

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018 に準拠して作成

持続性選択的 DPP-4 阻害剤  
経口糖尿病用剤  
オマリグリプチン錠

**マリゼブ<sup>®</sup>錠 12.5mg**  
**マリゼブ<sup>®</sup>錠 25mg**

**MARIZEV<sup>®</sup> Tablets 12.5mg**  
**MARIZEV<sup>®</sup> Tablets 25mg**

剤 形	フィルムコーティング錠
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規 格 ・ 含 量	マリゼブ <sup>®</sup> 錠 12.5mg 1錠中オマリグリプチンとして 12.5mg 含有 マリゼブ <sup>®</sup> 錠 25mg 1錠中オマリグリプチンとして 25mg 含有
一 般 名	和名：オマリグリプチン（JAN） 洋名：Omarigliptin（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2015年9月28日 薬価基準収載年月日：2015年11月26日 販売開始年月日：2015年11月26日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：MSD株式会社 販 売 元：キッセイ薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問 い 合 わ せ 窓 口	キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター フリーダイヤル：0120-007-622 受付時間：土日祝日・当社休日を除く月～金 9:00～17:40 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.kissei.co.jp/di_enter/">https://www.kissei.co.jp/di_enter/</a>

本 IF は 2020 年 6 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018 年 10 月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>9</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果.....	9
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 効能又は効果に関連する注意.....	9
3. 製品の製剤学的特性.....	1	3. 用法及び用量.....	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	4. 用法及び用量に関連する注意.....	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	1	5. 臨床成績.....	11
6. RMPの概要.....	2	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>24</b>
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	24
1. 販売名.....	3	2. 薬理作用.....	24
2. 一般名.....	3	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>31</b>
3. 構造式又は示性式.....	3	1. 血中濃度の推移.....	31
4. 分子式及び分子量.....	3	2. 薬物速度論的パラメータ.....	35
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	35
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	4. 吸収.....	36
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>	5. 分布.....	36
1. 物理化学的性質.....	4	6. 代謝.....	40
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	7. 排泄.....	41
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5	8. トランスポーターに関する情報.....	41
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>6</b>	9. 透析等による除去率.....	41
1. 剤形.....	6	10. 特定の背景を有する患者.....	42
2. 製剤の組成.....	7	11. その他.....	43
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	7	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>44</b>
4. 力価.....	7	1. 警告内容とその理由.....	44
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	2. 禁忌内容とその理由.....	44
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	44
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	44
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	8	5. 重要な基本的注意とその理由.....	44
9. 溶出性.....	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	45
10. 容器・包装.....	8	7. 相互作用.....	47
11. 別途提供される資材類.....	8	8. 副作用.....	49
12. その他.....	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	52
		10. 過量投与.....	52

11. 適用上の注意 .....	52	<b>X I . 文 献 .....</b>	<b>60</b>
12. その他の注意 .....	52	1. 引用文献 .....	60
<b>IX. 非臨床試験に関する項目 .....</b>	<b>53</b>	2. その他の参考文献 .....	61
1. 薬理試験 .....	53	<b>X II . 参 考 資 料 .....</b>	<b>62</b>
2. 毒性試験 .....	55	1. 主な外国での発売状況 .....	62
<b>X. 管理的事項に関する項目 .....</b>	<b>58</b>	2. 海外における臨床支援情報 .....	62
1. 規制区分 .....	58	<b>X III . 備 考 .....</b>	<b>63</b>
2. 有効期間 .....	58	その他の関連資料 .....	63
3. 包装状態での貯法 .....	58		
4. 取扱い上の注意 .....	58		
5. 患者向け資材 .....	58		
6. 同一成分・同効薬 .....	58		
7. 国際誕生年月日 .....	58		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日 .....	58		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容 .....	58		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	59		
11. 再審査期間 .....	59		
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	59		
13. 各種コード .....	59		
14. 保険給付上の注意 .....	59		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

マリゼブ<sup>®</sup>錠（一般名：オマリグリプチン）は Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.により創製された週 1 回投与の特徴を有する新規ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害薬です。

DPP-4 阻害薬は血糖依存的な作用により低血糖リスクが低く、体重増加をきたしにくい特徴を有する経口血糖降下薬です。連日投与の DPP-4 阻害薬はその良好な有効性、安全性及び忍容性により速やかに臨床現場に受け入れられ、経口血糖降下薬の有用な薬剤クラスとしての臨床的位置付けを確立しています。マリゼブ<sup>®</sup>錠は、非臨床試験成績より、連日投与の DPP-4 阻害薬と同様に有効で良好な安全性プロファイルを有することが期待され、週 1 回投与の DPP-4 阻害薬として開発されました。

## 2. 製品の治療学的特性

- 1) 腎臓での再吸収機構により、週 1 回投与を実現した DPP-4 阻害薬である。（29、39～40 頁参照）
- 2) 週 1 回 25mg で良好な HbA1c 低下効果を示し、第Ⅲ相臨床試験ではシタグリプチンに対する非劣性が認められた。（15～18 頁参照）
- 3) 24 時間／7 日間にわたって持続的な DPP-4 阻害活性を示し、次回投与直前まで良好な血糖降下作用が認められた。（29 頁参照）
- 4) 2 型糖尿病患者を対象に実施した臨床試験において、日本人 1,084 例中 73 例（6.7%）に副作用が認められた。主なものは低血糖症 16 例（1.5%）、便秘 8 例（0.7%）であった（承認時）。  
「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」各臨床試験の安全性の結果を参照  
重大な副作用として低血糖、類天疱瘡、急性膵炎、腸閉塞が報告されている。（48 頁参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

円形（12.5mg）、アーモンド形（25mg）のフィルムコーティング錠である。（6 頁参照）

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先等
RMP	有	「I. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：「服薬指導 Q&A マリゼブ <sup>®</sup> を適正にご使用いただくために」 ・患者向け資料：「マリゼブ <sup>®</sup> を服用される患者さんへ」 「服薬指導箋」 （「I. 6. RMP の概要」「XⅢ. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 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。

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 自発報告、文献・学会情報及び外国措置告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動 ・長期使用に関する特定使用成績調査 ・製造販売後臨床試験（インスリン製剤併用二重盲検比較試験）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
・長期使用に関する特定使用成績調査 ・製造販売後臨床試験（インスリン製剤併用二重盲検比較試験）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 ・患者向け資材「マリゼブ®を服用される患者さんへ」「服薬指導箋」の作成と提供 ・医療従事者向け資材「服薬指導 Q&A マリゼブ®を適正にご使用いただくために」の作成と提供 ・本剤の包装形態の工夫

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

マリゼブ<sup>®</sup>錠 12.5mg

マリゼブ<sup>®</sup>錠 25mg

#### (2) 洋名

MARIZEV<sup>®</sup> Tablets 12.5mg

MARIZEV<sup>®</sup> Tablets 25mg

#### (3) 名称の由来

MARIはオマリグリプチンのマリ、ZEVはSEVENから命名

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

オマリグリプチン（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

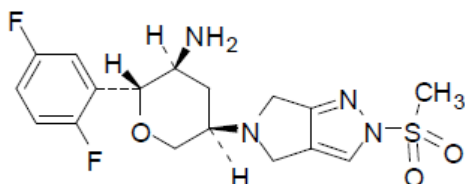
Omarigliptin（JAN）

omarigliptin（INN）

#### (3) ステム（stem）

ジペプチジルペプチダーゼ（DPP）-4 阻害薬：-gliptin

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

分子量：398.43

### 5. 化学名（命名法）又は本質

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分番号：MK-3102



### Ⅲ. 有効成分に関する項目<sup>1)</sup>

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解度 (25°C)

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性
アセトニトリル	41.8	やや溶けやすい
メタノール	20.1	やや溶けにくい
酢酸イソプロピル	6.9	溶けにくい
水	1.3	溶けにくい

##### (3) 吸湿性

吸湿性はない。

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

示差走査熱量測定 (DSC) を行ったところ、本品の融解及び分解に伴う単一の吸熱ピーク (ピーク温度 177.0°C、開始温度 175.8°C) を示した。

##### (5) 酸塩基解離定数

ピロリジニウム基及びアンモニウム基の解離定数 (pKa) はそれぞれ 3.50 及び 7.23 であった。

##### (6) 分配係数

1-オクタノール/pH7 の緩衝液系における本品の分配係数 (Log P) は 0.525 であった。

##### (7) その他の主な示性値

###### 1) pH

飽和水溶液での pH は 8.4 であった。

###### 2) 旋光性

高エナンチオマー純度のオマリグリブチンの 10mg/mL メタノール溶液での比旋光度 (20°C、波長 589nm、層長 100mm) は -13° であった。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存期間	包装形態	結果
長期保存試験	25°C-60%RH	18 ヶ月	二重の低密度ポリエチレン袋/ ファイバードラム	変化なし
加速試験	40°C-75%RH	6 ヶ月	二重の低密度ポリエチレン袋/ ファイバードラム	変化なし
苛酷試験	光	120 万 lux・hr 以上及び 総近紫外放射エネルギー として 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上		分解物の増加が認められた

試験項目：性状、定量、類縁物質、水分、結晶形、光学純度

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法 (IR)

本品及び本品の参照スペクトルを比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

定量法

液体クロマトグラフィー

液体クロマトグラフィー法により定量する。







## IV. 製剤に関する項目 <sup>2)</sup>

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名		マリゼブ <sup>®</sup> 錠 12.5mg	マリゼブ <sup>®</sup> 錠 25mg
剤形・色調		円形・ フィルムコーティング錠・黄色	アーモンド形・ フィルムコーティング錠・白色
外形	表面	 直径：5.6mm	 長径：9.4mm 短径：5.4mm
	裏面	 781	 782
	側面	 厚さ：3.1mm	 厚さ：3.7mm
重量		約 85mg	約 166mg

#### (3) 識別コード

マリゼブ<sup>®</sup>錠 12.5mg

表示部位：錠剤及び患者さん用パッケージ付き PTP 包装に表示

表示内容：☉ 781

マリゼブ<sup>®</sup>錠 25mg

表示部位：錠剤及び患者さん用パッケージ付き PTP 包装に表示

表示内容：☉ 782

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	マリゼブ <sup>®</sup> 錠 12.5mg	マリゼブ <sup>®</sup> 錠 25mg
有効成分	オマリグリプチン	
分量	12.5mg	25mg
添加剤	日局 D-マンニトール 日局 結晶セルロース 日局 クロスカルメロースナトリウム 日局 ステアリン酸マグネシウム 日局 カルナウバロウ 日局 ヒプロメロース 日局 ヒドロキシプロピルセルロース 日局 酸化チタン 日局 タルク <sup>注1)</sup> 薬添規 黄色三二酸化鉄 <sup>注1)</sup>	
		注1) : 12.5mg 錠に含有

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質の混入量はわずかである

6. 製剤の各種条件下における安定性

〈マリゼブ<sup>®</sup>錠 12.5mg、25mg〉

試験区分	保存条件	保存期間	包装形態	結果
長期保存試験 (*1)	25°C-60%RH	24 ヶ月	ブリスター包装	水分活性の増加が認められた(*3)
加速試験 (*2)	40°C-75%RH	6 ヶ月	ブリスター包装	水分活性の増加が認められた(*3)
苛酷試験	光 (*2)	120 万 lux・hr 以上及び 総近紫外放射エネルギー として 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上	無包装	変化なし

(\*1)試験項目：性状、定量、類縁物質、溶出性、崩壊性、水分活性及び微生物限度

(\*2)試験項目：性状、定量、類縁物質、溶出性、崩壊性、水分活性

(\*3)本剤の安定性への影響は認められなかった

#### IV. 製剤に関する項目

---

##### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

##### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

##### 9. 溶出性

溶出試験法 パドル法による

##### 10. 容器・包装

###### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

###### (2) 包装

〈マリゼブ®錠 12.5mg〉

10錠 [2錠シート（患者さん用パッケージ付き PTP）×5]

〈マリゼブ®錠 25mg〉

20錠 [2錠シート（患者さん用パッケージ付き PTP）×10]

###### (3) 予備容量

該当しない

###### (4) 容器の材質

PTP包装

PTP：アルミニウム箔、ポリ塩化ビニル／ポリクロロトリフルオロエチレンの複合フィルム

##### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

##### 12. その他

錠剤が粉砕された状態での薬物動態試験、有効性試験、安全性試験は実施されておらず、その有効性・安全性を評価する情報は存在しない。

以上の理由により、本剤の粉砕投与は推奨されない。

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

2 型糖尿病

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。

(解説)

2 型糖尿病の治療においては、まず食事療法、運動療法を十分に行ったうえで、血糖がコントロールできない場合に薬物療法を行う必要があることから記載した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはオマリグリプチンとして 25mg を 1 週間に 1 回経口投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法・用量は、日本人及び外国人 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同後期第 II 相用量設定試験成績を用いて選択し、国内第 III 相試験で検証した。国際共同後期第 II 相試験成績試験において、本剤 0.25～25mg を週 1 回投与した結果、治療期 12 週時の HbA1c 値は用量依存的に低下し、本剤 25mg 週 1 回投与において最大の低下効果が認められた。また、食後 2 時間血糖値及び空腹時血糖値においても、25mg 週 1 回投与により最大の低下効果が認められた。

国内第 III 相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験の二重盲検期では、治療期 24 週時の HbA1c 値変化量において本剤 25mg 週 1 回のプラセボに対する優越性及びシタグリプチン 50mg 1 日 1 回に対する非劣性が示された。また食後 2 時間血糖値及び空腹時血糖値においても本剤はプラセボに対して有意な低下を示し、シタグリプチンと同様な有効性を示した。

国内第 III 相経口糖尿病用薬への追加投与試験の二重盲検期では、本邦で併用が想定される作用機序の異なる 5 種類の経口糖尿病用薬（スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、ビッグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤）単剤療法への追加投与により、治療期 24 週時の HbA1c 値変化量において本剤 25mg 週 1 回のプラセボに対する優越性が示された。治療期 24 週時の空腹時血糖値においても、すべての基礎治療薬で本剤はプラセボに対して有意な低下を示した。

これらの結果から用法・用量として「25mg 週 1 回経口投与する」と設定した。また、食事の影響を検討した臨床薬理試験の結果、本剤の薬物動態は食事の影響を受けにくいことから、食事のタイミングに関わらず投与可能である。

安全性については第 II 相試験において本剤投与による用量依存的な有害事象発現率の増加は認められなかった。第 III 相試験の単剤療法及び併用療法においても本剤 25mg 週 1 回投与は良好な忍容性を示すことが確認され、本剤の安全性プロファイルは連日投与の DPP-4 阻害剤と類似していた。

## V. 治療に関する項目

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は主に腎臓で排泄されるため、重度腎機能障害のある患者、血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全患者では、下表を目安に用量調節すること。なお、ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づき設定されたものであることから、患者の状態を慎重に観察すること。[9.2.1、9.8、16.6.1 参照]

腎機能障害	eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) 血清クレアチニン値 (mg/dL) *	投与量
重度、末期腎不全	eGFR < 30 男性 : Cr > 1.9 女性 : Cr > 1.4	12.5mg 週 1 回

\* eGFR に相当する換算値 (年齢 60 歳)

7.2 末期腎不全患者については、血液透析との時間関係は問わない。[9.2.1、9.8、16.6.1 参照]

7.3 次の点を患者に指導すること。

- ・本剤は週 1 回服用する薬剤であり、同一曜日に服用すること。
- ・本剤の服用を忘れた場合は、気づいた時点で 1 回分を服用し、その後はあらかじめ定められた曜日に服用すること。ただし、同日中に 2 回分を服用しないこと。

(解説)

\* (解説) の番号は添付文書の項番号に対応

7.1 外国人の腎機能障害者を対象に、本剤 3mg 単回投与時の薬物動態を検討した試験において、中等度腎機能障害者、重度腎機能障害者及び血液透析中の末期腎不全患者では本剤の AUC が健康成人と比較して約 1.34 倍、約 1.56 倍及び約 1.97 倍高かった。本剤は主に腎臓から排泄されるため、腎機能が本剤の薬物動態に影響すること、及び日本人の健康成人における薬物動態は、外国人の薬物動態とよく類似していたことから、外国人の薬物動態データに基づき、腎機能障害者における本剤の用量調節の目安を記載した。

(「VII. 薬物動態に関する項目 10. (3) 腎機能障害者 (外国人データ)」参照)

7.2 オマリグリプチンは血液透析により除去されにくかった。オマリグリプチン 3mg 投与 2 時間後に血液透析した際の平均透析液中回収量 (0.433mg) は、血液透析直後にオマリグリプチン 3mg を投与し、投与 72 時間後に血液透析した際の値 (0.153mg) と比べ、わずかに増加した。しかし、末期腎不全被験者の血漿及び透析液に基づいた透析クリアランスは類似しており、平均値は約 84~106mL/min であった。このため、末期腎不全患者に対して、オマリグリプチンは血液透析との時間関係は問わず投与可能とした。

7.3 本剤の用法は週 1 回投与であり、既存の連日投与の経口糖尿病治療薬と異なる。本剤の服用を忘れた場合の再開時期を明確にし、さらには本剤の過量投与を防止する観点も含め、服薬アドヒアランスの維持を図るため、用法・用量に関連する使用上の注意を設定した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床試験（評価資料）一覧

分類	試験名	試験番号	対象
海外 第Ⅰ相 試験	単回及び反復投与試験	P005	海外在住日本人健康成人 単回 16 例、反復 32 例
	QT/QTc 評価試験	P010	外国人健康成人 60 例
	相対的バイオアベイラビリティ試験	P037	外国人健康成人 16 例
国際 共同 第Ⅱ相 試験	用量設定試験	P006-00	日本人及び外国人 2 型糖尿病患者 685 例
	用量設定試験の延長試験	P006-13	日本人及び外国人 2 型糖尿病患者 485 例
国内 第Ⅲ相 試験	プラセボ及びシタグリブチン 対照単剤投与試験	P020	日本人 2 型糖尿病患者 414 例
	経口糖尿病治療薬への追加投与試験	P015	日本人 2 型糖尿病患者 585 例

