

貯法：室温保存  
有効期間：3年

持続性選択的DPP-4阻害剤  
◎経口糖尿病用剤◎

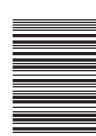
|      |                  |                  |
|------|------------------|------------------|
|      | 12.5mg           | 25mg             |
| 承認番号 | 22700AMX01014000 | 22700AMX01015000 |
| 販売開始 | 2015年11月         |                  |

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

処方箋医薬品：注意一医師等の処方箋により使用すること

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



## 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。】

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> )<br>血清クレアチニン値 (mg/dL) * | 投与量           |
|----------|--|---------------|
| 重度、末期腎不全 | eGFR < 30<br>男性：Cr > 1.9<br>女性：Cr > 1.4                  | 12.5mg<br>週1回 |

\*eGFRに相当する換算値(年齢60歳)

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| 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  | D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、カルナウバロウ、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄 | D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、カルナウバロウ、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン |

### 3.2 製剤の性状

| 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<br>直径：5.6mm            | 長径：9.4mm<br>短径：5.4mm    |
|       | 裏面<br>781                 | 782                     |
|       | 側面<br>厚さ：3.1mm            | 厚さ：3.7mm                |
| 重量    | 約85mg                     | 約166mg                  |
| 識別コード | 781                       | 782                     |

## 4. 効能又は効果

2型糖尿病

## 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。

## 6. 用法及び用量

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。

## 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

- 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。

## \*\*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]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 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
- 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]

## 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、100mg/kg/日（臨床投与量25mg/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。

## 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。

## 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。

## 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]

## 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]

### 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：<br>インスリン製剤<br>スルホニルウレア剤<br>チアゾリジン系薬剤<br>ビグアナイド系薬剤<br>$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤<br>速効型インスリン分泌促進薬<br>GLP-1受容体作動薬<br>SGLT2阻害剤等<br>[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は、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：<br>$\beta$ -遮断薬<br>サリチル酸剤<br>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：<br>アドレナリン<br>副腎皮質ホルモン<br>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。                                       |

## 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。

### 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。

### 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 |

## 13. 過量投与

### 13.1 処置

血液透析によるオマリグリプチンの除去はわずかである。[16.6.1 参照]

## 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。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人（6例）に、オマリグリプチン25mgを空腹時単回経口投与した際の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図1及び表1に示した。なお、血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（ $C_{max}$ ）は、10~100mg<sup>(注)</sup>の用量の範囲で用量に比例して増加した。5mg未満の用量ではAUCは用量比を下回って増加し、 $C_{max}$ は用量比を上回って増加した。

図1 健康成人に単回経口投与した際の平均血漿中濃度の推移（平均値±標準偏差、n=6）（挿入図は0-48hrの拡大）

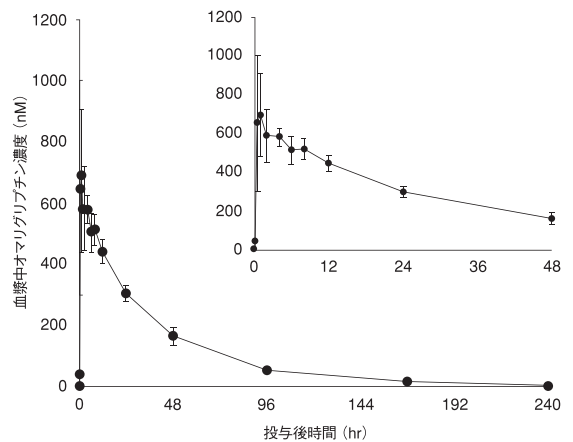


表1 健康成人に単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

|  | 幾何平均 | 95%信頼区間             |
|--|------|---------------------|
| AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$ ) | 25.1 | (22.9, 27.6)        |
| $C_{max}$ (nM)                                       | 750  | (637, 883)          |
| $C_{168\text{hr}}$ (nM)                              | 20.0 | (15.3, 26.1)        |
| $T_{max}^{\ddagger}$ (hr)                            | 1.00 | [0.50, 4.00]        |
| $t_{1/2}^{\parallel}$ (hr)                           | 38.9 | (25.8) <sup>§</sup> |

‡ 最高血漿中濃度到達時間、中央値 [最小値, 最大値]

‖ 最終濃度測定可能時点：240時間

§ 変動係数 (%)

