

審議結果報告書

令和 3 年 6 月 1 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ツイミーグ錠500 mg
[一 般 名] イメグリミン塩酸塩
[申 請 者 名] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 7 月 30 日

[審 議 結 果]

令和 3 年 5 月 26 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 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬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

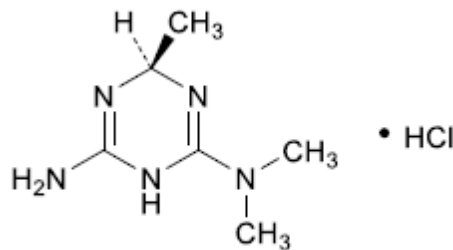
令和3年4月28日

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] ツイミーグ錠 500 mg
[一 般 名] イメグリミン塩酸塩
[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 令和2年7月30日
[剤形・含量] 1錠中にイメグリミン塩酸塩 500 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： C₆H₁₃N₅・HCl

分子量： 191.66

化学名：

（日 本 名） (6R)-N²,N²,6-トリメチル-3,6-ジヒドロ-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン 一塩酸塩

（英 名） (6R)-N²,N²,6-Trimethyl-3,6-dihydro-1,3,5-triazine-2,4-diamine monohydrochloride

[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

[用法及び用量]

通常、成人にはイメグリミン塩酸塩として 1 回 1000 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）

令和3年3月30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] ツイミーグ錠 500 mg
[一 般 名] イメグリミン塩酸塩
[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 令和2年7月30日
[剤形・含量] 1錠中にイメグリミン塩酸塩 500 mg を含有するフィルムコーティング錠

[申請時の効能・効果]

2 型糖尿病

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはイメグリミン塩酸塩として1回 1000 mg を1日2回朝、夕に経口投与する。

[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	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	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
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	24
7. 臨床の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	37
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	73
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	74

[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

本剤は、Merck Serono 社（スイス）により創製されたイメグリミン塩酸塩を有効成分とする錠剤である。

2 型糖尿病の主な成因は、膵 β 細胞からのインスリン分泌低下及び肝臓、筋肉等でのインスリン抵抗性亢進であり、ミトコンドリア機能異常がインスリン分泌低下及びインスリン抵抗性亢進を引き起こす要因の一つと考えられている。本剤は、インスリン分泌臓器である膵臓及びインスリン標的組織である肝臓、筋肉等でミトコンドリア機能を改善することにより、インスリン分泌促進作用及びインスリン抵抗性改善作用を示すことで、血糖降下作用を示すと考えられる。今般、申請者は、2 型糖尿病に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。

2021 年 3 月現在、本剤は海外のいずれの国・地域においても承認されていない。

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

2.1.1 特性

原薬は、白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、旋光度、解離定数、分配係数、異性体について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、¹H-及び ¹³C-NMR、MS、UV-VIS、X 線結晶構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXを出発物質として合成される。なお、中間体である 化合物A* までの製造方法は、MF（MF 登録番号 XXXXXXXXXX）に登録されているとおりであり、既承認製剤の製造に使用している 化合物A* と同一である。

化合物A* から原薬の製造方法については、QbD の手法が利用され、表 1 に示す CQA を特定し、品質リスクアセスメント等に基づき CPP の特定及び管理戦略が検討されている。重要工程として、XXXXXXXXXXのXXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXXのXXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程が設定されている。

また、重要中間体として、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXが管理されている。

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
XXXXXXXXXX	規格及び試験方法
	規格及び試験方法
	製造方法、規格及び試験方法
	製造方法、規格及び試験方法
	製造方法、規格及び試験方法

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、塩化物）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、鏡像異性体（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、水分、強熱残分、定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

* 新薬情報提供時に置き換え

表2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3ロット	30℃	65%RH	ポリエチレン袋（二重） ＋金属ドラム（乾燥剤入り）	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、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、これを乾燥剤とともに金属ドラムに入れて室温保存するとき、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。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 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、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、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、マクロゴール 4000 及びサッカリンナトリウム水和物が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、■■■・■■■・■■■、■■■、■■■、打錠、コーティング、包装・表示からなる工程により製造される。重要工程として■■■及び■■■・■■■工程が設定されている。その他、■■■・■■■・■■■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。

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（UV-VIS、HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（UV）、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 3 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表3 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＋アルミピロー 又は 高密度ポリエチレンボトル (ポリプロピレンキャップ)	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、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔）をアルミピロー（ポリエチレンテレフタレート/ポリエチレン/アルミニウムの積層フィルムの袋）に包装又は高密度ポリエチレンボトル（ポリプロピレンキャップ）包装で室温保存するとき、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

効力を裏付ける試験として、*in vitro* においてインスリン分泌促進作用及びインスリン抵抗性改善作用等、*in vivo* において GK ラットに対する血糖降下作用等が検討された。副次的薬理試験として、各種受容体等に対する結合親和性が検討された。安全性薬理試験について、中枢神経系、心血管系及び呼吸系への影響に加え、乳酸アシドーシスに対する影響が評価された。薬力学的相互作用試験は実施されなかった。以下に、主な試験の成績を記述する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* における検討

3.1.1.1 GK ラットから摘出した膵島を用いたインスリン分泌試験 (CTD4.2.1.1.06)

雄性 GK ラット (12 週齢) から摘出した膵島にグルコース (16.7 mmol/L) 存在下で、本薬 (25、50、100 µmol/L)、GLP-1 (0.1 µmol/L) 又は溶媒¹⁾を添加し 20 分後に酵素免疫測定法により培養液中のインスリン濃度を測定した。その結果、本薬 50 µmol/L 以上の群及び GLP-1 群では溶媒群と比べてインスリン濃度が増加した。

3.1.1.2 GK ラットから摘出した膵島を用いた NAD⁺濃度に対する検討 (CTD4.2.1.1.07)

雄性 GK ラット (10 週齢) から摘出した膵島にグルコース (16.7 mmol/L) 存在下で、本薬 (100 µmol/L)、本薬 (100 µmol/L) 及びガロタンニン²⁾ (10 µmol/L)、又は溶媒¹⁾を添加し 20 分後に膵島を回収し、生物発光分析法により細胞内の NAD⁺濃度を測定した。

その結果、本薬群では溶媒群と比べて NAD⁺濃度が増加し、また、本薬及びガロタンニンを添加した群では、溶媒群と比べて NAD⁺濃度の増加は認められなかった。

3.1.1.3 GK ラットから摘出した膵島を用いた NAMPT 遺伝子発現に対する作用 (CTD4.2.1.1.08)

雄性 GK ラット (13～14 週齢) から摘出した膵島にグルコース (16.7 mmol/L) 存在下で、本薬 (100 µmol/L)、ニコチンアミド (15 mmol/L) 又は溶媒¹⁾を添加し 30 分後に RT-qPCR 法により膵臓における NAMPT 遺伝子発現量を測定した。その結果、本薬及びニコチンアミド群では、溶媒群と比べて NAMPT 遺伝子発現量が増加した。

3.1.1.4 GK ラットから摘出した膵島を用いた ADP 量に対する ATP 量の比の検討 (CTD4.2.1.1.09)

雄性 GK ラット (8～10 週齢) から摘出した膵島にグルコース (16.7 mmol/L) 存在下で、本薬 (100 µmol/L)、メトホルミン (100 µmol/L)、GLP-1 (0.1 µmol/L) 又は溶媒¹⁾を添加し、10 分後に膵島を回収し、生物発光分析法により膵島内における ADP 量及び ATP 量を測定した。その結果、ADP 量に対する ATP 量の比は、溶媒群と比べて、本薬群で増加、GLP-1 群で増加傾向であったが、メトホルミン群では溶媒群と同程度であった。

¹⁾ 0.1%ジメチルスルホキシド

²⁾ ニコチンアミドモノヌクレオチドから NAD を合成する酵素である Na/NMNAT-1,2,3 (nicotinamide mononucleotide adenylyl transferase1, 2, 3) の阻害剤

3.1.1.5 GK ラットから摘出した膵島を用いた細胞内カルシウム濃度に対する検討 (CTD4.2.1.1.10)

雄性 GK ラット (14 週齢) から摘出した膵島にグルコース (16.7 mmol/L) 存在下で、本薬 (100 µmol/L)、GLP-1 (0.1 µmol/L) 又は溶媒³⁾を添加し、蛍光プローブ³⁾を用いて各被検物質添加後 10 分間の細胞内カルシウム濃度を測定し、AUC を算出した結果、溶媒群と比べて本薬群及び GLP-1 群で増加傾向であった。

3.1.1.6 CD38 をノックダウンした GK ラット由来膵島を用いたインスリン分泌に対する検討 (CTD4.2.1.1.11)

雄性 GK ラット (10 週齢) から摘出した膵島に CD38 siRNA 又は対照 siRNA を導入し、48 時間後にグルコース (16.7 mmol/L) 存在下で本薬 (100 µmol/L)、GLP-1 (0.1 µmol/L) 又は溶媒³⁾を添加し、20 分後に酵素免疫法により培養液中のインスリン濃度を測定した。その結果、対照 siRNA を導入した場合、溶媒群と比べて、本薬群及び GLP-1 群ではインスリン分泌量が増加した一方で、CD38 siRNA を導入した場合、溶媒群に比べて本薬群ではインスリン分泌量の増加は認められず、GLP-1 群ではインスリン分泌量が増加した。

3.1.2 *in vivo* における検討

3.1.2.1 GK ラットへの 8 週間投与試験 (CTD4.2.1.1.01)

雄性 GK ラット (7~8 週齢、12~18 例/群) に本薬 (25、75、150 mg/kg)、メトホルミン (25、75、150 mg/kg) 又は溶媒⁴⁾が 1 日 2 回、8 週間経口投与された。投与 5 週及び 8 週に絶食後 3 時間の血漿中グルコース濃度を測定した結果、溶媒群と比べて、本薬 150 mg/kg 群の投与 5 週及び 8 週において減少、メトホルミンのすべての用量群の投与 8 週において減少した。

3.1.2.2 STZ 誘発糖尿病ラットを用いた OGTT 及び正常血糖高インスリンクランプ試験 (CTD4.2.1.1.02)

雄性 Wistar ラット (6 週齢、10 例/群) に STZ (50 mg/kg) を腹腔内投与し、その 10 日後、15 時間絶食させ、本薬 (150 mg/kg) 又は溶媒⁴⁾を単回経口投与、その 1 時間後にグルコース (2 g/kg) を経口投与し、血漿中グルコース濃度及び血漿中インスリン濃度を測定した。また、本薬 (150 mg/kg) 又は溶媒⁴⁾を 1 日 2 回、2 週間経口投与し、最終投与から絶食し、最終投与翌日に正常血糖高インスリンクランプ試験が行われた。

投与 1 日目に血漿中グルコース濃度及び血漿中インスリン濃度がそれぞれ経時的⁵⁾に測定された結果、血漿中グルコース濃度は、溶媒群と比べて、本薬群で減少した。血漿中インスリン濃度は、溶媒群と比べて、本薬群で 1 日目の 20 分及び 60 分時点で増加した。

正常血糖高インスリンクランプ試験の結果、定常状態のグルコース注入率について、0.5 IU/kg/h の用量でインスリンを持続投与した条件において、溶媒群と比べて、本薬群で増加した。

³⁾ FURA-2AM

⁴⁾ 0.5%メチルセルロース

⁵⁾ 投与前、10 分、20 分、30 分、60 分、120 分後

3.1.2.3 GK ラットを用いた OGTT (CTD4.2.1.1.03)

雌性 GK ラット (19~20 週齢、25 例/群) に本薬 (200 mg/kg)、メトホルミン (200 mg/kg) 又は溶媒⁶⁾ が 1 日 2 回、4 週間経口投与され、最終投与の 2 時間後から 3 時間絶食させた後、グルコース (2 g/kg) を経口投与し、10、20、30、60、90、120 分後に採血した。

採血時点で血漿中グルコース濃度及び血漿中インスリン濃度が測定された結果、溶媒群と比べて、血漿中グルコース濃度は、本薬群ではグルコース投与後 20、30、60 分に、メトホルミン群ではグルコース投与後 20、30 分において減少し、血漿中インスリン濃度は、本薬群でグルコース投与後 30 分まで高い傾向、60 分以降で低い傾向がみられたが、メトホルミン群では、グルコース投与後すべての時点で低い傾向であった。

3.1.2.4 Wistar ラットを用いた高血糖クランプ試験 (CTD4.2.1.1.04)

雌性 Wistar ラット (14~15 週齢、7~9 例/群) に本薬 (200 mg/kg)、レパグリニド (0.1 mg/kg)、シタグリプチン (3 mg/kg) 又は溶媒⁴⁾を単回経口投与し、15 分後、ペントバルビタールで麻酔した。その 40 分後を T0 として採血を行った。T0 の 20、25、30 分後の 3 時点で採血し (Stabilization)、30 分後の採血直後に、グルコース濃度 9.5 mmol/L を目標としたグルコース注入を開始し、グルコース注入開始 20、25、30 分後の 3 時点で採血した (Stage 1)。Stage 1 での 30 分後の採血直後にグルコース濃度 12.5 mmol/L を目標としたグルコース注入を開始し、グルコース注入開始 20、25、30 分後の 3 時点で採血した (Stage 2)。

各採血時点で血漿中インスリン濃度が測定された。その結果、血漿中インスリン濃度は、溶媒群と比べて、T0 では、本薬群、レパグリニド群及びシタグリプチン群で増加傾向、Stabilization では、本薬群及びシタグリプチン群で減少傾向、レパグリニド群で増加傾向、Stage 1 では、本薬群及びシタグリプチン群では溶媒群と同程度、レパグリニド群では増加傾向、Stage 2 では、本薬群、レパグリニド群及びシタグリプチン群で増加傾向を示した。

3.1.2.5 N0-STZ 誘発糖尿病ラットを用いた高血糖クランプ試験 (CTD4.2.1.1.05)

雌性 Wistar ラット (0 週齢、9~12 例/群) に STZ (100 mg/kg) を投与した 15 週後に、本薬 (200 mg/kg)、レパグリニド (0.1 mg/kg)、シタグリプチン (3 mg/kg) 又は溶媒⁴⁾を単回経口投与した 30 分後、ペントバルビタールで麻酔した。その 40 分後を T0 として採血を行った。T0 の 20、25、30 分後の 3 時点で採血し (Stabilization)、30 分後の採血直後に、グルコース濃度 18 mmol/L を目標としたグルコース注入を開始し、グルコース注入開始 20、25、30 分後の 3 時点で採血した (Stage 1)。Stage 1 での 30 分後の採血直後にグルコース濃度 25 mmol/L を目標としたグルコース注入を開始し、グルコース注入開始 20、25、30 分後の 3 時点で採血した (Stage 2)。

各採血時点で血漿中インスリン濃度が測定された。その結果、溶媒群と比べて T0 では、レパグリニド群で増加、本薬群及びシタグリプチン群で増加傾向、Stabilization、Stage 1 及び Stage 2 では、本薬群で増加、レパグリニド群及びシタグリプチン群で増加傾向を示した。

⁶⁾ 蒸留水

3.1.2.6 HFHS 負荷マウスにおける作用 (CTD4.2.1.1.14)

HFHS 飼料を 10 週間与えた雄性 C57BL/6J OlaHsd マウス (5~6 週齢、10~23 例/群) に、本薬 (200 mg/kg) 若しくは溶媒⁴⁾を 1 日 2 回、又はピオグリタゾン (20 mg/kg) 若しくは溶媒⁴⁾1 日 1 回を 6 週間経口投与した。また、通常飼料を 10 週間与えた雄性 C57BL/6J OlaHsd マウス (5~6 週齢、23 例/群) に、溶媒⁴⁾を 6 週間経口投与した。

週に 1 回朝にグルコメーターを用いて血中グルコース濃度を測定した結果、血中グルコース濃度は、溶媒群と比べて、本薬群及びピオグリタゾン群で低下した。また、月に 1 回朝に収集された血漿中インスリン濃度は、溶媒群と比べて、本薬群では差がみられなかったが、ピオグリタゾン群では減少した。

本薬又は溶媒投与 6 週後に肝臓及び腓腹筋の DNA 又は RNA が抽出され、RT-qPCR を用いてミトコンドリア DNA 量等を測定した結果、肝臓においては、溶媒群と比べて本薬群でミトコンドリア DNA は増加したが、Pgc1 α ⁷⁾の mRNA や蛋白質量には差がみられなかった。一方、腓腹筋においては、溶媒群と比べて本薬群でミトコンドリア DNA に差が認められなかったが、Pgc1 α の mRNA 量は増加した。大腿四頭筋から抽出したミトコンドリアでの酸素消費量について、リンゴ酸及びグルタミン酸、又はコハク酸を基質として ADP 存在下での最大呼吸量を測定した結果、いずれの基質についても通常飼料群に比較して HFHS 飼料溶媒群では減少し、本薬群では HFHS 飼料溶媒群に比較して増加する傾向が認められた。

また、肝臓からミトコンドリアを単離し、Complex I 及び Complex III の蛋白質量をウェスタンブロットにより測定した。さらに、Complex I 活性についてデシルユビキノン電子受容体とし、NADH を電子供与体として、及び Complex III 活性について cytochrome c を基質として、吸光度を測定した。その結果、通常飼料群に比較して HFHS 飼料溶媒群で Complex III 蛋白質量及び活性は低下したが、本薬群ではいずれも回復した。Complex I 活性は通常飼料群と HFHS 飼料溶媒群で差はなく、HFHS 飼料溶媒群と比較して本薬群で低下した。Complex I 蛋白質量は、通常飼料群、HFHS 飼料溶媒群及び本薬群の間で差はなかった。単離ミトコンドリアを用いてコハク酸を添加したときの ROS 産生について、H₂O₂ 濃度を指標に測定した。その結果、HFHS 飼料溶媒群では、通常飼料群と比較して ROS 産生が上昇し、本薬群では HFHS 飼料溶媒群に比較して ROS 産生が低下した。

3.1.3 その他の薬理試験

3.1.3.1 ZDF ラットから摘出した膵 β 細胞に対する作用 (CTD4.2.1.1.12)

雄性 ZDF ラット (6 週齢、21 例/群) に、本薬 (150 mg/kg) を 1 日 2 回、シタグリプチン (30 mg/kg) を 1 日 1 回、又は溶媒⁴⁾を 1 日 2 回、5 週間又は 8 週間経口投与後、膵臓を摘出し、組織学的解析により β 細胞量を評価した。

蛍光標識した抗インスリン抗体を用いて β 細胞を染色し、複数の切片における β 細胞の占める面積から β 細胞の割合を算出して膵臓における β 細胞量を算出した結果、投与 5 週では、本薬群及びシタグリプチン群において、溶媒群と比べて増加した。投与 8 週では、溶媒群と比べて、シタグリプチン群では減少したが、本薬群では増加傾向であった。

⁷⁾ Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha : ミトコンドリアの生合成にかかわる転写共役因子

3.1.3.2 ヒトの臍島由来初代培養細胞に対する作用 (CTD4.2.1.1.13)

ヒトの臍島由来初代培養細胞を本薬 (100 µmol/L) 又は溶媒⁸⁾存在下で 24 時間培養後、グルコース (30 mmol/L) 又はフルクトース (2.5 mmol/L) を添加し 72 時間培養した。フローサイトメトリーにより細胞生存率が検討された結果、グルコース又はフルクトース添加時にアポトーシスを起こした細胞の割合は、溶媒群と比べて、本薬群で減少した。

3.2 副次的薬理試験 (CTD4.2.1.2)

125 種類の酵素又は受容体への本薬の活性阻害作用又は結合親和性が検討された結果、いずれの酵素又は受容体に対しても特段の作用は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

本薬の中枢神経系、心血管系、呼吸系、乳酸アシドーシスに及ぼす影響は、表 4 のとおり、安全性薬理試験において評価された。

表 4 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬の投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	Wistar ラット (雌雄各 5 例/群)	自発運動量、 機能観察総合 評価法	0、150、500、 1500 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3.01
心血管系	HEK293 細胞 (5 標本/群)	hERG 電流	0、50、150、 500 µmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3.03
	ビーグル犬 (雌雄各 3 例)	心拍数、心電 図、血圧	0、20、100、 500 mg/kg	経口	500 mg/kg で 6 例中 5 例が嘔吐、6 例中 5 例が体重減少、500 mg/kg で 6 例中 3 例が軽微な心拍数減少	4.2.1.3.04
呼吸系	Wistar ラット (雄性 8 例/群)	吸気時間、呼 気時間、最大 吸気量、最大 呼気量、1 回換 気量、呼吸数、 緩和時間、休 止期及び気道 抵抗指標	0、150、500、 1500 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3.05
乳酸アシ ドーシス	SD ラット ^{a)} (雄性 5～7 例/群)	血中乳酸濃 度、血中グル コース濃度、 血中 H ⁺ 濃度、 血中 HCO ₃ ⁻ 濃 度等	0、25、50、75、 100 mg/kg/h	静脈内 持続	本薬 なし メトホルミン 50 mg/kg/h で 5 例中 1 例死亡、75 mg/kg/h で 7 例中 4 例死亡、100 mg/kg/h で 5 例 全例死亡 50 mg/kg/h 以上で血中乳酸濃度上昇、 75 mg/kg/h 以上で低血糖、75 mg/kg/h 以 上で HCO ₃ ⁻ 濃度低下及び H ⁺ 濃度上昇、 50 mg/kg/h 以上で乳酸アシドーシスによ る死亡 5 例 (50 mg/kg/h で 5 例中 1 例、 75 mg/kg/h で 7 例中 2 例、100 mg/kg/h で 5 例中 2 例)、 本薬のラセミ体 100 mg/kg/h で 5 例中 2 例死亡 本薬の鏡像異性体 75 mg/kg/h 以上で低血糖、75 mg/kg/h で 6 例中 3 例死亡	4.2.1.3.06
	ラットの肝臓のミトコ ンドリア (3 標本/例)	mGPDH 酵 素 活性	0、12.5、25、50、 75、100、175、 250 µmol/L	<i>in vitro</i>	本薬 なし メトホルミン 250 µmol/L で mGPDH 活性抑制	4.2.1.3.07

a) ゲンタマイシン (250～275 mg/kg/日) を 1 日 1 回 4 日間皮下投与して急性腎不全を誘発させた。

8) CMRL 1066

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、以下のように説明している。本薬はグルコース濃度依存的インスリン分泌促進作用及びインスリン抵抗性改善作用の両者を有すると考える。インスリン分泌促進作用については、膵島において、NAD 生合成経路の一つである salvage 経路の律速酵素である NAMPT 遺伝子発現を上昇させ、当該経路を介して細胞内 NAD⁺濃度を増加させ（CTD4.2.1.1.07 及び 08）、それに伴い、ミトコンドリアでの電子伝達系の機能改善による ATP 量が増加する。また、ATP 量の増加によって K_{ATP} チャネル活性が抑制され、細胞外からのカルシウム流入増加によりインスリン分泌促進作用を示す可能性も考えられる（CTD4.2.1.1.09 及び 10）。さらに、ラットから摘出した膵島での CD38 をノックダウンすると、本薬によるインスリン分泌促進作用が減少した（CTD4.2.1.1.11）。CD38 により生成される NAD⁺代謝産物である cADPR が、膵島での細胞内カルシウム量を増加させ、グルコースによるインスリン分泌を上昇させることが報告されている（J Biochem, 1995; 270: 30045-50）ことから、NAD⁺代謝産物による細胞内カルシウム量増量もインスリン分泌促進作用に寄与する可能性も考えられる。インスリン抵抗性改善作用については、本薬は、肝臓でのミトコンドリアの Complex I 活性の抑制及び Complex III の活性回復により ROS 産生を低下させることで肝臓のミトコンドリアの機能を回復させる（CTD4.2.1.1.14、Diabetes, 2015; 64: 2254-64）。また、雄性 Wistar ラットの肝臓から単離した肝細胞に cAMP 存在下で本薬を添加し、上清中のグルコース濃度を測定した結果、濃度依存的な糖新生抑制作用を示した（J Diabetes Metab, 2011; 2: DOI: 10.4172/2155-6156.1000126）。筋肉においても、ミトコンドリアの生合成に関わる転写共役因子である PgC1 α の発現を増加させることで、筋肉のミトコンドリア機能を回復させることにより、インスリン抵抗性改善作用を示す（CTD4.2.1.14）。さらに、STZ 誘発糖尿病ラットでのヒラメ筋又は腓腹筋、H-2Kb 筋肉細胞株において、本薬を投与又は添加することにより糖取込み能が改善することが報告されている（J Diabetes Metab, 2011; 2: DOI: 10.4172/2155-6156.1000126）。

in vivo の検討において、非肥満糖尿病モデル動物である GK ラット、STZ 誘発糖尿病モデルラット等に本薬を経口投与した検討では、血糖値の低下やインスリン分泌の増加傾向が認められた（CTD4.2.1.1.01～03）。また、STZ 誘発糖尿病モデルラットにインスリンを持続投与した条件で、溶媒群と比べて本薬群では、定常状態のグルコース注入率が高値を示した（CTD4.2.1.1.02）。さらに、Wistar ラットや N0-STZ 誘発糖尿病モデルラットを用いたグルコースクランプ試験では、グルコース濃度依存的なインスリン分泌促進作用が認められた（CTD4.2.1.1.04～05）。

以上の結果より、本薬は、ミトコンドリアの機能を改善し、グルコース濃度依存的インスリン分泌促進作用及びインスリン抵抗性改善作用を示す新規作用機序を有する薬剤と考えられることから、2 型糖尿病に対して有効性を示すことが期待される。なお、後述のとおり、本薬は肝臓でのミトコンドリアの Complex I を競合的に阻害していると考えられることに加え、Complex III の活性の回復によるインスリン抵抗性改善作用及びグルコース濃度依存的インスリン分泌促進作用を有することが、メトホルミンの作用機序とは異なる主な点と考えられる。

また、安全性薬理試験において、心血管系に対する影響として、心拍数減少が認められているが、血圧及び心電図パラメータに対して影響を及ぼさなかったことから、本薬が心血管系に対して重大な影響を及ぼす可能性は低いと考える（CTD4.2.1.3.04）。乳酸アシドーシスに対する影響については、ラットにおいてはメトホルミンの投与により血中乳酸濃度の上昇及び乳酸アシドーシスを伴うと考えられる死亡例が認められたが、本薬の投与では死亡例や血中乳酸濃度への明らかな影響は認められなかった（CTD4.2.1.3.06）。メトホルミンの乳酸アシドーシスのリスクについて、解糖系で生成されたピルビン

酸はミトコンドリアの電子伝達系を介してエネルギーとして利用されるが、メトホルミンにより電子伝達系の Complex I が抑制されるとピルビン酸は乳酸に代謝される。また、メトホルミンは、細胞質に局在する乳酸からピルビン酸が産生される際に生成される NADH のミトコンドリアへの移動を担う mGPDH を阻害する。したがって、メトホルミンは、解糖系からピルビン酸を介して生成した乳酸を、ミトコンドリアの機能抑制及び mGPDH の阻害により蓄積させると考えられる。本薬とメトホルミンの差異について、メトホルミン及び本薬の Complex I に対する影響を評価した検討において、酸素消費量についてメトホルミンは $V_{\max}$ を低下させた一方、本薬は $V_{\max}$ を低下させなかった (Endocrinol Diab Metab, 2021; 00: e00211) ことから、本薬は Complex I を競合的に阻害すると考えられるのに対し、メトホルミンでは Complex I の非競合的な阻害の可能性も考えられる。また、ラット肝細胞を用いて本薬又はメトホルミン存在下での酸素消費量を検討した試験では、メトホルミンは全体の酸素消費量及びロテノン応答性の酸素消費量を低下させたのに対し、本薬はいずれの酸素消費量も低下させなかった (Endocrinol Diab Metab, 2021; 00: e00211) ことから、本薬の Complex I に対する阻害作用は酸素消費量に影響を及ぼさないと考えられる。また、mGPDH 活性への影響について、メトホルミンでは mGPDH 活性を抑制するのに対し、本薬では mGPDH 活性を抑制しなかった (CTD4.2.1.3.07)。以上を踏まえると、本薬は、ヒトで乳酸アシドーシスを惹起する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。申請者は、本薬はグルコース濃度依存的インスリン分泌促進作用及びインスリン抵抗性改善作用を有している旨を主張している。インスリン分泌促進作用について、実施された *in vitro* の検討においては、GK ラットから摘出された膵島を用いた検討がなされ、本薬添加時のインスリン分泌量の増加に加え、 NAD^+ 濃度増加、ATP 量増加、細胞内カルシウム濃度上昇等が示されているが、GK ラットについては、インスリン分泌に影響を及ぼすと考えられる cAMP が増大している可能性 (Diabetes, 1998; 47: 498-504) 等が知られていることから、実施された *in vitro* の検討の結果の解釈には留意が必要であり、GK ラットを用いて検討された機序がヒトにおいても期待できるかを判断することは困難である。一方で、*in vivo* の検討においては、GK ラットに加え、正常動物等を用いたグルコースクランプ試験の結果、本剤投与によるインスリン分泌が増加する傾向が認められていることや、本薬存在下において膵 β 細胞量の増加が認められること等を考慮すると、本薬がインスリン分泌に影響を及ぼす可能性はあると考える。インスリン抵抗性改善作用については、HFHS 飼料負荷マウスを用いた検討において、肝臓においては Complex I 活性の抑制及び Complex III の活性回復に伴うと考えられる肝臓のミトコンドリアの機能の回復や糖新生作用の抑制が、骨格筋においては $\text{PgC1}\alpha$ の発現の増加を介すると考えられる糖の取込み能の改善が示されている。STZ 誘発糖尿病モデルラットにおいては、本薬の投与により、インスリンを持続投与した条件下で定常状態のグルコース注入率が高値を示した。以上を踏まえると、本薬はインスリン抵抗性改善作用を示す可能性はあるものと考ええる。以上の検討に加え、*in vivo* の検討において、GK ラット、STZ 誘発糖尿病モデルラット等に本薬を投与した結果、血糖値の低下が認められることを踏まえると、本薬の 2 型糖尿病に対する有効性は期待できるものと考ええる。

本薬とメトホルミンとの差異について、本薬はミトコンドリアにおける Complex I 活性の抑制に加えて Complex III の活性の回復が認められている。また、インスリン分泌に影響を及ぼす可能性があることも踏まえると、メトホルミンと一部の作用機序が異なる可能性はある。また、非臨床試験の結果からは、Complex I 活性の抑制及び糖新生の抑制が認められていることには留意する必要があるが、本薬が Complex III の活性回復作用も有し、メトホルミンでは認められた酸素消費量に対する影響が認められないこと及び mGPDH 活性に影響を及ぼさないこと、及び安全性薬理試験の結果、メトホルミン投与時に

は血中乳酸濃度の上昇が認められたものの同用量の本薬投与時には当該事象は認められなかったことを考慮すると、メトホルミンと本薬で乳酸アシドーシスに対するリスクが異なる可能性も考えられる。メトホルミンとの比較については、臨床試験成績も踏まえ、「7.R.3 臨床的位置付けについて」及び「7.R.2 安全性について」の項で引き続き議論する。

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

本薬又は本薬の ^{14}C 標識体をマウス、ラット、イヌ及びサルに単回経口又は静脈内投与したときの薬物動態が検討された。また、マウス、ラット及びイヌを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復経口投与したときの薬物動態が検討された。血漿中本薬濃度及び本薬の鏡像異性体 (S 体) 濃度の測定には、LC-MS/MS 法が用いられ、血漿中本薬濃度の定量下限は 10 ng/mL であった。なお、ラットを用いた 26 週間反復投与試験 (CTD4.2.3.2.07)、イヌを用いた 52 週間反復投与試験 (CTD4.2.3.2.10)、ラットを用いた 13 週間がん原性予備試験 (CTD4.2.3.4.1.01) 及びラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 (CTD4.2.3.5.2.02) 以外の非臨床試験では、血漿中本薬濃度として本薬及びその鏡像異性体が区別せずに測定された。生体試料中の放射能の測定には、液体シンチレーションカウンター法が用いられた。以下に、主な試験の成績を記述する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD4.2.2.01~05)

雌雄マウス、雄性ラット、雌性イヌ及び雌性サルに本薬又は本薬の ^{14}C 標識体を単回静脈内又は経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 5 のとおりであった。

表 5 本薬又は本薬の ^{14}C 標識体を単回静脈内又は経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	性別	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ^{a)} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	BA (%)
マウス	静脈内	5 ^{b)}	雄	4 例/時点	—	0.791	—	—	—
			雌	4 例/時点	—	1.220	—	—	—
	経口	5 ^{b)}	雄	4 例/時点	0.403	0.519	0.5	—	65.6
			雌	4 例/時点	0.253	0.598	0.5	1.22	49.0
ラット	静脈内	5 ^{b)}	雄	4 例/時点	—	3.920 (31.3)	—	—	—
	経口	5 ^{b)}	雄	4 例/時点	0.362 (16.0)	1.860 (27.7)	1.5 [1, 2]	—	48
イヌ	静脈内	5 ^{b)}	雌	3 例	—	9.630 (8.30)	—	5.76 (8.46)	—
	経口	5 ^{b)}	雌	3 例	1.530 (39.9)	7.400 (27.5)	1 [1, 2]	—	75.8
	静脈内	5	雌	4 例	—	8.160 (14)	—	7.52	—
	経口	5	雌	4 例	0.904 (33)	5.690 (25)	3.0 [2.0, 4.0]	—	69 (14)
サル	静脈内	5	雌	3 例	—	8.320 (38.5)	—	—	—
	経口	5	雌	3 例	0.172 (30.8)	2.040 (28.6)	8 [6, 8]	—	26.0 (39.1)

平均値又は平均値 (変動係数%) (マウス及びラットでは、各測定時点の平均値から算出)

ラット、イヌ及びサルでは $t_{\max}$ は中央値 [範囲]、マウスでは $t_{\max}$ は中央値、—: 未算出

$C_{\max}$: 最高血漿中濃度、AUC: 血漿中濃度—時間曲線下面積、

$t_{\max}$: 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、BA: 絶対的バイオアベイラビリティ

a) マウスでは AUC_{0-6 h}: 投与後 6 時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積、ラットでは AUC_{0-24 h}: 投与後 24 時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積、イヌ及びサルでは AUC_{last}: 定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度—時間曲線下面積

b) 本薬の ^{14}C 標識体

4.1.2 反復投与 (CTD4.2.3.2.02、4.2.3.2.07、4.2.3.2.10)

雌雄マウス、雌雄ラット及び雌雄イヌに本薬を1日1回反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表6のとおりであった。なお、ラット及びイヌにおいて、本薬の異性体変換は認められなかった⁹⁾。

表6 本薬を反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	例数	測定時点	C _{max} (μg/mL)		AUC ^{a)} (μg·h/mL)	
				雄	雌	雄	雌
マウス	100	10 例	1 日目	3.05	4.08	9.51	12.5
			13 週目	2.00	2.31	8.15	10.9
	300	10 例	1 日目	5.42	5.68	24.8	26.9
			13 週目	4.49	6.55	21.6	30.1
	600	10 例	1 日目	9.11	5.52	49.3	39.4
			13 週目	9.29	10.7	61.9	79.9
	900	10 例	1 日目	7.40	15.0	50.9	86.5
			13 週目	10.9	10.5	83.0	77.8
1200	10 例	1 日目	12.8	17.6	87.5	107	
		13 週目	13.7	19.5	91.6	140	
ラット	40	3 例	1 日目	1.55 (16.6)	1.90 (28.6)	8.08 (22.2)	8.25 (10.7)
			13 週目	1.83 (10.5)	1.63 (37.5)	16.3 (21.7)	8.85 (25.4)
			26 週目	1.68 (9.6)	1.35 (48.4)	11.7 (26.8)	8.87 (36.9)
	100	3 例	1 日目	2.89 (9.5)	3.59 (12.7)	22.1 (6.8)	20.9 (45.8)
			13 週目	3.25 (8.8)	3.56 (15.4)	29.7 (24.7)	16.2 (63.0)
			26 週目	4.10 (12.3)	3.16 (31.6)	32.9 (3.0)	23.3 (11.0)
	250	3 例	1 日目	6.04 (4.3)	6.84 (13.9)	47.2 (11.8)	48.3 (21.5)
			13 週目	5.25 (7.0)	8.13 (29.4)	58.8 (7.6)	68.8 (15.0)
			26 週目	6.81 (12.2)	9.49 (20.1)	54.2 (8.0)	65.8 (29.2)
イヌ	30	3 例	1 日目	5.20 (22.3)	4.13 (27.6)	26.2 (5.4)	22.6 (30.7)
			27 週目	5.87 (11.3)	4.07 (8.7)	35.5 (11.8)	32.3 (24.8)
			52 週目	5.46 (22.5)	3.45 (40.6)	33.0 (16.7)	30.0 (50.3)
	100	3 例	1 日目	25.7 (16.8)	35.7 (19.4)	94.3 (20.0)	134 (24.9)
			27 週目	19.2 (5.6)	25.6 (38.0)	104 (12.9)	182 (20.9)
			52 週目	22.9 (13.5)	18.0 (80.0)	111 (21.9)	93.4 (69.4)
	300	3 例	1 日目	89.6 (72.5)	92.0 (4.4)	449 (69.0)	513 (29.8)
			27 週目	59.7 (37.9)	78.9 (25.3)	290 (38.3)	593 (11.8)
			52 週目	50.2 (48.0)	72.5 (9.0)	291 (4.8)	512 (25.4)

平均値又は平均値 (変動係数%)

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC: 血漿中濃度－時間曲線下面積

a) マウス、イヌでは AUC_{0-24h}: 投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、ラットでは AUC_{last}: 定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積

4.2 分布 (CTD4.2.2.3.01～04)

雌雄アルビノラット (雌雄各 1 例/時点) に本薬の ¹⁴C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したときの投与 24 時間後までの各組織中の放射能濃度が検討された。雄性ラットでは眼窩外涙腺、眼窩内涙腺、尿道球腺¹⁰⁾、凝固腺¹⁰⁾、包皮腺¹⁰⁾、前立腺¹⁰⁾、外側鼻腺¹⁰⁾、歯髄、直腸粘膜¹⁰⁾を除くすべての組織、雌性ラットでは眼窩外涙腺¹⁰⁾、陰核¹⁰⁾、外側鼻腺、盲腸粘膜¹¹⁾を除くすべての組織で投与 1 時間後に放射能濃度は最高値を示した。投与 1 時間後における消化管以外の各組織の放射能濃度は、雄性ラットでは肝臓、腎臓皮質、腎臓髄質、舌上皮、眼窩外涙腺、唾液腺、褐色脂肪、心筋、胸腺、肺、大動脈、副腎髄質、甲状腺、眼窩内涙腺、鼻粘膜、ぶどう膜、顎下リンパ節の順に血液中放射能濃度よりも高値を示した (1.02～6.09 倍)。雌性ラットでは腎臓髄質、外側鼻腺、腎臓皮質、肝臓、唾液腺、褐色脂肪、眼窩内

