

国内の2型糖尿病治療薬の使用実態に関する調査において、複数のデータベース（調査期間2015年3月～2016年2月及び2010年1月～2014年9月）やネシーナ錠特定使用成績調査を用いた場合におけるメトホルミン塩酸塩とアログリプチン安息香酸塩25 mgとの併用で使用されたメトホルミン塩酸塩の1日用量別の患者割合は、250 mgが4.3～5.6%、500 mgが28.0～31.0%、750 mgが17.1～25.8%、1000 mgが12.0～20.2%、1500 mgが6.3～12.7%、その他の用量が2.0～2.7%であり、500 mgの割合が最も多かった。2006年から2015年までの過去10年間におけるメトホルミン塩酸塩の1日用量が500 mgの患者の割合は、35.3、31.5、49.3、60.7、45.7、41.1、43.9、39.8、39.5及び41.0%と、2010年にメトホルミン塩酸塩の高用量製剤が投与可能となって以降もメトホルミン塩酸塩の1日用量が500 mgの患者の割合は安定して推移しており、今後も一定の割合を占めると考えられる。

メトホルミン塩酸塩の1日投与回数別では、メトホルミン塩酸塩とアログリプチン安息香酸塩25 mgの併用及びメトホルミン塩酸塩単剤のいずれにおいても、メトホルミン塩酸塩1日用量が500 mgで1日投与回数が2回の患者数及び割合が最も多かった（表17及び表18）。

表17 アログリプチン安息香酸塩25 mgとメトホルミン塩酸塩併用患者における用法・用量別患者割合

		メトホルミン塩酸塩1日用量						合計
		250 mg	500 mg	750 mg	1000 mg	1500 mg	その他	
メトホルミン塩酸塩1日投与回数	1回	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	2回	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	3回以上	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	合計	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

割合%（例数）、██████、2015年3月～2016年2月のデータを基に作成

表 18 メトホルミン塩酸塩使用患者でかつ他の経口血糖降下薬を使用していない患者における用法・用量別患者割合

		メトホルミン塩酸塩 1日用量						合計
		250 mg	500 mg	750 mg	1000 mg	1500 mg	その他	
メトホルミン塩酸塩 1日投与回数	1回							
	2回							
	3回以上							
	合計							

割合% (例数)、 ██████████、2014年12月～2015年11月のデータを基に作成

用法について、CCT-001 試験においてメトホルミン塩酸塩の1日投与回数が2回の場合と1回の場合における有効性及び安全性を検討するため、メトホルミン QD 併用群とメトホルミン BID 併用群の有効性及び安全性を比較検討した。有効性について、主要評価項目であるベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量について、メトホルミン QD 併用群のメトホルミン BID 併用群に対する非劣性が検証された。安全性については、有害事象の発現割合や発現した事象にメトホルミン QD 併用群及びメトホルミン BID 併用群で大きな違いは認められなかった。

したがって、本配合剤の投与回数は「1日1回」とした。

投与タイミングについて、本配合剤投与時の食事の影響を検討した SYR-322-MET/CPH-002 試験では、AUC はアログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩ともに空腹時投与と食後投与で大きな違いは認められなかった。一方、 $C_{max}$  はアログリプチン安息香酸塩では空腹時投与と比較して食後投与で約10%高く、メトホルミン塩酸塩では空腹時投与と比較して食後投与で約15%低かったが、いずれも臨床的に問題となる程度ではなく、安全性について空腹時投与と食後投与で大きな違いは認められなかった。したがって、本配合剤において食事の影響はほとんどないと判断した。したがって、本配合剤の投与タイミングは「食直前又は食後」とした。

以上より、アログリプチン 1日 25 mg 及びメトホルミン塩酸塩 1日 500 mg が医療現場で最も使用されている用量であること、アログリプチン 1日 25 mg 及びメトホルミン塩酸塩 1日 500 mg を併用投与した場合の有効性が確認され、さらに安全性に大きな問題は認められなかったこと、本配合剤の投与と各単剤の併用投与が生物学的に同等であったことから、本配合剤の1日用量は「アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg」が適切であると考えた。

機構は、以下のように考える。国内の市販後使用実態のデータを踏まえると、本配合剤の配合量としてアログリプチン/メトホルミン塩酸塩を 25 mg/500 mg の1種類を選択したことは受入れ可能である。本配合剤の用法については、提出された臨床試験成績を踏まえると、1日1回食直前又は食後投与とすることは妥当である。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

## 7.R.6 特別な背景を有する患者集団について

### 7.R.6.1 腎機能障害患者について

申請者は、以下のように説明している。日本人2型糖尿病患者を対象とした臨床試験 (CCT-001 試験、CCT-006 試験及び OCT-005 試験) において、腎機能障害の程度別 (ベースラインの推算糸球体ろ過率 (eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)) が、正常 (90 以上)、軽度障害 (60 以上 90 未満) ) の有害事象の発現状況は、表 19 及び表 20 のとおりであった。いずれの試験においても、アログリプチン安息香酸塩 25 mg とメトホルミン塩酸塩の併用群では、腎機能が正常の患者と軽度障害の患者で有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。中等度腎機能障害患者 (eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) が 30 以上 60 未満) は、CCT-001 試験ではメトホルミン QD 併用群で1例、アログリプチン単独群で1例、CCT-006 試験ではメ

トホルミン単独群で2例、アログリプチン25mg併用群で6例、OCT-005試験ではアログリプチン25mg併用群で8例と限られており、結果の解釈に限界があるが、腎機能の低下の程度により発現割合が明らかに高くなる傾向は認められなかった。中等度腎機能障害患者で重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、乳酸アシドーシスに関連する事象は発現しなかった。

