

審議結果報告書

平成 30 年 9 月 5 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] メトアナ配合錠LD、同配合錠HD
[一 般 名] アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩
[申 請 者 名] 株式会社三和化学研究所
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 11 月 6 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 8 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 4 年、製剤は劇薬に該当するとされた。

[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 30 年 8 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] ①メトアナ配合錠 LD、②同配合錠 HD
[一 般 名] アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩
[申 請 者] 株式会社三和化学研究所
[申請年月日] 平成 29 年 11 月 6 日
[剤形・含量] ①1 錠中にアナグリプチン 100 mg 及びメトホルミン塩酸塩 250 mg を含有する錠剤
②1 錠中にアナグリプチン 100 mg 及びメトホルミン塩酸塩 500 mg を含有する錠剤
[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、アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る

[用法及び用量]

通常、成人には 1 回 1 錠 (アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 100 mg/250 mg 又は 100 mg/500 mg) を 1 日 2 回朝夕に経口投与する。

[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30年7月4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] ①メトアナ配合錠LD、②同配合錠HD

[一般名] アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩

[申請者] 株式会社三和化学研究所

[申請年月日] 平成29年11月6日

[剤形・含量] ①1錠中にアナグリプチン100mg及びメトホルミン塩酸塩250mgを含有する錠剤
②1錠中にアナグリプチン100mg及びメトホルミン塩酸塩500mgを含有する錠剤

[申請時の効能・効果] 2型糖尿病
ただし、アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。

[申請時の用法・用量] 通常、成人には1回1錠(アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として100mg/250mg又は100mg/500mg)を1日2回朝夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて1回2錠(アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として200mg/500mg又は200mg/1000mg)までを投与することができる。

[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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	4
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	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	4
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	7
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	26
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	26

[略語等一覧]

別記のとおり。

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

本配合剤は、DPP-4 阻害剤であるアナグリプチンとビグアナイ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ナグリプチン製剤（販売名：スイニー錠 100 mg）は、2012 年 9 月に「2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。①食事療法、運動療法のみ、②食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用、③食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用、④食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用、⑤食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用」の効能・効果で承認され、その後、2015 年 12 月に「2 型糖尿病」の効能・効果¹⁾で承認されている。一方、メトホルミン塩酸塩製剤は、1961 年に「糖尿病」の効能・効果で承認されたが、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。

アナグリプチンは、DPP-4 を阻害することにより、食事摂取により消化管から血中に分泌される GLP-1 等のインクレチンの分解を抑制し、血糖依存的なインスリン分泌促進作用及びグルカゴン分泌抑制作用等により血糖降下作用を発揮する。一方、メトホルミン塩酸塩は、肝臓における糖新生及び消化管からの糖吸収を抑制し、末梢組織における糖取込みを促進し、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発揮する。申請者は、本配合剤は、含有する各有効成分の異なる作用機序により、各単剤による単独療法を上回る血糖コントロールが期待されると考え、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。

海外において、2018 年 6 月現在、アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の配合剤²⁾は、韓国で承認されている。なお、アナグリプチン製剤は韓国で承認されており、メトホルミン塩酸塩製剤は米国、英国等を含め 100 カ国以上（2015 年 3 月時点）の国・地域で承認されている。

なお、本邦においては、2 型糖尿病を適応症とする DPP-4 阻害剤及びビグアナイド系薬剤の配合剤として、ビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩の配合剤（販売名：エクメット配合錠 LD、同配合錠 HD）が 2015 年 9 月に、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（販売名：イニシク配合錠）が 2016 年 9 月に承認されている。

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（アナグリプチン）は、MF に登録されている原薬（MF 登録番号 223MF10169）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。

¹⁾ 『「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。

²⁾ 海外における製剤は、1 錠中にアナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩を、それぞれ 100 mg 及び 500 mg、100 mg 及び 850 mg、100 mg 及び 1000 mg 含有する錠剤（フィルムコーティング錠）である。

原薬（メトホルミン塩酸塩）は、日本薬局方収載品であり、MFに登録されている原薬（MF登録番号226MF10011）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。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中にアナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩を、それぞれ100 mg及び250 mg又は100 mg及び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、ヒドロキシプロピルセルロース、 α -シクロデキストリン、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、マクロゴール6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄及びカルナウバロウが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、■■■■、■■■■■■■■、■■■■、■■■■、■■■■、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、■■■■■■■■工程、■■■■工程及び■■■■■■■■工程が設定されている。その他、■■■■工程、■■■■工程及び■■■■工程に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が特定された。また、品質リスクアセスメント等に基づき、CQAに影響を及ぼす物質特性及び工程パラメータの検討が行われ、CPPの特定及び管理戦略の設定がなされている（表1）。

表1 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
■■■■ 、 ■■■■■■■■ 、 ■■■■■■■■ 、 ■■■■	■■■■■■■■ 、 ■■■■■■■■
■■■■	■■■■■■■■
■■■■	■■■■

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（薄層クロマトグラフィー）、純度試験（類縁物質（HPLC））、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、溶出性（HPLC）、定量法（HPLC）が設定されている。なお、審査の過程において、確認試験（HPLC）が設定された。

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/アルミ袋包装又は ポリエチレン瓶（ ■■■■ ■■■■■■■■ キャップ）包装	24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、ICH Q1Eガイドラインに基づき、PTP（■■■■■■■■フィルム/アルミニウム箔）をアルミ袋（■■■■■■■■の積層フィルムの袋）に包装又はポリエチレン瓶（■■■■キャップ）包装で室温保存するとき、36カ月と設定された。なお、長期保存試験は36カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、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。

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

アナグリプチン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、「スイニー錠 100 mg」の初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績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

アナグリプチン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、「スイニー錠 100 mg」の初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績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

アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用投与時の毒性については検討されていない。

5.R 機構における審査の概略

申請者は、アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用投与による反復投与毒性試験を実施しなかった理由について、以下のように説明している。

アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の非臨床毒性試験において、両剤に共通する毒性標的器官（腎臓、消化管、脳、肝臓、雌性生殖器）が認められたが、各単剤の臨床試験においてそれら標的部位に関連する有害事象の発現割合は、他の部位に関連する有害事象の発現割合と比較して高くなることはなかった。また、薬物相互作用試験において両剤間に臨床上問題となる薬物相互作用は認められておらず（「6.2 臨床薬理試験」の項を参照）、2013年6月1日から2016年9月27日まで実施されたスイニー錠の特定使用成績調査（メトホルミン塩酸塩製剤を併用処方された患者（1935例）についての調査）において、両剤に共通する毒性標的器官に関連する有害事象について、併用投与においてのみ特異的に発現する有害事象及び発現割合が増加する有害事象は認められなかった。以上より、臨床用量の範囲において両剤の併用により個々の薬剤の毒性が増強される可能性は低いものと考えられた。したがって、アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用投与実績は十分にあり、併用に伴う臨床上の毒性的な大きな懸念はないと考え、併用投与による反復投与毒性試験の実施の必要性は低いと判断した。なお、本申請で提出された第Ⅲ相試験（「7.1 国内第Ⅲ相試験」の項を参照）においても、両剤に共通する毒性標的器官に関連して問題となる事象は認められていない。

機構は、申請者の説明を了承した。

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（AM0002 試験）、申請製剤間の生物学的同等性の評価のための溶出試験（■00879 試験）及び食事の影響試験（AM0003 試験）の成績が提出された。ヒト生体試料中の定量には LC-MS/MS 法が用いられ、アナグリプチン及びメトホルミンの未変化体の定量下限は、それぞれ 0.500 及び 5.00 ng/mL であった。

6.1.1 生物学的同等性

6.1.1.1 生物学的同等性試験 (CTD5.3.1.2.1 : AM0002 試験<20 年 月 月>)

日本人健康成人男性(目標被験者数 30 例、各群 15 例)を対象に、アナグリプチン(スイニー錠 100 mg)及びメトホルミン塩酸塩(メトグルコ錠 500 mg)の併用投与時とアナグリプチン 100 mg 及びメトホルミン塩酸塩 500 mg を含有する本配合剤(100/500 mg 錠)投与時の生物学的同等性を検討するために、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 100/500 mg 錠 1 錠又はスイニー錠 100 mg 1 錠及びメトグルコ錠 500 mg 1 錠を、いずれも空腹時に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 7 日間と設定された。

総投与例数 30 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、アナグリプチンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} 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、1.09 [0.99, 1.21] 及び 1.05 [1.01, 1.10] 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。また、メトホルミンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} 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、1.09 [1.02, 1.16] 及び 1.06 [1.00, 1.12] 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アナグリプチンの t_{max} (中央値 [最小値, 最大値]、以下同様) は 2.5 [1.5, 4.0] 及び 2.3 [1.0, 6.0] 時間、 $t_{1/2}$ (平均値 ± 標準偏差、以下同様) は 2.83 ± 0.79 及び 2.76 ± 0.91 時間であり、本配合剤投与時及び単剤併用投与時のメトホルミンの t_{max} は 2.5 [1.0, 4.0] 及び 2.5 [1.5, 6.0] 時間、 $t_{1/2}$ は 3.96 ± 0.58 及び 3.83 ± 0.52 時間であった。

安全性について、有害事象は認められなかった。

6.1.1.2 申請製剤間の生物学的同等性の評価のための溶出試験 (CTD5.3.1.3.1 : 00879 試験<20 年 月 月>)

100/500 mg 錠 1 錠を標準製剤、アナグリプチン 100 mg 及びメトホルミン塩酸塩 250 mg を含有する本配合剤(100/250 mg 錠) 1 錠を試験製剤として、溶出試験が実施された。両配合剤の処方変更水準は、「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た。

6.1.2 食事の影響

6.1.2.1 食事の影響試験 (CTD5.3.1.1.1 : AM0003 試験<20 年 月 月>)

日本人健康成人男性(目標被験者数 12 例、各群 6 例)を対象に、100/500 mg 錠投与時の食事の影響を検討するために、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 100/500 mg 錠 1 錠を空腹時又は食事開始 30 分後に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 7 日間と設定された。

総投与例数 12 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、100/500 mg 錠投与後のアナグリプチンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} 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 [0.69, 1.07] 及び 0.90 [0.84, 0.95] であり、メトホルミンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比(食後投与/空腹時投与) [90%信頼区間] は、0.94 [0.87, 1.02] 及び 1.02 [0.96, 1.09] であった。空腹時投与時及び食後投与時のアナグリプチンの t_{max} (中央値 [最小値, 最大値]、以下同様) は 3.0 [0.5, 4.0] 及び 2.3 [1.5, 3.0] 時間、 $t_{1/2}$ (平均値 ± 標準偏差、以下同様)

は 2.85 ± 0.40 及び 3.76 ± 1.13 時間であり、空腹時投与時及び食後投与時のメトホルミンの t_{\max} は $3.5 [1.0, 6.0]$ 及び $4.0 [2.5, 4.0]$ 時間、 $t_{1/2}$ は 3.83 ± 0.43 及び 3.69 ± 0.34 時間であった。