⁹⁾ ラットに本薬 250 mg/kg 及びイヌに本薬 300 mg/kg を反復経口投与した際 (いずれも原薬中の本薬の鏡像異性体の割合は ■%) の、本薬及びその鏡像異性体に占める本薬の鏡像異性体の AUC の割合はいずれも ■%であった。

¹⁰⁾ 投与 1 時間後の組織が採取できなかった。

¹¹⁾ 消化管内容物中の高レベル放射能による影響を受けたものと考えられた。

涙腺、舌上皮、甲状腺、大動脈、心筋、肺、胸腺、鼻粘膜、顎下リンパ節、子宮、副腎髓質、歯髄、ぶどう膜、脾臓の順に血液中放射能濃度よりも高値を示した(1.04～7.02 倍)。投与 24 時間後においては、血液中では放射能は定量下限未満であったが、各組織の放射能について、雄性ラットでは外側鼻腺、包皮腺、眼窩外涙腺、眼窩内涙腺、副腎髓質、下垂体、鼻粘膜、唾液腺、腎臓髓質、腎臓皮質、胃粘膜(胃底部)、尿道球腺、甲状腺、皮膚、肝臓、胃粘膜(胃底部以外)、脾臓で検出され(63～2280 ng eq/g)、雌性ラットでは外側鼻腺、陰核、眼窩内涙腺、大腸粘膜、鼻粘膜、唾液腺、副腎髓質、甲状腺で検出された(64～1770 ng eq/g)。しかし、いずれの組織も包皮腺を除き、投与 1 時間後又は 6 時間後における組織中放射能濃度よりも低値であった。雌雄有色ラット(雌雄各 1 例/時点)に本薬の ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度はアルビノラットと類似していたが、ぶどう膜中における放射能濃度は、アルビノラットでは血液中放射能濃度と比較して投与 1 時間後で 1.10～1.15 倍であり、投与 24 時間後では定量下限未満であった一方、有色ラットでは血液中放射能濃度と比較して投与 1 時間後で 2.58～4.03 倍であり、投与 24 時間後では投与 1 時間後のぶどう膜中放射能濃度の 0.05～0.19 倍であった¹²⁾。雌雄有色ラットの投与 1 時間後の有色素部及び無色素部の皮膚中放射能濃度は、血液中放射能濃度と比較してそれぞれ 1.10～1.17 倍及び 0.68～1.04 倍、投与 24 時間後ではいずれも定量下限未満であった。

妊娠ラット(妊娠 18 日目、3 例/時点)に本薬の ^{14}C 標識体 100 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1、6 及び 24 時間後の母動物及びその胎児に放射能が検出され、胎児/母動物血漿中放射能濃度比は、それぞれ 0.08、0.30 及び 0.70 であった。

本薬の ^{14}C 標識体(0.2～20 µg/mL)の血漿タンパク結合率(平均値、平衡透析法)は、マウスでは 3.2～9.1、ラットでは 3.3～8.3、ウサギでは 4.9～5.9、イヌでは 1.1～6.8、サルでは 2.1～5.8%であった。本薬の ^{14}C 標識体(0.2 µg/mL 及び 20 µg/mL)の血球/血漿中濃度比(平均値)は、マウスでは 0.77 及び 0.84、ラットでは 0.98 及び 1.12、ウサギでは 0.86 及び 0.95、イヌでは 0.31 及び 0.22、サルでは 1.12 及び 1.03 であった(ヒトのデータについては「6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照)。

4.3 代謝(CTD4.2.2.2.01～03、4.2.2.4.02)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ及びサルの肝細胞を用いて本薬の ^{14}C 標識体の *in vitro* 代謝を検討した結果、24 時間のインキュベーション後の本薬の ^{14}C 標識体の残存率は、マウスで 88.1～90.4%(平均値、以下同様)、ラットで 72.7～90.3%、ウサギで 1.5%以下、イヌで 53.1～60.1%、ミニブタで 63.8～93.3%、サルで 88.7～90.6%であり、本薬の代謝物は 8 種類検出された。

雌雄マウス(雌雄各 4 例/時点)に本薬の ^{14}C 標識体 100 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中総放射能($\text{AUC}_{0-6\text{h}}$)に占める本薬の放射能($\text{AUC}_{0-6\text{h}}$)の割合は、雄及び雌で 95 及び 97%であり、本薬以外には 3 種類の代謝物がわずかに認められた。雌雄マウス(雌雄各 3 例)に本薬の ^{14}C 標識体 100 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 120 時間後までの投与放射能に対する尿中の放射能累積排泄率(平均値、以下同様)は、雄及び雌で 64.9 及び 56.7%であり、本薬の累積排泄率は 60.7 及び 52.1%であった。尿中の代謝物は雄雌ともに主に 5 種類認められ、その累積排泄率は雄及び雌で 0.01%未満～2.9%及び 0.01%未満～2.8%であった。投与 120 時間後までの投与放射能に対する糞中の放射能累積排泄率は雄及び雌で 36.0 及び 41.7%であり、本薬の累積排泄率は 35.6 及び 41.7%であった。糞中の代謝物は雄雌ともに 2 種類認められ、その累積排泄率は雄及び雌で 0.01%未満～0.4%及び 0.01%未満であった。

¹²⁾ 投与 24 時間後では血液中放射能濃度が定量下限未満であり、血液中放射能濃度に対する比は算出できない。

雄性ラット（4 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 100 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中総放射能（ $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ）に占める本薬の放射能（ $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ）の割合は 69%、本薬の代謝物 EMD601811 及び EMD647302 の放射能（ $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$ ）の割合は 13%及び 3%であり、それ以外には 2 種類の代謝物がわずかに認められた。雄性ラット（4 例）に本薬の ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの投与放射能に対する尿中の放射能累積排泄率は、37.2%であり、本薬の累積排泄率 31.8%であった。尿中の代謝物は 8 種類認められ、その累積排泄率は 0.01%未満～3.4%であった。投与 48 時間後までの投与放射能に対する糞中の放射能累積排泄率は 51.8%であり、本薬の累積排泄率は 50.2%であった。糞中の代謝物は 4 種類認められ、その累積排泄率は 0.01%未満～0.2%であった。

雌性イヌ（3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 100 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中総放射能（ $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ ）に占める本薬の放射能（ $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ ）の割合は 86%、本薬の代謝物 EMD647302 の放射能（ $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ ）の割合は 10%であり、それ以外には本薬の代謝物 EMD27355 がわずかに認められた。投与 48 時間後までの投与放射能に対する尿中の放射能累積排泄率は 53.7%であり、本薬の累積排泄率は 43.0%であった。尿中の代謝物は 3 種類認められ、その累積排泄率は 1.1～7.9%であった。投与 48 時間後までの投与放射能に対する糞中の放射能累積排泄率は 32.8%であり、本薬の累積排泄率は 32.7%であった。糞中の代謝物は 1 種類認められ、その累積排泄率は 0.1%であった。

4.4 排泄（CTD4.2.2.2.01、4.2.2.2.03、4.2.2.4.03、4.2.2.5.01）

雌雄マウス（各群 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回静脈内又は 5 mg/kg 若しくは 100 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 120 時間後までの投与放射能に対する尿中累積排泄率（平均値、以下同様）は、雄及び雌で、静脈内投与で 77.6 及び 75.2%、経口投与で 48.4～54.7 及び 56.7～62.1%、糞中累積排泄率は、雄及び雌で、静脈内投与で 13.0 及び 14.2%、経口投与で 38.2～38.4 及び 35.6～41.7%であった。

雄性ラット（各群 4 例）に本薬の ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回静脈内又は経口投与したとき、投与 120 時間後までの投与放射能に対する尿中累積排泄率（平均値、以下同様）は静脈内投与で 90.3%、経口投与で 38.2%、糞中累積排泄率は静脈内投与で 3.2%、経口投与で 52.2%であった。

雌性イヌ（各群 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回静脈内又は 5 mg/kg 若しくは 100 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 120 時間後までの投与放射能に対する尿中累積排泄率（平均値、以下同様）は、静脈内投与で 95.2%、経口投与で 55.1～76.6%、糞中累積排泄率は静脈内投与で 1.0%、経口投与で 15.6～33.0%であった。

授乳ラット（分娩後 12 日目、4 例）に本薬の ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1、2、4、8 及び 24 時間後の乳汁中/母体血漿中放射能濃度比は 0.62～3.06 であった。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬のメラニン含有組織に対する影響について

機構は、有色ラットを用いた本薬の分布を検討する試験（CTD4.2.2.3.01）において、アルビノラットと比較して有色ラットではメラニン含有組織であるぶどう膜の放射能濃度が高かったことを踏まえ、本薬のヒトにおける眼、皮膚等のメラニン含有組織に対する安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の紫外可視吸収スペクトルを検討した結果、本薬は 290～700 nm の波長の範囲では吸収は示さないため、太陽光による本薬の活性化が眼及び皮膚に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。非臨床試験において、イヌを用いた 4 週間、13 週間及び 52 週間反復経口

投与毒性試験¹³⁾では、主なメラニン含有組織である眼及び皮膚に、本薬に関連した病理組織学的変化は認められなかった（CTD4.2.3.2.08～10）。臨床試験における眼及び皮膚等に対する本薬の安全性については、日本人患者を対象とした本剤の臨床試験（014 及び 018 試験併合、019 試験、020 試験）成績から検討した。眼障害（SOC）に該当する有害事象のうち、ぶどう膜（虹彩、毛様体、脈絡膜）及び網膜に関連する有害事象は主に糖尿病網膜症であり、いずれの事象も糖尿病、動脈硬化症等が原因となる事象又は治験薬との因果関係が否定された事象であった。色素沈着性疾患（HLGT）に関連する有害事象は、019 試験で 1 例（白斑）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

以上より、眼組織、皮膚等のメラニン含有組織における本薬の安全性について、臨床上重大な問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（抗原性試験、不純物の安全性試験）の成績が提出された。なお、特記しない限り、溶媒として 0.25%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験が実施された（表 7）。経口投与による概略の致死量はマウスで 4000 mg/kg、ラットで 5000 mg/kg 超（雄）及び 3000 mg/kg（雌）と判断された。また、静脈内投与による概略の致死量は、マウスで 150 mg/kg（雄）及び 100 mg/kg（雌）、ラットで 150 mg/kg と判断された。

¹³⁾ イヌを用いた 4 週間、13 週間及び 52 週間反復経口投与毒性試験におけるそれぞれの本薬最大投与量は、500 mg/kg/日、500 mg/kg/日及び 300 mg/kg/日であり、イヌに 300 mg/kg/日を投与した際の血漿中本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC）は臨床推奨用量（1000 mg、1 日 2 回）を投与した際の曝露量と比較して、雄で 27.8 倍及び 11.5 倍、雌で 40.2 倍及び 20.3 倍。

表 7 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 ^{a)} (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CrI:NMRI BR)	経口	2000、3000、4000	死亡：4000（雄 2/3 例、雌 3/3 例） 胃及び空腸の拡張 2000、3000：投与 2 日目の体重増加抑制 ≥3000：運動失調 4000：腹臥、呼吸困難	4000	4.2.3.1.01
雌雄マウス (CrI:NMRI BR)	静脈内	50（雌）、 100、150、200（雄）	死亡：100（雌 1/3 例）、150（雄 1/3 例、雌 2/3 例）、200 （雄 3/3 例） ≥50：腹臥（雌）、呼吸困難（雌）、運動失調（雌） ≥100：腹臥（雄）、呼吸困難（雄）、運動失調（雄） 150：強直性間代性痙攣（雄）	150（雄） 100（雌）	4.2.3.1.02
雌雄ラット (Wistar)	経口	2000（雌）、3000、4000、 5000（雄）	死亡：3000（雌 1/3 例）、4000（雌 2/3 例） 胃及び空 腸の拡張 ≥3000：運動失調、腹臥（雌）、呼吸困難（雌） 4000：鼻周囲血様物付着（雄） ≥4000：呼吸困難（雄） 5000：流涎	>5000（雄） 3000（雌）	4.2.3.1.03
雌雄ラット (Wistar)	静脈内	100、150、200	死亡：150（雌雄 1/3 例）、200（雌雄 3/3 例） 100：振戦（雌） 100、150：運動失調 ≥100：呼吸困難 ≥150：仰臥・腹臥又は側臥、強直性間代性痙攣	150	4.2.3.1.04

a) 溶媒として注射用水が使用された。

5.2 反復投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌを用いて、それぞれ最長 13 週間、26 週間及び 52 週間の反復投与毒性試験が実施された（表 8）。主な標的臓器は、胃、副腎、甲状腺及び腸間膜リンパ節であった。

ラットに 1 日 1 回、26 週間投与したときの無毒性量（250 mg/kg/日）における C_{max} （雄：6810 ng/mL、雌：9490 ng/mL）及び AUC_{0-24h} （雄：54200 ng・h/mL、雌：65800 ng・h/mL）は、臨床最大用量（1000 mg、1 日 2 回、以下同様）投与時の曝露量¹⁴⁾と比較して、雄及び雌で C_{max} は約 3.8 倍及び約 5.3 倍、 AUC_{0-24h} は約 2.2 倍及び約 2.6 倍であった。また、イヌに 1 日 1 回、52 週間投与したときの無毒性量（300 mg/kg/日）における C_{max} （雄：50200 ng/mL、雌：72500 ng/mL）及び AUC_{0-24h} （雄：291000 ng・h/mL、雌：512000 ng・h/mL）は、臨床最大用量投与時の曝露量¹⁴⁾と比較して、雄及び雌で C_{max} は約 27.8 倍及び約 40.2 倍、 AUC_{0-24h} は約 11.5 倍及び約 20.3 倍であった。

¹⁴⁾ 健康成人に本剤 1000 mg を 1 日 2 回、7 日間反復投与したときの曝露量（ C_{max} ：1804.4 ng/mL、 AUC ：25250 ng・h/mL、幾何平均値）

表 8 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (B6C3F1)	経口	2 週 (1 回/日)	0、200、 600、1800	死亡：1800（雄 1/16 例） 潰瘍、胸腺の萎縮 600：脾臓重量の減少（雄） ≥600：体重の増加（雌）、血漿中乳酸値の増加（雄）、胃底部粘膜下の限局性好中球浸潤（雌） 1800：下痢、側腹部の陥凹、軟便（雄）、自発運動の減少（雄）、体重増加量の増加（雌）、血漿中乳酸値の増加（雌）、肝臓重量の増加、脾臓重量の増加（雄）、肝細胞の細胞質の明瞭化を伴う肥大、胃底部粘膜下の散在性好中球浸潤（雄）、前胃の正常角化性過角化死亡 ^{b)} ：900（雌 1/25 例）、1200（雄 2/25 例、雌 2/25 例）	600 ^{a)}	4.2.3.2.01
雌雄 マウス (B6C3F1)	経口	13 週 (1 回/日)	0、100、 300、600、 900、1200	1200：血中 ALP の増加（雄）、血中総ビリルビンの増加（雌）、副腎皮質細胞の肥大（雄）、前胃の粘膜過形成/過角化（雄）	600	4.2.3.2.02
雌雄 ラット (Wistar)	経口	4 週 (1 回/日)	0、150、 500、1500	150：血中カルシウムの減少（雄）、血中 ALT・AST の増加（雄）、副腎束状帯の過形成（雄）、甲状腺濾胞の活性化（雌） ≥150：流涎（雌）、敷材の掻き出し（雌）、血中クロライドの減少、腸間膜リンパ節傍皮質のマクロファージ過形成・類洞の組織球症 ≥500：流涎（雄）、敷材の掻き出し（雄）、血中ナトリウムの減少（雄）、血中 ALT の増加（雌）、血中尿素窒素の減少、肝臓重量の増加（雄）、腺胃の胃底粘膜下組織の好中球浸潤を伴う浮腫（雄）、甲状腺濾胞活性化 1500：体重減少（雄）、体重増加量の減少、摂餌量の減少、血中無機リン及びカルシウムの増加（雄）、血中総タンパク・ALP の減少（雄）、血中ナトリウムの減少（雌）、血中 AST の増加（雌）、血中乳酸・トリグリセリドの増加、小腸の水様性内容物の増加、肝臓・副腎・脾臓・腎臓重量の増加（雌）、腺胃の幽門粘膜下組織の浮腫（雄）、腺胃粘膜下組織の好中球浸潤を伴う浮腫（雌）、副腎束状帯の過形成	150 ^{c)}	4.2.3.2.05
雌雄 ラット (Wistar)	経口	13 週 (1 回/日)	0、30、100、 300	30、100：血中グルコースの増加（雄） ≥30：血中乳酸の増加（雄） ≥100：流涎、敷材の掻き出し、腸間膜リンパ節傍皮質のマクロファージ過形成（雄）、甲状腺濾胞の活性化（雌）、副腎束状帯の肥大（雌） 300：血中乳酸の増加（雌）、血中 ALT の増加、腸間膜リンパ節傍皮質のマクロファージ過形成（雌）	100 ^{d)}	4.2.3.2.06
雌雄 ラット (Wistar)	経口	26 週 (1 回/日) +休薬 8 週	0、40、 100、250	40：血中ナトリウム・カリウムの増加（雄）、血中乳酸の増加（雌） ≥40：血中カルシウムの増加（雄）、血中グルコースの増加（雌）、腸間膜リンパ節傍皮質のマクロファージ過形成 100：摂餌量の増加（雌） ≥100：流涎、敷材の掻き出し、血中 ALT の増加（雄） 250：体重増加量の増加（雌）、腎臓重量の増加（雌） 回復性：あり	250 ^{e)}	4.2.3.2.07
雌雄イス (ビーグル)	経口	2 週 ^{g)} (1 回/日)	500→1000 →1500	死亡：1500（雌 1/1 例）、運動失調、振戦、血中ナトリウムの増加・カリウムの減少、小腸・腎臓・肝臓・肺・胃粘膜のうっ血、腸間膜リンパ節・下顎リンパ節・脾臓のリンパ濾胞の枯渇 ≥500：嘔吐 ≥1000：流涎、自発運動減少、羞明、下痢 1500：体温の低下、腹臥（雄）、体重の減少、心拍数の減少（雌）、血中クロライドの増加（雄）、肝臓のグリコーゲン枯渇		4.2.3.2.03

表 8 反復投与毒性試験成績の概略（続き）

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg 日)	添付資料 CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	第 1 投与期間：5 日 (1 回/日) 第 2 投与期間：5 日 (1 回/日) ^{a)}	第 1 投与期間：0、600、800、1000 第 2 投与期間：0、1000	第 1 投与期間： 死亡 ^{a)} ：600 (雌 1/3 例)、800 (雌 1/3 例)、1000 (雌 1/3 例)、側臥、血中グルコースの減少、血中乳酸の増加、肝臓中グリコーゲンの枯渇、大脳皮質のグリア細胞及び海馬の神経網の空胞化 600：体重の減少 (雄) ≥600：下痢、軟便、嘔吐、流涎、羞明 800：自発運動減少 (雌) ≥800：体重の減少 (雌)、摂餌量の減少 (雌) 1000：自発運動減少 (雄) 第 2 投与期間： 1000：下痢、軟便、嘔吐、流涎、羞明、自発運動減少、側臥、歩行異常、振戦、体重の減少、摂餌量の減少 (雌)、体温の一過性の低下 (雄)、血小板数の減少 (雄)、血中グルコースの減少 ^{b)} 、血中乳酸の増加 ^{a)} 、血中 ALT 及び AST の増加 (雌)、肝臓中グリコーゲンの枯渇		4.2.3.2.04
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	4 週 (1 回/日)	0、20、100、500	≥100：嘔吐、下痢、軟便、流涎 500：縮瞳、羞明、瞬膜の突出、体重の減少、摂餌量の減少、血中クロライドの減少 (雌)、肝臓重量の増加 (雄)	100 ⁱ⁾	4.2.3.2.08
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	13 週 (1 回/日)	0、20、100、500	≥100：軟便、液状便、粘液便、行動抑制、体重増加量の減少 (雌)、摂餌量の減少 (雌) 500：流涎、嘔吐、瞬膜の突出、体重増加量の減少 (雄)、摂餌量の減少 (雄)、心拍数の減少	100 ^{j)}	4.2.3.2.09
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	52 週 (1 回/日) + 休薬 8 週	0、30、100、300	≥30：摂餌量の減少 (雌) ≥100：嘔吐、流涎、軟便、下痢 (粘液便を伴う場合あり)、摂餌量の減少 (雄) 300：行動抑制 (雌)、羞明、瞬膜の突出、体重の減少、血中ナトリウム・クロライドの増加 回復性：あり	300 ^{k)}	4.2.3.2.10

- a) 600 mg/kg/日群で認められた体重及び血漿中乳酸値の増加は軽微であり、脾臓重量の増加は病理組織学的変化を伴わず、胃の炎症性変化は軽微であり対照群でも認められる程度の変化であったことから、いずれも毒性学的意義は低いと判断されている。
- b) 死亡の原因は特定されていないが、マウス 2 週間反復投与毒性試験の 1800 mg/kg 群で死亡が認められていることから、本薬投与との関連性は否定できないと判断されている。
- c) 150 mg/kg/日群で認められた流涎及び敷材の掻き出しは一過性的変化であること、腸間膜リンパ節の所見は過量投与による変化であると考えられたこと、副腎束状帯の過形成は 1 例のみの軽微な変化であること、並びに甲状腺の所見は肝代謝酵素の誘導による適応性変化であると考えられたことから、いずれも毒性学的意義は低いと判断されている。
- d) 100 mg/kg/日群で認められた流涎及び敷材の掻き出しは一過性的変化であること、腸間膜リンパ節の所見は過量投与による変化であると考えられたこと、並びに甲状腺及び副腎の所見は代謝活性化によると考えられたことから、いずれも毒性学的意義は低いと判断されている。
- e) 当該試験で認められた所見はいずれも軽微であり、回復傾向が認められたため毒性学的意義は低いと判断されている。
- f) 投与 1 日目は 500 mg/kg/日、投与 2～7 日目は 1000 mg/kg/日、投与 8～14 日目は 1500 mg/kg/日の用量で投与した。
- g) 当初は媒体又は本薬を 1 日 1 回 4 週間反復投与する計画であったが (第 1 投与期間)、投与初期に死亡及び切迫安楽死例が相次いだため、6 日目以降の投与を取りやめ、第 1 投与期間において生じた死因を探索するための試験計画に変更して試験 (第 2 投与期間) を実施した。第 1 投与期間の病理組織学的検査は死亡及び切迫安楽死例でのみ実施した。第 1 投与期間における死亡は、第 2 投与期間の成績を踏まえ、本薬の過度な薬理作用による低血糖に起因するものと考察されている。
- h) 50%ブドウ糖液及び生理食塩水の静脈内投与後に回復した。
- i) 100 mg/kg/日群で認められた嘔吐、下痢、軟便、流涎は軽微かつ散発的であったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。
- j) 100 mg/kg/日群で認められた便の性状の変化 (軟便、液状便、粘液便) は低頻度かつ散発的であり、便の性状の変化に起因する二次的な影響は認められなかったこと、行動抑制の発現頻度は低いことから、毒性学的意義は低いと判断されている。
- k) 当該試験で認められた所見はいずれも一過性であり、休薬後は速やかに回復したことから、毒性学的意義は低いと判断されている。

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ Tk 試験が、*in vivo* 試験としてラット骨髄を用いた小核試験が実施された (表 9)。いずれの試験でも陰性の結果が得られたことから、本薬が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

表 9 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 又は用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復 帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9－	0 ^{a)} 、5、15.8、50、158、500、1580、 5000	陰性	4.2.3.3.1.01
			S9＋			
	マウスリン フォーマ Tk 試験	L5178Y/Tk ⁺ マウスリ ンパ腫細胞	S9－ (3 時間)	0 ^{a)} 、50、158、500、1580、2810、 5000	陰性	4.2.3.3.1.02
			S9＋ (3 時間)	0 ^{a)} 、158、500、1580、5000		
			S9－ (24 時間)	0 ^{a)} 、50、158、500、1580、2810		
in vivo	げっ歯類を用い る小核試験	雄性ラット (Wistar) 骨髄		0、200、633、2000 (単回、経口)	陰性	4.2.3.3.2.01

a) 水

5.4 がん原性試験

ラットを用いた 104 週間反復経口投与がん原性試験及び Tg-rasH2 マウスを用いた 26 週間反復経口投与がん原性試験が実施され、雄ラットにおいて腸間膜リンパ節の血管腫の発生頻度の増加が認められた (表 10)。

表 10 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変		性	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD			
						0 ^{a)}	0 ^{b)}	125	250	500					
						匹	各 57	各 57	各 57	各 57			各 66		
雌雄ラット (Wistar)	経口	104 週 (1 回/日)	腫瘍性病変	腸間膜リンパ節：血管肉腫	雄	0	0	0	0	0	500	4.2.3.4.1.02			
					雌	0	0	0	0	0					
				全身：血管肉腫	雄	0	2	0	0	0					
					雌	0	1	0	1	1					
				腸間膜リンパ節：血管腫	雄	10	3	8	11	18					
					雌	0	0	1	3	2					
			非腫瘍性病変	全身：血管腫	雄	1	1	3	1	2					
					雌	1	0	0	1	0					
				腸間膜リンパ節：血管腫様過形成	雄	2	5	5	10	14					
					雌	2	2	3	4	7					
				腸間膜リンパ節：洞内赤血球	雄	15	9	15	21	24					
					雌	13	12	9	18	22					
			その他の非腫瘍性病変				流涎、体重及び体重増加量の減少、ALT の増加、腸間膜リンパ節の赤色又は黒色化・赤色又は黒色腫瘍の発生数の増加、盲腸の粘膜肥大								
雌雄マウス (CB6F 1-Tg-rasH2)	経口	26 週 (1 回/日)			性	用量 (mg/kg/日)				1500	4.2.3.4.2.02				
						0 ^{b)}	500	1000	1500						
					匹	各 25	各 25	各 25	各 25						
			腫瘍性病変	血液リンパ細網系：悪性リンパ腫	雄	0	0	0	0						
					雌	0	0	0	1						
				全身：血管肉腫	雄	1	2	2	1						
					雌	2	0	0	3						
				全身：血管腫	雄	2	0	0	0						
					雌	0	0	0	0						
				肺：気管支肺胞腺腫・がん	雄	1	0	1	0						
					雌	0	1	1	0						
				前胃：扁平上皮乳頭腫・がん	雄	0	1	0	0						
					雌	0	0	0	0						
			その他の非腫瘍性病変				胆嚢の拡張、子宮の小型化、肝臓重量の増加、卵巣重量の減少、肝臓のグリコーゲン蓄積、喉頭の上皮過形成、前胃の過角化及び上皮の過形成、盲腸のびまん性過形成、卵巣の黄体欠如の減少、子宮の萎縮・腺の拡張の減少、膣の粘液変性の増加、発情期の減少								

a) 陰性対照群 (水)

b) 溶媒対照群 (0.25%ヒドロキシプロピルメチルセルロース)

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 11)。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、母動物の体重減少が認められた用量にお

いて、胚・胎児に致死作用及び発育抑制が認められた。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験での無毒性量（ラット：500 mg/kg、ウサギ：100 mg/kg）における C_{max} （ラット：12800 ng/mL、ウサギ：858 ng/mL）及び AUC_{0-24h} （106000 ng・h/mL 及び 5960 ng・h/mL）は、臨床最大用量投与時の曝露量¹⁴⁾と比較して、それぞれ C_{max} は約 7.1 倍及び約 0.5 倍、 AUC_{0-24h} は約 4.2 倍及び約 0.2 倍であった。

以上の成績及び本薬は妊娠ラットにおいて胎児に移行することが示唆されていること（「4.2 分布」の項を参照）を踏まえ、申請者は妊婦及び妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与は避けるべきである旨を説明している。

表 11 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄性ラット (Wistar)	経口	交配前 10 週～交配期間 (6 週間) 及び剖検の前日まで (1 回/日)	0、100、300、1000	親動物： ≥300：流産、敷材の掻き出し 1000：体重・体重増加量の減少	親動物（一般毒性）： 100 親動物（生殖能）： 1000	4.2.3.5.1.01
	雌性ラット (Wistar)		交配前 2 週～妊娠 7 日 (1 回/日)	0、150、500、1500	親動物： ≥150：流産、敷材の掻き出し、摂水量の増加 1500：摂餌量の減少を伴う体重増加抑制	親動物（一般毒性）： 150 ^{a)} 親動物（生殖能）： 1500	4.2.3.5.1.02
胚・胎児発生試験	雌性ラット (Wistar)	経口	妊娠 6 日～17 日 (1 回/日)	0、150、500、1500	母動物： ≥150：流産、敷材の掻き出し 1500：摂餌量の減少を伴う体重増加抑制、体重の減少、摂水量の増加 胎児： ≥150：胎児体重の減少、舌骨の骨化遅延	親動物（一般毒性）： 500 ^{a)} 胚・胎児発生： ＜150	4.2.3.5.2.01
	雌性ラット (Wistar)	経口	妊娠 6 日～17 日 (1 回/日)	0、20、100、500	母動物： ≥100：流産、敷材の掻き出し 500：摂餌量の減少を伴う体重増加抑制 胎児： 特記所見なし	親動物（一般毒性）： 100 ^{a)} 胚・胎児発生： 500	4.2.3.5.2.02
	雌性ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7 日～19 日 (1 回/日)	0、100、200、300 ^{c)}	母動物： 死亡 ^{b)} ：200 (1/22 例)、300 (18/20 例) ≥200：流産、摂餌量の減少を伴う体重減少、体重増加抑制 胎児： 200：全胚吸収、生存胎児数の減少傾向を伴う着床後死亡率の上昇傾向、雄胎児体重の減少及び平均胎児体重の減少傾向	親動物（一般毒性）： 100 胚・胎児発生： 100	4.2.3.5.2.03
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌性ラット (Wistar)	経口	母動物：妊娠 6 日～分娩後 21 日 (1 回/日)	0、250、500、1000	母動物： ≥250：流産 F1 出生児： 特記所見なし	母動物（一般毒性）： 1000 ^{a)} F1 出生児の発生： 1000	4.2.3.5.3.03

a) 流産及び敷材の掻き出しは本薬の刺激性に起因した変化であり、毒性学的意義は低いと判断されている。

b) 200 mg/kg/日群の 1 例は摂餌不良に起因した顕著な体重減少が認められたことから、妊娠 14 日に切迫殺した。300 mg/kg/日群では 2 例が妊娠 21 日又は 22 日に流産し、同群では摂餌量の減少を伴う顕著な体重減少が認められたことから、妊娠 29 日までに残る全例を切迫殺した。

c) 300 mg/kg/日群において、全例が流産又は切迫殺されたため、胎児の外表・内臓及び骨格検査は実施されていない。

5.6 局所刺激性試験

ウサギを用いた本薬の皮膚一次刺激性試験及び眼一次刺激性試験が実施され、本薬は皮膚刺激性及び眼刺激性を示さないと判断された（表 12）。

表 12 局所刺激性試験の概略

試験系	試験方法	主な所見	CTD
雌性 ウサギ (NZW)	本薬 0.5 g を注射用水と混合し粘着布に広げ、背部正常皮膚に 4 時間単回貼付し、粘着布の除去後 1、24、48、72 時間に皮膚反応を観察した。	本薬投与に起因した死亡、一般状態及び体重の変化は認められず、皮膚に関する所見も認められなかった。	4.2.3.6.01
雌性 ウサギ (NZW)	本薬 0.1 g を左眼結膜嚢に適用し、適用後 1、24、48、72 時間に眼反応を観察した。	本薬投与に起因した死亡、一般状態及び体重の変化は認められなかった。投与 3 日目まで軽度な結膜発赤及び結膜水腫が全例で認められ、うち 1 例では軽度な眼脂及び瞬膜の腫脹が認められたが、投与 4 日目以降で消失した。	4.2.3.6.02

5.7 その他の試験

5.7.1 抗原性試験

マウスを用いた局所リンパ節増殖試験（LLNA）による抗原性試験が実施され（表 13）、本薬は皮膚感作性を示さないと判断された。

表 13 抗原性試験の概略

試験系	試験方法	主な所見	CTD
雌性 マウス (CBA/Ca OlaHsd)	本薬 7.5、15.0 又は 27.3% の濃度で 25 μ L を、両耳介背面皮膚に 3 日間反復塗布した。初回投与から 5 日後に [3 H]メチルチミジンを静脈内投与し、耳介リンパ節の放射能測定を行った。	本薬投与に関連した死亡、耳介・一般状態・体重及び皮膚の変化は認められなかった。リンパ節の放射能の刺激性指数（Stimulation Index）は 1.13～1.82 であった。	4.2.3.7.1.01

a) 溶媒は 10%ジメチルスルホキシド溶液

5.7.2 不純物の安全性試験

本薬の鏡像異性体、並びに、原薬及び製剤中に認められた不純物である 不純物A* について、ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験が実施された（表 14）。

主な標的臓器は副腎（鏡像異性体）又は胃（不純物A*）であり、当該試験の無毒性量（鏡像異性体：500 mg/kg/日、不純物A*：50 mg/kg/日）を踏まえると、本剤の臨床使用において不純物の安全性に特段の懸念はないと判断された。

不純物の遺伝毒性試験について、本薬の鏡像異性体を用いた *in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験（CTD4.2.3.7.6.02）及びマウスリンフォーマ Tk 試験（CTD4.2.3.7.6.03）、*in vivo* 試験としてラット骨髄を用いた小核試験（CTD4.2.3.7.6.04）が実施され、いずれの試験でも陰性の結果が得られたことから、本薬の鏡像異性体の遺伝毒性は陰性であることが示された。また、不純物A* についても細菌を用いた復帰突然変異試験（CTD4.2.3.7.5.03）及びマウスリンフォーマ Tk 試験（CTD4.2.3.7.5.04）、並びにラット骨髄を用いた小核試験（CTD4.2.3.7.5.05）が実施され、マウスリンフォーマ Tk 試験において細胞増殖抑制が認められた用量で遺伝子復帰変異誘発作用が示唆されたが、細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性の結果が得られ、ラットを用いた小核試験において有意な小核含有多染色性赤血球の増加は認められなかったことから、不純物A* の遺伝毒性は陰性であると判断された。

* 新薬情報提供時に置き換え

表 14 不純物の反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄ラット (Wistar)	経口	4週 (1回/日)	鏡像異性体 0、150、500、1500	150: 血中カリウム・総タンパク・アルブミン・AST・ALPの増加 (雄)、血中無機リンの減少 (雌)、血中ナトリウム・乳酸の増加 ≥150: 流涎、敷材の掻き出し、呼吸音 (雄)、体重増加量の増加 (雌)、血中トリグリセリドの増加 (雌)、血中ALTの増加、甲状腺濾胞活性化 500: 血中無機リンの増加 (雄)、血中クロライド・クレアチニンの減少 (雄)、血中カルシウムの増加 (雌) ≥500: 呼吸音 (雌)、軟便・無形便 (雌) 1500: 軟便・無形便 (雄)、体重・体重増加量の減少 (雄)、摂餌量の減少 (雄)、血中カリウム・ALPの増加 (雄)、血中コレステロールの減少 (雌)、血中アルブミン/グロブリン比・AST・乳酸の増加、肝臓重量の増加 (雌)、副腎束状帯の単細胞壊死を伴う変性 (雄)、副腎束状帯の過形成 (雌) 死亡: 450 (雄 2/13 例、雌 2/13 例)	500	4.2.3.7.6.01
雌雄ラット (Wistar)	経口	4週 (1回/日)	不純物A* 0、50、150、450 ^{a)}	50: 白血球・リンパ球数の増加 (雄)、血中尿素窒素の増加 (雄) 50、150: 好酸球・単球数の減少 ≥50: 体重増加量の減少 (雌)、血中コレステロール・乳酸・アルブミン/グロブリン比の増加 (雄)、血中無機リンの増加 (雌)、脾臓の黄金色の色素沈着増加 (雄) 150: 好中球数の減少 (雄)、血中アルブミンの増加 (雄)、血中クレアチニン・総ビリルビンの減少 (雌)、血中ALTの増加 ≥150: 流涎、敷材の掻き出し (雄)、体重増加量の減少 (雄)、摂餌量の減少、胃の糜爛/潰瘍・全層性炎症・粘膜下組織の浮腫/細胞浸潤・漿膜炎 450: 軟便・無形便 (雄)、敷材の掻き出し・呼吸困難・眼脂・鼻汁 (雌)、自発運動減少、腹部膨満、体温低下、皮膚の褪色、半眼、腹臥、側腹部の陥凹、体重の減少 (雄)、網状赤血球・好中球・単球数の増加 (雄)、白血球・リンパ球数の減少 (雄)、赤血球数・ヘマトクリット値の減少、血中カルシウム・尿素窒素の減少 (雄)、血中ALPの増加 (雄)、血中総ビリルビンの減少、精巣重量の減少、精巣の軟調及び小型、精巣の精上皮の変性・精巣上体管腔内の細胞残渣及び精子数減少、顎下腺の分泌物減少 (雄)、大腿骨髄・胸骨髄の細胞数減少 (雄)、性周期の欠如・膈上皮の粘液分泌 (雌)、脾臓の髄外造血 (雄)	50	4.2.3.7.5.02

a) 雌雄各2例で死亡又は切迫安楽死が認められ、当該個体の状態悪化を踏まえ、450 mg/kg 群は投与15日以降の投与を中止し、剖検日まで飼育を継続した。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 がん原性試験において認められた腸間膜リンパ節の血管増殖性病変について