#### 16.1.2 反復投与

健康成人（6例）に、オマリグリプチン25mgを週1回3週間反復経口投与した際、血漿中濃度は投与第2週までに定常状態に達し、累積係数（第3週/第1週）はAUC<sub>0-168hr</sub>及び $C_{max}$ でそれぞれ1.05及び0.87倍であった。反復投与後の薬物動態パラメータを表2に示した。

表2 健康成人に反復経口投与した際の薬物動態パラメータ

|  | 投与第1週 |              | 投与第3週 |                     |
|--|-------|--------------|-------|---------------------|
|  | 幾何平均  | 95%信頼区間      | 幾何平均  | 95%信頼区間             |
| AUC <sub>0-168hr</sub> ( $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$ ) | 21.2  | (18.7, 24.1) | 22.3  | (19.6, 25.3)        |
| $C_{max}$ (nM)   | 803   | (654, 985)   | 701   | (571, 860)          |
| $C_{168\text{hr}}$ (nM)                                  | 14.8  | (11.2, 19.4) | 16.4  | (12.5, 21.5)        |
| $T_{max}^{\ddagger}$ (hr)                                | 0.50  | [0.50, 2.00] | 1.50  | [0.33, 2.17]        |
| $t_{1/2}^{\parallel}$ (hr)                               | —     | —            | 82.5  | (53.3) <sup>§</sup> |

‡ 最高血漿中濃度到達時間、中央値 [最小値, 最大値]

‖ 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 $t_{1/2}$ が長かった。

§ 変動係数 (%)

#### 16.1.3 食事の影響

健康成人（14例）にオマリグリプチン25mgを食後に単回経口投与した際、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<sub>0-∞</sub>及び $C_{max}$ の幾何平均値の比（食後/空腹時）及び90%信頼区間はそれぞれ1.01（0.95, 1.07）及び0.95（0.91, 1.00）であった（外国人データ）。

16.2 吸収

健康成人（6例）にオマリグリブチン50mg<sup>(註)</sup>を週1回3週間反復経口投与した際、投与168時間後までに累積して約74%が未変化体として尿中に排泄されたことから、オマリグリブチンの経口バイオアベイラビリティは少なくとも74%と見積もられた。

16.3 分布

オマリグリブチンの*in vitro*血漿蛋白結合率は濃度依存的に減少し、1nMで75%、1000nMで24%であった。50nM以上では蛋白結合率はほぼ一定であった（*in vitro*データ）。

16.4 代謝

- 16.4.1 健康成人（6例）に<sup>14</sup>C-オマリグリブチン25mgを単回経口投与した際、投与168時間後までの累積尿中放射能のうち、未変化体が約89%であり、4種類のわずかな量の代謝物（約0.8~2.6%）が認められた。血漿中での代謝物は認められなかった（外国人データ）。
- 16.4.2 オマリグリブチンは*in vitro*でヒト肝細胞及びミクロソームによる代謝を受けなかった。また、オマリグリブチンはCYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4、UGT1A1及びSULT1E1を阻害せず、CYP1A2、2B6及び3A4を誘導しなかった（*in vitro*データ）。

16.5 排泄

- 16.5.1 オマリグリブチン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。[10. 参照]
- 16.5.2 健康成人（6例）にオマリグリブチン50mg<sup>(註)</sup>を週1回3週間反復経口投与した際、投与168時間後までに累積して約74%が尿中に未変化体として排泄され、腎クリアランスは38mL/minであった。[10. 参照]
- 16.5.3 健康成人（6例）に<sup>14</sup>C-オマリグリブチン25mgを単回経口投与した際、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（外国人データ）。[10. 参照]
- 16.5.4 オマリグリブチンは腎臓に発現しているP-糖蛋白質、有機アニオントランスポーター（hOAT1及びhOAT3）及び有機カチオントランスポーター（hOCT1及びhOCT2）の基質ではなかった。また、P-糖蛋白質、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及びOATP1B3）、hOAT1、hOAT3、hOCT1、hOCT2並びにMultidrug and Toxin Extrusion transporter（MATE1）を阻害しなかった（*in vitro*データ）。[10. 参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

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）にオマリグリブチン3mg<sup>(註)</sup>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（表3）。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（外国人データ）。[7.1、7.2、9.2.1、13.1 参照]