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、「スイニー錠 100 mg」の初回承認申請時に提出済みのメトホルミンとの薬物相互作用試験 (DP1005 試験) の成績が提出された。

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 (AM0002 試験) 等の成績より、アナグリプチン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 (AM0003 試験) において、アナグリプチンの曝露量が空腹時投与時と比較して食後投与時で低下する傾向が認められたことから、食事が本配合剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本配合剤の食事の影響試験 (AM0003 試験) において、アナグリプチンの C_{\max} 及び $AUC_{0-24\text{ h}}$ は、空腹時投与時と比較して食後投与時で約 14% 及び 11% 低下する傾向が認められた。アナグリプチン単剤の食事の影響試験 (DP0004 試験³⁾) においても、空腹時投与時と比較して食後投与時の C_{\max} 及び $AUC_{0-24\text{ h}}$ が約 16% 及び 12% 低下する傾向が認められ、本配合剤の食事の影響試験 (AM0003 試験) の結果と大きな違いは認められなかった。

アナグリプチンの曝露量が空腹時投与と比較して食後投与で低下する傾向について、詳細な原因は明らかにされていないものの、日本人 2 型糖尿病患者を対象としたアナグリプチンの国内第 III 相試験 (SK-0403-01 試験⁴⁾) において、朝夕食前又は朝夕食後にアナグリプチン 100 mg を 1 日 2 回、経口投与した結果、主要評価項目である投与開始時 (0 週時) から最終評価時 (12 週時又は中止時) までの HbA1c 変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、食前投与群で $-0.62 \pm 0.66\%$ 、食後投与群で $-0.55 \pm 0.55\%$ であり、両投与群で大きな違いはなく、食前又は食後のいずれの投与においても、HbA1c 低下作用は 52 週まで持続することが示されている (投与開始時 (0 週時) から最終評価時 (52 週又は中止時) までの HbA1c 変化量: 食前投与群 $-0.66 \pm 0.85\%$ 、食後投与群 $-0.58 \pm 0.81\%$)。また、安全性について、投与 52 週までにおける有害事象及び副作用の発現割合は、食前投与群で 84.0% (68/81 例) 及び 23.5% (19/81 例)、食後投与群で 91.4% (64/70 例) 及び 15.7% (11/70 例) であり、両投与群で安全性に大きな違いは認められなかった。なお、本配合剤の食事の影響試験 (AM0003 試験) では有害事象は認められていない。

以上より、本配合剤のアナグリプチンの曝露量が空腹時投与時と比較して食後投与時で低下する傾向が認められたが、認められた程度の曝露量の低下が本配合剤の有効性及び安全性に大きな影響を及ぼす

³⁾ DP0004 試験: 日本人健康成人 (目標被験者数 12 例) を対象に、アナグリプチン 100 mg の食事の影響が検討された無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験

⁴⁾ SK-0403-01 試験: 日本人 2 型糖尿病患者 (目標被験者数 140 例) を対象に、アナグリプチンを食前又は食後に長期投与したときの有効性及び安全性が検討された無作為化非盲検並行群間比較試験。用法・用量は、治療期第 1 期としてアナグリプチン 100 mg を 1 日 2 回、朝夕食前又は朝夕食後に 12 週間経口投与とされ、引き続き治療期第 2 期としてアナグリプチン 100 mg を 1 日 2 回、朝夕食前又は朝夕食後に 40 週間経口投与とされた。なお、治療期 16 週以降は、治療期 12~36 週の 4 週毎の HbA1c の結果に基づき、効果不十分 ($\text{HbA1c} \geq 6.5\%$) な場合はアナグリプチン 1 回 200 mg 1 日 2 回への増量が可とされた。

可能性は低いものと考え、本配合剤もアナグリプチン単剤と同様に用法及び用量等に食事の規定を設ける必要はないと判断した。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表3に示す国内第III相試験2試験が提出された。

表3 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	AM1001	III	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	211	メトホルミン塩酸塩 250 mg 若しくは 500 mg、又はアナグリプチン 100 mg 及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 若しくは 500 mg を 1 日 2 回、朝食直前及び夕食直前に経口投与	有効性 安全性
	国内	AM1002	III	アナグリプチンで効果不十分な日本人2型糖尿病患者	159	アナグリプチン 100 mg 又はアナグリプチン 100 mg 及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 若しくは 500 mg を 1 日 2 回、朝食直前及び夕食直前に経口投与	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、HbA1c は NGSP 値で表記した。

7.1 国内第III相試験

7.1.1 メトホルミン塩酸塩に対するアナグリプチン上乗せ試験 (CTD5.3.5.1-1 : AM1001 試験<20 年 月~20 年 月>)

食事・運動療法に加え、メトホルミン塩酸塩 1 回 250 mg 又は 500 mg を 1 日 2 回 (500 mg/日又は 1000 mg/日) 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 (目標被験者数 200 例 : メトホルミン塩酸塩 500 mg/日投与例 80 例 (プラセボ群及びアナグリプチン群各 40 例)、メトホルミン塩酸塩 1000 mg/日投与例 120 例 (プラセボ群 40 例及びアナグリプチン群 80 例)) を対象に、アナグリプチン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 (治療期第 1 期) 及び非盲検試験 (治療期第 2 期) が実施された。

主な選択基準は、観察期開始時の 8 週間以上前よりメトホルミン塩酸塩 (1 回 250 mg 又は 500 mg を 1 日 2 回) による治療を受け、観察期の HbA1c が 7.0%以上 10.5%未満である 20 歳以上 75 歳未満の 2 型糖尿病患者とされた。なお、観察期開始前にメトホルミン塩酸塩以外の経口血糖降下薬 (1 剤まで) が投与されていた場合、観察期開始時の 8 週間以上前より当該経口血糖降下薬をウォッシュアウトすることとされた。中等度以上の腎疾患を有する患者、又は観察期の血清クレアチニンが男性 1.3 mg/dL 以上、女性 1.2 mg/dL 以上の患者は除外された。

本試験は、観察期 (2~6 週間) 治療期第 1 期 (24 週間)、治療期第 2 期 (28 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 1 回 250 mg 又は 500 mg を 1 日 2 回 (500 mg/日又は 1000 mg/日)、朝食直前及び夕食直前に経口投与とされた。治療期第 1 期においては、アナグリプチン 1 回 100 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 (朝食直前及び夕食直前) 24 週間経口投与とされた。治療期第 1 期における投与群は、メトホルミン塩酸塩 500 mg/日に対するアナグリプチン 200 mg/日上乗せ群 (ANA200+MET500 群)、メトホルミン塩酸塩 500 mg/日単独投与群 (MET500 単独群)、メトホルミン塩酸塩 1000 mg/日に対するアナグリプチン 200 mg/日上乗せ群 (ANA200+MET1000 群)、メトホルミン塩酸塩 1000 mg/日単独投与群 (MET1000 単独群) の 4 群とさ

れた。治療期第1期においてメトホルミン塩酸塩1回500mgを1日2回投与された被験者（MET1000単独群及びANA200+MET1000群）が治療期第2期に移行し、用法・用量は、全例にアナグリプチン1回100mgを1日2回（朝食直前及び夕食直前）28週間経口投与とされた（治療期第1期にMET1000単独群に割り付けられていた群をプラセボ/ANA群、治療期第1期にANA200+MET1000群に割り付けられていた群をANA継続群）。

総投与症例数209例全例が安全性解析対象集団とされ、投与開始後の観測データがない1例を除く208例がFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。FASにおける治療期第1期の治験中止例は15例であり、その内訳はMET500単独群8例（有害事象の発現4例、血糖コントロールの悪化3例、乳酸値が32.6mg/dLを超えた2例、治験中止の申し出2例、被験者が来院しない1例、重複あり）、MET1000単独群1例（治験中止の申し出）、ANA200+MET1000群6例（有害事象の発現2例、乳酸値が32.6mg/dLを超えた2例、治験中止の申し出4例、重複あり）であった。治療期（第1期+第2期）⁵⁾での治験中止例は12例であり、その内訳はプラセボ/ANA群2例（血糖コントロールの悪化1例、治験中止の申し出2例、重複あり）、ANA継続群10例（有害事象の発現5例、血糖コントロールの悪化1例、乳酸値が32.6mg/dLを超えた2例、治験中止の申し出5例、その他医学的判断1例、重複あり）であった。治療期第2期までの完了例は110例（プラセボ/ANA群38例、ANA継続群72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0週）から治療期第1期最終評価時（治療期24週）までのHbA1c変化量は表4のとおりであり、MET500単独群に対するANA200+MET500群の優越性、及びMET1000単独群に対するANA200+MET1000群の優越性がそれぞれ示された。

表4 ベースラインから治療期第1期最終評価時までのHbA1c変化量（AM1001試験（投与24週）：FAS）

投与群	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	MET単独群との群間差 [両側95%信頼区間]	p値 ^{a)}
MET500単独群（44例）	7.56±0.82	7.76±1.17	0.20±0.74	-0.63 [-0.93, -0.33]	<0.001
ANA200+MET500群（41例）	7.74±0.71	7.31±0.75	-0.43±0.63		
MET1000単独群（41例）	7.73±0.81	8.03±1.03	0.30±0.54	-0.83 [-1.07, -0.59]	<0.001
ANA200+MET1000群（82例）	7.79±0.81	7.26±0.81	-0.53±0.67		

単位：%、平均値±標準偏差、LOCF

a) 2標本t検定、有意水準両側5%

副次評価項目について、ベースライン（治療期0週）から治療期第1期最終評価時（治療期24週）までの空腹時血糖変化量は、表5のとおりであった。

表5 ベースラインから治療期第1期最終評価時までの空腹時血糖変化量（AM1001試験（投与24週）：FAS）

投与群	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量
MET500単独群（44例）	156.8±33.5	156.4±33.8	-0.4±29.9
ANA200+MET500群（41例）	160.0±29.7	155.2±32.1	-4.8±24.6
MET1000単独群（41例）	158.3±34.1	170.8±37.8	12.4±23.7
ANA200+MET1000群（82例）	162.6±39.1	148.0±34.9	-14.6±29.6

単位：mg/dL、平均値±標準偏差、LOCF

ベースラインから最終評価時（治療期52週）までのHbA1c変化量及び空腹時血糖変化量は表6のとおりであり、HbA1cの推移は図1のとおりであった。

⁵⁾ 各群においてアナグリプチンが投与された期間（プラセボ/ANA群：治療期第2期、ANA継続群：治療期第1期及び第2期）の評価。

表 6 ベースラインから治療期最終評価時までの HbA1c 及び空腹時血糖変化量 (AM1001 試験 (投与 52 週) : FAS)

評価項目	投与群	ベースライン時	治療期最終評価時	ベースラインからの変化量 ^{a)}
HbA1c (%)	プラセボ/ANA 群 (40 例)	7.97±0.97	7.25±1.00	-0.72±0.70
	ANA 継続群 (82 例)	7.79±0.81	7.31±0.95	-0.47±0.81
空腹時血糖 (mg/dL)	プラセボ/ANA 群 (40 例)	168.5±35.4	147.8±37.0	-20.8±26.1
	ANA 継続群 (82 例)	162.6±39.1	147.0±37.4	-15.6±34.0

