

臨床成績 [有効性に関する臨床成績]

1. アナグリプチンに対するメトホルミン塩酸塩追加併用試験(国内第Ⅲ相試験) [AM1002]³⁾ 検証試験

3) ㈱三和化学研究所 社内資料：アナグリプチンに対するメトホルミン追加併用試験(承認時評価資料)

目的：アナグリプチン100mg1日2回投与で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に対し、メトホルミン塩酸塩250mg又は500mgを1日2回、24週間経口投与したときの有効性及び安全性について、プラセボを比較対照として検証する。

対象：食事療法又は食事療法・運動療法に加えてアナグリプチン100mg1日2回投与で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(投与開始前2～6週間のHbA1c：7.0%以上10.5%未満)158例

試験方法：多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検群間比較試験

投与方法：アナグリプチン100mg1日2回投与に対するプラセボ1日2回追加投与群(以下、[A+P]群)、メトホルミン塩酸塩250mg1日2回追加投与群(以下、[A+M250]群)又はメトホルミン塩酸塩500mg1日2回追加投与群(以下、[A+M500]群)の3群に無作為割り付けし、朝夕食直前に24週間経口投与した。なお、[A+M500]群においては、メトホルミン塩酸塩250mg1日2回を4週間追加投与し、引き続きメトホルミン塩酸塩500mg1日2回を20週間追加投与した。

評価項目：有効性の主要評価項目：HbA1c変化量(24週最終評価時)

有効性の副次評価項目：①HbA1c7.0%未満達成率(24週最終評価時)、②血糖値変化量[空腹時血糖値、食後2時間血糖値](24週最終評価時)、③中性脂肪、総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール変化量(24週最終評価時)など

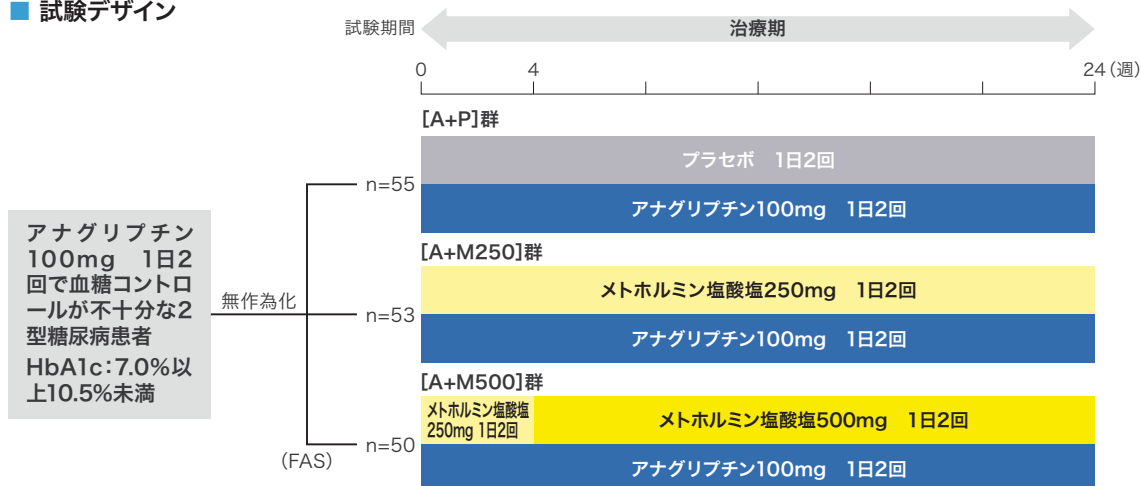
安全性：副作用、体重、臨床検査値など

解析計画：主要評価項目：24週最終評価時のHbA1c変化量について、投与群を因子とした分散分析モデルを用いて[A+M250]群及び[A+M500]群の[A+P]群に対する優越性を閉手順を用いて検証した。手順は、各投与群に対して対比係数(-1, 0, 1)を用いた[A+M500]群と[A+P]群の対比検定を行い、検定に対応する点推定値及び両側95%信頼区間を推定する。有意であれば、対比係数(-1, 1, 0)を用いた[A+M250]群と[A+P]群の対比検定を行い、点推定値及び両側95%信頼区間を推定する。

副次評価項目：各時点で変化量に対して[A+P]群を対照としたDunnnett型多重検定を行うとともに群間差の検定を行った。

その他：欠測値については、0週は観察期の評価データ、24週はLOCF法で補填した。

■ 試験デザイン

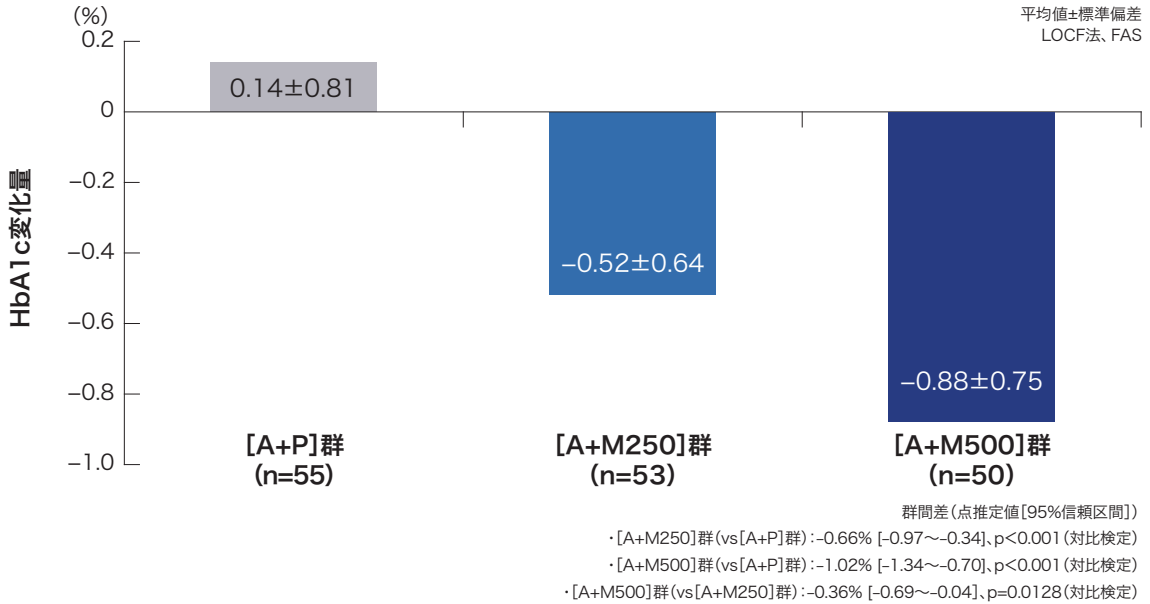


(1)HbA1c変化量(24週最終評価時)[主要評価項目]

24週最終評価時のHbA1c変化量(平均値±標準偏差)は、[A+P]群0.14%±0.81%に対し、[A+M500]群は-0.88%±0.75%であった。群間差の点推定値は-1.02%[95%信頼区間:-1.34~-0.70]となり、[A+M500]群において有意なHbA1cの低下を示すことが検証された(p<0.001、対比検定)。