海外臨床試験（参考資料）一覧

分類	試験名	試験番号	対象
海外 第Ⅰ相 試験	単回投与試験	P001	外国人健康成人 24 例
	反復投与試験	P002	外国人健康成人 32 例
	マスバランス試験	P007	外国人健康成人 6 例
	市販予定製剤に対する食事の影響試験	P036	外国人健康成人 14 例
	経口避妊薬との薬物相互作用試験	P017	外国人健康成人 34 例
	アトルバスタチンとの薬物相互作用試験	P035	外国人健康成人 12 例
	メトホルミンとの薬物相互作用試験 (1)	P030	外国人健康成人 12 例
	メトホルミンとの薬物相互作用試験 (2)	P038	外国人健康成人 38 例
	グリメピリドとの薬物相互作用試験	P034	外国人健康成人 13 例
	健康若年女性、健康高齢者及び 肥満健康若年者を対象とした単回投与試験	P003	外国人健康成人及び 高齢者 32 例
	肥満健康被験者及び肥満 2 型糖尿病患者 を対象とした反復投与試験	P004	外国人健康成人及び 2 型糖尿病患者 32 例
	腎機能障害者を対象とした薬物動態試験	P009	外国人腎機能障害者及び健康成 人 49 例
	肝機能障害者を対象とした薬物動態試験	P031	外国人肝機能障害者及び健康成 人 16 例



## V. 治療に関する項目

### (2) 臨床薬理試験

#### 1) 単回投与試験

日本人健康成人男性 16 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験の結果、本剤 5～100mg の単回経口投与の忍容性は全般的に良好であり、低血糖症は認められなかった。<sup>3)</sup>

注) 本剤の承認された用量は、通常、オマリグリブチンとして 25mg を週 1 回である。

#### 2) 反復投与試験

日本人健康成人男性 32 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験の結果、本剤 1～50mg 週 1 回 3 週間反復経口投与の忍容性は全般的に良好であった。<sup>3)</sup>

注) 本剤の承認された用量は、通常、オマリグリブチンとして 25mg を週 1 回である。

#### 3) QT/QTc 評価試験

健康成人 60 例を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、3 期クロスオーバー試験として、QT/QTc 評価試験を実施した。本剤（第 1 日に 25mg、第 2 日に 175mg）、プラセボ又はモキシフロキサシン（400mg）を投与順に無作為に割り付けた。その結果、本剤 25mg を超える用量を投与した際（25mg 投与時の  $C_{max}$  の 8 倍）に QTc 間隔は臨床的に意味のある延長をしないことが示された。試験中に死亡例はなく、ほとんどの有害事象は、軽度から中等度であった。副作用は、本試験全体では 60 例中 12 例（20.0%）で報告され、その内訳は本剤投与時に 5 例、モキシフロキサシン投与時に 5 例、プラセボ投与時に 2 例であった。<sup>4)</sup>

注) 本剤の承認された用量は、通常、オマリグリブチンとして 25mg を週 1 回である。

### (3) 用量反応探索試験

#### 用量設定試験<sup>5) 6)</sup>

試験名	国際共同第 II 相臨床試験 —用量設定試験— (P006-00 試験)
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較試験
対象	2 型糖尿病患者
主な登録基準	以下の条件を満たす 2 型糖尿病患者 ・ 18 歳以上 70 歳以下 ・ HbA1c 値：7.0%以上、10%以下 ・ 空腹時血糖値：260mg/dL 以下
試験方法	食事／運動療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象とし、本剤 0.25、1、3、10、25mg 又はプラセボを週 1 回 12 週間、経口投与する。
目的	食事／運動療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象とし、本剤 0.25、1、3、10、25mg 又はプラセボを週 1 回 12 週間経口投与し、以下の項目を検討する。 主要目的 (1) 本剤の投与 12 週時における HbA1c 値に対する有効性をプラセボと比較する。 (2) 本剤の安全性及び忍容性を検討する。
有効性の主要評価項目	治療期 12 週時の HbA1c 値変化量

V. 治療に関する項目

有効性の副次評価項目	治療期 12 週時の食後 2 時間血糖値変化量 治療期 12 週時の空腹時血糖値変化量																																			
安全性	有害事象、臨床検査値、12 誘導心電図、バイタルサイン																																			
有効性の結果	<p><u>主要評価項目</u> 治療期 12 週時の HbA1c 値変化量において、本剤 0.25~25mg 群はいずれもプラセボ群に対し、投与前から有意に HbA1c 値を低下させた。プラセボ群に対する有意な治療効果は、本剤の最少用量である 0.25mg 以上のすべての用量で認められた (p&lt;0.012)。</p> <p style="text-align: center;"><b>治療期 12 週時の HbA1c 値変化量</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>n</th> <th>投与前からの変化量 最小二乗平均差 (95%信頼区間)</th> <th>プラセボとの差 最小二乗平均差 (95%信頼区間)</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>113</td> <td>0.14 (-0.01, 0.29)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>本剤 0.25mg</td> <td>113</td> <td>-0.14 (-0.30, 0.01)</td> <td>-0.28 (-0.50, -0.06)</td> <td>0.012</td> </tr> <tr> <td>本剤 1mg</td> <td>115</td> <td>-0.36 (-0.51, -0.20)</td> <td>-0.50 (-0.71, -0.28)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>本剤 3mg</td> <td>114</td> <td>-0.35 (-0.50, -0.19)</td> <td>-0.49 (-0.70, -0.27)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>本剤 10mg</td> <td>115</td> <td>-0.53 (-0.68, -0.38)</td> <td>-0.67 (-0.88, -0.45)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>本剤 25mg</td> <td>114</td> <td>-0.57 (-0.73, -0.42)</td> <td>-0.71 (-0.93, -0.50)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>cLDA モデルを用いて解析した。</p> <p style="text-align: center;"><b>治療期 12 週時までの HbA1c 値変化量の推移</b></p> <p style="text-align: center;">最小二乗平均値±標準誤差</p>	投与群	n	投与前からの変化量 最小二乗平均差 (95%信頼区間)	プラセボとの差 最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値	プラセボ	113	0.14 (-0.01, 0.29)	—	—	本剤 0.25mg	113	-0.14 (-0.30, 0.01)	-0.28 (-0.50, -0.06)	0.012	本剤 1mg	115	-0.36 (-0.51, -0.20)	-0.50 (-0.71, -0.28)	<0.001	本剤 3mg	114	-0.35 (-0.50, -0.19)	-0.49 (-0.70, -0.27)	<0.001	本剤 10mg	115	-0.53 (-0.68, -0.38)	-0.67 (-0.88, -0.45)	<0.001	本剤 25mg	114	-0.57 (-0.73, -0.42)	-0.71 (-0.93, -0.50)	<0.001
投与群	n	投与前からの変化量 最小二乗平均差 (95%信頼区間)	プラセボとの差 最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値																																
プラセボ	113	0.14 (-0.01, 0.29)	—	—																																
本剤 0.25mg	113	-0.14 (-0.30, 0.01)	-0.28 (-0.50, -0.06)	0.012																																
本剤 1mg	115	-0.36 (-0.51, -0.20)	-0.50 (-0.71, -0.28)	<0.001																																
本剤 3mg	114	-0.35 (-0.50, -0.19)	-0.49 (-0.70, -0.27)	<0.001																																
本剤 10mg	115	-0.53 (-0.68, -0.38)	-0.67 (-0.88, -0.45)	<0.001																																
本剤 25mg	114	-0.57 (-0.73, -0.42)	-0.71 (-0.93, -0.50)	<0.001																																

V. 治療に関する項目

副次評価		治療期 12 週時の食後 2 時間血糖値及び空腹時血糖値の変化量					
投与群	食後 2 時間血糖値 (mg/dL)			空腹時血糖値 (mg/dL)			
	n	投与前からの 変化量 最小二乗平均 (95%信頼区間)	プラセボ群 との差 最小二乗平均差 (95%信頼区間)	n	投与前からの 変化量 最小二乗平均 (95%信頼区間)	プラセボ群 との差 最小二乗平均差 (95%信頼区間)	
プラセボ	111	7.5 (-2.6, 17.7)	—	113	3.7 (-2.0, 9.4)	—	
本剤 0.25mg	112	-11.3 (-21.5, -1.1)	-18.8** (-32.9, -4.8)	113	1.2 (-4.5, 7.0)	-2.5 (-10.4, 5.5)	
本剤 1mg	113	-26.0 (-35.8, -16.2)	-33.5* (-47.3, -19.7)	115	-15.3 (-20.9, -9.7)	-19.0* (-26.9, -11.2)	
本剤 3mg	114	-27.5 (-37.3, -17.8)	-35.1* (-48.9, -21.3)	114	-10.6 (-16.3, -4.8)	-14.3* (-22.2, -6.3)	
本剤 10mg	114	-34.0 (-43.7, -24.3)	-41.6* (-55.3, -27.8)	115	-9.8 (-15.4, -4.2)	-13.5* (-21.3, -5.7)	
本剤 25mg	112	-37.3 (-47.6, -27.1)	-44.9* (-59.0, -30.7)	114	-17.7 (-23.5, -11.8)	-21.4* (-29.4, -13.4)	

\*p<0.001, \*\*p=0.009

安全性の結果

副作用

副作用発現率は、いずれの本剤群もプラセボ群と同程度であり、本剤の用量に依存した増加傾向も認められなかった。また、低血糖症の副作用発現率についても、本剤のいずれの群も低く、プラセボ群と同程度であった。

副作用

投与群	プラセボ	本剤 0.25mg	本剤 1mg	本剤 3mg	本剤 10mg	本剤 25mg	計
例数	113 n (%)	113 n (%)	115 n (%)	114 n (%)	115 n (%)	114 n (%)	684 n (%)
副作用	9 (8.0)	7 (6.2)	6 (5.2)	9 (7.9)	9 (7.8)	8 (7.0)	48 (7.0)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.1)
副作用による中止	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	3 (0.4)

承認申請時評価資料：国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.3.1）

Sheu WH, et al. Diabetes Care. 2015; 38: 2106 -2114.

注）本剤の承認された用量は、通常、オマリグリプチンとして 25mg 週 1 回である。

V. 治療に関する項目

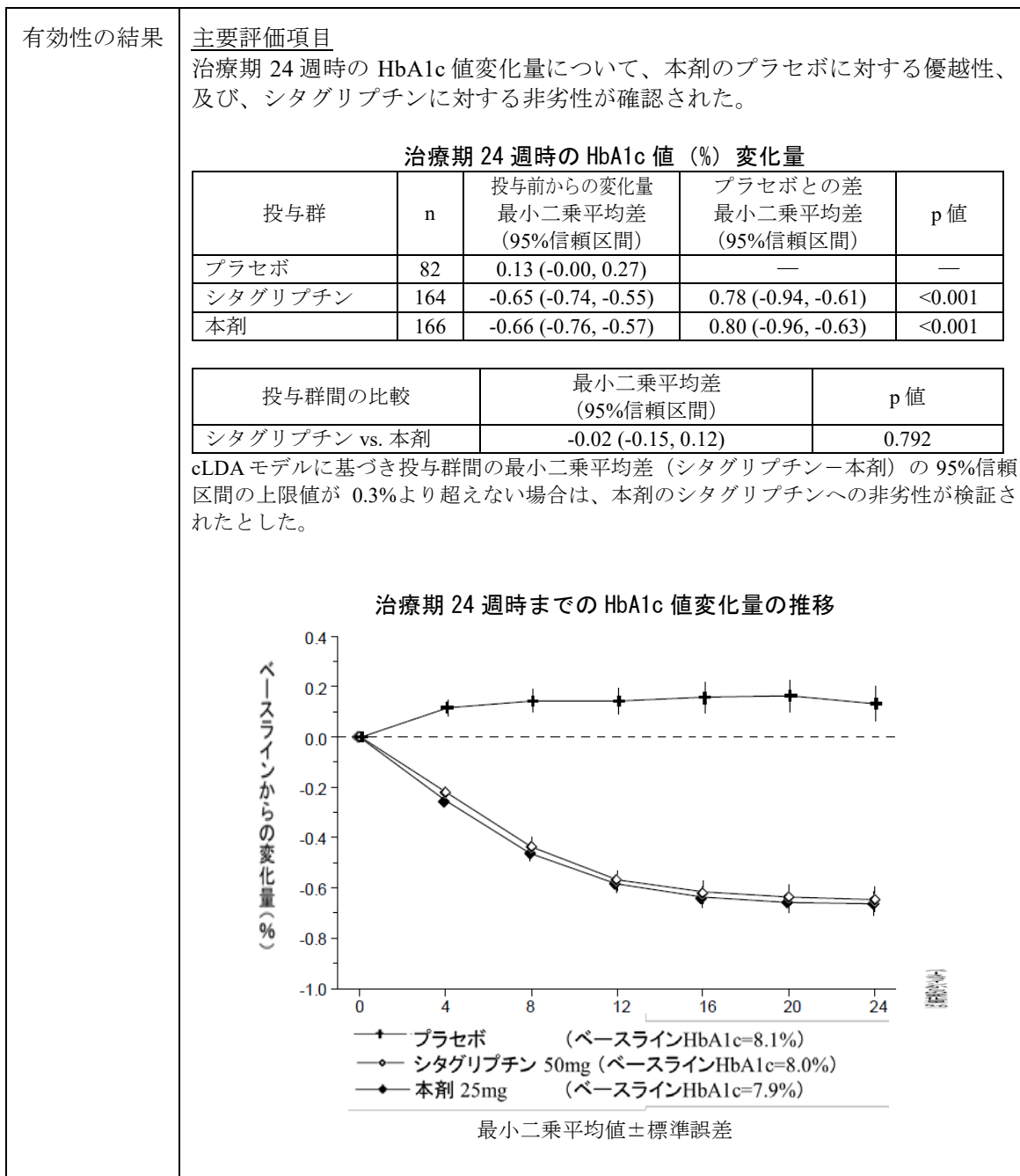
(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 第Ⅲ相二重盲検比較試験<sup>7) 8)</sup>

試験名	国内第Ⅲ相臨床試験 —プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験— (P020 試験)
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及びシタグリプチン対照試験 (24 週間) 及び引き続き実施した非盲検、非対照延長試験 (28 週間)
対象	日本人 2 型糖尿病患者
主な登録基準	以下の条件を満たす 2 型糖尿病患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 20 歳以上</li> <li>・ HbA1c 値 : 7.0%以上、10%以下</li> <li>・ 空腹時血糖値 : 230mg/dL 以下</li> </ul>
試験方法	食事/運動療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象とし、本剤 25mg 週 1 回、シタグリプチン 50mg 又はプラセボ 1 日 1 回を 24 週間経口投与する。 その後、本剤 25mg 週 1 回経口投与する。
目的	食事/運動療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象とし、以下の項目を検討する。 <u>主要目的</u> (1) 治療期 24 週時のベースラインからの HbA1c 値変化量を指標として、本剤 25mg 週 1 回投与時の有効性をプラセボ群と比較する。 (2) 治療期 24 週時のベースラインからの HbA1c 値変化量を指標として、シタグリプチン 50mg 1 日 1 回投与に対する本剤 25mg 週 1 回投与の非劣性を検証する。 (3) 本剤 25mg 週 1 回 24 週間投与時及び 52 週間投与時の安全性及び忍容性を検討する。
有効性 主要評価項目	治療期 24 週時の HbA1c 値変化量
有効性 副次評価項目	治療期 24 週時の食後 2 時間血糖値変化量 治療期 24 週時の空腹時血糖値変化量
安全性	有害事象、臨床検査値、12 誘導心電図、バイタルサイン、体重

V. 治療に関する項目



V. 治療に関する項目

副次評価項目				
<p>食後 2 時間血糖値</p> <p>治療期 24 週時の本剤群及びシタグリプチン群の食後 2 時間血糖値変化量のプラセボ群との差は同程度であり、いずれもプラセボ群に比べ有意に低下した (p&lt;0.001)。</p>				
<b>治療期 24 週時の食後 2 時間血糖値 (mg/dL) 変化量</b>				
投与群	n	投与前からの変化量 最小二乗平均差 (95%信頼区間)	プラセボとの差 最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値
プラセボ	82	-5.48 (-15.13, 4.17)	—	—
シタグリプチン	164	-45.24 (-52.31, -38.16)	-39.76 (-51.28, -28.23)	<0.001
本剤	166	-42.38 (-49.53, -35.23)	-36.89 (-48.46, -25.33)	<0.001
投与群間の比較		最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値	
シタグリプチン vs. 本剤		2.86 (-6.67, 12.39)	0.555	
<p>空腹時血糖値</p> <p>治療期 24 週時の空腹時血糖値変化量の本剤群及びシタグリプチン群のプラセボ群との差は同程度であり、いずれもプラセボ群に比べ有意に低下した (p&lt;0.001)。</p>				
<b>治療期 24 週時の空腹時血糖値 (mg/dL) 変化量</b>				
投与群	n	投与前からの変化量 最小二乗平均差 (95%信頼区間)	プラセボとの差 最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値
プラセボ	82	-6.23 (-10.84, -1.63)	—	—
シタグリプチン	164	-20.75 (-24.10, -17.39)	-14.51 (-20.04, -8.98)	<0.001
本剤	166	-18.52 (-21.81, -15.22)	-12.28 (-17.78, -6.78)	<0.001
投与群間の比較		最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値	
シタグリプチン vs. 本剤		2.23 (-2.27, 6.73)	0.330	
<p>その後、すべての患者でオマリグリプチン 25mg 週 1 回を投与した。オマリグリプチン 25mg 週 1 回を 52 週間経口投与した際の HbA1c 値変化量 [最小二乗平均 (95%信頼区間)] は-0.4% (-0.5, -0.3) であり、52 週にわたって良好な血糖コントロールが得られた。</p>				