平均値±標準偏差、LOCF

a) プラセボ/ANA 群は治療期 24 週、ANA 継続群は治療期 0 週からの変化量

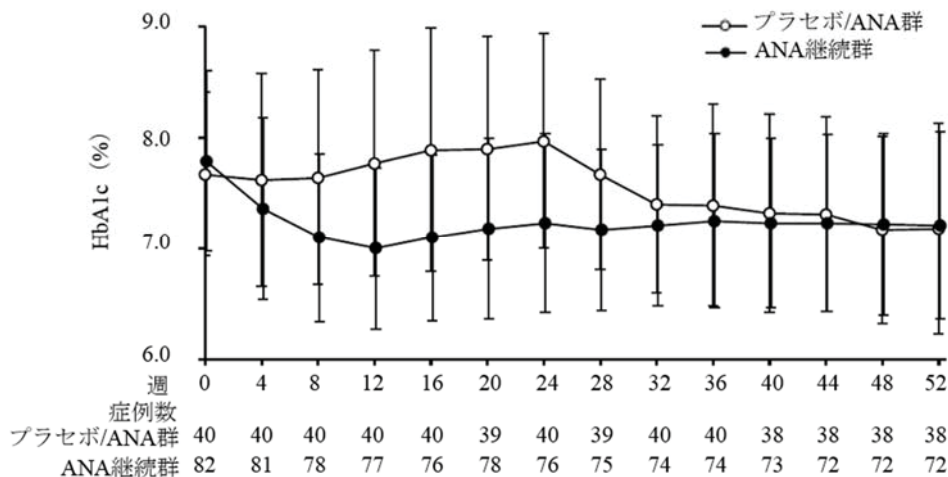


図 1 HbA1c の推移 (AM1001 試験 (投与 52 週) : FAS) (平均値±標準偏差)

安全性について、治療期第 1 期における有害事象の発現割合は、MET500 単独群 56.8% (25/44 例)、ANA200+MET500 群 58.5% (24/41 例)、MET1000 単独群 61.0% (25/41 例)、ANA200+MET1000 群 57.8% (48/83 例) であり、副作用の発現割合は、MET500 単独群 2.3% (1/44 例)、ANA200+MET500 群 7.3% (3/41 例)、MET1000 単独群 2.4% (1/41 例)、ANA200+MET1000 群 3.6% (3/83 例) であった。治療期 (第 1 期+第 2 期)⁵⁾における有害事象の発現割合は、プラセボ/ANA 群 45.0% (18/40 例)、ANA 継続群 73.5% (61/83 例) であり、副作用の発現割合は、プラセボ/ANA 群 0% (0/40 例)、ANA 継続群 3.6% (3/83 例) であった。

治療期第 1 期及び治療期 (第 1 期+第 2 期) に関して、各期のいずれかの群で 3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 7 及び表 8 のとおりであった。

表 7 いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (AM1001 試験、治療期第 1 期 (投与 24 週) 安全性解析対象集団)

事象名	MET500 単独群 (44 例)		ANA200 + MET500 群 (41 例)		MET1000 単独群 (41 例)		ANA200 + MET1000 群 (83 例)	
	有害事象	副作用	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	56.8 (25)	2.3 (1)	58.5 (24)	7.3 (3)	61.0 (25)	2.4 (1)	57.8 (48)	3.6 (3)
鼻咽頭炎	9.1 (4)	0 (0)	24.4 (10)	0 (0)	26.8 (11)	0 (0)	16.9 (14)	0 (0)
上気道の炎症	4.5 (2)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)	7.2 (6)	0 (0)
咽頭炎	2.3 (1)	0 (0)	4.9 (2)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)	2.4 (2)	0 (0)
血中乳酸増加	4.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.0 (0)	0 (0)	2.4 (2)	1.2 (1)
腎嚢胞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.9 (2)	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)
脂肪肝	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.3 (3)	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)
頭痛	4.5 (2)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)	4.9 (2)	2.4 (1)	0 (0)	0 (0)
気管支炎	4.5 (2)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
筋痙縮	4.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.18.0

表 8 いずれかの群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(AM1001 試験、治療期 (第1期+第2期)、安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ/ANA 群 (40 例)		ANA 継続群 (83 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	45.0 (18)	0 (0)	73.5 (61)	3.6 (3)
鼻咽頭炎	15.0 (6)	0 (0)	27.7 (23)	0 (0)
上気道の炎症	0 (0)	0 (0)	10.8 (9)	0 (0)
咽頭炎	2.5 (1)	0 (0)	6.0 (5)	0 (0)
脂肪肝	2.5 (1)	0 (0)	4.8 (4)	0 (0)
背部痛	2.5 (1)	0 (0)	3.6 (3)	0 (0)
白内障	0 (0)	0 (0)	3.6 (3)	0 (0)
肝機能異常	0 (0)	0 (0)	3.6 (3)	0 (0)
不眠症	0 (0)	0 (0)	3.6 (3)	0 (0)
発疹	0 (0)	0 (0)	3.6 (3)	0 (0)
便秘	5.0 (2)	0 (0)	2.4 (2)	1.2 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.18.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象について、治療期第1期における発現割合は、MET500 単独群 4.5% (2/44 例：胆嚢炎、歯肉癌、各1例)、ANA200+MET500 群 0% (0/41 例)、MET1000 単独群 2.4% (1/41 例：感染性皮膚嚢腫)、ANA200+MET1000 群 3.6% (3/83 例：骨盤骨折、くも膜下出血、突発性難聴、各1例) に認められ、治療期 (第1期+第2期) における発現割合は、プラセボ/ANA 群 0% (0/40 例)、ANA 継続群 7.2% (6/83 例：急性心筋梗塞、脳梗塞、第7脳神経麻痺、骨盤骨折、くも膜下出血、突発性難聴、各1例) に認められたが、いずれの事象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について、治療期第1期では MET500 単独群に4例 (血中乳酸増加2例、グリコヘモグロビン増加、歯肉癌、各1例) 及び ANA200+MET1000 群に3例 (血中乳酸増加2例、骨盤骨折1例) に認められ、治療期 (第1期+第2期) では ANA 継続群に6例 (血中乳酸増加2例、骨盤骨折、脳梗塞、第7脳神経麻痺、グリコヘモグロビン増加、各1例) 認められた。治療期第1期における ANA200+MET1000 群の血中乳酸増加の1例を除き、治験薬との因果関係は否定された。

低血糖について、治療期第1期では ANA200+MET500 群に1例 (低血糖症) 認められ、副作用と判断され、重症度は軽度であった。治療期 (第1期+第2期) ではプラセボ/ANA 群に1例 (低血糖症) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.1.2 アナグリプチンに対するメトホルミン塩酸塩上乗せ試験 (CTD5.3.5.1-2 : AM1002 試験<20 年 月~20 年 月>)

食事・運動療法に加え、アナグリプチン1回100mgを1日2回 (200mg/日) 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 (目標被験者数150例：プラセボ群、メトホルミン塩酸塩1日500mg群、メトホルミン塩酸塩1日1000mg群、各50例) を対象に、アナグリプチン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、観察期開始時の8週間以上前よりアナグリプチン (1回100mgを1日2回) による治療を受け、観察期のHbA1cが7.0%以上10.5%未満である20歳以上75歳未満の2型糖尿病患者とされた。観察期開始前にメトホルミン塩酸塩以外の経口血糖降下薬 (1剤まで) が投与されていた場合、観察期開始時の8週間以上前より当該経口血糖降下薬をウォッシュアウトすることとされた。中等度以上の腎疾患を有する患者、又は観察期の血清クレアチニンが男性1.3mg/dL以上、女性1.2mg/dL以上の

患者は除外された。

本試験の治療期は、観察期（2～6週）、導入期（4週間）、維持期（20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ナグリプチン 1 回 100 mg を 1 日 2 回に経口投与された。導入期においては治験薬（メトホルミン塩酸塩 250 mg 又はプラセボ）を 1 回 1 錠 1 日 2 回（朝食直前及び夕食直前）4 週間経口投与とされ、維持期においては治験薬（メトホルミン塩酸塩 250 mg 又はプラセボ）を 1 回 2 錠 1 日 2 回（朝食直前及び夕食直前）20 週間経口投与とされた。投与群は、アナグリプチン 200 mg/日に対するメトホルミン塩酸塩 500 mg/日上乗せ群（MET500+ANA200 群）、アナグリプチン 200 mg/日に対するメトホルミン塩酸塩 1000 mg/日上乗せ群（MET1000+ANA200 群）、アナグリプチン 200 mg/日単独投与群（ANA200 単独群）の 3 群とされた。

無作為に割り付けられた 158 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 6 例であり、その内訳は ANA200 単独群 3 例（血糖コントロールの悪化 1 例、治験中止の申し出 3 例、重複あり）、MET500+ANA200 群 2 例（有害事象の発現、治験中止の申し出、各 1 例）、MET1000+ANA200 群 1 例（血糖コントロールの悪化）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 0 週）から治療期最終評価時（治療期 24 週）までの HbA1c 変化量は表 9 のとおりであり、ANA200 単独群に対する MET500+ANA200 群及び MET1000+ANA200 群の優越性が示された。

表 9 ベースラインから治療期最終評価時までの HbA1c 変化量（AM1002 試験（投与 24 週）：FAS）

投与群	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	ANA200 単独群との群間差 [両側 95%信頼区間]	p 値 ^{a)}
ANA200 単独群 (55 例)	7.82±0.78	7.97±1.06	0.14±0.81	—	—
MET500+ANA200 群 (53 例)	7.93±0.69	7.42±0.82	-0.52±0.64	-0.66 [-0.97, -0.34]	<0.001
MET1000+ANA200 群 (50 例)	8.02±0.98	7.14±1.07	-0.88±0.75	-1.02 [-1.34, -0.70]	<0.001

単位：%、平均値±標準偏差、LOCF

a) 投与群を因子とした分散分析モデルを用いた対比検定、MET1000+ANA200 群からの閉検定手順による多重性の調整、有意水準両側 5%

副次評価項目について、ベースライン（治療期 0 週）から治療期最終評価時（治療期 24 週）までの空腹時血糖変化量は、表 10 のとおりであった。

表 10 ベースラインから治療期最終評価時までの空腹時血糖変化量（AM1002 試験（投与 24 週）：FAS）

投与群	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量
ANA200 単独群 (55 例)	158.8±32.3	170.7±36.2	12.6±28.9
MET500+ANA200 群 (53 例)	165.8±32.0	157.5±35.0	-8.3±30.0
MET1000+ANA200 群 (50 例)	165.4±42.3	150.1±42.4	-15.3±24.2

単位：mg/dL、平均値±標準偏差、LOCF

安全性について、有害事象の発現割合は、ANA200 単独群 38.2%（21/55 例）、MET500+ANA200 群 50.9%（27/53 例）、MET1000+ANA200 群 48.0%（24/50 例）であり、副作用の発現割合は、ANA200 単独群 9.1%（5/55 例）、MET500+ANA200 群 1.9%（1/53 例）、MET1000+ANA200 群 10.0%（5/50 例）であった。

いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(AM1002 試験、治療期 (投与 24 週) 安全性解析対象集団)

事象名	ANA200 単独群 (55 例)		MET500+ANA200 群 (53 例)		MET1000+ANA200 群 (50 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	38.2 (21)	9.1 (5)	50.9 (27)	1.9 (1)	48.0 (24)	10.0 (5)
鼻咽頭炎	12.7 (7)	0 (0)	15.1 (8)	0 (0)	8.0 (4)	0 (0)
上気道の炎症	0 (0)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)	8.0 (4)	0 (0)
下痢	0 (0)	0 (0)	3.8 (2)	1.9 (1)	4.0 (2)	2.0 (1)
咽頭炎	3.6 (2)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)	4.0 (2)	0 (0)
腹部不快感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.0 (2)	4.0 (2)
気管支炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.0 (2)	0 (0)
関節痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.0 (2)	0 (0)
腹部膨満	3.6 (2)	1.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.19.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象について、MET500+ANA200 群に 1 例 (胃癌) 認められ、当該事象により治験薬の投与中止に至ったが、治験薬との因果関係は否定された。

低血糖は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

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。メトホルミン塩酸塩 500 mg/日又は 1000 mg/日の治療で効果不十分な患者に対するアナグリプチン 200 mg/日の併用投与の有効性については、AM1001 試験において評価され、ベースラインから最終評価時 (投与 24 週時) までの HbA1c 変化量の群間差 [両側 95%信頼区間]

(アナグリプチン併用群-メトホルミン塩酸塩単独群) は、ANA200+MET500 群で -0.63 [-0.93, -0.33] %、ANA200+MET1000 群で -0.83 [-1.07, -0.59] % 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ナグリプチン 200 mg/日併用群のメトホルミン塩酸塩単独群に対する優越性が示されている (表 4)。アナグリプチン 200 mg/日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/日又は 1000 mg/日の併用投与の有効性については、AM1002 試験において評価され、ベースラインから最終評価時 (投与 24 週時) までの HbA1c 変化量の群間差 [両側 95%信頼区間] (メトホルミン塩酸塩併用群-アナグリプチン単独群) は、MET500+ANA200 群で -0.66 [-0.97, -0.34] %、MET1000+ANA200 群で -1.02 [-1.34, -0.70] % であり、メトホルミン塩酸塩のいずれの用量においてもメトホルミン塩酸塩併用群のアナグリプチン単独群に対する優越性が示されている (表 9)。

長期投与時の有効性については、AM1001 試験の治療期 (第 1 期+第 2 期) 最終評価時 (投与 52 週時) において、ANA 継続群の治療期 0 週からの HbA1c 変化量は $-0.47 \pm 0.81\%$ であり、メトホルミン塩酸塩 1000 mg とアナグリプチン 200 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 (表 6、図 1)。

さらに、アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩各単剤の併用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できる (「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、アナグリプチンの治療で効果不十分な患者及びメトホルミン塩酸塩の治療で効果不十分な患者、並びに既にアナグリプチン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、アナグリプチン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。国内第 III 相試験（AM1001 試験及び AM1002 試験）において、アナグリプチンとメトホルミン塩酸塩を併用投与したときの有害事象の発現状況は表 12 のとおりであった。AM1001 試験において、アナグリプチン併用群とメトホルミン塩酸塩単独群の間に有害事象の発現割合及び認められた事象に大きな差は認められず、AM1002 試験においても、メトホルミン塩酸塩併用群とアナグリプチン単独群の間に有害事象の発現割合及び認められた事象に大きな差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が軽度又は中等度であり、忍容性は良好であった。

表 12 国内第 III 相試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	AM1001 試験 (24 週)				AM1001 試験 (治療期第 1 期+第 2 期) ^{a)}		AM1002 試験 (24 週)			
	MET500 群 (44 例)	ANA200+ MET500 群 (41 例)	MET1000 群 (41 例)	ANA200+ MET1000 群 (83 例)	プラセボ/ ANA 群 (40 例)	ANA 継続群 (83 例)	ANA200 群 (55 例)	MET500+ ANA200 群 (53 例)	MET1000+ ANA200 群 (50 例)	
すべての有害事象	56.8 (25)	58.5 (24)	61.0 (25)	57.8 (48)	45.0 (18)	73.5 (61)	38.2 (21)	50.9 (27)	48.0 (24)	
すべての副作用	2.3 (1)	7.3 (3)	2.4 (1)	3.6 (3)	0 (0)	3.6 (3)	9.1 (5)	1.9 (1)	10.0 (5)	
重篤な有害事象	4.5 (2)	0 (0)	2.4 (1)	3.6 (3)	0 (0)	7.2 (6)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)	
投与中止に至った有害事象	9.1 (4)	0 (0)	0 (0)	3.6 (3)	0 (0)	7.2 (6)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)	
重症度	軽度	52.3 (23)	58.5 (24)	61.0 (25)	54.2 (45)	45.0 (18)	69.9 (58)	38.2 (21)	49.1 (26)	48.0 (24)
	中等度	4.5 (2)	4.9 (2)	2.4 (1)	7.2 (6)	0 (0)	9.6 (8)	0 (0)	3.8 (2)	0 (0)
	高度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

a) 各群においてアナグリプチンが投与された期間（プラセボ/ANA 群：治療期第 2 期、ANA 継続群：治療期第 1 期及び第 2 期）の評価

本配合剤の各有効成分（アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩）で認められているリスク又は 2 型糖尿病患者で発現が懸念されるリスクを考慮し、低血糖、乳酸アシドーシス、胃腸障害、消化管出血、腸閉塞、急性膵炎、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症、皮膚および皮下組織障害、過敏症、眼障害、感染症、心血管系有害事象、QT 延長、悪性腫瘍、間質性肺疾患及び腎障害を注目すべき有害事象として選択した。これら注目すべき有害事象の発現状況は、表 13 のとおりであった。

表 13 国内第 III 相試験における注目すべき有害事象 ^{a)} の発現状況（安全性解析対象集団）

	AM1001 試験 (24 週)				AM1001 試験 (治療期第 1 期+第 2 期) ^{b)}		AM1002 試験 (24 週)		
	MET500 群 (44 例)	ANA200+ MET500 群 (41 例)	MET1000 群 (41 例)	ANA200+ MET1000 群 (83 例)	プラセボ/ ANA 群 (40 例)	ANA 継続群 (83 例)	ANA200 群 (55 例)	MET500+ ANA200 群 (53 例)	MET1000+ ANA200 群 (50 例)
低血糖	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)	0 (0)	2.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
乳酸アシドーシス	4.5 (2)	0 (0)	0 (0)	2.4 (2)	0 (0)	2.4 (2)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)
胃腸障害	6.8 (3)	7.3 (3)	4.9 (2)	13.3 (11)	15.0 (6)	16.9 (14)	14.5 (8)	7.5 (4)	12.0 (6)
消化管出血	2.3 (1)	0 (0)	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)	1.9 (1)	2.0 (1)
急性膵炎	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝機能障害・黄疸	0 (0)	2.4 (1)	9.8 (4)	3.6 (3)	2.5 (1)	7.2 (6)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	4.9 (2)	0 (0)	2.4 (2)	5.0 (2)	3.6 (3)	1.8 (1)	5.7 (3)	0 (0)
過敏症	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)	2.4 (2)	5.0 (2)	4.8 (4)	3.6 (2)	3.8 (2)	0 (0)
眼障害	4.5 (2)	0 (0)	2.4 (1)	4.8 (4)	2.5 (1)	9.6 (8)	3.6 (2)	1.9 (1)	4.0 (2)
感染症	18.2 (8)	34.1 (14)	34.1 (14)	26.5 (22)	17.5 (7)	42.2 (35)	20.0 (11)	22.6 (12)	20.0 (10)
心血管系有害事象	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)	2.4 (2)	0 (0)	6.0 (5)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)
悪性腫瘍	2.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)
腎障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.20.0

a) MedDRA SMQ、HLGT、HLT 又は SOC に基づき集計された。注目すべき有害事象のうち、腸閉塞、横紋筋融解症、QT 延長及び間質性肺疾患の発現は認められなかった。

b) 各群においてアナグリプチンが投与された期間（プラセボ/ANA 群：治療期第 2 期、ANA 継続群：治療期第 1 期及び第 2 期）の評価

両単剤の添付文書で注意喚起されている内容及び国内第 III 相試験における発現頻度を踏まえ、注目すべき有害事象の中から、低血糖、乳酸アシドーシス、胃腸障害、感染症について、発現状況の詳細を以下に示した。

低血糖について、併用例に認められた事象は、AM1001 試験における治療期第 1 期の ANA200+MET500 群での 1 例、治療期（第 1 期+第 2 期）のプラセボ/ANA 群の 1 例であった。治療期第 1 期の ANA200+MET500 群に発現した 1 例はアナグリプチンの副作用とされたが、いずれの事象も重症度は軽度であった。AM1002 試験では発現しなかった。

乳酸アシドーシスについて、併用例に認められた事象は「血中乳酸増加」3 例（AM1001 試験の治療期第 1 期の ANA200+MET1000 群 2 例、AM1002 試験の MET500+ANA200 群 1 例）であり、AM1001 試験の 2 例はアナグリプチン又はメトホルミン塩酸塩の副作用とされたが、いずれも重症度は軽度であった。

胃腸障害について、AM1001 試験の治療期第 1 期の ANA200+MET1000 群の 1 例に重症度が中等度の「過敏性腸症候群」が発現したが、非重篤であり、アナグリプチン又はメトホルミン塩酸塩との因果関係は否定された。併用例で認められたその他の事象の重症度は軽度であった。

感染症について、併用例において、重症度が中等度の有害事象として「インフルエンザ」が ANA200+MET500 群、ANA200+MET1000 群に各 1 例発現したが、いずれもアナグリプチン又はメトホルミン塩酸塩との因果関係は否定された。その他の事象の重症度は軽度であった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上の国内臨床試験における注目すべき有害事象の発現頻度及び併用群で認められた事象の重症度等を踏まえると、上記の注目すべき有害事象のいずれについても、本配合剤によるリスクは各単剤によるリスクを大きく上回ることはないと判断した。

発現時期別の有害事象について、AM1001 試験及び AM1002 試験での併用症例における有害事象の発現状況は表 14 のとおりであり、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。

表 14 発現時期別の有害事象の発現状況（AM1001 試験及び AM1002 試験の併合解析：安全性解析対象集団）

		全期間	0～≤12 週	>12～≤24 週	>24～≤36 週	>36～≤48 週	>48 週
全併用症例	評価例数	267	267	260	229	74	72
	有害事象	57.7 (154)	32.6 (87)	31.9 (83)	13.5 (31)	32.4 (24)	12.5 (9)
ANA200+MET500 群	評価例数	94	94	93	75	—	—
	有害事象	54.3 (51)	34.0 (32)	30.1 (28)	2.7 (2)	—	—
ANA200+MET1000 群	評価例数	173	173	167	154	74	72
	有害事象	59.5 (103)	31.8 (55)	32.9 (55)	18.8 (29)	32.4 (24)	12.5 (9)