表 19 腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況 (CCT-001 試験 (24 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	腎機能正常			軽度障害		
	アログリプチン単独群 (30 例)	メトホルミン QD 併用群 (80 例)	メトホルミン BID 併用群 (63 例)	アログリプチン単独群 (40 例)	メトホルミン QD 併用群 (71 例)	メトホルミン BID 併用群 (88 例)
すべての有害事象	56.7 (17)	48.8 (39)	58.7 (37)	57.5 (23)	53.5 (38)	47.7 (42)
すべての副作用	6.7 (2)	2.5 (2)	6.3 (4)	2.5 (1)	2.8 (2)	8.0 (7)
重篤な有害事象	3.3 (1)	2.5 (2)	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	3.3 (1)	3.8 (3)	3.2 (2)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)
低血糖症 <sup>a)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
乳酸アシドーシス関連事象 <sup>b)</sup>	0 (0)	1.3 (1)	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害 <sup>c)</sup>	13.3 (4)	0 (0)	4.8 (3)	2.5 (1)	7.0 (5)	4.5 (4)
急性膵炎関連事象 <sup>d)</sup>	0 (0)	0 (0)	3.2 (2)	0 (0)	0 (0)	3.4 (3)
肝機能障害・黄疸関連事象 <sup>e)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)	1.1 (1)
胃腸障害 <sup>f)</sup>	13.3 (4)	12.5 (10)	23.8 (15)	10.0 (4)	7.0 (5)	14.8 (13)
心血管系障害関連事象 <sup>g)</sup>	0 (0)	2.5 (2)	0 (0)	2.5 (1)	2.8 (2)	1.1 (1)

発現割合% (発現例数)

- a) PTに「低血糖」が含まれる事象
- b) SMQ「乳酸アシドーシス」(狭域)に該当する事象
- c) SOCに該当する事象
- d) SMQ「急性膵炎」(狭域)に該当する事象又はSMQ「急性膵炎」(広域)に該当するPTのうち臨床検査に関連する事象のいずれかに該当する事象
- e) SMQ「薬剤に関連する肝障害-包括的検索」(狭域)に該当する事象
- f) SMQ「心筋梗塞」(広域)又は「中枢神経系出血および脳血管性疾患」(広域)のいずれかに該当する事象

表 20 腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	CCT-006 試験 (12 週)				OCT-005 試験 (52 週)	
	腎機能正常		軽度障害		腎機能正常	軽度障害
	メトホルミン単独群 (56 例)	アログリプチン 25 mg 併用群 (58 例)	メトホルミン単独群 (42 例)	アログリプチン 25 mg 併用群 (32 例)	アログリプチン 25 mg 併用群 (84 例)	アログリプチン 25 mg 併用群 (53 例)
すべての有害事象	48.2 (27)	53.4 (31)	59.5 (25)	50.0 (16)	81.0 (68)	73.6 (39)
すべての副作用	8.9 (5)	10.3 (6)	11.9 (5)	6.3 (2)	23.8 (20)	17.0 (9)
重篤な有害事象	0 (0)	3.4 (2)	0 (0)	0 (0)	3.6 (3)	3.8 (2)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	3.4 (2)	0 (0)	0 (0)	4.8 (4)	1.9 (1)
低血糖症 <sup>a)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.4 (2)	0 (0)
乳酸アシドーシス関連事象 <sup>b)</sup>	3.6 (2)	1.7 (1)	2.4 (1)	0 (0)	3.6 (3)	1.9 (1)
皮膚および皮下組織障害 <sup>c)</sup>	0 (0)	5.2 (3)	0 (0)	0 (0)	11.9 (10)	5.7 (3)
急性膵炎関連事象 <sup>d)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)
肝機能障害・黄疸関連事象 <sup>e)</sup>	1.8 (1)	5.2 (3)	2.4 (1)	3.1 (1)	13.1 (11)	5.7 (3)
胃腸障害 <sup>f)</sup>	5.4 (3)	24.1 (14)	11.9 (5)	3.1 (1)	35.7 (30)	9.4 (5)
心血管系障害関連事象 <sup>g)</sup>	1.8 (1)	1.7 (1)	2.4 (1)	3.1 (1)	1.2 (1)	5.7 (3)

発現割合% (発現例数)

- a) PTに「低血糖」が含まれる事象
- b) SMQ「乳酸アシドーシス」(狭域)に該当する事象
- c) SOCに該当する事象
- d) SMQ「急性膵炎」(狭域)に該当する事象又はSMQ「急性膵炎」(広域)に該当するPTのうち臨床検査に関連する事象のいずれかに該当する事象
- e) SMQ「薬剤に関連する肝障害-包括的検索」(狭域)に該当する事象
- f) SMQ「心筋梗塞」(広域)又は「中枢神経系出血および脳血管性疾患」(広域)のいずれかに該当する事象

また、腎機能障害の程度別の乳酸及びピルビン酸のベースラインから最終評価時までの変化量は表 21 のとおりであり、いずれの試験でも乳酸及びピルビン酸の変化量に層間で明らかな傾向は認められなかった。