V. 治療に関する項目

安全性の結果	<p><b>副作用</b></p> <p>二重盲検期（24 週間）の副作用発現率は、プラセボ群 6.1%（5/82 例）に対し、シタグリプチン群 3.7%（6/164 例）、本剤群 4.2%（7/166 例）であり、低血糖症の副作用発現率は、プラセボ群 1.2%（1/82 例）に対し、シタグリプチン群 0.6%（1/164 例）、本剤群 0.0%（0/166 例）で、すべての投与群で低かった。</p>																											
	<p style="text-align: center;"><b>副作用（二重盲検期）</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>プラセボ n (%)</th> <th>シタグリプチン 50mg n (%)</th> <th>本剤 25mg n (%)</th> <th>総計 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td>82</td> <td>164</td> <td>166</td> <td>412</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td>5 (6.1)</td> <td>6 (3.7)</td> <td>7 (4.2)</td> <td>18 (4.4)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>副作用による中止</td> <td>0 (0.0)</td> <td>1 (0.6)</td> <td>1 (0.6)</td> <td>2 (0.5)</td> </tr> </tbody> </table>				投与群	プラセボ n (%)	シタグリプチン 50mg n (%)	本剤 25mg n (%)	総計 n (%)	例数	82	164	166	412	副作用	5 (6.1)	6 (3.7)	7 (4.2)	18 (4.4)	重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	副作用による中止	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
投与群	プラセボ n (%)	シタグリプチン 50mg n (%)	本剤 25mg n (%)	総計 n (%)																								
例数	82	164	166	412																								
副作用	5 (6.1)	6 (3.7)	7 (4.2)	18 (4.4)																								
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)																								
副作用による中止	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.5)																								
<p>長期投与時（52 週間）の副作用発現率は 4.9%（20/407 例）で、主なものは ALT 増加 1.0%（4/407 例）、血中ブドウ糖増加 0.7%（3/407 例）、グリコヘモグロビン増加 0.7%（3/407 例）であった。</p> <p>本剤／本剤群（52 週間投与）の副作用発現率は 7.8%（13/166 例）であり、1 例が重篤な副作用（前立腺癌）であった。低血糖症の副作用は認められなかった。</p> <p>プラセボ／本剤群（28 週間投与）の副作用発現率は 3.8%（3/80 例）、シタグリプチン／本剤群（28 週間投与）の副作用発現率は 2.5%（4/161 例）であった。両群で重篤な副作用はなく、低血糖症の副作用は、シタグリプチン／本剤群で 1 例であった。</p>																												
<p style="text-align: center;"><b>副作用（長期投与時）</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>プラセボ／本剤 n (%)</th> <th>シタグリプチン／本剤 n (%)</th> <th>本剤／本剤 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td>80</td> <td>161</td> <td>166</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td>3 (3.8)</td> <td>4 (2.5)</td> <td>13 (7.8)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>1 (0.6)</td> </tr> <tr> <td>副作用による中止</td> <td>1 (1.3)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>3 (1.8)</td> </tr> </tbody> </table>					投与群	プラセボ／本剤 n (%)	シタグリプチン／本剤 n (%)	本剤／本剤 n (%)	例数	80	161	166	副作用	3 (3.8)	4 (2.5)	13 (7.8)	重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	副作用による中止	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.8)				
投与群	プラセボ／本剤 n (%)	シタグリプチン／本剤 n (%)	本剤／本剤 n (%)																									
例数	80	161	166																									
副作用	3 (3.8)	4 (2.5)	13 (7.8)																									
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)																									
副作用による中止	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.8)																									

承認申請時評価資料：国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験  
(2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.3.3)

Gantz I, et al. Diabetes Obes Metab. 2017; 19: 1602-1609.

V. 治療に関する項目

②第Ⅲ相臨床試験 —経口糖尿病治療薬への追加投与試験—<sup>9) 10)</sup>

試験名	国内第Ⅲ相臨床試験 —経口糖尿病治療薬への追加投与試験— (P015 試験)
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験 (24 週間) 及び引き続き実施した非盲検、延長試験 (28 週間)
対象	日本人 2 型糖尿病患者
主な登録基準	以下の条件を満たす 2 型糖尿病患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 20 歳以上 (経口糖尿病治療薬がビッグアニド系薬剤の場合は 20 歳以上 75 歳未満)</li> <li>・ HbA1c 値 : 7.0%以上、10.0%以下</li> <li>・ 空腹時血糖値 : 230mg/dL 以下 (経口糖尿病治療薬がスルホニルウレア剤の場合は 126mg/dL 以上 230mg/dL 以下)</li> </ul>
試験方法	食事/運動療法に加え経口糖尿病治療薬 (スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、ビッグアニド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤) 単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者を対象とし、本剤 25mg 又はプラセボを週 1 回 24 週間経口服用する。その後、本剤 25mg を週 1 回 28 週間経口服用する。
目的	食事/運動療法に加え経口糖尿病治療薬 (スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、ビッグアニド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤) 単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者を対象とし、以下の項目を検討する。 <u>主要目的</u> 本剤 25mg 週 1 回 24 週間及び 52 週間の追加投与時の安全性及び忍容性を検討する <u>副次目的</u> ①24 週時の投与前からの HbA1c 値変化量を指標として本剤 25mg 週 1 回追加投与時の有効性をプラセボと比較する。 ②投与前からの HbA1c 値変化量を指標として本剤 25mg 週 1 回最大 52 週間追加投与の効果の持続性を検討する。
有効性 主要評価項目	なし
有効性 副次評価項目	治療期 24 週時の HbA1c 値変化量 治療期 52 週時の HbA1c 値変化量
安全性	有害事象、臨床検査値、12 誘導心電図、バイタルサイン、体重



V. 治療に関する項目

有効性の結果	<b>副次評価項目</b>			
	24 週時において検討した経口糖尿病治療薬（スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、ビッグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤）への本剤の追加投与により、HbA1c 値は低下し、本剤の追加効果が認められた。			
	52 週時においていずれの経口糖尿病治療薬への追加投与でもベースラインより低下が認められた。			
	<b>治療期 24 週時の投与前からの HbA1c 値変化量</b>			
	投与群		n	治療期 24 週時の HbA1c 値変化量 最小二乗平均差 (95%信頼区間)
	スルホニルウレア剤併用	プラセボ	63	0.09 (-0.06, 0.24)
		本剤	126	-0.84 (-0.94, -0.73)
	速効型インスリン分泌促進剤併用	プラセボ	34	0.30 (-0.04, 0.64)
		本剤	65	-0.68 (-0.89, -0.48)
	ビッグアナイド系薬剤併用	プラセボ	33	-0.02 (-0.35, 0.31)
本剤		66	-0.94 (-1.10, -0.78)	
チアゾリジン系薬剤併用	プラセボ	34	0.28 (0.03, 0.53)	
	本剤	65	-0.88 (-1.04, -0.73)	
$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用	プラセボ	32	0.06 (-0.16, 0.28)	
	本剤	67	-0.74 (-0.89, -0.59)	
<b>治療期 24 週時の HbA1c 値変化量の群間比較</b>				
投与群間の比較		最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値	
スルホニルウレア剤併用	プラセボ vs.本剤	-0.93 (-1.10, -0.75)	<0.001	
速効型インスリン分泌促進剤併用	プラセボ vs.本剤	-0.98 (-1.37, -0.60)	<0.001	
ビッグアナイド系薬剤併用	プラセボ vs.本剤	-0.92 (-1.29, -0.56)	<0.001	
チアゾリジン系薬剤併用	プラセボ vs.本剤	-1.16 (-1.45, -0.88)	<0.001	
$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用	プラセボ vs.本剤	-0.80 (-1.06, -0.54)	<0.001	
cLDA モデルを用いて群間比較等を行った。				
<b>治療期 24 週時の投与前からの空腹時血糖</b>				
投与群		n	治療期 24 週時空腹時血糖値変化量 最小二乗平均差 (95%信頼区間)	
スルホニルウレア剤併用	プラセボ	63	-6.79 (-12.72, -0.86)	
	本剤	126	-24.37 (-28.86, -19.89)	
速効型インスリン分泌促進剤併用	プラセボ	34	2.04 (-11.91, 15.99)	
	本剤	65	-19.29 (-27.85, -10.74)	
ビッグアナイド系薬剤併用	プラセボ	33	-14.40 (-27.36, -1.43)	
	本剤	66	-29.00 (-35.96, -22.03)	
チアゾリジン系薬剤併用	プラセボ	34	-4.52 (-14.36, 5.33)	
	本剤	65	-28.39 (-34.97, -21.81)	
$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用	プラセボ	32	-8.26 (-16.96, 0.44)	
	本剤	67	-20.38 (-26.79, -13.96)	

V. 治療に関する項目

治療期 24 週時の空腹時血糖の群間比較						
投与群間の比較		最小二乗平均差 (95%信頼区間)		p 値		
スルホニルウレア剤併用	プラセボ vs.本剤	-17.58 (-24.32, -10.85)		<0.001		
速効型インスリン分泌促進剤併用	プラセボ vs.本剤	-21.33 (-36.52, -6.14)		0.006		
ビグアナイド系薬剤併用	プラセボ vs.本剤	-14.60 (-28.37, -0.84)		0.038		
チアゾリジン系薬剤併用	プラセボ vs.本剤	-23.87 (-34.73, -13.02)		<0.001		
α-グルコシダーゼ阻害剤併用	プラセボ vs.本剤	-12.12 (-21.94, -2.29)		0.016		

治療期 52 週時の投与前からの HbA1c 値変化量			
投与群		n	治療期 52 週時の HbA1c 値変化量 最小二乗平均差 (95%信頼区間)
スルホニルウレア剤併用	プラセボ/本剤	63	-0.63 (-0.82, -0.45)
	本剤/本剤	126	-0.45 (-0.58, -0.32)
速効型インスリン分泌促進剤併用	プラセボ/本剤	34	-0.43 (-0.88, 0.02)
	本剤/本剤	65	-0.59 (-0.84, -0.34)
ビグアナイド系薬剤併用	プラセボ/本剤	33	-0.62 (-0.99, -0.24)
	本剤/本剤	66	-0.63 (-0.82, -0.45)
チアゾリジン系薬剤併用	プラセボ/本剤	34	-0.65 (-0.93, -0.36)
	本剤/本剤	65	-0.63 (-0.82, -0.44)
α-グルコシダーゼ阻害剤併用	プラセボ/本剤	32	-0.79 (-1.03, -0.55)
	本剤/本剤	67	-0.60 (-0.77, -0.43)

副作用 (二重盲検期)						
投与群		n	副作用 n (%)	低血糖症 n (%)	重篤な 副作用 n (%)	副作用に よる中止 n (%)
全集団	プラセボ	196	8 (4.1)	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	本剤	389	21 (5.4)	7 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
スルホニルウレア剤併用	プラセボ	63	5 (7.9)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	本剤	126	9 (7.1)	4 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
速効型インスリン分泌促進剤併用	プラセボ	34	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	本剤	65	5 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
ビグアナイド系薬剤併用	プラセボ	33	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	本剤	66	3 (4.5)	2 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
チアゾリジン系薬剤併用	プラセボ	34	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	本剤	65	4 (6.2)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
α-グルコシダーゼ阻害剤併用	プラセボ	32	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	本剤	67	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

安全性の結果

副作用

二重盲検期 (24 週間) の全集団での副作用発現率は、プラセボ群 4.1% (8/196 例)、本剤群で 5.4% (21/389 例) であり、発現率に顕著な差はなかった。また、重篤な副作用は報告されなかった。  
低血糖症の副作用発現率はプラセボ群 1.5% (3/196 例)、本剤群で 1.8% (7/389 例) であった。

## V. 治療に関する項目

長期投与時の副作用発現率は 5.5% (32/580 例) で、主なものは低血糖症 2.4% (14/580 例)、便秘 0.9% (5/580 例)、湿疹 0.5% (3/580 例) であった。併用した経口糖尿病用薬ごとの低血糖症の副作用発現割合は、スルホニルウレア剤併用時 4.8% (9/188 例)、速効型インスリン分泌促進剤併用時 1.0% (1/97 例)、ビッグアナイド系薬剤併用時 2.0% (2/99 例)、チアゾリジン系薬剤併用時 2.0% (2/99 例)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用時 0.0% (0/97 例) であった。

本剤／本剤群 (52 週間投与) の副作用発現率は 6.2% (24/389 例)、プラセボ／本剤群 (28 週間投与) は 4.2% (8/191 例) であり、重篤な副作用は報告されなかった。

低血糖症の副作用発現率は、本剤／本剤群で 2.6% (10/389 例)、プラセボ／本剤群で 2.1% (4/191 例) であった。

**副作用 (長期投与時)**

投与群		n	副作用 n (%)	低血糖症 n (%)	重篤な 副作用 n (%)	副作用に よる中止 n (%)
全集団	プラセボ/本剤	191	8 (4.2)	4 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	本剤/本剤	389	24 (6.2)	10 (2.6)	0 (0.0)	2 (0.5)
スルホニルウレア剤併用	プラセボ/本剤	62	5 (8.1)	4 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	本剤/本剤	126	11 (8.7)	5 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
速効型インスリン分泌促進剤併用	プラセボ/本剤	32	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	本剤/本剤	65	7 (10.8)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)
ビッグアナイド系薬剤併用	プラセボ/本剤	33	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	本剤/本剤	66	2 (3.0)	2 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
チアゾリジン系薬剤併用	プラセボ/本剤	34	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	本剤/本剤	65	4 (6.2)	2 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.5)
$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用	プラセボ/本剤	30	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	本剤/本剤	67	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

承認申請時評価資料：国内第Ⅲ相経口糖尿病治療薬への追加投与試験  
(2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.3.4)  
Gantz I, et al. Diabetes Ther. 2017; 8: 793-810.

### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①製造販売後臨床試験 ー国内第Ⅳ相インスリン製剤への追加投与試験 (併用療法) ー (終了)  
食事／運動療法に加えて、インスリン製剤 [混合型／配合溶解 (速効型又は超速効型のインスリンの含有率が 30%以下)、中間型、又は持効型溶解のいずれか単剤を使用、1日投与量は 8 単位以上 40 単位以下] で十分な血糖コントロールが得られない日本人 2 型糖尿病患者 (184 例) を対象に、オマリグリプチン 25 mg 週 1 回又はプラセボを 16 週間、インスリン製剤に加えて経口投与した。その後、すべての患者でオマリグリプチン 25 mg 週 1 回を併用投与した。オマリグリプチン 25 mg 週 1 回を 52 週間経口投与した際の HbA1c 値変化量 [平均 (95%信頼区間)] は -0.6%

## V. 治療に関する項目

---

(-0.7, -0.4) であった。52 週までの副作用発現割合は 9.4% (17 例/181 例) で、主なものは低血糖症 6.6% (12 例/181 例) であった。

### インスリン製剤への追加投与試験 (16 週時) の結果

	HbA1c 値 (%)	
	投与前からの変化量	プラセボとの差
プラセボ	0.3[0.1, 0.5]	—
オマリグリプチン	-0.6[-0.7, -0.5]	-0.9*[-1.1, -0.7]

\*p<0.001

最小二乗平均 [95%信頼区間]

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

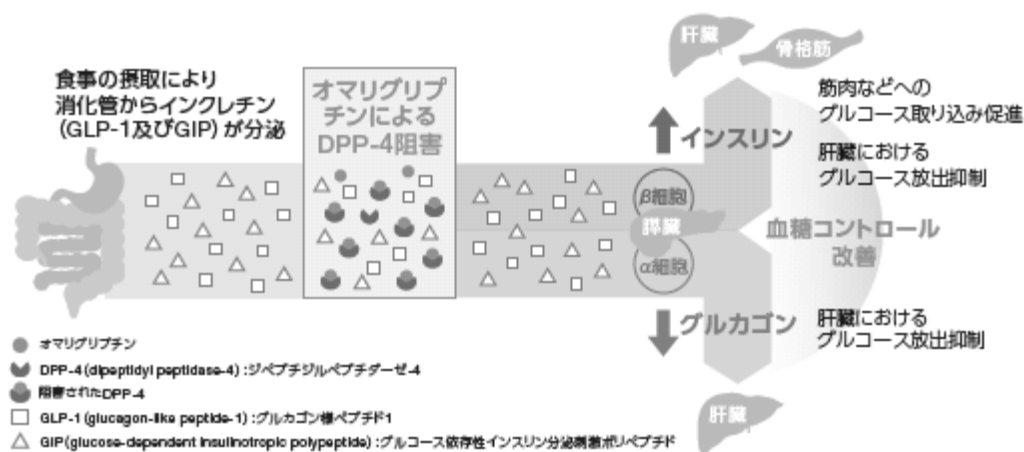
DPP-4 阻害剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

インクレチンである glucagon-like peptide 1 (GLP-1) 及び glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) は、グルコース恒常性の維持にかかわるホルモンであり、血糖値依存的にインスリン分泌を促進し、グルカゴン濃度を低下させる作用を有する。オマリグリプチンは DPP-4 のペプチダーゼ活性を阻害することにより、インクレチンの DPP-4 による分解を抑制し、活性型インクレチン濃度を上昇させることにより、血糖コントロールを改善する。<sup>11)</sup>



#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) DPP-4 阻害作用 (in vitro 試験)

オマリグリプチンのヒト組換え DPP-4 に対する 50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) は 1.6nM であり、解離定数 (K<sub>i</sub>) は 0.8nM であった。DPP-4 以外の分子に対するオマリグリプチンの阻害活性を検討したところ、全般的に DPP-4 に対する高い選択性が示された。DPP-8、DPP-9、QPP、PEP 及び FAP に対するオマリグリプチンの IC<sub>50</sub> は>100µM であり、オマリグリプチンは DPP-4 に対して高い選択性を有していることが示された。<sup>12)</sup>