機構は、本薬のラットがん原性試験において溶媒対照群と比較して本薬投与群で腸間膜リンパ節の血管腫の発生頻度の増加が認められていることから、当該所見と本薬投与との関連性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬のラットがん原性試験の腸間膜リンパ節の血管腫は、最新のINHANDに基づいて診断されており、試験実施施設の背景値とは診断基準が異なる。そこで、野生型Wistar ラットの血管腫の背景値に関する米国 National Toxicology Program (NTP) での報告¹⁵⁾等と比較した結果、これらで使用された診断基準の詳細は不明であるものの、本薬のラットがん原性試験では自然発生の血管腫が野生型Wistar ラットの血管腫の背景値と比較して高率に発生する傾向にあった。また、陰性対照群¹⁶⁾に比較していずれの本薬投与群でも腸間膜リンパ節の血管腫の発生率に統計学的有意差は認められなかった。以上を考慮し、当該試験において認められた腸間膜リンパ節の血管腫と本薬投与との関連性はないと判断した。

* 新薬情報提供時に置き換え

15) <https://ntp.niehs.nih.gov/data/controls/>

16) 水

機構は、本薬のラットがん原性試験の腸間膜リンパ節で認められた血管増殖性病変である血管腫様過形成及び血管腫の発現機序及びヒトへの外挿性、並びに本薬のラットがん原性試験において認められた血管増殖性病変と血管肉腫との関連性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。以下に示す内容から、ラット腸間膜リンパ節の傍皮質マクロファージの過形成及び類洞の組織球症が、血管内皮細胞の増殖性変化を引き起こした可能性が考えられる。

- リンパ節の傍皮質マクロファージの過形成及び類洞の組織球症は、過量投与された被験物質をリンパ流路のマクロファージが貪食することにより生じる反応性変化であることが知られている（Toxicol Pathol, 2006; 34: 425-54）。本薬のラット反復投与毒性試験では腸間膜リンパ節において当該所見が認められており、本薬のラットがん原性試験でも投与早期より同様の変化が生じ、長期間にわたり活性化されたマクロファージが腸間膜リンパ節に存在していた可能性が考えられること。
- げっ歯類では活性化したマクロファージが血管新生増殖因子やサイトカインの放出を介して血管内皮細胞増殖を刺激することが知られていること（Toxicol Sci, 2009; 111: 4-18）。
- げっ歯類の加齢性病変である腸間膜リンパ節の血管腫様過形成は遠位性リンパ管の閉塞が主な原因とされており（Toxicol Pathol, 2019; 47: 665-783）、本薬のラットがん原性試験でも投与早期から腸間膜リンパ節の傍皮質マクロファージの過形成及び類洞の組織球症によりリンパ液の流れが妨げられた結果、ラットの加齢性変化の発生が促進された可能性が考えられること。

さらに、以下の理由から、ラットでは本薬の毒性試験で使用した他の動物種と比較して本薬が小腸内腔壁に、より多く曝露され、局所的に過量投与が生じた可能性が考えられる。

- ラットがん原性試験において腸間膜リンパ節で血管腫様過形成の発生率上昇を伴うマクロファージ過形成の認められた最低用量（250 mg/kg/日）、当該所見が認められなかった Tg-rasH2 マウスがん原性試験及びイヌ 52 週間反復投与毒性試験の最高用量（1500 mg/kg/日及び 300 mg/kg/日）について、投与終了時点の平均体重に基づく 1 日投与量を算出した。さらに、経口投与された本薬の吸収部位である小腸内腔壁の表面積の種差を踏まえ（J Pharm Sci, 2015; 104: 2747-76、Lab Anim, 2010; 44: 176-83 等）、小腸内腔壁の単位面積当たりの 1 日投与量を算出すると、ラットで血管腫様過形成を伴うマクロファージ過形成が認められた用量は、マウス及びイヌで当該所見が認められなかった用量に対してそれぞれ約 5.8 及び 5.9 倍であった（表 15）。

表 15 ラット、マウス、イヌ毒性試験及びヒト臨床用量における小腸内腔壁単位面積当たりの本薬曝露量

	ラット	マウス	イヌ	ヒト（臨床用量）
体重当たりの 1 日投与量 (mg/kg/日)	250	1500	300	
平均体重	623 g（投与 104 週）	26.2 g（投与 26 週）	10.5 kg（投与 52 週）	
1 日投与量 (mg/日)	155.8	39.3	3150	2000
小腸内腔壁の単位面積 (m ²)	1	1.46	120	200
小腸内腔壁の単位面積当たり 1 日投与量 (mg/m ²)	155.8	26.9	26.3	10.0

- 本薬のイヌ及びマウスを用いた毒性試験ではマクロファージ過形成は認められておらず、Tg-rasH2 マウスがん原性試験でも腸間膜リンパ節にマクロファージ過形成及び血管腫様過形成は認められていない。

上記のとおり、本薬の臨床用量と、ラットがん原性試験において腸間膜リンパ節で血管腫様過形成の発生率上昇を伴うマクロファージ過形成の認められた最低用量について、それぞれ小腸内腔壁の単位面積当たりの 1 日投与量を比較すると（表 15）、本薬の臨床用量においてラットがん原性試験と同様の過量投与が生じる可能性は低いと考えられる。また、本薬は遺伝毒性陰性であり、他の動物種を用いた反

復投与毒性試験及び Tg-rasH2 マウスを用いたがん原性試験において同様の所見は認められていないこと、及びヒトではリンパ節に血管腫が発生することは極めて稀であり、ヒトでは腸間膜リンパ節の血管腫は報告されておらず、ヒトのリンパ節における血管腫の特性はげっ歯類と異なること（Toxicol Sci, 2009; 111: 4-18）も踏まえると、本薬がヒトにおいて血管増殖性病変を引き起こす可能性は低いと考える。

本薬のラットがん原性試験において認められた血管増殖性病変と血管肉腫との関連性については、本薬の Tg-rasH2 マウスがん原性試験の全身の器官・組織における血管肉腫の発生頻度を集計し解析した結果、本薬投与に起因した血管肉腫の発生頻度の増加は認められなかったこと、及び本薬のラットがん原性試験で全身の器官・組織における血管肉腫の発生頻度を集計し解析した結果、本薬投与に起因した血管肉腫の発生頻度の増加は認められず、当該試験において腸間膜リンパ節に血管肉腫は認められなかったことから、関連はないと考える。

機構は、以下のように考える。本薬のラットがん原性試験において腸間膜リンパ節の血管腫様過形成及び血管腫が認められたことに関して、血管腫様過形成については用量依存的に発現頻度の増加が認められており、本薬投与との関連性は明らかであると考ええる。血管腫については、血管腫様過形成は血管腫、血管肉腫等の腫瘍発生に関する前駆病変の可能性が示されている（J Toxicol Pathol, 2016; 29: S1-S47）報告もあれば、その可能性は低いとする報告（Toxicol Pathol, 2019; 47: 665-783）もあり、一定の結論は得られていない。したがって、本薬投与と血管腫の発生頻度増加との関連性を明確に示す結果までは得られていないと考えるものの、本薬投与により血管腫様過形成が認められることも踏まえると、本薬投与により血管腫が生じた可能性を否定することも困難である。一方で、ラット反復投与毒性試験において、過量投与に対する反応性変化である腸間膜リンパ節の傍皮質マクロファージの過形成及び類洞の組織球症が認められていること、及び当該所見は血管新生増殖因子及びサイトカインの放出並びにリンパ流路の変化を介して腸間膜リンパ節の血管増殖性病変を引き起こすことが知られていることを踏まえると、ラットがん原性試験において認められた上記の腸間膜リンパ節の血管増殖性病変は過量投与に起因した腸間膜リンパ節の傍皮質マクロファージの過形成及び類洞の組織球症が原因であると推定される。さらに、ラットがん原性試験及びヒトでの小腸内腔壁の単位面積当たりの1日投与量を踏まえると、臨床投与量において局所的に過量投与が生じる可能性は低いこと、本薬の他の動物種を用いた反復投与毒性試験、Tg-rasH2 マウスがん原性試験及びラットがん原性試験の腸間膜リンパ節以外の臓器において血管増殖性病変が発現していないこと等を踏まえると、ラットがん原性試験において認められた腸間膜リンパ節の血管増殖性病変はヒトへの外挿性に乏しい変化である。

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

本剤の開発において、液剤、カプセル剤及び処方が異なる錠剤（錠剤 A、B、C 及び申請製剤）が使用され、主な臨床試験で使用された製剤の内訳は、表 16 のとおりであった。以降において、例えば PXL008-001 試験を 001 試験と記載するように、試験番号のうち「PXL008-」（DD401101、DD401102、RVT-1501-1002、EML017008-002 及び EML017008-005 試験を除く）を省略して記載する。

表 16 主な臨床試験で用いられた製剤の内訳

製剤の種類	開発の相（試験番号）	
	国内試験	海外試験
錠剤 A	—	第 I 相試験（003、011） 第 II 相試験（004、006、009）
錠剤 B	第 II 相試験（014）	第 I 相試験（016、022）
錠剤 C	第 I 相試験（DD401101、DD401102） 第 III 相試験（018、019、020）	第 I 相試験（022、023、024、RVT-1501-1002）

—：該当なし

ヒト生体試料中の本薬及び本薬の鏡像異性体の測定には LC-MS/MS 法が用いられた。血漿中本薬濃度の定量下限は 10 ng/mL、本薬の鏡像異性体濃度の定量下限は █████ ng/mL、尿中本薬濃度の定量下限は 10 µg/mL であった。なお、海外マスバランス試験（EML017008-002）以外の臨床試験では、血漿中本薬濃度は本薬及びその鏡像異性体が測定された。生体試料中及びヒトマスバランス試験における放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法が用いられた。

生物薬剤学に関する評価資料として、国内で実施された食事の影響試験（DD401101 試験）及び海外で実施された生物学的同等性試験（022 試験¹⁷⁾）の成績が提出された。なお、申請製剤と錠剤 C は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号）別紙 3 に準じた溶出試験により同等性が確認され、錠剤 C と錠剤 B は、生物学的同等性試験（022 試験）により同等性が確認された。以下に、主な試験の成績を記述する。

6.1.1 食事の影響試験（CTD5.3.1.1.01：DD401101 試験＜20██年██月～██月＞）

日本人健康成人男性（目標被験者数 12 例）を対象に、錠剤 C 単回経口投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するため、無作為化非盲検 2 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 期に錠剤 C を空腹時又は朝食開始 30 分後に 1000 mg を単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 5 日間以上とされた。総投与例数 12 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、空腹時投与に対する食後投与の血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比（食後/空腹時）とその 90%信頼区間は、0.85 [0.75, 0.95] 及び 0.93 [0.84, 1.04] であった。

安全性について、有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として国内の 6 試験（DD401101、DD401102、014、018、019 及び 020 試験）、海外の 6 試験（EML017008-002、001、011、016、023 及び 024 試験）の成績並びに国内外の 9 試験（DD401102、RVT-1501-1002、EML017008-003¹⁸⁾、EML017008-004¹⁹⁾、EML017008-005、008²⁰⁾、011、014 及び 018 試験）を含む母集団薬物動態解析が提出された。参考資料として海外 7 試験（EML017008-001、EML017008-

¹⁷⁾ 外国人健康成人を対象に、錠剤 B 1000 mg 又は錠剤 C 1000 mg を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討した 2 群 2 期クロスオーバー試験

¹⁸⁾ 外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本薬のカプセル剤 1000 mg を 1 日 2 回、本薬 2000 mg を 1 日 1 回又はメトホルミン 850 mg を 1 日 2 回、4 週間反復経口投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討した試験

¹⁹⁾ 外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 500、1500 mg、メトホルミン 850 mg 又はプラセボを 1 日 2 回、8 週間反復経口投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討した試験

²⁰⁾ 外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 500、1000、1500、2000 mg 又はプラセボを 1 日 2 回、24 週間反復経口投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討した試験

003、EML017008-004、EML017008-005、RVT-1501-1002、003 及び 008 試験)の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験成績も提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 (CTD4.2.2.3.03~04、4.2.2.4.01~02、5.3.2.2.01~5.3.2.2.11)

ヒトにおける本薬の ^{14}C 標識体 ($0.2\sim 20\ \mu\text{g/mL}$) の血漿タンパク結合率 (平均値、平衡透析法) は $1.20\sim 6.4\%$ 、血球/血漿中濃度比 (平均値) は $0.42\sim 0.53$ であった。

ヒト肝臓、肺、腎臓及び小腸のミクロソーム並びに S9 を用いて、本薬の ^{14}C 標識体 (1 、 10 及び $100\ \mu\text{mol/L}$) の代謝を検討した結果、60 分間のインキュベーションでは代謝物は認められなかった。ヒト肝細胞を用いて、本薬の ^{14}C 標識体 (10 及び $100\ \mu\text{mol/L}$) の代謝を検討した結果、24 時間のインキュベーション後における未変化体の残存率は $90.0\sim 94.3\%$ であり、代謝物として 6 種類が認められた。

Caco-2 細胞単層膜を用いて本薬 ($3000\ \mu\text{mol/L}$) の膜透過性を検討した結果、頂端膜側から基底膜側 (A $\rightarrow$ B) の見かけの膜透過係数は $1.62\times 10^{-6}\ \text{cm/sec}$ 、基底膜側から頂端膜側 (B $\rightarrow$ A) への見かけの透過係数は $1.24\times 10^{-6}\ \text{cm/sec}$ であった。見かけの膜透過係数比 (B $\rightarrow$ A/A $\rightarrow$ B) は 0.76 であり、陽性対照であるジゴキシシン (P-gp 基質、 $5\ \mu\text{mol/L}$) 及びエストロン-3-硫酸 (BCRP 基質、 $0.2\ \mu\text{mol/L}$) では、それぞれ 17.6 及び 5.3 であった。P-gp 阻害作用を有する PSC833 ($10\ \mu\text{mol/L}$) 存在下では、本薬及びジゴキシシンの見かけの膜透過係数比 (B $\rightarrow$ A/A $\rightarrow$ B) は 0.95 及び 0.82 、BCRP 阻害作用を有するノボビオシン ($30\ \mu\text{mol/L}$) 存在下では、本薬及びエストロン-3-硫酸の見かけの膜透過係数比 (B $\rightarrow$ A/A $\rightarrow$ B) は 0.63 及び 0.57 であった。

OCT1 又は OCT2 発現 HEK293 細胞を用いて本薬の取込みを検討した結果、OCT1 及び OCT2 を介した本薬の取込み作用が認められ、 K_m 値はそれぞれ、 1130 及び $41.1\ \mu\text{mol/L}$ であった。MATE1、MATE2-K、OAT1 又は OAT3 発現細胞を用いて本薬 ($100\ \mu\text{mol/L}$) の取込みを検討した結果、非発現細胞と比較した取込み比はそれぞれ、 $3.45\sim 6.21$ 、 $7.78\sim 10.50$ 、 $0.62\sim 1.24$ 及び $0.85\sim 1.06$ であった。MATE1 又は MATE2-K 発現細胞を用いて、MATE1 及び MATE2-K 阻害作用を有するピリメタミン存在下 ($1\ \mu\text{mol/L}$) での本薬 ($100\ \mu\text{mol/L}$) の取込みを検討した結果、コントロール細胞と比較した取込み比は、MATE1 発現細胞ではピリメタミン非存在下で 5.09 、ピリメタミン存在下で 1.19 、MATE2-K 発現細胞ではピリメタミン非存在下で 10.18 、ピリメタミン存在下で 1.89 であった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬²¹⁾の各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5) に対する本薬の阻害作用を検討した結果、いずれの CYP 分子種に対しても本薬の直接阻害作用及び時間依存的阻害作用は認められなかった。

ヒト肝細胞を用いて、本薬 (20 、 60 及び $120\ \mu\text{mol/L}$) の各 CYP 分子種に対する誘導作用を検討した結果、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5 の酵素活性の誘導又は mRNA 発現量の増加は認められなかった。

Caco-2 細胞又は P-gp 発現細胞を用いて P-gp に対する本薬 (Caco-2 細胞では $0.1\sim 1000\ \mu\text{mol/L}$ 、P-gp 発現細胞では $1000\sim 3000\ \mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、 IC_{50} はそれぞれ 1000 又は $3000\ \mu\text{mol/L}$ 超であった。BCRP 発現膜ベシクルを用いて BCRP に対する本薬 ($300\sim 3000\ \mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、 IC_{50} は $3000\ \mu\text{mol/L}$ 超であった。

²¹⁾ 検討された本薬濃度は CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 では $0.1\sim 1000\ \mu\text{mol/L}$ 、CYP2A6、CYP2E1 では $0.1\sim 100\ \mu\text{mol/L}$ 、CYP2B6 では $200\sim 1000\ \mu\text{mol/L}$ 、CYP3A4/5 では $0.1\sim 6000\ \mu\text{mol/L}$

OCT1 の発現細胞を用いて、OCT1 に対する本薬の阻害作用を検討した結果、OCT1 に対する本薬の K_i 値は 154 $\mu\text{mol/L}$ であった。OCT2、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞を用いて、各トランスポーターに対する本薬²²⁾の阻害作用を検討した結果、OCT2 及び MATE1 に対する IC_{50} は、それぞれ 146 及び 19.24 $\mu\text{mol/L}$ であったが、その他トランスポーターに対する IC_{50} は 1000 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD5.3.3.1.02 : 011 試験<2015 年 1 月~10 月>)

日本人及び外国人健康成人（目標被験者数、Part A : 24 例（日本人）、Part B : 最大 64 例（Part B1 : 日本人、Part B2 : 日本人及び外国人））を対象に本剤を単回又は反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、Part A では、投与 1 日目及び 10 日目は本剤 500、1000、2000 mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与、投与 4~9 日目は、本剤 500、1000、2000 mg 又はプラセボを空腹時に 1 日 2 回反復経口投与とされた。Part B1 では、本剤の 1 回用量を 1500 mg、投与 4 日目の反復投与の初回投与時に高脂肪食後の投与としたことを除いて Part A と同一とし、Part B2 では、本剤 4000、6000、8000 mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与とされた。

総投与例数 64 例（Part A : 24 例、Part B : 40 例）が安全性解析対象集団とされ、Part A 及び Part B で本剤が投与された 48 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤を日本人健康成人に対して空腹時に単回及び反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 17、日本人又は外国人健康成人に対して空腹時に単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった。また、1500 mg 群の空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ の最小二乗幾何平均値の比（食後/空腹時）とその 90%信頼区間は、0.95 [0.88, 1.04] 及び 1.05 [0.92, 1.20] であった。

表 17 本剤を単回及び反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ (Part A)

用量 (mg)	測定時点	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
500	1 日目	6	1006.6 (23.1)	5867.2 (26.4)	3.0 [3.0, 4.0]	4.5 (101.4)	75.4 (31.6)	484.5 (71.3)
	10 日目	6	994.2 (28.5)	6288.4 (34.3)	2.5 [1.5, 4.0]	10.1 (80.4)	79.5 (34.3)	848.2 (67.2)
1000	1 日目	6	1393.2 (40.3)	8514.8 (35.7)	2.5 [1.5, 3.0]	12.0 (113.0)	89.4 (25.8)	1552.0 (138.1)
	10 日目	6	1804.4 (18.2)	12624.5 (12.5)	2.5 [2.0, 4.0]	13.6 (42.6)	79.2 (12.5)	1042.6 (38.8)
1500	1 日目	6	2217.5 (25.0)	13373.9 (27.7)	3.0 [1.5, 4.0]	11.5 (163.3)	87.4 (24.9)	1455.6 (168.3)
	10 日目	6	2336.0 (16.7)	16007.2 (15.5)	2.5 [2.0, 4.0]	10.7 (83.1)	93.7 (15.5)	986.8 (55.5)
2000	1 日目	6	1787.9 (26.3)	10986.5 (24.3)	2.5 [1.5, 3.0]	11.2 (82.3)	140.4 (23.1)	2267.2 (95.8)
	10 日目	6	2266.7 (32.3)	16671.8 (24.4)	2.5 [1.5, 4.0]	12.1 (38.6)	120.0 (24.4)	1439.0 (38.0)

幾何平均値（幾何変動係数%）、 t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC : 投与後 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（1 日目）、
投与間隔あたりの血漿中濃度-時間曲線下面積（10 日目）、 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、
CL/F : 見かけのクリアランス、 V_z/F : 終末相の見かけの分布容積

²²⁾ 検討された本薬濃度は、MATE1 では 1.37~1000 $\mu\text{mol/L}$ 、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 では 100~1000 $\mu\text{mol/L}$

表 18 本剤を単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ (Part B2)

用量 (mg)	人種	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
4000	日本人	6	4193.6 (20.2)	22611.6 (15.0)	1.5 [1.0, 4.0]	6.4 (59.9)	137.4 (10.8)	1271.2 (67.7)
6000		6	4040.0 (29.2)	24037.6 (20.0)	2.3 [1.0, 4.0]	11.5 (61.5)	166.8 (28.7)	2759.5 (49.9)
6000	外国人	6	3450.8 (21.3)	21073.2 (25.0)	1.5 [1.0, 3.0]	11.4 (77.4)	200.0 (18.9)	3274.2 (73.3)
8000		6	4086.2 (35.4)	25746.1 (21.8)	2.0 [1.5, 4.0]	9.0 (57.4)	214.3 (20.1)	2791.7 (51.3)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{0-12h}: 投与後 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}: 消失半減期、CL/F: 見かけのクリアランス、V_z/F: 終末相の見かけの分布容積

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、Part A 及び Part B1 において、プラセボ群で 5/8 例及び 2/8 例、500 mg 群で 2/6 例及び 1/6 例、1000 mg 群で 2/6 例及び 1/6 例、1500 mg 群で 4/6 例及び 2/6 例、2000 mg 群で 2/6 例及び 2/6 例、Part B2 (日本人) において、プラセボ群で 2/4 例及び 2/4 例、4000 mg 群で 0/6 例及び 0/6 例、6000 mg 群で 3/6 例及び 2/6 例、Part B2 (外国人) において、プラセボ群で 1/4 例及び 1/4 例、6000 mg 群で 3/6 例及び 3/6 例、8000 mg 群で 6/6 例及び 6/6 例であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

6.2.2.2 マスバランス試験 (CTD5.3.3.1.01: EML017008-002 試験<20 年 月~20 年 月>)

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

用法・用量は、本薬の ¹⁴C 標識体 1000 mg を単回経口投与とされ、総投与例数 6 例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、血漿中本薬及び本薬の鏡像異性体濃度の C_{max} (幾何平均値 (変動係数%)、以下同様) は 1432 (14.2) 及び (12.9) ng/mL、AUC_{last} は 12223 (16.5) 及び (16.3) ng・h/mL、t_{1/2} は 13.0 (24.6) 及び 12.9 (19.1) h、t_{max} (中央値 [範囲]) はともに 3.5 [1.5, 4.0] h であった。血漿中本薬及び本薬の鏡像異性体の総濃度の C_{max} 及び AUC_{last} に占める本薬の鏡像異性体の割合はそれぞれ % であり、本薬の異性体変換は認められなかった²³⁾。血漿中放射能濃度の AUC_{last} に対する血漿中本薬及び本薬の鏡像異性体の総濃度の AUC_{last} の割合は 84.8% であった。

尿中排泄について、投与放射能に対する投与後 6 日間の累積尿中放射能排泄率 (幾何平均値 (変動係数%)) は 43.2 (19.1) % であった。また、投与本薬に対する投与後 6 日間の本薬未変化体の尿中累積排泄率は、42.0 (19.3) % であった。

糞中排泄について、投与放射能に対する投与後 6 日間の累積糞中放射能排泄率 (幾何平均値 (変動係数%)) は 54.8 (15.7) % であり、代謝物は認められなかった。

呼吸中の放射能は定量下限未満であった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、4/6 例及び 3/6 例であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

²³⁾ 原薬中の本薬の鏡像異性体の割合は % であった。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 国内後期第 II 相単独療法試験 (CTD5.3.5.1.01 : 014 試験<2015 年 12 月~2017 年 1 月>)

日本人 2 型糖尿病患者 (目標被験者数 304 例 (プラセボ群、本剤 500 mg 群、本剤 1000 mg 群、本剤 1500 mg 群 : 各 76 例)) を対象に、本剤の用量反応関係、単独療法の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.1 国内後期第 II 相単独療法試験」の項を参照)。

薬物動態について、本剤 500、1000 又は 1500 mg を 1 日 2 回経口投与したときの各評価時期における本薬の血漿中トラフ濃度は、表 19 のとおりであった。

表 19 本剤を 1 日 2 回経口投与したときの各評価時期における本薬の血漿中トラフ濃度^{a)}

投与群	投与 2 週時	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 16 週時	投与 20 週時	投与 24 週時
本剤 500 mg 群	307.87 (66.2)	306.98 (61.0)	292.08 (94.8)	341.60 (57.3)	321.38 (72.7)	326.22 (83.4)	339.78 (65.4)
	75 例	75 例	72 例	72 例	71 例	70 例	70 例
本剤 1000 mg 群	605.44 (58.7)	648.20 (60.4)	650.35 (56.8)	648.60 (59.6)	634.99 (59.4)	633.12 (52.4)	617.04 (63.9)
	73 例	72 例	69 例	67 例	67 例	66 例	66 例
本剤 1500 mg 群	993.20 (65.8)	988.07 (62.6)	928.93 (86.1)	966.13 (71.3)	965.47 (90.5)	985.62 (72.0)	1004.89 (67.1)
	71 例	70 例	68 例	68 例	67 例	67 例	67 例

上段：幾何平均値 (幾何変動係数%)、下段：被験者数、単位：ng/mL

a) 本薬のフリー体濃度を測定

6.2.3.2 国内第 III 相単独療法試験 (CTD5.3.5.1.02 : 018 試験<2017 年 12 月~2019 年 2 月>)

日本人 2 型糖尿病患者 (目標被験者数 212 例 (プラセボ群、本剤 1000 mg 群 : 各 106 例)) を対象に、本剤単独療法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 (試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.2 国内第 III 相単独療法試験」の項を参照)。

薬物動態について、本剤 1000 mg を 1 日 2 回経口投与したときの各評価時期における本薬の血漿中トラフ濃度は、表 20 のとおりであった。

表 20 本剤を 1 日 2 回経口投与したときの各評価時期における本薬の血漿中トラフ濃度^{a)}

投与群	投与 12 週時	投与 16 週時	投与 20 週時	投与 24 週時
本剤 1000 mg 群	650.60 (64.321)	533.70 (63.034)	526.76 (54.728)	471.91 (63.384)
	104 例	103 例	102 例	102 例

上段：幾何平均値 (変動係数%)、下段：被験者数、単位：ng/mL

a) 本薬のフリー体濃度を測定

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 腎機能障害者における薬物動態試験

6.2.4.1.1 腎機能障害者における薬物動態試験 (CTD5.3.3.3.01 : DD401102 試験<2018 年 6 月~2018 年 10 月>)

日本人成人 (目標被験者数 24 例) を対象に、腎機能障害の程度別 (eGFR²⁴⁾ (mL/min/1.73 m²) が 90 以上 : 正常、60 以上 90 未満 : 軽度、30 以上 60 未満 : 中等度、15 以上 30 未満 : 重度、ただし透析が必要な者を除く) における本剤の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、腎機能正常者、軽度及び中等度腎機能障害者では本剤 1000 mg、重度腎機能障害者では本剤 500 mg を単回経口投与とされた。

²⁴⁾ 腎機能低下の程度はスクリーニング時の血清クレアチニンを用いた推算式 (eGFR (mL/min/1.73 m²) = 194 × 血清クレアチニン^{-1.094} × 年齢^{-0.287} × [0.739 (女性の場合)]) に基づき分類された。

総投与例数 24 例（腎機能正常者 6 例、軽度腎機能障害者 6 例、中等度腎機能障害者 6 例、重度腎機能障害者 6 例）が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、腎機能正常者及び腎機能障害者における薬物動態パラメータは、表 21 のとおりであった。腎機能正常者に対する軽度、中等度及び重度腎機能障害者の血漿中本薬濃度の C_{max} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は 1.42 [1.05, 1.91]、1.52 [1.13, 2.05] 及び 1.50 [1.11, 2.02]、 AUC_{last} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は 1.49 [1.03, 2.17]、1.81 [1.25, 2.63] 及び 2.49 [1.71, 3.61] であった。

表 21 腎機能正常者及び腎機能障害者における薬物動態パラメータ

用量	1000 mg			500 mg
パラメータ	腎機能正常者 (6 例)	軽度腎機能障害者 (6 例)	中等度腎機能障害者 (6 例)	重度腎機能障害者 (6 例)
C_{max} (ng/mL)	1246 (26.2)	1770 (21.1)	1897 (24.8)	1866 (45.7)
AUC_{last} (ng·h/mL)	10020 (28.1)	14950 (43.5)	18160 (33.4)	24920 (48.2)
t_{max} (h)	3.00 [0.50, 3.00]	1.75 [1.00, 6.00]	3.00 [2.00, 6.00]	4.00 [3.00, 6.00]
$t_{1/2}$ (h)	12.65 (101.1)	9.449 (58.9)	18.85 (121.9)	11.68 (63.0)
CL/F (L/h)	95.87 (26.6)	64.65 (42.8)	51.58 (32.4)	19.56 (47.8)
V_z/F (L)	1750 (99.3)	881.3 (80.6)	1403 (114.9)	329.5 (97.1)

幾何平均値（幾何変動係数%）、 t_{max} は中央値〔範囲〕

C_{max} ：最高血漿中濃度、 AUC_{last} ：定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、

t_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、CL/F：見かけのクリアランス、 V_z/F ：終末相の見かけの分布容積

安全性について、有害事象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、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

6.2.4.1.2 中等度又は重度の腎機能障害患者における薬物動態試験（CTD5.3.3.3.03：RVT-1501-1002 試験＜20 年 月～20 年 月＞参考資料）

外国人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 46 例）を対象に、腎機能障害の程度別（CKD 3b：eGFR²⁵⁾ (mL/min/1.73 m²) が 30 以上 45 未満、CKD 4：eGFR (mL/min/1.73 m²) が 15 以上 30 未満、ただし透析が必要な患者を除く）における本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、本剤 500 mg、1000 mg 若しくはプラセボを 1 日 2 回、又は本剤 1500 mg 若しくはプラセボを 1 日 1 回、4 週間反復経口投与とされた。

総投与例数 49 例が安全性解析対象集団とされ、本剤が投与された 38 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤投与後 15 日目の中等度又は重度の腎機能障害患者における薬物動態パラメータは、表 22 のとおりであった。

²⁵⁾ 腎機能低下の程度はスクリーニング時の血清クレアチニンを用いた MDRD 式 (eGFR (mL/min/1.73 m²) = 175 × 血清クレアチニン^{-1.154} × 年齢^{-0.203} × [0.742 (女性の場合)] × [1.212 (アフリカ系アメリカ人の場合)]) に基づき分類された。

表 22 腎機能障害患者における薬物動態パラメータ^{a)}

用法・用量	500 mg 1 日 2 回		1000 mg 1 日 2 回		1500 mg 1 日 1 回	
パラメータ	CKD 3b (7 例)	CKD 4 (5 例)	CKD 3b (6 例)	CKD 4 (6 例)	CKD 3b (7 例)	CKD 4 (5 例)
C_{max} (ng/mL)	1520.4 (40.7)	1682.1 (29.5)	2682.1 (35.9)	4219.7 (43.2)	2251.2 (22.8)	2654.9 (47.2)
AUC_{last} (ng·h/mL)	12820.0 (40.6)	14937.8 (26.3)	20858.3 (45.9)	35453.9 (46.4)	16011.0 (27.2)	24408.9 (53.8)
t_{max} (h)	3.97 [2.00, 6.00]	4.00 [3.00, 4.03]	2.50 [1.00, 3.00]	2.53 [2.00, 5.85]	3.00 [2.00, 4.00]	3.00 [2.98, 4.05]
CL/F (L/h)	35.98 (38.0)	33.29 (27.2)	46.21 (41.7)	25.03 (42.7)	70.20 (29.8)	40.45 (54.9)
V_z/F (L)	267.47 (15.9)	344.30 (26.4)	417.36 (28.5)	261.26 (79.4)	559.55 (26.7)	604.08 (57.8)

幾何平均値（幾何変動係数%）、 t_{max} は中央値〔範囲〕

C_{max} ：最高血漿中濃度、 AUC_{last} ：定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、

t_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、CL/F：見かけのクリアランス、 V_z/F ：終末相の見かけの分布容積

a) 本薬のフリー体濃度を測定

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群で 6/11 例及び 3/11 例、本剤 500 mg 群で 3/13 例及び 0/13 例、本剤 1000 mg 群で 8/13 例及び 3/13 例、本剤 1500 mg 群で 7/12 例及び 3/12 例であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本剤 1000 mg 群 1 例（悪心/嘔吐）に認められ、副作用と判断された。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

6.2.4.1.3 海外腎機能障害患者における薬物動態試験（CTD5.3.3.3.04：EML017008-005 試験<20 年 月～20 年 月>参考資料）

外国人成人（目標被験者数 48 例）を対象に、腎機能障害の程度別（ $CL_{Cr}^{26)}$ (mL/min) が 80 超：正常、50 以上 80 以下：軽度、30 以上 50 未満：中等度、30 未満：重度、ただし透析が必要な者を除く）における本薬の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、Part 1 では、腎機能正常者、軽度及び中等度の腎機能障害者に対して本薬のカプセル剤 1000 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与とされた。Part 2 では、腎機能正常者、軽度及び中等度の腎機能障害者に対して、また Part 3 では、腎機能正常者及び重度の腎機能障害者に対して、本薬のカプセル剤 500 mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与後、8 日目に単回経口投与とされた。

総投与例数 51 例（腎機能正常者 24 例、腎機能障害者 27 例）が安全性解析対象集団とされ、投与 8 日目の血漿中本薬濃度が異常値を示した重度腎機能障害者 1 例²⁷⁾を除いた 50 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、腎機能正常者及び腎機能障害者における薬物動態パラメータは、表 23～表 24 のとおりであった。本薬 1000 mg 1 日 1 回投与時の、投与 8 日目の腎機能正常者に対する軽度及び中等度腎機能障害者の C_{max} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は 1.17 [0.97, 1.42] 及び 1.47 [1.23, 1.77]、 AUC_t の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は 1.31 [1.04, 1.65] 及び 1.89 [1.52, 2.35] であった。本薬 500 mg 1 日 2 回投与時の、投与 8 日目の腎機能正常者に対する軽度、中等度及び重度腎機能障害者の C_{max} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は 1.28 [1.03, 1.59]、1.95 [1.61, 2.35] 及び 2.86 [2.08, 3.94]、 AUC_t の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は 1.50 [1.16, 1.94]、2.32 [1.85, 2.92] 及び 3.56 [2.51, 5.06] であった。

²⁶⁾ 24 時間蓄尿による尿中クレアチニン排泄量から算出したクレアチニンクリアランス

²⁷⁾ 投与 8 日目の t_{max} が投与開始前であり、 C_{max} が他の重度腎機能障害者と比較して 92～96%低かったため、異常値として当該被験者のデータを薬物動態解析対象集団から除外した。

表 23 腎機能正常者及び腎機能障害者に本薬 1000 mg 1 日 1 回反復経口投与時の薬物動態パラメータ (Part 1)

	腎機能正常者 (10 例)		軽度腎機能障害者 (5 例)		中等度腎機能障害者 (6 例)	
測定時点	1 日目	8 日目	1 日目	8 日目	1 日目	8 日目
C_{max} (ng/mL)	1711 (13.0)	1746 (15.9)	2038 (25.4)	2049 (26.3)	2094 (28.5)	2573 (21.2)
AUC_t (ng·h/mL)	13202 (19.6)	15399 (21.2)	18220 (20.6)	20122 (15.7)	21222 (26.3)	29100 (30.4)
t_{max} (h)	3.75 [2.00, 5.00]	4.00 [3.00, 5.00]	3.00 [2.00, 5.00]	4.00 [3.00, 4.00]	4.00 [3.00, 5.03]	5.00 [4.00, 5.00]
$t_{1/2}$ (h)	4.7 (17.1)	16.4 (70.0) ^{a)}	4.9 (16.9)	15.0 (74.9)	5.9 (19.7)	23.4 (25.9)
CL/F (mL/min)	1214 (20.0)	1082 (21.2)	871 (20.4)	828 (15.7)	725 (26.5)	573 (30.4)
V_z/F (L)	496 (23.2)	1573 (56.5) ^{a)}	370 (26.1)	1073 (58.8)	372 (32.4)	1162 (38.5)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、 t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max} : 最高血漿中濃度、 AUC_t : 投与間隔あたりの血漿中濃度－時間曲線下面積、

t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、CL/F : 見かけのクリアランス、 V_z/F : 終末相の見かけの分布容積

a) 8 例

表 24 腎機能正常者及び腎機能障害者に本薬 500 mg 1 日 2 回反復経口投与時の薬物動態パラメータ (Part 2 及び Part 3)

	Part 2					
	腎機能正常者 (8 例)		軽度腎機能障害者 (4 例)		中等度腎機能障害者 (6 例)	
測定時点	1 日目	8 日目	1 日目	8 日目	1 日目	8 日目
C_{max} (ng/mL)	958 (14.1)	1028 (11.3)	1039 (15.6)	1316 (5.06)	1402 (35.9)	2001 (36.0)
AUC_t (ng·h/mL)	5917 (14.6)	7389 (16.8)	7139 (17.5)	11056 (8.10)	10619 (40.0)	17168 (44.4)
t_{max} (h)	3.25 [2.00, 5.00]	3.50 [3.00, 5.02]	4.00 [3.50, 5.00]	4.00 [4.00, 5.00]	4.00 [3.00, 5.00]	3.50 [2.00, 5.00]
$t_{1/2}$ (h)	3.0 (12.4)	13.2 (78.8)	3.8 (12.5)	26.1 (20.0)	5.4 (38.1)	21.9 (64.6)
CL/F (mL/min)	1273 (16.9)	1128 (16.8)	974 (20.3)	754 (8.10)	555 (61.9)	485 (44.4)
V_z/F (L)	329 (11.0)	1290 (63.0)	318 (15.3)	1704 (23.0)	261 (27.9)	922 (81.8)
	Part 3					
	腎機能正常者 (6 例)		重度腎機能障害者 (5 例)			
測定時点	1 日目	8 日目	1 日目	8 日目		
C_{max} (ng/mL)	875 (27.2)	998 (29.7)	1677 (21.6)	2857 (29.1)		
AUC_t (ng·h/mL)	5765 (30.6)	6974 (31.0)	14392 (25.5)	24833 (34.1)		
t_{max} (h)	3.25 [2.00, 5.00]	3.75 [3.00, 5.00]	4.07 [4.00, 5.00]	3.50 [3.50, 5.00]		
$t_{1/2}$ (h)	3.3 (12.0)	15.0 (53.2)	7.7 (16.6)	17.6 (61.8)		
CL/F (mL/min)	1272 (33.0)	1195 (31.0)	341 (35.8)	336 (34.1)		
V_z/F (L)	360 (26.0)	1548 (30.1)	228 (19.0)	511 (102)		