表 21 腎機能障害の程度別の乳酸及びピルビン酸のベースラインから最終評価時までの変化量（安全性解析対象集団）

	CCT-001 試験 (24 週)					
	腎機能正常			軽度以上の障害		
	アログリブチン 単独群 (30 例)	メトホルミン QD 併用群 (80 例)	メトホルミン BID 併用群 (63 例)	アログリブチン 単独群 (41 例)	メトホルミン QD 併用群 (72 例)	メトホルミン BID 併用群 (88 例)
乳酸	-0.05 [-1.90, 2.10] (26 例)	0.20 [-2.90, 2.40] (75 例)	-0.20 [-2.55, 3.70] (60 例)	-0.45 [-3.10, 2.20] (38 例)	0.20 [-2.60, 1.90] (71 例)	-0.20 [-2.25, 1.45]
ピルビン酸	-0.06 [-0.22, 0.16] (26 例)	-0.05 [-0.23, 0.07] (75 例)	-0.06 [-0.19, 0.09] (60 例)	-0.10 [-0.24, -0.04] (38 例)	-0.05 [-0.17, 0.03] (71 例)	-0.10 [-0.20, 0.05]
	CCT-006 試験 (12 週)				OCT-005 試験 (52 週)	
	腎機能正常		軽度以上の障害		腎機能正常	軽度以上の障害
	メトホルミン単 独群 (56 例)	アログリブチン 25 mg 併用群 (58 例)	メトホルミン単 独群 (44 例)	アログリブチン 25 mg 併用群 (38 例)	アログリブチン 25 mg 併用群 (84 例)	アログリブチン 25 mg 併用群 (61 例)
乳酸	0.30 [-2.60, 3.05]	-1.30 [-3.30, 1.50] (57 例)	-0.10 [-3.40, 3.65]	-0.20 [-2.70, 1.20] (37 例)	-0.85 [-3.30, 1.65] (48 例 <sup>a)</sup> )	1.10 [-3.00, 3.00] (35 例 <sup>a)</sup> )
ピルビン酸	0.04 [-0.18, 0.18]	-0.01 [-0.11, 0.12] (57 例)	0.03 [-0.09, 0.18]	0.02 [-0.18, 0.09] (37 例)	-0.07 [-0.19, 0.06] (48 例 <sup>a)</sup> )	-0.07 [-0.20, 0.05] (35 例 <sup>a)</sup> )

単位：mg/dL、中央値 [25%点、75%点]

a) 継続症例

ネシーナ錠特定使用成績調査において、ビグアナイド系薬剤との併用例のうち、メトホルミン塩酸塩併用例における腎機能障害の程度別（アログリブチン安息香酸塩投与開始前 1 カ月以内の eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) が、正常 (90 以上)、軽度 (60 以上 90 未満)、中等度 (30 以上 60 未満) の副作用の発現状況は、表 22 のとおりであり、腎機能障害の程度により発現割合に大きな違いは認められなかった。

表 22 メトホルミン塩酸塩併用例における腎機能障害の程度別の副作用の発現状況（ネシーナ錠特定使用成績調査）

事象名	アログリブチン 25 mg/全体 (770 例 <sup>a)</sup> )				アログリブチン 25 mg/メトホルミン塩酸塩 500 mg (279 例)			
	腎機能正常 (175 例)	軽度障害 (291 例)	中等度障害 (100 例)	不明 (203 例)	腎機能正常 (55 例)	軽度障害 (113 例)	中等度障害 (34 例)	不明 (77 例)
副作用	3.4 (6)	2.1 (6)	3.0 (3)	2.0 (4)	5.5 (3)	4.4 (5)	5.9 (2)	1.3 (1)
重篤な副作用	0.6 (1)	0.3 (1)	1.0 (1)	0.5 (1)	1.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低血糖症 <sup>a)</sup>	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	1.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.3 (1)
乳酸アシドーシス関連事象 <sup>b)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害 <sup>c)</sup>	1.1 (2)	0.7 (2)	0 (0)	0.5 (1)	1.8 (1)	1.8 (2)	0 (0)	0 (0)
急性膵炎関連事象 <sup>d)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝機能障害・黄疸関連事象 <sup>e)</sup>	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害 <sup>f)</sup>	1.1 (2)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	1.8 (1)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)
心血管系障害関連事象 <sup>g)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

a) PT に「低血糖」が含まれる事象

b) SMQ「乳酸アシドーシス」（狭域）に該当する事象

c) SOC に該当する事象

d) SMQ「急性膵炎」（狭域）に該当する事象又は SMQ「急性膵炎」（広域）に該当する PT のうち臨床検査に関連する事象のいずれかに該当する事象

e) SMQ「薬剤に関連する肝障害-包括的検索」（狭域）に該当する事象

f) SMQ「心筋梗塞」（広域）又は「中枢神経系出血および脳血管性疾患」（広域）のいずれかに該当する事象

g) 高度の腎機能障害患者（eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) が 30 未満) 1 例を含めた例数

海外の状況について、米国において、腎機能障害のある患者（血清クレアチニン濃度が男性で 1.5 mg/dL 以上、女性で 1.4 mg/dL 以上、またはクレアチニククリアランス異常）は禁忌とされていたが、2016 年 4 月に FDA より、メトホルミンは軽度腎機能障害患者及び一部の中等度腎機能障害患者においても安全に使用することが可能とする Drug Safety Communication が公表されており、今後添付文書が改訂される

予定である。欧州においては、中等度以上の腎機能障害患者については禁忌とされ、軽度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 60 mL/分以上）は用量調節不要で使用可能とされている。中等度腎機能障害患者に対する使用可能性を検討するため、2016 年 1 月に欧州医薬品庁（EMA）において、腎機能障害患者におけるメトホルミンの安全性の検討が開始されている。

以上より、臨床試験成績を腎機能障害の程度別に検討した結果、軽度腎機能障害患者への本配合剤の投与における安全性に特に懸念すべき問題はないと考えられた。また、製造販売後調査についても、腎機能障害患者において安全性に特段の懸念が認められなかった。メトホルミン塩酸塩の高用量製剤において、中等度以上の腎機能障害患者が禁忌とされ、軽度腎機能障害患者が慎重投与とされており、腎機能障害のある患者では定期的に腎機能を確認するなど、慎重に投与する旨が警告欄で注意喚起されていることから、本配合剤においても同様に注意喚起した上で軽度腎機能障害患者に慎重に投与することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験において、軽度腎機能障害患者において特段の安全性の懸念は認められず、製造販売後調査成績についても、腎機能障害患者において安全性の懸念は認められていない。したがって、軽度腎機能障害患者に対して注意喚起した上で本配合剤を慎重に投与することは可能とする申請者の見解は受入れ可能である。なお、海外の状況については、今後も注視する必要がある。以上については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.6.2 肝機能障害患者について