QPP : quiescent cell proline dipeptidase

PEP : prolyl endopeptidase

FAP : fibroblast activation protein

VI. 薬効薬理に関する項目

種々試料由来 DPP-4 に対するオマリグリプチンの阻害活性

DPP-4 の由来	IC <sub>50</sub> ± 標準偏差、nM (n 数)
ヒト組換え体	1.6 ± 0.03 (3)
ヒト血清 (2%血清存在下)	2.1 ± 0.08 (3)
ヒト血清 (50%血清存在下)	6.7 ± 0.13 (3)
ラット血清 (3%血清存在下)	80.7 ± 2.24 (3)
ラット血清 (50%血清存在下)	131.7 ± 20.21 (3)
マウス血清 (3%血清存在下)	17.5 ± 0.3 (3)
マウス血清 (50%血清存在下)	43.9 ± 1.82 (3)
イヌ血清 (3%血清存在下)	3.3 ± 0.15 (3)
イヌ血清 (50%血清存在下)	17.7 ± 0.9 (3)
カニクイザル血清 (3%血清存在下)	2.4 ± 0.13 (2)
カニクイザル血清 (50%血清存在下)	5.3 ± 0.69 (2)

DPP-4 以外の分子に対するオマリグリプチンの *in vitro* の活性

DPP-4 以外の分子	IC <sub>50</sub> 、μM (n 数)
DPP-8	>100 (2)
DPP-9	>100 (1)
QPP	>100 (2)
PEP	>100 (2)
FAP	>100 (2)
I <sub>Kr</sub>	39 (1)
Cav	>30 (13)
I <sub>Na</sub>	>50 (13)

I<sub>Kr</sub> : Rapidly activating delayed rectifier potassium channel

Cav : Voltage-dependent calcium channel

I<sub>Na</sub> : Sodium channel

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 耐糖能及び糖代謝改善作用（外国人データ）

健康成人 32 例に、オマリグリプチン 10、25、50、100mg 又はプラセボを週 1 回 3 週間反復経口投与した結果、投与 15 日目の投与 10 時間後における食後 2 時間の血漿中の加重平均活性型 GLP-1 濃度はプラセボと比べて増加した。<sup>13) 14)</sup>

投与 15 日目の投与 10 時間後における食後 2 時間の活性型 GLP-1 濃度

処置	n	GM (95% CI) <sup>†</sup>	GMR (90% CI) <sup>‡</sup>	rMSE <sup>  </sup>
プラセボ <sup>§</sup>	8	1.50 (1.21, 1.85)		0.2904
MK-3102 10mg (パネル A)	6	3.84 (3.01, 4.91)	2.57 (1.96, 3.35)	
MK-3102 25mg (パネル B)	6	3.07 (2.40, 3.92)	2.05 (1.57, 2.67)	
MK-3102 50mg (パネル C)	6	3.78 (2.94, 4.87)	2.52 (1.91, 3.33)	
MK-3102 100mg (パネル D)	6	3.62 (2.84, 4.63)	2.42 (1.85, 3.17)	

第 1 日のベースライン値：プラセボ及び 10、25、50 及び 100mg 投与前の GLP-1 濃度の WAA（幾何平均値）=2.56、2.58、2.50、3.02 及び 2.83pM

第 15 日のベースライン値：プラセボ、10、25、50 及び 100mg 投与前の GLP-1 濃度の WAA\*（幾何平均値）=3.18、3.44、3.16、5.23 及び 6.95pM

<sup>†</sup> GM：幾何平均値、CI：信頼区間（対数尺度から逆変換）

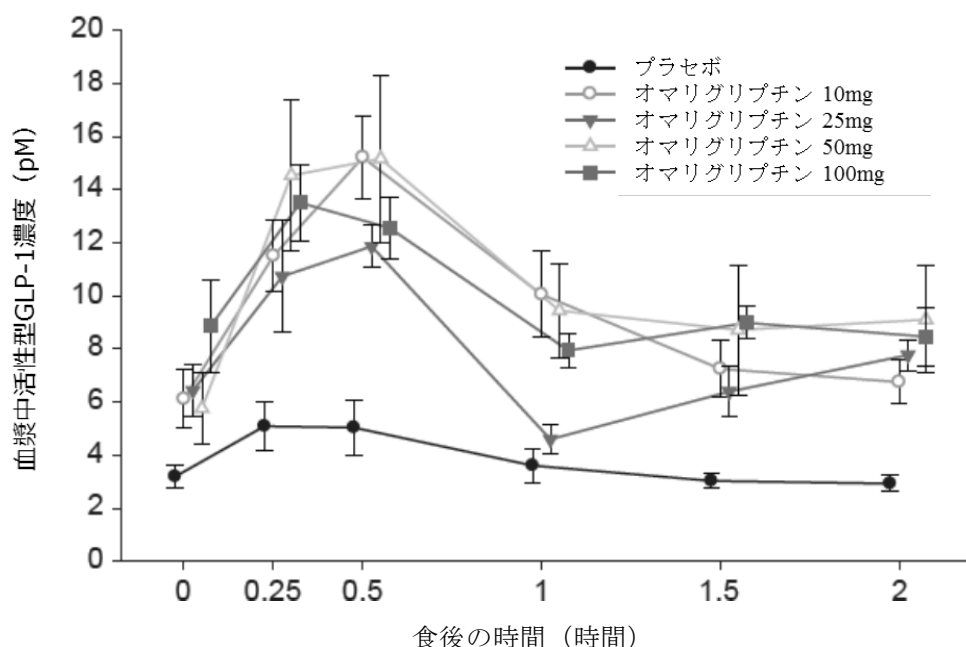
<sup>‡</sup> GMR：幾何平均比（オマリグリプチン/プラセボ）

<sup>§</sup> すべてのパネルの被験者を併合した

<sup>||</sup> rMSE：線形混合効果モデルから得られた対数尺度上の平均二乗誤差の平方根

\* WAA：Weighted average augmentation 加重平均の増加

食後 2 時間の血漿中活性型 GLP-1 濃度  
（オマリグリプチン 3 回目投与 10 時間後：15 日目）



注) 本剤の承認された用量は、通常、オマリグリプチンとして 25mg 週 1 回である。

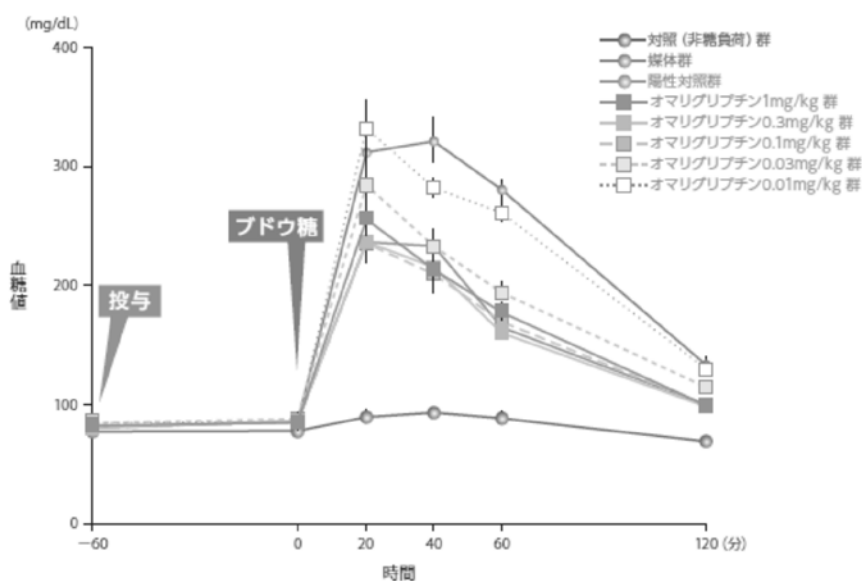
## VI. 薬効薬理に関する項目

### ①正常マウスにおけるオマリグリプチン単回投与による効果

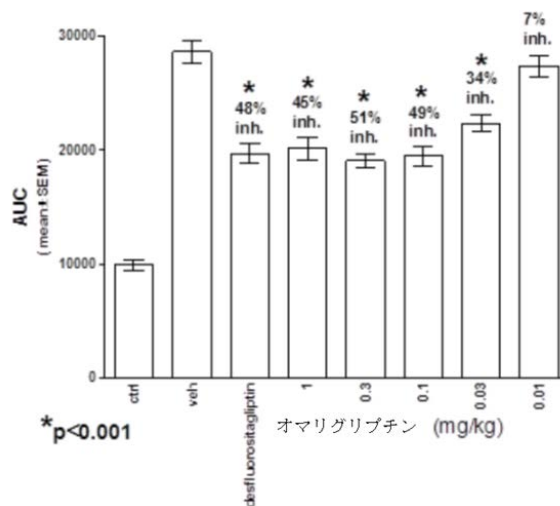
正常マウスの経口ブドウ糖負荷モデルを用いて、グルコースを負荷した後の血糖値上昇に対するオマリグリプチンの抑制効果を検討した。オマリグリプチンは、用量に応じてグルコース負荷による血糖値上昇を抑制した。<sup>15)</sup>

#### 経口ブドウ糖負荷を行った正常マウス (C57BL/6N) におけるオマリグリプチンの効果

##### (a) 経口ブドウ糖負荷後の血糖の推移



##### (b) 経口ブドウ糖負荷後の血糖 AUC 上昇抑制率



平均値±標準誤差 (n=7)

% inh. : 媒体対照群 (veh) のグルコース AUC からの低下率(%)を水負荷時(ctrl)のグルコース AUC (100%) に対する相対値 (% inh.) として表示

\*p<0.001 (one way ANOVA、媒体対照との比較)

Desfluorostagliptin : シタグリプチンアナログ



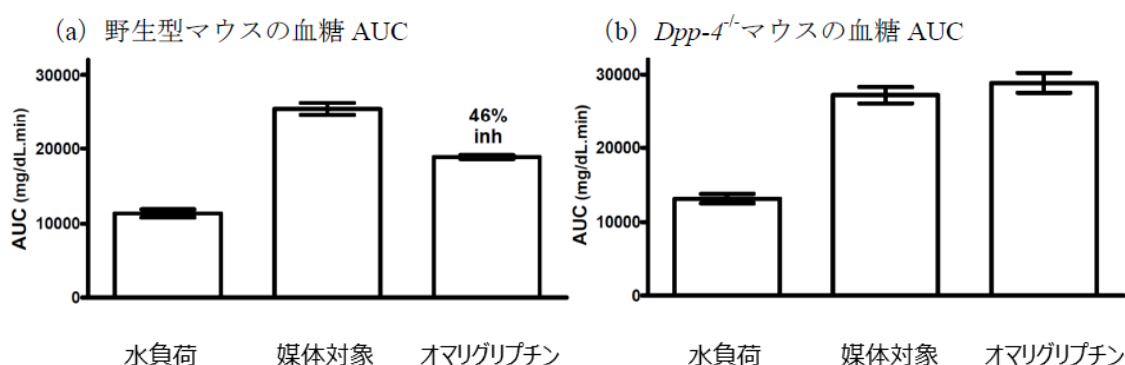
## VI. 薬効薬理に関する項目

実験方法：一晩絶食させた正常マウス（系統：C57BL/6N）に、媒体（0.25%メチルセルロース溶液）又はオマリグリプチンを経口投与した。投与後 1 時間（t=0）に血糖値を測定し、その後グルコース（5g/kg；10mL/kg）を経口負荷した。また、媒体投与後、グルコース負荷の代わりに同量の水を負荷した群を正常対照群とした。グルコース負荷後、経時的に血糖値を測定し、各投与群における血糖値の AUC を算出するとともに、正常対照群の血糖値の AUC を基準に、媒体対照群の血糖値の AUC に対する各投与群の上昇抑制率を算出した。

### ②DPP-4 欠損マウスにおけるオマリグリプチン単回投与の血糖降下作用

DPP-4 欠損（DPP-4<sup>-/-</sup>）マウスおよび野生型対照マウス（各群 n=7）を用いて、OGTT の血糖値上昇に対するオマリグリプチンの抑制効果を比較した。一晩絶食させた雄性 DPP-4<sup>-/-</sup>マウス又は野生型マウスに、媒体又はオマリグリプチン 3mg/kg を経口投与し、その 60 分後にブドウ糖を経口負荷した結果、野生型対照マウスの血糖値上昇は有意に抑制（46%低下）されたが、DPP-4<sup>-/-</sup>マウスの血糖値上昇は抑制されなかった。<sup>15)</sup>

#### DPP-4 欠損マウス及び野生型マウスでのオマリグリプチンの血糖降下作用



平均±標準誤差（n=7）

% inh.：媒体対照群（veh）のグルコース AUC からの低下率(%)を水負荷時(ctrl)のグルコース AUC（100%）に対する相対値（% inh.）として表示

実験方法：一晩絶食させた DPP-4 欠損（Dpp-4<sup>-/-</sup>）または野生型対照マウスに、媒体（0.25%メチルセルロース水溶液）またはオマリグリプチン 3mg/kg を経口投与し、その 60 分後にブドウ糖 5g/kg を経口負荷した。対照として、媒体を投与し水を経口負荷した群を設けた。

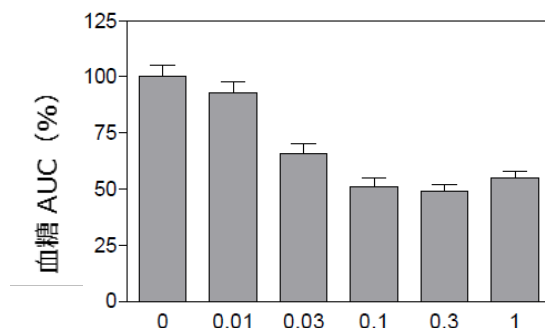
### ③経口ブドウ糖負荷試験におけるオマリグリプチンの薬力学的評価

正常マウスにおける薬力学試験として、経口ブドウ糖負荷による血糖値上昇に対するオマリグリプチンの用量に応じた抑制作用と、血漿中 DPP-4 の阻害活性及び GLP-1 の血中濃度変化について検討した。オマリグリプチンの血漿中濃度は投与量に比例した。また、用量に応じて血漿中 DPP-4 活性を阻害し、血漿中活性型 GLP-1 濃度を上昇させた。オマリグリプチン血糖値上昇抑制の最大効果が認められる 0.3mg/kg では、血漿中 DPP-4 活性は約 85%阻害された。<sup>15)</sup>

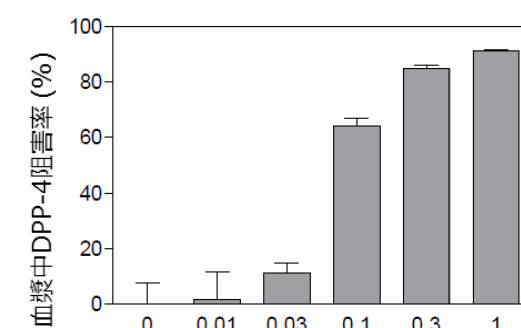
VI. 薬効薬理に関する項目

経口ブドウ糖負荷を行った正常マウスにおけるオマリグリプチンの薬力学的評価

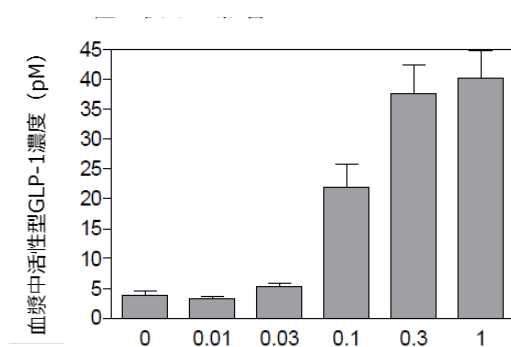
(a) 血糖 AUC に対する影響



(b) 血漿中 DPP-4 阻害に対する影響



(c) 血漿中活性型 GLP-1 に対する影響



(d) 0.01、0.03、0.1、0.3、1 及び 3mg/kg オマリグリプチン経口投与後の血漿中濃度

用量 (mg/kg)	オマリグリプチン (nM)
0.01	測定下限値未満
0.03	測定下限値未満
0.1	89
0.3	521
1	1939

平均値 (各群 n=9-10)

オマリグリプチン (mg/kg)

オマリグリプチン (mg/kg)

血糖 AUC (a) は、投与後 0~120 分まで測定した。その他の測定 (DPP-4 阻害率 (b)、活性型 GLP-1 (c)、血漿中オマリグリプチン濃度 (d)) については、グルコース投与後 10 分に採取したサンプルで実施した。

実験方法：一晩絶食させたマウス (系統：C57BL/6N) に、媒体 (0.25%メチルセルロース溶液) 又はオマリグリプチンを経口投与した。投与後 1 時間に血糖値を測定し、その後グルコース (5g/kg ; 10mL/kg) の経口負荷を行った。グルコース負荷後 10 分に採血し、DPP-4 阻害活性、活性型 GLP-1 及び血漿中オマリグリプチン濃度を測定した。

**(3) 作用発現時間・持続時間**

日本人健康成人男性に、本剤 5～100mg を単回経口投与し、血漿中 DPP-4 阻害率を検討したところ、本剤 25mg 以上の用量で、投与 168 時間後の DPP-4 活性をベースラインから 80%以上阻害したことから、DPP-4 阻害効果の持続性が示された。25mg 単回投与 168 時間後の血漿中 DPP-4 活性阻害率は 86.0%であった。<sup>3)</sup>

外国人健康成人男性に、本剤 0.5～400mg を単回経口投与し、血漿中 DPP-4 阻害率を検討したところ、本剤 10mg 以上の用量で、投与 168 時間後の DPP-4 活性をベースラインから 80%以上阻害したことから、同様に、DPP-4 阻害効果の持続性が示された。<sup>16)</sup>

国内第Ⅲ相単独療法試験（P020 試験）において、2 型糖尿病患者に本薬 25mg を 24 週間反復経口投与したときの最終投与 7 日後における食後 2 時間血糖値低下量はプラセボ群と比較して -34.5mg/dL、空腹時血糖値低下量は -11.4mg/dL であり、最終投与 7 日後まで薬力学的作用が持続していることが確認された。<sup>7)</sup>