表3 腎機能障害者に単回投与した際の薬物動態パラメータ

| 腎機能障害の程度             | AUC <sub>0-∞</sub> <sup>†</sup> (μM・hr) | C <sub>max</sub> <sup>†</sup> (nM) |
|----------------------|---|------------------------------------|
| 軽度腎機能障害者<br>(n=6)    | 4.70<br>(4.08, 5.42)                    | 60.4<br>(51.8, 70.3)               |
| 健康成人との比 <sup>‡</sup> | 0.94 (0.80, 1.11)                       | 0.94 (0.79, 1.12)                  |
| 中等度腎機能障害者<br>(n=6)   | 5.79<br>(4.95, 6.76)                    | 61.4<br>(50.6, 74.5)               |
| 健康成人との比 <sup>‡</sup> | 1.34 (1.12, 1.61)                       | 1.13 (0.91, 1.41)                  |
| 重度腎機能障害者<br>(n=6)    | 6.47<br>(5.58, 7.50)                    | 48.7<br>(37.3, 63.5)               |
| 健康成人との比 <sup>‡</sup> | 1.56 (1.32, 1.85)                       | 0.90 (0.66, 1.23)                  |
| 末期腎不全患者<br>(n=6)     | 7.59<br>(5.85, 9.83)                    | 41.0<br>(32.3, 52.0)               |
| 健康成人との比 <sup>‡</sup> | 1.97 (1.46, 2.66)                       | 0.73 (0.56, 0.95)                  |

<sup>†</sup>幾何平均（95%信頼区間）

<sup>‡</sup>年齢、性別、人種及びBMIでマッチングした健康成人との比較、幾何平均値の比（90%信頼区間）

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ブ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ブ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、重度腎機能障害患者、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ブチン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。

16.6.2 肝機能障害者

中等度肝機能障害者（Child-Pughスコア7~9、8例）にオマリグリブチン25mgを単回経口投与した際、中等度肝機能障害者のAUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>の幾何平均値の比（肝機能障害者/健康成人）及び90%信頼区間は、それぞれ0.94（0.79, 1.11）及び1.03（0.93, 1.15）であった（外国人データ）。

16.6.3 高齢者

オマリグリブチン10mg<sup>(註)</sup>を単回経口投与した際、健康高齢者（65~75歳、男女各6例）のAUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>の幾何平均値の比（高齢者/若年成人、21~45歳）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（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 メトホルミン

健康成人（14例）にオマリグリブチン25mgとメトホルミン1,000mgを単回併用投与した際、メトホルミンのAUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>の幾何平均値の比（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（12例）にオマリグリブチン25mg単回投与とメトホルミン1,000mg 1日2回を反復併用投与した際、オマリグリブチンのAUC<sub>0-168hr</sub>及びC<sub>max</sub>の幾何平均値の比（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<sub>0-12hr</sub>及びC<sub>max</sub>では、それぞれ1.32（1.05, 1.66）及び1.10（0.88, 1.37）であった（外国人データ）。

16.7.2 グリメピリド

健康成人（13例）にオマリグリブチン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<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>の幾何平均値の比（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（外国人データ）。

16.7.3 アトルバスタチン

健康成人（12例）にオマリグリブチン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<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>の幾何平均値の比（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（外国人データ）。

16.7.4 経口避妊薬

健康成人（32例）にオマリグリブチン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）を単回併用投与した際、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルのAUC<sub>0-∞</sub>の幾何平均値の比（併用/単独）及び90%信頼区間はそれぞれ1.07（1.04, 1.11）及び1.14（1.08, 1.21）、C<sub>max</sub>ではそれぞれ1.02（0.98, 1.06）及び1.10（1.03, 1.18）であった（外国人データ）。

注）本剤の承認された用法・用量は、通常、成人にはオマリグリブチン25mgを1週間に1回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第III相プラセボ及び実薬対照二重盲検比較試験（単剤療法）

食事/運動療法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（414例）を対象に、オマリグリブチン25mg週1回、シタグリブチン50mg 1日1回又はプラセボを24週間経口投与した。投与24週時の結果を表1に示す。オマリグリブチンはプラセボと比較してHbA1c値を有意に改善し、HbA1c値変化量においてオマリグリブチンのシタグリブチンに対する非劣性が検証された。その後、すべての患者でオマリグリブチン25mg週1回を投与した。オマリグリブチン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。52週までの副作用発現割合は4.9%（20例/407例）で、主なものはALT増加1.0%（4例/407例）、血糖増大0.7%（3例/407例）、グリコヘモグロビン増加0.7%（3例/407例）であった。低血糖症の副作用発現割合は、0.0%（0例/407例）であった。[11.1.1 参照]