申請者は、以下のように説明している。日本人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験（CCT-001 試験、CCT-006 試験及び OCT-005 試験）において、肝機能障害の程度別（正常（ベースラインのアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び ALT がいずれも基準値上限以下）、軽度障害（ベースラインの AST 又は ALT のいずれかが基準値上限超～1.5 倍以下）及び中等度障害（ベースラインの AST 又は ALT のいずれかが基準値上限 1.5 倍超～2.5 倍以下））の有害事象の発現状況は、表 23 及び表 24 のとおりであった。CCT-001 試験における中等度肝機能障害患者における有害事象の発現割合はアログリプチン単独群 0%（0/1 例）、メトホルミン QD 併用群 75.0%（3/4 例）、メトホルミン BID 併用群 20.0%（1/5 例）であり、副作用、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び乳酸アシドーシスに関連する有害事象は発現しなかった。いずれの試験においても、アログリプチン安息香酸塩 25 mg とメトホルミン塩酸塩の併用群では、肝機能障害の程度により有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。重度肝機能障害患者（ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限 2.5 倍超）については、CCT-006 試験のメトホルミン単独群で 1 例、OCT-005 試験のアログリプチン 25 mg 併用群で 1 例のみであり、いずれの被験者にも有害事象が発現したが、副作用、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び乳酸アシドーシスに関連する事象は発現しなかった。

表 23 肝機能障害の程度別の有害事象の発現状況 (CCT-001 試験 (24 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	肝機能正常			軽度障害		
	アログリブチン単独群 (66 例)	メトホルミン QD 併用群 (124 例)	メトホルミン BID 併用群 (126 例)	アログリブチン単独群 (4 例)	メトホルミン QD 併用群 (21 例)	メトホルミン BID 併用群 (20 例)
すべての有害事象	59.1 (39)	50.8 (63)	54.0 (68)	50.0 (2)	42.9 (9)	50.0 (10)
すべての副作用	4.5 (3)	3.2 (4)	7.9 (10)	0 (0)	0 (0)	5.0 (1)
重篤な有害事象	1.5 (1)	2.4 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	1.5 (1)	3.2 (4)	1.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低血糖症 <sup>a)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
乳酸アシドーシス関連事象 <sup>b)</sup>	0 (0)	1.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害 <sup>c)</sup>	7.6 (5)	4.0 (5)	4.8 (6)	0 (0)	0 (0)	5.0 (1)
急性膵炎関連事象 <sup>d)</sup>	0 (0)	0 (0)	2.4 (3)	0 (0)	0 (0)	10.0 (2)
肝機能障害・黄疸関連事象 <sup>e)</sup>	0 (0)	0.8 (1)	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害 <sup>f)</sup>	12.1 (8)	9.7 (12)	18.3 (23)	0 (0)	9.5 (2)	20.0 (4)
心血管系障害関連事象 <sup>g)</sup>	1.5 (1)	2.4 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.0 (1)

発現割合% (発現例数)

a) PT に「低血糖」が含まれる事象

b) SMQ 「乳酸アシドーシス」 (狭域) に該当する事象

c) SOC に該当する事象

d) SMQ 「急性膵炎」 (狭域) に該当する事象又は SMQ 「急性膵炎」 (広域) に該当する PT のうち臨床検査に関連する事象のいずれかに該当する事象

e) SMQ 「薬剤に関連する肝障害-包括的検索」 (狭域) に該当する事象

f) SMQ 「心筋梗塞」 (広域) 又は「中枢神経系出血および脳血管性疾患」 (広域) のいずれかに該当する事象

表 24 肝機能障害の程度別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	CCT-006 試験 (12 週)						OCT-005 試験 (52 週)		
	肝機能正常		軽度障害		中等度障害		肝機能正常	軽度障害	中等度障害
	メトホルミン単独群 (71 例)	アログリブチン 25mg 併用群 (82 例)	メトホルミン単独群 (18 例)	アログリブチン 25mg 併用群 (8 例)	メトホルミン単独群 (10 例)	アログリブチン 25mg 併用群 (6 例)	アログリブチン 25mg 併用群 (115 例)	アログリブチン 25mg 併用群 (18 例)	アログリブチン 25mg 併用群 (11 例)
すべての有害事象	52.1 (37)	51.2 (42)	50.0 (9)	62.5 (5)	60.0 (6)	66.7 (4)	78.3 (90)	77.8 (14)	81.8 (9)
すべての副作用	11.3 (8)	7.3 (6)	11.1 (2)	12.5 (1)	0 (0)	16.7 (1)	20.9 (24)	16.7 (3)	18.2 (2)
重篤な有害事象	0 (0)	2.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.3 (5)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	2.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.3 (5)	0 (0)	0 (0)
低血糖症 <sup>a)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	5.6 (1)	0 (0)
乳酸アシドーシス関連事象 <sup>b)</sup>	2.8 (2)	0 (0)	5.6 (1)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	2.6 (3)	0 (0)	9.1 (1)
皮膚および皮下組織障害 <sup>c)</sup>	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)	16.7 (1)	8.7 (10)	16.7 (3)	18.2 (2)
急性膵炎関連事象 <sup>d)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)
肝機能障害・黄疸関連事象 <sup>e)</sup>	1.4 (1)	3.7 (3)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)	0 (0)	9.6 (11)	11.1 (2)	9.1 (1)
胃腸障害 <sup>f)</sup>	7.0 (5)	14.6 (12)	16.7 (3)	12.5 (1)	0 (0)	33.3 (2)	26.1 (30)	22.2 (4)	27.3 (3)
心血管系障害関連事象 <sup>g)</sup>	1.4 (1)	2.4 (2)	5.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.5 (4)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