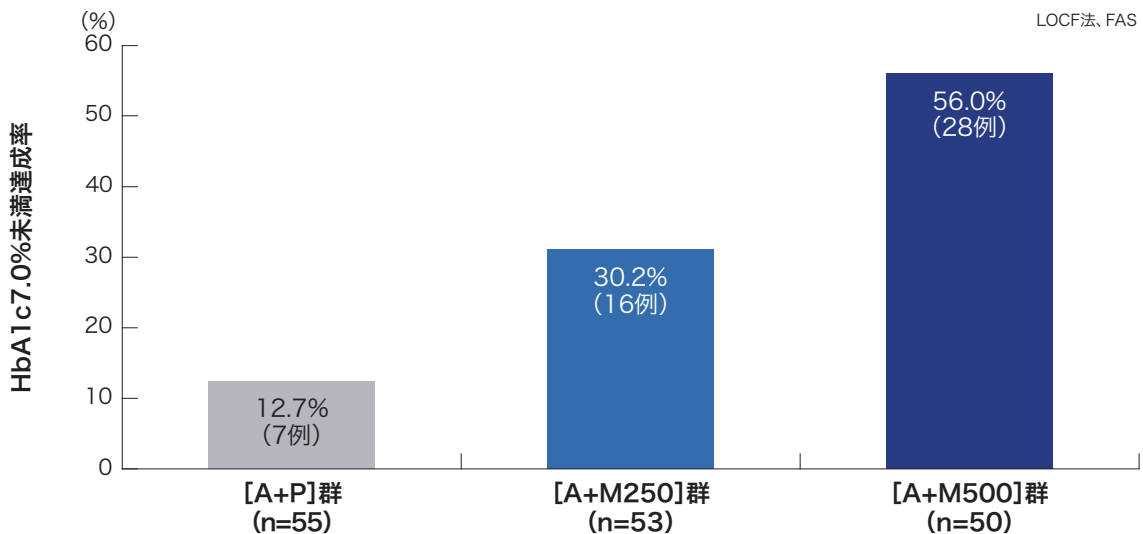
[A+M250]群の24週最終評価時のHbA1c変化量(平均値±標準偏差)は-0.52%±0.64%であった。[A+P]群との群間差の点推定値は-0.66%[95%信頼区間:-0.97~-0.34]となり、[A+M250]群において有意なHbA1cの低下を示すことが検証された(p<0.001、対比検定)。

また、[A+M250]群及び[A+M500]群における群間差の点推定値は-0.36%[95%信頼区間:-0.69~-0.04]であり、[A+M500]群において有意なHbA1cの低下を示した(p=0.0128、対比検定、副次評価項目)。



(2)HbA1c7.0%未満達成率(24週最終評価時)[副次評価項目]

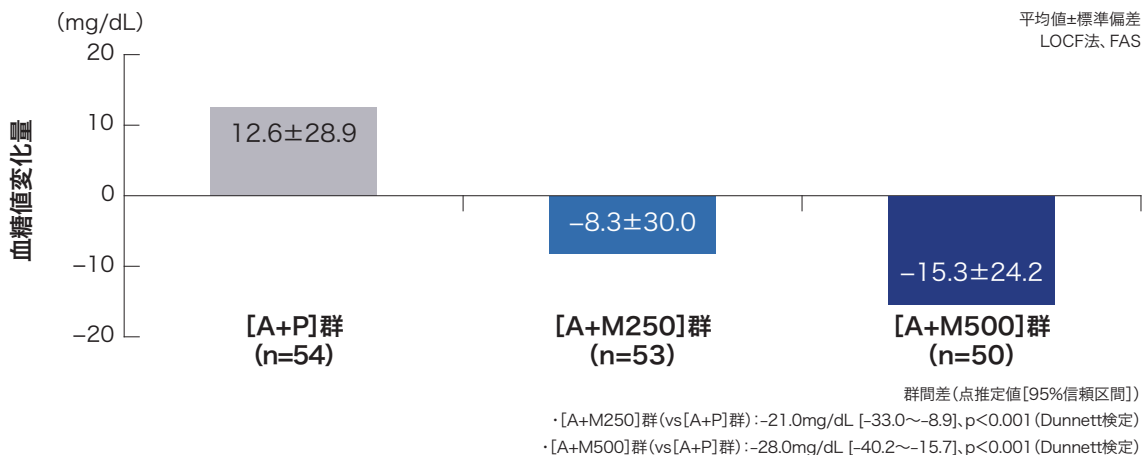
24週最終評価時のHbA1c7.0%未満達成率は、[A+P]群12.7%(7例)に対し、[A+M250]群30.2%(16例)、[A+M500]群56.0%(28例)であり、単独療法である[A+P]群に対し、追加併用群である[A+M250]群、[A+M500]群はそれぞれ17.5%、43.3%高い達成率を示した。



(3) 血糖値変化量(24週最終評価時) [副次評価項目]

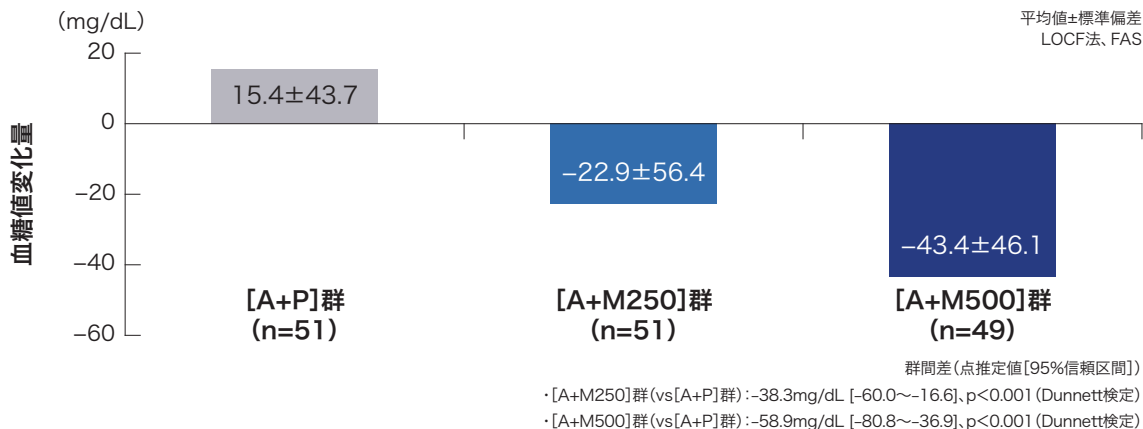
① 空腹時血糖値変化量(24週最終評価時)

24週最終評価時の空腹時血糖値変化量(平均値±標準偏差)は、[A+P]群 12.6 ± 28.9 mg/dLに対し、[A+M250]群 -8.3 ± 30.0 mg/dL、[A+M500]群 -15.3 ± 24.2 mg/dLであり、アナグリプチン100mg 1日2回投与において、メトホルミン塩酸塩の併用により、有意に空腹時血糖値の低下を示した(それぞれ群間差の点推定値 -21.0 mg/dL [95%信頼区間: $-33.0 \sim -8.9$]、 -28.0 mg/dL [95%信頼区間: $-40.2 \sim -15.7$]、いずれも $p < 0.001$ 、Dunnett検定)。



② 食後2時間血糖値変化量(24週最終評価時)

24週最終評価時の食後2時間血糖値変化量(平均値±標準偏差)は、[A+P]群 15.4 ± 43.7 mg/dLに対し、[A+M250]群 -22.9 ± 56.4 mg/dL、[A+M500]群 -43.4 ± 46.1 mg/dLであり、アナグリプチン100mg 1日2回投与において、メトホルミン塩酸塩の併用により、有意に食後2時間血糖値の低下を示した(それぞれ群間差の点推定値 -38.3 mg/dL [95%信頼区間: $-60.0 \sim -16.6$]、 -58.9 mg/dL [95%信頼区間: $-80.8 \sim -36.9$]、いずれも $p < 0.001$ 、Dunnett検定)。



(4) [参考情報] 中性脂肪、総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール変化量(24週最終評価時) [副次評価項目]