発現割合%（発現例数）

ビグアナイド系薬剤又はスルホニルウレア剤とアナグリプチンを併用投与した国内長期投与試験（SK-0403-02 試験、52 週）⁶⁾のメトホルミン塩酸塩併用例、並びにメトホルミン塩酸塩で効果不十分な患者を対象にメトホルミン塩酸塩とアナグリプチン又はシタグリプチンリン酸塩水和物を併用投与した海外第 III 相試験（CWP-DIANA-302 試験、52 週）⁷⁾のメトホルミン塩酸塩とアナグリプチンの併用例に

⁶⁾ スルホニルウレア剤又はビグアナイド系薬剤を投与しても血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象にアナグリプチン 100 mg 1 日 2 回を投与したときの安全性及び有効性を検討した長期投与試験（投与期間 52 週間）。28 週以降は、効果不十分（24～36 週の HbA1c が 6.5%以上）の患者に対してアナグリプチンを 200 mg 1 日 2 回に増量することとされた。

⁷⁾ メトホルミン塩酸塩の単独療法で血糖コントロールが不十分な韓国 2 型糖尿病患者を対象に、アナグリプチン 100 mg 1 日 2 回又はシタグリプチン 100 mg 1 日 1 回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 24 週間）及びアナグリプチン 100 mg 1 日 2 回の長期継続試験（52 週）

における、メトホルミン塩酸塩の用量別の有害事象及び副作用の発現状況、並びに特に注目すべき事象である低血糖、乳酸アシドーシス及び胃腸障害の発現状況は表 15 及び 16 のとおりであり、メトホルミン塩酸塩の用量の違いによって有害事象の発現割合が大きく異なる傾向は認められなかった。AM1001 試験と AM1002 試験の併合解析における有害事象の発現状況では、ANA200+MET500 群及びいずれかの単剤単独投与群と比較して、ANA200+MET1000 群においてのみ有害事象が高頻度に発現する傾向は認められなかったことも踏まえると、メトホルミン塩酸塩とアナグリプチンとの併用にて長期間投与した際にも、メトホルミン塩酸塩の 1 日用量が増加することによる安全性の懸念が増大する可能性は低いと考える。

表 15 メトホルミン塩酸塩の用量別の有害事象及び副作用の発現状況
(SK-0403-02 試験のビッグアナイド系薬剤併用例、52 週)

メトホルミン塩酸塩 1 日用量	有害事象		副作用	
	500 mg (32 例)	750 mg (72 例)	500 mg (32 例)	750 mg (72 例)
すべての事象	87.5 (28)	94.4 (68)	12.5 (4)	29.2 (21)
重篤な事象	3.1 (1)	8.3 (6)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った事象	3.1 (1)	6.9 (5)	3.1 (1)	5.6 (4)
低血糖 ^{a)}	6.3 (2)	0 (0)	3.1 (1)	0 (0)
乳酸アシドーシス ^{a)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害 ^{b)}	37.5 (12)	37.5 (27)	3.1 (1)	11.1 (8)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.17.0)

a) PT「低血糖」、PT「乳酸アシドーシス」に該当する事象

b) SOC「胃腸障害」に該当する事象

表 16 メトホルミン塩酸塩の用量別の有害事象及び副作用の発現状況
(韓国 CWO-DIANA 試験のアナグリプチン併用例、52 週)

メトホルミン塩酸塩 1 日用量	有害事象		副作用	
	1000 mg (51 例)	1000 mg 超 (43 例)	1000 mg (51 例)	1000 mg 超 (43 例)
すべての事象	60.8 (31)	58.1 (25)	7.8 (4)	23.3 (10)
重篤な事象	9.8 (5)	4.7 (2)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った事象	3.9 (2)	2.3 (1)	0 (0)	0 (0)
低血糖 ^{a)}	2.0 (1)	4.7 (2)	0 (0)	4.7 (2)
乳酸アシドーシス ^{a)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害 ^{b)}	19.6 (10)	7.0 (3)	3.9 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、WHO-ART092

a) PT「低血糖」、PT「乳酸アシドーシス」に該当する事象

b) SOC「胃腸障害」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 製造販売後の安全性情報（製造販売後の調査の結果を含む）について

申請者は、以下のように説明している。アナグリプチンとメトホルミン塩酸塩の併用時における製造販売後の安全性について、スイニー錠の長期使用に関する特定使用成績調査⁸⁾に基づいて検討した。当該調査における全症例及びアナグリプチンとメトホルミン塩酸塩併用例における有害事象及び副作用の発現状況は表 17 のとおりであり、全症例での結果と比較して、併用例において特に高頻度に発現する有害事象及び副作用は認められなかった。また特定の有害事象が高頻度に発現する傾向は認められなかった。

⁸⁾ スイニー錠の特定使用成績調査（実施期間 2013 年 6 月 1 日～2017 年 9 月 27 日、安全性評価対象症例数 6181 例）

表 17 スイニー錠の特定使用成績調査における有害事象^{a)}の発現状況

解析対象	有害事象		
	ANA200+ MET500 (594 例)	ANA200+ MET1000 (421 例)	全症例 (6181 例)
すべての事象	15.5 (92)	14.3 (60)	15.4 (953)
重篤な事象	3.4 (20)	3.3 (14)	4.1 (256)
投与中止に至った事象	4.4 (26)	3.3 (14)	5.0 (312)
低血糖	1.5 (9)	2.1 (9)	1.0 (60)
胃腸障害	4.4 (26)	2.1 (9)	2.4 (146)
消化管出血	0 (0)	0 (0)	0.1 (7)
腸閉塞	0 (0)	0 (0)	0.03 (2)
急性膵炎	0 (0)	0 (0)	0.02 (1)
肝機能障害・黄疸	0.7 (4)	1.7 (7)	1.1 (65)
皮膚および皮下組織障害	0.2 (1)	0.2 (1)	0.8 (48)
過敏症	0 (0)	0.2 (1)	0.8 (48)
眼障害	0 (0)	0 (0)	0.1 (9)
感染症	1.5 (9)	1.9 (8)	1.7 (106)
心血管系有害事象	1.0 (6)	1.0 (4)	1.0 (63)
悪性腫瘍	1.3 (8)	0 (0)	0.9 (58)
間質性肺疾患	0 (0)	0 (0)	0.05 (3)
腎障害	1.0 (6)	2.1 (9)	1.3 (82)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.20.0)

a) MedDRA SMQ、HLGT、HLT 又は SOC に基づき集計された。注目すべき事象のうち、乳酸アシドーシス、横紋筋融解症及び QT 延長の発現は認められなかった。

アナグリプチンとメトホルミン塩酸塩の配合剤に関する海外製造販売後（韓国）において、自発報告として、2017年5月7日までに2例6件の有害事象（微細振戦、発熱、腹部膨満、腹痛、下痢、体重減少）が報告され、配合剤との因果関係は判定されていないが、すべて非重篤の事象であった。

以上より、アナグリプチンの製造販売後の調査の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とアナグリプチン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。

機構は、以下のように考える。アナグリプチンとメトホルミン塩酸塩併用による安全性について、国内第 III 相試験（AM1001 試験及び AM1002 試験）成績及び国内の製造販売後の安全性情報において、特段の懸念は認められていない。以上を踏まえると、長期投与時も含めて本配合剤の安全性は許容可能であり、本配合剤投与時の安全性は、アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩単独投与時のそれぞれと同様の注意喚起を行うことで差し支えないと判断した。

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 26 年 11 月 21 日付 薬食審査発 1121 第 12 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、本配合剤の配合意義及び臨床的位置付けについて、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、2017 年 1 月～12 月の状況（出典：XXXXXXXXXX）を調査した結果、経口血糖降下薬が処方された 2 型糖尿病患者のうち、DPP-4 阻害剤の処方割合は全体の XXXX%、ビグアナイド系薬剤の処方割合は全体の XXXX%であった。DPP-4 阻害剤を使用している患者でビグアナイド系薬剤を併用している割合は XXXX%、ビグアナイド系薬剤を使用している患者

の一つとして位置付けることに大きな問題はない。

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（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。本配合剤は、アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限って投与することが適切と考えるため、本配合剤の効能・効果（案）は「2型糖尿病 ただし、アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。」とした。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、100/250 mg錠については既にアナグリプチン 100 mg 1日2回及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 1日2回を併用し状態が安定している場合、及びアナグリプチン 100 mg 1日2回、又はメトホルミン塩酸塩 250 mg 1日2回によって効果不十分な場合に、100/500 mg錠については既にアナグリプチン 100 mg 1日2回及びメトホルミン塩酸塩 500 mg 1日2回を併用し状態が安定している場合、及びメトホルミン塩酸塩 500 mg 1日2回、又はアナグリプチン 100 mg 1日2回及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 1日2回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等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、専門協議の議論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、アナグリプチン 100 mg とメトホルミン塩酸塩 250 mg 又は 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。

アナグリプチンの単剤における通常用量は 100 mg 1日2回である。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、最高用量として 1日 2250 mg まで投与可能とされている。国内の2型糖尿病治療薬の使用実態に関するデータベース（出典：██████）による調査において、アナグリプチンとメトホルミン塩酸塩が併用された患者におけるアナグリプチンとメトホルミン塩酸塩の1日用量別の割合は、アナグリプチン █████ mg/日とメトホルミン塩酸塩 █████ mg/日を併用している患者が █████ %、アナグリプチン █████ mg/日とメトホルミン塩酸塩 █████ mg/日を併用している患者が █████ %であった（調査期間 2017年1月～12月）。また、2013年から2017年までの5年間における、アナグリプチン █████ mg/日及びメトホルミン塩酸塩を併用している患者での、メトホルミン塩酸塩の1日用量が █████ mg 及び █████ mg の患者の割合の1年毎の推移は、それぞれ █████、█████、█████、█████、█████ %、及び █████、█████、█████、█████、█████ %であり、メトホルミン塩酸塩の1日用量が █████ mg の患者の割合が増加し、メトホルミン塩酸塩の1日用量が █████ mg の患者の割合は安定して推移していた。アナグリプチン █████ mg/日及びメトホルミン塩酸塩を併用している患者における、█████ mg/日と █████ mg/日が併用されていた患者の割合の合計は、2014年以降は █████ %で推移していた一方、メトホルミン塩酸塩の1日用量が █████ mg 及び █████ mg の患者の割合は 2013年でそれぞれ █████ %及び █████ %、2017年でそれぞれ █████ %及び █████ %と、2013年以降低下している。

以上より、メトホルミン塩酸塩 250 mg 及び 500 mg の1日2回投与は、アナグリプチンとメトホルミン塩酸塩を併用している患者で汎用されている用法・用量と考えられることから、本配合剤の有効成分

含有量をアナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 100/250 mg 及び 100/500 mg の 2 用量を選択した。