また、P006-00 試験及び P020 試験において、2 型糖尿病患者に本薬 25mg を 12 又は 24 週間反復経口投与したときの最終投与 7 日後における食後 2 時間血糖値及び空腹時血糖値等はプラセボ群に対する低下が認められ、最終投与 7 日後においても薬力学的作用が持続していた。<sup>5) 7)</sup>

注) 本剤の承認された用量は、通常、オマリグリプチンとして 25mg 週 1 回である。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度（日本人データ）

オマリグリプチン 25mg 以上の用量を投与した際の  $C_{168hr}$  は DPP-4 活性の  $IC_{80}$  (11.43nM) を上回った。

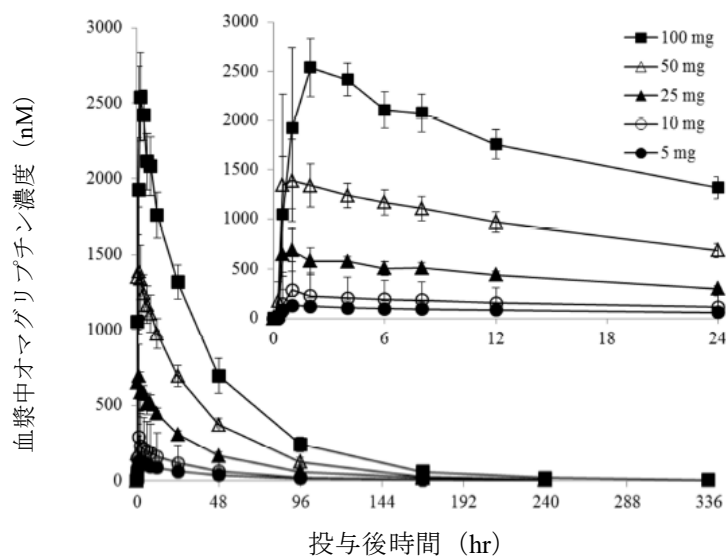
#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人

オマリグリプチンの血漿中濃度推移は二相性を示し、消失相の大半は  $\alpha$  相が占め、その半減期は 33~50 時間、 $\beta$  相の半減期は約 140 時間であった。オマリグリプチンの血漿中濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) は 10~100mg の用量範囲で用量に比例して増加した。<sup>3) 17)</sup>

##### ① 単回投与

日本人健康成人男性に、オマリグリプチン 5~100mg を空腹時単回経口投与した場合、オマリグリプチンは速やかに吸収され、投与 1~2 時間後に  $C_{max}$  に達し、半減期 ( $t_{1/2}$ ) は 33~67 時間であった。<sup>3) 17)</sup>



日本人健康成人における空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度の推移  
(平均±標準偏差、n=6)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

日本人健康成人における空腹時単回経口投与後の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	5mg (n=6)	10mg (n=6)	25mg (n=6) <sup>††</sup>	50mg (n=6)	100mg (n=6)
AUC <sub>0-∞</sub> <sup>†</sup> (μM·hr)	6.27 (5.70, 6.90)	9.78 (8.87, 10.78)	25.13 (22.85, 27.64)	50.54 (45.94, 55.60)	98.87 (89.89, 108.75)
AUC <sub>0-168hr</sub> <sup>†</sup> (μM·hr)	5.34 (4.85, 5.88)	9.07 (8.22, 10.00)	23.81 (21.63, 26.21)	48.66 (44.19, 53.58)	94.63 (85.96, 104.18)
C <sub>max</sub> <sup>†</sup> (nM)	141.51 (120.18, 166.62)	297.84 (252.17, 351.78)	749.54 (636.57, 882.56)	1712.32 (1453.67, 2016.99)	2709.59 (2301.20, 3190.46)
C <sub>168hr</sub> <sup>†</sup> (nM)	7.55 (5.86, 9.74)	8.10 (6.26, 10.49)	19.98 (15.29, 26.11)	23.62 (18.32, 30.46)	54.49 (42.28, 70.24)
T <sub>max</sub> <sup>  </sup> (hr)	1.5 (0.5, 2.0)	1.0 (1.0, 2.0)	1.0 (0.5, 4.0)	1.0 (0.5, 4.0)	2.0 (1.0, 4.0)
t <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (hr)	66.65 (34.10)	49.91 (32.62)	38.89 (25.78)	33.43 (9.99)	43.41 (33.73)

<sup>†</sup> 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び95%信頼区間の逆変換値

<sup>||</sup> 中央値 (最小値, 最大値)

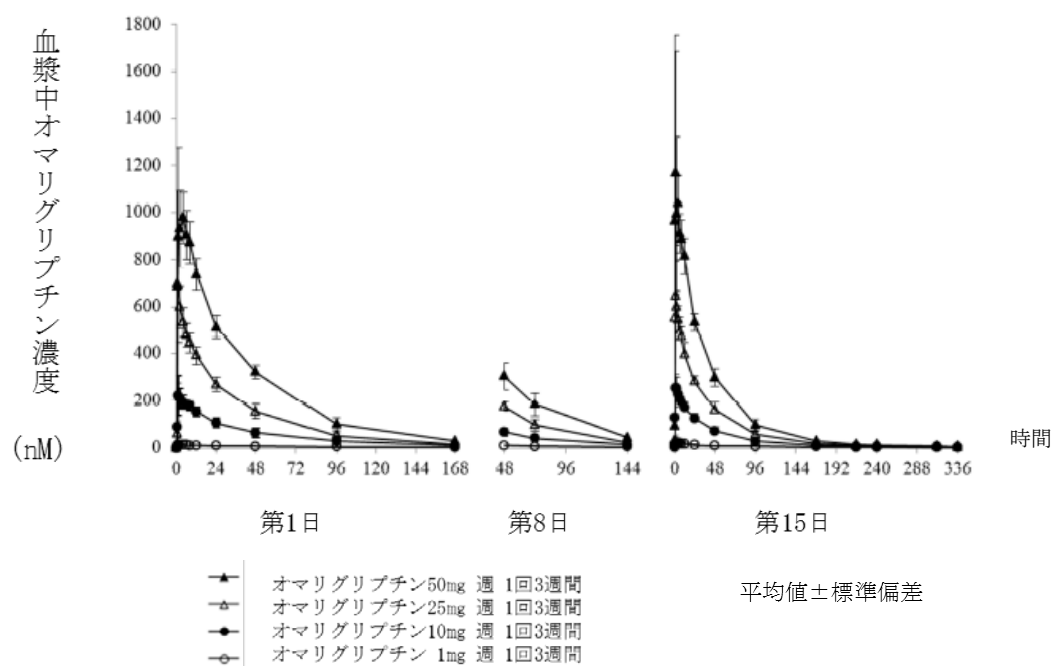
<sup>§</sup> 最終濃度測定可能時点: 240 時間

<sup>††</sup> C<sub>168hr</sub> は 5 例

注) 本剤の承認された用量は、通常、オマリグリプチンとして 25mg を週 1 回である。

②反復投与

日本人健康成人男性に、オマリグリプチン 1~50mg を週 1 回 3 週間反復経口投与した際の血漿中濃度を検討した。すべての用量で 1 回目の投与後に理論上の定常状態に達した。週 1 回投与での AUC<sub>0-168hr</sub> の累積係数 (投与 15 日目/投与 1 日目) は 1.03~1.35 であった。蓄積性はほとんどないことが示唆された。<sup>3) 17) 18)</sup>



日本人健康成人にオマリグリプチンを週 1 回 3 週間反復経口投与した際のオマリグリプチンの血漿中濃度の推移 (平均±標準偏差、n=6)

VII. 薬物動態に関する項目

日本人健康成人にオマリグリプチンを反復経口投与した際の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	1mg (n=6) <sup>††</sup>	10mg (n=6)	25mg (n=6)	50mg (n=6) <sup>††</sup>
第 1 日				
AUC <sub>0-168hr</sub> <sup>†</sup> ( $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ )	1.03 (0.91, 1.17)	8.92 (7.85, 10.13)	21.19 (18.66, 24.07)	40.32 (35.50, 45.79)
C <sub>max</sub> <sup>†</sup> (nM)	15.66 (12.76, 19.22)	236.65 (192.77, 290.50)	802.60 (653.81, 985.26)	1083.59 (882.71, 1330.20)
C <sub>trough</sub> <sup>†</sup> (nM)	3.68 (2.80, 4.83)	10.36 (7.90, 13.60)	14.75 (11.24, 19.36)	27.09 (20.64, 35.55)
T <sub>max</sub> <sup>  </sup> (hr)	2.00 (1.00, 4.00)	1.50 (1.00, 6.00)	0.50 (0.50, 2.00)	1.58 (1.00, 4.00)
第 15 日				
AUC <sub>0-168hr</sub> <sup>†</sup> ( $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ )	1.40 (1.23, 1.60)	9.75 (8.59, 11.08)	22.31 (19.65, 25.34)	41.56 (36.50, 47.31)
C <sub>max</sub> <sup>†</sup> (nM)	21.25 (16.78, 26.91)	278.21 (226.64, 341.53)	700.63 (570.74, 860.08)	1305.97 (1050.40, 1623.72)
C <sub>trough</sub> <sup>†</sup> (nM)	4.56 (3.42, 6.08)	10.06 (7.67, 13.20)	16.40 (12.49, 21.52)	27.85 (21.09, 36.79)
T <sub>max</sub> <sup>  </sup> (hr)	2.00 (2.00, 8.00)	1.00 (1.00, 2.00)	1.50 (0.33, 2.17)	1.00 (0.50, 4.00)
t <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (hr)	144.88 (44.42)	143.52 (39.28)	82.48 (53.27)	73.73 (34.73)
累積係数 (第 15 日 / 第 1 日) <sup>‡</sup>				
AUC <sub>0-168hr</sub> ( $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ )	1.35 (1.27, 1.44)	1.09 (1.04, 1.15)	1.05 (1.00, 1.11)	1.03 (0.97, 1.09)
C <sub>max</sub> (nM)	1.36 (1.13, 1.63)	1.18 (1.00, 1.38)	0.87 (0.75, 1.02)	1.21 (1.02, 1.43)
C <sub>trough</sub> (nM)	1.24 (1.06, 1.44)	0.97 (0.86, 1.10)	1.11 (0.98, 1.26)	1.03 (0.90, 1.18)

<sup>†</sup> 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び95%信頼区間の逆変換値

<sup>‡</sup> 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び90%信頼区間の逆変換値

<sup>||</sup> 中央値 (最小値, 最大値)

<sup>§</sup> 幾何平均値 (変動係数 (%)) 最終濃度測定可能時点: 336 時間。なお、最終濃度測定可能時点が単回投与時 (240 時間) より長かったため、終末相の影響により単回投与時と比較して t<sub>1/2</sub> が長かった。

<sup>††</sup> 第 15 日の 1mg 及び 50mg 用量はそれぞれ 4 例及び 5 例

線形混合効果モデルで得られた平均二乗誤差 (残差) の平方根: AUC<sub>0-168hr</sub>: 0.053、C<sub>max</sub>: 0.156、C<sub>trough</sub>: 0.125。  
100 を乗じることにより元の尺度での被験者内変動係数 (%) の推定値を求めた。

注) 本剤の承認された用量は、通常、オマリグリプチンとして 25mg 週 1 回である。

(3) 中毒域

該当資料なし

**(4) 食事・併用薬の影響**

**1) 食事の影響（外国人データ）**

健康成人に、オマリグリプチン 25mg を食後に単回経口投与した場合、空腹時と比較して最高血漿中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) は 1.5 時間から 3.0 時間に延長し、 $AUC_{0-\infty}$  および  $C_{max}$  はそれぞれ 1.01 倍および 0.95 倍で臨床的に意味のある影響はないと考えられた。<sup>19)</sup>

健康成人における空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ

	$AUC_{0-168hr}$ <sup>※1</sup> ( $\mu M \cdot hr$ )	$AUC_{0-\infty}$ <sup>※1</sup> ( $\mu M \cdot hr$ )	$C_{max}$ <sup>※1</sup> (nM)	$T_{max}$ <sup>※2</sup> (hr)	$t_{1/2}$ <sup>※3</sup> (hr)
空腹時	22.7 (20.1, 25.8)	24.8 (21.8, 28.2)	549 (476, 635)	1.5 (1.0, 3.0)	46.8 (27)
食後	23.0 (19.7, 26.8)	25.0 (21.5, 29.1)	523 (461, 594)	3.0 (1.5, 6.0)	46.0 (24)
食後/空腹時 <sup>※4</sup>	1.01 (0.96, 1.07)	1.01 (0.95, 1.07)	0.95 (0.91, 1.00)	—	—

n=14、—：該当なし、

※1 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値(90%信頼区間)の逆変換値、

※2 中央値（最小値、最大値）、

※3 幾何平均値（変動係数（%））、

※4 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値(90%信頼区間)の逆変換値に基づく幾何平均比

**2) 併用薬の影響**

**① メトホルミンとの併用（外国人データ）**

健康成人 14 例にオマリグリプチン 25mg とメトホルミン 1,000mg 1 日 1 回を併用投与した際、メトホルミンの  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  の幾何平均比（併用/単独）及び 90%信頼区間はそれぞれ 1.12 (1.03, 1.21) 及び 0.96 (0.89, 1.03) であった。また、健康成人にオマリグリプチン 25mg 週 1 回とメトホルミン 1,000mg 1 日 2 回を反復併用投与した際、オマリグリプチンの  $AUC_{0-168hr}$  及び  $C_{max}$  の幾何平均比（併用/単独）及び 90%信頼区間はそれぞれ 0.99 (0.93, 1.06) 及び 0.93 (0.89, 0.97)、メトホルミンの  $AUC_{0-12hr}$  及び  $C_{max}$  では、それぞれ 1.32 (1.05, 1.66) 及び 1.10 (0.88, 1.37) であったことから、臨床的に意味のある影響はないと考えられた。<sup>20) 21)</sup>

**② グリメピリドとの併用（外国人データ）**

健康成人 13 例にオマリグリプチン 25mg とグリメピリド 1mg を単回併用投与した際、グリメピリドの  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  の幾何平均比（併用/単独）及び 90%信頼区間はそれぞれ 1.02 (0.96, 1.09) 及び 0.92 (0.69, 1.24) であったことから、臨床的に意味のある影響はないと考えられた。<sup>22)</sup>

**③ 経口避妊薬との併用（外国人データ）**

健康成人 32 例にオマリグリプチン 25mg 週 1 回 3 週間と経口避妊薬（エチニルエストラジオール 0.03mg 及びレボノルゲストレル 0.15mg）単回投与を併用した際、エチニルエストラジオールの  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  の幾何平均比（併用/単独）及び 90%信頼区間はそれぞれ 1.07 (1.04, 1.11)、1.02 (0.98, 1.06)、レボノルゲストレルの  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  の幾何平均比（併用/単独）及び 90%信頼区間はそれぞれ、1.14 (1.08, 1.21)、1.10 (1.03, 1.18) であったことから、臨床的に意味のある影響はないと考えられた。<sup>23)</sup>

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### ④ アトルバスタチンとの併用（外国人データ）

健康成人 12 例にオマリグリプチン 25mg とアトルバスタチン 20mg を単回併用投与した際、アトルバスタチンの  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  の幾何平均比（併用／単独）及び 90%信頼区間はそれぞれ 1.04（0.96, 1.11）及び 0.97（0.76, 1.24）であったことから、臨床的に意味のある影響はないと考えられた。<sup>24)</sup>

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法（外国人データ）

軽度及び中等度腎機能障害者のデータを含む第 I、II 及び III 相試験の日本人及び非日本人の被験者及び患者 1,136 例で得られた 9,173 個の血漿中薬物濃度測定値から母集団薬物動態解析を実施した。0.25～100mg の投与量範囲における経口投与後の血漿中薬物濃度は、オマリグリプチンの飽和性の DPP-4 への結合のキネティクスを組み込んだ 2 コンパートメントの薬物動態モデルで適切に説明できた。<sup>18)</sup>

### (2) 吸収速度定数

母集団薬物動態モデルにより得られた吸収速度定数は  $1.7\text{hr}^{-1}$ （%SEM : 7.8）と推定された。

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

健康成人にオマリグリプチン 25mg を単回経口投与した場合、血漿クリアランスは  $3.16\text{L/hr}$  であった。<sup>3)</sup>

### (5) 分布容積（外国人データ）

健康成人にオマリグリプチン 25mg 単回経口投与後の見かけの分布容積は 591L であった。<sup>25)</sup>

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

軽度及び中等度腎機能障害者のデータを含む第 I、II 及び III 相試験の日本人及び非日本人の被験者及び患者 1,136 例で得られた 9,173 個の血漿中薬物濃度測定値を用い、母集団薬物動態解析を実施した。解析には、中央コンパートメント及び末梢コンパートメントの両方にオマリグリプチンの飽和性の蛋白結合（DPP-4 酵素）のキネティクスを組み込んだ経口の 2-コンパートメントモデルを用いた。また中央コンパートメントへの吸収は、0 次と 1 次吸収モデルを用いて表現した。すべてのクリアランス及び分布容積に関連するパラメータに、アロメトリック係数で補正した体重の影響を組み込んだ。<sup>18)</sup>



## (2) パラメータ変動要因

母集団薬物動態モデルによるシミュレーションにより、内因性要因として腎機能の影響を検討した結果、重度腎機能障害及び末期腎不全は用量調節を必要とする臨床的に意味のある内因性要因であるとの結論に至った。内因性要因として糖尿病の罹患の有無、民族、体格、年齢、性別、肝機能障害、外因性要因として併用薬、及び食事は、オマリグリプチンの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。<sup>18)</sup>