それぞれの24週最終評価時の変化量(平均値±標準偏差)は、以下の通りであった。

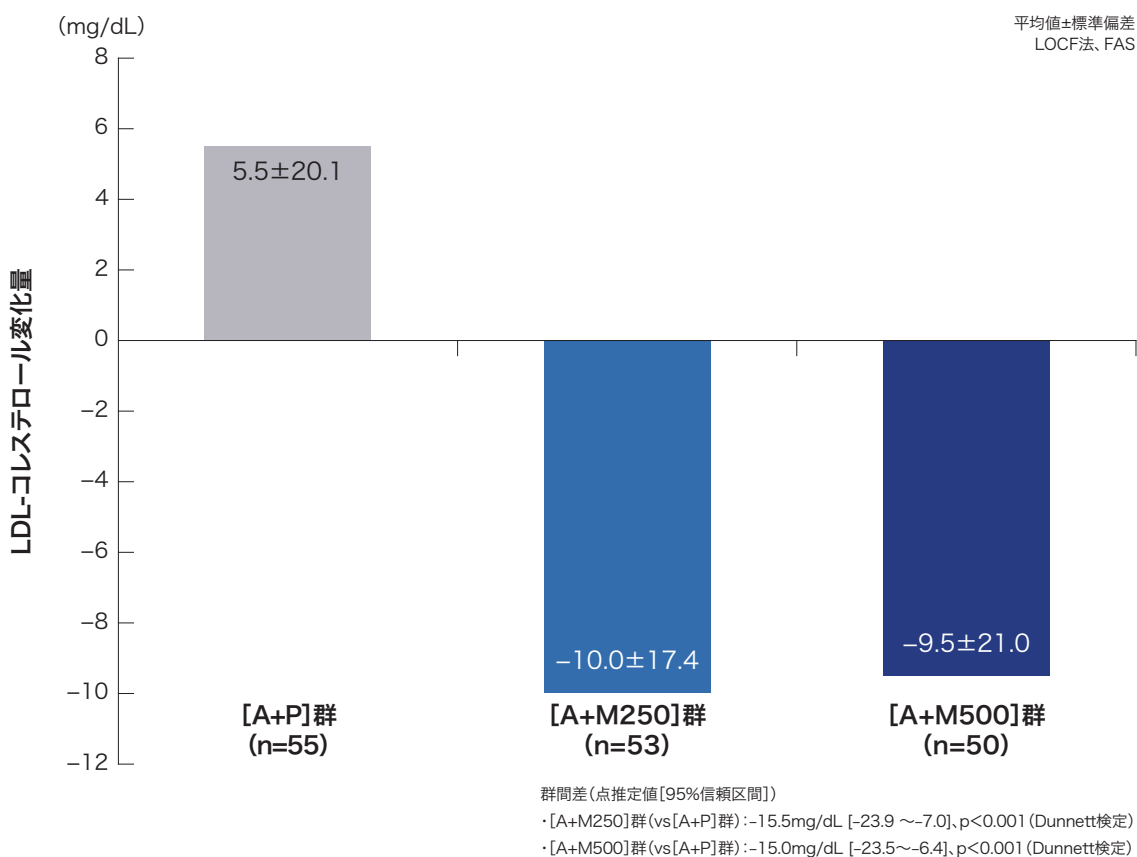
① 中性脂肪変化量(24週最終評価時)

24週最終評価時における中性脂肪変化量(平均値±標準偏差)は、[A+P]群 -12.1 ± 226.8 mg/dL (n=55)、[A+M250]群 2.7 ± 66.9 mg/dL (n=53)、[A+M500]群 -11.4 ± 122.8 mg/dL (n=50)であった(LOCF法、FAS)。

② 総コレステロール変化量(24週最終評価時)

24週最終評価時における総コレステロール変化量(平均値±標準偏差)は、[A+P]群 5.8 ± 28.3 mg/dL (n=55)、[A+M250]群 -7.3 ± 20.1 mg/dL (n=53)、[A+M500]群 -9.9 ± 23.1 mg/dL (n=50)であった(LOCF法、FAS)。

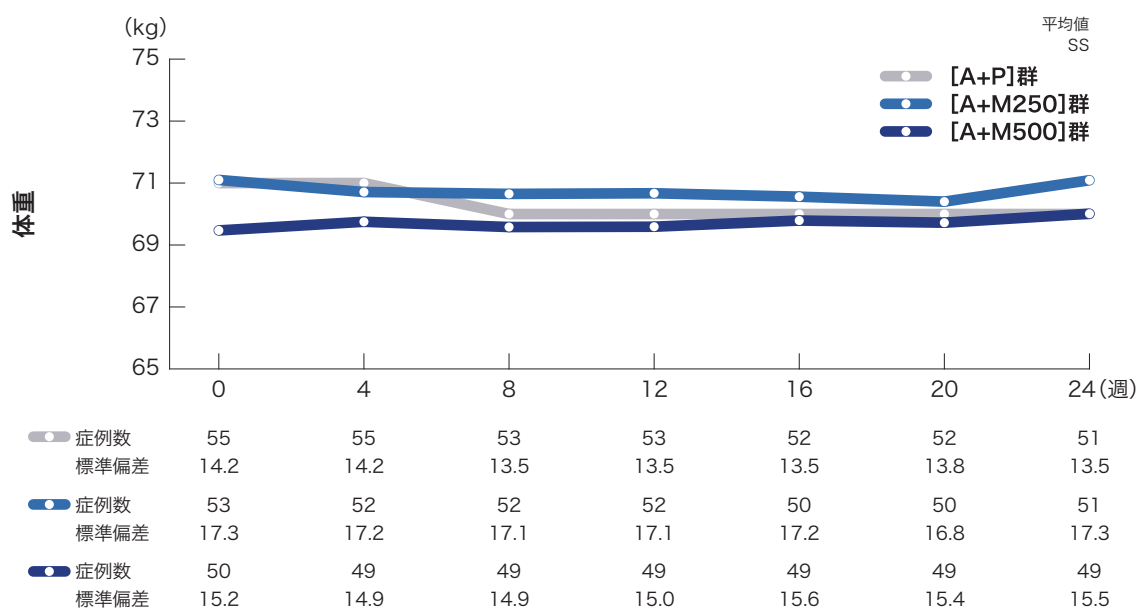
③ LDL-コレステロール変化量(24週最終評価時)



④ HDL-コレステロール変化量(24週最終評価時)

24週最終評価時におけるHDL-コレステロール変化量(平均値±標準偏差)は、[A+P]群 0.5 ± 6.3 mg/dL (n=55)、[A+M250]群 -1.2 ± 7.9 mg/dL (n=53)、[A+M500]群 -2.0 ± 8.0 mg/dL (n=50)であった(LOCF法、FAS)。

(5) [参考情報] 体重に与える影響



(6) 安全性

副作用は、アナグリプチン100mg 1日2回投与のみの場合 ([A+P] 群) で55例中5例 (9.1%)、メトホルミン250mg 1日2回を併用した場合 ([A+M250] 群) で53例中1例 (1.9%)、メトホルミン500mg 1日2回を併用した場合 ([A+M500] 群) で50例中5例 (10.0%) に認められた。

認められた副作用は、[A+P] 群の腹部膨満、慢性胃炎、便秘、胃食道逆流性疾患、心窩部不快感、尿中血陽性が各1例 (1.8%)、[A+M250] 群の下痢が1例 (1.9%)、[A+M500] 群の腹部不快感2例 (4.0%)、便秘、下痢、排便障害が各1例 (2.0%) であった。