用法については、アナグリプチン単剤の投与回数は 1 日 2 回の朝夕の投与であり、メトホルミン塩酸塩単剤の投与回数は 1 日 2~3 回であることから、本配合剤の投与回数については 1 日 2 回とすることが適切と考えた。また、本配合剤を投与した際のアナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の薬物動態は食事により大きな影響を受けないことが示されたことから（「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」の項を参照）、本配合剤は空腹時及び食後のいずれにおいても投与可能と考えた。これらのことから、本配合剤の用法として 1 日 2 回朝夕を設定した。

以上を踏まえ、本配合剤の用法・用量（案）を「通常、成人には 1 回 1 錠（アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 100 mg/250 mg 又は 100 mg/500 mg）を 1 日 2 回朝夕に経口投与する。」と設定した。なお、申請時に用法・用量（案）として設定していた「なお、患者の状態に応じて 1 回 2 錠（アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 200 mg/500 mg 又は 200 mg/1000 mg）までを投与することができる。」との記載については、本配合剤の有効性及び安全性を評価した臨床試験においては検討されていない用法・用量であることから設定しないこととする。

機構は、以下のように考える。国内の製造販売後の使用実態のデータを踏まえると、本配合剤の有効成分の含有量として 100/250 mg 及び 100/500 mg の 2 種類を選択したことは理解できる。また、提出された臨床試験成績から、アナグリプチン又はメトホルミン塩酸塩単剤にて効果不十分の患者、並びに既にアナグリプチン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、アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩各単剤を併用した時と同様の有効性が得られると判断でき、かつ安全性も許容可能であることから、100/250 mg を 1 日 2 回又は 100/500 mg を 1 日 2 回投与する用量とすることは可能と考える。また、本配合剤の用法について、空腹時投与時と比較して食後投与時でアナグリプチンの曝露が低下する傾向が認められたものの、認められた程度の曝露量の低下が本配合剤の有効性及び安全性に大きな影響を及ぼす可能性は低いものと考えられることから、アナグリプチン単剤と同様に食事に関する規定を設定する必要はなく、提出された臨床試験成績を踏まえると、各単剤の承認用法に準じて、本配合剤の用法を 1 日 2 回朝、夕に投与とすることは妥当である。以上の機構の判断については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 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。国内第 III 相試験（AM1001 試験及び AM1002 試験）において、腎機能障害の程度別（ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m²) が 90 以上、60 以上 90 未満、60 未満）の有害事象の発現状況は表 18 及び表 19 のとおりであった。eGFR (mL/min/1.73 m²) が 60 未満の患者数は限られていたものの、アナグリプチン 200 mg/日とメトホルミン塩酸塩 500 mg/日又は 1000 mg/日の併用により、いずれかの単独投与と比較して、各腎機能障害を有する被験者において有害事象が特に高頻度に発現する傾向は認められなかった。

表 18 腎機能障害の程度別の有害事象^{a)}の発現状況 (AM1001 試験の治療期第 1 期及び AM1002 試験における併合解析：併用群)

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	ANA200+MET500			ANA200+MET1000		
	<60 (9 例)	60 ≤ <90 (55 例)	90 ≤ (30 例)	<60 (16 例)	60 ≤ <90 (73 例)	90 ≤ (44 例)
すべての有害事象	77.8 (7)	45.5 (25)	63.3 (19)	25.0 (4)	58.9 (43)	56.8 (25)
重篤な有害事象	11.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.7 (2)	2.3 (1)
投与中止に至った有害事象	11.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.1 (3)	0 (0)
低血糖	11.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
乳酸アシドーシス	0 (0)	1.8 (1)	0 (0)	0 (0)	2.7 (2)	0 (0)
胃腸障害	0 (0)	7.3 (4)	10.0 (3)	0 (0)	12.3 (9)	18.2 (8)
消化管出血	0 (0)	0 (0)	3.3 (1)	0 (0)	2.7 (2)	0 (0)
急性膵炎	0 (0)	0 (0)	3.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝機能障害・黄疸	0 (0)	1.8 (1)	3.3 (1)	0 (0)	4.1 (3)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	5.5 (3)	6.7 (2)	0 (0)	1.4 (1)	2.3 (1)
過敏症	0 (0)	3.6 (2)	3.3 (1)	0 (0)	0 (0)	4.5 (2)
眼障害	11.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.7 (2)	9.1 (4)
感染症	44.4 (4)	21.8 (12)	33.3 (10)	25.0 (4)	24.7 (18)	22.7 (10)
心血管系有害事象	0 (0)	3.6 (2)	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)	2.3 (1)
悪性腫瘍	11.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腎障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.20.0)

a) MedDRA SMQ、HLGT、HLT 又は SOC に基づき集計された。注目すべき有害事象のうち、腸閉塞、横紋筋融解症、QT 延長及び間質性肺疾患の発現は認められなかった。

表 19 腎機能障害の程度別の有害事象^{a)}の発現状況 (AM1001 試験の治療期第 1 期及び AM1002 試験における併合解析：単剤群)

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	ANA200 単独			MET500 単独			MET1000 単独	
	<60 (3 例)	60 ≤ <90 (36 例)	90 ≤ (16 例)	<60 (5 例)	60 ≤ <90 (20 例)	90 ≤ (19 例)	60 ≤ <90 (28 例)	90 ≤ (13 例)
すべての有害事象	100 (3)	38.9 (14)	25.0 (4)	40.0 (2)	60.0 (12)	57.9 (11)	53.6 (15)	76.9 (10)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10.0 (2)	0 (0)	0 (0)	7.7 (1)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20.0 (1)	10.0 (2)	5.3 (1)	0 (0)	0 (0)
低血糖	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
乳酸アシドーシス	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20.0 (1)	5.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害	33.3 (1)	13.9 (5)	12.5 (2)	20.0 (1)	10.0 (2)	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)
消化管出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.3 (1)	0 (0)	0 (0)
急性膵炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝機能障害・黄疸	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10.7 (3)	7.7 (1)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	2.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
過敏症	0 (0)	5.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼障害	0 (0)	5.6 (2)	0 (0)	0 (0)	5.0 (1)	5.3 (1)	3.6 (1)	0 (0)
感染症	100 (3)	19.4 (7)	6.3 (1)	40.0 (2)	10.0 (2)	21.1 (4)	25.0 (7)	53.8 (7)
心血管系有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪性腫瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腎障害	0 (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.20.0)

a) MedDRA SMQ、HLGT、HLT 又は SOC に基づき集計された。注目すべき有害事象のうち、腸閉塞、横紋筋融解症、QT 延長及び間質性肺疾患の発現は認められなかった。

スィニー錠の特定使用成績調査において、全症例及びアナグリプチン 200 mg/日とメトホルミン塩酸塩 500 mg/日又は 1000 mg/日併用例での腎機能障害の程度別 (ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m²) が 90 以上、60 以上 90 未満、60 未満) の有害事象の発現状況は表 20 のとおりであり、アナグリプチン 200 mg/日とメトホルミン塩酸塩 500 mg/日又は 1000 mg/日併用例において、全症例と比較して各腎機能障害を有する患者で有害事象が特に高頻度に発現する傾向は認められなかった。また、アナグリプチンとメトホルミン塩酸塩との併用例について、特定の有害事象が腎機能障害を有する患者で特に高頻度に発現する傾向は認められなかった。

表 20 腎機能障害の程度別の有害事象^{a)}の発現状況（スイニー錠特定使用成績調査）

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	ANA200+MET500			ANA200+MET1000			全症例		
	<60 (93 例)	60≤<90 (246 例)	90≤ (127 例)	<60 (41 例)	60≤<90 (197 例)	90≤ (105 例)	<60 (1049 例)	60≤<90 (2711 例)	90≤ (1168 例)
すべての有害事象	18.3 (17)	15.4 (38)	17.3 (22)	29.3 (12)	13.7 (27)	10.5 (11)	20.7 (217)	15.4 (418)	13.2 (154)
重篤な有害事象	4.3 (4)	3.3 (8)	3.1 (4)	9.8 (4)	2.0 (4)	2.9 (3)	7.4 (78)	3.7 (99)	2.5 (29)
投与中止に至った有害事象	4.3 (4)	4.5 (11)	4.7 (6)	9.8 (4)	2.0 (4)	3.8 (4)	8.0 (84)	4.8 (130)	2.9 (34)
低血糖	0 (0)	1.6 (4)	2.4 (3)	4.9 (2)	1.5 (3)	0 (0)	1.2 (13)	0.8 (23)	0.9 (10)
胃腸障害	4.3 (4)	4.5 (11)	6.3 (8)	0.0 (0)	1.5 (3)	3.8 (4)	2.8 (29)	2.5 (69)	2.4 (28)
消化管出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0.1 (2)	0.1 (1)
腸閉塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.04 (1)	0 (0)
肝機能障害・黄疸	0 (0)	0.8 (2)	0.8 (1)	2.4 (1)	1.5 (3)	1.9 (2)	1.0 (10)	1.0 (28)	1.5 (18)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	1.1 (12)	0.8 (23)	0.8 (9)
過敏症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0.9 (9)	0.8 (22)	0.9 (10)
眼障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0.2 (5)	0 (0)
感染症	1.1 (1)	0.8 (2)	3.9 (5)	4.9 (2)	1.0 (2)	1.0 (1)	1.9 (20)	1.2 (33)	2.4 (28)
心血管系有害事象	1.1 (1)	1.6 (4)	0 (0)	2.4 (1)	0.5 (1)	1.0 (1)	1.8 (19)	0.8 (22)	0.6 (7)
悪性腫瘍	2.2 (2)	1.2 (3)	1.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (12)	1.1 (31)	0.6 (7)
間質性肺疾患	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0 (0)	0 (0)
腎障害	2.2 (2)	1.2 (3)	0.8 (1)	4.9 (2)	2.0 (4)	1.9 (2)	2.9 (30)	1.3 (36)	0.5 (6)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J（ver.20.0）、eGFR：mL/min/1.73 m²

a) MedDRA SMQ、HLGT、HLT 又は SOC に基づき集計された。注目すべき事象のうち、乳酸アシドーシス、急性膵炎、横紋筋融解症及び QT 延長の発現は認められなかった。

以上より、臨床試験成績を検討した結果、腎機能障害患者へのアナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用投与における安全性に特に懸念すべき問題はなく、スイニー錠の製造販売後調査成績でのメトホルミン塩酸塩の併用例においても、腎機能障害患者において安全性に特段の懸念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。国内第 III 相試験及びスイニー錠の製造販売後調査において、腎機能障害患者においてアナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩併用時の安全性に特段の懸念は認められていないとする申請者の見解は受入れ可能である。したがって、本配合剤においても、腎機能障害患者に対するメトホルミン塩酸塩及びアナグリプチン各単剤の注意喚起と同様の内容を注意喚起することが適切と考えるが、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。国内第 III 相試験（AM1001 試験及び AM1002 試験）において、肝機能障害（SOC「肝胆道系障害」）の合併症の有無別の有害事象の発現状況は、表 21 及び表 22 のとおりであった。アナグリプチン 200 mg/日とメトホルミン塩酸塩 500 mg/日又は 1000 mg/日の併用により、いずれかの単独投与と比較して、肝機能障害の合併症を有する各被験者において有害事象が特に高頻度に発現する傾向は認められなかった。