## 4. 吸収

バイオアベイラビリティ

オマリグリプチン 50mg を健康成人 6 例に週 1 回 3 週間反復投与した際、定常状態時の投与 168 時間後までに累積して排泄された未変化体の尿中排泄率は約 74%であったことから、バイオアベイラビリティは 74%以上であることが示唆された。

なお、絶対的バイオアベイラビリティは評価していない。<sup>3)</sup>

注) 本剤の承認された用量は、通常、オマリグリプチンとして 25mg を週 1 回である。

オマリグリプチン 50mg を健康成人男性に週 1 回 3 週間反復経口投与した際、定常状態時の投与 168 時間後までに累積して排泄された未変化体の尿中排泄率は約 74%であったことから、バイオアベイラビリティは 74%以上であることが示唆された。

なお、絶対的バイオアベイラビリティは評価していない。<sup>3)</sup>

注) 本剤の承認された用量は、通常、オマリグリプチンとして 25mg を週 1 回である。

## 5. 分布

### (1) 血液—脳関門通過性

ヒトでの該当資料なし

(参考：ラット)

ラットに <sup>14</sup>C-オマリグリプチン 2mg/kg を単回経口投与した場合、脳室周囲以外の中樞神経系組織では投与後 72 時間まで放射能が検出され、<sup>14</sup>C-オマリグリプチン由来の放射能が血液-脳関門を通過したことを示している。<sup>26)</sup>

「VII. 薬物動態に関する項目 5. (5) その他の組織への移行性」参照

### (2) 血液—胎盤関門通過性

ヒトでの該当資料なし

(参考：ラット)

オマリグリプチン 10mg/kg 又は 100mg/kg を妊娠 6~20 日に 1 日 1 回経口投与し、妊娠 20 日の最終投与 2 時間後及び 24 時間後の時点で、母動物と胎児の血液試料を採取し、血漿中オマリグリプチン濃度を測定した。試験対象とした 2 群では 2 回の測定時点でオマリグリプチン血漿中濃度の胎児/母動物比が 0.52~0.67 となったことから、オマリグリプチンがラットの胎盤を通過する可能性が示唆された。<sup>27)</sup>

(参考：ウサギ)

妊娠 7~20 日に 1 日 1 回オマリグリプチン 50mg/kg を経口投与し、妊娠 20 日の最終投与 2 時間後及び 24 時間後の時点で、母動物と胎児の血液試料を採取した。2 回の測定時点でオマリグリプチン血漿中濃度の胎児/母動物比が 0.55~0.57 となった。以上のデータから、オマリグリプチンがラットと同じくウサギ胎盤を通過する可能性が示唆された。<sup>27)</sup>

**(3) 乳汁への移行性**

ヒトでの該当資料なし

(参考：ラット)

妊娠 6 日から授乳 14 日の間、オマリグリプチン 2mg/kg 又は 10mg/kg を 1 日 1 回経口投与し、授乳 14 日に母動物の血漿及び乳汁中のオマリグリプチン濃度を測定した。2mg/kg 及び 10mg/kg 投与後、乳汁中のオマリグリプチン濃度は母動物の血漿中濃度のそれぞれ約 76%及び 81%となり、授乳期ラットの乳汁中に血中のオマリグリプチンが移行することが示された。<sup>28)</sup>

**(4) 髄液への移行性**

該当資料なし

**(5) その他の組織への移行性**

ヒトでの該当資料なし

(参考：ラット)

ラットに <sup>14</sup>C-オマリグリプチンを 2mg/kg で単回経口投与した結果、放射エネルギーは、血漿を含むほとんどの組織で投与後 1 時間に最高値に達した。組織中の放射エネルギーは経時的に減少し、投与 72 時間後で 20%、168、336 及び 672 時間後には、それぞれ 3.91%、2.04%及び 1.48%となったことから、ラットでは組織に残留しないことが示唆された。消化管内容物、胆汁及び尿以外で高い放射エネルギーを示した組織は、ブドウ膜、ハーダー腺、眼球、下垂体及び腎髄質で、7.42～112µg eq/g であった。また、ブドウ膜、有色皮膚及び髄膜では、放射エネルギーが投与 24 時間後に最高となり、その後、血液や血漿と比較して緩徐に低下した。<sup>26)</sup>

VII. 薬物動態に関する項目

ラットに  $^{14}\text{C}$ -オマリグリプチンを 2mg/kg で経口投与したときの各組織中放射能<sup>a</sup>

組織	オマリグリプチン放射能 (ng eq/g 組織)							
	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	72 時間	168 時間	336 時間	672 時間
副腎	4950	2640	2170	662	159	75.2	24.0	14.1
動脈壁	3350	1230	1050	275	82.6	30.1	ND	ND
胆汁	6070	3230	ND	ND	ND	ND	ND	ND
血液	1260	558	371	62.7	12.4	BLQ	BLQ	ND
骨	129	78.3	72.8	BLQ	ND	ND	ND	ND
骨髄	3160	1360	1220	408	127	68.4	21.1	10.2
小脳	784	316	246	50.5	10.4	BLQ	ND	ND
大脳	862	345	285	51.8	9.28	BLQ	ND	ND
脳髄質	833	303	264	43.4	BLQ	BLQ	ND	ND
嗅脳	699	251	221	69.6	12.1	BLQ	ND	ND
頰腺	4060	1590	978	173	20.9	ND	ND	ND
尿道球腺	2180	1120	823	177	42.7	ND	ND	ND
盲腸	1890	828	1610	251	44.2	25.7	ND	ND
盲腸内容物	1320	2380	15400	690	67.5	15.5	BLQ	ND
食道内容物	5590	2090	1500	388	39.0	BLQ	ND	ND
大腸内容物	934	NR	25500	1570	117	20.5	BLQ	ND
小腸内容物	37300	56400 <sup>b</sup>	2560	454	80.3	14.9	BLQ	BLQ
胃内容物	30900	9120	1900	167	16.2	BLQ	BLQ	BLQ
横隔膜	1640	837	562	89.1	31.3	BLQ	ND	ND
精巣上体	1780	904	606	284	54.5	44.7	15.4	BLQ
食道	1800	754	531	83.7	34.3	9.62	ND	ND
眼窩外涙腺	2900	1430	1110	351	93.4	59.1	18.6	16.6
水晶体	74.8	364	669	2000	325	258	65.7	11.7
ブドウ膜	35500	43800	72200	112000 <sup>b</sup>	53200	41100	31400	24500
硝子体液	1250	2090	2530	3370	1040	1250	260	192
眼球	6290	9680	14300	21500	11500	11100	5720	4440
筋膜	1630	669	455	102	36.0	23.8	10.4	ND
脂肪 (腹部)	125	154	81.1	53.1	11.6	ND	ND	ND
脂肪 (褐色)	2990	1050	425	100	27.9	13.5	13.7	13.1
ハーダー腺	18000	15600	26800	2750	649	79.6	26.0	ND
眼窩内涙腺	2900	1460	909	406	102	78.7	20.6	17.6
腎皮質	6710	3460	3270	2570	1520	1030	292	97.0
腎髄質	7420	3770	3330	2800	1930	1600	406	132
腎臓	7030	3590	3240	2760	1690	1280	351	112
大腸	2330	1490	907	255	50.1	16.2	ND	ND
肝臓	6120	3140	1890	616	256	90.0	30.5	10.4
肺	4130	1710	1410	397	262	97.8	31.7	11.8
リンパ節	2340	1370	896	305	80.6	39.3	24.5	ND
髄膜	3720	1400	2760	2020	490	1220	620	584
筋組織	1110	474	377	60.7	11.9	ND	ND	ND
心筋	1900	878	574	149	43.6	13.1	ND	ND
鼻甲介	1980	858	702	260	38.1	ND	ND	ND
膵臓	2770	1220	751	205	47.5	15.6	BLQ	ND
下垂体	9680	2620	3920	757	165	57.6	11.9	10.2
包皮腺	1530	1380	1490	535	194	19.2	BLQ	ND
前立腺	3330	2340	1540	264	41.3	BLQ	BLQ	ND

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

組織	オマリグリプチン放射能 (ng eq/g 組織)							
	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	72 時間	168 時間	336 時間	672 時間
唾液腺	4570	2490	1320	333	85.5	43.7	14.2	12.3
耳下唾液腺	2590	1370	978	180	44.5	25.3	13.8	13.2
精囊	1730	951	652	132	19.8	BLQ	ND	ND
皮膚 (非有色)	1060	592	367	83.9	28.5	BLQ	ND	ND
皮膚 (有色)	2810	3310	5540	6120	2600	101	23.2	21.1
小腸	2940	1800	999	383	77.6	32.7	21.2	BLQ
脊髄	826	326	266	49.5	9.73	ND	ND	ND
脾臓	3570	2050	1430	448	219	118	38.8	24.7
胃	5010	1380	763	208	37.3	ND	ND	ND
精巣	1340	988	762	244	37.5	10.7	BLQ	ND
胸腺	2370	1190	921	285	153	67.1	18.8	10.5
甲状腺	2450	1130	344	190	47.9	40.0	23.0	16.1
膀胱	2130	954	550	281	34.0	BLQ	ND	ND
尿	46500	2780	2810	294	54.2	15.2	ND	ND

<sup>a</sup> 測定時点あたりラット 1 例

BLQ 定量限界未満 (<9.25ng <sup>14</sup>C-オマリグリプチン eq/g)

ND 検出不能 (背景組織や周辺組織と試料が識別できなかった)

<sup>b</sup> この数値を算出するため使用した同組織の試料 2 つが定量上限を上回っていた (>90800ng <sup>14</sup>C-オマリグリプチン eq/g)

(6) 血漿蛋白結合率

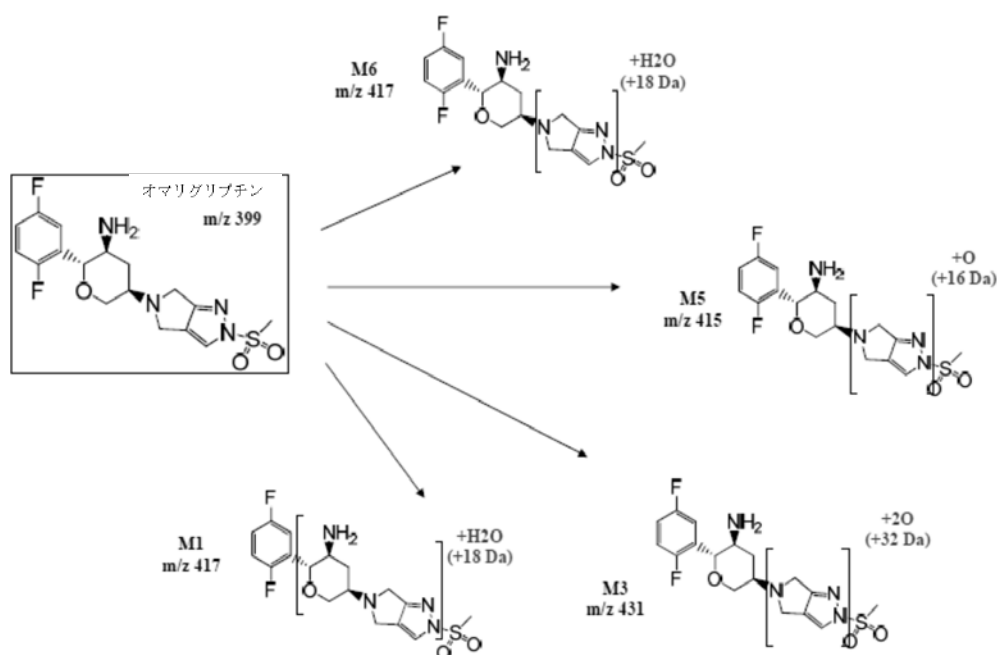
<sup>3</sup>H-オマリグリプチンの *in vitro* 血漿タンパク結合率を平衡透析法により検討した結果、血漿タンパク結合率は、濃度依存的に減少し、1nM で 75%、1,000nM で 24%であった。50nM 以上ではほぼ一定であった。<sup>29) 30)</sup>

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路（外国人データ）

健康成人男性 6 例に  $^{14}\text{C}$ -オマリグリプチン 25mg (2.5 $\mu\text{Ci}$ ) [実際の平均投与量：27.4mg (2.3 $\mu\text{Ci}$ )] を経口投与したとき、血漿中に検出される放射性成分は、主として未変化体であり、代謝物は認められなかった。また、尿中放射能の 89.1%は未変化体であり、4 種類の酸化型代謝物 (M1、M3、M5 及び M6) も、尿中に認められたが、それぞれ尿中総放射能の 3%未満 (約 0.8~2.6%) であった。糞中代謝物の評価は糞中の放射能排泄率が低かったため実施しなかった。<sup>25)</sup>

ヒトの尿中オマリグリプチンの代謝プロファイル



### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロソーム中のチトクロム P450 (CYP) 分子種 (7 種)、UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A1 及び硫酸転移酵素 (SULT) 1E1 に対する、オマリグリプチンの阻害能を評価したところ、すべての CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4)、UGT1A1 及び SULT1E1 に対するオマリグリプチンの IC<sub>50</sub>は、100 $\mu\text{M}$  より高値を示し、いずれの代謝酵素を阻害しないことが示唆された。

初代培養ヒト肝細胞を用いて、オマリグリプチンによる CYP3A4、1A2 及び 2B6 の mRNA の発現量及び酵素活性誘導作用について検討した結果、オマリグリプチンはこれら代謝に関する酵素の mRNA を誘導しないことが示唆された。<sup>31)</sup>

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

血漿中に主な代謝物は認められず、オマリグリプチンが主要化合物であった。<sup>25) 30)</sup>

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

主として尿中に排泄される。オマリグリプチンの消失は主に腎排泄によるもので、糸球体濾過および再吸収が関与する。

(参考：外国人データ)

健康成人（外国人）にオマリグリプチン 10～100mg を週 1 回 3 週間反復経口投与した結果、15 日目の投与 168 時間後までの尿中排泄データから算出した腎クリアランスは、27.3～34.5mL/min（1.64～2.07L/hr）であり、eGFR（90mL/min）を大きく下回ることから、腎臓で再吸収されることが示唆された。<sup>13) 14)</sup>

注）本剤の承認された用量は、通常、オマリグリプチンとして 25mg を週 1 回である。

### (2) 排泄率

健康成人 6 例にオマリグリプチン 50mg を週 1 回 3 週間反復経口投与した結果、15 日目の投与 168 時間後にはオマリグリプチンの約 74%が尿中に未変化体として排泄された。<sup>3)</sup>

注）本剤の承認された用量は、通常、オマリグリプチンとして 25mg を週 1 回である。

健康成人（外国人）6 例に <sup>14</sup>C-オマリグリプチン 25 mg を単回経口投与した結果、総投与放射能に対する投与最長 20 日後までの累積尿中放射能排泄率は約 74%、累積糞中放射能排泄率は約 3%であった。<sup>25)</sup>

### (3) 排泄速度

オマリグリプチン 50mg を健康成人男性 6 例に週 1 回 3 週間投与した際、15 日目の投与 168 時間までに約 74%が尿中に未変化体として排泄された。また、このときの腎クリアランスは 2.28L/hr（38.0mL/min）であった。<sup>3)</sup>

## 8. トランスポーターに関する情報

オマリグリプチンは P-糖蛋白質及び有機アニオントランスポーター（hOAT1 および hOAT3）ヒト有機カチオントランスポーター1 及び 2（hOCT1 及び hOCT2）の基質ではなかった。また、P-糖蛋白質、ヒト乳癌耐性蛋白（BCRP）、有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1 及び 1B3（OATP1B1 及 OATP1B3）、hOAT1、hOAT3、hOCT1、hOCT2 並びにヒト Multidrug and toxin extrusion 1（MATE1）を阻害しなかった（IC<sub>50</sub> : >50μM）。<sup>32)</sup>

## 9. 透析等による除去率

オマリグリプチンの除去率は、血液透析実施直後投与した場合に投与量の約 5%、血液透析 2 時間前投与した場合は約 15%であった。<sup>33)</sup>

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害者（外国人データ）

軽度（eGFR：60≤～<80mL/min/1.73m<sup>2</sup>、6例）、中等度（eGFR：30≤～<60mL/min/1.73m<sup>2</sup>、6例）、重度（eGFR：<30mL/min/1.73m<sup>2</sup>、6例）腎機能障害者及び血液透析中の末期腎不全患者（6例）にオマリグリプチン 3mg を単回投与した際の AUC<sub>0-∞</sub>の幾何平均値の比（腎機能障害者／健康成人）及び 90%信頼区間は、それぞれ 0.94 (0.80, 1.11)、1.34 (1.12, 1.61)、1.56 (1.32, 1.85) 及び 1.97 (1.46, 2.66) であり、腎機能の程度に応じて増加した。

血液透析中の末期腎不全患者では、投与直前に血液透析が完了し、約 72 時間後に次の血液透析を開始した場合、投与量（3mg）の 5%が除去され、投与 2 時間後に血液透析を開始した場合、15%が除去された。

国内外の第 I、II 及び III 相試験（16 試験）で得られた 1,136 例、9,173 ポイントの血漿中オマリグリプチン濃度データを用いて構築した母集団薬物動態モデルに基づき、腎機能障害による血漿中オマリグリプチン濃度への影響をシミュレーションにより推定した。その結果、軽度、中等度、重度腎機能障害者、血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全患者にオマリグリプチン 25mg を週 1 回 24 週間投与した際の定常状態時の AUC<sub>0-168hr</sub> は、腎機能正常者と比較してそれぞれ 1.11 倍、1.32 倍、1.76 倍及び 2.58 倍、C<sub>max</sub> はそれぞれ 1.03 倍、1.13 倍、1.22 倍及び 1.37 倍と推定された。<sup>33)</sup>