幾何平均値 (幾何変動係数%)、 t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max} : 最高血漿中濃度、 AUC_t : 投与間隔あたりの血漿中濃度－時間曲線下面積、

t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、CL/F : 見かけのクリアランス、 V_z/F : 終末相の見かけの分布容積

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、Part 1 では、腎機能正常者で 9/10 例及び 1/10 例、軽度腎機能障害者で 4/5 例及び 2/5 例、中等度腎機能障害者で 3/6 例及び 3/6 例、Part 2 及び 3 では、腎機能正常者で 7/14 例及び 3/14 例、軽度腎機能障害者で 3/4 例及び 0/4 例、中等度腎機能障害者で 3/6 例及び 2/6 例、重度腎機能障害者で 2/6 例及び 0/6 例であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

6.2.4.2 肝機能障害者における薬物動態試験 (CTD5.3.3.3.02:024 試験<2018 年 11 月～2019 年 7 月>)

外国人成人 (目標被験者数最大 16 例) を対象に、中等度肝機能障害者 (Child-Pugh スコアによる肝機能障害の分類、スコア 7～9) における薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1000 mg を単回経口投与とされ、総投与例数 14 例 (肝機能正常者 7 例、中等度肝機能障害者 7 例) が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、肝機能正常者及び中等度肝機能障害者における薬物動態パラメータは、表 25 のとおりであった。肝機能正常者に対する中等度肝機能障害者の血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均値の比とその 90%信頼区間は 1.29 [1.05, 1.60] 及び 1.47 [1.19, 1.82] であった。

表 25 肝機能正常者及び中等度肝機能障害者における薬物動態パラメータ

パラメータ	肝機能正常者 (7 例)	中等度肝機能障害者 (7 例)
C_{max} (ng/mL)	1300 (11.8)	1680 (35.2)
AUC_{last} (ng·h/mL)	10600 (24.8)	15500 (35.5)
t_{max} (h)	3.00 [0.50, 4.00]	2.00 [1.00, 4.00]
$t_{1/2}$ (h)	8.17 (42.5)	7.23 (35.5)
CL/F (L/h)	91.3 (24.1)	62.8 (34.5)
V_z/F (L)	1080 (44.2)	656 (62.9)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、 t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max} : 最高血漿中濃度、 AUC_{last} : 定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、CL/F : 見かけのクリアランス、 V_z/F : 終末相の見かけの分布容積

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、肝機能正常者で 1/7 例及び 1/7 例、中等度肝機能障害者で 3/7 例及び 3/7 例であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

6.2.5 薬物相互作用試験 (CTD5.3.3.4.01 : 001 試験<2017 年 1 月～2017 年 12 月>、CTD5.3.3.4.02 : 003 試験<2017 年 1 月～2017 年 12 月>参考資料、CTD5.3.3.4.03 : 023 試験<2018 年 6 月～2018 年 8 月>)

健康成人を対象に、本薬を経口投与したときの薬物相互作用試験の結果は、表 26 のとおりであった。

表 26 薬物相互作用試験の結果

試験番号	本薬の用量	相互作用を検討した薬物とその用量	血漿中における測定対象	単独投与時に対する併用投与時の血漿中薬物動態パラメータの比	
				C_{max}	AUC ^{a)}
001 ^{b)}	1500 mg	メトホルミン 850 mg	メトホルミン (15 例)	0.90 [0.82, 0.97] ^{e)}	0.86 [0.80, 0.92] ^{e)}
003 ^{c)}	1500 mg	シタグリブチン 100 mg	シタグリブチン (16 例)	1.15 [0.98, 1.35]	1.13 [1.08, 1.19]
023 ^{d)}	1500 mg	シメチジン 400 mg	本薬 (16 例)	1.34 [1.12, 1.62]	1.27 [1.10, 1.46]

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

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC : 血漿中濃度-時間曲線下面積

a) 001 試験、003 試験では AUC_t : 投与間隔当たりの血漿中濃度-時間曲線下面積、023 試験では AUC_{last} : 定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

b) 1 日目から 6 日目にはメトホルミン 850 mg 及び本薬のカプセル剤のプラセボを 1 日 2 回、6 日間経口投与、7 日目から 12 日目にはメトホルミン 850 mg 及び本薬のカプセル剤 1500 mg を 1 日 2 回、6 日間経口投与とされた。

c) 1 日目から 6 日目にはシタグリブチン 100 mg を 1 日 1 回 (朝食時) 及び本剤のプラセボを 1 日 2 回 (朝食時及び夕食時)、6 日間経口投与、7 日目から 12 日目にはシタグリブチン 100 mg を 1 日 1 回 (朝食時) 及び本剤 1500 mg を 1 日 2 回 (朝食時及び夕食時)、6 日間経口投与とされた。

d) 1 日目に本剤 1500 mg を単回経口投与、5 日目から 10 日目までシメチジン 400 mg を 1 日 2 回、6 日間反復投与、8 日目に本剤 1500 mg を単回経口投与とされた。

e) メトホルミン及び本薬を併用投与したときの最高血漿中濃度到達時間が 0 時間で、他の被験者と比較して血漿中本薬濃度及び尿中排泄量が低値を示した 1 例を除いた値

6.2.6 薬力学試験

6.2.6.1 QT/QTc 評価試験 (CTD5.3.4.1.01 : 016 試験<2016 年 8 月～12 月>)

外国人健康成人 (目標被験者数 52 例) を対象に、本剤単回経口投与時の QT/QTc 間隔に対する影響を検討するため、モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与を陽性対照とした 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各期に本剤 2250 mg、6000 mg 若しくはプラセボ、又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与とされた。各期の休薬期間は 7 日間以上とされた。

総投与例数 55 例が安全性、薬物動態及び心電図解析対象集団とされた。

本剤を単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 27 のとおりであった。

表 27 本剤を単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

用量	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
2250 mg	52	2380 (20.5)	17900 (21.1)	2.00 [0.50, 4.05]	4.92 (14.0)
6000 mg	53	6500 (42.2)	36100 (24.2)	1.00 [0.50, 1.52]	5.65 (21.5)

幾何平均値（変動係数%）、t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{last} : 定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、

t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2} : 消失半減期

心電図について、本剤 2250 及び 6000 mg 投与時とプラセボ投与時との QTcF 間隔のベースラインからの変化量の差の最小二乗平均値とその 90%信頼区間は、本剤 2250 mg 投与時では投与 8 時間後に、本剤 6000 mg 投与時では投与 6 時間後に最大値となり、それぞれ 4.8 [2.3, 7.2] 及び 2.9 [0.4, 5.4] ms であり、90%信頼区間の上限は 10 ms を下回った。なお、モキシフロキサシン投与時では、プラセボ投与時との差の最小二乗平均とその 90%信頼区間は、投与 2 時間後に最大値（13.0 [10.6, 15.4] ms）となり、90%信頼区間の下限が 5 ms を上回り、分析感度を有すると判断された。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ投与時で 17.3%（9/52 例）及び 5.8%（3/52 例）、本剤 2250 mg 投与時で 19.2%（10/52 例）及び 7.7%（4/52 例）、本剤 6000 mg 投与時で 52.8%（28/53 例）及び 47.2%（25/53 例）、モキシフロキサシン投与時で 23.5%（12/51 例）及び 13.7%（7/51 例）であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ投与時で 1 例（そう痒性皮疹）に認められ、副作用と判断された。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

6.2.7 母集団薬物動態解析（CTD5.3.3.5.01）

2 型糖尿病患者を対象に国内外で実施された 9 試験（DD401102、RVT-1501-1002、EML017008-003、EML017008-004、EML017008-005、008、011、014 及び 018 試験）の 867 例（性別：男性 493 例、女性 374 例、人種：日本人 385 例、非日本人 482 例）から得られた 8256 点の血漿中本薬濃度データを用いて、PPK 解析が実施された（使用したソフトウェア：NONMEM（ver.7.3.0））。

PPK 解析対象とされた被験者の各背景項目（中央値 [範囲]、以下同様）は、年齢が 59.0 [20.0, 80.0] 歳、体重が 77.0 [35.6, 148] kg、BMI が 27.7 [18.1, 55.3] kg/m²、eGFR が 81.4 [14.1, 152] mL/min/1.73 m²、であった。

基本モデルとして、ラグタイムを考慮した投与部位コンパートメント、用量依存的に変化する相対的バイオアベイラビリティ及び一次吸収過程並びに中心コンパートメントからの一次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルに、中心コンパートメントの見かけのクリアランスに対する共変量として eGFR、ラグタイム及び吸収速度定数に対する共変量として製剤及び食事の有無、相対的バイオアベイラビリティに製剤を予め組み込んだモデルが構築された。

ラグタイム、相対的バイオアベイラビリティ及び吸収速度定数に対して人種（日本人又は外国人）が、中心コンパートメントからの見かけのクリアランス（CL/F）、中心と末梢のコンパートメント間の見かけのクリアランス（Q/F）、中心コンパートメントにおける見かけの分布容積（V_d/F）及び末梢コンパートメントにおける見かけの分布容積（V_p/F）に対して年齢、人種、性別及び体重がステップワイズ法により検討された。その結果、CL/F に対する共変量として年齢及び体重が、V_d/F に対する共変量として体重が、Q/F に対する共変量として年齢及び人種が最終モデルに組み込まれた。

国内第 III 相単独療法試験（018 試験）の被験者背景の中央値（年齢：63 歳、体重：69.1 kg、eGFR：72.8 mL/min/1.73 m²）を有する被験者に対して本剤 1000 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの定常状態における推定 AUC_{24,ss} を基準として、年齢、体重及び eGFR を増減させた場合の AUC 比を検討した。年齢が 63 歳の被験者に対し、40 及び 80 歳の被験者では、AUC_{24,ss} はそれぞれ 0.86 及び 1.08 倍、体重が 69.1 kg の被験者に対し、40 及び 100 kg の被験者では 1.27 及び 0.87 倍、eGFR が 72.8 mL/min/1.73 m² の被験者に対し、15 及び 100 mL/min/1.73 m² の被験者ではそれぞれ 2.49 及び 0.78 倍となることが推定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 食事の影響について

申請者は、以下のように説明している。食事の影響を検討した試験（DD401101 試験、011 試験及び EML017008-001 試験²⁸⁾）で得られた投与 12 時間後までの血漿中濃度推移をもとに、本剤を空腹時及び食後に反復投与したときの定常状態での C_{max}、AUC_τ を推定した（表 28）。その結果、DD401101 試験での C_{max} が食後投与と比較して空腹時投与で増加したが、その程度は 18% であり、他の試験では C_{max} 及び AUC_τ とともにその比は 10% 以内であったことから、空腹時に反復投与した際に想定される本薬の曝露量は食後投与した際と比べて大きな差はないと考えられる。

表 28 本剤を空腹時及び食後に反復経口投与したときの定常状態での C_{max}、AUC_τ の推定値

試験番号	DD401101		011		EML017008-001	
用量	1000 mg		1500 mg		1000 mg	
パラメータ	C _{max} (ng/mL)	AUC _τ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _τ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _τ (ng·h/mL)
空腹時投与	1858 (28.8)	12020 (31.4)	2419 (24.1)	15010 (28.1)	1385 (21.9)	8606 (28.4)
食後投与	1570 (27.9)	11230 (29.1)	2313 (18.6)	16090 (10.3)	1366 (19.6)	9469 (30.9)
比 (空腹時/食後)	1.18	1.07	1.05	0.93	1.01	0.91

幾何平均値（幾何変動係数%）

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_τ：投与間隔あたりの血漿中濃度－時間曲線下面積

機構は、申請者の説明を了承し、国内第 II 相及び第 III 相試験（014、018、019 及び 020 試験）では食後投与が推奨されていたことに関して、本剤の用法・用量における食事の規定の要否については、「7.R.5 用法及び用量について」の項で議論する。

6.R.2 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。腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験の結果（DD401102 試験、RVT-1501-1002 試験、EML017008-005 試験）から、本薬の曝露量は腎機能障害の程度に応じて増加することが示されている。マスバランス試験（EML017008-002 試験）の結果、経口投与された本薬は、ほぼ未変化体として尿及び糞中に排泄されたことを踏まえると、本薬は腸及び肝臓ではほとんど代謝を受けず、吸収された本薬はほとんどが未変化体として主に腎排泄により消失すると考えられる。これらの結果から、腎機能障害の程度により本剤の用法・用量を調節することの必要性について検討した。国内第 II 相及び第 III 相試験（014、018、019 及び 020 試験）の結果から、本剤の基本的な用法・用量としては 1 回 1000 mg を 1 日 2 回投与とすることが適切と考えられた（「7.R.5 用法及び用量について」の

²⁸⁾ 外国人健康成人を対象に本薬のカプセル剤（100、250、500、1000、2000、3000、4000 mg）若しくはプラセボを単回、又は本薬のカプセル剤（250、500、1000、1500、2000 mg）、メトホルミン 850 mg 又はプラセボを 1 日 2 回、7 日間（7 日目は朝 1 回投与）反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討した試験。なお、本薬のカプセル剤 1000 mg の反復投与群において 4 日目の治験薬投与前に高脂肪食を摂取し、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。

項を参照) ことから、国内第 II 相及び第 III 相試験に組み入れられた患者背景²⁹⁾を有する集団に本薬を当該用法・用量で投与したときの曝露量を基準とし、腎機能障害の程度別の曝露量 ($AUC_{24,ss}$) について、PPK モデル解析を用いて検討した。腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者に本薬 500、1000 mg 又は 1500 mg を 1 日 2 回経口投与したときの、参照群³⁰⁾に対する定常状態での曝露量比の推定値は、表 29 のとおりであった。

表 29 本薬を 1 日 2 回経口投与したときの $AUC_{24,ss}$ 比の腎機能障害の程度別の推定値

用法・用量	参照 ^{a)}	CKD 2 ^{b)}	CKD 3a ^{c)}	CKD 3b ^{d)}	CKD 4 ^{e)}
500 mg 1 日 2 回	0.56 [0.27, 1.1]	—	0.74 [0.39, 1.4]	0.95 [0.51, 1.7]	1.2 [0.66, 2.5]
1000 mg 1 日 2 回	1.0 [0.48, 2.0]	1.0 [0.55, 1.9]	1.3 [0.71, 2.6]	1.7 [0.85, 3.4]	2.2 [1.2, 4.4]
1500 mg 1 日 2 回	1.4 [0.64, 2.9]	—	—	—	—

中央値 [2.5 パーセンタイル値, 97.5 パーセンタイル値]、 $AUC_{24,ss}$ ：定常状態での 24 時間あたりの血漿中濃度－時間曲線下面積

a) 参照群の eGFR (平均値 (範囲)) は 74.32 (47.20～137.6) mL/min/1.73 m² である。

b) CKD 2：国内第 II 相単独療法試験 (014 試験) 及び国内第 III 相単独療法試験 (018 試験) を併せた患者集団から CKD 2 (60 ≤ eGFR < 90) のみを無作為に 1000 名抽出した集団

c) CKD 3a：参照群の eGFR のデータのみを CKD 3a での eGFR 範囲 (45 ≤ eGFR < 60) に置き換えた集団

d) CKD 3b：参照群の eGFR のデータのみを CKD 3b での eGFR 範囲 (30 ≤ eGFR < 45) に置き換えた集団

e) CKD 4：参照群の eGFR のデータのみを CKD 4 での eGFR 範囲 (15 ≤ eGFR < 30) に置き換えた集団

CKD 2 及び CKD 3a の被験者では、本薬 1000 mg を 1 日 2 回経口投与したときでは参照群と同程度の曝露量であることが示されたことから、当該集団において用量調節の必要はないと考えた。CKD 3b 及び CKD 4 患者では、本薬 1000 mg を 1 日 2 回経口投与したときの参照群に対する $AUC_{24,ss}$ 比はそれぞれ 1.7 倍及び 2.2 倍と推定され、参照群よりも高い傾向が認められた。CKD 3b 及び CKD 4 患者に本薬 500 mg を 1 日 2 回経口投与へ減量したときの $AUC_{24,ss}$ 比はそれぞれ 0.95 倍及び 1.2 倍と、対照群と同程度の曝露量であると推定されたことから、CKD 3b 及び CKD 4 の被験者では本剤 500 mg を 1 日 2 回経口投与への減量が適切と考えた。

本剤では、国内外とも CKD 5 (eGFR が 15 mL/min/1.73 m² 未満) の被験者を対象とした臨床試験は実施していないが、欧米人を対象とした臨床試験での eGFR 算出式を CKD-EPI 式で統一したところ、CKD 5 の被験者は、RVT-1501-1002 試験に 2 例、EML017008-005 試験に 2 例の計 4 例 (eGFR の平均値 (範囲) は 14.2 (14.1, 14.5) mL/min/1.73 m²) 組み入れられていた。これら 4 例の被験者の体重 (平均値 (範囲)) は 92.7 (83.7, 104) kg であり、参照群の体重は 68.8 (35.6, 124.0) kg と差が認められたため、参照群の体重に補正した CKD 5 の被験者に対して本薬 500 mg を 1 日 1 回投与したときの $AUC_{24,ss}$ を、PPK モデルを用いて推定したところ、参照群に本薬 1000 mg を 1 日 2 回投与したときの $AUC_{24,ss}$ の 0.93 倍と推定された。以上より、CKD 5 の日本人 2 型糖尿病患者では本剤 500 mg を 1 日 1 回への減量が適切と考えた。なお、透析患者を対象とした臨床試験は実施していない。

機構は、以下のように考える。本薬は、吸収されたほとんどが未変化体として主に腎排泄により消失すると考えられ、腎機能障害の程度が上昇すると曝露も増大することが示されていることから、腎機能障害の程度により本剤の用法・用量を調節することの必要性について、以下のとおり検討した。申請者が実施した PPK モデルを用いた推定等に基づく、CKD 2 及び CKD 3a に該当する腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者に対して本剤 1000 mg を 1 日 2 回経口投与、CKD 3b 及び CKD 4 の患者に対して本剤

²⁹⁾ 国内第 II 相及び第 III 相試験 (014 及び 018 試験) の本薬投与患者のうち、CKD 1、CKD 2 及び CKD 3 の患者割合は、014 試験では 14.4%、72.5%及び 13.1%、018 試験では 9.7%、74.8%及び 15.5%であった。

³⁰⁾ 国内第 II 相単独療法試験 (014 試験) 及び国内第 III 相単独療法試験 (018 試験) を併せた患者集団から無作為に 1000 例を抽出した集団を参照群と定義した。参照群の eGFR (平均値 (範囲)) は 74.32 (47.20～137.6) mL/min/1.73 m² であり、当該臨床試験に組み入れられた被験者背景が反映されている。

500 mg を 1 日 2 回経口投与とすることにより、国内第 II 相及び第 III 相試験での曝露と同程度の曝露が得られるものと想定される。

一方で、CKD5 の患者に対する用法・用量について、申請者は PPK モデルを用いた曝露量の推定値から本剤 500 mg を 1 日 1 回とすることが適切である旨を説明しているが、本薬の消失経路は主に腎排泄であり、臨床試験において eGFR が 14 mL/min/1.73 m² 以下の 2 型糖尿病患者に本薬が投与された際のデータは得られていないことも踏まえると、PPK モデルを用いた曝露量の推定には限界があると考えられ、eGFR が 14 mL/min/1.73 m² 以下の 2 型糖尿病患者においては、表 29 で示された本薬の推定曝露量より高くなる可能性も考えられる。

腎機能障害患者に対する本剤の用量調節及び添付文書での注意喚起の適切性については、以上の検討及び臨床試験における安全性に関する結果も踏まえて判断する（「7.R.6.1 腎機能障害患者」の項を参照）。

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、国内第 II 相試験（014 試験）、海外第 II 相試験（006 及び 009 試験）、国内第 III 相試験（018、019 及び 020 試験）の成績が提出された（表 30）。また、参考資料として、海外第 II 相試験 4 試験の成績が提出された。

表 30 有効性及び安全性に関する主な評価資料の一覧

資料区分	実施地域	試験	相	対象患者	投与 被験者数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価資料	国内	014	II	2 型糖尿病患者	299	プラセボ又は本剤（500 mg、1000 mg、1500 mg）を 1 日 2 回経口投与	有効性 安全性
	国内	018	III	2 型糖尿病患者	213	プラセボ又は本剤 1000 mg を 1 日 2 回経口投与	有効性 安全性
	国内	019	III	2 型糖尿病患者	714	本剤 1000 mg を 1 日 2 回経口投与	安全性 有効性
	国内	020	III	2 型糖尿病患者	215	プラセボ又は本剤 1000 mg を 1 日 2 回経口投与（二重盲検期：16 週間、非盲検期：36 週間）	有効性 安全性
	海外	006	II	2 型糖尿病患者	33	プラセボ又は本剤 1500 mg を 1 日 2 回経口投与	有効性 安全性
	海外	009	II	2 型糖尿病患者	59	プラセボ又は本剤 1500 mg を 1 日 2 回経口投与	有効性 安全性

以下に、主な試験の成績を記述する。なお、以下において HbA1c は NGSP 値で表記した。

7.1 国内後期第 II 相単独療法試験（CTD5.3.5.1.01：014 試験＜2015 年 12 月～2017 年 1 月＞）

食事・運動療法又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 304 例³¹⁾（プラセボ群、本剤 500 mg 群、本剤 1000 mg 群、本剤 1500 mg 群：各 76 例）を対象に、本剤の用量反応関係、単独療法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（薬物動態については「6.2.3.1 国内後期第 II 相単独療法試験」の項を参照）。

主な選択基準は、スクリーニング時の 12 週前から食事・運動療法又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤により治療中で、スクリーニング時及び無作為化前来院時の HbA1c が 7.0%以上 10.0%未満、

³¹⁾ HbA1c 変化量の群間差を 0.5%、各群の標準偏差をそれぞれ 1.0%と仮定し、有意水準を両側 5%、検出力を 80%、被験者の脱落割合を約 15%と想定した場合に必要な症例数は 304 例と算出された。

スクリーニング時の eGFR が 50 mL/min/1.73 m² 以上及び無作為化前来院時の eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 以上の 20 歳以上 75 歳以下の 2 型糖尿病患者とされた。

本試験は、スクリーニング期（1～3 週間）、単盲検プラセボ導入期（6 週間又は 10 週間³²⁾）、二重盲検期（24 週間）、後観察期（1 週間）から構成された。

用法・用量は、本剤 500、1000、1500 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与とされた。

無作為に割り付けられた被験者 299 例（プラセボ群 75 例、本剤 500 mg 群 75 例、本剤 1000 mg 群 74 例、本剤 1500 mg 群 75 例）全例が安全性解析対象集団とされた。1 回以上治験薬が投与され、かつベースライン時及びベースラインより後に 1 回以上 HbA1c が測定された被験者 296 例（プラセボ群 75 例、本剤 500 mg 群 75 例、本剤 1000 mg 群 73 例、本剤 1500 mg 群 73 例）が FAS とされ、FAS が主な有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 32 例（プラセボ群 11 例、本剤 500 mg 群 5 例、本剤 1000 mg 群 8 例、本剤 1500 mg 群 8 例）であり、中止理由は、有害事象 8 例（プラセボ群 1 例、本剤 1000 mg 群 2 例、本剤 1500 mg 群 5 例）、併用禁止薬の使用 1 例（プラセボ群 1 例）、血糖コントロールの欠如 7 例（プラセボ群 6 例、本剤 1000 mg 群 1 例）、HbA1c が連続した来院でいずれも 10%以上 5 例（プラセボ群 2 例、本剤 500 mg 群 2 例、本剤 1000 mg 群 1 例）、同意撤回 9 例（プラセボ群 1 例、本剤 500 mg 群 3 例、本剤 1000 mg 群 2 例、本剤 1500 mg 群 3 例）、治験実施計画書からの逸脱 2 例（本剤 1000 mg 群 2 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされたベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量は、表 31 のとおりであり、いずれの本剤群においてもプラセボ群に対する優越性が示された。

表 31 ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量 (014 試験 : FAS)

投与群	ベースライン	投与 24 週時	ベースラインからの変化量 ^{a)}	プラセボ群との群間差 ^{a)}	p 値 ^{b)}
プラセボ群	7.89±0.68 (75 例)	8.03±0.93 (65 例)	0.43±0.09	—	—
本剤 500 mg 群	7.94±0.68 (75 例)	7.77±0.89 (70 例)	−0.09±0.09	−0.52 [−0.77, −0.27]	<0.0001
本剤 1000 mg 群	7.85±0.65 (73 例)	7.27±0.76 (66 例)	−0.51±0.09	−0.94 [−1.19, −0.68]	<0.0001
本剤 1500 mg 群	7.91±0.62 (73 例)	7.35±0.79 (67 例)	−0.57±0.09	−1.00 [−1.26, −0.75]	<0.0001

単位：％、平均値±標準偏差、変化量：最小二乗平均±標準誤差、群間差：最小二乗平均 [95%信頼区間]、—：該当せず

a) 投与群、時期、前治療の種類及び投与群と時期の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とし、無構造共分散構造を仮定した MMRM

b) 有意水準両側 5%、高用量からの閉手順により検定の多重性を調整

主な副次評価項目の結果（ベースラインから投与 24 週時までの変化量）は、表 32 のとおりであった。

表 32 主な副次評価項目の結果 (014 試験 : FAS)

	プラセボ群 (75 例)	本剤 500 mg 群 (75 例)	本剤 1000 mg 群 (73 例)	本剤 1500 mg 群 (73 例)
空腹時血糖 (mg/dL) ^{a)}	16.6±3.33	8.0±3.29	−8.0±3.34	−8.0±3.39
HbA1c 7.0%未満達成割合 (%) ^{b)}	5.3 (4/75 例)	13.3 (10/75 例)	35.6 (26/73 例)	28.8 (21/73 例)

最小二乗平均±標準誤差

a) 投与群、時期、無作為化時の HbA1c (8.0%未満、8.0%以上)、前治療の種類及び投与群と時期の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とし、無構造共分散構造を仮定した MMRM

b) 達成割合（該当被験者数/総被験者数）、投与 24 週時点の HbA1c 測定値欠測例は HbA1c 7.0%未満未達成として補充

安全性について、いずれかの投与群で 5%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 33 のとおりであった。

³²⁾ スクリーニング時に、経口血糖降下薬単剤で治療中の被験者は、スクリーニング時に経口血糖降下薬の投与が中止され、6 週間 (TZD の単独療法の場合は 10 週間) 後に、食事・運動療法のみで治療中の被験者は 6 週後に無作為化割り付けされた。

表 33 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (014 試験：安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (75 例)		本剤 500 mg 群 (75 例)		本剤 1000 mg 群 (74 例)		本剤 1500 mg 群 (75 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	68.0 (51)	8.0 (6)	68.0 (51)	5.3 (4)	62.2 (46)	5.4 (4)	73.3 (55)	24.0 (18)
鼻咽頭炎	14.7 (11)	0 (0)	26.7 (20)	0 (0)	20.3 (15)	0 (0)	24.0 (18)	0 (0)
下痢	0 (0)	0 (0)	4.0 (3)	0 (0)	5.4 (4)	1.4 (1)	8.0 (6)	4.0 (3)
腹部不快感	0 (0)	0 (0)	1.3 (1)	0 (0)	2.7 (2)	0 (0)	9.3 (7)	5.3 (4)
低血糖	1.3 (1)	1.3 (1)	6.7 (5)	1.3 (1)	2.7 (2)	1.4 (1)	5.3 (4)	5.3 (4)
悪心	1.3 (1)	1.3 (1)	1.3 (1)	0 (0)	1.4 (1)	1.4 (1)	6.7 (5)	5.3 (4)
高血糖	12.0 (9)	1.3 (1)	4.0 (3)	1.3 (1)	1.4 (1)	0 (0)	1.3 (1)	0 (0)
背部痛	0 (0)	0 (0)	5.3 (4)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	1.3 (1)	0 (0)
嘔吐	5.3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.3 (4)	2.7 (2)
尿培養陽性	1.3 (1)	0 (0)	1.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.3 (4)	1.3 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.19.0)

死亡例は本剤 1500 mg 群に 1 例 (遠隔転移を伴う膵癌) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例 (半月板損傷)、本剤 1000 mg 群 4 例 (徐脈、膵の充実性偽乳頭状腫瘍、前立腺癌、鎖骨骨折、各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 8 例 (高血糖 7 例、発疹 1 例)、本剤 500 mg 群 2 例 (高血糖 2 例)、本剤 1000 mg 群 3 例 (前立腺癌、頭位性回転性めまい、高血糖、各 1 例)、本剤 1500 mg 群 5 例 (嘔吐 2 例、口内炎、異常感、遠隔転移を伴う膵癌、各 1 例) に認められ、プラセボ群 1 例 (高血糖)、本剤 500 mg 群 1 例 (高血糖)、本剤 1500 mg 群 4 例 (嘔吐 2 例、口内炎、異常感、各 1 例) の事象は副作用と判断された。

低血糖は、プラセボ群 1.3% (1/75 例)、本剤 500 mg 群 6.7% (5/75 例)、本剤 1000 mg 群 2.7% (2/74 例)、本剤 1500 mg 群 5.3% (4/75 例) に認められたが、重度の低血糖³³⁾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、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

7.2 国内第 III 相単独療法試験 (CTD5.3.5.1.02 : 018 試験<2017 年 12 月～2019 年 2 月>)

食事・運動療法又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 2 型糖尿病患者 (目標被験者数 212 例³⁴⁾ (プラセボ群、本剤 1000 mg 群 : 各 106 例) を対象に、本剤単独療法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 (薬物動態については「6.2.3.2 国内第 III 相単独療法試験」の項を参照)。

主な選択基準は、スクリーニング時の 12 週前から食事・運動療法又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤が一定の用量で投与され、スクリーニング時及び無作為化前来院時の HbA1c が 7.0%以上 10.0%未満³⁵⁾、スクリーニング時の eGFR が 50 mL/min/1.73 m² 以上及び無作為化前来院時の eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 以上の 20 歳以上の 2 型糖尿病患者とされた。

本試験は、スクリーニング期 (2 週間又は 9 週間³⁶⁾)、単盲検プラセボ導入期 (4 週間)、二重盲検期 (24 週間)、後観察期 (1 週間) から構成された。

用法・用量は、本剤 1000 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与とされた。

³³⁾ 炭水化物若しくはグルカゴンの投与のために第三者の支援、又はその他の処置を必要とする低血糖

³⁴⁾ HbA1c 変化量の群間差を 0.5%、各群の標準偏差を 1.0%と仮定し、有意水準を片側 2.5%、検出力を 90%とした場合に必要な症例数は 1 群あたり 85 例と算出され、被験者の脱落割合を約 20%と想定し、1 群あたり 106 例と設定した。

³⁵⁾ スクリーニング時に 12 週間以上、経口血糖降下薬単剤を一定用量で投与されている患者については、スクリーニング時の HbA1c は 7.0%以上 9.0%以下とされた。

³⁶⁾ 食事・運動療法のみで治療中の患者は 2 週間、スクリーニング時に経口血糖降下薬単剤で治療中の患者は、1 週間のスクリーニング期の後、経口血糖降下薬の投与が中止され、8 週間のウォッシュアウト期を含む 9 週間

無作為に割り付けられた被験者 213 例（プラセボ群 107 例、本剤 1000 mg 群 106 例）全例が安全性解析対象集団とされた。1 回以上治験薬が投与され、かつベースライン時及びベースラインより後に 1 回以上 HbA1c が測定された被験者 212 例（プラセボ群 106 例、本剤 1000 mg 群 106 例）が FAS とされ、FAS が主な有効性解析対象集団とされた。治験薬投与中止例は 19 例（プラセボ群 11 例、本剤 1000 mg 群 8 例）であり、中止理由は、有害事象 5 例（プラセボ群 1 例、本剤 1000 mg 群 4 例）、併用禁止薬の使用 1 例（本剤 1000 mg 群 1 例）、血糖コントロールの欠如 5 例（プラセボ群 5 例）、同意撤回 8 例（プラセボ群 5 例、本剤 1000 mg 群 3 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされたベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量は、表 34 のとおりであり、プラセボ群に対する本剤 1000 mg 群の優越性が示された。

表 34 ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量 (018 試験 : FAS)

投与群	ベースライン	投与 24 週時	ベースラインからの変化量 ^{a)}	プラセボ群との群間差 ^{a)}	p 値 ^{b)}
プラセボ群	7.93±0.68 (106 例)	7.86±0.79 (96 例)	0.15±0.07	—	—
本剤 1000 mg 群	7.99±0.76 (106 例)	7.25±0.74 (98 例)	-0.72±0.07	-0.87 [-1.04, -0.69]	<0.0001

単位 : %、平均値±標準偏差、変化量 : 最小二乗平均±標準誤差、群間差 : 最小二乗平均 [95%信頼区間]、— : 該当せず

a) 投与群、時期、前治療の種類及び投与群と時期の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とし、無構造共分散構造を仮定した MMRM

b) 有意水準両側 5%

主な副次評価項目の結果（ベースラインから投与 24 週時までの変化量）は、表 35 のとおりであった。

表 35 主な副次評価項目の結果 (018 試験 : FAS)

	プラセボ群 (106 例)	本剤 1000 mg 群 (106 例)
空腹時血糖 (mg/dL) ^{a)}	12.88±2.84	-5.65±2.80
HbA1c 7.0%未満達成割合 (%) ^{b)}	7.5 (8/106 例)	35.8 (38/106 例)

最小二乗平均±標準誤差

a) 投与群、時期、無作為化時の HbA1c (8.0%未満、8.0%以上)、前治療の種類及び投与群と時期の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とし、無構造共分散構造を仮定した MMRM

b) 達成割合（該当被験者数/総被験者数）、投与 24 週時点の HbA1c 測定値欠測例は HbA1c 7.0% 未満未達成として補完

安全性について、いずれかの投与群で 2%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 36 のとおりであった。

表 36 いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (018 試験 : 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (107 例)		本剤 1000 mg 群 (106 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	44.9 (48)	6.5 (7)	44.3 (47)	4.7 (5)
上咽頭炎	8.4 (9)	0 (0)	17.0 (18)	0 (0)
咽頭炎	1.9 (2)	0 (0)	2.8 (3)	0 (0)
筋痙縮	0.9 (1)	0 (0)	2.8 (3)	0 (0)
低血糖	0.9 (1)	0.9 (1)	2.8 (3)	1.9 (2)
脂質異常症	2.8 (3)	0 (0)	1.9 (2)	0 (0)
高血糖	6.5 (7)	1.9 (2)	0 (0)	0 (0)
浮動性めまい	2.8 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA (ver20.1)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例（下肢骨折）、本剤 1000 mg 群 4 例（大腿骨骨折/橈骨骨折、脊椎炎性脊髄症、イレウス、膀胱癌、各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 6 例（高血糖 6 例）、本剤

1000 mg 群 3 例（脊椎炎性脊髄症、下痢/嘔吐、膀胱癌、各 1 例）に認められ、プラセボ群の高血糖 2 例、本剤 1000 mg 群の下痢、嘔吐は副作用と判断された。

低血糖の発現割合は、プラセボ群 0.9%（1/107 例）、本剤 1000 mg 群 2.8%（3/106 例）に認められたが、重度の低血糖³³⁾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、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

7.3 国内第 III 相単独及び併用療法長期投与試験（CTD5.3.5.2.01：019 試験＜2018 年 1 月～2019 年 10 月＞）

食事・運動療法又は食事・運動療法に加え血糖降下薬による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 691 例（単独療法群、SU 併用群：各 125 例、グリニド併用群、BG 併用群、 α -GI 併用群、TZD 併用群、DPP-4 阻害薬併用群、SGLT2 阻害薬併用群、GLP-1 受容体作動薬併用群：各 63 例））を対象に、本剤単独及び併用療法の有効性及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

主な選択基準は、単独療法群についてはスクリーニング時の 12 週前から食事・運動療法のみで治療中でスクリーニング時の HbA1c が 7.0%以上 10.0%未満、かつ eGFR が 50 mL/min/1.73 m² 以上である 20 歳以上の 2 型糖尿病患者、併用療法群についてはスクリーニング時の 12 週前から食事・運動療法に加え血糖降下薬（SU、グリニド、BG、 α -GI、TZD、DPP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬又は GLP-1 受容体作動薬）単剤が一定の用量で投与され、スクリーニング時の HbA1c が 7.5%以上 10.5%未満、かつ eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上である 20 歳以上の 2 型糖尿病患者とされた。

本試験は、スクリーニング期（2 週間）、単盲検プラセボ導入期（2 週間）、非盲検期（52 週間）、追跡調査期（1 週間）から構成された。

用法・用量は、本剤 1000 mg を 1 日 2 回経口投与とされた。併用される血糖降下薬の用法・用量は、前治療時より変更しないこととされた。

非盲検期に移行した被験者 714 例（単独療法群 134 例、SU 併用群 127 例、グリニド併用群 64 例、BG 併用群 64 例、 α -GI 併用群 64 例、TZD 併用群 65 例、DPP-4 阻害薬併用群 63 例、SGLT2 阻害薬併用群 63 例、GLP-1 受容体作動薬併用群 70 例）全例が安全性解析対象集団とされた。治験薬投与中止例は 82 例（単独療法群 10 例、SU 併用群 17 例、グリニド併用群 6 例、BG 併用群 11 例、 α -GI 併用群 4 例、TZD 併用群 4 例、DPP-4 阻害薬併用群 8 例、SGLT2 阻害薬併用群 3 例、GLP-1 受容体作動薬併用群 19 例）であり、中止理由は、有害事象 31 例（単独療法群 3 例、SU 併用群 3 例、グリニド併用群 1 例、BG 併用群 7 例、 α -GI 併用群 1 例、TZD 併用群 3 例、DPP-4 阻害薬併用群 4 例、GLP-1 受容体作動薬併用群 9 例）、併用禁止薬の使用 2 例（BG 併用群 1 例、GLP-1 受容体作動薬併用群 1 例）、血糖コントロールの欠如 18 例（単独療法群 1 例、SU 併用群 7 例、 α -GI 併用群 1 例、TZD 併用群 1 例、DPP-4 阻害薬併用群 1 例、SGLT2 阻害薬併用群 1 例、GLP-1 受容体作動薬併用群 6 例）、同意撤回 30 例（単独療法群 6 例、SU 併用群 7 例、グリニド併用群 4 例、BG 併用群 3 例、 α -GI 併用群 2 例、DPP-4 阻害薬併用群 3 例、SGLT2 阻害薬併用群 2 例、GLP-1 受容体作動薬併用群 3 例）、追跡不能 1 例（グリニド併用群）であった。