本試験において、死亡に至った副作用及び重篤な副作用、投与中止に至った副作用は認められなかった。

2. メトホルミン塩酸塩に対するアナグリプチン追加併用試験(国内第Ⅲ相試験) [AM1001]⁴⁾ 検証試験

4) 株式会社三和化学研究所 社内資料：メトホルミンに対するアナグリプチン追加併用長期投与試験(承認時評価資料)

目的：メトホルミン塩酸塩250mg又は500mg1日2回投与で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に対し、アナグリプチン100mgを1日2回、24週間経口投与(治療期第1期)したときの有効性及び安全性について、プラセボを比較対照として検証する。

対象：食事療法又は食事療法・運動療法に加えてメトホルミン塩酸塩250mg又は500mg1日2回投与で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(投与開始前2～6週間のHbA1c：7.0%以上10.5%未満)209例
[メトホルミン塩酸塩250mg1日2回投与：85例、メトホルミン塩酸塩500mg1日2回投与：124例]

試験方法：多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検群間比較試験

投与方法：メトホルミン塩酸塩250mg1日2回投与に対するプラセボ1日2回追加投与群(以下、[M250+P]群)又はアナグリプチン100mg1日2回追加投与群(以下、[M250+A]群)の2群に無作為割り付けし、朝夕食直前に24週間経口投与した。また、メトホルミン塩酸塩500mg1日2回投与に対するプラセボ1日2回追加投与群(以下、[M500+P]群)又はアナグリプチン100mg1日2回追加投与群(以下、[M500+A]群)の2群に無作為割り付けし、朝夕食直前に24週間経口投与した。

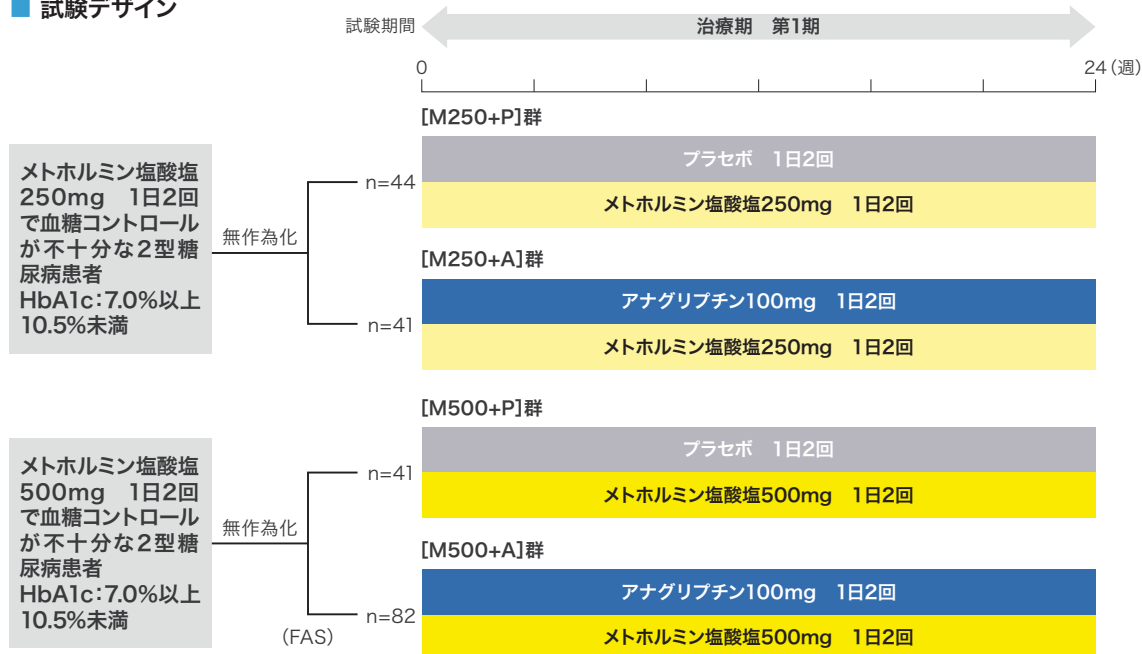
評価項目：有効性の主要評価項目：HbA1c変化量(24週最終評価時)

有効性の副次評価項目：①HbA1c7.0%未満達成率(24週最終評価時)、②血糖値変化量[空腹時血糖値、食後2時間血糖値](24週最終評価時)、③食後△血漿グルカゴンAUC変化量(24週最終評価時)、④中性脂肪、総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール変化量(24週最終評価時)など

安全性：副作用、体重、臨床検査値など

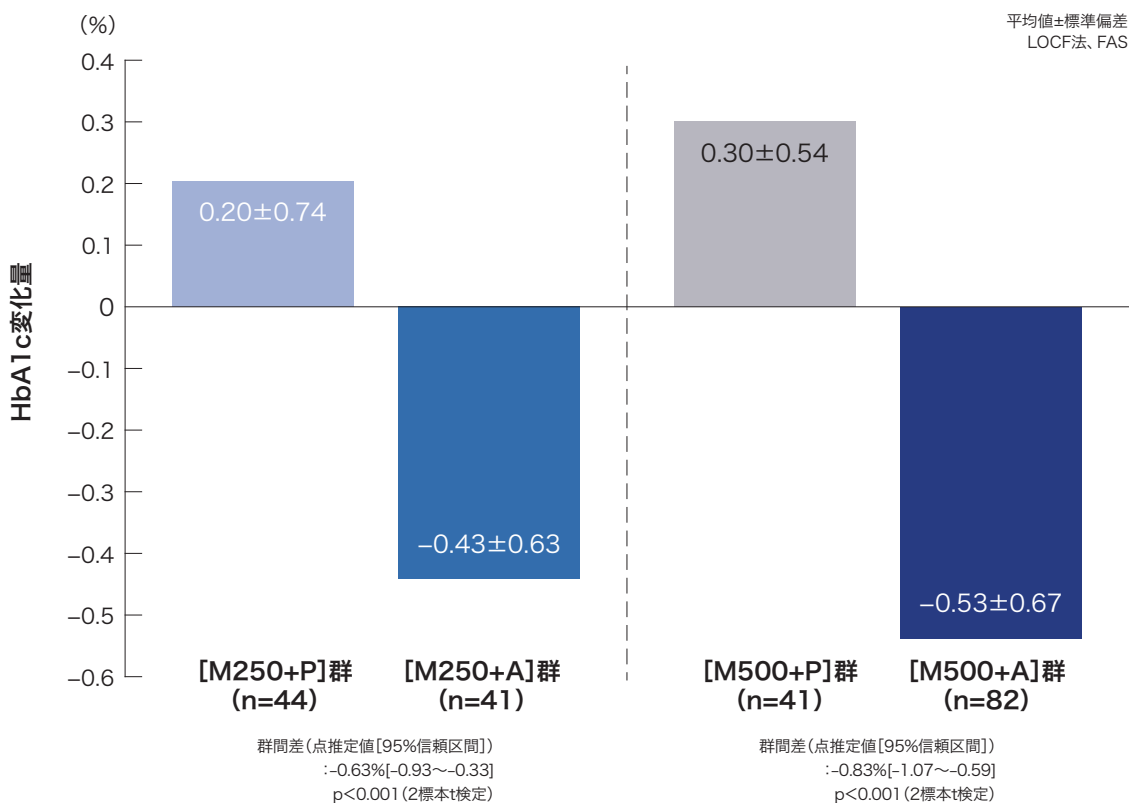
解析計画：2標本t検定により群間比較を行い、検定に対応する点推定値及び両側95%信頼区間を推定した。欠測値については、0週は観察期の評価データ、24週はLOCF法で補填した。