腎機能障害別のオマリグリプチン 3mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量：3mg 単回	AUC <sub>0-∞</sub> (μM・hr)		C <sub>max</sub> (nM)	
	幾何平均値 (95%信頼区間)	幾何平均比 (90%信頼区間)	幾何平均値 (95%信頼区間)	幾何平均比 (90%信頼区間)
軽度腎機能障害者	4.70 (4.08, 5.42)	0.94(0.80, 1.11)	60.4 (51.8, 70.3)	0.94(0.79, 1.12)
対照健康成人	4.98 (4.32, 5.75)		64.0 (55.0, 74.6)	
中等度腎機能障害者	5.79 (4.95, 6.76)	1.34(1.12, 1.61)	61.4 (50.6, 74.5)	1.13(0.91, 1.41)
対照健康成人	4.31 (3.69, 5.04)		54.3 (44.8, 65.9)	
重度腎機能障害者	6.47 (5.58, 7.50)	1.56(1.32, 1.85)	48.7 (37.3, 63.5)	0.9(0.66, 1.23)
対照健康成人	4.14 (3.57, 4.80)		53.9 (41.3, 70.3)	
血液透析が必要な 末期腎不全患者 (透析 2 時間前投与)	7.59 (5.85, 9.83)	1.97(1.46, 2.66)	41.0 (32.3, 52.0)	0.73(0.56, 0.95)
対照健康成人	3.84 (2.96, 4.98)		56.1 (45.0, 69.9) <sup>※2</sup>	

n=6、自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値（信頼区間）の逆変換値

※1 n=5、※2 n=7

eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) ] : 正常 (>80)、軽度 (60~80)、中等度 (30~60)、重度 (<30)、血液透析が必要な末期腎不全患者

## VII. 薬物動態に関する項目

### (2) 肝機能障害者（外国人データ）

オマリグリプチン 25mg を単回経口投与した場合、中等度肝機能障害者（Child-Pugh スコア 7～9）では、オマリグリプチンの平均  $AUC_{0-\infty}$  及び平均  $C_{max}$  は、健康成人に比べてそれぞれ 0.94 倍及び 1.03 倍であった。<sup>34)</sup>

肝機能障害者へのオマリグリプチン 25mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	中等度肝機能障害者 (n=8) 幾何平均値 (95%信頼区間)	健康成人 (n=8) 幾何平均値 (95%信頼区間)	中等度肝機能障害者 ／健康成人 幾何平均値 (90%信頼区間)	rMSE <sup>†</sup>
$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ )	23.3 (20.2, 26.9)	24.9 (21.8, 28.3)	0.94 (0.79, 1.11)	0.145
$C_{max}$ <sup>‡</sup> (nM)	572 (523, 626)	554 (511, 600)	1.03 (0.93, 1.15)	0.091

<sup>†</sup> rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者間変動係数（%）の近似値。

<sup>‡</sup> 自然対数変換後に ANCOVA モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値

### (3) 高齢男女／成人男女／肥満男女（外国人データ）

年齢 65～75 歳の健康女性（高齢女性）6 例、年齢 65～74 歳の健康男性（高齢男性）6 例、年齢 26～45 歳の健康女性（成人女性）6 例、年齢 21～45 歳の健康男性（成人男性）、年齢 22～41 歳の健康な肥満女性 3 例、年齢 33～41 歳の健康な肥満男性 3 例、に一晩絶食後にオマリグリプチン 10mg を単回経口投与した。高齢男女の  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均比（健康高齢者／健康成人）及び 90% 信頼区間は 1.15 (0.99, 1.34) であった。成人男女の  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均比（女性／男性）及び 90% 信頼区間は 0.91 (0.73, 1.12) であった。肥満男女の  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均比（肥満成人／健康成人）及び 90% 信頼区間は 0.95 (0.79, 1.14) であった。それぞれの 90% 信頼区間は (0.50, 2.00) の範囲内に含まれた。女性の  $C_{max}$  の幾何平均比（女性／男性）及び 90% 信頼区間は 1.41 (1.19, 1.67) であった。肥満女性の  $C_{max}$  の幾何平均比（肥満女性／健康女性）及び 90% 信頼区間は 0.76 (0.62, 0.94) であった。 $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  の幾何平均値の比（高齢者／若年成人）及び 90% 信頼区間は、男性で 1.05 (0.85, 1.30) 及び 1.03 (0.87, 1.23)、女性で 1.26 (1.02, 1.56) 及び 1.03 (0.87, 1.22) であった。以上の比較において認められた薬物動態の差異は、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。<sup>35)</sup>

健康成人男女、高齢男女及び肥満男女にオマリグリプチン 10mg 単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

パラメータ	高齢 女性 (n=6)	高齢 男性 (n=6)	成人 女性 (n=6)	成人 男性 <sup>s</sup> (n=6)	肥満 女性 (n=3)	肥満 男性 (n=3)	高齢者 (併合) (n=12)	成人 (併合) (n=12)	肥満 (併合) (n=6)
$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ )	13.2	12.1	10.5	11.5	10.7	10.1	12.6	11.0	10.4
$C_{max}$ (nM)	298	213	290	206	222	193	ND <sup>†</sup>	ND	207
$T_{max}$ (hr)	2	2	2	1.5	2	1	ND	ND	ND
$t_{1/2}$ (hr)	116	123	63.6	120	101	114	ND	ND	ND

$AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{max}$ 、 $t_{1/2}$  は最小二乗幾何平均値、 $T_{max}$  は中央値で表示。

<sup>s</sup>：外国人健康成人における単回投与試験（P001）のデータ

<sup>†</sup> ND： $C_{max}$  の値は男女で併合の基準を満たせなかったため、算出できなかった

$T_{max}$  と  $t_{1/2}$  は、併合して算出しないことになっていた

注) 本剤の承認された用量は、通常、オマリグリプチンとして 25mg を週 1 回である。

## 11. その他

該当資料なし



## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤を投与すべきでない。〕
- 2.3 インスリン注射による血糖管理が望まれる重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕

(解説)

- 2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性があるため、本剤を投与しないこと。
- 2.2 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者に対しては、輸液及びインスリンによる速やかな治療が必須となるため、本剤を投与しないこと。
- 2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者は、インスリン注射による血糖管理が適しているため、本剤を投与しないこと。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。〔9.1.1、11.1.1 参照〕
- 8.2 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- 8.3 急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。〔11.1.3 参照〕
- 8.4 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。〔11.1.1 参照〕
- 8.5 本剤とGLP-1受容体作動薬はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。
- 8.6 本剤は1週間に1回経口投与する薬剤であり、投与中止後も作用が持続するので、血糖値や副作用の発現について十分留意すること。また、本剤投与中止後に他の糖尿病用薬を使用するときは、血糖管理状況等を踏まえ、その投与開始時期及び用量を検討すること。〔16.1.1、16.1.2、18.2.3 参照〕

(解説)

\* (解説)の番号は添付文書の項番号に対応

- 8.1 低血糖症発現時に対する基本的な注意事項として、本剤を投与する場合には、患者に対し低血糖症状やその対処方法について十分説明するよう記載した。低血糖症の症状としてはふらつき、冷汗、動悸、振戦、いらいら感等を認めるが、このような症状があらわれた場合は、糖質を含む

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

食品を摂取するなど、適切な対処を行うこと。ただし、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

- 8.2 本剤を投与中には、血糖を定期的に検査するなど経過を十分観察すると共に、一定期間使用しても十分な効果が得られない場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮するよう注意事項を記載した。
- 8.3 DPP-4 阻害剤投与により急性膵炎が報告されたことから、注意事項を記載した。急性膵炎の初期症状である持続的な激しい腹痛、嘔吐等があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。
- 8.4 平成 25 年 3 月総務省の勧告「医薬品等の普及・安全に関する行政評価・監視結果に基づく勧告」を受けて、当局が意識障害等の副作用報告がある医薬品の全ての添付文書を点検した結果、糖尿病治療薬は副作用として低血糖が注意喚起されており、低血糖の発現は自動車運転に影響を及ぼすことが想定されることから、自動車運転等に関する注意喚起を記載した。
- 8.5 本剤と GLP-1 受容体作動薬との併用投与の有効性及び安全性は検討されていないため、安全性及び有効性は確立していない旨を記載した。
- 8.6 本剤は 1 週間に 1 回経口投与する薬剤であり、投与中止後も作用が持続するので、血糖値や副作用の発現について留意するよう注意事項として記載した。また、本剤投与中止後に他の糖尿病用薬を使用するときは、本剤の作用が持続している可能性があるため、血糖管理状況等を確認しながら、他の糖尿病用薬の投与開始時期や用量を検討すること。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
- ・激しい筋肉運動
- ・過度のアルコール摂取者
- ・高齢者

[8.1、11.1.1 参照]

(解説)

糖尿病治療において、これらの患者又は状態は低血糖を起こすおそれがあることから、一般的な注意事項として記載した。

**(2) 腎機能障害患者**

**9.2 腎機能障害患者**

**9.2.1 重度腎機能障害のある患者、血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全患者**

これらの患者には適切な用量調節を行うこと。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。  
[7.1、7.2、16.6.1 参照]

(解説)

本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害を合併する患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、重度の腎機能障害を合併する患者、血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全患者には、「用法及び用量に関連する注意」に記載した用量を目安にして、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

**(3) 肝機能障害患者**

設定されていない

**(4) 生殖能を有する者**

設定されていない

**(5) 妊婦**

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に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を考慮すること。動物実験（ラット）において、100 mg/kg/日（臨床投与量 25 mg/週の約 645 倍の曝露量に相当する）の経口投与により、胎児体重の減少、過剰肋骨発現胎児数の軽度増加及び骨化仙尾椎数の減少が認められたとの報告がある。

(解説)

妊婦を対象にした臨床試験を実施していないことから、妊婦への投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験において、ラットに本剤 100mg/kg/日（臨床投与量 25mg/週と比較した場合、約 645 倍の曝露量に相当する）を経口投与した結果、胎児体重の減少、過剰肋骨発現胎児数の軽度増加及び骨化仙尾椎数の減少が認められたとの報告がある。このことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に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を検討すること。

**(6) 授乳婦**

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

(解説)

動物実験において、本剤は授乳期ラットの乳汁中に移行することが報告されている。授乳婦への使用経験がなく、安全性が確立されていないことから、安全性を考慮して本剤投与中の授乳は避けること。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

小児等を対象にした臨床試験を実施していないため、安全性及び有効性は確立していない旨を記載した。

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

腎機能に注意し、特に重度腎機能障害のある患者、血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全患者には適切な用量調節を行うこと。腎機能が低下していることが多い。〔7.1、7.2 参照〕

（解説）

本剤は腎排泄型の薬剤であり、高齢者では腎機能が低下している場合が多いため、腎機能に注意すること。なお、重度腎機能障害のある患者、血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全患者の場合には、「用法及び用量に関連する注意」に記載されている用法・用量を目安に適切な用量調節を行うこと。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

本剤は主に腎臓から未変化体として排泄され、排泄には糸球体濾過及び再吸収が関与する。  
〔16.5.1-16.5.4 参照〕

（解説）

本剤は主に尿中排泄により消失し、排泄には糸球体濾過及び再吸収が関与する。健康成人にオマリグリプチン 50mg を週 1 回 3 週間反復経口投与した際、オマリグリプチンの約 74%は尿中に未変化体として排泄された。

オマリグリプチンは CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4、UGT1A1 及び SULT1E1 のいずれの代謝酵素も阻害しなかった。また、オマリグリプチンにより CYP3A4、1A2 及び 2B6 を誘導しなかった。

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬： インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進薬 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤等 [11.1.1 参照]	低血糖の発現に注意すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するため、これらの薬剤の減量を検討すること。	糖尿病用薬（特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤）との併用時には、血糖降下作用の増強により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。
血糖降下作用を増強する薬剤： β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。
血糖降下作用を減弱する薬剤： アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。

（解説）

①糖尿病用薬

本剤と糖尿病用薬を併用する時には、低血糖症の発現に注意すること。

国内で実施された経口糖尿病用薬との併用試験における低血糖症の副作用発現率はスルホニルウレア剤併用時 4.8%、ビグアナイド系薬剤併用時 2.0%、チアゾリジン系薬剤併用時 2.0%、速効型インスリン分泌促進剤併用時 1.0%であった。また、インスリン製剤との併用試験における低血糖症の副作用は6.6%であった。

DPP-4 阻害剤で、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、本剤とインスリン製剤又はスルホニルウレア剤を併用する場合には、これらの薬剤による低血糖症の発現に注意する必要がある。また、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、速効型インスリン分泌促進剤及び α-グルコシダーゼ阻害剤との併用投与時においても、低血糖症が報告されていることから、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤以外の糖尿病用薬と併用する場合にも、低血糖症の発現に注意が必要である。「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に処置方法等が記載されているので、参照すること。

②血糖降下作用を増強する薬剤（β-遮断薬、サリチル酸剤、モノアミン酸化酵素阻害剤等）

血糖降下作用を増強する薬剤と本剤を併用した相互作用のデータは得られていないが、血糖降下作用が増強されることにより、さらに血糖が低下する可能性がある。併用する場合には、血糖値や患者の状態を十分に観察しながら投与することが必要である。

③血糖降下作用を減弱する薬剤（アドレナリン、副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン等）

血糖降下作用を減弱する薬剤と本剤を併用した相互作用のデータは得られていないが、血糖降下作用を減弱する薬剤と本剤を併用した場合、血糖降下作用が減弱されることにより、血糖が上昇する可能性がある。併用する場合には、血糖値や患者の状態を十分に観察しながら投与することが必要である。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 低血糖（1.5%）

低血糖があらわれることがある。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

[8.1、8.4、9.1.1、10.2、17.1.1-17.1.3 参照]

###### 11.1.2 類天疱瘡（頻度不明）

水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

###### 11.1.3 急性膵炎

持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.3 参照]

###### 11.1.4 腸閉塞

高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解説）

\*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

##### 11.1.1 低血糖

国内及び海外での他の糖尿病用薬との併用試験において低血糖が認められている。DPP-4 阻害剤で、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用で意識消失を来す重篤な低血糖症例が報告されていることから、特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討するなど注意すること。

さらに、本剤の単独療法においても低血糖が認められていることから、本剤を投与する際には低血糖の発現に注意する必要がある。

低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなどの処置を行うが、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤は薬理作用として二糖類の消化・吸収を遅延させることから、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用時に低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与するよう注意すること。

他の糖尿病用薬との併用による低血糖症に関しては、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項に記載しているため、参照すること。

##### 11.1.2 類天疱瘡

市販後において、類天疱瘡が報告されたことから、「重大な副作用」の項に記載した。

##### 11.1.3 急性膵炎

DPP-4 阻害剤投与により急性膵炎があらわれることがあるので、「重大な副作用」の項に記載した。急性膵炎に関する注意については、「重要な基本的注意」の項にも記載しているため、参照すること。

##### 11.1.4 腸閉塞

DPP-4 阻害剤投与により腸閉塞があらわれることがあるので、「重大な副作用」の項に記載した。腸閉塞の初期症状である高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用	
	0.2～1%未満
胃腸障害	便秘、下痢
皮膚及び皮下組織障害	湿疹
臨床検査	ALT 増加、グリコヘモグロビン増加、血中ブドウ糖増加

(解説)

承認時まで実施した国内の臨床試験における副作用及び臨床検査値の異常変動を集計し、主な副作用及び臨床検査値異常を「その他の副作用」として記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用・臨床検査値異常発現頻度一覧

安全性評価対象例数			1,084		
副作用発現例数 (%)			73 (6.7)		
副作用の種類	例数	(%)	副作用の種類	例数	(%)
<b>心臓障害</b>	<b>4</b>	<b>0.4</b>	<b>神経系障害</b>	<b>2</b>	<b>0.2</b>
心房細動	1	0.1	頭痛	1	0.1
右脚ブロック	1	0.1	第7脳神経麻痺	1	0.1
上室性期外収縮	1	0.1	<b>腎および尿路障害</b>	<b>1</b>	<b>0.1</b>
発作性頻脈	1	0.1	夜間頻尿	1	0.1
心室性期外収縮	1	0.1	<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>2</b>	<b>0.2</b>
<b>眼障害</b>	<b>1</b>	<b>0.1</b>	不規則月経	1	0.1
白内障	1	0.1	卵巣嚢胞	1	0.1
<b>胃腸障害</b>	<b>22</b>	<b>2.0</b>	<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>12</b>	<b>1.1</b>
腹部不快感	2	0.2	皮膚炎	1	0.1
腹痛	1	0.1	薬疹	1	0.1
上腹部痛	1	0.1	湿疹	5	0.5
口唇炎	1	0.1	多形紅斑	1	0.1
便秘	8	0.7	全身性そう痒症	1	0.1
下痢	5	0.5	紫斑	1	0.1
胃ポリープ	1	0.1	発疹	1	0.1
胃炎	1	0.1	そう痒性皮膚疹	1	0.1
萎縮性胃炎	1	0.1	<b>臨床検査</b>	<b>16</b>	<b>1.5</b>
胃食道逆流性疾患	2	0.2	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	0.5
悪心	2	0.2	尿中アルブミン陽性	2	0.2
嘔吐	1	0.1	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	0.2
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>2</b>	<b>0.2</b>	血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.1
胸痛	1	0.1	血中コレステロール増加	1	0.1
倦怠感	1	0.1	血中クレアチニン増加	1	0.1
<b>肝胆道系障害</b>	<b>2</b>	<b>0.2</b>	血中ブドウ糖増加	5	0.5
肝機能異常	2	0.2	血中トリグリセリド増加	1	0.1
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>2</b>	<b>0.2</b>	血中尿酸増加	2	0.2
インフルエンザ	1	0.1	尿中血陽性	1	0.1
上気道感染	1	0.1	グリコヘモグロビン増加	3	0.3
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>16</b>	<b>1.5</b>	尿中アルブミン/クレアチニン比増加	2	0.2
低血糖症	16	1.5	白血球数増加	1	0.1
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>1</b>	<b>0.1</b>			
筋痙縮	1	0.1			
<b>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)</b>	<b>1</b>	<b>0.1</b>			
前立腺癌	1	0.1			