有効性について、単独療法及び併用療法別における主な評価項目の結果（ベースラインから投与 52 週時までの変化量）は、表 37 のとおりであった。

表 37 主な評価項目の結果（ベースラインから投与 52 週時までの変化量、019 試験：安全性解析対象集団）

投与群	HbA1c (%)		空腹時血糖 (mg/dL)		HbA1c 7.0%未満 達成割合 (%) ^{b)}
	ベースライン	変化量 ^{a)}	ベースライン	変化量 ^{a)}	
単独療法群 (134 例)	7.83±0.73	−0.46±0.07	163.10±25.63	−11.18±2.36	38.8 (52/134 例)
SU 併用群 (127 例)	8.63±0.90	−0.56±0.08	185.11±37.73	−15.01±2.67	13.4 (17/127 例)
グリニド併用群 (64 例)	8.48±0.84	−0.70±0.13	179.70±33.60	−16.06±4.31	25.0 (16/64 例)
BG 併用群 (64 例)	8.16±0.61	−0.67±0.09	174.80±30.81	−24.44±3.40	23.4 (15/64 例)
α-GI 併用群 (64 例)	8.37±0.77	−0.85±0.09	173.78±31.44	−19.47±3.26	23.4 (15/64 例)
TZD 併用群 (65 例)	8.72±0.94	−0.88±0.11	171.49±32.28	−17.74±3.56	18.5 (12/65 例)
DPP-4 阻害薬併用群 (63 例)	8.23±0.75	−0.92±0.11	180.02±32.99	−23.45±4.57	33.3 (21/63 例)
SGLT2 阻害薬併用群 (63 例)	8.50±0.75	−0.57±0.07	165.51±27.84	−12.31±2.62	7.9 (5/63 例)
GLP-1 併用群 (70 例)	8.66±0.85	−0.12±0.13	190.94±39.72	−16.94±4.63	7.1 (5/70 例)

平均値±標準偏差、変化量：最小二乗平均±標準誤差

GLP-1：GLP-1 受容体作動薬

a) 時期を固定効果、ベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用を共変量とし、無構造共分散構造を仮定したMMRM

b) 達成割合%（該当被験者数/総被験者数）、評価52週時点のHbA1c測定値欠測例はHbA1c 7.0%未満未達成として補完

単独療法及び併用療法別のベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量の経時推移は、図1及び図2のとおりであった。

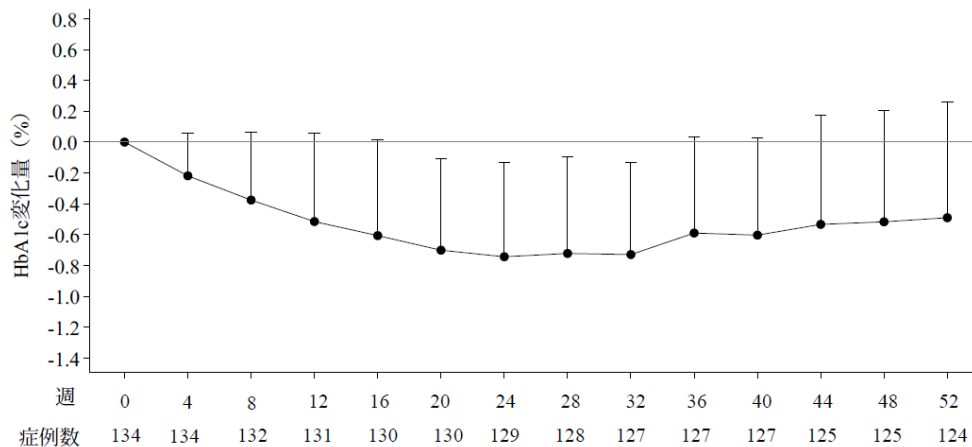


図1 ベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量の推移（単独療法）（019試験、平均値±標準偏差）

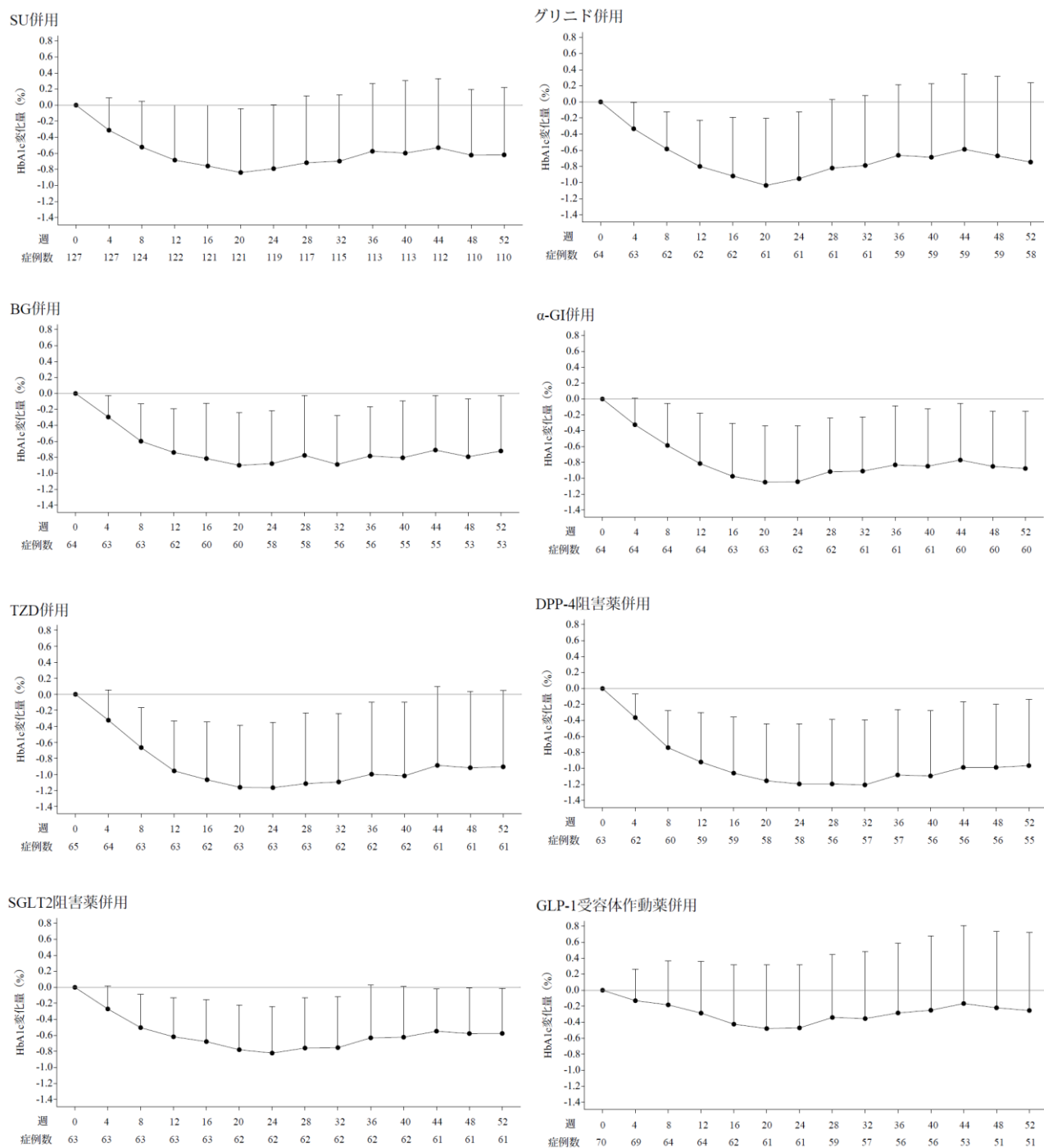


図2 ベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量の推移（併用療法）（019試験、平均値＋標準偏差）

安全性について、いずれかの投与群で 5%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 38 のとおりであった。

表 38 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (019 試験：安全性解析対象集団)

事象名	単独療法群 (134 例)		SU 併用群 (127 例)		グリニド併用群 (64 例)		BG 併用群 (64 例)		α -GI 併用群 (64 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	有害事象	副作用
すべての事象	73.1 (98)	9.7 (13)	80.3 (102)	21.3 (27)	84.4 (54)	15.6 (10)	75.0 (48)	37.5 (24)	51.6 (33)	9.4 (6)
上咽頭炎	29.9 (40)	0 (0)	30.7 (39)	0 (0)	42.2 (27)	0 (0)	25.0 (16)	0 (0)	7.8 (5)	0 (0)
悪心	6.7 (9)	3.0 (4)	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (8)	10.9 (7)	1.6 (1)	0 (0)
咽頭炎	6.0 (8)	0 (0)	3.9 (5)	0 (0)	6.3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.1 (2)	0 (0)
便秘	3.7 (5)	2.2 (3)	6.3 (8)	3.1 (4)	3.1 (2)	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)	3.1 (2)	3.1 (2)
低血糖	3.7 (5)	1.5 (2)	16.5 (21)	11.8 (15)	14.1 (9)	6.3 (4)	9.4 (6)	7.8 (5)	3.1 (2)	3.1 (2)
背部痛	3.7 (5)	0 (0)	7.9 (10)	0 (0)	4.7 (3)	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)	3.1 (2)	0 (0)
高血糖	3.7 (5)	0 (0)	5.5 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)
下痢	3.0 (4)	0.7 (1)	2.4 (3)	0.8 (1)	6.3 (4)	4.7 (3)	17.2 (11)	15.6 (10)	0 (0)	0 (0)
インフルエンザ	3.0 (4)	0 (0)	7.1 (9)	0 (0)	3.1 (2)	0 (0)	7.8 (5)	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)
胃食道逆流性疾患	2.2 (3)	0 (0)	7.1 (9)	0.8 (1)	1.6 (1)	0 (0)	3.1 (2)	1.6 (1)	0 (0)	0 (0)
湿疹	1.5 (2)	0 (0)	3.1 (4)	0 (0)	4.7 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
気管支炎	0.7 (1)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	6.3 (4)	0 (0)	3.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6.3 (4)	4.7 (3)	0 (0)	0 (0)
変形性脊椎症	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)
椎間板突出	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.6 (1)	1.6 (1)	0 (0)	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)
高血圧	0 (0)	0 (0)	5.5 (7)	0 (0)	3.1 (2)	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)	4.7 (3)	0 (0)
事象名	TZD 併用群 (65 例)		DPP-4 阻害薬併用群 (63 例)		SGLT2 阻害薬併用群 (63 例)		GLP-1 併用群 (70 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	76.9 (50)	9.2 (6)	79.4 (50)	22.2 (14)	76.2 (48)	11.1 (7)	80.0 (56)	11.4 (8)		
上咽頭炎	27.7 (18)	0 (0)	30.2 (19)	0 (0)	31.7 (20)	0 (0)	28.6 (20)	0 (0)		
悪心	1.5 (1)	1.5 (1)	7.9 (5)	6.3 (4)	6.3 (4)	3.2 (2)	4.3 (3)	4.3 (3)		
咽頭炎	4.6 (3)	0 (0)	4.8 (3)	0 (0)	7.9 (5)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)		
便秘	1.5 (1)	0 (0)	7.9 (5)	1.6 (1)	3.2 (2)	1.6 (1)	1.4 (1)	0 (0)		
低血糖	3.1 (2)	0 (0)	7.9 (5)	3.2 (2)	6.3 (4)	3.2 (2)	2.9 (2)	0 (0)		
背部痛	6.2 (4)	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
高血糖	1.5 (1)	0 (0)	3.2 (2)	1.6 (1)	1.6 (1)	0 (0)	11.4 (8)	0 (0)		
下痢	3.1 (2)	3.1 (2)	3.2 (2)	0 (0)	3.2 (2)	0 (0)	4.3 (3)	0 (0)		
インフルエンザ	4.6 (3)	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)	3.2 (2)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)		
胃食道逆流性疾患	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)		
湿疹	1.5 (1)	0 (0)	7.9 (5)	0 (0)	3.2 (2)	0 (0)	5.7 (4)	0 (0)		
気管支炎	6.2 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
嘔吐	3.1 (2)	3.1 (2)	3.2 (2)	1.6 (1)	1.6 (1)	0 (0)	2.9 (2)	2.9 (2)		
変形性脊椎症	0 (0)	0 (0)	6.3 (4)	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)		
椎間板突出	0 (0)	0 (0)	6.3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)		
高血圧	4.6 (3)	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)	2.9 (2)	0 (0)		

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.20.1)

GLP-1 : GLP-1 受容体作動薬

死亡例は単独療法群に 1 例 (くも膜下出血) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、単独療法群 4 例 (虫垂炎、くも膜下出血、処置後出血、心房細動、各 1 例)、SU 併用群 11 例 (鎖骨骨折、結腸癌第 1 期、直腸癌、不安定狭心症、急性心筋梗塞、挫傷、硬膜下血腫、外傷性気胸、子宮平滑筋腫、下部消化管出血、滑膜炎、各 1 例)、グリニド併用群 1 例 (精巣癌)、BG 併用群 4 例 (心筋梗塞、胆管細胞癌、虫垂炎、大腸ポリープ、各 1 例)、 α -GI 併用群 4 例 (胆嚢炎/薬物性肝障害、卵巣嚢胞、不安定狭心症、熱中症、各 1 例)、TZD 併用群 4 例 (腸膀胱瘻、頭蓋脳損傷、炎症、細菌性肺炎、各 1 例)、DPP-4 阻害薬併用群 3 例 (多発骨折、大腸ポリープ、子宮内膜癌第 3 期、各 1 例)、SGLT2 阻害薬併用群 4 例 (心不全/肺炎、ラクナ梗塞、大腸ポリープ、脊椎骨折、各 1 例)、GLP-1 受容体作動薬併用群 5 例 (腰部脊柱管狭窄症、浸潤性乳管癌、皮様嚢腫、冠動脈狭窄、脳梗塞/冠動脈狭窄、各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、単独療法群 3 例 (高血糖 3 例)、SU 併用群 9 例 (高血糖 7 例、結腸癌第 1 期、直腸癌、各 1 例)、グリニド併用群 1 例 (精巣癌)、BG 併用群 7 例 (食欲減退、上腹部痛、下痢、悪心、胆管細胞癌、血小板数

減少、嘔吐、各 1 例)、 α -GI 併用群 2 例(胃炎、高血糖、各 1 例)、TZD 併用群 4 例(腸膀胱痙、高血糖、嘔吐、悪心、各 1 例)、DPP-4 阻害薬併用群 5 例(勃起不全、食欲減退、悪心、多発骨折、高血糖、各 1 例)、SGLT2 阻害薬併用群 1 例(高血糖)、GLP-1 受容体作動薬併用群 15 例(高血糖 8 例、上腹部痛、胆石症、悪心、消化不良、糖尿病性ニューロパチー、浸潤性乳管癌、食欲減退、各 1 例)に認められ、このうち、BG 併用群 6 例(悪心、上腹部痛、嘔吐、下痢、食欲減退、血小板数減少、各 1 例)、 α -GI 併用群 1 例(胃炎)、TZD 併用群 2 例(悪心、嘔吐、各 1 例)、DPP-4 阻害薬併用群 4 例(悪心、食欲減退、高血糖、勃起不全、各 1 例)、GLP-1 受容体作動薬併用群 4 例(悪心、上腹部痛、消化不良、食欲減退、各 1 例)は副作用と判断された。

低血糖の発現割合は、単独療法群 3.7% (5/134 例)、SU 併用群 16.5% (21/127 例)、グリニド併用群 14.1% (9/64 例)、BG 併用群 9.4% (6/64 例)、 α -GI 併用群 3.1% (2/64 例)、TZD 併用群 3.1% (2/65 例)、DPP-4 阻害薬併用群 7.9% (5/63 例)、SGLT2 阻害薬併用群 6.3% (4/63 例)、GLP-1 受容体作動薬併用群 2.9% (2/70 例)に認められたが、重度の低血糖³³⁾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、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

7.4 国内第 III 相インスリン併用療法試験 (CTD5.3.5.1.03 : 020 試験<2018 年 2 月~2019 年 9 月>)

インスリン療法又はインスリン療法と経口血糖降下薬単剤による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 2 型糖尿病患者 (目標被験者数 212 例³⁷⁾ (プラセボ群、本剤群 : 各 106 例)) を対象に、本剤のインスリン製剤との併用療法における有効性及び安全性を検討するため、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、インスリン療法 (基礎インスリン若しくは混合型/配合溶解インスリンを 8 単位/日以上 40 単位/日以下、1 日 2 回投与まで) による治療中でスクリーニング時及び無作為化前来院時の HbA1c が 7.5%以上 11.0%未満、又はインスリン療法 (基礎インスリン若しくは混合型/配合溶解インスリンを 8 単位/日以上 40 単位/日以下、1 日 2 回投与まで) に加えスクリーニング時の 12 週前から経口血糖降下薬単剤が一定の用量で投与され、スクリーニング時の HbA1c が 7.5%以上 10.0%以下、無作為化前来院時の HbA1c が 7.5%以上 11.0%未満であり、いずれの場合も無作為化来院時までの 12 週間のインスリンの 1 日投与量が $\pm 10\%$ 以内の範囲で投与され、かつ eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上である 20 歳以上の 2 型糖尿病患者とされた。

本試験は、スクリーニング期 (2 週間又は 9 週間³⁸⁾)、単盲検プラセボ導入期 (4 週間)、二重盲検期 (16 週間)、その後の非盲検期 (36 週間) から構成された。

用法・用量は、二重盲検期では、本剤 1000 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与とされ、非盲検期では、本剤 1000 mg を 1 日 2 回経口投与とされた。併用されるインスリンの用法・用量について、二重盲検期では、無作為化来院前 7 日間の平均 1 日インスリン用量に比較して $\pm 10\%$ 以内の範囲の用量で投与することとされたが、安全性上の理由による 10%以上の減量は可能とされた。1 日インスリン投与量が

³⁷⁾ HbA1c 変化量の群間差を 0.5%、各群の標準偏差をそれぞれ 1.0%と仮定し、有意水準を片側 2.5%、検出力を 90%とした場合に必要な症例数は 1 群あたり 85 例と算出され、被験者の脱落割合を約 20%と想定し、1 群あたり 106 例と設定した。

³⁸⁾ スクリーニング時にインスリン療法のみで治療中の患者は 2 週間、スクリーニング時にインスリン療法及び経口血糖降下薬単剤で治療中の患者は、1 週間のスクリーニング期の後、経口血糖降下薬の投与が中止され、8 週間のウォッシュアウト期を含む 9 週間

+10%を超えた場合はレスキュー治療が必要とみなし、治験薬の投与は中止された。非盲検期では、インスリン投与量の調節が可能とされた³⁹⁾。

無作為に割り付けられた被験者 215 例（プラセボ群 107 例、本剤群 108 例）全例が安全性解析対象集団とされた。1 回以上治験薬が投与され、かつベースライン時及びベースラインより後に 1 回以上 HbA1c が測定された被験者 214 例（プラセボ群 106 例、本剤群 108 例）が FAS とされ、FAS が主な有効性解析対象集団とされた。二重盲検期の治験薬投与完了例は 208 例（プラセボ群 101 例、本剤群 107 例）であった。治験薬投与中止例は 7 例（プラセボ群 6 例、本剤群 1 例）であり、中止理由は、有害事象 2 例（プラセボ群 1 例、本剤群 1 例）、血糖コントロールの欠如 2 例（プラセボ群 2 例）、同意撤回 3 例（プラセボ群 3 例）であった。非盲検期の治験薬投与完了例は 197 例（プラセボ/本剤群 94 例、本剤継続群 103 例）であった。非盲検期の治験薬投与中止例は 11 例（プラセボ/本剤群 7 例、本剤継続群 4 例）であり、中止理由は有害事象 6 例（プラセボ/本剤群 4 例、本剤継続群 2 例）、治験実施計画書からの逸脱 1 例（プラセボ/本剤群 1 例）、血糖コントロールの欠如 3 例（プラセボ/本剤群 1 例、本剤継続群 2 例）、同意撤回 1 例（プラセボ/本剤群 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされたベースラインから投与 16 週時までの HbA1c 変化量は、表 39 のとおりであり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された。

表 39 ベースラインから投与 16 週時までの HbA1c 変化量 (020 試験 : FAS)

投与群	ベースライン	投与 16 週時	ベースラインからの変化量 ^{a)}	プラセボ群との群間差 ^{a)}	p 値 ^{b)}
プラセボ群	8.82±0.81 (106 例)	8.72±0.98 (102 例)	-0.03±0.07	—	—
本剤群	8.74±0.72 (108 例)	8.06±0.97 (107 例)	-0.63±0.07	-0.60 [-0.80, -0.40]	<0.0001

単位：％、平均値±標準偏差、変化量：最小二乗平均±標準誤差、群間差：最小二乗平均 [95%信頼区間]、—：該当せず

a) 投与群、時期、前治療の種類及び投与群と時期の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とし、無構造共分散構造を仮定した MMRM

b) 有意水準両側 5%

ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移は、図 3 のとおりであった。

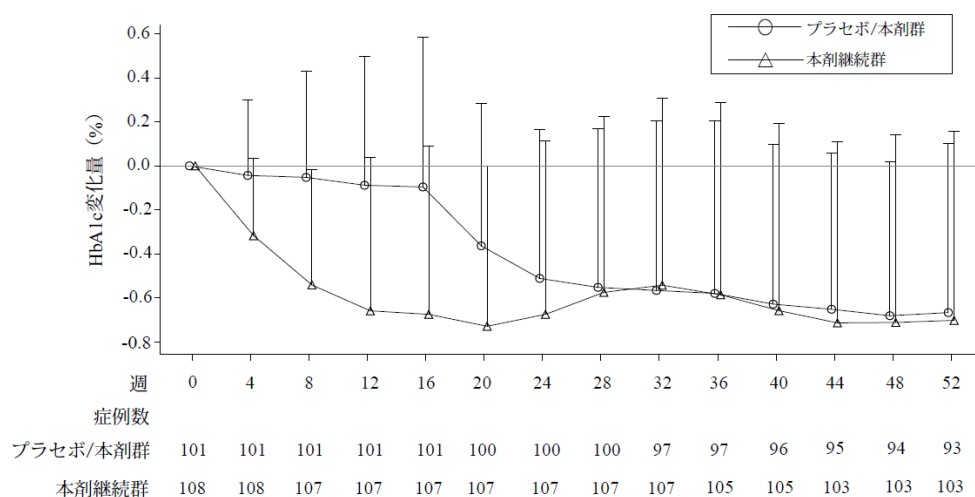


図 3 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移 (020 試験 : Long-term Efficacy Population⁴⁰⁾、平均値±標準偏差)

³⁹⁾ SMBG が 70 mg/dL 超 100 mg/dL 以下の場合はインスリンの用量調節は行わず、70 mg/dL 以下の場合は 2 単位減量、100 mg/dL 超 140 mg/dL 以下の場合は 2 単位増量、140 mg/dL 超の場合は 4 単位増量することが可能とされた。

⁴⁰⁾ 二重盲検期に本剤群であった被験者で二重盲検期に 1 回以上治験薬が投与された、又は二重盲検期にプラセボ群であった被験者で非盲検期に 1 回以上本剤が投与された被験者が Long-term Efficacy Population とされた。

主な副次評価項目の結果（ベースラインからの変化量）は表 40 のとおりであった。

表 40 主な副次評価項目の結果（020 試験：Long-term Efficacy Population）

		プラセボ群	本剤群
HbA1c (%)	投与 16 週時	-0.10±0.68 (101 例)	-0.68±0.77 (107 例)
	投与 52 週時 ^{b)}	-0.67±0.77 (93 例)	-0.70±0.86 (103 例)
空腹時血糖 (mg/dL)	投与 16 週時	0.66±34.21 (101 例)	-9.24±35.58 (107 例)
	投与 52 週時 ^{b)}	-3.62±42.09 (93 例)	-5.49±46.58 (103 例)
HbA1c 7.0%未満達成割合 (%) ^{a)}	投与 16 週時	1.0 (1/101 例)	7.4 (8/108 例)
	投与 52 週時 ^{b)}	1.0 (1/101 例)	8.3 (9/108 例)

平均値±標準偏差

a) 達成割合（該当被験者数/総被験者数）

b) プラセボ/本剤群及び本剤継続群の二重盲検期開始時をベースラインとした際の結果、投与16週時及び52週時のHbA1c測定値欠測例はHbA1c 7.0%未満未達成として補完

安全性について、二重盲検期（投与 16 週）及び全治療期（投与 52 週）のそれぞれにおいていずれかの投与群で 2%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 41～表 42 のとおりであった。

表 41 いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
（020 試験（二重盲検期：投与 16 週）：安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群 (107 例)		本剤群 (108 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	47.7 (51)	12.1 (13)	52.8 (57)	14.8 (16)
低血糖	15.9 (17)	6.5 (7)	21.3 (23)	12.0 (13)
上咽頭炎	7.5 (8)	0 (0)	14.8 (16)	0 (0)
気管支炎	0 (0)	0 (0)	2.8 (3)	0 (0)
便秘	0.9 (1)	0 (0)	2.8 (3)	1.9 (2)
浮動性めまい	2.8 (3)	1.9 (2)	0.9 (1)	0 (0)
発熱	2.8 (3)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)
高血糖	2.8 (3)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA（ver20.1）

表 42 いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
（020 試験（全治療期：投与 52 週）：安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ/本剤群 ^{a)} (101 例)		本剤継続群 (108 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	76.2 (77)	15.8 (16)	85.2 (92)	25.9 (28)
低血糖	35.6 (36)	15.8 (16)	36.1 (39)	21.3 (23)
上咽頭炎	15.8 (16)	0 (0)	33.3 (36)	0 (0)
背部痛	1.0 (1)	0 (0)	5.6 (6)	0 (0)
便秘	0 (0)	0 (0)	5.6 (6)	2.8 (3)
インフルエンザ	4.0 (4)	0 (0)	4.6 (5)	0 (0)
高血圧	2.0 (2)	0 (0)	4.6 (5)	0 (0)
気管支炎	5.0 (5)	0 (0)	3.7 (4)	0 (0)
筋痙攣	1.0 (1)	0 (0)	3.7 (4)	0 (0)
季節性アレルギー	1.0 (1)	0 (0)	3.7 (4)	0 (0)
変形性脊椎症	0 (0)	0 (0)	3.7 (4)	0 (0)
頭痛	3.0 (3)	0 (0)	2.8 (3)	0 (0)
胃食道逆流性疾患	2.0 (2)	0 (0)	2.8 (3)	0 (0)
悪心	2.0 (2)	0 (0)	2.8 (3)	0.9 (1)
膀胱炎	1.0 (1)	0 (0)	2.8 (3)	0.9 (1)
腹部不快感	1.0 (1)	0 (0)	2.8 (3)	0 (0)
関節痛	1.0 (1)	0 (0)	2.8 (3)	0 (0)
挫傷	0 (0)	0 (0)	2.8 (3)	0 (0)
下痢	2.0 (2)	1.0 (1)	1.9 (2)	0.9 (1)
発熱	2.0 (2)	0 (0)	1.9 (2)	0 (0)
胃腸炎	4.0 (4)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)
上気道の炎症	3.0 (3)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)
歯痛	2.0 (2)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)

表 42 いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(020 試験 (全治療期：投与 52 週)：安全性解析対象集団) (続き)

事象名	プラセボ/本剤群 ^{a)} (101 例)		本剤継続群 (108 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
糖尿病網膜症	2.0 (2)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)
結膜炎	2.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
慢性胃炎	2.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
喀痰増加	2.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
乳頭様甲状腺癌	2.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver20.1)

a) 本剤投与開始後に発現した事象

死亡例は、二重盲検期には認められず、非盲検期にプラセボ/本剤群で 1 例 (突然死) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、二重盲検期において、プラセボ群 3 例 (浮動性めまい、ギラン・バレー症候群、肺炎、各 1 例)、本剤群 1 例 (肺塞栓症/四肢静脈血栓症) に認められ、プラセボ群 2 例 (浮動性めまい、ギラン・バレー症候群) は副作用と判断された。非盲検期においては、プラセボ/本剤群 6 例 (乳頭様甲状腺癌 2 例、突然死、肝機能異常、膵癌、鎖骨骨折、各 1 例)、本剤継続群 6 例 (坐骨神経痛、網膜剥離、てんかん、丹毒、肺塞栓症/四肢静脈血栓症、冠動脈狭窄、各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、二重盲検期において、プラセボ群 4 例 (高血糖 3 例、ギラン・バレー症候群 1 例)、本剤群 1 例 (悪心) に認められ、プラセボ群 2 例 (高血糖、ギラン・バレー症候群、各 1 例)、本剤群 1 例 (悪心) は副作用と判断された。非盲検期においては、プラセボ/本剤群 3 例 (乳頭様甲状腺癌 2 例、膵癌 1 例)、本剤継続群 5 例 (高血糖 2 例、子宮平滑筋腫、悪心、血中ブドウ糖異常、各 1 例) に認められ、本剤継続群 1 例 (悪心) は副作用と判断された。

低血糖の発現割合は、二重盲検期ではプラセボ群 15.9% (17/107 例)、本剤群 21.3% (23/108 例) に認められ、非盲検期ではプラセボ/本剤群 35.6% (36/101 例)、本剤継続群 36.1% (39/108 例) に認められたが、重度の低血糖³⁹⁾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、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

7.5 海外第 II 相試験 (CTD5.3.4.2.01 : 006 試験<2012 年 4 月~2013 年 5 月>)

外国⁴¹⁾において 2 型糖尿病患者 (目標被験者数 30 例 (プラセボ群、本剤 1500 mg 群 : 各 15 例)) を対象に、本剤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、糖尿病の治療歴がない又は経口血糖降下薬 (メトホルミン、DPP-4 阻害薬又は α -GI) 単剤で治療中であり、スクリーニング時の HbA1c が 6.0%以上 8.0%以下の 18 歳以上 75 歳以下の 2 型糖尿病患者とされた。

本試験は、スクリーニング期 (1~21 日間)、ウォッシュアウト期 (14 日間)、投与期 (7 日間) から構成された。

用法・用量は、本剤 1500 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与とされた。

無作為に割り付けられた被験者 33 例 (プラセボ群 15 例、本剤 1500 mg 群 18 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。1 回以上治験薬が投与され、高グルコースクランプ検査が実施された被験者 30 例

41) フランス

（プラセボ群、本剤 1500 mg 群、各 15 例）が ITT とされ、ITT が主な有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 3 例（本剤 1500 mg 群 3 例）であり、中止理由は、有害事象 2 例及び同意撤回 1 例であった。

有効性について、高グルコースクランプ検査におけるインスリン分泌量の結果は、表 43 のとおりであった。

表 43 高グルコースクランプ検査におけるインスリン分泌量（006 試験：ITT）

	プラセボ群（15 例）	本剤 1500 mg 群（15 例）
AUC _{0-45 min}	8227.5±3878.8	14956.8±9978.6
incremental AUC _{0-45 min}	4522.8±2576.8	9609.9±8604.9
AUC _{0-10 min}	977.8±512.6	2359.0±2345.5
AUC _{10-45 min}	7249.7±3399.3	12597.8±7925.6

単位：min・pmol/L、平均値±標準偏差

AUC_{0-45 min}：グルコース注射開始後 45 分間の血清中インスリン濃度の AUC

incremental AUC_{0-45 min}：ベースラインで補正したグルコース注射開始後 45 分間の血清中インスリン濃度の AUC

AUC_{0-10 min}：グルコース注射開始後 10 分間の血清中インスリン濃度の AUC、第 1 相分泌

AUC_{10-45 min}：グルコース注射開始後 10 分から 45 分後までの血清中インスリン濃度の AUC、第 2 相分泌

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群で 6.7%（1/15 例）及び 0%（0/15 例）、本剤 1500 mg 群で 38.9%（7/18 例）及び 22.2%（4/18 例）であり、本剤 1500 mg 群で認められた副作用は、下痢 2 例、胃腸炎/嘔吐、心窩部不快感、各 1 例であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 1500 mg 群に 1 例（胃腸炎）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本剤 1500 mg 群 2 例（胃腸炎/失神、心房細動、各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

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、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

7.6 海外第 II 相試験（CTD5.3.4.2.02：009 試験＜2013 年 8 月～2014 年 10 月＞）

外国⁴²⁾において 2 型糖尿病患者（目標被験者数 60 例（プラセボ群、本剤 1500 mg 群：各 30 例））を対象に、本剤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、スクリーニング時に 12 週以上メトホルミン単剤が 1500 mg/日以上の一定の用量で投与され、スクリーニング時の HbA1c が 6.8%～9.0%、無作為化割付け前来院時での HbA1c が 7.2%～9.5%の、18 歳以上 75 歳以下の 2 型糖尿病患者とされた。

本試験は、スクリーニング期（最長 3 週間）、単盲検プラセボウォッシュアウト期（4 週間）、二重盲検期（18 週間）、事後観察期（1 週間）から構成された。なお、単盲検プラセボウォッシュアウト期においてメトホルミンの投与は中止された。

用法・用量は、本剤 1500 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与とされた。

無作為に割り付けられた被験者 59 例（プラセボ群 29 例、本剤 1500 mg 群 30 例）全例が安全性解析対象集団とされた。1 回以上治験薬が投与され、ベースライン時及びベースライン以降 1 回以上主要又は重要な副次評価項目が測定された被験者 57 例（プラセボ群 28 例、本剤 1500 mg 群 29 例）が ITT とされ、ITT が主要な有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 16 例（プラセボ群 11 例、本剤 1500 mg 群 5 例）であり、中止理由は、同意撤回 4 例（本剤 1500 mg 群 4 例）、治験実施計画書からの逸脱 1 例

42) ハンガリー、ラトビア、ルーマニア

（プラセボ群）、有害事象 1 例（プラセボ群）及び効果不十分（高血糖関連の有害事象が発現し、レスキュー治療を実施）10 例（プラセボ群 9 例、本剤 1500 mg 群 1 例）であった。

有効性について、ベースラインから投与 18 週時までの OGTT で測定した血糖値の AUC (AUC_{0-180 min}) の変化量及びベースラインから投与 18 週時までの HbA1c 変化量は、表 44～表 45 のとおりであった。

表 44 OGTT で測定したベースラインから投与 18 週時までの血糖値 (AUC_{0-180 min}) の変化量 (009 試験: ITT)

投与群	ベースライン	投与 18 週時	ベースラインからの変化量 ^{a)}
プラセボ群	3024.8±552.0 (28 例)	2748.3±618.0 (27 例 ^{b)})	-291.0±88.0
本剤 1500 mg 群	3181.0±679.0 (29 例)	2380.9±352.7 (29 例)	-720.7±87.7

単位: mmol/L・min、平均値±標準偏差、変化量: 最小二乗平均±標準誤差

a) 実施国と治療群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析、LOCF

b) 投与後の AUC 値を有していないため、1 例が解析から除外された。

表 45 ベースラインから投与 18 週時までの HbA1c 変化量 (009 試験: ITT)

投与群	ベースライン	投与 18 週時	ベースラインからの変化量 ^{a)}
プラセボ群 (28 例)	8.14±0.61	8.30±1.24	0.17±0.17
本剤 1500 mg 群 (29 例)	8.12±0.56	7.68±0.73	-0.46±0.17

単位: %、平均値±標準偏差、変化量: 最小二乗平均±標準誤差

a) 実施国と治療群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析、LOCF

安全性について、いずれかの投与群で 2 例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 46 のとおりであった。

表 46 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(009 試験: 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (29 例)		本剤 1500 mg 群 (30 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	58.6 (17)	13.8 (4)	26.7 (8)	3.3 (1)
高血糖	41.4 (12)	13.8 (4)	16.7 (5)	3.3 (1)
左室肥大	0 (0)	0 (0)	6.7 (2)	0 (0)
糖尿病性ニューロパチー	10.3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver17.1)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 1500 mg 群 1 例（脳血管発作/高血圧/メイグス症候群）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 10 例（高血糖 10 例）及び本剤 1500 mg 群 1 例（高血糖 1 例）に認められ、プラセボ群 4 例（高血糖 4 例）、本剤 1500 mg 群 1 例（高血糖）は副作用と判断された。

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、臨床的に問題とな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

7.R.1.1 単独療法における有効性について

申請者は、以下のように説明している。第 II 相単独療法試験 (014 試験) において、ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量は表 31 のとおりであった。いずれの本剤群もプラセボ群と比較して有意な HbA1c の低下が認められ、本剤 1000 mg 群は本剤 500 mg 群に比較して低下の程度は大きく、本剤 1000 mg 群と本剤 1500 mg 群では同程度の低下であった。また、第 III 相単独療法試験 (018 試験) に

において、ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量は表 34 のとおりであり、本剤 1000 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。さらに、単独及び併用療法長期投与試験（019 試験）における本剤単独療法群では、投与 52 週まで HbA1c の低下が認められている（図 1）。

以上より、本剤 1000 mg 1 日 2 回投与の単独療法における有効性は示されていると判断した。

機構は、以下の試験成績等を確認し、本剤の単独療法の有効性は示されていると判断する。

- 第 II 相単独療法試験（014 試験）及び第 III 相単独療法試験（018 試験）の結果、主要評価項目とされたベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量について、本剤 1000 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示されていること。
- 長期投与時の有効性については、単独及び併用療法長期投与試験（019 試験）での本剤単独療法群において、投与 52 週間にわたって効果の持続が確認されていること。

7.R.1.2 併用療法における有効性について

申請者は、以下のように説明している。併用療法下での本剤の有効性について、単独及び併用療法長期投与試験（019 試験）において、SU、グリニド、BG、 α -GI、TZD、DPP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬及び GLP-1 受容体作動薬との併用療法下での本剤の有効性が検討された結果、いずれの併用療法においても本剤 1000 mg 投与時に投与 52 週にわたり HbA1c の低下効果が維持されており、併用薬の種類による大きな違いはなかった（表 37、図 2）。