a) PT に「低血糖」が含まれる事象

b) SMQ 「乳酸アシドーシス」 (狭域) に該当する事象

c) SOC に該当する事象

d) SMQ 「急性膵炎」 (狭域) に該当する事象又は SMQ 「急性膵炎」 (広域) に該当する PT のうち臨床検査に関連する事象のいずれかに該当する事象

e) SMQ 「薬剤に関連する肝障害-包括的検索」 (狭域) に該当する事象

f) SMQ 「心筋梗塞」 (広域) 又は「中枢神経系出血および脳血管性疾患」 (広域) のいずれかに該当する事象

また、肝機能障害の程度別 (正常、軽度障害、中等度障害) の乳酸及びピルビン酸のベースラインから最終評価時までの変化量は表 25 のとおりであり、軽度障害及び中等度障害の層で例数が少ないため結果の解釈に限界があるが、いずれの試験でも乳酸及びピルビン酸の変化量に層間で明らかな傾向は認められなかった。

表 25 肝機能障害の程度別の乳酸及びビリルビンのベースラインから最終評価時までの変化量（安全性解析対象集団）

	CCT-001 試験 (24 週)								
	肝機能正常			軽度障害			中等度障害		
	アログリブチン単独群 (66 例)	メトホルミン QD 併用群 (124 例)	メトホルミン BID 併用群 (126 例)	アログリブチン単独群 (4 例)	メトホルミン QD 併用群 (21 例)	メトホルミン BID 併用群 (20 例)	アログリブチン単独群 (1 例)	メトホルミン QD 併用群 (4 例)	メトホルミン BID 併用群 (5 例)
乳酸	-0.15 [-2.80, 2.35] (60 例)	0.50 [-2.00, 2.40] (119 例)	-0.20 [-2.50, 2.20] (123 例)	-2.55 [-6.70, -0.10]	-1.55 [-3.55, 0.95] (20 例)	-0.40 [-2.55, 1.00]	-	0.00 [-1.55, 5.15]	1.30 [1.20, 2.80]
ビリルビン酸	-0.09 [-0.21, 0.00] (60 例)	-0.04 [-0.17, 0.08] (119 例)	-0.09 [-0.20, 0.03] (123 例)	-0.34 [-0.57, -0.12]	-0.10 [-0.28, 0.02] (20 例)	-0.07 [-0.21, 0.19]	-	-0.10 [-0.20, 0.00]	0.07 [0.06, 0.12]
	CCT-006 試験 (12 週)						OCT-005 試験 (52 週)		
	肝機能正常		軽度障害		中等度障害		肝機能正常	軽度障害	中等度障害
	メトホルミン単独群 (71 例)	アログリブチン 25mg 併用群 (82 例)	メトホルミン単独群 (18 例)	アログリブチン 25mg 併用群 (8 例)	メトホルミン単独群 (10 例)	アログリブチン 25mg 併用群 (6 例)	アログリブチン 25mg 併用群 (115 例)	アログリブチン 25mg 併用群 (18 例)	アログリブチン 25mg 併用群 (11 例)
乳酸	0.40 [-2.50, 3.00]	-0.60 [-3.20, 1.45] (80 例)	0.30 [-4.90, 6.70]	-1.20 [-3.75, -0.90]	-0.75 [-5.10, 2.20]	0.40 [-5.60, 7.30]	0.15 [-2.85, 2.30] (72 例 <sup>a)</sup> )	-1.80 [-3.45, 5.45] (8 例 <sup>a)</sup> )	-5.5 [-9.10, 2.10] (3 例 <sup>a)</sup> )
ビリルビン酸	0.02 [-0.13, 0.17]	0.02 [-0.12, 0.11] (80 例)	0.07 [-0.14, 0.18]	-0.14 [-0.42, 0.22]	0.08 [-0.10, 0.19]	-0.08 [-0.48, 0.15]	-0.06 [-0.15, 0.07] (72 例 <sup>a)</sup> )	-0.12 [-0.42, 0.01] (8 例 <sup>a)</sup> )	-0.43 [-0.51, -0.09] (3 例 <sup>a)</sup> )

単位：mg/dL、中央値 [25%点、75%点]

a) 継続症例

ネシーナ錠特定使用成績調査において、ビグアナイド系薬剤併用例のうち、メトホルミン塩酸塩併用例における肝機能障害合併症の有無別の副作用の発現状況は、表 26 のとおりであり、肝機能障害合併症の有無により副作用の発現割合に大きな違いは認められなかった。

表 26 メトホルミン塩酸塩併用例における肝機能障害合併症の有無別の副作用の発現状況（ネシーナ錠特定使用成績調査）

事象名	アログリブチン 25mg/全体 (770 例)		アログリブチン 25mg/メトホルミン塩酸塩 500mg (279 例)	
	合併症なし (599 例)	合併症あり (171 例)	合併症なし (219 例)	合併症あり (60 例)
副作用	2.0 (12)	4.1 (7)	3.2 (7)	6.7 (4)
重篤な副作用	0.2 (1)	1.8 (3)	0 (0)	1.7 (1)
低血糖症 <sup>a)</sup>	0 (0)	1.8 (3)	0 (0)	1.7 (1)
乳酸アシドーシス関連事象 <sup>b)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害 <sup>c)</sup>	0.8 (5)	0 (0)	1.4 (3)	0 (0)
急性膵炎関連事象 <sup>d)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝機能障害・黄疸関連事象 <sup>e)</sup>	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害 <sup>f)</sup>	0.3 (2)	0.6 (1)	0.5 (1)	1.7 (1)
心血管系障害関連事象 <sup>g)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