■ 試験デザイン



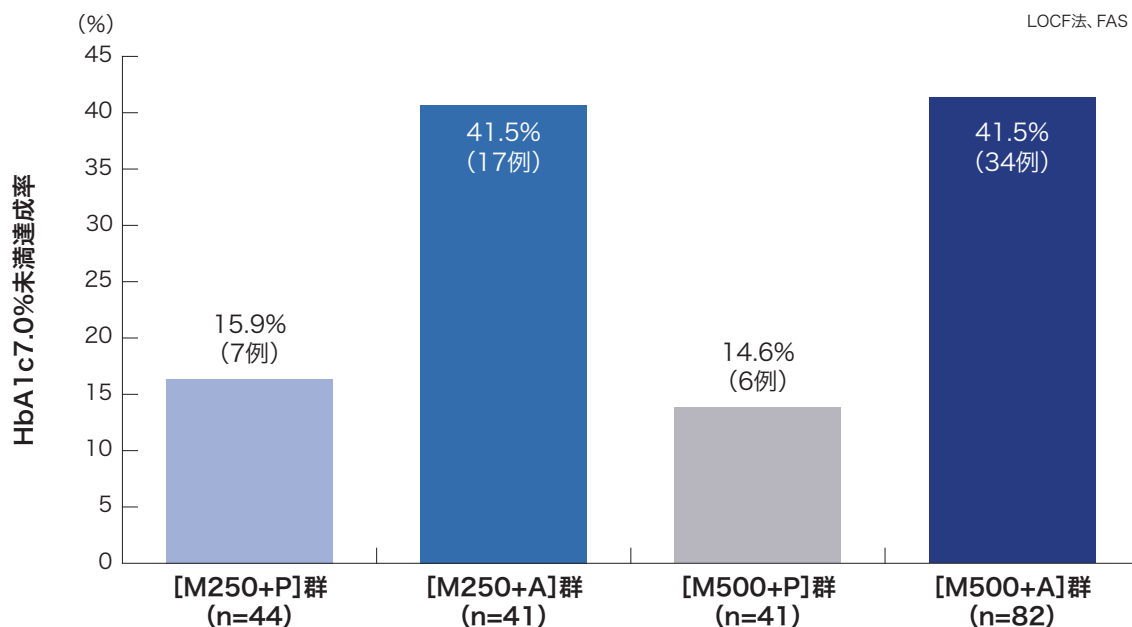
(1) HbA1c変化量(24週最終評価時) [主要評価項目]

24週最終評価時のHbA1c変化量(平均値±標準偏差)は、[M250+P]群 $0.20 \pm 0.74\%$ 、[M500+P]群 $0.30 \pm 0.54\%$ に対し、[M250+A]群 $-0.43 \pm 0.63\%$ 、[M500+A]群 $-0.53 \pm 0.67\%$ であり、いずれの用量のメトホルミン塩酸塩投与においてもアナグリプチンの追加投与により、有意なHbA1cの低下を示すことが検証された(それぞれ群間差の点推定値 -0.63% [95%信頼区間: $-0.93 \sim -0.33$]、 -0.83% [95%信頼区間: $-1.07 \sim -0.59$]、いずれも $p < 0.001$ 、2標本t検定)。



(2) HbA1c 7.0%未満達成率(24週最終評価時) [副次評価項目]

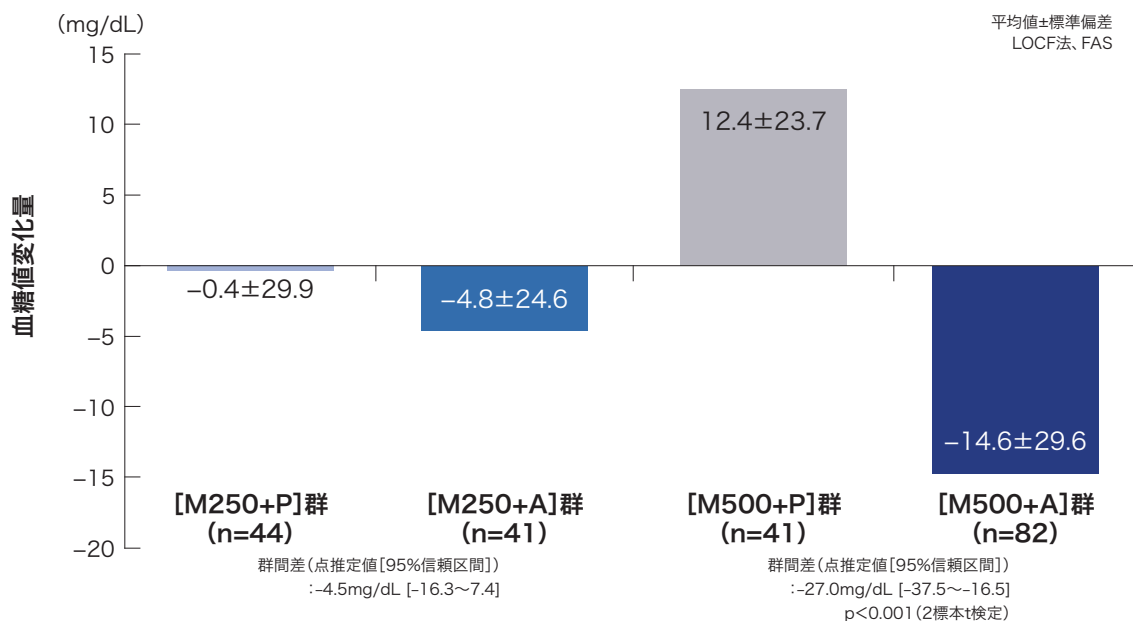
24週最終評価時でのHbA1c 7.0%未満達成率は、[M250+P]群15.9%(7例)に対し、[M250+A]群41.5%(17例)、[M500+P]群14.6%(6例)に対し、[M500+A]群41.5%(34例)であり、単独療法群に対し、追加併用群である[M250+A]群、[M500+A]群はそれぞれ25.6%、26.9%高い達成率を示した。



(3) 血糖値変化量(24週最終評価時) [副次評価項目]

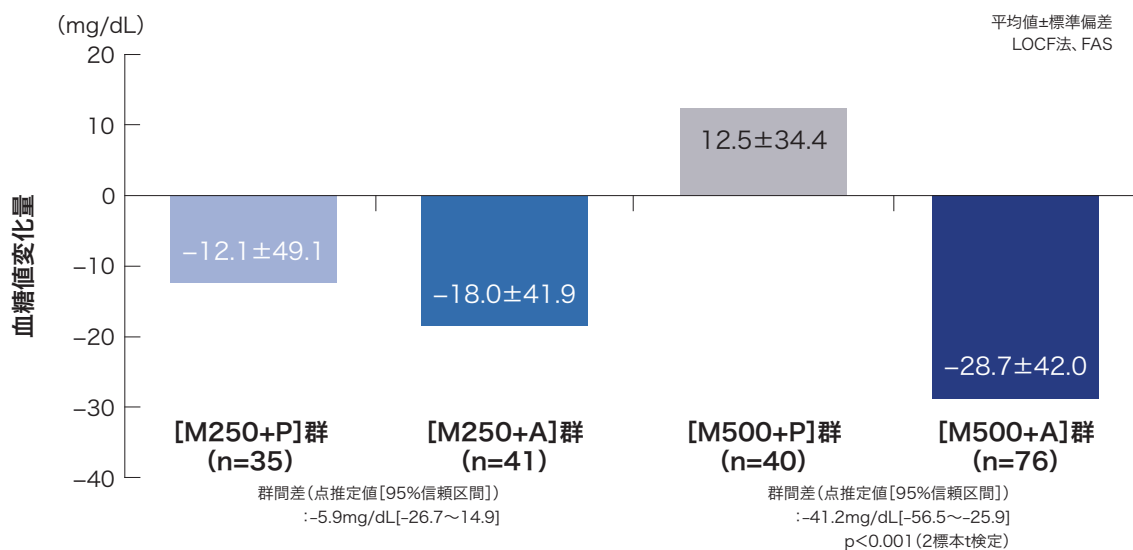
① 空腹時血糖値変化量(24週最終評価時)