インスリン併用療法の有効性に関しては、インスリン併用療法試験（020 試験）において、ベースラインから投与 16 週時までの HbA1c 変化量について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示され（表 39）、投与 52 週にわたり HbA1c の低下効果は維持された（表 40、図 3）。また、インスリン療法の種類別（基礎インスリン、混合型/配合溶解インスリン）の二重盲検期における HbA1c 変化量は表 47 のとおりであり、いずれにおいても本剤投与時に HbA1c の低下が認められた。

表 47 インスリンの併用療法の種類別によるベースラインから投与 16 週時までの HbA1c 変化量（020 試験：FAS）

	プラセボ群	本剤群
基礎インスリン	-0.04 $\pm$ 0.77 (76 例)	-0.70 $\pm$ 0.83 (73 例)
混合型/配合溶解インスリン	-0.14 $\pm$ 0.47 (29 例)	-0.63 $\pm$ 0.62 (35 例)

単位：％、平均値 $\pm$ 標準偏差、LOCF

以上より、本剤の各併用療法における有効性は示されていると考える。

機構は、単独及び併用療法長期投与試験（019 試験）の GLP-1 受容体作動薬併用群において、HbA1c 変化量が単独療法及び他の併用療法に比較して小さかった理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。019 試験の併用療法別のベースライン時の HbA1c、空腹時血糖及び糖尿病罹病期間は表 48 のとおりであり、GLP-1 受容体作動薬併用群は他の併用療法群よりも病態が進行している被験者集団であったことが推察された。

表 48 019 試験の各併用療法群における患者背景（安全性解析対象集団）

		SU 併用 (127 例)	グリニド併用 (64 例)	BG 併用 (64 例)	α -GI 併用 (64 例)	TZD 併用 (65 例)	DPP-4i 併用 (63 例)	SGLT2i 併用 (63 例)	GLP-1 併用 (70 例)
HbA1c (%)		8.63±0.90	8.48±0.84	8.16±0.61	8.37±0.77	8.72±0.94	8.23±0.75	8.50±0.75	8.66±0.85
空腹時血糖 (mg/dL)		185.1±37.7	179.8±33.5	174.9±30.7	173.9±31.3	171.6±32.2	180.1±33.0	165.6±27.7	191.0±39.7
糖尿病 罹病期間 (年)	平均値±標準偏差 10 年以上の割合 (%) ^{a)}	10.59±6.59 42.5 (54)	7.90±4.89 28.1 (18)	8.96±6.27 42.2 (27)	7.47±6.83 25.0 (16)	9.27±6.60 40.0 (26)	7.96±5.60 30.2 (19)	9.55±5.65 39.7 (25)	10.73±5.90 52.9 (37)

平均値 $\pm$ 標準偏差

a) 割合%（該当例数）

DPP-4i：DPP-4 阻害薬、SGLT2i：SGLT2 阻害薬、GLP-1：GLP-1 受容体作動薬

GLP-1 受容体作動薬併用群では他の併用療法群と比較して HbA1c 変化量が小さかったものの、いずれの評価時点でも HbA1c 値はベースライン値を下回っており、投与 52 週時（LOCF）の HbA1c 値もベースラインを下回っていることから、GLP-1 受容体作動薬併用療法の有効性は長期にわたって維持されていると考える。また、GLP-1 受容体作動薬併用群で投与 52 週時（LOCF）に HbA1c 値がベースラインから 0.5%以上低下した被験者の割合は 31.4%、1.0%以上低下した被験者の割合は 12.9%、HbA1c 値 7.0%未満を達成した被験者の割合は 8.6%であり、明らかな血糖コントロール改善が示された被験者も一定程度認められている。以上より、本剤と GLP-1 受容体作動薬の併用投与による血糖改善効果は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。第 III 相単独及び併用療法長期投与試験（019 試験）においては、本剤と、SU、グリニド、BG、 α -GI、TZD、DPP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬及び GLP-1 受容体作動薬との併用が検討され、その結果、いずれの併用療法下でも HbA1c の低下が認められ、52 週間にわたって維持されていることを確認した。019 試験の GLP-1 受容体作動薬併用群における HbA1c 変化量が他の併用療法群に比較して小さかったことについては、GLP-1 受容体作動薬併用群では他の併用療法群に比較して糖尿病の罹病期間が長く血糖コントロールが不良と想定される被験者が多く組み入れられたことが主な原因として考えられ、臨床的に意義のある血糖コントロールの改善を示した被験者が一定程度認められていることを踏まえると、本剤と GLP-1 受容体作動薬との併用による有効性は期待できるものと考えられる。また、インスリンとの併用に関しては、インスリン併用療法試験（020 試験）において、ベースラインから投与 16 週時までの HbA1c 変化量について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示され、投与 52 週にわたって効果が持続していることを確認した。以上を踏まえると、各併用療法における本剤の有効性は期待できると判断する。

7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。第 II 相単独療法試験（014 試験）、第 III 相単独療法試験（018 試験）、単独及び併用療法長期投与試験（019 試験）における単独療法群の有害事象の発現状況は表 49、単独及び併用療法長期投与試験（019 試験）及びインスリン併用療法試験（020 試験）における各併用療法の有害事象の発現状況は表 50～表 51 のとおりであった。第 II 相単独療法試験（014 試験）及び第 III 相単独療法試験（018 試験）の結果、本剤 1000 mg 群での有害事象の発現状況はプラセボ群と同程度で、発現割合の高い有害事象の種類もプラセボ群と大きな違いは認められなかった。単独療法（014 及び 018 試験併合）における発現時期別の有害事象の発現状況は表 52 のとおりであり、本剤群で特定の時期に有害事象が多く発現する傾向は認められず、また、単独及び併用療法長期投与試験（019 試験）の単独療法群の有害事象の発現状況も確認した結果、長期投与によって発現割合が大幅に高くなる有害事象や遅

発性の有害事象は認められなかった。なお、単独及び併用療法長期投与試験（019 試験）並びにインスリン併用療法試験（020 試験）の結果、他の血糖降下薬及びインスリン製剤との併用療法では、低血糖を除き併用療法群間で有害事象の発現割合に大きな違いは認められず、併用療法での長期投与により発現割合が大幅に高くなる有害事象や遅発性の有害事象は認められなかった。以上より、本剤における安全性上の大きな懸念は認められず、単独療法と各併用療法との間で安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかったものと判断した。

表 49 単独療法における有害事象の発現状況（014、018、019 試験：安全性解析対象集団）

	014 試験				018 試験		019 試験
	プラセボ群 (75 例)	本剤 500 mg 群 (75 例)	本剤 1000 mg 群 (74 例)	本剤 1500 mg 群 (75 例)	プラセボ群 (107 例)	本剤 1000 mg 群 (106 例)	本剤 1000 mg 群 (134 例)
すべての有害事象	68.0 (51)	68.0 (51)	62.2 (46)	73.3 (55)	44.9 (48)	44.3 (47)	73.1 (98)
すべての副作用	8.0 (6)	5.3 (4)	5.4 (4)	24.0 (18)	6.5 (7)	4.7 (5)	9.7 (13)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)
重篤な有害事象	1.3 (1)	0 (0)	5.4 (4)	1.3 (1)	0.9 (1)	3.8 (4)	3.0 (4)
投与中止に至った有害事象	10.7 (8)	2.7 (2)	4.1 (3)	6.7 (5)	5.6 (6)	2.8 (3)	3 (2.2)
重症度	軽度	65.3 (49)	68.0 (51)	59.5 (44)	69.3 (52)	43.0 (46)	41.5 (44)
	中等度	8.0 (6)	4.0 (3)	5.4 (4)	12.0 (9)	3.7 (4)	4.7 (5)
	重度	0 (0)	0 (0)	5.4 (4)	1.3 (1)	0.9 (1)	1.9 (2)

発現割合%（発現例数）

表 50 併用療法における有害事象の発現状況（019 試験：安全性解析対象集団）

	SU 併用 (127 例)	グリニド併用 (64 例)	BG 併用 (64 例)	α-GI 併用 (64 例)	TZD 併用 (65 例)	DPP-4i 併用 (63 例)	SGLT2i 併用 (63 例)	GLP-1 併用 (70 例)
すべての有害事象	80.3 (102)	84.4 (54)	75.0 (48)	51.6 (33)	76.9 (50)	79.4 (50)	76.2 (48)	80.0 (56)
すべての副作用	21.3 (27)	15.6 (10)	37.5 (24)	9.4 (6)	9.2 (6)	22.2 (14)	11.1 (7)	11.4 (8)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	8.7 (11)	1.6 (1)	6.3 (4)	6.3 (4)	6.2 (4)	4.8 (3)	6.3 (4)	7.1 (5)
投与中止に至った有害事象	7.1 (9)	1.6 (1)	10.9 (7)	3.1 (2)	6.2 (4)	7.9 (5)	1.6 (1)	21.4 (15)
重症度	軽度	78.7 (100)	82.8 (53)	70.3 (45)	50.0 (32)	73.8 (48)	79.4 (50)	74.6 (47)
	中等度	11.8 (15)	7.8 (5)	6.3 (4)	6.3 (4)	18.5 (12)	12.7 (8)	6.3 (4)
	重度	3.9 (5)	0 (0)	6.3 (4)	1.6 (1)	1.5 (1)	1.6 (1)	1.6 (1)

発現割合%（発現例数）

DPP-4i：DPP-4 阻害薬、SGLT2i：SGLT2 阻害薬、GLP-1：GLP-1 受容体作動薬

表 51 インスリン併用療法における有害事象の発現状況（020 試験：安全性解析対象集団）

	二重盲検期（投与 16 週）		全治療期（投与 52 週）	
	プラセボ群 (107 例)	本剤群 (108 例)	プラセボ/本剤群 ^{a)} (101 例)	本剤継続群 (108 例)
すべての有害事象	47.7 (51)	52.8 (57)	76.2 (77)	85.2 (92)
すべての副作用	12.1 (13)	14.8 (16)	15.8 (16)	25.9 (28)
死亡	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)
重篤な有害事象	2.8 (3)	0.9 (1)	5.9 (6)	5.6 (6)
投与中止に至った有害事象	3.7 (4)	0.9 (1)	3.0 (3)	4.6 (5)
重症度	軽度	43.9 (47)	50.0 (54)	75.2 (76)
	中等度	3.7 (4)	5.6 (6)	5.9 (6)
	高度	1.9 (2)	0 (0)	3.0 (3)

発現割合%（発現例数）

a) 本剤投与開始後に発現した事象

表 52 単独療法における発現時期別の有害事象の発現状況（014 及び 018 試験併合：安全性解析対象集団）

	プラセボ群	本剤 500 mg 群	本剤 1000 mg 群	本剤 1500 mg 群
投与 1～4 週	13.7% (25/182 例)	16.0% (12/75 例)	13.9% (25/180 例)	32.0% (24/75 例)
投与 5～8 週	12.2% (22/181 例)	20.0% (15/75 例)	14.0% (25/179 例)	20.0% (14/70 例)
投与 9～12 週	16.9% (30/178 例)	18.9% (14/74 例)	11.9% (21/177 例)	24.6% (17/69 例)
投与 13～16 週	15.0% (26/173 例)	11.1% (8/72 例)	13.8% (24/174 例)	8.8% (6/68 例)
投与 17～20 週	11.9% (20/168 例)	19.4% (14/72 例)	12.9% (22/171 例)	27.9% (19/68 例)
投与 21～24 週	14.3% (24/168 例)	29.6% (21/71 例)	17.0% (29/171 例)	29.9% (20/67 例)

発現割合%（発現例数/評価例数）

機構は、以下のように考える。単独療法下で実施された 014 及び 018 試験の結果、本剤 1000 mg 群とプラセボ群の有害事象の発現状況に大きな差は認められていない。併用療法下で実施された 019 及び 020 試験の結果、いずれの各併用療法下においても、後述の低血糖及び消化器症状に関連する事象を除き、有害事象の発現状況に大きな違いはなく、本剤の安全性を特に懸念する結果は認められなかった。また、インスリンの併用療法の種類別の有害事象の発現状況について、020 試験においては特に本剤群で基礎インスリン併用例に比較して混合型/配合溶解インスリン併用例で低血糖の発現割合が高い傾向が認められたものの、認められた事象の種類に大きな違いは認められていない。

以上の検討に加えて、本剤の作用機序、臨床試験成績等を踏まえて本剤投与時に注目すべき有害事象に関して以下に個別に検討した結果、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と判断した。

7.R.2.1 低血糖

申請者は、以下のように説明している。第 II 相単独療法試験（014 試験）、第 III 相単独療法試験（018 試験）並びに単独及び併用療法長期投与試験（019 試験）における単独療法群での低血糖の発現状況は、表 53 のとおりであった。いずれの試験においても、重度の低血糖³³⁾は発現せず、多くが SMBG に基づく無症候性低血糖⁴³⁾であった。

表 53 単独療法における低血糖の発現状況（014、018、019 試験：安全性解析対象集団）

	014 試験				018 試験		019 試験
	プラセボ群 (75 例)	本剤 500 mg 群 (75 例)	本剤 1000 mg 群 (74 例)	本剤 1500 mg 群 (75 例)	プラセボ群 (107 例)	本剤 1000 mg 群 (106 例)	本剤 1000 mg 群 (134 例)
低血糖 ^{a)}	1.3 (1) 0.157 [5]	6.7 (5) 0.150 [5]	2.7 (2) 0.063 [2]	5.3 (4) 0.222 [7]	0.9 (1) 0.043 [2]	2.8 (3) 0.148 [7]	3.7 (5) 0.062 [8]
重度の低血糖 ^{b)}	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]
裏付けされた症候性低血糖 ^{c)}	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0.9 (1) 0.042 [2]	0 (0) 0 [0]
無症候性低血糖 ^{d)}	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]
SMBG に基づく無症候性低血糖 ^{e)}	1.3 (1) 0.157 [5]	6.7 (5) 0.150 [5]	1.4 (1) 0.032 [1]	4.0 (3) 0.190 [6]	0.9 (1) 0.043 [2]	1.9 (2) 0.106 [5]	3.7 (5) 0.062 [8]
可能性のある症候性低血糖 ^{f)}	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	1.4 (1) 0.032 [1]	1.3 (1) 0.032 [1]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：単位時間あたりの発現件数（件/人・年）〔発現件数〕

a) PT の低血糖に該当する有害事象

b) 炭水化物若しくはグルカゴンの投与のために第三者の支援、又はその他の処置を必要とする低血糖

c) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 未満の場合

d) 低血糖症状は認められないが、臨床検査機関で測定された血糖値が 70 mg/dL 未満の場合

e) 低血糖症状は認められないが、SMBG での血糖値が 70 mg/dL 未満の場合

f) 低血糖症状が認められ、血糖値を測定していない場合

単独及び併用療法長期投与試験（019 試験）並びにインスリン併用療法試験（020 試験）での併用療法別の低血糖の発現状況は、表 54～表 55 のとおりであった。019 試験について、SU 併用群、グリニド併用群では、他の併用療法群に比較して低血糖の発現割合が高かったが、いずれの併用療法群でも事象の重症度は軽度であり、大部分の低血糖は SMBG に基づく無症候性低血糖であった。020 試験の二重盲検期における低血糖の発現割合はプラセボ群に比較して本剤群で高い傾向を示したが、いずれの事象も重症度は軽度であり、多くの事象は SMBG に基づく無症候性低血糖であった。また、本剤群では同じ被験者で複数回低血糖が報告されていた。本剤群に組み入れられた被験者については、プラセボ導入期にお

43) 低血糖症状は認められないが、SMBG での血糖値が 70 mg/dL 未満の場合

いても同様に同じ被験者で複数回低血糖が報告されており、プラセボ群と本剤群間で組み入れられた患者背景に偏りがあった可能性がある。また、二重盲検期では、併用したインスリン製剤の1日投与量を一定（ベースライン1日投与量の±10%未満）に維持することとしていたため、本剤併用により血糖値が低下してもインスリン製剤の投与量を変更できなかったことに起因して、同じ被験者で繰り返し報告されたものとする。また、インスリンの併用療法の種類別の低血糖の発現状況について、二重盲検治療では、プラセボ群の低血糖の発現割合は、基礎インスリン併用例及び混合型/配合溶解インスリン併用例でそれぞれ14.1%（11/78例）及び20.7%（6/29例）、本剤群では基礎インスリン併用例及び混合型/配合溶解インスリン併用例でそれぞれ13.7%（10/73例）37.1%（13/35例）であり、特に本剤群では基礎インスリン併用例に比較して混合型/配合溶解インスリン併用例で高い傾向がみられたが、基礎インスリンでは混合型インスリンと比較して低血糖のリスクが低いとされていること（Diabetes Technol Ther, 2011; 13 Suppl 1: S85-92）が影響していると考えた。

表 54 併用療法における低血糖の発現状況（019 試験：安全性解析対象集団）

	SU 併用 (127 例)	グリニド併用 (64 例)	BG 併用 (64 例)	α-GI 併用 (64 例)	TZD 併用 (65 例)	DPP-4i 併用 (63 例)	SGLT2i 併用 (63 例)	GLP-1 併用 (70 例)
低血糖 ^{a)}	16.5 (21) 0.546 [64]	14.1 (9) 0.695 [42]	9.4 (6) 0.138 [8]	3.1 (2) 0.048 [3]	3.1 (2) 0.032 [2]	7.9 (5) 0.139 [8]	6.3 (4) 0.065 [4]	2.9 (2) 0.034 [2]
重度の低血糖 ^{b)}	0 [0] 0 [0]	0 [0] 0 [0]	0 [0] 0 [0]	0 [0] 0 [0]	0 [0] 0 [0]	0 [0] 0 [0]	0 [0] 0 [0]	0 [0] 0 [0]
裏付けされた症候性低血糖 ^{c)}	3.9 (5) 0.068 [8]	3.1 (2) 0.116 [7]	3.1 (2) 0.052 [3]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	1.6 (1) 0.017 [1]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]
無症候性低血糖 ^{d)}	0.8 (1) 0.034 [4]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]
SMBG に基づく無症候性低血糖 ^{e)}	13.4 (17) 0.384 [45]	12.5 (8) 0.579 [35]	6.3 (4) 0.086 [5]	3.1 (2) 0.048 [3]	3.1 (2) 0.032 [2]	7.9 (5) 0.122 [7]	4.8 (3) 0.048 [3]	2.9 (2) 0.034 [2]
可能性のある症候性低血糖 ^{f)}	3.1 (4) 0.060 [7]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	1.6 (1) 0.016 [1]	0 (0) 0 [0]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：単位時間あたりの発現件数（件/人・年）〔発現件数〕

DPP-4i：DPP-4 阻害薬、SGLT2i：SGLT2 阻害薬、GLP-1：GLP-1 受容体作動薬

a)～f) 表 53 の脚注 a)～f) と同一

表 55 インスリン併用療法における低血糖の発現状況（020 試験：安全性解析対象集団）

	二重盲検期（投与 16 週）		全治療期（投与 52 週）	
	プラセボ群 (107 例)	本剤群 (108 例)	プラセボ/本剤群 ^{b)} (101 例)	本剤継続群 (108 例)
低血糖 ^{a)}	15.9 (17) 0.782 [25]	21.3 (23) 2.883 [95]	35.6 (36) 2.399 [161]	36.1 (39) 3.589 [379]
重度の低血糖 ^{b)}	0 (0) 0 [0]	0 [0] 0 [0]	0 [0] 0 [0]	0 [0] 0 [0]
裏付けされた症候性低血糖 ^{c)}	4.7 (5) 0.219 [7]	7.4 (8) 0.637 [21]	19.8 (20) 0.551 [37]	20.4 (22) 1.288 [136]
無症候性低血糖 ^{d)}	2.8 (3) 0.125 [4]	1.9 (2) 0.061 [2]	3.0 (3) 0.075 [5]	3.7 (4) 0.066 [7]
SMBG に基づく無症候性低血糖 ^{e)}	5.6 (6) 0.344 [11]	15.7 (17) 2.094 [69]	19.8 (20) 1.758 [118]	27.8 (30) 2.140 [226]
可能性のある症候性低血糖 ^{f)}	1.9 (2) 0.063 [2]	0.9 (1) 0.030 [1]	0 (0) 0 [0]	3.7 (4) 0.057 [6]
血糖 70 mg/dL 以上の症候性低血糖 ^{g)}	0.9 (1) 0.031 [1]	1.9 (2) 0.061 [2]	1.0 (1) 0.015 [1]	2.8 (3) 0.038 [4]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：単位時間あたりの発現件数（件/人・年）〔発現件数〕

a)～f) 表 53 の脚注 a)～f) と同一

g) 低血糖症状が認められ医師により低血糖と判断されたが血糖値は 70 mg/dL 以上であった場合

b) 本剤投与開始後に発現した事象

発現時期別の低血糖の発現状況について、単独療法（014 及び 018 試験併合）における発現時期別の低血糖の発現状況は表 56 のとおりであり、本剤群で特定の時期に多く発現する傾向はみられなかった。また、019 及び 020 試験においても、特定の時期に多く発現する傾向は認められなかった。

表 56 単独療法における発現時期別の低血糖の発現状況（014 及び 018 試験併合：安全性解析対象集団）

	プラセボ群	本剤 500 mg 群	本剤 1000 mg 群	本剤 1500 mg 群
投与 1～4 週	1.1% (2/182 例)	1.3% (1/75 例)	2.2% (4/180 例)	1.3% (1/75 例)
	0.038 [3]	0.030 [1]	0.051 [4]	0.032 [1]
投与 5～8 週	0.6% (1/181 例)	2.7% (2/75 例)	0.6% (1/179 例)	1.4% (1/70 例)
	0.026 [2]	0.060 [2]	0.013 [1]	0.032 [1]
投与 9～12 週	0.6% (1/178 例)	0% (0/74 例)	0% (0/177 例)	2.9% (2/69 例)
	0.013 [1]	0 [0]	0 [0]	0.096 [3]
投与 13～16 週	0.6% (1/173 例)	0% (0/72 例)	1.1% (2/174 例)	1.5% (1/68 例)
	0.013 [1]	0 [0]	0.026 [2]	0.032 [1]
投与 17～20 週	0% (0/168 例)	1.4% (1/72 例)	0.6% (1/171 例)	1.5% (1/68 例)
	0 [0]	0.030 [1]	0.013 [1]	0.032 [1]
投与 21～24 週	0% (0/168 例)	1.4% (1/71 例)	0.6% (1/171 例)	0% (0/67 例)
	0 [0]	0.031 [1]	0.013 [1]	0 [0]

上段：発現割合%（発現例数/評価例数）、下段：単位時間あたりの発現件数（件/人・年）〔発現件数〕

以上の臨床試験成績から、本剤投与時の低血糖の発現リスクについて、単独療法ではプラセボ群と大きな違いはなく、長期投与によってもそのリスクは上昇しないことが示された。併用療法では、SU、グリニド及びインスリンとの併用では低血糖の発現割合が他の併用療法と比較して高く、発現件数が多かった。したがって、SU、グリニド又はインスリン製剤など低血糖の発現リスクが上昇する薬剤と併用するには低血糖の発現に注意が必要であり、必要に応じてこれらの併用する薬剤の投与量を調整する必要がある旨を注意喚起する予定である。なお、上記以外の血糖降下薬との併用では、低血糖の発現リスクは低いと考えるが、類薬と同様に併用により血糖降下作用が増強されるおそれがあり、低血糖に注意する必要がある旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。第 II 相単独療法試験（014 試験）及び第 III 相単独療法試験（018 試験）の結果、本剤単独療法により用量依存的に低血糖の発現割合が高くなる傾向は認められておらず、プラセボ群と比較しても本剤群で発現割合が大きく上昇する傾向は認められていない。併用療法別の低血糖の発現状況について、単独及び併用療法長期投与試験（019 試験）並びにインスリン併用療法試験（020 試験）の結果、019 試験で SU 及びグリニドとの併用時にその他の経口血糖降下薬又は GLP-1 受容体作動薬との併用時と比較して低血糖の発現割合が高い傾向が認められている。また、異なる試験間の比較ではあるが、020 試験においては他の経口血糖降下薬又は GLP-1 受容体作動薬併用時と比較してインスリン併用時に低血糖の発現割合が高い傾向が認められている。上記のいずれの試験においても重度の低血糖は認められていないこと等を踏まえると、単独療法及びいずれの併用療法においても本剤の低血糖のリスクは許容可能と考えるが、添付文書においては特にインスリン、SU 及びグリニド併用時の低血糖に関する適切な注意喚起を行った上で、製造販売後においても引き続き本剤投与時の低血糖に関する事象に注視する必要があると考える。

7.R.2.2 消化器症状

申請者は、以下のように説明している。単独療法における消化器症状⁴⁴⁾の発現状況は表 57 のとおりであり、本剤 1500 mg の投与では他の用量と比較して発現割合が高かった。認められた主な事象は下痢、腹部不快感、嘔吐、悪心、上腹部痛であり、いずれの事象も本剤 500 mg 群、本剤 1000 mg 群での発現割合はプラセボ群と大きな違いはなかったが、本剤 1500 mg 群では他の群に比べて高かった（表 33）。発現したいずれの消化器症状も重症度は軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は、018 試験の本剤 1000 mg 群の 1 例（イレウス）に認められた。投与中止に至った消化器症状は、018 試験の本剤 1000 mg 群の 1 例（下痢/嘔吐）、014 試験の本剤 1500 mg 群の 3 例（嘔吐 2 例、口内炎 1 例）に認められた。

表 57 単独療法における消化器症状の発現状況（014、018、019 試験：安全性解析対象集団）

	014 試験				018 試験		019 試験
	プラセボ群 (75 例)	本剤 500 mg 群 (75 例)	本剤 1000 mg 群 (74 例)	本剤 1500 mg 群 (75 例)	プラセボ群 (107 例)	本剤 1000 mg 群 (106 例)	本剤 1000 mg 群 (134 例)
すべての消化器症状	14.7 (11)	14.7 (11)	18.9 (14)	32.0 (24)	8.4 (9)	11.3 (12)	22.4 (30)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.0 (3)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

併用療法について、単独及び併用療法長期投与試験（019 試験）における消化器症状の発現状況は表 58 のとおりであり、BG 併用群で 40.6%（26/64 例）と他の併用療法群に比較して発現割合が高かった以外は、いずれの併用療法群でも消化器症状の有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。認められた主な事象は表 38 のとおりであり、BG 併用群での 1 例（悪心）は重度であったが、それ以外は軽度又は中等度であった。重篤な消化器症状は、SU 併用群で 1 例（下部消化管出血）、BG 併用群で 1 例（大腸ポリープ）、TZD 併用群で 1 例（腸膀胱瘻）、DPP-4 阻害薬併用群で 1 例（大腸ポリープ）、SGLT2 阻害薬併用群で 1 例（大腸ポリープ）に認められた。投与中止に至った事象は BG 併用群で 5 例（悪心、食欲減退、上腹部痛、嘔吐、下痢、各 1 例）、 α -GI 併用群で 1 例（胃炎）、TZD 併用群で 3 例（嘔吐、悪心、腸膀胱瘻、各 1 例）、DPP-4 阻害薬併用群で 2 例（悪心、食欲減退、各 1 例）、GLP-1 受容体作動薬併用群で 4 例（食欲減退、悪心、上腹部痛、消化不良、各 1 例）に認められた。

インスリン併用療法試験（020 試験）における消化器症状の発現状況は、表 59 のとおりであった。認められた主な事象は表 41～表 42 のとおりであり、いずれも軽度又は中等度であった。重篤な消化器症状は認められず、投与中止に至った事象は、二重盲検期における本剤 1000 mg 群 1 例（悪心）のみであった。

表 58 併用療法における消化器症状の発現状況（019 試験：安全性解析対象集団）

	SU 併用 (127 例)	グリニド併用 (64 例)	BG 併用 (64 例)	α -GI 併用 (64 例)	TZD 併用 (65 例)	DPP-4i 併用 (63 例)	SGLT2i 併用 (63 例)	GLP-1 併用 (70 例)
すべての消化器症状	22.0 (28)	18.8 (12)	40.6 (26)	7.8 (5)	15.4 (10)	33.3 (21)	23.8 (15)	21.4 (15)
重篤な有害事象	0.8 (1)	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)	1.5 (1)	1.6 (1)	1.6 (1)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	7.8 (5)	1.6 (1)	4.9 (3)	3.2 (2)	0 (0)	5.7 (4)

発現割合%（発現例数）

DPP-4i：DPP-4 阻害薬、SGLT2i：SGLT-2 阻害薬、GLP-1：GLP-1 受容体作動薬

⁴⁴⁾ SOC の胃腸障害に含まれる PT 及び HLT の食欲障害に含まれる PT に該当する有害事象

表 59 インスリン併用療法における消化器症状の発現状況（020 試験：安全性解析対象集団）

	二重盲検期（投与 16 週）		全治療期（投与 52 週）	
	プラセボ群 (107 例)	本剤群 (108 例)	プラセボ/本剤群 ^{a)} (101 例)	本剤継続群 (108 例)
すべての消化器症状	6.5 (7)	9.3 (10)	9.9 (10)	18.5 (20)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	0.9 (1)

発現割合%（発現例数）発現件数

a) 本剤投与開始後に発現した事象

発現時期別の消化器症状の発現状況について、単独療法（014 及び 018 試験併合）における発現時期別の消化器症状の発現状況は、表 60 のとおりであった。019 及び 020 試験についても検討した結果、014 試験の本剤 1500 mg 群及び 019 試験の BG 併用群⁴⁵⁾において、投与開始後早期（投与後 4 週まで）の発現割合が高かったが、単独療法の本剤 500 mg 群及び本剤 1000 mg 群並びに他の併用療法においては、特定の時期に発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 60 単独療法における発現時期別の消化器症状の発現状況（014 及び 018 試験併合：安全性解析対象集団）

	プラセボ群	本剤 500 mg 群	本剤 1000 mg 群	本剤 1500 mg 群
投与 1～4 週	2.7% (5/182 例)	2.7% (2/75 例)	4.4% (8/180 例)	20.0% (15/75 例)
投与 5～8 週	1.1% (2/181 例)	2.7% (2/75 例)	4.5% (8/179 例)	5.7% (4/70 例)
投与 9～12 週	3.4% (6/178 例)	1.4% (1/74 例)	2.8% (5/177 例)	4.3% (3/69 例)
投与 13～16 週	1.7% (3/173 例)	1.4% (1/72 例)	1.7% (3/174 例)	0% (0/68 例)
投与 17～20 週	1.2% (2/168 例)	2.8% (2/72 例)	0.6% (1/171 例)	8.8% (6/68 例)
投与 21～24 週	2.4% (4/168 例)	4.2% (3/71 例)	2.3% (4/171 例)	1.5% (1/67 例)

発現割合%（発現例数/評価例数）

以上の結果から、本剤 1000 mg 単独療法群での消化器症状の有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であり、また、長期投与によって発現割合が明らかに高くなる傾向は認められなかった。併用療法について、BG 併用群では消化器症状の有害事象の発現割合が他の併用療法群に比べ高い傾向が認められており、重度の事象として悪心が 1 例発現したものの、大部分の事象は軽度又は中等度で、臨床的に大きな問題となる事象は認められなかった。したがって、本剤単独療法及び併用療法のいずれにおいても、本剤投与による消化器症状の発現リスクは特段の懸念ではないと考える。

機構は、以下のように考える。単独療法及び併用療法に関する第 II 相及び第 III 相試験（014、018、019 及び 020 試験）において発現した消化器症状の事象は、大部分は軽度であること等を考慮すると、本剤投与時の消化器症状の発現リスクは許容できるものと考え、本剤投与時に消化器症状が一定の頻度で認められており、014 試験では用量依存的に発現割合が高い傾向が認められること、及び BG 併用においては他の併用療法に比較して発現が多かったことには留意する必要がある。したがって、臨床試験におけるこれらの事象の発現状況を情報提供するとともに、BG との併用については投与開始早期の発現が多いことから、投与開始時に消化器症状の発現に注意する旨を注意喚起することが適切である。また、BG 以外にも GLP-1 受容体作動薬及び DPP-4 阻害薬併用時においても投与中止に至った事象の発現割合や消化器症状全体の発現割合が他の併用療法群に比較してやや高い傾向が認められることから、引き続き、製造販売後調査において単独療法及び各併用療法時の消化器症状の発現状況について情報収集することが適切である。

45) 投与 1～4 週：25.0% (16/64 例)、投与 5～8 週：6.3% (4/64 例)、投与 9～16 週：12.5% (8/64 例)、投与 17～24 週：9.4% (6/64 例)、投与 25～32 週：6.3% (4/63 例)、投与 33～40 週：0% (0/60 例)、投与 41～48 週：6.7% (4/60 例)、投与 48～52 週：1.7% (1/58 例)

7.R.2.3 乳酸アシドーシスに関連する有害事象

申請者は、以下のように説明している。乳酸アシドーシス関連事象⁴⁶⁾の発現状況について、単独療法試験（014 及び 018 試験）では発現しなかった。単独及び併用療法長期投与試験（019 試験）では、SU 併用群で血中乳酸増加が 2 例に発現し、インスリン併用療法試験（020 試験）では、非盲検期に本剤継続群で血中乳酸増加が 1 例に発現したが、いずれも重症度は軽度であった。

乳酸値について、血中乳酸値が 5 mmol/L を超える値を顕著な異常値と定義した結果、該当する被験者は、単独療法試験（014 及び 018 試験）では、本剤 1000 mg 群 1 例、本剤 1500 mg 群 1 例に認められ、単独及び併用療法長期投与試験（019 試験）の単独療法群では認められなかった。019 試験の各併用療法群では、SU 併用群と SGLT2 阻害薬併用群にそれぞれ 1 例認められ、SU 併用群の 1 例は有害事象（血中乳酸増加）として報告された。インスリン併用療法試験（020 試験）では、二重盲検期において本剤群 1 例に認められ、非盲検期においては同一の症例のみに認められた。上記の顕著な異常値を示した 5 例のうち、019 試験の SU 併用群の 1 例では、ベースラインの血中乳酸値は 0.9 mmol/L で、投与 24 週時から血中乳酸値が 1.3 mmol/L に上昇し、投与期間終了後（52 週時）に 5.5 mmol/L となり、この時点で有害事象（血中乳酸増加）として報告され、副作用とされた。本事象は投与終了後、特に治療等なく回復した。投与終了後 1 カ月後の値は 2.5 mmol/L であった。他の 4 例はベースラインの血中乳酸値が基準値上限より高く、本剤投与による影響は低いと考えられた。

単独療法試験（014 及び 018 試験）の併合、019 及び 020 試験における乳酸値のベースラインからの変化量は、表 61～表 63 のとおりであった。

表 61 014 及び 018 試験併合における乳酸値のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

	プラセボ群	本剤 500 mg 群	本剤 1000 mg 群	本剤 1500 mg 群
ベースライン	1.26±0.54 (181 例)	1.21±0.51 (75 例)	1.27±0.59 (179 例)	1.28±0.45 (75 例)
投与 12 週	0.00±0.48 (168 例)	0.06±0.50 (72 例)	-0.05±0.40 (172 例)	0.01±0.31 (67 例)
投与 24 週	-0.01±0.48 (167 例)	0.13±0.60 (69 例)	-0.03±0.47 (169 例)	0.04±0.47 (67 例)

単位：mmol/L、平均値±標準偏差

表 62 019 試験における乳酸値のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

	単独療法	SU 併用	グリニド併用	BG 併用	α-GI 併用	TZD 併用	DPP-4i 併用	SGLT2i 併用	GLP-1 併用
ベースライン	1.22±0.53 (134 例)	1.32±0.60 (127 例)	1.23±0.56 (64 例)	1.33±0.47 (64 例)	1.15±0.37 (64 例)	1.27±0.51 (65 例)	1.15±0.47 (62 例)	1.43±0.69 (63 例)	1.31±0.51 (70 例)
投与 24 週	-0.02±0.45 (128 例)	0.00±0.50 (122 例)	-0.03±0.42 (62 例)	0.09±0.49 (61 例)	-0.02±0.43 (63 例)	0.00±0.51 (65 例)	-0.02±0.34 (59 例)	0.02±0.66 (62 例)	0.03±0.41 (69 例)
投与 52 週	0.00±0.48 (126 例)	0.12±0.65 (116 例)	-0.04±0.50 (59 例)	0.06±0.51 (58 例)	-0.05±0.43 (62 例)	-0.01±0.51 (65 例)	0.03±0.38 (60 例)	-0.05±0.44 (61 例)	0.01±0.51 (66 例)

単位：mmol/L、平均値±標準偏差

DPP-4i：DPP-4 阻害薬、GLP-1：GLP-1 受容体作動薬、SGLT2i：SGLT2 阻害薬

表 63 020 試験における乳酸値のベースラインからの変化量（Long-term Safety Population）

	プラセボ群又はプラセボ/本剤群	本剤群又は本剤継続群
ベースライン	1.15±0.47 (101 例)	1.22±0.88 (108 例)
投与 16 週	-0.01±0.47 (101 例)	0.07±0.40 (108 例)
投与 52 週	0.08±0.43 (98 例)	0.00±0.42 (107 例)

単位：mmol/L、平均値±標準偏差

単独療法及び併用療法に関する各試験（014、018、019 及び 020 試験）のいずれも有害事象としての乳酸アシドーシスの発現はなく、また、本剤投与による臨床上的問題となる血中乳酸値の上昇はみられなかったことから、限られた症例数ではあるが、本剤単独療法、他の血糖降下薬との併用療法及びインス