a) PT に「低血糖」が含まれる事象

b) SMQ 「乳酸アシドーシス」 (狭域) に該当する事象

c) SOC に該当する事象

d) SMQ 「急性膵炎」 (狭域) に該当する事象又は SMQ 「急性膵炎」 (広域) に該当する PT のうち臨床検査に関連する事象のいずれかに該当する事象

e) SMQ 「薬剤に関連する肝障害-包括的検索」 (狭域) に該当する事象

f) SMQ 「心筋梗塞」 (広域) 又は「中枢神経系出血および脳血管性疾患」 (広域) のいずれかに該当する事象

以上より、臨床試験成績を検討した結果、肝機能障害患者への本配合剤の投与における安全性に特に懸念すべき問題はなく、製造販売後調査成績についても、肝機能障害を合併する患者において安全性に特段の懸念は認められていない。メトホルミン塩酸塩の高用量製剤において、重度の肝機能障害患者は禁忌とされ、軽度から中等度の肝機能障害患者が慎重投与とされており、肝機能障害のある患者では定期的に肝機能を確認するなど、慎重に投与する旨が警告欄で注意喚起されていることから、本配合剤に

においても同様に注意喚起した上で軽度から中等度の肝機能障害患者に慎重に投与することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験において、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者において特段の安全性の懸念は認められず、製造販売後調査成績についても、肝機能障害患者において安全性の懸念は認められていない。したがって、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対して注意喚起した上で本配合剤を慎重に投与することは可能とする申請者の見解は受入れ可能である。以上については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.6.3 高齢者について

申請者は、以下のように説明している。75歳以上の患者は組み入れられていないが、CCT-001試験における年齢別（65歳未満、65歳以上）の有害事象の発現状況は、表27のとおりであった。年齢別の有害事象の発現割合は、メトホルミン QD 併用群の層間で同程度であった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、65歳以上の層において、メトホルミン QD 併用群ではメトホルミン BID 群及びアログリプチン単独群と比較して高かったが、メトホルミン QD 併用群で認められた事象は転倒及び脊椎圧迫骨折の1例並びに変形性関節症の1例で、いずれも重症度は中等度で、治験薬との因果関係は否定された。なお、CCT-006試験及びOCT-005試験では65歳以上の患者は除外されていた。

表 27 年齢別の有害事象の発現状況（CCT-001試験（24週）、安全性解析対象集団）

事象名	65歳未満			65歳以上		
	アログリプチン単独群 (52例)	メトホルミン QD 併用群 (119例)	メトホルミン BID 併用群 (109例)	アログリプチン単独群 (19例)	メトホルミン QD 併用 群 (33例)	メトホルミン BID 併用 群 (42例)
すべての有害事象	59.6 (31)	50.4 (60)	48.6 (53)	52.6 (10)	51.5 (17)	61.9 (26)
すべての副作用	3.8 (2)	2.5 (3)	6.4 (7)	5.3 (1)	3.0 (1)	9.5 (4)
重篤な有害事象	1.9 (1)	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)	6.1 (2)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	1.9 (1)	1.7 (2)	1.8 (2)	0 (0)	6.1 (2)	0 (0)
低血糖症 <sup>a)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
乳酸アシドーシス関連事象 <sup>b)</sup>	0 (0)	1.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害 <sup>c)</sup>	3.8 (2)	2.5 (3)	2.8 (3)	15.8 (3)	6.1 (2)	9.5 (4)
急性膵炎関連事象 <sup>d)</sup>	0 (0)	0 (0)	3.7 (4)	0 (0)	0 (0)	2.4 (1)
肝機能障害・黄疸関連事象 <sup>e)</sup>	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.4 (1)
胃腸障害 <sup>e)</sup>	11.5 (6)	9.2 (11)	15.6 (17)	10.5 (2)	12.1 (4)	26.2 (11)
心血管系障害関連事象 <sup>f)</sup>	0 (0)	3.4 (4)	0 (0)	5.3 (1)	0 (0)	2.4 (1)

発現割合%（発現例数）

a) PTに「低血糖」が含まれる事象

b) SMQ「乳酸アシドーシス」（狭域）に該当する事象

c) SOCに該当する事象

d) SMQ「急性膵炎」（狭域）に該当する事象又はSMQ「急性膵炎」（広域）に該当するPTのうち臨床検査に関連する事象のいずれかに該当する事象

e) SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」（狭域）に該当する事象

f) SMQ「心筋梗塞」（広域）又は「中枢神経系出血および脳血管性疾患」（広域）のいずれかに該当する事象

また、CCT-001試験における年齢別の乳酸及びピルビン酸のベースラインから最終評価時までの変化量は表28のとおりであり、いずれの投与群でも乳酸及びピルビン酸の変化量に年齢による明らかな傾向は認められなかった。



表 28 年齢別の乳酸及びピルビン酸のベースラインから最終評価時までの変化量 (CCT-001 試験 (24 週)、安全性解析対象集団)

	65 歳未満			65 歳以上		
	アログリブチン 単独群 (52 例)	メトホルミン QD 併用群 (119 例)	メトホルミン BID 併用群 (109 例)	アログリブチン 単独群 (19 例)	メトホルミン QD 併用群 (33 例)	メトホルミン BID 併用群 (42 例)
乳酸	-0.20 [-2.90, 2.20] (45 例)	0.15 [-2.65, 1.95] (116 例)	-0.20 [-3.00, 2.20] (106 例)	-0.30 [-2.80, 2.00]	0.55 [-2.00, 3.20] (30 例)	-0.05 [-1.70, 1.70]
ピルビン酸	-0.09 [-0.22, 0.00] (45 例)	-0.07 [-0.19, 0.05] (116 例)	-0.07 [-0.20, 0.09] (106 例)	-0.10 [-0.28, -0.01]	-0.02 [-0.15, 0.08] (30 例)	-0.09 [-0.19, 0.01]