24週最終評価時の空腹時血糖値変化量(平均値±標準偏差)は、[M250+P]群 -0.4 ± 29.9 mg/dLに対し、[M250+A]群 -4.8 ± 24.6 mg/dLであった(群間差の点推定値 -4.5 mg/dL[95%信頼区間: $-16.3 \sim 7.4$])。一方、[M500+P]群 12.4 ± 23.7 mg/dLに対し、[M500+A]群は -14.6 ± 29.6 mg/dLであり、メトホルミン塩酸塩500mg 1日2回投与において、アナグリプチンの併用により、有意に空腹時血糖値の低下を示した(群間差の点推定値 -27.0 mg/dL[95%信頼区間: $-37.5 \sim -16.5$]、 $p < 0.001$ 、2標本t検定)。



② 食後2時間血糖値変化量(24週最終評価時)

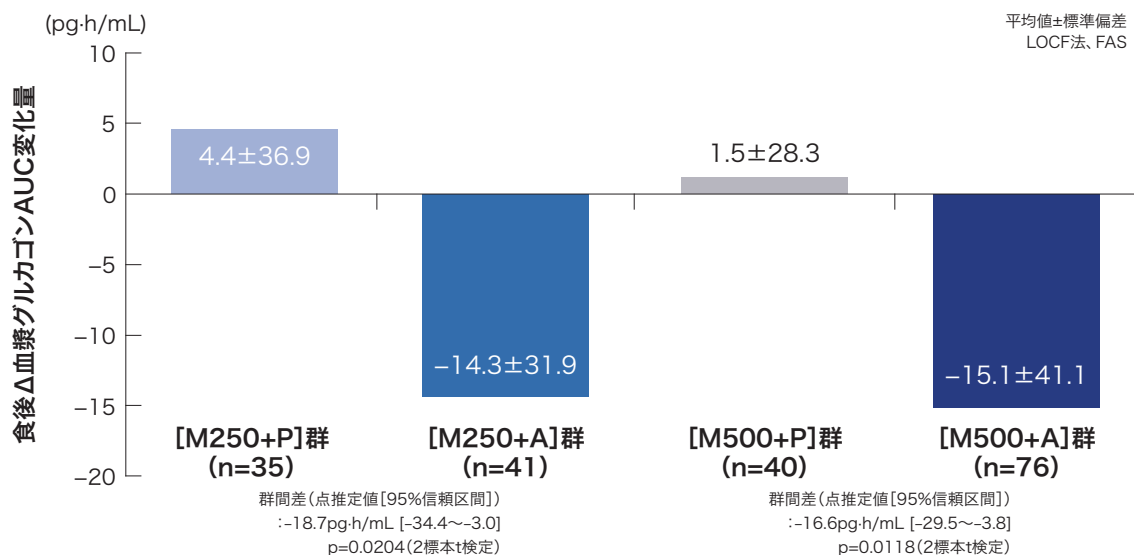
24週最終評価時の食後2時間血糖値変化量(平均値±標準偏差)は、[M250+P]群 -12.1 ± 49.1 mg/dLに対し、[M250+A]群 -18.0 ± 41.9 mg/dLであった(群間差の点推定値 -5.9 mg/dL[95%信頼区間: $-26.7 \sim 14.9$])。一方、[M500+P]群 12.5 ± 34.4 mg/dLに対し、[M500+A]群は -28.7 ± 42.0 mg/dLであり、メトホルミン塩酸塩500mg 1日2回投与において、アナグリプチンの併用により、有意に食後2時間血糖値の低下を示した(群間差の点推定値 -41.2 mg/dL[95%信頼区間: $-56.5 \sim -25.9$]、 $p < 0.001$ 、2標本t検定)。



(4)食後Δ血漿グルカゴンAUC変化量(24週最終評価時) [副次評価項目]

24週最終評価時の食後Δ血漿グルカゴンAUC変化量(平均値±標準偏差)は、[M250+P]群 4.4 ± 36.9 pg-h/mLに対し、[M250+A]群 -14.3 ± 31.9 pg-h/mLであり、メトホルミン塩酸塩250mg1日2回投与において、アナグリプチンの併用により、有意に食後Δ血漿グルカゴンAUC変化量の低下を示した(群間差の点推定値 -18.7 pg-h/mL[95%信頼区間: $-34.4\sim -3.0$]、 $p=0.0204$ 、2標本t検定)。

一方、[M500+P]群 1.5 ± 28.3 pg-h/mLに対し、[M500+A]群は -15.1 ± 41.1 pg-h/mLであり、メトホルミン塩酸塩500mg1日2回投与において、アナグリプチンの併用により、有意に食後Δ血漿グルカゴンAUC変化量の低下を示した(群間差の点推定値 -16.6 pg-h/mL[95%信頼区間: $-29.5\sim -3.8$]、 $p=0.0118$ 、2標本t検定)。



(5) [参考情報] 中性脂肪、総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール変化量
(24週最終評価時) [副次評価項目]

それぞれの24週最終評価時の変化量(平均値±標準偏差)は、以下の通りであった。

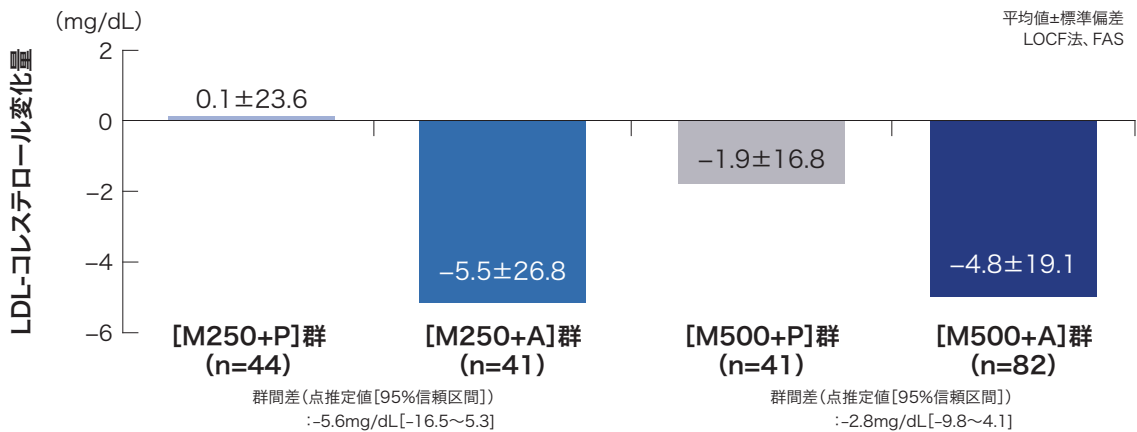
① 中性脂肪変化量(24週最終評価時)

24週最終評価時における中性脂肪変化量(平均値±標準偏差)は、[M250+P]群 -8.4 ± 57.9 mg/dL (n=44)、[M250+A]群 16.9 ± 210.9 mg/dL (n=41)、[M500+P]群 4.2 ± 51.3 mg/dL (n=41)、[M500+A]群 -7.0 ± 58.3 mg/dL (n=82)であった(LOCF法、FAS)。

② 総コレステロール変化量(24週最終評価時)