⁴⁶⁾ SMQ の乳酸アシドーシス（広域）に含まれる PT に該当する有害事象

リン製剤との併用療法のいずれでも乳酸アシドーシスのリスクは示唆されておらず、現時点では本剤投与により乳酸アシドーシスが発現する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。BG については乳酸アシドーシスがリスクとして知られていることから、作用機序の一部が共通する本剤についても当該リスクについて検討した。実施された単独療法及び併用療法に関する各試験（014、018、019 及び 020 試験）において乳酸アシドーシスに関連する事象の発現は少なく、血中乳酸値の顕著な上昇を認めた被験者数も少なかったこと、実施されたすべての臨床試験において乳酸アシドーシスは認められていないことから、臨床試験において本剤の乳酸アシドーシスのリスクを明確に示す結果は認められていない。しかしながら、一般的に、乳酸アシドーシスの発現頻度は低く、実施された臨床試験の規模から乳酸アシドーシスのリスクを評価することには限界があること、臨床試験において本剤投与中に血中乳酸値の上昇が持続し、投与終了後に低下した被験者が認められていること、及び臨床試験では腎機能障害、肝機能障害、心機能低下を合併した被験者等、乳酸アシドーシスのリスクが高いと考えられる集団が除外されていることについても留意する必要がある。また、非臨床薬理試験では本薬とメトホルミンでは乳酸値に対する影響が異なることを示唆する結果も得られているが、メトホルミンと同様にミトコンドリアの **Complex I** 阻害作用及び糖新生抑制作用が示されていることも考慮する必要がある。以上を踏まえると、製造販売後においても本剤の乳酸アシドーシスに関するリスクについて引き続き情報収集することが重要であり、使用成績調査を実施した上で、特に乳酸アシドーシスの既往や肝機能障害、低酸素状態を伴いやすい状態、脱水等の乳酸アシドーシスのリスク因子を有する患者における乳酸アシドーシスの発現状況に注視するとともに、血中乳酸値が測定された場合には当該情報も収集することが適切と考える。また、本剤は腎機能障害を有する患者では曝露量が上昇することから、腎機能障害患者を対象に実施予定とされている製造販売後臨床試験においても、血中乳酸値の推移を評価することが適切である。

7.R.2.4 肝機能障害

申請者は、以下のように説明している。肝機能関連の有害事象⁴⁷⁾の発現状況について、単独療法の二重盲検比較試験の併合（014 及び 018 試験）における肝機能関連の有害事象の発現割合はプラセボ群 2.2%（4/182 例）、本剤 500 mg 群 1.3%（1/75 例）、本剤 1000 mg 群 1.1%（2/180 例）、本剤 1500 mg 群 4.0%（3/75 例）であり、本剤群での発現割合はプラセボ群と同程度であった。単独及び併用療法長期投与試験（019 試験）の単独療法群では肝機能関連の有害事象は発現しなかった。

単独及び併用療法長期投与試験（019 試験）の各併用療法群では、肝機能関連の有害事象の発現割合はSU 併用群 2.4%（3/127 例）、グリニド併用群 1.6%（1/64 例）、BG 併用群 0%（0/64 例）、 α -GI 併用群 1.6%（1/64 例）、TZD 併用群 4.6%（3/65 例）、DPP4 阻害薬併用群 1.6%（1/63 例）、SGLT2 阻害薬併用群 4.8%（3/63 例）、GLP-1 受容体作動薬併用群 2.9%（2/70 例）で、併用療法群間に大きな違いはなかった。なお、 α -GI 併用群において、重篤な事象として薬物性肝障害が 1 例報告されたが、当該事象の被疑薬は併用薬であるタゾバクタム/ピペラシリンと判断され、本薬との因果関係は否定された。TZD 併用群及び SGLT2 阻害薬併用群においても非重篤な事象として薬物性肝障害が各 1 例報告されたが、いずれも被疑薬は他の併用薬と判断され、本薬との因果関係は否定された。インスリン併用療法試験（020 試験）の二重盲検期ではプラセボ群、本剤群とも肝機能関連の有害事象は発現せず、非盲検期では肝機

⁴⁷⁾ SMQ の肝障害（広域）に含まれる PT に該当する有害事象

能関連の有害事象は 2.4% (5/209 例：プラセボ/本剤群 2 例、本剤継続群 3 例) に発現した。このうちプラセボ/本剤群の 1 例 (肝機能異常) は重篤な有害事象として報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。

肝機能検査値 (ビリルビン、AST、ALT、ALP、 γ -GTP) の推移について、単独療法での二重盲検比較試験及び本剤の単独及び併用療法長期投与試験において、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

以上の結果より、本剤単独療法及びいずれの併用療法でも肝機能障害の発現リスクは低いと考える。

機構は、以下のように考える。単独療法及び併用療法に関する各試験 (014、018、019 及び 020 試験) において、本剤投与時に発現した肝機能障害に関連する有害事象の発現割合は低く、プラセボ群との比較も踏まえると、現時点で得られている情報からは本剤の肝機能に対する影響について臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

7.R.2.5 心血管系リスク

申請者は、以下のように説明している。心血管イベントに該当する事象⁴⁸⁾について、単独療法での二重盲検比較試験 (014 及び 018 試験) では認められなかった。単独及び併用療法長期投与試験 (019 試験) では、SU 併用群で 1 例 (急性心筋梗塞)、BG 併用群で 1 例 (心筋梗塞)、SGLT2 阻害薬併用群で 1 例 (ラクナ梗塞)、GLP-1 受容体作動薬併用群で 1 例 (脳梗塞) に認められ、いずれも重篤な有害事象として報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。インスリン併用療法試験 (020 試験) では心血管イベントに該当する事象は認められなかった。

単独療法での二重盲検比較試験 (014 及び 018 試験) の併合、並びに単独及び併用療法長期投与試験 (019 試験) での単独療法群における心血管関連事象⁴⁹⁾の発現割合は表 64 のとおりであった。本剤 1500 mg 群での発現割合は、プラセボ群、本剤 500 mg 群及び本剤 1000 mg 群より高い傾向が認められたが、本剤 500 mg 群及び本剤 1000 mg 群での発現割合はプラセボ群と同程度であった。単独療法での二重盲検比較試験併合での本剤群合計で 2 例以上に発現した事象は、高血圧 (4/330 例) 及び動悸 (2/330 例) であった。重度の事象は 1000 mg 群の 1 例 (徐脈) であり、重篤な事象として報告されたが、因果関係は否定された。単独及び併用療法長期投与試験 (019 試験) での単独療法群では、2 例以上認められた事象はなく、重度の事象は 1 例 (くも膜下出血) であり、重篤な事象として報告されたが、因果関係は否定された。

単独及び併用療法長期投与試験 (019 試験) の各併用療法群における心血管関連事象の発現割合は表 65 のとおりであり、併用療法群間で発現状況に大きな違いはなかった。併用療法群全体で 2 例以上に発現した有害事象は高血圧 20 例、頸動脈硬化症 4 例、心房細動 3 例、不安定狭心症、冠動脈狭窄、動悸、洞性徐脈、意識消失、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、各 2 例であった。重度の事象は SU 併用群の急性心筋梗塞、硬膜下血腫、各 1 例、BG 併用群の心筋梗塞 1 例、SGLT2 阻害薬併用群の心不全 1 例、GLP-1 受容体作動薬併用群の冠動脈狭窄、脳梗塞、各 1 例であった。重篤な事象は SU 併用群の不安定狭心症、急性心筋梗塞、硬膜下血腫、各 1 例、BG 併用群の心筋梗塞 1 例、SGLT2 阻害薬併用群の心不

⁴⁸⁾ 治験担当医師が心血管イベントとして報告した有害事象

⁴⁹⁾ SMQ の中枢神経系血管障害 (広域)、虚血性心疾患 (広域)、不整脈 (広域)、心不全 (広域) に含まれる PT、HLGT の動脈硬化、狭窄、血流障害および壊死、HLGT の塞栓症および血栓症、HLGT の瘤および動脈乖離、HLGT の血管障害 NEC、HLGT の血管性出血障害、HLGT の血管損傷、HLGT の静脈瘤及び HLGT の高血圧性血管障害に含まれる PT、PT の心臓瘤に該当する有害事象

全、ラクナ梗塞、各 1 例、GLP-1 受容体作動薬併用群の冠動脈狭窄/脳梗塞、冠動脈狭窄、各 1 例であり、いずれの事象も因果関係は否定された。

インスリン併用療法試験（020 試験）の二重盲検期における心血管関連事象の発現割合は表 66 のとおりであり、2 例以上に発現した事象はなく、重度の事象はなかった。非盲検期（52 週）で 2 例以上に発現した事象は高血圧 7 例及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3 例で、重度で重篤な事象は 1 例（突然死）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

表 64 単独療法における心血管関連事象の発現状況（014 及び 018 試験併合、019 試験：安全性解析対象集団）

014 及び 018 試験併合				019 試験
プラセボ群 (182 例)	本剤 500 mg 群 (75 例)	本剤 1000 mg 群 (180 例)	本剤 1500 mg 群 (75 例)	本剤 1000 mg 群 (134 例)
3.8 (7)	2.7 (2)	1.7 (3)	8.0 (6)	3.0 (4)

発現割合%（発現例数）

表 65 併用療法における心血管関連事象の発現状況（019 試験：安全性解析対象集団）

SU 併用 (127 例)	グリニド併用 (64 例)	BG 併用 (64 例)	α -GI 併用 (64 例)	TZD 併用 (65 例)	DPP-4i 併用 (63 例)	SGLT2i 併用 (63 例)	GLP-1 併用 (70 例)
8.7 (11)	4.7 (3)	9.4 (6)	9.4 (6)	12.3 (8)	4.8 (3)	6.3 (4)	7.1 (5)

発現割合%（発現例数）、DPP-4i：DPP-4 阻害薬、SGLT2i：SGLT2 阻害薬、GLP-1：GLP-1 受容体作動薬

表 66 インスリン併用療法における心血管関連事象の発現状況（020 試験、安全性解析対象集団）

二重盲検期（投与 16 週）		全治療期（投与 52 週）	
プラセボ群 (107 例)	本剤群 (108 例)	プラセボ/本剤群 ^{a)} (101 例)	本剤継続群 (108 例)
0.9 (1)	3.7 (4)	6.9 (7)	7.4 (8)

発現割合%（発現例数）

a) 本剤投与開始後に発現した事象

単独療法及び併用療法に関する第 II 相及び第 III 相試験（014、018、019 及び 020 試験）において、心電図パラメータごとの基準値を超える値を示した被験者の割合を評価した結果、本剤投与により異常所見が明らかに増える傾向はなかった。また、ベースライン時の心電図所見が「正常」で、投与終了時に「異常、臨床的に問題あり」と判断された被験者は各投与群で 0 又は 1 例と少なかった。また、各試験における体重、バイタルサイン及び脂質関連パラメータの結果は表 67～表 69 のとおりであり、臨床的に意義のある変化が認められた項目はなかった。

表 67 単独療法における体重、バイタルサイン及び脂質パラメータの変化量（014、018、019 試験：安全性解析対象集団又は FAS）

	014 試験				018 試験		019 試験
	プラセボ群 (75 例)	本剤 500 mg 群 (75 例)	本剤 1000 mg 群 (74 例)	本剤 1500 mg 群 (75 例)	プラセボ群 (107 例)	本剤 1000 mg 群 (106 例)	本剤 1000 mg 群 (134 例)
体重 (kg) ^{a)}	-0.74±1.99	0.11±2.05	-0.22±1.38	-0.03±1.97	-0.29±1.40	-0.20±1.67	-0.78±2.45
脈拍数 (拍/分) ^{a)}	0.6±7.5	1.6±8.2	0.4±11.1	0.2±8.5	0.4±7.9	0.3±8.1	1.2±9.3
収縮期血圧 (mmHg) ^{a)}	0.7±11.6	2.5±12.2	1.8±14.9	-0.9±13.3	2.5±11.3	3.1±11.0	-0.02±11.0
拡張期血圧 (mmHg) ^{a)}	0.1±6.6	0.6±8.4	0.7±10.0	-2.5±9.0	1.6±7.8	1.9±7.6	-0.3±7.0
TC (%) ^{b)}	3.35±11.47 (66 例)	6.21±13.65 (72 例)	4.88±11.98 (68 例)	0.22±13.22 (68 例)	-1.38±12.60 (103 例)	2.85±11.77 (105 例)	0.96±11.90 (132 例)
LDL-C (%) ^{b)}	1.21±16.42 (61 例)	8.28±22.47 (69 例)	5.20±17.47 (66 例)	2.79±24.99 (64 例)	-1.12±18.07 (103 例)	7.21±19.63 (105 例)	1.58±19.74 (132 例)
HDL-C (%) ^{b)}	7.90±15.49 (66 例)	5.49±14.52 (72 例)	4.87±15.56 (68 例)	3.31±13.61 (68 例)	-0.49±13.84 (103 例)	-1.26±13.65 (105 例)	-2.68±12.14 (132 例)
TG (%) ^{b)}	10.68±39.37 (66 例)	7.30±39.51 (72 例)	6.81±35.49 (68 例)	-0.71±36.47 (68 例)	2.56±43.21 (103 例)	6.69±41.98 (105 例)	12.26±50.90 (132 例)

a) ベースラインからの変化量（LOCF）、平均値±標準偏差、b) ベースラインからの変化率（LOCF）、平均値±標準偏差

TC：総コレステロール、LDL-C：低比重リポタンパクコレステロール、HDL-C：高比重リポタンパクコレステロール、TG：トリグリセリド

表 68 併用療法における体重、バイタルサイン及び脂質パラメータの変化量（019 試験：安全性解析対象集団）

	SU 併用 (127 例)	グリニド併用 (64 例)	BG 併用 (64 例)	α -GI 併用 (64 例)	TZD 併用 (65 例)	DPP-4i 併用 (63 例)	SGLT2i 併用 (63 例)	GLP-1 併用 (70 例)
体重 (kg) ^{a)}	0.28±2.08	-0.39±4.03	-0.07±1.96	-0.65±3.18	0.79±2.79	-0.07±1.83	-0.10±2.01	-0.30±2.36
脈拍数 (拍/分) ^{a)}	0.4±7.7	0.3±7.9	-1.0±7.4	1.2±10.3	1.3±9.1	0.4±6.5	-1.8±7.5	0.3±6.8
収縮期血圧 (mmHg) ^{a)}	0.77±11.43	1.42±10.35	0.43±10.37	1.75±11.47	0.87±11.50	1.14±13.13	0.027±11.55	-1.55±12.12
拡張期血圧 (mmHg) ^{a)}	0.20±7.37	0.76±5.90	0.17±6.68	0.49±7.00	-0.32±8.24	-0.20±8.87	-0.063±6.57	-1.78±6.75
TC (%) ^{b)}	0.49±12.88 (122 例)	3.15±11.59 (62 例)	-3.47±11.52 (62 例)	0.25±12.09 (64 例)	-0.015±11.79 (63 例)	-1.53±12.02 (59 例)	0.70±11.59 (63 例)	2.49±14.18 (64 例)
LDL-C (%) ^{b)}	4.95±20.15 (122 例)	6.65±16.43 (62 例)	-1.57±17.81 (62 例)	1.66±16.90 (64 例)	-0.45±18.10 (63 例)	-0.006±17.96 (59 例)	5.36±21.92 (63 例)	6.90±21.58 (64 例)
HDL-C (%) ^{b)}	-0.86±12.42 (122 例)	3.35±12.04 (62 例)	-4.07±12.58 (62 例)	-1.95±13.75 (64 例)	-0.55±12.55 (63 例)	-0.91±14.63 (59 例)	-0.99±13.41 (63 例)	1.46±12.83 (64 例)
TG (%) ^{b)}	-0.46±40.49 (122 例)	-0.35±38.47 (62 例)	-3.59±30.01 (62 例)	21.76±147.92 (64 例)	2.53±36.18 (63 例)	-0.58±29.93 (59 例)	8.63±47.78 (63 例)	2.68±40.61 (64 例)

a) ベースラインからの変化量 (LOCF)、平均値±標準偏差、b) ベースラインからの変化率 (LOCF)、平均値±標準偏差

DPP-4i：DPP-4 阻害薬、SGLT2i：SGLT2 阻害薬、GLP-1：GLP-1 受容体作動薬

TC：総コレステロール、LDL-C：低比重リポタンパクコレステロール、HDL-C：高比重リポタンパクコレステロール、TG：トリグリセリド

表 69 インスリン併用療法における体重、バイタルサイン及び脂質パラメータの変化量（020 試験：安全性解析対象集団又は FAS）

	二重盲検期 (投与 16 週)		非盲検期 (投与 52 週)	
	プラセボ群 (106 例)	本剤群 (108 例)	プラセボ/本剤群 (101 例)	本剤継続群 (108 例)
体重 (kg) ^{a)}	-0.18±1.48	0.48±1.47	0.35±2.09	0.66±2.40
脈拍数 (拍/分) ^{a)}	0.2±8.9	-0.7±7.4	0.5±8.2	0.3±7.6
収縮期血圧 (mmHg) ^{a)}	-0.33±10.20	2.74±11.38	0.97±11.77	1.17±11.83
拡張期血圧 (mmHg) ^{a)}	0.32±6.54	1.14±8.03	1.46±6.52	0.75±7.86
TC (%) ^{b)}	3.14±13.42 (102 例)	4.33±14.09 (107 例)	4.12±12.28 (98 例)	3.37±14.46 (107 例)
LDL-C (%) ^{b)}	6.41±22.90 (102 例)	9.78±23.51 (107 例)	7.16±20.99 (98 例)	7.92±23.21 (107 例)
HDL-C (%) ^{b)}	2.32±14.40 (102 例)	0.40±12.08 (107 例)	-2.63±11.55 (98 例)	-0.51±13.06 (107 例)
TG (%) ^{b)}	3.32±42.55 (102 例)	4.03±42.04 (107 例)	19.61±78.03 (98 例)	9.84±55.11 (107 例)

a) ベースラインからの変化量 (LOCF)、平均値±標準偏差

b) ベースラインからの変化率 (LOCF)、平均値±標準偏差

TC：総コレステロール、LDL-C：低比重リポタンパクコレステロール、HDL-C：高比重リポタンパクコレステロール、

TG：トリグリセリド

以上の結果から、本剤単独療法及びいずれの併用療法でも心血管イベントの発現リスクは低いと考える。

機構は、現時点で得られている情報からは、本剤投与時に心血管系リスクが増加する傾向は認められていないものとする。

7.R.2.6 腫瘍発生との関連性

申請者は、以下のように説明している。腫瘍に関連する有害事象⁵⁰⁾の発現状況について、単独療法及び併用療法に関する各試験（014、018、019 及び 020 試験）において、プラセボ投与群（289 例）では当該事象は認められなかった。本剤投与群（1253 例）では 23 例に腫瘍に関連する事象が発現したが、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。事象の内訳について、本剤単独療法（014 と 018 試験併合、330 例）では、膀胱癌、遠隔転移を伴う膵癌、前立腺癌、脂漏性角化症、膵の充実性偽乳頭状腫瘍が各 1 例に認められた。また、019 試験においては脊髄の良性新生物、胆管細胞癌、大腸腺腫、結腸癌第 1

⁵⁰⁾ SOC が良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）に含まれる PT に該当する有害事象

期、子宮内膜癌第3期、肝臓血管腫、浸潤性乳管癌、直腸癌、皮膚乳頭腫、精巣癌、甲状腺新生物、子宮平滑筋腫が各1例、インスリン併用療法試験（020試験）においては二重盲検期（108例）に脂肪腫が1例、非盲検期（209例）に乳頭様甲状腺癌が2例、甲状腺の良性新生物、膵管内乳頭粘液性腫瘍、脂肪腫、膵癌、子宮平滑筋腫が各1例に認められた。子宮平滑筋腫及び乳頭様甲状腺癌についてはそれぞれ2例に発現しているが、その他の有害事象はいずれも1例のみの発現であった。

以上、各臨床試験の結果から、本剤投与による腫瘍発生リスクは低いと考える。

機構は、以下のように考える。実施された臨床試験において本剤群で発現した腫瘍関係事象については、認められた事象の種類に特定の傾向は認められていない。また、いずれの事象も本剤との因果関係は否定されており、重篤として報告された事象の既往歴や経過等も確認した結果、現時点において本剤投与による腫瘍の事象の発現リスクの上昇を示唆する明確な結果は認められていないものとする。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。2型糖尿病の主な成因はインスリン分泌能低下及びインスリン抵抗性上昇であるが、本剤はインスリン分泌促進作用と、インスリン抵抗性改善作用の両者を有する薬剤である。上記に関する本剤の機序については、海外第II相試験において、グルコースクランプによる006試験及びOGTTによる009試験で検討した。006試験においては、2型糖尿病患者に本剤1500mg又はプラセボを7日間投与したときのインスリン分泌の変化を高グルコースクランプ検査で評価した。グルコースを一定・高濃度（360mg/dL）で維持するよう持続的に投与した際の、グルコース注射開始後45分間のインスリン分泌量は表43のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤1500mg群で増加する傾向が認められた。また、2型糖尿病患者に本剤1500mg又はプラセボを18週間投与し、OGTTにより本剤の耐糖能への影響を評価した009試験においては、インスリン分泌指標の1つであるinsulinogenic indexのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は本剤1500mg群で2.55であり、プラセボ群での0.76と比較して改善する傾向が認められた。したがって、本剤はインスリン分泌促進作用を有すると考える。

インスリン抵抗性改善作用については、009試験においてインスリン抵抗性の指標であるStumvoll indexを算出した結果、ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は本剤1500mg群で0.0182であり、プラセボ群での0.0049と比較して改善した。同じくインスリン抵抗性の指標の一つであるMatsuda indexについても、ベースラインからの変化量は、本剤1500mg群で1.54であり、プラセボ群での-0.02と比較して改善傾向が認められたことから、本剤の耐糖能改善作用にはインスリン抵抗性の改善作用も寄与していることが示された。以上より、本剤は2型糖尿病の成因に関わらず血糖低下作用を示すことが期待できると考える。

国内第II相試験及び第III相試験（014、018、019及び020試験）において、本剤の単独療法及び既存の血糖降下薬との併用療法は、用量調節することなく血糖コントロールを改善することが示された。また、高齢者では2型糖尿病以外の基礎疾患や合併症に対する治療薬が併用される可能性が高いが、本剤は他の薬剤と薬物動態学的薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられることから、他の疾病に対する併用薬によって用量調節する必要はない。腎機能障害を有する患者については、用量調節することで腎機能障害を伴う2型糖尿病患者でも血糖コントロールが可能である。

以上より、本剤は初期から進行した病態まで様々な病期の2型糖尿病患者に使用できる新たな治療選択肢になると考える。

機構は、以下のように考える。本剤の単独療法における有効性に関して、国内第 III 相試験（018 試験）において HbA1c のベースラインからの変化量についてプラセボ群に対する優越性が示されており、併用療法における有効性についても大きな懸念は認められていない（「7.R.1 有効性について」の項を参照）。また、安全性についても得られた臨床試験成績を踏まえると許容可能と考える（「7.R.2 安全性について」の項を参照）。

また、本薬は化学構造上は既存のビッグアニド系薬剤と一部の構造が共通することから、既存の BG であるメトホルミンとの作用機序等の異同について、以下のとおり検討した。申請者は、本剤はインスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用の両者を有する旨を主張している。インスリン分泌促進作用については、非臨床薬理試験の結果を踏まえると、機序は必ずしも明らかにされたとは言い難いが、本薬がインスリン分泌に影響を及ぼす可能性はあるものと考えられる。また、2 型糖尿病患者を対象とした海外第 II 相試験におけるグルコースクランプによる 006 試験及び OGTT による 009 試験の結果からは、本剤投与によりインスリン分泌量が増加する傾向が認められることを考慮すると、本剤がインスリン分泌促進作用を有する可能性も考えられる。インスリン抵抗性改善作用については、非臨床薬理試験において肝臓のミトコンドリアの機能の回復や糖新生作用の抑制、骨格筋における糖の取込み能の改善が認められており、海外第 II 相試験（009 試験）の結果も考慮すると、本薬によるインスリン抵抗性改善作用は期待できるものと考ええる。一方で、本薬とメトホルミンの差異の検討にあたり、メトホルミンの作用機序は主にミトコンドリアの Complex I の阻害による肝臓における糖新生の抑制等と考えられており、当該作用については本薬と共通している可能性があるが、メトホルミンは複数の作用を有するとされていることや、実施された非臨床試験及び臨床試験においてメトホルミンが対照薬として必ずしも設定されていなかったこと等を考慮すると、本薬とメトホルミンの作用機序やその効果の大きさの異同を現時点で明確に判断することは困難と考える。

以上の検討等を踏まえ、本剤は 2 型糖尿病に対する新たな経口血糖降下薬の一つとして位置付けることは可能と考えられる。ただし、本剤とメトホルミンとの併用については、019 試験の結果、有効性は認められ、安全性は許容可能と考えられるものの、消化器症状が他の併用療法群に比較して多く認められたことには留意する必要がある。したがって、添付文書においては本剤とメトホルミン併用時の消化器症状について注意喚起するとともに、一部の作用機序が共通する可能性があることを情報提供することが適切である。

7.R.4 効能又は効果について

機構は、2 型糖尿病患者を対象として実施した本剤の臨床試験の結果、単独療法及び併用療法の有効性が示されており（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と考えること（「7.R.2 安全性について」の項を参照）から、本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」とすることは可能と考える。

7.R.5 用法及び用量について

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第 II 相試験（014 試験）において、本剤 500 mg、1000 mg、1500 mg 又はプラセボを 1 日 2 回、24 週間経口投与した結果、投与 24 週時の HbA1c のベースラインからの変化量（MMRM に基づく最小二乗平均値±標準誤差）は、プラセボ群で $0.43 \pm 0.09\%$ 、本剤 500 mg 群で $-0.09 \pm 0.09\%$ 、本剤 1000 mg 群で $-0.51 \pm 0.09\%$ 、本剤 1500 mg 群で $-0.57 \pm 0.09\%$ であり、いずれの用量群でもプラセボ群と比較して HbA1c が有意に低下した。しかしながら、本剤 1500 mg 群では胃腸障害の副作用の発現割合が他の投与群と比べて高かったこと等から、

第 III 相単独療法試験（018 試験）、単独及び併用療法長期試験（019 試験）及びインスリン併用療法試験（020 試験）においては本剤 1000 mg を 1 日 2 回投与で実施した結果、いずれの試験においても本剤 1000 mg の有効性は示され、安全性は許容可能であった。

本剤の用法については、国内の主要な 4 試験（014、018、019 及び 020 試験）では、朝と夕方の 1 日 2 回経口投与とした上で、朝食及び夕食の食事中又は食事直後に服用することが推奨されたが、日本人健康成人男性を対象とした食事の影響検討試験（DD401101 試験）の結果、 C_{max} 及び AUC に臨床的に意義のある食事の影響は認められなかった。

以上より、本剤の用法・用量は「1 回 1000 mg を 1 日 2 回、朝、夕に経口投与」とすることが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。本剤の用量について、第 II 相単独療法試験（014 試験）では、本剤 500 mg、1000 mg、1500 mg のいずれの群もプラセボ群に比較して有意な HbA1c 低下が示されたが、本剤 1500 mg 群は本剤 1000 mg 群と比較して消化器症状の発現割合が高い一方で、ベースラインからの HbA1c の変化量については大きな違いは認められなかった。本剤の 1 回あたりの用量として 1000 mg を設定した第 III 相単独療法試験（018 試験）において、HbA1c 変化量についてプラセボ群に対する優越性が示され、019 試験及び 020 試験の結果、併用療法における有効性が確認されたこと、及び安全性については単独療法及び各併用療法のいずれにおいても許容可能であることを踏まえると、本剤の用法・用量を 1000 mg 1 日 2 回、朝夕に投与とすることは差し支えない。なお、第 II 相試験及び第 III 相試験においては、朝食及び夕食の食事中又は食直後に投与することを推奨されていたことに関して、本剤を空腹時に服用した場合、食後投与した場合に比較して C_{max} が増加することが想定される（「6.R.1 食事の影響について」の項を参照）ものの、増加の程度は顕著ではない。したがって、用法・用量において食事に関する規定を設定しないことは許容可能と考えるが、食事が薬物動態に及ぼす影響については情報提供することが適切と考える。

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

申請者は、以下のように説明している。第 II 相及び第 III 相試験（014、018、019 及び 020 試験）における腎機能障害の程度別（ベースラインの CKD 1 : eGFR (mL/min/1.73 m²) が 90 以上、CKD 2 : eGFR (mL/min/1.73 m²) が 60 以上 90 未満、CKD 3a : eGFR (mL/min/1.73 m²) が 45 以上 60 未満) の有害事象の発現状況は、表 70～表 72 のとおりであった。単独療法及び各併用療法について、いずれの投与群においても、有害事象の発現割合に腎機能障害の程度別で大きな違いは認められなかった。低血糖について、単位時間あたりの発現件数（件/人・年）は、インスリン併用療法試験（020 試験）の二重盲検及び非盲検期のいずれも、本剤群において CKD 2 で CKD 1 に比較して多い傾向が認められたが、発現した低血糖はすべて軽度であった。消化器症状の発現割合は、BG 併用群の CKD 3a の被験者で、CKD 1 及び CKD 2 の被験者よりも高い傾向が認められたが、いずれの事象も軽度であった。

表 70 単独療法における腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況 (014 及び 018 試験併合、019 試験：安全性解析対象集団)

	腎機能障害の程度	014 及び 018 試験併合				019 試験
		プラセボ群 (182 例)	本剤 500 mg 群 (75 例)	本剤 1000 mg 群 (180 例)	本剤 1500 mg 群 (75 例)	本剤 1000 mg 群 (134 例)
例数	CKD 1	16	9	21	14	24
	CKD 2	137	56	131	52	91
	CKD 3a	29	10	28	9	19
すべての有害事象	CKD 1	68.8 (11)	55.6 (5)	47.6 (10)	85.7 (12)	66.7 (16)
	CKD 2	51.8 (71)	69.6 (39)	51.9 (68)	69.2 (36)	74.7 (68)
	CKD 3a	58.6 (17)	70.0 (7)	53.6 (15)	77.8 (7)	73.7 (14)
すべての副作用	CKD 1	12.5 (2)	0 (0)	0 (0)	35.7 (5)	12.5 (3)
	CKD 2	7.3 (10)	5.4 (3)	6.1 (8)	23.1 (12)	9.9 (9)
	CKD 3a	3.4 (1)	10.0 (1)	3.6 (1)	11.1 (1)	5.3 (1)
重篤な有害事象	CKD 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.2 (1)
	CKD 2	1.5 (2)	0 (0)	6.1 (8)	1.9 (1)	2.2 (2)
	CKD 3a	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.3 (1)
投与中止に至った有害事象	CKD 1	6.3 (1)	0 (0)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)
	CKD 2	7.3 (10)	3.6 (2)	4.6 (6)	7.7 (4)	3.3 (3)
	CKD 3a	10.3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低血糖	CKD 1	0 (0)	11.1 (1)	0 (0)	7.1 (1)	8.3 (2)
		0 [0]	0.263 [1]	0 [0]	0.334 [2]	0.226 [5]
	CKD 2	0.7 (1)	5.4 (3)	2.3 (3)	5.8 (3)	2.2 (2)
		0.034 [2]	0.119 [3]	0.071 [4]	0.229 [5]	0.023 [2]
	CKD 3a	3.4 (1)	10.0 (1)	7.1 (2)	0 (0)	5.3 (1)
		0.403 [5]	0.228 [1]	0.388 [5]	0 [0]	0.055 [1]
消化器症状 ^{a)}	CKD 1	37.5 (6)	0 (0)	19.0 (4)	21.4 (3)	25.0 (6)
	CKD 2	8.0 (11)	16.1 (9)	14.5 (19)	32.7 (17)	19.8 (18)
	CKD 3a	10.3 (3)	20.0 (2)	10.7 (3)	44.4 (4)	31.6 (6)

発現割合% (発現例数)、単位時間あたりの発現件数 (件/人・年) [発現件数]

a) SOC の胃腸障害に含まれる PT 及び HLT の食欲障害に含まれる PT に該当する有害事象

表 71 併用療法における腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況 (019 試験：安全性解析対象集団)

	腎機能障害の程度	SU 併用 (127 例)	グリニド併用 (64 例)	BG 併用 (64 例)	α-GI 併用 (64 例)	TZD 併用 (65 例)	DPP-4i 併用 (63 例)	SGLT2i 併用 (63 例)	GLP-1 併用 (70 例)
例数	CKD 1	22	12	18	13	16	9	21	16
	CKD 2	96	50	42	49	44	47	40	51
	CKD 3a	9	2	4	2	5	7	2	3
すべての有害事象	CKD 1	90.9 (20)	75.0 (9)	83.3 (15)	46.2 (6)	81.3 (13)	77.8 (7)	81.0 (17)	93.8 (15)
	CKD 2	78.1 (75)	86.0 (43)	71.4 (30)	51.0 (25)	77.3 (34)	78.7 (37)	75.0 (30)	76.5 (39)
	CKD 3a	77.8 (7)	100 (2)	75.0 (3)	100 (2)	60.0 (3)	85.7 (6)	50.0 (1)	66.7 (2)
すべての副作用	CKD 1	27.3 (6)	16.7 (2)	38.9 (7)	7.7 (1)	6.3 (1)	11.1 (1)	9.5 (2)	18.8 (3)
	CKD 2	18.8 (18)	14.0 (7)	33.3 (14)	10.2 (5)	9.1 (4)	25.5 (12)	10.0 (4)	7.8 (4)
	CKD 3a	33.3 (3)	50.0 (1)	75.0 (3)	0 (0)	20.0 (1)	14.3 (1)	50.0 (1)	33.3 (1)
重篤な有害事象	CKD 1	18.2 (4)	0 (0)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6.3 (1)
	CKD 2	6.3 (6)	2.0 (1)	9.5 (4)	6.1 (3)	6.8 (3)	6.4 (3)	10.0 (4)	7.8 (4)
	CKD 3a	11.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	CKD 1	22.7 (5)	0 (0)	11.1 (2)	7.7 (1)	6.3 (1)	0 (0)	0 (0)	18.8 (3)
	CKD 2	4.2 (4)	2.0 (1)	9.5 (4)	2.0 (1)	4.5 (2)	10.6 (5)	2.5 (1)	23.5 (12)
	CKD 3a	0 (0)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低血糖	CKD 1	31.8 (7)	8.3 (1)	22.2 (4)	7.7 (1)	6.3 (1)	0 (0)	0 (0)	6.3 (1)
		0.558 [10]	1.914 [21]	0.370 [6]	0.081 [1]	0.063 [1]	0 [0]	0 [0]	0.078 [1]
	CKD 2	12.5 (12)	14.0 (7)	4.8 (2)	2.0 (1)	2.3 (1)	8.5 (4)	7.5 (3)	2.0 (1)
		0.558 [51]	0.400 [19]	0.052 [2]	0.042 [2]	0.024 [1]	0.168 [7]	0.077 [3]	0.023 [1]
	CKD 3a	22.2 (2)	50.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14.3 (1)	50.0 (1)	0 (0)
		0.376 [3]	1.005 [2]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0.144 [1]	0.500 [1]	0 [0]
消化器症状 ^{a)}	CKD 1	31.8 (7)	25.0 (3)	33.3 (6)	7.7 (1)	25.0 (4)	33.3 (3)	28.6 (6)	18.8 (3)
	CKD 2	20.8 (20)	18.0 (9)	40.5 (17)	8.2 (4)	9.1 (4)	31.9 (15)	20.0 (8)	21.6 (11)
	CKD 3a	11.1 (1)	0 (0)	75.0 (3)	0 (0)	40.0 (2)	42.9 (3)	50.0 (1)	33.3 (1)

発現割合% (発現例数)、単位時間あたりの発現件数 (件/人・年) [発現件数]

DPP-4i : DPP-4 阻害薬、SGLT2i : SGLT2 阻害薬、GLP-1 : GLP1 受容体作動薬

a) SOC の胃腸障害に含まれる PT 及び HLT の食欲障害に含まれる PT に該当する有害事象

表 72 インスリン併用療法における腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況（020 試験：安全性解析対象集団）

	腎機能障害の程度	二重盲検期（投与 16 週）		全治療期（投与 52 週）	
		プラセボ群 (107 例)	本剤群 (108 例)	プラセボ/本剤群 ^{a)} (101 例)	本剤継続群 (108 例)
例数	CKD 1	14	16	13	16
	CKD 2	93	92	88	92
すべての有害事象	CKD 1	50.0 (7)	56.3 (9)	84.6 (11)	81.3 (13)
	CKD 2	47.3 (44)	52.2 (48)	75.0 (66)	85.9 (79)
すべての副作用	CKD 1	7.1 (1)	12.5 (2)	23.1 (3)	18.8 (3)
	CKD 2	12.9 (12)	15.2 (14)	14.8 (13)	27.2 (25)
重篤な有害事象	CKD 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (2)
	CKD 2	3.2 (3)	1.1 (1)	6.8 (6)	4.3 (4)
投与中止に至った有害事象	CKD 1	0 (0)	6.3 (1)	0 (0)	12.5 (2)
	CKD 2	4.3 (4)	0 (0)	3.4 (3)	3.3 (3)
低血糖	CKD 1	7.1 (1)	25.0 (4)	53.8 (7)	37.5 (6)
		0.234 [1]	1.066 [5]	2.672 [24]	1.638 [24]
	CKD 2	17.2 (16)	20.7 (19)	33.0 (29)	35.9 (33)
		0.867 [24]	3.184 [90]	2.357 [137]	3.904 [355]
消化器症状 ^{b)}	CKD 1	7.1 (1)	25.0 (4)	15.4 (2)	31.3 (5)
	CKD 2	6.5 (6)	6.5 (6)	9.1 (8)	16.3 (15)

発現割合%（発現例数）、単位時間あたりの発現件数（件/人・年）[発現件数]

a) 本剤投与開始後に発現した事象

b) SOC の胃腸障害に含まれる PT 及び HLT の食欲障害に含まれる PT に該当する有害事象

以上より、中等度以上の腎機能障害を有する患者での検討例数は少ないものの、第 II 相及び第 III 相試験において、本剤の安全性プロファイルに腎機能障害の程度の違いが影響することを示す一貫した傾向は認められず、腎機能障害を有する患者における本剤投与時の安全性に大きな問題は認められなかった。また、単独療法の第 II 相試験及び第 III 相試験（014 及び 018 試験）の併合解析における腎機能障害別の有効性について、HbA1c の変化量（平均値±標準偏差）は、CKD 1、CKD 2 及び CKD 3a の順にプラセボ群では $0.16 \pm 0.31\%$ 、 $0.27 \pm 0.84\%$ 、及び $0.09 \pm 0.61\%$ 、本剤 1000 mg 群では $-0.47 \pm 0.77\%$ 、 $-0.66 \pm 0.58\%$ 及び $-0.58 \pm 0.67\%$ であり、腎機能の区分による明らかな傾向はみられなかった。