表1 プラセボ及び実薬対照二重盲検比較試験（24週時）の結果

|                 | プラセボ               | オマリグリブチン              | シタグリブチン               |
|-----------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|
| HbA1c値（%）       |                    |                       |                       |
| 投与前からの変化量       | 0.1<br>[-0.0, 0.3] | -0.7<br>[-0.8, -0.6]  | -0.6<br>[-0.7, -0.5]  |
| プラセボとの差         | -                  | -0.8*<br>[-1.0, -0.6] | -0.8*<br>[-0.9, -0.6] |
| シタグリブチンとの差      | -                  | -0.0<br>[-0.2, 0.1]   | -                     |
| 食後2時間血糖値（mg/dL） |                    |                       |                       |
| 投与前からの変化量       | -5<br>[-15, 4]     | -42<br>[-50, -35]     | -45<br>[-52, -38]     |
| プラセボとの差         | -                  | -37*<br>[-48, -25]    | -40*<br>[-51, -28]    |
| シタグリブチンとの差      | -                  | 3<br>[-7, 12]         | -                     |
| 空腹時血糖値（mg/dL）   |                    |                       |                       |
| 投与前からの変化量       | -6<br>[-11, -2]    | -19<br>[-22, -15]     | -21<br>[-24, -17]     |
| プラセボとの差         | -                  | -12*<br>[-18, -7]     | -15*<br>[-20, -9]     |
| シタグリブチンとの差      | -                  | 2<br>[-2, 7]          | -                     |

\*p<0.001  
最小二乗平均【95%信頼区間】

17.1.2 国内Ⅲ相経口糖尿病用薬への追加投与試験（併用療法）

食事／運動療法に加え経口糖尿病用薬（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又はα-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日本人2型糖尿病患者（585例）を対象に、オマリグリプチン25mg週1回又はプラセボを24週間、これらの基礎治療に加えて経口投与した。投与24週時の結果を表2に示す。いずれの基礎治療においてもオマリグリプチンの追加投与はプラセボと比較してHbA1c値を有意に改善した。その後、すべての患者でオマリグリプチン25mg週1回は併用投与した。オマリグリプチン25mg週1回は52週間経口投与した際のHbA1c値変化量を表3に示す。いずれの基礎治療においても、52週にわたって良好な血糖コントロールが得られた。52週までの副作用発現割合は5.5%（32例/580例）で、主なものは低血糖症2.4%（14例/580例）、便秘0.9%（5例/580例）、湿疹0.5%（3例/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例/188例）、速効型インスリン分泌促進剤併用時1.0%（1例/97例）、ビッグアナイド系薬剤併用時2.0%（2例/99例）、チアゾリジン系薬剤併用時2.0%（2例/99例）、α-グルコシダーゼ阻害剤併用時0.0%（0例/97例）であった。[11.1.1 参照]

表2 経口糖尿病用薬への追加投与試験（24週時）の結果

|                 | HbA1c値 (%)        |                    |
|-----------------|-------------------|--------------------|
|                 | 投与前からの変化量         | プラセボとの差            |
| スルホニルウレア剤併用     |                   |                    |
| プラセボ            | 0.1 [-0.1, 0.2]   | —                  |
| オマリグリプチン        | -0.8 [-0.9, -0.7] | -0.9* [-1.1, -0.7] |
| 速効型インスリン分泌促進剤併用 |                   |                    |
| プラセボ            | 0.3 [-0.0, 0.6]   | —                  |
| オマリグリプチン        | -0.7 [-0.9, -0.5] | -1.0* [-1.4, -0.6] |
| ビッグアナイド系薬剤併用    |                   |                    |
| プラセボ            | -0.0 [-0.4, 0.3]  | —                  |
| オマリグリプチン        | -0.9 [-1.1, -0.8] | -0.9* [-1.3, -0.6] |
| チアゾリジン系薬剤併用     |                   |                    |
| プラセボ            | 0.3 [0.0, 0.5]    | —                  |
| オマリグリプチン        | -0.9 [-1.0, -0.7] | -1.2* [-1.5, -0.9] |
| α-グルコシダーゼ阻害剤併用  |                   |                    |
| プラセボ            | 0.1 [-0.2, 0.3]   | —                  |
| オマリグリプチン        | -0.7 [-0.9, -0.6] | -0.8* [-1.1, -0.5] |

\*p<0.001  
最小二乗平均 [95%信頼区間]