24週最終評価時における総コレステロール変化量(平均値±標準偏差)は、[M250+P]群 4.0 ± 26.4 mg/dL (n=44)、[M250+A]群 -1.2 ± 31.0 mg/dL (n=41)、[M500+P]群 2.0 ± 17.7 mg/dL (n=41)、[M500+A]群 -3.0 ± 20.9 mg/dL (n=82)であった(LOCF法、FAS)。

③ LDL-コレステロール変化量(24週最終評価時)



④ HDL-コレステロール変化量(24週最終評価時)

24週最終評価時におけるHDL-コレステロール変化量(平均値±標準偏差)は、[M250+P]群 3.4 ± 8.3 mg/dL (n=44)、[M250+A]群 -0.2 ± 5.9 mg/dL (n=41)、[M500+P]群 0.7 ± 8.1 mg/dL (n=41)、[M500+A]群 1.8 ± 5.8 mg/dL (n=82)であった(LOCF法、FAS)。

(6)安全性

副作用は、メトホルミン塩酸塩250mg1日2回投与のみの場合（[M250+P]群）で44例中1例（2.3%）、アナグリプチンを併用した場合（[M250+A]群）で41例中3例（7.3%）に認められた。その内訳は、[M250+P]群では悪心、側腹部痛が各1例（2.3%）、[M250+A]群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アミラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、低血糖症が各1例（2.4%）であった。本試験において、死亡に至った副作用、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

メトホルミン塩酸塩500mg1日2回投与のみの場合（[M500+P]群）で41例中1例（2.4%）、アナグリプチンを併用した場合（[M500+A]群）で83例中3例（3.6%）に認められた。内訳は、[M500+P]群では γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、頭痛が各1例（2.4%）、[M500+A]群では便秘、消化不良、血中乳酸増加、血中尿酸増加が各1例（1.2%）であった。

本試験において、死亡に至った副作用及び重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は[M500+A]群で1例（血中乳酸増加）に認められた。

3. メトホルミン塩酸塩に対するアナグリプチン追加併用長期投与試験 (国内第Ⅲ相試験) [AM1001]⁴⁾

4) ㈱三和化学研究所 社内資料：メトホルミンに対するアナグリプチン追加併用長期投与試験(承認時評価資料)

目的：国内第Ⅲ相試験(メトホルミン塩酸塩に対するアナグリプチン追加併用試験)に引き続き、メトホルミン塩酸塩500mg1日2回投与の2型糖尿病患者にアナグリプチン100mgを1日2回、28週間経口投与(治療期第2期)したときの安全性及び有効性を検討する。

対象：国内第Ⅲ相試験(メトホルミン塩酸塩に対するアナグリプチン追加併用試験)に引き続き、食事療法又は食事療法・運動療法に加えてメトホルミン塩酸塩500mg1日2回投与で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者123例 [治療期第1期のメトホルミン塩酸塩500mg1日2回投与に対するプラセボ1日2回追加投与群([M500+P]群)40例、アナグリプチン100mg1日2回追加投与群([M500+A]群)83例]

試験方法：治療期第1期：多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検群間比較試験(19頁参照)

治療期第2期：多施設共同非盲検試験

投与方法：治療期第1期(24週間)

国内第Ⅲ相試験(メトホルミン塩酸塩に対するアナグリプチン追加併用試験)(19頁参照)

治療期第2期(28週間)

治療期第1期のメトホルミン塩酸塩500mg1日2回投与群([M500+P]群及び[M500+A]群)に引き続き全例にアナグリプチン100mgを1日2回、朝夕食直前に28週間経口投与した。

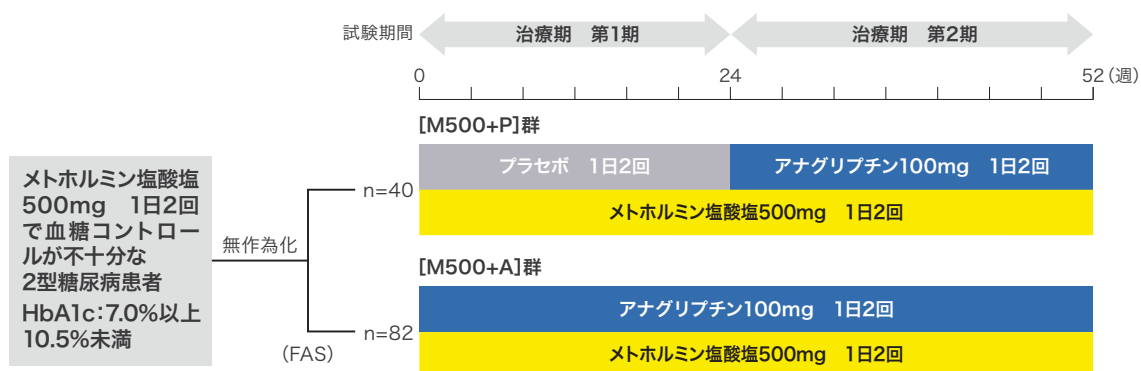
評価項目：有効性の副次評価項目：以下の推移及び変化量

①HbA1c ②中性脂肪 ③総コレステロール ④LDL-コレステロール ⑤HDL-コレステロール

安全性：副作用、体重、臨床検査値など(19頁参照)

解析計画：2標本t検定により群間比較を行い、検定に対応する点推定値及び両側95%信頼区間を推定した。欠測値については、0週は観察期の評価データ、52週はLOCF法で補填した。(19頁参照)

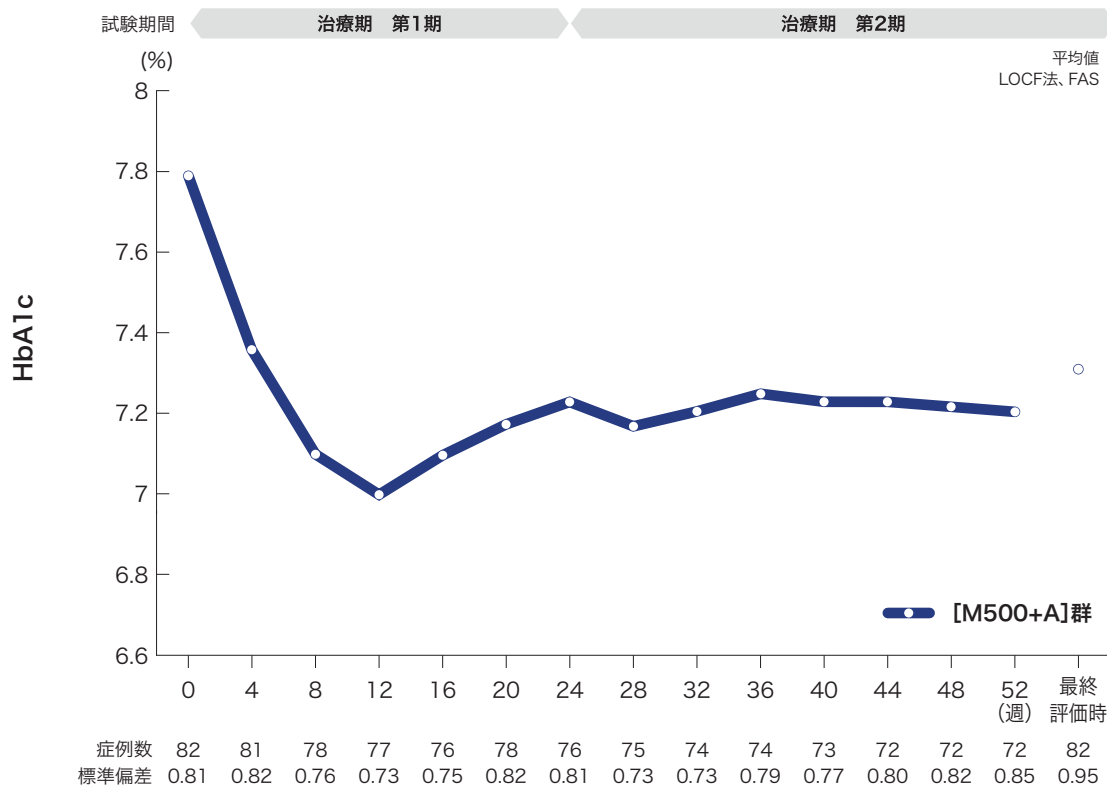
■ 試験デザイン



(1)HbA1c推移及び変化量(52週最終評価時):治療期0週との比較[副次評価項目]