なお、本剤は主に腎臓を介して排泄されることから、CKD 3b～5（CKD 3b：eGFR（mL/min/1.73 m²）が 30 以上 45 未満、CKD 4：eGFR（mL/min/1.73 m²）が 15 以上 30 未満、CKD 5：eGFR（mL/min/1.73 m²）が 15 未満）に該当する患者に対する用法・用量の目安については、薬物動態の検討から、CKD 3b 及び CKD 4 に該当する患者では 500 mg を 1 日 2 回に、CKD 5 に該当する患者では 500 mg を 1 日 1 回に減量することと設定した。また、CKD 5 の被験者を対象とした臨床試験を実施しておらず、CKD 5 の被験者への投与実績が 4 例のみであることを踏まえ、CKD 5 に該当する患者への投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨を注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。腎機能の低下に伴い本薬の曝露も大きくなるが、CKD 3b～5（eGFR 45 mL/min/1.73 m² 未満）に該当する患者については第 II 相及び第 III 相試験（014、018、019 及び 020 試験）に組み入れられておらず、特に CKD 5（eGFR 15 mL/min/1.73 m² 未満）に該当する患者については、臨床試験で本剤が投与された被験者の eGFR 値はいずれも 14 mL/min/1.73 m² 以上であり、投与経験は限られている。申請者は、CKD 2 及び CKD 3a では用量調節は不要とし、CKD 3b 及び CKD 4 では本剤 500 mg を 1 日 2 回経口投与、CKD 5 では 500 mg を 1 日 1 回に減量することが適切と説明していることについて、「6.R.2 腎機能障害患者について」の項での検討に加え、申請者による PPK モデル解析を用いた検討結果は、腎機能障害を有する被験者を対象とした各臨床薬理試験で得られている本薬の反復投与時の結果とも大きな齟齬はないと考えられることも踏まえると、CKD 2 及び CKD 3a に該当する患者に対して本剤 1000 mg の 1 日 2 回経口投与とすることは可能であり、CKD 3b 及び CKD 4 に該

当する患者に対しては本剤 500 mg の 1 日 2 回経口投与とすることで、第 II 相及び第 III 相試験での曝露と同程度の曝露が期待できることから、これらの患者に対して上記の減量を臨床推奨用量の目安として注意喚起することは可能と考える。一方で、CKD 5 に該当する患者については、CKD 3b 及び CKD 4 に該当する患者に比較して曝露量がより高くなる可能性があり、その増加の程度も予測することは困難であることから、曝露の観点からも具体的な臨床推奨用量の目安を提示するだけの情報は得られておらず、CKD 5 に該当する患者に対しては現時点では投与は推奨されないと考える。

CKD 5 に該当する患者に対する臨床推奨用量の目安については、当該患者集団における薬物動態、安全性及び有効性の結果が今後得られた段階で検討することが適切であり、また、実施された第 II 相及び第 III 相試験の結果、低血糖、消化器症状については、一部の併用療法で腎機能障害を有する患者において腎機能正常患者と比較して発現割合が高い傾向が認められていることも考慮し、製造販売後においても引き続き腎機能障害を有する患者における安全性等について情報収集することが必要である。以上については、専門協議での議論も踏まえて判断したい。

7.R.6.2 肝機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。第 II 相及び第 III 相試験（014、018、019 及び 020 試験）における肝機能障害の有無別⁵¹⁾の有害事象の発現状況は、表 73～表 75 のとおりであった。単独療法及び各併用療法について、いずれの投与群においても、有害事象の発現割合に肝機能障害の有無により大きな違いは認められなかった。

表 73 単独療法における肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況（014 及び 018 試験併合、019 試験：安全性解析対象集団）

	肝機能障害の有無	014 及び 018 試験併合				019 試験
		プラセボ群 (182 例)	本剤 500 mg 群 (75 例)	本剤 1000 mg 群 (180 例)	本剤 1500 mg 群 (75 例)	本剤 1000 mg 群 (134 例)
例数	あり	31	14	24	14	18
	なし	151	61	156	61	116
すべての有害事象	あり	45.2 (14)	64.3 (9)	58.3 (14)	85.7 (12)	55.6 (10)
	なし	56.3 (85)	68.9 (42)	50.6 (79)	70.5 (43)	75.9 (88)
すべての副作用	あり	6.5 (2)	7.1 (1)	4.2 (1)	28.6 (4)	11.1 (2)
	なし	7.3 (11)	4.9 (3)	5.1 (8)	23.0 (14)	9.5 (11)
重篤な有害事象	あり	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	なし	1.3 (2)	0 (0)	5.1 (8)	1.6 (1)	3.4 (4)
投与中止に至った有害事象	あり	6.5 (2)	0 (0)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)
	なし	7.9 (12)	3.3 (2)	3.8 (6)	6.6 (4)	2.6 (3)
低血糖	あり	0 (0)	7.1 (1)	4.2 (1)	14.3 (2)	0 (0)
		0 [0]	0.166 [1]	0.094 [1]	0.830 [5]	0 [0]
	なし	1.3 (2)	6.6 (4)	2.6 (4)	3.3 (2)	4.3 (5)
		0.107 [7]	0.147 [4]	0.117 [8]	0.079 [2]	0.072 [8]
消化器症状 ^{a)}	あり	3.2 (1)	28.6 (4)	8.3 (2)	28.6 (4)	16.7 (3)
	なし	12.6 (19)	11.5 (7)	15.4 (24)	32.8 (20)	23.3 (27)

発現割合%（発現例数）、単位時間あたりの発現件数（件/人・年）[発現件数]

a) SOC の胃腸障害に含まれる PT 及び HLT の食欲障害に含まれる PT に該当する有害事象

⁵¹⁾ 以下の 4 つの基準のうちいずれか 1 つに該当する場合に肝機能障害あり、いずれにも該当しない場合に肝機能障害なし、と定義

①総ビリルビン：1.6 mg/dL 以上、②AST 又は ALT：基準値上限の 1.25 倍以上又は 50 IU 以上、③ALP：基準値上限の 1.25 倍以上、④γ-GTP：基準値上限の 1.5 倍以上

表 74 併用療法における肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況 (019 試験：安全性解析対象集団)

	肝機能障害の有無	SU 併用 (127 例)	グリニド併用 (64 例)	BG 併用 (64 例)	α -GI 併用 (64 例)	TZD 併用 (65 例)	DPP-4i 併用 (63 例)	SGLT2i 併用 (63 例)	GLP-1 併用 (70 例)
例数	あり	16	11	10	9	9	12	13	20
	なし	111	53	54	55	56	51	50	50
すべての有害事象	あり	75.0 (12)	81.8 (9)	70.0 (7)	55.6 (5)	100 (9)	91.7 (11)	92.3 (12)	65.0 (13)
	なし	81.1 (90)	84.9 (45)	75.9 (41)	50.9 (28)	73.2 (41)	76.5 (39)	72.0 (36)	86.0 (43)
すべての副作用	あり	12.5 (2)	27.3 (3)	40.0 (4)	11.1 (1)	11.1 (1)	16.7 (2)	15.4 (2)	15.0 (3)
	なし	22.5 (25)	13.2 (7)	37.0 (20)	9.1 (5)	8.9 (5)	23.5 (12)	10.0 (5)	10.0 (5)
重篤な有害事象	あり	6.3 (1)	0 (0)	10.0 (1)	11.1 (1)	11.1 (1)	0 (0)	7.7 (1)	5.0 (1)
	なし	9.0 (10)	1.9 (1)	5.6 (3)	5.5 (3)	5.4 (3)	5.9 (3)	6.0 (3)	8.0 (4)
投与中止に至った有害事象	あり	6.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11.1 (1)	0 (0)	0 (0)	25.0 (5)
	なし	7.2 (8)	1.9 (1)	7 (13.0)	3.6 (2)	5.4 (3)	9.8 (5)	2.0 (1)	20.0 (10)
低血糖	あり	12.5 (2)	18.2 (2)	20.0 (2)	11.1 (1)	11.1 (1)	16.7 (2)	0 (0)	5.0 (1)
		0.659 [10]	2.293 [22]	0.447 [4]	0.112 [1]	0.113 [1]	0.167 [2]	0 [0]	0.065 [1]
	なし	17.1 (19)	13.2 (7)	7.4 (4)	1.8 (1)	1.8 (1)	5.9 (3)	8.0 (4)	2.0 (1)
		0.529 [54]	0.393 [20]	0.082 [4]	0.038 [2]	0.019 [1]	0.131 [6]	0.081 [4]	0.023 [1]
消化器症状 ^{a)}	あり	31.3 (5)	18.2 (2)	50.0 (5)	0 (0)	0 (0)	16.7 (2)	30.8 (4)	25.0 (5)
	なし	20.7 (23)	18.9 (10)	38.9 (21)	9.1 (5)	17.9 (10)	37.3 (19)	22.0 (11)	20.0 (10)

発現割合% (発現例数)、単位時間あたりの発現件数 (件/人・年) [発現件数]

DPP-4i : DPP-4 阻害薬、SGLT2i : SGLT2 阻害薬、GLP-1 : GLP-1 受容体作動薬

a) SOC の胃腸障害に含まれる PT 及び HLT の食欲障害に含まれる PT に該当する有害事象

表 75 インスリン併用療法における肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況 (020 試験：安全性解析対象集団)

	肝機能障害の有無	二重盲検期 (投与 16 週)		全治療期 (投与 52 週)	
		プラセボ群 (107 例)	本剤群 (108 例)	プラセボ/本剤群 ^{b)} (101 例)	本剤継続群 (108 例)
例数	あり	15	17	14	17
	なし	92	91	87	91
すべての有害事象	あり	46.7 (7)	58.8 (10)	85.7 (12)	82.4 (14)
	なし	47.8 (44)	51.6 (47)	74.7 (65)	85.7 (78)
すべての副作用	あり	13.3 (2)	11.8 (2)	28.6 (4)	23.5 (4)
	なし	12.0 (11)	15.4 (14)	13.8 (12)	26.4 (24)
重篤な有害事象	あり	6.7 (1)	0 (0)	7.1 (1)	5.9 (1)
	なし	2.2 (2)	1.1 (1)	5.7 (5)	5.5 (5)
投与中止に至った有害事象	あり	6.7 (1)	0 (0)	7.1 (1)	5.9 (1)
	なし	3.3 (3)	1.1 (1)	2.3 (2)	4.4 (4)
低血糖	あり	6.7 (1)	23.5 (4)	50.0 (7)	29.4 (5)
		0.231 [1]	3.656 [19]	1.835 [17]	2.565 [43]
	なし	17.4 (16)	20.9 (19)	33.3 (29)	37.4 (34)
		0.868 [24]	2.738 [76]	2.490 [144]	3.782 [336]
消化器症状 ^{a)}	あり	6.7 (1)	5.9 (1)	0 (0)	11.8 (2)
	なし	6.5 (6)	9.9 (9)	11.5 (10)	19.8 (18)

発現割合% (発現例数)、単位時間あたりの発現件数 (件/人・年) [発現件数]

a) SOC の胃腸障害に含まれる PT 及び HLT の食欲障害に含まれる PT に該当する有害事象

b) 本剤投与開始後に発現した事象

以上の臨床試験成績より、肝機能障害を有する患者における本剤投与時の安全性に大きな問題は認められなかった。また、単独療法の第 II 相試験及び第 III 相試験 (014 及び 018 試験) の併合解析における肝機能障害の有無別の有効性について、HbA1c の変化量 (平均値±標準偏差) は、肝機能障害あり及びなしの順に、プラセボ群では $0.14 \pm 0.92\%$ 及び $0.25 \pm 0.74\%$ 、本剤 1000 mg 群では $-0.54 \pm 0.46\%$ 及び $-0.64 \pm 0.64\%$ であり、肝機能障害の有無による明らかな傾向はみられなかった。なお、添付文書においては、中等度肝機能障害者を対象とした薬物動態試験の結果を情報提供するとともに、重度肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない旨を注意喚起する予定である。

機構は、実施された第 II 相、第 III 相試験において、肝機能障害の有無別で安全性のリスクが特に上昇する明確な傾向は認められていないとする申請者の見解に特段の問題はなく、添付文書において、中

等度肝機能障害者における曝露及び重度肝機能障害者を対象とした臨床試験は実施していない旨を注意喚起することが適切と考える。

7.R.6.3 高齢者

申請者は、以下のように説明している。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（014、018、019 及び 020 試験）における年齢別の有害事象の発現状況は、表 76～表 78 のとおりであった。すべての試験において、有害事象、副作用、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び消化器症状の発現割合は、年齢区分により安全性が明らかに異なる傾向は認められなかった。75 歳以上の部分集団は被験者数が限られていることから厳密な比較は困難であったものの、一定の傾向は認められなかった。本剤とインスリン製剤の併用療法では、低血糖の単位時間当たりの発現件数は 65 歳未満の被験者に比較して 65 歳以上 75 歳未満の年齢区分の被験者で多い傾向がみられたが、75 歳以上の被験者に認められた低血糖はいずれも重症度は軽度であり、加齢に伴い低血糖が重症化する傾向はみられなかった。インスリン療法との併用については添付文書で重大な副作用及び併用注意の項で適切に注意喚起することから、高齢者に関して追加の注意喚起は不要と考える。

表 76 単独療法における年齢別の有害事象の発現状況（014 及び 018 試験併合、019 試験：安全性解析対象集団）

	年齢（歳）	014 及び 018 試験併合				019 試験
		プラセボ群 (182 例)	本剤 500 mg 群 (75 例)	本剤 1000 mg 群 (180 例)	本剤 1500 mg 群 (75 例)	本剤 1000 mg 群 (134 例)
例数	65 未満	106	54	97	47	86
	65 以上 75 未満	63	21	74	28	41
	75 以上	13	0	9	0	7
すべての有害事象	65 未満	59.4 (63)	74.1 (40)	50.5 (49)	78.7 (37)	67.4 (58)
	65 以上 75 未満	47.6 (30)	52.4 (11)	50.0 (37)	64.3 (18)	82.9 (34)
	75 以上	46.2 (6)	—	77.8 (7)	—	85.7 (6)
すべての副作用	65 未満	9.4 (10)	7.4 (4)	5.2 (5)	23.4 (11)	8.1 (7)
	65 以上 75 未満	4.8 (3)	0 (0)	5.4 (4)	25.0 (7)	9.8 (4)
	75 以上	0 (0)	—	0 (0)	—	28.6 (2)
重篤な有害事象	65 未満	0.9 (1)	0 (0)	3.1 (3)	0 (0)	1.2 (1)
	65 以上 75 未満	1.6 (1)	0 (0)	4.1 (3)	3.6 (1)	7.3 (3)
	75 以上	0 (0)	—	22.2 (2)	—	0 (0)
投与中止に至った有害事象	65 未満	7.5 (8)	3.7 (2)	3.1 (3)	6.4 (3)	2.3 (2)
	65 以上 75 未満	7.9 (5)	0 (0)	2.7 (2)	7.1 (2)	2.4 (1)
	75 以上	7.7 (1)	—	11.1 (1)	—	0 (0)
低血糖	65 未満	1.9 (2)	7.4 (4)	5.2 (5)	8.5 (4)	3.5 (3)
		0.153 [7]	0.168 [4]	0.208 [9]	0.343 [7]	0.229 [6]
	65 以上 75 未満	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	0 (0)	4.9 (2)
		0 [0]	0.105 [1]	0 [0]	0 [0]	0.019 [2]
	75 以上	0 (0)	—	0 (0)	—	0 (0)
		0 [0]	—	0 [0]	—	0 [0]
消化器症状 ^{a)}	65 未満	11.3 (12)	18.5 (10)	14.4 (14)	29.8 (14)	19.8 (17)
	65 以上 75 未満	12.7 (8)	4.8 (1)	14.9 (11)	35.7 (10)	24.4 (10)
	75 以上	0 (0)	—	11.1 (1)	—	42.9 (3)

発現割合%（発現例数）発現件数、単位時間あたりの発現件数（件/人・年）[発現件数]

a) SOC の胃腸障害に含まれる PT 及び HLT の食欲障害に含まれる PT に該当する有害事象

また、単独療法の第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（014 及び 018 試験）の併合解析における年齢別の有効性について、HbA1c の変化量（平均値±標準偏差）は、65 歳未満及び 65 歳以上の順に、プラセボ群では $0.29 \pm 0.88\%$ 及び $0.15 \pm 0.59\%$ 、本剤 1000 mg 群では $-0.55 \pm 0.69\%$ 及び $-0.71 \pm 0.50\%$ であり、年齢による明らかな傾向はみられなかった。

機構は、実施された臨床試験の結果から、高齢者において一貫してリスクが高い傾向は認められないものの、特に 75 歳以上の患者数が限られていること等から、製造販売後においても高齢者における安全性情報について収集することが必要であると考ええる。

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。本剤の臨床試験の結果からは、安全性に関連する大きな懸念は認められていないと考えているが、国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（014、018、019 及び 020 試験）で除外された eGFR 45 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験を実施し、本剤を長期間単独投与した際の安全性及び有効性を評価する。投与期間は 52 週間、目標症例数は eGFR（mL/min/1.73 m²）が 15 以上 45 未満の患者については 50 例とするが、eGFR 15 mL/min/1.73 m² 未満の患者については患者数が非常に限られるため、目標症例数を設定しないこととする。なお、本剤の製造販売後においては、本邦における小児 2 型糖尿病患者は少数ではあるものの、経口血糖降下薬の治療選択肢は十分ではないと考えることから、■ 歳以上の 2 型糖尿病患者に対する用法及び用量を追加することを目的とした開発も行う予定である。

機構は、以下のように考える。実施された臨床試験の結果を確認する限りでは、本剤の安全性を大きく懸念する結果は得られていないものと考ええるが、医療現場における本剤投与時の低血糖や消化器症状、乳酸アシドーシス等の安全性プロファイルについては、使用成績調査を実施し、広く情報収集した上で引き続き検討することが適切と考える。また、本剤は腎機能障害の程度により曝露が増加することが示されており、特に eGFR 45 mL/min/1.73 m² 未満の患者における安全性及び有効性等の情報は限られることを踏まえると、腎機能障害を有する患者を対象とした製造販売後臨床試験を実施するとの申請者の方針は適切と考える。また、実施された臨床試験においてほぼ組み入れられなかった eGFR 15 mL/min/1.73 m² 未満の患者及び透析患者における薬物動態、安全性及び有効性の情報については医療現場において有用と考えられることから、これらの患者についても可能な限り情報収集することが望ましい。以上については、専門協議での議論も踏まえて判断したい。なお、■ 歳以上の 2 型糖尿病患者に対する開発するとの申請者の計画に関して、当該年齢層においても一定程度の 2 型糖尿病患者が存在することを踏まえると、当該開発の意義はあると考える。

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（CTD5.3.5.1.02、CTD5.3.5.1.03、CTD5.3.5.2.01）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。本品目は既存の血糖降下薬とは異なる作用を有する可能性のある経口血糖降下薬であり、2型糖尿病における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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)

令和 3 年 4 月 27 日

申請品目

[販 売 名] ツイミーグ錠 500 mg
[一 般 名] イメグリミン塩酸塩
[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 7 月 30 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 有効性について

機構は、以下のように考えた。第 II 相単独療法試験 (014 試験) 及び第 III 相単独療法試験 (018 試験) の結果、並びに単独及び併用療法長期投与試験 (019 試験) での本剤単独療法群の結果を踏まえると、長期投与時も含めて本剤の単独療法の有効性は示されている。また、019 試験においてはいずれの併用療法下でも HbA1c の低下が認められ、52 週間にわたって維持されていることを確認した。019 試験の GLP-1 受容体作動薬併用群におけるベースラインから投与 52 週までの HbA1c 変化量が他の併用療法群に比較して小さかったことについては、前者では後者に比較して血糖コントロールが不良と想定される被験者が多く組み入れられたことが原因の一つとして考えられるが、臨床的に意義のある血糖コントロールの改善を示した被験者が一定程度認められていることを踏まえると、本剤と GLP-1 受容体作動薬との併用による有効性は期待できる。インスリン併用療法試験 (020 試験) においても、本剤とインスリンの併用時における有効性は長期投与時も含めて示されている。以上を踏まえ、各併用療法下における本剤の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断について、専門委員より GLP-1 受容体作動薬により GLP-1 によるシグナル伝達が活性化している状況下においては、本剤のインスリン分泌促進作用が減弱されている可能性が否定できないことから、使用成績調査等により GLP-1 受容体作動薬併用時の有効性について引き続き情報収集する必要があるとの意見が出された。以上を踏まえ、機構は、上記について申請者に対応を求め、申請者は了解し、使用成績調査計画において適切な対応がなされたことを確認した。

1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。単独療法下で実施された 014 及び 018 試験の結果、本剤 1000 mg 群とプラセボ群の有害事象の発現状況に大きな差は認められておらず、併用療法下で実施された 019 及び 020

試験の結果、いずれの併用療法下においても、低血糖及び消化器症状に関連する事象を除き、有害事象の発現状況に大きな違いはなく、本剤の安全性を特に懸念する結果は認められていない。また、インスリンの併用療法の種類別の有害事象の発現状況について、020 試験においては本剤群で基礎インスリン併用例に比較して混合型/配合溶解インスリン併用例で低血糖の発現割合が高い傾向が認められたものの、認められた有害事象の種類には大きな違いは認められていない。本剤投与時に注目すべき有害事象として、上記の低血糖及び消化器症状に加え、乳酸アシドーシスに関連する事象、肝機能障害、心血管系リスク、腫瘍発生との関連性に関して個別に検討も行った結果、安全性に係る注意喚起等が適切に対応されることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と判断した。

本剤投与時に注目すべき有害事象のうち、乳酸アシドーシスに関して、単独療法及び併用療法に関する第 II 相及び第 III 相試験（014、018、019 及び 020 試験）においては乳酸アシドーシスに関連する事象の発現は極めて限定されており、かつ血中乳酸値の顕著な上昇を認めた被験者数も少なかったこと、実施されたすべての臨床試験において乳酸アシドーシスは認められていないことから、現時点までには本剤の乳酸アシドーシスのリスクを明確に示す結果は認められていない。また、非臨床薬理試験では、本薬とメトホルミンでは乳酸値に対する影響が異なることを示唆する結果も得られている。しかしながら、一般的に乳酸アシドーシスの発現頻度は低く、今回実施された臨床試験の規模から乳酸アシドーシスのリスクを評価することには限界があること、臨床試験において本剤投与中に血中乳酸値の上昇が持続し、投与終了後に低下した被験者が認められていること、臨床試験では乳酸アシドーシスのリスクが高いと考えられる集団が除外されていること、本薬はメトホルミンと同様にミトコンドリアの Complex I 阻害作用及び糖新生抑制作用が示されていること等には留意する必要がある。以上を踏まえ、使用成績調査においては特に乳酸アシドーシスのリスク因子を有する患者における乳酸アシドーシスの発現状況を注視するとともに、日常診療で血中乳酸値が測定された場合には当該情報も収集すること、及び腎機能障害患者を対象に実施予定とされている製造販売後臨床試験においても、血中乳酸値の推移を評価することが適切と判断した。また、添付文書においては、メトホルミン及び本薬の乳酸アシドーシスに関する現時点までに得られている知見、結果等を情報提供することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断について、専門委員より本剤のインスリン抵抗性改善作用はメトホルミンと類似していると考えられ、本剤についても糖新生を抑制することが示されていることに留意が必要である旨、及び高用量のメトホルミンが併用される場合には乳酸アシドーシスのリスクが上昇する可能性が否定できず、引き続き注視が必要である旨等の意見が出され、機構の判断は専門委員により支持された。

なお、機構は、019 試験におけるメトホルミン併用群におけるメトホルミンの用量別での安全性の結果について、以下のとおり確認した（表 79）。

表 79 メトホルミン併用群におけるメトホルミンの用量別での安全性の結果 (019 試験：安全性解析対象集団)

	メトホルミンの用量 (mg)				
	500 以上 750 未満 (8 例)	750 以上 1000 未満 (9 例)	1000 以上 1500 未満 (19 例)	1500 以上 2000 未満 (17 例)	2000 以上 (11 例)
低血糖 ^{a)}	12.5 (1)	0 (0)	5.3 (1)	11.8 (2)	18.2 (2)
消化器症状 ^{b)}	37.5 (3)	55.6 (5)	42.1 (8)	47.1 (8)	18.2 (2)
心血管関連事象 ^{c)}	12.5 (1)	11.1 (1)	10.5 (2)	11.8 (2)	0 (0)
乳酸値 (mmol/L) ^{d)}	0.20±0.56	0.01±0.30	0.04±0.36	0.09±0.66	-0.01±0.62
	0.00 [-0.5, 1.1]	0.00 [-0.5, 0.4]	0.10 [-0.8, 0.6]	-0.10 [-0.7, 1.8]	0.00 [-1.6, 0.8]
	7 例	8 例	17 例	15 例	11 例

発現割合% (発現例数)

a) 表 53 の脚注 a) と同一、b) 表 70 の脚注 a) と同一、c) 脚注 49 と同一

d) ベースラインから投与 52 週時までの変化量、上段：平均値±標準偏差、中段：中央値 [範囲]、下段：症例数

019 試験においては併用されたメトホルミンの用量別の安全性に大きな違いは認められなかったものの、引き続き、製造販売後調査において、メトホルミン併用時の乳酸アシドーシスのリスク等も含めた本剤の安全性について情報収集する必要がある。

1.3 臨床的位置付け及び効能又は効果について

機構は、以下のように考えた。2 型糖尿病に対する本剤の単独療法及び併用療法のいずれについても有効性は示されており、安全性も許容可能であることから、本剤の効能・効果は「2 型糖尿病」と設定することは可能であり、本剤は 2 型糖尿病に対する新たな経口血糖降下薬の一つとして位置付けることは可能である。

本薬と化学構造の一部が共通するメトホルミンとの作用機序等の異同について、本剤のインスリン分泌促進作用については、非臨床薬理試験の結果を踏まえると、その機序は必ずしも明らかにされたとは言い難い状況であるが、2 型糖尿病患者を対象とした海外第 II 相試験 (006 試験) におけるグルコースクランプ試験の結果等を考慮すると、本剤がインスリン分泌促進作用を有する可能性も示唆されている。インスリン抵抗性改善作用については、非臨床薬理試験において肝臓のミトコンドリアの機能の回復や糖新生作用の抑制、骨格筋における糖の取込み能の改善が認められており、海外第 II 相試験 (009 試験) の結果も考慮すると、本剤によるインスリン抵抗性改善作用はヒトにおいても期待できる。本薬とメトホルミンの差異について、ミトコンドリアでの Complex I の阻害によると考えられる肝臓における糖新生の抑制については両方で共通している可能性はあるが、メトホルミンは複数の作用を有するとされていることや、実施された非臨床試験及び臨床試験においてメトホルミンが対照薬として必ずしも設定されていなかったこと等を考慮すると、本薬とメトホルミンの作用機序やその効果の大きさの臨床的異同を現時点で明確に判断することは困難である。本剤とメトホルミンとの併用については、019 試験の結果、有効性は認められ、安全性は許容可能と考えられるものの、消化器症状が他の併用療法群に比較して高い割合で認められたことには留意する必要があるとあり、添付文書においては本剤とメトホルミン併用時の消化器症状について注意喚起するとともに、一部の薬理作用が重複する可能性があることを情報提供することが適切と判断した。

専門協議において、これらの機構の判断について専門委員より以下の意見が示され、機構の判断は支持された。

- 本剤はメトホルミンとは異なる作用を有していると考えられるが、主たる作用はメトホルミンと同じである可能性もある。
- 海外では、BG であるメトホルミンが 2 型糖尿病患者の第一選択薬とされており、本邦でも同様の傾向になりつつある。また、日本人の 2 型糖尿病患者では欧米の患者と比較してインスリン分泌能

が低い症例が多いが、肥満でインスリン抵抗性を有する症例も増加傾向にある。したがって、本剤がインスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用の両方を発揮する薬剤であれば、本剤も 2 型糖尿病の発症初期に使用される薬剤となり得る可能性がある。

- 更なる非臨床試験による本剤のインスリン分泌促進作用の機序の解明に加えて、製造販売後調査等によりメトホルミンと本剤の臨床的な差異をより明らかにすること、及び乳酸アシドーシスのリスクの評価が製造販売後における重要な検討課題である。

1.4 用法及び用量について

機構は、以下のように考えた。本剤の用法・用量について、014 試験における有効性及び安全性の結果から 1000 mg の 1 日 2 回投与が選択され、当該用法・用量により実施された 018、019 及び 020 試験の結果、単独療法及び併用療法のいずれにおいても有効性が確認され、安全性は許容可能であることを踏まえると、本剤の用法・用量を 1000 mg 1 日 2 回投与とすることは可能と判断した。また、食事のタイミングについては、第 II 相試験及び第 III 相試験においては朝食及び夕食の食事中又は食直後に投与することを推奨されていたが、食事が薬物動態に及ぼす影響は顕著ではないことから、用法・用量において食事に関する規定を設定しないことは許容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.5 特別な背景を有する患者について

機構は、以下のように考えた。腎機能障害患者に対する投与について、本薬は、吸収されたほとんどが未変化体として主に腎排泄により消失すると考えられ、腎機能の低下に伴い本薬の曝露も大きくなることが示されている。CKD 3b～5 (eGFR 45 mL/min/1.73 m² 未満) に該当する患者について、本剤の第 II 相及び第 III 相試験 (014、018、019 及び 020 試験) では登録時に除外されたが、腎機能障害を有する被験者を対象とした複数の臨床薬理試験において本薬の曝露量に対する影響が検討され、さらに、PPK モデル解析を用いた腎機能障害の程度別の曝露量の検討が申請者により実施されている。これらの検討に基づくと、CKD 3b 及び CKD 4 に該当する患者に対しては本剤 500 mg を 1 日 2 回経口投与に減量することにより、国内第 II 相及び第 III 相試験での曝露と同程度の曝露が得られると想定されることから、これらの患者に対して上記の減量を臨床推奨用量の目安として注意喚起することは可能と考える。一方で、CKD 5 に該当する患者については、臨床試験において eGFR が 14 mL/min/1.73 m² 未満の 2 型糖尿病患者に本薬が投与された際のデータは得られていないことから、上記の PPK モデルを用いた曝露量の推定には限界があり、CKD 5 に該当する 2 型糖尿病患者において本薬の曝露量の増加の程度を予測することは困難である。したがって、CKD 5 に該当する患者については曝露の観点からも具体的な臨床推奨用量を提示するだけの情報は得られておらず、CKD 5 に該当する患者に対しては現時点で投与は推奨されないと判断した。なお、年齢 (高齢者) 及び肝機能障害患者については、現時点では大きな安全性上の懸念は認められていないものと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断について、専門委員により、曝露の観点を踏まえた CKD 3b 及び CKD 4 に該当する被験者に対する用量の目安については理解可能である旨の意見も出されたが、一方で、以下の点を考慮すると、CKD 3b～5 に該当する患者に対する投与の適否についてはより慎重な検討が必要であり、当該患者に対する投与の適否等については実施予定の腎機能障害患者を対象とした製造販売後臨床試験の結果等を踏まえて判断することが適切との意見が示された。

- 第 II 相及び第 III 相試験（014、018、019 及び 020 試験）には CKD 3b～5 に該当する患者は組み入れられておらず、CKD 3b 及び 4 に該当する 2 型糖尿病患者を対象として実施された海外臨床薬理試験（RVT-1501-1002 試験）においても投与期間及び検討症例数が限られること。
- 本剤は既存の糖尿病治療薬とは一部異なる作用機序を有している可能性があること。
- 乳酸アシドーシス等の本剤の潜在的なリスクに関する情報は限られること。
- CKD 3b に該当する患者に対して投与する際、メトホルミンと併用される可能性があること。

以上の議論を踏まえ、機構は、CKD 3b～5 に該当する患者に対しては、腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験における薬物動態、安全性及び有効性の結果等を踏まえて投与の適否や用量調節も含めた注意喚起の適切性について検討することが適切であり、当該結果が得られるまでは、添付文書の用法及び用量に関連する注意の項に腎機能障害患者に対する用量調節に関する記載はせず、CKD 3b～5 に該当する患者に対して投与を推奨しない旨を、以下のとおり添付文書の効能又は効果に関連する注意の項で注意喚起することが適切と判断した。

〔効能又は効果に関連する注意〕

腎機能障害のある患者では、腎機能障害の程度に応じて腎臓からの排泄が遅延し、本剤の血中濃度が上昇する。中等度又は重度（eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 未満）の腎機能障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施しておらず、投与は推奨されない。

機構は、上記について申請者に対応を求め、申請者は了解し、効能又は効果に関連する注意の項等において適切な対応がなされたことを確認した。

1.6 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持され、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 80 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 81～表 83 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 80 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・低血糖 ・消化器症状	・乳酸アシドーシス	・腎機能障害患者での安全性 ・心血管系リスクへの影響
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 81 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追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査 ・製造販売後臨床試験（腎機能障害患者）	・市販直後調査による情報提供

表 82 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	2 型糖尿病患者
観察期間	3 年
予定症例数	3000 例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬、安全性評価（有害事象、血中乳酸値を含む臨床検査値等）、有効性評価（HbA1c 等）

表 83 製造販売後臨床試験計画の骨子（案）

目 的	腎機能障害患者に本剤を長期間投与した際の安全性、有効性、薬物動態を検討する
試験デザイン	非盲検非対照試験
対象患者	eGFR が 45 mL/min/1.73 m ² 未満の 2 型糖尿病患者（eGFR が 15 以上 45 mL/min/1.73 m ² 未満の患者：本剤 500 mg を 1 日 2 回投与、eGFR が 15 mL/min/1.73 m ² 未満の患者：本剤 500 mg を 1 日 1 回投与）
観察期間	52 週
予定症例数	50 例
主な評価項目	患者背景、本剤の投与状況、血漿中薬物濃度、安全性評価（有害事象、eGFR、血中乳酸値を含む臨床検査値等）、有効性評価（HbA1c、空腹時血糖等）

2. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
26	19	OCT1 又は OCT2 発現 HEK293 細胞を用いて本薬の取込みを検討した結果、	OCT1 又は OCT2 発現 HEK293 細胞を用いて本薬（OCT1：10～3000 μ mol/L、OCT2：1～1500 μ mol/L）の取込みを検討した結果、
27	1	OCT1 の発現細胞を用いて、OCT1 に対する本薬の阻害作用を検討した結果、	OCT1 の発現細胞を用いて、OCT1 に対する本薬（10～1000 μ mol/L）の阻害作用を検討した結果、
27	脚注 22	検討された本薬濃度は、MATE1 では 1.37～1000 μ mol/L、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 では 100～1000 μ mol/L	検討された本薬濃度は、OCT2 では 5～1000 μ mol/L、MATE1 では 1.37～1000 μ mol/L、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 では 100～1000 μ mol/L
34	22	2 型糖尿病患者を対象に国内外で実施された 9 試験	国内外で実施された 9 試験
37	23、28～29	食事・運動療法又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤による治療	2 型糖尿病に対する治療経験がない又は経口血糖降下薬単剤による治療
38	脚注 32	食事・運動療法のみで治療中の被験者は	2 型糖尿病に対する治療経験がない被験者は

3. 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。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 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、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

2 型糖尿病

[用法・用量]

通常、成人にはイメグリミン塩酸塩として 1 回 1000 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
ADP	Adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BG	Biguanide	ビグアナイド薬
BMI	Body mass index	体格指数
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン一リン酸
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CL/F	Apparent total clearance	見かけのクリアランス
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
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
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
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GK ラット	Goto-Kakizaki rat	後藤－柿崎ラット
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
hERG	Human ether-a-go-go related gene	－（該当なし）
HFHS	High fat high sucrose	高脂肪高スクロース
HLGT	High level group term	高位グループ語
HLT	High level term	高位語
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 日付け医薬審発第 0603004 号）
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
INHAND	International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria	国際毒性病理用語・診断基準統一化推進委員会
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	Intent to treat	－（該当なし）
K _i	Inhibition constant	阻害定数
K _m	Michaelis-Menten constant	ミカエリス・メンテン定数
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
LOCF	Last observation carried forward	－（該当なし）
MATE	Multidrug and toxin extrusion	－（該当なし）

MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	Master file	原薬等登録原簿
mGPDH	Mitochondrial glycerol 3-phosphate dehydrogenase	ミトコンドリア・グリセロール 3-リン酸脱水素酵素
MMRM	Mixed-effects model repeated measures	反復測定混合効果モデル
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NAD ⁺	Oxidized form nicotinamide adenine dinucleotide	酸化型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
NADH	Reduced form nicotinamide adenine dinucleotide	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
NAMPT	Nicotinamide phosphoribosyltransferase	ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ
NGSP	National glycohemoglobin standardization program	国際標準値
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
N0-STZ	Neonatal streptozotocin	新生児ストレプトゾトシン
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OGTT	Oral glucose tolerance test	経口ブドウ糖負荷試験
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred terms	基本語
PTP	Press through pack	－（該当なし）
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	Fridericia の補正式によって補正した QT 間隔
ROS	Reactive Oxygen species	活性酸素種
RT-qPCR	Reverse transfection Quantitative polymerase chain reaction	逆転写定量的ポリメラーゼ連鎖反応
SGLT2	Sodium glucose cotransporter 2	2 型ナトリウム・グルコース共役輸送体
SMBG	Self-Monitoring of Blood Glucose	血糖自己測定
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SU	Sulfonylurea	スルホニル尿素薬
S9	Supernatant fraction after 9000×g centrifugation	－（該当なし）
Tg	Transgenic	トランスジェニック
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
TZD	Thiazolidinedione	チアゾリジン系薬剤
UV	Ultraviolet absorption spectroscopy	紫外吸収スペクトル
UV-VIS	Ultraviolet-visible absorption spectroscopy	紫外可視吸収スペクトル
V _{max}	Maximum velocity	最大反応速度

ZDF ラット	Zucker diabetic fatty rat	－（該当なし）
α -GI	Alpha-glucosidase inhibitor	α -グルコシダーゼ阻害薬
γ -GTP	Gamma-glutamyltranspeptidase	γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
グリニド	－（該当なし）	速効型インスリン分泌促進薬
シタグリブチン	－（該当なし）	シタグリブチンリン酸塩水和物
メトホルミン	－（該当なし）	メトホルミン塩酸塩
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
本剤	－（該当なし）	ツイミーグ錠
本薬	－（該当なし）	イメグリミン塩酸塩