(注) MedDRA/J (ICH 国際医薬用語集日本語版) Ver.17.0 で作成。各副作用名は PT (基本語) で示した。  
(承認時集計)



## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

#### 13. 過量投与

##### 13.1 処置

血液透析によるオマリグリブチンの除去はわずかである。 [16.6.1 参照]

(解説)

海外で腎機能障害者を対象に実施した臨床試験において、血液透析が必要な末期腎不全患者で投与直前に血液透析が完了し約 72 時間後に次の血液透析を開始した場合のオマリグリブチン (3mg) の透析液中への除去率は 5%で、投与 2 時間後に血液透析を開始した場合の透析液中への除去率は 15%であった。このことから、過量投与時の血液透析による本剤の除去効果は低いと考えられる。

### 11. 適用上の注意

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

本剤には Press Through Package (以下 PTP) 包装の仕様があるので、日薬連発第 240 号 (平成 8 年 3 月 27 日付) 及び第 304 号 (平成 8 年 4 月 18 日付) 「PTP の誤飲対策について」に従い設定した。錠剤やカプセル剤の PTP シートの誤飲、すなわち患者が PTP シートから薬剤を取り出さず、分割したシートごとに飲み込み、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発するという誤飲事故が報告されている。こうした事故を防ぐため、薬剤交付時に PTP シートから取り出して服用するよう患者に指導すること。

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

##### 1) 中枢神経系に及ぼす影響<sup>36)</sup>

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
中枢神経系に対する作用 ：機能観察総合評価試験 (ホームケージ内観察、 ハンドリング観察、オー プンフィールド観察、刺 激に対する反応性、握力 測定、後肢開脚度、ホッ トプレート反応潜時及び 体温測定)	ラット (雄、6)	2、10及び 500mg/kg (経口、単回)	無毒性量：10mg/kg <u>2、10mg/kg</u> ： 影響なし <u>500mg/kg</u> ： 区画移動回数及び立ち上がり 回数の減少、平面正向反射の 減弱（3例）、間欠的努力呼 吸（3例）、筋弛緩（3例）、 眼瞼閉鎖（5例）、後肢開脚 度の減少、歩行失調（1 例）、腹臥位（1例）、空中 正向反射の減弱（1例）、接 近反射の減弱（1例）、体温 低下
中枢神経系機能に対する 作用 ：Irwin 変法（機能観察総 合評価法）	マウス (雌、5)	100mg/kg (経口、単回)	一過性の活動性低下（1例）。 一般症状、神経反射、運動機 能に影響なし。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

2) 心血管系、呼吸系に及ぼす影響<sup>37) 38)</sup>

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
hERG に対する影響 ：ホールセルボルテージ クランプ法	CHO-K1	—	IC <sub>50</sub> : 105µM IC <sub>20</sub> : 30µM
心血管及び呼吸器機能 に対する作用 ：テレメトリー法	(1) イヌ (雌2、雄2) (2) イヌ (雌1、雄3)	(1) 10mg/kg (経口、単回) (2) 2、10及び 75mg/kgに漸増 (経口投与)	(1) <u>10mg/kg</u> : 影響なし。 (2) 無毒性量 : 心血管系 10mg/kg、呼吸器系 75mg/kg <u>2、10mg/kg</u> : 影響なし <u>75mg/kg</u> : 血圧低下、QT 間隔、QTci 間 隔延長。心拍数、PR 間隔、 QRS 間隔に変化なし
心血管機能に対する 作用 ：用量漸増試験	(1) イヌ (雌1、雄2) (2) イヌ (雌1、雄2)	(1) 3、7及び 20mg/kgに漸増 (それぞれ30分 間かけて静脈内 投与) (2) 10、20及び 40mg/kg(それぞ れ30分間かけて 静脈内投与)	(1) <u>3、7mg/kg</u> : 変化なし <u>20mg/kg</u> : 平均血圧のわずかな低下、 QTc 間隔のわずかな延長。 (2) <u>20mg/kg 以上</u> : 平均血圧のわずかな低下、 QTc 間隔、QRS 間隔のわずかな 延長が認められたが、有害 ではない。

(3) その他の薬理試験

DPP-4 に対するオマリグリプチンの選択性

DPP-4 以外の分子に対するオマリグリプチンの阻害活性を検討したところ、全般的に DPP-4 に対する高い選択性が示された。まず、DPP-8、DPP-9、QPP、PEP 及び FAP に対するオマリグリプチンの阻害活性を、各酵素に特異的な基質を用いた連続蛍光分析法で測定した。その結果、試験したすべてのプロテアーゼに対してオマリグリプチンは阻害活性を示さず (IC<sub>50</sub>>100µM)、その阻害が非臨床毒性に関連することが報告されている DPP-8 及び DPP-9 に対しても、阻害活性を示さなかった。また、急速活性化遅延整流カリウムチャンネル (I<sub>Kr</sub>)、電位依存性カルシウムチャンネル (Cav) 及びナトリウムチャンネル (I<sub>Na</sub>) に対するオマリグリプチンの親和性を、各イオンチャンネル特異的な放射性リガンドを用いて測定した。その結果、オマリグリプチンはイオンチャンネルに対して明らかな結合活性を示さず、I<sub>Kr</sub> のリガンド MK-499 を用いた結合アッセイでは、IC<sub>50</sub> は 39µM であった。MDS Pharma Services で実施した 160 種を超える酵素活性アッセイ及び受容体結合アッセイ (MerckScreen) では、オマリグリプチンによる明らかな影響は認められなかった (全アッセイで IC<sub>50</sub>>10µM)。

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

オマリグリプチンの単回投与毒性試験は実施していないが、ラット、サルおよびイヌを用いた反復投与毒性試験において、単回投与または短期間投与後の急性毒性を評価した。ラットでは7日間経口投与忍容性試験において、750mg/kg/日まで投与した結果、死亡はなく、投与に関連した一般状態変化（活動性低下、眼及び鼻孔からの赤色分泌物および眼瞼下垂）が試験2日目よりみられた。カニクイザルでは経口投与忍容性試験において、300mg/kg/日まで投与した結果、300mg/kg/日投与後に一般状態変化（傾眠、活動性低下、脱力ないしは歩行失調）がみられ、1例に死亡が認められた（一般状態変化に起因した途中殺）。イヌでは3および9ヵ月間経口投与毒性試験において、75mg/kg/日まで投与した結果、死亡又は一般状態に変化は認められなかった。

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>39)</sup>

動物種	投与期間	経口投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	3ヵ月	雌雄：0、2、10、100	雌雄：100
	6ヵ月	雌雄：0、2、10、100	雌雄：100
イヌ	3ヵ月	雌雄：0、2、10、75	雌雄：75
	9ヵ月	雌雄：0、2、10、75	雌雄：10

##### ①ラット

3ヵ月間毒性試験では、生前検査における変化として100mg/kg/日群で流涎及び軽度なALPの増加がみられ、同群での病理学的変化として、肝重量の増加及び黄体数増加に伴う卵巣重量の増加がみられた。また、6ヵ月間毒性試験においても、高用量100mg/kg/日を用いた。本用量でみられた変化は、流涎、血液パラメータ変化（赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、及び網赤血球数のごく軽度な減少）、尿パラメータ変化（尿pHの低下）、及び臓器重量変化（肝重量の軽度増加）であった。これらラットの毒性試験でみられた変化は、程度のごく軽度であったことおよび肝酵素誘導に関連する変化であり、毒性学的に意義が低いと考えられたことから、共に無毒性量を100mg/kg/日とした。

##### ②イヌ

3ヵ月間毒性試験では、毒性変化はみられなかった。9ヵ月間毒性試験では、毒性の標的臓器として75mg/kg/日群において胃が特定されました。この胃の病理組織学的な変化は、ごく軽度から軽度の腺上皮の変性、及びごく軽度から中等度の腺粘膜の慢性炎症であった。さらに、同群では、体重増加量の減少及び病理組織学的変化を伴わない肝重量の増加がみられた。この肝重量の増加は、ラットと同様に肝酵素誘導に起因していたものと考えられた。

#### (3) 遺伝毒性試験

*In vitro* 試験（細菌を用いた復帰突然変異試験、CHO細胞を用いた染色体異常試験）及び *In vivo* 試験（ラット小核試験）を実施した結果、オマリグリプチンに遺伝毒性は認められなかった。<sup>40)</sup>

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### (4) がん原性試験

マウスおよびラットのがん原性試験では、オマリグリプチン 0、1、5、20mg/kg/日を 1日1回 2年間反復経口投与した結果、発がん性は認められなかった。なお、ラット試験では、雄のみに甲状腺傍濾胞細胞腺腫の発生率の増加傾向が認められたが、多重性調整後の増加傾向は統計学的に有意ではなく、また発生率は対照群の背景値の範囲内であった。<sup>41)</sup>

### (5) 生殖発生毒性試験<sup>42)</sup>

試験項目	動物種	投与期間	経口投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	
				親	胎児・出生児
受胎能及び着床までの初期胚発生	ラット	雌：交配前 15 日、 交配期間、 計画解剖前日 (計約 6 週間) 雄：交配前 15 日、 交配期間、 妊娠 7 日	雌雄 0、2、10、100	雌：10 雄：100	100
胚・胎児発生	ラット	妊娠 6～20 日	0、2、10、100	10	10
	ウサギ	妊娠 7～20 日	0、2、10、50	2	50
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	ラット	妊娠 6 日～ 授乳 20 日	0、2、10、100	10	100

#### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

本試験では、雌動物に体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられたが、いずれの用量でも受胎能及び初期胚発生への影響は認められなかった。

#### 2) 胚・胎児発生に関する試験

ラット試験では、100mg/kg/日群の母動物に一過性の体重減少および摂餌量の減少がみられ、同群の胎児に胎児体重の減少、過剰肋骨発現胎児数の増加、骨化仙尾椎数の減少がみられた。ウサギ試験では、10 及び 50mg/kg/日群の母動物に一過性の体重減少および摂餌量の減少がみられたが、いずれの用量でも発生毒性は認められなかった。

#### 3) 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

母動物の 100mg/kg/日群では、体重および摂餌量の減少がみられた。出生児の 10 および 100mg/kg/日群では、出生後 7～21 日のみに進行性でない出生児体重の減少がみられたが、これらの減少は一過性であり、その他に投与に関連した変化がみられなかったことから、有害な変化ではないと考えられた。

### (6) 局所刺激性試験

ウシ角膜の上皮を用いた眼刺激性試験の結果から、オマリグリプチンは刺激性物質でないと分類された。また、ウサギ皮膚刺激性試験において、オマリグリプチンによる紅斑及び浮腫はみられなかった。<sup>43)</sup>

**(7) その他の特殊毒性**

**1) 依存性試験**

ラット身体依存性試験において、オマリグリプチン 0、2、10、100mg/kg/日を 1 日 1 回 30 日間反復経口投与した結果、急性の行動学的または生理学的影響はみられず、投与期間中の耐性、感作性および投与を中止した際の退薬症候は認められなかった。また、コカインの自己投与を確立したラット静脈内自己投与試験において、オマリグリプチン 0、0.1、0.3、1.0、3.0mg/kg/注入が、外科的に埋め込んだ静脈カテーテルを用いて急速静脈内投与した結果、自己投与を開始することも持続することもみられなかった。これらの試験の結果から、オマリグリプチンには依存性又は乱用の可能性は認められなかった。<sup>44)</sup>

**2) 皮膚毒性試験**

カニクイザルにみられる皮膚病変は、いくつかの DPP-4 阻害剤では臨床曝露量に相当する曝露での標的分子を介さない潜在的な毒性であることが報告されているが、オマリグリプチンを投与したカニクイザル又は他の動物種を用いた毒性試験では皮膚病変はみられなかった。<sup>39)</sup>

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：マリゼブ<sup>®</sup>錠 12.5mg 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

マリゼブ<sup>®</sup>錠 25mg 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注)：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：オマリグリプチン 該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

該当しない

### 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料（RMPのリスク最小化活動のために作成された資料）

・患者指導箋 マリゼブ<sup>®</sup>錠を服用される患者さんへ

「XⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照

・マリゼブ<sup>®</sup>を服用される方へ マリゼブ<sup>®</sup>ってどんなお薬？

「XⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：シタグリプチンリン酸塩水和物、ビルダグリプチン、アログリプチン安息香酸塩、リナグリプチン、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物、アナグリプチン、サキサグリプチン水和物、トレラグリプチンコハク酸塩

### 7. 国際誕生年月日

2015年9月28日

日本

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
マリゼブ <sup>®</sup> 錠 12.5mg	2015年9月28日	22700AMX01014000	2015年11月26日	2015年11月26日
マリゼブ <sup>®</sup> 錠 25mg	2015年9月28日	22700AMX01015000	2015年11月26日	2015年11月26日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

---

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づく「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
マリゼブ <sup>®</sup> 錠 12.5mg	3969025F1022	3969025F1022	124490802	622449001
マリゼブ <sup>®</sup> 錠 25mg	3969025F2029	3969025F2029	124489202	622448901

14. 保険給付上の注意

該当しない



---

## XI . 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：原薬
- 2) 社内資料：製剤
- 3) 承認申請時評価資料：日本人健康成人における用量漸増単回及び反復投与試験（2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.2.3）
- 4) Tatosian DA, et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2016; 5: 383-392. (PMID : 27627194)
- 5) 承認申請時評価資料：国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.3.1）
- 6) Sheu WH, et al. Diabetes Care. 2015; 38: 2106-2114. (PMID : 26310692)
- 7) 承認申請時評価資料：国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験（2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.3.3）
- 8) Gantz I, et al. Diabetes Obes Metab. 2017; 19: 1602-1609.(PMID : 28449368)
- 9) 承認申請時評価資料：国内第Ⅲ相経口糖尿病治療薬への追加投与試験（2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.3.4）
- 10) Gantz I, et al. Diabetes Ther. 2017; 8: 793-810. (PMID : 28589493)
- 11) Deacon CF, et al. Expert Opin Pharmacother. 2013; 14: 2047-2058. (PMID : 23919507)
- 12) Biftu T, et al. J Med Chem. 2014; 57: 3205-3212. (PMID : 24660890)
- 13) 社内資料：健康成人における反復投与試験（2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.2.5）
- 14) Krishna R, et al. J Clin Pharmacol. 2016; 56: 1528-1537. (PMID : 27225334)
- 15) 社内資料：オマリグリプチンの*in vitro*及び*in vivo*薬理試験（2015年9月28日承認、CTD 2.6.2.2）
- 16) 社内資料：健康成人における単回投与試験（2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.2.4）
- 17) Tsuchiya S, et al. J Diabetes Investig. 2017; 8: 84-92. (PMID : 27182005)
- 18) 社内資料：母集団薬物動態解析（2015年9月28日承認、CTD 2.7.2.2.7）
- 19) 社内資料：健康成人における食事の影響試験（2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.2.1）
- 20) 社内資料：メトホルミンとの薬物相互作用試験1（2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.2.12）
- 21) 社内資料：メトホルミンとの薬物相互作用試験2（2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.2.15）
- 22) 社内資料：グリメピリドとの薬物相互作用試験（2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.2.13）
- 23) 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用試験（2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.2.11）
- 24) 社内資料：アトルバスタチンとの薬物相互作用試験（2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.2.14）
- 25) 社内資料：健康成人におけるマスバランス試験（2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.2.6）
- 26) 社内資料：ラットでの分布（2015年9月28日承認、CTD 2.6.4.4）
- 27) 社内資料：ラット、ウサギでの胎盤移行性（2015年9月28日承認、CTD 2.6.4.4）
- 28) 社内資料：ラットにおける乳汁中移行（2015年9月28日承認、CTD 2.6.4.6）
- 29) 社内資料：*in vitro*での蛋白結合率（2015年9月28日承認、CTD 2.6.4.4.3）
- 30) Xu S, et al. Xenobiotica. 2018; 48: 584-591. (PMID : 28665228)
- 31) 社内資料：*in vitro*での代謝に関与する酵素への影響（2015年9月28日承認、CTD 2.6.4.7）
- 32) 社内資料：*in vitro*でのトランスポーターに関する情報（2015年9月28日承認、CTD 2.6.4.7）
- 33) 社内資料：腎機能障害者における単回投与試験（2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.2.9）
- 34) 社内資料：肝機能障害者における単回投与試験（2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.2.10）
- 35) 社内資料：健康若年女性／健康高齢者／肥満若年者における単回投与試験（2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.2.7）
- 36) 社内資料：中枢神経系に対する作用（2015年9月28日承認、CTD 2.6.2.4）
- 37) 社内資料：*in vitro*での心血管系に対する作用（2015年9月28日承認、CTD 2.6.2.4）
- 38) 社内資料：イヌでの心血管系および呼吸器系に対する作用（2015年9月28日承認、CTD 2.6.2.4）
- 39) 社内資料：反復投与毒性試験（2015年9月28日承認、CTD 2.6.6.3）

## X I. 文献

---

- 40) 社内資料：遺伝毒性試験（2015年9月28日承認、CTD 2.6.6.4）
- 41) 社内資料：マウス及びラットのがん原性試験（2015年9月28日承認、CTD 2.6.6.5）
- 42) 社内資料：生殖発生毒性試験（2015年9月28日承認、CTD 2.6.6.6）
- 43) 社内資料：局所刺激性試験（2015年9月28日承認、CTD 2.6.6.7）
- 44) 社内資料：ラットでの依存性試験（2015年9月28日承認、CTD 2.6.6.8）

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

---

## XII . 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2020年6月現在）

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

---

## XIII. 備考

---

### その他の関連資料

医療関係者向け製品サイト

[https://www.kissei.co.jp/di\\_enter/](https://www.kissei.co.jp/di_enter/)

製造販売元  
**MSD株式会社**  
東京都千代田区九段北1-13-12

販売元  
 **キッセイ薬品工業株式会社**  
松本市芳野19番48号

2020年6月改訂