単位: mg/dL、中央値 [25%点、75%点]

ネシーナ錠特定使用成績調査において、ビッグアナイド系薬剤併用例のうち、メトホルミン塩酸塩併用例における年齢別 (65 歳未満、65 歳以上、75 歳以上) の副作用発現状況は、表 29 のとおりであり、年齢により副作用の発現割合に大きな違いは認められなかった。

表 29 メトホルミン塩酸塩併用例における年齢別の副作用発現状況 (ネシーナ錠特定使用成績調査)

事象名	アログリブチン 25mg/全体 (770 例)			アログリブチン 25mg/メトホルミン塩酸塩 500mg (279 例)		
	65 歳未満 (441 例)	65 歳以上 (329 例)	75 歳以上 (123 例)	65 歳未満 (140 例)	65 歳以上 (139 例)	75 歳以上 (54 例)
副作用	2.3 (10)	2.7 (9)	2.4 (3)	3.6 (5)	4.3 (6)	3.7 (2)
重篤な副作用	0.2 (1)	0.9 (3)	0.8 (1)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)
低血糖症 <sup>a)</sup>	0 (0)	0.9 (3)	0.8 (1)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)
乳酸アシドーシス関連事象 <sup>b)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害 <sup>c)</sup>	0.9 (4)	0.3 (1)	0 (0)	1.4 (2)	0.7 (1)	0 (0)
急性膵炎関連事象 <sup>d)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝機能障害・黄疸関連事象 <sup>e)</sup>	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害 <sup>c)</sup>	0.5 (2)	0.3 (1)	0.8 (1)	0.7 (1)	0.7 (1)	1.9 (1)
心血管系障害関連事象 <sup>f)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

a) PT に「低血糖」が含まれる事象

b) SMQ「乳酸アシドーシス」(狭域)に該当する事象

c) SOC に該当する事象

d) SMQ「急性膵炎」(狭域)に該当する事象又は SMQ「急性膵炎」(広域)に該当する PT のうち臨床検査に関連する事象のいずれかに該当する事象

e) SMQ「薬剤に関連する肝障害-包括的検索」(狭域)に該当する事象

f) SMQ「心筋梗塞」(広域)又は「中枢神経系出血および脳血管性疾患」(広域)のいずれかに該当する事象

以上より、臨床試験成績を検討した結果、高齢者 (65 歳以上) への本配合剤の投与における安全性に特に懸念すべき問題はなく、製造販売後調査成績についても、65 歳以上及び 75 歳以上の患者において安全性に特段の懸念は認められていない。メトホルミン塩酸塩の高用量製剤において高齢者が慎重投与とされ、特に 75 歳以上の高齢者では投与の適否を慎重に判断する旨が警告欄で注意喚起されていることから、本配合剤においても同様に注意喚起した上で慎重に投与することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験では 65 歳以上の患者の検討例数が少ないが、特段の安全性の懸念は認められず、製造販売後調査成績についても、65 歳以上の患者において安全性に特段の懸念は認められていない。したがって、高齢者に対して注意喚起した上で本配合剤を慎重に投与することは可能とする申請者の見解は受入れ可能である。以上については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、腎機能障害患者（軽度）、肝機能障害患者（軽度又は中等度）及び高齢者（65歳以上）を対象に、本配合剤の長期使用実態下における安全性及び有効性について検討することを目的として、調査予定症例数 600 例、観察期間 12 カ月の特定使用成績調査を実施し、乳酸アシドーシス、低血糖、急性膵炎、肝機能障害・黄疸、重症皮膚障害、感染症、横紋筋融解症、腸閉塞、間質性肺炎、心血管系イベント等に関連する有害事象の発現状況を検討すると説明している。また、アログリプチン安息香酸塩とメトホルミン塩酸塩を併用投与している患者において、本配合剤への切替えに伴うコンプライアンス改善と有効性との関連性を検討すると説明している。

機構は、申請者が提示した調査内容に特段の問題はないと考えるが、調査項目も含め詳細は専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

## 8. 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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本配合剤の 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。本配合剤は、アログリプチン安息香酸塩とメトホルミン塩酸塩の配合剤であり、配合意義の科学的合理性が示され、患者の利便性の向上も期待できると考えることから、2 型糖尿病の治療選択肢の一つになり得ると考える。なお、単剤併用投与から本配合剤への切替えによる有効性、安全性、アドヒアランスへの影響等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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

## 審査報告 (2)

平成 28 年 7 月 14 日

### 申請品目

[販売名]	イニシク配合錠
[一般名]	アログリプチン安息香酸塩/メトホルミン塩酸塩
[申請者]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 9 月 28 日

### 1. 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。

#### 1.1 本配合剤の配合意義及び臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考えた。ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害剤とビッグアナイド系薬剤は、国内の医療現場で併用して使用されている医薬品の組合せであり、アログリプチン安息香酸塩について、ビッグアナイド系薬剤との併用療法が既に承認されている。また、アログリプチン安息香酸塩に関する製造販売後調査結果等から、当該併用療法が医療現場で特段の問題なく行われている実態が確認されている。以上を踏まえると、イニシク配合錠（以下、「本配合剤」）を 2 型糖尿病の治療薬の選択肢の一つとして位置付けることに大きな問題はない。