表3 経口糖尿病用薬への追加投与試験（52週時）の結果

|                 | HbA1c値 (%)        |
|-----------------|-------------------|
|                 | 投与前からの変化量         |
| スルホニルウレア剤併用     | -0.4 [-0.6, -0.3] |
| 速効型インスリン分泌促進剤併用 | -0.6 [-0.8, -0.3] |
| ビッグアナイド系薬剤併用    | -0.6 [-0.8, -0.4] |
| チアゾリジン系薬剤併用     | -0.6 [-0.8, -0.4] |
| α-グルコシダーゼ阻害剤併用  | -0.6 [-0.8, -0.4] |

最小二乗平均 [95%信頼区間]

\*\* 17.1.3 国内Ⅳ相インスリン製剤への追加投与試験（併用療法）

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25mg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。投与16週時の結果を表4に示す。その後、すべての患者でオマリグリプチン25mg週1回は併用投与した。オマリグリプチン25mg週1回は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% (-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。[11.1.1 参照]

表4 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]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

インクレチンであるグルカゴン様ペプチド1 (GLP-1) 及びグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (GIP) は、グルコース恒常性の維持にかかわるホルモンである。ジペプチルペプチダーゼ4 (DPP-4) 阻害剤は、インクレチンホルモンの不活化を遅延させ、活性型インクレチン濃度を上昇させることにより、血糖依存的にインスリン分泌促進作用及びグルカゴン濃度低下作用を増強し血糖コントロールを改善する<sup>1)</sup>。

18.2 DPP-4阻害作用及び活性型GLP-1濃度上昇作用

- 18.2.1 オマリグリプチンはヒトDPP-4（組換え体、血清由来）の活性を選択的に阻害し、組換え体DPP-4でのIC<sub>50</sub>値は1.6nM、血清由来DPP-4でのIC<sub>50</sub>値は2.1nM（2%血清）及び6.7nM（50%血清）であった（*in vitro*）<sup>2)</sup>。
- 18.2.2 正常マウスを用いた糖負荷試験で、オマリグリプチンの単回経口投与により血漿中DPP-4の阻害及び血漿中活性型GLP-1濃度の上昇が認められた<sup>2)</sup>。
- 18.2.3 2型糖尿病患者にオマリグリプチン25mgを週1回12週間経口投与した際、最終投与7日後のDPP-4活性阻害率は82.6%であった<sup>3)</sup>。
- 18.3 耐糖能及び糖代謝改善作用
  - 18.3.1 2型糖尿病患者にオマリグリプチン25mgを週1回12週間経口投与した際、空腹時血糖値の低下、食後過血糖の抑制及びHbA1cの低下が認められた<sup>4)</sup>。
  - 18.3.2 正常マウスを用いた糖負荷試験で、オマリグリプチンは単回経口投与により血糖値の上昇を抑制した<sup>2)</sup>。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：オマリグリプチン (Omarigliptin)

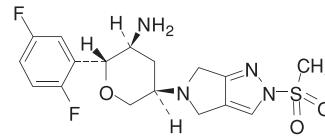
化学名：(2R, 3S, 5R)-2-(2, 5-Difluorophenyl)-5-[2-(methylsulfonyl)-2, 6-dihydropyrrolo[3, 4-c]pyrazol-5(4H)-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-amine

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

性状：本品は白色の粉末で、吸湿性はない。本品はアセトニトリルにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、酢酸イソプロピル又は水に溶けにくい。

構造式：



21. 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。

22. 包装

- 〈マリゼプ®錠12.5mg〉  
10錠 [2錠シート（患者さん用パッケージ付きPTP）×5]
- 〈マリゼプ®錠25mg〉  
20錠 [2錠シート（患者さん用パッケージ付きPTP）×10]

23. 主要文献

- 1) Deacon CF, et al. Expert Opin Pharmacother. 2013 ; 14 : 2047-2058.
- 2) 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）
- 3) オマリグリプチンの第Ⅱ相臨床試験（2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.3.1.3.3）
- 4) Sheu WH, et al. Diabetes Care. 2015 ; 38 : 2106-2114.

\* 24. 文献請求先及び問い合わせ先

キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター  
〒112-0002 東京都文京区小石川3丁目1番3号  
フリーダイヤル：0120-007-622

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

**MSD株式会社**  
東京都千代田区九段北1-13-12

\* 26.2 販売元

**キッセイ薬品工業株式会社**  
松本市芳野1-9番48号