表 21 肝機能障害合併症の有無別の有害事象^{a)}の発現状況
(AM1001 試験の治療期第 1 期及び AM1002 試験における併合解析：併用例)

	ANA200+MET500		ANA200+MET1000	
	なし (59 例)	あり (35 例)	なし (84 例)	あり (49 例)
肝機能障害				
すべての有害事象	49.2 (29)	62.9 (22)	53.6 (45)	55.1 (27)
重篤な有害事象	1.7 (1)	0 (0)	3.6 (3)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	1.7 (1)	0 (0)	3.6 (3)	0 (0)
低血糖	1.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
乳酸アシドーシス	1.7 (1)	0 (0)	2.4 (2)	0 (0)
胃腸障害	8.5 (5)	5.7 (2)	15.5 (13)	8.2 (4)
消化管出血	0 (0)	2.9 (1)	2.4 (2)	0 (0)
急性膵炎	1.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝機能障害・黄疸	3.4 (2)	0 (0)	1.2 (1)	4.1 (2)
皮膚および皮下組織障害	8.5 (5)	0 (0)	1.2 (1)	2.0 (1)
過敏症	5.1 (3)	0 (0)	0 (0)	4.1 (2)
眼障害	0 (0)	2.9 (1)	4.8 (4)	4.1 (2)
感染症	23.7 (14)	34.3 (12)	22.6 (19)	26.5 (13)
心血管系有害事象	0 (0)	5.7 (2)	1.2 (1)	2.0 (1)
悪性腫瘍	1.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腎障害	0 (0)	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.20.0)

a) MedDRA SMQ、HLGT、HLT 又は SOC に基づき集計された。注目すべき有害事象のうち、腸閉塞、横紋筋融解症、QT 延長及び間質性肺疾患の発現は認められなかった。

表 22 肝機能障害合併症の有無別の有害事象^{a)}の発現状況
(AM1001 試験の治療期第 1 期及び AM1002 試験における併合解析：単剤群)

	ANA200 単独		MET500 単独		MET1000 単独	
	なし (39 例)	あり (16 例)	なし (29 例)	あり (15 例)	なし (28 例)	あり (13 例)
肝機能障害						
すべての有害事象	35.9 (14)	43.8 (7)	51.7 (15)	66.7 (10)	60.7 (17)	61.5 (8)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	3.4 (1)	6.7 (1)	0 (0)	7.7 (1)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	6.9 (2)	13.3 (2)	0 (0)	0 (0)
低血糖	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
乳酸アシドーシス	0 (0)	0 (0)	3.4 (1)	6.7 (1)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害	15.4 (6)	12.5 (2)	10.3 (3)	0 (0)	7.1 (2)	0 (0)
消化管出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6.7 (1)	0 (0)	0 (0)
急性膵炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝機能障害・黄疸	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10.7 (3)	7.7 (1)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	6.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
過敏症	2.6 (1)	6.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼障害	5.1 (2)	0 (0)	6.9 (2)	0 (0)	3.6 (1)	0 (0)
感染症	20.5 (8)	18.8 (3)	17.2 (5)	20.0 (3)	35.7 (10)	30.8 (4)
心血管系有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪性腫瘍	0 (0)	0 (0)	3.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腎障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.20.0)

a) MedDRA SMQ、HLGT、HLT 又は SOC に基づき集計された。注目すべき有害事象のうち、腸閉塞、横紋筋融解症、QT 延長及び間質性肺疾患の発現は認められなかった。

スイニー錠の特定使用成績調査において、全症例及びアナグリプチン 200 mg/日とメトホルミン塩酸塩 500 mg/日又は 1000 mg/日併用例での肝機能障害 (SOC「肝胆道系障害」) の合併症の有無別の有害事象の発現状況は表 23 のとおりであり、アナグリプチン 200 mg/日とメトホルミン塩酸塩 500 mg/日又は 1000 mg/日併用例において、全症例と比較して、肝機能障害合併例で有害事象が特に高頻度に発現する傾向は認められなかった。また、アナグリプチンとメトホルミン塩酸塩との併用例について、特定の有害事象が肝機能障害合併例において特に高頻度に発現する傾向は認められなかった。

表 23 肝機能障害合併症の有無別の有害事象^{a)}の発現状況 (スイニー錠特定使用成績調査)

肝機能障害	ANA200+MET500		ANA200+MET1000		全症例	
	なし (472 例)	あり (122 例)	なし (313 例)	あり (108 例)	なし (4986 例)	あり (1195 例)
すべての有害事象	15.7 (74)	14.8 (18)	13.4 (42)	16.7 (18)	14.5 (725)	19.1 (228)
重篤な有害事象	3.6 (17)	2.5 (3)	3.8 (12)	1.9 (2)	4.2 (211)	3.8 (45)
投与中止に至った有害事象	4.0 (19)	5.7 (7)	4.2 (13)	0.9 (1)	5.1 (255)	4.8 (57)
低血糖	1.5 (7)	1.6 (2)	1.3 (4)	4.6 (5)	0.8 (42)	1.5 (18)
胃腸障害	4.4 (21)	4.1 (5)	1.6 (5)	3.7 (4)	2.3 (117)	2.4 (29)
消化管出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (6)	0.1 (1)
腸閉塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.04 (2)	0 (0)
急性膵炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.02 (1)	0 (0)
肝機能障害・黄疸	0.2 (1)	2.5 (3)	1.3 (4)	2.8 (3)	0.7 (35)	2.5 (30)
皮膚および皮下組織障害	0.2 (1)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	0.9 (43)	0.4 (5)
過敏症	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	0.8 (42)	0.5 (6)
眼障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (7)	0.2 (2)
感染症	1.5 (7)	1.6 (2)	1.9 (6)	1.9 (2)	1.6 (80)	2.2 (26)
心血管系有害事象	1.1 (5)	0.8 (1)	1.0 (3)	0.9 (1)	1.0 (49)	1.2 (14)
悪性腫瘍	1.5 (7)	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0.9 (46)	1.0 (12)
間質性肺疾患	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (3)	0 (0)
腎障害	1.1 (5)	0.8 (1)	2.2 (7)	1.9 (2)	1.3 (63)	1.6 (19)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.20.0)

a) MedDRA SMQ、HLGT、HLT 又は SOC に基づき集計された。注目すべき事象のうち、乳酸アシドーシス、横紋筋融解症及び QT 延長の発現は認められなかった。

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アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用投与における安全性に特に懸念すべき問題はなく、スイニー錠の製造販売後調査成績でのメトホルミン塩酸塩の併用例においても、肝機能障害患者において安全性に特段の懸念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。国内第 III 相試験及びスイニー錠の製造販売後調査において、肝機能障害患者においてアナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩併用時の安全性に特段の懸念は認められていないとする申請者の見解は受入れ可能である。したがって、本配合剤においても、肝機能障害患者への投与に関する注意喚起がなされているメトホルミン塩酸塩単剤の注意喚起と同様の内容を注意喚起することが適切と考えるが、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。国内第 III 相試験 (AM1001 試験及び AM1002 試験) においては 75 歳以上の患者は組み入れられていないが、年齢別 (65 歳未満、65 歳以上) の有害事象の発現状況は表 24 及び表 25 のとおりであり、アナグリプチン 200 mg/日とメトホルミン塩酸塩 500 mg/日又は 1000 mg/日との併用により、いずれかの単独投与と比較して、65 歳以上の各被験者で有害事象が特に高頻度に発現する傾向は認められなかった。

表 24 年齢別の有害事象^{a)}の発現状況
(AM1001 試験の治療期第 1 期及び AM1002 試験における併合解析：併用群)

年齢カテゴリー	ANA200+MET500		ANA200+MET1000	
	65 歳未満 (64 例)	65 歳以上 (30 例)	65 歳未満 (95 例)	65 歳以上 (38 例)
すべての有害事象	51.6 (33)	60.0 (18)	55.8 (53)	50.0 (19)
重篤な有害事象	0 (0)	3.3 (1)	1.1 (1)	5.3 (2)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	3.3 (1)	2.1 (2)	2.6 (1)
低血糖	0 (0)	3.3 (1)	0 (0)	0 (0)
乳酸アシドーシス	1.6 (1)	0 (0)	2.1 (2)	0 (0)
胃腸障害	7.8 (5)	6.7 (2)	9.5 (9)	21.1 (8)
消化管出血	1.6 (1)	0 (0)	1.1 (1)	2.6 (1)
急性膵炎	1.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝機能障害・黄疸	3.1 (2)	0 (0)	3.2 (3)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	4.7 (3)	6.7 (2)	2.1 (2)	0 (0)
過敏症	1.6 (1)	6.7 (2)	2.1 (2)	0 (0)
眼障害	0 (0)	3.3 (1)	5.3 (5)	2.6 (1)
感染症	25.0 (16)	33.3 (10)	27.4 (26)	15.8 (6)
心血管系有害事象	3.1 (2)	0 (0)	2.1 (2)	0 (0)
悪性腫瘍	0 (0)	3.3 (1)	0 (0)	0 (0)
腎障害	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.20.0)

a) MedDRA SMQ、HLGT、HLT 又は SOC に基づき集計された。注目すべき有害事象のうち、腸閉塞、横紋筋融解症、QT 延長及び間質性肺疾患の発現は認められなかった。

表 25 年齢別の有害事象^{a)}の発現状況 (AM1001 試験の治療期第 1 期及び AM1002 試験における併合解析：単剤群)

年齢カテゴリー	ANA200 単独		MET500 単独		MET1000 単独	
	65 歳未満 (40 例)	65 歳以上 (15 例)	65 歳未満 (36 例)	65 歳以上 (8 例)	65 歳未満 (28 例)	65 歳以上 (13 例)
すべての有害事象	42.5 (17)	26.7 (4)	55.6 (20)	62.5 (5)	60.7 (17)	61.5 (8)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	2.8 (1)	12.5 (1)	0 (0)	7.7 (1)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	8.3 (3)	12.5 (1)	0 (0)	0 (0)
低血糖	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
乳酸アシドーシス	0 (0)	0 (0)	5.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害	12.5 (5)	20.0 (3)	8.3 (3)	0 (0)	3.6 (1)	7.7 (1)
消化管出血	0 (0)	0 (0)	2.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
急性膵炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝機能障害・黄疸	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.1 (2)	15.4 (2)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	6.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
過敏症	2.5 (1)	6.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼障害	5.0 (2)	0 (0)	5.6 (2)	0 (0)	0 (0)	7.7 (1)
感染症	22.5 (9)	13.3 (2)	16.7 (6)	25.0 (2)	42.9 (12)	15.4 (2)
心血管系有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪性腫瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)	0 (0)
腎障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.20.0)

a) MedDRA SMQ、HLGT、HLT 又は SOC に基づき集計された。注目すべき有害事象のうち、腸閉塞、横紋筋融解症、QT 延長及び間質性肺疾患の発現は認められなかった。