配合意義の科学的合理性について、CCT-001 試験、CCT-006 試験及び OCT-005 試験等から、アログリプチン安息香酸塩とメトホルミン塩酸塩とを併用した場合の有効性は示されており、安全性は許容可能である。また、本配合剤はアログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩各単剤の併用との生物学的同等性が示されており、本配合剤においてもアログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩各単剤の併用時と同様の有効性及び安全性が得られると判断できる。したがって、本配合剤について、配合意義の科学的合理性は示されている。

患者の利便性の向上について、服薬回数及び服薬錠数が減少することで、アドヒアランスが向上し、適切な血糖コントロールが期待できるとする申請者の説明は理解できるが、医療現場において、本配合剤に切り替えた場合、患者の利便性が向上するのか、利便性の向上によって血糖コントロールがどの程度改善するのか等については、製造販売後に情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、臨床現場ではメトホルミン塩酸塩の夕方服用ができない場合が多いことから、本配合剤に変更することでアドヒアランスの向上が期待されるが、アドヒアランスの変化と血糖コントロールの改善との関連性については、製造販売後に情報収集する必要がある旨の意見が示された（製造販売後調査については、「1.5 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

#### 1.2 効能・効果について

申請者は、本配合剤の効能・効果（案）は「2型糖尿病 ただし、アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。」としており、アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限って投与することが適切であると説明している。

機構は、申請者の効能・効果（案）に特段の問題はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

### 1.3 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。国内の市販後使用実態のデータを踏まえると、本配合剤の配合量としてアログリプチン/メトホルミン塩酸塩を 25 mg/500 mg の 1 種類を選択したことは受入れ可能である。本配合剤の用法については、提出された臨床試験成績を踏まえると、1日1回食直前又は食後投与とすることは妥当である。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

### 1.4 特別な背景を有する患者集団について

#### 1.4.1 腎機能障害患者について

機構は、以下のように考えた。臨床試験において、軽度腎機能障害患者で特段の安全性の懸念は認められず、ネシーナ錠の製造販売後調査（ビグアナイド系薬剤併用）成績についても、腎機能障害患者で安全性の懸念は認められていない。したがって、軽度腎機能障害患者に対して注意喚起した上で本配合剤を慎重に投与することは可能とする申請者の見解は受入れ可能である。

なお、メトホルミン製剤の海外の状況について、米国では腎機能障害のある患者は禁忌とされていたが、2016年4月にメトホルミンが軽度腎機能障害患者及び一部の中等度腎機能障害患者に安全に使用することが可能とする Drug Safety Communication が公表されており、今後添付文書が改訂される予定である。欧州で、中等度以上の腎機能障害患者は禁忌とされていたが、2016年1月に中等度腎機能障害患者に対する使用可能性の検討が開始されている。したがって、海外の状況については、今後も注視する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

#### 1.4.2 肝機能障害患者について

機構は、以下のように考えた。臨床試験において、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者で特段の安全性の懸念は認められず、ネシーナ錠の製造販売後調査（ビグアナイド系薬剤併用）成績についても、肝機能障害患者で安全性の懸念は認められていない。したがって、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対して注意喚起した上で本配合剤を慎重に投与することは可能とする申請者の見解は受入れ可能である。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

#### 1.4.3 高齢者について

機構は、以下のように考えた。臨床試験では65歳以上の患者の検討例数が少ないが、特段の安全性の懸念は認められず、ネシーナ錠の製造販売後調査（ビグアナイド系薬剤併用）成績についても、65歳以

上の患者で安全性に特段の懸念は認められていない。したがって、高齢者に対して注意喚起した上で本配合剤を慎重に投与することは可能とする申請者の見解は受入れ可能である。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

## 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本配合剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 30 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 31 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 30 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・乳酸アシドーシス</li> <li>・低血糖</li> <li>・急性膵炎</li> <li>・肝機能障害・黄疸</li> <li>・皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び多形紅斑を含む重症皮膚障害</li> <li>・横紋筋融解症</li> <li>・腸閉塞</li> <li>・間質性肺炎</li> <li>・血管浮腫</li> <li>・消化器症状</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・感染症</li> <li>・悪性腫瘍</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎機能障害患者への投与時の安全性</li> <li>・肝機能障害患者への投与時の安全性</li> <li>・高齢者への投与時の安全性</li> <li>・心血管系リスクへの影響</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下での腎機能障害を有する又は肝機能障害を有する又は高齢の 2 型糖尿病患者に対する長期投与時の有効性</li> <li>・配合剤への切替えに伴う患者の利便性向上</li> </ul>		

表 31 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・特定使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・医療従事者向け資材（患者説明用資材）の提供</li> <li>・患者向け資材（患者服薬注意書）の提供</li> </ul>

表 32 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下での腎機能障害患者、肝機能障害患者又は高齢の患者に対する本配合剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討する。また、前治療薬としてアログリブチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩を併用投与している患者での、本配合剤への切替えに伴う服薬アドヒアランスの向上と有効性の関連性を検討する。
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	12 カ月間
予定症例数	600 例（ただし、肝機能障害患者として 300 例登録する）
主な調査項目	患者背景、本配合剤の投与状況・服薬アドヒアランス、併用薬の投与状況、服薬遵守状況、バイタルサイン、有効性評価（HbA1c 等）、安全性評価（乳酸アシドーシス、低血糖、急性膵炎、肝機能障害・黄疸、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び多形紅斑を含む重症皮膚障害、横紋筋融解症、腸閉塞、間質性肺炎、血管浮腫、消化器症状、心血管系イベント等）

## 2. 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、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を承認して差し支えないと判断する。本品目は新医療用配合剤であることから再審査期間は 4 年、製剤は劇薬に該当し、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。

[効能又は効果]

## 2 型糖尿病

ただし、アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。

### [用法及び用量]

通常、成人には1日1回1錠（アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として25 mg/500 mg）を食直前又は食後に経口投与する。

### [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。

以上