52週最終評価時までのHbA1cの推移は以下の通りである。

[M500+A]群の52週最終評価時におけるHbA1c変化量(平均値±標準偏差、n=82)は $-0.47 \pm 0.81\%$ であり、有意にHbA1cの低下を示した($p < 0.001$ 、1標本1検定)。併用によるHbA1c低下作用は52週まで効果が持続した。



(2) [参考情報] 中性脂肪変化量、総コレステロール変化量、LDL-コレステロール変化量推移及び変化量、
HDL-コレステロール変化量(52週最終評価時): 治療期0週との比較[副次評価項目]

① 中性脂肪変化量(52週最終評価時)

[M500+A]群の52週最終評価時における中性脂肪変化量(平均値±標準偏差、n=82)は 0.5 ± 123.7 mg/dLであった(LOCF法、FAS)。

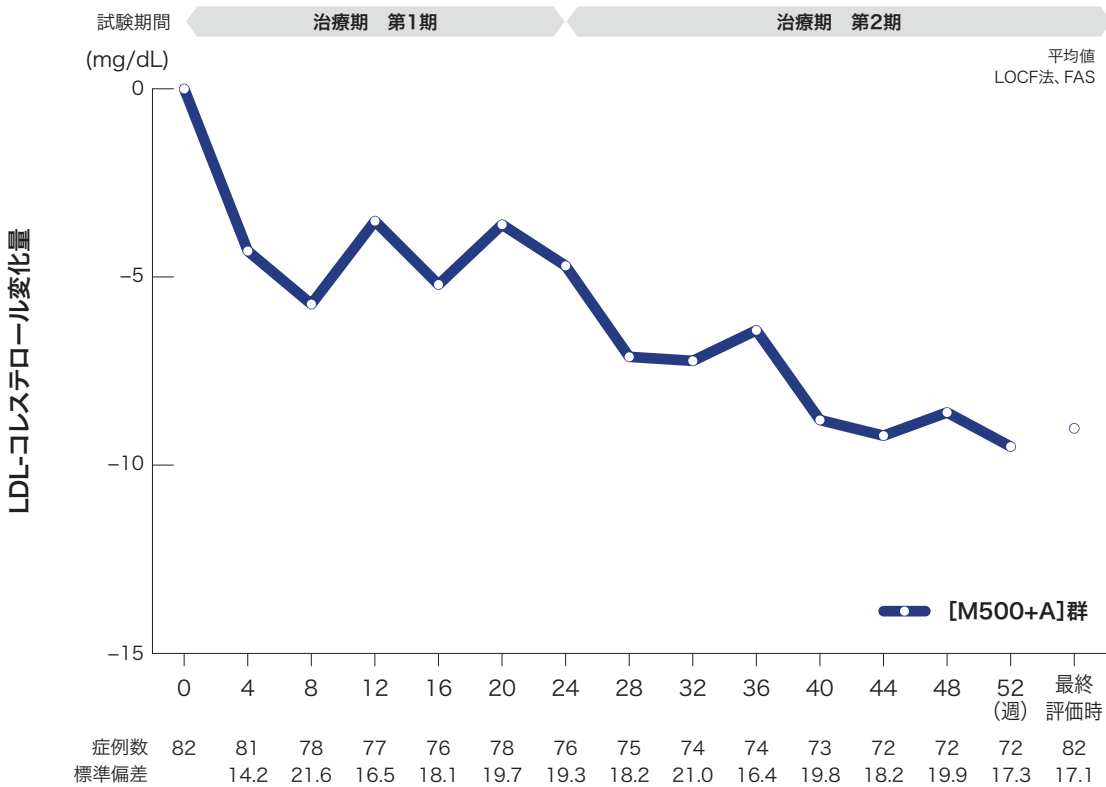
② 総コレステロール変化量(52週最終評価時)

[M500+A]群の52週最終評価時における総コレステロール変化量(平均値±標準偏差、n=82)は -5.7 ± 24.0 mg/dLであった(LOCF法、FAS)。

③ LDL-コレステロール変化量推移及び変化量(52週最終評価時)

52週最終評価時までのLDL-コレステロール変化量の推移は以下の通りである。

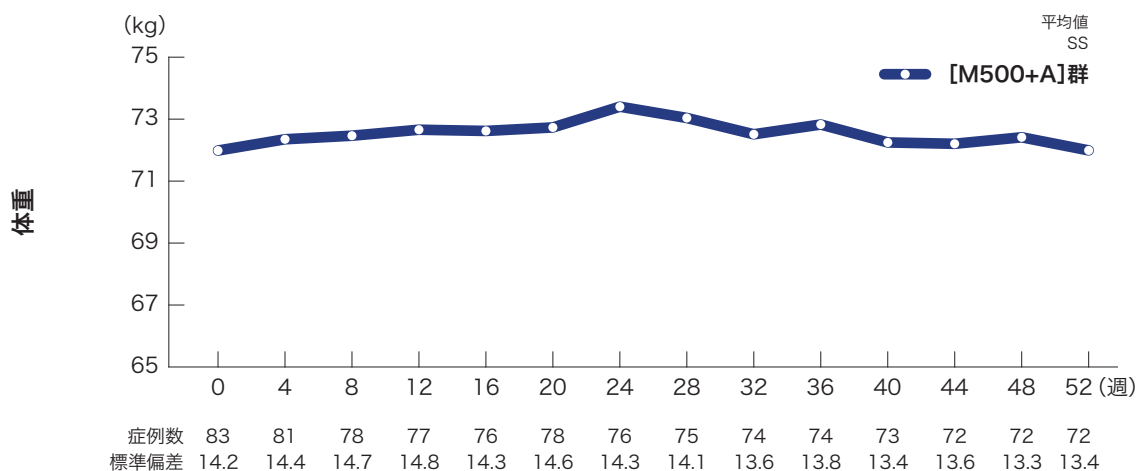
[M500+A]群の52週最終評価時におけるLDL-コレステロール変化量(平均値±標準偏差、n=82)は -9.0 ± 17.1 mg/dLであった(LOCF法、FAS)。



④ HDL-コレステロール変化量(52週最終評価時)

[M500+A]群の52週最終評価時におけるHDL-コレステロール変化量(平均値±標準偏差、n=82)は -0.4 ± 5.9 mg/dLであった(LOCF法、FAS)。

(3) [参考情報] 体重に与える影響



(4) 安全性

副作用は、治療期第2期からアナグリプチンを併用した場合 ([M500+P]群) は認められず、試験開始からアナグリプチンを併用した場合 ([M500+A]群) で83例中3例 (3.6%) に認められた。その内訳は便秘、消化不良、血中乳酸増加、血中尿酸増加が各1例 (1.2%) であった。

本試験において、死亡に至った副作用及び重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は [M500+A]群で1例 (血中乳酸増加) に認められた。