スイニー錠の特定使用成績調査において、全症例及びアナグリプチン 200 mg/日とメトホルミン塩酸塩 500 mg/日又は 1000 mg/日併用例での年齢別 (65 歳未満、65 歳以上、75 歳以上) の有害事象の発現状況は表 26 のとおりであり、アナグリプチン 200 mg/日とメトホルミン塩酸塩 500 mg/日又は 1000 mg/日併用例において、全症例と比較して 65 歳以上の患者及び 75 歳以上の患者で有害事象が特に高頻度に発現する傾向は認められなかった。また、アナグリプチンとメトホルミン塩酸塩との併用例について、特定の有害事象が 65 歳以上の患者及び 75 歳以上の患者において特に高頻度に発現する傾向は認められなかった。

表 26 年齢別の有害事象^{a)}の発現状況（スイニー錠特定使用成績調査）

年齢カテゴリー	ANA200+MET500			ANA200+MET1000			全症例		
	65歳未満 (294例)	65歳以上 (300例)	75歳以上 (101例)	65歳未満 (243例)	65歳以上 (178例)	75歳以上 (41例)	65歳未満 (2845例)	65歳以上 (3336例)	75歳以上 (1406例)
すべての有害事象	15.3 (45)	15.7 (47)	19.8 (20)	13.6 (33)	15.2 (27)	19.5 (8)	13.0 (370)	17.5 (583)	19.4 (273)
重篤な有害事象	2.0 (6)	4.7 (14)	5.9 (6)	2.9 (7)	3.9 (7)	9.8 (4)	2.2 (63)	5.8 (193)	7.5 (105)
投与中止に至った有害事象	3.7 (11)	5.0 (15)	7.9 (8)	2.9 (7)	3.9 (7)	7.3 (3)	3.0 (86)	6.8 (226)	9.2 (129)
低血糖	1.7 (5)	1.3 (4)	2.0 (2)	2.5 (6)	1.7 (3)	0 (0)	1.1 (32)	0.8 (28)	0.7 (10)
胃腸障害	6.5 (19)	2.3 (7)	2.0 (2)	2.1 (5)	2.2 (4)	4.9 (2)	2.1 (60)	2.6 (86)	2.8 (39)
消化管出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.04 (1)	0.2 (6)	0.2 (3)
腸閉塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.04 (1)	0.03 (1)	0.1 (1)
急性膵炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.04 (1)	0 (0)	0 (0)
肝機能障害・黄疸	0.3 (1)	1.0 (3)	0 (0)	0.8 (2)	2.8 (5)	2.4 (1)	1.1 (31)	1.0 (34)	0.6 (9)
皮膚および皮下組織障害	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0.6 (16)	1.0 (32)	1.2 (17)
過敏症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0.6 (17)	0.9 (31)	1.0 (14)
眼障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (3)	0.2 (6)	0.1 (2)
感染症	1.0 (3)	2.0 (6)	3.0 (3)	1.2 (3)	2.8 (5)	4.9 (2)	1.2 (35)	2.1 (71)	2.2 (31)
心血管系有害事象	0.3 (1)	1.7 (5)	1.0 (1)	0.8 (2)	1.1 (2)	2.4 (1)	0.5 (14)	1.5 (49)	1.4 (19)
悪性腫瘍	0.7 (2)	2.0 (6)	3.0 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (14)	1.3 (44)	1.7 (24)
間質性肺疾患	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (3)	0.1 (1)
腎障害	1.0 (3)	1.0 (3)	2.0 (2)	2.1 (5)	2.2 (4)	7.3 (3)	1.1 (30)	1.6 (52)	2.3 (32)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J（ver.20.0）

a) MedDRA SMQ、HLGT、HLT 又は SOC に基づき集計された。注目すべき事象のうち、乳酸アシドーシス、横紋筋融解症及びQT延長の発現は認められなかった。

以上より、臨床試験成績を検討した結果、高齢者へのアナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用投与における安全性に特に懸念すべき問題はなく、スイニー錠の製造販売後調査成績でのメトホルミン塩酸塩の併用例においても、高齢者において安全性に特段の懸念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。国内第 III 相試験及びスイニー錠の製造販売後調査において、高齢者においてアナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩併用時の安全性に特段の懸念は認められていないとする申請者の見解は受入れ可能である。したがって、本配合剤においても、高齢者に対するメトホルミン塩酸塩及びアナグリプチン各単剤の注意喚起と同様の内容を注意喚起することが適切と考えるが、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、以下のように説明している。本配合剤の安全性検討事項は、アナグリプチンとメトホルミン塩酸塩の重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報に基づき設定している。このうち、両単剤で設定されている安全性検討事項は、重要な特定されたリスクとされている低血糖であり、本配合剤に関する臨床試験及びアナグリプチンの製造販売後における特定使用成績調査のメトホルミン塩酸塩との併用実績からは、低血糖発現のリスク上昇を示唆する結果は得られていないものの、配合剤の特性上、単剤毎の用量調節が困難であり、本配合剤投与により低血糖の発現頻度や重篤性が高まる可能性があると考えられる。したがって、本配合剤の安全性検討事項のうち、本配合剤の製造販売後に特に明らかにすべき懸念事項として低血糖を選択し、これについて特に着目して情報収集することを目的とした使用成績調査（調査予定症例数 400 例、観察期間 24 週）の実施を計画している。

機構は、申請者が提示した調査内容について、低血糖を本配合剤の製造販売後に特に明らかにすべき懸念事項と選択したことは適切と考える。また、低血糖以外の本配合剤の安全性検討事項についても、

製造販売後に引き続き検討すべき懸念事項に対処するための情報を収集するため、適切と考えられる活動を実施する必要がある。製造販売後の調査等の詳細については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

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（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2）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に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（併用薬及び前治療薬の使用に係る規定の不遵守）

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考える。本配合剤は、配合意義の科学的合理性が示されていること、アナグリプチンとメトホルミン塩酸塩は臨床現場で既に併用されている薬剤であり、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。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 8 月 10 日

申請品目

[販 売 名] メトアナ配合錠 LD、同配合錠 HD
[一 般 名] アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩
[申 請 者] 株式会社三和化学研究所
[申請年月日] 平成 29 年 11 月 6 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 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。配合意義の科学的合理性について、AM1001 試験及び AM1002 試験から、アナグリプチン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、アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩各単剤の併用と本配合剤は生物学的に同等とみなして差し支えなく、本配合剤においてもアナグリプチン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。

また、本配合剤の臨床的意義について、アドヒアランスの向上への期待に関する申請者の説明は、一定の理解はできる。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、アナグリプチンについては、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、アナグリプチン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、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。

以上の機構の判断について、専門委員より、DPP-4 阻害剤とメトホルミン塩酸塩は、2 型糖尿病の日常診療において汎用されており、各々の単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない場合の次のステップとして、両薬剤の併用で安定している患者や各単剤で十分なコントロールが得られない患者に対して、本配合剤の臨床的な必要性は高いとの意見等が出され、機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 効能・効果について

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

機構は、提示された効能・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。本配合剤の用量については、国内の製造販売後の使用実態のデータを踏まえると、本配合剤の有効成分の含有量として 100/250 mg 及び 100/500 mg の 2 種類を選択したことは理解でき、提出された試験成績等から、100/250 mg 及び 100/500 mg を 1 日 2 回投与した際の有効性及び安全性は示されている。また、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 2 回朝、夕に投与とすることは妥当である。したがって、本配合剤の用法・用量を「通常、成人には 1 回 1 錠（アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 100 mg/250 mg 又は 100 mg/500 mg）を 1 日 2 回朝夕に経口投与する。」とすることは適切である。

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（腎機能障害患者、肝機能障害患者、高齢者）について

機構は、以下のように考えた。本配合剤を投与した国内第 III 相試験（AM1001 試験及び AM1002 試験）及び国内でのスイニ錠の製造販売後の調査結果からは、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び 65 歳以上の患者におけるアナグリプチンとメトホルミン塩酸塩の併用時の安全性について特段の懸念は認められていない。したがって、本配合剤においても、それぞれの特別な背景を有する患者集団に対して、各単剤の添付文書で注意喚起されている内容を踏まえて、同様の内容の注意喚起を行う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 27 に示す安全性検討事項を設定すること、表 28 及び表 29 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 27 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"> ・乳酸アシドーシス ・低血糖 ・腸閉塞 ・急性膵炎 ・肝機能障害・黄疸 ・横紋筋融解症 ・消化器症状 	<ul style="list-style-type: none"> ・重篤な皮膚障害 ・類天疱瘡 ・感染症 ・悪性腫瘍 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎機能障害患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 		

表 28 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"> ・一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材（投薬時チェックシート）の作成及び提供 ・患者向け資材（メトアナ配合錠 LD・HD を服用される方へ）の作成及び提供

表 29 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本配合剤の安全性を検討する。
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	24 週間
予定症例数	400 例
主な調査項目	患者背景、本配合剤の使用状況、併用薬の使用状況、低血糖、腎機能障害患者への投与時の安全性等

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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本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、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

2 型糖尿病

ただし、アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る

[用法・用量]

通常、成人には1回1錠(アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 100 mg/250 mg 又は 100 mg/500 mg)を1日2回朝夕に経口投与する。

[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

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
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)
ANA200+MET500 群	－ (該当なし)	AM1001 試験におけるメトホルミン塩酸塩 500 mg/日に対するアナグリプチン 200 mg/日上乗せ群
ANA200+MET1000 群	－ (該当なし)	AM1001 試験におけるメトホルミン塩酸塩 1000 mg/日に対するアナグリプチン 200 mg/日上乗せ群
ANA 継続群	－ (該当なし)	AM1001 試験において治療期第1期に ANA200+MET1000 群に割り付けられ、治療期第2期に移行した群
ANA200 単独群	－ (該当なし)	AM1002 試験におけるアナグリプチン 200 mg/日 単独投与群
AUC	Area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
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	推算糸球体濾過量
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GIP	Glucose-dependent insulinotropic polypeptide	グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH Q1E ガイドライン	－ (該当なし)	「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)
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MET500 単独群	－ (該当なし)	AM1001 試験におけるメトホルミン塩酸塩 500 mg/日 単独投与群
MET1000 単独群	－ (該当なし)	AM1001 試験におけるメトホルミン塩酸塩 1000 mg/日 単独投与群
MET500+ANA200 群	－ (該当なし)	AM1002 試験におけるアナグリプチン 200 mg/日に対するメトホルミン塩酸塩 500 mg/日上乗せ群
MET1000+ANA200 群	－ (該当なし)	AM1002 試験におけるアナグリプチン 200 mg/日に対するメトホルミン塩酸塩 1000 mg/日上乗せ群
MF	Master file	原薬等登録原簿
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期

t _{max}	Time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中薬物濃度到達時間
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
100/250 mg錠	－（該当なし）	アナグリプチン 100 mg 及びメトホルミン塩酸塩 250 mg を含有する本配合剤
100/500 mg錠	－（該当なし）	アナグリプチン 100 mg 及びメトホルミン塩酸塩 500 mg を含有する本配合剤
副作用	－（該当なし）	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
プラセボ/ANA 群	－（該当なし）	AM1001 試験において治療期第 1 期に MET1000 単独群に割り付けられ、治療期第 2 期に移行した群
本配合剤	－（該当なし）	メトアナ配合錠